최초품목허가일: 2020.12.07
최종변경허가일: 2023.10.19

전문의약품

젤잔즈®XR 서방정 11 mg (토파시티닙시트르산염)

XELJANZ® XR Extended-Release Tablets 11 mg (tofacitinib citrate)

[원료약품의 분량]

1 정 (225.400 mg) 중,

▪유효성분: 토파시티닙시트르산염 (토파시티닙으로서 11 mg) (별규) …….. 17.771 mg

▪첨가제: 소르비톨, 스테아르산마그네슘, 오파드라이핑크(03K140024), 초산셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 코포비돈

[성상]

분홍색의 한쪽 옆면에 구멍이 있는 타원형 정제

[효능·효과]

다음의 환자에서는 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용하여야 한다.

- 다 음 -

가. 65 세 이상 환자

나. 심혈관계 고위험군 환자

다. 악성 종양 위험이 있는 환자

1. 류마티스 관절염

메토트렉세이트에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 성인(만18세 이상)의 중등증 내지 중증의 활동성 류마티스 관절염의 치료.

이 약은 단독투여 또는 메토트렉세이트나 다른 비생물학적 항류마티스제제(DMARDs)와 병용투여 할 수 있다.

이 약은 생물학적 항류마티스제제 또는 아자티오프린 및 사이클로스포린과 같은 강력한 면역억제제와 함께 사용해서는 안된다.

2. 건선성 관절염

이전 항류마티스제제(DMARD)에 적절히 반응하지 않거나, 내약성이 없는 성인(만18세 이상)의 활동성 건선성 관절염(PsA)의 치료.

이 약은 메토트렉세이트나 다른 비생물학적 항류마티스제제(DMARDs)와 병용투여 한다. 건선성 관절염 환자에 대한 이 약 단독요법의 유효성은 연구되지 않았다.

이 약을 생물학적 항류마티스제제 또는 아자티오프린 및 사이클로스포린과 같은 강력한 면역억제제와 함께 사용해서는 안 된다.

3. 강직성 척추염

기존 치료제에 적절하게 반응하지 않는 활동성 강직성 척추염(AS) 성인(만18세 이상) 환자의 치료.

이 약은 생물학적 항류마티스제제 또는 아자티오프린 및 사이클로스포린과 같은 강력한 면역억제제와 함께 사용해서는 안 된다.

[용법·용량]

정확한 용량 투여를 위해, 이 약은 통째로 삼켜야 하며, 으깨거나 쪼개거나 씹어서는 안된다.

1. 투여시 주의사항

1) 절대림프구수 (ALC; absolute lymphocyte count) 500 cells/mm^3 미만, 절대호중구수(ANC; absolute neutrophil count) 1,000 cells/mm^3 미만, 또는 헤모글로빈 수치 9 g/dL 미만인 환자에게는 이 약의 투여를 시작하지 않는다.

2) 이 약의 투여 전, 투여 중 및 투여 후 결핵을 포함한 감염에 대해 면밀히 모니터링해야 하며, 중대한 감염이 발생한 환자는 감염이 조절될 때까지 이 약의 투여를 중단해야

한다.

3) 림프구 감소, 호중구 감소 및 빈혈의 조절을 위해 일시적으로 이 약의 투여를 중단하는 것이 필요할 수 있다.

4) 이 약은 음식물 섭취와 상관없이 경구 투여할 수 있다.

5) 젤잔즈정과 젤잔즈 XR 서방정의 상호전환

젤잔즈정 5 mg 을 1 일 2 회 투여하는 환자는 젤잔즈정 5 mg 을 마지막으로 복용한 다음날부터 젤잔즈 XR 서방정 11 mg 1 일 1 회 용법으로 전환할 수 있다.

젤잔즈 XR 서방정 11 mg 을 1 일 1 회 투여하는 환자는 젤잔즈 XR 서방정 11 mg 을 마지막으로 복용한 다음날부터 젤잔즈정 5 mg 을 1 일 2 회 용법으로 전환할 수 있다.

젤잔즈 XR 서방정 11 mg 1 일 1 회는 젤잔즈정 5 mg 을 1 일 2 회 투여와 약동학적 동등성이 입증되었다.

2. 류마티스 관절염, 건선성 관절염 및 강직성 척추염의 권장용량

이 약의 권장용량은 1일 1회 11 mg 투여이다.

CYP2C19 및/또는 CYP3A4 억제제를 투여중인 환자, 중등도 및 중증 신장애 환자, 중등도 간장애 환자, 림프구 감소, 호중구 감소 및 빈혈 환자에 대한 성인 권장용량은 표 1과 같다.

[표 1] 류마티스 관절염[1],·건선성 관절염[2] 및 강직성 척추염[3] 환자에 대한 이 약의 권장용량

성인	젤잔즈 XR 서방정 11mg 1 일 1 회 투여
다음과 같은 약물을 투여중인 환자: -강력한 CYP3A4 억제제(예, 케토코나졸), 또는 -중등도의 CYP3A4 억제제 및 강력한 CYP2C19 억제제(예, 플루코나졸)	젤잔즈정 5 mg 1 일 1 회 투여로 감량
다음의 환자에서: -중등증 또는 중증의 신장애 환자 -중등증의 간장애 환자* [‘5. 일반적주의’항 참조]	젤잔즈정 5 mg 1 일 1 회 투여로 감량
ALC 500 cells/mm^3 미만 (반복검사로 확인)	투여 중단
ANC 500-1,000 cells/mm^3	투여 잠정 중단. ANC 가 1,000 cells/mm^3 초과가 되면, 젤잔즈 XR 서방정 11 mg 1 일 1 회로 다시 투여한다.
ANC 500 cells/mm^3 미만	투여 중단

헤모글로빈 수치가 2 g/dL 초과의 감소 또는 8.0 g/dL 미만	헤모글로빈 수치가 정상이 될 때까지 투여를 잠정 중단

[1] 류마티스 관절염 환자에 이 약은 단독투여 또는 메토트렉세이트 및 다른 비생물학적 항류마티스제제와 병용투여한다.
[2] 건선성 관절염 환자에 이 약은 비생물학적 항류마티스제제(DMARDs)와 병용투여한다. 건선성 관절염 환자에 대한 이 약 단독요법의 유효성은 연구되지 않았다.
[3] 강직성 척추염의 임상적 개선은 이 약 투여 시작 후 16 주 내에 관찰되었다. 이 기간 내에 임상적 개선을 보이지 않는 환자의 경우 지속적인 투여를 신중하게 고려해야 한다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 중대한 감염

이 약을 투여하는 환자들은 입원 또는 사망으로 이어질 수 있는 중대한 감염이 나타날 위험이 높다. 이러한 감염이 나타난 대부분의 환자들은 메토트렉세이트 혹은 코르티코스테로이드 같은 면역억제제를 병용 투여하고 있었다.

중대한 감염이 나타난 경우, 감염이 조절될 때까지 이 약의 투여를 중단해야 한다.

보고된 감염은 다음을 포함한다:

- 폐질환 혹은 폐 이외의 질환이 있는 활성결핵. 환자들은 이 약을 투여하기 전 및 투여 중에 잠복결핵검사를 받아야 한다. 잠복결핵의 치료는 이 약 투여 전에 선행되어야 한다.
- 효모균증 및 간질성 형질세포폐렴을 포함한 침습적 진균 감염. 침습적 진균감염 환자는 국소보다는 전신으로 확산되는 질환으로 나타난다.
- 기회 감염성 병원체에 기인한 세균성, 바이러스성(헤르페스 바이러스 포함) 및 기타 감염

만성 또는 재발성 감염환자는 이 약의 투여를 시작하기 전 치료의 위험성 및 유익성에 대해 주의 깊게 고려해야 한다.

이 약 투여 중 또는 투여 이후 환자들은 감염 징후 및 증상의 발현을 주의 깊게 관찰해야 하며, 치료 시작 전 잠복 결핵에 음성반응을 보인 환자에서 결핵 발현 가능성에 대하여도 주의 깊은 관찰이 필요하다.

65 세 이상의 환자에서 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용해야 한다.

2) 사망률

최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 만 50 세 이상의 류마티스 관절염 환자 대상으로 토파시티닙 5 mg 1 일 2 회 또는 10 mg 1 일 2 회를 TNF 억제제와 비교하는 1 건의 대규모 무작위 배정 시판 후 안전성 연구에서 갑작스러운 심혈관계 사망 등 모든 원인으로 인한 사망률이 토파시티닙 5mg 1 일 2 회 또는 10mg 1 일 2 회 투여 환자에서 높은 것으로 관찰되었다. 토파시티닙 10mg 1 일 2 회는 류마티스 관절염 또는 건선성 관절염 환자에게 투여하지 않는다.

3) 악성 종양

염증성 질환을 치료하기 위해 토파시티닙과 다른 JAK 억제제를 투여한 환자들에게서 림프종, 고형 종양 등 악성 종양이 관찰되었다. 류마티스 관절염 환자에서 악성종양(비흑색종 피부암 제외)의 발생률이 TNF 억제제에 비해 토파시티닙 5mg 1 일 2 회 또는 10mg 1 일 2 회 투여 환자에서 높았다.

류마티스 관절염 환자에서 림프종 및 폐암의 발생률이 TNF 억제제에 비해 토파시티닙 5mg 1 일 2 회 또는 10mg 1 일 2 회 투여 환자에서 높았다. 현재 또는 과거 흡연자의 경우 추가적인 위험성이 증가한다.

65 세 이상 환자, 현재 또는 과거 흡연자, 다른 악성종양 위험요인(예: 성공적으로 치료된 비흑색종 피부암을 제외하고 악성종양이 현재 있거나 병력이 있는 경우)이 있는 환자들의 경우 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용하여야 한다.

이 약과 면역억제제를 병용투여받은 신장이식 환자에서 엡스테인-바 바이러스(Epstein Barr Virus)와 관련이 있는 이식 후 림프세포 증식성 질환이 증가하는 것으로 관찰되었다.

4) 주요 심혈관계 이상반응(MACE)

최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 만 50 세 이상의 류마티스 관절염 환자에서 주요 심혈관계 이상반응(심혈관계 사망, 심근경색 및 뇌졸중으로 정의됨)의 발생률이 TNF 억제제에 비해 토파시티닙 5 mg 1 일 2 회 또는 10 mg 1 일 2 회 투여 환자에서 높았다.

65 세 이상의 환자, 현재 또는 과거 흡연자, 다른 심혈관 위험 요인이 있는 환자는 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용하여야

한다.

5) 혈전증

염증성 질환을 치료하기 위해 토파시티닙과 JAK 억제제를 투여한 환자에서 폐색전증, 심부정맥 혈전증, 동맥 혈전증 등 혈전증이 발생했다. 최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 만 50 세 이상의 류마티스 관절염 환자에서 이러한 이상반응의 발생률이 TNF 억제제에 비해 토파시티닙 5 mg 1 일 2 회 또는 10 mg 1 일 2 회 투여 환자에서 높았다. 이러한 이상반응은 대부분 중증이었으며, 일부는 사망을 초래했다. 이러한 위험이 있는 환자에서 이 약의 사용을 피해야 한다. 환자가 혈전증 증상이 있는 경우 이 약의 사용을 중단하고 신속하게 환자의 상태를 평가해야 한다.

이 연구의 세 개 투여군 모두에서 심부정맥혈전증 사례가 관찰되었다.

환자들에 대해 투여시작 전과 투여 중 주기적으로 정맥혈전색전증 위험요인을 평가한다. 고령환자 및 기타위험 요인이 있는 환자는 이 약을 주의하여 사용한다. 정맥혈전색전증의 징후 및 증상이 있는 환자는 긴급히 평가한다. 용법·용량 또는 효능·효과에 관계없이, 정맥혈전색전증이 의심되면 이 약을 중단한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자

2) 중대한 감염(예, 패혈증) 또는 국소 감염을 포함한 활성 감염이 있는 환자

3) 활동성 결핵이 있는 환자

4) 중증 간장애 환자

5) 절대호중구수(ANC) 500 cells/mm^3 미만인 환자

6) 절대림프구수 (ALC) 500 cells/mm^3 미만인 환자

7) 헤모글로빈 수치 8 g/dL 미만인 환자

8) 임부 또는 임신가능성이 있는 여성

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 감염이 의심되는 환자

2) 결핵 병력이 있는 환자

3) 면역력이 약화된 환자

4) 고령자

5) 당뇨병 환자

6) 위장관 게실환자(위장관 천공가능성이 있다.)

7) 호중구수 또는 림프구수 감소 환자, 헤모글로빈 수치감소 환자

8) 경증 또는 중등도의 간장애 환자

9) 신장애 환자

10) 간질성폐렴 병력이 있는 환자

4. 이상반응

[임상시험]

임상시험이 다양한 환경에서 수행되었기 때문에, 임상 시험에서 관찰된 이상 반응 비율은 다른 약물의 임상시험에서 나타난 이상반응 비율과 직접적으로 비교할 수 없으며, 실제 임상 환경에서 나타나는 이상반응 비율을 예측할 수 없다.

아래 기술된 임상시험들은 젤잔즈정을 사용하여 수행되었다.

1) 이상반응

이상반응은 기관계(System Organ Class; SOC)에 따라 표 2 와 3 에 제시되어 있다. 각 기관계 안에서, 이상반응은 중증도가 감소하는 순으로 나열되어 있다.

[표 2] 기관계 및 CIOMS 빈도 분류에 따른 이상반응(류마티스 관절염, 건선, 건선성 관절염, 강직성 척추염 및 궤양성 대장염 통합자료)[a]

기관계	흔하게 (≥1/100-<1/10)	흔하지 않게 (≥1/1,000-<1/100)	드물게 (≥1/10,000-<1/1,000)
감염	폐렴, 인플루엔자, 대상포진, 요로감염, 부비동염, 기관지염, 코인두염, 인두염	결핵, 게실염, 신우신염, 연조직염, 단순포진, 바이러스성 위장염, 바이러스 감염	패혈증, 중추신경계 결핵[b], 크립토코쿠스수막염[b], 요로성 패혈증, 파종성 결핵, 괴사 근막염[b], 세균혈증[b], 포도구균혈증[b], 폐포자충 폐렴, 폐구균 폐렴[b], 세균성 폐렴, 뇌염[b], 비정형 미코박테륨 감염[b], 미코박테륨아비움복합체 감염[b], 거대세포바이러스 감염, 세균성 관절염[c]
양성, 악성 및 상세불명의 신생물 (낭종 및 폴립 포함)		비흑색종 피부암[d]	
혈액 및 림프계	빈혈	백혈구감소증, 림프구감소증, 호중구감소증	
면역계		약물과민반응[e]	
대사 및 영양	고지혈증	이상지질혈증, 탈수	
정신계		불면증	
신경계	두통	감각이상	
혈관계	고혈압	정맥혈전색전증[f]	
호흡기, 흉부 및 종격	기침	호흡곤란, 부비동 울혈	
위장관	복통, 구토, 설사, 구역, 위염, 소화불량		
간·담도		간지방증	
피부 및 피하조직	발진	홍반, 가려움	

기관계	흔하게 (≥1/100-<1/10)	흔하지 않게 (≥1/1,000-<1/100)	드물게 (≥1/10,000-<1/1,000)
근골격계 및 결합조직	관절통	근골격통증, 관절종창, 힘줄염	
전신 및 투여부위	발열, 말초 부종, 피로		
검사	감마 글루타밀 전달효소 증가, 혈중 콜레스테롤 증가, 체중 증가, 혈중 크레아틴 인산활성효소 증가	간효소 증가, 아미노전이효소 증가, 간기능 검사 이상, 혈중 크레아티닌 증가, 저밀도지질단백질 증가	
손상, 중독 및 수술 후 합병증		인대 염좌, 근육긴장	

[a] 빈도는 제 3 상 무작위배정 임상시험 통합 자료(시험 A3921133 제외)에 근거하였다.
[b] 이상반응은 공개라벨 장기 연장 시험에서만 보고되었다. 따라서, 이 이상반응의 빈도는 제 3 상 무작위배정 임상시험으로 추정되었다.
[c] 세균성 관절염은 세균성 관절염과 감염관절염의 선호용어(PT)로 두 빈도의 합으로 빈도가 결정되었다.
[d] 비흑색종 피부암은 2013 년에 이상반응으로 확인되었다. '비흑색종 피부암'은 선호용어가 아니다: 빈도는 선호용어인 기저세포암 및 피부편평세포암 빈도의 합으로 결정되었다.
[e] 자발적 보고 자료(혈관부종 및 두드러기 등의 사례가 관찰됨). 일부 사례는 임상시험에서도 관찰되었다.
[f] 정맥혈전색전증은 폐색전증과 심부정맥혈전증 및 망막 정맥 혈전증을 포함한다.

