의약품 허가보고서

접수일자		2015.2.27.	**접수번호**	20150035270
신청구분		「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조제5호 희귀의약품		
신 청 인 (회사명)		한국화이자제약(주)		
제 품 명		빈다켈캡슐20밀리그램(타파미디스메글루민염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		타파미디스메글루민염		
제조/수입 품목		수입품목		
제형/함량		이 약 1캡슐 중 타파미디스메글루민염 20.0밀리그램 (타파미디스로서 12.2밀리그램)		
신청 사항	**효능효과**	트랜스티레틴 아밀로이드증 치료 이 약은 성인 1단계 증후성 다발신경병증 환자에서 말초신경 손상을 지연시킨다.		
	용법용량	트랜스티레틴 아밀로이드성 다발신경병증 환자의 관리에 대해 지식이 충분한 의사가 치료를 시작하고, 이러한 의사의 감독 하에 치료가 유지되어야 한다. **1. 투여 방법** · 경구 투여로, 연질 캡슐은 통째로 삼켜야하며, 으깨거나 잘라서는 안 되고 식사와 상관없이 복용한다. · 이 약 복용 후 바로 구토를 한 경우, 이 약 캡슐이 구토물로부터 확인되면, 가능한 한 이 약을 추가로 복용해야 한다. 확인된 캡슐이 없는 경우, 추가 투여는 필요하지 않으며 평소처럼 다음 날 이 약의 투여를 재개한다. **2. 투여 용량** · 이 약의 권장 용량은 20 mg 1일 1회 경구투여이다. · 이 약은 트랜스티레틴 가족성 아밀로이드성 다발신경병증(TTR-FAP) 환자의 표준치료법에 추가되어야 한다. · 의사는 환자를 모니터링해야 하며, 표준치료법의 일부로서 간이식의 필요성을 포함한 다른 치료의 필요성에 대해 계속 평가해야 한다. 간이식 후 이 약 사용에 관한 자료가 없으므로, 간 이식을 받은 환자에서 이 약의 투여는 중단되어야 한다.		

		3. 소아 · 소아환자에서 이 약의 사용 경험은 없다. **4. 고령자** · 고령환자에 대한 자료는 매우 제한적이다. · 고령환자(≥65세)에서 용량조절은 필요하지 않다. **5. 간장애 및 신장애 환자** · 신장애 환자 또는 경증-중등도의 간장애 환자에서 용량조절은 필요하지 않다. · 이 약은 중증의 간장애 환자에서 연구된 바 없으므로, 주의가 필요하다.
최종 허가 사항	**허가일자**	2015.4.28.
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조
	사용상의 주의사항	붙임 참조
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조
	허가조건	1. 시판 전 1개월 내 위해관리프로그램 계획서를 제출하여 우리처의 승인을 받을 것 2. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음
국외 허가현황		유럽, 미국, 일본 허가

허가부서	의약품심사조정과	**허가담당자**	구민지, 김영주, 명경민
심사부서	순환계약품과	**심사담당자**	서현옥, 강주혜, 최기환
GMP* 평가부서	해당없음	**GMP 담당자**	*「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항6호에 따른 면제

* 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

트랜스티레틴 가족성 아밀로이드성 다발신경병증(이 약은 1단계 증후성 다발신경병증 성인 환자에서 말초신경 손상을 지연시킨다.)

○ 용법·용량

이 약은 권장용량으로 1일 1회, 1회 20mg 경구투여한다. 이 약은 경구 투여제제로 연질 캡슐을 으깨거나 자르지 않고 통째로 삼킨다. 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있다. 이 약 복용 후 바로 구토를 하였을 때에는 구토물로부터 이 약을 확인한다. 이 약이 구토물로부터 확인되면 가능한 한 이 약을 추가로 복용하고, 확인된 캡슐이 없는 경우에는 추가 투여하지 않고 평소와 같이 다음 날 이 약의 투여를 재개한다. **1. 투여시 고려사항** 1) 트랜스티레틴 아밀로이드성 다발신경병증 환자의 관리에 대한 지식이 충분한 의사가 치료를 시작하고, 이러한 의사의 감독하에 치료가 유지되어야 한다. 2) 이 약은 트랜스티레틴 가족성 아밀로이드성 다발신경병증(TTR-FAP) 환자의 표준 치료법(대증요법 포함)에 추가하며, 의사는 환자를 모니터링하고 표준치료의 일부로서 간이식을 포함한 다른 치료의 필요성에 대하여 평가를 계속하여야 한다. 3) 간 이식 후 이 약 사용에 관한 자료가 없으므로, 간 이식을 받은 환자에서 이 약의 투여는 중단되어야 한다. **2. 간장애 환자** 1) 경증-중등도의 간장애 환자에서 용량조절은 필요하지 않다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고 1) 임신가능성이 있는 여성은 이 약 복용 시 적절히 피임해야 하며, 이 약 투여 중단

후 1개월 동안은 적절한 피임법을 유지해야한다(6. 임부 및 수유부에 대한 투여 참조).

2) 이 약에는 소르비톨(E420)이 함유되어 있으므로, 드물게 유전성 과당 불내성이 있는 환자는 이 약을 복용해서는 안 된다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증 및 그 병력이 있는 환자

3. 이상반응

트렌스티레틴 아밀로이드성 다발신경병증은 희귀 질환이다.

전체 임상자료는 이 약을 1일 20mg 투여받은 트렌스티레틴 아밀로이드성 다발신경병증 환자 127명의 자료를 반영하고 있으며, 이 환자들에서 평균 노출기간은 538일(15일~994일)이었다. 이상반응은 일반적으로 경증 또는 중등증이었다.

이상반응은 MedDRA 기관계 분류 및 아래의 통상적인 빈도 분류 기준에 따라 나열되었다: 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100 - <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000 - <1/100).

이중 눈가림, 위약대조, 제3상 임상시험(Fx-005)에서 보고된 이상반응은 다음과 같다.

기관계	매우 흔하게
감염	요로감염 질감염
위장관계	설사 상복부 통증

4. 일반적 주의

1) 경증~중등증 간장애 환자: 경증~중등증 간장애 환자를 대상으로 실시한 약동학 시험에서 중등증의 간장애 환자(Child-Pugh 7~9)의 경우 건강한 성인에 비하여 전신노출이 약 40% 감소하고 총 청소율은 증가(간장애 환자 및 건강한 성인 각 0.52l/hr 및 0.31l/hr)하였는데, 이는 타파미디스의 비결합율이 간장애 환자에서 더 높았기 때문이다. 간장애 환자의 경우 건강한 성인에 비하여 트랜스티레틴 수치가 낮기 때문에, 표적 단백질인 트렌스티레틴에 대한 이 약의 화학량론이 트렌스티레틴 4합체의 안정화에 충분하므로 이 약의 용량조절이 필요하지 않다.

