성인의 중등도 및 중증 판상건선 치료제

수입의약품 / 전문의약품

스킬라렌스® 장용정 120mg

(디메틸푸마르산염)

Skilarence 120mg gastro-resistant tablet (Dimethyl fumarate)

【원료약품 및 그 분량】 1정 중

■유효성분 : 디메틸푸마르산염(미분화)(별규) 120mg

■첨가제(타르색소) : 청색2호(인디고카르민)알루미늄레이크

■첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(소, 우유)

■기타첨가제 : 메타아크릴산-아크릴산에틸공중합체(1:1) 30%, 미결정 셀룰로오스, 수산화나트륨, 스테아르산마그네슘, 시메티콘 유제, 이산화티탄, 폴로이드성이산화규소, 크로스카멜로오스나트륨, 탤크, 트리에틸시트르산염

【성상】 파란색의 양면이 볼록한 원형 장용 코팅 정제

【효능·효과】

잔사치료 대상 성인 환자의 중증도-중증 판상 건선 치료

【용법·용량】

처음 일 주일 동안, 이 약 30mg을 하루에 한 번 복용한다. (저녁에 1정)

두 번째 주에, 이 약 30mg을 하루에 두 번 복용한다. (아침에 1정, 저녁에 1정)

세 번째 주에, 이 약 30mg을 하루에 세 번 복용한다. (아침에 1정 및 점심에 1정, 저녁에 1정)

네 번째 주에, 이 약 120mg을 저녁에 1정 복용하는 것으로 진한한다.

다섯 번째 주부터는 아래 표에 보이는 바와 같이 매주 다른 시간에 이 약 120mg 1정씩 용량을 연속 5주 동안 늘린다. 최대 일일 복용량은 720mg(3회, 2정/회(120mg))이다. 다만, 최대용량에 도달하기 전 치료효과를 보였다면 추가적인 복용량의 증가는 필요하지 않다. 피부 병변의 임상적인 감소가 관찰된 후에는 환자에게 맞는 유지용량으로 점진적으로 감소시킬 수 있다.

이 약은 반드시 식사 중 혹은 식사 직후 물과 함께 복용한다. 위 자극을 방지하기 위해 장용성 정제로 코팅되었으므로 정제를 자르거나, 녹이거나 씹어서 복용하지 않는다.

	주	복용 정수			일일 총 복용량 (mg)
		아침	점심	저녁	
30mg	1	-	-	1	30mg
	2	1	-	1	60mg
	3	1	1	1	90mg
120mg	4	-	-	1	120mg
	5	1	-	1	240mg
	6	1	1	1	360mg
	7	1	1	2	480mg
	8	2	1	2	600mg
	9 -	2	2	2	720mg

신장애 환자

경증도에서 중등도의 신장애 환자에서 투여량 조절은 필요하지 않다. 중증 신장애 환자에서 이 약의 안전성 · 유효성은 확립되지 않았다.

간장애 환자

경증도에서 중등도의 간장애를 가진 환자에서 투여량 조절은 필요하지 않다. 중증 간장애 환자에서 이 약의 안전성 · 유효성은 확립되지 않았다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고

1) 이 약 치료를 시작하기 전에, 현재의 전체 혈구 계산값(감별 혈구 계산과 혈소판 수 포함)이 있어야 한다. $3.0x10^9$/L 미만의 백혈구 감소증, $1.0x10^9$/L 미만의 림프구 감소증 또는 다른 병리학적 결과가 있는 경우 치료를 시작해서는 안 된다. 치료 중 3개월 마다 전체 혈구 계산과 감별 혈구 계산을 시행해야 한다.

2) **백혈구 감소증:** 총 백혈구 수가 현저하게 감소한 경우 상황을 주의 깊게 모니터링하고, $3.0x10^9$/L 이래로 내려가는 경우 이 약 치료를 중단해야 한다.

3) **림프구 감소증 :** 림프구 수가 $1.0x10^9$/L 미만이나 $0.7x10^9$/L 이상인 경우, 매월 혈액 모니터링을 하여 2 회 연속 혈액 검사에서 $1.0x10^9$/L 이상으로 돌아온 이후에는 매 3 개월마다 혈액 검사를 실시 할 수 있다.

