의약품 품목허가 보고서

접수일자		2015.06.29.	접수번호	20150112883
신청구분		「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제5호 희귀의약품		
신 청 인 (회사명)		(주)한독		
제 품 명		데피텔리오주200밀리그램(데피브로타이드)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		데피브로타이드		
제조/수입 품목		수입의약품		
제형/함량		이 약1mL 중 데피브로타이드 80mg		
신청 사항	효능효과	조혈모세포 이식 후 중증 간정맥폐쇄병의 치료		
	용법용량	성인 및 소아(생후 1개월 이상) 이 약의 권장 용량은 6시간 간격으로 6.25mg/kg (25mg/kg/일)으로서 두 시간에 걸쳐 정맥 내 주입한다. 이를 초과하는 용량은 안전성·유효성 자료가 제한적이므로 25mg/kg/일을 초과하여 용량을 증량하는 것은 권장되지 않는다. 이 약은 최소 21일 동안 투여하며 중증 간정맥폐쇄병의 증상 및 징후가 소실될 때까지 투여를 지속한다. 이 약은 사용 전에 반드시 희석해야 한다. 이 약은 정맥 주사용 5% 포도당 용액 또는 정맥 주사용 9 mg/mL (0.9%) 염화나트륨 용액을 사용하여 두 시간에 걸쳐 주입하기에 적절한 농도로 희석한다. 총 주입량은 개별 환자의 체중에 따라 결정되어야 한다. 이 약의 최종 농도는 4~20 mg/mL 범위 이내여야 한다.		
최종 허가 사항	허가일자	2016.02.18.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		

국외 허가현황	유럽(2013.10.18.)		
허가부서	의약품심사조정과	**허가담당자**	송주경 주무관, 고용석 연구관, 최영주 과장
심사부서	순환계약품과	**심사담당자**	(안유) 조일영 주무관, 김호정 연구관, 최기환 과장
GMP* 평가부서	해당없음	**GMP 담당자**	*「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항6호 (희귀의약품)

* 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**

조혈모세포 이식 후 중증 간정맥폐쇄병의 치료

○ **용법·용량**

성인 및 소아(생후 1개월 이상)

이 약의 권장 용량은 6시간 간격으로 6.25mg/kg (25mg/kg/일)으로서 두 시간에 걸쳐 정맥 내 주입한다.

이를 초과하는 용량은 안전성·유효성 자료가 제한적이므로 25mg/kg/일을 초과하여 용량을 증량하는 것은 권장되지 않는다.

이 약은 최소 21일 동안 투여하며 중증 간정맥폐쇄병의 증상 및 징후가 소실될 때까지 투여를 지속한다.

이 약은 사용 전에 반드시 희석해야 한다. 이 약은 정맥 주사용 5% 포도당 용액 또는 정맥 주사용 9 mg/mL (0.9%) 염화나트륨 용액을 사용하여 두 시간에 걸쳐 주입하기에 적절한 농도로 희석한다. 총 주입량은 개별 환자의 체중에 따라 결정되어야 한다. 이 약의 최종 농도는 4~20 mg/mL 범위 이내여야 한다.

○ **사용상의 주의사항**

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 구성성분에 과민증이 있는 환자

2) 혈전용해요법제(예: t-PA)를 병용하는 환자

3) 임상적으로 유의한 출혈이 있거나 또는 새로 발생하여 수혈이 필요한 환자

4) 혈역학적으로 불안정한(단일 혈압상승제 사용으로는 평균 동맥압을 유지할 수 없는 경우) 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 신장애 또는 간장애 환자

2) 혈소판 응집에 영향을 주는 의약품(예: 비스테로이드성 소염제)을 병용하는 환자

3) 임부 또는 수유부

3. 이상반응

1) 핵심 3상 임상시험(2005-01 임상시험)에서 이 약 투여군과 과거대조군의 전반적인 이상반응 발생

률은 유사했다.

핵심 3상 임상시험(2005-01 임상시험)에서 이 약에 대해 보고된 이상약물반응을 기관계 및 빈도별로 아래 표에 정리하였다. 각 빈도군 내에서 이상반응은 중증도가 감소하는 순으로 작성되었다. 빈도에 대해서는 다음의 정의가 사용된다. 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게 (≥1/100 ~ <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000 ~ <1/100), 드물게(≥1/10,000 ~ <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000).

* 최소 2건 이상 이 약과 관련 가능성이 있는 것으로 보고된 모든 이상 반응을 이상약물반응으로

혈액 및 림프계	
흔하게	응고병증
면역계 이상	
흔하지 않게	과민증
	아나필락시스 반응
신경계 이상	
흔하게	뇌출혈
흔하지 않게	뇌혈종
눈 이상	
흔하지 않게	결막출혈
혈관계 이상	
흔하게	저혈압
	출혈
호흡기, 흉부 및 종격동 이상	
흔하게	폐출혈
	비출혈
흔하지 않게	혈흉
소화기계 이상	
흔하게	위장관 출혈
	구토
흔하지 않게	토혈
	혈변
	구강출혈
	설사
	구역
피부 및 피하조직 이상	
흔하지 않게	반상출혈
	점상출혈
	발진
	가려움증

신장 및 비뇨기계 이상	
흔하게	혈뇨
일반적인 이상 및 투여부위 상태	
흔하게	카테터 부위 출혈
흔하지 않게	주사 부위 출혈
	발열

정의하였다.

** 이 약의 간정맥폐쇄병 임상연구에서는 과민증이 보고되지 않았지만, 이전에 시판 되었던 데피브로타이드 제형에서는 아나필락시스를 포함한 과민증 사례가 보고되었으므로, 과민증을 이상약물반응에 포함시켰다.

시판 전 사용에서 간정맥폐쇄병의 치료 중 관찰된 가장 흔한 이상반응은 출혈(위장관 출혈, 폐출혈 및 비출혈을 포함하나 이에 국한되지 않음), 저혈압, 응고병증이었다.

2) 치료 임상연구에서 환자의 50% 이상이 소아였다. 권장 용량인 25 mg/kg/일을 넘는 고용량 투여군에서 출혈 사건을 겪은 환자 비율이 더 높았으나 많은 출혈 사건들이 추적 관찰 기간에 발생하여 이 약 투여와의 뚜렷한 관련성을 판정할 수 없었다. 소아 예방 임상연구에서 모든 출혈 사건의 발생률은 대조군에 비해 데피브로타이드 25 mg/kg/일 투여군에서 더 높았다. 그러나 중증 출혈 또는 치명적 결과로 이어진 출혈 사건의 발생률은 차이가 없었다. 그 외 소아에서의 이상반응 빈도 및 중증도는 성인과 동일했다.

4. 일반적 주의

1) 이 약 투여 후 24시간 이내 출혈 위험을 증가시키는 의약품의 사용(미분획 헤파린의 경우는 이 약 투여 후 12시간 이내)은 권장되지 않는다.
2) 중심 정맥관의 일상적 유지 또는 재개통을 위해 투여하는 경우를 제외하고 전신 작용 항응고제(예: 헤파린, 와파린, 직접적인 트롬빈 저해제 및 직접적인 factor Xa 저해제)와의 병용투여는 면밀한 모니터링이 요구된다. 이러한 항응고 요법 중에는 이 약 투여 중단을 고려해야 한다.
3) 이 약 투여 중 혈소판 응집에 영향을 주는 의약품(예: 비스테로이드성 소염제)은 면밀한 의학적 감독 하에서 신중하게 투여해야 한다.
4) 주요 출혈의 유의한 위험이 따르는 수술 또는 침습적 시술을 받는 환자에서는 이 약의 일시적 중단이 권장된다.
5) 이 약의 급속주입은 화끈거림 또는 전신적 열감을 유발할 수 있다.
6) 이 약은 운전 및 기계 조작에의 영향이 없거나 미미하다. 그러나 기저질환의 특성상 환자들이 운전 또는 기계를 조작할 것으로 예상되지는 않는다.

7) 이 약의 1회 용량에는 1mmol(23mg) 미만의 나트륨이 함유되어 있으므로 실질적으로 무염 제제이다.

5. 상호작용

1) 재조합 t-PA

혈전색전증 마우스 모델에서 재조합 t-PA를 정맥 내 투여했을 때 이 약의 항혈전 효과가 증가하였다. 따라서 병용투여 시 출혈 위험이 증가할 수 있으므로 병용투여는 금기이다.

2) 항혈전 섬유소용해제

이 약은 섬유소용해 촉진효과(profibrinolytic effect)가 있어 항혈전제/섬유소용해제의 활성을 강화시킬 가능성이 있다.

현재까지 이 약과 저분자량 헤파린(Low Molecular Weight Heparin, LMWH), 와파린, 직접적인 트롬빈 저해제(예: 다비가트란) 또는 직접적인 factor Xa 저해제(예: 리바록사반 및 아픽사반)를 병용투여한 환자에 대한 경험은 보고된 바 없다. 따라서 이 약과 항혈전제/섬유소용해제와의 병용투여는 권장되지 않는다. 그러나 예외적으로 병용투여 하는 경우, 혈액응고 파라미터에 대해 면밀히 모니터링 하는 등 주의를 기울여야 한다.

3) 이 약은 CYP450을 억제하거나 유도하지 않는다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에서의 이 약 사용에 대한 연구는 없다. 임신한 랫드 및 토끼에서의 배·태자 발생 독성시험에서 사람에서의 권장 치료용량과 가까운 용량 투여 시 출혈성 유산의 발생률이 높았다.

임부의 임상적 상태가 이 약 치료를 반드시 필요로 하지 않는 한 임신 중에 이 약을 투여해서는 안된다.

