류마티스관절염 치료제

토시닙정 5mg

토파시티닙

SK 케미칼

전문의약품

분류번호: 142

【원료약품 및 그 분량】 1정 중

- 유효성분: 토파시티닙(별규) ………………………………………………………………………… 5mg
- 기타첨가제: 유당수화물, 미결정셀룰로오스, 크로스카멜로오스나트륨, 스테아르산마그네슘,
  오파드라이II흰색(85F18422)

【성상】 흰색의 원형 필름코팅정

【효능 · 효과】

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

– 다 음 –

가. 65세 이상 환자

나. 심혈관계 고위험군 환자

다. 악성 종양 위험이 있는 환자

1. 류마티스 관절염

메토트렉세이트에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 성인(만 18세 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(DMARDs)에 적절히 반응하지 않거나, 내약성이 없는 성인(만 18세 이상) 활동성 건선성 관절염의 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 적절히 반응하지 않는 활동성 강직성 척추염(AS) 성인(만 18세 이상) 환자의 치료에 사용된다.

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

4. 궤양성 대장염

코르티코스테로이드, 아자티오프린, 6–메르캅토푸린(6–MP)을 포함한 통상적인 치료제 또는 생물학적 제제에 적절히 반응하지 않거나, 반응이 소실되거나 또는 내약성이 없는 성인(만 18세 이상) 중등도–중증 활동성 궤양성 대장염의 치료.

이 약을 생물학적 제제나 아자티오프린 및 사이클로스포린과 같은 강력한 면역억제제와 함께 사용해서는 안된다.

【용법 · 용량】

1. 투여시 주의사항

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

절대림프구수(ALC) 750cells/mm^3 미만, 절대호중구수(ANC) 1,200cells/mm^3 미만, 또는 헤모글로빈 수치 10g/dL 미만인 소아 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) 이 약은 질병의 진단 및 치료에 경험이 있는 전문의에 의해 투여가 시작되고 모니터링되어야 한다.

2. 류마티스 관절염, 건선성 관절염 및 강직성 척추염의 권장용량

이 약의 권장용량은 1회 5mg, 1일 2회 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 표1과 같다.

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

	이 약
성인	1회 5mg, 1일 2회 투여
다음과 같은 약물을 투여중인 환자: –강력한 CYP3A4 억제제(예: 케토코나졸), 또는 –중등도의 CYP3A4 억제제 및 강력한 CYP2C19 억제제(예: 플루코나졸)	1회 5mg, 1일 1회 투여
다음의 환자에서: –중등증 또는 중증의 신장애 환자 –중등증의 간장애 환자* ['5. 일반적주의'항 참조]	1회 5mg, 1일 1회 투여
ALC 500cells/mm^3 미만(반복검사로 확인)	투여 중단
ANC 500～1,000cells/mm^3	투여 잠정 중단. ANC가 1,000cells/mm^3 초과가 되면, 이 약 1회 5mg 1일 2회로 다시 투여한다.
ANC 500cells/mm^3 미만	투여 중단
헤모글로빈 수치가 2g/dL 초과의 감소 또는 8.0g/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 16주 내에 관찰되었다. 이 기간 내에 임상적 개선을 보이지 않는 환자의 경우 지속적인 투여를 신중하게 고려해야 한다.

3. 궤양성 대장염의 권장용량

CYP2C19 및/또는 CYP3A4 억제제를 투여 중인 환자, 중등도 및 중증 신장애 환자, 중등도 간장애 환자, 림프구 감소, 호중구 감소 및 빈혈 환자에 대한 성인 권장용량은 표2와 같다.

[표 2] 궤양성 대장염 환자에 대한 이 약의 권장용량

궤양성 대장염	이 약
성인	1회 10mg 1일 2회로 최소 8주동안 투여 후, 치료반응에 따라 5mg 또는 10mg을 1일 2회 투여한다. ['12. 전문가를 위한 정보' 참조] 유지용량으로 최소 유효용량을 사용한다. 이 약 1회 10mg을 1일 2회로 16주동안 투여한 후에도 적절한 치료적 유익성을 보이지 않으면 투여를 중단한다.
다음과 같은 약물을 투여중인 환자: –강력한 CYP3A4 억제제(예: 케토코나졸) 또는 –중등도의 CYP3A4 억제제 및 강력한 CYP2C19 억제제(예: 플루코나졸)	이 약 1회 10mg을 1일 2회로 투여중인 경우, 1회 5mg 1일 2회로 감량한다. 이 약 1 회 5mg 1일 2회로 투여중인 경우, 1일 1회 5mg으로 감량한다.
다음의 환자에서: –중등증 또는 중증의 신장애 환자 –중등증의 간장애 환자 ['5. 일반적주의'항 참조]	이 약 1회 10mg 1일 2회로 투여중인 경우, 1회 5mg 1일 2회로 감량한다. 이 약 1회 5mg 1일 2회로 투여중인 경우, 1일 1회 5mg으로 감량한다.
ALC 500cells/mm^3 미만(반복검사로 확인)	투여 중단
ANC 500～1,000cells/mm^3	이 약 1회 10mg을 1일 2회 투여한 경우, 1회 5mg 1일 2회로 감량한다. ANC가 1,000cells/mm^{3}초과가 되면, 임상적 반응에 따라 이 약 1회 10mg 1일 2회로 다시 증량한다. 기존에 이 약 1회 5mg을 1일 2회로 투여한 경우, 투여를 잠정 중단한다. ANC가 1,000cells/mm^{3}초과가 되면, 이 약 1회 5mg 1일 2회로 다시 투여한다.
ANC 500cells/mm^3 미만	투여 중단
헤모글로빈 수치가 2g/dL 초과의 감소 또는 8.0g/dL 미만	헤모글로빈 수치가 정상이 될 때까지 투여 잠정 중단

정맥혈전색전증(VTE) 위험 인자가 있는 환자의 경우 이용 가능한 치료제 유무에 상관없이 유지요법으로 10mg은 권장하지 않는다.

[상호작용]

5mg 정제 또는 체중 기준 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 5mg 필름코팅 정제 또는 체중기준 등량 1일 1회로 감소해야 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.

  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 이 약 5mg 1일 2회 또는 10mg 1일 2회를 TNF 억제제와 비교하는 1건의 대규모 무작위 배정 시판 후 안전성 연구에서 갑작스러운 심혈관계 사망 등 모든 원인으로 인한 사망률이 토파시티닙 5mg 1일 2회 또는 10mg 1일 2회 투여 환자에서 높은 것으로 관찰되었다. 토파시티닙 10mg 1일 2회는 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 1일 2회 또는 10mg 1일 2회 투여 환자에서 높았다.

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

65세 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 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 50세 이상의 류마티스 관절염 환자에서 주요 심혈관계 이상반응(심혈관계 사망, 심근경색 및 뇌졸중으로 정의됨)의 발생률이 TNF 억제제에 비해 토파시티닙 5mg 1일 2회 또는 10mg 1일 2회 투여 환자에서 높았다.

65세 이상의 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 50세 이상의 류마티스 관절염 환자에서 이러한 이상반응의 발생률이 TNF 억제제에 비해 토파시티닙 5mg 1일 2회 또는 10mg 1일 2회 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. 65세 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) 500cells/mm^{3}미만인 환자

6) 절대림프구수(ALC; absolute lymphocyte count) 500cells/mm^{3}미만인 환자

7) 헤모글로빈 수치 8g/dL 미만인 환자

8) 임부 또는 임신가능성이 있는 여성

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

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(젤잔즈정)]

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 표7과 8에 제시되어 있다. 각 기관계 안에서, 이상반응은 중증도가 감소하는 순으로 나열되어 있다.

[표 7] 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, 여드름[h]	홍반, 가려움	
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 제3상 무작위배정 임상시험 통합 자료(시험 A3921133 제외)에 근거하였다.

[b] 이상반응은 공개라벨 장기 연장 시험에서만 보고되었다. 따라서, 이 이상반응의 빈도는 제3상 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.

[f] 정맥혈전색전증은 폐색전증과 심부정맥혈전증 및 망막 정맥 혈전증을 포함한다.

[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, 파종성 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 울혈		
위장관	설사, 구역	복통, 구토, 위염, 소화불량		
간 · 담도		간지방증		
피부 및 피하조직		발진, 여드름[f], 홍반, 가려움		
근골격계 및 결합조직	관절통	관절종창, 힘줄염	근골격 통증	
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 50세 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 2013년에 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 100환자–년당 발생률 근거이다.

[f] 시판 후 확인된 이상반응.

2) 류마티스 관절염에 대한 임상시험

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

이 시험에서 모든 환자는 중등도에서 중증의 류마티스관절염 환자였다. 이 약 투여군 환자의 평균 연령은 만 52.1세였으며 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 6,194명의 환자(제 1상, 2상, 3상 및 장기 연장시험)가 이 약을 투여받았고, 평균 투여기간은 3.13년이었으며, 이 약에 8년까지의 지속적 노출을 근거로 한 누적 총 약물노출은 19,405.8환자–년이었다.

