설명서작성년월일: 2021.11.23
설명서개정년월일: 2024.12.09

전문의약품

시빈코®정 50 mg, 100 mg, 200 mg (아브로시티닙)

Cibinqo® Tablets 50 mg, 100 mg, 200 mg (Abrocitinib)

[원료약품의 분량]

50 mg: 1 정(169 mg) 중,

유효성분: 아브로시티닙(별규) …… 50 mg

첨가제: 미결정셀룰로오스, 무수인산수소칼슘, 전분글리콜산나트륨, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 II 분홍색 (33G150000)

100 mg: 1 정(338 mg) 중,

유효성분: 아브로시티닙(별규) …… 100 mg

첨가제: 미결정셀룰로오스, 무수인산수소칼슘, 전분글리콜산나트륨, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 II 분홍색 (33G150000)

200 mg: 1 정(676 mg) 중,

유효성분: 아브로시티닙 (별규) …… 200 mg

첨가제: 미결정셀룰로오스, 무수인산수소칼슘, 전분글리콜산나트륨, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 II 분홍색 (33G150000)

[성상]

50 mg: 한 면에 “ABR50”, 다른 면에 “PFE”가 새겨진 분홍색 타원형의 필름코팅정

100 mg: 한 면에 “ABR100”, 다른 면에 “PFE”가 새겨진 분홍색 원형의 필름코팅정

200 mg: 한 면에 “ABR200”, 다른 면에 “PFE”가 새겨진 분홍색 타원형의 필름코팅정

[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

전신요법 대상 성인 및 만 12 세 이상 청소년의 중등증에서 중증 아토피피부염의 치료

[용법·용량]

아토피피부염의 진단 및 치료에 경험이 있는 의료전문가에 의해 투여가 시작되고 감독되어야 한다.

1. 권장용량

이 약의 권장 시작용량은 개별 환자 특성에 따라 1 일 1 회 100 mg 또는 200 mg 이다.

- 시작용량으로 1 일 1 회 100mg 은 정맥혈전색전증(VTE), 주요 심혈관계 이상반응(MACE), 악성종양의 위험이 높은 환자를 포함한 이 약의 이상반응 발생 위험인자가 있거나 내약성이 낮은 환자에게 권장된다('1. 경고', '3. 이상반응', '4. 일반적 주의' 항 참조). 환자가 1 일 1 회 100 mg 에 적절히 반응하지 않는 경우, 용량을 1 일 1 회 200 mg 으로 증량할 수 있다.
- 대부분의 환자에서 권장 시작용량은 1 일 1 회 200mg 이며 질환 조절이 되는 경우, 용량을 1 일 1 회 100mg 으로 줄여야 한다. 용량감소 후 질환 조절이 유지되지 않는 경우, 1 일 1 회 200 mg 으로 재투여를 고려할 수 있다.

일부 환자는 용량감소 후 질환 악화(disease flare)를 경험할 수 있다. 감량 후 질환 악화가 발생할 위험도의 증가는 아토피피부염의 전신치료 병력 및 체표면적(BSA) 50% 초과의 광범위한 질환과 관련이 있다.

이 약의 지속 투여 용량은 가장 낮은 유효한 용량이 고려되어야 한다.

24 주 후 효과가 없는 환자는 투여중단을 고려해야 한다.

이 약은 국소 코르티코스테로이드와 관계없이 사용할 수 있다. 얼굴, 목, 간찰진(intertriginous) 부위 및 생식기 부위 등 민감한 부위에는 국소 칼시뉴린 억제제를 사용할 수 있다.

1) 투여의 시작

혈소판 수 150 × 10^3/mm^3 미만, 절대림프구수(ALC) 0.5 × 10^3/mm^3 미만 절대호중구수(ANC) 1 × 10^3/mm^3 미만 또는 헤모글로빈 수치 8 g/dL 미만인 환자는 이 약 투여를 시작해서는 안 된다.

2) 복용을 잊은 경우

투여를 잊은 경우, 다음 투여까지 남은 시간이 12 시간 이상이면 가능한 빨리 복용하고, 12 시간 미만이면 복용하지 않는다. 이후에는, 예정된 시간에 투여를 재개한다.

3) 투여의 중단

만약 환자에게 중대한감염, 패혈증 또는 기회감염이 발생하면, 감염이 통제될 때까지 이 약 투여중단을 고려해야 한다.

실험실검사 이상치 관리를 위해, 표 2 에서와 같이 투여중단이 필요할 수 있다.

4) 약물상호작용

시토크롬 P450(CYP) 2C19 의 강력한 억제제(예: 플루복사민, 플루코나졸, 플루옥세틴, 티클로피딘)를 투여중인 환자는, 이 약의 권장 시작용량을 절반인 1 일 1 회 100 mg 또는 50 mg 으로 줄여야 한다.

중등증 또는 강력한 CYP2C19/CYP2C9 효소 유도제(예: 리팜피신, 아팔루타마이드, 에파비렌즈, 엔잘루타마이드, 페니토인)와 이 약의 병용은 권장되지 않는다.

2. 투여방법

1) 이 약은 음식물 섭취와 상관없이 매일 거의 같은 시간에 1 일 1 회 경구투여 한다.

2) 구역을 경험하는 환자의 경우, 음식물과 함께 투여하면 구역이 개선될 수 있다.

3) 정제는 통째로 물과 함께 삼켜야 하며, 쪼개거나 으깨거나 씹지 않는다. 이러한 방법의 투여는 임상시험에서 연구되지 않았다.

3. 특수 모집단

1) 신장애

경증 신장애 환자에서 용량조절은 필요하지 않다(예: 추정 사구체여과율(eGFR) 60 mL/min 이상 90 mL/min 미만). 중등증(eGFR 30 mL/min 이상 60 mL/min 미만)신장애 환자의 경우, 이 약의 권장용량은 절반으로 줄여 1 일 1 회 100 mg 또는 50 mg 이다.

중증(eGFR 30mL/min 미만) 신장애 환자의 경우, 이 약의 권장 시작용량은 1 일 1 회 50 mg 이며, 일일 최대용량은 100 mg 이다.

이 약은 신대체요법의 말기 신질환(ESRD) 환자에서 연구되지 않았다.

2) 간장애

경증(Child Pugh A) 또는 중등증(Child Pugh B) 간장애 환자에서 용량조절은 필요하지 않다. 이 약은 중증(Child Pugh C) 간장애 환자에 사용해서는 안된다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 감염/중대한 감염

이 약 투여 환자에서 중대한 감염이 보고되었다. 임상시험에서 가장 빈번한 중대한 감염은 단순포진, 대상포진 및 폐렴이었다. 활동성, 중대한 전신감염 환자의 경우 투여를 시작해서는 안된다. 다음의 환자에서, 이 약 투여를 시작하기 전에 치료의 위험성 및 유익성을 고려해야한다.

- 만성 또는 재발성 감염 환자
- 결핵(TB)에 노출된 환자
- 중대한 감염 또는 기회감염의 병력이 있는 환자
- 풍토병성 결핵(TB) 또는 풍토병성 진균증이 있는 지역에 거주하거나 여행한 적이 있는 환자
- 감염이 발생할 수 있는 기저질환이 있는 환자

이 약 투여 중 또는 투여 후에 환자들에게 감염의 징후와 증상을 면밀하게

모니터링해야 한다. 투여 중 새로운 감염이 발생한 환자는 즉시 진단검사를 완료하고 적절한 항균요법을 시작해야 한다. 환자를 면밀히 모니터링하며, 환자가 표준요법에 반응하지 않는 경우, 이 약 투여를 일시중단해야 한다.

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

2) 사망률

최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상의 류마티스 관절염 환자 대상으로 다른 JAK 억제제(토파시티닙)를 대상으로 진행된 대규모 무작위 시판 후 안전성 연구에서, TNF 억제제 대비 다른 JAK 억제제(토파시티닙)로 치료 받은 환자에서 갑작스러운 심혈관계 사망 등 모든 원인으로 인한 사망률이 더 높게 관찰되었다.

3) 악성 종양(비흑색종피부암(NMSC) 제외)

이 약을 포함한 JAK억제제를 투여받은 환자에서 림프종 및 다른 악성종양이 보고되었다. 아브로시티닙 100mg 보다 200mg에서 악성종양(비흑색종 피부암 제외)이 더 높은 비율로 관찰되었다.

최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상의 류마티스 관절염 환자 대상으로 다른 JAK 억제제(토파시티닙)를 대상으로 진행된 대규모 무작위 시판 후 안전성 연구에서, TNF 억제제 대비 다른 JAK 억제제(토파시티닙)로 치료받은 환자에서 악성종양(비흑색종 피부암 제외)의 발생률이 높았다.

류마티스 관절염 환자에서 림프종 및 폐암의 발생률이 TNF 억제제에 비해 다른JAK 억제제(토파시티닙) 투여 환자에서 높았다. 현재 또는 과거 흡연자의 경우 추가적인 위험성이 증가한다.

65세 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.

4) 비흑색종피부암

이 약을 투여 받은 환자에서 비흑색종피부암이 보고되었다. 모든 환자, 특히 피부암 위험이 높은 환자에게는 주기적인 피부검사가 권장된다.

5) 주요 심혈관계 이상반응(MACE)

이 약을 투여받은 환자에서 주요 심혈관계 이상반응 사례가 관찰되었다.