2) 수유부

이 약이 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다.

3) 수태능

이 약이 사람의 수태능에 미치는 영향을 조사한 연구는 없다.

7. 소아에 대한 투여

생후 1개월 미만의 신생아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으며 사용 가능한 자료는 없다. 따라서 생후 1개월 미만의 신생아에서 이 약 사용은 권장되지 않는다.

8. 신장애 및 간장애 환자에 대한 투여

신장애 또는 간장애 환자를 대상으로 약동학 연구를 수행하지는 않았으나 임상시험에서 신장애 또는 간장애가 발생한 환자에게 이 약을 용량 조절 없이 투여했을 때 안전성 문제가 나타나지 않았다. 따라서 이들 환자에게 용량 조절은 권장되지 않으나 환자들을 주의 깊게 모니터링해야 한다.

9. 과량투여시의 처치

이 약 과량 투여 시 사용할 수 있는 특정 해독제는 없으며 대증요법을 해야 한다.

10. 적용상의 주의

1) 이 약은 1회용이므로 1회 용량에서 사용하지 않고 남은 용액은 반드시 버린다.
2) 정맥주사용 농축액을 무균 기법을 사용하여 희석해야 한다.
3) 이 약을 정맥 주사용 5% 포도당 용액 또는 정맥 주사용 9 mg/mL (0.9%) 염화나트륨 용액을 사용하여 두 시간에 걸쳐 주입하기에 적절한 농도로 희석할 수 있다.
4) 이 약의 조제 방법은 다음과 같다(무균 기법 사용).
① 희석할 바이알의 수는 개별 환자의 체중에 따라 결정해야 한다.
② 희석 전, 각 바이알에 입자가 없는지 확인해야 한다. 입자가 관찰되거나 또는 바이알 내 용액이 투명하지 않은 경우, 해당 바이알을 사용해서는 안된다.
③ 총 주입량은 개별 환자의 체중에 따라 결정해야 한다. 이 약의 최종 농도는 4 ~ 20 mg/mL 범위 이내여야 한다.
④ 합쳐질 이 약의 용액과 같은 양의 정맥 주사용 5% 포도당 용액 또는 정맥 주사용 9 mg/mL (0.9%) 염화나트륨 용액을 주입 백에서 뽑아내어 버린다.
⑤ 이 약의 바이알에서 필요량을 취하여 합친다.
⑥ 이 약의 합쳐진 용액을 정맥 주사용 5% 포도당 용액 또는 정맥 주사용 9 mg/mL (0.9%) 염화나트륨 용액에 가한다.
⑦ 주입용 용액을 부드럽게 혼합한다.
⑧ 투여 전 용액 속에 입자가 없는지 육안으로 확인해야 한다. 육안으로 보이는 입자가 없는 투명한 용액만을 사용해야 한다. 희석제의 유형 및 양에 따라 희석된 용액의 색은 무색-미황색으로 다양할 수 있다. 희석된 약액을 환자에게 투여할 때는 0.2 μm 인-라인 필터가 내장된 주입 세트를 사용할 것을 권장한다.
⑨ 주입이 끝나면 정맥 주사 라인을 정맥 주사용 5% 포도당 용액 또는 정맥 주사용 9 mg/mL (0.9%) 염화나트륨 용액으로 세척해야 한다.
5) 희석 후 조제된 의약품은 즉시 사용되어야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약을 얼리지 않는다.

2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 기타

1) 임상시험 정보

중증 간정맥폐쇄병의 치료에 대한 이 약의 유효성 및 안전성은 핵심 3상 임상시험(2005-01 임상시험)을 통해 연구되었다. 동 임상시험은 과거대조군을 설정한 공개 임상시험으로 조혈모세포이식 후 중증 간정맥폐쇄병이 발생한 소아 환자 44명 및 성인 환자 58명에게 이 약 25 mg/kg/일을 정맥 내 주입하였고 32명의 과거대조군 환자와 비교하였다. 이 약 투여 기간의 중앙값은 22일이었다.

이 약 투여군에서 완전 관해(총 빌리루빈이 2 mg/dL 미만으로 다발성 장기 부전이 소실된 상태)에 도달한 환자의 비율은 유의하게 높았다; 100일째 완전 관해를 보인 환자의 비율은 이 약 투여군에서 23.5%(24/102)로 과거 대조군 9.4%(3/32) 대비 유의하게 높았다(p=0.013). 또한 100일째 생존률은 이 약 투여군에서 38.2%(39/102)로 과거 대조군 25.0%(8/32) 대비 유의하게 개선되었다(p=0.034).

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음(희귀의약품)

*원료의약품 등록에 관한 규정(식약처 고시) 제2조에 따름

1.4 허가조건

1. 시판 전 1개월 내 위해관리프로그램 계획서를 제출하여 우리처의 승인을 받을 것
2. 만약 정당한 사유 없이 상기조건을 이행하지 않거나 적합한 결과가 제출되지 아니할 경우에는 동 허가를 취소할 수 있음.

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 :

의약품 등의 안전에 관한 규칙(총리령) 제4조

의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제2조 제5호, 제5조 제2항 및 제28조 제1항

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

제출자료 / 구분	자료번호																																					
	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						
1.제출범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○				
[희귀]제출범위	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	○	○	○	○	○	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	○				
제출여부	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x			○	○	○	○	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	○				

면제여부 : 동 품목은 '15.07.01.이전에 접수된 신약 성분의 희귀의약품으로, 의약품 등의 안전에 관한 규칙(총리령) 제4조 제1항 제2호 나목 및 의약품의 품목허가신고심사 규정(식약처 고시) [별표6]에 따른 기준 및 시험방법 심사 및 가교시험자료 면제 품목

[심사자 종합의견]

- 동 품목은 '15.07.01.이전에 접수된 신약 성분의 희귀의약품으로, 의약품 등의 안전에 관한 규칙(총리령) 제4조 제1항 제2호 나목 및 의약품의 품목허가신고심사 규정(식약처 고시) [별표6]에 따른 기준 및 시험방법 심사 및 가교시험자료 면제 품목에 해당함.
- 비임상시험 결과, 독성이 나타나는 주표적장기는 신장 및 간이었음
- 제출된 단회투여독성시험 자료는 시험 수행 시기가 오래 전인 바, GLP 미지정 기관에서 실시한 결과로서 제한적임. 따라서 GLP에 적합한 반복투여독성시험(랫드: Study 1529-004, 비글견: Study 1529-003) 결과를 통해 단기간 내에 나타나는 독성도 확인할 수 있는 바, 동 자료로 단회투여독성시험 자료를 갈음하고자 함
- 동 품목 대상질환의 특성(간장애에 해당하며 대부분의 환자들이 신장애를 동반함), 데피브로타이드의 대사 기전(신청소율(CLcr)은 총 청소율(CL)의 약 10% 정도로 작은 부분만을 차지하며 간대사는 유의할만한 수준이 아님)을 고려했을 때 신장애 환자 및 간장애 환자에서의 별도의 용량 조절은 필요하지 않을 것으로 보여짐
- 핵심 3상 임상시험 '2005-01'은 일차 유효성 평가변수에 대해 시험군이 과거대조군 대비 우월성을 입증하였음. 데피브로타이드의 적응증이 '조혈모세포 이식 후 중증 간정맥폐색병'으로 허가된 치료제가 없는 희귀 질환이라는 점과 사망률이 높은 중증 질환임을 고려했을 때 위약 대조 임상시험은 윤리적 측면에서 타당하지 않은 바, 과거 대조군 대비 시험군을 비교한 임상시험 디자인은 인정가능하다고 보여짐
- 기타 3상 임상시험인 'DF-VOD'는 대조 임상 시험의 측면에서 디자인은 타당하나 시험대상자 등록이 미흡하여 조기 종료하였고 유효성 입증에 실패하였음
- 안전성 측면에서는 예측된 이상반응(출혈) 이외에 새로운 이슈는 없었음. 그러나 용량이 증가할수록 출혈의 위험 및 사망률이 증가한다는 점을 고려해야 함

- 다만 간정맥폐색병 환자에서 위약 대비 안전성의 결과가 부족한 바, 데피브로타이드로 인한 뚜렷한 안전성의 결과를 도출하는데 한계가 있음.
  또한 이 약의 약리기전이 명확하지 않다는 점과 용량 결정 2상 임상시험(99-118)에서 약력학 평가 결과, 데피브로타이드의 PD marker(PAI-1)에 대한 효과가 나타나지 않았다는 점도 안전성 평가에 제한적인 요소임
- 동 품목은 희귀의약품(적용대상이 드물고 적적한 대체의약품이 없어 긴급한 도입이 요구되는 의약품)으로 환자에서의 장기안전성에 대한 정보 및 동 품목의 일반적인 사용 양상 등에 대한 정보가 제한적이므로, 시판 후 안전관리를 위해 위해성 관리계획 도입이 필요한 품목임

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: ㈜한독, 데피텔리오주200밀리그램
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 333(혈액응고저지제)
- 약리작용 기전
  - 데피브로타이드의 작용기전은 완전히 밝혀지지 않았으나, in vitro 자료에 따르면 내피세포 보호 및 혈전, 섬유소 용해 균형을 복구시키는 역할을 함
  - 데피브로타이드는 혈관 내피의 세포조절과 관련된 다양한 부위에 결합하여 보호작용을 촉진시킴. 또한 항암작용을 방해하지 않으면서 fludarabine - mediated apoptosis로부터 내피세포를 보호함

