

## 의약품 품목허가 보고서

접수일자	2015.06.16.	접수번호	20150103368
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제5호 희귀의약품		
신청인(회사명)	미쓰비시다나베파마코리아(주)		
제품명	라디컷주30mg(에다라본)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	에다라본		
제조/수입 품목	수입의약품		
제형/함량	1앰플(20밀리리터) 중 에다라본 30밀리그램		
신청 사항	효능·효과	근위축성 측삭경화증(ALS)에 의한 기능장애의 진행 억제	
	용법·용량	<p>통상, 성인에 1회 2앰플(에다라본으로서 60mg)을 적당량의 생리식염수 등에 사용시 희석하여 1일 1회 60분간 점적 정주한다.</p> <p>통상 이 약의 투여기와 휴약기를 합친 28일간을 한 사이클로 하여, 이를 반복한다. 제 1사이클은 14일간 연속 투여하는 투여기 후 14일간 휴약하고, 제 2 사이클 이후는 14일간 중 10일간 투약하는 투약기 후 14일간 휴약한다.</p>	
최종 허가 사항	허가일자	2015.12.18.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	<p>- 일본 : Mitsubishi Tanabe사, Radicut® Inj. 30mg(edaravone), 2001.06.</p> <p>허가 및 2015.06.26. 적응증추가(ALS에 의한 기능장애의 진행 억제)</p>		
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	송주경, 고용석, 최영주, 이선희
심사부서	순환계약품과	심사담당자	(안유) 주정흔, 김호정, 최기환 (기시) 이희진, 박재현, 최기환
GMP*	해당없음	GMP	* 「의약품등의 안전에 관한 규칙」

평가부서		담당자	제4조제1항제6호(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

근위축성 측삭경화증(ALS)에 의한 기능장애의 진행을 늦추어 준다.

#### ○ 용법·용량

성인에 1회 2앰플(에다라본으로서 60mg)을 생리식염주사액에 사용시 희석하여 1일 1회 60분간 점적 정맥주사한다.

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

#### ○ 사용상의 주의사항

##### 1. 다음 환자에 투여하지 말 것

- (1) 말기신질환(eGFR < 15mL/min/ 1.73m<sup>2</sup>) (신장애가 악화될 수 있다. '일반적 주의' 항 참조)
- (2) 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자

##### 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- (1) 신장애, 탈수 (급성신부전 및 신장애의 악화를 초래할 수 있다. 특히 투여 전 BUN/크레아티닌 비가 높은 환자에서는 치명적인 경과를 나타낸 사례가 다수 보고되었다. ('일반적 주의' 참조))
- (2) 감염증 (전신상태의 악화로 급성 신부전 및 신장애의 악화가 초래될 수 있다. ('일반적 주의' 참조))
- (3) 간장애 (간장애가 악화될 수 있다. ('일반적 주의' 참조))
- (4) 심장질환 (심장질환이 악화될 수 있다. 또한 신장애가 나타날 우려가 있다.)
- (5) 고도의 의식장애(자극하여도 각성하지 않을 정도로 의식상태가 저하되어 있음) (치명적인 경과가 나타난 사례가 다수 보고되었다. ('일반적 주의' 참조))
- (6) 고령자 (치명적인 경과가 나타난 사례가 다수 보고되었다. ('일반적 주의' 참조))
- (7) 호흡곤란, 객담배출 곤란, 또는 연하장애가 있는 환자 및 기관절개, 비경구적 영양공급,

인공호흡기를 사용하고 있는 환자와 폐활량(%FVC)이 70% 미만으로 저하된 환자에게 이 약을 투약한 경험이 적으며 유효성과 안전성이 확립되어 있지 않다. 이러한 환자에게 이 약 투여는 유익성과 위험성을 고려하여 신중히 판단한다.

