의약품 품목허가 보고서

접수일자		2015.04.10.	접수번호	20150064281 20150064234
신청구분		「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제7호 신약		
신 청 인 (회사명)		한국유씨비제약(주)		
제 품 명		텍피데라캡슐 120, 240 밀리그램(디메틸푸마르산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		디메틸푸마르산염(수4734-4-ND)		
제조/수입 품목		수입품목		
제형/함량		1 캡슐(450.0mg, 539.90mg) 중 디메틸푸마르산염 120.0, 240.0 밀리그램 (마이크로정코어)		
신청 사항	효능효과	재발 이장성 다발성경화증의 치료		
	용법용량	다발성경화증 치료에 경험이 있는 의사 지도하에 치료를 시작해야 한다. 초기용량으로 1일 2회, 1회 120mg을 7일간 투여하고, 이후 권장용량인 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 권장용량인 1일 2회, 1회 240mg으로 투여를 재개해야 한다. 캡슐 또는 그 내용물을 부수거나 녹이지 않으며, 빨거나 씹지 않고 한 번에 삼킨다.		
최종 허가 사항	허가일자	2016.01.22.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		- 미국: Tecfidera, Biogen Idec(2013.3.27) - 호주: Tecfidera, Biogen Idec(2013.7.11)		

	- 캐나다: Tecfidera, Biogen Idec(2014.1.23) - 유럽(EMA), 영국: Tecfidera, Biogen Idec(2014.1.30)		
허가부서	의약품심사조정과	**허가담당자**	송주경, 고용석, 최영주, 이선희
심사부서	순환계약품과	**심사담당자**	(안유) 백주현, 김호정, 최기환 (기시) 민정원, 박재현, 최기환
GMP* 평가부서	의약품품질과	**GMP 담당자**	(약무주사) 이겨레 (GMP심사관) 안창수

* 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**

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) 성인: 초기용량으로 1일 2회, 1회 120mg을 7일간 투여하고, 이후 권장용량인 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 권장용량인 1일 2회, 1회 240mg으로 투여를 재개해야 한다. 캡슐 또는 그 내용물을 부수거나 녹이지 않으며, 빨거나 씹지 않고 한 번에 삼킨다.

○ **사용상의 주의사항**

1. 경고 1) 아나필락시스 및 혈관부종 이 약은 투여기간 중 아나필락시스와 혈관부종을 일으킬 수 있으며, 그 증상은 호흡곤란, 두드러기, 후두나 혀의 부종 등을 포함한다. 환자에게 아나필락시스나 혈관부종의 증상이 나타나는 경우 즉시 이 약의 복용을 중단하고 의사에게 알리도록 교육한다. 2) 진행성 다병소성 백질뇌증(Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) 이 약을 4년간 투여받은 다발성경화증 환자에서 진행성 다병소성 백질뇌증으로 인한 사망례가 한 건 보고되었다('4. 이상반응'항 참조). 환자에게 PML의 위험성을 알리고, PML로 추정되는 증상이나 징후가 나타나는 경우 이 약을 중단하고 적절한 진단 평가를 받도록 교육한다.

3) 림프구감소증

(1) 이 약은 림프구수를 감소시킬 수 있고 림프구수가 낮은 환자에 대해 연구된 바 없으므로, 이러한 환자에게는 주의하여 투여한다. 이 약의 치료 시작 전에 최근(예. 6개월 이내)의 전혈구 검사 결과를 확인하며, 치료 시작 후 6개월과 이후 매 6~12개월마다, 그리고 임상적으로 필요하다고 판단되는 경우에 전혈구 검사를 실시하는 것이 권장된다. 림프구수가 6개월 이상 $0.5x10^9/L$ 미만으로 낮게 지속되는 경우 이 약의 투여 중단을 고려해야 한다.

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

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분 또는 구성성분에 과민증인 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 2,468명의 환자가 이 약을 투여 받았는데, 이 환자들은 전반적으로 3,588인년(person-year)에 해당하는 만큼 노출되었고 최대 4년까지 추적관찰되었다. 약 1,056명의 환자가 2년 이상 이 약을 투여받았다. 비통제 임상시험에서의 경험은 위약 대조 임상시험에서의 경험과 일치하였다.

위약군에 비하여 이 약 투여군에서 빈번하게 보고된 이상반응을 아래표에 나타내었다. 이 표는 2건의 위약 대조 이중눈가림 제3상 임상시험에 참여한 1,529명의 환자로부터 얻어진 것

으로, 이 환자들은 24개월까지 2,371인년(person-years)에 해당하는 만큼 노출되었다. 아래표에 기술된 빈도는 이 약을 1일 2회 240mg 투여한 환자 759명과 위약을 투여한 환자 771명에서 얻은 자료에 기초하였다.

