

에브리스디건조시럽 0.75mg/ml (리스디플람)



전문 의약품

원료약품 및 그 분량

이 약 1 병(2000.00mg) 중
 유효성분: 리스디플람(별규).....60.00mg
 첨가제(보존제): 벤조산나트륨.....30.00mg
 기타 첨가제: 딸기향, 만니톨, 수크랄로스, 아스코르브산, 에데트산나트륨수화물, 이소말트, 타르타르산, 폴리에틸렌글리콜 6000

성상

갈색 유리병에 든 분말 또는 덩어리가 있거나 고화된 분말

효능·효과:

5q 척수성 근위축증의 치료

용법·용량

이 약은 투여하기 전 의료전문가가 조제해야 한다.

척수성 근위축증의 치료는 진단 후 가능한 빨리 시작되어야 한다.

이 약은 1 일 1 회, 식후(또는 모유 수유 이후), 가능하면 매일 같은 시간(예; 아침)에 제공된 경구용 주사기를 이용하여 투여한다.

척수성 근위축증 환자에 대한 1 일 권장 용량은 연령 및 체중에 따라 결정된다. (표 1 참고)

표 1. 연령 및 체중에 따른 투여 용량

연령 및 체중	1 일 권장 용량
2 개월 이상 2 세 미만	0.20mg/kg
2 세 이상 (20kg 미만)	0.25mg/kg
2 세 이상 (20kg 이상)	5mg

용량 변경은 의료전문가의 감독 하에 이루어져야 한다. 1 일 용량 5mg 초과 투여에 대해서는 연구되지 않았다. 2 개월 이하의 영아에 대한 자료는 없다.

투여 방법

이 약의 1 일 용량을 투여하기 위해 제공된 재사용 가능한 경구용 주사기를 이용한다. 첫 용량 투여 전에 의료전문가가 환자나 보호자에게 처방된 1 일 용량을 준비하는 방법을 설명하는 것을 권장한다. (10. 적용상의 주의 항 참고)

이 약을 복용한 후 완전히 삼킨 것을 확실히 하기 위해 물을 마셔야 한다. 환자가 삼킬 수 없거나 비강 영양 튜브 또는 위 절개 튜브를 이용하는 경우 튜브를 통해 투여한다. 이 약을 투여한 후 튜브는 물로 씻어낸다. (10. 적용상의 주의 항 참고)

투여일이 지났거나 놓친 경우

이 약의 투여를 놓쳤을 때, 예정된 투여 시간으로부터 6 시간 이내인 경우에는 가능한 빨리 투여하고, 예정된 투여 시간으로부터 6 시간이 지난 경우에는 놓친 투여를 생략하고 다음날 예정된 투여 시간에 다음 용량을 투여한다.

이 약을 투여한 후 투여한 용량을 완전히 삼키지 않았거나 구토한 경우, 불완전한 투여량을 보충하기 위한 추가 투여를 하지 않으며 다음날 예정된 투여 시간에 그 다음 용량을 투여한다.

사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 유효성분 또는 구성성분에 과민반응이 있는 환자

2. 이상반응

임상시험

1) 안전성 프로파일 요약

이 약의 안전성 프로파일은 2 건의 임상시험(FIREFISH, SUNFISH)을 근거로 한다.

FIREFISH 연구는 2 개의 파트로 구성된 공개 라벨 임상시험으로, 생후 2.2 개월에서 6.9 개월까지의 영아기 발현 척수성 근위축증 환자 62 명을 대상으로 한다. 12 개월 이상 이 약을 투여받은 환자는 55 명이다 (범위: 18 일 - 35 개월) (12. 전문가를 위한 정보 3) 임상시험 정보 항 참고).

파트 2 에 참여한 41 명의 환자에서 10% 이상 관찰된 이상 사례는 상기도감염(46.3%), 폐렴(39.0%), 발열(39.0%), 변비(19.5%), 비인두염(12.2%), 비염(12.2%)이다. 표 2 는 FIREFISH 임상시험(파트 1 및 파트 2)에서의 환자에 대한 통합 분석(pooled analysis)을 근거로 한다. 약물이상반응은 환자의 5% 이상에서 발생하였으며 이 약과 인과관계가 있을 수 있는 이상 사례로 정의하였다.

SUNFISH 연구는 2 개의 파트로 구성되었으며 2-25 세의 후기 발현 척수성 근위축증 환자를 대상으로 한다 (12. 전문가를 위한 정보 3)

임상시험 정보 항 참고). 파트 2 에 참여한 179 명의 환자에서 15% 이상 관찰된 이상 사례는 상기도감염(28.5%), 비인두염(26.8%), 두통(19.6%), 발열(18.4%), 설사(16.8%), 구토(16.2%)이다. 표 3 은 무작위, 이중 맹검, 위약대조군으로 최소 12 개월 이상의 추적 관찰한 SUNFISH 파트 2 (n=180)를 근거로 한다. 약물이상반응은 이 약으로 치료한 환자의 5% 이상에서 발생했거나 위약 대조군 환자에 비해 최소 2 배 이상 발생했으며 이 약과 인과관계가 있을 수 있는 이상 사례로 정의하였다.

표 2. FIREFISH (파트 1 및 파트 2) 임상시험에서 영아기 발현 척수성 근위축증 환자에서 관찰된 약물이상반응

기관계	약물이상반응	발현빈도 N=62 n (%)	사건 수/100 환자 년(patient years) 총 환자 년 노출 =87.9	빈도 분류
위장관계 이상	설사	10 (16.1)	13.7	매우 흔함

피부 및 피하조직 이상	발진*	17 (27.4)	23.9	매우 흔함
--------------	-----	-----------	------	-------

*발진, 반점구진발진, 홍반, 피부염, 알레르기피부염, 구진발진, 모낭염을 포함한다.