최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상의 류마티스 관절염 환자 대상으로 다른 JAK 억제제(토파시티닙)를 대상으로 진행된 대규모 무작위 시판 후 안전성 연구에서, TNF 억제제 대비 다른 JAK 억제제(토파시티닙)로 치료받은 환자에서 주요 심혈관계 이상반응(심혈관계 사망, 심근경색 및 뇌졸중으로 정의됨)의 발생률이 높았다.

65세 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.

6) 폐 색전증을 포함한 혈전증

이 약을 포함하여 JAK억제제를 투여받은 환자에서 심부정맥혈전증(DVT) 및 폐색전증(PE)이 보고되었다. 아브로시티닙 100mg 보다 200mg에서 정맥혈전색전증이 더 높은 비율로 관찰되었다.

이 약은 DVT/PE 위험이 있는 환자에게 주의해서 사용해야 한다. 환자에서 DVT/PE 위험성을 결정하는데 고려해야 할 위험요소는 만 65세 이상, DVT/PE 병력, 혈전성 장애, 복합호르몬피임제 또는 호르몬대체요법 사용, 주요수술을 받거나 장기간의 거동제한 등이 있다.

정맥혈전색전증 위험의 변화를 평가하기 위해 이 약 투여 중 환자를 주기적으로 재평가해야 한다. 정맥혈전색전증의 징후 및 증상이 있는 환자를 즉시 평가하고, 용량에 관계없이 정맥혈전색전증이 의심되는 환자의 경우 이 약을 중단해야 한다.

최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상의 류마티스 관절염 환자 대상으로 다른 JAK 억제제(토파시티닙)를 대상으로 진행된 대규모 무작위 시판 후 안전성 연구에서, TNF 억제제 대비 다른 JAK 억제제(토파시티닙)로 치료받은 환자에서 폐색전증, 심부정맥 혈전증, 동맥 혈전증 등 발생률이 높았다.

이러한 위험이 있는 환자에서 이 약의 사용을 피해야 한다. 환자가 혈전증 증상이 있는 경우 이 약의 사용을 중단하고 신속하게 환자의 상태를 평가해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분이나 구성성분에 과민증이 있는 환자

2) 결핵(TB)을 포함한 활동성의 중대한 전신감염 환자

3) 중증 간장애 환자

4) 임부 및 수유부

5) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 이상반응

1) 안전성 프로파일

위약대조 시험에서 이 약 200 mg 투여환자의 2% 이상에서 발생한 가장 흔한 이상반응은 구역(15.1%), 두통(7.9%), 여드름(4.8%), 단순포진(4.2%), 구토(3.5%), 어지러움(3.4%), 혈액 크레아틴인산활성효소 증가(3.1%) 및 상복부 통증(2.2%)이다. 가장 빈번한 중대한 이상반응은 감염(0.3%)이다.

2) 이상반응 표

아토피피부염 임상시험에서 총 3,848 명의 환자가 이 약을 투여 받았다. 이 중 3,050 명의 환자(5,166 명의 환자-년 노출)에 대한 통합 안전성 분석을 실시하였으며, 최소 48 주 동안 노출된 환자는 2,013 명이었다. 통합 안전성 분석에는 이 약 200 mg 을 지속적으로 투여 받은 환자 1,997 명과 이 약 100 mg 을 지속적으로 투여 받은 환자 1,053 명이 포함되었다. 이 약의 안전성 평가를 위해 위약과 최대 16 주간 비교한 5 개의 위약대조 임상시험을 통합하였다 (1 일 1 회 100 mg 투여 703 명, 1 일 1 회 200 mg 투여 684 명, 위약투여 438 명).

표 1 은 아토피피부염 임상시험에서 관찰된 이상반응을 기관계 및 빈도에 따라 기재하였다: 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100-<1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000-<1/100), 드물게(≥1/10,000-<1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000). 각 빈도내에서 이상반응은 중증도가 감소하는 순서로 나열하였다.

표 1. 이상반응

기관계	매우 흔하게 (≥1/10)	흔하게 (≥1/100-<1/10)	흔하지 않게 (≥1/1,000- <1/100)
감염		단순포진 [a], 대상포진 [b]	폐렴
혈액 및 림프계		혈소판감소증	림프구감소증
대사 및 영양			고지혈증 [c]
신경계		두통, 어지러움	
혈관			정맥혈전색전증 [d]
위장관	구역	구토, 상복부 통증	
피부 및 피하조직		여드름	
검사		크레아틴인산활성효소 증가 > 5 × ULN[e]	

a. 단순포진은 구강 헤르페스, 눈 단순포진, 생식기 헤르페스 및 헤르페스 피부염을 포함한다.
b. 대상포진은 눈 대상포진을 포함한다.
c. 고지질혈증은 이상지질혈증 및 고콜레스테롤혈증을 포함한다.
d. 정맥혈전색전증은 폐색전증과 심부정맥혈전증을 포함한다.
e. 실험실 모니터링 중 검출된 변경사항을 포함한다.

3) 특정 이상반응에 대한 설명

(1) 감염

최대 16 주간의 위약대조 시험에서 위약투여군의 27.4%와 이 약 100 mg 및 200 mg 투여군의 34.9% 및 34.8%에서 감염이 보고되었다. 대부분의 감염은 경증 또는 중등증이었다.

위약군 대비 200 mg 및 100 mg 투여군에서 감염관련 이상반응을 보고한 환자의 비율은 단순포진(4.2% 및 2.8% vs 1.4%), 대상포진(1.2% 및 0.6% vs 0%), 폐렴(0.1% 및 0.1% vs 0%)이었다. 단순포진은 단순포진 또는 헤르페스 습진의 기왕력이 있는 환자에서 더 빈도가 높았다. 대부분의 대상포진 사례는 단일피부절(single dermatome)에 나타났으며 중대하지 않았다.

장기 연장 시험을 포함한 임상시험에서 이 약 100 mg 또는 200 mg 을 일관되게 투여한 모든 환자 중, 대상포진 발생률은 이 약 200 mg 투여군(100 환자-년 당 4.36)에서 이 약 100 mg 투여군(100 환자-년 당 2.61)보다 더 높았다. 또한 대상포진 발생률은 만 65 세 이상 환자(위험비(HR) 1.76), 대상포진 병력이 있는 환자(위험비 3.41), 베이스라인에서 중증 아토피피부염 환자(위험비 1.17) 및 대상포진 발생 전 확인된 ALC 가 1.0 × 10^3/mm^3 미만인 환자(위험비 2.18)에서 더 높았다('4. 일반적 주의' 항 참조).

최대 16 주간의 위약대조 시험에서 중대한 감염 발생률은 위약군에서 100 환자-년 당 1.81, 100 mg 투여군에서 100 환자-년 당 3.32, 200 mg 투여군에서 100 환자-년 당 1.12 였다. 장기 연장 시험을 포함한 임상시험에서 이 약 100 mg 또는 200 mg 을 일관되게 투여한 모든 환자 중, 중대한 감염 발생률은 100 mg 투여 시 100 환자-년 당 2.20 이었고 200 mg 투여 시에는 100 환자-년 당 2.48 이었다. 가장 흔하게 보고된 중대한 감염은 단순포진, 대상포진 및 폐렴이었다.

(2) 기회감염

대부분의 기회감염은 중대하지 않은 다중피부절(multidermatomal) 피부대상포진 사례였다. 장기 연장 시험을 포함한 임상시험에서 이 약 100 mg 또는 200 mg 을 일관되게 투여 받은 모든 환자 중, 기회감염 중 대상포진 발생률은 이 약 100 mg 투여군에서 100 환자-년당 0.70 명, 200 mg 투여군에서 100 환자-년당 0.96 명이었다. 기회감염 중 대상포진의 대부분은 경증 또는 중등증이었다.

(3) 정맥혈전색전증

장기 연장시험을 포함한 임상시험에서 이 약 100 mg 또는 200 mg 을 일관되게 투여한 모든 환자에서 폐색전증 발생률은 이 약 100 mg 투여군에서 100 환자-년 당 0.05, 이 약 200 mg 투여군에서 100 환자-년 당 0.21 이었다. 심부정맥혈전증(DVT) 발생률은 이 약 100 mg 투여군에서 100 환자-년 당 0.05, 이 약 200 mg 투여군에서 100 환자-년 당 0.06 이었다.

(4) 혈소판감소증

최대 16 주간의 위약대조 시험에서, 이 약의 투여는 용량-관련 혈소판 수 감소와 관련이 있었다. 혈소판에 대한 최대 영향은 4 주 이내에 관찰되었으며, 이 후 지속적인 투여에도 불구하고 혈소판수치는 베이스라인으로 회복되었다.

이 약 200 mg 에 노출된 환자의 0.1%에서 혈소판 수 50 × 10^3/mm^3 미만이 보고되었으며, 100 mg 또는 위약투여 환자에서는 보고되지 않았다. 장기연장 시험을 포함한 임상시험에서 이 약 100 mg 또는 200 mg 을 일관되게 투여한 모든 환자들 중, 혈소판 수 50 × 10^3/mm^3 미만의 발생률은 200 mg 투여군에서 100 환자-년 당 0.15, 100 mg 투여군에서 100 환자-년 당 0 이었으며, 대부분 4 주차에 발생하였다. 혈소판 수 75 × 10^3/mm^3 미만은 만 65 세 이상의 환자에서 더 많이 나타났다. 혈소판 수 75 × 10^3/mm^3 미만인 청소년은 없었다.