만 50세 이상의 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 1건의 대규모(N=4,362), 무작위배정, 허가 후 안전성 연구(PASS)의 안전성 정보 또한 본문에 포함된다. 이 연구에서 환자들은 배경약물로 안정적 용량의 메토트렉세이트를 투여받았고, 적어도 1개의 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. 현재 또는 과거 흡연자였던 토파시티닙 환자의 대다수(90% 이상)는 흡연기간이 10년 이상이었고, 흡연기간의 중앙값은 각각 35.0년과 39.0년이었다.

환자들은 1:1:1 비율로 공개라벨 토파시티닙 10mg 1일 2회, 토파시티닙 5mg 1일 2회, 또는 TNF 억제제에 무작위 배정되었다(TNF 억제제는 매주 에타너셉트 50mg 또는 격주 아달리무맙 40mg이었다). 공동 일차 평가변수로서 악성종양(비흑색종 피부암 제외)과 주요 심혈관계 이상반응(MACE)이 평가되었다. 평가변수의 누적 발생률과 통계적 평가는 맹검으로 수행되었다. 이 연구는 3년간 적어도 1,500명의 환자들을 추적해야 하는 사례기반 연구이다. 폐색전증의 용량 의존적 신호로 인해, 환자들은 토파시티닙 10mg 1일 2회 투여를 중단하고 5mg 1일 2회 투여로 전환되었다.

가장 흔하게 보고된 중대한 이상 반응은 중대한 감염이었다.

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

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

(1) 전반적인 감염

제 3상 대조 임상시험에서, 0～3개월 동안의 감염률은 총 122명의 위약투여군 중 18.9%(23명)에 비해 이 약 단독투여 5mg 1일 2회 투여군(총 616명)에서 16.2%(100명), 10mg 1일 2회 투여군(총 642명)에서 17.9%(115명)이었다. DMARDs (disease–modifying anti–rheumatic drugs) 배경치료 제3상 대조 임상시험에서 0～3개월 동안 감염률은 DMARDs와 위약투여군 총 559명 중 18.4%(103명)에 비해 DMARDs와 이 약 5mg 1일 2회 병용투여군(총 973명)에서 21.3%(207명), DMARDs와 이 약 10mg 1일 2회 병용투여군(총 969명)에서 21.8%(211명)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 4,867명)의 총 감염률은 100환자–년 당 46.1명이었고(5mg 1일 2회 투여군 43.8명, 10mg 1일 2회 투여군 47.2명), 단독투여군 총 1,750명 중 감염률은 이 약 5mg 및 10mg 1일 2회 투여군에서 각각 100환자–년 당 48.9명, 41.9명이었다. DMARDs 배경치료를 한 총 3,117명의 환자에서 감염률은 이 약 5mg 및 10mg 1일 2회 투여군에서 각각 100환자–년 당 41.0명, 50.3명이었다.

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

(2) 중대한 감염

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

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

제2상 및 3상 임상시험과 장기 연장시험으로 구성된 장기 안전성시험의 전체 노출환자에서, 중대한 감염의 전체 발생률은 이 약 5mg 및 10mg 1일 2회 투여군에서 각각 100환자–년 당 2.4명 및 3.0명이었다. 가장 흔하게 보고된 중대한 감염은 폐렴, 대상포진, 요로감염, 연조직염, 위장염, 게실염이었다. 기회감염의 사례가 보고되었다.

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

(3) 결핵

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

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

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

(4) 기회 감염(결핵 제외)

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

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

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

(5) 바이러스 재활성화

임상시험에서, 일본 및 한국 환자에서의 대상포진 비율이 다른 모집단에 비해 높게 나타났다. 절대 림프구 수가 1,000cells/mm^3 미만인 환자에서 대상포진의 위험이 증가할 수 있다.

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

(6) 정맥혈전색전증

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

- 완료된 류마티스 관절염 임상시험

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

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

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

(7) 악성 종양

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

이 약 투여 후 12개월의 노출 기간 동안, 비흑색종 피부암을 제외한 악성 종양은 이 약 5mg을 1일 2회 투여한 환자에서 5건(100환자–년 당 0.4건), 이 약 10mg을 1일 2회 투여한 환자에서 7건(100환자–년 당 0.6건)이 보고되었다. 이 약의 10mg 과 5mg 1일 2회 투여군간 비율 차이(및 해당 95% 신뢰구간)는 100환자–년 당 0.2(–0.4, 0.7)건 이었다. 이러한 악성 종양 중 하나는 10mg을 1일 2회 투여한 환자에게서 0에서 12개월 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 5mg 및 10mg을 1일 2회 투여 환자 중 0.3%에서 ALC가 500cells/mm^3 미만으로 감소하였다.

장기 안전성시험군에서, 이 약 5mg 1일 2회 투여 및 10mg 1일 2회 투여 환자 전체의 1.3%에서 ALC가 500cells/mm^3 미만으로 감소하였으며, 8.4%에서 ALC는 500～750cells/mm^{3}수치로 감소하였다.

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

- 호중구 수

임상시험에서, 이 약 5mg 및 10mg을 1일 2회 투여 환자 중 0.08%에서 ANC가 1,000cells/mm^3 미만으로 감소하였다.

ANC가 500cells/mm^3 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 3배 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(0～3개월) 위약, 이 약 5mg 및 10mg 1일 2회 투여군간 ALT 또는 AST 증가의 발생률 차이는 관찰되지 않았다.

제3상 단독투여, 대조 임상시험(0～3개월, 시험 I)에서, 위약, 이 약 5mg 및 10mg 1일 2회 투여군에서 ALT가 정상상한수치의 3배 초과(3X ULN)로 증가하는 것이 각각 1.65%, 0.41%, 0%로 관찰되었다. 이 시험에서 위약, 이 약 5mg 및 10mg을 1일 2회 투여한 환자에서 AST가 정상상한수치의 3배초과(3X ULN)로 증가하는 것이 각각 1.65%, 0.41%, 0%로 관찰되었다.

제3상 단독투여 시험(0～24개월, 시험 VI)에서, 메토트렉세이트, 이 약 5mg 및 10mg 1일 2회 투여군에서 ALT가 정상상한수치의 3배 초과(3X ULN)로 증가하는 것이 각각 7.1%, 3.0%, 3.0%로 관찰되었다. 이 시험에서, 메토트렉세이트, 이 약 5mg 및 10mg을 1일 2회 투여한 환자에서 AST가 정상상한수치의 3배초과(3X ULN)로 증가하는 것이 각각 3.3%, 1.6%, 1.5%에서 관찰되었다.

DMARDs 배경치료 제3상 대조 임상시험에서(0～3개월, 시험 II–V), 위약, 이 약 5mg 및 10mg을 1일 2회 투여 받은 환자에서 ALT가 정상 상한 수치의 3배 초과(3X ULN)로 증가하였으며 각각 0.9%, 1.24% 및 1.14% 증가한 것으로 관찰되었다. 이러한 시험에서 위약, 이 약 5mg 및 10mg 1일 2회 투여 받은 환자에서 AST가 정상 상한 수치의 3배 초과(3X ULN)로 증가하였으며 각각 0.72%, 0.5% 및 0.31% 증가한 것으로 관찰되었다.

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

ALT 및 AST 증가가 적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 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 투여후 1개월 시점에 관찰되었으며, 이후 안정되었다. 대조 임상시험에서 베이스라인에서부터 시험종료시까지(6～24개월) 지질 변수의 변화는 아래와 같다:

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

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

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

임상 시험에서 LDL 콜레스테롤 및 ApoB의 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 1가지 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 대규모 무작위배정 PASS 연구에서 보고되었다.

- 혈청 크레아티닌

임상 시험에서, 이 약의 투여와 관련하여 혈청 크레아티닌의 용량–관련 증가가 관찰되었다. 12개월 안전성 분석에서 혈청 크레아티닌의 평균 증가값은 <0.1mg/dL이었다. 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

활동성 건선성 관절염 환자(PsA)를 대상으로 2건의 이중맹검, 제3상 임상시험에서 이 약 5mg 1일 2회 및 10mg 1일 2회가 투여되었다.

PsA–I(NCT01877668)은 12개월 임상시험으로 기존의 비생물학적 DMARDs에 적절히 반응하지 않으며, 종양괴사인자(TNF) 억제제 투여경험이 없는 환자들이 등록되었다. PsA–I 시험은 3개월의 위약대조 기간을 포함하였고, 아달리무맙 투여군(12개월 동안 1회 40mg을 매 2주마다 피하투여) 또한 포함하였다.

PsA–II(NCT01882439)은 6개월 동안의 임상시험으로 적어도 1개 이상의 TNF 억제제에 적절히 반응하지 않는 환자들이 등록되었다. 이 시험은 3개월의 위약대조 기간을 포함하였다.

이 2건의 제3상 임상시험에서, 무작위 배정된 238명의 환자들이 이 약 5mg 1일 2회 투여, 무작위 배정된 236명의 환자들이 이 약 10mg 1일 2회 투여받았다. 이 임상시험의 모든 환자들은 안정적인 용량의 비생물학적 DMARDs 투여(대부분 메토트렉세이트를 투여(79%))가 요구되었다. 무작위 배정된 이 약 투여군 474명에는 65세 이상의 환자 45명(9.5%)과 베이스라인에서 당뇨병이 있었던 환자 66명(13.9%)가 포함되었다.

