의약품 품목 변경허가 보고서

접수일자	2022-07-28	**접수번호**	20220146853
신청구분	자료제출의약품(변경허가)		
신 청 인 (회사명)	한국화이자제약(주)		
제 품 명	젤잔즈XR서방정11밀리그램(토파시티닙시트르산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	토파시티닙시트르산염(토파시티닙(으)로서 11 밀리그램) (DMF등록번호 수2582-17-ND)		
제조/수입 품목	□ 제조 ■ 수입	**전문/일반**	■ 전문 □ 일반
제형/함량	서방정제(11mg)		
신청사항 **효능효과**	다음의 환자에서는 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용하여야 한다. - 다 음 - 가. 65세 이상 환자 나. 심혈관계 고위험군 환자 다. 악성 종양 위험이 있는 환자 1. 류마티스 관절염 메토트렉세이트에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 성인(만 18세 이상)의 중등증 내지 중증의 활동성 류마티스 관절염의 치료. 이 약은 단독투여 또는 메토트렉세이트나 다른 비생물학적 항류마티스제제(DMARDs)와 병용투여 할 수 있다. 이 약은 생물학적 항류마티스제제 또는 아자티오프린 및 사이클로스포린과 같은 강력한 면역억제제와 함께 사용해서는 안된다. 2. 건선성 관절염 이 약은 이전 항류마티스제제(DMARD)에 적절히 반응하지 않거나, 내약성이 없는 성인(만 18세 이상)의 활동성 건선성 관절염(PsA)의 치료에 메토트렉세이트와 병용한다. 3. 강직성 척추염 이 약은 기존요법에 적절하게 반응하지 않는 활동성 강직성 척추염(AS) 성인(만 18세 이상) 환자의 치료에 사용된다.		
용법용량	정확한 용량 투여를 위해, 이 약은 통째로 삼켜야 하며, 으깨거나 쪼개거나 씹어서는 안된다. 1. 투여시 주의사항		

1) 절대림프구수 (ALC; absolute lymphocyte count) 500 cells/mm^3 미만, 절대호중구수(ANC; absolute neutrophil count) 1,000 cells/mm^3 미만, 또는 헤모글로빈 수치 9 g/dL 미만인 환자에게는 이 약의 투여를 시작하지 않는다.
2) 이 약의 투여 전, 투여 중 및 투여 후 결핵을 포함한 감염에 대해 면밀히 모니터링해야 하며, 중대한 감염이 발생한 환자는 감염이 조절될 때까지 이 약의 투여를 중단해야 한다.
3) 림프구 감소, 호중구 감소 및 빈혈의 조절을 위해 일시적으로 이 약의 투여를 중단하는 것이 필요할 수 있다.
4) 이 약은 음식물 섭취와 상관없이 경구 투여할 수 있다.
5) 젤잔즈정과 젤잔즈 XR 서방정의 상호전환
젤잔즈정 5 mg을 1일 2회 투여하는 환자는 젤잔즈정 5 mg을 마지막으로 복용한 다음날부터 젤잔즈 XR서방정 11 mg 1일 1회 용법으로 전환할 수 있다.
젤잔즈 XR서방정 11 mg을 1일 1회 투여하는 환자는 젤잔즈 XR서방정 11 mg 을 마지막으로 복용한 다음날부터 젤잔즈정 5 mg을 1일 2회 용법으로 전환할 수 있다.
젤잔즈 XR서방정 11 mg 1일 1회는 젤잔즈정 5 mg을 1일 2회 투여와 약동학적 동등성이 입증되었다.

2. 류마티스 관절염, 건선성 관절염 및 강직성 척추염의 권장용량
이 약의 권장용량은 1일 1회 11 mg 투여이다.
CYP2C19 및/또는 CYP3A4 억제제를 투여중인 환자, 중등도 및 중증 신장애 환자, 중등도 간장애 환자, 림프구 감소, 호중구 감소 및 빈혈 환자에 대한 성인 권장용량은 표1과 같다.
[표 1] 류마티스 관절염1, 건선성 관절염 및 강직성 척추염 환자2에 대한 이 약의 권장용량

성인	젤잔즈XR서방정 11mg 1일 1회 투여
다음과 같은 약물을 투여중인 환자: -강력한 CYP3A4 억제제(예, 케토코나졸), 또는 -중등도의 CYP3A4 억제제 및 강력한 CYP2C19 억제제(예, 플루코나졸)	젤잔즈정 5mg, 1일 1회 투여로 감량
다음의 환자에서: -중등증 또는 중증의 신장애 환자 -중등증의 간장애 환자* ['5. 일반적주의'항 참조]	젤잔즈정 5mg, 1일 1회 투여로 감량
ALC 500 cells/mm^3 미만 (반복검사로 확인)	투여 중단
ANC 500-1,000 cells/mm^3	투여 잠정 중단,

<table>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td>ANC가 1,000 cells/mm^3 초과가 되면, 젤잔즈XR서방정 11mg 1일 1회 로 다시 투여한다.</td></tr>
<tr><td>ANC 500 cells/mm^3 미만</td><td>투여 중단</td></tr>
<tr><td>헤모글로빈 수치가 2 g/dL 초과의 감소 또는 8.0 g/dL 미만</td><td>헤모글로빈 수치가 정상이 될 때까지 투여를 잠정 중단</td></tr>
</table>
[1] 류마티스 관절염 환자에 이 약은 단독투여 또는 메토트렉세이트 및 다른 비생물학적 항류마티스제제와 병용투여한다.
[2] 강직성 척추염의 임상적 개선은 이 약 투여 시작 후 16주내에 관찰되었다. 이 기간 내에 임상적 개선을 보이지 않는 환자의 경우 지속적인 투여를 신중하게 재고해야 한다.
</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종 허가 사항</td><td>변경허가 일자</td><td colspan="2">2023.01.25.(2020.12.7.)</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="2">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="2">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의 주의사항</td><td colspan="2">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및 사용기간</td><td colspan="2">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="2">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="2">(미국) Xeljanz tablet 5mg (2012.11.06.), 10mg(2018.05.30.) Xeljanz XR 11mg (2016.02.23.)
(영국) Xeljanz tablets 5mg 2017.03.22.허가, 10mg 2018.07.26.허가
(일본) Xeljanz tablet 5mg 2013.3.허가</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>허가총괄담당관</td><td>허가담당자</td><td>박선영 심사원, 이근아 사무관, 이수정 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>종양항생약품과
순환신경계약품과
의약품안전평가과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 김지명 주무관, 정주연 연구관, 김영림 과장
(안유) 유한빛 주무관, 도원임 연구관, 김호정 과장
(RMP) 이승진 심사원, 박선임 사무관, 신경승 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP* 평가부서</td><td>-</td><td>GMP 담당자</td><td>-</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

다음의 환자에서는 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용하여야 한다. - 다 음 - 가. 65세 이상 환자 나. 심혈관계 고위험군 환자 다. 악성 종양 위험이 있는 환자 1. 류마티스 관절염 메토트렉세이트에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 성인(만 18세 이상)의 중등증 내지 중증의 활동성 류마티스 관절염의 치료. 이 약은 단독투여 또는 메토트렉세이트나 다른 비생물학적 항류마티스제제(DMARDs)와 병용투여 할 수 있다. 이 약은 생물학적 항류마티스제제 또는 아자티오프린 및 사이클로스포린과 같은 강력한 면역억제제와 함께 사용해서는 안된다. 2. 건선성 관절염 이전 항류마티스제제(DMARDs)에 적절히 반응하지 않거나, 내약성이 없는 성인(만 18세 이상)의 활동성 건선성 관절염(PsA)의 치료. 이 약은 메토트렉세이트나 다른 비생물학적 항류마티스제제(DMARDs)와 병용투여 한다. 건선성 관절염 환자에 대한 이 약 단독요법의 유효성은 연구되지 않았다. 이 약을 생물학적 항류마티스제제 또는 아자티오프린 및 사이클로스포린과 같은 강력한 면역억제제와 함께 사용해서는 안 된다. 3. 강직성 척추염 기존 치료제에 적절히 반응하지 않는 활동성 강직성 척추염(AS) 성인(만 18세 이상) 환자의 치료. 이 약은 생물학적 항류마티스제제 또는 아자티오프린 및 사이클로스포린과 같은 강력한 면역억제제와 함께 사용해서는 안된다.

○ 용법·용량

정확한 용량 투여를 위해, 이 약은 통째로 삼켜야 하며, 으깨거나 쪼개거나 씹어서는 안된다. 1. 투여시 주의사항 1) 절대림프구수 (ALC; absolute lymphocyte count) 500 cells/mm^3 미만, 절대호중구수(ANC; absolute neutrophil count) 1,000 cells/mm^3 미만, 또는 헤모글로빈 수치 9 g/dL 미만인 환자에게는 이 약의 투여를 시작하지 않는다.

2) 이 약의 투여 전, 투여 중 및 투여 후 결핵을 포함한 감염에 대해 면밀히 모니터링해야 하며, 중대한 감염이 발생한 환자는 감염이 조절될 때까지 이 약의 투여를 중단해야 한다.
3) 림프구 감소, 호중구 감소 및 빈혈의 조절을 위해 일시적으로 이 약의 투여를 중단하는 것이 필요할 수 있다.
4) 이 약은 음식물 섭취와 상관없이 경구 투여할 수 있다.
5) 젤잔즈정과 젤잔즈 XR 서방정의 상호전환
젤잔즈정 5 mg을 1일 2회 투여하는 환자는 젤잔즈정 5 mg을 마지막으로 복용한 다음날부터 젤잔즈 XR서방정 11 mg 1일 1회 용법으로 전환할 수 있다.
젤잔즈 XR서방정 11 mg을 1일 1회 투여하는 환자는 젤잔즈 XR서방정 11 mg 을 마지막으로 복용한 다음날부터 젤잔즈정 5 mg을 1일 2회 용법으로 전환할 수 있다.
젤잔즈 XR서방정 11 mg 1일 1회는 젤잔즈정 5 mg을 1일 2회 투여와 약동학적 동등성이 입증되었다.

2. 류마티스 관절염, 건선성 관절염 및 강직성 척추염의 권장용량
이 약의 권장용량은 1일 1회 11 mg 투여이다.
CYP2C19 및/또는 CYP3A4 억제제를 투여중인 환자, 중등도 및 중증 신장애 환자, 중등도 간장애 환자, 림프구 감소, 호중구 감소 및 빈혈 환자에 대한 성인 권장용량은 표1과 같다.
[표 1] 류마티스 관절염1, 건선성 관절염2 및 강직성 척추염 환자3에 대한 이 약의 권장용량

성인	젤잔즈XR서방정 11mg 1일 1회 투여
다음과 같은 약물을 투여중인 환자: -강력한 CYP3A4 억제제(예, 케토코나졸), 또는 -중등도의 CYP3A4 억제제 및 강력한 CYP2C19 억제제(예, 플루코나졸)	젤잔즈정 5 mg, 1일 1회 투여로 감량
다음의 환자에서: -중등증 또는 중증의 신장애 환자 -중등증의 간장애 환자* ['5. 일반적주의'항 참조]	젤잔즈정 5 mg, 1일 1회 투여로 감량
ALC 500 cells/mm^3 미만 (반복검사로 확인)	투여 중단
ANC 500-1,000 cells/mm^3	투여 잠정 중단, ANC가 1,000 cells/mm^3 초과가 되면, 젤잔즈XR서방정 11mg 1일 1회로 다시 투여한다.
ANC 500 cells/mm^3 미만	투여 중단
헤모글로빈 수치가 2 g/dL 초과의 감소 또는 8.0 g/dL 미만	헤모글로빈 수치가 정상이 될 때까지 투여를 잠정 중단

[1] 류마티스 관절염 환자에 이 약은 단독투여 또는 메토트렉세이트 및 다른 비생물학적 항류마티스제제와 병용투여한다.
[2] 건선성 관절염 환자에 이 약은 비생물학적 항류마티스제제(DMARDs)와 병용투여한다. 건선성 관절염 환자에 대한 이 약 단독요법의 유효성은 연구되지 않았다.
[3] 강직성 척추염의 임상적 개선은 이 약 투여 시작 후 16주 내에 관찰되었다. 이 기간 내에 임상적 개선을 보이지 않는 환자의 경우 지속적인 투여를 신중하게 고려해야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 중대한 감염

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

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

보고된 감염은 다음을 포함한다:

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

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

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

만성 또는 재발성 감염환자는 이 약의 투여를 시작하기 전 치료의 위험성 및 유익성에 대해 주의 깊게 고려해야 한다.

이 약 투여 중 또는 투여 이후 환자들은 감염 징후 및 증상의 발현을 주의 깊게 관찰해야 하며, 치료 시작 전 잠복 결핵에 음성반응을 보인 환자에서 결핵 발현 가능성에 대하여도 주의 깊은 관찰이 필요하다.

2) 악성 종양

이 약을 투여한 환자들에게서 림프종 및 기타 악성 종양이 관찰되었다. 이 약과 면역억제제를 병용투여받은 신장이식 환자에서 엡스테인-바 바이러스(Epstein Barr Virus)와 관련이 있는 이식 후 림프세포 증식성 질환이 증가하는 것으로 관찰되었다.

3) 정맥혈전색전증

임상시험 및 시판 후 보고의 이 약을 투여한 환자들에게서 정맥혈전색전증이 관찰되었다. 적어도 1개의 추가적인 심혈관계 위험 요인이 있는 만 50세 이상의 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 1건의 대규모, 무작위배정, 허가 후 안전성 연구(PASS) 에서 환자들은 토파시티닙 5 mg 1일 2회, 토파시티닙 10 mg 1일 2회 또는 TNF 억제제를 투여 받았다. TNF 억제제에 비해 토파시티닙을 투여 받은 환자들에서 폐색전증(PE)의 용량 의존적 증가가 관찰되었다. 이러한 폐색전증 사례들 대부분은 중증이었고, 일부에서 사망을 초래했다. 이 연구에서 토파시티닙 투여군의 폐색전증 사례는 다른 토파시티닙 임상시험들에 비해 더 빈번하게 보고되었다.

이 연구의 세 개 투여군 모두에서 심부정맥혈전증 사례가 관찰되었다.

환자들에 대해 투여시작 전과 투여 중 주기적으로 정맥혈전색전증 위험요인을 평가한다. 고령환자 및 기타위험요인이 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) 500 cells/mm3미만인 환자

6) 절대림프구수 (ALC) 500 cells/mm3미만인 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.

아래 기술된 임상시험들은 젤잔즈정을 사용하여 수행되었다.

1) 이상반응

이상반응은 기관계(System Organ Class; SOC)에 따라 표2에 제시되어 있다. 각 기관계 안에서, 이상반응은 중증도가 감소하는 순으로 나열되어 있다.

[표 2] 기관계 및 CIOMS 빈도 분류에 따른 이상반응(류마티스 관절염, 건선, 건선성 관절염, 강직성 척추염 및 궤양성 대장염 통합자료)a

기관계	흔하게 (≥1/100-<1/10)	흔하지 않게 (≥1/1,000-<1/100)	드물게 (≥1/10,000-<1/1,000)
감염	폐렴, 인플루엔자, 대상포진, 요로감염, 부비동염, 기관지염, 코인두염, 인두염	결핵, 게실염, 신우신염, 연조직염, 단순포진, 바이러스성 위장염, 바이러스 감염	패혈증, 중추신경계 결핵b, 크립토코쿠스수막염b, 요로성 패혈증, 파종성 결핵, 괴사 근막염b, 세균혈증b, 포도구균혈증b, 폐포자충 폐렴, 폐구균 폐렴b, 세균성 폐렴, 뇌염b, 비정형 미코박테륨 감염b, 미코박테륨아비움복합체 감염b, 거대세포바이러스 감염, 세균성 관절염c
양성, 악성 및 상세불명의 신생물 (낭종 및 폴립 포함)		비흑색종 피부암d	

기관계	흔하게 (≥1/100-<1/10)	흔하지 않게 (≥1/1,000-<1/100)	드물게 (≥1/10,000-<1/1,000)
혈액 및 림프계	빈혈	백혈구감소증, 림프구감소증, 호중구감소증	
면역계		약물과민반응e	
대사 및 영양	고지혈증	이상지질혈증, 탈수	
정신계		불면증	
신경계	두통	감각이상	
혈관계	고혈압	정맥혈전색전증f	
호흡기, 흉부 및 종격	기침	호흡곤란, 부비동 울혈	
위장관	복통, 구토, 설사, 구역, 위염, 소화불량		
간 • 담도		간지방증	
피부 및 피하조직	발진	홍반, 가려움	
근골격계 및 결합조직	관절통	근골격통증, 관절종창, 힘줄염	
전신 및 투여부위	발열, 말초 부종, 피로		
검사	감마 글루타밀 전달효소 증가, 혈중 콜레스테롤 증가, 체중 증가, 혈중 크레아틴 인산활성효소 증가	간효소 증가, 아미노전이효소 증가, 간기능 검사 이상, 혈중 크레아티닌 증가, 저밀도지질단백질 증가	
손상, 중독 및 수술 후 합병증		인대 염좌, 근육긴장	

a 빈도는 제3상 무작위배정 임상시험 통합 자료에 근거하였다.

b 이상반응은 공개라벨 장기 연장 시험에서만 보고되었다. 따라서, 이 이상반응의 빈도는 제3상 무작위배정 임상시험으로 추정되었다.