표 3. SUNFISH 파트 2 임상시험에서 후기 발현 척수성 근위축증 환자에서 관찰된 약물이상반응

기관계	약물이상반응	이 약 N=120 n (%)	위약 대조군 N=60 n (%)	빈도 분류
위장관계 이상	설사	20 (16.7)	5 (8.3)	매우 흔함
피부 및 피하조직 이상	발진*	20 (16.7)	1 (1.7)	매우 흔함

*발진, 반점구진발진, 홍반, 알레르기피부염, 홍반성발진, 모낭염, 구진발진을 포함한다.

약물이상반응인 설사와 발진은 영아기 발현 및 후기 발현 척수성 근위축증환자에서 식별 가능한 시간이나 임상적 패턴 없이 발생했으며, 이 약으로 치료를 계속 진행했음에도 불구하고 회복되었다. 이러한 사례가 동물 연구에서 관찰된 상피 조직에 대한 영향을 암시하지는 않는다(12. 전문가를 위한 정보 4) 비임상 항 참고).

3. 상호작용

이 약은 플라빈 함유 모노옥시게나제 (FMO1 및 FMO3)에 의해 주로 대사되며 CYP 1A1, 2J2, 3A4, 3A7 에 의해서도 대사된다. 이 약은 MDR1(인간 다제내성단백질)의 기질이 아니다.

1) 이 약에 대한 다른 약의 영향

단일경구용량으로 이 약 6mg 과 강력한 CYP3A 억제제인 200mg 이트라코나졸을 1 일 2 회 병용 투여 시, 이 약의 약동학은 임상적으로 유의한 영향을 보이지 않았다(AUC 11% 증가, C_{max} 9% 감소). 이 약과 CYP3A 억제제를 병용 투여 시 용량 조절은 필요하지 않다. FMO1 과 FMO3 경로에서 약물 간 상호작용은 예상되지 않는다.

2) 다른 약에 대한 이 약의 영향

In vitro 연구 결과에서 이 약과 주요 순환 대사체 M1 은 CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 또는 3A4 를 유도하지 않았다. 생체 외(in vitro) 에서 이 약과 M1 은 CYP3A 를 제외하고 실험한 어떠한 CYP 효소(CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6)도 저해하지 않았다.

이 약은 CYP3A 의 약한 저해제다. 건강한 어른 시험대상자에서, 2 주 간 1 일 1 회 이 약의 투여는 민감한 CYP3A 기질인 미다졸람의 노출을 약간 증가시켰다(AUC 11%; C_{max} 16%). 이러한 상호작용의 정도는 임상적으로 관련있는 것으로 고려되지 않으므로, CYP3A 기질에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 생리학 기반 약물동태(PBPK) 모델링에 근거하여 어린이와 생후 2 개월의 영유아에서도 비슷한 정도의 영향이 예상된다. In vitro 연구에서 이 약과 이 약의 주요 대사체는 인간 다제내성단백질 1 (MDR1), 유기음이온전달단백질 (OATP)1B1, OATP1B3, 유기음이온운반체 1 및 3 (OAT 1, OAT3)의 주요 억제제가 아닌 것으로 밝혀졌다. 반면, 이 약과 이 약의 대사체는 인간 유기양이온운반체 2 (OCT2), MATE1(Multidrug and toxin extrusion 1) 및 MATE2-K 운반체의 생체 외 억제제이다. 치료 약물 농도에서 OCT2 의 기질과 상호작용은 관찰되지 않았다. 생체 외(in vitro) 자료에 근거하여, 이 약은 MATE1 또는 MATE2-K 를 통해 제거되는 약물의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. MATE1/2-K 기질과 병용 투여 시 임상적 연관성은 알려지지 않았다.

4. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약으로 치료 시작 전 임신 가능성에 대해 확인해야 한다. 임신 여성에게 태아에 대한 잠재적인 위험성을 명확하게 알려야 한다. 이 약을 임부에 사용된 임상시험 자료는 없다. 이 약은 배태자 독성과 최기형성이 동물에서 나타났다. 동물 실험 결과에 따르면, 이 약은 태반 장벽을 통과하며 태아에게 해로울 수 있다. 임부에 대한 이익이 태아에 대한 잠재적 위험성을 상회하지 않는다면 이 약은 임부에서 사용해서는 안된다. 만약 임부가 이 약으로 치료받아야 한다면, 태아에게 미치는 잠재적 영향에 대해 명확하게 설명을 들어야 한다. 출산 중 이 약의 안전한 사용에 대해서는 알려지지 않았다.

① 생식능력

비임상 결과에 따르면 이 약으로 치료 받는 동안 남성의 생식 능력이 감소될 수 있다. 쥐와 원숭이의 생식 기관에서 정자 감퇴와 정자 수 감소가 관찰되었다. 정자에 대한 영향은 이 약 중단 시 가역적으로 회복된다. 이 약으로 치료를 시작하기 전, 이 약을 투여할 남성 환자와 정자 보존에 대해 상의해야 한다. 남성 환자는 치료 시작 전이나 치료 후 적어도 4 개월동안 휴약기를 가진 후 정자 보존을 고려할 수 있다. 자녀 계획이 있는 남성 환자는 최소 4 개월 동안 이 약의 투여를 멈춰야 한다. 치료는 수정 후에 다시 시작 할 수 있다. 비임상 결과에 따르면 여성의 생식 능력에 대한 영향은 없다.

