의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2022-07-18</td><td>접수번호</td><td>20220138919</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">의약품-신약</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)이도르시아파마수티컬스코리아</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">피브라즈주사(클라조센탄이나트륨)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">클라조센탄이나트륨 [DMF 등록번호 : 수5734-1-ND]</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">1mL 중
클라조센탄이나트륨 26.9mg(클라조센탄으로서 25mg)</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2023.12.7.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">-</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>허가총괄담당관</td><td>허가담당자</td><td>강다정 주무관, 이겨레 사무관, 김은주 과장, 강석연 국장, 김유미 차장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>순환신경계약품과
의약품안전평가과
첨단의약품품질심사과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 우나리 주무관, 도원임 연구관, 오호정 과장
(위해성관리계획) 김보라 심사원, 박선임 사무관, 최희정 과장
(기시) 권혁진 심사원, 권오석 연구관, 박상애 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>의약품품질과</td><td>GMP
담당자</td><td>정명훈 사무관, 김춘래 과장</td></tr>
</table>

* 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**

동맥류성 지주막하출혈 처치 후 뇌혈관 경련 및 뇌혈관경련과 관련된 뇌경색, 뇌허혈성 증상의 예방

파열된 뇌동맥류에 대해 외과적 치료 또는 혈관내 치료 등을 통해 적절하게 지혈이 완료된 환자에게 이 약을 투여한다. 지주막하출혈의 중증도, 혈전량, 뇌경색의 범위 등 환자의 상태를 고려하여 약물 투여 여부를 결정하여야 하며, 다음에 대해서는 안전성 및 유효성이 확립되지 않았다.

- 니모디핀 제제 등 혈관확장제 병용 투여
- WFNS (World Federation of Neurosurgical Surgeon) 분류 V 환자
- 광범위한 뇌경색 환자
- Fisher 분류 3* 이외의 환자

* 국한성 혈전 또는 CT 단면에 수직인 층에서 1mm 이상 두께의 혈액 존재(뇌내 또는 뇌실내 혈종의 유무 불문)

○ **용법·용량**

이 약은 두개 내 출혈을 관리한 경험이 있는 의사의 감독 하에서만 투여되어야 한다.

이 약은 응급상황에 적절하게 대응할 수 있는 의료시설에서 투여되어야 한다.

성인 권장 투여량은 클라조센탄으로서 10mg/h의 연속 정맥주입이다. 동맥류성 지주막하출혈 후 동맥류의 처치 후 최대한 신속하게 (지주막하 출혈 발생 후 약 48시간 이내) 이 약의 투여를 시작해야 하고 동맥류 파열 후 최대 15일째까지 지속 투여한다.

투여방법

투여 전 이 약 2 바이알(12mL)을 500 mL 주사용 0.9% 염화나트륨 용액에 희석하여야 한다. 각 바이알의 6mL 용액에는 클라조센탄 150 mg이 함유되어 있다. 희석 후 이 약 농도는 클라조센탄으로서 0.59mg/mL에 도달한다.

희석액은 조제 후 최대한 빨리 17 mL/h(클라조센탄으로서 10mg/h)의 속도로 연속 정맥주입 한다.

- 이 약을 투여할 때는 0.2μm 필터(라인 내에 또는 주입세트 일부로서)가 있는 정맥 주입 세트를 사용해야 한다.
- 이 약은 pH가 7보다 낮거나 다른 주입액과 직접 접촉하면 침전될 수 있으므로 중심정맥관 전용 루멘 또는 전용 말초 주입 라인을 사용하여 단독으로 투여해야 한다.
- 24시간마다 약물을 교환해야 하며, 사용하지 않은 잔여 희석액은 폐기한다.

특수 집단에 대한 용량 조절

● 중등도 간장애(Child-Pugh Class B) 환자에게 이 약을 투여하는 경우, 동맥류 파열 후 15일째까지 이 약을 클라조센탄으로서 5mg/h 속도로(성인 권장 투여량의 1/2) 주입하는 것이 권장된다(5.일반적 주의, 11.간장애 환자에서의 투여, 15-2) 약동학적 정보 참조). 이 약 1 바이알을 500 mL 주사용 0.9% 염화나트륨 용액에 희석하고 희석액은 17 mL/h의 속도로 연속 정맥주입으로 투여한다.

● 이 약을 유기 음이온 수송 폴리펩타이드(OATP) 억제제와 함께 투여할 경우 동맥류 파열 후 15일째까지 이 약을 클라조센탄으로서 2.5mg/h의 속도로(성인 권장 투여량의 1/4) 주입하는 것이 권장된다(5.일반적 주의, 6.상호작용 참조). 이 약 1 바이알을 500 mL 주사용 0.9% 염화나트륨 용액에 희석하고 희석액은 약 8.5 mL/h의 속도로 연속 정맥주입으로 투여한다.

○ 사용상의 주의사항

첨부 참조

○ **저장방법 및 사용기간**

밀봉용기, 실온(1~30℃)보관 / 제조일로부터 48개월

○ **제조원**

전공정위탁제조(제조의뢰자) Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Hegenheimermattweg 91, CH-4123 Allschwil, Switzerland (스위스)

일부공정위탁제조(제조자) Patheon Italia S.P.A., Viale G.B. Stucchi, 110-20900 Monza(MB), Italy (이탈리아)

일부공정위탁제조(제조자) Allpack Group AG, Pfeffingerstrasse 45, Reinach BL, 4153, Switzerland (스위스)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

클라조센탄이나트륨 [DMF 등록번호 : 수5734-1-ND]

- 제조원 : Carbogen Amcis AG

- 소재지 : Gebaude 171, 173 and 177, Hauptstrasse 171 Bubendorf, 4416, Switzerland

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ (재심사)

1. 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호 가목에 의한 재심사 대상 의약품임

   - 재심사기간 : 2023.12.7. ~ 2029.12.6.(6년)

   - 재심사신청기간: 2029.12.7.~2030.3.6.

2. 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것

○ (위해성 관리계획) 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 관련

규정에 따라 정기적으로 보고할 것 <붙임 2 참조>

○ 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 「약사법」 제18조제1항에 따른 중앙약사심의위원회 자문 안건명 및 결과

○ 중앙약심 회의('23.08.04/'23.11.23)

- (안건명) 동맥류성 지주막하 출혈 처치 후 뇌혈관 경련과 관련된 이차 증상 예방 약물의 안전성·유효성 자문

- (회의결과)

→ (1차 회의) 니모디핀과의 병용은 약물의 유익성에 대한 근거가 부족함, 일본과는 달리 국내 표준치료에 해당하는 니모디핀과의 비교 시험 결과가 필요함

→ (재심의) 추가 제출된 니모디핀과의 비교 자료, 한국인에 대한 자료 확보 계획 등을 종합한 결과 일본 3상 임상시험 결과를 근거로 클라조센탄 단독요법으로 한정(니모디핀과의 병용요법 제외)하여 허가하는 것은 인정 가능함

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 접수번호 20210241647

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2022.07.18.	-	-	-	2022.07.18.

보완요청 일자		2022.10.12.	2022.10.12.	2023.03.08.	2022.10.12.
보완접수 일자		2023.05.10.	2023.09.04.	2023.06.08.	2023.05.10.
최종처리 일자	2023.12.7.				2023.12.7.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[첨　부] 사용상의 주의사항

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

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

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																		
	1	2															3				4						5				6		7	8	비고
		가								나							가		나																
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	○	×	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
면제사유	1) 단회투여독성시험-반복투여독성시험자료로 갈음 2) 발암성시험자료-단기투여(최대15일) 용법·용량 고려하여 면제																																		

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료
5. 약리작용에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목은 클라조센탄이나트륨을 주성분으로 하는 신약으로 엔도텔린 A type(ET_A) 수용체의 선택적 길항제임. 신청 효능·효과는 '동맥류성 지주막하출혈(aSAH) 처치 후 뇌혈관 경련 및 뇌혈관 경련과 관련된 뇌경색, 뇌 허혈성 증상의 예방'임. aSAH 발생 후 이차적인 뇌혈관 경련 발생 기전이 명확하지 않으나 엔도텔린이 ET_A 수용체를 매개로 지속적이고 강력한 혈관 수축을 활성화한다고 보고됨.
- 일본에서 허가되어 시판중(판매개시: 2022.04.)인 약물로서, 일본 허가 신청시 제출되었던 CTD를 바탕으로 허가 신청됨.
- 비임상 약리시험자료로서 효력, 안전성약리, 흡수분포대사배설자료, 약동학적 약물상호작용에 관한 자료와 독성시험자료로서 반복투여독성(랫트, 개, 미니피그), 유전독성, 생식발생(Seg Ⅰ,Ⅱ, Ⅲ), 국소내성, 기타독성(광독성, 용혈성) 자료 제출되어 검토됨.
- 임상시험에 관한 자료로서 임상약리시험자료 다수와 안전성·유효성을 평가한 다국가 임상 3건(2상 1건, 3상 2건), 일본에서 실시한 임상 3건(2상 1건, 3상 2건)이 제출되어 검토됨. 한국인과 일본인이 참여한 2상 임상시험(AC-054-202)의 결과를 바탕으로 가교자료 설명서 제출되었으며 국내 가교시험은 별도로 실시되지 않음. 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식품의약품안전처고시) [별표1] Ⅰ. 신약 제출범위에 따라 자료가 제출되었음.
- 일본과 다국가 3상 임상시험 결과의 임상적 유익성, 의학적 필요성 등을 고려한 신청 약물의 유익성-위해성에 대하여 중앙약사심의위원회 자문, 전문가 자문 회의가 개최되었으며 최종 일본 3상 임상시험을 근거로 클라조센탄 단독요법으로 한정(니모디핀과의 병용요법 제외)하여 허가하는 것으로 결론내림

[약어 및 정의]

- aSAH: Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage 동맥류성 지주막하 출혈

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 217 혈관확장제
- 약리작용 기전: 엔도텔린(Endothelin: ET) 수용체 길항제 (Endothelin Receptor antagonist: ERA), ETB보다 ETA에 1,000배의 결합 친화성을 나타냄
- 당해 의약품의 간단한 특징: 혈장 중 클라조센탄 농도는 지속적 정맥 투여 시작 후 3시간 이내에 항정 상태에 달하고, 투여 종료 후에 신속하게 소실되므로 혈장 중 클라조센탄 농도의 유지 관리가 용이하여 약물 동태(Pharmacokinetics: PK)적 관점에서 임상 현장에서 사용하기 쉬운 특징을 나타냄. 혈장 속에서 대사를 거의 받지 않고 미변화체로 존재하므로 CYP를 매개로 한 약물 간 상호 작용을 일으킬 가능성이 낮음

1.2. 기원 및 개발경위

- 1997년 임상시험을 시작하여 다국가 글로벌 시험과 일본내 시험 등 총 20여개의 시험이 실시됨.
- 2022.01. 일본에서 승인되어 판매되고 있음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 동맥류성 지주막하 출혈(aSAH) 및 뇌혈관 경련

- (aSAH) 동맥류 파열 후 지주막하 공간에서 발생하는 갑작스럽고 생명을 위협하는 출혈 질환. 재출혈을 방지하기 위해 외과적 클리핑 또는 혈관내 코일링 수술로 동맥류를 성공적으로 치료한 후에도 이차적인 뇌혈관 경련 및 지연성 뇌허혈(DCI) 발생 위험이 있고 신경학적 결손 및 사망을 초래할 수 있음. 유병률은 전 세계적으로 10만명 중 약 7.9명, 한국 10만명 중 약 12.6명 추정됨. 약 55%는 독립적 생활능력을 회복하지만 최대 26%는 사망, 약 19%는 장기적 지지를 필요로 함
- (뇌혈관 경련) aSAH 발생 4~14일에 40~70%의 빈도로 뇌혈관 경련이 발생하며, aSAH 환자 20~30%에서 뇌혈관 경련은 DCI로 인한 임상적 악화(뇌경색, 신경학적 결손, 사망 등)와 관련된 것으로 보고됨

- 치료법
  - (초기 동맥류 처치) 재출혈을 방지하기 위해 동맥류를 고정하는 외과적 클리핑 또는 혈관내 코일링 수술을 시행함. 이후 충분한 수분을 공급하고 뇌 관류를 보장할 수 있을 만큼 혈압을 충분히 높게 유지하는 치료 프로토콜을 실행하면서 모니터링을 실시함
  - (처치 후 DCI 예방) 국내 임상진료지침에서는 니모디핀 제제, 요추 배액술, 정상 혈량 상태 유지(euvolemia)를 권고하고 있으며, DCI 발병 후에는 환자 상태에 따라 고혈압 유도, 풍선 혈관 성형술 등이 권고됨

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 폐 합병증(흉막 삼출, 폐렴, 폐부종), 저혈압, 빈혈, 뇌출혈, 뇌부종, 부종 및 체액 저류, 간기능 장애, 빈맥성 부정맥 등 이상반응 발생 우려
- 엔도텔린 수용체 길항제(ERA)의 경우 배태자 독성이 있으며 간손상에 대한 잠재적 위험 우려

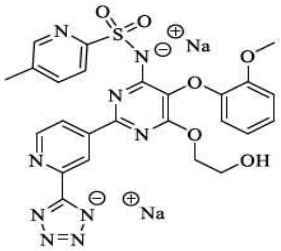
1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험계획승인 (AC-054-301 시험, 임상승인번호: 10843, 최초 승인 접수번호(승인일): 20080077753(2008.11.03.))
- 의약품등의사전검토-의약품등개발계획(접수번호: 20210241647, 접수일자: 2021.10.05.)
  - 가교자료 설명서의 타당성
- 희귀의약품지정(접수번호: 20200288275, 접수일자: 2020.12.31.)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명	분자식	구조식
클라조센탄이나트륨	Clazosentan Disodium	$C_{25}H_{21}N_9Na_2O_6S$ (MW : 621.54)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 클라조센탄이나트륨 (별규)

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약·시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 트로메타몰(EP), 에데트산나트륨수화물(EP), 염화나트륨(EP), 염산(EP), 주사용수(EP)

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(재용해 용액, 용해시간)
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 클라조센탄이나트륨

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25±2℃/60±5%RH	PE bag + Alu bag	기준 내 적합
가속시험	40±2℃/75±5%RH		기준 내 적합

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25±2℃/60±5%RH 30±2℃/75±5%RH	유리바이알/고무마개	기준 내 적합
가속시험	40±2℃/75±5%RH		기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 밀봉용기, 실온보관(1-30℃), 제조일로부터 48개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성시험 결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 요약표

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #	결과
반복투여 독성시험	랫드	IV infusion	4주 (회복기 4주 포함)	0, 96, 192, 384	Yes	J-146'591	NOEL 96mg/kg/day
	비글견	IV infusion	2주 (회복기 2주 포함)	0, 48, 96, 192	Yes	J-146'593	모든 용량에서 혈관 변성 관찰되어 NOEL 확인못함
	비글견	IV infusion	2주 (회복기 16주 포함)	0, 6, 24, 96	Yes	T-04.006 RCC 758305	모든 용량에서 혈관 변성 관찰되어 NOEL 확인못함
	비글견	IV infusion	2주 (회복기 16주 포함)	0, 0.024, 0.24, 6, 96	Yes	T-07.192 AA 41455	NOEL 0.024mg/kg/day

