

의약품 품목 변경허가 보고서

접수일자	2021-06-29	접수번호	20210166422 20210168089 20210168007 20210167953
신청구분	신약 변경허가		
신청인 (회사명)	한국노바티스(주)		
제 품 명	자카비정5밀리그램(룩소리티닙인산염) 자카비정10밀리그램(룩소리티닙인산염) 자카비정15밀리그램(룩소리티닙인산염) 자카비정20밀리그램(룩소리티닙인산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	룩소리티닙인산염(수196-15-ND)		
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조	<input checked="" type="checkbox"/> 수입	<input type="checkbox"/> 전문/일반 <input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제 형 / 함 량	1정(160.00밀리그램) 중 룩소리티닙인산염(별규) 6.60mg(룩소리티닙으로서 5mg) 1정(320.00밀리그램) 중 룩소리티닙인산염(별규) 13.20mg(룩소리티닙으로서 10mg) 1정(480.00밀리그램) 중 룩소리티닙인산염(별규) 19.80mg(룩소리티닙으로서 15mg) 1정(640.00밀리그램) 중 룩소리티닙인산염(별규) 26.4mg(룩소리티닙으로서 20mg)		
신청 사항	효능효과	<p>골수섬유화증 중간위험군 또는 고위험군 골수섬유화증의 치료 : 일차성 골수섬유화증, 진성적혈구증가증 후 골수섬유화증, 본태성혈소판증가증 후 골수섬유화증 이 약의 유효성은 비장 용적 감소에 근거하였다.</p> <p>진성적혈구증가증 히드록시우레아에 내성 또는 불내성을 보이는 진성적혈구증가증의 치료</p> <p>이식편대숙주질환 코르티코스테로이드 또는 기타 전신 요법에 대하여 불충분한 반응을 보이는 만12세 이상 이식편대숙주질환 환자의 치료</p>	
	용법용량	<p>이 약은 항암제 투여의 경험이 있는 의사에 의해 투여가 시작되어야 한다.</p> <p>이 약은 경구로, 음식물의 섭취 여부와 관계없이 복용할 수 있다. 복용을 잊었을 경우 환자는 추가적으로 이 약을 복용해서는 안 되고 다음의 처방 용량을 복용하여야 한다.</p> <p>골수섬유화증 및 진성적혈구증가증은 유익성/위험성 비가 긍정적인 한 이 약의 투여를 지속할 수 있다.</p>	

이식편대숙주질환은 반응을 보인 환자가 코르티코스테로이드를 중단한 후 이 약의 용량 점감(Tapering)을 고려할 수 있다. 이 약의 용량을 2개월마다 50%씩 감량하는 것을 권장한다. 이 약의 용량 점감 도중 또는 용량 점감 이후 이식편대숙주질환의 징후 또는 증상이 재발하는 경우, 용량의 재증량을 고려해야 한다.

1. 모니터링 지침

혈구 수 측정 : 이 약의 투여 시작 전에 전체 혈구 수(CBC)를 반드시 측정해야 한다. 또한, 투여 용량이 안정화 될 때까지 매 2주 ~ 4주마다 전체 혈구 수를 모니터링하며, 그 이후에는 임상적으로 필요할 때 실시한다.

2. 권장 초회 용량

골수섬유화증: 이 약의 권장 초회용량은 혈소판 수에 근거한다.

혈소판 수	권장 초회 용량
50,000 ~ 100,000/mm ³	10mg 씩 1일 2회
100,000 ~ 200,000/mm ³	15mg 씩 1일 2회
> 200,000/mm ³	20mg 씩 1일 2회

진성적혈구증가증 및 이식편대숙주질환: 10mg 씩 1일 2회

3. 용량 조정

투여량은 안전성 및 유효성에 근거하여 조절한다.

○ 골수섬유화증 및 진성적혈구증가증

약효가 부족하다고 생각되고 혈구 수가 적절한 경우 최대 5mg 1일 2회 투여씩 증량할 수 있고, 이 약의 최대 용량은 25mg 씩 1일 2회 투여이다.

초회 투여 용량은 치료 시작 후 첫 4주까지는 유지되어야 하고, 그 이후 2주 간격보다 더 자주 증량해서는 안된다.

혈소판 수가 50,000/mm³ 미만 또는 절대 호중구 수가 500/mm³ 미만인 경우 치료를 중단해야 한다. 진성적혈구증가증 치료에 사용할 경우에는 헤모글로빈이 8 g/dL 미만이면 치료를 중단해야 한다. 혈구 수가 이 수치 이상으로 회복되면 5 mg 1일 2회로 투여를 재개하고 주의깊게 혈구 수를 모니터링하며 서서히 증량한다.

골수섬유화증에서 혈소판 수가 다음 표에 제시된 것과 같이 감소하면 혈소판감소증으로 인한 투여 중단을 방지하기 위해 용량 감소를 고려하여야 한다.

표 1. 골수섬유화증에서 혈소판 감소시의 권장 투여 용량

혈소판 수	혈소판 감소시 투여 용량				
	25 mg 1 일 2 회 새로운 용 량	20 mg 1 일 2 회 새로운 용 량	15 mg 1 일 2 회 새로운 용 량	10 mg 1 일 2 회 새로운 용 량	5mg 1 일 2 회 새로운 용 량
100,000/mm ³ 이상	20 mg	15 mg	15 mg	10 mg	5 mg
125,000/mm ³ 미만	1 일 2 회	1 일 2 회	1 일 2 회	1 일 2 회	1 일 2 회
75,000/mm ³ 이상	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	5 mg
100,000/mm ³ 미만	1 일 2 회	1 일 2 회	1 일 2 회	1 일 2 회	1 일 2 회
50,000/mm ³ 이상	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg
75,000/mm ³ 미만	1 일 2 회	1 일 2 회	1 일 2 회	1 일 2 회	1 일 2 회
50,000/mm ³ 미만	일시중지	일시중지	일시중지	일시중지	일시중지

진성적혈구증가증 치료에 사용할 경우에는 헤모글로빈이 12 g/dL 미만으로 감소하면 용량 감소를 고려해야 하고, 헤모글로빈이 10 g/dL 미만이면 용량 감량을 권장한다.

표 2. 진성적혈구증가증에서 헤모글로빈과 혈소판 수 감소시의 권장 투여 용량

헤모글로빈 / 혈소판 수	권장 투여 용량
헤모글로빈 12 g/dL 이상 그리고 혈소판 수 100,000/mm ³ 이상	용량 조절 필요 없음
헤모글로빈 10 g/dL 이상, 12 g/dL 미만 그리고 혈소판수 75,000/mm ³ 이상, 100,000/mm ³ 미만	빈혈과 혈소판감소증으로 인한 투여중단 방지를 위해 용량감소 고려
헤모글로빈 8 g/dL 이상, 10 g/dL 미만 또는 혈소판수 50,000/mm ³ 이상, 75,000/mm ³ 미만	- 5mg, 1 일 2 회로 감량 - 이미 5mg, 1 일 2 회를 투여받는 환자는 5mg, 1 일 1 회로 감량
헤모글로빈 8 g/dL 미만 또는 혈소판수 50,000/mm ³ 미만	투여 중단

○ 이식편대숙주질환

이식편대숙주질환 환자에서 성장 인자, 항감염 요법, 수혈을 포함한 표준 지지 요법 이후 혈소판 감소증, 호중구 감소증, 또는 총 빌리루빈 상승이 발생하는 경우, 용량 감량 및 일시적 투여 중지가 필요할 수 있다. 용량 수준의 한 단계 감량이 권장된다 (10 mg 1 일 2 회에서 5 mg 1 일 2 회로 감량 또는 5 mg 1 일 2 회에서 5 mg 1 일 1 회로 감량). 이 약 5 mg 1 일 1 회 용량에 대하여 내약성이 없는 환자는 투여를 중지해야 한다. 권장 용량에 대한 상세 사항은 다음 표에 제시되어 있다.