[표 3] 기관계 및 CIOMS 빈도 분류에 따른 이상반응 (류마티스 관절염 프로그램 - A3921133)[a]

기관계	흔하게 (≥1/100-<1/10)	흔하지 않게 (≥1/1,000-<1/100)	드물게 (≥1/10,000-<1/1,000)	매우 드물게 (<1/10,000)
감염	폐렴, 인플루엔자, 대상포진, 요로감염, 부비동염, 기관지염, 코인두염, 인두염, 결핵	게실염, 신우신염, 연조직염, 단순포진, 바이러스성 위장염, 바이러스 감염, 패혈증, 세균성 관절염 [a]	요로성 패혈증, 파종성 결핵, 폐포자충 폐렴, 세균성 폐렴	세균혈증, 폐구균 폐렴, 거대세포바이러스 감염
양성, 악성 및 상세불명의 신생물 (낭종 및 폴립 포함)		비흑색종 피부암 [b]		
혈액 및 림프계	빈혈, 림프구감소증	백혈구감소증, 호중구감소증		

기관계	흔하게 (≥1/100-<1/10)	흔하지 않게 (≥1/1,000-<1/100)	드물게 (≥1/10,000-<1/1,000)	매우 드물게 (<1/10,000)
면역계		약물과민반응		
대사 및 영양		고지혈증, 이상지질혈증	탈수	
정신계		불면증		
신경계	두통	감각이상		
혈관계	고혈압	정맥혈전색전증 [c]		
호흡기, 흉부 및 종격	기침	호흡곤란, 부비동 울혈		
위장관	설사, 구역	복통, 구토, 위염, 소화불량		
간·담도		간지방증		
피부 및 피하조직		발진, 홍반, 가려움		
근골격계 및 결합조직	관절통	관절종창, 힘줄염	근골격통증	
전신 및 투여부위	말초 부종	발열, 피로		
검사		혈중 콜레스테롤 증가, 체중 증가, 간효소 증가, 아미노전이효소 증가	감마-글루타밀 전달효소 증가, 혈중 크레아틴 인산활성효소 증가, 간기능 검사 이상, 혈중 크레아티닌 증가, 저밀도지질단백질 증가	
손상, 중독 및 수술 후 합병증		인대 염좌, 근육긴장		

[a] 심혈관계 위험요인이 있는 만 50 세 이상 RA 환자를 대상으로 한 대규모 무작위배정 PASS 연구
[b] 세균성 관절염의 빈도는 세균성 관절염과 감염성 관절염의 선호용어(PT)에 대한 합으로 결정되었다.
[c] 비흑색종 피부암은 2013 년에 이상반응으로 확인되었다. '비흑색종 피부암'은 선호용어가 아니다: 빈도는 선호용어인 기저세포암 및 피부편평세포암 빈도의 합으로 결정되었다.
[d] 정맥혈전색전증 (예: 폐색전증, 심부 정맥 혈전증 및 망막 정맥 혈전증).

2) 류마티스 관절염에 대한 임상시험

안전성 정보는 6-24 개월로 각각 기간이 다른 6 건의 이중 눈가림, 대조, 다기관 임상시험(시험 I-VI)을 포함한다.

이 시험에서 모든 환자는 중등도에서 중증의 류마티스 관절염 환자였다. 이 약 투여군 환자의 평균 연령은 만 52.1 세였으며 83.2%가 여성이었다.

장기 안전성 분석을 위한 피험자 분포는 (조기 개발 시험 단계를 포함한) 이중 눈가림, 대조 시험에 참여했고, 두 개의 장기 안전성 시험 중 하나에 참여한 모든 환자를 포함하였다. 장기 안전성 시험의 설계는 임상적 판단에 따라 용량 조절을 허용하였으며 이에 따라 장기 안전성 자료의 해석에는 제한이 있다.

총 6,194 명의 환자(제 1 상, 2 상, 3 상 및 장기 연장시험)가 이 약을 투여 받았고, 평균 투여기간은 3.13 년이었으며, 이 약에 8 년까지의 지속적 노출을 근거로 한 누적 총 약물노출은 19,405.8 환자-년이었다.

만 50 세 이상의 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 1 건의 대규모 (N=4362), 무작위배정, 허가 후 안전성 연구(PASS)의 안전성 정보 또한 본문에 포함된다. 이 연구에서 환자들은 배경약물로 안정적 용량의 메토트렉세이트를 투여 받았고, 적어도 1 개의 추가 심혈관계 위험요인(다음과 같은 심혈관계 위험요인: 현재 흡연자, 진단된 고혈압, 당뇨, 조기관상동맥질환의 가족력, 혈관재생술을 포함하는 관상동맥질환의 병력, 관상동맥우회술, 심근경색, 심장정지, 불안정협심증, 급성 관상동맥증후군 및 류마티스 관절염과 관련된 기타 관절질환의 존재(예: 결절, 쇼그렌증후군, 만성질환 빈혈, 폐증상))이 있었다.

환자들은 1:1:1 비율로 공개라벨 토파시티닙 10 mg 1 일 2 회, 토파시티닙 5 mg 1 일 2 회, 또는 TNF 억제제에 무작위 배정되었다(TNF 억제제는 매주 에타너셉트 50 mg 또는 격주 아달리무맙 40mg 이었다). 공동 일차 평가변수로서 악성종양(비흑색종 피부암 제외)과 주요 심혈관계 이상반응(MACE)이 평가되었다. 평가변수의 누적 발생률과 통계적 평가는 맹검으로 수행되었다. 이 연구는 3 년간 적어도 1500 명의 환자들을 추적해야 하는 사례기반 연구이다. 폐색전증의 용량 의존적 신호로 인해, 환자들은 토파시티닙 10 mg 1 일 2 회 투여를 중단하고 5 mg 1 일 2 회 투여로 전환되었다.

가장 흔하게 보고된 중대한 이상반응은 중대한 감염이었다.

대조 임상시험에서 첫 3 개월동안 가장 흔하게 보고된 이상반응은 두통, 상기도감염, 코인두염, 설사, 구역 및 고혈압이었다.

이중 눈가림, 위약 또는 메토트렉세이트 대조 시험에서 이 약 투여 후 3 개월의 노출 기간 동안 나타난 이상반응으로 인해 투여 중단한 환자의 비율은 이 약을 투여한 환자의 3.8%, 위약을 투여한 환자의 3.2%이었다.

(1) 전반적인 감염

제 3 상 대조 임상시험에서, 0-3 개월 동안의 감염률은 총 122 명의 위약투여군 중 18.9%(23 명)에 비해 이 약 단독투여 5 mg 1 일 2 회 투여군(총 616 명)에서 16.2% (100 명), 10 mg 1 일 2 회 투여군(총 642 명)에서 17.9% (115 명)이었다. DMARDs (disease-modifying anti-rheumatic drugs) 배경치료 제 3 상 대조 임상시험에서 0-3 개월 동안 감염률은 DMARDs 와 위약투여군 총 559 명 중 18.4%(103 명)에 비해 DMARDs 와 이 약 5 mg 1 일 2 회 병용투여군(총 973 명)에서 21.3%(207 명), DMARDs 와 이 약 10 mg 1 일 2 회 병용투여군(총 969 명)에서 21.8% (211 명)이었다.

이 약과 관련하여 가장 흔하게 보고된 감염은 상기도 감염, 코인두염 및 요로감염 (각각 환자의 4%, 3% 및 2%) 이었다.

장기 안전성시험에서 이 약의 총 노출 인구(총 4,867 명)의 총 감염률은 100 환자-년 당 46.1 명이었고(5 mg 1 일 2 회 투여군 43.8 명, 10 mg 1 일 2 회 투여군 47.2 명), 단독투여군 총 1,750 명 중 감염률은 이 약 5 mg 및 10 mg 1 일 2 회 투여군에서 각각 100 환자-년 당 48.9 명, 41.9 명이었다. DMARDs 배경치료를 한 총 3,117 명의 환자에서 감염률은 이 약 5 mg 및 10 mg 1 일 2 회 투여군에서 각각 100 환자-년 당 41.0 명, 50.3 명이었다.

감염은 적어도 1 개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50 세 이상 RA 환자를 대상으로 한 대규모 무작위배정 PASS 연구에서도 보고되었다.

(2) 중대한 감염

단독투여로 6 개월 및 24 개월 동안 진행된 대조 임상시험에서 중대한 감염의 발생률은 이 약 5 mg 및 10 mg 1 일 2 회 투여군에서 각각 100 환자-년 당 1.7 명, 1.6 명이었고, 위약군에서는 100 환자-년 당 0 명이었다. 메토트렉세이트 단독투여군에서는 100 환자-년 당 1.9 명이이었다.

DMARDs 배경치료로 6, 12, 24 개월 동안 진행된 임상시험에서 중대한 감염의 발생률은 DMARDs 배경치료 위약 투여군에서 100 환자-년 당 1.7 명이었으며, DMARDs 와 이 약 5 mg 1 일 2 회 병용투여군에서 100 환자-년 당 3.6 명, DMARDs 와 이 약 10 mg 1 일 2 회 병용투여군에서 100 환자-년 당 3.4 명이었다.

제 2 상 및 3 상 임상시험과 장기 연장시험으로 구성된 장기 안전성시험의 전체 노출환자에서, 중대한 감염의 전체 발생률은 이 약 5 mg 및 10 mg 1 일 2 회

투여군에서 각각 100 환자-년 당 2.4 명 및 3.0 명이었다. 가장 흔하게 보고된 중대한 감염은 폐렴, 대상포진, 요로감염, 연조직염, 위장염, 게실염이었다. 기회감염의 사례가 보고되었다.

중대한 감염은 적어도 1 개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50 세 이상 RA 환자를 대상으로 한 대규모 무작위배정 PASS 연구에서도 보고되었다.

(3) 결핵

임상시험에서, 이 약 투여 후 3 개월의 노출 기간 동안, 위약을 투여한 환자, 이 약 5 mg 및 10 mg 을 1 일 2 회 투여한 환자에서 결핵이 보고되지 않았다.

이 약 투여 후 12 개월의 노출 기간 동안 결핵은 이 약 5 mg 을 1 일 2 회 투여한 환자에서 0 건, 10 mg 을 1 일 2 회 투여한 환자에서 6 건(100 환자-년 당 0.5 건)보고되었다. 이 약의 10 mg 과 5 mg 1 일 2 회 투여군간 비율 차이(및 해당 95% 신뢰구간)는 100 환자-년 당 0.5(0.1, 0.9) 건이었다.

전신 결핵의 사례가 보고되었다. 결핵 진단 이전 이 약에 대한 노출기간의 중간값은 10 개월(152 일에서 960 일 범위)이었다.

(4) 기회 감염 (결핵 제외)

임상시험에서, 이 약 투여 후 3 개월의 노출 기간 동안, 위약을 투여한 환자, 이 약 5 mg 및 10 mg 을 1 일 2 회 투여한 환자에서 기회 감염이 보고되지 않았다.

이 약 투여 후 12 개월의 노출 기간 동안 기회 감염은 이 약 5 mg 을 1 일 2 회 투여한 환자에서 4 건(100 환자-년 당 0.3 건), 10 mg 을 1 일 2 회 투여한 환자에서 4 건(100 환자-년 당 0.3 건)이 보고되었다. 이 약의 10 mg 과 5 mg 1 일 2 회 투여군간 비율 차이(및 해당 95% 신뢰구간)는 100 환자-년 당 0.0 (-0.5, 0.5) 건이었다.

기회 감염 진단 이전 이 약에 대한 노출기간의 중간값은 8 개월(41 일에서 698 일 범위)이었다.

(5) 바이러스 재활성화

임상시험에서, 일본 및 한국 환자에서의 대상포진 비율이 다른 모집단에 비해 높게 나타났다. 절대 림프구 수가 1,000 cells/mm3 미만인 환자에서 대상포진의 위험이 증가할 수 있다.

대상포진 사례가 적어도 1 개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50 세 이상 RA

환자를 대상으로 한 대규모 무작위배정 PASS 연구에서 보고되었다.

(6) 정맥혈전색전증

폐색전증(PE) 및 심부정맥혈전증(DVT) 사례가 적어도 1 개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50 세 이상 RA 환자를 대상으로 한 대규모 무작위배정 PASS 연구에서 보고되었다.

•완료된 류마티스 관절염 임상시험

4 주- 24 개월의 무작위배정, 대조 임상시험 기간 중 4 주- 12 주의 위약 기간에서, 토파시티닙 5 mg 1 일 2 회, 토파시티닙 10 mg 1 일 2 회 및 위약 투여군의 폐색전증 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100 환자-년 당 0.00 명(0.00, 0.57), 0.00 명(0.00, 0.77) 및 0.40 명(0.01, 2.22)이었고, 심부정맥혈전증의 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100 환자-년 당 0.00 명(0.00, 0.57), 0.21 명(0.01, 1.16) 및 0.40 명(0.01, 2.22)이었다.

4 주- 24 개월의 무작위배정, 대조 임상시험 전체 기간에서, 토파시티닙 5 mg 1 일 2 회, 토파시티닙 10 mg 1 일 2 회 투여군의 폐색전증 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100 환자-년 당 0.12 명(0.02, 0.34) 및 0.15 명(0.03, 0.44)이었고, 심부정맥혈전증의 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100 환자-년 당 0.15 명(0.04, 0.40) 및 0.10 명(0.01, 0.36)이었다.

완료된 무작위배정, 대조 임상시험 및 공개라벨 장기 연장시험에서의 노출을 포함하는 장기 안전성 분석에서, 토파시티닙 5 mg 1 일 2 회, 토파시티닙 10 mg 1 일 2 회 투여군의 폐색전증 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100 환자-년 당 0.12 명(0.06, 0.22) 및 0.13 명(0.08, 0.21)이었고, 심부정맥혈전증의 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100 환자-년 당 0.17 명(0.09, 0.27) 및 0.15 명(0.09, 0.22)이었다.

(7) 악성 종양

임상시험에서, 이 약 투여 후 3 개월의 노출 기간 동안, 위약을 받은 환자 중 0 명, 이 약 5 mg 또는 10 mg 을 1 일 2 회 투여한 환자 중 2 명(100 환자-년 당 0.3 건)에서 비흑색종 피부암 (non-melanoma skin cancer)을 제외한 악성 종양이 보고되었다. 이 약의 10 mg 과 5 mg 1 일 2 회 투여군간 비율 차이(및 해당 95% 신뢰구간)는 100 환자-년 당 0.3(-0.1, 0.7) 건이었다.

이 약 투여 후 12 개월의 노출 기간 동안, 비흑색종 피부암을 제외한 악성 종양은 이

약 5 mg 을 1 일 2 회 투여한 환자에서 5 건(100 환자-년 당 0.4 건), 이 약 10 mg 을 1 일 2 회 투여한 환자에서 7 건(100 환자-년 당 0.6 건)이 보고되었다. 이 약의 10 mg 과 5 mg 1 일 2 회 투여군간 비율 차이(및 해당 95% 신뢰구간)는 100 환자-년 당 0.2(-0.4, 0.7) 건이었다. 이러한 악성 종양 중 하나는 10 mg 을 1 일 2 회 투여한 환자에게서 0 에서 12 개월 사이에 나타난 림프종 사례였다.

장기 연장 시험에서 관찰된 악성 종양을 포함하여 가장 흔한 악성 종양의 종류는 폐암 및 유방암이었으며, 그 다음으로는 위암, 직장암, 신세포암, 전립선암, 림프종 및 악성 흑색종이었다.

