의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2024.2.7.</td><td>접수번호</td><td>20240027921</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한림제약(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">잭파즈정10밀리그램(토파시티닙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">토파시티닙 (94-7-ND)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">1정 (412.0밀리그램) 중 토파시티닙 10.0밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2024.8.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">-</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>의약품허가총괄과</td><td>허가담당자</td><td>신나예 주무관, 이근아 사무관, 김영주 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>종양항생약품과
첨단의약품품질심사과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 김경아 주무관, 박소라 연구관, 안미령 과장
(동등성) 윤은주 주무관, 이경신 연구관, 홍정희 과장
(기시) 이성원 주무관, 강나루 연구관, 고용석 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>-</td><td>GMP
담당자</td><td>-</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 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. 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)의 중등도-중증 활동성 궤양성 대장염의 치료.
이 약을 생물학적 제제나 아자티오프린 및 사이클로스포린과 같은 강력한 면역억제제와 함께 사용해서는 안된다.

○ 용법·용량

1. 투여 시 주의사항
1) 절대림프구수(ALC; absolute lymphocyte count) 500 cells/mm3미만, 절대호중구수(ANC; absolute neutrophil count) 1,000 cells/mm3미만, 또는 헤모글로빈 수치가 9 g/dL 미만인 환자에서는 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.

2. 궤양성 대장염의 권장용량
CYP2C19 및/또는 CYP3A4 억제제를 투여중인 환자, 중등도 및 중증 신장애 환자, 중등도 간장애 환자, 림프구 감소, 호중구 감소 및 빈혈환자에 대한 성인 권장용량은 표1와 같다.

[표 1]궤양성 대장염 환자에 대한 이 약의 권장용량

성인	1회 10 mg 1일 2회로 최소 8주동안 투여 후, 치료반응에 따라

	5 mg 또는 10 mg을 1일 2회 투여한다. [‘12. 전문가를 위한 정보’ 참조] 유지용량으로 최소 유효용량을 사용한다. 이 약 1회 10 mg을 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 10 mg을 1일 2회로 투여중인 경우, 1회 5 mg 1일 2회로 감량한다. 이 약 1 회 5 mg 1일 2회로 투여중인 경우, 1일 1회 5 mg으로 감량한다.
다음의 환자에서: • 중등증 또는 중증의 신장애 환자 • 중등증의 간장애 환자* [5. 일반적 주의 참조]	이 약 1회 10 mg 1일 2회로 투여중인 경우, 1회 5 mg 1일 2회로 감량한다. 이 약 1회 5 mg 1일 2회로 투여중인 경우, 1일 1회 5 mg으로 감량한다.
ALC 500 cells/mm3미만 (반복검사로 확인)	투여 중단
ANC 500-1,000 cells/mm3	이 약 1회 10 mg을 1일 2회 투여한 경우, 1회 5 mg 1일 2회로 감량한다. ANC가 1,000 cells/mm3초과가 되면, 임상적 반응에 따라 이 약 1회 10 mg 1일 2회로 다시 증량한다. 이 약 1회 5 mg을 1일 2회로 투여한 경우, 투여를 잠정 중단한다. ANC가 1,000 cells/mm3초과가 되면, 이 약 1회 5 mg 1일 2회로 다시 투여한다.
ANC 500 cells/mm3미만	투여 중단
헤모글로빈 수치가 2 g/dL 초과의 감소 또는 8.0 g/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.

○ 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 국소보다

는 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 토파시티닙 5 mg 1일 2회 또는 10 mg 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, 고형종양 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. 토파시티닙과 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 5 mg 1일 2회 또는 10 mg 1일 2회 투여 환자에서 높았다.
65세 이상의 환자, 현재 또는 과거 장기간 흡연자, 다른 심혈관 위험 요인(예: 죽상경화성 심혈관질환 병력)이 있는 환자는 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용하여야 한다.

5) 혈전증
염증성 질환을 치료하기 위해 토파시티닙과 JAK 억제제를 투여한 환자에서 폐색전증, 심부정맥 혈전증, 동맥 혈전증 등 혈전증이 발생했다. 최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상의 류마티스 관절염 환자에서 이러한 이상반응의 발생률이 TNF 억제제에 비해 토파시티닙 5 mg 1일 2회 또는 10 mg 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) 500 cells/mm3미만인 환자
6) 절대림프구수(ALC; absolute lymphocyte count) 500 cells/mm3미만인 환자
7) 헤모글로빈 수치 8 g/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 표 2 와 3 에 제시되어 있다. 각 기관계 안에서, 이상반응은 중증도가 감소하는 순으로 나열되어 있다.