표 3. 이식편대숙주질환에서 혈소판 감소증, 호중구 감소증, 또는 총 빌리루빈 상승 발생 시 권장 투여 용량

검사치 파라미터	권장 투여 용량
혈소판 수 20,000/mm3 미만	이 약의 용량 수준을 한 단계 낮춘다. 7 일 이내에 혈소판 수 20,000/mm3 이상이 되는 경우 최초 용량 수준으로 증량할 수 있으며, 그렇지 않은 경우 감량된 용량을 유지한다.
혈소판 수 15,000/mm3 미만	혈소판 수 20,000/mm3 이상이 될 때까지 이 약의 투여를 중지한 후, 한 단계 낮은 용량 수준에서 투여를 재개한다.
절대 호중구 수(ANC) 500/mm3 이상 750/mm3 미만	이 약의 용량 수준을 한 단계 낮춘다. ANC 1,000/mm3 를 초과하는 경우 최초 용량으로 투여를 재개한다.
절대 호중구 수(ANC) 500/mm3 미만	ANC 500/mm3 를 초과할 때까지 이 약의 투여를 중지한 후 한 단계 낮은 용량 수준에서 투여를 재개한다. ANC 1,000/mm3 를 초과하는 경우 최초 용량으로 투여를 재개할 수 있다.
간 이식편대숙주질환이 없는 환자에서 총 빌리루빈 상승	3.0 x ULN 초과 5.0 x ULN 이하: 총 빌리루빈 3.0 x ULN 이하가 될 때까지 한 단계 낮은 용량 수준에서 이 약의 투여를 유지한다.
	5.0 x ULN 초과 10.0 x ULN 이하: 총 빌리루빈 3.0 x ULN 이하가 될 때까지 최대 14 일까지 이 약의 투여를 중지한다. 총 빌리루빈 3.0 x ULN 이하가 되는 경우 현 용량에서 투여를 재개할 수 있다. 14 일 후에도 3.0 x ULN 이하가 되지 않는 경우, 한 단계 낮은 용량 수준에서 투여를 재개한다.
	10.0 x ULN 초과 : 총 빌리루빈 3.0 x ULN 이하가 될 때까지 이 약의 투여를 중지한 후, 한 단계 낮은 용량 수준에서 투여를 재개한다.
간 이식편대숙주질환이 있는 환자에서 총 빌리루빈 상승	3.0 x ULN 초과 : 총 빌리루빈 3.0 x ULN 이하가 될 때까지 한 단계 낮은 용량 수준에서 이 약의 투여를 유지한다.

강력한 CYP3A4 저해제 또는 플루코나졸과 병용 시의 용량 조정
 골수섬유화증 및 진성적혈구증가증 환자에서 이 약이 강력한 CYP3A4 저해제와 병용되거나 골수섬유화증, 진성적혈구증가증 및 이식편대숙주질환 환자에서 플루코나졸과 같은 CYP2C9 및 CYP3A4 효소의 이중 중등도 저해제와 병용될 때 이 약의 일일 총 투여량은 약 50% 감량해야 하며, 1일 2회 투여량을 감량하거나 1일 2회 투여가 불가능할 경우에는 투여 빈도를 감소시킴으로써 상응하는 1일 1회 용량으로 투여하여 조절한다. 이 약이 플루코나졸과 병용될 때, 플루코나졸은 1일 200 mg 을 초과하지 말아야 한다.

이 약을 강력한 CYP3A4 저해제 또는 CYP2C9 및 CYP3A4 효소의 이중 중등도 저해제와 병용하는 경우, 혈액학적 파라미터와 이 약에 의한 이상 반응의 임상적인 징후 또는 증상에 대한 모니터링을 더 자주 해야 한다.

이 약을 경도 및 중등도의 CYP3A4 저해제와 병용 투여 시 용량 조정은 필요하지 않다.

신장장애 환자

중증 신장장애(크레아티닌 청소율 30 mL/min 미만) 환자에서 골수섬유화증의 혈소판 수에 근거한 권장 초회용량은 약 50% 감량해야 한다. 중증 신장장애 환자에서 진성적혈구증가증 및 이식편대숙주질환의 권장 초회 용량은 5 mg 씩 1일 2회 투여하는 것이다. 이 약을 투여 받는 동안 안전성 및 유효성이 주의깊게 모니터링되어야 하고, 추가적인 용량 조정이 필요할 수 있다.

혈액투석이 필요한 말기 신질환 환자(ESRD)에서 골수섬유화증에 대한 최적의 용량을 결정하기 위한 자료는 제한적이다. 이 환자들에 대한 참고 가능한 결과에 의하면, 권장 초회 용량은 혈소판 수가 100,000-200,000/mm³ 인 환자에게는 15 mg 을 단회 투여하고, 혈소판 수가 200,000/mm³ 을 초과하는 환자에게는 20 mg 을 단회 투여하되, 투석을 한 날, 투석 이후에만 투여해야 하며 1일 1회를 초과하여 투여해서는 안 된다. 용량 조정은 안전성과 유효성을 주의 깊게 모니터링하여 조정하여야 한다. 복막투석 또는 지속적인 정맥 혈액여과를 하는 환자에게 투약한 자료는 없다.

혈액 투석이 필요한 ESRD 환자에서 진성적혈구증가증 및 이식편대숙주질환에 대한 권장 초회 용량은 10 mg 을 단회 투여하되, 투석을 한 날, 투석 이후에만 투여해야 하며 안전성과 유효성을 주의 깊게 모니터링 해야 한다.

간장애 환자

간 장애가 있는 골수섬유화증 환자는 혈소판 수에 근거하여 권장 초회 용량을 약 50% 감량해야 한다. 진성적혈구증가증 환자에서 권장 초회 용량은 5 mg 1일 2회이다. 이 약의 투여 도중 간 장애로 진단된 환자의 경우, 주의 깊게 모니터링해야 하며 이상반응의 발생을 피하기 위해 용량 감량이 필요할 수 있다.

간 이식편대숙주질환을 포함한 간 장애가 있는 이식편대숙주질환 환자에서는 초회 용량의 변경이 권장되지 않는다.

이식편대숙주질환의 간 침범 및 총 빌리루빈 수치가 3 x ULN 을 초과하는 환자에서는 독성 및 혈액 수치를 더욱 빈번하게 모니터링해야 하며 용량 수준의 한 단계 감량을 고려할 수 있다.

		<p>소아 환자 골수섬유화증 및 진성적혈구증가증 소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다. 만 12 세 이상 이식편대숙주질환 소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 무작위 배정 3 상 임상 시험인 REACH2 및 REACH3 에서 확보된 증거에 의해 뒷받침된다. 만 12 세 이상 이식편대숙주질환 소아 환자에서 이 약의 용량은 성인에서와 동일하다. 만 12 세 미만 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.</p> <p>고령 환자 고령의 환자에서의 용량 조정은 필요하지 않다</p>	
최종 허가 사항	변경허가 일자	2022.05.10. (최초허가 2013.1.21.(5,15,20mg), 2016.11.29.(10mg))	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	미국 최초허가(2011.11.16.), 유럽 최초허가(2012.08.23.) 등		
허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	김남윤, 김지선, 이수정
심사부서	종양항생약품과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 구민지, 정주연, 김영림 (위해성) 정희금, 김명미, 신경승
GMP* 평가부서	-	GMP 담당자	-

* 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

골수섬유화증

중간위험군 또는 고위험군 골수섬유화증의 치료

: 일차성 골수섬유화증, 진성적혈구증가증 후 골수섬유화증, 본태성혈소판증가증 후 골수섬유화증 이 약의 유효성은 비장 용적 감소에 근거하였다.

진성적혈구증가증

히드록시우레아에 내성 또는 불내성을 보이는 진성적혈구증가증의 치료

이식편대숙주질환

이전 코르티코스테로이드 치료에 충분한 반응을 보이지 않는 만 12세 이상의 급성 또는 만성 이식편대숙주질환의 치료

○ 용법·용량

이 약은 항암제 투여의 경험이 있는 의사에 의해 투여가 시작되어야 한다.

이 약은 경구로, 음식물의 섭취 여부와 관계없이 복용할 수 있다. 복용을 잊었을 경우 환자는 추가적으로 이 약을 복용해서는 안 되고 다음의 처방 용량을 복용하여야 한다.

골수섬유화증 및 진성적혈구증가증은 유익성/위험성 비가 긍정적인 한 이 약의 투여를 지속할 수 있다. 그러나 만약 투여 6개월 이후에도 비장 크기가 감소하지 않거나 증상이 개선되지 않는 경우, 이 약의 투여는 중단되어야 한다.

치료 후 반응을 보인 이식편대숙주질환 환자는 코르티코스테로이드를 중단한 후 이 약의 용량 점감(Tapering)을 고려할 수 있다. 이 약의 용량을 2개월 마다 50%씩 감량하는 것을 권장한다. 이 약의 용량 점감 도중 또는 용량 점감 이후 이식편대숙주질환의 징후 또는 증상이 재발하는 경우, 용량의 재증량을 고려해야 한다.

