

의약품 품목허가 보고서

접수일자		2023.5.31.		접수번호	20230094379	
신청구분		신약				
신청인 (회사명)		한국화이자제약(주)				
제품명		리트폴로캡슐50밀리그램(리틀레시티닙토실산염)				
주성분명 (원료의약품등록 번호)		리틀레시티닙토실산염(수87-39-ND)				
제조/수입 품목		☐ 제조 ☒ 수입		전문/일반	☒ 전문 ☐ 일반	
제형/함량		경질캡슐제 1캡슐(180.333밀리그램) 중 리틀레시티닙토실산염 80.128밀리그램 (리틀레시티닙 (으)로서 50밀리그램)				
최종 허가 사항	허가일자	2024.9.				
	효능·효과	불임 참조				
	용법·용량	불임 참조				
	사용상의 주의사항	불임 참조				
	저장방법 및 사용기간	불임 참조				
	제조원	불임 참조				
	허가조건	불임 참조				
국외 허가현황		미국("23.6.23.), 유럽("23.9.18.), 일본("23.9.27.)				
허가부서		의약품허가총괄과		허가담당자	신나예 주무관, 이근아 사무관, 김영주 과장, 김상봉 국장	
심사부서		종양항생약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과		심사담당자	(안유) 이소라 주무관, 박소라 연구관, 안미령 과장, 김영립 부장 (기시) 최란 주무관, 강나루 연 구관, 고용석 과장 (RMP) 김보라 심사원, 박선임 사무관, 최희정 과장	
GMP* 평가부서		의약품품질과		GMP 담당자	최민영 심사원, 정수경 주무관, 정명훈 사무관, 김정연 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

성인 및 12세 이상의 청소년에서 중증 원형탈모증의 치료

○ 용법·용량

1. 투여시작 전 권장평가 및 예방접종

이 약 투여를 시작 전에 다음 평가를 수행한다:

- 결핵(TB) 감염 평가: 활동성 결핵환자에게는 이 약이 권장되지 않는다. 잠복결핵 환자 또는 잠복결핵 검사결과 음성이고 결핵 고위험군 환자의 경우, 이 약의 시작 전에 잠복 결핵에 대한 예방요법을 시작한다.
- 임상 지침에 따른 바이러스성 간염 선별검사: B형 간염 또는 C형 간염 환자에게 이 약은 권장되지 않는다.
- 절대림프구수(ALC)가 $500/\text{mm}^3$ 미만이거나 혈소판 수가 $100,000/\text{mm}^3$ 미만인 환자에게 이 약을 투여하지 않는다.
- 현행 예방접종 지침에 따라 예방접종을 실시한다.

2. 권장용량

이 약의 권장용량은 음식물 섭취와 상관없이 1일 1회 50 mg 경구 투여이다.

캡슐을 통째로 삼킨다. 이 약 캡슐을 으깨거나 쪼개거나 씹지 않는다.

복용을 잊은 경우, 다음 투여까지 남은 시간이 8시간 이상이면 가능한 빨리 복용하고, 8시간 미만이면 놓친 복용량을 건너뛰다. 이후에는 정기적으로 예정된 시간에 투여를 재개한다.

3. 간장애 환자

이 약은 경증(Child Pugh A) 또는 중등증(Child Pugh B) 간장애 환자에게 용량조절이 필요하지 않다. 중증(Child Pugh C) 간장애 환자에게 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

4. 신장애 환자

이 약은 경증($\text{eGFR } 60 - 90\text{mL/min}$ 미만), 중등증($\text{eGFR } 30 - 60\text{mL/min}$ 미만), 중증($\text{eGFR } 30\text{mL/min}$ 미만) 신장애 환자에게 용량조절이 필요하지 않다. 말기신장병(ESRD) 환자 또는 신장이식 환자에게 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

5. 투여 일시중단 또는 중단

투여의 일시중단이 필요한 경우, 6주 미만의 일시적인 투여중단은 다시 자란 두피 모발의 유의한 손실을 초래하지 않을 것으로 예상된다.

1) 혈액학적 이상

혈액학적 이상에 따른 이 약 투여 일시중단 또는 중단에 대한 권장사항은 표 1에 요약되어 있다.

표 1. 실험실검사 모니터링 지침

실험실검사	권장사항
혈소판 수	혈소판 수가 $50,000/\text{mm}^3$ 미만이면 투여를 중단한다.
림프구	ALC(절대 림프구 수)가 $500/\text{mm}^3$ 미만이면 투여를 일시중단해야 하며, ALC가 이 수치 이상으로 회복되면 재개할 수 있다.

ALC 및 혈소판 수는 투여시작 전, 투여시작 4주 후, 그 이후에는 일상적인 환자관리에 따라 측정하는 것을 권장한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 중대한 감염

이 약을 투여하는 환자들은 입원이나 사망으로 이어질 수 있는 중대한 감염이 발생할 위험이 증가할 수 있다.

염증성 질환의 치료에 사용되는 야누스키나제(JAK) 억제제에서 보고된 감염:

- 폐 또는 폐외 질환을 동반할 수 있는 활동성 결핵. 투여 전 및 투여 중에 잠복 결핵검사를 한다. 투여전에 잠복결핵 치료를 시작한다. 초기 잠복결핵 검사가 음성인 환자를 포함하여, 투여 중 활동성 결핵에 대해 모든 환자를 모니터링한다.
- 크립토кок우스증 및 폐포자충증을 포함한 침습성 진균 감염. 침습성 진균감염 환자는 국소보다는 전신 파종성질환으로 나타날 수 있다.
- 세균성, 대상포진을 포함한 바이러스성 및 기회감염성 병원체에 의한 기타감염.

활동성, 만성 또는 재발성 감염환자에게 이 약 투여를 시작하기 전에, 이 약 투여의 위험성 및 유익성을 신중히 고려해야한다. 투여 중 중대한감염이나 기회감염이 발생하면, 감염이 통제될 때까지 이 약 투여를 일시중단한다.

이 약을 투여하는 동안과 투여 후에 환자들에서 감염의 징후 및 증상발현을 주의 깊게 모니터링한다.

65세 이상의 환자에서 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용하여야 한다.

2) 사망률

최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상의 류마티스 관절염 환자를 대상으로 다른 JAK 억제제(토파시티닙)를 대상으로 진행된 대규모 무작위 시판 후 안전성 연구에서, TNF 억제제 대비 JAK 억제제(토파시티닙)로 치료받은 환자에서 갑작스러운 심혈관계 사망 등 모든 원인으로 인한 사망률이 더 높게 관찰되었다. 이 약 투여를 시작하거나 지속하기 전에 개별환자에서 유익성 및 위험성을 고려해야 한다.

3) 악성종양

이 약을 투여받은 환자에서 비흑색종 피부암을 포함한 악성종양이 보고되었다.

최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상의 류마티스 관절염 환자를 대상으로 다른 JAK 억제제(토파시티닙)를 대상으로 진행된 대규모 무작위 시판 후 안전성 연구에서, TNF 억제제 대비 다른 JAK 억제제(토파시티닙)로 치료받은 환자에서 악성종양(비흑색종 피부암 제외)의 발생률이 더 높았다.

류마티스 관절염 환자에서 림프종 및 폐암의 발생률이 TNF 억제제에 비해 다른 JAK 억제제(토파시티닙) 투여 환자에서 높았다. 현재 또는 과거 흡연자의 경우 추가적인 위험성이 증가한다.

65세 이상 환자, 현재 또는 과거 흡연자, 다른 악성종양 위험요인(예: 성공적으로 치료된 비흑색종 피부암을 제외하고 악성종양이 현재 있거나 병력이 있는 경우)이 있는 환자들의 경우 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용하여야 한다.

피부암 위험이 높은 환자에게는 주기적인 피부검사가 권장된다.

4) 주요 심혈관계 이상반응(MACE)

최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상의 류마티스 관절염 환자를 대상으로 다른 JAK 억제제(토파시티닙)를 대상으로 진행된 대규모 무작위 시판 후 안전성 연구에서, TNF 억제제 대비 다른 JAK 억제제(토파시티닙)로 치료받은 환자에서 주요 심혈관계 이상반응(심혈관계 사망, 심근경색 및 뇌졸중으로 정의됨)의 발생률이 높았다.

65세 이상의 환자, 현재 또는 과거 흡연자와, 다른 심혈관계 위험요인이 있는 환자는 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용하여야 한다.

중대한 심혈관계 사례의 증상과 이러한 증상이 발생할 경우 취해야 할 조치에 대해 환자에게 알려야 한다. 심근경색 또는 뇌졸중을 경험한 환자에서는 이 약 투여를 중단한다.

5) 혈전증

이 약을 투여받은 1명 환자에서 폐 색전증(PE)이 보고되었다. 리틀레시티닙 고용량 투여군 환자 1명에서 망막동맥 폐색이 보고되었다.

최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상의 류마티스 관절염 환자를 대상으로 다른 JAK 억제제(토파시티닙)를 대상으로 진행된 대규모 무작위 시판 후 안전성 연구에서, TNF 억제제 대비 다른 JAK 억제제(토파시티닙)로 치료받은 환자에서 폐색전증, 심부정맥혈전증, 동맥 혈전증 등 발생률이 높았다.

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

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 결핵을 포함한 중대한 활동성 감염이 있는 환자
- 3) 절대림프구수(ALC)가 $500/\text{mm}^3$ 미만이거나 혈소판 수가 $100,000/\text{mm}^3$ 미만인 환자
- 4) 임부 또는 임신가능성이 있는 여성, 수유부
- 5) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 만성 또는 재발성 감염 환자
- 2) 결핵에 노출된 적이 있는 환자
- 3) 중대한 감염이나 기회감염의 병력이 있는 환자
- 4) 풍토성 결핵 또는 진균증이 있는 지역에 거주하거나 여행한 적이 있는 경우
- 5) 감염에 취약할 수 있는 기저질환이 있는 환자
- 6) 중증(Child Pugh C) 간장애 환자
- 7) 말기신장병(ESRD) 환자 또는 신장이식 환자
- 8) 고령자

4. 이상반응

1) 임상시험 경험

임상시험은 매우 다양한 조건에서 수행되기 때문에, 한 약물의 임상시험에서 관찰된 이상반응 비율을 다른 약물의 임상시험에서 관찰된 비율과 직접 비교할 수 없으며, 실제 임상 현장에서 관찰되는 비율을 반영하지 않을 수 있다.

이 약의 안전성은 만 12세 이상의 전두 탈모 및 전신 탈모를 포함한 원형탈모증 피험자를 대상으로 한 3건의 무작위배정, 위약대조 임상시험과 1건의 장기간 임상시험에서 평가되었다. 2085 피험자-년 노출에 해당하는 총 1628명의 피험자가 이 약을 투여받았다. 이 약에 최소 1년 동안 노출된 피험자는 1011명이었다. 원형탈모증 임상시험의 위약대조 기간동안 총 668명의 피험자가 이 약에 노출되었으며, 130명은 최대 24주까지 1일 1회 50 mg으로 투여받았다. 피험자 연령의 중앙값은 만 33세였고, 피험자 105명(11.9%)은 만12세에서 만18세 미만이었으며, 피험자 22명(2.5%)은 만65세 이상이었다. 대부분의 피험자는 백인(70.7%)과 여성(63.6%)이었다.

투여군의 1% 이상에서 발생하고 위약 보다 더 높은 비율로 발생한 이상반응이 표 2에 제시되어있다. 이 약 50 mg을 투여한 총 2명(1.5%)의 피험자가 이상반응으로 인해 임상시험을 중단했다.

표 2. 원형탈모증 치료에 대한 이 약 임상시험에서의 이상반응^a

	이 약 50mg N=130 n(%)	위약 N=213 n(%)
두통 ^b	14(10.8)	18(8.5)
설사 ^c	13(10.0)	8(3.8)
여드름 ^d	8(6.2)	10(4.7)
발진 ^e	7(5.4)	2(0.9)
두드러기	6(4.6)	3(1.4)
모낭염	4(3.1)	4(1.9)
발열	4(3.1)	0
아토피 피부염	3(2.3)	1(0.5)
어지러움	3(2.3)	3(1.4)
혈중 크레아틴 인산 활성효소 증가	2(1.5)	0
대상포진	2(1.5)	0
적혈구 수 감소	2(1.5)	0
구내염	2(1.5)	0
a. 피험자의 1% 이상에서 보고되었으며, 최대 24주까지 위약보다 높은 비율로 보고되었다.		
b. 두통에는 두통과 편두통이 포함된다.		
c. 설사에는 설사와 잦은 배변이 포함된다.		
d. 여드름에는 여드름과 농포성 여드름이 포함된다.		
e. 발진에는 발진과 알레르기성 피부염이 포함된다.		

2) 특정 이상반응

아래에 보고된 모든 이상반응에 대한 노출 보정 발생률은 임상시험 규모에 따라 보정되었다.

(1) 전반적인 감염

위약대조 시험의 최대 24주 동안 위약 투여군 66명의 피험자(100 피험자-년당 80.35)와 이 약 50 mg 투여군 43명의 피험자(100 피험자-년당 74.53)에서 전반적인 감염이 보고되었다. 장기 임상시험을 포

합한 임상시험에서 이 약 50 mg 이상을 투여한 645명의 피험자(100 피험자-년당 50.71)에서 전반적인 감염이 보고되었다.

(2) 중대한 감염

위약대조 시험의 최대 24주 동안 시험된 모든 리틀레시티닙 용량에서 3명의 피험자가 중대한 감염을 보고하였다. 장기 시험을 포함한 임상시험 전반에 걸쳐 이 약 50 mg 이상을 투여한 12명의 피험자(100 피험자-년당 0.66)에서 중대한 감염이 보고되었다. 가장 흔한 중대한 감염은 충수염, 코로나 19 감염(폐렴 포함) 및 패혈증과 관련이 있었다.

(3) 대상 포진

위약대조 시험의 최대 24주 동안 시험된 모든 리틀레시티닙 용량에 걸쳐 4명의 피험자 및 위약투여 피험자 0명에서 대상포진을 보고했다. 장기 시험을 포함한 임상시험에서 이 약 50 mg 이상을 투여한 피험자 21명(100 피험자-년당 1.17)에서 대상포진이 보고되었다. 위약대조 시험의 리틀레시티닙 고용량을 투여한 피험자 1명(100 피험자-년당 0.50)과 이 약 50 mg 이상을 투여한 피험자 2명(100 피험자-년당 0.1)에서 다중피부절 대상포진의 기회감염이 보고되었다.

(4) 악성종양

위약대조 시험의 최대 24주 동안 리틀레시티닙 고용량을 투여받은 피험자 1명(100피험자-년당 1.33)에서 1건의 악성종양(유방암)이 보고되었고, 위약을 투여받은 피험자에서는 악성종양이 보고되지 않았다. 장기 시험을 포함한 임상시험에서 이 약 50 mg 이상으로 투여받은 7명의 피험자(100 피험자-년당 0.37)에서 비흑색종피부암(NMSC)을 제외한 악성종양이 보고되었다.

(5) 혈전색전증

장기 시험을 포함한 임상시험 전반에 걸쳐 이 약을 투여한 1명의 피험자(100 피험자-년당 0.06)에서 폐색전증이 보고되었다. 1건의 망막동맥폐색과 1건의 급성 심근경색이 보고되었다.

(6) 두드러기

위약대조 시험에서 최대 24주 동안 시험된 모든 리틀레시티닙 용량을 투여받은 피험자 28명과 위약을 투여받은 피험자 3명에서 두드러기가 보고되었다. 두드러기 발생률은 리틀레시티닙 50 mg을 투여받은 피험자에서 100 피험자-년당 8.23이었고, 위약을 투여받은 피험자에서 100 피험자-년당 4.03이었다. 장기 시험을 포함한 임상시험 전반에 걸쳐 이 약 50 mg 이상을 투여한 피험자 76명에서 두드러기가 보고되었다. 통합 안전성 분석에서 리틀레시티닙 50 mg 이상으로 투여한 모든 피험자 중 두드러기 발생률은 100 피험자-년당 4.10이었다. 최초 사례 발생까지 시간의 중앙값은 8주였고, 두드러기 지속기간의 중앙값은 7일이었다. 대부분의 사례의 중증도는 경증에서 중등증이었다.

(7) 림프구 수 감소

장기 시험을 포함한 임상시험의 이 약 50 mg을 투여한 피험자 1명(0.1% 미만)에서 ALC가 $500/\text{mm}^3$ 미만으로 확인되었다. 만 65세 이상의 피험자에서 연령은 낮은 ALC의 위험인자로 나타났다.

(8) 혈소판 수 감소

위약대조 시험에서 최대 24주 동안 이 약 투여는 혈소판 수 감소와 관련이 있었다. 혈소판에 대한 최대 영향은 4주 이내에 관찰되었으며, 그 후 지속적인 투여로 혈소판 수치는 낮은 수준에서 안정하게 유지되었다. 장기 시험을 포함한 임상시험의 피험자 1명(0.1% 미만)에서 혈소판 수가 $100,000/\text{mm}^3$ 미만인 것으로 확인되었다. 혈소판 수가 $75,000/\text{mm}^3$ 미만으로 확인된 피험자는 없었다.

(9) 크레아틴인산활성효소(CPK) 상승

위약대조 시험의 최대 24주 동안 이 약 50 mg을 투여받은 피험자 2명(1.5%) 및 위약투여군 0명에서 혈액 크레아틴인산활성효소 증가가 보고되었다.

(10) 간 효소 상승

위약대조 시험의 최대 24주 동안 이 약을 투여받은 피험자에서 간 효소가 정상상한치(ULN)의 3배 이상 상승하는 사례가 관찰되었다.

5. 일반적 주의

1) 중대한 감염

이 약 투여 환자에서 중대한 감염이 보고되었다. 가장 빈번한 중대한 감염은 충수염, 코로나 19 감염 (폐렴 포함) 및 패혈증이었다. 기회감염 중, 이 약 투여군에서 다중피부절 대상포진이 보고되었다. 활동성, 중대한 감염 환자에서 이 약의 사용을 피한다. 다음의 환자에서 이 약 투여를 시작하기 전에 치료의 위험성 및 유익성을 고려한다.

- 만성 또는 재발성 감염
- 결핵에 노출된 적이 있는 경우
- 중대한 감염이나 기회감염의 병력이 있는 경우
- 풍토성 결핵 또는 진균증이 있는 지역에 거주하거나 여행한 적이 있는 경우
- 감염에 취약할 수 있는 기저질환이 있는 경우

이 약을 투여하는 동안 및 투여 후, 감염의 징후와 증상이 발현하는 지 환자를 주의깊게 모니터링한다. 환자에게 중대한 감염이나 기회감염이 발생하면 이 약 투여를 일시중단한다. 이 약 투여 중 새로운 감염이 발생한 환자는 면역저하 환자에게 적절한, 신속하고 완전한 진단검사를 실시해야 하고, 적절한 항균요법을 시작해야하며, 환자를 주의깊게 모니터링해야 한다. 감염이 통제되면 이 약을 재개할 수 있다.

(1) 결핵

투여를 시작하기 전에 결핵환자를 선별한다. 활동성 결핵환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다. 잠복성 결핵으로 새로 진단 받았거나 이전에 치료되지 않은 잠복성 결핵환자의 경우, 이 약 투여를 시작하기 전에 항결핵 요법을 시작해야 한다. 잠복성 결핵 검사결과가 음성인 환자의 경우, 이 약 투여를 시작하기 전에 고위험 환자에게 항결핵 요법을 고려하고, 이 약을 투여하는 동안 결핵 고위험 환자를 선별하는 것을 고려한다.

(2) 바이러스 재활성화

헤르페스 바이러스 재활성(예: 대상포진)을 포함한 바이러스 재활성이 임상시험에서 보고되었다. 환자에게 대상포진이 발생하면, 해소될 때까지 일시적 투여중단을 고려해야 한다.

임상지침에 따라 이 약 투여를 시작하기 전에 바이러스성간염 선별검사를 수행해야 한다. HIV 감염, B형 또는 C형 간염 감염의 증거가 있는 환자는 임상시험에서 제외되었다.

2) 과민성

임상시험 중 이 약 투여군에서 아나필락시스 반응, 두드러기 및 발진을 포함하는 중대한 반응이 관찰되었다. 임상적으로 유의미한 과민반응이 발생하는 경우, 이 약을 중단하고 적절히 치료한다.

3) 예방접종

이 약을 투여받은 환자의 백신접종 반응에 대한 자료는 없다. 약독화 생백신의 사용은 투여 중 또는 투여시작 직전에는 피해야 한다. 이 약 투여를 시작하기 전에 현재 예방접종지침에 따라, 환자에게 대상포진 예방접종을 포함한 모든 예방접종을 실시하는 것을 권장한다.

4) 면역억제제

다른 JAK 억제제, 생물학적 면역조절제, 사이클로스포린 또는 다른 강력한 면역억제제와의 병용투여는 권장되지 않는다.

5) 신경학적 사건

비글견 만성독성시험에서 이 약과 관련된 신경 축삭 이상증이 관찰되었다. 원인불명의 신경학적 증상이 발생하는 경우 이 약의 투여를 중단한다.

