안전성 · 유효성 검토서

2006년 4월 11일

담당자	연구관	과 장
엄정윤	이수정	최보경

① 신청자	한국 쉐링 (주)	② 구분	신약	
③ 제품명	프리모비스트주사(가도세틱산 이나트륨)		④ 분류번호	721
⑤ 원료약품 분량 (주성분)	이 약 1ml 중 산화가돌리늄 (별규) 45.312 mg 이오비-디티피에이 (별규) 132.717 mg			
⑥ 신청 효능·효과	-간 병소를 확인하고 확인된 병소의 특성에 관한 정보를 제공하는 T1-강조 자기공명영상(MRI)조영제 -이 약은 진단적 목적으로만 쓰여야 한다.			
⑦ 신청 용법·용량	이 약은 희석하지 않고 바로 사용할 수 있도록 만들어진 수용액으로서, 약 2mL/sec의 속도로 정맥내 일시주사하여 투여한다. 조영제 투여 후, 정맥 주입용 바늘을 통해 멸균 생리식염수를 주입해 주어야 한다. 권장용량 성인 : 프리모비스트 주사 0.1 mL/kg 체중 신생아, 유아, 소아, 청소년 : 18세 이하의 환자를 대상으로 한 임상 경험이 없으므로, 신생아, 유아, 소아, 청소년에서의 이 약의 사용은 권장되지 않는다. 신장애환자 :용량 조정이 불필요하다. 그러나 중증의 신장애환자의 경우 주의하여야 한다. 간장애환자 : 용량 조정이 불필요하다. 반복 투여 : 이 약의 반복 투여에 대한 임상적인 정보가 없다.			
⑧ 신청 저장방법 및 유효기간	밀봉용기, 실온(1~30℃)보관 제조일로부터 60개월			
⑨ 기원 및 개발의 경위	기존제제인 마그네비스트(한국쉐링, 두뇌 및 척추의 자기공명 단층촬영, 전신 자기공명 단층촬영)→(지용성 moiety인 ethoxy benzyl(EOB)를 추가→간세포로의 이행 증가시킴			
⑩ 약리작용 기전	가돌리늄 계열의 T1조영제			
⑪ 국내외사용현황	독일에서 허가를 득함 (2004년 11월 26일) 2006년도 영국 의약품집 수재			
⑫ 관련조항	안유규정제2조제1항에 의한 신약			

	안유규정제7조제3항에 의한 독성, 약리자료 면제 안유규정별표8에 의한 가교시험면제
⑬ 검토결과	시정적합 시정사항 : 붙임
※ 참고사항	제출자료목록 : 별첨

시정사항 1부

□ 효능·효과, 용법·용량 및 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하기 바랍니다.

1. 효능·효과

간의 자기공명영상 (MRI)조영제 : 병소확인 및 특성파악

2. 용법·용량

성인 : 이 약 0.1 mL/kg을 2mL/sec의 속도로 bolus 정맥투여한다. 이 약 투여 후 생리식염주사액을 추가로 주입한다.

신생아, 유아, 소아, 청소년: 18세 이하의 환자를 대상으로 한 임상 경험이 없으므로, 신생아, 유아, 소아, 청소년에서의 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

65세 이상의 고령자: 용량 조정이 불필요하다.

신장애 환자: 용량 조정이 불필요하다. 그러나 중증의 신장애 환자의 경우 신중히 투여한다.

간장애 환자: 용량 조정이 불필요하다.

반복 투여: 이 약의 반복 투여에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

영상화: 간의 MRI 영상은 약물 주입 후 20분부터 관찰되어 최소 120분간 지속된다. 혈액투석이 필요한 환자와 빌리루빈 수치가 증가 (3 mg/dL 이상)된 환자의 경우 영상지속시간은 60분으로 감소한다.

3. 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 그 밖의 구성 성분에 과민한 환자

2) 인공심박보조조정기 착용환자

3) 강자성 이식물 착용환자

4) 회복되지 않는 저칼륨혈증 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 이 약은 중증의 신장애 환자에서 소실속도가 감소하므로 신중히 투여한다.

2) 중증의 심혈관계장애 환자에서의 사용 경험이 적으므로 신중히 투여한다.

3. 이상반응

1) 임상시험에서 이 약의 사용과 관련된 이상반응의 발생은 5% 미만이었다. 대부분의 이상반응은 일시적이었고, 경도에서 중등도였다.

<표1> 이 약의 사용과 관련된 이상반응 (1%이상의 빈도로 발생하는 이상반응은 없었다.)

