의약품 품목변경허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2022.08.31.</td><td>접수번호</td><td>20220167859
20220168377</td></tr>
<tr><td colspan="2">변경신청사항</td><td colspan="3">효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항, 허가조건</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국에자이(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">텍피데라캡슐120밀리그램(디메틸푸마르산염)
텍피데라캡슐240밀리그램(디메틸푸마르산염)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">디메틸푸마르산염(수4734-4-ND)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">1캡슐(450.0mg) 중 디메틸푸마르산염(별규) 120mg
1캡슐(539.90mg) 중 디메틸푸마르산염(별규) 240mg</td></tr>
<tr><td rowspan="3">기
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2016.01.22.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">재발 이장성 다발성경화증의 치료</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">다발성경화증 치료에 경험이 있는 의사 지도하에 치료를 시작해야 한다. 이 약의 치료 시작 전에 림프구수를 포함한 전혈구수를 확인해야 한다.('1. 경고' 항 참조)
성인: 초기용량으로 1일 2회, 1회 120mg을 7일간 투여하고, 이후 권장유지용량인 1일 2회, 1회 240mg으로 증량한다.
이 약은 음식물과 함께 복용하도록 하며, 이를 통하여 홍조 또는 위장관계 이상반응을 보이는 환자에서 내약성을 향상시킬 수 있다. 홍조와 위장관계 이상반응을 줄이기 위하여 일시적으로 1일 2회, 1회 120mg으로 용량을 감소시킬 수 있으나, 1개월 이내에 권장유지용량인 1일 2회, 1회 240mg으로 투여를 재개해야 한다.
캡슐 또는 그 내용물을 부수거나 녹이지 않으며, 빨거나 씹지 않고 한 번에 삼킨다.
복용을 잊은 경우, 두 배로 복용하지 않는다.</td></tr>
<tr><td rowspan="5">변경
허가
사항</td><td>변경허가일자</td><td colspan="3">2023.05.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">• 미국: Tecfidera, Biogen Idec ('13.3.27. 허가)
• 호주: Tecfidera 120, 240mg, Biogen Idec ('13.7.11. 허가)
• 캐나다: Tecfidera 120, 240mg, Biogen Idec ('14.1.23. 허가)</td></tr>
</table>

	• 유럽(EMA), 영국: Tecfidera 120, 240mg, Biogen Idec (‘14.1.30. 허가) • 스위스: Tecfidera Caps 120, 240mg, Biogen Switzerland (‘14.9.3. 허가) • 일본: Tecfidera Capsules 120, 240mg, Biogen Japan (‘16.12.19. 허가)		
허가부서	허가총괄담당관	**허가담당자**	김이레, 이근아, 김은주
심사부서	순환신경계약품과 의약품안전평가과	**심사담당자**	(안유) 유한빛, 도원임, 오호정 (RMP) 김보라, 박선임, 이인선
GMP* 평가부서	-	**GMP 담당자**	-

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

○ 효능·효과

만 13세 이상의 소아 및 성인 환자에 대한 재발 이장성 다발성경화증의 치료

○ 용법·용량

다발성경화증 치료에 경험이 있는 의사 지도하에 치료를 시작해야 한다. 이 약의 치료 시작 전에 림프구수를 포함한 전혈구수를 확인해야 한다('1. 경고'항 참조). 초기용량으로 1일 2회, 1회 120mg을 7일간 투여하고, 이후 권장유지용량인 1일 2회, 1회 240mg으로 증량한다. 이 약은 음식물과 함께 복용하도록 하며, 이를 통하여 홍조 또는 위장관계 이상반응을 보이는 환자에서 내약성을 향상시킬 수 있다. 홍조와 위장관계 이상반응을 줄이기 위하여 일시적으로 1일 2회, 1회 120mg으로 용량을 감소시킬 수 있으나, 1개월 이내에 권장유지용량인 1일 2회, 1회 240mg으로 투여를 재개해야 한다. 캡슐 또는 그 내용물을 부수거나 녹이지 않으며, 빨거나 씹지 않고 한 번에 삼킨다. 복용을 잊은 경우, 두 배로 복용하지 않는다. 성인과 만 13세 이상 소아 환자에서 이 약의 용법용량은 동일하다. 만 10세에서 12세의 소아 환자에 관한 데이터는 제한적이며, 만 10세 미만의 소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 아직 확립되지 않았다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고 1) 간효소증가(≥3 정상 상한치(ULN)) 및 총 빌리루빈 수치 증가(≥2 ULN)를 포함한 약물유래 간손상은 이 약 투여시 발생 할 수 있다. 발현 시간은 투여 후 즉시, 수주 혹은 더 오래 걸릴 수 있으며, 이러한 이상반응은 약물투여 중단 후 소실되었다. 치료시작 이전 및 치료 중, 혈청 아미노전이효소(알라닌 아미노전이효소(ALT), 아스파테이트 아미노전이효소(AST)) 및 총 빌리루빈 수치에 대한 모니터링을 실시하고, 만약 이 약에 의해 임상적으로 유의한 간 손상이 발생될 경우 이 약의 투여는 중단되어야 한다. 2) 림프구감소증 (1) 이 약은 림프구수를 감소시킬 수 있고 림프구수가 낮은 환자에 대해 연구된 바 없으므로, 이러한 환자에게는 주의하여 투여한다. 이 약의 치료 시작 전에 최근의 림프구수를 포함한 전혈구 검사 결과를 확인해야 하며, 림프구수가 정상범위보다 낮으면 이 약의 치료를 시작하기 전에 가능한 원인을 철저히 평가해야 한다. 이 약은 중증 림프구감소증 환자에게 투여를 시작하면 안된다 (림프구수 0.5x109/L 미만). 치료 시작 후 3개월마다 림프구수를 포함한 전혈구 검사를 실시하는 것이 권장된다.

또한 6개월 이상 지속되는 장기간의 중증 림프구감소증 (림프구수 0.5x109/L 미만) 환자에게는 이 약의 투여를 중단해야 한다. 가용한 다른 치료법 측면에서 환자와 논의하여 치료의 유익성과 위해성의 균형을 재평가해야 한다. 임상적 요인, 실험실적 및 영상 검사의 평가를 재평가의 일부로 포함할 수 있다. 림프구수는 회복 될 때까지 추적해야 한다. 대체 치료법이 없는 경우 및 회복시, 치료 중단 후 이 약의 치료를 재개할지 여부는 임상적 판단에 근거해야 한다.

림프구수가 각 실험실별 참조범위에 따라 정의된 정상 하한치 (LLN)보다 아래인 환자의 경우 정기적인 절대 림프구 수치 모니터링이 권장된다. 추가적으로 개인별 진행성 다병소성 백질뇌증 (Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)의 위험을 높일 수도 있는 이외 인자들도 고려되어야 한다 (아래 PML 항 참조).

(2) 이 약을 투여받는 환자에게는 감염 증상을 의사에게 보고하도록 교육하며, 중대한 감염이 있는 환자는 감염이 치료될 때까지 이 약의 치료를 시작해서는 안된다. 환자에게서 중대한 감염이 발생하는 경우에는 이 약의 투여 중지를 고려하고, 이 약의 재투여 전에 유익성과 위해성에 대하여 재평가를 실시한다.

3) 진행성 다병소성 백질뇌증(Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)

- 자기공명영상(Magnetic Resonance Imaging, MRI)

이 약의 치료를 시작하기 전에 비교를 위해 기저(일반적으로 3개월 이내) MRI가 확인되어야 한다. 추가적인 MRI에 대한 필요성은 국가 및 지역 권고 사항에 따라 고려해야 한다. MRI는 PML의 위험이 증가한 환자들에 대한 감시의 일부분으로 고려될 수 있다. 임상적으로 PML이 의심되는 경우, 진단을 위해 즉시 MRI를 실시한다.

이 약을 투여 받은 환자에서 PML이 보고되었다. PML은 JC바이러스(John-Cunningham virus, JCV)에 의한 뇌의 기회감염으로 발생되며, 사망 혹은 중증 장애를 일으킬 수 있다. PML은 JCV 감염이 있을 때만 발생할 수 있다. 이 약을 투여 받은 환자에서 림프구감소증이 항-JCV 항체 혈청 검사의 정확성에 미치는 영향이 연구되지 않았음을 고려해야 한다. 또한 (정상 림프구수 상태에서) 음성(negative)의 항-JCV 항체 검사가 이후의 JCV 감염의 가능성을 배제하는 것은 아니다.