(8) 실험실 검사

• 림프구

임상시험에서, 이 약 5 mg 및 10 mg 을 1 일 2 회 투여 환자 중 0.3%에서 ALC 가 500 cells/mm^3 미만으로 감소하였다.

장기 안전성시험군에서, 이 약 5 mg 1 일 2 회 투여 및 10 mg 1 일 2 회 투여 환자 전체의 1.3%에서 ALC 가 500 cells/mm^3 미만으로 감소하였으며, 8.4%에서 ALC 는 500-750 cells/mm^3 수치로 감소하였다.

ALC 가 500 cells/mm^3 미만으로 감소하는 것은 중대한 감염의 사례 증가와 관련이 있다.

• 호중구 수

임상시험에서, 이 약 5 mg 및 10 mg 을 1 일 2 회 투여 환자 중 0.08%에서 ANC 가 1,000 cells/mm3 미만으로 감소하였다.

ANC 가 500 cells/mm3 미만으로 감소한 경우는 어떤 치료군에서도 관찰되지 않았다.

호중구 감소증과 중대한 감염의 발생 간 확실한 인과관계는 없다. 장기 안전성 임상시험에서 확인된 ANC 감소의 형태와 발생률은 대조 임상 시험에서 관찰된 것과 일치하였다.

• 간 효소 시험

이 약으로 치료받은 환자에서 간 효소 수치가 정상 상한 수치(upper limit of normal)의 3 배 초과(3X ULN)로 증가한 것을 확인하였다. 간 효소 증가를 경험한

환자에서, 병용 DMARDs 용량의 감소, 이 약 투여 중단 혹은 투여량 감소와 같이 치료 요법을 변경한 경우, 간 효소가 감소하거나 정상화되었다.

단독요법의 대조 임상시험에서(0-3 개월) 위약, 이 약 5 mg 및 10 mg 1 일 2 회 투여군간 ALT 또는 AST 증가의 발생률 차이는 관찰되지 않았다.

제 3 상 단독투여, 대조 임상시험(0-3 개월, 시험 I)에서, 위약, 이 약 5 mg 및 10 mg 1 일 2 회 투여군에서 ALT 가 정상상한수치의 3 배 초과(3X ULN)로 증가하는 것이 각각 1.65%, 0.41%, 0%로 관찰되었다. 이 시험에서 위약, 이 약 5 mg 및 10 mg 을 1 일 2 회 투여한 환자에서 AST 가 정상상한수치의 3 배초과(3X ULN)로 증가하는 것이 각각 1.65%, 0.41%, 0%로 관찰되었다.

제 3 상 단독투여 시험(0-24 개월, 시험 VI)에서, 메토트렉세이트, 이 약 5 mg 및 10 mg 1 일 2 회 투여군에서 ALT 가 정상상한수치의 3 배 초과(3X ULN)로 증가하는 것이 각각 7.1%, 3.0%, 3.0%로 관찰되었다. 이 시험에서, 메토트렉세이트, 이 약 5 mg 및 10 mg 을 1 일 2 회 투여한 환자에서 AST 가 정상상한수치의 3 배 초과(3X ULN)로 증가하는 것이 각각 3.3%, 1.6%, 1.5%에서 관찰되었다.

DMARDs 배경치료 제 3 상 대조 임상시험에서(0-3 개월, 시험 II-V), 위약, 이 약 5 mg 및 10 mg 을 1 일 2 회 투여 받은 환자에서 ALT 가 정상 상한 수치의 3 배 초과(3X ULN)로 증가하였으며 각각 0.9%, 1.24% 및 1.14% 증가한 것으로 관찰되었다.

이러한 시험에서 위약, 이 약 5 mg 및 10 mg 1 일 2 회 투여 받은 환자에서 AST 가 정상 상한 수치의 3 배 초과(3X ULN)로 증가하였으며 각각 0.72%, 0.5% 및 0.31% 증가한 것으로 관찰되었다.

이 약 10 mg 을 1 일 2 회 투여 받은 환자에서 약 2.5 개월에, 약물-유도 간 손상이 한 건 보고되었다. 환자의 AST 및 ALT 는 정상 상한 수치의 3 배 초과(3X ULN)로 증가하였으며, 빌리루빈은 정상 상한 수치의 2 배 초과(2X ULN)로 증가하였다. 이 환자는 입원 및 간 생검이 필요했다.

ALT 및 AST 증가가 적어도 1 개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50 세 이상 RA 환자를 대상으로 한 대규모 무작위배정 PASS 연구에서 보고되었다.

- 지질

임상시험에서, 지질 변수(총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 트리글리세라이드)의 용량-관련 증가가 이 약 투여 후 1 개월 시점에 관찰되었으며,

이후 안정되었다. 대조 임상시험에서 베이스라인에서부터 시험종료시까지(6-24 개월) 지질 변수의 변화는 아래와 같다:

- LDL 콜레스테롤의 평균값은 12개월에서 이 약 5 mg 1일 2회 투여군에서 15%, 10 mg 1일 2회 투여군에서 20% 증가, 24개월에서 이 약 5 mg 1일 2회 투여군에서 16%, 10 mg 1일 2회 투여군에서 19% 증가.

- HDL 콜레스테롤의 평균값은 12개월에서 이 약 5 mg 1일 2회 투여군에서 17%, 10 mg 1일 2회 투여군에서 18% 증가, 24개월에서 이 약 5 mg 1일 2회 투여군에서 19%, 10 mg 1일 2회 투여군에서 20% 증가.

- LDL/HDL 비율의 평균값은 이 약을 투여한 환자에서 근본적으로 변하지 않았다.

임상 시험에서 LDL 콜레스테롤 및 ApoB 의 증가는 스타틴 요법에 반응하여 이 약 투여 이전 수치로 감소하였다.

장기 안전성 임상시험에서 지질 변수의 증가는 대조 임상시험에서 나타난 것과 일치하였다.

LDL 콜레스테롤 및 HDL 콜레스테롤 증가가 적어도 1 개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50 세 이상 RA 환자를 대상으로 한 대규모 무작위배정 PASS 연구에서 보고되었다.

• 혈청 크레아티닌

임상 시험에서, 이 약의 투여와 관련하여 혈청 크레아티닌의 용량-관련 증가가 관찰되었다. 12 개월 안전성 분석에서 혈청 크레아티닌의 평균 증가값은 <0.1 mg/dL 이었다; 그러나 장기 연장 시험에서 이 약 투여기간이 증가함에 따라, 최대 환자의 2 %가 임상시험계획서의 투여중단 기준인 베이스라인 대비 50% 이상의 크레아티닌 증가를 보여 이 약 투여를 중단하였다. 혈청 크레아티닌 증가의 임상적 유의성은 알려져 있지 않다.

3) 건선성 관절염에 대한 임상시험

전반적으로, 이 약을 투여한 활동성 건선성 관절염 환자에서 관찰된 안전성 프로파일은 이 약을 투여한 류마티스 관절염 환자에서 관찰된 안전성 프로파일과 일치했다.

4) 강직성 척추염에 대한 임상시험

전반적으로, 이 약을 투여한 강직성 척추염 환자에서 관찰된 안전성 프로파일은 이 약을

투여한 류마티스 관절염 환자에서 관찰된 안전성 프로파일과 일치했다.

(1) 정맥혈전 색전증

통합 제 2 상 및 3 상 무작위 대조 임상시험에서 최대 48 주까지 이 약을 투여받은 420 명의 환자(233 환자-년의 관찰)에서 정맥혈전 색전증 사례는 없었다.

(2) 전반적인 감염

통합 제 2 상 및 3 상 임상시험에서 최대 16 주의 위약-대조 기간동안 이 약 5 mg 1 일 2 회 투여(185 명)에서 감염 빈도는 27.6%였고, 위약군(187 명)에서는 23.0%였다. 통합 제 2 상 및 3 상 임상시험에서 최대 48 주 동안 이 약 5 mg 1 일 2 회로 투여받은 316 명 중 감염 빈도는 35.1%였다.

(3) 중대한 감염

통합 제 2 상 및 3 상 임상시험에서 최대 48 주 동안 이 약 5 mg 1 일 2 회투여 환자 316 명 중 1 건의 중대한 감염(무균수막염)이 있었으며 이는 100 환자-년당 0.43 명이었다.

[국내 시판 후 조사결과]

류마티스관절염 및 건선성관절염 환자에 대한 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 98 개월 동안 류마티스관절염 환자 1,009 명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 25.87%(261/1,009 명, 388 건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 1.98%(20/1,009 명, 23 건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 3.07%(31/1,009 명, 32 건)
흔하지 않게 (0.1%~1%미만)	전신 장애 및 투여 부위 병태	-	안면 부종, 무력증, 흉부 불편감, 전신 부종, 얼굴 종창

	감염 및 기생충 감염	폐렴, 대상 포진, 연조직염, 세균성 관절염, 인플루엔자, 급성 신우신염, 편도 주위 농양, 진균성 부비동염	-
	손상, 중독 및 시술 병합증	-	-
	근골격 및 결합조직 장애	활액막염	류마티스 결절
	각종 신경계 장애	단일 신경염	어지러움, 단일 신경염, 헤르페스 후 신경통
	각종 위장관 장애	-	변비, 입 궤양 형성
	각종 심장 장애	-	빈맥
	양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	전립선암	-
	신장 및 요로 장애	-	배뇨 곤란
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	간질성 폐 질환	습성 기침
	각종 혈관 장애	심부 정맥 혈전증	-
	피부 및 피하 조직 장애	-	탈모, 피부염, 습진, 피부장애
	임상검사	-	체중 감소

5. 일반적 주의

1) 중대한 감염

이 약을 투여한 환자에서 세균, 항산균, 침습성 진균, 바이러스 또는 기타 기회감염원에 의해 중대한 그리고 종종 치명적인 감염이 보고되었다. 가장 흔한 중대한 감염은 폐렴, 요로감염, 연조직염, 대상포진, 기관지염, 패혈쇼크, 게실염, 위장염, 충수염 및 패혈증이었다. 기회 감염 중에서, 결핵 및 기타 항산균성 감염, 크립토코쿠스증, 히스토플라스마증, 식도 칸디다증, 간질성형질세포성 폐렴, 다발성 대상포진, 거대세포 바이러스 감염, BK 바이러스 감염, 리스테리아증이 이 약 투여 중 보고되었다. 일부 환자들의 경우 국소 질환 보다는 전신 질환을 보였으며, 종종 메토트렉세이트 혹은 코르티코스테로이드와 같은 면역 조절 약물을 병용하고 있었다.

임상시험에서 보고되지 않았던 다른 중대한 감염이 나타날 수 있다 (예, 콕시디오이데스 진균증).

적어도 1 개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50 세 이상 RA 환자를 대상으로 한 1 건의 대규모 무작위배정 PASS 연구에서 TNF 억제제에 비해 이 약 투여환자에서 중대한 감염의 용량 의존적 증가가 관찰되었다. 이러한 중대한 감염 중 일부는 사망을 초래했다. 기회감염 또한 이 연구에서 보고되었다.

이 약은 국소 감염을 포함한 활성 감염이 있는 환자에게 투여해서는 안 된다.

다음과 같은 환자에서 이 약의 투여를 시작하기 전에는 치료의 위험성 및 유익성을 고려해야 한다:

- 만성 또는 재발 감염 환자
- 결핵에 노출되었던 환자
- 중대한 감염 또는 기회 감염의 병력이 있는 환자
- 풍토 결핵 또는 풍토 진균증이 있는 지역에 거주했거나 여행한 적이 있는 환자
- 감염 성향이 있는 기저 상태의 환자

이 약의 치료기간 및 치료 이후에도 환자의 감염징후 및 감염증상 발현에 대해 주의 깊게 모니터링 해야 한다. 만약 환자에게 중대한 감염, 기회 감염, 혹은 패혈증이 나타날 경우 이 약의 투여를 중단해야 한다. 이 약의 치료 중 새로운 감염이 나타난 환자의 경우 면역력이 약화된 환자에게 적절한 진단 검사를 즉각적이고 완전하게 실시해야 한다. 적절한 항생 치료를 시작하고, 환자를 주의 깊게 모니터링 해야 한다.

감염의 위험성은 림프구감소증 정도가 심할 수록 높아질 수 있고, 개개 환자에서 감염의 위험성을 평가 시 림프구수가 고려되어야 한다. 림프구감소증에 따른 투여중단 및 모니터링 기준은 용법 및 용량을 참고한다.

(1) 결핵

이 약을 투여하기 전에 환자에 대한 잠복 또는 활성 감염 여부를 검사하고 평가해야 하며, 투여 중에도 계속해서 평가하여야 한다. 잠복 결핵이 있는 환자는 이 약 투여 전 표준 항산균 치료법으로 치료해야 한다.

잠복 또는 활성 결핵에 대한 과거병력이 있고 적절한 치료 절차가 확정될 수 없는 환자와 잠복 결핵검사에서 음성이 나타났으나 결핵 감염 위험인자가 있는 환자의

경우에는 이 약 투여 전에 항결핵 요법을 고려해야 한다. 각 환자에게 항결핵 요법을 시작하는 것이 적절한 지에 대한 결정에 있어 결핵 치료전문의와 상담할 것을 권장한다.

치료 시작 전 잠복 결핵 감염 검사에서 음성으로 나타났던 환자들을 포함하여 환자들의 결핵의 징후와 증상 발현에 대해 주의 깊게 모니터링해야 한다.

(2) 바이러스 재활성화

이 약에 대한 임상시험에서 헤르페스 바이러스 재활성화 사례를 포함한 바이러스 재활성화(예: 대상 포진)가 관찰되었다. 이 약을 투여 받은 일본 및 한국 환자들에서 대상포진의 위험성이 더 높게 나타났다.

적어도 1 개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50 세 이상 RA 환자를 대상으로 한 1 건의 대규모 무작위배정 PASS 연구에서 TNF 억제제에 비해 이 약 투여 환자에서 대상포진 사례의 증가가 관찰되었다.

이 약을 투여 받은 환자들에서 B 형 간염 재활성화의 시판 후 사례가 보고되었다. 만성 바이러스성 간염 재활성화에 대해 이 약이 어떤 영향을 미치는 지에 대해서는 알려진 바가 없다. B 형 또는 C 형 간염에 양성으로 확인된 환자는 임상시험에서 제외되었다.

이 약 투여를 시작하기 전에 임상 가이드라인에 따라 바이러스성 간염에 대한 선별검사가 수행되어야 한다.

2) 사망률

최소 한가지 이상의 심혈관계 위험 요인이 있는 만 50 세 이상의 류마티스 관절염 환자 대상으로 토파시티닙 5mg 1 일 2 회 또는 10mg 1 일 2 회를 TNF 억제제와 비교하는 1 건의 대규모 무작위 배정 시판 후 안전성 연구에서 갑작스러운 심혈관계 사망 등 모든 원인으로 인한 사망률이 토파시티닙 5mg 1 일 2 회 또는 10mg 1 일 2 회 투여 환자에서 높은 것으로 관찰되었다. 토파시티닙 10mg 1 일 2 회는 류마티스 관절염 또는 건선성 관절염 환자에게 투여하지 않는다.

이 약의 투여를 시작하거나 유지하기 전에 치료의 위험성 및 유익성을 고려해야 한다.

3) 주요 심혈관계 이상반응(심근경색증 포함)

적어도 1 가지 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50 세 이상 RA 환자에 대한 1 건의

대규모, 무작위배정 PASS 연구에서 환자들은 이 약 5 mg 1 일 2 회, 이 약 10 mg 1 일 2 회 또는 TNF 억제제를 투여 받았다. 이 연구의 3 개 투여군 모두에서 심근경색증 사례를 포함한 주요 심혈관계 이상반응(MACE)이 관찰되었다. TNF 억제제에 비해 이 약을 투여받은 환자에서 치명적이지 않은 심근경색증의 증가가 관찰되었다. 심근경색증 사례를 포함한 MACE 는 고령환자와 현재 또는 과거 흡연자였던 환자에서 더 흔했다. 고령환자, 현재 또는 과거 흡연자인 환자, 그리고 기타 심혈관계 위험요인이 있는 환자에 투여할 때에는 주의해야 한다.