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

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

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

f 정맥혈전색전증은 폐색전증과 심부정맥혈전증을 포함한다.

2) 류마티스 관절염에 대한 임상시험

안전성 정보는 6-24개월로 각각 기간이 다른 6건의 이중 눈가림, 대조, 다기관 임상시험(시험 I-VI)을 포함한다.
이 시험에서 모든 환자는 중등도에서 중증의 류마티스 관절염 환자였다. 이 약 투여군 환자의 평균 연령은 만 52.1세였으며 83.2%가 여성이었다.
장기 안전성 분석을 위한 피험자 분포는 (조기 개발 시험 단계를 포함한) 이중 눈가림, 대조 시험에 참여했고, 두 개의 장기 안전성 시험 중 하나에 참여한 모든 환자를 포함하였다. 장기 안전성 시험의 설계는 임상적 판단에 따라 용량 조절을 허용하였으며 이에 따라 장기 안전성 자료의 해석에는 제한이 있다.
총 6,194명의 환자(제 1상, 2상, 3상 및 장기 연장시험)가 이 약을 투여 받았고, 평균 투여기간은 3.13년이었으며, 이 약에 8년까지의 지속적 노출을 근거로 한 누적 총 약물노출은 19,405.8 환자-년이었다.
만 50세 이상의 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 1건의 대규모 (N=4362), 무작위배정, 허가 후 안전성 연구(PASS)의 안전성 정보 또한 본문에 포함된다. 이 연구에서 환자들은 배경약물로 안정적 용량의 메토트렉세이트를 투여 받았고, 적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인(다음과 같은 심혈관계 위험요인: 현재 흡연자, 진단된 고혈압, 당뇨, 조기관상동맥질환의 가족력, 혈관재생술을 포함하는 관상동맥질환의 병력, 관상동맥우회술, 심근경색, 심장정지, 불안정협심증, 급성 관상동맥증후군 및 류마티스 관절염과 관련된 기타 관절질환의 존재(예: 결절, 쇼그렌증후군, 만성질환 빈혈, 폐증상))이 있었다.
환자들은 1:1:1 비율로 공개라벨 토파시티닙 10 mg 1일 2회, 토파시티닙 5 mg 1일 2회, 또는 TNF 억제제에 무작위 배정되었다(TNF 억제제는 매주 에타너셉트 50 mg 또는 격주 아달리무맙 40mg이었다). 공동 일차 평가변수로서 악성종양(비흑색종 피부암 제외)과 주요 심혈관계 이상반응(MACE)이 평가되었다. 평가변수의 누적 발생률과 통계적 평가는 맹검으로 수행되었다. 이 연구는 3년간 적어도 1500명의 환자들을 추적해야 하는 사례기반 연구이다. 폐색전증의 용량 의존적 신호로 인해, 환자들은 토파시티닙 10 mg 1일 2회 투여를 중단하고 5 mg 1일 2회 투여로 전환되었다.
가장 흔하게 보고된 중대한 이상반응은 중대한 감염이었다.
대조 임상시험에서 첫 3개월동안 가장 흔하게 보고된 이상반응은 두통, 상기도감염, 코인두염, 설사, 구역 및 고혈압이었다.
이중 눈가림, 위약 또는 메토트렉세이트 대조 시험에서 이 약 투여 후 3개월의 노출 기간 동안 나타난 이상반응으로 인해 투여 중단한 환자의 비율은 이 약을 투여한 환자의 3.8%, 위약을 투여한 환자의 3.2%이었다.
(1) 전반적인 감염
제3상 대조 임상시험에서, 0-3개월 동안의 감염률은 총 122명의 위약투여군 중 18.9%(23명)에 비해 이 약 단독투여5 mg 1일 2회 투여군(총 616명)에서 16.2% (100명), 10 mg 1일 2회 투여군(총 642명)에서 17.9% (115명)이었다. DMARDs (disease-modifying anti-rheumatic drugs) 배경치료 제3상 대조 임상시험에서 0-3개월 동안 감염률은 DMARDs와 위약투여군 총 559명 중 18.4%(103명)에 비해 DMARDs와 이 약 5 mg 1일 2회 병용투여군(총 973명)에서 21.3%(207명), DMARDs와 이 약 10 mg 1일 2회 병용투여군(총 969명)에서 21.8% (211명)이었다. 이 약과 관련하여 가장 흔하게 보고된 감염은 상기도 감염, 코인두염 및 요로감염 (각각 환자의 4%, 3% 및 2%)이었다.
장기 안전성시험에서 이 약의 총 노출 인구(총 4,867명)의 총 감염률은 100 환자-년 당 46.1명이었고(5 mg 1일 2회 투여군 43.8명, 10 mg 1일 2회 투여군 47.2명), 단독투여군 총 1,750명 중 감염률은 이 약 5 mg 및 10 mg 1일 2회 투여군에서 각각 100 환자-년 당 48.9명, 41.9명이었다. DMARDs 배경치료를 한 총 3,117명의 환자에서 감염률은 이 약 5 mg 및 10 mg 1일 2회 투여군에서 각각 100 환자-년 당 41.0명, 50.3명이었다.
감염은 적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 대규모 무작위배정 PASS 연구에서도 보고되었다.
(2) 중대한 감염
단독투여로 6개월 및 24개월 동안 진행된 대조 임상시험에서 중대한 감염의 발생률은 이 약 5 mg 및 10 mg 1일 2회 투여군에서 각각 100 환자-년 당 1.7명, 1.6명이었고, 위약군에서는 100 환자-년 당 0명이었다. 메토트렉세이트 단독투여군에서는 100 환자-년 당 1.9명이이었다.

DMARDs 배경치료로 6, 12, 24개월 동안 진행된 임상시험에서 중대한 감염의 발생률은 DMARDs 배경치료 위약 투여군에서 100 환자-년 당 1.7명이었으며, DMARDs와 이 약 5 mg 1일 2회 병용투여군에서 100 환자-년 당 3.6명, DMARDs와 이 약 10 mg 1일 2회 병용투여군에서 100 환자-년 당 3.4명이었다.
제2상 및 3상 임상시험과 장기 연장시험으로 구성된 장기 안전성시험의 전체 노출환자에서, 중대한 감염의 전체 발생률은 이 약 5 mg 및 10 mg 1일 2회 투여군에서 각각 100 환자-년 당 2.4명 및 3.0명이었다. 가장 흔하게 보고된 중대한 감염은 폐렴, 대상포진, 요로감염, 연조직염, 위장염, 게실염이었다. 기회감염의 사례가 보고되었다.
중대한 감염은 적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 대규모 무작위배정 PASS 연구에서도 보고되었다.
(3) 결핵
임상시험에서, 이 약 투여 후 3개월의 노출 기간 동안, 위약을 투여한 환자, 이 약 5 mg 및 10 mg을 1일 2회 투여한 환자에서 결핵이 보고되지 않았다.
이 약 투여 후 12개월의 노출 기간 동안 결핵은 이 약 5 mg을 1일 2회 투여한 환자에서 0건, 10 mg을 1일 2회 투여한 환자에서 6 건(100 환자-년 당 0.5 건)보고되었다. 이 약의 10 mg 과 5 mg 1일 2회 투여군간 비율 차이(및 해당 95% 신뢰구간)는 100 환자-년 당 0.5(0.1, 0.9) 건이었다.
전신 결핵의 사례가 보고되었다. 결핵 진단 이전 이 약에 대한 노출기간의 중간값은 10 개월(152일에서 960일 범위)이었다.
(4) 기회 감염 (결핵 제외)
임상시험에서, 이 약 투여 후 3개월의 노출 기간 동안, 위약을 투여한 환자, 이 약 5 mg 및 10 mg을 1일 2회 투여한 환자에서 기회 감염이 보고되지 않았다.
이 약 투여 후 12개월의 노출 기간 동안 기회 감염은 이 약 5 mg을 1일 2회 투여한 환자에서 4건(100 환자-년 당 0.3 건), 10 mg을 1일 2회 투여한 환자에서 4 건(100 환자-년 당 0.3 건)이 보고되었다. 이 약의 10 mg 과 5 mg 1일 2회 투여군간 비율 차이(및 해당 95% 신뢰구간)는 100 환자-년 당 0.0 (-0.5, 0.5) 건이었다.
기회 감염 진단 이전 이 약에 대한 노출기간의 중간값은 8 개월(41일에서 698일 범위)이었다.
(5) 바이러스 재활성화
임상시험에서, 일본 및 한국 환자에서의 대상포진 비율이 다른 모집단에 비해 높게 나타났다. 절대 림프구 수가 1,000 cells/mm3 미만인 환자에서 대상포진의 위험이 증가할 수 있다.
대상포진 사례가 적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 대규모 무작위배정 PASS 연구에서 보고되었다.
(6) 정맥혈전색전증
폐색전증(PE) 및 심부정맥혈전증(DVT) 사례가 적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 대규모 무작위배정 PASS 연구에서 보고되었다.
• 완료된 류마티스 관절염 임상시험
4주- 24개월의 무작위배정, 대조 임상시험 기간 중 4주- 12주의 위약 기간에서, 토파시티닙 5 mg 1일 2회, 토파시티닙 10 mg 1일 2회 및 위약 투여군의 폐색전증 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100 환자-년 당 0.00명(0.00, 0.57), 0.00명(0.00, 0.77) 및 0.40명(0.01, 2.22)이었고, 심부정맥혈전증의 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100 환자-년 당 0.00명(0.00, 0.57), 0.21명(0.01, 1.16) 및 0.40명(0.01, 2.22)이었다.
4주- 24개월의 무작위배정, 대조 임상시험 전체 기간에서, 토파시티닙 5 mg 1일 2회, 토파시티닙 10 mg 1일 2회 투여군의 폐색전증 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100 환자-년 당 0.12명(0.02, 0.34) 및 0.15명(0.03, 0.44)이었고, 심부정맥혈전증의 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100 환자-년 당 0.15명(0.04, 0.40) 및 0.10명(0.01, 0.36)이었다.
완료된 무작위배정, 대조 임상시험 및 공개라벨 장기 연장시험에서의 노출을 포함하는 장기 안전성 분석에서, 토파시티닙 5 mg 1일 2회, 토파시티닙 10 mg 1일 2회 투여군의 폐색전증 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100 환

자-년 당 0.12명(0.06, 0.22) 및 0.13명(0.08, 0.21)이었고, 심부정맥혈전증의 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100 환자-년 당 0.17명(0.09, 0.27) 및 0.15명(0.09, 0.22)이었다.

(7) 악성 종양

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

이 약 투여 후 12개월의 노출 기간 동안, 비흑색종 피부암을 제외한 악성 종양은 이 약 5 mg을 1일 2회 투여한 환자에서 5건(100 환자-년 당 0.4 건), 이 약 10 mg을 1일 2회 투여한 환자에서 7 건(100 환자-년 당 0.6 건)이 보고되었다. 이 약의 10 mg 과 5 mg 1일 2회 투여군간 비율 차이(및 해당 95% 신뢰구간)는 100 환자-년 당 0.2(-0.4, 0.7) 건이었다. 이러한 악성 종양 중 하나는 10 mg을 1일 2회 투여한 환자에게서 0에서 12개월 사이에 나타난 림프종 사례였다.

장기 연장 시험에서 관찰된 악성 종양을 포함하여 가장 흔한 악성 종양의 종류는 폐암 및 유방암이었으며, 그 다음으로는 위암, 직장암, 신세포암, 전립선암, 림프종 및 악성 흑색종이었다.

(8) 실험실 검사

림프구

임상시험에서, 이 약 5 mg 및 10 mg을 1일 2회 투여 환자 중 0.3%에서 ALC가 500 cells/mm3 미만으로 감소하였다.

장기 안전성시험군에서, 이 약 5 mg 1일 2회 투여 및 10 mg 1일 2회 투여 환자 전체의 1.3%에서 ALC가 500 cells/mm3 미만으로 감소하였으며, 8.4%에서 ALC는 500-750 cells/mm3수치로 감소하였다.

ALC가 500 cells/mm3 미만으로 감소하는 것은 중대한 감염의 사례 증가와 관련이 있다.

호중구 수

임상시험에서, 이 약 5 mg 및 10 mg을 1일 2회 투여 환자 중 0.08%에서 ANC가 1,000 cells/mm3 미만으로 감소하였다.

ANC가 500 cells/mm3 미만으로 감소한 경우는 어떤 치료군에서도 관찰되지 않았다.

호중구 감소증과 중대한 감염의 발생 간 확실한 인과관계는 없다. 장기 안전성 임상시험에서 확인된 ANC 감소의 형태와 발생률은 대조 임상 시험에서 관찰된 것과 일치하였다.

간 효소 시험

이 약으로 치료받은 환자에서 간 효소 수치가 정상 상한 수치(upper limit of normal)의 3배 초과(3X ULN)로 증가한 것을 확인하였다. 간 효소 증가를 경험한 환자에서, 병용 DMARDs 용량의 감소, 이 약 투여 중단 혹은 투여량 감소와 같이 치료 요법을 변경한 경우, 간 효소가 감소하거나 정상화되었다.

단독요법의 대조 임상시험에서(0-3개월) 위약, 이 약 5 mg 및 10 mg 1일 2회 투여군간 ALT 또는 AST 증가의 발생률 차이는 관찰되지 않았다.

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

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

DMARDs 배경치료 제3상 대조 임상시험에서(0-3개월, 시험 II-V), 위약, 이 약 5 mg 및 10 mg을 1일 2회 투여 받은 환자에서 ALT가 정상 상한 수치의 3배 초과(3X ULN)로 증가하였으며 각각 0.9%, 1.24% 및 1.14% 증가한

것으로 관찰되었다.
이러한 시험에서 위약, 이 약 5 mg 및 10 mg 1일 2회 투여 받은 환자에서 AST가 정상 상한 수치의 3배 초과(3X ULN)로 증가하였으며 각각 0.72%, 0.5% 및 0.31% 증가한 것으로 관찰되었다.
이 약 10 mg을 1일 2회 투여 받은 환자에서 약 2.5개월에, 약물-유도 간 손상이 한 건 보고되었다. 환자의 AST 및 ALT는 정상 상한 수치의 3배 초과(3X ULN)로 증가하였으며, 빌리루빈은 정상 상한 수치의 2배 초과(2X ULN)로 증가하였다. 이 환자는 입원 및 간 생검이 필요했다.
ALT 및 AST 증가가 적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 대규모 무작위배정 PASS 연구에서 보고되었다.
지질
임상시험에서, 지질 변수(총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 트리글리세라이드)의 용량-관련 증가가 이 약 투여 후 1개월 시점에 관찰되었으며, 이후 안정되었다. 대조 임상시험에서 베이스라인에서부터 시험 종료시까지(6-24개월) 지질 변수의 변화는 아래와 같다:
- LDL 콜레스테롤의 평균값은 12개월에서 이 약 5 mg 1일 2회 투여군에서 15%, 10 mg 1일 2회 투여군에서 20% 증가, 24개월에서 이 약 5 mg 1일 2회 투여군에서 16%, 10 mg 1일 2회 투여군에서 19% 증가.
- HDL 콜레스테롤의 평균값은 12개월에서 이 약 5 mg 1일 2회 투여군에서 17%, 10 mg 1일 2회 투여군에서 18% 증가, 24개월에서 이 약 5 mg 1일 2회 투여군에서 19%, 10 mg 1일 2회 투여군에서 20% 증가.
- LDL/HDL 비율의 평균값은 이 약을 투여한 환자에서 근본적으로 변하지 않았다.
임상 시험에서 LDL 콜레스테롤 및 ApoB의 증가는 스타틴 요법에 반응하여 이 약 투여 이전 수치로 감소하였다.
장기 안전성 임상시험에서 지질 변수의 증가는 대조 임상시험에서 나타난 것과 일치하였다.
LDL 콜레스테롤 및 HDL 콜레스테롤 증가가 적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 대규모 무작위배정 PASS 연구에서 보고되었다.
혈청 크레아티닌
임상 시험에서, 이 약의 투여와 관련하여 혈청 크레아티닌의 용량-관련 증가가 관찰되었다. 12개월 안전성 분석에서 혈청 크레아티닌의 평균 증가값은 <0.1 mg/dL이었다; 그러나 장기 연장 시험에서 이 약 투여기간이 증가함에 따라, 최대 환자의 2 %가 임상시험계획서의 투여중단 기준인 베이스라인 대비 50% 이상의 크레아티닌 증가를 보여 이 약 투여를 중단하였다. 혈청 크레아티닌 증가의 임상적 유의성은 알려져 있지 않다.
3) 건선성 관절염에 대한 임상시험
활동성 건선성 관절염 환자(PsA)를 대상으로 2건의 이중맹검, 제3상 임상시험에서 토파시티닙 5 mg 1일 2회 및 10 mg 1일 2회가 투여되었다.

