의약품 품목허가 보고서

접수일자		2025.02.28.	접수번호	20240227414
신청구분		자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		미쓰비시다나베파마코리아주식회사		
제 품 명		라디컷현탁액(에다라본)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		에다라본		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		경구용현탁액제/ 100밀리리터 중 에다라본 2100밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2025.12.10.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		일본(2022.12.23.), 미국(2022.05.12.) 등		
허가부서		의약품허가총괄과	허가담당자	안수경 주무관, 우나리 연구관, 김영주 과장
심사부서		순환신경계약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 김지명 주무관, 주정흔 연구관, 김소희 과장 (기시) 이성원 심사원, 강나루 연구관, 고용석 과장 (RMP) 김보라 심사원, 김지애 사무관, 최희정 과장
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	고은지 심사원, 조경진 사무관, 김정연 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

근위축성측삭경화증(ALS)에 의한 기능장애의 진행을 늦추어 준다.

○ 용법·용량

밤새 금식 후 아침 공복상태에서 105mg(5mL)를 경구 혹은 영양보급관을 통해 투여한다. 자세한 투여방법은 주의사항의 ’ 11. 적용상의 주의’를 참조한다.

이 약의 투여기와 휴약기를 합친 28일간을 1주기로 하고, 이와 같은 주기로 반복 투여한다. 제 1주기는 14일간 연속 투여 후 14일 간 휴약하고, 제 2주기 이후는 14일 중 10일간 투여 후 14일간 휴약한다.

용법 관련 주의사항
이 약은 식사의 영향을 받아 혈중 농도가 감소하므로, 밤새 금식 후 아침 공복상태에서 복용하도록 하며, 복용 후 적어도 1시간 동안은 물 이외의 음식물 섭취를 피해야 한다. 아래 표를 참조하여 적절한 금식시간을 확보한 후 투여하여야 한다.

식사 유형	이 약 투여 전후 금식시간
고지방 식사 (800-1,000칼로리, 지방 50%)	투여 전 8시간, 투여 후 1시간
저지방 식사 (400-500칼로리, 지방 25%)	투여 전 4시간, 투여 후 1시간
칼로리 보충제 (250칼로리, 예: 단백질 음료)	투여 전 2시간, 투여 후 1시간

영양보급관을 통한 투여
비위관(nasogastric tube, NG tube) 또는 경피적 내시경 위루관(percutaneous endoscopic gastrostomy tube, PEG tube)으로 투여할 수 있다.
투여 전후에 카테터 팁이 있는 주사기를 사용하여 최소 30mL의 물로 영양보급관을 씻어낸다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에 투여하지 말 것
1) 말기신질환(eGFR < 15mL/min/ 1.73m2) (신장애가 악화될 수 있다. ‘일반적 주의’ 참조)
2) 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 신장애, 탈수 (급성 신부전 및 신장애의 악화를 초래할 수 있다. 특히 투여 전 BUN/크레아티닌

비가 높은 환자에서는 치명적인 경과를 나타낸 사례가 다수 보고되었다. (‘일반적 주의’ 참조))
2) 감염증 (전신상태의 악화로 급성 신부전 및 신장애의 악화가 초래될 수 있다. (‘일반적 주의’ 참조))
3) 간장애 (간장애가 악화될 수 있다. (‘일반적 주의’ 참조))
4) 심장질환 (심장질환이 악화될 수 있다. 또한 신장애가 나타날 우려가 있다.)
5) 고도의 의식장애(자극하여도 각성하지 않을 정도로 의식상태가 저하되어 있음) (치명적인 경과가 나타난 사례가 다수 보고되었다. (‘일반적 주의’ 참조))
6) 고령자 (치명적인 경과가 나타난 사례가 다수 보고되었다. (‘일반적 주의’ 참조))
7) 호흡곤란, 객담배출 곤란, 또는 연하장애가 있는 환자 및 기관절개, 비경구적 영양공급, 인공호흡기를 사용하고 있는 환자와 폐활량(%FVC)이 70% 미만으로 저하된 환자에게 이 약을 투약한 경험이 적으며 유효성과 안전성이 확립되어 있지 않다. 이러한 환자에게 이 약 투여는 유익성과 위해성을 고려하여 신중히 판단한다.
8) 아황산수소나트륨이 함유되어 있으므로 아황산 아나필락시와 같은 알레르기를 일으킬 수 있으며, 일부 감수성 환자에서는 생명을 위협할 정도 또는 이보다 약한 천식발작을 일으킬 수 있다. 일반 사람에서의 아황산감수성에 대한 총괄적인 빈도는 알려지지 않았으나 낮은 것으로 보이며 아황산감수성은 비천식환자보다 천식환자에서 빈번한 것으로 나타났다.

3. 이상반응
1) 이 약의 주사제에서 확인된 이상반응
317명 중 37명(11.7%)에서 46건의 약물이상반응이 보고되었다. 주요 약물이상반응은 발진 4건(1.3%), 간장애 4건(1.3%), 고혈압 3건(0.9%), γ-GTP상승 3건(0.9%), 요중 포도당 양성 3건(0.9%) 등이었다.

(1) 중대한 약물이상반응
① 급성 신부전(0.26%), 신증후군 (0.02%) : 급성 신부전, 신증후군이 나타날 수 있으므로 여러 차례 신기능 검사*1를 실시하고 충분히 관찰한다. 신기능 저하 소견 및 핍뇨 등의 증상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. (‘일반적 주의’ 참조)
② 전격성 간염 (빈도불명), 간장애(0.24%), 황달 (빈도불명) : 전격성 간염 등의 심각한 간염, AST (GOT), ALT (GPT), ALP, γ-GTP, LDH, 빌리루빈 등의 현저한 상승을 수반하는 간장애, 황달이 나타날 수 있으므로, 여러 차례 간기능 검사*1를 실시하고 충분히 관찰한다. 이상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. (‘일반적 주의’ 참조)
③ 혈소판 감소(0.08%), 과립구 감소 (빈도불명) : 혈소판 감소, 과립구 감소가 나타날 수 있으므로 여러 차례 혈액검사*1를 실시하고 충분히 관찰한다. 이상이 나타나는 경우 투여를 중지하고, 적절한 처치를 한다. (‘일반적 주의’ 참조)
④ 파종성 혈관내 응고증(DIC) (0.08%) : 파종성 혈관내 응고증이 나타날 수 있으므로 정기적으로 혈액검사를 실시한다. 파종성 혈관내 응고증이 의심되는 혈액소견 및 증상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
⑤ 급성 폐장애 (빈도불명) : 발열, 기침, 호흡곤란, 흉부 X선 이상을 수반하는 급성 폐장애가 나타날 수 있으므로, 환자의 상태를 충분히 관찰하고 이러한 증상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 부신피질 호르몬제 투여 등의 적절한 처치를 한다.
⑥ 횡문근융해증(빈도불명) : 횡문근융해증이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 근육통, 쇠약, CK(CPK) 상승, 혈중 및 요중 미오글로빈 상승이 나타나는 경우, 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
⑦ 쇼크, 아나필락시스(모두 빈도 불명) : 쇼크, 아나필락시스(두드러기, 혈압저하, 호흡 곤란 등)가

나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

※1 : 권장되는 검사 일정 (신기능, 간기능, 혈액검사)

	투여 1일차	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
초회 투여시 (제 1주기)	● (투여전)		●				●							●
제 2 주기 이후	●	투여 개시 후에도 정기적으로 검사 실시												

(2) 이외의 약물이상반응

종류 \ 빈도	0.1 ~ 5%미만	0.1%미만	빈도 불명
과민증[주1)]	발진	발적, 종창, 팽진, 가려움증	홍반(다형침출성 홍반 등)
혈액	적혈구 감소, 백혈구 증가, 백혈구 감소, 헤마토크릿 감소, 헤모글로빈 감소, 혈소판 증가, 혈소판 감소		
주사부위		주사부위 발진, 주사부위 발적 종창	
간장	총 빌리루빈 수치 상승, 우로빌리노겐 양성, AST(GOT)상승, ALT(GPT) 상승, LDH상승, ALP상승, γ-GTP 상승	빌리루빈뇨	
신장	BUN 상승, 혈청 요산 상승, 단백뇨, 혈뇨, 크레아티닌 상승	혈청 요산 저하	다뇨
소화기		구역, 설사	
기타	발열, 혈청 콜레스테롤 상승, 중성지방 상승, 혈청 총 단백 감소, CK(CPK) 상승, CK(CPK)저하, 혈청 칼륨 상승, 요중 포도당 양성	열감, 혈압상승, 혈청 콜레스테롤 저하, 혈청 칼륨 저하, 두통	

발현 빈도는 근위축성 측삭경화증(ALS) 환자를 대상으로 한 임상시험 및 이 약 투여로 보고된 이상반응에 근거하여 산출되었다.

주1) 이런 경우에는, 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

2) 이 약의 경구제에서 확인된 이상반응

근위축성 측삭경화증(ALS) 환자를 대상으로 한 에다라본 경구제에 대한 48주간 공개 3상 임상시험 결과(N=185)를 토대로 에다라본 주사제와 그 안전성을 비교 시 에다라본 경구제의 내약성은 기존에 허가된 에다라본 주사제의 내약성과 유사한 수준으로 평가되었다.