림프구 수가 $0.7x10^9$/L 미만으로 내려가면 혈액 검사를 반복해야 하며, $0.7x10^9$/L 미만으로 확인되면 즉시 치료를 중단해야 한다. 림프구 감소증이 발생한 환자는 림프구 수가 정상 범위로 돌아갈 때까지 치료를 중단 한 후 모니터링 해야 한다.

다른 병리학적 결과가 발생하면, 치료를 중단하고 주의를 기울여야 한다. 혈구 수치가 정상 범위로 회복될 때까지 반드시 모니터링 해야 한다.

4) **감염**

임상적 관련성이 있는 기존 감염이 있는 환자의 경우, 이 약을 이용한 치료를 감염이 해소되고 나서 시작해야 하는지 의사와 상의해야 한다. 환자가 이 약으로 치료하는 동안 감염이 발생하면, 치료를 중단하고 치료를 다시 시작하기 전에 이점과 위험을 재평가해야 한다. 이 약을 사용하는 환자는 감염 증상을 의사에게 보고하도록 교육 받아야 한다.

5) **진행성 다병소성 백색질뇌증 (PML)**

디메틸푸마르산염 치료 시 지속적인 중등도 또는 중증의 림프구 감소증 또한 PML의 위험 인자로 간주된다. 림프구 감소증을 앓고 있는 환자를 대상으로 기회 감염의 징후와 증상, 특히 PML을 나타내는 증상에 대해 모니터링 해야 한다. PML과 관련된 전형적인 증상은 다양하며 수 일에서 수 주에 걸쳐 악화되며 몸 한쪽의 점진적 약화 또는 팔다리의 불편함, 시야 장애 및 사고의 변화, 혼란과 성격 변화를 가져오는 기억과 선행 등을 포함한다. PML이 의심되면 이 약을 사용한 치료를 즉시 중단하고, 적절한 신경 및 방사선 검사를 받아야 한다.

6) **위장병**

심한 위장병 환자에서 이 약은 금기사항이다. 위장 내막성은 이 약 치료를 시작할 때 용량 및 적정 일정을 따르고 이 약을 음식과 함께 복용함으로써 향상 시킬 수 있다.

7) 이 약은 중증의 신장애가 있는 환자에서는 연구되지 않았고, 푸마릭신에스테르의 시판 후 부작용 감시 동안 일부 신장 독성이 보고되었다. 따라서 이 약은 중증의 신장애가 있는 환자에게 금기사항이다. 치료 시작 전과 그 이후 매 3 개월마다 신장 기능 (예 : 크레아티닌, 칼륨 요소 질소 및 소변 검사)을 확인해야 한다. 신장 기능의 임상적으로 관련된 변화가 있는 경우, 특히 다른 사유가 없는 경우에는, 용량 감소 또는 치료 중단을 고려해야 한다.

8) **판코니증후군**

판코니 증후군의 조기 진단과 이 약 치료의 중단은 대개 가역적인 신장애와 골연화증의 발병을 예방하는 데 중요하다. 가장 중요한 징후로는 단백뇨, 당뇨 (혈당치가 정상인 경우), 과이미노산뇨증 및 인산뇨 (저인산혈증과 주로 같이 나타남)이 있다. 진행 시, 다뇨증, 다음증(빈갈증) 및 근위부 근 쇠약과 같은 증상을 보일 수 있다. 드물게 비국소적 뼈 통증을 가져오는 저인산혈증성 골연화증, 혈청 내 알칼리성 인산분해효소 및 긴장 골절이 발생할 수 있다. 중요한 점은, 판코니 증후군은 크레아티닌 수치의 증가나 낮은 사구체 여과율 없이도 발생할 수 있다. 중상이 불분명한 경우 판코니 증후군을 고려하여 적절한 검사를 실시해야 한다.

9) 이 약은 중증 간장애를 가진 환자에서 연구되지 않아, 이러한 환자에서 이 약을 사용하는 것은 금기사항이다.

3상 연구의 일부 환자에서 간 효소의 상승이 관찰되었기 때문에, 치료를 시작하기 전과 이후 3개월마다 간 기능 (SGOT, SGPT, 감마-GT, AP)을 모니터링 하는 것을 추천한다. 특히 다른 설명 가능한 요인이 없이, 임상적으로 관련이 있는 간 수치의 변화가 있는 경우에는 용량 감량 또는 치료 중단을 고려해야 한다.

