의약품 품목 변경허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2022-06-27</td><td>접수번호</td><td>20220120791
20220120794</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">신약(□ 허가 ■ 변경허가)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국에자이(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">지셀레카100밀리그램(필고티닙말레산염)
지셀레카200밀리그램(필고티닙말레산염)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">필고티닙말레산염 (수205-26-ND, 수205-27-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">필름코팅정 (100mg, 200mg)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">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
하나 이상의 항류마티스제제(DMARDs)에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 성인의 중등증에서 중증의 활동성 류마티스 관절염의 치료
이 약은 단독투여 또는 메토트렉세이트(MTX) 와 병용투여 할 수 있다.
이 약은 생물학적 항류마티스제제(bDMARDs) 또는 다른 야누스키나제(JAK) 억제제와 병용투여하지 않는다.

2. 궤양성 대장염
통상적인 치료제 또는 생물학적 제제에 적절히 반응하지 않거나, 반응이 소실되었거나 또는 내약성이 없는 성인의 중등증-중증의 활성 궤양성 대장염의 치료.</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">1. 권장 용량
- 류마티스 관절염
류마티스 관절염이 있는 성인 환자에 대한 이 약의 권장 용량은 1일 1회 200 mg이다.

- 궤양성 대장염
유도 및 유지 요법으로 권장되는 용량은 1일 1회 200 mg이다. 단, 유지요법의 경우 환자의 상태에 따라 1일 1회 100 mg을 투여할 수 있다.</td></tr>
</table>

첫 10주 간의 유도요법 시 치료적 유익성을 충분히 보이지 않은 궤양성 대장염 환자의 경우, 증상의 부가적인 완화를 위해 12주간 추가적인 유도요법(1일 1회 200 mg)으로 투여할 수 있다("사용상의 주의사항 - 12. 전문가를 위한 정보" 참조). 22주의 투여 이후에도 치료적 유익성을 보이지 않는 경우, 이 약 투여를 중단해야 한다.

실험실 수치 모니터링에 따른 이 약 투여 시작 또는 중단

실험실 수치 모니터링에 따른 이 약 투여 시작 또는 중단에 대한 지침이 표 1에 제시되어 있다. 환자에게 중대한 감염이 발생한 경우에는 감염이 조절될 때까지 치료를 중단해야 한다("사용상의 주의사항 - 1. 경고" 참조).

표 1: 실험실 수치 모니터링 지침

실험실 수치	조치	모니터링 지침
절대 중성구 수(absolute neutrophile count, ANC)	ANC가 $<1 \times 10^9$ cells/L인 경우 치료를 시작하지 않고, 치료 중인 경우 치료를 중단해야 한다. ANC가 이 수치 이상으로 회복되면 치료를 재개할 수 있다.	치료 시작 전 및 이후에는 일상적 환자 관리에 따름
절대 림프구 수(absolute neutrophile count, ALC)	ALC가 $<0.5 \times 10^9$ cells/L인 경우 치료를 시작하지 않고, 치료 중인 경우 치료를 중단해야 한다. ALC가 이 수치 이상으로 회복되면 치료를 재개할 수 있다.	
헤모글로빈 (Haemoglobin, Hb)	Hb가 <8 g/dL이면 치료를 시작하지 않고, 치료 중인 경우 치료를 중단해야 한다. Hb가 이 수치 이상으로 회복되면 치료를 재개할 수 있다.	
지질 지표	고지혈증에 대한 국제 임상 지침에 따라 환자를 관리해야 한다.	치료 시작 12주 이후부터는 고지혈증에 대한 국제 임상 지침을 따름

2. 특수 집단

1) 고령자

류마티스 관절염

임상 경험이 제한적이므로 75세 이상의 환자에게는 1일 1회 100 mg의 시작 용량이 권장된다.

궤양성 대장염

유지요법의 경우 환자의 상태에 따라 100 mg을 고려할 수 있다. 단, 75세 이상의 환자에서는 투여 경험이 없다.

2) 신장애

경증 신장애(크레아티닌 청소율[creatinine clearance, CrCl] 60 mL/min 이상) 환자에서는 용량 조절이 필요하지 않다. 중등증 또는 중증 신장애(CrCl

		15 mL/min 이상, 60 mL/min 미만) 환자의 경우 이 약 100 mg을 1일 1회 투여하는 것이 권장된다. 말기 신장 질환 (CrCl 15 mL/min 미만) 환자에 대한 이 약의 투여는 연구되지 않았으므로, 말기 신장 질환 환자에서의 사용은 권장되지 않는다("사용상의 주의사항 - 12. 전문가를 위한 정보" 참조). 3) 간장애 경증 또는 중등증 간장애(Child Pugh A 또는 B) 환자에서는 용량 조절이 필요하지 않다. 중증 간장애(Child Pugh C) 환자에 대한 이 약의 투여는 연구되지 않았으므로, 중증 간장애 환자에서의 사용은 권장되지 않는다("사용상의 주의사항 - 12. 전문가를 위한 정보" 참조). 4) 소아 18세 미만 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 3. 투여 방법 이 약은 음식물 섭취와 관계없이 경구 투여한다("사용상의 주의사항 - 12. 전문가를 위한 정보" 참조). 이 약을 씹거나 으깨거나 분할할 수 있는지 여부는 연구되지 않았으며, 통째로 삼키는 것이 권장된다.		
최종 허가 사항	변경허가 일자	2023.01.06.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		유럽(2020.9.24.), 영국(2021.1.1.), 일본(2020.9.25.)		
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자	박선영 심사원, 이근아 사무관, 이수정 과장
심사부서		종양항생약품과 약효동등성과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 김지명 주무관, 정주연 연구관 (안유) 정세희 주무관, 박소라 연구관, 김소희 과장 (RMP) 김보라 심사원, 박선임 사무관, 신경승 과장
GMP* 평가부서		해당사항 없음	GMP 담당자	해당사항 없음

* 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. 류마티스 관절염
하나 이상의 항류마티스제제(DMARDs)에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 성인의 중등증에서 중증의 활동성 류마티스 관절염의 치료
이 약은 단독투여 또는 메토트렉세이트(MTX) 와 병용투여 할 수 있다.
이 약은 생물학적 항류마티스제제(bDMARDs) 또는 다른 야누스키나제(JAK) 억제제와 병용투여하지 않는다.

2. 궤양성 대장염
보편적인 치료제(코르티코스테로이드, 면역억제제 등의 치료) 또는 생물학적 제제에 적절히 반응하지 않거나, 반응이 소실되었거나 또는 내약성이 없는 성인의 중등증에서 중증의 활성 궤양성 대장염의 치료

○ 용법·용량

1. 권장 용량

류마티스 관절염
류마티스 관절염이 있는 성인 환자에 대한 이 약의 권장 용량은 1일 1회 200 mg이다.

궤양성 대장염
유도 및 유지 요법으로 권장되는 용량은 1일 1회 200 mg이다.
첫 10주 간의 유도요법 시 치료적 유익성을 충분히 보이지 않은 궤양성 대장염 환자의 경우, 증상의 부가적인 완화를 위해 12주간 추가적인 유도요법(1일 1회 200 mg)으로 투여할 수 있다("사용상의 주의사항 - 12. 전문가를 위한 정보" 참조). 22주의 투여 이후에도 치료적 유익성을 보이지 않는 경우, 이 약 투여를 중단해야 한다.

실험실 수치 모니터링에 따른 이 약 투여 시작 또는 중단

실험실 수치 모니터링에 따른 이 약 투여 시작 또는 중단에 대한 지침이 표 1에 제시되어 있다. 환자에게 중대한 감염이 발생한 경우에는 감염이 조절될 때까지 치료를 중단해야 한다("사용상의 주의사항 - 1. 경고" 참조).

표 1: 실험실 수치 모니터링 지침

실험실 수치	조치	모니터링 지침
절대 중성구 수(absolute neutrophile count, ANC)	ANC가 <1 × 10^9 cells/L인 경우 치료를 시작하지 않고, 치료 중인 경우 치료를 중단해야 한다. ANC가 이 수치 이상으로 회복되면 치료를 재개할 수 있다.	치료 시작 전 및 이후에는 일상적 환자 관리에 따름
절대 림프구 수(absolute neutrophile count, ALC)	ALC가 <0.5 × 10^9 cells/L인 경우 치료를 시작하지 않고, 치료 중인 경우 치료를 중단해야 한다. ALC가 이 수치 이상으로 회복되면 치료를 재개할 수 있다.	
헤모글로빈(Haemoglobin, Hb)	Hb가 <8 g/dL이면 치료를 시작하지 않고, 치료 중인 경우 치료를 중단해야 한다. Hb가 이 수치 이상으로 회복되면 치료를 재개할 수 있다.	
지질 지표	고지혈증에 대한 국제 임상 지침에 따라 환자를 관리해야 한다.	치료 시작 12주 이후부터는 고지혈증에 대한 국제 임상 지침을 따름

2. 특수 집단

1) 고령자

류마티스 관절염

임상 경험이 제한적이므로 75세 이상의 환자에게는 1일 1회 100 mg의 시작 용량이 권장된다.

궤양성 대장염

75세 이상의 환자에서는 투여 경험이 없다.

2) 신장애

경증 신장애(크레아티닌 청소율[creatinine clearance, CrCl] 60 mL/min 이상) 환자에서는 용량 조절이 필요하지 않다. 중등증 또는 중증 신장애(CrCl 15 mL/min 이상, 60 mL/min 미만) 환자의 경우 이 약 100 mg을 1일 1회 투여하는 것이 권장된다. 말기 신장 질환 (CrCl 15 mL/min 미만) 환자에 대한 이 약의 투여는 연구되지 않았으므로, 말기 신장 질환 환자에서의 사용은 권장되지 않는다("사용상의 주의사항 - 12. 전문가를 위한 정보" 참조).

3) 간장애

경증 또는 중등증 간장애(Child-Pugh A 또는 B) 환자에서는 용량 조절이 필요하지 않다. 중증 간장애(Child-Pugh C) 환자에 대한 이 약의 투여는 연구되지 않았으므로, 중증 간장애 환자에서의 사용은 권장되지 않는다("사용상의 주의사항 - 12. 전문가를 위한 정보" 참조).

4) 소아

18세 미만 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

3. 투여 방법

이 약은 음식물 섭취와 관계없이 경구 투여한다("사용상의 주의사항 - 12. 전문가를 위한 정보" 참조). 이 약을 씹거나 으깨거나 분할할 수 있는지 여부는 연구되지 않았으며, 통째로 삼키는 것이 권장된다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 중대한 감염

이 약을 투여받은 환자에서 중대한 감염을 포함한 감염이 보고되었다. 이 약 관련 가장 흔하게 보고된 중대한 감염은 폐렴이었다("4. 이상반응" 참조). 기회 감염 중 결핵, 식도 칸디다증 및 크립토콕쿠스증이 이 약과 관련하여 보고되었다.

다음과 같은 환자에서는 이 약 투여를 시작하기 전에 치료의 위험성과 유익성을 고려해야 한다.
· 만성 또는 재발성 감염 환자
· 결핵에 노출된 적이 있는 환자
· 중대한 감염 또는 기회 감염의 병력이 있는 환자
· 결핵이나 진균증이 풍토병인 지역에 거주했거나 여행한 적이 있는 환자; 또는
· 감염에 취약하게 할 수 있는 기저 질환이 있는 환자

이 약으로 치료하는 동안과 치료 후에도 감염의 증상 및 징후 발생에 대하여 환자를 면밀히 모니터링해야 한다. 이 약 치료기간 중 감염이 발생하는 경우 해당 환자를 주의 깊게 모니터링해야 하며, 환자가 표준 항균 요법에 반응하지 않으면 이 약 치료를 일시적으로 중단해야 한다.
감염이 조절되면 이 약 치료를 재개할 수 있다.
75세 이상의 고령자는 중대한 감염의 발병률이 높기 때문에 치료 시 주의해야 한다.
65세 이상의 환자에서 다른 적절한 치료제가 없는 경우에 한하여 이 약을 사용해야 한다.

2) 사망률

최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상의 류마티스 관절염 환자 대상으로 다른 JAK 억제제를 대상으로 진행된 대규모 무작위 시판 후 안전성 연구 한 건에서, TNF 차단제 대비 JAK 억제제로 치료 받은 환자에서 갑작스러운 심혈관계 사망 등 모든 원인으로 인한 사망률이 더 높게 관찰되었다.

3) 결핵

이 약 치료 시작 전 결핵 검사를 받아야 한다. 활동성 결핵 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다("2. 다음 환자에는 투여하지 말 것" 참조). 잠복 결핵이 있는 환자의 경우 이 약 치료 시작 전에 표준 항결핵 요법을 시작해야 한다.
치료 시작 전 잠복 결핵 감염 검사결과가 음성이었던 환자를 포함하여 결핵의 증상 및 징후 발생에 대하여 환자를 모니터링 해야 한다.

4) 바이러스 재활성화

임상시험에서 헤르페스 바이러스 재활성화(예: 대상 포진) 사례를 포함한 바이러스 재활성화가 보고되었다(“4. 이상반응” 참조). 환자에게 대상 포진이 발생하면, 대상포진이 나을 때까지 이 약을 일시적으로 중단해야 한다.
이 약 치료를 시작하기 전과 치료하는 동안 임상 지침에 따라 바이러스성 간염에 대한 선별검사와 바이러스 재활성화에 대한 모니터링을 실시해야 한다. C형 간염 항체 및 C형 간염 바이러스 RNA 양성인 환자는 임상시험에서 제외되었다. B형 간염 표면 항원 및 B형 간염 바이러스 DNA 양성인 환자는 임상시험에서 제외되었다.

5) 악성종양
류마티스성 관절염 및 궤양성대장염 환자에서는 악성종양의 위험이 높아진다. 면역조절제는 악성 종양의 위험성을 증가시킬 수 있다. 이 약 노출에 따른 악성종양의 잠재적 발생률을 평가하기에는 임상 데이터가 불충분하며, 장기 안전성 평가가 진행 중이다.
이 약에 관한 임상시험에서 악성종양이 관찰되었다. 성공적으로 치료된 비흑색종 피부암이외에 알려진 악성종양이 있는 환자에서 치료를 시작하기 전에, 또는 악성종양이 발생한 환자에서 이 약 치료를 지속하는 것을 고려할 때는 이 약 치료의 위험성과 유익성을 고려해야 한다.

비흑색종 피부암
이 약으로 치료받은 환자에서 비흑색종 피부암이 보고된 바 있다. 피부암에 대한 위험이 높은 환자의 경우, 정기적인 피부 검사가 권장된다.
최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상의 류마티스 관절염 환자 대상으로 다른 JAK 억제제를 대상으로 진행된 대규모 무작위 시판 후 안전성 연구에서, TNF 차단제 대비 JAK 억제제로 치료받은 환자에서 악성종양(비흑색종 피부암 제외)의 발생률이 높았다.
류마티스 관절염 환자에서 림프종 및 폐암의 발생률이 TNF 억제제에 비해 JAK 억제제 투여 환자에서 높았다. 현재 또는 과거 흡연자의 경우 추가적인 위험성이 증가한다.
65세 이상 환자, 현재 또는 과거 흡연자, 다른 악성종양 위험요인(예: 성공적으로 치료된 비흑색종 피부암을 제외하고 악성종양이 현재 있거나 병력이 있는 경우)이 있는 환자들의 경우 적절한 치료 대안이 없는 경우에만 이 약을 사용해야 한다.

