안전성·유효성 심사결과 공개양식

(■최초, □변경)

2014 년 06 월 05 일

담당자	연구관	과 장
조순옥	강주혜	최기환

① 회 사 명	바이엘코리아(주)	② 문서번호	접수번호: 20130224744, 20130224931, 20130224860, 20130225231, 20130225004
③ 제 품 명	아뎀파스정 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5밀리그램 (리오시구앗)	④ 구분	의약품, 수입, 전문, 희귀 214 (혈압강하제)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1정 87.50밀리그램 중, 리오시구앗(미분화)(별규) 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5mg		
⑥ 성 상	0.5mg정: 양면이 볼록한 흰색의 원형 필름코팅정 1mg정: 양면이 볼록한 연노란색의 원형 필름코팅정 1.5mg정: 양면이 볼록한 노란주황색의 원형 필름코팅정 2mg정: 양면이 볼록한 연한주황색의 원형 필름코팅정 2.5mg정: 양면이 볼록한 빨간 주황색의 원형 필름코팅정		
⑦ 신청효능·효과	수술이 불가능하거나 수술 후 지속 혹은 재발하는 만성 혈전색전성 폐고혈압(CTEPH, WHO Group 4) 성인 환자에서 운동능력과 증상의 개선		
⑧ 신청용법·용량	1) 성인 o초기 용량 초기 용량으로 2주 동안 1회 1.0 mg을 1일 3회 투여한다. 이 약은 음식물 섭취 여부와 관계없이 약 6-8시간 간격으로 1일 3회 복용해야 한다. 수축기 혈압이 95 mmHg 이상이고 저혈압의 징후나 증상이 없는 경우 1회 용량을 2주 간격으로 0.5 mg씩 단계적으로 최대 2.5 mg까지 증량하여 1일 3회 복용 한다. 수축기 혈압이 95 mmHg 미만인 경우, 환자에서 저혈압 징후나 증상이 보이지 않는다면 용량은 유지되어야 한다. 용량 증량 기간 중에 수축기 혈압이 95 mmHg 미만이고 저혈압 징후나 증상이 관찰되는 경우는 1회 용량을 0.5 mg씩 감소시켜야 한다. o유지 용량 환자 별로 확정된 유지 용량은 저혈압 징후나 증상이 발생하지 않는다면 유지되어야 한다. 이 약의 1일 최대 용량은 7.5 mg이다. 복용을 잊은 경우, 예정된 다음 복용을 계속한다. 내약성이 좋지 않은 경우, 어느 시점에서든 용량 감소를 고려할 수		

	있다. o치료 중단 치료가 3일 이상 중단되어야 하는 경우, 재투여는 2주 동안 1회 1 mg, 1일 3회로 시작하고 위에 설명된 용량 적정 계획에 따라 투여를 계속한다. 2) 특정 환자군에 대한 투여 치료 시작 시 환자 별로 용량 적정이 이루어지므로 개별 환자의 필요에 따른 용량 조절이 가능하다. (1) 소아 이 약의 안전성과 유효성은 18세 미만의 소아에게서 연구되지 않아 가용한 자료가 없다. 따라서, 소아에게 이 약 투여는 권장되지 않는다. (2) 노인 65세 이상의 노인에서 용량 적정을 하는 기간 동안에는 특별한 주의가 필요하다. (3) 간장애 환자 중등도의 간장애 환자 (Child Pugh B)에서 이 약의 노출이 증가했으므로 개인별 용량 적정 시 특별한 주의가 필요하다. 이 약은 중증의 간장애 환자 (Child Pugh C)에서는 연구되지 않았다. 따라서 이러한 환자들에게 이 약 투여는 권장되지 않는다. (4) 신장애 환자 경증, 중등도 또는 중증의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율 15-80 mL/min)에서 이 약의 노출이 증가했으므로 개인별 용량 적정 시 특별한 주의가 필요하다. 이 약은 크레아티닌 청소율이 15 mL/min인 환자들 또는 투석 환자들에서는 연구되지 않았다. 따라서 이러한 환자들에게 이 약 투여는 권장되지 않는다. (5) 흡연자 흡연자들에게는 금연이 권장된다. 흡연자에서 이 약의 혈중 농도는 비흡연자보다 낮았다. 치료 기간 동안 금연 또는 흡연을 시작하는 환자에서 이 약의 용량 조절이 필요할 수 있다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온보관(1-30℃), 제조일로부터 36개월
⑩ 기원 및 개발경위	희귀의약품신청
⑪ 약리작용기전	sGC의 자극제, NO에 대한 sGC receptor sensitivity 증가
⑫ 국내외 사용현황	• 국내 동일제품 없음. • 캐나다: ADEMPAS(RIOCIGUAT(film-coated)) 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5tablet (BAYER, 2013.09.25.허가) • 미국: ADEMPAS(RIOCIGUAT) 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5tablet (BAYER, 2013.10.08.허가) • 스위스: ADEMPAS(RIOCIGUAT) 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5tablet (BAYER, 2013.10.21.허가) • 일본: ADEMPAS tablet 0.5, 1, 2.5 mg

	(BAYER, 2014.01.허가) • EU: ADEMPAS film-coated tablet 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5 mg (BAYER, 2014.04.10.허가)
⑬ 관련조항	의약품의 품목허가・신고・심사규정 - 제28조 제1항 희귀의약품
⑭ 검토결과	시정적합
붙임 1. 검토의견 2. 안전성·유효성 검토 요약	

<붙임 1> 검토의견 - 아뎀파스정 0.5mg외 4건, 바이엘코리아(주)

○ 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하였음을 알려드립니다.

□ 효능효과

수술이 불가능하거나 수술 후 지속 또는 재발하는 만성 혈전색전성 폐고혈압 (CTEPH, WHO Group 4) 성인 환자에서 운동능력의 개선

□ 용법·용량

1) 성인
o 초기 용량
초기 용량으로 2주 동안 1회 1.0 mg을 1일 3회 투여한다. 이 약은 음식물 섭취 여부와 관계없이 약 6-8시간 간격으로 1일 3회 복용해야 한다. 잠재적인 저혈압 발생을 최소화 하기 위하여 초기용량을 1일 3회 0.5mg으로 시작할 수도 있다.
o 용량적정방법
- 수축기 혈압이 95 mmHg 이상이고 저혈압의 징후나 증상이 없는 경우 1회 용량을 0.5 mg씩 증량하여 최대 2.5 mg까지 투여하고, 용량적정은 2주 간격으로 해야 한다.
- 수축기 혈압이 95 mmHg 미만이고, 저혈압의 징후나 증상이 없는 경우, 용량은 유지되어야 한다.
- 수축기 혈압이 95 mmHg 미만이고 저혈압의 징후나 증상이 관찰되는 경우는 어느 시점에서든 다음 3회 투여를 보류하고, 24시간 후에 임상적으로 허용된다면 1회 용량을 0.5 mg 감량하여 재투여 하도록 해야 한다.

o유지 용량
환자 별로 확정된 유지 용량은 저혈압 징후나 증상이 발생하지 않는다면 유지되어야 한다. 이 약의 1일 최대 용량은 7.5 mg이다. 복용을 잊은 경우, 예정된 다음 복용을 계속한다. 내약성이 좋지 않은 경우, 어느 시점에서든 용량 감소를 고려할 수 있다.
o치료 중단
치료가 3일 이상 중단되어야 하는 경우, 재투여는 초기투여 용량으로 2주간 1일 3회 투여하고 위에 설명된 용량적정방법에 따라 투여를 계속한다.