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #	결과
		비글견	IV infusion	4주 (회복기 4주 포함)	0, 24, 96	Yes	B-167′ 380 14133	모든 용량에서 심장 소견으로 NOEL 확인못함
		미니피그	IV infusion	2주 (회복기 16주 포함)	0, 0.096, 9.6, 96	Yes	T-07.4 09 AA 41427	NOEL 0.096mg/kg/day
		미니피그	IV infusion	4주 (회복기 10주 포함)	0, 96, 192	Yes	T-04.0 08 Scant ox 20446	모든 용량에서 혈관 및 정소 소견으로 NOEL 확인못함
유전독성 시험	복귀돌연변이	Ames test (S.typhimurium, E.coli)	In vitro	-	≤5000μg/plate	Yes	B-165′ 495	음성
	염색체 이상	Human peripheral blood lymphocytes	In vitro	-	≤3500μg/mL	Yes	B-164′ 916	음성
	세포 유전자 돌연변이	Mouse lymphoma tk+/tk- cells	In vitro	-	≤5000μg/mL	Yes	B-163′ 217	음성
	소핵	Mouse bone marrow	IV bolus	-	0, 250, 500, 1000	Yes	B-165′ 525	음성
생식· 발생 독성시험	Seg I	수컷 랫드	IV infusion	13주	0, 96, 192, 384	Yes	T-07.1 49 AA41 319	NOEL 384mg/kg
	Seg I	암컷 랫트	IV infusion	교배 2주전부터 임신7일까지	0, 96, 192, 384	Yes	T-07.1 83 AA41 318	NOEL 384mg/kg
	Seg II	랫드	IV infusion	임신 6-17일에 투여→임신20일에 제왕절개	0, 96, 192, 384	Yes	T-07.1 94 AA42 658	384mg/kg에서 배아독성, 모든 용량에서 최기형성 나타냄. 모체에 대한 NOAEL 192mg/kg
	Seg II	토끼	IV infusion	임신 6-19일	0, 24, 72, 204	Yes	T-07.1 95 AA42 659	모든 용량에서 모체독성 및 최기형성. 중용량 이상에서 조기 배아 흡수 증가로 NOEL 확인못함
	Seg III	랫드	IV infusion	교미 후 17일부터 분만 후 20일	0, 96, 192, 384	Yes	T-09.3 07 C5237 3	F0 착상 후 배아 손실률 증가, F1 출생아 NOAEL 384mg/kg, F1 부모 세대 NOAEL 192mg/kg
국소내성시험		랫트	IV	5일	125, 250	Yes	B-167′ 385	국소 내성 양호
		토끼	IV	1일 또는 3일	16, 32, 64, 100 →고정용량 100mg/kg 3일	No	B-159′ 698	100mg/kg 최종 투여일에 1례에서 혈관 조직학적 변성 확인
		비글견	IV infusion 30분에서 45분에 걸쳐 투여	4일	86, 103	Yes	B-167′ 725	국소 내성 양호
기타독성시험	광독성	뉴트럴 레드 흡수 시험	In vitro	-	≤100μg/mL	Yes	T-18.0 55 19131 01	광독성 나타내지 않음
		랫트	IV	단회	200	No	B-166′ 528	광독성 나타내지 않음
	용혈성,	분광 광도법	In vitro	-	≤2.5%	Yes	B-165′	용혈성, 석출성,

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #	결과
	석출성, 혼탁성 시험						463	혼탁성 나타내지 않음

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 반복투여독성시험으로 갈음 (MTD 확인)

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- **4.2.2.1 SD 랫드를 이용한 4주 반복투여독성시험 [시험번호 J-146'591]**

- SD 랫드에서 0, 96, 192, 384mg/kg 용량으로 IV infusion 투여한 결과, 약물투여 관련된 사망은 확인되지 않았음, 중용량 이상에서 붉은 벽돌색 변이 확인됨, 중용량 이상에서 정소에 경미한 가역성 세정관 확장이 확인됨. 투여 부위 혈전이 클라조센탄 군에서 용량 의존적 증가함. NOEL 96 mg/kg/day로 결정함

- **4.2.2.2 비글견을 이용한 2주 반복투여독성시험 [시험번호 J-146'593]**

- 비글견에서 0, 48, 96, 192mg/kg 용량으로 IV infusion 투여한 결과, 투여 관련 사망 없었음. 중용량 이상에서 투여시작 구토 및 유연 관찰, 붉은 벽돌색 변 확인. 고용량 군에서 경도의 체중 및 섭취량 감소함. 부검에서 중용량 이상 모든 동물에서 담낭 내 황백색 석출물이 발견됨. 병리학적 소견으로 심혈관계 변화가 저용량 이상의 암컷 및 중용량 이상의 암수에서 확인됨, 중용량 이상에서 정소에 세정관 위축 및 세포 공포화가 확인됨. 모든 용량에서 혈관 변성이 확인되어 NOEL은 구할 수 없었음

- **4.2.2.3 비글견을 이용한 2주 반복투여독성시험 [시험번호 RCC758305]**

- 비글견에서 0, 6, 24, 96mg/kg 용량으로 IV infusion 투여한 결과, 투여 관련 사망 없었음. 중용량 이상에서 붉은 벽돌색 변 확인. 병리조직학적 검사 결과 심장, 간, 담낭 및 정소에서 약물 관련 소견 확인, 모든 용량에서 관상동맥에 염증이나 부종을 수반하는 내막비후, 동맥염이 확인됨. 중용량 이상의 모든 동물에서 심장조직 소견으로 내피세포의 비대 및 과형성, 부종을 수반하는 염증, 심근세포의 변성/괴사 및 섬유화가 확인됨. 회복기에 회복 경향 나타남. 정소에서 정관 공포화, 세정관 위축, 확인됨. 중용량 이상 동물에서 담낭 과분비 확인되었으며 회복기에 회복됨. 모든 용량에서 혈관 변성이 확인되어 NOEL은 구할 수 없었음

- **4.2.2.4 비글견을 이용한 2주 반복투여독성시험 [시험번호 T-07.192]**

- 비글견에서 0, 0.024, 0.24, 6, 96mg/kg 용량으로 IV infusion 투여한 결과, 투여 관련 사망 없었음. 96mg/kg 용량에서 붉은 벽돌색 변 확인. 병리조직학적 검사 결과 0.24mg/kg 이상의 암컷 및 6mg/kg 이상의 수컷에게 심장동맥염, 동맥주위염, 동맥내막비후가 확인됨. 이차적 변화로서 96mg/kg에만 심방에 심근염증이 관찰됨. 회복기간 중 심장소견은 거의 회복됨. 0.24mg/kg 이상 용량에서 정소의 양측성 세정관 확장이 용량 의존적으로 확인되었으며 회복기간 중 회복됨. 심장 및 정소 소견으로 NOEL은 0.024mg/kg로 산출

- **4.2.2.5 비글견을 이용한 4주 반복투여독성시험 [시험번호 B-167'380]**

- 비글견에서 0, 24, 96mg/kg 용량으로 IV infusion 투여한 결과, 투여 관련 사망 없었음. 저용량 군 및 고용량 군에서 붉은 벽돌색 변 확인. 병리조직학적 검사 결과 심장에 우심방 심근 섬유화 및 관상 동맥염 확인됨. 고용량군 소수는 회복기 종료후에도 소견이 확인. 모든 용량에서 심장 소견이 확인되어 NOEL은 구할 수 없었음

- **4.2.2.6 미니피그를 이용한 2주 반복투여독성시험 [시험번호 T-07.409]**

- 미니피그에서 0, 0.096, 9.6, 96mg/kg 용량으로 IV infusion 투여한 결과, 투여 관련 사망 없었음. 고용량군에서 붉은 벽돌색 변 확인. 병리조직학적 검사 결과 복수의 장기(직장, 대동맥영양혈관, 정소, 정소상체, 십이지장, 신장, 부신, 비장, 위, 전립선, 기관, 방광) 및 투여부위에서 동맥염, 동맥주위염 확인됨. 중용량 이상에서 확인되고 용량 의존적이었으나 정도는 경미한 수준이었음. 다발성 동맥염이 확인된 고용량군 에서만 심장(좌심방) 혈관에서의 영향이 확인됨. 이들 소견은 미니피그에게 자연히 발현하는 동맥염[Svendsen1998], [Gad2006], [Dincer2018]과 구별하기 어려우므로, 배경성 혈관 병변이 약물에 의해 악화되었다고 판단함. 정소에서 중용량 이상에서 가역적인 세정관 확장이 확인됨. 혈관 및 정소 소견으로 NOEL은 0.096mg/kg로 산출

- **4.2.2.7 미니피그를 이용한 반복투여독성시험 [시험번호 T-04.008]**

- 미니피그에서 0, 96, 192mg/kg 용량으로 IV infusion 투여한 결과, 병리조직학적 검사에서 모든 동물에서 복수의 장기(직장, 대동맥영양혈관, 정소, 정소상체, 십이지장, 신장, 부신, 비장, 위, 전립선, 기관, 방광)에서, 주로 소동맥에 동맥염/동맥피브리노이드 괴사가 확인됨. 경미한 수준으로 미니피그에서 자연히 발현하는 배경소견 [Svendsen1998], [Gad2006], [Dincer2018]의 범위내에 있는 것으로 판단함. 정소에서 저용량 이상의 모든 동물에게 경미부터 중등도의 세정관 위축이 확인됨. 회복기 이후 고용량군 일부에 경도의 국한성 세정관 위축이 관찰됨. 모든 용량에서 혈관 및 정소에 소견이 확인되어 NOEL은 구할 수 없었음.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- Ames test, Human peripheral blood lymphocytes, Mouse lymphoma tk+/tk- cells, 마우스 소핵시험에서 음성 확인

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- **4.2.4.1.1 암컷 랫드에서의 수태능 및 초기배 발생시험 [시험번호 T-07.183]**

- 암컷 랫드에서 0, 96, 192, 384mg/kg 용량으로 IV infusion 투여함. 모든 군에서 교미능, 수태능, 교미까지의 기간, 난소 중량, 착상 전 및 착상 후 파라미터에 영향 없었음. NOEL은 384mg/kg로 결정

- **4.2.4.1.2 수컷 랫드에서의 수태능 및 초기배 발생시험 [시험번호 T-07.149]**

- 수컷 랫드에서 0, 96, 192, 384mg/kg 용량으로 IV infusion 투여함. 수컷의 수태능, 정자 수 및 정자 운동능 파라미터에서 약물 영향 확인되지 않음. 조직학적 검사 결과 정소에서 세정관 확장 및 위축 발현 빈도와 정도가 용량 의존적으로 증가함. 생식기 기능, 교미 행동 및 생식능에 대한 NOEL은 384mg/kg로 결정

4.2.4.2. 배・태자발생시험 (신약만 해당)

- **4.2.4.2.1 SD 랫드에서의 배・태자발생시험 [시험번호 T-07.194]**

- SD 랫드에서 0, 96, 192, 384mg/kg 용량으로 IV infusion 투여한 결과 모든 암컷에서 생존 태아 확인됨. 고용량군에서 착상 후 배아 손실률 증가. 클라조센탄 투여군에서 용량 의존적인 기형 태아 증가 확인. 주요 기형으로 하악 결손, 흉부주요혈관(대동맥궁 포함) 결손 확인됨. 중용량 이상 태아에서 전신성 부종이나 갑상선 형태 이상, 흉선 왜소 등의 소견이 산발적으로 발견됨. 모든 클라조센탄군에서 태아 체중 감소를 수반하는 골화 지연이 관찰됨. 용량인 384mg/kg에서 배아독성과 모든 용량에서 최기형성을 나타내어 배아·태아 발생에 대한 NOAEL은 구할 수 없었음.

- **4.2.4.2.2 뉴질랜드 화이트 토끼에서의 배・태자발생시험 [시험번호 T-07.195]**

- 뉴질랜드 화이트 토끼에서 0, 24, 72, 204mg/kg 용량으로 IV infusion 투여한 결과 고용량군에서 조기 배아 흡수의 발현 빈도 및 평균 착상 후 배아 손실률 증가 확인됨. 중용량군에서는 유사한 경향 나타났으며 저용량군에서는 영향 없었음. 모든 클라조센탄군에서 대동맥궁 확장, 폐동맥 확장, 동맥간 존속 및/또는 심실강 확대 등의 심장 기형 확인됨. 모든 용량에서 모체 독성을 나타내었고 배아 독성으로 중용량인 72mg/kg 이상에서 조기 배아 흡수 발현 빈도 증가, 모든 용량에서 최기형성이 확인되어 배아·태아 발생에 대한 NOAEL은 구할 수 없었음

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- **4.2.4.3.1 SD 랫드에서의 출생전후발생 및 모체기능시험 [시험번호 T-09.307]**

- SD 랫드에서 0, 96, 192, 384mg/kg 용량으로 IV infusion 투여한 결과, F0 암컷은 모든 클라조센탄군에서 평균 착상 후 배아 손실률 증가 확인됨, 고용량군 어미동물에서 출산된 F1에서 위내 유즙 확인안됨, 고용량 F1 출생아 수컷 정소 하강이 경도로 지연되었고 자발 운동량 저하가 확인됨. F1 중용량군 및 고용량군 일부에서 교미가 확인되지 않았음. 고용량군 일부에서 간의 종대 또는 비후 확인, 정소 및 정소상체 절대 중량의 감소 확인. 모든 용량에서 착상 후 배아 손실률 증가로 F0 모체 NOAEL 구할 수 없었음. F1 출생아 NOAEL은 고용량은 384mg/kg으로 산출, F1 부모세대에는 NOAEL 중용량 192mg/kg로 산출

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 미실시, 15일 단기 투여 약물로 발암성시험 실시하지 않음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- **4.2.6.1 국소내성시험**

- Wistar 랫트, 히말라야 토끼, 비글견 대상 국소 내성 시험 실시함. 히말라야 토끼 시험(시험번호:B-159′698)에서 100mg/kg투여 1예에서 최종 투여일(3일째)에 변연이개 정맥에 극히 경도의 종창 확인됨. 투여 부위 병리 조직학적 검사 결과, 혈관 주위 염증, 혈전, 내피 병변 및 혈관 괴사확인됨. 전반적으로 국소 내약성 양호하였음

- **4.2.6.2 In vitro, In vivo 광독성 시험, in vitro 용혈성, 석출성 및 혼탁성 시험**

- 클라조센탄은 광독성을 나타내지 않았음, 비글견 전혈 및 혈장 in vitro 시험에서 시험한 농도까지 용혈성, 석출성, 혼탁성 나타내지 않았음.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 비설치류(비글견, 미니피그) 2주 반복투여독성시험에 근거하여 평가한 임상 용량과의 노출량비(동물/사람)는 천분의 일단위 수준으로 사람에서의 안전역이 확보되지 않음에 따라 반복투여독성시험 결과에 대한 고찰을 보완으로 요청함. 보완자료로서 비설치류 반복투여독성시험에서 관찰된 개의 심장 및 혈관, 미니피그의 혈관 독성과 관련하여, 사람에서의 독성과 관련성이 없음을 가용한 문헌자료를 통하여 설명함. 개의 혈관 심장 연구 결과는 다른 혈관확장제 및 임상 사용에 관한 자료를 종합하였을 때 사람에서의 관련성이 적을 것으로 사료되며, 클라조센탄으로 수행된 임상시험 결과 중 관련 독성과 관련한 안전성 우려는 확인되지 않았음.
- 간의 유리질 방울 및 헤모시데린 침전물이 개 2주 반복투여독성시험에서 관찰됨. 간독성이 ERA 계열 약물 독성으로 나타날 수 있으며 임상시험 결과에서도 관련 이상반응이 확인됨에 따라 간독성에 대한 모니터링이 필요함을 사용상의 주의사항에 기재함.
- 배·태자 발생시험결과 최기형성 확인되며, 이는 ERA 계열 효과에 해당함. 대상질환의 특성상 임신에 대한 가능성이 높은 수준은 아니나 잠재적 위험성이 있으며, 임부는 금기로 설정됨

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 효력, 안전성약리, 흡수분포대사배설자료, 약동학적 약물상호작용에 관한 자료 제출됨
- 안전성 약리시험으로 심혈관계, 호흡기계, 신장계, 소화기계, 중추신경계에 대한 영향이 평가됨. GLP에 따라 시험이 실시됨.

