의약품 품목허가 보고서

접수일자		2022.2.25.	접수번호	20220034823
신청구분		자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		한국화이자제약(주)		
제 품 명		젤잔즈시럽1mg/mL(토파시티닙시트르산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		토파시티닙시트르산염(수2582-17-ND)		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		시럽제(100밀리리터 당 토파시티닙으로서 100밀리그램)		
최종 허가 사항	허가일자	2023.3.20.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		미국(2020.9.), 유럽(2021.8.)		
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자	박향 주무관, 이근아 사무관, 문현주 연구관
심사부서		순환신경계약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 유한빛 주무관, 도원임 연구관, 오호정 과장 (기시) 박한나 주무관, 이경신 연구관, 손경훈 과장 (RMP) 이승진 심사원, 박선임 사무관, 신경승 과장
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	이종훈 주무관, 정명훈 사무관, 김춘래 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

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

- 다 음 -

가. 심혈관계 고위험군 환자
나. 악성 종양 위험이 있는 환자

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

만2세 이상 만 18세 미만에서 이전 항류마티스제제(DMARD)에 적절히 반응하지 않은 활동성 다발성 소아 특발성 관절염(pJIA: 류마티스 인자 양성[RF+] 또는 음성[RF-] 다발성 관절염 및 확장성 소수 관절염)과 소아 건선성 관절염(jPsA)의 치료.

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

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

○ 용법·용량

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

1. 투여 용량

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

만2세 이상 만 18세 미만 환자에서 권장용량은 다음과 같이 체중범위에 따른다.

[표 1] 만2세 이상 만 18세 미만 다발성 소아 특발성 관절염 및 소아 건선성 관절염환자에서 이 약의 투여용량

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

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

용량 조절

메토트렉세이트와 병용 시 용량 조절이 필요하지 않다.

투여의 일시중단 및 중단

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

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

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

절대 림프구수(ALC)가 750cells/mm^3 미만인 소아 환자에서 이 약의 투여를 시작하지 않도록 권장한다.

[표 2] 낮은 절대 림프구수

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

절대 호중구수(ANC)가 1,200cells/mm^3 미만인 소아환자에서 투여를 시작하지 않도록 권장한다.

[표 3] 낮은 절대 호중구수

낮은 절대 호중구수(ANC)	
실험실 수치 (cells/mm3)	**권고사항**
ANC 1,000 초과	투여용량 유지.
ANC 500-1,000	이 범위에서 감소가 지속될 경우(정례검사에서 이 범위의 2회 연속 값), ANC가 1,000을 초과할 때까지 투여용량을 감소하거나 투여를 중단해야 한다. 이 약 5 mg 1일 2회 투여환자의 경우 투여를 중단한다. ANC가 1,000을 초과하면 임상적으로 적절한 투여를 재개한다.
ANC 500 미만	7일 이내에 반복검사로 실험실 값이 확인되면 투여를 중단한다.

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

[표 4] 낮은 헤모글로빈 수치

낮은 헤모글로빈 수치	
실험실 수치 (g/dL)	**권고사항**
2 g/dL이하 감소 및 9.0 g/dL이상	투여용량 유지.
2 g/dL이상 감소 또는 8.0 g/dL미만	(반복검사를 통해 확인됨) 헤모글로빈 수치가 정상화될 때까지 투여를 일시중단한다.

상호작용

5 mg 정제 또는 체중기준 등량 1일 2회 투여 받는 환자 중 강력한 시토크롬 P450(CYP) 3A4

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

특수 모집단

<간장애>

[표 5] 간장애에 대한 용량 조절

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

<신장애>

[표 6] 신장애에 대한 용량 조절

신장애 범주	크레아티닌 청소율	신장애에 대한 경구용액 용량조절
경증	50 - 80 mL/min	용량조절이 필요치 않다.
중등증	30 - 49 mL/min	용량조절이 필요치 않다.
중증(혈액투석을 받고 있는 환자 포함)	< 30 mL/min	신기능이 정상인 경우, 투여용량을 5 mg 또는 체중기준 등량 1일 2회 투여에서 5 mg 또는 체중기준 등량 1일 1회 투여로 감소해야 한다. 중증 신장애 환자는 혈액투석 후에도 감소된 용량을 유지해야 한다.

2. 투여 방법

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

이 약은 음식물 섭취와 상관없이 경구 투여한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 중대한 감염

이 약을 투여하는 환자들은 입원 또는 사망으로 이어질 수 있는 중대한 감염이 나타날 위험이 높다. 이러한 감염이 나타난 대부분의 환자들은 메토트렉세이트 혹은 코르티코스테로이드 같은 면역억제제를 병용 투여하고 있었다.

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

보고된 감염은 다음을 포함한다:

· 폐질환 혹은 폐 이외의 질환이 있는 활성결핵. 환자들은 이 약을 투여하기 전 및 투여 중에 잠복 결핵검사를 받아야 한다. 잠복결핵의 치료는 이 약 투여 전에 선행되어야 한다.

· 효모균증 및 간질성 형질세포폐렴을 포함한 침습적 진균 감염. 침습적 진균감염 환자는 국소보다는 전신으로 확산되는 질환으로 나타난다.

· 기회 감염성 병원체에 기인한 세균성, 바이러스성(헤르페스 바이러스 포함) 및 기타 감염

만성 또는 재발성 감염환자는 이 약의 투여를 시작하기 전 치료의 위험성 및 유익성에 대해 주의 깊게 고려해야 한다.
이 약 투여 중 또는 투여 이후 환자들은 감염 징후 및 증상의 발현을 주의 깊게 관찰해야 하며, 치료 시작 전 잠복 결핵에 음성반응을 보인 환자에서 결핵 발현 가능성에 대하여도 주의 깊은 관찰이 필요하다.

2) 사망률
최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상의 류마티스 관절염 환자 대상으로 토파시티닙 5 mg 1일 2회 또는 10 mg 1일 2회를 TNF 억제제와 비교하는 1건의 대규모 무작위 배정 시판 후 안전성 연구에서 갑작스러운 심혈관계 사망 등 모든 원인으로 인한 사망률이 토파시티닙 5mg 1일 2회 또는 10mg 1일 2회 투여 환자에서 높은 것으로 관찰되었다.

3) 악성 종양
염증성 질환을 치료하기 위해 토파시티닙과 다른 JAK 억제제를 투여한 환자들에게서 림프종, 고형 종양 등 악성 종양이 관찰되었다.
류마티스 관절염 환자에서 악성종양(비흑색종 피부암 제외)의 발생률이 TNF 억제제에 비해 토파시티닙 5mg 1일 2회 또는 10mg 1일 2회 투여 환자에서 높았다.
류마티스 관절염 환자에서 림프종 및 폐암의 발생률이 TNF 억제제에 비해 토파시티닙 5mg 1일 2회 또는 10mg 1일 2회 투여 환자에서 높았다. 현재 또는 과거 흡연자의 경우 추가적인 위험성이 증가한다.
현재 또는 과거 흡연자, 다른 악성종양 위험요인(예: 성공적으로 치료된 비흑색종 피부암을 제외하고 악성종양이 현재 있거나 병력이 있는 경우)이 있는 환자들의 경우 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용하여야 한다.
이 약과 면역억제제를 병용투여받은 신장이식 환자에서 엡스테인-바 바이러스 (Epstein Barr Virus)와 관련이 있는 이식 후 림프세포 증식성 질환이 증가하는 것으로 관찰되었다.

4) 주요 심혈관계 이상반응(MACE)
최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상의 류마티스 관절염 환자에서 주요 심혈관계 이상반응(심혈관계 사망, 심근경색 및 뇌졸중으로 정의됨)의 발생률이 TNF 억제제에 비해 토파시티닙 5mg 1일 2회 또는 10 mg 1일 2회 투여 환자에서 높았다.
현재 또는 과거 흡연자, 다른 심혈관 위험 요인이 있는 환자는 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용하여야 한다.

5) 혈전증
염증성 질환을 치료하기 위해 토파시티닙과 JAK 억제제를 투여한 환자에서 폐색전증, 심부정맥 혈전증, 동맥 혈전증 등 혈전증이 발생했다. 최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상의 류마티스 관절염 환자에서 이러한 이상반응의 발생률이 TNF 억제제에 비해 토파시티닙 5 mg 1일 2회 또는 10 mg 1일 2회 투여 환자에서 높았다. 이러한 이상반응은 대부분 중증이었으며, 일부는 사망을 초래했다. 이러한 위험이 있는 환자에서 이 약의 사용을 피해야 한다. 환자가 혈전증 증상이 있는 경우 이 약의 사용을 중단하고 신속하게 환자의 상태를 평가해야 한다.
이 연구의 세 개 투여군 모두에서 심부정맥혈전증 사례가 관찰되었다.
환자들에 대해 투여시작 전과 투여 중 주기적으로 정맥혈전색전증 위험요인을 평가한다. 고령자 및 기타위험 요인이 있는 환자는 이 약을 주의하여 사용한다. 정맥혈전색전증의 징후 및 증상이 있는 환자는 긴급히 평가한다. 용법·용량 또는 효능·효과에 관계없이, 정맥혈전색전증이

의심되면 이 약을 중단한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자
2) 중대한 감염(예, 패혈증) 또는 국소 감염을 포함한 활성 감염이 있는 환자
3) 활동성 결핵이 있는 환자
4) 중증 간장애 환자
5) 절대호중구수(ANC; absolute neutrophil count) 500 cells/mm^3미만인 환자
6) 절대림프구수(ALC; absolute lymphocyte count) 500 cells/mm^3미만인 환자
7) 헤모글로빈 수치 8 g/dL 미만인 환자
8) 임부 또는 임신가능성이 있는 여성

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 감염이 의심되는 환자
2) 결핵 병력이 있는 환자
3) 면역력이 약화된 환자
4) 고령자
5) 당뇨병 환자
6) 위장관 게실환자(위장관 천공가능성이 있다.)
7) 호중구수 또는 림프구수 감소 환자, 헤모글로빈 수치감소 환자
8) 경증 또는 중등도의 간장애 환자
9) 신장애 환자
10) 간질성폐렴 병력이 있는 환자

4. 이상반응

[임상시험]

임상시험이 다양한 환경에서 수행되었기 때문에, 임상 시험에서 관찰된 이상 반응 비율은 다른 약물의 임상시험에서 나타난 이상반응 비율과 직접적으로 비교할 수 없으며, 실제 임상 환경에서 나타나는 이상반응 비율을 예측할 수 없다.

1) 이상반응

이상반응은 기관계(System Organ Class; SOC)에 따라 표7에 제시되어 있다. 각 기관계 안에서, 이상반응은 중증도가 감소하는 순으로 나열되어 있다.

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

기관계	흔하게 (≥1/100-<1/10)	흔하지 않게 (≥1/1,000-<1/100)	드물게 (≥1/10,000-<1/1,000)
감염	폐렴[g], 인플루엔자[g], 대상포진[g], 요로감염[g], 부비동염[g], 기관지염[g], 코인두염[g], 인두염[g]	결핵, 게실염, 신우신염, 연조직염, 단순포진[g], 바이러스성 위장염[g], 바이러스 감염[g]	패혈증, 중추신경계 결핵[b], 크립토코쿠스수막염[b], 요로성 패혈증, 파종성 결핵, 괴사 근막염[b], 세균혈증[b], 포도구균혈증[b], 폐포자충 폐렴,

기관계	흔하게 (≥1/100-<1/10)	흔하지 않게 (≥1/1,000-<1/100)	드물게 (≥1/10,000-<1/1,000)
			폐구균 폐렴[b], 세균성 폐렴, 뇌염[b], 비정형 미코박테륨 감염[b], 미코박테륨아비움복합체 감염[b], 거대세포바이러스 감염, 세균성 관절염[c]
양성, 악성 및 상세불명의 신생물 (낭종 및 폴립 포함)		비흑색종 피부암[d]	
혈액 및 림프계	빈혈[g]	백혈구감소증[g], 림프구감소증, 호중구감소증[g]	
면역계		약물과민반응[e, g]	
대사 및 영양	고지혈증[g]	이상지질혈증[g], 탈수	
정신계		불면증	
신경계	두통[g]	감각이상[g]	
혈관계	고혈압	정맥혈전색전증[f]	
호흡기, 흉부 및 종격	기침[g]	호흡곤란[g], 부비동 울혈	
위장관	복통[g], 구토[g], 설사[g], 구역[g], 위염[g], 소화불량[g]		
간·담도		간지방증	
피부 및 피하조직	발진[g]	홍반, 가려움[g]	
근골격계 및 결합조직	관절통[g]	근골격통증[g], 관절종창, 힘줄염	
전신 및 투여부위	발열[g], 말초 부종, 피로[g]		
검사	감마 글루타밀 전달효소 증가[g], 혈중 콜레스테롤 증가, 체중 증가, 혈중 크레아틴 인산활성효소 증가[g]	간효소 증가[g], 아미노전이효소 증가[g], 간기능 검사 이상, 혈중 크레아티닌 증가, 저밀도지질단백질 증가	
손상, 중독 및 수술 후 합병증		인대 염좌[g], 근육긴장	

[a] 빈도는 제3상 무작위배정 임상시험 통합 자료에 근거하였다.