1. 모니터링 지침

혈구 수 측정 : 이 약의 투여 시작 전에 전체 혈구 수(CBC)를 반드시 측정해야 한다. 또한, 투여 용량이 안정화 될 때까지 매 2주 ~ 4주마다 전체 혈구 수를 모니터링하며, 그 이후에는 임상적으로 필요할 때 실시한다.

2. 권장 초회 용량

골수섬유화증: 이 약의 권장 초회용량은 혈소판 수에 근거한다.

혈소판 수	권장 초회 용량
50,000~100,000/mm ³	10mg 씩 1일 2회
100,000~200,000/mm ³	15mg 씩 1일 2회
>200,000/mm ³	20mg 씩 1일 2회

진성적혈구증가증 및 이식편대숙주질환: 10mg 씩 1일 2회

3. 용량 조절

투여량은 안전성 및 유효성에 근거하여 조절한다.

○ 골수섬유화증 및 진성적혈구증가증

약효가 부족하다고 생각되고 혈구 수가 적절한 경우 최대 5mg 1일 2회 투여 씩 증량할 수 있고, 이 약의 최대 용량은 25mg씩 1일 2회 투여이다.

초회 투여 용량은 치료 시작 후 첫 4주까지는 유지되어야 하고, 그 이후 2주 간격보다 더 자주 증량해서는 안된다.

혈소판 수가 50,000/mm³ 미만 또는 절대 호중구 수가 500/mm³ 미만인 경우 치료를 중단해야 한다. 진성적혈구증가증 치료에 사용할 경우에는 헤모글로빈이 8 g/dL 미만이면 치료를 중단해야 한다. 혈구 수가 이 수치 이상으로 회복되면 5 mg 1일 2회로 투여를 재개하고 주의깊게 혈구 수를 모니터링하며 서서히 증량한다.

골수섬유화증에서 혈소판 수가 다음 표에 제시된 것과 같이 감소하면 혈소판감소증으로 인한 투여 중단을 방지하기 위해 용량 감소를 고려하여야 한다.

표 1. 골수섬유화증에서 혈소판 감소시의 권장 투여 용량

혈소판 수	혈소판 감소시 투여 용량				
	25 mg	20 mg	15 mg	10 mg	5mg
	1일 2회	1일 2회	1일 2회	1일 2회	1일 2회
	새로운 용량	새로운 용량	새로운 용량	새로운 용량	새로운 용량
100,000/mm ³ 이상	20 mg	15 mg	15 mg	10 mg	5 mg
125,000/mm ³ 미만	1일 2회	1일 2회	1일 2회	1일 2회	1일 2회
75,000/mm ³ 이상	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	5 mg
100,000/mm ³ 미만	1일 2회	1일 2회	1일 2회	1일 2회	1일 2회
50,000/mm ³ 이상	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg
75,000/mm ³ 미만	1일 2회	1일 2회	1일 2회	1일 2회	1일 2회
50,000/mm ³ 미만	일시 중지	일시 중지	일시 중지	일시 중지	일시 중지

진성적혈구증가증 치료에 사용할 경우에는 헤모글로빈이 12 g/dL 미만으로 감소하면 용량 감소를 고려해야 하고, 헤모글로빈이 10 g/dL 미만이면 용량 감량을 권장한다.

표 2. 진성적혈구증가증에서 헤모글로빈과 혈소판 수 감소시의 권장 투여 용량

헤모글로빈 / 혈소판 수	권장 투여 용량
헤모글로빈 12 g/dL 이상	용량 조절 필요 없음

그리고 혈소판 수 100,000/mm ³ 이상	
헤모글로빈 10 g/dL 이상, 12 g/dL 미만 그리고 혈소판 수 75,000/mm ³ 이상, 100,000/mm ³ 미만	빈혈과 혈소판감소증으로 인한 투여중단 방지를 위해 용량감소 고려
헤모글로빈 8 g/dL 이상, 10 g/dL 미만 또는 혈소판 수 50,000/mm ³ 이상, 75,000/mm ³ 미만	- 5mg, 1일 2회로 감량 - 이미 5mg, 1일 2회를 투여받는 환자는 5mg, 1일 1회로 감량
헤모글로빈 8 g/dL 미만 또는 혈소판 수 50,000/mm ³ 미만	투여 중단

○ 이식편대숙주질환

이식편대숙주질환 환자에서 성장 인자, 항감염 요법, 수혈을 포함한 표준 지지 요법 이후 혈소판감소증, 호중구감소증, 또는 총 빌리루빈 상승이 발생하는 경우, 용량 감량 및 일시적 투여 중지가 필요할 수 있다. 용량 수준의 한 단계 감량이 권장된다 (10 mg 1일 2회에서 5mg 1일 2회로 감량 또는 5mg 1일 2회에서 5mg 1일 1회로 감량). 이 약 5mg 1일 1회 용량에 대하여 내약성이 없는 환자는 투여를 중지해야 한다. 권장용량에 대한 상세 사항은 다음 표에 제시되어 있다.

표 3. 이식편대숙주질환에서 혈소판감소증, 호중구감소증, 또는 총 빌리루빈 상승 발생 시 권장 투여 용량

검사치 파라미터	권장 투여 용량
혈소판 수 20,000/mm ³ 미만	이 약의 용량 수준을 한 단계 낮춘다. 7 일 이내에 혈소판 수 20,000/mm ³ 이상이 되는 경우 최초 용량 수준으로 증량할 수 있으며, 그렇지 않은 경우 감량된 용량을 유지한다.
혈소판 수 15,000/mm ³ 미만	혈소판 수 20,000/mm ³ 이상이 될 때까지 이 약의 투여를 중지한 후, 한 단계 낮은 용량 수준에서 투여를 재개한다.
절대 호중구 수(ANC) 500/mm ³ 이상 750/mm ³ 미만	이 약의 용량 수준을 한 단계 낮춘다. ANC 1,000/mm ³ 를 초과하는 경우 최초 용량으로 투여를 재개한다.
절대 호중구 수(ANC) 500/mm ³ 미만	ANC 500/mm ³ 를 초과할 때까지 이 약의 투여를 중지한 후 한 단계 낮은 용량 수준에서 투여를 재개한다. ANC 1,000/mm ³ 를 초과하는 경우 최초 용량으로 투여를 재개할 수 있다.
간 이식편대숙주질환이 없는 환자에서 총 빌리루빈 상승	3.0 x ULN 초과 5.0 x ULN 이하: 총 빌리루빈 3.0 x ULN 이하가 될 때까지 한 단계 낮은 용량 수준에서 이 약의 투여를 유지한다.
	5.0 x ULN 초과 10.0 x ULN 이하: 총 빌리루빈 3.0 x ULN 이하가 될 때까지 최대 14 일까지 이 약의 투여를 중지한다. 총 빌리루빈 3.0 x ULN 이하가 되는 경우 현 용량에서 투여를 재개할 수 있다. 14 일 후에도 3.0 x ULN 이하가 되지 않는 경우, 한 단계 낮은 용량 수준에서 투여를 재개한다.
	10.0 x ULN 초과 : 총 빌리루빈 3.0 x ULN 이하가 될 때까지 이 약의 투여를 중지한 후, 한 단계 낮은 용량

	수준에서 투여를 재개한다.
간 이식편대숙주질환이 있는 환자에서 총 빌리루빈 상승	3.0 x ULN 초과 : 총 빌리루빈 3.0 x ULN 이하가 될 때까지 한 단계 낮은 용량 수준에서 이 약의 투여를 유지한다.

강력한 CYP3A4 저해제 또는 플루코나졸과 병용 시의 용량 조정

골수섬유화증 및 진성적혈구증가증 환자에서 이 약이 강력한 CYP3A4 저해제와 병용되거나 골수섬유화증, 진성적혈구증가증 및 이식편대숙주질환 환자에서 플루코나졸과 같은 CYP2C9 및 CYP3A4 효소의 이중 중등도 저해제와 병용될 때 이 약의 일일 총 투여량은 약 50% 감량해야 하며, 1일 2회 투여량을 감량하거나 1일 2회 투여가 불가능할 경우에는 투여 빈도를 감소시킴으로써 상응하는 1일 1회 용량으로 투여하여 조절한다. 이 약이 플루코나졸과 병용될 때, 플루코나졸은 1일 200mg을 초과하지 말아야 한다.