6) 혈액학적 이상
ANC < 1×10^9 cells/L(“4. 이상반응 항” 참조) 및 ALC < 0.5×10^9 cells/L가 류마티스 관절염 임상시험의 1% 이하의 환자에서, 그리고 궤양성 대장염 임상시험의 3% 미만인 환자에서 보고되었다. 일상적인 환자 관리 중 ANC < 1×10^9 cells/L, ALC < 0.5×10^9 cells/L 또는 헤모글로빈 < 8 g/dL가 관찰된 환자의 경우 치료를 시작하지 않고, 치료 중인 경우 치료를 중지해야 한다(“용법·용량” 참조).

7) 예방 접종
이 약으로 치료하는 동안 또는 치료 직전에 생백신을 접종하는 것은 권장되지 않는다. 이 약 치료를 시작하기 전에, 환자가 최신 예방접종 지침에 따라 모든 예방접종을 완료하는 것이 권장된다.

8) 주요 심혈관계 이상반응(MACE)
최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상의 류마티스 관절염 환자 대상으로 다른 JAK 억제제를 대상으로 진행된 대규모 무작위 시판 후 안전성 연구에서, TNF 차단제 대비 JAK 억제제로 치료받은 환자에서 주요 심혈관계 이상반응(심혈관계 사망, 심근경색 및 뇌졸중으로 정의됨)의 발

생률이 높았다.
65세 이상의 환자, 현재 또는 과거 흡연자, 다른 심혈관 위험 요인이 있는 환자에서 다른 적절한 치료제가 없는 경우에 한하여 이 약을 사용해야 한다.

9) 정맥 혈전색전증
이 약을 포함한 JAK 억제제를 투여 받은 환자에서 심부정맥 혈전증 및 폐색전증의 사례가 보고되었다. JAK 억제제는 고령, 비만, 심부정맥 혈전증/폐색전증 병력 등 심부정맥 혈전증/폐색전증에 대한 위험 인자가 있는 환자 또는 수술을 받거나 부동이 연장된 환자의 경우 주의하여 투여해야 한다. 심부정맥 혈전증/폐색전증의 임상적 특징이 발생하면 이 약 치료를 중단하고 환자를 즉시 평가한 후 적절히 치료해야 한다.
최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상의 류마티스 관절염 환자 대상으로 다른 JAK 억제제를 대상으로 진행된 대규모 무작위 시판 후 안전성 연구에서, TNF 차단제 대비 JAK 억제제로 치료받은 환자에서 폐색전증, 심부정맥 혈전증, 동맥 혈전증 등 발생률이 높았다.

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

10) 면역억제제
이 약과 사이클로스포린, 타크로리무스, 생물학적 항류마티스제제(bDMARDs) 또는 기타 야누스 키나아제(JAK) 억제제 등 다른 강력한 면역억제제 병용 시 추가적인 면역억제 위험을 배제할 수 없으므로 병용투여하지 않는다. 아자티오프린의 경우, 류마티스 관절염 임상시험에서 이 약과의 병용은 평가되지 않았고, 궤양성 대장염 임상 시험에서는 병용이 허용되었다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약의 주성분 또는 다른 성분에 과민반응이 있는 환자
2) 중대한 감염(예, 패혈증) 또는 국소 감염을 포함한 활성 감염이 있는 환자(“1. 경고 1) 중대한 감염” 참조).
3) 활동성 결핵이 있는 환자(“1. 경고 2) 결핵” 참조).
4) 중증 간장애 환자 (“12. 전문가를 위한 정보- 2) 약동학” 참조)
5) 말기 신장애 환자
6) 절대 중성구수(ANC) $1x10^9$cells/L미만인 환자 (“용법·용량- 1.권장 용량” 참조)
7) 절대 림프구수(ALC) $0.5x10^9$cells/L미만인 환자(“용법·용량 - 1.권장 용량“참조)
8) 헤모글로빈 수치 8g/dL 미만인 환자(“용법용량 - 1.권장 용량“참조)
9) 임부 또는 임신가능성이 있는 여성, 수유부(“7. 임부 및 수유부에 대한 투여” 참조)
10) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), 총 유당분해효소 결핍(total 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) 게실염 환자(위장관 천공가능성이 있다.)
6) 중성구 수 또는 림프구 수 감소 환자, 헤모글로빈 수치 감소 환자
7) 간질성폐렴 병력이 있는 환자
8) 정맥 혈전색전증의 위험이 있는 환자
9) 남성 환자("5. 일반적 주의 1) 남성의 수태능" 참조)

4. 이상반응

1) 안전성 프로필 요약

류마티스 관절염

가장 빈번하게 보고된 이상반응은 오심(3.5%), 상기도 감염(URTI, 3.3%), 요로 감염(UTI, 1.7%) 및 어지러움(1.2%)이었다.

궤양성 대장염

일반적으로 이 약으로 치료 받은 궤양성 대장염 환자에서 관찰된 전반적인 안전성 프로필은 류마티스 관절염 환자에서 관찰된 것과 대체로 일치했다.

2) 이상반응 요약 표

임상시험에서 발생한 이상반응은 아래와 같다(표 2). 이상반응은 신체 기관계 분류 및 빈도에 따라 나열되어 있으며, 빈도는 흔하게(≥ 1/100 ~ < 1/10) 및 흔하지 않게(≥ 1/1,000 ~ < 1/100)로 정의하였다.

표 2: 이상반응

빈도 [a]	이상반응
감염	
흔하게	요로 감염(UTI) 상기도 감염(URTI)
흔하지 않게	대상 포진 폐렴
혈액 및 림프계 장애	
흔하게	림프구 감소증
흔하지 않게	호중구감소증
대사 및 영양 장애	
흔하지 않게	고콜레스테롤혈증
각종 신경계 장애	
흔하게	어지러움
각종 위장관 장애	
흔하게	오심
임상검사	
흔하지 않게	혈중 크레아틴인산활성효소 증가

a 빈도는 위약 대조군 프리레스큐 기간(12주차) 동안의 FINCH 1 및 2, 그리고 DARWIN 1 및 2의 통합 데이터에 근거하였으며, 이 약 200 mg을 투여받은 환자를 대상으로 함. SELECTION 연구에서 이 약 200 mg을 투여 받은 궤양성 대장염 환자에서 보고된 빈도는 류마티스 관절염 연구에서 보고된 것과 대체로 일치하였음.

3) 실험실 수치 변화

(1) 크레아티닌

이 약 투여 시 혈청 크레아티닌의 증가가 관찰되었다. 3상 연구(FINCH 1, 2 및 3)의 24주차에 혈청 크레아티닌의 베이스라인 대비 평균(표준편차[standard deviation, SD]) 증가는 이 약 200 mg 및

100 mg에 대해 각각 0.07(0.12) 및 0.04(0.11) mg/dL였다. 평균 크레아티닌 수치는 정상 범위 내에서 유지되었다.

(2) 지질
이 약 치료는 총 콜레스테롤 및 HDL 수치의 용량 의존적 증가와 관련이 있었던 반면, LDL 수치는 약간 증가했다. LDL/HDL 비율은 일반적으로 달라지지 않았다. 지질 변화는 이 약 치료 시작 후 12주 이내에 관찰되었고, 그 후로는 안정적으로 유지되었다.

4) 특정 이상반응에 대한 설명
(1) 감염
류마티스 관절염
배경 항류마티스제제(DMARDs) 치료가 포함된 위약 대조 시험(FINCH 1, FINCH 2, DARWIN 1 및 DARWIN 2)에서, 이 약 200 mg 군의 12주간 감염 빈도는 18.1%였고 위약군은 13.3%였다. MTX 대조 시험인 FINCH 3에서, 이 약 200 mg 단독 요법 및 이 약 200 mg + MTX 군의 24주간 감염 빈도는 각각 25.2% 및 23.1%였고 MTX군은 24.5%였다. 전체 7건의 2상 및 3상 임상시험(2,267명의 환자)에서 이 약 200 mg 군의 감염에 대한 전반적 노출 보정 발생률(exposure-adjusted incidence rate, EAIR)은 100 환자-년 노출(patient-years of exposure, PYE)당 26.5였다.

배경 항류마티스제제(DMARDs) 치료가 포함된 위약 대조 시험에서, 이 약 200 mg 군의 12주간 중대한 감염 빈도는 1.0%였고 위약군은 0.6%였다. MTX 대조 시험인 FINCH 3에서, 이 약 200 mg 단독 요법 및 이 약 200 mg + MTX 군의 24주간 중대한 감염 빈도는 각각 1.4% 및 1.0%였고 MTX군은 1.0%였다. 전체 7건의 2상 및 3상 임상시험(2,267명의 환자)에서 이 약 200 mg 군의 중대한 감염에 대한 전반적 EAIR은 100 PYE당 1.7이었다. 가장 흔한 중대한 감염은 폐렴이었다. 중대한 감염의 EAIR은 장기간 노출 후에도 안정적으로 유지되었다.
류마티스 관절염 임상 시험에서, 데이터는 제한적이지만 75세 이상의 환자에서 중대한 감염 발생률이 더 높게 나타났다.

배경 항류마티스제제(DMARDs) 치료가 포함된 위약 대조 시험에서, 위약 대비 이 약 200 mg 군의 12주간 감염성 약물이상반응 빈도는 다음과 같다: 상기도감염(3.3% 대 1.8%), 요로감염(1.7% 대 0.9%), 폐렴(0.6% 대 0.4%) 및 대상 포진(0.1% 대 0.3%). 대부분의 대상 포진 사례는 단일 피부분절과 관련이 있었고 중대하지 않았다.

궤양성 대장염
궤양성 대장염 임상 시험에서 중대한 감염의 종류는 대체로 류마티스 관절염 임상시험의 이 약 단독 요법 군에서 보고된 것과 유사했다.

두 건의 위약 대조 유도 시험 통합분석 결과, 중대한 감염의 빈도는 이 약 200 mg 군에서 0.6%, 이 약 100 mg 군에서 1.1%, 그리고 위약 군에서 1.1%였다. 위약 대조 유지 시험에서, 중대한 감염의 빈도는 이 약 200 mg 군에서 1%였고 상응하는 위약 군에서는 0%였다. 유지 시험의 이 약 100 mg 군에서 중대한 감염의 빈도는 1.7%였고 상응하는 위약 군에서는 2.2%였다.

(2) 기회 감염(결핵 제외)
배경 항류마티스제제(DMARDs) 치료가 포함된 류마티스 관절염 위약 대조 시험에서, 이 약 200 mg

군 또는 위약군에서 12주간 기회 감염은 발생하지 않았다. MTX 대조 시험인 FINCH 3에서 이 약 200 mg 단독요법, 이 약 200 mg + MTX 및 MTX 군의 24주간 기회 감염 빈도는 각각 0, 0.2% 및 0이었다. 전체 7건의 2상 및 3상 류마티스 관절염 임상시험(2,267명의 환자)에서 이 약 200 mg 군의 기회 감염에 대한 전반적 EAIR은 100 PYE당 0.1이었다.

(3) 오심
오심은 일반적으로 일시적이었으며 이 약 치료 시작 후 24주 이내에 보고되었다.

(4) 크레아틴인산활성효소
크레아틴인산활성효소(creatine phosphokinase, CPK)의 용량 의존적 증가가 이 약 치료 시작 후 12주 이내에 발생했고, 그 후 안정적으로 유지되었다. 3상 시험(FINCH 1, 2 및 3)의 24주차에 CPK의 베이스라인 대비 평균(SD) 증가는 위약, 이 약 200 mg 및 100 mg에 대해 각각 -16(449), 61(260) 및 33(80) U/L였다.

배경 항류마티스제제(DMARDs)(FINCH 1 및 FINCH 2)가 포함된 위약 대조 3상 시험에서 12주 동안 > 5 × 정상상한치(upper limit of normal, ULN)의 CPK 상승이 위약, 이 약 200 mg 및 100 mg의 0.5%, 0.3% 및 0.3%의 환자에서 각각 보고되었다. > 5 × ULN의 상승 중 대부분은 치료 중단을 필요로 하지 않았다.

(5) 궤양성 대장염
궤양성 대장염 임상 시험인 SELECTION 시험에서 가장 흔하게 발생한 약물이상반응은 궤양성 대장염(colitis ulcerative)으로, 그 빈도는 이 약 200 mg을 지속 투여한 군에서 2.5% (5/202), 이 약 100 mg을 지속 투여한 군에서 2.2% (4/179), 그리고 위약을 지속 투여한 군에서 0% (0/93)이었다.

(6) 장기 연장 시험의 경험
류마티스 관절염
장기 연장 시험인 DARWIN 3에서, DARWIN 1로부터 등록한 환자(N = 497) 중 238명의 환자가 중앙값 4.4년의 기간 동안 1일 1회 이 약 200 mg을 투여받았고, DARWIN 2로부터 등록한 환자(N = 242) 중 234명의 환자가 중앙값 4.4년의 기간 동안 1일 1회 이 약 200 mg을 투여받았다. 이 약의 안전성 프로필은 2상 및 3상 시험에서와 유사했다.

궤양성 대장염
SELECTION 시험에 참여하였던 환자를 대상으로 한 장기 연장 시험(SELECTION LTE)에서, 환자들은 이 약 200 mg(N=871), 이 약 100 mg(N=157), 또는 위약(N=133)을 각각 중앙값 55주, 36주 및 32주간 투여 받았다. 이 약의 안전성 프로필은 SELECTION 유도 및 유지 시험과 유사했다.

5. 일반적 주의
1) 남성의 수태능
동물 시험에서 수컷 생식 기관에서의 생식능력 감소, 정자 발생 손상 및 조직병리학적 영향이 관찰되었다("12. 전문가를 위한 정보 - 4). 비임상 독성" 참조). 이 약의 사람의 정자 생성 및 남성 생식능력에 미치는 잠재적 영향은 현재 알려져 있지 않다. 이러한 잠재적 영향의 가역성은 알려져 있지 않다. 치료를 시작하기 전에 생식능력 감소 또는 불임의 잠재적 위험에 대해 남성 환자와 논의해야 한다.

2) 지질

이 약 치료는 총 콜레스테롤을 포함한 지질 지표 및 고밀도 지질단백질(high-density lipoprotein, HDL) 수치의 용량 의존적 증가와 관련이 있었으나, 저밀도 지질단백질(low-density lipoprotein, LDL) 수치는 약간 증가했다("4. 이상반응" 참조). LDL 콜레스테롤은 이 약을 투여하는 동안 스타틴 요법을 시작한 환자 대부분에서 치료 전 수치로 회복되었다. 이러한 지질 지표 상승이 심혈관 이환율 및 사망률에 미치는 영향은 결정되지 않았다(모니터링 지침은 "용법·용량" 참조).

6. 상호작용

1) 다른 약물이 이 약에 미치는 영향

이 약은 주로 카르복실에스테라제2(CES2)에 의해 대사되는데, 페노피브레이트, 카르베딜롤, 딜티아젬 또는 심바스타틴과 같은 약물들에 의해 체외에서 억제될 수 있다. 이 상호작용의 임상적 관련성은 알려져 있지 않다.

2) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향

이 약은 CYP450 효소 및 UDP-글루쿠론산 전이효소(UDP-glucuronosyltransferases, UGT)와 같이 상호작용에 일반적으로 관여하는 효소 또는 수송체 대부분에 대해 임상적으로 관련 있는 억제제 또는 유도제가 아니다.

이 약이 CYP2B6 또는 CYP1A2를 유도할 가능성에 대한 시험관 내 연구는 결정적이지 않으며, 생체 내 유도는 배제할 수 없다. 이 약과 좁은 치료역(narrow therapeutic index)을 가진 CYP1A2 기질을 병용 투여하는 경우 주의하는 것이 권장된다.

임상 약리학 연구에서 이 약과 병용 투여한 복합 피임약 에티닐에스트라디올 및 레보노게스트렐의 약동학에 미치는 영향은 없었으므로 경구 피임약의 용량 조절은 필요하지 않다.

이 약과 병용 투여된 약물 간의 상호작용 가능성은 아래 표 3과 같다(증가 "↑", 감소 "↓", 변화 없음 "↔"로 표시, 전체 무영향 범위는 70 - 143%).

표 3: 이 약과의 상호작용 연구[1]

치료 분야에 따른 약물/ 가능한 상호작용 기전	약물 농도에 미치는 영향. AUC, C_{max}의 평균 백분율 변화	이 약과의 병용투여에 관한 권고사항
항감염제		
항결핵제		
리팜피신 (600 mg 1일 1회)[2] (P-gp 유도)	이 약: AUC: ↓27%, C_{max}: ↓26% GS-829845: AUC: ↓38%, C_{max}: ↓19% AUC_{eff} [6]: ↓33%	병용투여 시 용량 조절은 필요하지 않음
항진균제		
이트라코나졸 (200 mg 단회 투여)[3] (P-gp 억제)	이 약: AUC: ↑45%, C_{max}: ↑64% GS-829845: AUC: ↔, C_{max}: ↔ AUC_{eff}: ↑21%	병용투여 시 용량 조절은 필요하지 않음
위산 분비 억제제		
파모티딘	이 약:	병용투여 시 용량 조절은

(40 mg 1일 2회)[2] (위 pH의 증가)	AUC: ↔, C_{max}: ↔ GS-829845: AUC: ↔, C_{max}: ↔	필요하지 않음
오메프라졸 (40 mg 1일 1회)[2] (위 pH의 증가)	이 약: AUC: ↔, C_{max}: ↓27% GS-829845: AUC: ↔, C_{max}: ↔	병용투여 시 용량 조절은 필요하지 않음
HMG-CoA 환원효소 억제제		
아토르바스타틴 (40 mg 단회 투여)[4] (CYP3A4/OATP/BCRP 억제)	아토르바스타틴: AUC: ↔, C_{max}: ↓18% 2-하이드록시-아토르바스타틴: AUC: ↔, C_{max}: ↔	병용투여 시 용량 조절은 필요하지 않음
프라바스타틴 (40 mg 단회 투여)[4] (OATP 억제)	프라바스타틴: AUC: ↔, C_{max}: ↑25%	병용투여 시 용량 조절은 필요하지 않음
로수바스타틴 (10 mg 단회 투여)[4] (OATP 및 BCRP 억제)	로수바스타틴: AUC: ↑42%, C_{max}: ↑68%	병용투여 시 용량 조절은 필요하지 않음
경구 항당뇨제		
메트포르민 (850 mg 단회 투여)[4] (OCT2, MATE1 및 MATE-2K의 억제)	메트포르민: AUC: ↔, C_{max}: ↔	병용투여 시 용량 조절은 필요하지 않음
경구 피임약		
에티닐에스트라디올 (0.03 mg 단회 투여)/ 레보노게스트렐 (0.15 mg 단회 투여)[4]	에티닐에스트라디올: AUC: ↔, C_{max}: ↔ 레보노게스트렐: AUC: ↔, C_{max}: ↔	병용투여 시 용량 조절은 필요하지 않음
진정/수면제		
미다졸람 (2 mg 단회 투여)[4,5] (CYP3A4의 억제)	미다졸람: AUC: ↔, C_{max}: ↔ 1'OH-미다졸람: AUC: ↔, C_{max}: ↔	병용투여 시 용량 조절은 필요하지 않음

GS-829845: 이 약의 일차 대사체
1 모든 상호작용 연구는 건강한 자원자를 대상으로 수행하였음
2 이 약 200 mg 단회 투여로 수행된 연구
3 이 약 100 mg 단회 투여로 수행된 연구
4 이 약 200 mg 1일 1회로 수행된 연구
5 생물학적 동등성 경계는 미다졸람 및 1'OH-미다졸람에 대해 80 - 125%임
6 이 약과 GS-829845가 모두 유효성에 기여하므로, 그 노출은 단일 매개변수인 AUC_{eff}로 결합되었음. AUC_{eff}는 각각의 분자량 및 효력에 대해 보정된 이 약 및 GS-829845의 결합 AUC임

3) 이 약이 다른 약물에 영향을 미칠 가능성

시험관 내 데이터에 따르면 이 약 및 GS-829845는 다음의 활성을 억제하지 않는다: 임상적으로 관련 있는 농도에서 CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 및 UGT2B7. 이 약이 생체 내에서 CYP2B6 구조적 안드로스테인 수용체(CAR) 매개 대사를 유도할 가능성에 대해서는 알려져 있지 않다. 이 약이 CYP1A2를 억제 또는 유도할 가능성에 대하여 시험관 내 데이터에서는 결론을 도출할 수 없었으며, 생체 내 데이터는 CYP3A4 매개 대사의 억제 또는 유도를 나타내지 않았다.

시험관 내 연구에 따르면 이 약 및 GS-829845는 임상적으로 관련 있는 농도에서 P-gp, BCRP,

OCT1, BSEP, OAT1, OAT3 또는 OAT4의 억제제가 아니다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임신 여성에 대한 이 약 관련 데이터는 없거나 제한적이다. 동물시험에서 생식 독성이 나타났다("12. 전문가를 위한 정보" 참조).

동물시험에서의 소견에 따르면 이 약은 태아에 유해할 수 있으므로 임신 중에 이 약의 사용은 금기이다("2. 다음 환자에는 투여하지 말 것" 참조).

2) 수유부

이 약이 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 수유 중인 신생아/유아에 대한 위험은 배제할 수 없다. 따라서 모유 수유 중에는 이 약을 사용해서는 안 된다.

3) 수태능

동물 시험에서 수컷 생식 기관에서의 생식능력 감소, 정자 발생 손상 및 조직병리학적 영향이 관찰되었다("12. 전문가를 위한 정보 - 4) 비임상 독성" 참조). 이 약의 사람의 정자 생성 및 남성 생식능력에 미치는 잠재적 영향은 현재 알려져 있지 않다. 이러한 잠재적 영향의 가역성은 알려져 있지 않다.

4) 가임 여성

가임 여성은 이 약 치료를 받는 동안 및 치료 중단 후 최소 1주일 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

18세 미만 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으며, 사용 가능한 데이터가 없다.

9. 고령자에 대한 투여

65세 미만 성인 환자와 비교하여 65세 이상의 고령자 환자의 이 약 및 GS-829845 평균 노출(AUC 및 Cmax)에 임상적으로 관련 있는 차이는 없었다.

임상 경험이 제한적이므로 75세 이상의 류마티스 관절염 환자에게는 1일 1회 100 mg의 시작 용량이 권장된다.

75세 이상 궤양성 대장염 환자에서의 투여 경험이 없다.

10. 과량투여 시의 처치

이 약은 임상시험에서 최대 450 mg의 단회 및 1일 1회 투여로 용량 제한 독성 없이 투여되었다. 이상반응은 더 낮은 용량에서 나타난 것과 비슷했으며 특정 독성은 확인되지 않았다. 건강한 시험대상자에서 이 약 100 mg 단회 투여 후의 약동학 데이터에 따르면 투여된 용량의 약 50%가 투여 후 24시간 이내에 제거되었고, 용량의 90%가 72시간 이내에 제거되었다. 과량투여의 경우 이상반응의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링하는 것이 권장된다. 이 약의 과량 투여에 대한 처치는 활력 징후 모니터링과 환자의 임상 상태 관찰과 같은 일반적인 보조 요법으로 이루어진다. 이 약을 투석으로 제거할 수 있는지는 알려져 있지 않다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주

의한다.
2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리학

(1) 작용 기전

이 약은 아데노신 삼인산(adenosine triphosphate, ATP) 경쟁적이고 가역적인 JAK군 억제제로, JAK1에 대해 높은 선택성을 가진다. JAK은 세포막에서 사이토카인 또는 성장 인자 수용체 상호작용을 통해 발생하는 신호를 전달하는 세포 내 효소이다. JAK1은 염증성 사이토카인 신호를 매개하는 데 중요하고, JAK2는 골수 형성과 적혈구 형성을 매개하는 데 중요하며, JAK3는 면역 항상성과 림프구 형성에 핵심적 역할을 한다. 신호 전달 경로 내에서 JAK은 유전자 발현을 포함한 세포 내 활동을 조절하는 신호 변환체 및 전사활성제(signal transducers and activators of transcription, STAT)를 인산화 및 활성화한다. 이 약은 STAT의 인산화 및 활성화를 방지하여 이러한 신호 전달 경로를 조절한다. 생화학적 분석에서 이 약은 JAK1의 활성을 선택적으로 억제했으며, JAK1에 대한 이 약의 효력은 JAK2, JAK3 및 TYK2에 비해 > 5배 더 높은 것으로 나타났다. 인간 세포 분석에서 이 약은 인터루킨(IL) 2, IL 4 및 IL 15에 대한 헤테로다이머 사이토카인 수용체의 JAK/JAK3 매개 신호 전달 하류, JAK1/2 매개 IL 6 및 JAK1/TYK2 매개 제1형 인터페론을 우선적으로 억제했으며, JAK2 또는 JAK2/TYK2의 쌍을 통해 신호를 전달하는 사이토카인 수용체에 비해 기능적 선택성을 가졌다. 이 약의 일차 대사체인 GS-829845는 시험관 내 분석에서 이 약보다 약 10배 낮은 활성을 보인 반면, 유사한 JAK1 우선 억제 활성을 나타냈다. 생체 내 랫드 모델에서 전반적인 약력학적 효과는 주로 대사물에 의해 주도되었다.

(2) 약력학

IL-6 유도 STAT1 인산화 억제

이 약 투여는 건강한 대상자의 전혈에서 IL-6 유도 STAT1 인산화를 용량 의존적으로 억제했다. 이 약 투여는 JAK2 관련 GM-CSF 유도 STAT5 인산화에 영향을 미치지 않았다.

면역글로불린

혈청 IgG, IgM 및 IgA 수치의 중앙값 및 사분위수 범위는 FINCH 1, 2 및 3의 류마티스 관절염 환자에서 이 약 치료 24주 동안, 그리고 궤양성 대장염 환자에서 이 약 치료 58주 동안 대부분 정상 기준 범위 내에서 유지되었다.

혈액학적 효과

류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 FINCH 1, 2, 및 3에서 이 약을 사용한 치료는 평균 ALC의 적은 일시적 증가와 관련이 있었고, 이 증가는 정상 기준 범위 내에 머물렀으며 제12주까지의 지속적 치료를 통해 베이스라인 수준 또는 베이스라인에 근접한 수준으로 돌아왔다. FINCH 1, 2 및 3에서 헤모글로빈 수치 중앙값은 이 약을 사용한 치료 24주 동안 정상 범위 내에서 안정적으로 유지되었다. 이 약 치료의 첫 4주 이내에 혈소판 수 중앙값이 약간 감소했으며 이후 24주 동안 안정적으로 유지되었다. 혈소판 수 중앙값은 정상 범위 내에서 유지되었다.

궤양성 대장염 환자를 대상으로 한 SELECTION에서 헤모글로빈 수치의 중앙값은 이 약 치료 58주에 걸쳐 안정적으로 유지되었다.

C-반응성 단백질

이 약으로 치료를 시작한 후 빠르면 2주 후부터 혈청 C-반응성 단백질(C-reactive protein, CRP)의 감소가 관찰되었으며, 류마티스 관절염 환자에서는 치료 24주 동안, 궤양성 대장염 환자에서는 치료 58주 동안 유지되었다.

2) 약동학

(1) 흡수

경구 투여 후 이 약은 빠르게 흡수되었고 혈장 피크 농도 중앙값은 반복 투여 후 2~3시간이 지나서 관찰되었다. 일차 대사체 GS-829845의 혈장 피크 농도 중앙값은 반복 투여 후 5시간이 지나서 관찰되었다.

이 약 및 GS-829845 노출(AUC)과 Cmax는 건강한 성인 대상자와 류마티스 관절염 및 궤양성 대장염 환자에서 유사했다. 이 약 및 GS-829845 노출(AUC)과 Cmax는 치료 용량 범위에서 용량 의존적이었다. 이 약 1일 1회 투여 시 2~3일 내에 이 약의 정상 상태 농도에 도달하는데, 무시해도 될 정도의 양이 축적된다. 이 약 1일 1회 투여 시 4일 내에 GS-829845의 정상 상태 농도에 도달하며, 약 2배가 축적된다.

고지방 또는 저지방 식사와 함께 이 약을 투여했을 때 공복 상태 대비 임상적으로 관련 있는 차이는 없었다. 이 약은 음식물과 관계없이 투여할 수 있다.

이 약 및 GS-829845의 정상 상태에서의 노출은 표 4에 제시되어 있다.

표 4: 환자 집단에서 음식과 함께 또는 음식 없이 이 약 200 mg을 경구 투여한 후 이 약 및 GS-829845의 반복 투여 약동학적 매개변수

	류마티스 관절염[a]		궤양성 대장염[b]	
매개변수[a] 평균(%CV)	이 약[c]	GS-829845[d]	이 약	GS-829845
C_{max}(μg/mL)	2.15(48.1)	4.43(29.3)	2.12 (50.3)[e]	4.02 (30.5)[e]
AUC_{tau}(μg•h/mL)	6.77(43.7)	83.2(27.3)	6.15 (28.1)[f]	72.1 (33.9)[g]

CV: 변동계수.
a 1일 1회 이 약 200 mg을 투여받은 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 연구 FINCH 1, FINCH 2 및 FINCH 3의 집중적 PK 분석.
b 1일 1회 이 약 200 mg을 투여받은 궤양성 대장염 환자를 대상으로 한 SELECTION 연구의 집중적 PK 분석
c N=37
d N=33
e N=13
f N=12
g N=11

(2) 분포

인간 혈장단백질에 대한 이 약 및 GS-829845의 결합은 낮다(각각 55~59% 및 39~44% 결합). 이 약의 혈액 대 혈장 비율은 0.85~1.1 범위였으며, 이는 이 약 및 GS-829845가 혈액 세포에 우선적으로 분포하지 않음을 나타낸다. 이 약과 GS-829845는 P-gp 수송체의 기질이다.

(3) 생체 전환

이 약은 소변과 대변에서 각각 경구 투여 용량의 약 9.4% 및 4.5%가 변하지 않은 상태로 회수되어 광범위하게 대사된다.

