

최초품목허가일: 2023.03.20

최종변경허가일: 2024.06.13

전문의약품

젤잔즈®시럽 1 mg/mL (토파시티닙시트르산염)

XELJANZ® oral solution 1 mg/mL (tofacitinib citrate)

[원료약품의 분량]

이 약 100 mL 중,

- 유효성분: 토파시티닙시트르산염 (토파시티닙으로서 100mg) (별규)
..... 162 mg
- 첨가제(보존제): 벤조산나트륨..... 90 mg
- 기타 첨가제: 락트산, 자일리톨, 수크랄로스, 포도향(534732T)(프로필렌글리콜 함유),
염산, 정제수

[성상]

무색투명한 용액이 흰색 병에 든 시럽제

[효능·효과]

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

- 다 음 -

가. 심혈관계 고위험군 환자

나. 악성 종양 위험이 있는 환자

1. 다발성 소아 특발성 관절염(pJIA) 및 소아 건선성 관절염(jPsA)

최초품목허가일: 2023.03.20

최종변경허가일: 2024.06.13

만 2 세 이상 만 18 세 미만에서 이전 항류마티스제제(DMARD)에 적절히 반응하지 않은 활동성 다발성 소아 특발성 관절염(pJIA: 류마티스 인자 양성[RF+] 또는 음성[RF-] 다발성 관절염 및 확장성 소수 관절염)과 소아 건선성 관절염(jPsA)의 치료.

이 약은 메토트렉세이트(MTX)와 병용투여 할 수 있으며, 메토트렉세이트에 내약성이 없거나 메토트렉세이트 투여가 부적절한 경우 단독요법으로 투여할 수 있다.

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

[용법·용량]

이 약은 상태의 진단 및 치료에 경험이 있는 전문의에 의해 투여가 시작되고 모니터링되어야 한다.

1. 투여 용량

이 약은 단독투여 또는 메토트렉세이트(MTX)와 병용투여 할 수 있다.

만 2 세 이상 만 18 세 미만 환자에서 권장용량은 다음과 같이 체중범위에 따른다.

[표 1] 만 2 세 이상 만 18 세 미만 다발성 소아 특발성 관절염 및 소아 건선성 관절염환자에서 이 약의 투여용량

체중(kg)	투여 요법
10 - < 20	1 일 2 회 3.2 mg(경구 용액 3.2 mL)
20 - < 40	1 일 2 회 4 mg(경구 용액 4 mL)
≥ 40	1 일 2 회 5 mg(경구 용액 5 mL 또는 필름코팅 정제 5 mg)

1 일 2 회 토피시티닙 5 mL 경구용액을 투여하는 체중 40 kg 이상 환자는 토피시티닙 1 일 2 회 5 mg 정제로 전환할 수 있다. 40kg 미만의 환자는 토피시티닙 경구용액에서 정제로 전환할 수 없다.

용량 조절

메토트렉세이트와 병용 시 용량 조절이 필요하지 않다.

투여의 일시중단 및 중단

이용가능한 자료에 따르면 이 약 투여 시작 후 18 주 이내에 임상적 개선이 관찰되었다. 이 기간내에 개선이 나타나지 않는 환자의 경우 지속적인 투여여부를 신중하게 재고해야 한다.

최초품목허가일: 2023.03.20

최종변경허가일: 2024.06.13

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

림프구 감소, 호중구 감소 및 빈혈 등의 용량관련 실험실 검사 이상의 관리를 위해 일시적으로 이 약 투여를 중단하는 것이 필요할 수 있다. 아래 표 2, 3 및 4 와 같이, 일시적 투여중단 또는 영구 투여중단은 실험실 검사 이상 정도에 따라 결정된다.

절대 림프구수(ALC)가 750cells/mm³ 미만인 소아 환자에서 이 약의 투여를 시작하지 않도록 권장한다.

[표 2] 낮은 절대 림프구수

낮은 절대 림프구수(ALC)	
실험실 수치 (cells/mm ³)	권고사항
ALC 750 이상	투여용량 유지
ALC 500-750	이 범위에서 감소가 지속될 경우(정례검사에서 이 범위의 2 회 연속 값), ALC 가 750 을 초과할 때까지 투여용량을 감소하거나 투여를 중단해야 한다. 이 약 5 mg 1 일 2 회 투여환자의 경우 투여를 중단한다. ALC 가 750 을 초과하면 임상적으로 적절한 투여를 재개한다.
ALC 500 미만	7 일 이내에 반복검사로 실험실 값이 확인되면 투여를 중단한다.

절대 호중구수(ANC)가 1,200cells/mm³ 미만인 소아환자에서 투여를 시작하지 않도록 권장한다.

[표 3] 낮은 절대 호중구수

낮은 절대 호중구수(ANC)	
실험실 수치 (cells/mm ³)	권고사항
ANC 1,000 초과	투여용량 유지.
ANC 500-1,000	이 범위에서 감소가 지속될 경우(정례검사에서 이 범위의 2 회 연속 값), ANC 가 1,000 을 초과할 때까지 투여용량을 감소하거나 투여를 중단해야 한다. 이 약 5 mg 1 일 2 회 투여환자의 경우 투여를 중단한다. ANC 가 1,000 을 초과하면 임상적으로 적절한 투여를 재개한다.
ANC 500 미만	7 일 이내에 반복검사로 실험실 값이 확인되면 투여를 중단한다.

헤모글로빈이 10 g/dL 미만인 소아환자에서 투여를 시작하지 않도록 권장한다.

최초품목허가일: 2023.03.20

최종변경허가일: 2024.06.13

[표 4] 낮은 헤모글로빈 수치

낮은 헤모글로빈 수치	
실험실 수치 (g/dL)	권고사항
2 g/dL 이하 감소 및 9.0 g/dL 이상	투여용량 유지.
2 g/dL 이상 감소 또는 8.0 g/dL 미만 (반복검사를 통해 확인됨)	헤모글로빈 수치가 정상화될 때까지 투여를 일시중단한다.

상호작용

5 mg 정제 또는 체중기준 등량 1일 2회 투여 받는 환자 중 강력한 시토크롬 P450(CYP) 3A4 억제제(예: 케토코나졸)를 투여 받는 환자 및 중등도 CYP3A4 억제와 강력한 CYP2C19 억제를 둘 다 야기하는 1개 이상의 병용약물(예: 플루코나졸)을 투여 받는 환자에서, 이 약의 1일 총 용량은 1일 1회 5 mg 필름코팅 정제 또는 체중기준 등량 1일 1회로 감소해야 한다.

특수 모집단

<간장애>

[표 5] 간장애에 대한 용량 조절

간장애 범주	분류	간장애에 대한 경구용액 용량조절
경증	Child Pugh A	투여용량 조절이 필요치 않다.
중등증	Child Pugh B	간기능이 정상인 경우, 투여용량을 5 mg 또는 체중기준 등량 1일 2회 투여에서 5 mg 또는 체중기준 등량 1일 1회 투여로 감소해야 한다.
중증	Child Pugh C	중증 간장애 환자에게는 이 약을 투여하지 않는다.

<신장애>

[표 6] 신장애에 대한 용량 조절

신장애 범주	크레아티닌 청소율	신장애에 대한 경구용액 용량조절
경증	50 – 80 mL/min	용량조절이 필요치 않다.
중등증	30 – 49 mL/min	용량조절이 필요치 않다.

최초품목허가일: 2023.03.20

최종변경허가일: 2024.06.13

신장애 범주	크레아티닌 청소율	신장애에 대한 경구용액 용량조절
중증(혈액투석을 받고 있는 환자 포함)	< 30 mL/min	신기능이 정상인 경우, 투여용량을 5 mg 또는 체중기준 등량 1일 2회 투여에서 5 mg 또는 체중기준 등량 1일 1회 투여로 감소해야 한다. 중증 신장애 환자는 혈액투석 후에도 감소된 용량을 유지해야 한다.

2. 투여 방법

이 약은 포장에 포함된 압입식 병어댑터 및 경구투여 시린지를 이용하여 투여해야 한다.

이 약은 음식물 섭취와 상관없이 경구 투여한다.

[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 메토틀렉세이트 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.

최초품목허가일: 2023.03.20

최종변경허가일: 2024.06.13

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.

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.

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 장기간 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 Epstein-Barr Virus와 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 5mg 1 일 2 회 또는 10 mg 1 일 2 회 투여 환자에서 높았다.