10) **아나필락시스 반응**

시판 후 경험에서 동일성분 의약품 투여 후 아나필락시스/아나필락시양 반응의 사례가 보고되었다. 증상에는 호흡 곤란, 저산소증, 저혈압, 혈관 부종, 발진 또는 두드러기를 포함할 수 있다. 디메틸푸마르산염의 아나필락시스 유도기전은 알려지지 않았다. 반응은 일반적으로 첫 번째 투약 후에 발생하지만 치료 중 언제든지 발생할 수 있으며 중대하고 생명을 위협 할 수 있다. 환자에게 아나필락시스 징후나 증상이 나타나는 경우 이 약의 복용을 중단하고 즉각적인 치료를 받도록 지시해야 한다. 이 약의 치료를 재개해서는 안된다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 구성성분에 과민증이 있는 환자
2) 중증 위장 질환 환자
3) 중증의 간장애 또는 신장애 환자
4) 임부 및 수유부
5) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하지 않는다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여 할 것

1) 이전에 다른 면역 억제 또는 면역 조절 요법을 받은 환자에 대한 이 약의 효능 및 안전성에 관한 데이터는 제한적이다. 환자를 이러한 치료법에서 이 약으로 전환할 때, 면역계에 작용하는 추가 효과를 피하기 위해 다른 치료법의 반감기 및 작용 방식을 고려해야 한다. 다른 면역 억제 혹은 면역 조절 요법과 병용 사용하였을 때 이 약의 효능 및 안전성에 대한 자료는 없다.

4. 이상반응

1) 건선 환자의 3상 임상(1102)에서 이 약으로 관찰된 가장 일반적인 이상 반응은 위장 관계 (12.7%), 홍조 (20.8%) 및 림프구 감소 (10.0%)였다. 대부분의 이상 반응은 경미한 것으로 간주되어 연구 치료를 중단하지 않았다. 환자의 5 % 이상에서 치료를 중단한 유일한 이상 반응은 위장 관계 반응이었다.

2) 다음은 임상 연구 중에 이 약 치료를 받은 환자와 다른 푸마르산 에스테르와 함께 디메틸푸마르산염을 함유한 관련 의약품(Fumaderm)으로 치료를 받은 환자에서 발생한 이상 반응의 목록이다. 이상 반응의 빈도는 다음과 같은 규칙을 사용하여 정의된다. 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(이용 가능한 데이터로부터 추정 할 수 없음)

기관 구분	이상반응	빈도
혈액 및 림프계	림프구 감소증 백혈구 감소증 호산구 증가증 백혈구 증가증 급성 특발성 백혈병* Reversible 범혈구감소증*	매우 흔하게 매우 흔하게 흔하게 흔하게 매우 드물게 매우 드물게
대사 및 영양	식욕 감소	흔하게
신경계	두통 감각이상 어지럼증* 진행성 다초점백질뇌병증*	흔하게 흔하지 않게 흔하지 않게 빈도불명
혈관계	홍조	매우 흔하게
위장관계	설사 복부 불편* 복통 구역 구토 소화불량 변비 체중 고창	매우 흔하게 매우 흔하게 매우 흔하게 매우 흔하게 흔하게 흔하게 흔하게 흔하게 흔하게
피부 및 피하 조직	홍반 작열감 가려움 알레르기반응*	흔하게 흔하게 흔하게 드물게
신장 및 비뇨기계	단백뇨* 신부전* 판코니증후군*	흔하지 않게 빈도불명 빈도불명
일반적 이상 및 투여부위	피로 열감 무력증	흔하게 흔하게 흔하게
검사치	간장효소 증가 혈청 크레아틴 증가*	흔하게 흔하지 않게

* 다른 푸마르산에스테르와 함께 디메틸푸마르산염을 함유한 관련 의약품인 푸마덤의 사용으로 보고 된 추가 이상 반응.

③ 위장장애 : 임상 연구 및 문헌의 데이터에 의하면 디메틸푸마르산염을 포함하는 제품의 위장 장애는 치료를 시작한 후 처음 2-3 개월 동안 발생할 가능성이 높다. 이러한 이상 반응의 발생에 대한 명백한 용량 관계 및 위험 인자는 확인되지 않았다. 설사는 이 약을 복용한 환자에서 나타나는 일반적인 이상 반응 (36.9%)으로, 약 10%의 환자에서 의약품을 사용이 중단된 것으로 나타났다. 90 % 이상의 설사 반응은 경증 내지 중등도이였다.

