

트랜스텍패취 35 μ g/h, 52.5 μ g/h, 70 μ g/h (한국먼디파마(유))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	buprenorphine 20mg/patch, 30mg/patch, 40mg/patch
제형 및 성상	트랜스텍패취 35 μ g/h : 약물포함 저장층이 중앙에 위치하고 알루미늄 발리지로 덮여있는 모서리가 둥근 살색의 정사각형 패취 트랜스텍패취 52.5 μ g/h : 약물포함 저장층이 중앙에 위치하고 알루미늄 발리지로 덮여있는 모서리가 둥근 살색의 직사각형 패취 트랜스텍패취 70 μ g/h : 약물포함 저장층이 중앙에 위치하고 알루미늄 발리지로 덮여있는 모서리가 둥근 살색의 직사각형 패취
효능·효과	비마약성 진통제에 반응하지 않는 중등도 및 중증의 암성 통증 완화. 이 약은 급성 통증의 치료에는 적절하지 않다.
용법·용량	<p>성인</p> <p>이 약의 용량은 <u>환자 개인의 상태(통증의 강도, 고통, 개인 반응)에 따라 조절되어야</u> 하며 적절한 통증 완화를 제공할 수 있는 최저 용량을 투여해야 한다.</p> <p>1. 초기 용량 선택</p> <p>이전에 진통제를 투여 받은 경험이 없는 환자는 이 약의 가장 낮은 용량(35 μg/h)으로 투여를 시작한다. 이전에 WHO I 단계 진통제(비마약성 진통제) 또는 II 단계 진통제(약한 마약성 진통제)를 투여받은 경험이 있는 환자도 이 약의 가장 낮은 용량(35 μg/h)으로 투여를 시작한다. WHO의 권장사항에 따르면, 환자의 전반적인 의학적 상태에 따라 비마약성 진통제는 지속적으로 투여할 수 있다.</p> <p>III단계 진통제(강한 마약성 진통제)에서 이 약으로 전환 시, 초기 용량은 통증의 재발을 막기 위해 이전에 투여하였던 약물의 특성, 일일 평균 투여 용량을 고려하여 선택해야 한다. 일반적으로 개인별로 용량을 적정하고 가장 낮은 용량(35 μg/h)으로 투여를 시작할 것을 권장한다. 임상적 경험에 따르면, 매일 고용량의 강한 마약성 진통제(약 120mg의 경구용 모르핀에 해당)를 투여 받은 환자의 경우 이 약의 다음 용량으로 치료를 시작할 수 있다.</p> <p>적절한 기간 내에 개인별 투여 용량을 조절하기 위해 용량 적정 기간 동안 충분한 용량의 속방형 진통제를 추가적으로 사용할 수 있다.</p> <p>이 약의 필요 용량은 환자 개개인의 요구에 따라 조절해야 하며, 주기적</p>

	<p>으로 확인해야 한다.</p> <p>이전에 진통제를 투여한 경험과 상관없이 이 약을 처음 부착한 후 부프레노르핀의 혈청 농도는 서서히 증가한다. 따라서 초기에 급작스런 효과 발현의 가능성은 매우 낮다. 결과적으로, 진통 효과의 첫 평가는 이 약을 투여하고 24시간 후에 해야 한다.</p> <p>이 약으로 전환한 후 첫 12시간 동안은 이전에 투여하였던 진통제(경피 마약류는 제외)를 동일 용량으로 투여하고 이후 12시간 동안은 필요 시 적절한 구제 약물을 투여해야 한다.</p> <p>2. 용량 적정 및 유지</p> <p>이 약은 최대 96시간(4일) 마다 교체해야 한다. <u>사용 시 편의를 위하여 일주일에 두 번 간격으로 이 약을 교체한다(예. 매주 월요일 아침과 목요일 저녁에 교체).</u> 진통 효과를 얻을 때까지 개인별로 용량을 적정해야 한다. 처음 이 약을 부착한 후 제거 시점에 진통 효과가 불충분하였을 경우, 동일 용량의 패치를 1매 이상 부착하거나 또는 다음 용량으로 교체한다. 이 약의 용량과 관계없이 2매를 초과하여 동시에 부착해서는 안 된다.</p>
의약품 분류	264 (진통,진양,수렴,소양제): 전문의약품
품목허가일	2017년 2월 14일

