의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2023.3.21.</td><td>접수번호</td><td>20230013246</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">희귀의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">㈜사이넥스</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">레다가겔(클로르메틴염산염)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">클로르메틴염산염</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">겔제 / 이 약 1그램 중 클로르메틴염산염 200.0마이크로그램(클로르메틴으로서 160마이크로그램)</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2024.10.22.</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>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</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('13.8.23.), 유럽('17.3.3.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>의약품허가총괄과</td><td>허가담당자</td><td>신나예 주무관, 이인선 사무관, 김영주 과장, 김상봉 국장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>종양항생약품과
첨단의약품품질심사과
의약품안전평가과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 권준엽 심사원, 박소라 연구관, 안미령 과장, 김영림 부장
(기시) 허민회 심사원, 강나루 연구관, 고용석 과장
(RMP) 김보라 심사원, 박선임 사무관, 최희정 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>의약품품질과</td><td>GMP
담당자</td><td>김혜민 심사원, 조경진 사무관, 김정연 과장</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

이전에 피부직접요법(skin-directed therapy)을 받은 초기 균상식육종 피부 T-세포 림프종 (MF-Type CTCL) 성인 환자에서의 국소적 치료

○ 용법·용량

이 약의 치료는 숙련된 의사가 실시해야 한다. **1. 투여 용량** 이 약은 1일 1회 환부에 얇게 도포한다. 모든 등급의 피부 궤양 형성 또는 수포 형성, 중등증 또는 중증의 피부염(예: 부종을 동반한 현저한 피부 발적)의 경우 이 약의 치료를 중단해야 한다. 증상이 호전되면 빈도를 3일에 한 번으로 줄여 치료를 다시 시작할 수 있다. 최소 1주일 동안의 재투여가 내약성이 있다면 빈도를 2일에 한 번으로 늘린다. 최소 1주일 동안 치료를 한 후, 내약성이 있는 경우 1일 1회로 늘려서 치료할 수 있다. **2. 투여 방법** 이 약은 피부에 국소적으로 도포한다. 환자 또는 보호자가 이 약을 도포할 때 다음의 지시에 따라야 한다. • 환자는 이 약을 다루거나 도포한 후 즉시 비누와 물로 손을 깨끗이 씻어야 한다. 환자는 이 약을 환부에 도포해야 한다. 이 약이 환부가 아닌 부위에 도포된 경우 환자는 약이 도포된 부위를 비누와 물로 씻어야 한다. • 보호자는 이 약을 환자에게 도포할 때 일회용 니트릴 장갑을 착용해야 한다. 도포 후에는 이 약과 닿지 않도록 장갑을 뒤집어 조심스럽게 벗고, 비누와 물로 손을 깨끗이 씻어야 한다. 우발적으로 피부에 이 약이 닿은 경우 보호자는 즉시 약이 닿은 부위를 비누와 물로 최소 15분 이상 철저히 씻어야 한다. 오염된 옷을 벗고 세탁해야 한다. 이 약이 눈, 입, 코에 들어간 경우 즉시 의학적 치료를 받아야 한다. • 튜브의 입구는 포일 안전 밀봉으로 덮여 있다. 뚜껑을 사용하여 밀봉 부위에 구멍을 뚫는다. 밀봉이 없거나 구멍이 나거나 들어올려진 경우에는 튜브를 사용해서는 안 되며 의료인에게 문의해야 한다. • 이 약은 냉장고에서 꺼낸 후 즉시 또는 30분 이내에 사용해야 한다. 튜브는 사용 후 즉시 냉장 보관해야 한다. 깨끗한 손으로 튜브를 상자에 다시 넣고, 함께 제공된 투명하고 밀봉 가능한 플라스틱 백 안에 상자를 넣어서 냉장 보관해야 한다. • 이 약은 샤워나 세안을 하기 최소 4시간 전 또는 30분 후 완전히 건조된 피부에 도포해야 한다. 환자는 이 약 도포 후 옷을 입기 전에 치료 부위를 5 ~ 10분 동안 건조시켜야 한다. 이 약이 도포

된 피부 부위에는 폐쇄(공기가 통하지 않거나 방수) 드레싱을 사용하면 안 된다.
- 유화제(보습제) 또는 기타 국소적으로 바르는 제품은 이 약을 도포하기 2시간 전 또는 2시간 후에 치료 부위에 도포할 수 있다.
- 이 약 도포 후 건조될 때까지 불, 화염 및 흡연을 피한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

클로르메틴 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

다음 환자는 담당 의사에게 확인하는 것을 권장한다.

1) 다른 질병이 있는 자

2) 다른 질병 치료를 위해 약을 투여 중인 자

3. 이상반응

1) 안전성 프로필 요약

무작위 배정 비교 임상시험(n=128, 노출 기간 중앙값 52주)에서 이 약에 대한 가장 빈번하게 나타난 이상반응은 피부염(54.7%, 예: 피부 자극, 홍반, 발진, 두드러기, 피부 작열감, 피부의 통증), 소양증(20.3%), 피부 감염(11.7%), 피부 궤양 형성 및 수포 형성(6.3%), 피부 과다 색소 침착(5.5%)이었다. 이 약을 투여 받은 환자의 2.3%에서 피부 과민 반응이 보고되었다.

2) 이상반응 요약표

균상식육종 피부 T-세포 림프종 환자를 대상으로 한 활성 대조약 비교 임상시험에서 이 약의 투여로 보고된 이상반응은 [표 1]과 같다. 발생빈도는 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(기존의 자료로 평가할 수 없음)로 정의하였다. 각 빈도 그룹 내에서 이상반응은 중대성이 감소하는 순서로 제시하였다.

표 1: 임상시험에서 보고된 이상반응

각종 면역계	
흔하게	과민증
피부 및 피하조직	
매우 흔하게	피부염, 피부 감염, 소양증
흔하게	피부 궤양 형성 및 수포 형성, 피부 과다 색소 침착

고령자에서의 안전성

비교 임상시험에서 임상시험 대상자의 31%(79/255명)가 65세 이상이었다. 고령 환자에서 관찰된 안전성 프로필은 전체 환자군에서의 안전성과 일치했다.

4. 일반적 주의

1) 점막 또는 눈 노출

점막, 특히 눈과의 접촉은 피해야 한다. 입 또는 코 점막 등의 점막 노출은 통증, 발적, 궤양을 일으킬 수 있으며, 이는 중증일 수 있다. 클로르메틴의 눈 노출은 통증, 화상, 염증, 광선 공포증, 둔화된 시야를 일으킬 수 있다. 실명과 중증의 비가역적인 전안방 손상을 일으킬 수 있다.
환자에게 점막 노출이 발생할 경우 다음 사항을 알려주어야 한다.

- 즉시 다량의 물(또는 0.9% 생리식염 주사액 또는 눈에 노출된 경우 평형 염 안과용 세척 용액을 사용할 수 있음)로 최소 15분 이상 세척해야 한다.
- 즉시 의학적 치료를 받아야 한다(눈에 노출된 경우 안과 상담 포함).

2) 국소 피부 반응
치료 중인 환자에서 피부염(예: 발적, 종창, 염증), 소양증, 수포, 궤양 및 피부 감염과 같은 피부 반응을 평가해야 한다. 얼굴, 생식기, 항문 및 간찰진 피부는 클로르메틴의 국소 노출에 대한 피부 반응의 위험이 증가된다.
피부 반응이 나타난 경우에 용량 조정에 대한 정보는 “용법・용량” 항을 참조한다.

3) 과민 반응
클로르메틴 국소 제제를 사용 후 단독 아나필락시스 사례를 포함한 과민 반응이 문헌에서 보고되었다(“사용상의주의사항 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 및 3. 이상반응” 항 참조)

4) 피부암
클로르메틴의 구체적인 영향에 대해서는 확립되지 않았지만, 균상식육종 피부 T-세포 림프종에 대한 피부직접요법(skin-directed therapy)은 2차 피부암과 관련이 있다.

균상식육종 피부 T-세포 림프종 환자를 대상으로 한 활성 대조 임상시험 및 1년 간의 추적 관찰에서 4%(11/255명)의 환자에서 비흑색종 피부암이 보고되었다(이 약 투여군의 2%(3/128명), 클로르메틴 연고 투여군의 6%(8/127명)). 비흑색종 피부암이 발생한 환자 중 일부는 이전에 비흑색종 피부암을 유발하는 것으로 알려진 치료를 받았다.
클로르메틴 치료 중 및 치료 중단 후 환자에서 피부암 발생 여부를 모니터링 해야 한다. 비흑색종 피부암은 투여 부위가 아닌 다른 부위에서 발생할 수 있다.

5) 이 약에 대한 2차 노출
환자 이외의 다른 사람은 이 약에 피부가 직접 닿지 않도록 해야 한다. 2차 노출의 위험으로 피부 반응(피부염 포함), 점막 부상 및 피부암이 있을 수 있다. 2차 노출을 방지하기 위해 권장되는 투여 지침을 따라야 한다(“용법・용량” 항 참조).

6) 배태자 독성
작용 기전, 증례 보고, 동물 연구 등에 기반하였을 때, 클로르메틴은 임부에게 투여 시 태아 독성을 유발할 수 있다. 전신 투여된 클로르메틴을 투여받은 임부에서 태어난 태아의 기형에 대한 증례가 보고되었다. 동물 시험에서 단회 피하 주사된 클로르메틴은 태자의 기형 및 사망을 유발하였다.
여성에게 임신 중 이 약의 사용을 피하도록 한다. 임신 중 이 약을 투여하거나 치료 중 임신하는 환자에게 이 약의 잠재적 위험성을 알려야 한다.

7) 첨가제

이 약에는 프로필렌글리콜과 부틸하이드록시톨루엔이 포함되어 있다.
프로필렌글리콜은 피부 자극을 유발할 수 있다.
부틸하이드록시톨루엔은 국소 피부 반응(예: 접촉 피부염) 또는 눈과 점막 자극을 유발할 수 있다.

8) 운전 및 기계사용 능력에 미치는 영향
이 약은 운전 및 기계사용 능력에 영향을 미치지 않거나 무시할 수 있는 수준이다.

5. 상호작용
상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았다.