2) 특수한 환자군에 대한 투여
(1) 고령자
만 65세 이상의 고령자에서 이 약의 노출이 증가했으므로 개인별 용량 적정 시 특별한 주의가 필요하다.

(2) 간장애 환자
중등도의 간장애 환자 (Child Pugh B)에서 이 약의 노출이 증가했으므로 개인별 용량 적정 시 특별한 주의가 필요하다. 이 약은 중증의 간장애 환자 (Child Pugh C)에서는 연구되지 않았으므로 투여하지 않도록 한다.
(3) 신장애 환자
경증, 중등도 또는 중증의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율 15-80 mL/min)에서 이 약의 노출이 증가했으므로 개인별 용량 적정 시 특별한 주의가 필요하다. 이 약은 크레아티닌 청소율이 15 mL/min인 환자들 또는 투석 환자에서 연구되지 않았으므로 투여하지 않도록 한다.
(4) 흡연자
흡연자들에게는 금연이 권장된다. 흡연자에서 이 약의 혈중 농도는 비흡연자보다 낮았다. 치료 기간 동안 금연 또는 흡연을 시작하는 환자에서 이 약의 용량 조절이 필요할 수 있다.

□ 사용상의 주의사항

1. 경고
이 약은 태아에게 해로울 수 있으므로 임부에게 투여하지 않는다. 임신 가능성이 있는 여성은 이 약 투여 시작 전, 투여 중 매 달 그리고 투여 종료 후 1개월 시점에 임신하지 않았음을 확인하여야 한다. 이 약을 투여하는 동안 및 투여 종료 이후 1개월까지 적절한 피임법을 사용하여 임신을 방지하여야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자
2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
3) 모든 형태의 질산염 제제 또는 산화질소 공여제(예: 아질산아밀)를 병용하는 환자
4) PDE-5 저해제 (예: 실데나필, 타다라필, 바데나필 등)를 병용하는 환자
5) 아졸계항진균제(예: 케토코나졸, 이트라코나졸) 및 HIV단백분해효소저해제(예: 리토나비어, 인디나비어, 보리코나졸, 아타자나비어, 사퀴나비어)를 병용하는 환자
6) 치료 시작 시 수축기 혈압이 95 mm Hg 미만인 환자
7) 중증의 간장애 환자 (Child Pugh C)
8) 크레아티닌 청소율이 15ml/min미만이거나 투석중인 환자
9) 갈락토오스불내성(galactose intolerance), Lapp유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption)등의 유전적인 문제가 있는 환자 (이 약은 유당을 함유하고 있음)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 폐정맥 폐색성 질환 환자
폐혈관 확장제는 폐정맥 폐색성 질환 (Pulmonary veno Occlusive Disease, PVOD)환자의 심혈관

상태를 심각하게 악화시킬 수 있다. 따라서 이러한 환자들에게 이 약 투여는 권장되지 않는다. 폐부종의 징후가 발생할 경우, PVOD의 관련 가능성이 고려되어야 하며, PVOD가 확진되면 이 약 투여를 중단해야 한다.

2) 호흡기 출혈 환자

폐고혈압 환자 중 특히 항응고 치료를 받는 환자에게서 호흡기 출혈의 가능성이 증가한다. 이 약을 복용하는 동안, 특히 기관지 동맥색전술 등으로 치료 받은 경우를 포함하여 최근에 심각한 객혈을 경험한 경우와 같은 위험 인자가 있으면 심각하고 치명적인 호흡기 출혈의 위험성이 더욱 증가할 수 있다. 의사는 정기적으로 개별 환자의 유익성-위험성을 평가해야 한다.

3) 저혈압 가능성이 있는 환자

이 약은 혈관을 확장시키며 저혈압을 발생시킬 수 있다. 이 약을 처방하기 전에, 의사는 특정 기저질환을 가진 환자가 이러한 혈관확장 효과 때문에 악영향을 받을 가능성이 있는지 신중하게 고려해야 한다. (예: 고혈압 치료를 받는 환자, 또는 휴식기 저혈압, 저혈량증, 중증 좌심실 유출로 폐쇄 또는 자율신경계 이상 환자). 저혈압의 증상이나 징후가 나타나면 이 약의 감량을 고려해야 한다.

4) 간장애 환자

중등도의 간장애 환자 (Child Pugh B)에서 이 약의 노출이 증가했으므로 경증내지 중등도의 간장애 환자는 개인별 용량 적정 시 특별한 주의가 필요하다.

5) 신장애 환자

경증, 중등도 또는 중증의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율 15-80 mL/min)에서 이 약의 노출이 증가했으므로 경증내지 중증의 신장애환자는 개인별 용량 적정 시 특별한 주의가 필요하다.

6) 고령자

만 65세 이상의 고령자에서 이 약의 노출이 증가했으므로 개인별 용량 적정 시 특별한 주의가 필요하다.

4) 다른 약물과의 병용 투여

티로신 키나제 저해제인 엘로티닙과 같은 강력한 CYP1A1 억제제, 강력한 P-gp/BCRP 저해제로 면역억제제인 사이클로스포린 A와 병용투여 할 경우 이 약의 노출이 증가될 수 있으므로 이러한 약물은 주의해서 사용해야 한다. 혈압을 모니터링하고 이 약의 용량 감소를 고려해야 한다.

4. 이상반응

이 약의 안전성프로파일이 만성 혈전색전성 폐고혈압(CTEPH) 또는 폐동맥고혈압(PAH) 환자군에서 유사하였으므로, 각각의 16주 및 12주 위약대조 3상 임상시험 및 장기 비대조 연장시험에서 이 약을 1회 이상 투여 받은 환자 650명을 대상으로 이상반응을 통합분석하여 표1에 나타냈다.

통합분석 결과, 이 약 투여군(최대 1회 2.5 mg, 1일 3회 투여)에서 10% 이상 발생한 가장 흔하게 보고된 이상반응은 두통, 어지러움, 소화 불량, 말초 부종, 구역, 설사, 구토였다.

비대조 장기 연장 시험에서의 안전성 프로파일은 위약 대조 3상 시험에서 관찰된 것과 유사했다.

이 약으로 치료받은 만성 혈전색전성 폐고혈압 또는 폐동맥고혈압환자에서 치명적인 결과를 포함한 중증의 객혈과 폐 출혈이 관찰되었다.

이 약 투여 후 관찰된 이상반응은 아래 표와 같다. 이상 반응은 기관분류 (System Organ Class,

MedDRA)에 따라 분류되었으며 특정 반응이나 동의어 및 관련된 상태를 표현하는데 가장 적절한 MedDRA 용어를 사용하였다. 임상시험에서 나타난 이상반응을 빈도에 따라서 분류하였다.

표1. 만성혈전색전성폐고혈압(CTEPH) 및 폐동맥고혈압(PAH)환자 대상 3상 임상 시험에서 이 약 투여와 관련하여 보고된 이상반응

기관 분류	매우 흔하게 (≥1/10)	흔하게 (≥ 1/100, <1/10)	드물게 (≥ 1/10,000, < 1/1,000)
감염		위장염	
혈액 및 림프계		빈혈(해당 실험실적 파라미터 포함)	
신경계	어지러움 두통		
심장		두근거림	
혈관		저혈압	
호흡기계,		객혈 코피 비충혈	폐출혈*
위장관계	소화불량 설사 구역 구토	위염 위식도 역류 질환 연하 곤란 위장 및 복부 통증 변비 복부 팽만	
전신	말초 부종		

*비대조 장기 연장 시험에서 치명적인 폐 출혈이 보고되었다.