최초품목허가일: 2023.03.20

최종변경허가일: 2024.06.13

65 세 이상 환자, 현재 또는 과거 장기간 흡연자, 다른 심혈관 위험 요인이 있는 환자(예: 죽상경화성 심혈관질환 병력)는 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. 65 세 이상 환자와 정맥혈전색전증 위험요인(예: 혈전증 병력)이 확인된 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; absolute neutrophil count) 500 cells/mm³ 미만인 환자
- 6) 절대림프구수(ALC; absolute lymphocyte count) 500 cells/mm³ 미만인 환자
- 7) 헤모글로빈 수치 8 g/dL 미만인 환자
- 8) 임부 또는 임신가능성이 있는 여성

최초품목허가일: 2023.03.20

최종변경허가일: 2024.06.13

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 계실환자(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.

1) 이상반응

이상반응은 기관계(System Organ Class; SOC)에 따라 표 7 과 8 에 제시되어 있다. 각 기관계 안에서, 이상반응은 중증도가 감소하는 순으로 나열되어 있다.

최초품목허가일: 2023.03.20

최종변경허가일: 2024.06.13

[표 7] 기관계 및 CIOMS 빈도 분류에 따른 이상반응(류마티스 관절염, 건선, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 궤양성 대장염 및 다발성 소아 특발성 관절염 통합자료)^a

기관계	흔하게 (≥1/100-<1/10)	흔하지 않게 (≥1/1,000-<1/100)	드물게 (≥1/10,000-<1/1,000)
감염	폐렴 ^g , 인플루엔자 ^g , 대상포진 ^g , 요로감염 ^g , 부비동염 ^g , 기관지염 ^g , 코인두염 ^g , 인두염 ^g	결핵, 계실염, 신우신염, 연조직염, 단순포진 ^g , 바이러스성 위장염 ^g , 바이러스 감염 ^g	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 , 미코박테륨아비움복합 체 감염 ^b , 거대세포바이러스 감염, 세균성 관절염 ^c
양성, 악성 및 상세불명의 신생물 (낭종 및 폴립 포함)		비흑색종 피부암 ^d	
혈액 및 림프계	빈혈 ^g	백혈구감소증 ^g , 림프구감소증, 호중구감소증 ^g	
면역계		약물과민반응 ^{e, g}	
대사 및 영양	고지혈증 ^g	이상지질혈증 ^g , 탈수	
정신계		불면증	
신경계	두통 ^g	감각이상 ^g	
혈관계	고혈압	정맥혈전색전증 ^f	

최초품목허가일: 2023.03.20

최종변경허가일: 2024.06.13

기관계	흔하게 ($\geq 1/100 < 1/10$)	흔하지 않게 ($\geq 1/1,000 < 1/100$)	드물게 ($\geq 1/10,000 < 1/1,000$)
호흡기, 흉부 및 종격	기침 ^g	호흡곤란 ^g , 부비동 율혈	
위장관	복통 ^g , 구토 ^g , 설사 ^g , 구역 ^g , 위염 ^g , 소화불량 ^g		
간·담도		간지방증	
피부 및 피하조직	발진 ^g , 여드름 ^h	홍반, 가려움 ^g	
근골격계 및 결합조직	관절통 ^g	근골격통증 ^g , 관절종창, 힘줄염	
전신 및 투여부위	발열 ^g , 말초 부종, 피로 ^g		
검사	감마 글루타미 전달효소 증가 ^g , 혈중 콜레스테롤 증가, 체중 증가, 혈중 크레아틴 인산활성효소 증가 ^g	간효소 증가 ^g , 아미노전이효소 증가 ^g , 간기능 검사 이상, 혈중 크레아티닌 증가, 저밀도지질단백질 증가	
손상, 중독 및 수술 후 합병증		인대 염좌 ^g , 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 2013년에 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.

최초품목허가일: 2023.03.20

최종변경허가일: 2024.06.13

^f 정맥혈전색전증은 폐색전증과 심부정맥혈전증 및 망막 정맥 혈전증을 포함한다.

^g pJIA 환자에서도 보고된 이상반응.

^h 시판 후 확인된 이상반응.

[표 8]^e 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 ^b	요로성 패혈증, 과중성 결핵, 폐포자충 폐렴, 세균성 폐렴	세균혈증, 폐구균 폐렴, 거대세포바이러스 감염
양성, 악성 및 상세불명의 신생물 (낭종 및 폴립 포함)		비흑색종 피부암 ^c		
혈액 및 림프계	빈혈, 림프구감소증	백혈구감소증, 호중구감소증		
면역계		약물과민반응		
대사 및 영양		고지혈증, 이상지질혈증	탈수	
정신계		불면증		
신경계	두통	감각이상		
혈관계	고혈압	정맥혈전색전증 ^d		
호흡기, 흉부 및 종격	기침	호흡곤란, 부비동 율혈		
위장관	설사, 구역	복통, 구토, 위염, 소화불량		
간·담도		간지방증		
피부 및 피하조직		발진, 여드름 ^f , 홍반, 가려움		
근골격계 및 결합조직	관절통	관절종창, 힘줄염	근골격통증	
전신 및 투여부위	말초 부종	발열, 피로		

최초품목허가일: 2023.03.20

최종변경허가일: 2024.06.13

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)
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 환자를대상으로 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).
- e 이 표는 100 환자-년당 발생률 근거이다.
- f 시판 후 확인된 이상반응.

2) 다발성 소아 특발성 관절염(pJIA) 및 소아 건선성 관절염(jPsA)

임상 개발 프로그램에서 JIA 환자의 이상반응은 JIA 소아 모집단에서 더 흔하게 나타났던 일부감염(인플루엔자, 인두염, 부비동염, 바이러스 감염) 및 위장관 또는 전신질환(복통, 구역, 구토, 발열, 두통, 기침)을 제외하고는 성인 류마티스 관절염 환자에서의 유형 및 빈도와 일치했다.

MTX가 가장 빈번하게 사용된 병용 csDMARD였다 (제1일에 csDMARD 투여 157명의 환자 중 156명이 MTX를 투여했다). 다른 csDMARD와 병용투여한 이 약의 안전성 프로파일 자료는 충분치 않다.

· 감염

핵심(Pivotal) 제3상 이중맹검시험(시험 JIA-I)에서, 가장 흔하게 보고된 이상반응은 감염(44.3%)이었다. 감염의 중증도는 일반적으로 경증에서 중등증이였다.

통합 안전성 모집단에서, 이 약 투여 중 7 명의 환자가 보고기간 내에(시험약 마지막 투여 후 최대 28일) 중대한 감염을 경험했다. 이는 100환자-년당 1.92명의 발생률로 폐렴, 경막외고름집(부비동염 및 골막하농양 포함), 모소낭, 충수염, 대장균(*Escherichia*) 신우신염, 사지 농양 및 요로감염이 나타났다.

최초품목허가일: 2023.03.20

최종변경허가일: 2024.06.13

통합 안전성 모집단에서 보고기간내에 3명의 환자가 중대하지 않은 대상포진을 경험했으며, 이는 100환자-년당 0.82명의 발생률이었다. 1명의 추가환자가 보고 기간 외에 중대한 대상포진 사례를 경험했다.

- 간 관련 사례

소아 특발성 관절염 핵심 임상시험의 등록환자는 AST 및 ALT 수치가 정상상한치의 1.5배 미만이어야 했다. 통합 안전성 모집단에서 2회연속방문시 ALT가 정상상한치의 3배 이상 상승한 환자는 2명이었다. 2건 모두 Hy's Law 기준을 충족하지 못했다. 두 환자 모두 MTX 배경요법을 진행 중이었고 각 사례는 MTX 중단 및 이 약의 영구중단 후 해소되었다.

- 실험실 검사

임상개발 프로그램에서 소아 특발성 관절염환자의 실험실검사 변화는 성인 류마티스 관절염환자에서 관찰된 것과 일치했다. 소아 특발성 관절염 핵심 임상시험의 등록환자는 혈소판 수치가 $\geq 100,000$ cells/mm³이어야 했으며, 따라서 이 약 투여를 시작하기 전에 혈소판 수치가 $< 100,000$ cells/mm³인 JIA 환자에 대한 정보는 없다.