(5) 림프구감소증

최대 16주간의 위약대조 시험에서, 이 약 200 mg투여 환자 중 2명 (0.3%)에서 ALC 0.5 × 10^3/mm^3 미만이 발생했으며, 100 mg 또는 위약투여군에서는 발생하지 않았다. 두 사례 모두 노출 후 처음 4 주 동안 발생했다. 장기연장시험을 포함한 임상시험에서 이 약 100 mg 또는 200 mg 을 일관되게 투여한 모든 환자들 중, ALC 0.5 × 10^3/mm^3 미만의 발생률은 200 mg 투여군에서 100 환자-년 당 0.34, 100 mg 투여군에서 100 환자-년 당 0 이었고, 만 65 세 이상의 환자에서 가장 높은 발생률이 관찰되었다. ALC 0.5 × 10^3/mm^3 미만인 청소년은 없었다.

(6) 지질 상승

최대 16 주간의 위약대조 시험에서 제 4 주차에 위약 대비 저밀도지질단백콜레스테롤(LDL-C), 총콜레스테롤 및 고밀도지질단백콜레스테롤(HDL-C)의 용량관련 증가가 있었다. 이러한 증가는 투여기간의 최종방문시점까지 유지되었다. 제 4 주차에 LDL-C 의 중앙값(%) 변화는 200 mg, 100 mg 및 위약 노출군에서 각각 9.1%, 4.9% 및 -2.8%였다. 12 개월째에 중앙값(%) 변화는 200 mg 및 100 mg 군에서 각각 22.8% 및 13.7%였다. 제 4 주차에 HDL-C 의 중앙값(%) 변화는 200 mg, 100 mg 및 위약 노출군에서 각각 20.0%, 12.1% 및 0%였다. 200 mg 및 100 mg 군에서 12 개월째에 중앙값(%) 변화는 각각 17.1% 및 8.9%였다. 고지혈증 관련사례는 이 약 100 mg 노출군의 0.4%, 200 mg 노출군의 0.6%, 위약 노출군의 0%에서 발생했다.

(7) 크레아틴인산활성효소 상승(CPK)

최대 16 주간의 위약대조 시험에서는 위약투여군의 1.8%, 이 약 100 mg

투여군의 1.8%, 200 mg 투여군의 3.8%에서 유의한 CPK 치(5 × ULN 초과) 증가가 보고되었다. 대부분의 상승은 일시적이었으며 모든 사례가 약물 투여중단으로 이어지지 않았다.

(8) 구역

최대 16 주간의 위약대조 시험에서 구역은 위약투여군의 1.8%와 이 약 100 mg 및 200 mg 투여군의 6.3% 및 15.1%에서 각각 보고되었다. 구역으로 인한 투여중단은 이 약을 투여한 환자의 0.4%에서 발생했다. 구역 환자 중 63.5%에서 치료 첫 주에 구역이 시작되었다. 구역 지속기간의 중앙값은 15 일이었다. 대부분의 사례는 경증에서 중등증이었다.

(9) 여드름

최대 16 주간의 위약대조 시험에서 위약 투여군의 0.2%, 이 약 100 mg 및 200 mg 투여군의 1.8% 및 4.8%에서 여드름이 보고되었다. 여드름으로 인해 투여를 중단한 피험자는 없었다. 모든 사례의 중증도는 경증에서 중등증이었다.

4) 소아 모집단

아토피피부염 환자를 대상으로 한 임상시험에서 총 635 명의 청소년(만 12 세-만 18 세 미만)이 이 약을 투여 받았으며, 이는 1,326.1 환자-년 노출을 나타낸다. 아토피피부염 임상시험에서 관찰된 소아의 안전성 프로파일은 성인 모집단과 유사했다.

4. 일반적 주의

1) 결핵

이 약을 투여한 임상시험에서 결핵이 관찰되었다. 환자는 이 약 투여를 시작하기 전에 결핵(TB) 선별검사를 받아야 하며, 결핵 발병률이 높은 지역의 환자에서는 연간 선별검사를 고려해야한다. 이 약은 활동성결핵 환자에 투여하면 안된다. 새로 잠복성 결핵을 진단받았거나 치료되지 않은 이전 잠복성 결핵환자의 경우, 이 약 투여를 시작하기 전에 잠복성 결핵에 대한 예방요법을 시작해야한다.

2) 바이러스 재활성화

헤르페스 바이러스 재활성(예: 대상포진, 단순포진)을 포함한 바이러스 재활성이 임상시험에서 보고되었다. 대상포진 감염률은 이 약 200 mg 을 투여받은 환자,

만 65 세 이상의 환자, 대상포진 병력이 있는 환자, 이전에 확인된 ALC 가 1 × 10^3/mm^3 미만인 환자 및 베이스라인에서 중증 아토피피부염이었던 환자에서 더 높았다. 만약 환자에게 대상포진이 발생하면, 에피소드가 해소될 때까지 일시적으로 투여 중단을 고려해야한다.

이 약의 임상시험에서 헤르페스 습진(대부분 단순포진 바이러스로 인한 전파성 바이러스 감염)이 보고되었다. 이는 아토피피부염 환자에서 수포성 및 미란성 병변의 급속한 확산, 발열 및 권태감이 특징이며 항바이러스제를 이용한 즉각적인 치료가 필요하다. 헤르페스 습진 감염이 해소될 때까지 사례의 중증도에 따라 이 약의 투여중단 또는 일시중단을 고려해야 한다.

이 약 투여를 시작하기 전 및 투여 중에는 임상지침에 따라 바이러스성 간염 선별검사를 수행해야 한다. 활동성 B 형간염 또는 C 형간염(C 형간염 PCR 양성) 감염의 증거가 있는 환자는 임상시험에서 제외되었다. B 형간염 표면항원 음성, B 형간염 핵심항체 양성, B 형간염 표면항체 양성 환자는 B 형간염 바이러스(HBV) DNA 검사를 받았다. HBV DNA 가 정량하한(LLQ) 이상인 환자는 제외되었다. HBV DNA 가 음성이거나 LLQ 미만인 환자에게 이 약 투여를 시작할 수 있었으며, 이런 환자에서는 HBV DNA 모니터링이 진행되었다. HBV DNA 가 검출되면 간 전문의와 상담해야 한다.

3) 예방접종

이 약 투여환자 중 백신접종 반응에 대해 사용가능한 자료는 없다. 이 약 투여 중 또는 투여직전에는 약독화 생백신 사용을 피해야 한다. 이 약 투여를 시작하기 전에 최신 예방접종지침에 따라 환자에게 대상포진 예방접종을 포함한 모든 예방접종을 제공하는 것이 권장된다.

4) 혈액학적 이상

임상시험의 0.5% 미만의 환자에서 ALC 0.5 × 10^3/mm^3 미만 및 혈소판수 50 × 10^3/mm^3 미만이 관찰되었다. 혈소판수 150 × 10^3/mm^3 미만, ALC 0.5 × 10^3/mm^3 미만, ANC 1 × 10^3/mm^3 미만 또는 헤모글로빈수치가 8 g/dL 미만인 환자에게 이 약 투여를 시작해서는 안 된다(용법·용량 참조). 이 약 투여시작의 4 주 후에는 전체 혈구수를 모니터링해야 하며, 이후에는 일상적인 환자관리에 따른다(표 2 참조).

5) 지질

혈액 지질 지표의 용량-의존적 증가가 위약 대비 이 약을 투여받은 환자에서 보고되었다. 이 약 투여시작의 약 4 주 후에 지질 지표를 평가해야 하며 이후 심혈관계질환 위험성에 따라 평가되어야 한다. 이러한 지질 지표의 상승이 심혈관 이환율 및 사망률에 미치는 영향은 확인되지 않았다. 지질 지표가 비정상적인 환자는, 고지혈증과 관련 알려진 심혈관위험으로 인해 임상지침에 따라 추가로 모니터링되고 관리되어야 한다. 이 약을 선택한 경우, 임상지침에 따라 지질농도 관리를 수행해야 한다.

6) 실험실검사 모니터링

표 2. 실험실 검사 및 모니터링 지침

실험실 검사	모니터링 지침	조치
혈소판 수를 포함한 전혈구수, 절대림프구수(ALC), 절대호중구수(ANC), 및 헤모글로빈(HB)	투여시작 전, 시작 4주 후, 그리고 이후에는 일상적인 환자관리에 따름	혈소판: 혈소판 수가 50 × 10^3/mm^3 미만이면 투여를 중단한다.
		ALC: ALC가 0.5 × 10^3/mm^3 미만이면 투여를 일시중단해야 하며, ALC가 이 수치 이상으로 회복되면 투여를 재개할 수 있다.
		ANC: ANC가 1 × 10^3/mm^3 미만이면 투여를 일시중단해야 하며, ANC가 이 수치 이상으로 회복되면 투여를 재개할 수 있다.
		Hb: Hb가 8 g/dL 미만이면 투여를 일시중단해야 하며, Hb가 이 수치 이상으로 회복되면 투여를 재개할 수 있다.
지질 지표	투여시작 전, 시작 4주 후, 그리고 이후에는 고지혈증 임상지침에 따름	환자는 고지혈증 임상지침에 따라 모니터링되어야 한다.

7) 운전 및 기계사용능력에 미치는 영향

이 약은 진정효과가 없거나 무시할 만하다. 다만, 이 약 복용 후 어지러움을 경험한 환자는 어지러움이 사라질 때까지 운전이나 기계사용을 삼가야 한다.