6. 상호작용

1) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향

표 3은 다른 약물에 영향을 미치는 임상적으로 유의한 약물 상호작용을 포함한다.

표 3. 다른 약물에 영향을 미치는 임상적으로 유의한 상호작용

작은 농도 변화가 중대한 이상반응을 야기할 수 있는 CYP3A 기질	
임상적 영향	리틀레시티닙은 CYP3A 억제제이다. 이 약과 CYP3A 기질의 약물을 병용투여시 CYP3A 기질의 AUC 및 Cmax가 증가하여, 이들 기질 약물의 이상반응 위험이 증가할 수 있다.
중재	이 약과 CYP3A 기질의 약물을 병용투여 시 작은 농도 변화도 중대한 이상반응을 야기할 수 있으므로, CYP3A 기질 약물의 허가사항에 따라 추가적인 모니터링 및 용량조절을 고려한다.
작은 농도 변화가 중대한 이상반응을 야기할 수 있는 CYP1A2 기질	
임상적 영향	리틀레시티닙은 CYP1A2 억제제이다. 이 약과 CYP1A2 기질의 약물을 병용투여시 CYP1A2 기질의 AUC 및 Cmax가 증가하여, 이들 기질 약물의 이상반응 위험이 증가할 수 있다.
중재	이 약과 CYP1A2 기질의 약물을 병용투여 시 작은 농도 변화도 중대한 이상반응을 야기할 수 있으므로, CYP1A2 기질 약물의 허가사항에 따라 추가적인 모니터링 및 용량조절을 고려한다.

2) 다른 약물이 이 약에 미치는 영향

표 4는 이 약에 영향을 미치는 임상적으로 유의한 약물 상호작용을 포함한다.

표 4. 이 약에 영향을 미치는 임상적으로 유의한 상호작용

CYP3A 유도제	
임상적 영향	강력한 CYP3A 유도제(예: 리팜피신)와 병용투여는 이 약의 AUC 및 Cmax가 감소하여, 임상반응의 손실 또는 감소를 초래할 수 있다.
중재	강력한 CYP3A 유도제와의 병용투여는 권장되지 않는다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약의 임부에서의 약물과 관련된 주요 선천적 결함, 유산, 산모 또는 태아에 대한 다른 이상반응의 위험성을 확인할 수 있는 자료는 충분치 않다. 동물 생식시험에서 기관형성 동안 임신한 랫드와 토끼에 리틀레시티닙 경구투여는 AUC 비교를 기준으로 사람 최대 권장용량(MRHD)의 각각 49배 및 55배에 해당하는 노출에서 태아독성 및 태아기형을 야기했다.

이 약의 신청 적응증에 대하여 주요 선천적결함 및 유산의 기저위험(background risk)은 알려져 있지 않다. 모든 임신에는 선천적결함, 유산, 또는 기타 이상 결과의 위험이 있다.

2) 수유부

리틀레시티닙의 모유 내 존재, 모유수유한 영아에 미치는 영향 또는 모유생성에 대한 영향에 대한 자료는 없다. 리틀레시티닙은 수유 중인 랫드의 모유에 존재한다. 약물이 동물 모유에 존재할 경우, 사람 모유에도 존재할 가능성이 크다. 중대한 감염 및 악성종양의 위험과 같은 성인에서 중대한 이상반응이 있으므로, 여성에게 이 약을 투여하는 동안과 마지막 투여 후 약 14시간동안(소실 반감기의 약 6배)에는 모유수유를 하지 않도록 권고한다.

수유 중인 랫드에 리틀레시티닙 30 mg/kg을 단회 경구투여한 후, 시간 경과에 따른 모유 중 리틀레시티닙의 농도는 혈장 내 농도보다 높았다. 평균 모유 대 혈장 AUC 비율은 2.2였다.

3) 가임 여성에서의 피임

이 약은 피임을 하지 않는 가임 여성에게 권고되지 않는다. 가임 여성은 이 약 투여 중 및 최종투여 후 1개월동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

만12세 이상의 소아환자에서 원형탈모증 치료에 대한 이 약의 안전성과 유효성이 확립되었다. 만12세 이상에서 만18세 미만 총181명의 소아환자가 원형탈모증 임상시험에 등록되었으며, 원형탈모증이 있는 만12세 이상에서 만18세 미만 105명의 소아환자가 핵심(pivotal), 이중맹검, 위약대조시험(시험 AA-I)에 무작위배정되었다. 유효성은 소아와 성인환자 간에 일치했다. 소아환자의 이상반응 프로파일은 성인과 유사하였다.

만12세 미만의 소아환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

만65세 이상의 환자에서 용량조절은 필요치 않다.

원형탈모증 임상시험에 등록된 총28명의 환자는 만65세 이상이었고, 만75세 이상은 없었다. 만65세 이상의 환자가 젊은 성인환자와 다르게 반응하는지 여부를 판단하기에 이 약 임상시험의 환자수가 충분치 않았다.

일반적으로 고령자에서 감염 발생률이 높기 때문에 고령자에 투여시 주의해야 한다.

10. 임상검사치에의 영향

1) 이 약 투여는 림프구 및 혈소판 감소와 관련되었다.

이 약을 시작 전에 ALC 및 혈소판 수치를 측정한다. 이 약 투여시작 후, ALC 및 혈소판 수 이상에 따라 투여의 일시중단 또는 영구중단이 권장된다.

2) 간 효소 상승

이 약 투여는 위약에 비해 간 효소 상승 발생률 증가와 관련되었다. 이 약 임상시험에서 ALT가 정상상한치(ULN)의 5배 이상 증가 및 AST가 ULN 대비 5배 이상 증가한 환자가 관찰되었다. 베이스라인에서 평가후 일상적인 환자 관리에 따라 평가한다. 약물로 인한 간 손상의 잠재적 사례를 확인하기 위해 간 효소 상승의 원인을 즉시 조사하는 것이 권장된다. ALT 또는 AST의 증가가 관찰되고 약물로 인한 간손상이 의심되는 경우, 이러한 진단이 배제될 때까지 이 약을 일시중단한다.

3) 크레아틴인산활성효소(CPK) 상승

이 약의 투여는 위약에 비해 크레아틴인산활성효소 상승의 발생률 증가와 관련이 있었다.

11. 과량투여시의 처치

이 약은 임상시험에서 최대 800 mg까지 단회경구용량으로 투여되었다. 이상반응은 저용량에서 관찰된 것과 유사했으며 특정 독성은 확인되지 않았다. 건강한 성인 자원자에게 최대 800 mg 단회 경구용량 투여를 포함한 약동학(PK) 자료에 따르면 투여량의 90% 이상이 48시간내에 소실될 것으로 예상된다.

이 약 과량투여에 대한 특정 해독제는 없다. 치료는 대증적이고 보조적이어야 하며, 이상반응의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링해야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 의약품은 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 따른 사고 발생이나

의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 작용기전

이 약은 키나제 억제제이다.

리틀레시티닙은 아데노신삼인산(ATP) 결합부위를 차단하여 간세포암종(TEC) 키나제 계열에서 발현되는 야누스키나제3(JAK3) 및 티로신키나제를 비가역적으로 억제한다. 세포 환경에서, 리틀레시티닙은 JAK3 의존적 수용체에 의해 매개되는 사이토카인 유도 STAT 인산화를 억제한다. 또한 리틀레시티닙은 TEC키나제 계열 구성원에 의존적인 면역 수용체의 신호전달을 억제한다. 투여 효과와 특정 JAK 또는 TEC계열 효소의 억제 관련성은 현재 알려져 있지 않다.

(2) 약리학

<림프구 아형>

원형탈모증 환자에서 이 약 투여는 절대림프구수, T림프구(CD3) 및 T림프구 아형(CD4 및 CD8)의 용량의존적인 초기 감소와 연관되었다. 또한 NK세포(CD16/56)의 용량 의존적 초기감소가 있었고, 이는 48주차까지 더 낮은 수준에서 안정적으로 유지되었다.

50 mg 1일 1회 용량에서, 림프구 수치 중앙값의 초기 감소가 있었고 이는 48주차까지 일관되게 유지되었다. 어떤 투여군에서도 B 림프구(CD19) 변화는 관찰되지 않았다.

<심장 전기생리학>

원형탈모증 환자에서 1일 1회 50mg의 평균 최대 노출의 12배에서, QTc 간격의 임상적으로 관련된 영향은 없었다.

2) 약동학

리틀레시티닙 AUC_{0-τ} 및 C_{max}는 200 mg까지 대략 용량 비례 방식으로 증가한다. 항정상태는 약 4일째에 도달했다.

(1) 흡수

리틀레시티닙의 절대 경구 생체이용률은 약 64%이다. 리틀레시티닙의 최고 혈장농도는 경구 투여 후 1시간 이내에 도달했다.

<음식물의 영향>

음식물은 리틀레시티닙의 전신 노출에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않는다. 고지방식사와 리틀레시티닙 100 mg 캡슐의 병용은 리틀레시티닙 C_{max}을 ~32% 감소시켰고, AUC_{inf}를 11%까지 증가시켰다. 임상시험에서 리틀레시티닙은 음식에 상관없이 투여되었다.

(2) 분포

순환하는 리틀레시티닙의 약 14%가 혈장 단백질에 결합한다.

(3) 소실

리틀레시티닙의 평균 최종 반감기 범위는 1.3-2.3시간이다.

<대사>

리틀레시티닙의 대사는 총 대사의 25% 이상 기여하는 단일경로 없이, 여러 경로에 의해 매개된다. 이러한 경로에는 다음이 포함된다:

- 글루타티온 S-트랜스페라제(GST): 세포질 GST A1/3, M1/3/5, P1, S1, T2, Z1 및 마이크로솜 GST 1/2/3
- CYP 효소(CYP3A, CYP2C8, CYP1A2, CYP2C9)

(4) 배설

방사성표지 리틀레시티닙 투여량의 약 66%가 소변으로, 20%가 대변으로 배설된다. 리틀레시티닙 투여량의 약 4%가 미변화체로 소변으로 배설된다.

(5) 특수 모집단

연령(만 12-73세), 체중, 성별, GST 유전자형 및 인종에 따라 리틀레시티닙의 약동학에서 임상적으로 관련된 차이는 관찰되지 않았다.

<신장에 환자>

매칭된 정상 신기능 참가자의 AUC₂₄와 비교하여 중증 신장애 환자(추정 사구체 여과율(eGFR) 30mL/min 미만)에서 관찰된 AUC₂₄는 55.2% 더 높았다. 이 차이는 임상적으로 관련된 것으로 간주되지 않는다. 경증(eGFR 60 - 90mL/min 미만) 또는 중등증(eGFR 30 - 60mL/min 미만) 신장애 환자에서 임상적으로 유의한 리틀레시티닙 노출 증가가 예상되지 않으므로 연구되지 않았다. 환자의 eGFR 및 신장기능 상태는 신장질환에서의 식이변경(MDRD) 공식을 사용하여 분류했다. 리틀레시티닙은 말기신장병(ESRD) 환자 또는 신장이식 환자에 대해 연구되지 않았다.

<간장애 환자>

정상 간기능 환자에 비해 중등증(Child Pugh B) 간장애 환자에서 리틀레시티닙 AUC₂₄가 18.5% 증가했다. 리틀레시티닙은 경증(Child Pugh A) 간장애 환자에서 임상적으로 관련된 노출증가가 예상되지 않으므로 연구되지 않았다.

리틀레시티닙은 중증(Child Pugh C) 간장애 환자에 대해 연구되지 않았으며, 사용이 권장되지 않는다.

(6) 약물 상호작용 시험

<임상시험>

- 다른 약물이 리틀레시티닙에 미치는 영향

병용투여 약물이 리틀레시티닙의 약동학에 미치는 영향은 표 5에 제시되어 있다.

표 5. 병용투여 약물이 있는 상태에서 리틀레시티닙의 약동학 변화

병용 투여 약물	병용 투여 약물 요법	리틀레시티닙 용량	비율 ^a (90% 신뢰구간)	
			C _{max}	AUC _{inf}
강력한 CYP3A 억제제: 이트라코나졸 ^b	200mg 1일 1회 x 5일	30mg	1.03 (0.83, 1.27)	1.15 (1.05, 1.27)
강력한 CYP 효소 유도제: 리팜피신	600mg 1일 1회 x 8일	50mg	0.75 (0.63, 0.89)	0.56 (1.52, 1.60)
a C _{max} 및 AUC _{inf} 비율은 리틀레시티닙과 해당 약물의 병용투여 대비 리틀레시티닙 단독 투여를 비교한다.				
b CYP3A 억제제와의 약물 상호작용은 임상적으로 유의하지 않다.				

- 리틀레시티닙이 다른 약물에 미치는 영향

리틀레시티닙이 병용투여 약물의 약동학에 미치는 영향은 표 6에 제시되어 있다.

표 6. 리틀레시티닙이 있는 상태에서 병용투여 약물의 약동학 변화

병용 투여 약물	병용 투여 약물 요법	비율 ^a (90% 신뢰구간)	
		C _{max}	AUC _{inf}
경구 피임제: 에티닐에스트라디올 및 레보노르게스트렐 ^b	50mg 1일 1회 x 11일	에티닐에스트라디올: 0.92 (0.84, 1.01) 레보노르게스트렐: 0.80 (0.73, 0.88)	에티닐에스트라디올: 0.98 (0.91, 1.06) 레보노르게스트렐 ^c : 0.88 (0.83, 0.93)
민감한 CYP3A 기질: 미다졸람	200mg 1일 1회 x 11일 ^c	1.81 (1.48, 2.21)	2.69 (2.16, 3.36)

민감한 CYP1A2 기질: 카페인	200mg 1일 1회 x 9일 ^c	1.10 (1.04, 1.16)	2.65 (2.34, 3.00)
민감한 CYP2B6 기질: 에파비렌즈 ^b	200mg 1일 1회 x 11일 ^c	0.88 (0.77, 1.01)	1.00 ^f (0.95, 1.04)
민감한 CYP2C 기질: 톨부타미드 ^b	200mg 1일 1회 x 10일 ^c	1.03 (0.97, 1.10)	0.99 (0.92, 1.07)
민감한 OATP1B1, BCRP 및 OAT3 기질: 로수바스타틴 ^b	200mg 1일 1회 x 10일 ^c	0.73 (0.63, 0.83)	0.87 (0.75, 1.01)
민감한 OCT1 기질: 수마트립탄 ^b	400mg 단회 용량 병용 투여 ^d	0.87 (0.73, 1.03)	1.30 (1.17, 1.44)
	수마트립탄 투여 8시간 전 400mg 단회 용량 ^d	1.50 (1.26, 1.78)	1.50 (1.35, 1.66)
a C_{max} 및 AUC_{inf} 비율은 리틀레시티닙과 해당 약물의 병용투여 대비 해당 약물의 단독 투여를 비교한다. b 경구 피임제, CYP2B6 기질, CYP2C 기질, OATP1B1, BCRP, OAT3 및 OCT1 수송체의 기질에 대한 리틀레시티닙과의 약물 상호작용은 임상적으로 유의하지 않다. c 허가된 권장용량의 4배에 해당하는 리틀레시티닙 용량. d 허가된 권장용량의 8배에 해당하는 리틀레시티닙 용량. e 레보노르게스트렐의 소실단계가 잘 특징되지 않았기 때문에 레보노르게스트렐의 AUC_{inf} 대신 AUC_{last} 가 보고되었다. f 에파비렌즈의 AUC_{0-72} 가 보고되었다.			

• In vitro 시험

CYP 관련 경로: 리틀레시티닙은 CYP2D6의 억제제가 아니다.

다른 대사 경로: 리틀레시티닙은 UGT(uridine 5' diphospho glucuronosyltransferase; UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 및 UGT2B7), GST 또는 설포트랜스페라제(SULT)의 억제제가 아니다.

운반체 시스템: 리틀레시티닙은 P-당단백질(P-gp) 또는 담즙산염 배출 펌프(BSEP)의 억제제가 아니다.

3) 임상시험

이 약의 안전성 및 유효성은 전두 탈모(AT) 및 전신 탈모(AU)를 포함한 두피 모발손실이 50%이상인 만 12세 이상 원형탈모증 피험자를 대상으로 1개의 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 시험(시험 AA-I)에서 평가되었다.

시험 AA-I은 48주동안 다음 투여요법 중 하나에 무작위배정된 총 718명의 피험자를 평가했다:

가. 4주 동안 1일 1회 200 mg 투여 후, 44주 동안 1일 1회 50 mg

나. 4주 동안 1일 1회 200 mg 투여 후, 44주 동안 1일 1회 30 mg

다. 48주 동안 1일 1회 50 mg

라. 48주 동안 1일 1회 30 mg

마. 48주 동안 1일 1회 10 mg

바. 24주 동안 위약투여 후, 4주 동안 200 mg 1일 1회 그리고 20주 동안 50 mg 1일 1회

사. 24주 동안 위약투여 후, 24주 동안 50 mg 1일 1회.

이 약의 권장용량은 1일 1회 50 mg이며, 이 용량에 대한 결과는 아래를 참고한다.

모든 투여군에서 피험자의 62.1%는 여성, 68%는 백인, 26%는 아시아인, 4%는 흑인 또는 아프리카계 미국인이었다. 대부분의 피험자(85%)의 평균 연령은 만 33.7세 성인(만18세 이상)이었다. 만12세에서 만18세 미만 피험자 총 105명(15%)과 만65세 이상 피험자 20명(3%)이 등록되었다. 평균 베이스라인 탈모중증도 평가도구(SALT) 점수는 투여군에서 88.3-93.0이었다. 베이스라인에서 전두 탈모(AT)/전신 탈모(AU)가 없는 피험자의 평균 SALT 점수는 78.3-87.0이었다. 대부분의 피험자는 투여군 전반에 걸쳐 베이스라인에서 눈썹(83%) 및 속눈썹(75%) 이상을 보였다.

원형탈모증 진단 후 기간의 중앙값은 6.9년이었고, 현재 원형탈모증의 기간 중앙값은 2.5년이였다. 무작위배정은 베이스라인 SALT 점수 100을 기준으로 AT/AU 상태에 따라 계층화되었고, 피험자의 46%가 AT/AU로 분류되었다.

(1) 임상반응

두피 탈모의 평가는 SALT 점수를 기반으로 했다. 제24주차에 이 약은 위약에 비해 SALT 20이하 반응(두피 탈모가 20%이하) 및 SALT 10 이하 반응(두피 탈모가 10% 이하)을 보인 피험자의 비율이 높았다(표 7). 방문시점별 SALT 20 이하 반응을 달성한 피험자의 비율은 그림1과 같다.

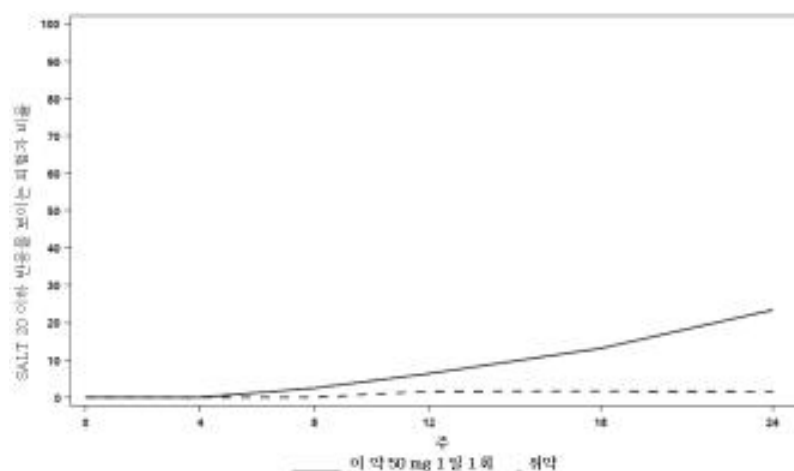
표 7. 제24주차에 SALT 척도에 반응을 보인 피험자의 비율

	이 약 50 mg 1일 1회 (QD) (N=130) 반응자 %	위약 (N=131) 반응자 %	위약 대비 차이 (95% CI)
SALT20 이하 반응 ^a	23.0	1.6	21.4 (13.4, 29.5)
SALT10 이하 반응 ^b	13.4	1.5	11.9 (5.4, 18.3)

CI = 신뢰 구간, N = 총 환자 수, SALT = 탈모증증도 평가도구.

- a. SALT 20 이하 반응자는 두피 탈모가 20% 이하인 피험자였다. SALT 점수의 범위는 0-100이며, 0=두피 탈모 없음, 100=전체 두피 탈모이다.
b. SALT 10 이하 반응자는 두피 탈모가 10% 이하인 피험자였다.

그림 1. 제24주차까지 SALT20 이하 반응자



SALT = 탈모 증증도 평가 도구

4) 비임상 독성

(1) 발암성 시험

2년 간의 랫드 발암성시험에서 리틀레스티닙 100 mg/kg/day (AUC 기준 MRHD의 29배) 투여는 암컷 랫드 통합 양성 및 악성 흉선종 및 수컷 랫드 갑상선 여포선종과 통합 여포선종 및 암종의 발생률을 증가시켰다. 리틀레스티닙 관련 종양은 최대 30 mg/kg/day(AUC 기준 MRHD의 6.3배) 용량에서 발견되지 않았다. 6개월간의 Tg.rasH2 마우스 발암성 시험에서 최대 300 mg/kg/day 용량까지 리틀레스티닙 관련 종양은 발견되지 않았다.