림프구감소증 (림프구수가 정상 하한치 아래)에서 이 약 및 푸마르산을 함유한 다른 의약품을 투여했을 때 PML의 사례들이 보고되었다. 장기간의 중등증에서 중증의 림프구감소증은 이 약 투여 시 PML 발생 위험을 높이는 것으로 보이나, 경증의 림프구감소증 환자에서 그 위험을 배제할 수 없다.

림프구감소증 상태에서 PML 발생 위험을 높이는데 기여할 수 있는 다른 인자는 다음과 같다:

- 이 약 치료 기간 (비록 치료 기간과의 정확한 관계는 알 수 없지만, PML 사례는 치료 약 1년에서 5년 후까지 발생했다)

- 면역 방어에 중요한 CD4+ 및 특히 CD8+ T세포수의 심각한 감소 (‘4. 이상반응’항 참조)

- 이전의 면역억제제 또는 면역조절제의 치료 (‘5. 일반적 주의’항 참조)

의사는 환자의 증상이 신경학적인 장애를 암시하는지, 그렇다면 그 증상이 전형적인 다발성 경화증 또는 PML로 의심 가능한지 평가해야 한다.

PML이 의심되는 첫 번째 징후 또는 증상이 있을 경우 이 약의 투여를 중지하고, 정량 PCR 방법을 통한 뇌척수액 (CSF)의 JCV DNA 판정을 포함해서 적절한 진단평가가 이루어져야 한다.

PML의 증상은 다발성경화증의 재발과 유사할 수 있다. PML의 전형적인 증상은 며칠에서 몇 주 동안 다양하게 진행성으로 나타나며, 몸의 한편으로 진행성의 약화(무력감) 또는 팔다리의 둔감, 시력 장애, 생각과 기억력의 변화, 혼동을 가져올 수 있는 지남력의 변화, 성향의 변화가 있다 (‘4. 이상반응’항 참

조).

의사는 환자가 알아차리지 못할 수 있는 PML 의심 증상에 대해 각별히 주의해야 한다. 환자가 인지하지 못하는 증상이지만 보호자나 간병인이 알아차릴 수도 있기 때문에, 환자가 이 약 치료에 대해 보호자나 간병인에게 알리도록 해야한다.

만약 PML이 발병 한다면, 이 약은 영구적으로 중단되어야 한다.

4) 아나필락시스 반응

시판 후 경험에서 이 약의 투여 후 아나필락시스/아나필락시양 반응의 사례가 보고되었다. 증상에는 호흡 곤란, 저산소증, 저혈압, 혈관 부종, 발진 또는 두드러기를 포함할 수 있다. 디메틸푸마르산의 아나필락시스 유도기전은 알려지지 않았다. 반응은 일반적으로 첫 번째 투약 후에 발생하지만 치료 중 언제든지 발생할 수 있으며 중대하고 생명을 위협 할 수 있다. 환자에게 아나필락시스 징후나 증상이 나타나는 경우 이 약의 복용을 중단하고 즉각적인 치료를 받도록 지시해야 한다. 이 약의 치료를 재개해서는 안된다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분 또는 구성성분에 과민증인 환자

진행성 다병소성 백질뇌증(PML)이 의심되거나 확인된 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 림프구수가 낮은 환자('5. 일반적 주의'항 참조)

2) 감염 환자('5. 일반적 주의'항 참조)

3) 중증의 신장애 및 간장애 환자(연구된 바 없음)

4) 중증의 활성 위장관 질환 환자(연구된 바 없음)

5) 임부 및 수유부

4. 이상반응

이 약을 투여한 환자에서 나타난 가장 흔한 이상반응 (발생율 ≥10%)은 홍조와 위장관계 이상반응(예. 설사, 구역, 복통, 상복부 통증)이었다. 홍조와 위장관계 이상반응은 치료 초기(주로 첫 1개월)에 시작되는 경향을 보였고, 홍조와 위장관계 이상반응을 경험한 환자에서는 이 약 투여 기간 동안 이러한 증상의 간헐적 발생이 지속적으로 나타날 수 있다. 이 약의 투여환자에서 치료중단을 초래한 이상반응으로 가장 흔하게(발생율 ≥1%) 보고된 것은 홍조(3%)와 위장관계 이상반응(4%)이었다.

위약 대조 임상시험 및 비통제 임상시험에서 총 2,513명의 환자가 최대 12년 동안 이 약을 투여 받았으며, 이 환자들은 전반적으로 11,318인년(person-year)에 해당하는 만큼 노출되었다. 총 1,169명의 환자가 최소 5년간 이 약의 투여를 받았으며, 426명의 환자는 최소 10년간 이 약을 투여 받았다. 비통제 임상시험에서의 경험은 위약 대조 임상시험에서의 경험과 일치하였다.

임상시험, 시판 후 안전성 연구 그리고 자발적 보고에서 확인된 이상반응을 아래표에 나타내었다.

이상반응은 MedDRA 기관분류 (System Organ Class)의 우선용어 (Preferred terms)에 따라 분류하여 나타내었다. 이상반응의 빈도는 다음과 같이 나타내었다.

- 매우 흔하게 (≥1/10)

- 흔하게 (≥1/100, <1/10)

- 흔하지 않게 (≥1/1,000, <1/100)

- 드물게 (≥1/10,000, <1/1,000)

- 매우 드물게 (<1/10,000)

- 빈도불명 (현재 유용한 자료로 추정불가)

기관구분	이상반응	빈도
감염	위장염	흔하게
	진행성 다병소성 백질뇌증	빈도불명
	대상포진	빈도불명
혈액 및 림프계 이상	림프구감소증	흔하게
	백혈구감소증	흔하게
	혈소판감소증	흔하지 않게
면역계 이상	과민반응	흔하지 않게
	아나필락시스	빈도불명
	호흡 곤란	빈도불명
	저산소증	빈도불명
	저혈압	빈도불명
	혈관부종	빈도불명
간담즙계 이상	약물유래간손상	빈도불명
	AST 증가	흔하게
	ALT 증가	흔하게
신경계 이상	작열감	흔하게
혈관계 이상	홍조	매우 흔하게
	안면홍조	흔하게
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	콧물	빈도불명
위장관계 이상	설사	매우 흔하게
	구역	매우 흔하게
	상복부통증	매우 흔하게
	복통	매우 흔하게
	구토	흔하게
	소화불량	흔하게
	위염	흔하게
	위장관 이상	흔하게
피부 및 피하조직 이상	소양증	흔하게
	발진	흔하게
	홍반	흔하게
	탈모	흔하게
신장 및 비뇨기계 이상	단백뇨	흔하게
일반적 이상 및 투여부위 이상	열감	흔하게
검사치 이상	케톤 뇨	매우 흔하게
	알부민 뇨	흔하게
	백혈구수 감소	흔하게

1) 홍조

위약대조 임상시험에서 이 약 투여군에서 위약군에 비하여 홍조(각 34% 및 4%)와 안면홍조(각 7% 및 2%)가 증가하였다. 홍조는 보통 홍조 또는 안면홍조로 기술되나 다른 이상반응(예. 온열감, 발적, 가려움증, 작열감)을 포함할 수 있다. 홍조 반응은 치료 초기(주로 첫 1개월)에 시작되는 경향을 보였고, 홍조를 경험한 환자에서는 이 약 투여 기간 동안 이러한 증상의 간헐적 발생이 지속적으로 나타날 수 있다. 대부분의 환자에서 홍조의 중증도는 경증에서 중등증이었다. 전체적으로 이 약을 투여한 환자의 3%가 홍조로 인하여 투여를 중단하였다. 전신적인 홍반, 발진 및 가려움증으로 특징지어질 수 있는 중대한 홍조의 발생율은 이 약을 투여한 환자의 1% 미만이었다.

2) 위장관계

위장관계 이상반응의 발생율은 위약에 비해 이 약을 투여한 환자에서 증가하였다(예. 이 약 투여군 및 위약군에서 각각 설사(14% 및 10%), 구역(12% 및 9%), 상복부 통증(10% 및 6%), 복통(9% 및 4%), 구토(8% 및 5%), 소화불량(5% 및 3%)). 위장관계 이상반응은 치료 초기(주로 첫 1개월)에 시작되는 경향을 보였고, 위장관계 이상반응을 경험한 환자에서는 이 약 투여 기간 동안 이러한 증상의 간헐적 발생이 지속적으로 나타날 수 있다. 대부분의 환자에서 위장관계 이상반응의 중증도는 경증에서 중등증이었다. 전체적으로 이 약을 투여한 환자의 4%가 위장관계 이상반응로 인하여 투여를 중단하였다. 위장염과 위염을 포함하는 중대한 위장관계 이상반응의 발생율은 이 약을 투여한 환자의 1%였다.

