의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2015.06.29.</td><td>접수번호</td><td>20150110775
20150110813
20150110823</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제5호 희귀의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)메디팁</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">트랜스라나과립 125, 250, 1000mg(아탈루렌)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">아탈루렌</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td colspan="3">수입품목</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">이 약 1포(500mg, 1000mg, 4000mg) 중
아탈루렌 125, 250, 1000밀리그램(역가)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">5세이상의 보행가능한 디스트로핀 유전자의 넌센스돌연변이에 의한 뒤쉔 근디스트로피의 치료.
보행가능하지 않은 환자에서의 유효성은 확립되어 있지 않다.</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">이 약은 반드시 뒤쉔/베커 근디스트로피의 치료경험이 있는 전문의에 의해 치료되어야 한다.

이 약은 1일 3회(오전, 오후, 저녁) 경구로 투여한다.
투여간격은 오전과 오후는 6시간, 오후와 저녁은 6시간 그리고 저녁과 그 다음날 오전은 12시간 간격으로 투여하는 것을 권장한다.
권장용량은 오전에는 10mg/kg, 오후에는 10mg/kg, 저녁에는 20mg/kg이다(1일 총 투여량으로 40mg/kg).

이 약은 1포 당 각 125mg, 250mg, 1000mg의 아탈루렌이 함유되어 있으며, 아래 표에 제시된 체중범위별 권장용량을 투여한다.

<table>
<tr><td rowspan="3">체중
범위
(kg)</td><td colspan="9">포(sachet)의 수</td></tr>
<tr><td colspan="3">오전</td><td colspan="3">오후</td><td colspan="3">저녁</td></tr>
<tr><td>125</td><td>250</td><td>100</td><td>125</td><td>250</td><td>100</td><td>125</td><td>250</td><td>100</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

		mg/포	mg/포	0 mg/포	mg/포	mg/포	0 mg/포	mg/포	mg/포	0 mg/포
12	14	1	0	0	1	0	0	0	1	0
15	16	1	0	0	1	0	0	1	1	0
17	20	0	1	0	0	1	0	0	1	0
21	23	0	1	0	0	1	0	1	1	0
24	26	0	1	0	0	1	0	0	2	0
27	31	0	1	0	0	1	0	1	2	0
32	35	1	1	0	1	1	0	1	2	0
36	39	1	1	0	1	1	0	0	3	0
40	44	1	1	0	1	1	0	1	3	0
45	46	0	2	0	0	2	0	1	3	0
47	55	0	2	0	0	2	0	0	0	1
56	62	0	2	0	0	2	0	0	1	1
63	69	0	3	0	0	3	0	0	1	1
70	78	0	3	0	0	3	0	0	2	1
79	86	0	3	0	0	3	0	0	3	1
87	93	0	0	1	0	0	1	0	3	1
94	105	0	0	1	0	0	1	0	0	2
106	111	0	0	1	0	0	1	0	1	2
112	118	0	1	1	0	1	1	0	1	2
119	125	0	1	1	0	1	1	0	2	2

<u>투여지연 또는 미투여시</u>

이 약을 오전 또는 오후 투여 후 3시간미만 또는 저녁 투여 후 6시간미만으로 투여가 지연되거나 미투여한 경우에는 다음 투여 용량을 그대로 투여한다.

이 약을 오전 또는 오후 투여 후 3시간이상 또는 저녁 투여 후 6시간이상으로 투여가 지연되거나 미투여한 경우에는 다음 투여 용량을 그대로 투여해서는 안 되며, 처음부터 투여일정을 다시 시작하여야 한다. 투여시기를 놓쳤다 하더라도 두 배 또는 그 이상의 용량을 투여해서는 안 되며, 정확한 용량을 투여하며, 권장

		용량을 초과한 투여는 이 약의 효능을 감소시킬 수 있다. 신장애 및 간장애 환자 신장애 및 간장애 환자에 대해서 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다. 고령자에 대한 투여 65세 이상의 환자에 대해서 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다. 소아에 대한 투여 6개월에서 5세미만의 환자에 대해서 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다. 투여방법 이 약은 액체 또는 반고형 음식물에 혼합하여 경구로 투여해야 하며, 투여시에만 개봉해야 한다. 이 약 1포는 적어도 30ml의 액체(물, 우유, 과일쥬스) 또는 3 테이블스푼의 반고형 음식물(요거트, 사과소스)과 투여전 충분히 혼합되어야 한다. 혼합하는 액체 및 반고형 음식물의 양은 환자의 선호에 따라 증가될 수 있으며, 혼합된 모든 양을 투여해야 한다.
최종 허가 사항	허가일자	2015.12.08.
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조
	사용상의 주의사항	붙임 참조
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조
	허가조건	붙임 참조
국외 허가현황		- 유럽 : Translarna 125mg, 250mg, 1000mg granules for oral suspension ('14.7.31 허가, PTC Therapeutic International Limited, 아일랜드)

허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	구민지, 고용석, 최영주, 이선희(代최영주)
심사부서	순환계약품과	심사담당자	(안유) 주정흔, 김호정, 최기환

			(기시) 이희진, 박재현, 최기환
GMP* 평가부서	해당없음	**GMP 담당자**	*「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항6호에 따른 GMP 평가 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**

5세이상의 보행가능한 디스트로핀 유전자의 넌센스돌연변이에 의한 뒤쉔 근디스트로피의 치료. 보행가능하지 않은 환자에서의 유효성은 확립되어 있지 않다.

○ **용법·용량**

이 약은 반드시 뒤쉔/베커 근디스트로피의 치료경험이 있는 전문의에 의해 치료되어야 한다.

이 약은 1일 3회(오전, 오후, 저녁) 경구로 투여한다.
투여간격은 오전과 오후는 6시간, 오후와 저녁은 6시간 그리고 저녁과 그 다음날 오전은 12시간 간격으로 투여하는 것을 권장한다.
권장용량은 오전에는 10mg/kg, 오후에는 10mg/kg, 저녁에는 20mg/kg이다(1일 총 투여량으로 40mg/kg).

이 약은 1포 당 각 125mg, 250mg, 1000mg의 아탈루렌이 함유되어 있으며, 아래 표에 제시된 체중범위별 권장용량을 투여한다.