이 약을 강력한 CYP3A4 저해제 또는 CYP2C9 및 CYP3A4 효소의 이중 중등도 저해제와 병용하는 경우, 혈액학적 파라미터와 이 약에 의한 이상 반응의 임상적인 징후 또는 증상에 대한 모니터링을 더 자주 해야 한다.

이 약을 경도 및 중등도의 CYP3A4 저해제와 병용투여 시 용량 조정은 필요하지 않다.

신장애 환자

중등증(크레아티닌 청소율 30 mL/min 이상 50 mL/min 미만) 또는 중증 신장애(크레아티닌 청소율 30 mL/min 미만) 환자에서 골수섬유화증의 권장 초회 용량은 10mg을 1일 2회 투여하는 것이다. 중등증 또는 중증 신장애 환자에서 진성적혈구증가증 및 이식편대숙주질환의 권장 초회 용량은 5mg 씩 1일 2회 투여하는 것이다. 이 약을 투여받는 동안 안전성 및 유효성이 주의 깊게 모니터링되어야 하고, 추가적인 용량 조정이 필요할 수 있다.

혈액투석이 필요한 말기 신질환 환자(ESRD)에서 골수섬유화증에 대한 최적의 용량을 결정하기 위한 자료는 제한적이다. 이 환자들에 대한 참고 가능한 결과에 의하면, 권장 초회 용량은 혈소판 수가 100,000~200,000/mm³인 환자에게는 15mg을 단회투여하고, 혈소판 수가 200,000/mm³을 초과하는 환자에게는 20mg을 단회투여하되, 투석을 한 날, 투석 이후에만 투여해야 하며 1일 1회를 초과하여 투여해서는 안 된다. 용량 조정은 안전성과 유효성을 주의 깊게 모니터링하여 조정하여야 한다. 복막투석 또는 지속적인 정맥 혈액여과를 하는 환자에게 투약한 자료는 없다.

혈액 투석이 필요한 ESRD 환자에서 진성적혈구증가증 및 이식편대숙주질환에 대한 권장 초회 용량은 10mg을 단회 투여하되, 투석을 한 날, 투석 이후에만 투여해야 하며 안전성과 유효성을 주의 깊게 모니터링해야 한다.

간장애 환자

간장애 환자에서 골수섬유화증의 권장 초회 용량은 10mg을 1일 2회 투여하는 것으로 감소시켜야 하고, 진성적혈구증가증의 권장 초회 용량은 5mg을 1일 2회 투여하는 것으로 감소시켜야 한다. 이후의 투여 용량은 안전성과 유효성을 주의 깊게 모니터링하여 조정하여야 한다.

간 이식편대숙주질환을 포함한 간 장애가 있는 이식편대숙주질환 환자에서는 초회 용량의

변경이 권장되지 않는다.

이식편대숙주질환의 간 침범 및 총 빌리루빈 수치가 3 x ULN을 초과하는 환자에서는 독성 및 혈액 수치를 더욱 빈번하게 모니터링해야 하며 용량 수준의 한 단계 감량을 고려할 수 있다.

소아 환자

골수섬유화증 및 진성적혈구증가증 소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

만 12세 이상 이식편대숙주질환 소아 환자에서 이 약의 용량은 성인에서와 동일하다. 만 12세 미만 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

고령 환자

고령의 환자에서의 용량 조정은 필요하지 않다.

- 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 혈구 수 감소

이 약의 투여는 혈소판감소증, 빈혈, 호중구감소증을 포함한 혈액학적 이상반응을 일으킬 수 있다. 전체 혈구 수 측정은 이 약 투여 시작 전에 반드시 수행되어야 한다.

혈소판 수가 $50,000/\text{mm}^3$ 미만 또는 절대 호중구 수가 $500/\text{mm}^3$ 미만인 경우 치료를 중단해야 한다.

투여 시작 시, $200,000/\text{mm}^3$ 미만의 저혈소판 수치의 골수섬유화증 환자들에서 치료 중 혈소판감소증이 더 잘 발생하는 것으로 관찰되었다. 혈소판감소증은 일반적으로 가역적이며 용량을 감소시키거나 투약을 일시적으로 중단함으로써 조절할 수 있다. 그러나 임상적으로 필요한 경우 혈소판 수혈을 할 수 있다.

빈혈이 발생한 경우 수혈이 필요할 수 있다. 빈혈 발생 시 용량 조정 또는 투여 중단도 고려되어야 한다.

호중구 감소증(절대 호중구 수(ANC) $500/\text{mm}^3$ 미만)은 일반적으로 가역적이며 대개 이 약의 투여를 일시적으로 중단함으로써 조절할 수 있다.

임상적으로 필요할 경우 전체 혈구 수를 모니터링 해야 하며 용량 조정도 필요할 수 있다. ('용법·용량', '3. 이상반응' 항 참조)

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 및 이 약의 첨가제에 과민반응 환자

2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당 분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 이상반응

- 골수섬유화증

골수섬유화증 환자에 대한 이 약의 안전성은 2개의 임상 3상 연구인 COMFORT-I 및 COMFORT-II의 장기 추적 데이터에 의해 평가되었다. 장기 추적 데이터에는 이 약에 최초로 무작위배정 받은 301명 환자의 데이터와 대조군에 포함되었다가 교차(cross-over) 후 이 약을 투여받은 156명 환자로부터 얻은 데이터를 포함한다. 골수섬유화증 환자에 대한 이상 반응 빈도의 기준이 되는 이 약 투여 기간 중앙값은 30.5 개월(범위: 0.3~68.1개월)이었다.

가장 흔하게 보고된 이상 반응은 빈혈(83.8%)과 혈소판감소증(80.5%)이었다.

혈액학적 이상 반응(모든 등급)은 빈혈(83.8%), 혈소판감소증(80.5%), 호중구감소증(20.8%)을 포함한다. 빈혈, 혈소판감소증, 호중구감소증의 발생은 투여 용량과 관계가 있었다.

가장 흔한 비혈액학적 이상 반응은 명(33.3%), 어지러움(21.9%), 요로감염(21.4%) 이었다.

이상반응으로 확인되는 가장 흔한 비혈액학적 검사치 이상은 ALT 상승(40.7%), AST 상승(31.5%), 고중성지방혈증(25.2%)이었다. 그러나, CTCAE 3등급 또는 4등급의 고중성지방혈증, AST 상승과 4등급의 ALT 상승은 관찰되지 않았다.

이 약과의 인과관계와는 무관하게, 이상사례로 인하여 이 약 투여를 중단한 환자는 30.0%였다.

○ 진성적혈구증가증

진성적혈구증가증 환자에 대한 이 약의 안정성은 두 개의 임상 3상 연구 RESPONSE 및 RESPONSE 2의 장기 추적 데이터에 의해 평가되었다. 장기 추적 데이터에는 이 약에 최초로 무작위배정 받은 184명 환자의 데이터와 대조군에 포함되었다가 교차(cross-over) 후 이 약을 투여 받은 156명 환자로부터 얻은 데이터를 포함한다. 진성적혈구증가증에 대한 이상 반응 빈도의 기준이 되는 이 약 투여 기간의 중앙값은 41.7 개월(범위: 0.03~59.7개월)이었다.

가장 흔하게 보고된 이상 반응은 빈혈(61.8%)과 ALT 상승(45.3%)이었다.

혈액학적 이상반응(모든 등급)은 빈혈(61.8%), 혈소판감소증(25.0%), 호중구감소증(5.3%)을 포함한다. 3-4등급 빈혈은 2.9%, 3-4등급 혈소판감소증은 2.6%로 보고되었다.

가장 흔한 비혈액학적 이상반응은 체중 증가(20.3%), 어지러움(19.4%), 두통(17.9%)이었다.

가장 흔한 비혈액학적 검사치 이상(모든 등급)은 ALT 상승(45.3%), AST 상승(42.6%), 고콜레스테롤혈증(34.7%)이었다. CTCAE 4등급의 ALT 상승, 고콜레스테롤혈증은 관찰되지 않았으며, 1건의 CTCAE 4등급 AST 상승이 관찰되었다.

이 약과의 인과관계와는 무관하게, 이상사례로 인하여 이 약 투여를 중단한 환자는 19.4%였다.

○ 급성 이식편대숙주질환

REACH 1 임상시험

급성 이식편대숙주질환 환자에서 이 약의 안전성을 이 약을 투여받은 환자(n=71)의 자료가 포함된 2상 단일군 임상시험 REACH 1에서 평가하였다. 이상반응 빈도의 기반이 되는 노출 중앙값은 6.6 주(범위: 0.6~115.9 주)였다.