(2) 돌연변이성

리틀레스티넵은 박테리아 복귀돌연변이시험(Ames 분석)에서 변이원성이 아니었다. 리틀레스티넵은 TK6 세포의 체외(in vitro) 소핵 분석에서 양성이었다. 그러나 기전적 시험(mechanistic studies)에서 리틀레스티넵은 수적이상(aneugenic)으로 판단되었고 임상적으로 관련된 유전독성 우려를 보이지 않는다. 또한 In vivo 랫드의 골수 소핵분석 결과에 따르면, 리틀레스티넵은 최대 400 mg/kg/day 용량에서 염색체의 수적이상(aneugenic)이나 구조적이상(clastogenic)을 유발하지 않았다.

(3) 수태능 장애

리틀레스티넵은 최대 200 mg/kg/day(AUC 비교 기준 MRHD의 55배) 용량까지 암컷 랫드의 수태능에 영향을 미치지 않았다. 200 mg/kg/day(AUC 기준 MRHD의 55배)에서 수컷 랫드의 수태능 영향이 나타났다(리틀레스티넵을 투여한 수컷과 교미한 비투여 암컷에서 착상전 소실이 증가하여 착상부위 감소와 이에 따른 자손 감소). 최대 60 mg/kg/day(AUC 비교 기준 MRHD의 14배) 용량에서 수컷 수태능 대한 영향은 없었다. 모든 용량에서 정자형성(정자수, 생산율, 운동성 또는 형태)에 대한 영향은 나타나지 않았다.

임신한 랫드의 배태자 발달시험에서, 임신 제6일부터 17일까지 리틀레스티넵을 경구투여한 결과 175 mg/kg/day(AUC 비교 기준 MRHD의 49배) 이상 용량에서 태자 체중감소와 태자 골격기형(척추 및 갈비뼈 기형) 및 변형(골화 지연)이 발생했다. 325 mg/kg/day(AUC 비교 기준 MRHD의 102배)에서 모체독성(체중 감소)도 나타났다. 75 mg/kg/day(AUC 비교 기준 MRHD의 16배)에서는 발달독성이 없었다.

임신한 토끼의 배태자 발달시험에서 임신 제7일부터 19일까지 리틀레스티넵을 경구투여한 결과 75 mg/kg/day(AUC 비교 기준 MRHD의 55배)에서 평균 태자 체중감소와 내장기형(신장 위치이상), 골격기형(과잉 흉골분절, 흉곽궁 손실 및/또는 흉추 융합증), 골격변이(골화 지연)의 증가가 발생했다. 최대 25 mg/kg/day(AUC 기준 MRHD의 12배) 용량에서는 발달독성이 없었다.

랫드의 출생전후 발달시험에서 임신 제6일부터 수유 제20일까지 리틀레스티넵을 경구투여한 결과 최대 75 mg/kg/day(AUC 비교 기준 MRHD의 14배) 용량에서 출생 전후 발달에 영향을 미치지 않았다. 175 mg/kg/day(AUC 비교 기준 MRHD의 41배)에서 리틀레스티넵은 출생후 생존율 감소와 새끼 체중감소를 유발했으며, 이는 두 성별 모두에서 성적 성숙지연과 상관관계가 있었다. F1 세대의 사육된 암컷도 175 mg/kg/day에서 낮은 평균 황체수를 보였다.

(4) 동물 독성학 및 약리학

개를 대상으로 한 2건의 9개월 경구 반복투여 독성시험에서 용량과 관련된 가역적 축삭 이상증이 20 mg/kg/day(AUC 비교 기준 MRHD의 14배) 이상 용량에서 뇌간, 척수, 좌골신경, 미주신경의 신경가지 및 위장관의 근육신경총/점막밑 신경총에서 나타났다. 뇌간 청각 유발 전위(BAEP) 시험에서 40 mg/kg/day(AUC 비교 기준 MRHD의 33배)일 때 리틀레스티넵 관련 축삭 이상증은 이상 가역적 난청 및 파형 결손을 유발했다. 뇌간 청각 유발 전위(BAEP) 결손은 투여 7개월에 처음 나타났고 투여 종료까지 지속되었다. 투여 종료 후 6개월째에 청각 역치 결손은 나타나지 않았다. 뇌간 청각 유발 전위(BAEP) 결손은 20 mg/kg/day 이하의 용량에서 나타나지 않았다. 추가적인 기전에 대한 시험에서 리틀레스티넵 관련 난청이 JAK3 또는 TEC계열 키나제 억제에 의해 직접적으로 발생하지 않는다는 예비적 증거가 제시되었으나, 개의 축삭 이상증에 대한 기저 기전은 확인되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1-25° C) 보관, 제조일로부터 30개월

○ 제조원

수입(수입자), 한국화이자제약(주), 대한민국, 서울특별시 중구 퇴계로 100, 5층, 6층

전공정위탁제조(제조의뢰자), Pfizer Inc., 미국, 66 Hudson Boulevard East New York, NY 10001 USA

전공정위탁제조(제조사), Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, 독일, Mooswaldallee 1, 79108 Freiburg Im Breisgau, Germany

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 리틀레시티닙토실산염

- 등록번호 : 수87-39-ND

- 제조소 명칭 : Pfizer Ireland Pharmaceuticals

- 제조소 소재지 : Ringaskiddy API Plant PO Box 140 Ringaskiddy County Cork
Ireland

1.4 허가조건

○ (재심사) 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사 대상(6년)

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

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	2023.5.31.	-	-	-	2023.5.31.
보완요청 일자	2023.8.23. 2024.8.26.	2023.8.23. 2024.8.26.	2023.8.23. 2024.8.26.	2024.1.26.	2023.8.23. 2024.6.3.
보완접수 일자	2024.4.22. 2024.9.5.	2024.4.22. 2024.9.5.	2024.4.22. 2024.9.5.	2024.7.26.	2024.4.22. 2024.6.14.
최종처리 일자	2024.9.				

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

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

제출자료 구분		자 료 번 호 ^{주1)}																																			
		1	2																3				4						5				6		7	8	비 고
			가								나								가	나	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나					
			1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나				
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	○				
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

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목(제품명: 리트폴로캡슐, 성분명: 리틀레시티닙토실산염)은 중증 원형탈모증(AA, Alopecia Areata)의 치료 목적으로 개발된 JAK3 (Janus kinase 3) 및 TEC (Tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma) 계열 키나아제 비가역적 억제제임
- 임상시험자료로 총 32건의 임상시험(1상 21건, 2상 8건, 3상 1건)이 제출되어 검토됨
 - 신청 적응증을 입증한 시험(B7981015)은 원형탈모증이 있는 만 12세 이상 청소년 및 성인을 대상으로 리틀레시티닙의 유효성 및 안전성을 위약과 비교한 핵심 및 용량 범위 결정 제2b/3상 무작위 배정, 이중눈가림, 위약 대조, 평행군, 다기관 임상시험임
 - 핵심임상시험 결과 중증 원형탈모증 환자에서 1차 유효성 평가변수인 제24주의 SALT $\leq$ 20 반응률 및 2차 유효성 평가변수에서 위약 대비 우월성을 입증하였으며, 내약성이 양호했고 안전성 프로파일은 관리 가능했음

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 267, 모발용제(탈모, 탈모, 염모, 양모제)
- 약리작용 기전 : JAK3 및 TEC 계열 키나아제 비가역적 억제제

1.2. 기원 및 개발경위

- 리트폴로캡슐50밀리그램(리틀레시티닙토실산염)을 성인 및 12세 이상의 청소년에서 중증 원형탈모증의 치료에 사용하기 위해 신청함

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 임상적으로 원형탈모증(AA, Alopecia areata)은 두피에 가장 흔하게 나타나는 반점형 탈모(국소 탈모증이라고도 함)부터 완전한 두피 탈모(AT), 두피, 안면, 신체의 완전한 탈모(AU)까지 다양할 수 있음. 거의 모든 AA 환자들이 1회가 넘는 두피 탈모 에피소드를 경험하고 14~25%는 AT 또는 AU로 진행함. AA의 발병은 모든 연령에서 발생할 수 있음. 또한 탈모는 정서적으로 힘든 질환으로 AA 환자에서 건강한 사람과 비교하여 정서적 안녕, 자존감, 사회적 상호작용, HRQoL에 대한 부정적 영향을 비롯하여 심리 사회적 영향의 발생률이 더 높음. 경우에 따라 탈모는 정서적 부담으로 작용하기 때문에, 건강한 대조군과 비교해 AA 환자들에서 정신 질환(불안, 감정 표현 불능증, 우울증 포함)의 발생률이 더 높음
- (병태생리) AA는 비만흔성 탈모를 유발하는 자가면역 T 세포 질환으로, AA의 병태생리는 아직 완전히 알려지지 않음. CD8+ T 세포, NK 세포, 비만 세포가 AA의 발병 기전에 관여할 가능성이 높으며, 그 발생 및 기능은 JAK3 및 TEC 키나아제(예: ITK) 둘 다에 의해 조절되는 것으로 알려져 있음. 마우스 모델에서 IL-2 및 IL-15 가 자가 반응성 CD8+ 세포의 개시에 역할을 하는 것으로 나타났으며 AA 환자에서 입수된 자료에 따르면 IL-15 및 IL-21이 AA의 발병 경로에서 중요한 역할을 하는 것으로 입증되었음

- (치료) AA의 가장 흔한 약물 치료제로 코르티코스테로이드(국소 도포, 병변 내 주사, 약제 복용 등)와 미녹시딜(국소 도포)이 있음. 광범위한 병변이 있는 환자들에게 경구 코르티코스테로이드가 종종 사용되며, 경구 코르티코스테로이드 실패 후 또는 코르티코스테로이드 보존 요법으로 사이클로스포린과 같은 면역 반응 억제제와 생물학적 제제가 사용됨. 광범위 병변에 대한 대체 선택은 다이나이트로벤젠, 스쿠아릭 애시드 다이부틸이스터 및 다이페닐사이클로프로펜온과 같은 강한 알레르겐을 사용하는 접촉 면역요법 및 광요법이 있음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 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

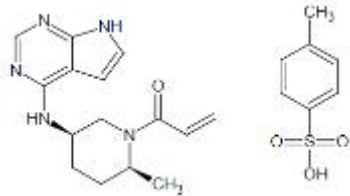
- 국내 임상시험 승인현황

일련번호	승인번호	승인일자	시험제목
201700281	31311	17-05-31	중등도 내지 중증의 궤양성 대장염 시험대상자에서 유도 및 만성요법으로서의 경구 PF-06651600 및 PF-06700841에 대한 제2B상, 이중눈가림, 무작위배정, 위약대조, 평행군, 용량범위 확인 임상시험
201800100	31311	17-05-31	중등도 내지 중증의 크론병 시험대상자에서 유도 및 공개 연장 투여로서의 경구 PF-06651600 및 PF-06700841의 유효성과 안전성을 평가하는 제2A상, 이중눈가림, 무작위배정, 위약대조, 평행군 임상시험
201900474	31311	17-05-31	활동성 비분절형 백반증 시험대상자를 대상으로 PF-06651600 및 PF-06700841의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 부분눈가림 연장 기간과 함께 PF-06651600의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 제 2B 상 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 다기관, 용량범위 확인 임상시험
201900496	31311	17-05-31	활성형 전신 홍반성 루푸스(SLE)가 있는 참가자들을 대상으로 PF-06700841의 유효성과 안전성을 평가하는 제 2B상, 이중눈가림, 무작위 배정, 위약 대조, 다기관, 용량 범위 설정 시험
201900499	31311	17-05-31	50% 이상의 두피 탈모가 있는 성인 및 청소년 원형탈모증(AA) 시험대상자에서 PF-06651600의 유효성 및 안전성을 시험하기 위한 제2b/3상 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 용량범위 임상시험
201900806	31311	17-05-31	성인 및 청소년 원형탈모증 시험대상자에서 PF-06651600의 안전성 및 유효성을 시험하기 위한 제 3 상 공개, 다기관, 장기 임상시험
202200998	31311	17-05-31	비분절형 백반증이 있는 성인 및 청소년 시험대상자에서 리틀레시티닙의 유효성, 안전성, 내약성을 조사하는 제3상 무작위 배정, 이중 눈가림, 52주 위약 대조, 다기관 임상시험

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

화학명	일반명	분자식	구조식
리틀레시티닙 토실레이트	Ritlecitinib Tosylate	$C_{15}H_{19}N_5O$ (free base) (MW : 285.35 Da) $C_{22}H_{27}N_5O_4S$ (tosylate salt) (MW : 457.55 Da)	

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(입자도, 상대이온) ☒ 정량법 ☐ 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 ☒로 기재한다.</i>
--

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

☒ 성상 ☒ 확인시험 시성치 (☐ pH ☐ 비중 ☐ 기타) 순도시험 (☒ 유연물질 ☐ 기타) ☐ 건조감량/수분 ☐ 특수시험 ☐ 기타시험 ☒ 함량시험 ☐ 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 ☒로 기재한다.</i>
제제시험 ☒ 봉해/용출시험 ☒ 질량(용량)편차/제제균일성시험 ☐ 입도시험/입자도시험 ☐ 금속성이물시험 ☐ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 ☐ 무균시험 ☐ 미생물한도시험 ☐ 불용성미립자시험 ☐ 불용성이물시험 ☐ 알코올수시험 ☐ 엔도톡신/발열성물질시험 ☐ 점착력시험 ☐ 형상시험 ☐ 기타시험 <i>*시험항목이 설정된 경우 ☒로 기재한다.</i>

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	이중 LDPE 백/ HDPE 드럼	기준 내 적합함
가속시험	40℃/75% RH		

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	HDPE병/PP캡	기준 내 적합함
가속시험	40℃/75% RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1-25℃) 보관, 제조일로부터 30개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험 결과 기준 내 적합함.
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 요약표

시험종류		study #	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg)	시험결과	GLP 준수
단회투여 독성시험		#13MA012	랫드	PO	단회	0, 250, 500, 1000	-내약성 양호	×
		#14MA133	랫드	PO	단회	25, 75, 200	-내약성 양호	×
		#13LJ078	개	PO	단회	20, 90, 300	-≥20 mg/kg: 구토 -300 mg/kg: 부분적으로 감긴 눈	×
		#16GR208	개	PO	단회	65mg/dose *조절 방출형 캡슐	-내약성 양호	×
반복투여 독성시험		#13MA039	랫드	PO	14일	0, 125, 300, 500	-내약성 양호	×
		#14GR132	랫드	PO	8주	0, 75, 175, 400	NOAEL 175 mg/kg -400 mg/kg: 사망	○
		#20070067	랫드	PO	6개월 (회복기 3개월)	0, 50, 100, 200	NOAEL 200 mg/kg -내약성 양호	○
		#13LJ111	개	PO	15일	0, 15, 45, 75	-내약성 양호	×
		#14GR135	개	PO	8주	0, 5, 15, 45	NOAEL 45 mg/kg -내약성 양호	○
		#20070068	개	PO	9개월 (회복기 3개월)	0, 5, 20, 40	NOAEL 5 mg/kg -≥20 mg/kg: 뇌간의 축삭이영양증 -40 mg/kg: 과다 면역억제, 청력 상실 및 파형 결함	○
		#20099163	개	PO	9개월 (회복기 6개월)	0, 10, 20(QD), 20(10 BID), 40	NOAEL 10 mg/kg -≥20 mg/kg: CNS 및 PNS의 과면역억제, 축삭 퇴행위축 -40 mg/kg: 중추 청각 기능 결손	○
유전독성 시험	복귀돌연 변이	#WIL-655100	S. typhimurium E. coli	in vitro	-	25~5,000 µg/plate	Negative	○
	소핵	#WIL-655099	TK6	in	-	48.3~125 µg/mL	Positive	○

시험종류		study #	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg)	시험결과	GLP 준수
				vitro				
		#13GTX10	TK6	in vitro	-	90.8~736 μM	Positive	×
		#14GR132	랫드	PO	3일	0, 75, 175, 400	Negative	○
생식· 발생 독성시험	Seg I	#00655209	랫드	PO	(수컷)15주까지 (암컷)교미전 14일부터 ~GD7까지	0, 20, 60, 200	NOAEL (수컷) 60 mg/kg (암컷) 200 mg/kg	○
	Seg II	#20069224	랫드	PO	GD 6~17	0, 75, 175, 325	-325 mg/kg: 모체 및 태자 체중 감소	×
		#20075271	랫드	PO	GD 6~17	0, 75, 175, 325	NOAEL (모체) 175 mg/kg (태자) 75 mg/kg	○
		#20069228	토끼	PO	GD 7~19	0, 10, 75, 175, 325	-≥175 mg/kg: 사망	×
		#20075272	토끼	PO	GD 7~19	0, 5, 25, 75	NOAEL (모체) 75 mg/kg (태자) 25 mg/kg	○
	Seg III	#00655232	랫드	PO	GD 6~LD 20	0, 25, 75, 175	NOAEL (모체) - (태자) 75 mg/kg	○
	발암성시험	#8390402	C57BL/6 마우스	PO	2주	0, 30, 100, 300, 1,000	-≥100 mg/kg: 사망	×
#8392586		rasH2(wt/wt) 마우스	PO	1개월	0, 75, 225, 450	NOAEL 450 mg/kg -내약성 양호	○	
#8400625		rasH2(tg/wt) 마우스	PO	6개월	0, 30, 100, 300	NOAEL 300 mg/kg	○	
#8384525		랫드	PO	104주	0, 10, 30, 100	-100 mg/kg: 흉선 ↑ 또는 갑상선 우 양성 신생물 발생률 ↑	○	
기타독성	광 독성	#20075773	랫드	PO	3일	0, 50, 100, 200	음성	○
	면역독성	#14GR446	C57BL/6 마우스	SC	3일	0, 1, 10, 100	음성	×
	불순물	#8413430	랫드	PO	13주	0, 200, 200+4.37% 혼합 불순물	음성	○

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 모든 용량에서 내약성이 있었음

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- (#14GR132) 랫드 대상 8주간 1일 1회 경구투여 시 175 mg/kg/day까지 내약성이 있었음. 모든 용량군에서 리틀레시티닙 관련 부신 공포형성, 간세포 공포형성 및 중심소엽 비대가 관찰되었으나 6개월 시험에서는 관찰되지 않음. 400 mg/kg/day 군에서 육안, 현미경, 혈액학 평가에 근거하여 특정 원인 없이 제32일에 해당 용량군 전체를 안락사하였으며 그 결과 NOAEL은 175 mg/kg/day로 설정됨
- (#20070067) 랫드 대상 6개월간 1일 1회 경구투여 시 모든 투여군에서 리틀레시티닙 관련 사망 및 이상소견 없음. NOAEL은 200 mg/kg/day이었고 신장 근위 세뇨관 상피세포의 유리방울 축적이 관찰되었으나 3개월

회복기 이후 완전히 회복됨

- (#20099163) 개 대상 9개월간 1일 1회 경구투여 시 NOAEL은 10 mg/kg/day로, ≥ 20 mg/kg/day에서 CNS 및 PNS의 유해한 과면역억제 및 축삭 퇴행위축 및 40 mg/kg/day에서 중추 청각 기능 결손(central auditory function deficits, BAEP)이 관찰됨
- 9개월 투여 종료 시 수컷 개에서의 청각 결손(58 dB)은 3개월 회복기 평가 시 70 dB로 악화되었음. 그러나 청각 결손은 6개월 회복기 평가에서 베이스라인 수치(40 dB)로 완전히 회복되었으며, 6개월 회복기 종료 시 광학 현미경 검사 후 이 개에서 축삭 퇴행위축 소견은 관찰되지 않았음
- 리틀레시티닙을 단회 용량(20 mg/kg QD) 또는 2회 용량(10 mg/kg BID)으로 매일 투여했을 때 축삭 퇴행위축의 명백한 차이는 관찰되지 않았으며, 이는 축삭 퇴행위축 소견이 투여 후 도달된 최대 농도(Cmax)가 아니라 총 일일 리틀레시티닙 노출(AUC24)과 관련이 있음을 시사함
- ≥ 20 mg/kg/day에서 유해한 기회 세균, 기생충, 바이러스 피부 감염이 관찰됨
- 림프 기관의 리틀레시티닙 관련 소견으로 ≥ 20 mg/kg/day를 투여받은 동물들에서 흉선 내 림프세포 충실성의 미미한 내지 중등도 감소, 모든 용량의 동물들에서 비장, 슬와림프절, 장간막 림프절, GALT 내 림프세포 충실성 감소, ≥ 20 mg/kg/day를 투여받은 수컷과 40 mg/kg/day를 투여받은 암컷에서 골수내 모든 세포 유형의 미미한 세포 충실성 감소가 나타났으며 완전히 회복됨
- 구토, 비정상 대변, 체중 또는 사료 섭취량 변화로 구성된 유해하지 않은 리틀레시티닙 관련 GI 영향은 2건의 9개월 시험 중 한 건 또는 두 건 모두에서 투여기간 동안 관찰되었으며, 6개월 회복기 종료 시까지 회복되었음
- 표적기관 : CNS/PNS(개만 해당), 면역계 및 조혈림프구생성계