이 약을 투여받은 활동성 건선성 관절염 환자에서 관찰된 안전성 프로파일은 류마티스 관절염환자에서 관찰된 안전성 프로파일과 유사하였다.

- 정맥혈전색전증

완료된 6～12개월의 무작위배정, 대조 임상시험 기간 중 3개월의 위약 기간에서, 토파시티닙 5mg 1일 2회, 토파시티닙 10mg 1일 2회 및 위약 투여군의 폐색전증 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100환자–년 당 0.00명(0.00, 6.75), 0.00명(0.00, 6.78) 및 0.00명(0.00, 6.87)이었고, 심부정맥혈전증의 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100환자–년 당 0.00명(0.00, 6.75), 0.00명(0.00, 6.78) 및 0.00명(0.00, 6.87)이었다.

완료된 6～12개월 대조 임상시험의 무작위배정 전체 기간에서, 토파시티닙 5mg 1일 2회 및 토파시티닙 10mg 1일 2회 투여군의 폐색전증 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100환자–년 당 0.00명(0.00, 1.83) 및 0.00명(0.00, 1.87) 이었고, 심부정맥혈전증의 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100환자–년 당 0.00명(0.00, 1.83) 및 0.51명(0.01, 2.83)이었다.

완료된 무작위배정, 대조 임상시험 및 진행 중인 공개라벨 장기 연장시험에서의 노출을 포함하는 장기 안전성 분석에서, 토파시티닙 5mg 1일 2회 및 토파시티닙 10mg 1일 2회 투여군의 폐색전증 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100환자–년 당 0.11명(0.00, 0.60) 및 0.00명(0.00, 0.58)이었고, 심부정맥혈전증의 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100환자–년 당 0.00명(0.00, 0.40) 및 0.16명(0.00, 0.87)이었다.

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 제2상 및 3상 무작위 대조 임상시험에서 최대 48주까지 이 약을 투여받은 420명의 환자(233환자–년의 관찰)에서 정맥혈전 색전증 사례는 없었다.

(2) 전반적인 감염

통합 제2상 및 3상 임상시험에서 최대 16주의 위약–대조 기간동안 이 약 5mg 1일 2회 투여(185명)에서 감염 빈도는 27.6%였고, 위약군(187명)에서는 23.0%였다. 통합 제2상 및 3상 임상시험에서 최대 48주 동안 이 약 5mg 1일 2회로 투여받은 316명 중 감염 빈도는 35.1%였다.

(3) 중대한 감염

통합 제2상 및 3상 임상시험에서 최대 48주 동안 이 약 5mg 1일 2회투여 환자 316명 중 1건의 중대한 감염(무균수막염)이 있었으며 이는 100환자–년당 0.43명이었다.

5) 궤양성 대장염에 대한 임상시험

이 약은 중등도–중증 활동성 궤양성 대장염 환자들을 대상으로 4건의 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 임상시험(UC–I, UC–II, UC–III, 용량탐색시험 UC–V)과 공개라벨 장기 연장 시험(UC–IV)이 수행되었다('12. 전문가를 위한 정보' 참조).

유도요법 시험 또는 유지요법 시험 중, 이 약 5mg 또는 10mg을 1일 2회 투여받은 환자의 5% 이상에서 보고되고, 위약군보다 1% 이상 더 많이 보고된 이상반응은 코인두염, 콜레스테롤치 상승, 두통, 상기도 감염, 혈액 크레아틴포스포키나제 증가, 발진, 설사, 대상포진이었다.

〈유도요법 임상시험(UC–I, UC–II, UC–V)〉

3건의 유도요법 시험 중, 이 약 10mg을 1일 2회 투여받은 환자의 2% 이상에서 보고되고, 위약군보다 1% 이상 더 많이 보고된 이상반응은 두통, 코인두염, 콜레스테롤치 상승, 여드름, 혈액 크레아틴포스포키나제 증가 및 발열이었다.

〈유지요법 임상시험(UC–III)〉

이 약 2개 용량 중 어느 한 용량군에서 4% 이상에서 보고되고, 위약군보다 1% 이상 더 많이 보고된 흔한 이상반응을 표9에 나타내었다.

[표 9] 궤양성 대장염의 유지요법 임상시험(UC–III) 중 흔하게 나타난 이상반응*

선호용어	이 약 5mg 1일 2회	이 약 10mg 1일 2회	위약
	N = 198(%)	N = 196(%)	N = 198(%)
코인두염	10	14	6
콜레스테롤치 상승**	5	9	1
두통	9	3	6
상기도 감염	7	6	4
혈액 크레아틴포스포키나제 증가	3	7	2
발진	3	6	4
설사	2	5	3
대상포진	1	5	1
위장염	3	4	3
빈혈	4	2	2
구역	1	4	3

* 이 약 2개 용량 중 어느 한 용량군에서 환자의 4% 이상에서 보고되고, 위약군보다 1% 이상 더 많이 보고됨

** 고콜레스테롤혈증, 고지질혈증, 혈중 콜레스테롤 증가, 이상지질혈증, 혈중 트리글리세리드 증가, 저밀도 지질단백 증가, 저밀도 지질단백 이상 또는 지질 증가를 포함

장기간의 연장시험에서, 악성종양(고형암, 림프종, 비흑색종 피부암 포함)이 이 약 10mg 1일 2회 투여군에서 더 빈번하게 관찰되었다. 4건의 폐색전증 사례가 이 약 10mg 1일 2회 투여군에서 보고되었으며, 이는 진행성 암환자의 사망 1건을 포함한다.

이 약 10mg 1일 2회 투여군에서, 5mg 1일 2회 투여군과 비교하여 관찰된 용량 의존적 이상반응은 대상포진, 중대한 감염 및 비흑색종 피부암을 포함한다.

- 정맥혈전색전증

완료된 8주의 무작위배정, 위약대조 유도요법 임상시험에서, 토파시티닙 10mg 1일 2회 및 위약군의 폐색전증 발생률(95% 신뢰구간)은 100환자–년 당 0.00명(0.00, 2.22) 및 1.98명(0.05, 11.04)이었고, 심부정맥혈전증의 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100환자–년 당 0.00명(0.00, 2.22) 및 1.99명(0.05, 11.07)이었다.

완료된 52주의 무작위배정, 유지요법 임상시험에서, 토파시티닙 5mg 1일 2회 및 토파시티닙 10mg 1일 2회 투여군의 폐색전증 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100환자–년 당 0.00명(0.00, 2.48) 및 0.00명(0.00, 2.35) 이었고, 심부정맥혈전증의 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100환자–년 당 0.00명(0.00, 2.48) 및 0.00명(0.00, 2.35)이었다.

완료된 무작위배정, 대조 임상시험 및 진행 중인 공개라벨 장기 연장시험에서의 노출을 포함하는 장기 안전성 분석에서, 토파시티닙 5mg 1일 2회 및 토파시티닙 10mg 1일 2회 투여군의 폐색전증 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100환자–년 당 0.00명(0.00, 0.54) 및 0.20명(0.05, 0.52)이었고, 심부정맥혈전증의 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100환자–년 당 0.00명(0.00, 0.54) 및 0.05명(0.00, 0.28)이었다.

[국내 시판 후 조사결과(젤잔즈정)]

- 류마티스관절염 및 건선성관절염 환자에 대한 시판 후 조사 결과

  국내에서 재심사를 위하여 98개월 동안 류마티스관절염 환자 1,009명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 25.87%(261/1,009명, 388건)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%(20/1,009명, 23건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 3.07%(31/1,009명, 32건)
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 상세불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	전립선암	–
	신장 및 요로장애	–	배뇨 곤란
	호흡기, 흉곽 및 종격장애	간질성 폐 질환	습성 기침
	각종 혈관 장애	심부 정맥 혈전증	–
	피부 및 피하 조직 장애	–	탈모, 피부염, 습진, 피부 장애
	임상검사	–	체중 감소

재심사에 따른 궤양성 대장염 환자에 대한 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 4년 동안 107명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 40.19%(43/107명, 총 86건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

	기관계	중대한 약물이상반응 0.93%(1/107명, 1건)	예상하지 못한 약물이상반응 12.15%(13/107명, 17건)
흔하게(1～10%미만)	각종 위장관 장애	–	궤양성 결장염 악화
흔하지 않게(0.1～1%미만)	각종 위장관 장애	–	위식도 역류 질환
	생식계 및 유방 장애	–	무월경, 위축성 외음질염, 자궁 경부 용종, 자궁 경부 염증, 월경 불규칙
	피부 및 피하 조직	–	손발톱 박리증, 피부 과다 색소 침착
	대사 및 영양 장애	–	식욕 증가
	양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	–	본태성 혈소판 증가증, 자궁 평활근종
	전신장애 및 투여 부위 병태	효과 없는 약물	통증

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.