만성혈전색전성폐고혈압(CTEPH)환자 대상 16주 임상시험에서 이 약 투여 후 1% 이상의 환자에서 발생한 이상반응(CHEST-1 시험)은 표2에 나타내었다.

표2. 만성혈전색전성폐고혈압(CTEPH)환자 대상 16주 임상시험에서 이 약 투여 후 1% 이상의 환자에서 발생한 이상반응(CHEST-1 시험)

기관분류	**리오시구앗 %** (n=173)	**위약 %** (n=88)
감염		
위장염	2.3	1.1
혈액 및 림프계		
출혈 (코피 및 객혈 포함)	12.7	9.1
빈혈 (해당 실험실적 파라미터 포함)	4.6	2.3

신경계		
두통	24.9	13.6
어지러움	23.1	13.6
심장		
두근거림	3.5	4.5
혈관		
저혈압 (혈압 감소 포함)	11.0	4.5
호흡기계		
비충혈	3.5	3.4
위장관계		
소화불량 (상복부 불쾌감 및 트림 포함)	18.5	8.0
구역	11.0	8.0
설사	9.8	4.5
구토	9.8	3.4
위장 및 복부 통증	9.8	5.7
위식도 역류 질환	4.0	0
변비	5.8	1.1
위염	3.5	0
연하 곤란	3.5	0
복부팽만	1.2	0
전신		
말초 부종	15.6	20.5

5. 일반적주의

1) Nitric Oxide-soluble guanylate cyclase-cGMP (NO-sGC-cGMP)경로에 영향을 미치는 약물:
이 약과 세포내 cGMP를 증가시키는 약물들은 혈관을 확장시키므로, 전신혈압에 대하여 상가 또는 상승작용이 나타날 수 있다. 따라서 PDE-5저해제, 질산염 또는 산화질소 공여제와의 병용은 금기이다.

2) 음식과의 임상적으로 관련 있는 상호 작용은 관찰되지 않았다.

3) 담배 흡연자에서 이 약의 노출은 50-60 %까지 감소하므로 환자들에게는 금연이 권장된다.

4) 어지러움이 보고된 적 있으며 이는 운전 또는 기계 사용에 영향을 미칠 수 있다. 환자는 운전을 하거나 기계를 사용하기 전에 자신이 이 약에 어떻게 반응하는지 잘 알고 있어야 한다.

6. 상호작용

1) 다른 약물이 이 약에 미치는 영향

(1) CYP 저해제 및 P-gp 저해제

이 약은 주로 사이토크롬 P450 매개 (CYP1A1, CYP3A4, CYP2C8, CYP2J2) 산화 대사를 통해 대사되며 대사되지 않은 약물은 직접 대변 또는 담즙으로 배설되고 사구체 여과를 통해 신장으로 배설된다. in vitro 연구에서 이 약은 막 수송 단백질 P-gp / BCRP의 기질인 것으로 나타났다. 이 효소들의 저해제 또는 유도제 또는 수송체들은 이 약의 노출에 영향을 미칠 수 있다.

(2) 케토코나졸 및 HIV 단백분해효소 억제제

In vitro 연구에서, 강력한 CYP3A4와 P glycoprotein (P-gp) 억제제로 분류되는 케토코나졸은 이 약의 대사 과정에서 다중경로 CYP 와 P-gp/BCRP (Breast cancer resistance protein) 저해제로 확인되었다. 1일 1회 400 mg의 케토코나졸을 복용했을 때 이 약의 평균 AUC는 150% 증가하였으며 (범위 최대 370%) 평균 Cmax는 46% 증가하였다. 최종 반감기는 7.3시간에서 9.2시간으로 증가하였으며 총 전신 청소율은 6.1 L/h에서 2.4 L/h로 감소하였다. 그러므로, 아졸계 항진균제 (예: 케토코나졸, 이트라코나졸) 또는 HIV 단백분해효소 억제제 (예: 리토나비어)와 같은 강력한 다중경로 CYP, P-gp/BCRP 저해제와 이 약은 병용투여해서는 안 된다.

(3) 사이클로스포린

면역억제제 사이클로스포린 A와 같이 강력하게 P-gp/BCRP를 저해하는 약물은 주의해서 투여해야 한다.

(4) CYP1A1 저해제

재조합 CYP 동종효소(isoform)을 이용한 in vitro 연구에서 CYP1A1이 가장 효과적으로 이 약의 주요 대사산물의 형성을 촉매하는 것으로 확인되었다. 티로신 키나제 억제제 계열도 CYP1A1의 강력한 저해제인 것으로 확인되었으며, 이 중 엘로티닙과 게피티니브가 in vitro에서 가장 강력한 저해 효과를 보였다. 따라서, CYP1A1 저해에 따른 약물 상호작용은 이 약의 노출을 증가시킬 수 있다. 그러므로 강력한 CYP1A1 저해제 투여시에는 주의하여야 한다.

(5) 제산제

이 약은 산성 용액에 비해 중성 pH에서 낮은 용해도를 보인다. 상부 위장관의 pH를 증가시키는 약물과의 병용 투여로 경구 생체 이용률이 감소할 수 있다. 제산제인 수산화알루미늄/수산화마그네슘과의 병용 투여로 이 약의 평균 AUC를 34%까지, Cmax을 56%까지 감소시켰다. 제산제는 이 약 투여 후 최소 1시간 이후에 복용해야 한다.

(6) CYP3A4 유도제

폐동맥고혈압 환자들이 중등도의 CYP3A4 유도제로 알려진 보센탄을 병용 투여했을 때 효과를 저해하지 않으면서 이 약의 항정상태 혈중농도를 27% 감소시켰다. 이 약과 강력한 CYP3A4 유도제 (예: 페니토인, 카바마제핀, 페노바르비톤 또는 St. John's Wort)의 병용 투여로, 이 약의 혈장 농도가 감소될 수 있다.

2) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향

In vitro에서 이 약 및 이 약의 주요 대사 산물은 치료적 혈장 농도에서 주요 CYP 동종효소(CYP 3A4 포함) 또는 수송체(예: P-gp/BCRP)의 저해제 또는 유도제로 작용하지 않는다. 이 약 및 이 약의 주요 대사 산물은 in vitro에서 강력한 CYP1A1 억제제로 나타났다. 따라서, CYP1A1 매개 생체내 변환에 의해 상당 부분 대사되는 엘로티닙 또는 그라니세트론과의 병용 투여에 있어서 임상적으로 관련 있는 약물 상호작용을 배제할 수 없다.

3) 질산염 제제
이 약 2.5 mg 정은 복용 4시간과 8시간 후에 설하 투여된 니트로글리세린(0.4 mg)의 혈압 강하 작용을 상승시켰다. 그러므로, 어떠한 형태든 질산염 제제 또는 산화질소 공여제(예: 아질산아밀)와 이 약의 병용은 금기이다.