5. 상호작용

1) 다른 약물이 이 약의 약동학에 미치는 영향

이 약은 주로 CYP2C19 및 CYP2C9 효소로 대사되고 CYP3A4 및 CYP2B6 효소로는 덜 대사되며, 활성 대사체는 유기음이온수송체 3(OAT3)의 기질로 신장으로 배설된다. 따라서, 이 약 및/또는 활성 대사체의 노출은 CYP2C19 또는 CYP2C9 을 강력하게 억제 또는 유도하거나 OAT3 수송체를 억제하는 약물에 의해 영향을 받을 수 있다. 이러한 결과에 따른 적절한 용량조절은 '용법·용량'에 요약되어있다.

2) CYP2C19/CYP2C9 억제제와 병용투여

이 약 100 mg 을 플루복사민(강력한 CYP2C19 및 중등증의 CYP3A 억제제) 또는 플루코나졸(강력한 CYP2C19, 중등증의 CYP2C9 및 CYP3A 억제제)과 병용투여시, 이 약 활성성분의 노출정도는 단독투여에 비해 각각 91% 및 155% 증가했다.

3) CYP2C19/CYP2C9 유도제와 병용투여

CYP 효소의 강력한 유도제인 리팜피신을 다회투여한 후 이 약 200 mg 을 투여했을 때, 이 약 활성성분 노출이 약 56%감소했다. 생리학기반 약동학 모델 분석결과에 따르면, CYP 효소의 중등도 유도시에는 이 약 활성성분 노출이 약 44% 감소한다.

4) OAT3 억제제와 병용투여

이 약 200 mg 을 OAT3 억제제인 프로베네시드와 병용투여 시, 이 약 활성성분 노출이 약 66%증가했다. 이는 임상적으로 유의하지 않으며, 용량조절이 필요하지 않다.

5) MAO 억제제와 병용투여

시험관 내(*In-vitro*)에서, 이 약은 MAO-A 를 가역적으로 억제하는 것으로 나타났다. 사람을 대상으로 이 약과 셀레길린 또는 이소카복사지드와 같은 MAO 억제제의 병용투여는 연구되지 않았다. 이 약과 MAO 억제제를 병용투여 할 경우 주의해야한다.

6) 위 pH 를 증가시키는 약물과의 병용투여

이 약 활성성분 노출에 대한 위 pH 상승효과는 임상적으로 유의미하지 않으며 용량조절이 필요치 않다.

H2-수용체 길항제인 파모티딘 40 mg 과 이 약 200 mg 을 병용투여 시, 이 약 활성성분의 C_{max} 및 AUC_{inf} 는 각각 약 82% 및 20% 감소했다. 제산제 또는 프로톤펌프 억제제(오메프라졸)에 의한 위 pH 증가가 이 약의 약동학에 미치는 영향은 연구되지 않았고, 파모티딘에서 관찰된 것과 유사하게 이 약의 흡수를 감소시킬 수 있다.

7) 이 약이 다른 약물의 약동학에 미치는 영향

경구 피임약(예: 에티닐 에스트라디올/레보노르게스트렐) 또는 BCRP 및 OAT3 (예: 로수바스타틴), MATE1/2K (예: 메트포르민), CYP3A4 (예: 미다졸람), CYP1A2(예: 카페인) 및 CYP2B6(예: 에파비렌즈)의 기질과의 약물-상호작용 시험에서 임상적으로 유의한 이 약의 영향은 관찰되지 않았다.

시험관 내에서 이 약은 P-gp 의 억제제이다. 다비가트란에텍실레이트(P-gp 기질)와 이 약 200 mg 단회 병용투여 시, 다비가트란의 AUC_{inf} 및 C_{max} 가 단독투여에 비해 각각 약 53% 및 40% 증가했다. 이 약과 다비가트란을 병용투여하는 경우 주의가 필요하다. 다른 P-gp 기질의 약동학에 대한 이 약의 영향은 평가되지 않았다. 디곡신, 시클로스포린과 같이 치료역이 좁은 P-gp 기질의 농도가 증가할 수 있으므로 주의해야 한다.

시험관 내에서, 이 약은 CYP2C19 효소의 억제제이다. 오메프라졸 10 mg 단회용량과 이 약 200 mg 1 일 1 회를 병용투여시, 오메프라졸의 AUC_{inf} 및 C_{max} 가 각각 약 189% 및 134% 증가했고, 이는 이 약이 CYP2C19 효소의 중등도 억제제임을 나타낸다. 주로 CYP2C19 효소에 의해 대사되는 좁은 치료역의 약물(예: S-메페니토인, 클로피도그렐)과 이 약을 병용투여 시 주의해야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임신 중 이 약의 사용은 금기이다. 임부에 대한 이 약의 자료는 없거나 제한적이다. 동물시험에서 생식독성이 나타났다. 이 약은 임신한 랫드와 토끼의 태자에서 골격변형을 일으키고, 랫드의 분만 및 출생 전/후 발달에 영향을 미치는 것으로 나타났다.

2) 수유부

신생아/영아에 대한 위험성을 배제할 수 없으며, 모유수유 중 이 약의 사용은 금기이다. 모유내 이 약의 존재, 모유수유한 영아에 미치는 영향 또는 모유생성에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 이 약은 수유 중인 랫드의 모유로 분비되었다.

3) 가임여성 및 수태능

가임여성은 이 약 투여 중 그리고 최종투여 후 1 개월간 효과적인 피임법을 사용해야 한다. 가임여성에서 임신 계획 및 예방을 권장한다.

랫드 연구결과에 따르면, 이 약의 경구투여는 암컷의 수태능을 일시적으로 감소시킬 수 있다. 암컷 랫드 수태능에 대한 이러한 영향은 이 약의 경구투여 중단 1 개월 후 가역적이었다.

7. 소아에 대한 투여

청소년(만 12 - 17 세)의 권장 시작용량은 1 일 1 회 100 mg 이다. 만 12 세 미만 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

만 65 세 이상 환자의 권장 시작용량은 1 일 1 회 100 mg 이다.

만 65 세 이상 총 176 명의 환자가 이 약의 임상시험에 등록되었다. 고령자에서 관찰된 안전성프로파일은 다음을 제외하고 성인 모집단과 유사했다: 젊은 환자 대비 만 65 세이상의 환자에서 임상시험중단 비율이 더 높았고, 중대한 이상반응이 더 있었다. 만 65 세이상 환자에서 낮은 혈소판 및 ALC 값이 발생할 가능성이 더 높았고, 젊은 환자보다 대상포진 발생률이 더 높았다. 만 75 세이상 환자에 대한 자료는 제한적이다.

<만 65 세 이상 환자에서의 사용>

토파시티닙(다른 JAK 억제제)의 대규모 무작위 연구에서 관찰된 바와 같이, 만 65 세 이상 환자에서 주요 심혈관계 이상반응, 악성종양, 중대한 감염 및 모든 원인으로 인한 사망의 위험증가를 고려하여, 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 주의해서 사용하여야 한다.

9. 과량투여 시의 처치

이 약은 단회경구투여로 800 mg 까지 및 28 일 동안 매일 400 mg 까지 임상시험에서 투여되었다. 이상반응은 저용량에서 나타난 것과 유사했으며 특정 독성은 확인되지 않았다. 이 약 과량투여시 별도의 해독제는 없다. 과량 투여한 경우, 환자에서 이상반응의 징후와 증상에 대해 모니터링하는 것이 권장된다. 치료는 대증적이고 보조적이어야 한다.

건강한 성인 자원자에서 800 mg 까지 단회-경구투여한 약동학자료에 따르면 투여량의 90%이상이 48 시간내에 소실될 것으로 예상된다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

3) 모든 미사용 약물 또는 폐기물은 국내규정에 따라 폐기한다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 작용기전

이 약은 Janus kinase(JAK)1 억제제이다. JAK 은 세포막에서 사이토카인 또는 성장인자-수용체 상호작용으로 발생하는 신호를 전달하는 세포내 효소로서, 조혈 및 면역세포기능의 세포과정에 영향을 준다. JAK 은 유전자발현을 포함한 세포내 활성을 조절하는 신호변환기 및 전사활성자(STAT, Signal Transducers and Activators of Transcription)를 인산화 및 활성화한다. JAK1 억제는 STAT 의 인산화 및 활성화를 방지하여 신호전달경로를 조절한다.

생화학적 분석에서 이 약은 다른 3 개의 JAK 동형 단백질, 즉 JAK2(28 배), JAK3(340 배 초과) 및 티로신키나제 2(TYK2, 43 배)에 비해 JAK1 에 대한 선택성을 갖는다. 세포환경에서는 JAK1 을 포함하는 신호쌍을 통해 사이토카인 유도 STAT 인산화를 우선적으로 억제하고, JAK2/JAK2 또는 JAK2/TYK2 쌍에

의한 신호를 전달한다. 특정 JAK 효소의 선택적 억제와 임상효과의 관련성은 알려져 있지 않다.

(2) 약력학적 효과

이 약은 고감도 C-반응성단백질(hsCRP), 인터루킨-31(IL-31) 및 흉선과 활성화 조절 케모카인(TARC, thymus and activation regulated chemokine)을 포함한 염증 혈청표지자의 용량-의존적 감소와 연관되었다. 이러한 변화는 약물중단 후 4 주 이내에 거의 베이스라인으로 돌아왔다.

