의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2023.10.5.</td><td>접수번호</td><td>20230164325</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">신약</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">레오파마(유)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">앤줍고크림(델고시티닙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">델고시티닙(수128-1-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">크림제, 1그램 중 델고시티닙 20밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2025. 9. 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">유럽('24.09.19.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>의약품허가총괄과</td><td>허가담당자</td><td>신나예 주무관, 이인선 사무관, 김영주 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>종양항생약품과
첨단의약품품질심사과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 이소라 주무관, 박소라 연구관, 안미령 과장
(기시) 허민회 심사원, 최정윤 연구관, 고용석 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>의약품질과</td><td>GMP
담당자</td><td>배동헌 주무관, 조경진 사무관, 김정연 과장</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

국소 스테로이드 치료에 반응하지 않거나 국소 스테로이드 치료가 적절하지 않은 성인의 중등증에서 중증 만성 손 습진

○ 용법·용량

손 및 손목의 피부 환부에 이 약을 1일 2회 얇게 도포한다. 피부가 깨끗해지거나 거의 깨끗해질 때까지 환부를 1일 2회 치료해야 한다. 약 12시간의 일정한 간격으로 투여하는 것을 권장한다. 만성 손 습진의 징후 및 증상(발적)이 재발하는 경우, 필요에 따라 환부에 1일 2회 치료를 재시작해야 한다. 12주 치료 후 개선이 관찰되지 않을 경우 치료 중단을 고려해야 한다. 도포를 누락한 경우, 가능한 한 빠르게 이 약을 도포해야 한다. 이후, 정기적으로 예정된 시간에 도포를 재개해야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 이상반응

1) 가장 흔한 약물이상반응은 적용 부위 반응(1.0%)이었다.

2) 다음 표에 임상시험에서 관찰된 이상반응을 MedDRA 기관계 대분류 및 빈도에 따라 매우 흔하게 (≥ 1/10), 흔하게 (≥ 1/100 ~ < 1/10), 흔하지 않게 (≥ 1/1,000 ~ < 1/100), 드물게 (≥ 1/10,000 ~ < 1/1,000), 매우 드물게 (< 1/10,000) 범주로 제시하여 열거하였다.

표 1: 이상반응

기관계 대분류	빈도	이상반응
전신 장애 및 투여 부위 병태	흔하게	적용 부위 반응

52주까지 이 약을 이용한 치료의 장기 안전성은 16주까지 관찰된 안전성 프로파일과 유사했다.

3) 선택된 이상반응에 대한 설명
적용 부위 반응
16주 동안 실시된 3건의 부형제 대조 임시험에서 적용 부위 반응(적용 부위 통증, 적용 부위 지각이상, 적용 부위 소양증, 적용 부위 홍반 포함)을 보고한 환자는 이 약 투여군에서 1.0%였고, 이와 비교해 부형제 투여군에서 2.5%였다. 적용 부위 반응은 대부분 중증도가 경증이었고 중대하거나 중증인 사례는 보고되지 않았다. 시험군에서 관찰된 적용 부위 반응 중 75%가 넘는 사례가 투여 첫 주 내에 발생하였으며, 치료 중단을 초래한 사례는 없었고, 적용 부위 반응 해소까지 걸린 시간은 3일(중앙값)이었다.

장기 연장 시험에서 적용 부위 반응의 사례발생률(관찰 기간 100 환자-년당 0.56건)은 16주 동안 실시된 부형제 대조 임상시험(관찰 기간 100 환자-년당 4.11건)보다 낮았다.

2. 일반적 주의

비흑색종 피부암(Non-Melanoma Skin Cancer, NMSC), 주로 기저세포암이 국소 JAK 억제제를 투여받은 환자에서 보고되었다. 모든 환자들에게, 특히 피부암 위험 인자가 있는 환자에게는 도포 부위에 대한 정기적인 피부 검진이 권장된다.

3. 상호작용

다른 약과의 상호작용에 대한 임상연구는 수행되지 않았다. 델고시티닙의 제한적 대사, 제한된 도포 체표면적(손 및 손목), 델고시티닙의 국소 도포에 따른 미미한 전신 노출을 고려할 때 전신 약물과의 상호작용이 일어날 가능성은 낮다.

이 약과 다른 국소 제제와의 병용 및 동일한 부위에 적용하는 것은 평가되지 않았으므로 권장되지 않는다.

4. 임부, 수유부 및 가임여성에 대한 투여

임부
임부에서 델고시티닙 사용에 대한 자료는 제한적이다.

동물에게 경구로 투여했을 때, 사람에 대한 임상적 노출량을 충분히 초과한 것으로 간주되는 노출량에서 생식 독성이 나타났다.

예방 조치로 임신 중에는 가급적 이 약의 사용을 피하도록 한다.

모유 수유
델고시티닙이 인간 모유로 분비되는지는 알려지지 않았다. 경구 투여 후, 델고시티닙이 수유 중인 랫트의 모유에 존재했다.

델고시티닙 국소 도포 후 전신 노출이 미미하다는 점에 근거하여 모유 수유를 받는 신생아/영아에 미치는 위험은 미미할 것으로 예상된다. 이 약 치료의 유익이 신생아/영아에 대한 잠재적 위험을 상회할 경우 수유 중 투여할 수 있다. 수유 중 이 약을 사용한 경우, 손 및/또는 손목에 도포 후 유두 및 주변부위를 직접 접촉하지 않도록 주의해야 한다.

생식능
델고시티닙이 인간의 생식능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다.

암컷 랫트에서의 결과에 따르면, 델고시티닙 경구 투여는 임상적 노출량을 충분히 초과하는 것으로 간주되는 노출량에서 생식능을 감소시켰다.

동물 시험에서 수컷의 생식능과 관련된 영향은 나타나지 않았다.

5. 소아에 대한 투여
만 18세 미만 소아 및 청소년에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 이용 가능한 자료가 없다.

6. 고령자에 대한 투여 (만 65세 이상)
고령 환자에서 용량 조절은 권장되지 않는다.

7. 간장애 및 신장애 환자에 대한 투여

간장애 또는 신장애 환자에서의 단독 임상시험은 수행되지 않았다.

국소 도포되는 델고시티닙의 전신 노출은 미미한 수준이므로 용량 조절은 권장되지 않는다.

8. 과량투여시의 처치
델고시티닙의 전신 흡수는 미미한 수준이므로 이 약의 국소 도포 후 과량투여의 전신 징후는 예상되지 않는다. 크림을 너무 많이 도포했다면 초과된 만큼의 크림을 닦아낼 수 있다.

9. 적용상의 주의사항
1) 깨끗이 씻고 말린 손 및 손목의 피부 환부에 1일 2회 이 약을 얇게 도포해야 한다. 환자는 이 약의 도포 직전 및 직후에 다른 국소 제품을 도포하는 것을 피해야 한다. 이 약 도포

전후 2시간 이내의 피부연화제 병용은 연구되지 않았다. 다른 사람이 환자에게 이 약을 도포해 주는 경우, 도포 후 손을 씻어야 한다.

2) 이 약은 국소용으로만 도포하며 눈, 입 또는 다른 점막에 닿는 것을 피해야 한다. 점막에 닿는 경우 물로 완전히 씻어 낸다.

3) 미사용 의약품 또는 폐기물질은 규정에 따라 폐기해야 한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 냉동해서는 안 된다.
2) 개봉 후 12개월 이내에 사용한다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

작용기전
델고시티닙은 JAK1, JAK2, JAK3 및 티로신키나제2(TYK2)로 이루어진 JAK 효소 계열 구성원 4가지 모두의 활성을 농도 의존적인 방식으로 표적하는 pan-Janus kinase(JAK) 억제제이다.

인간 세포 시험에 따르면 델고시티닙에 의한 JAK-STAT 경로 억제는 여러 전염증성 사이토카인(인터루킨(IL)-2, IL-4, IL-6, IL-13, IL-21, IL-23, 과립구-대식세포 집락자극인자(GM-CSF) 및 인터페론(IFN)-α 포함)의 신호전달을 약화시켜 만성 손 습진의 병리학과 관련이 있는 세포의 면역 및 염증 반응을 하향조절한다.

약력학적 영향
델고시티닙의 국소 도포 치료는 병변 피부의 피부 장벽 기능과 관련된 유전자(예: filaggrin, loricrin, 및 claudins)의 발현을 증가시키는 결과를 가져왔다. 피부의 황색포도구균 집락형성은 부형제에 비해 70배 넘게 감소했다.

건강한 임상시험대상자를 대상으로 한 QT 정밀 평가 시험에서 최대 12mg(국소 도포 후 임상 노출량의 약 200배, Cmax 기준)까지 단회 용량으로 델고시티닙을 경구 투여했을 때 QTc 연장 효과의 징후는 없었다. 따라서 이 약은 임상 사용 조건 하에서 심장 재분극을 초래할 것으로 예상되지 않는다.

피부 안전성 시험
건강한 시험대상자를 대상으로 한 임상시험에서 이 약은 광독성 피부 반응이나 광알레르기 피부 반응을 유발하지 않았다.

2) 약동학적 정보

(1) 흡수

이 약의 약동학은 중등증 내지 중증 만성 손 습진이 있는 만 22 ~ 69세의 성인 환자 15명을 대상으로 한 시험에서 평가했다. 환자는 8일 동안 1일 2회 손 및 손목의 환부에 이 약을 도포했다.

제8일에 기하평균 ± SD 최고 혈중 농도(Cmax) 및 0시간부터 12시간까지의 곡선하 면적(AUC0-12)은 각각 0.46ng/mL ± 0.28 및 3.7ng*h/mL ± 1.88이었다. 제8일까지 항정 상태에 도달했다. 제1일과 제8일 사이의 전신 노출(AUC 및 Cmax)은 비슷했다.

DELTA 2에서 1일 2회 이 약을 도포한 후, 제113일에 도포 후 2~6시간에 관찰된 기하평균 혈장 농도는 제8일보다 48% 낮았다(각각 0.11ng/mL 및 0.21ng/mL).

경구 정제를 통한 투여와 비교하여 이 약 국소 도포 후 델고시티닙의 상대 생체이용률은 약 0.6%이다.

(2) 분포

델고시티닙의 혈장 단백질 결합률은 22~29%이다.

(3) 생체내 변환

델고시티닙은 광범위한 대사를 거치지 않으므로, 주요 혈장 성분은 미변화 델고시티닙이다. 경구 투여 후, 4가지 대사체(산화 및 글루쿠로니드 접합을 통해 형성)가 평균 미변화 델고시티닙 혈장 농도의 < 2 % 수준으로 검출되었다. 델고시티닙의 제한적 대사는 주로 CYP3A4/5를 통해 발생하며 그보다 적은 정도로 CYP2C9, CYP2C19 및 CYP2D6에 의해 발생한다.

생체 외 자료에 근거하였을 때, 델고시티닙은 임상적으로 관련이 있는 농도에서 사이토크롬 P450 효소를 억제 또는 유도하지 않으며 유기 음이온 수송체(OAT), 유기 음이온 수송 단백질(OATP), 유기 양이온 수송체(OCT), P-당단백질(P-gp), 유방암 저항 단백질(BCRP) 또는 다중 약물 및 독성물질 추출 단백질(MATE)과 같은 수송체계를 억제하지 않는다.

델고시티닙은 P-당단백질(P-gp)의 기질이며 유기 양이온 수송체 2(OCT2) 및 유기 음이온 수송체 3(OAT3)의 약한 기질이다.

(4) 제거

델고시티닙은 경구 투여 후 총 용량의 약 75%가 소변에서 미변화 상태로 발견된 바와 같이 주로 신장 배설을 통해 제거된다.

이 약 국소 도포를 반복한 후 델고시티닙의 평균 반감기는 20.3시간으로 추정되었다.

(5) 특수 모집단

간장애

간장애 환자를 대상으로 한 이 약의 임상시험은 수행되지 않았다. 국소 도포되는 델고시티닙은 전신 노출이 미미하고 델고시티닙의 대사도 제한적으로 이루어지기 때문에 간 기능의 변화가 델고시티닙의 제거에 영향을 미칠 가능성은 낮다. 따라서 간장애 환자에서 용량 조

절은 필요하지 않다.

신장애

DELTA 2에서 경증 또는 중등증 신장애(eGFR 30~89mL/분/1.73m2) 환자 96명을 대상으로 델고시티닙의 약동학 매개변수를 분석했다. 전체 시험 모집단과 비교하여 경증 또는 중등증 신장애 환자를 대상으로 관찰된 약동학에서 임상적으로 관련 있는 차이는 없었다. 국소 도포되는 델고시티닙은 전신 노출이 미미하기 때문에 신장 기능의 변화가 임상적으로 중요할 가능성은 거의 없다. 따라서 신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

3) 임상시험 정보

이 약의 안전성 및 유효성은 유사한 설계로 이루어진 2건의 핵심 무작위배정, 이중 눈가림, 부형제 대조 시험에서 평가했다(DELTA 1 및 DELTA 2). 만성 손 습진은 3개월 이상 지속되거나 12개월 이내 두 번 이상 재발한 손 습진을 의미한다. 이 시험에는 만성 손 습진에 대한 연구자 전반적 평가(IGA-CHE, Investigator's Global Assessment for chronic hand eczema) 점수 3 또는 4(중등증 또는 중증)로 정의되는 중등증 내지 중증 만성 손 습진이 있는 만 18세 이상의 환자 960명이 포함되었으며 베이스라인의 손 습진 증상 일지(HESD, Hand Eczema Symptom Diary) 가려움 점수가 ≥4점이어야 했다. 이전에 국소 코르티코스테로이드에 대한 반응이 불충분했거나 국소 코르티코스테로이드가 권장되지 않는 환자가 연구 등록에 적합하였다. (예. 중요한 부작용 혹은 안전성 위험)

표 2: 연구자 전반적 평가(IGA-CHE)

IGA-CHE 중증도	IGA-CHE 점수	징후 및 강도
깨끗해짐	0	홍반, 각화, 과각화/태선화, 수포, 부종 또는 균열 징후 없음
거의 깨끗해짐	1	간신히 인지할 수 있을 정도의 홍반 각화, 과각화/태선화, 수포, 부종 또는 균열 징후 없음
경증	2	최소 하나 이상의 다음 징후 및 강도: • 경미하지만 명확한 홍반(분홍색) • 경미하지만 명확한 각화(대부분 미세한 각화) • 경미하지만 명확한 과각화/태선화 및 최소 하나 이상의 다음 징후 및 강도: • 미란을 동반하지 않는 산발적인 수포 • 간신히 만져지는 정도의 부종 • 표재성 균열
중등증	3	최소 하나 이상의 다음 징후 및 강도: • 뚜렷하게 인지되는 홍반(어두운 붉은색) • 뚜렷하게 인지되는 각화(거친 각화) • 뚜렷하게 인지되는 과각화/태선화 및 최소 하나 이상의 다음 징후 및 강도: • 관찰되는 미란을 동반하지 않는 군집된 수포

		• 명확한 부종 • 명확한 균열
중증	4	최소 하나 이상의 다음 징후 및 강도: • 두드러진 홍반(진하거나 밝은 붉은색) • 두드러진 두꺼운 각화 • 두드러진 과각화/태선화 및 최소 하나 이상의 다음 징후 및 강도: • 미란을 동반한 밀집된 수포 • 두드러진 부종 • 하나 이상의 깊은 균열

DELTA 1 및 DELTA 2에서 환자는 16주 동안 1일 2회 손 및 손목의 환부에 이 약 또는 부형제를 도포했다. 2건의 핵심 시험을 완료한 모든 환자가 장기 연장 시험 DELTA 3에 등록하기에 적합했다.

평가변수

DELTA 1 및 DELTA 2에서 1차 평가변수는 IGA-CHE 점수가 0(깨끗해짐) 또는 1(거의 깨끗해짐: 간신히 인지할 수 있을 정도의 홍반만 있음)이면서 베이스라인으로부터 제16주까지 최소 2단계의 개선을 보인 것으로 정의되는 IGA-CHE 치료 성공(IGA-CHE TS)을 달성한 환자의 비율이었다. IGA-CHE 도구는 임상시험대상자의 전반적인 질병 중증도를 평가하며 0(깨끗해짐)부터 4(중증)까지의 5점 척도에 기반한다.

추가적인 유효성 평가 결과에는 다양한 시점에서의 손 습진 중증도 지수(HECSI, Hand Eczema Severity Index) 및 HESD가 포함되었다. HECSI는 6개의 임상 징후(홍반, 침윤/구진 형성, 수포, 균열, 각화 및 부종)의 중증도와 손의 5개 영역(손가락 끝, 손가락, 손바닥, 손등 및 손목) 각각의 병변 정도를 평가한다. HESD는 여섯 항목에 대한 일일 환자 자기 평가(PRO)로서, 11점 숫자 등급 척도를 사용하여 만성 손 습진 징후 및 증상(가려움, 통증, 갈라짐, 발적, 건조 및 박리)의 가장 심한 중증도를 평가하도록 설계된 도구이다.

베이스라인 특성

DELTA 1 및 DELTA 2의 모든 치료군에 걸쳐 평균 연령은 만 44.1세였으며, 환자의 7.6%는 만 65세 이상이었고, 64.4%는 여성이었으며, 90.4%는 백인, 3.5%는 아시아인, 0.7%는 흑인이었다. 주요 하위 유형별 CHE 빈도는 아토피성 손 습진이 35.9%, 과각화성 습진이 21.5%, 자극성 접촉 피부염이 19.6%, 알레르기성 접촉 피부염이 13.9%, 수포성 손 습진(한포진)이 9.1%, 접촉성 두드러기/단백질 접촉 피부염이 0.1%였다. 모든 치료군에서 환자의 27.7%는 2개 이상의 중복된 하위 유형 CHE으로 진단되었다.

이러한 시험에서 환자의 71.6%는 베이스라인 IGA-CHE 점수가 3(중등증 만성 손 습진)였고 28.4%는 베이스라인 IGA-CHE 점수가 4(중증 만성 손 습진)였다. 평균 베이스라인 피부과 삶의 질 지수(DLQI) 점수는 12.5였고, HECSI 점수는 71.6이었으며, HESD 점수는 7.1이었다.

평균 HESD 가려움 및 통증 점수는 각각 7.1 및 6.7이었다.

임상 반응

DELTA 1 및 DELTA 2

DELTA 1 및 DELTA 2에서 제16주에 1차 평가변수인 IGA-CHE TS를 달성한 환자의 비율은 이 약 투여군에 무작위배정된 환자가 부형제 투여군에 비해 유의하게 높았다. 1차 및 가장 관련된 다중성 보정 2차 평가변수의 결과는 표 2에 제시되어 있다. 그림 1에 DELTA 1 및 DELTA 2에서 시간 경과에 따른 HECSI-75, HESD 가려움 ≥4점 개선 및 HESD 통증 ≥4점 개선을 달성한 환자의 비율이 제시되어 있다.

표 3: DELTA 1 및 DELTA 2에서 제16주에 델고시티닙의 유효성 결과

	DELTA 1		DELTA 2	
	델고시티닙 (N=325)	부형제 (N=162)	델고시티닙 (N=313)	부형제 (N=159)
IGA-CHE TS, 반응자 %[a]	19.7#	9.9	29.1§	6.9
HECSI-90, 반응자 %[a,b]	29.5§	12.3	31.0§	8.8
HECSI-75, 반응자 %[a,c]	49.2§	23.5	49.5§	18.2
HECSI, 베이스라인 대비 LS 평균 % 변화(±SE)[d]	-56.5§ (±3.4)	-21.2 (±4.8)	-58.9§ (±3.2)	-13.4 (±4.5)
HESD 가려움 ≥4점 개선, 반응자 %[a,e]	47.1§ (152/323)	23.0 (37/161)	47.2§ (146/309)	19.9 (31/156)
HESD 통증 ≥4점 개선, 반응자 %[a,e]	49.1§ (143/291)	27.5 (41/149)	48.6§ (143/294)	22.7 (32/141)
HESD ≥4점 개선, 반응자 %[a,e]	47.2§ (146/309)	24.4 (38/156)	44.5§ (137/308)	20.9 (32/153)

#p<0.01, §p<0.001

다중성 보정 시 모든 p-값은 부형제 대비 통계적으로 유의했음

약어: LS=least squares, 최소 제곱; N=number of patients in the full analysis set (all patients randomised and dosed), 전체 분석군의 환자 수(무작위배정되어 투여를 받은 모든 환자); SE=standard error, 표준오차

a. 구제 약물 개시, 치료 영구 중단 또는 결측값 후의 자료는 비반응자로 간주했음

b. HECSI-90 반응자는 HECSI가 베이스라인 대비 ≥90% 개선된 환자

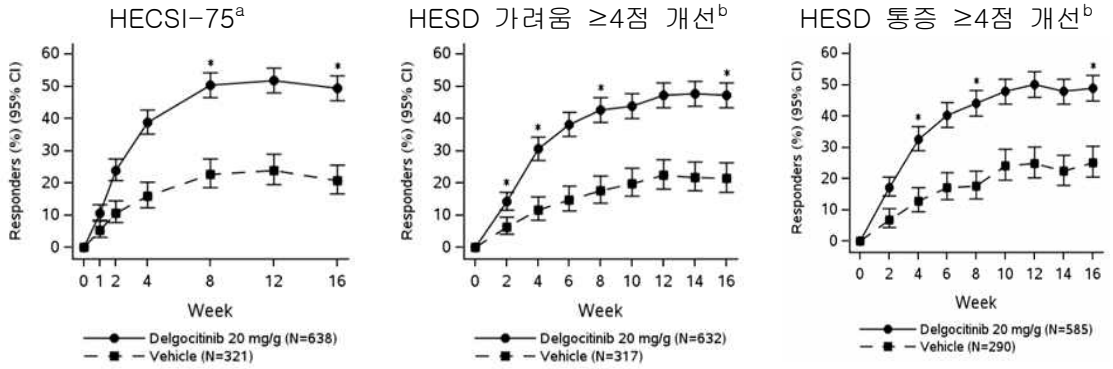
c. HECSI-75 반응자는 HECSI가 베이스라인 대비 ≥75% 개선된 환자

d. 구제 약물 개시, 치료 영구 중단 또는 결측값 후의 자료는 최악 관측값 대체법을 사용하여 비반응자로 간주했음

e. 베이스라인 값이 ≥4(0~10 척도)인 환자 수를 기준으로 함

DELTA 1과 DELTA 2 모두에서 이 약을 투여받은 환자 중 IGA-CHE TS를 달성하고 HESD에서 4점 이상 개선된 비율이 이르면 4주차 시점에 대조군 대비 통계적으로 유의하게 더 높았다. 이 약을 투여받은 환자 중 8주 시점에 HECSI-75를 달성한 비율이 대조군 대비 통계적으로 유의하게 더 높았다.

그림 1: 시간 경과에 따른 HECSI-75, HESD 가려움 ≥4점 개선 및 HESD 통증 ≥4점 개선을 달성한 환자의 비율 - DELTA 1 및 DELTA 2 통합 자료



*다중성 보정 시 부형제 대비 통계적으로 유의함

a. HECSI-75 반응자는 HECSI가 베이스라인 대비 ≥75% 개선된 환자

b. 베이스라인 값이 ≥4(0~10 척도)인 환자 수를 기준으로 함

DELTA 1 및 DELTA 2 전반에서 하위군(체중, 연령, 성별, 인종, 질병 중증도, 만성 손 습진 지속기간 및 이전 치료)의 치료 효과는 전체 시험 모집단의 결과와 일치했다.

추가적인 삶의 질/환자 보고 결과

DELTA 1 및 DELTA 2 모두 이 약 치료를 받은 환자가 제16주에 부형제 투여군에 비해 손 습진 영향 척도(HEIS)에서 베이스라인 대비 통계적으로 유의한 개선을 보였다(표 4 참조). HEIS는 환자가 일상생활에서 손 습진으로 인해 느끼는 영향(비누/세정제 사용, 손이 젖는 가사활동, 스스로 씻는 능력, 당혹감, 좌절감, 수면, 업무, 물건을 잡거나 쥐는 능력)을 평가하는 도구이다. 총 9개 항목이 0점(전혀 그렇지 않다)에서 4점(매우 그렇다)까지의 5점 척도로 평가되고 HEIS 점수는 이 9개 항목의 평균값으로 계산된다.

DELTA 1 및 DELTA 2 전반에 걸쳐,델고시티닙 투여군은 부형제 투여군에 비해 16주차에 DLQI(Dermatology Life Quality Index)로 측정한 건강 관련 삶의 질에서 통계적으로 유의미한 개선을 보였다(표 4 참조).

표 4: DELTA 1 및 DELTA 2에서 제16주에 델고시티닙의 삶의 질/환자 보고 결과

	DELTA 1		DELTA 2	
	델고시티닙 (N=325)	부형제 (N=162)	델고시티닙 (N=313)	부형제 (N=159)
HEIS, 베이스라인 대비 LS 평균 변화(±SE)[a]	-1.46[§] (±0.05)	-0.82 (±0.08)	-1.45[§] (±0.06)	-0.64 (±0.08)
HEIS PDAL, 베이스라인 대비 LS 평균 변화(±SE)[a, b]	-1.46[§] (±0.06)	-0.86 (±0.08)	-1.48[§] (±0.06)	-0.66 (±0.08)
DLQI ≥4점 개선, 반응자 %[c, d]	74.4[§] (227/305)	50.0 (74/148)	72.2[§] (216/299)	45.8 (70/153)

§ p<0.001

다중성 보정 시 모든 p-값은 부형제 대비 통계적으로 유의했음

약어: LS=least squares, 최소 제곱; N=number of patients in the full analysis set (all patients randomised and dosed), 전체 분석군의 환자 수(무작위배정되어 투여를 받은 모든 환자); PDAL=proximal daily activity limitations, 근위부의 일상활동 제한; SE=standard error, 표준오차
a. 구제 약물 개시, 치료 영구 중단 또는 결측값 후의 자료는 최악 관측값 대체법을 사용하여 비반응자로 간주했음
b. HEIS PDAL은 환자의 비누/세정 제품 사용, 집안일 수행, 스스로 씻는 능력을 평가함. HEIS PDAL 점수는 3개 항목의 평균으로 계산됨
c. 구제 약물 개시, 치료 영구 중단 또는 결측값 후의 자료는 비반응자로 간주했음
d. 베이스라인 값이 ≥4인 환자 수를 기준으로 함

연장 임상시험(DELTA 3)
DELTA 1 또는 DELTA 2를 완료한 환자는 36주 공개 연장 시험(DELTA 3)에 등록하기에 적합했다. DELTA 3에서 델고시티닙의 필요시 치료요법의 장기 안전성 및 유효성은 801명의 환자에서 평가되었다. 환자는 IGA-CHE 점수가 ≥2(경증 이상)일 때마다 환부에 1일 2회 이 약 도포를 시작했으며 IGA-CHE 점수 0 또는 1(깨끗해짐 또는 거의 깨끗해짐)을 달성하면 치료를 중단했다. IGA-CHE 점수 0 또는 1로 DELTA 3에 참여한 환자는 반응 소실(IGA-CHE 점수 ≥2)이 발생할 때까지 치료 중단을 유지했다. 핵심 임상시험 (DELTA 1 및 DELTA 2)에서 이 약 투여 후 DELTA 3에 등록된 환자 560명 중, 적어도 1회 재투여한 환자는 44.5%, 적어도 2회 재투여한 환자는 21.8%, 적어도 3회 재투여한 환자는 7.5%였다.

