



## 가장 우수한 안전성 프로파일 경구용 다발성경화증치료제 텍피데라

저자 최병철

약학정보원 학술자문위원

### 머리말

바이오젠이덱(Biogen Idec)사의 텍피데라®(Tecfidera)는 다발성 경화증(multiple sclerosis, MS) 조직에서의 GSH(glutathione)의 생성을 유도하여 항산화반응을 촉진시켜 항염증 및 세포보호 작용을 나타내는 기전으로, 2016년 1월 국내에서 '재발-이장성 다발성 경화증(relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS)의 치료'에 승인받았다.



Tecfidera<sub>TM</sub>(dimethyl fumarate) delayed-release capsules

현재 국내에 다발성 경화증에 1차적으로 사용할 수 있는 약제는 인터페론제(interferon  $\beta$ -1b, interferon  $\beta$ -1a, interferon  $\beta$ -1a), glatiramer acetate, teriflunomide, mitoxantrone, natalizumab 등이 있고, 2차적으로 사용할 수 있는 약제로 alemtuzumab 등이 있으며, 그 중 경구 약제는 teriflunomide, fingolimod가 있다.

다발성 경화증은 중추 신경계의 신경 섬유를 둘러싸고 있는 보호 작용을 하는 수초인 미엘린(myelin)이 손상되어 나타나며, 미엘린이 손상되면 뇌와 신체의 다른 부분 간 메시지 전달을 방해하게 되어 시야 혼탁, 사지 혼약, 자통, 불안정성 및 피로감 등의 증상이 나타나는 자가 면역성 희귀난치성질환이다. 따라서 현재 완

치시켜주는 약제는 없지만, 질병의 과정을 변화시켜줄 수 있는 치료제는 있으므로 성공적인 관리가 매우 중요하다.

현재 경구약제인 teriflunomide는 category X로 분류되어 임신을 계획 중인 환자에서 투약에 어려움이 있으며, 텍피데라는 category C로 경구약제가 필요한 가임기 여성 환자에게 대체할 수 있을 것으로 판단되므로 경구약제 선택의 폭이 넓어질 것으로 예상한다.

## 다발성 경화증(multiple sclerosis, MS)이란 무엇인가?

다발성 경화증은 뇌와 척수를 포함한 중추신경계의 섬유신경을 보호하는 수초(myelin sheath)에 손상이 생겨서 발생하는 중추신경계의 대표적인 자가면역질환이다. 수초는 신체 여러 부위에 신경전달을 담당하는 중추신경계의 신경섬유를 감싸서 보호하는 지방물질로 뇌와 신체 각 부위 간 신경자극 전도를 신속하게 할 수 있도록 역할을 한다.

면역체계의 이상으로 이러한 수초가 손상되어 신경자극의 전도속도를 감소시키거나 차단함으로써 다양한 증상이 나타나게 된다. 특히 재발-이장성 다발성경화증은 다발성 경화증의 가장 일반적인 형태로 급성 발병 후 증세의 완화와 재발이 반복적으로 나타나는 것이 특징이다.

다발성 경화증은 염증성 탈수초병변이 공간적, 시간적으로 산재(dissemination)하여 발생하는데, 급격한 신경학적 결손 즉, 재발(relapse)의 발생빈도 및 이로부터 회복되는 정도는 환자마다 매우 다양하며 일반적으로 일생동안 신경학적 장애가 다양한 정도와 속도로 진행하는 만성 진행성 경과를 보인다.

다발성 경화증의 특징적인 조직학적 소견은 백질 내 혈관 주위의 염증 세포의 침윤이다. 이러한 염증세포의 중추신경계로의 침윤은 자가면역체계의 이상에 의해 촉발되는 것으로 추측하나, 어떠한 기전에 의해 면역체계가 활성화되어 자기 자신의 조직을 공격하게 되는지에 대해서는 아직 정확하게 밝혀지지 않았다.

## 다발성 경화증에는 어떤 증상이 있는가?

다발성 경화증의 병소는 중추신경계의 어느 부위에도 생길 수 있기 때문에 병소의 위치에 따라 다양한 신경학적 이상 소견을 보인다. 가장 흔한 증상으로는 감각저하 혹은 이상감각, 근 위약, 운동 조정 장애 등이 있으나 이는 다른 병에서도 나타날 수 있는 증상이다. 따라서 증상은 사람마다 모두 다르게 나타나고, 동일한 사람에서도 시간에 따라 다양하게 나타나며 그 증상의 정도와 기간도 각각 다르다.