[표 2] 기관계 및 CIOMS 빈도 분류에 따른 이상반응(류마티스 관절염, 건선, 건선성 관절염 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		비흑색종 피부암[d]	

신생물 (낭종 및 폴립 포함)			
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[g]	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 인산활성 효소 증가	간효소 증가, 아미노전이효소 증가, 간기능 검사 이상, 혈중 크레아티닌 증가, 저밀도지질단백질 증가	
손상, 중독 및 수술 후 합병증		인대 염좌, 근육긴장	

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

[표 3][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,	게실염,	요로성 패혈증,	세균혈증,

	인플루엔자, 대상포진, 요로감염, 부비동염, 기관지염, 코인두염, 인두염, 결핵	신우신염, 연조직염, 단순포진, 바이러스성 위장염, 바이러스 감염, 패혈증, 세균성 관절염[b]	파종성 결핵, 폐포자충 폐렴, 세균성 폐렴	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	근골격통증	
전신 및 투여부위	말초 부종	발열, 피로		
검사		혈중 콜레스테롤 증가, 체중 증가, 간효소 증가, 아미노전이효소 증가	감마-글루타밀 전달효소 증가, 혈중 크레아틴 인산활성효소 증가, 간기능 검사 이상, 혈중 크레아티닌 증가, 저밀도지질단백질 증가	
손상, 중독 및 수술 후 합병증		인대 염좌, 근육긴장		

[a] 심혈관계 위험요인이 있는 만 50 세 이상 RA 환자를 대상으로 한 대규모 무작위배정 PASS 연구

[b] 세균성 관절염의 빈도는 세균성 관절염과 감염성 관절염의 선호용어(PT)에 대한 합으로 결정되었다.

[c] 비흑색종 피부암은 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 100 환자-년당 발생률 근거이다.
[f] 시판 후 확인된 이상반응.

2) 궤양성 대장염에 대한 임상시험
토파시티닙은 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, 토파시티닙 5 mg 또는 10 mg을 1일 2회 투여받은 환자의 5% 이상에서 보고되고, 위약군보다 1% 이상 더 많이 보고된 이상반응은 코인두염, 콜레스테롤치 상승, 두통, 상기도 감염, 혈액 크레아틴포스포키나아제 증가, 발진, 설사, 대상포진이었다.

<유도요법 임상시험 (UC-I, UC-II, UC-V)>
3건의 유도요법 시험 중, 토파시티닙 10 mg을 1일 2회 투여받은 환자의 2% 이상에서 보고되고, 위약군보다 1% 이상 더 많이 보고된 이상반응은 두통, 코인두염, 콜레스테롤치 상승, 여드름, 혈액 크레아틴포스포키나아제 증가 및 발열이었다.

<유지요법 임상시험 (UC-III)>
토파시티닙 2개 용량 중 어느 한 용량군에서 4% 이상에서 보고되고, 위약군보다 1% 이상 더 많이 보고된 흔한 이상반응을 표 4에 나타내었다.

[표 4] 궤양성 대장염의 유지요법 임상시험(UC-III) 중 흔하게 나타난 이상반응*

선호용어	토파시티닙 5 mg 1일 2회	토파시티닙 10 mg 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 크레아티닌 포스포키나제 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
* 토파시티닙 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 토파시티닙 10 mg 1일 2회 투여군에서 더 빈번하게 관찰되었다. 4건의 폐색전증 사례가 토파시티닙 10 mg 1일 2회 투여군에서 보고되었으며, 이는 진행성 암환자의 사망 1건을 포함한다.

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

- 정맥혈전색전증

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

완료된 52 주의 무작위배정, 유지요법 임상시험에서, 토파시티닙 5 mg 1 일 2 회 및 토파시티닙 10 mg 1 일 2 회 투여군의 폐색전증 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100 환자-년 당 0.00 명(0.00, 2.48) 및 0.00 명(0.00, 2.35) 이었고, 심부정맥혈전증의 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100 환자-년 당 0.00 명(0.00, 2.48) 및 0.00 명(0.00, 2.35)이었다.
완료된 무작위배정, 대조 임상시험 및 진행 중인 공개라벨 장기 연장시험에서의 노출을 포함하는 장기 안전성 분석에서, 토파시티닙 5 mg 1 일 2 회 및 토파시티닙 10 mg 1 일 2 회 투여군의 폐색전증 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100 환자-년 당 0.00 명(0.00, 0.54) 및 0.20 명(0.05, 0.52)이었고, 심부정맥혈전증의 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100 환자-년 당 0.00 명(0.00, 0.54) 및 0.05 명(0.00, 0.28)이었다.