5.2. 효력시험

- 요약표

시험항목	시험계	동물종, 투여경로	투여기간	투여량, 농도	결과
ET_A 및 ET_B 수용체에 결합하는 ET-1에 대한 억제	In vitro				ET_A 수용체에 대한 ET-1 특이적 결합을 강력하게 억제함 (Ki 값: 0.1~1.7nmol/L) ET_B 수용체 특이적 결합에 대한 억제작용은 약했으며, 클라조센탄은 ET_A 수용체에 대해 최대 약 1,000배의 선택성을 나타냄
ET_A 및 ET_B 수용체에 대한 기능 억제	In vitro				-IC_{50} for $rhET_AR$=5 nM, $rhET_BR$ = 3 μM -IC_{50} for $rhET_AR$=0.23±0.1 nM, $rhET_BR$=422 ± 450 nM
	Ex vivo	적출조직 (랫트 대동맥 및 기관 고리)		10^{-11}-10^{-6}M (aorta), 10^{-10}-10^{-6}M (trachea)	ET_B 수용체 대비 ET_A 수용체 억제가 1000배 이상의 선택성을 나타냄

정상 혈압 동물 및 고혈압 동물의 big ET-1 및 ET-1 작용에 대한 억제	Wistar 랫트 (척수 천자 정상 혈압 랫트)	IV bolus	단회	0, 0.01, 0.1, 0.3mg/kg 투여 5분후 점증 용량의 big ET-1(ET-1의 전구 물질) 또는 ET-1 정맥에 투여	클라조센탄은 용량 의존적으로 승압 작용 억제함 bit ET-1 부하 시 ID_{50} 0.05 mg/kg, ET-1 부하 시 ID_{50} 0.06 mg/kg
	Wistar 랫트 (정상 및 고혈압 모델 (telemetered))	IV bolus	단회	0, 0.3, 1, 3, 10mg/kg	정상 랫트에서 평균동맥압에 대한 영향 확인되지 않음. DOCA 식염 고혈압 랫트에서는 1mg/kg 이상 용량에서 MAP을 용량 의존적으로 저하시킴, HR 영향 나타나지 않음
지주막하 출혈에 따른 뇌혈관 경련에 대한 작용	예방효과 평가				
	Mongrel dogs (대조에 자가혈 주입하여 SAH 관련 뇌혈관 경련 유발 모델)	Intrabasilar infusion	4일	0, 4, 10mg/kg bid	4mg/kg 용량은 뇌저 동맥 단면적에 대한 명확한 작용 확인되지 않음. 10mg/kg 뇌혈관 경련의 발현이 완전히 억제됨
	치료효과 평가				
	Mongrel dogs	IV bolus 후 IV infusion	단회	0, 0.3+0.6, 1+2, 3+6, 10(bolus only) mg/kg	뇌저 동맥 용량 의존적 확장, MAP 감소 나타남
	뉴질랜드 토끼	IV bolus	단회	0, 10mg/kg	경련을 일으킨 뇌동맥의 단면적을 증가시킴, MAP 및 HR에 명확한 영향 미치지 않았음
in vitro 특이적 결합 시험	다양한 동물 조직	in vitro		1μmol/L	ET수용체 리간드 제외한 검토한 모든 수용체에 대한 억제율 30% 미만

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 요약표

시험 항목	세부항목	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용경로	투여량(mg/kg)/적용농도(mole)	시험결과	GLP	study#
중추신경계	Irwin 시험	CD-1 마우스, 수컷 6마리/군	IV	클라조센탄: 0, 1, 3, 10 mg/kg, 양성대조(클로니딘 염산염 0.1mg/kg)	모든 행동적 신체적 파라미터에서 클라조센탄 관련 변화가 확인되지 않았음. 클로니딘염산염투여군에서는 예측된 변화 나타남(동공직경 증가, 자발운동량 저하, 경악반응 감소 및 입모)	Yes	DHS02202
	마우스 경련 억제 및 경련 유발(펜틸렌테트라졸 유발 경련 모델)	CD-1 마우스, 수컷 10마리/군	IV	클라조센탄: 0, 1, 3, 10 mg/kg, chlordiazepoxide HCl (항경련제): 10 mg/kg,	(경련 억제) Vehicle군과 클라조센탄 군 간 경련을 발현한 증례 수 및 첫 번째 경련까지 잠복 시간의 차이 확인되지 않았음. 항경련제 투여한 마우스에서는 경련 나타나지 않았음.	Yes	DHS02203

				picrotoxin (경련 유발제): 3 mg/kg, Pentylenetetrazole: 85 mg/kg s.c. or 45 mg/kg s.c.	(경련 유발) Vehicle군과 클라조센탄군 모든 마우스에서 경련 나타나지 않았음. 피크로톡신군에서는 경련 나타남		
	랫트 침해 수용성 동통(Tail flick법)	SD 랫트, 수컷 10마리/군	IV	클라조센탄: 0, 1, 3, 10 mg/kg, morphine HCl: 20 mg/kg (양성대조)	Vehicle과 클라조센탄군 간 꼬리 도피 반응 잠복 시간의 평균 AUC 차이 확인되지 않았음. 양성 대조군은 잠복 시간 증가 나타남	Yes	DHS02204
	랫트 각성, 근긴장, 운동 협조성에 대한 영향	SD 랫트, 수컷 8마리/군	IV	클라조센탄: 0, 1, 3, 10 mg/kg, chlorpromazine HCl (양성 대조): 5 mg/kg	Vehicle과 클라조센탄군 간 자발 운동량, 보행 운동량, 운동 협조성, 악력 차이는 확인되지 않았음	Yes	DHS02205
	헥소바르비탈 유발 수면 시간에 대한 영향	CD-1 마우스, 수컷 6마리/군	IV	클라조센탄: 0, 1, 3, 10 mg/kg, chlorpromazine HCl (양성대조): 1 mg/kg	Vehicle과 클라조센탄군 간 수면시간 및 정향 반사 소실까지의 시간에 대한 차이는 확인되지 않았음. 양성 대조군의 수면 시간은 유의한 연장 나타냄	Yes	DHS02207
	체온에 대한 영향	CD-1 마우스, 수컷 10마리/군	IV	클라조센탄: 0, 1, 3, 10 mg/kg, chlorpromazine HCl (양성대조): 5 mg/kg	클라조센탄군 3mg/kg에서 통계적으로 유의한 약간의 체온감소 나타냄. 1, 10mg/kg에서는 영향을 나타내지 않았음. 양성대조군은 유의한 감소 나타냄.	Yes	DHS02210
순환기계	h E R G channel-expressing HEK293 cells	In vitro		0, 10, 30, 100, 300μM	내향 및 외향 칼륨 전류에 영향 미치지 않았음	Yes	T-18.056
	텔레메트리(정상혈압, 무마취)	비글견, 5마리/군	IV	0, 10	클라조센탄 투여 후 MAP 감소하였으나, Vehicle군과의 유의한 차이는 나타나지 않았음. 클라조센탄 투여 후 HR 증가함	No	B-166’483
		비글견, 4마리/군	I V infusion	0, 1, 4, 8 mg/kg/h and 4 mg/kg/h with Propranolol	클라조센탄 투여는 BP에 영향 없었으나 용량 의존적으로 HR 증가시킴. 프로프라놀롤 동시 투여 시 HR 증가는 억제되었으나 약 10-20mmHg의 MAP 감소가 나타남	No	B-166’483
		Göttingen 미니피그, 4마리/군	I V infusion	0, 8mg/kg/h	MAP 20%까지 감소, HR 영향 없었음	No	B-166’483
		다람쥐원숭	I V	0, 1, 3,	Vehicle과 비교하여 MAP 또는 HR에	No	B-166’483

		이, 6마리/군	bolus	10mg/kg	대한 유의한 효과 나타내지 않았음		
	텔레메트리(무마취)	비글견, 3마리/성	I V infusion(24시간)	0, 0.001, 0.01, 0.25, 1, 4 mg/kg/h	0.001 mg/kg/h 용량에서는 BP와 HR에 영향을 나타내지 않았음. 0.01-1 mg/kg/h 용량에서 SBP, DBP, MAP 감소시켰고 HR 증가시켰음. 4 mg/kg/h 용량에서 HR 증가가 더 현저하고 지속적으로 나타났으며 BP 감소는 낮은 용량보다 작게 나타남	Yes	T-07.239
	텔레메트리(마취개)	독 일 shepherd(open-chest), 4-5마리/군	I V infusion	0 (생리식염액) 또는 클라조센탄 점증적으로 30분 간격 지속 투여 (1, 3, 10, 30 mg/kg/h)	클라조센탄 3, 10, 30 mg/kg/h 용량에서 MAP 20, 25, 30% 감소되었으며, 혈관 저항 감소 나타남 . HR에는 영향 없었음. ECG 변화는 최고 용량까지 확인되지 않았음	No	B-166′484
	텔레메트리(무마취)	Göttingen minipigs, 3마리/성	I V infusion(24시간)	0 (생리식염액), 0.1, 0.5, 1, 2, 4, 8mg/kg/h	클라조센탄은 모든 용량에서 SBP, DBP, MAP를 감소시킴. HR에 대한 영향은 나타나지 않았음	Yes	T-07.193
호흡기계	호흡기계 기능	SD 랫트, 10마리/군	IV	0 (생리식염액), 1, 3, 10 mg/kg, chlorpromazine HCl (양성대조): 10 mg/kg	클라조세탄은 호흡수(횟수/분)에 대한 영향 없었음. 양성대조군은 유의한 감소를 나타냄	Yes	DHS02212
신장계	신장기능	SD 랫트(생리 식 염 액 부하), 8마리/군	IV	0 (생리식염액), 1, 3, 10 mg/kg, furosemide (양성대조): 5 mg/kg	10 mg/kg 투여군에서 뇨 pH가 vehicle군과 비교하여 저하되었으나 이외의 pH, 요량, 나트륨 및 칼륨 농도에 영향 없었음.	Yes	DHS02206
소화기계	모르모트의 in vitro 적출 회장에 대한 영향	수 컷 Dunkin-Hartley guinea pigs의 적출 회장(n=4)	in vitro	0, 0.01, 0.1, 1μM	기초 장력 및 수축제 수축 반응에 대한 클라조센탄의 작용은 vehicle과 비교하여 차이 확인되지 않았음	Yes	DHS02208
		SD 랫트(10마리/군	IV	0 (생리식염액), 1, 3, 10 mg/kg, morphine sulphate (양성대조): 1 mg/kg	클라조센탄군 소화관 수송능 및 위 배출능에 차이가 확인되지 않았음. 양성대조군에서는 수송능 및 위 배출능이 저하했음.	Yes	DHS02209

약력학적 약물 상호 작용 시험(니모디핀)	심혈관계	독일 shepherd(open chest)(3-4마리/군)	IV infusion	단회투여 1)니모디핀 단독군 니모디핀 1 μg/kg/min (30분) → 3 μg/kg/min (10분) 2)클라조센탄+니모디핀(총55분) 클라조센탄 1mg/kg/h(15분) →니모디핀 1 μg/kg/min (30분) → 3 μg/kg/min (10분)	니모디핀 단독 투여는 용량 의존적으로 MAP 저하가 나타남. 클라조센탄과 니모디핀 병용으로 MAP이 미세하게 더 저하됨. 모든 용량에서 HR 변화는 확인되지 않았음. 관혈류량에 대하여 니모디핀에 의해 용량 의존적 증가했지만 클라조센탄 병용으로 인한 영향은 확인되지 않았음	No	B-166'485
		Wistar 랫트(마취상태, 정상혈압) (수컷 5-6마리/군)	IV infusion	단회 투여 1)니모디핀 단독군 니모디핀 1, 3, 10 mg/kg/h (20분) 2)클라조센탄+니모디핀(총40분) 클라조센탄 1mg/kg/h(20분) →니모디핀 1, 3, 10 mg/kg/h (20분)	니모디핀 단독 투여는 용량 의존적으로 MAP 저하가 나타남. 클라조센탄 병용에 의한 추가적인 영향 확인되지 않았음	No	B-166'485

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 단회투여 PK 시험을 랫드, 개, 토끼, 필리핀 원숭이, 히말라야 원숭이에서 실시함, 랫트 10-60mg/kg 범위에서 혈장 노출량은 대체로 용량 비례하여 증가함, 개와 미니 피그 독성 시험에서도 혈장 노출량은 용량 비례성 나타냄
- 8일간 반복투여 PK 시험을 개에서 실시함. 5분후 혈장농도 및 노출량이 반복투여로 감소하였으며 고용량에서 더 크게 감소함

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- (분포용적) V_{SS}은 개 0.10L/kg, 랫트 및 원숭이는 0.3-0.5L/kg, 토끼는 1.4L/kg으로 개는 혈장량, 랫트 및 원숭이는 세포외액량에 가까운 값에 해당, 반감기는 토끼 2.6hr 제외하고 모든 동물종에서 1hr 미만
- (혈장단백 결합) 사람 혈청 알부민에 대한 평균 결합률은 98.7%로 클라조센탄은 사람 혈장 속에서 주로 혈청 알부민과 결합하는 것으로 나타남, In vitro 혈액/혈장 중 농도비는 사람 및 랫트에서 0.58, 개에서 0.55, 토끼에서 0.65로 클라조센탄은 적혈구에 거의 이행하지 않았음. 랫트 ex vivo 시험도 유사한 결과 나타내어 적혈구 이행은 낮은 수준으로 사료됨
- (조직분포) 랫트에서 투여 종료 시 소화관, 간, 신장 및 혈액에서 높은 방사능 농도 확인 이후 신속히 감소함, 72시간에 정량 가능한 농도가 확인된 것은 신장뿐이었음. 개와 미니 피그도 투여 종료 후 72 및 96시간 높은 방사능 농도가 확인된 장기는 클라조센탄 배설과 관계된 신장, 담낭, 담관, 간뿐이었음.
- (세포투과성) 클라조센탄은 OATP1B1 및 OATP1B3 기질인 것으로 평가됨. 클라조센탄은 BCRP 기질이지만 P-gp, MRP2, BSEP 또는 MATE1 기질은 아니라고 평가됨.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 간 마이크로솜에서 유일한 대사물로 M1 확인함. 랫트, 개, 미니 피그 시험에서 모든 생체 시료(소변, 담즙, 대변) 중 대부분을 차지하는 성분은 미변화체임. 담관 캐뉼라 삽입 개에서는 미변화체만 존재함. 정상 개 대변 중 미변화체 97.5%와 M1 2.5%이며 랫트도 유사함. 방사능의 2% 넘는 대사물 없었음. CYP 대사효소 중 CYP2C9에서만 유일하게 대사물 M1 확인됨.

