안 전 성 유 효 성 검 토 서

(■최초, □변경)

2012 년 9 월 일

담당자	연구관	과 장

종류[1]: 안전성유효성심사(품목허가)

① 회 사 명	한국엠에스디(유)	② 문서번호	20110129818(11.11.14)
③ 제 품 명	브리디온주(슈가마덱스나트륨염)	④ 구분	의약품, 수입, 전문, 신약, 123
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1밀리리터중 주성분 슈가마덱스나트륨염(별규) 108.8mg		
⑥ 성 상	무색내지 옅은 황색을 띄는 투명한 용액이 담긴 무색투명한 바이알		
⑦ 신청효능·효과	로쿠로니움 또는 베쿠로니움에 의해 유도된 신경근 차단의 역전 소아에게 사용할 때는 로쿠로니움에 의해 유도된 신경근 차단의 경우에만 이 약의 사용이 권장된다.		
⑧ 신청용법·용량	이 약은 마취 전문의가 투여하거나 마취 전문의의 감독하에서만 투여해야 한다. 신경근 차단의 회복을 모니터링할 때는 적절한 신경근 모니터링 기법을 이용할 것을 권고한다. 신경근 차단 후의 통상적인 마취 후 관례에 따라 차단의 재발생을 포함한 바람직하지 못한 반응에 대해 수술 후 즉시 환자를 모니터하는 것이 권장된다 (사용상의주의사항, 3. 일반적주의 항 참조). 전위반응을 일으킬 수 있는 약물을 이 약 투여 후 6시간 이내에 정맥으로 투여할 때에는 차단의 재발생의 징후를 모니터해야 한다 (사용상의주의사항, 3. 일반적주의 및 4 상호작용 항 참조). 이 약의 권장 용량은 시키고자 하는 신경근 차단의 수준에 따라 달라지며, 권장 용량은 사용된 마취요법에 좌우되지 않는다. 이 약은 로쿠로니움 또는 베쿠로니움에 의해 유도된 다양한 수준의 신경근 차단을 시키는 데 사용할 수 있다. 성인: 일반적인 역전: 로쿠로니움 또는 베쿠로니움에 의해 유도된 신경근 차단 상태로부터 강축 후 수축 회수 (PTC; Post-Tetanic Counts)가 1~2회에 이르렀을 때 이 약의 권장 용량은 4 mg/kg이다. 이 때, T4/T1비가 0.9에 이르는 회복 시간의 중앙값(median time)은 약 3분 내외이다. 로쿠로니움 또는 베쿠로니움에 의해 유도된 신경근 차단 상태로부터 T2가 다시 나타나는 자발적 회복에 접어들었을 때 이 약의 권장 용량은 2 mg/kg이다. 이 때, T4/T1 비가 0.9에 이르는 회복 시간의 중앙값은 약 2분 내외이다.		

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① “안전성유효성(허가신청)” 허가신청서중 안유심사시, ② “안전성유효성심사제외(허가신청)” 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ “안전성유효성(단독심사)” 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

	일반적인 역전에 있어서 권장 용량을 사용했을 때 T4/T1비가 0.9에 이르는 회복 시간의 중앙값을 비교하면, 베쿠로니움에 의해 유도된 신경근 차단의 경우보다 로쿠로니움을 투여한 경우가 약간 빠르다. 로쿠로니움 투여 후 신속한 역전: 로쿠로니움 투여 후 임상적으로 신속히 역전시킬 필요가 있는 경우 이 약의 권장 용량은 16 mg/kg이다. 로쿠로니움브롬화물 1.2 mg/kg을 일시 주사하고 3분 후 16 mg/kg의 이 약을 투여했을 때, T4/T1비가 0.9에 이르는 회복 시간의 중앙값은 약 1.5분 내외이다. 베쿠로니움에 의해 유도된 신경근 차단의 경우 신속한 역전을 위한 이 약의 권장 용량에 대한 데이터는 없다. 이 약의 재투여 이 약 2 mg/kg 또는 4 mg/kg의 초기 용량 투여 후 수술 후 차단의 재발생 같은 예외적인 상황이 나타나는 경우 (사용상의주의사항, 3. 일반적주의 항 참조) 이 약 4 mg/kg이 반복투여가 권장된다. 이 약의 두 번째 용량 투여 후 신경근 기능의 지속적인 회복을 확인하기 위해 환자를 모니터해야 한다. 이 약 투여 후 로쿠로니움 또는 베쿠로니움의 재투여 24시간 이후 가능하다. (사용상의주의사항, 3. 일반적주의 항 참조) 특수 환자군에 대한 추가 정보: 신장애 환자 경도 및 중등도의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율 30 mL/분 이상 80 mL/분 미만): 성인의 경우 권장 용량은 변하지 않는다. 투석이 필요한 환자를 포함한 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 < 30 ml/분)에게 이 약을 사용하는 것은 권장되지 않는다 (사용상의주의사항, 3. 일반적주의, 5) 신장애 환자 항 참조). 중증의 신장애 환자를 대상으로 한 연구는 이러한 환자에서의 이 약의 사용에 대한 충분한 안전성 정보를 제공하지는 않는다. 고령자: 로쿠로니움에 의해 유도된 신경근 차단 상태로부터 T2가 다시 나타나는 시점에 이 약을 투여했을 때, T4/T1비가 0.9에 이르기까지 회복 시간의 중앙값은 성인(18~64세)의 경우 2.2 분, 고령자(65~74세)의 경우 2.6분, 초고령자(75세 이상)의 경우 3.6분이었다. 고령자의 경우 회복 시간이 느려지는 경향이 있으나, 성인의 권장 용량과 같은 용량을 투여해야 한다 (사용상의주의사항, 3. 일반적주의, 12) 회복 지연 항 참조). 비만 환자: 비만환자의 경우, 이 약의 용량은 실제 체중을 기준으로 결정되어야 한다. 일반 성인의 권장 용량에 따른다. 간장애 환자: 경도 및 증등도의 간장애 환자: 이 약은 주로 신장으로 배설되므로 용량 조절은 필요하지 않다. 간장애 환자를 대상으로 시험은 실시되지 않았으므로 중증의 간장애 환자 또는 응고장애를 동반한 간장애 환자에게 이 약을 투여할 때는 주의가 필요하다 (사용상의주의사항, 3. 일반적주의, 9) 간장애 항 참조).