② 홍조 : 임상 연구 및 문헌의 데이터에서 관찰한 바에 의하면, 홍조는 치료의 초기 주간에 발생할 가능성이 가장 높으며 시간이 지남에 따라 감소하는 경향을 보인다. 임상 연구에서 이 약을 받는 환자의 20.8%는 홍조를 경험했으며, 이 홍조는 대다수는 경미했다. 디메틸푸마르산염이 들어있는 제품의 임상 문헌에 따르면, 홍조의 개별 증상은 보통 약 복용 후 곧 시작되어 몇 시간 안에 사라진다.

③ 혈액 및 림프계 : 임상 연구 및 문헌의 데이터에서 혈액학적 수치의 변화가 디메틸푸마르산염 치료를 시작한 첫 3 개월 동안 가장 많이 발생한다는 것을 보여준다. 특히, 임상 연구에서 평균 림프구 수의 약간의 감소가 3 주에서 5 주 사이에 나타나며 12 주에 최대에 도달하며 약 1/3의 환자가 $1.0x10^9$/L 미만의 림프구 수치를 나타냈다. 림프구의 평균 및 중간 값은 임상 연구 동안 정상 범위 내에 머물렀다. (치료 종료 시점인) 16주에 림프구 수의 추가 감소는 없었다. 치료 16 주째에, 13/175 (7.4 %)의 환자에서 림프구 수치가 $0.7x10^9$/L 미만으로 나타났다. 추속 방문 시 측정한 안전 임상 검사를 위한 혈액 채취는 이전 방문 시 비정상적 값인 경우에만 수행되었다. 치료받지 않은 추적 기간 동안, 치료를 중단한 이후 6개월 시점에 1/29 (3.5 %) 환자 및 12개월 시점에 0/28 (0 %) 환자에서 $0.7x10^9$/L 미만의 림프구 수치가 관찰되었다. 치료를 중단한 후 12 개월 시점에 환자의 3/28 (10.7 %)에서 $1.0x10^9$/L 미만의 림프구 수치를 보였고, 이는 이 약을 투여 받은 환자의 3/279 (1.1 %)에 해당한다.

총 백혈구 수의 경우, 치료 12주에 현저한 감소를 보였으며, (치료 종료 시점인) 16주에 천천히 증가하여, 치료 중단 후 12개월에는 모든 환자가 $3.0x10^9$/L 이상의 값을 보였다.

호산구의 평균값의 일시적인 증가는 빠르게는 3주에 나타났으며 5주와 8주에 최대치에 도달했으며 16 주에 기준치로 돌아왔다.

5. 일반적 주의

1) 이 약은 의사의 감독과 지도하에 사온한다.

2) 임상적 관련성이 있는 기존 감염이 있는 환자의 경우, 이 약을 이용한 치료를 감염이 해소되고 나서 시작해야 하는지 의사와 상의해야 한다. 환자가 이 약으로 치료하는 동안 감염이 발생하면, 치료를 중단하고 치료를 다시 시작하기 전에 이익과 위험을 재평가해야 한다. 이 약을 사용하는 환자에게 감염증상을 의료인에게 보고하도록 교육한다.

3) 혈장에서의 이 약의 제거에 신장이 중요한 역할을 하지 않으므로, 신장애가 약동학적 특성에 영향을 미치지 않을 것으로 보이며, 따라서 감증에서 중등도 신장애를 가진 환자에서의 용량 조절이 필요할 것으로 기대하지 않는다. 3상 위약 대조 임상 시험의 투약 그룹 전체에서 치료 중 신장 기능이 악화가 나타나지 않았다.

4) 이 약을 복용 후 운전 및 기계 사용 능력에 대한 연구는 수행되지 않았다. 이 약은 운전 및 기계사용 능력에 경미한 영향을 미칠 수 있다. 이 약 투여 후 어지럼증과 피로가 발생할 수 있다.

6. 상호작용

이 약은 상호작용 연구가 수행되지 않았다.