### 3. 이상반응

#### 근위축성 측삭경화증(ALS) 임상시험

317명 중 37명(11.7%)에서 46건의 약물이상반응이 보고되었다. 주요 약물이상반응은 발진 4건(1.3%), 간장애 4건(1.3%), 고혈압 3건(0.9%),  $\gamma$ -GTP상승 3건(0.9%), 요증 포도당 양성 3건(0.9%) 등이었다.

##### (1) 중대한 약물이상반응

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

\*1 권장되는 검사 일정 (신기능, 간기능, 혈액검사)

	투여	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
--	----	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----

	1일차											
초회 투여시 (제 1주기)	● (투여전 )		●			●						●
제 2 주기 이후	●	투여 개시 후에도 정기적으로 검사 실시										

## (2) 이외의 약물이상반응

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

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

주1) 이런 경우에는, 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

## 4. 일반적 주의

- (1) 이 약의 투여는 이 약에 관한 충분한 지식 및 근위축성 측삭경화증(ALS)의 치료 경험 이 있는 의사와 연계하여 실시하며, 이 약의 유효성 및 안전성을 충분히 이해한 후 대상 환자를 선택한다.
- (2) 투여 시에는 환자 및 환자를 대신할 수 있는 적절한 사람에게 이 약의 이상반응 등에 관해 충분한 설명을 한다.
- (3) 급성 신부전 및 신장애의 악화, 심각한 간장애, 파종성 혈관내 응고증(DIC)이 나타나 치명적 경과를 보인 경우가 있다. 이런 사례에서 신장애, 간장애, 혈액장애 등을 동시에 발현하는 심각한 사례가 보고되고 있다.

- 1) 검사치의 급격한 악화는 투여 개시 초기에 발현하는 경우가 많으므로, 투여 전 및 투여 개시 후 신속히 BUN, 크레아티닌, AST(GPT), ALT(GPT), LDH, CK(CPK), 적혈구, 혈소판 등의 신기능 검사, 간기능 검사 및 혈액 검사를 실시한다. 이 약 투여 중에도 신기능 검사, 간기능 검사 및 혈액검사를 여러 차례<sup>\*1</sup> 실시하고, 검사 수치의 이상 및 펩뇨 등의 증상이 나타나는 경우에는 즉시 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 또한, 투여 후에도 계속 충분히 관찰한다.
- 2) 투여 전에 BUN/크레아티닌 비가 높거나 탈수 증상이 확인된 환자에서 치명적인 경과를 보인 사례가 다수 보고되었으므로 투여 시 전신관리를 철저히 한다.
- 3) 근위축성 측삭경화증(ALS)환자에서는, 병세 진전에 수반되는 근위축에 의해 혈청 크레아티닌 수치의 저하가 나타날 가능성이 있으므로, 한 시점의 혈청 크레아티닌 수치를 기준치로 비교하지 말고, 혈청 크레아티닌 수치의 추이를 확인하여 악화 경향의 유무를 확인한다. 또한 BUN 수치는 체내 수분량에 의해 변동하기 때문에 한 시점의 BUN 수치를 기준으로 비교하지 말고, BUN 수치의 추이를 확인하여 악화 경향의 유무를 확인한다.
- 4) 근위축이 있는 환자에서는, 투여 개시 전 및 투여 중 정기적으로 혈청 크레아티닌·BUN의 측정과 혈청 시스스타틴C를 통해 추정 사구체 여과량을 산출하고, 축뇨에 의한 크레아티닌 청소율 산출 등, 근육량에 영향을 받기 어려운 신기능 평가를 실시한다.
- 5) 투여 중에 신장애가 발현되는 경우, 즉시 투여를 중지하고 신기능 부전의 치료에 충분한 지식과 경험이 있는 의사와 연계하여 적절한 치료를 한다.
- 6) 투여 중에 감염증 등의 합병증이 발생하여 항생제를 병용하는 경우에는 투여지속 여부를 신중히 검토하고, 투여를 지속하는 경우 특히 여러 차례 검사를 실시한다. 또한 투여 종료 후에도 여러 차례 검사를 실시하고 충분히 관찰한다. ('상호작용'참조)
- 7) 감염증, 고도의 의식장애 환자에 대해서는 치명적 경과를 보인 경우가 다수 보고되었으므로, 투여 시 유의성과 위해성을 충분히 고려한다.
- 8) 특히 고령자에 대해서는 치명적 경과를 보인 경우가 다수 보고되었으므로 주의한다.

