<별지1>

안전성·유효성 심사결과 검토서

(■최초, □변경)

2013년 6월 일

담당자	연구관	과 장
서현옥	임화경	손수정

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

①회 사 명	㈜젠자임코리아	②문서번호	20130040480(2013.3.14)
③제 품 명	오바지오필름코팅정14밀리그램	④구분	의약품, 수입, 전문(119), 희귀
⑤원료약품분량 (주성분)	이 약 1정(155.0mg) 중, 테리플루노마이드(별규) 14.0mg		
⑥성 상	연한 청색에서 파스텔 청색을 띤 오각형의 필름코팅정		
⑦신청효능·효과	재발형 다발성 경화증 환자의 치료		
⑧신청용법·용량	이 약의 권장 용량은 1일 1회 14mg 경구 투여이다. 이 약은 물과 함께 씹지 말고 삼켜야 한다. 이 약은 음식과 함께 또는 따로 투여할 수 있다. 경증에서 중등도의 간부전 환자에게 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간부전 환자에게 이 약의 복용은 금기이다. 투석을 실시하지 않는 경증, 중등도 및 중증의 신부전 환자에게 용량조절은 필요하지 않다. 투석을 실시하는 중증의 신부전 환자에서는 이 약을 평가하지 않았으므로, 이 환자군에서 이 약의 복용은 금기이다.		
⑨신청저장방법 및 사용기간	밀폐용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 36개월 (직접용기: Alu-Alu Blister)		
⑩기원 및 개발경위	- 국내에서 이미 허가된 의약품과는 화학구조 또는 본질 조성이 전혀 새로운 신물질의약품으로 “신약”에 해당되나, 희귀의약품 지정신청 검토 결과 회신(희귀의약품 지정·고시 예정)에 따라 수입품목허가신청 -「희귀의약품 지정에 관한 규정」개정(2013.6.10)으로 [별표] 153번에 수재		
⑪ 약리작용기전	pyrimidine synthesie inhibitor (dihydroorotate dehydrogenase(DHO-DH) inhibitor)		
⑫ 국내외 사용현황	▶ **국외:** - 미국: Aubagio (Genzyme Corporation, 2012.9.12. 허가) - 호주: Aubagio (사노피아벤티스 오스트레일리아, 2012.11.14. 허가)		
⑬ 관련조항	「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약청고시 제2013-2호, 2013.2.17) [별표1] I. 신약 중 2. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품 ·제7조제6호가목 관련 [별표 6]에 따라 가교자료 면제		

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① “안전성·유효성(허가신청)” 허가신청서중 안유심사 시, ② “안전성·유효성심사제외(허가신청)” 허가신청서중 안전성·유효성제외여부 심사 시, ③ “안전성·유효성(단독심사)” 안전성·유효성심사의뢰서만 접수 시

	·제28조제1항에 따라 독성시험자료를 단회투여독성, 1~3개월 반복투여독성시험 자료로, 약리작용에 관한 자료를 효력시험 또는 임상시험자료로 갈음
⑭ 검토결과	시정적합
붙임 1. 시정사항 2. 안전성·유효성 검토 요약	

<붙임 1> 시정사항 - 오바지오필름코팅정14밀리그램, ㈜젠자임코리아

신청한 용법용량, 사용상의주의사항을 다음과 같이 시정하였습니다.

- 다 음 -

용법용량

이 약의 권장 용량은 1일 1회 14mg 경구 투여이다. 음식물과 관계없이 투여할 수 있다.
경증에서 중등도의 간부전 환자에게 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간부전 환자에게는 투여하지 않는다.
투석을 실시하지 않는 경증, 중등도 및 중증의 신부전 환자에게 용량조절은 필요하지 않다. 투석을 실시하는 중증의 신부전 환자에서는 이 약을 평가하지 않았으므로, 이 약을 투여하지 않는다.

사용상 주의사항

1. 경고

1) 이 약의 주성분은 반감기가 길기 때문에 투약을 중지한 후에도 이상반응이 나타나거나 지속될 수 있다. 심각한 이상반응이 발생하거나 다른 어떤 이유로 체내에서 이 약을 제거해야 하는 경우, 가속소실과정에 따른다.('4. 일반적 주의'항 참고)
2) 모니터링('4. 일반적 주의'항 참고)

치료시작 전 아래 항목에 대한 검사를 실시한다.

- ·혈압
- ·알라닌 아미노전이효소 (ALT/SGPT)
- ·전혈구수, 감별 백혈구 및 혈소판 수 포함

치료 기간 동안 아래 사항에 대해 모니터링한다.

- ·혈압
- ·알라닌 아미노전이효소 (ALT/SGPT)
- ·증상 및 징후(예, 감염)에 따라 전혈구수 측정

2. 다음의 환자에게는 투여하지 말 것

1) 이 약 주성분 및 부형제에 과민성인 환자
2) 중증의 간부전 환자 (Child-Pugh class C)
3) 임산부, 이 약 치료 기간 또는 중단 후에도 혈장 농도가 0.02mg/L 이상일 경우 확실한 피임을 하고 있지 않아 임신의 가능성이 있는 여성. 치료 시작 전 임신한 여성은 반드시 제외시켜야 한다.
4) 수유부
5) 중증의 면역결핍 상태의 환자 (예, 후천성 면역결핍 증후군)
6) 유의하게 골수 기능이 저하된 환자 또는 유의한 빈혈, 백혈구 감소증, 중성구 감소증, 저혈소판증이 있는 환자
7) 중증의 활성 감염이 있는 환자
8) 투석을 실시하는 중증의 신부전 환자(투여 경험이 없음)

9) 중증의 저단백혈증 (예, 신증후군 상태)

10) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 드물게 갈락토오즈 불내성, Lapp 유당분해효소 결핍증 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.

3. 이상반응

2개의 위약-대조 임상시험 (429명 7mg, 415명 14mg) 및 1개의 활성-대조 임상시험 (110명, 7mg 및 14 mg)에서 총 1,064명의 재발형 다발성 경화증 환자(539명 7mg, 525명 14mg)가 약 2년 간 (중간 기간 값) 이 약을 1일 1회 경구 투여 받았다.

이 약은 레프루노미드의 주요 대사체이다. 류마티스 관절염 또는 건선 관절염에 사용된 레프루노미드의 안전성 프로파일은 다발성 경화증에서 이 약 투여와 관련이 있을 것으로 예상된다.

위약-대조 임상시험의 분석은 이 약을 1일 1회 투여한 재발형 다발성 경화증 환자 844명의 자료에 근거하고 있다. 이 안전성 분석 집단에서, 가장 흔하게 보고된 이 약 투여군의 이상반응은 인플루엔자, 상기도 감염, 요도 감염, 지각이상, 설사, ALT 상승, 구역, 탈모였다. 일반적으로 설사, 구역, 탈모는 경증에서 중등도 였으며, 일시적이었고 투약 중단을 야기하는 경우는 드물었다.

위약 대조 임상에서 보고된 이 약 투여에 의한 이상반응은 아래와 같으며, 빈도는 다음과 같이 정의하였다: 매우 흔하게 (10% 이상), 흔하게 (1% 이상, 10% 미만), 흔하지 않게 (0.1% 이상, 1% 미만), 드물게 (0.01% 이상, 0.1% 미만), 매우 드물게 (0.01% 미만).

[illegible]	(≥ 10%)	(< 10%, ≥ 1%)	(< 1%, ≥ 0.1%)	(< 0.01%)
감염	인플루엔자 상기도 감염 요로감염	기관지염 부비동염 인두염 방광염 바이러스성 위장염 구강 헤르페스 치아 감염 후두염 족부백선		
혈액 및 림프 기관 이상		중성구 감소증	빈혈 경증의 저혈소판증 (혈소판 100G/L 미만)	
면역계 이상		경증의 알러지 반응		
정신계 이상		불안		
신경계 이상	지각이상	좌골신경통 손목굴 증후군 지각과민 신경통 말초신경병증		
혈관 이상		고혈압		
호흡계, 가슴 및 종격 이상				간질성 폐 질환*
위장관계 이상	설사 구역	구토 치통		췌장염*

피부 및 피하조직 이상	탈모	발진 여드름		
근골격계 및 결합조직 이상		근골격계 통증 근육통		
신장 및 방광 이상		빈뇨		
생식기계 및 유방 이상		월경과다		
일반적 이상 및 투여 부위 이상		통증		
조사	ALT(알라닌-아미노전이효소) 상승	GGT(감마-글루타밀 전이효소) 증가 AST(아스파라진산-아미노전이효소) 증가 체중 감소 중성구 수 감소 백혈구 수 감소		
상해, 중독 및 합병증		외상 후 통증		

* 레프루노미드 자료에 근거함

1) 탈모

탈모는 머리카락 조직 변화와 관련이 있거나 없는 머리카락 가늘어짐, 머리카락 밀도 감소, 머리카락 빠짐으로 보고되었으며, 이 약 14mg 투여군에서 15.2%, 위약 투여군에서 4.3%가 보고되었다. 대부분의 사례는 광범위 하거나 전반적으로 두피에 나타나는 것으로 기록되어 있으며 (완전한 머리카락 빠짐은 보고되지 않음), 이 약 14mg 투여군에서 나타난 63건 중 57건 (90%)의 환자는 대부분 첫 투여 6개월 동안 발생했으며 회복되었다. 탈모로 인한 투여 중단은 이 약 14mg 투여군에서 1.4% 나타났으며 위약 투여군에서는 0%로 나타났다.

2) 간 영향

위약 대조 임상시험 기간 동안 아래와 같은 내용이 보고되었다.

기저치	위약 (N=420)	테리플루노마이드 14mg (N=413)
>1 - ≤ 3 ULN(정상치의 상한치)	124/420 (29.5%)	205/413 (49.6%)
>3 - ≤ 5 ULN	15/420 (3.6%)	16/413 (3.9%)
>3 ULN	26/420 (6.2%)	25/413 (6.1%)
>5 ULN	11/420 (2.6%)	9/413 (2.2%)
>10 ULN	6/420 (1.4%)	4/413 (1.0%)
>5 - ≤ 20 ULN	9/420 (2.1%)	7/413 (1.7%)
>20 ULN	2/420 (0.5%)	2/413 (0.5%)
ALT >3 ULN 및 총빌리루빈 >2 ULN	1	1

아미노전이효소의 경도의 증가, ALT의 ULN의 3배 이하 증가는 위약 대비 이 약 투여군에서 더 빈번하게 나타났다. ULN 3배를 초과하는 증가 빈도는 군간 차이가 없었다. 아미노전이효소의 증가는 대부분 치료 첫 6개월 내에 발생했으며 치료 중단 후 회복되었다. 회복 시간은 몇 개월에서 몇 년까지 다양하였다.

3) 혈압에 대한 영향

위약-대조 시험에서 아래와 같은 결과를 보였다.