전체적으로 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 빈혈(87.1%), 혈소판감소증(84.1%), 호중구감소증(65.2%)이었다.

이상반응으로 확인되는 혈액학적 검사치 이상은 빈혈(87.1%), 혈소판감소증(84.1%) 및 호중구

감소증(65.2%)을 포함한다. 3등급 빈혈은 환자의 51.6%에서 보고되었다(CTCAE v4.03에 따른 4등급은 해당되지 않음). 3등급 및 4등급 혈소판감소증은 각각 24.0% 및 49.2%의 환자에서 보고되었다.

가장 빈번한 비혈액학적 이상반응은 오심(32.4%), 패혈증(22.5%), 고혈압(22.5%)이었다.

이상반응으로 확인되는 가장 빈번한 비혈액학적 검사치 이상은 ALT 증가(50.7%), AST 증가(50.7%)이었다. 대부분은 1등급 및 2등급이었다.

인과관계와 무관하게, 이상사례로 인한 투여 중단은 이 약을 투여한 환자의 32.4%에서 관찰되었다.

REACH 2 임상시험

급성 이식편대숙주질환 환자에서 이 약의 안전성을 이 약에 최초 무작위 배정된 환자(n=152) 및 대조군에 포함되었다가 교차 후 이 약을 투여받은 환자(n=49)의 자료가 포함된 3상 임상시험 REACH 2에서 평가하였다. 이상반응 빈도의 기반이 되는 노출 중앙값은 8.9 주(범위: 0.3~66.1 주)였다.

전체적으로 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 혈소판감소증(85.2%), 빈혈(75.0%), 호중구감소증(65.1%)이었다.

이상반응으로 확인되는 혈액학적 검사치 이상은 혈소판감소증(85.2%), 빈혈(75.0%), 호중구감소증(65.1%)을 포함한다. 3등급 빈혈은 환자의 47.7%에서 보고되었다(CTCAE v4.03에 따른 4등급은 해당되지 않음). 3등급 및 4등급 혈소판감소증은 각각 31.3% 및 47.7%의 환자에서 보고되었다.

가장 빈번한 비혈액학적 이상반응은 거대세포바이러스(CMV) 감염(32.3%), 패혈증(25.4%), 요로감염(17.9%) 이었다.

이상반응으로 확인되는 가장 빈번한 비혈액학적 검사치 이상은 ALT 상승(54.9%), AST 상승(52.3%), 고콜레스테롤혈증(49.2%)이었다. 대부분은 1등급 및 2등급이었다.

인과관계와 무관하게, 이상사례로 인한 투여 중단은 이 약을 투여한 환자의 29.4%에서 관찰되었다.

○ 만성 이식편대숙주질환

REACH 3 임상시험

만성 이식편대숙주질환 환자에서 이 약의 안전성을 이 약에 최초 무작위 배정된 환자(n=165) 및 대조군에 포함되었다가 교차 후 이 약을 투여받은 환자(n=61)의 자료가 포함된 3상 임상시험 REACH 3에서 평가하였다. 이상반응 빈도의 기반이 되는 노출 중앙값은 41.4 주(범위: 0.7~127.3 주)였다.

전체적으로 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 빈혈(68.6%), 고콜레스테롤혈증(52.3%), AST 상승(52.2%)이었다.

이상반응으로 확인되는 혈액학적 검사치 이상은 빈혈(68.6%), 혈소판감소증(34.4%), 호중구감소증(36.2%)을 포함한다. 3등급 빈혈은 환자의 14.8%에서 보고되었다(CTCAE v4.03에 따른 4등급은 해당되지 않음). 3등급 및 4등급 호중구 감소증은 각각 9.5% 및 6.7%의 환자에서 보고되었다.

가장 빈번한 비혈액학적 이상반응은 고혈압(15.0%), 두통(10.2%), 그리고 요로감염(9.3%) 이었다.

이상반응으로 확인되는 가장 빈번한 비혈액학적 검사치 이상은 고콜레스테롤혈증(52.3%), AST 상승(52.2%), ALT 상승(43.1%) 이었다. 대부분은 1등급 및 2등급이었다. 인과관계와 무관하게, 이상사례로 인한 투여 중단은 이 약을 투여한 환자의 18.1%에서 관찰되었다.

[임상시험에서 보고된 이상 반응 요약]

골수섬유화증 및 진성적혈구증가증 임상시험에서 보고된 이상반응은 <표-1>에 나열되었다. 급성 및 만성 이식편대숙주질환 임상시험에서 보고된 이상반응은 <표-2>에 나열되었다. 모든 이상반응은 MedDRA 장기분류별로, 빈도에 따라 나열되었으며 가장 흔하게 나타난 반응 순으로 먼저 기재되었다. 또한, 다음의 방식 (CIOMS III)을 이용한 빈도 카테고리별 개별 이상반응에 사용하였다 : 매우 흔하게 ($\geq 1/10$); 흔하게 ($\geq 1/100$ 에서 $< 1/10$); 흔하지 않게 ($\geq 1/1,000$ 에서 $< 1/100$), 드물게 ($\geq 1/10,000$ 에서 $< 1/1,000$), 매우 드물게 ($< 1/10,000$).

임상시험 프로그램에서 약물 이상반응의 정도는 CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) 등급 (1등급=경미한, 2등급=중등도의, 3등급=심각한, 4등급=생명을 위협하거나 장애를 초래, 5등급=사망)을 기반으로 평가되었다.

<표-1> 3상 골수섬유화증, 진성적혈구증가증 임상시험에서 보고된 약물 이상반응의 발생빈도

이상반응 CTCAE등급 ³	골수섬유화증 환자에서의 이상반응 빈도 장기 추적관찰 데이터 COMFORT- I : 256주 COMFORT- II : 256주	진성적혈구증가증 환자에서의 이상반응 빈도 장기 추적관찰 데이터 RESPONSE : 256주 RESPONSE-2 : 156주
감염 및 기생충 감염		
요로감염	매우 흔하게	매우 흔하게
대상포진	매우 흔하게	매우 흔하게
폐렴	매우 흔하게	흔하게
결핵	흔하지 않게	-
혈액 및 림프계 이상		
빈혈¹		
4등급 ¹	매우 흔하게	흔하지 않게
3등급	매우 흔하게	흔하게
모든 등급	매우 흔하게	매우 흔하게
혈소판 감소증¹		
4등급	흔하게	흔하지 않게
3등급	매우 흔하게	흔하게
모든 등급	매우 흔하게	매우 흔하게
호중구 감소증¹		
4등급	흔하게	흔하지 않게
3등급	흔하게	흔하지 않게
모든 등급	매우 흔하게	흔하게
범혈구 감소증 ²	흔하게	흔하게
대사 및 영양 이상		

고콜레스테롤혈증 ¹ 모든 등급	매우 흔하게	매우 흔하게
고중성지방혈증 ¹ 1등급	매우 흔하게	매우 흔하게
체중 증가	매우 흔하게	매우 흔하게
신경계 이상		
어지러움	매우 흔하게	매우 흔하게
두통	매우 흔하게	매우 흔하게
위장관계 이상		
변비	매우 흔하게	매우 흔하게
고창	흔하게	흔하게
피부 및 진피층 이상		
명	매우 흔하게	매우 흔하게
간담도계 이상		
ALT 증가 ¹		
3등급	흔하게	흔하게
모든 등급	매우 흔하게	매우 흔하게
AST 증가 ¹		
모든 등급	매우 흔하게	매우 흔하게
혈관 이상		
고혈압	매우 흔하게	매우 흔하게
¹ 빈도는 기저치와 비교하여 새롭게 발생했거나 악화된 실험실적 결과치를 기반으로 함		
² 범혈구 감소증은 헤모글로빈 수치 <100g/L, 혈소판 수 <100 x 10 ⁹ /L, 호중구 수 <1.5 x 10 ⁹ /L (또는 호중구 수가 없는 경우 2등급의 백혈구 감소)로 정의하며, 실험실적 평가는 동시에 이루어져야 함		
³ CTCAE Version 3.0		

이 약의 투여 중단 시 골수섬유화증 환자는 피로, 뼈의 통증, 열, 가려움, 야간 발한, 증상성 비장 비대, 체중 감소와 같은 골수섬유화증의 증상이 다시 나타날 수 있다. 임상 시험에서 골수섬유화증 증상 점수가 투여 중단 후부터 7일 이내에 서서히 기저치까지 되돌아왔다.