이상반응은 MedDRA 기관분류(System Organ Class)에 따라 분류되었으며, 적절한 MedDRA 용어를 사용하여 나타내었다. 이상반응의 빈도는 다음과 같이 나타내었다.

- 매우 흔하게 (≥1/10)
- 흔하게 (≥1/100 to <1/10)
- 흔하지 않게 (≥1/1, 000 to <1/100)
- 드물게 (≥1/10, 000 to <1/1,000)
- 매우 드물게 (<1/10,000)
- 빈도불명(현재 유용한 자료로 추정불가)

기관구분	**이상반응**	**빈도**
감염	위장염	흔하게
혈액 및 림프계 이상	림프구 감소증	흔하게
	백혈구 감소증	흔하게
면역계 이상	과민반응	흔하게
신경계 이상	작열감	흔하게
혈관계 이상	홍조	매우 흔하게
	안면홍조	흔하게
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
신장 및 비뇨기계 이상	단백뇨	흔하게
일반적 이상 및 투여부위 이상	열감	흔하게
검사치 이상	케톤 뇨	매우 흔하게
	알부민 뇨	흔하게
	AST 증가	흔하게
	ALT 증가	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 1개

월)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 심각한 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 심각한 위장관계 이상반응의 발생율은 이 약을 투여한 환자의 1%였다.

3) 간의 아미노전이효소
위약 대조 임상시험에서 간 아미노전이효소의 증가가 관찰되었다. 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 정상 상한치(ULN)보다 3배 이상 증가한 환자는 위약군에서 각 5% 및 2%, 이 약 투여군에서 각 6% 및 2%가 발생하였다. 총빌리루빈 정상 상한치(ULN)의 2배 이상 증가와 간 아미노전이효소 정상 상한지(ULN)의 3배 이상 증가가 동시에 나타난 사례는 없었다. 간 아미노전이효소 증가로 인한 투여를 중단한 환자는 1% 미만으로, 이 약 투여군과 위약군에서 유사하게 발생하였다.

4) 신장
위약 대조 임상시험에서 단백뇨의 발생율은 위약군(7%)에 비하여 이 약 투여군에서(9%) 더 높게 나타났다. 신장 및 비뇨기계 이상반응의 전체적인 발생율은 위약군과 이 약 투여군에서 유사하게 나타났다. 심각한 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.

5) 혈액학
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 $0.5x10^9$/L 미만으로 감소된 환자는 위약군에서 1% 미만, 이 약 투여군에서 6%로 나타났으며, 이 약 투여군에서 림프구수가 $0.2x10^9$/L 미만인 환자가 1명 보고되었다. 위약군 및 이 약 투여군에서 감염(각 58% 및 60%)과 심각한 감염(2% 및 2%)의 발생율은 유사하였다. 감염 및 심각한 감염의 발생율 증가는 림프구수 $<0.8x10^9$/L 및 $<0.5x10^9$/L인 환자에서는 관찰되지 않았다. 평균 호산구수의 일시적인 증가가 치료 첫 2개월 동안 나타났다.

6) 진행성 다병소성 백질뇌증(Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)
이 약을 4년간 투여받은 다발성경화증 환자에서 진행성 다병소성 백질뇌증으로 인한 사망례가 한 건 보고되었다. 임상시험 기간에 환자는 이 약을 복용하는 동안 지속적인 림프구 감소증(림프구 수가 3.5년 동안 $0.5x10^9$/L 미만)을 경험하였으나, 이 사례에서 림프구 감소증의 영향은 밝혀지지 않았다. 환자에게서 면역 기능을 약화시킬 수 있는 다른 질환은 관찰되지 않았으며, 환자는 PML과 관련이 있다고 알려진 나탈리주맙을 임상시험 이전에 투여받지 않았고 면역억제제 및 면역조절제의 병용투여도 없었다.

5. 일반적 주의

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

2) 혈액/실험실적 검사:

(1) 이 약은 림프구수를 감소시킬 수 있고 림프구수가 낮은 환자에 대해 연구된 바 없으므로, 림프구수가 낮은 환자에게는 주의하여 투여한다. 이 약의 치료 시작 전에 최근(예. 6개월 이내)의 전혈구 검사 결과를 확인하며, 치료 시작 후 6개월과 이후 매 6~12개월마다, 그리고 임상적으로 필요하다고 판단되는 경우에 전혈구 검사를 실시하는 것이 권장된다.