### -시신경염(Optic neuritis)

시신경염은 가장 흔하게 나타나는 증상 중 하나로 다발성 경화증 환자의 약 25%에서 첫 증상으로 발현한다. 많은 환자에서 시력 저하, 1~2일 전부터 안구 및 그 주위의 통증을 느끼게 되는데, 안구를 움직이거나 만지면 통증이 심해진다. 시신경염 환자 중 약 50%에서는 시력이 완전히 회복되며, 나머지 50%에서도 상당한 정도로 회복되지만 일부 환자에서는 일상생활이 불가능할 정도로 악화되는 경우도 있다.

### -급성 척수염(Acute myelitis)

척수에 염증성 말이집탈락 병변이 발생하였을 경우로 발생 부위에 따라 사지(또는 그 중 일부) 및 몸통 근육

의 마비 또는 감각 증상, 대소변 장애, 성기능 장애 등이 나타날 수 있다. 감각 증상은 감각 저하로 나타날 수도 있고, 날카로운 통증, 얼얼한 느낌, 화끈거림 등의 형태로 나타날 수도 있다. 사지(특히 하지)의 강직(spasticity)도 흔하게 동반된다.

#### -소뇌 증상

소뇌를 침범하는 병변에 의해서 조화운동불능(ataxia)이 발생할 수 있다. 이러한 증상은 사지에서 흔하게 관찰되지만 머리 및 몸통에도 떨림(tremor) 양상으로 나타날 수 있으며, 발음이 부정확해지는(scanning speech) 양상으로 나타나기도 한다.

#### -뇌간 증상

안구운동 장애 및 그로 인한 복시, 안진(nystagmus), 얼굴 근육의 위약 또는 감각 이상, 어지럼증, 조화운동 불능 등의 소견이 흔하게 나타난다.

#### -대뇌 증상

언어상실증(aphasia)을 비롯한 대뇌 피질 기능 이상은 드물게 관찰된다. 병변의 크기가 클 경우 침범 부위에 따라 운동 증상 및 감각 증상 등이 나타날 수 있다.

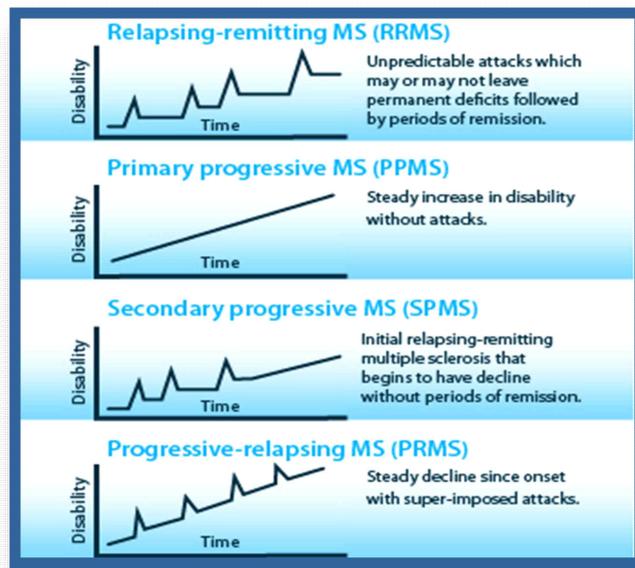
#### -기타 증상

비교적 흔한 증상으로 정동장애, 피로, 인지기능 저하 등이 있다. 다발성 경화증 환자의 약 50%가 우울증을 경험하며 일부 환자(20% 미만)는 이상행복감(euphoria)을 경험한다. 피로 역시 흔한 증상으로, 90%의 환자에서 나타나며, 기온이 높아지거나 우울증이나 수면 장애를 동반할 경우 심해진다. 기억력 및 집중력 저하, 문제 해결 능력 저하, 정보 처리 속도 저하 등의 인지기능 저하도 흔하게 나타난다.

## 다발성 경화증에는 어떤 유형이 있는가?

다발성 경화증의 과정은 예측이 불가능하며, 이는 어떤 사람들은 이 질병에 의해 영향을 거의 받지 않지만, 또 어떤 사람들은 급속히 진행되어 거의 불구의 상태가 되기도 한다.