1.2. 기원 및 개발경위

- 데피브로타이드는 돼지 장점막에서 얻은 올리고뉴클레오티드 혼합물로 DNA의 탈중합체화 조절로 제조됨
- 평균 분자량 17 ± 4 kDa를 갖는 단일 가닥의 핵산 중합체임
- 데피브로타이드 폴리데옥시리보뉴클레오티드의 평균 길이는 약 50 base에 해당함
- 데피브로타이드의 구조는 4가지 뉴클레오티드(dCp, dGp, dTp, dAp)가 서로 결합하여 폴리뉴클레오티드를 형성함
- 데피브로타이드는 1986년 이탈리아에서 최초로 허가되었고(적응증: prophylaxis of deep vein thrombosis and treatment of thrombophlebitis). 이후 1993년 이탈리아 허가당국에 의해 적응증이 일괄 변경되었음(변경된 적응증: vascular disease associated with the risk of thrombosis (acute stage)).
- 2010.7.9.에 데피브로타이드의 품목 허가권자가 상업적 이유로 이탈리아 시장에서 철수하여 유럽에서 동 성분으로 허가된 품목은 없었으나 13.10.18.에 동 신청품목이 EMA로부터 신규 허가를 받았음(적응증: treatment of severe hepatic veno-occlusive disease (VOD) also known as sinusoidal obstruction syndrome (SOS) in haematopoietic stem-cell transplantation (HSCT) therapy)

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

- 동 품목은 '15.07.01.이전에 접수된 신약 성분의 희귀의약품으로, 의약품 등의 안전에 관한 규칙(총리령) 제4조 제1항 제2호 나목 및 제6호에 따른 기준 및 시험방법 심사 및 GMP 평가 면제 품목에 해당

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 완제의약품의 안정성

- 신청사항 : 밀봉용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 36개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	시험결과
장기	25℃/60% RH	vial: glass, stopper: rubber, cap: aluminum	적합
가속	40℃/75% RH		모든 시험항목은 기준에 적합하며, 유의적인 함량의 변화 없음.

3.2. 안정성에 대한 심사자의견

- 4배치에 대한 안정성 시험을 진행하였으며, 장기 36개월 및 가속 6개월까지 완료되었으며, 안정성 시험항목은 설정한 기준에 적합함. 가속 6개월 보관기간동안 5% 이상의 유의적인 함량 변화없이 안정함.

- 따라서 제출한 안정성 시험(장기 36개월, 가속 6개월)자료를 토대로 신청한 저장방법 및 사용기간(밀봉용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 36개월)은 인정 가능하다고 사료됨.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 단회투여독성시험자료 1건
- 반복투여독성시험자료 4건
- 요약표

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)
단회투여 독성시험	마우스	복강, 정맥, 경구	단회	복강: 200~2278mg/kg 정맥: 50~569mg/kg 경구: 1~4g/kg
	랫드	복강, 정맥, 경구	단회	
	토끼	정맥	단회	정맥: 120~1200 mg/kg
	개	복강, 정맥	단회	복강: 300~600mg/kg 정맥: 150~300mg/kg
반복투여 독성시험	랫드	정맥	6주	0, 240, 1200, 4800 mg/kg
	비글견	정맥	13주	0, 60, 300, 1600 mg/kg
	비글견	정맥	7일	0, 60, 300, 1600 mg/kg
	랫드	정맥	7일	4800mg/kg

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험

Species / System / Sex(N)	투여경로/투여범위	투여량/농도	결과
마우스 (군당 10마리)	복강, 정맥, 경구	복강: 200~2278 mg/kg 정맥: 50~569 mg/kg 경구: 1~4 g/kg	사망한 개체는 없었으나 복강 및 정맥 투여의 최고 용량에서 복부 통증이 발생하였음
랫드 (군당 10마리)			복강 투여 시 1012, 2278mg/kg에서 각각 사망한 개체는 1마리씩이었음
토끼 (군당 10마리)	정맥	정맥: 120~1200 mg/kg	정맥 투여 시 1200mg/kg에서 사망한 개체는 1마리였음
개 (군당 6마리)	복강, 정맥	복강: 300, 600 mg/kg 정맥: 150, 300 mg/kg	정맥 투여 시 300mg/kg에서 사망한 개체는 1마리였음 복강 투여 시 600mg/kg까지 내약성이 좋았음

4.2.2. 반복투여독성시험

Species / System / Sex(N)	투여경로/투여범위	투여량/농도	결과
랫드(암수 15마리씩)	IV, 13주 *실제시험 수행시 투여부위 합병증으로 9주까지 투여 후 종료	0, 240, 1200, 4800 mg/kg	Defibrotide 240, 1200, 4800 mg/kg/day를 약 9주간 정맥 점적주사로 투여한 랫트시험에서 내약성은 좋지 않았다. 시험 과정 중 89마리의 랫트가 죽거나 안락사되었다. 주된 사인은 투여부위와 관련된 염증의 합병증 및 현미경 관찰결과 패혈증, 파종성 혈관내응고증, 증식성 혈관 심내막염, 또는 요로감염등에 기인한 것으로 보인다. 추가적인 합병증은 주사부위 감염 및 봉합절차와 관련된 스트레스로부터 왔다. 동물들이 경험하는 명백한 스트레스와 관련된 비대한 부신 및 작은 흉선과 같은 육안소견이 있었다. 결과적으로, Defibrotide 모든 용량 군에서 현미경적 소견의 높은 발생률을 보였으나, 이는 용량 또는 시험물질과 명백한 관련성을 보이지 않았다. 대부분의 관찰 결과는 투여 후 약 4주 또는 그 이후에 나타났다. 그러나 고용량 군에서 이른 시점에서 일관되게 시작되지는 않았다. 비대 비장, 간, 신장의 육안 관찰은 이들이 표적 장기라는 점을 시사했다. 이들 합병증으로 인해, 어떤 결과가 시험물질과 관련된 것인지 아닌지를 해석하는 것은 어려웠다. NOAEL: -

Species / System / Sex(N)	투여경로/투여범위	투여량/농도	결과
랫드(암수 각각 5마리)	IV, 7일	4800 mg/kg	수컷 랫드에서 4800mg/kg/day 용량의 Defibrotide를 7일간 연속하여 지속 정맥투여한 결과, 내약성이 좋았음. 몇몇 동물에서 나타난 중대한 부검 변화는 이식된 카테터의 존재와 관련성이 있어 보였으나, 시험물질 관련 영향은 배제할 수 없었음. Defibrotide의 투여에 의한 것으로 보이는 사망 또는 체중 또는 사료섭취량에 있어서의 명백한 변화는 없었다. 또한 시험물질과 관련된 육안검사 결과는 없었음
비글견(암수 32마리씩)	IV, 13주	0, 60, 300, 1600 mg/kg	60, 300, 또는 1600mg/kg/day 하루 4번씩 2h i.v.로 13주간 비글견에 투여한 결과, 내약성은 좋았음. 300mg/kg/day 수컷과 60과 1600mg/kg/day 암컷에서 간(liver)의 중량 증가가 확인됨. 한편 용량의존적 또는 현미해부학적(microscopic) 연관성은 발견되지 않았기 때문에 그 독성학적 의의는 알기 어려움. 수컷에서만 300과 1600mg/kg/day에서 드물게 소량의 subacute inflammation이 관찰되었으며 1600mg/kg/day에서 소량의 individual hepatocellular necrosis가 수컷에서 관찰됨. 성별에따른 유의한 차이는 없었음. 시험 결과, NOAEL은 수컷에서 60mg/kg/day, 암컷에서 60mg/kg/day 미만임
비글견(수컷 3마리)	IV, 7일	0, 60, 300, 1600 mg/kg	이 시험의 목적은 시험약의 급성독성 효과가 있는지 확인하고 7일간 i.v.로 투약한 경우 내약성과 독성동태학(initial toxicokinetics)을 확인하고자 하는 것임. 7일간 비글종 수컷 3마리에 defibrotide를 하루 4번 2h i.v.로 투약한 결과 내약성은 좋았음. 사망한 검체는 없었으며 시험약 투여에 기인한 체중변화 또는 사료섭취량 변화는 없었음. 혈장농도 분석 결과 defibrotide가 모든 검체에서 검출되었으며(exposure) 검체간 비슷한 농도로 존재하였으며, 역시 반복 투약 후에도 비슷한 농도로 검출됨.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 제출된 자료 중 일부는 시험 수행 시기가 상대적으로 오래 전에 해당하며 GLP 미지정 기관에서 실시한 결과에 해당하는 바, 결과가 제한적임
- 단회투여독성시험의 정맥투여 최고 용량은 반복투여독성시험의 정맥투여 최고 용량보다 낮아 데피브로타이드에 대한 안전성 정보를 제한적으로 제공함
- 랫드에서의 13주 반복투여독성시험 결과, 데피브로타이드 240, 1200, 4800 mg/kg/day를 각각 24시간 동안 점적투여한 결과, 대부분의 실험동물이 사망하여 NOAEL은 확인되지 않았음. 대부분의 실험동물 사망은 데피브로타이드의 직접적인 작용이 아닌 투여부위와 관련된 염증반응 및 이차적인 합병증에 기인한 것으로 보여짐. 주 표적장기는 간 및 신장이었음
- 비글견에서의 13주 반복투여독성시험 결과, 데피브로타이드 60, 300, 1600 mg/kg/day를 각각 매일 6시간 간격으로 2시간 동안 점적투여 했을 때 내약성은 좋았음. NOAEL 값은 수컷에서 60

mg/kg/day이며, 암컷에서 60 mg/kg/day 미만으로 확인됨. 주 표적장기는 간이었음

5. 약리작용에 관한 자료

- 임상시험자료로 갈음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출된 임상자료가 유럽 EMA 허가 신청 시 제출된 자료임을 입증하는 공증서 제출
- 동 품목에 대한 유럽 EMA의 허가 사항 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 11건, 1상 5건, 2상 2건, 3상 4건
  - 약동학 평가 핵심 임상시험은 R09-1425 study(건강한 성인 대상), DFPK 99-118 study(간정맥폐색병 환자 대상, 용량탐색 2상 임상시험인 99-118 study의 하위 연구임)
  - 용량탐색 2상 임상시험은 99-118 study
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 2005-01 study, supportive 임상시험은 2006-05, DF-VOD study