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

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

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

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

- 정맥혈전색전증

완료된 6-12개월의 무작위배정, 대조 임상시험 기간 중 3개월의 위약 기간에서, 토파시티닙 5 mg 1일 2회, 토

파시티닙 10 mg 1일 2회 및 위약 투여군의 폐색전증 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100 환자-년 당 0.00명(0.00, 6.75), 0.00명(0.00, 6.78) 및 0.00명(0.00, 6.87)이었고, 심부정맥혈전증의 발생률(95% 신뢰구간)은 각각 100 환자-년 당 0.00명(0.00, 6.75), 0.00명(0.00, 6.78) 및 0.00명(0.00, 6.87)이었다.

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

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

4) 강직성 척추염에 대한 임상시험

전반적으로, 토파시티닙을 투여한 강직성 척추염 환자에서 관찰된 안전성 프로파일은 토파시티닙을 투여한 류마티스 관절염 환자에서 관찰된 안전성 프로파일과 일치했다.

(1) 정맥혈전 색전증

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

(2) 전반적인 감염

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

(3) 중대한 감염

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

5. 일반적 주의

1) 중대한 감염

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

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

적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 1 건의 대규모 무작위배정 PASS 연구에서 TNF 억제제에 비해 이 약 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 평가 시 림프구수가 고려되어야 한다. 림프구감소증에 따른 투여중단 및 모니터링 기준은 용법 및 용량을 참고한다.

(1) 결핵

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

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

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

(2) 바이러스 재활성화

이 약에 대한 임상시험에서 헤르페스 바이러스 재활성화 사례를 포함한 바이러스 재활성화(예: 대상 포진)가 관찰되었다. 이 약을 투여 받은 일본 및 한국 환자들에서 대상포진의 위험성이 더 높게 나타났다.

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

이 약을 투여 받은 환자들에서 B형 간염 재활성화의 시판 후 사례가 보고되었다. 만성 바이러스성 간염 재활성화에 대해 이 약이 어떤 영향을 미치는 지에 대해서는 알려진 바가 없다. B형 또는 C형 간염에 양성으로 확인된 환자는 임상시험에서 제외되었다.

이 약 투여를 시작하기 전에 임상 가이드라인에 따라 바이러스성 간염에 대한 선별검사가 수행되어야 한다.

2) 사망률

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

이 약의 투여를 시작하거나 유지하기 전에 치료의 위험성 및 유익성을 고려해야 한다.

3) 주요 심혈관계 이상반응(심근경색증 포함)

적어도 1가지 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자에 대한 1건의 대규모, 무작위배정 PASS 연구에서 환자들은 이 약 5 mg 1일 2회, 이 약 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 이 약을 투여받은 환자에서 치명적이지 않은 심근경색증의 증가가 관찰되었다. 심근경색증 사례를 포함한 MACE는 고령환자와 현재 또는 과거 흡연자였던 환자에서 더 흔했다. 고령환자, 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)

이 약에 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 이 약을 투여 받은 환자에서 악성종양(NMSC 제외)의 증가가 관찰되었다. 악성종양(NMSC 제외)은 고령자와 현재 또는 과거 흡연자에서 더 흔했다.
이 약을 투여 받은 환자 및 적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 1건의 대규모 무작위배정 PASS 연구의 이 약 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.
이 약 투여 환자에서 폐암이 관찰되었다. 적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 1건의 대규모 무작위배정 PASS 연구의 이 약 투여환자에서도 폐암이 관찰되었으며, TNF 억제제에 비해 이 약 10 mg 1일 2회 투여환자에서 증가가 관찰되었다. 이 약 투여 환자에서 보고된 30건의 폐암 중 2건을 제외한 모든 사례가 현재 또는 과거 흡연자에서 발생했다. 류마티스 관절염 환자는 일반모집단 보다 폐암 발생 위험이 더 높을 수 있다.
폐암, 유방암, 흑색종, 전립선암, 췌장암 등을 포함한 다른 악성종양들이 임상시험 및 시판 후에 관찰되었다.
이 약의 JAK억제작용이 악성 종양의 발생 및 경과에 어떤 역할을 하는 지는 알려진 바 없다.
고령자, 현재 또는 과거 흡연자, 및 기타 악성종양 위험요인이 있는 환자에게 투여하는 경우 주의해야 한다.
7편의 류마티스 관절염 대조 임상시험에서 12개월의 약물 노출 동안 DMARDs와 병용 또는 단독으로 이 약을 투여받은 3,328명의 환자에서 11건의 고형암과 1건의 림프종이 보고되었다. 위약을 투여받은 809명의 환자에서는 고형암과 림프종이 보고되지 않았다. 3,000명 이상의 환자들이 1년간 이 약을 투여받았으며(2,098 환자-년), 반면 약 680명의 환자들이 최대 6개월간 위약을 투여받았다(203환자-년). 이 약 투여 시 노출정도를 보정하여 산출한 악성종양의 발생률은 100환자-년당 0.62였다.
이 약으로 치료받는 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 장기간의 연장 임상시험에서도 림프종 및 고형암이 보고되었다. 비흑색종피부암을 제외한 악성종양의 발생률은 100환자-년당 1.12로 대조기간에서 관찰된 것과 일관되었다.
de-novo 신장 이식 환자를 대상으로 한 제 2B상 용량조절 임상시험에서, 모든 환자가 바실릭시맙, 고용량 코르티코스테로이드 및 마이코페놀릭산 제제를 투여받았다. 이 약을 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
이 약을 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 이 약 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 피부 검사가 권장된다.
6) 정맥혈전색전증
염증성 질환을 치료하기 위해 이 약과 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. 다음 환자에는 신중히 투여할 것'항 참조).
임상시험 및 시판후에 간질성 폐질환(일부 사망사례 포함)이 이 약 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), 이 약 투여 시 위장관 천공의 발생률은 100 환자-년당 0.177이었다. 위장관 천공이 나타난 류마티스 관절염 환자들은 비스테로이드성 항염증약물(NSAIDs) 및/또는 코르티코스테로이드를 병용투여하고 있었다. 위장관 천공을 일으키는데 대하여 이러한 병용약물과 이 약의 관련성은 알려져 있지 않다.
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 이 약을 투여 받은 환자에서 골절이 관찰되었다.
RA 환자를 대상으로 한 제3상 대조 임상시험의 통합분석에서, 0-3개월 동안 노출 시 골절 발생률은 이 약 5 mg 1일 2회 투여군, 이 약 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, 이 약 5mg, 이 약 10mg 및 TNF 억제제 투여 시 골절 발생율은 각각 100 환자-년당 2.79 명, 2.87명 및 2.27 명이었다. TNF 억제제에 비해, 이 약 5 mg 투여군의 골절 위험비(95% 신뢰구간)는 1.23(0.96, 1.58), 토파시티닙 10 mg 투여군의 위험비(95% 신뢰구간)는 1.26(0.97, 1.62)이었다.
고령자, 여성 환자 및 코르티코스테로이드 사용 환자와 같이 알려진 골절 위험인자가 있는 환자는 주의해야한다.
10) 과민반응
시판 후 경험에서 이 약 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 투여 시작은 최신의 예방접종 가이드라인에 따르도록 한다. 또한 이 약을 복용 중인 환자는 최근에 생백신(예, 수두 백신)을 접종 받은 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 이 약 5 mg 1일 2회 또는 위약투여를 시작하기 2-3주 전에 약독화 바이러스 생백신(조스타박스주; 대상포진생바이러스백신)을 예방접종 하였다. 6주 후에, 이 약과 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, 이 약 투여 2일 후에 수두대상포진바이러스의 감염을 경험하였다. 이 약의 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
이 약은 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/mm3 미만인 ALC는 치료된 중대한 감염 사례 증가와 관련이 있었다.
림프구 수가 낮은 즉, ALC 500 cells/mm3 미만으로 확인된 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다
베이스라인 및 이후 매 3개월마다 림프구 수를 관찰해야 하며 림프구 수에 따른 권장용량 조절은 용법 및 용량을 참고한다.
(2) 호중구
이 약은 위약에 비해 호중구 감소증 (2,000 cells/mm3미만)의 사례 증가와 관련이 있다.
ANC가 지속적으로 500-1,000 cells/mm3 인 환자는 ANC가 1,000 cells/mm3초과가 될 때까지 이 약 투여를 감량 또는 중단해야 한다. 이 약 1회 10 mg을 1일 2회 투여한 경우, 1회 5 mg 1일 2회로 감량한다. 기존에 이 약 1회 5 mg을 1일 2회로 투여한 경우, 투여를 잠정 중단한다. 호중구 수가 낮은 즉, ANC가 500 cells/mm3 미만인 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다.
베이스라인과 치료 4-8주 후 그리고 이후 3개월마다 호중구 수를 관찰해야 한다. ANC에 따른 권장용량 조절은 용법 및 용량을 참고한다.
(3) 혈소판
제3상 대조 임상시험(류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염) 환자의 등록 자격은 혈소판 수가 100,000 cells/mm^3 이상이어야 했다. 따라서 이 약 투여 시작 전 혈소판 수가 100,000 cells/mm^3 미만인 환자에 대한 정보는 없다.
(4) 헤모글로빈
헤모글로빈 수치가 낮은 (즉, 9 g/dL 미만) 환자들의 경우 이 약의 투여를 시작하지 않는다. 헤모글로빈 수치가 8 g/dL 미만이거나, 헤모글로빈 수치가 치료 중 2 g/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.
(5) 간 효소
이 약은 위약에 비해 간 효소 상승 사례의 증가와 관련이 있다. 대부분 배경약물로 DMARDs (주로 메토트렉세이트)를 투여한 임상시험에서 나타났다.

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

(6) 지질

이 약은 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

이 약을 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

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

15) 다른 약제와의 병용

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

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

16) 젤잔즈XR 서방정에만 해당되는 사항

(1) 다른 비변형제제와 마찬가지로, 중증의(병리적 또는 의인성) 위장관 협착이 있는 환자에게 젤잔즈 XR 서방정을 투여 시 주의해야 한다. 협착이 있는 환자들에서 다른 비변형서방제형 약물의 소화과정 중, 폐쇄성 증상이 드물게 보고되었다.

(2) 정제 껍질

젤잔즈 XR 서방정을 투여한 환자는 비활성 정제껍질이 변 또는 인공항문을 통해 배설되는 것을 발견할 수 있다. 정제 껍질이 발견되더라도, 이 약의 활성성분은 이미 흡수되었다는 것을 환자에게 알려야 한다.

(3) 젤잔즈 XR 서방정은 소르비톨을 함유하고 있다. 소르비톨(또는 과당)을 함유한 제품을 병용 투여하거나 소르비톨(또는 과당)을 섭취하는 경우, 상가적인 영향에 대해 고려해야 한다.

경구용 약물의 소르비톨 함량은 병용투여 되는 다른 경구제의 생체이용률에 영향을 미칠 수 있다.

6. 상호작용

1) 강력한 CYP3A4 억제제: 이 약은 강력한 CYP3A4 억제제(예, 케토코나졸)와 병용 투여하는 경우 이 약의 노

출이 증가한다. 케토코나졸과의 병용투여(토파시티닙의 단회 투여)시 이 약의 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 이 약의 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, 이 약의 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 이 약의 AUC는 21% 증가하고, Cmax는 9% 감소하였다. 중등도의 CYP3A4억제제인 사이클로스포린과의 병용 투여 시 이 약의 AUC는 73% 증가하고, Cmax는 17% 감소하였다. 류마티스 관절염, 건선성 관절염 또는 강직성 척추염 환자에서 강력한 면역 억제제와 다양한 용량의 이 약과의 병용에 대해 연구된 바 없다. 이 약은 생물학적 항류마티스제제 또는 강력한 면역억제제와 병용투여해서는 안된다.
5) 류마티스 관절염 환자에게 이 약 1회 5 mg씩, 1일 2회 투여 시 도달하는 항정상태 총 Cmax 의 161배 및 유리(free) Cmax의 268배를 초과하는 농도로 실시한 in vitro 시험에서, 이 약은 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 이 약과 미다졸람(CYP3A4 기질)의 병용 투여 시 미다졸람의 약동학에 변화가 나타나지 않았다.
In vitro 시험은, 류마티스 관절염 환자에서 이 약 1회5 mg, 1일 2회 투여시 도달하는 항정상태의 총 Cmax 및 유리(free) Cmax를 각각 538배, 893배 초과하는 농도에서, 이 약이 사람의 주요 약물대사 물질인 UGTs(uridine 5′-diphospho-glucuronosyltransferases; UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7)의 활성을 유의하게 억제하지 않는다는 것을 보여준다.
In vitro자료에 의하면, 이 약은 치료농도에서 P-glycoprotein, 유기음이온 수송 폴리펩티드, 유기음이온 또는 양이온 수송체와 같은 수송체를 억제할 가능성은 낮았다.
6) 건강한 여성 지원자에서 이 약과 병용투여시 경구 피임제(레보노르게스트렐 및 에치닐에스트라디올)의 약동학에 영향을 미치지 않았다.
7) 메토트렉세이트와의 병용 투여(메토트렉세이트 15-25 mg을 1주 1회 투여)는 이 약의 약동학에 영향을 미치지 않았다. 이 약을 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) 이 약의 병용 투여는 메트포르민의 약동학에 영향을 주지 않았으며, 이는 건강한 지원자에서 이 약이 유기양이온 수송체(OCT2)를 저해하지 않는다는 것을 보여준다.
9) 류마티스 환자에서 이 약의 경구 청소율은 시간에 따라 변하지 않으며, 이는 류마티스 관절염 환자에서 이 약이 CYP 효소 활성을 정상화(normalize)하지 않는다는 것을 의미한다. 따라서, 류마티스 관절염 환자에서 이 약을 CYP기질과 병용 투여 시 CYP 기질의 대사가 임상적으로 증가할 것으로 예상되지는 않는다.

