

<안전성.유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 의약품등의 품목허가.신고.심사 규정(2009.06.30.) 제2조제7호 신약, [별표1] 화학구조 또는 본질 조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

구분 \ 자료번호	1		2		3		4						5			6		7	8		
	가	나	가	나	가	나	가	나	다	라	마	바	사	아	가	나	다			가	나
1. 제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	○	○	○	○
2. 제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3. 면제사유	△: 개개 의약품에 따라 판단하여 제출하는 것이 무의미하거나 불가능하여 면제할 수 있는 것																				

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료, 2. 구조결정.물리화학적 성질 및 생물학적 성질, 3. 안정성에 관한 자료(가. 장기보존시험 또는 가속시험자료, 나. 가속시험자료), 4. 독성에 관한 자료(가. 단회투여독성시험자료, 나. 반복투여독성시험자료, 다. 생식.발생독성시험자료, 라. 유전독성시험자료, 마. 면역독성시험자료(항원성시험 및 기타 면역독성시험자료), 바. 발암성시험자료, 사. 의존성시험자료, 아. 국소독성시험자료), 5. 약리작용에 관한 자료(가. 효력시험자료, 나. 일반약리시험자료, 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료), 6. 임상시험성적에 관한 자료(가. 임상시험자료집, 나. 가교자료), 7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료, 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

○ 제출자료목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

2. 구조결정.물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 장기보존시험 및 가속시험자료

: 장기보존시험(24개월), 가속시험(6개월)

나. 가속시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

- ① TOX-88-015: 수컷 마우스를 이용한 MPV-1440의 단회피하투여 독성시험
- ② TOX-88-016: 암컷 마우스를 이용한 MPV-1440의 단회피하투여 독성시험
- ③ TOX-88-017: 수컷 마우스를 이용한 MPV-1440의 단회정맥투여 독성시험
- ④ TOX-88-018: 암컷 마우스를 이용한 MPV-1440의 단회정맥투여 독성시험
- ⑤ TOX-88-019: 수컷 랫드를 이용한 MPV-1440의 단회피하투여 독성시험
- ⑥ TOX-88-020: 암컷 랫드를 이용한 MPV-1440의 단회피하투여 독성시험
- ⑦ TOX-88-021: 수컷 랫드를 이용한 MPV-1440의 단회정맥투여독성시험
- ⑧ TOX-88-022: 암컷 랫드를 이용한 MPV-1440의 단회정맥투여독성시험

- ⑨ TOX-88-023: 비글견을 이용한 MPV-1440의 단회정맥투여독성시험
- ⑩ R_D-98-002: 마우스에서 저체온증에 의한 골수 적혈구 형성저하, 정맥주사
- ⑪ td00-004: 수컷 마우스를 이용한 A85499 HCl 의 단회정맥투여, 용량 설정 예비독성시험

나. 반복투여독성시험자료

- ① R_D-95-913: 랫드를 이용한 MPV-1440x HCl의 28일 반복 정맥투여 독성시험
- ② R_D-95-915: 랫드를 이용한 MPV-1440x HCl의 28일 반복 정맥투여 독성시험
- ③ R_D-95-221: 랫드를 이용한 MPV-1440x HCl의 28일 반복 근육투여 독성시험
- ④ R_D-97-115: 랫드를 이용한 MPV-1440x HCl의 14일 반복 척수강내(intrathecal)투여 독성시험
- ⑤ R_D-97-160: 암컷 랫드를 이용한 Levomedetomidine의 14일 반복 정맥투여독성시험
- ⑥ R_D-97-435: 랫드를 이용한 MPV-1441 (Levomedetomidine HCl)의 28일 반복 피하투여독성시험
- ⑦ TA02-065: 랫드를 이용한 Dexmedetomidine의 대사체 의 28일 반복 정맥정주투여독성시험
- ⑧ R_D-00-235: 비글견을 이용한 A85499 HCl의 14일 반복 정맥정주투여 독성시험
- ⑨ R_D-00-234: 비글견을 이용한 A85499 HCl의 14일 반복 정맥정주투여 및 14일 회복 독성시험
- ⑩ R_D-95-924: 비글견을 이용한 A85499 HCl의 28일 반복 척수강내(intrathecal)투여 + 14일 회복 독성 시험
- ⑪ R_D-97-116: 수컷 비글견을 이용한 Dexmedetomidine HCl의 4주 반복 근육내투여 독성시험
- ⑫ R_D-97-117: 암컷 비글견을 이용한 Dexmedetomidine HCl의 4주 반복 근육내투여 독성시험
- ⑬ R_D-97-434: 비글견을 이용한 MPV-1441 (Dexmedetomidine HCl)의 28일 반복 정맥투여 독성시험
- ⑭ TB99-110: 비글견에서 Abbott-85499 HC의 14일 정맥투여 의약품 상호작용 시험