4) 악성 종양 및 림프구 증식성 질환(비흑색종 피부암[NMSC] 제외)

적어도 1 개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50 세 이상 RA 환자를 대상으로 한 대규모 무작위배정 PASS 연구에서, TNF 억제제에 비해 이 약을 투여 받은 환자에서 악성종양(NMSC 제외)의 증가가 관찰되었다. 악성종양(NMSC 제외)은 고령자와 현재 또는 과거 흡연자에서 더 흔했다.

이 약을 투여 받은 환자 및 적어도 1 개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50 세 이상 RA 환자를 대상으로 한 1 건의 대규모 무작위배정 PASS 연구의 이 약 투여환자에서 림프종이 관찰되었다. 특히, 높은 질환활성을 가진 류마티스 관절염 환자에서 림프종 발생 위험이 일반인에 비해 몇 배까지 높게 나타났으며, 이 약의 Janus associated kinase(JAK) 억제작용이 림프종 발생에 미치는 역할은 명확하지 않다.

이 약 투여 환자에서 폐암이 관찰되었다. 적어도 1 개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50 세 이상 RA 환자를 대상으로 한 1 건의 대규모 무작위배정 PASS 연구의 이 약 투여환자에서도 폐암이 관찰되었으며, TNF 억제제에 비해 이 약 10 mg 1 일 2 회 투여환자에서 증가가 관찰되었다. 이 약 투여 환자에서 보고된 30 건의 폐암 중 2 건을 제외한 모든 사례가 현재 또는 과거 흡연자에서 발생했다. 류마티스 관절염 환자는 일반모집단 보다 폐암 발생 위험이 더 높을 수 있다.

폐암, 유방암, 흑색종, 전립선암, 췌장암 등을 포함한 다른 악성종양들이 임상시험 및 시판 후에 관찰되었다.

이 약의 JAK 억제작용이 악성 종양의 발생 및 경과에 어떤 역할을 하는 지는 알려진 바 없다.

고령자, 현재 또는 과거 흡연자, 및 기타 악성종양 위험요인이 있는 환자에게 투여하는 경우 주의해야 한다.

7 편의 류마티스 관절염 대조 임상시험에서 12 개월의 약물 노출 동안 DMARDs 와 병용 또는 단독으로 이 약을 투여받은 3,328 명의 환자에서 11 건의 고형암과 1 건의 림프종이 보고되었다. 위약을 투여받은 809 명의 환자에서는 고형암과 림프종이 보고되지 않았다. 3,000 명 이상의 환자들이 1 년간 이 약을 투여받았으며(2,098 환자-년), 반면 약 680 명의 환자들이 최대 6 개월간 위약을 투여받았다(203 환자-년). 이 약 투여 시 노출정도를 보정하여 산출한 악성종양의 발생률은 100 환자-년당 0.62 였다.

이 약으로 치료받는 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 장기간의 연장 임상시험에서도 림프종 및 고형암이 보고되었다. 비흑색종피부암을 제외한 악성종양의 발생률은 100 환자-년당 1.12 로 대조기간에서 관찰된 것과 일관되었다.

de-novo 신장 이식 환자를 대상으로 한 제 2B 상 용량조절 임상시험에서, 모든 환자가 바실릭시맙, 고용량 코르티코스테로이드 및 마이코페놀릭산 제제를 투여받았다. 이 약을 투여받은 218 명의 환자 중 5 명(2.3%)에서 엡스테인 바 바이러스(Epstein Barr Virus)와 관련된 장기이식 후 림프구 증식성 질환이 관찰되었고 사이클로스포린으로 치료받은 111 명의 환자에서는 관찰되지 않았다.

5) 비흑색종 피부암

이 약을 투여받은 환자에서 비흑색종 피부암(NMSC)이 보고되었다.

적어도 1 개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50 세 이상 RA 환자를 대상으로 한 1 건의 대규모 무작위배정 PASS 연구에서 NMSC 가 보고되었다. 이 연구에서 TNF 억제제에 비해 이 약 투여 환자에서 피부 편평세포암종을 포함한 전체 NMSC 의 증가가 관찰되었다. 고령자 및 NMSC 의 기왕력 환자에서 NMSC 의 발생률이 더 높기 때문에, 이러한 환자에 투여할 때에는 주의한다. 피부암 위험성이 높은 환자에게는 정기적인 피부 검사가 권장된다.

6) 정맥혈전색전증

염증성 질환을 치료하기 위해 이 약과 JAK 억제제를 투여한 환자에서 폐색전증, 심부정맥 혈전증, 동맥 혈전증 등 혈전증이 발생했다. 최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 만 50 세 이상의 류마티스 관절염 환자에서 이러한 이상반응의 발생률이 TNF 억제제에 비해 토파시티닙 5 mg 1 일 2 회 또는 10 mg 1 일 2 회 투여 환자에서 높았다. 이러한 이상반응은 대부분 중증이었으며, 일부는 사망을 초래했다. 이러한 위험이 있는 환자에서 이 약의 사용을 피해야 한다. 환자가 혈전증 증상이 있는

경우 이 약의 사용을 중단하고 신속하게 환자의 상태를 평가해야 한다.

7) 간질성 폐질환

만성 폐질환의 병력이 있는 환자에서 감염이 쉽게 일어날 수 있으므로, 주의가 필요하다('3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것'항 참조).

임상시험 및 시판후에 간질성 폐질환(일부 사망사례 포함)이 이 약 투여환자에서 보고되었으나, 이 사례에서 이 약의 JAK 억제작용이 어떤 역할을 하는지는 알려진 바 없다.

8) 위장관 천공

적어도 1 개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50 세 이상 RA 환자를 대상으로 한 1 건의 대규모 무작위배정 PASS 연구를 포함한 임상시험에서 위장관 천공사례가 보고되었다. 이러한 사례에서 이 약의 약물작용기전인 JAK 억제작용의 역할은 알려진 바 없다. 사례로는 게실천공, 복막염, 복부농양 및 충수염이 주로 보고되었다. 류마티스 관절염에 대한 임상시험에서(2 상, 3 상 및 장기 연장 시험), 이 약 투여 시 위장관 천공의 발생률은 100 환자-년당 0.177 이었다. 위장관 천공이 나타난 류마티스 관절염 환자들은 비스테로이드성 항염증약물(NSAIDs) 및/또는 코르티코스테로이드를 병용투여하고 있었다. 위장관 천공을 일으키는데 대하여 이러한 병용약물과 이 약의 관련성은 알려져 있지 않다.

이 약은 위장관 천공 위험이 높은 환자 (예, 게실염 병력이 있는 환자 또는 NSAIDs 를 복용중인 환자)에게 주의하여 사용해야 한다. 새로운 복부 증상을 나타낸 환자는 조기에 위장관 천공여부를 발견하기 위해 즉시 검사를 받아야 한다.

9) 골절

임상 시험 및 시판 후 사용 중에 이 약을 투여 받은 환자에서 골절이 관찰되었다.

RA 환자를 대상으로 한 제 3 상 대조 임상시험의 통합분석에서, 0-3 개월 동안 노출 시 골절 발생률은 이 약 5 mg 1 일 2 회 투여군, 이 약 10 mg 1 일 2 회 투여군, 아달리무맙 투여군 및 위약군에서 각각 100 환자-년당 2.11 명, 2.56 명, 0.70 명 및 4.43 명이었다.

적어도 1 개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50 세 이상 RA 환자를 대상으로 한 대규모 무작위배정 PASS 연구에서, 이 약 5mg, 이 약 10mg 및 TNF 억제제 투여 시 골절 발생율은 각각 100 환자-년당 2.79 명, 2.87 명 및 2.27 명이었다. TNF 억제제에 비해, 이 약 5 mg 투여군의 골절 위험비(95% 신뢰구간)는 1.23(0.96, 1.58), 토파시티닙

10 mg 투여군의 위험비(95% 신뢰구간)는 1.26(0.97, 1.62)이었다.

고령자, 여성 환자 및 코르티코스테로이드 사용 환자와 같이 알려진 골절 위험인자가 있는 환자는 주의해야한다.

10) 과민반응

시판 후 경험에서 이 약 투여와 관련 있는 과민반응이 보고되었다. 알레르기 반응으로 혈관부종과 두드러기가 나타났으며, 중대한 사례도 보고되었다. 중대한 사례의 대부분은 다양한 알레르기 병력이 있는 환자에서 나타났다. 중대한 알레르기 반응 또는 아나필락시스 반응이 나타나면 이 약의 투여를 즉시 중단한다.

11) 예방 접종

이 약의 투여를 시작하기 전에 최신의 예방 접종 가이드라인에 따라 예방 접종을 실시해야 한다.

이 약을 투여 받는 환자에서 생백신 감염의 2 차 전염에 대한 자료는 없다. 이 약은 생백신과 동시에 투여해서는 안 된다. 다만 접종이 필요한 경우 환자의 면역능력을 고려하여 결정하여야 하며, 생백신 접종 후 이 약의 투여시작은 최신의 예방접종 가이드라인에 따르도록 한다. 또한 이 약을 복용 중인 환자는 최근에 생백신(예, 수두백신)을 접종 받은 자와의 접촉을 피해야 한다.

1 회 10 mg 씩, 1 일 2 회로 토파시티닙 또는 위약 투여를 시작하는 류마티스 관절염 환자를 대상으로 수행된 9 주의 임상시험에서 인플루엔자 및 폐렴구균 백신을 동시 투여하여 체액성 반응을 평가하였다. 토파시티닙(57%) 및 위약(62%) 투여군에서 유사한 비율로 인플루엔자 백신에 대한 적절한 체액성 반응(3 가지 항원 중 2 개 이상에서 4 배 이상 증가)이 나타났다.

또한, 폐렴구균 백신에 대한 적절한 체액성 반응(12 가지 혈청형 중 6 개 이상에서 2 배 이상 증가)을 비교한 결과, 위약군(77%) 대비 토파시티닙과 메토트렉세이트를 병용투여한 환자군에서는 반응률이 상당히 감소(32%)한 반면, 토파시티닙 단독요법군(62%) 및 메토트렉세이트 단독요법군(62%)에서는 약간의 감소가 관찰되었다. 이에 대한 임상적 유의성은 알려진 바 없다.

인플루엔자 및 폐렴구균 백신을 동시 투여하여 체액성 반응을 평가한 별도의 백신 연구에서 환자들은 약 22 개월(중앙값) 동안 토파시티닙을 1 회 10 mg 씩 1 일 2 회 투여받았다. 메토트렉세이트 투여 여부에 상관없이 토파시티닙을 투여받은 환자의 60%

이상에서 인플루엔자 및 폐렴구균 백신에 대한 적절한 체액성 반응이 나타났다. 토파시티닙 및 메토트렉세이트를 병용 투여한 환자군(66%)은 토파시티닙 단독요법군(89%)과 비교하여 폐렴구균 백신에 대해 더 낮은 반응률을 보였으며(66% 대 89%), 이는 상기 대조 임상시험의 결과와 일관된다.

메토트렉세이트를 배경약물로 투여중인 류마티스관절염 환자를 대상으로 한 대조 임상시험에서 12 주 동안의 이 약 5 mg 1 일 2 회 또는 위약투여를 시작하기 2-3 주 전에 약독화 바이러스 생백신(조스타박스주; 대상포진생바이러스백신)을 예방접종 하였다. 6 주 후에, 이 약과 위약투여 환자에서 체액성 및 세포-매개성 면역반응이 나타났다. 이러한 반응은 만 50 세 이상의 건강한 지원자에서도 유사하였다.

이 시험에서 수두감염의 병력이 없고 베이스라인에서 항수두항체가 없었던 1 명의 환자가 예방접종 16 일후, 이 약 투여 2 일 후에 수두대상포진바이러스의 감염을 경험하였다. 이 약의 투여는 중단되었으며, 환자는 표준용량의 항바이러스제 투여로 회복되었다. 이 환자는 이 후 백신에 대한 지연성 체액성 및 세포-매개성 면역반응이 나타났다.

12) 임상검사치에 대한 영향

(1) 림프구

이 약은 투여 후 1 개월 시점에서 최초의 림프구 수 증가와 관련이 있었으며, 이후 12 개월 치료기간 동안, 평균 림프구 수가 베이스라인 이하 약 10% 정도로 서서히 감소하였다. 500 cells/mm^3 미만인 ALC 는 치료된 중대한 감염 사례 증가와 관련이 있었다.

림프구 수가 낮은 즉, ALC 500 cells/mm^3 미만으로 확인된 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다

베이스라인 및 이후 매 3 개월마다 림프구 수를 관찰해야 하며 림프구 수에 따른 권장용량 조절은 용법 및 용량을 참고한다.

(2) 호중구

이 약은 위약에 비해 호중구 감소증 (2,000 cells/mm3 미만)의 사례 증가와 관련이 있다.

ANC 가 지속적으로 500-1,000 cells/mm3 인 환자는 ANC 가 1,000 cells/mm3 초과가 될 때까지 이 약 투여를 감량 또는 중단해야 한다. 이 약 1 회 10 mg 을 1 일 2 회

투여한 경우, 1 회 5 mg 1 일 2 회로 감량한다. 기존에 이 약 1 회 5 mg 을 1 일 2 회로 투여한 경우, 투여를 잠정 중단한다. 호중구 수가 낮은 즉, ANC 가 500 cells/mm3 미만인 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다.

베이스라인과 치료 4-8 주 후 그리고 이후 3 개월마다 호중구 수를 관찰해야 한다. ANC 에 따른 권장용량 조절은 용법 및 용량을 참고한다.

(3) 혈소판

제 3 상 대조 임상시험(류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염) 환자의 등록 자격은 혈소판 수가 100,000 cells/mm^3 이상이어야 했다. 따라서 이 약 투여 시작 전 혈소판 수가 100,000 cells/mm^3 미만인 환자에 대한 정보는 없다.

(4) 헤모글로빈

헤모글로빈 수치가 낮은 (즉, 9 g/dL 미만) 환자들의 경우 이 약의 투여를 시작하지 않는다. 헤모글로빈 수치가 8 g/dL 미만이거나, 헤모글로빈 수치가 치료 중 2 g/dL 를 초과하여 떨어진 환자는 이 약 투여를 중단해야 한다.

베이스라인과 치료 4-8 주 후 그리고 이후 3 개월마다 헤모글로빈 수치를 관찰해야 한다. 헤모글로빈 수치에 따른 권장용량 조절은 용법 및 용량을 참고한다.

(5) 간 효소

이 약은 위약에 비해 간 효소 상승 사례의 증가와 관련이 있다. 대부분 배경약물로 DMARDs (주로 메토트렉세이트)를 투여한 임상시험에서 나타났다.

잠재적인 약물-유도 간 손상 사례를 파악하기 위해 주기적인 간기능 검사와 간 효소 상승 원인에 대해 즉각적으로 조사할 것을 권장한다. 만약 약물-유도 간 손상이 의심되는 경우, 이러한 간손상 진단이 배제될 때까지 이 약의 투여를 중단해야 한다.

(6) 지질

이 약은 총 콜레스테롤, 저밀도 지질단백(LDL) 콜레스테롤 및 고밀도 지질단백 (HDL) 콜레스테롤을 포함하는 지질 검사수치의 증가와 관련이 있었다. 일반적으로 6 주 이내에 최대 영향이 관찰되었고 이러한 지질검사 수치가 심혈관 질병 이환률 및 사망률에 미치는 영향은 아직 확인되지 않았다.

적어도 1 개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50 세 이상 RA 환자를 대상으로 한 대규모 무작위배정 PASS 연구에서 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤 및 HDL

콜레스테롤 증가가 보고되었다.

지질검사 수치에 대한 평가는 이 약 투여 시작 후 약 4-8 주 동안 수행되어야 한다.

고지혈증 관리를 위해 임상 가이드라인에 따라 환자를 관리해야 한다. 이 약 투여로 인한 총 콜레스테롤 및 저밀도 지질단백(LDL)의 증가는 스타틴 요법에 의해 이 약 투여 전 수치로 감소시킬 수 있다.