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

작위배정 임상시험으로 추정되었다.

[c] 세균성 관절염은 세균성 관절염과 감염관절염의 선호용어(PT)로 두 빈도의 합으로 빈도가 결정되었다.

[d] 비흑색종 피부암은 2013년에 이상반응으로 확인되었다. '비흑색종 피부암'은 선호용어가 아니다: 빈도는 선호용어인 기저세포암 및 피부편평세포암 빈도의 합으로 결정되었다.

[e] 자발적 보고 자료(혈관부종 및 두드러기 등의 사례가 관찰됨). 일부 사례는 임상시험에서도 관찰되었다.

[f] 정맥혈전색전증은 폐색전증과 심부정맥혈전증을 포함한다.

[g] pJIA 환자에서도 보고된 이상반응.

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

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

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

· 감염

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

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

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

· 간 관련 사례

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

· 실험실 검사

임상개발 프로그램에서 소아 특발성 관절염환자의 실험실검사 변화는 성인 류마티스 관절염환자에서 관찰된 것과 일치했다. 소아 특발성 관절염 핵심 임상시험의 등록환자는 혈소판 수치가 ≥100,000 cells/mm^3이어야 했으며, 따라서 이 약 투여를 시작하기 전에 혈소판 수치가 <100,000 cells/mm^3인 JIA 환자에 대한 정보는 없다.

5. 일반적 주의

1) 중대한 감염

토파시티닙을 투여한 환자에서 세균, 항산균, 침습성 진균, 바이러스 또는 기타 기회감염원에 의해 중대한 그리고 종종 치명적인 감염이 보고되었다. 가장 흔한 중대한 감염은 폐렴, 요로감염, 연조직염, 대상포진, 기관지염, 패혈쇼크, 게실염, 위장염, 충수염 및 패혈증이었다. 기회 감염 중에서, 결핵 및 기타 항산균성 감염, 크립토코쿠스증, 히스토플라스마증, 식도 칸디다증, 간질성형질세포성 폐렴, 다발성 대상포진, 거대세포 바이러스 감염, BK 바이러스

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

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

임상시험에서 보고되지 않았던 다른 중대한 감염이 나타날 수 있다 (예, 콕시디오이데스 진균증). 적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 1건의 대규모 무작위배정 PASS 연구에서 TNF 억제제에 비해 토파시티닙 투여환자에서 중대한 감염의 용량 의존적 증가가 관찰되었다. 이러한 중대한 감염 중 일부는 사망을 초래했다. 기회감염 또한 이 연구에서 보고되었다.

이 약은 국소 감염을 포함한 활성 감염이 있는 환자에게 투여해서는 안 된다.

다음과 같은 환자에서 이 약의 투여를 시작하기 전에는 치료의 위험성 및 유익성을 고려해야 한다:

- 만성 또는 재발 감염 환자
- 결핵에 노출되었던 환자
- 중대한 감염 또는 기회 감염의 병력이 있는 환자
- 풍토 결핵 또는 풍토 진균증이 있는 지역에 거주했거나 여행한 적이 있는 환자
- 감염 성향이 있는 기저 상태의 환자

이 약의 치료기간 및 치료 이후에도 환자의 감염징후 및 감염증상 발현에 대해 주의 깊게 모니터링 해야 한다. 만약 환자에게 중대한 감염, 기회 감염, 혹은 패혈증이 나타날 경우 이 약의 투여를 중단해야 한다. 이 약의 치료 중 새로운 감염이 나타난 환자의 경우 면역력이 약화된 환자에게 적절한 진단 검사를 즉각적이고 완전하게 실시해야 한다. 적절한 항생 치료를 시작하고, 환자를 주의 깊게 모니터링 해야 한다.

감염의 위험성은 림프구감소증 정도가 심할 수록 높아질 수 있고, 개개 환자에서 감염의 위험성을 평가시 림프구수가 고려되어야 한다. 림프구감소증에 따른 투여중단 및 모니터링 기준은 용법 및 용량을 참고한다.

(1) 결핵

이 약을 투여하기 전에 환자에 대한 잠복 또는 활성 감염 여부를 검사하고 평가해야 하며, 투여 중에도 계속해서 평가하여야 한다. 잠복 결핵이 있는 환자는 이 약 투여 전 표준 항산균 치료법으로 치료해야 한다.

잠복 또는 활성 결핵에 대한 과거병력이 있고 적절한 치료 절차가 확정될 수 없는 환자와 잠복 결핵검사에서 음성이 나타났으나 결핵 감염 위험인자가 있는 환자의 경우에는 이 약 투여 전에 항결핵 요법을 고려해야 한다. 각 환자에게 항결핵 요법을 시작하는 것이 적절한지에 대한 결정에 있어 결핵 치료전문의와 상담할 것을 권장한다.

치료 시작 전 잠복 결핵 감염 검사에서 음성으로 나타났던 환자들을 포함하여 환자들의 결핵의 징후와 증상 발현에 대해 주의 깊게 모니터링해야 한다.

(2) 바이러스 재활성화

토파시티닙에 대한 임상시험에서 헤르페스 바이러스 재활성화 사례를 포함한 바이러스 재활성화(예: 대상 포진)가 관찰되었다. 토파시티닙을 투여받은 일본 및 한국 환자들에서 대상포진의 위험성이 더 높게 나타났다.

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

토파시티닙을 투여받은 환자들에서 B형 간염 재활성화의 시판 후 사례가 보고되었다. 만성

바이러스성 간염 재발에 대해 이 약이 어떤 영향을 미치는 지에 대해서는 알려진 바가 없다. B형 또는 C형 간염에 양성으로 확인된 환자는 임상시험에서 제외되었다.
이 약 투여를 시작하기 전에 임상 가이드라인에 따라 바이러스성 간염에 대한 선별검사가 수행되어야 한다.

2) 사망률
최소 한가지 이상의 심혈관계 위험 요인이 있는 만 50세 이상의 류마티스 관절염 환자 대상으로 토파시티닙 5mg 1일 2회 또는 10mg 1일 2회를 TNF 억제제와 비교하는 1건의 대규모 무작위 배정 시판 후 안전성 연구에서 갑작스러운 심혈관계 사망 등 모든 원인으로 인한 사망률이 토파시티닙 5mg 1일 2회 또는 10mg 1일 2회 투여 환자에서 높은 것으로 관찰되었다.

3) 주요 심혈관계 이상반응(심근경색증 포함)
적어도 1가지 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자에 대한 1건의 대규모, 무작위배정 PASS 연구에서 환자들은 토파시티닙 5 mg 1일 2회, 토파시티닙 10 mg 1일 2회 또는 TNF 억제제를 투여 받았다. 이 연구의 3개 투여군 모두에서 심근경색증 사례를 포함한 주요 심혈관계 이상반응(MACE)이 관찰되었다. TNF 억제제에 비해 토파시티닙을 투여받은 환자에서 치명적이지 않은 심근경색증의 증가가 관찰되었다. 심근경색증 사례를 포함한 MACE는 고령환자와 현재 또는 과거 흡연자였던 환자에서 더 흔했다.
토파시티닙을 65세 이상의 환자, 현재 또는 과거 흡연자인 환자, 그리고 기타 심혈관계 위험요인이 있는 환자에 투여할 때에는 주의해야 한다.

4) 악성 종양 및 림프구 증식성 질환(비흑색종 피부암[NMSC] 제외)
토파시티닙에 대한 임상시험에서 악성 종양이 관찰된 바 있으므로, 악성 종양이 있거나 병력이 있는 환자의 경우(성공적으로 완치된 비흑색종 피부암 제외) 또는 악성 종양이 발현된 환자에게서 이 약 투여를 지속할지 여부를 고려할 때에는 이 약의 위험성 및 유익성을 고려해야 한다. 이 약은 악성 종양에 대한 생체방어능력에 영향을 미칠 가능성이 있다.
적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 대규모 무작위배정 PASS 연구에서, TNF 억제제에 비해 토파시티닙을 투여 받은 환자에서 악성종양(NMSC 제외)의 증가가 관찰되었다. 악성종양(NMSC 제외)은 고령자와 현재 또는 과거 흡연자에서 더 흔했다.
토파시티닙을 투여 받은 환자 및 적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 1건의 대규모 무작위배정 PASS 연구의 토파시티닙 투여환자에서 림프종이 관찰되었다. 특히, 높은 질환활성을 가진 류마티스 관절염 환자에서 림프종 발생 위험이 일반인에 비해 몇 배까지 높게 나타났으며, 이 약의 Janus associated Kinase(JAK) 억제작용이 림프종 발생에 미치는 역할은 명확하지 않다.
토파시티닙 투여 환자에서 폐암이 관찰되었다. 적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 1건의 대규모 무작위배정 PASS 연구의 토파시티닙 투여환자에서도 폐암이 관찰되었으며, TNF 억제제에 비해 토파시티닙 10 mg 1일 2회 투여환자에서 증가가 관찰되었다. 토파시티닙 투여 환자에서 보고된 30건의 폐암 중 2건을 제외한 모든 사례가 현재 또는 과거 흡연자에서 발생했다. 류마티스 관절염 환자는 일반모집단보다 폐암 발생 위험이 더 높을 수 있다.
폐암, 유방암, 흑색종, 전립선암, 췌장암 등을 포함한 다른 악성종양들이 임상시험 및 시판 후에 관찰되었다.
이 약의 JAK억제작용이 악성 종양의 발생 및 경과에 어떤 역할을 하는 지는 알려진 바 없다.
현재 또는 과거 흡연자, 및 기타 악성종양 위험요인(예: 성공적으로 치료된 비흑색종 피부암을 제외하고 악성종양이 현재 있거나 병력이 있는 경우)이 있는 환자들의 경우 적절한 치료제가

없는 경우에만 이 약을 사용해야 한다.

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

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

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

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

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

5) 비흑색종 피부암

토파시티닙을 투여받은 환자에서 비흑색종 피부암(NMSC)이 보고되었다.

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

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

6) 정맥혈전색전증

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

7) 간질성 폐질환

만성 폐질환의 병력이 있는 환자에서 감염이 쉽게 일어날 수 있으므로, 주의가 필요하다('3. 신중투여'항 참조).
임상시험 및 시판후에 간질성 폐질환(일부 사망사례 포함)이 토파시티닙 투여환자에서 보고되었으나, 이 사례에서 이 약의 JAK 억제작용이 어떤 역할을 하는지는 알려진 바 없다.