2) 중증 간장애 환자들에서 이 약에 대한 노출은 알려진 바 없다.

3) 신장애 환자를 대상으로 하는 임상시험은 실시되지 않았다.

4) 운전 및 기계조작에 대한 영향: 이 약이 운전 또는 기계사용 능력에 미치는 영향에 대한 시험은 수행되지 않았다.

5. 상호작용

1) 사이토크롬 P450 효소

① 건강한 지원자에게 타파미디스를 14일간 1일 1회, 1회 20mg을 투여한 후 미다졸람(CYP3A4의 기질) 7.5mg을 투여하였을 때, 타파미디스의 병용투여로 인하여 미다졸람의 혈중농도에 미치는 영향은 관찰되지 않았다.

② 시험관(in vitro)내 시험에서도 이 약이 사이토크롬 P450 효소 CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 및 CYP2D6을 유의하게 억제하지 않았다.

2) 약물 수송체

① 이 약의 시험관 내 연구는 이 약이 임상관련 농도에서 UGT(UDP glucuronosyl transferase), p-gp 수송체, OATP1B1 및 1B3(유기 음이온 운반 폴리펩티드 수송체)의 기질과 약물상호작용의 가능성이 적다는 것을 보여준다.

② 그러나 시험관 내 연구에서 이 약은 유출 수송체인 BCRP (breast cancer resistant protein)를 IC50 = 1.16 μM로 억제하였으므로, 임상관련 농도에서 이 수송체의 기질인 약물(예: 메토트렉세이트, 로수바스타틴, 이매티닙)과 약물-약물 상호작용을 일으킬 가능성이 있다.

③ 마찬가지로, 이 약은 흡수 수송체인 OAT1 및 OAT3(유기 음이온 수송체)를 각각 IC50 = 2.9 μM 및 IC50 = 2.36 μM로 억제하였으며 따라서, 임상관련 농도에서 이러한 수송체의 기질인 약물(예; 비스테로이드성소염진통제(NSAIDs), 부메타니드, 푸로세미드, 라미부딘, 메토트렉세이트, 오셀타미비르, 테노포비르, 간시클로비르, 아데포비르, 시도포비르, 지도부딘, 잘시타빈)과 약물-약물 상호작용을 일으킬 가능성이 있다.

3) 기타 다른 약물들이 이 약에 미치는 영향을 평가하기 위한 상호작용 연구는 수행되지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

(1) 임신한 여성에게 이 약을 투여한 자료는 없으나 동물시험에서 생식독성이 나타났으므로, 이 약을 임부나 적절한 피임법을 사용하지 않는 가임여성에게 투여하는 것은 권장되지 않는다.

(2) 가임여성: 이 약의 긴 반감기를 고려하여, 임신 가능성이 있는 여성은 이 약 투여기간 및 투여중단 후 1개월 동안 피임을 유지하여야 한다.

2) 수유부 : 동물시험에서 이 약이 유즙으로 분비되었다. 신생아/유아에 대한 위험성을 배제할 수 없으므로, 이 약은 수유 중에는 투여하지 않는다.

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

7. 소아에 대한 투여

소아 환자에서 이 약의 사용 경험은 없다.

8. 고령자에 대한 투여

1) 임상시험에서는 충분한 수의 65세 이상 고령자가 포함되지 않아, 고령자에 대한 자료는 매우 제한적이다.
2) 집단 약동학 시험 결과, 60세 이상의 환자는 60세 미만의 환자에 비하여 항정상태에서의 겉보기 청소율이 평균 19% 낮았으며 Css,max가 21% 높았다.

9. 과량투여시의 처치

이 약의 급성 과량투여의 사례는 보고된 바 없다. 건강한 지원자를 대상으로 한 임상시험에서 투여된 최고용량은 480 mg 단회투여 및 2 주간 60 mg의 1일 1회 투여였다. 보고된 약물투여와 관련된 이상반응은 경증에서 중등증으로 두통, 졸림, 근육통, 불면증, 맥립종, 광과민성 반응 및 전실신(presyncope)이었다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.
3) 차광을 위해 원래 용기에 보관한다.

11. 기타

1) 비임상시험 중 안전성약리, 유전독성, 발암성 시험에서 특별한 위험성은 보고되지 않았다.
2) 서로 다른 종을 이용한 반복투여 독성시험에서 독성 표적장기는 간으로 나타났다. 간에 대한 영향은 사람 노출 용량의 3배를 초과하는 용량에서 나타났으며, 일반적으로 가역적이었다.
3) 생식발생독성
   (1) 랫드의 모든 투여용량에서 수태능, 생식력 또는 교배 행동에 대한 이 약의 이상반응 증거는 없었다.
   (2) 토끼의 발생독성 시험에서, 골격 기형 및 변형, 일부 암컷에서 유산의 근소한 증가와 태자 체중감소가 항정상태에서 사람의 AUC를 기준으로 3.2배의 AUC0-24

에서 관찰되었다.

(3) 랫드의 출생 전후 발생시험에서, 이 약 15 mg/kg 및 30 mg/kg을 임신 및 수유 중의 모체에 투여한 결과, 새끼의 생존 감소 및 체중 감소가 나타났다. 수컷 태자에서 체중 감소는 성적 발달 지연(음경 포피 분리) 및 학습과 기억평가를 위한 수중미로시험(water-maze test)에서 수행장애와 연관되었다. 이 약을 임신 및 수유 중인 모체에 투여 후, F1 세대 새끼에서 생존력과 성장에 대한 무독성량(NOAEL)은 5 mg/kg(HED=0.8 mg/kg)으로, 이는 임상에서 예상되는 사람용량의 약 4.6 배에 해당하는 용량이다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 25℃ 이하, 빛을 피하여 보관, 제조일로부터 18개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