5. 일반적 주의

1) 중대한 감염

토파시티닙을 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 토파시티닙 투여 중 보고되었다. 일부 환자들의 경우 국소 질환 보다는 전신 질환을 보였으며, 종종 메토트렉세이트 혹은 코르티코스테로이드와 같은 면역 조절 약물을 병용하고 있었다.

퀘양성 대장염군에서, 토파시티닙 5 mg 1 일 2 회 투여와 비교하여, 토파시티닙 10 mg 1 일 2 회 투여는 더 높은 중대한 감염의 위험성과 연관되었다. 또한, 대상포진 기회감염(수막뇌염, 안과학적 및 파종성 피부 감염 포함)이 토파시티닙 10 mg 을 1 일

최초품목허가일: 2023.03.20

최종변경허가일: 2024.06.13

2 회 투여한 환자들에서 관찰되었다.

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 토파시티닙 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 폐혈증이 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 평가시 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 결핵검사서 음성이 나타났으나 결핵 감염 위험인자가 있는 환자의

최초품목허가일: 2023.03.20

최종변경허가일: 2024.06.13

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

토파시티닙에 대한 임상시험에서 헤르페스 바이러스 재활성화 사례를 포함한 바이러스 재활성화(예: 대상 포진)가 관찰되었다. 토파시티닙을 투여받은 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 토파시티닙 투여 환자에서 대상포진 사례의 증가가 관찰되었다.

토파시티닙을 투여받은 환자들에서 B 형 간염 재활성화의 시판 후 사례가 보고되었다. 만성 바이러스성 간염 재발에 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.

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 토파시티닙 5 mg 1 일 2 회, 토파시티닙 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

최초품목허가일: 2023.03.20

최종변경허가일: 2024.06.13

억제제에 비해 토파시티닙을 투여받은 환자에서 치명적이지 않은 심근경색증의 증가가 관찰되었다. 심근경색증 사례를 포함한 MACE 는 65 세 이상의 고령자, 현재 또는 과거 장기간 흡연자였던 환자 및 죽상경화성 심혈관 질환(ASCVD) 병력이 있는 환자에서 더 흔했다.

65 세 이상의 고령자, 현재 또는 과거 장기간 흡연자였던 환자 및 다른 심혈관 위험요인이 있는 환자(예: ASCVD 병력)의 경우, 다른 적절한 치료제가 없는 경우에 한하여 이 약을 사용해야 한다.

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

토파시티닙에 대한 임상시험에서 악성 종양이 관찰된 바 있으므로, 악성 종양이 있거나 병력이 있는 환자의 경우(성공적으로 완치된 비흑색종 피부암 제외) 또는 악성 종양이 발현된 환자에서 이 약 투여를 지속할지 여부를 고려할 때에는 이 약의 위험성 및 유익성을 고려해야 한다. 이 약은 악성 종양에 대한 생체방어능력에 영향을 미칠 가능성이 있다.

적어도 1 개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50 세 이상 RA 환자를 대상으로 한 대규모 무작위배정 PASS 연구에서, TNF 억제제에 비해 토파시티닙을 투여 받은 환자에서 악성종양의 증가가 관찰되었다. NMSC 제외한 악성종양은 65 세 이상 환자와 현재 또는 과거의 장기간 흡연자였던 환자에서 더 흔했다. 65 세 이상의 환자, 현재 또는 과거의 장기간 흡연자였던 환자 및 기타 악성종양 위험요인(예: 악성종양이 현재 있거나 악성종양의 병력이 있는 경우)이 있는 환자의 경우, 다른 적절한 치료제가 없는 경우에 한하여 이 약을 사용해야 한다.

토파시티닙을 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 토파시티닙 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.

토파시티닙 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 토파시티닙 투여환자에서도 폐암이 관찰되었으며, TNF 억제제에 비해 토파시티닙 10 mg 1 일 2 회 투여환자에서 증가가 관찰되었다. 토파시티닙 투여 환자에서 보고된 30 건의 폐암 중 2 건을 제외한 모든 사례가 현재 또는 과거 흡연자에서

최초품목허가일: 2023.03.20

최종변경허가일: 2024.06.13

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.

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 적절한 치료제가 없는 경우에만 토파시티닙을 사용해야 한다.

7 편의 성인 류마티스 관절염 대조 임상시험에서 12 개월의 약물 노출 동안 DMARDs 와 병용 또는 단독으로 토파시티닙을 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 토파시티닙을 투여받았으며(2,098 환자-년), 반면 약 680 명의 환자들이 최대 6 개월간 위약을 투여받았다(203 환자-년). 토파시티닙 투여 시 노출정도를 보정하여 산출한 악성종양의 발생률은 100 환자-년 당 0.62 였다.

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

2 건의 성인 활동성 건선성 관절염 대조 임상시험에서, 토파시티닙과 비생물학적 DMARDs 를 투여(6-12 개월간 약물노출)받은 474 명의 환자에서 3 건의 악성종양(비흑색종 피부암 제외)이 발생하였으나 위약과 비생물학적 DMARDs 를 투여(3 개월간 약물노출)받은 236 명의 환자에서는 0 건, 아달리무맙과 비생물학적 DMARDs 를 투여(12 개월간 약물노출)받은 106 명의 환자에서는 0 건이 발생하였다. 림프종은 보고되지 않았다. 토파시티닙을 투여받은 건선성 관절염 환자를 대상으로 한 장기간 연장시험에서 악성종양이 또한 보고되었다.

1220 명에 대한 성인 궤양성 대장염 대조 임상시험(8 주 유도요법과 52 주 유지요법 시험)동안, 토파시티닙 투여군에서 고형암 또는 림프종은 관찰되지 않았다(0 건). 장기 연장 시험의 토파시티닙 10 mg 1 일 2 회 투여군에서 악성종양(고형암 및 림프종 포함)이 더 자주 관찰되었다.

de-novo 신장 이식 환자를 대상으로 한 제 2B 상 용량조절 임상시험에서, 모든 환자가

최초품목허가일: 2023.03.20

최종변경허가일: 2024.06.13

바실릭시맙, 고용량 코르티코스테로이드 및 마이코페놀릭산 제제를 투여받았다. 토파시티닙을 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

토파시티닙을 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 토파시티닙 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 피부검사가 권장된다.

궤양성 대장염군에서, 토파시티닙 10 mg 1 일 2 회 투여는 비흑색종 피부암의 더 높은 위험성과 연관되었다.

6) 정맥혈전색전증

염증성 질환을 치료하기 위해 토파시티닙과 JAK 억제제를 투여한 환자에서 폐색전증, 심부정맥혈전증, 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. 신중투여'항 참조).

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

8) 위장관 천공

최초품목허가일: 2023.03.20

최종변경허가일: 2024.06.13

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), 토파시티닙 투여 시 위장관 천공의 발생률은 100 환자-년 당 0.177 이었다.

위장관 천공이 나타난 류마티스 관절염 환자들은 비스테로이드성 항염증 약물(NSAIDs) 및/또는 코르티코스테로이드를 병용투여하고 있었다. 위장관 천공을 일으키는데 대하여 이러한 병용약물과 이 약의 관련성은 알려져 있지 않다.

폐양성 대장염 임상시험에서, 토파시티닙 투여군 및 위약군 간에 위장관 천공의 빈도 차이는 없었으며, 환자들 대다수는 배경약물로 코르티코스테로이드를 투여받고 있었다.

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 토파시티닙을 투여 받은 환자에서 골절이 관찰되었다.

RA 환자를 대상으로 한 제 3 상 대조 임상시험의 통합분석에서, 0-3 개월 동안 노출 시 골절 발생률은 토파시티닙 5 mg 1 일 2 회 투여군, 토파시티닙 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, 토파시티닙 5mg, 토파시티닙 10mg 및 TNF 억제제 투여 시 골절 발생률은 각각 100 환자-년당 2.79 명, 2.87 명 및 2.27 명이었다. TNF 억제제에 비해, 토파시티닙 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.

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

최초품목허가일: 2023.03.20

최종변경허가일: 2024.06.13

10) 과민반응

시판 후 경험에서 토파시티닙 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 접종받은 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 메토티렉세이트를 병용투여한 환자군에서는 반응률이 상당히 감소(32%)한 반면, 토파시티닙 단독요법군(62%) 및 메토티렉세이트 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. 메토티렉세이트 투여 여부에 상관없이 토파시티닙을 투여받은 환자의 60% 이상에서 인플루엔자 및 폐렴구균 백신에 대한 적절한 체액성 반응이 나타났다. 토파시티닙 및 메토티렉세이트를 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.