6. 임부, 수유부 및 가임여성에 대한 투여
1) 가임여성
피임을 하지 않는 가임기 여성에게 이 약의 투여는 권장되지 않는다.
가임 여성 파트너가 있는 남성은 치료 중 효과적인 피임방법을 사용해야 한다. 이 약에 생식 기관이 노출되는 것을 피하기 위해서는 장벽 피임법을 사용해야 한다.

2) 임부
임부에 대한 클로르메틴 사용 자료는 제한적이다. 임신 중 클로르메틴을 전신 투여받은 임부에서 태아의 선천성 기형이 보고되었다. 동물 시험에서 전신 투여 후 생식독성이 확인되었다. 클로르메틴의 사람에서의 투여 경험, 동물 시험 및 작용 기전을 고려하였을 때 클로르메틴은 태아에 유해한 영향을 미칠 수 있다(“사용상의주의사항 14. 4) 비임상 자료” 항을 참조).
임신 중에는 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

3) 수유부
클로르메틴이 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않았다.
모유 수유 중인 신생아 및 유아에 대한 위험은 산모와 피부 접촉을 통해 클로르메틴에 국소적 또는 전신적으로 노출될 가능성이 있기 때문에 배제할 수 없다.
모유 수유의 이점과 모유 수유 중인 산모에 대한 치료의 이점을 모두 고려하여 모유 수유와 이 약의 치료 중 어느 것을 중단할지 결정해야 한다.

4) 수태능
동물에서 전신 투여 후 수컷의 생식 능력에 대한 클로르메틴의 부작용이 보고되었다(“사용상의 주의사항 14. 4) 비임상 자료” 항을 참조). 클로르메틴을 국소적으로 투여한 사람에서의 관련성은 알려져 있지 않다.

7. 소아에 대한 투여
18세 이하의 소아에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 이용 가능한 자료는 없다.

8. 고령자에 대한 투여
고령 환자(65세 이상)에서의 용량 조절은 필요하지 않다(“사용상의주의사항 3. 이상반응” 항을 참조).

9. 신장애 환자에 대한 투여

신장애 환자에서 이 약의 사용을 평가하기 위한 임상 연구는 수행되지 않았다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

간장애 환자에서 이 약의 사용을 평가하기 위한 임상 연구는 수행되지 않았다.

11. 과량투여시의 처치

임상 개발 프로그램 또는 해외에서의 시판 후 기간 동안 이 약을 피부에 도포 시 과량 투여한 사례는 보고되지 않았다. 과량 투여 시 도포된 부위를 물로 충분히 씻어내야 한다.

12. 적용상의 주의

이 약은 세포독성 성분 제제이다.
보호자는 이 약을 다룰 때 니트릴 장갑을 착용해야 한다. 환자와 보호자는 이 약을 다룬 후 손을 씻어야 한다.
이 약은 알코올 기반 제품이며 가연성이다. 권장 투여 지침을 따라야 한다(“용법·용량” 항을 참조).
사용하지 않고 냉장 보관한 이 약은 비닐 봉지와 함께 60일 후에 폐기해야 한다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

이 약은 냉동(-15 ° C ~ -25 ° C) 보관한다. 이 약의 사용 중에는 냉장(2 ° C ~ 8 ° C) 보관한다.

보관기한

- 냉동 튜브
  - 냉동실(-15 ° C ~ -25 ° C)에서 4년
- 해동 후
  - 냉장고(2 ° C ~ 8 ° C)에서 60일

이 약은 사용 직전에 냉장고에서 꺼내고, 매 사용 직후에는 투명한 비닐 봉지 안에 상자를 넣어서 냉장 보관해야 한다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 특성
작용 기전
클로르메틴은 이중기능성 알킬화제로, 세포가 빠르게 증식하는 것을 억제한다.

2) 약동학적 특성
임상 연구(Study 201)에서 이 약을 투여 받은 환자는 투여 1일차에 투여 후 1시간, 3시간 및 6시간 후, 그리고 첫 달 방문에서 채취한 혈액에서 클로르메틴이 검출되지 않았다.

0.04% 클로르메틴 겔을 투여한 후속 임상 연구(Study 202)에서 투여 1일차 투여 후 1시간 후, 그리고 2개월차, 4개월차 및 6개월차에서 채취한 혈액에서 클로르메틴 또는 그 분해산물(half-mustard)이 검출되지 않았다.

3) 임상시험에서의 유효성 및 안전성

이 약의 유효성과 안전성은 무작위 배정, 다기관, 관찰자 눈가림, 활성 대조약 비교, 비열등 임상시험(Study 201)에서 평가되었고, 적어도 하나 이상의 피부직접요법(skin-directed therapy)을 받은 균상식육종 피부 T-세포 림프종(MF-Type CTCL) 환자 260명을 대상으로 수행되었다. 적합한 이전 치료법에는 국소 코르티코스테로이드, 광선 요법, 국소 벡사로텐, 국소 질소 머스타드가 포함되었다. 환자들은 이전 치료법에 불응성 또는 불내성일 필요가 없었다. 환자는 질환 단계(IA 대 IB 및 IIA)에 따라 층화한 후 이 약(0.02% 클로르메틴염산염) 또는 대조약(페트롤라툼 기반 0.02% 클로르메틴염산염 연고)에 무작위 배정되었다.

시험약 또는 대조약을 12개월 동안 매일 한 번씩 국소적으로 도포하였고, 피부 반응이 있을 경우 투여를 중단하거나 빈도를 줄여서 계속 투여할 수 있었다. 이 약의 하루 평균 사용량은 2.8g이었다. 임상시험에서 환자의 일일 최대 사용량은 겔 10.5g(즉, 클로르메틴염산염 2.1mg)이었다. 코르티코스테로이드 병용은 원칙적으로 허용되지 않았다.

치료군 간 인구통계 및 베이스라인 질병 특성은 유사하였다. 무작위 배정된 260명의 환자의 연령 중앙값은 58세(11~88세)였으며, 65세 이상 30.8%, 남성 58.2%, 백인 74.2%, 아프리카계 미국인 13.5%, 기타 인종 12.3%이었다. 이전 치료 횟수의 중앙값은 2회였고, 86.5%의 환자가 이전에 국소 코르티코스테로이드 치료를 받았다.

1차 유효성 평가변수는 CAILS(Composite Assessment of Index Lesion Severity) 반응률이었다. 평가는 눈가림된 관찰자에 의해 수행되었다. CAILS 점수는 유효성 평가를 위해 선정된 최대 5개의 병변에 대해 각화(0-8점), 홍반(0-8점), 병변의 융기(0-3점), 면적(0-18점)을 점수화 한 것이다. 각 항목과 5개의 지표 병변에 대한 점수의 합이 총 CAILS 점수를 나타낸다.

반응은 최소 4주 후 후속 방문에서 확인된 CAILS 기준치 점수의 최소 50% 개선으로 정의되었다. 완전 반응은 확인된 CAILS 점수 0으로 정의되었다. 부분 반응은 CAILS 기준치 점수의 최소 50% 감소로 정의되었다. 비열등성의 기준은 반응률의 비율(이 약/대조약)의 95% 신뢰 구간의 하한이 0.75 이상이었다. CAILS 점수는 색소 점수를 제거하고 플라크 상승 척도를 단순화하여 조정되었다.

또한 모든 병변에 대한 평가를 기반으로 한 SWAT(Severity Weighted Assessment Tool)을 주요 2차 평가변수로 사용하여 환자를 평가하였다. SWAT 점수는 반점, 플라크 및 종양에 대해 가중치를 부여하고 총 체표면적 대비 병변의 비율(%BSA)과 곱한 점수를 합산하여 결정되며, (1 × 반점의 %BSA) + (2 × 플라크의 %BSA) + (3 × 종양/궤양의 %BSA)로 계산된다. 최소 4주 간격으로 2회 이상 연속 관찰하여 기준 SWAT 점수가 50% 이상 개선된 경우 반응을 달성한 것으로 평가하였다.

유효성은 시험대상자가 무작위 배정되지 않은 한 개 임상시험 기관을 제외한 모든 환자가 포함된 ITT(Intent-To-Treat)군 242명[표 2]과 계획서 위반 없이 최소 6개월 동안 치료를 받은 환자가 모두 포함된 EE(Efficacy Evaluable)군 185명에서 평가되었다.

표 2: 임상시험(Study 201)에서 12개월까지의 CAILS 및 SWAT 확인 반응률(ITT 군)

	반응률 (%)			
	이 약 N=119	대조약 N=123	비율	95% CI
전반적인 CAILS 반응 (CR+PR)	59.7%	48.0%	1.244	0.983-1.582

완전 반응 (CR)	14.3%	11.4%		
부분 반응 (PR)	45.4%	36.6%		
전반적인 SWAT 반응 (CR+PR)	**49.6%**	**46.3%**	**1.070**	**0.882-1.394**
완전 반응 (CR)	6.7%	3.3%		
부분 반응 (PR)	42.9%	43.1%		

CAILS = Composite Assessment of Index Lesion Severity; CI = confidence interval; CR = Complete Response; PR = Partial Response; SWAT = Severity Weighted Assessment Tool.

EE군의 반응률의 비율과 95% 신뢰 구간은 CAILS의 경우 1.301(1.065~1.609), SWAT의 경우 1.135(0.893~1.448)이었다.

4) 비임상 정보

클로르메틴은 세균, 식물 및 포유류 세포에서 유전독성이 있는 것으로 나타났다. 클로르메틴을 피하 및 정맥 투여한 랫드 및 마우스 발암성 시험에서 발암성을 보였다.

클로르메틴을 마우스에 최대 33주 동안 개체당 0.3mg(약 15mg/kg)의 용량으로 주 1회 피부에 투여한 결과 피부 종양(편평 세포 암종 및 피부 유두종)이 발생했다. 클로르메틴의 국소 투여 후 전신 종양은 보고되지 않았다.

클로르메틴을 랫드에 24주 동안 2주에 한 번씩 0.25mg/kg 이상의 용량으로 정맥주사 투여 시 수컷 랫드의 생식 능력이 손상되었다. 클로르메틴이 암컷의 생식 능력에 미치는 영향을 평가하기 위해 수행된 동물 시험은 보고되지 않았다.