	소아 환자: 소아 환자군에 대한 자료는 제한적이다(T2가 다시 나타나는 시점에서 로쿠로니움에 의해 유도된 차단 상태의 역전과정에 대한 한 개의 시험만 있다). 어린이와 청소년: 어린이와 청소년(2~17세)에 있어서, 로쿠로니움에 의해 유도된 차단 상태의 회복 과정 중 T2가 다시 나타나는 시점의 일반적인 역전시 이 약의 권장 용량은 2 mg/kg이다. 다른 일반적인 역전에 대해서는 연구된 바가 없으므로 향후 데이터가 축적될 때까지 이 약의 사용을 권장하지 않는다. 어린이와 청소년에 있어서 신속한 역전은 연구된 바 없으므로 향후 데이터가 축적될 때까지 이 약의 사용을 권장하지 않는다. 이 약 100 mg/mL를 소아 환자에게 사용할 때는 정확한 용량을 투여하기 위하여 10 mg/mL로 희석시킬 수 있다 (사용상의주의사항, 7. 적용상의 주의 항 참조). 신생아 및 유아: 유아(30일~2세)에 있어서, 이 약의 사용에 대한 연구는 현재까지 이루어지지 않고 있으며, 신생아(30일 미만)에서의 사용은 연구된 바 없다. 따라서 신생아 및 유아에서는 향후 데이터가 축적될 때까지 이 약의 사용을 권장하지 않는다. 투여 방법: 이 약은 정맥을 통해 1회 단일주사(bolus injection) 해야 한다. 일회 투여량을 직접 정맥 내로 또는 기존 정맥주사 라인을 통해 10초 미만의 짧은 시간 내에 신속히 주입한다(사용상주의사항 중 7. 적용상의 주의 참조). 임상 연구에서 이 약은 1회 단일주사의 방법으로만 투여되었다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 2~30℃보관, 차광보관, 제조일로부터 36개월 * 직접포장용기 재질 : 무색투명한 바이알(유리, EP), 고무전(클로로부틸, EP), 알루미늄캡 * 포장단위 : 2mL, 5mL
⑩ 기원 및 개발경위	신약
⑪ 약리작용기전	변형된 γ-cyclodextrin으로, 선택적 근이완제 결합제(SRBA; selective relaxant binding agent)
⑫ 국내외 사용현황	<국외> - EMEA(영국,독일,프랑스,이태리 등 27개국): Bridion 100mg/ml, N.V.Organon, 08.7.25 (2ml, 5ml vial) - 스위스 ; Bridion, MSD. (2ml, 5ml vial) 10.1.7 - 일본 : 10.1.20
⑬ 관련조항	의약품의 품목허가·신고심사에관한규정 제5조제2항[별표1] 신약
⑭ 검토결과	시정적합
붙임 1. 시정사항 2. 안전성·유효성 검토 요약	

붙임1. 시정사항 [한국엠에스디(유), 브리디온주(슈가마덱스나트륨염)]

1. 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하기 바랍니다.

- 다 음 -

<효능효과>

로쿠로니움 또는 베쿠로니움에 의해 유도된 신경근 차단의 역전

<용법용량>

이 약은 마취 전문의가 투여하거나 마취 전문의의 감독하에서만 투여해야 한다.
이 약의 권장 용량은 사용된 마취요법과는 상관없이 로쿠로니움 또는 베쿠로니움으로 유도된 신경근 차단 정도에 따라 달라진다.
신경근 차단의 회복을 평가하기 위해서는 적절한 신경근 모니터링 방법을 사용할 것을 권장한다. 또한 신경근 차단의 재발생을 포함한 이상반응 발현에 대해 면밀히 관찰해야 한다.
이 약은 정맥주사(bolus injection)로 단회투여한다. 일회 투여량을 정맥 내 직접 또는 기존 정맥주사 라인을 통해 신속히(10초 미만) 주입한다.

성인:

일반적인 역전:

로쿠로니움 또는 베쿠로니움에 의해 유도된 신경근 차단 상태로부터 강직후 연축반응수(PTC; Post-Tetanic Counts)가 1~2회 나타날 때에는 이 약을 1회 4 mg/kg 정맥투여 한다. 이 때, T_4/T_1비가 0.9에 이르는 회복 시간의 중앙값(median time)은 약 3분 이다.

로쿠로니움 또는 베쿠로니움에 의해 유도된 신경근 차단 상태로부터 T_2가 다시 나타나는 자발적 회복에 접어들었을 때에는 이 약을 1회 2 mg/kg 정맥투여 한다. 이 때, T4/T1 비가 0.9에 이르는 회복 시간의 중앙값은 약 2분 이다.