② 피임

가임 남성 환자와 여성 환자는 다음의 피임 요건을 준수해야 한다.

- 임신 가능성이 있는 여성 환자는 치료 기간과 마지막 투여 후 적어도 1 개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.
- 임신 가능성이 있는 여성과 파트너인 남성 환자 모두 치료 기간과 마지막 투여 후 적어도 4 개월동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

2) 수유부

이 약이 사람 모유로 분비되는지에 대해서는 알려져 있지 않다. 쥐 대상 연구에서 이 약은 모유로 분비되었다. 모유 수유를 받은 소아에 대한 위험성은 알려지지 않았으므로, 진료하는 의사와 함께 결정해야 한다. 이 약으로 치료하는 중에는 수유하지 않는 것이 권장된다.

5. 소아에 대한 투여

2 개월 미만의 소아 환자에서 이 약에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

6. 고령자에 대한 투여

65 세 이상의 고령자에서 이 약에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

7. 신장에 환자에 대한 투여

신장에 환자에서 이 약에 대한 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

8. 간장에 환자에 대한 투여

리스디플람 5mg 단회 투여에 대한 약동학, 안전성 및 내약성은 경증 또는 중등증 간장애 환자를 대상으로 한 임상시험에서 평가되었다. 경증 또는 중등증 간장애는 리스디플람의 약동학에 영향이 없었다. 그러므로 경증 또는 중등증 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 중증 간장애 환자에서는 연구되지 않았다.

9. 과량 투여 시의 처치

임상시험에서 과량 투여 시의 경험은 없으며, 이 약을 과량 투여하였을 경우 알려진 해독제는 없다. 과량 투여 시, 환자를 면밀하게 관찰하고 대증 치료를 시작해야 한다.

10. 적용상의 주의

이 약의 분말은 투약 전에 의료전문가가 경구 용액으로 조제해야 한다.

1) 60mg 에브리스디 분말을 경구 용액으로 조제 (0.75mg/mL)

이 약을 다룰 때는 주의를 기울여야 한다(4. 임부 및 수유부에 대한 투여 항 참고). 건조 분말과 희석된 용액의 흡입을 피하고 피부나 점막에 직접 닿지 않도록 주의해야 한다. 조제하는 중과 조제 후 병/뚜껑의 외부 표면 및 작업대 표면을 청소하는 동안 일회용 장갑을 착용한다. 접촉이 발생한 경우, 손은 비누와 물로 완전히 씻으며, 눈은 물로 헹군다.

2) 처방된 일일 용량을 위한 경구 주사기 선택

표 4. 이 약의 처방 일일 용량을 위한 경구 주사기 선택

주사기 크기	용량 부피	주사기 눈금
6mL	1.0mL ~ 6.0mL	0.1mL
12mL	6.2mL ~ 6.6mL	0.2mL

경구 주사기를 선택할 때, 용량 부피와 주사기 눈금을 고려해야 한다. 선택된 경구 주사기에 용량 부피와 가장 가까운 눈금에 표시한다.

환자는 이 약을 경구 주사기에 넣은 직후 복용해야 한다. 5 분 이내에 복용하지 않았다면 경구 주사기에서 폐기하고 새로운 용량을 준비한다.

3) 투여 방법

에브리스디 경구 용액 투여 (0.75 mg/mL)

적절한 용량 요법은 용법용량 항을 참고한다.

4) 배합금지

이 약과 권장된 경구 주사기 간의 배합 금기는 관찰되지 않았다.

5) 미사용/유효기간 만료된 약물의 폐기

환경으로 의약품이 배출되는 것을 최소화 해야한다. 의약품은 폐수를 통해 폐기해서는 안되며 가정용 쓰레기로 폐기하면 안된다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 이 약은 구성품에 포함되어 있는 암적색 병에서 보관하고 항상 뚜껑을 단단히 닫은 채로 똑바로 세워서 보관해야 한다.

3) 조제 후, 경구 용액은 최대 64 일 까지 냉장 보관(2°C~8°C) 할 수 있다.

4) 이 약은 포장이나 병의 사용기한이 지난 후 사용하면 안된다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이 약은 5q 염색체 돌연변이에 의한 SMN 단백질 결핍으로 인해 발생하는 척추성 근위축증을 치료하기 위해 개발된 생존 운동 신경세포 2(SMN2) 전구 전령 리보핵산(pre-mRNA) 스플라이싱 조절제이다. 기능적 SMN 단백질의 결핍은 모든 척추성 근위축증 유형의 병태생리학적 기전이다. 이 약은 SMN2의 스플라이싱을 교정하여 mRNA 전사체의 엑손 7 배제에서 엑손 7이 포함되도록 평형을 이동시켜서 기능적이며 안정적인 SMN 단백질 생성을 증가시킨다. 따라서, 이 약은 기능을 하는 SMN 단백질의 농도를 증가시키고 유지하면서 척추성 근위축증을 치료한다. 이 약은 혈관-뇌 장벽을 통과하여 중추신경계를 포함한 신체의 모든 부분에 골고루 분포하여 중추신경계와 전신에 SMN 단백질을 증가시킨다. 이 약의 혈장 농도와 혈중 SMN 단백질 농도는 뇌와 근육과 같은 조직에의 분포와 약물동력학적 효과를 반영한다.