* 원료의약품 등록에 관한 규정 제2조에 따른 면제

1.4 허가조건

○ 시판 전 1개월 내 위해관리프로그램 계획서를 제출하여 우리처의 승인을 받을 것

* 가족성 아밀로이드 다발신경병증(ATTR-PN; FAP)의 진행 억제에 대한 임상적 유의성이 확인되었으며, 동 질환이 희귀질환으로 간이식 외에는 치료법이 없는 점을 고려하여 품목 허가가 가능하다고 판단함. 다만, 기실시된 치료적 확증 임상시험의 제한점에 대하여 임상의에게 정보를 제공하고, TTR 돌연변이 아형 및 ATTR-PN의 진행단계에 따른 치료 효과를 모니터링 할 필요가 있음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질의약품

제출자료 / 구분	자료번호																					
	1	2		3				4						5				6		7	8	비고
		가	나	가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
				1)	2)	1)	2)															
제출범위	○	해당 없음	해당 없음	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	-
제출여부	○	해당 없음	해당 없음	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	-

면제여부 : 제7조제6호가목 및 [별표6]에 따라 가교자료 면제, 제28조제1항에 따라 독성시험자료를 단회투여독성, 1~3개월 반복투여독성시험자료로, 약리작용에 관한 자료를 효력시험 또는 임상시험자료로 갈음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
 나. 완제의약품에 관한 자료
  1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
4. 독성에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 빈다켈캡슐20밀리그램은 FoldRx Pharmaceuticals, Inc.(미국)에서 개발한 물질로 미국(2006), 유럽(2006), 일본(2011)에서 희귀지정되었고, 화이자가 EMA(2011.11.16) 및 일본(2013.11)에서 ATTR-PN에 대하여 품목허가를 받았다.
- 국내에서는 2015.3.17. 희귀의약품으로 지정되어("희귀의약품 지정에 관한 규정(식약처 고시 제2015-11호, 2015.3.17)" [별표1] 185번) 한국화이자제약에서 의약품 수입품목 허가신청하였으며,
- 「의약품의 품목허가신고심사 규정」제28조제1항에 따라 독성시험자료를 단회투여독성 및 반복투여독성시험자료로, 약리작용에 관한 자료를 임상시험자료로 갈음하여 검토하였다.
- 타파미디스메글루민염은 TTR 단백질의 사합체 안정화제로서, TTR 단백질 사합체가 분해되어 아밀로이드를 형성하는 과정을 억제함으로서 ATTR의 진행을 완화시키는 약물이다.
- 독성시험에서의 표적장기는 간(마우스, 랫드, 비글견), 신장(랫드), 암컷 생식기(랫드, 비글견)로 관찰되었다.
  - 암컷 생식기에 대한 독성과 관련하여, 생식발생독성시험 결과를 사용상의 주의사항에 반영하였다.
    - ·생식능에 미치는 영향은 없음
    - ·토끼를 이용한 배태자발생독성시험에서 AUC를 근거로 할 때, 인체노출의 약 3배 노출에서 최기형성을 나타냄
    - ·랫드의 출생전후발생시험에서 새끼 체중 및 한배새끼 감소, 사망률 증가가 관찰되었으며, 체중 감소는 성적 발달 지연 및 학습능력 감소(water maze 시험의 수행장애)와 연관됨
- 한 건의 치료적 확증 임상시험을 통하여 12개월간 타파미디스메글루민 20mg 투여시 위약대비 우월성을 입증하지는 못하였으나 질병의 진행을 억제하고 삶의 질 감소를 늦추는 양상을 보였다.
  - 신청 용법용량 중 별도의 시험이 이루어지지 않은 특수집단(소아, 고령자, 신장애)에 대한 용법은 사용상의 주의사항으로 이동하였다.
  - 중등증 간장애 환자의 경우에는 정상인에 비하여 노출도(AUC)가 감소하였으나, 이는 간장애 환자에서 혈장 단백이 감소하여 결합하지 못한 타파미디스가 배설되기 때문으로 비결합 분율은 건강한 성인과 유사하게 나타나므로 투여용량 조절이 필요하지는 않다.
- ATTR-PN의 진행 억제에 대한 임상적 유의성이 확인되었으며, 동 질환이 희귀질환으로 간이식 외에는 치료법이 없는 점을 고려하여 품목 허가가 가능하다고 판단하였다.
  - 다만, 기실시된 치료적 확증 임상시험의 제한점에 대하여 임상의에게 정보를 제공하고, TTR 돌연변이 아형 및 ATTR-PN의 진행단계에 따른 치료효과를 모니터링할 필요가 있다.
    (치료적 확증 임상시험의 제한점)
    - ·1차 유효성 평가변수에 대한 통계적 유의성을 입증하지 못한 점
    - ·V30M 돌연변이 이외의 ATTR-PN 환자에서 대조군 시험이 실시되지 않은 점
  - 이를 위하여 동 제제의 위험성 관리를 위하여 다음의 조치가 권장됨
    - ·전문가를 위한 정보(임상시험 관련 정보 등) 제공
    - ·지속적인 안전성·유효성 정보수집: THAOS, TESPO 연구 참여, 이상반응 모니터링 등

[약어 및 정의]

· ATTR Transthyretin-mediated Amyloidosis
· ATTR-CM Transthyretin-mediated Amyloidosis with Cardiomyopathy
· ATTR-PN Transthyretin-mediated Amyloidosis with Polyneuropathy
· FAP Familial Amyloid Polyneuropathy
· NIS-LL Neuropathy Impariment Score-Lower Limb

* 근육 약화(1~8번), 반사(9, 10번), 감각(11~14번)의 하위점수로 구성되며, 각각의 항목은 왼쪽과 오른쪽 팔다리로 구분된다. 0~88점으로 점수가 낮을수록 좋다.
  - 근육 약화와 뇌신경은 다음과 같은 8개의 점수로 표시한다: 0=정상, 1=25% 약화, 2=50% 약화, 3=75% 약화, 3.25= 중력에 대항하여 움직임, 3.5=중력과 관계없이 움직임, 3.75=근육 경련, 움직임 없음, 4= 활동 불능(마비)
  - 반사와 감각은 다음과 같이 표시한다: 0=정상, 1=감소, 2=없음

* NIS-LL과 ATTR-PN의 중증도와의 상관관계

Table 10. NIS-LL Subscales: Disease Stage Effects (All Enrolled) (Study Fx1A-OS-001)