최초품목허가일: 2023.03.20

최종변경허가일: 2024.06.13

메토티렉세이트를 배경약물로 투여중인 류마티스관절염 환자를 대상으로 한 대조 임상시험에서 12 주 동안의 토파시티닙 5 mg 1 일 2 회 또는 위약투여를 시작하기 2-3 주 전에 약독화 바이러스 생백신(조스타박스주; 대상포진생바이러스백신)을 예방접종하였다. 6 주 후에, 토파시티닙과 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, 토파시티닙 투여 2 일 후에 수두대상포진바이러스의 감염을 경험하였다. 토파시티닙의 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

토파시티닙은 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/mm³ 미만인 ALC 는 치료된 중대한 감염 사례 증가와 관련이 있었다.

림프구 수가 낮은 즉, ALC 500 cells/mm³ 미만으로 확인된 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다.

베이스라인 및 이후 매 3 개월마다 림프구 수를 관찰해야 하며 림프구수에 따른 권장 용량 조절은 용법 및 용량을 참고한다.

(2) 호중구

토파시티닙은 위약에 비해 호중구 감소증 (2,000 cells/mm³ 미만)의 사례 증가와 관련이 있다. ANC 가 1,000 cells/mm³ 미만인 성인 환자와 ANC 가 1,200 cells/mm³ 미만인 소아 환자에서는 이 약의 투여 시작이 권장되지 않는다.

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. 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.

최초품목허가일: 2023.03.20

최종변경허가일: 2024.06.13

ANC 에 따른 권장 용량 조절은 용법 및 용량을 참고한다.

(3) 헤모글로빈

헤모글로빈 수치가 낮은 (즉, 9 g/dL 미만) 성인 환자와 헤모글로빈 수치가 10 g/dL 미만인 소아 환자들의 경우 이 약의 투여를 시작하지 않는다. 헤모글로빈 수치가 8 g/dL 미만이거나, 헤모글로빈 수치가 치료 중 2g/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.

(4) 간 효소

토파시티닙은 위약에 비해 간 효소 상승 사례의 증가와 관련이 있다. 대부분 배경약물로 DMARDs (주로 메토티렉세이트)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.

(5) 지질

토파시티닙은 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

토파시티닙을 투여한 중등도 간장애 환자에서 토파시티닙 혈중농도가 간기능이 정상인

최초품목허가일: 2023.03.20

최종변경허가일: 2024.06.13

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

토피시티닙을 투여한 중등도 또는 중증의 신장애 환자에서 토피시티닙 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

토피시티닙은 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 사용시, 류마티스전문의 또는 류마티스 관절염 치료에 전문 지식이 있는 의사에 의해 투여가 시작되고 모니터링 되어야한다.

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

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

19) 부형제

(1) 프로필렌글리콜

최초품목허가일: 2023.03.20

최종변경허가일: 2024.06.13

이 약은 1mL 당 2.39 mg 프로필렌글리콜을 함유한다. 이 약에 과민증 및 알레르기 이력이 있는 환자는 주의하여 투여한다.

1 일 투여량에 따른 프로필렌글리콜 노출의 예는 다음과 같다.

- 체중 10 kg-< 20 kg 소아에서 이 약 1 mg/mL 경구용액 3.2 mg 의 1 일 2 회투여는 프로필렌글리콜의 1.53 mg/kg/day 노출을 야기한다.
- 체중 20 kg-< 40 kg 소아에서 이 약 1 mg/mL 경구용액 4 mg 의 1 일 2 회투여는 프로필렌글리콜의 0.96 mg/kg/day 노출을 야기한다.
- 체중 \geq 40 kg 소아에서 이 약 1 mg/mL 경구용액 5 mg 의 1 일 2 회투여는 프로필렌글리콜의 0.60 mg/kg/day 노출을 야기한다.

(2) 벤조산나트륨

이 약은 1 mL 당 0.9 mg 의 벤조산나트륨을 함유한다.

(3) 나트륨

이 약은 1 mL 당 1 mmol 미만의 나트륨을 함유(23 mg)하며, 이는 무시할 만하다.

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 토파시티닙의 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 토파시티닙의 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, 토파시티닙의 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 토파시티닙의 AUC 는 21% 증가하고,

최초품목허가일: 2023.03.20

최종변경허가일: 2024.06.13

C_{max} 는 9% 감소하였다. 중등도의 CYP3A4 억제제인 사이클로스포린과의 병용 투여 시 토파시티닙의 AUC 는 73% 증가하고, C_{max} 는 17% 감소하였다. 류마티스 관절염, 건선성 관절염 또는 궤양성 대장염 환자에서 강력한 면역 억제제와 다양한 용량의 토파시티닙과의 병용에 대해 연구된 바 없다. 이 약은 생물학적 항류마티스제제 또는 강력한 면역억제제와 병용투여해서는 안된다.

- 5) 류마티스 관절염 환자에게 토파시티닙 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, 토파시티닙은 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 토파시티닙과 미다졸람(CYP3A4 기질)의 병용 투여 시 미다졸람의 약동학에 변화가 나타나지 않았다.

In vitro 시험은, 류마티스 관절염 환자에서 토파시티닙 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, 토파시티닙이 사람의 주요 약물대사 물질인 UGTs(uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferases; UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7)의 활성을 유의하게 억제하지 않는다는 것을 보여준다.

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

- 6) 건강한 여성 지원자에서 토파시티닙과 병용투여시 경구 피임제(레보노르게스트렐 및 에치닐에스트라디올)의 약동학에 영향을 미치지 않았다.
- 7) 메토티렉세이트와의 병용 투여(메토티렉세이트 15-25 mg 을 1 주 1 회 투여)는 토파시티닙의 약동학에 영향을 미치지 않았다. 토파시티닙을 메토티렉세이트 15-25 mg 1 주 1 회 투여와 병용 시, 메토티렉세이트의 AUC 및 C_{max} 가 각각 10% 및 13% 감소하였다. 이러한 메토티렉세이트 노출의 감소 정도에 따라 개별적인 메토티렉세이트 투여용량의 변경이 반드시 필요한 것은 아니다.
- 8) 토파시티닙의 병용 투여는 메트포르민의 약동학에 영향을 주지 않았으며, 이는 건강한 지원자에서 토파시티닙이 유기 양이온 수송체(OCT2)를 저해하지 않는다는 것을 보여준다.
- 9) 류마티스 환자에서 토파시티닙의 경구 청소율은 시간에 따라 변하지 않으며, 이는

최초품목허가일: 2023.03.20

최종변경허가일: 2024.06.13

류마티스 관절염 환자에서 토파시티닙이 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 권장 용량 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; 넓다리뼈, 종아리뼈, 위팔뼈, 노뼈, 어깨뼈, 정강이뼈, 자뼈 구부러짐; 흉골피열; 갈비뼈 손실; 넓다리뼈 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 흉복벽과열증, 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.

최초품목허가일: 2023.03.20

최종변경허가일: 2024.06.13

(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

만 2세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 자료가 없다.

9. 고령자에 대한 투여

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

성인 궤양성 대장염 임상시험에서 토파시티닙을 투여받은 1156명의 환자 중, 총 77명(7%)이 65세 이상 이었다. 이 환자수는 젊은 환자 군에서의 반응과 다른지 비교하기에 충분치 않았다.

10. 과량 투여시의 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.

최초품목허가일: 2023.03.20

최종변경허가일: 2024.06.13

- 2) 과량투여에 대한 특별한 해독제는 없다. 대중적이고 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) 차광 보관하기 위해 원래 병과 포장에 보관한다.
- 3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고의 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 주의하여야 한다.
- 4) 개봉 후 60 일이 지나면 폐기해야 한다.
- 5) 사용하지 않은 의약품이나 폐기물은 국내 규정에 따라 폐기해야 한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약력학적 특성

(1) 작용 기전

이 약은 강력한 Janus kinase(JAK) 선택적 억제제이다. 효소분석에서 이 약은 JAK1, JAK2, JAK3 을 억제하고, 이보다는 적게 TyK2 를 억제한다. 반면 이 약은 사람 계능에서 다른 키나제에 대해 높은 선택성을 갖는다. 사람세포에서 이 약은 JAK2 쌍을 통해 신호를 보내는 시토카인 수용체에 비해 기능적 선택성으로 JAK3 및/또는 JAK1 과 결합하는 이중결합(heterodimeric) 수용체의 신호를 우선적으로 억제한다. 이 약의 JAK1 및 JAK3 억제는 인터루킨(IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21)과 제 I 형 및 제 II 형 인터페론의 신호 전달을 약화시켜, 면역 및 염증반응 조절로 이어지게 된다.