이 약은 카르복실에스테라제2에 의해서 주로 대사되는데, 카르복실에스테라제1에 의한 것보다는 적다. 카르복실에스테라제2 및 카르복실에스테라제1은 모화합물보다 약 10배 덜 강력한 활성 순환 대사체인 GS-829845를 생성한다. 임상 약리학 연구에서, 이 약과 GS-829845는 혈장에서 순환하는 대부분의 방사능을 차지하며(각각 2.9% 및 92%) 그 외 주요 대사체는 관찰되지 않았다.

이 약과 GS-829845가 모두 유효성에 기여하므로, 그 노출은 단일 매개변수인 AUCeff로 결합되었다. AUCeff는 각각의 분자량 및 효력에 대해 보정된 이 약 및 GS-829845의 AUC 합계이다.

(4) 배설
투여된 용량의 약 87%가 이 약과 그 대사체로서 소변으로 제거되었으며, 용량의 약 15%는 대변으로 제거되었다.
GS-829845는 소변 및 대변에서 회수되는 용량의 약 54% 및 8.9%를 각각 차지한다. 이 약과 GS-829845의 평균 최종 반감기는 각각 약 7시간 및 19시간이었다.

(5) 기타 특수 모집단
체중, 성별, 인종 및 연령
체중, 성별, 인종 및 연령은 이 약 또는 GS-829845의 약동학(AUC)에 임상적으로 관련 있는 영향을 미치지 않았다.

고령자
65세 미만 성인 환자와 비교하여 65세 이상 고령자 환자에서 이 약 및 GS-829845 평균 노출(AUC 및 Cmax)에 임상적으로 관련 있는 차이는 없었다.

신장애
이 약과 GS-829845의 약동학은 경증 신장애(CrCl 60 ~ < 90 mL/min)가 있는 대상자에서 영향을 받지 않았다. 이 약과 GS-829845의 노출(AUC) 및 결합된 AUCeff의 증가(≤ 2배)가 중등증 신장애(CrCl 30 ~ < 60 mL/min)가 있는 대상자에서 관찰되었다. 중증 신장애(CrCl 15 ~ < 30 mL/min)가 있는 대상자의 경우 이 약 노출(AUC)이 2.2배 증가했고 GS-829845 노출이 3.5배로 유의하게 증가하여 AUCeff가 3배 증가했다. 이 약의 약동학은 말기 신장 질환(CrCl < 15 mL/min)이 있는 대상자를 대상으로 연구되지 않았다.

간장애
이 약과 GS-829845의 개별 노출(AUC) 또는 이들의 결합 노출(AUCeff)에서 임상적으로 관련 있는 변화는 중등증 간장애(Child-Pugh B)가 있는 대상자에서 관찰되지 않았다. 이 약의 약동학은 중증 간장애(Child-Pugh C)가 있는 대상자에서 연구되지 않았다.

3) 임상시험 정보
(1) 류마티스 관절염
이 약 1일 1회 투여의 유효성 및 안전성이 3건의 3상 시험(FINCH 1, 2 및 3)에서 평가되었다. 이 시험들은 미국 류마티스 학회(American College of Rheumatology, ACR)/유럽 류마티스 학회(European League Against Rheumatism, EULAR)의 2010년 기준에 따라 진단된 중등증 내지 중증의 활성 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 무작위배정, 이중눈가림, 다기관 시험이었다.
FINCH 1은 MTX에 대해 부적절한 반응을 보인 류마티스 관절염 환자 1,755명을 대상으로 한 52주 시험이었다. 환자들은 모두 안정적인 MTX 투여에 추가로 1일 1회 이 약 200 mg, 1일 1회 이 약 100 mg, 2주마다 아달리무맙 또는 위약을 투여받았다. 24주차에, 위약을 투여 받은 환자들은 52주차까지 1일 1회 이 약 100 mg 또는 200 mg로 재 무작위배정 되었다. 일차 평가변수는 12주차에 ACR20 반응을 달성한 환자의 비율이었다.
FINCH 2는 bDMARDs에 대해 부적절한 반응을 보인 류마티스 관절염 환자 448명을 대상으로 한 24

주 시험이었다. 환자들은 모두 안정적 용량의 배경약물인 전통적 합성 DMARDs(conventional synthetic DAMRDs, csDMARDs: MTX, 히드록시클로로퀸, 설파살라진 또는 레플루노미드)에 추가로 이 약 200 mg 1일 1회, 이 약 100 mg 1일 1회 또는 위약을 투여받았다. 일차 평가변수는 12주차에 ACR20 반응을 달성한 환자의 비율이었다.

FINCH 3은 MTX 치료 경험이 없는 류마티스 관절염 환자 1,249명을 대상으로 한 52주 시험이었다. 환자들은 이 약 200 mg 1일 1회 + MTX 1주 1회, 이 약 100 mg 1일 1회 + MTX 1주 1회, 이 약 200 mg(단독 요법) 1일 1회 또는 MTX(단독 요법) 1주 1회를 투여받았다. 일차 평가변수는 24주차에 ACR20 반응을 달성한 환자의 비율이었다.

임상적 반응

ACR20의 경우 2주차에 위약 또는 MTX 대비 높은 반응률이 관찰되었으며, 반응은 52주차까지 유지되었다.

이 약 200 mg을 사용한 치료는 위약 또는 MTX에 비해 압통 및 부종 관절 수, 환자 및 의사의 전체 평가, 건강 평가 설문지 장애 지수(Health Assessment Questionnaire-Disability Index, HAQ-DI), 통증 평가 및 고감도 CRP를 포함한 모든 개별 ACR 구성요소의 개선을 보였다. 2건의 3상 시험(FINCH 1 및 FINCH 2)에서 이 약을 MTX 또는 csDMARDs에 추가로 사용하는 것에 대하여 위약과의 비교가 수행되었다(위 참조).

낮은 질병 활성 및 관해

3상 시험에서, 위약 또는 MTX 대비 이 약 200 mg + MTX 또는 기타 csDMARDs로 치료받은 환자에서 더 높은 비율의 환자들이 12주 및 24주차에 낮은 질병 활성 및/또는 관해(DAS28-CRP ≤ 3.2 및 DAS28-CRP < 2.6)를 달성했다. 이 약 200 mg은 FINCH 1에서 12주차에 DAS28-CRP ≤ 3.2에 대해 아달리무맙보다 비열등한 것으로 나타났다(표 5).

표 5: FINCH 1, 2 및 3에서 12, 24 및 52주차의 임상적 반응

	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 bDMARD-IR			FINCH 3 MTX-naïve			
치료	FIL 200 mg	FIL 100 mg	ADA	PBO	FIL 200 mg	FIL 100 mg	PBO	FIL 200 mg + MTX	FIL 100 mg + MTX	FIL 200 mg mono	MTX
	+ MTX				+ csDMARD						
N	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
주											
ACR20(환자 백분율)											
12	77***¶	70***	71	50	66***	58***	31	77†††	72††	71††	59
24	78†††	78†††	74	59	69†††	55†††	34	81***	80*	78	71
52	78	76	74	-	-	-	-	75†††	73††	75†††	62
ACR50(환자 백분율)											
12	47†††¶¶¶	36†††	35	20	43†††	32†††	15	53†††	44†††	46†††	28
24	58†††	53†††	52	33	46†††	35††	19	62†††	57††	58††	46
52	62	59	59	-	-	-	-	62†††	59††	61†††	48
ACR70(환자 백분율)											
12	26†††¶¶¶	19†††	14	7	22†††	14†	7	33†††	27†††	29†††	13
24	36†††¶	30†††	30	15	32†††	20††	8	44†††	40†††	40†††	26
52	44	38	39	-	-	-	-	48†††	40††	45†††	30
DAS28-CRP ≤ 3.2(환자 백분율)											
12	50***###	39***	43	23	41***	37***	16	56†††	50†††	48†††	29

24	61†††§§§ ¶¶	53†††§§§	50	34	48†††	38†††	21	69†††	63†††	60†††	46
52	66¶	59	59	-	-	-	-	69†††	60††	66†††	48
DAS28-CRP < 2.6(환자 백분율)											
12	34†††§§§ ¶¶¶	24†††§§	24	9	22†††	25†††	8	40†††	32†††	30†††	17
24	48***§§§¶ ¶¶	35***§§§	36	16	31†††	26††	12	54***	43***	42†††	29
52	54¶	43	46	-	-	-	-	53†††	43††	46†††	31
CDAI, 베이스라인 대비 변화(평균)											
12	-26.0††	-23.3††	-23.5	-20.3	-26.2†††	-23.8††	-17.3	-27.8††	-26.1††	-27.5††	-22.7
24	-30.6††	-28.6††	-28.4	-26.3	-30.9†††	-27.8††	-25.4	-31.3††	-30.0††	-31.3††	-28.2
52	-32.9	-30.9	-31.6	-	-	-	-	-33.8††	-31.9†	-33.6††	-31.2

ADA: 아달리무맙; bDMARD: 생물학적 DMARD; csDMARD: 전통적 합성 DMARD; DMARD: 질병 조절 항류마티스제; FIL: 필고티닙; IR: 부적절한 반응; mono: 단독 요법; MTX: 메토트렉세이트; PBO: 위약.

* 위약 대비 $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$; *** $p \leq 0.001$(FINCH 3의 경우 MTX 대비)(다중도 보정 시 통계적으로 유의한 차이).

† 위약 대비 $p \leq 0.05$; †† $p \leq 0.01$; ††† $p \leq 0.001$(FINCH 3의 경우 MTX 대비)(명목 p-값).

\# FINCH 1의 아달리무맙 대비 $p \leq 0.05$; ## $p \leq 0.01$; ### $p \leq 0.001$(비열등성 검정, 다중도 보정 시 통계적으로 유의한 차이)(DAS28-CRP ≤ 3.2 및 < 2.6 쌍별 비교에 대해서만 분석).

§ FINCH 1의 아달리무맙 대비 $p \leq 0.05$; §§ $p \leq 0.01$; §§§ $p \leq 0.001$(비열등성 검정, 명목 p-값)(DAS28-CRP ≤ 3.2 및 < 2.6 쌍별 비교에 대해서만 분석).

¶ FINCH 1의 아달리무맙 대비 $p \leq 0.05$; ¶¶ $p \leq 0.01$; ¶¶¶ $p \leq 0.001$(우월성 검정, 명목 p-값)(ACR20/50/70, 그리고 DAS28-CRP ≤ 3.2 및 < 2.6 쌍별 비교에 대해서만 분석).

참고: 비교는 안정적으로 투여되는 배경 MTX(FINCH 1) 또는 csDMARD(FINCH 2)를 포함하여 수행되었다.

방사선학적 반응

구조적 관절 손상의 진행 억제는 FINCH 1 및 FINCH 3의 24주 및 52주차에서, mTSS (modified Total Sharp Score; 관절손상지표) 및 그 구성 요소, 미란 점수 및 관절 공간 협착 점수를 사용하여 평가되었다.

MTX에 대해 적절히 반응하지 않은 환자에서, 이 약 + MTX를 사용한 치료는 제24주에 위약 + MTX에 비해 구조적 관절 손상의 진행을 통계적으로 유의하게 억제했다

(표 6). 미란 및 관절 공간 협착 점수의 분석은 전체 점수와 일치했다.

표 6: FINCH 1 및 3에서 24주 및 52주차의 방사선학적 반응

	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 3 MTX-naïve			
치료	FIL 200 mg + MTX	FIL 100 mg + MTX	ADA + MTX	PBO + MTX	FIL 200 mg + MTX	FIL 100 mg + MTX	FIL 200 mg mono	MTX
N	475	480	325	475	416	207	210	416
주								
Modified Total Sharp Score (mTSS), 베이스라인 대비 평균(SD) 변화								
24	0.13 (0.94)***	0.17 (0.91)***	0.16 (0.95)	0.37 (1.42)	0.21 (1.68)	0.22 (1.53)	-0.04 (1.71)††	0.51 (2.89)
52	0.21 (1.43)	0.50 (2.10)	0.58 (3.62)	-	0.31 (1.81)†††	0.23 (1.11)††	0.33 (1.90)††	0.81 (3.09)
방사선학적 진행이 없는 환자의 비율 [a]								
24	88%**	86%	86%	81%	81%†	77%	83%†	72%
52	88%	81%	82%	-	81%††	76%	77%	71%

ADA: 아달리무맙; FIL: 필고티닙; IR: 부적절한 반응; mono: 단독 요법; MTX: 메토트렉세이트; PBO: 위약.
a mTSS 변화 ≤ 0으로 정의된 진행 없음.
* 위약 대비 p ≤ 0.05; ** p ≤ 0.01; *** p ≤ 0.001(다중도 보정 시 통계적으로 유의한 차이).
† 위약 대비 p ≤ 0.05; †† p ≤ 0.01; ††† p ≤ 0.001(FINCH 3의 경우 MTX 대비)(명목 p-값).

신체 기능 반응 및 건강 관련 결과

이 약 200 mg을 사용한 치료는 HAQ-DI의 베이스라인 대비 변화로 측정했을 때 신체 기능의 유의한 개선을 가져왔다(표 7).

표 7: FINCH 1, 2 및 3에서 12, 24 및 52주차에 HAQ-DI의 베이스라인 대비 평균 변화

	베이스라인 대비 평균 변화										
	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 bDMARD-IR			FINCH 3 MTX -naïve			
치료	FIL 200 mg + MTX	FIL 100 mg + MTX	ADA	PBO	FIL 200 mg + csDMARD	FIL 100 mg + csDMARD	PBO	FIL 200 mg + MTX	FIL 100 mg + MTX	FIL 200 mg mono	MTX
N	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
주											
건강 평가 설문지 장애 지수(HAQ-DI)											
베이스라인 점수	1.59	1.55	1.59	1.63	1.70	1.64	1.65	1.52	1.56	1.56	1.60
12	-0.69 ***	-0.56 ***	-0.61	-0.42	-0.55 ***	-0.48 ***	-0.23	-0.85 †††	-0.77 †††	-0.76 †††	-0.61
24	-0.82 †††	-0.75 †††	-0.78	-0.62	-0.75 †††	-0.60 ††	-0.42	-0.94 ***	-0.90 **	-0.89 †	-0.79
52	-0.93	-0.85	-0.85	-	-	-	-	-1.00 †††	-0.97	-0.95 †	-0.88

ADA: 아달리무맙; bDMARD: 생물학적 DMARD; csDMARD: 전통적 합성 DMARD; DMARD: 질병 조절 항류마티스제; FIL: 필고티닙; IR: 부적절한 반응; mono: 단독 요법; MTX: 메토트렉세이트; PBO: 위약.
* 위약 대비 p ≤ 0.05; ** p ≤ 0.01; *** p ≤ 0.001(다중도 보정시 통한 통계적으로 유의한 차이).
†위약 대비 p ≤ 0.05; †† p ≤ 0.01; ††† p ≤ 0.001(FINCH 3의 경우 MTX 대비)(명목 p-값).

건강 상태 결과는 약식 건강 설문조사(Short Form health survey, SF-36)로 평가되었다. 이 약 200 mg + MTX 또는 기타 csDMARDs로 치료받은 환자는 위약 + MTX/csDMARDs 또는 MTX와 비교했을 때 12주 및 24주차에 SF-36의 신체적 구성 요소 요약 점수와 만성 질환 치료의 기능적 평가-피로 점수(Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score; FACIT-F)에서 베이스라인보다 수치적으로 더 높은 개선을 보였다.

