의약품 품목허가 보고서

접수일자	2015.06.26	접수번호	20150110311 20150110619 20150109790
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제5호 희귀의약품		
신 청 인 (회사명)	악텔리온파마수티컬즈코리아(주)		
제 품 명	업트라비정200, 400, 800마이크로그램(셀렉시팍)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	셀렉시팍(미분화)		
제조/수입 품목	수입의약품		
제형/함량	이 약 1정 (140mg) 중 셀렉시팍(미분화) 0.2, 0.4, 0.8밀리그램		
신청 사항	효능효과	WHO 기능분류 II-IV 단계에 해당하는 폐동맥고혈압(WHO Group I) 성인 환자에서 질병의 진행을 지연하기 위한 장기 치료. 질병의 진행은 다음을 포함한다: 사망, 폐동맥고혈압으로 인한 입원, 정맥내 또는 피하 프로스타노이드 투여 시작, 또는 그 외의 질병의 진행(폐동맥고혈압 증상이 악화되거나 추가 폐동맥고혈압 치료제가 필요한 것과 관련된 6 분보행거리[6MWD]의 감소). 이 약은 엔도텔린 수용체 길항제(ERA) 또는 포스포디에스테라제-5(PDE-5) 억제제와의 병용요법, 또는 ERA 및 PDE-5 억제제와의 삼제 병용요법, 또는 단독요법에서 효과적이다. 이 약은 특발성 폐동맥고혈압, 유전성 폐동맥고혈압, 결합조직질환과 연관된 폐동맥고혈압, 선천성 심장질환과 연관된 폐동맥고혈압 환자에서 유효성이 입증되었다.	
	용법용량	<u>개별적 용량 조정</u> 목적은 각 환자에 개별적으로 적합한 용량에 도달하는 것이다(개별적 유지용량). 권장 시작용량은 약 12 시간 간격으로, 1 일 2 회, 1 회 200µg 을 투여한다. 용량은 환자가 견딜 수 없거나 의학적으로 관리할 수 없는 유해사례를 경험하는 용량까지 혹은 최대 용량인 1 일 2 회, 1 회 1600µg 에 도달할 때까지 1 회 200 µg 씩 증량한다 (일반적으로 1 주 간격 증량). 용량조정 동안, 예상된 부작용의 경우 일시적이거나 대증치료로 관	

<table>
<tr><td></td><td></td><td>리할 수 있으므로 치료를 중단하지 않는 것을 권장한다. 환자가 견딜 수 없는 용량에 도달한 경우, 용량을 이전 용량 수준으로 줄여야 한다.

<u>개별적 유지용량</u>
용량조정 동안 도달된 최고 내성용량을 유지해야 한다. 시간이 지나면서 환자가 특정 용량에서 치료를 견딜 수 없게 된 경우, 대증치료 또는 그 다음 낮은 용량으로의 감량을 고려해야 한다.</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종 허가 사항</td><td>허가일자</td><td>2016.05.11.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td>붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td>붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의 주의사항</td><td>붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및 사용기간</td><td>붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td>붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td>- 미국: UPTRAVI(selexipag) tablets 200, 400, 600, 800, 1000, 1200, 1400, 1600mcg, 2015.12.21 허가(희귀), Actelion Phamacueticals Inc.
- 캐나다: UPTRAVI(selexipag) tablets 200, 400, 600, 800, 1000, 1200, 1400, 1600mcg, 2016.1.19 허가, Actelion Phamacueticals Inc.
- 호주: UPTRAVI(selexipag) tablets 200, 400, 600, 800, 1000, 1200, 1400, 1600mcg, 2016.3.24 허가, Actelion Phamacueticals Australia Pty Limited.
▶ 희귀지정 현황
<table>
<tr><th>국가</th><th>지정일</th><th>희귀지정 적응증</th></tr>
<tr><td>미국</td><td>2010.4.30</td><td>Treatment of pulmonary arterial hypertension</td></tr>
<tr><td>유럽</td><td>2005.8.26</td><td>treatment of pulmonary arterial hypertension and chronic thromoembolic pulmonary hypertension</td></tr>
<tr><td>한국</td><td>2015.4.16</td><td>WHO 기능분류 Ⅱ-Ⅳ 단계에 해당하는 폐동맥고혈압(WHO Group Ⅰ) 환자의 치료</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>의약품심사조정과</td><td>허가담당자</td><td>강서정, 고용석, 최영주</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>순환계약품과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 주정흔, 박재현, 최기환
(기시) 민정원, 박재현, 최기환</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>해당없음</td><td>GMP
담당자</td><td>*「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항6호 (희귀의약품)</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**

WHO 기능분류 Ⅱ-Ⅲ 단계에 해당하는 폐동맥고혈압(WHO Group Ⅰ) 성인 환자의 장기 치료. 이 약은 특발성 폐동맥고혈압, 유전성 폐동맥고혈압, 결합조직질환과 연관된 폐동맥고혈압, 선천성 심장질환과 연관된 폐동맥고혈압 환자에서 유효성이 입증되었다.