13) 간장애 환자

이 약을 투여한 중등도 간장애 환자에서 토파시티닙 혈중농도가 간기능이 정상인 환자보다 더 높았다. 더 높은 혈중농도는 이상반응 위험을 증가시킬 수 있다. 따라서 중등도의 간장애 환자에서 이 약의 용량조절이 권장된다(용법·용량 참조). 중증의 간장애 환자에게 이 약은 사용해서는 안 된다. 경증의 간장애 환자에서는 용량조절이 필요하지 않다. 임상시험에서 B 형 또는 C 형 간염바이러스가 양성인 환자 또는 중증의 간장애 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성이 연구된 적은 없다.

14) 신장애 환자

이 약을 투여한 중등도 또는 중증의 신장애 환자에서 토파시티닙 혈중농도가 신기능이 정상인 환자보다 더 높았다. 따라서 중등도 또는 중증의 신장애 환자에서는 이 약의 용량조절이 권장된다(용법·용량 참조). 중증 신장애 환자에서 혈액투석을 한 경우에도 감량한 용량을 유지하도록 한다. 경증의 신장애 환자에서는 용량조절이 필요하지 않다.

15) 다른 약제와의 병용

이 약은 TNF 억제제, IL-1R 억제제, IL-6R 억제제, 항 CD20 단일클론항체 및 선택적 상호촉진 조절제와 같은 생물학적 DMARDs 및 아자티오프린, 사이클로스포린과 같은 강력한 면역억제제와 병용하는 류마티스 관절염 환자에 대해서는 연구된 바 없으며, 면역억제작용의 증가와 감염 위험 증가의 가능성 때문에 병용으로 사용해서는 안 된다.

16) 이 약은 류마티스 관절염의 치료에 사용 시, 류마티스전문의 또는 류마티스 관절염 치료에 전문 지식이 있는 의사에 의해 투여가 시작되고 모니터링 되어야한다.

17) 젤잔즈 XR 서방정에만 해당되는 사항

(1) 다른 비변형제제와 마찬가지로, 중증의(병리적 또는 의인성) 위장관 협착이 있는 환자에게 젤잔즈 XR 서방정을 투여 시 주의해야 한다. 협착이 있는 환자들에서 다른 비변형서방제형 약물의 소화과정 중, 폐쇄성 증상이 드물게 보고되었다.

(2) 정제 껍질

젤잔즈 XR 서방정을 투여한 환자는 비활성 정제껍질이 변 또는 인공항문을 통해 배설되는 것을 발견할 수 있다. 정제 껍질이 발견되더라도, 이 약의 활성성분은 이미 흡수되었다는 것을 환자에게 알려야 한다.

(3) 젤잔즈 XR 서방정은 소르비톨을 함유하고 있다. 소르비톨(또는 과당)을 함유한 제품을 병용 투여하거나 소르비톨(또는 과당)을 섭취하는 경우, 상가적인 영향에 대해 고려해야 한다.

경구용 약물의 소르비톨 함량은 병용투여 되는 다른 경구제의 생체이용률에 영향을 미칠 수 있다.

18) 이 약으로 치료받은 환자에게서 망막 정맥 혈전증이 보고되었다('4. 이상반응' 참조). 망막 정맥 혈전증을 암시하는 증상이 나타나는 경우 신속히 치료를 받도록 환자에게 조언해야 한다.

19) 당뇨병 약물을 투여받는 환자에게 이 약의 투여 이후 저혈당증 사례가 보고되었다. 저혈당증 발생 시 항당뇨병약의 용량 조정이 필요할 수 있다.

6. 상호작용

1) 강력한 CYP3A4 억제제: 이 약은 강력한 CYP3A4 억제제(예, 케토코나졸)와 병용 투여하는 경우 이 약의 노출이 증가한다. 케토코나졸과의 병용투여(토파시티닙의 단회 투여)시 이 약의 AUC 및 C_{max}는 각각 103% 및 16% 증가하였다.

2) 중등도의 CYP3A4 및 강력한 CYP2C19 억제제: 이 약은 중등도의 CYP3A4 억제작용 및 강력한 CYP2C19 억제작용 모두를 나타내는 약물(예, 플루코나졸)과 병용 투여하는 경우 이 약의 노출이 증가한다. 플루코나졸과의 병용 투여 시 이 약의 AUC 및 C_{max}는 각각 79% 및 27%증가하였다.

3) 강력한 CYP3A4 유도제: 이 약은 강력한 CYP3A4 유도제(예, 리팜핀)와 병용 투여하는 경우 이 약의 노출이 감소한다. 리팜핀과의 병용투여시, 이 약의 AUC 및 C_{max}는 각각 84% 및 74% 감소하였다. 이 약과 강력한 CYP3A4 유도제와의 병용투여는 권장되지 않는다.

4) 면역억제제: 이 약은 강력한 면역 억제제(예, 아자티오프린, 타크로리무스,

사이클로스포린)와 병용 투여하는 경우 면역억제 작용이 증가할 위험이 있다. 약한 CYP3A4 억제제인 타크로리무스와 병용 투여 시 이 약의 AUC 는 21% 증가하고, C_{max} 는 9% 감소하였다. 중등도의 CYP3A4 억제제인 사이클로스포린과의 병용 투여 시 이 약의 AUC 는 73% 증가하고, C_{max} 는 17% 감소하였다. 류마티스 관절염, 건선성 관절염 또는 강직성 척추염 환자에서 강력한 면역 억제제와 다양한 용량의 이 약과의 병용에 대해 연구된 바 없다. 이 약은 생물학적 항류마티스제제 또는 강력한 면역억제제와 병용투여해서는 안된다.

5) 류마티스 관절염 환자에게 이 약 1 회 5 mg 씩, 1 일 2 회 투여 시 도달하는 항정상태 총 C_{max} 의 161 배 및 유리(free) C_{max} 의 268 배를 초과하는 농도로 실시한 *in vitro* 시험에서, 이 약은 사람의 주요 약물대사 물질인 CYPs(CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4)를 통해 대사되는 약물의 활성을 유의하게 억제하거나, 유도하지 않았다.

이러한 *in vitro* 결과와 같이 인체 약물 상호작용시험에서도 이 약과 미다졸람(CYP3A4 기질)의 병용 투여 시 미다졸람의 약동학에 변화가 나타나지 않았다.

In vitro 시험은, 류마티스 관절염 환자에서 이 약 1 회 5 mg, 1 일 2 회 투여시 도달하는 항정상태의 총 C_{max} 및 유리(free) C_{max} 를 각각 538 배, 893 배 초과하는 농도에서, 이 약이 사람의 주요 약물대사 물질인 UGTs(uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferases; UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7)의 활성을 유의하게 억제하지 않는다는 것을 보여준다.

In vitro 자료에 의하면, 이 약은 치료농도에서 P-glycoprotein, 유기음이온 수송 폴리펩티드, 유기음이온 또는 양이온 수송체와 같은 수송체를 억제할 가능성은 낮았다.

6) 건강한 여성 지원자에서 이 약과 병용투여시 경구 피임제(레보노르게스트렐 및 에치닐에스트라디올)의 약동학에 영향을 미치지 않았다.

7) 메토트렉세이트와의 병용 투여(메토트렉세이트 15-25 mg 을 1 주 1 회 투여)는 이 약의 약동학에 영향을 미치지 않았다. 이 약을 메토트렉세이트 15-25 mg 1 주 1 회 투여와 병용 시, 메토트렉세이트의 AUC 및 C_{max} 가 각각 10% 및 13% 감소하였다. 이러한 메토트렉세이트 노출의 감소 정도에 따라 개별적인 메토트렉세이트 투여용량의 변경이 반드시 필요한 것은 아니다.

8) 이 약의 병용 투여는 메트포르민의 약동학에 영향을 주지 않았으며, 이는 건강한

지원자에서 이 약이 유기 양이온 수송체(OCT2)를 저해하지 않는다는 것을 보여준다.

9) 류마티스 환자에서 이 약의 경구 청소율은 시간에 따라 변하지 않으며, 이는 류마티스 관절염 환자에서 이 약이 CYP 효소 활성을 정상화(normalize)하지 않는다는 것을 의미한다. 따라서, 류마티스 관절염 환자에서 이 약을 CYP 기질과 병용 투여 시 CYP 기질의 대사가 임상적으로 증가할 것으로 예상되지는 않는다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

(1) 임신한 여성을 대상으로 적절하게 잘 진행된 시험은 없다. 이 약은 임부 또는 임신가능성이 있는 여성에게 투여해서는 안 된다. 가임여성에게 이 약 투여 중 및 마지막 용량투여 후 최소 4 주동안은 효과적인 피임법을 사용하도록 한다.

(2) 토파시티닙은 랫드와 토끼를 대상으로 한 실험에서 최대권장용량 10 mg 1 일 2 회의 각각 73 배 및 6.3 배 노출했을 때 태자손실, 최기형성을 보였다.

랫드의 배·태자 발달시험에서 토파시티닙은 권장용량 5 mg 1 일 2 회의 146 배 노출 및 최대권장용량 10 mg 1 일 2 회의 73 배 노출(랫드에서 경구 용량 100 mg/kg/day 으로 AUC 에 근거함)에서 최기형성을 보였다.

최기형성은 각각 전신부종과 막성심실중격결손과 같은 외부 및 연부 조직 기형과 골격 기형 또는 변이(경추궁손실; 넙다리뼈, 종아리뼈, 위팔뼈, 노뼈, 어깨뼈, 정강이뼈, 자뼈 구부러짐; 흉골피열; 갈비뼈 손실; 넙다리뼈 기형; 갈비뼈 분리증; 갈비뼈 융합증; 복장뼈분절 융합증 및 흉추 중추의 반중추)로 나타났다. 또한, 조기 및 말기 재흡수로 구성된 착상-후 손실이 증가하여 생존가능한 태아 수가 감소했다. 태아 평균 체중이 감소했다. 랫드에서 권장용량 5 mg 1 일 2 회의 약 58 배 노출 및 최대권장용량 10 mg 1 일 2 회의 약 29 배 노출농도(랫드에서 경구 용량 30 mg/kg/day 으로 AUC 에 근거함)에서는 발달 독성이 관찰되지 않았다.

토끼의 배·태자 발달시험에서 토파시티닙은 권장용량 5 mg 1 일 2 회의 약 13 배 노출 및 최대권장용량 10 mg 1 일 2 회의 약 6.3 배 노출농도(토끼에서 경구 용량 30 mg/kg/day 으로 AUC 에 근거함)에서 모체독성의 징후 없이 최기형성이 나타났다. 최기형성은 흉복벽파열증, 배꼽내장탈장, 막성심실중격결손, 두개/골격 기형 (소구증, 소안구증), 정중선 및 꼬리 결손 등으로 나타났다. 또한 말기 재흡수와

관련된 착상-후 손실의 증가가 있었다. 토끼에서 권장용량 5 mg 1 일 2 회의 약 3 배 노출 및 최대권장용량 10 mg 1 일 2 회의 약 1.5 배 노출농도(토끼에서 경구 용량 10 mg/kg/day 으로 AUC 에 근거함)에서는 발달 독성이 관찰되지 않았다.

(3) 주산기 및 출생 후의 랫드 시험에서, 권장용량 5 mg 1 일 2 회의 약 73 배 노출 및 최대권장용량 10 mg 1 일 2 회의 약 36 배 노출농도(랫드에서 경구 용량 50 mg/kg/day 으로 AUC 에 근거함)에서 생존한 새끼의 크기, 출생 후 생존 및 새끼 체중이 감소하였다. 랫드에서 권장용량 5 mg 1 일 2 회의 약 17 배 노출 및 최대권장용량 10 mg 1 일 2 회의 약 8.3 배 노출농도(랫드에서 경구 용량 10 mg/kg/day 으로 AUC 에 근거함)에서는 행동 및 학습 평가, 성적 성숙 또는 1 세대 랫드가 짝짓기를 하고 독자 생존이 가능한 2 세대 태아를 생산하는 능력에는 영향이 없었다.

2) 수유부

토파시티닙은 랫드에서 유즙을 통해 분비되었다. 토파시티닙이 모유를 통해 배출되는지는 알려진 바가 없다. 많은 약물들이 모유를 통해 배출되고, 모유를 먹는 신생아에게 토파시티닙에 의한 중대한 이상 반응 잠재성이 있기 때문에, 수유부에 대한 약물의 중요성을 고려하여, 수유 중단 또는 약물 투여 중단을 결정해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

류마티스 관절염 임상시험 I-VI 에 참여한 4,271 명의 환자 중 65 세 이상 고령자는 총 608 명이었고, 이 중 85 명은 75 세 이상이었다. 중대한 감염은 이 약을 투여한 피험자 중 65 세 이상에서 65 세 미만인 환자보다 빈번하게 나타났다. 일반적으로 고령자에서 감염 사례가 높기 때문에 이 약 투여 시 주의가 요구된다.

10. 과량투여시의 처치

1) 이 약의 과량 투여에 대한 경험은 없다. 건강한 피험자를 대상으로 100 mg 단회 투여를

포함한 약동학적 자료에서 투여 용량의 95%이상이 24 시간 이내에 소실되었다.

2) 과량투여에 대한 특별한 해독제는 없다. 대증적이고 보조적인 처치가 요구된다. 과량 투여한 경우, 환자에게 이상 반응과 관련한 증상 및 징후가 나타나는지 관찰할 것을 권장하며 이상 반응을 경험한 환자는 적절한 치료를 받아야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이 약은 Janus kinase(JAK) 억제제이다. JAK는 세포막 상의 사이토카인 또는 성장인자-수용체 상호작용으로부터 발생하는 신호를 전달하는 세포 내 효소로서, 조혈 및 면역 세포 기능의 세포 과정에 영향을 준다. 신호전달 경로 내에서, JAK는 유전자 발현을 포함하여 세포 내 활성을 조절하는 신호 변환기 및 전사 활성자(Signal Transducers and Activators of Transcription, STAT)를 인산화 및 활성화시킨다. 이 약은 JAK의 신호전달 경로를 조절하여 STAT의 인산화 및 활성화를 방지한다. JAK 효소는 JAK의 조합(예, JAK1/JAK3, JAK1/JAK2, JAK1/TyK2, JAK2/JAK2)을 통해 사이토카인 신호를 전달한다. 이 약은 JAK1/JAK2, JAK1/JAK3 및 JAK2/JAK2 조합의 *in vitro* 활성을 억제하였으며, IC_{50}은 각각 406, 56 및 1377 nM였다. 그러나, 특정 JAK 조합과 치료 효과와의 관련성은 알려져 있지 않다.

2) 약동학적 정보

젤잔즈정

젤잔즈정의 경구 투여 후, 최대 혈장 농도는 0.5-1시간 내에 도달하며, 소실 반감기는 약 3시간이다. 또한 치료용량 범위에서 전신 노출의 용량-비례적 증가가 관찰되었다. 항정상태 농도는 1일 2회 투여 후 24-48시간 내에 도달하며, 거의 축적되지 않는다.

젤잔즈 XR 서방정

젤잔즈 XR 서방정의 경구 투여 후, 최대 혈장 농도는 4시간에 도달하며, 반감기는 약 6-8시간이다. 항정상태 농도는 1일 1회 투여 후 48시간 내에 도달하며, 거의 축적되지 않는다.

[표 4] 다회 경구 투여 후 젤잔즈정 및 젤잔즈 XR 서방정의 약동학 파라미터

약동학 파라미터 [a] (CV%)	젤잔즈정		젤잔즈 XR 서방정
투여방법	5 mg 1 일 2 회	10 mg 1 일 2 회	11 mg 1 일 1 회
AUC_{24} (ng.hr/mL)	263.4(15)	539.6(22)	269.0(18)
C_{max} (ng/mL)	42.7(26)	84.7(18)	38.2(15)
C_{min} (ng/mL)	1.41(40)	3.10(54)	1.07(69)
T_{max} (h)	1.0 (0.5 - 14.0[b])	0.8 (0.5 - 14.0[b])	4.0 (3.0 - 4.0)

AUC_{24} = 0-24 시간의 혈중 약물농도 곡선하면적; C_{max} = 최고 혈장 농도; C_{min} = 최저 혈장 농도; T_{max} = C_{max} 도달시간; CV(Coefficient of variation) = 변동계수
[a] 값은 중앙값(범위)이 표시되는 T_{max}를 제외한 기하 평균을 나타낸다.
[b] 12 시간을 초과하는 값은 이 약을 1 일 2 회 투여 시, 아침 투여로부터 12 시간 후에 투여된 저녁 투여의 이후였다.