NIS-LL Subscales	Healthy Volunteers N=16	Stage 1 N=29	Stage 2 N=16	Stage 3 N=16	Overall p-value[1]
Muscle weakness (range 0-64)					
Mean (SD)	0.0 (0.0)	0.9 (3.0)	33.8 (5.0)	46.6 (9.5)	<0.0001
Median	0.0	0.0	33.0	44.0	
Range	0.0, 0.0	0.0, 12.0	27.0, 46.3	32.0, 62.0	
p-value vs. healthy volunteers[2]		0.5802	<0.0001	<0.0001	
p-value vs. Stage 1[2]			<0.0001	<0.0001	
p-value vs. Stage 2[2]				<0.0001	
Reflexes (range 0-8)					
Mean (SD)	0.0 (0.0)	0.4 (1.1)	6.4 (1.9)	6.8 (1.5)	<0.0001
Median	0.0	0.0	7.0	8.0	
Range	0.0, 0.0	0.0, 4.0	2.0, 8.0	4.0, 8.0	
p-value vs. healthy volunteers2		0.2683	<0.0001	<0.0001	
p-value vs. Stage 1[2]			<0.0001	<0.0001	
p-value vs. Stage 2[2]				0.4138	
Sensation (range 0-16)					
Mean (SD)	0.0 (0.0)	5.5 (2.9)	15.0 (1.4)	15.5 (2.0)	<0.0001
Median	0.0	4.0	15.5	16.0	
Range	0.0, 0.0	0.0, 12.0	12.0, 16.0	8.0, 16.0	
p-value vs. healthy volunteers[2]		<0.0001	<0.0001	<0.0001	
p-value vs. Stage 1[2]			<0.0001	<0.0001	
p-value vs. Stage 2[2]				0.4806	

[1] Based on ANOVA with individual parameter as dependent variable.
[2] Based on Fisher's exact test without adjustment for multiple testing.
Source: Table 14.2.1

· TQoL Norflok Quality of Life-Diabetic Neuropathy

* 소신경섬유, 대신경섬유, 자율신경기능과 같은 당뇨병성 신경병증의 여러 측면에 민감한 사항을 표준화한 설문지로 환자가 평가하는 47문항으로 구성된다. -1~135점으로 점수가 낮을수록 삶의 질이 좋다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 빈다켈캡슐20밀리그램
- 신청사항
  - 효능효과 : 트랜스티레틴 아밀로이드증 치료
    이 약은 성인 1단계 증후성 다발신경병증 환자에서 말초신경 손상을 지연시킨다.
  - 용법용량 : 트랜스티레틴 아밀로이드성 다발신경병증 환자의 관리에 대해 지식이 충분한 의사가 치료를 시작하고, 이러한 의사의 감독 하에 치료가 유지되어야 한다.
    투여 방법 : 통째로 삼켜야하며, 으깨거나 잘라서는 안 된다. 식사와 상관없이 복용한다.
    투여 용량 : 권장 용량은 20 mg 1일 1회 경구투여한다. 이 약은 트랜스티레틴 가족성 아밀로이드성 다발신경병증(ATTR-PN) 환자의 표준치료법에 추가되어야 한다.. 환자를 모니터링해야 하며, 표준치료법의 일부로서 간이식의 필요성을 포함한 다른 치료의 필요성에 대해 계속 평가해야 한다. 간이식 후 이 약 사용에 관한 자료가 없으므로, 간이식을 받은 환자에서 이 약의 투여는 중단되어야 한다.
    소아환자에서 이 약의 사용 경험은 없다.
    고령환자에 대한 자료는 매우 제한적이다. 고령환자(≥65세)에서 용량조절은 필요하지 않다.
    신장애 환자 또는 경증-중등도의 간장애 환자에서 용량조절은 필요하지 않다. 이 약은 중증의 간장애 환자에서 연구된 바 없으므로, 주의가 필요하다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 타파미디스: TTR의 사합체 구조를 안정시키는 약물
- 국내·외 개발현황에 관한 자료
  - 유럽 EMA 희귀지정(2006.8.28), 일본 희귀지정(2011.12.14), 미국 FDA 희귀지정(2006.5.23)
  - 유럽 EMA 허가(2011.11.), 일본 PMDA 허가(2013.11)

1.3. 트랜스티레틴 가족성 아밀로이드 다발신경병증(ATTR-PN)

- 트랜스티레틴 매개성 아밀로이드증(ATTR) : 트랜스티레틴 매개성 아밀로이드증(ATTR)은 트랜스티레틴(TTR) 유전자의 돌연변이가 일으키는 유전성, 상염색체 우성 질병. ATTR은 중증 이환과 관련된 진행성 질병이며, 예상 수명은 증상 시작 후 5~15 년으로 제한된다. 100 가지가 넘는 TTR 돌연변이가 다음 두 가지의 임상적 증후군과 관련된 것으로 보고됨
  - 가족성 아밀로이드 다발신경병증(ATTR-PN; FAP) : 말초신경의 영향
  - 가족성 아밀로이드 심근병증(ATTR-CM; FAC) : 심장은 관련되어 있지만 신경은 관련되지 않은 경우
- 가족성 아밀로이드 다발신경병증(FAP; ATTR-PN) : ATTR의 임상적 증후군으로 ATTR-PN (TTR-FAP)의 전 세계적 추정 유병률은 5,000 ~ 10,000명이며, 대부분의 증례는 포르투갈, 스웨덴, 프랑스, 일본, 브라질과 미국에서 발생한다(우리나라 환자 26명 추정). FAP의 가장 흔한 원인 돌연변이는 TTR Val30Met(V30M)이며, 증상의 시작은 전형적으로 30 ~ 55세 사이에 나타남
- ATTR-PN의 치료 : 간이식. 간은 WT 와 돌연변이 TTR의 일차적인 출처이기 대문에, 동소 간 이식은 1990년 이후 FAP의 치료에 이용되고 있으며, 이식에 적합한 환자(신경병증 증상이 최소이고 심장 침범이 없는 환자)에서의 현재의 표준치료임. FAP 환자 중 약 2/3은 이식에 적합하지 않다고 추정된다. 또한, 간 이식에는 외과적 절차 및 이식 거부반응 또는 감염으로 인한 생명을 위협하는 합병증으로 인한 위험이 따른다. 이식 후 1 년 사망률은 10%이다.