체중 범위 (kg)		포(sachet)의 수								
		오전			오후			저녁		
		125 mg/ 포	250 mg/ 포	1000 mg/ 포	125 mg/ 포	250 mg/ 포	1000 mg/ 포	125 mg/ 포	250 mg/ 포	1000 mg/ 포
12	14	1	0	0	1	0	0	0	1	0
15	16	1	0	0	1	0	0	1	1	0
17	20	0	1	0	0	1	0	0	1	0
21	23	0	1	0	0	1	0	1	1	0
24	26	0	1	0	0	1	0	0	2	0
27	31	0	1	0	0	1	0	1	2	0

32	35	1	1	0	1	1	0	1	2	0
36	39	1	1	0	1	1	0	0	3	0
40	44	1	1	0	1	1	0	1	3	0
45	46	0	2	0	0	2	0	1	3	0
47	55	0	2	0	0	2	0	0	0	1
56	62	0	2	0	0	2	0	0	1	1
63	69	0	3	0	0	3	0	0	1	1
70	78	0	3	0	0	3	0	0	2	1
79	86	0	3	0	0	3	0	0	3	1
87	93	0	0	1	0	0	1	0	3	1
94	105	0	0	1	0	0	1	0	0	2
106	111	0	0	1	0	0	1	0	1	2
112	118	0	1	1	0	1	1	0	1	2
119	125	0	1	1	0	1	1	0	2	2

투여지연 또는 미투여시

이 약을 오전 또는 오후 투여 후 3시간미만 또는 저녁 투여 후 6시간미만으로 투여가 지연되거나 미투여한 경우에는 다음 투여용량을 그대로 투여한다.

이 약을 오전 또는 오후 투여 후 3시간이상 또는 저녁 투여 후 6시간이상으로 투여가 지연되거나 미투여한 경우에는 다음 투여용량을 그대로 투여해서는 안 되며, 처음부터 투여일정을 다시 시작하여야 한다. 투여시기를 놓쳤다 하더라도 두 배 또는 그 이상의 용량을 투여해서는 안 되며, 정확한 용량을 투여하며, 권장용량을 초과한 투여는 이 약의 효능을 감소시킬 수 있다.

신장애 및 간장애 환자

신장애 및 간장애 환자에 대해서 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다.

고령자에 대한 투여

65세 이상의 환자에 대해서 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다.

소아에 대한 투여

6개월에서 5세미만의 환자에 대해서 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다.

투여방법

이 약은 액체 또는 반고형 음식물에 혼합하여 경구로 투여해야 하며, 투여시에만 개봉해야 한다. 이 약 1포는 적어도 30ml의 액체(물, 우유, 과일쥬스) 또는 3 테이블스푼의 반고형 음식물(요거트, 사과소스)과 투여전 충분히 혼합되어야 한다.
혼합하는 액체 및 반고형 음식물의 양은 환자의 선호에 따라 증가될 수 있으며, 혼합된 모든 양을 투여해야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 주성분 및 첨가제에 대한 과민반응이 있는 환자

2) 정맥용 아미노글리코시드(Aminoglycosides)와의 병용

In vitro에서 아미노글리코시드는 아탈루렌의 번역초과(readthrough) 활성을 감소시키며, 아탈루렌은 정맥주사된 아미노글리코시드의 신독성을 증가시키는 것으로 확인되었다. 따라서 아탈루렌과 아미노글리코시드를 병용투여해서는 안된다. 아탈루렌이 정맥주사 된 아미노글리코시드의 신독성을 증가시키는 기전에 대해서는 알려진 바 없으므로, 다른 신독성을 일으키는 약물과 이 약의 병용투여는 권장되지 않는다. 병용투여를 피할 수 없다면(예, MRSA치료를 위한 반코마이신) 신기능을 주의 깊게 모니터링 해야 한다.

3) 넌센스 돌연변이가 아닌 환자

이 약은 유전자검사를 통해 디스트로핀 유전자에서 넌센스 돌연변이가 확진된 환자에만 사용해야 하며 넌센스 돌연변이 환자가 아닌 경우에는 사용해서는 안된다.

2. 이상반응

넌센스 돌연변이에 의한 뒤쉔 근디스트로피(nmDMD) 환자를 대상으로 한 임상시험에서 가장 빈번하게 발생한 이상반응은 구역, 구토, 두통이었다. 이러한 이상반응은 의학적 치료는 필요하지 않았으며 이상반응으로 인해 이 약의 투여를 중단한 환자는 없었다.

nmDMD 환자에게 권장용량(10, 10, 20mg/kg)을 투여하여 실시한 임상시험에서 보고된 이상반응은 다음 표와 같다.
발현빈도에 따라 매우 흔하게(>1/10), 흔하게(>1/100 to <1/10)로 정리하였다.

표1. nmDMD 환자 대상의 대조임상시험에서 보고된 이 약의 이상반응

발현부위	매우 흔하게	흔하게	발현빈도 불명
대사와 영양장애		식욕감소	지질수치변화 (중성지방 및 콜레스테롤 증가)
신경계 이상	두통	어지러움	

혈관계 이상		고혈압	
호흡기, 흉곽 및 종격 이상		기침, 비출혈	
위장관계 이상	구역, 구토	상복부통증, 위팽만, 설사, 위불쾌감, 복통, 변비, 위 역류	
피부 및 피하조직 이상		홍반	
근골격계 및 결합 조직 이상		사지(팔다리) 통증	
신장 및 비뇨기계 이상		야뇨증, 신장낭종, 빈뇨증, 소변 색의 이상	신기능수치 변화 (크레아티닌, 혈중요소질소 및 Cystain C의 증가)
전신 및 투여부위 이상		발열, 피로, 체중감소	

혈청 지질

nmDMD 환자를 대상으로 한 임상시험동안 평균 총 콜레스테롤과 중성지방은 베이스라인에서 정상이었으며, 이후 증가하여 최고 또는 최고경계수치에 도달하였다. 이러한 증가는 임상시험 초기에 안정화되었고, 치료가 지속되어도 더 이상 증가하지는 않았다.

신기능검사

nmDMD 환자를 대상으로 한 임상시험동안 평균 혈청크레아티닌, 혈중요소질소(BUN) 및 Cystain C의 수치가 약간 증가되었다. 이러한 증가는 임상시험 초기에 안정화되었고, 치료가 지속되어도 더 이상 증가하지는 않았다.

3. 일반적 주의

1) 신장애 및 간장애 환자

신기능 및 간기능 손상 환자의 경우 신중히 모니터링 하여야 한다.

2) 지질 프로파일의 변화

임상시험동안 일부 환자에서 지질 프로파일의 변화(트리글리세리드 및 콜레스테롤 증가)가 보고되었기 때문에 이 약을 복용하는 nmDMD 환자는 매 1년마다 또는 환자의 임상상태에 따라 더 빈번하게 총 콜레스테롤, LDL, HDL 및 트리글리세리드를 모니터링 할 것을 권장한다.