이상반응	때때로 발생한 이상반응 (0.1%이상, 1%미만)	드물게 발생한 이상반응 (0.01%이상, 0.1%미만)
신경계 이상	두통, 혼미, 감각이상, 미각장애	어지러움, 정좌불능증, 진전, 이상후각
심장 이상		각차단, 심계항진
혈관계 이상	혈관확장, 고혈압	
호흡, 가슴, 종격 이상		호흡곤란
소화기계 이상	구토, 구역	구강건조
피부 및 피하조직 이상		발진, 가려움, 반구진성 발진, 발한 증가
전신적 이상 및 투여부위 호소증상		경직(오한), 등통증, 통증, 무력증, 주사부위반응, 주사부위통증, 주사부위부종

2) 혈청 내 철 증가, 빌리루빈 증가, 간 아미노전이효소 증가, 헤모글로빈 감소, 아밀라아제 증가, 백혈구 뇨증, 고혈당증, 뇨 중 알부민 증가, 저나트륨혈증, 무기 인산염 증가, 혈청 내 단백질 감소, 백혈구증가증, 저칼륨혈증, LDH 증가와 같은 실험실적 변화들이 임상시험에서 보고되었다. 임상 시험 동안 ECG를 정기적으로 측정하였고, 임상적인 이상반응을 동반하지 않은 일시적인 QT 연장 증후군이 일부 환자에서 관찰되었다.

3) 매우 드문 경우, 쇼크를 포함한 유사 아나필락시스반응이 일어날 수 있다.

4. 일반적 주의

1) 인공심박보조조정기 착용환자 및 강자성 이식물 착용환자를 제외하는 등의 MRI의 표준 안전 지침을 준수하여야 한다.

2) 올바른 과정에 대한 상세한 지식과 적절한 교육을 이수한 의사의 지시 하에, 조영제를 사용한 진단 검사가 수행되어야 한다.

3) 이 약의 이상반응으로 알려진 구역과 구토에 의한 검사중의 흡인(吸引)을 방지하기 위해 환자는 검사 전 2시간 동안 음식을 삼가해야 한다.

4) 환자가 누워 있는 상태에서 조영제를 투여하는 것이 권장된다. 대부분의 이상반응이 조영제 투여 후 30분이내에 발생하였으므로 조영제 투여 후 최소 30 분간은 환자를 면밀히 관찰하여야 한다.
5) 경도에서 중등도의 간장애환자에서 이 약의 감담도계 배설의 감소 및 혈장농도, 반감기, 뇨배설의 경도에서 중등도의 증가가 관찰되었으나, 간신호증강에서 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 중증의 간장애 환자, 특히 혈청 빌리루빈 농도가 비정상적으로 높은 환자 (3 mg/dL이상)에서는 간담도계 배설의 현저한 감소 및 간신호증강의 감소가 관찰되었다.
6) 말기 신부전환자의 마지막 단계에서 반감기가 상당히 지연되었으며, AUC가 6배로 증가하였다. 이 약은 투석에 의하여 clearance가 증가하였다. 평균 약 3시간동안의 투석에 의하여, 이 약의 30 %가 제거되었다.
7) 이 약은 선천성 QT 연장증후군 또는 선천성 QT 연장증후군의 가족력이 있는 환자에서는 주의하여 투여하여야 한다.
8) 이 약은 torsade des pointes 부정맥을 유발할 가능성이 있다.
9) 이 약은 심장재분극을 지연시키는 약물에 의하여 이전에 부정맥이 유발된 경험이 있는 환자에서는 주의하여 투여하여야 한다.
10) 이 약은 심장재분극을 지연시키는 것으로 알려져 있는 약물(예 : 클래스 III 항부정맥약물 (아미오다론, 소타롤))을 복용하고 있는 환자에서는 주의하여 투여하여야 한다.
11) 과민 : 가돌리늄 함유 MRI 조영제의 투여 후, 쇼크를 포함한 알레르기유사반응이 드물게 발생한다. 알레르기 반응 또는 기관지 천식의 병력이 있는 환자는 특히 중증의 과민 반응을 일으킬 위험이 높다. 이러한 반응들의 대부분이 조영제 투여 후 30분 이내에 발생하며, 같은 계열의 다른 조영제들과 마찬가지로, 지연된 반응 (수 시간 또는 수일 후)이 드물게 발생할 수 있다. 응급시 즉각 대응할 수 있도록, 조영제 투여 전에 응급 치료(소생술)를 위한 적절한 약제와 기구들을 근처에 비치하여야 한다. 베타 차단제를 복용하고 있는 환자, 특히 기관지 천식이 있는 환자의 경우 과민 반응이 악화될 수도 있다. 또한 베타 차단제를 복용하고 있는 환자는 과민 반응의 표준 치료요법인 베타 작용제에 반응하지 않을 수도 있다는 가능성을 고려해야만 한다. 과민 반응이 발생한 경우, 조영제 주입을 즉각 중단하여야 한다.
12) 국소 불내성 : 병소 괴사를 포함한 국소 불내성을 유발할 수 있기 때문에, 근육내로 투여하지 않는다.
13) 약력학 프로필에 근거하였을 때, 이 약은 운전이나 기계를 다루는 데에 영향을 거

의 미치지 않거나 미치지 않을 것으로 보인다.