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

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

적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 1건의 대규모 무작위배정 PASS 연구에서 TNF 억제제에 비해 이 약을 투여 받은 환자에서 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 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 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

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

토파시티닙을 투여받은 환자들에서 B형 간염 재활성화의 시판 후 사례가 보고되었다. 만성 바이러스성 간염 재발에 대해 이 약이 어떤 영향을 미치는 지에 대해서는 알려진 바가 없다. B형 또는 C형 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 50세 이상의 류마티스 관절염 환자 대상으로 토파시티닙 5mg 1일 2회 또는 10mg 1일 2회를 TNF 억제제와 비교하는 1건의 대규모 무작위 배정 시판 후 안전성 연구에서 갑작스러운 심혈관계 사망 등 모든 원인으로 인한 사망률이 토파시티닙 5mg 1일 2회 또는 10mg 1일 2회 투여 환자에서 높은 것으로 관찰되었다. 토파시티닙 10mg 1일 2회는 류마티스 관절염 또는 건선성 관절염 환자에게 투여하지 않는다.

토파시티닙의 투여를 시작하거나 유지하기 전에 치료의 위험성 및 유익성을 고려해야 한다.

3) 주요 심혈관계 이상반응(심근경색증 포함)

적어도 1가지 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자에 대한 1건의 대규모, 무작위배정 PASS 연구에서 환자들은 토파시티닙 5mg 1일 2회, 토파시티닙 10mg 1일 2회 또는 TNF 억제제를 투여 받았다. 이 연구의 3개 투여군 모두에서 심근경색증 사례를 포함한 주요 심혈관계 이상반응(MACE)이 관찰되었다. TNF 억제제에 비해 토파시티닙을 투여받은 환자에서 치명적이지 않은 심근경색증의 증가가 관찰되었다. 심근경색증 사례를 포함한 MACE는 65세 이상의 고령자, 현재 또는 과거 장기간 흡연자였던 환자 및 죽상경화성 심혈관 질환(ASCVD) 병력이 있는 환자에서 더 흔했다. 토파시티닙은 65세 이상의 고령자, 현재 또는 과거 장기간 흡연자였던 환자 및 다른 심혈관 위험 요인이 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 환자에게서 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 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 대규모 무작위배정 PASS 연구에서, TNF 억제제에 비해 토파시티닙을 투여 받은 환자에서 악성종양의 증가가 관찰되었다. NMSC 제외한 악성종양은 65세 이상 환자와 현재 또는 과거의 장기간 흡연자였던 환자에서 더 흔했다. 65세 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 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 1건의 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.

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

- 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 변질 · 변패 · 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입한 약국 및 도매상을 통해 교환하여 드립니다.
- 첨부문서 작성(개정)일자 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.skchemicals.com/ls)나 제품상담전용전화를 통하여 확인할 수 있습니다.
- 본 의약품을 사용하기 전에 첨부문서를 주의깊게 읽고, 첨부문서를 의약품과 함께 보관하십시오.
- 의약품을 어린이의 손에 닿지 않게 보관하여야 합니다.
- 자세한 사항은 '의약품통합정보시스템(nedrug.mfds.go.kr)'을 참조하십시오.
- 의약품 사용 후 부작용 발생 시, 부작용 신고 및 피해구제 신청은 한국의약품안전관리원에 할 수 있습니다. **신청방법** ☎ 1644–6223, 14–3330/🖥 karp. drugsafe.or.kr **신청대상** 의약품부작용으로 사망, 장애, 질병 피해를 입은 환자 및 유족 **보상범위** 사망일시보상금, 장례비, 장애일시보상금, 진료비

2020. 9. 7 작성
※2025. 8. 25 개정
(Ver. 003)
P37123–01

제조의뢰자
SK 케미칼
Life Science Biz.
에스케이케미칼(주)
충청북도 청주시 흥덕구 산단로 149

제조자
한림제약주식회사
경기도 용인시 처인구 영문로 2–27

자세한 문의는 제품상담 전용전화를 이용하시기 바랍니다.

제품상담 전용전화(무료):080–021–3131

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

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

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

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

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

1,220명에 대한 궤양성 대장염 대조 임상시험(8주 유도요법과 52주 유지요법 시험)동안, 토파시티닙 투여군에서 고형암 또는 림프종은 관찰되지 않았다(0건). 장기 연장 시험의 토파시티닙 10mg 1일 2회 투여군에서 악성종양(고형암 및 림프종 포함)이 더 자주 관찰되었다.

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

5) 비흑색종 피부암

토파시티닙을 투여받은 환자에서 비흑색종 피부암(NMSC)이 보고되었다.

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

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

6) 정맥혈전색전증

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

적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 1건의 대규모 무작위배정 PASS 연구를 포함한 임상시험에서 위장관 천공사례가 보고되었다. 이러한 사례에서 토파시티닙의 약물작용기전인 JAK 억제작용의 역할은 알려진 바 없다. 사례로는 게실천공, 복막염, 복부농양 및 충수염이 주로 보고되었다. 류마티스 관절염에 대한 임상시험에서(2상, 3상 및 장기 연장 시험), 토파시티닙 투여 시 위장관 천공의 발생률은 100환자-년 당 0.177이었다. 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.

궤양성 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 NSAIDs를 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 제3상 대조 임상시험의 통합분석에서, 0~3개월 동안 노출 시 골절 발생률은 토파시티닙 5mg 1일 2회 투여군, 토파시티닙 10mg 1일 2회 투여군, 아달리무맙 투여군 및 위약군에서 각각 100환자-년당 2.11명, 2.56명, 0.70명 및 4.43명이었다.

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

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

이 약을 투여 받는 환자에서 생백신 감염의 2차 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.

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

또한, 폐렴구균 백신에 대한 적절한 체액성 반응(12가지 혈청형 중 6개 이상에서 2배 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 22개월(중앙값) 동안 토파시티닙을 1회 10mg씩 1일 2회 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 12주 동안의 토파시티닙 5mg 1일 2회 또는 위약투여를 시작하기 2~3주 전에 약독화 바이러스 생백신(조스타박스주; 대상포진생바이러스백신)을 예방접종하였다. 6주 후에, 토파시티닙과 위약투여 환자에서 체액성 및 세포-매개성 면역반응이 나타났다. 이러한 반응은 만 50세 이상의 건강한 지원자에서도 유사하였다.

이 시험에서 수두감염의 병력이 없고 베이스라인에서 항수두항체가 없었던 1명의 환자가 예방접종 16일후, 토파시티닙 투여 2일 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 1개월 시점에서 최초의 림프구 수 증가와 관련이 있었으며, 이후 12개월 치료기간 동안, 평균 림프구 수가 베이스라인 이하 약 10% 정도로 서서히 감소하였다. 500cells/mm^{3} 미만인 ALC는 치료된 중대한 감염 사례 증가와 관련이 있었다.

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

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

(2) 호중구

이 약은 위약에 비해 호중구 감소증(2,000cells/mm^{3}미만)의 사례 증가와 관련이 있다. ANC가 1,000cells/mm^{3} 미만인 성인 환자에서는 이 약의 투여 시작이 권장되지 않는다.

ANC가 지속적으로 500~1,000cells/mm^{3} 인 환자는 ANC가 1,000cells/mm^{3}초과가 될 때까지 이 약 투여를 감량 또는 중단해야 한다. 이 약 1회 10mg을 1일 2회 투여한 경우, 1회 5mg 1일 2회로 감량한다. 기존에 이 약 1회 5mg을 1일 2회로 투여한 경우, 투여를 잠정 중단한다. 호중구 수가 낮은 즉, ANC가 500cells/mm^{3} 미만인 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다.

베이스라인과 치료 4~8주 후 그리고 이후 3개월마다 호중구 수를 관찰해야 한다. ANC에 따른 권장 용량 조절은 용법 및 용량을 참고한다.

(3) 헤모글로빈

헤모글로빈 수치가 낮은(즉, 9g/dL 미만) 환자들의 경우 이 약의 투여를 시작하지 않는다. 헤모글로빈 수치가 8g/dL 미만이거나, 헤모글로빈 수치가 치료 중 2g/dL를 초과하여 떨어진 환자는 이 약 투여를 중단해야 한다. 베이스라인과 치료 4~8주 후 그리고 이후 3개월마다 헤모글로빈 수치를 관찰해야 한다. 헤모글로빈 수치에 따른 권장용량 조절은 용법 및 용량을 참고한다.

(4) 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.

(5) 지질

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

적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 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 4~8주 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 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 B형 또는 C형 간염바이러스가 양성인 환자 또는 중증의 간장애 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성이 연구된 적은 없다.

14) 신장애 환자

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

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

18) 당뇨병 치료를 받는 환자에서 저혈당증

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 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 CYP3A4억제제인 타크로리무스와 병용 투여 시 토파시티닙의 AUC는 21% 증가하고, C_{max}는 9% 감소하였다. 중등도의 CYP3A4억제제인 사이클로스포린과의 병용 투여 시 토파시티닙의 AUC는 73% 증가하고, C_{max}는 17% 감소하였다. 류마티스 관절염, 건선성 관절염 또는 궤양성 대장염 환자에서 강력한 면역억제제와 다양한 용량의 이 약과의 병용에 대해 연구된 바 없다. 이 약은 생물학적 항류마티스제제 또는 강력한 면역억제제와 병용투여해서는 안된다.