임상 경과에 따라 반복적인 재발을 보이는 재발성 MS(relapsing-remitting MS, RRMS), RRMS로부터 어느 시점부터 점차적인 진행을 보이는 이차 진행성 MS(secondary progressive MS, SPMS), 급성 발병 없이 처음부터 계속적인 진행을 보이는 일차 진행성 MS(primary progressive MS, PPMS), 계속적인 진행과 급성 발병이 동반되는 진행 재발성 MS(progressive-relapsing MS, PRMS)의 4가지 형태로 분류한다.



Types of Multiple Sclerosis([www.medicinenet.com](http://www.medicinenet.com))

#### ▲재발-이장성(완화형) 다발성 경화증(RRMS)

RRMS는 MS의 여러 증상들이 악화와 완화를 반복하는 임상 경과를 보이는 가장 일반적인 형태로 재발(악화, 공격)에 대한 예측이 불가능하다. 재발의 기간 동안 새로운 증상이 나타나거나 기존의 증상이 더욱 악화되고 수일 내지 수개월간 지속할 수 있으며, 부분적 또는 전체적으로 완화(회복)되기도 하고 수개월 또는 수년간 활성을 나타내지 않을 수도 있다.

#### ▲이차 진행성 다발성 경화증(SPMS)

SPMS는 처음에는 RRMS로 시작했던 환자들로 일정 기간 불규칙한 재발과 이환을 반복하는 형태이다. 신경 계의 손상은 점차 축적되어 병의 재발 후 회복의 정도가 훨씬 줄어들거나 혹은 뚜렷한 재발 없이 마치 만성 퇴행성 질환과 같은 양상으로 계속해서 악화만을 보이게 되는 형태이다. 일반적으로 RRMS의 약 50%가 SPMS로 전환된다.

#### ▲일차 진행성 경화증(PPMS)

PPMS는 급성 발병 없이 처음부터 계속적인 진행을 보이는 형태이다. 이는 RRMS와는 달리 남녀 비율이 거의 같고, 발병 연령도 전반적으로 높을 뿐 아니라 치료에 대한 반응도 달라 과연 하나의 질환인지에 대한 논란이 계속되고 있다. 특히 뚜렷한 공격이 없고 느리게 발현되며 서서히 악화되는 증상을 나타내며 결함 및 장애가 누적되지만 언젠가 안정 상태가 될 수도 있고 수개월 및 수년간 지속될 수도 있다.

#### ▲진행-재발성 경화증(PRMS)

PRMS는 계속적인 진행과 급성 발병이 동반되는 형태이다. 완전한 회복을 나타낸 1 또는 2회의 공격 후, 이러한 유형의 MS는 시간의 경과에 따라 악화되지 않으며, 영구적인 장애를 나타내지도 않는다.

## 다발성 경화증은 어떻게 치료하는가?

다발성 경화증은 특히 발병초기에 발견하여 적절한 치료를 시작할 경우 진행을 늦출 수 있을 뿐 아니라 거의 정상적인 생활을 할 수 있다는 점에서 조기 진단 및 치료에 대한 지속적인 관심이 필요하다. 다발성 경화증에 대한 치료는 크게 ▲급성기 치료 ▲장기적인 질환조절치료(disease modifying therapy, DMT), ▲대증 요법(symptomatic therapy)으로 나눌 수 있다.

### ▲ 급성기 치료

급성기(급성 시신경, 척수염, 의식장애나 뇌기능장애를 나타내는 심한 뇌병변이 있는 경우)에는 일반적으로 고용량 코티코스테로이드(corticosteroid)제를 3~5일간 정맥투여하고, 이후 경구 투여 시작하여 2주에 걸쳐 천천히 감량하기도 한다. 코티코스테로이드제는 증세를 완화하고 회복을 빠르게 하지만 장기적으로 병의 진행에 영향을 주는지에 대해서는 밝혀지지 않았다.

### ▲ 장기적인 질병완화치료(Disease modifying therapy, DMT)

다발성 경화증의 반복되는 재발 및 장애를 예방하는 질병완화치료가 중요한데 19세기 후반 interferon beta(IFN-β)가 사용되었다. 하지만 다발성 경화증의 자연경과와 면역병리학적 기전들이 속속 밝혀지면서 현재는 여러 약제가 치료에 사용되고 있다.