[국내 시판 후 조사결과(젤잔즈정)]
재심사에 따른 궤양성 대장염 환자에 대한 시판 후 조사 결과
국내에서 재심사를 위하여 4 년 동안 107 명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 40.19% (43/107 명, 총 86 건)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, 자궁경부 용종, 자궁 경부 염증, 월경불규칙
	피부 및 피하 조직	-	손발톱 박리증, 피부 과다 색소침착
	대사 및 영양 장애	-	식욕 증가
	양성, 악성 및 상세불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	-	본태성 혈소판 증가증, 자궁 평활근종
	전신장애 및 투여부위 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 5 mg 1일 2회 투여와 비교하여, 토파시티닙 10 mg 1일 2회 투여는 더 높은 중대한 감염의 위험성과 연관되었다. 또한, 대상포진 기회감염(수막뇌염, 안과학적 및 파종성 피부 감염 포함)이 토파시티닙 10 mg을 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 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 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 결핵 검사에서 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 토파시티닙 투여 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) 주요 심혈관계 이상반응(심근경색증 포함)

적어도 1가지 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자에 대한 1건의 대규모, 무작위배정 PASS 연구에서 환자들은 토파시티닙 5 mg 1일 2회, 토파시티닙 10 mg 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. 65세 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.

3) 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 투여받은 환자 및 적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 1건의 대규모 무작위배정 PASS 연구의 토파시티닙 투여 환자에서 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 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 1건의 대규모 무작위배정 PASS 연구의 토파시티닙 투여환자에서도 폐암이 관찰되었으며, TNF 억제제에 비해 토파시티닙 10 mg 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.

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-년당 0.62였다.
토파시티닙으로 치료받는 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 장기간의 연장 임상시험에서도 림프종 및 고형암이 보고되었다. 비흑색종피부암을 제외한 악성종양의 발생률은 100환자-년당 1.12로 대조기간에서 관찰된 것과 일관되었다.
2건의 활동성 건선성 관절염 대조 임상시험에서, 토파시티닙과 비생물학적 DMARDs를 투여(6-12 개월간 약물노출)받은 474명의 환자에서 3건의 악성종양(비흑색종 피부암 제외)이 발생하였으나 위약과 비생물학적 DMARDs를 투여(3개월간 약물노출)받은 236명의 환자에서는 0건, 아달리무맙과 비생물학

적 DMARDs를 투여(12개월간 약물노출)받은 106명의 환자에서는 0건이 발생하였다. 림프종은 보고되지 않았다. 토파시티닙을 투여받은 건선성 관절염 환자를 대상으로 한 장기간 연장시험에서 악성종양이 또한 보고되었다.
1220명에 대한 궤양성 대장염 대조 임상시험(8주 유도요법과 52주 유지요법 시험)동안, 토파시티닙 투여군에서 고형암 또는 림프종은 관찰되지 않았다(0건). 장기 연장 시험의 토파시티닙 10 mg 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.

4) 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 10 mg 1일 2회 투여는 비흑색종 피부암의 더 높은 위험성과 연관되었다.

5) 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 토파시티닙의 JAK 억제작용이 어떤 역할을 하는지는 알려진 바 없다.

6) 위장관 천공
적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 1건의 대규모 무작위배정 PASS 연구를 포함한 토파시티닙의 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-년당 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.

7) 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 5 mg 1일 2회 투여군, 토파시티닙 10 mg 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 발생율은 각각 100 환자-년당 2.79 명, 2.87명 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.
고령자, 여성 환자 및 코르티코스테로이드 사용 환자와 같이 알려진 골절 위험인자가 있는 환자는

주의해야한다.

8) 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.

9) 예방 접종
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 10 mg씩, 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(3 가지 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 10 mg씩 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 5 mg 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.

10) 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. 500 cells/mm^3 미만인 ALC는 치료된 중대한 감염 사례 증가와 관련이 있었다.