최초 16주의 이 약 투여 기간 후 IGA-CHE 0 또는 1, HECSI-75, HECSI-90, HESD 가려움 ≥4점 개선 및 HESD 통증 ≥4점 개선을 달성한 환자의 비율은 필요 시 치료하였을 때 제52주까지 유지되었다. 핵심 임상시험에서 이 약 투여군에 무작위배정된 환자에서 평균 투여 기간 횟수는 1.5(0~6 범위)이었고, 평균 투여 지속기간은 123일이었으며, 평균 누적 반응일(36주 치료 기간 내 IGA-CHE 점수 0 또는 1을 보인 날) 수는 46일이었다. 핵심 임상시험에서 제16주에 IGA-CHE TS를 달성한 환자의 평균 누적 반응일 수는 111일이었다.

핵심 임상시험에서 이 약 투여군에 무작위배정되어 제16주에 IGA-CHE TS를 달성한 환자의 치료 중단 중 반응 지속기간 중앙값은 4주였으며 28%가 최소 8주 동안 반응을 유지했다. 치료 재시작 후 IGA-CHE 점수가 다시 0점 또는 1점이 되기까지의 시간 중앙값은 8주였다. 핵심 임상시험에서 델고시티닙 투여 후 제16주에 IGA-CHE TS를 달성하지 못한 환자 중 48.1%가 DELTA 3에서 델고시티닙 치료 지속을 통해 IGA-CHE 0 또는 1을 달성했다.

4) 비임상 안전성 자료
안전성 약리학, 유전독성, 광독성, 국소 내약성, 피부 감작성 및 발육기 독성에 대한 기존 시험에 근거하여 비임상 자료에서 인간에 대한 특별한 위험은 확인되지 않는다. 반복 투여 독성 시험에서의 영향은 국소 도포 후 최대 인간 노출을 초과하기 충분한 것으로 간주되는 노출에서만 관찰되었다.

발암성
마우스를 대상으로 한 2년 피부 발암성 시험에서 최대 50mg/g까지의 델고시티닙 연고 함량(AUC 기준 인간 노출의 약 600배까지 노출)에서 국소 또는 전신 약물 관련 신생물 결과는 관찰되지 않았다.

수태능 및 초기배 발생
수컷 랫트에게 경구로 투여한 델고시티닙은 어떠한 평가 용량 수준(인간 노출의 약 1700배 노출)에서도 생식능에 영향을 미치지 않았다. 암컷 랫트의 경우, 경구로 투여한 델고시티닙은 인간 노출의 약 5800배 노출에서 암컷의 생식능에 영향을 미쳤다(가임지수 감소, 황체수 감소, 착상 감소). 인간 노출의 약 432배 및 1000배 노출에서 각각 착상 후 소실과 생존 배자 수 감소가 관찰되었다.

배・태자 발생
경구로 투여한 델고시티닙은 인간 노출의 약 120배 및 194배 노출에서 각각 랫트 또는 토끼의 태자에 유해한 영향을 초래하지 않았다. 랫트 또는 토끼를 대상으로 시험한 어떠한 용량(각각 인간 노출의 약 1400배 및 992배 노출)에서도 최기형성 영향은 관찰되지 않았다.

랫트의 경우, 인간 노출의 512배에 해당하는 노출에서 태자 체중 감소 및 골격 변이, 그리고 인간 노출의 약 1400배 노출에서 착상 후 소실 증가의 경향이 관찰되었다. 토끼의 경우, 인간 노출의 약 992배 노출에서 착상 후 소실 증가, 생존 태자 수 감소, 태자 체중 감소의 경향이 관찰되었다.

출생 전・후 발생
랫트에게 경구로 투여한 델고시티닙은 인간 노출의 약 >2000배 노출에서 태자 생존력 감소 및 출생 후 초기 기간 동안 새끼의 체중 감소를 초래했다. 시험한 어떤 용량에서도 새끼의 행동 및 학습 평가, 성적 성숙 또는 생식 능력에 미치는 영향은 없었다.

수유 중인 랫트에게 경구 투여 후, 델고시티닙은 혈청 내 농도의 약 3배 농도에서 모유로 분비되었다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 동결을 피하여 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 36개월

○ 제조원

수입(수입자), 레오파마(유), 대한민국, 서울특별시 중구 세종대로 136 7층(무교동, 서울파이낸스센터)
전공정위탁제조(제조의뢰자), LEO Pharma A/S, 덴마크, 55, Industriparken DK-2750 Ballerup, Denmark
전공정위탁제조(제조자), LEO Laboratories Ltd., 아일랜드, 285 Cashel Road, Crumlin, Dublin, D12 E923, Ireland

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 델고시티닙

- 등록번호 : 수128-1-ND
- 제조소 명칭 : Dr. Reddy's Laboratories(EU) Ltd
- 제조소 소재지 : Steanard Lane, Mirfield, West Yorkshire, WF14 8HZ, United Kingdom

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(위해성 관리계획)**「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제7조의2제1항제1호 <붙임 2 참조>

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	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2023.10.5.	2023.10.5.	2023.10.5.	2023.10.5.	2025.3.6. (재신청)
보완요청 일자	2023.12.26. 2025.7.10.	2023.12.26. 2025.7.10.	2023.12.26. 2025.7.10.	2025.1.14.	2025.6.10.
보완접수 일자	2024.11.29. 2025.7.22.	2024.11.29. 2025.7.22.	2024.11.29. 2025.7.22.	2025.3.17.	2025.8.27.
최종처리 일자	2025.9.	2025.9.	2025.9.	2025.9.	2025.9.

[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)																																		비고
	1	2															3				4						5				6		7	8	
		가								나							가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)															
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	X	○	○	
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	○	○	
면제사유	동 규정 [별표6]에 따라 가교자료 면제																																		

○ 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
  가. 단회투여독성시험자료
  나. 반복투여독성시험자료
  다. 유전독성시험자료
  라. 생식발생독성시험자료
  마. 발암성시험자료
  바. 기타독성시험자료
    1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
    2) 의존성
    3) 항원성 및 면역독성
    4) 작용기전독성
    5) 대사물
    6) 불순물
    7) 기타
5. 약리작용에 관한 자료
  가. 효력시험자료
  나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
  다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
    1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
    2) 흡수
    3) 분포
    4) 대사
    5) 배설
  라. 약물상호작용 등에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
  가. 임상시험자료집
    1) 생물약제학 시험보고서
    2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
    3) 약동학(PK) 시험보고서
    4) 약력학(PD) 시험 보고서
    5) 유효성과 안전성 시험 보고서
    6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
    7) 증례기록서와 개별 환자 목록
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 동 건은 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품의 품목허가 신청 건임

- 독성시험자료

- 동 규정 [별표 1]에서 요구하는 신약에 대한 독성시험자료 중 단회, 반복, 유전, 생식, 발암성, 기타독성(국소내성, 광독성, 면역독성) 자료를 제출하였으며 대부분의 핵심임상을 포함하여 GLP를 준수함. 전반적인 독성자료는 용액 제형의 경구투여와 연고 제형의 피부 투여로 실시되었으며, 크림제형으로 미니피그 대상 피부 자극시험(28일, BID)을 수행하였음

  1) 반복투여독성시험

  2) 유전독성시험: 음성

  3) 생식·발생독성: 양성

  ・(수태능) 암컷 랫드에서 가임지수 감소, 황체 수 감소 및 착상 감소

  ・(초기 배 발생) 랫드에서 착상 후 소실 및 생존 배자 수 감소

  ・(배태자 발생) 랫드에서 태자 체중 감소, 골격 변이 및 착상 후 소실 증가
  토끼에서 착상 후 소실 증가, 생존 태자 수 감소, 태자 체중 감소

  ・(출생 전·후 발생) 랫드에서 태자 생존력 감소 및 출생 후 초기 기간 동안 새끼의 체중 감소

  4) 발암성: 양성/췌장선 선종, 피하 지방종, 흉선종 및 라이디히세포종양(랫드, 경구)

  5) 기타독성(국소내성, 광 독성, 면역독성): 음성

- 약리에 관한 자료

  1) 효력시험: *In vitro* 및 *in vivo*(접촉성 피부염 동물모델) 효력 제출

  2) 안전성약리시험: 호흡기계에서는 이상 영향이 없었으나 중추신경계 및 순환기계에서 바람직하지 않을 가능성이 있는 약력학적 효과가 확인됨

  ・(중추신경계) 델고시티닙 투여 후 0~2h 시점에 말초 혈관이완 효과로 추정되는 피부 발적 발생

  ・(순환기계) 혈압 감소

  3) 흡수·분포·대사·배설: 제출

  ・경구로 투여되는 델고시티닙은 흡수가 빠르고 조직에 광범위하게 분포되며(tmax 1시간 이내), 간 및 신장 경로 경로에 의해 소변 및 대변으로 배설되었음. 경구투여 후 노출도는 용량 비례적으로 증가하였으며, 식이의 영향은 관찰되지 않았음

  ・(흡수) 정상 피부 대비 각질이 손상된 피부에서의 흡수도 증가

  ・(분포) 개에서 안구 및 색소침착 피부의 방사능 농도가 높게 관찰됨

  ・(대사) 델고시티닙은 주로 CYP3A4/5에 의해 대사되며, 델고시티닙에 의한 CYP3A4/5의 억제 혹은 유도 효과는 나타나지 않음

  4) 약물상호작용: 델고시티닙은 P-gp, OAT3 및 OCT2의 기질이나 P-gp 및 OCT2에 영향을 주지 않았고 OAT3 매개 흡수를 억제했으나, IC50는 6.38 μM 이었음

- 임상약리시험

- 델고시티닙 크림 20mg/g의 최소 전신 노출이 CHE 성인 시험대상자를 대상으로 한 시험들 전반적으로 일관

되게 관찰되었으며 시간 경과에 따라 전신 축적이 거의 없거나 제한적임
- 전신 노출이 최소치이므로 내인성 또는 외인성 인자로 인해 용량 조절이 요구되지 않음

- 안전성·유효성 시험
- 신청 적응증을 입증한 시험 LP0133-1401 및 1402는 중등증 내지 중증의 만성 손 습진(CHE)이 있는 만 18세 이상 성인을 대상으로 델고시티닙의 유효성 및 안전성을 부형제와 비교한 핵심 제3상 무작위배정, 이중눈가림 임상시험임
- 1차 유효성 평가 결과, 제16주의 IGA-CHE TS에 관하여 부형제 대비 델고시티닙 크림 20mg/g의 우월성이 입증되었으며 연령, 성별, 베이스라인의 CHE 중증도, CHE 아형 등이 포함된 하위군 전반에서 델고시티닙 크림의 치료 효과는 전체 모집단과 일치했음
- 최초 16주 투여기간동안 안전성 프로파일은 델고시티닙 크림 투여군과 부형제 투여군간 유사했으며 필요에 따른 장기요법 기간동안 델고시티닙 크림 투여군의 안전성 프로파일은 최초 16주 투여기간동안 관찰된 안전성 프로파일과 일치했음

- 가교자료
- 동 규정 [별표6]에 따라 국소적용 목적으로 사용되는 것으로 전신적인 효과를 나타내지 않는 의약품의 경우 가교자료 면제가 가능함

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 264, 진통, 진양, 수렴, 소염제
- 약리작용 기전 : JAK1, JAK2, JAK3 및 Tyk2 억제제

1.2. 기원 및 개발경위

- 앤줍고크림(델고시티닙)을 국소 스테로이드 치료에 반응하지 않거나 국소 스테로이드 치료가 적절하지 않은 성인(만18세 이상)의 중등증 ~ 중증 만성 손 습진에 사용하기 위해 신청함

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 질병 배경 및 예후

  만성 손 습진(Chronic hand eczema, CHE)은 손과 손목 모든 곳에 위치하는 이질적인 만성 염증성 피부질환으로 유럽접촉피부염협회에서 개발한 가이드라인에 따르면, CHE는 3개월 이상 지속되거나 12개월 이내에 두 번 이상 재발하는 손 습진을 의미함. CHE는 흔히 재발성 급성 악화가 특징이므로 예후가 불량한 급변성 질환임. 급성기에서 CHE는 보통 임상적으로 홍반, 부종, 수포, 진물을 특징으로 하며 만성기인 경우 형태학적으로 진행되어 각화, 태선화, 과다각화증, 열창이 포함됨. 주요 증상으로는 가려움과 통증이 있고 그 병태는 세균감염(예: 황색포도상구균)으로 인해 악화될 수도 있음

  CHE는 삶의 질에 유의한 영향을 미치고 높은 심리적 부담(예: 당혹감, 좌절감, 불안감, 낮은 자존감, 사회공포증) 및 사회경제적 부담(예: 근로관련 보상, 직업적 불능, 장기 무직)과 관련이 있음. CHE는 가사일(예: 청소)을 수행하고, 스스로 씻고, 물체(예: 펜, 스마트폰)를 잡을 수 있는 능력과 같은 일상생활 활동에 유의한 영향을 미치고, 또한 수면(예: 잠들기, 밤에 자주 깨어남)에도 영향을 미침

- (아형) 가장 흔한 아형은 자극성 접촉 피부염, 아토피성 손 습진, 과다각화성 습진이며 그 외 아형으로는 알레르기성 접촉 피부염, 접촉 두드러기/단백질 접촉 피부염, 재발성 수포 손 습진(한 포진)이 있음

- 치료 옵션

- 현재 중등증 내지 중증 CHE의 치료로 허가받은 의약품은 없으며, 강력한 TCS 요법에 반응하지 않는 성인의 중증 CHE 치료로 알리트레티노인이 유일하게 허가되어 있음
  - 일차 치료로 국소 코르티코스테로이드(TCS)는 급성 악화 치료 또는 간헐적 유지를 위해 사용될 수 있으나 장기간 사용하기에 적합하지 않음. CHE에 대한 추가적인 치료 옵션은 대개 염증성 피부 질환에 사용되는 경구 코르티코스테로이드 단기 투여와 광선요법 혹은 국소 칼시뉴린 억제제(TCI)와 기타 전신요법(사이클로스포린, 아자티오프린 또는 메토트렉세이트)의 허가사항 외 요법이 포함됨. 참고로, TCI 및 사이클로스포린과 같은 의약품은 아토피 피부염에 사용하도록 허가되었으나 아토피성 손 습진을 제외한 모든 기타 CHE 아형에 대해 허가되지 않았음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- JAK 억제제에서 보고된 주요 이상사례: 비흑색종 피부암(Non-Melanoma Skin Cancer, NMSC)

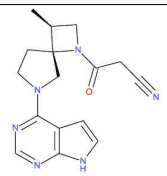
1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명	분자식	구조식
델고시티닙	Delgocitinib	$C_{16}H_{18}N_6O$ (MW 310.35)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 □ 기타)
□ 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)

- 첨가제의 종류를 기재한다 (양은 제외)

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH □ 비중 ■ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 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

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60%RH	LDPE백/Drum	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치가 신청품목과 원료약품 및 그분량이 동일한 지를 기재한다. 안정성시험이 안정성배치와 시판배치를 구분하여 실시한 경우 이를 기재한다.

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	Laminate tube(LDPE, Al), Flip-top cap(PP)	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH	Laminate tube(LDPE, Al), Flip-top cap(PP)	기준 내 적합
가혹시험	1,200,000 lux	-	기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 동결을 피하여 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 요약표

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수	결과
단회투여 독성시험	Crlj:CD1 (ICR) M9/군	경구	단회	100, 300, 1000	X	대략적인 치사량 1000mg/kg 1000mg/kg 투여군 9마리 모두 사망 모든 투여군에서 피부 발적, 눈꺼풀 감김 300mg/kg 이상 투여군에서 저체온증, 활동 감소
	SD랫드 M12/군	경구	단회	0, 37.5, 75, 150, 300	O	대략적인 치사량 300mg/kg 300mg/kg 투여군 12마리 중 6마리 사망 모든 투여군에서 피부 발적 150mg/kg 이상 투여군에서 활동 감소
	Beagle M3/군	경구	단회	0.3, 1, 3, 10	X	과도한 독성을 야기하는 용량 10mg/kg 사망은 발생하지 않음 3mg/kg 이상 투여군에서 피부 발적

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수	결과
						10mg/kg 투여군에서 눈꺼풀 부종, 설사 및 점액변
반복투여 독성시험	SD랫드 (M:F= 1:1) 12/군 (TK5/군)	경구	2주	0, 3, 10, 30	O	- NOAEL 30mg/kg/day - 사망은 발생하지 않음 - 10mg/kg/day 이상 투여군에서 피부 발적 - 백혈구 수, 흉선 무게, 비장 무게 용량 의존적 감소하였으나, 흉선, 비장 또는 골수에서 표적 장기 독성을 나타내는 조직병리학적 소견은 없음 - 30mg/kg 의 수컷과 10mg/kg 이상의 암컷에서 약간의 망상적혈구 비 감소 관찰되었으나, 출혈을 시시하는 소견은 없음 최고 용량 수준 30mg/kg까지 전신 또는 표적 장기 독성(고환, 부고환, 정낭, 전립선 포함)을 시사하는 소견은 없음
	SD랫드 (M:F= 1:1) 시험군 15/군 (TK5/군), 회복군 0&30에 6/군	경구	3개월+ 1개월	0, 3, 10, 30	O	- NOAEL 30mg/kg/day - 사망은 발생하지 않음 - 10mg/kg/day 이상 투여군에서 피부 발적 - 백혈구 & 호중구 수, 흉선 무게, 비장 무게 용량 의존적 감소, 30mg/kg에서 적혈구 관련 매개변수(적혈구 수, 헤모글로빈 농도, 적혈구용적률 값) 감소하였으나 약리작용 기인한 것으로 판단 10mg/kg 이상의 암수에서 골수 내 지방 침윤의 발생률과 중증도가 약간 증가하였으나 골수 독성을 시사하는 소견은 없음 30mg/kg 의 수컷에서 혈청 총 콜레스테롤과 인지질 농도가 증가, 30mg/kg 의 암수에서 사료 섭취량 증가, 30mg/kg 의 수컷에서 악하선, 신장, 부신 무게 감소하였으나 표적 장기 독성을 나타내는 조직병리학적 소견은 없음 - 최저 용량 수준인 3mg/kg 부터 델고시티닙의 약리 작용에 기인하는 변화가 관찰되었으나, 최고 용량 수준인 30mg/kg 까지 전신 독성 또는 표적 장기 독성(고환, 부고환, 정낭, 전립선 포함)을 시사하는 변화는 관찰되지 않음
	SD랫드 (M:F= 1:1)	경구	6개월	0, 3, 10, 30	O	- NOAEL 3mg/kg/day(수컷), 10mg/kg/day(암컷) - 사망은 발생하지 않음

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수	결과
	시험군 18/군 (TK5/군)					- 10mg/kg/day 이상 투여군에서 피부 발적 - 10mg/kg 이상의 수컷에서 체중 증가량 및 사료 효율이 감소 - 백혈구 & 호중구 수, 흉선 무게, 비장 무게 용량 의존적 감소, 30mg/kg에서 적혈구 관련 매개변수(적혈구 수, 헤모글로빈 농도, 적혈구용적률 값) 감소하였으나 약리작용 기인한 것으로 판단 10mg/kg 이상의 암수에서 골수 내 지방 침윤의 발생률과 중증도가 약간 증가하였으나 골수 독성을 시사하는 소견은 없음 현미경상으로, 10mg/kg 이상의 수컷 및 30mg/kg 의 암컷에서 매우 약간의 내지 중등도의 앞위 경계부 상피 변성이 관찰 - 최저 용량 수준인 3mg/kg 부터 델고시티닙의 약리작용에 기인하는 변화가 관찰 - NOAEL은 체중 증가량 감소, 사료 효율 감소, 위의 조직병리학적 소견에 기반하여 수컷의 경우 3mg/kg, 암컷의 경우 10mg/kg 인 것으로 판단
	Beagle M3/군	경구	2주	0, 0.3, 1, 3	O	- NOAEL 3mg/kg/day - 전신노출 1일 및 14일에 조사 - 사망은 발생하지 않음 - 3mg/kg/day 투여군에서 구강 점막, 결막, 이개 발적 - 1mg/kg 이상의 암수의 골수에서 약간의 적혈구조혈세포 수(호염성 또는 다염성 적혈구모세포) 감소가 관찰되었으나, 조직병리학적 소견은 없음 - 1mg/kg 이상의 수컷에서 말초혈액 내 적혈구 수, 헤모글로빈 농도, 적혈구용적률 값, 망상적혈구 수의 감소, 3mg/kg 의 암컷에서 망상적혈구 수 감소하였으나 약리작용 기인한 것으로 판단 - 체중, 사료 섭취량, 소변검사, 검안경검사, 부검 또는 장기 무게에서 투여 관련 소견 없음 중간 용량 수준(1mg/kg) 이상에서 델고시티닙의

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수	결과
						약리 작용에 기인하는 것으로 간주되는 약간의 적혈구 관련 매개변수 감소가 관찰되었으나, 최고 용량 수준인 3mg/kg 까지 전신 또는 표적 장기 독성(고환, 부고환, 전립선 포함)을 시사하는 변화는 관찰되지 않음
	Beagle (M:F= 1:1) 시험군 4/군, 회복군 0&3에 2/군	경구	3개월+ 1개월	0, 0.3, 1, 3	O	- NOAEL 3mg/kg/day - 전신노출 1일, 28일, 91일에 조사 - 사망은 발생하지 않음 - 3mg/kg/day 투여군에서 구강 점막, 결막, 이개 발적 - 1mg/kg 이상의 암수에서 약간의 적혈구 수, 헤모글로빈 농도, 적혈구용적률 값 감소와 조직병리 검사에서는 3mg/kg 의 암수에서 약간의 말초 림프조직(장간막 림프절, 회장의 파이어판, 구개편도) 내 배중심 발생 감소가 관찰되었으나, 골수억제를 시사하는 조직병리학적 소견은 없음 - 11mg/kg 이상의 암수에서 혈장 C-반응 단백질(CRP) 농도 증가, 혈장 알부민 감소, 글로불린 농도 증가에 기인한 A/G 비 감소하였으나, 전신의 장기 또는 조직에서 염증 또는 감염을 시사하는 조직병리학적 소견은 없음 - 체중, 사료 섭취량, 소변검사, 검안경검사, 부검 또는 장기 무게에서 투여 관련 소견 없음 - 중간 용량 수준(1mg/kg) 이상에서 델고시티닙의 약리 작용과 관련된 변화가 관찰되었으나, 모든 변화는 4 주 회복 기간 후 사라졌으며 따라서 가역적이었음, 또한 염증 또는 감염을 시사하는 투여 관련 기타 변화(주로 호중구 및 단핵구 증가로 인한 백혈구 수 증가, 혈장 CRP 수치 증가, A/G 비 감소)가 관찰되었으나 델고시티닙의 약리 작용에 의해 발생할 수 있는 면역억제와 관련이 있는 것으로 간주됨
	Beagle 시험군 M4/군 회복군	경구	9개월+ 3개월	0, 0.1, 0.6, 3/1.5	O	- NOAEL 0.6mg/kg/day - 전신노출 1일, 13주, 24주, 39주에 조사 - 3.0/1.5mg/kg에서는 일부 동물에서 투여 기간의 제16주 및 이후에 피부병변이 관찰, 제21주

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수	결과
	0 & 3/1.5 M2/군					에 피부병변 악화로 수컷 1마리&암컷 2마리 안락사 - 제24주부터 1.5mg/kg/day로 용량 수준을 감량했지만 피부 병변은 개선되지 않았으며, 제25주에 피부병변 악화로 수컷 2마리&암컷 1마리 안락사, 회복기간 1주에 암컷 1마리 안락사 - 제19주 이후 저조한 사료 섭취량 및 체중 감소로 인해 회복 기간 시작일에 수컷 1마리 안락사 - 모든 용량 수준의 림프구 수 감소 및 0.6mg/kg 이상의 호산구 수 증가를 포함한 델고시티닙의 약리작용과 관련된 변화가 제13주부터 관찰 - 적혈구 수, 적혈구용적률값, 헤모글로빈 농도는 제13주부터 모든 용량 수준에서 감소했지만, 0.1 및 0.6mg/kg/day 에서 이러한 소견은 일시적이었으며 투여 기간 초기에 국한 - 3.0/1.5mg/kg 을 투여한 동물에서 투여 기간의 제16주부터 피부 병변(탈모, 면포, 농포, 발진, 습성 궤양, 부종)이나 저조한 사료 섭취량 및 체중 감소와 함께 투여 기간의 제22주부터 체온, 호중구, 단핵구 및 혈소판 수와 혈장 CRP, 글로불린 및 피브리노겐 수치가 증가(염증으로 인한 것으로 간주) - 3.0/1.5mg/kg에서 모낭충증 또는 회장염과 함께 비장의 골수외 조혈 및 골수의 미성숙 골수 전구세포 또는 간의 형질세포성 염증세포 침윤물 증가, 이는 델고시티닙의 과장된 약리작용으로 인한 면역 억제와 관련이 있는 것으로 간주
	Minipig (M:F= 1:1) 3/군	피부 적용 (연고)	1개월	0, 1.2, 4, 12 (0.3%, 1%, 3% 연고를 400mg/kg/day이 되도록 체표면적 10% 도포 (미니피그가 대략 10kg인	O	- NOAEL 12mg/kg/day - 전신노출 1일, 28일에 조사, 제1일 혈장농도는 BQL, 제28일 용량의존적 증가하는 경향은 보이나 낮은 상태 유지(최대; 3.769ng/mL) - 사망은 발생하지 않음 - 3mg/g(1.2mg/kg/day) 이상 투여군의 도포 부위에서 위약군과 유형 및 발생률이 유사한 피부 소견 관찰, 30mg/g(12mg/kg/day) 투여군에서 암컷 1마리에 대해 제19일, 수컷 1마리에