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 랫트, 개, 미니 피그, 담관 캐뉼라 삽입 랫트 및 개에서 ^{14C}-클라조센탄 3시간 지속 정맥 투여 후 소변, 대변 및 담즙을 최장 96시간까지 채취하여 시험함. 랫트와 개 방사능 배설률 95% 이상, 미니 피그 약 90% 나타남. 담관 캐뉼라 삽입 수컷 랫트 및 개의 주배설 경로는 담즙으로 각각 투여량의 74.6% 및 68.4%, 암컷 랫트는 담즙 내 배설이 수컷 74.6%와 비교하여 92.0%로 높음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 효력, 안전성약리, 흡수분포대사배설자료, 약동학적 약물상호작용에 관한 약리시험자료가 신약 제출요건에 따라 적절히 제출됨.
- 약물의 작용기전(엔도텔린 A type(ETA) 수용체에 대한 선택적 억제제) 및 뇌혈관경련 억제작용에 대한 효력이 효력시험 결과를 통하여 적절히 뒷받침되고 있음.
- 안전성 약리시험에서 심혈관계에 대한 약력학적 작용(랫트, 개, 미니 피그에서 혈관 확장 작용을 보이고 혈압을 저하시킴)이 확인됨. 호흡기계, 신장계, 소화기계, 중추신경계 생명 유지 기능에는 영향이 없었음을 확인함.
- 비임상 약동학 자료에서 랫트 10-60mg/kg 범위에서 혈장 노출량은 대체로 용량 비례하여 증가하였음. 클라조센탄은 OATP1B1 및 OATP1B3 기질인 것으로 평가되어 약물상호작용의 가능성이 확인됨. 대부분 미변환체로 배설되며, 의미있는 수준의 대사물은 M1(2.5%)이 유일하였음. 비임상 약동학 관련 정보가 사용상의 주의사항에 적절히 기재됨.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 일본 PMDA 제출자료 목록 및 공증

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 18건 (1상 12건, 2상 2건, 3상 4건)
- 신청 적응증을 입증하는 핵심임상시험은 AC-054-305, AC-054-306가 검토됨

6.3. 생물약제학시험

- 해당없음

6.4. 임상약리시험

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

- 건강한 사람 대상 약동학 및 내약성 평가

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
[VML588-1001] 건강한 젊은 남성을 대상으로 한 엔도텔린 수용체 길항제인 VML 588(클라조센탄)을 정맥 내 지속 투여했을 때의 내약성, 안전성, 약력학 및 약물동태평가 시험								
1상	VML588-1001	안전성, 내약성 확인, 혈장 중 엔도텔린(ET-1)의 PD 및 혈장 중 클라조센탄의 PK	무작위, 이중 맹검, 위약 대조, 용량 점증	건강한 성인 남성, 총 48명 군당 8명(시험약 6/위약2)	IV infusion G1 : 시험약 3mg/h (3시간 점적) G2 : 시험약 10mg/h (3시간 점적) G3: 시험약 30mg/h (3시간 점적) G4: 시험약 60mg/h(3시간 점적) G5: 시험약 60mg/h(6시간 점적) G6: 시험약 30mg/h(12시간 점적)	단회	**<안전성>** 이상반응 12-유도 ECG, 제2유도ECG 등 **<약동학>** -클라조센탄 농도 (혈액 및 소변) -ET-1(혈액) **<약력학>** -ET-1(혈액), 혈압, 맥박수, 심박출량 등	-총 48명 등록, 3명 조기종료(30mg/h 12시간) **<안전성, 약력학>** -혈장 중 ET-1은 용량 비례하여 증가 -Vital sign, 심장 혈행 동태, 임상 검사값, 신체적 소견, 심전도 소견 양호 **<약동학>** - 클라조센탄은 infusion후 3시간까지 거의 항정상태 도달 -Cmax 및 AUC0-∞는 용량 비례하여 증가하고 대체로 선형성 나타냄 -지속투여시간은 의미있는 영향 미치지 않았음

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
[VML588-1002] 건강한 피험자에 대한 선택적 엔도텔린 수용체 길항제의 연속 주입의 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 조사하기 위한 용량 증가 연구, 1상, 2 기관, 이중 맹검, 무작위화, 병렬 군								
1상	VML588-1002	안전성, 내약성 확인, 혈장 중 ET-1의 PD, 혈장 중 클라조센탄의 PK	무작위, 이중 맹검, 위약 대조, 용량 점증	건강한 성인, 총 20명 군당 10명(시험약 8/위약 2)	IV infusion G1(남성):시험약 0.1mg/kg/h (72시간 점적) G2(여성):시험약 0.05mg/kg/h (72시간 점적)	단회	**<안전성>** 이상반응 12-유도 ECG, 제2유도ECG, 정액검사(남성) 등 **<약동학>** -클라조센탄 농도 (혈액 및 소변) -ET-1(혈액) **<약력학>** -ET-1(혈액), 혈압, 맥박수, 심혈행동태 등	-총 20명 등록, 6명 조기종료(G1 4, G2 2) -시험약을 투여받은 16예중 6예가 감량 또는 중단없이 완료, G1 4예와 G2 2예는 감량 투여하였으며, G1 감량 2예는 감량 후 중지 **<안전성, 약력학>** - 클라조센탄 0.1mg/kg/h는 혈장중 ET-1 농도에 영향을 미치지 않았음 - 클라조센탄 0.1mg/kg/h 투여에서 확장기 혈압, 평균혈압, 총 말초혈관 정항계수 미세하게 감소, 심계수와 1회 박출계수는 미세하게 증가, 0.05mg/kg/h 영향 확인되지 않음 **<약동학>** - 클라조센탄은 infusion후 1시간 이내 항정상태 도달, 약물동태는 대체로 선형성 -남녀간 노출 유사
[VML588-1006] 건강한 남성 피험자에게 [14C]-클라조센탄의 3시간 주입(0.2mg/kg/h) 후의 분포, 대사 및 배설을 조사하기 위한 1상 연구								
1상	VML588-1006	안전성, ^{14}C-클라조센탄 매스 밸런스 검토	공개	건강한 성인 남성, 4예	^{14}C-클라조센탄 포함 클라조센탄 0.2mg/kg/h 3시간 IV	단회	혈장, 소변, 대변 중 방사성 표식 화합물 동정	-4예 모두 완료 -클라조센탄은 주로 미변화체로 대변으로 배설됨(대변 80.9%, 소변 15.0%) -혈장 중 미변화체는 최대 총 방사능의 93.4%, 대변중 소량의 대사물 2종이 확인되었고 하나는 투여량의 약 5%, 나머지는 투여량의 1%로 동정하지 않았음 -혈장 중 혈장 중 클

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
								라조센탄은 투여 2-3시간 내 항정상태 도달, 종료 후 신속히 소실 -혈장 단백 결합률 높고 적혈구 이행은 적었음

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 신기능 장애, 간기능 장애, 백인과 일본인, 일본인과 한국인에서의 약동학 평가

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
[AC-054-103] 중증 신부전증 환자에서 클라조센탄의 약동학, 내약성 및 안전성을 연구하기 위한 단일 기관, 공개, 병렬 그룹, 1단계 연구								
1상	AC-054-103	중증 신장 기능 장애 환자에 대한 안전성 및 내약성, 혈장 중 클라조센탄의 PK	공개, 병행군 간	중증 신장 기능 장애 환자 및 건강한 성인 총 17예 (중증 신장 기능 장애 환자 9예, 건강한 성인 8예)	클라조센탄 1mg/h를 6시간 IV infusion A군: 중증 신장 기능 장애 대상자군 (CLcr <30mL/min) B군: 건강한 대상자	단회	**<약동학>** 혈장 중 클라조센탄 농도, 혈장 단백 결합율 **<안전성>** 바이탈 사인, ECG, 체중 및 임상 검사 소견	-모든 예 시험완료(총 17예), 계획서 일탈로 1예는 PK 분석에서 제외 - 클라조센탄의 PK(Css, AUC)는 중증 신장 기능 장애 대상자와 건강한 시험대상자 사이에 전반적으로 유사
[AC-054-104] 경증, 중등도 및 중증의 간경변으로 인한 간질환 환자에서 클라조센탄의 약동학(PK), 내약성 및 안전성을 조사하기 위한 1상 단일 기관 연구								
1상	AC-054-104	경도, 중등도, 중증 간 기능 장애 환자에 대한 안전성 및 내약성, 혈장 중 클라조센탄의 PK	공개, 병행군 간	경도, 중등도, 중증 간 기능 장애 환자 및 건강한 성인 총 32예 (간 기능 장애 경도 8예, 중등도 8예, 중증 8예, 건강한 성인 8예)	클라조센탄 1mg/h를 6시간 IV infusion (중증 간기능 장애 환자는 0.5mg/h) A군: 경도 간기능 장애 대상자군 (Chilid-Pugh 5-6) B군: 중등도 간기능 장애 대상자군 (Chilid-Pugh 7-9) C군: 중증 간기능 장애 대상자군 (Chilid-Pugh 10-13) D군: 건강한 대상자	단회	**<약동학>** 혈장 중 클라조센탄 농도, 혈장 단백 결합율 **<안전성>** 바이탈 사인, ECG, 체중 및 임상 검사 소견	-모든 예 시험완료(총 32예), -모든군이 항정상태 도달 못함(간기능 장애에서 CL이 낮아 t1/2 연장) -간 기능 장애 정도 높아질수록 CL 감소, 노출(Css, AUC)증가, t1/2상승, Vss 유사

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
[AC-054-101] 일본인과 백인 건강한 피험자에서 클라조센탄의 약동학, 내약성 및 안전성을 비교하기 위한 단일 기관, 공개, 병렬 그룹, 용량 증가 연구								
1상	AC-054-101	일본인과 백인간 안전성 및 내약성, 혈장 중 클라조센탄의 PK 비교	공개, 병행군 간, 용량 점증	일본인과 백인의 건강한 성인, 총 24예(일본인 12예, 백인 12예)	클라조센탄 1mg/h를 4시간, 5mg/h 4시간, 15mg/h 4시간 순으로 IV infusion (총 12시간 투여)	단회	**<약동학>** 혈장 중 클라조센탄 농도 **<안전성>** 바이탈 사인, ECG, 체중 및 임상 검사 소견	-모든 예 시험완료(총 24예), -혈장 중 클라조센탄 농도 추이는 백인과 일본인 간 유사 -AUC는 일본인에서 높은 경향(AUC0-∞ 값이 일본인에서 16% 높음) -남성과 여성의 농도 추이는 유사했으며, AUC는 여성이 높은 경향(일본인은 유사하였고 백인에서는 차이가 좀 더 크게 나타남)
[AC-054-202] 동맥류성 지주막하 출혈의 클리핑 수술 후 환자에 대한 클라조센탄의 뇌혈관 경련 억제작용 및 안전성 검토 - 다기관, 국제공동, 이중맹검, 무작위화, 위약 대조, 용량 설정, 병행군 간 비교시험								
2상	AC-054-202	유효성, 안전성, 혈장 중 클라조센탄의 PK 비교	무작위, 위약 대조, 이중맹검, 병행군 간 비교 총 179예(위약59, 클라조센탄 5mg/h61, 10mg/h59)	클리핑 수술 후 aSAH 환자	aSAH 발생 후 56시간 이내에 위약, 클라조센탄 5mg/h 또는 10mg/h 지속정맥 투여를 시작하고, aSAH 발생후 14일까지 투여	단회	**<약동학>** aSAH 발생 후 9±2일(항정상태도달) 혈장 중 클라조센탄 농도	-111예에 대한 약물농도 분석 -혈장 중 클라조센탄 농도는 용량 의존적으로 증가 -한국인과 일본인 간 혈장 중 클라조센탄 농도의 의미있는 차이는 없었음(ANOVA, p=0.2830)

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 니모디핀과의 약물 상호 작용 시험, 리팜피신과의 약물 상호 작용 시험

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
[VML588-1007] 건강한 남성 피험자를 대상으로 니모디핀을 병용하고 클라조센탄을 정맥 지속 투여했을 때의 안전성 및 내약성 및 클라조센탄과 니모디핀의 약물학적 상호 작용을 평가하는 단일 기관, 무작위화, 단일 맹검, 위약 대조, 2군 2기의 교차, 제1상 연구								

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
1상	VML588-1007	안전성, 니모디핀의 PD에 대한 클라조센탄의 영향, 니모디핀 병용시 혈장 중 클라조센탄 PK	무작위, 단일 맹검, 위약 대조, 2군2기 교차	건강한 성인 남성 클라조센탄 10예, 위약12예	니모디핀 60mg을 48시간 동안 4시간마다 경구 투여 직후 클라조센탄 0.2mg/kg/h 또는 위약을 6시간 IV infusion (A→B 또는 B→A에 무작위 배정, 휴약기간 7-14일) 투여A: 니모디핀 투여후 클라조센탄 투여 투여B: 니모디핀 투여후 위약 투여	클라조센탄 단회	**<약동학>** 혈장 중 클라조센탄 농도 **<안전성>** 바이탈 사인, ECG, 체중 및 임상 검사 소견	-위약 투여 12예, 클라조센탄 10례 투여 -니모디핀과 클라조센탄 병용 시 확장기 혈압, 평균혈압은 위약 병용 시에 비해 저하되는 경향 있었음. 확장기 혈압 차이 평균은 최대 14mmHg로 임상적 의미는 적은 수준, 병용 시 맥박수는 위약에 비해 높았으나 최대 11bpm로 임상적 의미는 적은 수준임
[ID-054-106] 건강한 남성 피험자에서 클라조센탄의 약동학에 대한 리팜피신의 영향을 조사하기 위한 단일 기관, 무작위, 이중 맹검, 2기 교차 연구								
1상	ID-054-106	리팜피신을 IV 투여후에 클라조센탄 투여 시 안전성 및 내약성, 클라조센탄 PK에 대한 리팜피신 IV 영향 ※ 리팜피신은 OATP1B1과 OATP1B3 억제제	무작위, 이중 맹검, 2군2기 교차	건강한 성인 남성 14예 등록	투여A: 생리식염수 30분 정맥 투여 직후 클라조센탄 15mg/h 3시간 IV infusion 투여B: 리팜피신 600mg을 30분 정맥 투여 직후 라조센탄 15mg/h 3시간 IV infusion (A→B 또는 B→A에 무작위 배정, 휴약기간 5-7일)	클라조센탄 단회	**<약동학>** 혈장 중 클라조센탄 농도, PK 파라미터 **<안전성>** 바이탈 사인, ECG, 체중 및 임상 검사 소견	-14예에서 시험약 투여, 13예 완료 -리팜피신 병용에 의해 클라조센탄 노출이 3-4배 증가, CL 및 Vss는 각각 1/3.9, 1/2.4배 감소, t1/2에는 영향 없었음