통상의 다발성 경화증의 DMT 약제들은 면역매개 염증반응이 주된 기전인 RRMS를 대상으로 하고 있다. 현재 DMT 약제로 interferon beta(IFN-β), glatiramer acetate, mitoxantrone, 단클론항체 등이 있다. 경구제로는 피리미딘합성을 억제하는 teriflunomide, 스피고신-1-인산염(sphingosine-1-phosphate)수용체에 작용하는 fingolimod와 면역조절능력과 항산화 작용이 있는 dimethyl fumarate 등이 소개되었는데, 다발성경화증은 진단하고 처음 약제를 사용하는 경우 단계적인 치료 혹은 관해요법을 시행한다.

- 1차 약제로 분류되는 interferon-beta(IFN-β), glatiramer acetate(GA), teriflunomide, dimethyl fumarate(DMF)는 약제 간 비교 연구가 많지 않으며 연간 재발률 감소 효과에 큰 차이가 없으므로 환자의 순응도 등 개개인의 특성을 고려하여 선택한다. 충분한 기간의 치료에도 불구하고 질병활성도가 감소하지 않는 경우 혹은 부작용으로 인해 약물을 유지하기 어려운 경우에는 다른 일차 약제로 변경하거나, 활성도가 높은 경우 2차 약제로 변경한다.
- 2차 약제로 승인된 약제는 natalizumab(국내에서는 1차 약제로 승인됨), alemtuzumab, fingolimod로 혈중 JCV 항체 여부와 부작용 등을 고려해 선택한다.

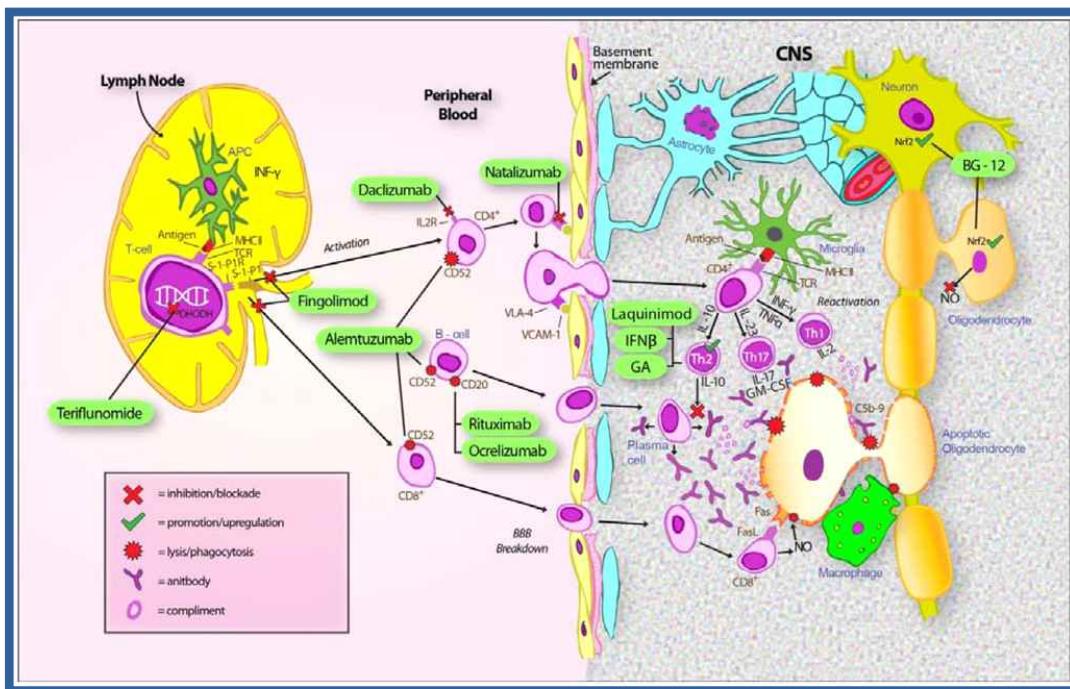
### ▲ 대증요법(Symptomatic therapy)

다발성 경화증으로 인한 여러 증상과 신경계장애를 줄여주는 대증요법이 있다. 경직을 줄여주는 baclofen, positive 혹은 negative myoclonus를 줄여주는 clonazepam, 노폐색에 도움이 되는 doxazosin(α1 blocker) 등을 사용한다.