○ **용법·용량**

이 약은 폐동맥 고혈압 환자에 대한 치료경험이 있는 의사에 의해 치료를 시작하고 모니터링해야 한다. 이 약은 엔도텔린 수용체 길항제(ERA) 및/또는 포스포디에스테라제-5(PDE-5) 억제제와의 병용요법 또는 단독요법으로 투여할 수 있다. 이 약의 초기 용량은 1회 200㎍씩 1일 2회, 12시간 간격으로 투여한다. 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있다. 식사와 함께 복용 시 내약성이 개선될 수 있다. 보통 최대 내약용량(1회 1600㎍씩 1일 2회 투여)에 도달할 때까지 1주 간격으로 증량(1회 200㎍씩, 1일 2회 투여)한다. 만약 환자가 내약할 수 없는 용량에 도달할 경우, 이전 내약용량으로 감량한다. 이 약은 나누거나, 으깨거나, 씹지 않아야 하며, 일정량의 물과 함께 삼킨다. **•투여를 놓친 경우** 다음 용량을 6시간 이내에 복용해야 하는 경우를 제외하고 투여를 놓친 경우, 가능한 빨리 복용한다. 3일 이상 투여를 놓친 경우, 저용량으로 투여를 다시 시작하여 재적정한다. **•간장애 환자** 경증의 간장애(Child-Pugh 분류 A) 환자에서 용량 조절이 필요하지 않다. 중등증의 간장애(Child-Pugh 분류 B) 환자의 초기용량은 1일1회 200㎍이다. 200㎍씩 1주

간격으로 환자의 내약성에 따라 증량한다.
중증의 간장애(Child-Pugh 분류 C) 환자에 대한 투여는 피한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 신장애 환자

추정 사구체여과율 > 15 mL/min/1.73 m^2인 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

추정 사구체여과율 < 15 mL/min/1.73 m^2인 환자 또는 투석중인 환자에게 이 약을 투여한 경험은 없다.

2) 간장애 환자

경증의 간장애(Child-Pugh 분류 A) 환자에서 용량 조절이 필요하지 않다.

셀렉시팍 및 그 활성 대사체 노출이 중등증의 간장애(Child-Pugh 분류 B) 환자에서 증가하므로 중등증의 간장애 환자에서는 1일1회 용법이 권장된다. 중증의 간장애(Child-Pugh 분류 C) 환자에서 이 약의 임상경험이 없으므로 투여를 피한다.

3. 이상반응

이 약의 안전성은 증상이 있는 폐동맥고혈압 환자 1156명이 참여한 장기간 3상 위약대조 시험(GRIPHON 연구)에서 평가하였다. 동 시험에서 이 약에 대한 노출은 최대 4.2년(중앙값 1.4년)이었다.

아래 표에 위약 투여군 보다 이 약 투여군에서 3%이상 보고된 이상반응을 나타내었다.

이상반응	이 약 투여군 N=575	위약 투여군 N=577
두통	65%	32%
설사	42%	18%
턱통증	26%	6%
구역	33%	18%
근육통	16%	6%
구토	18%	9%
사지통증	17%	8%
홍조	12%	5%
관절통	11%	8%
빈혈	8%	5%
식욕저하	6%	3%
발진	11%	8%

이러한 이상반응은 용량 적정단계에서 더 빈번하였다.

갑상선기능항진증은 위약 투여군에서는 관찰되지 않았으나 이 약 투여군 1%(8명)에서 관찰되었다.

4. 일반적 주의

1) 갑상선기능항진증

갑상선기능항진증이 이 약 및 다른 프로스타사이클린 수용체 작용제에서 확인되었다. 임상증상에 따라 갑상선기능검사가 권장된다.

2) 폐정맥 폐쇄성 질환(PVOD)

폐부종 징후가 나타나면, 폐정맥 폐쇄성 질환의 가능성을 고려해야 한다. 폐정맥 폐쇄성 질환으로 확인될 경우, 이 약의 투여를 중단한다.

3) 저혈압

이 약은 혈관을 확장시켜 혈압을 낮출 수 있다. 이 약을 처방하기 전에, 의사는 특정 기저질환을 가진 환자가 이러한 혈관확장 효과 때문에 악영향을 받을 가능성이 있는지 신중하게 고려한다.(예, 고혈압 치료를 받는 환자, 또는 휴식기 저혈압, 저혈량증, 중증 좌심실 유출로 폐쇄 또는 자율신경 실조증)

5. 상호작용

1) 생체외 시험

① 셀렉시팍은 간 carboxylesterase1(CES1)에 의해 활성 대사체로 가수분해된다. 셀렉시팍 및 그 활성 대사체는 모두 CYP2C8 및 CYP3A4에 의해 산화 대사된다. 활성 대사체의 글루쿠로닐화는 UGT1A3 및 UGT2B7을 통해 촉매된다. 셀렉시팍 및 그 활성 대사체는 OATP1B1 및 OATP1B3의 기질이다. 셀렉시팍은 P-gp의 기질이며, 활성 대사체는 유방암내성단백(BCRP) 운송체의 기질이다.

② 셀렉시팍 및 그 활성 대사체는 임상관련 농도에서 간 시토크롬 P450 효소를 억제 또는 유도하지 않는다. 셀렉시팍 및 그 활성 대사체는 간 또는 신장 운송단백을 억제하지 않는다.