임상 시험에서, 치료 개시 4 주 이내에 혈액에서 측정했을 때, 이 약으로 인해 SMN 단백질이 일관성있고 지속성있게 증가되었으며 기저치로부터 2 배 이상의 중간값 변화가 나타났다. 이러한 SMN 단백질 증가는 영아기 발현 척추성 근위축증과 후기 발현 척추성 근위축증 환자에서 2 년까지의 치료 기간에 걸쳐 지속되었다.

2) 약동학적 정보

이 약의 약동학적 매개 변수는 건강한 성인 피험자와 척추성 근위축증 환자를 대상으로 특징지어졌다.

이 약을 경구 용액으로 투여 한 후, 이 약의 약동학은 0.6mg ~18 mg 에서 대략 선형적이었다. 이 약의 약동학은 집단 PK 모델인 3 개의 수송 구획 흡수, 2 구획 분포 및 1 차 제거로 가장 잘 설명되었다. 체중과 나이는 약동학에 상당한 영향을 미치는 것으로 밝혀졌다. 1 일 1 회 치료 용량 0.2 mg / kg 에서 영아기 발현 척추성 근위축증 환자(모집 시 2-7 개월)에 대한 예상 노출 (평균 AUC_{0-24h})은 1930 ng·h/mL 였다. 치료 용량의 SUNFISH 연구(파트 2)에서 후기 발현 척추성 근위축증 환자(모집 시 2-25 세)에 대한 예상 노출은 2070 ng·h/mL (체중이 20kg 미만인 환자의 경우 1 일 1 회 0.25 mg/kg)이고 1680 ng·h/mL (체중이 20kg 이상인 환자의 경우 1 일 1 회 5mg)였다. 관찰된 최대 혈중농도 (평균 C_{max})는 FIREFISH의 0.2mg/kg 에서 194 ng·h/mL 및 SUNFISH 파트 2 에서 120 ng·h/mL 였다.

(1) 흡수

이 약은 경구 투여 후 1-4 시간에 이르는 혈장 t_{max}로 공복 상태에서 빠르게 흡수되었다. 음식(고지방, 고열량 아침 식사)은 이 약의 노출에 영향을 미치지 않았다.

(2) 분포

집단 약동학적 매개 변수 추정치는 겉보기 중심 분포 용적의 경우 98 L, 말초 용적은 93 L, 구획간 청소율은 0.68 L/시간이다. 이 약의 유리 분율은 11%로 주로 혈청 알부민과 결합하며, 알파-1 산 당단백질에 결합하지 않는다.

(3) 대사

이 약은 주로 플라빈 모노옥시게네이스 1 과 3 (FMO1 및 FMO3) 및 CYP 1A1, 2J2, 3A4 및 3A7 에 의해 대사된다.

이 약 단일경구용량 6 mg 과 강력한 CYP3A 억제제인 200 mg 이트라코나졸을 1 일 2 회 병용 투여했을 때, 이 약의 약동학에 임상적으로 연관된 영향은 나타나지 않았다 (AUC 의 11% 증가, C_{max} 의 9% 감소).

(4) 제거

집단 PK 분석은 이 약의 겉보기 청소율(CL/F)을 2.6 L/h 로 추정했다. 척추성 근위축증 환자에서 이 약의 유효 반감기는 약 50 시간이었다.

이 약은 인간 다약제 내성 단백질 1 (MDR1)의 기질이 아니다.

복용량의 약 53%(14 %는 미변화 리스디플람)가 대변으로, 28%는 소변으로 배설되었다(8% 미변화 리스디플람). 모약물은 혈장에서 발견되는 주요 성분으로, 순환하는 약물 관련 물질의 83%를 차지했다. 약리학적으로 불활성인 대사체 M1 이 주요 순환 대사체로 확인되었다.

(5) 특별한 환자군에서의 약동학

① 소아: 체중 및 연령은 집단 PK 분석에서 공변량으로 확인되었다. 따라서, 연령 (2 세 이하 및 이상) 및 체중 (최대 20kg)을 기준으로 용량을 조정할 때, 연령 및 체중 범위에 걸쳐 유사한 노출을 얻는다. 2 개월 미만의 환자에 대한 자료는 없다.

- ② 고령자: 60 세 이상의 척수성 근위축증 환자에서 이 약의 약동학을 조사하기 위해 수행된 별도의 연구는 없다. 60 세까지의 척수성 근위축증 환자는 JEWELFISH 연구에 포함되어 있다. 임상 약동학 연구에서 척수성 근위축증이 없는 69 세까지의 시험대상자가 포함되었으며, 69 세까지의 환자에서 용량 조절이 필요하지 않음을 보였다.
- ③ 신장애: 신장애 환자에서 이 약의 약동학을 조사하는 연구는 수행되지 않았다. 신배설을 통한 이 약의 미변화체 소실은 적다. (8%)
- ④ 간장애: 경증 및 중등도 간장애는 리스디플람의 약동학에 영향이 없었다. 5mg 리스디플람 투여 후, 건강한 대조군(n=10)과 비교한 Cmax 와 AUC 의 평균 비율은 경증(n=8)에서 0.95, 0.80, 중등도 간장애 피험자(n=8)에서 1.20, 1.08 이었다. 중증 간장애 환자에서의 안전성과 약동학은 연구되지 않았다.
- ⑤ 인종: 이 약의 약동학은 일본인과 백인에서 다르지 않다.