※1: '3.중대한 이상반응'의 ※1 참조

## 5. 상호작용

- (1) 항생제 (세파졸린나트륨, 세포티암염산염, 피페라실린나트륨 등)

기전은 불분명 하지만 이 약이 주로 신장에서 배설되기 때문에 신장으로 배설되는 항생제와 병용하면 신장에 부담이 증가될 것으로 예상된다. 신장애가 악화될 수 있으므로 병용하는 경우에는 여러 차례 신기능 검사를 실시하는 등 충분히 관찰한다. ('일반적 주의' 참조)

## 6. 임산부, 수유부에 대한 투여

- (1) 임신 중 투여에 관한 안전성이 확립되어 있지 않으므로 임부 및 임신 가능성이 있는 여성에게 투여하지 않는 것이 바람직하다.

(2) 수유부에게 투여 시 유즙으로 이행될 수 있다. (동물실험(랫드)에서 유즙으로의 이행이 보고되었음)

## 7. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성이 확립되지 않았다. (사용 경험의 없음)

## 8. 고령자에 대한 투여

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

## 9. 적용상의 주의

### (1) 앰플 절단 시 :

이 약의 용기는 원 포인트 컷 앰플을 사용하고 있기 때문에, 앰플의 머리부분을 위로 하여 아래 방향으로 꺾는다. 또한, 앰플 절단 시 이물 혼입을 피하고 에탄올 솔 등으로 닦아서 깨끗이 하고 절단한다.

### (2) 조제 시 :

- 1) 이 약은 생리식염주사액에 희석한다. [각종 당을 포함한 수액과 혼합하면 에다라본의 농도 저하를 초래할 수 있다.]
- 2) 고칼로리수액, 아미노산제제와 혼합하거나 또는 동일한 관으로 점적 투여하지 않는다. [혼합하면 에다라본의 농도 저하를 초래할 수 있다.]
- 3) 항경련제 주사액(디아제팜, 페니토인나트륨 등)과 혼합하지 않는다. [백탁이 생길 수 있다.]
- 4) 칸레노산칼륨과 혼합하지 않는다. [백탁이 생길 수 있다.]

## 10. 기타

### (1) 비임상시험

개를 이용한 28일 반복투여독성시험(24시간 지속 정주)의 60mg/kg/일 이상의 용량에서 사지 동작의 제한, 보행 이상 등의 증상 및 병리조직검사에서 말초신경 및 척수의 신경섬유변성이 관찰되었다.

### (2) 임상시험

이 약으로 생존기간에 미치는 영향을 확인하는 시험은 실시하지 않았다.

### 1) 위약대조 이중눈가림 비교시험(검증시험 2차)

ALS 환자 (El Escorial 개정 Airlie House 진단기준의 'Definite' 또는 'Probable'에 해당하고 ALS 중증도 분류<sup>※2</sup> 1도 또는 2도, 노력성 폐활량(%FVC)이 80% 이상 및 이병기간이 2년 이

내)를 대상으로 이 약 60mg 또는 위약을 6주기<sup>\*3</sup> 간 점적 정맥주사한 결과 주요 평가항목인 개정 ALS 기능평가척도(ALSFRS-R)의 변화량은 아래 표1과 같았고, 투여군 간에 통계학적으로 유의한 차이가 확인되었다.