8) 위장관 천공
적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 1건의 대규모 무작위배정 PASS 연구를 포함한 임상시험에서 위장관 천공사례가 보고되었다. 이러한 사례에서 이 약의 약물작용기전인 JAK 억제작용의 역할은 알려진 바 없다. 사례로는 게실천공, 복막염, 복부농양 및 충수염이 주로 보고되었다. 류마티스 관절염에 대한 임상시험에서(2상, 3상 및 장기 연장 시험), 토파시티닙 투여 시 위장관 천공의 발생률은 100환자-년 당 0.177이었다.
위장관 천공이 나타난 류마티스 관절염 환자들은 비스테로이드성 항염증 약물(NSAIDs) 및/또는 코르티코스테로이드를 병용투여하고 있었다. 위장관 천공을 일으키는데 대하여 이러한 병용약물과 이 약의 관련성은 알려져 있지 않다.
궤양성 대장염 임상시험에서, 토파시티닙 투여군 및 위약군 간에 위장관 천공의 빈도 차이는 없었으며, 환자들 대다수는 배경약물로 코르티코스테로이드를 투여받고 있었다.
이 약은 위장관 천공 위험이 높은 환자 (예, 게실염 병력이 있는 환자 또는 NSAIDs를 복용중인 환자)에게 주의하여 사용해야 한다. 새로운 복부 증상을 나타낸 환자는 조기에 위장관 천공여부를 발견하기 위해 즉시 검사를 받아야 한다.

9) 골절
임상 시험 및 시판 후 사용 중에 토파시티닙을 투여 받은 환자에서 골절이 관찰되었다.
RA 환자를 대상으로 한 제3상 대조 임상시험의 통합분석에서, 0-3개월 동안 노출 시 골절 발생률은 토파시티닙 5 mg 1일 2회 투여군, 토파시티닙 10 mg 1일 2회 투여군, 아달리무맙 투여군 및 위약군에서 각각 100환자-년당 2.11명, 2.56명, 0.70명 및 4.43명이었다.
적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 대규모 무작위배정 PASS 연구에서, 토파시티닙 5mg, 토파시티닙 10mg 및 TNF 억제제 투여 시 골절 발생율은 각각 100 환자-년당 2.79 명, 2.87명 및 2.27 명이었다. TNF 억제제에 비해, 토파시티닙 5 mg 투여군의 골절 위험비(95% 신뢰구간)는 1.23(0.96, 1.58), 토파시티닙 10 mg 투여군의 위험비(95% 신뢰구간)는 1.26(0.97, 1.62)이었다.
여성 환자 및 코르티코스테로이드 사용 환자와 같이 알려진 골절 위험인자가 있는 환자는 주의해야한다.

10) 과민반응
시판 후 경험에서 토파시티닙 투여와 관련 있는 과민반응이 보고되었다. 알레르기 반응으로 혈관부종과 두드러기가 나타났으며, 중대한 사례도 보고되었다. 중대한 사례의 대부분은 다양한 알레르기 병력이 있는 환자에서 나타났다. 중대한 알레르기 반응 또는 아나필락시스 반응이 나타나면 이 약의 투여를 즉시 중단한다.

11) 예방 접종
이 약의 투여를 시작하기 전에 최신의 예방 접종 가이드라인에 따라 예방 접종을 실시해야 한다.
이 약을 투여 받는 환자에서 생백신 감염의 2차 전염에 대한 자료는 없다. 이 약은 생백신과 동시에 투여해서는 안 된다. 다만 접종이 필요한 경우 환자의 면역능력을 고려하여 결정하여야 하며, 생백신 접종 후 이 약의 투여시작은 최신의 예방접종 가이드라인에 따르도록 한다. 또한 이 약을 복용 중인 환자는 최근에 생백신(예, 수두백신)을 접종받은 자와의 접촉을 피해야 한다.

1회 10 mg씩, 1일 2회로 토파시티닙 또는 위약 투여를 시작하는 류마티스 관절염 환자를 대상으로 수행된 9주의 임상시험에서 인플루엔자 및 폐렴구균 백신을 동시 투여하여 체액성 반응을 평가하였다. 토파시티닙(57%) 및 위약(62%) 투여군에서 유사한 비율로 인플루엔자 백신에 대한 적절한 체액성 반응(3 가지 항원 중 2개 이상에서 4배 이상 증가)이 나타났다.
또한, 폐렴구균 백신에 대한 적절한 체액성 반응(12가지 혈청형 중 6개 이상에서 2배 이상 증가)을 비교한 결과, 위약군(77%) 대비 토파시티닙과 메토트렉세이트를 병용투여한 환자군에서는 반응률이 상당히 감소(32%)한 반면, 토파시티닙 단독요법군(62%) 및 메토트렉세이트 단독요법군(62%)에서는 약간의 감소가 관찰되었다. 이에 대한 임상적 유의성은 알려진 바 없다.
인플루엔자 및 폐렴구균 백신을 동시 투여하여 체액성 반응을 평가한 별도의 백신 연구에서 환자들은 약 22개월(중앙값) 동안 토파시티닙을 1회 10 mg씩 1일 2회 투여받았다. 메토트렉세이트 투여 여부에 상관없이 토파시티닙을 투여받은 환자의 60% 이상에서 인플루엔자 및 폐렴구균 백신에 대한 적절한 체액성 반응이 나타났다. 토파시티닙 및 메토트렉세이트를 병용 투여한 환자군(66%)은 토파시티닙 단독요법군(89%)과 비교하여 폐렴구균 백신에 대해 더 낮은 반응률을 보였으며(66% 대 89%), 이는 상기 대조 임상시험의 결과와 일관된다.
메토트렉세이트를 배경약물로 투여중인 류마티스관절염 환자를 대상으로 한 대조 임상시험에서 12주 동안의 토파시티닙 5 mg 1일 2회 또는 위약투여를 시작하기 2-3주 전에 약독화 바이러스 생백신(조스타박스주; 대상포진생바이러스백신)을 예방접종하였다. 6주 후에, 토파시티닙과 위약투여 환자에서 체액성 및 세포-매개성 면역반응이 나타났다. 이러한 반응은 만 50세 이상의 건강한 지원자에서도 유사하였다.
이 시험에서 수두감염의 병력이 없고 베이스라인에서 항수두항체가 없었던 1명의 환자가 예방접종 16일후, 토파시티닙 투여 2일 후에 수두대상포진바이러스의 감염을 경험하였다. 토파시티닙의 투여는 중단되었으며, 환자는 표준용량의 항바이러스제 투여로 회복되었다. 이 환자는 이 후 백신에 대한 지연성 체액성 및 세포-매개성 면역반응이 나타났다.

12) 임상검사치에 대한 영향

(1) 림프구

토파시티닙은 투여 후 1개월 시점에서 최초의 림프구 수 증가와 관련이 있었으며, 이후 12개월 치료기간 동안, 평균 림프구 수가 베이스라인 이하 약 10% 정도로 서서히 감소하였다. 500 cells/mm^3 미만인 ALC는 치료된 중대한 감염 사례 증가와 관련이 있었다.
림프구 수가 낮은 즉, ALC 500 cells/mm^3 미만으로 확인된 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다.
베이스라인 및 이후 매 3개월마다 림프구 수를 관찰해야 하며 림프구수에 따른 권장 용량 조절은 용법 및 용량을 참고한다.

(2) 호중구

토파시티닙은 위약에 비해 호중구 감소증 (2,000 cells/mm^3 미만)의 사례 증가와 관련이 있다. ANC가 1,000 cells/mm^3 미만인 성인 환자와 ANC가 1,200 cells/mm^3 미만인 소아 환자에서는 이 약의 투여 시작이 권장되지 않는다.
ANC가 지속적으로 500-1,000 cells/mm^3 인 환자는 ANC가 1,000 cells/mm^3초과가 될 때까지 이 약 투여를 감량 또는 중단해야 한다. 기존에 이 약 1회 5 mg을 1일 2회로 투여한 경우, 투여를 잠정 중단한다. 호중구 수가 낮은 즉, ANC가 500 cells/mm^3 미만인 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다.
베이스라인과 치료 4-8주 후 그리고 이후 3개월마다 호중구 수를 관찰해야 한다. ANC에 따른 권장 용량 조절은 용법 및 용량을 참고한다.

(3) 헤모글로빈

헤모글로빈 수치가 낮은 (즉, 9 g/dL 미만) 성인 환자와 헤모글로빈 수치가 10 g/dL 미만인

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

(4) 간 효소

토파시티닙은 위약에 비해 간 효소 상승 사례의 증가와 관련이 있다. 대부분 배경약물로 DMARDs (주로 메토트렉세이트)를 투여한 임상시험에서 나타났다.

잠재적인 약물-유도 간 손상 사례를 파악하기 위해 주기적인 간기능 검사와 간 효소 상승 원인에 대해 즉각적으로 조사할 것을 권장한다. 만약 약물-유도 간 손상이 의심되는 경우, 이러한 간손상 진단이 배제될 때까지 이 약의 투여를 중단해야 한다.

(5) 지질

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

적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 대규모 무작위배정 PASS 연구에서 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤 및 HDL 콜레스테롤 증가가 보고되었다.

지질검사 수치에 대한 평가는 이 약 투여 시작 후 약 4-8주 동안 수행되어야 한다.

고지혈증 관리를 위해 임상 가이드라인에 따라 환자를 관리해야 한다. 이 약 투여로 인한 총 콜레스테롤 및 저밀도 지질단백(LDL)의 증가는 스타틴 요법에 의해 이 약 투여 전 수치로 감소시킬 수 있다.

13) 간장애 환자

토파시티닙을 투여한 중등도 간장애 환자에서 토파시티닙 혈중농도가 간기능이 정상인 환자보다 더 높았다. 더 높은 혈중농도는 이상반응 위험을 증가시킬 수 있다. 따라서 중등도의 간장애 환자에서 이 약의 용량조절이 권장된다 (용법·용량 참조).

중증의 간장애 환자에게 이 약은 사용해서는 안 된다.

경증의 간장애 환자에서는 용량조절이 필요하지 않다. 임상시험에서 B형 또는 C형 간염바이러스가 양성인 환자 또는 중증의 간장애 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성이 연구된 적은 없다.

14) 신장애 환자

토파시티닙을 투여한 중등도 또는 중증의 신장애 환자에서 토파시티닙 혈중농도가 신기능이 정상인 환자보다 더 높았다. 따라서 중등도 또는 중증의 신장애 환자에서는 이 약의 용량조절이 권장된다(용법·용량 참조). 중증 신장애 환자에서 혈액투석을 한 경우에도 감량한 용량을 유지하도록 한다. 경증의 신장애 환자에서는 용량조절이 필요하지 않다.

15) 다른 약제와의 병용

토파시티닙은 TNF 억제제, IL-1R 억제제, IL-6R 억제제, 항 CD20 단일클론항체 및 선택적 상호촉진 조절제와 같은 생물학적 DMARDs 및 아자티오프린, 사이클로스포린과 같은 강력한 면역억제제와 병용하는 류마티스 관절염 환자에 대해서는 연구된 바 없으며, 면역억제작용의 증가와 감염 위험 증가의 가능성 때문에 병용으로 사용해서는 안 된다.

16) 이 약은 류마티스 관절염의 치료에 사용시, 류마티스전문의 또는 류마티스 관절염 치료에 전문 지식이 있는 의사에 의해 투여가 시작되고 모니터링 되어야한다.

17) 부형제

(1) 프로필렌글리콜

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

1일 투여량에 따른 프로필렌글리콜 노출의 예는 다음과 같다.

- 체중 10 kg-< 20 kg 소아에서 이 약 1 mg/mL 경구용액 3.2 mg의 1일 2회투여는 프로필렌클리콜의 1.53 mg/kg/day노출을 야기한다.
- 체중 20 kg-< 40 kg 소아에서 이 약 1 mg/mL 경구용액 4 mg의 1일 2회투여는 프로필렌클리콜의 0.96 mg/kg/day노출을 야기한다.
- 체중 ≥ 40 kg 소아에서 이 약 1 mg/mL 경구용액 5 mg의 1일 2회투여는 프로필렌클리콜의 0.60 mg/kg/day노출을 야기한다.

(2) 벤조산나트륨

이 약은 1 mL당 0.9 mg의 벤조산나트륨을 함유한다.

(3) 나트륨

이 약은 1 mL당 1 mmol미만의 나트륨을 함유(23 mg)하며, 이는 무시할 만하다.