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 권장용량 5 mg 1일 2회의 146배 노출 및 최대권장용량 10 mg 1일 2회의 73배 노출(랫드에서 경구 용량 100 mg/kg/day으로 AUC에 근거함)에서 최기형성을 보였다.
최기형성은 각각 전신부종과 막성심실중격결손과 같은 외부 및 연부 조직 기형과 골격 기형 또는 변이(경추궁 손실; 넙다리뼈, 종아리뼈, 위팔뼈, 노뼈, 어깨뼈, 정강이뼈, 자뼈 구부러짐; 흉골피열; 갈비뼈 손실; 넙다리뼈 기형; 갈비뼈 분리증; 갈비뼈 융합증; 복장뼈분절 융합증 및 흉추 중추의 반중추)로 나타났다. 또한, 조기 및 말기 재흡수로 구성된 착상-후 손실이 증가하여 생존가능한 태아 수가 감소했다. 태아 평균 체중이 감소했다. 랫드에서 권장용량 5 mg 1일 2회의 약 58배 노출 및 최대권장용량 10 mg 1일 2회의 약 29배 노출농도(랫드에서 경구 용량 30 mg/kg/day으로 AUC에 근거함)에서는 발달 독성이 관찰되지 않았다.
토끼의 배·태자 발달시험에서 토파시티닙은 권장용량 5 mg 1일 2회의 약 13배 노출 및 최대권장용량 10 mg 1일 2회의 약 6.3배 노출농도(토끼에서 경구 용량 30 mg/kg/day으로 AUC에 근거함)에서 모체독성의 징후 없이 최기형성이 나타났다. 최기형성은 흉복벽파열증, 배꼽내장탈장, 막성심실중격결손, 두개/골격 기형 (소구증, 소안구증), 정중선 및 꼬리 결손 등으로 나타났다. 또한 말기 재흡수와 관련된 착상-후 손실의 증가가 있었다. 토끼에서 권장용량 5 mg 1일 2회의 약 3배 노출 및 최대권장용량 10 mg 1일 2회의 약 1.5배 노출농도(토끼에서 경구 용량 10 mg/kg/day으로 AUC에 근거함)에서는 발달 독성이 관찰되지 않았다.
(3) 주산기 및 출생 후의 랫드 시험에서, 권장용량 5 mg 1일 2회의 약 73배 노출 및 최대권장용량 10 mg 1일 2회의 약 36배 노출농도(랫드에서 경구 용량 50 mg/kg/day으로 AUC에 근거함)에서 생존한 새끼의 크기, 출생 후 생존 및 새끼 체중이 감소하였다. 랫드에서 권장용량 5 mg 1일 2회의 약 17배 노출 및 최대권장용량 10 mg 1일 2회의 약 8.3배 노출농도(랫드에서 경구 용량 10 mg/kg/day으로 AUC에 근거함)에서는 행동 및 학습 평가, 성적 성숙 또는 1세대 랫드가 짝짓기를 하고 독자 생존이 가능한 2 세대 태아를 생산하는 능력에는 영향이 없었다.
2) 수유부
토파시티닙은 랫드에서 유즙을 통해 분비되었다. 토파시티닙이 모유를 통해 배출되는지는 알려진 바가 없다. 많은 약물들이 모유를 통해 배출되고, 모유를 먹는 신생아에게 토파시티닙에 의한 중대한 이상 반응 잠재성이 있기 때문에, 수유부에 대한 약물의 중요성을 고려하여, 수유 중단 또는 약물 투여 중단을 결정해야 한다.

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

9. 고령자에 대한 투여
류마티스 관절염 임상시험I-VI에 참여한4,271명의 환자 중 65세 이상 고령자는 총 608명이었고, 이 중 85명은 75세 이상이었다. 중대한 감염은 이 약을 투여한 피험자 중 65세 이상에서 65세 미만인 환자보다 빈번하게 나타났다. 일반적으로 고령자에서 감염 사례가 높기 때문에 이 약 투여 시 주의가 요구된다.

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

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용
이 약은 Janus kinase(JAK) 억제제이다. JAK는 세포막 상의 사이토카인 또는 성장인자-수용체 상호작용으로부터 발생하는 신호를 전달하는 세포 내 효소로서, 조혈 및 면역세포 기능의 세포 과정에 영향을 준다. 신호전달 경로 내에서, JAK는 유전자 발현을 포함하여 세포 내 활성을 조절하는 신호 변환기 및 전사 활성자(Signal Transducers and Activators of Transcription, STAT)를 인산화 및 활성화시킨다. 이 약은 JAK의 신호전달 경로를 조절하여 STAT의 인산화 및 활성화를 방지한다. JAK 효소는 JAK의 조합(예, JAK1/JAK3, JAK1/JAK2, JAK1/TyK2, JAK2/JAK2)을 통해 사이토카인 신호를 전달한다. 이 약은 JAK1/JAK2, JAK1/JAK3 및 JAK2/JAK2 조합의 in vitro 활성을 억제하였으며, IC50은 각각 406, 56 및 1377 nM였다. 그러나, 특정 JAK 조합과 치료 효과와의 관련성은 알려져 있지 않다.
2) 약동학적 정보
젤잔즈정
젤잔즈정의 경구 투여 후, 최대 혈장 농도는 0.5-1시간 내에 도달하며, 소실 반감기는 약 3시간이다. 또한 치료용량 범위에서 전신 노출의 용량-비례적 증가가 관찰되었다. 항정상태 농도는 1일 2회 투여 후 24-48시간 내에 도달하며, 거의 축적되지 않는다.
젤잔즈 XR 서방정
젤잔즈 XR 서방정의 경구 투여 후, 최대 혈장 농도는 4시간에 도달하며, 반감기는 약 6-8시간이다. 항정상태 농도는 1일 1회 투여 후 48시간 내에 도달하며, 거의 축적되지 않는다.
[표 3] 다회 경구 투여 후 젤잔즈정 및 젤잔즈 XR 서방정의 약동학 파라미터

약동학 파라미터a (CV%)	젤잔즈정		젤잔즈 XR 서방정
투여방법	5 mg 1일 2회	10 mg 1일 2회	11 mg 1일 1회
AUC24 (ng.hr/mL)	263.4(15)	539.6(22)	269.0(18)
Cmax (ng/mL)	42.7(26)	84.7(18)	38.2(15)
Cmin (ng/mL)	1.41(40)	3.10(54)	1.07(69)
Tmax (h)	1.0 (0.5 - 14.0b)	0.8 (0.5 - 14.0b)	4.0 (3.0 - 4.0)

AUC_{24} = 0-24시간의 혈중 약물농도 곡선하면적; Cmax = 최고 혈장 농도; Cmin = 최저 혈장 농도; Tmax = Cmax 도달시간; CV(Coefficient of variation) = 변동계수
a 값은 중앙값(범위)이 표시되는 Tmax를 제외한 기하 평균을 나타낸다.
b 12시간을 초과하는 값은 이 약을 1일 2회 투여 시, 아침 투여로부터 12시간 후에 투여된 저녁 투여의 이후였다.
(1) 흡수
젤잔즈정
젤잔즈정의 절대 경구 생체 이용률은 74%이다. 이 약을 고지방 식사와 함께 투여 시 AUC에는 변화가 없었으며 Cmax는 32% 감소했다. 임상시험에서, 이 약은 식사와 상관없이 투여되었다.
젤잔즈 XR 서방정
젤잔즈 XR 서방정 11 mg을 고지방 식사와 함께 투여했을 때, AUC에는 변화가 없었으며, Cmax는 각각 27% 및 19% 증가했다. 젤잔즈 XR 서방정 11 mg에서 Tmax는 약 1시간 연장되었다.
(2) 분포
정맥내 투여 후, 분포용적은 87L이다. 토파시티닙의 단백결합은 약 40%이다. 토파시티닙은 주로 알부민에 결합

하며, a1-산 당단백질에는 결합하지 않는 것으로 보인다. 토파시티닙은 적혈구와 혈장 간에 균등하게 분포한다.

(3) 대사 및 배설

토파시티닙의 클리어런스 기전은 모약물의 약 70%가 간 대사이고 30%가 신 배설이다. 토파시티닙의 대사는 주로 CYP3A4에 의해 매개되며, CYP2C19가 약간 기여한다. 사람 방사성 표지 연구에서, 전체 순환 방사능의 65% 이상이 미변화 토파시티닙이었고, 나머지 35%는 8개의 대사체로부터 기인하였으며, 각 대사체는 총 방사능의 8% 미만이었다. 토파시티닙의 약리학적 활성은 모분자에 기인한다.

(4) 환자 모집단의 약동학

집단 약동학 분석에 따르면, 약동학적 특성은 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염 및 궤양성 대장염 환자 간에 유사하였다. 토파시티닙의 AUC의 변동계수(%)는 22%-34% 범위로 서로 다른 질환을 가진 환자 간에 일반적으로 유사하였다(표 4).

[표 4] 젤잔즈정 1일 2회 5 mg 및 1일 2회 10 mg 투여 시 환자 모집단의 노출

약동학 파라미터a 기하평균(CV%)	젤잔즈정 5 mg 1일 2회				젤잔즈정 10 mg 1일 2회
	류마티스 관절염	건선성 관절염	강직성 척추염	궤양성 대장염	궤양성 대장염
AUC0-24,ss (ng·h/mL)	504 (22.0%)	419 (34.1%)	382 (25.4%)	423 (22.6%)	807 (24.6%)

a. 약동학 파라미터는 집단 약동학 분석을 기반으로 추정되었다.

3) 임상시험 정보

(1) 류마티스 관절염

이 약의 임상 개발 프로그램에는 5개의 확증시험이 포함되었다. 서로 다른 용량으로 시험되었지만, 토파시티닙의 권장용량은 5 mg의 1일 2회 투여이다. 토파시티닙 10 mg 1일 2회 투여는 류마티스 관절염 치료에 권장되지 않는다('용법 용량' 항 참조).

시험 RA-I(NCT00814307)은 6개월의 단독요법 시험으로, DMARD(비생물학적 또는 생물학적)에 적절하게 반응하지 않는 중등도 내지 중증의 활동성 류마티스 관절염 환자 610명이 이 약 5 mg 또는 10 mg 1일 2 회, 또는 위약을 투여 받았다. 3개월에 방문 시, 위약투여에 무작위 배정된 모든 환자들은 맹검방식으로 예정된 2차 투여로서 이 약 5 mg 또는 10 mg을 1일 2회 투여가 진행되었다. 3개월에서의 일차 평가변수는 ACR20 반응, 건강평가 설문-장애지수(HAQ-DI)의 변화, 및 질병 활성 점수 DAS28-4(ESR) 2.6 미만의 비율을 달성한 환자의 비율이었다.

시험 RA-II(NCT00856544)는 12개월 시험으로, 비생물학적 DMARD에 적절하게 반응하지 않는 중등도 내지 중증의 활동성 류마티스 관절염 환자 792명이 이 약 5 mg 또는 10 mg을 1일 2 회 투여 받거나, 배경약물 DMARD 요법(아자티오프린 또는 사이클로스포린과 같은 강력한 면역억제요법 제외)에 위약을 추가하여 투여 받았다. 3개월에 방문 시, 무반응 환자는 맹검 방식으로 예정된 2차투여로서 이 약 5 mg 또는 10 mg 1일 2회 투여가 진행되었다. 6개월이 끝나는 시점에, 모든 위약 투여 환자는 맹검 방식으로 예정된 2차 투여를 진행하였다. 일차 평가변수는 6개월에 ACR20 반응, 3개월에 HAQ-DI의 변화, 및 6개월에 DAS28-4(ESR) 2.6미만의 비율을 달성한 환자의 비율이었다.

시험 RA-III(NCT00853385)은 12개월 시험으로, MTX에 적절하게 반응하지 않는 중등도 내지 중증의 활동성 류마티스 관절염 환자 717명을 대상으로 수행되었다. 환자들은 이 약 5 mg 또는 10 mg을 1일 2회 투여, 아달리무맙 40 mg을 2주에 한번 피하 투여, 또는 배경 약물 MTX에 위약을 추가하여 투여 받았다. 위약 환자는 시험 II에서와 같이 진행되었다. 일차 평가변수는6개월에 ACR20 반응, 3개월에 HAQ-DI 및 6개월에 DAS28-4(ESR) 2.6미만을 달성한 환자의 비율이었다.

시험 RA-IV(NCT00847613)는 1년차에 분석이 계획된 2년간의 시험으로, MTX에 적절하게 반응하지 않는 중등도 내지 중증의 활동성 류마티스 관절염 환자 797명이 이 약 5 mg 또는 10 mg 1일 2회 투여, 또는 배경 약물 MTX에 위약을 추가하여 투여 받았다. 위약 환자는 시험 II에서와 같이 진행되었다. 일차 평가변수는 6개월에

ACR20 반응, 6개월에 van der Heijde-modified total Sharp Score(mTSS)의 베이스라인 대비 평균 변화, 3개월에 HAQ-DI, 및 6개월에 DAS28-4(ESR) 2.6 미만을 달성한 환자의 비율이었다.

시험 RA-V(NCT00960440)는 6개월 시험으로, 최소 1개의 승인된 TNF 억제 생물학적 제제에 적절하게 반응하지 않는 중등도 내지 중증의 활동성 류마티스 관절염 환자 399명이 이 약 5 mg또는 10 mg 1일 2 회 또는 배경약물 MTX에 위약을 추가하여 투여 받았다. 3개월 방문에서, 위약 투여에 무작위 배정된 모든 환자를 대상으로 맹검 방식의 예정된 2차 치료로 이 약 5 mg또는 10 mg 1일 2회 투여가 진행되었다. 일차 평가변수는 3개월에 ACR20 반응, HAQ-DI, 및 DAS28-4(ESR) 2.6 미만을 달성한 환자의 비율이었다.

시험RA-VI(NCT01039688)은 1년차에 분석이 계획된 2년간의 단독요법 시험으로, MTX로 치료받은 적이 없는 중등도 내지 중증의 활동성 류마티스 관절염 환자 952명이 이 약 5 mg 또는 10 mg 1일 2회, 또는 MTX를 용량-적정하여 20 mg까지 주 1회로 8주간 투여 받았다. 일차 평가변수는 6개월에 van der Heijde-modified Total Sharp Score(mTSS)의 베이스라인 대비 평균 변화 및 6개월에 ACR70 반응을 달성한 환자의 비율이었다.

임상 반응

시험 RA-I, IV 및 V에서 이 약 투여 환자 중 ACR 20, ACR50 및 ACR70 반응을 달성한 환자의 비율은 표 5와 같다. 유사한 결과가 시험 RA-II 및 III에서도 관찰되었다. 시험 RA-I 내지 V시험에서 배경 약물인 DMARD 치료 유무에 관계없이 이 약 5 mg을 1일 2회 투여 받은 환자는, 위약에 비해 3개월 및 6개월에 더 높은 ACR20, ACR50 및 ACR70 반응율을 보였다. 위약 대비 더 높은 ACR20 반응율은 2주 내에 관찰되었다. 12개월 시험에서 이 약으로 치료받은 환자의 ACR 반응율은 6개월 및 12개월에서 일정했다.

[표 5] ACR 반응을 보인 환자의 비율

	환자 비율					
	비생물학적 또는 생물학적 DMARD에 적절하게 반응하지 않은 환자에서의 단독요법c		MTX에 적절하게 반응하지 않은 환자d		TNF 억제제에 적절하게 반응하지 않은 환자e	
	시험 I		시험 IV		시험 V	
Na	PBO 122	젤잔즈정 5 mg 1일 2회 243	PBO + MTX 160	젤잔즈정 5 mg 1일 2회 + MTX 321	PBO + MTX 132	젤잔즈정 5 mg 1일 2회 + MTX 133
ACR20						
3개월	26%	59%	27%	55%	24%	41%
6개월	NAb	69%	25%	50%	NA	51%
ACR50						
3개월	12%	31%	8%	29%	8%	26%
6개월	NA	42%	9%	32%	NA	37%
ACR70						
3개월	6%	15%	3%	11%	2%	14%
6개월	NA	22%	1%	14%	NA	16%

a 무작위배정 및 투여 받은 환자의 수이다.

b 시험 I 및 V에서 위약군에 대한 치료가 진행되므로 3개월 이후의 위약투여 데이터는 존재하지 않음.

c 유효성 부족 또는 독성으로 인하여 적어도 1개이상의 DMARD(생물학적 또는 비생물학적)에 적절하게 반응하지 않음.

d 참여 기준을 충족시키기에 충분한 잔존 질병 활성의 존재로 정의되는 MTX에 적절하게 반응하지 않음.

e 유효성 및/또는 내약성 부족으로 인하여 적어도 1개이상의 TNF 억제제에 적절히 반응하지 않음.

시험 RA-IV에서 MTX 단독 투여군에 비해, 6개월에 DAS28-4(ESR)가 2.6 미만으로 평가되는 질병활성도가 낮은 환자의 비율이 이 약 5 mg 1일 2회와 MTX를 병용한 환자에서 더 높았다(표 6).