장기 유효성
장기 2상 공개라벨 연장 연구(DARWIN 3)에서 지속적이고 안정적인 반응이 관찰되었으며, ACR20/50/70 반응은 단독 요법으로 또는 MTX와 함께 이 약 200 mg을 투여받은 환자에서 최대 3년 동안 유지되었다.

(2) 궤양성 대장염
1일 1회 이 약의 유효성과 안전성은 중등증에서 중증의 활성 궤양성 대장염(Mayo 점수 6-12; 내시경 하위점수 2점 이상; 직장 출혈 하위점수 1점 이상; 대변 빈도 하위점수 1점 이상; 및 의사의 전반적 평가 하위점수 2점 이상) 환자를 대상으로 한 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조 통합 2b/3상 연구

(SELECTION)에서 평가되었다. SELECTION 연구는 두 개의 유도 시험(UC-1 및 UC-2)과 뒤이은 유지 시험(UC-3)을 포함하였고 총 치료 기간은 58주였다. 환자들은 경구 아미노살리실산, 경구 코르티코스테로이드(프레드니손 등가 용량 30 mg/일까지) 및 면역조절제(아자티오프린, 6-메르캅토푸린 또는 메토트렉세이트)를 포함한 안정적인 용량의 궤양성 대장염 치료제를 병용 투여 하는 것이 허용되었다.

유도요법 (UC-1 과 UC-2)
UC-1은 생물학적 제제 치료 경험이 없고 코르티코스테로이드 또는 면역조절제에 적절히 반응하지 않거나, 반응을 소실하였거나, 내약성이 없는 중등증에서 중증의 활성 궤양성 대장염 환자 659명에서 진행된 11주의 유도시험으로, 환자들은 이 약 200 mg 1일 1회(N=245), 이 약 100 mg 1일 1회(N=277) 또는 위약(N=137)을 투여받았다. 베이스라인에서 환자의 24%는 경구 코르티코스테로이드만을, 23%는 면역조절제만을, 7%는 코르티코스테로이드와 면역조절제를 투여받았으며, 47%는 코르티코스테로이드 또는 면역조절제 모두 투여받지 않았다.

UC-2는 생물학적 제제 치료 경험이 있고, 종양괴사인자(tumor necrosis factor, TNF) 억제제 또는 베돌리주맙에 적절히 반응하지 않거나, 반응을 소실하였거나, 내약성이 없는 중등증에서 중증의 활성 궤양성 대장염 환자 689명에서 진행된 11주의 유도시험으로, 환자들은 이 약 200 mg 1일 1회(N=262), 이 약 100 mg 1일 1회(N=285) 또는 위약(N=142)을 투여받았다. 베이스라인에서 환자의 85%는 이전에 적어도 하나의 TNF 억제제에 실패하였고, 52%는 베돌리주맙에 실패하였으며, 43%는 적어도 하나의 TNF 억제제 및 베돌리주맙에 실패하였다. 36%는 경구 코르티코스테로이드만을, 13%는 면역조절제만을, 10%는 코르티코스테로이드 및 면역조절제를 투여 받았으며, 41%는 코르티코스테로이드 또는 면역조절제 모두 투여받지 않았다.

UC-1과 UC-2의 일차 유효성 평가변수는 제10주에 임상적 관해에 도달한 환자의 비율이었다. 임상적 관해는 Mayo 점수의 내시경 하위점수 0 또는 1(내시경 하위점수 0은 정상 또는 비활동성 질환으로 정의되며, 하위점수 1은 홍반, 감소된 혈관 양상 및 유약성 없음으로 정의됨), 대장 출혈 하위점수 0(대장 출혈 없음) 및 대변 빈도 하위 점수가 베이스라인 대비 적어도 1점 감소하여 0 또는 1에 이른 것으로 정의되었다. 일차 유효성 평가 결과 및 주요 이차 유효성 평가 결과는 표 8과 같다.

유지요법 (UC-3)
UC-3은 UC-1(N=320) 또는 UC-2(N=238)에서 이 약을 투여 받고 제10주에 임상적인 반응 또는 관해에 도달한 궤양성 대장염 환자 550명을 대상으로 진행된 47주의 유지 시험이었다. UC-3 임상시험에서는 유도요법으로 200mg을 투여받은 환자는 유지요법으로 200mg을, 유도요법으로 100mg을 투여받은 환자는 유지요법으로 100mg을 투여받았다. 임상적 반응은 베이스라인 대비 Mayo 점수의 3점 이상의 감소 및 30% 이상의 감소로 정의되었으며, 이 때 직장 출혈 하위 점수가 1점 이상 감소하거나 절대적인 직장 출혈 하위점수가 0 또는 1이어야했다. 환자들은 제11주에 재 무작위배정되어 제58주까지 이 약의 유도용량 또는 위약을 투여받았다. UC-1 및 UC-2와 같이, 환자들은 안정적인 용량의 경구 아미노살리실산 또는 면역조절제를 사용하는 것이 허용되었으나, 이 연구 참여 3주 후 코르티코스테로이드의 감약이 요구되었다. 일차 평가 변수는 제58주에 임상적 관해에 도달한 환자의 비율이었다. 일차 유효성 평가 결과 및 주요 이차 유효성 평가 결과는 표 9와 같다.

임상 결과

UC-1 및 UC-2 연구에 걸쳐, 제10주에 임상적 관해에 도달한 환자의 비율이 위약 대비 이 약 200

mg을 투여 받은 환자에서 유의하게 높았다(표6). 이 약 200 mg을 투여 받은 생물학적 제제 치료 경험이 없는 환자(UC-1)들은 제10주에 위약 대비 유의하게 높은 비율로 Mayo 점수 관해, 내시경적 관해 및 조직학적 관해에 도달했다(표 8).

UC-1 또는 UC-2에서 제10주에 이 약 100 mg 군에서의 유효성은 위약군과 비교해 통계적으로 유의하지 않았다.

표 8: 유도시험 UC-1 및 UC-2에서 제10주에 유효성 평가변수를 충족한 환자의 비율

	UC-1 생물학적 제제 치료 경험 없음 N = 659			UC-2 생물학적 제제 치료 경험 있음[a] N = 689		
평가변수 n (%)	이 약 200 mg N = 245	위약 N = 137	치료 간 차이 및 95% CI	이 약 200 mg N = 262	위약 N = 142	치료 간 차이 및 95% CI
임상적 관해 [b]	64 (26.1%)	21 (15.3%)	10.8% (2.1%, 19.5%) p = 0.0157	30 (11.5%)	6 (4.2%)	7.2% (1.6%, 12.8%) p = 0.0103
TNF 및 베돌리주맙 모두에 실패[c]	-	-	-	8/120 (6.7%)	1/64 (1.6%)	-
MCS 관해[d]	60 (24.5%)	17 (12.4%)	12.1% (3.8%, 20.4%) p = 0.0053	25 (9.5%)	6 (4.2%)	5.3% (−0.1%, 10.7%)
내시경적 관해[e]	30 (12.2%)	5 (3.6%)	8.6% (2.9%, 14.3%) p = 0.0047	9 (3.4%)	3 (2.1%)	1.3% (−2.5%, 5.1%)
조직학적 관해[f]	86 (35.1%)	22 (16.1%)	19.0% (9.9%, 28.2%) p < 0.0001	52 (19.8%)	12 (8.5%)	11.4% (4.2%, 18.6%)

CI: 신뢰 구간; MCS: Mayo 점수.

a 생물학적 제제 치료 경험이 있음 = 이전에 TNF 억제제 또는 베돌리주맙에 적절히 반응하지 않거나, 반응을 소실하였거나 내약성이 없는 환자

b 일차 평가 변수. 임상적 관해는 Mayo 점수의 내시경 하위점수 0 또는 1(내시경 하위점수 0은 정상 또는 비활동성 질환으로 정의되며, 하위점수 1은 홍반, 감소된 혈관 양상 및 유약성 없음으로 정의됨), 대장 출혈 하위점수 0(대장 출혈 없음) 및 대변 빈도 하위 점수가 베이스라인 대비 적어도 1점 감소하여 0 또는 1에 이른 것으로 정의되었음.

c 이전의 TNF 억제제 및 베돌리주맙 치료에 모두 실패한 환자에 대한 하위군 분석

d MCS 관해는 개별 하위 점수가 1을 초과하지 않는 Mayo 점수 ≤ 2으로 정의되었음.

e 내시경적 관해는 Mayo 점수의 내시경 하위점수 0으로 정의됨.

f 조직학적 관해는 Geboes 조직학 점수를 사용해 평가되었으며 Grade 0 ≤ 0.3, Grade 1 ≤ 1.1, Grade 2a ≤ 2A.3, Grade 2b는 2B.0, Grade 3은 3.0, Grade 4는 4.0, and Grade 5는 5.0으로 정의되었음.

UC-1 및 UC-2에서 제10주에 임상적 반응에 도달한 환자는 이 약 200 mg를 투여 받은 환자에서 각 66.5% 및 53.1%인 반면, 위약을 투여 받은 환자에서는 각 46.7% 및 17.6%였다.

유지 시험(UC-3)에서, 이 약 200 mg 또는 이 약 100 mg을 투여 받은 환자에서 제58주에 임상적 관해에 도달한 환자의 비율이 위약을 투여 받은 환자에 비해 유의하게 높았다. 표 9는 임상적 관해에 도달한 환자의 비율을 보여준다. 이 약 200 mg을 투여 받은 환자는 제58주에 위약 대비 유의하게 더 높은 비율로 Mayo 점수 관해, 지속적인 임상적 관해, 6개월 코르티코스테로이드 비사용 임상적 관해, 내시경적 관해 및 조직학적 관해에 도달했다.

제58주에 이 약 100 mg 치료에 대한 주요 이차 유효성 평가 결과는 위약과 비교해 통계적으로 유의하지 않았다.

표 9: 유지 시험(UC-3)에서 제58주에 유효성 평가변수를 충족한 환자의 비율

평가변수 n (%)	유도 이 약 200 mg		
	이 약 200 mg N = 199	위약 N = 98	치료 간 차이 및 95% CI
임상적 관해[a] [b]	74 (37.2%)	11 (11.2%)	26.0% (16.0%, 35.9%) p < 0.0001
생물학적 제제 치료 경험 없음	52/107 (48.6%)	9/54 (16.7%)	-
생물학적 제제 치료 경험 있음	22/92 (23.9%)	2/44 (4.5%)	-
MCS 관해[c]	69 (34.7%)	9 (9.2%)	25.5% (16.0%, 35.0%) p < 0.0001
지속적인 임상적 관해[d] [b]	36 (18.1%)	5 (5.1%)	13.0% (5.3%, 20.6%) p = 0.0024
생물학적 제제 치료 경험 없음	25/107 (23.4%)	4/54 (7.4%)	-
생물학적 제제 치료 경험 있음	11/92 (12.0%)	1/44 (2.3%)	-
6개월 코르티코스테로이드 비사용 임상적 관해 [e] [b]	25/92 (27.2%)	3/47 (6.4%)	20.8% (7.7%, 33.9%) p = 0.0055
생물학적 제제 치료 경험 없음	18/43 (41.9%)	2/22 (9.1%)	-
생물학적 제제 치료 경험 있음	7/49 (14.3%)	1/25 (4.0%)	-
내시경적 관해[f]	31 (15.6%)	6 (6.1%)	9.5% (1.8%, 17.1%) p = 0.0157
조직학적 관해[g]	76 (38.2%)	13 (13.3%)	24.9% (14.6%, 35.2%) p < 0.0001

CI: 신뢰 구간; MCS: Mayo 점수.

a 일차 평가 변수. 임상적 관해는 Mayo 점수의 내시경 하위점수 0 또는 1(내시경 하위점수 0은 정상 또는 비활동성 질환으로 정의되며, 하위점수 1은 홍반, 감소된 혈관 양상 및 유약성 없음으로 정의됨), 대장 출혈 하위점수 0(대장 출혈 없음) 및 대변 빈도 하위 점수가 베이스라인 대비 적어도 1점 감소하여 0 또는 1에 이른 것으로 정의되었음.

b UC-1(생물학적 제제 치료 경험 없음) 또는 UC-2(생물학적 제제 치료 경험 있음; TNF 억제제 및/또는 베돌리주맙) 참여 환자에 따른 하위군 분석

c MCS 관해는 개별 하위 점수가 1을 초과하지 않는 Mayo 점수 ≤ 2으로 정의되었음.

d 지속적인 임상적 관해는 제10주 및 제58주 모두에서 임상적 관해에 이른 것으로 정의됨.

e 6개월 코르티코스테로이드 비사용 임상적 관해는 UC-3의 베이스라인에서 코리트코스테로이드를 사용하였으며 제58주까지 적어도 6개월동안 코르티코스테로이드를 투여 받지 않은 환자에서 제58주에 임상적 관해에 이른 것으로 정의됨.

f 내시경적 관해는 Mayo 점수의 내시경 하위점수 0으로 정의됨.

g 조직학적 관해는 Geboes 조직학 점수를 사용해 평가되었으며 Grade 0 ≤ 0.3, Grade 1 ≤ 1.1, Grade 2a ≤ 2A.3, Grade 2b는 2B.0, Grade 3은 3.0, Grade 4는 4.0, and Grade 5는 5.0으로 정의되었음.

내시경적 반응

내시경적 반응은 내시경 하위점수 0 또는 1로 정의되었다. UC-1 및 UC-2에서 제10주에 내시경적 반응에 도달한 환자의 비율은 이 약 200 mg을 투여 받은 환자에서 각 33.9% 및 17.2%인 반면, 위약을 투여 받은 환자에서 각 20.4% 및 7.7%였다. UC-3에서 이 약 200 mg을 투여 받은 환자의 40.7%, 위약을 투여 받은 환자의 15.3%가 제58주에 내시경적 반응에 도달했다.

장기 연장 연구(연장된 유도요법 관련)

UC-1 또는 UC-2에서 제10주에 임상적 반응 또는 관해에 도달하지 않은 환자는 SELECTION LTE 연구에서 이 약 200 mg을 공개 라벨로 투여 받는 선택을 할 수 있었다. SELECTION LTE 연구에서 이 약 200 mg을 추가로 투여하고 12주 후에 UC-1 및 UC-2로부터 부분 Mayo 점수 관해를 보인 환자의 비율이 각 17.1%(12/70) 및 16.7%(15/90)이었고, 각 65.7%(46/70) 및 62.2%(56/90)가 부분 Mayo 점수 반응에 도달했다. 부분 Mayo점수는 배변빈도, 직장출혈 및 임상의 평가점수로 정의 되었다. 부분 Mayo 점수 관해는 1 이하의 부분 Mayo 점수로 정의되었고, 부분 Mayo 점수 반응은 부분 Mayo 점수가 유도 베이스라인 점수보다 2점 이상 감소하고 적어도 30% 이상 감소한 것으로 정의되었으며 이 때 직장 출혈 하위 점수가 1점 이상 감소하거나 절대적인 직장 출혈 하위 점수가 0 또는 1이어야 했다.