4) PDE 5 저해제
비임상 동물시험에서 이 약과 실데나필 또는 바데나필을 함께 투여했을 때 상가적인 전신 혈압 강하 작용이 나타났다. 높은 용량의 일부 사례에서는 전신 혈압강하 작용에 있어서 상가작용 이상의 효과가 관찰되었다.
안정적인 실데나필 치료(1회 20mg, 1일 3회 투여)를 받는 7명의 폐동맥고혈압 환자대상 탐색적 상호작용시험에서 이 약(0.5mg과 1mg을 순차적으로 투여)의 단회 투여로 상가적 혈역학적 효과가 나타났다. 이 시험에서 1 mg을 초과하는 용량은 연구되지 않았다.
12주 간의 병용 투여 시험에서 안정적으로 실데나필(1회 20mg, 1일 3회 투여)과 이 약(1회 1.0 mg-2.5 mg, 1일 3회 투여)을 복용한 12명의 환자와 실데나필 만을 복용한 6명의 환자를 비교했다. 이 시험의 비대조 장기 연장 시험에서 이 약을 실데나필과 함께 복용했을 때에 높은 중단율을 나타냈으며, 이는 주로 저혈압에 의한 것이었다. 폐동맥고혈압환자에서 실데나필을 병용 투여 했을 때, 임상적 유익성은 없었다.
PDE 5 억제제 (예: 실데나필, 타다라필, 바데나필)와 이 약의 병용 투여는 금기이다.

5) 와파린/ 펜프로쿠몬
이 약과 와파린의 병용 투여는 항응고제에 의해 유도된 프로트롬빈 시간에 영향을 미치지 않았다. 이 약과 다른 쿠마린 유도체 (예: 펜프로쿠몬)의 병용시에도 프로트롬빈 시간에 영향이 없을 것으로 예상된다. In vivo에서 이 약과 CYP2C9의 기질인 와파린의 약동학적 상호작용이 없는 것으로 입증되었다.

6) 아세틸살리실산
이 약은 아세틸살리실산에 의한 출혈 시간을 증가시키지 않았으며, 인체 내 혈소판 응집에도 영향을 미치지 않았다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부
이 약을 임부에게 투여한 적절한 자료는 없다. 동물 시험에서 생식 독성이 나타났다. 따라서, 이 약은 임신 중에는 금기이다. 만약 이 약을 복용하는 동안 임신이 되었다면 태아에게 잠재적 위험이 있음을 환자에게 알려야 한다. 가임 여성은 이 약을 투여하는 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.
이 약은 랫드를 이용한 배·태자발생시험에서 사람노출의 약8배 용량에서 심장기형(심실중격결손)이 유발되었고, 약2배 용량에서 배자독성(착상후소실증가)이 관찰되었다. 토끼를 이용한 배·태자발생시

험에서는 사람노출의 4배용량에서 자연유산이 관찰되었고, 13배용량에서 흡수증가가 관찰되었다.

2) 수유부

모유 수유 중인 여성에서 이 약을 투여한 자료는 없다. 동물 시험에서 이 약은 모유로 분비되는 것으로 확인되었다. 모유 수유를 받는 영아에 대한 중대한 이상 반응의 가능성이 있기 때문에 이 약은 수유 중에는 금기이다. 수유부에 대한 약물의 중요성을 고려하여 모유 수유 중단 또는 약물 치료를 중단/회피 여부에 대한 결정이 필요하다.

3) 생식능

이 약은 사람에서 수태능에 대한 영향을 평가한 자료는 없다. 랫드를 이용한 생식독성시험결과, 암수 모두에서 수태능에 대한 영향은 없었다.

8. 소아에 대한 투여

소아환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되어 있지 않으므로 소아환자에게 이 약 투여는 권장되지 않는다.

9. 과량투여시의 처치

이 약 투여 2-32일 사이에 실수로 1일 9-25 mg까지 과량 투여한 사례가 보고되었다. 이상반응은 저용량에서 관찰된 것과 유사했다. 과량 투여시에는 필요한 경우, 표준적 보조 처치가 적용되어야 한다. 현저한 저혈압의 경우, 적극적인 심혈관계 처치가 필요하다. 혈장 단백 결합률이 높기 때문에 이 약은 투석이 가능할 것으로 예상되지 않는다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 한다

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하도록 한다.

11. 기타

1) 골대사에 미치는 영향

발육기 랫드에서, 성장판이 두꺼워지고, 골소주붕괴, 뼈과다증 등 골형성에 영향을 미치는 것으로 확인되었다. 발육기에 투여가 시작된 26주반복독성시험결과, 사람의 치료용량범위 항정상태 전신노출에서 대퇴골의 골재형성/뼈과다증이 증가되었다. 성숙랫드를 이용한 시험에서는 골대사에 영향을 미치지 않았다. 끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가신고·심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제7호

[별표1] Ⅰ. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

구분 \ 제출자료		자료번호																			
		개발경위	품질	안정성시험				독성시험						약리시험				임상		외국현황	국내유사
				원료		완제		단회	반복	유전독성	생식독성	발암성	기타독성	효력	약리	ADME	상호작용	임상	가교		
				장기가속	가혹	장기가속	가혹														
제출범위	I. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○
	희귀의약품	○	해당없음	○	○	○	○	○	○	해당없음				○	해당없음			○	해당없음	○	○
제출자료		○	○	×	×	○	○	의약품집		×				의약품집	×			○	×	○	○

면제여부 : 품질, 비임상, 가교시험 면제

1) 품질에 관한 자료

의약품 등의 안전에 관한 규칙 제4조제1항제2호나목

: 희귀의약품은 규칙 제10조에 따른 기준 및 시험방법에 관한 자료 면제

2) 비임상시험: 미국 의약품집 (PDR) 제출, 캐나다, 스위스, 일본, 유럽 허가됨.

동 규정 제28조제2항에 따라, 개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 당해년도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제4조제4항에서 정한 외국의 의약품집에 수재된 품목의 경우 제5조제1항제4호(독성에 관한 자료) 및 제5호(약리작용에 관한 자료)의 자료를 면제

3) 가교시험

동 규정 [별표6] Ⅰ. 대상, 2, 가. 희귀의약품 외국임상자료에 다한 가교시험 면제

[심사자 종합의견 및 행정사항]

이 약은 폐고혈압의 분류 GROUP4에 해당하는 만성혈전색전성 폐고혈압(CTEPH)환자를 대상으로 개발한 새로운 조성의 신약으로, 기존의 폐동맥고혈압약물과 비교하여 새로운 기전을 특징으로 한다. 제출된 자료를 검토한 결과, 신청한 효능효과, 용법용량은 pivotal 시험에 근거하여 해당시험의 범위 내에서 타당하게 반영되었고, 일본인과 코카시안의 1상 PK통합분석 결과 일본인에서 노출이 증가하는 것으로 확인되었으나, 체중으로 보정한 결과 유의한 차이가 아니었으며, 일본인과 코카시안에서 차이를 보이는 유전형이 이 약의 약동학에 영향을 미치지 않는 것으로 확인되었고, 인종간의 차이에 영향을 미칠 수 있는 식이에 의한 영향도 관찰되지 않았고, CTEPH 및 PAH환자 대상 3상 임상시험 PK/PD 통합분석 자료에서 PK에 영향을 미치는 공변량을 분석한 결과, 인종은 PK파라미터에 영향을 주는 요인이 아니었는바, 이 약의 전신노출에 인종이 영향을 미치지 않는 것으로 판단되므로, 신청한 용법용량은 전반적으로 타당하며 저혈압에 대한 평가를 토대로 용량적정법으로 투여할 때 설정된 최대용량에서 안전할 것으로 사료됨.