[표 6] DAS28-4(ESR)가 2.6 미만인 환자의 비율 및 잔존 활동성 관절 수

	시험 IV	
DAS28-4(ESR) 2.6 미만	위약 + MTX 160	젤잔즈 5mg 1일 2회 + MTX 321

	시험 IV	
DAS28-4(ESR) 2.6 미만	위약 + MTX 160	젤잔즈 5mg 1일 2회 + MTX 321
6개월 시점의 반응자 비율(n)	1%(2)	6%(19)
반응자 중, 활동성 관절이 0개인 환자 비율(n)	50%(1)	42%(8)
반응자 중, 활동성 관절이 1개인 환자 비율(n)	0	5%(1)
반응자 중, 활동성 관절이 2개인 환자 비율(n)	0	32%(6)
반응자 중, 활동성 관절이 3개 이상인 환자 비율(n)	50%(1)	21%(4)

시험 RA-IV에서 ACR 반응기준의 구성요소에 대한 결과는 표7과 같다. 시험 RA-I, II, III, V 및 VI에서 이 약에 대한 유사한 결과가 관찰되었다.

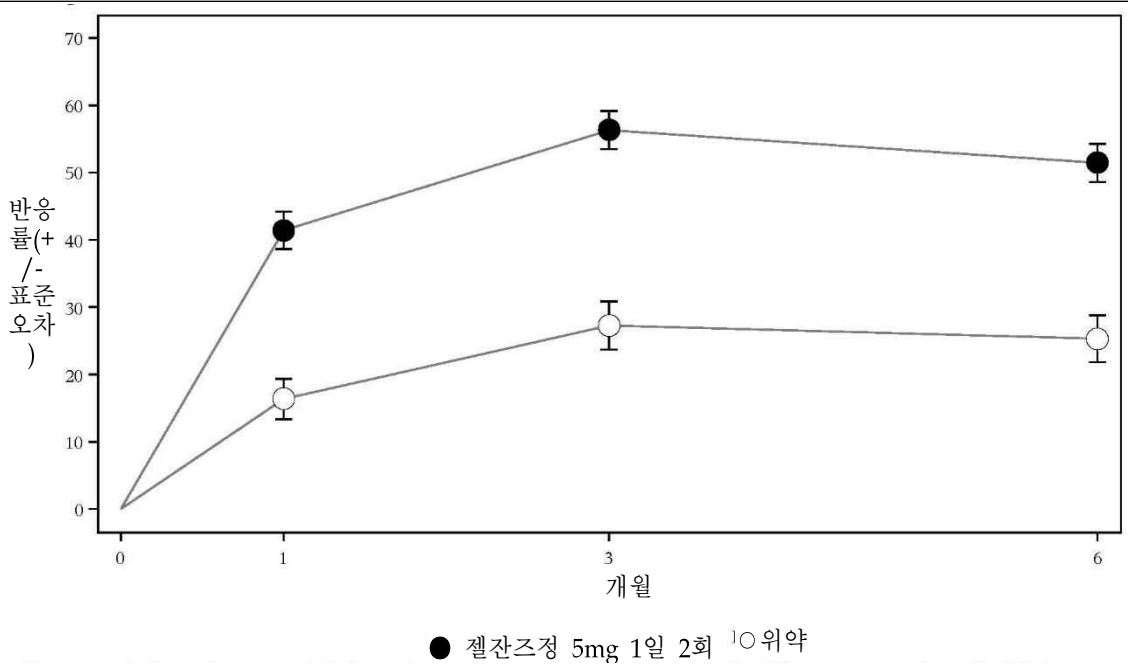
[표 7] 3개월의 ACR 반응 구성요소

	시험 IV			
	젤잔즈정 5 mg 1일 2회 + MTX N=321		위약 + MTX N=160	
구성요소(평균)a	베이스라인	제3개월a	베이스라인	제3개월a
압통 관절 수. (0-68)	24 (14)	13 (14)	23 (13)	18 (14)
부종 관절 수 (0-66)	14 (8)	6 (8)	14 (9)	10 (9)
통증b	58 (23)	34 (23)	55 (24)	47 (24)
환자의 전반적 평가b	58 (24)	35 (23)	54 (23)	47 (24)
장애 지수 (HAQ-DI)c	1.41 (0.68)	0.99 (0.65)	1.32 (0.67)	1.19 (0.68)
의사의 전반적 평가b	59 (16)	30 (19)	56 (18)	43 (22)
CRP(mg/dL)	15.3 (19.0)	7.1 (19.1)	13.7 (14.9)	14.6 (18.7)

a 데이터는 3개월 시점의 평균(표준편차) 이다.
b 시각적 척도(Visual analog scale): 0 = 상태가 가장 좋음, 100 = 상태가 가장 나쁨.
c 건강평가 설문 장애지수(Health Assessment Questionnaire Disability Index): 0 = 상태가 가장 좋음, 3 = 상태가 가장 나쁨; 20개 질문; 범주: 옷 입기와 몸 치장하기, 일어서기, 식사, 걷기, 위생, 손을 뻗기, 쥐기, 활동.

시험 RA-IV에서 방문별 ACR20 반응자 백분율은 그림 1과 같다. RA-I, II, III, V 및 VI에서 이 약에 대한 유사한 반응이 관찰되었다.

[그림 1] 시험 RA-IV의 방문 별 ACR20 반응자 백분율



* 무반응자 산입이 사용되었다. 시험을 중단한 환자는 3개월에 관절 수 최소 20% 개선을 실패한 환자와 마찬가지로 실패로 간주하였다.

· 방사선학적 반응

관절의 구조적 손상에 대한 이 약의 영향을 평가하기 위해 2개의 시험이 수행되었다. 시험 IV(NCT00847613) 및 시험 VI(NCT01039688)에서 관절의 구조적 손상 진행이 방사선으로 평가되었으며, 6개월 및 12개월 시점에서 mTSS 및 해당 구성요소인 미란 점수 및 관절강 협착 점수에 대한 베이스라인 대비 변화로 나타내었다. 또한 방사선상에서 진행이 보이지 않는 환자의 비율(mTSS 변화가 0 이하)이 평가되었다.

시험 IV에 따르면 6개월 시점에서 이 약 10 mg 1일 2회와 배경약물로 메토트렉세이트(MTX)를 투여한 환자 군을 위약과 MTX를 투여한 군과 비교하였을 때, 구조적 손상 진행이 감소하였다. 이 약 5 mg을 1일 2회 투여했을 때, 이 약은 구조적 손상의 평균 진행에 유사한 영향을 미치는 것으로 나타났다(통계적으로 유의하지는 않음). 이러한 결과는 표8에 나와있으며, 미란 및 관절강 협착 점수의 분석은 전체 결과와 일관성을 보였다.

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

표8에서와 같이, 시험 VI에서 이 약 단독요법은 MTX 투여군에 비해 6개월 및 12개월 시점에서 구조적 손상 진행을 억제했다. 미란 및 관절강 협착 점수의 분석은 전체 결과와 일관성을 보였다.

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

[표 8] 6개월 및 12개월 시점에서 방사선학적 변화

	시험 IV				
	위약 N=139 평균 (SD)a	젤잔즈정 5 mg의 1일 2회 투여 N=277 평균 (SD)a	젤잔즈정 5 mg 1일 2회 투여와 위약의 평균 차b (CI)	젤잔즈정 10 mg의 1일 2회 투여 d N=290 평균 (SD)a	젤잔즈정 10 mg 1일 2회 투여와 위약의 평균 차b (CI)
mTSSC					
베이스라인	33 (42)	31 (48)	-	37 (54)	-
6개월	0.5 (2.0)	0.1 (1.7)	-0.3 (-0.7, 0.0)	0.1 (2.0)	-0.4 (-0.8, 0.0)

	시험 VI				
	MTX N=166 평균 (SD)a	젤잔즈정 5mg의 1일 2회 투여 N=346 평균 (SD)a	젤잔즈정 5 mg 1일 2회 투여와 MTX의 평균 차b (CI)	젤잔즈정 10 mg의 1일 2회 투여d N=369 평균 (SD)a	젤잔즈정 10 mg 1일 2회 투여와 MTX의 평균 차b (CI)
mTSS C					
베이스라인	17 (29)	20 (40)	-	19 (39)	-
6개월	0.8 (2.7)	0.2 (2.3)	-0.7 (-1.0, -0.3)	0.0 (1.2)	-0.8 (-1.2, -0.4)
12개월	1.3 (3.7)	0.4 (3.0)	-0.9 (-1.4, -0.4)	0.0 (1.5)	-1.3 (-1.8, -0.8)

a SD = 표준 편차

b 젤잔즈정의 최소 제곱 평균과 위약 또는 MTX의 최소 제곱 평균의 차(95% CI = 95% 신뢰 구간)

c 6개월 및 12개월 데이터는 베이스라인과의 평균차이다.

d 젤잔즈정의 권장용량은 5 mg 1일 2회 투여이다.

신체 기능 반응

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

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

기타 건강 관련 결과

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

(2) 건선성 관절염

안전성 및 유효성 평가를 위한 토파시티닙의 임상 개발 프로그램에는 18세 이상의 환자 816명을 대상으로 한 2건의 다기관, 무작위 배정, 이중맹검, 위약대조 확증시험(PsA-I, PsA-II)이 포함되었다. 다른 용량에 대해서도 연구되었지만, 토파시티닙의 권장 용량은 5 mg 1일 2회이다. 모든 환자들은 최소 6개월 동안 건선성 관절염 분류기준(CASPAR)에 따른 활동성 건선성 관절염이 있었고, 최소 3개의 관절 압통/통증과 최소 3개의 관절종창이 있었으며, 활동성 판상건선이 있었다. 이 2건의 임상시험에서 무작위 배정된 환자들은 스크리닝단계에서 각각 다른 아형의 건선성 관절염을 보였으며, 여기에는 5개 미만의 관절 또는 비대칭 침범(21%), 5개 이상 관절의 침범(90%), 원위지간(DIP)관절의 침범(61%), 단절성 관절염(8%), 척추염(19%)이 포함되었다. 이 두 임상시험의 환자들은 평균(SD) 7.7(7.2)년 동안 건선성 관절염을 진단받았다. 베이스라인에서 각각 80% 및 53%의 환자들이 골부착부위염과 손발가락염이 있었다. 베이스라인에서 모든 환자들은 안정적 용량의 비생물학적 DMARDs제제를 투여받고 있는 상태여야 했다(79%는 메토트렉세이트, 13%는 설파살라진, 7%는 레플루노미드, 1%는 기타 비생물학적DMARDs 투여). 두 임상시험 모두 일차 평가변수는 ACR20 반응과 베이스라인대비 제3개월 시점에서 HAQ DI의 변화였다.

PsA-I 시험은 12개월 임상시험으로, 422명의 기존의 비생물학적 DMARDs제제에 적절히 반응하지 않으며(각각 67% 및 33%가 1개의 비생물학적 DMARDs제제와 2개 이상의 비생물학적 DMARDs제제에 적절히 반응하지 않음), TNF 억제제 투여 경험이 없는 환자들을 대상으로 하였다. 환자들은 각각 2:2:2:1:1 비율로 토파시티닙 5 mg 1일 2회, 토파시티닙 10 mg 1일 2회, 아달리무맙 40mg 2주 1회 피하투여, 위약에서 토파시티닙 5 mg 1

일 2회로 전환, 위약에서 토파시티닙 10 mg 1일 2회로 전환하는 군에 무작위 배정되었다. 시험약은 배경약물인 비생물학적 DMARDs제제에 추가되었다. 위약군에 무작위 배정된 모든 환자들에게 제3개월째 방문에서 맹검방식으로 미리 정해진 토파시티닙 5 mg 또는 10 mg 1일 2회 투여가 진행되었다. PsA-I 시험은 아달리무맙 대비 비열등 또는 우월성을 입증하기 위해 설계되지는 않았다.

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

· 임상적 반응

토파시티닙 5 mg 또는 10 mg 1일 2회, 3개월간 투여받은 환자들이 위약군에 비해 더 높은 ACR 반응률을 보였는데($p \leq 0.05$), PsA I 시험에서는 ACR20, ACR50, ACR70 모두에서, PsA II 시험에서는 ACR20 및 ACR50에서 더 높은 반응률을 보였다. PsA II 시험의 ACR70 반응률도 통계적으로 유의미한 차이는 아니었으나($p>0.05$), 위약군보다 높게 나타났다 (표 9 및 10).

[표 9] PsA-I 시험에서 ACR 반응을 보인 환자 비율*[비생물학적 DMARDs제제에 적절히 반응하지 않는 환자(TNF 억제제 투여경험이 없는 환자)]

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

자료가 누락된 피험자들은 무반응자로 처리되었다.
* 피험자들은 1 개의 비생물학적 DMARDs제제를 병용투여 받았다.
a N: 무작위 배정되어 치료받은 환자들의 수.
b 토파시티닙의 권장 용량은 5 mg 1일 2회이다.

[표 10] PsA-II 시험에서 ACR 반응을 보인 환자 비율*(TNF 억제제에 적절히 반응하지 않는 환자)

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

두 시험 모두에서의 베이스라인대비 ACR 반응 기준항목의 향상은 표 11에 나타내었다.

[표 11] PsA-I 및 PsA-II 시험에서 베이스라인 및 제3개월의 ACR 반응 항목

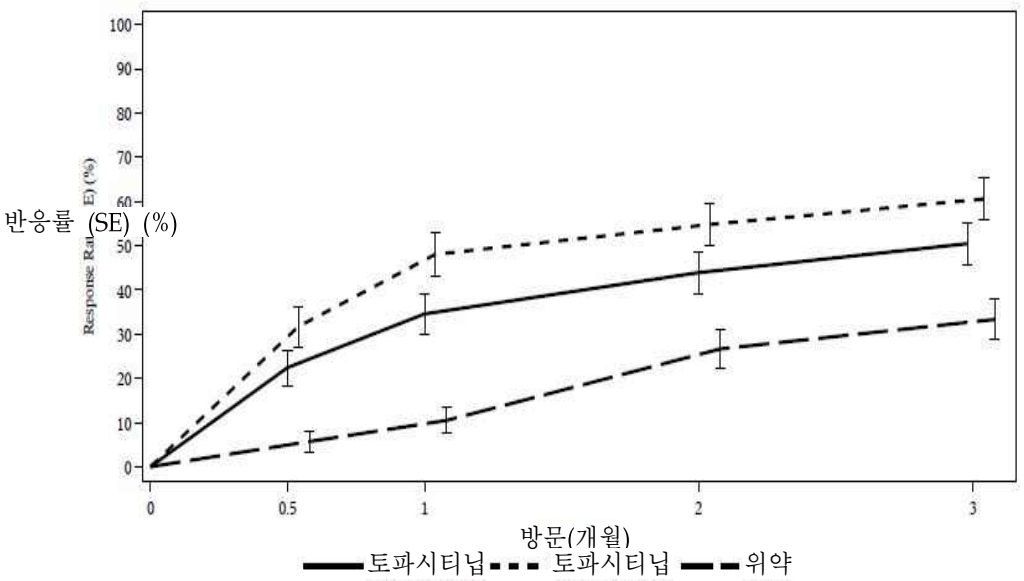
	비생물학적 DMARDs제제에 적절히 반응하지 않는 환자(TNF 억제제 투여 경험이 없는 환자)			TNF 억제제에 적절히 반응하지 않는 환자		
	PsA-I 시험*			PsA-II 시험*		
투여군	위약	토파시티닙 5 mg 1일 2회	토파시티닙 10 mgd 1일 2회	위약	토파시티닙 5 mg 1일 2회	토파시티닙 10 mgd 1일 2회
베이스라인 N	105	107	104	131	131	132
ACR 항목a						

관절 압통/통증 수(0-68)						
베이스라인	20.6	20.5	20.3	19.8	20.5	25.5
제3개월	14.6	12.2	9.9	15.1	11.5	14.5
관절 종창 수(0-66)						
베이스라인	11.5	12.9	11.7	10.5	12.1	12.8
제3개월	7.1	6.3	4.3	7.7	4.8	6.1
관절염 통증에 대한 환자 평가b						
베이스라인						
제3개월	53.2	55.7	54.4	54.9	56.4	59.5
	44.7	34.7	28.5	48.0	36.1	38.1
관절염에 대한 환자의 전반적 평가b						
베이스라인	53.9	54.7	53.6	55.8	57.4	58.5
제3개월	44.4	35.5	29.8	49.2	36.9	38.8
HAQ-DIc						
베이스라인	1.11	1.16	1.08	1.25	1.26	1.37
제3개월	0.95	0.81	0.71	1.09	0.88	1.03
관절염에 대한 의사의 전반적 평가b						
베이스라인	53.8	54.6	55.2	53.7	53.5	55.8
제3개월	35.4	29.5	23.6	36.4	27.0	25.6
CRP(mg/L)						
베이스라인	10.4	10.5	8.1	12.1	13.8	15.0
제3개월	8.6	4.0	2.7	11.4	7.7	7.3

* 피험자들은 한 개의 비생물학적 DMARDs제제를 병용투여 받았다.
a 제시된 자료는 베이스라인 및 제3개월의 평균 값이다.
b 시각통증척도(VAS): 0 = 가장 좋음, 100 = 가장 나쁨.
c HAQ-DI = 건강 평가 설문지 - 장애 지수: 0 = 가장 좋음, 3 = 가장 나쁨; 질문 20개; 분류: 옷입기 및 단장하기, 일어나기, 식사, 걷기, 위생, 뻗기, 쥐기, 기타 활동.
d 이 약의 권장 용량은 5 mg 1일 2회이다.