림프구 수가 낮은 즉, ALC 500 cells/mm^3 미만으로 확인된 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다.
베이스라인 및 이후 매 3개월마다 림프구 수를 관찰해야 하며 림프구수에 따른 권장 용량 조절은 용법 및 용량을 참고한다.

(2) 호중구
토파시티닙은 위약에 비해 호중구 감소증 (2,000 cells/mm^3미만)의 사례 증가와 관련이 있다.

ANC가 지속적으로 500-1,000 cells/mm^3 인 환자는 ANC가 1,000 cells/mm^3초과가 될 때까지 이 약 투여를 감량 또는 중단해야 한다. 이 약 1회 10 mg을 1일 2회 투여한 경우, 1회 5 mg 1일 2회로 감량

한다. 기존에 이 약 1회 5 mg을 1일 2회로 투여한 경우, 투여를 잠정 중단한다. 호중구 수가 낮은 즉, ANC가 500 cells/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, 9 g/dL 미만) 환자들의 경우 이 약의 투여를 시작하지 않는다. 헤모글로빈 수치가 8 g/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
토파시티닙은 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 무작위 배정 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.

11) 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.

12) 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.

13) 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.

14) 이 약은 류마티스 관절염의 치료에 사용시, 류마티스전문의 또는 류마티스 관절염 치료에 전문지식이 있는 의사에 의해 투여가 시작되고 모니터링 되어야한다.

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

16) 당뇨병 약물을 투여받는 환자에게 토파시티닙의 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 Cmax 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 Cmax 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 Cmax 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 병용투여 시 토파시티닙의 AUC 는 21% 증가하고, Cmax 는 9% 감소하였다. 중등도의 CYP3A4 억제제인 사이클로스포린과의 병용 투여 시 토파시티닙의 AUC 는 73% 증가하고, Cmax 는 17% 감소하였다. 류마티스 관절염, 건선성 관절염 또는 궤양성 대장염 환자에서 강력한 면역 억제제와 다양한 용량의 이 약과의 병용에 대해 연구된 바 없다. 이 약은 생물학적 항류마티스제제 또는 강력한 면역억제제와 병용투여해서는 안된다.

5) 류마티스 관절염 환자에게 토파시티닙 1 회 5 mg 씩, 1 일 2 회 투여 시 도달하는 항정상태 총 Cmax 의 161 배 및 유리(free) Cmax 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 Cmax 및 유리(free) Cmax 를 각각 538 배, 893 배 초과하는 농도에서, 이 약이 사람의 주요 약물대사 물질인 UGTs(uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferases; UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7)의 활성을 유의하게 억제하지 않는다는 것을 보여준다.
In vitro 자료에 의하면, 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 15-25 mg 을 1 주 1 회 투여)는 토파시티닙의 약동학에 영향을 미치지 않았다. 토파시티닙을 메토트렉세이트 15-25 mg 1 주 1 회 투여와 병용 시, 메토트렉세이트의 AUC 및 Cmax 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 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 4주동안은 효과적인 피임법을 사용하도록 한다.

(2) 토파시티닙은 랫드와 토끼를 대상으로 한 실험에서 최대권장용량 10 mg 1일 2회의 각각 73배 및 6.3배 노출 했을 때 태자손실, 최기형성을 보였다. 랫드의 배・태자 발달시험에서 토파시티닙은 권장용량 5 mg 1일 2회의 146배 노출 및 최대권장용량 10 mg 1일 2회의 73배 노출(랫드에서 경구 용량 100 mg/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 5 mg 1일 2회의 약 58배 노출 및 최대권장용량 10 mg 1일 2회의 약 29배 노출농도 (랫드에서 경구 용량 30 mg/kg/day으로 AUC에 근거함)에서는 발달 독성이 관찰되지 않았다.
토끼의 배・태자 발달시험에서 토파시티닙은 권장용량 5 mg 1일 2회의 약 13배 노출 및 최대권장용량 10 mg 1일 2회의 약 6.3배 노출농도 (토끼에서 경구 용량 30 mg/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 5 mg 1일 2회의 약 3배 노출 및 최대권장용량 10 mg 1일 2회의 약 1.5배 노출농도 (토끼에서 경구 용량 10 mg/kg/day으로 AUC에 근거함) 에서는 발달 독성이 관찰되지 않았다.