5) 류마티스 관절염 환자에게 토파시티닙 1회 5mg씩, 1일 2회 투여 시 도달하는 항정상태 총 C_{max}의 161배 및 유리(free) C_{max}의 268배를 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 1회 5mg, 1일 2회 투여시 도달하는 항정상태의 총 C_{max} 및 유리(free) C_{max}를 각각 538배, 893배 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 vitro자료에 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) 메토트렉세이트와의 병용 투여(메토트렉세이트 15~25mg을 1주 1회 투여)는 토파시티닙의 약동학에 영향을 미치지 않았다. 토파시티닙을 메토트렉세이트 15~25mg 1주 1회 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) 토파시티닙의 병용 투여는 메트포르민의 약동학에 영향을 주지 않았으며, 이는 건강한 지원자에서 이 약이 유기 양이온 수송체(OCT2)를 저해하지 않는다는 것을 보여준다.

9) 류마티스 환자에서 토파시티닙의 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 CYP기질과 병용 투여 시 CYP 기질의 대사가 임상적으로 증가할 것으로 예상되지는 않는다.

10) 소아 모집단: 상호작용 시험은 성인을 대상으로만 수행되었다.

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 4주동안은 효과적인 피임법을 사용하도록 한다.

(2) 토파시티닙은 랫드와 토끼를 대상으로 한 실험에서 최대권장용량 10mg 1일 2회의 각각 73배 및 6.3배 노출 했을 때 태자손실, 최기형성을 보였다. 랫드의 배 · 태자 발달시험에서 토파시티닙은 권장 용량 5mg 1일 2회의 146배 노출 및 최대권장용량 10mg 1일 2회의 73배 노출(랫드에서 경구 용량 100mg/kg/day으로 AUC에 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 5mg 1일 2회의 약 58배 노출 및 최대권장용량 10mg 1일 2회의 약 29배 노출농도(랫드에서 경구 용량 30mg/kg/day으로 AUC에 근거함)에서는 발달 독성이 관찰되지 않았다.

토끼의 배 · 태자 발달시험에서 토파시티닙은 권장용량 5mg 1일 2회의 약 13배 노출 및 최대권장용량 10mg 1일 2회의 약 6.3배 노출농도(토끼에서 경구 용량 30mg/kg/day으로 AUC에 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 5mg 1일 2회의 약 3배 노출 및 최대권장용량 10mg 1일 2회의 약 1.5배 노출농도(토끼에서 경구 용량 10mg/kg/day으로 AUC에 근거함) 에서는 발달 독성이 관찰되지 않았다.

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

2) 수유부

공개된 자료에 따르면, 토파시티닙은 모유로 이행된다. 공개문헌 및 시판후 자료에서 토파시티닙이 모유 수유 중인 영아에게 미치는 영향에 대한 정보는 인과관계가 없는 소수의 이상사례로 국한된다. 모유 생성에 미치는 영향에 대한 자료는 없다.

많은 약물들이 모유를 통해 배출되고, 모유를 먹는 영아에게 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 임상시험I-VI에 참여한 4,271명의 환자 중 65세 이상 고령자는 총 608명이었고, 이 중 85명은 75세 이상이었다. 중대한 감염은 이 약을 투여한 피험자 중 65세 이상에서 65세 미만인 환자보다 빈번하게 나타났다. 일반적으로 고령자에서 감염 사례가 높기 때문에 토파시티닙 투여 시 주의가 요구된다.

궤양성 대장염 임상시험에서 토파시티닙을 투여받은 1,156명의 환자 중, 총 77명(7%)이 65세 이상이었다. 이 환자수는 젊은 환자 군에서의 반응과 다른지 비교하기에 충분치 않았다.

10. 과량투여시의 처치

1) 이 약의 과량 투여에 대한 경험은 없다. 건강한 피험자를 대상으로 100mg 단회 투여를 포함한 약동학적 자료에서 투여 용량의 95% 이상이 24시간 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) 류마티스 관절염(젤잔즈정)

(1) 방사선학적 반응

관절의 구조적 손상에 대한 이 약의 영향을 평가하기 위해 2개의 시험이 수행되었다. 시험 IV(NCT00847613) 및 시험 VI(NCT01039688)에서 관절의 구조적 손상 진행이 방사선으로 평가되었으며, 6개월 및 12개월 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 IV에 따르면 6개월 시점에서 이 약 10mg 1일 2회와 배경약물로 메토트렉세이트(MTX)를 투여한 환자 군을 위약과 MTX를 투여한 군과 비교하였을 때, 구조적 손상 진행이 감소하였다. 이 약 5mg을 1일 2회 투여했을 때, 이 약은 구조적 손상의 평균 진행에 유사한 영향을 미치는 것으로 나타났다(통계적으로 유의하지는 않음). 이러한 결과는 표9에 나와있으며, 미란 및 관절강 협착 점수의 분석은 전체 결과와 일관성을 보였다.

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

표9에서와 같이, 시험 VI에서 이 약 단독요법은 MTX 투여군에 비해 6개월 및 12개월 시점에서 구조적 손상 진행을 억제했다. 미란 및 관절강 협착 점수의 분석은 전체 결과와 일관성을 보였다.

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

[표 10] 6개월 및 12개월 시점에서 방사선학적 변화

	시험 IV				
	위약 N=139 평균(SD)^{a}	젤잔즈정 5mg을 1일 2회 투여 N=277 평균(SD)^{a}	젤잔즈정 5mg 1일 2회 투여와 위약의 평균 차^{b}(CI)	젤잔즈정 10mg의 1일 2회 투여^{d} N=290 평균(SD)^{a}	젤잔즈정 10mg의 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 5mg 1일 2회 N=346 평균(SD)^{a}	젤잔즈정 5mg 1일 2회와 MTX의 평균 차^{b}(CI)	젤잔즈정 10mg 1일 2회^{d} N=369 평균(SD)^{a}	젤잔즈정 10mg의 1일 2회와 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 권장 용량은 5mg 1일 2회 투여이다.

(2) 신체 기능 반응

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

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

(3) 기타 건강 관련 결과

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

2) 건선성 관절염(젤잔즈정)

안전성 및 유효성 평가를 위한 이 약의 임상 개발 프로그램에는 18세 이상의 환자 816명을 대상으로 한 2건의 다기관, 무작위 배정, 이중맹검, 위약대조 확증시험(PsA-I, PsA-II)이 포함되었다. 다른 용량에 대해서도 연구되었지만, 이 약의 권장 용량은 5mg 1일 2회이다. 모든 환자들은 최소 6개월 동안 건선성 관절염 분류기준(CASPAR)에 따른 활동성 건선성 관절염이 있었고, 최소 3개의 관절 압통/통증과 최소 3개의 관절종창이 있었으며, 활동성 판상건선이 있었다. 이 2건의 임상시험에서 무작위 배정된 환자들은 스크리닝단계에서 각각 다른 아형의 건선성 관절염을 보였으며, 여기에는 5개 미만의 관절 또는 비대칭 침범(21%), 5개 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 DMARDs제제를 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 제3개월 시점에서 HAQ-DI의 변화였다.

PsA-I 시험은 12개월 임상시험으로, 422명의 기존의 비생물학적 DMARDs제제에 적절히 반응하지 않으며(각각 67% 및 33%가 1개의 비생물학적 DMARDs제제와 2개 이상의 비생물학적 DMARDs제제에 적절히 반응하지 않음), TNF 억제제 투여 경험이 없는 환자들을 대상으로 하였다. 환자들은 각각 2:2:2:1:1 비율로 이 약 5mg 1일 2회, 이 약 10mg 1일 2회, 아달리무맙 40mg 2주 1회 피하투여, 위약에서 이 약 5mg 1일 2회로 전환, 위약에서 이 약 10mg 1일 2회로 전환하는 군에 무작위 배정되었다. 시험약은 배경약물인 비생물학적 DMARDs제제에 추가되었다. 위약군에 무작위 배정된 모든 환자들에게 제3개월째 방문에서 맹검방식으로 미리 정해진 이 약 5mg 또는 10mg 1일 2회 투여가 진행되었다. PsA-I 시험은 아달리무맙 대비 비열등 또는 우월성을 입증하기 위해 설계되지는 않았다.

PsA-II 시험은 6개월 임상시험으로, 적어도 1개 이상의 TNF 억제제에 적절히 반응하지 않는 환자 394명이 대상이었다(각각 66%, 19%, 15%가 1개의 TNF 억제제, 2개의 TNF 억제제, 3개 이상의 TNF 억제제에 적절히 반응하지 않음). 환자들은 각각 2:2:1:1 비율로 이 약 5mg 1일 2회, 이 약 10mg 1일 2회, 위약에서 이 약 5mg 1일 2회로 전환, 위약에서 이 약 10mg 1일 2회로 전환하는 군에 무작위 배정되었다. 시험약은 배경약물인 비생물학적 DMARDs제제에 추가되었다. PsA-I 시험과 마찬가지로, 제3개월째 방문에서 위약 투여군 환자들은 맹검방식으로 미리 정해진 이 약 5mg 또는 10mg 1일 2회 투여로 진행되었다.