(2) 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 심각한 홍조가 발생할 수 있는 가능성을 인지하고 이를 환자에게 알려야 한다. 임상시험에서 이 약을 복용한 환자의 34%에서 홍조가 나타났다. 대부분은 경증에서 중등증이었으나, 이 약을 복용한 환자 총 2,560명 중 3명에서 과민반응 또는 아나필락시스 유사반응으로 보이는 심각한 홍조를 경험하였다.

4) 감염

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

(2) 환자에게서 심각한 감염이 발생하는 경우에는 이 약의 투여 중지를 고려하고, 이 약의 재투여 전에 유익성과 위험성에 대하여 재평가를 실시한다.

(3) 위약대조 제3상 임상시험에서 감염(60%와 58%) 및 심각한 감염(2%와 2%) 발생률은 이 약 투여군 및 위약군에서 유사하게 나타났다. 림프구수가 $< 0.8x10^9/L$ 또는 $< 0.5x10^9/L$ 인 환자에서 심각한 감염의 발생율 증가는 관찰되지 않았다. 위약 대조 임상시험에서 이 약을 투여하는 동안 평균 림프구수는 투약 1년째에 베이스라인의 약 30%까지 감소되었고, 이후에는 그 상태가 유지되었다. 평균 림프구수는 정상 한도내에 있었다.

5) 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 글라티라머 아세테이트와의 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 빈도를 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 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 백신접종은 연구되지 않았다. 이 약의 투여가 일부 백신의 유효성을 감소시킬 수 있는 지 여부는 알려지지 않았다. 생백신은 임상적 감염의 위험성 증가를 가져올 수 있으며, 예외적인 경우가 아니면 이 약 투여 환자에게 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, NSAIDs 또는 리튬 등)과의 병용투여는 신장이상반응(예, 단백뇨)의 가능성을 증가시킬 수 있다.

7) 생체외(In vitro) CYP 유도시험에서 이 약과 경구용 피임제 사이의 약물상호작용은 나타나지 않았으나, 경구용 피임제와의 약물상호작용에 대한 임상시험은 실시되지 않았다. 따라서, 경구용 피임제와의 약물상호작용이 예상되지 않는다 하더라도, 이 약 투여시에는 비호르몬성 피임 방법을 고려하도록 한다.

8) 디메틸푸마르산염은 전신순환에 도달하기 전에 에스테라제에 의해 광범위하게 대사되며, CYP P450계의 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 성적 성숙의 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 디메틸

푸마르산염이 수태능 감소의 위험성 증가와 관련이 있음을 시사하지는 않았다.

8. 소아에 대한 투여

소아에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

이 약에 대한 임상시험에서 55세 이상의 환자에 대한 투여는 제한적이었으며, 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%).

11. 과량 투여시의 처치

현재까지 보고된 과량투여 사례는 없다.

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

설치류를 대상으로 한 2년간의 발암성시험 결과, 마우스에게 75mg/kg/일(혈중농도곡선하면적(AUC)에 근거하였을 때 사람에 대한 권장용량), 랫드에게 100mg/kg/일혈중농도곡선하면적(AUC)에 근거하였을 때 사람에 대한 권장용량의 3배) 투여시 신장세포암의 발생률이 증가하였다. 이러한 결과가 인체에서의 위험성을 증가시키는지 여부는 확인되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1-30℃)보관, 빛을 피하여 보관, 제조일로부터 48개월(120mg), 36개월(240mg)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 디메틸푸마르산염

* 주성분 제조원 : Sigma-Aldrich Production GmbH

- 주소 : Industriestrasse 25, CH- 9470 Buchs, Switzerland
- DMF 등록번호 : 수4734-4-ND

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당 품목은 '허가·심사업무 관련 정기회의 결과(관련: 의약품심사조정과-4122호, 2015.07.14)' 및 가교자료 확보 및 중대한 안전성(진행성 다병소성 백질뇌증으로 인한 사망, 림프구감소증 등) 문제로 인해 '위해성 관리계획'이 필요한 품목이며, '위해성 관리계획'에는 다음의 사항을 포함하여 제출해야 할 것으로 사료됨

1. 약사법 제32조 및 의약품등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상 의약품임 - 재심사기간 : 2016.01.22. ~ 2022.01.21.(6년) - 재심사신청기간: 2022.01.22. ~ 2022.04.21. 2. 신약등의재심사기준(식품의약품안전처 고시 2014-61호(2014.2.12.)을 준수할 것 3. 시판 전 1개월 내 위해관리프로그램 계획서를 제출하여 우리처의 승인을 받을 것 4. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 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