클로르메틴을 마우스와 랫드에 1 ~ 2.5mg/kg으로 단회 주사 투여 시 태아 기형이 나타났다. 동물에서 확인된 다른 정보로 단회 주사 투여 시 배아 치사율과 성장 지연이 있었다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 냉동(-25 ~ -15 ° C) 보관, 제조일로부터 48개월

○ 제조원

수입(수입자), (주)사이넥스, 대한민국, 서울특별시 강남구 논현로 430 10층(역삼동,아세아타워)

전공정위탁제조(제조의뢰자), Juniper Biologics Pte. Ltd., 싱가포르, #30-OIA Gucco Tower, 1 Wallich Street Singapore 078881

일부공정위탁제조(제조자), University of Iowa Pharmaceuticals, 미국, 115 S Grand Avenue, Suite G20 Phar, Iowa City IA 52242, USA (원료칭량~1차포장)

일부공정위탁제조(제조자), Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd., 아일랜드, Damastown, Mulhuddart Dublin 15, Ireland (2차 포장)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(희귀의약품)**

○ **(재심사)** 「약사법」제32조, 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제2호나목 및 '의약품의 품목허가·신고·심사규정'제22조제4항제2호에 의한 재심사 대상 의약품(4년)

○ **(위해성 관리계획)** '의약품의 품목허가·신고·심사규정'제7조의2제1항제2호에 따른 위해성 관리계획 제출 대상에 해당함<붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2023.3.21.	-	-	-	-
보완요청 일자	2023.5.24.	2023.5.24.	2023.5.24.	2024.2.14. 2024.9.27.	-
보완접수 일자	2024.1.31.	2024.1.31.	2024.1.31.	2024.8.13. 2024.10.7.	-
최종처리 일자	2024.10.	-	-	-	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제2조제5호, 제28조제1호 희귀의약품, 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																		
	1	2															3				4						5			6		7	8	비고
		가								나							가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)														
4. 새로운 투여 경로 의약품	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	×	×	×	×	×	△	○	×	×	○	×	○	○	
5. 새로운 용법·용량 의약품	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	△	×	×	×	×	×	×	△	×	△	○	×	○	○	
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	×	△	△	△	△	△	×	△	○	×	○	○	
면제사유	- 동 규정 제7조제6호 및 [별표6]에 따라 가교자료 면제 - 동 규정 제28조제1항에 따라 각 독성시험자료를 단회투여독성, 1~3개월 반복독성시험자료로, 약리작용에 관한 자료를 효력시험자료 또는 임상시험자료로 갈음할 수 있음																																		

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성 시험 자료

바. 기타독성

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목인 레다가겔(클로르메틴염산염)은 이중기능성 알킬화제로 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 (식품의약품안전처 고시) 제2조제5호 희귀의약품으로 품목허가 신청하였음
- 현재 국내에는 초기 균상식육종 치료 목적으로 허가된 국소 투여 의약품이 없으며, 국소 코르티코스테로이드를 적용할 수 있으나 그 외에 투여 가능한 국소 제제는 없음
- 신청 적응증인 '이전에 피부직접요법(skin-directed therapy)을 받은 초기 균상식육종 피부 T-세포 림프종(MF-Type CTCL) 성인 환자에서의 국소적 치료'에 대한 안전성 및 유효성을 입증하는 핵심 임상시험으로 2/3상 임상시험 1건을 제출하였음
  - 핵심 임상시험(2005NMMF-201-US)은 이전에 피부직접요법으로 치료받은 IA-IIA기 균상식육종 환자를 대상으로 신청 품목(0.02% 클로르메틴염산염 겔)과 활성 대조약(0.02% 클로르메틴염산염 연고)의 안전성 및 유효성을 비교하는 무작위 배정, 관찰자 눈가림, 활성 대조, 비열등성 임상시험임(비열등성 기준: 반응률의 비의 95% 신뢰구간 하한선 0.75 이상)
  - 신청 품목은 1차 유효성 평가변수(2회 연속 방문에서 베이스라인 대비 CAILS가 50% 이상 개선된 비율)에 대해 모든 분석군에서 반응률의 비가 1 이상이었고 비열등성 기준(반응률의 비 95% 신뢰구간 0.75 이상)을 충족하였으며, 유효성 평가(EE, 6개월 이상 중대한 위반 없이 투여 받은 환자) 군에서 통계적으로 유의한 개선을 나타냈음. 또한 2차 유효성 평가변수(베이스라인 대비 SWAT, %BSA가 50% 이상 개선된 비율)에 대해 모든 분석군에서 비열등성 기준을 충족하였음
- 핵심 임상시험에서의 활성 대조약(0.02% 클로르메틴염산염 연고)과 관련하여, NCCN 가이드라인을 비롯한 임상 가이드라인에서 초기 균상식육종의 표준 치료로 권고되었음. 클로르메틴염산염은 1949년 호지킨 림프종 및 피부 T세포 림프종 치료를 위해 주사제(Mustargen, 미국), 주사제/국소 투여(Caryolysine, 프랑스)로 허가되었으며, 수용액 및 연고로 조제되어 국소 투여로 북미 및 유럽에서 수십년간 균상식육종의 치료에 사용되었음
- 유사한 설계의 위약 대조 임상시험에서 확인된 위약의 효과와 비교하였을 때, 신청 품목 및 활성 대조약은 위약에 비해 통계적으로 유의한 임상적 개선을 나타냈으며, 핵심 임상시험에서 이전 국소 코르티코스테로이드 치료를 받은 환자에서 유효성을 나타냈으며, 이전 국소 스테로이드 치료 여부에 상관없이 유사한 유효성을 보였음. 이전에 국소 코르티코스테로이드로 치료받은 환자는 투여할 수 있는 대체 치료제가 없는 점을 고려하였을 때 신청 품목은 대상 질환에 대해 임상적 유익성이 있는 것으로 사료됨
- 핵심 임상시험에서 12개월 치료를 완료하였으나 완전 반응을 달성하지 못한 IA-IIA기 균상식육종 환자 대상으로 연장 임상시험(2007NMMF-202-US)을 수행하였으며, 클로르메틴염산염 0.04% 겔을 투여하여 추가 반응을 달성하였고 안전성 프로파일은 핵심 임상시험과 유사하였음
- 안전성과 관련하여,
  - 핵심 임상시험 및 연장 임상시험에서 국소 투여된 클로르메틴과 대사체 반-머스터드(half-mustard)는 혈액에서 검출되지 않았으므로, 국소 투여된 클로르메틴은 투여 부위에 한해 국소적으로 작용하며 전신 흡수에 의한 약물이상반응의 가능성은 낮음
  - 가장 흔하게 보고된 AE는 피부 관련 이상사례(피부염, 소양증, 피부 감염, 피부 과다 색소 침착, 피부 궤양, 광선 각화증), 오심, 부비동염, 상기도 감염이었음
  - 0.04% 클로르메틴염산염 겔을 국소 투여한 연장 임상시험(2007NMMF-202-US)의 안전성 프로파일은 0.02% 클로르메틴염산염을 국소 투여한 핵심 임상시험과 유사하였음

- 핵심 임상시험 및 추적 관찰에서 특별 관심 이상사례로 11건의 비흑색종 피부암이 보고되었음. 6명의 환자에서 클로르메틴염산염 겔 투여 부위에서 피부암이 보고되었으나, 해당 환자는 치료 시작 이전에 피부암 병력이 있었음. 비흑색종 피부암 이상사례는 위해성 관리계획에 중요한 잠재적 위해성으로 설정되었으므로 이를 통해 위해성을 완화할 수 있음

• 비임상시험과 관련하여,

- 클로르메틴염산염은 국내외 오랫동안 세포독성 항암제로 사용되었음. 국내 주사제 허가 이력이 있으며, 미국, 유럽 등에서 호지킨 림프종 및 피부 T세포 림프종 치료에 대하여 주사제로 허가되어 사용되었고, 국소 독성을 포함하여 독성 정보가 잘 알려져 있음. 또한 제출된 독성시험 및 임상시험 자료에서 클로르메틴 국소 투여의 국소 독성 정보가 충분히 확인됨. 유전독성 및 발암 가능성이 있으며, 마우스 등에서 국소독성 투여시 DNA 손상 등이 확인되었으며 피부 반응 등 이상사례 확인됨

• 신청 품목은 희귀의약품으로 가교 면제 대상임

• 위해성 관리계획과 관련하여,

- 핵심 임상시험 및 추적관찰에서 관찰된 비흑색종 피부염 등의 이상사례와 세포독성 항암제 관련 주의사항에 대하여 허가사항 및 위해성 관리계획에 반영하여 관리하도록 설정하였음
- 위해성 관리계획의 안전성 중점 검토 항목으로 중요한 규명된 위해성(점막/눈 독성, 국소 피부 반응), 중요한 잠재적 위해성(환자 이외의 다른 사람에 대한 2차 노출, 비흑색종 피부암)을 설정하였음
- 추가적인 위해성 완화 조치 방법으로 환자용 사용 설명서, 환자 경고 카드 및 투명 밀봉 플라스틱 백을 설정하였음. 이를 통해 신청 품목의 위해성을 완화할 수 있을 것으로 사료됨

= 능동적 감시로 사용성적조사를 계획하였음

[약어 및 정의]

- CTCL: 피부 T-세포 림프종 (Cutaneous T-cell Lymphoma)
- MF: 균상식육종 (Mycosis fungoides)
- NM: 질소 머스터드 (Nitrogen mustard)
- CAILS: Composite Assessment of Index Lesion Severity(최대 5개의 표적 병변에 대해 각화 (0-8점), 홍반(0-8점), 병변의 융기(0-3점), 면적(0-18점)을 합산하여 피부 병변의 중증도를 평가하는 척도)
- SWAT: Severity Weighted Assessment Tool(%BSA에 중증도 가중치(반점 1, 플라크 2, 종양 3)를 곱하여 피부 병변의 중증도를 평가하는 척도)
- %BSA: 체표면적 (Body Surface Area) 대비 병변의 비율(%)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 레다가겔(클로르메틴염산염)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 항악성종양제(421)
- 약리작용 기전: 클로르메틴은 이중기능성 알킬화제로 구아닌의 7번 질소와 반응하여 DNA를 알킬화하고 DNA 사슬 사이에 교차결합을 형성함. 교차결합에 의하여 DNA의 복제가 억제되고 이를 통해 세포의 증식을 감소시켜 항종양 효과를 나타냄.