(1) 대상질환의 특성

○ 통증의 형태¹⁾

- 통증은 기간, 해부학적 원인 또는 병인론적 근거에 따라 여러 가지 방법으로 분류할 수 있다. 급성 통증(acute pain)은 주로 부상 또는 염증으로 인해 발생하는데, 재부상의 위험을 최소화하도록 생활 습관을 교정하는 방향으로 치료가 진행되는 반면 만성 통증(chronic pain)은 질병으로 분류하여 치료를 진행한다. 급성 통증과 만성 통증을 구분하는 명확한 기준은 없으며, 일반적으로 기대되는 치료 기간을 넘어선 병리학적 통증 상태를 만성 통증으로 본다. 통증 강도는 경증(mild, 0-10점 척도에서 1-3), 중등증(moderate, 4-5), 또는 중증(severe, 6 이상)으로 구분한다.

○ 통증의 치료

- 암성 통증

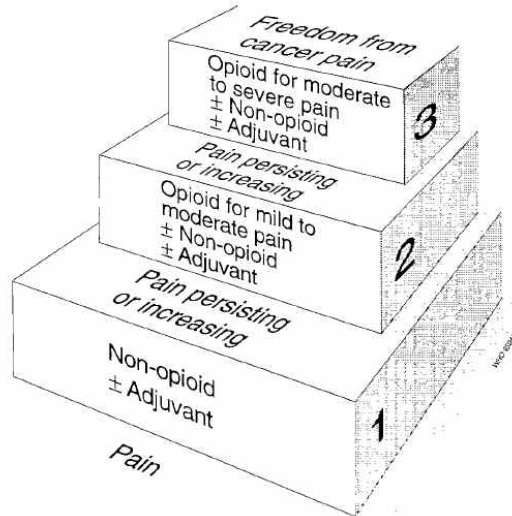
- 약물을 이용한 통증 조절의 가장 중요한 원칙은 환자 개개인(for the individual)에게 적합한 진통제의 종류, 용량 및 투여 방법을 선택하는 것이며, 환자의 상황이 허락하는 한 먹는 진통제(by mouth)를 우선 투여한다²⁾.
- WHO 3단계 진통제 사다리(by the ladder)에 따라 진통제를 선택 또는 추가하도록 한다³⁾.
 - ✓ 경증(mild) 통증에는 비마약성 진통제를 우선 처방하고, 통증이 계속될 때는 약한 마약성 진통제를 추가
 - ✓ 중등도(moderate) 통증에는 처음부터 약한 마약성 진통제를 처방하고, 통증이 계속될 때에는 강한 마약성 진통제를 추가
 - ✓ 중증(severe) 통증에는 처음부터 강한 마약성 진통제를 투여

1) Goldman's Cecil 24th (2012) Chapter 29. Pain

2) 보건복지부, 암성 통증관리지침 권고안(Cancer Pain Management Guideline) 5판, 2012

3) World Health Organization(WHO), Cancer pain relief 2nd edition: With a guide to opioid availability, 1996

Fig. 1. The three-step analgesic ladder



- 마약성 진통제4): 마약성 진통제를 장기간 사용하게 되면 내성 (tolerance)과 신체적 의존성(physical dependence)이 올 수 있으나, 통증이 있는 환자에서 마약 중독은 드물다. 모르핀, 옥시코돈, 하이드로몰폰, 펜타닐 등의 강한 마약성 진통제는 천정 효과가 없기 때문에 용량에 비례해 진통 효과를 기대할 수 있으며, 용량의 증량이 마약 중독을 의미하지는 않는다. 마약성 진통제는 ‘서방형’과 ‘속효성’ 제형을 고려한 처방이 필요한데, ‘속효성’ 제형은 용량 적정 및 돌발 통증의 조절 목적으로 사용되며, 유지용량은 ‘서방형’ 제형으로 사용한다.