3) 간 기능

위약 대조 임상시험에서 간 아미노전이효소의 증가를 나타낸 환자 대다수의 간 아미노전이효소는 정상 상한치(ULN)의 3배 미만이었다. 위약 대비 이 약을 투여한 환자에게서 간 아미노전이효소 증가의 발생율 증가는 주로 치료시작 후 첫 6개월 동안 나타났다. ALT와 AST가 ULN보다 3배 이상 증가한 환자는 위약군에서 각 5% 및 2%, 이 약 투여군에서 각 6% 및 2%가 발생하였다. 간 아미노전이효소 증가로 인한 투여를 중단한 환자는 1% 미만으로, 이 약 투여군과 위약군에서 유사하게 발생 하였다. 위약 대조 임상시험에서 총빌리루빈 ULN의 2배 이상 증가와 간 아미노전이효소 ULN의 3배 이상 증가가 동시에 나타난 사례는 없었다.

4) 감염

이 약 투여 시 PML을 유발할 수 있는 JC 바이러스 (John-Cunningham virus, JCV) 감염 사례들이 보고되었다 (‘1. 경고’항 참조). PML은 사망 또는 중증 장애를 일으킬 수 있다. 한 임상시험에서, 이 약을 투여 받은 한 명의 환자는 장기간의 중증 림프구감소증 상태 (3.5년 동안 림프구수가 주로 <0.5x109/L)에서 PML이 발생했고, 치명적인 결과로 이어졌다. 시판 후 환경에서 PML은 중등증과 경증 림프구감소증 (>0.5x109/L 에서 <정상 하한치, 각 실험실별 참조범위에 따름)이 있는 상태에서도 발생했다.

PML의 진단 당시의 T세포 아형 (subset)이 평가된 여러 PML 사례들에서 CD8+ T세포수는 <0.1x109/L으로 감소되는 것이 발견된 반면에, CD4+ T세포수는 다양했고 (범위 <0.05 에서 0.5x109/L), CD4+ T세포수의 감소는 전반적인 림프구감소증의 중증도 (범위 <0.5x109/L 에서 <정상 하한치)와 상관성이 있었다. 결과적으로, 이러한 환자에서의 CD4+/CD8+ 비율은 증가하였다.

이 약 투여 시 장기간의 중등증에서 중증의 림프구감소증이 PML 발생 위험을 높이는 것으로 보이지만, PML은 경증 림프구감소증에서도 발생했다. 추가적으로, 시판 후 환경에서 발생한 PML 사례 대다수는 >50세 환자에서 발생했다.

이 약 투여 시 대상 포진이 보고되었다. 진행 중인 장기 연장 시험에서, 이 약을 투여 받은 다발성 경화증 환자 1736명의 약 5%가 한번 또는 그 이상의 대상 포진 사례를 경험하였고 대부분은 경증에서 중등증이었다. 중대한 대상 포진 감염을 경험한 환자를 포함하여 대부분의 대상자는 림프구 수가 정상치 하한을 상회했다. 림프구수가 정상 하한치 아래인 상태를 동반한 대다수의 대상자는 림프구감소증이 중등증 또는 중증으로 평가되었다. 시판 후 환경에서의 대상 포진 감염 사례 대다수는 중대하지 않았고, 치료로 해결되었다. 시판 후 환경에서 대상 포진 감염 환자의 절대 림프구 수 (ALC)에 관한 자료는 제한적이다. 그러나 보고된 경우, 대다수 환자들은 중등증 (0.5×109/L 에서 <0.8×109/L) 또는 중증 (0.2×109/L 에서 <0.5×109/L)의 림프구감소증을 경험했다 (‘5. 일반적 주의’항 참조).

5) 신장

위약 대조 임상시험에서 단백뇨의 발생율은 위약군(7%)에 비하여 이 약 투여군에서(9%) 더 높게 나타

났다. 신장 및 비뇨기계 이상반응의 전체적인 발생율은 위약군과 이 약 투여군에서 유사하게 나타났다. 중대한 신부전에 대한 보고는 없었다. 뇨분석에서 1+이상의 단백수치가 나타난 환자 백분율은 이 약 투여군(43%)과 위약군(40%)에서 유사하였다. 위약군과 비교하여 이 약 투여군에서 eGFR이 증가(단백뇨(≥1+)의 2회 연속 재발이 나타난 환자 포함)한 것으로 관찰되었다.

6) 림프구감소증

위약 대조 임상시험에서 대부분의 환자(>98%)는 치료개시 전에 정상적인 림프구 수치를 나타냈다. 이 약을 투여시 평균 림프구수가 첫 1년에 걸쳐 감소했다. 평균적으로 림프구수는 베이스라인의 약 30%까지 감소하였으나, 평균 및 중앙 림프구수는 정상 한도 내에 있었다. 림프구수가 0.5x109/L 미만으로 감소된 환자는 위약군에서 1% 미만, 이 약 투여군에서 6%로 나타났다. 이 약 투여군에서 림프구수가 0.2x109/L 미만인 환자가 1명 보고되었으며 위약군에서는 없었다. 임상시험에서(통제 및 비통제시험), 이 약을 투여 받은 41%의 환자가 림프구감소증 (해당 시험들에서는 <0.91x109/L로 정의)을 경험하였다. 경증의 림프구감소증 (림프구수 ≥0.8x109/L 에서 <0.91 x109/L)은 28% 환자에서, 적어도 6개월 동안 지속된 중등증의 림프구감소증 (림프구수 ≥0.5x109/L 에서 <0.8x109/L)은 11%의 환자에서 관찰되었으며, 적어도 6개월 동안 지속된 중증의 림프구감소증 (림프구수 <0.5x109/L)은 2%의 환자에서 관찰되었다. 중증의 림프구감소증이 발생한 환자군의 경우, 치료 지속 시 대다수 환자의 림프구수는 <0.5x109/L로 머물렀다.

추가적으로, 비통제, 전향적, 시판 후 연구 (n=185)에서 이 약 치료 48주차의 CD4+ T세포수는 중간 (T세포수 ≥0.2x109/L 에서 <0.4x109/L) 또는 심각한 정도로 (<0.2x109/L) 감소되었고, 각각 최대 37% 또는 6% 환자에서 발생했다. 반면 CD8+ T세포수는 최대 59%의 환자에서 <0.2x109/L로, 25%의 환자에서 <0.1x109/L로 더 빈번하게 감소되었다. 통제 및 비통제 임상시험에서, 정상 하한치(LLN)보다 낮은 림프구 수로 인해 이 약의 투여를 중단한 환자에서 림프구 수가 정상 하한치까지 회복하도록 모니터링했다.

7) 진행성 다병소성 백질뇌증(Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)

이 약을 4년간 투여 받은 다발성경화증 환자에서 PML로 인한 사망례가 한 건 보고 되었다. 임상시험 기간에 환자는 이 약을 복용하는 동안 지속적인 림프구감소증(림프구 수가 3.5년 동안 0.5x109/L 미만)을 경험하였다. 환자에게서 면역 기능을 약화시킬 수 있는 다른 질환은 관찰되지 않았으며, 환자는 PML과 관련이 있다고 알려진 나탈리주맙을 임상시험 이전에 투여 받지 않았고 면역억제제 및 면역조절제의 병용투여도 없었다.

시판 후 조사에서도 6개월 이상 지속적인 림프구감소증(<0.8x109/L)이 있는 환자에게서 PML이 발생하였다. 림프구감소증의 역할은 확실하지 않으나 주로 림프구수가 0.5x109/L 미만인 환자에서 PML이 발생하였다.

8) 시판 후 보고된 이상반응

시판 후, 두드러기, 혈관부종, 호흡곤란 등의 과민증이 보고되었으며, 경증 림프구감소증 (<0.91x109/L) 및 지속된 중등증 내지 중증의 림프구감소증에서 PML이 발생하였다.

간기능장애(총빌리루빈 정상 상한치(ULN)의 2배 이상 증가와 간 아미노전이효소 ULN의 3배 이상 증가)가 시판 후 보고되었다. 이러한 장애는 투여 중단 후 소실되었다.

5. 일반적 주의

1) 이 약의 투여 중 다른 푸마르산 유도체를 병용투여(국소 또는 전신)하지 않는다.

2) 혈액/실험실적 검사

이 약의 치료 시작 전에 최근의 림프구수를 포함한 전혈구 검사 결과를 확인하며, 치료 시작 후 3개월마다 림프구수를 포함한 전혈구 검사를 실시하는 것이 권장된다.