3) 전신적 코르티코스테로이드와의 병용투여

임상시험동안 코르티코스테로이드를 병용투여 한 환자에서 고혈압이 보고되었기 때문에 코르티코스테로이드와 병용하여 이 약을 복용하고 있는 nmDMD 환자는 6개월마다 또는

환자의 임상상태에 따라 더 빈번하게 수축기 및 이완기 혈압을 모니터링 할 것을 권장한다.

4) 신기능 모니터링

nmDMD 환자를 대상으로 한 임상시험동안 평균 혈청 크레아티닌, 혈중요소질소(BUN) 및 cystatin C의 수치가 약간 증가하였으므로 이 약을 복용하고 있는 nmDMD 환자는 6개월에서 12개월마다 또는 환자의 임상상태에 따라 더 빈번하게 혈청 크레아티닌, 혈중요소질소 및 cystatin C 수치를 모니터링 할 것을 권장한다.

4. 상호작용

1) 아미노글리코시드

넌센스 돌연변이에 의한 낭성섬유증 환자 대상의 임상시험동안 관찰된 신기능감소를 근거로 할 때 이 약은 아미노글리코시드와 병용투여해서는 안된다.

몇몇 넌센스 돌연변이에 의한 낭성섬유증 환자에서 낭성섬유증 악화를 치료하기 위해 항생제와 함께 정맥주사용 아미노글리코시드 및 이 약을 병용투여 한 결과 혈청 크레아티닌이 상승하였다. 정맥주사용 아미노글리코시드를 중단하고 이 약을 지속적으로 복용하거나 중단한 결과 혈청 크레아티닌 상승은 모두 정상화되었다. 이러한 결과로 보아 이 약과 정맥주사용 아미노글리코시드의 병용투여가 아미노글리코시드의 신독성을 증강시키는 것으로 제안되었다. 따라서 정맥주사용 아미노글리코시드의 투여가 필요하다면, 이 약의 투여를 중단하고 아미노글리코시드 치료 중단 후 2일부터 이 약의 투여를 시작할 수 있다. 다른 신독성 약물과 이 약의 병용투여에 대한 영향은 알려진바 없다.

일부 환자에서는 탈수로 인한 것일 수 있으므로 이 약을 복용하는 동안 적절하게 수분공급이 유지되어야 한다.

2) 아탈루렌의 약물동태에 대한 다른 약물의 영향

In vitro 시험에서, 아탈루렌은 UGT1A9과 유방암저항 단백질(BCRP)의 기질로 밝혀졌다. 따라서 이 약은 UGT1A9 유도제(예, 미코페놀레이트 모페틸) 또는 BCRP 저해제(예, 시클로스포린)와는 신중히 병용투여 해야 한다.

3) 다른 약물들의 약물동태에 대한 아탈루렌의 영향

In vitro 시험에서, 아탈루렌은 UTG1A9, 유기음이온수송체 1(OAT1), 유기음이온수송체 3(OAT3) 및 유기음이온운반 폴리펩타이드 1B3(OATP1B3)의 저해제로 밝혀졌다.

따라서 이 약과 UGT1A9, OAT1, OAT3 또는 OATP1B3 기질인 약물과 병용투여할 때는, 이러한 약물들(예, 오셀타미비어, 아시클로버, 시프로플록사신, 캅토프릴, 푸로세미드, 부메타니드, 발사르탄, 프라바스타틴, 로수바스타틴, 아토르바스타틴, 피타바스타틴)의 농도를 상승시킬 위험때문에 신중히 투여해야 한다.

In vitro 시험결과, 아탈루렌은 p-당단백질 매개 수송(p-gp mediated transport)이나 사이토크롬 P450 매개 대사의 저해제로 예상되지 않았다. 또한 아탈루렌은 in vivo에서도 사이토크롬 P450효소의 유도제로 예상되지 않았다.

이 약과 코르티코스테로이드(데프라자코르트, 프레드니손 또는 프레드니솔론)와 의 병용

투여는 아탈루렌의 혈장농도에 영향을 미치지 않았으며, 또한 코르티코스테로이드의 혈장농도에도 임상적으로 관련된 변화를 일으키지 않았다.
따라서 이러한 결과로 보아 이 약과 코르티코스테로이드제제들과의 상호작용은 없으며 용량조절은 필요하지 않다.

4) p-당단백질 수송체에 영향을 미치는 약물

In vitro 시험결과 아탈루렌은 p-당단백질 수송체의 기질이 아니며, 아탈루렌의 약물동태는 p-당단백질 수송체를 억제하는 약물들에 의해 영향을 받지는 않는 것으로 보인다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에서의 이 약의 사용에 대한 충분한 자료는 없다. 동물시험에서 임신 모체의 독성을 일으켰던 용량에서만 생식독성이 발생하였다. 예방적 차원에서 임신동안 이 약의 사용을 피할 것을 권장한다.

2) 수유부

아탈루렌 및 대사체가 사람의 모유로 배설되는지 알려진 바 없다. 동물에서의 약력학적/독성학적 시험결과, 아탈루렌 및 그 대사체는 모유로 배설되는 것으로 알려졌다. 수유를 받은 신생아/유아에 대한 위험을 배제할 수 없으므로 이 약을 복용하는 동안 수유를 중단해야 한다

3) 수태능

암컷과 수컷 랫드를 대상으로 한 수태능 시험을 근거할 때 인체에 대한 위험은 없는 것으로 보여진다.

6. 과량투여시의 처치

이 약 200mg/kg 용량을 단회투여 받은 건강한 시험 참여자들이 일시적이며, 낮은 등급의 증상으로 두통, 구역, 구토, 설사를 경험하였다. 시험 참여자들에서 중대한 이상반응은 관찰되지는 않았다. 과량투여가 의심되는 경우에는 의료전문가들에 의한 의학적 처치가 요구되며 환자들의 임상상태를 신중하게 관찰해야 한다.

7. 운전 및 기계조작에 미치는 영향

운전, 자전거타기, 기계조작 등에 대한 이 약의 영향은 시험된 바가 없으나, 현기증을 경험한 적이 있는 환자는 운전, 자전거타기, 기계조작 시에 주의해야 한다.

8. 보관 및 취급상의 주의사항

이 약은 혼합된 후에는 즉시 투여되어야 한다. 배합된 약물은 냉장보관 시(2-8℃) 24시간 이내 또는 실온보관 시에는 3시간 이내에 사용되어야 한다.

