

라디컷주30mg(에다라본)(미쓰비시다나베파마코리아주식회사)

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청 (재평가)
주성분 함량	edaravone 30mg
제형 및 성상	무색 맑은 액이 든 무색 투명한 앰플의 주사제
효능·효과	근위축성 측삭경화증(Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS)에 의한 기능장애의 진행을 늦추어 준다
용법·용량	1회 2앰플(60mg)을 생리식염주사액에 사용 시 희석하여 1일 1회 60분간 점적 정맥주사함. 이 약의 투여기와 휴약기를 합친 28일간을 1주기로 하고, 이와 같은 주기로 반복투여함. 제 1주기는 14일간 연속투여 후 14일간 휴약하고, 제2주기 이후는 14일 중 10일간 투약 후 14일간 휴약함.
의약품 분류	기타의 중추신경용약(119): 전문·희귀의약품
ATC	N07XX14
약리기전	<u>Free radical scavenger</u> : 근위축성 측삭경화증(Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS)의 병태에서 증가하는 free radical의 발생을 억제하고 운동뉴런의 산화를 방지하여 근위축성 측삭경화증(Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS)에 의한 기능장애의 진행을 늦추어 줌.
품목허가일	2015년 12월 18일

(1) 대상 질환의 특성

○ 근위축성 측삭경화증(Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS)¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾

- (정의) 근위축성 측삭경화증(Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS)은 운동 신경원에 발생하는 운동신경 퇴행성 질환으로 약 10%는 유전적인 특징을 나타내지만, 대부분 산발적으로 발병함. 다른 신경퇴행성 질환과 마찬가지로 발병 원인이 명확하게 밝혀지지 않았으며, 신경퇴행성 질환 중 가장 파괴적인 질환 중 하나임.
- (진단) 발병 초기에는 상부 혹은 하부 운동신경원 중 선택적으로 기능 장애를 초래할 수 있으나, 말기에는 상부 및 하부 운동신경원 장애를 모두 보임. 근위축성 측삭경화증(Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS)의 확진(definite)은 연수, 경수, 흉수 및 요천수 운동신경원 중 3~4부위가 동시에 침범된 증거가 있을 때 가능하며, 이 중 2부위가 침범된 증거가 있는 경우 근위축성 측삭경화증(Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS)이 유력하다고(probable) 진단할 수 있음.
- 근위축성 측삭경화증(Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS)은 질병이 진행되면서 결국 호흡마비로 사망하게 되며, 평균수명은 3~5년으로 알려져 있음. 전 세계적으로 10만 명당 3~5명의 유병률을 보이는 희귀 질환이며, 미국과 유럽에서는 여자보다 남자에서 발병률이 높다고 알려져 있음.

1) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e. 2018. Chapter 429: Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Diseases

2) Clinical neurology, 10e. 2018. Chapter 9: Motor Disorders

3) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e, 2018. Chapter 18: Treatment of Central Nervous System Degenerative Disorders

4) Current Medical Diagnosis & Treatment 2019. Chapter 24: Nervous System Disorders

5) Goldman-Cecil Medicine, 25e, 2016. Chapter 419: Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Diseases

6) Bradley's Neurology in Clinical Practice, 7e, 2016. Chapter 98: Disorders of Upper and Lower Motor Neurons

(2) 신청품의 특성

- 신청품은 ‘근위축성 측삭경화증(Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS)에 의한 기능장애의 진행을 늦추어 준다’에 사용되는 주사제임.
- 신청품은 정확한 작용기전은 알려져 있지 않지만, 산화스트레스(체내 활성산소가 많아져 생체 산화 균형이 무너진 상태)를 줄여주는 free radical scavenger로서, 근위축성 측삭경화증(Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS)의 병태에서 증가하는 free radical의 발생을 억제하고 운동뉴런의 산화를 방지함으로써 질환 초기 단계에서 질병 진행을 늦추어 줌.

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 교과서⁷⁾⁸⁾⁹⁾에서 근위축성 측삭경화증(Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS) 초기 단계의 환자에게 투여시 질환 진행을 늦추어 주는 약제로 언급되고 있으나, 임상진료지침¹⁰⁾¹¹⁾에서는 신청품에 대한 별도의 언급이 없음.

7) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e. 2018. Chapter 429: Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Diseases

8) Clinical neurology, 10e. 2018. Chapter 9: Motor Disorders

9) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e, 2018. Chapter 18: Treatment of Central Nervous System Degenerative Disorders

10) EFNS guidelines on the Clinical Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis (MALS) - revised report of an EFNS task force. European Journal of Neurology 2012, 19: 360-375.

11) Practice Parameter update: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: Drug, nutritional, and respiratory therapies(an evidence-based review). R.G. Miller, et al. Neurology, 2009;73:1218-1226.