2) 생체내 시험

① 폐동맥고혈압 특이적 치료제: 폐동맥고혈압 환자에서의 3상 위약대조 시험에서, 엔도텔린 수용체 길항제(ERA) 및/또는 포스포디에스테라제-5(PDE-5) 억제제와 병용투여한 경우, 셀렉시팍 및 그 활성 대사체의 유의한 노출(투여간격 동안의 혈장농도-시간 곡선하면적) 변화가 확인되지 않았다.

② 항응고제 또는 혈소판응집 억제제: 셀렉시팍은 체외 혈소판 응집 억제제이다. 폐동맥고혈압 환자에서의 3상 위약대조시험에서, 셀렉시팍을 항응고제(헤파린, 쿠마린 종류 등과 같은 항응고제) 또는 혈소판 응집 억제제와 병용투여한 경우를 포함하여도, 셀렉시팍 투여군에서 위약 투여군에 비해 출혈의 위험이 증가하지 않았다. 건강한 시험대상자 시험에서, 20mg 와파린 단회투여 후 S-와파린(CYP2C9 기질) 또는 R-와파린(CYP3A4 기질)의 노출은 셀렉시팍(1일 2회 400㎍)에 의해 변하지 않았다. 셀렉시팍은 국제정상화비율(INR)에 대한 와파린의 약력학적 효과에 영향이 없었다. 와파린은 셀렉시팍 및 그 활성 대사체의 약동학에 영향을 미치지 않았다.

③ 로피나비어/리토나비어: 강력한 CYP3A4, OATP (OATP1B1 및 OATP1B3) 및 P-gp 억제제인 로피나비어/리토나비어 400/100 mg을 1일2회 투여시, 셀렉시팍의 노출은 약 2배 증가하였으나, 셀렉시팍의 활성 대사체 노출은 변하지 않았다.
④ CYP2C8, UGT1A3 및 UGT2B7억제제 또는 유도제: 강력한 CYP2C8 억제제(젬피브로질 등), UGT1A3 및 UGT2B7 억제제 (발프로산 등) 또는 CYP2C8, UGT1A3 및 UGT2B7 유도제 (리팜피신 등)의 셀렉시팍 또는 그 활성대사체 노출에 대한 영향은 연구되지 않았다. 이러한 약물을 셀렉시팍과 병용하는 경우 주의한다.
⑤ 호르몬성 피임약: 호르몬성 피임약과의 별도의 약물-약물 상호작용 연구는 수행되지 않았다. 셀렉시팍은 CYP3A4 기질인 R-와파린에 대한 노출에 영향이 없었으므로, 호르몬성 피임약의 효과 감소는 예상되지 않는다.
3) 약력학적 상호작용: 이뇨제, 항고혈압제 또는 다른 혈관이완제와 이 약을 병용 투여할 경우, 혈압 저하가 일어날 수 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부
동물시험에서 생식독성에 관해 직간접적 유해한 영향이 확인되지 않았으나, 임부에서 이 약의 투여에 관한 자료가 제한적이므로 명백하게 필요하지 않는 한, 임신 동안 이 약을 사용하지 않는 것이 좋다.
2) 수유부
사람에서 셀렉시팍 또는 그 대사체가 모유로 이행 되는지는 알려지지 않았으나, 랫드에서 셀렉시팍 또는 그 대사체는 모유로 이행되었다. 많은 약들이 모유로 이행되고 수유중인 유아에게 중대한 이상반응을 일으킬 가능성이 있으므로, 이 약 투여기간 동안 수유는 권장되지 않는다.

7. 소아에 대한 투여
소아(18세 미만)에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여
이 약 임상시험에 참여한 1368명 중 65세 이상은 248명이었고, 75세 이상은 19명이었다. 전반적으로 고령자와 젊은 시험 대상자 간 차이는 관찰되지 않았고, 임상 반응에 대한 차이는 확인되지 않았으나, 고령자에서 보다 민감할 수 있음을 배제할 수 없다. 75세 이상의 고령자에 대한 임상 경험이 제한적이므로 이러한 환자에서 이 약의 투여시 주의한다.

9. 임상검사치에의 영향
1) 헤모글로빈
폐동맥고혈압 환자에서의 3상 위약대조 시험에서, 정기 방문시 기준치 대비 헤모글로빈의 평균 절대치 변화가 위약 투여군은 -0.05~0.25 g/dL인 것에 비해 셀렉시팍 투여군은

-0.34~-0.02 g/dL 범위였다. 기준치로부터 10 g/dL 이하까지 헤모글로빈 농도의 감소는 위약 투여군에서 5.0% 및 셀렉시팍 투여군에서 8.6%로 보고되었다.
2) 갑상선 기능 검사
폐동맥고혈압 환자에서의 3상 위약대조 시험에서, 갑상선자극호르몬(TSH) 중앙값의 감소(기준치 중앙값 2.5MU/L로부터 -0.3MU/L까지)가 셀렉시팍 투여군의 대부분 방문에서 확인되었다. 위약 투여군에서, 중앙값의 변화는 뚜렷하지 않았다. 두 집단에서 트리요오드티로닌 또는 티록신 평균은 변하지 않았다.