1) 다만, 이 약은 과도한 약력학적 효과로 저혈압 등의 발생 할 수 있고, 용량-노출이 선형성을 보이므로, 이 약의 노출에 영향을 미치는 인자가 있는 환자의 경우는 최초 투여용량을 낮은 용량

부터 조절할 필요가 있어, 1회, 0.5mg(1일 3회)을 시작할 수 있음을 추가하고, 용량적정시, 수축기 혈압이 95mmHg미만이면서 저혈압징후와 증상이 나타날 경우, 24시간 후에 임상적 허용여부를 검토하여 감량 투여하도록 **용법용량을 시정함**

2) 또한, 보완제출시 효능효과에 추가한 '증상 개선'은 3상임상시험 디자인시 1차 유효성평가항목으로 채택하지 않았으므로 인정하기 어려움. **효능효과에서 증상개선을 삭제함**

3) 그 외 제출된 자료 및 외국의 허가사항을 참조하여 **사용상의 주의사항을 시정하였음**

• 성인과 소아로 구분되어 소아연령은 '만 19세 미만'이 되므로, 소아의 연령을 삭제함

• 임부에서의 위험성 등의 내용은 제출된 자료에 근거하여 시정하였고,

• 추가로 제출된 비임상자료요약 및 외국의 허가사항을 근거로 발육기 동물에서 골대사에 미치는 영향을 기타항에 추가하였음

• 이 약은 과도한 약력학적 작용이 우려 되므로, 전신노출증가 가능성이 있는 환자군을 외국의 허가사항 등을 참조하여 투여금기항에 추가하였음.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

• 만성혈전색전성 폐고혈압(CTEPH)의 치료법으로 폐동맥 내막절제술이 입증되었지만 환자의 약 56.8%에서만 동 수술이 가능하며 전체 환자의 약 40%는 혈전이 수술적으로 접근할 수 없는 폐동맥의 원위부에 위치하고 있거나 영상 상에서 동맥폐쇄의 정도에 비해 과다한 혈역학적 방해가 있어 수술이 불가능함. 또한 폐동맥 내막절제술을 받았더라도 49.2%는 지속적인 폐고혈압(16.7%) 및 수술과 관련된 합병증을 경험함. 따라서 수술이 적합하지 않은 환자, 수술 후 폐고혈압이 잔류 또는 재발하는 CTEPH 환자에 대한 치료제가 요구됨

• Soluble guanylate cyclase(sGC)는 내피세포로부터 유도된 NO수용체이며 혈관 긴장도, 증식, 섬유화, 염증과 같은 세포 기능을 조절하는데 핵심적인 역할을 하는 신호 물질인 cGMP의 생성을 촉진하는 역할을 함. 폐고혈압의 병태생리학은 cGMP/NO pathway 손상으로 인한 NO 생성 저하, 사용 가능한 NO의 감소 및 조직 내 cGMP 수치 감소, 내피세포의 기능 이상을 포함함. 따라서 NO-sGC-cGMP pathway에 작용하는 치료제를 개발하고자 함

• Riociguat 은 Soluble guanylate cyclase(sGC) 의 agonist 로 2가지 기능을 가짐

- 첫째, 일산화질소(NO) 와 관계없이 sGC 를 자극하여 second messenger 인 cGMP 의 생성을 증가시키는 direct stimulator 로의 역할
- 둘째, NO 가 존재할 때에는 NO 에 대한 sGC 의 민감도(sensitivity)를 증가시키는 역할, 이는 NO 가 존재할 때에도 NO의 효과를 강화시킨다는 점에서 기존의 PAH치료제(PDE-5 inhibitor)와 다른 고유한 작용임
- 따라서 기존의 PDE-5 저해제들은 이미 농도가 저하된 cGMP 의 분해만을 단순히 저해하므로 효과를 나타낼 수 없지만, Riociguat은 NO 생성이 심하게 저하되었을 때에도 효과를 나타낼 수 있어 NO-sGC-cGMP pathway 의 역할을 극대화함으로써 치료 효과가 더욱 뛰어날 것으로 기대됨

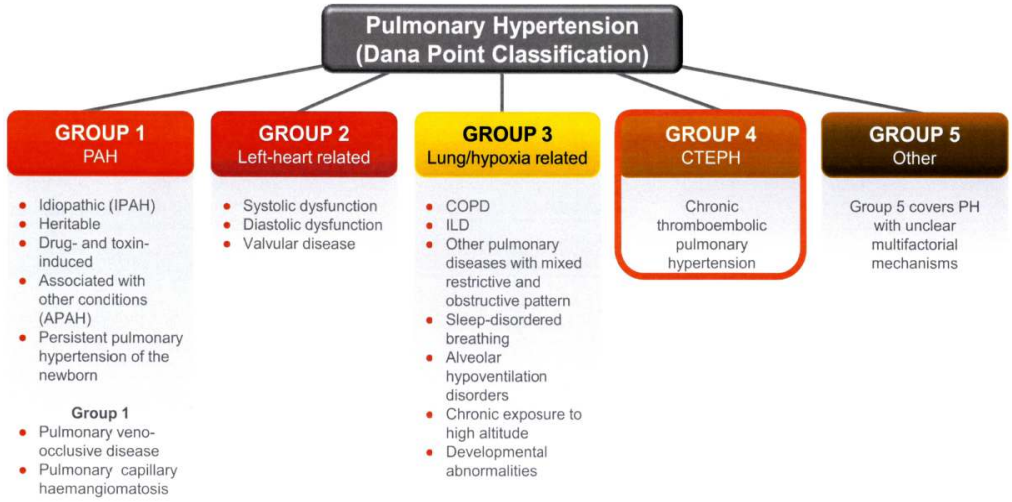
2. 신청 적응증 개요 및 치료법

• 만성혈전색전성폐고혈압((Chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH)

(1) '만성혈전색전성폐고혈압(CTEPH)'은 세계보건기구(WHO)에서 분류한 폐고혈압 중 Group 4에 속함. 동 질환은 정맥에서 유래한 혈전이 폐동맥 혈관을 막는 단일 또는 재발성 폐색전증(Pulmonary embolism, PE) 이후 발생한 색전이 적절히 용해되지 않아 혈관이 재개통 되지 못하고 혈관벽과 색전이 결합 및 기질화되면서 혈관 협착이 서서히 진행하여 폐고혈압과 우심부전까지 이르는 비교적 드문 질환으로 폐동맥 미세혈관 형태 변형, 혈관세포 증식 기능장애, in situ thrombosis의 특징이 있으며, 폐혈관 저항, 폐혈관 긴장도 이상, 진행성 우심실 기능 이상/부전을 초래하여 궁극적으로는 조기 사망에 이름

※ 참고

① WHO에 따른 폐고혈압의 분류



② NYHA/WHO에 따른 기능 분류

분류	기능적 분류: 심장 질환자가 육체 활동 시 느끼는 임상 증상에 따라 4군으로 분류
I	심질환을 갖는데 그때문에 신체활동이 제한되는 일이 없는 환자. 보통의 신체활동에서는 특히 피로, 동계, 호흡곤란 또는 협심통은 오지 않는다.
II	심질환을 지니고 그 때문에 신체활동이 가벼운 정도로 제한되는 환자. 안정시에는 무증상인데, 보통이상의 신체활동에서는 피로, 동계, 호흡곤란, 또는 협심통을 가져온다.
III	심질환을 지니고 그 때문에 신체활동이 고도로 제한되는 환자. 안정시에는 무증상인데 가벼운 일상생활의 신체활동에서 피로, 동계, 호흡곤란, 또는 협심통을 가져온다
IV	심질환을 지니고 안정시에 있어서도 심부전 또는 협심증 증상을 나타내는 환자. 약간의 신체활동에서도 불편함(discomfort)가 증가한다.