6. 상호작용

1) 강력한 CYP3A4 억제제: 이 약은 강력한 CYP3A4 억제제 (예, 케토코나졸)와 병용 투여하는 경우 이 약의 노출이 증가한다. 케토코나졸과의 병용투여(토파시티닙의 단회 투여)시 토파시티닙의 AUC 및 Cmax는 각각 103% 및 16% 증가하였다.

2) 중등도의 CYP3A4 및 강력한 CYP2C19 억제제: 이 약은 중등도의 CYP3A4 억제작용 및 강력한 CYP2C19 억제작용 모두를 나타내는 약물 (예, 플루코나졸)과 병용 투여하는 경우 이 약의 노출이 증가한다. 플루코나졸과의 병용 투여 시 토파시티닙의 AUC 및Cmax는 각각 79% 및 27%증가하였다.

3) 강력한 CYP3A4 유도제: 이 약은 강력한 CYP3A4 유도제 (예, 리팜핀)와 병용 투여하는 경우 이 약의 노출이 감소한다. 리팜핀과의 병용투여시, 토파시티닙의 AUC 및 Cmax는 각각 84% 및 74% 감소하였다. 이 약과 강력한 CYP3A4 유도제와의 병용투여는 권장되지 않는다.

4) 면역억제제: 이 약은 강력한 면역 억제제 (예, 아자티오프린, 타크로리무스, 사이클로스포린)와 병용 투여하는 경우 면역억제 작용이 증가할 위험이 있다. 약한 CYP3A4억제제인 타크로리무스와 병용 투여 시 토파시티닙의 AUC는 21% 증가하고, Cmax는 9% 감소하였다. 중등도의 CYP3A4억제제인 사이클로스포린과의 병용 투여 시 토파시티닙의 AUC는 73% 증가하고, Cmax는 17% 감소하였다. 류마티스 관절염, 건선성 관절염 또는 궤양성 대장염 환자에서 강력한 면역 억제제와 다양한 용량의 토파시티닙과의 병용에 대해 연구된 바 없다. 이 약은 생물학적 항류마티스제제 또는 강력한 면역억제제와 병용투여해서는 안된다.

5) 류마티스 관절염 환자에게 토파시티닙 1회 5 mg씩, 1일 2회 투여 시 도달하는 항정상태 총 C_{max} 의 161배 및 유리(free) C_{max}의 268배를 초과하는 농도로 실시한 *in vitro* 시험에서, 토파시티닙은 사람의 주요 약물대사 물질인 CYPs (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4)를 통해 대사되는 약물의 활성을 유의하게 억제하거나, 유도하지 않았다.

이러한 in vitro 결과와 같이 인체 약물 상호작용시험에서도 토파시티닙과 미다졸람(CYP3A4 기질)의 병용 투여 시 미다졸람의 약동학에 변화가 나타나지 않았다.

In vitro 시험은, 류마티스 관절염 환자에서 토파시티닙 1회 5 mg, 1일 2회 투여시 도달하는 항정상태의 총 C_{max} 및 유리(free) Cmax를 각각 538배, 893배 초과하는 농도에서, 토파시티닙이 사람의 주요 약물대사 물질인 UGTs(uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferases; UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7)의

활성을 유의하게 억제하지 않는다는 것을 보여준다.

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

6) 건강한 여성 지원자에서 토파시티닙과 병용투여시 경구 피임제(레보노르게스트렐 및 에치닐에스트라디올)의 약동학에 영향을 미치지 않았다.

7) 메토트렉세이트와의 병용 투여(메토트렉세이트 15-25 mg을 1주 1회 투여)는 토파시티닙의 약동학에 영향을 미치지 않았다. 토파시티닙을 메토트렉세이트 15-25 mg 1주 1회 투여와 병용 시, 메토트렉세이트의 AUC 및 Cmax가 각각 10% 및 13% 감소하였다. 이러한 메토트렉세이트 노출의 감소 정도에 따라 개별적인 메토트렉세이트 투여용량의 변경이 반드시 필요한 것은 아니다.

8) 토파시티닙의 병용 투여는 메트포르민의 약동학에 영향을 주지 않았으며, 이는 건강한 지원자에서 토파시티닙이 유기 양이온 수송체(OCT2)를 저해하지 않는다는 것을 보여준다.

9) 류마티스 환자에서 토파시티닙의 경구 청소율은 시간에 따라 변하지 않으며, 이는 류마티스 관절염 환자에서 토파시티닙이 CYP 효소 활성을 정상화(normalize)하지 않는다는 것을 의미한다. 따라서, 류마티스 관절염 환자에서 이 약을 CYP기질과 병용 투여 시 CYP 기질의 대사가 임상적으로 증가할 것으로 예상되지는 않는다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

(1) 임신한 여성을 대상으로 적절하게 잘 진행된 시험은 없다. 이 약은 임부 또는 임신가능성이 있는 여성에게 투여해서는 안 된다. 가임여성에게 이 약 투여 중 및 마지막 용량투여 후 최소 4주동안은 효과적인 피임법을 사용하도록 한다.

(2) 토파시티닙은 랫드와 토끼를 대상으로 한 실험에서 최대권장용량 10 mg 1일 2회의 각각 73배 및 6.3배 노출했을 때 태자손실, 최기형성을 보였다. 랫드의 배·태자 발달시험에서 토파시티닙은 권장 용량 5 mg 1일 2회의 146배 노출 및 최대권장용량 10 mg 1일 2회의 73배 노출(랫드에서 경구 용량 100 mg/kg/day으로 AUC에 근거함)에서 최기형성을 보였다. 최기형성은 각각 전신부종과 막성심실중격결손과 같은 외부 및 연부 조직 기형과 골격 기형 또는 변이 (경추궁손실; 넙다리뼈, 종아리뼈, 위팔뼈, 노뼈, 어깨뼈, 정강이뼈, 자뼈 구부러짐; 흉골피열; 갈비뼈 손실; 넙다리뼈 기형; 갈비뼈 분리증; 갈비뼈 융합증; 복장뼈분절 융합증 및 흉추 중추의 반중추)로 나타났다. 또한, 조기 및 말기 재흡수로 구성된 착상-후 손실이 증가하여 생존가능한 태아 수가 감소했다. 태아 평균 체중이 감소했다. 랫드에서 권장용량 5 mg 1일 2회의 약 58배 노출 및 최대권장용량 10 mg 1일 2회의 약 29배 노출농도 (랫드에서 경구 용량 30 mg/kg/day으로 AUC에 근거함)에서는 발달 독성이 관찰되지 않았다.

토끼의 배·태자 발달시험에서 토파시티닙은 권장용량 5 mg 1일 2회의 약 13배 노출 및 최대권장용량 10 mg 1일 2회의 약 6.3배 노출농도 (토끼에서 경구 용량 30 mg/kg/day으로 AUC에 근거함)에서 모체독성의 징후 없이 최기형성이 나타났다. 최기형성은 흉복벽파열증, 배꼽내장탈장, 막성심실중격결손, 두개/골격 기형 (소구증, 소안구증), 정중선 및 꼬리 결손 등으로 나타났다. 또한 말기 재흡수와 관련된 착상-후 손실의 증가가 있었다. 토끼에서 권장용량 5 mg 1일 2회의 약 3배 노출 및 최대권장용량 10 mg 1일 2회의 약 1.5배 노출농도 (토끼에서 경구 용량 10 mg/kg/day으로 AUC에 근거함) 에서는 발달 독성이 관찰되지 않았다.

(3) 주산기 및 출생 후의 랫드 시험에서, 권장용량 5 mg 1일 2회의 약 73배 노출 및 최대권장용량 10 mg 1일 2회의 약 36배 노출농도 (랫드에서 경구 용량 50 mg/kg/day으로 AUC에 근거함)에서 생존한 새끼의 크기, 출생 후 생존 및 새끼 체중이 감소하였다. 랫드에서 권장용량 5 mg 1일 2회의 약 17배 노출 및 최대권장용량 10 mg 1일 2회의 약

8.3배 노출농도(랫드에서 경구 용량 10 mg/kg/day으로 AUC에 근거함)에서는 행동 및 학습 평가, 성적 성숙 또는 1세대 랫드가 짝짓기를 하고 독자 생존이 가능한 2 세대 태아를 생산하는 능력에는 영향이 없었다.

2) 수유부

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

8. 소아에 대한 투여

만2세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 자료가 없다.

9. 고령자에 대한 투여

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

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

10. 과량 투여시의 처치

1) 이 약의 과량 투여에 대한 경험은 없다. 건강한 피험자를 대상으로 100 mg 단회 투여를 포함한 약동학적 자료에서 투여 용량의 95%이상이 24시간 이내에 소실되었다.
2) 과량투여에 대한 특별한 해독제는 없다. 대증적이고 보조적인 처치가 요구된다. 과량 투여한 경우, 환자에게 이상 반응과 관련한 증상 및 징후가 나타나는지 관찰할 것을 권장하며 이상 반응을 경험한 환자는 적절한 치료를 받아야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 차광 보관하기 위해 원래 병과 포장에 보관한다.
3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고의 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 주의하여야 한다.
4) 개봉 후 60일이 지나면 폐기해야 한다.
5) 사용하지 않은 의약품이나 폐기물은 국내 규정에 따라 폐기해야 한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약력학적 특성

(1) 작용 기전

이 약은 강력한 Janus kinase(JAK) 선택적 억제제이다. 효소분석에서 이 약은 JAK1, JAK2, JAK3을 억제하고, 이보다는 적게 TyK2를 억제한다. 반면 이 약은 사람 게놈에서 다른 키나제에 대해 높은 선택성을 갖는다. 사람세포에서 이 약은 JAK2 쌍을 통해 신호를 보내는 시토카인 수용체에 비해 기능적 선택성으로 JAK3 및/또는 JAK1과 결합하는 이종결합(heterodimeric) 수용체의 신호를 우선적으로 억제한다. 이 약의 JAK1 및 JAK3 억제는 인터루킨(IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21)과 제I형 및 제II형 인터페론의 신호 전달을 약화시켜, 면역 및 염증반응 조절로 이어지게 된다.

(2) 약력학적 영향

류마티스 관절염환자에서 최대 6개월 동안 이 약의 투여는 순환 CD16/56+ 자연살해(NK) 세포의 용량의존적 감소와 관련이 있었으며, 추정된 최대감소는 투여시작 약 8 - 10주 후에 발생했다. 이러한 변화는 일반적으로 투여중단 후 2 - 6주 이내에 해소되었다. 이 약의 투여는 B세포 수의 용량의존적 증가와 관련이 있었다. 순환 T림프구 수 및 T림프구 아형(CD3+, CD4+ 및 CD8+)의 변화는 작고 일관성이 없었다.

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

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

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

(3) 백신 시험

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

이 약 5 mg 1일 2회 또는 위약으로 12주동안 투여하기 2-3주 전에 약독화 헤르페스 바이러스 생백신으로 면역된, 배경 MTX를 투여중인 류마티스 관절염환자를 대상으로 대조시험이 수행되었다. VZV에 대한 체액성 및 세포 매개반응의 증거는 제6주에 이 약과 위약투여 환자 모두에서 관찰되었다. 이러한 반응은 만 50세 이상의 건강한지원자에서 관찰된 것과 유사했다. 이전에 수두 감염의 병력이 없었고 베이스라인에서 항-수두 항체가 없는 환자는 백신접종후 16일에 수두백신 균주의 전파를 경험했다. 이 약 투여는 중단되었고, 해당 환자는 표준용량의 항바이러스 약물로 치료한후 회복되었다. 이 환자는 이후 백신에 대해 지연되었지만 강력한 체액 및 세포반응을 보였다.