3) 임상시험 정보

영아기 발현 및 후기 발현 척수성 근위축증 환자를 위한 치료를 위한 이 약의 유효성은 2 개의 핵심 임상시험인 FIREFISH 와 SUNFISH 로 평가되었고, JEWELFISH 시험의 추가 자료가 뒷받침하였다. 이러한 임상시험의 전반적인 결과는 척수성 근위축증 환자에서의 이 약의 유효성을 뒷받침한다.

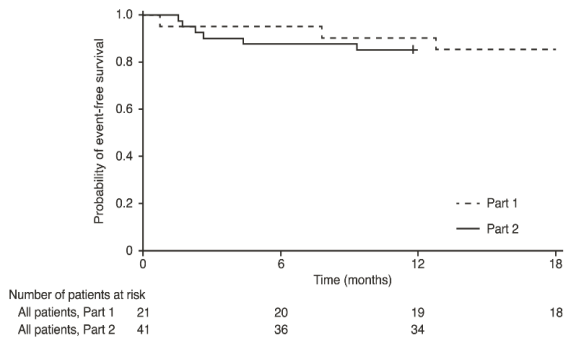
영아기 발현 척수성 근위축증

임상시험 BP39056 (FIREFISH)는 공개 라벨, 2 개의 부분으로 구성된 제 1 형 척수성 근위축증 환자(모든 환자는 SMN2 유전자 2 개이며 유전자 상으로 확인된 질병을 가지고 있었음)에서 이 약의 유효성, 안전성, 약동학과 약력학을 연구하기 위한 임상시험이다. FIREFISH 파트 1 은 용량 확인 파트로 계획되었다. 치료적 확증 임상시험인 FIREFISH 파트 2 는 파트 1 의 결과를 근거로 하여 선택된 치료 농도에서 이 약의 유효성을 평가했다. (용법용량 항 참고) 파트 1 에 참여한 환자는 파트 2 에 참여하지 않았다. 파트 1 및 파트 2 에서, 주요 유효성 평가변수는 최소 5 초간 도움 없이 앉는 능력으로, 이 약 치료 12 개월 후에 베일리 영유아 발달 검사 항목 22 - 제 3 판(BSID-III)의 대근육 운동 척도에 의해 측정되었다.

FIREFISH 파트 2

FIREFISH 파트 2 는 41 명의 제 1 형 척수성 근위축증 환자를 대상으로 한다. 제 1 형 척수성 근위축증의 임상적 징후 및 증상의 발현 연령의 중간값은 1.5 개월(범위: 1.0-3.0 개월)이었으며, 54%는 여성, 54%는 백인 그리고 34%는 아시아인이었다. 임상시험 등록 시 연령의 중간값은 5.3 개월(범위: 2.2-6.9 개월)이고 증상 발현에서 첫번째 용량 투여까지 시간의 중간값은 3.4 개월(범위: 1.0-6.0 개월)이었다. 기준치 CHOP-INTEND 점수의 중간값은 22.0 점(범위: 8.0-37.0), HINE-2 점수의 중간값은 1.0 점(범위: 0.0-5.0)이었다. 1 차 평가변수는 치료 12 개월 후에 최소 5 초간 도움 없이 앉는 능력(BSID-III 대근육 운동 척도, 항목 22)이 있는 환자의 비율이었다. 이 약 치료 12 개월 이후, 29%(12/41)의 환자가 도움 없이 앉기 (BSID-III, 항목 22)에 대한 기준을 충족했으며, 환자의 93%(38/41)가 생존하고, 그림 1 에서와 같이 환자의 85%(35/41)가 무사건(영구적인 호흡 보조기 없음) 생존했다. 이러한 결과는 치료하지 않은 영아기 발현 척수성 근위축증의 자연경과로부터 임상적으로 의미 있는 일탈을 나타낸다. 치료받지 않은 영아기 발현 척수성 근위축증 환자는 도움 없이 서기가 절대 불가능하며 환자의 25%만이 생후 14 개월 이후에 영구적인 호흡 보조기 없이 생존할 것으로 예상된다.

그림 1. 무사건 생존 Kaplan-Meier Plot (FIREFISH 파트 1 및 파트 2)



*제외됨: 파트 2 에서 1 명의 환자가 치료 12 개월 시점 방문이 조기에 수행되어 제외되었습니다.

FIREFISH 파트 1

제 1 형 척수성 근위축증 환자에서 이 약의 유효성은 FIREFISH 파트 1 결과로도 뒷받침된다. 파트 1 에서 21 명의 환자에서, 기준치 특성은 제 1 형 척수성 근위축증 증상을 보이는 환자들과 일치하였다. 임상시험 등록 시 연령의 중앙값은 6.7 개월(범위: 3.3-6.9 개월)이었고 증상 발현에서 첫번째 용량 투여까지 시간의 중간값은 4.0 개월(범위: 2.0-5.8 개월)이었다. 치료 첫 12 개월 동안 총 17 명의 환자는 치료 용량(파트 2 에 선택된 용량)을 투여받았다. 치료 12 개월 이후, 환자의 41%(7/17)는 최소 5 초간 독립적으로 앉을 수 있었다 (BSID-III, 항목 22). 그림 1 에서와 같이 치료 18 개월 이후, 환자의 88%(15/17)가 무사건(영구적 호흡 보조기 없음) 생존했다. 생존 및 운동 발달 단계에서의 이러한 결과는 FIREFISH 파트 2 와 일관되었다.