4) 비임상 독성
비임상 데이터에 따르면 기존의 안전성 약리학 연구에 기반한 인체에 대한 특별한 위험은 없다.
이 약의 발암성 가능성은 6개월 rasH2 유전자이식 마우스 연구와 2년 랫드 연구에서 평가되었다. 이 약은 사람에서 1일 1회 100 mg과 200 mg에 대한 노출보다 각각 약 25배 및 12배 더 높은 노출을 야기하는 150 mg/kg/day까지 마우스에서 발암성이 없었다. 2년 랫드 연구에서 이 약 치료는 가장 높은 용량인 45 mg/kg/day (사람에서 1일 1회 200 mg에 대한 노출보다 약 4.2배 높은 노출)에서 양성 라이디히 세포 종양의 발생률을 높이고 잠복기를 줄였으나, 이 소견의 임상적 관련성은 낮다.

이 약은 시험관 내 박테리아를 이용한 복귀 돌연변이 시험, 염색체 이상 분석 및 생체 내 랫드 소핵 분석에서 돌연변이나 염색체 이상을 유발하지 않았다.
절치 사기질모세포 변형/괴사의 유해 소견이 이 약 200 mg의 임상적 노출에 비해 21~28배 더 높은 노출에서 랫드에게 관찰되었으며, 무독성량(NOAEL)에서 노출 한계는 3.5~8배 범위였다. 성인 환자와 달리 랫드의 사기질모세포는 평생 지속되는 절치 성장을 지원하기 위해 성체 시기까지 유지되므로 이러한 치아 소견의 사람에 대한 관련성은 낮은 것으로 간주된다.

수컷 생식 기관(고환 및 부고환)에 대한 정자 발생 손상 및 조직병리학적 영향이 랫드와 개에서 이 약과 관련하여 관찰되었다. 개(가장 민감한 종)의 NOAEL에서 노출 한계는 사람에서 1일 1회 200 mg을 투여했을 때 2.7배이다. 조직학적 영향의 중증도는 용량 의존적이었다. 정자 발생 및 조직병리학적 영향은 사람에서 1일 1회 200 mg 투여했을 때 노출의 약 7~9배 노출 한계에서 완전히 가역적이지 않았다. 랫드 및 토끼를 대상으로 한 배태자 발생 연구는 사람에서 이 약 200 mg을 1일 1회 투여하는 것과 유사한 노출에서 배아치사 및 최기형성을 보였다. 이 약의 모든 용량 수준에서 내장 및 골격 기형 및/또는 변형이 관찰되었다.

이 약은 임신한 랫드에게 25, 50 및 100 mg/kg/day의 용량으로 투여되었다. 내부 수두증, 팽창된 수뇨관 및 다수의 척추 이상 발생률의 용량 관련 증가가 모든 용량 수준에서 관찰되었다. 100 mg/kg/day에서는 생존 가능 태자 수 감소와 함께 조기 및 후기 흡수 횟수 증가가 확인되었다. 또한 태아의 체중이 감소했다.

토끼에서 이 약은 60 mg/kg/day의 용량 수준에서 주로 폐와 심혈관계에 내장 기형을 일으켰다. 이 약은 25 및 60 mg/kg/day의 용량 수준에서 척주 부위에 영향을 미치는 주로 척추뼈, 갈비뼈 및 흉골

분절의 골격 기형을 일으켰다. 흉골분절 융합 또한 이 약 10 mg/kg/day에서 발생했다. 골격 골화 지체는 60 mg/kg/day에서 입증되었다.

이 약 및 GS-829845의 출생 전후 발달 연구에서 랫드에 대한 출생 전/후 발달의 이상사례는 관찰되지 않았다. 이 약 및 GS-829845는 임신 6일부터 산후 10일까지 수유 중인 암컷 랫드에게 2, 5 및 15 mg/kg/day의 용량 수준의 이 약을 투여한 후 수유 중인 새끼에서 검출되었으며, 이 약이 모유에 존재하기 때문일 가능성이 있다. 가장 높은 시험 용량에서, 랫드의 이 약에 대한 모계 전신 노출(AUC)은 1일 1회 200 mg 투여 시 사람에서의 노출의 약 2배였다. 수유 중인 새끼의 노출은 산후 10일에 모체 노출의 6% 미만이었다. 동물에서 노출이 적기 때문에 출생 전/후 발달 연구는 결정적이지 않은 것으로 간주되었다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1-30° C)보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 약사법 제32조 및 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상

○ **(위해성 관리계획)** 의약품의 품목허가 신고 심사 규정 제7조의2 제1항제1호

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목 변경허가	기준 및 시험방법	안전성·유효성 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	2022.06.27.	-		
보완요청일자	2022.09.07.	-	2022.09.05.	2022.09.06.
보완접수일자	2022.12.19.	-	2022.12.19.	2022.12.19.
최종처리일자	2023.01.06.	-	2023.01.04.	2023.01.05.

[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・심사규정(식약처고시) 제25조제2항제7호

| 구분 \ 제출자료 | 자 료 번 호 주1) | | |

[심사자 종합의견]

- 신청품목(제품명: 지셀레카정100, 200밀리그램)은 JAK억제제로 류마티스 관절염에 대해 허가되었으며, 본 신청건은 “보편적인 치료제(코르티코스테로이드, 면역억제제 등의 치료) 또는 생물학적 제제에 적절히 반응하지 않거나, 반응이 소실되거나 또는 내약성이 없는 성인의 중등증에서 중증의 활동성 궤양성 대장염의 치료” 효능·효과 추가 건임.
- 신청 효능·효과에 대한 안전성·유효성 입증자료로서 치료적 확증 임상시험(SELECTION, SELECTION LTE) 2편을 제출하였음.

- SELECTION 임상시험은 유도요법(UC-1, UC-2)과 유지요법(UC-3)으로 구성되었음. 유도요법으로 1일1회 필고티닙 200mg을 10주 동안 투여한 결과, 1차 유효성 평가변수인 임상적 관해에 대하여, 생물학적 제제 치료 경험이 없는 환자 대상(코호트A)에서 필고티닙 투여군은 26.1% 위약은 15.3%로 위약 대비 우월함을 입증하였고, 생물학적 제제 치료 경험이 있는 환자 대상(코호트B)에서 필고티닙 투여군은 11.5%, 위약은 4.2%로 위약 대비 우월함을 입증하였음(p=0.0157, p=0.0103). 유지요법으로 필고티닙 200mg을 1일 1회 투여하고 58주째 평가한 결과, 1차 유효성 평가변수인 임상적 관해에 대하여 필고티닙 투여군은 37.2%, 위약은 11.2%로 위약 대비 우월함을 입증하였음(p<0.0001).
- 장기연구로 수행된 SELECTION LTE 연구에서는 SELECTION 임상시험의 유도요법에서 필고티닙을 투여받고 제10주에 임상적인 반응 또는 관해에 도달하지 않은 환자에 대해 공개 연장투여 하였고, 필고티닙을 12주 연장투여시 유효성이 확인되었음.
- 안전성 프로파일은 이전 수행한 류마티스 관절염 임상시험과 유사하였음.

- 비임상시험자료와 관련하여, 최초 허가 시 자료로 갈음함.

[약어 및 정의]

AUCinf	AUC from 0 to infinity
CI	Confidence Interval
Cmax	The maximum drug concentration
CYP	Cytochrome P450
DDI	Drug-drug interaction
JAK	Janus kinase
LTE	Long-term extension
SAE	serious adverse event
TEAEs	Treatment-emergent AEs
TNF	Tumor necrosis factor
UC	Ulcerative colitis

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 지셀레카정 100밀리그램, 지셀레카정 200밀리그램
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 자격요법제(비특이성면역억제제를 포함) (분류번호:142)
- 약리작용 기전 : JAK 억제제로 JAK 의존 염증촉진 사이토카인의 신호전달을 조절함
- 신청 효능효과: ① 류마티스 관절염 ② 궤양성 대장염 (추가)

1.2. 기원 및 개발경위

- 본 변경 신청 건은 “보편적인 치료제(코르티코스테로이드, 면역억제제 등의 치료) 또는 생물학적 제제에 적절히 반응하지 않거나, 반응이 소실되거나 또는 내약성이 없는 성인의 중등증에서 중증의 활동성 궤양성 대장염의 치료” 효능·효과 추가를 위한 변경 신청 건임.
- 신청 효능효과에 대한 안전성 및 유효성을 입증하는 자료로서 치료적 확증 임상시험자료 2편을 제출하였음.
- 국내·외 개발현황에 관한 자료 : 궤양성대장염 효능·효과 추가(유럽 2021.11.12.)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증 : 중등증에서 중증의 활동성 궤양성 대장염의 치료
- UC의 치료는 독성을 최소화하면서 유효성을 최대화하기 위해 선택되는 항염증 및 면역조절 요법으로 구성됨. 미국과 유럽의 주요 소화기 내과 기구의 합의 지침에서는 치료가 장기간 코르티코스테로이드에 대한 노출을 최소화하면서 점막의 내시경적 및 조직학적 치유뿐 아니라 직장 출혈의 증상 조절 및 정상적 배변 빈도 보존에 초점을 맞추고 있음.
- 해당 질환에 대한 일반적인 치료법
  궤양성 대장염 치료에는 기존 치료법(5- aminosalicylates [5-ASAs], 코르티코스테로이드, azathioprine [AZA] 및 6-mercaptopurine [6-MP]과 같은 면역조절제), anti-TNF 또는 생물학적 요법 및 새로운 면역조절제(tofacitinib 등) 등이 사용됨.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- JAK 억제제에서 알려진 위해성으로 감염(결핵 포함), 대상포진, 바이러스 재활성화, 악성종양, MACE, VTE, 등이 있으며 허가사항에 관련정보를 반영하였음(22.9.1. 허가사항 변경)

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 2022.4.1. 지셀레카정 100, 200밀리그램 품목허가
- 임상시험계획서 승인이력

승인일자	임상시험제목
2017-05-16	[GS-US-418-3898] 중등도 내지 중증 활동성 궤양성 대장염 시험대상자에서 관해의 유도 및 유지에 대한 필고티닙의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 통합 제2b/3상, 이중눈가림, 무작위배정, 위약대조 임상시험
2017-05-16	[GS-US-418-3899] 궤양성 대장염 시험대상자에서 필고티닙의 안전성을 평가하기 위한 장기 연장 임상시험

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음(지셀레카정 100, 200밀리그램 허가당시 독성시험 자료로 갈음함)

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음(지셀레카정 100, 200밀리그램 허가당시 약리시험 자료로 갈음함)

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 자료제출 증명서 제출(EMA)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험일람표 : 총 3건, 1상 1건, 3상 2건
- 임상시험 개요

단계	시험번호	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법 투여기간	시험 목적
§ 임상1상					
1상 DDI	GS-US-417-5937	제1상, 무작위 배정, 2-way 교차, 공개, 단회 및 반복투여, 단일	건강한 성인 등록 : 27명(시험약 투여 종료 27명)	• 투여 A: 아토르바스타틴 40mg 단회 투여 후 1일의 휴약 및 단회 프라바스타틴 40mg/로수바스타틴 10mg cocktail 투여 • 투여 B: 11일간 필고티닙200mg 1일 1회 투여, 제6일에 아토르바스타틴 40mg 단회 투여 후 8일에 프라바스	OATP/CTP3A, OATP/BCRP 및 OATP 기질에 대한 필고티닙의 영향을 평가

단계	시험번호	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법 투여기간	시험 목적
		기관시험		타틴 40mg/로수바스타틴 10mg cocktail 단회 투여	
§ 임상3상					
Efficacy and Safety	GS-US-418-3898 2b/3상	무작위배정, 이중눈가림, 위약대조	중등도에서 중증의 활동성 UC가 있는 16세 이상 75세 이하의 남성 또는 여성 대상자 • 유도시험 코호트A : 생물학적 제제 치료 경험이 없는 시험대상자 코호트B : 생물학적 제제 치료 경험이 있는 시험대상자 • 유지시험: 생물학적 제제 치료 경험이 없거나 생물학적 제제 치료 경험이 있는 시험대상자	• 유도시험 - 10주동안 투여 - 필고티닙 200mg, 필고티닙 100mg 또는 위약 QD에 2:2:1 배정 - 코호트A : 총 659명, 200mg투여군: 245명, 100mg투여군: 277명, 위약 투여군: 137명 - 코호트B : 총 689명, 200mg투여군: 262명, 100mg투여군: 285명, 위약 투여군: 142명 • 유지시험 - 제58주에 평가(47주 동안 투여) - 유도시험에서 필고티닙을 투여한 시험대상자들은 2:1로 무작위 배정되어 배정된 필고티닙 요법을 계속 투여하거나, 위약으로 변경. 유도 시험에서 위약을 투여한 시험대상자는 계속 위약을 투여 - 총 664명, 200mg투여군: 202명, 100mg투여군: 179명, 위약 투여군: 283명	• 유도 시험 (코호트 A [생물학적 제제 치료 경험이 없는] 및 코호트 B [생물학적 제제 치료 경험이 있는 시험대상자]) 제 10주에 EBS 관해 확립에 있어서 위약 대비 필고티닙의 유효성 평가 • 유지 시험 제 58주에 EBS 관해 확립에 있어서 위약 대비 필고티닙의 유효성 평가
	GS-US-418-3899 LTE	일부 공개, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조	시험 GS-US-418-3898에서 명시된 유효성 중단 기준을 만족하거나 시험을 완료한, 생물학적 제제 치료 경험이 없거나 생물학적 제제 치료 경험이 있는 시험대상자	- 필고티닙 200mg, 필고티닙 100mg 또는 위약 투여 - 336주 이상 • 시험대상자 수: 총 1164명 등록 필고티닙 200mg 투여군: 871명 필고티닙 100mg 투여군: 157명 위약 투여군: 133명 - 지속적인 투약 대상자 : 814명	궤양성 대장염 (UC)에 대한 이전 필고티닙 투여 시험을 마쳤거나, 시험계획서에 명시된 유효성 중단 기준을 만족한 시험대상자들에서 필고티닙의 장기간 안전성 평가

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 약물-약물상호작용(DDI)
  - 건강한 성인에서 필고티닙과 주요 CYP3A, OATP, BCRP 기질/표지자(아토르바스타틴, 프라바스타틴, 로수바스타틴)에 대해 병용투여시 영향을 평가하였음.
  - 필고티닙 200 mg QD 용량 다회 투여는 아토르바스타틴 노출 Cmax를 18% 감소, 프라바스타틴 Cmax를 25% 증가하였으나 AUC에는 유의미한 영향이 없었음. 로수바스타틴 Cmax 및 AUCinf를 각각 68% 및 42% 증가하였으나 임상적으로 유의미한 영향은 아님(CRESTOR 허가사항 참고).

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 치료적 확증 임상시험 2건 제출함.