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

- 해당 없음
- 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항2호 나목에 따른 기준 및 시험방법 심사 면제

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당 없음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 신청사항
  - 기밀용기, 실온보관, 제조일로부터 18개월
- EMA CPP
  - 25℃ 이하 차광보관(polyvinyl chloride/Al blister), 18개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	batch	batch scale	측정시기 (month)	결과
장기보존시험	25℃/65% RH	PVC/PCTFE/PVC blister	10505.001 10505.002 10505.003	Registration 110,000	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24	시험조건에 적합함
			10505.004A 10505.005C 10505.006C	Validation 250,000	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24	004A 시험조건에 적합함 005C 시험조건에 적합함 006C 24개월 용출 부적합
	30℃/65% RH	PVC/PCTFE/PVC blister	10505.001 10505.002 10505.003	Registration 110,000	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24	시험조건에 적합함
			10505.004A 10505.005C 10505.006C	Validation 250,000	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24	004A 24개월 용출 부적합 005C 24개월 용출 부적합 006C 18개월 용출 부적합
가속시험	40℃/75% RH	PVC/PCTFE/PVC blister	10505.001 10505.002 10505.003	Registration 110,000	0, 3, 6	시험조건에 적합함
			10505.004A 10505.005C 10505.006C	Validation 250,000	0, 3, 6	004A 시험조건에 적합함 005C 시험조건에 적합함 006C 6개월 용출 부적합

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- Registration Batch의 경우에는 장기 24개월 및 가속 6개월에서 시험조건에 적합하였으나, Validation Batch의 경우에는 장기 12개월 및 가속 3개월에서 시험조건에 적합하였다. 저장기간이 길어질수록 용출율이 감소하는 양상을 보였다. 25℃/65% RH에서는 장기 18개월까지 안정하였으므로, 저장방법을 25℃ 이하 보관으로 수정하여 18개월의 사용기간을 인정하였다.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 「의약품의 품목허가신고심사 규정」제28조제1항에 따라 단회 및 반복투여 독성시험자료 검토

4.1.1. 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1)

- ICH M3(R2)에 따라 반복투여독성시험의 용량설정(Dose Range Finding)시험 자료로 갈음

4.1.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)

- 마우스에 28일 투여시 간효소의 증가 및 간의 단세포 괴사가 관찰되었으며, 240mg/kg에서 수컷 9/10마리, 암컷 5/10마리가 사망하였다.
- 랫드에 4주 투여시 100mg/kg 투여군에서 암컷 3/10마리가 사망하였고, 30mg/kg 이상 투여군에서 간비대, 크레아티닌 수치 증가가 관찰되었고 100mg/kg 이상 투여군에서 체중 및 심장 무게 감소, 자궁, 난소 및 갑상선 무게 증가가 관찰되었다. 26주 반복투여시 사망개체는 없었으나 10mg/kg 이상 투여군에서 BUN(M), bilirubin(F), 간수치 증가가 나타나 표적기관은 간과 신장으로 확인되었다.
- 비글견에 39주 투여시 15mg/kg 이상 투여군(F)에서 난소 무게 감소, RBC 및 Hb 증가가 관찰되었고, 45mg/kg 투여군에서 뇌하수체 무게 증가가 나타났으며, 암컷에서는 단핵구 증가, 호중구 감소 및 토담증(emesis)이 관찰되었다.

4.1.3. 유전독성시험 (CTD 4.2.3.3)

- 「의약품의 품목허가신고심사 규정」제28조제1항에 따라 면제

4.1.4. 생식·발생독성시험 (CTD 4.2.3.5)

- 랫드의 수태능 및 초기배 발생독성시험에서 수컷의 생식능력(정자 수 및 운동성 포함)은 최고용량(30mg/kg/day)까지 영향이 없었으며, 암컷의 경우 최고용량(30mg/kg/day) 투여시 사료섭취감소와 체중 및 체중증가량 감소가 나타났으나 생식능력에 미치는 영향은 없었다(생식능력 NOAEL 30mg/kg/day).
- 랫드의 배태자 발생독성시험에서 30mg/kg/day 투여군에서 모체 및 태자의 체중 감소가 관찰되었고 45mg/kg/day 투여군에서 1마리가 사망하였으나, 생식능력 및 최기형성 관련 영향은 나타나지 않았다(생식능력 및 최기형성 NOAEL 45mg/kg/day, 모체 및 발생독성 NOAEL 15mg/kg/day).
- 토끼의 배태자 발생독성시험에서는 8mg/kg/day 투여군에서 유산이 2건 보고되었으며 2mg/kg/day 투여군에서 모체의 체중 감소, 골형성 이상이 나타났다(모체 및 발생독성 NOAEL 0.5mg/kg/day).
- 랫드의 출생전후 발생 및 모체기능시험에서 15mg/kg/day 이상에서 모체의 사료섭취 및 체중증가 감소 및 새끼의 체중 감소, 사망률 증가, 한배새끼 감소, 학습능력 감소가 관찰되었다. 태자의 경우에도 15mg/kg/day 투여군에서 체중감소 및 rotated limb가 나타났다(모체, 새끼, 태자 NOAEL 5mg/kg/day).

4.1.5. 발암성시험 (CTD 4.2.3.4)

- 「의약품의 품목허가신고심사 규정」 제28조제1항에 따라 면제

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 「의약품의 품목허가신고심사 규정」 제28조제1항에 따라 독성시험자료를 단회투여독성 및 반복투여 독성시험자료로 갈음하여 검토하였다.
- 독성시험에서의 표적장기는 간(마우스, 랫드, 비글견), 신장(랫드), 암컷 생식기(랫드, 비글견)로 관찰되었으며, 암컷 생식기에 대한 독성과 관련하여, 생식발생독성시험 결과를 사용상의 주의사항에 반영하였다.

5. 약리작용에 관한 자료(CTD 4.2.1 및 4.2.2)

- 「의약품의 품목허가신고심사 규정」 제28조제1항에 따라 임상시험자료로 갈음

6. 임상시험성적에 관한 자료(CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 유럽 EMA 허가 당시 제출자료증명 제출

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적자료: 총 11편
  - 생물약제학 시험 1편: 제형변경 1편
  - 임상약리시험 6편: 내약성 및 약동학 시험 1편, AME 1편, DDI 1편, 식이영향 2편, 간장애 환자 1편
  - 안전성·유효성 시험 4편: 치료적 탐색시험 1편, 치료적 확증시험 1편, 장기연장시험 2편