(1) 6개월 이상 지속되는 장기간의 중증 림프구감소증 (림프구수 0.5x109/L 미만) 환자에게는 이 약의 투여를 중단해야 한다.

(2) 림프구수는 회복될 때까지 추적되어야 하며, 6개월 이상 중등증의 림프구감소증 (≥0.5 x 109/L에서 <0.8 x 109/L)이 있는 환자는 유익성과 위해성을 평가해야 한다.

(3) 회복될 때까지 대체 치료방법이 없는 경우, 치료중단 후 이 약의 투여 지속여부에 대한 결정은 임상적인 판단을 바탕으로 이루어 져야 한다.

(4) 임상시험에서 이 약을 투여한 환자의 신장 및 간기능에 대한 실험실적 수치의 변화가 관찰되었다. 이러한 실험실적 수치 변화에 대한 임상적 영향은 확인되지 않았으나, 치료 개시 전, 치료 시작 후 3개월과 6개월, 이후 매 6~12개월마다, 그리고 임상적으로 필요하다고 판단되는 경우에 신기능(예. 크레아티닌, BUN, 뇨분석)과 간기능 (예. ALT, AST)의 평가를 실시하는 것이 권장된다.

3) 홍조: 의사는 중증의 홍조가 발생할 수 있는 가능성을 인지하고 이를 환자에게 알려야 한다. 임상시험에서 이 약을 복용한 환자의 34%에서 홍조가 나타났다. 대부분은 경증에서 중등증이었다. 건강한 지원자를 대상으로 한 임상시험에서 이 약과 관련된 홍조는 프로스타글란딘을 매개로 한 작용일 수 있음을 시사한다. 건강한 지원자를 대상으로 한 임상시험에서 이 약 투여 전에 비-장용성 코팅된 아세틸살리실산 325mg의 투여로 투약 기간 동안 홍조의 발생 및 중증도가 감소했다. 이 약을 복용한 환자 총 2,560명 중 3명에서 과민반응 또는 아나필락시스 유사반응으로 보이는 중대한 홍조를 경험하였다. 이는 생명을 위협할 정도는 아니었으나 입원치료를 필요로 하였다.

4) 감염

(1) 이 약을 투여받는 환자에게는 감염 증상을 의사에게 보고하도록 교육하도록 하며, 중대한 감염이 있는 환자는 감염이 해결될 때까지 이 약의 치료를 시작해서는 안 된다.

(2) 이 약의 면역조절 특성으로 인해 환자에게서 중대한 감염이 발생하는 경우에는 이 약의 투여 중지를 고려하고, 이 약의 재투여 전에 유익성과 위해성에 대하여 재평가를 실시한다.

(3) 위약대조 제3상 임상시험에서 감염(60%와 58%) 및 중대한 감염(2%와 2%) 발생률은 이 약 투여군 및 위약군에서 유사하게 나타났다.

(4) 림프구수가 <0.8x109/L 또는 <0.5x109/L인 환자에서 중대한 감염의 발생율 증가는 관찰되지 않았다.('4. 이상반응'항 참조). 중등증에서 중증의 지속적인 림프구감소증에서 치료가 계속되면, PML을 포함한 기회감염의 위험성을 배제할 수 없다.

5) 대상 포진 감염

이 약을 투여 받은 환자에서 대상 포진 사례가 발생했다. 사례의 대다수는 중대하지 않았으나, 파종 대상 포진, 안구 대상 포진, 귀 대상 포진, 신경계 대상 포진 감염, 대상 포진 수막 뇌염, 대상 포진 수막 척수염을 포함하는 중대한 사례도 보고되었다. 이러한 사례는 치료 중 언제든지 발생할 수 있다. 특히 림프구감소증 동반이 보고된 경우 이 약 투여 환자의 대상 포진 징후와 증상을 모니터 한다. 만약 대상 포진이 발생한 경우, 대상 포진의 적절한 치료를 실시해야 한다. 중대한 감염이 발생한 환자는 감염이 해결될 때까지 이 약 투여 일시 중지를 고려한다 ('4. 이상반응'항 참조).

6) 면역억제제 또는 면역조절제의 이전 치료

다른 질환조절치료(Disease Modifying Therapy)에서 이 약으로 전환하는 환자에 대해 이 약의 유효성과 안전성을 평가하는 연구는 수행되지 않았다. 이 약을 투여 받는 환자에서 이전의 면역억제제 투

여는 PML 발병에 기여할 수 있다. PML의 확립된 위해성인 나탈리주맙을 이전에 투여 받은 환자에서 PML 사례들이 발생했다. 의사는 나탈리주맙을 최근에 중단한 다음 발생하는 PML 사례들이 림프구감소증을 동반하지 않을 수 있음에 대해 인지하고 있어야 한다.

또한, 이 약 투여 후 PML로 확인된 사례 대다수는 이전의 면역조절제를 투여 받은 환자들에서 발생했다. 다른 질환조절치료에서 이 약으로 전환할 때, 다발성경화증의 재활성의 위험을 줄이는 동시에 부가적인 면역 효과를 피하기 위해 다른 치료제의 반감기 및 작용 기전을 고려해야 한다. 이 약의 치료시작 이전 및 치료 중에 정기적으로 전혈구 검사를 실시하는 것이 권장된다.

7) 판코니 증후군

디메틸푸마르산염 성분 제제와 기타 푸마르산 에스테르를 병용한 경우에서 판코니 증후군의 사례가 보고되었다. 판코니 증후군은 보통 가역적이므로, 신 기능 장애과 골연화증의 발병을 예방하기 위해, 판코니 증후군의 조기 진단과 이 약의 치료 중단이 중요하다. 가장 중요한 징후로는 단백뇨, 당뇨(glucosuria, 정상 혈당 수치에서), 고아미노산뇨증, 저인산뇨증 (저인산 혈증을 동반할 수 있음)이 있다. 진행 시 다뇨, 다음증, 근위 근육 쇠약과 같은 증상을 동반할 수 있다. 드문 경우 비-국소 골 통증, 혈청 알칼리 인산 분해 효소 상승, 그리고 피로 골절을 동반하는 저인산혈성 골연화증이 발생할 수 있다. 판코니 증후군은 상승된 크레아티닌 수치 또는 낮은 사구체 여과율 동반 없이 발생할 수 있다는 점이 중요하다. 증상이 명확하지 않은 경우 판코니 증후군을 고려하고 적절한 검사를 수행해야 한다.

8) 소아 환자

성인과 소아 환자의 안전성 프로파일은 질적으로 유사하므로 '1. 경고'항과 '5. 일반적 주의'항은 소아 환자에게도 적용된다. 안전성 프로파일의 양적 차이는 '8. 소아에 대한 투여'항을 참조한다.

소아에 대한 이 약의 장기적인 안전성은 아직 확립되지 않았다.

9) 운전 및 기계 사용에 대한 영향: 이 약이 운전 및 기계를 사용하는 능력에 미치는 영향에 대한 연구는 수행되지 않았다.

6. 상호 작용

상호작용 연구는 성인에서만 수행되었다.

1) 다발성 경화증 환자에게 일반적으로 사용되는 약물인 인터페론 베타-1a 또는 글라티라머아세테이트와의 병용투여시 이 약에 미치는 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았다.

2) 건강한 지원자를 대상으로 한 임상시험에서 4일 동안 이 약 투여 30분 전에 비-장용성 코팅된 아세틸살리실산 325mg의 투여는 이 약의 약동학적 프로파일을 변화시키지 않았으며, 홍조의 발생율과 중증도를 감소시켰다. 그러나 아세틸살리실산의 장기간 사용은 홍조관리에 권장되지 않는다. 이 약과의 병용투여를 실시하기 전에 아세틸살리실산 치료에 대한 잠재적 위험성을 먼저 고려해야 한다.

3) 적정량의 음주(포도주 125mL)는 이 약에 대한 노출을 변화시키거나 이상반응을 증가시키지는 않았으나 희석되지 않은 강한 알코올성 음료(30 v/v% 이상)의 다량 섭취는 피해야 하며, 알코올은 이 약의 용출율을 증가시킬 수 있으며, 이로 인하여 위장관계 이상반응의 발생 빈도가 증가될 수 있다.

4) 이 약은 항암제 또는 면역억제제와의 병용투여시험이 수행되지 않았으므로 병용투여시 주의한다. 다발성경화증 임상시험에서 재발에 대한 병용치료로 정맥주사 코르티코스테로이드의 단기간 사용은 임상적으로 유의한 감염의 증가와 관련이 없었다.