평균 절대림프구 수는 이 약 투여를 시작한 후 2 주까지 증가했으며, 치료 9 개월 시점에 베이스라인으로 돌아왔다. 대부분의 환자는 기준범위 내의 ALC 를 유지했다. 이 약의 투여는 용량 관련 B 세포 수 증가 및 용량 관련 NK 세포 수 감소와 관련이 있었다. 이러한 B 세포 및 NK 세포 수 변화의 임상적 중요성은 알려진 바 없다.

2) 약동학

(1) 흡수

이 약은 91% 이상의 경구흡수와 약 60%의 절대 경구생체이용률로 잘 흡수된다. 이 약의 경구흡수는 빠르며 최고 혈장농도는 1 시간 이내에 도달한다. 이 약의 C_{max} 및 AUC 는 모두 400 mg 까지 용량비례적으로 증가했다. 이 약의 항정상태 혈장농도는 1 일 1 회 투여 후 48 시간 이내에 도달한다. 이 약과 고지방식이의 병용은 이 약 노출에 임상관련 영향을 미치지 않았다(AUC 및 C_{max} 는 각각 약 26% 및 29% 증가했으며, T_{max} 는 2 시간 연장되었다). 임상시험에서, 이 약은 음식에 상관없이 투여되었다.

(2) 분포

정맥투여 후, 이 약의 분포용적은 약 100 L 이다. 순환하는 이 약과 활성대사체 M1 및 M2 의 약 64%, 37% 및 29%가 각각 혈장 단백질에 결합한다. 이 약과 그 활성대사체는 적혈구와 혈장사이에 균등하게 분포한다.

(3) 생체내변환

이 약의 시험관 내 대사는 여러 CYP 효소, CYP2C19(~53%), CYP2C9(~30%), CYP3A4(~11%) 및 CYP2B6(~6%)에 의해 매개된다. 사람 방사성표지시험에서 이 약이 가장 일반적인 혈중 물질이었으며, M1(3-히드록시프로필), M2(2-

히드록시프로필) 및 M4(피롤리디논 피리미딘)로 3 개의 극성 모노-히드록시화 대사체가 확인되었다. 항정상태에서 M2 및 M4 는 주 대사체이며 M1 은 부 대사체이다. 혈중 대사체 3 개 중 M1 과 M2 는 이 약과 유사하게 JAK 억제 프로파일을 가지고 있는 반면, M4 는 약리학적 활성이 없었다. 이 약의 약리활성에는 전신순환에서 모분자(~60%) 뿐만 아니라 M1(~10%) 및 M2(~30%)의 비결합노출이 기여한다. 이 약, M1 및 M2 의 비결합 노출 합계를 이 약 활성성분이라고 하며, 각각 몰 단위로 표현되고 상대역가로 보정한다.

시험관 내에서 이 약 또는 대사체는 CYP 효소(CYP2C8, CYP2C9 및 CYP2D6) 또는 uridine diphosphate glucuronyltransferases(UGT)(UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 및 UGT2B7)의 유의한 억제제 또는 유도제가 아니었다. 임상적으로 유의미한 농도에서 이 약 또는 대사체는 유기음이온수송체(OAT)3, 유기양이온 수송체(OCT)1, 다중약물 및 독성물질추출단백질(MATE)1/2K 및 유방암저항 단백질(BCRP), 유기음이온수송 폴리펩타이드(OATP) 1B1/1B3, 담즙산염 배출 펌프(BSEP), OAT1 또는 OCT2 의 억제제가 아니다.

(4) 제거

이 약의 제거 반감기는 약 5 시간이다. 이 약은 주로 대사제거기전으로 배설되며, 투여량의 1% 미만이 소변에서 미변화체로 배출된다. 이 약, M1, M2 및 M4 대사체는 주로 소변으로 배출되며 OAT3 수송체의 기질이다.

(5) 특수 모집단

<체중, 성별, 유전자형, 인종 및 연령>

체중, 성별, CYP2C19/2C9 유전자형, 인종 및 연령은 이 약의 노출에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않았다.

<청소년(만 12 세이상-만 18 세미만)>

모집단 약동학 분석에 따르면, 청소년의 평균 이 약 항정상태 노출은 일반적 체중에서 성인과 비교하여 임상적으로 유의한 차이가 없었다.

<소아(만 12 세 미만)>

만 12 세미만 소아에 대한 이 약의 약동학은 아직 확립되지 않았다. 상호작용 시험은 성인에서만 수행되었다.

<신장애>

신장애 연구에서 중증(eGFR 30 mL/min 미만) 및 중등증(eGFR 30 mL/min-60 mL/min 미만) 신장애 환자는 정상 신기능(eGFR 90 mL/min 이상) 환자에 비해 활성성분 AUCinf 가 각각 약 191% 및 110% 증가했다. 경증 신장애 환자에서 이 약의 약동학은 결정되지 않았지만, 다른 그룹에서 관찰된 결과에 따르면 경증 신장애 환자에서 활성성분 노출이 70%까지 증가할 것으로 예상된다(eGFR 60 mL/min 에서 90 mL/min 미만). 경증 신장애가 있는 아토피피부염 환자(n=756)에서 이 약의 안전성 및 유효성은 제 2 상 및 3 상시험 전체 모집단에서와 유사했으므로 70%까지의 증가는 임상적으로 유의미하지 않았다. 개별 환자의 eGFR 은 신장질환에서의 식이변경(MDRD, Modification of Diet in Renal Disease) 공식을 사용하여 추정되었다.

이 약은 신대체요법을 사용하는 ESRD 환자에서 연구되지 않았다. 제 3 상 임상시험에서 이 약은 베이스라인 크레아티닌청소율 치가 40 mL/min 미만인 아토피피부염 환자를 대상으로 평가되지 않았다.

<간장애>

정상 간기능환자에 비해 경증(Child Pugh A) 및 중등증(Child Pugh B) 간장애 환자는 활성성분의 AUC_{inf} 가 각각 약 4% 감소 및 15% 증가하였다. 이러한 변화는 임상적으로 유의하지 않으며, 경증 또는 중등증 간장애 환자에서 용량조절이 필요하지 않다. 임상시험에서, 이 약은 중증(Child Pugh C) 간장애 환자, 또는 활동성 B 형간염 또는 C 형간염 양성으로 선별된 환자에서 평가되지 않았다.

3) 임상적 안전성 및 유효성

이 약 단독투여 및 12-16 주 동안 배경약물 국소요법 병용투여의 안전성 및 유효성은 1,616 명의 환자를 대상으로 3 개의 핵심(pivotal) 3 상 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 시험(MONO-1, MONO-2 및 COMPARE)에서 평가되었다.

또한 52 주간의 단독요법에서 이 약의 안전성 및 유효성(악화된 환자(flaring patients)에서의 구조요법과 함께)이 1,233 명을 대상으로 제 3 상 유도, 무작위-철회, 이중맹검, 위약대조 시험(REGIMEN)에서 평가되었다. 이 4 개의 시험에 참여한 환자는 무작위배정 전 베이스라인에서 만 12 세 이상 중등증-중증의 아토피피부염 환자들로서 연구자평가점수(IGA, Investigator's Global Assessment) 3 이상, 습진부위 및 정도 지수(EASI, Eczema Area and Severity Index) 16 이상,

체표면적 침범(BSA involvement) 10% 이상이었고, 최고 가려움수치 평가(PP-NRS, Peak Pruritus Numerical Rating Scale)가 4 이상이었다. 또한, 이전 국소약물에 반응이 부적절하거나, 국소요법이 의학적으로 권장되지 않거나, 전신요법을 받았던 환자가 선정되었다. 모시험을 완료한 환자는 장기 연장시험(EXTEND)에 등록할 수 있었다.

<베이스라인 특성>

위약대조 시험(MONO-1, MONO-2, COMPARE) 및 공개라벨 유도, 무작위배정 철회 시험(REGIMEN)의 경우, 모든 투여군에서 41.4%-51.1%는 여성, 59.3%-77.8%는 백인, 15.0%-33.0%는 아시아인, 4.1%-8.3%는 흑인, 및 평균 연령은 만 32.1-만 37.7 세였다. 이들 시험에서 32.2%-40.8%는 베이스라인 IGA 가 4 이었고(중증 아토피피부염), 환자의 41.4%-59.5%는 이전에 아토피피부염에 대한 전신치료를 받았다. 베이스라인 평균 EASI 점수는 28.5-30.9 였고, 베이스라인 PP-NRS 는 7.0-7.3 이었으며, 베이스라인 피부과 삶의 질 지수(DLQI)는 14.4-16.0 이었다.

<임상반응>

- *12 주 단독요법(MONO-1, MONO-2) 및 16 주 TCS 병용요법(COMPARE) 시험*

제 12 주차 또는 제 16 주차에 IGA 0 또는 1 및/또는 EASI-75 의 1 차 평가변수를 모두 달성한 환자의 비율은 위약대비 이 약 100 mg 또는 200 mg 를 1 일 1 회 투여에서 유의하게 더 높았다(표 3 참조).

이 약 100 mg 또는 200 mg 을 1 일 1 회 투여 시, 위약에 비해 적어도 PP-NRS 4 점 상승을 달성한 환자의 비율이 유의하게 높았다. 이러한 개선은 이미 제 2 주에 관찰되어 제 12 주차까지 지속되었다(그림 1).