(1) 임상적 반응

이 약 5mg 또는 10mg 1일 2회, 3개월간 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 ACR50에서 더 높은 반응률을 보였다. PsA-II 시험의 ACR70 반응률도 통계적으로 유의미한 차이는 아니었으나($p > 0.05$), 위약군보다 높게 나타났다(표 11 및 12).

[표 11] PsA-I 시험에서 ACR 반응을 보인 환자 비율*[비생물학적 DMARDs제제에 적절히 반응하지 않는 환자(TNF 억제제 투여경험이 없는 환자)]

투여군	위약	이 약 5mg 1일 2회		이 약 10mg^{b} 1일 2회	
N^{a}	105	107		104	
	반응률	반응률	위약군과의 차이(%) 95% CI	반응률	위약군과의 차이(%) 95% CI
제3개월					
ACR20	33%	50%	17.1(4.1, 30.2)	61%	27.2(14.2, 40.3)
ACR50	10%	28%	18.5(8.3, 28.7)	40%	30.9(19.9, 41.8)
ACR70	5%	17%	12.1(3.9, 20.2)	14%	9.7(1.8, 17.6)

자료가 누락된 피험자들은 무반응자로 처리되었다.

* 피험자들은 1 개의 비생물학적 DMARDs제제를 병용투여 받았다.

[a] N: 무작위 배정되어 치료받은 환자들의 수

[b] 이 약의 권장 용량은 5mg 1일 2회이다.

[표 12] PsA-II 시험에서 ACR 반응을 보인 환자 비율*(TNF 억제제에 적절히 반응하지 않는 환자)

투여군	위약	이 약 5mg 1일 2회		이 약 10mg^{b} 1일 2회	
N^{a}	131	131		132	
	반응률	반응률	위약군과의 차이(%) 95% CI	반응률	위약군과의 차이(%) 95% CI
제3개월					
ACR20	24%	50%	26.0(14.7, 37.2)	47%	23.3(12.1, 34.5)
ACR50	15%	30%	15.3(5.4, 25.2)	28%	13.5(3.8, 23.3)
ACR70	10%	17%	6.9(-1.3, 15.1)	14%	4.5(-3.4, 12.4)

자료가 누락된 피험자들은 무반응자로 처리되었다.

* 피험자들은 1 개의 비생물학적 DMARDs제제를 병용투여 받았다.

[a] N: 무작위 배정되어 치료받은 환자들의 수

[b] 이 약의 권장 용량은 5mg 1일 2회이다.

두 시험 모두에서의 베이스라인대비 ACR 반응 기준항목의 향상은 표 13에 나타내었다.

[표 13] PsA-I 및 PsA-II 시험에서 베이스라인 및 제3개월의 ACR 반응 항목

	비생물학적 DMARDs제제에 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 5mg 1일 2회	이 약 10mg^{d} 1일 2회	위약	이 약 5mg 1일 2회	이 약 10mg^{d} 1일 2회
베이스라인 N	105	107	104	131	131	132
ACR 항목^{a}						
관절 압통/통증 수(0~68)						
베이스라인	20.6	20.5	20.3	19.8	20.5	25.5
제3개월	14.6	12.2	9.9	15.1	11.5	14.5
관절 종창 수(0~66)						
베이스라인	11.5	12.9	11.7	10.5	12.1	12.8
제3개월	7.1	6.3	4.3	7.7	4.8	6.1
관절염 통증에 대한 환자 평가^{b}						
베이스라인	53.2	55.7	54.4	54.9	56.4	59.5
제3개월	44.7	34.7	28.5	48.0	36.1	38.1
관절염에 대한 환자의 전반적 평가^{b}						
베이스라인	53.9	54.7	53.6	55.8	57.4	58.5
제3개월	44.4	35.5	29.8	49.2	36.9	38.8
HAQ-DI^{c}						
베이스라인	1.11	1.16	1.08	1.25	1.26	1.37
제3개월	0.95	0.81	0.71	1.09	0.88	1.03
관절염에 대한 의사의 전반적 평가^{b}						
베이스라인	53.8	54.6	55.2	53.7	53.5	55.8
제3개월	35.4	29.5	23.6	36.4	27.0	25.6
CRP(mg/L)						
베이스라인	10.4	10.5	8.1	12.1	13.8	15.0
제3개월	8.6	4.0	2.7	11.4	7.7	7.3

* 피험자들은 한 개의 비생물학적 DMARDs제제를 병용투여 받았다.

[a] 제시된 자료는 베이스라인 및 제3개월의 평균 값이다.

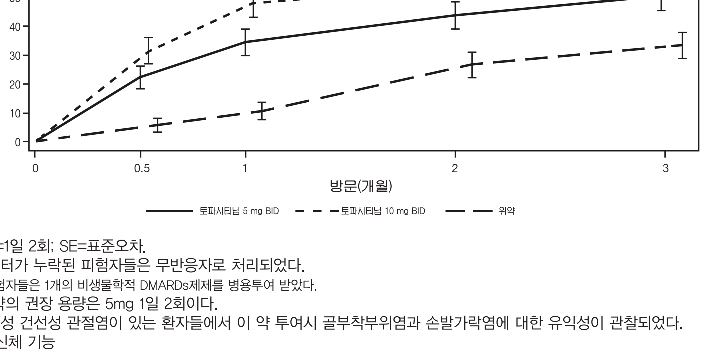
[b] 시각통증척도(VAS): 0 = 가장 좋음, 100 = 가장 나쁨.

[c] HAQ-DI = 건강 평가 설문지-장애 지수: 0 = 가장 좋음, 3 = 가장 나쁨; 질문 20개; 분류: 옷입기 및 단장하기, 일어나기, 식사, 걷기, 위생, 뻗기, 쥐기, 기타 활동.

[d] 이 약의 권장 용량은 5mg 1일 2회이다.

PsA-I 시험에서 방문별 ACR20 반응자의 비율을 그림 1에 나타내었다. PsA-II 시험에서도 유사한 반응이 관찰되었다. 두 시험 모두에서, 베이스라인 이후의 첫 방문(제2주)시점에 이 약에 대한 ACR20 반응 향상이 관찰되었다.

[그림 1] PsA-I 시험에서 제3개월까지의 방문별 ACR20 반응자 비율*



BID=1일 2회; SE=표준오차.

데이터가 누락된 피험자들은 무반응자로 처리되었다.

* 피험자들은 1개의 비생물학적 DMARDs제제를 병용투여 받았다.

이 약의 권장 용량은 5mg 1일 2회이다.

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

(2) 신체 기능

신체 기능의 향상은 HAQ-DI로 측정되었다. 3개월 시점에서 이 약 5mg 또는 10mg을 1일 2회투여 환자들은 위약군에 비해 베이스라인 대비 유의미하게 큰 향상을 보였다($p \leq 0.05$)(표 14).

[표 14] PsA-I 및 PsA-II 시험에서 HAQ-DI의 베이스라인 대비 변화

	제3개월 시점에서, 베이스라인 대비 HAQ-DI의 최소제곱평균 변화					
	비생물학적 DMARDs제제에 적절히 반응 하지 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 5mg 1일 2회	이 약 10mg^{d} 1일 2회	위약	이 약 5mg 1일 2회	이 약 10mg^{d} 1일 2회
N	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 1개의 비생물학적 DMARDs제제를 병용투여 받았다.

[a] N: 통계분석의 총 피험자 수

[b] 유효성 및/또는 내약성 부족으로 최소 1개 이상의 비생물학적 DMARDs제제에 적절하게 반응하지 않았다.

[c] 유효성 및/또는 내약성 부족으로, 최소 1개 이상의 TNF 억제제에 적절하게 반응하지 않았다.

[d] 이 약의 권장 용량은 5mg 1일 2회이다.

PsA-I 시험에서 제3개월 시점에 HAQ-DI 반응자 비율(반응은 베이스라인 대비 0.35 이상의 향상을 보인 경우로 정의됨)은 이 약 5mg 1일 2회 투여에서 53%였고 이 약 10mg 1일 2회 투여에서 55%였으며 위약군에서 31%였다. PsA-II 시험에서도 유사한 반응이 관찰되었다.

(3) 기타 건강 관련 결과

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

(4) 방사선학적 반응

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

3) 강직성 척추염(젤잔즈정)

안정성 및 유효성을 평가하기 위한 이 약 임상개발 프로그램에는 1건의 위약-대조 확증시험이 포함되었다(시험 AS-I). 시험 AS-I는 최소 2개의 NSAID에 반응이 적절하지 않았던(부적절한 임상반응 또는 불내성) 성인환자 269명에 대한 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 48주투여 임상시험이었다. 환자들은 무작위 배정되어 16주의 맹검 동안 이 약 5mg 1일 2회 또는 위약을 투여 받았으며, 이후 모두 추가의 32주 동안 이 약 5mg 1일 2회로 진행되었다. 환자들은 NSAID, 코르티코스테로이드 또는 DMARD요법에도 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 제16주까지 각각 메토트렉세이트 또는 설파살라진을 병용투여하였다. 환자들은 베이스라인부터 제48주까지 안정적인 저용량 경구 코르티코스테로이드(8.6%에서 투여됨) 및/또는 NSAID(81.8%에서 투여됨)투여가 허용되었다. 환자의 22%는 1개 또는 2개의 TNF 억제제에 적절한 반응을 보이지 않았다. 일차 평가변수는 제16주에 ASAS20 반응을 달성한 환자의 비율을 평가하는 것이었다.