9. 기타

1) 비임상시험

안전성 약리 및 유전독성에 대한 비임상 시험결과에서 특별한 위험성을 보이지 않았다.

생식독성에 대한 시험결과에서 수컷 또는 암컷의 수태능에 대해 영향은 관찰되지 않았으나, 성년기(adulthood)동안의 수태능 시험에서 조기(early) 발육기에 대한 영향은 조사되지 않았다. 랫드와 토끼에서 배태자 독성시험(예, 조기 재흡수 증가, 착상후 손실, 태자생존 감소)과 성장지연의 징후(골격계 변형증가)등이 모체독성에서 발견되었다. 무독성량(No observed adverse effect level. NOAEL)에서의 노출은 인체에서의 전신 노출(10, 10, 20mg/kg/day)에서와 유사(토끼)하거나 4배(랫드)였다. 랫드에서 방사성 표지된 아탈루렌이 태반을 통과하는 것으로 나타났다. 단회투여 시, 비교적 낮은 용량 30mg/kg을 모체에 투여할 때 태자에서의 방사성 표지된 농도는 모체농도의 27%이하였다.

랫드를 대상으로 출생전후 발생독성시험에서 인체 노출의 5배 투여용량에서 유의한 모체독성과 출생자의 체중 및 보행능력에 대한 영향이 관찰되었다. 출생자독성에 대한 무해용량에서의(NOEL) 모체전신노출은 인체노출의 약 3배였다. 단회투여 시 비교적 낮은 모체투여용량인 30mg/kg의 방사성 표지된 아탈루렌 투여로 관찰된 랫드 모유에서의 최대농도는 모체 혈장농도의 37%였다.

출생자 혈장에서 관찰된 방사성 표지된 아탈루렌의 존재로 모유를 통해 출생자에게 흡수된다는 것이 확인되었다.

오전, 오후, 저녁에 각각 10-, 10-, 20mg/kg 또는 더 높은 용량으로 이 약을 투여한 환자에서의 정상상태(steady state) AUC의 0.3배와 동등한 전신노출로 마우스에 대해 반복 경구투여독성시험한 결과, 신독성(말단 네프론 신증)이 나타났다.

형질전환 마우스모델을 대상으로 한 26주 발암성 시험에서 어떠한 발암성도 관찰되지 않았다. 랫드를 대상으로 한 2년 발암성 시험에서 1례의 동면선종(hibernoma)이 관찰되었다. 또한 인체에서보다 더 고용량의 노출에서 드물게 방광암의 증가가 나타났다. 인체에서의 방광암 발생에 대한 유의성의 가능성은 없다고 고려된다.

4-5주령의 랫드로 실시된 2건의 26주 반복투여독성시험 중 하나에서 랫드에서는 드문 종양인 악성 동면선종이 용량과 관련하여 발생정도가 증가하였다. 또한 1건의 악성 동면선종이 랫드 대상의 2년 발암성 시험에서도 최고용량에서 나타났다. 랫드와 인체에서의 이러한 종양형태의 발생은 매우 낮으며, 랫드 시험에서 이러한 종양을 일으키는 기전(아탈루렌 투여와의 관련성 포함)에 대해서 알려져 있지 않으며, 인체에 대한 유의성도 알려져 있지 않다.

10-12주령의 개를 대상으로 한 1년 연구에서 외인성 부신피질호르몬의 자극후 부신(피질에서 글루코르티코이드-생성부위의 변성과 염증)과 코티졸생성의 경미한 장애가 나타났다. 이러한 결과는 오전, 오후, 저녁에 각각 10-, 10-, 20mg/kg 또는 더 높은 용량으로 이 약을 투여한 환자에서의 정상상태 AUC의 0.8배와 동등한 전신노출로 개에서 관찰되었으며, 랫드 대상의 아탈루렌 분포 시험에서 고농도 부신축적이 관찰되었다.

또한 위에서 언급한 영향들 이외에도 경미한 부작용들(특히 체중증가의 감소, 음식섭취 감소, 조직학적 상관성 없는 간중량 증가)이 반복투여시험에서 관찰되었다. 또한 랫드와

개 대상의 시험들에서 지방대사의 변화가 암시되는 혈장지질(콜레스테롤과 중성지방)의 변화가 나타났다.

2) 임상시험
이 약의 안정성과 유효성은 5세- 20세의 174명 nmDMD 환자를 대상으로 한 다기관 위약 대조 무작위 이중눈가림 임상시험에서 평가되었다.
6분 보행시험(6MWT) 동안 어떠한 보조기구의 도움 없이 75미터이상의 보행능력을 가진 환자를 대상으로 하였으며, 유전자검사로 확진된 디스트로핀 유전자의 넌센스 돌연변이로 확인된 환자들만을 포함하였다.
모든 투여군의 대부분의 환자들은 백인이었고(90%), 1;1:1로 무작위배정 되어 1일 3회(오전, 오후, 저녁) 이 약 또는 위약을 투여 받았다. 48주 동안 57명은 위약, 57명은 이 약 10-, 10-, 20mg/kg를, 60명은 이 약 20-, 20-, 40mg/kg의 용량을 투여 받았다.
1차 유효성 평가변수로 6분 보행시험(6MWT) 동안 보행한 거리의 변화(6MWD)를 평가하여 보행능력에 대한 이 약의 효과를 평가하였고 사후분석(Post hoc analysis)에서 베이스라인부터 48주까지 10, 10, 20mg/kg를 투여 받은 아탈루렌군은 12.9 미터의 6MWD 감소가, 위약 투여군은 44.1미터의 6MWD 감소를 보였다. 따라서 베이스라인부터 48주까지 관찰된 6MWD의 평균 변화는 위약군에서보다 아탈루렌 투여군(10-, 10-, 20mg/kg)에서 더 나은 결과인 31.3미터였다(p=0.056).
아탈루렌 20-, 20-, 40mg/kg 투여군과 위약군간의 차이는 없었다. 이러한 결과는 아탈루렌 10-, 10-, 20mg/kg투여군이 nmDMD 환자의 보행능력 손실을 지연시킨다는 것을 나타낸다.
6MWD의 10% 지속적 악화에 걸리는 시간에 대한 사후 분석결과, 48주에 위약군환자의 44%에서 나타난 것과 비교할 때, 10-, 10-, 20mg/kg의 아탈루렌 투여군에서는 환자의 26%에서 발생하였다. (p=0.0652) 아탈루렌 20-, 20-, 40mg/kg 투여군과 위약군 간의 차이는 없었다. 이러한 결과로 볼 때 아탈루렌 10-, 10-, 20mg/kg을 투여받은 소수 환자들에서 48주에 걸쳐 6MWD이 악화되었음을 알 수 있다.
10미터 보행/달리기까지 걸리는 시간, 4계단 오르기까지의 시간 및 4계단 내려가기까지의 시간 등 TFT(Timed Function Tests)에서 아탈루렌 투여군은 이들 항목에 걸리는 시간이 더 적게 증가하는 것으로 나타났으며, 이는 아탈루렌 투여군이 위약군에 비해 nmDMD질환의 진행을 지연시키고 있음을 보여주고 있다.
즉, 베이스라인부터 48주까지 TFT에서의 평균 변화는 10-, 10-, 20mg/kg 아탈루렌 투여군에서 위약에서보다 더 나은 결과를 보여주었다. (10미터 보행/달리기 시간은 1.5초, 4계단 오르기는 2.4초, 4계단 내려가기는 1.6초 더 나은 결과를 보였다)