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 리틀레시티닙은 박테리아를 이용한 복귀돌연변이 시험 및 생체 내 랫드 혈액 소핵 시험에서 음성이었으나, 27 시간 연속 투여 조건에서 TK6 세포의 시험관 내 소핵시험에서 양성이었음. 시험관 내 이수체 유발성은 키나아제 억제제에서 흔하게 관찰되는 사항으로, 시험관 내에서 리틀레시티닙의 이수체 유발 반응은 시험된 최고 농도(125 μ g/mL)에서만 관찰되었으며, 랫드에서 최대 400 mg/kg/day(50 mg 사람 용량에서의 비결합 Cmax의 최대 81배 노출) 용량까지 말초 혈액의 망상 적혈구에서 소핵이 유도되지 않음
- (#13GTX10) 시험관 내 소핵 시험 결과에 대한 후속 기전 시험 결과, 약물에 의한 구조적 염색체 이상없이 저배수성, 과배수성 및 다배수성이 증가하여 TK6 소핵시험에서 관찰된 소핵 유도 기전이 수적 이상 유발임을 나타냄

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

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- (#00655209) 1일 2회 경구투여 시 200 mg/kg/day에서 수컷의 체중 및 체중 증가 감소가 관찰되었으나 암컷의 경우 수태능 또는 수태에 대한 영향이 없었음. 수컷 NOAEL은 60 mg/kg/day이었고, 암컷 NOAEL은 200 mg/kg/day이었음

4.2.4.2. 배·태자발생시험 (신약만 해당)

- (#20075271) 1일 1회 경구투여 시 175 mg/kg/day 이상에서 태자 골격기형 및 변이와 태자 및 임신 자궁 무

게 감소하였으며 325 mg/kg/day에서 모체 체중 증가 및 사료 섭취량 감소가 관찰되었음. 모체 NOAEL은 175 mg/kg/day이었고, 발생 NOAEL은 75 mg/kg/day이었음

- (#20075272) 1일 1회 경구투여 시 75 mg/kg/day에서 태자의 내장기형, 골격기형 및 골격 변이 발생률이 증가하였고 대조군보다 체중이 낮았음. 모체 NOAEL은 75 mg/kg/day이었고, 발생 NOAEL은 25 mg/kg/day이었음
- 태자 골격 이상은 출생 후 기간동안 해소되는 것을 확인함

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- (#00655232) 1일 1회 경구투여 시 175 mg/kg/day에서 출생 후 체중 감소 및 성 성숙 지연을 포함한 생존 감소가 관찰되었음. 모체 NOAEL은 알 수 없으며 발생 NOAEL은 75 mg/kg/day이었음

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- (#8392586) rasH2(wt/wt) 마우스 대상 1개월간 1일 1회 경구투여 시 450 mg/kg/day까지 내약성이 있었으며 NOAEL은 450 mg/kg/day로 설정됨
- (#8400625) rasH2(tg/wt) 마우스 대상 6개월간 1일 1회 경구투여 시 NOAEL은 300 mg/kg/day로, 어떠한 용량에서도 리틀레스티닙 관련 신생물은 관찰되지 않음
- (#8384525) 랫드 대상 104주(2년)간 1일 1회 경구투여 시 100 mg/kg/day에서 암컷의 흉선(흉선종)과 수컷의 갑상선(여포세포선종)에서 리틀레스티닙 관련 양성 신생물 및 과다 형성의 발생률 증가가 관찰됨

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- (#8413430) 랫드 대상 13주간 1일 1회 경구 투여 시 첨가된 불순물(돌연변이 유발성이 관찰된 PF-07299318 및 PF-07308030 제외)에 대한 유해한 소견이 관찰되지 않음
- (#20075773) 광 독성: 음성

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 동 규정 [별표 1]에서 요구하는 신약에 대한 독성시험자료 중 단회, 반복, 유전, 생식, 발암성, 기타독성(광 독성, 불순물) 자료를 제출함. 대부분의 핵심임상을 포함하여 GLP를 준수함
- 반복투여 독성시험 결과 관찰된 축삭 퇴행위축의 중 특이적(개만 해당) 소견은 모니터링 가능했고 가역적이었음. 골수와 면역계 및 조혈 림프구 생성계에 대한 영향은 JAK 및 TEC 키나아제 억제의 알려진 약리학적 활성과 일치했음
- 유전독성: 리틀레스티닙은 박테리아를 이용한 복귀돌연변이 시험 및 생체 내 랫드 혈액 소핵 시험에서 음성이었으나, 27시간 연속 투여 조건에서 TK6 세포의 시험관 내 소핵시험에서 양성이었음. 시험관 내에서 리틀레스티닙의 이수체 유발 반응은 시험된 최고 농도(125 µg/mL)에서만 관찰되었으며, 랫드에서 최대 400 mg/kg/day(50 mg 사람 용량에서의 비결합 Cmax의 최대 81배 노출) 용량까지 말초 혈액의 망상 적혈구에서 소핵이 유도되지 않음
- 생식·발생독성: 배태자발생시험에서 태자 골격 이상이 관찰되었음. 수컷 랫드의 수태능 NOAEL인 60

mg/kg/day는 50 mg 사람 용량에서의 비결합 AUC₂₄의 14배. 토끼의 배·태자 발생 NOAEL은 50 mg 사람 용량에서의 비결합 AUC₂₄의 12배였으며 모체 NOAEL은 발생 NOAEL보다 높았음. 출생 전후 발생 독성에 대한 NOAEL인 75 mg/kg/day에서의 노출 안전역은 50 mg 사람 용량에서의 비결합 AUC₂₄의 14배였음

- 발암성: 랫드를 대상으로 수행한 발암성시험에서 50 mg 사람 용량에서의 비결합 AUC₂₄의 29배에서 2년간 리틀레시티닙 투여 후 양성 흉선종 및 흉선 과다 형성(암컷)과 양성 갑상선 여포세포선종 및 과다 형성(수컷)이 관찰되었음. 그러나 50 mg 사람 용량에서의 비결합 AUC₂₄의 ≤ 6.3 배에서는 리틀레시티닙 관련 신생물 변화가 없었으며 6개월 형질전환 마우스 시험 또는 투여 기간 최대 9개월의 개 시험에서 리틀레시티닙 관련 과다 형성 또는 신생물 변화는 관찰되지 않았음
- 기타독성(광 독성, 불순물): 음성

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 리틀레시티닙은 JAK3 및 TEC 계열 키나아제(BTK, BMX, ITK, TEC, TXK)를 비가역적으로 억제하는 저분자약물로, 원형탈모증의 병태에 관여하는 IL-2, IL-4, IL-7, IL-15, IL-21의 공통 감마 사슬 수용체(common-chain receptor)를 통한 신호전달을 억제하거나 CD8⁺ T 세포 및 NK 세포의 세포 용해 기능을 억제함
- 마우스 AA 모델에서 리틀레시티닙 투여 시 피부염증을 역전시키고 T 세포 증식 및 기능을 억제하였으며, 모발 성장을 회복시켰음

5.2. 효력시험

5.2.1. 생체 외 시험(*in vitro*)

- (*in vitro*) 리틀레시티닙은 JAK3(IC₅₀ 33.1 nM) 및 TEC 계열 키나아제 활성을 선택적으로 억제한 반면, PF-07034562(M2) 대사체는 모든 키나아제에 대해 억제 효과를 나타내지 않음
- (*in vitro*) 사람 PBMC 림프구에서 리틀레시티닙의 IL-15에 대한 JAK3-의존적 신호전달 경로(IC₅₀ 51.7 nM) 억제 효과는 JAK3-비의존적 신호전달 경로(IC₅₀ $\geq 12,100$ nM) 억제 효과에 비해 훨씬 강력했으며 동일하게 사람 전혈 림프구에서, 리틀레시티닙의 IL-15 및 IL-21에 대한 JAK3-의존적 신호전달 경로(IC₅₀ 각각 198 및 362 nM) 억제 효과는 JAK3-비의존적 신호전달 경로(IC₅₀ $> 20,000$ nM) 억제 효과에 비해 훨씬 강력했음

5.2.2. 생체 내 시험(*in vivo*)

- (*in vivo*) 관절염(Adjuvant-induced arthritis, AIA) 랫드 모델에 리틀레시티닙 6, 15 또는 80 mg/kg 투여 시 24 시간 이내에 모든 용량에서 IL-21 자극으로 인한 pSTAT3 형성을 80~100% 억제함
- (*in vivo*) 염증성 장질환(Inflammatory bowel disease, IBD) 마우스 모델에 리틀레시티닙 3, 10, 30 또는 100 mg/kg 투여 시 모든 용량의 리틀레시티닙은 IL-15 및 IL-21에 의해 자극되는 STAT 인산화를 감소시켰으나 IL-10 또는 IL-27에 의해 자극되는 STAT 인산화에는 영향을 미치지 않음. 또한 10 또는 30 mg/kg 투여 시 결장조직에서 STAT3 및 STAT5 인산화가 감소하였음
- (*in vivo*) 뇌척수염(Experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) 마우스 모델에 리틀레시티닙 30 또는 100 mg/kg을 최대 14일간 투여 시 pSTAT1, pSTAT3 및 pSTAT5가 감소되었음. 또한 20 또는 60 mg/kg(28일간), 30 또는 100 mg/kg(14일간) 투여 시, 리틀레시티닙은 EAE 발병을 지연시키고 질병 중증도를 감소시키는

데 용량 의존적으로 효과적이었음

- (*in vivo*) C3H/HeJ 피부 이식 마우스에 4주 동안 ALZET 삼투 펌프를 통해 리틀레스티닙 30 mg/kg을 전신으로 주입했을 때 AA 발병이 예방되었으며, 12주 동안 투여했을 때 이미 발생된 AA가 역전됨
 - 4주 투여 후 SDLN(T 세포 발생의 주요 부위)에서 AA 관련 피부염증의 감소와 CD8+ TE/M 및 NKG2D+CD8+ T 세포의 빈도 및 백분율 감소가 나타남
 - 12주 투여 후 강력한 모발 재생장이 나타났으며, 대조군과 비교하여 SDLN 내 CD8+ TE/M, NKG2D+CD8+ T 세포, IFN γ -생성 CD8+ 세포의 절대 수 및/또는 빈도가 유의하게 감소한 것으로 나타남

5.2.3. 이차 약리학

- (*in vitro*) 이차 약리: 리틀레스티닙은 Abl 키나아제(IC₅₀ 2,800 nM), EGFR 키나아제(IC₅₀ 2,200 nM), VEGFR2 키나아제(IC₅₀ 1,300 nM) 외에 어떠한 수용체, 이온 통로, 수송체, 효소에도 활성을 보이지 않음
 - PAE-KDR 세포(VEGFR2 과발현)에서 최대 30 μ M의 리틀레스티닙(50mg 투여 시 비결합 C_{max}의 $\geq$ 27배)에서 VEGFR2 인산화에 대한 억제 효과를 보이지 않음
 - EGFR 또는 Abl 키나아제 활성에 대한 *in vitro* 시험 결과, 리틀레스티닙의 IC₅₀는 각각 $> 50 \mu$ M 또는 $> 30 \mu$ M이었으며 이는 JAK3에 대한 IC₅₀가 33.1 nM인 것과 비교하였을 때 전체적인 노출 배수는 $> 1,515$ 배임

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 심혈관계(GLP)
 - (180319.QHJ) HEK293 세포를 이용한 *in vitro* hERG 시험에서 리틀레스티닙 100 μ M 또는 300 μ M은 hERG 전류를 각각 16.5% 또는 31.0% 억제함. hERG에 대한 IC₅₀은 $> 300 \mu$ M이었으며 300 μ M은 50 mg 사람 용량에서 비결합 C_{max}의 273배임
 - (14GR140) 개 대상 리틀레스티닙 0, 3, 15, 45 mg/kg 단회투여 시 45 mg/kg 투여 후 HR 증가(+15 bpm) 및 QT-I의 이차적 감소(-11 msec)를 나타냄. NOAEL인 15 mg/kg는 50 mg 사람 용량에서 비결합 C_{max}의 13배임
 - 개 대상 반복투여 독성시험에 CV 평가변수(심전도, 혈압, 심박수)가 포함되었으며 8주 시험에서 45 mg/kg/day 투여 시 리틀레스티닙과 관련된 HR 증가 및 이에 따른 PR 및 QT 간격의 이차적 감소가 관찰되었으나 QTc의 변화는 없었음. ECG를 평가한 9개월 시험에서 CV 변화는 관찰되지 않았음
 - 랫트(6개월) 또는 개(9개월) 대상 반복투여 독성시험 결과 CV에 대한 영향(장기 무게 및 육안적 또는 현미경적 변화)이 관찰되지 않음
- 호흡기(GLP)
 - (14GR139) 랫드 대상 리틀레스티닙 0, 75, 175, 400 mg/kg 단회투여 시 호흡에 대한 영향이 관찰되지 않음
- 신경계(GLP)
 - 랫드 대상 최대 6개월 기간의 반복 투여 독성시험 결과 신경계에 대한 영향이 관찰되지 않음

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 리틀레스티닙은 P-gp 및 BCRP에 대한 기질임

- 마우스, 랫드 및 개 대상 단회투여 시험 결과 리틀레시티닙이 빠르게 흡수됨
- 마우스, 랫드 및 개 대상 반복투여 시험 결과 평균 리틀레시티닙 C_{max} 및 AUC₂₄ 값은 평가한 용량 범위 전 반에서 용량에 따라 증가하였음. 마우스, 랫드 또는 개에서 일관된 성별 관련 차이는 발견되지 않았음. 랫드 또는 개에서 투여기간동안 리틀레시티닙의 축적은 관찰되지 않았음

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- 혈장 단백질 결합률(리틀레시티닙 2 µM): 마우스, 랫드, 토끼, 개, 사람에서 각각 78%, 33%, 71%, 18%, 14%
- M2의 경우 마우스, 랫드, 개, 토끼에서 결합 없음 (0%); 사람에서 5%
- 혈액/혈장 농도비는 리틀레시티닙 1 µM일 때 랫드, 개, 사람에서 각각 0.99, 1.57, 1.62로 혈액(혈구)에 많이 분포함
- M2의 경우 마우스, 랫드, 토끼, 개, 사람에서 각각 0.55, 0.55, 0.83, 0.52, 0.68로 혈장에 많이 분포함
- 랫드에서 [¹⁴C]리틀레시티닙의 조직 분포는 광범위하고 신속하였으며, 가장 높은 [¹⁴C]리틀레시티닙의 C_{max} 값은 대동맥, 신장, 위벽, 갑상선, 포도막에서 관찰됨
- [¹⁴C]리틀레시티닙의 뇌 대 혈장 AUC 비는 약 0.05로, 뇌에 대한 리틀레시티닙 및 대사물의 분포가 제한적이었음. 개에서도 뇌에 대한 리틀레시티닙 분포는 제한적이었음

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 리틀레시티닙은 마우스, 랫드, 개 및 사람에서 가장 흔한 순환종이었으며(사람의 경우 30%), 혈장에서 주요 시스테인 접합 대사물인 M2(PF-07034562, 17%)가 확인되었음
- CYP3A는 리틀레시티닙의 시험관 내 산화 대사를 담당하는 주요 동형이었지만, 이트라코나졸 병용투여 시 리틀레시티닙 노출의 미미한 증가(C_{max} 1.03배, AUC_{inf} 1.15배)가 임상적으로 관찰되었으며, 이는 CYP3A가 리틀레시티닙 대사에서 경미한 역할(< 25%)을 수행함을 나타냄

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 랫드에서 모유 내 리틀레시티닙 농도는 혈장에 비해 2.2배 더 높았음
- 사람에서 [¹⁴C]리틀레시티닙을 단회 경구투여시 회수율: 86%
- 투여 후 240시간 동안 소변에서 약 66%, 대변에서 20%가 회수됨
- 리틀레시티닙 산화 및 포합반응을 통한 대사물은 주로 소변으로 제거됨

5.4.5. 약물 상호작용

- 리틀레시티닙은 CYP3A4, 2B6, 1A2, 2C8, 2C9, 2C19를 유도할 가능성을 보였지만, M2의 경우에는 CYP 유도가 관찰되지 않았음
- 사람 간 미세소체에서, 리틀레시티닙은 2% BSA 없이 UGT1A1(IC₅₀ 54 µM) 및 1A4(IC₅₀ 81 µM)를 억제하였으며 2% BSA 존재 하에 UGT1A4(IC₅₀ 82 µM)를 억제하였음. M2는 주요 UGT 동형의 가역적 억제를 보이지 않았음
- BCRP와 P-gp의 기질이며, BCRP(IC₅₀ 27.0 µM), OAT1(IC₅₀ 156 µM), OAT3(IC₅₀ 41.3 µM), OATP1B1(IC₅₀ 312 µM), OATP1B3(IC₅₀ 934 µM), OCT1(IC₅₀ 3.74 µM), OCT2(IC₅₀ 55.2 µM), MATE1(IC₅₀ 51.4 µM), MATE2K(IC₅₀ 48.3 µM)를 억제함

- M2는 리틀레시티닙보다 높은 수준으로 BCRP(IC50 5.6 μ M), P-gp(IC50 44.1 μ M), OATP1B1(IC50 2.0 μ M), OATP1B3(IC50 8.4 μ M), OCT1(IC50 0.86 μ M)를 억제함

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 리틀레시티닙은 JAK3와 TEC 계열 키나아제에 대한 비가역적 공유결합 억제제로서 JAK3-의존적인 IL-7, IL-15, IL-21에 의해 매개되는 염증 경로와 TEC 키나아제 의존적인 CD8+ T 세포 및 NK 세포의 세포 용해기능을 억제하여 마우스 AA 모델에서 피부 염증을 상당히 감소시키고 모발 성장을 회복시켰음
- 리틀레시티닙의 심혈관, 호흡기 및 신경계에 대한 영향에 대하여 평가한 결과 호흡기계와 신경계에 유의미한 변화가 나타나지 않았으나, 개 대상 리틀레시티닙 45 mg/kg 단회투여 시 HR 증가 및 QT-I의 이차적 감소를 나타냈음. 다만, QTc에는 영향이 없었고 NOAEL인 15 mg/kg은 50 mg 사람 용량에서 비결합 Cmax의 13배 임
- 마우스, 랫드, 개에서 리틀레시티닙은 신속한 흡수와 양호한 생체이용률을 나타냄. 전신에 광범위하게 분포했으며, 최고 농도는 포도막, 신장, 혈액, 폐에서 나타남. 혈액과 혈장에 비슷하게 분포하고 중추신경계에는 제한적으로 분포함. 시험관 내 및 생체 내 대사물 프로파일링에 따르면, 리틀레시티닙의 일차 제거 기전은 글루타티온 관련 접합 및 CYP 매개 산화였으며, $\geq 25\%$ 에 기여하는 단일 제거 경로는 없지만, 주로 기여하는 동형은 CYP3A4였음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- TOC 제출(FDA)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 총 32건 제출
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 B7981015임
 - 임상시험에서 사용된 정제와 상용 캡슐 제형 간의 PK 생물학적 동등성을 확인하기 위한 1건의 BE 시험 (B7981029)을 포함한 21건의 제1상 시험
 - AA 시험대상자를 대상으로 한 2건의 완료된 시험: 시험 B7931005(제2a상) 및 시험B7981015(제2b/3상)
 - AA 시험대상자를 대상으로 한 2건의 진행 중인 시험: 시험 B7981032(제3상 장기 안전성시험) 및 B7981037(9개월 개 독성시험에서 관찰된 축삭 퇴행위축 소견의 임상적 관련성에 관한 추가 자료를 제공하기 위한 제2a상 시험)
 - 다른 적응증에 대한 5건의 임상시험으로부터 수집한 추가 안전성 자료: 백반증(완료된 제2b상 시험 B7981019), UC(완료된 제2b상 시험 B7981005), 크론병(진행 중인 제2a상 시험 B7981007), RA(완료된 제2a상 시험 B7981006 및 진행 중인 제2상 시험 B7921023)
 - 2건의 역학 시험인 시험 B7981051 및 B7981049

구분	단계	시험번호	목적	설계	대상자	투여군
생물 약제	1상	B7981001	안전성·내약성 (용량 증량)	무작위, 이중눈가림, 위약 대조, 평행군	단회: 건강인 64명 반복:	단회: 리틀레시티닙 5~800 mg 반복: 리틀레시티닙 50 mg QD, 100 mg BID, 200 mg QD, 400 mg QD, 200