(1) 흡수

젤잔즈정

젤잔즈정의 절대 경구 생체 이용률은 74%이다. 이 약을 고지방 식사와 함께 투여 시 AUC 에는 변화가 없었으며 C_{max}는 32% 감소했다. 임상시험에서, 이 약은 식사와 상관없이 투여되었다.

젤잔즈 XR 서방정

젤잔즈 XR 서방정 11 mg을 고지방 식사와 함께 투여했을 때, AUC에는 변화가 없었으며, C_{max}는 각각 27% 및 19% 증가했다. 젤잔즈 XR 서방정 11 mg에서 T_{max}는 약 1 시간 연장되었다.

(2) 분포

정맥내 투여 후, 분포용적은 87L이다. 토파시티닙의 단백결합은 약 40%이다. 토파시티닙은 주로 알부민에 결합하며, α1-산 당단백질에는 결합하지 않는 것으로 보인다. 토파시티닙은 적혈구와 혈장 간에 균등하게 분포한다.

(3) 대사 및 배설

토파시티닙의 클리어런스 기전은 모약물의 약 70%가 간 대사이고 30%가 신 배설이

다. 토파시티닙의 대사는 주로 CYP3A4에 의해 매개되며, CYP2C19가 약간 기여한다. 사람 방사성 표지 연구에서, 전체 순환 방사능의 65% 이상이 미변화 토파시티닙이었고, 나머지 35%는 8개의 대사체로부터 기인하였으며, 각 대사체는 총 방사능의 8% 미만이었다. 토파시티닙의 약리학적 활성은 모분자에 기인한다.

(4) 환자 모집단의 약동학

집단 약동학 분석에 따르면, 약동학적 특성은 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염 및 궤양성 대장염 환자 간에 유사하였다. 토파시티닙의 AUC의 변동계수(%)는 22%-34% 범위로 서로 다른 질환을 가진 환자 간에 일반적으로 유사하였다(표 5).

[표 5] 젤잔즈정 1 일 2 회 5 mg 및 1 일 2 회 10 mg 투여 시 환자 모집단의 노출

약동학 파라미터 [a] 기하평균(CV%)	젤잔즈정 5 mg 1 일 2 회				젤잔즈정 10 mg 1 일 2 회
	류마티스 관절염	건선성 관절염	**강직성 척추염**	궤양성 대장염	궤양성 대장염
$AUC_{0-24,ss}$ (ng·h/mL)	504 (22.0%)	419 (34.1%)	382 (25.4%)	423 (22.6%)	807 (24.6%)

[a] 약동학 파라미터는 집단 약동학 분석을 기반으로 추정되었다.

3) 임상시험 정보

(1) 류마티스 관절염

이 약의 임상 개발 프로그램에는 5개의 확증시험이 포함되었다. 서로 다른 용량으로 시험되었지만, 이 약의 권장용량은 5 mg의 1일 2회 투여이다. 이 약 10 mg 1일 2회 투여는 류마티스 관절염 치료에 권장되지 않는다('용법·용량' 항 참조).

시험 RA-I(NCT00814307)은 6 개월의 단독요법 시험으로, DMARD(비생물학적 또는 생물학적)에 적절하게 반응하지 않는 중등도 내지 중증의 활동성 류마티스 관절염 환자 610 명이 이 약 5 mg 또는 10 mg 1 일 2 회, 또는 위약을 투여 받았다. 3 개월에 방문 시, 위약투여에 무작위 배정된 모든 환자들은 맹검방식으로 예정된 2 차 투여로서 이 약 5 mg 또는 10 mg 을 1 일 2 회 투여가 진행되었다. 3 개월에서의 일차 평가변수는 ACR20 반응, 건강평가 설문-장애지수(HAQ-DI)의 변화, 및 질병 활성 점수 DAS28-4(ESR) 2.6 미만의 비율을 달성한 환자의 비율이었다.

시험 RA-II(NCT00856544)는 12 개월 시험으로, 비생물학적 DMARD 에 적절하게 반응하지 않는 중등도 내지 중증의 활동성 류마티스 관절염 환자 792 명이 이 약 5

mg 또는 10 mg 을 1 일 2 회 투여 받거나, 배경약물 DMARD 요법(아자티오프린 또는 사이클로스포린과 같은 강력한 면역억제요법 제외)에 위약을 추가하여 투여 받았다. 3 개월에 방문 시, 무반응 환자는 맹검 방식으로 예정된 2 차투여로서 이 약 5 mg 또는 10 mg 1 일 2 회 투여가 진행되었다. 6 개월이 끝나는 시점에, 모든 위약 투여 환자는 맹검 방식으로 예정된 2 차 투여를 진행하였다. 일차 평가변수는 6 개월에 ACR20 반응, 3 개월에 HAQ-DI 의 변화, 및 6 개월에 DAS28-4(ESR) 2.6 미만의 비율을 달성한 환자의 비율이었다.

시험 RA-III(NCT00853385)은 12 개월 시험으로, MTX 에 적절하게 반응하지 않는 중등도 내지 중증의 활동성 류마티스 관절염 환자 717 명을 대상으로 수행되었다. 환자들은 이 약 5 mg 또는 10 mg 을 1 일 2 회 투여, 아달리무맙 40 mg 을 2 주에 한번 피하 투여, 또는 배경 약물 MTX 에 위약을 추가하여 투여 받았다. 위약 환자는 시험 II 에서와 같이 진행되었다. 일차 평가변수는 6 개월에 ACR20 반응, 3 개월에 HAQ-DI 및 6 개월에 DAS28-4(ESR) 2.6 미만을 달성한 환자의 비율이었다.

시험 RA-IV(NCT00847613)는 1 년차에 분석이 계획된 2 년간의 시험으로, MTX 에 적절하게 반응하지 않는 중등도 내지 중증의 활동성 류마티스 관절염 환자 797 명이 이 약 5 mg 또는 10 mg 1 일 2 회 투여, 또는 배경 약물 MTX 에 위약을 추가하여 투여 받았다. 위약 환자는 시험 II 에서와 같이 진행되었다. 일차 평가변수는 6 개월에 ACR20 반응, 6 개월에 van der Heijde-modified total Sharp Score(mTSS)의 베이스라인 대비 평균 변화, 3 개월에 HAQ-DI, 및 6 개월에 DAS28-4(ESR) 2.6 미만을 달성한 환자의 비율이었다.

시험 RA-V(NCT00960440)는 6 개월 시험으로, 최소 1 개의 승인된 TNF 억제 생물학적 제제에 적절하게 반응하지 않는 중등도 내지 중증의 활동성 류마티스 관절염 환자 399 명이 이 약 5 mg 또는 10 mg 1 일 2 회 또는 배경약물 MTX 에 위약을 추가하여 투여 받았다. 3 개월 방문에서, 위약 투여에 무작위 배정된 모든 환자를 대상으로 맹검 방식의 예정된 2 차 치료로 이 약 5 mg 또는 10 mg 1 일 2 회 투여가 진행되었다. 일차 평가변수는 3 개월에 ACR20 반응, HAQ-DI, 및 DAS28-4(ESR) 2.6 미만을 달성한 환자의 비율이었다.

시험 RA-VI(NCT01039688)은 1 년차에 분석이 계획된 2 년간의 단독요법 시험으로, MTX 로 치료받은 적이 없는 중등도 내지 중증의 활동성 류마티스 관절염 환자 952 명이 이 약 5 mg 또는 10 mg 1 일 2 회, 또는 MTX 를 용량-적정하여 20 mg 까지

주 1 회로 8 주간 투여 받았다. 일차 평가변수는 6 개월에 van der Heijde-modified Total Sharp Score(mTSS)의 베이스라인 대비 평균 변화 및 6 개월에 ACR70 반응을 달성한 환자의 비율이었다.

- 임상 반응

시험 RA-I, IV 및 V 에서 이 약 투여 환자 중 ACR 20, ACR50 및 ACR70 반응을 달성한 환자의 비율은 표 6 과 같다. 유사한 결과가 시험 RA-II 및 III 에서도 관찰되었다. 시험 RA-I 내지 V 시험에서 배경 약물인 DMARD 치료 유무에 관계없이 이 약 5 mg 을 1 일 2 회 투여 받은 환자는, 위약에 비해 3 개월 및 6 개월에 더 높은 ACR20, ACR50 및 ACR70 반응율을 보였다. 위약 대비 더 높은 ACR20 반응율은 2 주 내에 관찰되었다. 12 개월 시험에서 이 약으로 치료받은 환자의 ACR 반응율은 6 개월 및 12 개월에서 일정했다.

[표 6] ACR 반응을 보인 환자의 비율

	환자 비율					
	비생물학적 또는 생물학적 **DMARD** 에 적절하게 반응하지 않은 환자에서의 단독요법 [c]		**MTX** 에 적절하게 반응하지 않은 환자 [d]		**TNF** 억제제에 적절하게 반응하지 않은 환자 [e]	
	시험 **I**		시험 **IV**		시험 **V**	
N[a]	PBO 122	젤잔즈정 5 mg 1 일 2 회 243	PBO + MTX 160	젤잔즈정 5 mg 1 일 2 회 + MTX 321	PBO + MTX 132	젤잔즈정 5 mg 1 일 2 회 + MTX 133
ACR20 3 개월 6 개월	 26% NA[b]	 59% 69%	 27% 25%	 55% 50%	 24% NA	 41% 51%
ACR50 3 개월 6 개월	 12% NA	 31% 42%	 8% 9%	 29% 32%	 8% NA	 26% 37%
ACR70 3 개월 6 개월	 6% NA	 15% 22%	 3% 1%	 11% 14%	 2% NA	 14% 16%

[a] 무작위배정 및 투여 받은 환자의 수이다.
[b] 시험 I 및 V 에서 위약군에 대한 치료가 진행되므로 3 개월 이후의 위약투여 데이터는 존재하지 않음.
[c] 유효성 부족 또는 독성으로 인하여 적어도 1 개이상의 DMARD(생물학적 또는 비생물학적)에 적절하게 반응하지 않음.
[d] 참여 기준을 충족시키기에 충분한 잔존 질병 활성의 존재로 정의되는 MTX 에 적절하게 반응하지 않음.
[e] 유효성 및/또는 내약성 부족으로 인하여 적어도 1 개이상의 TNF 억제제에 적절히 반응하지 않음.

시험 RA-IV에서 MTX 단독 투여군에 비해, 6개월에 DAS28-4(ESR)가 2.6 미만으로 평가되는 질병활성도가 낮은 환자의 비율이 이 약 5 mg 1일 2회와 MTX를 병용한 환자에서 더 높았다(표 7).

[표 7] DAS28-4(ESR)가 2.6 미만인 환자의 비율 및 잔존 활동성 관절 수

	시험 IV	
DAS28-4(ESR) 2.6 미만	**위약 + MTX 160**	**젤잔즈 5mg 1 일 2 회 + MTX 321**
6 개월 시점의 반응자 비율(n)	1%(2)	6%(19)
반응자 중, 활동성 관절이 0 개인 환자 비율(n)	50%(1)	42%(8)
반응자 중, 활동성 관절이 1 개인 환자 비율(n)	0	5%(1)
반응자 중, 활동성 관절이 2 개인 환자 비율(n)	0	32%(6)
반응자 중, 활동성 관절이 3 개 이상인 환자 비율(n)	50%(1)	21%(4)

시험 RA-IV에서 ACR 반응기준의 구성요소에 대한 결과는 표 8과 같다. 시험 RA-I, II, III, V 및 VI에서 이 약에 대한 유사한 결과가 관찰되었다.

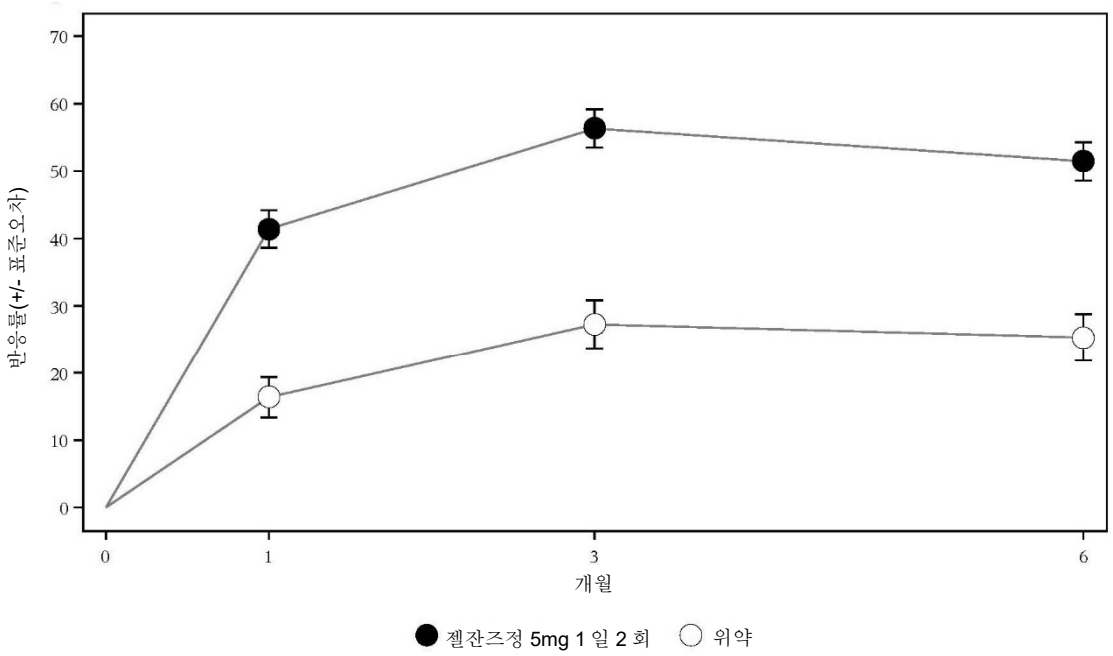
[표 8] 3 개월의 ACR 반응 구성요소

	시험 IV			
	젤잔즈정 5 mg 1 일 2 회 + MTX N=321		**위약 + MTX N=160**	
구성요소(평균)[a]	베이스라인	제 3 개월 [a]	베이스라인	제 3 개월 [a]
압통 관절 수. (0-68)	24 (14)	13 (14)	23 (13)	18 (14)
부종 관절 수 (0-66)	14 (8)	6 (8)	14 (9)	10 (9)
통증 [b]	58 (23)	34 (23)	55 (24)	47 (24)
환자의 전반적 평가 [b]	58 (24)	35 (23)	54 (23)	47 (24)
장애 지수 (HAQ-DI)[c]	1.41 (0.68)	0.99 (0.65)	1.32 (0.67)	1.19 (0.68)
의사의 전반적 평가 [b]	59 (16)	30 (19)	56 (18)	43 (22)
CRP(mg/dL)	15.3 (19.0)	7.1 (19.1)	13.7 (14.9)	14.6 (18.7)

[a] 데이터는 3 개월 시점의 평균(표준편차) 이다.
[b] 시각적 척도(Visual analog scale): 0 = 상태가 가장 좋음, 100 = 상태가 가장 나쁨.
[c] 건강평가 설문 장애지수(Health Assessment Questionnaire Disability Index): 0 = 상태가 가장 좋음, 3 = 상태가 가장 나쁨; 20 개 질문; 범주: 옷 입기와 몸 치장하기, 일어서기, 식사, 걷기, 위생, 손을 뻗기, 쥐기, 활동.

시험 RA-IV 에서 방문별 ACR20 반응자 백분율은 그림 1 과 같다. RA-I, II, III, V 및 VI 에서 이 약에 대한 유사한 반응이 관찰되었다.

[그림 1] 시험 RA-IV 의 방문 별 ACR20 반응자 백분율



* 무반응자 산입이 사용되었다. 시험을 중단한 환자는 3 개월에 관절 수 최소 20% 개선을 실패한 환자와 마찬가지로 실패로 간주하였다.