## 다발성 경화증은 어떻게 치료하는가?

### ▲ 면역조절제(Immunomodulating agent) : Interferon beta, Glatiramer acetate

대표적으로 interferon beta와 glatiramer acetate(copolymer-1)가 있는데, 이들 약제들은 악화와 완화를 반복하면서 중추신경계의 여러 부위를 번갈아 가며 침범하는 양상을 보이는 RRMS에서 재발을 줄이고, 재발 시 병증을 완화시킨다.

Multiple Sclerosis Treatment(출처: [www.mdpi.com](http://www.mdpi.com))

- Interferon beta(IFN-β)

1993년 최초로 cytokine 조절제인 IFN-β1b가 다발성경화증 치료제로 미 FDA 승인을 받은 이후, 두 가지 다른 IFN-β가 개발되어 치료에 이용되었고, 현재까지 치료효과와 더불어 우수한 내약성과 장기적인 안전성을 보여 다발성 경화증의 1차 치료제로 사용되고 있다.

IFN은 외부 침입에 반응하여 세포에서 분비되는 물질로 항바이러스효과와 항염증효과를 가진다. 크게 두 가지로 나뉘는데 Type I에는 IFN-α와 IFN-β가 속하며 주로 섬유모세포(fibroblast)에서 분비되고 항염증효과를 갖는다. Type II에 속하는 IFN-γ는 주로 면역에 관련되는 세포에서 분비된다.

IFN-β가 처음 다발성 경화증치료제로 도입된 것은 항바이러스효과를 얻기 위해서였지만 이후 많은 연구를 통해 그 작용기전이 밝혀지고 있다. 우선 IFN-β는 IFN-α에 의해 유도되는 HLA class II 분자의 활성화를 억제함으로써 항원 발현을 저해하고 T세포의 활성화를 막는다. 또한 IFN-β는 co-stimulatory molecules을 비활성화시켜 T세포의 활성화를 억제하며, 자가반응성 T세포가 자연사(apoptosis)하도록 유도하기도 한다. BBB에 대한 IFN-β의 효과는 T세포가 혈관내피세포에 부착되는 것을 억제하고 뇌로 들어가는 능력을 감소시키는 것으로 생각된다.

현재 사용 중인 IFN-β에는 IFN-β1a(아보넥스®, 레비프®), IFN-β1b(베타페론®)가 있으며, 부작용으로 흔하게는 주사 부위의 흉반, 통증, 부종 등 주사부위반응(injection site reactions), 그리고 근육통, 오한 등 인플루엔자-유사 증상(influenza-like symptom)이 있으며, 드물게는 혈구 감소증(blood cytopenia), 자가면역질환 등이 있다. IFN-β투여 중 그에 대한 중화 항체(neutralizing antibody)가 생성될 경우 IFN-β의 효과가 저하되기도 한다.

IFN-β는 재발-완화형 및 이차진행형 환자에 대해 사용되어 왔지만, 증상이 한 번만 발현된 CIS 환자에 투여

하였을 경우에도 임상적으로 확실한 다발성 경화증(clinically definite MS, CDMS)으로의 진행을 억제한다는 일련의 임상 연구 결과가 발표되어, 현재는 우리나라에서도 처음 발병한 CIS 환자에서 MRI상 다발성 경화증을 시사하는 병소가 있는 경우 IFN-β투여가 인정되고 있다.

• Glatiramer acetate(코팍손®)

Glatiramer acetate(GA)는 IFN-β와는 전혀 다른 작용기전을 가진 약제이다. 본 약제는 4개의 아미노산(glutamic acid, lysine, alanine, tyrosine)의 무작위 결합된 합성 폴리펩티드(polypeptide)이다. 아직 기전은 명확하지 않지만 T세포 활성을 억제하고 면역세포가 신경의 수초단백질(myelin basic protein, MBP)과 결합하는 것을 방해함으로써 면역반응을 억제하며, 손상된 신경의 재생을 촉진하는 것으로도 알려져 있다.

부작용으로는 주사 부위 반응이 발생할 수 있고, 장기적으로 사용할 경우 부분적인 지방위축증(lipoatrophy)이 유발될 수 있다. 전신 반응으로는 투여 후 수 초에서 수 분정도 지나 흉부 압박감, 호흡 곤란, 빈맥, 흉조, 심계 항진 등이 발생하여 10~20분 정도 지속될 수 있으나 대부분 심각하지는 않다.