					건강인 51명	mg BID
	1상	B7981003	BA(정제 vs. 용액)	공개, 단회, 교차	건강인 14명	리틀레시티닙 50 mg 공복/정제 vs 공복/용액 vs 식후(고지방)/정제
	1상	B7981022	BA (정제vs캡슐)	공개, 무작위, 단회, 교차	건강인 12명	리틀레시티닙 100 mg 공복 정제 vs 캡슐(상용) vs 캡슐(큰 API 입자 크기) vs 캡슐(오버 캡슐)
	1상	B7981029	BE (정제vs캡슐) BA(식이영향)	공개, 무작위, 단회, 교차	건강인 158명	리틀레시티닙 100 mg 공복/정제 vs 공복/캡슐 vs 식후(고지방)/캡슐
임상 약리	1상	B7981011	ADME	공개, 비무작위	건강인 6명	period A: [14C]리틀레시티닙 200 mg period B: 리틀레시티닙 200 mg + [14C]리틀레시티닙 60 µg IV
	1상	B7981030	BA	공개, 무작위, 단회, 교차	건강인 12명	30 mg 캡슐 vs 10 mg 캡슐 3정(30 mg) vs 30 mg 분무 응결 비즈
	1상	B7981016	안전성·내약성 PK (간기능)	공개, 비무작위, 반복(10일)	간장애 및 건강인 18명	리틀레시티닙 10 mg 정제 3정(30 mg)
	1상	B7981020	안전성·내약성 PK (신기능)	공개, 비무작위, 반복(10일)	신장애 및 건강인 8명	리틀레시티닙 50 mg 정제
	1상	B7981008	안전성·내약성 PD	무작위, 이중눈가림, 반복(10일), 위약대조	건강한 일본인 6명	리틀레시티닙 200mg
	1상	B7981036	안전성·내약성 PK	공개, 반복(10일), 단일군	건강한 중국인 9명	리틀레시티닙 50 mg 정제 4정(200 mg)
	1상	B7981045	TO	공개, 단회	건강인 16명	Cohort 1: 리틀레시티닙 50 mg Cohort 2: 리틀레시티닙 200 mg
	1상	B7981023	DDI	공개, 단회, 2주기	건강인 12명	리틀레시티닙 30mg 정제 + 이트라코나졸 200mg
	1상	B7981026	DDI	공개	건강인 10명	리틀레시티닙 50 mg 정제 + 리팜핀 600 mg
	1상	B7981017	DDI	공개, 무작위, 반복, 교차	건강인 12명 (군당 6명)	리틀레시티닙 200 mg 정제 + 미다졸람 2 mg + 에파비렌즈 50 mg
	1상	B7981054	DDI	공개, 반복, 2 주기	건강인 12명	리틀레시티닙 200 mg 정제 + 카페인 100 mg
	1상	B7981069	DDI	공개, 반복, 2 주기	건강인 12명	리틀레시티닙 200 mg 정제 + 톨부타미드 500 mg
	1상	B7981018	DDI	공개, 무작위, 반복, 교차	건강한 여성 12명 (군당 6명)	리틀레시티닙 200 mg + OC
	1상	B7981035	DDI	공개, 무작위, 반복, 교차	건강한 여성 29명	리틀레시티닙 50 mg + OC
	1상	B7981024	DDI	공개, 반복	건강인 12명	리틀레시티닙 50 mg 정제 4정(200 mg) + 로수바스타틴 10 mg
	1상	B7981025	DDI	공개	건강인 10명	리틀레시티닙 400 mg + 수마트립탄 25 mg
	1상	B7921028	DDI	공개	건강인 15명	리틀레시티닙 50 mg 정제 2정(100 mg)

						+ PF-06650833 200 mg 정제 2정(400 mg)
원형탈모증						
구분	단계	시험번호	목적	설계	대상자	투여군
유효성 안전성	2a상	B7931005	유효성 평가	무작위 배정, 이중눈가림, 위약대조	AA 95명	리틀레시티닙 200/50 mg
	2b/3상	B7981015	안전성·내약성 유효성 평가	무작위 배정, 이중눈가림, 위약대조, 용량 증량	AA 718명	리틀레시티닙 200/50, 200/30, 50, 30, 10 mg
	2a상	B7981037	리틀레시티닙을 투여한 성인 AA 시험대상자에서 BAEP 검사상 I-V 파간 잠복기 평가			
	3상	B7981032	장기 안전성			
백반증						
구분	단계	시험번호	목적	설계	대상자	투여군
안전성 내약성	2b상	B7981019	안전성·내약성 유효성 평가	무작위 배정, 이중눈가림, 위약대조, 용량 증량	Vitiligo 364명	리틀레시티닙 200/50, 200/30, 50, 30, 10 mg
UC						
구분	단계	시험번호	목적	설계	대상자	투여군
유효성 안전성	2b상	B7981005				
크론병						
구분	단계	시험번호	목적	설계	대상자	투여군
유효성 안전성	2a상	B7981007				
RA						
구분	단계	시험번호	목적	설계	대상자	투여군
유효성 안전성	2a상	B7981006				
유효성 안전성	2상	B7921023				
기타 임상						
구분	단계	시험번호	목적	설계	대상자	투여군
		B7981051	Optum 청구 데이터베이스에 포함된 미국 내 만 12세 이상 환자에 대한 후향적 기술 코호트 연구			
		B7981049	덴마크의 행정 및 건강 레지스트리로부터 일상적으로 수집된 자료를 근거로 한 후향적 인구 기반 코호트 시험			

6.3. 생물약제학시험

- 제형 간 PK 비교
 - (B7981003) 정제/공복, 용액/공복, 정제/식후 투여 후 생체이용률 비교
 - (B7981022) 정제, 캡슐(시판용, 큰 API 입자 크기, 이중) 간 비교
 - (B7981029) 정제/공복, 캡슐/공복, 캡슐/식후 간 비교
 - (B79810330) 성인용 캡슐, 소아용 캡슐 간 비교

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
생물약제학 시험								
1상	B7981003	·제형 간 생체이용률 비교 ·food-effect	공개, 교차, 단회투여	건강한 성인 14명	A: 정제, 공복, 50mg B: 용액, 공복, 50mg C: 정제, 식후, 50mg	단회 (투여 간격 3일)	<안전성> 이상반응 및 내약성 등 <약동학>	·공복 상태에서 정제와 용액 간 농도-시간 프로파일이 유사하였음 ·고지방 식사는 전체

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
							PK 파라미터	노출(AUCinf)의 유의미한 변화 없이 최대 노출(Cmax)을 약 39% 감소시킴
1상	B7981022	·제형 간 생체이용률 비교	무작위배정, 공개, 교차, 단회투여	건강한 성인 12명	A: 정제, 50mg×2, (대조군) B: 캡슐, 100mg C: 캡슐, 100mg (API 입자 크기 ↑) D: 캡슐, 100mg (이중캡슐) * 공복 상태에서 수행됨	단회 (투여 간격 2일)	<안전성> 이상반응 및 내약성 등 <약동학> PK 파라미터	·정제와 캡슐 간 PK 파라미터를 비교하였을 때 AUC는 유사하였으나 Cmax는 캡슐에서 더 낮았음 ·2가지 변형 캡슐은 상용 캡슐 제형과 유사한 생체이용률을 보임 ·정제, 캡슐, 2가지 변형 캡슐 제형은 안전하고 내약성이 양호하였음
1상	B7981029	·제형 간 생물학적 동등성 시험 ·food-effect	무작위배정, 공개, 교차, 단회투여	건강한 성인 160명	A. 정제, 50mg×2, 공복(대조군) B. 캡슐, 공복, 100mg C. 캡슐, 식후, 100mg	단회 (투여 간격 3일)	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·정제와 캡슐 간 AUCinf 및 Cmax 값의 90% CI에서 기하평균비(GMR)는 각각 102.60%(99.98%, 105.29%) 및 100.67%(95.45%, 106.19%)로 두 제형이 생물학적으로 동등함을 나타냄 ·캡슐 제형에서 공복과 고지방식이 간 AUCinf 및 Cmax 값의 90% CI에서 GMR은 각각 110.59% (97.82%, 125.03%) 및 67.83% (54.08%, 85.08%)였음
1상	B7981030	BA	무작위배정, 공개, 교차	건강한 성인 12명	A: 캡슐, 30mg B: 캡슐, 10mg x 3 C: 30mg 분무응결비즈	단회 투여	<안전성> 이상반응 및 내약성 등 <약동학> PK 파라미터	·리틀레시티닙 성인용 캡슐제형과 비교하여, 3×10mg소아용 캡슐 제형 및 30mg 분무 응결 비즈 제형은 AUCinf, AUClast 및 기하 평균에 기반했을 때 유사한 노출을 보였음 *소아용 제형은 본 민원에 포함되지 않음

• 함량 간 PK 비교

- (B7981001) 건강한 대상 단회 또는 반복 용량 증량 시험(FIH)

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
----	------------	------	-----	----------	-----------	----------	------	----

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
생물약제학 시험								
1상	B7981001	·건강인에서 PK 프로파일 및 내약성 확인	무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 용량 증량, 공개, 평행군	건강한 성인 80명	단회투여: 5, 20, 50, 100, 200, 400, 800mg 반복투여: 50mg QD, 100mg BID, 200mg QD, 400mg QD, 200mg BID * 리틀레시티닙 말로네이트 경구 용액 투여	단회 또는 14일 (반복)	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·단회 경구투여 후, 리틀레시티닙은 빠르게 흡수되어 전신 노출이 용량 비례적으로 증가했으며, 200mg과 400mg 용량 사이의 비례 증가보다 약간 더 커음,, 5~800mg의 리틀레시티닙 평균 반감기는 1.1~2.5 시간 범위였음 ·다회 경구투여 후, 항정 상태는 약 제4일에 도달했음 ·항정 상태 PK 매개변수인 AUCtau와 Cmax는 용량 비례적으로 증가하는 것으로 나타났으며, 평균 반감기는 1.3~2.3 시간 범위였음 ·단회투여 시 최대 용량 800mg 및 반복 투여 시 최대 용량 400mg까지 안전하고 내약성이 양호하였음

6.4. 임상약리시험

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
임상약리시험								
1상	B7981045	·JAK3 및 TEC 키나아제의 TO 규명	공개	건강인 16명 (군당 8명)	Cohort 1 리틀레시티닙 50mg Cohort 2 리틀레시티닙 200mg	단회	표적 점유 백분율 (%TO)	·2가지 TEC 키나아제 BTK 및 TEC의 경우, 리틀레시티닙은 48시간까지 높은 수준의 TO를 유지하였음 ·JAK3 TO 수치는 TEC 계열 키나아제에 비해 낮은 것으로 나타났으며, 최대 TO는 50mg 및 200mg 용량에서 유사하였음
1상	B7981011	·건강인에서 ADME 측정 ·PK, 안전성·내약성	공개, 비무작위	건강인 6명	Period A 200mg [14C]리틀레시티닙 PO Period B	단회	<안전성> 이상반응 및 내약성 등 <약동학>	·경구 생체이용률 약 64%(F) ·글루타티온 접합 및 CYP450 매개 산화에 의한 대사를 통해 주로 제거됨 ·투여 후 48시간 이내에

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
					200mg PO + 60µg [14C]리틀레시티닙 IV		PK 파라미터	검출된 주요 성분은 리틀레시티닙(30.4%) 및 시스테인 접합체 M2(PF-07034562, 16.5%)임 ·경구 및 IV 투여 후 리틀레시티닙의 전체 평균 회수율은 각각 약 86% 및 약 83%이었음
1상	B7981008	·일본인 대상 PK, 안전성·내약성	무작위, 이중눈가림, 위약 대조	일본인 6명	정제, 50mg×4(200mg)	10일	<안전성> 이상반응 및 내약성 등 <약동학> PK 파라미터	·반복 투여 후 제10일에, AUCtau는 약간 증가한 반면, Cmax는 제1일에 관찰된 값과 유사하였음 ·제10일에 AUCtau 및 Cmax의 기하 평균값은 각각 4983ng·h/mL 및 1790ng/mL였음
1상	B7981036	·중국인 대상 PK, 안전성·내약성	공개, 단일군	중국인 9명	정제, 50mg×4(200mg)	10일	<안전성> 이상반응 및 내약성 등 <약동학> PK 파라미터	·반복 투여 후 제10일에, AUCtau는 약간 증가한 반면, Cmax는 제1일에 관찰된 값과 유사하였음 ·제10일에 AUCtau 및 Cmax의 기하 평균 값은 각각 5238ng·h/mL 및 1964ng/mL였음
1상	B7981016	·간 장애 환자 대상 PK, 안전성·내약성	비무작위, 공개	중등증 간 장애 환자 10명, 건강인 8명	정제, 10mg×3(30mg)	10일	<안전성> 이상반응 및 내약성 등 <약동학> PK 파라미터	·리틀레시티닙 30mg 반복 투여 후, 리틀레시티닙 AUCtau는 중등증 간 장애 환자가 건강인 대비 18.5% 더 높았고 Cmax는 비슷하였음 ·리틀레시티닙은 일반적으로 안전하고 내약성이 양호했음
1상	B7981020	·신 장애 환자 대상 PK, 안전성·내약성	비무작위, 공개	중증 신 장애 환자 8명	정제, 50mg	10일	<안전성> 이상반응 및 내약성 등 <약동학> PK 파라미터	·중증 신장애가 있는 시험대상자에서 리틀레시티닙의 흡수는 Tmax 중앙값 0.50시간으로 신속했으며, AUC24 및 Cmax은 각각 986.3ng.hr/mL 및 445.6ng/mL였음 ·중증 신 장애가 있는 시험대상자에서 전반적으로 내약성이 양호했음
1상	B7981023	·PK(DDI)	공개	건강인 12명	Period 1 ·D1: 리틀레시티닙 10mg×3(30mg) 단회투여 Period 2		<안전성> 이상반응 및 내약성 등 <약동학>	·이트라코나졸 200mg 병용투여는 리틀레시티닙의 AUCinf를 약 15% 증가시킨 반면, 리틀레시티닙의 Cmax는 리틀레시티닙 30mg

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
					·D1-3, D5: 이트라코나졸 200mg 단회투여 ·D4: 이트라코나졸 200mg 단회투여 + 리틀레시티닙 10mg×3(30mg) 단회투여		PK 파라미터	단독 투여 시와 유사하였음
1상	B7981026	·PK(DDI)	공개	건강인 12명	Period 1 D1: 리틀레시티닙 50mg 단회투여 Period 2 D1-7: 리팜핀 600mg QD D8: 리팜핀 600mg QD + 리틀레시티닙 50mg 단회투여		<안전성> 이상반응 및 내약성 등 <약동학> PK 파라미터	·강력한 CYP450 유도제인 리팜핀은 리틀레시티닙의 AUCinf를 약 44%, Cmax를 약 25% 감소시켰음
1상	B7981017	·PK(DDI)	무작위, 공개, 교차	건강인 12명	Period 1 ·D1: 미다졸람 2mg 용액 + 에파비렌즈 50mg 캡슐 단회투여 Period 2 ·D1-11: 리틀레시티닙 50mg×4(200mg) QD ·D10: 미다졸람 2mg 용액 + 에파비렌즈 50mg 캡슐 단회투여 Period 1 ·D1-11: 리틀레시티닙 50mg×4(200mg) QD ·D10: 미다졸람 2mg 용액 + 에파비렌즈 50mg 캡슐 단회투여 Period 2 ·D1: 미다졸람 2mg 용액 + 에파비렌즈 50mg 캡슐 단회투여		<안전성> 이상반응 및 내약성 등 <약동학> PK 파라미터	·리틀레시티닙 병용투여는 CYP3A 기질인 미다졸람 AUCinf 및 Cmax를 각각 약 2.7배 및 1.8배 증가시켰음 ·리틀레시티닙 병용투여 후 CYP2B6 기질인 에파비렌즈의 노출(AUC0-72) 및 최고 노출(Cmax)은 유사하였음
1상	B7981054	·PK(DDI)	무작위, 공개	건강인 12명	Period 1 카페인 100mg Period 2 ·D1-7: 리틀레시티닙 50mg×4(200mg) QD ·D8: 리틀레시티닙 50mg×4(200mg) QD + 카페인 100mg		<안전성> 이상반응 및 내약성 등 <약동학> PK 파라미터	·항정 상태 수준의 리틀레시티닙 존재 시 카페인 병용투여는 카페인 단독 투여에 비해 카페인 노출을 증가시켰음 ·리틀레시티닙과 병용투여 시 카페인의 AUCinf 및 Cmax는 각각 약 2.7배 및 1.1배

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
					단회투여 ·D9: 리틀레시티닙 50mg×4(200mg) QD			증가하였음
1상	B7981069	·PK(DDI)	공개	건강인 12명	Period 1 ·D1: 톨부타미드 500mg 단회투여 Period 2 ·D1-9: 리틀레시티닙 50mg×4(200mg) QD ·D10: 리틀레시티닙 50mg×4(200mg) QD + 톨부타미드 500mg 단회투여		<안전성> 이상반응 및 내약성 등 <약동학> PK 파라미터	·톨부타미드의 AUCinf, AUClast, Cmax에 대한 90% CI가 모두 80~125% 내에 포함되었으므로 AUCinf, AUClast, Cmax 값에 리틀레시티닙 병용투여가 미치는 영향은 없었음
1상	B7981018	·PK(DDI)	무작위, 공개, 교차	건강한 여성 12명 (군당 6명)	Period 1 ·D1: Portia(EE 및 LN) Period 2 ·D1-11: 리틀레시티닙 50mg×4(200mg) QD ·D10: Portia(EE 및 LN) Period 1 ·D1-11: 리틀레시티닙 50mg×4(200mg) QD ·D10: Portia(EE 및 LN) Period 2 ·D1: Portia(EE 및 LN)		<안전성> 이상반응 및 내약성 등 <약동학> PK 파라미터	·리틀레시티닙 병용투여 후, EE의 AUCinf 및 Cmax 값은 EE 단독 투여 시와 비교하여 각각 약 18% 및 12% 감소하였음 ·LN의 경우에는 AUClast 및 Cmax 둘 다 90% CI가 80~125% 범위 내에 완전히 포함되었으므로 리틀레시티닙 병용투여의 영향을 받지 않았음
1상	B7981035	·PK(DDI)	무작위, 공개, 교차	건강한 여성 28명 (군당 14명)	Period 1 ·D1: Portia(EE 30μg 및 LN 150μg) 단회투여 Period 2 ·D1-13: 리틀레시티닙 50mg QD ·D10: Portia(EE 30μg 및 LN 150μg) 단회투여 Period 1 ·D1-13: 리틀레시티닙 50mg QD ·D10: Portia(EE 30μg 및 LN 150μg)		<안전성> 이상반응 및 내약성 등 <약동학> PK 파라미터	·EE 및 LN 각각의 AUCinf 및 AUClast를 평가한 결과, 리틀레시티닙 반복 투여가 OC 스테로이드 단회 투여의 PK에 미치는 영향은 없는 것으로 나타났다음

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
					단회투여 Period 2 ·D1: Portia(EE 30µg 및 LN 150µg) 단회투여			
1상	B7981024	·PK(DDI)	공개	건강인 12명	Period 1 ·D1: 로수바스타틴 10mg 단회투여 Period 2 ·D1-7, D9, D10: 리틀레시티닙 50mg×4(200mg) QD ·D8: 리틀레시티닙 50mg×4(200mg) QD + 로수바스타틴 10mg 단회투여		<안전성> 이상반응 및 내약성 등 <약동학> PK 파라미터	·리틀레시티닙과 병용투여 시, AUC 및 Cmax로 측정된 BCRP 또는 OAT3의 기질인 로수바스타틴 혈장 노출은 각각 약 13% 및 27% 감소하였음
1상	B7981025	·PK(DDI)	공개	건강인 10명	Period 1 ·D1: 수마트립탄 25mg 단회투여 Period 2(동시) ·D1: 리틀레시티닙 50mg×8(400mg) 단회투여 + 수마트립탄 25mg 단회투여 Period 3(시차) ·D1: 리틀레시티닙 50mg×8(400mg) 단회투여 ·D2: 수마트립탄 25mg 단회투여		<안전성> 이상반응 및 내약성 등 <약동학> PK 파라미터	·리틀레시티닙 동시 투여 후에는 수마트립탄의 Cmax가 약 13% 감소한 반면 리틀레시티닙 시차 투여 후에는 Cmax가 약 50% 증가하였음 ·수마트립탄 AUCinf는 리틀레시티닙 동시 투여 시 약 30% 또는 시차 투여 시 약 50% 증가하였음
1상	B7921028	·PK(DDI)	공개	건강인 15명	Period 1 ·D1-5: PF-06650833 200mg×2(400mg) QD Period 2 ·D1-7: 리틀레시티닙 50mg×2(100mg) QD ·D8-12: PF-06650833 200mg×2(400mg) QD + 리틀레시티닙 50mg×2(100mg) QD		<안전성> 이상반응 및 내약성 등 <약동학> PK 파라미터	·CYP3A 억제제인 PF-06650833 단독 투여와 비교하여 리틀레시티닙과 병용투여 시 PF-06650833 총 노출(AUCtau) 및 최고 노출(Cmax)은 각각 약 79% 및 192% 증가하였음 ·리틀레시티닙 AUCtau 및 Cmax의 보정 기하평균 비(시험군/대조군)에 대한 90% CI는 80~125% 이내였음 * PF-06650833은 RA 치료제로 개발 중인 임상시험용 제제임