1) 이 약은 다른 전신성 항건선 요법 (예: 메토트렉세이트, 레티노이드, 소랄렌스, 사이클로스포린, 면역 억제제 또는 세포증식 억제제)과 병용 시 안전성 · 유효성이 확립되지 않았다. 이 약으로 치료하는 동안, 다른 푸마르산 유도체 (국소 또는 전신)의 동시 사용은 피해야 한다.

2) 신 독성 물질 (예: 메토트렉세이트, 사이클로스포린, 아미노글리코사이드, 이뇨제, NSAID 또는 리튬)을 동시에 투여하면 이 약을 복용하는 환자의 신장 이상 반응 (예 단백뇨) 가능성이 높아질 수 있다.

3) 이 약 치료 중 설사가 심하거나 지속되는 경우 다른 의약품의 흡수가 영향을 받을 수 있다. 장내 흡수가 필요한 좁은 치료 범위를 가진 의약품을 처방 할 때는 주의해야 한다. 경구 피임약의 효능이 감소 될 수 있으며, 피임 실패의 가능성을 예방하기 위해 대체 차단 피임법의 사용이 권장한다.

4) 이 약의 치료 중 예방 접종은 연구되지 않았다. 면역 억제는 살아있는 백신의 사용에 대한 의학 안자이다. 백신 접종의 위험은 이점과 비교해야 한다.

5) 디메틸푸마르산염은 전신순환에 도달하기 전에 에스테라제에 의해 광범위하게 대사되며, CYP 450계의 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, 수유부에의 투여

1) 가임기여성 : 적절한 피임법을 사용하지 않는 가임기 여성에게 권장되지 않는다. 이 약 치료 중 실사를 경험하는 환자의 경우, 경구 피임약의 효과가 감소될 수 있으며 추가적인 차단 피임법이 필요할 수 있다.

2) 임산부 : 임산부에 대한 디메틸푸마르산염 사용에 대한 데이터는 제한적이다. 동물 연구는 생식 독성을 보였다. 이 약은 임신 중에 사용하지 않는다.

3) 수유부 : 디메틸푸마르산염 또는 그 대사물이 모유 내로 배출되는지는 알려져 있지 않다. 그러나 신생아나 영아에 대한 위험을 배제할 수 없으므로 이 약은 수유 중에 사용하지 않는다.

4) 수태능 : 이 약이 사람이나 동물의 생식 능력에 미치는 영향에 대한 자료는 없다.

8. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 이 약의 소아에 대한 투여는 권장되지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상시험에는 65세 이상의 환자가 충분히 포함되지 않아 이 약이 젊은 환자에 비하여 고령자에서 다르게 반응하는지 판단할 수 없다.

10. 과량 투여시의 처치

이 약의 과량 투여 시 증상 치료가 실시되어야 한다. 알려진 특정한 해독제는 없다.

11. 적용상의 주의

이 약은 식사 중 혹은 식사 직후 물과 함께 그대로 삼켜야 한다. 이 약은 장용성 코팅정제로 위 자극을 방지하기 위해 고안되었으므로 정제를 잘거나, 자르거나, 녹이거나 씹어서는 안 된다.

12. 보관 및 취급상의 주의

1) 어린이 손의 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이 약은 디메틸푸마르산염과 그 대사물인 모노메틸푸마르산염의 항염증 및 면역 조절 효과는 완전히 밝혀지지 않았지만, 주로 건선의 발병기전과 직접적으로 관련된 세포의 세포 내 환원된 글루타티온과의 상호 작용에 기인하는 것으로 보인다. 글루타티온과의 이 상호 작용은 NF-κB(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells) 전사 인자의 핵으로의 전위와 전사 활성을 유도한다.

디메틸푸마르산염과 모노메틸푸마르산염의 주된 활성은 면역조절제로 간주되며, T 헬퍼 세포 (Th)가 Th1과 Th17 프로파일로부터 Th2 표현형으로 전환되도록 이끈다. 건선 판상 내에서 세포사멸을 일으키는 사건이 유도되고, 각질세포의 분화가 억제되고, 부착 분자의 발현이 감소되는 것을 통해, 염증성 시토카인 생성은 감소된다.