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제7호

[별표1] Ⅰ. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

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)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)																		
제출범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○		
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	○	x	○	○	

면제여부 : 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처 고시) 제28조제2항에 따라 자료면제

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 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
   나. 반복투여독성시험자료
   다. 유전독성시험자료
   라. 생식발생독성시험자료
   마. 발암성시험자료
   바. 기타독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
   가. 효력시험자료
   나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
   다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 디메틸푸마르산염은 Biogen Idec Inc.(미국)에서 개발한 물질로 Nrf2의 전사를 활성화하고 Nrf2 표적 유전자의 발현을 증진시키는 약물로 항염증 효과, 신경세포의 산화 및 스트레스성 사멸을 방지하는 것으로 예상됨
- 독성시험에서의 표적장기는 신장(마우스, 랫드, 비글, 원숭이), 위장관계(마우스, 랫드), 생식기(랫드, 비글견)로 관찰되었으며, 생식발생독성시험 결과를 사용상의 주의사항 중 "임부 및 수유부에 대한 투여"항에 반영함
- 약리시험작용에 관한 자료는 효력, ADME자료가 제출되었으며, 안전성약리시험은 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처 고시) 제28조제2항에 따라 면제됨
- 두 건의 치료적 확증 임상시험을 통하여 96주간 BG00012 240mg BID, TID 투여시 위약대비 우월성을 입증함. 모든 임상시험에서 120mg 제제를 투여하였으며, 240mg 제제의 경우 텍피데라캡슐120mg과의 생물학적동등성을 입증하였음, 또한 생물학적동등성시험자료(109HV109)를 추가로 제출하여 제조소 및 주성분제조원 간 동등성을 입증하였음
- 다음의 안전성 문제를 고려하여 사용상의 주의사항에 반영함

- 2014.11. EMA PRAC에서 논의된 안전성 정보(PML로 인한 사망) 등을 바탕으로 PML 및 감염에 대한 위험성을 '경고'항에 신설하였음.
- 림프구수가 감소 양상 및 PML로 인한 사망사례가 보고되었으므로, 시판 후 안전관리를 위하여 위해성 관리계획 도입이 필요하다고 판단됨
- 유럽 인체의약품위원회(CHMP)에서 디메틸푸마르산 제제의 진행성 다병소성 백질뇌증(Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)의 위해를 최소화하기 위한 조치사항 권고(10.23)는 국외 허가사항에 반영된 바 없어 추후 검토 필요

[약어 및 정의]

- CDMS : Clinically Definite Multiple Sclerosis, 임상적 확진 다발성 경화증
- MS : Multiple Sclerosis, 다발성 경화증
  - RRMS : relapsing-remitting MS, 재발-관해형 다발성 경화증
  - SPMS : secondary progressive MS 이차 진행형 다발성 경화증
  - PPMS : primary progressive MS 일차 진행성 다발성 경화증
  - PRMS : progressive relapsing MS 양성형(benign) 다발성 경화증
  - CIS : Clinically Isolated Syndrome, 임상적 독립증후군
- VEP : Visual Evoked Potential, 시각유발전위검사
- SSEP : SomatoSensory Evoked Potential, 감각유발전위검사
- BAEP : Brainstem Auditory Evoked Potential, 뇌간청각 유발전위검사
- ARR : Annualized Relpse Rate, 1년당 다발성 경화증의 재발 횟수
- DIS : Dissemination in Space
- DIT : Dissemination in Time
- MAGNIMS : Magnetic Inaging in MS, MRI를 사용한 MS의 연구에 관심을 공유하는 유럽 네트워크
- EDSS : Expanded Disability Status Scale
  신경학적 검사를 통하여 0~9까지의 스코어로 장애의 정도를 나타냄
- FIS : Fatigue Impact Scale
- MSFC : Multiple Sclerosis Functional Composite
  leg function, hand function, cognitive function을 측정하여 MS의 진행을 측정
- SDP : Sustained Disability Progression

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

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

1.2. 기원 및 개발경위

- BG00012(디메틸푸마레이트) : 핵 전위 및 핵 인자(적혈구-파생 2) 관련 인자 2(Nrf2)의 전사 활성 및 Nrf2 표적 유전자의 발현을 증진 → 염증억제, 산화스트레스에 대한 세포 저항성 증진시켜 CNS 통합성 도움 예상
  * Nrf2 기능 저하는 과장된 염증성 반응을 야기하고 전신 자가면역성 발생과 광범위한 신경아교증과 백질 병변을 포함하여 CNS 변형을 초래
- 국내·외 개발현황에 관한 자료 : 미국 FDA 허가(2013.3.27), 유럽 EMA 허가(2014.2.26), 호주 TGA 허가(2013.7.11), 캐나다 HC 허가(2014.1.23)