일반적인 역전에 대해 이 약 투여 시 T_4/T_1비가 0.9에 이르는 회복 시간의 중앙값은 베쿠로니움에 의해 유도된 신경근 차단의 경우에 비해 로쿠로니움을 투여한 경우가 약간 빠르다.

로쿠로니움 투여 후 신속한 역전:

로쿠로니움 투여 후 신경근 차단상태로부터 긴급하게 회복시킬 필요가 있는 경우 로쿠로니움 투여 3분 후 이 약 16mg/kg 용량을 1회 정맥투여한다. 로쿠로니움 1.0mg/kg 투여 3분 후 이 약 16mg/kg 투여시 T4/T1 비가 0.9에 이르는 회복 시간의 중앙값은 약 1.5분 이다.

이 약은 베쿠로니움 투여 후 신속한 역전에 대해서는 안전성·유효성이 확립되어 있지 않다.

이 약 투여 후 로쿠로니움 또는 베쿠로니움의 재투여

이 약 투여 24시간 이후 가능하다.

신장애 환자

경증 내지 중등증의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율 30 mL/분 이상 80 mL/분 미만)에 대한 용량조절은 필요하지 않다.
중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 30 ml/분 미만) 또는 투석이 필요한 환자에게 이 약의 투여는 권장되지 않는다.(사용상의주의사항, 3. 일반적주의, 5) 신장애 환자 항 참조).

고령자:
고령자의 경우 신경근 차단으로부터 회복이 지연되는 경향이 있으나, 용량조절은 필요하지 않다.

비만 환자:
비만환자에 대한 이 약의 용량은 실제 체중을 기준으로 투여해야 한다.

간장애 환자:
경증 내지 증등증의 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.
간장애 환자 대상 임상시험은 실시되지 않았으므로 특히 중증의 간장애 환자 또는 응고장애를 동반한 간장애 환자에게 이 약 투여시 주의해야한다.

소아 및 청소년 환자:
18세 미만의 소아 및 청소년에 대한 이 약의 투여는 안전성·유효성이 확립되어 있지 않다. (사용경험이 적다)

<사용상의 주의사항>

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
이 약의 구성성분에 대해 과민반응이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 신장애 환자
2) 간장애 환자
3) 심박출량이 저하된 환자
4) 부종 환자
5) 알레르기 병력이 있는 환자
6) 호흡기질환의 병력이 있는 환자(기관지수축이 나타날 수 있다.)
7) 혈액응고장애 환자
8) 부정맥 환자
9) 고령자
10) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성

3. 이상반응
1) 이 약의 안전성은 수술환자 약 1,700명과 건강한 성인 120명에 대한 통합된 안전성 데이터베이스에 근거하여 평가되었다. 수술환자에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 마취합병증이었다.
수술환자 대상 임상시험에서 이 약과 관련이 있다고 보고된 이상반응을 아래 표에 발현부위별 빈도에 따라 기재하였다. 빈도는 다음과 같다; 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100, <1/10), 때때로(≥1/1,000, <1/100), 드물게(≥1/10,000, <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000), 빈도불명

발현부위	흔하게	때때로
면역계		과민반응 (아나필락시스, 아나필락시성 쇼크, 홍조, 두드러기, 홍반성 발진, 중증의 저혈압, 빈맥, 혀부종, 인두부종, 중증의 과민반응 등)
기타	마취 합병증 (마취처치 또는 수술 중 사지 또는 몸의 움직임, 기침, 찡그림, 기도삽관 튜브 빨기(sucking) 등)	마취동안 원하지 않는 각성상태

2) 수술 환자 대상 임상시험에서 아나필락시스를 포함한 과민 반응이 때때로 보고되었다. 이러한 반응은 국소피부반응에서 중대한 전신 반응(예. 아나필락시스, 아나필락시성 쇼크)까지 다양했으며,

이전에 이 약에 노출된 적이 없는 환자에서 발생하였다. 중증의 과민반응은 치명적일 수 있다. 건강한 성인 대상 임상시험(위약군 150명, 4 mg/kg 투여군 148명, 16 mg/kg 투여군 150명)에서 이 약 투여 후 아나필락시스를 포함한 과민반응이 관찰되었다. 16mg/kg 투여군에서 흔하게(7명, 4.7%), 4mg/kg투여군에서 때때로 (1명, 0.7%) 보고되었고, 위약군에서는 발현되지 않았다. 시판 후 조사에서 과민반응에 대한 발생빈도는 알려진 바 없다.

3) 건강한 성인 대상 임상시험에서 미각이상, 구역, 홍조가 용량의존적으로 발현되었다.