3) 인종
백인 집단에서는 UTG1A9 유전다형에 의해 아탈루렌의 약동학이 유의한 영향을 받을 것 같지 않으나, 다른 인종의 경우 임상시험에 매우 적게 포함되었으므로 UGT1A9 영향에

대해 결론지을 수 없다.

○ **저장방법 및 사용기간**

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 48개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

* 「원료의약품 등록에 관한 규정」제2조에 따른 면제

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ [심사조정과] 허가 후 1년 이내에 치료적 확증 임상시험 제출 의무화

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)	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.

[심사자 종합의견 및 행정사항]

- **아탈루렌**은 국내에서 이미 허가된 의약품과는 화학구조 또는 본질 조성이 전혀 새로운 신물질의약품으로 **"신약"**에 해당되나, 2015년 7월 '디스트로핀 유전자의 넌센스 돌연변이에 기인한 뒤센 근디스트로피'에 대해 **희귀의약품**으로 지정되어 가교자료와 일부 독성 및 약리자료 제출을 면제하여 수입품목 허가신청 함
- 제출된 안전성·유효성 임상시험자료 검토 결과,

<유익성 측면>

핵심임상시험(PTC124-GD-007)에서 5-20세의 174명 환자를 대상으로 위약, 아탈루렌 40mg/kg/일(저용량) 또는 80mg/kg/일(고용량)이 투여됨. 투여 48주 후 **6분 보행거리(6MWD) 변화**로 주 유효성을 평가하였음.

아탈루렌 투여군과 위약군 간 "6MWD 변화"에 있어 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았으나, **40mg/kg/일 투여군에서 위약군에 비해 보행능력 저하가 느려**지는 것으로 나타남. 하지만 80mg/kg/일 투여군에서는 위약군과 차이가 없었음.

	위약군	40mg/kg/일	80mg/kg/일
6MWD 변화	- 44.1 m	- 12.9m	- 44.8m

근육기능 평가(계단 오르기, 계단 내려가기, 10미터 걷기/뛰기)에서 40mg/kg/일 투여군이 위약과 비교 시 **개선이 시사**됨.

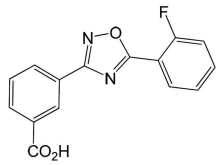
<안전성 측면>

- 임상시험에서 투여된 두 용량(40mg/kg/일, 80mg/kg/일) 모두 잘 내약되었음.
- 아탈루렌은 아미노글리코사이드 항생제의 신장 독성을 증가시키므로 위험을 최소화하기 위해 병용투여에 대해 "금기"로 하고, 임상시험에서 지질 프로파일 변화(콜레스테롤 및/또는 트리글리세라이드)가 관찰되었기에 매년 혈액검사를 실시하도록 "일반적 주의"항에 정보 제공
- 이외 이 약과 관련된 잠재적 위험성을 완화하기 위해 다음의 사항에 대해 "일반적 주의"항에 명시함
  · 전신 코르티코스테로이드와의 병용 시 고혈압 위험이 높으므로 6개월마다 혈압 모니터링 권장하고, 신장독성 위험이 있으므로 신기능 모니터링(혈청 크레아티닌, 혈중요소질소, cystatin C) 권장

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 트랜스라나과립125mg, 250mg, 1000mg(아탈루렌)



·코드명: PTC124
·분자식(분자량): $C_{15}H_9FN_2O_3$(284.24)
·화학식: 3-[5-(2-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol3-yl]-benzoic acid

- 약리작용기전

DNA의 넌센스 돌연변이(nonsense mutation)는 mRNA에 조기종결코돈을 초래하며, 조기종결코돈이 존재할 경우 기능 단백질이 생성되기 전에 mRNA의 리보솜에 의한 번역이 중단되어 질병 발생.
아탈루렌은 조기종결코돈이 있는 mRNA에서 리보솜의 번역초과(read-through)를 가능하게 하여 결과적으로 온전한(full-length) 단백질을 생산하게 함.
즉, 리보솜이 조기종결코돈을 인지하지 못하게 하여 full-length functional protein을 생산.

* 번역초과(read through): 넌센스 돌연변이로 생성된 조기 종결코돈으로 인해 특정 단백질이 결핍된 환자에 투여되었을 때 리보솜에 작용하여 리보솜이 종결코돈을 read through하여 번역(translation)을 계속하게 하는 것

1.2. 기원 및 개발경위

- 트랜스라나과립(아탈루렌)은 nmDMD(넌센스 돌연변이 근디스트로피) 환자 치료제로 유럽 EMA에서 2014년 7월 31일에 희귀의약품으로 허가됨.
- 국내・외 개발현황에 관한 자료
  - 희귀의약품 지정: 미국 FDA(2005.1.10), EMA(2005.5.27), 우리나라(2015.7.9)
  - EMA 허가(2014.7.31)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 뒤센 근디스트로피(DMD, Duchenne muscular dystrophy)

희귀 유전성(X 염색체 관련) 골격근 퇴행성 질환으로 근육세포막을 안정화시키는 단백질인 디스트로핀(dystrophin) 유전자의 결함에 의해 유발됨. 전 세계적으로 출생 남아 3,500명당 1명꼴로 나타나며, 유아기(3-6세) 도중 증상발현을 경험함.

- 넌센스 돌연변이 뒤센 근디스트로피(nmDMD, nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy)

뒤센/베커 근디스트로피(DBMD)가 있는 남아 중 13% 정도 해당되며, 디스트로핀 mRNA에 조기 정지 코돈을 도입함으로써 디스트로핀 단백질 생산을 중지시킴.