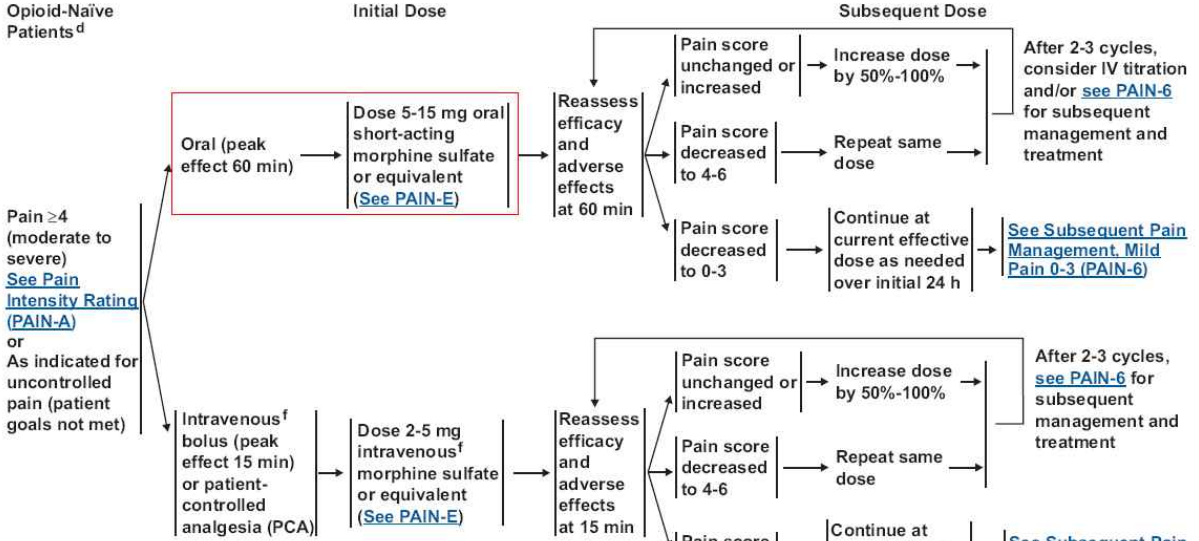
그림3. 통증조절



*점수는 NRS[numeric rating scale]로 산정
 *환자의 상태에 따라서 마약성 진통제는 어느 단계에서나 시작 가능하다.

INITIATING SHORT-ACTING OPIOIDS IN OPIOID-NAÏVE PATIENTS^d

Monitor for acute and chronic adverse effects. (See [Management of Opioid Adverse Effects PAIN-F](#))



^dOpioid naïve includes patients who are not chronically receiving opioid analgesic on a daily basis and therefore have not developed significant tolerance. The FDA identifies tolerance as receiving at least 60 mg of morphine daily, at least 30 mg of oral oxycodone daily, or at least 8 mg of oral hydromorphone daily or an equianalgesic dose of another opioid for a week or longer.

^fSubcutaneous can be substituted for intravenous; however, peak effect subcutaneously is usually 30 min.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

(2) 신청약제의 특성

- 신청품은 교과서에 마약성 진통제로 분류되어 있으며⁵⁾ 고용량 제제는 교과서 및 임상진료지침에서 암성통증⁶⁾에 사용하도록 추천되고 있음.
- Buprenorphine은 μ receptor의 partial agonist이며 κ receptor에 antagonist 활성이 있고, 작용기간이 길어서 경피제제 적용 후 진통 효과는 12-24시간안에 발현되고 혈중 최고농도는 60시간 후 도달함⁷⁾.
- Buprenorphine은 부분 길항제로서 호흡 억제에 있어 ceiling effect가 있지만 진통효과에는 ceiling effect가 없으며, 타 마약성 진통제 대비 의존도가 낮음.⁸⁾
- 신청품은 신장애나 간장애의 환자에게도 안전성이 있다고 보고되고 있어 해당 질환을 가진 환자에게 유용할 것으로 예상됨⁹⁾.