시험종류		종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수	결과
					점을 고려하면 연고 약 4g), 거즈를 사용해서 반밀봉 상태 유지)		대해 제21일부터 붉은 국소 반점이 관찰 - 모든 용량 수준에서 임상 징후, 체중, 사료 섭취량, 소변검사, 혈액학, 혈액 화학, 검안경검사, 부검, 장기 무게 또는 조직병리 검사의 투여 관련 변화는 없음 - 최고 용량 수준인 30mg/g(12mg/kg/day)까지 전신 또는 표적 장기 독성(고환, 부고환, 전립선 포함)을 시사하는 변화는 관찰되지 않음
		Minipig (M:F= 1:1) 시험군 4/군 회복군 0 & 20 2/군	피부 적용 (연고)	9개월+ 1개월	0, 4, 12, 20 (1%, 3%, 5% 연고를 400mg/kg/day이 되도록 체표면적 10% 도포 (미니피그가 대략 10kg인 점을 고려하면 연고 약 4g), 거즈를 사용해서 반밀봉 상태 유지)	O	- NOAEL 20mg/kg/day - 전신노출 1일, 13주, 28주, 36주에 조사, 용량 의존적 증가, 13주 항정상태 도달, 더 높은 전신 노출은 피부 소견과 관련이 있는 것으로 확인 - 사망은 발생하지 않음 - 위약군을 포함한 모든 용량에서 약간의 피부 소견(반점, 결절, 변색 등)이 피부 도포 부위에서 산발적으로 관찰 - 5%군에서 약간의 뇌하수체 무게(절대값 및 상대값) 증가가 관찰되었으나, 뇌하수체의 조직병리학적 변화가 없었으며 소변검사, 혈액 검사 또는 혈액 화학에서 뇌하수체 기능에 대한 영향을 시사하는 변화는 관찰되지 않음 - 투여 및 회복 기간 전반에 걸쳐 임상 관찰, 체중 또는 사료 섭취량, 소변검사, 혈액학(척수조영상 포함), 혈액 화학, 검안경검사, ECGs, 부검, 장기 무게 또는 조직병리 검사에서 투여 관련 변화는 없음 - 최고 용량 수준인 5%(20mg/kg/day)까지 전신(고환, 부고환, 전립선 포함) 또는 피부 독성을 시사하는 변화는 관찰되지 않음
유전독성시험	복귀돌연변이	S. typhimurium strains: TA98, TA100, TA1535, TA1537 대장균; WP2uvrA			0, 313-5000 μg/plate +/- metabolic activation	○	- 음성 - 시험된 농도 범위에서 S9 mix 적용 또는 미적용 여부에 관계없이 세균시험 균주(살모넬라 티피뮤리움 4개 균주 및 대장균 1개 균주)의 복귀 돌연변이를 유발할 잠재성이 관찰되지 않음
	체외염색	염색체 이상분석			0, 6.25-2000 μg/mL	○	- 음성 인간 말초혈액 림프구를 이용하여 평가하였을

시험종류		종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수	결과
	체 이상 시험				+/- metabolic activation 양성 대조군: Cyclophosphamide		때, 염색체 수 이상(다배수성)은 S9 mix 미적용 조건에서 3시간 처리 후 125μg/mL 이상의 농도에서, S9 mix 미적용 조건에서 24시간 처리 후 50μg/mL 이상의 농도에서 유의하게 증가하였으나 구조적 이상 발생률 증가는 없었음
	체내 염색체 이상 시험	랫드 (SD) M6/군	경구	단회	0, 37.5, 75, 150, 300 양성 대조군: Cyclophosphamide	○	- 음성 염색체 검사에서, 음성 대조군에 비해 모든 시점의 모든 용량 수준에서 염색체의 구조적 또는 수적 이상 발생의 통계적으로 유의한 증가는 없음
	체내 소핵 시험	마우스 M5/군	피 부 적용	3일	연고; 0, 3%, 5% 용액; 5% 양성 대조군: Mitomycin C	X	- 음성 연고로 처치한 동물은 도포 부위의 시험물질을 핥아 발생하는 시험물질 경구 섭취의 잠재적 영향을 고려하여 각 투여 후 4 시간 동안 동물용 목칼라(엘리자베스 칼라)를 씌웠으며, 투여 후 4 시간 시점에 미온수로 습윤한 흡수성 면으로 도포 부위를 닦아내어 도포된 물질을 제거 마지막 투여 후 도포 부위의 피부 조각(2 × 3cm)을 채취, 모든 용량군에서 소핵을 가진 표피세포의 빈도가 증가하지 않음
생식·발생 독성 시험	Seg1	수태능 및 초기배 발생 시험 (SD 랫드) M20/군	경구	최대 37일 (교미전 14일~ 교미 및 부검 전)	0, 3, 10, 30	○	- NOAEL 30mg/kg/day(초기배, 수태능) - 사망은 발생하지 않음 - 10mg/kg 이상에서 투여 후 피부 발적이 관찰 - 10mg/kg 이상에서 투여 기간 초기에 체중 증가량 감소 및 사료 효율 감소 부검 시 10mg/kg 이상에서 작은 흉선과 30mg/kg 에서 작은 비장이 관찰되었으나 델고시티닙의 약리작용으로 간주 수컷 동물에서 관찰된 변화는 독성학적 유의성은 없는 것으로 간주 - 수태능: 30mg/kg까지 교미까지의 일수, 교미지수 또는 수태능 지수에 대한 투여 관련 영향은 없음 초기배: 30mg/kg까지 착상 수, 착상 전 소실, 착상 후 소실 또는 생존 태자 수에 대한 투여 관련 영향은 없음

시험종류		종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수	결과
		수태능 및 초기 배 발생 시험 (SD 랫드) 시험군: F20/군 TK: F5/군	경구	교미전 14일~ 교미 및 GD7 까지	0, 3, 10, 30, 100	○	- NOAEL 3mg/kg/day(초기배), 30mg/kg/day (수태능) 혈장 농도는 1일, 14일, 28일 투여 전 및 투여 후 0.5, 1, 2, 4, 8, 24시간에 측정 용량 의존적으로 증가, 14일에 항정상태 도달 - 사망은 발생하지 않음 - 10mg/kg 이상에서 투여 후 피부 발적이 관찰 - 100mg/kg에서 체중 증가량 및 사료 섭취량 감소 - 수태능: 100mg/kg 에서 착상 전 소실 지수가 증가, 모든 용량에서 교미 지수와 발정 주기 영향 없음 - 초기배: 10mg/kg 이상에서 착상 후 소실 지수가 증가, 30mg/kg 이상에서 생존 배아 수가 감소
	Seg2	배태자 발생 시험 (SD 랫드) 시험군: F20/군 TK: F5/군	경구	GD7~ GD17	0, 3, 10, 30	O	- NOAEL 3mg/kg/day(배태자), 30mg/kg/day (모체) 혈장 농도는 1일(GD7), 11일(GD17) 투여 전 및 투여 후 0.5, 1, 2, 4, 8, 24시간에 측정 용량 의존적으로 증가, 1일과 11일 노출 유사 - 모체: 사망 발생하지 않음, 10mg/kg 이상에서 투여 후 피부 발적이 관찰, 30mg/kg에서 약간의 체중 증가량 감소가 관찰 - 배태자: 10mg/kg 이상에서 태자 무게 감소, 30mg/kg 에서 착상 후 소실 지수 증가, 골격 변이에는 10mg/kg 이상에서 파상형 늑골 발생 증가, 30mg/kg에서 흉골분절 대칭, 흉골분절 분할, 흉추 척추체 분할, 골화 흉골분절 수 감소
		배태자 발생 시험 (토끼) 시험군: F20/군	경구	GD6~ GD18	0, 1, 3, 10	O	- NOAEL 3mg/kg/day(배태자), 10mg/kg/day (모체) - 혈장 농도는 1일(GD6), 13일(GD18) 투여 전 및 투여 후 0.5, 1, 2, 4, 8, 24시간에 측정 - 용량 의존적으로 증가, 1일과 13일 노출 유 - 모체: 사망 발생하지 않음, 10mg/kg 이상에서 이개 혈관의 명확한 가시화 및 이개 발적 관찰, 체중, 사료 섭취량 또는 제왕절개 후에 실시한

시험종류		종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수	결과
		TK: F5/군					부검에 대한 투여 관련 영향 없음 - 배태자: 10mg/kg에서 착상 후 소실 지수 증가, 생존 태자 수 감소, 태자 체중 감소가 관찰, 황체 또는 착상 수, 착상 전 소실 지수, 태반 무게 또는 태반 소견의 투여 관련 변화는 없었다. 태자 외관, 골격 또는 내장 검사에서 투여 관련 소견은 없었으며, 최기형성 가능성은 관찰되지 않음
	Seg3	출생 전후 발생 (SD 랫드) F20/군	경구	착상~ 수유기 (GD7 ~ LD20)	0, 3, 10, 30	O	- NOAEL 10mg/kg/day(모체, F1) - 모체: 사망 발생하지 않음, 10mg/kg 이상에서 일시적 피부 발적, 체중 변화 없음, 30mg/kg에서 수유 기간 동안 사료 섭취량이 감소, 30mg/kg의 어미 1마리에서 분만 시간이 연장되었으며, 모든 새끼들이 분만 다음 날에 사망 - F1: 30mg/kg 에서, 출생 후(PND) 제 4 일의 생존력 지수와 출생부터 PND 70 까지 암수의 체중이 감소(대조군과 30mg/kg 군 간 체중의 차이는 이유 후 감소), 부검에서 암수의 작은 비장이 관찰
	발육기	SD랫드 (M:F= 1:1) 일반 독성 시험군; 12/군, 회복군; 6/군 면역 독성 시험군; 11/군, 회복군; 11/군 생식	경구	10주 (시작 주령: 3주)+ 12주	0, 3, 10, 30	O	- NOAEL 30mg/kg/day - 전신 노출 1일, 5주, 10주에 조사, 용량 의존적 증가, 반복 투여 시 전신노출에 미치는 영향은 없음 - 10mg/kg 이상의 암수에서 일시적인 피부 발적 체중 증가량 및 사료 섭취량 감소와 체중 증가량 및 사료 섭취량 감소와 관련된 척골 길이 감소가 모든 용량 수준의 암수에서 관찰되었으나, 경미했고 성숙 지연을 동반하지 않아 독성학적 유의성 없는 것으로 간주 모든 용량 수준의 암수에서 용량 의존적으로 림프구 수, 호염기구 수, 백혈구 수 감소, 30mg/kg의 수컷에서 호중구 수 감소, 30mg/kg의 암컷에서 적혈구 수, 헤모글로빈 농도, 적혈구용적률 값 감소, 모든 용량 수준의 수컷에서 헤모글로빈 농도 감소, 모든 용량 수준의 암수에서 비장 무게 감소, 10mg/kg 이상의 암수에서 흉선 무게 감소, 모든 용량 수준의 암수에서 CD8+ T 세포 수 감

시험종류		종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수	결과
		독성 24/군					소, B 세포 수 및 NK 세포 수 감소, CD8+ T 세포 및 NK 세포 백분율 감소로 인한 T 세포 수 감소 모든 용량 수준의 수컷 및 10mg/kg 이상의 암컷에서 골수 내 지방 침윤이 관찰되었으나, 골수 독성을 시사하는 소견은 없음 소변검사, 장기 무게, 혈액 화학에서 일부 소견이 관찰, 표적장기 독성을 시사하는 소견은 없음 12 주 회복 기간 후, 투여 관련 변화는 모두 사라졌거나 사라지는 경향 관찰 생식 독성군: 모든 용량 수준에서 암수의 성 성숙 시기 및 암컷의 발정 주기에서 투여 관련 변화는 없음. 6 주 회복 기간 후 교미를 위해 투여를 받지 않은 랫트와 짝짓기 시 암컷의 발정 주기, 암수의 수태능(교미 능력 및 수태능 지수) 또는 초기배 발생에 대한 투여 관련 영향은 없음
		Minipig M3/군	피부 (연고) 또는 정맥 투여	Single/ 1 month (시작 : 35일령)	IV: 0.1 mg/kg Dermal: 0, 12(3%), 20(5%)	X	- NOAEL 20mg/kg/day - 혈장 농도는 1일(IV), 3일(3% 연고), 6일(5% 연고 1일), 33일(5% 연고 28일)에 측정, 3% 연고와 5% 연고는 투여 후 24시간까지 매우 낮음 (정량하한 미만 또는 근처) - 임상 관찰, 체중, 혈액학, 혈액 화학, 피부 반응 또는 도포 부위의 조직병리에서 투여 관련 소견은 없음
				미니피그 3마리에게 0.1mg/kg로 단회 정맥 투여(1일로 지정), 제3일에 동일한 동물 등에 3% 연고를 400mg/kg(12mg/kg) 단회 도포, 제6일부터 28일동안(6일~33일) 5% 연고를 400mg/kg(20mg/kg) 1일 1회 반복 도포		
발암성 시험		Crlj:CD1 (ICR) (M:F= 1:1) 12/군 (TK5/군)	피부 적용 (연고)	1일 1회 3개월	0, 1, 3, 5% (0, 6, 18, 30 mg/kg) (연고는 600mg/kg이 되도록	O	- NOAEL 5%(30mg/kg/day) AUC, Cmax는 용량 의존적으로 증가, 제1일과 제92일는 유사(반복투여 영향 없음) - 모든 용량 수준에서 사망과 피부 반응 증거는 관찰되지 않음 모든 용량 수준의 암수에서 림프구 수 및 호산구

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수	결과
	, 용량 결정 시험			체표면적 약 10% 도포, 마우스가 약 30g인 점을 고려하면 연고 약 18mg)		수, 비장 무게 감소하였으며, 이는 약리작용에 기인한 것으로 간주 - 임상 징후, 체중, 체중 증가량, 사료 섭취량, 검안경검사 또는 혈액 화학의 투여 관련 변화는 없었음
	CrIj:CD1 (ICR) (M:F= 1:1) 60/군 (TK5/군)	피부 적용 (연고)	1일 1회 2년	미처치군, 0%, 1%, 3%, 5% (0, 6, 18, 30 mg/kg)	O	- NOAEL 5%(30mg/kg/day), 발암 가능성 없음 AUC, Cmax는 용량 의존적으로 증가, 제1일과 제26주는 유사(반복투여 영향 없음) - 백혈구 및 림프구 수는 투여 기간의 제 28 주 및 투여 기간 종료 시 모든 용량 수준의 암수에서 감소, 호산구 및 거대 비염색 세포 수는 투여 기간의 제 28 주에 또는 종료 시 3% 이상의 수컷 및 5%의 암컷에서 감소, 적혈구 및 망상적혈구 수 또한 투여 기간의 제 28 주에 또는 종료 시 5%의 암컷에서 감소 암수에서 어느 장기/조직에서도 종양 발생률의 투여 관련 증가는 없었음 - ICR 마우스에 대한 델고시티닙 연고의 장기 피부 도포는 종양 또는 비신생물성 이상 변화를 유도하지 않음
	SD랫드 (M:F= 1:1) 66/군	경구	1일 1회 2년	0, 3, 10, 30	O	- NOAEL 미산출 AUC, Cmax는 용량 의존적으로 증가, 동 시험에서 산출된 결과는 이전 시험 결과와 유사함 30mg/kg 의 암수에서 피부발적 관찰 평균 체중은 대조군에 비해 투여 기간 종료 시 수컷에서만 10 및 30mg/kg 에서 각각 7% 및 15% 감소 백혈구 수, 림프구, 호산구, 호염기구, 거대 미염색 세포 수는 모든 용량 수준의 암수에서 감소, 적혈구 수, 헤모글로빈 농도, 적혈구용적률 값은 모든 용량 수준의 수컷 및 30mg/kg 의 암컷에서 약간 감소, 30mg/kg 의 암컷에서 약간의 혈소판 수 증가 관찰 투여 관련 종양은 흉선의 흉선종(암컷, ≥ 10mg/kg) 및 고환의 라이디히세포 종양(30mg/kg), 췌장의 선방세포 선종 및 피부/피하

시험종류		종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수	결과
							조직의 지방종(수컷, ≥3mg/kg), 흉선 과형성(암컷, 30mg/kg), 라이디히세포 과형성(≥10mg/kg), 췌장의 선방세포 과형성(수컷, ≥3mg/kg)을 포함한 전암 병변의 발생률 및 중증도가 증가 투여 관련 비종양성 변화가 폐, 눈, 피부/피하조직, 간, 고환, 정낭, 신장에서 관찰:폐 내 백색 병소(수컷, 30mg/kg; 암컷 ≥3mg/kg), 폐포 단백증(암수, ≥3mg/kg), 눈의 혼탁(수컷, 30mg/kg)각막 염증(수컷, 30mg/kg), 서혜부의 피부 지방조직 증가(수컷, ≥10mg/kg; 암컷, ≥3mg/kg), 피부/피하조직의 화농육아종성 염증(암수, 30mg/kg), 간의 명백한 세포 병소 변화(암컷, ≥3mg/kg), 고환 내 백색 병소(수컷, ≥3mg/kg), 피하 결절(수컷, ≥3mg/kg), 정낭 내 짙은 부위 또는 짙은 적색 병소(≥10mg/kg), 정낭의 소낭 확장(≥10mg/kg), 신장의 관내 무기질침착(수컷, ≥10mg/kg; 암컷, ≥3mg/kg), 비장, 파이어판, 장간막/하악 림프절, 흉선에서 림프 위축이 관찰(암수, ≥10mg/kg)
국소 내성	피부 자극	Rabbit: M6/군	피부 적용 (연고)	24시간 무손상 또는 찰과시킨 등쪽 피부에 연고 적용 시작 후 24시간, 48시간, 72시간 시점에 피부 자극 조사	0, 3%	O	부형제: 무손상 피부에서 매우 약간의 홍반(3/6) 및 뚜렷한 홍반(1/6), 찰과시킨 피부에서 매우 약간의 홍반(3/6) 관찰, 이러한 피부 반응은 투여 후 72시간까지 사라졌거나 사라지는 경향이 있고 부종은 관찰되지 않음. 1차 피부자극지수 0.42 3%: 무손상 피부에서 매우 약간의 홍반(3/6) 및 뚜렷한 홍반(1/6), 찰과시킨 피부에서 매우 약간의 홍반(4/6) 관찰, 이러한 피부 반응은 투여 후 72시간까지 사라졌거나 사라지는 경향이 있고 부종은 관찰되지 않음. 1차 피부자극지수 0.38
		Minipig: M6/군	피부 적용 (연고)	24시간 무손상 또는 찰과시킨 등쪽 피부에 연고 적용 시작 후 24시간, 48시간, 72시간 시점에 피부 자극 조사	0, 1%, 3%	O	- 전체 관찰 기간 동안 시험물질 또는 대조 물질에서 투여 관련 피부 반응은 관찰되지 않음. - 1차 피부자극지수 0.00 (1차 피부자극지수; 0.0~0.5, 비자극성)
		Minipig: F4/군	피부 적용	1일 2회 28일	크림: 0%, 2%, 연고: 0%, 3%	O	4마리 미니피그의 8개 다른 시험부위에 3종류 크림(A, C, E)과 1종류 연고(G)가 각각의 부형제와 함께 국소 내약성 평가(크림 제형 E가 시판 제형

시험종류		종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수	결과
							과 가장 유사) 시험 기간 동안 시험물질 관련 임상 징후는 관찰되지 않았으며 체중에 대한 영향은 관찰되지 않음. 관찰된 피부 반응은 투여 방법(하루에 총 22시간 동안 투여 및 적용 부위를 덮음)과 관련이 있고 시험물질과 관련이 없는 것으로 간주, 시험물질 관련 조직학적 피부 변화는 관찰되지 않음 (피부자극지수를 산출하지 않음)
	안자극	Bovine cornea	in vitro	-	바세린, 0%, 1%, 3% 양성 대조군: 10% NaOH	O	안자극 잠재성 없음 일차 눈 자극 잠재성은 소 각막 혼탁 및 투과성(BCOP) 검사로 평가하였을 때, 1%, 3%, 위약, 백색 바셀린에 대한 생체 외 자극 점수(IVIS)는 모두 3 미만이었으며, 양성 대조군의 IVIS는 264.9였음(IVIS ≤ 3, 비자극제; 3 < IVIS ≤ 55, 예측할 수 없음, IVIS > 55, 자극제)
	피부감작	Guinea pig: M5/군	피부 적용 (연고)	감작 : 0, 3% (1차; 3회, QD, 밀봉 2차; 단회, 48시간, 밀봉) 야기 : 0, 0.3, 1, 3% (단회, 24시간, 개방) 양성 대조군: 2, 4- 디니트로-클로로벤젠	O	Adjuvant and Patch Test로 실시, 음성 제모된 피부 4개 모서리에 프로인트 완전 면역보조제(FCA)를 피내 주사, 찰과시킨 부위에 연고 또는 위약을 밀봉 조건 하에 24시간 동안 도포(3일 연속, 최초 감작), 최초 감작 후 7일째에 48시간 동안 밀봉 도포(이차 감작), 이후 야기 절차로 24시간 동안 개방 도포 야기 적용 시작 후 24, 48, 72 시간 시점에 피부 반응(홍반 및 부종)을 관찰하여 피부 감작 잠재성을 평가하였을 때, 모든 관찰 시점에 모든 야기 부위에서 피부 반응은 없었음(양성대조군 100%)
	피부광감작	Guinea pig: M5/군	피부 적용 (연고)	감작 : 0, 3% (+UVA 5회(100분/일), 개봉) 야기 : 0, 0.3, 1, 3% ((+UVA 단회(100분), 개방) 양성 대조군: 테트라클로로살리실-아닐리드	O	Adjuvant and Patch Test로 실시, 음성 제모된 피부 4개 모서리에 프로인트 완전 면역보조제(FCA)를 피내 주사, 찰과시킨 부위에 연고 또는 위약을 개방 도포, 광감작을 위해 도포 30분 시점부터 70분 동안 UVA(파장 320~400nm) 10J/cm2 조사, 이후 4일간 1일 1회 반복 첫 감작 3주 후 야기 적용 시작 후 24, 48, 72 시간 시점에 피부 반응(홍반 및 부종)을 관찰하여 피부 광감작 잠재성을 평가하였을 때, 모든 관찰 시점에 모든 야기 부위에서 피부 반응은 없었음(양성대조군은 조사되지 않은 도포 부위에는 피

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수	결과
						부 반응이 관찰되지 않은 반면 조사된 부위에는 최대 72시간까지 홍반&부종 관찰)
광독성	Crlj:CD1 (ICR) (UV+:UV-=1:1) M6/군	경구	단회	0, 25, 50, 100 양성 대조군: 메톡시소라렌	O	광독성 잠재성 없음 자외선 조사는 도포 30분 후 약 4시간 지속(총 조사: UVA 21.6J/cm2, UVB 1.4J/cm2), 투여 및 조사 전(조사 전)과 조사 후 24시간 및 48시간 시점에 육안으로 귀의 홍반 유무 및 귀 두께 변화(부종의 지표로 사용)에 기반하여 평가 델고시티닙 투여군 및 부형제 대조군에서, 자외선 조사 여부와 관계없이 모든 관찰 시점에 귀의 홍반 또는 귀 두께의 변화는 관찰되지 않았으며, 양성 대조군에서는, 모든 동물에서 1~2 점의 홍반이 관찰되었으며 조사 후 귀 두께가 조사 전과 비교해 증가(16~19%).
	Guinea pig: (UV+:UV-=1:1) M5/군	피부 적용 (연고)	단회	0, 0.3, 1, 3% 양성 대조군: 메톡시소라렌	O	광독성 잠재성 없음 자외선 조사는 도포 30분 후 120분 지속(총 조사: 약 15J/cm2), . 조사 종료 후 24, 48, 72 시간 시점에 드레이즈 기준에 따라 피부 반응을 채점 델고시티닙 연고 3, 10, 30mg/g 또는 부형제 중 어느 것도 UV 조사 적용 또는 비적용 조건에서 피부 반응을 유발하지 않았으며, 양성 대조군에서는 조사 종료 후 24시간 시점에 모든 동물에서 중등도 내지 중증의 홍반과 부종 관찰.
면역독성	SD랫드 (M:F=1:1) T 세포 의존성 항체 반응 10/군 림프구 하위군 분석 8/군	경구	4주	0, 3, 10, 30	O	- NOAEL 3mg/kg/day 미만 - T 세포 의존성 항체 측정군의 동물에게 투여 기간의 제23일에 면역화를 위해 양 적혈구(SRBCs, Sheep RBCs)를 정맥 내 투여, 혈청 내 항 SRBC IgM 항체 역가는 ELISA 방법으로 측정 - 사망은 발생하지 않음 - 10mg/kg 이상의 암수에서 일시적인 피부 발적 TDAR 평가: 항 SRBC 항체 생성은 암수에서 최저 용량 수준부터 용량 의존적으로 감소했고, 최고 용량 수준(30mg/kg)에서 항 SRBC 항체 생성은 암수에서 최소 검출한계로 현저하게 감소 림프구 하위군: 모든 용량 수준의 암수에서 말초 혈액 내 모든 림프구 하위군(CD4+/ CD8+ T세포, B 세포, NK 세포), 성숙 흉선 림프구, 미성숙

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수	결과
						흉선 림프구가 용량 의존적 감소 TDAR 감소와 림프구 수 감소는 델고시티닙의 약리작용에 기인한 것으로 간주

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 단회 고용량 델고시티닙 경구투여의 독성 효과는 마우스(non-GLP), 랫드(GLP), 개(non-GLP)에서 평가되었음. 경구 치사 용량 수준은 마우스에서 약 1,000mg/kg, 랫트에서 약 300mg/kg으로 산출되었고, 개에서 과도한 독성을 야기하는 용량 수준은 10mg/kg 을 초과하는 것으로 판단되었음. 피부(마우스 및 랫드)와 이개 및 가시성 점막(개)의 발적이 관찰되었으며, 이는 델고시티닙의 혈관이완 작용에 기인한 것으로 판단됨

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 전신 투여 후 독성 프로파일을 조사하기 위해, 랫트(2주, 3개월, 6개월) 및 개(2주, 3개월, 9개월)를 대상으로 델고시티닙 반복 경구 독성시험을 수행했고, 델고시티닙 연고 피부 도포 후 독성을 평가하기 위해, 미니피그를 대상으로 반복 피부 독성시험(1개월, 9개월)을 수행함
- 델고시티닙의 생체이용률은 랫드를 기준으로 비교 시에 경구투여 시 44.9%이나, 피부 도포 시 2.6%로 연고 도포 시에는 전신 흡수가 확연하게 낮음을 확인할 수 있으며, 경구투여 시와 비교할 때 피부 도포 시에는 독성 시그날이 확연하게 감소하는 것을 확인할 수 있음
- (랫드)
  - 랫트의 경구 반복 투여 독성 시험(2주, 3개월, 6개월 시험, 용량 수준: 3, 10, 30mg/kg)에서 몇 가지 소견이 관찰되었음
  - 2주 및 3개월 시험에서는 전신 또는 표적기관 독성을 시사하는 변화가 없었던 것에 기반하여 NOAEL은 30mg/kg 을 초과하는 것으로 판단하였고, 6개월 시험에서는 체중 증가량 및 사료 효율 감소와 위의 조직병리학적 변화에 기반하여 수컷의 경우 3mg/kg, 암컷의 경우 10mg/kg로 판단함
- (개)
  - 개의 경구 반복 투여 독성 시험(2주 및 3개월 시험, 용량 수준: 0.3, 1.0, 3.0mg/kg; 9개월 시험, 용량 수준: 0.1, 0.6, 3.0/1.5mg/kg)에서 몇 가지 소견이 관찰되었음
  - 2주 및 3개월 시험에서는 전신 또는 표적기관 독성을 시사하는 변화가 없었던 것에 기반하여 NOAEL은 3mg/kg을 초과하는 것으로 판단하였고, 9개월 시험에서는 모낭충증 또는 회장염에 기반하여 수컷의 경우 3mg/kg, 암컷의 경우 0.6mg/kg로 판단함
- (미니피그)
  - 미니피그의 피부 반복 투여 독성 시험(1개월 시험, 델고시티닙 연고 0.3%, 1%, 3%[1.2, 4, 12mg/kg]; 9개월 시험, 델고시티닙 연고 1%, 3%, 5%[4, 12, 20mg/kg])에서, 1개월 및 9개월 시험의 위약군을 포함한 모든 용량군에서 피부 적용 부위의 홍반 또는 붉은 반점이 산발적으로 관찰되었음
  - 투여 기간 및 회복 기간 중에 임상징후, 체중, 사료 섭취량, 골수 도말검사를 포함한 혈액학, 임상 화학, 소변검사, ECG 또는 검안경검사에서 요법 관련 변화는 관찰되지 않았음