- 방사선학적 반응

관절의 구조적 손상에 대한 이 약의 영향을 평가하기 위해 2 개의 시험이 수행되었다. 시험 IV(NCT00847613) 및 시험 VI(NCT01039688)에서 관절의 구조적 손상 진행이 방사선으로 평가되었으며, 6 개월 및 12 개월 시점에서 mTSS 및 해당 구성요소인 미란 점수 및 관절강 협착 점수에 대한 베이스라인 대비 변화로 나타내었다. 또한 방사선상에서 진행이 보이지 않는 환자의 비율(mTSS 변화가 0 이하)이 평가되었다.

시험 IV 에 따르면 6 개월 시점에서 이 약 10 mg 1 일 2 회와 배경약물로 메토트렉세이트(MTX)를 투여한 환자 군을 위약과 MTX 를 투여한 군과 비교하였을 때, 구조적 손상 진행이 감소하였다. 이 약 5 mg 을 1 일 2 회 투여했을 때, 이 약은 구조적 손상의 평균 진행에 유사한 영향을 미치는 것으로 나타났다(통계적으로 유의하지는 않음). 이러한 결과는 표 9 에 나와있으며, 미란 및 관절강 협착 점수의 분석은 전체 결과와 일관성을 보였다.

6 개월 시점에서, 이 약 5 mg 또는 10 mg 을 1 일 2 회로 MTX 와 함께 투여한 환자군의 84% 및 79%가 방사선상에서 진행이 보이지 않은 것에 비해, 위약과 MTX 를 투여한 군에서는 74%만이 방사선상에서 진행이 보이지 않았다.

표 9 에서와 같이, 시험 VI 에서 이 약 단독요법은 MTX 투여군에 비해 6 개월 및 12 개월 시점에서 구조적 손상 진행을 억제했다. 미란 및 관절강 협착 점수의 분석은

전체 결과와 일관성을 보였다.

6 개월 시점에서, 이 약 5 mg 또는 10 mg 을 1 일 2 회 투여 받은 군의 73% 및 77%가 방사선상에서 진행이 보이지 않은 것에 비해, MTX 투여군의 55%만이 방사선상에서 진행이 보이지 않았다.

[표 9] 6개월 및 12개월 시점에서 방사선학적 변화

	시험 IV				
	위약 N=139 평균 (SD)[a]	젤잔즈정 5 mg의 1일 2회 투여 N=277 평균 (SD)[a]	젤잔즈정 5 mg 1일 2회 투여와 위약의 평균 차[b] (CI)	젤잔즈정 10 mg의 1일 2회 투여 [d] N=290 평균 (SD)[a]	젤잔즈정 10 mg 1일 2회 투여와 위약의 평균 차[b] (CI)
mTSS[C]					
베이스라인	33 (42)	31 (48)	-	37 (54)	-
6개월	0.5 (2.0)	0.1 (1.7)	-0.3 (-0.7, 0.0)	0.1 (2.0)	-0.4 (-0.8, 0.0)
	시험 VI				
	MTX N=166 평균 (SD)[a]	젤잔즈정 5mg의 1일 2회 투여 N=346 평균 (SD)[a]	젤잔즈정 5 mg 1일 2회 투여와 MTX의 평균 차[b] (CI)	젤잔즈정 10 mg의 1일 2회 투여[d] N=369 평균 (SD)[a]	젤잔즈정 10 mg 1일 2회 투여와 MTX의 평균 차[b] (CI)
mTSS [C]					
베이스라인	17 (29)	20 (40)	-	19 (39)	-
6개월	0.8 (2.7)	0.2 (2.3)	-0.7 (-1.0, -0.3)	0.0 (1.2)	-0.8 (-1.2, -0.4)
12개월	1.3 (3.7)	0.4 (3.0)	-0.9 (-1.4, -0.4)	0.0 (1.5)	-1.3 (-1.8, -0.8)

[a] SD = 표준 편차

[b] 젤잔즈정의 최소 제곱 평균과 위약 또는 MTX의 최소 제곱 평균의 차(95% CI = 95% 신뢰 구간)

[c] 6개월 및 12개월 데이터는 베이스라인과의 평균차이다.

[d] 젤잔즈정의 권장용량은 5 mg 1일 2회 투여이다.

- 신체 기능 반응

신체 기능의 향상은 HAQ-DI 로 측정되었다. 3 개월 시점에서 이 약 5 mg 및 10 mg 을 1 일 2 회 투여 받은 환자는 위약군에 비해 신체 기능에 베이스라인 대비 큰 향상을 보였다.

시험 III(NCT00853385)에 따르면, 3 개월 시점의 베이스라인 대비 HAQ-DI 향상값에서 위약군과의 평균(95% 신뢰구간) 차이는 이 약 5 mg 을 1 일 2 회 투여한 환자군에서 -0.22(-0.35, -0.10), 이 약 10 mg 을 1 일 2 회 투여한 환자군에서 -0.32(-0.44, -0.19) 로 나타났다. 시험 I(NCT00814307), II(NCT00856544), IV(NCT00847613) 및 V(NCT00960440)의 결과도 이와 유사하였다. 12 개월의 시험에서, 이 약을 투여한 환자의 HAQ-DI 결과는 6 개월과 12 개월에서 일관성을 보였다.

- 기타 건강 관련 결과

일반적 건강 상태는 단형 건강 조사(Short Form health Survey, 이하 SF-36)로 평가되었다. 시험 I, IV 및 V 에서 이 약 5 mg 또는 10 mg 을 1 일 2 회 투여 받은 환자는 3 개월에서 신체적 요소 요약(PCS, physical component summary) 점수, 정신적 요소 요약(MCS, mental component summary) 점수 및 SF-36 의 8 개 영역 모두에서 위약과 비교하여 베이스라인 대비 큰 향상을 보였다.

(2) 건선성 관절염

안전성 및 유효성 평가를 위한 이 약의 임상 개발 프로그램에는 18 세 이상의 환자 816 명을 대상으로 한 2 건의 다기관, 무작위 배정, 이중맹검, 위약대조 확증시험(PsA-I, PsA-II)이 포함되었다. 다른 용량에 대해서도 연구되었지만, 이 약의 권장 용량은 5 mg 1 일 2 회이다. 모든 환자들은 최소 6 개월 동안 건선성 관절염 분류기준(CASPAR)에 따른 활동성 건선성 관절염이 있었고, 최소 3 개의 관절 압통/통증과 최소 3 개의 관절종창이 있었으며, 활동성 판상건선이 있었다. 이 2 건의 임상시험에서 무작위 배정된 환자들은 스크리닝단계에서 각각 다른 아형의 건선성 관절염을 보였으며, 여기에는 5 개 미만의 관절 또는 비대칭 침범(21%), 5 개 이상 관절의 침범(90%), 원위지간(DIP)관절의 침범(61%), 단절성 관절염(8%), 척추염(19%)이 포함되었다. 이 두 임상시험의 환자들은 평균(SD) 7.7(7.2)년 동안 건선성 관절염을 진단받았다. 베이스라인에서 각각 80% 및 53%의 환자들이 골부착부위염과 손발가락염이 있었다. 베이스라인에서 모든 환자들은 안정적 용량의 비생물학적 DMARDs 제제를 투여받고 있는 상태여야 했다(79%는 메토트렉세이트, 13%는 설파살라진, 7%는 레플루노미드, 1%는 기타 비생물학적 DMARDs 투여). 두 임상시험 모두 일차 평가변수는 ACR20 반응과 베이스라인대비 제 3 개월 시점에서 HAQ-DI 의 변화였다.

PsA-I 시험은 12 개월 임상시험으로, 422 명의 기존의 비생물학적 DMARDs 제제에 적절히 반응하지 않으며(각각 67% 및 33%가 1 개의 비생물학적 DMARDs 제제와 2 개 이상의 비생물학적 DMARDs 제제에 적절히 반응하지 않음), TNF 억제제 투여 경험이 없는 환자들을 대상으로 하였다. 환자들은 각각 2:2:2:1:1 비율로 이 약 5 mg 1 일 2 회, 이 약 10 mg 1 일 2 회, 아달리무맙 40mg 2 주 1 회 피하투여, 위약에서 이 약 5 mg 1 일 2 회로 전환, 위약에서 이 약 10 mg 1 일 2 회로 전환하는 군에 무작위 배정되었다. 시험약은 배경약물인 비생물학적 DMARDs 제제에 추가되었다. 위약군에 무작위 배정된 모든 환자들에게 제 3 개월째 방문에서 맹검방식으로 미리 정해진 이 약 5 mg 또는 10 mg 1 일 2 회 투여가 진행되었다. PsA-I 시험은 아달리무맙 대비 비열등 또는 우월성을 입증하기 위해 설계되지는 않았다.

PsA-II 시험은 6 개월 임상시험으로, 적어도 1 개 이상의 TNF 억제제에 적절히 반응하지 않는 환자 394 명이 대상이었다(각각 66%, 19%, 15%가 1 개의 TNF 억제제, 2 개의 TNF 억제제, 3 개 이상의 TNF 억제제에 적절히 반응하지 않음). 환자들은 각각 2:2:1:1 비율로 이 약 5 mg 1 일 2 회, 이 약 10 mg 1 일 2 회, 위약에서 이 약 5 mg 1 일 2 회로 전환, 위약에서 이 약 10 mg 1 일 2 회로 전환하는 군에 무작위 배정되었다. 시험약은 배경약물인 비생물학적 DMARDs 제제에 추가되었다. PsA-I 시험과 마찬가지로, 제 3 개월째 방문에서 위약 투여군 환자들은 맹검방식으로 미리 정해진 이 약 5 mg 또는 10 mg 1 일 2 회 투여로 진행되었다.

- 임상적 반응

이 약 5 mg 또는 10 mg 1 일 2 회, 3 개월간 투여받은 환자들이 위약군에 비해 더 높은 ACR 반응률을 보였는데($p \leq 0.05$), PsA-I 시험에서는 ACR20, ACR50, ACR70 모두에서, PsA-II 시험에서는 ACR20 및 ACR50 에서 더 높은 반응률을 보였다. PsA-II 시험의 ACR70 반응률도 통계적으로 유의미한 차이는 아니었으나($p>0.05$), 위약군보다 높게 나타났다 (표 10 및 11).

[표 10] PsA-I 시험에서 ACR 반응을 보인 환자 비율*[비생물학적 DMARDs 제제에 적절히 반응하지 않는 환자(TNF 억제제 투여경험이 없는 환자)]

투여군	위약	이 약 5 mg 1 일 2 회		이 약 10 mg[b] 1 일 2 회	
N[a]	105	107		104	
	반응률	반응률	위약군과의 차이(%) 95% CI	반응률	위약군과의 차이(%) 95% CI
제 3 개월					

ACR20 ACR50 ACR70	33% 10% 5%	50% 28% 17%	17.1(4.1, 30.2) 18.5(8.3, 28.7) 12.1(3.9, 20.2)	61% 40% 14%	27.2(14.2, 40.3) 30.9(19.9, 41.8) 9.7(1.8, 17.6)

자료가 누락된 피험자들은 무반응자로 처리되었다.
* 피험자들은 1 개의 비생물학적 DMARDs 제제를 병용투여 받았다.
[a] N: 무작위 배정되어 치료받은 환자들의 수.
[b] 이 약의 권장 용량은 5 mg 1 일 2 회이다.

[표 11] PsA-II 시험에서 ACR 반응을 보인 환자 비율*(TNF 억제제에 적절히 반응하지 않는 환자)

투여군	위약	이 약 **5 mg** **1 일 2 회**		이 약 **10 mg[b]** **1 일 2 회**	
N[a]	131	131		132	
	반응률	반응률	위약군과의 차이(%) 95% CI	반응률	위약군과의 차이(%) 95% CI
제 3 개월 ACR20 ACR50 ACR70	 24% 15% 10%	 50% 30% 17%	 26.0(14.7, 37.2) 15.3(5.4, 25.2) 6.9(-1.3, 15.1)	 47% 28% 14%	 23.3(12.1, 34.5) 13.5(3.8, 23.3) 4.5(-3.4, 12.4)

자료가 누락된 피험자들은 무반응자로 처리되었다.
* 피험자들은 1 개의 비생물학적 DMARDs 제제를 병용투여 받았다.
[a] N: 무작위 배정되어 치료받은 환자들의 수
[b] 이 약의 권장 용량은 5 mg 1 일 2 회이다.

두 시험 모두에서의 베이스라인대비 ACR 반응 기준항목의 향상은 표 12 에 나타내었다.

[표 12] PsA-I 및 PsA-II 시험에서 베이스라인 및 제 3 개월의 ACR 반응 항목

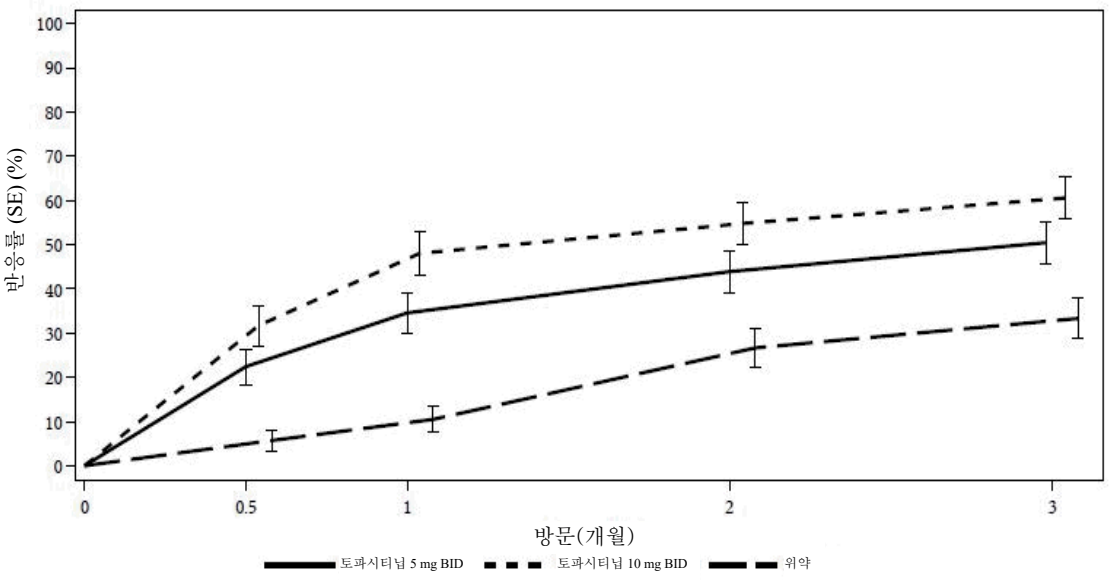
	비생물학적 DMARDs 제제에 적절히 반응하지 않는 환자(TNF 억제제 투여 경험이 없는 환자)			**TNF 억제제에 적절히 반응하지 않는 환자**		
	PsA-I 시험*			**PsA-II 시험***		
투여군	위약	이 약 5 mg 1 일 2 회	이 약 10 mg[d] 1 일 2 회	위약	이 약 5 mg 1 일 2 회	이 약 10 mg[d] 1 일 2 회
베이스라인 N	105	107	104	131	131	132
ACR 항목 [a]						
관절 압통/통증 수(0-68) 베이스라인 제 3 개월	 20.6 14.6	 20.5 12.2	 20.3 9.9	 19.8 15.1	 20.5 11.5	 25.5 14.5
관절 종창 수(0-66) 베이스라인 제 3 개월	 11.5 7.1	 12.9 6.3	 11.7 4.3	 10.5 7.7	 12.1 4.8	 12.8 6.1
관절염 통증에 대한 환자 평가 [b] 베이스라인 제 3 개월	 53.2 44.7	 55.7 34.7	 54.4 28.5	 54.9 48.0	 56.4 36.1	 59.5 38.1
관절염에 대한 환자의						

전반적 평가 [b] 베이스라인 제 3 개월	53.9 44.4	54.7 35.5	53.6 29.8	55.8 49.2	57.4 36.9	58.5 38.8
HAQ-DI[c] 베이스라인 제 3 개월	1.11 0.95	1.16 0.81	1.08 0.71	1.25 1.09	1.26 0.88	1.37 1.03
관절염에 대한 의사의 전반적 평가 [b] 베이스라인 제 3 개월	53.8 35.4	54.6 29.5	55.2 23.6	53.7 36.4	53.5 27.0	55.8 25.6
CRP(mg/L) 베이스라인 제 3 개월	10.4 8.6	10.5 4.0	8.1 2.7	12.1 11.4	13.8 7.7	15.0 7.3

* 피험자들은 한 개의 비생물학적 DMARDs 제제를 병용투여 받았다.
[a] 제시된 자료는 베이스라인 및 제 3 개월의 평균 값이다.
[b] 시각통증척도(VAS): 0 = 가장 좋음, 100 = 가장 나쁨.
[c] HAQ-DI = 건강 평가 설문지 – 장애 지수: 0 = 가장 좋음, 3 = 가장 나쁨; 질문 20 개; 분류: 옷입기 및 단장하기, 일어나기, 식사, 걷기, 위생, 뻗기, 쥐기, 기타 활동.
[d] 이 약의 권장 용량은 5 mg 1 일 2 회이다.