표1. ALSFRS-R 점수 변화량

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

a) 제 3주기 완료례 (투여 시작 81일 후 도달 증례)가 평가 대상

b) 평균 ± 표준편차

c) 제 6주기 투여 종료 2주 후 또는 중지 시(LOCF)

d) 조정된 평균 ± 표준오차

e) 투여군, 전관찰기 ALSFRS-R 점수 변화량, El Escorial 개정 Airlie House 진단기준 및 연령을 인자로 한 분산분석 모델에 근거함

## 2) 위약대조 이중눈가림 비교시험(검증시험 1차)

ALS 환자 (El Escorial 개정 Airlie House 진단기준의 'Definite', 'Probable' 또는 'Probable laboratory supported'에 해당하고 ALS 중증도 분류<sup>\*2</sup> 1도 또는 2도, 노력성 폐활량(%FVC)이 70%이상 및 이병기간이 3년 이내)를 대상으로 이 약 60mg 또는 위약을 6주기<sup>\*3</sup> 간 점적 정맥주사한 결과 주요 평가항목인 개정 ALS 기능평가척도(ALSFRS-R)의 변화량은 아래 표2와 같았고, 투여군 간에 통계학적으로 유의한 차이는 확인되지 않았다.

표2. ALSFRS-R 점수 변화량

투여군	평가례수 <sup>a)</sup>	ALSFRS-R 점수 <sup>b)</sup>		변화량 <sup>d,e)</sup>	위약군과의 비교 <sup>e)</sup>	
		제 1주기 투여 시작 전	최종 평가시 <sup>c)</sup>		군간 차이 [95% 신뢰구간]	p값
위약군	99	41.1±2.9	35.1±7.4	-6.35±0.84	0.65 [-0.90, 2.19]	0.4108
에다라본군	100	40.5±3.5	35.3±7.1	-5.70±0.85		

a) 제 3주기 완료례 (투여 시작 81일 후 도달 증례)가 평가 대상

b) 평균 ± 표준편차

c) 제 6사이클 투여 종료 2주 후 또는 중지 시(LOCF)

d) 조정된 평균 ± 표준오차

e) 투여군, 전관찰기 ALSFRS-R 점수 변화량, 초기증상(연수증상/사지증상) 및 리루졸 병용(유/무)을 인자로 한 분산분석 모델에 근거함

## 3) ALS 중증도 분류 3도 환자 대상 위약대조 이중눈가림 비교시험

ALS 중증도 분류<sup>\*2</sup> 3도의 ALS 환자를 대상으로 이 약 60mg 또는 위약을 6주기<sup>\*2</sup> 간 점적 정맥주사한 결과, 주요 평가항목인 ALSFRS-R의 변화량은 아래 표3과 같았고 투여군 간에

통계학적으로 유의한 차이는 확인되지 않았다.

표3. ALSFRS-R 점수 변화량

투여군	평가례수 <sup>a)</sup>	ALSFRRS-R점수 <sup>b)</sup>		변화량 <sup>d,e)</sup>	위약군과의 비교 <sup>c)</sup>	
		제 1주기 투여 시작 전	최종 평가시 <sup>c)</sup>		군간 차이 [95% 신뢰구간]	p값
위약군	12	34.6±3.3	29.2±4.9	-6.00±1.83	-0.52 [-5.62, 4.58]	0.8347
에다라본군	13	32.5±5.5	26.6±9.9	-6.52±1.78		

a) 제 3주기 완료례 (투여 시작 81일 후 도달 종례)가 평가 대상

b) 평균 ± 표준편차

c) 제 6주기 투여 종료 2주 후 또는 중지 시(LOCF)

d) 조정된 평균 ± 표준오차

e) 투여군, 전관찰기 ALSFRS-R점수 변화량을 인자로 한 분산분석 모델에 근거함

## ※2 임상에서 사용된 ALS중증도 분류

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

※3 1일 1회, 14일간 연속투여하고, 14일간의 휴약기간을 제 1주기로 하였다. 제 1주기 종료 후, 14일간 중 1일 1회 총 10일간 투여하고 14일간 휴약기간까지를 합쳐 완성된 주기로 5회 반복하였다. (제 2-6주기)