1.2. 기원 및 개발경위

- 레다가겔(클로르메틴염산염)은 균상식육종 피부 T-세포 림프종(MF-type CTCL) 치료를 위해 사용되는 0.016% w/w 클로르메틴(0.02% 클로르메틴염산염) 국소 겔 제형임. 클로르메틴은 세포 독성이 있는 DNA 알킬화제로 DNA 사슬 간에 교차결합을 형성하여 세포의 증식을 억제하고 세포 사멸을 유도함.
- 클로르메틴염산염은 1949년 호지킨 림프종 및 피부 T세포 림프종 치료를 위해 주사제(Mustargen, 미국), 주사제/국소 투여(Caryolysine, 프랑스)로 허가되었으며, 그 이후 클로르메틴염산염은 수용액 및 연고로 조제되어 국소 투여로 북미 및 유럽에서 수십년간 균상식육종의 치료에 사용되었음.
- 국내에서 클로르메틴염산염 주사제가 1993년 허가된 바 있음[무스타겐주사(염산메클로에타민), 1993. 1. 20. 허가, 2005. 12. 5. 취하]
- 1980년대 이후, 클로르메틴은 Aquaphor®와 같은 페트롤라툼 기반 연고에 현탁되어 사용되었음. 클로르메틴 겔은 건조가 빠르면서도 Aquaphor와 물 사이의 점도를 갖는 화학적으로 안정한 제형을 위해 개발됨. 0.02% 클로르메틴염산염 겔은 2013년 8월 미국에서 Valchlor라는 이름으로 품목 허가되었으며, EU에서는 2017년 3월 Ledaga라는 이름으로 품목 허가되었음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- (개요) 피부 T세포 림프종(CTCL)은 주로 피부에서 악성 T세포의 증식을 수반하는 원발성, 표피성, 비표피성 비호지킨 림프종을 의미함. CTCL의 가장 일반적인 형태는 표피성으로 균상식육종(Mycosis fungoides, MF)이라고 하며 약 60%를 차지함
- (증상) 초기 균상식육종은 대부분의 환자에서 무통성이고 병변의 진행이 느림
  - 초기 단계(IA, IB, IIA기) MF-CTCL의 증상은 피부 병변(종양이나 홍반을 동반하지 않는 반점, 구진 및 플라크)임
  - 종양 단계(IIB, IIIA, IIIB, IV기)의 증상은 피부 병변(하나 이상의 피부 종양 또는 홍반), 조직병리학적 침범 가능성이 있는 림프절, 내장 침범 가능성 및 높은 혈액 종양 부하임
- (진단) 균상식육종은 만성 습진, 알레르기성 접촉성 피부염 또는 건선 등의 양성 병변과 구분이 어려워 진단이 어려움. 정확한 진단을 위해서는 조직 검사가 필요함.
- (치료) 초기 단계의 경우 피부직접요법(Skin-directed therapy, SDT)으로 치료하며, 국소 코르티코스테로이드, 국소 질소 머스터드, 국소 카무스틴, 국소 레티노이드, 자외선, 표면 X-선 조사 등이 사용됨. 종양 단계의 경우 화학요법, 면역요법 등의 전신요법을 시행하거나 피부직접요법과 병용함.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 주요 이상사례는 국소 피부 자극이었고, 전신 흡수에 의한 독성은 나타나지 않았음
  - 임상시험에서 피부 과민 반응 및 비흑색종 피부암이 보고되었음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

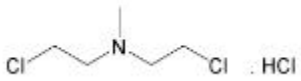
- 희귀의약품 지정 (20220238131, 2023. 3. 20), 희귀의약품 지정 공고(제2023-166호, 2023. 4. 3.)
  - 연번 340, 이전에 피부직접요법(skin-directed therapy)을 받은 초기 균상식육종 피부 T-세포 림프종 (MF-Type CTCL)의 국소적 치료

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 클로르메틴염산염
- 일반명 : Chlormethine hydrochloride
- 분자식 : $C_5H_{11}Cl_2N_5 \cdot HCl$
- 구조식 :



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH □ 비선광도 □ 굴절률 ■ 융점 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 □ 기타) ■ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 첨가제의 종류를 기재한다 (양은 제외)

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 ■ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) ■ 건조감량/수분 □ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 □ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 ■ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 ■ 기타시험 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60%RH	갈색유리병, Foil poly bag	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치가 신청품목과 원료약품 및 그분량이 동일한 지를 기재한다. 안정성시험이 안정성배치와 시판배치를 구분하여 실시한 경우 이를 기재한다.

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-25~-15℃	튜브/Al	기준 내 적합
가속시험	2~8℃	튜브/Al	기준 내 적합
가혹시험	1,200,000 lux	튜브/Al	기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 냉동(-25 ~ -15 °C) 보관, 제조일로부터 48개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성시험 결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 신청 품목은 희귀의약품으로 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식품의약품안전처 고시) 제28조제1항에 따라 각 독성시험자료를 단회투여독성, 1~3개월 반복투여독성시험자료로 갈음할 수 있음

- 클로르메틴염산염은 국내 주사제 허가 이력이 있으며, 오랫동안 세포독성 항암제로 사용되어 국소 독성을 포함하여 독성 정보가 잘 알려져 있으며 핵심 임상시험에서 클로르메틴 전신 흡수의 부재 및 클로르메틴의 국소 독성을 포함한 독성이 잘 알려져 있음. 세포독성항암제로 유전독성 및 발암 가능성이 있으며, 마우스 등 대상 국소투여시 DNA 손상 등 확인됨

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 국소투여

- 암컷 Swiss 마우스 대상으로 PEG-300(폴리에틸렌 글리콜) 또는 DMSO(Dimethyl Sulfoxide)에 용해한 클로르메틴 유리염기를 마우스 등의 직경 1.5 cm 원형 이발 부위에 도포하였고 14일간 관찰함. 클로르메틴의 LD_{50}은 PEG-300 제형 33.6 mg/kg, DMSO 제형 20.0 mg/kg이었음

- 암컷 Swiss 마우스 대상으로 DMSO에 용해된 클로르메틴 20 mg/kg/을 직경 1.0 cm 등 부위에 국소 투여하였을 때, 대조군 대비 체중이 감소하였고 백혈구 수 감소, DNA 손상 증가, 비장 중량 감소 등의

영향이 관찰되었음

- 마우스 대상으로 아세톤 200 μL에 용해한 클로르메틴염산염 3.2 mg을 국소 투여하였을 때, 피부에 부종, 홍반, 미세 수포 형성, 색소 침착, 피부 건조, 상처 등을 유발하였고 DNA 손상 및 세포 사멸이 유의하게 증가하였음

• 전신투여

- 암컷 랫드에 1~4.6 mg/kg 클로르메틴염산염을 피하주사로 투여하였을 때, LD_{50}은 약 1 mg/kg이었음. 독성의 임상 증후에는 투여 후 2~8일까지 나타난 중증 설사, 쇠약, 식욕 저하, 체중 감소가 포함되었음
- 개 대상으로 1 mg/kg/의 클로르메틴 LD_{50} 용량을 정맥주사로 투여하였을 때, 혈성 설사 및 구토 뿐 아니라 체중 감소, 쇠약 및 혼수, 혈압 감소, 산소포화도 감소, 체온 감소, 백혈구 수 감소, 호흡 부전이 나타남

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

• 해당없음

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

• 클로르메틴은 알킬화제로 작용하여 DNA 교차결합을 형성하므로, 클로르메틴의 유전독성은 확립되어 있음

• 박테리아 복귀 돌연변이 시험, 체내 소핵시험(마우스) 결과 양성이었음

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

• 수컷 마우스 대상으로 0.02~4 mg/kg 용량 범위에서 클로르메틴을 복강 또는 정맥주사로 단회 투여하였을 때, 3 mg/kg 이상의 용량에서 생식세포에 대해 세포독성이 나타났음

• 수컷 랫드 대상으로 클로르메틴 0.1, 0.25, 0.5 mg/kg 용량을 24주간 2주 간격으로 정맥주사로 투여하였을 때, 0.25 및 0.5 mg/kg 투여군에서 생식능력이 유의하게 손상되었음

• 암수 마우스 대상으로 4일간 클로르메틴 0.5 mg/kg 용량을 복강주사로 투여하고 2주 후 교배하였을 때 임신율은 대조군에서 80%, 클로르메틴 투여군은 12.5%이었음

4.2.4.2. 배・태자발생시험 (신약만 해당)

• 임신한 마우스 대상으로 GD 10~12일에 클로르메틴염산염 1~2 mg/kg 단회 복강 주사 투여 후 GD 14일 이후에 태자를 검사한 결과, 다수가 사망하였고 31.2%(148/475)가 기형이었음

• 임신한 랫드 대상으로 GD 12~15일에 클로르메틴염산염 1 mg/kg/을 투여하였을 때, 태자의 사망 또는 흡수가 GD 12~13일에 관찰되었고 GD 13~14일에 기형인 태자가 관찰되었음. 2일에 걸쳐 0.5 mg/kg을 2회 투여하였을 때는 이상이 나타나지 않았음

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

• 해당 없음

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- 해당 없음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 클로르메틴의 발암성은 확립되어 있으며, IARC는 클로르메틴을 잠재적인 발암물질(Group 2A)로 분류하였음
- 국소투여
  - 암컷 마우스 대상으로 최대 33주까지 클로르메틴을 0.3 mg(약 15 mg/kg)의 용량으로 주 1회 국소 투여한 결과 24마리 중 8마리에서 피부 종양이 발생하였음
- 전신투여
  - 마우스에 2일 간격으로 클로르메틴염산염 1 mg/kg을 정맥주사하였을 때, 16주 후 시험군 29마리에서 모두 폐종양이 발생함(대조군 4/30마리)