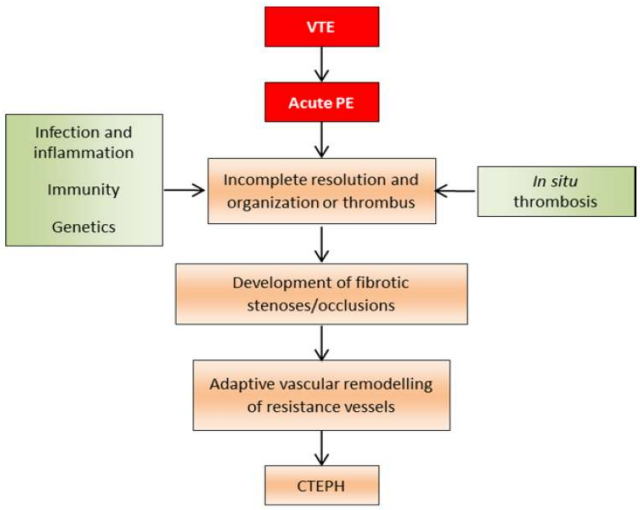
• 발생기전

- 정맥혈전색전증(Venous thromboembolism, VTE) 이후 폐색전증(PE)의 결과로 생긴 색전이 완전히 용해되지 않아 기질화된 혈전색전성 물질이 생성됨. 급성 폐색전증의 결과로 생긴 색전은 대부분 저절로 또는 약물에 의해서 용해되지만, 소수의 환자들에서는 완전히 용해되

지 않고 만성 폐색전(Chronic pulmonary embolism)으로 발전함. 이후 섬유화된 협착(stenosis)과 폐색(occlusion)이 발생하고 병리적인 혈관 재구성(Remodeling)을 초래하여 폐동맥에서의 저항이 증가하고 CTEPH이 유발됨.

- 최근 연구결과, 혈전 용해에 긍정적인 작용을 하는 혈관 생성(angiogenesis)이 저해된 경우도 CTEPH을 유발하는 원인으로 제시되고 있음
- 또한 PAH에서처럼 일차성 동맥병증(Primary arteriopathy)이나 내피세포의 기능부전에 의한 폐에서의 in situ thrombosis 때문에 기질화된 혈전이 생성될 수 있으며 감염, 염증, 면역이상 및 유전적인 원인도 병리적인 혈관 리모델링을 발생시킬 수 있음

그림1. CTEPH의 병리 기전 (VTE: venous thromboembolism, PE: Pulmonary embolism)
(Modified from reference: Eur Respir J 2013; 41: 462-468) (8)



• 증상

- 진행성 호흡 곤란과 우심부전을 발생시켜 심신을 쇠약하게 만드는 만성질환으로 호흡 곤란, 피로, 흉통, 어지럼증, 말초 부종, 기침, 객혈의 임상적 특징이 있고, 질병이 진행될 경우 기절, 실신의 특성을 지님. 전형적으로 다중의 병적 상태이며 입원이 빈번하고 삶의 질이 낮으며 종종 심장, 신장 및 간 부전으로 진행되고 궁극적으로 사망에 이르게 됨
- CTEPH의 징후 및 증상은 폐고혈압의 다른 형태들과 유사하며 전형적인 것이 없으나, 가장 중요한 것은 다른 원인으로 설명 불가능한 만성 호흡 곤란과 조기 피로감임. 우심실 기능 이상의 유의한 진행 정도와 함께, 운동성 실신 전조현상 같은 증상과 말초 부종, 경정맥 확장, 간비대를 포함하는 신체적 징후가 분명하게 나타날 수 있음

• 진단법

① 우심도자법(Right heart catheterisation, RHC): CTEPH의 가장 적절한 진단 방법

② 심초음파: 선별검사 (Screening test)로서 중요한 역할을 하며 심초음파 검사로 우심실 비대 소견을 쉽게 발견할 수 있고 도플러 방법으로 삼첨판 폐쇄부전의 정도를 측정하여 폐동맥압을 추정할 수 있어 폐고혈압 여부를 확진 또는 배제할 수 있도록 함. 또한 우심실

내 또는 우측 주 폐동맥에 혈전이 있는 경우 직접 혈전을 발견할 수 있음, 따라서 좌심실 부전, 선천성 심장기형 등을 배제하는데 도움이 됨

③ 폐 환기/관류 (V/Q) 스캔: 초기에 CTEPH과 다른 형태의 폐고혈압을 구분하기 위한 가장 중요한 검사임. 폐 혈관 질환은 small vessel disease와 large vessel disease로 구별할 수 있는데 CTEPH은 large vessel disease의 대부분을 차지함. 따라서 폐 환기/관류 스캔을 통해 만성 혈전색전성 폐고혈압 환자에서는 여러 개의 분엽에서 관류 불일치가 발견되는 경우가 많음

• 치료

① 수술적 치료: 수술이 적합한 CTEPH 환자에게는 완치의 가능성이 있는 가장 우선적인 치료법으로 INR 2.0~3.0 을 목표로 비타민 K 길항제(VKA)을 사용하는 일생 동안의 항응고요법과 숙련된 외과의에 의해 수행되는 수술적 중재(PEA)를 포함함

- 폐동맥 내막절제술: 유일하게 입증된 치료법으로 진단, 수술 및 수술 후 처치에 고도의 전문성이 필요한 복잡하고 어려운 수술법에 해당함. 수술 이후 완치가 가능하나 모든 환자가 수술에 적합하지 않음. 수술 이후 면밀한 추적 관찰 및 3개월, 1년 후 시점에서 재평가(우심도관법 재시술 포함)가 필요함. 그러나 환자의 약 56.8%만이 수술이 가능하며 혈전이 수술적으로 접근할 수 없는 폐 동맥의 원위부에 위치하고 있거나 영상 상에서 동맥폐쇄의 정도에 비해 과다한 혈역학적 방해가 있는 환자의 경우 수술이 불가능함. 이는 전체 환자의 약 40%에 해당함. 또한 수술 받은 환자들 중에서도 49.2%는 지속적인 폐고혈압(16.7%) 및 수술과 관련된 합병증을 경험함
- 폐 이식: 극히 소수의 환자에게만 적용 가능함
- Balloon angioplasty : 소수의 수술적 치료가 불가능한 환자에서의 치료 옵션으로 알려져 있으며 폐동맥의 중심 또는 분엽에 분리된 협착(discrete stenosis)이 존재할 때에 적용가능하며 중증의 말초 또는 소혈관 질환이 있는 경우에는 불가능함

② 약물치료: CTEPH치료제로 허가된 약물은 없으며 폐동맥고혈압(PAH) 치료제를 off-label (미승인 적응증)로 사용하고 있음

(2) 만성혈전색전성폐고혈압의 유병률

• 해외에서도 정확한 유병률이나 발생률 등에 대한 자료가 없음. CTEPH은 주로 폐색전증 후에 발생하는 것으로 알려져 있지만 폐색전증의 과거력이 없는 환자에서도 발생함. 따라서 급성 증후성 폐색전증 발생 이후 2년 이내에 1.5%-4% 범위 사이로 발생하지만 폐색전증의 기왕력이 나타나지 않는 환자에서도 발생할 수 있기 때문에 실제 유병률의 추정치를 의미하지는 않음