## 11. 보관 및 취급상의 주의사항

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

## ○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 실온보관(1°C-30°C), 제조일로부터 36개월

## 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

### ○ 해당없음

## 1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- |  |
|--|
| 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 협약을 취소할 수 있음. |

#### 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 품목허가신고·심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제7호

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

제출자료 구분	1	자료번호																비 고
		2		3		4		5		6		7	8					
		가	나	가	나	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나	
		1)	2)	1)	2)													
제출범위	○	해당 없음	해당 없음	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	
제출여부	○	해당 없음	해당 없음	-	-	○	○	○	-	-	-	○	-	-	-	○	-	○

면제여부 : 제7조제6호가목 및 [별표6]에 따라 가교자료 면제, 제28조제1항에 따라 독성시험자료를 단회투여독성, 1~3개월 반복투여독성시험자료로, 약리작용에 관한 자료를 효력시험 또는 임상시험자료로 갈음

### [심사자 종합의견 및 행정사항]

- 신청품목은 국내에서 이미 허가된 의약품과는 화학구조 또는 본질 조성이 전혀 새로운 신물질의약품으로 “신약”에 해당되나, 희귀의약품이므로 가교자료와 일부 독성 및 약리자료 제출을 면제하여 수입품목 허가신청 함
- 건강한 성인 및 고령자에서의 약동학 검토 결과, 약동학적 차이는 없었음
- 제출된 안전성·유효성 임상시험자료 검토 결과,

#### 〈유효성 측면〉

- 치료적 확증임상시험인 MCI 186-19(위약대조)에서 ALSFRS-R(ALS 기능평가척도) 점수 변화로 주 유효성을 평가하였음.

\* definite/probable ALS 환자, %FVC 80% 이상, 발병 2년 이내, 일본 ALS 중증도: 1-2도  
투여 6개월 후 “기능장애(ALSFRS-R)” 점수 감소 차이가 통계적으로 유의하게 나타나 기능장애의 진행이 느려지는 것을 입증함

	위약군 (68명)	에다라본 투여군 (69명)	군간 차이	p value
ALSFDRS-R 점수 변화	-7.50±0.66	-5.01±0.64	2.49±0.76	p=0.0013

그러나 ALS의 주요 평가변수로 알려진 생존여부에 대해 “사망 또는 일정 병세가 진전되기까지의 시간(사망, 독립 보행 불능, 상지 기능 장애, 기관 절개, 인공호흡기 장착, 경관 영양 공급, 실용 회화 상실)”로 평가한 결과, 투여 6개월 후 에다라본군(2건)에서 위약군(6건)에 비해 이벤트 발생건수가 적었지만, 통계적으로 유의한 차이는 없었음.

신청품목의 경우 6개월간 이중눈가림 시험을 통해 기능장애의 진행이 느려짐을 입증하였고, 이후 12개월까지 공개로 에다라본 투여하였으며, ALSFRS-R 점수의 감소 정도는 이중눈가림기와 유사하게 나타남.

#### 〈안전성 측면〉

- ALS 환자를 대상으로 수행된 임상시험에서 발생한 주요 이상반응은 발진(1.3%), 간장애 1.3%, 고혈압 0.9%,  $\gamma$ -GTP 상승 0.9%, 뇨중포도당 양성 0.9%였음. 이중눈가림시험에서는 사망에 이른 유해 사례는 없었으며, 중증의 이상반응은 확인되지 않았음. 공개시험에서 사망이 확인되었으나, 시험약

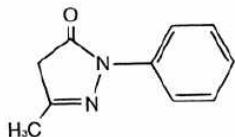
과의 인과관계는 가능성이 없는 것으로 판단함.