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

- ADME

- 단회 경구투여 후, 리틀레시티닙은 빠르게 흡수되어 노출이 대략 용량 비례적으로 증가하였고 평균 최종 반감기는 5~800 mg 용량에서 1.1~2.5시간 범위였음
- 반복 경구투여 후 다소의 약물 축적이 관찰되었으며, 항정상태는 대략 제4일에 도달하였고 항정상태 PK 매개 변수인 AUC_{tau}와 C_{max}는 대략 용량 비례적으로 증가함. 평균 최종 반감기는 1.3~2.3시간 범위로, 단회투여 후 관찰된 것과 유사하였음
- 절대 생체이용률 약 64%, f_a 약 89%
- 리틀레시티닙은 주로 GST 및 시토크롬 P450 기반 산화(CYP3A4, CYP2C8, CYP1A2 및 CYP2C9)를 통한 대사에 의해 제거됨. 리틀레시티닙 대사물은 주로 신장에서 제거되는 비활성 접합체임
- 순환(0~48시간)에서 검출된 주요 약물 관련 성분은 리틀레시티닙(30.4%) 및 비활성 시스테인 접합체 M2(PF-07034562, 16.5%)였음

- 건강한 성인과 환자에서 PK

- 별도 임상자료 없음. 집단 약동학 분석 결과에서 AA 환자의 평균 전신 노출은 청소율 감소로 인해 건강인보다 약 1.5배 더 높음(AUC_{tau} 45% 및 C_{max} 8% ↑)

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 연령(소아, 노인)

- 별도 임상자료 없음. 집단 약동학 분석 결과에서 연령은 리틀레시티닙 노출에 영향을 미치는 공변량이 아닌 것으로 판단됨

- 성별(남성, 여성)

- 별도 임상자료 없음. 집단 약동학 분석 결과에서 성별은 리틀레시티닙 노출에 영향을 미치는 공변량이 아닌 것으로 판단됨

- 인종

- 집단 약동학 분석 결과에서 인종은 리틀레시티닙 노출에 영향을 미치는 공변량이 아닌 것으로 판단됨

- 체중

- 별도 임상자료 없음. 집단 약동학 분석 결과에서 체중은 리틀레시티닙 노출에 영향을 미치는 공변량으로 확인되었으나 이 영향은 임상적으로 관련이 없으며, 체중에 따른 용량 조절은 권장되지 않음

- 간 장애 환자

- 정상 간 기능 대비 중등증 간 장애 환자의 PK 결과는 유사하였음. 정상 간 기능 대비 중등증 간 장애 환자의 C_{max}는 유사하였고, AUC는 1.2배 증가하였음
- 경증 및 중증 간 장애 환자에서 PK 평가되지 않음

- 신 장애 환자

- 정상 신 기능 대비 중증 신 장애 환자의 PK 결과는 유사하였음. 정상 간 기능 대비 중증 신 장애 환자의 Cmax 1.4배 증가하였고, AUC 1.6배 증가하였음. 집단 약동학 분석 결과에서 정상 간 기능 대비 중증 신 장애 환자의 Cmax 1.7배 증가하였고, AUC 1.4배 증가하였음
- 경증 및 중등증 신 장애 환자에서 PK 평가되지 않음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 식이영향

- (#B7981003) 고지방식사와 50mg 정제를 병용 투여했을 때 최대 리틀레시티닙 노출(Cmax)이 약 39% 감소했으며, 전체 노출(AUCinf)의 의미 있는 변화는 없었고 Tmax 중앙값은 약간 증가함
- (#B7981029) 고지방식사와 100mg 캡슐을 병용 투여했을 때 최대 리틀레시티닙 노출(Cmax)이 약 32% 감소했으며, 전체 노출(AUCinf)의 의미 있는 변화는 없었고 Tmax 중앙값은 약간 증가함

- 위 내 pH 영향

- 리틀레시티닙은 pH 1.2~6.8 범위에서 매우 높은 용해도를 보이므로 위산 분비 억제제의 영향을 평가하는 임상 시험은 실시되지 않음

- 약물-약물 상호작용(DDI)

- CYP3A 억제제인 이트라코나졸과 리틀레시티닙 병용 시 리틀레시티닙의 AUCinf는 15% 증가, Cmax는 유사하였으며, 강력한 CYP3A 유도제인 리팜핀과 리틀레시티닙을 병용투여할 때 리틀레시티닙의 AUCinf은 약 44%, Cmax는 약 25% 감소하였음
- 민감한 CYP3A 기질인 미다졸람 또는 CYP1A2 기질인 카페인과 리틀레시티닙 병용 시 미다졸람 및 카페인의 노출은 모두 약 2.7배 증가하였으며, 리틀레시티닙은 CYP3A 및 CYP1A2의 억제제인 것으로 판단됨
- OCT1 기질인 수마트립탄과 리틀레시티닙 병용 시 수마트립탄의 노출은 약 1.5배 증가하였으며, 리틀레시티닙은 OCT1의 억제제인 것으로 판단됨
- 200mg QD 용량의 리틀레시티닙은 경구 피임약의 에티닐 에스트라디올 노출을 ~18% 감소시킴. 50mg QD 용량에서 각각 에티닐 에스트라디올과 레보노르게스트렐에 대한 AUCinf 및 AUClast에서 임상적으로 의미 있거나 관련된 변화가 관찰되지 않았음.

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 12건의 임상시험에 참여한 PK 결과를 통합하여 평가

- B7981001(FIH), B7981003(rBA HV), B7981006(RA Phase 2a), B7981005(AA Phase 2a), B7931005(UC Phase 2b), B7981008(Japanese HV), B7981016(Hepatic Impairment), B7981019(Vitiligo Phase 2b), B7981022(rBA HV), B7981015(AA Phase 2b/3), B7981020(Renal Impairment), B7981036(Chinese HV)
- 건강인과 비교해 AA 환자는 항정상태에서 AUCtau 45% 증가 및 Cmax 8% 증가를 보였음
- 70 kg 개인과 비교해 낮은 체중은 항정상태에서 AUCtau의 45% 증가 및 Cmax의 52% 증가를 보였으며 높은 체중은 항정상태에서 AUCtau의 30% 감소 및 Cmax의 32% 감소를 보였음
- 건강인과 비교해 중증 신 장애 시험대상자는 항정상태에서 AUCtau 47% 증가 및 Cmax 41% 증가를 보였으며

중등증 간 장애 시험대상자는 항정상태에서 AUCtau 35% 증가 및 Cmax 30% 증가를 보였음

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- QT 시험
- (#B7981001) $\Delta\Delta$ QTcF 추정치에 대한 90% CI의 상한은 예상되는 과치료 농도(제3상 임상시험에서 평가되고 있는 최고 용량의 Cmax의 최대 3배)를 포함하여, 조사된 리틀레시티닙 농도 범위 전체에서 10 msec 미만이었으므로 리틀레시티닙 투여가 QTc 연장과 연관이 없음을 나타냄

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- AT와 AU를 포함하여 AA가 있는 성인 및 만 ≥ 12 세 청소년에서 리틀레시티닙의 임상 유효성은 핵심 제2b/3상 시험 B7981015의 결과를 토대로 확립되었음

단계	시험 (번호)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	기본요법	평가항목	결과
§ Efficacy								
AA가 있는 성인을 대상으로 리틀레시티닙과 브레포시티닙(PF-06700841)의 유효성 및 안전성 프로파일을 평가하기 위한 제2a상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 평행군, 다기관 시험								
2a상	B7981005	무작위, 이중눈가림, 위약 대조, 평행군, 다기관	AA 환자 95명	리틀레시티닙 200/50 mg QD	24주 (위약 대조)+ 48주 (연장)	-	<안전성> 이상반응 및 내약성 등 <약동학> PK 파라미터 <유효성> 제24주에 SALT $\leq$ 20 반응률 등	6.5.3. 항 참조
AA가 있는 만 12세 이상 청소년 및 성인을 대상으로 리틀레시티닙의 유효성 및 안전성을 위약과 비교한 핵심 및 용량 범위 결정 제2b/3상 무작위 배정, 이중눈가림, 위약 대조, 평행군, 다기관 시험								
2b/3 상 (핵심 임상)	B7981015	무작위, 이중눈가림, 위약 대조, 평행군, 다기관	AA 환자 660명	A. 200/50mg $\rightarrow$ 50mg B. 200/30mg $\rightarrow$ 30mg C. 50mg $\rightarrow$ 50mg D. 30mg $\rightarrow$ 30mg E. 10mg $\rightarrow$ 10mg F. Placebo $\rightarrow$ 200/50mg G. Placebo $\rightarrow$ 50mg	24주 (위약 대조)+ 24주 (연장)	-	<안전성> 이상반응 및 내약성 등 <약동학> PK 파라미터 <유효성> 제24주에 SALT $\leq$ 20 반응률 등	6.5.2. 항 참조
AA가 있는 만 12세 이상 청소년 및 성인을 대상으로 리틀레시티닙의 안전성 및 유효성을 평가하는 제3상, 공개, 다기관, 장기 시험								
3상	B7981032 (진행 중) *DCO:	공개, 다기관, 장기시험	-	리틀레시티닙 200/50 mg QD	최대 38개월	-	<안전성> 이상반응 및 내약성 등 <약동학>	6.5.3. 항 참조

단계	시험 (번호)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	기본요법	평가항목	결과
	'22.02.28.						PK 파라미터 <유효성> 제24주에 SALT≤20 반응률 등	
§ Safety								
성인 AA 시험대상자를 대상으로 리틀레시티닙(PF-06651600)의 안전성을 조사하는 제2a상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 임상시험								
2a상	B7981037 (진행 중)	무작위, 이중눈가림, 위약 대조	-	리틀레시티닙 200/50 mg QD	9개월 (위약 대조)+ 15 개월 (연장)	-	제9개월에 자극 강도 80dB에서 BAEP 검사상 I-V 파간 잠복기의 베이스라인 대비 변화	6.5.5. 항 참조
활동성 비분절형 백반증 시험대상자를 대상으로 PF-06651600 및 PF-06700841의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 부분 눈가림 연장 기간과 함께 PF-06651600의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 제2b상 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 다기관, 용량 범위 확인 임상시험								
2b상	B7981019	무작위, 이중눈가림, 위약 대조	활동성 비분절형 백반증이 있는 성인 시험대상자	A. 200/50mg B. 100/50mg C. 50mg D. 30mg E. 10mg F. Placebo	24주	-	<안전성> 이상반응 및 내약성 등	6.5.5. 항 참조

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

● 요약

- B7981015은 AA로 인해 $\geq 50\%$ 의 두피 탈모가 있는 만 12세 이상 청소년 및 성인을 대상으로 리틀레시티닙의 유효성과 안전성을 평가하는 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 시험으로서 시험대상자는 리틀레시티닙 (200/50, 200/30, 50, 30, 10mg PO QD) 또는 위약을 투여받도록 2:2:2:2:1:1:1 비율로 무작위 배정되었음
- 투여 기간은 24주 위약 대조 단계와 24주 연장 단계로 이루어졌으며 초기 위약군 시험대상자(F군 및 G군)는 미리 지정된 눈가림 방식으로 2가지 활성 투여 용량(200/50 mg 또는 50 mg) 중 하나로 나머지 시험 기간(제 48주까지)을 진행하였음
- 무작위배정된 718명의 시험대상자 중 715명이 리틀레시티닙을 투여받았고 101명(14.1%)이 투여를 중단하였으며 614명(85.5%)가 48주 투여를 완료하였음. 노출기간 중앙값은 47.7주(334.0일)로 군간 유사하였으며 대부분 환자의 투여기간은 40.3-49.0주(282-343일)였음

● 투여용량 및 방법

- 용량 설정 근거: 초기 고용량을 연구한 근거는 치료 시작 시 관련 면역조절 경로를 최대한 억제하면 임상 반응을 가속화 할 수 있으며 이후 더 낮은 유지용량으로 유지될 수 있다는 가설에 기초한 것임. 200mg 용량은 시험관 내 IL-15 및 IL-21 신호 전달을 약 70% 이상, 50mg 용량은 약 30~40% 억제할 것으로 예상됨. 아울러, 제2a상 임상 B7931005에서 리틀레시티닙을 4주간 200mg QD 투여 후 추가 20주 동안 50mg QD 투여하였을

때 안전성 및 유효성이 평가되었음

- 이 약 또는 위약을 매일 복용하며 복용을 잊은 경우, 다음 투여까지 남은 시간이 8시간 이상이면 복용하고 8시간 미만이면 놓친 복용량을 건너뛰

• 용량 조절

- 1) 이상반응: 중대한 감염, 청력 손실 등을 포함한 약물 관련 SAE 발생한 경우 중단
- 2) ECG: QTcF >500 ms, 베이스라인으로부터 QTcF >60 ms 증가된 경우 중단
- 3) 다음과 같은 실험실 수치 이상이 있을 경우 중단
 - Absolute Neutrophil Count < 750/mm³ (< 0.75 × 10⁹/L)
 - Hemoglobin < 9.0 g/dL (< 5.59 mmol/L or <90 g/L) or a decrease of >30% from baseline (either criterion or both)
 - Platelet count < 75,000/mm³ (< 75.0 × 10⁹/L)
 - Absolute Lymphocyte Count < 500/mm³ (< 0.5 × 10⁹/L)
 - Creatine kinase >10 × ULN
 - >3 times the upper limit of normal with at least one total bilirubin value >2 times the upper limit of normal
 - >3 times the upper limit of normal accompanied by signs or symptoms consistent with hepatic injury
 - Two sequential AST or ALT elevations >5 times the upper limit of normal, regardless of total bilirubin or accompanying signs or symptoms

• 선정·제외기준

주요 선정기준	주요 제외기준
① 시험대상자 동의/승낙 시점에 ≥만 12세의 남성 또는 여성 시험대상자 ② 만 18세 미만의 청소년 시험대상자는 의뢰자, 현지 관찰당국, 임상시험 심사위원회(IRB)/윤리위원회(EC)가 허용한 경우에만 본 시험에 등록되었다 ③ 그렇지 않은 경우, ≥만 18세(또는 해당 심사자가 명시한 연령)인 시험대상자만 해당 국가, 지역 또는 시험기관에서 등록되었다. 유럽연합(EU)의 VHP 국가 내에서, 시험대상자는 시험대상자 동의 시점에 만 18~74세(포함)여야 했다 ④ 다음 AA 기준을 충족해야 했다. a. 탈모의 다른 병인(예: 휴지기 탈모증, 안드로겐성 탈모증 등) 없이 AA의 임상적 진단을 받음 b. 스크리닝 및 BL 방문 시 6개월 이내에 성모 재생장의 증거 없이, 전두 탈모증(AT)(완전[100%] 두피 탈모) 및 전신 탈모증(AU)(완전[100%] 두피, 안면, 체모 탈모)을 포함하여 두피의 ≥50% 탈모 (SALT로 측정) - 스크리닝 시 촬영한 사진은 SALT 점수 ≥50 및	① 다른 유형의 탈모증(건인성 및 반흔성 탈모증, 휴지기 탈모증을 포함하나 이에 국한되지 않음). 알려진 안드로겐성 탈모증이 있는 시험대상자는 제외되었다 ② AA 평가에 영향을 미칠 수 있는 기타 두피 질환(예: 두피 건선, 피부염 등) ③ 탈모를 유발할 수 있는 활동성 전신 질환(예: 홍반성 루푸스, 갑상선염, 전신 경화증, 편평 태선 등) ④ 임상시험 계획서에 기술된 정신 질환 ⑤ 지난 5년 동안 진행한 난청, 돌발성 난청, 중이 또는 내이 질환, 또는 급성, 변동성 또는 진행성으로 간주된 기타 청각 질환 ⑥ 질병 적응증에 사용하기 위한 모든 JAK 억제제 또는 모든 비-B세포 선택적 림프구 고갈제의 이전 사용 ⑦ 현재 또는 최근 임상적으로 유의한 중증, 진행성, 또는 조절되지 않는 신장, 간, 혈액학적, 위장관, 대사, 내분비(특히 탈모와 관련이 있을 수 있는 갑상선 질환), 폐, 심혈관, 정신과적, 면역학적/류마

AA로 인한 탈모 확인을 위해 의뢰자 또는 위임받은 자에게 제출했다. 시험대상자는 검증이 확인될 때까지 무작위배정되지 않았다. c. ≤10년의 탈모의 현재 에피소드	티스학적 또는 신경학적 질환; 시험 참여 또는 시험 중제약물 투여와 관련된 위험을 증가시킬 수 있거나 시험 결과의 해석에 지장을 줄 수 있는 기타 중증 급성 또는 만성 의학적 또는 정신과적 상태 또는 실험실 검사수치 이상이 있는 경우; 또는 시험자나 Pfizer(또는 위임받은 자)의 소견상 시험 대상자가 본 시험에 참여하기에 적합하지 않은 경우 ⑧ 현재 암이 있거나 암 병력이 있는 경우(적절하게 치료를 받았거나 절제된 피부의 비전이성 기저세포암 또는 편평세포암 또는 자궁경부 상피내암 제외) ⑨ 림프구증식 질환 병력, 림프종 병력, 백혈병 병력 또는 현재 림프계 또는 림프구 질환을 시사하는 징후 및 증상 ⑩ 파종성 대상포진 또는 파종성 단순포진(단일 에피소드) 또는 재발성(1회를 초과하는 에피소드) 국소 피부분절 대상포진 병력 ⑪ 수두 대상포진 바이러스(VZV) 백신접종 또는 VZV 면역글로불린(IgG) 항체(Ab) 존재에 대한 문서화된 이력이 없는 만 12세~<만 18세의 청소년 시험 대상자 ⑫ 입원, 비경구 항균 요법을 요하거나 제1일 전 6개월 이내에 시험자가 임상적으로 유의한 것으로 판단한 전신 감염 병력 ⑬ 제1일 전 4주 이내에 경구 항생제, 항바이러스제, 항기생충제, 항원충제 또는 항균제 치료를 요하는 활동성 급성 또는 만성 감염, 또는 제1일 전 1주 이내에 표재성 피부 감염. 참고: 감염이 해소된 후 시험대상자를 재스크리닝할 수 있었다 ⑭ 스크리닝 시 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 혈청검사 양성을 포함한 알려진 면역결핍 질환, 또는 유전성 면역결핍이 있는 직계 가족 ⑮ 임상시험 계획서에 명시된 검사 알고리즘에 따른 B형 간염 바이러스(HBV) 또는 C형 간염 바이러스(HCV) 감염 ⑯ 임상시험 계획서에 열거된 기준으로 입증된 치료받지 않았거나 부적절하게 치료된 활동성 또는 잠복성 결핵균(TB) 감염의 증거
---	--

● 베이스라인 특성

- 전체 시험대상자의 평균 연령은 33.7세였음. 전체적으로 시험대상자의 85.4%가 성인(≥만 18세)이었고, 105명의 청소년(만 12~<18세)이 등록되었음(총 시험대상자의 14.6%). 시험대상자 대다수가 여성이었고(62.1%), 대부분

백인이었음(68.0%)

- AA 진단 이후 지속기간 중앙값은 6.9년이었고, 현재 두피 탈모 에피소드 지속기간 중앙값은 2.5 년이었음. 전체적으로, 시험대상자의 46%가 AT/AU로 분류되었음. 평균 베이스라인 SALT 점수는 투여군 전반에서 88.3~93.0 범위로 유사하였고, 비 AT/AU 시험대상자들의 평균 베이스라인 SALT 점수는 78.3~87.0 범위였음
- 베이스라인 시 EBA 또는 ELA 점수가 정상이 아닌 시험대상자의 백분율은 투여군 전반에서 유사하였음. 전체적으로 시험대상자의 83.0%는 EBA 점수가 정상이 아니었고 74.7%는 ELA 점수가 정상이 아니었음
- AA에 사용한 이전 약리학적 치료는 투여군 전반에서 60.0~76.9% 범위로 투여군 간에 유사하였음. AA에 사용한 이전 비약리학적 치료도 투여군 간에 유사하였음. 이전 AA 치료 범주에서 가장 빈도가 높은 것은 코르티코스테로이드(병변 내 주사, 경구/IV/IM 및 국소) 및 국소 혈관확장제였음

• 유효성 평가

- 1) 1차 유효성 평가변수: 4가지 투여 용법을 이용한 리틀레스티닙 투여 결과, 제24주 두피 모발 재성장에 있어 제24주 SALT 점수 ≤ 20 을 보인 시험대상자의 비율이 위약보다 유의하게 더 높음
 - 치료 효과(위약과의 차이)는 리틀레스티닙 200/50 mg 의 경우 29.11%, 50 mg의 경우 21.85%, 200/30 mg 의 경우 20.78%, 30 mg의 경우 12.75%였음
 - 10 mg 용량군(1.69%) 및 위약군(1.54%)에서 제24주에 SALT ≤ 20 반응률은 미미하였음
 - 하위군 분석 결과, 모든 하위군에서 시험약의 일관된 치료적 이점이 확인됨

2) 주요 2차 유효성 평가변수

① 제24주 SALT ≤ 10 반응률

- 일차 평가변수 결과와 유사하게, 제24주 SALT 점수 ≤ 10 점에 근거하여 유의미한 두피 모발 재성장을 보인 시험대상자의 비율은 200/50 mg 군, 50 mg 군, 200/30 mg 군이 위약군보다 유의하게 더 높았음. 치료 효과(위약과의 차이)는 리틀레스티닙 200/50 mg의 경우 20.24%, 50 mg의 경우 12.17%, 200/30 mg의 경우 11.68%, 30 mg의 경우 9.39%였음