- 1개월 시험의 NOAEL은 연고 내 3% 델고시티닙(= 12mg/kg/day)을 초과했고, 9개월 시험의 NOAEL은 연고 내 5% 델고시티닙(= 20mg/kg/day)을 초과했음

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 세균 복귀돌연변이 시험에서, 델고시티닙은 투여한 농도범위(313~5000μg/plate)에서 S9 mix 적용 또는 미적용 시 세균 시험균주(Salmonella typhimurium 4개 균주 및 Escherichia coli 1개 균주)에서 복귀돌연변이를 유도할 잠재성이 음성으로 판단되었음
- 인간 말초혈액 림프구에 대한 염색체 이상 시험에서, 염색체 수 이상(다배수성)은 S9 mix 미적용 시 3시간 처리 후 125μg/mL 이상의 농도에서, 그리고 S9 mix 미적용 시 24시간 처리 후 50μg/mL 이상의 농도에서 유의하게 증가했음. 그러나, 각각의 처리 조건 하의 모든 농도에서 구조적 이상은 유도되지 않았음
- 랫트 골수 세포에 대한 염색체 이상 시험(용량 수준: 37.5, 75, 150, 300mg/kg)에서, 델고시티닙은 최대 150mg/kg까지 골수 세포에서 염색체 이상(구조 및 수 이상)을 유도하지 않았음. 300mg/kg 군의 동물 다수가 사망했으므로, 이 용량군은 평가에서 제외되었음
- 마우스의 피부 소핵 시험에서, 델고시티닙 연고 5%(가능한 최대 연고 함량) 및 델고시티닙 용액 5%(가능한 최대 용액 함량)은 표피 세포의 소핵을 유도하지 않았음

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 수컷 랫드의 수태능 또는 초기배 발생((용량 수준: 3, 10, 30mg/kg)에 대한 영향은 없었음. 수컷 수태능 및 초기배 발생에 대한 NOAEL은 30mg/kg 을 초과했음
- 암컷 랫드의 수태능 또는 초기배 발생((용량 수준: 3, 10, 30, 100mg/kg)에서 체중 증가량, 사료 섭취량, 황체 및 착상 수, 수태능 지수의 감소가 100mg/kg 용량을 투여한 암컷 랫트에서 관찰되었고, 착상 후 소실 및 생존 배아 수 감소가 각각 10mg/kg 이상 용량에서 관찰되었음. 암컷 수태능 및 초기배 발생에 대한 NOAEL은 각각 30mg/kg 및 3mg/kg 이었음

4.2.4.2. 배・태자발생시험 (신약만 해당)

- (랫드)
  - 랫드의 배태자 발생 시험(용량 수준: 3, 10, 30mg/kg)에서, 모체의 체중 증가량 감소가 30mg/kg 에서 관찰되었으나, 감소는 일시적이었고 경미했음. 배아/태자에서 관찰된 소견은 10mg/kg 이상에서 태자 체중 감소 및 파상형 늑골 증가, 30mg/kg에서 착상 후 소실 지표 증가 경향, 골격 변이 증가, 흉골분절 골화 감소, 경부의 흉선 잔여조직 발생률 증가 등이었음
  - 배태자 발생에 대한 NOAEL은 3mg/kg임

- (토끼)
  - 토끼의 배태자 발생 시험(용량 수준: 1, 3, 10mg/kg)에서, 모체와 관련된 영향은 관찰되지 않았음. 배아/태자에서는 착상 후 소실 지수의 증가 및 태자 체중 감소 경향이 10mg/kg에서 관찰되었음
  - 배태자 발생에 대한 NOAEL은 3mg/kg임

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 랫드의 출생전후 발생 시험(용량 수준: 3, 10, 30mg/kg)에서, 경구 위관을 통해 착상부터 이유 시까지 투여했으며, 새끼는 자궁 내 및 모유를 통해 간접적으로 노출되었음. 30mg/kg에서, 수유기 동안 모체의 사료 섭취량이 감소했고, 분만 및 태자 생존력에 대한 영향을 시사하는 변화가 관찰되었음. 신생자(F1)에서 초기 출생 후 기간 동안 생존력 감소 및 성장 억제가 30mg/kg에서 관찰되었으나, 모든 용량 수준에서 행동 또는 생식 능력에 미치는 영향은 없었음
- 모체 및 F1에 대한 NOAEL은 10mg/kg로 간주됨

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- (랫드)
  - 3주령의 발육기 랫드를 대상으로 실시한 10주 경구 독성시험(투여 시작 시 21일령, 용량 수준: 3, 10, 30mg/kg)에서 체중 증가량 및 사료 섭취량 감소와 체중 증가량 및 사료 섭취량 감소와 관련된 척골 길이 감소가 3mg/kg 이상의 암수에서 관찰되었음. 그러나, 이러한 변화는 매우 경미했으며, 성적 성숙의 지연 또는 동물 신체 상태의 악화를 수반하지 않았음
  - 림프 기관의 위축성 변화를 동반한 백혈구 수 감소가 3mg/kg 이상의 암수에서 관찰되었으며, 약간의 적혈구 관련 매개변수 감소가 3mg/kg 이상의 수컷(헤모글로빈 농도만 영향을 받음) 및 30mg/kg의 암컷에서 관찰되었음. 골수 억제를 시사하는 변화는 없었음. 면역독성 평가에서, T 세포 의존성 항체반응 및 모든 림프구 하위군(주로 CD8+ T 세포 및 자연살해(NK) 세포) 수의 감소가 3mg/kg 이상의 암수에서 관찰되었으며, 이는 델고시티닙의 약리 작용으로 인한 것으로 간주되었음
  - 발육기 랫트에서 관찰된 모든 상기 소견은 유사한 용량 수준 및 노출 수준의 성체 랫트에서도 관찰되었음. 발육기 동물에서 새로운 소견이나 보다 중증의 독성은 관찰되지 않았음
  - 랫드의 발육기 독성에 대한 NOAEL은 30mg/kg을 초과하는 것으로 판단됨
- (미니피그)
  - 35일령의 발육기 미니피그를 대상으로 실시한 1개월 피부 독성시험(델고시티닙 연고 3%, 5%[12, 20mg/kg])에서, 델고시티닙 연고 5%(20mg/kg) 28일 반복 피부 도포 후 투여 관련 소견은 없었음
  - 미니피그의 발육기 독성에 대한 NOAEL은 5%(20mg/kg)를 초과하는 것으로 판단했음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- (랫드)
  - SD 랫트의 2년 경구 발암성시험에서는, ≥3mg/kg/day 용량(수컷만)에서 췌장선방세포 선종 및 피하 지방종이 관찰되었으며, ≥10mg/kg/day 용량(암컷만)에서 흉선종이, 30mg/kg에서 라이디히세포 종양이 관찰되었음. 델고시티닙은 유전독성 잠재성이 없는 것으로 판단되었으며, 따라서 위의 신생물/전신생물적 변화는 유전독성 외 기전을 통해 발생한 것으로 간주되었고 델고시티닙의 약리 작용(즉, JAK 억제)에 직접 또는 부수적으로 관련이 있을 가능성이 높음
- (마우스)
  - ICR 마우스의 피부 발암성시험에서, 1%, 3%, 5% 델고시티닙 연고를 104주간 1일 1회 국소 도포하였음. 최대 5% 델고시티닙 연고(인간 노출의 약 600배) 국소 도포 시 약물 관련 신생물 소견은 관찰되지 않았음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- 국소내성시험

- 피부자극시험

· 델고시티닙 연고 3% 및 부형제의 일차 피부 자극 잠재성은 백색 토끼 및 미니피그를 이용하여 조사하였음. 토끼에서의 1차 피부자극 지수는 부형제 0.42, 3% 연고 0.38로 두 그룹 간의 차이는 크지 않았음. 미니피그에서의 1차 피부자극 지수는 시험물질 또는 대조 물질에서 투여 관련 피부 반응은 관찰되지 않았음(1차 피부자극지수 0.00)

· 델고시티닙의 3가지 크림(20mg/g) 및 연고(30mg/g) 제형의 국소 내성을 평가하기 위해, 4마리의 암컷 미니피그를 대상으로 4주 국소 내성 시험을 실시했음. 결론적으로, 28일 연속 피부 도포한 여러 다른 델고시티닙 제형의 1일 2회 투여는 내약성이 양호했으며 시험 물질 관련 피부 반응은 관찰되지 않았음

- 안자극시험

· 소 각막 혼탁 및 투과성(BCOP) 시험을 이용하여 델고시티닙 연고 부형제, 10mg/g(1%), 30mg/g(3%)의 잠재적 자극성 및 부식성을 평가하였을 때, 3가지 시험물질인 델고시티닙 연고 부형제, 10mg/g, 30mg/g 은 눈에 대한 자극 특성을 보이지 않았음

- 피부감작시험

· Adjuvant and Patch Test를 이용하여 기니피그의 피부 감작시험을 실시하였을 때, 델고시티닙 연고 30mg/g(3%) 또는 델고시티닙 연고 부형제로 감작된 동물들은 델고시티닙 연고 3mg/g, 10mg/g 또는 30mg/g(각각 0.3%, 1%, 3%) 또는 부형제로 야기하였을 때 피부 반응을 보이지 않았음

- 피부 광감작시험

· Adjuvant and Patch Test를 이용하여 기니피그의 피부 광감작시험을 실시하였을 때, 델고시티닙 연고 30mg/g(3%)으로 광감작된 동물들은 UVA 방사선조사를 동반하거나 동반하지 않고 델고시티닙 연고 3mg/g, 10mg/g 또는 30mg/g(각각 0.3%, 1%, 3%) 또는 부형제를 투여했을 때 피부 반응을 보이지 않았음

- 광독성시험

- 마우스의 경구 단회 투여 광독성 시험(용량 수준: 25, 50, 100mg/kg)과 기니피그의 피부 단회 투여 광독성 시험(델고시티닙 연고 3mg/g, 10mg/g 또는 30mg/g 또는 부형제 사용)에서 자외선 조사 후 광독성을 시사하는 소견은 없었음

- 면역독성시험

- 랫트의 4주 경구 면역독성 시험(용량 수준: 3, 10, 30mg/kg)에서, 암수 모두 최저용량 수준(3mg/kg)부터 T 세포 의존성 항체 반응의 용량 의존적 억제, 말초혈액 내 모든 림프구 하위군(주로 CD8+ T 세포 및 NK 세포) 수 감소, 흉선의 미성숙 및 성숙 림프구 수 감소가 관찰되었음. 모든 변화는 델고시티닙의 약리 작용에 기인한 것으로 간주됨

- 면역독성에서 대한 NOAEL은 3mg/kg를 초과하는 것으로 판단됨

- 기타시험

  - 전임상 또는 임상시험에서 관찰된 소견, 즉 골수, EPO 분비, 간기능에 대한 영향을 추가적으로 조사하기 위해 다수의 추적관찰 시험이 수행되었음. 델고시티닙은 골수 기능에 영향을 미치지 않았으며, 고지방 식이를 한 랫트, 글루타티온 고갈 랫트, 식이제한 랫트와 인간 및 랫트 일차 간세포를 이용한 시험에서 간독성을 시사하는 소견은 없었음

- 첨가제

  - 제2a상 임상시험 및 미니피그의 피부 독성시험과 마우스의 피부 발암성시험에서, 델고시티닙은 현탁액 내 원료의약품이 있는 파라핀 기반 연고로 제형화되었음. 제2b상 임상시험 및 그 이후, 제형의 사용자 친화성을 개선하기 위해 용액 내 원료의약품이 있는 새로운 크림 제형이 개발되었으며 모든 크림 첨가제는 미니피그를 대상으로 한 국소 내약성 시험의 일환으로 평가되었음
  - 크림 제형에 사용되는 첨가제는 모두 오랫동안 안전하게 사용되었고, EU/US 약전 첨가제이며, 동일하거나 더 높은 역가로 FDA의 비활성 성분 목록에 등재되어 있음. 모든 첨가제는 이미 만성 피부 질환(예: AD, 습진, 여드름)에 대한 다른 국소 의약품에 사용하도록 허가되었고, 추가적인 독성 적격성 평가는 필요하다고 간주되지 않음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 전반적인 독성자료는 용액 제형인 경구투여와 연고 제형의 국소투여로 실시한 독성시험자료를 제출하였으며, 크림제형으로 미니피그 대상 피부 자극 시험(28일, BID)이 제출되었음
- 델고시티닙이 범JAK 억제제(JAK family 모두 표적)인 관계로 용액 제형인 경구투여 시에는 림프구 수 감소, 적혈구 매개변수 감소 등 상대적으로 높은 독성이 관찰됨
- 반복투여 독성시험에서 경구투여로 실시한 만성독성시험(랫드 6개월, 개 9개월)에서는 랫드에서 피부발적, 림프기관 변화, 적혈구 매개변수 감소 등이, 개에서의 중대한 피부병변(모낭충증) 등의 독성학적 변화가 관찰되나, 피부 적용 시에는 만성독성시험(미니피그 9개월)에서도 투여 방법(거즈를 이용한 반밀봉 상태로 적용)에 의한 피부 독성을 제외하고 독성학적 변화는 크지 않음
- 유전독성시험에서는 in vitro(복귀돌연변이, 체외 염색체이상)에서 음성으로 판명되었고, in vivo 조건에서 경구제(체내 염색체이상)와 연고 제형(소핵시험)으로 실시한 시험에서도 음성으로 판명되어 델고시티닙은 유전독성 잠재성이 없는 것으로 판단되었음
- 생식독성시험에서 경구투여 시 초기배(Seg I)에서 착상후 소실, 생존 배아 수 감소, 배태자(Seg II)에서 모체 영향은 없고 태자의 경우 랫드에서 파상형 늑골 증가, 골격 변이 증가, 흉골분절 골화감소 등, 토끼에서는 착상후 소실 지수 증가, 태자 체중 감소가 있었음. 발육기 독성(랫드; 경구투여, 미니피그; 피부 적용)에서 발육기 동물은 성체 동물과 유사한 정도의 독성이 관찰됨
- 발암성 시험에서 104주 마우스 피부 발암성에서는 신생물 소견이 관찰되지 않았고, 2년 랫드 경구 발암성에서는 신생물 소견이 확인되었으나, 유전독성 잠재성이 없는 점을 감안할 때, 델고시티닙의 약리작용에 의한 직접 또는 부수적인 작용인 것으로 판단함
- 피부자극(연고), 안자극(연고), 피부감작(연고), 피부광감작(연고), 광독성(경구, 연고)에서 잠재성이 없는 것으로 확인됨

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 비임상 효력 및 안전성 약리, ADME에 관한 자료 제출

5.2. 효력시험

5.2.1. 생체 외 시험*(in vitro)*

<table>
<tr><th>시험결과</th></tr>
<tr><td>In Vitro Pharmacodynamics</td></tr>
<tr><td>[인간 JAK 효소에 대한 저해 방식 및 활성 관찰]
- 세포주: 인간 재조합 JAK1, 2, 3, TKY2
- (Ki, nM) JAK1: 2.08 ± 0.32 JAK2: 1.71 ± 0.05 JAK3: 5.45 ± 0.33 TYK2: 13.9 ± 1.1
- (IC50, nM) JAK1: 2.80 ± 0.61 JAK2: 2.64 ± 0.22 JAK3: 12.5 ± 0.3 TYK2: 57.8 ± 9.4</td></tr>
<tr><td>[사이토카인 신호 전달에 대한 저해 효과]
- 세포주: 인간 PBMC
- 개별 사이토카인에 의해 유도된 STAT 인산화의 억제 효과
<table>
<tr><th>IL-2 유도 STAT5</th><th>IL-6 유도 STAT3</th><th>IL-23 유도 STAT3</th><th>IFN-α 유도 STAT1</th><th>GM-CSF 유도 STAT5</th></tr>
<tr><td>IC50 39.6 ± 9.0</td><td>IC50 32.5 ± 14.5</td><td>IC50 84.3 ± 11.3</td><td>IC50 18.1 ± 2.6</td><td>IC50 304 ± 22</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>Effects on Cells Functions</td></tr>
<tr><td>[IL-2에 의해 유도된 T-세포의 활성화 및 분화에 대한 저해 효과]
- 세포주: 인간 말초혈액 분리 T-세포, 마우스 비장 분리 T-세포 및 랫드 비장 분리 T-세포
<table>
<tr><th>인간 T-세포</th><th>마우스 T-세포</th><th>랫드 T-세포</th></tr>
<tr><td>IC50 8.9 ± 3.6</td><td>IC50 10.9 ± 1.5</td><td>IC50 15.3 ± 5.4</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>[IL-21에 의해 유도된 B-세포의 활성화 및 분화에 대한 저해 효과]
- 세포주: 인간 말초혈액 분리 B-세포
<table>
<tr><th>인간 B-세포</th></tr>
<tr><td>IC50 49.2 ± 5.6</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>[IL-4에 의해 유도된 비만세포(Mast Cell)의 활성화 및 분화에 대한 저해 효과]
- 세포주: 3명의 공여자의 인간 제대혈 유래 Mast Cell(hCBMCs)
<table>
<tr><th>인간 hCBMCs</th></tr>
<tr><td>평균 IC50 135 ± 24</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>[GM-CSF에 의해 유도된 단핵구(Monocyte)의 활성화에 대한 저해 효과]
- 세포주: 3명의 공여자의 인간 말초혈액 유래 단핵구(Monocyte)</td></tr>
</table>

시험결과
인간 Monocyte 평균 IC50 277 ± 146
[사이토카인에 의한 유도가 없는 섬유아세포(Fibroblast)의 분화에 대한 저해 효과] - 세포주: 인간 폐 Fibroblast - 시험결과: 모든 농도에서 부형제 군 대비 50% 이상 세포 증식이 감소되는 농도가 관찰되지 않았으며, 최대 10μM 까지 유의미한 영향이 관찰되지 않았음(IC50 >10,000 nM)
[피부 장벽 기능과 관련된 분자의 발현 효과] - 세포주: 인간 케라틴 생성세포(Keratinocyte) - 시험결과: 모든 단백질의 mRNA Expression이 증가하는 경향이 관찰
[피부 장벽에 대한 효과] - 세포주: 인간 케라틴 생성세포(Keratinocyte) - 시험결과: Filaggrin mRNA Expression ↑, Loricrin mRNA Expression ↑

5.2.2. 생체 내 시험*(in vivo)*

시험결과
Effect on DNFB Induced Dermatitis
[피부 염증 및 항체 생성에 대한 효과] -마우스(암컷, 군 당 10마리), 경구, 29일 반복투여 -시험군(델고시티닙): 0.3, 3, 30 mg/kg -대조군(사이클로스포린): 30 mg/kg -시험군에서 용량-의존적인 피부 염증 감소가 관찰되었으며, 조직 병리학적 변화와 항체 형성이 관찰됨(≥3 mg/kg 용량에서 의미있는 효과 관찰) -대조군에서도 피부 염증 감소와 IgE 항체 형성 강화가 관찰됨
Effect on DNCB Induced Dermatitis
[피부 염증에 대한 효과] -랫드(수컷, 군 당 8-9), 외용, 21일 반복투여 -시험군(델고시티닙): 0.03, 0.3, 3%(0.3, 3, 30 mg/g) 농도로 왼쪽 귀 양 표면에 10μL 씩, 총 20μL 도포 -대조군(타크리로무스): 0.1%(1 mg/g) 농도로 왼쪽 귀 양 표면에 10μL 씩, 총 20μL 도포 -시험군에서 용량-의존적인 피부 염증 감소가 관찰됨(≥0.3% 용량에서 의미있는 효과 관찰) -대조군에서도 피부 염증 감소가 관찰됨
[정상 랫드에서 피부 두께 변화 효과] -랫드(수컷, 군 당 6), 외용, 21일 반복투여 -시험군(델고시티닙): 3%(30 mg/g) 농도로 왼쪽 귀 양 표면에 10μL 씩, 총 20μL 도포 -대조군: 타크리로무스 0.1%, 베타메타손 발레산염 0.12%, 디플루프레드네이트 0.05% 농도로 왼쪽 귀 양 표면에 10μL 씩, 총 20μL 도포 -시험군에서는 귀 두께에 변화가 없었으며, 대조군 중 타크리로무스와 베타메타손에서는 변화가 없었으나, 디플루프레드네이트 투여군에서는 피부 두께 증가가 관찰됨

시험결과
Effect on Scratching Behavior
[IL-31로 유도된 긁기 행동에 대한 효과] -마우스(암컷, 군 당 5-6), 경구, 5일 반복투여 -시험군(델고시티닙): 3, 30 mg/kg -대조군(시클로스포린): 30 mg/kg(최대 내약용량 해당) -시험군에서 용량-의존적인 긁는 행동 감소가 관찰됨(30 mg/kg 용량에서 의미있는 효과 관찰) -대조군에서는 억제 효과가 관찰되지 않음
[IL-31로 유도된 긁는 행동에 대한 효과] -마우스(수컷, 군 당 16), 외용, 1일 단회투여(IL-31 주사 15분 전에 약물 투여) -시험군: DMSO 5%를 포함하는 아세톤 용액에 녹인 델고시티닙 0.03, 0.3, 3%(0.3, 3, 30 mg/g) 농도로 총 20μL 도포 -시험군에서 용량-의존적인 긁는 행동 감소가 관찰됨(≥0.3% 농도에서 의미있는 효과 관찰)

5.2.3. 이차 약력학

- 델고시티닙의 투여로 목표 외 효과가 발생할 가능성이 제한적임을 간접적으로 확인함

시험결과
[다양한 키나아제에 대한 효과] -ROCK-II 효소에서만 IC50 141 nmol/L, 그 외 49개 키나아제의 경우 IC50 >1000 nmol/L -다른 키나아제에서 유의미한 효과는 관찰되지 않았음
[다양한 수용체 및 효소에 대한 효과] -모든 수용체-리간드 결합 및 효소 활성에 대한 IC50이 >10 μmol/L로 관찰됨

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

시험항목	세부항목	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용 경로	투여량 (mg/kg)	시험결과	GLP 여부
중추신경계	in vivo	SD랫드(M) 군 당 6마리	경구	0(부형제), 3, 10, 30	[Modified Irwin's method] -단회투여 후 ~24h 까지 전반적인 시험동물의 상태 및 행동 관찰 결과, 3 mg/kg 투여군은 특이사항 없음 -10, 30 mg/kg 투여군에서 0~2h 사이에 피부가 붉어지는 발적 현상이 관찰됨(30 mg/kg 투여군은 6마리 모두 관찰, 10 mg/kg 투여군은 2-3/6마리 관찰. 이후 4~24h 시점에는 관찰되지 않음)	Yes
순환기계	in vitro	Human/ HEK293 cells	-	양성 대조군, 0(부형제),	[hERG Current assay] -hERG 전류 측정 결과, 부형제 군 대비 3 μM 처리군에서 변화 없음	Yes

				3, 10, 30 μM	-10, 30 μM 처리군에서 부형제 군 대비 hERG 전류를 4.7 및 10.4% 억제함 -양성 대조군의 경우 95.5% 억제함	
	in vivo	비글견(M) 군 당 4마리 *용량-증량, 6일 간격	경구	0(부형제), 0.3, 1, 3	[Telemetry method] -투여 후 ~24h 까지 혈압(수축기, 이완기, 평균), 심박수, ECG 측정 결과, 부형제군 대비 0.3, 1 mg/kg 투여군에서 변화 없음 -3 mg/kg 투여군에서 혈압 감소와 일시적인(0.5~2h) 심박수 증가의 경향 관찰, ECG에는 변화 없음	Yes
		SD랫드(M) 군 당 6마리	경구	0(부형제), 3, 10, 30	-투여 후 ~8h 까지 혈압(수축기, 이완기, 평균) 및 심박수 측정 결과, 부형제군 대비 3, 10 mg/kg 투여군에서 변화 없음 -30 mg/kg 투여군에서 혈압 감소와 일시적인(0.5~2h) 심박수 증가의 경향 관찰	No
호흡기계	in vivo	비글견(M) 군 당 4마리 *용량-증량, 6일 간격	경구	0(부형제), 0.3, 1, 3	[Blood gas analysis] -투여 후 ~24h 까지 호흡수 및 동맥 혈액내 가스(산소, 이산화탄소, 헤모글로빈 산소포화도) 측정 결과, 모든 투여군의 호흡 매개변수에서 유의미한 변화가 관찰되지 않음	Yes

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 델고시티닙의 PK 프로파일은 다양한 동물 종를 대상으로 수행되었으며(마우스, 랫트, 토끼, 비글견, 미니피그), 특히 외용 투여의 경우 델고시티닙 또는 14C-델고시티닙이 함유된 연고 및/또는 크림 제형으로 수행됨(랫트, 미니피그, in vitro 인체 피부 활용)
- 델고시티닙의 경구 투여에서 AUC는 식이의 영향이 관찰되지 않았음(Cmax는 약간 감소)
- 델고시티닙의 경구 투여에서 반복투여로 인한 축적의 경향은 관찰되지 않았음
- 비임상 동물에서의 주요 제거 경로는 소변과 대변이며, 랫드에서의 관찰 결과 담즙으로도 약 10% 배설되는 것이 관찰됨