10. 과량투여시의 처치
최대 3200 μg까지 과량투여한 몇몇 사례가 보고되었다. 경증의 일시적 구역이 유일하게 보고되었다. 과량투여시, 필요에 따라 보조요법을 실시해야 한다.
셀렉시팍 및 그 활성 대사체는 단백결합율이 높으므로 투석이 효과적일 가능성이 낮다.

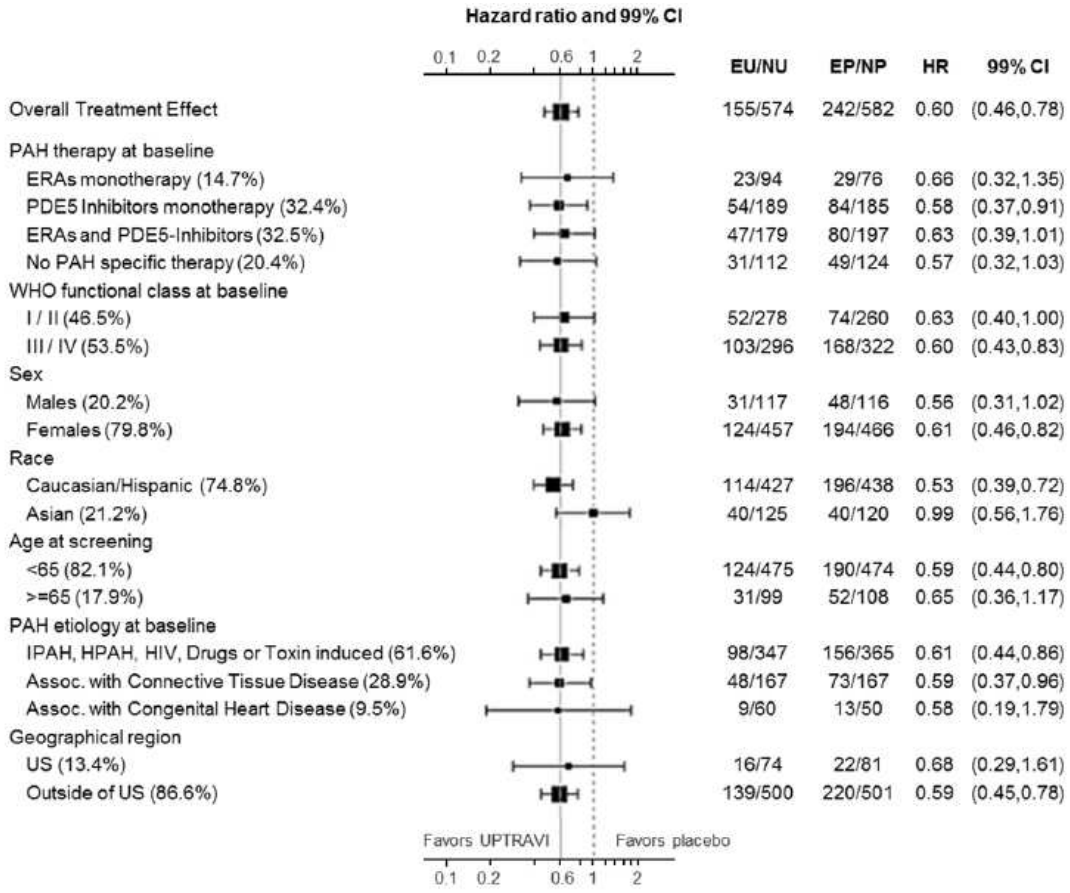
11. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

12. 기타
1) 비임상시험
① 생식발생독성
비임상 생식독성시험에서 배태자 발생과 생존에 대해 임상적으로 관련있는 영향은 나타나지 않았다. 임신한 랫드에게 기관형성기 동안 사람 최대 권고용량(1600μg씩 1일2회) 약 47배 용량의 셀렉시팍 노출 시 모체와 태자 체중에 있어 경미한 감소가 관찰되었다. 임신한 토끼에서는 사람 최대 권고용량의 50배 노출 시 발생에 미치는 해로운 영향은 관찰되지 않았다.
② 광독성
생체외 시험에서 셀렉시팍과 그 활성 대사체가 광독성이 있었다. 임상시험에서는 셀렉시팍의 잠재적인 광독성이 나타나지 않았다.

2) 임상시험
폐동맥고혈압 진행에 대한 이 약의 효과를 폐동맥고혈압 환자 1156명(위약=582명, 이 약=574명)이 참여한 장기간 3상 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상시험(GRIPHON 시험)에서 평가하였다. 최대 내약 용량인 1회 1600μg씩 1일2회에 도달할 때까지 1회 200μg씩 1일2회, 1주 간격으로 증량하였다. 1차 유효성 평가변수는 다음 사건이 처음 발생하기까지의 시간이다; 가) 사망 나) 폐동맥고혈압으로 인한 입원 다) 폐이식 또는 풍선심방중격절개술이 필요한 폐동맥고혈압의 악화 라) 비경구적 프로스타노이드 투여 또는 만성 산소요법의 시작 마) 그 외의 질

병의 진행(기능분류가 악화되거나 추가 폐동맥고혈압 치료제가 필요한 것이 동반된 6분보행거리[6MWD]가 15% 이상 감소).
시험결과, 이 약 치료 시 1차 유효성 평가변수(이환율-사망률 사건)의 발생을 위약 대비 40% 감소(99% CI: 22~54%; two-sided log-rank p-value <0.0001) 하였다.