4. 일반적 주의

1) 이 약 투여 후 신경근 차단으로부터 회복된 후에는 환자가 적절한 자발적 호흡을 회복할 때까지 호흡 보조요법은 필수적으로 수행되어야 한다. 신경근 차단으로부터 완전히 회복한 후에라도 수술 전후 또는 수술 중 사용한 약물로 인해 호흡기능이 저하되어 호흡 보조요법이 필요할 수 있다. 만일 기도발관(extubation) 후에 신경근 차단이 다시 발생한다면 적절한 호흡요법이 제공되어야 한다.
2) 이 약 투여시 신경근 차단의 재발생을 예방하기 위해 권장 용량을 투여해야 한다. 용량결정 임상시험에서 최적 용량 보다 적은 용량(2mg/kg 미만)이 투여되었을 때 신경근 차단의 재발생이 주로 보고되었다(이 약 투여군 2%, 위약군 0%).
3) 이 약의 투여로 신경근 차단으로부터 회복된 후 로쿠로니움 또는 베쿠로니움의 재투여가 필요할 경우 이 약 투여 약 24시간 이후에 투여하는 것이 권장된다. 24시간 이전에 신경근 차단이 필요한 경우에는 비스테로이드성 신경근 차단제를 사용해야 한다.
4) 수술 후 신경근 차단을 강화시키는 약물을 사용하는 경우 신경근 차단이 다시 발생할 수 있으므로 주의해야 한다. 신경근 차단이 재발생하는 경우 기계적 환기 등 적절한 처치가 요구된다. 이 약의 재투여에 대해서는 평가된 바 없다.
5) 이 약의 투여 후 다른 약물 투여시 이론적으로 로쿠로니움 또는 베쿠로니움이 이 약으로부터 전위되어 신경근 차단이 재발생될 가능성이 있다. 이 약 투여 후 전위반응을 일으킬 수 있는 약물(예. 푸시딘산)을 6시간 이내에 정맥으로 투여할 때에는 신경근 차단의 재발생의 징후를 면밀히 관찰해야 한다. 특히 투여 후 15분 간은 특별한 주의가 요구된다.
6) 임상시험에서 마취 도중에 신경근 차단을 의도적으로 역전시켰을 때 때때로 마취의 심도가 얕아지는 징후(움직임, 기침, 찡그림, 기관튜브 빨기)가 나타났다. 마취를 지속하는 도중에 신경근 차단을 역전시키는 경우, 임상적 적응증에 따라 마취제의 추가 투여 및/또는 아편 유사제(opioid)를 투여해야 한다.
7) 기도삽관의 어려움이 예상되는 환자는 기도확보방법을 미리 충분히 검토해야 한다. 만일 로쿠로니움에 의해 유도된 신경근 차단 상태에서 기도삽관을 할 수 없거나 환기시킬 수 없는 경우에 신속하게 신경근 차단으로부터 회복시켜야 한다.
8) 혈액응고장애 환자에게 이 약 투여시 응고인자를 면밀히 모니터링해야한다. in vitro 시험에서 이 약을 비타민 K 길항제, 일반 헤파린(unfractionated heparin), 저분자량 헤파린, 리바록사반 및 다비가트란과 병용시 aPTT (activated Partial Thromboplastin Time, 활성화부분트롬보플라스틴시간) 및 PT(Prothrombin Time, 프로트롬빈시간) 연장이 보고되었다. 건강한 성인 대상 임상시험에서, 이 약 4 mg/kg 및 16 mg/kg을 투여했을 때 aPTT는 각각 최대평균 17%, 22%까지 연장했고, PT는 각각 최대평균 11%, 22%까지 연장했다. 이러한 aPTT 및 PT 연장은 단기간(30분 이하) 지속되었다. 임상시험에서 이 약 단독 또는 항응고제와 병용시 수술 전후 출혈 발현에 대해 임상적으로 관련된 영향은 없었다.
9) 부정맥 환자에서 QTc 연장이 나타날 수 있으므로 주의해야 한다. 임상시험에서 이 약과 세보플루란 또는 프로포폴과 병용투여한 일부 환자에서 QTc 연장(QTc> 500 msec 또는 QTc 증가> 60 msec)이 보고되었다. 이 약의 QTc 연장에 대한 시험 결과, 이 약의 단독투여나 로쿠로니움 또는 베쿠로니움과의 병용투여가 QTc 연장과 관련성은 없었다.
10) 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율<30ml/분)에서 이 약 또는 이 약과 로쿠로니움의 혼합액의 배설이 지연되었으나, 신경근 차단의 재발생 증후는 발견되지 않았다. 투석이 필요한 신장애 환자로부터의 제한된 자료에서 혈액투석으로 인한 이 약의 불규칙한 혈장 농도의 감소가 나타났다. 중증의 신장애 환자에서 이 약의 사용은 권장되지 않는다.
11) 간장애 환자에 대한 이 약의 자세한 연구는 수행되지 않았다. 특히 중증의 간장애 환자나 응고장애를 동반한 간장애 환자에게 이 약의 투여시 주의해야 한다.

12) 중환자실에서 로쿠로니움 또는 베쿠로니움을 투여받은 환자를 대상으로 이 약은 연구된 바 없다.
13) 로쿠로니움 또는 베쿠로니움 이외의 신경근 차단제 (석시닐콜린 또는 벤질이소퀴놀리늄 화합물과 같은 비스테로이드성 신경근 차단제, 스테로이드성 신경근 차단제, 판큐로늄 등)에 의해 유도된 차단을 역전시키는 데 이 약을 사용해서는 안 된다.
14) 심혈관계 질환이 있는 환자, 고령자 또는 부종 등 순환 시간이 지연되는 질환이 있는 경우는 신경근 차단으로부터의 회복 시간이 지연될 수 있다.
15) 이 약 투여시 과민반응(아나필락시성 반응을 포함)을 일으킬 수 있으므로 충분히 관찰해야 한다. 증상이 나타날 경우에 즉시 적절한 처치를 수행한다.
16) 이 약은 1mL 당 나트륨 9.7 mg을 함유하고 있다. 투여용량이 2.4 mL(나트륨 함유량 약 23mg)를 초과할 경우 나트륨 섭취를 조절이 필요한 식이 환자에 대해서는 주의해야 한다.