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

1) 생체이용률

- 외용

- 정상 랫드 피부 및 테이프 박리법으로 손상된 랫드 피부에 델고시티닙 연고 30 mg/g(개별 개체 당 2.4mg, 약 10 mg/kg 해당)을 단회 투여한 후 관찰된 노출도를 iv 투여(1 mg/kg)와 상대 생체이용률(BA)을 비교한 결과, 정상 피부는 2.6±0.9%, 손상된 피부는 5.4±2.8%로 관찰됨
- 4마리의 수컷 미니피그의 체표면적 10% 범위에 델고시티닙 연고 30 mg/g(약 12 mg/kg 해당) 및 크림 20mg/kg(약 8 mg/kg 해당)을 단회(개방) 및 7일 반복(반밀봉) 투여한 후 관찰된 노출도를 iv 투여와 상대 BA를 비교한 결과, 크림 및 연고 두 가지 제형 모두 ≤2%의 BA가 관찰됨(제7일 기준, 크림 최대 0.88%, 연고 최대 1.57%)

• 경구
- 마우스에서 델고시티닙의 iv 투여(1 mg/kg) 대비 경구 투여(3 mg/kg)의 노출도를 비교한 결과, BA는 약 70.7%로 관찰됨
- 랫드에서 델고시티닙 및 방사능 표지 14C-델고시티닙으로 iv 투여(1 mg/kg) 대비 경구 투여(1 mg/kg)의 노출도를 비교한 결과, BA는 각각 44.9%, 59.1%로 관찰됨
- 발육기 랫드(3주령)에서 방사능 표지 14C-델고시티닙으로 iv 투여(1 mg/kg) 대비 경구 투여(1 mg/kg)의 노출도를 비교한 결과, BA는 89.1%로 관찰됨
- 비글견에서 델고시티닙 및 방사능 표지 14C-델고시티닙으로 iv 투여(1 mg/kg) 대비 경구 투여(1 mg/kg)의 노출도를 비교한 결과, BA는 각각 76.2%, 89.3%로 관찰됨

2) 약동학 파라미터

• 외용
- 정상 랫드 피부 및 테이프 박리법으로 손상된 랫드 피부에 델고시티닙 연고 30 mg/g(개별 개체 당 2.4mg, 약 10 mg/kg 해당)을 단회 투여한 후 약동학 파라미터를 비교한 결과, 정상 피부 대비 손상된 피부에서 AUC0-24가 약 5배 증가하였으며, Cmax는 약 8배 증가함. Tmax는 손상된 피부에서 1.7h 이었으나 정상 피부에서는 6h로 약 3배 지연됨

• 경구 또는 iv
- 랫드에서 델고시티닙을 iv 투여(1 mg/kg) 및 경구 투여(1 mg/kg)한 후 약동학 파라미터를 비교한 결과는 아래와 같음

3) 용량 비례성

• 외용
- 정상 랫트 피부에 델고시티닙 연고 3mg/g, 10mg/g, 30mg/g(델고시티닙으로 개체 당 0.24, 0.8, 2.4mg, 약 1, 3, 10mg/kg 해당)를 도포한 결과, AUC0-24는 용량 비례보다는 낮게 증가하였으며, Cmax 및 AUC0-t는 증가하지 않았음

• 경구
- 랫드에서 경구투여 시 Cmax 및 AUC0-inf는 0.3~3mg/kg의 용량 범위에서 용량 비례적으로 증가함
- 비글견에서 경구투여 시 Cmax 및 AUC0-inf는 0.1~1mg/kg의 용량 범위에서 용량 비례적으로 증가함

4) 식이 영향

- 경구
  - 마우스에서 식후 Cmax 및 AUC0-inf는 각각 공복 대비 0.4배 및 0.9배
  - 랫드에서 식후 Cmax 및 AUC0-inf는 각각 공복 대비 0.5배 및 0.8배
  - 비글견에서 식후 Cmax 및 AUC0-inf는 각각 공복 대비 0.6배 및 0.8배

5) 반복투여 TK

- 외용
  - 미니피그에 델고시티닙 연고(델고시티닙으로 1.2, 4, 12mg/kg)을 1개월 간 QD로 투여한 후 제 1일 및 28일에 혈장 농도를 측정한 결과, 모든 용량과 측정 시점에서 정량 하한 미만(0.5 ng/mL)으로 관찰됨
  - 미니피그에 델고시티닙 연고(델고시티닙으로 4, 12, 20mg/kg)을 9개월 간 QD로 투여한 후 제 1일 및 13, 28, 36주에 혈장 농도를 측정한 결과, 델고시티닙에 대한 전신 노출은 모든 측정 시점에서 용량 의존적으로 증가함. 제 1일과 13주 시점에는 전신 노출이 명백하게 증가하였으나, 그 이후 축적의 경향은 관찰되지 않았음
  - 발육기 미니피그(30일령)에게 day 1에 iv(0.1 mg/kg)로 단회 투여한 뒤 day 3에 델고시티닙 연고 30mg/g(델고시티닙으로 12mg/kg)을 단회, day 6~33에 델고시티닙 연고 50mg/g(델고시티닙으로 20mg/kg)을 28일 반복투여 한 후 혈장 델고시티닙을 관찰함. 피부 도포 후 혈장 델고시티닙은 정량 하한 미만(0.5 ng/mL)으로 관찰됨

- 경구
  - 랫트에게 3, 10, 30mg/kg 용량으로 3개월 반복투여한 결과, 성별의 차이 또는 반복투여에 따른 축적의 경향은 관찰되지 않았으며, Cmax 및 AUC0-24는 용량-의존적으로 증가함. 발육기 랫트에게 3, 10, 30mg/kg 용량으로 10주 간 반복투여한 결과에서도 동일하게 관찰됨.
  - 비글견에게 0.3, 1, 3mg/kg 용량으로 3개월간 반복투여한 결과, 성별의 차이 또는 반복투여에 따른 축적의 경향은 관찰되지 않았으며, Cmax 및 AUC0-24는 용량-의존적으로 증가함. 0.1, 0.6, 3mg/kg 용량으로 9개월간 반복투여한 결과에서도 동일하게 관찰됨

6) 제형의 영향

- 외용
  - 미니피그에게 델고시티닙 연고 30mg/g(델고시티닙으로 12mg/kg) 및 델고시티닙 크림 20mg/g(델고시티닙으로 8mg/kg)을 단회 투여할 때, 델고시티닙에 대한 전신 노출(Cmax 및 AUC0-24)은 유사하였음. 7일 반복 투여에서도 유사한 경향이 관찰되었음
  - 인간 피부 체외이식편(in vitro) 및 마취된 돼지 피부(in vivo)에서 연고(30mg/g)와 크림(20mg/g)의 피부 침투를 비교한 개방형 흐름 미세관류 시험 결과, 연고 대비 크림에서 더 높은 흡수가 관찰됨

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

1) 조직 방사능 분포

- 외용
  - 정상 랫드 피부 및 테이프 박리법으로 손상된 랫드 피부에 델고시티닙 연고 30 mg/g(개별 개체 당 2.4mg, 약 10 mg/kg 해당)을 단회 투여한 후 조직 방사능 농도를 측정한 결과,

· 정상 랫드 피부에서는 24시간 시점에 도포 부위에 도포된 방사능 용량의 1.54%가 검출되었으며, 간, 신장, 췌장, 맹장, 대장에서도 방사능이 검출되었으나, 이러한 조직 내 방사능 분포는 매우 낮았음(0.01% 미만). 168시간 시점에는 도포 부위에서만 1.61%가 검출됨

· 손상된 랫드 피부에서는 투여 부위 피부, 맹장, 대장을 제외한 모든 조직에서 투여 후 1시간 시점에 최대 농도에 도달함. 1시간 시점에 도포 부위에 도포된 방사능 용량의 1.14%가 검출되었으며, 소뇌, 뇌하수체, 갑상샘, 골수, 백색 지방조직을 제외한 모든 조직에서 검출되었음. 도포 부위 피부 외에 방사능의 농도가 혈장 방사능 농도 대비 3배 이상인 조직으로 신장, 소장, 간, 피부, 부신, 전립선이 확인되었음. 24시간 시점에는 도포 부위 피부에서 2.13%가 검출되었으며, 방사능의 농도가 혈장 방사능 농도 대비 3배 이상인 조직으로 피부, 맹장, 대장, 소장, 간, 신장, 동맥, 피부, 정낭이 확인되었음. 도포 후 96시간 및 168시간 시점에도 도포 부위 피부의 방사능은 각각 2.43%, 2.92%로 24시간 시점과 유사하게 유지되었으며, 도포 부위 외 저직에서는 0.02% 이하로 매우 낮은 분포만이 관찰되었음

- 경구
  - 랫트에게 14C-델고시티닙(1mg/kg)을 경구 투여한 후 각 조직의 방사능 농도를 관찰한 결과, 0.5시간 시점에 모든 조직에서 최고 농도에 도달하고 혈장 방사능 농도 대비 3배를 초과하는 조직은 위장관 외에 신장, 간, 동맥, 부신이었음. 168시간 시점에는 모든 조직에서 최대 농도 대비 5% 미만으로 소실되었음. 분포는 광범위하고 빠르게 진행됨. 소장과 신장, 위, 간을 포함하여 투여 후 흡수 및 소실 장기에서 방사능 농도가 가장 높게 관찰되었음
  - 발육기 랫트(3주령)에서 14C-델고시티닙(1mg/kg)을 경구 투여한 후 조직의 방사능 농도를 관찰한 결과, 0.5 시간 시점에 혈장 방사능 농도 대비 5배를 초과하는 조직은 위장관 외에 신장 및 간이었음. 168시간 시점에는 모든 조직에서 최대 농도 대비 5% 미만으로 소실됨
  - 비글견에게 14C-델고시티닙(1mg/kg)을 경구 투여한 후 각 조직의 방사능 농도를 관찰한 결과, 투여 후 168 시간 시점에, 모든 조직은 방사능 농도가 혈장 방사능 농도 보다 높게 관찰됨. 특히 멜라닌 함유 조직, 색소침착 피부, 안구는 방사능 농도가 혈장 방사능 농도의 150배를 초과했으며, 색소침착 피부의 경우 비색소침착 피부의 약 10배로, 멜라닌에 대한 친화도가 시사되었음. 혈장 방사능 농도의 20배 이상인 방사선 농도는 안구 및 색소침착 피부 외에 갑상선, 동맥, 간, 비색소침착 피부, 담낭, 비장, 악하선으로 관찰됨

2) in vitro 단백질 결합 및 혈구 분포도

- 14C-델고시티닙으로 수행된 마우스, 랫트, 토끼, 개, 미니피그, 인간에서 혈장 단백질 결합은 각각 28.4~29.4%, 23.5~27.1%, 26.1~27.5%, 17.7~22.2%, 20.7~23.0%, 21.8~29.1%로, 시험한 모든 동물 종에서 낮은 편이었으며 유의한 종 차이는 없었음
- 14C-델고시티닙으로 수행된 랫트, 개, 인간에서 혈구로의 분포율은 55.3~56.0%, 58.5~59.6%, 57.6%~60.2% 였으며, 랫트, 개, 인간에서 혈액/혈장 농도 비는 각각 1.37~1.40, 1.27~1.31, 1.40~1.49로 종별 차이를 보이지 않았음

3) 태반 분포

- 경구
  - 임신 18일째 랫트에게 14C-델고시티닙(1mg/kg) 경구 투여 후 ~48h 까지의 모체 조직 및 태자, 태반의 방사능을 관찰한 결과, 모든 태자 조직에서 0.5h 시점에 최대 방사능 농도가 관찰되었음. 0.5h에 모체 혈장 농도

와 동등 이상인 조직은 비장(3.59배)이었으며, 그 외 태자 조직은 모체 혈장의 0.68배 미만, 태자 전신 분포율은 투여 용량의 0.03% 미만이었음. 투여 후 48h에는 태자 폐, 간, 위장관, 전신, 신장, 피부, 혈액, 뇌의 방사능 농도는 모체 혈장 방사능 농도의 1.00~2.00배였으며, 그 외 조직은 검출한계 미만이었음

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- *in vitro*
  - NADPH를 처리한 피부 미세소체 내 14C-델고시티닙의 배양 결과, 델고시티닙은 인간 피부 미세소체에서 대사되지 않았음
  - NADPH를 처리한 간 미세소체 내 14C-델고시티닙의 배양 결과, 델고시티닙은 미니피그 외 동물(마우스, 랫트, 토끼, 개)의 간 미세소체에서 거의 대사되지 않았음. 마우스, 랫트, 토끼, 미니피그에서는 M1, 2, 3이 확인되었으며, 개에서는 M2, 3이 확인됨
  - NADPH를 처리한 인간 간 미세소체 내 14C-델고시티닙의 배양 결과, 델고시티닙은 거의 대사되지 않았음
  - NADPH를 처리한 인간 재조합 CYP 동형(CYP1A1, 1A2, 1B1, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, 3A5)과 14C-델고시티닙의 배양 결과, 델고시티닙은 CYP1A1, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4에 의해 대사되었고, CYP1A1, CYP2C19, CYP2D6은 M3을, CYP3A4는 M1, M2, M3을 생성함. 그 외 다른 CYP에 의한 대사는 관찰되지 않았음
  - CYP 억제제가 존재하는 상태에서 처리한 인간 재조합 CYP 동형 4가지와 14C-델고시티닙의 배양 결과, 델고시티닙은 델고시티닙의 대사는 CYP3A4/5 특이적 억제제인 케토코나졸에 의해 유의하게 대사가 저해됨
  - CYP1A2, 2B6, 3A4에 대한 유도 잠재성을 평가하기 위해 각 CYP 동형의 양성 대조물질 과 델고시티닙을 인간 간세포에 배양한 후 각 CYP 동형의 효소 활성 및 mRNA 수치를 관찰한 결과, 델고시티닙에 의한 유도 효과는 관찰되지 않았음

- *in vivo*
  - 14C-델고시티닙의 in vitro 대사 시험에서 얻은 검체와 델고시티닙 경구 투여 후의 랫트, 개, 인간 혈장 검체를 사용하여 관찰한 결과, 모약물 외 총 5개(M1~5) 대사체가 확인됨
  - 랫트 및 개에게 14C-델고시티닙(1mg/kg) 단회, 경구 투여 후 랫트는 0.5h, 개는 2h 시점에 채취한 혈장 검체를 확인한 결과, 두 종 모두에서 혈장 내 주요 성분은 모약물이었음(랫트 92.3%, 개 80.9%). 핵심 대사체로는 M3이 랫트에서 7.7%, 개에서 16.8%로 관찰됨
  - 사람에서 델고시티닙 50mg을 14일간 경구, 반복투여 후 0~24h 시점에 채취한 혈장 검체를 관찰한 결과, 혈장 내 주요 성분은 모약물이었으며, M1~5의 평균 혈장 농도 백분율은 2% 미만이었음
  - 담도삽관 랫트에게 14C-델고시티닙(1mg/kg)을 경구 투여 후 ~24h에 채취한 소변, 대변 및 담즙 검체를 확인한 결과, 3가지 종류 검체 모두에서 주요 성분은 모약물이었음(각각 93.1%, 75.7%, 68.3%). 그 다음 높은 수준은 M3로 약 6~7%의 비율로 확인됨(각각 7.0%, 6.6%, 5.7%). 투여된 방사능 대비 각각의 경로로 배설된 방사능은 소변이 42.1%, 대변이 55.8%, 담즙이 10.9%로 확인됨
  - 발육기 랫트의 경우에도 소변 및 대변에서 주요 성분은 모약물이었으며, 대사체로서 M3가 약 5% 수준으로 소변 및 대변에서 관찰됨
  - 개에게 14C-델고시티닙(1mg/kg)을 경구 투여 후 ~24h에 채취한 소변, 대변 검체를 확인한 결과, 투여된 방사능 대비 각각의 경로로 배설된 방사능은 소변이 59.6%, 대변이 35.9%로 확인됨. 소변에서의 주요 성분은 모약물 및 M3로 확인되었으며, 그 비율은 소변의 경우 각각 53.2%, 33.6%로, 대변의 경우 각각 25.9%, 39.6%

로 확인됨

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 외용
  - 정상 랫트 피부 및 테이프 박리법으로 손상된 랫드 피부에 델고시티닙 연고 30 mg/g(개별 개체 당 2.4mg, 약 10 mg/kg 해당)을 단회 투여한 후 소변 및 대변 방사능 농도를 측정한 결과,
    · 정상 랫트 피부에서는 168시간 까지 도포 부위에 도포된 방사능 용량의 0.82%, 0.44%가 각각 소변 및 대변으로 배설되었으며, 대부분의 방사능은 도포 부위의 피부 연고에서 회수되었음. 소변 및 대변의 총 배설량으로부터 추정된 피부 도포 후 흡수된 방사능은 약 1.43%로 계산됨
    · 손상된 랫트 피부에서는 168시간 까지 도포 부위에 도포된 방사능 용량의 4.19%, 1.90%가 각각 소변 및 대변으로 배설되었으며, 대부분의 방사능은 도포 부위의 피부 연고에서 회수되었음. 소변 및 대변의 총 배설량으로부터 추정된 피부 도포 후 흡수된 방사능은 약 6.31%로 계산되어, 이는 정상 랫드 피부 투여 대비 4.4배였음

- 경구 또는 iv
  - 랫트에게 14C-델고시티닙(1mg/kg)을 경구 또는 정맥 투여 후 ~168h 까지 소변 및 대변, ~24h까지 호기 내 방사능을 측정하여 배설을 계산한 결과, 두가지 투여 경로 모두 투여 후 24h 이내에 대부분의 배설이 완료되었음. 경구 투여 시에는 소변 45.6%, 대변 57.1%, 호기 내 배설 0.1%로 관찰됨. 정맥 투여 시에는 소변 65.4%, 대변 30.9%, 호기 내 배설 0.1%로 관찰됨
  - 발육기 랫트(3주령)의 경우 경구 투여 후 ~168h 까지 관찰 결과 소변 52.3%, 대변 44.8% 배설이 관찰됨
  - 개에게 14C-델고시티닙(1mg/kg)을 경구 또는 정맥 투여 후 ~168h 까지 소변 및 대변 내 방사능을 측정함. 모든 투여 경로에서 ~48h 이내에 대부분의 방사능은 소실되었음. 경구 투여 후 168h 까지 투여된 방사능의 61.9%, 36.7%가 각각 소변 및 대변으로 배설됨. 정맥 투여에서는 68.6%, 27.5%가 각각 소변 및 대변으로 배설됨
  - 담도삽관 랫트에게 14C-델고시티닙(1mg/kg)을 경구 투여 후 ~48h에 채취한 소변, 대변 및 담즙 검체를 확인함. 경구 투여 후 48h 까지 투여된 방사능의 49.0%, 37.6%, 10.9%가 각각 소변, 대변, 담즙으로 배설됨. 정맥 투여에서는 48h 까지 투여된 방사능의 61.7%, 10.2%, 14.1%가 각각 소변, 대변, 담즙으로 배설됨

- 모유로의 분비를 확인하고자 수유 중인 랫트의 수유 12일차에 14C-델고시티닙(1mg/kg)을 경구 투여 후 방사능 농도를 확인한 결과, 모유 내 방사능의 AUC0-inf는 혈장 내 방사능 대비 2.59배로 관찰됨. 모유 대 혈장의 비율은 0~24h 까지 증가하다가 48h 시점에는 감소하였으며, 모유 내 방사능 농도는 혈장의 방사능과 유사한 tmax, t1/2를 보임

5.4.5. 약물 상호작용

- P-gp 또는 BCPR의 기질인지 여부를 확인하고자 Caco-2 세포를 이용하여 14C-델고시티닙의 세포횡단 수송을 확인한 결과, 델고시티닙은 P-gp의 기질인 것으로 확인됨
- OAT1, 2, 3의 기질인지 여부를 확인하고자 각 수송체 cDNA를 포함하는 벡터 또는 대조 백터를 이입한 HEK293 세포를 이용하여 14C-델고시티닙의 시간 의존적 흡수를 확인한 결과, 델고시티닙은 OAT1의 기질이 아니며, OAT3 및 OCT2의 약한 기질인 것으로 확인됨

- MATE 1 및 2의 기질인지 여부를 확인하고자 각 수송체 cDNA를 포함하는 벡터 또는 대조 백터를 이입한 HEK293 세포를 이용하여 14C-델고시티닙의 흡수를 확인한 결과, 두가지 모두에 대한 기질이 아닌 것으로 확인됨
- 델고시티닙이 다른 수용체에 대한 억제제로서 작용하는지 여부를 확인하고자 Caco-2 세포 또는 HEK293 세포를 이용하여 각 수송체의 기질의 IC50을 확인함. 델고시티닙은 P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1, MATE2-K에 영향을 주지 않았으며 OAT1, OAT3 매개 흡수를 억제했으나, IC50은 각각 1.59, 6.38 μM 이었음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 효력에 관한 자료 검토 결과,
  - *in vitro* 시험에서 델고시티닙에 의한 JAK 억제 효과가 nM 단위에서, 농도 의존적으로 관찰됨. 또한 사이토카인 자극으로 유도된 STAT 인산화 수준의 변화 관찰을 통해 모든 JAK 계열 키나아제가 관여하는 사이토카인(IL-6, IL-2, IFN-α, GM-CSF, IL-23)의 STAT 인산화를 농도 의존적으로 억제함을 확인할 수 있었음. 또한 인간 T-세포, B-세포, 비만세포, 단핵구 및 케라틴 생성세포에서 델고시티닙은 사이토카인에 의한 유도 증식을 억제하는 것으로 확인됨. 특히 T-세포의 경우 다양한 종(랫드, 마우스)에서도 동일한 결과가 재현되었음. 이차 약력학 시험에서는 모든 키나아제 및 수용체, 효소 등에 억제 활성이 없었음. 다만 ROCK-II 효소를 억제하였으나(IC50 141nM), 그 수준은 JAK 키나아제에서의 활성 대비 ≥10배 낮았으므로 표적 외 활성은 약하거나 없을 것으로 추정됨
  - *in vivo* 시험에서는 합텐(DNFB, DNCB)을 이용한 접촉성 피부염 동물모델에서 델고시티닙 경구 투여 시 ≥3 mg/kg, 국소 외용 투여 시 ≥3%(3 mg/g) 용량에서 귀 부종 및 피부의 조직학적 변화가 대조군 대비 유의적으로 변화한 것이 관찰되었음. 추가로 IL-31로 유도된 마우스의 긁기 행동에 대한 델고시티닙의 영향을 관찰하였으며, 용량 의존적인 긁기 행동 감소가 관찰되었음(아토피 피부염의 핵심 증상인 소양증을 담당하는 말초신경 활동을 델고시티닙이 JAK 경로를 통해 조절한 것으로 추정)

- 약리에 관한 자료 검토 결과,
  - 안전성 약리에 대한 자료로서 중추신경계, 순환기계 및 호흡기계에 대한 영향을 관찰함. 중추신경계에서 관찰된 델고시티닙 10, 30 mg/kg 투여 후 0~2h 시점에 발생하는 피부 발적은 말초 혈관 이완 효과로 추정할 수 있으며, 이는 순환기계에서 관찰된 혈압 감소 변화와도 일치함(심박수 증가는 혈압 감소에 의한 반사성 빈맥으로 추측 가능)

- ADME에 관한 자료 검토 결과,
  - 경구로 투여되는 델고시티닙은 흡수가 빠르고 조직에 광범위하게 분포되며(tmax 1시간 이내), 간 및 신장 경로 경로에 의해 소변 및 대변으로 배설되었음. 경구 투여 후 노출도는 용량 비례적으로 증가하였으며, 식이의 영향은 관찰되지 않았음
  - 정맥으로 투여되는 델고시티닙은 빠르게 소실되어(t1/2 약 2시간), 경구 투여와 동일하게 소변 및 대변으로 배설되었음
  - 피부로 투여되는 델고시티닙의 대부분은 도포 부위 연고에서 회수되었으며, iv 투여 대비 BA는 정상 피부가 2.6%, 손상된 피부가 5.4%였음(랫트 기준). 정상 피부 상태, 미니피그의 경우 더 낮은 BA가 관찰됨(2% 미만). 미니피그에 외용으로 투여된 반복투여 TK에서도 델고시티닙의 혈장 농도는 정량 하한 미만(0.5 mg/mL)으

로 관찰되었음

- 정상 피부 대비 각질이 손상된 피부에서의 흡수도가 증가하였으며(AUC0-24 기준 약 5배), Cmax는 약 8배 증가함. Tmax는 손상된 피부에서 1.7h 이었으나 정상 피부에서는 6h로 약 3배 지연됨
- 개에서 수행된 분포 시험 중 특히 안구 및 색소침착 피부의 방사능 농도가 높게 관찰되어 멜라닌에 대한 친화도가 시사됨
- 인간 특이적인 대사체는 관찰되지 않았으며, 인간 피부 미세소체에서의 대사도 관찰되지 않았음
- 델고시티닙은 모유로 배설되며, 태반을 통과하여 태자 조직으로 분포됨
- 발육기 랫트에서의 유의적인 ADME 변화는 관찰되지 않았음

- DDI에 관한 자료 검토 결과,
  - 델고시티닙의 대사에 가장 많이 관여한 효소는 CYP3A4로 추정됨
  - 델고시티닙은 P-gp의 기질이고 OAT3 및 OCT2에 대한 약한 기질이며, BCRP, OAT1, MATE1, MATE2-K의 기질은 아니었음. P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1 또는 MATE2-K에 대해 억제 효과는 관찰되지 않았으며, OAT1 및 OAT3에 대한 억제 효과를 보였으나 IC50 값은 각각 1.59μM 및 6.38μM 이었음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- TOC 제출(EMA)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 총 14건 제출
  - 신청 적응증을 입증하는 임상시험으로 3건의 3상 임상시험(LP0133-1401, 1402 및 1403), 2건의 2상 임상시험(LP0133-1180 및 1273) 및 1건의 1상 임상시험(LP0133-2285)이 제출됨
  - 다른 적응증에 대한 임상시험으로부터 수집한 추가 안전성 자료: 아토피 피부염(완료된 제1상 시험 LP0133-1181 및 제2b상 시험 LP0133-1275)

단계	시험번호	목적	설계	대상자	투여군
1상	LP0133-1408	안전성 광독성	무작위, 이중눈가림, 단회	건강인 35명	델고시티닙 크림 1, 3, 8, 20mg/g vs 부형제
1상	LP0133-1409	안전성·PK QT/QTcF	무작위, 이중눈가림, 위약대조, 단회	건강인 40명	델고시티닙 캡슐 1.5, 3, 6, 12mg
1상	LP0133-1411	안전성 광알레르기원성	무작위, 이중눈가림	건강인 60명	델고시티닙 크림 20mg/g vs 부형제
1상	NBX1-1 (JT, 일본)	안전성·PK	무작위, 단일눈가림, 위약 대조	건강인 64명	델고시티닙 정제 1, 5, 25, 50, 100mg
손 습진					
1상	LP0133-2285	안전성·PK	공개, 반복	CHE 16명	델고시티닙 크림 20mg/g BID
2a상	LP0133-1180	안전성·유효성 PK/PD	무작위(2:1), 이중눈가림	CHE 91명	델고시티닙 연고 30mg/g vs 부형제 BID
2b상	LP0133-1273	안전성·유효성 PK/PD	무작위(1:1:1:1), 이중눈가림, 용량증량	CHE 258명	델고시티닙 크림 1, 3, 8, 20mg/g vs 부형제 BID
3상	LP0133-1401	안전성·유효성 PD	무작위(2:1), 이중눈가림	CHE 487명	델고시티닙 크림 20mg/g vs 부형제 BID