• 국내 유병률은 현재까지 보고된 바 없으나, 폐색전증 환자의 약 5% 에 해당하는 500-1000명으로 추정됨

(3) 만성혈전색전성폐고혈압의 치료 가이드라인

• 국내 : 진단 및 치료 가이드라인이 마련되어 있지 않음

• 국외: Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (ESC/ERS GUIDELINES, EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL 2009; 34: 1219–263)에서 WHO 분류에 따른 폐고혈압 Group 1~4의 진단 및 치료법을 소개함

- 동 가이드라인에 따르면 CTEPH(Group 4) 환자 중 일부에게는 PAH 치료제를 사용하도록 권고함

① 수술이 불가능한 환자

② 수술 전 혈역학 개선 목적으로 약물 요법이 필요한 환자

③ 수술 후 폐고혈압이 잔류하거나 재발하는 환자

<검토의견>

신청한 자료(3상임상시험)에서는 ①과 ③환자만 대상이었고, CTEPH의 가장 확실한 치료는 수술적방법인 동맥내막절제술(PEA)이므로 ①과 ③환자에만 적용하도록 하는 것은 타당함.

TABLE 33 Recommendations for chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)

Statement	Class#	Level¶
The diagnosis of CTEPH is based on the presence of pre-capillary PH ($\hat{P}_{pa}$ ⩾25 mmHg, P_{pcw} ⩽15 mmHg, PVR >2 Wood units) in patients with multiple chronic/organised occlusive thrombi/emboli in the elastic pulmonary arteries (main, lobar, segmental, subsegmental)	I	C
In patients with CTEPH lifelong anticoagulation is indicated	I	C
Surgical pulmonary endarterectomy is the recommended treatment for patients with CTEPH	I	C
Once perfusion scanning and/or CT angiography show signs compatible with CTEPH, the patient should be referred to a centre with expertise in surgical pulmonary endarterectomy	IIa	C
The selection of patients for surgery should be based on the extent and location of the organised thrombi, on the degree of PH, and on the presence of comorbidities	IIa	C
PAH-specific drug therapy may be indicated in selected CTEPH patients such as patients not candidates for surgery or patients with residual PH after pulmonary endarterectomy	IIb	C

PH: pulmonary hypertension; $\hat{P}_{pa}$: mean pulmonary arterial pressure; P_{pcw}: pulmonary capillary wedge pressure; PVR: pulmonary vascular resistance; CT: computed tomography; PAH: pulmonary arterial hypertension. #: class of recommendation; ¶: level of evidence.

3. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 신청품목은 신약으로서, 작용과 관련하여 기존의 폐고혈압에 쓰이는 성분(PDE-5 inhibitor, prostacyclin PGI2 analogue, endothelin receptor antagonist)와는 작용기전이 다름. sGC자극제라는 새로운 계열의 약물로, 사용경험이 전무하므로 계열 특이적 효과에 대해 알려진 바는 없음
- 이 약 투여군(최대 1회 2.5 mg, 1일 3회 투여)에서 10% 이상 발생한 가장 흔하게 보고된 이상반응은 두통, 어지러움, 소화 불량, 말초 부종, 구역질, 설사, 구토임
- 이 약으로 치료받은 CTEPH 또는 PAH환자에서 치명적인 결과를 포함한 중증의 객혈과 폐출혈이 관찰됨.

<검토의견>

CTEPH환자는 항응고제를 기본요법으로 병용하기 때문에 출혈의 위험을 갖고 있으며 임상시험에서 중증의 객혈이 관찰된 바 '호흡기출혈환자'를 신중투여항에 반영하고, 이 약의 약력학적 특성에 의한 저혈압에 의한 실신이 우려 되는 바, '저혈압 가능성이 있는 환자'를 신중투여에 반영한 것은 타당함.

4. 안정성시험에 관한 자료

1) 신청사항 : 기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 36개월, PTP Alu-Alu

<table>
<tr><th>시험종류</th><th>시험조건</th><th>용기형태/재질</th><th>batch</th><th>측정시기
(month)</th><th>결과</th></tr>
<tr><td>장기</td><td>25℃/60% RH</td><td colspan="2" rowspan="3">PP 블리스터, 각 용량별 3뱃치
BX02WDN, BX02VXE, BX02VXF (2.5mg)
BX02VGX, BX02VGZ, BX02VH0 (2.0mg)
BX02V13, BX02V15, BX02V14 (1.5mg)
BX02UT6, BX02UT7, BX02UT8 (1.0mg)
BX02UP0, BX02UP1, BX02UP2 (0.5mg)</td><td>0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36</td><td rowspan="3">적합</td></tr>
<tr><td>중간</td><td>30℃/75% RH</td><td>0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36</td></tr>
<tr><td>가속</td><td>40℃/75% RH</td><td>0, 1, 3, 6</td></tr>
<tr><td>광안정성</td><td>ICH 조건
1. 1200 kLxh (illumination)
2. 200 Wh/m² (UV)</td><td>open</td><td rowspan="4">각 용량별 1뱃치
BX02SS3 (0.5mg)
BX02SS6 (1.0mg)
BX02STC (1.5mg)
BX02STD (2.0mg)
BX02SXS (2.5mg)</td><td>시험조건
경과 후</td><td>변동성
없음</td></tr>
<tr><td rowspan="2">열안정성</td><td>60℃</td><td rowspan="2">open</td><td>0, 1, 2, 3, 6, 12</td><td rowspan="2">변동성
없음</td></tr>
<tr><td>80℃</td><td>0, 1, 2, 3</td></tr>
<tr><td>수분
안정성</td><td>25℃/80% RH</td><td>open</td><td>0, 3, 6, 12, 24, 36</td><td>변동성
없음</td></tr>
</table>

<검토의견>

동 품목은 각 용량별 3뱃치에서 장기보존시험, 중간보존시험, 가속시험을 각각 36개월, 36개월, 6개월 간 수행한 결과 설정된 기준내 적합하였으므로 신청한 사용기간인 '제조일로부터 36개월'은 인정되는 것으로 사료됨. 광안정성시험 결과 특이적인 변화없이 안정하여 특별한 차광을 필요로 하지 않으며, 가혹시험(열, 수분) 결과 특이적인 변화없이 안정하여 운송이나 취급 시 추가적인 영향 없이 안정할 것으로 사료됨

5. 기준 및 시험방법

• 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제4조제1항제2호나목

: 희귀의약품은 규칙 제10조에 따른 기준 및 시험방법에 관한 자료 면제

6. 독성에 관한 자료

• 동 규정 제28조제2항에 따라, 개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 당해년도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제4조제4항에서 정한 외국의 의약품집에 수재된 품목의 경우 제5조제1항제4호(독성에 관한 자료) 및 제5호(약리작용에 관한 자료)의 자료를 면제

- 미국 의약품집 (PDR) 제출

7. 약리작용에 관한 자료

• 동 규정 제28조제2항에 따라, 개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 당해년도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제4조제4항에서 정한 외국의 의약품집에 수재된 품목의 경우 제5조제1항제4호(독성에 관한 자료) 및 제5호(약리작용에 관한 자료)의 자료를 면제

- 미국 의약품집 (PDR) 제출

8. 임상시험성적에 관한 자료

• 동 규정 [별표6] Ⅰ. 대상, 2, 가. 희귀의약품 외국임상자료에 다한 **가교시험 면제**

• 임상시험성적자료 :