<표-2> 이식편대숙주질환 임상시험에서 보고된 약물 이상반응의 발생빈도

이상반응	급성 이식편대숙주질환 (REACH 1) (N=71)			급성 이식편대숙주질환 (REACH 2) (N=201)			만성 이식편대숙주질환 (REACH 3) (N=226)		
	빈도	모든 등급 (%)	CTCAE ³ 3/4 등급 (%)	빈도	모든 등급 (%)	CTCAE ³ 3/4 등급 (%)	빈도	모든 등급 (%)	CTCAE ³ 3/4 등급 (%)
감염 및 기생충 감염									
CMV 감염	매우 흔하게	19.7	8.5 / 0	매우 흔하게	32.3	10.9 / 0.5	-	-	- / -
패혈증	매우 흔하게	22.5	4.2 / 16.9 ⁴	매우 흔하게	25.4	4.0 / 17.9 ⁵	-	-	- / -
요로 감염	매우 흔하게	14.1	8.5 / 0	매우 흔하게	17.9	6.0 / 0.5	흔하게	9.3	1.3 / 0
BK 바이러스 감염	-	-	- / -	-	-	- / -	흔하게	4.9	0.4 / 0

혈액 및 림프계 이상									
혈소판 감소증 ¹	매우 흔하게	84.1	24.0 / 49.2	매우 흔하게	85.2	31.3 / 47.7	매우 흔하게	34.4	5.9 / 10.7
빈혈 ¹	매우 흔하게	87.1	51.6 / NA	매우 흔하게	75.0	47.7 / NA	매우 흔하게	68.6	14.8 / NA
호중구 감소증 ¹	매우 흔하게	65.2	29.2 / 15.9	매우 흔하게	65.1	17.9 / 20.6	매우 흔하게	36.2	9.5 / 6.7
범혈구 감소증 ^{1,2}	매우 흔하게	23.9	NA	매우 흔하게	32.8	NA	-	-	- / -
대사 및 영양 이상									
고콜레스테롤혈증 ^{1,6}	흔하게	1.4	0 / 1.4	매우 흔하게	49.2	3.3 / 5.9	매우 흔하게	52.3	5.5 / 0.5
체중 증가	-	-	-	-	-	-	흔하게	3.5	0 / 0
신경계 이상									
두통	매우 흔하게	21.1	4.2 / 0	흔하게	8.5	0.5 / 0	매우 흔하게	10.2	1.3 / 0
혈관 장애									
고혈압	매우 흔하게	22.5	14.1 / 0	매우 흔하게	13.4	5.5 / 0	매우 흔하게	15.0	5.3 / 0
위장관계 이상									
리파아제 상승 ¹	-	-	-	-	-	-	매우 흔하게	35.9	9.5 / 0.4
아밀라제 상승 ¹	-	-	-	-	-	-	매우 흔하게	32.4	4.2 / 2.7
오심	매우 흔하게	32.4	5.6 / 0	매우 흔하게	16.4	0.5 / 0	-	-	- / -
변비	-	-	-	-	-	-	흔하게	6.6	0 / 0
간담도계 이상									
ALT 상승 ¹	매우 흔하게	50.7	9.8 / 0	매우 흔하게	54.9	17.6 / 1.5	매우 흔하게	43.1	4.7 / 0.9
AST 상승 ¹	매우 흔하게	50.7	5.8 / 0	매우 흔하게	52.3	7.8 / 0	매우 흔하게	52.2	3.1 / 0.9
근골격계 및 결합 조직 이상									
혈중 CPK 상승 ¹	-	-	-	-	-	-	매우 흔하게	31.1	1.0 / 1.4
신장 및 비뇨기계 이상									
혈중 크레아티닌 상승 ¹	-	-	-	-	-	- / -	매우 흔하게	38.4	1.3 / 0
¹ 빈도는 기저치와 비교하여 새롭게 발생했거나 악화된 실험실적 결과치를 기반으로 함 ² 범혈구 감소증은 헤모글로빈 수치 <100 g/L, 혈소판 수 <100 x 10 ⁹ /L, 호중구 수 <1.5 x 10 ⁹ /L (또는 호중구 수가 없는 경우 2등급의 백혈구 감소)로 정의하며, 실험실적 평가는 동시에 이루어져야 함. CTCAE 등급은 정의되지 않음. ³ CTCAE Version 4.03 ⁴ 4등급 사건은 4명(5.6%)의 치명적인 사건을 포함함. ⁵ 4등급 패혈증은 16명(8%)의 4등급 패혈증 및 20명(10%)의 5등급 패혈증을 포함함.									

⁶ REACH 1 연구에서 콜레스테롤 실험실 매개변수는 수집되지 않았기 때문에 실험실 값이 아닌 AE 자료를 기반으로 작성됨.

[특정 약물 이상반응에 대한 설명]

빈혈

3상 골수섬유화증 임상시험에서 CTCAE 2등급 이상의 빈혈이 처음 발생하기까지 걸린 시간 중앙값은 1.5개월이었다. 1명의 피험자(0.3%)가 빈혈 때문에 투약을 중단하였다. 이 약 투여 8-12주 이후 헤모글로빈 수치는 기저치에서 최대 약 15-20 g/L까지 감소하였고, 점차 회복되어 기저치에서 약 10 g/L 감소한 수치인 새로운 정상상태에 도달하였다. 이런 경향은 환자가 치료 도중 수혈을 받았는지의 여부와 관계없이 관찰되었다.

COMFORT-I 연구에서, 이 약 투여군의 59.4%, 위약군의 37.1%가 무작위 투여 이후 적혈구 수혈을 받았다. COMFORT-II 연구에서는 이 약 투여군의 51.4%, 적용 가능한 최적의 치료를 받은 군의 38.4%가 농축 적혈구 수혈을 받았다.

이 약으로 진행된 치료적 확증 임상시험들에서, 빈혈 발생 빈도는 골수섬유화증 환자(82.4%)보다 진성적혈구증가증 환자(40.8%)에서 더 낮았다. CTACE 3-4등급 빈혈은 골수섬유화증 환자에서 42.5%, 진성적혈구증가증 환자에서 1.1%로 보고되었다.

급성 이식편대숙주질환의 임상시험에서 빈혈 CTCAE 등급 3은 환자의 51.6%(REACH 1) 및 47.7%(REACH 2)에서 보고되었다. 만성 이식편대숙주질환의 임상시험에서 빈혈 CTCAE 등급 3은 14.8%(REACH 3)에서 보고되었다.

혈소판감소증

3상 골수섬유화증 임상시험에 참여한 피험자에서 3등급 또는 4등급의 혈소판감소증이 발생하기까지 걸린 시간의 중앙값은 약 8주였다. 혈소판감소증은 일반적으로 용량을 감소시키거나 투여를 중단할 경우 가역적이었다. 혈소판 수치가 50,000/mm³ 이상으로 회복되기까지 걸린 시간의 중앙값은 14일이었다. 무작위 배정 시험 기간 동안 이 약 투여군의 4.5%와 대조군의 5.8%가 혈소판 수혈을 받았다. 이 약 투여군의 0.7%, 대조군의 0.9%가 혈소판감소증 때문에 투여를 중단했다. 이 약 투여군 중 기저 혈소판 수치가 100,000/mm³~200,000/mm³ 사이였던 피험자가 200,000/mm³ 초과였던 피험자보다 3등급 또는 4등급의 혈소판 감소증의 발생빈도가 더 높았다(각각 64.2%, 35.4%).

이 약으로 진행된 치료적 확증 임상시험들에서, 혈소판감소증을 경험한 환자 비율은 골수섬유화증 환자(69.8%)에 비해 진성적혈구증가증 환자(16.8%)에서 더 낮았다. 중증 혈소판 감소증(예: CTCAE 3-4등급)의 발생 빈도는 골수섬유화증 환자(11.6%)보다 진성적혈구증가증 환자(3.3%)에서 더 낮았다.

급성 이식편대숙주질환의 임상시험(REACH 1)에서 3등급 및 4등급의 혈소판감소증이 각각 환자의 24.0% 및 49.2%에서 보고되었다. 급성 이식편대숙주질환의 임상시험(REACH 2)에서 3등급 및 4등급의 혈소판감소증이 각각 환자의 31.3% 및 47.7%에서 보고되었다. 만성 이식편대숙주질환의 임상시험(REACH 3)에서 3등급 및 4등급의 혈소판감소증의 발생빈도는 급성 이식편대숙주질환보다 낮게 보고되었다(5.9% 및 10.7%).