5) Walsh: Palliative Medicine. 1st edition. Chapter 138. Opioids

6) General treatment of chronic pelvic pain. In: Guideline on chronic pelvic pain. European Association of Urology(EAU). Mar 2008

7) Martinedale, 36th edition

8) Joseph V. et al. The role of transdermal buprenorphine in the treatment of cancer pain: an expert panel consensus

9) 대한마취과학회(대마 제 2017-580호, 2017. 6. 12)

- 급성통증의 치료, 수술직후 또는 좁은 치료역이나 진통제 필요량이 빠르게 변하는 것이 특징적인 상황에서는 사용할 수 없음¹⁰⁾.
- 신청품은 4일간 부착하는 패취제로 약물사용의 편리성이 있어, 경구약물투여를 잘 하지 못하거나 위장관계 등의 부작용이 심한 경우에도 효과적일 수 있음¹¹⁾.

(3) 교과서 및 임상진료지침

- Walsh: Palliative Medicine: CHAPTER 127, 138 - Opioids
 - 많은 종류의 strong opioid와 opioid formulations이 있음.
 - morphine은 선택 가능한 전세계적인 opioid이고 WHO 필수약품 리스트에 있음.
 - 모든 opioids는 일차적으로 μ opioid receptor에 작용하여 통증이 central nervous system (CNS)에 전달되는 것을 막음.
 - 한 opioid가 다른 opioid에 비해, 더 작용을 잘하거나 좀더 우호적인 부작용을 나타낸다는 근거는 없음.
 - transdermal fentanyl과 buprenorphine은 chronic pain의 적응증으로 되었음. 이 약제들은 높은 지용성을 가져 경피용 제제에 적합함.
 - buprenorphine은 matrix patch 형태로서 7일간 사용하는 5, 10, or 20 μ g/hr 제제와 4일간 사용하는 35, 52.5, 70 μ g/hr 제형이 있음.
- Martindale (36th edition) - Buprenorphine: Use and Administration

10) 허가사항-사용상 주의사항 1.경고

11) 대한마취과학회(대마 제 2017-580호, 2017. 6. 12)

TABLE 138-1 -- Clinical Pharmacology of Opioids

SUBSTANCE	BIOAVAILABILITY (% RANGE)	PLASMA HALF-LIFE (HR)	ANALGESIC DURATION OF ACTION (HR)	PLASMA PROTEIN-BINDING CAPACITY (%)	METABOLISM
Codeine	40 (12-84)	2.0-45	4-6	54	Hepatic oxidative O-demethylation by CYP2D6
Tramadol	75 to >90	6	4-6	20	Demethylation by CYP2D6
Morphine	35 (15-64)	1.5-45	3-6	30	Hepatic glucuronidation by UDP glucuronyl transferase to M3G (60%) and M6G (10%)
Hydromorphone	37-62	2.5	4-5	8	Hepatic glucuronidation
Fentanyl	92	17	1-2	80-90	Hepatic oxidative N-dealkylation by CYP3A4
Oxycodone	75 (60-87)	3.5	4-6	40	Hepatic oxidative O-demethylation by CYP2D6, N-dealkylation by CYP3A4, and reduction
Buprenorphine	50	2.5-3	6-9	96	Dealkylation by CYP3A4) and subsequent glucuronidation
Methadone	80 (40-100)	8-75	4-5 (initial) 6-12 (steady state)	85-90	Hepatic oxidative N-dealkylation by CYP3A4

M3G, morphine-3-glucuronide; M6G, morphine-6-glucuronide; UDP, uridine diphosphate.