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- 국소독성시험
  - DMSO에 용해한 클로르메틴염산염을 0.5 µmol 용량으로 마우스의 귀 안쪽 표면에 도포하였을 때 귀의 중량, 두께, 조직 부종 및 염증 세포의 침윤 등이 증가하였으며 수포 형성이 관찰되었음
  - 토끼 안구에 1% 클로르메틴을 투여하였을 때 결막 및 홍채 충혈, 안압 증가, 방수 내 단백질 증가, 동공 수축 등의 자극이 나타남
  - 클로르메틴은 세포 단백질을 알킬화하고, 피부 감작성 및 접촉성 피부염에 관여하는 경로를 활성화하여 피부 민감화제로 작용함

- 첨가제
  - (GLP) 토끼에 28일간 국소 투여 시 NOAEL은 1000 mg/kg/day이었음
  - (GLP) 개에게 90일간 경구 투여 시 NOAEL은 1000 mg/kg/day이었음
  - 체중을 기준으로 계산하면 동물 시험에서 NOAEL은 사람에서 최대 흡수량의 22.7배임

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 클로르메틴은 과거 국내를 포함하여 미국, 유럽 등에서 호지킨 림프종 및 피부 T세포 림프종 치료 목적으로 주사제로 허가되어 사용되었으며 국소 독성을 포함한 독성 정보가 충분히 잘 알려져 있음. 또한 제출된 독성시험 및 임상시험 자료에서 클로르메틴 국소 투여의 독성 정보가 충분히 확인됨
  - 클로르메틴은 1949년에 호지킨림프종 및 피부 T세포 림프종 치료를 위해 주사제(미국), 주사제/국소 투여(유럽)로 허가되었으며, 그 이후 클로르메틴 국소 투여는 균상식육종 치료를 위해 수십년간 사용되었음
  - 국내에서 클로르메틴염산염 주사제가 1993년 허가되어 사용된 바 있음[무스타겐주사(염산메클로에타민), 허가일자 1993. 1. 20. (2005. 12. 5. 품목 취소)]
  - 비임상시험 및 임상시험에서 국소 투여된 클로르메틴은 혈액에서 검출되지 않았음
  - 핵심 임상시험 및 임상 연구에서 클로르메틴 국소 투여의 주요 이상반응은 피부 관련 이상사례임이 잘 알려져 있음

5. 약리작용에 관한 자료

- 의약품의 품목허가・신고・심사 규정(식품의약품안전처 고시) 제28조제1항에 따라 임상시험 자료로 갈음함

5.1. 약리작용시험 개요

- 클로르메틴은 DNA 알킬화제로 DNA 손상 및 세포 주기의 정지를 유발하여 인간 암 세포주의 증식을 억제하였음
- 안전성 약리 및 흡수·분포·대사·배설에 대한 자료가 제한적이나, 임상시험에서 국소 투여된 클로르메틴의 전신 흡수가 검출되지 않았으므로 클로르메틴 국소 투여 시 투여 부위에 한해 국소적으로 작용함

5.2. 효력시험

- 클로르메틴은 다수의 인간 암 세포주 대상으로 낮은 농도에서 증식을 억제함
  - IC_{50}: LST274 0.27 μM, Colo320DM 1.0 μM, Colo320HSR 0.79 μM, U937 4.1 μM
- 클로르메틴은 세포 주기의 정지를 유도하여 인간 림프종 세포주 CA46, JLP119의 증식을 억제함(IC_{50} 0.2~1 μM)
- A549 폐 선암 세포주에서 클로르메틴 1~20 μM 투여 후 S 및 G2/M 단계에서 DNA 손상으로 인한 세포 주기의 정지가 유발됨

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 클로르메틴 핵심 임상시험에서 수집된 혈장 검체에서 클로르메틴의 전신 흡수는 검출되지 않았음. 0.04% w/w 겔 제형을 투여한 연장 시험에서 클로르메틴과 일차 대사산물은 혈액에서 검출되지 않았음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 0.01%, 1% 클로르메틴 수용액을 마우스의 질 또는 직장 점막에 국소 투여하였을 때, 투여 부위의 세포에서만 DNA 합성과 유사분열이 억제되었고 전신 노출의 증거는 보이지 않았음

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- 국소 도포 후 클로르메틴에 대한 전신 노출의 징후가 관찰되지 않아 분포 또한 국소적임

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 클로르메틴은 혈액에서 빠르게 분해되어 비활성화됨. 클로르메틴의 대사경로는 알려지지 않았으나, 가수분해되어 대사체 반-머스터드로 전환됨

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 마우스에서 클로르메틴의 15%는 호흡으로 배출되었고 5%는 소변, 13%는 대변으로 배출됨

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 신청 품목은 희귀의약품으로 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제28조제1항에 근거하여 약리작용에 대한 자료를 효력시험자료 또는 임상시험자료로 갈음할 수 있음
- 클로르메틴은 DNA 알킬화제로 DNA 손상 및 세포 주기의 정지를 유발하여 인간 암 세포주의 증식을

억제하였음

- 흡수·분포·대사·배설에 대한 자료가 제한적이나, 임상시험에서 국소 투여된 클로르메틴의 전신 흡수가 검출되지 않았으므로 클로르메틴 국소 투여 시 투여 부위에 한해 국소적으로 작용함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 임상시험 자료는 GCP를 준수하였으며, 유럽 허가시의 자료제출증명서 제출하였음

6.2. 임상시험자료집 개요

- 총 3편(2/3상 1편, 2상 1편, 4상 1편) 제출
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 2005NMMF-201-US 시험임

단계	시험 번호	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
2/3상	2005 NMMF-201-US	다기관, 무작위, 활성 대조, 비열등성, 관찰자 눈가림	피부 생검으로 확인된 IA기-IIA기 균상식육종 환자 260명	1. 시험약 클로르메틴염산염 0.02% 겔 (PG), 1일 1회, 최대 12개월 2. 대조약 클로르메틴염산염 0.02% Aquaphor 연고 (AP), 1일 1회, 최대 12개월	최대 12개월 1일 1회 국소 치료 치료 후 12개월 간 안전성 추적관찰	1차 평가 변수 - 베이스라인 대비 CAILS 점수가 50% 이상 개선된 환자의 비율 2차 평가 변수 - 베이스라인 대비 SWAT 및 %BSA 점수가 50% 이상 개선된 환자의 비율 내약성 및 안전성	- 모든 분석군에서 반응률의 비가 1을 초과하였고, 비열등성 기준(95% 신뢰구간 하한선 ≥0.75)을 충족하였음 - 클로르메틴 겔 투여군의 84.4%, AP 연고 투여군의 90.6%에서 1회 이상 이상사례를 경험하였음 - 주요 이상사례는 피부 자극, 소양증, 홍반, 접촉 피부염, 모낭염 등이었음
2상	2007 NMMF-202-US	다기관, 공개라벨, 2005NMMF-201-US 시험의 연장시험	2005NMMF-201-US 시험에서 완전반응을 달성하지 못한 환자 100명	0.04% 클로르메틴염산염 겔 1일 1회, 최대 7개월	최대 7개월 1일 1회 국소 치료	1차 평가 변수 - 베이스라인 대비 CAILS 점수가 50% 이상 개선된 환자의 비율 2차 평가 변수 - 베이스라인 대비 SWAT 및 %BSA 점수가 50% 이상 개선된 환자의 비율 내약성 및 안전성	- 시험 201의 베이스라인 수치 대비 반응률은 75.5%였음 (완전반응 12.2%, 부분반응 63.3%) - 72.4% (71/98명)의 시험대상자에서 1회 이상 이상사례가 나타났음 (피부 및 피하조직 장애 51.0%).
4상	AC-079 A501(PROVe)	전향적 관찰연구	균상식육종으로 진단받고 클로르메틴 겔 투여를 새로 시작하거나	클로르메틴염산염 0.02% 겔 1일 1회	1일 1회 국소 치료 최대 2년간	1차 평가항목 - 12개월 후 BSA가 베이스라인 대비 50% 이상 감소한 환자의 비율	- VCO 군의 IA-IB기 환자 중 12개월에 44.4% (24/54명)에서 반응을 달성하였음 - 반응률; VO 군 43.9%,

			클로르메틴 겔이 포함된 치료를 지속한 환자		추적관찰	2차 평가항목 - 시기별 반응률, ORR2, ORR4 내약성 및 안전성	VPO 군 41.2%, VOB군 43.4% - 주요 이상사례는 피부염, 소양증, 홍반, 발진, 피부 자극 등

6.3. 생물약제학시험

- 해당 없음

6.4. 임상약리시험

- 임상시험에서 클로르메틴 및 대사체 반-머스터드(half-mustard)의 혈장 농도
  - 핵심 임상시험(2005NMMF-201-US)에서 23명의 환자에서 수집한 46개의 혈장 검체는 41.5 ng/mL의 정량 하한으로 HPLC법을 사용하여 분석되었음. 모든 검체에서 혈장 내 측정 가능한 클로르메틴이 검출되지 않아 전신 노출의 증거가 없었음
  - 핵심 임상시험을 완료한 환자에 대한 후속 시험(2007NMMF-202-US)에서 15명의 환자에서 수집한 39개의 혈장 검체는 5 ng/mL의 정량 하한으로 액체 크로마토그래피 텐덤 질량분석법(LC-MS/MS)으로 분석되었음. 모든 검체에서 클로르메틴의 농도는 정량 하한보다 낮았음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- MF-CTCL에 대한 클로르메틴염산염 0.02% 겔의 유효성 및 안전성을 평가하기 위해 3건(2상 2건)의 임상시험을 평가하였음.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[2005NMMF-201-US] IA-IIA기 균상식육종 환자에서 클로르메틴염산염 0.02% 제형의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 조사자/관찰자 눈가림, 무작위 배정, 비열등성 임상시험

① 시험의 설계

- 260명의 IA~IIA기 균상식육종 환자는 0.02% 클로르메틴염산염 겔 제형(시험약)과 페트롤라툼 기반 연고 제형(활성 대조약)에 부작위 배정되어 12개월간 1일 1회 국소치료를 진행함
- 6개월까지는 매달, 그 이후 12개월까지는 2개월 간격으로 임상적 개선에 대하여 평가함. 연속된 2번의 방문에서 베이스라인 대비 50% 이상 개선된 경우 반응을 달성한 것으로 평가함