▲ 단클론항체(monoclonal antibody) ; Natalizumab, Alemtuzumab

이론적으로 단클론항체는 특정한 항원들을 표적으로 하는 매우 이상적인 치료법이다. 약 200여 가지의 단클론 항체들이 임상연구 중에 있으며 이들 중 일부 약물들은 항암제 혹은 자가면역치료제로 사용되고 있다. 일부 약제는 진행성 다초 점백질뇌병변(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)과 같은 심각한 부작용과 부정맥 등이 보고되어 장기추적연구가 필요하다.

• Natalizumab(티사브리®)

Natalizumab은 very late antigen-4에 대한 humanized된 단클론항체로 RRMS에서 재발의 빈도와 조영증강 병변을 줄이는 효과가 인정되어 2004년 11월 미 FDA의 승인을 받았으나, 본 약제를 투여 받은 환자에서 PML이 발생한 증례들이 보고되면서 2005년 2월 제조사 스스로 처방 사용을 철회하였다가 2006년 미국과 유럽에서 '활동성, 재발성 다발성 경화증'에 대한 단일 치료제로 재승인을 받았으며, 국내에서도 '고활성인 RRMS의 단독 질병완화요법'에 승인받았다.

본 약제는 백혈구 표면의 부착분자(adhesion molecule)인 alpha-4 integrin(CD49)에 결합함으로써 백혈구와 혈관내피세포가 결합하지 못하게 하여, 활성화된 T세포의 혈액-뇌장벽 (blood-brain barrier, BBB)통과를 억제시켜 중추신경계로 들어가지 못하게 하는 기전을 가지고 있다.

• Alemtuzumab(램트라다®)

Alemtuzumab은 주로 T세포와 B세포에 많은 단백질인 CD52를 선택적으로 표적화하는 인간화 단클론항체(humanized monoclonal antibody)이다. 본 약제는 다발성경화증에서 손상된 염증과정을 일으키는 것으로 추정되는 T세포와 B세포의 순환을 대폭 감소시키며 다른 면역세포에 끼치는 영향은 매우 적다. 따라서 본 약제의 급성 항염증효과에 의해 즉각적으로 T세포와 B세포가 특이한 패턴으로 지속적으로 재증식되며, 이를 통해 잠재적으로 다발성경화증의 질환 활성을 감소시키는 방향으로 면역체계가 재균형을 이루게 된다.

### ▲ 세포독성제(Cytotoxic agent) ; Mitoxantrone(미트론®)

세포독성제들은 강력한 면역억제작용으로 다발성 경화증을 포함한 자가면역질환의 치료에 사용되고 있지만 면역억제와 관련된 효과와 위험성을 가지고 있다. 그러므로 급성기에서의 사용은 바람직하지만, 장기적으로 면역이 강하게 억제되면 클론(clone)의 소진과 삭제로 인해 후천성 면역관용과 같은 복구 기전들을 방해한다. 따라서 이들 약제들은 기존의 면역조절제에 반응이 없는 매우 활동성이 높은 RRMS 혹은 SPMS 환자에게 주로 사용되고 있다.

Mitoxantrone은 1987년 급성 백혈병에 대한 치료제로 미 FDA 승인을 받은 항암제로, 2000년 '고도의 활동성 RRMS과 SPMS 치료제'로도 승인을 받았다. 그러나 국내에는 '진행성유방암, 비호지킨림프종, 성인의 급성비림프성백혈병 및 수술이 불가능한 원발성간세포암의 일시적 완화'에만 승인받았지만 허가사항을 초과하여 사용은 가능하다.

본 약제는 분자량이 매우 작아 BBB를 통과하며, T세포, B세포, 대식세포의 증식을 억제하고, APC의 항원제시기능을 저하시킨다. 또한 염증성 cytokine의 분비를 감소시키고, T세포의 억제기능을 항진시키며, B세포 기능과 항체 생산을 억제하고, 대식세포와 연관된 말이집 손상을 방해함으로써 다발성 경화증의 활성도를 감소시키는 기능이 있다.

본 약제는 심장 독성으로 인해 일정 용량 이상은 사용할 수 없는 제한이 있다. 또한 약제 투여 수 일간 소변색깔이 청녹색으로 변할 수 있고 눈의 흰자위도 약간의 청색을 띸 수 있다.