PsA-I 시험에서 방문별 ACR20 반응자의 비율을 그림 2에 나타내었다. PsA-II 시험에서도 유사한 반응이 관찰되었다. 두 시험 모두에서, 베이스라인 이후의 첫 방문(제2주)시점에 이 약에 대한 ACR20 반응 향상이 관찰되었다.

[그림 2] PsA-I 시험에서 제3개월까지의 방문별 ACR20 반응자 비율*



BID=1일 2회; SE=표준오차.
데이터가 누락된 피험자들은 무반응자로 처리되었다.
* 피험자들은 1개의 비생물학적 DMARDs제제를 병용투여 받았다.

토파시티닙의 권장 용량은 5 mg 1일 2회이다.
활동성 건선성 관절염이 있는 환자들에서 토파시티닙 투여시 골부착부위염과 손발가락염에 대한 유익성이 관찰되었다.

· 신체 기능
신체 기능의 향상은 HAQ-DI로 측정되었다. 3개월 시점에서 토파시티닙 5 mg 또는 10 mg을 1일 2회투여 환자들은 위약군에 비해 베이스라인 대비 유의미하게 큰 향상을 보였다($p \leq 0.05$) (표 12).
[표 12] PsA-I 및 PsA-II 시험에서 HAQ-DI의 베이스라인 대비 변화

	제3개월 시점에서, 베이스라인 대비 HAQ-DI의 최소제곱평균 변화					
	비생물학적 DMARDs제제에 적절히 반응하지 않는 환자b(TNF 억제제 투여 경험이 없는 환자)			TNF 억제제에 적절히 반응하지 않는 환자c		
	PsA-I 시험*			PsA-II 시험*		
투여군	위약	토파시티닙 5 mg 1일 2회	토파시티닙 10 mgd 1일 2회	위약	토파시티닙 5 mg 1일 2회	토파시티닙 10 mgd 1일 2회
Na	104	107	104	131	129	132
베이스라인 대비 LSM 변화	-0.18	-0.35	-0.40	-0.14	-0.39	-0.35
위약군과의 차이(95% CI)	-	-0.17 (-0.29, -0.05)	-0.22 (-0.34, -0.10)	-	-0.25 (-0.38, -0.13)	-0.22 (-0.34, -0.09)

* 피험자들은 1개의 비생물학적 DMARDs제제를 병용투여 받았다.
a N: 통계분석의 총 피험자 수
b 유효성 및/또는 내약성 부족으로 최소 1개 이상의 비생물학적 DMARDs제제에 적절하게 반응하지 않았다.
c 유효성 및/또는 내약성 부족으로, 최소 1 개 이상의 TNF 억제제에 적절하게 반응하지 않았다.
d 이 약의 권장 용량은 5 mg 1일 2회이다.

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

· 기타 건강 관련 결과
전반적 건강상태는 약식 건강 설문지(SF-36)로 평가되었다. PsA-I 및 PsA-II 시험에서 토파시티닙 5 mg 1일 2회 또는 토파시티닙 10 mg 1일 2회 투여 환자들은 3개월시점에 신체적 요소 요약(PCS)점수가 위약군에 비해 베이스라인 대비 큰 향상이 있었으나, 정신적 요소 요약(MCS) 점수는 그렇지 않았다. 토파시티닙 5 mg 1일 2회 투여 환자들은 일관적으로 신체기능, 신체 통증, 활력, 사회기능 분야에서 위약군에 비해 큰 향상이 보고되었으나, 신체적 역할, 일반 건강, 감정 역할 또는 정신 건강 분야에서는 그렇지 않았다.

· 방사선학적 반응
건선성 관절염에서 방사선학적 진행 억제에 대한 토파시티닙의 치료효과는 PsA-I 임상시험 결과로부터 확립되지 않았다.
(3) 강직성 척추염
안정성 및 유효성을 평가하기 위한 토파시티닙 임상 개발 프로그램에는 1 건의 위약-대조 확증시험이 포함되었다(시험 AS-I). 시험 AS-I 는 최소 2 개의 NSAID 에 반응이 적절하지 않았던(부적절한 임상반응 또는 불내성) 성인환자 269 명에 대한 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 48 주 투여 임상시험이었다. 환자들은 무작위 배정되어 16 주의 맹검 동안 토파시티닙 5 mg 1 일 2 회 또는 위약을 투여 받았으며, 이후 모두 추가의 32 주 동안 토파시티닙 5 mg 1 일 2 회로 진행되었다. 환자들은 NSAID, 코르티코스테로이드 또는 DMARD 요법에도 불구하고 강직성 척추염 질환 활동지수(BASDAI) 및 등 통증 점수(BASDAI 질문 2)가 모두 4 이상으로 정의된 활성

질환이 있는 환자였다.
환자의 약 7% 및 21%가 베이스라인으로부터 제 16 주까지 각각 메토트렉세이트 또는 설파살라진을 병용투여하였다. 환자들은 베이스라인부 터 제 48 주까지 안정적인 저용량 경구 코르티코 스테로이드(8.6%에서 투여됨) 및/또는 NSAID(81.8%에서 투여됨)투여가 허용되었다. 환자의 22%는 1 개 또는 2 개의 TNF 억제제에 적절한 반응을 보이지 않았다.
일차 평가변수는 제 16 주에 ASAS20 반응을 달 성한 환자의 비율을 평가하는 것이었다.

· 임상적 반응
토파시티닙 5 mg 1 일 2 회를 투여받은 환자들은 제 16 주에 ASAS20, ASAS40 반응에서 위약 대비 큰 향상이 있었다(표 13). 반응은 토파시티닙 5 mg 1 일 2 회를 투여받는 환자에서 제 16 주부터 - 제 48 주 까지 유지되었다.
[표 13] 제16주에서 ASAS20 및 ASAS40 반응, 시험 AS-I

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

* 제I종 오류-통제됨.
** p < 0.0001.
토파시티닙의 유효성은 bDMARD 무경험 및 TNF 에 부적절한 반응자(IR)/bDMARD 유경험(비 IR) 환자에서 입증되었다(표 14).
[표 14] 제16주에서 이전 치료경험 별 ASAS20 및 ASAS40 반응(%), 시험 AS-I

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

ASAS20 = 0 - 10 척도로 최소 3개 영역에서 베이스라인 대비 ≥ 20% 개선 및 ≥ 1개 단위 증가, 그리고 나머지 영역에서 ≥ 20% 및 ≥ 1개 단위 악화 없음;
ASAS40 = 0 - 10 척도로 최소 3개 영역에서 베이스라인 대비 ≥ 40% 및 ≥ 2개 단위 개선, 그리고 나머지 모든 영역에서 악화 없음;
bDMARD = 생물학적 질병 조절 항류마티스 제제;
CI = 신뢰 구간;
Non-IR = 적절하지 않은 반응;
TNFi-IR = 종양 괴사인자 억제제에 적절하지 않은 반응.

ASAS 반응 항목 및 질병 활성에 대한 기타 측정치의 개선은 표 15 와 같이 제 16 주에 위약과 비교하여 토파시티닙 5 mg 1 일 2 회에서 더 높았다. 개선은 토파시티닙 5 mg 1 일 2 회를 투여 받은 환자에서 제 16 주부터-제 48 주까지 유지되었다.
[표 15] 제16주에서 ASAS 항목 및 질병 활성에 대한 기타 측정치, 시험 AS-I

	위약 (N=136)		토파시티닙 5mg 1일 2회 (N=133)		
	베이스라인 (평균)	제16주 (베이스라인 대비 LSM[h] 변화)	베이스라인 (평균)	제16주 (베이스라인 대비 LSM[h] 변화)	위약 대비 차이 (95% CI)
ASAS 항목					
– 질병 활성에 대한 환자의 전반적 평가(0 10)a,*	7.0	-0.9	6.9	-2.5	-1.6 (2.07, 1.05)**
– 총 척추 통증(0-10)a,*	6.9	-1.0	6.9	-2.6	-1.6 (2.10, 1.14)**
– BASFI (0 10)b,*	5.9	-0.8	5.8	-2.0	-1.2 (1.66, 0.80)**
– 염증(0 10)c,*	6.8	-1.0	6.6	-2.7	-1.7 (2.18, 1.25)**
BASDAI 점수d	6.5	-1.1	6.4	-2.6	-1.4 (1.88, 1.00)**
BASMIe,*	4.4	-0.1	4.5	-0.6	-0.5 (0.67, 0.37)**
hsCRPf,*(mg/dL)	1.8	-0.1	1.6	-1.1	-1.0 (1.20, 0.72)**
ASDAScrpg,*	3.9	-0.4	3.8	-1.4	-1.0 (1.16, 0.79)**

* 제I종 오류-통제됨.
** p < 0.0001.
a 수치측정 평가척도: 0 = 비활성 또는 통증 없음, 10 = 심한 활성 또는 가장 중증의 통증.
b 배스 강직성 척추염 기능 지표(BASDAI) 측정: 0 = 쉬움 및 10 = 불가능
c 염증은 자가평가 BASDAI에서 경직으로 보고된 2명의 환자에 대한 평균이다.
d BASDAI 총점.
e 배스 강직성 척추염 계측 지표(BASMI).
f 고감도 C-반응 단백.
g C-반응 단백과 강직성 척추염질환 활성 점수.
h LSM = 최소 제곱 평균

· 기타 건강 관련 결과

위약투여군과 비교하여, 토파시티닙 5 mg 1 일 2 회 투여군은 제 16 주에 강직성 척추염 삶의 질(ASQoL)(-4.0 대 -2.0) 및 만성질환치료 기능평가 - 피로(FACIT-F) 총점(6.5 대 3.1)에서 베이스라인 대비 큰 향상을 보였다 ($p<0.001$). 위약투여 군과 비교하여, 토파시티닙 5 mg 1 일 2 회 투여 환자들은 제 16 주에 간단한 건강설문지 (SF-36v2), 신체적요소 요약(PCS)에서 일관되게 베이스라인 대비 큰 향상을 보였다.

4) 독성시험 정보

(1) 발암성

원숭이의 39주 독성시험에서, 토파시티닙 권장용량 5 mg 1일 2회의 약 6배 및 10 mg 1일 2회의 약 3배 노출 수준에서(5 mg/kg 1일 2회 경구용량에서의 AUC기준) 림프종이 발생되었다. 이 시험의 권장용량 5 mg 1일 2회의 1배 및 10 mg 1일 2회의 약 0.5배의 노출 수준에서는(1 mg/kg 1일 2회 경구용량에서의 AUC기준) 림프종이 관찰되지 않았다.

토파시티닙의 발암성은 6개월 rasH2 형질전환 마우스 발암성 시험과 2년 랫드 발암성 시험에서 평가되었다. 토파시티닙 권장용량 5 mg 1일 2회의 약 34배 및 10 mg 1일 2회의 약 17배의 노출 수준에서(200 mg/kg/day 경구용량의 AUC기준) 마우스에서의 발암성은 없었다.

Sprague-Dawley 랫드의 24개월 경구 발암성 시험에서, 토파시티닙은 30 mg/kg/day 이상의 용량에서(권장용량

5 mg 1일 2회의 약 42배 및 10 mg 1일 2회의 약 21배 노출 수준의 AUC기준) 양성 Leydig 세포종양, 동면종(갈색 지방조직의 악성종양) 및 양성 흉선종을 유발하였다. 양성 Leydig 세포종양의 사람 위험성과의 관련성은 알려져 있지 않다.
(2) 유전독성
박테리아 복귀돌연변이시험에서 토파시티닙은 돌연변이를 유발하지 않았다. 사람 림프구에 대한 In vitro 염색체이상시험에서, 대사 효소가 있는 상태의 염색체이상유발(clastogenicity)은 양성이었지만, 대사 효소가 없는 상태에서는 음성이었다. 토파시티닙은 In vivo 랫드 소핵시험, In vitro CHO-HGPRT 시험 및 In vivo 랫드 간세포 부정기 DNA 합성 시험에서 음성이었다.
(3) 생식독성
랫드에서 권장용량 5 mg 1일 2회의 약 17배 및 10 mg 1일 2회의 약 8.3배에 해당하는 노출 수준의 토파시티닙은(10 mg/kg/day 경구 용량에서의 AUC기준) 착상 후 손실 증가로 암컷 수태능을 감소시켰다. 권장용량 5 mg 1일 2회와 동일하거나 10 mg 1일 2회의 약 0.5배에 해당하는 토파시티닙 노출 수준에서는(1 mg/kg/day의 경구 용량에서의 AUC기준) 암컷 랫드 수태능 장애가 발생하지 않았다. 권장용량 5 mg 1일 2회의 약 133배 및 10 mg 1일 2회의 약 67배에 해당하는 토파시티닙 노출 수준은 (100 mg/kg/day 경구 용량에서의 AUC기준) 수컷의 수태능, 정자 운동성 또는 정자 농도에 영향을 미치지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1-30℃) 보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

주성분명 : 토파시티닙시트르산염

등록번호 : 수2582-17-ND

제조소 명칭 및 소재지 : Pfizer Ireland, Pharmaceuticals Ringaskiddy API Plant, P.O. Box 140, Ringaskiddy, Co. Cork, Ireland

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(위해성 관리계획)** '의약품의 품목허가·신고 심사 규정' 제7조의2 제1항 제5호에 따른 위해성관리계획 제출 대상 <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	품목변경허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	2022.07.28.	-		
보완요청일자	2022.09.28.	-	2022.09.27.	2022.09.27.
보완접수일자	2022.12.20.	-	2022.12.20.	2022.12.20.
최종처리일자	2023.01.25.	-	2023.01.12.	2023.01.16.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약처고시) 제25조제2항제7호(적응증 추가에 따른 변경)

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
      5) 유효성과 안전성 시험 보고서
      6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목(제품명: 젤잔즈XR서방정11밀리그램, 성분명: 토파시티닙시트르산염)은 '류마티스 관절염'에 대해 국내 기허가된 품목으로, 동 민원 신청을 통해 '건선성 관절염, 강직성 척추염'에 대해서도 허가받고자 변경허가를 신청함.

- 신청품목의 약리 작용기전은 JAK 억제제임.

- 건선성 관절염 및 강직성 척추염 환자를 대상으로 젤잔즈XR서방정11밀리그램에서 실시한 임상시험은 없으며, 신청사항에 대한 근거자료로 각 환자에 대한 노출-반응 보고서를 제출함. 이는 젤잔즈정5밀리그램에서 건선성 관절염 및 강직성 척추염 환자에 대한 효능·효과를 추가를 위해 제출했던 각각의 핵심 임상시험에 기반한 것임.

  * 접수번호: 건선성 관절염 20180059422, 강직성 척추염 20210294094

  * 핵심임상시험: 건선성 관절염 2건(A3921091, A3921125), 강직성 척추염 1건(A3921120)

- 젤잔즈XR서방정11밀리그램 품목허가 신청 시 젤잔즈5mg정과 젤잔즈XR서방정11mg의 생물학적동등성이 입증되었으며, RA에 대한 노출-반응 분석에서 젤잔즈5mg정과 젤잔즈XR서방정11mg의 유효성과 안전성 프로파일이 유사함을 확인한 바 있고,

- 임상반응과 관련한 노출 매개변수는 C_{avg}로 류마티스관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염 모두 동일하고,

- 젤잔즈정5mg에서 류마티스관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염의 안전성 프로파일이 유사함을 근거로 일반제제(속방정)의 기허가 효능·효과인 건선성 관절염, 강직성 척추염을 젤잔즈XR서방정11밀리그램에 인정할 수 있을 것으로 사료됨.