- ‘뇌경색 급성기’에 대한 사용 시 발현된 이상반응과 ALS 임상시험에서 보고된 이상반응을 비교한 결과, 큰 차이는 없었음.
- 일본에서 ‘뇌경색 급성기’ 적응증 사용(2001년 이후)에 따른 ‘급성 신부전’에 따른 사망이 나타나 긴급 안전성정보 배포 및 금기 추가, 투여중·투여후 신기능 검사 실시하는 조치를 취하였음. ALS 임상시험에서는 간기능 및 신기능을 포함한 임상검사치 변화에서 특이할 만한 사항은 없었고, 중단 기준( $\text{CrCl} \leq 50\text{mL/min}$ )에 해당하는 중지는 없었음.
- 비임상시험(비글견, 60mg/kg/일, 28일 투여)에서 신경독성 소견이 확인되어 임상시험에서 감각검사(마비감, 휘청거림, 진동감각)를 실시한 결과, 시험약과 위약군 간 차이점은 없었으며, 관련 유해사례도 확인되지 않았음.
- 중대한 이상반응이나 사고를 방지하기 위하여 ‘심각한 신기능장애 환자’를 “금기”로 하고, “신중투여 및 일반적 주의” 항에 신장애, 간장애, 혈액장애 등에 대한 중요한 기본적 주의사항을 명시하였으므로 안전성 부분에서 특별한 쟁점은 없음

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 라디컷주30mg(에다라본)



· 분자식(분자량): C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O(174.20)

· 화학식: 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one

- 신청사항

- 효능효과: 근위축성 측경화증(ALS)에 의한 기능장애의 진행 억제
- 용법용량:

통상, 성인에 1회 2앰플(에다라본으로서 60mg)을 적당량의 생리식염수에 사용시 희석하여 1일 1회 60분간 점적 정주한다.

통상 이 약의 투여기와 휴약기를 합친 28일간을 한 사이클로 하여, 이를 반복한다. 제 1사이클은 14일간 연속 투여하는 투여기 후 14일간 휴약하고, 제 2사이클 이후는 14일간 중 10일간 투약하는 투약기 후 14일간 휴약한다.

- 약리작용기전: free radical scavenger

ALS 질환으로 인해 상승하는 자유 라디칼의 발생을 억제하여 운동뉴런을 산화스트레스로부터 보호하고 ALS의 병세 진전을 늦출 것으로 기대

### 1.2. 기원 및 개발경위

- 라디컷주30mg(에다라본)는 자유 라디칼 제거제(free radical scavenger)로 일본에서 2001년 6월 ‘뇌경색 급성기에 동반되는 신경병증, 일상생활 동작장애, 기능장애의 개선’에 대해 허가되었으며, ALS 적용증에 대해 2005년 6월 희귀의약품으로 지정되었음.
- 국내외 사용 현황
  - 일본: Radicut inj. 30mg(2015.6.26 ALS 적용증 추가)

### 1.3. 신청 적용증 개요 및 치료법

#### • 병명 및 개요

근위축성 측경화증(ALS; Amyotrophic Lateral Sclerosis)은 근위축, 근력약화, 섬유속성연축 등을 특징으로 하는 퇴행성 신경계 병변으로 대뇌 및 척수의 운동신경이 선택적으로 파괴됨.

일차운동뉴런(상위운동뉴런, UMN)과 이차운동뉴론(하위운동뉴런, LMN)이 선택적으로 손상되어 진행성으로 장애를 초래하는 신경변성 질환(Motor neuron disease)임.

#### • 증상

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

### • 발생기전

지금까지 알려진 ALS의 병리기전은 흥분성 독성물질(excitotoxicity), 활성산소(oxygen radical species) 혹은 ROS에 의한 운동신경세포 손상, 자가면역기전(autoimmunity)들과 이들로 인한 신경세포염증반응 및 신경영양인자(neurotrophic factors) 결핍 등의 가설들이 제기되고 있으며 이들로 인해 지속적이며 선택적인 세포사멸(apoptosis)이 유발되어 ALS가 발현되는 것으로 알려져 있음.