3상	LP0133-1402	안전성·유효성 PK	무작위(2:1), 이중눈가림	CHE 472명	델고시티닙 크림 20mg/g vs 부형제 BID
3상	LP0133-1403	장기 안전성	공개 연장	CHE 769명	델고시티닙 크림 20mg/g BID
3상	LP0133-1426 (진행 중)	안전성·유효성 PK	무작위, 이중눈가림	CHE (만 12~17세 청소년)	델고시티닙 크림 20mg/g vs 부형제 BID
3상	LP0133-1528 (진행 중)	안전성·유효성	무작위, 단일눈가림, 활성 대조	CHE	델고시티닙 크림 20mg/g BID vs 알리트레티노인 캡슐 QD
아토피 피부염					
1상	LP0133-1181	안전성·PK	공개	AD 46명	델고시티닙 크림 20mg/g BID
2b상	LP0133-1275	안전성·유효성 PK	무작위(1:1:1:1), 이중눈가림, 용량증량	AD 250명	델고시티닙 크림 1, 3, 8, 20mg/g vs 부형제 BID

6.3. 생물약제학시험

- 중등증 내지 중증의 성인 CHE 환자에서 델고시티닙 크림의 PK 프로파일을 수립하는 제3상 시험(1401, 1402 및 1403)과 제1상 시험(2285)에 시판 예정 제형인 델고시티닙 크림이 사용되었으므로 임상개발 프로그램에서 사용된 제형과 시판 예정 제형을 비교하는 비교 생물학적 동등성 또는 비교 생체이용률 시험이 수행되지 않음

6.4. 임상약리시험

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
임상약리시험								
1상	LP0133-2285	안전성·PK	공개, 단일군	중등증 내지 중증의 성인 CHE 환자 16명	크림 20mg/g BID	1주	<약동학> PK 파라미터	·AUC 및 Cmax는 모두 최소치였으며 제1일과 제8일에 유사했음 ·Tmax 값은 투여 간격(0~12시간) 전반에 분포되어 있었고, tmax 중앙값은 제8일(7.9시간) 대비 제1일(0.9시간)에 더 짧았음 ·t1/2의 기하 평균은 20.3시간이었음 ·약물 축적 여부는 제1일에 약물 혈중농도의 큰 변동성으로 인해 예측하기 어려움
2a상	LP0133-1180	안전성 PK/PD	무작위, 이중눈가림, 평행군	경증 내지 중증의 성인 CHE	A: 연고 30mg/g BID B: 연고 부형제 BID	8주	<약동학> PK 파라미터	·델고시티닙의 평균 혈장 농도가 0.39 ng/mL로 측정되었음

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
				환자 91명 (A: 60명, B: 31명)			<약력학>	·주요 염증 표지자(예: S100A12, PI3, KLK6)뿐만 아니라 각질세포 분화 표지자인 K16은 치료 종료 시 베이스라인 대비 감소하였음 ·주요 장벽 무결성 표지자(예: FLG, FLG2, SCEL, LOR)는 치료 종료 시 베이스라인 대비 증가하였음
2b상	LP0133-1273	안전성 PK/PD	무작위, 이중눈가림, 용량증량	경증 내지 중증의 성인 CHE 환자 258명 (A: 52명, B: 51명, C: 52명, D: 53명, E: 50명)	A: 크림 1mg/g BID B: 크림 3mg/g BID C: 크림 8mg/g BID D: 크림 20mg/g BID E: 크림 부형제 BID	16주	<약동학> PK 파라미터 <약력학> 피부의 황색포도상구균 집락 형성 등	·델고시티닙 크림의 혈장 농도는 낮았으며 용량 증가와 함께 증가했음 ·델고시티닙 크림 20mg/g 용량의 경우 제8일에 0.26ng/mL의 기하 평균 혈장 농도가 관찰되었음 ·부형제 대비 황색포도상구균 집락 형성의 감소를 보였으며, 용량을 높일수록 감소 폭이 더 컸음 ·제16주에 베이스라인 대비 표피 두께, T 세포 침윤, IL-33 유전자 발현량 감소가 나타남
3상	LP0133-1401	안전성·PD	무작위, 이중눈가림, 평행군	중등증 내지 중증의 성인 CHE 환자 487명 (A: 325명, B: 162명)	A: 크림 20mg/g BID B: 크림 부형제 BID	16주	<약력학>	·제16주에 베이스라인 대비 병변 검체에서의 장벽 표지자인 필라그린(FLG/FLG2), 로리크린, 클라우딘(CLDN3 및 CLDN23) 발현량이 증가하였으며 염증 표지자인 SERPINB3 및 S100A9 발현량의 감소가 관찰되었음

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
3상	LP0133-1402	안전성·PK	무작위, 이중눈가림, 평행군	중등증 내지 중증의 성인 CHE 환자 473명 (A: 314명, B: 159명)	A: 크림 20mg/g BID B: 크림 부형제 BID	16주	<약동학> PK 파라미터	·델고시티닙은 시험 내내 최소한의 전신 노출을 보였으며, 제1주와 제4주 대비 제16주에 노출이 더 낮았음. 제1주보다 제16주의 노출이 48% 더 낮았음
1상	LP0133-1181	안전성·PK	공개, 단일군	중등증 내지 중증의 성인, 청소년 및 아동 AD 환자 46명	크림 20mg/g BID	8주	<약동학> PK 파라미터	·청소년과 성인 시험대상자의 경우 유사하게 낮은 전신 노출이 관찰되었음 ·제8일에 AUC 및 Cmax는 제1일보다 더 높지 않았기 때문에 델고시티닙의 축적은 관찰되지 않았음 ·대다수의 시험대상자의 경우 IMP 투여 후 처음 몇 시간 안에 tmax에 도달했으며, 두 연령군 모두에서 tmax 중앙값은 약 2시간이었음 ·아동에서의 노출이 더 높은 경향이 있었으나 이는 청소년과 성인 대비 아동에서 더 높은 %BSA로 인한 것으로 추정됨
2b상	LP0133-1275	안전성·PK	무작위, 이중눈가림, 용량증량	경증 내지 중증의 성인 AD 환자 251명 (A: 49명, B: 50명, C: 50명, D: 52명, E: 50명)	A: 크림 1mg/g B: 크림 3mg/g C: 크림 8mg/g D: 크림 20mg/g E: 크림 부형제 BID	8주	<약동학> PK 파라미터	·델고시티닙 크림의 혈장 농도는 낮았으며 용량 증가와 함께 증가했음

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
1상	NBX1-1	안전성·PK	무작위, 단일눈가림, 위약 대조	건강한 일본인 성인 남성 (Part 1: 40명, Part 2: 24명)	Part 1(단회) A: 정제 1mg B: 정제 5mg C: 정제 25mg D: 정제 50mg E: 정제 100mg F: 위약 Part 2(반복) A: 정제 25mg QD B: 정제 50mg QD C: 정제 25mg BID D: 위약	14일	<약동학> PK 파라미터	·Cmax 및 AUC 값은 델고시티닙의 전신 노출이 델고시티닙의 용량과 함께 비례적으로 증가했음을 보여줌 ·델고시티닙은 총용량의 71~81%가 소변에서 미변화 화합물로 발견되었으므로 주로 신장 배설로 제거되었음 ·다회 경구투여 후 델고시티닙의 PK 매개변수는 제1일과 제14일에 유사했으며, 델고시티닙의 축적은 관찰되지 않았음 ·건강한 성인 대상 델고시티닙 1~100mg 단회 경구투여 시 내약성이 양호했음
1상	LP0133-1409	안전성·PK	무작위, 이중눈가림, 평행군, 위약 대조	건강한 성인 40명 (군당 8명)	A: 캡슐 1.5mg B: 캡슐 3mg C: 캡슐 6mg D: 캡슐 12mg E: 위약	단회	<약동학> PK 파라미터 <안전성>	·Cmax 및 AUC 값은 델고시티닙에 대한 전신 노출이 델고시티닙 용량과 함께 비례적으로 증가했음을 보여주었음 ·1.5~12mg 델고시티닙을 점차 증량하면서 단회 경구투여한 후, 혈장 농도는 빠르게 증가했으며 투여 후 0.833과 1.00시간 사이에 tmax가 관찰되었음 ·기하 평균 t1/2은 모든 용량군에서 3시간 미만이었음(범위: 2.02~2.85시간) ·건강한 성인 대상 델고시티닙 1.5~12mg 단회

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								경구투여 시 내약성이 양호했음

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

- ADME
  - 델고시티닙 크림 20mg/g의 혈장 농도가 CHE 성인 시험대상자를 대상으로 한 시험들 전반적으로 일관되게 최소한으로 관찰되었음. 시간 경과에 따라 전신 노출 감소가 관찰되었으며 이는 델고시티닙 투여에 따른 피부 장벽 개선과 관련이 있을 수 있음
  - 델고시티닙 크림 20mg/g의 노출 수준은 시험 1409(≥1.5mg)와 시험 NBX1-1(≥1mg)에서 사용된 경구 제형에서 관찰된 것과 비교하여 10배 이상 낮았음
  - 델고시티닙 크림의 국소 투여 후 AUC(시험 2285) 값과 델고시티닙의 경구투여 후 AUC(시험 NBX1-1 및 1409) 값을 이용하여 계산하였을 때 경구 용량 대비 델고시티닙 크림 20mg/g의 평균 상대 생체이용률은 0.6%로 추정하였음
  - 시험 NBX1-1에서 투여 용량의 약 75%가 소변에서 미변화 상태로 관찰되었으므로 경구투여 후 델고시티닙의 절대 생체이용률은 75~100%로 예측 가능함. 델고시티닙 크림 20mg/g의 상대 생체이용률(0.6%)을 고려하였을 때 국소 투여 후 델고시티닙의 절대 생체이용률은 0.5~0.6%로 추정됨

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 시험 1402의 자료에 근거하여 연령, 성별, 체중, BMI, 인종, 민족, IGA-CHE 점수, HECSI 점수, HECSI 열창점수, HECSI 면적점수, CHE 아형, 신장 기능/eCFR, 간 기능, IMP 소비량, 지역이 델고시티닙의 노출에 미치는 영향을 평가하였음
  - 단일 매개변수 평가 결과 연령 증가, 신장 장애 수준 증가, IMP 소비량 증가 및 질환 중증도 점수 증가와 더불어 약간 더 높은 노출이 관찰되었음
- 사전 지정된 MMRM(Mixed models for repeated measures) 분석에서 노출에 영향을 미치는 통계적으로 유의한 인자로 연령, 베이스라인 HECSI 열창점수, IMP 소비량이 확인됨
- 사전 지정된 MMRM 분석에 포함된 인자 외에 탐색적 분석에는 단일 매개변수 평가 결과를 근거로 베이스라인 HECSI 점수와 신장 기능(eGFR)이 포함되었으며, 노출에 영향을 미치는 통계적으로 유의한 인자로 연령, 베이스라인 HECSI 점수, IMP 소비량이 확인됨

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 약물 상호작용 관련 별도의 시험이 수행되지 않음

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 피부의 황색포도상구균 집락 형성
  - 시험 1273에서 부형제 대비 델고시티닙 크림이 용량 비례적으로 병변 피부에서 제16주에 황색포도상구균 부하를 유의하게 줄였으며 20mg/g 함량은 부형제 대비 황색포도상구균 밀도가 약 79배 감소되었음

- 약력학 표지자
  - 시험 1180, 1273, 및 1401 결과, 주요 염증 표지자 발현량 감소 및 주요 장벽 무결성 표지자 발현량 증가에 의한 피부장벽 기능이 개선됨:
    · S100A9/12, PI3, KLK6, SERPINB3과 같은 CHE의 전-염증 표지자 발현량 감소
    · 각질세포 분화 표지자(K16) 발현량 감소, 피부 구획의 T 세포 침윤 감소 및 병변 피부의 표피 과형성 감소
    · 병변 피부의 밀착 연접을 포함하여 피부 장벽 기능에 포함되는 유전자(예: FLG, LOR, 클라우딘)의 발현량 증가

- QT 시험
  - 농도-QTc 분석에 기초하여, 최대 ~125ng/mL의 델고시티닙 혈장 농도에서 QTcF 효과(ΔΔQTcF)는 10ms를 초과하지 않았으므로 QTc 연장과 관련이 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 중등증 내지 중증의 CHE가 있는 성인에서 델고시티닙의 임상 유효성은 2건의 핵심 임상시험(LP0133-1401 및 1402) 및 1건의 장기 연장 시험(LP0133-1403)의 결과를 토대로 확립되었음

단계	시험 (번호)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본요법	평가항목	결과
§ Efficacy								
경증 내지 중증 CHE가 있는 성인 시험대상자에서 1일 2회 델고시티닙 연고 30mg/g 대 연고 부형제의 유효성, 안전성, PK/PD를 조사하는 8주 무작위배정(2:1), 이중눈가림 시험								
2a상	LP0133-1180	무작위, 이중눈가림	경증 내지 중증의 성인 CHE 환자 91명 (A: 60명, B: 31명)	A: 연고 30mg/g BID B: 연고 부형제 BID	8주	-	<안전성> 이상반응 및 내약성 등 <약동학> PK 파라미터 <유효성> 제8주에 PGA TS 등	6.5.4. 항 참조
경증 내지 중증 CHE가 있는 성인 시험대상자에서 1일 2회 델고시티닙 크림 1, 3, 8, 20mg/g 대 크림 부형제의 유효성, 안전성, PK/PD를 조사하는 16주 무작위배정(1:1:1:1:1), 이중눈가림, 용량 범위 확인시험								
2b상	LP0133-1273	무작위, 이중눈가림	경증 내지 중증의 성인 CHE 환자	A: 크림 1mg/g BID B: 크림 3mg/g BID C: 크림 8mg/g BID	16주	-	<안전성> 이상반응 및 내약성 등	6.5.4. 항 참조

단계	시험 (번호)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본요법	평가항목	결과
			258명 (A: 52명, B: 51명, C: 52명, D: 53명, E: 50명)	D: 크림 20mg/g BID E: 크림 부형제 BID			<약동학> PK 파라미터 <유효성> 제16주에 IGA-CHE TS 등	
중등도 내지 중증 CHE가 있는 성인 시험대상자에서 1일 2회 델고시티닙 크림 20mg/g 대 크림 부형제의 유효성, 안전성, PD를 조사하는 16주, 무작위배정(2:1), 이중눈가림 시험								
3상	DELTA 1; LP0133-1401	무작위, 이중눈가림	중등증 내지 중증의 성인 CHE 환자 487명 (A: 325명, B: 162명)	A: 크림 20mg/g BID B: 크림 부형제 BID	16주	-	<안전성> 이상반응 및 내약성 등 <약동학> PK 파라미터 <유효성> 제16주에 IGA-CHE TS 등	6.5.2. 항 참조
중등도 내지 중증 CHE가 있는 성인 시험대상자에서 1일 2회 델고시티닙 크림 20mg/g 대 크림 부형제의 유효성, 안전성, PK를 조사하는 16주, 무작위배정(2:1), 이중눈가림 시험								
3상	DELTA 2; LP0133-1402	무작위, 이중눈가림	중등증 내지 중증의 성인 CHE 환자 472명 (A: 314명, B: 159명)	A: 크림 20mg/g BID B: 크림 부형제 BID	16주	-	<안전성> 이상반응 및 내약성 등 <약동학> PK 파라미터 <유효성> 제16주에 IGA-CHE TS 등	6.5.2. 항 참조
시험 1402 및 1402의 시험대상자를 대상으로 필요에 따른 델고시티닙 크림 20mg/g 요법의 장기 안전성과 유효성을 조사하는 36주, 공개 연장시험								
3상	DELTA 3; LP0133-1403 (진행중)	공개	성인 CHE 환자	델고시티닙 크림 20 mg/g BID	36주	-	<안전성> 이상반응 및 내약성 등 <약동학> PK 파라미터 <유효성> 제36주에	6.5.3. 항 참조

단계	시험 (번호)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본요법	평가항목	결과
							IGA-CHE 점수 등	
§ Safety								
중등도 내지 중증 CHE가 있는 성인 시험대상자에서 1주간 1일 2회 델고시티닙 크림 20mg/g의 PK와 안전성을 조사하는 공개시험								
1상	LP0133-2285	공개	중등증 내지 중증의 성인 CHE 환자 16명	델고시티닙 크림 20 mg/g BID	1주	-	<안전성> 이상반응 및 내약성 등 <약동학> PK 파라미터	6.5.5. 항 참조
중등도 내지 중증 AD가 있는 성인, 청소년, 아동에서 1일 2회 델고시티닙 크림 20mg/g 시험의 안전성과 PK를 조사하는 8주 공개시험								
1상	LP0133-1181	공개	중등증 내지 중증의 성인, 청소년, 아동 AD 환자 46명	델고시티닙 크림 20 mg/g BID	8주	-	<안전성> 이상반응 및 내약성 등 <약동학> PK 파라미터	6.5.5. 항 참조
경증 내지 중증 AD가 있는 성인 시험대상자에서 크림 부형제 대비 1일 2회 델고시티닙 크림 1, 3, 8, 20mg/g의 유효성, 안전성, PK를 조사하는 8주 무작위배정(1:1:1:1:1), 이중눈가림, 용량 범위 확인시험								
2b상	LP0133-1275	무작위, 이중눈가림	경증 내지 중증의 성인 AD 환자 250명	델고시티닙 크림 1, 3, 8, 20 mg/g BID	8주	-	<안전성> 이상반응 및 내약성 등 <약동학> PK 파라미터	6.5.5. 항 참조
중등도 내지 중증 만성 손 습진이 있는 만 12~17세의 청소년에서 16주간 델고시티닙 크림 20mg/g의 1일 2회 국소 도포의 유효성, 안전성, PK를 조사하기 위한 무작위배정, 부형제 대조, 이중눈가림 제3상 시험								
3상	LP0133-1426	무작위, 이중눈가림	중등증 내지 중증의 청소년 CHE 환자	델고시티닙 크림 20 mg/g BID	16주	-	<안전성> 이상반응 및 내약성 등	6.5.5. 항 참조
중증 만성 손 습진이 있는 성인 시험대상자에서 1일 1회 알리트레티노인 캡슐과 1일 2회 델고시티닙 크림 20mg/g의 유효성 및 안전성을 비교하기 위한 무작위배정, 평가자 눈가림, 활성 대조, 제3상 시험								
3상	LP0133-1528	무작위, 평가자 눈가림, 활성 대조	중증의 성인 CHE 환자	델고시티닙 크림 20 mg/g BID	24주	-	<안전성> 이상반응 및 내약성 등	6.5.5. 항 참조
건강한 시험대상자에서 델고시티닙 크림 1, 3, 8, 20mg/g 대 크림 부형제의 광 독성과 안전성을 조사하는 무작위배정, 이중눈가림, 단회 투여 시험								

단계	시험 (번호)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본요법	평가항목	결과
1상	LP0133-1408	무작위, 이중눈가림, 단회 투여	건강인 35명	델고시티닙 크림 1, 3, 8, 20 mg/g BID	단회	-	<안전성> 이상반응 및 내약성 등	·모든 용량의 델고시티닙 크림 또는 부형제에 대한 어떠한 광독성 가능성도 관찰되지 않았음
건강한 시험대상자에서 델고시티닙 크림 20mg/g 대 크림 부형제의 광알레르기원성과 안전성을 조사하는 무작위배정, 이중눈가림시험								
1상	LP0133-1411	무작위, 이중눈가림,	건강인 60명	델고시티닙 크림 20 mg/g BID		-	<안전성> 이상반응 및 내약성 등	·델고시티닙 크림 또는 부형제에 대한 광알레르기 가능성의 징후는 없었음 ·1명의 시험대상자는 광알레르기 징후 없이 하나 이상의 부형제에 대해 접촉 알레르기 반응이 있는 것으로 간주되었음
건강한 시험대상자에서 델고시티닙 캡슐의 QT/QTcF 연장, 안전성, PK를 조사하는 무작위배정(1:1:1:1:1), 이중눈가림, 위약대조, 단회투여 시험								
1상	LP0133-1409	무작위, 이중눈가림, 위약대조, 단회투여	건강한 성인 40명 (군당 8명)	A: 캡슐 1.5mg B: 캡슐 3mg C: 캡슐 6mg D: 캡슐 12mg E: 위약	단회	-	<안전성> 이상반응 및 내약성 등 <약동학> PK 파라미터	6.5.5. 항 참조

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 요약
  - 시험 1401 및 1402는 유사한 시험 설계로, 중등도 내지 중증 CHE가 있는 시험대상자를 대상으로 한 무작위배정, 이중눈가림, 부형제 대조시험임. 장기연장시험 1403은 시험 1401 및 1402에서 16주 요법을 완료한 시험대상자를 대상으로 한 비대조, 공개 연장시험임
  - 시험 1401 및 1402에서 시험대상자는 16주간 델고시티닙 크림 20mg/g 또는 부형제로 1일 2회 요법을 받았으며, 시험 1403에서 시험대상자는 모시험 이후 36주간 필요에 따른 델고시티닙 크림 20mg/g 요법을 받았음

- 가설

1) 시험 1401 및 1402

- 시험대상자 수: 약 470명/시험
- 유의수준: 2.5%(단측)/검정력: 99%
- 부형제 투여군 대비 델고시티닙 크림 투여군의 IGA-CHE TS 반응률에 대한 우월성 입증

2) 시험 1403

- 시험대상자 수: 약 600명(6개월 투여시 300명 및 12개월 필요시 투여군 100명 포함)
- 6개월 혹은 12개월간 델고시티닙 크림 투여 시 장기 안전성 평가

- 용법용량 설정 근거

- 제2b상 임상시험(시험 1273)에서,
  · 부형제 투여군 대비 델고시티닙 크림 투여군의 병변에서 황색포도상구균 밀도가 감소되었으며 용량을 높일수록 감소율이 더 컸음
  · 중증의 CHE 환자에 용량별 델고시티닙 크림을 투여하였을 때 IGA-CHE TS 반응률이 20mg/g 투여군에서 가장 높았음

- 투여용량 및 방법

- IMP 투여량은 적용 부위에 따라 다르며 1주일 동안 15 g의 델고시티닙 크림 1 튜브 사용이 권장되나 일부 피험자의 경우 조사자의 재량에 따라 더 요구할 수 있음. 첫 번째 IMP 투여는 시험기관에서 실시되며 이때 피험자는 투여량 및 적용 부위를 지시받게 됨. 손, 손가락, 손가락 끝 및 손목 부위에 새로운 병변이 발생하는 경우 추가 투여가 가능함
- 기본 요법이 미설정되어 있으며, 피험자는 연화제(emollient) 사용 등 손에 대한 일반적인 피부 관리 루틴을 변경해서는 안 됨. 다만, IMP 적용 전후 2시간 이내에는 연화제를 해당 부위에 사용하지 않아야 하고 테이프 제거를 위한 시험 방문 전 최소 2시간 동안 손과 손목에 연화제를 사용해서는 안 됨
  · 피험자는 가능한 한 손에 대한 일반적인 피부 관리 루틴을 바꾸지 않아야 하고 연화제는 병용약물로 간주되지 않음. 시험에 방해되지 않는 한 시험기간 동안 신체의 다른 부위에 다른 피부 치료제 혹은 제품을 적용할 수 있음(즉, 조사자가 권장하는 형태의 일회용 장갑을 사용하여 투여할 필요가 있음). 가능하다면 IMP 적용 후 2시간 이내에 일반적인 목욕, 손 씻기, 손 소독제 사용을 피해야 함. 시험대상자가 일상적으로 사용하는 바디 케어 제품(예: 바디 로션, 샴푸, 목욕 오일)의 사용은 허용되나 시험 기간 동안 제품을 바꾸지 않는 것이 바람직하며 IMP 적용 2시간 이내에 사용이 금지되거나 일회용 장갑을 사용하여야 함. 과도한 햇빛과 태양등은 피해야 하며 노출을 피할 수 없는 경우에는 신체에 자외선 차단제를 바르고 손에 보호 장갑을 착용하는 것이 권장됨. 코로나19 백신은 IMP 투여를 일시 중지하거나 중단할 필요 없이 병용약물로 기록되어야 함
- IMP 혹은 연화제 투여 최소 2시간 후에 조사자에 의한 유효성이 평가되어야 함

- 투여 중단

1) 조사자 또는 의료 전문가의 의견으로 추가 투여가 금지되는 이상반응의 발생
2) 임신의 증거

3) 구조 요법의 시작

4) IMP에 대한 패치 테스트 결과 양성

5) 임상적으로 중요한 검사실 이상:

- ALT 및/또는 AST 값 >3×ULN 이고, 총 빌리루빈 >2×ULN(빌리루빈 상승이 Gilbert Meulengracht Syndrome과 관련없는 경우에 한함)
- 2주 이상 ALT 및/또는 AST 값 > 5×ULN

- 선정·제외기준

주요 선정기준	주요 제외기준
만 ≥18세 남성 또는 여성으로 모든 시험대상자는 질환 중증도와 관련된 다음 선정기준을 충족해야 했음 : · 3개월 넘게 지속되었거나 지난 12개월 이내에 2회 이상 재발한 손 습진으로 정의된 CHE의 진단 · IGA-CHE에 따라 스크리닝 및 베이스라인 시 중등도 내지 중증으로 분류된 질환 중증도(즉, 3점 또는 4점의 IGA-CHE 점수) · 베이스라인 직전 7일을 기준으로 베이스라인 시 ≥4점의 HESD 가려움 점수(주간 평균)	시험대상자는 다음과 같이 CHE 평가를 간섭할 수 있는 활동성 피부 질환이 있는 경우 CHE 시험에 적합하지 않았음 : · 손과 발 이외 부위에 대한 의학적 치료가 필요한 AD · 임의의 신체 부위에 있는 활동성 건선 · 임의의 신체 부위에 대한 건선 병력과 더불어 과다각화성 손 습진 · 손의 임상적으로 유의한 감염
스크리닝 전 1년 이내에 TCS 요법에 대한 불충분한 반응의 문서화된 이력이 있거나, 시험대상자를 TCS로 치료하는 것이 의학적으로 권장되지 않음 - 불충분한 반응은 유럽의 class III-IV TCS 혹은 캐나다의 class IV-I TCS를 최소 28일 혹은 제품 PI에 기재된 최대 투여 기간동안 매일 투여하였음에도 불구하고 낮은 질병 활성 상태(≤ IGA-CHE 점수 2)를 달성하고 유지한 이력으로 정의됨 - 잠재적인 치료 이점을 상회하고 치료에 대한 불내성을 포함하는 부작용 혹은 안전성 위험은 의사에 의해 평가된 과민반응 및 심각한 피부 위축을 포함함	시험대상자는 다음과 같이 CHE 평가를 간섭할 수 있는 치료력이 있는 경우 CHE 시험에 적합하지 않았음 : · 스크리닝 전 28일 이내에 면역억제제(예. 메토트렉세이트, 시클로스포린, 아자티오프린), 면역 조절제, 레티노이드(예. 알리트레티노인) 혹은 코르티코스테로이드의 전신 투여 · 스크리닝 전 28일 이내에 일광욕용 베드의 사용, 광요법(예. UVB, UVA1, PUVA), 또는 표백제를 이용한 손 목욕 · JAK 억제제의 전신 혹은 국소투여 · 스크리닝 전 14일 이내에 면역조절제(예. PDE-4 억제제, 피메크로리무스, 타크로리무스) 또는 TCS의 손 피부 적용 · 스크리닝 전 14일 이내에 전신 또는 손 피부에 적용하는 항생제 사용 · 스크리닝 전 7일 이내에 피부를 투과하거나 손 피부에 적용(피험자의 연화제 사용은 제외)하는 요법 · 스크리닝 전 7일 이내에 손 외 피부에 임상 평가를 방해하거나 안전성 우려를 가진 요법 · 시판용 혹은 임상시험용 생물학적 제제 사용 (immunoglobulin, 항-IgE, 두필루맙 포함)