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 해당없음

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 엔도텔린-1 동맥 투여 시 클라조센탄 영향 평가, 엔도텔린-1 지속적 정맥 투여 시 클라조센탄 영향 평가, Thorough QT 시험

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
[VML588-1003] 건강한 남성 피험자의 동맥 내 주입에 대한 국소 반응에 대한 VML 588의 영향을 연구하기								

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
위한 1상, 위약 대조, 교차 연구								
1상	VML588-1003	안전성, ET-1 동맥 내(i.a.) 투여에 따른 혈관 수축 작용에 대한 클라조센탄의 효과(PD) 및 PK	위약 대조, 2기 및 4기 교차	건강한 성인 남성 파트 A:6예 파트 B:8예	파트A(2기 교차): 클라조센탄0.05mg/kg/h 또는 위약을 225분 동안 지속 정맥 투여. 병행하여 전완부 혈류량(FBF) 모델에서 클라조센탄 효과를 평가를 위해 클라조센탄의 투여 시작 60분후 다른팔 상완 동맥에 생리식염액을 30분 동안, 그후 ET-1을 2, 5 및 10pmol/min으로 각45분 동안 (총135분 동안) 지속 투여 파트B(4기 교차): 클라조센탄 0.015mg/kg/h, 0.05mg/kg/h 및 0.20mg/kg/h 또는 위약을 225분동안 지속 정맥 투여. 투여 시작으로부터 60분 후 다른팔의 상완동맥에 생리식염액을 30분 동안, 그후 ET-1을 2,5 및 10pmol/min으로 각45분 동안 (총135분) 지속 투여	클라조센탄 단회	**<약동학>** 혈장 중 클라조센탄 농도, ET-1 농도 **<안전성>** FBF 및 심장 혈행 동태 측정 바이탈 사인, ECG, 체중 및 임상 검사 소견	-파트 A는 6례 중 5례, 파트 B는 8례중 5례만 완료 -(ET-1 농도) 위약과 클라조센탄 투여 사이 차이 확인되지 않았음 -(FBF) 파트 A에서는 FBF가 ET-1 용량 증가에 따라 감소함, 클라조센탄 투여 시 ET-1 2 및 5pmol/min 감소는 억제하였으나 10pmol/min 감소는 억제하지 못함, 파트 B는 ET-1에 의한 FBF 명확한 감소 확인되지 않아 클라조센탄의 영향 판단 안됨 -수축기 혈압, 확장기 혈압, 평균 혈압은 위약 투여시 상승하였고 클라조센탄 투여 시 감소했으나 ET-1은 영향을 나타내지 않았음 -심장 혈행 동태 파라미터는 클라조센탄 투여 시와 위약간 차이 명확하지 않았음
[VML588-1005] 건강한 남성 피험자에서 엔도텔린-1의 정맥 주입에 대한 선택적 엔도텔린 수용체 길항제(VML 588)의 전신 및 신장 혈액역학 반응에 대한 영향을 결정하기 위한 제2상, 무작위, 위약 대조, 교차 연구								
1상	VML588-1005	안전성, ET-1 정맥 내(i.v.) 투여에 따른 심장 혈	무작위, 이중 맹검, 위약	건강한 성인 남성	PAH(p-aminohippuric acid) 및 시니스트린을	클라조센탄 단회	**<약동학>** 혈장 중 클라조센탄 농도, ET-1 농	-파트 A는 10례 중 9례, 파트 B는 12례중 9례만 완료

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
		행 동태, 신장 혈행 동태, 전신 혈행 동태에 대한 클라조센탄의 효과(PD) 및 PK	대조, 3기 및 4기 교차	파트 A:10예 파트 B:12예	10분 동안 지속 정맥 투여 후 유지용량 360분 동안 지속 정맥 투여 클라조센탄 또는 위약은 PAH 및 시니스트린 투여 시작으로부터 160분 후 시점에 투여 시작하여 210분 동안 계속 투여. ET-1의 지속적 정맥 투여는 PAH 및 시니스트린 투여 시작으로부터 250분 후 시점에 시작하여 120분 동안 계속 투여 파트A(3기 교차): 클라조센탄0.05mg/kg/h 및 0.2mg/kg/h 또는 위약을 210분 동안 지속 정맥 투여. 파트B(4기 교차): 클라조센탄 0.05mg/kg/h, 0.2mg/kg/h 및 0.4mg/kg/h 또는 위약을 210분동안 지속 정맥 투여		도 **<안전성>** 신장 혈행 동태, 심장 혈행 동태, 전신 혈압 및 비관혈적 혈압 측정, 바이탈 사인, ECG, 체중 및 임상 검사 소견	-파트 B 클라조센탄 투여 시 혈장 중 ET-1이 위약 투여시보다 높았음 -파트B에서 클라조센탄은 신장과 심장 혈관 동태 파라미터 및 혈압에 미치는 ET-1 영향을 감약시켰으나 대동맥 수축기 혈압 감약 이외에는 용량 상관성 확인되지 않았음 -혈장 중 클라조센탄 농도는 지속 투여 시작 후 신속하게 항정상태 도달했고, Css는 용량 상관성이 있었음
[ID-054-107] 건강한 피험자의 QTc 간격 지속 시간에 대한 두 정맥 내 투여량의 영향을 평가하기 위한 무작위 이중 맹검(클라조센탄의 경우), 위약 제어 및 목시플록사신 대조, 3방향 교차 1상 연구								
1상	ID-054-107	안전성, 클라조센탄의 QT 간격에 미치는 영향의 검토, 혈장 중 클라조센탄의 PK 비교	무 작 위 이 중 맹검, 3기 교차	건강한 성인, 총 36례	치료A: 클라조센탄 20mg/h를 3시간 지속적 정맥 투여 이어서 클라조센탄 60mg/h 3시간 지속 정맥 투여 치료B: 위약 6시간 지속 정맥 투여	단회	**<약동학>** 혈장 중 클라조센탄 농도 **<안전성>** 바이탈 사인, ECG, 체중 및 임상 검사 소견	-36례 시험약 투여, 35례 완료 -양성대조 결과로서 시험이 충분한 감도를 갖는 것으로 확인됨 -Cmax 도달시점보다 지연되어 최대QT 연장이 확인됨(hysteresis). 혈장중

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
					치료C(양성 대조): 목시플록사신 400mg을 일회 경구 투여, 직후 위약을 6시간 지속 정맥 투여			클라조센탄 농도와 ΔΔQTcF 사이에는 직접적인 관련성은 확인안됨 -농도-반응 모델이 부적절하다고 판단되어 측정 시점별 분석을 계획대로 실시한 결과 2가지 용량의 클라조센탄(20 및 60mg/h)에서 QT 연장이 나타나는 것으로 확인됨

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 안전성·유효성을 평가한 임상시험 총 6건 (일본내 2상 1건, 3상 2건, 다국가 글로벌 2상 1건, 3상 2건)이 제출됨. 핵심임상시험은 일본 3상 임상시험 AC-054-305, AC-054-306 시험임

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 일본에서 수행된 3상 임상시험으로 AC-054-305, AC-054-306

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	기본 요법	평가항목	결과
[AC-054-305] 동맥류성 지주막하출혈 코일링 수술 후 환자에게 클라조센탄 투여 시 뇌혈관경련 관련 Morbidity/Mortality 발현 비율을 저하시키는 것을 평가하기 위한 전향적, 이중맹검, 다기관, 무작위화, 제3상 시험								
3상	AC-054-305	무작위, 위약 대조, 이중 맹검, 병행군간 비교	코일링 수술 후 aSAH 환자, 위약 110예, 클라조센탄 10mg/h 110예	aSAH 발생 후 48시간 내 시험약 투여 시작하고 aSAH 발생으로부터 최대 15일 동안 계속 투여 **투여군(IV infusion)** -위약, 클라조센탄10mg/h	aSAH 발생 56시간내-14일째까지	-	**•일차 유효성** aSAH 6주 이내 뇌혈관 경련 관련 사망률/이환율의 발생 **•이차 유효성** -사망률/이환율 발생에 대한 구성 요인 평가 -투여 12주 시점 임상결과(GOSE, mRS, MMSE) **•안전성**	**•유효성** 클라조센탄 투여를 통한 이환율/사망률 이벤트 발생 비율이 유의미하게 감소, 뇌혈관 경련의 발현, 뇌혈관 경련과 관련된 신규 뇌경색 발현 비율 감소 **•안전성**

								흉막 삼출, 폐부종, 빈혈에서 위약보다 클라조센탄 투여 시 발생이 높음이 확인

•유효성

1) 일차 유효성: aSAH 발생 후 6주까지 이환율과 사망률 이벤트가 한 가지 이상 발현한 대상자 비율
- 위약 28.8%(32/111예), 클라조센탄10mg/h 13.6%(14/103예)으로, 클라조센탄군에서 유의한 감소 경향(p=0.0055, 상대위해성 감소 0.53(95% CLs: 0.17, 0.73))
- 모든 이유로 인한 이환율과 사망률 이벤트가 한가지 이상 발현한 대상자 비율은 위약 41.4%(46/111예), 클라조센탄10mg/h 33.0%(34/103예)로 유의한 차이 확인되지 안됨

2) 중등도 이상 뇌혈관 경련 발현 비율
- 위약군 49.5%(55/111예), 클라조센탄10mg/h군 28.4%(31/109예) (p=0.0012)

3) 이환율과 사망률 이벤트 각 구성 요소별 발현 비율
- (사망) 위약군 2.7%(3/111예), 클라조센탄10mg/h 1.8%(2/109예)로 약물 효과 명확하지 않음
- (뇌혈관 경련 관련 신규 뇌경색 발현 비율) 위약군 21.6%(24/111예), 클라조센탄10mg/h 12.4%(13/105예)(p=0.0659, 상대위해성감소 0.43) → 클라조센탄군 감소 경향
- (뇌혈관 경련 관련 DIND 발현 비율) 위약군 18.0%(20/111예), 클라조센탄10mg/h군 7.5%(8/107예)(p=0.0183, 상대위해성감소 0.59)

[AC-054-306] 동맥류성 지주막하출혈 클리핑 수술 후 환자에게 클라조센탄 투여 시 뇌혈관경련 관련 Morbidity/Mortality 발현 비율을 저하시키는 것을 평가하기 위한 전향적, 이중맹검, 다기관, 무작위화, 제3상 시험

3상	AC-054-306	무작위, 위약 대조, 이중 맹검, 병행군 간 비교	클리핑 수술 후 aSAH 환자, 위약 110예, 클라조센탄 10mg/h 110예	aSAH 발생 후 48시간 내 시험약 투여 시작하고 aSAH 발생으로부터 최대 15일 동안 계속 투여 **투여군(IV infusion)** -위약, 클라조센탄10mg/h	aSAH 발생 56시간내- 14일째까지	-	**•일차 유효성** aSAH 6주 이내 뇌혈관 경련 관련 사망률/이환율의 발생 **•이차 유효성** -사망률/이환율 발생에 대한 구성 요인 평가 -투여 12주 시점 임상결과(GOSE, mRS, MMSE) **•안전성**	**•유효성** 클라조센탄 투여를 통한 이환율/사망률 이벤트 발생 비율이 유의미하게 감소, 뇌혈관 경련의 발현, 뇌혈관 경련과 관련된 신규 뇌경색 발현 비율 감소 **•안전성** 흉막 삼출, 폐부종, 빈혈에서 위약보다 클라조센탄 투여 시 발생이 높음이 확인

•유효성

1) 일차 유효성: aSAH 발생 후 6주까지 이환율과 사망률 이벤트가 한 가지 이상 발현한 대상자 비율
- 위약 39.6%(42/106예), 클라조센탄10mg/h 16.2%(17/105예)으로, 클라조센탄군에서 유의한 감소 경향(p=0.0001, 상대위해성 감소 0.59(95% CLs: 0.33, 0.75))→305 시험과 일관된 결과
- 모든 이유로 인한 이환율과 사망률 이벤트가 한가지 이상 발현한 대상자 비율은 위약 57.5%(61/106예), 클라조센탄10mg/h 45.7%(48/105예)로 유의한 차이 확인되지 안됨

2) 중등도 이상 뇌혈관 경련 발현 비율
- 위약군 55.0%(61/111예), 클라조센탄10mg/h군 24.8%(27/109예) (p<0.0001)
3) 이환율과 사망률 이벤트 각 구성 요소별 발현 비율
- (사망) 위약군 1.8%(2/111예), 클라조센탄10mg/h 0.9%(1/109예)로 약물 효과 명확하지 않음
- (뇌혈관 경련 관련 신규 뇌경색 발현 비율) 위약군 33.3%(36/108예), 클라조센탄10mg/h 12.3%(13/106예)(p=0.0002, 상대위해성감소 0.63) → 클라조센탄군 감소 경향
- (뇌혈관 경련 관련 DIND 발현 비율) 위약군 21.3%(23/108예), 클라조센탄10mg/h군 8.4%(9/107예)(p=0.0072, 상대위해성감소 0.61)