6.3. 생물약제학시험

시험 번호	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	평가항목	결과
Biopharmaceutical						
Fx-004 (2006)	건강한 성인에서 액제와 연질캅셀제의 약동학 비교를 위한 단회투여 평행군시험	공개, 무작위배정 단회투여 평행군	건강한 남성 30명 참여 30명 완료	·공복시 20mg 단회투여 - A: 액제 20mg - B: 연질캅셀 20mg × 1 - C: 경질캅셀 10mg × 2	**<약동학>** ·혈중 Fx-1006의 농도 및 약동학 파라미터 **<약력학>** ·TTR 안정화 효과 **<안전성>** ·이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG	**<약동학>** ·액제와 연질캅셀과의 생물학적동등성 입증 ·경질캅셀제는 액제 및 연질캅셀과의 생동 입증 실패 **<안전성>** ·이상반응 총 3건 - A: 두통(1), 헤르페스(1) - B: 두통(1)

6.4. 임상약리시험

시험 번호	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	평가항목	결과
Clinical pharmacology						
Fx1A-107 (2010)	건강한 남성에서 ^{14}C-Fx-1006A의 AME 연구	공개 단회투여 단일군시험	건강한 남성 6명	·20mg (50uCi ^{14}C-Fx-1006A) → 총 방사능 회수가 완료될 때까지 입원 *제형: 액제	**<약동학>** ·뇨, 변 및 혈중 Fx-1006 농도 및 약동학 파라미터 **<안전성>** ·이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG	**<약동학>** ·Tmax 0.5hr, 반감기 64.23hr ·투여된 방사능의 총 80.85% 회수(변 58.5%, 뇨 22.35%) ·두 가지의 방사선표지화합물이 회수됨 **<안전성>** ·시험기간 중 1건의 이상반응이 보고되었으나(등통증, 중등증), 시험약과의 연관성은 없음
Fx-002 (2011)	건강한 성인에서 Fx-1006A 경구투여시의 안전성과 PK/PD를 평가하기 위한 이중눈가림, 위약대조, 단회 및 반복투여 용량증량 시험	이중눈가림 위약대조 평행군시험	건강한 성인 [Part 1] 총 30명 ·군당 6명 (T 4, P 2) [Part 2] ·군당 8명 (T 6, P 2)	[Part 1] ·공복시 단회 경구투여 ·단계적 증량: 20→60→120 (경질캡슐 20~120, 액제 60~120) [Part 2] ·공복시 14일 반복투여 ·단계적 증량: 20→60→120 (액제 20~120)	**<약동학>** ·혈중 Fx-1006의 농도 및 약동학 파라미터 **<안전성>** ·이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG	**<약동학>** ·캡슐제 투여시 노출도가 액제에 비하여 낮았고, 용량비례성은 보이지 않았음 ·액제로 반복투여시 30mg까지는 용량비례적 증가를 보임 ·14일 투여시 ss도달, 축적율 약 2~2.5배 **<안전성>** ·가장 빈번한 이상반응은 두통과 근육통임
식이영향 평가						
Fx-003 (2006)	건강한 성인에게 Fx-1006A를 공복 및 고지방식이 후 단회 투여하였을 때 약동학 평가를 위한 공개, 무작위배정, 평행군시험	공개, 무작위배정 단회투여 평행군	건강한 남성 19명 참여 19명 완료	·공복 또는 고지방식이 후 20mg 단회투여 *제형: Fx-1006A 20mg을 7.5% Vit. E 용액 5mL에 용해	**<약동학>** ·혈중 Fx-1006의 농도 및 약동학 파라미터 **<약력학>** ·TTR 안정화 효과 **<안전성>** ·이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG	**<약동학>** ·고지방식이 후 투여시 흡수가 지연되고(Tmax 증가) Cmax가 32.3% 감소하였으나 ($p<0.0001$), AUC는 11.1% 감소 **<약력학>** ·TTR 수치는 군간 유사함 **<안전성>** ·AE 12건, TEAE는 5건 모두 경증으로 내약성이 좋음
Fx1A-108c (2011)	건강한 성인에게 Fx-1006A를 공복 및 고지방식이 후 단회 투여하였을 때 약동학 평가를 위한 공개, 무작위배정, 평행군시험	공개, 무작위배정 단회투여 2군 2기 교차시험	건강한 성인 14명 참여 14명 완료	·공복시 20mg 단회투여 ·휴약기 14일 *제형: Fx-1006A 20mg 연질캡슐	**<약동학>** ·혈중 Fx-1006의 농도 및 약동학 파라미터 **<안전성>** ·이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG	**<약동학>** ·약동학 파라미터 공복 / 표준식이 AUCt: 54736.93 / 50780.28 C_{max}: 1238.75 / 946.43 $T_{1/2}$: 47.20 / 51.26 T_{max}: 1.75 / 4.00 ·ANOVA %ratio / 90% CI AUCt: 76.58 / 70.49~83.18 C_{max}: 92.46 / 83.88~101.93 **<안전성>** ·AE 13건으로 가장 흔한 AE는 두통과 구토임
약물상호작용 연구						
Fx1A-109 (2011)	타파미디스메글루민에 의한 CYP450 3A4 유도 평가	공개 단회투여 단일군시험	건강한 성인 16명 (M8, F8)	·D1 : 미다졸람 7.5mg ·D2~D14 : 타파미디스메글루민 20mg QD	**<약동학>** ·혈중 미다졸람, 타파미디스의 농도 및 약동학 파라미터	**<약동학>** ·타파미디스반복투여로 인하여 미다졸람의 노출에 미치는 영향은 관찰되지 않음

<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></td><td></td><td></td><td>·D15 : 미다졸람 7.5mg +
타파미디스메글루민 20mg

*제형: Fx-1006A 20mg 연질캡슐</td><td><안전성>
·이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG</td><td><안전성>
·타파미디스와 미다졸람 병용투여시 미다졸람과 유사한 내약성을 보임</td></tr>
<tr><td colspan="7">특수집단</td></tr>
<tr><td>Fx1A-105
(2011)</td><td>간장애 환자에서 Fx-1006A의 약동학 연구</td><td>공개
단회투여
2단계
평행군시험</td><td>[1단계]
·건강한 성인 9명
·중등증 간장애 환자 9명

[2단계]
·건강한 성인 7명
·경증 간장애 환자 9명</td><td>[1단계]
·중등증 간장애 환자(C-P 7~9) vs 건강한 성인
- 타파미디스 20mg 1캡슐

[2단계]
·경증 간장애 환자(C-P 5~6) vs 건강한 성인
- 타파미디스 20mg 1캡슐
·1단계에서 중등증 간장애 환자와 건강한 성인간 PK차이가 나타난 경우 실시

*제형: Fx-1006A 20mg 연질캡슐</td><td><약동학>
·혈중 Fx-1006의 농도 및 약동학 파라미터
<안전성>
·이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG</td><td><약동학>
·약동학파라미터(free fr)
<table><tr><td>1단계</td><td>건강한 성인</td><td>간장애 (중등증)</td></tr><tr><td>AUCt</td><td>76.09</td><td>83.64</td></tr><tr><td>C_{max}</td><td>1.48</td><td>2.69</td></tr></table>
<table><tr><td>2단계</td><td>건강한 성인</td><td>간장애 (경증)</td></tr><tr><td>AUCt</td><td>161.95</td><td>145.69</td></tr><tr><td>C_{max}</td><td>3.04</td><td>2.99</td></tr></table>
<안전성>
·건강한 성인과 간장애 환자에서 내약성은 유사함</td></tr>
</table>

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성

1) AME

· 건강한 성인을 대상으로 ^{14}C-Fx-1006A 단회투여시, 총 투여된 방사능의 약 80.85%가 변(58.5%), 뇨(22.4%)에서 회수되었다[Fx1A-107].