② 시험의 목적

- 주요 평가목적: IA-IIA기 균상식육종 환자를 대상으로 0.02% 클로르메틴염산염 겔 제형과 페트롤라툼 기반 0.02% 클로르메틴염산염 연고 제형(활성 대조약)의 유효성을 비교 평가
- 2차 평가목적: 0.02% 클로르메틴염산염 겔 제형 국소 도포의 내약성 및 안전성을 평가
- 비열등성 평가 기준: 클로르메틴염산염 겔과 연고 제형의 반응률 비의 95% 신뢰구간 하한 ≥ 0.75

③ 선정/제외기준

- 선정기준
  - 피부 조직검사 결과 확인된 IA-IIA기 균상식육종 환자
  - 이전에 PUVA, UVB, 코르티코스테로이드로 1회 이상 균상식육종 치료를 받았으나 국소 카무스틴 투여 이력이 없고 2년 이내에 국소 질소 머스터드를 투여받지 않은 환자
  - 임상 검사 결과가 정상 범위이며, 중대한 동반 질환이 없는 환자
  - 남성 및 가임기 여성의 경우 효과적인 피임법을 사용해야 하며, 여성은 임신 검사 결과가 음성이어야 함
- 제외기준
  - 이전에 치료를 받은 적이 없는 새롭게 진단된 균상식육종 환자
  - 국소 카무스틴 투여 이력이 있거나 2년 이내에 국소 질소 머스터드 치료를 받은 환자
  - 등록 전 4주 이내에 균상식육종의 국소 요법 또는 전신 요법으로 치료받은 환자 (코르티코스테로이드 포함)
  - IIB-IV기 균상식육종 환자, T 점수가 T2보다 높거나나 N 점수가 N1보다 높은 환자
  - 시험 시작 1년 이내에 방사선 요법을 받은 환자, 중대한 동반 질환 또는 감염이 있는 환자
  - 임부 및 수유부, 효과적인 피임법을 사용하지 않은 남성 및 가임기 여성

④ 분석군

- ITT(intent-to-treat) 군: 각 투여군에 무작위 배정된 모든 시험대상자(n=260)
  - 무작위 배정되지 않은 1개 시험기관의 시험대상자를 제외한 ITT군(n=242)에 대한 분석을 별도로 수행함
- 유효성 평가(Efficacy evaluable, EE) 군: 중대한 위반 없이 6개월 이상 시험약을 투여받은 시험대상자(n=185)
- 안전성 평가군: 1회 이상 시험약을 투여받은 시험대상자(n=255)

⑤ 유효성 평가변수

☞ 2번의 방문에서 연속하여 베이스라인 대비 50% 이상 개선된 경우, 반응을 달성한 것으로 평가함

- 일차 유효성 평가변수
  - CAILS(Composite Assesssment of Indes Lesion Severity): 최대 5개의 병변에 대해 각화(0-8점), 홍반(0-8점), 병변의 융기(0-3점), 면적(0-18점)을 합산하여 중증도를 평가하며, 점수가 높을수록 중증임
- 이차 유효성 평가변수
  - SWAT(Severity Weithted Assessment Tool): 반점, 플라크 및 종양에 대해 가중치를 부여하고 총 체표면적 대비 병변의 비율(%BSA)과 곱한 접수를 합산하여 중증도를 평가하며, (1 × 반점의 %BSA) + (2 × 플라크의 %BSA) + (3 × 종양/궤양의 %BSA)로 계산됨
  - %BSA(Body Surface Area): 체표면적 대비 병변의 비율

⑥ 인구통계학적 정보 및 베이스라인 특성

- 본 임상시험에 등록되어 무작위 배정을 받은 260명의 시험대상자 중 안전성 분석군에 255명이 포함되었음 (시험약 128명, 활성대조약 127명). 무작위 배정된 260명의 시험대상자의 인구학적 정보 및 기초 정보는 두 시험군 간에 균형을 이루었음
- 1개 임상시험 기관(#7)에서 등록된 18명의 환자는 무작위로 배정되지 않고 병기에 따라 IA기 환자 11명은 시험약, IB기 환자 7명은 활성대조약 투여군에 배정되었음. 해당 환자를 제외한 모집단과 포함한 ITT 모집단에 대하여 유효성 분석이 각각 이루어짐

⑦ 1차 유효성 결과

• 1차 유효성 평가변수인 CAILS 점수의 베이스라인 대비 50% 이상 개선을 달성한 환자의 비율

- 무작위 배정된 시험대상자에서 클로르메틴염산염 겔 투여군 59.7%(71/119명), 클로르메틴 연고(활성 대조약) 투여군 48.5%(59/123명)이었음
- 모든 분석군에서 활성 대조약 대비 반응률의 비가 1 이상이었고, 95% 신뢰구간의 하한이 0.75 이상으로 비열등성 평가 기준을 충족하였음
- 유효성 평가군에서 반응률의 비의 95% 신뢰구간 하한선이 1 이상이었고, 클로르메틴 겔 투여군의 반응률은 대조약에 비해 통계적으로 유의하게 높았음(P=0.01)

	클로르메틴 겔 (시험약)	클로르메틴 연고 (활성 대조약)	반응률의 비	95% 신뢰구간
1차 평가변수				
CAILS				
ITT군	58.5% (76/130명)	47.7% (62/130명)	1.226	0.974-1.552
ITT군(시험기관 #7 제외)*	59.7% (71/119명)	48.0% (59/123명)	1.244	0.983-1.582
유효성 평가군	76.7% (69/90명)	58.9% (56/95명)	1.301	1.065-1.609

* 계획서를 위반하여 무작위 배정되지 않은 시험기관 #7의 시험대상자 18명을 제외한 ITT 분석군 (클로르메틴 겔 투여군 11명, 클로르메틴 연고 투여군 7명)

⑧ 2차 유효성 결과

• 2차 유효성 평가변수인 SWAT 점수의 베이스라인 대비 50% 이상 개선을 달성한 환자의 비율

- 무작위 배정된 시험대상자에서 클로르메틴염산염 겔 투여군 49.6%(59/119명), 클로르메틴 연고(활성 대조약) 투여군 46.3%(57/123명)이었음

• 2차 유효성 평가변수인 %BSA 점수의 베이스라인 대비 50% 이상 개선을 달성한 환자의 비율

- 무작위 배정된 시험대상자에서 클로르메틴염산염 겔 투여군 47.1%(56/119명), 클로르메틴 연고(활성 대조약) 투여군 43.1%(53/123명)이었음

• 모든 분석군에서 활성 대조약 대비 반응률의 비가 1 이상이었고, 95% 신뢰구간의 하한이 0.75 이상으로 비열등성 평가 기준을 충족하였음

	클로르메틴 겔 (시험약)	클로르메틴 연고 (활성 대조약)	반응률의 비	95% 신뢰구간
2차 평가변수				
SWAT				
ITT군	46.9% (61/130명)	46.2% (60/130명)	1.017	0.783-1.321
ITT군(시험기관 #7 제외)*	49.6% (59/119명)	46.3% (57/123명)	1.070	0.822-1.394
유효성 평가군	63.3% (57/90명)	55.8% (53/95명)	1.135	0.893-1.448
%BSA				
ITT군	44.6% (58/130명)	43.1% (56/130명)	1.036	0.786-1.366
ITT군(시험기관 #7 제외)*	47.1% (56/119명)	43.1% (53/123명)	1.092	0.826-1.446
유효성 평가군	60.0% (54/90명)	52.6% (50/95명)	1.140	0.883-1.478

* 계획서를 위반하여 무작위 배정되지 않은 시험기관 #7의 시험대상자 18명을 제외한 ITT 분석군 (클로르메틴 겔 투여군 11명, 클로르메틴 연고 투여군 7명)

⑨ 하위 그룹별 유효성 평가

- 하위군 분석
  - 연령, 성별, 인종, 병기 등의 하위군 대상으로 1차 평가변수(CAILS)에 대한 하위군 분석에서 두 군에서의 반응률은 유사하였음
  - 균상식육종의 병기에 따른 하위군 분석의 결과는 전체 시험 결과와 일치하였음

- 이전 국소 코르티코스테로이드 치료
  - 국소 코르티코스테로이드는 MF-CTCL 치료의 표준요법으로 권고되는 약제이므로, 이전에 국소 코르티코스테로이드 치료를 받은 환자는 치료 기회가 제한적임. 이전 국소 코르티코스테로이드 치료 여부에 상관없이 유효성은 유사하였음
  - 1차 유효성 평가변수(CAILS) 반응률
    · 이전 국소 코르티코스테로이드 치료: 클로르메틴 겔 60.2%(68/113명), 클로르메틴 연고 49.5%(55/111명)
    · 이전 국소 코르티코스테로이드 없음: 클로르메틴 겔 56.3%(9/16명), 클로르메틴 연고 43.8%(7/16명)
  - 2차 유효성 평가변수(SWAT, %BSA)의 반응률은 이전 코르티코스테로이드 치료를 받은 시험대상자에서 더 높게 나타났음

⑩ 안전성 결과

- 안전성 분석군에서 나타난 이상사례의 빈도는 클로르메틴 겔 84.4%(108/128명), 클로르메틴 연고 90.6%(115/127명)이었음
- 시험 요법 중단을 초래한 이상사례의 빈도는 클로르메틴 겔 20.3%(26/128명), 클로르메틴 연고 17.3%(22/127명)이었음
- 중대한 이상사례 중 피부 및 피하조직 장애 관련 이상사례는 없었으며, 시험 요법과 무관한 것으로 간주되었음
- 주요 이상사례
  - 주요 이상사례는 피부 관련 이상사례(피부염, 소양증, 피부 감염, 피부 과다 색소 침착, 피부 궤양, 광선 각화증), 오심, 부비동염, 상기도 감염 등이었음
  - 클로르메틴 국소 투여 후 혈중 클로르메틴은 검출되지 않았으므로, 클로르메틴의 전신 흡수에 의한 이상반응의 가능성은 낮음