1차 유효성 평가변수에 대해 연령, 성별, 인종, 병인, 지리학적 구분, WHO 기능 분류 그리고 배경 폐동맥고혈압 치료제(단독요법, ERA 또는 PDE-5 억제제와의 병용요법, ERA 및 PDE-5 억제제와의 삼제 병용요법)의 하위분석을 수행한 결과는 다음과 같다.



Note: Race group "Other" is not displayed in analysis, as the population is less than 30. EU = Number of UPTRAVI patients with events, NU = Number of patients randomized to UPTRAVI, EP = Number of Placebo patients with events, NP = Number of patients randomized to Placebo, HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval, the size of the squares represent the number of patients in the subgroup.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

○관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약처고시)

- 제2조제5호 희귀의약품 지정
- 제5조제2항 [별표1] I. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품
- 제6조제1항 국제공통기술문서 작성

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			
제출범위	○	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	
제출여부	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	○	○	

면제여부 : - 희귀의약품으로 기준및시험방법 심사 면제

- 「의약품의 품목허가신고심사 규정」 제28조제1항에 따라 5의 자료를 임상시험자료로 갈음
- 동규정 [별표6]에 따라 가교자료 면제

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
 가. 원료의약품에 관한 자료
  1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
  2) 가혹시험자료
 나. 완제의약품에 관한 자료
  1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
  2) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료
 가. 단회투여독성시험자료
 나. 반복투여독성시험자료
 다. 유전독성시험자료
 라. 생식발생독성시험자료
 마. 발암성시험자료
 바. 기타독성시험자료
  1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
  2) 의존성
  3) 항원성 및 면역독성
  4) 작용기전독성
  5) 대사물
  6) 불순물
  7) 기타
5. 약리작용에 관한 자료
 가. 효력시험자료
 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
  1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
  2) 흡수
  3) 분포
  4) 대사
  5) 배설
 라. 약물상호작용 등에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 가. 임상시험자료집
  1) 생물약제학 시험보고서
  2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
  3) 약동학(PK) 시험 보고서
  4) 약력학(PD) 시험 보고서
  5) 유효성과 안전성 시험 보고서
  6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
  7) 증례기록서와 개별 환자 목록
 나. 가교자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합적 검토의견]

- 신청 품목은 폐동맥고혈압을 적응증으로 하며, 새로운 신물질의약품 및 희귀의약품으로 검토하였음.
- 폐동맥고혈압 환자를 대상으로 약물 투여 후 첫번째 사망/이환 사건 발생까지 걸리는 시

간을 평가한 결과, 셀렉시팍 투여군이 위약에 비해 유의하게 개선(위험도 40% 감소)되었으며, 발현된 이상반응은 대부분 프로스타노이드 계열에서 이미 알려진 이상반응임.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 혈압강하제 (214)
- 약리작용 기전

  선택적 프로스타노이드 수용체(IP receptor) 작용제로, 폐동맥평활근의 프로스타사이클린수용체(IP receptor)와 결합하여 세포내 cAMP를 증가시킴으로써 폐동맥 평활근을 이완시킴

1.2. 기원 및 개발경위

- 신청품목은 폐동맥고혈압(PAH) 치료를 위해 개발된 선택적, 경구용, 비프로스타노이드 프로스타사이클린(PGI2) 수용체 작용제임.
- 폐동맥고혈압(PAH)

  폐순환계 중 폐모세혈관 전부위 (pre-capillary) 폐혈관에서 일차적인 문제가 발생하여 폐혈관 저항이 점차적으로 증가되고 결국 우심실 기능 부전으로 사망에 이르게 되는 질환으로, 우심도자술로 측정한 폐모세혈관 쐐기압은 정상 (15 mmHg이하) 이면서 폐동맥압이 안정시 25 mmHg이상인 경우로 정의함.

유럽 유병률	미국 유병률	우리나라 환자수
15~52명/100만명 당	71~146명/100만명 당	2,092명(2012년 기준)

- 현재 이용 가능한 치료법

  ERA(endothelin receptor antagonist), Prostacyclin analogue, PDE-5(phosphodiesterase-5) inhibitor, sGC stimulator

2. 구조결정・물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 해당없음 (2015.7.1 이전 희귀의약품으로 신청)

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

<200 μg>

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	Alu/Alu blister	유연물질 함량이 증가하는 경향이 보이나, 기준 내 적합함
중간조건시험	30℃/75% RH		
가속시험	40℃/75% RH		

<400 μg>

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	Alu/Alu blister	유연물질 함량이 증가하는 경향이 보이나, 기준 내 적합함
중간조건시험	30℃/75% RH		
가속시험	40℃/75% RH		

<800 μg>

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	Alu/Alu blister	유연물질 함량이 증가하는 경향이 보이나, 기준 내 적합함
중간조건시험	30℃/75% RH		
가속시험	40℃/75% RH		