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	기본 요법	평가항목	결과
[AC-054-201] 엔도텔린A수용체 길항제인 클라조센탄의 정맥 내 투여에 따라 동맥류성 지주막하출혈(Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage:aSAH) 후 뇌혈관 경련을 예방하는 다기관, 다국가, 무작위, 이중맹검, 위약 대조, 병행, 용량 설정, 제2b상 시험 (CONSCIOUS - 1)								
2상	AC-054 -201	무작위, 위약 대조, 이중 맹검, 병행군 간 비교	클리핑 수술 또는 코일링 수술 후 aSAH 환자, 위약 96예, 클라조센탄 1mg/h 107예, 5g/h 110예, 15mg/h 96예	aSAH 발생 후 56시간 내 시험약 투여 시작하고 aSAH 발생 14일째까지 계속 투여 **투여군(IV infusion)** -위약, 클라조센탄1mg/h, 클라조센탄5mg/h, 클라조센탄15mg/h	aSAH 발생 56시간내- 14일째까지	-	**•일차 유효성** 동맥류 파열 후 14일 이내에 중등증 또는 중증 뇌혈관 경련 발생 **•이차 유효성** -모든 원인의 뇌혈관 관련 이환율 및 사망률 발생 -동맥류 파열 12주후 임상결과(GOSE, mRS) **•안전성**	**•유효성** 클라조센탄 투여를 통한 뇌혈관경련 발생률 감소함 (위약대비 통계적 유의성, 용량반응 관계 관찰) **•안전성** 흉막 삼출, 폐부종, 저혈압, 빈혈, 급성 호흡곤란, 고혈당이 위약보다 클라조센탄 모든 용량에서 흔하게 나타남
[AC-054-202] 동맥류성 지주막하 출혈의 클리핑 수술 후 환자에 대한 클라조센탄의 뇌혈관 경련 억제작용 및 안전성 검토 - 다기관, 국제공동, 이중맹검, 무작위화, 위약 대조, 용량 설정, 병행군 간 비교시험								
2상	AC-054 -202	무작위, 위약 대조, 이중 맹검, 병행군 간 비교	클리핑 수술 후 aSAH 환자, 위약 59예, 클라조센탄 5mg/h 61예, 10mg/h 59예	aSAH 발생 후 56시간 내 시험약 투여 시작하고 aSAH 발생 14일째까지 계속 투여 **투여군(IV infusion)** -위약, 클라조센탄5mg/h, 클라조센탄10mg/h	aSAH 발생 56시간내- 14일째까지	-	**•일차 유효성** -뇌혈관 경련의 발현율 **•이차 유효성** -뇌혈관 경련과 관련된 신규 뇌경색 또는 뇌경색 악화 -aSAH 12주후	**•유효성** 클라조센탄 투여를 통한 뇌혈관경련 발생률 감소함 (위약대비 통계적 유의성, 용량반응 관계 관찰) **•안전성**

							임상결과(GOSE, mRS, MMSE) **•안전성**	흉막 삼출, 폐부종, 저혈압, 빈혈, 급성 호흡곤란, 고혈당이 위약보다 클라조센탄 모든 용량에서 흔하게 나타남
[AC-054-301(CONSCIOUS-2)] 수술적 클리핑에 의해 치료된 뇌동맥류 지주막하 출혈이 있는 성인 환자에게서 뇌혈관경련 관련 이환율 및 모든 원인 사망률을 감소시키는 데 있어 클라조센탄의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 전향적, 다기관, 이중 맹검, 무작위, 위약 제어, 병렬 군 연구								
3상	AC-054-301(CONSCIOUS-2)	무작위, 위약 대조, 이중 맹검, 병행군간 비교	클리핑 수술 후 aSAH 환자, 위약 383예, 클라조센탄 5mg/h 764예	aSAH 발생 후 56시간 내 시험약 투여 시작하고 aSAH 발생 14일째까지 계속 투여, 14일 이전 퇴원하는 환자는 적어도 aSAH 발생 후 10일까지 계속 투여 **투여군(IV infusion)** -위약, 클라조센탄5mg/h	aSAH 발생 56시간내-14일째까지		**•일차 유효성** aSAH 6주 이내 모든 원인의 사망률/이환율의 발생 **•이차 유효성** -aSAH 발생 12주 시점 임상결과(GOSE) -6주 시점 새로운 뇌경색 총 체적 -사망의 발생 및 사망률/이환율 발생에 대한 구성 요인 평가 **•안전성**	**•유효성** aSAH 6주 이내 모든 원인의 사망률/이환율의 발생은 위약과의 차이 나타내지 못함(일차 목표 미충족) -GOSE, 새로운 뇌경색 총 체적, 사망의 발생 및 사망률/이환율 발생에 대한 구성 요인 평가에서도 클라조센탄의 위약 대비 유효성 확인 못함 **•안전성** 폐부종, 흉막삼출, 빈혈, 저혈압이 클라조센탄에서 위약군보다 높은 비율로 발생
[AC-054-302(CONSCIOUS-3)] 혈관 내 코일링에 의해 치료된 뇌동맥류 지주막하 출혈이 있는 성인 환자에게서 뇌혈관경련 관련 이환율 및 모든 원인 사망률을 감소시키는 데 있어 클라조센탄의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 전향적, 다기관, 이중 맹검, 무작위, 위약 제어, 병렬 군 연구								
3상	AC-054-302(CONSCIOUS-3)	무작위, 위약 대조, 이중 맹검, 병행군간 비교	코일링 수술 후 aSAH 환자, 위약 189예, 클라조센탄 5mg/h	aSAH 발생 후 56시간 내 시험약 투여 시작하고 aSAH 발생 14일째까지 계속 투여, 14일 이전 퇴원하는 환자는 적어도 aSAH	aSAH 발생 56시간내-14일째까지		**•일차 유효성** aSAH 6주 이내 모든 원인의 사망률/이환율의 발생 **•이차 유효성**	**•유효성** -환자 등록 38% 완료 시점에 시험이 조기 종료됨 -탐색적 결과인

			194예, 클라조센탄 15mg/h 188예 →301 시험 유효성 입증 실패로 당초 목표 대상자 수 1,470예였으 나 중간에 모집 중지함	발생 후 10일까지 계속 투여 **투여군(IV infusion)** -위약, 클라조센탄5mg/h, 클라조센탄15mg/h			-aSAH 발생 12주 시점 임상결과(GOSE) -6주 시점 새로운 뇌경색 총 체적 -사망의 발생 및 사망률/이환율 발생에 대한 구성 요인 평가 **•안전성**	일차 평가변수에서 5mg/h 용량은 위약군과 차이가 나타나지 않았으며, 15mg/h 용량은 위약군과 통계적으로 유의한 차이를 나타냄(p 값: 0.0074) **•안전성** 폐부종, 흉막삼출, 빈혈, 저혈압이 클라조센탄에서 위약군보다 높은 비율로 발생

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 약물의 유효성과 관련하여 2건의 2상 임상시험에서 평가된 뇌혈관 경련 억제에 대해서는 일관된 효과가 확인됨, 임상적 예방효과를 확증하기 위한 3상 임상시험에서는 일차 평가변수로서 'aSAH 발생 6주 이내 뇌혈관 경련 관련 사망률/이환율의 발생'을 평가함, 한국인 포함 클리핑 처치 환자 대상 글로벌 다국가 대규모 3상 임상시험(클리핑)에서 일차 평가변수의 위약 대비 우월성을 입증하지 못하였으며, 코일링 처치 환자 대상 임상시험은 조기 중단됨. 다만, 중단된 시험의 클라조센탄 고용량(15mg/h) 투여군은 일차 유효성에 대하여 우호적인 경향이 탐색됨. 핵심임상시험으로 검토된 일본인 대상 3상 임상시험 2건에서는 클라조센탄 10mg/h 투여군에서 일차 평가변수의 위약 대비 우월성을 입증함
- 다국가 글로벌 3상 임상시험에서 일차 유효성을 입증의 실패는 클라조센탄 5mg/h 투여군의 용량 부족과 니모디핀과의 병용투여 허용으로 인하여 시험군과 위약군 간 효과 크기의 차이가 작았던 점이 주요 원인에 해

당하는 것으로 설명됨. 니모디핀과의 병용에 대한 안전성·유효성 근거가 부족하므로 최종 효능·효과를 클라조센탄 단독 사용으로 제한함으로써 위약 대비 우월성 입증한 일본 3상 시험을 주요 근거로 하여 유효성 인정이 가능한 것으로 판단함

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 이 약의 가장 흔한 이상반응은 빈혈, 흉막 삼출, 폐렴, 저혈압, 폐부종에 해당함
- aSAH 처치 후 예방 목적으로 투여되는 약물로서 안전성에 대한 고려가 중요하며 뇌부종, 폐부종 등 우려되는 이상반응이 존재함. 다만, 주로 중환자실에서 투여되는 약물로서 이상반응 발생시 치료가 가능한 측면이 있으며 시판후 국내에서의 전향적 연구를 통하여 약물의 안전성을 추가로 확인한다는 계획하에 품목허가 가능하다고 사료됨.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 동맥류성 지주막하출혈 처치 후 이차적인 뇌혈관 경련 및 뇌혈관 경련과 관련된 뇌경색, 뇌허혈성 증상의 예방 목적으로 신청된 약물로서 신청 적응증은 일상적 기능 수행에 상당한 지장을 초래할 가능성이 있는 중대한 질병에 해당함. 국내에서 니모디핀 제제가 표준적으로 장기간 사용되고 있으나 새로운 약리기전을 갖는 신청 약물의 의학적 필요성이 존재함을 전문가 자문회의를 통하여 확인함
- 일본에서 수행한 치료적 확증 임상시험에서 위약 대비 유효성 입증하였으며, 안전성 측면의 우려되는 이상반응이 존재하나 환자를 면밀히 모니터링 및 관리하며 약물을 사용할 수 있는 임상상황에서의 위해성을 고려했을 때 유익성-위해성에 대한 결론은 긍정적인 것으로 평가됨

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 해당없음

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	차이 적음 (Less)	차이 큼 (More likely)	설명
약동학	선형	비선형	클라조센탄의 정맥 투여 후 PK 프로파일은 선형성을 보였다.
약력학	완만	급격	위약군 대비 클라조센탄 5 mg/h 투여군 및 클라조센탄 10 mg/h 투여군에서 효능(뇌혈관경련의 억제)이 관찰됨
치료 용량 범위	넓음	좁음	aSAH 환자에서 클라조센탄 5-15 mg/h 용량은 뇌혈관경련의 억제효과를 나타냈으며 양호한 내약성을 나타냄
대사	최소 다양한 경로	광범위한 단일 경로 유전적 다형성	클라조센탄은 사람에서의 대사 범위가 좁으며 미변화체로 주로 대변을 통해 배출됨

	차이 적음 (Less)	차이 큼 (More likely)	설명
생체이용률	높음	낮음	해당사항 없음(전맥 투여약물)
단백질 결합률	낮음	높음	사람 혈장에서 클라조센탄의 단백 결합률은 97.6%
약물 상호작용	적음	높음	클라조센탄은 CYP를 유도하거나 억제하지 않음. 클라조센탄은 OATP1B1, OATP1B3 기질로, 클라조센탄의 PK는 OAT 억제제와 함께 사용 시 영향을 나타냄. 클라조센탄의 약물 운송단백질의 억제 효과는 약함
작용기전	비전신적	전신적	전신적 작용 기전(엔토텔린 A 수용체 길항제)
오용 가능성	가능성 적음	높음	클라조센탄은 입원환자에게 투여되므로 약물 투여는 엄격히 통제됨
다양한 병용투여	적음	높음	클라조센탄을 투여할 때 병용 투여할 수 있는 약물은 적음

6.6.3. 가교자료평가

- 한국인과 일본인이 참여한 2상 임상시험(AC-054-202) 결과로서 가교자료 설명서 제출되었으며 국내 가교시험은 별도로 실시되지 않음

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 일본인과 백인간의 PK 유사성을 확인한 임상시험(AC-054-101) 결과 및 한국인과 일본인이 참여한 2상 임상시험(AC-054-202) PK 결과에서 한국인과 일본인의 혈장 농도는 유사한 것으로 나타남. AC-054-202 시험의 유효성 평가변수 중 '뇌혈관경련 관련 이환/사망례 발생률'은 동 시험에서 탐색적 평가변수였으나 이후 다국가 및 일본 3상 임상시험에서 일차 유효성평가로 사용됨. '뇌혈관경련 관련 이환/사망례 발생률'에 대한 한국인과 일본인간 차이를 비교한 결과 용량 의존적 감소 및 한국인과 일본인 간의 relative risk reduction 값이 유사함에 따라 일본인과 한국인간 유의한 인종적인 차이가 있다고 판단되지 않으므로 일본 3상 임상시험 자료를 동 허가신청건에 적용할 수 있다고 판단됨.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

	신청사항	시정사항	시정근거
효능효과	동맥류성 지주막하출혈 처치 후 뇌혈관 경련 및 뇌혈관 경련과 관련된 뇌경색, 뇌 허혈성 증상의 예방	동맥류성 지주막하출혈 처치 후 뇌혈관 경련 및 뇌혈관경련과 관련된 뇌경색, 뇌 허혈성 증상의 예방 파열된 뇌동맥류에 대해 외과적 치료 또는 혈관내 치료 등을 통해 적절하게 지혈이 완료된 환자에게 이 약을 투여한다. 지주막하출혈의 중증도, 혈전량, 뇌경색의 범위 등 환자의 상태를 고려하여 약물 투여 여부를 결정하여야 하며, 다음에 대해서는 안전성 및 유효성이 확립되지 않았다. - 니모디핀 제제 등 혈관확장제 병	제출자료 (CTD 제2부, 제5부)

		용 투여 - WFNS (World Federation of Neurosurgical Surgeon) 분류 V 환자 - 광범위한 뇌경색 환자 - Fisher 분류 3* 이외의 환자 * 국한성 혈전 또는 CT 단면에 수직인 층에서 1mm 이상 두께의 혈액 존재(뇌내 또는 뇌실내 혈종의 유무 불문)	
용법용량	이 약은 두개 내 출혈을 관리한 경험이 있는 의사의 감독 하에서만 투여되어야 한다. 이 약은 응급상황에 적절하게 대응할 수 있는 의료시설에서 투여되어야 한다. 권장 투여량은 10mg/h의 연속 정맥주입이다. 동맥류성 지주막하출혈 후 동맥류의 처치 후 최대한 신속하게 이 약의 투여를 시작해야 하고 동맥류 파열 후 최대 15일째까지 지속한다. 투여방법 투여 전 이 약 2 바이알을 500 mL 주사용 0.9% 염화나트륨 용액에 희석하여야 한다. 각 바이알의 6ml 용액에는 클라조센탄 150 mg이 함유되어 있다. 희석 후 이 약 농도는 클라조센탄으로서 0.59mg/mL에 도달한다. 희석액은 조제 후 최대한 빨리 17 mL/h(클라조센탄으로서 10mg/h)의 속도로 연속 정맥주입 한다. - 이 약을 투여할 때는 0.2μm 필터(라인 내에 또는 주입세트 일부로서)가 있는 정맥 주입 세트를 사용해야 한다. - 이 약은 pH가 7보다 낮거나 다른 주입액과 직접 접촉하면 침전될 수 있으므로 중심정맥관 전용 루멘 또는 전용 말초 주입 라인을 사용하여 단독으로 투여해야 한다.	이 약은 두개 내 출혈을 관리한 경험이 있는 의사의 감독 하에서만 투여되어야 한다. 이 약은 응급상황에 적절하게 대응할 수 있는 의료시설에서 투여되어야 한다. 성인 권장 투여량은 클라조센탄으로서 10mg/h의 연속 정맥주입이다. 동맥류성 지주막하출혈 후 동맥류의 처치 후 최대한 신속하게 (지주막하 출혈 발생 후 약 48시간 이내) 이 약의 투여를 시작해야 하고 동맥류 파열 후 최대 15일째까지 지속 투여한다. 투여방법 투여 전 이 약 2 바이알(12mL)을 500 mL 주사용 0.9% 염화나트륨 용액에 희석하여야 한다. 각 바이알의 6mL 용액에는 클라조센탄 150 mg이 함유되어 있다. 희석 후 이 약 농도는 클라조센탄으로서 0.59mg/mL에 도달한다. 희석액은 조제 후 최대한 빨리 17 mL/h(클라조센탄으로서 10mg/h)의 속도로 연속 정맥주입 한다. - 이 약을 투여할 때는 0.2μm 필터(라인 내에 또는 주입세트 일부로서)가 있는 정맥 주입 세트를 사용해야 한다. - 이 약은 pH가 7보다 낮거나 다른 주입액과 직접 접촉하면 침전될 수 있으므로 중심정맥관 전용 루멘 또는 전용 말초 주입 라인을 사용하여 단독으로 투여해야 한다. - 24시간마다 약물을 교환해야 하며, 사용하지 않은 잔여 희석액은	제출자료 (CTD 제2부, 제5부)