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

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

8. 소아에 대한 투여
소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여
류마티스 관절염 임상시험 I-VI 에 참여한 4,271 명의 환자 중 65 세 이상 고령자는 총 608 명이었고, 이 중 85 명은 75 세 이상이었다. 중대한 감염은 토파시티닙을 투여한 피험자 중 65 세 이상에서 65 세 미만인 환자보다 빈번하게 나타났다. 일반적으로 고령자에서 감염 사례가 높기 때문에 이 약 투여 시 주의가 요구된다.
궤양성 대장염 임상시험에서 토파시티닙을 투여받은 1156 명의 환자 중, 총 77 명(7%)이 65 세 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 100 mg 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) 궤양성 대장염(젤잔즈정)

(1) 유도요법 임상시험(UC-I [NCT01465763] 및 UC-II [NCT01458951])
두 건의 동일한 유도요법 시험(UC-I 및 UC-II)에서 1139명의 환자들(각 598명, 541명)은 4:1 의 배정비로 토파시티닙 10 mg 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 25 mg) 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-II 에서 70%)에 반응이 없거나 내약성이 없었다.

궤양성 대장염 치료를 위해 47%의 환자에게 경구 코르티코스테로이드가 병용투여 되었으며(UC-I 에서 45%, UC-II에서 48%), 71%의 환자에게 아미노살리실산이 병용투여 되었다(UC-I에서 71%, UC-II에서 72%). 베이스라인에서의 임상 특징은 토파시티닙 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 5에 나타내었다.

[표 5] 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	토파시티닙 10 mg 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 환	N=64	N=243	

자[b]	2%	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	토파시티닙 10 mg 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 토파시티닙 10 mg 1일 2회 투여군의 60%에서 관찰되었다. UC-II 시험에서는 위약군의 29% 대비 토파시티닙 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 토파시티닙 10 mg 1일 2회 투여군의 7%에서 관찰되었다.

<직장 출혈 및 대변 빈도>
토파시티닙 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 52

주간 토파시티닙 5 mg 1일 2회, 토파시티닙 10 mg 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 6에 나타내었다.

[표 6] 유지요법 UC-III 시험에서 일차 및 주요 이차 유효성 평가변수를 충족한 환자 비율(중앙 내시경 판독)

				치료 차이 (95% CI)	
평가변수	위약	토파시티닙5 mg 1일 2회	토파시티닙 10 mg 1일 2회	토파시티닙5 mg 1일 2회	토파시티닙10 mg 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, 토파시티닙 5 mg 1일 2회 투여군의 52%, 토파시티닙 10 mg 1일 2회 투여군의 62%에서 관찰되었다.

<베이스라인에서 관해 상태였던 환자들에서 관해 유지>
UC-III 시험의 베이스라인에서 관해 상태였던 환자 179명(위약군 59명, 토파시티닙 5 mg 1일 2회 투여군 65명, 토파시티닙 10 mg 1일 2회 투여군 55명) 중, 52주에 위약군의 10%에서 관해 상태를 유지한 반면, 토파시티닙 5 mg 1일 2회 투여군의 46%와, 토파시티닙 10 mg 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, 토파시티닙 5 mg 1일 2회 투여군의 15%, 토파시티닙 10 mg 1일 2회 투여군의 17%에서 관찰되었다.

(3) 공개라벨 연장 시험(UC-IV [NCT01470612])
UC-IV 시험에서, 환자 914명 중 156명은 토파시티닙 5 mg을 1일 2회 투여 받았고, 758명은 토파시티닙 10 mg을 1일 2회 투여받았다.
8주 유도요법 시험(UC-I 또는 UC-II)에서 토파시티닙 10 mg 1일 2회 투여로 배정된 905명의 환자 중 322명이 유도요법 시험을 완료했으나 임상적 반응은 달성하지 못했다. 이 322명 중, 291명의 환자는 계속해서 토파시티닙 10 mg을 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 토파시티닙 10 mg 1일 2회 투여를 지속한 후 관해를 달성하였다(현지 내시경 판독에 따름).