· 이 약 14mg 투여군의 18.6%, 위약 투여군의 17.8%에서 수축기 혈압이 140mmHg를 초과하였다.

· 이 약 14mg 투여군의 4.1%, 위약 투여군의 2.6%에서 수축기 혈압이 160mmHg를 초과하였다.

· 이 약 14mg 투여군의 20.3%, 위약 투여군의 17.1%에서 이완기 혈압이 90mmHg를 초과하였다.

4) 감염

위약-대조 임상시험에서 심각한 감염의 증가(이 약 14mg 투여군 2.2%, 위약 투여군 2.1%)는 발견되지 않았다. 중대한 기회 감염은 각 군에서 0.2%로 나타났다.

5) 혈액학적 영향

백혈구 수의 평균 감소(기저치 수치에서 15% 미만, 주로 중성구, 림프구의 감소)가 위약 대조 임상에서 관찰되었으며, 몇몇 환자에서는 더 큰 감소가 나타났다. 기저치로부터의 평균 백혈구 수 감소는 첫 6주 동안 나타났으며, 시간이 지남에 따라 감소된 수치(기저치로부터 15% 미만 감소)로 안정화 되었다. 적혈구 (2% 미만) 및 혈소판 (10% 미만) 수에 대한 영향은 덜 뚜렷하였다.

6) 말초신경병증

위약-대조 임상시험에서, 다발신경병증과 단일신경병증 (예, 손목굴 증후군)을 포함한 말초신경병증이 이 약 투여군에서 더 빈번하게 보고되었다. 주요 위약-대조 임상시험에서, 신경 전도 시험에 의해 확증된 말초신경병증의 발생률은 이 약 14mg 투여군에서 2.2% (685명 중 15명), 위약 투여군에서 0.6% (708명 중 4명)로 나타났다. 말초신경병증으로 7명의 환자가 투여를 중단하였으며, 이 중 4명은 14mg 투여군이었다. 이 중 2명의 환자에서 투여 중단 후 회복이 보고되었다.

7) 양성 및 악성 종양, 기타

임상시험에서 이 약으로 인한 종양 증가의 위험이 나타나지 않았다. 종양 위험, 특히 림프구증식 이상은 일부 면역계에 영향을 미치는 다른 약물의 사용에 의해 증가하였다. (계열 효과)

4. 일반적 주의

1) 테리플루노마이드의 가속소실과정

테리플루노마이드는 혈중에서 느리게 소실된다. 가속소실과정 없이는 0.02 mg/L 미만의 혈중농도에 도달하기 까지 평균적으로 8개월이 소요되며 약물 청소율에 대한 개개인의 차이로 인해 2년까지 소요되기도 한다. 이 약의 투여를 중단한 이후 어느 때나 가속소실과정은 시작할 수 있다. 소실은 아래의 두 가지 과정 중 어느 것으로도 가속화된다.

·콜레스티라민을 11일간 1일 3회, 1회 8g씩 투여한다. 만약 1일 3회 콜레스티라민 8g 투여시와 내약성이 좋지 않을 경우에는 콜레스티라민을 1일 3회, 1회 4g씩 투여할 수 있다.

·활성탄가루를 11일간 매 12시간마다 50g씩 경구 투여한다.

2) 간에 대한 영향

간 효소의 증가는 이 약 투여군에서 관찰되었다. 이는 대부분 치료 시작 6개월 이내에 나타났다.

간 효소는 이 약 투여 개시 전 평가되어야 하며, 첫 투여 6개월간은 매 2주 마다, 이후에는 8주마다 실시하거나 임상적으로 설명되지 않는 구역, 구토, 복통, 피로, 식욕부진, 또는 황달, 그리고/또는 진한 소변과 같은 증상 및 징후가 나타났을 때 실시한다. ALT(sGPT)가 정상치의 2~3배 증가하였을 때에는 매주 모니터링을 실시하여야 한다. 이 약의 치료는 간 손상이 의심될 경우 중단되어야 하며, 증가된 간 효소 수치가 3배 ULN보다 큰 것으로 확정된 경우 이 약 치료 중단을 고려해야 한다. 간 질환의 기왕력이 있는 환자에서 간 효소 수치 증가의 위험이 증가되며, 이 약 투여 시 간 질환의 신호를 면밀히 모니터링 해야 한다.

상당한 양의 알코올을 섭취하는 환자의 경우 주의를 요한다.

이 약은 단백 결합률이 높은 약물이며 결합은 알부민의 양에 의존적인 점을 감안할 때, 비결합 혈장 테리플루노마이드 농도는 저단백혈증 환자의 경우 증가할 것으로 예상된다 (예, 신증후군). 이 약은 중증의 저단백혈증 환자에서 사용해서는 안된다.

3) 혈압

혈압의 증가가 이 약 투여 중 나타났다. 이 약으로 치료를 시작하기 전 혈압을 측정하고 이후에도 주기적으로 측정한다. 상승된 혈압은 이 약으로 치료받기 전 및 치료받는 동안 적절히 관리되어야 한다.

4) 감염

중증의 활성감염이 있는 환자의 경우 회복될 때까지 치료의 시작을 지연시켜야 한다.

이 약에 대한 위약대조시험에서 심각한 감염의 증가가 관찰되지는 않았으나, 중대한 감염이 나타났을 경우 이 약의 면역 조절 영향을 감안하여, 치료의 중단을 고려해야 하며, 치료 재개 시 위험-이익에 대한 재평가를 해야한다. 긴 반감기 때문에, 콜레스티라민이나 활성탄으로 가속소실과정을 진행하는 것을 고려할 수 있다.

이 약을 투여 받는 환자에게 감염의 증상이 나타날 경우 의료진에 보고하도록 안내하여야한다. 급성 또는 만성 감염의 활성상태에 있는 환자는 감염에서 회복될 때까지 이 약으로 치료를 시작해서는 안된다.

결핵 스크리닝을 임상시험에서 체계적으로 실시하지 않았기 때문에, 잠재된 결핵 감염 환자의 이 약에 대한 안전성에 대해서는 알려진 바가 없다. 결핵 스크리닝에서 양성반응이 나온 환자에게는 이 약으로 치료를 시작하기 이전에 표준의료지침에 따라 치료한다.

5) 호흡기계 반응

이 약 투여 임상시험에서 간질성 폐질환의 사례는 보고되지 않았다. 그러나 모약물인 레프루노미드로 치료받는 동안 치명적일 수 있는 간질성 폐질환이 보고되었다. 간질성 폐질환은 치료 중 어느 시점에나 급성으로 나타날 수 있으며 레프루노미드로 투여 시 간질성 폐질환을 경험한 환자에서 위험도가 증가한다. 지속적인 기침과 호흡곤란 같은 폐의 증상은 투여 중단의 원인이 될 수 있으며 적절한 추가 조사가 필요할 수 있다.

6) 혈액학적 영향

백혈구 수치의 기저치 대비 15% 이하의 평균 감소가 관찰되었다. 예방책으로 감별 백혈구 수 및 혈소판

수치를 포함한 전혈구수가 이 약 치료 개시 전 확인되어야 하며, 전혈구수는 치료 중 임상적 증상 및 징후(예, 감염)에 따라 평가해야 한다.
골수기능 저하 또는 골수기능 억제의 위험이 있는 환자 뿐만 아니라 빈혈, 백혈구감소증, 혈소판감소증의 기왕력이 있었던 환자는 혈액학적 이상의 위험이 증가한다. 혈액학적 이상이 발생 했을 경우에는 혈중 테리플루노마이드 수치를 감소시키는 가속소실과정을 고려해야 한다.
범혈구감소증을 포함한 중증의 혈액학적 반응이 나타났을 경우 이 약 및 병용 투여하는 골수억제 약물은 반드시 중단해야 하며 테리플루노마이드 가속소실과정을 고려해야 한다.

7) 피부반응
이 약을 투여한 임상시험에서 보고된 중증의 피부반응 사례는 없었지만 레프루노마이드를 투여받는 환자에게서 스티븐-존슨 신드롬과 독성표피괴사가 매우 드물게 보고되었다.
궤양성 구내염이 나타난다는 경우에는 이 약을 이용한 치료를 중단해야 한다. 중증의 전신 주요 피부반응(스티븐-존슨 신드롬과 독성표피괴사-리엘증후군)의 의심이 되는 피부 그리고/또는 점막 반응이 발견될 경우, 이 약 및 다른 연관 가능성이 있는 치료를 중단하고 가속소실과정을 즉시 시작한다. 이들 사례가 나타난 환자들에게는 이 약을 다시 투여하지 않는다.

8) 말초신경장애
말초신경장애가 이 약을 투여받은 환자에서 보고되었다. 대부분은 투약 중단 후 개선되었으나, 최종 결과는 다양하게 나타났다: 몇몇 환자는 신경장애가 회복되었으나 몇몇 환자에서는 증상이 지속되었다. 이 약 투여 시 확정된 말초신경장애 증상이 나타난 경우 이 약의 투여를 중단하는 것을 고려하고 가속소실과정을 시작한다.

9) 백신
임상시험에서, 이 약 투여 환자에서 계절성 인플루엔자 백신에 대한 적절한 면역 반응이 나타났으며, 추가 접종의 반응도 일관되게 나타났다. 환자들은 접종 후 항체 역치에 도달하였으며, 항체방어도 일관되게 나타났다. 이 약을 복용한 환자에게 새로운 항원에 대한 일차 면역 반응을 확인하는 백신의 안전성·유효성 관련 임상자료는 없다. 하지만 생백신으로 접종할 경우 감염의 위험이 증가하므로 피해야 한다.

10) 면역억제제 또는 면역조절제제와의 병용 투여
이 약물의 모약물인 레프루노미드와의 병용투여는 권장하지 않는다.
다발성경화증을 치료하는데 쓰이는 항악성종양제 또는 면역억제 치료제와의 병용투여에 대해서는 평가된 바 없다. 인터페론 베타, 글라티라머 아세테이트와 이 약과 병용투여 시 1년 동안의 안전성에 대한 연구에서는 어떤 특이적인 사항도 밝혀진 것이 없었으나, 이 약 단독투여에 비해 이상반응의 비율이 높았다. 다발성 경화증을 치료하는데 이들 약물의 조합에 대한 장기간의 안전성은 확립되지 않았다.

11) 이 약의 투여 전환
나탈리주맙의 긴 반감기 때문에 이 약을 즉시 투여 시작했을 경우 나탈리주맙 투여 중단 후에도 2-3개월까지 병용 노출 및 그에 따른 병용 면역 효과가 나타날 수 있다.
핀골리모드의 반감기에 근거했을 때, 혈액으로부터의 소실을 위해 6주간의 투여 공백 기간이 필요하고,

투여 중단 후 림프구가 정상 범위로 돌아오기 위해 1-2개월의 기간이 필요하다. 이 기간 동안 이 약의 투여를 시작하게 되면 핀골리모드와의 병용 노출을 야기하며, 이는 면역계에 상가 작용을 나타내게 되고 주의를 요한다.
다발성 경화증 환자에서, 중간 반감기는 14mg 반복투여 후 약 19일이다. 만약 이 약의 중단을 결정하게 되면, 이 반감기의 5배의 기간 중(약 3.5개월, 몇몇 환자에서는 더 길 수 있다)에 다른 약물 투여 시 병용 노출을 야기하게 된다. 이는 면역계에 상가 작용을 나타내게 되고 주의를 요한다.