5. 상호작용

1) 사람에서 상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았다. 그러나 일반적으로, 담즙을 통해 주로 배설되는 음이온성 약제 (예, 리팜피신)는 이 약의 담즙 배설과 간 조영 증강을 방해할 수도 있다. 동물시험에서 리파마이신 계열의 화합물은 이 약의 간 섭취를 막아서 간 조영 효과를 감소시키는 것으로 나타났다. 이 경우, 이 약의 주입으로 예상되는 효과가 제한될 수도 있다. 그 밖의 다른 약제와의 상호 작용에 대해 알려진 바 없다.
2) 환자에서 빌리루빈 또는 페리틴의 높은 수치에 의한 간섭 : 빌리루빈 또는 페리틴의 높은 수치는 이 약의 간 조영 효과를 감소시킬 수 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부 : 이 약은 임부에게 사용한 경험이 없다. 동물시험에서 고용량의 반복 투여 결과 생식 독성을 나타냈다. 이 약의 임신부에 대한 투여는 유익성이 위험성을 상회하는 경우에만 사용하여야 한다.
2) 수유부 : 이 약이 사람 유즙으로 분비되는지에 대하여 연구된 바가 없으나, 동물시험에서 가도세틱산 이나트륨이 유즙으로 분비되었으므로, 이 약을 투여한 후 24시간 동안 수유를 중단한다.

7. 임상검사치에의 영향

1) 이 약에 포함되어 있는 유리 복합체에 의해, 이 약 사용 후 24시간까지는 복합체 정량법을 사용한 혈청 내 철 측정(예, ferrozine 복합체형성법) 수치가 부정확해 질 수 있다.

8. 과량투여시의 처치

1) 이 약의 과량투여에 대한 경험이 없다.
2) 제한된 수의 환자를 대상으로 한 임상시험에서 2.0mL/kg 체중(500 μmol/ kg 체중)의 용량이 투여되었을 때, 이상반응이 빈번히 발생하였으나 새롭게 발생한 이상반응은 없었다.
3) 과량 투여한 경우, 환자를 면밀하게 관찰하여야 하고 심장 모니터링에 특별한 주의를 기울여야 한다. 이 경우, QT 연장이 유발될 수 있다.
4) 이 약은 혈액투석에 의해 제거될 수 있다.

9. 적용상의 주의

1) 배합금기 : 배합 적합성에 관한 어떠한 연구도 수행되지 않았으므로, 이 약을 다른 약제와 혼합하여 사용하지 않는다.
2) 점검 : 이 약은 무색 내지 연노란색의 투명한 액이다. 이 약을 투여하기 전에 용액내

에 미립자의 존재, 변색여부 및 포장용기의 손상여부를 확인하여야 하며, 이상이 관찰된 약물은 사용하지 않는다.

3) 취급 : 이 약은 사용직전에 개봉하여야 하며, 희석하지 않고 사용한다.

4) 폐기 : 이 약은 1회용이므로, 사용 후 남은 조영제는 폐기한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약은 개봉 후 즉시 사용하여야 한다.

11. 기타

전임상 시험에서 급성 및 4주간의 반복투여독성과 유전 독성과 관련하여 사람에게 이 약이 특별히 위해하다는 증거가 없다.

원격으로 관찰한 의식이 있는 개들을 대상으로 한 연구에서 투여량 중 가장 고용량인 0.5mmol/kg (사람 용량의 20배)을 투여하였을 때, 일시적인 QT 연장이 미약하게 관찰되었다. 이것은 이 약이 과량투여 되었을 때 QT 연장을 유발할 수도 있다는 가능성을 시사한다.

안전성약리시험 결과 그 밖의 다른 신체계에서 두드러진 소견들이 보고되지 않았다.

토끼의 배아독성시험에서 가도세틱산 이나트륨을 2.0mmol/kg 용량으로 반복투여하였을 때(사람의 권장 용량의 약 80배), 착상 후 소실의 수와 유산률의 증가가 관찰되었다.

가도세틱산 이나트륨을 근육 내 투여하였을 때에만 국소 불내성이 관찰되었다.

발암성시험은 수행되지 않았다. 끝.