	시험대상자는 시험 중 시험대상자의 안전을 저해할 수 있는 아래 조건 중 어느 하나라도 있는 경우 CHE 시험에 적합하지 않았음 : · 베이스라인 전 4주 이내에 비경구 투약이 필요한 전신 감염이나 중대한 피부 감염으로 정의되는 임상적으로 유의한 감염 · 알려진 원발성 면역 결핍 질환, 스크리닝 시 양성인 인간면역결핍바이러스 검사 또는 스크리닝 시 항레트로바이러스 약물 사용 · 스크리닝 시 B형 간염 표면 항원 또는 C형 간염 바이러스 항체 혈청검사 · 스크리닝 전 5년 이내에 근치적 요법을 완료했고 관해 상태에 있었던 암 병력(기저세포암종, 피부의 국소 편평세포 암종 또는 자궁경부의 상피내암종 병력이 있는 시험대상자는 스크리닝 전 최소 12개월에 근치적 요법을 완료했고 관해 상태에 있었던 경우 적합했음) · 임의의 IMP 성분에 대한 과민반응이 알려져 있거나 의심되는 경우

- CHE 분류

아형	정의
알레르기성 접촉 피부염	패치 테스트를 통해 확인된 알레르기 항원 접촉으로 인한 손 습진
자극성 접촉 피부염	정량적으로 피부염을 유발할 가능성이 있는 자극에 노출로 인한 손 습진
접촉 두드러기/단백질 접촉 피부염	피부 단자 시험(prick test)에 양성인 단백질(식품, 라텍스 및 기타 생물학적 물질), 특정 IgE 혹은 의심되는 물질에 노출로 인한 손 습진
아토피성 손 습진	과거 또는 현재 아토피성 습진 병력이 있는 환자의 손 습진
수포성 손 습진(한 포진)	수포성 발진을 동반한 재발성 손 습진
과각화성 습진	손바닥에 과각화증을 동반한 만성 습진으로 수포나 농포가 없음

- 평가변수

- 일차 평가변수

· 제16주에 IGA-CHE 점수가 0점 또는 1점(완치 또는 거의 완치)이고 베이스라인 대비 최소 2단계 개선이 있는 것으로 정의된 치료 성공(IGA-CHE TS)

- 주요 이차 평가변수

· 제2, 4, 8, 16주에 조사자가 평가하는 CHE의 중증도와 범위(IGA-CHE 및 HECSI), 피험자가 평가하는 CHE의 징후와 증상 중증도(HESD) 및 삶의 질(DLQI)과 일상생활(HEIS)에 대한 CHE의 영향

1) HECSI는 CHE의 중증도와 범위를 평가하는 데 사용되는 도구로 홍반, 침윤/구진형성, 수포, 열창, 각

화, 부종의 중증도와 손의 5개 구역(손가락 끝, 손가락[손가락 끝 제외], 손바닥, 손등, 손목) 각각에서 CHE 병변의 범위는 개별적으로 점수를 측정하여 HECSI 점수 계산에 사용됨. HECSI 점수의 범위는 0~360점이며, 점수가 높을수록 손 습진의 중증도가 높음을 의미함

2) HESD는 시험대상자가 24시간동안 가려움, 통증, 갈라짐, 발적, 건조, 낙설에 대한 중증도를 평가하는 도구임. 시험대상자는 11점 수치 평가 척도로 각 항목의 점수를 매기며(0 = '없음(증상)', 10 = '중증(증상)') HESD 점수는 6개 항목의 평균으로 도출됨. HESD 점수와 개별 항목 점수(예: HESD 가려움 점수 및 HESD 통증 점수)의 범위는 0~10임(높은 점수는 높은 중증도를 의미함)
3) DLQI는 피부 관련 증상과 느낌, 일상적인 사회 및 여가활동, 직장이나 학교, 사적관계, 질환 치료에 소요된 시간을 다루며 지난 7일간 피부 질환의 영향에 대한 시험대상자의 인식을 다루는 10개 항목으로 구성됨. 각 항목은 4점 리커트 척도로 점수를 매김(0 = '전혀 없음/관련 없음'; 1 = '약간'; 2 = '많음'; 3 = '매우 많음')
4) HEIS는 시험대상자가 지난 7일간 CHE가 일상활동(HEIS PDAL), 손 외관과 관련한 당혹감, CHE와 관련한 절망감, 수면, 업무, 신체 기능에 얼마나 많은 영향을 미쳤는지 평가하는 도구임. 각 항목은 5점 척도로 점수를 매기며(0 = '전혀 없음', 1 = '약간', 2 = '중간', 3 = '많음', 4 = '매우 많음') HEIS 점수는 9개 항목의 평균이고, HEIS PDAL(3개 항목의 평균), 손 외관과 관련한 당혹감(2개 항목의 평균), CHE와 관련한 절망감(1개 항목), 수면(1개 항목), 업무(1개 항목), 신체 기능(1개 항목)에 대한 6개 영역 점수를 계산할 수 있음

- 베이스라인 특성
  - 시험 1401 및 1402에서는 960명의 시험대상자가 무작위 배정(시험군 vs. 대조군 2:1 비율, 지역 및 베이스라인 IGA-CHE 점수에 따라 층화)되었으며, 델고시티닙 크림 20mg/g 투여군에 639명이 배정되었고 부형제 투여군에 321명이 배정되었음[(#1401) 총 487명 중 시험군 325명 및 대조군 162명/(#1402) 총 473명 중 시험군 314명 및 대조군 159명]. 투여를 완료한 시험대상자 비율은 부형제 투여군 대비 델고시티닙 크림 투여군에서 더 높았음. 이러한 경향은 시험 1402에서 더욱 두드러졌으며, 델고시티닙 크림 투여군보다 부형제 투여군에서 유효성 부족이나 참여 중단으로 인해 더 많은 시험대상자가 IMP를 중단했음
  - 베이스라인 인구통계 정보와 질병 특성은 델고시티닙 투여군과 부형제 투여군 간 유사했으나 65세 이상 고령자의 경우 대조군 대비 시험군에서 더 높았음[(#1401) 시험군 8.3% vs 대조군 4.9%/(#1402) 시험군 8.9% vs 대조군 5.0%]. 또한, 각 시험별 시험대상자가 고르게 분포하였으나 IGA-CHE 점수가 4점(중증)인 시험대상자 비율[(#1401) 시험군 32.9% vs 대조군 32.7%/(#1402) 시험군 23.9% vs 대조군 23.9%]과 평균 HECSI 점수[(#1401) 시험군 77.6 vs 대조군 77.3/(#1402) 시험군 64.3 vs 대조군 67.7]는 시험 1402 대비 시험 1401에서 더 높았음
  - CHE 발병 시 시험대상자의 평균 연령은 약 만 34세(중앙값 만 33세)[(#1401) 시험군 만 34.0세 vs 대조군 만 32.2세/(#1402) 시험군 만 36.5세 vs 대조군 만 33.3세]였으며 평균 CHE 지속 기간은 베이스라인 시 약 10년(중앙값 5년)[(#1401) 시험군 10.3년 vs 대조군 10.6년/(#1402) 시험군 8.8년 vs 대조군 9.3년]이었음. 시험대상자의 대부분(69%)은 지난 한 해에 3회 이상의 급성 악화를 경험했음[(#1401) 시험군 1.5% vs 대조군 1.9%/(#1402) 시험군 1.0% vs 대조군 0.6%]. 2건의 시험 전반과 각 시험의 투여군 간에는 CHE 아형의 분포에서 약간의 차이가 있었음. 거의 모든 시험대상자(99%)가 TCS 요법에 불충분한 반응을 보인 최근 병력을 가지고 있었으며, 이전 CHE 치료 중단의 가장 흔한 사유는 불충분한 유효성이었음

    ① 알레르기성 접촉 피부염:(#1401) 시험군 15.7% vs 대조군 20.4% / (#1402) 시험군 8.6% vs 대조군 13.8%

② 자극성 접촉 피부염:(#1401) 시험군 15.1% vs 대조군 16.0% / (#1402) 시험군 23.9% vs 대조군 23.9%

③ 접촉 두드러기/단백질 접촉 피부염:(#1401) 시험군 0% vs 대조군 0% / (#1402) 시험군 0% vs 대조군 0.6%

④ 아토피성 손 습진:(#1401) 시험군 44.0% vs 대조군 45.7% / (#1402) 시험군 26.1% vs 대조군 28.9%

⑤ 수포성 손 습진(한포진):(#1401) 시험군 7.7% vs 대조군 5.6% / (#1402) 시험군 14.0% vs 대조군 5.7%

⑥ 과각화성 습진:(#1401) 시험군 17.5% vs 대조군 12.3% / (#1402) 시험군 27.4% vs 대조군 27.0%

- 두 시험 모두에서 극소수의 시험대상자가 구제요법을 받았으며[(#1401) 시험군 2.2% vs 대조군 4.3%/(#1402) 시험군 1.0% vs 대조군 7.5%], 가장 자주 사용되는 구제요법은 코르티코스테로이드였음

• 유효성 평가

1) 일차 평가변수: IGA-CHE TS(Investigator's Global Assessment for chronic hand eczema)

- IGA-CHE TS를 달성한 시험대상자 비율은 제16주에 부형제 투여군 대비 델고시티닙 크림 투여군에서 통계적으로 유의하게 더 높았음

· (#1401) 시험군 19.7% vs 대조군 9.9%, p-value 0.006
(#1402) 시험군 29.1% vs 대조군 6.9%, p-value <0.001

- IGA-CHE TS에 대한 치료 효과는 시험 1401, 1402와 통합자료에서 제1주부터 제8주까지 개선된 후 안정적으로 유지되었음. 95% CI는 각각의 시험에서 제4주부터 제16주까지 그리고 통합자료의 경우 제1주부터 제16주까지 델고시티닙 크림 20mg/g이 우월했음

- 하위군에는 연령, 성별, BMI, 체중, 인종, 민족, 지역, 베이스라인의 CHE 중증도, CHE 아형, CHE 지속 기간, 이전 CHE 요법이 포함되었음. 모든 하위군에서 IGA-CHE TS에 관한 점 추정값은 일관되게 델고시티닙 크림 20mg/g에 유리했으며 일반적으로 시험 1401 및 1402의 전체 통합 모집단의 결과와 일치했음

· (중등증) 시험군 27.0% vs 대조군 10.9% / (중증) 시험군 17.6% vs 대조군 2.2%

· 모든 CHE 아형에 따른 치료 효과의 점 추정치는 델고시티닙 크림 20mg/g에 일관되게 유리했음. 아토피성 손 습진 및 자극성 접촉 피부염의 경우 95% CI는 모든 주요 평가변수에 관해 델고시티닙 크림 20mg/g에 유리했으나 다른 CHE 아형의 경우 주요 평가변수 간 치료 효과의 일부 변동성이 관찰되었음

2) HECSI(Hand Eczema Severity Index)

① 베이스라인 대비 HECSI 점수의 백분율 변화

- 베이스라인부터 제16주까지 HECSI 점수의 평균 백분율 변화는 부형제 투여군 대비 델고시티닙 크림 투여군에서 통계적으로 유의하게 더 컸음

· (#1401) 시험군 -56.5% vs 대조군 -21.2%, p-value <0.001
(#1402) 시험군 -58.9% vs 대조군 -13.4%, p-value <0.001

- 베이스라인 대비 HECSI 점수의 백분율 변화에 대한 치료 효과는 시험 1401, 1402와 통합자료에서 제1주부터 제16주까지 개선되었음. 두 시험 모두와 통합자료의 경우 95% CI는 제1주부터 제16주까지 델고시티닙 크림 투여군에서 유리했음

② HECSI-90(베이스라인 대비 HECSI 점수의 최소 90% 개선)

- 제16주에 HECSI-90을 달성한 시험대상자 비율은 부형제 투여군 대비 델고시티닙 크림 투여군에서 통계적으로 유의하게 더 높았음

· (#1401) 시험군 29.5% vs 대조군 12.3%, p-value <0.001

(#1402) 시험군 31.0% vs 대조군 8.8%, p-value <0.001

- HECSI-90에 대한 치료 효과는 시험 1401, 1402와 통합자료에서 제1주부터 제8주까지 개선되었음. 두 시험 모두와 통합자료의 경우 95% CI는 제2주부터 제16주까지 델고시티닙 크림 20mg/g에 유리했음

③ HECSI-75(베이스라인 대비 HECSI 점수의 최소 75% 개선)

- 제8주와 제16주에 HECSI-75를 달성한 시험대상자 비율은 부형제 투여군 대비 델고시티닙 크림 투여군에서 통계적으로 유의하게 더 높았음
  · (#1401) 시험군 49.2% vs 대조군 23.5%, p-value <0.001
  (#1402) 시험군 49.5% vs 대조군 18.2%, p-value <0.001
- HECSI-75에 대한 치료 효과는 시험 1401, 1402와 통합자료에서 제1주부터 제8주까지 개선된 후 안정적으로 유지되었음. 95% CI는 시험 1401의 경우 제2주부터 제16주까지 그리고 시험 1402 및 통합자료의 경우 제1주부터 제16주까지 델고시티닙 크림 20mg/g에 유리했음

3) HESD(Hand Eczema Symptom Diary)

① 베이스라인 대비 HESD 가려움 점수(주간 평균) 변화

- 베이스라인부터 제16주까지 HESD 가려움 점수의 평균 변화는 부형제 투여군 대비 델고시티닙 크림 투여군에서 통계적으로 유의하게 더 컸음
- HESD 가려움 점수 변화에 대한 치료 효과는 시험 1401, 1402와 통합자료에서 제1주부터 제8주까지 개선된 후 안정적으로 유지되었음. 두 시험 모두와 통합자료의 경우 95% CI는 제1주부터 제16주까지 델고시티닙 크림 20mg/g에 유리했음

② 베이스라인 대비 ≥4점의 HESD 가려움 점수(주간 평균) 감소

- HESD 가려움 점수 ≥4점 감소를 달성한 시험대상자 비율은 제2, 4, 8, 16주에 크림 부형제 투여군 대비 델고시티닙 크림 투여군에서 통계적으로 유의하게 더 높았음

- HESD 가려움 점수 ≥4점 감소에 대한 치료 효과는 시험 1401, 1402와 통합자료에서 제1주부터 제8주까지 개선된 후 안정적으로 유지되었음. 두 시험 모두와 통합자료의 경우 95% CI는 제2주부터 제16주까지 델고시티닙 크림 20mg/g에 유리했음

③ 베이스라인 대비 HESD 통증 점수(주간 평균) 변화

- 베이스라인부터 제16주까지 HESD 통증 점수의 평균 변화는 크림 부형제 투여군 대비 델고시티닙 크림 투여군에서 통계적으로 유의하게 더 컸음
- HESD 통증 점수 변화에 대한 치료 효과는 시험 1401, 1402와 통합자료에서 제1주부터 제8주까지 개선된 후 안정적으로 유지되었음. 두 시험 모두와 통합자료의 경우 95% CI는 제1주부터 제16주까지 델고시티닙 크림 20mg/g에 유리했음

④ 베이스라인 대비 ≥4점의 HESD 통증 점수(주간 평균) 감소

- HESD 통증 점수 ≥4점 감소를 달성한 시험대상자 비율은 제4, 8, 16주에 부형제 투여군 대비 델고시티닙 크림 투여군에서 통계적으로 유의하게 더 높았음

- HESD 통증 점수 ≥4점 감소에 대한 치료 효과는 시험 1401의 경우 제1주부터 제12주까지 그리고 시험 1402 및 통합자료의 경우 제1주부터 제8주까지 개선되었음. 두 시험 모두와 통합자료의 경우 95% CI는 제2주부터 제16주까지 델고시티닙 크림 20mg/g에 유리했음

⑤ 베이스라인 대비 HESD 점수(주간 평균) 변화

- 베이스라인부터 제16주까지 HESD 점수의 평균 변화는 부형제 투여군 대비 델고시티닙 크림 투여군에서 통계적으로 유의하게 더 컸음
- HESD 점수 변화에 대한 치료 효과는 시험 1401, 1402와 통합자료에서 제1주부터 제16주까지 개선되었음. 두 시험 모두와 통합자료의 경우 95% CI는 제1주부터 제16주까지 델고시티닙 크림 20mg/g에 유리했음

⑥ 베이스라인 대비 ≥4점의 HESD 점수(주간 평균) 감소

- 제4, 8, 16주에 HESD 점수 ≥4점 감소를 달성한 시험대상자 비율은 부형제 투여군 대비 델고시티닙 크림 투여군에서 통계적으로 유의하게 더 높았음
- HESD 점수 ≥4점 감소에 대한 치료 효과는 시험 1401, 1402와 통합자료에서 제1주부터 제8주까지 개선된 후 안정적으로 유지되었음. 95% CI는 시험 1402의 경우 제1주부터 제16주까지, 시험 1401 및 통합자료의 경우 제2주부터 제16주까지 델고시티닙 크림 20mg/g에 유리했음
- 베이스라인부터 제16주까지 가려움, 통증 외에 갈라짐, 발적, 건조 및 낙설에 대한 HESD 점수의 주간 평균 변화 역시 부형제 투여군 대비 델고시티닙 크림 투여군에서 통계적으로 유의하게 더 컸음

4) DLQI(Dermatology Life Quality Index)

① 베이스라인 대비 DLQI 점수 변화

- 베이스라인부터 제16주까지 DLQI 점수의 평균 변화는 부형제 투여군 대비 델고시티닙 크림 투여군에서 통계적으로 유의하게 더 컸음
- DLQI 점수 변화에 대한 치료 효과는 시험 1401, 1402와 통합자료에서 제1주부터 제16주까지 개선되었음. 두 시험 모두와 통합자료의 경우 95% CI는 제1주부터 제16주까지 델고시티닙 크림 20mg/g에 유리했음

② 베이스라인 대비 ≥4점의 DLQI 점수 감소

- 제16주에 베이스라인 대비 DLQI 점수의 ≥4점 감소를 달성한 시험대상자 비율은 부형제 투여군 대비 델고시티닙 크림 투여군에서 통계적으로 유의하게 더 높았음
- DLQI 점수의 ≥4점 감소에 대한 치료 효과는 시험 1401, 1402와 통합자료에서 제1주부터 제4주까지 개선된 후 안정적으로 유지되었음. 두 시험 모두와 통합자료의 경우 95% CI는 제1주부터 제16주까지 델고시티닙 크림 20mg/g에 유리했음

5) HEIS(Hand Eczema Impact Scale)

① 베이스라인 대비 HEIS 점수 변화

- 베이스라인부터 제16주까지 HEIS 점수의 평균 변화는 부형제 투여군 대비 델고시티닙 크림 투여군에서 통계적으로 유의하게 더 컸음
- HEIS 점수 변화에 대한 치료 효과는 시험 1401, 1402와 통합자료에서 제1주부터 제16주까지 개선되었음. 두 시험 모두와 통합자료의 경우 95% CI는 제1주부터 제16주까지 델고시티닙 크림 20mg/g에 유리했음

② 베이스라인 대비 HEIS PDAL(Proximal Daily Activities Limitation) 점수 변화

- 베이스라인부터 제16주까지 HEIS PDAL 점수의 평균 변화는 부형제 투여군 대비 델고시티닙 크림 투여군에서 통계적으로 유의하게 더 컸음
- HEIS PDAL 점수 변화에 대한 치료 효과는 시험 1401, 1402와 통합자료에서 제1주부터 제16주까지 개선되었음. 두 시험 모두와 통합자료의 경우 95% CI는 제1주부터 제16주까지 델고시티닙 크림 20mg/g에 유리했음

- 안전성 평가
  - 6.5.5 항 참조

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

- LP0133-1403(제3상)

1) 시험대상자의 구성

- 시험 1403에 모집된 801명의 시험대상자 중 292명(36.5%, 모시험 기준 델고시티닙 투여군 203명 및 부형제 투여군 89명)이 자료 잠금일(2022.12.30.) 기준 최소 36주 전에 등록되어 해당 시험자에 대한 결과가 제출됨. 이중 236명(29.5%, 모시험 기준 델고시티닙 투여군 168명 및 부형제 투여군 68명)이 투여를 완료하였음

2) 유효성

- 모시험에서 델고시티닙 크림을 투여받은 시험대상자의 경우 IGA-CHE 0점 또는 1점, HECSI-90, HECSI-75, HESD 가려움/HESD 통증/HESD 점수의 ≥4점 감소가 있는 시험대상자 비율은 연장시험에서 유지되었음. 모시험에서 크림 부형제를 투여받은 시험대상자의 경우 IGA-CHE 0점 또는 1점, HECSI-90, HECSI-75, HESD 가려움/HESD 통증/HESD 점수의 ≥4점 감소가 있는 시험대상자 비율은 연장시험에서 증가했음
- 모시험에서 델고시티닙 크림을 투여받은 시험대상자 203명에서:
  · 평균 투여 횟수는 1.6(범위 0~6)이었음
  · 평균 치료기간은 122일이었음
  · 평균 반응일(IGA-CHE 점수가 0점 또는 1점) 수는 43일이었음
- 모시험에서 델고시티닙 크림을 투여받고 제16주에 IGA-CHE TS를 달성한 시험대상자 138명에서:
  · 평균 반응일(IGA-CHE 점수가 0점 또는 1점) 수는 99일이었음
  · 치료 중단 상태에서 반응 지속기간 중앙값은 4주였으며, 시험대상자의 28.0%가 최소 8주간 반응을 유지했음
  · 치료 재개 후 IGA-CHE 점수 0점 또는 1점을 다시 달성하기까지의 시간 중앙값은 8주였음
- 모시험에서 델고시티닙 크림을 투여받고 제16주에 IGA-CHE TS를 달성하지 못한 시험대상자 422명에서:
  · 시험 1403에서 델고시티닙 크림 투여 시 IGA-CHE 0점 또는 1점을 달성한 시험대상자의 비율은 43.2%였음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- LP0133-1180(제2a상, 개념증명)

1) 투여용량 및 방법

- 1군(N=60) : 델고시티닙 연고 30 mg/g BID

- 2군(N=31) : 연고 부형제 BID

2) 시험대상자의 구성
- 경증 내지 중증의 성인 CHE 환자 91명

3) 유효성
- (제8주에 PGA TS) 제8주의 PGA(Physician's Global Assessment) TS 달성에 대한 오즈비는 부형제 투여군(14.9%) 대비 델고시티닙 연고 투여군(45.7%)에서 통계적으로 유의하게 더 높았음(p=0.009)
- (제8주에 HECSI) 델고시티닙 연고 투여군은 주요 CHE 아형과 베이스라인 HECSI 점수에 대해 보정된 평균 HECSI 점수가 제8주에 부형제 투여군보다 통계적으로 유의하게 더 낮았음(p=0.003)
- (제8주에 PaGA TS) 제8주에 PaGA TS를 달성한 시험대상자 비율은 부형제 투여군 대비 델고시티닙 연고 투여군에서 수치상으로 더 높았지만, 그 차이는 통계적으로 유의하지 않았음

• LP0133-1273(제2b상, 용량반응 탐색)

1) 투여용량 및 방법
- 1군(N=52) : 델고시티닙 크림 1 mg/g BID
- 2군(N=51) : 델고시티닙 크림 3 mg/g BID
- 3군(N=52) : 델고시티닙 크림 8 mg/g BID
- 4군(N=53) : 델고시티닙 크림 20 mg/g BID
- 5군(N=50) : 크림 부형제 BID

2) 시험대상자의 구성
- 경증 내지 중증의 성인 CHE 환자 258명

3) 유효성
- (제16주에 IGA-CHE TS) 델고시티닙 크림 8 및 20mg/g 투여군은 전체 모집단에 대해 부형제 투여군에 비해 통계적으로 유의한 치료 효과를 보인 반면, 델고시티닙 크림 1 및 3mg/g 투여군은 부형제 투여군과 통계적으로 유의한 차이가 없었음
  · (8 mg/g) 시험군 36.5% vs 대조군 8.0%, p-value <0.001
    (20 mg/g) 시험군 37.7% vs 대조군 8.0%, p-value <0.001
  · IGA-CHE TS의 사후분석에서는 시험대상자를 중등증 혹은 중증으로만 추가 하위군으로 나누어 각 하위 모집단에서 델고시티닙 크림 8 및 20mg/g의 효과를 평가했음. 중등증의 CHE 모집단의 경우 IGA-CHE TS 반응자의 비율이 델고시티닙 크림 8mg/g 투여군에서 수치상으로 가장 높았으나 중증 모집단의 경우 IGA-CHE TS 반응자의 비율이 20mg/g 투여군에서 수치상으로 가장 높았음
- (베이스라인부터 제16주까지 HECSI 변화) 베이스라인 대비 제16주 HECSI 점수의 평균 변화는 부형제 투여군 대비 모든 용량의 델고시티닙 크림 투여군에서 더 큰 개선을 보였음. 델고시티닙 크림 8 및 20mg/g은 베이스라인 대비 가장 큰 수치상 변화뿐만 아니라 제2주 이후 가장 빠른 치료 효과 발생도 보였음
- (제16주에 PaGA TS) 델고시티닙 크림 3, 8, 20mg/g 투여군은 부형제 투여군 대비 제16주에 PaGA(Patient's Global Assessment) TS에서 더 큰 치료 효과를 보였으며(p<0.05), 제16주에 PaGA TS를 달성한 시험대상자