12) 운전 및 기계 사용에 대한 영향
이 약의 운전 및 기계 사용에 대한 영향은 없거나 미미하다.
모약물인 레프루노미드에서 보고된 어지러움 같은 이상반응의 경우, 환자의 집중력이나 적절한 반응에 장애가 될 수 있다. 이러한 경우 운전이나 기계 사용은 삼가야 한다.

5. 상호작용
1) 다른 약물이 테리플루노마이드에 미치는 약동학적 상호작용
테리플루노마이드의 대사기전은 일차적으로 가수분해, 부차적으로 산화과정이다.
가. 강력한 cytochrome P450 (CYP)와 전달체 유도제
리팜피신(CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A 유도제, P-당단백질(P-gp) 유출 전달체 및 유방암 저항 단백질(BCRP)의 유도제)의 반복 병용 투여 (22일간 600mg 1일 1회)와 테리플루노마이드(70mg 단회 투여)의 병용 시, 테리플루노마이드의 노출이 약 40% 감소하였다. 리팜피신과 다른 강력한 CYP 및 전달체 유도제, 카바마제핀, 페노바르비탈, 페니토인, St John's Wort는 테르플루노마이드 투여 시 주의해서 투여해야 한다.
나. 콜레스티라민 또는 활성탄
가속 소실을 위한 것이 아니라면 테리플루노마이드를 투여받는 환자에게 콜레스티라민 또는 활성탄을 투여하지 않는 것이 권장된다. 콜레스티라민 또는 활성탄을 투여함에 따라 테리플루노마이드의 빠르고 유의한 감소를 야기하기 때문이다. 이는 테리플루노마이드의 장간 순환 그리고/또는 위장관계 투석 중단에 기인하는 것으로 보인다,

2) 테리플루노마이드가 다른 약물에 미치는 약동학적 상호작용
가. CYP2C8 기질에 대한 이 약의 영향: 레파글리니드
이 약의 반복투여 시, 평균 레파글리니드의 C_{max}와 AUC가 약 1.7배, 2.4배 증가하였다. 이는 이 약이 생체 내에서 CYP2C8 의 억제제로 작용하고 있음을 시사한다. 따라서 CYP2C8로 대사되는 약물, 예를 들어 레파글리니드, 파클리탁셀, 피오글리타존 또는 로시글리타존과 이 약을 병용 투여하는 환자의 경우 주의해야 한다.

나. 경구용 피임제에 대한 이 약의 영향: 0.03mg 에티닐에스트라디올과 0.15mg 레보노르게스트렐
이 약의 반복투여 시 평균 에티닐에스트라디올의 C_{max}와 AUC_{0-24}가 1.58배, 1.54배 증가하였으며 레보노르게스트렐의 C_{max}와 AUC_{0-24}는 1.33배, 1.41배 증가하였다. 이 약으로 인한 경구용 피임제의 유효성에 대한 부정적인 영향이 예상되지는 않으나, 이 약과 경구용 피임제를 병용 투여하는 경우 약의 종류와 용량에 대한 고려가 필요하다.

다. CYP1A2 기질에 대한 이 약의 영향: 카페인

이 약의 반복투여 시 카페인(CYP1A2의 기질)의 평균 C_{max}와 AUC가 약 18%와 55% 감소하였다. 이는 이 약이 생체 내에서 CYP1A2의 약한 유도제로 작용함을 시사한다. 그러므로 이 약을 CYP1A2로 대사되는 약물(둘록세틴, 알로세트론, 테오필린, 티자니딘과 같은)과 병용 투여할 경우 이들 약물의 유효성이 감소할 수 있으므로, 주의가 요구된다.

라. 와파린에 대한 이 약의 영향

이 약의 반복투여 시 S-와파린의 약동학에 영향은 없었으며, 이는 이 약이 CYP2C9의 유도제 또는 저해제가 아님을 시사한다. 그러나 이 약과 와파린을 병용투여 하였을 때 와파린을 단독 투여했을 때와 비교하여 국제정상화비율(INR: international normalized ratio) 피크가 25% 감소하였다. 그러므로 와파린과 이 약을 병용 투여할 경우에는 INR을 면밀히 추적하고 관찰할 것을 추천한다.

마. 유기음이온 전달체 3(OAT3) 기질에 대한 이 약의 영향

이 약의 반복 투여 시 세파클러의 평균 C_{max}와 AUC가 각각 1.43배, 1.54배 증가하였으며, 이는 이 약이 OAT3의 생체 내 저해제임을 시사한다. 따라서 이 약과 세파클로, 벤질페니실린, 시프로플록사신, 인도메타신, 케토프로펜, 푸로세미드, 시메티딘, 메토트렉세이트, 지도부딘과 같은 OAT3의 기질인 물질과 병용 투여 시 주의가 요구된다.

바. BCRP 그리고/또는 유기 음이온 전달체 폴리펩타이드 B1과 B3 (OATP1B1/B3)의 기질에 대한 이 약의 영향

이 약의 반복 투여 시 로수바스타틴의 평균 C_{max}와 AUC가 각각 2.65배, 2.51배 증가하였다. 그러나 혈장 로수바스타틴의 농도 증가가 HMG-CoA 환원효소 활성에 영향을 주지는 않았다. 로수바스타틴의 경우 이 약과 병용 투여할 경우, 50%의 용량 감소를 추천한다. 다른 BCRP(예, 메토트렉세이트, 토포테칸, 설파살라진, 다우노루비신, 독소루비신)과 OAPT 계열 특히 HMG-CoA 환원효소 저해제(예, 심바스타틴, 아토르바스타틴, 프라바스타틴, 메토트렉세이트, 나테글리니드, 레파글리니드, 리팜피신)와의 병용 투여 시 주의를 요한다. 환자의 약물에 대한 과다 노출의 증상 및 징후에 대해 면밀히 모니터링을 해야 하고, 이들 약물의 용량 감소를 고려해야 한다.

6. 임부, 수유부, 소아, 고령자에 대한 투여

1) 임부

임신한 여성을 대상으로 이 약을 사용한 자료는 제한적이다. 동물시험에서는 생식기계 독성을 보였다. 이 약을 임신한 여성에게 투여할 때에는 심각한 최기형성을 야기할 수 있다. 임신한 여성에게 이 약은 금기이다.

임신의 가능성이 있는 여성은 치료기간 그리고 치료 후 이 약의 혈장 농도가 0.02 mg/L 이상인 한 효과적인 피임을 해야 한다. 이 기간 동안 담당 의사와 피임을 중단하거나 바꾸는 계획에 대해 상의해야 한다.

환자는 월경의 시작이 연기되거나 임신을 의심할 만한 다른 이유가 있을 때에는 의료진에게 임신검사를 즉시 의뢰할 수 있도록 조언을 받아야 한다. 만약 임신검사 결과가 양성인 경우, 환자와 의료진은 태아에 미칠 위험에 대해 논의해야 한다. 월경이 지연된 첫 번째 달에 가속소실과정을 통하여 혈중 테리플루노마이드의 농도가 급속히 감소된다면 이 약으로 인한 태아에 대한 위험도 줄어들 수도 있다.

이 약으로 치료받고 있는 환자가 임신을 원할 경우, 이 약의 투여를 중단하고 농도를 0.02 mg/L 아래로 더 빠르게 낮추기 위해 가속소실과정을 진행할 것을 추천한다.

만약 가속소실과정을 진행하지 않을 경우, 이 약의 혈장 농도는 평균 8개월간 0.02 mg/L 이상을 유지할 것이며, 몇몇 환자의 경우 0.02 mg/L 미만에 이르기까지 2년까지도 소요될 수 있다. 따라서 임신을 시도하기 전에 이 약의 혈장 농도를 반드시 측정해야 하며, 이 약의 혈장 농도가 0.02 mg/L 미만으로 측정되었을 경우 최소한 14일 간격을 두고 다시 한번 확인한다. 두 번의 결과가 모두 0.02 mg/L 미만일 경우 태아에 대한 위험은 없는 것으로 예상된다.

이 약을 투여한 남성을 매개로 한 배태자 독성의 위험은 낮은 것으로 여겨진다.

동물시험에서 수태능에 대한 영향을 미치는 결과는 나타나지 않았다. 비록 사람에서의 자료는 부족하지만, 남성이나 여성의 수태능에 대한 영향이 예상되지 않는다.

2) 수유부
동물시험에서 이 약이 유즙으로 분비되었다. 따라서 수유하는 여성에게 이 약을 투여해서는 안된다.

3) 소아에 대한 투여
18세 미만의 소아에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

4) 고령자에 대한 투여
이 약을 65세 이상의 고령자에 투여할 경우, 안전성 및 유효성에 대한 자료가 충분하지 않기 때문에 주의를 기울여야 한다.

7. 과량투여 시의 처치
1) 증상
이 약에 대한 과량 투여 또는 해독에 대해 사람에서의 경험은 없다. 건강한 피험자들에게 14일간 이 약을 1일 70mg 투여 하였을 때 안전성 프로파일은 다발성 경화증 환자에서의 이상반응과 일관되었다.

2) 처치
임상적으로 유의한 과량투여 또는 독성이 나타난 경우, 콜레스티라민 또는 활성탄으로 가속소실과정을 시작하는 것을 추천한다. 추천하는 소실 과정은 콜레스티라민을 11일간 1일 3회, 1회 8g씩 투여하는 것이다. 만약 1일 3회 콜레스티라민 8g 투여의 내약성이 좋지 않을 경우에는 1일 3회 콜레스티라민 4g을 투여하는 방법이 사용될 수 있다. 다른 방법으로 콜레스테라민을 사용할 수 없을 때, 활성탄가루를 11일간 1일 2회, 1회 50g씩 경구 투여한다. 또한 내약성의 이유가 있을 경우, 콜레스테라민이나 활성탄을 반드시 연속적으로 투여할 필요는 없다.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 - 오바지오필름코팅정14밀리그램, ㈜젠자임코리아

<제출자료의 범위; 「약사법 시행규칙」 제24조제1항, 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제2조제5호, 제28조제1항>

자료번호	기원	물리화학적 성질	안정성(완제)		독성*									약리*				임상		외국현황	국내현황
			장기/가속	가혹	단회	반복	유전	생식	발암	기타독성				효력	일반약리	ADME	상호작용	임상	가교		
										국소	의존성	항원성	면역								
자료범위	○	○	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	×	△	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○

* 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약청고시 제2013-2호, '13.2.17) 제28조제1항 ⇒ 희귀의약품은 각 독성시험자료를 단회투여독성, 1~3개월 반복투여독성시험자료(표적장기독성 소견 포함한다)로, 약리작용에 관한 자료를 효력시험자료 또는 임상시험자료로 갈음할 수 있다.