다. 생식.발생독성시험자료

- ① R_D-95-485: 랫드를 이용한 피하투여한 덱스메데토미딘의 수태능시험 (Seg I)
- ② R_D-95-486: 랫드를 이용한 피하투여한 덱스메데토미딘의 배태자발생시험 (Seg II)
- ③ R_D-95-487: 토끼를 이용한 정맥투여한 덱스메데토미딘의 배태자발생시험 (Seg II)
- ④ R_D-95-488: 랫드를 이용한 피하투여한 덱스메데토미딘의 출생전후발생 및 모체기능시험 (Seg III)

라. 유전독성시험자료

- ① FSG 17-930219: 박테리아(S. typhimuium)를 이용한 복귀돌연변이시험
- ② FSG 18-931206: 사람 림프구를 이용한 체외염색체이상시험
- ③ FSG 19-931143: 포유류 배양세포를 이용한 체외 마우스 림포마 TK 시험
- ④ PT97112100025: NMRI 마우스 조혈세포를 이용한 체내 소핵시험
- ⑤ R_D-95-360: E.coli를 이용한 복귀돌연변이시험
- ⑥ td00-055: ICR 마우스 조혈세포를 이용한 체내 소핵시험
- ⑦ tx00-006: 사람 림프구를 이용한 체외염색체이상시험

마. 면역독성시험자료(항원성시험 및 기타 면역독성시험자료)

- ① 항원성시험(R&D-95-172): 수동 피부아나필라시스 반응시험, 기니픽
- ② 항원성시험(R&D_173): 피부감작성시험, 기니픽

사. 의존성시험자료(PRL-143A):정맥주사, 원숭이 및 랫드

아. 국소독성시험자료

- ① 국소내성시험(R&D_95-890): 급성 귀동맥 자극성 평가, 토끼
- ② 국소내성시험(TOX-90004-1): 국소 근육 자극 평가, 랫드

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

- ① 마우스에서 운동협조성(motor-coordination) 및 골격근긴장도(skeletal muscle tone)에 미치는 영향
- ② ta02-109: 랫드에서 7일 피하투여 시 PK
- ③ BA-88-04: 랫드에서 ^3H -덱스메데토미딘의 PK
- ④ BA-92-13: 랫드에서 정맥주사 및 근육주사 투여 시 ^3H -덱스메데토미딘의 PK
- ⑤ ^3H -덱스메데토미딘의 대사 효과

나. 일반약리시험자료

- ① D28-1581: 마우스 및 랫드에서 A-85499.1 (IV) 일반행동, 중추신경계 일반약리 프로파일
- ② anaesthetized 랫드 및 pithed 랫드에서 메데토미딘 enantiomer가 심혈관계에 미치는 영향
- ③ 마우스에서 덱스메데토미딘의 장관 수송능 시험, 피하주사
- ④ 랫드에서 덱스메데토미딘의 신장 기능에 미치는 영향, 피하주사
- ⑤ R_D-00-233: 비글견에서 ^3H -덱스메데토미딘의 14일 정맥투여 의약품 상호작용 시험

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

- ① R_D-96-443: 만성 담관 삽관 랫드에서 ^3H Dexmedetomidine의 대사 및 배설
- ② R_D-96-557: 사람 간 마이크로솜 CYP2D6와 덱스메데토미딘의 상호작용(in vitro)
- ③ R_D-96-720: 랫드에서 정맥투여 후 ^3H Dexmedetomidine의 분포 및 배설
- ④ R_D-97-291: 비글견에서 경피 및 정맥 투여 후 ^3H Dexmedetomidine의 대사 및 분포
- ⑤ R_D-97-389: 사람 간에서 [^3H] Dexmedetomidine, [^3H] Levomedetomidine and [^3H] Medetomidine의 대사(in vitro)
- ⑥ R_D-97-454: 개 간에서 [^3H] Dexmedetomidine, [^3H] Levomedetomidine and [^3H] Medetomidine의 대사(in vitro)
- ⑦ R_D-97-504: 랫드 간에서 [^3H] Dexmedetomidine, [^3H] Levomedetomidine and [^3H] Medetomidine의 대사(in vitro)
- ⑧ R_D-97-565: 랫드에 피하주사 후 ^3H Dexmedetomidine의 유즙분비 및 태아조직 분포
<약물상호작용 등에 관한 자료>
- ① R_D-96-074: 비글견에서 반복 척수강내 투여 후 Dexmedetomidine의 혈장 농도
- ② R_D-96-233: 랫드에서 ^3H Dexmedetomidine의 대사 및 배설
(시험용량: 0.02, 3mg/kg, 단회투여, 정맥주사 및 피하주사)
- ③ R_D-97-616: 토끼에서 정맥투여 후 Dexmedetomidine의 혈장농도
(시험용량: 96ug/kg, 단회투여)
- ④ R_D-97-617: 랫드에서 피하투여 후 Dexmedetomidine의 혈장농도