5) 이 약의 투여 중 백신접종 일정에 따른 사백신의 병용 투여를 고려할 수 있다. 재발 이장성 다발성경화증 환자를 대상으로 한 임상시험에서 이 약 240mg을 1일 2회 최소 6개월(n=38명) 투여한 환자는 파상풍 독소, 23가 폐렴구균 다당류 비접합백신 및 수막구균 C 다당류 접합백신에 대한 면역반응이 폐

길화되지 않은 인터페론을 최소 3개월(n=33명) 투여한 환자와 유사하게 나타났다. 생백신은 임상적 감염의 위험성 증가를 가져올 수 있으며, 예외적인 경우가 아니면 이 약 투여환자에게 생백신을 투여해서는 안 된다. 이러한 잠재적인 위험은 백신접종하지 않은 사람에 대한 위험보다 중대한 것으로 간주된다.

6) 이 약 투여환자에게 신장 독성이 있는 약물(아미노글리코시드, 이뇨제, 비스테로이드성 항염증제 또는 리튬 등)과의 병용투여는 신장 이상반응(예, 단백뇨)의 가능성을 증가시킬 수 있다.

7) 생체외(In vitro) CYP 유도시험에서 이 약과 경구용 피임제 사이의 약물상호작용은 나타나지 않았다. 이 약물과 경구용 피임제(norgestimate과 ethinyl estradiol)의 병용 생체내 시험(in vivo)에서 경구용 피임제의 노출에 어떠한 변화도 보이지 않았다. 다른 종류의 프로게스토겐을 포함한 경구용 피임제와 이 약물의 약물상호작용 임상시험은 실시되지 않았지만 다른 경구용 피임제에 대한 영향은 없을 것으로 예상된다.

8) 디메틸푸마르산염은 전신순환에 도달하기 전에 에스테라제에 의해 광범위하게 대사되며, CYP 450계의 관여 없이 트리카르복시산 회로(tricarboxylic acid cycle)을 통해 추가적인 대사가 발생한다. In vitro CYP-억제 및 유도연구, p-glycoprotein 연구 또는 디메틸푸마르산염과 모노메틸푸마르산염(디메틸푸마르산염의 주요대사체)의 단백결합 연구에서 잠재적 약물상호작용의 위험성은 확인되지 않았다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

(1) 임신한 여성에게 디메틸푸마르산염을 사용한 데이터는 없거나 제한적이다. 동물시험 결과 생식독성이 나타났으므로, 이 약을 임부나 적절한 피임법을 사용하지 않는 가임여성에게 투여하는 것은 권장되지 않는다. 이 약이 명백히 필요하고 잠재적 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험성을 상회하는 경우에만 임부에게 투여하여야 한다.

(2) 생식발생독성시험 결과를 혈중농도곡선하면적(AUC)에 근거하여 살펴보면, 이 약을 사람에 대한 권장용량의 4배 및 7배를 랫드 및 토끼에게 투여하였을 때 태자에 영향이 없는 모체독성을 나타내었다. 랫드에게 사람에 대한 권장용량의 11배를 투여하였을 때 태자무게 감소 및 골화지연이 관찰되었고, 토끼에게 사람에 대한 권장용량의 16배를 투여하였을 때 유산 증가가 관찰되었다. 임신한 랫드에게 사람에 대한 권장용량의 11배를 투여하였을 때, 새끼의 체중감소 및 수컷의 성적 성숙 지연이 관찰되었다.

2) 수유부

디메틸푸마르산염 또는 그 대사체가 유즙으로 분비되는지 여부는 확인되지 않았으므로, 신생아/유아에 대한 위험성을 배제할 수 없다. 수유부에게 이 약을 투여하고자 하는 경우에는 아이에게 수유하는 이점과 수유부에 대한 치료의 유익성을 고려하여 수유중단 또는 이 약의 투여중단 여부를 결정해야 한다.

3) 수태능

이 약이 사람의 수태능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 비임상시험 결과에서는 디메틸푸마르산염이 수태능 감소의 위험성 증가와 관련이 있음을 시사하지는 않았다.

8. 소아에 대한 투여

만 10세에서 만 18세 미만의 재발 이장성 다발성경화증 소아 환자에 대한 96주간의 공개-라벨, 무작위 활성 대조 연구(120mg 1일 2회 7일간 투여 후 나머지 치료 기간 동안 240mg 1일 2회 투여, 78명)에서 소아 환자에 대한 안전성 프로파일은 성인에서 확인된 것과 유사한 것으로 나타났다.

소아 임상시험의 디자인은 성인 위약-대조 임상시험과 차이가 있었다. 따라서 소아와 성인 집단 간 이

상반응 수치의 차이에 대한 임상 시험 디자인의 영향을 배제할 수 없다.

다음의 이상반응은 성인 집단보다 소아 집단에서 더 흔하게(>10%) 보고되었다.

• 두통은 이 약을 투여 받은 환자의 28%에서 보고되었고, 인터페론 베타-1a를 투여 받은 환자의 36%에서 보고되었다.

• 위장관 장애는 이 약을 투여 받은 환자의 74%에서 보고되었고, 인터페론 베타-1a를 투여 받은 환자의 31%에서 보고되었다. 이 중 복통과 구토가 이 약 투여 시 가장 흔하게 보고되었다.

• 호흡기, 흉곽 및 종격 장애는 이 약을 투여 받은 환자의 32%에서 보고되었으며, 인터페론 베타-1a를 투여 받은 환자의 11%에서 보고되었다. 이 중 구인두 통증과 기침이 이 약 투여 시 가장 흔하게 보고되었다.

• 월경통은 이 약을 투여 받은 환자의 17%에서 보고되었고, 인터페론 베타-1a를 투여 받은 환자의 7%에서 보고되었다.

만 13세에서 만 17세 사이의 재발 이장성 다발성경화증 소아 환자에 대한 24주간 소규모 공개-라벨 비 통제 연구(120mg 1일 2회 7일간 투여 후 240mg 1일 2회 유지, 22명)에 이어 96주간의 연장 연구(240mg 1일 2회, 안전성 분석군 20명)에서 재발 이장성 다발성경화증 소아 환자의 안전성 프로파일은 성인에서 확인된 것과 유사한 것으로 나타났다. 만 10세에서 만 12세의 소아에 대한 데이터는 한정적이다. 이 약의 만 10세 미만 소아에 대한 안전성과 유효성은 아직 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

이 약에 대한 임상시험에서 만 55세 이상의 환자에 대한 투여는 제한적이었으며, 만 65세 이상의 환자가 충분히 포함되지 않아 이 약이 젊은 환자에 비하여 고령자에서 다르게 반응하는지 판단할 수 없다.

10. 임상검사치에의 영향

1) 위약 대조 임상시험에서 뇨중 케톤 측정(1+이상)결과 위약(10%)에 비해 이 약 투여환자(45%)에서 더 높게 나타났다.

2) 1,25-dihydroxyvitamin D 수치는 위약 투여 환자에 비해 이 약 투여 환자에서 감소하였고(베이스라인으로부터 2년째 백분율 중앙값 감소는 각각 25% 및 15%), 부갑상선호르몬(PTH) 수치는 위약 투여 환자에 비해 이 약 투여 환자에서 증가하였다(베이스라인으로부터 2년째 백분율 중앙값 증가는 각각 20% 및 15%).

3) 평균 호산구수의 일시적인 증가가 치료 첫 2개월 동안 나타났다.

11. 과량 투여시의 처치

이 약을 과량투여한 사례가 보고되었고, 보고된 증상은 잘 알려진 이 약의 이상반응 양상에 포함되었다. 이 약의 배설을 향상시킬 수 있는 알려진 치료적 조정 방법이나 알려진 해독제는 없다. 과량투여 발생 시 임상적으로 바람직한 증상 치료법을 실시한다.

12. 보관 및 취급상의 주의

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

13. 기타

1) 설치류를 대상으로 한 2년간의 발암성시험 결과, 마우스에게 75mg/kg/일(혈중농도곡선하면적(AUC)에 근거하였을 때 사람에 대한 권장용량)의 용량으로 투여 시 신세뇨관 암종의 발생률이 증가하

였다. 랫드에게 사람에 대한 권장 용량의 약 2배인 100 mg/kg/일으로 투여 시, 신세뇨관 암종 및 고환 라이디히 세포 선종의 발생률이 증가하였다. 이러한 결과가 인체에서의 위험성을 증가시키는지 여부는 확인되지 않았다.