시험자의 판단에 따라 시험약과 관련성이 있는 것으로 간주된 이상반응이 보고된 시험대상자의 비율은 24.9%(46/185명)이었다. 총 46명의 시험대상자에게 79건의 이상반응이 보고되었으며, 그 중 중대하거나 중증의 이상반응은 보고되지 않았다. 가장 빈번히 보고된 이상반응은 피로(3.2%, 6명), 어지러움(2.7%, 5명), 두통(2.2%, 4명), 변비(2.2%, 4명) 이었다.

다음은 본 임상시험에서 수집된 이상반응 중 발생 빈도가 1% 이상으로 보고된 흔하게 발생한 이상반응이다.

기관계 대분류(System Organ Class, SOC) **대표 용어(Preferred Term, PT)**	**에다라본 105mg 경구투여군(185명)** **[N (%)]**

모든 약물이상반응	46 (24.9)
각종 신경계 장애 두통 어지러움	 4 (2.2) 5 (2.7)
각종 위장관 장애 변비 구역	 4 (2.2) 3 (1.6)
피부 및 피하 조직 장애 발진	 2 (1.1)
근골격 및 결합 조직 장애 근육 쇠약 근골격 경직	 2 (1.1) 2 (1.1)
전신 장애 및 투여 부위 병태 피로	 6 (3.2)
임상 검사 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가 ECG상의 심근 경색 징후	 2 (1.1) 2 (1.1)
손상, 중독 및 시술 합병증 우발적 과량투여	 3 (1.6)

4. 일반적 주의

1) 이 약의 투여는 이 약에 관한 충분한 지식 및 근위축성 측삭경화증(ALS)의 치료 경험이 있는 의사와 연계하여 실시하며, 이 약의 유효성 및 안전성을 충분히 이해한 후 대상 환자를 선택한다.

2) 투여 시에는 환자 및 환자를 대신할 수 있는 적절한 사람에게 이 약의 이상반응 등에 관해 충분한 설명을 한다.

3) 이 약의 복용 후, 급성 신부전 및 신장애의 악화, 중증의 간장애, 파종성 혈관내 응고증(DIC)이 나타나 치명적 경과를 보인 경우가 있다. 이런 사례에서 신장애, 간장애, 혈액장애 등을 동시에 발현하는 심각한 사례가 보고되고 있다.

(1) 검사치의 급격한 악화는 투여 개시 초기에 발현하는 경우가 많으므로, 투여 전 및 투여 개시 후 신속히 BUN, 크레아티닌, AST(GOT), ALT(GPT), LDH, CK(CPK), 적혈구, 혈소판 등의 신기능 검사, 간기능 검사 및 혈액 검사를 실시한다. 이 약 투여 중에도 신기능 검사, 간기능 검사 및 혈액검사를 여러 차례*1 실시하고, 검사치의 이상 및 핍뇨 등의 증상이 나타나는 경우에는 즉시 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 또한, 투여 후에도 계속 충분히 관찰한다.

(2) 투여 전에 BUN/크레아틴닌 비가 높거나 탈수 증상이 확인된 환자에서 치명적인 경과를 보인 사례가 다수 보고되었으므로 투여 시 전신관리를 철저히 한다.

(3) 근위축성 측삭경화증(ALS)환자에서는, 병세 진전에 수반되는 근위축에 의해 혈청 크레아티닌 수치의 저하가 나타날 가능성이 있으므로, 한 시점의 혈청 크레아티닌 수치를 기준치로 비교하지 말고, 혈청 크레아티닌 수치의 추이를 확인하여 악화 경향의 유무를 확인한다. 또한 BUN 수치는 체내 수분량에 의해 변동하기 때문에 한 시점의 BUN 수치를 기준으로 비교하지 말고, BUN 수치의 추이를 확인하여 악화 경향의 유무를 확인한다.

(4) 근위축이 있는 환자에서는, 투여 개시 전 및 투여 중 정기적으로 혈청 크레아티닌·BUN의 측정과 혈청 시스타틴C를 통해 추정 사구체 여과량을 산출하고, 축뇨에 의한 크레아티닌 청소율 산출 등, 근육량에 영향을 받기 어려운 신기능 평가를 실시한다.

(5) 투여 중에 신장애가 발현되는 경우, 즉시 투여를 중지하고 신기능 부전의 치료에 충분한 지식과 경험이 있는 의사와 연계하여 적절한 치료를 한다.

(6) 투여 중에 감염증 등의 합병증이 발생하여 항생제를 병용하는 경우에는 투여지속 여부를 신중히 검토하고, 투여를 지속하는 경우 특히 여러 차례 검사를 실시한다. 또한 투여 종료 후에도 여러 차례

검사를 실시하고 충분히 관찰한다. (‘상호작용’ 참조)
(7) 감염증, 고도의 의식장애 환자에 대해서는 치명적 경과를 보인 경우가 다수 보고되었으므로, 투여 시 유익성과 위해성을 충분히 고려한다.
(8) 특히 고령자에 대해서는 치명적 경과를 보인 경우가 다수 보고되었으므로 주의한다.
※1 : ‘3. 이상반응’ 중 ‘(1) 중대한 약물이상반응’의 ※1 참조

5. 상호작용
1) 항생제(세파졸린나트륨, 세포티암염산염, 피페라실린나트륨 등)
기전은 불분명 하지만 이 약이 주로 신장에서 배설되기 때문에 신장으로 배설되는 항생제와 병용하면 신장에 부담이 증가될 것으로 예상된다. 신장애가 악화될 수 있으므로 병용하는 경우에는 여러 차례 신기능 검사를 실시하는 등 충분히 관찰한다. (‘일반적 주의’ 참조)

6. 임산부, 수유부에 대한 투여
1) 임신 중 투여에 관한 안전성이 확립되어 있지 않으므로 임부 및 임신 가능성이 있는 여성에게 투여하지 않는 것이 바람직하다.
2) 수유부에게 투여 시 유즙으로 이행될 수 있다. (동물실험(랫드)에서 유즙으로의 이행이 보고되었음)

7. 소아에 대한 투여
소아에 대한 안전성이 확립되지 않았다. (사용 경험이 없음)

8. 고령자에 대한 투여
일반적으로 고령자는 생리기능이 저하되어 있으므로, 이상반응이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 특히 고령자에 대해 치명적 경과를 보인 사례가 다수 보고되었으므로 주의한다. (‘일반적 주의’ 참조)

9. 신장애에 대한 투여
경증 및 중등도의 신장애 환자에게는 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. (‘13. 전문가를 위한 정보’의 ‘2) 약동학적 정보’ 참조)

10. 간장애에 대한 투여
간장애 환자에게는 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. (‘13. 전문가를 위한 정보’의 ‘2) 약동학적 정보’ 참조)

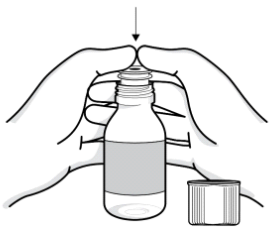
11. 적용상의 주의
이 약은 다회용 갈색 유리병에 담긴 백색 내지 미백색 현탁액이며, 투여 주기에 따라 두 가지 구성으로 공급된다.
■ 제1주기 포장(14일 투약 주기)
라디컷현탁액 35mL 1병, 경구 투여 주사기 2개, 병 어댑터 1개
■ 제2주기 포장(10일 투약 주기)
라디컷현탁액 50mL 1병, 경구 투여 주사기 2개, 병 어댑터 1개

복용 시 주의사항

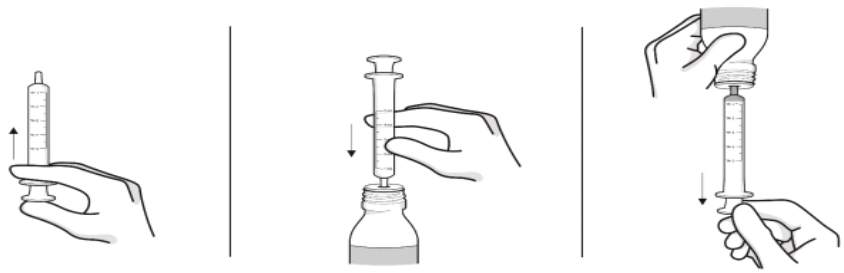
· 사용하기 전에 병을 충분히 흔들고 하단에 침전하는 물질이 없는지 확인한다. 침전물이 있다면 현탁액이 고르게 섞일 때까지 흔들어 준다.
· 동봉된 경구 투여 주사기를 사용하여 필요 용량을 채취하여 주사기로 직접 투여한다. 이 약을 투여를 위해 다른 용기로 옮기지 않는다.
· 영양보급관으로 이 약을 투여하는 경우에는 투여하기 전과 후에 최소 30 mL의 물로 영양보급관을 씻어낸다.
· 라디컷 현탁액은 공복 상태에 투여한다. 투여 후 1시간까지 물을 제외한 음식을 섭취하지 않는다. (용법용량 참조)

보관 및 취급상의 주의사항
· 병을 열기 전에는 똑바로 세워 냉장 보관(2-8℃)하며, 병을 연 후에는 밀봉하여 실온에서 보관한다.
· 라디컷 현탁액 병을 개봉한 후 15일 이내에 사용한다.