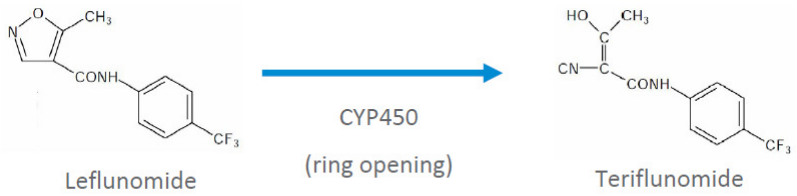
<제출자료 목록>

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품의 특성에 관한 자료

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

·테리플루노마이드(HMR1726, A771726)는 관절염치료제로 기허가된 레프루노미드의 활성대사체이다.[2)]



Leflunomide　　Teriflunomide

* de novo pyrimidine synthesis inhibitor of the dihydroorotate dehydrogenase(DHO-DH) enzyme

·국내에서 이미 허가된 의약품과는 화학구조 또는 본질 조성이 전혀 새로운 신물질의약품으로 "신약"에 해당되나, "희귀의약품 지정신청 검토 결과 회신(의약품안전정책과-179호, 2013.2.5)"에 따라 희귀의약품으로 수입품목허가신청하였으며 2013.6.10일자로 「희귀의약품 지정에 관한 규정」이 개정되어 [별표1] 153번에 수재되었다.

1.2 약리작용기전

·테리플루노마이드(HMR1726, A771726)는 dihydroorotate dehydrogenase(DHO-DH)의 선택적, 비경쟁적 및 가역적 억제제로 피리미딘의 신규합성을 차단하여 다발성경화증의 병리와 관련된 T세포 및

2) [붙임3]레프루노미드 허가사항 참조

B세포와 같이 신속히 분화하는 림프구의 활성화 및 증식을 억제한다.

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

4. 독성에 관한 자료

• GLP 준수

4.1. 요약표

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #
단회투여 독성시험		마우스 (NMRI)	경구	단회	100 mg/kg, 200 mg/kg	O	011156
		랫드 (Wistar)	경구	단회(3주)	100 mg/kg, 200 mg/kg, 500 mg/kg	O	011149
반복투여 독성시험		랫드 (SD)	경구	6개월	0 mg/kg, **0.3 mg/kg**, 1.5/9.0 mg/kg*, 3 mg/kg, 6mg/kg	O	2003-1492
		비글견	경구	12개월	0 mg/kg, **0.2 mg/kg**, 0.8 mg/kg, 2.0/4.0 mg/kg**	O	2003-1491
		* 고농도군(6.0 mg/kg/day)에서 독성이 충분히 나타나지 않아, 1.5mg/kg/day 투여 107일 후 9.0 mg/kg/day로 용량 증가 ** 고농도군(2.0 mg/kg/day)에서 충분한 독성이 나타나지 않아, 투여 192일 후 4.0 mg/kg/day로 용량 증가					
생식발생 독성시험	배태자 발생	랫드 (SD)	경구	GD 6-17	0 mg/kg, **1 mg/kg**, 3 mg/kg, 10 mg/kg	O	F2002TOX0088
	배태자 발생	토끼	경구	GD 6-18	0 mg/kg, **1 mg/kg, 3.5 mg/kg**, 12 mg/kg	O	TER0432
	출생전후 발생	랫드 (SD)	경구	GD6-LD20	0 mg/kg, 0.05 mg/kg, **0.10 mg/kg,** 0.30 mg/kg	O	DPN0331

4.2. 개요

4.2.1 단회투여독성시험

·단회투여독성시험결과 MTD는 마우스와 랫드에서 100mg/kg였다. LD_{50}도 마우스와 랫드에서 모두 100~200mg/kg 사이였으며 성별에 따른 차이를 보이지는 않았다.

4.2.2 반복투여독성시험

·반복투여독성시험결과 NOAEL은 랫드와 비글견에서 각각 0.3mg/kg(6개월 반복투여), 0.2mg/kg/day (12개월 반복투여)였다. 고용량 투여시 실험실적 검사수치의 변화가 나타났고, 비글견의 비장 및 췌장의 이상소견이 현미경적 검사시 발견되었다.

4.2.3 유전독성시험 :면제

4.2.4 생식·발생독성시험

·수정에서 성적 성숙에 이르는 발생의 전 과정에 대한 생식발생독성시험결과를 제출하지는 않았으며, 랫드 및 토끼에서의 배태자독성시험, 랫드에서의 출생전후 발생 및 모체기능시험결과 태자치사와 최기형성이 발견되었다.

4.2.5 발암성시험 :면제

4.2.6 기타독성시험 :면제

5. 약리작용에 관한 자료

·「의약품의 품목허가신고심사 규정」제28조제1항에 따라 임상시험자료로 갈음

6. 임상시험에 관한 자료

6.1 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

• 임상시험성적자료: 총 27건, 1상 임상자료 21건, 2상 임상자료 2건, 3상 임상자료 4건

시험 번호	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	평가항목	결과
Clinical pharmacology						
1024 (1997)	leflunomide의 대사체인 A77 1726의 정맥 투여 시의 안전성 및 예비 약동학과 초기 뇨 대사체 생성에 관한 연구	공개, 단일군	건강한 남성 6명	·Day 1 : A77 1726 10mg, 2hr IV inf. ·Day 15~17 : 콜레스티라민 4g, 1일 3회 투여	**<약동학>** A77 1726과 TFMA의 혈중농도 뇨 중 A77 1726 대사체 분석 **<안전성>** 이상반응, 실험실적 검사 콜레스티라민투여시 혈중농도	·A77 1726 IV 투여시 레프루노미드 경구투여와 유사한 PK 양상을 보임 ·possibly related AE : gingivitis(moderate), taste perversion(mild), flatulence(mild), neutropenia(mild) ·콜레스티라민 투여시 D21에 A77 1726 혈중농도 불검출
1001 (2001)	건강한 피험자에서 HMR1726 20 mg 경구 투여 시 leflunomide와 비교한 생체이용률 및 HMR1726 20 mg 및 100 mg 경구 투여 시의 약동학, 안전성 및 내약성에 관한 연구	이중맹검 무작위배정 2-period 교차시험	건강한남성 16명	·TP1(D1) : HMR1726 20mg (부하용량) ·TP2(D18). TP3(D38) : MR1726 20mg 또는 leflunomide 20mg ·TP4(D44, 45) : HMR1726 100mg 1일 1회 ·TP5(D51~D61, 11일) : 콜레스티라민 8g, 1일 3회	**<약동학>** HMR1726 및 TFMA의 혈중농도 뇨 중 leflunide의 대사체 및 HMR1726의 농도 분석 **<안전성>** 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG	·PK 파라미터 HMR1726 / leflunomide C_{max} 2.7±0.5 / 1.7±0.3 T_{max} 2.3±3.3 / 2.3±1.2 AUC_{24} 43.0±5.6 / 30.9±4.4 AUC_{72} 121.0±14.8 / 88.3±15.1 AUC_{120} 192.1±27.1 / 136.6±21.2 ·TP3에서 시험약 투여 1hr 후 1명의 피험자에서 두통 발생, TP4에서 6명의 피험자에서 두통
TDR 10892 (2009)	건강한 남성 및 폐경기 여성 피험자에서의 teriflunomide 70 mg 경구 14일 반복투여시의 내약성 및 약동학에 관한 무작위, 이중맹검, 위약-대조시험	이중맹검, 무작위배정 위약대조	건강한 남성 및 폐경기 여성 13명	· 테리플루노마이드 14mg정(10명) 또는 위약(3명)을 1일 1회 5정씩 14일간 경구투여한 후, · 콜레스티라민 8g을 1일 3회, 13일간 투여	**<약동학>** C_{max}, AUC_{0-24h}, t_{max} 등 **<안전성>** 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG	· 중등도의 ALT 증가가 관찰되었으나 1~3주 이내에 회복 · PK 파라미터 D1 / D7 / D14 C_{max} 11.0 ±3.40 / 66.9 ±16.6 / 113 ±44.4 T_{max} 1.53 / 2.50 / 4.00 AUC_{last} 182 ±44.7 / 1360 ±305 / 2370 ±933 C_{trough} 7.30 ±1.72 / 55.6 ±14.7 / 105 ±37.1
BEX 6038 (2007)	건강한 남성에서의 ^{14}C-HMR1726의 질량 균형 및 대사에 관한 연구	공개, 단일군	건강한 남성 6명	· 70mg ^{14}C-HMR1726 단회 경구 투여(30일간 관찰)	**<약동학>** 총 방사능 관련 파라미터, 혈장 및 뇨에서의 HMR1726, TFMA 농도 **<안전성>** 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG	·혈액 및 RBC에서의 방사능 평균 AUC_{last}는 51.8%, 20.9% ·회수율은 투여 용량의 60.1%, 배설은 대변(37.5%), 소변(22.6%) ·7일동안 콜레스티라민의 추가적인 치료는 방사능의 전체적인 평균 회복을 83.2%로 증가시켰으며, 범위는 58.4~92.1%로 나타남 ·2명의 남성에서 이상반응 발생, 경증의 ALT 상승 및 졸음
POH 0295	HMR1726의 약동학 및 약력학 분석 (EFC6049-TEMSO와 2001 자료)	-	재발형 다발성경화증	·7mg, 14mg 1일 1회 경구 투여 ·기 실시된 임상시험자료에 대하여 안전성 분석 및 PK/PD 모델 구축	**<유효성>** 1st: ARR 2nd: TDP, MRI 파라미터 **<안전성>** ALT, Bone marrow, 등 12가지 안전성 변수	· 테리플루노마이드 농도와 연간재발율 또는 MRI 파라미터와 연관성은 나타나지 않음
식이영향 평가						
1002 (2001)	건강한 남성에서의 HMR1728 20mg 경구투여시 음식물 영향에 관한 연구	공개, 무작위배정 2-period 교차시험	건강한 남성 16명	·TP1(D1) : HMR1726 20mg (부하용량) ·TP2(D18). TP3(D38) : 공복 또는 고지방식이 후 MR1726 20mg 투여 ·TP4(45~D53, 9일) : 콜레스티라민 8g, 1일 3회	**<약동학>** 혈장 및 뇨에서의 HMR1726, 대사체(TFMA-oxanilic acid) 농도 **<안전성>** 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG	·HMR1726의 PK 파라미터 fast / fed C_{max} 2.6±0.4 / 2.1±0.3 T_{max} 4.2±11.7 / 20±24.7 AUC_{24} 42±4 / 39±4 AUC_{72} 142±19 / 139±19 AUC_{120} 286±44 / 298±26 ·TP1~TP3 중 발진(1건), 설사(1건), 콜레스티라민 투여기간 중 소화불량(2건)