후기 발현 척수성 근위축증

임상시험 BP39055 (SUNFISH)는 2-25 세의 제 2 형 또는 제 3 형 척수성 근위축증 환자에서 이 약의 유효성, 안전성, 약동학 (PK) 및 약력학 (PD)을 연구하기 위한 두 파트의 다기관 시험이다. 파트 1 은 탐색적 용량 확인 파트이며 파트 2 는 무작위, 이중 맹검, 위약대조군을 이용한 치료적 확증 파트이다. 파트 1 의 환자는 파트 2 에 참여하지 않았다. 1 차 평가변수는 기준치 점수로부터 12 개월 시점의 MFM32 변화이다. MFM32 는 광범위한 SMA 환자에 대한 넓은 범위의 운동 기능을 평가할 수 있다. MFM32 총 점수는 최대 가능 점수의 백분율 (범위 0-100)로 표시되며, 점수가 높을수록 운동 기능이 더 크다. MFM32 는 중요한 일일 기능과 관련된 운동 기능을 측정한다. 운동 기능의 작은 변화는 일일 기능의 의미 있는 이득 또는 손실을 초래할 수 있다.

SUNFISH 파트 2

SUNFISH 파트 2 는 보행 불가능한 제 2 형(71%) 또는 제 3 형(29%) 척수성 근위축증 환자 180 명을 대상으로 하며 SUNFISH 연구에서 무작위, 이중 맹검, 위약대조군을 이용한 파트이다. 환자들은 2:1 비율로 치료 용량의 에브리스디 (용법용량 항 참고) 또는 위약 투여에 무작위 배정되었다. 무작위 배정은 연령대에 따라 층화되었다. (2-5 세, 6-11 세, 12-17 세, 18-25 세) 치료 시작 시 환자 연령의 중앙값은 9 세 (범위 2-25 세)였으며, 초기 척수성 근위축증 증상 발현에서 첫번째 치료까지 시간의 중간값은 102.6 개월(1-275)이었다. 연구에 참여한 180 명의 환자 중에서, 51%는 여성, 67%는 백인, 19%는 아시아인이었다. 기준치에서, 환자의 67%는 척추 측만증 (환자의 32%는 심한 척추 측만증)이 있었다. 환자들의 기준치 MFM32 점수 평균은 46.1 이었으며 RULM 점수는

20.1 이었다. 전반적인 기준치 인구학적 특성은 척추 측만증 환자의 불균형 (이 약 투여군에서 환자의 63.3%, 위약 대조군에서 환자의 73.3%)을 제외하고는 이 약과 위약 군 간에 균형 잡혀있었다. SUNFISH 파트 2 에 대한 일차 분석에서, 12 개월 시점에서 MFM32 총점의 기준치 점수로부터의 변화는 이 약과 위약으로 치료한 환자 사이에 임상적으로 의미있고 통계적으로 중요한 차이를 제시한다. 일차 분석과 주요 2 차 평가변수의 결과는 표 5 및 그림 3에 나타내었다.

표 5. 치료 12개월 시점에 후기 발현 척수성 근위축증 환자에서의 유효성 요약 (SUNFISH 파트 2)

평가변수	이 약 (N = 120)	위약 (N = 60)
1 차 평가변수:		
12 개월 시점에서 기준치로부터 MFM 총점 ¹ 변화 최소 제공법 평균 (95% CI)	1.36 (0.61, 2.11)	-0.19 (-1.22, 0.84)
위약과의 차이 추정 (95% CI) p-값 ²	1.55 (0.30, 2.81) 0.0156	
2 차 평가변수:		
12 개월 시점에서 기준치로부터 MFM32 총점 ¹ 변화 3 점 이상인 환자의 비율 (95% CI)	38.3% (28.9, 47.6)	23.7% (12.0, 35.4)
전체 반응의 오즈비(Odds ratio) (95% CI) 보정된 ⁴ (보정되지 않은) p-값 ^{3,4}	2.35 (1.01, 5.44) 0.0469 (0.0469)	
12 개월 시점에서 기준치로부터 RULM 총점 ⁵ 변화 LS Mean (95% CI)	1.61 (1.00, 2.22)	0.02 (-0.83, 0.87)
위약과의 차이 추정 (95% CI) 보정된 ⁴ (보정되지 않은) p-값 ^{2,4}	1.59 (0.55, 2.62) 0.0469 (0.0028)	

LS=least squares

¹ MFM32 에 대한 손실 자료 규칙에 근거하여, 6 명의 환자가 분석에서 제외되었다 (이 약 n=115; 위약 대조군 n=59)

² 기준치 총점, 치료, 방문, 연령 군, 방문 시점의 치료와 기준을 혼합 모델 반복 측정을 이용하여 분석한 자료

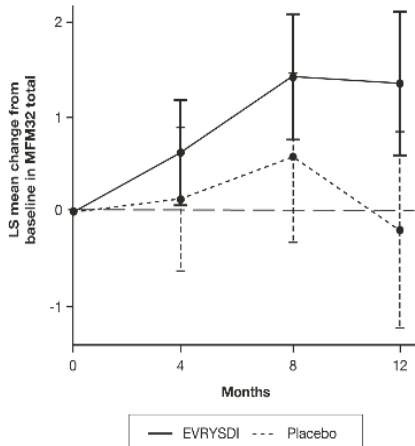
³ 기준치 총점, 치료, 연령 군을 로지스틱 회귀를 이용하여 분석한 자료

⁴ 보정된 p-값은 위계적 검사에 포함된 평가변수에 대해 구했으며 위계 순의 평가변수에서부터 현재 평가변수까지의 모든 p-값에 기반하여 나왔다. 보정되지 않은 p-값은 5% 유의 수준에서 확인했다.