투여방법
1단계. 이 약을 복용하기 전에 병을 거꾸로 뒤집고 최소 30초 동안 위아래로 세게 흔든다. 액상 의약품이 잘 섞였는지 확인한다. 침전물이 있다면 현탁액이 고르게 섞일 때까지 흔들어 준다.
2단계. 병 마개를 아래로 누른 채로 시계 반대 방향(왼쪽)으로 돌려 병을 개봉한다. 열린 병을 평평한 바닥에 둔다. 병 마개를 버리지 않고 보관한다.
첫 사용 시에는 병에 병 어댑터를 끼운다. 병 어댑터의 주름이 있는 끝부분을 병 안으로 강하게 눌러 넣는다.



3단계. 경구용 주사기가 들어 있는 비닐팩을 개봉한 후 주사기 밀대가 주사기 겉통에 완전히 삽입되어 있는지 확인한다. 주사기 밀대를 끝까지 눌러 공기를 제거한다. 경구용 주사기를 병 어댑터의 입구에 단단히 고정되도록 삽입한다. 병을 거꾸로 뒤집고 주사기 밀대를 당겨 소량의 현탁액을 채취한다.



4단계. 병을 계속 거꾸로 뒤집은 상태에서 주사기 눈금이 5mL에 닿을 때까지 주사기 밀대를 당긴다. 주사기 밀대를 그대로 둔 상태로 병을 똑바로 세우고 평평한 바닥에 둔다. 경구용 주사기를 가볍게 돌리거나 빼내어 병에서 분리한다. 다음 단계로 넘어가기 전에 주사기 안 현탁액의 양을 확인한다.
비고: 병이 거꾸로 있을 때 현탁액이 어댑터에서 새어 나갈 수 있으므로 경구용 주사기를 제거하지 않는다. 현탁액이 정확한 용량으로 채취되지 않았다면 다시 경구용 주사기를 병 어댑터로 삽입하고, 주사기밀대를 주사기 겉통에 끝까지 밀어 넣어 현탁액이 병 안으로 다시 들어가도록 한다. 병을

거꾸로 뒤집고 4단계를 반복한다.



5단계. 경구용 주사기 끝이 뺨 안쪽을 향하도록 입에 넣는다. 주사기 밀대를 천천히 끝까지 밀어 넣는다. 현탁액을 모두 삼킨다. 필요한 경우, 약을 삼키는데 도움이 되도록 최대 240ml 또는 한 컵의 물을 복용할 수 있다.
비고: 현탁액을 복용한 후 주사기 끝에 소량의 현탁액이 남아 있는 것은 정상이다.
6단계. 병 마개를 시계 방향(오른쪽)으로 돌려 병을 밀봉한다. 병에서 어댑터를 제거하지 않는다.
7단계. 주사기 밀대를 경구용 주사기 겉통에서 분리하여 밀대와 겉통을 물로 세척하고, 자연 건조한다.
8단계. 경구용 주사기(밀대, 겉통)는 버리지 않고 다음 투약을 위해 깨끗하고 건조한 곳에 보관한다.
<영양보급관을 통한 투여방법>
“영양보급관을 통한 투여방법”의 9단계를 시작하기 전에 “투여방법”의 1단계부터 4단계까지 완료해야 한다.
9단계. 카테터 팁 주사기를 사용하여 최소 30mL의 물로 영양보급관을 씻어낸다.
10단계. 5mL의 현탁액이 들어 있는 경구용 주사기를 영양보급관에 연결한다. 주사기 밀대를 천천히 끝까지 밀어 넣는다.
11단계. 이 약 투여 후 카테터 팁 주사기를 사용하여 최소 30mL의 물로 영양보급관을 씻어낸다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

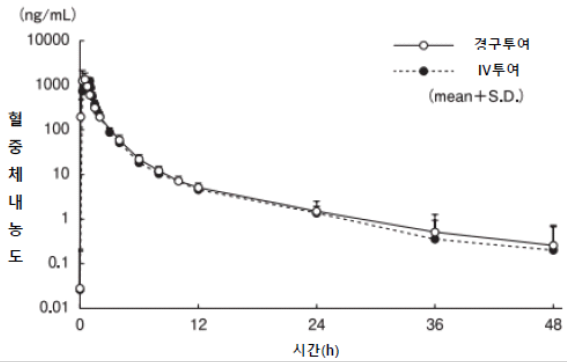
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것
2) 다른 용기에 바꾸어 보관하는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 주의할 것

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용
근위축성측삭경화증의 발병과 질환 진행의 원인은 불명확하나 활성산소에 의한 산화스트레스가 관여하고 있을 가능성이 제시되고 있다.
이 약은 활성산소를 소거하고, 지질과산화를 억제하는 작용으로 뇌세포(혈관내피세포・신경세포)의 산화적 장애를 억제한다.

2) 약동학적 정보
(1) 혈장 농도
단회 투여
단회투여 시험에서는 건강한 성인 42명에게 공복 상태에서 에다라본 105mg를 1회 용량으로 경구 투여하고 에다라본 60mg을 60분 단회 정맥 주사하였다. 미변화체의 혈장 농도와 농도시간 프로파일에서 확인된 약동학적 지표의 변동은 아래와 같다.

정맥 주사에 대한 경구 제형의 약동학적 지표의 기하평균비(90% 신뢰구간)는 AUC0-∞가 0.977(0.917-1.041), Cmax가 1.217(1.090-1.359)이었다.



	t_{max}(h)	C_{max}(ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$(ng•/mL)	$t_{1/2}$(h)
경구투여	0.44±0.17	1656±734	1762±540	9.75±8.47
IV 투여	1.00±0.01	1253±229	1736±331	8.82±8.33

(mean±S.D.)

반복투여

12명의 건강한 성인을 대상으로 한 시험에서 에다라본 현탁액을 5일 동안 공복 상태에서 1일1회 경구로 반복 투여한 결과 미변화체의 혈장 농도의 변화를 통해 확인한 약동학적 지표는 아래와 같았다.

용량	평가시점	t_{max}(h)	C_{max}(ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$(ng•/mL)	$t_{1/2}$(h)
120mg	1일차	0.42±0.13	1953±838	1971±383	4.60±0.41
	5일차	0.42±0.13	2308±941	2189±516	8.66±3.24
200mg	1일차	0.38±0.14	3855±1676	4133±1260	4.20±0.23
	5일차	0.42±0.13	4092±1716	4279±1166	12.35±1.89

* 이 약의 ALS 환자를 위해 적용한 단회투여 용량은 105mg 이다. (mean±S.D.)

(2) 흡수

생체이용률

이 약물의 경구 투여 후 AUC0-∞를 에다라본 60mg을 정맥 투여했을 때와 비교했을 때 에다라본의 생체이용률은 57.3%였다.

음식의 영향

건강한 성인 남성 6명을 대상으로 한 시험에서 고지방식을 섭취한지 30분 후 에다라본 200mg 현탁액을 경구 투여한 결과 Cmax와 AUC0-∞는 공복 상태에서 투여한 후와 비교하여 각각 약 80% 그리고 약 60% 감소한 것으로 나타났다.

건강한 성인 남성 9명을 대상으로 한 시험에서 공복 상태 또는 고지방식을 섭취한지 4시간 후 에다라본 100mg 현탁액을 경구 투여한 결과 Cmax는 고지방식을 섭취한 투여군이 공복 상태 투여군에 비해 약 50% 감소하였으며 AUC0-∞는 약 25% 감소한 것으로 나타났다. 그러나 식사 1시간 전에 투여했을 때는 공복에 투여한 경우와 비교하여 음식으로 인한 영향이 유의하게 관찰되지 않았다. 건강한 성인 16명을 대상으로 한 시험에서 이 약(에다라본 105mg)을 공복 상태에서, 고지방 식사 8시간 후, 저지방(일반) 식사(400kcal, 25% 지방) 4시간 후, 저지방(일반) 식사 2시간 후 또는 가벼운 식사(장관영양, 250kcal) 섭취 2시간 후에 투여한 결과 고지방 식사 8시간 후, 저지방(일반) 식사 4시간 후 그리고 가벼운 식사 2시간 후에 나타난 약동학적 지표는 공복에 투여한 결과와

유의한 차이가 없었다. 그러나 약물을 저지방(일반) 식사 2시간 후에 투여했을 때 Cmax는 공복에 투여한 경우에 비해 약 50% 감소하였으며 AUC0-∞는 약 20% 감소한 것으로 나타났다.