2) 약동학적 정보

① 흡수

경구 투여 후, 디메틸푸마르산염은 에스테르 분해효소에 의해 활성 대사물인 모노메틸푸마르산염으로 급속하게 가수분해 되기 때문에 혈장에서 검출되지 않는다. 건강한 피험자에서 미 약 120 mg 1정을 경구 투여한 후, 모노메틸푸마르산염이 금식 혹은 식사 하에서 각각 약 1325 ng/mL 및 1311 ng/mL의 혈장 피크 농도를 보였다. 음식과 함께 이 약을 복용한 경우 모노메틸푸마르산염의 t_{max}는 3.5에서 9.0 시간으로 지연되었다.

② 분포

모노메틸푸마르산염의 혈장 단백질 결합은 약 50 %이다. 디메틸푸마르산염은 혈청 단백질과의 결합 친화성을 보여주지 않아, 순환계에서 신속히 제거될 수도 있다.

디메틸푸마르산염의 생체 내 변환에 시토크롬 P450 동종효소가 관여하지 않는다. 생체 외 연구는 치료 용량의 모노메틸푸마르산염이 시토크롬 P450 효소를 억제하거나 유도하지 않으며, P-당단백질의 기질 또는 억제제가 아니며 가장 일반적인 유출 및 흡수 운반체의 억제제가 아니라는 것을 보여주었다.

생체 외 연구에 의하면 pH8 (소장의 pH)에서는 디메틸푸마르산염이 모노메틸푸마르산염으로 빠르게 가수 분해되지만, pH 1 (위장의 pH)에서는 그렇지 않음을 보여 주었다. 전체 디메틸푸마르산염의 일부는 에스테르 분해효소와 소장의 알칼리성 환경에 의해 가수 분해 되고, 나머지는 간문맥 혈액으로 유입된다. 추가 연구에 의하면 디메틸푸마르산염 (및 모노메틸푸마르산염도 이보다 적은 정도로)이 부분적으로 혈청 글루타티온과 반응하여 글루타티온 부산물을 형성하는 것이 밝혀졌다. 이들 부산물은 취의 상 전략을 이용한 동물 연구에서 관찰되었고, 간문맥 혈관에서도 이보다 적은 정도로 관찰되었다. 그러나 비경합 디메틸푸마르산염은 경구 투여 후에 동물 또는 건선 환자의 혈장에서 검출되지 않는다. 대조적으로 비경합 모노메틸푸마르산염은 혈청에서 검출 가능하다. 이산화탄소 및 물을 만드는 시트르산 회로를 통해 산화되면서 추가 대사가 일어난다.

③ 배설

모노메틸푸마르산염의 대사로 인해 생성된 CO_2를 배출하는 것이 주요 제거 경로 입니다. 아주 소량의 모노메틸푸마르산염만이 소변이나 대변을 통해 배설된다. 글루타티온과 반응하여 글루타티온 부산물을 형성하는 디메틸푸마르산염의 일부분의 경우, 메르캅터르신으로 더 대사되어 소변으로 배출된다.

모노메틸푸마르산염의 겉보기 총정 제거 반감기는 약 2 시간이다. 선형성 / 비선형성 농은 개체 간 변이에도 불구하고, 4 x 30 mg 디메틸푸마르산염 정 (총 용량 120 mg) 및 2 x 120 mg 디메틸푸마르산염 정 (총 용량 240 mg)을 단일 용량 투약한 후의 AUC와 Cmax로 측정한 노출은 일반적으로 용량 비례하였다.

3) 임상시험 정보

이 약의 안전성 및 효능은 경증에서 중등증 판상 건선 환자를 대상으로 한 이중 맹검, 3군, 위약 및 활성 대조군 제3상 연구(연구 1102)에서 평가했다.

704 명의 환자를 무작위 추출하여 이 약, 활성 대조군 (Fumaderm, 디메틸푸마르산염과 3 개의 모노메틸푸마르산염이 등일한 함량으로 들어 있는 복합 제품) 및 위약을 2:2:1의 비율로 투여 받았다. 환자는 30mg/일의 디메틸푸마르산염 또는 위약을 함유한 정제로 치료를 시작하여, 설정한 대로 두 기지 활성 치료군 모두에서 최대 720mg/일까지 적정하였다. 디메틸푸마르산염의 최대 용량인 720mg/일에 도달하기 전에 치료 성공이 관찰되는 경우, 투약 용량의 추가적 증가는 필요하지 않으며 투약 용량은 꾸준히 개별적인 유지용량으로 감소되었다. 4 주에서 16 주까지 복용량 증가를 견딜 수 없는 경우 환자는, 시작 4주 이후에 이전 내약 용량으로 돌아가서 치료 기간이 끝날 때까지 (16 주) 유지하였다. 환자는 최대 16 주 동안 치료를 받았고, 치료를 중단한 후 12 개월까지 추적 방문을 계획 하였다.