② 제24주 SALT < 20 반응에 대한 노출반응분석

- 제24주에 두피 모발 재성장에 대한 리틀레스티닙의 노출-반응분석 결과, 부하용량의 영향은 통계적으로 유의한 것으로 확인되었으며($p=0.043874$) 50 mg 용량은 30 mg 용량보다 더 높은 유효성 반응률이 관찰되었음

③ 제48주까지 SALT ≤ 20 반응률

- 위약과의 통계적으로 유의한 분리가 발생한 가장 이른 시점은 제12주(200/50 mg), 제18주(200/30 mg 및 50 mg), 제24주(30 mg)였음. 제24주와 마찬가지로 제48주에 SALT ≤ 20 을 보인 시험대상자의 비율은 50 mg 군(200/50 mg[39.53%] 및 50 mg[43.20%])이 30 mg 군(200/30 mg[34.43%] 및 30 mg[31.15%])보다 더 컸음. 제24주에 위약으로부터 리틀레스티닙으로 전환한 군(위약 $\rightarrow$ 200/50 mg 및 위약 $\rightarrow$ 50 mg)에서 SALT ≤ 20 을 보인 시험대상자의 비율이 증가하였음

④ 제48주까지 SALT ≤ 10 반응률

- 제24주와 마찬가지로 제48주에 $SALT \leq 10$ 을 보인 시험대상자의 비율은 50 mg 군(200/50 mg[33.33%] 및 50 mg[31.20%])이 30 mg 군(200/30 mg[27.87%] 및 30 mg[25.41%])보다 더 컸음. 제24주에 위약으로부터 리틀레시티닙으로 전환한 군(위약 → 200/50 mg 및 위약 → 50 mg)에서 $SALT \leq 10$ 을 보인 시험대상자의 비율이 증가하였음

⑤ 베이스라인 시 눈썹 상태가 정상이 아닌 시험대상자에서 시간 경과에 따른 EBA 반응

- 베이스라인 시 시험대상자의 83.0%는 EBA 점수가 정상이 아니었으며 4개의 리틀레시티닙군에서 EBA 반응을 보인 시험대상자 비율은 제4주부터 제24주까지 증가하였음. 제48주에 EBA 반응을 보인 시험대상자의 비율은 여전히 50 mg 용량군(200/50 mg[42.99%] 및 50 mg[43.56%])이 30 mg 용량군(200/30 mg[32.67%] 및 30 mg[33.33%])보다 더 컸음. 제24주에 위약으로부터 리틀레시티닙으로 전환한 군(위약 → 200/50 mg 및 위약 → 50 mg)에서 EBA 반응을 보인 시험대상자의 비율이 증가하였음

⑥ 베이스라인 시 속눈썹 상태가 정상이 아닌 시험대상자에서 시간 경과에 따른 ELA 반응

- 베이스라인 시 시험대상자의 74.7%는 ELA 점수가 정상이 아니었으며 4개의 리틀레시티닙군에서 ELA 반응을 보인 시험대상자 비율은 제4주부터 제24주까지 증가하였음. 제48주에 ELA 반응을 보인 시험대상자의 비율은 여전히 50 mg 용량군(200/50 mg[38.38%] 및 50 mg[40.00%])이 30 mg 용량군(200/30 mg[29.55%] 및 30 mg[30.53%])보다 더 컸음. 제24주에 위약으로부터 리틀레시티닙으로 전환한 군(위약 → 200/50 mg 및 위약 → 50 mg)에서 ELA 반응을 보인 시험대상자의 비율이 증가하였음

⑦ 변화에 대한 환자의 전반적 평가(PGI-C)

- 제24주에 PGI-C 반응을 보인 시험대상자 비율은 4개의 리틀레시티닙군(범위: 42.15~53.17%)이 위약군(9.23%)보다 더 높았음. 제24주에 PGI-C 반응을 보인 시험대상자의 비율은 부하용량 투여 및 무투여 50 mg 용량군(200/50 mg[53.17%] 및 50 mg[49.60%])이 가장 높았고, 그다음 부하용량 투여 및 무투여 30 mg 용량군(200/30 mg[47.11%] 및 30 mg[42.15%]) 순이었음. 제48주에 PGI-C 반응을 보인 시험대상자의 비율은 50 mg 용량군(200/50 mg[58.14%] 및 50 mg[56.00%])이 가장 높았고, 그다음 30 mg 용량군(200/30 mg[52.03%] 및 30 mg[49.18%]) 순이었음. 제24주에 위약으로부터 리틀레시티닙으로 전환한 군(위약 → 200/50 mg 및 위약 → 50 mg)에서 PGI-C 반응을 보인 시험대상자의 비율이 증가하였음

⑧ 모발 성장에 대한 환자 만족도(P-Sat)

- 제24주에, 부하용량 투여 및 무투여 50 mg 군, 그리고 부하용량 투여 및 무투여 30 mg 군의 시험대상자 중 약 65%가 모발 성장의 3가지 측면 각각에서 만족도 증가를 보고하였음. 만족도 증가를 보고한 시험대상자의 비율은 제48주까지 유지되었음. 제24주에 위약에서 활성 리틀레시티닙으로 전환한 군(위약 → 200/50 mg 및 위약 → 50 mg)의 시험대상자 중 약 65%가 모발 성장의 3가지 측면 각각에서 만족도 증가를 보고하였음

⑨ 원형 탈모증 환자 우선순위 결과(AAPPO)

- 4개의 모든 리틀레시티닙 용량에서 두피 모발, 눈썹, 속눈썹, 체모의 반응('탈모 없음' 또는 '약간의 탈모'로 정의됨)을 보고한 시험대상자의 비율은 제24주에 일반적으로 증가한 것으로 나타났으며 이러한 증가는 제48주까지 일반적으로 지속되었음. 제24주에 위약에서 활성 투여로 전환한 시험대상자(위약 → 200/50 mg

및 위약 → 50 mg) 중 제48주에 두피 모발, 눈썹, 속눈썹 및 체모 재성장 반응을 보인 시험대상자 비율은 동일한 용법이 투여된 군(각각 200/50 mg 및 50 mg)의 제24주 비율과 일반적으로 유사하였음

- 안전성 평가
- 6.5.5 항 참조

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

- B7931005(제2a상)
 - 1) 투여용량 및 방법
 - 1군(N=47) : 위약
 - 2군(N=48) : 리틀레시티닙 200/50 mg
 - 2) 시험대상자의 구성
 - AA 환자 95명
 - 3) 유효성
 - 제24주에 SALT 점수의 CFB(베이스라인 대비 변화)에 대해 위약군 대비 LSM(최소 제곱 평균) 차이는 리틀레시티닙 투여군에서 31.14%(95% CI = [18.78%, 43.50%]; Hochberg p-값 <0.0001)였음
 - SALT 점수의 CFB에서 리틀레시티닙의 위약 대비 차이는 제4주(LSM 2.93, SE 2.56)부터 제24주(LSM 31.14, SE 6.25)까지 증가하였으며 위약군의 경우 전체적으로 반응이 거의 나타나지 않는 데 비해 리틀레시티닙 200/50 mg 용량군의 경우 제24주까지 SALT 점수의 CFB가 증가하는 것으로 나타남
 - 사후 분석 결과, 제24주에 $SALT \leq 20$ 반응을 보인 시험대상자의 비율은 리틀레시티닙 200/50 mg 투여군 (29.17%)이 위약 투여군(0.0%)보다 더 높았음
- B7931032(제3상)
 - 1) 투여용량 및 방법
 - B7981032 : 리틀레시티닙 200/50mg 투여
 - B7931005 / B7981015 → B7981032 : 리틀레시티닙 50mg 투여
 - 2) 시험대상자의 구성
 - B7981032 : 449명
 - B7931005 / B7981015 → B7981032 : 603명
 - 3) 유효성
 - AEC(All Exposure Cohort) 및 B7931005 : 시험간 설계, 시험대상자, 평가변수 등의 차이로 통합 유효성 분석은 실시되지 않았으나 B7981032 임상에서 B7981015 시험대상자와 유사한 질병 특성을 가진 시험대상자 하위군(MDN, Modified de novo)을 대상으로 추가 유효성이 분석(AEC, B7981015 + B7981032 MDN)되었음
 - 투여 후 6개월 시점에 200/50 mg 통합군에서 $SALT \leq 20$ 반응자 비율은 37.02%(174/470명)였으며 50 mg 통합군에서 $SALT \leq 20$ 반응자 비율은 23.03%(41/178명)였음

- 투여 후 12개월 시점에 개별 용량군에서 $SALT \leq 20$ 을 보인 시험대상자의 비율은 제6개월과 제12개월 사이에 모든 군에서 증가하였으며 계속해서 $SALT \leq 20$ 반응은 50 mg 용량군이 30 mg 용량군보다 더 컸음. 통합군에서 투여 제12개월의 $SALT \leq 20$ 반응자 비율은 제6개월에 부하용량에서 기인한 것으로 관찰된 최초 유익성이 제12개월에는 지속되지 않았다는 핵심 시험 B7981015의 소견과 일치하였음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

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

- AA 임상 개발프로그램의 시험 4건(B7931005, B7981015, B7981032, B7981037)과 백반증 임상 개발프로그램 시험 1건(B7981019)의 개별 시험 결과를 근거로 안전성 자료를 통합하여 평가함
- 위약 대조 통합군(PCPAA 및 PCPAAV)
 - PCPAA: B7931005(0~24주), B7981015(0~24주), B7981037(0~24주)
 - PCPAAV: B7931005(0~24주), B7981015(0~24주), B7981019(0~24주), B7981037(0~24주)
- 1년 노출 통합군(OYEP): 시험 B7981015(0~48주)에서 리틀레시티닙 투여에 무작위배정된 모든 시험대상자
- 전체 노출 통합군(AEP): 시험 B7931005, B7981015, B7981019, B7981032, B7981037에서 투여 시작 시점부터 리틀레시티닙을 투여받은 모든 시험대상자
- 베이스라인 특성
- 위약 대조 통합군(PCPAA 및 PCPAAV)
 - PCPAA: 시험대상자의 연령 중앙값은 33.0세였고, 88.1%의 시험대상자가 성인(≥ 18 세), 11.9%가 청소년(≥ 12 세~ <18 세), 2.5%가 고령자(≥ 65 세)였음. 대부분은 여성(63.6%)이었고 백인(70.7%)이었음. AA 유병 기간 중앙값은 6.9년이었으며, 44.4%의 시험대상자가 AT/AU를, 55.6%가 비-AT/AU를 가지고 있었음. 64.7%의 시험대상자가 AA 요법으로 간주된 이전 약물 치료를 사용했으며 가장 흔한 이전 약물 치료는 국소 혈관확장제 미녹시딜(20.4%)이었음
- 전체 노출 통합군(AEP): 시험대상자의 연령 중앙값은 35.0세였고, 88.7%의 시험대상자가 성인(≥ 18 세), 11.3%가 청소년(≥ 12 세~ <18 세), 2.0%가 고령자(≥ 65 세)였음. 대부분은 여성(61.7%)이었고 백인(69.8%)이었음. AA 유병 기간 중앙값은 6.7년(범위 2.6~13.5)이었으며, 33.0%의 시험대상자가 AT/AU를, 47.6%가 비-AT/AU를 가지고 있었음. 51.2%의 시험대상자가 AA 요법으로 간주된 이전 약물 치료를 사용했으며 가장 흔한 이전 약물 치료는 국소 혈관확장제 미녹시딜(16.8%)이었음
- 이상반응 분석
- 1) AEs
 - PCPAA(시험군 71.6% vs 대조군 69.5%)에서 TEAE를 경험한 시험대상자 비율은 리틀레시티닙 투여군과 위약군에서 유사했음. PCPAA 50/50 mg 투여군에서, 58.5%(76명)가 경증 TEAE를 경험했으며, 1.5%(2명)가 중증 TEAE를 경험했음. 시험대상자 >2명이 경험한 중증 AE(PT)는 없었음
 - PCPAA 및 PCPAAV에서 가장 빈번한 이상사례($\geq 5\%$) 중 위약보다 리틀레시티닙 투여군에서 더 흔하게 발생한 것은 설사, 모낭염, 비인두염, URTI, 어지러움, 두통, 여드름, 두드러기였음
 - PCPAA에서 가장 빈번한 이상사례($\geq 2\%$) 중 위약보다 리틀레시티닙 투여군에서 더 흔하게 발생하고 용량

- 비례적으로 증가한 것은 설사, 여드름, 두드러기, 발진, 어지러움, 혈중 크레아틴 인산 활성효소 증가였음
- AEP의 리틀레시티닙 50 mg 투여군에서 발생한 가장 빈번한 사례($\geq 5\%$)에는 두통(12.6%), 비인두염(9.6%), SARS-CoV-2 검사 양성(9.1%), 여드름(8.2%), URTI(7.9%), 발열(5.2%), 기침(5.1%), 두드러기(5.0%)였으며 TEAE의 42.1%는 경증이었고 4.7%는 중증이었음

2) 사망

- PCPAA, PCPAAV 및 OYEP에서 사망이 보고되지 않았고 AEP에서 총 2건(유방암, 급성 호흡부전/심폐정지)의 사망이 보고되었으나 모두 시험약과 관련이 없는 것으로 평가됨

3) 중대한 이상반응(SAEs)

- PCPAA(시험군 1.0% vs 대조군 1.9%) 및 PCPAAV에서 SAE를 경험한 시험대상자의 비율은 시험군 및 대조군에서 유사했음. 투여군 전반에서 SAE를 경험한 시험대상자 수가 가장 많았던 SOC는 감염이었으며 어떤 투여군에서도 1명이 넘는 시험대상자에서 보고된 개별 PT SAE는 없었음
- PCPAA에서, 3명의 시험대상자가 다음 SAE로 인해 시험을 중단했음: 습진(10 mg), 침습적 소엽 유방암(200/50 mg), 폐혈증(200/50 mg). PCPAAV에서, 편두통(10 mg) SAE를 경험한 1명의 추가 시험대상자가 시험을 중단했음
- AEP 모든 리틀레시티닙 투여군에서 보고된 SAE(≥ 2 명의 시험대상자)는 충수염(5명, 0.3%) 유방암 및 침습적 소엽 유방암중(각각 3명[0.2%] 및 1명[0.1%]), 급성 호흡부전(3명[0.2%]), 자연유산(3명[0.2%]), COVID-19(2명[0.1%]), COVID-19 폐렴(2명[0.1%]), 편두통(2명[0.1%]), 자살 행동(2명[0.1%])이었음

4) 영구 중단을 초래한 이상사례

- PCPAA 및 PCPAAV에서 시험 또는 시험약 영구 중단을 초래한 AE를 경험한 시험대상자의 비율은 리틀레시티닙 투여군과 위약군 전반에서 유사했으며, 50/50 mg 투여군에서 시험 또는 시험약 영구 중단을 초래한 가장 빈번한 AE는 두드러기(2명[1.5%])였음

5) 관심 대상 이상반응(Event of Interest, EOI)

- 중대한 감염 : PCPAA 및 PCPAAV에서 위약 또는 리틀레시티닙 50/50 mg 투여군에서 중대한 감염은 없었음. 리틀레시티닙에서 중대한 감염의 비율은 PCPAA, PCPAAV, OYEP, AEP 전반에서 낮았으며($\leq 0.9\%$), 용량 증가(PCPAA, PCPAAV, OYEP) 또는 노출 기간 증가에 따라 증가하지 않았음. AEP에서 리틀레시티닙 50 mg 투여군에서 가장 빈번히 경험한 중대한 감염은 충수염(4명, 0.3%), COVID-19(2명, 0.1%), COVID-19 폐렴(2명, 0.1%)이었음
- 기회감염 : AEP에서 2명의 시험대상자가 기회감염으로 확인된 사례를 경험했으며 둘 다 다중피부절 대상 포진이었고, 둘 다 파종성이 아니었음. 이러한 사례 중 중대한 사례는 없었으며, 시험 또는 시험약 투여를 중단한 시험대상자는 없었음. 1명의 시험대상자에서 시험약 투여가 일시 중단되었고, 두 사례 모두 해소되었음
- 대상포진 : PCPAA 및 PCPAAV에서 대상포진을 경험한 시험대상자의 비율은 위약(0.4%)에 비해 리틀레시티닙 투여군(범위 0.5%~1.5%)에서 높았음. AEP 모든 50 mg 투여군에서, 시험대상자 1명(0.1%)이 대상포진

으로 인해 시험 또는 시험약을 영구 중단하였음

- 단순포진(Herpes simplex, HS) : PCPAA 및 PCPAAV에서, 위약과 비교하여 리틀레시티닙에서 HS의 비율 또는 IR의 증가는 없었음. 중대한 또는 중증 HS 사례는 없었으며, 사례는 일반적으로 투여 과정 초기에 발생하였고 리틀레시티닙 중단 없이 해소되었음
- 악성종양(NMSC 제외) : AEP의 리틀레시티닙 투여군에서 악성종양(NMSC 제외)이 판정된 시험대상자는 7명(0.5%)이었음. AEP에서의 비율(IR/100PY[95% CI])은 다음과 같았음: 모든 50 mg: 0.5%, 0.37[0.16, 0.75]; 모든 리틀레시티닙: 0.4%, 0.32[0.14, 0.63]). 판정된 악성종양은 소엽 유방암종(1건), 유방암(3건), 고환암(1건), 유두양 갑상선암(1건), 악성 흑색종(1건)이었음
- 비흑색종피부암(non-melanoma skin cancer, NMSC) : AEP 모든 50 mg에서, NMSC를 경험한 시험대상자는 모든 50 mg에서 5명(0.3%)이었고 (IR/100 PY[95% CI] = 0.26[0.09, 0.59]), 모든 리틀레시티닙군에서 추가로 NMSC를 경험한 시험대상자는 없었음. 여기에는 BCC 3건(0.2%), SCC 1건(0.1%), 보웬병 1건(0.1%)이 포함되었음. BCC 1건은 SAE 및 중증으로 보고되어, 시험약 투여 일시 중지를 초래하였으며, 그 결과는 해소됨이었음
- MACE(Major adverse cardiac events) : AEP 모든 50 mg에서 3건의 SAE가 MACE 사례로 판정됨(IR/100 PY[95% CI] = 0.15[0.03, 0.43]): 심근경색 1건(급성 심근경색), 허혈성 뇌졸중 1건(망막 동맥폐색), 급성 심혈관 사망 1건(급성 호흡 부전 및 심폐 정지). 2건의 비치명적 MACE 사례에 대한 IR/100 PY(95% CI)는 0.09(0.01, 0.30)였고, 1건의 치명적 MACE에 대한 값은 0.05(0.00, 0.23)였음
- 정맥 혈전색전증 : AEP 모든 50 mg에서 시험대상자 1명(<0.1%)이 PE 판정 기준을 충족한 SAE를 경험하였으며, IR/100 PY(95% CI)는 0.06(0.00, 0.29)이었음. 모든 리틀레시티닙 투여군에서 추가로 이를 경험한 시험대상자는 없었으며 심부정맥 혈전증은 보고되지 않았음
- 동맥 혈전색전증 : AEP 모든 50 mg에서 시험대상자 2명(0.1%)이 TEAE(급성 심근경색 및 망막 동맥폐색 각 1건)를 경험하였으며 해당 IR/100 PY(95% CI)는 0.09(0.01, 0.33)였음.
- 출혈 : AEP 모든 50 mg에서 이상 사례 1건(경막하 혈종)이 SAE로 보고되었으며 혈소판 수치는 사례 전 LLN을 초과하였음
- 신경청각학적 이상사례 : 임상 자료와 잠재적 신경청각학적 EOI로 판정된 사례에서 리틀레시티닙 투여 시 신경독성을 시사하는 증거는 보이지 않았음. 특히, 이들은 시간 경과에 따라 악화되고 끊임없이 지속되는 CNS 또는 PNS의 만성, 누적 축삭 손상의 특징적 양상을 보이지 않았음
- 피부 이상사례 : PCPAA 및 PCPAAV에서 시험군 전반에서 가장 흔히 보고된 PT 별 피부 AE는 아토피 피부염, 여드름, 모낭염, 두드러기였음. 리틀레시티닙 50/50 mg 투여군 시험대상자에서 위약 투여군보다 더 흔히 발생한 이상사례($\geq 2\%$ 차이)에는 두드러기(6명[4.6%] vs 3명[1.4%])와 발진(5명[3.8%] vs 2명[0.9%])이

었으며, 여드름, 모낭염, 두드러기는 용량 증가에 따라 증가하였고 200/50 mg에서 가장 빈번하게 발생하였음. AEP에서 리틀레시티닙 50 mg 투여군에서 가장 흔히 보고된 PT 별 AE는 모낭염, 여드름, 두드러기였음