[약어 및 정의]

AS	ankylosing spondylitis
AUC	area under the concentration-time curve over a dosing interval
BA	bioavailability
BE	bioequivalence
BID	twice a day
Cmax	maximum concentration
Cmin	minimum concentration
Ctrough	predose plasma concentration
CSR	clinical study report
Ctrough	pre-dose plasma concentration
ECS	extrudable core system
E-R	exposure-response
EU	European Union
IR	immediate release
IVIVC	in-vitro in-vivo correlation
MR	modified release (same as PR and XR)
PK	pharmacokinetics
PR	prolonged release (same as MR and XR)
PsA	psoriatic arthritis
QD	once daily
RA	rheumatoid arthritis
XR	extended release (same as PR and MR)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 젤잔즈XR서방정11밀리그램 토파시티닙시트르산염)
- 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 11mg 서방형 정제를 성인의 활동성 건선성 관절염과 성인의 활동성 강직성 척추염 치료에 사용하기 위해 신청함.

- RA에 대한 PR 11mg QD의 승인을 뒷받침하기 위해 사용된 것과 유사한 가교 접근법을 PsA, AS에서의 PR 11mg QD 사용에 적용하고자 함. 토파시티닙 11mg QD 투여로 환자에게 더 큰 편의와 순응도를 제공할 수 있음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 성인의 건선성 관절염(PsA)

- PsA의 염증은 수지상 세포, B세포, T세포 및 대식세포의 말초 또는 축 관절, 골근부착부위 및 건활막집 침윤이 특징임. 이러한 침윤은 인터루킨(IL)-1β, IL-2, IL-10, 인터페론 감마(IFN-ɣ) 및 종양 괴사 인자 알파(TNF-α)를 포함한 염증성 사이토카인을 통해 유발됨. IL-22 및 IL-23/T 조력 세포 17(Th17) 축은 PsA의 발병기전과 관련이 있으며, 건선 질환의 피부 소견과 연관된 각질세포 생성, 그리고 미란과 신생 골 형성과 관련이 있음.
- 토파시티닙은 JAK 억제를 통해 많은 PsA 관련 사이토카인의 신호 전달을 직접 또는 간접적으로 방해하고, 말초 관절염, 건선, 부착부염 및 지염을 포함한 여러 PsA 증상의 징후 및 증상을 감소시키는 데 있어 유효성을 입증했음.

- 성인의 활동성 강직성 척추염(AS)

- AS는 척추에 이환되는 관절염 병태군인 척추관절병증 중에서 유병률이 높은 질환임. 이 질환은 종종 수년간 진단되지 않으며, 만 20~40세 연령층에 흔히 존재하면서 진행성 장애를 야기하고 삶의 질에 악영향을 초래함. 치료 목표는 통증 및 경직을 완화시키고 합병증 및 척추 변형을 예방 또는 지연시키는 것임. 나프록센(나프로신) 및 인도메타신(인도신)과 같은 비스테로이드성 소염제(NSAID)는 AS 초기 치료를 위해 흔히 처방되는 약물임. 치료는 종양괴사인자 억제제(TNFi) 또는 인터류킨-17(IL-17) 억제제와 같은 생물학적 약물로 진행될 수 있음.
- AS의 발병과 관련된 다수의 전염증성 후보 사이토카인이 있으며, 이 중 일부는 토파시티닙에 의한 직접 억제에 감수성을 보임. 이 중 IL-6, IL-7, IL-21 및 IL-23은 Th17 세포 분화 및 유지에 관여함. 이러한 사이토카인 경로 억제는 Th17 세포로부터의 TNFα, IL-17a, IL-17f 및 IL-22와 같은 추가 전염증성 사이토카인의 방출 감소를 초래함. 또한 토파시티닙은 Th1 분화에 관여하는 IFNɣ, IL-2 및 IL-12를 직접 억제하며, 이는 Th1 세포로부터의 TNFα, IL-2 및 IFNɣ와 같은 추가 사이토카인의 하위 경로 방출을 간접적으로 감소시킴. 따라서 염증 연쇄반응(inflammatory cascade) 중 여러 체크포인트에 대한 토파시티닙의 작용은 Th17 및 Th1 림프구 분화를 억제할 것으로 예상됨. 이는 다시 하위 경로인 TNFα 및 IL-17 경로를 억제하며, AS를 포함한 여러 염증성 질환에 대한 토파시티닙의 유효성에 기여하는 기전일 수 있음.

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

- 2020-12-07 젤잔즈XR서방정11밀리그램 1일 1회 용법용량으로 '류마티스 관절염' 에 대한 최초 품목허가

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- EMA TOC 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- PsA IR 임상 프로그램에는 2건의 완료된 3상 시험(A3921091 및 A3921125)과 공개라벨 LTE 시험(A3921092)이 포함됨. → IR 제형 3상 시험 2건을 바탕으로 한 노출-반응 분석으로 PR 제형 가교함.
- AS IR 임상 프로그램에는 1건의 완료된 핵심 3상 시험(A3921120)과 1건의 완료된 보조 2b상 시험(A3921119)이 포함됨. → IR 제형 시험 2건을 바탕으로 한 노출-반응 분석으로 PR 제형 가교함.

6.3. 생물약제학시험

- PsA, AS에서 젤잔즈XR서방정11mg에 대한 새로운 1상 생물약제학 시험은 없음.

6.4. 임상약리시험

- PsA, AS에서 젤잔즈XR서방정11mg에 대한 새로운 1상 임상약리학 시험은 없음.

<성인의 활동성 건선성 관절염(PsA)>

- PsA에서 IR 제형과 PR 제형 간의 유효성 및 안전성 가교는 이전에 승인된 RA PR 제출에 사용된 가교 전략(2가지 제형 간 PK 유사성과 RA에서의 E-R 관계)에 기반함.
- PsA와 마찬가지로, RA는 JAK 의존성 사이토카인에 의해 조절되는 염증성 질환임.

- **PsA 환자에서의 토파시티닙 속방형 제형과 서방형 제형 간 유효성 가교**

- 승인된 토파시티닙 RA PR 신청의 일환으로 이전에 제공된 7건의 임상약리학 및 생물약제학 시험.
- RA 환자를 대상으로 IR 제형에서 PR 제형으로 임상 유효성 데이터를 가교할 수 있는 입증된 E-R 관계.
- 2건의 PsA 시험 A3921091 및 A3921125의 통합 유효성 평가변수를 사용한 E-R 분석
  - PsA에서의 ACR 반응에 대한 종단 E-R 분석(longitudinal E-R analysis)에서는 PK 항정상태 달성(24~48시간)에 비해 항정상태 임상 반응 달성에서 유사한 지연(또는 시차)이 입증되었음(이전에 RA에서 입증된 지연과 유사). PK 항정상태에 비해 유효성(PD) 항정상태 달성에 있어 이러한 지연은 반응이 일단위 약물 농도 변동에 영향을 받지 않음을 시사함으로써, Cavg가 PsA에서 관련 유효성 예측 변수라는 결론을 뒷받침함.
  - Cavg 기반 E-R 모델을 사용한 활동성 PsA 환자 대상 토파시티닙 노출량과 임상 유효성 간의 관계에 대한 적절한 특성 규명(Cavg 사용은 Cavg를 유효성과 가장 유관한 노출량 측정기준으로 확립한 RA 프로그램에서 나온 사전 지식을 통해 뒷받침됨). 이 E-R 모델에서 제12주에 PsA에서 토파시티닙 IR 5mg BID 용량과 10mg BID 용량이 RA에서의 동일한 투여방법에 대해 관찰된 것과 유사한 최대 효과 비율이 도출됨.
  - PK 매개변수(Cavg, Cmax, 및 Cmin)의 상대적 예측 속성을 규명하기 위한 제12주 유효성 평가변수에 대한 E-R 분석은 (Cavg와 같은) 유효성의 전체 노출량 측정기준이 관찰된 유효성 반응을 적절하게 기술할 수 있음을 시사했음. 이러한 비교 평가는 PK 매개변수 간 높은 상관관계(즉, Cavg와 Cmin 간 상관계수 = 0.93)로 인해 한 노출 매개변수(Cavg, Cmin, 또는 Cmax)가 다른 매개변수보다 임상 유효성과 더 유관함을 확인할 모델 진단법 차이를 보여주지 않았지만, 결과는 Cmin 및 Cmax와 같은 측정기준(불연속 타임 포인트에서의 혈장 농도)이 Cavg에 비해 더 큰 예측 값을 제공하지 않음을 시사함. 이는 토파시티닙의 간접적 작용 기전과 항정상태 임상 반응 달성 시간(PD) 대 PK 달성 시간 간에 입증된 시차와 일치함.

- **PsA 환자에서의 토파시티닙 속방형 제형과 서방형 제형 간 안전성 가교**

- 건강한 자원자에서 토파시티닙 IR(5mg BID)과 PR(11mg QD) 간 PK 매개변수의 이전에 알려진 유사성(동등한 AUC, Cmax 및 약간 더 낮은 Cmin)은 PR의 안전성 프로파일이 AS 환자에서 IR의 안전성 프로파일과 유사할 가능성이 있음을 보장함.
- 토파시티닙 PR 11mg을 반복 투여한 후에는 무시할 수 있는 수준의 전신 노출 축적(AUC 축적 비율 1.12)이 관찰됨.
- 활동성 AS 환자를 대상으로 한 토파시티닙의 이전에 제공된 집단 약동학 분석은 PsA, RA 환자 간 토파시티닙 IR의 유사한 전신 노출을 입증함.
  - 집단 PK 결과는 5mg BID 투여 후 (24시간에 걸친) 항정상태 AUC로 측정한 토파시티닙 노출량이 PsA 환자(419ng·hr/mL)와 RA 환자(507ng·hr/mL) 간에 유사함을 시사했음(기하평균 간 차이 20% 이내). Cmax의 기하평균도 두 환자 모집단(PsA 42ng/mL 및 RA 58ng/mL) 간에 유사했음. 또한 용량 조절 권장사항도 연령, 인종, 성별, 신장애 및 간장애, DDI 등과 같은 특수 모집단 하위군과 관련하여 RA 환자와 PsA 환자 간에 유사함.
- 이전에 입증된 IR 제형과 PR 제형 간 PK 유사성, 안전성 매개변수를 사용한 RA 프로그램의 E-R 보조 분석, IR 제형간 RA, PsA 환자의 유사한 전신 노출은 PsA 에서의 PR 안전성 프로파일이 RA, PsA에서의 PR 안전성 프로파일과 일치할 것이라는 결론을 뒷받침함. 따라서, PsA 환자에서 IR 5mg BID로 투여된 토파시티닙 안전성을 PR 11mg QD로 가교하는 것을 뒷받침함.

<성인의 활동성 강직성 척추염(AS)>

- AS에서 IR 제형과 PR 제형 간의 유효성 및 안전성 가교는 이전에 승인된 RA PR 제출에 사용된 가교 전략(즉, 2가지 제형 간 PK 유사성과 RA에서의 E-R 관계)에 기반함.

- PsA와 마찬가지로, RA는 JAK 의존성 사이토카인에 의해 조절되는 염증성 질환임.

- **AS 환자에서의 토파시티닙 속방형 제형과 서방형 제형 간 유효성 가교**

- 승인된 토파시티닙 RA PR 신청의 일환으로 이전에 제공된 7건의 임상약리학 및 생물약제학 시험.
- RA 환자를 대상으로 IR 제형에서 PR 제형으로 임상 유효성 데이터를 가교할 수 있는 입증된 E-R 관계.
- RA에 대한 mCIA 염증 모델(RA PR 모듈 2.7.2.3.2)을 사용하여 이전에 입증된 비임상 E-R 관계.
- 2건의 AS 시험 A3921119 및 A3921120의 데이터를 사용한 ASAS20 및 ASAS40 반응률과 토파시티닙 노출(PK) 간의 관계
  - AS 환자에서 ASAS20 및 ASAS40 반응률과 토파시티닙 노출(Cavg) 간의 관계를 평가한 종단 E-R 분석(longitudinal E-R analysis)에서는 PK 항정상태 달성(24~48시간)에 비해 항정상태 임상 반응 달성에서 유사한 지연(또는 시간 지연)이 입증되었음(이전에 RA에서 입증된 지연과 유사함). PK 항정상태에 비해 현저한 이러한 유효성(PD) 항정상태 달성 지연은 토파시티닙의 PK 프로파일의 일단위 변동성(day flunctuation)과 IR 5mg BID와 PR 11mg QD 간 혈장 농도-시간 과정 차이가 AS에서 유효성 차이를 일으킬 가능성이 거의 없음을 나타냄. AS의 종단 E-R 관계는 Cavg가 유효성에 관련 있는 매개변수라는 결론을 뒷받침함.
  - Cavg 기반 E-R 모델은 활동성 AS 성인 환자에서 토파시티닙 노출과 임상 유효성 간의 관계를 적절히 특성화했음(Cavg의 사용은 Cavg가 유효성에 대해 가장 관련성 높은 노출 메트릭스임을 확립한 RA 프로그램의 이전 지식을 통해 뒷받침됨). bDMARD 치료 경험이 없는 AS 환자에게 토파시티닙 5mg BID 투여 후 제16주의 ASAS20 및 ASAS40의 모델 예측 추정치는 각각 67% 및 44%임. 예상 위약 보정 추정치는 각각 32%와 28%임.
  - 또한 노출 메트릭스를 비교하기 위해 Cavg, Cmin 또는 Cmax를 예측 변수로 사용한 E-R 모델(단변량 분석)을 AS E-R 데이터세트 내에서 평가했음. 이 평가의 모델 진단에서는 PK 매개변수 간 높은 상관관계(즉, Cavg와 Cmin 간 상관관계 계수=0.85)로 인해, 임상 유효성에 대해 다른 노출 매개변수에 비해 더 관련성 있는 어느 1가지 노출 매개변수(Cavg, Cmin 또는 Cmax)를 식별할 만한 차이는 나타나지 않았지만, 결과는 전체 노출의 측정치(예: Cavg)가 관찰된 유효성 반응을 적절하게 기술하고 Cmin 및 Cmax(개별 타임 포인트에서의 혈장 농도)와 같은 메트릭스가 Cavg에 비해 더 큰 예측값을 제공하지 않는다는 것을 시사함. 이는 토파시티닙의 간접적 작용 기전과 항정상태 임상 반응 달성 시간(PD) 대 PK 달성 시간 간에 입증된 시간 지연과 일치함.
- 이전에 입증된 IR 제형과 PR 제형 간 Cmax 및 AUC의 동등성과 RA 프로그램의 E-R 관계와 함께, AS 환자에서 PR 11mg QD와 IR 5mg BID의 유효성이 일치한다는 결론을 뒷받침함.