호중구감소증

3상 골수섬유화증 임상시험의 피험자에서 3등급 또는 4등급의 호중구감소증이 발생하기까지 걸린 시간의 중앙값은 12주였다. 무작위 배정 시험 기간 동안 피험자의 1.0%가 호중구감소증으로 인해 투여를 일시적으로 중단하거나 용량을 감소시켰다고 보고되었고, 0.3%는 호중구감소증 때문에 투여를 중단했다. RESPONSE와 RESPONSE-2 임상시험의 무작위 배정 기간 동안, 진성적혈구증가증 환자 중 3명에서 호중구감소증이 관찰되었고(1.6%), 이 중 한 명은 CTCAE 4등급으로 발전하였다. 장기 추적관찰 기간 동안, 2명의 환자에서 CTCAE 4등급 호중구감소증이 보고되었다.

급성 이식편대숙주질환의 임상시험(REACH 1)에서 3등급 및 4등급의 호중구감소증이 각각 환자의 29.2% 및 15.9%에서 보고되었다. 급성 이식편대숙주질환의 임상시험(REACH 2)에서 3등급 및 4등급의 호중구감소증이 각각 환자의 17.9% 및 20.6%에서 보고되었다. 만성 이식편대숙주질환의 임상시험(REACH 3)에서 3등급 및 4등급의 호중구감소증의 발생빈도는 급성 이식편대숙주질환보다 낮게 보고되었다(9.5% 및 6.7%).

감염

3상 골수섬유화증 임상시험의 무작위 배정 시험 기간 동안 참여한 피험자의 1.0%에서 3등급 또는 4등급의 요로감염이 보고되었다. 피험자의 1.0%에서 요로성 패혈증이 보고되었고, 1명의 피험자에게서는 신장감염이 보고되었다. 대상포진의 발생 빈도는 4.0% 였다. 장기 추적 관찰 기간 동안, 모든 등급의 요로감염 및 대상포진은 각각 21.4%, 19.7%의 환자에서 보고되었다.

3상 진성적혈구증가증 임상시험의 무작위 배정 시험 기간 동안 3-4등급의 요로감염 1건 (0.5%)이 관찰되었다. 대상포진의 발생 빈도는 4.3%였고, 3-4등급의 대상포진 후 신경통 1건 이 보고되었다. 장기 추적 관찰 기간 동안, 모든 등급의 요로감염 및 대상포진은 각각 11.8%, 14.7%의 환자에서 보고되었다.

급성 이식편대숙주질환의 임상시험(REACH 1)에서 3등급의 거대세포바이러스(CMV) 감염이 환자의 8.5%(4등급 사건 없음)에서 보고되었다. CMV 맥락망막염(3등급)을 보고한 1명의 환자에서 장기 침범을 동반한 CMV 감염이 보고되었다. 모든 등급의 패혈성 쇼크를 포함한 패혈증 사건이 환자의 22.5%에서 보고되었다. 급성 이식편대숙주질환의 임상시험(REACH 2)에서 3등급 및 4등급의 CMV 감염이 환자의 10.9% 및 0.5% 환자에서 보고되었다. 장기 침범을 동반한 CMV 감염은 매우 소수의 환자에서 보고되었다. 모든 등급의 CMV 대장염, CMV 장염, CMV 위장관계 감염은 각각 4명, 2명, 1명의 환자에서 보고되었다. 모든 등급의 패혈성 쇼크를 포함한 패혈증 발생은 환자의 25.4%에서 보고되었다. 만성 이식편대숙주질환의 임상 시험(REACH 3)에서 3등급 요로감염 및 BK 바이러스 감염은 각각 1.3% 및 0.4%의 환자에서 보고되었다.

[자발적 보고 및 문헌에 의한 이상반응]

이 약을 투여한 진성적혈구증가증 환자의 시판 후 자발적 보고 및 문헌을 통해 결핵이 관찰 되었다. 보고된 사례는 불확실한 규모의 환자집단에서 보고되었기 때문에 정확한 빈도를 알 수 없으므로 이상반응 빈도는 '알 수 없음'으로 분류된다.

4. 일반적 주의

1) 감염

이 약을 투여받은 환자에서 심각한 박테리아성, 미코박테리아성, 진균성, 바이러스성 및 그 외의 기회 감염이 발생하였다. 환자는 심각한 감염의 위험성에 대해 평가 받아야 한다. 의사는 이 약을 투여중인 환자에게서 감염의 징후 또는 증상이 나타나는지를 주의 깊게 관찰하고, 있을 경우 즉시 적절한 치료를 시작해야 한다. 선제하는 심각한 감염이 치료되기 전까지는 이 약의 투여를 시작할 수 없다.

이 약을 투여 받은 환자에서 결핵이 보고되었다. 이 약의 치료를 시작하기 전에, 환자는 지역 권고사항에 따라 활동 또는 비활동(잠복) 결핵에 대해 평가받아야 한다.

알라닌 아미노전이효소(ALT) 및 아스파테이트 아미노전이효소(AST) 상승과 관련이 있거나 없는 B형 간염 바이러스 역가(HBV-DNA 역가)의 증가는 이 약을 투여하는 만성 B형 간염 바이러스 감염 환자에서 보고되었다. 만성 B형 간염 바이러스 감염 환자에서 바이러스 복제에 대한 이 약의 효능은 알려지지 않았다. 만성 B형 간염 바이러스 감염 환자는 임상 지침서에 따라서 치료하고 모니터링 해야 한다.

2) 대상포진

의사는 환자에게 대상 포진의 초기 징후와 증상에 대해 교육하고, 증상이 있을 경우 가능한 빨리 치료를 받아야 함을 알려야 한다.

3) 진행성 다초점성 백질뇌병증

진행성 다초점성 백질뇌병증(PML)이 이 약을 투여 받은 환자에서 보고되었다. 의사는 진행성 다초점성 백질뇌병증의 신경 정신 증상에 대하여 주의해야 한다. 만약 진행성 다초점성 백질뇌병증이 의심된다면, 이것이 배제되기 전까지 투여를 연기한다.

4) 투여 중단 후, 골수섬유화증 증상의 재발

이 약의 투여 중단 후, 골수섬유화증 증상이 다시 나타날 수 있다. 급성 병발성 질환이 있는 환자가 이 약의 투여를 중단하였을 때 중대한 부작용이 발생한 사례가 보고되었다. 이 약의 갑작스러운 투여 중단이 이러한 부작용 발생에 기여 했는지 여부는 확립되지 않았다. 갑작스러운 투여 중단이 요구되지 않는 한, 이 약의 용량을 점진적으로 감량하는 것을 고려한다.

5) 비흑색종 피부암

기저세포암, 편평상피세포암 및 머켈세포암을 포함하는 비흑색종 피부암(NMSCs)이 이 약으로 치료를 받은 환자에서 보고되었다. 이러한 골수섬유화증 및 진성적혈구증가증 환자의 대부분은 수산화요소(hydroxyurea)의 연장 치료(extended treatment) 및 이전에 비흑색종 피부암 또는 전암성 피부병변(pre-malignant skin lesions)의 병력이 있었다. 이 약과의 인과관계는 확립되지 않았다. 피부암 위험이 증가한 환자들에게는 주기적인 피부검사를 권장한다.

6) 지질이상/상승

이 약의 투여는 총 콜레스테롤, 고밀도지질단백질(HDL), 저밀도지질단백질(LDL), 중성지방을 포함하는 지질 지표의 증가와 연관되어 있다. 임상진료지침에 따라 지질 수치 모니터링과 이상지질혈증의 치료가 권장된다.

7) 주요 심혈관계 이상반응(MACE)

류마티스 관절염 환자(동 품목의 대상 적응증 아님)의 다른 JAK 억제제 약물의 투여에서 종양괴사인자(TNF) 차단제 대비 심혈관 사망, 심근경색, 뇌졸중을 포함한 MACE의 위험이 증가하였다. 특히 현재 또는 과거 흡연자 및 기타 심혈관 위험요인이 있는 환자의 경우 이 약으

로 치료를 시작하거나 계속하기 전에 개별 환자에 대한 유익성 및 위험성을 고려해야 한다. 의사는 환자에게 심각한 심혈관계 사건의 증상에 대해 교육하고, 그러한 사건이 발생했을 때 취해야 할 조치에 대해 알려야 한다.