### ▲ 경구치료제 ; Fingolimod, Teriflunomide

#### • Fingolimod(길레니아®)

Fingolimod는 2011년 국내에서 'RRMS 치료제'로 승인받은 최초의 경구용 다발성경화증 치료제이며, 중추신경계에서 면역체계 공격을 줄이는 새로운 계열인 스피고신 1-인산(sphingosine-1-phosphate, S1P) 수용체 조절제(modulator)이다.

즉, T세포(백혈구)에 있는 S1P 수용체와 결합하여 T세포를 림프절에 잔류시킴으로써 염증부위로의 T세포의 이동을 차단하여 치료효과를 나타낸다. 따라서 중추신경계로 이동하여 수초를 공격하고 손상시키는 T세포의 수가 감소시킨다. 본 약제를 복용을 중지하게 되면 수 일 내 체내 백혈구 수가 증가하기 시작해 1-2개월 후엔 정상치로 돌아가게 된다.

#### • Teriflunomide(오바지오®)

Teriflunomide는 류마티스 관절염치료제인 leflunomide의 활성대사물로, 피리미딘합성을 차단하는 dihydro-orotate dehydrogenase를 억제한다. 특히, 휴지기의 면역세포에는 영향을 주지 않으면서 다발성 경화증의 원인이 되는 T세포와 B세포의 활성과 증식을 선택적으로 억제하는 기전을 가지고 있다. 따라서 면역억제에 따른 심각한 부작용이 적다.

본 약제는 2012년 미 FDA 승인후 '재발형 다발성 경화증(relapsing form multiple sclerosis) 치료제'로 2013년 7월 국내에서 승인되었으며, 1일 1회, 음식물과 상관없이 복용할 수 있어 환자들의 복용편의성이 크게 개선되었는데, 기존 대부분의 치료제들은 냉장보관이 필요한 주사제 형태로, 주 2~3회에 걸쳐 자가 주사

하는 방법이었기 때문이었다.

본 약제는 경구제로 주사제에 대한 순응도가 낮거나 주사부위 반응으로 약제투약이 어려운 경우 유용하다. 그러나 임신부에서 category X 약제로, 가임기 여성이나 남성에 투여 시 주의와 모니터링이 필요하며 아직 기형아 출산에 대한 보고는 없으나 임신 2개월 전에는 약제를 중단해야 한다.

## 텍피데라는 언제 어떻게 승인되었나?

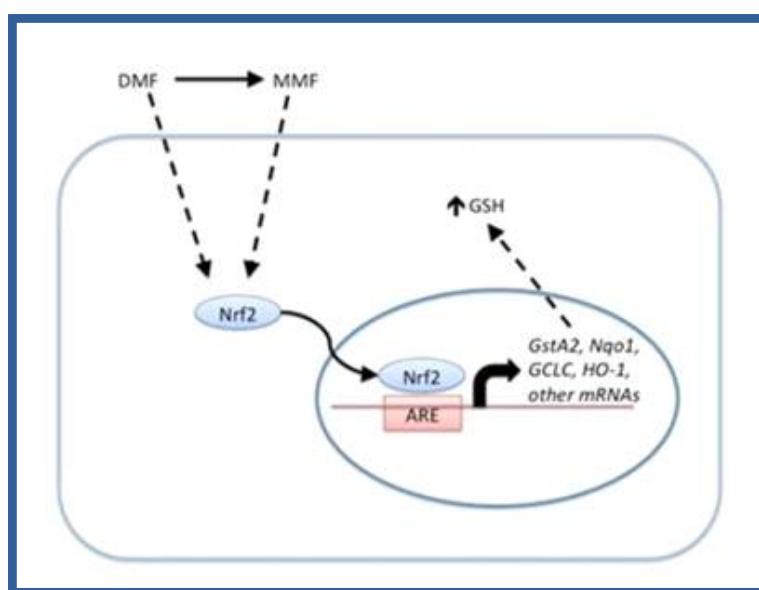
텍피데라(성분명: 디메틸푸르마산염, dimethyl fumarate, DMF)는 미 FDA 2013년, 유럽 EMA 2014, 국내 2016년 1월 '재발 이상성 다발성경화증의 치료'에 승인받았다.