단계	시험번호	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법 투여기간	시험 목적
§ 임상3상 : 궤양성 대장염					
Efficacy and Safety	GS-US-418-3898 2b/3상 (SELECTION)	무작위배정, 이중눈가림, 위약대조	중등도에서 중증의 활동성 UC가 있는 16세 이상 75세 이하의 남성 또는 여성 대상자 • 유도시험 코호트A : 생물학적 제제 치료 경험이 없는 시험대상자 코호트B : 생물학적 제제 치료 경험이 있는 시험대상자 • 유지시험: 생물학적 제제 치료 경험이 없거나 생물학적 제제 치료 경	• 유도시험 - 10주동안 투여 - 필고티닙 200mg, 필고티닙 100mg 또는 위약 QD에 2:2:1 - 코호트A : 총 659명, 200mg투여군: 245명, 100mg투여군: 277명, 위약 투여군: 137명 - 코호트B : 총 689명, 200mg투여군: 262명, 100mg투여군: 285명, 위약 투여군: 142명 • 유지시험 - 제58주에 평가(47주 동안 투여) - 유도시험에서 필고티닙을 투여한 시험대상자들은 2:1로 무작위 배정되어 배정된 필고티닙 요법을 계속 투여하거나, 위약으로 변경. 유도 시험에서 위약을 투여한 시험대상자는 계속 위약을 투여	• 유도 시험 (코호트 A [생물학적 제제 치료 경험이 없는] 및 코호트 B [생물학적 제제 치료 경험이 있는 시험대상자]) 제 10주에 EBS 관해 확립에 있어서 위약 대비 필고티닙의 유효성 평가 • 유지 시험 제 58주에 EBS 관해 확립에 있어서 위약 대비 필고티닙의 유효성 평가

단계	시험번호	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법 투여기간	시험 목적
§ 임상3상 : 궤양성 대장염					
			험이 있는 시험대상자	- 총 664명, 200mg투여군: 202명, 100mg투여군: 179명, 위약 투여군: 283명	
	GS-US-418-3899 (SELECTION LTE)	일부 공개, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조	시험 GS-US-418-3898에서 명시된 유효성 중단 기준을 만족하거나 시험을 완료한, 생물학적 제제 치료 경험이 없거나 생물학적 제제 치료 경험이 있는 시험대상자	- 필고티닙 200mg, 필고티닙 100mg 또는 위약 투여 - 336주 이상 • 시험대상자 수: 총 1164명 등록 필고티닙 200mg 투여군: 871명 필고티닙 100mg 투여군: 157명 위약 투여군: 133명 - 지속적인 투약 대상자 : 814명	궤양성 대장염 (UC)에 대한 이전 길리어드 의뢰 필고티닙 투여 시험을 마쳤거나, 시험계획서에 명시된 유효성 중단 기준을 만족한 시험대상자들에서 필고티닙의 장기간 안전성을 관찰하기 위함

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 핵심임상시험은 GS-US-418-3898 시험으로 '중등도 내지 중증 활동성 궤양성 대장염 시험대상자에서 관해의 유도 및 유지에 대한 필고티닙의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 통합 제2b/3상, 이중눈가림, 무작위배정, 위약대조 임상시험' 임
- 임상시험 디자인

- 3상, 무작위배정, 위약 대조, 눈가림, 다기관 시험
- 유도요법: (코호트A) 생물학적 치료경험이 없는 시험 대상자가 10주의 유도 기간 동안 필고티닙 또는 상응하는 위약에 무작위배정되어 필고티닙 100mg, 200mg 또는 위약을 1일 1회 투여함.
  (코호트 B) 생물학적 치료경험이 있는 시험 대상자가 10주의 유도 기간 동안 필고티닙 또는 상응하는 위약에 무작위배정되어 필고티닙 100mg, 200mg 또는 위약을 1일 1회 투여함.
- 유지요법 : 유도 요법 후 임상 반응을 달성한 중등도에서 중증 활성 궤양성 대장염 환자를 대상으로 유도요법에서 사용한 필고티닙 계속 투여하거나 유도 요법에서 위약을 투여한 시험대상자는 계속 위약을 58주차 유지 기간 동안 필고티닙 100mg, 200mg 또는 위약을 1일 1회 투여함.

- 임상시험 대상군

- 내시경검사와 함께 Mayo clinic 점수에서 중앙 판독 내시경 점수 ≥ 2, 직장 출혈 점수 ≥ 1, 배변 빈도 점수 ≥ 1, PGA ≥ 2인 총점은 6~12이고, 코르티코스테로이드, 면역억제제, 및/또는 생물학적 치료 중 한가지에 부적절한 반응, 반응 상실, 또는 내약성이 없는 중등도에서 증증 활성 궤양성 대장염 환자(코호트A : 659명, 코호트B : 689명)

- 1차 평가변수

- 유도 요법 : 10주째 임상적 관해를 달성한 시험대상자의 비율
- 유지 요법 : 52주째 임상적 관해를 달성한 시험대상자의 비율

* 임상적 관해 : Mayo 점수의 내시경 하위점수 0 또는 1(내시경 하위점수 0은 정상 또는 비활동성 질환으로 정의되며, 하위점수 1은 홍반, 감소된 혈관 양상 및 유약성 없음으로 정의됨), 대장 출혈 하위점수 0(대장 출혈 없음) 및 대변 빈도 하위 점수가 베이스라인 대비 적어도 1점 감소하여 0 또는 1에 이른 것으로 정의되었음.

- 유효성 평가 결과

- 유도 요법에서 1차 유효성 평가변수인 10주째 임상적 관해를 보인 환자의 비율은 생물학적 제제 치료 경험이 없는 환자 대상(코호트A)에서 필고티닙 200mg투여군은 26.1% 위약은 15.3%였고, 생물학적 제제 치료 경험이 있는 환자 대상(코호트B)에서 필고티닙 200mg투여군은 11.5%, 위약은 4.2%로 두 집단 모두 필고티닙 투여군에서 위약 대비 우월성을 입증하였음(p=0.0157, p=0.0103).
- 유지요법에서 1차 유효성 평가변수인 임상적 관해를 보인 환자의 비율은 필고티닙 200mg 투여군은 37.2%, 위약은 11.2%로 위약 대비 필고티닙 투여군은 통계적으로 유의한 차이를 나타냄(p<0.0001).

- 안전성 평가 결과

- 유도요법 통합 분석군에서 전체적 TEAE, SAE, 시험약 중단을 초래한 TEAE는 시험대상자들에서 노출로 보정된 이상반응 발생률은 필고티닙 투여군과 위약군 간에 유사했고 3등급 이상의 TEAE, SAE 발생률은 위약 대비 필고티닙200mg 투여군에서 낮았음. 유지요법 분석군에서, SAE가 필고티닙 투여군에서 높았음.
- 가장 흔하게 보고된 이상반응은 유도 요법 기간의 경우 궤양성 대장염, 비인두염 및 두통이었고 유지 요법 기간의 경우 궤양성 대장염, 비인두염, 관절통이었으며 위약군에서는 궤양성 대장염의 발생률이 높았음. 유도 요법 기간과 유지 요법 기간 모두에서 가장 흔하게 시험약 중단을 초래한 SAE 및 TEAE는 투여군 모두에서 궤양성 대장염 악화였음.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

- 이 약의 장기 안전성 및 유도요법 연장 투여에 대하여 GS-US-418-3899 임상시험 '궤양성 대장염 시험대상자에서 필고티닙의 안전성을 평가하기 위한 장기 연장 임상시험'에서 평가되었음.

- 임상시험 디자인

  - 3상, 공개, 다기관 시험

- 임상시험 대상군

  - GS-US-418-3898 임상시험에서 제10주에 임상적 반응 또는 관해를 보이지 않은 환자
  - GS-US-418-3898 임상시험을 완료한 환자

- 유효성 평가 결과

  - 필고티닙 200mg을 추가로 투여 후 12주째 부분 Mayo 점수 관해를 보인 환자의 비율은 생물학적 제제 치료 경험이 없는 환자 대상(코호트A)에서 17.1% 생물학적 제제 치료 경험이 있는 환자 대상(코호트B)에서 16.7%, 부분 Mayo 점수 반응를 보인 환자의 비율은 코호트A에서 65.7% 코호트B에서 62.2%를 나타냄.

  * 부분 Mayo 점수 : 배변빈도, 직장출혈 및 임상의 평가점수로 정의됨

  · 부분 Mayo 점수 관해 : 부분 Mayo 점수 $\leq$ 1

  · 부분 Mayo 점수 반응 : 부분 Mayo 점수가 유도 베이스라인 점수보다 2점 이상 감소하고 적어도 30% 이상 감소하였을 때 직장 출혈 하위 점수가 1점 이상 감소하거나 절대적인 직장 출혈 하위 점수가 0 또는 1로 정의되었음.

- 안전성 평가 결과

  - 안전성 평가는 GS-US-418-3898 및 GS-US-418-3899를 포함한 필고티닙 궤양성 대장염 통합 데이터세트에 대해 평가하였고, 관심이상반응(전체감염, 중대한 감염, 대상포진, 기회감염, 악성종양, 비흑생종피부암, 위장 천공, 결핵 발생)을 포함하였음.
  - 관심 이상반응 중 대상포진은 필고티닙 100mg군에 비해 200mg군에서 더 높은 것으로 나타났으나, 이는 기허가 동일 기전의 궤양성 대장염 치료제에서 발생률보다 낮거나 유사하였음.

- 임상시험 기간 동안 3건의 사망이 보고되었으나 약물 관련 사례는 없었음.
- 약물이상반응은 유도 요법 기간의 경우 림프구 감소증, 오심, 궤양성 대장염, 비인두염이었으며, 유지 요법 기간의 경우 궤양성 대장염이었음. 궤양성 대장염 임상시험에서 궤양성 대장염을 제외한 새로운 약물이상반응(ADR)은 확인되지 않았음.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- "보편적인 치료제(코르티코스테로이드, 면역억제제 등의 치료) 또는 생물학적 제제에 적절히 반응하지 않거나, 반응이 소실되거나 또는 내약성이 없는 성인의 중등증에서 중증의 활동성 궤양성 대장염의 치료"에 대한 안전성·유효성을 입증하는 자료로서 총 2건의 임상시험이 진행되었으며, 유도 요법 및 유지요법에서 필고티닙 200mg QD의 유효성이 일관되게 관찰됨

- 유도 요법(GS-US-418-3898)에서 생물학적 제제 치료 경험이 없거나 있는 환자에서 모두 일차 평가변수인 10주차에 임상적 관해(코호트A: 26.1%, 코호트B: 11.5%)와 대부분의 이차 평가변수에서 위약 대비 필고티닙 200mg QD의 우월성을 입증하였음($P<0.05$).
- 유지 요법과 관련하여 유도요법으로 200mg투여 후 유지요법으로 200mg 투여한 군에서 일차 평가변수(58주차에 임상적 관해)와 모든 이차 평가변수에서 필고티닙 200mg QD 투여군은 위약 대비 우월성을 입증하였음($p < 0.05$).
- 필고티닙은 질병 징후 및 증상, 내시경적 및 조직학적 점막 개선 및 QoL 척도 전반에서 중등도 내지 중증 활동성 궤양성 대장염 치료에 효과가 있었고, 유효성은 생물학적제제 치료이력 여부에 상관없이 일관적으로 나타났음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 안전성 분석은 코르티코스테로이드, 면역억제제 및 생물학적 치료에 적절히 반응하지 않거나, 반응이 소실되거나 또는 내약성이 없는 성인의 중등도 내지 중증 활동성 궤양성대장염을 지닌 성인 환자를 대상으로 한 글로벌 제2b/3상 UC 시험에서 최소 1회 용량의 필고티닙을 투여받은 총 1,253명(1567.4 PY 노출)에서 수집된 자료를 토대로 평가되었음. 800명(63.8%)이 필고티닙에 최소 12개월 이상 노출되었고, 필고티닙200mg에 최소 1년이상 노출된 대상자는 621명(64.0%)였음.

- 유도요법 통합 분석군에서 전체적 TEAE, SAE, 시험약 중단을 초래한 TEAE는 시험대상자들에서 노출로 보정된 이상반응 발생률은 필고티닙 투여군과 위약군 간에 유사했고 3등급 이상의 TEAE, SAE 발생률은 위약 대비 필

고티닙200mg 투여군에서 낮았음. 유지요법 분석군에서, SAE가 필고티닙 투여군에서 높았으나, 전체 통합 분석군에서 필고티닙 투여군과 위약군 간에 유사했음.

- 임상시험 기간 동안 3건의 사망이 보고되었으나 약물 관련 사례는 없었음.
- 가장 흔하게 보고된 이상반응은 유도 요법 기간의 경우 궤양성 대장염, 비인두염 및 두통이었고 유지 요법 기간의 경우 궤양성 대장염, 비인두염, 관절통이었으며 위약군에서는 궤양성 대장염의 발생률이 높았음. 유도 요법 기간과 유지 요법 기간 모두에서 가장 흔하게 시험약 중단을 초래한 SAE 및 TEAE는 투여군 모두에서 궤양성대장염 악화였음. 빈번하게 보고된 약물이상반응은 유도 요법 기간의 경우 림프구 감소증, 오심, 궤양성 대장염, 비인두염이었으며, 유지 요법 기간의 경우 궤양성 대장염이었음. 궤양성 대장염 임상시험에서 궤양성 대장염을 제외한 새로운 약물이상반응(ADR)은 확인되지 않았음.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 효능·효과 및 용법·용량에 대한 안전성 및 유효성을 입증하는 자료로서, 보편적인 치료제(코르티코스테로이드, 면역억제제 등의 치료) 또는 생물학적 제제에 적절히 반응하지 않거나, 반응이 소실되거나 또는 내약성이 없는 성인의 중등증에서 중증의 활동성 궤양성 대장염 환자 대상 치료적 확증 임상시험을 2편 제출되었음.