COMPARE 시험에서는, 2 주차에 두필루맙에 비해 이 약 200 mg 에서 PP-NRS 4 점을 달성한 환자의 비율이 유의하게 높았으며, 첫 번째 투여 후 4 일째에 현저하게 더 높은 가려움증에 대한 치료 반응이 나타났다.

MONO-1, MONO-2, COMPARE 의 하위그룹(예: 체중, 연령, 성별, 인종 및 이전의 전신 면역억제제 투여)에서의 치료효과는 전체 시험모집단의 결과와 일치했다.

표 3. 이 약 단독요법의 제12주차 유효성 결과

	MONO-1[c]	**MONO-2[c]**

	제12주			제12주		
	이 약 단독요법			이 약 단독요법		
	200 mg QD N=154	**100 mg QD N=156**	위약 N=77	**200 mg QD N=155**	**100 mg QD N=158**	위약 N=78
	반응자 비율% (95% CI)					
IGA 0 또는 1[a]	43.8[d] (35.9, 51.7)	23.7[d] (17.0, 30.4)	7.9 (1.8, 14.0)	38.1[d] (30.4, 45.7)	28.4[d] (21.3, 35.5)	9.1 (2.7, 15.5)
EASI-75[b]	62.7[d] (55.1, 70.4)	39.7[d] (32.1, 47.4)	11.8 (4.6, 19.1)	61.0[d] (53.3, 68.7)	44.5[d] (36.7, 52.3)	10.4 (3.6, 17.2)
EASI-90[b]	38.6[e] (30.8, 46.3)	18.6[e] (12.5, 24.7)	5.3 (0.2, 10.3)	37.7[e] (30.0, 45.3)	23.9[e] (17.2, 30.6)	3.9 (0.0, 8.2)
PP-NRS (0 또는 1)	35.4[e] (27.2, 43.6)	21.1[e] (13.9, 28.4)	3.2 (0.0, 7.5)	32.4[e] (24.5, 40.2)	21.3[e] (14.5, 28.0)	5.5 (0.3, 10.7)
PSAAD[f]	-3.2[d] (-3.6, -2.8)	-2.2[d] (-2.6, -1.9)	-1.1 (-1.7, -0.6)	-3.0[d] (-3.3, -2.7)	-2.4[d] (-2.8, -2.1)	-0.8 (-1.3, -0.3)

CI=confidence interval(신뢰구간); EASI=Eczema Area and Severity Index(습진부위 및 정도 지수); IGA=Investigator Global Assessment(시험자 전반적 평가); N=number of patients randomised(무작위 배정된 환자 수); PP-NRS=Peak Pruritus Numerical Rating Scale(피크-가려움증수치 평가 척도); PSAAD=Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis(아토피피부염의 가려움증 및 증상 평가); QD=once daily(1 일 1 회).

a. IGA 반응자는 IGA 점수가 (5 점 척도) 정상(0) 또는 거의 정상(1)에 도달하면서 동시에 베이스라인 대비 2 점이상의 감소를 보인 환자이다.
b. EASI-75, -90 및 반응자는 EASI 가 베이스라인 대비 각각 75%이상 및 90%이상 개선된 환자이다.
c. 이 약 단독요법
d. 위약 대비 다중성 보정으로 통계적으로 유의함.
e. 위약 대비 다중성 대해 보정하지 않은 경우 통계적으로 유의함.
f. 제시된 결과는 베이스라인 대비 최소제곱평균 변화이다.

표 4. 이 약과 국소요법을 병용투여한 제12주 및 제16주차 유효성 결과

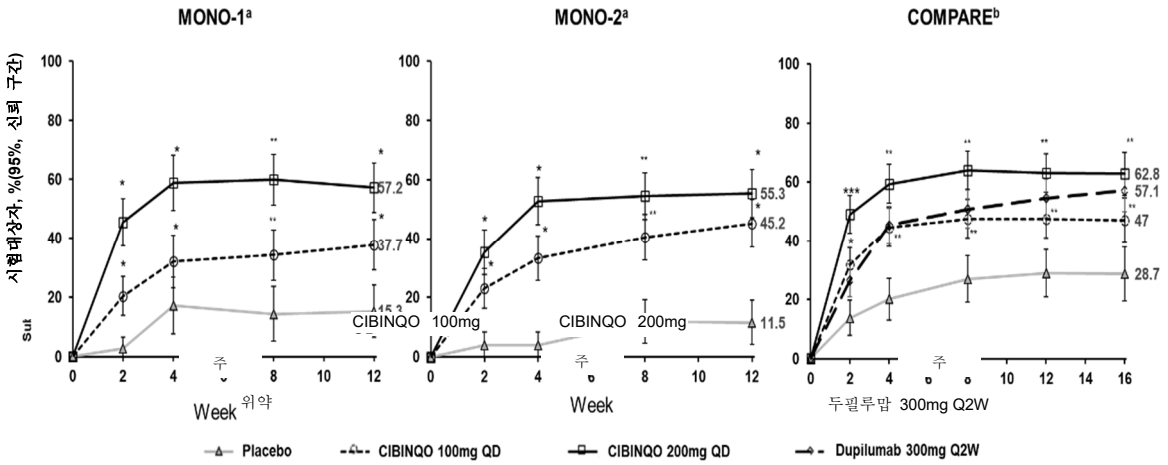
	COMPARE[c]							
	제12주				제16주			
	이 약 + 국소요법		위약 + 국소요법	두필루맙 + 국소요법	이 약 + 국소요법		위약 + 국소요법	두필루맙 + 국소요법
	200 mg N=226	**100 mg N=238**	**N=131**	**N=243**	**200 mg N=226**	**100 mg N=238**	**N=131**	**N=243**
	반응자 %(95% CI)							
IGA 0 또는 1[a]	48.4[d] (41.8, 55.0)	36.6[d] (30.4, 42.8)	14.0 (8.0, 19.9)	36.5 (30.4, 42.6)	47.5[d] (40.9, 54.1)	34.8[d] (28.6, 40.9)	12.9 (7.0, 18.8)	38.8 (32.5, 45.1)
EASI-75[b]	70.3[d] (64.3, 76.4)	58.7[d] (52.4, 65.0)	27.1 (19.5, 34.8)	58.1 (51.9, 64.3)	71.0[d] (65.1, 77.0)	60.3[d] (53.9, 66.6)	30.6 (22.5, 38.8)	65.5 (59.4, 71.6)
EASI-90[b]	46.1[e] (39.5, 52.7)	36.6[e] (30.4, 42.8)	10.1 (4.9, 15.3)	34.9 (28.8, 40.9)	48.9[e] (42.3, 55.5)	38.0[e] (31.7, 44.3)	11.3 (5.7, 16.9)	38.8 (32.5, 45.1)
PP-NRS (0 또는 1)	36.9[e] (30.4, 43.3)	21.1[e] (15.7, 26.4)	7.4 (2.8, 12.1)	24.9 (19.2, 30.5)	32.0[e] (25.0, 38.9)	24.7[e] (18.2, 31.2)	11.7 (5.2, 18.2)	24.2 (18.1, 30.3)
PSAAD[f]	-3.6[e] (-3.8, -3.3)	-2.7[e] (-3.0, -2.5)	-1.6 (-2.0, -1.3)	-3.2 (-3.5, -3.0)	-3.6[e] (-3.8, -3.4)	-2.8[e] (-3.1, -2.6)	-1.7 (-2.0, -1.3)	-3.4 (-3.6, -3.2)

CI=confidence interval(신뢰구간); EASI=Eczema Area and Severity Index(습진부위 및 정도 지수); IGA=Investigator Global Assessment(시험자 전반적 평가); N=number of patients randomised(무작위로 배정된 환자 수); PP-NRS=Peak Pruritus Numerical Rating Scale(피크-가려움증수치 평가 척도); PSAAD=Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis(아토피피부염의 가려움증 및 증상 평가).

a. IGA 반응자는 IGA 점수가 (5 점 척도) 정상(0) 또는 거의 정상(1)에 도달하면서 동시에 베이스라인 대비 2 점이상의 감소를 보인 환자이다.
b. EASI-75, -90 및 반응자는 EASI 가 베이스라인 대비 각각 75%이상 및 90%이상 개선된 환자이다.
c. 이 약과 국소요법의 병용.
d. 위약 대비 다중성에 대해 보정시 통계적으로 유의함.
e. 위약 대비 다중성에 대해 보정하지 않은 경우 통계적으로 유의함.
f. 제시된 결과는 베이스라인 대비 최소제곱평균 변화이다.

MONO-1, MONO-2 및 COMPARE 에서 시간에 따른 PP-NRS4 달성 환자의 비율은 그림 1 과 같다.

그림 1. MONO-1, MONO-2 및 COMPARE 에서 시간에 따른 PP-NRS4 달성 환자의 비율



PP-NRS=Peak Pruritus Numerical Rating Scale(피크-가려움증수치 평가 척도); QD=once daily(1 일 1 회).
PP-NRS4 반응자는 피크-가려움증수치 평가 척도(PP-NRS)가 베이스라인 대비 4 점 이상 개선된 환자이다.
a. 이 약 단독요법
b. 이 약을 국소요법과 병용
* 위약 대비 다중성에 대해 보정한 경우 통계적으로 유의함.
** 위약 대비 다중성에 대해 보정하지 않은 경우 통계적으로 유의함.
*** 두필루맙 대비 다중성에 대해 보정한 경우 통계적으로 유의함.