시험 번호	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	평가항목	결과
ALI 6504 (2010)	건강한 피험자에서의 teriflunomide 7 mg, 14mg 정의 생체이용률에의 잠재적인 음식 효과를 조사하기 위한 공개라벨, 무작위, 단회, 2-평행군 2-순서, 2-투여 교차시험	공개, 무작위배정 2-평행군 2-기간 교차시험	건강한 성인 30명	·D1: 7mg 또는 14mg 투여(공복 또는 고지방식이) ·D4~D8: 콜레스티라민 1일 3회, 1회 8g 투여 ·D11: 7mg 또는 14mg 투여(공복 또는 고지방식이) ·D14~D18: 콜레스티라민 1일 3회, 1회 8g 투여	**<약동학>** C_{max}, AUC_{0-72}, t_{max} **<안전성>** 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG	·7mg 투여시 PK 파라미터 fast / fed C_{max} 0.906±0.198 / 0.740±0.101 T_{max} 2.26 / 5.00 AUC_{72} 41.1±5.70 / 38.8±6.09 ·14mg 투여시 PK 파라미터 fast / fed C_{max} 1.79±0.301 / 1.47±0.190 T_{max} 1.50 / 6.25 AUC_{72} 81.3±13.1 / 78.3±10.6 ·공복시 7mg 투여군에서 1명의 피험자가 심방세동 경험, 1시간 정도 지속 후 회복 ·콜레스티라민 투여시 ALT 증가, 위장관 장애
약물상호작용 연구						
INT 6039 (2006)	건강한 남성 피험자에서의 HMR1726(teriflunomide)와 **리팜핀**의 약물 상호작용에 관한 제1상, 단회투여, 공개-지표, 무작위, 2-way 교차시험	공개, 무작위배정2-way 교차시험	건강한 남성 21명	·테리플루노마이드 단독투여 (70mg QD D8) 또는 리팜핀과의 병용투여 (600mg QD, D1~D22) ·투여 후 7일간 콜레스티라민 1일 3회, 1회 8g 투여 ·21일 wash-out 후 2기 투여	**<약동학>** C_{max}, t_{max}, AUC_{0-360h}, $AUC_{0-\infty}$, CL/F, $t_{1/2}$ **<안전성>** 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG	· PK 파라미터 단독투여군 / 리팜핀 병용군 C_{max} 10.3±1.59 / 11.9±1.61 T_{max} 3.8±7.8 / 1.9±1.1 AUC_{360} 1820±309 / 1460±308 AUC_{inf} 3340±1150 / 1970±722 $t_{1/2b}$ 303±120 / 175±70.1 CL/F 24.6±12.0 / 39.7±13.7 · 투여기간 중 12건의 경증의 이상반응이 보고되었으나, 리팜핀 또는 코레스티라민 투여 개시에 따라 보고됨
INT 6040 (2008)	건강한 남성 피험자에서의 HMR1726(teriflunomide)와 **와파린**의 잠재적 약력학 및 약동학적 상호작용에 관한 연구	공개, 단일순서, 2-투여, 2-기간 시험	건강한 남성 14명	-P1: 와파린 25mg 단회투여(D1) 후 휴약기 7일 -P2 · HMR1726 70 mg을 1일 1회 3일간 투여(D1~D3) 후 14mg을 1일 1회, 8일간 투여(D4~D11) · D5에 와파린 25mg 단회투여 · HMR1726투여 후 11일간 콜레스티라민 8 g을 1일 3회 투여(D12~D22)	**<약동학>** C_{max}, AUC_{last}, AUC, t_{max}, $t_{1/2Z}$ (S- 및 R-wafarin) **<약력학>** INR, 피크치, 피크도달시간, $AUC_{[0-168]}$168 **<안전성>** 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG	· PK 파라미터(S-와파린) 단독투여 / HMR1726병용 C_{max} 1280±215 / 1360±195 T_{max} 2.00 / 2.00 AUC_{168} 42200±10800 / 45300±11400 AUC_{inf} 44100±12000 / 47500±12800 $t_{1/2z}$ 37.6±5.72 / 38.2±3.77 · PK 파라미터(R-와파린) 단독투여 / HMR1726병용 C_{max} 1260±210 / 1370±192 T_{max} 2.50 / 3.00 AUC_{168} 69800±19200 / 68700±15900 AUC_{inf} 78800±25500 / 74800±19300 $t_{1/2z}$ 50.8±9.87 / 45.1±5.66 · 와파린 단독투여 대비 HMR1726의 병용투여 시 168시간 이상의 시간별 INR에는 상호작용이 없었으나 최고 INR 활성은 병용시 25% 감소 · 콜레스티라민투여시 ALT, AST 증가 및 위장관계 이상반응 보고
INT 10563 (2009)	건강한 남성 피험자에서의 teriflunomide 14일 반복 경구 투여가 **미다졸람** 단회 경구 투여에 미치는 약동학적 상호작용에 관한 공개지표, 비무작위, 2-기간, 2-투여, 단일 순서 시험	공개, 단일순서, 2-투여, 2-기간 시험	건강한 남성 26명	-P1: D1에 미다졸람 2mg 단회투여 (1mg/mL Sol. Inj.) 후 휴약기 1일 -P2: · HMR1726 70 mg을 1일 1회 3일간 투여(D1~D3) 후 14mg을 1일 1회, 11일간 투여(D4~D14) · D14에 와파린 25mg 단회투여 · HMR1726투여 후 11일간 콜레스티라민 8 g을 1일 3회 투여(D15~D25)	**<약동학>** 1st: C_{max}, AUC_{last}, AUC(미다졸람) 2nd: t_{max}, $t_{1/2Z}$(미다졸람), C_{max}, t_{max}, C_{trough}, AUC_{0-24h}, 콜레스티라민 투여 후 혈장농도(HMR1726) **<안전성>** 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG	· PK 파라미터(미다졸람) 단독투여 / HMR1726병용 C_{max} 19.63±4.84 / 10.5±3.10 T_{max} 0.50 / 0.50 AUC_{last} 21.1±12.2 / 26.3±11.8 AUC_{inf} 22.3±12.8 / 27.8±12.8 $t_{1/2z}$ 3.48±1.25 / 4.12±1.71 · HMR1726 단독투여시 중증의 백혈구감소증 1건, 리파아제 증가 1건, 미다졸람 병용투여기간에 ALT 상승 1건 보고
INT 10564 (2011)	건강한 젊은 여성에서의 teriflunomide 반복 경구투여의 경구 피임 스테로이드(**에치닐에스트라디올 및**	공개, 단일순서, 2-투여, 2-기간 시험	건강한 여성 24명	-P1: 21일간 미니드릴정(0.03mg 에치닐에스트라디올 및 0.15mg 레보노르게스트렐) 반복투여 (D1~D21) 후 휴약기 7일 -P2	**<약동학>** 1st: C_{max}, AUC_{0-24h} (미니드릴) 2nd: t_{max}, C_{trough}(미니드릴), C_{max},	· PK 파라미터(에치닐에스트라디올) 단독투여 / HMR1726병용 C_{max} 0.0785 ±0.0198 / 0.124 ±0.0389

시험 번호	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	평가항목	결과
	레보노르게스트렐)에 대한 약동학적 상호작용			· 21일간 미니드릴정 반복 투여(D1~D21) · D8부터 14일간(D8~D21) teriflunomide 반복 경구투여 · 테리플루노마이드 투여 후 11일간 콜레스티라민 4g을 1일 3회 경구투여(D22~D32)	t_{max}, AUC_{0-24h}, C_{trough}(teriflunomide) **<안전성>** 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG	<table><tr><td>T_{max}</td><td>3.54</td><td>3.00</td></tr><tr><td>AUC_{last}</td><td>1.02±0.299</td><td>1.59±0.498</td></tr></table>· PK 파라미터(레보노르게스트렐)<table><tr><td></td><td>단독투여</td><td>HMR1726병용</td></tr><tr><td>C_{max}</td><td>7.23±1.30</td><td>9.60±2.10</td></tr><tr><td>T_{max}</td><td>3.00</td><td>2.00</td></tr><tr><td>AUC_{last}</td><td>108±24.7</td><td>151±36.0</td></tr></table>· 미니드릴 단독투여시 비인두염 20.8%, 두통 12.5% · 미니드릴, 테리플루노마이드 병용투여시 신경계장애(21.7%, 주로 두통), 위장관계 장애(17.4%, 주로 설사) · 콜레스티라민 투여시 주로 위장관계 장애
INT 11697 (2011)	건강한 남성 피험자에서의 teriflunomide 반복 경구 투여의 **레파글리니드** 단회 경구 투여와의 약동학적 상호작용에 관한 공개지표, 2-투여 시험	공개 비무작위, 단일순서, 2-투여, 2-기간 시험	건강한 남성 20명	-P1: 레파글리니드 0.25mg 단회투여 -P2 · teriflunomide 70 mg을 1일 1회, 4일간 투여(D1~D4)한 후 14 mg을 1일 1회, 8일간 투여(D5~D12) · D12에 레파글리니드 0.25mg 단회투여 · 테리플루노마이드 투여 후 11일간 콜레스티라민 4g을 1일 3회 경구투여(D14~D24)	**<약동학>** 1st: AUC_{last}, AUC (레파글리니드) 2nd: C_{max}, t_{max}, t_{last}, $t_{1/2Z}$(레파글리니드), C_{trough}, 정상 상태 및 콜레스티라민 세척기 이후의 정액 중 농도(teriflunomide) **<안전성>** 이상반응, 혈당 모니터링, 실험실적 검사, 활력징후, ECG	· PK 파라미터(레파글리니드)<table><tr><td></td><td>단독투여</td><td>HMR1726병용</td></tr><tr><td>C_{max}</td><td>3910±1120</td><td>6550±2550</td></tr><tr><td>T_{max}</td><td>0.50</td><td>0.50</td></tr><tr><td>AUC_{last}</td><td>4220±1870</td><td>10200±6370</td></tr><tr><td>AUC_{inf}</td><td>4420±1980</td><td>10700±6680</td></tr><tr><td>$t_{1/2z}$</td><td>0.986±0.793</td><td>2.81±1.83</td></tr></table>· 테리플루노마이드 단독 투여시 상기도감염 및 불면증 각 2례, 각 1명의 피험자에서 두통, 졸음, 백혈구감소증이 각 1례 보고 · 병용 투여 기간 중에 두통, 비루, 메스꺼움이 각 1명에서 보고 · 콜레스티라민 투여 기간 중에는 상기도감염(3명), 트랜스아미나아제 및 ALT 증가(3명), 메스꺼움(2명), 관절 삠(2명), 소화불량(1명), 팔 부상(1명)이 보고
INT 11720 (2011)	건강한 피험자에서의 CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 활성에 대한 기질인 **카페인**, 오메프라졸, 메토프롤롤 칵테일 단회투여의 약동학에 대한 teriflunomide(HMR1726) 반복투여의 영향을 평가하기 위한 공개지표, 단일 순서, 2-기간 교차시험	공개, 단일순서, 2-기간 교차시험	건강한 남성 36명	-P1: 카페인 100mg+ 오메프라졸 20mg+ 메토프롤롤 100mg 칵테일 단회 투여 -P2 · teriflunomide 70 mg을 1일 1회, 4일간 투여(D1~D4)한 후 14 mg을 1일 1회, 9일간 투여(D5~D13) · D12에 카페인 100mg+ 오메프라졸 20mg+ 메토프롤롤 100mg 칵테일 단회 투여 · 테리플루노마이드 투여 후 11일간 콜레스티라민 4g을 1일 3회 경구투여(D14~D24)	**<약동학>** 1st: AUC_{last}, AUC (카페인, 오메프라졸, 메토프롤롤) 2nd: C_{max}, t_{max}, $t_{1/2Z}$ (카페인, 오메프라졸, 메토프롤롤), C_{max}, t_{max}, $t_{1/2Z}$, AUC_{last}, AUC(카페인의 대사체인 파라잔틴), C_{trough}(terflunomide) **<안전성>** 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG	· PK 파라미터(카페인)<table><tr><td></td><td>단독투여</td><td>HMR1726병용</td></tr><tr><td>C_{max}</td><td>2210±366</td><td>1820±403</td></tr><tr><td>T_{max}</td><td>1.00</td><td>0.50</td></tr><tr><td>AUC_{last}</td><td>18900±7520</td><td>8580±4010</td></tr><tr><td>AUC_{inf}</td><td>19900±8110</td><td>8930±4160</td></tr><tr><td>$t_{1/2z}$</td><td>5.45±2.43</td><td>2.65±0.794</td></tr></table>· PK 파라미터(오메프라졸)<table><tr><td></td><td>단독투여</td><td>HMR1726병용</td></tr><tr><td>C_{max}</td><td>193±132</td><td>188±113</td></tr><tr><td>T_{max}</td><td>2.00</td><td>2.00</td></tr><tr><td>AUC_{last}</td><td>425±333</td><td>394±311</td></tr><tr><td>AUC_{inf}</td><td>458±337</td><td>418±315</td></tr><tr><td>$t_{1/2z}$</td><td>0.876±0.305</td><td>0.825±0.217</td></tr></table>· PK 파라미터(메토프롤롤)<table><tr><td></td><td>단독투여</td><td>HMR1726병용</td></tr><tr><td>C_{max}</td><td>103±44.0</td><td>107±53.6</td></tr><tr><td>T_{max}</td><td>2.00</td><td>2.00</td></tr><tr><td>AUC_{last}</td><td>636±405</td><td>603±447</td></tr><tr><td>AUC_{inf}</td><td>721±422</td><td>681±478</td></tr><tr><td>$t_{1/2z}$</td><td>3.41±1.04</td><td>3.30±0.826</td></tr></table>· 칵테일 단독투여시 3명, 테리플루노마이드 단독투여시 6명, 콜레스티라민 투여시 20명의 피험자에서 이상반응 관찰 · ECG파라미터에서 PCSA가 소수 관찰됨