1.3. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

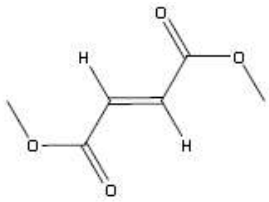
- 진행성 다병소성 백질뇌증 사례 보고(2014.10) : 공개 연장시험에 참여하여 텍피데라캡슐을 4.5년간 복용한 환자에서 PML로 인한 사망례가 보고되었다.
  - 이 환자는 텍피데라캡슐 투여기간 중 중증의 림프구 감소증을 3.5년 이상 경험하여 림프구 수는 200~580 개/uL(CTC grade 3)의 범위에 있었으며, 환자는 신경학적 상태 저하와 흡인성 폐렴으로 사망하였다.
  - 본 사례와 관련하여 FDA에서는 경고항에 해당 내용을 추가하였고(2014.12), EMA에서는 해당 내용에 대하여 검토중에 있다(2014.12.10. 허가사항 변경신청).
  - 본 사례와 관련한 유익성·위해성 평가자료를 제출할 것을 요청하였으나, 보완답변서에 이 약과 PML과의 인과관계가 명확하지 않아 이 약의 전반적인 유익성/위험성은 변하지 않으며 유럽의 검토가 완료된 후 허가사항을 업데이트할 계획이라고 기술하였다.
  - 수집된 정보를 바탕으로 PML 및 감염의 위험성을 '경고'항으로 신설하였다(시정).

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭(한글명) : 디메틸푸마르산염
- 일반명 : Dimethylfumarate
- 분자식 : $C_6H_8O_4$
- 구조식 :



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 ■ 중금속 ■ 기타 (황산염))
□ 건조감량 ■ 강열잔분
□ 특수시험 ■ 기타시험(입자도) ■ 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)

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 ■ 기타 (수분))
순도시험 (■ 유연물질 ■ 기타 (잔류용매)) □ 건조감량
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험
■용출시험 ■ 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

3.2. 완제의약품의 안정성

<120 mg>

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	블리스터 (PVC/PE/PVDC-Al)	장기 48개월 및 가속 6개월 안정성 결과, 기준 내 적합함
가속시험	40℃/75% RH		
가혹시험	1,200,000 lux	직접노출 /블리스터 포장	직접 노출 시, 캡슐의 변색 및 탈색 일어남. 그 외 시험항목은 적합함. 시판 포장형태로 시험 시, 변화 없음

<240 mg>

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	블리스터 (PVC/PE/PVDC-Al)	장기 36개월 및 가속 6개월 안정성 결과, 기준 내 적합함
가속시험	40℃/75% RH		
가혹시험	1,200,000 lux	직접노출 /블리스터 포장	직접 노출 시, 캡슐의 변색 및 탈색 일어남. 그 외 시험항목은 적합함. 시판 포장형태로 시험 시, 변화 없음

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 제출된 장기 안정성 시험결과를 토대로 신청한 사용기간이 인정됨
- 캡슐을 빛에 직접 노출 시, 변색이 있으므로 빛을 피하여 보관하도록 저장방법에 명시함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 제출자료 요약표

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP
단회투여 독성시험		마우스 (NMRI)	경구 현탁액	단회	0 - 1470	O
		마우스 (NMRI)	복강 현탁액	단회	316 - 1470	O
		랫드 (SD)	경구 현탁액	단회	618 - 6810	O
		랫드 (SD)	복강 현탁액	단회	316 - 1470	O
반복투여 독성시험		마우스 (C57BL)	경구 현탁액	28일	0 - 250	O
		마우스 (CD-1)	경구 현탁액	13주	0 - 400	O
		랫드 (SD)	경구 현탁액	12주	0 - 500	O
		랫드 (SD)	경구 현탁액	26주	0 - 200	O
		비글견	경구 캡슐	3주	25 - 125	O
		비글견	경구 캡슐	4주	0 - 180/60	O
		비글견	경구 캡슐	11개월	0 - 75/50 (0 - 37.5 BID)	O
		원숭이 (cynomolgus)	경구 현탁액	14일	0 - 75/100/125	O
		원숭이 (cynomolgus)	경구 현탁액	52주	0 - 75	O
생식발생독성시험	Seg I	랫드 (SD)	경구 현탁액	70일	0 - 375	O
		랫드 (SD)	경구 현탁액	21일	0 - 250	O
	Seg II	랫드 (SD)	경구 현탁액	12일	0 - 250	O