2) 약동학적 특성

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

(1) 흡수 및 분포

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

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

(2) 생체내변환 및 소실

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

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

(3) 신장애

경증(크레아티닌 청소율 50-80mL/min), 중등도(크레아티닌 청소율 30-49mL/min) 및 중증(크레아티닌 청소율 <30mL/min) 신장애가 있는 피험자는 정상신기능 피험자에 비해 AUC가 각각 37%, 43% 및 123% 더 높았다. 말기신질환(ESRD)에서 토파시티닙의 총 청소율에 대한 투석의 기여도는 상대적으로 적었다. 10 mg 단회 투여후, 비투석일에 측정된 농도에 기반한 말기신질환 피험자의 평균 AUC는 정상 신기능 피험자에 비해 약 40%(90% 신뢰구간: 1.5-95%) 더 높았다. 임상시험에서 이 약은 베이스라인의 크레아티닌 청소율 값(Cockroft-Gault 공식으로 추정)이 40mL/min 미만인 환자에서 평가되지 않았다.

(4) 간장애

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

(5) 상호작용

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

(6) 소아 특발성 관절염환자의 약동학

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

3) 유효성

(1) 임상적 반응

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

시험 JIA-I의 모든 적격환자는 공개라벨로 18주 동안 토파시티닙 5mg 1일2회 필름코팅 정제를 투여받거나 체중기반 등량의 토파시티닙 경구용액을 1일 2회 투여받았다(준비 단계). 공개라벨 단계 종료 시 최소 JIA ACR30 반응을 달성한 환자는 26주 이중맹검, 위약대조 단계에서 활성

토파시티닙 5mg 필름코팅 정제 또는 토파시티닙 경구용액 또는 위약에 무작위배정(1:1)되었다. 공개라벨 준비단계 종료 시 JIA ACR30 반응을 달성하지 못했거나 언제든지 단 한 건이라도 질병악화를 경험한 환자는 시험을 중단했다. 공개라벨 준비단계에 총225명의 환자가 등록되었다. 이 중 173명(76.9%)의 환자가 이중맹검 단계에 무작위배정 후 활성 토파시티닙 5 mg 1일 2회 필름코팅 정제 또는 체중기준 토파시티닙 경구용액 등량(n=88) 또는 위약(n=85) 투여에 적격했다. 이중맹검 단계 중 MTX를 복용하는 환자는 이 약 투여군에 58명(65.9%) 및 위약군에 58명(68.2%)이었으며, 이는 임상시험계획서에 따라 허용되었으나 필수는 아니다.

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

(2) 징후와 증상

시험 JIA-I에서 이 약 5 mg 1일 2회 필름코팅 정제 또는 체중기반 이 약 경구용액 1일2회 등량을 투여한 pJIA 환자 중 위약군 대비 유의하게 적은 비율의 환자가 제44주차에 급성악화되었다. 제44주에 위약 투여 환자에 비해 이 약 5 mg 필름코팅 정제 또는 이 약 경구용액을 투여한 pJIA환자의 유의하게 더 많은 비율이 JIA ACR30, 50 및 70 반응을 달성하였다(표8).

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

제1일에 MTX와 병용으로 이 약 1일 2회 5 mg을 투여[n=101(76%)] 및 이 약 단독요법[n=32(24%)] pJIA 환자에서의 질병 급성악화 발생과 JIA ACR30/50/70 결과는 위약에 비해 이 약 1일 2회 5 mg 투여에서 유리했다. 또한, 이전에 bDMARD 경험이 있는 pJIA 환자[n= 39(29%)] 및 bDMARD 경험이 없는 환자[n= 94(71%)]에서도 질병 급성악화 및 JIA ACR30/50/70 결과는 위약 대비 이 약 1일 2회 5 mg 투여에서 유리했다.

시험 JIA-I에서 공개라벨 준비단계 제2주차에 pJIA 환자의 JIA ACR30 반응은 45.03%이었다.

[표 8] 시험 JIA-I 에서 제 44 주*에 pJIA 환자의 일차 및 이차 유효성 평가변수(모든 p 값<0.05)

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

변화	위약 (N=66; n=31)	0.00(0.04)	

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

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

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

시험 JIA-I의 이중맹검 단계에서 JIA ACR 반응의 각 구성요소는 pJIA 환자에서 제24주 및 제44주에 위약군에 비해 이 약 1일 2회 5 mg 또는 체중기준 경구용액을 1일 2회 투여군에서 공개라벨 베이스라인(제1일) 대비 더 큰 개선을 보였다.

(3) 신체기능 및 건강관련 삶의 질

시험 JIA-I에서 신체기능의 변화는 CHAQ 장애지수로 측정되었다. pJIA 환자에서 CHAQ 장애지수의 이중맹검 베이스라인 대비 평균 변화는 제44주차에 위약군에 비해 이 약 1일 2회 5 mg 필름코팅 정제 또는 체중기준 이 약 1일 2회 경구용액 등량에서 유의하게 더 낮았다(표8). CHAQ 장애지수 결과의 이중맹검 베이스라인 대비 평균 변화는 RF+ 다발성 관절염, RF-다발성 관절염, 확장성 소수 관절염 및 jPsA JIA 아형 전반에서 위약에 비해 이 약 5 mg 1일2회 투여에서 유리했으며 전체 시험 모집단의 평균변화 일치했다.

4) 류마티스 관절염(RA)에 대한 장기 대조 안전성 자료

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

환자들은 토파시티닙 10 mg 1일 2회, 토파시티닙 5 mg 1일 2회 또는 TNF 억제제(에타너셉트 50 mg 주 1회 또는 아달리무맙 40 mg 2주 1회 중 하나의 TNF 억제제) 공개라벨 투여에 1:1:1 비율로 무작위 배정되었다. 공동일차 평가변수는 악성 종양 판정(NMSC 제외) 및 주요 심혈관계 이상반응(MACE) 판정이었으며, 평가변수의 누적 발생률 및 통계적 평가는 눈가림 되었다. 이 연구는 최소 1500명의 환자를 대상으로 3년간의 추적관찰이 필요한 사례 기반 연구였다. 정맥 혈전색전증(VTE)에 대한 용량 의존적 실마리정보로 인해 토파시티닙 10 mg 1일 2회 투여는 중단되었고, 환자들은 5 mg 1일 2회 투여로 전환되었다. 토파시티닙10 mg 1일 2회 투여군 환자의 경우, 원래 무작위배정 투여군에서 투여량 전환 전후에 수집된 데이터를 분석했다.

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

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

(1) MACE(심근경색증 포함)

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

[표 9] MACE 및 심근경색증의 발생률(IR) 및 위험비(HR)

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

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

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

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

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

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

(2) 악성 종양

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

[표 10] NMSC 를 제외한 악성 종양의 발생률 및 위험비 [a]

	토파시티닙 5 mg 1 일 2 회	토파시티닙 10 mg 1 일 2 회 [b]	모든 토파시티닙 [c]	TNF 억제제(TNFi)
NMSC를 제외한 악성 종양				
100 PY당 IR(95% CI)	1.13(0.87, 1.45)	1.13(0.86, 1.45)	1.13(0.94, 1.35)	0.77(0.55, 1.04)
HR(95% CI) vs TNFi	1.47(1.00, 2.18)	1.48(1.00, 2.19)	1.48(1.04, 2.09)	
폐암				
100 PY당 IR(95%	0.23(0.12, 0.40)	0.32(0.18, 0.51)	0.28(0.19, 0.39)	0.13(0.05,

CI)				0.26)
HR(95% CI) vs TNFi	1.84(0.74, 4.62)	2.50(1.04, 6.02)	2.17(0.95, 4.93)	
림프종				
100 PY당 IR(95% CI)	0.07(0.02, 0.18)	0.11(0.04, 0.24)	0.09(0.04, 0.17)	0.02(0.00, 0.10)
HR(95% CI) vs TNFi	3.99(0.45, 35.70)	6.24(0.75, 51.86)	5.09(0.65, 39.78)	

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

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

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

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

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

(3) 정맥 혈전색전증(VTE)

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

(4) 사망

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

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

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

mg 1일 2회의 경우 3.70(0.71-36.5), 토파시티닙 5 mg 1일 2회의 경우 3.00(0.54-30.4)이었다.

(5) 중대한 감염

중간 분석에서 치명적이지 않은 중대한 감염에 대한 100환자-년당 발생률(95% CI)은 토파시티닙 10 mg 1일 2회, 5 mg 1일 2회 및 TNF 억제제에 대해 각각 3.51(2.93-4.16), 3.35(2.78-4.01) 및 2.79(2.28-3.39)였다. 시험 A3921133에서 중대한(치명적 및 비치명적) 감염의 위험성은 젊은 환자에 비해 만 65세 이상의 환자에서 더 증가했다.

5) 독성시험 정보

(1) 발암성

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

토파시티닙의 발암성은 6개월 rasH2 형질전환 마우스 발암성 시험과 2년 랫드 발암성 시험에서 평가되었다. 토파시티닙 권장용량 5 mg 1일 2회의 약 38배 및 10 mg 1일 2회의 약 19배에 노출된 마우스에서 발암성은 없었다. 랫드에서 양성 Leydig 세포종양이 관찰되었다. 랫드의 양성 Leydig 세포종양의 사람 위험성과의 관련성은 알려져 있지 않다. 1일 2회 5 mg 또는 1일 2회 10 mg 투여로 임상노출 수준의 83배 또는 41배에 해당하는 노출 시 암컷 랫드에서 동면종(갈색 지방조직의 악성종양)이 관찰되었다. 양성 흉선종은 1일 2회 5 mg 또는 1일 2회 10 mg 투여로 임상노출 수준의 187배 또는 94배 암컷 랫드에서 관찰되었다.

(2) 유전독성

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

(3) 생식독성

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

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

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온보관(15~30℃), 차광보관, 제조일로부터 24개월

○ 제조원

수입(수입자), 한국화이자제약(주), 대한민국, 서울특별시 중구 퇴계로 100, 5층, 6층
전공정위탁제조(제조자), Pharmacia & Upjohn Company, 미국, 7000 Portage Road, Kalamazoo, Michigan 49001, USA
전공정위탁제조(제조의뢰자), Pfizer Europe MA EEIG, 벨기에, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgium

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 토파시티닙시트르산염, 수2582-17-ND, Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Ringaskiddy API Plant, P.O. Box 140, Ringaskiddy, Co. Cork, Ireland

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조, 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제2호 나목에 의한 재심사 대상 의약품

○ **(위해성 관리계획)** '의약품의 품목허가신고심사규정' 제7조의2제1항에 의한 위해성 관리계획 제출 대상

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2022.2.25.				

보완요청 일자	2022.5.20.	2022.5.20.	2022.5.20.	2022.5.2. 2023.3.3.	2022.5.20.
보완접수 일자	2022.11.18.	2022.11.18.	2022.11.18.	2022.12.30. 2023.3.13.	2022.11.18.
최종처리 일자	2023.3.20.				