용량	식사 시간	C_{max}(ng/mL) 최소제곱평균비 [90% 신뢰구간]	$AUC_{0-\infty}$(ng•/mL) 최소제곱평균비 [90% 신뢰구간]
200mg	공복 시	4933 (1268)	6313 (1246)
	고지방식사 섭취 30분 후	899.0 (463.9)	2466 (825)
		0.175 [0.123-0.250]	0.387[0.327-0.459]
100mg	공복 시	1810 (849.8)	1647 (433)
	고지방식사 섭취 1시간 전	1502 (1272)	1475 (658)
		0.657[0.379-1.137]	0.842[0.697-1.017]
	고지방식사 섭취 4시간 후	1012 (603.3)	1247 (425)
		0.522 [0.301-0.903]	0.737 [0.610-0.891]
105mg	공복 시	2318 (1229)	2165 (673)
	고지방식사 섭취 8시간 후	2525 (1337)	2209 (658)
		1.083 [0.821 - 1.429]	1.025 [0.931-1.128]
	저지방(일반)식사 섭취 4시간 후	2020 (1114)	2073 (641)
		0.872 [0.661-1.150]	0.959 [0.871-1.056]
	간단한 식사 섭취 2시간 후	1898 (865.9)	1955 (523)
		0.820 [0.621-1.082]	0.910 [0.827-1.002]
	저지방(일반)식사 섭취 2시간 후	1276 (805.6)	1717 (463)
		0.536 [0.362-0.794]	0.801 [0.712-0.901]

최소제곱평균비는 공복 상태에서 투여한 값에 대한 비율로 표시하였다.
* 이 약의 ALS 환자를 위해 적용한 단회투여 용량은 105mg이다.

(3) 분포
실험실에서 사람 혈청 단백질과 사람 혈청 알부민에 대한 에다라본의 결합율 (5 μM, 10 μM) 은 각각 92% 그리고 89~91%였다.

(4) 대사
혈장에서 주로 발견되는 이 약의 대사체는 황산포합체이며 글루쿠로나이드 포합체도 관찰된다. 소변에서 주로 발견되는 대사체는 글루쿠로나이드 포합체이며, 황산포합체도 관찰된다.

(5) 배설
건강한 성인에게 이 약물을 경구 투여한 결과 0.63%는 48시간 이내에 미변화 상태로 소변으로 배설되었으며 59.8%는 글루쿠로나이드 포합체로, 6.58%는 황산포합체로 검출되었다.

(6) 특수환자군
신장애 환자
경도 신기능 장애 환자 (6명), 중등도 신기능 장애 환자 (8명), 신기능 정상자 (8명)에게 에다라본 30mg을 60분에 걸쳐 단회 점적 정맥 내 투여했을 때의 혈장 중 미변화체 농도의 추이에서 얻은 약물동태학적 파라미터는 다음과 같다. 신장기능 장애의 정도에 따라 t1/2의 평균치는 연장되는 경향이 관찰되었다. 신기능 정상 환자에 대한 Cmax, AUC0-∞의 기하 평균치의 비율(90% 신뢰구간)은 각각 경도 신기능 장애 환자에서 1.150(0.967 - 1.366), 1.202(0.991- 1.457), 중등도 신기능 장애 환자에서 1.247(1.063-1.463), 1.294 (1.083-1.547) 이었다.

약물 동태 파라미터	경도 신기능 장애	중등도 신기능 장애	신기능 정상
C_{max} (ng/mL)	545.4±92.59	593.2±115.4	475.9±95.32

$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	771.0±153.6	826.4±149.4	644.9±153.1
$t_{1/2}$ (h)	5.38±6.04	7.31±5.83	2.87±0.38

(mean±S.D.)

* 주사제의 ALS로 승인된 1회 용량은 60mg이다.

* 경도 신기능 장애: eGFR 60~89mL/min/1.73m2, 중등도 신기능 장애: eGFR 30~59mL/min/1.73m2, 신기능 정상: eGFR≥90mL/min/1.73m2

간장애 환자

① 중증 간기능 장애 환자 (6명), 간기능 정상자 (6명)에 에다라본 30mg을 60분에 걸쳐 단회 점적 정맥 내 투여했을 때의 혈장 중 미변화체 농도의 추이로 구한 약물동태학적 파라미터는 다음과 같다. Cmax 및 AUC0-∞ 의 기하 평균치의 비율(90% 신뢰 구간)은 각각 1.203 (0.819-1.766) 및 1.190 (0.835- 1.696) 이었다.

약물 동태 파라미터	중증 간기능 장애	간기능 정상
C_{max} (ng/mL)	347.6±146.8	280.3±101.0
$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	497.0±183.8	416.3±165.0
$t_{1/2}$ (h)	3.88±1.12	9.51±6.62

(mean±S.D.)

* 주사제의 ALS로 승인된 1회 용량은 60mg이다.

* 중증 간기능 장애: Child-Pugh 분류 C

② 경도 간기능 장애 환자(8명), 중등도 간기능 장애 환자(6명), 간기능 정상자(8명)에게 에다라본 30mg을 60분에 걸쳐 단회 점적 정맥내 투여했을 때의 혈장 중 미변화체 농도의 추이에서 구한 약물동태학적 파라미터는 다음과 같다. 간기능 정상자에 대한 Cmax, AUC0-∞ 의 기하 평균치의 비율(90% 신뢰 구간)은 각각 경도 간기능 장애 환자에서 1.203 (0.992- 1.458), 1.065 (0.860-1.320), 중등도 간기능 장애 환자에서 1.235(1.003-1.521), 1.142 (0.906-1.440) 이었다.

약물 동태 파라미터	경도 간기능 장애	중등도 간기능 장애	간기능 정상
C_{max} (ng/mL)	538.1±182.3	533.4±88.57	429.0±44.36
$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	727.6±262.0	751.5±148.3	654.3±107.2
$t_{1/2}$ (h)	3.14±0.58	4.37±1.90	4.70±6.92

(mean±S.D.)

* 주사제의 ALS로 승인된 1회 용량은 60mg이다.

* 경도 간기능 장애: Child-Pugh 분류 A, 중등도 간기능 장애: Child-Pugh 분류 B

(7) 상호작용

에다라본의 약동학은 시토크롬 P450(CYP) 효소, UGT 또는 주요 수송체 억제제에 유의한 영향을 받지 않을 것으로 예상된다.

In vitro 시험에 따르면, 에다라본과 그 대사체는 임상용량에서 사람의 시토크롬 P450 효소(CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4), UGT1A1, UGT2B7, 또는 기타 수송체(P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2)를 크게 저해하지 않는다. 에다라본과 그 대사체는 임상 용량에서 CYP1A2, CYP2B6 또는 CYP3A4를 유도하지 않을 것으로 예상된다.

실데나필(CYP3A4 기질), 로수바스타틴(BCRP 기질), 푸로세마이드(OAT3 기질)와 에다라본 120mg(라디컷 현탁액 1회 복용량(5mL)의 에다라본 105mg보다 높은 용량)을 경구 투여했을 때 이들 약물의 Cmax 및 AUC에 변화가 없었다.

3) 임상시험 정보

라디컷현탁액의 유효성은 라디컷주와 라디컷현탁액을 비교하는 생체이용률 시험을 근거로 하였다.
(‘13. 전문가를 위한 정보’의 2) 약동학적 정보, (1) 혈장 농도 참조)
이 약물이 생존 기간에 미치는 영향을 확인하기 위한 연구는 아직 수행되지 않았다.

(1) 경구용 현탁액 단일군 공개 3상 임상시험
일본인 환자 65명을 비롯한 ALS 환자 (El Escorial 개정 Airlie House 진단기준의 ‘Definite’, ‘Probable’, ‘Probable laboratory supported’ 또는 ‘Possible’에 해당하고 노력성 폐활량(%FVC)이 70%이상 및 이병기간이 3년 이내) 185명을 대상으로 이 약(에다라본 105mg, 1회 당 5ml)을 48주(12주기) 간 경구 투여하였다. 하룻밤 동안 공복을 유지한 후 약물을 투여하였으며, 투여한 후 최소 1-2시간 동안 공복을 유지한 후에 식사를 하도록 하였다.
탐색적 유효성 평가 항목인 개정 ALS 기능평가척도(ALSFRS-R)는 평균±표준편차가 베이스라인에서 40.0±4.5, 24주차에 35.0 ± 7.0, 48주차에 30.6 ± 8.5였다. 베이스라인 대비 변동은 24주차에 -5.2 ± 4.9, 48주차에 -9.9 ± 6.9였다.
48주 투약 기간 동안 ALS 진행과 관련된 증상을 제외한 이상반응의 발생률은 20.0%였다(37/185명). 주로 보고된 이상반응은 어지러움(2.7%, 5/185명), 두통(2.2%, 4/185명), 그리고 피로(2.2%, 4/185명)였다.

(2) 라디컷 주사제 위약대조 이중눈가림 비교시험
ALS 환자(El Escorial 개정 Airlie House 진단기준의 ‘Definite’ 또는 ‘Probable’에 해당하고 일본 ALS 중증도 분류*1 1도 또는 2도, 노력성 폐활량(%FVC)이 80%이상 및 이병기간이 2년 이내)를 대상으로 에다라본 60mg 또는 위약을 6주기*2 간 점적 정맥주사한 결과 주요 평가항목인 개정 ALS 기능평가척도(ALSFRS-R)의 변화량은 아래 표1과 같았고, 투여군 간에 통계학적으로 유의한 차이가 확인되었다.