2) 매일 이 약을 경구 투여 받은 생후(PND) 28일부터 생후(PND) 90일에서 93일까지(사람의 경우 약 3세 이상에 해당)의 성장기 랫드를 대상으로 한 2건의 독성 시험 결과, 성숙한 동물에서 관찰된 것과 유사한 신장 및 전위에서의 표적 장기 독성이 나타났다. 첫번째 시험에서 이 약을 최고 용량인 140mg/kg/일(소아 환자의 제한된 AUC 자료에 근거하였을 때 사람에 대한 권장 용량의 약 4.6배)까지 투여 시 발달, 신경 행동 또는 수컷 및 암컷의 수태력에 영향을 미치지 않았다. 마찬가지로, 두번째 시험에서, 수컷 성장기 랫드에게 최대 375 mg/kg/일(소아 권장 용량에서 추정되는 AUC의 약 15배)의 이 약을 투여한 결과, 수컷 생식 기관 및 부속 기관에 대한 영향이 관찰되지 않았다. 하지만, 수컷 성장기 랫드에서 대퇴골 및 요추의 골 무기질 함량 및 골밀도 감소가 뚜렷하게 나타났다. 이러한 뼈에 대한 영향은 체중 감소와 관련될 확률도 있지만 직접적인 영향을 배제할 수는 없다. 골 소견에 대한 성인 환자와의 관련성은 제한적이다. 소아 환자와의 관련성은 알려지지 않았다.

1.3 허가조건 (변경 내용)

○ 위해성 관리계획 변경

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당 없음

1.5 사전검토

○ 해당 없음

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2022.08.31.	
보완요청일자	2022.10.31.	2022.10.31.
보완접수일자	2023.04.19.	2023.04.19.
최종처리일자	2023.05.	2023.05.23.

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제25조제2항제7호(적응증 추가에 따른 변경)

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
      5) 유효성과 안전성 시험 보고서
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목(제품명: 텍피데라캡슐120밀리그램, 텍피데라캡슐240밀리그램, 성분명: 디메틸푸마르산염)은 '재발 이장성 다발성경화증'에 대해 국내 기허가된 품목으로, 동 민원 신청을 통해 투여 대상 연령을 '성인'에서 '13세 이상의 소아 및 성인'까지 확대하고자 하는 것임.
  - 약리작용 기전: Nrf2 활성화제로 말초 및 중추세포와 조직에서 항염증, 신경보호반응 촉진(환자의 세포손상 억제)
- 임상시험자료로 총 3 건의 임상시험(2상 1건, 3상 1건, LTE 1건)이 제출되어 검토되었으며, 13세 이상의 소아 재발 이장성 다발성경화증 치료에 대한 효능·효과 및 용법·용량을 입증함.

[약어 및 정의]

ARR	annualised relapse rate(연간 재발률)
CNS	central nervous system(중추 신경계)
MS	multiple sclerosis(다발성 경화증)
RRMS	relapsing-remitting multiple sclerosis(재발-완화형 다발성 경화증)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 텍피데라캡슐120, 240밀리그램(디메틸푸마르산염)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 119(기타의 중추신경용약)
- 디메틸푸마르산염은 Nrf2 활성화제로 말초 및 중추세포와 조직에서 항염증, 신경보호반응 촉진(환자의 세포손상을 억제)

1.2. 기원 및 개발경위

- 성인 집단 외에 RRMS 치료에 있어서 10세에서 18세 미만 소아 집단을 포함하기 위한 텍피데라의 효능효과 변경

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 소아 환자에서의 다발성 경화증(MS)

- MS에서, 활성화된 면역 세포는 CNS를 침범하여, 염증, 탈수초화, 축삭 손실 및 신경아교증을 나타냄. MS는 젊은 성인의 가장 흔한 장애성 신경 질환으로 환자의 약 70%에서 20 ~ 40세 사이에 발현됨. 이 질병은 여성에서 남성에 비해 더 흔하며, 유병률은 백인에서 가장 높고, 북미, 유럽, 호주, 뉴질랜드 및 북아시아에서 더 높은 발생률로 보고됨. MS는 전체 신경학적 질환 부담의 주요 원인이며, 전세계에서 약 220만명이 영향을 받으며, 해당하는 유병률은 100,000명당 30.1명임.
- 모든 MS 증례의 약 2.2% ~ 4.4%는 소아-발병 환자임. 대부분(98%)은 재발 완화(relapsing -remitting)을 나타내며, 일반적으로 성인-발병 MS 환자들에 비해 ARR이 더 높지만 성인에 비해 더 잘 회복되는 경향이 있음. 전체적으로, 신체 장애를 포함한 MS 질병 진행은 소아에서 더 느리며, 2차 진행성 다발성 경화증(secondary progressive MS)로의 진행은 성인-발병 MS에 비해 10년 늦게 나타남. 하지만, 소아기 MS의 2차 진행 가능성은 낮지만, 35세까지 소아 발병 MS 집단의 절반은 2차 진행성을 보임. 소아에서의 치료는 재발률 및 질병 진행을 낮추고 장기간 결과를 개선시키기 위해 질병 과정 초기에 시작되어야 함.
- 성인-발병 MS와 유사하게, 치료 목표는 급성 재발 및 새로운 뇌 병변의 형성을 막고, 질병 진행 속도를 늦추는 것임.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 2016-01-22 '재발 이장성 다발성경화증의 치료'에 대한 품목허가

4. 독성에 관한 자료

- 요약표

시험종류	종 및 계통	GLP 준수	투여기간	투여 경로	용량(mg/kg/day)	결과
Juvenile	수컷 랫트	O	9주 (PND 28-	PO	0, 50, 145, 및 375	반복 투여시 혈장에서 MMF 축적의 일관된 증거는 없었음, 수컷 생식계에 대한 영향이 없음

			'90-92')		mg/kg QD	수컷 생식계에 대한 NOEL: 375 mg/kg AUC_{0-24} 111 μg·hr/mL
	랫트	O	PND 28-93	PO	0, 5, 15, 50, 140 mg/kg QD	≥ 5 mg/kg: 비샘위에서 편평 상피 증식증 ≥ 15 mg/kg: 비샘위(선위) 비후, (F) 더 높은 신장 중량, (M) 세뇨관 상피 세포의 유리질 방울(hyaline droplet) 증가 ≥ 50 mg/kg: 입 주위 붉은 물질 발생률 증가, (M) 더 높은 신장 중량 140 mg/kg: 동물에서 투여 후 30분에 타액 분비 발생률 증가, 낮은 평균 체중 증가, 낮은 평균 사료 소비량, 골무기질화의 회복 가능한 중등도 감소-수컷에서 척추 및 전체 대퇴골의 골밀도와 골무기질량의 감소, 평편 세포 암종 관찰, (F) 세뇨관 변성의 현미경적 소견 전신 독성 NOAEL은 결정되지 않음 성장기 랫트 발달에 대한 생식/발달/신경행동 NOAEL: 140 mg/kg AUC_{0-24} 33.2 μg·hr/mL, C_{max} 29.3 μg/mL

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 발육기 랫트에서 수행된 2건의 임상시험 중 P00012-14-02 시험에서 신청인은 수컷 랫트의 척추 및 대퇴골에서 관찰된 골 무기질화 감소는 감소된 사료 소비량에 따른 것으로 설명하였으며, 종합적으로 이전의 비임상시험자료에서 관찰된 결과와 발육기 랫트에서 관찰된 결과가 유사하여 2건의 발육기 랫트 비임상시험에서 새로운 표적 장기 또는 표적 장기에 대한 민감도 증가가 관찰되지 않은 것으로 결론을 내림. 투여한 최고 농도에서 랫트의 노출은 소아 노출 대비 약 4.6 또는 15배임.
- 신청 품목이 성장기의 소아를 대상으로 투여한다는 점을 고려할 때 골 무기질화 감소 등 관찰된 결과에 대한 종합적인 고찰 및 유익성-위해성 평가에 대해 보완자료를 제출받음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가당시 제출자료 증명서(EMA TOC)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 3 건의 임상시험(2상 1건, 3상 1건, LTE 1건)

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 요약표

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
Open-Label, Multicenter, Multiple-Dose Study of the Effect of BG00012 on MRI Lesions and Pharmacokinetics in Pediatric Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Aged 10 to 17 Years								