시험 번호	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	평가항목	결과
INT 11932 (2011)	건강한 남성 피험자에서의 **부프로피온** 단회 경구 투여에 미치는 teriflunomide 반복 경구 투여의 약동학적 상호작용에 관한 공개지표, 비무작위, 2-기간, 2-투여, 단일 순서 시험	공개, 단일순서, 2-투여, 2-기간 약동학적 상호작용 시험	건강한 남성 17명	-P1: 월부트린SR정(부프로피온 150mg) 단회투여 후 휴약기 3일 이상 -P2 · teriflunomide 70 mg을 1일 1회, 4일간 투여(D1~D4)한 후 14 mg을 1일 1회, 10일간 투여(D5~D14) · D12에 월부트린SR정(부프로피온 150mg) 단회투여 · 테리플루노마이드 투여 후 14일간 콜레스티라민 4g을 1일 3회 경구투여(D15~D28)	**<약동학>** 1st: AUC_{last}, AUC (부프로피온) 2nd: C_{max}, t_{max}, $t_{1/2Z}$ (부프로피온, 하이드록시부프로피온), AUC_{last}, AUC (하이드록시부프로피온), C_{trough} (teriflunomide) **<안전성>** 이상반응, 임상실험실적 검사, 활력징후, ECG	· PK 파라미터(부프로피온) 단독투여 / HMR1726병용 C_{max}: 111±35.2 / 112±26.9 T_{max}: 2.00 / 3.00 AUC_{last}: 990±315 / 899±223 AUC_{inf}: 1030±331 / 936±236 $t_{1/2z}$: 16.7±5.80 / 15.6±6.01 · 테리플루노마이드 4명, 부프로피온과의 병용투여시 2명, 콜레스티라민 투여시 6명의 피험자가 이상반응 보고 2명의 피험자에서 수축기 및 이완기 혈압 증가가 보고
INT 12500 (2012)	건강한 남성 피험자에서의 **로수바스타틴** 10mg 단회 경구 투여에 미치는 테리플루노마이드 반복 경구 투여의 약동학적 상호작용에 관한 공개지표, 2-투여, 2-기간 시험	공개, 단일순서, 2-투여, 2-기간 약동학적 상호작용 시험	건강한 남성 15명	-P1: 로수바스타틴 10mg 단회투여 후 휴약기 5일 이상 -P2 · teriflunomide 70 mg을 1일 1회, 4일간 투여(D1~D4)한 후 14 mg을 1일 1회, 8일간 투여(D5~D12) · D12에 로수바스타틴 10mg 단회투여 · 11일간 콜레스티라민 4g을 1일 3회 경구투여(D14~D24)	**<약동학>** 1st: AUC_{last}, t_{last}, AUC (로수바스타틴) 2nd: C_{max}, t_{max}, $t_{1/2Z}$ (로수바스타틴), 혈중농도(테리플루노마이드) **<약력학>** 메발로닉에시드의 AUC **<안전성>** 이상반응, 임상실험실적 검사, 활력징후, ECG	· PK 파라미터(로수바스타틴) 단독투여 / HMR1726병용 C_{max}: 3650±1780 / 9340±5110 T_{max}: 3.00 / 3.00 AUC_{last}: 31500±16400 / 75400±38700 AUC_{inf}: 34800±17300 / 83000±41400 $t_{1/2z}$: 11.1±2.99 / 12.3±2.28 t_{last}: 36.00 / 36.00 · 테리플루노미드 반복투여시 로수바스타틴의 AUClast와 AUC는 각각 2.52배, 2.51배 증가 · 메발로닉에시드의 혈장농도에 대하여 테리플로노마이드의 반복투여가 영향을 미치지 않음 · 위장관계 AE가 나타났으며, 임상적으로 관련있는 실험실적 검사치의 변화는 없었음
INT 12503 (2012)	건강한 남성 피험자에서의 **세파클러** 단회 경구 투여에 미치는 테리플루노마이드 반복 경구 투여의 약동학적 상호작용에 관한 공개지표, 단일순서, 2-투여, 교차 시험	공개, 단일순서, 2-투여, 2-기간 약동학적 상호작용 시험	건강한 남성 10명	-P1: 세파클러 500mg 단회투여 -P2 · teriflunomide 70 mg을 1일 1회, 4일간 투여(D1~D4)한 후 14 mg을 1일 1회, 8일간 투여(D5~D12) · D12에 세파클러 500mg 단회투여 · 11일간 콜레스티라민 4g을 1일 3회 경구투여(D13~D23)	**<약동학>** 1st: AUC_{last}, AUC (세파클러) 2nd: C_{max}, t_{max}, $t_{1/2Z}$ CL/F, fe_{0-8}, CL_{R0-8} (세파클러), C_{trough} (테리플루노마이드) **<안전성>** 이상반응, 임상실험실적 검사, 활력징후, ECG	· PK 파라미터(세파클러) 단독투여 / HMR1726병용 C_{max}: 13100±3220 / 18300±2270 T_{max}: 0.75 / 1.00 AUC_{last}: 18700±2790 / 28900±3660 AUC_{inf}: 18800±2770 / 29000±3680 $t_{1/2z}$: 0.850±0.110 / 1.10±0.182 · 중대한 이상반응은 없었음.
Biopharmaceutical						
BDR 6639 (2007)	건강한 피험자에서의 14mg teriflunomide 단회 투여시 미분쇄원료로 제조한 정제와 분쇄원료로 제조한 정제 간의 상대 생체이용률	공개, 무작위, 단회투여, 3X3 교차시험	건강한 남성 27명	· treatment A: 14 mg 1정(unmilled) · treatment B: 14 mg 1정(milled) · treatment C: 7 mg 2정(unmilled) · 투여기 간 21일의 세척기, · teriflunodide의 제거 향상을 위해 각 기당 5일간 콜레스티라민 8g을 1일 3회을 투약	**<약동학>** C_{max}, T_{max}, AUC_{0-120h}, AUC, $T_{1/2Z}$ **<안전성>** 이상반응, 임상실험실적 검사, 활력징후, ECG	·PK 파라미터(테리플루노마이드) A / B / C $T_{1/2}$: 169 / 171 / 181 T_{max}: 2.00 / 2.00 / 1.76 $C_{max,u}$: 1.69 / 1.66 / 1.59 AUC_{120}: 116 / 113 / 113 AUC_u: 305 / 310 / 327 ·원료의 miling과 관계없이 14mg 두 정제가 생물학적으로 동등 ·14mg 1정과 7mg 2정은 생물학적으로 동등
BEQ 10169 (2008)	건강한 피험자에서 7 mg 및 14 mg의 HMR1726(teriflunomide) 시험약과 대조약을 비교한 무작위, 공개지표, 2-평행 2-way 교차, 단회투여 생물학적 동등성 시험	공개, 무작위, 단회투여, 2-치료군 2X2 교차시험	건강한 성인 남녀 94명	HMR1726 시험약 (콜로이달 실리카 없음) HMR1726 대조약 (콜로이달 실리카 있음) 1군: 7mg 시험약, 7mg 대조약 2군: 14mg 시험약, 14mg 대조약	**<약동학>** C_{max}, T_{max}, AUC_{0-120h}, AUC, $T_{1/2Z}$ **<안전성>** 이상반응, 임상실험실적 검사, 활력징후, ECG	· PK 파라미터(테리플루노마이드) 7T / 7R / 14T / 14R $T_{1/2}$: 256 / 243 / 242 / 259 T_{max}: 2.00 / 2.00 / 2.00 / 1.50 $C_{max,u}$: 1.08 / 1.06 / 2.12 / 2.25 AUC_{624}: 224 / 228 / 472 / 468 AUC_u: 275 / 270 / 556 / 579