- 임상 실험실 평가 : 리틀레시티닙 투여는 혈액학 매개변수 및 지질의 변화와 연관이 있었으며, 그중 일부는 용량이 증가함에 따라 변화 폭이 컸음. 헤모글로빈, 림프구, 림프구 아형의 감소는 첫 4주 내에 50/50 mg에 비해 200/50 mg에서 더 컸음
- 림프구 수 감소 : PCPAA에서 위약과 비교하여 리틀레시티닙 투여군 첫 2주 내에 ALC 수치 중앙값의 BL 대비 감소가 있었으며 림프구는 AEP에서 장기 투여기간동안 부분적으로 회복되어 안정적으로 유지되었음. AEP에서 시험대상자 1명(0.1%)이 림프구 감소증으로 인해 시험약을 일시 중단하였고, 28명(1.9%)이 CTCAE 3등급(200~<500 mm³)으로 평가된 림프구 수 감소를 경험하였으며, 1명(<0.1%, 200/50 mg 투여군)이 4등급(<200 mm³)으로 평가된 림프구 수 감소를 경험하였음. 연령은 ≥만 65세 시험대상자에서 ALC 감소의 위험인자인 것으로 나타났음
- 혈소판 수 감소 : 리틀레시티닙 투여군에서 제2주에 혈소판 수치 중앙값의 BL 대비 감소가 있었으며, 이는 장기 투여기간동안 LLN을 초과하여 안정적으로 유지되었음. AEP에서 시험대상자 1명(0.1%)이 혈소판 감소증으로 인해 시험 또는 시험약을 영구 중단하였으며, CTCAE 3등급 또는 4등급으로 평가된 혈소판 수를 보인 시험대상자는 없었음
- ALT, AST, 빌리루빈, 알칼리성 인산 분해 효소, 또는 IgG 또는 IgA 수치에 대한 리틀레시티닙의 임상적으로 유의미한 영향은 없었음
- 크레아틴 키나아제 상승 : 투여군 전반에서 유의미한 변화는 없었으나 PCP에서 > 5×ULN 또는 그 이상의 CK 상승을 보인 시험대상자의 비율은 리틀레시티닙 50/50 mg 투여군(3.9%)에서 위약(0.9%)보다 높았음. 횡문근 용해 사례는 없었음

6) 특수집단

- 청소년 시험대상자(≥만12세~<만18세) : 가장 많은 수의 청소년에서 보고된 TEAE(시험대상자의 ≥10%에서 발생하고 위약보다 높은 빈도로 발생한 사례)에는 비인두염(리틀레시티닙 50 mg 13.2% vs 위약 0%)과 여드름(리틀레시티닙 50 mg 13.2% vs 위약5.3%)이 있었고, 용량 증가에 따른 빈도 증가는 없었음. 성인과 비교하여 청소년에서 관심 대상 안전성 사례의 비율 및 IR에서 임상적으로 유의미한 차이는 없었으며 전반적으로 리틀레시티닙은 청소년 모집단에서 안전하고 내약성이 양호하였음
- 임부 및 수유부 : 리틀레시티닙 개발프로그램 전반에서, 임신 중 노출은 21명의 시험대상자에서 보고되었음 (여성 시험대상자 12명[200/50 mg에서 1명, 50 mg에서 9명, 30 mg에서 1명, 위약에서 1명] 및 남성 시험대상자의 여성 파트너 9명[200/50 mg에서 1명, 50 mg에서 8명]). 리틀레시티닙을 투여받은 시험대상자의 모체 증례의 결과는 시험대상자 1명에서 생존 출산, 4명에서 자연유산, 6명에서 선택 유산이었고, 1명은 결과가 알려지지 않았으며 파트너 노출의 결과는 시험대상자 5명에서 생존 출산, 1명에서 선택 유산이었고 3명에서는 결과가 알려지지 않았음

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

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- AT와 AU를 포함하여 AA가 있는 성인 및 만 ≥ 12 세 청소년에서 리틀레시티닙의 임상 유효성은 핵심 제2b/3상 시험 B7981015의 결과를 토대로 확립됨
- 4가지 투여 용법의 리틀레시티닙(200/50 mg QD, 200/30 mg QD, 50 mg QD, 30 mg QD) 투여는 제24주에 임상적으로 유의미한 모발 재생장(즉, $SALT \leq 20$)을 보였음. $SALT \leq 20$ 반응을 보인 시험대상자 비율은 4개 군 모두가 위약군보다 통계적으로 유의하게 더 높았음. 리틀레시티닙은 청소년(만 12~<18세) 및 성인 모두, 그리고 AT/AU 시험대상자 및 비 AT/AU 시험대상자 모두에서 효과적이었음
- 초기 시점에는 200/50 mg 용법의 유효성($SALT \leq 20$ 으로 측정)이 50 mg 용법의 유효성보다 더 높았으나, 제48주(제12개월) 이후에는 두 용법의 유효성이 유사하였음. 또한 리틀레시티닙 50 mg 투여군은 모든 유효성 및 환자 보고 평가 전반에서 30 mg 투여군보다 유효성이 더 컸음
- 베이스라인 시 눈썹 또는 속눈썹 탈모가 있는 시험대상자에서 리틀레시티닙 투여는 임상적으로 유의미한 눈썹 및 속눈썹 재생장(≥ 2 점 개선 달성 또는 정상적인 눈썹 또는 속눈썹 달성)을 보임
- 리틀레시티닙 투여는 임상의 보고 개선($SALT$, EBA , ELA)과 일치하는 환자 보고 치료 유익성($PGI-C$ 및 $AAPPO$ 탈모 영역 개선)과 모발재생장에 대한 치료 만족도($P-Sat$)를 가져왔음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 리틀레시티닙의 약리학, 비임상 안전성 자료, 제2상 및 제3상 개발프로그램의 통합 분석에 기반한 안전성 평가의 결과는 AT 및 AU를 포함한 AA 환자에서 리틀레시티닙의 안전성 프로파일이 양호하다는 결론을 뒷받침함
- 전체 50 mg에서 발생한 가장 빈번한 사례($\geq 5\%$)에는 두통(12.6%), 비인두염(9.6%), SARS-CoV-2 검사 양성(9.1%), 여드름(8.2%), URTI(7.9%), 발열(5.2%), 기침(5.1%), 두드러기(5.0%)였으며 시험대상자의 4.7%가 중증 AE를 경험했음. AEP에서 2건의 사망이 보고되었음: 1건의 유방암 AE[방추세포암종] 및 1건의 급성 호흡부전/심폐 정지 AE. PT 기준으로 모든 리틀레시티닙에서 ≥ 2 명의 시험대상자가 보고한 SAE(n, %)에는 충수염(5, 0.3%), 유방암(3, 0.3%), 침습적 소엽 유방암(1, 0.1%), 자연유산(3, 0.3%), 급성 호흡부전(3, 0.2%), COVID-19(2, 0.1%), COVID-19 폐렴(2, 0.1%), 편두통(2, 0.1%), 자살 행동(2, 0.1%)이 포함되었음
- 전체 50 mg에서, 시험대상자의 4.9%가 AE로 인해 시험 또는 시험약을 영구 중단했음. 전체 50 mg에서 >1명의 시험대상자에서 발생한 시험 또는 시험약 영구 중단을 초래한 AE(n, %)는 두드러기(6, 0.4%), 혈중 크레아틴 인산 활성효소 증가(4, 0.3%), 림프구 수 감소(3, 0.2%), 유방암(3, 0.2%)/침습적 소엽 유방암(1, 0.1%), 어지러움(3, 0.2%), 두통(3, 0.2%), COVID-19 폐렴(2, 0.1%), 알라닌 아미노 전이효소 증가(3, 0.2%), 아스파테이트 아미노 전이 효소 증가(2, 0.1%), 급성 호흡부전(3, 0.2%), 발진(2, 0.1%)이었음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 개요
- AA는 다양한 정도와 중증도의 비반흔성 탈모로 발현되는 낮은 유병률의 만성 자가면역 질환으로 AA의 임상적 영향은 외모를 손상시키는 탈모의 미용적 영향에만 국한되지 않으며 AA는 일상 생활의 모든 측면에 영향을 미치는 정서적, 심리사회적 장애를 유발함. 현재 원형탈모증에 대한 전신요법으로 국내 허가된 전문의약품으로는 유사 기전 약물로 바리시티닙(올리미언트정)이 있으며, 이외 스테로이드 제제가 있음

- 유익성
 - 4가지 투여 용법(200/50 mg, 200/30 mg, 50 mg, 30 mg)의 리틀레시티닙 투여는 청소년 및 성인 AA 시험대상자($\geq$ 만 12세)에서 임상적으로 유의미한 모발 재생장을 보였으며, 이는 제24주에 $SALT \leq 20$ 반응을 보인 시험대상자의 비율이 위약보다 리틀레시티닙군에서 유의하게 더 높은 것으로 측정되었음. $SALT \leq 20$ 반응과 유사하게, 시험된 모든 4가지 투여 용법은 임상이가 평가한 다른 평가변수($SALT \leq 10$, EBA, ELA)와 환자가 보고한 평가변수(PGI-C, AAPPO의 탈모 영역)를 포함한 기타 임상 유효성 평가변수에 기반하여 모발 재생장을 입증함으로써 임상적 유익성이 확인되었음
- 위해성
 - 임상시험에서 전반적으로 가장 빈번한 이상사례 중 위약 대비 리틀레시티닙 투여군에서 높은 빈도로, 용량에 비례하여 발생한 이상사례는 설사, 여드름, 두드러기, 발진, 어지러움, 혈액크레아틴 인산 활성 효소 증가였음. 아울러, 대상포진은 <2%의 시험대상자에서 발생하였으나, 용량-반응을 보이는 것으로 나타났으며, 위약에 비해 리틀레시티닙 투여군에서 더 흔하게 발생하였음. 성인과 청소년에서 단기 및 장기 요법동안 전반적으로 내약성이 양호하였음
 - 관심대상 이상반응으로 감염(중대한 감염, 기회감염, 대상포진, 결핵), 악성종양, 혈전색전증, 심혈관계 이상사례, 신경정각학적 이상사례, 피부 이상사례 및 혈액학적 이상(림프구 수 감소, 혈소판 수 감소)이 있으며, 이와 관련하여 적절한 모니터링 등 관리 방안이 허가사항에 적절히 반영되었고, 위해성 관리계획에서 중요한 규명된 또는 잠재적 위해성으로 설정하여 관리방안을 마련하였음
- 종합적으로 이 약의 유익성은 위해성을 상회함으로써 임상적 유익성이 있는 것으로 사료됨

6.6. 가교자료

- 한국인이 포함된 핵심 임상을 포함한 2건의 3상(B7981015, B7981032) 및 4건의 1상(B7981001, B7981003, B7981008, B7981036)에서의 가교자료 제출

6.6.1 가교시험

- 해당사항 없음

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

- PK 선형성, 넓은 치료용량범위, 다양한 경로를 통한 대사, 높은 생체이용률 그리고 낮은 약물-약물 상호작용 가능성 등에 근거한 리틀레시티닙의 특성은 민족적 요인으로 인한 광범위한 변동성이 적을 것으로 예측됨

Factor	Less Likely to be Subject to Ethnic Sensitivity	More Likely to be Subject to Ethnic Sensitivity	Comment
PK	Linear	Non-linear	리틀레시티닙 노출은 30 ~ 200 mg에서 용량 비례적으로 증가하며, 리틀레시티닙은 선형 약동학을 보임
PD	Flat	Steep	임상시험 결과 용량 범위(200/50, 200/30, 50, 30 mg)에서 유효성에 대한 분명한 용량-반응 상관관계 나타남
Therapeutic Dose Range	Broad	Narrow	$\geq$ 만 12세 AA 환자의 치료에 제안되는 리틀레시티닙 권장 용량은 50 mg QD이나 30 mg 용량은 또한 핵심 제2b/3상 시험에서 위약과 비교해 유의한 유효성을 보였음

Metabolism	Minimal or multiple pathways	Extensive, single pathway-genetic polymorphism	리틀레시티닙은 여러 CYP 및 GST에 의해 광범위하게 대사됨. 어떠한 개별 효소 경로도 리틀레시티닙 전체 대사의 >25%에 기여하지 않음
Pro-drug Administration	Not administered as pro-drug	Administered as a pro-drug	리틀레시티닙은 전구 약물이 아님
Bioavailability	High	Low	리틀레시티닙은 잘 흡수되며, 용량의 흡수 분율이 약 89%임. 절대 경구 생체이용률은 약 64%로 추정됨
Protein Binding	Low	High	리틀레시티닙 및 M2(비활성 대사물)의 fu 값은 각각 0.86 및 0.95임
Drug-Drug Interaction	Low	High	리틀레시티닙은 대부분 대사되며 <10%가 소변으로 미변화 상태로 배설되므로 신장 내 활성 수송체에 영향을 미칠 수 있는 병용투여 약물은 리틀레시티닙의 전신 노출에 영향을 미칠 가능성이 낮음. 또한 리틀레시티닙은 GST 및 CYP의 여러 동형에 의해 대사되어 선택적 대사 경로를 억제하는 약물은 리틀레시티닙의 전신 노출에 영향을 미칠 가능성이 낮음
Inappropriate Use	Low	High	리틀레시티닙의 부적절한 사용을 시사하는 증거는 존재하지 않음
Systemic Mode of Action	Low	High	리틀레시티닙은 전신 작용기전을 가짐

6.6.3. 가교자료평가

- 임상시험의 한국인 자료 분석
 - 한국인이 포함된 핵심임상시험에서 리틀레시티닙 투여 결과 제24주 SALT 점수 ≤ 20 을 보인 시험대상자의 비율이 위약보다 유의하게 더 높은 것으로 측정되었으며 리틀레시티닙 200/50 mg, 50 mg, 200/30 mg, 30 mg 에서 일차 평가변수가 충족되었음. 동아시아 하위모집단의 경우, 일차 및 기타 임상적으로 관련 있는 유효성 평가변수에 대해 투여군은 유사한 추세를 보였고 전체 모집단과 일반적으로 일치했으며, 한국인 하위모집단에서도 유사한 경향을 보였음
 - 한국인이 포함된 장기 안전성 평가 시험에서 한국 및 동아시아 하위모집단에서 관찰된 유효성 반응은 일반적으로 전체 모집단의 유효성 반응과 일치하였음
 - 안전성 평가 결과 AEP 분석군에서 리틀레시티닙 투여 시 AE 발생률, SAE 발생률, 중증 AE 발생률 및 AE로 인한 투여중단율이 민족간 유사하였으며 동아시아 하위모집단에서 사망이 보고되지 않았음. 전체 모집단 대비 동아시아 하위모집단에서 더 빈번하게 발생한 AE는 모낭염 및 두드러기였으나 모두 중대하지 않았고 해당 이상사례로 인한 일시중단은 거의 없었음
 - 약동학 평가 결과 한국인에서의 리틀레시티닙의 노출이 동아시아인, 동아시아인이 아닌 아시아인, 비아시아인과 유사하였음

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 가교자료와 관련하여, ICH E5 부록 D에 따른 약물의 민족적 감수성 평가 결과 낮았으며, 한국인이 포함된 핵심임상시험 및 장기 안전성 평가 시험이 수행되었으며, 이에 각 시험에서 그리고 두 시험을 통합하여 한국인과 전체집단, 비한국인 및 동아시아인과의 비교 평가를 수행하였음. 한국인과 이외 집단에서 전반적 유효성 및 안전성 경향이 유사하였으며, 유사계열 약물의 국내 허가 당시 가교자료, 문헌자료 등을 종합적으로 검토하였을 때 신청품목에 대한 임상적 유의한 민족간 차이는 없을 것으로 사료됨. 또한 시판후 조사에서 한국인 대상

안전성 및 유효성을 계속해서 평가할 계획임

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 질환에 대한 안전성 및 유효성을 입증하는 핵심임상시험으로, 신청질환인 원형 탈모증이 있는 만 12세 이상 청소년 및 성인을 대상으로한 위약 대조, 무작위배정, 이중눈가림의 핵심 및 용량 범위 결정 2b/3상 임상시험 1편이 수행되었음. 해당 시험결과,
 - 1) 유효성과 관련하여, 1차 유효성 평가변수인 제24주의 SALT $\leq$ 20 반응률에 대하여 리틀레시티닙(200/50 mg QD, 200/30 mg QD, 50 mg QD, 30 mg QD) 투여는 각 용량군에서 위약과의 차이 각 29.11%, 20.78%, 21.85%, 12.75%로 위약 대비 우월성을 입증하였으며, 청소년(만 12~<18세) 및 성인 모두, 그리고 AT/AU 시험대상자 및 비 AT/AU 시험대상자 모두에서 효과적이었음. 또한 주요 2차 유효성 평가변수인 제24주의 SALT $\leq$ 10 반응률 및 변화에 대한 환자의 전반적 평가(PGI-C)도 위약 대비 유의미하게 개선되었음
 - 2) 안전성과 관련하여, 가장 빈번한 이상사례($\geq$ 5%) 중 위약보다 리틀레시티닙 투여군에서 더 흔하게 발생한 것은 설사, 모낭염, 비인두염, URTI, 어지러움, 두통, 여드름, 두드러기였으며 가장 빈번한 이상사례($\geq$ 2%) 중 위약보다 리틀레시티닙 투여군에서 더 흔하게 발생하고 용량 비례적으로 증가한 것은 설사, 여드름, 두드러기, 발진, 어지러움, 혈중 크레아틴 인산 활성효소 증가였음. 중대한 약물이상반응(SAE)을 경험한 시험대상자의 비율은 시험군 및 대조군에서 유사했고 투여군 전반에서 SAE를 경험한 시험대상자 수가 가장 많았던 SOC는 감염이었으며 어떤 투여군에서도 1명이 넘는 시험대상자에서 보고된 개별 PT SAE는 없었음. 사망은 보고되지 않음. 전반적인 내약성은 양호하였으며, 유사 계열 약물(JAK 억제제)과 안전성 프로파일은 유사하였음
 - 3) 용량 선정과 관련하여, 초기 시점의 200/50 mg QD 용법의 유효성이 50 mg QD 용법의 유효성보다 크지만, 두 용법의 1년 및 장기 유효성은 유사하였음. 안전성 관점에서 50/50 mg QD 투여용법과 비교하여 200/50 mg QD 투여용법은 일부 혈액학적 매개변수(특히, 림프구 및 림프구 아형)의 중앙값 감소폭이 더 컸으며 일부 TEAE(예: 이명, 오심, 모낭염, URTI, UTI, 어지러움)의 발생률이 더 높았음. 따라서, 200/50 mg QD 투여용법은 50 mg QD 투여용법에 비해 장기 유효성 측면에서 이점을 제공하지 않으면서 더 많은 안전성 위험과 관련이 있으므로 권장 용량을 50 mg QD로 설정하였으며 인정 가능한 것으로 사료됨
- 종합적으로 제출된 임상시험은 전신요법이 필요한 성인 및 만 12세 이상의 청소년 원형탈모증 환자에서 이 약을 투여한 시험군은 대조군 대비 모발 재생장이 유의적으로 증가하였으며 전반적으로 내약성이 양호하고 안전성은 관리 가능함을 고려하였을 때 이 약은 임상적 유의성이 있을 것으로 판단됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국('23.06.23.), 유럽('23.09.18.), 일본('23.9.27.) 허가

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

제품명	올루미언트정
회사명	한국릴리
성분명	바리시티닙
허가일자	2017.12.11. (적응증 추가 : 2023.03.02.)
효능효과	다음의 환자에서는 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약

을 사용하여야 한다. (3. 원형 탈모증은 제외)

- 다 음 -

가. 65세 이상 환자

나. 심혈관계 고위험군 환자

다. 악성 종양 위험이 있는 환자

1. 류마티스 관절염

<중략>

2. 아토피 피부염

<중략>

3. 원형 탈모증

18세 이상 성인에서 중증 원형 탈모증의 치료

4. 소아 특발성 관절염(JIA)

<중략>

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국화이자제약(주)	허가일	2024.9.
제품명	리트폴로캡슐50밀리그램(리틀레시티닙토티실산염)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	ver 1.2
주성분 및 함량	1캡슐(180.333밀리그램) 중 리틀레시티닙토티실산염 80.128밀리그램(리틀레시티닙(으)로서 50밀리그램)		
효능·효과	성인 및 12세 이상의 청소년에서 중증 원형탈모증의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
· 대상포진	· 일반적인 의약품 감시활동 · 시판 후 조사(사용성적조사) · B7981032 장기 시험	· 첨부문서 · 환자용 사용설명서 · 전문가용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 중대한 감염 및 기회감염 · 악성종양 · 혈전색전증 사례(심부정맥혈전증, 폐색전증 및 동맥혈전증 포함)	· 일반적인 의약품 감시활동 · 시판 후 조사(사용성적조사) · B7981032 장기 시험	· 첨부문서 · 환자용 사용설명서 · 전문가용 사용설명서
· 자궁 내 노출 이후의 배태아 독성	· 일반적인 의약품 감시활동 · 시판 후 조사(사용성적조사)	
· 주요 심혈관계 이상반응(MACE)	· 일반적인 의약품 감시활동 · 시판 후 조사(사용성적조사)	· 첨부문서
· 신경독성	· B7981032 장기 시험	-
3. 중요한 부족정보		
· 장기 안전성 · 임신 및 태아에 미치는 영향 성장 및 골 발달, 성숙 및 사춘기 발달을 비롯한 청소년 환자에서의 장기 안전성	· 일반적인 의약품 감시활동 · 시판 후 조사(사용성적조사) · B7981032 장기 시험	-

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