- partial agonist at μ receptor with some antagonist activity at κ receptor, opioid agonist and antagonist로 분류되는 마약성 진통제
- partial agonist이기 때문에 buprenorphine 은 천정효과가 있음; 즉, 저용량 범위에서는 진통 효과가 용량에 따라 증가하지만, 고용량(경구용 morphine 480-600mg/24hr과 동등용량)에서는 더 이상 효과 증가가 없음
- moderate to severe pain 및 마취보조제, 마약치료에 사용
- fentanyl과 유사하게 지용성이 큼. 차이점은 relatively slow onset of action, prolonged duration of action, resistance to antagonism by naloxone, lack of correlation between plasma concentrations and analgesic effects
- 부작용은 다른 마약성 진통제와 비슷함. morphine용량에서보다 매스꺼움과 구토가 심하나 대부분의 연구에서 변비는 줄었음.

○ 2018 NCCN Guidelines for Adult cancer pain¹²⁾

- buprenorphine 패취제는 partial μ -agonist로서 만성통증에 허가되었음. prospective uncontrolled studies나 several RCT 결과에 의하면 cancer pain에도 유용성이 인정됨.
- buprenorphine 관련 연구 결과 진통효과에 ceiling effect가 존재하여

12) 2018 NCCN Guideline.

Mixed-mechanism drugs:

- Tramadol is a weak mu-opioid agonist with some norepinephrine and serotonin reuptake inhibition used for mild to moderate pain. A maximum daily dose of 400 mg (100 mg four times daily) is recommended for adults with normal hepatic and renal function, and lower daily doses are recommended for older adults (≥75 y) and those with hepatic and/or renal dysfunction, to reduce the risk of seizures. Even at a maximum dose of 100 mg four times a day, tramadol is less potent than other opioid analgesics such as morphine.
- Tapentadol¹⁶ is a mu-opioid analgesic with norepinephrine reuptake inhibition for treatment of moderate to severe pain. Typical doses would start at 50 to 100 mg PO every 4 hours as needed, with a maximal daily dose of 500 mg per day (if using the extended release) or 600 mg per day (if using the immediate release only) due to lack of published data regarding higher doses. Some comparative data suggest tapentadol may have a lower incidence of GI adverse effects than oxycodone.
- Tramadol and tapentadol should be used with caution or avoided in patients taking other serotonergic or MAOI-like medications (eg, tricyclic antidepressants [TCAs], selective serotonin reuptake inhibitors [SSRIs], monoamine oxidase inhibitors [MAOIs]) due to risk of serotonin syndrome.

Partial agonists:

- Transdermal buprenorphine,¹⁷ a partial mu-agonist, has been approved for chronic pain. Buprenorphine patch at lowest dose (5 mcg/h) may be used in opioid-naïve patients requiring initiation of long-acting opioid therapy. Because buprenorphine is a partial mu-receptor agonist, it exhibits a ceiling to analgesic efficacy and may precipitate withdrawal symptoms if administered to individuals currently taking a high-dose opioid. FDA guidelines recommend limiting dose to 20 mcg per hour due to concern for QT prolongation. Conversion to buprenorphine from other opioids may be complex; consider a pain specialty consultation.

Non-opioid analgesic:

- Ketamine¹⁸ is a noncompetitive NMDA receptor antagonist that blocks glutamate. Low (subanesthetic) doses produce analgesia and modulate central sensitization, hyperalgesia, and opioid tolerance. There are only limited data regarding the use of ketamine as an adjuvant to opioids for management of cancer pain.
- Intravenous lidocaine infusion may be a useful therapy for refractory pain.¹⁹

¹⁶Hartrick CT, Rodriguez Hernandez JR. Tapentadol for pain: a treatment evaluation. Expert Opin Pharmacother 2012;13:283-286.

¹⁷Fergolizzi JV Jr, Mercadante S, Echaburu AV, et al. Euromed Communications meeting. The role of transdermal buprenorphine in the treatment of cancer pain: an expert panel consensus. Curr Med Res Opin 2009;25:1517-1528.

¹⁸Bell RF, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 11. Art. No.: CD003351. DOI: 10.1002/14651858.CD003351.pub2.