Listing of Clinical Studies

Type of Study	Study Identifier	Location of Study Report	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment	Study Status; Type of Report
PK	Study IRI-151612	5.3.3.1	PK in humans PO and IV	Open	DF 400mg IV DF 800mg PO	3 (IV) 3 (PO)	Healthy adults	Single dose	Completed, full report
PK	Study DFPK88	5.3.3.1	PK in humans PO and IV	Crossover, controlled	DF 800mg IV DF 1600mg PO Deoxyribose 600mg PO	24 (IV, PO)	Healthy adults	Single dose	Completed; full report
PK	Study DFPK 99-118	5.3.3.2	PK in humans	Prospective, open, randomized, uncontrolled Dose finding study	DF IV 10 mg/kg/day (Day 1) followed by DF IV 25mg/kg/day or DF 40mg/kg/day IV. Q6H dosing each over 2 hour infusion	11 total subjects: 5 (25 mg/kg/day) and 6 (40 mg/kg/day)	Adult patients post HSCT with severe veno-occlusive disease (with multi-organ failure)	PK samples drawn on days 1, 2, and 7.	Completed; Full report
PK	Study DFPK91	5.3.3.2	PK in humans PO and IV	Open	DF 223mg IV DF 423mg PO	2 (IV) 2 (PO)	Adult patients with neoplasms	Single dose	Completed; full report
PD	Study HL-12326	5.3.4.1	DF IV pharmacodynamics in single, rising doses	Double-blind, randomized, placebo controlled	DF 200mg IV BID or placebo DF 400mg IV BID or placebo DF 800mg IV BID or placebo	27	Healthy adults	3 days	Completed; full report
PK/PD	Study R09-1425	5.3.4.1	ECG effects of Defibrotide using a clinical and a supratherapeutic dose compared to placebo and moxifloxacin	Double-blind randomized crossover	DF 6.25mg/kg IV single dose DF 15mg/kg IV single dose	52	Healthy adults	Single dose	Completed; full report

Type of Study	Study Identifier	Location of Study Report	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment	Study Status; Type of Report
PD	Study CS001/03	5.3.4.2	DF effect on parameters of blood coagulation, prostaglandin metabolism, claudication distance and platelet activity	Single blind, randomized, placebo-controlled	Day 1: DF 400mg bolus IV + 800mg IV over 2 hours. Day 2-4: 400mg IM BID (or placebo)	24	Adult patients with chronic POAD	5 days	Completed, full report
Safety and Efficacy	Study 2005-01	5.3.5.1	Safety and efficacy of DF vs historical control in the treatment of severe VOD	Prospective treatment arm vs historical control	DF 25mg/kg/day IV (in 4 divided doses, each over 2 hours)	102 DF arm vs 32 historic control	Adult and paediatric patients post HSCT with severe VOD (VOD+MOF)	Median 22 days	Completed; full report
Safety and Efficacy	Study EudraCT:2004-000592-33	5.3.5.1	DF vs control in the prevention of hepatic VOD	Prospective, open, randomized, controlled	DF 25mg/kg/day IV (in 4 divided doses, each over 2 hours) or best supportive care	180 DF arm vs 176 control	Paediatric patients undergoing myeloablative HSCT	Median duration: 35 days (from start of conditioning until 30 days post transplant)	Completed; full report
Safety and Efficacy	Study 99-118 Dose-finding	5.3.5.2	Safety and efficacy, dose-finding 25mg/kg/day or 40mg/kg/day in treatment of severe VOD	Prospective, open, randomized, uncontrolled	DF IV 10 mg/kg/day (day 1) followed by DF 25mg/kg/day IV or DF 40mg/kg/d IV . Regimen for all patients: in 4 divided doses, each over 2 hours	149 total subjects: 75 DF 25mg/kg/day vs 74 DF 40mg/kg/day	Adult and paediatric patients post HSCT with severe VOD (VOD+MOF)	Median 14 days	Completed; full report

Type of Study	Study Identifier	Location of Study Report	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment	Study Status; Type of Report
Safety and Efficacy	Study 2006-05	5.3.5.4	Safety and efficacy in patients with severe VOD	Open, uncontrolled (treatment IND Study)	DF 25mg/kg/day IV (in 4 divided doses, each over 2 hours)	224 enrolled; 183 in safety analysis; 104 in efficacy analysis (ongoing)	Adult and pediatric patients post HSCT with severe VOD (VOD+MOF)	Median 20 days	Ongoing; abbreviated report of interim analysis
Safety and Efficacy	Study DF-CUP	5.3.5.4	Safety and efficacy in patients with VOD	Open, uncontrolled	10-80mg/kg/day (median 25mg/kg/d)	711	Adult and pediatric patients post HSCT or post-chemotherapy with VOD	Median 14 days	Completed; abbreviated report
Safety	Study DF-VOD	5.3.5.4	Safety and efficacy in patients with VOD	Prospective, open, randomized, controlled	40mg/kg/day	68	Adult and pediatric patients post HSCT with VOD	Mean 11 days	Closed; abbreviated report.

DF = Defibrotide
IM = intramuscular
IV = intravenous
PO = per os (oral)
POAD= Peripheral Occlusive Arterial Disease
VOD = Veno-occlusive disease

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
1상	IRI-151612	건강한 남성에서 [125I]-defibrotide의 단회 정맥주사, 경구투여에 따른 배출과 혈장 내 약동학 측정	단회투여 공개 평행군	건강한 남성 군당 6명	•Group 1 : [125I]-Defibrotide 800mg 경구 투여 (단회 투여) •Group 2 : [125I]-Defibrotide 400mg 정맥 주사 (단회 투여)	단회	<약동학> ·Plasma levels of total radioactivity ·Excretion of Total Radioactivity ·Levels of total radioactivity in plasma and urine present as free iodide <안전성> 이상반응, 실험실적 평가변수, ECG 등	<약동학> ·경구 투여시 소변 배출량(52.99%)과 변 배출량(41.24%)은 비슷했으며 회수된 총 방사능량은 94.23% 였으나, 정맥 주사 시 대부분 소변 배출(71.51%) 되었으며 회수된 총 방사능량은 90.13% 였음. ·경구 투여시 시험 기간 동안 혈장 내 free iodide 레벨은 일정하게 유지되었으며, 소변 내 free iodide 레벨도 일정하게 유지 되었다. 정맥 주사시 초반 free iodide level은 낮았으나 투여 2시간 후부터 일정하게 유지되었다. 비슷하게 소변 내 free iodide level은 초반 낮았으나, 투여 12시간 후 일정하게 유지되었다. <약동학> ·실험실적 평가변수, ECG 등에서 임상적으로 유의한 소견은 없었음 ·대부분 내약성이 좋았음
1상	DFPK88	건강한 자원자에서 Defibrotide의 약동학 연구	무작위 공개 교차 3×3	건강한 성인 (남녀 각각 12명)	A군: 데피브로타이드 800mg iv B군: 데피브로타이드 1600mg, po C군: 디옥시리보스 600mg po(데피브로타이드 1600mg와 동등)	단회	<약동학> ·AUC ·혈중 농도(㎍/㎖) ·뇨 배출량 (mg) ·equivalence of desoxyribose & defibrotide [분자량 기준 산출] (desoxyribose = 0.37 X defibrotide)	

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험
(번호/저널명)</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td colspan="6"><약동학>
① 데피브로타이드 정맥 투여
·Defibrotide의 혈중 내 농도 변화를 시간별로 살펴 본 결과, 약동학에서 두 단계로 나누어 묘사가 가능한데, 반감기가 19.4분인 phase와 이후 반감기가 83.4분인 phase가 있음

·0시간부터 24시간까지의 뇨 배출량을 100%로 보았을 때, 0~4 시간, 4~8시간, 8~12시간, 12~24시간으로 나누어 보았을 때 배출량은 아래와 같음
<table><tr><td>Sampling interval</td><td>Excreted amount(%)</td></tr><tr><td>0~4 hours</td><td>93.7 %</td></tr><tr><td>4~8 hours</td><td>2.9 %</td></tr><tr><td>8~12 hours</td><td>1.6 %</td></tr><tr><td>12~24 hours</td><td>1.8 %</td></tr></table></td><td colspan="2">② 데피브로타이드 경구 투여
·혈중 desoxyribose농도는 일회 이상 기저치보다 높게 나타났으며 평균적으로 투여 2시간 후에 최고 농도를 나타내고 이후 천천히 감소되었음
·Defibrotide 1600mg 단회 투여 후 desoxyribose(mg)의 0시간부터 24시간까지의 뇨 배출량은 아래와 같으며 24시간 동안 축적된 배출량은 8.66mg였음
<table><tr><td>Sampling interval</td><td>Excreted amount(%)</td></tr><tr><td>0~4 hours</td><td>8.5 %</td></tr><tr><td>4~8 hours</td><td>36.4 %</td></tr><tr><td>8~12 hours</td><td>35.8 %</td></tr><tr><td>12~24 hours</td><td>19.3 %</td></tr></table>
③ 디옥시리보스 경구 투여
·desoxyribose 혈중 농도 (㎍/㎖)를 분석한 결과 투여 2시간 후 최고 농도를 나타내었고 이후 점진적으로 감소되었다.
·단회 투여 후 24시간 동안 desoxyribose의 배출량(mg)을 살펴본 결과 24시간 축적된 배출량은 11.52mg 이며, 시간별 배출량은 아래와 같다.
<table><tr><td>Sampling interval</td><td>Excreted amount(%)</td></tr><tr><td>0~4 hours</td><td>27.0</td></tr><tr><td>4~8 hours</td><td>33.1</td></tr><tr><td>8~12 hours</td><td>20.5</td></tr><tr><td>12~24 hours</td><td>19.4</td></tr></table>
·Defibrotide와 이의 약동학성 마커인 desoxyribose의 생체 내 이용률을 비교하였다. 뇨배출 양을 측정한 결과 경구 투여된 defibrotide는 desoxyribose의 75.17%의 생체 이용률을 나타내었다.</td></tr>
</table>