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>투여 기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td>2상</td><td>109MS202</td><td>Tecfidera의 PK, 유효성 및 안전성을 확인</td><td>2상, 다기관, 공개, 반복 투여 시험</td><td>10-17세 소아 RRMS 환자</td><td>Tecfidera 240 mg BID (첫 주에는 120 mg BID)를 경구 투여</td><td></td><td colspan="2">• 평가항목
- (1차 유효성 평가변수) 뇌 MRI 스캔에서 새로운 또는 새로 확대된 T2 hyperintense 병변 수에 대한 베이스라인 기간과 비교한 투여 중 평가 기간의(16주~ 24주) 변화
- (2차 유효성 평가변수) PK 파라미터
- (탐색적 평가변수) 임상 재발률 등
• 결과 (N=22)
- (1차) 새로운 또는 새로 확대된 T2 hyperintense 병변의 수 변화
<table><tr><th>베이스라인 중앙값(최소, 최대)</th><th></th><th>투여 기간 중앙값(최소, 최대)</th><th>차이(90% CI, P-값)</th></tr><tr><td>[redacted]</td><td>⇒</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr></table>- (2차) 소아 시험대상자에서 Tecfidera에 대한 PK 파라미터는 성인에서 관찰된 것과 유사함
- (탐색적) 재발 수 및 연재발률
<table><tr><th colspan="2">베이스라인</th><th></th><th colspan="2">투여기간</th></tr><tr><th>재발 수</th><th>연재발률</th><th>⇒</th><th>재발 수</th><th>연재발률</th></tr><tr><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>⇒</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>3상, LTE</td><td>109MS311</td><td>시험 109MS202의 연장 시험 장기 안전성 및 유효성을 평가</td><td>제 2상, 다기관, 공개, 반복 투여</td><td>10-17세 소아 RRMS 환자</td><td>96주 텍피데라 240mg BID 경구</td><td></td><td colspan="2">• 평가항목
- 1차 평가변수: AE, SAE, AE로 인한 시험 중단 발생률
- 2차 평가변수: 뇌 MRI 스캔에서 새로운 또는 새로 확대된 T2 hyperintense 병변의 총 수, ARR 등

• 결과 (등록한 시험대상자 수 N=20)
- (1차) AE 발생률: 90%(18명), SAE 발생률: 10%, AE로 인한 중단률: 0%
- (2차) 뇌 MRI 스캔에서 새로운 또는 새로 확대된 T2 hyperintense 병변의 총 수: 64주와 72주에 병변이 없었음.</td></tr>
<tr><td colspan="9">Open-Label, Randomized, Multicenter, Multiple-Dose, Active-Controlled, Parallel-Group, Efficacy and Safety Study of BG00012 in Children From 10 to Less Than 18 Years of Age With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, With Optional Open-Label Extension</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>109MS306 (part1)</td><td>질병 조절제와 비교하여 텍피데라의 안전성, 내약성, 유효성을 평가하고, 건강 결과 및 장애 발생에 대해 평가</td><td>공개, 무작위 배정, 다기관, 반복 투여, 활성 대조, 평행군, 유효성 및 안전성 시험</td><td>10-18세 소아 RRMS 환자</td><td>텍피데라 240mg BID

아보넥스 30μg IM 주1회
* AVONEX :Interferon β-1-a</td><td></td><td colspan="2">• 평가항목
- 1차 평가변수: 제 96주에 뇌 MRI 스캔에서 새로운 또는 새로 확대된 T2 hyperintense 병변이 없는 시험대상자의 비율
- 2차 평가변수: 제 48주와 96주 ARR 등

• 결과 (N=150, 시험을 완료한 N=103)
- (1차) 제 96주에 뇌 MRI 스캔에서 새로운 또는 새로 확대된 T2 hyperintense 병변이 없는 시험대상자의 비율은 텍피데라 군에서 더 높음. 민감도 분석 결과 OR은 0.161(p-값: 0.021)
<table><tr><th>Avonex 군</th><th>Tecfidera 군</th></tr><tr><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr></table>- (2차) 제 48주와 96주에 ARR은 텍피데라에서 더 낮았음.
<table><tr><th>구분</th><th>Avonex 군</th><th>Tecfidera 군</th><th>p-값</th></tr><tr><td>48주</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr><tr><td>96주</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr></table></td></tr>
</table>

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 임상시험디자인

- 재발-완화형 다발성 경화증이 있는 10세에서 18세 미만의 소아 시험대상자에서 선택적 공개 연장 기간이 포함된 BG00012에 대한 공개, 무작위 배정, 다기관, 반복 투여, 활성 대조, 평행군, 유효성 및 안전성 시험

- 평가변수

- 일차 평가변수: 제 96주에 뇌 MRI 스캔에서 새로운 또는 새로 확대된 T2 hyperintense 병변이 없는 시험대상자의 비율
- 이차 평가변수: 제 24주와 96주에 뇌 MRI 스캔에서 새로운 또는 새로 확대된 T2 hyperintense 병변의 수, 제 24주와 48주에 뇌 MRI 스캔에서 새로운 또는 새로 확대된 T2 hyperintense 병변이 없는 시험대상자 비율, 제 24, 48, 96주에 새로운 MRI 활성이 없는 시험대상자 비율(즉, 뇌 MRI 스캔에서 새로운 또는 새로 확대된 T2 hyperintense 병변이 없고 Gd 증강이 없음), 최초 재발까지 걸린 시간, 제 96주까지 재발이 없는 시험대상자 비율, 제 48주와 96주에 ARR 등

- 시험대상자

- 시험에 참여한 소아 환자의 나이에 따른 비율은 [redacted]임
- 시험대상자의 [redacted]에 속하였음.

- 유효성 결과

- (1차 유효성 평가) 시험 완료 집단에서 제 96주에 뇌 MRI 스캔에서 새로운 또는 새로 확대된 T2 hyperintense 병변이 없는 환자의 비율은 [redacted]. 새로운 또는 새로 확대된 T2 hyperintense 병변이 없는 시험대상자 비율은 Tecfidera 군 [redacted]에서 Avonex 군 [redacted]에 비해 더 높았으며, 통계적으로 유의했음.
- (2차 유효성 평가) 제 24주와 48주에 뇌 MRI 스캔에서 새로운 또는 새로 확대된 T2 hyperintense 병변이 없는 시험대상자 비율은 제 72주부터 텍피데라가 Avonex에 비해 통계적으로 유의하게 더 높았음.
- 텍피데라는 Avonex에 비해 새로운 또는 새로 확대된 T2 hyperintense 병변의 조정된 평균 수를 제 24주, 48주, 72주, 96주에 감소시킴.
- 제 48주, 72주, 96주에 새로운 MRI 활성이 없는 시험대상자 비율에 대하여 Tecfidera는 Avonex에 비해 제 48, 72, 96주에 통계적으로 유의하게 개선된 유효성을 나타냄.
- 재발이 없는 환자의 비율은 텍피데라 군이 Avonex 군보다 더 높았음.
- ARR은 제 48주와 제 96주에 Avonex 군보다 Tecfidera 군에서 낮았으며, 제96주에 통계적으로 유의했음.

- 안전성 결과

- 전체적으로, 시험약 투여에 대한 평균 노출은 78.6 주였음. 평균 노출은 Tecfidera 군에서(84.4주) Avonex 군에 비해(72.3 주) 더 높았음.
- Tecfidera 군에서 가장 흔한 TEAEs (시험대상자의 > 25%에서 보고됨)는 복통 (32 명, 41%), 홍조 (30 명, 38%), MS 재발 (27 명, 35%), 및 두통 (22 명, 28%)임.
- Tecfidera 군에서, 평균 베이스라인 림프구 수는 약 2.0 × 10^9 cells/L였음. 처음 48주간 약 1.6 × 10^9/L로 감소하였음(약 20%). Tecfidera 군에서 평균 림프구 수치는 이 시험의 파트 1에 LLN보다 높게 유지됨. 파트 1 시험대상자들은 연장된 중증의 림프구 감소증을 나타내지 않았으며, 연장된 림프구 감소증으로 인해 투여를 중단한 시험대상자는 없었음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 시험 109MS202, 109MS311, 109MS306 Part 1의 결과는 RRMS 환자들에서 확립된 프로파일과 일치하는 Tecfidera에 대한 유효성 프로파일을 나타냄.