(2) 약력학적 영향

류마티스 관절염환자에서 최대 6 개월 동안 이 약의 투여는 순환 CD16/56+ 자연살해(NK) 세포의 용량의존적 감소와 관련이 있었으며, 추정된 최대감소는 투여시작 약 8 - 10 주 후에 발생했다. 이러한 변화는 일반적으로 투여중단 후 2 - 6 주 이내에 해소되었다. 이 약의 투여는 B 세포 수의 용량의존적 증가와 관련이

최초품목허가일: 2023.03.20

최종변경허가일: 2024.06.13

있었다. 순환 T 림프구 수 및 T 림프구 아형(CD3+, CD4+ 및 CD8+)의 변화는 작고 일관성이 없었다.

장기 투여(이 약 투여기간 중앙값 약 5 년) 후 CD4+ 및 CD8+ 수의 중앙값은 베이스라인 대비 각각 28% 및 27% 감소했다. 단기 투여 후 관찰된 감소와 반대로 CD16/56+ 자연살해 세포수는 베이스라인 대비 73% 중앙값 증가를 보였다. CD19+ B 세포수는 장기간 이 약 투여 후 더 이상 증가를 보이지 않았다. 이러한 모든 림프구 아형의 변화는 일시적인 투여중단 후 베이스라인으로 회복되었다. 중대한 감염이나 기회감염 또는 대상포진과 림프구 아형 수 사이의 관계에 대한 증거는 없었다.

류마티스 관절염환자에서 6 개월의 이 약 투여기간 동안 총 혈청 IgG, IgM 및 IgA 수치변화는 미미했고, 용량 의존적이지 않았으며, 위약에서 관찰된 것과 유사하여, 전신 체액성 억제제의 부족을 나타낸다.

류마티스 관절염환자에서 이 약 투여 후, 혈청 C 반응성 단백질(CRP)의 빠른 감소가 관찰되었고 투여기간 내내 유지되었다. 이 약 투여에서 관찰된 CRP 의 변화는 투여중단 후 2 주내에 완전히 회복되지 않아 반감기에 비해 더 긴 약력학적 활성기간을 나타낸다.

(3) 백신 시험

이 약 10 mg 1 일 2 회 또는 위약을 투여한 류마티스 관절염환자의 대조 임상시험에서 인플루엔자백신에 대한 반응자 수는 이 약(57%)과 위약(62%) 두 그룹에서 유사했다. 폐렴구균 백신의 경우 반응자 수는 다음과 같다: 이 약과 MTX 를 모두 투여받은 환자의 32%, 이 약 단독요법의 경우 62%, MTX 단독요법의 경우 62% 및 위약의 경우 77%. 이에 대한 임상적유의성은 알려져 있지 않지만, 장기간 이 약 10 mg 1 일 2 회를 투여받은 환자에서 인플루엔자 및 폐렴구균 백신을 사용한 별도의 백신시험에서 유사한 결과가 확인되었다.

이 약 5 mg 1 일 2 회 또는 위약으로 12 주동안 투여하기 2-3 주 전에 약독화 헤르페스 바이러스 생백신으로 면역된, 배경 MTX 를 투여중인 류마티스 관절염환자를 대상으로 대조시험이 수행되었다. VZV 에 대한 체액성 및 세포 매개반응의 증거는 제 6 주에 이 약과 위약투여 환자 모두에서 관찰되었다. 이러한 반응은 만 50 세 이상의 건강한지원자에서 관찰된 것과 유사했다. 이전에 수두 감염의 병력이 없었고 베이스라인에서 항-수두 항체가 없는 환자는 백신접종후 16 일에 수두백신 균주의 전파를 경험했다. 이 약 투여는 중단되었고, 해당 환자는 표준용량의 항바이러스

최초품목허가일: 2023.03.20

최종변경허가일: 2024.06.13

약물로 치료한후 회복되었다. 이 환자는 이후 백신에 대해 지연되었지만 강력한 체액 및 세포반응을 보였다.

2) 약동학적 특성

이 약의 약동학 프로파일은 빠른 흡수(0.5-1 시간내에 최고 혈장농도에 도달), 빠른 소실(3 시간의 반감기) 및 전신노출에서 용량 비례적 증가를 특징으로 한다. 1일 2회 투여 후 24-48 시간 내에 항정상상태에 도달하며 거의 축적되지 않는다.

(1) 흡수 및 분포

토파시티닙은 경구 생체이용률이 74%로 잘 흡수된다. 이 약을 고지방식사와 함께 투여시 AUC에는 변화가 없었지만 C_{max}는 32% 감소했다. 임상시험에서, 이 약은 식사와 상관없이 투여되었다.

정맥투여 후 분포용적은 87L이다. 순환하는 토파시티닙의 약 40%가 혈장 단백질에 결합된다. 토파시티닙은 주로 알부민에 결합하고, α1-산 당단백질에는 결합하지 않는 것으로 보인다. 토파시티닙은 적혈구와 혈장 사이에 균등하게 분포한다.

(2) 생체내변환 및 소실

토파시티닙의 클리어런스 기전은 모약물의 약 70% 간 대사 및 30% 신장 배설이다. 토파시티닙의 대사는 주로 CYP3A4에 의해 매개되며, CYP2C19의 기여도는 미미하다. 사람 방사성 표지 연구에서, 총 순환 방사능의 65% 이상이 미변화 활성 물질이었으며 나머지 35%는 8개의 대사체에 기인하며, 각각은 총 방사능의 8% 미만이다.

모든 대사체는 동물 종에서 관찰되었고, JAK1/3 억제에 대해 토파시티닙보다 10배 미만의 효능을 갖는 것으로 예상된다. 사람 샘플에서 입체변환의 증거는 검출되지 않았다. 토파시티닙의 약리학적 활성은 모분자에 기인한다. 시험관 내에서 토파시티닙은 MDR1의 기질이지만 유방암 내성 단백질(BCRP), OATP1B1/1B3 또는 OCT1/2의 기질은 아니다.

(3) 신장애

경증(크레아티닌 청소율 50-80mL/min), 중등도(크레아티닌 청소율 30-49mL/min) 및 중증(크레아티닌 청소율 <30mL/min) 신장애가 있는 피험자는 정상신기능 피험자에 비해 AUC가 각각 37%, 43% 및 123% 더 높았다. 말기신질환(ESRD)에서 토파시티닙의 총 청소율에 대한 투석의 기여도는 상대적으로 적었다. 10 mg 단회

최초품목허가일: 2023.03.20

최종변경허가일: 2024.06.13

투여후, 비투석일에 측정된 농도에 기반한 말기신질환 피험자의 평균 AUC 는 정상 신기능 피험자에 비해 약 40%(90% 신뢰구간: 1.5-95%) 더 높았다. 임상시험에서 이 약은 베이스라인의 크레아티닌 청소율 값(Cockcroft-Gault 공식으로 추정)이 40mL/min 미만인 환자에서 평가되지 않았다.

(4) 간장애

경증(Child Pugh A) 및 중등도(Child Pugh B) 간장애 환자에서 정상간기능 피험자에 비해 각각 약 3% 및 65% 더 높은 AUC 를 가졌다. 임상시험에서 이 약은 중증(Child Pugh C) 간장애 환자, B 형 또는 C 형 간염 양성인 환자에서 평가되지 않았다.

(5) 상호작용

이 약은 CYP(CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4)의 억제제 또는 유도제가 아니며, UGT(UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7)의 억제제가 아니다. 이 약은 임상적으로 유의미한 농도에서 MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 또는 MRP 의 억제제가 아니다.

(6) 소아 특발성 관절염환자의 약동학

이 약 1 일 2 회 5 mg 필름코팅 정제 및 체중기반 등량의 이 약 1 일 2 회의 모집단 약동학분석에서 JIA 환자의 체중감소에 따라 이 약의 청소율과 분포용적이 모두 감소하는 것으로 나타났다. 이용 가능한 자료에 따르면 연령, 인종, 성별, 환자 유형 또는 베이스라인 질병 중증도에 따른 이 약 노출(AUC)에 임상적으로 유의한 차이가 없었다. 피험자 간 AUC 변동성(% 변동 계수)은 약 24%로 추정되었다.