- 치료법

뒤센 근디스트로피(DMD)를 위한 특정한 치료법은 없음. 각 근육의 위축과 이로 인해 나타나는 거동장애, 심장 근육의 손상 및 합병증 예방이 치료의 목표임.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당없음

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료 - 해당없음

3. 안정성에 관한 자료

시험종류	시험조건	용기형태 /재질	결과
장기보존 시험	25℃/60% RH	Alu	시험결과 적합
	30℃/75% RH		
가속시험	40℃/75% RH		

- in use 안정성시험
- 신청사항: 기밀용기, 실온보관(1-30℃), 제조일로부터 48개월

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 「의약품의 품목허가신고심사 규정」 제28조제1항에 따라 단회 및 반복투여 독성시험자료 검토
  - (7470-109) single-dose oral gavage toxicity and toxicokinetic study with PTC124 in rats
  - (7470-112) Escalating dose-ranging study of oral PTC124 in dogs
  - (7470-110) 7-day oral gavage toxicity and toxicokinetic study of PTC124 in rats
  - (7470-111) 4-week oral gavage toxicity and toxicokinetic study with PTC124 in rats with a 4-week recovery period
  - (7470-122) 26-week oral gavage toxicity and toxicokinetic study of PTC124 in rats with an Interim sacrifice and a 4-week recovery period
  - (1144-002) 26 week oral gavage toxicity and toxicokinetic study of PTC124 in weaning rat
  - (7470-113) 4-Week oral gavage toxicity and toxicokinetic study PTC124 in dogs with a 4-week recovery period
  - (7470-123) 52-week oral gavage chronic toxicity and toxicokinetic study of PTC124 in dogs with an interim sacrifice and a 4 or 8-week recovery period)

시험종류	종 및 계통 (군당 개체수)	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg)
단회투여 독성시험	SD 랫드	PO	단회	500, 1000, 2000
	비글견	PO	단회	phase 1: 50, 100, 200, 400, 800, 1600 phase 2: 200, 500, 1500
반복투여 독성시험	SD 랫드	PO	7일	500, 1000, 2000
	SD 랫드	PO	4주 (회복기 4주)	200, 600, 1800
	SD IGS BR weaning 랫드	PO	26주 (회복기 4주)	150, 300, 1200
	SD weaning 랫드	PO	26주	30, 60, 120, 1200
	비글견	PO	4주 (회복기 4주)	200, 500, 1500
	weaning 비글견	PO	52주 (회복기 4주 또는 8주)	250, 500, 1000

• 유전독성시험, 생식발생독성시험, 발암성시험, 기타독성시험
-「의약품의 품목허가신고심사 규정」 제28조제1항에 따라 면제

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

•「의약품의 품목허가신고심사 규정」 제28조제1항에 따라 임상시험자료로 갈음

5.2. 효력시험

<1차 효력>

- (PTC124-10024) Effect of PTC124 on dystrophin expression in cultured myotubes from the nonsense-containing mdx mouse model of duchenne muscular dystrophy
- (PTC124-10025) Effect of PTC124 on Iduronidase activity in cultured fibroblasts from the nonsense-containing Hurler mouse model
- (PTC124-10026) Effect of PTC124 on Iduronidase activity in the nonsense-containing Hurler mouse model
- (PTC124-13029) Effect of ataluren on cell viability in cultured myotubes from the nonsense mutation *mdx* mouse model of Duchenne muscular dystrophy
- (PTC124-13042) Preliminary report demonstrating efficacy of ataluren in the *chrnt*^{tu848} zebrafish model of nonsense mutation mediated choroideremia

•디스트로핀증에 미치는 영향 평가

시험항목	시험계	동물종, 투여경로	투여 기간	투여량, 농도	시험성적
디스트로핀 mRNA의 미성숙 넌센스 코돈의 번역초과 효과 (PTC124-10024)	primary cell culture	- 신생 *mdx* 마우스의 근관세포(myotube)	12일 배양	0.1-30 μg/mL	- 1차 근육세포에서 온전한 디스트로핀 생성을 촉진함을 확인 - PTC124를 처치한 모든 군에서 번역초과 나타났으며, 10μg/mL에서 가장 우수한 번역초과가 나타났고, 그 이상의 농도에서는 오히려 활성 감소
Iduronidase 활성 (PTC124-10025)	primary cell culture	*Idua-W392X* 마우스 *Idua* 유전자의 엑손9에 W392 돌연변이(TGG→TAG)로 인해 점액성다당류증(MPS)을 갖는 마우스에서 분리된 섬유아세포	12일 배양	0.1-40 μg/mL	- 새포독성이나 스트레스 징후는 최고농도에서도 관찰되지 않음 - GAG(glycosaminoglycan) 감소량은 10μg/mL에서 최고수준을 나타냈으며, 그 이상의 농도에서는 효과가 줄어 듬 - 10μg/mL 까지 농도의존적으로 돌연변이 억제활성 증가
Iduronidase 활성 (PTC124-10026)	*Idua-W392X* 마우스(nmDMD Hurler	- *Idua* 유전자의 엑손9에 W392 돌연변이(TGG→TAG)로 인해 점액성다당류증(MPS)을 갖는	14일 투여	0, 0.1, 0.3, 1%	- 0.1%에서 wild type과 비교 시 체중의 유의한 변화가 없었음. 1%에서 체중 감소한 마우스 관찰. - 0.1%에서 뇌, 비장, 심장, 폐에서 GAG양의 감소치가 가장 크게 관찰됨. - 간에서는 0.3% PTC 투여시 가장 낮은 감소치를 보임