¹⁹Ferrini R, Paice JA. How to initiate and monitor infusional lidocaine for severe and/or neuropathic pain. J Support Oncol 2004;2:90-94.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Continued on next page

PAIN-E
8 OF 13

palliative care에는 사용을 제한하고 있음. 2015 Cochrane systemic review of buprenorphine's efficacy and tolerability

- buprenorphine은 renal impairment 환자에게 유익하다고 기술됨.

○ 2012 ESMO guideline¹³⁾ : Treatment of moderate–severe pain

- 임상진료지침에서는 opioids계열 약제로서 신청품과 morphine, methadone, oxycodone, hydromorphone, fentanyl, alfentanyl, buprenorphine, heroin, levorphanol, oxymorphone등을 추천하고 있음.
- 신청품은 renal impairment를 가진 환자나 hemodialysis를 시행중인 환자에게 치료적 옵션이 될 수 있다고 언급됨.
- fentanyl과 buprenorphine 경피제제나 정맥투여 제제는 chronic kidney disease stages 4–5환자에게 가장 안전한 마약성 진통제로 언급되고 있음.

(4) 임상시험 결과

- [체계적 문헌 고찰]¹⁴⁾ 18세 이상의 moderate to severe pain due to any cause 환자 중 신청품과 transdermal(TD) fentanyl¹⁵⁾, morphine, oxymorphone, oxycodone, hydromorphone, methadone, 위약 등의 처치를 받은 환자를 대상으로¹⁶⁾ 신청품의 간접적인 pain intensity 효과비교를 위

13) Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines

14) Robert et all. Systematic review of efficacy and safety of buprenorphine versus fentanyl or morphine in patients with chronic moderate to severe pain. Current Medical Research & Opinion 2012, 28(5), 833–845

15) 신청품과 동일한 제형은 transdermal fentanyl이 유일하며 그 외 투여 약제는 경구용 약제임.

해 체계적 문헌고찰 및 네트워크 메타분석¹⁷⁾¹⁸⁾을 수행한 결과,

- 신청품과 TD fentanyl의 pain intensity 비교 시 mean difference(MD)¹⁹⁾는 -5.21(95% CI; -19.67 to 9.26)이며 통계적으로 유의한 차이는 없었음.²⁰⁾ 또한 모르핀과 비교 시 통계적으로 유의한 차이가 있었음. (mean difference -16.20, 95% CI -28.92 to -3.48)
 - 신청품과 TD fentanyl의 이상반응 비교 시 nausea 발생은 fentanyl 투여군에서 유의하게 높음.(OR 4.66; 95% CI 1.07-20.39)
 - adverse event로 인한 약물중단은 신청품군보다 fentanyl군에서 유의하게 높음.(OR 5.94; 95% CI 1.78-19.87) 신청품과 morphine군을 비교했을 시에도 morphine 투여군에서 약물 투여중단 발생이 유의하게 높음(OR 5.80, 95% CI 1.68 to 20.11)
- 중증 만성 암성 통증환자(n=189)를 대상으로 4주간 신청품 70mcg/h 투여군과 위약을 투여한 대조군을 비교한 다기관, 이중맹검, 무작위배정 3상 임상시험을 수행한 결과,²¹⁾
- 1차 평가지표인 반응률²²⁾ 평가결과 신청품군에서 74.5%, 위약군에서 50%의 반응률을 보였음.(p=0.0003)
 - 2차 평가지표인 환자의 pain intensity score의 baseline 대비 mean difference는 신청품에서 0.91 ± 0.22 (p<0.001), 위약에서 0.52 ± 0.20 (p<0.01)로 유의한 차이를 보였음.
- 중증 만성 암성 통증환자(n=157)를 대상으로 15일간 신청품 70mcg/h(n=37), 52.5mcg/h(n=41), 35mcg(n=41)와 위약(n=38) 투여군과 위약을 투여한 대조군을 비교한 다기관, 이중맹검, 무작위배정 3상 임상시험을 수행한 결과,²³⁾

16) Dosages appropriate for stage III of the WHO pain ladder

17) 14개의 문헌 중 8개의 문헌으로 non-enriched design 메타분석을 시행하였고 6개의 문헌으로 enriched design 메타분석을 시행하였음

18) non-enriched meta analysis 방법으로 분석한 결과값임.