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
1상	DFPK91	인체에 있어 125-I Defibrotide의 경구 및 정맥 주사시 생체이용률 시험	단회투여 공개 평행군	성인 암환자 (군당 2명)	·A군: 데피브로타이드 223mg iv ·B군: 데피브로타이드 423mg po	단회	<약동학> ·A, B, α β, r, t1/2 α (h), t1/2 β(h), K12, K21	·정맥주사 후 뇨 배설은 매우 빠르며, 이미 최초 6시간 이내에 48시간동안의 총 분비량의 85%(No. 1) 및 87%(No. 2)가 분비됨 ·반면에 경구투여 후 뇨의 방사능 분비가 명백히 느림: 6시간 후, 총 뇨 방사능의 6.5% (No. 3) 및 3.6% (No. 4)가 분비됨. ·따라서 배설 반감기가 경구 또는 정맥투여 후에 대체로 다르지 않지만, 이 시험에 사용된 방법으로 추정하는 한 뇨 분비 속도는 다른 것으로 보임 ·Defibrotide(400mg)의 단회 경구투여 후 전신 순환에서 이 약을 검출할 수 있음. 따라서 defibrotide는 흡수됨 ·Defibrotide(200mg)의 단회 정맥투여 후 약동학은 이전에 인체 실험에서 나타난 것과 질적으로 유사함 ·이전에 관찰된 바와 같이, 정맥투여는 macromolecular form에서 defibrotide의 빠른 신제거를 보임. 반면, 경구투여 후 신 배설은 더 느리며 이는 아마도 내인성 분해 물질에 영향을 받는 것으로 보임 ·두가지 투여경로의 β phase 반감기는 다르지 않음

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
1상	R09-1425	데피브로타이드의 임상용량 및 치료 위 용량(supratherapeutic dose)에서의 ECG effet를 평가	단일기관 무작위배정 위약대조 활성약대조	건강한 성인 총 52명	·치료 A: 데피브로타이드 6.25mg/kg iv infusion 1회 투여(2시간 동안) ·치료 B: 데피브로타이드 15mg/kg iv infusion 1회 투여(2시간 동안) ·치료 C: 5% Dextrose injection iv infusion 1회 투여 ·치료 D: Moxifloxacin(400mg) 경구투여 1회	단회 . 휴약기: 최소 3일	<약동학> ·혈장 중 AUC, Cmax ·뇨중 데피브로타이드의 농도 <ECG> ·QT/QTc ·Heart Rate ·PR and QRS <안전성> ·이상반응 ·임상실험실적검사	<약동학> ·데피브로타이드 두 용량을 비교하면, AUC0-t와 Cmax의 증가는 용량 비례 이상이었음(각각 3.6배와 3.9배) ·전반적인 AUC0-inf는 데피브로타이드가 6.25mg/kg에서 15mg/kg으로 증가하는 동안 용량 비례적으로 증가되었음(평균 AUC0-inf는 48.12에서 118.06 μg•hr/mL로 증가하였고, 2.4배 용량 증가가 2.45배 노출도 증가를 보였음) ·다수의 피험자들이 Cmax 이후에 충분한 약물 농도를 가지지 않았기 때문에 Kel은 계산되지 못하였다는 것에 주목해야함. 따라서, AUC0-inf는 완건성이 없었음(robustly characterized) ·약물 투여 후 0~4시간 동안 주성분 대부분이 배출되었음(치료 A: 98% 이상, 치료 B: 97% 이상) <ECG> ·시험군의 QT/QTc 변화는 위약 대비 임상적 유의성을 보이지 않았음 ·데피브로타이드는 QTc 영향이 없었으며 cardiac repolarization에 영향을 주지 않았음 · ECG 결과는 heart rate, PR과 QRS interval duration에서 측정한 AV conduction, cardiac depolarization에 signal이 없음을 보여주었음 <안전성> ·13명의 피험자가 33건의 AE를 경험하였고 모든 AE는 경증이었으며 SAE는 없었음 ·가장 흔한 이상반응으로는 주사부위 혈종 및 혈관밖 분출, 두통, 등 통증, 설사, 구역, 열감이 발생하였음 ·전반적으로 내약성이 좋았음
2상	DFPK99-118 *용량탐색 2	조혈모세포 이식 후 중증 간정맥폐쇄병 및 다기	다기관 무작위배정 용량탐색	조혈모세포 이식 후 중증 간정맥폐	·A군: 25mg/kg/day ·B군: 40mg/kg/day	14일	<약동학> Kel, Half-life (T½), Tmax, Cmax, AUC, Cl,	<약동학>

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
	상 임상시험인 99-118의 하위연구	관부전이 있는 환자에서 Defibrotide 투여 시 두 용량군 간의 PK를 평가하기 위함		쇄병 및 다기관부전이 있는 환자 총 11명 -A군: 5명 -B군: 6명	·Day 1 : 두 군 모두 6시간 마다 데피브로타이드 2.5mg/kg 투여를 시작하여, 1일 총 4번(10mg/kg) 투여함 ·Day 2 이후 : 각 군마다 해당하는 용량을 6시간마다 투여		Vd	Table 2. Pharmacokinetic parameters by Day (Arm A)

PARAMETER	Day 1 (n=5)		Day 2 (n=5)		Day 7 (n=5)	
	MEAN	C.V. (%)	MEAN	C.V. (%)	MEAN	C.V. (%)
Kel (1/min)	0.0139*	73.8*	0.0093#	44.1#	0.0073	58.2
$T_{½}$ (min)	64.5*	50.5*	87#	43.7#	114	37.5
T_{max} (min)	116	50.8	128	6.5	119	7.5
C_{max} (μg/mL)	46.3	23.3	45.8	30.4	48.8	57.4
AUC (min-μg/mL)	3605.9	65.5	5259.8	35.2	5945.8	61.6
Cl (mL/min)	61.8*	51.8*	59.1#	28.1#	57.4	36.9
Vdss (mL)	5370.3*	3.8*	7250.5#	27.8#	8743.9	50.1

*n=2, #n=4

Table 3. Pharmacokinetic parameters by Day (Arm B)

PARAMETER	Day 1 (n=5)		Day 2 (n=5)		Day 7 (n=4)	
	MEAN	C.V. (%)	MEAN	C.V. (%)	MEAN	C.V. (%)
Kel (1/min)	0.0061^		0.0082	33.1	0.0111	25.6
$T_{½}$ (min)	113.4^		93.2	37.3	65.5	25.1
T_{max} (min)	89	66.8	115	13.4	111.3	13.4
C_{max} (μg/mL)	63.6	104.7	53.3	29.9	57.6	29.5
AUC (min-μg/mL)	5139.8	65.6	6640.1	28.9	6821.8	29.5
Cl (mL/min)	37.6^		84.4	42.3	101.2	33.5
Vdss (mL)	5171.9^		9624.4	24.8	8343.7	34.8

^n=1

Table 4. Pharmacokinetic parameters by Defibrotide Dose

PARAMETER	2.5mg/kg[a] n=10		6.25 mg/kg[b] (n=10)		10 mg/kg[b] (n=9)	
	MEAN	C.V. (%)	MEAN	C.V. (%)	MEAN	C.V. (%)
Kel (1/min)	0.0113**	75.5**	0.0082##	49.5##	0.0095	31.6
$T_{½}$ (min)	83.5**	52.9**	102##	39.9##	80.9	37.5
T_{max} (min)	102.5	52.7	123.5	7.6	113.3	12.7
C_{max} (μg/mL)	55	87.2	47.3	44.2	55.2	28.1
AUC (min-μg/mL)	4372.8	65.4	5602.8	49.3	6720.9	27.3
Cl (mL/min)	53.7**	49.5**	58.2##	31.2##	91.9	36.9
Vdss (mL)	5304.2**	3.4**	8080.2##	42.4##	9055.2	28.1