3) 유효성

(1) 임상적 반응

pJIA 에 대한 토파시티닙 3 상 프로그램은 완료된 3 상 임상시험 1 건(시험 JIA-I[A3921104])과 진행 중인 장기연장(LTE)(A3921145) 시험 1 건으로 구성되었다. 이러한 시험에는 다음과 같은 JIA 하위군이 포함되었다: RF+ 또는 RF- 다발성 관절염, 확장성 소수 관절염, 활동성 관절염이 있고 현재 전신증상이 없는 전신 JIA 환자(pJIA 데이터세트로 칭함)와 소아 건선성 관절염(jPsA) 및 골부착부위염-관련 관절염(ERA) 환자의 두 개의 별도 하위그룹. 그러나 pJIA 유효성 모집단에는 RF+ 또는 RF- 다발성 관절염이나 확장성 소수 관절염이 있는 하위그룹만 포함한다. 활동성 관절염이 있고 현재 전신증상이 없는 전신 JIA 환자의 하위그룹에서

최초품목허가일: 2023.03.20

최종변경허가일: 2024.06.13

결정적인 결과가 나타나지 않았다. 소아 건선성관절염(jPsA)이 있는 환자는 별도의 유효성 하위그룹에 포함된다. 골부착부위염-관련 관절염(ERA) 환자는 유효성 분석에 포함되지 않는다.

시험 JIA-I의 모든 적격환자는 공개라벨로 18주 동안 토포시티닙 5mg 1일 2회 필름코팅 정제를 투여받거나 체중기반 등량의 토포시티닙 경구용액을 1일 2회 투여받았다(준비 단계). 공개라벨 단계 종료 시 최소 JIA ACR30 반응을 달성한 환자는 26주 이중맹검, 위약대조 단계에서 활성 토포시티닙 5mg 필름코팅 정제 또는 토포시티닙 경구용액 또는 위약에 무작위배정(1:1)되었다. 공개라벨 준비단계 종료 시 JIA ACR30 반응을 달성하지 못했거나 언제든지 단 한 건이라도 질병악화를 경험한 환자는 시험을 중단했다. 공개라벨 준비단계에 총 225 명의 환자가 등록되었다. 이 중 173명(76.9%)의 환자가 이중맹검 단계에 무작위배정 후 활성 토포시티닙 5 mg 1 일 2 회 필름코팅 정제 또는 체중기준 토포시티닙 경구용액 등량(n=88) 또는 위약(n=85) 투여에 적격했다. 이중맹검 단계 중 MTX를 복용하는 환자는 이 약 투여군에 58명(65.9%) 및 위약군에 58명(68.2%)이었으며, 이는 임상시험계획서에 따라 허용되었으나 필수는 아니다.

133 명의 pJIA 환자[RF+ 또는 RF-다발성 관절염 및 확장성 소수 관절염]와 15 명의 소아 건선성관절염(jPsA) 환자가 시험의 이중맹검 단계에 무작위 배정되어 아래에 제시된 유효성 분석에 포함되었다.

(2) 징후와 증상

시험 JIA-I에서 이 약 5 mg 1일 2회 필름코팅 정제 또는 체중기반 이 약 경구용액 1일 2회 등량을 투여한 pJIA 환자 중 위약군 대비 유의하게 적은 비율의 환자가 제 44주차에 급성악화되었다. 제 44주에 위약 투여 환자에 비해 이 약 5 mg 필름코팅 정제 또는 이 약 경구용액을 투여한 pJIA 환자의 유의하게 더 많은 비율이 JIA ACR30, 50 및 70 반응을 달성하였다(표 9).

RF+ 다발성 관절염, Rf-다발성 관절염, 확장성 소수 관절염 및 jPsA JIA 아형에서 질병 급성악화 및 JIA ACR30/50/70 결과는 위약에 비해 이 약 1일 2회 5 mg 투여에서 유리했으며, 전체 모집단에 대한 결과와 일치했다.

제 1일에 MTX와 병용으로 이 약 1일 2회 5 mg을 투여[n=101(76%)] 및 이 약 단독요법[n=32(24%)] pJIA 환자에서의 질병 급성악화 발생과 JIA ACR30/50/70 결과는 위약에 비해 이 약 1일 2회 5 mg 투여에서 유리했다. 또한, 이전에 bDMARD

최초품목허가일: 2023.03.20

최종변경허가일: 2024.06.13

경험이 있는 pJIA 환자[n= 39(29%)] 및 bDMARD 경험이 없는 환자[n= 94(71%)]에서도 질병 급성악화 및 JIA ACR30/50/70 결과는 위약 대비 이 약 1 일 2 회 5 mg 투여에서 유리했다.

시험 JIA-I 에서 공개라벨 준비단계 제 2 주차에 pJIA 환자의 JIA ACR30 반응은 45.03%이었다.

[표 9] 시험 JIA-I 에서 제 44 주*에 pJIA 환자의 일차 및 이차 유효성 평가변수(모든 p 값<0.05)

일차 평가변수 (제 1 형 오류 대조군)	치료군	발생률	위약과의 차이(%) (95% CI)
질병 악화 발생	토파시티닙 5mg 1 일 2 회 (N=67)	28%	-24.7(-40.8, -8.5)
	위약 (N=66)	53%	
이차 평가변수 (제 1 형 오류 대조군)	치료군	반응률	위약과의 차이(%) (95% CI)
JIA ACR30	토파시티닙 5mg 1 일 2 회 (N=67)	72%	24.7(8.50, 40.8)
	위약 (N=66)	47%	
JIA ACR50	토파시티닙 5mg 1 일 2 회 (N=67)	67%	20.2(3.72, 36.7)
	위약 (N=66)	47%	
JIA ACR70	토파시티닙 5mg 1 일 2 회 (N=67)	55%	17.4(0.65, 34.0)
	위약 (N=66)	38%	
이차 평가변수 (제 1 형 오류 대조군)	치료군	LS 평균 (SEM)	위약과의 차이 (95% CI)
	토파시티닙 5mg 1 일 2 회 (N=67; n=46)	-0.11(0.04)	-0.11(-0.22, -0.01)

최초품목허가일: 2023.03.20

최종변경허가일: 2024.06.13

이중맹검 대비 CHAQ 장애 지수의 변화	베이스라인 장애 지수의 변화	위약 (N=66; n=31)	0.00(0.04)	
------------------------------	-----------------------	--------------------	------------	--

ACR = 미국 류마티스학회(American College of Rheumatology), CHAQ = childhood health assessment questionnaire(소아 건강 평가 설문지), CI = confidence interval(신뢰 구간), JIA = juvenile idiopathic arthritis(소아 특발성 관절염), LS = least squares(최소 제곱), n = number of patients with observations at the visit(방문시 관찰대상 환자 수), N = total number of patients(총 환자 수), SEM = standard error of the mean(평균의 표준오차)

* 26 주 이중맹검 단계는 무작위배정일 및 그 후 제 18 주부터 제 44 주까지이다.

제 1 형 오류-대조군 종류점은 질병 급성악화, JIA ACR50, JIA ACR30, JIA ACR70, CHAQ 장애 지수의 순서로 시험된다.

시험 JIA-I 의 이중맹검 단계에서 JIA ACR 반응의 각 구성요소는 pJIA 환자에서 제 24 주 및 제 44 주에 위약군에 비해 이 약 1 일 2 회 5 mg 또는 체중기준 경구용액을 1 일 2 회 투여군에서 공개라벨 베이스라인(제 1 일) 대비 더 큰 개선을 보였다.

(3) 신체기능 및 건강관련 삶의 질

시험 JIA-I 에서 신체기능의 변화는 CHAQ 장애지수로 측정되었다. pJIA 환자에서 CHAQ 장애지수의 이중맹검 베이스라인 대비 평균 변화는 제 44 주차에 위약군에 비해 이 약 1 일 2 회 5 mg 필름코팅 정제 또는 체중기준 이 약 1 일 2 회 경구용액 등량에서 유의하게 더 낮았다(표 9). CHAQ 장애지수 결과의 이중맹검 베이스라인 대비 평균 변화는 RF+ 다발성 관절염, RF-다발성 관절염, 확장성 소수 관절염 및 jPsA JIA 아형 전반에서 위약에 비해 이 약 5 mg 1 일 2 회 투여에서 유리했으며 전체 시험 모집단의 평균변화 일치했다.