표1. ALSFRS-R 점수 변화량

투여군	평가례수[a]	ALSFRS-R점수[b]		변화량[d][e]	위약군과의 비교[e]	
		제 1주기 투여 시작 전	최종 평가시[c]		군간 차이 [95% 신뢰구간]	p값
위약군	66	41.9±2.2	35.0±5.6	-7.50±0.66	2.49 [0.99,3.98]	0.0013
에다라본군	68	41.9±2.5	37.5±5.3	-5.01±0.64		

a) 제 3주기 완료례 (투여 시작 81일 후 도달 증례)가 평가 대상
b) 평균 ± 표준편차
c) 제 6주기 투여 종료 2주 후 또는 중지 시(LOCF)
d) 조정된 평균 ± 표준오차
e) 투여군, 전관찰기 ALSFRS-R점수 변화량, El Escorial 개정 Airlie House 진단기준 및 연령을 인자로 한 분산분석 모델에 근거함

※1 : 임상에서 사용된 ALS중증도 분류

중증도 1도	가사 및 노동이 대체로 가능
중증도 2도	가사, 노동은 곤란하나 일상생활이 대체로 독립적
중증도 3도	자력으로 식사, 배변, 이동 중 하나 이상이 불가능, 일상생활에 도움이 필요
중증도 4도	호흡곤란, 객담배출 곤란, 또는 연하장애가 있음
중증도 5도	기관절개, 비경구적 영양공급(경관영양, 중심정맥영양), 인공호흡기 사용

※2 : 1일 1회, 14일간 연속투여하고, 14일간의 휴약기간을 제 1주기로 하였다. 제 1주기 종료 후, 14일간 중 1일 1회 총 10일간 투여하고 14일간 휴약기간까지를 합쳐 완성된 주기로 5회 반복하였다. (제 2-6주기)

4) 독성시험 정보
에다라본(0, 10, 30, 100 또는 300mg/kg/일)을 39주 동안 개에게 경구 투여한 결과, 척수 백질 공포화, 좌골신경 공포화 및 신경섬유 위축을 특징으로 하는 신경독성이 두 가지 최고 용량에서 관찰되었다. 미세 소견과 함께 보행 이상, 슬개골 반사 소실, 그리고 일어서기 불능이 동반되었다. 신경독성을 유발하지 않는 고용량(30mg/kg/일)에서 에다라본의 혈장 노출량 (Cmax 및 AUC)은 라디컷현탁액의 권장 인체 용량(105mg)에서 노출된 양의 약 2배였다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기에 동결을 피해 냉장(2-8 ℃) 보관, 제조일로부터 36개월

○ 제조원

수입(수입자), 미쓰비시다나베파마코리아주식회사, 경기도 화성시 향남읍 제약공단2길 80, 대한민국

전공정위탁제조(제조의뢰자), Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, 3-2-10, Dosho-machi, Chuo-ku, Osaka 541-8505 Japan

일부공정위탁제조(제조자), Mitsubishi Tanabe Pharma Factory Ltd., Onoda Plant, 7473-2, Ooaza Onoda, SanyoOnoda,Yamaguchi, 756-0054, Japan

일부공정위탁제조(제조자), Penn Pharmaceutical Services Ltd, Unit 23-24, Tafarnaubach Industrial Estate, Tredegar, NP22 3AA, United Kingdom

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

1.4 허가조건

○ **(희귀의약품)**

○ **(위해성 관리계획)** ‘의약품의 품목허가·신고·심사 규정’ 제7조의2제1항제2호에 따른 위해성 관리계획 제출 대상에 해당함 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당없음

1.7 사전검토

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2025.02.28.	2025.02.28.	2025.02.28.	2025.02.28.	-
보완요청 일자	2025.05.27.	2025.05.26.	2025.05.27.	2025.08.08.(1차) 2025.10.31.(2차)	-
보완접수 일자	2025.07.28.	2025.07.28.	2025.07.28.	2025.10.09.(1차) 2025.11.10.(2차)	-
최종처리 일자	2025.12.10.	-	-		-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식품의약품안전처 고시) 제2조제7호 [별표 1] Ⅱ. 자료제출의약품, 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감, 4. 새로운 투여경로(주사→경구), 5. 새로운 용법·용량 의약품

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																		
	1	2																3				4						5			6		7	8	비고
		가								나								가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	1)	2)														
3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증가	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		×	×	○	×	※	×	×	×	×	△	○	※	※	○	×	○	○	
4. 새로운 투여경로(주사→경구)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	△	×	×	○	×	○	○	
5. 새로운 용법·용량 의약품	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		×	×	△	×	×	×	×	×	×	×	△	×	△	○	×	○	○	
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	

※ : 새로운 이성체 및 염류등인 경우에 제출하여야 하는 것

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조결정에 관한 자료
2) 물리화학적 성질에 관한 자료
3) 제조방법에 관한 자료
4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
6) 시험성적에 관한 자료
7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
2) 제조방법에 관한 자료
3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
5) 시험성적에 관한 자료
6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 기허가 품목(라디컷주30밀리그램)의 새로운 투여경로(주사→경구), 새로운 용법·용량의 자료제출의약품임

- 신청사는 에다라본 IV 주사제에서 에다라본 경구현탁액으로 이어지는 PK 가교 전략으로 기승인된 IV주사제와 경구현탁액의 제형 간 PK를 비교하였으며, 경구제에서 Cmax가 약 22% 높게 관찰되었으나, AUC는 동등한 결과를 산출했음

- 신청사는 경구제에서의 안전성 확인을 목적으로 단일군, 공개 임상(MT-1186-A01)을 진행하였음
- 동 임상에서 산출된 ALSFRS-R 점수를 에다라본 IV 주사제 중 유효성을 입증한 MCI186-19 임상 결과와 비교하였을 때, 에다라본 경구현탁액은 에다라본 IV 주사제와 유사한 정도로 ALS 진행을 억제함을 확인할 수 있으며,
- 주사제와 유사한 안전성 프로파일을 보였고, 우려할 만한 새로운 안전성 실마리 정보는 관찰되지 않음

[약어 및 정의]

ADL	activities of daily living
ADR	adverse drug reaction
AIS	acute ischemic stroke
ALS	amyotrophic lateral sclerosis
ALSQA40	ALS assessment questionnaire-40 items
ALSFRS-R	revised ALS functional rating scale
ALT	alanine aminotransferase
AST	aspartate aminotransferase
AUC	area under the curve
BMI	body mass index
CI	confidence interval
CNS	central nervous system
COVID-19	coronavirus disease 2019
CSF	cerebrospinal fluid
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale
CYP	cytochrome P450
DB	double-blind
DDI	drug-drug interaction
ECG	electrocardiogram
FALS	familial ALS
FVC	forced vital capacity
IMP	investigational medicinal product
LMN	lower motor neuron
LOCF	last observation carried forward
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
NOAEL	no-observed-adverse-effect-level
PBRER	periodic Benefit-Risk Evaluation Report
PEG	percutaneous endoscopic gastrostomy
QoL	quality of life
QTc	QT interval corrected for heart rate
SAH	subarachnoid hemorrhage
SALS	sporadic ALS
UGT	uridine diphosphate glucuronosyltransferase
ULN	upper limit of normal
UMN	upper motor neuron
VSS	observed mean volume at steady state
VZ	volume of distribution during terminal phase

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : [119] 기타의 중추신경용약
- 약리작용 기전 : ALS 질환으로 인해 상승하는 자유 라디칼의 발생을 억제하여 운동뉴런을 산화스트레스로부터 보호하고 ALS의 병세 진전을 늦출 것으로 기대
- 기허가 품목(라디컷주30밀리그램)의 새로운 투여경로(주사→경구), 새로운 용법·용량의 자료제출의약품임

1.2. 기원 및 개발경위

- 에다라본(MCI-186)은 ㈜미쓰비시다나베제약이 신경보호제로 개발한 자유 라디칼 제거제이다. 에다라본(Edaravone)은 급성 허혈성 뇌졸중(AIS) 치료를 적응증으로 라디컷(RADICUT)®이라는 상품명으로 2001년에 일본에서 최초로 승인 받았다. 이 약은 에다라본 30 mg을 30분에 걸쳐 정맥주사(IV)로 1일 2회 투여하고, 투여 기간은 최대 14일간으로 한다1). 또한, 정맥주사로 투여되는 에다라본은 근위축성측삭경화증(ALS) 치료를 적응증으로 하여 2015년 6월에 일본과 2015년 12월에 한국에서도 승인 받았으며, 일본에서 완료한 ALS에 대한 일련의 임상시험을 근거로 승인되었다.