19) 각 임상문헌의 Outcome 중 pain intensity는 meta analysis 시 모두 100mm VAS로 변환함. If mean difference <0: pain intensity decreases more with treatment compared with control

20) MD<0일 경우 pain intensity는 치료군(buprenorphine)에서 더 감소하는 경향을 의미함.

21) Poulain et al. Efficacy and Safety of Transdermal Buprenorphine: A Randomized, Placebo-controlled Trial in 289 Patients with Severe Cancer Pain. J Pain Symptom Manage, 2008

22) 반응률의 정의 : 1-10점으로 통증강도를 평가할 때 치료 마지막 6일동안 평균 통증 강도가 5점 미만인 경우 혹은 maintenance phase 동안 구제약물을 평균 2정/일 이하로 사용한 경우

23) Sittle et al. Analgesic efficacy and tolerability of transdermal buprenorphine in patients with inadequately controlled chronic pain related to cancer and other disorders: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clinical Therapeutics, 2003

- 1차 평가지표인 반응률²⁴⁾에서 신청품은 35mcg/h, 52.5mcg/h, 70mcg/h 투여시 각각 36.6%, 47.5%, 33.3%였고 위약군은 16.2%였음. 35mcg/h, 52.5mcg/h는 위약 대비 통계적으로 유의한 차이를 나타내었음 (p=0.032, p=0.003)
- 구제약물 용량은 신청품군 0.3mg/day, 위약군은 0.7mg/day 이었음 (p=0.002). 연구 기간 전과 비교하여 신청품군의 구제약물 감소 정도는 평균 56.7%로, 이는 통계적으로 유의한 차이를 보임.(p<0.05)
- 이전에 NSAIDs 등 또다른 진통제를 투여한적이 있고 VAS 통증 점수가 100점 중 40점 이상인 만성 암성 통증환자(n=52)를 대상으로 9주간 신청품 35mcg/h 투여군(n=26)과 서방형 경구 모르핀 60mg/day 투여군(n=26)을 비교한 다기관, open-label, 무작위배정 3상 임상시험을 수행한 결과,²⁵⁾
- 1차 평가지표인 통증강도 평가²⁶⁾ 시 종료시점에서 신청품은 대조군보다 통증감소에 효과적이었으며 통계적으로 유의한 차이를 보였음.(p<0.01)
- 2차 평가지표인 average of interference with sleep 평가 시²⁷⁾ 종료시점에서 신청품은 대조군보다 통증감소에 효과적이었으며 통계적으로 유의한 차이를 보였음.(p<0.01)
- 신청품과 같은 강력한 아편 유사제 투여가 필요한 암성 또는 비암성의 moderate to severe 18세 이상 성인 환자(n=137)²⁸⁾를 대상으로 15일간²⁹⁾ 신청품 35mcg(n=90)와 위약(n=47)을 비교한 다기관, 이중맹검, 무작위배정, 평행군 3상 임상시험을 수행한 결과,³⁰⁾
- 1차 평가지표인 구제약물용량³¹⁾에서 신청품은 위약군과 비교하여 통계적으로 유의하게 구제약물 투여량 감소를 나타냄.(신청품 -0.6mg vs

24) 반응률의 정의 : 치료 2일차부터 복용한 구제약물(buprenorphine 설하정 0.2mg)의 평균 개수가 1정/1일 이하이고 최소한 만족스러운 통증완화를 나타낸 환자

25) Pace et al. Buprenorphine in long-term control of chronic pain in cancer patients. Frontier in Bioscience. 2007

26) Primary efficacy parameter was the evaluation of pain severity, recorded by the patients in the daily diaries using a 11-point Likert scale (0 = no pain; 10 = maximum possible pain)

27) Secondary efficacy parameters were the points reached by SF-MPQ regarding the weekly average of interference with sleep, obtained by the daily sleep diary and Patient's Global Impression of Change (PGIC). When patients waked up, they recorded in their diaries the information about pain and sleep related to the previous 24 hours.