인구 통계학적 및 기준선 특성은 치료군 간에 균형이 잘 잡히었다. 699 명의 환자 중 대부분은 백인 (99%)과 남성 (66 %)이었고, 평균 나이는 44 세였다. 대부분의 환자 (91%)는 65 세 미만이었다. 대부분의 환자는 건선 부위 중증도 지수 (Psonasis Area and Severity Index, PASI)와 의사의 전체 평가 (Physician's Global Assessment, PGA) 점수에 따르면 중등도 건선을 보였다. 기준선 평균 PASI 점수는 16.35 이고 60%의 환자에서 중간 PGA 점수를 보였다. 대다수의 환자는 DLQI (Dermatology Life Quality Index)에 근거하여 건선이 그들의 삶에 미치는 영향이 "아주 크다" 또는 "매우 크다" 라고 보고하였다.

치료 16 주 후에 이 약은 PASI 75와 PGA 점수에 근거하여 명백하거나 거의 명백하게 위약보다 우월한 것으로 나타났으며 ($p < 0.0001$), PASI 75에 바탕하여 활성 대조군에 대비하여 열등하지 않음 (−15%의 비열등성 마진 사용)을 보였다. ($p < 0.0093$).

Study 1102의 치료 16주 후 임상 효능의 요약				
Assessment	Skilarence	Placebo	Fumaderm	
	N=257	N=131	N=273	
Superiority testing vs placebo				
PASI 75, n (%)	100 (37.5)	20 (15.3)	110 (40.3)	
p-value		<0.0001a	<0.0001a	
Two-sided 99.24% CI		10.7, 33.7a	13.5, 36.5a	
PGA score clear or almost clear, n (%)	88 (33.0)	17 (13.0)	102 (37.4)	
p-value		<0.0001a	<0.0001a	
Two-sided 99.24% CI		9.0, 31.0 a	13.3, 35.5a	
	Skilarence		Fumaderm	
	N=257		N=273	
Non-inferiority of Skilarence vs. Fumaderm				
PASI 75, n (%)	100 (37.5)		110 (40.3)	
p-value		0.0003b		
One-sided 97.5% repeated CI (lower limit)		−11.8b		
PGA score clear or almost clear, n (%)	88 (33.0)		102 (37.4)	
p-value		0.0007b		
One-sided 97.5% repeated CI (lower limit)		−10.0b		

Fumaderm = 활성 대조군, 디메틸푸마르산염과 β-모노메틸숙소푸마르산염과 동일한 함량의 화합물. n = 이용 가능한 데이터를 가진 환자 수; N = 치료의 환자 수; PASI = 건선 부위 중증도 지수; PGA = 의사의 전체 평가a 이 약 대 Fumaderm의 우월성은 PASI 75에서 22.2 % 및 PGA 점수에서 20.0 %의 차이를 보였고, Fumaderm 대 대조군의 우월성은 PASI 75에서 25.0 %, PGA 점수에서 24.4 %의 차이로 명확하거나 거의 명확함을 보임. b 이 약대 Fumaderm의 비열등성은 PASI 75에서 −2.8 % 및 PGA 점수에서 −4.4 %의 차이를 보여 명확하거나 거의 명확함을 보임.

증점 효능 PASI 점수의 기준선 대비 평균 % 변화가 경향성을 보였으며, 이는 이 약의 임상적 반응의 시작이 빠르면 3주(−11.8%)에 보임을 의미하며 위약에 대비하여 8주가 차이가 나며(−30.9%) 통계적으로 유의한 수치를 보여주었다. 16주까지 추가 개선을 보여 주었다.(−50.8%).

이 약을 사용한 치료의 이점은 환자가 삶의 질 향상을 자가 인지한다는 점에 있다. 16주에 이 약으로 치료받은 환자는 위약과 비교하여 평균 DLQI가 낮았다(5.4 대 8.8).