PsA-I 시험에서 방문별 ACR20 반응자의 비율을 그림 2 에 나타내었다. PsA-II 시험에서도 유사한 반응이 관찰되었다. 두 시험 모두에서, 베이스라인 이후의 첫 방문(제 2 주)시점에 이 약에 대한 ACR20 반응 향상이 관찰되었다.

[그림 2] PsA-I 시험에서 제 3 개월까지의 방문별 ACR20 반응자 비율*



BID=1 일 2 회; SE=표준오차.

데이터가 누락된 피험자들은 무반응자로 처리되었다.

* 피험자들은 1 개의 비생물학적 DMARDs 제제를 병용투여 받았다.

이 약의 권장 용량은 5 mg 1 일 2 회이다.

활동성 건선성 관절염이 있는 환자들에서 이 약 투여시 골부착부위염과 손발가락염에 대한 유익성이 관찰되었다.

- 신체 기능

신체 기능의 향상은 HAQ-DI 로 측정되었다. 3 개월 시점에서 이 약 5 mg 또는 10 mg 을 1 일 2 회투여 환자들은 위약군에 비해 베이스라인 대비 유의미하게 큰 향상을 보였다(p ≤0.05) (표 13).

[표 13] PsA-I 및 PsA-II 시험에서 HAQ-DI 의 베이스라인 대비 변화

	제 3 개월 시점에서, 베이스라인 대비 HAQ-DI 의 최소제곱평균 변화					
	비생물학적 DMARDs 제제에 적절히 반응하지 않는 환자 [b](TNF 억제제 투여 경험이 없는 환자)			**TNF 억제제에 적절히 반응하지 않는 환자 [c]**		
	PsA-I 시험*			**PsA-II 시험***		
투여군	위약	이 약 5 mg 1 일 2 회	이 약 10 mg[d] 1 일 2 회	위약	이 약 5 mg 1 일 2 회	이 약 10 mg[d] 1 일 2 회
N[a]	104	107	104	131	129	132
베이스라인 대비 LSM 변화	-0.18	-0.35	-0.40	-0.14	-0.39	-0.35
위약군과의 차이(95% CI)	-	-0.17 (-0.29, -0.05)	-0.22 (-0.34, -0.10)	-	-0.25 (-0.38, -0.13)	-0.22 (-0.34, -0.09)

* 피험자들은 1 개의 비생물학적 DMARDs 제제를 병용투여 받았다.
[a] N: 통계분석의 총 피험자 수
[b] 유효성 및/또는 내약성 부족으로 최소 1 개 이상의 비생물학적 DMARDs 제제에 적절하게 반응하지 않았다.
[c] 유효성 및/또는 내약성 부족으로, 최소 1 개 이상의 TNF 억제제에 적절하게 반응하지 않았다.
[d] 이 약의 권장 용량은 5 mg 1 일 2 회이다.

PsA-I 시험에서 제 3 개월 시점에 HAQ-DI 반응자 비율(반응은 베이스라인 대비 0.35 이상의 향상을 보인 경우로 정의됨)은 이 약 5 mg 1 일 2 회 투여에서 53%였고 이 약 10 mg 1 일 2 회 투여에서 55%였으며 위약군에서 31%였다. PsA-II 시험에서도 유사한 반응이 관찰되었다.

- 기타 건강 관련 결과

전반적 건강상태는 약식 건강 설문지(SF-36)로 평가되었다. PsA-I 및 PsA-II 시험에서 이 약 5 mg 1 일 2 회 또는 이 약 10 mg 1 일 2 회 투여 환자들은 3 개월시점에 신체적 요소 요약(PCS)점수가 위약군에 비해 베이스라인 대비 큰 향상이 있었으나, 정신적 요소 요약(MCS) 점수는 그렇지 않았다. 이 약 5 mg 1 일 2 회 투여 환자들은

일관적으로 신체기능, 신체 통증, 활력, 사회기능 분야에서 위약군에 비해 큰 향상이 보고되었으나, 신체적 역할, 일반 건강, 감정 역할 또는 정신 건강 분야에서는 그렇지 않았다.

- 방사선학적 반응

건선성 관절염에서 방사선학적 진행 억제에 대한 이 약의 치료효과는 PsA-I 임상시험 결과로부터 확립되지 않았다.

(3) 강직성 척추염

안정성 및 유효성을 평가하기 위한 이 약 임상개발 프로그램에는 1 건의 위약-대조 확증시험이 포함되었다(시험 AS-I). 시험 AS-I 는 최소 2 개의 NSAID 에 반응이 적절하지 않았던(부적절한 임상반응 또는 불내성) 성인환자 269 명에 대한 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 48 주투여 임상시험이었다. 환자들은 무작위 배정되어 16 주의 맹검 동안 이 약 5 mg 1 일 2 회 또는 위약을 투여 받았으며, 이후 모두 추가의 32 주 동안 이 약 5 mg 1 일 2 회로 진행되었다. 환자들은 NSAID, 코르티코스테로이드 또는 DMARD 요법에도 불구하고 강직성 척추염 질환 활동지수(BASDAI) 및 등통증 점수(BASDAI 질문 2)가 모두 4 이상으로 정의된 활성 질환이 있는 환자였다.

환자의 약 7% 및 21%가 베이스라인으로부터 제 16 주까지 각각 메토트렉세이트 또는 설파살라진을 병용투여하였다. 환자들은 베이스라인부터 제 48 주까지 안정적인 저용량 경구 코르티코스테로이드(8.6%에서 투여됨) 및/또는 NSAID(81.8%에서 투여됨)투여가 허용되었다. 환자의 22%는 1 개 또는 2 개의 TNF 억제제에 적절한 반응을 보이지 않았다.

일차 평가변수는 제 16 주에 ASAS20 반응을 달성한 환자의 비율을 평가하는 것이었다.

- 임상적 반응

이 약 5 mg 1 일 2 회를 투여받은 환자들은 제 16 주에 ASAS20, ASAS40 반응에서 위약 대비 큰 향상이 있었다(표 14). 반응은 이 약 5 mg 1 일 2 회를 투여받는 환자에서 제 16 주부터 - 제 48 주까지 유지되었다.

[표 14] 제 16 주에서 ASAS20 및 ASAS40 반응, 시험 AS-I

	위약 (N=136)	토파시티닙 5mg 1 일 2 회 (N=133)	위약 대비 차이 (95% CI)
ASAS20 반응*, %	29	56	27(16, 38)**
ASAS40 반응*, %	13	41	28(18, 38)**

* 제I종 오류-통제됨.
** p < 0.0001.

이 약의 유효성은 bDMARD 투여경험이 없는 환자 및 TNF 에 적절히 반응하지 않는 환자(IR)/bDMARD 투여경험이 있는(비 IR) 환자에서 입증되었다(표 15).

[표 15] 제 16 주에서 이전 치료경험 별 ASAS20 및 ASAS40 반응(%), 시험 AS-I

이전치료 경험	유효성 평가변수					
	ASAS20			ASAS40		
	위약 N	토파시티닙 5mg 1 일 2 회 N	위약 대비 차이 (95% CI)	위약 N	토파시티닙 5mg 1 일 2 회 N	위약 대비 차이 (95% CI)
bDMARD 무경험	105	102	28 (15, 41)	105	102	31 (19, 43)
TNFi-IR 또는 bDMARD 사용(비 IR)	31	31	23 (1, 44)	31	31	19 (2, 37)

ASAS20 = 0 - 10 척도로 최소 3 개 영역에서 베이스라인 대비 ≥ 20% 개선 및 ≥ 1 개 단위 증가, 그리고 나머지 영역에서 ≥ 20% 및 ≥ 1 개 단위 악화 없음;
ASAS40 = 0 - 10 척도로 최소 3 개 영역에서 베이스라인 대비 ≥ 40% 및 ≥ 2 개 단위 개선, 그리고 나머지 모든 영역에서 악화 없음;
bDMARD = 생물학적 질병 조절 항류마티스 제제;
CI = 신뢰 구간;
Non-IR = 적절하지 않은 반응;
TNFi-IR = 종양 괴사인자 억제제에 적절하지 않은 반응.

ASAS 반응 항목 및 질병 활성에 대한 기타 측정치의 개선은 표 16 과 같이 제 16 주에 위약과 비교하여 이 약 5 mg 1 일 2 회에서 더 높았다. 개선은 이 약 5 mg 1 일 2 회를 투여 받은 환자에서 제 16 주부터-제 48 주까지 유지되었다.

[표 16] 제16주에서 ASAS 항목 및 질병 활성에 대한 기타 측정치, 시험 AS-I

	위약 (N=136)		토파시티닙 5mg 1 일 2 회 (N=133)		
	베이스라인 (평균)	제 16 주 (베이스라인 대비 LSM 변화)	베이스라인 (평균)	제 16 주 (베이스라인 대비 LSM 변화)	위약 대비 차이 (95% CI)
ASAS 항목					

	위약 (N=136)		토파시티닙 5mg 1 일 2 회 (N=133)		
	베이스라인 (평균)	제 16 주 (베이스라인 대비 LSM 변화)	베이스라인 (평균)	제 16 주 (베이스라인 대비 LSM 변화)	위약 대비 차이 (95% CI)
– 질병 활성에 대한 환자의 전반적 평가(0-10)[a,*]	7.0	-0.9	6.9	-2.5	-1.6 (-2.07, -1.05)**
– 총 척추 통증(0-10)[a,*]	6.9	-1.0	6.9	-2.6	-1.6 (-2.10, -1.14)**
– BASFI (0-10)[b,*]	5.9	-0.8	5.8	-2.0	-1.2 (-1.66, -0.80)**
– 염증(0-10)[c,*]	6.8	-1.0	6.6	-2.7	-1.7 (-2.18, -1.25)**
BASDAI 점수[d]	6.5	-1.1	6.4	-2.6	-1.4 (-1.88, -1.00)**
BASMI[e,*]	4.4	-0.1	4.5	-0.6	-0.5 (-0.67, -0.37)**
hsCRP[f,*](mg/dL)	1.8	-0.1	1.6	-1.1	-1.0 (-1.20, -0.72)**
ASDAScrp[g,*]	3.9	-0.4	3.8	-1.4	-1.0 (-1.16, -0.79)**

* 제I종 오류-통제됨.
** p < 0.0001.
[a] 수치측정 평가척도: 0 = 비활성 또는 통증 없음, 10 = 심한 활성 또는 가장 중증의 통증.
[b] 배스 강직성 척추염 기능 지표(BASDAI) 측정: 0 = 쉬움 및 10 = 불가능
[c] 염증은 자가평가 BASDAI에서 경직으로 보고된 2명의 환자에 대한 평균이다.
[d] BASDAI 총점.
[e] 배스 강직성 척추염 계측 지표(BASMI).
[f] 고감도 C-반응 단백.
[g] C-반응 단백과 강직성 척추염질환 활성 점수.
LSM = 최소 제곱 평균

- 기타 건강 관련 결과

위약투여군과 비교하여, 이 약 5 mg 1 일 2 회 투여군은 제 16 주에 강직성 척추염 삶의 질(ASQoL)(-4.0 대 -2.0) 및 만성질환치료 기능평가 - 피로(FACIT-F) 총점(6.5 대 3.1)에서 베이스라인 대비 큰 향상을 보였다(p<0.001). 위약투여군과 비교하여, 이 약 5 mg 1 일 2 회 투여 환자들은 제 16 주에 간단한 건강설문지(SF-36v2), 신체적요소 요약(PCS)에서 일관되게 베이스라인 대비 큰 향상을 보였다.

4) 독성시험 정보

(1) 발암성

원숭이의 39 주 독성시험에서, 토파시티닙 권장용량 5 mg 1 일 2 회의 약 6 배 및 10 mg 1 일 2 회의 약 3 배 노출 수준에서(5 mg/kg 1 일 2 회 경구용량에서의 AUC 기준) 림프종이 발생되었다. 이 시험의 권장용량 5 mg 1 일 2 회의 1 배 및 10 mg 1 일 2 회의 약 0.5 배의 노출 수준에서는(1 mg/kg 1 일 2 회 경구용량에서의 AUC 기준) 림프종이 관찰되지 않았다.

토파시티닙의 발암성은 6 개월 rasH2 형질전환 마우스 발암성 시험과 2 년 랫드 발암성 시험에서 평가되었다. 토파시티닙 권장용량 5 mg 1 일 2 회의 약 34 배 및 10 mg 1 일 2 회의 약 17 배의 노출 수준에서(200 mg/kg/day 경구용량의 AUC 기준) 마우스에서의 발암성은 없었다.

Sprague-Dawley 랫드의 24 개월 경구 발암성 시험에서, 토파시티닙은 30 mg/kg/day 이상의 용량에서(권장용량 5 mg 1 일 2 회의 약 42 배 및 10 mg 1 일 2 회의 약 21 배 노출 수준의 AUC 기준) 양성 Leydig 세포종양, 동면종(갈색 지방조직의 악성종양) 및 양성 흉선종을 유발하였다. 양성 Leydig 세포종양의 사람 위험성과의 관련성은 알려져 있지 않다.

(2) 유전독성

박테리아 복귀돌연변이시험에서 토파시티닙은 돌연변이를 유발하지 않았다. 사람 림프구에 대한 *In vitro* 염색체이상시험에서, 대사 효소가 있는 상태의 염색체이상유발(clastogenicity)은 양성이었지만, 대사 효소가 없는 상태에서는 음성이었다. 토파시티닙은 *In vivo* 랫드 소핵시험, *In vitro* CHO-HGPRT 시험 및 *In vivo* 랫드 간세포 부정기 DNA 합성 시험에서 음성이었다.

(3) 생식독성

랫드에서 권장용량 5 mg 1 일 2 회의 약 17 배 및 10 mg 1 일 2 회의 약 8.3 배에 해당하는 노출 수준의 토파시티닙은(10 mg/kg/day 경구 용량에서의 AUC 기준) 착상 후 손실 증가로 암컷 수태능을 감소시켰다. 권장용량 5 mg 1 일 2 회와 동일하거나 10 mg 1 일 2 회의 약 0.5 배에 해당하는 토파시티닙 노출 수준에서는(1 mg/kg/day 의 경구 용량에서의 AUC 기준) 암컷 랫드 수태능 장애가 발생하지 않았다. 권장용량 5 mg 1 일 2 회의 약 133 배 및 10 mg 1 일 2 회의 약 67 배에 해당하는 토파시티닙 노출

수준은 (100 mg/kg/day 경구 용량에서의 AUC 기준) 수컷의 수태능, 정자 운동성 또는 정자 농도에 영향을 미치지 않았다.

[포장단위]

30 정) 30 정/병

[저장방법]

기밀용기, 실온(1-30°C) 보관

[사용기간]

외부포장을 참조하십시오

[제조자]

제조자:

Pfizer Pharmaceuticals LLC

Road # 2 KM 58.2 Barceloneta, PR 00617, Puerto Rico

Pfizer Pharmaceuticals LLC

KM 1.9 Road 689, Vega Baja, PR 00693, Puerto Rico

수입자:

한국화이자제약

서울특별시 중구 퇴계로 100, 5 층, 6 층