4) 류마티스 관절염(RA)에 대한 장기 대조 안전성 자료

ORAL 감시 연구(A3921133)는 만 50 세 이상이며 한 가지 이상의 추가적 심혈관계 위험요소(심혈관계 위험요소의 정의: 현재 흡연자, 고혈압 진단, 당뇨병, 조기 관상동맥 심장 질환의 가족력, 혈관재생 시술 과거력을 포함하는 관상동맥 질환의 과거력, 관상동맥 우회술, 심근경색증, 심정지, 불안정 협심증, 급성 관상동맥 증후군, 그리고 결절, 쇼그렌증후군, 만성병 빈혈, 폐증상 등 RA 와 관련된 관절 외 질환의 존재)가 있는 류마티스 관절염 환자에 대한 대규모(N=4362), 무작위배정 활성-대조군 허가 후 안전성 연구였다. 연구에 참여하는 환자는 메토틀렉세이트를 안정적으로 투여하는 상태였고, 연구 기간 동안 투여량 조절이 허용되었다.

환자들은 토피시티닙 10 mg 1 일 2 회, 토피시티닙 5 mg 1 일 2 회 또는 TNF 억제제(에타너셉트 50 mg 주 1 회 또는 아달리무맙 40 mg 2 주 1 회 중 하나의 TNF

최초품목허가일: 2023.03.20

최종변경허가일: 2024.06.13

억제제) 공개라벨 투여에 1:1:1 비율로 무작위 배정되었다. 공동일차 평가변수는 악성 종양 판정(NMSC 제외) 및 주요 심혈관계 이상반응(MACE) 판정이었으며, 평가변수의 누적 발생률 및 통계적 평가는 눈가림 되었다. 이 연구는 최소 1500 명의 환자를 대상으로 3 년간의 추적관찰이 필요한 사례 기반 연구였다. 정맥 혈전색전증(VTE)에 대한 용량 의존적 실마리정보로 인해 토파시티닙 10 mg 1 일 2 회 투여는 중단되었고, 환자들은 5 mg 1 일 2 회 투여로 전환되었다. 토파시티닙 10 mg 1 일 2 회 투여군 환자의 경우, 원래 무작위배정 투여군에서 투여량 전환 전후에 수집된 데이터를 분석했다.

HR에 대한 95% CI의 상한이 MACE 및 악성 종양(NMSC 제외)판정에 대해 사전 정의된 비열등성 기준 1.8 을 초과했기 때문에, 이 연구는 통합 토파시티닙 투여와 TNF 억제제 간의 일차 비교에 대한 비열등성 기준을 충족시키지 못했다.

각 무작위배정 치료군에 대해 MACE, 심근경색증, 악성 종양(NMSC 제외), 폐암 및 림프종에 대한 최종 결과는 아래와 같다. VTE, 중대한 감염 및 사망에 대한 중간 안전성 분석(2019) 결과가 제시되었다.

(1) MACE(심근경색증 포함)

TNF 억제제에 비해 토파시티닙을 투여 받은 환자에서 치명적이지 않은 심근경색증 사례의 증가가 관찰되었다.

[표 10] MACE 및 심근경색증의 발생률(IR) 및 위험비(HR)

	토파시티닙 5 mg 1일 2회	토파시티닙 10 mg 1일 2회 ^a	모든 토파시티닙 ^b	TNF 억제제(TNFi)
MACE^c				
100 PY당 IR(95% CI)	0.91(0.67, 1.21)	1.05(0.78, 1.38)	0.98(0.79, 1.19)	0.73(0.52, 1.01)
HR(95% CI) vs TNFi	1.24(0.81, 1.91)	1.43(0.94, 2.18)	1.33(0.91, 1.94)	
치명적인 심근경색증^c				
100 PY당 IR(95% CI)	0.00(0.00, 0.07)	0.06(0.01, 0.18)	0.03(0.01, 0.09)	0.06(0.01, 0.17)
HR(95% CI) vs TNFi	0.00(0.00, Inf)	1.03(0.21, 5.11)	0.50(0.10, 2.49)	
치명적이지 않은 심근경색증^c				
100 PY당 IR(95% CI)	0.37(0.22, 0.57)	0.33(0.19, 0.53)	0.35(0.24, 0.48)	0.16(0.07, 0.31)
HR(95% CI) vs TNFi	2.32(1.02, 5.30)	2.08(0.89, 4.86)	2.20(1.02, 4.75)	

^a 토파시티닙 10 mg 1일 2회 치료군은 시험 조정 결과로서 토파시티닙 10 mg 1일 2회 투여에서 토파시티닙 5 mg 1일 2회 투여로 전환한 환자의 데이터를 포함한다.

^b 토파시티닙 5 mg 1일 2회투여와 토파시티닙 10 mg 1일 2회 투여를 통합하였다.

^c 치료 시 또는 치료 중단 후 60일 이내에 발생한 사례를 기반으로 하였다.

약어: MACE = major adverse cardiovascular events(주요 심혈관계 이상반응), TNF = tumour necrosis factor(종양괴사인자), IR = incidence rate(발생률), HR = hazard ratio(위험비), CI = confidence interval(신뢰 구간), PY = patient years(환자-년), Inf = patient years(무한대)

후향 선택이 적용된 다변량 콕스모델(multivariate Cox model)을 사용하여, 다음과 같은 심근경색증(치명적 및 비치명적) 발생 예측 요인이 규명되었다: 만 65 세 이상, 남성, 현재 또는 과거 흡연, 당뇨병 병력 및 관상동맥 질환 과거력(심근경색증, 관상동맥 심장 질환, 안정성 협심증 또는 관상동맥 시술 포함).

(2) 악성 종양

TNF 억제제에 비해 토파시티닙을 투여 받은 환자에서 NMSC 를 제외한 악성 종양(특히 폐암 및 림프종)의 증가가 관찰되었다.

[표 11] NMSC 를 제외한 악성 종양의 발생률 및 위험비 ^a

	토파시티닙 5 mg 1일 2회	토파시티닙 10 mg 1일 2회 ^b	모든 토파시티닙 ^c	TNF 억제제(TNFi)
NMSC를 제외한 악성 종양				
100 PY당 IR(95% CI)	1.13(0.87, 1.45)	1.13(0.86, 1.45)	1.13(0.94, 1.35)	0.77(0.55, 1.04)
HR(95% CI) vs TNFi	1.47(1.00, 2.18)	1.48(1.00, 2.19)	1.48(1.04, 2.09)	
폐암				
100 PY당 IR(95% CI)	0.23(0.12, 0.40)	0.32(0.18, 0.51)	0.28(0.19, 0.39)	0.13(0.05, 0.26)
HR(95% CI) vs TNFi	1.84(0.74, 4.62)	2.50(1.04, 6.02)	2.17(0.95, 4.93)	
림프종				
100 PY당 IR(95% CI)	0.07(0.02, 0.18)	0.11(0.04, 0.24)	0.09(0.04, 0.17)	0.02(0.00, 0.10)
HR(95% CI) vs TNFi	3.99(0.45, 35.70)	6.24(0.75, 51.86)	5.09(0.65, 39.78)	

^a 시험 종료시점까지 치료 중 또는 치료 중단 후 발생한 사례 기반.

^b 10 mg 1일 2회 투여군은 시험 조정 결과로서 토파시티닙 10 mg 1일 2회 투여에서 토파시티닙 5 mg 1일 2회 투여로 전환한 환자의 데이터를 포함한다.

^c 토파시티닙 5 mg 1일 2회 투여와 토파시티닙 10 mg 1일 2회 투여를 통합하였다.

약어: NMSC = non melanoma skin cancer(비흑색종 피부암), TNF = tumour necrosis factor(종양괴사인자), IR = incidence rate(발생률), HR = hazard ratio(위험비), CI = confidence interval(신뢰 구간), PY= patient years(환자-년)

NMSC 를 제외한 악성 종양의 발생에 대해 후향 선택이 적용된 다변량 콕스 모델(multivariate Cox model)을 사용하여 다음과 같은 예측 요인이 규명되었다: 연령 ≥ 만 65 세 및 현재 또는 과거 흡연.