5. 상호작용

성인을 대상으로 이 약과 다른 약물의 상호작용에 대한 연구는 수행된 바 없다. 신경근 차단제의 약력학적 효과와 이 약과 신경근 차단제 간의 약동학적 상호작용에 대한 모델을 이용한 시뮬레이션, 비임상시험, 다른 약물과의 결합친화도 등을 고려한 결과, 잠재적으로 상호작용을 일으킬수 있는 약물이 다음과 같이 예상되었다.

1) 토레미펜 : 토레미펜은 상대적으로 높은 혈중농도를 나타낼 경우 이 약에 포접된 로쿠로니움 또는 베쿠로니움이 토레미펜과 일부 대체될 가능성이 있다. 따라서 수술 당일 토레미펜을 투여받은 환자의 경우, 이 약 투여시 신경근 차단 상태에서 회복의 지연 또는 신경근 차단의 재발이 나타날 수 있다.
2) 푸시딘산: 수술전에 푸시딘산 정맥투여시 이 약으로부터 로쿠로니움 또는 베쿠로니움이 전위되어 T_4/T_1 비가 0.9까지 회복되는 시간이 지연될 수 있다. 따라서 이 약 투여 후 6시간 이내에 푸시딘산 투여는 권장되지 않는다.
3) 호르몬성 피임제: 이 약 4 mg/kg과 프로게스토겐 병용투여시 프로게스토겐 노출이 감소(AUC의 약 34%)가 예상되었다. 따라서 이 약 투여시 경구용 호르몬성 피임제를 복용할 경우 피임제의 유효성이 감소할 수 있다.
4) 임상검사 결과에 미치는 영향:
   ① 혈청 프로게스테론 수치가 낮게 나타나는 경우가 있으므로 주의한다. 이 약의 혈중 농도 100 μg/mL(이 약 8mg/kg 정맥주사시 최대혈중농도)에서 이러한 검사의 간섭이 관찰되었다.
   ② 이 약 투여시 aPTT 및 PT가 연장될 수 있다. 건강한 성인 대상 임상시험에서, 이 약 4 mg/kg 및 16 mg/kg을 투여했을 때 aPTT는 각각 최대평균 17%, 22%까지 연장했고, PT는 각각 최대평균 11%, 22%까지 연장했다. 이러한 aPTT 및 PT 연장은 단기간(30분 이하) 지속되었다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

   임신 중 이 약에 노출된 경우에 대한 임상적 데이터는 없다. 동물실험에서 임신, 배태자 발달, 출산 또는 출산 후 발달에 관해 직접적 또는 간접적으로 유해한 반응을 나타내지 않았다. 임신 중 투여에 대한 이 약의 안전성은 확립되어 있지 않으므로, 투여의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.
2) 수유부

   사람에서 모유를 통한 이 약의 분비에 대해서는 알려져 있지 않다. 동물실험에서 이 약이 유즙으로 이행하는 것이 보고되었다. 이 약은 단회투여 약물이며, 경구흡수율이 낮은 것으로 알려져 있으나, 유아에서의 이 약의 안전성은 확립되어 있지 않으므로, 이 약 투여 중 모유수유는 권장되지 않는다.

7. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아 및 청소년에 대한 이 약의 투여는 안전성·유효성이 확립되어 있지 않다. (사용경험이 적다)

8. 고령자에 대한 투여

고령자에 이 약 투여시 신경근 차단 상태로부터의 회복이 지연되는 경향이 있으므로 신중하게 투여해야 한다. 로쿠로니움에 의해 유도된 신경근 차단 상태로부터 T_2가 다시 나타나는 시점에 이 약을 투여했을 때, T_4/T_1비가 0.9에 이르기까지 회복 시간의 중앙값은 성인(18~64세)의 경우 2.2분, 고령자(65~74세)의 경우 2.6분, 초고령자(75세 이상)의 경우 3.6분이었다.

9. 과량투여시의 처치

임상 연구 수행 중 40 mg/kg의 과량이 투여된 1례가 보고되었으나 유의한 증상은 관찰되지 않았다. 사람을 대상으로 한 내약성 연구에서 이 약은 최고 96 mg/kg의 용량까지 투여되었다. 이 약과 관련된 이상반응 또는 중대한 이상반응은 보고되지 않았다.

이 약은 고유량(high-flux) 혈액투석법으로 제거가 가능하다. 임상시험에서 고유량투석을 3~6시간 수행 후 이 약의 혈장농도가 약 70%까지 감소했다.

10. 적용상의 주의

1) 이 약은 다음 정맥주사용 용액이 주입되고 있는 라인을 통해 투여할 수 있다. 0.9% 염화나트륨용액, 5% 포도당용액, 0.45% 염화나트륨용액 및 2.5% 포도당용액, 유산화링거액 (Ringer's lactate solution), 링거액, 5% 포도당과 0.9% 염화나트륨 혼합 용액.
2) 이 약은 1)항의 약을 제외한 다른 약과 혼합되어서는 안된다. 베라파밀, 온단세트론 및 라니티딘과의 물리적 배합금기가 보고되었다. 이 약을 다른 약물과 동일한 정맥 주입 라인을 통해 투여할 때는, 이 약과 다른 약물의 주입 사이에 0.9% 염화나트륨 용액으로 주입라인을 적절하게 세척해야 한다.
3) 사용하지 않은 제품이나 폐기물은 규정에 따라 처리되어야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 2~30℃에 보관한다. 얼리지 않는다.
2) 차광을 유지하기 위해 원래 포장 상태로 보관한다. 포장에서 꺼낸 바이알은 외부에서 최대 5일까지 보관 가능하다.
3) 이 약을 주입용 용액에 희석한 후 화학적 및 물리학적인 안정성은 2~25°C에서 48시간 동안 유지되었다. 미생물학적 관점에서 희석된 용액은 즉시 사용해야 한다. 즉시 사용하지 않을 경우, 희석 후 사용 전까지의 보관 시간과 조건은 사용자/투여자의 책임이며, 이 희석이 잘 관리되고 확실한 무균 조건하에서 이루어지지 않는 한, 2~8°C에서 24시간 이상 보관해서는 안된다.