(시험용량: 20, 100, 500 ug/kg, 단회투여)

- ⑤ R_D-97-653: juvenile 및 adult 랫드에서 피하투여 후 혈장농도에 미치는 영향
(시험용량: 100 ug/kg, 단회투여) ⇒ adult 랫드에서 Cmax 및 AUC는 높으며, 혈장 소실을 낮음
- ⑥ R_D-99-002: juvenile 및 adult 랫드에서 정맥투여 후 혈장농도에 미치는 영향
(시험용량: 50 ug/kg, 단회투여) ⇒ adult 랫드에서 AUC는 높으며, 혈장 소실을 낮음
- ⑦ R_D-97-615: 비글견에서 정맥, 근육투여 후 dexmedetomidine의 PK
(시험용량: 정맥주사 50 ug/kg, 근육주사 25, 50 ug/kg, 단회투여)

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 임상약리시험

<건강한 피험자 PK 및 초기 내약성 연구>

- ① R_D-96-314(1상): A Two-Way Crossover Study to Compare Dexmedetomidine Concentration-Time Profiles in Serum Following a Three-Stage Continuous Intravenous Infusion and a Single Rate Infusion in Young Healthy Male Volunteers
- ② J-DEX-9501(1상): Phase I Study of Dexmedetomidine Hydrochloride Injection in Healthy Male Volunteers, estimation of Safety and Pharmacokinetics
- ③ BA-91-04(1상): Pharmacokinetics and Metabolic Profiling of ³H-Labelled Dexmedetomidine in Healthy Male Volunteers, Disposition of Parent, Unlabelled Dexmedetomidine
- ④ DEX-95-001(1상): A Phase I, Single Center, Randomized Single-Blind Crossover Controlled Study to Determine the Effects of Dexmedetomidine on Isoflurane Requirements in Healthy Volunteers
- ⑤ DEX-95-007(1상): A Phase I, Single-Center, Open-Label Study to Determine the Highest Safe Plasma Concentration of Dexmedetomidine in Healthy Subjects
- ⑥ DEX-95-010(1상): A Phase I, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled, Crossover Study Evaluating the Effects of Dexmedetomidine on Thermoregulation and Oxygen Consumption
- ⑦ DEX-96-018(1상): A Phase I Study of the Metabolism and Excretion of [³H]Dexmedetomidine HCl (Abbott 85499.1) in Normal Male Subjects
- ⑧ DEX-96-022(1상): A Phase I, Single-Center, Open-Label Study Assessing the Interaction of Dexmedetomidine and a Muscle Relaxant in Healthy Volunteers

<환자 PK 및 초기 내약성 연구>

- ① DEX-95-004(3상): A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized Comparative Study Evaluating the Effect of Two Doses of Dexmedetomidine Versus Placebo in Adult Patients Undergoing CABG(Coronary Artery Bypass Graft(s)) Surgery
- ② FDEX-CL-0290-FIN(3상): Intramuscular Dexmedetomidine as Preoperative Medication in Elective Surgery - A Comparative Phase III Study
- ③ FDEX-CL-0592-FIN(2상): Dexmedetomidine as an Anesthetic Adjunct in Coronary Artery Bypass Grafting

- ④ FDEX-CL-1090-FIN(3상): Intramuscular Dexmedetomidine as Premedication for Surgery Under General Anesthesia - A Comparative Phase III Study
- ⑤ J-DEX-9502(2상): Early Phase II Study of DA-9501 (Dexmedetomidine Hydrochloride) Estimation of Safety and Dose- Effect Relationship in Hemodynamic Variabilities

<내인성 인자 PK>

- ① DEX-95-008(1상): A Phase I, Single Center, Single-Period, Open Label Study to Assess the Safety and Pharmacokinetic Effects of Dexmedetomidine in Normal Subjects and Subjects with Severe Renal Impairment
- ② DEX-95-009(1상): A Phase-I, Single Center, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Dexmedetomidine in Subjects with Impaired Hepatic Function
- ③ DEX-96-013(1상): A Phase I, Single Center, Open Label, Parallel Study to Evaluate the Influence of Age on the Pharmacokinetics of Dexmedetomidine in Healthy Volunteers
- ④ W98-266(1상): A Phase I, Multi-Center, Open-Label Study Evaluating the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine in Pediatric Patients
- ⑤ 2001-001-PK(4상): Pharmacokinetic Analysis for a Phase 4, Randomized, Double-Blind, Multi-Center, Comparator Study Evaluating the Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared to Midazolam for ICU Subjects Requiring Greater than 24 Hours of Continuous Sedation