(3) 정맥 혈전색전증(VTE)

최초품목허가일: 2023.03.20

최종변경허가일: 2024.06.13

시험 A3921133 의 중간 분석에서 TNF 억제제에 비해 토파시티닙을 투여 받은 환자에서 VTE 의 증가 및 용량 의존적 발생이 관찰되었다. 이러한 사례 중 대다수는 중대했으며 일부 폐색전증(PE) 사례는 사망을 초래했다. 토파시티닙 10 mg 1 일 2 회, 5 mg 1 일 2 회 및 TNF 억제제의 폐색전증 발생률(95% CI)은 100 환자-년당 사례 발생 환자가 각각 0.54 명(0.32-0.87), 0.27 명(0.12-0.52) 및 0.09 명(0.02-0.26)이었다. TNF 억제제와 비교했을 때 토파시티닙 10 mg 1 일 2 회에서 폐색전증에 대한 HR 은 5.96(1.75-20.33)이었으며, 5 mg 1 일 2 회 의 경우 HR 은 2.99(0.81-11.06)였다. 토파시티닙 10 mg 1 일 2 회, 5 mg 1 일 2 회 및 TNF 억제제의 정맥혈전증(DVT) 발생률(95% CI)은 100 환자-년당 사례 발생 환자가 각각 0.38 명(0.20-0.67), 0.30 명(0.14-0.55) 및 0.18 명(0.07-0.39)이었다. TNF 억제제와 비교하여 토파시티닙 10 mg 1 일 2 회에서 정맥혈전증에 대한 HR 은 2.13(0.80-5.69)이었으며, 5 mg 1 일 2 회 의 경우 HR 은 1.66(0.60-4.57)이었다.

(4) 사망

시험 A3921133 의 중간 분석에서는 TNF 억제제에 비해 토파시티닙을 투여 받은 환자에서 마지막 치료 후 28 일 이내에 사망 증가가 관찰되었다. 발생률(95% CI)은 토파시티닙 10 mg 1 일 2 회 의 경우 0.89(0.59-1.29), 토파시티닙 5 mg 1 일 2 회 의 경우 0.57(0.34-0.89) 그리고 TNF 억제제의 경우 0.27(0.12- 0.51)이었으며, HR(95% CI)은 TNF 억제제와 비교했을 때, 토파시티닙 10 mg 1 일 2 회 의 경우 3.28(1.55-6.95), 토파시티닙 5 mg 1 일 2 회 의 경우 2.11(0.96-4.67)이었다. 사망은 주로 심혈관계 사례, 감염 및 악성 종양이 원인이었다.

마지막 치료 후 28 일 이내에 발생한 심혈관계 사망의 경우, 토파시티닙 10 mg 1 일 2 회, 5 mg 1 일 2 회 및 TNF 억제제에 대한 100 환자-년당 발생률(95% CI)은 각각 0.45(0.24-0.75), 0.24(0.10-0.47) 및 0.21(0.08-0.43)이었고, IRR(95% CI)은 TNF 억제제와 비교했을 때, 10 mg 1 일 2 회 의 경우 2.12(0.80-6.20), 토파시티닙 5 mg 1 일 2 회 의 경우 1.14(0.36-3.70)였다.

마지막 치료 후 28 일 이내에 발생한 치명적인 감염의 경우, 토파시티닙 10 mg 1 일 2 회, 5 mg 1 일 2 회 및 TNF 억제제에 대한 100 환자-년당 발생률(95% CI)은 각각 0.22(0.09-0.46), 0.18(0.07-0.39) 및 0.06(0.01-0.22)이었고, IRR(95% CI)은 TNF 억제제와 비교했을 때, 10 mg 1 일 2 회 의 경우 3.70(0.71-36.5), 토파시티닙 5 mg 1 일 2 회 의 경우 3.00(0.54-30.4)이었다.

최초품목허가일: 2023.03.20

최종변경허가일: 2024.06.13

(5) 중대한 감염

중간 분석에서 치명적이지 않은 중대한 감염에 대한 100 환자-년당 발생률(95% CI)은 토파시티닙 10 mg 1 일 2 회, 5 mg 1 일 2 회 및 TNF 억제제에 대해 각각 3.51(2.93-4.16), 3.35(2.78-4.01) 및 2.79(2.28-3.39)였다. 시험 A3921133 에서 중대한(치명적 및 비치명적) 감염의 위험성은 젊은 환자에 비해 만 65 세 이상의 환자에서 더 증가했다.

5) 독성시험 정보

(1) 발암성

비임상시험에서 이 약의 약리학적 특성(JAK 억제)으로 인한 면역 및 조혈계통에 미치는 영향이 관찰되었다. 세균, 바이러스감염 및 림프종과 같은 면역억제의 2 차 영향이 임상적으로 관련된 용량에서 관찰되었다. 림프종이 토파시티닙 임상노출 수준(1 일 2 회 5 mg 또는 1 일 2 회 10 mg 에서 사람의 비결합 AUC)의 6 배 또는 3 배에서 성숙한 원숭이 8 마리 중 3 마리에서 관찰되었고, 1 일 2 회 5 mg 또는 10 mg 임상노출 수준의 5 및 2.5 배 용량에서는 새끼 원숭이 14 마리 중 0 마리에서 관찰되었다. 원숭이의 림프종에 대한 무독성량(NOAEL) 노출은 1 일 2 회 5 mg 또는 10 mg 임상노출의 약 1 배 또는 0.5 배였다. 사람노출을 초과하는 용량에서 발견된 기타 소견에는 간 및 위장관계에 대한 영향이 포함되었다.

토파시티닙의 발암성은 6 개월 *rash2* 형질전환 마우스 발암성 시험과 2 년 랫드 발암성 시험에서 평가되었다. 토파시티닙 권장용량 5 mg 1 일 2 회의 약 38 배 및 10 mg 1 일 2 회의 약 19 배에 노출된 마우스에서 발암성은 없었다. 랫드에서 양성 Leydig 세포종양이 관찰되었다. 랫드의 양성 Leydig 세포종양의 사람 위험성과의 관련성은 알려져 있지 않다. 1 일 2 회 5 mg 또는 1 일 2 회 10 mg 투여로 임상노출 수준의 83 배 또는 41 배에 해당하는 노출 시 암컷 랫드에서 동면종(갈색 지방조직의 악성종양)이 관찰되었다. 양성 흉선종은 1 일 2 회 5 mg 또는 1 일 2 회 10 mg 투여로 임상노출 수준의 187 배 또는 94 배 암컷 랫드에서 관찰되었다.

(2) 유전독성

토파시티닙은 유전자 돌연변이 및 염색체이상에 대한 일련의 *in vitro* 및 *in vivo* 시험에서 돌연변이성 또는 유전독성이 없다.

(3) 생식독성

최초품목허가일: 2023.03.20

최종변경허가일: 2024.06.13

토파시티닙은 랫드와 토끼에서 기형을 유발하고, 랫드 암컷의 수태능(임신률 감소, 황체 수, 착상부위 및 생존가능한 태자 수 감소, 초기흡수 증가), 분만 및 산전/산후 발달에 영향을 미쳤다. 토파시티닙은 수컷 수태능, 정자 운동성 또는 정자 농도에 영향을 미치지 않았다. 토파시티닙은 투여 후 1-8 시간 동안 혈청농도의 약 2 배 농도로 수유 중인 랫드의 모유에서 분비되었다.

어린 동물시험에서, 성인에 비해 소아모집단에서의 민감도가 더 높다는 것을 나타내는 토파시티닙 관련 소견이 관찰되지 않았다. 어린 랫드의 수태능 시험에서 발달독성의 증거는 없었으며, 성적성숙에 대한 영향이 없었고, 생식독성(교미 및 수태능)의 증거도 없었다. 1개월의 어린 랫드 및 39주의 어린 원숭이 시험에서는 JAK1/3 및 JAK2 억제와 일치하는 면역 및 혈액학 매개변수에 대한 토파시티닙 관련 영향이 관찰되었다. 이러한 영향은 가역적이었고 유사한 노출조건의 성숙한 동물에서 관찰된 것과 일치했다.

[포장 단위]

240 밀리리터/병

[저장 방법]

기밀용기, 실온보관(15-30°C), 차광보관

[사용기간]

외부포장을 참조하십시오.

[제조원]

제조사:

Pharmacia & Upjohn Company LLC

7000 Portage Road, Kalamazoo, Michigan 49001, USA

수입자:

최초품목허가일: 2023.03.20

최종변경허가일: 2024.06.13

한국화이자제약

서울특별시 중구 퇴계로 100, 5층, 6층