끝.

붙임 2. 안전성·유효성 검토요약

<제출자료의 범위; [별표 1] Ⅰ.신약 본질조성 또는 기원이 전혀 새로운 생약을 주성분으로 하는 단일제, 제7조제2항>

의약품(신약)[2]	자료번호	기원	물리화학적 성질	안정성			독성									약리			임상		외국현황	국내현황
				장기	가속	가혹	단회	반복	유전	생식	발암	기타독성				효력	일반약리	ADME	임상	가교		
												국소	의존성	항원성	면역							
	자료범위[3]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	○	○	○	○	○	○	○
	제출여부[4]	○	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○	○	○

<심사자 종합적 검토의견>

- 동 품목은 신약으로, 제28조2항에 따라 독성, 약리시험자료가 면제 가능하며 임상시험결과 대조군 대비 동 품목의 우월성을 입증하였고, 국내에서 가교시험으로서 3상 임상시험 1건을 실시하여, 민족간 유의한 차이가 없음을 입증하였음

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 슈가마덱스(sugammadex, code name: Org25969)
  - 변형된 γ-사이클로덱스트린(γ-cyclodextrin)이고, 선택적인 근이완제에 결합하는 제제(SRBA; selective relaxant binding agent)이다.
  - 슈가마덱스는 로쿠로니움(rocuronium)이나 베쿠로니움(vecuconium)과 같은 신경근 차단제와 복합체를 이루어 신경근 접합부(neuromuscular junction)에서 신경근 차단제가 니코틴 수용체와 결합하는 것을 방지함으로써 생체 내에서 신경근 차단 길항을 유도한다.
  - 슈가마덱스의 작용기전은 콜린성 신경계의 자극에 의한 것이 아니기 때문에 네오스티그민과 같은 계열의 약물과 관련된 자율신경계 부작용은 나타나지 않는다. 또한 작용기전 상, 콜린성 신경계의 자극에 따른 부작용을 예방하기 위한 무스카린 수용체 길항제 계열의 약물을 병용할 필요가 없다.

2) 의약품의 경우 생약제제, 한약제제, 생물학적제제 등의 경우 추가기재한다. 의약외품의 경우 염모제 등을 기재한다.
3) 안유규정 적용조항에 따라 제출하여야 하는 자료 목록을 ○, △, ×로 기재한다.
4) 신청회사에서 제출한 자료 목록을 ○, ×로 기재한다.

1.2. 약리작용기전

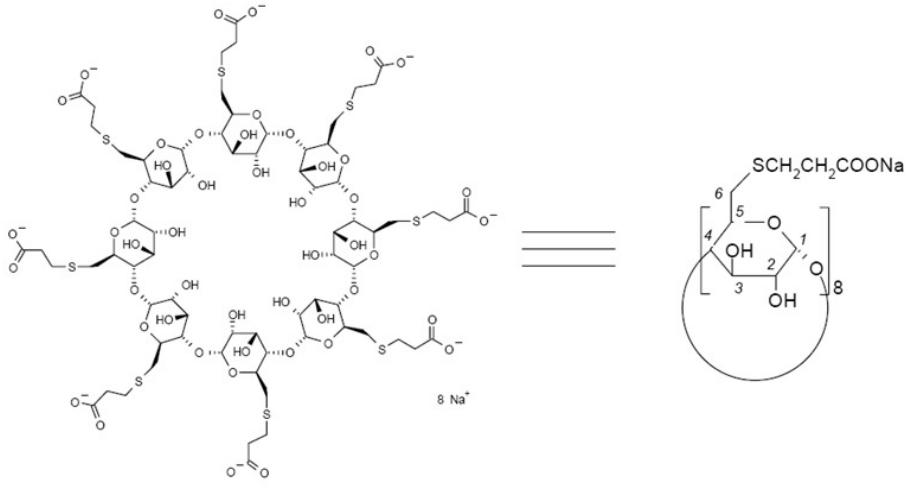
• 싸이클로덱스트린은 친유성 중핵과 친수성 외부표면를 갖는 도넛 모양으로 다양한 약물분자등과 포접화합물을 이루는 물질임. 반데르발스힘, 소수성 및 정전기적 반응의 결과로, 싸이클로덱스트린 분자와 로큐로늄 또는 베큐로늄 분자들이 결합됨

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

2.1. 구조결정·물리화학적 성질

슈가마덱스나트륨

octakis(6-S-(2-carboxyethyl)-6-thio)cyclomaltoocataose octasodium salt



$C_{72}H_{104}O_{48}S_8Na_8$: 2178.01

$C_{72}H_{104}O_{48}S_8$: 2002.15

- 이 약은 흰색 또는 거의 흰색의 가루 또는 과립상의 가루이다. 이 약은 물과 인산염완충액(pH7.4)에 잘 녹고, 메탄올에 녹기 어렵고, 디메칠설폭시드와 에탄올에 매우 녹기 어렵고 헥산과 아세토니트릴에 거의 녹지 않는다.