<건강관련 결과>

이 약 단독요법 또는 병용요법은 12 주에 환자가 보고한 결과에서 위약대비 개선을 보였다. 베이스라인에서 제 12 주까지 DLQI 총점이 위약대비 이 약 투여군에서 임상적으로 유의미하게 감소한 비율이 높았다(4 점 개선으로 정의): 이 약 200 mg 및 100 mg 에서 각각 72.6-86.4% 및 67.2-74.7%, 위약에서 32.3-56.5%. 별개로, DLQI 점수가 2 미만은 질병이 삶의질에 "영향을 미치지 않음"을 나타낸다(이 약 200 mg 및 100 mg 투여에서 각각 26.6-31.9% 및 20.3-21.9%, 대비 위약에서 5.7-12.1%).

위약대비 두 그룹 모두 12 주차에 아토피피부염 증상, 수면장애, 불안 및 우울증 증상이 호전되었고, 이는 각각 환자중심습진평가(Patient Oriented Eczema Measure(POEM) [LSM(least squares mean) 변화는 이 약 200 mg 및 100 mg 에서 각각 -10.6 에서-12.6 및 -6.8 에서-9.6, 위약은 -3.6 에서-5.1]), 아토피피부염 등급(SCORing Atopic Dermatitis(SCORAD))-수면손실보조척도(LSM 변화는 이 약 200 mg 및 100 mg 에서 각각 -3.7 에서-4.6 및 -2.1 에서-3.8, 위약은 -2.4 에서-4.6), 그리고 병원불안 및 우울증척도(Hospital Anxiety and Depression Scale(HADS))로 측정되었다.

<공개라벨 유도, 무작위배정, 철회 시험(REGIMEN)>

총 1,233 명의 환자가 공개라벨로 이 약을 투여받았다. 798 명의 유도반응자들은 무작위로 이 약 200 mg, 100 mg, 또는 위약에 배정되었다.

연속투여(200 mg 연속) 및 유도-유지투여(12 주간 200 mg 투여 후 100 mg 투여)에서 악화(flare) 예방 확률은 각각 81.1% 및 57.4%였던 반면, 12 주의 유도기간 후 투여를 중단한 환자(위약에 무작위배정)에서는 19.1%였다.

200 mg 의 16.2%, 100 mg 의 39.2% 및 위약군의 76.4%를 포함한 351 명이 국소요법과 함께 이 약 200 mg 을 구제요법(rescue medication)으로 투여 받았다.

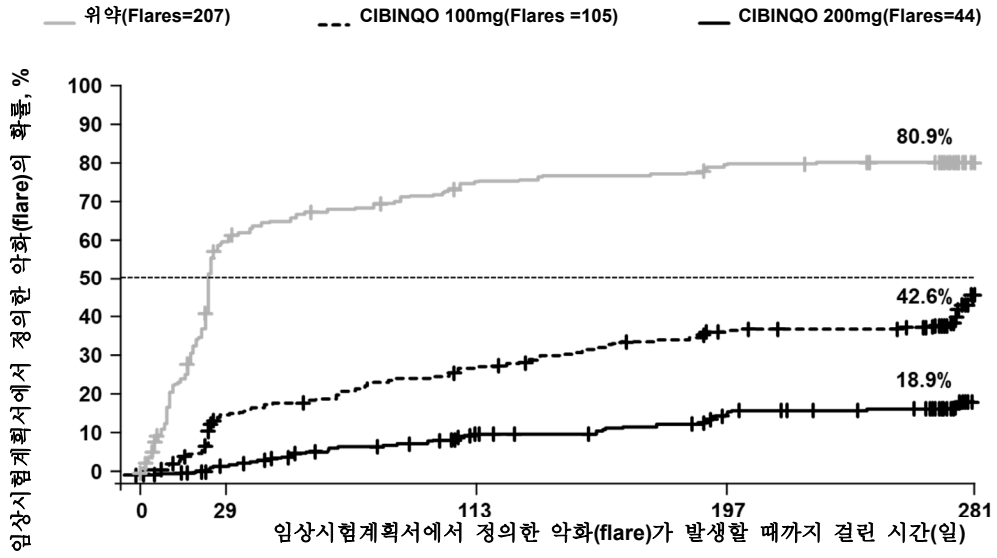
표 5. REGIMEN 에서 이 약의 유효성 결과

	이 약 단독요법 공개라벨 유도, 제12주 200 mg N=1,233
IGA 0 또는 1[a] 반응자 %(95% CI)	65.9 (63.3, 68.6)
EASI-75[b] 반응자 %(95% CI)	75.6 (73.1, 78.0)
PP-NRS 4점 향상[c] 반응자 %(95% CI)	68.3 (65.3, 71.3)

CI=confidence interval(신뢰 구간); EASI=Eczema Area and Severity Index(습진부위 및 정도 지수); IGA=Investigator Global Assessment(시험자 전반적 평가); N=number of patients randomised(무작위배정된 환자 수); PP-NRS=Peak Pruritus Numerical Rating Scale(피크-가려움증 수치평가 척도).

a. IGA 반응자는 IGA 점수가(5 점 척도) 정상(0) 또는 거의 정상(1)인 환자 및 베이스라인 대비 2 점이상 감소한환자이다.
b. EASI-75 반응자는 EASI 가 베이스라인 대비 75%이상 개선된 환자이다.
c. PP-NRS4 반응자는 PP-NRS 가 베이스라인 대비 4 점이상 개선된 환자이다.

그림 2. 임상시험계획서에 정의된 악화(flare)까지의 시간



이 약 단독요법으로 사용.
임상시험계획서에 정의된 악화(flare)=제 12 주에 EASI 반응의 50%이상을 상실하고 IGA 점수가 2 이상.
다발성-통제 시 p<0.0001 인 200 mg vs.위약; 100 mg vs.위약; 200 mg vs. 100 mg.

용량을 성공적으로 200 mg 에서 100 mg 으로 감량하고, 감량 후 적어도 12 주동안 악화 없음(flare-free)이 유지되는 예측요인을 확인하기 위해 다변량 분석을 수행했다. 해당분석에서 이전에 전신약물을 투여 받지 않은 환자(HR 1.8, 95% CI 1.2, 2.6)와 이 약 시작 전 BSA 침범 50%이하인 환자(HR 1.8, 95% CI 1.2, 2.6)는, 이전에 전신약물을 투여 받았으며, BSA 침범 50%초과인 환자들에 비해, 임상시험계획서에서 정의된 악화 없음을 유지할 가능성이 거의 2 배였다.

<장기 유효성>

승인된 모시험(예: MONO-1, MONO-2, COMPARE, REGIMEN)에서 전체 투여기간을 완료한 환자는 장기연장시험 EXTEND 등록이 고려되었다. EXTEND 에서 환자는 배경약물(국소요법)과 상관없이 이 약을 투여 받았다. 모시험에서 이 약 100 mg 또는 200 mg 1 일 1 회에 무작위 배정된 환자는 EXTEND 에서 모시험과 동일한용량의 맹검을 유지했다.

12 주 투여 후 반응을 달성하고 EXTEND 에 등록한 환자 중 대부분이 이 약 두 용량 모두에서 누적투여 제 96 주에 반응을 유지했다[100 mg 1 일 1 회 및 200 mg 1 일 1 회에서 각각 IGA(0 또는 1) 반응은 64% 및 72%, EASI-75 는 87% 및 90%, PP-NRS4 는 75% 및 80%].

12 주 투여 후에도 반응을 달성하지 못하고 EXTEND 에 등록한 환자 중 일부는

이 약의 지속투여로 베이스라인으로부터 제 24 주에 후기(late-onset) 반응을 달성했다[100 mg 1 일 1 회 및 200 mg 1 일 1 회에 대해 IGA(0 또는 1)의 경우 각각 25% 및 29%, EASI-75 는 각각 50% 및 57%]. 제 24 주에 IGA 후기 반응 달성 비율은 12 주에 부분 반응 환자(IGA=2, 경증) 중 이 약 200mg 및 100mg 에서 각각 35.5%, 39.8%였고, 12 주에 개선을 보이지 않은 환자 중 이 약 200mg 및 100mg 에서 각각 22.9%, 11.5%였다. 제 12 주 부분 반응자에서 제 24 주 후기 반응 달성 비율이 더 높았다.

COMPARE 시험에서 두필루맙을 투여받고 이후에 EXTEND 에 등록한 환자는 EXTEND 등록 시 이 약 100 mg 또는 200 mg 1 일 1 회에 무작위 배정되었다. 두필루맙 비반응자 중 많은 수의 환자는 이 약으로 변경 12 주 후에 반응을 달성하였다[100 mg 1 일 1 회 및 200 mg 1 일 1 회에서 IGA(0 또는 1) 반응은 각각 34% 및 47%, EASI-75 는 각각 68% 및 80%].

<소아 모집단>

이 약 단독요법의 안정성 및 유효성이 만 12 세-만 18 세 미만 124 명을 포함하는 2 개의 제 3 상 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 시험(MONO-1, MONO-2)에서 평가되었다. 만 12 세-만 18 세 미만 246 명을 포함하는 공개라벨 유도, 무작위배정 철회시험(REGIMEN)에서도 안전성 및 유효성이 평가되었다. 이들 시험에서 청소년 하위그룹의 결과는 전체 모집단의 결과와 일치했다.