28) 비암성통증 환자 92명, 암성통증 환자 45명

29) 1. Open run-in phase : days 1-6, 2. double-blind phase : days 7-15

30) Sorge et al. Transdermal buprenorphine in the treatment of chronic pain:results of a phase 3, multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled study. Clinical Therapeutics, 2004

31) Buprenorphine 설하정의 평균 일일 용량

placebo -0.4mg; p=0.03)

- adverse events 비교 시 신청품군에서 54.4%, 위약군에서 42.6% 발생하였고 통계적 유의성은 없음.

(5) 학회의견

- 관련 학회에서는 경구투여가 불편한 환자 등 환자의 상태를 고려하여 치료적 위치가 동등한 패취제로 펜타닐 패취제가 신청품을 대체 가능하다고 언급하였음.
- 펜타닐 패취와 비교하여 이전에 마약성 진통제 투여 경험이 없는 환자에게 투여가 가능한 이점이 있으며, 의존성이 상대적으로 낮고 고령자 및 신장장애 환자에게 용량조절 없이 사용될 수 있다고 언급함. 또한 펜타닐 패취제는 1매 당 3일마다 대체해야하지만 신청품은 1매 당 4일로 부착주기가 길어 환자의 편의성과 안정성 측면에서 상대적으로 유리하다는 의견임.³²⁾³³⁾

(6) 진료상 필수여부

- 신청약제는 “비마약성 진통제에 반응하지 않는 중등도 및 중증의 암성 통증 완화”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 fentanyl patch 등이 등재되어 있으므로, 대체 가능성등을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 대한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

(7) 급여기준 검토결과

- 암질환심의위원회(일자: 2018년 3월 7일)

III. 암성 통증 치료제

□ 성인 암성 통증의 약물요법

가. 사용원칙

- WHO 3단계 진통제 사다리에 따라 진통제를 선택 또는 추가 (그림 2)

Strong opioids (WHO level III)

: Morphine sulfate oral, Morphine parenteral, Oxycodone oral, Methadone oral, Fentanyl

32) 대한마취통증의학회(대마학 제2017-580호, 2017.6.12.)

33) 대한암학회(대암학 제2017-077호, 2017.6.27.)

intravenous, Fentanyl transdermal, Buprenorphine oral, Buprenorphine intravenous, **Buprenorphine transdermal**, Nicomorphine oral, Nicomorphine intravenous, Tapentadol oral 등

(중략)

나. 투여약제

(1) 마약성 진통제

◇ 사용원칙

- 'oxycodone(경구제, 주사제)', 'fentanyl patch', '**buprenorphine patch(품명: 트랜스텍패취)**' 등 마약성 진통제의 투여용량은 식약처 허가사항을 따르되, 허가사항에 maximum dose에 대한 언급이 없는 경우 환자상태 및 진료의사의 의학적 판단에 따름.

(중략)

※ 표2. 물핀 제제의 투여용량과 경피용 펜타닐, 부프레놀핀 용량 비교표

IV/SC Morphine	Oral Morphine	Transdermal Fentanyl	Transdermal Buprenorphine
20mg	60mg	25 μ g/hr	-
40mg	120mg	50 μ g/hr	52.5 μ g/hr
60mg	180mg	75 μ g/hr	-
80mg	240mg	100 μ g/hr	-

* 주사 또는 경구용 마약성 진통제 투여에서 경피용 펜타닐, 부프레놀핀으로 전환 시 투여용량

(8) 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 독일, 이탈리아, 스위스, 영국 약가집에 수재되어 있음.
- 제외국 평가결과
 - SMC (2004. 9월): not recommended
 - 대체가능한 경피제나 경구제와의 comparative data가 부재함. 마약성 경피제와의 cost minimizing자료가 입증되지 않음.
- ※ PBAC(호주), CADTH(캐나다) 등의 평가결과는 검색되지 않음.