시험 번호	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	평가항목	결과
						· 콜로이달 실리카의 유무가 7mg 정제와 14mg 정제에서 의 약동학적 파라미터에 영향을 주지 않음
Special population						
POP 6507 (2009)	**경증 및 중등도의 간부전**을 가진 남성 및 폐경기 여성에서의 teriflunomide 14 mg 단회투여 시 정상간기능 피험자와 매칭하여 비교한 약동학 및 내약성에 관한 공개-지표 시험	공개, 3군 평행시험	(1군) 경증 간부전환자 9명 (2군) 중등도 간부전환자 8명 (3군)건강한 피험자 8명	· 공복시 테리플루노마이드 14mg 단회투여 · 마지막 채혈 후(D54) 활성탄 50g을 1일 4회 투여	**<약동학>** 1st: C_{max}, AUC_{last}, $C_{max,u}$, AUC_u 2nd: $t_{1/2eff}$, $R_{ac,pred}$ **<안전성>** 이상반응, 임상실험실적 검사, 활력징후, ECG	· PK 파라미터(테리플루노마이드) 경증 / 중등도 / 정상인 C_{max} 1.64 / 1.58 / 1.66 AUC_{last} 441 / 393 / 444 $C_{max,u}$ 0.0458 / 0.00414 / 0.00454 AUC_u 1.26 / 1.06 / 1.29 · 경증 간부전환자에서 두통(4명), ALT 증가(1명), 구갈(1명), 인두염(1명), 척수신경근염(1명), 중등도 간부전환자에서 비인두염(1명), 두통(2명), 건강한 피험자에서 두통(2명) 관찰
POP 11432 (2011)	**중증의 신부전 환자**에서의 teriflunomide 14 mg 단회투여 시 정상신기능 피험자와 매칭하여 비교한 약동학 및 내약성에 관한 공개-지표 시험	공개, 단일군시험	중증 신부전환자 8명 건강한 성인 8명	· 공복시 테리플루노마이드 14mg 단회투여 · 마지막 채혈 후(D54) 콜레스티라민 4g 또는 8g을 1일 3회, 2일간 경구투여	**<약동학>** C_{max}, AUC_{last}, AUC, t_{max}, $t_{1/2Z}$, $T_{1/2eff}$, $R_{ac,pred}$, CL/F, V_{ss}/F, $C_{max,u}$, AUC_u, f_u **<안전성>** 이상반응, 임상실험실적 검사, 활력징후, ECG	· PK 파라미터(테리플루노마이드) 중증신부전 / 정상인 C_{max} 1.57±0.137 / 1.33±0.225 T_{max} 2.00 / 1.75 AUC_{last} 480±195 / 456±130 AUC_{inf} 525±242 / 495±162 $t_{1/2z}$ 297±121 / 306±77.4 CL/F 33.6±19.8 / 31.5±11.9 Vss/F 11.3±2.00 / 12.5±1.48 $T_{1/2eff}$ 315±185 / 314±94.8 $R_{ac,pred}$ 19.4±11.1 / 19.4±5.70 · 중증 신부전 환자 4명의 QTc 간격에서 PCSA가 관찰됨
Safety						
TES 10852 (2011)	건강한 피험자에서의 teriflunomide 반복 경구 투여가 심실재분극에 미치는 영향을 양성대조군으로서 목시플록사신(400mg 단회)과 함께 투약한 위약과 비교한 무작위, 이중맹검, 이중-속임약, 3-평행군 시험	이중맹검, 무작위배정 위약 및 양성대조, 3군 평행시험	건강한 성인남녀 194명	피험자들은 12일간 다음의 치료 중 하나를 무작위로 투여받게 됨 · terifulnomide 70mg 1일 1회 4일간 투여 후 14mg 1일 1회 8일간 투여 · 위약 12일간 투여 · 위약 11일간 투여 후 제12일에 400 mg의 목시플록사신을 단회 투여 · 투여 종료 후 최소 11일간 콜레스티라민 또는 활성탄 투여	**<약력학>** 1st: QTcF 2nd: HR, QT, QTcB, QTcN **<약동학>** C_{max}, t_{max}, AUC_{0-24h}, C_{trough} **<안전성>** 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG	· teriflunomide 와 위약간의 QTcF에 대한 LTMMD 예측은 3.46 ms(90% CI: 0.47~6.45) · 심박수에 대한 LTMMD 예측은 1.36 bpm(90% CI: -0.28~3.01). · QTcN에 대한 LTMMD 예측은 3.58 ms (90% CI: 0.59~6.56) · 제12일의 tmax에서의 변화는 QTcF에 대한 teriflunomde vs 위약의 평균 예측값이 1.27 ms (90% CI: -1.26`3.79)
치료적 탐색 임상시험: 재발성 다발성 경화증						
2001 (2003)	재발이 있는 다발성 경화증 환자에서의 teriflunomide (HMR1726)의 안전성 및 유효성 제2상 시험	위약대조 이중맹검 무작위 평행군	재발이 있는 다발성 경화증 환자 179명	3개 군으로 나누어 36주간 투여 · 위약 · 테리플루노마이드 7mg 투여군 : 7일간 14mg/d 투여 후 7mg/d 유지 · 테리플루노마이드 14mg 투여군 : 7일간 28mg/d 투여 후 14mg/d 유지	**<유효성>** 1st: MRI 스캔 당 활성병소 수 2nd: T2, T1 MRI 스캔당 활성병소 수, EDSS, MSFC, MS relapse 기타: 삶의 질 측정(Fatique Impact Scale, MSQOL-54) **<약동학>** 테리플루노마이드와 TFMA의 혈중농도 측정 **<안전성>** 이상반응, 임상실험실적 검사, 활력징후, ECG, 신경학적 검사	· MRI 스캔 당 활성병소 수 위약 / 7mg / 14mg 2.69 / 1.06 / 0.98 p-val. / 0.0234 / 0.0052 · T1 MRI 스캔 당 활성병소 수 위약 / 7mg / 14mg 2.27 / 0.89 / 0.79 p-val. / 0.0331 / 0.0123 · T2 MRI 스캔 당 활성병소 수 위약 / 7mg / 14mg 1.51 / 0.44 / 0.68 p-val. / 0.0029 / 0.0184 · EDSS score 위약 / 7mg / 14mg 13 / 17 / 4 p-val. / 0.3355 / 0.0397 · MS relapse 위약 / 7mg / 14mg 23 / 21 / 13 p-val. / - / 0.0983

<table>
<tr><th>시험 번호</th><th>임상시험제목 (번호/저널명)</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td>LTS 6048 [2001 EXT] (2011)</td><td>재발이 있는 다발성 경화증 환자에서의 teriflunomide (HMR1726)의 안전성 및 유효성 제2상 연장시험</td><td>무작위 평행군</td><td>재발이 있는 다발성 경화증 환자 147명</td><td>2001시험을 완료한 피험자에 대하여 다음과 같이 528주간 투여
· 2001시험에서의 위약군 피험자는 1:1로 시험약 7mg, 또는 14mg을 1일 1회 경구투여
· 시험군 피험자는 동일용량 유지</td><td><유효성>
1st: MS relapse 재발율
2nd: EDSS, MSFC, 질병 및 뇌위축증 정도, 기타 MRI 파라미터
테리플루노마이드와 TFMA의 혈중농도 측정
<약동학>
테리플루노마이드와 TFMA의 혈중농도
<안전성>
이상반응, 임상실험실적 검사, 활력징후, ECG, 신경학적 검사</td><td>· MS relapse<table><tr><th>0/7</th><th>7/7</th><th>0/14</th><th>14/14</th></tr><tr><td>0.252</td><td>0.316</td><td>0.212</td><td>0.200</td></tr></table>· EDSS score 변화<table><tr><th>0/7</th><th>7/7</th><th>0/14</th><th>14/14</th></tr><tr><td>1.10</td><td>0.30</td><td>-0.13</td><td>0.63</td></tr></table>· MRI 파라미터(BOD 평균변화)<table><tr><th>0/7</th><th>7/7</th><th>0/14</th><th>14/14</th></tr><tr><td>5714.79</td><td>3846.58</td><td>2039.98</td><td>1674.11</td></tr></table>· 뇌위축증에서의 변화 백분율<table><tr><th>0/7</th><th>7/7</th><th>0/14</th><th>14/14</th></tr><tr><td>4.189</td><td>3.356</td><td>2.289</td><td>2.568</td></tr></table></td></tr>
<tr><td colspan="7">치료적 확증 임상시험: 재발성 다발성 경화증</td></tr>
<tr><td>EFC 6049 ;TEMSO (2011)</td><td>재발이 있는 다발성 경화증 환자에서의 재발의 빈도 감소 및 신체적 장애 축적 지연에 대한 teriflunomide (HMR1726D)의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위, 이중맹검, 위약대조 평행군 시험</td><td>위약대조 이중맹검 무작위 평행군</td><td>재발이 있는 다발성 경화증 환자 1086명</td><td>3개 군으로 나누어 108주간 투여
· 위약
· 테리플루노마이드 7mg 투여군 : 7일간 14mg/d 투여 후 7mg/d 유지
· 테리플루노마이드 14mg 투여군 : 7일간 28mg/d 투여 후 14mg/d 유지
· 시험 후 콜레스티라민 8g을 매8시간마다 11일간 투여 또는 50g의 활성탄 가루를 매6시간마다 11일간 투여</td><td><유효성>
1st: 연간 재발률(ARR)
2nd: 12주 지속된 장애 진행 환자의 예측 백분율(EDSS score), MRI변수 및 FIS
3rd: SF-36, EQ-5D의 변화, 최초 재발 확인까지의 시간, MSFC, 6/12/24개월 시점에 재발 확진이 없는 환자 비율
<약동학>
테리플루노마이드의 혈중농도 측정
<안전성>
이상반응, 임상실험실적 검사, 활력징후</td><td><유효성>
· ARR<table><tr><th>위약</th><th>7mg</th><th>14mg</th></tr><tr><td>0.539</td><td>0.370</td><td>0.369</td></tr><tr><td>p-val.</td><td>0.0002</td><td>0.0005</td></tr></table>· 12주 지속된 장애 진행 환자의 예측 백분율(SDP)<table><tr><th>위약</th><th>7mg</th><th>14mg</th></tr><tr><td>27.3</td><td>21.7</td><td>20.2</td></tr><tr><td>개선율</td><td>23.7</td><td>29.8</td></tr><tr><td>p-val.</td><td>0.0835</td><td>0.0279</td></tr></table>· MRI 결과 baseline으로부터의 변화는 시험약 7mg, 14mg 투여군에서 위약에 비하여 유의하게 감소(각각 p=0.03, p<0.001)
· MSFC, FIS 점수, SF-36, EQ-D3점수에서 통계학적으로 유의적인 차이는 없음
<안전성>
· 약물이상반응은 모든 투여군에서 유사하게 나타남</td></tr>
<tr><td>LTS 6050 [EFC 6049 EXT] (2011)</td><td>재발이 있는 다발성 경화증 환자에서의 teriflunomide 2용량(7, 14 mg)의 안전성을 기록하기 위한 다국가, 이중맹검, 위약대조 시험 EFC6049 시험의 장기 연장 시험</td><td>무작위 평행군</td><td>재발이 있는 다발성 경화증 환자 740명</td><td>EFC 6049시험을 완료한 피험자에 대하여 다음과 같이 288주간 투여
· 위약군 피험자는 1:1로 시험약 7mg, 또는 14mg을 1일 1회 경구투여
· 시험군 피험자는 동일용량 유지</td><td><유효성>
1st: EDSS score
2nd: 장애 진행이 없는 피험자 비율, 연간 재발율, 최초 재발 확진에 걸린 시간, 재발없는 환자 비율, MRI 변수, EDSS, FIS, MSFC 변화
<안전성>
이상반응, 임상실험실적 검사, 활력징후</td><td><유효성>
· 12주 지속된 장애 진행 환자의 예측 백분율<table><tr><th>0/7</th><th>7/7</th><th>0/14</th><th>14/14</th></tr><tr><td>42.0</td><td>37.1</td><td>41.8</td><td>37.5</td></tr></table><안전성>
· 약물이상반응은 모든 투여군에서 유사하게 나타났으나, 중대한 이상반응 및 시험중단을 야기한 이상반응은 7mg 투여군에서 높게 나타남</td></tr>
<tr><td>EFC 10891 ;TENERE (2011)</td><td>재발이 있는 다발성 경화증 환자에서의 teriflunomide와 인터페론-베타1a의 유효성 및 안전성을 검증하기 위한 다기관, 무작위, 평행군, 평가자-맹검</td><td>활성대조 공개 무작위 평행군</td><td>재발이 있는 다발성 경화증 환자 324명</td><td>3개 군으로 나누어 48~118주 투여
· 대조군: 인터페론-베타1a 44ug을 주3회 투여
· 테리플루노마이드 7mg QD
· 테리플루노마이드 14mg QD
· 시험 후 콜레스티라민 8g을 매8시간마다 11일간 투여 또는</td><td><유효성>
1st: 재발 또는 실패까지의 시간
2nd: ARR, FIS, TSQM
<약동학>
테리플루노마이드의</td><td><유효성>
· time to failure(48주)<table><tr><th>대조약</th><th>7mg</th><th>14mg</th></tr><tr><td>0.365</td><td>0.358</td><td>0.333</td></tr><tr><td>p-val.</td><td>0.519</td><td>0.595-</td></tr></table>· ARR
· 48주에서의 FIS 변화</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>시험
번호</th><th>임상시험제목
(번호/저널명)</th><th>디자인</th><th>대상
환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td>시험 및 장기연장시험</td><td></td><td></td><td>50g의 활성탄 가루를 매6시간마다 11일간 투여</td><td>혈중농도 측정