- **AS 환자에서의 토파시티닙 속방형 제형과 서방형 제형 간 안전성 가교**

- 건강한 자원자에서 토파시티닙 IR(5mg BID)과 PR(11mg QD) 간 PK 매개변수의 이전에 알려진 유사성(동등한 AUC, Cmax 및 약간 더 낮은 Cmin)은 PR의 안전성 프로파일이 AS 환자에서 IR의 안전성 프로파일과 유사할 가능성이 있음을 보장함.
- 토파시티닙 PR 11mg을 반복 투여한 후에는 무시할 수 있는 수준의 전신 노출 축적(AUC 축적 비율 1.12)이 관찰됨.
- 활동성 AS 환자를 대상으로 한 토파시티닙의 이전에 제공된 집단 약동학 분석은 AS, PsA, RA 환자 간 토파시티닙 IR의 유사한 전신 노출을 입증함.
- 이전에 입증된 IR 제형과 PR 제형 간 PK 유사성, 안전성 매개변수를 사용한 RA 프로그램의 E-R 보조 분석, IR 제형간 RA, PsA, AS 환자가 유사한 전신 노출은 AS 에서의 PR 안전성 프로파일이 RA, PsA에서의 PR 안전성 프로파일과 일치할 것이라는 결론을 뒷받침함. 따라서, AS 환자에서 IR 5mg BID로 투여된 토파시티닙 안전성을 PR 11mg QD로 가교하는 것을 뒷받침함.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- PsA, AS 환자에서의 토파시티닙 PR 유효성과 안전성은 토파시티닙 5mg IR BID와 11mg PR QD 간 유효성과 안전성을 가교함으로써 확립됨. PsA, AS 환자를 대상으로 한 PR 제형 임상시험은 수행하지 않음.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- IR 제형으로 실시한 활동성 건선성 관절염 성인 환자의 임상시험 요약

단계	대상환자	투여약물/용량/기간	평가항목	결과
[A3921091] 활성 건선 관절염 환자를 대상으로 한 토파시티닙(CP-690,550) 투여량 2가지 또는 아달리무맙의 유효성과 안전성에 대한 3상, 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조군 시험				
3상	csDMARD에 불출분한 반응을 보이고 TNFi 치료를 받은 적 없는 active PsA (422명)	▶시험군 -Tofacitinib 5mg BID -Tofacitinib 10mg BID -Adalimumab 40 mg SC q2 weeks -Placebo x 3 months, then Tofacitinib 5 mg BID -Placebo x 3 months, then Tofacitinib 10 mg BID ▶투여기간: 12m	▶1차 유효성 평가변수 -ACR20 responder rates at 3months -HAQ-DI at 3 months	<유효성> -토파시티닙 두 용량 모두에서 3개월 일차평가변수가 위약대비 우월성 입증. 이러한 개선은 12개월 시점까지 유지됨. <안전성> -TEAE 및 SAE의 전체 발생률은 토파시티닙 및 아달리무맙 투여군이 위약군에 비해 높음. -총 4건의 악성 종양 사례 발생(토파시티닙 5mg 3건, 10mg 1건) -중대한감염 총 4건 발생(토파시티닙 10mg 1건(인플루엔자), 아달리무맙 1건(화농피부증), 위약->토파시티닙 5mg 2건(충수염, 폐렴)) -대상포진 총 3건
[A3921125] 활성 건선 관절염이 있고 최소 하나의 TNF 억제제에 대해 불충분한 반응을 보인 피험자를 대상으로 한 2가지 토파시티닙(CP-690,550) 투여량의 유효성 및 안전성에 대한 3상, 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조군 시험				
3상	1가지 이상의 TNFi에 충분한 반응을 보이지 않은 active PsA (394명)	▶시험군 -Tofacitinib 5mg BID -Tofacitinib 10mg BID -Placebo x 3 months, then Tofacitinib 5 mg BID -Placebo x 3 months, then Tofacitinib 10 mg BID ▶투여기간: 6m	▶1차 유효성 평가변수 -ACR20 responder rates at 3months -HAQ-DI at 3 months	<유효성> -토파시티닙 두 용량 모두에서 3개월 일차평가변수가 위약대비 우월성 입증. 6개월까지 유지되거나 추가 개선됨. -시험약 투여 후 2주차부터 ACR20 반응률에 있어 위약 대비 우월성을 입증 <안전성> -사망 또는 악성종양 사례 없음 -중대한 감염 4건(폐렴, 구강칸디다증, 이하선염, 신우신염), 기회감염 1건(대상포진), 대상표진 3건)이 토파시티닙 치료 피험자에서 발생

- IR 제형으로 실시한 활동성 강직성 척추염 성인 환자의 임상시험 요약

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목 및 시험결과
활동성 강직성 척추염(AS) 환자를 대상으로 토파시티닙의 유효성 및 안전성에 대한 2상, 무작위 배정, 이중맹검, 위약 대조군, 용량 범위 시험							
2상	A3921119	① 이전 치료에 대한 반응이 불충분했던 활성 강직성 척추염(AS) 피험자를 대상으로 제12주에 ASAS20 반응률에 대한 2mg 매일 2회(BID), 5mg BID, 10mg BID	다기관, 무작위, 이중맹검, 위약 대조군 용량 법위,	활동성 강직성 척추염 환자	위약 BID, 토파시티닙 2mg BID, 5mg BID, 10mg BID	12주	<유효성> -일차 평가변수: 제12주 ASAS20 반응률 -결과: 누락 반응을 무반응으로 할 때 정규 근사 분석에 따른 제12주의 ASAS20 반응률은 위약 대비 토파시티닙 5mg IR

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>투여 기간</th><th>평가항목 및 시험결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>용량의 토파시티닙 vs. 위약의 유효성 비교
② 이전 치료에 대한 반응이 불충분했던 활성 AS 피험자를 대상으로 제12주에 ASAS20에 대한 위약 보정 용량-반응 추정
③ 모든 피험자를 대상으로 모든 용량의 토파시티닙 vs. 위약의 안전성 비교</td><td>평행군</td><td></td><td></td><td></td><td>BID에서 통계적으로 유의함(p <0.001)
<table>
<tr><th></th><th>Tofacitinib 5 mg BID (N = 52)</th><th>Placebo (N = 51)</th></tr>
<tr><td>ASAS20 response rate (Emax model) (%) [a]</td><td>63.0</td><td>40.1</td></tr>
<tr><td>Normal approximation to ASAS20 response rate, n (%) [N1] [a]</td><td>42 (80.8) [52]</td><td>21 (41.2) [51]</td></tr>
</table>
<안전성>
AE 발생률 및 중증도, 임상 실험실 검사, 활력징후, 신체 검사, 12유도 심전도 매개변수, 림프구 아형 관련 분석</td></tr>
<tr><td colspan="8">활동성 강직성 척추염(AS) 환자를 대상으로 토파시티닙의 유효성 및 안전성에 대한 3상, 무작위 배정, 이중맹검, 위약 대조군 시험</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>A3921120</td><td>①이전의 치료에 부적절한 반응을 보인 활동성 강직성 척추염 환자를 대상으로 16주에서 ASAS20 반응률에 대한 위약 대비 토파시티닙 5mg BID의 유효성 평가
②이전의 치료에 부적절한 반응을 보인 활동성 강직성 척추염 환자를 대상으로 16주에서 ASAS40 반응률에 대한 위약 대비 토파시티닙 5mg BID의 유효성 평가
③이전의 치료에 부적절한 반응을 보인 활동성 강직성 척추염 환자를 대상으로 위약 대비 토파시티닙 5mg BID의 안전성 및 내약성 비교</td><td>무작위, 이중맹검, 위약 대조군</td><td>활동성 강직성 척추염 환자</td><td>16주: 위약 BID, 토파시티닙 5mg BID
32주: 토파시티닙 5mg BID</td><td>16주 DB 후 32주 OL</td><td><유효성>
-일차 평가변수: 16주차의 ASAS20 반응률
이차 평가변수: 16주차의 ASAS40 반응률
-결과: 제16주 토파시티닙 5mg BID의 ASAS 20/40 반응률은 위약 대비 우월함. (p<0.0001)
<table>
<tr><th>Endpoint</th><th>Tofa 5 mg IR BID (N=133)</th><th>Placebo (N=136)</th><th>Difference from Placebo (95% CI)</th></tr>
<tr><td>ASAS20 response rate, %</td><td>56.39</td><td>29.41</td><td>27.08 (15.89, 38.28)</td></tr>
<tr><td>ASAS40 response rate, %</td><td>40.60</td><td>12.50</td><td>28.17 (18.26, 38.09)</td></tr>
</table>
<안전성>
AE 발생률 및 중증도, 임상 실험실 검사, 활력징후, 신체 검사 및 12 유도 ECG 매개변수</td></tr>
</table>

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

<성인의 활동성 건선성 관절염(PsA)>

- 활동성 PsA가 있는 성인 환자의 치료를 위한 토파시티닙 PR 정제(11mg QD) 사용은 다음을 포함하는 종합적 근거를 통해 뒷받침됨.

- 무작위배정 대조군 시험에서 입증된 바와 같이, PsA 환자에서 나타난 토파시티닙 IR 5mg BID 정제의 유효성
- 실사용 증거뿐만 아니라 무작위배정 대조군 시험에서도 입증된 바와 같이, RA에 대해 확립된 토파시티닙 IR 5mg BID 정제와 토파시티닙 PR 정제(11mg QD)의 치료상 유사성.
- 전체 노출 측정 기준(Cavg)이 토파시티닙의 유효성을 예측하는 관련 PK 매개변수임을 입증한 RA에 대한 E-R 분석과 함께 PR 11mg QD와 IR 5mg BID 간 PK 매개변수의 유사성을 입증한 앞서 제시된 1상시험의 결과.
- IR 제형을 사용하여 Cavg를 반영하는 측정치가 유효성과 가장 밀접한 관련이 있음을 입증한 PsA 환자 및 PsO 환자에서의 유효성에 대한 E-R 분석.
- PK 항정상태에 비해 토파시티닙 유효성 항정상태에 도달한 시간이 지연되는 것은 (각 종단 E-R 분석에서 입증하는 바와 같이) RA, PsA를 포함한 여러 JAK 매개 염증성 질환 전반에서 일관되며, 적응증과는 관계없이

전체 노출 척도(Cavg)가 유효성과 관련성 높은 매개변수라는 결론을 뒷받침함.

<성인의 활동성 강직성 척추염(AS)>

- 활동성 AS 성인 환자의 치료를 위한 토파시티닙 PR 정제(11mg QD)의 사용 다음을 포함하는 종합적 근거에 의해 뒷받침됨.
  - pivotal 3상시험 A3921120 및 용량 범위 2b상시험 A3921119에서 입증된 AS 환자에서의 토파시티닙 IR 5mg BID 정제 유효성.
  - 실사용 근거뿐 아니라 무작위배정 대조 시험에서 입증된 대로 RA에 대해 확립된 토파시티닙 IR 5mg BID 정제와 토파시티닙 PR(11mg QD) 정제의 치료적 유사성.
  - 전체 노출 메트릭스(Cavg)가 토파시티닙의 유효성을 예측하기 위한 관련 PK 매개변수임을 입증한 RA에서의 E-R 분석에 따라, 11mg PR QD와 5mg IR BID 간 PK 매개변수의 유사성을 입증한 1상시험의 이전에 제공된 결과.
  - Cavg를 반영하는 측정치가 유효성과 가장 밀접하게 관련 있음을 입증한 IR 제형을 사용한 AS 환자에서의 유효성에 대한 E-R 분석.
  - 토파시티닙 유효성 항정상태 vs. PK 항정상태 달성의 시간 지연은 RA, PsA, AS를 포함한 여러 JAK 매개 염증성 장애 전반에서 일관되게 나타나며, 이는 전체 노출 척도(Cavg)가 적응증에 관계없이 유효성의 관련 매개변수라는 결론을 뒷받침함.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

<성인의 활동성 건선성 관절염(PsA)>

- PsA에서 토파시티닙 PR 11mg QD 정제의 안전성 프로파일이 PsA에서의 토파시티닙 IR 5mg BID 정제와 일치하고 RA에서의 IR 5mg BID 및 PR 11mg QD 정제의 안전성 프로파일과도 일치할 것으로 예상됨을 입증함.

<성인의 활동성 강직성 척추염(AS)>

- AS에서 토파시티닙 PR 11mg QD 정제의 안전성 프로파일이 AS에서의 토파시티닙 IR 5mg BID 정제와 일치하고 RA에서의 IR 5mg BID 및 PR 11mg QD 정제의 안전성 프로파일과도 일치할 것으로 예상됨을 입증함.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 건선성 관절염 및 강직성 척추염 환자를 대상으로 젤잔즈XR서방정11밀리그램에서 실시한 임상시험은 없으며, 신청사항에 대한 근거자료로 각 환자에 대한 노출-반응 보고서를 제출함. 이는 젤잔즈정5밀리그램에서 건선성 관절염 및 강직성 척추염 환자에 대한 효능·효과를 추가를 위해 제출했던 각각의 핵심 임상시험에 기반한 것임.
  - 젤잔즈XR서방정11밀리그램 품목허가 신청 시 젤잔즈5mg정과 젤잔즈XR서방정11mg의 생물학적동등성이 입증되었으며, RA에 대한 노출-반응 분석에서 젤잔즈5mg정과 젤잔즈XR서방정11mg의 유효성과 안전성 프로파일이 유사함을 확인한 바 있고,
  - 임상반응과 관련한 노출 매개변수는 C_{avg}로 류마티스관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염 모두 동일하고,
  - 젤잔즈정5mg에서 류마티스관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염의 안전성 프로파일이 유사함.

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

- 해당사항 없음

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국화이자제약(주)	허가일	2020.12.7.
제품명	젤잔즈XR서방정11밀리그램	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	Ver. 5.1 (2022.12.13.)
주성분 및 함량	1정(225.400 밀리그램) 중 토파시티닙시트르산염(별규) 17.771 밀리그램 - 토파시티닙(으)로서 11 밀리그램		
효능·효과	다음의 환자에서는 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용하여야 한다. - 다 음 - 가. 65세 이상 환자 나. 심혈관계 고위험군 환자 다. 악성 종양 위험이 있는 환자 **1. 류마티스 관절염** 메토트렉세이트에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 성인(만 18세 이상)의 중등증 내지 중증의 활동성 류마티스 관절염의 치료. 이 약은 단독투여 또는 메토트렉세이트나 다른 비생물학적 항류마티스제제(DMARDs)와 병용투여 할 수 있다. 이 약은 생물학적 항류마티스제제 또는 아자티오프린 및 사이클로스포린과 같은 강력한 면역억제제와 함께 사용해서는 안된다. **2. 건선성 관절염** 이전 항류마티스제제(DMARDs)에 적절히 반응하지 않거나, 내약성이 없는 성인(만 18세 이상)의 활동성 건선성 관절염(PsA)의 치료. 이 약은 메토트렉세이트나 다른 비생물학적 항류마티스제제(DMARDs)와 병용투여 한다. 건선성 관절염 환자에 대한 이 약 단독요법의 유효성은 연구되지 않았다. 이 약을 생물학적 항류마티스제제 또는 아자티오프린 및 사이클로스포린과 같은 강력한 면역억제제와 함께 사용해서는 안 된다. **3. 강직성 척추염** 기존 치료제에 적절히 반응하지 않는 활동성 강직성 척추염(AS) 성인(만 18세 이상) 환자의 치료. 이 약은 생물학적 항류마티스제제 또는 아자티오프린 및 사이클로스포린과 같은 강력한 면역억제제와 함께 사용해서는 안된다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

<table>
<tr><th>안전성 검토항목</th><th>의약품 감시계획</th><th>위해성 완화 조치방법*</th></tr>
<tr><td colspan="3">1. 중요한 규명된 위해성</td></tr>
<tr><td>• 정맥 혈전 색전 사건(DVT/PE)
• 호중구수 감소 및 호중구감소증
• 림프구수 감소 및 림프구감소증
• 헤모글로빈 수치 감소 및 빈혈
• 지질상승 및 고지혈증
• 트랜스아미나제 상승 및 약물유도 성간손상 가능성
• 심근경색증</td><td>• 시판 후 조사(PMS) 시험
• RA 레지스트리 연구</td><td rowspan="2">• 첨부문서
• 환자용 사용 설명서
• 의료전문가 대상 커뮤니케이션 활동(의료전문가에게 보내는 서한, 의료전문가를 위한 저널 정보)</td></tr>
<tr><td>• 중대한 감염 및 기타 중요 감염
• 대상포진 재활성화
• 비흑색종 피부암
• 폐암
• 림프종</td><td>• 시판 후 조사(PMS) 시험
• RA 레지스트리 연구
• RA 빅데이터 연구</td></tr>
<tr><td colspan="3">2. 중요한 잠재적 위해성</td></tr>
<tr><td>• 악성종양</td><td>• 시판 후 조사(PMS) 시험
• RA 레지스트리 연구
• RA 빅테이터 연구</td><td rowspan="3">• 첨부문서
• 환자용 사용 설명서
• 의료전문가 대상 커뮤니케이션 활동(의료전문가에게 보내는 서한, 의료전문가를 위한 저널 정보)</td></tr>
<tr><td>• 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</td><td rowspan="3">• 시판 후 조사(PMS) 시험
• RA 레지스트리 연구</td></tr>
<tr><td>• 골절
• 모든 원인 사망</td></tr>
<tr><td>• 진행성 다초점 백질뇌병증</td><td>-</td></tr>
</table>

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

*** 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)**