- 또한, ALS 치료를 위한 에다라본의 신약 승인 신청(NDA 209176)은 라디카바(RADICAVA)®라는 상품명으로 2017년 5월에 미국의 FDA로부터 승인 받았다. 라다카바는 100 mL 용액에 에다라본 30 mg을 함유한 IV주사제로 승인되어 2017년 이후로 시판되고 있다. 최근에 IV주사용 라디카바(RADICAVA)®는 2018년 10월 캐나다, 2019년 1월 스위스, 2019년 7월 중국, 2020년 7월 인도네시아, 2021년 4월 태국에서 승인 받았다. ALS에 대한 라디카바(RADICAVA)®의 승인 용량은 아래와 같이 60분에 걸쳐 IV 주입으로 투여되는 60 mg이다.

- 에다라본은 ALS 증상의 진행을 늦춘다. 그러나, ALS는 궁극적으로 심신을 쇠약하게 하는 치명적인 질병으로, 대부분의 환자들은 진단 후 2~3년 내에 사망한다. 이러한 이유로, 환자 및 간병인에게 시간은 제한적이고 매우 소중하다. 현행의 투여 요법에 따른 연간 치료 기간의 경우, 라디카바(RADICAVA)는 연간 약 134시간의 빈번한 IV주입을 필요로 한다. 이러한 투여요법으로 인해 환자는 투약을 위해 의료기관이나 병원을 자주 방문해야 한다. IV주사용 라디카바(RADICAVA)의 치료 빈도 및 기간, 투약을 위한 의료기관 방문은 특히 질병이 진행되고 이동이 점점 어려워짐에 따라 ALS 환자, 간병인 및 의료종사자에게 상당한 부담이 된다.

- ㈜미쓰비시다나베제약은 ALS 환자에 대한 IV 투여의 부담을 덜어주기 위해 환자를 염두에 두고 경구현탁액을 개발했다. 경구제형의 에다라본은 집에서 몇 분 내에 투약할 수 있고, PEG 튜브 또는 영양 튜브를 사용 중인 경우가 아니라면 자가 투여가 가능하다. 이 제형은 환자가 빈번한 IV주입을 받기 위해 이동하는 데 허비되는 시간을 되찾을 수 있는 기회를 제공한다. 또한, ALS 환자들은 종종 삼키는 데 어려움을 겪기 때문에 경구고형제형 대신에 경구현탁액제의 에다라본이 개발되었다. 이 경구현택액은 삼키는 데 문제가 있는 경우에 경구제형으로 이득을 볼 수 있는 ALS 환자집단을 확장할 수 있다.

- 외국에서의 사용 상황에 관한 자료
  - 일본(2022.12.23.) 및 미국(2022.05.12.)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 병명 및 개요

- 근위축성 측삭경화증(ALS; Amyotrophic Lateral Sclerosis)은 근위축, 근력약화, 섬유속성연축 등을 특징으로 하는 퇴행성 신경계 병변으로 대뇌 및 척수의 운동신경원이 선택적으로 파괴됨.
- 일차운동뉴런(상위운동뉴런)과 이차운동뉴론(하위운동뉴런)이 선택적으로 손상되어 진행성으로 장애를 초래하는 신경변성 질환(Motor neuron disease)으로, 약 2년간의 투병생활 후 이 병으로 사망한 뉴욕 양키스팀의 전설적인 야구스타 루게릭 선수의 이름을 따라서 루게릭 병(Lou Gehrig's disease)이라고도 불리는 대표적인 희귀난치성 질환임

- 증상
- 중추신경계의 운동신경세포(motor neuron)가 파괴됨으로써 근육들이 운동신경의 자극에 대해 적절한 운동기능을 나타내지 못하게 됨. 주로 근위축과 근력저하이며, 병이 진행되면 상지기능장애, 보행장애, 구음장애, 연하장애, 호흡장애 등이 발생. 병의 진행이 비교적 빠르고, 인공호흡기를 사용하지 않으면 대부분 2~5년 내에 사망에 이름. 또한 호흡근을 포함한 전신의 근위축 및 힘이 없어짐에도 불구하고 지능 등과 같은 고차기능이나 감각은 유지되는 것이 일반적임

- 발생기전
- 지금까지 알려진 ALS의 병리기전은 흥분성 독성물질(exicitotoxicity), 활성산소(oxygen radical species) 혹은 ROS에 의한 운동신경세포 손상, 자가면역성 기전(autoimmunity)들과 이들로 인한 신경세포염증반응 및 신경영양인자(neurotrophic factors) 결핍 등의 가설들이 제기되고 있으며 이들로 인해 지속적이며 선택적인 세포사멸(apoptosis)이 유발되어 ALS가 발현되는 것으로 알려져 있음
- ALS의 10~20%를 차지하는 가족성 ALS(FALS)는 염색체 21번의 cytosolic copper/zinc-binding superoxide dismutase/(SOD-1)를 encode하는 유전자의 돌연변이가 확인되었고 ALS의 90% 이상을 차지하는 산발성 ALS에서도 SOD-1돌연변이가 그 발병의 한 원인이 되어 결국 이로 인하여 세포자멸이 유도되어 운동성신경세포들이 스스로 죽음에 이르게 되는 것으로 알려져 있음

- 역학
- ALS의 발생률(Incidence)은 일년에 100,000명당 2명 정도임. 전세계적 유병률은 100,000명당 5명 정도이며, 보통 남성이 여성보다 1.5배 정도 유병률이 높음. 발병 나이는 보통 50대 이후로 국내에는 대략 2500명 정도의 루게릭 환자가 있을 것으로 추정됨

- 치료법
- 현재 ALS 그 자체의 근본적인 치료법은 존재하지 않으며, 병의 진행을 지연시킴을 일차적인 치료목적(disease progression slowing or halting)으로 하고 있음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

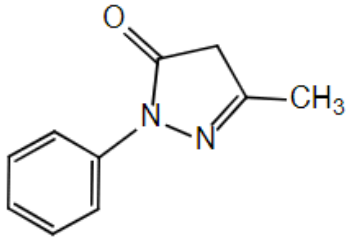
1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

	화학명	일반명	분자식	구조식
주성분	3-Methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one	Edaravone	$C_{10}H_2N_2O$ (MW 174.20)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 에다라본 (JP)

- JP 항에 따라 시험한다.

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 첨가제의 종류를 기재한다 (양은 제외)

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH □ 비중 ■ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 ■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 ■ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 ■ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 ■ 점착력시험 □ 형상시험 ■ 기타시험 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃	갈색 유리병, 스크류캡	기준 내 적합함
가속시험	25℃/60% RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 밀봉용기에 동결을 피해 냉장(2-8 ℃) 보관, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험 결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함.
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 36개월)은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 투여경로 변경(정맥주사제→경구용현탁액제)에 따라 반복투여(경구) 자료를 제출

시험종류	시험번호	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg/day)	GLP	결과
[redacted]							
[redacted]							

4.3 독성에 대한 심사자 의견

- [redacted]

5. 약리작용에 관한 자료

- 미제출

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 신청사는 기 허가된 주사제(60mg, 60분간)와 동등성 확보된 경구 현탁액(105mg)을 개발하고자 하며, 동일 효능·효과(근위축성측삭경화증(ALS)에 의한 기능장애의 진행을 늦추어 준다)를 목표로 하므로, 약리작용에 관한 자료 면제 가능

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출한 임상시험은 GCP에 따라 수행되었음

* 자료제출증명서(일본, 미국) 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 12건, 1상 11건, 3상 1건(안전성 확인 목적)

6.3. 생물약제학시험

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[MT-1186-J03] 에다라본 경구현탁액과 IV제형에 대한 생물학적동등성시험								
1상	MT-1186-J03	에다라본 105 mg을 함유한 경구현탁액과 1시간에 걸쳐 60 mg을 투여하는 IV제형 간에 PK를 비교	공개, 단회 투여, 교차시험	건강한 지원자 42명	· 에다라본 경구현탁액 105mg · 에다라본 IV주사제 60mg/60분 · 2-way crossover	단회 (휴약기 14일)	<약동학> 에다라본 미변화체, 황산포합체, 글루쿠론산 포합체 <안전성> 이상반응, 심전도, 임상실험실 검사, 활력징후	<약동학> • (에다라본 미변화체) 에다라본 경구현탁액 105 mg은 기승인된 IV주사용 에다라본 60 mg/60분와 동등한 AUC0-∞ (0.977 [90% CI: 0.917, 1.041])를 보였으나 Cmax는 90% 신뢰구간의 상한값인 1.25을 초과함 <안전성> • 대조약 및 시험약 모두 양호한 내약성을 보임
[MT-1186-Z-101] 경구 투여 및 경비위관을 통한 투여 시의 에다라본의 생체이용률비교시험								
1상	MT-1186-Z-101	경구 및 경비위관을 통해 투여된 105 mg 용량의 에다라본 현탁액의 PK를 비교	공개, 단회 투여, 교차시험	건강한 지원자 18명	· 에다라본 경구현탁액 105mg - 경구투여 · 에다라본 경구현탁액 105mg - 비위관 투여 · 2-way crossover	반복 (휴약기 14일)	<약동학> 에다라본 미변화체, 황산포합체, 글루쿠론산 포합체 <안전성> 이상반응, 심전도, 임상실험실 검사, 활력징후	<약동학> • (에다라본 미변화체) 경구투여와 비위관 투여는 생물학적 동등성 입증 - AUC0-∞ : 0.981 [90%CI: 0.931, 1.033] - Cmax : 1.052 [90%CI: 0.903, 1.227]) <안전성> • 경구투여와 비위관 투여는 양호한 내약성을 보임