⁵ RULM 에 대한 손실 자료 규칙에 근거하여, 3 명의 환자가 분석에서 제외되었다 (이 약 n=119; 위약 대조군 n=58)

위약과 비교했을 때, 이 약으로 치료한 환자들은 치료 12 개월 이후 MFM32 로 측정된 운동 기능에서 유의한 개선(평균과 1.55 점 차이; p=0.0156)을 보였다. 이 약으로 치료한 2-5 세의 환자는 위약 대조군과 비교하여 가장 큰 MFM32 개선을 보였다(3 점 이상 증가 78.1% vs 52.9%). 이 약으로 치료한 18 세 이상의 환자는 질병의 안정화를 달성했다(기준치로부터 MFM32 총점 0 점 이상 변화: 57.1% vs 37.5%). 이 약으로 치료한 제 2 형 및 제 3 형 척수성 근위축증 환자 모두에서 위약 대조군과 비교하여 기준치 MFM32 대비 일관된 개선이 관찰되었다(각각 1.54 점 [95% CI: 0.06, 3.02]; 1.49 점[95% CI: -0.94, 3.93]). 또한 임상시험에서 2 차적 독립적 운동 기능 결과인 RULM 도 총족했다. RULM 에서, 치료 12 개월 이후 기준치와 비교하여 통계적으로 유의하며 임상적으로 의미있는 개선이 관찰되었다. 이 약으로 치료한 2-5 세 환자에서 RULM 의 가장 큰 개선을 나타냈으며(3.41 점 [95% CI: 1.55, 5.26]), 18 세 이상 환자에서도 개선이 관찰되었다(1.74 점 [95% CI: -1.06, 4.53]).

그림 2. SUNFISH 파트 2 에서 12 개월 동안 기준치로부터 MFM32 총점의 평균 변화¹



¹ 최소 제공법(LS)은 MFM32 점수의 기준치로부터 변화에 대한 차이를 의미함[95% CI]

SUNFISH 파트 1

후기 발현 척수성 근위축증 환자에 대한 이 약의 유효성은 SUNFISH 의 용량 확인 파트인 SUNFISH 파트 1 의 결과로도 뒷받침된다. 파트 1 은 2-25 세의 제 2 형 및 제 3 형 척수성 근위축증 환자 51 명(보행 가능한 환자 7 명 포함)을 대상으로 한다. 치료 용량(파트 2 에 선택된 용량)으로 1 년 치료 이후, MFM32 로 측정된 운동 기능에서 기준치로부터 평균 변화 2.7 점(95% CI: 1.5, 3.8)의 임상적으로 의미있는 개선이 있었다. MFM32 개선은 이 약 치료 2 년까지 유지되었다(평균 변화 2.7 점 [95% CI: 1.2, 4.2]).

4) 독성시험 정보

(1) 발암성

rasH2 형질전환 마우스에서 이 약을 이용한 발암성 연구는 인간 치료 용량 노출의 7 배까지 노출된 동물에서 종양 형성 가능성에 대한 증거를 제시하지 못했다.

(2) 유전독성

이 약은 복귀 돌연변이시험에서 돌연변이 유발성이 없었다. 시험관내 포유류 세포와 쥐의 골수에서, 이 약은 소핵 세포의 빈도를 증가시킨다. 쥐(다 자란 동물 및 어린 동물)의 여러 독성 연구에서 골수에서의 소핵 유도가 관찰되었다. 연구 전반에 걸쳐 관찰된 무유해작용량 (NOAEL)은 치료 용량에서 인간의 약 1.5 배 노출과 관련이 있다. 자료는 이러한 효과가 분열하는 세포의 세포 주기에 간접적이며 이차적인 이 약의 간섭인 것으로 나타났다. 이러한 효과는 또한 피부, 위장관, 수컷 생식 세포, 배아 독성 및 골수 등 세포 회전율이 빠른 다른 조직에서도 나타난다. 이 약은 DNA 를 직접 손상시킬 가능성이 없다.

(3) 수태능 장애

이 약의 치료는 쥐와 원숭이의 수컷 생식 세포 사멸과 관련이 있다. 이러한 효과는 퇴화된 정모세포, 정세관 상피의 퇴화/괴사 및 부고환의 정자결핍/무정자증으로 이어졌다. 또한, 비정상 형태의 정자 수 증가와 관련된 정자 농도 및 운동성의 감소가 관찰되었다. 어린 쥐에서, 환자의 치료 용량 노출 농도에 도달했을 때 효과가 나타났다. 그러나 각각의 쥐 실험에서 볼 수 있는 남성 생식력에 대한 손상은 없었다. 이 약의 정자 세포에 대한 효과는 분열하는 세포의 세포 주기에 대한 이 약의 간섭과 관련이 있고 단계 특이적이고 가역적이다. 이 약으로 치료한 후 쥐와 원숭이의 암컷 생식 기관에는 영향이 없었다.

(4) 생식독성

이 약을 투여한 임신한 쥐의 연구에서 낮은 태아 체중과 발달 지연을 동반한 배아 독성이 분명하게 나타났다. 이 영향에 대한 NOAEL 은 치료 용량에서 도달한 노출 농도보다 약 2 배 높았다. 임신한 토끼를 대상으로 한 연구에서 모체 독성과 관련된 노출에서 기형발생 영향이 관찰되었다. 이들은 수두증이 있는 4 개의 산란(22%)으로부터 4 개의 태아(4%)까지로 구성되었다. NOAEL 은 환자가 이 약의 치료 용량에서 도달한 노출 농도의 약 4 배였다.