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																		
	1	2																		3				4						5			6		7	8	비고
		가									나									가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)																
제출자료	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	x	x	○	x	×	×	×	×	×	쥐△	×	×	△	주의△	×	○	○	
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○		
면제사유																																			

○ 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

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목(제품명: 젤잔즈시럽1mg/mL, 성분명: 토파시티닙시트르산염)은 JAK 억제제이며, '활동성 다발성 소아 특발성 관절염, 소아 건선성 관절염'에 대해 품목허가를 받고자 함

- 참고로, '토파시티닙시트르산염(제품명: 젤잔즈정5밀리그램)'은 국내에 '류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 궤양성대장염'에 대해 허가되어 있음

- 임상시험자료로 총 4 건의 임상시험(1상 2건, 3상 1건, LTE 1건)이 제출되어 검토됨

- 2건(PK 1건, BE 1건), 3상 1건(A3921104), LTE 시험(A3921145)

[약어 및 정의]

ACR American College of Rheumatology criteria
ACR 30 American College of Rheumatology criteria 30% improvement
ACR 50 American College of Rheumatology criteria 50% improvement
ACR 70 American College of Rheumatology criteria 70% improvement
AE(s) adverse event(s)
bDMARD biological disease-modifying antirheumatic drug
BID twice daily
BMI body mass index
CHAQ Childhood Health Assessment Questionnaire
CHQ Child Health Questionnaire
CI confidence interval
CP-690,550 tofacitinib
CRP c-reactive protein
csDMARD conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug
CSR clinical study report
DB double-blind
DBERA double-blind enthesitis-related arthritis analysis set
DBFAS double-blind Full Analysis Set
DBJAS double-blind polyarticular course juvenile idiopathic arthritis analysis set
DBJPP double-blind polyarticular course juvenile idiopathic arthritis per protocol analysis set
DBPsA double-blind psoriatic arthritis analysis Set
DMARD disease-modifying antirheumatic drug
E Oligo extended oligoarthritis
EOS end of study
ERA enthesitis-related arthritis
ESR Erythrocyte Sedimentation Rate
FAS full analysis set
ISE Integrated Summary of Efficacy
JADAS-27 Juvenile Arthritis Disease Activity Score 27-joint reduced count
JADAS-27 (CRP) Juvenile Arthritis Disease Activity Score 27-joint reduced count with Creactive protein
JADAS-27 (ESR) Juvenile Arthritis Disease Activity Score 27-joint reduced count with Erythrocyte Sedimentation Rate
JIA juvenile idiopathic arthritis

JIA ACR juvenile idiopathic arthritis American College of Rheumatology criteria
ILAR International League of Associations for Rheumatology
LTE long-term extension
MDA minimal disease activity
MMRM mixed model for repeated measures
MNAR missing not at random
MTX methotrexate
NSAID non-steroidal anti-inflammatory drug
OL open-label
OLFAS open-label run-in full analysis set
Oligo oligoarthritis
OLJAS open-label run-in polyarticular course juvenile idiopathic arthritis analysis set
OLPsA open-label run-in psoriatic arthritis analysis set
pJIA Polyarticular course juvenile idiopathic arthritis
PK pharmacokinetic
POPPK population pharmacokinetic
PRCSG Pediatric Rheumatology Collaborative Study Gr
PRINTO Pediatric Rheumatology International Trials Organisation
PsA psoriatic arthritis
RA rheumatoid arthritis
RCTs randomized controlled trials
RF rheumatoid factor
SCE Summary of Clinical Efficacy
SD standard deviation
SE standard error
sJIA systemic JIA
TB tuberculosis

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 젤잔즈시럽1mg/mL
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 142(자격요법제(비특이성면역억제제를 포함))
- 토파시티닙은 야누스 키나제(JAK)군 (JAK1, JAK2, JAK3 및 TyK2) 키나제의 선택적 억제제임

1.2. 기원 및 개발경위

- 토파시티닙 시럽(1mg/ml)을 만 2세 이상에서 만 18세 미만까지의 활동성 다발성 소아 특발성 관절염(pJIA: 류마티스 인자 양성[RF+] 또는 음성[RF-] 다발성 관절염 및 확장성 소수 관절염)과 소아 건선성 관절염(jPsA) 치료에 사용하기 위해 신청함.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 소아 특발성 관절염(Juvenile Idiopathic Arthritis, JIA)

- 국제류마티스학연합회(International League of Associations for Rheumatology, ILAR)는 **JIA**를 **7 개의 특징적인 아형으로 분류함:** 류마티스 인자(RF)+ 다발관절염, RF- 다발관절염, 소수관절염, 전신성 JIA(sJIA), 소아 건선 관절염(PsA), 부착부염 관련 관절염(ERA), 미분화 관절염
- **다관절형 JIA (polyarticular JIA)**는 첫 6 개월 동안 5 개 이상의 관절에 영향을 미치는 관절염으로 정의되며 국제류마티스학연합회(International League of Associations for Rheumatology, ILAR) 분류에 따라 RF+ 다발관절염 및 RF- 다발관절염을 포함함. 기타 아형의 JIA(소수성관절염)가 있는 피험자 중 차후에 다수의 관절에서 관절염이 발생하는 피험자도 다관절형 질환이 있을 수 있지만, ILAR 다관절형 JIA 하위군에서 제외됨.
- 제출자료의 분석 모집단 중 **RF+ 다발관절염, RF- 다발성 관절염, 확장성 소수관절염 및 활동성 전신 특징이 없는 전신적 JIA**의 구성된 경우 **다관절형 JIA(pJIA)로 지칭함.** pJIA로 간주되지 않은 JIA 아형은 소아 PsA, ERA 등임.

<소아 특발성 관절염 아형>

	Subtype	설명 요약
1	RF + 다발 관절염 (RF + polyarthritis)	질병의 첫 6개월 동안 5개 이상의 관절에 영향을 미치는 대칭 다발성 관절염(symmetric polyarthritis). 주로 손과 발의 작은 관절과 관련됨. 큰 관절도 포함될 수 있음. 최소 2번의 IgM RF의 존재를 포함함. 심한 관절 외 증상은 드묾.
2	RF - 다발 관절염 (RF - polyarthritis)	질병의 첫 6개월 동안 5개 이상의 관절에 영향을 미치는 비대칭 다발관절염(asymmetric polyarthritis). 가장 이질적인(heterogenous) 아형이며 IgM RF가 없는 것이 특징임. 다른 발현과 전반적인 예후를 가진 3개의 별개의 하위 집합을 가짐.
3	소수성관절염 (Oligoarthritis) 지속성 소수관절염 (Oligoarthritis, persistenta) 확장성 소수관절염 (Oligoarthritis, extendeda)	비대칭 관절염은 주로 다리에 영향을 미치며 무릎 관절이 가장 많이 영향을 받고 발목이 그 다음임. 일반적으로 항핵항체(ANA) 양성 및 전방 포도막염이 동반됨. 첫 6개월 이후 어느 시점에서든 4개 이하의 관절로 제한됨 첫 6개월 이후 5개 이상의 관절에 영향을 미침
4	전신성 관절염 (Systemic arthritis)	열(fever)을 동반하거나 열로 인해 다음 중 하나 이상을 수반하거나 선행하는 관절염: 고정되지 않은 홍반 발진, 간비대 또는 비장 비대, 전신 림프절병증 또는 장막염
5	건선성 관절염 (Psoriatic arthritis)	관절염과 전형적인 건선 발진 또는 건선, dactylitis 또는 손톱 구멍의 가족력이 동시에 존재합니다. 홍채모양체염의 위험이 자주 있고 ANA 양성일 수 있음
6	착부염 관련 관절염 (Enthesitis-related arthritis)	골근 부착부염(Enthesitis) 및 말초 관절염(peripheral arthritis). 천장골(sacroiliac)과 척추관절(spinal joint)도 침범할 수 있음. 대부분의 피험자는 HLA-B27 양성임
7	미분화 관절염	위의 범주 중 어느 것도 충족하지 않거나 하나 이상의 범주를 충족하는 관절염

	(Undifferentiated arthritis)	

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

<국외>

- 토파시티닙 외 JAK 억제제에 대한 미 FDA의 안전성 서한 발행('21.9.) 및 허가사항 변경('21.12.2.)
  - 하나 이상의 TNF 억제제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 성인 환자 대상
  - 중대한 감염, 사망률, 악성종양, 주요 심혈관계 이상반응, 혈전증관련 위험성 증가
- 토파시티닙(품목명: 젤잔즈)에 대한 유럽 EMA의 허가사항 변경('21.10.20.)
  - 토파시티닙 외 JAK 억제제에 대한 안전성 통지서 발생('22.1.28.)
  - 만성 염증 질환에 대한 JAK억제제 사용 시 중대한 부작용에 위험성을 완화하기 위한 조치 알림('22.11.11.)
    * 65세 이상 환자, 주요 심혈관계 질환(심장마비 또는 뇌졸중)의 위험성이 높은 환자, 현재 흡연 중이거나 과거 흡연 경험이 있는 환자, 암의 위험성이 높은 환자의 경우 적절한 치료제가 없는 경우에 한하여 사용

<국내>

- 야누스키나제(JAK) 억제제에 대한 의약품 허가사항 변경명령 알림(의약품안전평가과-4478호, '22.8.1.)
  - 5개 성분: 토파시티닙, 바리시티닙, 아브로시티닙, 유파다시티닙, 필고티닙

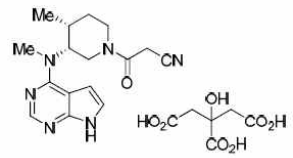
1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

국제일반명칭 (국문명)	화학명 (CAS no.)	분자식	구조식
Tofacitinib citrate (토파시티닙시트르산염)	3R,4R)-4-methyl-3-(methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-β-oxo-1-piperidinepropanenitrile, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate(1:1) (CAS no. 540737-29-9)	$C_{16}H_{20}N_6O \cdot C_6H_8O_7$ (MW 504.49)	

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)

- 해당 없음

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

- 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/40% RH	HDPE병/PP마개	24개월 간 기준 내 적합
장기보존시험	30℃/35% RH		24개월 간 기준 내 적합
가속시험	40℃/20% RH		6개월 간 기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온보관(15~30℃), 차광보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 가속시험 6개월 및 장기보존시험 24개월간 기준 내 적합하므로 신청 사용기간인 '제조일로부터 24개월' 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 요약표

시험종류	Study No.	종 및 계통	GLP 준수	투여기간	투여 경로	용량(mg/kg/day)	결과
Juvenile	2501-010	사이노몰구스 원숭이 (13개월부터)	O	9개월	경구	0.5, 2, 10 mg/kg/day (0.25, 1, 5 mg/kg/dose BID)	≥2mg/kg: 림프구 감소, 비장 및 흉선 중량 감소 10mg/kg: 적혈구 감소, 비장 및 흉선 중량 감소, T-/NK-cell 감소 약물 축적 없음 - NOAEL: 2mg/kg/day - Cmax(0-12 h) 및 AUC(0-12 h) M/F 110/128 ng/mL, 207/218 ng·h/mL
	20GR261	SD 랫트	O	코호트1: PND21-49 코호트2: PND7-49	경구	코호트1: 0, 3, 10, 20 mg/kg/day QD 코호트2: 20 mg/kg/day QD	- NOAEL: 20mg/kg/day

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 신청인은 보완 제출자료로서 9개월 발육기 원숭이에 대한 최종 비임상시험결과보고서를 제출하였으며, 랫트를 대상으로 뼈에 대한 토파시티닙의 독성시험 결과보고서를 추가로 제출함.
- 9개월 발육기 원숭이 시험의 NOAEL은 2mg/kg/day이였으며, 뼈에 대한 토파시티닙의 안전성을 확인하기 위해 랫트를 대상으로 PND49일까지 토파시티닙을 투여 후 2개월의 회복기간을 두었을 때 최대 용량 20mg/kg/day까지 뼈에 대한 영향이 관찰되지 않음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- EMA TOC 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 4건, 1상(A3921354, A3921103), 3상(A3921104), 진행중인 LTE(A3921145)

6.3. 생물약제학시험

- 요약표

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
건강한 참여자를 대상으로 공복 상태에서 토파시티닙 경구액 제형과 정제 제형 간의 곡선하 면적 동등성을 입증하기 위한 1상, 무작위배정, 공개라벨, 2기간, 교차 설계, 단회 투여 시험								
1상 (BE)	A3921354	<일차> 토파시티닙 5ml 경구액(1mg/ml) 과 5mg 정제 단회 투여의 노출 정도에 대한 동등성 입증 <이차> 토파시티닙 5ml	건강한 성인	<그룹 A> 기간 1 토파시티닙 5mL 용액(1mg/mL), 기간 2 토파시티닙 5mg 정제			<일차> 약동학: AUC_{inf}, AUC_{last} <이차> 약동학: Cmax	<시험대상자> -12명의 남성 피험자 중 11명이 두가지 치료를 모두 받음(그룹 A: 5명, 그룹 B: 6명) <약동학 결과> -토파시티닙 단회 경구 투여 후, 최대 혈장 농도 도달 시간(T_{max}) 중앙값은 경구액과 정제 간에 유사함(각각 0.5시간 및 1.0시간). 두 제형의 평균 소실 반감기($t_{1/2}$) 값은 거의 동일함(약 3시간).