ALS의 10~20%를 차지하는 가족성 ALS(FALS)는 염색체 21번의 cytosolic copper/zinc-binding superoxide dismutase/(SOD-1)를 encode하는 유전자의 돌연변이가 확인되었고 ALS의 90% 이상을 차지하는 산발성 ALS에서도 SOD-1돌연변이가 그 발병의 한 원인이 되어 결국 이로 인하여 세포사멸이 유도되어 운동성신경세포들이 스스로 죽음에 이르게 되는 것으로 알려져 있음.

## 2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료 - 해당없음

## 3. 안정성에 관한 자료

- 가혹시험
- 가속시험: 40°C /75%RH 6개월
- 장기보존시험: 25°C /60%RH 36개월
- 신청사항: 실온보관(1-30°C), 제조일로부터 36개월

## 4. 독성에 관한 자료

### 4.1. 독성시험자료 개요

- 「의약품의 품목허가신고심사 규정」 제28조제1항에 따라 단회 및 반복투여 독성시험자료 검토

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여기간
단회투여 독성시험	ICR 마우스	PO	단회
	ICR 마우스	SC	단회
	ICR 마우스	IV	단회
	Wistar 랫드	PO	단회
	Wistar 랫드	SC	단회
	Wistar 랫드	IV	단회
	비글견	IV	단회
반복투여 독성시험	Wistar 랫드	IV	1개월 (회복기 2주)
	Wistar 랫드	IV	6개월 (회복기 5주)
	비글견	IV	1개월 (회복기 2주)
	비글견	IV	6개월 (회복기 5주)
	비글견	IV (2시간 지속정주)	4주

## 5. 약리작용에 관한 자료

### 5.1. 약리작용시험 개요

- 「의약품의 품목허가신고심사 규정」 제28조제1항에 따라 임상시험자료로 갈음

### 5.2. 효력시험 (CTD 4.2.1.1 및 CTD 4.2.1.2)

- 라디칼 소거 및 지질 과산화 억제 작용
- 세포 손상 보호 작용
- 변이형 SOD 형질전환 랫드(ALS 동물모델)에 대한 효과

### 5.3. 안전성약리시험

- 「의약품의 품목허가신고심사 규정」 제28조제1항에 따라 임상시험자료로 갈음

### 5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

- 「의약품의 품목허가신고심사 규정」 제28조제1항에 따라 임상시험자료로 갈음

## 6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수) : O

### 6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 7편
  - 임상약리: 2편(건강한 성인 및 고령자)
  - 안전성·유효성: 5편(2상 1편, 3상 4편)

### 6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1) - 해당없음

### 6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
임상약리시험								
1상	Jpn J Clin Pharma col Ther 29(6) p863-876 (1998)	건강한 성인에 대한 에다라본(MCI-186)의 안전성 및 약동학	단일맹검 단회, 반복	건강한 성인 남성 각 단계별 7명 (MCI-186 군 5명, 위약군 2명)	점적 정주 <ul style="list-style-type: none"><li>- 단계 1: 0.2mg/kg/40분, 단회</li><li>- 단계 2: 0.5mg/kg/40분, 단회</li><li>- 단계 3: 1.0mg/kg/40분, 단회</li><li>- 단계 4: 1.5mg/kg/40분, 단회</li><li>- 단계 5: 1.0mg/kg/40분, 반복</li><li>- 단계 6: 2.0mg/kg/3hr, 단회</li></ul>	단회, 반복: 1일 1회, 7일간 투여	<p><b>&lt;약동학&gt;</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>단회투여: 투여량에 비례하여 AUC 상승 (<math>r=0.993</math>)</li><li>반복투여: <math>AUC_{0-24h}</math>는 1669ng·hr/mL로 첫회 투여 시 <math>AUC(1474ng·hr/mL)</math>와 거의 동일</li></ul> <p><b>&lt;안전성&gt;</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>일반증상, 이상반응, 이화학적 검사, 임상검사</li></ul>	<p><b>&lt;약동학&gt;</b></p> <p><b>&lt;안전성&gt;</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>0.2mg 투여군에서 총 빌리루빈 경도 상승, 0.5mg 투여군에서 혈소판수 경도 저하가 나타났으나, 정상 범위 회복됨</li></ul>