3. 안정성에 관한 자료

1) 신청사항 : 2～30℃보관, 차광보관, 제조일로부터 36개월

2) 제출자료

• 장기보존시험 : 36개월(3배치, 바이알)

• 가속시험 : 6개월(3배치, 바이알)

• 가혹시험(빛, 온도, 습도) 자료 제출

4) 시험항목 : 기준및시험방법과 동일

5) 시험결과

• 장기보존 36개월, 가속 6개월 시험기간내 모든시험항목 기준내 적합하였음

4.5 독성·약리에 관한 자료

- 심사규정 제27조제2항에 따라 개발국 외 사용국(영국, 독일, 프랑스 등)에서 판매됨이 확인되므로 면제가능

6. 임상시험에 관한 자료

- 효능·효과 : 로쿠로니움 또는 베쿠로니움에 의해 유도된 신경근 차단의 역전
- 용법·용량 :

1) 일반적인 역전:

① 4 mg/kg : 로쿠로니움 또는 베쿠로니움에 의해 유도된 신경근 차단 상태로부터 강축 후 수축 회수 (PTC; Post-Tetanic Counts)가 1~2회에 이르렀을 때

② 2 mg/kg : 로쿠로니움 또는 베쿠로니움에 의해 유도된 신경근 차단 상태로부터 T2가 다시 나타나는 자발적 회복에 접어들었을 때

2) 로쿠로니움 투여 후 신속한 역전: 16 mg/kg

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

- 임상성적 자료: 총 29건(1상 7건, 2상 12건, 3상 10건, 이 중 2상 2편, 3상 1편 조기종료)

<임상시험요약>

[표1] Efficacy : T2 재현시 2mg/kg

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
3	301 (오스트리아, 05.11~06.03)	▸*1차:* 로큐로니움/베로큐로니움 신경근차단 시 Org25969와 네오스티그민의 안전성/유효성 비교 (우월성)	다기관, 무작위배정, 활성대조, 평행군	▸18세이상 로큐로니움 또는 베로큐로니움을 투여하는 전신마취 수술환자 ▸피험자198명 -로큐로니움 군98명 (O 49 vs N 49) -베로큐로니움군 100명 (O 51 vs N 49)	- Org25969 2mg/kg - 네오스티그민+글리코피롤레이트 50㎍/kg +10㎍/kg	단회	<1차 유효성> - O/N 투여 후 T4/T1 비율 0.9까지의 시간 <2차 유효성> - O/N 투여후 T4/T1 비율 0.7, 0.8까지의 시간 -회복시 임상증상 평가 <안전성>	· ITT분석 <1차 유효성> - O/N 투여 후 T4/T1 비율 0.9까지의 시간 ① 로큐로니움군 : 시험군이 네오스티그민군보다 12.7배 빨리 역전되었음(p<0.0001) ② 베로큐로니움군; 시험군이 네오스티그민군보다 6.7배 빨리 역전되었음(p=0.025)
3	310 (프랑스, 05.11~06.05)	▸*1차:* 로큐로니움 차단 후 Org25969와 시사트라큐리움 차단 후	다기관, 무작위배정, 활성대조, 평행군	▸18세이상 로큐로니움 또는 시사큐로니움을 투여하는 전신마취	- Org25969 2mg/kg - 네오스티그민+글리코피롤레이트	단회	<1차 유효성> - O/N 투여 후 T4/T1 비율 0.9까지의	· ITT분석 <1차 유효성> - O/N 투여 후 T4/T1 비율 0.9까지의 시간 ① 시험군이 네오스티그민군보다 4.3배

		네오스티그민의 안전성/유효성 비교(우월성)		수술환자 ▸피험자84명 -로큐로니움 후 시험군 40명 -시사큐로니움 후 네오스티그민군 44명	50㎍/kg +10㎍/kg		시간 <2차 유효성> - O/N 투여후 T4/T1 비율 0.7, 0.8까지의 시간 -회복시 임상증상 평가 <안전성>	빨리 역전되었음 (p<0.0001)
	304 (영국, 05.06 ~06.04)	신장애환자에서의 유효성, PK, 안전성 시험	다기관, 평행군,	피험자 30명 - 신장애환자 (<30ml/min) 15명 - 정상인 (≥80ml/min) 15명	- 로쿠로니움 0.6mg/kg 후 T2 재현시 Org25969 2mg/kg	단회	<1차 유효성> - Org25969 투여 후 T4/T1 비율 0.9까지의 시간 <2차 유효성> - Org25969 투여후 T4/T1 비율 0.7, 0.8까지의 시간 <PK> - 반감기, AUC 등 <안전성>	· ITT분석 <1차 유효성> - Org25969 투여 후 T4/T1 비율 0.9까지의 시간 ① 정상인과 신장애 환자에서의 회복시간은 동등했음
	305 (미국, 05.10 ~06.09)	고령자에서의 유효성, PK, 안전성 시험	다기관, 평행군, 공개시험	피험자 150명 - 18~64세 48명 - 65~74세 62명 -75세이상 40명	- 로쿠로니움 0.6mg/kg 후 T2 재현시 Org25969 2mg/kg	단회	<1차 유효성> - Org25969 투여 후 T4/T1 비율 0.9까지의 시간 <2차 유효성> - Org25969 투여후 T4/T1 비율 0.7, 0.8까지의 시간 <PK> - 반감기, AUC 등 <안전성>	· ITT분석 <1차 유효성> - Org25969 투여 후 T4/T1 비율 0.9까지의 시간 ① 75세 이상에서의 회복시간이 다른 군에 비해 느림