치료 종료 2개월 후에 반동 (기본선 PASI 값의 125% 이상 악화로 정의)을 평가하였으며, 아주 일부 환자 (위약군 9.3%에 대비하여 이 약 1.1%, 활성대조군 2.2%)에서 나타난 것으로 기록되어, 푸마르산에스테르에서 일상적으로 우려할 사안이 아닌 것으로 나타났다.

이 약의 장기 유효성 데이터는 현재 없지만, 약동학 및 임상 연구에서 이 약의 잔신 노출, 효능 및 안전성은 디메틸푸마르산염을 함유한 활성 대조군과 비슷한 것으로 보였다. 따라서 디메틸푸마르산염 함유 제품과 비교하여 이 약의 장기적인 효능을 기대할 것으로 생각된다. 장기적인 효능의 유지는 다른 디메틸푸마르산염 함유 제품에 대해 잘 기술되어 있으며, 따라서 이 약 사용 16 주에 보이는 치료 효과는 치료 중인 환자에서 최소 24 개월 이상의 장기간에 걸쳐 유지 될 것으로 기대된다.

4) 독성시험 정보

신장은 비임상 연구에서 독성의 주요 표적 기관으로 확인되었다. 개에서 발견된 신장 관련 내용은 독성학적으로 관련이 있다고 여겨지는 최소에서 중증 요세관 비대. 요세관 공포증의 발생률과 중증도 증가 및 극소에서 경미한 증상의 요세관 퇴행성 증상을 포함한다.

3 개월 간 치료 후에 부작용이 관찰되지 않은 수치 (no-observed adverse-effect-level, NOAEL)는 30 mg/kg/day이었고 이는 사람 전신 노출의 가장 높은 추천 용량 (720 mg/day)의 2.9배와 3.5배로 각각 AUC 및 Cmax 값에 해당하였다.

생식 독성

이 약에 대한 출신 전과 후의 발달 연구가 실시되지 않았다.

쥐의 배아 태아 발달 연구에서 디메틸푸마르산염의 모체 투여로 인한 태아 체중이나 기형에는 아무런 영향이 없었다. 그러나 모체에 독성을 나타내는 용량에서 "과잉 간엽"과 "비정상적인 장골 천골"의 변화를 보이는 태아의 수가 증가했다. 모독성 및 태태아 독성에 대한 NOAEL은 40 mg/kg/day 이었고, 이는 최고 권장 용량 (720 mg / 일)에서 인간 전신 노출의 0.2배와 2.0배로 각각 AUC 및 Cmax 값에 해당한다. 디메틸푸마르산염은 쥐에서 태반막을 통과하여 태아의 혈액으로 전달되는 것으로 나타났다.

발암성

이 약에 대한 발암성 연구는 수행되지 않았다. 기존 데이터에 근거하여, 푸마르산에스테르가 신장 종양의 발생과 관련한 경로를 활성화시킬 가능성이 있고, 디메틸푸마르산염을 외부 주입 시 신장에서 짐재적으로 종양이 생길 가능성을 배제할 수 없다

【저장방법】

기밀용기, 실온(1 ~ 30℃) 보관

【사용기한】

외부포장에 표시된 사용기한내에 사용하십시오.

【포장단위】

90정, 180정

【소비자상담】

080-202-6000(수신자 요금부담)

※본 의약품은 엄격한 품질관리를 통한 제품입니다. 만약 구입시 사용(유효)기한이 경과 되었거나 변질, 변패 또는 오염되거나 손상된 제품이 발견될 경우에는 구입한 약국을 통하여 교환하여 드립니다.

※첨부문서 작성(개정)일자 이후 변경된 내용은 코오롱제약 홈페이지(http://www.kolonpharm.co.kr)나 소비자보호실 (TEL: 080-202-6000)에서 확인할 수 있습니다.

※자세한 의약품 정보는 의약품통합정보시스템(http://nedrug.mfds.go.kr)의 '의약품검색'란을 참조하세요.

【수입자】

코오롱제약(주) 대전광역시 대덕구 문평서로 18번길 45

【제조의뢰자】

Almirall, S.A., Ronda General Mitre, 151, 08022 Barcelona, 스페인

【제조자】

Industrias Farmaceuticas Almirall, S.A., Ctra. Nacional II, Km 593, Sant Andreu de la Barca, Barcelona, 08740, 스페인

최초 작성연월일 : 2020. 05. 20

코오롱제약

80016925

ADHESIVE