6.4. 임상약리시험

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[MT-1186-J01] 건강한 일본인 성인 남성을 대상으로 한 단회 투여 및 반복 투여시험								
1상	MT-1186-J01	Part 1 (단회) :	공개 단계별	건강한 지원자	· Part 1(단회) : 0, 30, 60, 120, 200,	Part 1 :	<약동학> 에다라본	<약동학> · (단회증량) : Tmax 0.29~0.75

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
		안 전 성 및 내약성, 식이 영향, 인종영향 Part 2 (반복) : 안 전 성 및 내약성	증량	Part 1(단회) : 56명 Part 2(반복) : 18명	300mg · Part 2(반복): 0, 120, 200mg QD, 5일	단회 Part 2: 반복, 5일	미변화체, 황산포합체, 글루쿠론산 포합체 <안전성> 이상반응, 심전도, 임상실험실 검사, 활력징후	시간, 에다라본의 Cmax 및 AUC는 30 mg~300 mg의 용량 범위 내에서 증가 · (식이영향) : 200mg에서 식이 영향 평가 시, 식후 조건에서 미변화체의 Cmax 및 AUC는 공복 조건에 비해 각각 약 80% 및 약 60% 감소 · (인종영향) : 백인 시험대상자는 일본인 시험대상자에 비해 다소 낮은 노출(Cmax, AUC)과 더 큰 변동성을 보임 · (반복증량) : 5일간의 반복투여에서 Cmax 및 AUC에 축적은 관찰되지 않음 <안전성> • 경구용 에다라본을 300 mg 용량까지 단회 투여 및 200 mg 용량까지 반복 투여했을 때, 이 약은 우수한 내약성을 보임
[MT-1186-J02] 경구용 에다라본의 약동학에 대한 DDI, 식사 및 인종의 영향								
1상	MT-1186-J02	코호트 1 : 약물상호작용, 코호트 2 : 식이 및 인정 영향 평가	코호트 1 그룹1: 단일군, 3개 투여기 그룹2: 단일군, 2개 투여기 코호트 2 : 3X3 교차 시험	건강한 지원자 코호트 1 : 66명, 코호트 2 : 18명	코호트 1 그룹1: D1 로수바스타틴 10mg D4 실데나필 50mg D9 로수바스타틴 10mg D12 실데나필 50mg D6~13 에다라본 120mg QD 코호트 1 그룹2: D1 푸로세미드 40mg D6 푸로세미드 40mg D3~7 에다라본 120mg QD 코호트 2: 에다라본 100mg 공복, 에다라본 100mg 식전 1시간, 에다라본 100mg 식후 4시간		<약동학> 에다라본 미변화체, 황산포합체, 글루쿠론산 포합체 <안전성> 이상반응, 심전도, 임상실험실 검사, 활력징후	<약동학> · (약물상호작용) : 로수바스타틴, 실데나필, 푸로세마이드는 약물상호작용 없음(동등성 한계 내 포함) · (식이영향) : 에다라본을 고지방 식사 1시간 전 또는 4시간 후에 투여했을 때, 완전한 공복상태에서 투여했을 때의 결과와 비교하면 Cmax의 경우 각각 83.0%와 55.9%, AUC0-24h의 경우 각각 88.3%와 76.3%, AUC0-∞의 경우 각각 89.6%와 75.8%였음 <안전성> • 에다라본, 로수바스타틴, 실데나필 또는 푸로세미드의 단독 투여 및 에다라본과 로수바스타틴, 실데나필 또는 푸로세미드의 병용 투여는 우수한 내약성을 보였으며, 이 시험의 결과에서 안전성 우려는 관찰되지 않음
[MT-1186-J04] ALS 시험대상자에서의 경구용 에다라본의 약동학								
1상	MT-1186-J04	ALS 시험대상자	공개, 단회투여	ALS 환자 9명	· 에다라본 경구현탁액 105mg - 경	단회 투여	<약동학> 에다라본	<약동학> · 에다라본 미변화체와 황산포

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
		에서 에다라본의 약동학, 안전성 및 내약성 평가			구투여		미변화체, 황산포합체, 글루쿠론산포합체 <안전성> 이상반응, 심전도, 임상실험실 검사, 활력징후	합체 및 글루쿠론산포합체의 혈장 중 PK는 건강한 일본인 시험대상자와 일본인 ALS 환자 간에 유사함 <안전성> • ALS 환자에서 단회 투여된 경구용 에다라본(105 mg)은 우수한 내약성을 보였으며, 이 시험의 결과에서 안전성 우려는 확인되지 않음
[MT-1186-J05] 경피 내시경하 위루술(PEG)를 받은 ALS 환자에서의 경구용 에디라본의 약동학								
1상	MT-1186-J05	ALS 시험대상자에서 에다라본의 약동학, 안전성 및 내약성 평가	공개, 단회투여	ALS 환자 6명	· 에다라본 경구현탁액 105mg - 위루관투여	단회 투여	<약동학> 에다라본 미변화체, 황산포합체, 글루쿠론산포합체 <안전성> 이상반응, 심전도, 임상실험실 검사, 활력징후	<약동학> · PEG 튜브를 통해 에다라본을 투여받은 ALS 환자에서의 에다라본 미변화체와 그 황산포합체 및 글루쿠론산포합체의 혈장 중 PK는 건강한 일본인 시험대상자와 경구용 에다라본을 투여받은 ALS 환자에서의 결과와 유사함 <안전성> • PEG를 받은 ALS 환자를 대상으로 에다라본 경구현탁액(105 mg)을 위루를 통해 단회 투여한 결과, 임상적으로 유의미한 안전성 우려는 확인되지 않음
[MT-1186-J06] 건강한 성인 시험대상자에서 식사가 경구용 에다라본의 약동학에 미치는 영향								
1상	MT-1186-J06	다양한 식후조건이 에다라본의 PK에 미치는 영향을 평가	공개, 단회투여, 5기 교차시험	건강한 지원자 16명	· 에다라본 경구현탁액 105mg을 다영한 식후조건으로 투여 A: 공복 투여 B: 고지방 식후 8시간 C: 저지방 식후 4시간 D: 가벼운 식사 식후 2시간 E: 저지방 식후 2시간	단회 투여	<약동학> 에다라본 미변화체, 황산포합체, 글루쿠론산포합체 <안전성> 이상반응, 심전도, 임상실험실 검사, 활력징후	<약동학> · 공복 시 투여와 고지방 식사 8시간 후, 저지방 식사 4시간 후, 또는 가벼운 식사 2시간 후 투여를 비교했을 때 큰 변화는 없으나, 저지방 식사 2시간 후 105 mg 용량으로 투여된 경구용 에다라본은 에다라본 미변화체의 Cmax 및 AUC0-∞를 공복 시 투여의 각각 55.0% 및 79.3%로 감소 <안전성> • 모든 식사 조건에서 임상적으로 유의미한 안전성 우려는 확인되지 않음
[MT-186-J22] 경증~중등도의 신장애가 있는 시험대상자에서의 IV주사용 에다라본의 약동학								
1상	MT-1186-J	경증~중	공개,	그룹1:	1시간에 걸쳐 에다	단 회	<약동학>	<약동학>