- 1상시험으로 단회투여(study #: 11258), 반복투여(study #: 11260), Mass balance study(study #: 11911)
- 간장애(study #: 11916, 15001, 15679)
- 신장애(study #: 11915, 15000, 15678),
- 연령, 성별(study #: 11914)의 영향을 평가
- 일본인 대상 단회용량증가시험(study #: 12639), 반복용량증가시험(study #: 12640)
- 중국인 대상 단회 및 반복 용량증가시험(study #: 14361)
- 약물상호작용시험 7건

  ketoconazole(study #: 11261), omeprazole(study #: 11262), aluminum hydroxide/ magnesium hydroxide(maalox, study #: 11890), warfarin(study #: 11918), clarithromycin(study #: 13284), aspirin(study #: 14204), midazolam(study #: 14982)
- 건강인 대상 PK/PD: 골대사에 미치는 영향 (study #: 13790), nitroglycerin 상호작용(study #: 14360)

- 환자 대상 PK/PD : 폐고혈압환자에서 용량증가시험, 혈관반응성, 혈역학적변화 확인(study #: 11874), sildenafil 상호작용(study #: 11917)
- 기타 주제시험: 주대사체 M1(BAY 60-4552)의 단회용량증가시험(study #: 12119), 반복용량증가시험(study #: 12121), 음식영향(study #: 12120), Maalox와 상호작용(study #: 12835), 단회용량증가 & 단회용량증가에서 2용량 단계로 샘플수 2배증가시험(study #: 12356)

- 2상(study #: 12166, 12166-LTE)

- 3상(study #: 11348(만성혈전색전성폐고혈압, 11349(장기))

•신청 적응증 CTEPH를 입증하는 핵심 임상시험임.

8.1. 임상시험자료의 신뢰성

• 미국의 허가 당시 제출자료 증명서 제출

8.2. 임상시험자료집 개요

• 생물약제학시험: 8건
• 임상약리시험: 24건
• 2상임상시험: 1건
• 3상임상시험: 1건

8.3. 유효성 및 안전성

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본요법	평가항목	결과
2상	12166	다기관, 비무작위, 비맹검, 비대조	PAH 또는 CTEPH로 인해 WHO기능분류 II, III인 폐고혈압환자	리오시구앗 0.5~2.5mg(TID) 75명	12주	보조약제: 이뇨제, 경구항응고제, 디기탈리스, 또는 산소보충과 같은 기본 폐고혈압 약물치료 지속	1차: 안전성 내약성 2차:약력학 및 약동학	- 1일 3mg, 7.5mg용량은 안전하고 내약성이 양호 - 두 환자군 모두 폐혈류역학 및 기능적 효능에 효과보임. - PAH환자에서 효과가 더 큼. - 6분보행거리, PAH+ 73m, CTEPH+ 64m로 증가 • 과량투여에 대한 고찰 **(신청 과량투여항에 2-32일 사이 실수로 1일 9-25mg투여사례 보고. 이상반응은 저용량과 유사)** (12166시험)-투여용량 범위와 비교하여 특별한 안전성의 문제는 없음. Inadvertent overdosing was reported for the following subjects Subject 12166-01-008: up to 22.5 mg/day for 14 days-저혈압, 실신, 어지러움, 심계항진, 위문제, 중등도의 홍조 Subject 12166-03-006: 22.5 mg/day for 15 days-약간의 어지러움 Subject 12166-04-009: 9 mg/day for 32 days Subject 12166-06-001: 9 mg/day for 13 days Subject 12166-13-002: 25 mg/day for 2 days-저혈압 3상 LTE임상에서, 과량투여 1건: 1.5mg 46정: 69mg (자살시도) - 이상반응 없었음
	12166-LTE a61224	장기-4.5년						→12주의 효과가 장기 6개월까지 증가했다가 조금씩 줄어들지만 잘 유지됨. →이상반응으로 인한 투여중단은 CTEPH 환자에서 4.9%(2/41명, 모두 사망)임
§ Efficacy : CTEPH환자에서 운동능력 개선								
3상	11348	무작위, 이중맹검,	수술이 불가능하거나,	리오시구앗 1.0~2.5mg(TID) 174명	16주		1차 6분보행거리	6분보행거리에서 통계적으로유의하고 임상적으로유의한 개선

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본요법	평가항목	결과
		위약대조, 다기관, 다국가시험	수술이후 폐고혈압이 재발한 CTEPH 환자	위약 87명			2차: PVR, NT-pro-BMP, WHO기능분류 안전성 기타: 탐색적생체지표(빠콜라겐, osteopontin의 carboxyterminal cross-linking telopeptide) 약동학	- PVR, NT-pro-BMP, WHO기능분류 개선 - 개별용량적정에서 안전하고 내약성이 있었음.
3상	11349/ A62509 11348-LTE	장기연장시험	CTEPH	1, 1.5, 2, 2.5mg	8주 용량적정	병용금지: Endothelin 수용체길항제 prostacyclin 아날로그 PDE 억제제 NO donor 병용허용: 케토코나졸 주의사용 제산제는 리오시구앗과 동시에 먹지 않는다. 1시간후 제산제투여. 오메프라졸 보센탄(CYP3A4 유도)병용환자에서 리오시구앗의		본시험은 현재 진행 중이고, 보고서의 cut-off시점까지 CTEPH환자에서 리오시구앗은 안전하고 내약성이 좋다. 유효성평가항목에서도 CHEST-1의 효과가 잘 유지되고 있다.

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본요법	평가항목	결과
						노출이 감소됨		

9. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

구분	기허가품목 1	기허가품목 2	기허가품목 3	기허가품목 4	신청품목
제품명	벤타비스흡입액 (일로프로스트) 'prostacyclin PGI2 analogue' 바이엘코리아(주)	레바티오정20밀리그람 (구연산실데나필) 'PDE5 inhibitor' 한국화이자제약(주)	볼리브리스정5, 10밀리그램 (암브리센탄) 'Endothelin receptor antagonist' ㈜글라소스미스클라인	레모둘린주사1mg/ml, 2.5mg/ml (트레프로스티닐) '혈관확장' ㈜안트로젠	아템파스정 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5mg (리오시구앗) 'sGC stimulator NO의 sGC에 대한 sensitivity증가' 바이엘코리아(주)
효능효과	**NYHA Ⅲ,Ⅳ에 해당하는 폐동맥고혈압**(WHO Group Ⅰ)환자의 **운동능력 및 증상** 개선	**WHO 기능분류 단계 Ⅱ, Ⅲ에 해당하는 폐동맥고혈압**(WHO Group Ⅰ) 환자의 **운동능력** 개선. (보센탄을 투여중인 환자에 대한 이 약의 유효성은 평가되지 않았다.)	**WHO 기능분류 Ⅱ, Ⅲ 단계에 해당하는 폐동맥 고혈압** (WHO Group 1) 환자에서 **운동능력개선 및 임상적 악화의 지연**	**NYHA 분류 단계 Ⅱ-Ⅳ에 해당하는 폐동맥고혈압** 환자의 **운동능력 및 증상**개선	**만성 혈전색전성 폐고혈압** (CTEPH, WHO Group 4): 다음에 해당하는 성인 환자에서 **운동 능력**의 개선 • 수술이 불가능한 만성 혈전색전성 폐고혈압 • 수술 후 지속되거나 재발하는 만성 혈전색전성 폐고혈압

끝.