	syndrome)	마우스에서 iduronidase 활성에 미치는 영향 평가 · wild type(+/+) · *Idua-W390X* mice(-/-)			- 신장에서는 군간 유의한 차이 없었음 - 대부분의 조직에서 PTC124 투여농도가 증가할수록 활성은 오히려 감소
세포생존율 (PTC124-13029)	primary cell culture	- nmDMD *mdx* 마우스의 횡경막 유래 근관세포	12일 배양	2.5-80 μg/mL	- puromycin군은 새포생존율이 극적으로 감소하였으나, 아탈루렌 처치군은 60μg/mL 농도까지 세포생존증에 영향을 미치지 않음. 80μg/mL 농도 처치 시 4-9% 소폭 감소
생존율, 안구 및 전반적 형태학, 산화적 손상 (PTC124-13042)	돌연변이 제브라피쉬 (Zebrafish chm^{ru848})	- 맥락막 결여가 유도된 정지돌연변이 제브라피쉬(Zebrafish chm^{ru848}) 모델 이용		10 μM	- 생존율: 대조군의 평균 생존시간은 4.8±1.0일, 수정 후 10시간 뒤 아탈루렌 처치 시 평균생존시간은 10.1±1.6일, 겐타마이신 처치 시 8.3±1.2일이었음. - 형태학: chm^{ru848} 돌연변이는 야생 제브라피쉬와 비교 시 심장이나 복부에 부종, 부레기능 상실, 몸길이, 눈의 크기 감소, 척추 만곡, 색소침착, 소안구증 증상을 보임. 아탈루렌 처치군에서 안구 및 신체 전반의 형태가 수정 후 6일차에 개선됨. - 산화적 손상: 범맥락막위축은 망막에 산화적스트레스를 유도함. 즉, 돌연변이 망막에서 높은 산화적 스트레스가 발현됨. 아탈루렌 및 겐타마이신 처치 시 산화적 손상 감소됨

<2차 효력>

- (04-28-2008-PTC1v2) In Vitro Activity of an Investigational Compound Provided by PTC Therapeutics Against a Representative Battery of Bacteria
- (PTC124-09005) In Vitro Activity of PTC124 against a representative panel of bacteria
- (PTC124-09007) In Vitro Activity of PTC124 against bacteria of clinical importance in cystic fibrosis
- (PTC124-13033) Effect of atalurne(PTC124) on readthrough at normal translation termination codons
- (PTC124-13038) Effect of atalurne on translation of mitochondrial proteins

5.3. 안전성약리시험

- 「의약품의 품목허가신고심사 규정」 제28조제1항에 따라 임상시험자료로 갈음

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 「의약품의 품목허가신고심사 규정」 제28조제1항에 따라 임상시험자료로 갈음

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료
  - 인체약동학(PK): 3편(건강한 성인)
  - 안전성·유효성: 4편(2상 4편- 이중눈가림 1편, 공개 3편)

6.2. 생물약제학시험 - 해당없음

6.3. 임상약리시험

- (PTC124-GD-001-HV) A Phase 1 Escalating, Single-Dose, Safety, Palatability, Food-Effect, and Pharmacokinetic (PK) Study of PTC124 in Healthy Adult Volunteers
- (PTC124-GD-002-HV) A Phase 1 Escalating, Multiple-Dose, Safety, Palatability, and Pharmacokinetic Study of PTC124 in Healthy Adult Volunteers
- (PTC124-GD-010-HV) A Phase 1 Study to Investigate the Absorption, Metabolism, and Excretion of [^{14}C] PTC124 Following Single Oral Dose Administration in Healthy Volunteers

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	임상약리시험							
1상	PTC124-GD-001-HV	건강한 성인에서 PTC124에 대한 안전성, 맛의 식별력(palatability), 약동학, 식이영향	- 1단계: 순차적, 용량증량, 단일기관, 무작위, 이중맹검, 위약대조 - 2단계: 무작위, 공개, 식이영향	건강한 성인 남녀	- 1단계: · A panel: 3, 30, 200mg/kg ·B panel(계획): 10, 100, 300mg/kg - 2단계: 50mg/kg	단회	**<약동학>** Cmax, AUC, Tmax, V/F, CL/F, t1/2, Kel·, Ae, Ae%, UER **<안전성>** 이상반응 실험실검사 활력징후 ECG 병용약물 신체검사	**<약동학>** - 혈장에 빠르게 분포. - 성별차이 x **<식이영향>** - Tmax 증가. 혈장농도 상승 **<안전성>** 150, 200mg/kg 용량에서 위장관 반응(설사, 구역, 구토, 위장불편) 관찰. 100mg/kg까지 내약성 우수
1상	PTC124-GD-002-HV	건강한 성인에서 PTC124에 대한 안전성, 기호성, 식이영향, 약동학	- 1단계: 공개, 반복투여, 용량증량 - 2단계: 공개	건강한 성인 남녀	- 1단계: 20, 40, 60, 100mg/kg(10, 20, 30, 50mg/kg bid), 7일간 음식과 함께 투여 - 2단계: 100mg/kg(50mg/kg bid), 14일간 음식과 함께 투여	반복 (7일, 14일)	**<약동학>** Cmax, AUC Tmax, V/F, CL/F, t1/2, Kel·, Ae, Ae%, UER **<안전성>** 이상반응 실험실검사 활력징후 ECG 병용약물 신체검사	**<약동학>** - 성별차이 x - 1단계 ·Tmax: 2.5-3.5hr ·1일째보다 7일째 평균 PTC124 농도가 높았음 · 혈중농도는 용량비례적이었고, 투여 5일 이내 항정상태 도달, t1/2는 비교적 짧아(6시간 이하) 약물축적이 적었음. - 2단계 ·비직선성 약물동태 관찰. 아침보다 저녁후 평균 혈장농도가 높았음 **<안전성>** 두통, 복통, 복부팽만 관찰. 용량에 따른 이상반응 차이 x 모든 용량단계 내약성 우수
1상	PTC124-GD-01	건강한 성인에서 PTC124의	단일기관 공개	건강한 성인 남성	125, 250, 1000mg	단회	**<약동학>** Cmax, AUC,	**<약동학>** - 빠르게 흡수되며, 절대 생

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	0-HV	AME(흡수, 대사, 배설)	단회투여				Tmax, V/F, CL/F, t1/2, Kel, Ae, Ae%, UER <안전성> 이상반응 실험실검사 활력징후 ECG 신체검사	체이용률: 55.1% 이상 - 적혈구와 관련 x - Cmax와 AUC는 보고된 값과 유사 - 혈장에서는 대부분 미변화체로 관찰 - 소변에서는 대사체(글루쿠론산화)로 주로 관찰(투여용량의 49%)되었고, 미변화체는 1% 미만 - 대변에서 미변화체는 0.4%, 대사체는 발견되지 x <안전성> 내약성 우수

6.4. 유효성 및 안전성

6.4.1. 유효성・안전성시험 개요

- 제 2상 4건 자료 제출
  - ▸ 위약대조시험 1건 (PTC124-GD-007-DMD)
  - ▸ 공개시험 3건 (PTC124-GD-007e-DMD, PTC124-GD-004-DMD, PTC124-GD-004e-DMD, PTC124-GD-008-DMD)