(4) 임상시험 결과

- [Abe Koji, et al. 2017]¹²⁾ 근위축성 측삭경화증(Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS) 성인 환자(n=69)¹³⁾를 대상으로 전향적, 다기관, 위약대조, 이중맹검 평행군 임상시험을 수행한 결과, 1차 평가지표인 기저 대비 6주기 투여 종료 2주 후 ALSFRS-R¹⁴⁾ 점수변화는 신청품군에서 -5.01 ± 0.64 , 위약군에서 -7.50 ± 0.66 로 통계적으로 유의한 차이를 나타냄(least square mean difference **2.49**; 95% CI 0.99-3.98; p=0.0013).
- 2차 평가지표인 total Modified Norris scale¹⁵⁾은 위약군 대비 신청품군에서 통계적으로 유의한 개선을 보임(least square mean difference 4.89; SE 2.35; p=0.0393). Deterioration of quality of life 부분은 ALSAQ-4 0¹⁶⁾에서 신청품군이 위약군에 비해 통계적으로 유의하게 낮았음(least square mean difference -8.79, SE 4.03; p=0.0309). 6주기째 %FVC, Modified Norris scale(limb or bulbar), 악력, pinch력, ALS 중증도 분류에서는 두 군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었음. 신청품군에서는 2명의 환자가 6주기 동안 사망 또는 질환의 특정상태¹⁷⁾까지 도달하였는데, 한 명은 기관절개술, 또 한 명은 실용회화의 상실이었음. 위약군에서는 6명(3명은 실용회화 상실, 2명은 독립 보행불능, 한명은 경관 영양공급)이었으며, 두 군 간 통계적 유의성은 없었음(log-rank test p=0.13; wilcoxon test p=0.14).
- 안전성 평가 결과, 신청품군과 위약군 간 통계적인 차이를 보이지 않음. 적어도 1개 이상의 부작용을 보인 환자비율은 신청품군 84%(58명), 위약군 84%(57명)이었음. 임상시험 기간(24주) 내에 사망한 사례는 없었음.

12) ABE, Koji, et al. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet Neurology, 2017, 16.7: 505-512.

13) El Escorial 개정 AirLie House 진단 기준에 'definite (ALS 확실)', 'probable (ALS 가능성 높음)' 중 어느 하나에 해당하는 환자, ALS 중증도 분류(일본 ALS 중증도분류)에서 중증도가 1도 또는 2도인 환자, FVC 80% 이상인 환자, ALSFRS-R의 12개 항목 모두에서 2점 이상을 받은 환자, 서면 동의 취득 당시에 ALS가 발병한 지 2년 이내인 환자, 전(前)관찰기(12주)동안 ALSFRS-R 점수변화량이 -1~-4점인 환자.

14) Revised ALS Functional Rating Scale(ALS 기능평가척도): 일상생활 수행에 필요한 신체적 기능을 평가할 수 있는 척도로서 12항목(말하기, 침흡리기, 삼키기, 쓰기, 식사하기, 옷입기와 위생, 누운자세에서 몸돌리기와 침대모포정리하기, 걷기, 계단오르기, 호흡곤란, 좌위호흡, 호흡부전)으로 구성되어 있음. 항목당 0-4점으로 구성되어 있으며 점수가 높을수록 기능이 좋은 것을 의미함.

15) Modified Norris Scale은 기존의 Norris scale의 항목을 Limb Norris Scale과 Norris Bulbar Scale 2 부분으로 구분하고, 일부 항목을 보다 구분하기 위해 쉽게 수정한 것임. Limb Norris Scale은 사지 기능을 평가하기 위한 총 21개의 항목으로 구성되어 있으며, Norris Bulbar Scale은 구근 기능을 평가하기 위한 13개의 항목으로 구성되어 있음. 각 항목은 0점(정상)~3점의 점수 배점으로 이루어져 평가되므로 가장높은 점수는 각각 63점과 39점이 됨.

16) ALS assessment questionnaire(40 items): ALS 평가 설문으로 삶의 질 지표를 평가하는 항목임.

17) 독립 보행 불능, 상지 기능 장애, 기관 절개, 인공호흡기 장착, 경관 영양 공급, 실용 회화의 상실.

- [Abe Koji, et al. 2014]¹⁸⁾ 근위축성 측삭경화증(Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS) 성인 환자(n=101)¹⁹⁾를 대상으로 한 전향적, 다기관, 위약 대조, 이중맹검, 평행군 임상시험에서, 1차 평가지표인 기저 대비 6주기 투여 종료 2주 후 ALSFRS-R²⁰⁾ 점수 변화는 신청품군과 위약군 간 통계적으로 유의하게 차이나지 않음.
- 부작용 나타난 환자비율은 위약군에서 88.5%, 신청품군에서 89.2%으로, 부작용이 나타난 환자 비율과 약물 관련 부작용이 나타난 환자비율은 두 군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었음.