SOC MedDRA 대표 용어, (%)	클로르메틴 겔 (N=128)	클로르메틴 연고 (N=127)	안전성 평가군[1] (N=255)
모든 이상사례	**84.4%**	**90.6%**	**87.5%**
피부염	54.7%	57.5%	56.1%
소양증	20.3%	16.5%	18.4%
피부 감염	11.7%	11.0%	11.4%
피부 과다색소침착	5.5%	7.1%	6.3%
피부 궤양 또는 수포	6.3%	3.9%	5.1%
상기도 감염	8.6%	7.9%	8.2%
피부암[2]	2.3%	5.5%	3.9%

1) 안전성 평가군(N=255): 시험약 또는 활성 대조약을 1회 이상 투여받은 모든 환자

2) 기저세포암종, 편평세포암종, 메르켈세포암종 포함

- 특별 관심대상 이상사례(비흑색종 피부암)
  - 핵심 임상시험 및 연장 시험에서 11명의 비흑색종 피부암 사례가 보고되었음
  - 6명의 환자에서 국소 클로르메틴 투여 부위에서 피부암이 보고되었으나, 해당 환자는 치료 이전에 피부암 병력이 있었으므로 약물이상반응으로 간주되지 않았음

⑪ 결론

- 핵심 임상시험에서 신청 품목(0.02% 클로르메틴염산염 겔)은 활성 대조약(0.02% 클로르메틴염산염 연고) 대비 1차 유효성 평가변수(CAILS)에 대해 모든 투여군에서 비열등성 기준을 충족하였으며, 유효성 평가(EE)군에서 유의한 개선을 나타냈음. 또한 2차 유효성 평가변수(SWAT, %BSA)에 대해 비열등성 기준을 충족하였음
- 핵심 임상시험에서 대조약(0.02% 클로르메틴염산염 연고)은 국외에서 균상식육종의 표준 치료로 권고되었으며, 신청 품목 및 활성 대조약의 유효성은 문헌에서 확인되는 위약의 효과에 비해 통계적으로 유의한 임상적 개선을 나타냈으므로, 핵심 임상시험은 신청 품목의 임상적 유익성을 뒷받침함
- 아울러 신청 품목은 핵심 임상시험에서 이전 국소 코르티코스테로이드 치료를 받은 환자에서 유효성을 나타냈으며, 이전 국소 코르티코스테로이드 치료 여부에 상관없이 유사한 유효성을 보였음. 이전에 국소 코르티코스테로이드로 치료받은 환자는 투여할 수 있는 대체 치료제가 없는 점을 고려하였을 때 신청 품목은 임상적 유익성이 있는 것으로 사료됨

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

[2007NMMF-202-US] 시험 201에서 0.02% 클로르메틴염산염 겔 또는 연고로 12개월의 치료를 완료하였으나 완전 반응을 달성하지 못한 환자에서 0.04% 클로르메틴염산염 겔의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 단일군, 다기관, 공개라벨 제2상 임상시험

① 시험의 설계

- 핵심 임상시험에서 12개월의 치료를 완료하였으나 완전 반응을 달성하지 못한 환자를 대상으로 최대 7개월간 0.04% 클로르메틴염산염 겔을 1일 1회 투여하는 연장 시험
- 2개월, 4개월, 6개월 및 7개월에 시험 201의 베이스라인 및 시험 202의 베이스라인 대비 개선을 평가함

② 시험의 목적

- 주요 평가목적: 핵심 임상시험에서 완전 반응을 달성하지 못한 IA-IIA기 균상식육종 환자를 대상으로 0.04% 클로르메틴염산염 겔 제형의 유효성 평가
- 2차 평가목적: 0.04% 클로르메틴염산염 겔 제형 국소 도포의 내약성 및 안전성을 평가

③ 선정/제외기준

- 선정기준
  - 핵심 임상시험 2005NMMF-201-US에 등록되어 12개월 투여를 완료하였으나 완전 반응을 달성하지 못한 환자
  - 임상 검사 결과가 정상 범위이며, 중대한 동반 질환이 없는 환자
  - 가임기 여성의 경우 효과적인 피임법을 사용하는 환자
- 제외기준
  - 국소 카무스틴 투여 이력이 있는 환자
  - 핵심 임상시험 등록 전 4주 이내에 균상식육종의 국소 요법 또는 전신 요법으로 치료받은 환자
  - IIB-IV기 균상식육종 환자

④ 유효성 결과

- 1차 유효성 평가변수인 CAILS 점수의 베이스라인 대비 50% 이상 개선을 달성한 환자의 비율
  - 시험 202의 베이스라인 대비 반응률은 23.5%(23/98명)이었음(완전 반응 10.2%, 부분 반응 13.3%)
  - 시험 201의 베이스라인 대비 반응률은 75.5%(74/98명)이었음(완전 반응 12.2%, 부분 반응 63.3%)
- 2차 유효성 평가변수인 SWAT 점수의 베이스라인 대비 50% 이상 개선을 달성한 환자의 비율
  - 시험 202의 베이스라인 대비 반응률은 20.4%(20/98명)이었음(완전 반응 3.1%, 부분 반응 17.3%)
  - 시험 201의 베이스라인 대비 반응률은 68.4%(67/98명)이었음(완전 반응 4.1%, 부분 반응 64.3%)

⑤ 안전성 결과

- 72.4%(71/98명)의 시험대상자가 1건 이상의 이상사례를 경험하였으며, 0.02% 클로르메틴염산염 겔을 투여한 핵심 임상시험과 안전성 프로파일이 유사하였음
  - 주요 이상사례는 피부 자극(17.3%), 홍반(13.3%), 소양증(8.2%)이었음
  - 6.1%(6/98명)의 시험대상자에서 중대한 이상사례가 나타났으며 시험약과 관계가 없는 것으로 간주되었음
  - 4.1%(4/98명)의 시험대상자가 피부 및 피하조직 장애 관련 이상반응으로 치료를 중단하였음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

[AC-079A501(PROVe)] 클로르메틴 겔의 투여를 시작했거나 클로르메틴 겔을 비롯한 여러 균상식육종 요법으로 치료를 계속하고 있는 MF-Type CTCL 환자를 대상으로 한 공개라벨, 단일군, 다기관, 전향적 관찰 연구

① 시험의 설계

- 클로르메틴 겔을 새로 투여하거나 등록 당시 클로르메틴 겔 치료를 지속하고 있던 균상식육종 환자 대상 전향적 관찰연구로 최대 2년간 추적관찰을 실시함
- 대상환자: 균상식육종으로 진단받고 클로르메틴 겔 치료를 시작하거나 치료를 지속하고 있는 성인 환자

② 평가항목

- 1차 평가변수: 클로르메틴 겔 + 국소 코르티코스테로이드 병용 투여군에서 12개월 시점에서 %BSA가 베이스라인 대비 50% 이상 감소한 시험대상자의 비율
- 2차 평가변수: %BSA 기반 반응률, ORR2(2번의 방문에서 연속하여 반응을 달성한 환자의 비율), ORR4(4번의 방문에서 연속하여 반응을 달성한 환자의 비율)

③ 유효성 결과

- 12개월 시점에서 IA-IB기 환자 중 44.4%(24/54명)에서 반응을 달성하였음
  - 시험 202의 베이스라인 대비 반응률은 23.5%(23/98명)이었음(완전 반응 10.2%, 부분 반응 13.3%)
  - 시험 201의 베이스라인 대비 반응률은 75.5%(74/98명)이었음(완전 반응 12.2%, 부분 반응 63.3%)
- IA-IB기 환자 대상 반응률은 1개월 36.7%, 18개월 66.7%로 치료기간에 비례하여 증가하였음
- ORR2: 46.1%, ORR4: 20.6%

④ 안전성 결과

- 국소 클로르메틴 겔은 국소 코르티코스테로이드, 광선 요법 등의 요법과 병용하여 사용되었고 전체 이상사례는 41.9%, 본제의 투여와 관련된 이상사례는 27.9%이었음
  - 주요 이상사례는 피부염 12.8%, 소양증 9.7%, 피부 자극 7.4%, 홍반 5.0%, 피부 작열감 3.7%, 발진 3.4%이었음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

핵심 임상시험(2005-NMMF-201-US)의 사후 분석

☞ 핵심 임상시험에서는 2번의 방문에서 연속하여 베이스라인 대비 50% 이상 개선이 확인된 경우 반응을 달성한 것으로 평가하였으나, 사후 분석에서는 각 방문 시점에서 반응을 평가함

- IA기 환자에서 1차 유효성 평가변수인 CAILS 기반 반응률이 클로르메틴 겔 투여군에서 대조군 대비 유의하게 높았음. 2차 유효성 평가변수에는 유의한 차이가 없었음
- IB-IIA기 환자의 경우 반응률의 차이가 통계적으로 유의하지는 않았으나, 클로르메틴 겔 투여군의 반응률은 IA기와 유사하였음
  - 투여군 간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았으나, 클로르메틴 연고 투여군의 반응률이 IA기에 비해 높았음. 2차 유효성 평가변수에는 유의한 차이가 없었음

	ITT군			EE군		
	시험약	활성대조약	p-value	시험약	활성대조약	p-value
CAILS 기반 반응률(%)						
IA기	79.8	49.2	0.0014	82.3	51.4	0.0036
IB-IIA기	77.0	59.6	0.0785	79.5	61.5	0.0697
SWAT 기반 반응률(%)						
IA기	48.9	36.9	0.2422	54.3	38.2	0.1384
IB-IIA기	55.2	55.8	0.9554	58.9	57.3	0.8766
CAILS 기반 반응률(%)						
IA기	49.5	33.2	0.0934	56.4	35.2	0.0488
IB-IIA기	47.2	50.3	0.7648	49.4	51.6	0.8368

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

Valchlor PSUR/PBRER (2013. 8. 23.~2020. 8. 22.)