		토끼 (NZ)	경구 현탁액	14일	0 - 150	O
	Seg III	랫드 (SD)	경구 현탁액	35일	0 - 250	O
유전독성 시험	복귀돌연변이	Salmonella(TA98, 100, 1535, 1537, 1538)	in vitro	-	모체(S9 +/-) 3.16 - 3160ug/plate	O
		Salmonella(TA98, 100, 1535, 1537), E. coli 균주 WP2 uvrA	in vitro	-	대사체 (S9 +/-) 초기: 1.60 - 5000ug/plate 확증: 50.0 - 5000ug/plate	O
	체외 염색체 이상	CHO(chinese hamster ovarian) cell	in vitro	-	모체 (S9 +) 312.5 - 5000ug/mL (S9 -) 0.3 - 30ug/mL	O
		사람 말초 림프구	in vitro	-	모체 초기 (S9 +) 12.5 - 100ug/mL, (S9 -) 1.56 - 25ug/mL 확증 (S9 +) 0.938 - 7ug/mL, (S9 -) 30 - 60ug/mL	O
			in vitro	-	모체 초기 (S9 +/-) 20.8 - 60.6ug/mL 확증 (S9 -) 30 - 60ug/mL, (S9 +) 0.938 - 7ug/mL	O
			in vitro	-	대사체 초기 (S9 +) 153 - 446ug/mL, (S9 -) 74.9 - 218ug/mL 확증 (S9 +) 100 - 245ug/mL, (S9 -) 20.2 - 41ug/mL	O
	체내 소핵	랫드	경구	단회	모체 250 - 1000mg/kg	O
발암성시험		마우스	경구	2년	모체 0 - 400mg/kg/일	O
		랫드	경구	2년	모체 0 - 150mg/kg/일	O
신장독성		랫드	경구	14일	83mg/kg bid 250mg/kg qd	
		랫드	경구	14주 투여 4주 회복	50mg/kg bid 100, 250mg/kg qd	
		랫드(수컷)	경구	75일 투여 43일 회복	100mg/kg	
병용투여 독성**	MTX와 병용	랫드	경구	90일 투여, 28일 회복	DMF 100mg/kg/일 MTX 0.5mg DMF 25mg/kg/일+MTX 0.5mg DMF 100mg/kg/일+MTX 0.5mg	
		원숭이	경구	90일 투여, 28일 회복	DMF 25mg/kg/일 MTX 0.5mg DMF 5mg/kg/일+MTX 0.5mg DMF 25mg/kg/일+MTX 0.5mg	

5. 약리작용에 관한 자료

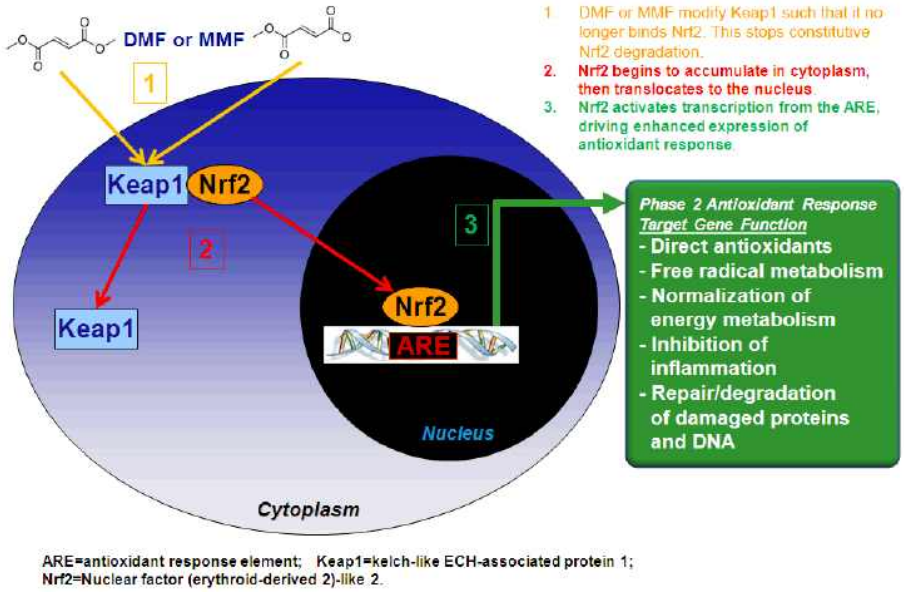
5.1. 약리작용시험 개요

5.2. 효력시험

- **Nrf2 경로 활성화**

- 디메틸 푸마르산염(DMF)과 그의 일차 대사물질인 모노메틸푸마르산염(MMF)은 배양된 인간 세포와 생체 내에서 안정화, 핵 전위 및 핵 인자(적혈구-파생 2) 관련 인자 2(Nrf2)의 전사 활성 그리고 Nrf2 표적 유전자의 발현을 증진