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 장기 24개월 및 가속 6개월 결과에서 유의적인 변화는 없으나 시간에 따라 유연물질이 증가하는 양상이 보였으므로 [의약품등의 안정성시험기준 (식약처고시 제2014-59호, 2014.2.12.)의 [별표3]에 따라 장기보존시험기간에 6개월을 더한 기간을 넘지 않는 30개월의 사용기간이 인정됨

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 「의약품의 품목허가신고심사 규정」 제28조제1항에 따라 단회 및 반복투여 독성시험자료 검토
  - T-08.284: Single Dose Intravenous Toxicity Study of NS-304 (MRE-304) in Mice
  - T-08.274: Single-Dose Oral Toxicity Study of NS-304 (MRE-304) in Rats
  - T-08.283: Single Dose Intravenous Toxicity Study of NS-304 (MRE-304) in Rats
  - T-08.273: Single-Dose Oral Toxicity Study of NS-304 (MRE-304) in Dogs
  - T-08.291: Four-week oral gavage range-finding toxicity study of NS-304 in mice
  - T-08.292: Thirteen-week oral gavage range-finding toxicity study of NS-304 in mice
  - T-08.275: 4-week repeated dose oral toxicity study of NS-304 (MRE-304) in rats
  - T-08.276: 4-week repeated dose oral toxicity study of NS-304 (MRE-304) with a 4-week recovery period in rats
  - T-08.285: Twenty-six-week oral gavage toxicity study of NS-304 in rats with 4-week recovery period
  - T-08.277: 2-week repeated dose oral toxicity study of NS-304 (MRE-304) in dogs
  - T-08.290: 4-week repeated dose oral toxicity study and 4-week recovery study of NS-304
  - T-08.286: 39-WEEK REPEATED DOSE ORAL TOXICITY STUDY OF NS-304 IN DOGS

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)
단회투여 독성시험	마우스	IV	단회	0, 10, 20, 40
	SD 랫드	PO	단회	0, 125, 250, 500, 1000
	SD 랫드	IV	단회	0, 10, 20, 40
	비글견	PO	단회	20, 200, 2000
반복투여 독성시험	마우스	PO	4주 (DRF)	0, 30, 100, 300
	마우스	PO	13주 (DRF)	0. 100. 300. 500
	랫드	PO	4주	0, 20, 60, 180
	랫드	PO	4주 (4주 회복)	0, 2, 6, 60
	랫드	PO	26주 (4주 회복)	0, 6, 25, 100
	비글견	PO	14일	0, 2, 6, 20
	비글견	PO	4주 (4주 회복)	0, 1.5, 3, 6
	비글견	PO	39주	0, 1, 2, 4

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 「의약품의 품목허가신고심사 규정」 제28조제1항에 따라 임상시험자료로 갈음

5.2. 효력시험

- MCT-PH Sprague-Dawley 랫드에서, 셀렉시팍 경구투여로 PAP 대리지표인 우심실수축압(RVSP)이 유의적으로 감소
- Sugen-저산소증 유발 폐고혈압 Wistar 랫드에서 셀렉시팍 경구투여로 평균 폐동맥압(MPAP), MAP 및 중심체온이 감소하였으며, 용량 의존적으로 심박수(HR) 및 꼬리 체온 증가
- 셀렉시팍은 정상 랫드 및 개에서 혈압을 감소시킴. 중추 및 말초 신경계과 호흡기능에 대한 랫드에서 고용량 효과는 혈압저하 악화로 인한 이차적인 것으로 판단함
- 셀렉시팍 용량은 체외에서 혈소판 응집을 용량 의존적으로 억제하였음
- 위장관 운동성 감소, 위내 산 생성 감소 및 자발적 자궁수축 빈도 감소와 같은 셀렉시팍에 의한 기타 효과는 IP 수용체 작용의 알려진 효과임

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 「의약품의 품목허가신고심사 규정」 제28조제1항에 따라 임상시험자료로 갈음

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 「의약품의 품목허가신고심사 규정」 제28조제1항에 따라 임상시험자료로 갈음

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료집: 1상 11편, 2상 1편, 3상 1편

6.2. 생물약제학시험

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
생물약제학 시험								
1상	AC-065-108	셀렉시팍의 생물학적 동등성	단일기관, 공개, 무작위배정, 2기간, 2치료, 교차시험	-건강 성인 -80명	-용량증량 후 23일째 - 셀렉시팍 200 * 8정 - 셀렉시팍 1600 *1정 -공복시 투여	단회	-약동학 -안전성	-셀렉시팍 200 * 8정과 1600 *1정의 AUC τ, Cmax,ss는 생물학적 동등하였음. -활성대사체 ACT-333679은 AUC, Cmax 모두생물학적 동등하였음 -가장 빈번한 이상반응: 두통, 근육통, 하악통, 피로, 구역, 설사, 어지럼증, 구토