(1) 임상적 반응

이 약 5mg 1일 2회를 투여받은 환자들은 제16주에 ASAS20, ASAS40 반응에서 위약 대비 큰 향상이 있었다(표 15). 반응은 이 약 5mg 1일 2회를 투여받는 환자에서 제16주부터 ~ 제48주까지 유지되었다.

[표 15] 제16주에서 ASAS20 및 ASAS40 반응, 시험 AS-I

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

* 제종 오류-통제됨. ** $p < 0.0001$.

이 약의 유효성은 bDMARD 무경험 및 TNF에 부적절한 반응자(IR)/bDMARD 유경험(비IR) 환자에서 입증되었다(표 16).

[표 16] 제16주에서 이전 치료경험 별 ASAS20 및 ASAS40 반응(%), 시험 AS-I

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

ASAS20 = 0 ~10 척도로 최소 3개 영역에서 베이스라인 대비 ≥ 20% 개선 및 ≥ 1개 단위 증가, 그리고 나머지 영역에서 ≥ 20% 및 ≥ 1개 단위 악화 없음;

ASAS40 = 0 ~10 척도로 최소 3개 영역에서 베이스라인 대비 ≥ 40% 및 ≥ 2개 단위 개선, 그리고 나머지 모든 영역에서 악화 없음;

bDMARD = 생물학적 질병 조절 항류마티스 제제;

CI = 신뢰 구간;

Non-IR = 부적절한 반응;

TNFi-IR = 종양 괴사인자 억제제 부적절한 반응.

ASAS 반응 항목 및 질병 활성에 대한 기타 측정치의 개선은 표 17와같이 제16주에 위약과 비교하여 이 약 5mg 1일 2회에서 더 높았다. 개선은 이 약 5mg 1일 2회를 투여 받은 환자에서 제16주부터~제48주까지 유지되었다.

[표 17] 제16주에서 ASAS 항목 및 질병 활성에 대한 기타 측정치, 시험 AS-I

	위약 (N=136)		토파시티닙 5mg 1일 2회 (N=133)		
	베이스라인 (평균)	제16주 (베이스라인 대비 LSM 변화)	베이스라인 (평균)	제16주 (베이스라인 대비 LSM 변화)	위약 대비 차이 (95% CI)
ASAS 항목					
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)**

* 제종 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

(2) 기타 건강 관련 결과

위약투여군과 비교하여, 이 약 5mg 1일 2회 투여군은 제16주에 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 5mg 1일 2회 투여 환자들은 제16주에 간단한 건강설문지(SF-36v2), 신체적요소 요약(PCS)에서 일관되게 베이스라인 대비 큰 향상을 보였다.

4) 궤양성 대장염(젤잔즈정)

(1) 유도요법 임상시험(UC-I [NCT01465763] 및 UC-II [NCT01458951])

두 건의 동일한 유도요법 시험(UC-I 및 UC-II)에서 1,139명의 환자들(각 598명, 541명)은 4:1의 배정비로 이 약 10mg 1일 2회 또는 위약군에 무작위 배정되었다. 이 두 시험에는 중등도-중증의 활동성 궤양성 대장염(총 Mayo 점수 6~12점: 내시경 하위점수 최소 2점, 직장 출혈 하위점수 최소 1점)이 있고, 적어도 다음 중 하나의 요법에 실패했거나 내약성을 보이지 않은 환자들이 포함되었다: 경구/정맥 코르티코스테로이드, 아자티오프린, 6-메르캅토푸린(6-MP) 또는 TNF 억제제.

질병 활성은 Mayo점수로 평가되며(0~12), 4개의 하위점수로 구성된다. 각각의 하위점수는 0~3점이며 대변 빈도, 직장 출혈, 내시경 소견, 의사의 전반적 평가로 이루어진다. 내시경 소견 하위점수 2점은 뚜렷한 홍반, 혈관양상 부재, 모든 유약성 및 미란으로 정의되었고, 내시경 소견 하위점수 3점은 자발성 출혈 및 궤양으로 정의되었다.

환자들은 안정적 용량의 경구 아미노살리실산과 코르티코스테로이드(프레드니손으로서 1일 최대 25mg) 투여가 허용되었다. 이 두 임상시험 동안 궤양성 대장염 환자들에게 면역억제제(경구 면역조절제 또는 생물학적 제제)의 병용은 허용되지 않았다.

환자들 중 총 52%, 73%, 72%는 각각 TNF억제제(UC-1에서 51%, UC-II에서 52%), 코르티코스테로이드(UC-I에서 75%, UC-II에서 71%), 및/또는 면역억제제(UC-I에서 74%, UC-II에서 70%)에 반응이 없거나 내약성이 없었다.

궤양성 대장염 치료를 위해 47%의 환자에게 경구 코르티코스테로이드가 병용투여 되었으며(UC-I에서 45%, UC-II에서 48%), 71%의 환자에게 아미노살리실산이 병용투여 되었다(UC-I에서 71%, UC-II에서 72%). 베이스라인에서의 임상 특징은 이 약 투여군과 위약군 간에 전반적으로 유사하였다.

UC-I 및 UC-II 임상시험에서 일차 평가변수는 제8주에 관해를 보인 환자의 비율이었으며, 주요 이차 평가변수는 제8주에 내시경상으로 점막 형상의 개선을 보인 환자의 비율이었다.

중앙 내시경 판독 결과에 따른 UC-I 및 UC-II시험의 유효성 결과는 표 18에 나타내었다.

[표 18] 제8주에 일차 및 주요 이차 유효성 평가변수를 충족한 환자의 비율(유도요법 UC-I 및 UC-II 시험, 중앙 내시경 판독)

UC-I 시험			
평가변수	위약	이 약 10mg 1일 2회	위약 대비 치료 차이(95% CI(신뢰구간))
제8주에서 관해^{a}			
전체 모집단	N=122 8%	N=476 18%	10%*(4.3, 16.3)
이전에 TNF 억제제에 실패한 환자^{b}	N=64 2%	N=243 11%	
이전에 TNF 억제제에 실패 경험이 없는 환자^{c}	N=58 16%	N=233 26%	
제8주에 내시경상 점막 형상의 개선^{d}			
전체 모집단	N=122 16%	N=476 31%	16%**(8.1, 23.4)
이전에 TNF 억제제에 실패한 환자^{b}	N=64 6%	N=243 23%	
이전에 TNF 억제제에 실패 경험이 없는 환자^{c}	N=58 26%	N=233 40%	
UC-II 시험			
평가변수	위약	이 약 10mg 1일 2회	치료 차이(95% CI)
제8주에서 관해^{a}			
전체 모집단	N=112 4%	N=429 17%	13%**(8.1, 17.9)
이전에 TNF 억제제에 실패한 환자^{b}	N=60 0%	N=222 12%	
이전에 TNF 억제제에 실패 경험이 없는 환자^{c}	N=52 8%	N=207 22%	
제8주에 내시경상 점막 형상의 개선^{d}			
전체 모집단	N=112 12%	N=429 28%	17%**(9.5, 24.1)
이전에 TNF 억제제에 실패한 환자^{b}	N=60 7%	N=222 22%	
이전에 TNF 억제제에 실패 경험이 없는 환자^{c}	N=52 17%	N=207 36%	

* p-값 <0.01, ** p-값 <0.001.

[a] 관해는 임상적 관해(Mayo 점수 2점 이하이고, 어떠한 하위점수도 1점을 초과하지 않는 상태)와 직장 출혈 하위점수 0점으로 정의되었다.

[b] 이전 TNF 억제제에 실패 경험이란 TNF 억제제 요법에 적절치 않은 반응, 무반응, 내약성 없음으로 정의되었다.

[c] 해당군의 환자들은 1개 이상의 통상적 요법(코르티코스테로이드, 아자티오프린, 6-메르캅토푸린)에 실패하였으나, 이전에 TNF 억제제에 실패 경험은 없는 환자들이다.

[d] 내시경상 점막 형상의 개선이란 Mayo 내시경 하위점수 0점(정상 또는 비활성 질환) 또는 1점(홍반, 감소된 혈관 양상)으로 정의되었다.

〈제8주에서의 임상적 반응〉

임상적 반응은 Mayo 점수가 베이스라인으로부터 3점 이상 및 30% 이상 감소하는 동시에, 직장 출혈 하위점수가 1점 이상 감소하거나, 직장 출혈 절대 하위점수가 0 또는 1점인 경우로 정의되었다.

임상적 반응은 UC-I 시험에서 위약군의 33% 대비 이 약 10mg 1일 2회 투여군의 60%에서 관찰되었다. UC-II 시험에서는 위약군의 29% 대비 이 약 투여군의 55%에서 관찰되었다.