(5) 학회의견

- 관련학회²¹⁾에 따르면, 신청품은 항산화 효과 및 free radical scavenger로서 알려져 있으며, 그 작용기전은 근위축성 측삭경화증 병인의 일부를 차지하는 것으로서 질환의 진행경과를 완화할 수 있는 이론적 근거는 되지만, 근본적인 치료를 하는 약제는 아님. 그러나 퇴행성질환에서의 완치를 개발할 수 있는 단계는 아직 아닌 바, 제한적인 효과를 입증하는 자료만으로도 약물의 가치는 충분히 인정됨.

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

- 신청품은 “근위축성 측삭경화증(Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS)에 의한 기능장애의 진행을 늦추어 준다”에 허가 받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가 및 급여되는 riluzole이 신청품의 대체 가능한 치료법(약제포함)으로 사용될 수 있는 점 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

18) Abe, Koji, et al. Confirmatory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of efficacy and safety of edaravone(MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis patients. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration, 2014. 15.7-8: 610-617.

19) El Escorial 개정 AirLie House 진단 기준에 ‘definite (ALS 확실)’, ‘probable (ALS 가능성 높음)’, ‘probable-laboratory-supported (ALS 가능성이 높고 검사 결과 양성)’ 중 어느 하나에 해당하는 환자, ALS 중증도 분류(일본 ALS 중증도분류)에서 중증도가 1도 또는 2도인 환자, FVC 70% 이상인 환자, 서면 동의 취득 당시에 ALS가 발병한 지 3년 이내인 환자, 전(前)관찰기(12주)동안 ALSFRS-R 점수변화량이 -1 ~ -4점인 환자.

20) Revised ALS Functional Rating Scale(ALS 기능평가척도): 일상생활 수행에 필요한 신체적 기능을 평가할 수 있는 척도로서 12항목(말하기, 침흘리기, 삼키기, 쓰기, 식사하기, 옷입기와 위생, 누운자세에서 몸돌리기와 침대모포정리하기, 걷기, 계단오르기, 호흡곤란, 좌위호흡, 호흡부전)으로 구성되어 있음. 항목당 0-4점으로 구성되어 있으며 점수가 높을수록 기능이 좋은 것을 의미함.

21) 대한신경과학회() (), 대한신경근육질환학회() ()

(7) 급여기준 검토 결과 (약제급여기준 소위원회, 2017년 12월 20일)

구 분	세부인정기준 및 방법
<p>[119] Edaravone 주사제</p> <p>(품명: 라디컷주 30mg)</p>	<p>허가사항 범위내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 허가사항 범위이지만 동 인정기준 이외에 투여하는 경우에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함.</p> <p style="text-align: center;">- 아 래 -</p> <p>1. 투여대상</p> <p>○ El Escorial 개정 AirLie House 진단기준 중 ‘Definite’또는 ‘Probable’로 진단된 ALS(Amyotrophic Lateral Sclerosis) 환자 중 다음의 기준을 모두 만족하는 경우</p> <p style="text-align: center;">- 다 음 -</p> <p>1) ALS 기능평가척도(ALSFRS-R)를 구성하는 모든 항목이 2점 이상 2) 발병한지 2년 이하 3) 호흡기능 정상인 환자</p> <p>2. 반응평가</p> <p>○ 24주마다 상기 투여기준 및 ALS의 진행경과에 대한 평가를 통하여 지속투여에 대한 투여 소견서를 첨부하여야 함</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>※ El Escorial 개정 AirLie House 진단기준</p> <ul style="list-style-type: none"> - Definite ALS: 신체 3개 부위에 상위운동뉴런과 하위운동뉴런 장애에 대한 임상 소견이 있는 경우 - Probable ALS: 적어도 2개 부위에 상위운동뉴런과 하위운동뉴런 장애 소견이 있고, 하위운동뉴런보다 머리 쪽에 상위운동뉴런 장애 소견이 있는 경우 </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>※ ALSFRS-R(ALS 기능평가척도)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 일상생활에 수행에 필요한 신체적 기능을 평가할 수 있는 척도로서 12항목(말하기, 침흘리기, 삼키기, 쓰기, 식사하기, 옷입기와 위생, 누운자세에서 몸돌리기와 침대모포정리하기, 걷기, 계단오르기, 호흡곤란, 좌위호흡, 호흡부전)으로 구성 되어있음. 0-4 점으로 구성되어 있으며 점수가 높을수록 기능이 좋은 것을 의미함. </div>

(8) 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 일본 약가집에 수재되어 있음.