6.3. 임상약리시험

단계	시험 (번호/저널명)	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
마이크로용량 시험					
1상	PS003	-건강한 성인 남성 80명	-셀렉시팍 100ug 액제	-약동학 -안전성	- PK결과 셀렉시팍 Tmax는 1시간, 대사체는 4시간, 반감기 7.9시간
흡수, 대사, 배설 시험					
1상	186933	-건강한 성인 남성 5명	-[14C] 셀렉시팍 400ug 단회투여	-약동학 -안전성	- 최대 혈장중 방사능농도시간 : 투여후 2.00~3.02h - 93%가 대변으로 배설, 나머지는 소변으로 배설 - 약물관련 이상반응 3건(두통, 경증)
단회/반복 용량증량시험, 식이영향시험 및 와파린 약물상호작용시험					
1상	QGUY/2006/NS304/-01	-건강한 성인 남성 96명	- Part A: 셀렉시팍 100, 200, 400, 600, 800ug, 위약 단회 Part B: 고지방식이후 400ug - Part C: 200ug bid 8d, 400ug bid 8d, (3d)400ug bid →(5d) 600ug bid - Part D: 셀렉시팍 400 bid 12d, 위약 12d, 8일째 와파린 20mg단회	-약동학 -안전성	- 단회 400ug까지는 내약성이 좋았으나, 600~800ug에서는 두통, 어지럼증, 구역, 구토 발생 - 반복투여에서는 600ug bid까지 내약성 좋았음 측적 나타나지 않았으며, 용량비례성 보임 - 식이영향 ·셀렉시팍은 식이영향으로 Cmax는 35% 증가, AUC0-t와 AUC0-∞는 약 10% 감소. tmax는 공복 시 1 h에서 2.8시간으로 증가.(흡수지연) ·대사체는 Cmax와 AUC가 48%, 27% 감소. tmax는 공복 시 2.5 h에서 4 시간으로 증가 - 셀렉시팍과 와파린의 PK 및 PD 상호작용 없음
일본인 ·식이 및 반복 PK 비교					
1상	NS304/P1/01	-일본인 64명	- Part A: 200ug 공복, 200ug 공복(고령자), 400ug 공복, 400ug 식후, 600ug 공복, 위약 - Part B: 200ug 식후bid 7d, 400ug 식후 bid 7d, 400ug 식후bid 7d 고령자, 400 식후 bid 2d→600 식후 bid 7d	-약동학 -안전성	- 셀렉시팍 200~600 μg의 단회 경구 투여 후 용량-비례적으로 증가 및 약동학적 선형성 확인 - 200 μg, 400 μg, 400 μg → 600 μ 용량의 1일2회 반복 투여의 내약성 확인 - 식이영향으로 Cmax 33% 감소, AUC 16% 감소, Tmax 지연 - 고령자에서 Cmax와 AUC0-∞는 각각 20%, 26% 감소, 반감기 차이는 없음
반복 용량증량 시험					
1상	AC-065-101	-건강한 성인 남성 16명	- 400ug bid 3d - 600ug bid 3d - 800ug bid 3d	-약동학 -안전성	-셀렉시팍 400-1800 μg에서 AUC, Cmax 용량비례 - 1800ug에서 중등도 이상반응(두통, 근육통, 구역)의 증가하여, 셀렉시팍의 최대내약용량은 1600ug

단계	시험 (번호/저널명)	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
			- 1000ug bid 3d - 1200ug bid 3d - 1400ug bid 3d - 1600ug bid 3d - 1800ug bid 2.5d		
광독성 시험					
1상	AC-065-102	-건강성인 48명	- part A 셀렉시팍 400 bid 3d → 600 bid 3d → 800 bid 3d - part B 셀렉시팍 400 bid 3d→ 600 bid 3d → 800 bid 3d → 1000 bid 3d →1200 bid 3d - part C 위약 - part D 위약 → 시프로플록사신 기간4 500mg bid 3d→ 기간5 500mg bid 5d	-광독성지수, 홍반용량 등 -약동학 -안전성	UV-A 및 UV-B 24시간 조사후 광독성지수, 최소홍반용량 등을 측정한 결과, 셀렉시팍 투여군에서의 셀렉시팍 800 및 1,200 μg은 위약 또는 시프로플록사신 대비 임상적으로 관련있거나 통계적으로 유의한 광독성 가능성과 연관이 없었음
QT/QTc 간격에 미치는 영향					
1상	AC-065-106	-건강 성인 159명	- A: (3~23d)셀렉시팍 - B1: (2d)위약 (24d)목시플록사신 - B2:(2d)목시플록사신 (2d)위약	-약동학 -약력학 -안전성	-셀렉시팍은 심장재분극이나 전도에 영향을 미치지 않음 -경미한 심박수 증가
간장애 환자 PK					
1상	AC-055-104	- 건강한 성인 8명 -간장애 환자 18명 (경증8, 중등증8, 중증2)	-셀렉시팍 400ug (경증, 중등증, 건강인) -셀렉시팍 200ug(중증)	-약동학 -안전성	- 경증의 경우 AUC 2배 이상 증가, 중등증의 경우 4배 이상 증가
중증 신장애 환자 PK					
1상	AC-055-105	- 건강한 성인 8명 - 중증 신장애 8명	-셀렉시팍 400ug	-약동학 -안전성	- 건강인에 비해 중증 신장애 환자의 Cmax AUC는 약 1.7배 증가
로피나비어/리토나비어 약물상호작용시험					
1상	AC-055-109	-건강한 성인 남성 12명	-A군 셀렉시팍 400ug -B군 셀렉시팍 400ug+로피나비어/리토나비어 200/50mg	-약동학 -안전성	- 셀렉시팍은 로피나비어/리토나비어와 병용시 AUC, Cmax가 약 2배 증가하였음. 활성대사체 ACT-333679는 Cmax 1.3배 증가, AUC는 동등