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	22	등 도 의 신장애가 있는 시험대상자에서 에다라본의 약 동 학 , 안 전 성 및 내약성 평가	단회투여	경증 신장애 11명 그룹2: 중등도 신장애 8명 그룹3: 정상 11명	라본 30 mg을 IV주입으로 단회 투여	투여	에다라본 미변화체, 황산포합체, 글루쿠론산 포합체 <안전성> 이상반응, 심전도, 임상실험실 검사, 활력징후	· 에다라본 미변화체의 Cmax 및 AUC0-∞에 대한 LS 기하평균값은 정상 수치와 비교하면 경증 신장애 환자에서 각각 1.15배 및 1.20배, 중등도 신장애 환자에서 각각 1.25배 및 1.29배 더 높음 <안전성> • 경증~중등도의 신장애 환자에서 임상적으로 유의미한 안전성 우려는 확인되지 않음
[MT-186-J23] 경증~중등도의 간장애가 있는 시험대상자에서의 IV주사용 에다라본의 약동학								
1상	MT-1186-J23	경 증 ~ 중 등 도 의 간장애가 있는 시험대상자에서 에다라본의 약 동 학 , 안 전 성 및 내약성 평가	공개, 단회투여	그룹1: 경증 간장애 8명 그룹2: 중등도 간장애 6명 그룹3: 정상 8명	1시간에 걸쳐 에다라본 30 mg을 IV주입으로 단회 투여	단 회 투여	<약동학> 에다라본 미변화체, 황산포합체, 글루쿠론산 포합체 <안전성> 이상반응, 심전도, 임상실험실 검사, 활력징후	<약동학> · 에다라본 미변화체의 Cmax 및 AUC0-∞에 대한 LS 기하평균값은 정상 수치와 비교하면 경증의 간장애가 있는 시험대상자에서 각각 1.203배 및 1.065배, 중등도의 간장애가 있는 시험대상자에서 각각 1.235배 및 1.142배 더 높음 <안전성> • 경증~중등도의 간장애 환자에서 임상적으로 유의미한 안전성 우려는 확인되지 않음
[MCI-186-E05] 중증의 간장애가 있는 시험대상자에서의 IV주사용 에다라본의 약동학								
1상	MT-1186-E05	중증 간 장 애 가 있는 시험대상자에서 에다라본의 약 동 학 , 안 전 성 및 내약성 평가	공개, 단회투여	중증 간장애 6명, 정상 6명	1시간에 걸쳐 에다라본 30 mg을 IV주입으로 단회 투여	단 회 투여	<약동학> 에다라본 미변화체, 황산포합체, 글루쿠론산 포합체 <안전성> 이상반응, 심전도, 임상실험실 검사, 활력징후	<약동학> · 에다라본 미변화체의 Cmax, AUC0-∞ 및 AUC0-last에 대한 LS 기하평균값은 간기능이 정상인 시험대상자에 비해 중증의 간장애가 있는 시험대상자에서 약 19~21% 더 높음 <안전성> • 중증의 간장애 환자에서 임상적으로 유의미한 안전성 우려는 확인되지 않음
[MT-186-J25] : 건강한 시험대상자에서 치료용량 및 초과치료용량의 IV주사용 에다라본이 QT/QTc 간격에 미치는 영향								
1상	MT-1186-J25	QT/QTc 간 격 에 미 치 는 영향 평가	무작위배정, 단일 눈 가 림 , 위약 대조, 3기 교차	건강한 지원자 27명	· 투여 A : 치료용량(60mg)의 IV주사용 에다라본 · 투여 B : 초과치료용량(300mg)의 IV주사용 에다라본	단 회 투여	<약동학> 에다라본 미변화체, 황산포합체, 글루쿠론산 포합체	<약력학> · 2가지 용량의 에다라본 모두에서 Cmax 기하평균값에서의 ΔΔQTcF 추정평균값의 CI 상한은 10 msec 미만 <약동학>

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
					· 투여 C : 위약, 0.9% w/v 생리식염수		<안전성> 이상반응, 심전도, 임상실험실 검사, 활력징후	· 에다라본 60 mg 및 300 mg을 60분에 걸쳐 IV주입으로 투여한 후의 에다라본 미변화체의 Cmax에 대한 기하평균값은 각각 1030 ng/mL 및 7566 ng/mL였음 <안전성> · IV주사용 에다라본이 QT 연장에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않음

6.5. 유효성 및 안전성

- 기승인된 IV주사제와 현재의 경구현탁액 간의 정량적 및 정성적 비교를 위해 임상약리시험(MT-1186-J03시험)을 실시하였을 때, 경구 투여 후의 최고혈중농도(Cmax)가 IV 투여 후의 결과를 약 22% 초과하였음
- MT-1186-A01시험은 IV주사제와 비교하여 경구현탁액의 안전성을 뒷받침하기 위해 실시되었으며, 전반적으로 경구용 에다라본은 양호한 내약성을 보였음

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
ALS 환자에서의 경구용 에다라본의 48주 안전성 평가를 위한 다기관, 공개, 3상 임상시험								
3상	MT-1186-A01	ALS 환자 대상 경구용 에다라본의 장기 안전성 및 내약성 평가 - 24주 완료 중간보고서 제출 ⇒ 1차 보완 후 최종보고서 제출	다기관, 공개	ALS 환자 185명	105mg 경구	48주	<안전성> - 이상사례, 신체검사, 활력 징후, 실험실 검사, 심전도 결과 - 자세 불안정 및 감각 평가 - 자살평가(C-SSRC) - 폐활량(%FVC) <유효성> - 베이스라인 대비 24주까지의 ALSFRS-R 총점 변화량	185명 등록 - 안전성 분석: 185명 - 유효성 분석: 168명 <안전성> - TEAE 발현율: 68.1% - 중증 TEAE: 10명(5.4%) - SAE: 9명(4.9%) - 사망: 3명(1.6%) <유효성> - ALSFRS-R 총점 변화의 평균±표준편차 : -5.2±4.9, 중앙값(최소값, 최대값): -4.0(-20, 5)

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 시판 후 수집된 최신 안전성 정보 제출하였으며, 동 기간동안 수집된 안전성 정보는 이미 예상된 이상반응이었으며, 시판 후 경험에서 새롭게 수집된 안전성 우려사항은 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 기승인된 IV주사제와 현재의 경구현탁액 간의 정량적 및 정성적 비교를 위해 임상약리시험(MT-1186-J03시험)을

실시하였을 때, 경구제에서 Cmax가 약 22% 높게 관찰되었으나, AUC는 동등한 결과를 산출했음

- 신청사는 경구제에서의 안전성 확인을 목적으로 단일군, 공개 임상을 진행하였으며,

- 동 임상에서 산출된 ALSFRS-R 점수를 에다라본 IV 주사제 중 유효성을 입증한 MCI186-19 임상 결과와 비교하였을 때, 에다라본 경구현탁액은 에다라본 IV 주사제와 유사한 정도로 ALS 진행을 억제하였음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 신청사는 경구제에서의 안전성 확인을 목적으로 48주 공개 임상을 진행하였으며, 신청사는 경구제의 안전성(N=185)을 주사제, 위약 대조 이중눈가림으로 진행한 3건의 임상(16, 18, 19) 통합 안전성 결과(시험군 184, 위약군 184)와 비교한 자료를 제출함

- 전반적으로 경구제는 주사제와 유사한 안전성 프로파일을 보였으며, 경구제에서 우려할 만한 새로운 안전성 실마리 정보는 관찰되지 않음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 경구용 에다라본의 내약성은 MT-1186-A01시험에서 평가되었으며, 그 결과 기승인된 IV주사제인 라디카바(RADICAVA)의 내약성과 매우 유사한 것으로 확인되었음
- 또한, MT-1186-A01시험에서 얻은 잘 통제되지 않은 데이터에 따르면, IV주사용 에다라본과 경구용 에다라본의 투여 후에 유사한 질병진행률을 보였음
- 에다라본 경구현탁액은 ALS 환자에게 양호한 유익성-위해성 균형을 보이는 유용한 치료로서, 효과적이고, 내약성이 뛰어나며, 안전한 치료를 제공할 수 있는 것으로 기대됨

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 건강한 성인 대상 1상 임상시험에서 라디컷현탁액(105mg)은 라디컷주사제(60mg) 보다 Cmax가 약 22% 높게 관찰되었으나, AUC는 동등한 결과를 산출했으며,

- 라디컷현탁액(105mg)으로 수행된 ALS 환자 대상 단일군 공개 3상 임상시험과 라디컷주사제(60mg)의 핵심 임상시험 비교 시에 유사한 정도의 ALS 진행 억제(ALSFRS-R 점수로 평가)와 안전성 프로파일을 보임

- ALS는 진행될수록 거동이 불편한 점을 고려할 때, 경구제형의 개발은 필요한 것으로 판단되며, 제출된 임상시험 자료에서 주사제와 유사한 정도의 ALS 진행 억제가 관찰되었으므로, 신청품목의 유익성-위해성 균형은 긍정적인 것으로 사료됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 일본 : Mitsubishi Tanabe사, Radicut® oral suspension 2.1%(edaravone)(2022.12.23 허가)
- 미국 : Mitsubishi Tanabe Pharma America, RADICAVA ORS® (edaravone) oral suspension(2022.05.12. 허가)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 미쓰비시다나베파마코리아(주), 라디컷주30mg(에다라본)과의 허가사항 비교

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	미쓰비시다나베파마코리아(주)	**허가일**	-
제품명	라디컷현탁액(에다라본)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	위해성관리계획 (Ver 6.0)
주성분 및 함량	100밀리리터 중 에다라본 2,100밀리그램		
효능·효과	근위축성측삭경화증(ALS)에 의한 기능장애의 진행을 늦추어 준다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
• 신장애 (급성 신부전·신증후군) • 간장애 (전격성 간염, 간장애, 황달) • 혈소판 감소, 과립구 감소 • 파종성 혈관내 응고증(DIC) • 급성 폐장애 • 횡문근융해증 • 쇼크, 아나필락시스	▸일반적인 의약품 감시활동 ▸시판후 관찰연구(주사제) ▸시판후 관찰연구(경구용 현탁액)	첨부문서 전문가용 설명자료 환자용 사용설명서 투약방법 안내서 (경구제)
2. 중요한 잠재적 위해성		
• 신경섬유 변성	▸일반적인 의약품 감시활동 ▸시판후 관찰연구(주사제) ▸시판후 관찰연구(경구용 현탁액)	첨부문서
3. 중요한 부족정보		
ALS가 중증도 등급 3 초과 및/또는 호흡 기능 감소(강제 폐활량 [%FVC] < 80%) 환자에 대한 투여	▸시판후 관찰연구(주사제) ▸시판후 관찰연구(경구용 현탁액)	첨부문서