비율은 20mg/g군에서 더 높았음

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

- CHE 환자 대상 임상시험 7건(1상: 2285/2b상: 1273/3상: 1401, 1402, 1403, 1426 및 1528), AD 환자 대상 임상시험 2건(1181 및 1275)과 건강인 대상 광독성(1408), 광알레르기(1411), QT/QTcF 연장(1409)을 평가한 제1상 임상시험 결과를 근거로 안전성 자료를 통합하여 평가함
  - 일차 풀: 시험 1401, 1402 및 1273에 기반함
  - 장기 안전성 풀: 시험 1401, 1402 및 1403에 기반함
    · 보고 시점의 실제 요법에 따라 자료가 제시됨
  - 간헐적 사용 풀: 시험 1401, 1402 및 1403에 기반함
    · 시험 1401 및 1402에서의 요법에 따라 자료가 제시됨
  - 노출 풀: 시험 2285, 1273, 1401, 1402, 1403, 1181 및 1275에 기반함

- 베이스라인 특성
  - 일차 풀
    · 대다수의 시험대상자는 여성(두 군 모두 약 64%)이었고 백인(두 군 모두 약 91%)
    · 연령 중앙값은 만 44.7세였으며, 만 >65세 시험대상자는 델고시티닙 크림 투여군에서 8.5%, 크림 부형제 투여군에서 6.2%에 해당하였음
  - 장기 안전성 풀: 일차 풀과 유사함
  - 간헐적 사용 풀: 일차 풀과 유사함
  - 노출 풀: 일차 풀과 유사함

- 이상반응 분석

  1) AEs
  - 델고시티닙 크림 20mg/g 투여군에서는 10% 이상의 시험대상자에게서 보고된 PTs가 없었으며 부형제 투여군에서는 비인두염이 매우 흔한 AE로 보고되었음(11%, 38.04 E/PYO×100)
  - 다음 AEs는 크림 부형제 대비 델고시티닙 크림 투여군에서 더 빈번하게 보고되었으며(≥1%p 차이), 흔하게(1% 이상 10% 미만) 발생함:
    · 요통: 시험군 1.6%, 4.95 E/PYO×100 vs 대조군 0.5%, 1.60 E/PYO×100모든 AEs는 중대하지 않았고 조사자가 IMP와 관련된 것으로 판단한 AEs는 없었으며, 시험 참여 중단이나 IMP 중단으로 이어진 사례도 없었음. 대부분 시험대상자는 시험 종료 시까지 AEs로부터 회복되었음
    · 고혈압: 시험군 1.0%, 3.15 E/PYO×100 vs 대조군 0%모든 AEs는 중대하지 않았고 조사자가 IMP와 관련된 것으로 판단한 AEs는 없었으며, 시험 참여 중단이나 IMP 중단으로 이어진 사례도 없었음
  - 일차 풀의 경우 IMP와 관련된 AEs는 부형제 투여군(8.2%, 36.40 E/PYO×100) 대비 델고시티닙 크림 투여군(6.0%, 24.99 E/PYO×100)에서 더 낮은 비율로 발생했으며 모든 관련 AEs는 중대하지 않았음
    · 3건의 중증 AEs(델고시티닙 크림 투여군에서 연쇄구균감염 1건 및 부형제 투여군의 시험대상자 2명에서 손 피부염 2건)가 보고되었음

  2) 사망

- 델고시티닙 크림 임상개발 프로그램에서 3건의 사망이 보고되었음. 모든 시험대상자가 공개 델고시티닙 크림 20mg/g을 투여받은 연장시험 1403에서 치명적 사례가 보고되었으며 조사자와 의뢰자는 두 사례 모두를 델고시티닙 크림과 관련이 없는 것으로 평가했음

3) 중대한 이상반응(SAEs)

- SAEs의 보고는 델고시티닙 크림 투여군(1.5%, 5.43 E/PYO×100)과 부형제 투여군(1.7%, 7.61 E/PYO×100)에서 유사하게 적었음. 대부분의 SAEs는 중증도가 중등도 또는 중증이었으며, 대다수의 시험대상자는 시험 종료 시 SAEs로부터 회복되었음. 조사자 또는 의뢰자가 IMP와 관련이 있는 것으로 판단한 SAEs는 없었음. IMP의 영구 중단 및/또는 시험 참여 중단으로 이어진 SAEs는 거의 없었음

4) 영구 중단을 초래한 이상사례

- 시험 참여 중단 및/또는 영구 IMP 중단으로 이어진 AEs는 낮은 빈도로 보고되었으며, 이 중 대다수는 크림 부형제 군에서 보고되었음(대조군 4.5%, 16.18 E/PYO×100 vs 시험군 1.0%, 3.00 E/PYO×100). 참여 중단 및/또는 영구 IMP 중단으로 이어진 가장 빈번하게 보고된 AEs는 크림 부형제 군에서 발생한 손 피부염이었음(대조군 1.9%, 6.64 E/PYO×100 vs 시험군 0%)

5) 관심 대상 이상반응(Event of Interest, EOI)

① 피부 안전성

- '적용 부위 반응'은 부형제 투여군(2.5%, 10.40 E/PYO×100)보다 델고시티닙 크림 투여군(1.0%, 4.11 E/PYO×100)에서 더 낮은 비율로 보고되었으며 알레르기성 요소는 나타나지 않았음. 델고시티닙 크림과 관련하여 보고된 '적용 부위 반응'의 대다수(>75%)는 조기에 발생했음(투여 첫 주 이내). 부형제 투여군의 사례 1건을 제외하고, 모든 사례는 중대하지 않거나 중증도가 경증 또는 중등도였으며 조사자가 IMP와 관련 가능성이 있거나 관련 가능성이 높은 것으로 판단했음. 델고시티닙 크림 20mg/g에 관해 보고된 '적용 부위 반응' 중 어떤 것도 영구 IMP 중단 또는 시험 참여 중단으로 이어지지 않았음. '적용 부위 반응'의 흔한 발생률, 사례의 시점, 사례의 예측성, 그리고 1건을 제외한 모든 사례가 IMP와 관련이 있는 것으로 판단되었다는 점을 고려하여 '적용 부위 반응'을 흔한 ADR로 간주하였음
- 델고시티닙 크림 투여군 및 부형제 투여군에서 '여드름' 및 '국소 피부감염'이 보고되었음: '여드름'의 경우 시험군 0.3%(0.92 E/PYO×100) vs 대조군 0%, '국소 피부감염'의 경우 시험군 0.7%(2.26 E/PYO×100) vs 대조군 1.0%(3.50 E/PYO×100)
- 피부 위축사례는 보고되지 않음
- 국소 내약성은 두 군 모두에서 대부분의 시험대상자가 시험진행 기간동안 "없음" 또는 "경증"으로 보고했으며, 제1주에 IMP 적용과 관련하여 보고된 따끔거림 또는 작열감은 군간 유사했음
- 광독성(1408) 및 광알레르기(1411) 시험에서 델고시티닙 크림 또는 크림 부형제에 관하여 관찰된 광독성 또는 광알레르기 가능성의 임상적 징후는 없었음

② 알레르기 반응

- 일차 풀에서 '알레르기 반응'은 델고시티닙 크림 투여군(5.4%, 20.05 E/PYO×100)보다 부형제 투여군(10.0%, 45.05 E/PYO×100)에서 빈번하게 보고되었음. '알레르기 반응'의 대다수는 중대하지 않거나 중증도가 경증 또는 중등도였으며, 시험대상자는 시험 종료 시까지 사례로부터 회복되었거나 회복 중이었음. 몇몇 '알레르

기 반응'은 시험 참여 중단/영구 IMP 중단으로 이어졌고(시험군 0.3%, 0.91 E/PYO×100 vs 대조군 4.0%, 14.32 E/PYO×100), 몇몇은 두 투여군 모두에서 IMP와 관련이 있는 것으로 간주되었음(시험군 0.4%, 1.36 E/PYO×100 vs 대조군 3.6%, 14.69 E/PYO×100). '알레르기 반응'의 대다수는 SOC '피부 및 피하조직 장애'에 속했으며, 부형제 투여군(9.4%, 41.25 E/PYO×100)보다 델고시티닙 크림 투여군(5.1%, 18.68 E/PYO×100)에서 비율과 발생률이 더 낮게 보고되었음. SOC '면역계 장애'에서 일부 '알레르기 반응'이 보고되었고 이는 모두 병용약물 또는 진단용 패치 검사 알레르기 항원에 대한 알레르기 반응이었으며, IMP와 관련이 있는 것으로 간주된 것은 없었음

- 장기 안전성 풀의 경우 일차 풀과 비교해 델고시티닙 크림 투여군(7.5%, 15.88 E/PYO×100)에서 더 낮은 발생률로 보고되었음. 보고된 '알레르기 반응' 중 어떤 것도 델고시티닙 크림에 대한 알레르기 반응을 반영하지 않았음

③ 중대한 또는 중증 감염

- 시험대상자 비율과 보고된 사례 발생률은 델고시티닙 크림 투여군(1.0%, 3.62 E/PYO×100)과 부형제 투여군(0.6%, 1.90 E/PYO×100)에서 유사했음. 장기 안전성 풀의 경우 델고시티닙 크림 투여군에서 발생률(1.8%, 3.42 E/PYO×100)이 증가되지 않았음. 수집된 보고사례 중 1건은 피부감염이었음: 연쇄구균감염의 중증 사례로 이는 시험 참여 중단으로 이어졌으며 IMP와 관련 가능성이 있거나 가능성이 높은 것으로 판단됨

④ 헤르페스 바이러스 감염

- '헤르페스 바이러스 감염'의 보고는 델고시티닙 크림 20mg/g과 크림 부형제 간 유사하게 빈번하지 않았음(1.3%, 4.69E/PYO×100 대 2.1%, 8.10E/PYO×100). 모든 사례는 중대하지 않았으며 중증도가 경증 또는 중등도였음. 델고시티닙 크림 20mg/g 군에서는 조사자가 IMP와 관련 가능성이 있거나 높은 것으로 판단한 사례가 없었으며, 어떤 사례도 시험 참여 중단이나 IMP 중단으로 이어지지 않았고, 1건을 제외한 모든 사례가 회복되었거나 회복 중인 것으로 보고되었음
- 일차 풀에서 보고된 포진성 습진 또는 대상포진 사례는 없었음. 장기 안전성 풀의 경우 AD의 의학적 병력이 있는 시험대상자 1명이 경증 구강 헤르페스 AE 2주 후 목과 눈꺼풀의 포진성 습진을 보고했음(IMP와 관련이 없는 것으로 판단됨). 델고시티닙 크림 20mg/g을 4일간 일시적으로 중단했으며, 항바이러스 요법 후 사례가 해소되었음

⑤ 낮은 혈구 수(혈소판감소증, 빈혈 및 호중구감소증 포함)

- 일차 풀에서 일부 시험대상자에게 '낮은 혈구 수' AEs가 있었음. 모두 경증 또는 중등증이었으며, IMP 중단으로 이어진 것은 없었음. 이러한 사례 발생의 패턴은 없었으며, 조사자는 모두 IMP와 관련이 없는 것으로 간주했음
- 장기 안전성 풀의 경우 '낮은 혈구 수' AEs의 발생률은 일차 풀과 비교해 더 낮았음. 일차 풀에서 보고된 것 외에도 5건의 '림프구감소증' 사례가 보고되었으며 이중, 1명의 시험대상자는 림프구 수가 <1.0×109cells/L이었음

⑥ 지질 매개변수 상승

- '지질 매개변수 상승' AEs의 발생률과 보고하는 시험대상자 비율은 델고시티닙 크림 투여군(2.1%, 8.12 E/PYO×100)과 크림 부형제 투여군(1.4%, 6.51 E/PYO×100)에서 모두 낮았음. 중대하거나, 중증이거나, IMP

중단 또는 시험참여 중단으로 이어진 사례는없었음. 보고된 '지질 매개변수 상승' AEs의 발생시점에서 패턴은 없었으며 장기 안전성 풀의 경우 일차 풀과 비교해 AEs 또는 지질 실험실 측정 값과 관련하여 시간 경과에 따른 지질 상승에 대한 보고의 증가는 없었음

⑦ 간 안전성

- 임상시험 결과 약인성 간 손상 또는 간 부전의 증례가 보고되지 않았음. 두 투여군 모두 일부 시험대상자(<1%)가 간 기능 분석 AEs를 보고했으며, 이는 대개 중증도가 경증이었고 IMP의 변경으로 이어진 것은 없었음

⑧ 심혈관 안전성

- 노출 풀에서 델고시티닙 크림과 관련하여 보고된 '심부정맥혈전증', '폐색전증', '관심대상 심혈관 증례' 또는 '다형성 심실빈맥/QT 연장'의 사례는 없었음. 노출 풀의 모든 시험기간 전반에서 심혈관 안전성과 관련된 총 4건의 사례(각 투여군에서 2건)가 보고되었으며, 투여군간 불균형은 없었고, IMP와 관련이 있는 것으로 간주된 사례는 없었음
- 델고시티닙은 QTc 시험(시험 1409)에서 ECG 매개변수에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았음. 마찬가지로, 일차 풀의 경우 베이스라인부터 투여 종료 시까지 모든 투여군에서 활력징후 측정치(혈압 및 맥박) 또는 ECGs의 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았음. 시험 1403의 델고시티닙 크림 투여군에서 시간 경과에 따른 활력징후와 ECG의 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았음

⑨ 악성종양

- 노출 풀의 모든 임상시험 전반에서 델고시티닙 크림 투여군에서 1 건의 피부 악성종양의 사례가 보고되었음. 해당 이상반응은 기저세포암(basal cell carcinoma)으로, 치료 부위와는 떨어진 귀에서 발생하였으며, 연장시험 1403에서 델고시티닙 크림을 첫 투여한 후 57일째에 고령의 피험자에게서 나타났음. 일본에서 허가된 델고시티닙 연고 CORECTIM에 관한 누적 시판 후 안전성 자료에는 피부암에 대한 보고가 포함되어 있지 않음. 노출 풀에서 5건의 '악성종양'이 보고되었으며 델고시티닙 크림 투여군(0.3%, 0.55E/PYO×100)과 크림 부형제/요법중단(0.1%, 0.40 E/PYO×100)에서 유사한 비율의 시험대상자가 유사한 발생률로 사례를 보고했음. 각 PT는 한 번만 보고되었으며, 보고된 악성종양의 유형이나 발생 잠복성에서 패턴은 없었음. 어떤 사례도 IMP와 관련이 있는 것으로 간주되지 않았음

⑩ 드문 사례

- 노출 풀에서 5건의 '드문 사례'(중대하지 않음)가 보고되었음(3건의 난청, 1건의 혈관부종, 1건의 횡문근융해). 5건 모두 델고시티닙 크림 투여군에서 보고되었으며 IMP와 관련이 없는 것으로 판단되었음
  - · 난청이 있는 시험대상자 2명은 IMP의 변경없이 회복된 반면(사례 지속기간: 5일 및 12일), 세 번째의 결과는 알려져 있지 않으며 이 시험대상자는 태어날때부터 '난청'의 의학적 병력이 있었음
  - · 중등도의 혈관부종 사례가 손가락 하나에서 국소적으로 발생했고, IMP 변경없이 3일 후 해소되었음
  - · 경증의 횡문근융해 사례는 IMP 변경으로 이어지지 않았음(델고시티닙 크림 3mg/g 투여군). 시험대상자는 여러 교란인자가 있었음

6) 특수집단

- 내인성 또는 외인성 인자가 안전성 프로파일의 임상적으로 유의한 차이와 연관되어 있는지 조사하기 위해 다음과 같은 사전 지정된 하위군을 평가하였음:
  · 인구통계(성별, 연령, 체중, BMI, 인종, 민족)
  · 베이스라인 시 CHE 질병 중증도(베이스라인 IGA-CHE 점수)
  · 병력(CHE 아형, 베이스라인 신장 기능, 베이스라인 간 기능)
  · 지역(유럽 및 북미)
- AEs 발생률과 AEs를 보고한 시험대상자 비율은 하위군 전반에서 델고시티닙 크림 투여군과 크림 부형제 투여군에서 유사했으며 내인성 및 외인성 인자에 따른 하위군간 임상적으로 유의한 차이는 없었음

- 임부 및 수유부
  · 델고시티닙 크림은 임산부를 대상으로 시험된 바 없음. 따라서 임신 중 델고시티닙 크림 사용의 잠재적 위험은 현재 알려져 있지 않음. 안전성 자료 마감일까지, 델고시티닙 크림 임상 개발프로그램 전반에서 7건의 임신이 보고되었으나 이러한 제한적인 임상자료는 임신 중 델고시티닙의 영향에 대한 의미 있는 안전성 결론을 도출하기에 충분하지 않음. 하지만 개별임신 결과 중 어떤 것도 안전성 우려를 일으키지 않았음. 예방 조치로, 임신 중에는 델고시티닙 크림의 사용을 피하는 것이 바람직함
  · 델고시티닙 크림은 수유 중인 여성을 대상으로 시험된 바 없으므로, 모유에서 델고시티닙의 분비 또는 수유아에 대한 영향에 관한 이용할 수 있는 정보는 없음. 비임상시험에서, 델고시티닙은 수유 중인 랫트에게 경구투여 후 혈청 농도보다 약 3배의 농도로 모유로 분비되었으나 모유를 통한 델고시티닙 노출 후 영아의 혈장 노출은 상응하는 모체 혈장 수치의 극히 일부(<10%)일 것으로 예상됨. CHE 시험대상자에서 델고시티닙 크림 국소 적용 후 전신 노출이 미미하다는 점을 고려하여 모유 수유 신생아/영아에 미치는 영향은 예상되지 않음

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

- 일본에서 허가된 델고시티닙 연고 CORECTIM의 시판 후 경험에 대한 보고서가 제출되었으며, CHE에서의 델고시티닙 크림과 관련이 있는 것으로 간주된 새로운 안전성 우려나 위험 또는 다른 JAK 억제제에서 관찰된 위험과 부작용이 나타나지 않았음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 델고시티닙 크림 20mg/g은 16주동안 중등도 내지 중증 CHE 성인을 치료하는 데 있어 크림 부형제보다 우월했음
  - 일차 평가변수인 제16주의 IGA-CHE TS에 관하여 델고시티닙 크림 20mg/g의 우월성이 입증되었음
  - 모든 주요 이차 평가변수(제2, 4, 8 또는 16주 시점)에 관하여 델고시티닙 크림 20mg/g의 우월성이 입증되었음
    · 조사자 평가에서 CHE 중증도와 범위의 유의한 개선이 입증되었음(IGA-CHE 및 HECSI)
    · 시험대상자 평가에서 CHE 징후와 증상 중증도의 유의한 개선이 입증되었음(HESD)
    · 시험대상자 평가에서 삶의 질의 유의한 개선이 입증되었음(DLQI 및 HEIS)
  - 조사자와 시험대상자 모두의 평가에서 델고시티닙 크림 20mg/g에 대하여 조기 효과 발생이 관찰되었음(IGA-CHE, HECSI, HESD, DLQI, HEIS)

- 사전 정의된 모든 하위군 전반에서, IGA-CHE TS로 측정된 치료 효과는 델고시티닙 크림 20mg/g에 유리했으며 일반적으로 전체 모집단과 일치했음

- 델고시티닙 크림 20mg/g은 최초 16주 기간을 넘어서 필요에 따른 투여 요법에서도 효과가 있는 것으로 입증되었음
  - 조사자와 시험대상자 모두의 평가에서 유효성(IGA-CHE, HECSI, HESD)이 개선된 시험대상자의 비율은 필요에 따른 투여 시 제52주까지 유지되었음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 최초 16주 투여기간동안 안전성 프로파일은 델고시티닙 크림 투여군과 부형제 투여군간 유사했으며 필요에 따른 장기요법 기간동안 델고시티닙 크림 투여군의 안전성 프로파일은 최초 16주 투여기간동안 관찰된 안전성 프로파일과 일치했음
  - AEs의 전체 발생률과 AEs를 보고하는 시험대상자의 비율은 델고시티닙 크림 투여군과부형제 투여군간 유사했으며, AEs의 대다수는 중증도가 경증 내지 중등도였음. AEs 발생률이 가장 높은 2개의 SOCs는 '감염 및 기생충 감염'과 '피부 및 피하조직 장애'였으며, 이는 주로 COVID-19, 비인두염, 손 피부염, 습진으로 인한 것이었음. AEs를 보고한 시험대상자의 전체 비율과 AEs의 발생률은 군간 유사하거나 델고시티닙 크림 투여군에서 더 낮았음
    · SOC '감염 및 기생충 감염'의 경우 기도감염과 관련한 여러 PTs가 빈번하게 보고되었으며, 이 중 어떤 것도 델고시티닙 크림의 ADRs로 간주되지 않았음. '감염 및 기생충 감염'을 제외한 SOCs의 경우 부형제 투여군보다 델고시티닙 크림 투여군에서 더 빈번하게 보고된(≥1%p 차이) AEs는 요통과 고혈압이었으며 임상적 관련성이 없었음
  - 델고시티닙 크림의 임상 개발프로그램에서 시험기간 중 3명의 시험대상자가 사망했으며 두 시험대상자는 모두 델고시티닙 크림 20mg/g을 투여받았음. 사망 중 어떤 것도 델고시티닙 크림 투여와 관련이 있는 것으로 판단되지 않았고 안전성 우려를 일으키지 않았음
  - SAEs의 전체 빈도와 발생률은 델고시티닙 크림 투여군과 부형제 투여군간 유사했으며, 모두 델고시티닙 크림 투여와 관련이 없는 것으로 판단되었음
  - 적은 수의 AEs가 영구 IMP 중단으로 이어졌고, 영구 IMP 중단으로 이어진 AEs의 빈도는 부형제 투여군보다 델고시티닙 크림 투여군에서 더 낮았음
  - AEs, SAEs 및 영구 IMP 중단으로 이어진 AEs의 발생률은 장기 투여시 증가하지 않았으며, AEs 및 SAEs가 있는 시험대상자의 대다수는 회복되었음
  - 1건의 ADR('적용부위 반응')이 확인되었으며, 이러한 사례는 중대하지 않았고 중증도가 경증 내지 중등도였음. 델고시티닙 크림에 관해 보고된 ADRs 중 어떤 것도 영구 IMP 중단 또는 시험참여 중단으로 이어지지 않았음
  - 다음과 같은 위험의 증가 징후는 없었음:
    · 국소 피부감염, 여드름, 피부 위축, 국소 내약성(따끔거림/작열감), 측면의 피부 안전성 관련 사례
    · 알레르기반응
    · 중대한 또는 중증 감염
    · 헤르페스 바이러스 감염
    · 낮은 혈구 수
    · 지질 매개변수 상승

· 간 안전성 관련 사례
· 심혈관 안전성 관련 사례
· 악성종양
· 드문 사례

- 광독성 또는 광알레르기 가능성의 임상적 징후는 없었음
- 내인성 또는 외인성 인자에 따라 평가 대상 하위군간 안전성 프로파일의 임상적으로 유의한 차이는 없었음. 모든 하위군 전반에서, 델고시티닙 크림은 내약성이 양호했음
- AD에 대한 델고시티닙 연고의 이용가능한 승인 후 안전성 자료 검토에서는 CHE에서의 델고시티닙 크림과 관련이 있는 것으로 간주된 새로운 안전성 우려나 위험 또는 다른 JAK 억제제에서 관찰된 위험과 부작용이 나타나지 않았음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 핵심임상시험에서 중등증 내지 중증의 만성 손 습진(CHE) 환자에서 위약 대비 델고시티닙의 치료 효과를 제16주 시점의 IGA-CHE TS로서 입증하였으며 연령, 성별, 베이스라인의 CHE 중증도, CHE 아형 등에 대한 하위분석에서 동일하게 개선 양상을 보임
- 안전성 평가 결과 최초 16주 투여기간동안 안전성 프로파일은 델고시티닙 크림 투여군과 부형제 투여군간 유사했으며 필요에 따른 장기요법 기간동안 델고시티닙 크림 투여군의 안전성 프로파일은 최초 16주 투여기간동안 관찰된 안전성 프로파일과 일치했음

6.6. 가교자료

- 동 규정 [별표6]에 따라 국소적용 목적으로 사용되는 것으로 전신적인 효과를 나타내지 않는 의약품의 경우 가교자료 면제가 가능함

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 적응증을 입증한 시험 LP0133-1401 및 1402는 중등증 내지 중증의 만성 손 습진(CHE)이 있는 만 18세 이상 성인을 대상으로 델고시티닙의 유효성 및 안전성을 부형제와 비교한 핵심 제3상 무작위배정, 이중눈가림 임상시험임
  - 동 임상의 1차 유효성 평가변수는 제16주에 IGA-CHE 점수가 0점 또는 1점(완치 또는 거의 완치)이고 베이스라인 대비 최소 2단계 개선이 있는 것으로 정의된 치료 성공(IGA-CHE TS)이며, 주요 2차 평가변수로서 제2, 4, 8, 16주에 조사자가 평가하는 CHE의 중증도와 범위(IGA-CHE 및 HECSI), 피험자가 평가하는 CHE의 징후와 증상 중증도(HESD) 및 삶의 질(DLQI)과 일상생활(HEIS)에 대한 CHE의 영향이 포함되었음
  - 1차 유효성 평가 결과, 제16주의 IGA-CHE TS에 관하여 부형제 대비 델고시티닙 크림 20mg/g의 우월성이 입증되었으며 연령, 성별, 베이스라인의 CHE 중증도, CHE 아형 등이 포함된 하위군 전반에서 델고시티닙 크림의 치료 효과는 전체 모집단과 일치했음
  - 아울러, 델고시티닙 크림 20mg/g은 최초 16주 기간을 넘어서 필요에 따른 투여 요법에서도 효과가 있는 것으로 입증되었음
  - 최초 16주 투여기간동안 안전성 프로파일은 델고시티닙 크림 투여군과 부형제 투여군간 유사했으며 필요에 따른 장기요법 기간동안 델고시티닙 크림 투여군의 안전성 프로파일은 최초 16주 투여기간동안 관찰된 안

전성 프로파일과 일치했음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽('24.09.19.) 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

제품명	알리톡연질캡슐10,30밀리그램
회사명	글락소스미스클라인
성분명	알리트레티노인
허가일자	2013.04.15.
작용기전	9-cis Retinoic acid
효능효과	최소 4주간의 강력한 국소 스테로이드 치료에도 반응하지 않는 성인의 만성 중증 손습진(PGA(physician's global assessment)따라 평가)
용법용량	1일 1회 10~30mg

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	레오파마(유)	허가일	2025.9.
제품명	앤줍고크림(델고시티닙)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	V0.2, 2025.06.05.
주성분 및 함량	이 약 1그램 중, 델고시티닙 20mg		
효능·효과	국소 스테로이드 치료에 반응하지 않거나 국소 스테로이드 치료가 적절하지 않은 성인의 중등증에서 중증 만성 손 습진		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
· 없음	-	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 장기 사용 시 비-흑색종 피부암	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 추가적인 의약품 감시 활동 - 한국: 시판 후 조사	· 첨부문서
3. 중요한 부족정보		
· 없음	-	-

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)