<안전성>
이상반응, 임상실험실적 검사, 활력징후</td><td>
<table>
<tr><th>대조약</th><th>7mg</th><th>14mg</th></tr>
<tr><td>0.216</td><td>0.410</td><td>0.259</td></tr>
<tr><td>p-val.</td><td>0.0339</td><td>-</td></tr>
</table>
<table>
<tr><th>대조약</th><th>7mg</th><th>14mg</th></tr>
<tr><td>9.099</td><td>0.969</td><td>4.096</td></tr>
<tr><td>p-val.</td><td>0.0276</td><td>0.1789</td></tr>
</table>
· 48주에서의 TSQM
<table>
<tr><th>대조약</th><th>7mg</th><th>14mg</th></tr>
<tr><td>60.975</td><td>68.292</td><td>98.818</td></tr>
<tr><td>p-val.</td><td>0.0239</td><td>0.0162</td></tr>
</table>

<안전성>
·AE는 대조군과 시험군에서 유사함
</td></tr>
<tr><td>EFC 10531 ;TOWER (2012)</td><td>재발이 있는 다발성 경화증 환자에서의 teriflunomide의 유효성 및 안전성을 연구하기 위한 다기관, 이중맹검, 평행군, 위약대조 시험</td><td>위약대조
이중맹검
무작위
평행군</td><td>재발이 있는 다발성 경화증 환자 1165명</td><td>3개 군으로 나누어 48주간 투여
· 위약 QD
· 테리플루노마이드 7mg QD
· 테리플루노마이드 14mg QD
· 시험 후 콜레스티라민 8g을 매8시간마다 11일간 투여 또는 50g의 활성탄 가루를 매6시간마다 11일간 투여</td><td><유효성>
1st: 연간 재발률(ARR)
2nd: 장애 진행시간, FIS, 최초 재발 확인까지의 시간, 재발없는 환자 비율, 6/12/24개월 시점에 재발 확진이 없는 환자 비율, EDSS, SF-36

<약동학>
테리플루노마이드의 혈중농도

<안전성>
이상반응, 임상실험실적 검사, 활력징후</td><td><유효성>
· ARR
<table>
<tr><th>위약</th><th>7mg</th><th>14mg</th></tr>
<tr><td>0.501</td><td>0.389</td><td>0.319</td></tr>
<tr><td>p-val.</td><td>0.0183</td><td>0.0001</td></tr>
</table>
· 12주에서의 SDP
<table>
<tr><th>위약</th><th>7mg</th><th>14mg</th></tr>
<tr><td>16.8</td><td>16.0</td><td>11.9</td></tr>
<tr><td>HR</td><td>0.955</td><td>0.685</td></tr>
<tr><td>p-val.</td><td>0.7620</td><td>0.0442</td></tr>
</table>

<안전성>
· 약물이상반응은 위약군과 시험군에서 유사하게 나타남</td></tr>
</table>

6.2 가교자료

·「의약품의 품목허가신고심사 규정」[별표6]에 따라 면제

6.3 검토의견

·식이영향평가 결과 고지방식이 후 약물 투여시 공복투여에 비해 Cmax가 20%정도 감소하였으나, AUC는 생물학적동등범위 내로서 식이영향은 없었다.

·약물상호작용연구 결과 와파린, 미니드릴정(에치닐에스트라디올, 레보노르게스트렐), 레파글리니드, 카페인, 로수바스타틴, 세파클러와의 약물상호작용이 관찰되었다.

·간장애(경증 및 중등도), 신장애 환자에서의 약동학적 파라미터는 정상피험자와 유사하게 나타나 간장애, 신장애 환자에서의 용량조절은 불필요하나, 중증 간장애 환자에서는 평가가 이루어지지 않았다.

·레프루노미드와의 생체이용률 비교를 통하여 임상용량을 설정한 후 유효성을 평가하여 설정된 용량에 대한 타당성을 입증하였다.

·위약 대비 치료적 확증 임상시험*[TEMSO, TOWER]* 결과, 1차 유효성 평가변수인 연간재발율(ARR)은 테리플루노마이드 7, 14mg 투여군에서 모두 유의적으로 감소하였으나, 2차 유효성 평가변수인 SDP에서는 14mg 투여군에서만 위약 대비 유의적인 개선을 나타내었다. 또한 활성대조시험[TENERE]에서도 1차 유효성 평가변수인 치료실패(재발)까지의 시간에 대해서는 7, 14mg 투여군에서 모두 대조군과 유사한 경향을 나타내었으나, 2차 유효성 평가변수인 연간재발율(ARR)에 대해서는 14mg 투여군에서 활성대조군 및 7mg 투여군에 비하여 유의적인 증가를 나타내었다. 두 용량군 모두에서 이상반응의 종류 및 빈도가 유사하게 나타났으므로 투여용량을 14mg으로 설정

한 것은 타당하다.

·개발과정에서 제제의 변경사항이 발생하였으나 변경이 발생한 경우 적절한 변경수준에 따라 두 제제간 동등성을 입증하였으며, 물질의 특성을 고려하여 용출액을 설정한 것은 타당하다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

·미국 FDA: 2012.9.12. 허가

·호주 TGA: 2012.11.14. 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료[3)]

- 길레니아캡슐(핀골리모드염산염) vs 코팍손주(글라티라머 아세테이트) vs 티사브리주(나탈리주맙) vs 아보넥스주(인터페론베타 1a) vs 레비프프리필드주(인터페론베타 1a) vs 베타페론주(인터페론베타 1b)

9. 기타

·미국 FDA 자료제출증명서(2013.2.22)

·유럽 EMA 자료제출증명서(2013.5.9). 끝.

3) [붙임1] 국내유사제품과의 비교검토 참조

[붙임1] 국내유사제품과의 비교검토

제품명	오바지오필름코팅정 (전문, 희귀, 119)	길레니아캡슐 (전문, 희귀, 119)	코팍손주 (전문, 희귀, 119)	티사브리주 (전문, 희귀, 639)	아보넥스주 (전문, 희귀, 639)	레비프프리필드주 (전문, 희귀, 639)	베타페론주 (전문, 639)
성분	테리플루노마이드	핀골리모드염산염	글라티라머 아세테이트	나탈리주맙	인터페론베타-1a	인터페론베타-1a	인터페론베타-1b
효능효과	·재발형 다발성 경화증의 치료	·재발 빈도의 감소와 장애 진행 지연을 통한 재발형 다발성 경화증 환자의 치료	·재발성-이장성 다발성 경화증의 재발빈도 감소	·재발 이장성 다발성 경화증의 단독 질병완화요법	·재발성 다발성 경화증의 치료. 단, 지난 3년간 재발 사이에 지속적인 진행 없이 신경계 기능이상(재발)이 적어도 2번 나타난 경우. 아보넥스주는 장애의 진행을 느리게 하고 재발 횟수를 감소시킨다.	·임상적 독립증후군 (Clinically Isolated Syndrome, CIS, First clinical demyelinating event)의 치료. 다른 질환으로 진단되지 않으며, 임상적 확진 다발성 경화증 (Clinically Definite Multiple Sclerosis, CDMS)으로 진행될 위험이 높은 경우로 정의하였다. ·재발성 다발성 경화증의 치료. 단 임상시험에서는 재발성의 정의를 지난 2년 동안 2회 이상 증상의 급성 악화로 정의하였다. ·이차적 진행성 다발성 경화증 (Secondary Progressive Multiple Sclerosis, SPMS) 환자의 경우, 진행성 재발 활성이 없는 환자에 대해서는 유효성이 입증되지 못하였다.	·다발성경화증의 재발 방지 및 진행 억제 ·다발성 경화증 이외의 다른 질환으로 진단할 수 없고 다발성 경화증으로 예상되는 한 번의 임상 사건이 발생한 환자에서 다발성 경화증의 발병 억제
용법용량	1일 1회 경구투여	1일 1회 경구투여	1일 1회 피하주사	매4주마다 IV inf.	주1회 근육주사	주 3회 피하주사	피하에 격일로 투여