→ 염증억제, 산화스트레스에 대한 세포 저항성 증진시켜 CNS 통합성 도움 예상



- **면역체계에 대한 효과**

- DMF 와 DMF 의 일차 대사체인 모노메틸푸마레이트 (MMF)가 면역 세포 활성화 그리고 염증 자극에 대한 반응의 결과인 친염증성 시토카인의 방출을 현저하게 감소
- DMF 가 다수의 염증 및 신경염증 손상 모형들에서도 치료적 활성을 보임
- 혈액 뇌 장벽의 온전성 향상도 촉진

- **중추신경계에 대한 효과**

- DMF 와 MMF 가 별아교세포와 신경세포의 일차 배양에서 산화 유발 후 세포 생존력을 현저하게 호전시켰는데, 이는 DMF 와 MMF 가 독성 스트레스에 대한 반응의 신경 퇴행을 직접적으로 예방함을 제시
- 급성 신경 독성 손상 모형들 (비임상 연구 RSCH-2011-027)과 신경 퇴행 질병의 유전자 모형들이 DMF 가 신경 퇴행 질병 상태에서 내재적인 각종 형태의 독성 자극과 기타 형태의 세포 스트레스로 발생한 신경 및 기능 손상을 감소

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처 고시) 제28조제2항에 따라 면제
- 미국 CPP 제출, 영국, 독일, 스위스, 프랑스 의약품집 수재 현황 제출

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 개요

- **흡수 및 분포**

- 경구 투여 후 14C-DMF 가 조직에서 급속히 흡수되며 광범위하게 분포됨을 시사해주었는데, 생식기 부위에서

의 지방을 제외하고 0.5 시간의 첫 검체 채취 시점에서 모든 조직에서 방사능의 최대 농도에 이름.
- 최대농도가 분비기관, 샘조직, 뇌에서 관찰됨
- DMF 와 MMF 모두의 상대적으로 낮은 단백질 결합율을 나타냄

- **대사**

- DMF가 급속히 MMF로 대사된 후 푸마린산으로 변환
- 사람혈청에서 DMF 반감기 약 12분
- TCA 사이클 경로에 포함된 효소에 의해 매개

- **배설**

- 투여된 용량 대다수가 호기호흡(>60%)와 소변(21%)으로 배설
- 투여 168시간 후 방사능 투여 용량의 97.6% 검출

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 19건
- 생물약제학 시험 3편
- 임상약리시험 11편: 내약성 및 약동학 시험 4편, 식이영향 평가 2편, DDI 3편, QT 1편
- 치료적 탐색 임상시험 2편
- 치료적 확증 임상시험 3편(1편의 장기안전성시험은 진행중)

6.2. 생물약제학시험

[109HV105] 건강한 성인에게 BG00012 주성분과 표준제형을 투여하였을 때 24시간동안의 상대 생체이용률 평가

[190HV107] 건강한 성인에게 BG00012 1캡슐과 2캡슐을 투여시의 생물학적동등성시험

[190HV109] 두 개의 제조소간 동등성을 확인하기 위한 생물학적동등성시험

6.3. 임상약리시험

[109HV102] 건강한 성인 남성에게 14C-BG00012 단회투여시 흡수, 대사, 배설을 평가하기 위한 공개시험

[IKP-ID33] 건강한 남성에게 일반식이 후 디메틸푸마레이트를 투여하였을 때 용량비례성을 평가하기 위한 공개, 4군 4기, 단회투여 용량증량 시험

[IKP-ID32] 건강한 남성에서 FAG-201의 내약성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 반복투여 용량증량 시험

[FAG-201-FG-PK-03/04] 건강한 남성 코카시안에게 FAG-201을 반복투여시 약동학적 특성을 평가하기 위한 공개, 2기 1상 시험

[109MS101] MS환자에게 BG00012 단회 경구투여시 PK 평가

[C-1903] 건강한 성인에게 BG00012 단회투여시 음식물의 영향을 평가하기 위한 무작위배정 교차시험

[FAG-201-FG-PK-02/02] 건강한 남성 코카시안에게 FAG201을 단회 경구투여시 음식물의 영향을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 2군2기 교차시험