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
1상	Jpn J Clin Pharmacol Ther 28(3) p693-702 (1998)	건강한 고령자 및 성인 남성에서 에다라본(MCI-186)의 약동학	단일맹검 군간 비교	건강한 고령자(65세 이상) 및 성인 남성 각 7명 (MCI-186 군 5명, 위약군 2명)	0.5mg/kg/30분, 1일 2회 ( $\leq 60\text{mg}/\text{일}$ )	2일 투여	<약동학> 혈중 미변화체 및 혈중 대사체 농도 뇨중 배설률  <안전성> 일반증상, 이상반응, 임상검사	<약동학> 건강한 고령자와 성인 남성에서 약동학적 차이는 없음  <안전성> 건강한 고령자와 성인 남성 간 안전성 차이는 확인되지 않음

## 6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

### 6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	임상시험 (번호)	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과	
2상	MCI 186-12	공개 비대조	ALS 환자 19명	MCI186 30mg 또는 60mg 1일 1회 점주	6사이클	- 1차: ALSFDRS-R - 2차: 사망, 일정병세가 진행되기까 지 기간, %FVC 등	<유효성> - 60mg 군에서 50% 억제율 관찰 - 6사이클 후 뇌척수액(CSF) 중 3-NT가 검출한계 이하로 감소 * 3-NT(3-nitrotyrosine)	
3상	MCI 186-16	이중맹검 위약대조 평행군	ALS 환자 205명 (M군: 101명, P군: 104명)	MCI186 60mg, 위약 1일 1회 점적정주  *리루졸은 용량변화 없이 병용 가능	6사이클	- 1차: ALSFDRS-R - 2차: 사망, 일정병세가 진행되기까 지 기간, %FVC 등	<유효성> 위약대비 유의적인 ALSFDRS-R 점수 감소 억제가 관찰되지 않았으나, 재분석을 통해 유의한 억제 확인	
3상	MCI 186-17	이중맹검 위약대조 평행군	ALS 환자 180명 (MP군: 44명, MM군: 48명, PM군: 88명)	MCI186 60mg, 위약 1일 1회 점적정주  *리루졸은 용량변화 없이 병용 가능	MCI 186-16 연장시험 최대 15 사이클	- 1차: ALSFDRS-R - 2차: 사망, 일정병세가 진행되기까 지 기간, %FVC 등	<유효성> 위약대비 유의적인 ALSFDRS-R 점수 감소 억제 X	
3상	MCI 186-18	이중맹검 위약대조 평행군	ALS 환자 25명 (P군: 12명, M군: 13명)	MCI186 60mg, 위약 1일 1회 점적정주	6사이클	- 1차: ALSFDRS-R - 2차: 사망,	<유효성> 위약대비 유의적인 ALSFDRS-R 점수 감소 억제 X	

						일정 병세가 진행되기까지 기간, %FVC 등	
3상	MCI 186-19	이중맹검 위약대조 평행군	ALS 환자 - 이중맹검 137명 (P군: 68명, M군: 69명)  - 공개연장: 123명 (P-M군: 58명, M-M군: 65명)	MCI186 60mg, 위약 1일 1회 점적정주  *리루졸은 용량변화 없이 병용 가능	12사이클 (이중맹검: 6사이클, 공개연장 6사이클)	- 1차: ALSFRS-R - 2차: 사망, 일정 병세가 진행되기까 지 기간, %FVC 등	<p>&lt;유효성&gt; 위약대비 유의적인 ALSFRS-R 점수 감소 억제 O (<math>p=0.0013</math>)</p> <p>그림 2.5.4.2-1 ALSFRS-R 점수의 추이(평균치±표준편차(이하 S.D.)) (MCI186-19 시험 이중맹검군, FAS)</p>

### 6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서

- 일본 재심사 보고서 제출(2009.7)

### 6.6. 가교자료

- 「의약품의 품목허가신고심사 규정」[별표6]에 따라 면제