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
		경구액(1mg/ml) 과 5mg 정제 단회 투여의 Cmax 차이 평가, 토파시티닙 경구액 및 정제의 안전성 및 내약성 평가 <디자인> 무작위배정, 공개라벨, 2x2 교차 설계, 단회투여			<그룹 B> 기간 1 토파시티닙 5mg 정제 기간 2 토파시티닙 5mL 용액(1mg/mL) <washout> 48시간		안전성: AE, 신체적 검사, 활력징후, 실험실 검사	-AUC_{inf}, AUC_{last} 및 C_{max}에 대해 보정된 기하평균 비율(시험/대조)의 90% CI는 생물학적 동등성에 대한 허용 범위(80%, 125%) 내에 완전히 포함되었으며, 이는 **토파시티닙 5mL 경구액(1mg/mL) 및 5mg 정제가 공복 상태에서 생물학적으로 동등**함. <안전성 결과> 시험 중에는 사망, 중대한 이상사례(SAE), 중증 AE, AE로 인한 중단, AE로 인한 투여량 감소 또는 일시 중단 사례가 발생하지 않음

6.4. 임상약리시험

- 요약표

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
소아 특발성 관절염(JIA)이 있는 만 2 세 ~ 18 세 미만 소아 피험자에서 CP-690,550 의 약동학, 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 공개라벨 다회투여 시험								
1상 (PK)	A3921103	<일차> 활동성 JIA가 있는 소아 시험대상자(만 2 ~ <18세)에 다회 경구 투여 후 토파시티닙의 약동학(PK) 및 안전성 특성 규명 <이차> JIA가 있는 소아 시험대상자에서 토파시티닙 내복액 제형의 맛 허용 여부 평가 <디자인> 공개라벨, 비무작위 배정, 다기관, 다회투여	소아 (만 2 ~ <18 세)		<코호트 1> 만 12 ~ <18 세 <코호트 2> 만 6 ~ <12 세 <코호트 3> 만 2 ~ <6 세 <투여기간> 5일동안 1일 2회 <투여용량> 체중기반 투여 예. ≥40kg인 만 6 ~ <18세: 5mg 또는 5ml, ≥30kg인 만 2 ~ <6세: 5mg 또는 5ml		<약동학> AUC_{tau}, C_{max}, T_{max}, T1/2, CL/F, Vz/F, $C_{through}$, C_{min} <맛 평가> 1, 5일 <안전성> AE, SAE, 모니터링, 실험실 평가, 신체 검진, 활력 징후, QuantiFERON-TB Gold In-Tube 검사 또는 투베르쿨린 검사	<시험대상자 및 세부 투여 용량> -총 26명: 코호트1에 8명, 코호트 2, 3에 각각 9명 <약동학> -투여 구간에서 평균(기하) 혈장 농도-시간 곡선하 면적(AUC_{tau})은 만 12 ~ <18 세 연령군(코호트 1)에 비해 만 6 ~ <12 세 연령군(코호트 2)에서 더 낮았던 반면, C_{max}는 코호트 1 과 2 간에 비슷하게 유지되었음. 코호트 3 의 AUC_{tau}는 코호트 1 과 비슷했고 코호트 2 보다는 높았음. 코호트 3 의 C_{max} 값은 두 이전 코호트보다 높았음. 또한 코호트 2 및 3 의 트러프 혈장 농도(C_{trough}) 및 최소 혈장 농도(C_{min})는 코호트 1 보다 낮았음. 관찰된 최대 혈장 농도 시간(T_{max}) 중앙값은 전체 3 개의 코호트 간에 비슷함. 겉보기 경구 청소율(CL/F) 및 **최종 단계의 겉보기 분포용적(Vz/F) 모두에 대한 기하평균값은 연령 감소에 따라 감소했으며, 이는 주로 연령에 따른 평균 체중 감소(상대성장 이론)에 기인할 수 있었음**. 평균 최종 반감기($t_{½}$)는 어린 연령군일수록 더 짧았음. **C_{trough} 및 C_{min} 을 제외한 모든 PK 매개변수의 변동성은 세 코호트에서 ≤40%(기하 %CV)임**.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 1건의 핵심임상시험과 1건의 임상시험을 실시함
- 요약표

표 1. pJIA 임상 유효성 개발 프로그램의 개요

Study Number/ Study Population/ Study Phase/ Geographic Region	Study Description/ Background Therapies/ Duration	Objective	Primary Endpoint	Treatment Groups
A3921104 Subjects with pJIA Phase 3 Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Canada, Israel, Mexico, Spain, Poland, Russia, Turkey, Great Britain, Ukraine	Open-label run-in phase followed by randomized withdrawal, double-blind placebo-controlled phase which evaluated efficacy in subjects with JIA ages 2 to <18 years. Allowed DMARDs (methotrexate only), topical treatments for psoriasis including steroids, oral corticosteroids, injectable steroids.	To compare the efficacy and safety of tofacitinib to placebo in subjects with JIA.	Occurrence of disease flare (according to PRCSG/PRINTO Disease Flare criteria) by Week 44/EOS (Week 26 of the double-blind phase).	All (enrolled in OL and treated) Randomized in DB phase Tofacitinib Placebo

A3921145 Subjects with JIA who have previously participated in Study A3921103, A3921104 or A3921165 Long-term Extension Phase 2/ 3 All countries from qualifying trials	Ongoing Open-label long-term follow-up study in JIA subjects ages 2 to <18 years who have previously participated in tofacitinib studies for treatment of JIA. Continue with background therapy from qualifying study. Adjustments are allowed due to inadequate efficacy or tapered or discontinued due to disease improvement. Participant Duration: Varies depending upon when the subject entered the trial	To assess long-term efficacy and safety of tofacitinib for treatment of subjects with JIA.	Standard laboratory safety data and adverse event (AE) reports. Body weight, height and Tanner Stages were collected to assess growth and physical development.	All (enrolled and treated)	225
				Enrolled and treated	
				from A3921103	26
				from A3921104	197
				from A3921165	2*

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 임상시험디자인

- JIA 가 있는 만 2 ~ <18 세 피험자에 대한 3 상 44 주, 다기관, 무작위배정-철회, 이중맹검, 위약 대조군 글로벌 시험
  * 다관절형 JIA(pJIA)(즉, E Oligo, 다발관절염 류마티스 인자 양성(RF+), 다발관절염 류마티스 인자 음성(RF-) 및 활동성 전신 특징은 없는 전신 소아 특발성 관절염(sJIA))가 있는 시험대상자에 대해서는 JIA 범주 및 베이스라인 C-반응성 단백질(CRP)에 따라 무작위배정을 층화했으며(정상, 정상 초과), 건선 관절염(PsA) 및 부착부염 관련 관절염(ERA)이 있는 시험대상자의 무작위배정은 JIA 범주별로 층화함.
- (투여용량) 체중이 ≥40kg 인 pJIA 피험자에서 토파시티닙 투여량은 5mg BID 로 정함. 체중이 <40kg 인 pJIA 피험자에 대한 토파시티닙 투여량은 5mg BID 투여 후 체중이 ≥40kg 인 pJIA 피험자에서 예측되는 C_{avg}에 부합하도록 선택됨

- 평가변수

- 일차 평가변수 (1종 오류 제어됨)
  : 제44주/임상시험 종료 시점(즉, 이중맹검 단계의 제26주)까지 질병 악화 발생률(occurence)
- 이차 주요 평가 변수 (1종 오류 제어됨)
  : 제44주/임상시험 종료 시점(즉, 이중맹검 단계의 제26주)에 JIA ACR30/50/70 반응
  * 질병 활성도의 30% 개선(즉, JIA ACR 30) 달성은 임상적으로 유의미한 정도의 개선을 나타내지 않을 수도 있으므로, JIA ACR 50 이 질병 활성도에서 보다 유의한 감소를 나타냄에 따라 JIA ACR 30 및 70 전 순서에서 JIA ACR 50 을 평가하도록 선정했음

: 이중맹검 베이스라인 대비 제44주/임상시험 종료 시점(즉, 이중맹검 단계의 제26주)에 CHAQ 장애 지수 차이

- 시험대상자

<JIA 분류별 참여 대상자 수>

	Open Label	Double Blind				
	Tofa 5mg BID	Tofa 5mg BID		위약		비고
Total	N = 225	N = 88		N=85		DBFAS (N= 173)
Extended Oligo	28	72	8	70	10	DBJAS (N= 142)
RF+	39		14		14	
RF-	104		45		42	
sJIA	13		5		4	
PsA	20	7		8		DBPsA
ERA	21	9		7		DBERA

- 유효성 결과

- (일차 평가변수, DBJAS 분석 모집단) pJIA 피험자의 질병 악화 발생률은 위약에 비해 토파시티닙 5mg BID 에서 유의하게 더 낮았으며(p 값=0.0031), 비율 차이(토파시티닙-위약)는 -23.69%임
- (이차 주요 평가변수, DBJAS 분석 모집단) 제 44 주에 토파시티닙 5mg BID 로 치료받은 피험자는 위약으로 치료받은 피험자에 비해 JIA ACR 30, 50, 70 반응을 달성한 비율이 유의하게 더 높았음(각각 p=0.0031, p=0.0166 및 p=0.0387)
- (DBPsA 분석 모집단) PsA 피험자의 질병 악화 발생률은 토파시티닙 5mg BID 보다 위약군에서 더 높았음(각각 28.57%, 75%이며, 비율 차이(토파시티닙-위약)는 -46.43%임).

· PsA 특이적 이차 평가 변수인 베이스라인 대비 BSA 변화의 경우, 토파시티닙 5mg BID에서 위약에 비해 수치적으로 더 감소함을 나타냈으나 샘플 사이즈가 적어 결론을 도출할 수는 없었음. 베이스라인 대비 PGA 변화에서는 토파시티닙 5mg BID와 위약 간 유사했음.

- 안전성 결과

- 총 225 명의 피험자가 시험 A3921104 중에 토파시티닙 5mg BID 에 노출됨
- 전체 토파시티닙 노출 기간 중 토파시티닙 5mg BID 에 노출된 176 명(78.2%)의 피험자가 554 건의 TEAE 를 경험했으며, 토파시티닙을 투여받은 8 명(3.6%)의 피험자에 대해 SAE 가 보고되었음. 대부분의 TEAE 는 중증도가 경증 내지 중증도였으며, 5 명(2.2%)의 피험자에 대해 중증 이상사례가 보고되었음
- 이중맹검 단계에는 토파시티닙 5mg BID[68 명(77.3%), 160건] 와 위약[63 명(74.1%), 166 건] 간에 AE 비율이 비슷했음. 두 치료군에서 모두 보고한 대부분의 TEAE 는 중증도가 경증 내지 중등도였음. 중증 TEAE 및 SAE 의 비율은 토파시티닙 5mg BID 투여군(중증 사례 0 건, 1 SAE)에 비해 위약 투여군(중증 사례 3 건, SAE 2 건)에서 더 높았음. 이중맹검 단계에는 중증 TEAE 및 SAE 증례가 거의 없었으므로, 위약 투여군과 토파시티닙 5mg BID 투여군 간의 공식적인 비교는 유의미한 것으로 간주되지 않았음.

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

- 임상시험 디자인

- 이전에 토파시티닙 JIA 프로그램에서 제한 시험(시험 A3921103, A3921104, A3921165)에 참여했던 JIA 피험자에서 토파시티닙의 안전성, 내약성 및 유효성을 평가하기 위해 설계되어 진행 중인 2/3 상, 장기간, 공개라벨, 추적관찰 시험. 제한 시험 완료 후 피험자는 언제든 시험에 등록할 수 있었음.

- 시험대상자

- 2019 년 6 월 4 일 자료 분석일 현재 227 명의 피험자가 등록되었으며, 177 명의 피험자가 현재 진행 중임.