	3 0 8 (미국, 05.10 ~06. 08)	폐질환환자의 유효성,안전성 시험	다기관, 무작위배정 평행군, 공개시험	폐질환 환자 또는 병력자 86명	- 로쿠로니움 0.6mg/kg 후 T2 재현시 . Org25969 2mg/kg 44명 . Org25969 4mg/kg 42명	단회	<1차 유효성> - Org25969 투여 후 T4/T1 비율 0.9까지의 시간 <2차 유효성> - Org25969 투여후 T4/T1 비율 0.7, 0.8까지의 시간 <안전성>	.ITT분석 <1차 유효성> - Org25969 투여 후 T4/T1 비율 0.9까지의 시간 : 유사하였음

[표2] Efficacy : 1~2 PTC에 4mg/kg

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
3	302 (미국, 0511 ~06. 11)	▸*1차:* 로쿠로니움/베로쿠로니움 유지용량 투여후 1~2PTC에 Org25969와 네오스티그민의 안전성 /유효성 비교 (우월성)	다기관, 무작위배정, 활성대조, 평행군	▸18세이상 로쿠로니움 또는 베로쿠로니움을 투여하는 전신마취 수술환자 ▸피험자182명 -로쿠로니움군 88명 (O 48 vs N 40) -베로쿠로니움군 94명 (O 52 vs N 42)	- Org25969 4mg/kg - 네오스티그민+글리코피롤레이트 70㎍/kg +14㎍/kg	단회	<1차 유효성> - O/N 투여 후 T4/T1 비율 0.9까지의 시간 <2차 유효성> - O/N 투여후 T4/T1 비율 0.7, 0.8까지의 시간 -회복시 임상증상 평가 <안전성>	· ITT분석 <1차 유효성> - O/N 투여 후 T4/T1 비율 0.9까지의 시간 ① 로큐로니움군 : 시험군이 네오스티그민군보다 17.3배 빨리 역전되었음 (p<0.0001) ② 베로큐로니움군; 시험군이 네오스티그민군보다 14.9배 빨리 역전되었음(p<0.0001)

[표3] Efficacy : 신속길항 16mg/kg 등

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
3	303 (미국, 06.02 ~06. 08)	▸*1차:* 로큐로니움 차단후 Org25969 투여와 석시닐콜린의 안전성 /유효성 비교 (우월성)	다기관, 무작위배정, 활성대조, 평행군	▸18세이상 로큐로니움/석시닐콜린 을 투여하는 전신마취 수술환자 ▸피험자115명	- 로쿠로니움 1.2mg/kg로 신경근차단 3분후 Org25969 16mg/kg - 석시닐콜린	단회	<1차 유효성> - T1(첫 경련의 높이) 10% 회복까지의 시간 <2차 유효성> - T1 90% 회복까지의	· ITT분석 <1차 유효성> - T1 10% 회복까지의 시간 : 시험군이 석시닐콜린군보다 빨리 역전되었음 (p<0.0001)

				-시험군 57명 -대조군 58명	1.0mg/kg 후 자연회복		시간 -회복시 임상증상 평가 <안전성>	

6.2. 가교자료

6.2.1. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	Less likely	More likely
Pharmacokinetic	**선형 (Linear)**	비선형 (Nonlinear)
Pharmacodynamic	**완만 (Flat)**	급격 (Steep)
Therapeutic range	**넓음 (Broad)**	좁음 (Narrow)
Metabolism	**최소/다경로 (Minimal/Multiple Patheways)**	광범위/단일 경로/유전적 다형성 (Extensive/single Patheway/ Genetic Polymorphism)
Bioavailability	**높음 (High)**	낮음 (Low)
Protein binding	**낮음 – 중간 (Low-Medium)**	높음 (High)
Drug interaction	**적음 – 중간 (Low-Medium)**	많음 (High)
Mode of action	**비-전신적 (Non-systemic)**	전신적 (Systemic)
Inappropriate use	**낮음 (Low)**	높음 (High)
Multiple co-mediciation	**낮음 (Low)**	높음 (High)

6.2.2. 외국임상시험과의 비교

○ 가교임상 : (P06101) 중등증의 신경근 차단을 필요로 하는 수술이 예정된 한국 피험자에서 슈가마덱스와 네오스티그민을 비교하는 무작위배정, 안전성 평가자 눈가림 연구

구분	한국 P06101	외국 Protocol No : 19.4.301
대상약물	슈가마덱스 2.0mg/kg 대조약 : 네오스티그민주 50㎍/kg	
투여방법 및 기간	로쿠로니움 투여 후 T2재현시 투여	
	단회	단회
피험자분포	무작위배정 총 128명(군당 64명)	무작위배정 총 98명 (군당 49명)
유효성 평가결과	1차 유효성 평가변수 (슈가마덱스 / 네오스티그민의 투여의 시작부터 T4/T1 비가 0.9로 회복될 때까지의 시간)에서 두 민족간 유의한 차이 없음	
안전성 평가결과	두 민족간 이상반응 양상은 유사하였으며, 유의한 차이 없음	

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- EMEA(영국,독일,프랑스,이태리 등 27개국): Bridion 100mg/ml, N.V.Organon, 08.7.25 (2ml, 5ml vial)
- 스위스 ; Bridion, MSD. (2ml, 5ml vial) 10.1.7
- 일본 : 10.1.20

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료