		폐기한다.	
	· 특수 집단에 대한 용량 조절 - 중등도 간장애(Child-Pugh Class B) 환자에게 이 약을 투여하는 경우, 동맥류 파열 후 15일째까지 이 약을 클라조센탄으로서 5mg/h 속도로(전체 용량의 절반) 주입하는 것이 권장된다(5. 일반적 주의, 11. 간장애 환자에서의 투여, 15-2) 약동학적 정보 참조). 이 약 1 바이알을 위와 같이 희석하고 희석액은 17 mL/h의 속도로 연속 정맥주입으로 투여한다. - 이 약을 유기 음이온 수송 폴리펩타이드(OATP) 억제제와 함께 투여할 경우 동맥류 파열 후 15일째까지 이 약을 클라조센탄으로서 2.5mg/h의 속도로 주입하는 것이 권장된다(5. 일반적 주의, 6. 상호작용 참조). 이 약 1 바이알을 위와 같이 희석하고 희석액은 약 8.5 mL/h의 속도로 연속 정맥주입으로 투여한다.	특수 집단에 대한 용량 조절 - 중등도 간장애(Child-Pugh Class B) 환자에게 이 약을 투여하는 경우, 동맥류 파열 후 15일째까지 이 약을 클라조센탄으로서 5mg/h 속도로(성인 권장 투여량의 1/2) 주입하는 것이 권장된다(5.일반적 주의, 11.간장애 환자에서의 투여, 15-2)약동학적 정보 참조). 이 약 1 바이알을 500 mL 주사용 0.9% 염화나트륨 용액에 희석하고 희석액은 17 mL/h의 속도로 연속 정맥주입으로 투여한다. - 이 약을 유기 음이온 수송 폴리펩타이드(OATP) 억제제와 함께 투여할 경우 동맥류 파열 후 15일째까지 이 약을 클라조센탄으로서 2.5mg/h의 속도로(성인 권장 투여량의 1/4) 주입하는 것이 권장된다(5.일반적 주의, 6.상호작용 참조). 이 약 1 바이알을 500 mL 주사용 0.9% 염화나트륨 용액에 희석하고 희석액은 약 8.5 mL/h의 속도로 연속 정맥주입으로 투여한다.	

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 일본 허가(2022.01.20)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 유사 적응증에 허가된 '이연니모디핀정', '이연니모디핀주'와 비교함

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	㈜이도르시아파마수티컬스코리아	**허가일**	’23.12.7.
제품명	피브라즈주사(클라조센탄이나트륨)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	ver1.2
주성분 및 함량	이 약 1밀리리터 중 클라조센탄이나트륨(별규) 26.9밀리그램(클라조센탄으로서 25mg)		
효능·효과	동맥류성 지주막하출혈 처치 후 뇌혈관 경련 및 뇌혈관경련과 관련된 뇌경색, 뇌 허혈성 증상의 예방 (이하 생략)		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 폐 합병증/체액 저류 - 저혈압/혈압 감소 - 빈혈/헤모글로빈 감소 - 간기능 이상 - 기형 유발성	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서 - 전문가용 설명자료 - 환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 부정 빈맥(QT 연장을 포함한 심실 위 부정맥 및 심실성 부정맥)	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서 - 전문가용 설명자료 - 환자용 사용설명서
3. 중요한 부족정보		
- 75세를 넘는 환자에서의 안전성	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서 - 전문가용 안내서

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)

[첨부] 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 배태자 독성

이 약을 임부에 투여 시 심각한 선천성 결함을 야기할 수 있으며, 이러한 결과는 동물에게 투여했을 때 동일하게 관찰되었다. 그러므로, 이 약의 투여시작 전에 반드시 임신은 배제되어야 한다. 임신 가능성이 있는 여성의 경우 이 약의 치료 중 및 치료중단 이후 1개월까지는 신뢰할 만한 피임법을 사용하여 임신을 방지하여야 하며 매달 임신검사를 실시해야 한다.

2) 수유부 : 이 약이 사람의 모유로 분비되는지는 알려지지 않았다. 따라서 이 약 투여하는 중 및 이 약 투여 후 1개월 이내에는 수유를 권장하지 않는다.

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자
2) 임부
3) 중증 간장애 환자(Child-Pugh Class C)
4) 두개 내 출혈이 계속되는 환자

3. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것

1) 저혈압 환자
2) 폐 합병증 또는 체액 저류가 있는 환자
3) 뇌부종 환자
4) 헤모글로빈 감소 환자. 헤모글로빈 농도 감소는 이 약을 포함한 엔도텔린 수용체 길항제(ERA)와 관련이 있다. 임상적 필요에 따라 치료 시작 전에 헤모글로빈 농도를 평가하고 치료 중에 반복 검사를 수행하는 것이 권고된다.
5) QT 간격 연장 환자 또는 QT 간격 연장의 위험성이 있는 환자
6) 중등도 간장애 환자 (Child-Pugh Class B)
7) 임신 가능성이 있는 여성 또는 수유부
8) OATP 억제제 투여 환자에서의 병용
9) 니모디핀 제제 등 혈관확장제 병용투여 환자 (안전성·유효성이 확립되지 않음)
10) 뇌경색이 광범위하게 퍼진 환자(시술 전후 경색 포함) (안전성·유효성이 확립되지 않음)
11) WFNS 등급 V인 환자 (안전성·유효성이 확립되지 않음)

4. 이상반응

다음 표는 동맥류성 지주막하출혈 처치 환자에 대한 안전성·유효성을 평가한 클라조센탄 임상 연구 5건(AC-054-202, AC-054-301, AC-054-302, AC-054-305, AC-054-306) 통합 자료(클라조센탄 투여 환자군 1480명) 중 약물과 관련된 것으로 평가된 약물 이상반응이다. 클라조센탄 군에서 5명 이상의 시험대상자에서 발생했고 위약 군보다 발생률이 더 높았던 약물이상반응을 기재했다.

기관계 대분류	≥5%	≥1% and <5%	<1%

혈액 및 림프계 장애		빈혈	
심장 장애			심방세동 빈맥 심부전
귀 및 미로 장애			청각저하
눈 장애			눈꺼풀 부종
위장관 장애		오심	구토 복수
전신 장애 및 투여 부위 병태		안면부종	전신부종 부종
간담도 장애		감마-글루타밀 전이 효소 증가 ALT 증가, AST 증가	저알부민혈증
대사 및 영양 장애		저나트륨혈증	
신경계 장애			뇌부종
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	흉막 삼출 폐부종	코막힘 호흡 부전	폐울혈 저산소증 폐렴 산소포화도 감소 급성 호흡곤란 증후군 무기폐
혈관 장애		저혈압	홍조

5. 일반적 주의

1) 저혈압

이 약은 중등도 정도의 전신 혈관 확장 작용이 있으며 수축기 혈압(SBP) 저하를 유발한다. 이 약의 주입은 혈압이 적절하게 조절된 경우에만 시작해야 하며 이 약을 투여하는 동안 혈압을 면밀히 모니터링해야 한다.

이 약 투여 중 저혈압이 발생하면 혈관수축제 치료를 시작해야 하며, 혈관수축제의 최대 권장 용량 투여에도 불구하고 혈압이 정상화되지 않으면 이 약 투여를 중단해야 한다.

2) 폐 합병증 / 체액 저류

이 약의 투여는 폐 합병증(폐부종, 폐렴, 흉막 삼출, 급성호흡곤란증후군(ARDS))의 발생률 증가와 관련이 있으며, 이는 종종 체액 저류와 연관되어 있다. 따라서 이 약 투여 중에는 적절한 혈량 상태를 유지하고 혈량 과다증을 피해야 한다.

폐 합병증의 초기 징후를 면밀히 관찰하는 것이 권고된다. 적절한 체액 관리에도 불구하고 중증의 폐 합병증(예: 폐부종)의 징후가 지속되면 이 약의 투여를 중단해야 한다. Triple H 또는 Hyperdynamic 치료가 동시에 이루어진다면, 체액 저류의 위험성이 증가하므로

체액량이 주의깊게 관리되어야 한다.

이 약의 사용은 일부 환자들의 저산소혈증을 악화시킬 수 있고, 이는 환기/관류 불일치로 인하여 낮은 SpO_2(맥박 산소 측정) 또는 낮은 PaO_2(동맥혈 가스)를 초래할 수 있다. 저산소혈증이 관찰되면 저산소증 치료를 시작해야 하며, 상태가 개선되지 않고 저산소혈증의 원인이 확인되지 않으면 이 약을 일시적으로 중단해야 한다. 저산소혈증이 해결된 후 이 약의 재투여로 인한 잠재적인 이익이 환자에게 미치는 잠재적 위험보다 높을 경우 이 약의 재투여를 고려할 수 있다.

3) 뇌부종

이 약의 사용으로 뇌부종이 발생하거나 악화될 수 있으므로 뇌부종이나 두개내 압력이 높은 환자에서 이 약은 잠재적 이익과 위험을 고려하여 신중하게 사용해야 한다. 이러한 경우에는 면밀한 모니터링이 권고되며 일반적인 뇌부종의 징후가 있는 경우 이 약은 중단되어야 한다.

4) 뇌출혈

이 약 투여 중 뇌출혈과 관련된 증상과 CT 영상이 모니터링 되어야 한다. 뇌내 출혈이 관찰되면 투여를 즉시 멈추고 적절한 조치를 취해야 한다.

5) 헤모글로빈 감소

헤모글로빈 농도 감소는 이 약을 포함한 엔도텔린 수용체 길항제(ERA)와 관련이 있다. 임상적 필요에 따라 치료 시작 전에 헤모글로빈 농도를 평가하고 치료 중에 반복 검사를 수행하는 것이 권고된다.

6) QT 간격 연장

이 약은 QT 간격의 연장을 유도할 수 있으므로 QT 간격 연장 또는 전해질 불균형의 위험이 있는 환자에게 이 약을 투여하거나 QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 병용 약물(예: 아미오다론, 목시플록사신, 퀴니딘 등)을 사용할 때 주의해야 한다.

치료를 시작하기 전 및 치료 중에 심전도를 수행하는 것이 권고된다.

7) 간장애 환자

이 약은 중증의 간장애 환자(Child-Pugh class C)에는 금기이며, 중등도 간장애 환자(Child-Pugh Class B)에는 용량을 감량하여 신중히 사용해야 한다.

엔도텔린 수용체 길항제(ERA)는 아미노전이효소의 상승, 간독성 및 간부전 사례와 관련이 있다. 경증-중등도 간장애 환자에서 간기능 검사를 치료가 끝날 때까지 수행해야 한다. 임상적으로 유의하게 간 효소(AST, ALT)가 증가한 경우 또는 총 빌리루빈이 정상범위 상한치의 2배 이상으로 증가하거나 황달 등 급성 간 손상이 의심되는 경우에는 이 약을 중단해야 한다.

8) 임신 가능성이 있는 여성

이 약은 태아 기형을 일으킬 수 있으므로 임신 가능성이 있는 여성에서 비임신이 확인된 후 이 약을 투여하여야 한다. 이 약 투여 중단 후 1개월 동안은 임신을 해서는 안 된다.

9) 연구에 포함되지 않은 환자군

이 약의 안전성과 유효성은 뇌경색이 광범위하게 퍼진 환자(시술 전후 경색 포함)와 WFNS 등급 V인 환자, Fisher 분류 3* 이외의 환자에서는 확립되지 않았다.

* 국한성 혈전 또는 CT 단면에 수직인 층에서 1mm 이상 두께의 혈액 존재 (뇌내 또는 뇌실 내

혈종의 유무 불문)

10) 다른 약물과 병용

① 주사 또는 경구 니모디핀과 병용

이 약과 니모디핀을 병용투여 시 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으므로 병용이 권장되지 않는다. 두 약물의 알려진 약리학적 작용으로 인해 폐 합병증(주로 폐부종)의 빈도가 증가할 수 있다.

② 니모디핀 이외의 혈관확장제와 병용

이 약과 니모디핀 이외의 혈관확장제의 병용투여에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으므로 병용이 권장되지 않는다.

③ OATP 억제제와 병용

이 약을 OATP 억제제와 병용 투여할 경우 용량을 감량하여 신중히 투여한다.

11) 이 약을 투여받는 동안 환자는 중환자실 또는 그와 동등한 환경에 있으므로, 운전 및 기계 조작 능력의 장애는 이 환자들에게는 의미가 없다.

12) 기타 출혈(유리체 출혈, 소화관 출혈 등)이 있는 환자

환자의 상태를 충분히 관찰하고 신중하게 투여한다.

6. 상호작용

1) 일반 사항

- 이 약은 유방암 내성 단백질(BCRP, 임상적 유의성은 낮음)과 유기 음이온 수송 폴리펩타이드(OATP)의 기질이다.
- CYP 효소 : 이 약은 주로 미변화체로 배설되므로 CYP P450 효소 억제제 또는 유도제의 병용 투여는 이 약의 약동학(PK)에 영향을 주지 않을 것으로 예상된다. 이 약은 사람의 CYP 효소를 억제하거나 유도하지 않으므로 CYP 활성에 따라 청소율이 달라지는 병용 약물의 PK에 영향이 없을 것으로 예상된다.
- BCRP 억제제 : 간에는 BCRP의 특정 억제제가 없기 때문에 BCRP의 억제제와의 잠재적 상호작용은 가능성이 낮은 것으로 판단된다.
- 약물 수송 단백질 : 이 약은 임상적으로 유의한 농도 범위에서 약물 수송 단백질을 억제하지 않는다. 따라서 이 약은 약물 운반체의 기질인 병용 약물의 분포에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다.