이 약으로 매일 치료한 쥐의 산전 및 산후 연구에서 이 약은 임신 기간을 약간 지연시켰다. 자손의 생존, 성장, 기능적 (행동적 또는 생식) 성능에 대한 유해 반응은 기록되지 않았다. 원시 난포 수 및 난소 조직병리학에 의해 평가했을 때, 여성 생식 세포에 대한 영향은 없었다.

임신 및 수유중인 쥐에 대한 연구에 따르면 이 약은 태반 장벽을 통과하며 모유로 배출된다.

(5) 기타

① 망막 구조에 대한 영향

원숭이에서 이 약의 만성 치료는 망막의 주변에서 시작되는 광수용체 변성 측면에서 망막에 대한 영향에 대한 증거를 산출했다. 치료 중단 시, 망막도에 대한 영향은 부분적으로 가역적이지만, 광수용체 변성은 가역적이지 않았다. 효과는 광학단층영상술(OCT) 및 망막전위도검사(ERG)로 모니터링 되었다. 일부 실험 데이터는 이러한 영향이 망막 색소 상피에서 광수용체 재활용의 손상에 의해 야기 될 수 있음을 나타낸다. 이 영향은 이 약이 사용된 임상 용량에서 명확한 NOAEL 을 가진다. 사람 치료 용량 노출의 2 배를 초과하는 노출에서 영향이 나타났다. 원숭이에서의 노출을 초과하는 용량을 알비노 또는 색소가 있는 된 쥐에서 만성 투여했을 때, 그러한 결과는 관찰되지 않았다. 정기적인 안과 모니터링(SD OCT 및 시각 기능 평가 포함)을 한 척수성 근위축증 환자의 임상 시험에서도 이러한 결과가 관찰되지 않았다.

② 상피 조직에 대한 영향

이 약을 투여한 쥐와 원숭이에서 피부, 후두 및 눈꺼풀 조직학 및 위장관에 대한 효과는 명백했다. 2 주 이상의 고용량 투여에서 변화가 관찰되기 시작했다. 원숭이에서 39 주 동안 만성 치료를 했을 때 NOAEL 은 인간의 치료 용량에서 평균 노출보다 2 배 이상 노출되었다. 동물 연구에서 관찰 된 피부 상피 영향은 척수성 근위축증 환자의 임상 시험에서 관찰되지 않았다.

③ 혈액학적 매개 변수에 대한 영향

쥐의 급성 골수 소핵 시험에서, 치료 용량에서 인간의 평균 노출의 15 배를 초과하는 고용량 농도의 노출에서, 다색성 (어린) 대비 정상색 (다 자란) 적혈구의 비가 50% 이상 감소가 관찰되었으며 이는 상당한 골수 독성을 가리킨다. 쥐에서 4 주 동안 치료 한 경우, 이러한 효과는 치료 용량에서 인간의 평균 노출의 약 7 배 정도 노출인 최고 용량에서까지 보이지 않았으며, 동일한 노출에서 26 주에 걸친 쥐의 만성 치료에서 조기 사망 및 혈액학적 영향에 기초한 사망이 나타났다.

26 주 동안 투여한 쥐에서 혈액학적 효과에 대한 NOAEL 은 치료 용량으로 인간에서 달성된 노출보다 대략 3.5 배 더 높았다. NOAEL 노출이 치료 용량에서 인간의 평균 노출의 약 1.5 배인 쥐 (성인 동물 및 어린 동물)의 여러 독성 연구에서 골수에서의 소핵 유도가 관찰되었다. 척수성 근위축증 환자의 임상 시험에서 이 약을 투여하는 동안 혈액학적 매개변수가 변하지 않은 채로 유지되었다.

④ 어린 동물 연구

이 약은 어린 동물 연구를 포함하여 쥐와 원숭이에서 만성 투여 시 독성에 대해 연구되었다. 어린 동물에 대한 연구는 기관계 발달에 대한 이 약의 특정 치료 효과를 나타내지 않았다. 높은 세포 회전을 (피부, 위장관, 골수)을 갖는 다양한 기관계에서 이 약으로 치료한 후 나타나는 독성 관점에서, 동물 연구는 어린 동물과 성인 동물 사이의 민감도 차이를 나타내지 않는다.

저장방법

기밀용기, 2~25°C 보관

포장단위

1 병/상자

기타

※ 구입 시 사용기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변질, 변패, 오염되거나 손상된 제품은 약국 개설자 및 의약품 판매업자에 한하여 교환하여 드립니다.

※ 피해보상기준은 소비자분쟁해결기준(공정거래위원회고시)을 적용하며, 의약품 부작용 발생 시 한국의약품안전관리원에 피해구제를 신청하실 수 있습니다.

※ 이 문서 작성일자(2020년 11월 02일) 이후 변경된 내용은 한국로슈 웹사이트(www.roche.co.kr) 또는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(<https://nedrug.mfds.go.kr>)에서 확인하실 수 있습니다.

약은 어린이의 손이 닿지 않도록 보관하십시오.
유효기한 또는 사용기한이 지난 의약품은 사용하지 마십시오.

최초 작성 연월일: 2020년 11월 02일, 최종 개정 연월일: 2020년 11월 02일

제조사

전공정위탁제조(제조의뢰자)

F. Hoffmann-La Roche Ltd
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland

일부공정위탁제조(제조사)

F. Hoffmann-La Roche Ltd.
Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

일부공정위탁제조(제조사, 포장)

F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland

수입·판매자

주식회사 한국로슈

서울특별시 서초구 서초대로 411(Tel. 02-3451-3600)