[a] Includes Day 1 data only
[b] Includes both Day 2 and Day 7 data
**n=3, ##n=9

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
1상	HL-12326	건강한 피험자에서 데피브로타이드의 단회 정맥주사, 용량 증가에 따른 안전성, 내약성 및 약력학을 확인	이중눈가림 무작위배정 위약대조 반복투여	건강한 남성 (군당 9명 -시험약 6명 -위약 3명)	·Group 1 : 데피브로타이드 200mg(2.5mL) 또는 위약, 정맥 점적주사, 1 일 2회, 연속 3일 ·Group 2 : 데피브로타이드 400mg(5mL) 또는 위약, 정맥 점적주사, 1일 2회, 연속 3일 ·Group 3 : 데피브로타이드 800mg(10mL) 또는 위약, 정맥 점적주사, 1일 2회, 연속 3일		<약력학> ·Coagulation Profile - Tissue plasminogen activator antigen (tPA) - Plasminogen activator inhibitor antigen (PAI) - Protein C antigen (PrC) - Platelet factor 4 (PF4) - Thrombin-antithrombin III complex (TAT) - Thromboxane B2(TxB2) - 6-keto PGF1α (6-keto) ·Actual Bleeding time ·Special Coagulation <안전성> 이상반응, 활력징후, 임상실험실적 검사, 심전도	<약력학> ·각 용량군에서 위약군과 데피브로타이드군 비교 시 tPA, PAI, PrC, PF4, TAT, TxB2, 6-keto 레벨에 있어 큰 차이는 없었으며 데피브로타이드 투여가 건강한 자원자의 hemostatic profile을 변경하지 않았음. ·트롬빈과 혈소판 활성의 marker가 증가하지 않았다는 사실은 데피브로타이드의 상대적인 inert effect를 보여주는 것임. <안전성> ·보고된 대부분의 이상반응은 경증이었고(61건 중 47건), 중증은 없었음 ·시험약과 관련있다고 판단된 이상반응으로는 주사 부위의 염증, 발적, 불편함 홍조, 발열, 발한, 구역이었음 ·임상실험실 검사에서 임상적으로 유의한 반응은 나타나지 않았음

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량 투여기간	평가항목	결과
2상	CS001/03	다기관 단일눈가림 무작위 위약대조	만성 말초동맥 부전증 환자 -시험군:14명 -위약군:12명	·Day1: Defibrotide 또는 위약 400mg을 일시 정맥 주입 한 후, 2시간동안 800mg을 느리게 정맥 주입한다. ·Day2-4: Defibrotide 또는 위약 400mg을 하루 두 번 일시 근육 주사한다.	<유효성> ·Urine Prostanoid : Urine 6-Keto-PGF alpha, Urine 2,3 dinor-6-Keto-PGF alpha ·섬유소용해 평가 : tPA 활성, tPA 항원, tPAI 활성, PAI-I 항원, 플라스미노겐, Euglobin Clot Lysis Time (ECLT), 피브리노겐 ·응집 시험 및 혈장 점도 : 혈장 점도, 출혈 시간, Factor VIIIc, VonWillebrand factor ·혈소판 정량 : ADP 민감성, 베타 트롬보글로불린 민감성, 혈소판 Factor 4 민감성 ·파행 <면역성> ·백혈구, 혈소판, Coombs Direct Test, 보체수치, 혈장 단백질, 자동항체 스크린, 류마티스 인자 <안전성> ·이상반응, 사망, 임상실험실적 검사	<유효성> ·Defibrotide는 신장(혈관 밖의) PGI_2 합성에 영향을 미치지 않을 것으로 추측되나, 전신 내피에서 프로스타사이클린의 생산 그리고/또는 방출을 촉진시킬 것으로 예상됨 ·Defibrotide는 섬유소 용해 작용을 증가시키며, 이는 용량 의존적임 ·Defibrotide는 용해성 상태를 일으키지 않았음 ·시험군 및 위약군간 혈장 점도, 출혈 시간, Factor VIIIc, Von Willebrand Factor에 유의한 차이가 나타나지 않았으며, 이는 데피브로타이드가 혈액 응집에 영향을 미치지 않음을 의미함 ·ADP, 베타트롬보글로불린, 혈소판 Factor 4에 대한 혈소판의 민감성에서도 두 군 간에 유의한 차이가 나타나지 않았음 ·Defibrotide 군의 5/9(55%) 환자는 Day 4일 때 걷는 거리에서 향상성을 나타냈으며 (위약군은 2/6 (33%)), 이는 Defibrotide에 의한 증상 개선을 암시함(통계분석은 실시하지 않았음) <면역성> ·면역학적 시험에 대한 결과에서 두 군간 유의한 차이는 나타나지 않았고, 임상적으로 유의한 변화는 어떠한 군에서도 나타나지 않았음 ·시험군 1명에서 3개월째에 DS-DNA 및 SS-DNA에 대한 자동-항체 검사에서 매우 약한 양성 반응을 나타냈으나 이 결과는 임상적으로 유의성은 없다고 간주됨 <안전성> ·시험군과 위약군은 안전성 측면에서 임상적으로 유의한 차이를 나타내지 않았음
2상	99-118 ***용량 결**	공개 다기관 무작위배정	조혈모세포 이식 후 중증 간정맥폐쇄병 환	·Day 1 : 두 군 모두에서 6시간 마다 Defibrotide 2.5mg/kg으로 투여하는 것을 시작으로	<일차 유효성 평가변수> ·완전 반응 비율 (total bilirubin < 2.0 mg/dL, 신장 및 폐 부전의 해소)	<일차 유효성 평가변수> ·A군의 32명(43%), B군의 29명(39%)이 완전 반응한 것으로 간주되었다. 두 군 간의 차이는 통계학적으로 유의하지 않았다

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량 투여기간	평가항목	결과
	정 시험	용량 결정	자 (군당 70명)	하여, 하루 동안 총 4번 (10mg/kg) 투여한다. ·Day 2 이후 : Defibrotide의 용량을 6시간 마다 6.25mg/kg 투여하는 군 (A군, 25mg/kg/day) 또는 6시간마다 10mg/kg 투여하는 군 (B군, 40mg/kg/day)으로 구분한다. ·14일간 투여하는 것을 권장	<이차 유효성 평가변수> ·100일째 생존율 <안전성> ·간정맥폐쇄병 및 다기관 기능부전의 임상적 평가 ·약물 투여 후 발생한 이상반응 검토 ·신체 검사 발견 사항 ·임상 검사 ·활력 징후 ·ECOG <약동학> ·PK 파라미터 <약력학> ·내피 스트레스에 따른 Surrogate Maker를 분석 - PAI-1 - Protein-C - Nitrogen Oxide - Thrombomodulin - E-, P-, L-Selectin - Tissue Factor - Tissue Factor Pathway Inhibitor - AT III	(p=0.7397). ·조혈모세포 이식 이후의 완전 반응에 대한 소집단 분석에서 두 군간 통계학적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음(산소호흡 및/또는 투석 의존도, 연령, 조혈모세포 이식 종류 또는 횟수) <이차 유효성 평가변수> ·100일 후 생존율은 두 군 간 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(각각 43.9% 및 38.6%; p=0.4614). <약동학> ·별도 보고서(DFPK 99-118) <약력학> ·이 분석의 결과는 탐색적 결과로 간주되었다. 용량군간, 완전 반응한/하지 않은 환자군간, 100일 이후 생존한/사망한 환자군간 평균 PAI-1 수치는 통계학적으로 유의한 차이가 없었음. 7일째, 14일째의 평균 PAI-1 수치는 낮았으나, 완전 반응하고 100일 이후 생존한 환자에서 baseline 대비 수치와 비교했을 때 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았으며 두 군간 비슷한 양상을 보였음 · PD marker에 대한 효과가 나타나지 않았음 <안전성> ·A군의 71명(96%), B군의 74명(99%) 환자가 최소 한 건 이상의 이상반응을 나타내었음 ·이 약과 관련된 이상반응으로는 A군에서 위장관 출혈, 구역, 구토, 떨림, 뇌 출혈, 혈뇨, 폐출혈, 코피, 피부건조, 저혈압이 발생하였고 B군에서는 위장관 출혈, 구역, 구토, 복부 통증, 토혈, 불안증, 폐출혈, 코피, 저혈압, 출혈, 박리성 가려움, 홍조가 발생하였음
3상	2005-01 ***핵심 임상**	다기관 공개 과거 대조	조혈모세포 이식 후 중증 간정맥 폐쇄병 환자	·투여군에 등록된 모든 환자들은 1일 4회(6시간 간격), 1회 6.25mg/kg의 Defibrotide(하루	<일차 유효성 평가변수> ·저혈모세포 이식 후 100일 이내에 중증 간정맥폐색병의 완전관해율(CR) * CR: total bilirubin < 2.0 mg/dL, 신	<일차 유효성 평가변수> ·투여군의 완전관해율은 23.5%였고, 과거 대조군의 완전관해율은 9.4%였음(p=0.0148). ·하위 집단 분석 결과, 증상이 심하지 않은 환자들의 경우 시험