- 유도요법에서 필고티닙 200mg QD를 10주 동안 투여한 결과, 1차 유효성 평가변수인 임상적 관해에 대하여 시험군(필고티닙200mg 코호트 A 및 코호트 B)은 26.1%. 11.5%, 위약은 15.3%, 4.2%로 위약 대비 우월함을 확인하였음(p=0.0157, p=0.0103). 유지요법에서 필고티닙 200mg QD를 58주차에 평가한 결과, 1차 유효성 평가변수인 임상적 관해는 37.2% 위약은 11.2%로 위약 대비 우월함을 확인하였음(p<0.0001).
- 전반적인 필고티닙의 안전성 평가 결과, 전체 TEAE, SAE, 시험약 중단을 초래한 TEAE의 발생률은 필고티닙 투여군과 위약군간 유사하였음. 관심 이상반응 중 대상포진은 필고티닙 100mg군에 비해 200mg군에서 더 높은 것으로 나타났으나, 이는 기허가 동일 기전의 궤양성 대장염 치료제에서 발생률보다 낮거나 유사하였음. 약물이상반응은 림프구 감소증, 오심, 궤양성대장염, 비인두염이 확인되었고, 이는 이전의 다른 적응증 임상시험 프로그램에서 관찰된 것과 유사한 경향을 보였음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽 : Jyseleca 100, 200mg film-coated tablets, Gilead Sciences
  - 2019.12.18. 허가 (2021. 11.12. 궤양성 대장염 적응증 추가)
- 일본 : ジセレカ錠 100mg, 200mg, Gilead Sciences
  - 2020.9.25. 허가 (2022.3.28. 궤양성 대장염 적응증 추가)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 린버크서방정(유파다시티닙)과의 허가사항 비교자료 제출

	신청품목	국내유사제품
제품명	지셀레카정200밀리그램	린버크서방정30밀리그램
회사명	한국에자이(주)	한국애브비(주)
허가일	2022-4-1	2022-3-15
주성분	필고티닙말레산염(필고티닙으로서 200mg)	유파다시티닙반수화물(유파다시티닙으로서 30mg)
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. 류마티스 관절염 하나 이상의 항류마티스제제(DMARDs)에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 성인의 중등증에서 중증의 활동성 류마티스 관절염의 치료 이 약은 단독투여 또는 메토트렉세이트(MTX) 와 병용투여할 수 있다. 이 약은 생물학적 항류마티스제제(bDMARDs) 또는 다른 야누스키나제(JAK) 억제제와 병용투여하지 않는다. 2. 궤양성 대장염 보편적인 치료제(코르티코스테로이드, 면역억제제 등의 치료) 또는 생물학적 제제에 적절히 반응하지 않거나, 반응이 소실되었거나 또는 내약성이 없는 성인의 중등증에서 중증의 활성 궤양성 대장염의 치료.	다음의 환자에서는 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용하여야 한다. - 다 음 - 가. 만 65세 이상 환자 나. 심혈관계 고위험군 환자 다. 악성 종양 위험이 있는 환자 1. 아토피 피부염 전신 요법 대상인 성인의 중등증에서 중증 아토피 피부염의 치료 2. 궤양성 대장염 보편적인 치료제(코르티코스테로이드, 면역억제제 등의 치료) 또는 생물학적 제제에 적절히 반응하지 않거나, 반응이 소실되거나 또는 내약성이 없는 성인의 중등증에서 중증의 활동성 궤양성 대장염의 치료
용법용량	1. 권장 용량 류마티스 관절염 류마티스 관절염이 있는 성인 환자에 대한 이 약의 권장 용량은 1일 1회 200 mg이다. 궤양성 대장염 유도 및 유지 요법으로 권장되는 용량은 1일 1회 200 mg이다. 첫 10주 간의 유도요법 시 치료적 유익성을 충분히 보이지 않은 궤양성 대장염 환자의 경우, 증상의 부가적인 완화를 위해 12주간 추가적인 유도요법(1일 1회 200 mg)으로 투여할 수 있다("사용상의 주의사항 - 12. 전문가를 위한 정보" 참조). 22주의 투여 이후에도 치료적 유익성을 보이지 않는 경우, 이 약 투여를 중단해야 한다. 실험실 수치 모니터링에 따른 이 약 투여 시작 또는 중단 실험실 수치 모니터링에 따른 이 약 투여 시작 또는 중단	1. 권장 용량 1) 아토피 피부염 성인 이 약의 권장 용량은 15 mg을 1일 1회 투여하는 것이다. 개별 환자의 증상을 토대로 30 mg을 1일 1회 투여할 수 있다. 질병 부담이 높은 환자에서는 30 mg 1일 1회가 적절할 수 있다. 지속 투여 용량은 가장 낮은 유효한 용량이 고려되어야 한다. 만 65세 이상의 환자에서의 권장 용량은 15 mg을 1일 1회 투여하는 것이다. 병용 국소 요법 이 약은 국소 코르티코스테로이드와 관계없이 사용할 수 있다. 얼굴, 목, 간찰진(intertriginous) 부위 및

	신청품목	국내유사제품
제품명	지셀레카정200밀리그램	린버크서방정30밀리그램

에 대한 지침이 표 1에 제시되어 있다. 환자에게 중대한 감염이 발생한 경우에는 감염이 조절될 때까지 치료를 중단해야 한다("사용상의 주의사항 - 1. 경고" 참조).

표 1: 실험실 수치 모니터링 지침

실험실 수치	조치	모니터링 지침
절대 중성구수 (absolute neutrophile count, ANC)	ANC가 <1 × 10^9 cells/L인 경우 치료를 시작하지 않고, 치료 중인 경우 치료를 중단해야 한다. ANC가 이 수치 이상으로 회복되면 치료를 재개할 수 있다.	치료 시작 전 및 이후에는 일상적 환자 관리에 따름
절대 림프구수 (absolute lymphocyte count, ALC)	ALC가 <0.5 × 10^9 cells/L인 경우 치료를 시작하지 않고, 치료 중인 경우 치료를 중단해야 한다. ALC가 이 수치 이상으로 회복되면 치료를 재개할 수 있다.	
헤모글로빈 (Haemoglobin, Hb)	Hb가 <8 g/dL이면 치료를 시작하지 않고, 치료 중인 경우 치료를 중단해야 한다. Hb가 이 수치 이상으로 회복되면 치료를 재개할 수 있다.	
지질 지표	고지혈증에 대한 국제 임상 지침에 따라 환자를 관리해야 한다.	치료 시작 12주 이후부터는 고지혈증에 대한 국제 임상 지침을 따름

2. 특수 집단

1) 고령자

류마티스 관절염

임상 경험이 제한적이므로 75세 이상의 환자에게는 1일 1회 100 mg의 시작 용량이 권장된다.

궤양성 대장염

75세 이상의 환자에서는 투여 경험이 없다.

2) 신장애

경증 신장애(크레아티닌 청소율[creatinine clearance, CrCl] 60 mL/min 이상) 환자에서는 용량 조절이 필요하지 않다. 중등증 또는 중증 신장애(CrCl 15 mL/min 이상, 60 mL/min 미만) 환자의 경우 이 약 100 mg을 1일 1회 투여하는 것이 권장된다. 말기 신장 질환 (CrCl 15 mL/min 미만) 환자에 대한 이 약의 투여는 연구되지 않았으므로, 말기 신장 질환 환자에서의 사용은 권장되지 않는다("사용상의 주의사항 - 12. 전문가를 위한 정보" 참조).

3) 간장애

경증 또는 중등증 간장애(Child-Pugh A 또는 B) 환자에서는 용량 조절이 필요하지 않다. 중증 간장애(Child-Pugh C) 환자에 대한 이 약의 투여는 연구되지 않았으므로, 중

생식기 부위 등 민감한 부위에는 국소 칼시뉴린 억제제를 사용할 수 있다.

2) 궤양성 대장염

유도요법

이 약 유도요법의 권장 용량은 8주간 45mg을 1일 1회 투여하는 것이다. 8주간의 치료 후에도 적절한 치료효과가 나타나지 않는 환자의 경우 추가로 8주간 이 약 45mg 을 1일 1회 계속 투여할 수 있다. (총 16주)

유지요법

이 약의 유지요법의 권장 용량은 환자의 증상을 토대로 15mg 혹은 30mg을 1일 1회 투여하는 것이다. 질병 부담이 큰 환자 등 일부 환자에게는 1일 1회 30mg이 적절할 수 있다.

30mg으로 적절한 치료 반응에 도달하지 않은 경우 이 약 투여를 중단한다. 유지용량으로 최소 유효용량을 사용한다.

만 65세 이상의 환자에서의 권장 용량은 15mg을 1일 1회 투여하는 것이다.

2. 투여

이 약의 정제는 식사와 관계없이 경구로 투여해야 한다.

이 약의 정제는 통째로 삼켜야 한다. 이 약을 분할하거나, 부수거나, 씹어서는 안 된다.

3. 복용 시작

절대 림프구 수(Absolute Lymphocyte Count, ALC)가 500 cells/mm3 미만이거나, 절대 중성구 수(Absolute Neutrophil Count, ANC)가 1000 cells/mm3미만이거나, 또는 헤모글로빈 수치가 8 g/dL 미만인 환자에 대해서는 투여를 시작하지 않는다(경고, 이상반응 항 참조).

4. 약물 복용을 놓친 경우

이 약의 복용을 잊고 다음 복용할 시간이 10시간 이상 남았을 경우, 가능한 빨리 복용해야 한다. 이후 용량은 예정된 시간에 규칙적으로 복용한다. 이 약의 복용을 잊고 다음 복용할 시간이 10시간 미만 남았을 경우 놓친 투약은 생략하고 다음날 평소처럼 1회 용량을 복용한다. 놓친 약물 복용을 보충하기 위해, 두 번에 복용할 양을 한꺼번에 복용해서는 안 된다.

5. 복용 중지

	신청품목	국내유사제품
제품명	지셀레카정200밀리그램	린버크서방정30밀리그램
	증 간장애 환자에서의 사용은 권장되지 않는다("사용상의 주의사항 - 12. 전문가를 위한 정보" 참조). 4) 소아 18세 미만 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 3. 투여 방법 이 약은 음식물 섭취와 관계없이 경구 투여한다("사용상의 주의사항 - 12. 전문가를 위한 정보" 참조). 이 약을 씹거나 으깨거나 분할할 수 있는지 여부는 연구되지 않았으며, 통째로 삼키는 것이 권장된다.	환자에게 중대한 감염이 발생한 경우에는 감염이 조절될 때까지 이 약 치료를 중지해야 한다(경고 항 참조). 표 1. 실험실 수치 이상이 있는 경우 투여 중지 권장 사항 실험실 수치 / 조치 절대 중성구 수 (ANC) / ANC가 <1000 cells/mm^{3}인 경우에는 치료를 중지해야 하며 ANC가 이 수치 이상으로 회복되면 치료를 재개할 수 있다. 절대 림프구 수 (ALC) / ALC가 <500 cells/mm^{3}인 경우에는 치료를 중지해야 하며 ALC가 이 수치 이상으로 회복되면 치료를 재개할 수 있다. 헤모글로빈 (Hb) / Hb가 <8 g/dL인 경우에는 치료를 중지해야 하며 Hb가 이 수치 이상으로 회복되면 치료를 재개할 수 있다. 간 트랜스아미나제 / 약인성 간 손상이 의심되는 경우에는 치료를 일시적으로 중지해야 한다. 6 특수 집단에서의 투여 1) 소아 아토피 피부염 체중이 40kg 미만인 청소년(만 12~17세) 및 만 12세 미만의 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 이용가능한 자료는 없다. 궤양성 대장염 만 18세 미만의 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 이용가능한 자료는 없다. 2) 고령자 다섯 건의 3상 류마티스 관절염 임상시험에서 치료받은 4,381명의 환자 중, 총 906명의 환자가 만 65세 이상이었다. 두 건의 3상 건선성 관절염 임상시험에서 치료 받은 1,827명의 환자 중, 총 274명의 환자가 만 65세 이상이었다. 이러한 환자들과 젊은 환자들 간 효과 면에서의 차이는 관찰되지 않았다; 그러나, 고령 환자에서 중대한 감염을 포함한 전체적인 이상반응의 발생률이 더 높았다. 3상 아토피 피부염 임상시험에서 치료받은 2,485명의 환자 중, 총 115명의 환자가 만 65세 이상이었다. 만 65세 이상의 아토피 피부염 환자에서의 제한적인 자료를 기반으로 이 약의 15mg 용량에 비해 30mg 용량에서 전반적인 이상사례 비율이 높았다. 이 약 1일 1회 45mg용량의 유도요법에 반응하여 유지요법 치료를 받은 궤양성 대장염 환자 576명중 52명의 환자가 만 65세 이상이었다. 만 65세 이상 궤양성 대장염 환자의 제한된 자료에서 이 약 15mg

<table>
<tr><th></th><th>신청품목</th><th>국내유사제품</th></tr>
<tr><th>제품명</th><th>지셀레카정200밀리그램</th><th>린버크서방정30밀리그램</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>의 유지요법 치료에 비해 30mg이 전반적인 이상반응 발생률이 높았다 단, 75세 이상의 환자에 대해서는 연구되지 않았다.

3) 신장애

경증 또는 중등증 신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 말기 신질환 환자에 대한 이 약의 투여는 연구되지 않았다. 이 약은 주로 신장 이외의 경로로 배설되기 때문에, 혈액투석이 이 약의 혈장 노출에 임상적으로 유의한 영향을 미칠 것으로 예상되지는 않는다(10. 전문가 정보 중 2) 약동학적 정보 항 참조).

중증 신장애 환자의 경우 다음과 같은 용량 조절을 권장한다:

표 2. 중증 신장애 환자의 용량 조절 권장 사항
<table><tr><td rowspan="3">중증 신장애 환자</td><td>적응증</td><td>일일 권장 용량</td></tr><tr><td>아토피 피부염</td><td>15mg</td></tr><tr><td>궤양성 대장염</td><td>유도요법 : 30mg
유지요법 : 15mg</td></tr></table>4) 간장애

경증 (Child Pugh A) 또는 중등증 (Child Pugh B) 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간장애 환자(Child-Pugh C)에 대한 이 약의 투여는 권장되지 않는다(10. 전문가 정보 중 2) 약동학적 정보 항 참조).</td></tr>
</table>

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국에자이(주)	**허가일**	2022.4.1.
제품명	지셀레카정100밀리그램 지셀레카정200밀리그램	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	ver. 1.0 2022.11.7.
주성분 및 함량	필고티닙 100mg 필고티닙 200mg		
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 하나 이상의 항류마티스제제(DMARDs)에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 성인의 중등증에서 중증의 활동성 류마티스 관절염의 치료 이 약은 단독투여 또는 메토트렉세이트(MTX) 와 병용투여 할 수 있다. 이 약은 생물학적 항류마티스제제(bDMARDs) 또는 다른 야누스키나제(JAK) 억제제와 병용투여하지 않는다. 2. 궤양성 대장염 보편적인 치료제(코르티코스테로이드, 면역억제제 등의 치료) 또는 생물학적 제제에 적절히 반응하지 않거나, 반응이 소실되었거나 또는 내약성이 없는 성인의 중등증에서 중증의 활성 궤양성 대장염의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
• 중대한 감염 및 기회감염 • 대상포진	• 일반적인 약물 감시활동 • 추가적인 약물 감시활동 (시판	첨부문서(안) 환자 알림 카드

	후 조사)	의료 전문가 가이드
2. 중요한 잠재적 위해성		
• 배자치사성 및 최기형성 • 남성 생식력의 감소 가능성을 초래하는 정자발생 저하 • 암 • 정맥 혈전색전증 (심부정맥 혈전증 및 폐색전증) • 위장관 천공 • 비흑색종 피부암 • MACE • 고지혈증 • 수두 대상포진	• 일반적인 약물 감시활동 • 추가적인 약물 감시활동 (시판 후 조사)	첨부문서(안)[1] 환자 알림 카드[2] 의료 전문가 가이드[3] [1] 배자치사성 및 최기형성, 남성 생식력의 감소 가능성을 초래하는 정자 발생 저하, 암, 정맥 혈전색전증(심부정맥 혈전증 및 폐색전증), 위장관 천공, 비흑색종 피부암, MACE, 고지혈증에 해당 [2], 배자치사성 및 최기형성, 남성 생식력의 감소 가능성을 초래하는 정자 발생 저하, 정맥 혈전색전증(심부정맥 혈전증 및폐색전증), 고지혈증 에 해당 3 배자치사성 및 최기형성, 남성 생식력의 감소 가능성을 초래하는 정자 발생 저하, 정맥 혈전색전증(심부정맥 혈전증 및 폐색전증 MACE 고지혈증)에 해당
3. 중요한 부족정보		
• 치료받지 않은 만성 B 형 또는 C 형 간염 감염의 증거가 있는 환자에서의 사용 • 예방접종 유효성에 대한 영향 • 초고령자의 사용 (75 세 이상)	• 일반적인 약물 감시 (이상반응 보고 및 실마리정보 탐지)	첨부문서(안) 의료 전문가 가이드(초고령자의 사용)

*** 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료**

(해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)