2) 약물동태연구

· 건강한 성인을 대상으로 Fx-1006A를 단회 및 반복투여 용량증량시험을 실시하였다. 액제를 14일 반복투여시 정상상태에 도달하였고, 30mg까지는 용량 비례적인 증가를 보였다[Fx-002].

6.2.2. 내인성 인자에 대한 PK

1) 연령, 성별, 인종의 영향

· 연령, 성별, 인종에 따른 영향 분석은 실시되지 않았다.

2) 신장애 환자

· 신장애 환자를 대상으로 한 임상시험은 실시되지 않았다.

3) 간장애 환자

· 간장애 환자에서 타파미디스의 혈중농도는 건강인에 비하여 AUC가 중등증 및 경증 각 40% 및 20% 감소하나, free fraction의 경우 AUC가 건강한 성인과 유사한 정도로 산출된다.

· 이는 간장애 환자에서 혈장 단백이 감소하여 결합하지 못한 타파미디스가 배설되기 때문이라고 판단되며, 본 시험결과에서 유의적인 이상반응의 차이가 나타나지는 않았으나 중등증 간장애 환자의 경우 Cmax가 정상인에 비하여 증가하였으므로 이상반응에 유의하여 투여해야 할 것으로 사료된다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

1) 식이영향 평가

- 고지방식이 후 투여시 Fx-1006의 전신노출(AUC)은 유사하였으나, Cmax가 감소하고 Tmax가 지연되었다[Fx-003].
- 표준식이 후 타파미디스메글루민을 복용하였을 때 흡수가 지연되고(Tmax 증가) Cmax가 감소하였으나(76.58%), AUC는 생물학적 동등 범위 내에 있었다[Fx-008C].

2) 약물상호작용시험

(1) 타파미디스메글루민 반복투여가 미다졸람의 PK에 미치는 영향은 없었다[Fx1A-109].

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 트랜스티레틴 아밀로이드성 다발신경병증(ATTR-PN) 환자를 대상으로 4편의 유효성·안전성 평가 시험을 제출하였다. 핵심임상시험은 Fx-005시험으로 V30M 돌연변이 ATTR-PN환자를 대상으로 증상지연정도를 평가하였고, 비핵심임상시험으로 장기연장시험 두 편(Fx-006, Fx1A-303(cut off 2011.5))과 non-V30M 돌연변이 ATTR-PN 환자를 대상으로 하는 공개 단일군시험(Fx1A-201)자료가 제출되었다.

<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>Fx1A-201
(2011)</td><td>가족성 아밀로이드 다발신경병증환자들에 대한 경구 타파미디스 투여(Fx-1006A)의 유효성 평가를 위한 2상 공개, 단일군시험</td><td>[Part 1]
*약력학평가
공개
단일군시험

[Part 2]
*유효성평가
공개
단일군시험</td><td>ATTR-PN 환자 24명</td><td>[Part 1]
타파미디스 20mg을 6주간 투여

[Part 2]
타파미디스 20mg을 최대 12개월간 투여</td><td><약력학>
·정상상태에서 TTR 안정화 정도
<유효성>
·NIS, NIS-LL, NIS-UL
- TQoL
- NCS, HRDB 등
<안전성>
·이상반응, 임상실험실적 검사, 활력징후, ECG, 신경학적 검사</td><td><약력학>
·TTR 안정화: 6주 후 94.7%, 6 및 12개월 후 100.0%
<유효성>
·NIS 변화량
<table><tr><th></th><th>NIS</th><th>NIS-LL</th><th>NIS-UL</th></tr><tr><td>6 M</td><td>2.0</td><td>-0.5</td><td>2.0</td></tr><tr><td>12 M</td><td>5.3</td><td>2.7</td><td>2.5</td></tr></table><안전성>
·TEAE 17건 보고, 가장 흔하게 나타난 TEAE는 설사, 낙상, 극심한 통증, 변비, 어지럼증, 구역, 구토</td></tr>
<tr><td>Fx-005
(2011)</td><td>가족성 아밀로이드 다발신경병증환자들에 대한 경구 타파미디스 투여(Fx-1006A)의 안전성 및 유효성 2/3상 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 시험</td><td>다국가
다기관
이중눈가림
무작위배정
위약대조
평행군시험</td><td>ATTR-PN 환자 128명</td><td>2개 군으로 나누어 18개월 투여
·위약
·Fx-1006A 20mg 연질캡슐 QD</td><td><유효성>
·(공동1차)
- NIS-LL 반응자
- TQoL 변화량
·(2차)
- NCS, QST, HRDB
- Σ7 NTs NDS
- Σ3 NTSF NDS
<안전성>
·이상반응, 임상실험 실적 검사, 활력징후</td><td><유효성>
·NIS-LL
<table><tr><th>위약</th><th>시험약</th></tr><tr><td>29.5%</td><td>45.3%</td></tr><tr><td>p-val.</td><td>0.0682</td></tr></table>·TQoL
<table><tr><th>위약</th><th>시험약</th></tr><tr><td>6.9(22.9)</td><td>2.4(14.6)</td></tr><tr><td>p-val.</td><td>0.1157</td></tr></table><안전성>
·가장 흔하게 나타난 TEAE는 요로감염, 설사, 상복부통증, 극심한 통증, 두통, 구역</td></tr>
<tr><td>Fx-006
(2011)</td><td>트랜스타레틴 아밀로이드 다발신경병증 환자에서 Fx-1006A의 장기안전성 및 임상결과를</td><td>다국가
다기관
공개
단일군시험</td><td>Fx-005 완료 환자 85명</td><td>12개월 추가 투여
·Fx-1006A 20mg 연질캡슐 QD</td><td><안전성>
·이상반응, 임상실험 실적 검사, 활력징후
<유효성></td><td><안전성>
·연장시험기간동안 새로운 이상반응은 보고되지 않음
<유효성></td></tr>
</table>