〈제8주 내시경상 점막 형상의 정상화〉

내시경상 점막 형상의 정상화는 Mayo 내시경 하위점수 0점으로 정의되었으며 UC-I 및 UC-II 시험 모두 위약군의 2% 대비 이 약 10mg 1일 2회 투여군의 7%에서 관찰되었다.

〈직장 출혈 및 대변 빈도〉

이 약 투여군에서 이르면 제2주에 직장 출혈 및 대변 빈도 하위점수의 감소가 관찰되었다.

(2) 유지요법 시험(UC-III [NCT01458574])

유도요법 시험(UC-I 또는 UC-II)을 완료하고 임상적 반응을 달성한 환자 593명이 UC-III 시험에서 52주간 이 약 5mg 1일 2회, 이 약 10mg 1일 2회 또는 위약 투여에 1:1:1의 비율로 무작위 배정되었다. 유도요법 시험과 마찬가지로 환자들은 안정적 용량의 경구 아미노살리실산 투여가 허용되었으나, 베이스라인에서 코르티코스테로이드를 투여중이던 환자들은 이 시험에 참가하기 위해 투여 용량을 점감하여 중단했다(tapering). 면역억제제(경구 면역조절제 또는 생물학적 제제)의 병용은 허용되지 않았다.

UC-III 시험의 베이스라인에서는:

- 179명(30%)의 환자가 관해 상태였다.
- 289명(49%)의 환자가 경구 코르티코스테로이드를 투여 중이었다.
- 265명(45%), 445명(75%), 413명(70%)의 환자가 각각 이전에 TNF 억제제 요법, 코르티코스테로이드, 면역억제제에 실패하거나, 내약성이 없었다.

일차 평가변수는 제52주에 관해 상태인 환자 비율이었다. 2개의 주요 이차 평가변수는 제52주에 내시경상 형상 개선을 보인 환자 비율과, UC-III 시험의 베이스라인에서 관해 상태였던 환자들 중 제24주 및 제52주 모두에서 코르티코스테로이드 비사용 관해를 지속적으로 달성한 환자의 비율이었다.

중앙 내시경 판독 결과에 기반한 UC-III 시험의 유효성 결과는 표 19에 나타내었다.

[표 19] 유지요법 UC-III 시험에서 일차 및 주요 이차 유효성 평가변수를 충족한 환자 비율(중앙 내시경 판독)

				치료 차이(95% CI)	
평가변수	위약	이 약 5mg 1일 2회	이 약 10mg 1일 2회	이 약 5mg 1일 2회	이 약 10mg 1일 2회
제52주 관해^{a}					
전체 모집단	N=198 11%	N=198 34%	N=197 41%	23%*(15.3, 31.2)	30%*(21.4, 37.6)
이전에 TNF 억제제에 실패한 환자^{b}	N=89 11%	N=83 24%	N=93 37%		
이전에 TNF 억제제 실패 경험이 없는 환자^{c}	N=109 11%	N=115 42%	N=104 44%		
제52주 내시경상 점막 형상의 개선^{d}					
전체 모집단	N=198 13%	N=198 37%	N=197 46%	24%*(16.0, 32.5)	33%*(24.2, 41.0)
이전에 TNF 억제제에 실패한 환자^{b}	N=89 12%	N=83 30%	N=93 40%		
이전에 TNF 억제제 실패 경험이 없는 환자^{c}	N=109 14%	N=115 43%	N=104 51%		
베이스라인에서 관해 상태였던 환자들 중 제24주 및 제52주 모두에서 코르티코스테로이드 비사용 관해를 지속적으로 달성한 경우^{e}					
전체 모집단	N=59 5%	N=65 35%	N=55 47%	30%*(17.4, 43.2)	42%*(27.9, 56.5)
이전에 TNF 억제제에 실패한 환자^{b}	N=21 5%	N=18 22%	N=18 39%		
이전에 TNF 억제제 실패 경험이 없는 환자^{c}	N=38 5%	N=47 40%	N=37 51%		

* p-값 <0.0001.

[a] 관해는 임상적 관해(Mayo 점수 2점 이하이며, 어떠한 하위점수도 1점을 초과하지 않는 상태)와 직장 출혈 하위점수 0점으로 정의됨.

[b] 이전 TNF 억제제 실패 경험이란 TNF 억제제 요법에 적절하지 않은 반응, 무반응 또는 내약성 없음으로 정의됨.

[c] 이 치료군의 환자들은 한 개 이상의 통상적 요법(코르티코스테로이드, 아자티오프린, 6-메르캅토푸린)에 실패하였으나, 이전에 TNF 억제제 요법에 실패 경험은 없는 환자들이다.

[d] 내시경상 점막 형상의 개선이란 Mayo 내시경 하위점수 0점(정상 또는 비활성 질환) 또는 1점(홍반, 감소된 혈관 양상)으로 정의됨.

[e] 지속적으로 코르티코스테로이드 비사용 관해를 달성한 경우는, 제24주와 제52주 모두에서 방문 전 최소 4주간 코르티코스테로이드를 사용하지 않았으며 관해를 달성한 경우로 정의됨.

〈임상적 반응의 유지〉

임상적 반응의 유지는 UC-III 시험의 베이스라인과 제52주 모두에서 임상적 반응의 정의를 충족한 환자의 비율로 정의되었다(유도요법 시험(UC-I, UC-II)의 베이스라인 Mayo 점수가 3점 이상 및 30% 이상 감소함과 동시에, 직장 출혈 하위점수가 1점 이상 감소하거나 직장 출혈 하위점수가 0 또는 1점인 경우로 정의됨).

임상적 반응의 유지는 위약군 중 20%에서 관찰된 반면, 이 약 5mg 1일 2회 투여군의 52%, 이 약 10mg 1일 2회 투여군의 62%에서 관찰되었다.

〈베이스라인에서 관해 상태였던 환자들에서 관해 유지〉

UC-III 시험의 베이스라인에서 관해 상태였던 환자 179명(위약군 59명, 이 약 5mg 1일 2회 투여군 65명, 이 약 10mg 1일 2회 투여군 55명) 중, 52주에 위약군의 10%에서 관해 상태를 유지한 반면, 이 약 5mg 1일 2회 투여군의 46%와, 이 약 10mg 1일 2회 투여군의 56%가 관해 상태를 유지하였다.

〈내시경상 점막 형상의 정상화〉

내시경상 점막 형상의 정상화는 Mayo 내시경 하위점수 0점으로 정의되었으며, 제52주에 위약군의 4%에서 관찰된 반면, 이 약 5mg 1일 2회 투여군의 15%, 이 약 10mg 1일 2회 투여군의 17%에서 관찰되었다.

(3) 공개라벨 연장 시험(UC-IV [NCT01470612])

UC-IV 시험에서, 환자 914명 중 156명은 이 약 5mg을 1일 2회 투여 받았고, 758명은 이 약 10mg을 1일 2회 투여받았다. 8주 유도요법 시험(UC-I 또는 UC-II)에서 이 약 10mg 1일 2회 투여로 배정된 905명의 환자 중 322명이 유도요법 시험을 완료했으나 임상적 반응은 달성하지 못했다. 이 322명 중, 291명의 환자는 계속해서 이 약 10mg을 1일 2회 투여했으며(비맹검), UC-IV 시험에서 추가의 8주 후에 이용 가능한 자료를 제시하였다. 이 추가 8주 후에(총 투여기간은 16주) 149명의 환자들은 임상적 반응을 달성하였고, 25명은 관해를 달성하였다(중앙 내시경 판독에 따름). 제16주에 임상적 반응을 달성하고, 제52주에 이용 가능한 자료를 제시한 144명의 환자들 중 65명은 52주 동안 이 약 10mg 1일 2회 투여를 지속한 후 관해를 달성하였다(현지 내시경 판독에 따름).

5) 약동학적 정보

시험약 잭파즈정5밀리그램(토파시티닙)(㈜한림제약)과 대조약 젤잔즈정5밀리그램(토파시티닙시트르산염)(한국화이자제약㈜)을 2X2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 32명의 혈중 토파시티닙을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUCt, C_{max})를 로그변환하여 통계처리 하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-12hr}(ng · hr/mL)	C_{max}(ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	젤잔즈정5밀리그램(토파시티닙시트르산염)(한국화이자제약㈜)	133.8±26.3	57.01±18.48	0.50 (0.34~3.00)	2.48±0.34
시험약	잭파즈정5밀리그램(토파시티닙)(㈜한림제약)	131.2±25.2	56.11±15.21	0.50 (0.34~2.00)	2.47±0.33
90% 신뢰구간* (기준: log 0.8~log 1.25)		log 0.9601~ log 1.0014	log 0.9057~ log 1.0995	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=32)

AUC_t: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C_{max}: 최고혈중농도

T_{max}: 최고혈중농도 도달시간

$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

주1 이 약은 한림제약㈜ 잭파즈정5밀리그램(토파시티닙)과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전공정을 한림제약㈜에 위탁 제조하였음.

【저장방법】 기밀용기, 실온보관(1~30℃)

【사용기한】 직접용기에 별도표기

【포장단위】 30정/병