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량 투여기간	평가항목	결과
			* 선정기준: Baltimore Criteria -시험군: 102명 -과거대조군: 32명	총 25mg/kg)를 2시간에 걸쳐 정맥주입함 ·Defibrotide를 최소 21일간 투여하는 것이 권장되었고, 이후 상황에 따라 환자가 퇴원할 때까지 투여가 지속되었음 * 용량 설정의 근거: 2상 임상시험(99-118)에서 25mg/kg/day 투여군이 완전 반응률(CR) 및 100일 후 생존률에서 40mg/kg/day과 유사한 유효성을 나타내었고 내약성이 더 좋았음	장 및 폐 부전의 해소 <이차 유효성 평가변수> ·100일째 생존율 ·100일 및 180일째 비재발성 사망 ·100일 및 180일째 완전관해율 비교 ·완전 관해까지의 시간 ·완전 관해 및 생존의 일치성 <안전성 평가변수> ·이상반응, 활력징후, 임상실험실적검사	군이 과거 대조군 환자보다 높은 완전 관해율을 보였음(예를 들어, 인공호흡기를 사용한 적 없는 환자들의 완전 관해율은 투여군에서 40.0%, 과거 대조군에서 9.1%였다. 투석을 받은 적이 없는 환자들의 완전 관해율은 투여군에서 34.0%, 과거 대조군에서 9.1%였다.). 또한 소아(16세 이하)의 경우 시험군이 과거대조군보다 통계적으로 유의하게 완전 관해율이 높았음(36.4% vs 7.1%; p-value 0.0364) <이차 유효성 평가변수> ·100일째 생존율 - 투여군 중 63명의 환자(62%)는 SCT 이후 100일 이내에 사망하였고, 과거 대조군은 24명의 환자(75%)가 사망하였음(p=0.0508) ·180일째 생존율 - 투여군 중 69명의 환자(68%)는 SCT 이후 180일 이내에 사망하였고, 과거 대조군은 24명의 환자(75%)가 사망하였음(p=0.1223) ·100일 및 180일째 비재발성 사망 - 100일째 투여군 중 58명(58.1%)이 사망하였고, 과거 대조군은 20명의 환자(67.5)가 사망하였음(p=0.1812) - 180일째 투여군 중 63명(63.6%)이 사망하였고, 과거 대조군은 20명의 환자(67.5)가 사망하였음(p=0.9957) ·완전 관해까지의 시간 - 100일째에 완전 관해에 도달한 환자들의 중간값은 조혈모세포 이식 후 46일(범위: 20~95일)째였으며 100일째에 완전 관해에 도달한 소아 환자들의 중간값은 34.5일이었음 - 100일째에 완전 관해에 도달한 과거 대조군 환자 3명은 각각 38일, 49일, 99일이었음 ·완전 관해 및 생존의 일치성 - 투여군에서 Kappa 계수는 0.62로(95% 신뢰구간 0.46-0.77) 완전 관해 및 생존 간에 밀접한 연관이 있었음. 과거 대조군에서도 카파 계수는 0.46로(95% 신뢰구간 0.11-0.83) 연관이 있었음

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량 투여기간	평가항목	결과
						<안전성> · 투여군 및 과거 대조군 모두에서 가장 흔한 이상 반응(10% 이상)은 조혈모세포 이식, 간정맥폐쇄병/다기관부전과 같은 기저 질환에 연관된 것이었다(투여군/과거 대조군): 저혈압(39%/50%), 위장관 독성(설사(25%/38%), 구토(21%/28%), 오심(15%/34%), 발열(15%/34%), 빈맥(10%/44%), 불안(11%/28%), 욕창(14%/19%). 그 외 10% 이상의 환자에서 발생한 이상 반응: 발진(10%/28%), 허파염(13%/16%), 말초부종(14%/13%), 호흡부전(14%/13%), 서맥(10%/19%), 다기관 부전(16%/0%), 전신 부종(8%/22%), 점상 출혈(6%/28%), 폐출혈(12%/9%), 물집(6%/25%), 혈뇨(9%/16%) 그리고 카테터 부위 출혈(12%/3%)이었음 ·대상 환자들이 중증의 간정맥폐쇄병 및 다기관 부전을 겪고 있는환자임을 생각하였을 때, 이상반응의 정도와 발생률은 예상할 수 있는 수준이었으며 대체로 투여군과 과거 대조군은 (치명적)출혈을 포함하여 비슷한 정도의 이상 반응 발생률을 보였음
3상	2006-05 *supportive * ongoing * 중 간 분석 결과보고서 제출	다기관 단일군 공개 uncontrolled ongoing treatment IND study	조혈모세포 이식 후 다기관부전을 동반한 중증간정맥폐쇄병 환자 - 시 험 군 : 200-300명 계획, 224명 등록 -과거대조군: 32명(2005-01 임상시험과 동일)	·투여군에 등록된 모든 환자들은 1일 4회(6시간 간격), 1회 6.25mg/kg의 Defibrotide(하루 총 25mg/kg)를 2시간에 걸쳐 정맥주입함 ·Defibrotide를 최소 21일간 투여하는 것이 권장되었고, 이후 상황에 따라 환자가 퇴원할 때까지 투여가 지속되었음	<유효성 평가변수> ·저혈모세포 이식 후 100일 이내에 중증 간정맥폐색병의 완전관해율(CR) * CR: total bilirubin < 2.0 mg/dL, 신장 및 폐 부전의 해소 * 비교군: ITT200605AME12005-01 Analysis Population(2006-05에 선정된 환자 중 2005-01 선정기준을 만족하는 환자 68명) vs 과거대조군 - 하위분석군(①~③) ① ITT200605AME1 Analysis Population(2006-05에 선정된 환자 중 최소한 1회 이상 시험약을 투여한 환자 104명) ② ITT200605AME1 Transplanted Analysis Population(2006-05에 선정된	<유효성 평가변수> ·시험군(N=68)의 100일째 완전관해율은 33.8%이며 과거대조군의 완전관해율은 9.4%임(p=0.0064) ·시험군(N=68)의 100일째 생존률은 31.7%였음 ·하위분석 결과 ① 시험군(N=104)의 100일째 완전관해율은 29.8%였으며 생존율은 31.7%였음 ② 시험군(N=98)의 100일째 완전관해율은 30.6%였으며 생존율은 32.7%였음 ③ 시험군(N=30)의 100일째 완전관해율은 23.3%였으며 생존율은 30.0%였음 <안전성 평가변수> ·10% 이상 가장 흔하게 발생한 이상반응은 조혈모세포 이식, 간정맥폐쇄병/다기관부전과 같은 기저 질환에 연관된 것이었다: 호흡기부전(11%), 신부전(13%), 저혈압(16%), 간정맥폐쇄병(19%), 다기관부전(21%)

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량 투여기간	평가항목	결과
					환자 중 최소한 1회 이상 시험약을 투여하였고 이식을 받은 환자 98명) ③ ITT200605AME1 Late onset VOD population(2006-05에 선정된 환자 중 최소한 1회 이상 시험약을 투여하였고 이식을 받았으며 조혈모세포 이식 후 21일째에 간정맥폐쇄병증이 발생 하였거나/하였고 28일째에 다기관부전이 발생한 환자 30명) <안전성 평가변수> ·이상반응, 사망 등	·안전성 분석군(N=183명) 중 51명(28%)이 총 79건의 출혈성 이상반응을 경험하였고, 가장 흔하게 나타난 출혈성 이상반응은 폐출혈(7%), 위장관출혈(7%), 비출혈(5%), 혈뇨(4%), 폐포출혈(3%) 및 점상출혈(3%)이었음
3상	2004-000592-33	다기관 무작위배정 공개	줄기세포 이식을 받은 18세 미만 소아 환자로 간정맥폐쇄병의 위험 인자를 최소 1가지 이상 가진 환자 -시험군: 135명 무작위 배정 -대조군: 135명 무작위 배정	·시험군: 1일 4회(6시간 간격)로 나누어 1일 총 25mg/kg을 투여받음. 1회 투여 시 최대 농도는 20mg/mL였으며 최소 30분~2시간에 걸쳐 정맥주입함. 투여기간은 줄기세포 이식을 받은 날로부터 30일 동안 투여 받음(환자가 퇴원하는 경우 최소 14일 이상~ 퇴원할때까지) ·시험군: 간정맥폐쇄병 투여를 위해 어떤 약도 투여하지 않음	<1차 유효성 평가변수> ·줄기세포 이식 후 30일까지 간정맥폐쇄병(Seattle criteria) 발생률 <안전성 평가변수> ·이상반응, 실험실적 검사, 100일 및 180일째 사망 등	<1차 유효성 평가변수> ·간정맥폐쇄병의 발병률은 시험군에서 12%(22/180)이었고 대조군에서는 20%(35/176)으로 시험군이 유의하게 더 낮았음(p=0.0488) <안전성 평가변수> ·시험군의 87%, 대조군의 88%가 최소 한가지 이상의 이상반응을 경험하였음 ·출혈과 관련된 모든 이상반응의 발생률은 시험군에서 20%(35/177), 대조군에서 15%(26/176)이었음
2-3상	DF-VOD *환자 등록이 미흡하여 조기 중단됨	공개 대조 무작위	조혈모세포 이식 후 중증 간정맥폐쇄병 환자 * 선 정 기 준 : Baltimore Criteri	·시험군: 1일 4회(6시간 간격), 1회 10mg/kg의 Defibrotide(하루 총 45mg/kg)를 2시간에 걸쳐 정맥주입함. Defibrotide를 최소 14일간 투여하는 것이 권	<유효성 평가변수> ·조혈모세포 이식 후 100일 이내에 중증 간정맥폐색병의 완전관해율(CR) * CR: total bilirubin < 2.0 mg/dL, 신장 및 폐 부전의 해소 ·조혈모세포 이식 후 100일째 사망률	<유효성 평가변수> ·시험군의 11명의 환자(32.4%)와 대조군의 15명의 환자(44.1%)가 100일 이내에 완전 반응을 보였음. 두 군간의 차이는 통계적으로 유의하지 않았음(p-value 0.456) ·시험군의 21명의 환자(61.8%)와 대조군의 20명의 환자(58.8%)가 100일 이내에 사망하였음. 두 군간의 차이는 통계적으로 유의