6.4. 안전성유효성시험

6.4.1. 유효성・안전성시험 개요

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험(번호/저널명)</th><th>시험목적</th><th>대상환자</th><th>투여약물/투여용량/투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td>2상</td><td>NS-304-02</td><td>폐동맥고혈압 환자 대상 개념증명 임상</td><td>-폐동맥고혈압환자 -44명(33명 셀렉시팍, 11명 위약)</td><td>PVR시험
200ug 단회
400ug 단회

200ug bid~800ug bid까지 증량적정 17주</td><td>-유효성
-안전성</td><td>- 급성혈역학적 시험 : 단회투여후 4시간까지 PVR변화 측정결과, 영향없었음
- 17주까지 PVR 변화측정 결과, 위약대비 유의한 감소 나타남 (30.3% 감소, p=0.0045)

<안전성>
- 가장 흔한 이상반응 : 용량 관계없이 두통(46.5%)</td></tr>
<tr><td>2상</td><td>AC-065A201</td><td>일본 폐동맥고혈압 환자 대상 2상 임상</td><td>-일본 폐동맥고혈압환자 -37명(33명 셀렉시팍, 11명 위약)</td><td>200ug bid~1600ug bid까지 증량적정 16주</td><td>-유효성
-안전성</td><td>- 16주까지 PVR 변화측정 결과, 위약대비 유의한 감소 나타남 (p<0.0001)

<안전성>
- 10%이상 이상반응 : 두통, 설사, 하악통, 구역</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>AC-065A302/GRIPHON</td><td>폐동맥고혈압 환자 대상 위약대조 임상</td><td>-PAH분류 1.1-1.3 -WHO 기능분류 I~IV해당 폐동맥고혈압환자 (18-80세) 1156명</td><td>-셀렉시팍 200ug bid
. 매주 200ug씩 증량(개인별 최대내약용량까지)
. 최대 1600ug bid
-위약

1:1 배정
(S 575명 : P 577명)

* 사망/이환 331건 확인시 시험종료</td><td>-유효성
-안전성</td><td>* 최대 평균 4.3년 투여, 평균노출 76.4주
<유효성>
*1차 유효성 평가변수
- 첫 번째 사망 또는 이환 발생시간
[사망, 입원, 악화 (폐이식술, 산소치료 등), 질병진행(6분보행거리 감소),기능분류단계 악화, 부가치료 필요]
. 마지막 투여 후 7일까지의 위약대비 사건발생 위험을 유의하게 개선(Hazard ratio 0.60[0.46, 0.78], p<0.0001)
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">이약(574명)</th><th colspan="2">위약(582명)</th></tr>
<tr><th></th><th>n</th><th>%</th><th>n</th><th>%</th></tr>
<tr><td>모든 1차 유효성 평가 변수 사건</td><td>155</td><td>27.0</td><td>242</td><td>41.6</td></tr>
<tr><td>폐동맥고혈압으로 인한 입원</td><td>78</td><td>13.6</td><td>109</td><td>18.7</td></tr>
<tr><td>그 외 질병의 진행(6분 보행거리 감소+기능분류 악화 또는 추가 폐동맥고혈압치료제 필요)</td><td>38</td><td>6.6</td><td>100</td><td>17.2</td></tr>
<tr><td>사망</td><td>28</td><td>4.9</td><td>18</td><td>3.1</td></tr>
<tr><td>프로스타노이드 비경구 투여 또는 만성 산소 요법</td><td>10</td><td>1.7</td><td>13</td><td>2.2</td></tr>
<tr><td>폐이식 또는 풍선심방중격절개술이 필요한 폐동맥고혈압의 악화</td><td>1</td><td>0.2</td><td>2</td><td>0.3</td></tr>
</table>
*2차 유효성 평가변수
- 26주째 6분보행거리: 위약대비 12m 증가(99%CI 1, 24, p=0.0027)

<안전성>
- 투여중단: 시험약 25.7%(148명) vs 위약 16.8%(97명)
. 12주 이내(용량 적정기) 중단 비율 8.3% vs 5.7%
- 대부분 AE 용량 적정기에 일시적으로 발생하였음
- 아주 흔한 이상반응 : 두통(시험약 65% vs 위약 32%), 설사(42%, 18%), 구역(33%, 18%), 턱통증(26%, 6%), 구토(18%, 9%), 사지통증(17%, 8%), 근육통(16%,</td></tr>
</table>

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
						6%), 안면홍조(12%, 5%), 관절통(11%, 8%), 발진(11%, 8%)
<시험대상자 등록 현황> * WHO 기능분류 : I단계 0.7%, II단계 45.8%, III단계 52.5%, IV단계 0.5% * 병용투여 : PDE-5 저해제 단독 (시험군 32.9%, 위약군 31.8%), ERA 단독 (시험군 16.4%, 위약군 13.1%) PDE-5 저해제+ERA(시험군 31.2%, 위약군 33.8%)						

6.5. 가교자료

- 「의약품의 품목허가신고심사 규정」[별표6]에 따라 면제