본 약제의 미 FDA 승인은 2개의 임상시험을 근거로 위약군 대비 다발성 경화증으로 인한 증상 악화를 지연시켜주는 것으로 나타났으며 부작용으로는 홍조, 오심, 구토, 설사 등이 있었다.

또한 4년간 투여 받은 다발성경화증 환자에서 진행성 다병소성 백질뇌증(Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)으로 인한 사망례가 한 건 보고되었다. 따라서 환자에게 PML의 위험성을 알고, PML로 추정되는 증상이나 징후가 나타나는 경우 이 약을 중단하고 적절한 진단 평가를 받도록 교육해야 한다.

## 텍피데라의 약리기전은 무엇인가?

DMF와 그 중간대사체인 메틸푸마르산염(monomethyl fumarate, MMF)은 Nrf2[Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2, NFE2L2] 억제제인 Keap1(Kelch-like ECH-associated protein 1)을 직접 변형시켜 Nrf2 pathway를 활성화시킴으로써 다발성 경화증 조직에서의 GSH(glutathione)의 생성을 유도하여 항산화반응을 촉진시키고, 항염증 및 세포보호 작용을 나타낸다.



Mechanism of DMF(dimethyl fumarate)(출처 : [www.medscope.com](http://www.medscope.com))

## 텍피데라의 임상연구는 어떻게 진행되었는가?

- DEFINE study

RRMS 환자 1,237명을 대상으로 한 임상연구에서, DMF 복용군이 위약군 대비 2년 동안 재발률 및 연간재발률이 감소하였고, 장애 진행(EDSS 점수가 1.0이상 증가되고 12주 이상 지속된 경우)에 도달하는 시간을 늦추는 한편 MRI에서 조영증강이나 새로운 병변 발생이 감소한 결과를 보였다.

- CONFIRM study

RRMS 환자 1,403명을 대상으로 한 임상연구에서, DMF 480mg과 720mg, Glatiramer acetate(GA), 위약으로 배정해 진행되었고 연간 재발률은 각각의 군에서 위약 대비 유의하고 GA와 비슷한 효과를 보였다. 부작용의 경우 홍조(32%), 복통(27%), 림프구감소 등이 보고되었으며 PML 발생은 없었다.

### 결론

다발성 경화증은 발병 초기에 발견하여 적절한 치료를 시작할 경우 진행을 늦출 수 있을 뿐 아니라 거의 정상적인 생활을 할 수 있다는 점에서 조기 진단 및 치료에 대한 지속적인 관심이 필요한 질환이다.

다발성 경화증 치료제는 최근 15년 사이 여러 치료제가 개발되었지만, 아직까지 효과 및 안전성에서 충분히 만족스럽지 못한 실정이다. 그러므로 질병의 경과를 완화하여 환자의 장애를 최소화하고 예방하기 위해 현재 사용 가능한 여러 약제들의 효과를 극대화하고 조기에 적용하는 치료가 무엇보다 중요하다.

텍피데라는 항산화반응을 촉진시키고 항염증 및 세포보호 작용을 가지는 새로운 기전의 약제로 IFN- $\beta$ , GA, teriflunomide 등과 같이 1차 약제로 분류되지만, 이들 약제 간의 직접비교한 연구가 없어 약제 간의 효능이나 부작용을 비교하기는 힘들다.

특히 텍피데라는 teriflunomide와 같이 현재 국내에서 1차 약제로 사용가능한 경우 약제이지만 가임기 여성에게는 teriflunomide 보다 안전하기 때문에 이러한 환자군에는 큰 도움이 될 것이다. 하지만 진행성 다초점백질뇌병변(progressive multifocal leukoencephalopathy)과 같은 심각한 부작용과 부정맥 등이 보고되어 장기추적연구가 필요할 것이다.

다발성 경화증의 병리기전에 대한 연구 및 새로운 치료제의 개발이 지속적으로 이루어지면서 향후 진단 및 치료법이 계속 발전할 것으로 기대된다.

### 참고자료

#### 식약처 허가사항

- J Korean Med Assoc 2009; 52(7): 665-676  
Journal of Multiple Sclerosis 1(2):31-37, 2010  
J Neurocrit Care 2011 4 Suppl 1:S32-S37  
Journal of Multiple Sclerosis 3(1):13-19, 2012  
Journal of Multiple Sclerosis 4(2):44-51, 2013  
J Korean Med Assoc 2013 August 56(8): 702-708  
기타 인터넷 자료