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량 투여기간	평가항목	결과
			또는 조직검사 또는 혈역학적으로 간정맥폐쇄병 진단을 받은 환자 ·총 68명 등록(군당 34명)	장되었고, 이후 상황에 따라 환자가 퇴원할 때까지 투여가 지속되었음 ·대조군: 대증요법	<안전성 평가변수> ·치명적이지 않은 대출혈 ·소출혈 ·이상반응	하지 않았음(p-value 0.829) <안전성 평가변수> ·중대한 이상 반응(SAE)발생률은 두 군에서 유사하였음: 시험군 23/34(67.6%), 대조군 23/34(67.6%) ·치명적이지 않은 대출혈은 시험군에서 14/34(41.2%), 대조군에서 15/34(44.1%)였으며 대출혈은 시험군에서 11명(32.4%), 대조군에서 9명(26.5%)이었음
3상	DF-CUP	다기관 비-비교 공개 uncontrolled	·조혈모세포이식 후 Seattle Criteria에 따라 간정맥폐색병증을 진단받은 환자 또는 ·조혈모세포 이식 없이 화학요법을 받은 후 간정맥폐색병증이 발생한 환자 또는 ·초음파와 같은 다른 기준에 따라 간정맥폐색병증을 진단받은 환자 ·98.12.~09.3.까지 모집한 환자 1129명	·1988년 권장된 초기 용량은 24~48시간당 10mg/kg/day로 시작하여 반응에 따라 최대 60mg/kg까지 투여하는 것이 권장되었음 ·2004년 이후에는 1일 4회(6시간 간격), 1회 6.25mg/kg의 Defibrotide(하루 총 25mg/kg)를 2시간에 걸쳐 정맥주입하는 것이 권장되었음 ·최소 14일간 투여가 권장되었고 환자가 완전 반응을 보이거나 퇴원할 때까지 투여가 지속되었음	<유효성 평가변수> ·조혈모세포 이식 또는 화학요법 후 100일 이내에 중증 간정맥폐색병의 완전관해율(CR) * CR: total bilirubin < 2.0 mg/dL, 신장 및 폐 부전의 해소 ·조혈모세포 이식 또는 화학요법 후 100일 이내에 중증 간정맥폐색병의 부분관해율(PR) *PR: total bilirubin < 2.0 mg/dL, 말단 장기에서의 독성 지속 또는 발생 ·조혈모세포 이식 또는 화학요법 후 100일째 생존률 <안전성 평가변수> ·이상반응, 간정맥폐색병증 및 다기관 부전의 임상평가, 임상실험실적 검사	<유효성 평가변수> ·간정맥폐색병 환자 중 완전 반응(CR), 부분 반응(PR)에 따른 분포는 아래 표와 같았음. post-Chemo 환자에서 더 좋은 결과를 보이는 경향이 있었음 ·100일째 생존률은 성인보다 소아에서 더 높았음 ·완전 반응은 100일 이후 생존률과 일치하는 관계를 보였으나, 부분 반응은 생존률에 대한 예측을 보이지 못했음 <안전성 평가변수> ·가장 흔한 중대한 이상반응은 조혈모세포 이식, 간정맥폐색병과 관련된 것이었고, 화학요법 이후 간정맥폐색성병이 발생한 비이식 환자는 전반적으로 낮은 이상반응율을 보였음 ·안전성 분석군(N=711) 의 10% 환자(69/711)가 Defibrotide 관련 이상 반응을 겪었으며, 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 출혈로서, 위장관 출혈(2%), 출혈(NOS)(1%), 뇌출혈(1%), 폐출혈(1%), 폐포출혈(1%)이었음 ·안전성 분석군(N=711) 중 349명의 환자(49%)가 100일 전후로 사망하였고, 43%의 환자 (307/711)는 100일 이전에 사망하였음. 가장 흔한 원인은 다장기부전(131/711, 18%), 간정맥폐색병의 진행(72/711, 10%), 감염(66/711, 9%), 이식편대숙주병(28/711, 4%) 등이었음. Defibrotide와 관련된 치명적이상반응은 18명의 환자(3%)에서 발생하였고, 주로 출혈과 관련된 것이었음 ·소아 환자(n=304)는 성인(n=407)에 비해 전반적으로 낮은 이상반응률을 보였음

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 시험명: DEFIBROTIDE FOR THE TREATMENT OF SEVERE HEPATIC VENO-OCCLUSIVE DISEASE IN HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANT PATIENTS: A HISTORICALLY-CONTROLLED, MULTI-CENTER PHASE 3 STUDY TO DETERMINE SAFETY & EFFICACY(시험번호: 2005-01)

- 시험대상자 선정기준 (Baltimore Criteria)

Subjects who meet both of the following criteria will be enrolled in the Treatment Group and Historical Control:

1. Clinical diagnosis of VOD, defined by jaundice (bilirubin ≥2 mg/dL) and at least 2 of the following clinical findings, by Day+21 post stem cell transplant:
   - 1.1 Ascites;
   - 1.2 Weight gain ≥5% above baseline weight (defined as weight on the first day of conditioning-- if this value is not available, the weight on the date of admission to the SCT unit may be used);
   - 1.3 Hepatomegaly; patients with pre-existing hepatomegaly must have documentation by physical exam or imaging that liver size is increased over baseline (at the time of admission for SCT).
2. Severe VOD, defined as VOD with multi-organ failure (MOF), i.e., presence of one or both of the following, by Day+28 post stem cell transplant:
   - 2.1 Renal dysfunction: a) serum creatinine ≥3x value on the date of admission to the SCT unit for conditioning or ≥3x lowest value during conditioning prior to SCT (whichever is lowest) or b) creatinine clearance or GFR ≤40% of admission value, or c) dialysis dependence;
   - 2.2 Pulmonary dysfunction: documentation of oxygen saturation ≤90% on room air (two consecutive measurements at least one hour apart) or requirement for oxygen supplementation /ventilator dependence. Dysfunction must be attributable to fluid overload or mechanical impingement from abdominal distention or hepatic enlargement and not to an infectious cause (e.g., documented pneumonia).
     Please note: If it is not possible to obtain a second oxygen saturation measurement on room air without jeopardizing the patient's safety, a single measurement of ≤90% will suffice.

- 과거대조군 선정
  - 각 환자의 결과에 대해서 눈가림된 MRC(Medical Review Committee)가 개별 차트를 검토하여 시험대상자 선정 기준에 적합한지 여부를 확인하였음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 동 품목 대상질환의 특성(간장애에 해당하며 대부분의 환자들이 신장애를 동반함), 데피브로타이드의 대사 기전(신청소율(CLcr)은 총 청소율(CL)의 약 10% 정도로 작은 부분만을 차지하며 간대사는 유의할만한 수준이 아님)을 고려했을 때 신장애 환자 및 간장애 환자에서의 별도의 용량 조절은 필요하지 않을 것으로 보여짐

- 핵심 3상 임상시험 ‘2005-01’ 은 일차 유효성 평가변수에 대해 시험군이 과거대조군 대비 우월성을 입증하였음. 데피브로타이드의 적응증이 ‘조혈모세포 이식 후 중증 간정맥폐색병’으로 허가된 치료제가 없는 희귀 질환이라는 점과 사망률이 높은 중증 질환임을 고려했을 때 위약 대조 임상시험은 윤리적 측면에서 타당하지 않은 바, 과거 대조군 대비 시험군을 비교한 임상시험 디자인은 인정가능하다고 보여짐
- 기타 3상 임상시험인 ‘DF-VOD’는 대조 임상 시험의 측면에서 디자인은 타당하나 시험대상자 등록이 미흡하여 조기 종료하였고 유효성 입증에 실패하였음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 안전성 측면에서는 예측된 이상반응(출혈) 이외에 새로운 이슈는 없었음. 그러나 용량이 증가할수록 출혈의 위험 및 사망률이 증가한다는 점을 고려해야 함
- 다만 간정맥폐색병 환자에서 위약 대비 안전성의 결과가 부족한 바, 데피브로타이드로 인한 뚜렷한 안전성의 결과를 도출하는데 한계가 있음.

  또한 이 약의 약리기전이 명확하지 않다는 점과 용량 결정 2상 임상시험(99-118)에서 약력학 평가 결과, 데피브로타이드의 PD marker(PAI-1)에 대한 효과가 나타나지 않았다는 점도 안전성 평가에 제한적인 요소임

6.6. 가교자료

- 해당 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 동 품목 대상질환의 특성(간장애에 해당하며 대부분의 환자들이 신장애를 동반함), 데피브로타이드의 대사 기전(신청소율(CLcr)은 총 청소율(CL)의 약 10% 정도로 작은 부분만을 차지하며 간대사는 유의할만한 수준이 아님)을 고려했을 때 신장애 환자 및 간장애 환자에서의 별도의 용량 조절은 필요하지 않을 것으로 보여짐
- 핵심 3상 임상시험 ‘2005-01’ 은 일차 유효성 평가변수에 대해 시험군이 과거대조군 대비 우월성을 입증하였음. 데피브로타이드의 적응증이 ‘조혈모세포 이식 후 중증 간정맥폐색병’으로 허가된 치료제가 없는 희귀 질환이라는 점과 사망률이 높은 중증 질환임을 고려했을 때 위약 대조 임상시험은 윤리적 측면에서 타당하지 않은 바, 과거 대조군 대비 시험군을 비교한 임상시험 디자인은 인정가능하다고 보여짐
- 기타 3상 임상시험인 ‘DF-VOD’는 대조 임상 시험의 측면에서 디자인은 타당하나 시험대상자 등록이 미흡하여 조기 종료하였고 유효성 입증에 실패하였음
- 안전성 측면에서는 예측된 이상반응(출혈) 이외에 새로운 이슈는 없었음. 그러나 용량이 증가할수록 출혈의 위험 및 사망률이 증가한다는 점을 고려해야 함
- 다만 간정맥폐색병 환자에서 위약 대비 안전성의 결과가 부족한 바, 데피브로타이드로 인한 뚜렷한 안전성의 결과를 도출하는데 한계가 있음.

  또한 이 약의 약리기전이 명확하지 않다는 점과 용량 결정 2상 임상시험(99-118)에서 약력학 평가 결과, 데피브로타이드의 PD marker(PAI-1)에 대한 효과가 나타나지 않았다는 점도 안전성 평가에 제한적인 요소임