시험 번호	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	평가항목	결과
	평가하기 위한 Fx-005의 공개연장 시험				·NIS-LL 변화량 및 하위척도 ·NIS-LL 반응자 ·TQoL 변화량 ·Σ7 NTs NDS ·Σ3 NTSF NDS <약력학> ·TTR 안정화	·12개월간의 치료기간 중 신경 기능 악화 속도가 둔화됨 <약력학> ·TTR 안정화: T-T 군의 94.14%, P-T 군의 63.3%
Fx1A-303 (2009.~ cut off 2011.5.13)	트랜스타레틴 아밀로이드 다발신경병증 환자에서 Fx-1006A의 안전성 및 유효성 평가를 위한 공개시험(진행 중)	다국가 다기관 공개 단일군시험	Fx-006 및 Fx1A-201을 완료 환자 88명	Fx-1006A 20mg 연질캡슐 QD	<안전성> ·이상반응, 임상실험 실적 검사, 활력징후	<안전성> ·88명 중 6명 시험중단 ·중대한 이상반응 35건, ·중증의 이상반응 15건

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 한 건의 다국가, 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 위약대조 평행군시험이 제출되었으며, ATTR-PN 환자를 대상으로 위약, 타파미디스메글루민 20mg(QD)을 18개월간 투여하고 그 유효성과 안전성을 평가하였다[Fx-005].
  - 1차 유효성 평가변수인 NIS-LL 반응자 및 TQOL에서 위약대비 우월성을 입증하지는 못하였으나 (ITT군), 질병의 진행을 억제하는 양상을 보였고 삶의 질 감소를 늦추는 효과를 나타내었다. 또한, 18개월 투여를 완료한 유효성 평가군에서는 유의적 차이를 입증하였는데, 탈락자의 대부분은 간이식을 위하여 임상을 중단한 환자였다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 약력학 평가를 위한 공개 단일군 임상시험에서 타파미디스 20mg을 6주간 투여시 94.7%의 TTR이 안정화되었다[Fx1A-201].
  - 본 시험은 V30M 돌연변이가 아닌 ATTR-PN 환자를 대상으로 실시한 임상시험으로, 대조군은 설정되지 않았으나 NIS-LL 및 TQoL값의 베이스라인 대비 변화량을 제시하였다.
- Fx-005시험을 완료한 환자를 대상으로 12개월간 타파미디스를 추가투여하는 장기연장시험이 실시되었으며, 본 시험에서 새로운 이상반응은 보고되지 않았다[Fx-006].
  - Fx-005에서 위약을 투여받았던 환자들에 대하여 Fx-006시험에서 타파미디스 12개월시의 유효성을 평가할 수 있었으며, 타파미디스 투여로 인한 TTR 안정화도 확인되었다.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 추가적으로 1편의 장기연장시험을 통하여 장기 안전성 평가를 위하여 총 88명이 시험약 투여를 시작하였다. 2011.5.11.까지의 데이터에서 총 6명이 시험을 중단하였으며, 중단 원인은 사망(4명), 이상반응(1명), 기타(1명)이었다[Fx1A-303].
  - 시험기간 중 사망원인은 심부전, 심정지, 장폐색, 패혈증으로 시험약물과의 연관성은 없었다.
  - 중대한 이상반응이 15명의 시험대상자로부터 총 35건 보고되었으며, 이중 시험약물과의 연관성을 배재할 수 없는 경우로 심부전, 심낭유출, 신장애, hyperthyroidism이 보고되었다.

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- Fx-002, 003, 004, 005, 006, Fx1A-105, 107, 108, 109, 201, Fx1B-201시험 자료를 바탕으로 타파미디스의 집단약동학 및 PK/PD 분석이 실시되었다[Fx-PopPK-001].
  - 식이로 인하여 타파미디스의 흡수가 5배 느려지나 노출도(AUC)는 동일한 것으로 예측된다.
  - 정상상태에서 60세 이상의 환자에서는 60세 이하의 환자보다 겉보기 청소율이 19% 낮아지고, Css,max가 약 21% 증가할 것으로 예상된다.
  - 기타 공변량(성별, 인종, 건강상태, 간수치, BMI, 청소율, AST, ALT, 빌리루빈)에 대한 영향은 없는 것으로 판단된다.

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서

- 미제출

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- V30M 돌연변이로 인한 ATTR-PN 환자를 대상으로 한 치료적 확증 임상시험[Fx-005] 결과, 공동 일차평가변수인 NIS-LL 반응자 비율 및 TQoL에서 위약군 대비 유의적인 차이를 보이지는 못하였으나, NIS-LL 반응자 및 TQoL값에서 위약군에 비하여 질병의 진행을 억제하는 양상을 보였고 18개월 치료를 완료한 시험대상자군에서는 유의적인 차이를 입증하였다.
- 또한 V30M이 아닌 ATTR-PN 환자의 경우, 대조군과의 비교평가시험은 실시되지 않았으나 타파미디스를 12개월 투여하였을 때 NIS-LL 및 TQoL값의 베이스라인 대비 변화량을 제시하였다[Fx1A-201].
- 현재 ATTR-PN의 치료법이 간이식 밖에 없으며, 발병률이 낮고 이 중 85%가 V30M 돌연변이로 인하여 발생하는 점을 고려할 때, Fx-005 및 Fx1A-201시험 결과를 바탕으로 ATTR-PN 환자의 치료에 타파미디스를 사용하는 것은 가능하다고 판단된다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 총 3건의 임상시험(Fx-005, Fx-006, Fx1A-201)에서 총 127명의 ATTR-PN 환자가 타파미디스에 평균 17.7개월간 노출되었다.
  - Fx-005에서 총 5건의 사망이 보고되었으나, 보고된 모든 사망은 간 이식 후 발생하였다.
  - 127명의 환자 중 23명이 1회 이상의 중대한 이상반응을 보고하였다.
- 감염, 위장관계 이상반응(설사, 상복부 통증), 간수치 증가에 대하여 유의할 필요가 있다.

6.6. 가교자료

- 「의약품의 품목허가신고심사 규정」[별표6]에 따라 면제

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽, 일본 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당 없음