배경약물 국소요법과 병용 시 이 약의 안전성 및 유효성은 제 3 상 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 시험 TEEN 에서 평가되었다. 이 시험에는 무작위배정 전 베이스라인에서 IGA 점수 3 이상, EASI 점수 16 이상, BSA 침범 10%이상 및 PP-NRS4 이상으로 정의되는 만 12 세-만 18 세 미만 중등증-중증 아토피피부염 환자 285 명이 포함되었다. 이전에 부적절한 반응을 보였거나 전신요법을 받은 환자도 포함 대상이었다.

<베이스라인에서의 특성>

TEEN 에서, 모든 투여군에서 여성이 49.1%, 백인이 56.1%, 아시아인 33.0%, 흑인이 6.0%였다. 연령 중앙값은 만 15 세였고 중증 아토피피부염(IGA 4) 환자비율은 38.6%였다.

표 6. TEEN 에서 청소년에 대한 이 약의 유효성 결과

	TEEN[d]

	이 약		위약
	200 mg QD N=94	100 mg QD N=95	N=96
IGA 0 또는 1[a] 반응자 %(95% CI)	46.2[e] (36.1, 56.4)	41.6[e] (31.3, 51.8)	24.5 (15.8, 33.2)
EASI-75[b] 반응자 %(95% CI)	72.0[e] (62.9, 81.2)	68.5[e] (58.9, 78.2)	41.5 (31.5, 51.4)
PP-NRS 4[c] 반응자 %(95% CI)	55.4[e] (44.1, 66.7)	52.6[e] (41.4, 63.9)	29.8 (20.0, 39.5)

CI=confidence interval(신뢰 구간); EASI=Eczema Area and Severity Index(습진부위 및 정도 지수); IGA=Investigator Global Assessment(시험자 전반적 평가); N=number of patients treated(투여받은 환자 수); PP-NRS=Peak Pruritus Numerical Rating Scale(피크-가려움증수치 평가 척도); QD=once daily(1 일 1 회).

a. IGA 반응자는 IGA 점수가 (5 점 척도) 정상(0) 또는 거의 정상(1)에 도달하면서 동시에 베이스라인 대비 2 점이상의 감소를 보인 환자이다.
b. EASI-75 반응자는 EASI 가 베이스라인 대비 75%이상 개선된 환자이다.
c. PP-NRS4 반응자는 PP-NRS 가 베이스라인 대비 4 점이상 개선된 환자이다.
d. 이 약과 국소요법 약물의 병용
e. 위약 대비 다발성에 대해 보정한 경우 통계적으로 유의함.

12 주 투여 후 반응을 달성하고 장기 연장 시험 EXTEND 에 등록한 청소년 환자 중 대부분이 이 약 두 용량 모두에서 누적투여 제 96 주에 반응을 유지했다[100 mg 1 일 1 회 및 200 mg 1 일 1 회에서 각각 IGA(0 또는 1) 반응은 62% 및 78%, EASI-75 는 89% 및 93%, PP-NRS4 는 77% 및 76%].

12 주 투여 후에도 반응을 달성하지 못하고 EXTEND 에 등록한 청소년 환자 중 일부는 이 약 두 용량 모두에서 지속투여 (베이스라인으로부터) 제 24 주에 후기 반응을 달성했다[100 mg 및 200 mg 1 일 1 회에서 각각 IGA(0 또는 1) 반응은 34% 및 28%, EASI-75 는 41% 및 55%].

4) 독성시험 정보

(1) 일반 독성

만 12 세이상의 청소년기 사람 연령에 준하는 랫드를 대상으로 최대 1 개월까지 이 약을 투여한 독성시험에서, 일시적이고 가역적인 것으로 간주되는 현미경적 뼈 이영양증 소견이 있었으며, 뼈 소견이 나타나지 않은 노출역은 최대 사람 권장용량(MRHD) 200 mg 에서 사람 AUC 의 5.7-6.1 배였다. 6 개월 독성시험에서 모든 용량군의 랫드(MRHD 200 mg 에서 사람 AUC 의 최대 25 배) 또는 시노몰구스 원숭이(사람 만 8 세이상과 유사함, MRHD 200 mg 에서 사람 AUC 의

최대 30 배)를 대상으로 수행한 모든 독성시험에서 관찰된 뼈 소견은 없었다.

(2) 유전독성

박테리아 복귀돌연변이시험(Ames 분석)에서 이 약은 변이원성이 없었다. In vivo 랫드의 골수 소핵시험 결과에 의하면 염색체의 수적 이상이나 구조적이상(clastogenic)을 유발하지 않았다.

(3) 발암성

이 약을 암컷 및 수컷 마우스에 각각 최대 75 mg/kg/day 및 60 mg/kg/day 의 경구용량으로 6 개월 투여한 Tg.rasH2 마우스에서 종양원성의 증거는 관찰되지 않았다. 2 년 발암성시험에서는 암컷 랫드에서 양성 흉선종의 발생률이 더 높았다. 이 약 관련 흉선종의 증거는 200 mg MRHD 에서 사람 AUC 의 0.6 배에 해당하는 노출의 암컷 또는 200 mg MRHD 에서 사람 AUC 의 13 배에 해당하는 노출의 수컷에서 관찰되지 않았다. 양성 흉선종과 사람의 관련성은 알려지지 않았다.

(4) 생식독성 및 발달독성

이 약은 수컷 랫드 수태능 또는 정자형성에 영향을 미치지 않았다. 이 약은 암컷 랫드 수태능에 영향을 미쳤지만(수태능 지수 감소, 황체 감소, 착상부위 감소, 착상 후 손실), MRHD 200 mg 으로 사람 AUC 의 1.9 배에 해당하는 노출에서는 수태능에 영향을 미치지 않았다. 이러한 영향은 투여중단 1 개월 후 사라졌다.

랫드나 토끼의 배·태자 발생시험에서는 태자기형이 관찰되지 않았다. 임신한 토끼의 배·태자 발생시험에서, MRHD 200 mg 으로 비결합 사람 AUC 의 4 배에 해당하는 노출에서 배·태자 생존률 또는 태자의 형태발달에 영향이 없었다. MRHD 200 mg 으로 비결합 사람 AUC 의 4 배에 해당하는 노출에서 이 약은 태자에서 앞다리 지골의 비골화 발생증가를 초래하였다.

임신한 랫드의 배·태자 발생시험에서 배·태자 치사율이 증가했지만, MRHD 200 mg 으로 사람 AUC 의 10 배에 해당하는 노출에서는 관찰되지 않았다. 이 약은 태자에서 짧은 13 번째 늑골의 골격변이 증가, 짧은 복부측돌기, 늑골비후, 비골화된 중족골 발생이 나타났지만, MRHD 200 mg 으로 사람 AUC 의 2.3 배에 해당하는 노출에서는 관찰되지 않았다.

임신한 랫드의 출산전후 발달시험에서 어미는 지연분만을 동반한 난산이 있었고, 새끼는 체중감소 및 출생 후 생존율 감소가 나타났다. MRHD 200 mg 으로 사람 AUC 의 2.3 배에 해당하는 노출에서는 어미나 새끼의 모체독성 또는 발달독성이 관찰되지 않았다.

어린 랫드(3 개월된 사람과 유사)에 이 약을 투여시, 육안 및 현미경상 뼈 소견이 나왔다. 출생후 제 10 일에 투여를 시작한 경우(200mg MRHD 에서 사람 AUC 의 0.8 배이상 노출 시), 육안상의 뼈 소견(앞다리 또는 뒷다리 또는 발의 회전이상 및/또는 사용의 손상, 골절 및/또는 대퇴골두 이상)이 있었다. 현미경상의 뼈이영양증 소견(최대 1 개월간의 랫드 일반독성 시험에서 관찰된 것과 유사)만이 치료 중단 후 완전히 가역적이었다.

또 다른 연구에서 출생 후 제 21 일부터 어린 랫드(사람 만 2 세 이상에 해당)에 아브로시티닙을 투여 시, 현미경 또는 육안상의 뼈 소견과 관련이 없었다. 출생 후 제 10 일부터 어린 랫드(3 개월된 사람 영아와 유사)에 아브로시티닙을 투여 시, 발의 회전이상, 골절 및/또는 대퇴골두 이상을 포함한 현미경 및 육안상 뼈 이상 소견이 나왔다.

[포장단위]
30 정/병

[저장방법]
기밀용기, 실온보관(1-30°C)

[사용기한]
외부포장을 참조하십시오.

[교환]
구입시 사용(유효)기한이 지났거나 변질·변패·오염되거나 손상된 의약품은 약국개설자, 의약품 판매업자에게 한하여 교환하여 드리오니 이와 같은 제품은 구입 유통 경로를 통해서 반송하여 주시기 바랍니다.

[기타]

1. 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2. 포장에 기록된 사용(유효)기한에 유의하고 사용(유효)기한이 경과된 약은 사용하지 않도록 한다.
3. 이 약을 처방·조제 또는 사용하기 전에 첨부문서를 참고한다.

<가장 최근 개정된 제품설명서의 내용은 당사 홈페이지(www.pfizer.co.kr)를 통해 확인하실 수 있습니다.>

* 의약품 부작용 신고 및 피해구제 상담: 1644-6223, 피해구제 상담: 14-3330 제품 관련 의학정보 문의: 02-317-2148 / www.pfizermedinfo.co.kr

[제조자]

제조자:

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Mooswaldallee 1, 79108 Freiburg Im Breisgau, Germany

수입자:

한국화이자제약

서울특별시 중구 퇴계로 100, 5 층, 6 층