- 규명된 위해성
  - 과민반응: Helsinn 안전성 데이터베이스에서 1,953건의 과민반응 관련 사례가 검색되었고, 125건(6.4%)이 중대하였음. 대부분 국소 사용에 의한 국소 피부 반응이었음
  - 국소 피부 반응: 3,031건의 국소 피부 반응 사례가 기록되었고, 176건(5.8%)이 중대하였음. 주요 피부 이상사례는 소양증, 홍반, 피부 자극, 발진이었음
  - 점막/눈에 대한 독성: 클로르메틴은 알킬화제로 점막에 노출 시 통증, 발적, 궤양 등을 유발할 수 있음. 120건의 관련 이상사례가 기록되었고 19건(16.4%)이 중대하였음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심 임상시험 2005-NMMF-201-US에서 1차 유효성 평가변수인 CAILS로 평가한 반응률은 클로르메틴 겔 투여군에서 활성 대조약(클로르메틴 연고)에 비해 높았으며(반응률의 비 1 이상), 1차 유효성 주 분석군에 대하여 비열등성 기준(95% 신뢰구간의 하한선 0.75 이상)을 충족하였음
  - 추가적으로 EE(Efficacy evaluable, 6개월 이상 중대한 위반 없이 투여한 환자) 군에서 클로르메틴 겔 투여군의 반응률은 활성 대조약 대비 유의하게 높았음(P=0.01)
  - 2차 유효성 평가변수(SWAT, %BSA)로 평가한 반응률은 시험약 및 활성 대조약 투여군에서 유사하였으며 비열등성 기준을 충족하였음

- 하위군 분석 결과 이전 국소코르티코스테로이드 치료를 받은 환자에서 유효성을 보였으며, 이전 국소스테로이드 치료 여부와 무관하게 유사한 유효성을 보였음
  - 국소 코르티코스테로이드는 피부 T세포 림프종 치료의 표준 요법으로 권고되는 약제이며, 이전에 국소 코르티코스테로이드로 치료받은 환자는 투여할 수 있는 대체 치료제가 없는 상황임을 고려하였을 때 신청 품목은 임상적 유익성이 있을 것으로 사료됨
- 핵심 임상시험에서 완전 반응을 달성하지 못한 조사대상자 대상 후속 임상시험에서 클로르메틴염산염 0.04% 겔을 투여하여 추가적인 반응을 달성하였고 안전성 프로파일은 핵심 임상시험과 유사하였음
- 이러한 점을 고려하였을 때, 신청 품목은 '균상 식육종 피부 T세포 림프종' 대상으로 임상적 유익성을 입증하였다고 판단됨

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심 임상시험에서 보고된 주요 이상사례는 피부 관련 이상사례(피부염, 소양증, 피부 감염, 피부 과다 색소 침착, 피부 궤양, 광선 각화증), 오심, 부비동염, 상기도 감염 등이었음
- 클로르메틴 국소 투여 후 혈중 클로르메틴은 검출되지 않았으므로, 클로르메틴의 전신 흡수에 의한 약물이상반응의 가능성은 낮다고 판단됨
- 특별 관심대상 이상사례: 비흑색종 피부암
  - 핵심 임상시험 및 연장시험에서 11명의 비흑색종 피부암 사례가 보고되었음
  - 6명의 환자에서 국소 클로르메틴 투여 부위에서 피부암이 보고되었으나, 해당 환자는 치료 이전에 피부암 병력이 있었으므로 약물이상반응으로 간주되지 않음
  - 비흑색종 피부암은 위해성 관리계획의 중요한 잠재적 위해성으로 설정되어 위해성을 완화할 수 있음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 균상식육종 치료 목적으로 국내 허가된 의약품은 없으며, 허가되지는 않았으나 국소 코르티코스테로이드가 치료법으로 권고되며, 신청 질환은 의학적 미충족에 해당함.
- 핵심 임상시험에서 신청 품목(0.02% 클로르메틴염산염 겔)은 활성 대조약(0.02% 클로르메틴염산염) 대비 비열등성 기준(반응률의 비 1 이상, 95% 신뢰구간의 하한선 0.75 이상)을 충족하였으며, 6개월 이상 치료를 받은 환자에서 1차 유효성 평가변수의 통계적으로 유의한 개선을 나타냈음
- 핵심 임상시험 및 연장 임상시험에서 클루르메틴 국소 투여 후 혈중 클로르메틴의 농도는 검출 한도 미만이었으므로, 전신 흡수에 의한 이상반응의 가능성은 낮음
- 신청 품목은 오랫동안 사용된 세포독성 항암제로 독성 정보는 알려져 있으며, 핵심 임상시험 등에서 비흑색종 피부암, 피부 반응 등이 관찰되었고 관련 안전성 정보를 허가사항에 반영하였으며 위해성 관리계획에 설정하였으며 환자용 사용설명서 등을 통해 약물 취급시 주의사항 등에 대한 조치 방안을 적절히 마련하였음.
- 따라서 신청 품목에 대한 유익성-위해성의 균형은 긍정적임

6.6. 가교자료

- 본 품목은 희귀의약품으로 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 [별표 6]에 근거하여 가교자료의 제출이 면제됨

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 질환은 '이전에 피부직접요법(skin-directed therapy)을 받은 초기 균상식육종 피부 T-세포 림프종(MF-Type CTCL) 성인 환자에서의 국소적 치료'임
  - IA-IIA기 균상식육종의 일차 요법으로 피부직접요법이 권고되며 국소 방사선 요법, 광선 요법, 국소 코르티코스테로이드, 국소 레티노이드, 국소 클로르메틴 등이 사용됨. 국내에서는 광선 요법, 국소 코르티코스테로이드, 경구 레티노이드 등이 처방되고 있으나, 균상식육종 치료 목적으로 허가된 국소 제제는 없으므로 충족되지 않은 의학적 수요가 있음
  - 클로르메틴염산염은 호지킨림프종 및 피부 T세포 림프종 치료 목적으로 1940년대 주사제(미국), 주사제/국소 투여(유럽)로 허가되었으며, 그 이후 수용액 및 연고에 혼합되어 균상식육종 치료 목적으로 사용되었음. 국내에서는 1993년 클로르메틴염산염 주사제가 허가되어 사용된 바 있음

- 신청 사항을 뒷받침하는 핵심 임상시험 2005-NMMF-201-US는 신청 품목(0.02% 클로르메틴염산염 겔)과 활성 대조약(0.02% 클로르메틴염산염 연고)을 비교하는 무작위 배정, 관찰자 눈가림, 활성 대조, 비열등성 임상시험으로 1차 유효성 평가 변수인 CAILS로 평가한 반응률은 클로르메틴 겔 투여군에서 활성 대조약에 비해 높았으며(반응률의 비 1 이상), 1차 유효성 주분석군을 포함한 모든 분석군에서 비열등성 기준(반응률 비의 95% 신뢰구간 하한선 0.75 이상)을 충족하였음
  - 6개월 이상 중대한 위반 없이 투여받은 환자군(EE군)에서 CAILS 기반 반응률은 활성 대조약 투여군에 비해 시험약 투여군에서 통계적으로 유의하게 유의하게 높았음(P=0.01)
  - 2차 유효성 평가변수(SWAT, %BSA)는 각 분석군에서 유사하였으며, 비열등성 기준을 충족하였음
  - 활성 대조약은 페트롤라툼 기반 연고에 클로르메틴염산염을 혼합한 것으로 국외에서는 조제 사용하고 있으며 NCCN 가이드라인 등에서 국소 클로르메틴염산염 투여를 균상식육종의 치료법으로 권고하고 있으므로 위약 대조가 아닌 활성 대조약과의 비열등성 시험으로 설계되었음
  - 신청 품목 및 활성 대조약은 유사한 설계의 위약 대조 임상시험에서 확인된 위약 투여군의 효과에 비해 통계적으로 유의한 임상적 개선을 나타냈으므로 핵심 임상시험은 신청 품목의 임상적 유익성을 뒷받침함
  - IA-IIA기 균상식육종 치료 목적으로 국내 허가된 국소 제제는 없으나, 국소 코르티코스테로이드가 일반적으로 투여됨. 핵심 임상시험의 하위군 분석에서 이전 국소 코르티코스테로이드 치료 유무에 따른 반응률은 유사하였으므로, 국소 코르티코스테로이드를 투여할 수 없는 균상식육종 환자에게 치료 기회를 제공할 수 있을 것으로 사료됨

- 핵심 임상시험에서 완전 반응을 달성하지 못한 환자를 대상으로 0.04% 클로르메틴염산염 겔을 투여하는 연장 시험 2007-NMMF-202-US에서 23%의 환자가 추가적인 반응을 달성하였으며, 안전성 프로파일은 핵심 임상시험과 유사하였음

- 핵심 임상시험 및 연장 시험에서 클로르메틴염산염 국소 투여 후 혈액에서 클로르메틴과 대사체 반-머스터드는 검출되지 않았으며 이는 클로르메틴의 전신 흡수 가능성이 낮음을 시사함. 핵심 임상시험에서 보고된 주요 이상사래는 피부염, 소양증, 피부 감염을 비롯한 피부 및 피하조직 장애 기관계 이상사례였으며, 11명의 환자에서 비흑색종 피부암이 보고되었으나 이전 치료 이력이나 병력 등의 교란 요인이 있어 시험약과는 무관한 것으로 평가되었음. '비흑색종 피부암'은 위해성 관리계획의 중요한 잠재적 위해성으로 설정되어 위해성을 완화할 수 있을 것으로 사료되며, 세포독성 항암제로 약물 취급시 주의사항 등에 대하여 조치방안을 적절히 마련하였음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 FDA, 유럽 EMA 품목허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당 없음

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	㈜사이넥스	**허가일**	2024. 10. 22.
제품명	레다가겔(클로르메틴염산염)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	Ver 1.0 (2023. 3. 16.)
주성분 및 함량	1 그램 중 클로르메틴염산염 200 마이크로그램		
효능·효과	이전에 피부직접요법(skin-directed therapy)을 받은 초기 균상식육종 피부 T-세포 림프종(MF-Type CTCL) 성인 환자에서의 국소적 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
점막/눈 독성 국소 피부 반응	일반적인 의약품 감시 활동 국내 시판 후 조사	첨부문서 환자용 사용설명서 투명 밀봉 플라스틱 백 환자 경고 카드
2. 중요한 잠재적 위해성		
환자 이외의 다른 사람에 대한 2차 노출 비흑색종 피부암	일반적인 의약품 감시 활동 국내 시판 후 조사	첨부문서 환자용 사용설명서 투명 밀봉 플라스틱 백 환자 경고 카드
3. 중요한 부족정보		
해당 없음	-	-

* 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)