2) 병용 주의

의약품명	임상 증상·조치 방법	기전·위험 인자
니모디핀	-니모디핀과의 병용 투여에 대한 안전성·유효성이 확립되지 않았다. -이 약과 니모디핀을 병용투여 할 때 두 약물의 알려진 약리학적 작용으로 인해 폐 합병증(주로 폐부종)의 빈도가 증가할 수 있다. -니모디핀과 이 약 모두 유효 용량에서 혈압을 감소시키므로 병용 시 주의가 필요하다.	-이 약과 니모디핀 주사의 병용에 대해서는 데이터가 제한적이다. -경구 니모디핀과의 병용은 이 약의 PK에 영향을 주지 않는다. -동맥류 파열로 인한 동맥류성 지주막하출혈 환자의 임상시험 데이터에 대한 population PK/PD 분석 결과, 이 약은 경구 니모디핀의 PK에 유의미한 영향이 없는 것으

		로 나타났다. -니모디핀과 이 약 모두 유효 용량에서 혈압을 감소시키므로 혈압 저하 효과가 증가될 수 있다.
니모디핀 이외의 혈관확장제 (니카르디핀 염산염 등)	-니모디핀 이외의 혈관확장제와의 병용 투여에 대한 안전성·유효성이 확립되지 않았다. -혈압 저하 효과가 증가될 수 있으므로 병용 시 주의가 필요하다.	이 약 및 이들 약제는 혈관 확장 작용을 가지므로 혈압 저하 효과가 증가될 수 있다.
OATP1B1/1B3을 억제하는 약제 (리팜피신/사이클로스포린 A, 로피나비르, 리토나비르 등)	이 약과 OATP 억제제를 함께 투여하려면 용량 조절이 필요하다. (용법·용량 항 참고)	OATP1B1/1B3의 저해 작용에 의해, 이 약의 혈장 중 농도가 상승할 가능성이 있다. 건강한 시험대상자에게 OATP 억제제와 이 약을 병용 투여 시 이 약의 전신 노출이 3-4배 증가했고 이는 임상적으로 유의했다. 항정 상태에서의 분포 용적(Vss)과 청소율은 각각 2.4배, 3.9배 감소하였다.
QT 연장을 일으키는 것으로 알려진 약물 (아미오다론, 목시플록사신, 퀴니딘 등)	이 약과 병용 시 QT 간격 연장, 심실성 부정맥 (TdP 포함)과 같은 심각한 이상반응을 일으킬 수 있다. 치료를 시작하기 전 및 치료 중에 심전도를 수행하는 것이 권고된다.	이 약 및 이들 약제는 모두 QT 간격을 연장시킬 가능성이 있기 때문에, 병용에 의해 작용이 증강할 우려가 있다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부가 이 약을 사용한 데이터는 없으며, 동물 시험 결과 배아독성과 최기형성이 나타났다. 따라서 이 약은 임신 중 금기이다.

2) 수유부

이 약이 사람의 모유로 분비되는지는 알려지지 않았다. 수유를 받는 소아에 대한 위험을 배제할 수 없다. 따라서 이 약 투여하는 중 및 이 약 투여 후 1개월 이내에는 수유를 권장하지 않는다.

3) 수태능

엔도텔린 수용체 길항제(ERA)는 사람의 정자 형성에 영향을 미치는 것으로 나타났다. 랫드에 대한 비임상 독성시험에서 이 약 투여 후 수컷과 암컷의 수태능에 영향은 없었다.

8. 소아에 대한 투여

19세 미만 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

75세 이하 고령자에서는 용량 조절이 필요하지 않다.

75세를 넘는 고령자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 임상시험에서 확립되지 않았다.

10. 신장애 환자에서의 투여

신장애 환자에게 용량 조절이 필요하지 않다.

11. 간장애 환자에서의 투여

경증 간장애 환자(Child-Pugh Class A)에서 용량 조절이 필요하지 않다. 중등도 간장애 환자(Child-Pugh Class B)에서는 용량 조절이 필요하다. 이 약은 중증 간장애 환자(Child-Pugh Class C)에는 투여 하면 안된다.

12. 과량투여시의 처치

이 약은 건강한 시험대상자에게 최대 60mg/h로 6시간까지 투여되었다. 과량 투여의 첫 번째 징후는 빠르게 나타나는 중증의 두통으로 오심과 구토가 동반될 수 있다. 과량 투여 시 주입을 중지하고 필요에 따라 표준 지지요법을 취해야 한다.

13. 적용상의 주의

1) 1회용 바이알이다. 이 약은 의료 전문가가 무균상태를 유지하며 조제해야 한다.
2) 이 약은 환자에게 투여하기 전에 미립자 및 변색 여부를 육안으로 검사해야 한다. 입자가 없는 투명한 용액만 사용해야 한다.
3) 바이알을 개봉한 후에는 최대한 빨리 희석하여 주입해야 한다.
4) 다른 의약품과의 호환성 연구가 수행되지 않았으므로, 이 약을 다른 의약품과 혼합하거나 사전 세척 없이 동일한 주입 라인을 통해 투여해서는 안 된다.

14. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 주사용 0.9% 염화나트륨 용액에 희석한 후 25°C에서 26시간 동안의 안정성이 입증되었다. 희석 후 즉시 사용하지 않는 경우, 희석액은 검증된 무균 조건하에서 관리되어야 하고 2~8°C에서 최대 48시간까지 보관할 수 있다.
2) 미개봉 바이알은 냉장 보관하거나 냉동해서는 안 된다. 개봉했거나 바늘로 찔러 넣은 바이알은 보존제가 포함되어 있지 않으므로 보관해서는 안 된다.
3) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다.
4) 보존제가 들어 있지 않으므로 조제 후 병 안에 남아 있는 미사용 부분은 재사용 하지 말고 폐기해야 한다. 사용하지 않은 제품이나 폐기물은 적절한 절차에 따라 처리해야 한다.

15. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

작용기전

이 약은 엔도텔린B수용체 대비 엔도텔린A수용체에 대한 선택성이 높은(> 1000배) 강력한 엔도텔린A수용체 길항제이다. 신경호르몬 엔도텔린-1(ET-1)은 엔도텔린A수용체의 활성화를 통해 작용하여 강력하게 혈관을 수축시키며, 동맥류성 지주막하출혈 환자의 뇌혈관 경련

발생에 관여한다. 이 약은 뇌 혈관 확장과 중등도 정도의 전신 혈관 확장 효과가 있다.

약력학

심장 전기 생리학

ECG 파라미터에 대한 이 약 두 용량(3시간 동안 20mg/h를 지속적으로 주입한 후 이어서 3시간 동안 60mg/h를 주입; 각각 권장용량의 2, 6배)의 위약 및 목시플록사신 대비 영향에 대해 연구하기 위해 36명의 건강한 시험대상자를 대상으로 한 3방향 교차 설계의 QT 시험이 수행되었다. 이 연구는 기준선-보정, 위약-보정된 QTcF의 90% 신뢰 구간의 상한이 두 용량 모두에서 10ms 초과였다는 것을 보여주었다.

In vitro에서 이 약(30~300μM)은 hERG 이온채널에서 유의미한 변화를 일으키지 않았다. IC50 및 IC20 값은 이 약의 경우 300 μM을 넘는 것으로 추정된다.

2) 약동학적 정보

건강한 시험대상자에서는 주입 시작 후 3시간 이내에 항정 상태의 혈장 농도에 도달하였다. 항정 상태에서의 혈장 농도(Css)와 혈장 농도-시간 곡선 아래의 면적(AUC)은 연구 용량 범위(1mg/h ~ 60mg/h)에 걸쳐 용량 비례하였다.

PK 파라미터에서는 성별(남성 vs. 여성)이나 민족(코카시안 vs. 일본인) 차이가 두드러지지 않았다. 동맥류성 지주막하출혈 환자와 건강한 시험대상자에서 얻은 PK 파라미터를 비교한 결과, 이 약의 PK는 동맥류성 지주막하출혈의 영향을 받지 않으며 연령에 따른 영향이 제한적으로 관찰되었다.

① 흡수

이 약은 정맥으로 주입된다.

② 분포

평균 Vss는 15~24L 범위이고 세포외공간의 Vss와 유사하다. 이 약은 사람 혈장 단백질과 강하게 결합되어 있다(~98%). 이 약은 사람의 적혈구에 유의하게 결합하지 않는다.

③ 대사 및 배설

이 약은 대체로 미변화체로 대변을 통해 배설되며(투여 용량의 평균 약 81%), 평균 뇨배설은 투여 용량의 약 15%이다.

주요 대사체는 확인되지 않았다. 소량의 대사체(각각 투여 용량의 5% 미만)가 대변과 뇨에서 발견되었다.

주입 개시 후 3시간 이내에 항정 상태의 이 약 농도에 도달한다. 전신 청소율(CL) 범위는 31~44 L/h이다. 평균 분포 반감기는 5~7분, 평균 소실 반감기는 0.7~2.6시간이다.

④ 특수 집단에서의 약동학

성별이나 민족(코카시안 vs. 일본인)이 이 약의 PK에 미치는 임상적으로 유의성 있는 영향은 없었다.

- 간장애

경증 간장애 환자(Child-Pugh Class A)와 건강한 시험대상자 간에 임상적으로 유의성 있는 PK 차이는 없었다.

PK 데이터는 건강한 시험대상자에 비해 중등도 및 중증 간장애 환자(즉, Child-Pugh Class B 및 C)에서 이 약에 대한 전신 노출이 임상적으로 유의성 있게 증가했음을 나타낸다. 이 약의 항정 상태 AUC는 건강한 시험대상자에 비해 중등도 간장애 환자(Child-Pugh class B)에서 약 2배 높았고, 중증 간장애 환자(Child-Pugh Class C)에서는 약 4배 높았다.

- 신장애
중증 신장애환자(크레아티닌 청소율 < 30 mL/min/1.73 m2)에서 건강한 시험대상자와 유사한 PK 파라미터가 관찰되었다.

- 집단약동학
동맥류성 지주막하출혈 환자에서의 청소율은 1일차 34.4L/h에서 14일차 50.0L/h로 증가할 것으로 추정된다. 고령자와 아시아인 시험대상자에서 각각 성인 및 코카시안 시험대상자에 비해 청소율이 낮다. 이러한 차이는 임상적으로 의미 있는 것으로 판단되지 않는다.
분포용적은 여성과 남성의 경우 각각 24.3L, 34.9L이다. 이러한 차이는 임상적 유의성이 있는 것으로 판단되지 않는다.

3) 임상시험 정보
① 제3상 연구(코일링 시술 환자, AC-054-305)
동맥류성 지주막하출혈 후 코일링 시술을 받은 환자를 대상으로, 지주막하 출혈 발생 후 48시간 이내에 이 약을 클라조센탄으로서 10mg/h 또는 위약 투여를 시작하여 지주막하 출혈 후 최대 15일째까지 지속적으로 정맥 투여했다. 수술 전 WFNS 등급 I~IV 및 Fisher 등급 3(기존의 뇌 내 및/또는 뇌실 내 혈종 동반 또는 비동반)인 환자가 등록되었다. 또한, 혈관 영역의 1/3 이상 광범위하게 퍼진 뇌경색이 확인된 환자는 제외했다.
첫번째 주요 평가변수는 뇌혈관 경련과 관련된 신규 뇌경색, 뇌혈관 경련과 관련된 지연 허혈성 신경학적 결손 및 원인 불문 사망이 하나 이상 발생한 환자의 비율이었다.
이 발생률은 위약군이 28.8%(32/111례), 이 약 10mg/h군이 13.6%(14/103례)로, 이 약 10mg/h군에서 통계적으로 의미있는 감소를 나타냈다(위약군 vs. 이 약 10mg/h군: p=0.0055). 첫번째 주요평가변수를 달성했으므로, 모든 이유로 인한 신규 뇌경색, 모든 이유로 인한 지연 허혈성 신경학적 결손 및 원인 불문 사망이 하나 이상 발생한 환자의 비율을 평가했다 (두번째 주요평가변수). 이 발생률은 위약군이 41.4%(46/111례), 이 약 10mg/h군이 33.0%(34/103례)였다(위약군 vs. 이 약 10mg/h군: p=0.1871). 중등도 이상의 뇌혈관 경련 발생률은 위약군이 49.5%(55/111례), 이 약 10mg/h군이 28.4%(31/109례)였다.
약물이상반응 발생 빈도는 위약군이 18.0%(20/111례), 이 약 10mg/h군이 36.7%(40/109례)였다. 이 약 10mg/h군에서 10% 이상 발현한 약물이상반응은 흉막삼출 13.8%(15/109례) 및 폐부종 11.9%(13/109례)이었다.

② 제3상 연구(클리핑 수술 환자, AC-054-306)
동맥류성 지주막하 출혈 후 클리핑 수술을 받은 환자를 대상으로, 지주막하 출혈 발생 후 48시간 이내에 이 약을 클라조센탄으로서 10mg/h 또는 위약 투여를 시작하여 지주막하 출혈

후 최대 15일째까지 지속적으로 정맥 투여했다. 대상은 수술 전 WFNS 등급 I~IV 및 Fisher 등급 3(기존의 뇌 내 및/또는 뇌실 내 혈종동반 또는 비동반)인 환자로 했다. 또한, 수술 후에 혈관 영역의 1/3 이상 광범위하게 퍼진 뇌경색을 확인한 환자는 제외했다.
첫번째 주요 평가변수는 뇌혈관 경련과 관련된 신규 뇌경색, 뇌혈관 경련과 관련된 지연 허혈성 신경학적 결손 및 원인 불문 사망이 하나 이상 발생한 환자의 비율이었다.
이 발생률은 위약군이 39.6%(42/106례), 이 약 10mg/h군이 16.2%(17/105례)로, 이 약 10mg/h군에서 통계적으로 의미 있는 감소를 나타냈다(위약군 vs. 이 약 10mg/h군: p=0.0001). 첫번째 주요평가변수를 달성했으므로, 모든 이유로 인한 신규 뇌경색, 모든 이유로 인한 지연 허혈성 신경학적 결손 및 원인 불문 사망이 하나 이상 발생한 환자의 비율을 평가했다 (두번째 주요평가변수). 이 발생률은 위약군이 57.5%(61/106례), 이 약 10mg/h군이 45.7%(48/105례)였다(위약군 vs. 이 약 10mg/h군: p=0.0880). 중등도 이상의 뇌혈관 경련 발생률은 위약군이 55.0%(61/111례), 이 약 10mg/h군이 24.8%(27/109례)였다.
약물이상반응 발생 빈도는 위약군이 12.6%(14/111례), 이 약 10mg/h군이 33.9%(37/109례)였다. 이 약 10mg/h군에서 10% 이상 발현한 약물이상반응은 흉막삼출 12.8%(14/109례) 및 폐부종 10.1%(11/109례)이었다.

4) 독성시험 정보
이 약은 혈관확장 약물의 작용에 특히 민감한 종인 개에서 관상동맥염과 2차 심장병변을 유발했다. 또한 미니피그에서 배경성 전신 동맥염 발생률을 증가시켰다. 랫드, 개, 미니피그에서 고환관 확장이 유도되었다. 이러한 결과는 엔도텔린 수용체 길항제(ERA) 에서 예상되는 결과와 일치한다.
이 약은 체외 및 체내에서 유전독성 및 광독성을 보이지 않았다. 사람에는 짧은 기간 동안 투여되므로 발암성 연구는 수행되지 않았다.
수컷 랫드와 암컷 랫드의 수태능은 이 약 투여의 영향을 받지 않았다.
엔도텔린 수용체 길항제(ERA)의 최기형성 계열 효과와 같이 이 약은 랫드와 토끼에서 배아독성과 최기형성을 보였다. 이 약은 산전-산후 발달 연구에서 관련 효과가 없었다.