- (PTC124-GD-004-DMD) A PHASE 2 STUDY OF PTC124 AS AN ORAL TREATMENT FOR NONSENSE-MUTATION-MEDIATED DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY
- (PTC124-GD-004e-DMD) A PHASE 2A EXTENSION STUDY OF PTC124 IN SUBJECTS WITH NONSENSE-MUTATION-MEDIATED DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY
- (PTC124-GD-007-DMD) A PHASE 2B EFFICACY AND SAFETY STUDY OF PTC124 IN SUBJECTS WITH NONSENSE-MUTATION-MEDIATED DUCHENNE AND BECKER MUSCULAR DYSTROPHY
- (PTC124-GD-007e-DMD) A PHASE 2b EXTENSION STUDY OF PTC124 IN SUBJECTS WITH NONSENSE-MUTATION-MEDIATED DUCHENNE AND BECKER MUSCULAR DYSTROPHY
- (PTC124-GD-008-DMD) A PHASE 2a STUDY OF ATALUREN (PTC124) IN NONAMBULATORY PATIENTS WITH NONSENSEMUTATION-MEDIATED DUCHENNE/BECKER MUSCULAR DYSTROPHY

• 안전성유효성 임상시험 일람표

단계	임상시험 (번호)	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
2상	PTC124-GD-004-DMD	다기관 공개 순차적 용량증량	5-17세 nmDMD 남아 (38명: 저용량	·아탈루렌: 저용량(4, 4, 8mg/kg) 중용량(10, 10, 20mg/kg) 고용량(20,	28일 투여 (투여 후 28일 관찰)	<약력학> ·근육생검 ·근력 및 근기능 평가 ·혈청 CK 수치	**<유효성>** 혈청 CK 수치 감소, 디스트로핀 표현 및 세포시험에 의해 아탈루렌의 약력학적 활성을 보임. **<안전성>**

			6명, 중용량 20명, 고용량 12명)	20, 40mg/kg) 1일 3회 경구투여 * 경구 현탁액 물, 애플주스, 우유에 현탁 가능		<안전성> 이상반응, 실험실검사	모든 용량에서 내약성이 좋았고, 일시적이며 경미한 이상반응만 관찰됨.
2상	PTC124 -GD-00 4e-DMD	다기관 공개 004 연장시험	004 연구에 참여한 7-19세 nmDMD 남아 36명	·아탈루렌: 20, 20, 40mg/kg 1일 3회 경구투여 * 경구 현탁액 물, 우유에 현탁 가능	최대 96주	<안전성> 이상반응, 실험실검사 <유효성> ·근기능 평가 (6MWD, TFT) ·혈청 CK 수치 ·삶의질 ·디스트로핀 표현 변화	**<유효성>** - 근육 기능검사(6MWD, TFT, myometry)에서 아탈루렌 20, 20, 40mg/kg 고용량 투여는 임상적 유익성과 관련이 없었음. 낮은 혈장농도를 가진 피험자가 높은 혈장농도를 가진 피험자에 비해 48주째 6MWD와 TFT에서 약간 감소 **<안전성>** - 내약성 우수 - 피험자의 20% 이상에서 구토, 두통, 기침, 장내가스, 복통, 낙상, 코막힘, 근력 약화, 설사, 상기도 감염이 보고됨. 대부분 경미한 이상반응이었음. - 장기투여에 의한 이상반응 빈도 증가는 관찰되지 않음
2상	PTC124 -GD-00 7- DMD	다국가 다기관 무작위 위약대조 이중맹검 용량반응	5-20세 nmDMD 남아 (174명: 위약 57명, 저용량 57명, 고용량 60명)	·아탈루렌: 저용량(10, 10, 20mg/kg) 고용량(20, 20, 40mg/kg) 위약 경구투여 * 경구 현탁액 물, 우유에 현탁 가능	48주	<유효성> ·1차: 6MWD ·2차: TFT, myometry, HRQL, 근 디스트로핀, 혈청 CK 수치 <안전성> 이상반응, 활력징후, 실험실검사, ECG, 신장초음파	**<유효성>** - 6분 보행거리(6MWD) 변화: 아탈루렌 10, 10, 20mg/kg 투여군에서 위약대비 +31.3m 차이 관찰(목표 투여효과 크기: 30m) - TFT: 아탈루렌군의 근육기능이 위약군보다 덜 감소하는 경향 관찰. 특히, 10, 10, 20mg/kg군에서 더욱 두드러졌으며 임상적으로 유의한 차이(~1.5초)를 충족시킴. - 낙상사고 빈도: 아탈루렌 투여군에서 위약보다 더 적게 보고됨 - myometry(근력평가): 위약에 비해 아탈루렌 투여군에서 근력이 덜 감소하는 경향을 보였으나 약물에 의해 근력에 대한 진행속도가 늦춰졌다고 보기 어려움 **<안전성>** - 아탈루렌 두 용량군 모두 내약성이 있었고, 이상반응 프로파일은 아탈루렌군과 위약군 간 비슷한 양상을 보임 - 혈액학적 검사, 간기능 검사, 신장과 부신 기능의 혈청 지표에서 유의한 변화가 관찰되지 않음.
2상	PTC124 -GD-00 7e- DMD	다국가 다기관 공개 007 연장시험	6-21세 nmDMD 남아 (173명)	·아탈루렌: 20, 20, 40mg/kg 경구투여 * 경구 현탁액	96주	<유효성> ·6MWD, TFT, myometry, HRQL <안전성>	**<유효성>** - 아탈루렌 20, 20, 40mg/kg 고용량투여는 임상적 유익성과 관련이 없었음 **<안전성>** - 내약성 O

						이상반응, 실험실검사	
2상	PTC124-GD-008-DMD	다국가 다기관 공개	12-20세 보행불능 nmDMD 남아 (6명)	·아탈루렌: 20, 20, 40mg/kg 경구투여 * 경구 현탁액	13~50일	<안전성> 이상반응, 실험실검사, 심전도 <유효성> 신체기능, 폐기능, 심장기능 등	- 이중맹검 007연구결과에 근거하여 sponsor에 의해 조기 종료됨. [007 결과: 10, 10, 20mg/kg에서 6MWD로 평가 시 10% 악화 지연이 관찰되었고, 고용량인 20, 20, 40mg/kg에서는 더 악화됨] - 연구 종결 시점에 이용가능한 유효성 및 안전성자료가 적었으므로 이 연구로부터는 결론을 내릴 수 없음

6.4.2. 시판후 경험에 대한 보고서

- 해당없음

6.6. 가교자료

- 「의약품의 품목허가신고심사 규정」[별표6]에 따라 면제