- 유효성 결과

- 시험에서 많은 시험대상자가 여전히 진행 중에 있었으며, 유효성 자료를 최대 21개월 시점까지 요약.
- 시간이 지남에 따라 질병 악화 비율은 안정적이였음. 제6개월과 제24개월 사이에 질병 악화가 발생한 시험대상자의 최대 비율(표준오차[SE])은 제15개월 방문 중에 있었음(4.88%[2.38]).
- JIA ACR 30/50/70 반응률은 가변적이었지만 시간이 지남에 따라 증가했음. JIA ACR 30 의 경우에는 제 1 개월, 제 12 개월 및 제 21 개월의 반응률이 각각 44%, 66%, 54%였고, JIA ACR 50 의 경우에는 제 1 개월, 제 12 개월 및 제 21 개월의 반응률이 각각 38%, 60% 및 54%였으며, JIA ACR 70 의 경우에는 제 1 개월, 제 12 개월 및 제 21 개월의 반응률이 각각 28%%, 49% 및 43%였음

- 안전성 결과

- 전체적으로, 160명(71.7%)의 시험대상자가 596건의 TEAE를 보고했음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- Pivotal 3 상시험 A3921104 에서 모든 일차 및 1 종 오류 통제 이차 평가변수가 충족되어, 토파시티닙 5mg BID 가 pJIA 의 징후 및 증상 치료에 효과적임이 입증됨. 특히 3 상 Pivotal 시험 A3921104 및 장기 연장(LTE) 시험 A3921145 중간 분석(자료 분석 기준일 2019 년 6 월 4 일)에서 얻은 유효성 자료는 다음을 입증함

1. 징후 및 증상 조절에서의 유효성:
   - 제 44 주까지 위약보다 유의하게 낮은 질병 악화 비율(일차 평가변수 - 1 종 오류 통제)
   - JIA 미국류마티스학회 기준 ≥30%, ≥50% 및 ≥70 개선(ACR 30/50/70) 반응이 제 44 주에 위약 반응에 비해 유의하게 우수함(주요 이차 평가변수 - 1 종 오류 통제)
   - 제 44 주에 CHAQ 장애 지수 차이에 나타난 이중맹검 베이스라인 대비 최소 제곱(LS) 평균 변화는 토파시티닙에 유리하게 통계적으로 유의한 치료 효과(주요 이차 평가변수, 1 종 오류 통제)를 시사함
2. 효능 시작:
   - JIA ACR 30/50/70 반응률로 평가한 바와 같이, 토파시티닙 치료는 공개라벨 단계의 제 2 주(첫 번째 유효성 평가 시점)에 나타난 효능의 조기 시작을 입증함
3. 시간 경과에 따른 유효성:
   - 토파시티닙 5mg BID 로 치료받은 피험자는 제 24 주부터 위약에 비해 질병 악화를 경험하는 비율이 유의하게 더 낮았으며, 이는 이후 제 44 주까지 각 방문 시점에 지속됨
   - Pivotal 시험 A3921104 에서 제 44 주까지 시간이 경과함에 따라 위약 투여군에 비해 토파시티닙 5mg BID 투여군에서 JIA ACR 50 반응률에 나타난 유효성이 더 컸으며(모듈 2.7.3 SCE 그림 3), JIA ACR 30 및 70 반응에 대해서도 일관된 결과가 나타남
   - Pivotal 시험 A3921104 에서 위약 투여군에 비해 토파시티닙 5mg BID 투여군에서 제 44 주까지 시간이 경과함에 따라 C-반응성 단백질(JADAS27-CRP)을 사용하여 27 개의 관절에서 얻은 소아 관절염 질병 활성도 점수의 감소에 나타난 유효성이 더 컸음
   - 통합 시험 A3921104 및 A3921145 에서 보다 오랜 기간 동안 토파시티닙 5mg BID 에 지속적으로 노출되면

악화 발생이 제한됨으로써 JIA 피험자의 무병 구간이 연장되는 것으로 나타남

4. 신체 기능 및 삶의 질의 개선 및 유지:
   - Pivotal 시험 A3921104 에서 제 18 주(이중맹검 베이스라인)부터 제 44 주까지 CHAQ 장애 지수 변화의 주요 이차 평가변수(1 종 오류 통제)가 위약보다 우수했음
   - Pivotal 시험 A3921104 에서 시간 경과에 따른 CHAQ 장애 지수(공개라벨 및 이중맹검 단계)
5. Pivotal 시험 A3921104 에서 다양한 하위군 간에 일관된 유효성 경향이 나타났으며, 위약과 비교하여 질병 악화 비율이 더 낮고 JIA ACR 30/50/70 반응이 더 높았음
6. pJIA 치료에 대해 승인된 bDMARD 와 유사한 유효성

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- pJIA 피험자의 치료를 뒷받침하는 토파시티닙 5mg BID 의 안전성 프로파일은 초기에 토파시티닙 5mg BID 와 위약을 비교하는 Pivotal 시험 A3921104 에서 평가했으며 이후 PK 시험 A3921103, Pivotal 시험 A3921104 및 LTE 시험 A3921145 로 구성된 통합 안전성 데이터세트에서 평가한 다음(중간 분석 - 2019 년 6 월 4 일 자료 분석 기준일), 훨씬 더 큰 토파시티닙 RA 임상 데이터세트에서 토파시티닙 5mg BID 의 규명된 안전성 프로파일과 비교했음
- 토파시티닙 5mg BID 에 대한 안전성 평가의 경우, JIA 통합 안전성 데이터세트에는 토파시티닙에 노출된 총 251 명의 피험자가 선정되었으며, 전체 토파시티닙 노출은 총 351 환자년(PY)이었음. 토파시티닙 안전성에 대한 이해는 24 건의 완료된 RA 시험을 포함하여 토파시티닙 5mg BID 를 사용한 RA 시험의 대규모 통합 데이터베이스와의 비교를 통해 추가로 제공되었으며, 8759.64PY 의 노출을 나타내는 3969 명의 피험자를 평가했음
- 전체적으로, 통합 안전성 분석에서는 토파시티닙 RA 개발 프로그램과 비교하여 새로운 안전성 소견이 입증되지 않았음. JIA 피험자에서 이 통합 안전성 분석은 다음을 입증함

- 이상사례의 중등도는 대부분이 경증 내지 중등도였고 관리가 가능했음
- 6 명의 피험자는 중대한 감염이 있었고 3 명의 피험자는 대상포진(HZ)이 있었음. 3 건의 HZ 사례는 모두 단일피부분절(monodermatomal) 사례였으며 기회감염으로 간주되지 않았음. LTE 시험 A3921145 에서 1 명의 피험자는 592 일 동안 치료 후 경증 수두가 발생했음
- 기회감염, 결핵(TB) 증례, 주요 심혈관계 이상사례(MACE), 악성 종양, 대식세포 활성화 증후군(MAS) 사례, 위장관(GI) 천공, 또는 간질성 폐질환(ILD) 증례는 보고된 바 없음
- 폐 색전증(PE)이나 심부 정맥 혈전증(DVT) 같은 정맥혈전색전증 증례는 보고된 바 없음
- 사망은 보고된 바 없음
- 안전성 프로파일은 모든 연령군, 성별, JIA 하위 범주 및 약물 제형에서 일치함
- JIA 임상프로그램에서 토파시티닙의 안전성 프로파일은 성인 RA 임상프로그램에서 확보한 것과 일치했으며, 새로운 안전성 실마리정보는 규명되지 않음
- pJIA 피험자에서 토파시티닙의 안전성 프로파일은 pJIA 에 대해 승인된 bDMARD 와 유사했음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청인은 임상시험자료로 총 4 건의 임상시험(1상 2건, 3상 1건, LTE 1건)을 제출하였으며, 1건의 3상 임상시험자료에서 신청한 '활동성 다발성 소아 특발성 관절염(pJIA: 류마티스 인자 양성[RF+] 또는 음성[RF-] 다발성 관절염 및 확장성 소수 관절염)과 소아 건선성 관절염(jPsA)의 치료.'에 대한 효능·효과를 입증함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 젤잔즈 5mg 속방정, 1mg/ml 경구 용액제의 전세계 허가 현황 제출

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 젤잔즈 5mg와 비교표 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국화이자제약(주)	**허가일**	2023.3.20.
제품명	젤잔즈시럽1mg/mL	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v4.2, 2022.11.10.
주성분 및 함량	100 밀리리터 중 토파시티닙시트르산염 162 밀리그램		
효능·효과	다음의 환자에서는 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이없는 경우에 한하여 이 약을 사용하여야 한다. - 다 음 - 가. 심혈관계 고위험군 환자 나. 악성 종양 위험이 있는 환자 **1. 다발성 소아 특발성 관절염(pJIA) 및 소아 건선성 관절염(jPsA)** 만2세 이상 만 18세 미만에서 이전 항류마티스제제(DMARD)에 적절히 반응하지 않은 활동성 다발성 소아 특발성 관절염(pJIA: 류마티스 인자 양성[RF+] 또는 음성[RF-] 다발성 관절염 및 확장성 소수 관절염)과 소아 건선성 관절염(jPsA)의 치료. 이 약은 메토트렉세이트(MTX)와 병용투여 할 수 있으며, 메토트렉세이트에 내약성이 없거나 메토트렉세이트 투여가 부적절한 경우 단독요법으로 투여할 수 있다. 이 약을 생물학적 항류마티스제제 또는 아자티오프린 및 사이클로스포린과 같은 강력한 면역억제제와 함께 사용해서는 안 된다		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
• 정맥 혈전 색전 사건(DVT/PE) • 심근경색증 • 호중구수 감소 및 호중구감소증	• 시판 후 조사(PMS) 시험 • RA 레지스트리 연구	• 첨부문서 • 환자용 사용 설명서 • 의료전문가 대상 커뮤니케이션 활동(의료

• 림프구수 감소 및 림프구감소증 • 헤모글로빈 수치 감소 및 빈혈 • 지질상승 및 고지혈증 • 트랜스아미나제 상승 및 약물 유도성간손상 가능성		전문가에게 보내는 서한, 의료전문가를 위한 저널 정보)
• 중대한 감염 및 기타 중요 감염 • 대상포진 재활성화 • 폐암 • 림프종 • 비흑색종 피부암	• 시판 후 조사(PMS) 시험 • RA 레지스트리 연구 • RA 빅데이터 연구	
2. 중요한 잠재적 위해성		
• 악성종양	• 시판 후 조사(PMS) 시험 • RA 레지스트리 연구 • RA 빅데이터 연구	• 첨부문서 • 환자용 사용 설명서 • 의료전문가 대상 커뮤니케이션 활동(의료전문가에게 보내는 서한, 의료전문가를 위한 저널 정보)
• 심혈관계 위험(MI 제외) • 위장관 천공 • 간질성 폐질환 • 생물학적제 및 B림프구 고갈 약물과 같은 면역억제제 병용투여 시 면역억제 증가 • RA 또는 PsA 환자에서 MTX와 토파시티닙 병용 투여 시 이상사례 위험 증가 • 생백신 접종 후 원발성 바이러스 감염 • CYP3A4 및 CYP2C19 억제제와 토파시티닙 병용 투여 시 토파시티닙 노출 증가 • 고령자에서의 이상사례 발생률 및 중증도 증가	• 시판 후 조사(PMS) 시험 • RA 레지스트리 연구	
• 진행성 다초점 백질뇌병증		- 해당 사항 없음
• 모든 원인 사망 • 골절		• 첨부문서
3. 중요한 부족정보		

• 임신 및 태아에 미치는 영향 • 수유 중 사용 • 예방접종의 유효성과 생백신/약독화백신 사용에 대한 영향 • 경증, 중등도 또는 중증 간장애 환자에서의 사용 • 중등도 또는 중증 신장애 환자에서의 사용 • B형 간염 또는 C형 간염 증거가 있는 환자에서의 사용 • 악성종양 환자에서의 사용	• 시판 후 조사(PMS) 시험 • RA 레지스트리 연구	• 첨부문서 • 환자용 사용 설명서 • 의료전문가 대상 커뮤니케이션 활동(의료전문가에게 보내는 서한, 의료전문가를 위한 저널 정보)
• pJIA 환자 및 소아 PsA 환자에서의 장기 안전성(예: 성장 또는 발달장애)	• 시판 후 조사(PMS) 시험	• 첨부문서 • 환자용 사용 설명서

*** 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)**