- 3개의 모든 소아 시험에서, Tecfidera 투여로 인해 (시험 109MS202/109MS311에서 시험 전 베이스라인 기간에 비해, 그리고 시험 109MS306 Part 1에서 Avonex에 비해) 새로운 또는 새로 확대된 T2 hyperintense 병변의 수가 감소함.
- 3개의 모든 시험에서, Tecfidera에 대한 ARR은 (시험 109MS202/109MS311에서 시험 전 베이스라인 기간에 비해, 그리고 시험 109MS306 Part 1에서 Avonex에 비해) 감소함. Tecfidera 투여시 MS 재발율은 3개의 모든 시험에서 낮았음. 모든 시험에서 EDSS 점수의 베이스라인으로부터의 변화는 거의 없었음. EDSS 점수의 변화에 의해 정의된 장애 진행을 나타낸 시험대상자는 거의 없었음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 시험 109MS202, 109MS311, 및 109MS306 Part 1으로부터의 결과는 성인 집단에서 관찰된 것과 유사한 안전성 프로파일을 나타냄

- 모든 소아 시험에서, 대부분의 시험대상자들은 TEAE를 나타냄. 대부분의 이상사례는 경도 또는 중등도로 평가됨. 홍조 및 복통은 각 시험에서 Tecfidera 투여군에서 보고된 가장 흔한 TEAE에 속하였음. Tecfidera 투여군에서 투여 후 발생한 SAE의 발생률은 시험들에서 약 10% ~ 25%였음. 시험자에 의해 시험약 투여와 관련된 것으로 판단된 것으로 판단된 SAE를 나타낸 시험대상자는 거의 없었음. 시험 109MS306 Part 1에서, Avonex 군 21명의 시험대상자 (29%)와 Tecfidera 군 18명의 시험대상자 (23%)가 투여 후 발생한 SAE를 나타냄. 대부분의 GI 이상 TEAE는 경도였으며(중증은 없음), 시험약 투여 중단으로 이어진 경우는 없었음.
- 백혈구 감소증의 TEAE를 나타낸 시험대상자는 없었음. 림프구 감소증의 TEAE를 나타낸 시험대상자는 거의 없었으며, 베이스라인 후 림프구 수 < 0.5 × 109/L인 시험대상자는 거의 없었음. 시험 109MS306 Part 1에서 연장된 림프구 감소증으로 인해 시험약 투여를 중단하거나, 시험을 중단한 시험대상자는 없었음. 따라서, 허가사항 기준은 소아 집단에 대하여 적절함.
- 각 시험에서 간 효소 상승의 발생률은 낮았음. 베이스라인 후 ALT 또는 AST 수치 > 3 × ULN 및 빌리루빈 > 2 × ULN (Hy's Law 기준)인 시험대상자는 없었음. 활력 징후 또는 ECG에서 임상적으로 의미있는 경향은 없었음.
- 소아 및 청소년에서의 이상사례는 일반 약물감시 활동을 통해 그리고 진행 중인 시험 109MS306 Part 2에서 지속적으로 모니터링될 것임

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 본 신청 내에서 제출된 임상 자료는 RRMS 치료에 있어서 10세부터 18세 미만의 소아 집단에 대한 MAH의 Tecfidera 적응증 신청을 뒷받침함.

- 임상 시험 및 발표된 자료는 소아 환자들에서 Tecfidera에 대한 유효성 프로파일이 성인 RRMS에서 확립된 프로파일과 일치한다는 것을 입증하였음. 시험 109MS202, 109MS311, 및 109MS306 Part 1에서, Tecfidera 투여는 소아 RRMS 환자들에서 새로운 또는 새로 확대된 T2 hyperintense 병변 수 및 ARR을 감소시켰음.
- Tecfidera를 투여한 RRMS 소아 시험대상자들에서 새로운 안전성 우려는 없었으며, 그 결과는 성인 집단에서 관찰된 안전성 프로파일과 일치함. 시험 109MS306 Part 1에서 가장 흔하게 보고된 GI 이상은 성인 Tecfidera 임상 시험에서 관찰된 것과 유사하였으며, 대부분 경증이었음. 성인에서 관찰된 것과 같이, 림프구 수는 시험 109MS306 Part 1의 첫 48주간 감소하였고, 이후 안정적으로 유지되었음. 평균 림프구 수치는 이 시험 동안

LLN보다 높게 유지되었음. GI 이상 또는 림프구 감소증으로 인해 투여를 중단한 시험대상자는 없었음. 시험 109MS306 Part 1과 성인 임상 시험 간에 림프구 수 감소 비율 및 일부 GI 이상 발생률에 약간의 수치상 차이가 있는 것은 시험디자인 및 시험대상자 수의 차이를 반영하는 것으로 여겨지며, Tecfidera의 확립된 안전성 프로파일을 변화시키지 않음.

- Tecfidera에 대한 소아 적응증을 포함하기 위해 제안된 변경은 Tecfidera에 대한 전체 유익성-위해성 프로파일에 변화를 주지 않으며, 여전히 우수하게 유지됨.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청인은 소아에 대한 사용을 뒷받침하기 위해 임상시험자료로 총 3 건의 임상시험을 제출하였으며, 이 중 핵심 임상시험은 1건임.
- 시험 109MS202에서 소아와 성인 간의 PK 파라미터가 유사함을 확인함.
- 핵심임상시험(시험 109MS306 Part 1)에서 성인과 동일한 용법·용량을 투여(7일간 120mg BID 투여 후, 240mg BID 투여)하였으며, 일차 평가변수인 제 96주에 뇌 MRI 스캔에서 새로운 또는 새로 확대된 T2 hyperintense 병변이 없는 시험대상자의 비율은 텍피데라 군에서 더 높은 것으로 확인됨. [redacted].
- 시험에 참여한 소아 환자의 [redacted]이었으며, 성인과 비교하였을 때 안전성 프로파일이 유사한 것으로 확인됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽 허가사항(SmPC) 제출

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국에자이(주)	**허가일**	2016.1.22.
제품명	텍피데라캡슐120, 240밀리그램 (디메틸푸마르산염)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	버전 5.0
주성분 및 함량	120mg: 1캡슐(450.0mg) 중 디메틸푸마르산염(별규) 120.0밀리그램 240mg: 이 약 1캡슐(539.90mg) 중 디메틸푸마르산염(별규) 240.0밀리그램		
효능·효과	만 13세 이상의 소아 및 성인 환자에 대한 재발 이장성 다발성경화증의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토 항목	위해성 완화 조치 방법	의약품 감시 계획
중요한 규명된 위해성		
진행성 다병소성 백질뇌증 (PML)	제품설명서 환자용 설명서	일반적인 약물감시 활동: 특이적 이상반응 추적관찰 질문지 추가적인 약물감시 활동: 시판 후 사용성적조사 (MS0008): 완료
백혈구와 림프구 수 감소	제품설명서 환자용 설명서	일반적인 약물감시 활동: 특이적 이상반응 추적관찰 질문지 추가적인 약물감시 활동: 시판 후 사용성적조사 (MS0008): 완료 관찰 연구 (109MS401)
중요한 잠재적 위해성		
중대한 및 기회 감염 (PML과 대상 포진을 제외한)	제품설명서 환자용 설명서	일반적인 약물감시 활동: 특이적 이상반응 추적관찰 질문지 추가적인 약물감시 활동: 시판 후 사용성적조사 (MS0008): 완료 관찰 연구 (109MS401)
진행성 간 손상	제품설명서 환자용 설명서	일반적인 약물감시 활동: 특이적 이상반응 추적관찰 질문지 추가적인 약물감시 활동: 시판 후 사용성적조사 (MS0008): 완료 관찰 연구 (109MS401)
부족 정보		
55세 이상의 환자에 대한 안전성 프로파일	제품설명서	추가적인 약물감시 활동: 시판 후 사용성적조사 (MS0008): 완료 관찰 연구 (109MS401)
중등증 내지 중증의 신장애 환자에 대한 안전성 프로파일	제품설명서 환자용 설명서	추가적인 약물감시 활동: 시판 후 사용성적조사 (MS0008): 완료 관찰 연구 (109MS401)
간장애 환자에 대한	제품설명서	추가적인 약물감시 활동:

안전성 검토 항목	위해성 완화 조치 방법	의약품 감시 계획
안전성 프로파일	환자용 설명서	시판 후 사용성적조사 (MS0008): 완료 관찰 연구 (109MS401)
항암제 또는 면역억제제와 병용 투여하는 환자에 대한 안전성 프로파일	제품설명서 환자용 설명서	추가적인 약물감시 활동: 시판 후 사용성적조사 (MS0008): 완료 관찰 연구 (109MS401)
신장 독성이 있는 약물과 병용 투여하는 환자에 대한 안전성 프로파일	제품설명서 환자용 설명서	추가적인 약물감시 활동: 시판 후 사용성적조사 (MS0008): 완료 관찰 연구 (109MS401)
임신 결과에 미치는 영향	제품설명서 환자용 설명서	추가적인 약물감시 활동: 시판 후 사용성적조사 (MS0008): 완료 임신 레지스트리 (109MS402)
장기 유효성 및 안전성	제품설명서	추가적인 약물감시 활동: 관찰 연구 (109MS401) 공개 라벨 연장 (Part 2) 연구 (109MS306): 10-18세 미만의 소아 대상

* **첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)**