[109HV103] Avonex(인터페론 베타-1a)투여가 BG00012의 PK에 미치는 영향 평가

[109HV104] 글라티라머아세테이트의 병용투여가 BG00012의 PK에 미치는 영향 평가

[109HV106] 건강한 성인을 대상으로 아스피린 325mg 투여가 BG00012의 안전성, 내약성, PK에 미치는 영향을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조시험

[109HV101] 건강한 성인에게 BG00012 투여시 QTc 간격 연장 가능성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약 및 활성대조시험

6.4. 유효성 및 안전성

6.4.1. 유효성・안전성시험 개요

- 재발 완화성 다발성 경화증(RRMS) 환자를 대상으로 한 2편의 치료적 탐색 임상시험과 3편의 치료적 확증 임상시험자료를 제출하였다. 이 중 핵심임상시험은 109MS301[DEFINE], 109MS302[CONFIRM]이며, 비핵심임상시험으로 아직 시험이 완료되지 않은 장기연장시험 109MS303시험의 중간결과보고서(cut off 2011.8)와 용량설정시험자료 및 RRMS의 치료에 대한 부가요법으로서의 안전성을 평가하기 위한 임상시험자료가 제출되었다.

- 제출자료 목록

- [C-1900] RRMS환자에 대하여 BG00012의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 이중눈가림, 위약대조, 용량설정시험
- [109MS201] RRMS환자에서 인터페론 베타 및 글라티라머아세테이트의 추가요법으로서 BG00012 240mg을 TID 투여하는 것에 대한 안전성을 평가하기 위한 공개시험
- [109MS301] RRMS환자를 대상으로 BG00012의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위

<약대조 시험>

- [109MS302] RRMS환자를 대상으로 BG00012의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 위약 및 활성대조(글라티라머아세테이트) 시험
- [109MS303] RRMS환자를 대상으로 BG00012 두 가지 용량의 장기안전성과 유효성을 평가하기 위한 연장시험(진행중)

6.4.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 두 건의 다국가, 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 위약대조 평행군시험이 제출되었으며, 두 건 모두에서 재발완화성 다발성 경화증(RRMS) 환자를 대상으로 위약, BG00012 240mg BID, BG00012 240mg TID를 96주간 투여하고 그 유효성과 안전성을 평가하였다.

- 301 시험에서 1237명이, 302시험에서 1430명이 시험에 참여하였으며, 302시험에서는 위약대조군 외에 글라티라머아세테이트 20mg QD 투여군을 활성대조군으로 추가하여 시험의 구성을 견고히 하였다.
- 두 편의 임상시험의 1차 평가변수(재발을 경험한 환자 분율, 연간재발율)에서 두 가지 용법(BID, TID) 모두 위

약에 비하여 유의한 개선을 나타내었다.

6.4.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 96주간 RRMS 환자를 대상으로 BG00012 240mg을 BID 또는 TID로 투여한 두 건의 치료적 확증 임상시험에서 연간재발율 및 재발된 환자분율에서 위약대비 유의적 차이를 입증하였다. 두 군간 치료효과가 유사하고, BG00012 BID 및 TID 투여 후 노출을 비교한 임상약리시험 결과 및 TID 투여시 축적의 발생 등을 고려할 때 240mg BID를 치료용량으로 설정한 것은 타당하다.

6.4.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 총 7건의 사망이 보고되었으나 시험약물과 관계있는 것으로 평가된 사례는 없었다.
- 위약과 비교하여 BG00012 BID 투여군에서 2%이상 증가한 이상반응은 안면홍조 및 열성 홍조, GI 이상반응(설사, 오심, 상복부통증, 복통, 구토, 소화불량증), 피부 이상반응(가려움증, 발진, 홍반), 비인두염, 요로감염, 상기도 감염, 요중 알부민 검출, 단백뇨증, 미세알부민혈증, 그리고 아스파라긴산 (AST) 아미노전이효소 수치 증가가 있었다. BG00012 BID와 TID 간에 유의미한 이상반응 발생률 차이는 없었다.
- 신기능, 간기능, 악성종양 등 작용기전 및 비임상시험의 표적기관에 대하여 임상시험에서 모니터링을 실시하였으나, 위약에 비하여 유의적인 차이는 관찰되지 않았다.
- 유럽에서 시판 후 보고된 PML로 인한 사망과 관련하여 PML 및 감염에 대한 위험성을 '경고'항에 신설하였다.

6.5. 가교자료

- 희귀의약품이므로 위해성관리계획의 시판 후 사용성적조사로 대체함