<건강한 피험자 PD 및 PK/PD 연구>

- ① DEX-95-005(1상): A Phase I, Single Center, Randomized, Placebo Controlled Crossover Study to Assess the Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Effects of the Coadministrations of Dexmedetomidine and Midazolam
- ② DEX-95-006(1상): A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Crossover Study Evaluating the Analgesic Effects of Dexmedetomidine and Alfentanil in Volunteers
- ③ DEX-95-011(1상): PK and PD of coadministrated dexmedetomidine and alfentanil
- ④ DEX-96-019(1상): A Phase I, Single-Center, Double-Blind, Randomized Crossover, Placebo-Controlled Study Evaluating the Effects of Dexmedetomidine on Propofol Requirements in Healthy Volunteers
- ⑤ DEX-97-028(1상): Dexmedetomidine Dose-Ranging Study to Evaluate the Effects of Dexmedetomidine on Sedation
- ⑥ W98-273(1상): Dexmedetomidine Dose Ranging Study to Evaluate the Effects of Dexmedetomidine on Sedation in Japanese Subjects

2) 치료적 탐색 임상시험

- ① W97-249: A Phase II, Single-Center, Two-Part Study Evaluating the Safety, Efficacy, and Dose Titratibility of Dexmedetomidine in ICU Sedation
- ② DEX-96-017: A Phase II, Single Center, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study Evaluating the Effect of Esmolol on the Pharmacodynamics of Dexmedetomidine in Patients Undergoing Elective Cardiac Surgery

- ③ W98-263/W98-264: A Phase II, Multi-Center, Open-Label Study Evaluating the Safety and Efficacy of Dexmedetomidine in Medical ICU Patients
- ④ W98-274: Alpha2-Agonists as Components for Analgosedation in Intensive Care: Bispectral Index (BIS) Guided Sedation with Dexmedetomidine. A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective Study
- ⑤ 1999-016: A Phase 2, Randomized, Multi-Center, Open Label Comparator Study Evaluating the Safety and Effectiveness of Dexmedetomidine Compared to IV Midazolam in ICU Patients Requiring Greater than 24 Hours of Continuous Sedation

3) 치료적 확증 임상시험

- ① W97-245: A Phase III, Multi-Center, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study Evaluating the Safety and Efficacy of Dexmedetomidine When Compared to Placebo, With Midazolam, in ICU Sedation in Post-Operative Patients
- ② W97-246: A Phase III, Multi-Center, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study Evaluating the Safety and Efficacy of Dexmedetomidine When Compared to Placebo, With Propofol, for ICU Sedation in Post-Operative Patients
- ③ W97-294: A Phase IIIB, Multi-Center, Open Label, Randomized Study Evaluating the Safety and Efficacy of Dexmedetomidine in Post-Operative Subjects
- ④ W97-302: A Phase IIIB, Multi-Center, Open-Label, Randomized Study Comparing the Safety and Efficacy of Dexmedetomidine to Propofol-Based Standard of Care, for ICU Sedation Following CABG(Coronary Artery Bypass Graft) Surgery
- ⑤ W97-314: A Phase IIIB, Multi-Center, Open-Label, Randomized Study Comparing the Safety and Efficacy of Dexmedetomidine to Propofol-Based Standard of Care, for ICU Sedation Following CABG(Coronary Artery Bypass Graft) Surgery
- ⑥ W97-315: A Phase IIB, Multi-Center, Open Label, Randomized Study Evaluating the Safety and Efficacy of Dexmedetomidine in Post-Operative Patients
- ⑦ 2005-005: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Dexmedetomidine for Sedation During MAC(Monitored Anesthesia Care)
⇒ 비삽관 환자에서의 진정 평가
- ⑧ 2005-006: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Used for Sedation during Elective Awake Fiberoptic Intubation

4) 치료적 사용 임상시험

- ① 2001-001: A Phase 4, Randomized, Double-Blind, Multi-Center, Comparator Study Evaluating the Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared to Midazolam for ICU Subjects Requiring Greater than 24 Hours of Continuous Sedation

나. 가교자료 : 가교임상보고서(DEX-08-04), 가교자료설명서

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료