2) 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, Cmax)를 로그변환하여 통계처리 하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 12개월

○ 제조원

자사제조, 한림제약(주), 대한민국, 경기도 용인시 처인구 영문로 2-27

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명: 토파시티닙

○ 등록번호: 94-7-ND

○ 제조소 명칭: 에이치엘지노믹스(주)

○ 소재지: 경기도 용인시 처인구 원삼면 보개원삼로 1552

1.4 허가조건

○ **(기타)** 특허관계 2번

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당없음

1.7 사전검토

○ ('19.3.27.) 의약품 사전검토 신청

- 질의사항 : 동 품목에 대한 제출자료 요건 중 안전성 및 유효성 자료(선형소실 약물동태 입증자료)의 타당성 여부

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2024.2.7.	-	-	-	-
보완요청 일자	2024.5.2. 2024.7.22.	2024.5.2. 2024.7.22.	2024.5.2. 2024.7.22.	-	
보완접수 일자	2024.7.3. 2024.7.30.	2024.7.3. 2024.7.30.	2024.7.3. 2024.7.30.	-	
최종처리 일자	2024.8.	-	-	-	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																		
	1	2																3				4							5			6		7	8	비고
		가								나								가		나															
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나			
1. 새로운염, 이성체, 저분자 합성펩타이드 등을 유효성분으로 함유한 의약품	○	○	○	○	○	○	○	○	x	△	△	○	○	○	○	x	x	x	○	x	△	x	x	x	x	△	△	△	△	○	x	○	○	
3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량비의 증감	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	x	x	○	x	○	○	○	○	△	△	※	※	※	○	○	○	○	주 3,4
제출여부	○	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	-	-	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	○		
면제사유	2.가 : DMF 등록자료로 갈음, [별표 1] 주4에 따라 비교용출시험자료로 4, 5, 6 갈음																																		

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료: 해당 없음

5. 약리작용에 관한 자료: 해당 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

비교용출시험보고서 및 선형소실 약물동태 입증 자료 제출

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목은 유효성분의 함량만의 증감(5밀리그램→10밀리그램)에 해당하는 자료제출의약품이며, 제출자료는 비교용출자료 및 선형 소실 약물동태 입증자료를 제출하였음.
- 신청품목의 허가를 위해 제출된 안전성 및 유효성 자료로 비교용출시험 보고서 검토 결과 모든 시험액에서 대조약과 시험약의 평균용출률이 동등하였고 선형소실 약물동태 입증자료 제출하였으며 적합함.

[약어 및 정의]

해당 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제 품 명: 잭파즈정10밀리그램(토파시티닙)
- 분류번호: 자격요법제(비특이성면역억제제를 포함), 142
- 효능효과:

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. 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)의 중등도-중증 활동성 궤양성 대장염의 치료. 이 약을 생물학적 제제나 아자티오프린 및 사이클로스포린과 같은 강력한 면역억제제와 함께 사용해서는 안된다.

- 약리작용: JAK 억제제

1.2. 기원 및 개발경위

- 기허가된 잭파즈정5밀리그램(한림제약(주))의 함량저고(5밀리그램→10밀리그램)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 기허가된 젤잔즈정10밀리그램의 효능효과 “궤양성 대장염”, 용법용량 동일하게 신청함.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

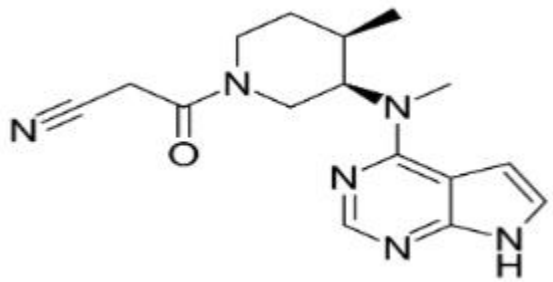
- 1. 허가심사 개요 1.7 사전검토 참고

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 3-((3R,4R)-4-methyl-3-(methyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)-3-oxopropanenitrile
- 일반명 : Tofacitinib
- 분자식 : $C_{16}H_{20}N_6O$
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 ■ 중금속 ■ 기타(이성체 순도, 유전독성 불순물)
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험 □ 정량법 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 기타(잔류용매)) ■ 건조감량/수분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액

시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.
제제시험 ■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험 *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	병 포장 (HDPE 병, LDPE 캡)	기준 내 적합함
가속시험	40℃/75% RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 12개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험 결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함.
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- [별표1] 주4에 따라 비교용출시험 보고서로 갈음함.

5. 약리작용에 관한 자료

- [별표1] 주4에 따라 비교용출시험 보고서로 갈음함.

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 1건의 비교용출시험 보고서 및 선형소실 약물동태 입증자료가 제출되었음.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 비교용출시험자료 검토 결과, 모든 시험액에서 대조약과 시험약의 평균용출률이 동등함. 선형소실 약물동태 입증자료를 제출하였으며 적합함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 젤잔즈정10밀리그램과 비교표 제출하였음.