8) 혈전증

류마티스 관절염 환자(동 품목의 대상 적응증 아님)의 다른 JAK 억제제 약물의 투여에서 TNF 차단제 대비 심부 정맥 혈전증(DVT), 폐색전증(PE) 및 동맥 혈전증을 포함한 혈전증 위험이 증가하였다. 혈전증 증상이 있는 환자는 즉시 평가하고 적절한 치료를 받아야 한다.

9) 이차 악성종양

류마티스 관절염 환자(동 품목의 대상 적응증 아님)의 다른 JAK 억제제 약물의 투여에서 TNF 차단제 대비 비흑색종 피부암(NMSC)을 제외한 림프종 및 기타 악성 종양의 위험이 증가하였다. 현재 또는 과거 흡연자의 경우 추가로 위험성이 증가한다. 특히 알려진 이차 악성 종양(성공적으로 치료된 NMSC 제외)이 있는 환자, 악성 종양이 발생한 환자, 현재 또는 과거 흡연자의 경우 이 약으로 치료를 시작하거나 계속하기 전에 개별 환자에 대한 유익성 및 위험성을 고려해야 한다.

5. 상호작용

[이 약의 혈장농도를 바꿀 수 있는 제제]

1) 강력한 CYP3A4 저해제

강력한 CYP3A4 저해제인 케토코나졸을 1일 2회 각 200mg씩 4일간 복용한 건강한 피험자에게 이 약 10mg을 단회 투여시 AUC가 91% 증가하였고 반감기는 3.7 시간에서 6.0 시간으로 증가하였다. pSTAT3 억제 정도로 평가한 약력학 활성 변화는 약동학 결과와 일치하였다.

이 약을 강력한 CYP3A4 저해제와 병용 투여할 때 이 약의 일일 총 투여량을 50%로 감소시켜야 한다. 단, 이식편대숙주질환 환자는 예외이다. 이식편대숙주질환 환자에서 강력한 CYP3A4 저해제는 집단약동학 모델의 어떤 파라미터에 대해서도 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 관찰되었다.

환자의 혈구 감소증을 면밀히 모니터링 하고, 유효성과 안전성에 따라 용량을 조정해야 한다.('용법·용량' 항 참조)

2) 약한 또는 중등도의 CYP3A4 저해제

중등도의 CYP3A4 저해제인 에리스로마이신을 500mg씩 1일 2회 4일간 투여한 건강한 피험자에게 이 약 10mg을 단회 투여시 AUC가 27% 증가하였다. pSTAT3 억제 정도로 평가한 약력학 활성 변화는 약동학 결과와 일치하였다.

약한 또는 중등도의 CYP3A4 저해제와 이 약의 병용 투여 시 용량 조절은 권장되지 않는다. 중등도의 CYP3A4 저해제 투여를 시작할 때는 환자의 혈구 감소증에 대해 주의 깊게 모니터링 해야 한다.

3) 플루코나졸과 같은 이중 중등도 CYP2C9 및 CYP3A4 저해제

CYP2C9 및 CYP3A4 저해제인 플루코나졸을 400mg 단회 투여 후 200mg씩 1일 1회 7일간 투여한 건강한 피험자에게 이 약 10mg을 단회 투여시 이 약의 AUC가 232% 증가하였다. CYP2C9 및 CYP3A4 효소의 이중 저해제 이용 시 50% 용량 감소를 고려해야 한다. 이 약과 플루코나졸을 병용 투여 시 플루코나졸은 1일 200 mg을 초과해서는 안 된다.

4) CYP3A4 유도제

강력한 CYP3A4 유도제인 리팜핀을 600mg씩 1일 1회 10일간 투여한 건강한 피험자에게 이 약 50mg을 단회 투여시 AUC는 71% 감소하였고, 반감기는 3.3 시간에서 1.7 시간으로 감소하였다. pSTAT3 억제 정도로 평가한 약력학 활성은 두 군간에 유의한 차이가 없었다. 이는 모화합물에 비해 활성 대사체의 상대적인 양이 증가한 것으로 설명될 수 있다.

CYP3A4 유도제와 병용 투여 시 용량 조절은 권장되지 않는다. 강력한 CYP3A4 유도제 병용 중 이 약의 효과가 감소할 때는 점차적으로 용량을 늘릴 것을 고려해볼 수 있다.

5) p-glycoprotein과 그 외의 수송체들

p-gp와 그 외의 수송체와 상호작용하는 물질과 이 약을 병용시 용량 조절은 권장되지 않는다.

[기타 상호작용]

1) CYP3A4 기질

건강한 시험대상자를 대상으로 한 연구에서 이 약은 미다졸람(CYP3A4 기질)과 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용이 없음을 나타낸다.

2) 경구피임약

건강한 시험대상자를 대상으로 한 연구에서 이 약은 에티닐에스트라디올 및 레보노르게스텔을 포함하는 경구피임약의 약동학에 영향을 주지 않는 것으로 나타났다. 이러한 피임약과 이 약과의 병용투여로 인해 피임약의 유효성에 영향을 줄 것으로 예측되지 않는다.

6. 임부, 수유부 및 가임여성에 대한 투여

1) 임부

임부를 대상으로 한 적절하고 잘 설계된 연구는 수행되지 않았다. 랫드와 토끼를 대상으로 한 생식시험에서 룩소리티닙은 배자독성과 태자독성을 나타냈다. 랫드와 토끼에서 최기형성은 나타나지 않았으나, 임신 중 이 약이 노출된 경우 토끼에서 착상 후 유산이 증가하였고, 랫드와 토끼에서 태자 체중이 감소하였다. 랫드와 토끼에서의 이러한 영향은 AUC를 기반으로 한 사람에서의 최대 권장 용량인 25mg 1일 2회 투여와 비교하여 각각 2배, 0.07배 노출 시 발생하였다.

임신 중 이 약의 투여는 권장되지 않는다. 임신 중 이 약을 투여하거나 이 약을 투여받는 중에 임신을 하였다면 환자에게 태아에 대한 위험을 알려야 한다.

2) 수유부

이 약이 사람의 모유로 이행되는지 여부는 알려지지 않았다. 이 약이 모유 수유를 한 소아에 미치는 영향이나 모유 생성에 미치는 영향에 대한 데이터는 없다. 수유중인 랫드에 이 약 30mg/kg 단회 투여 시 룩소리티닙 또는 그 대사체가 모체 혈장 농도보다 13배 높은 농도로 모유에서 검출되었다. 이 약으로 인해 모유 수유중인 유아에서 중대한 이상 반응의 가능성이 있으므로, 수유부에 대한 이 약 투여의 중요성을 고려하여 수유를 중단할지 또는 이 약 투여를 중단할지를 결정해야 한다. 이 약을 투여 받는 중에는 수유를 하지 않는 것이 권고된다.

3) 가임 여성

피임

가임 여성에게 이 약이 태아 발달에 해로울 수 있음을 나타내는 동물 실험 결과를 알려야 한

다. 가임 여성은 이 약을 투여받는 중에 효과적인 피임법(임신을 <1%의 방법)을 사용해야 한다.
불임

동물 실험에서 랫드의 암컷 또는 수컷의 수태능 또는 생식능에 미치는 영향은 관찰되지 않았다. 랫드의 출생전후 연구에서 1세대 자손의 수태능 또한 영향을 받지 않았다.

7. 과량 투여시의 처치

이 약의 과량 투여 시 해독제는 없다. 200mg까지 단회투여되었을 때 수용할 만한 급성 내약성을 나타냈다. 권장량 이상의 용량을 반복적으로 투여하였을 때 백혈구감소증, 빈혈, 혈소판 감소증을 포함한 골수억제의 위험성이 증가할 수 있다. 이 경우 적절한 지지요법이 수행되어야 한다.

혈액 투석으로 이 약이 혈중에서 제거될 것을 기대하기는 어렵다.

8. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관할 것
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것

○ 저장방법 및 사용기간 (전과 동일)

기밀용기, 실온(1~25℃)보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

- 주성분명 : 룩소리티닙인산염

등록번호 : 수196-15-ND

제조소 명칭 및 소재지 :

1) [일부공정 제조소(조 룩소리티닙인산염 제조)]Ampac Fine Chemicals LLC/
Highway 50 and Hazel Avenue, Rancho Cordova, CA 95670, USA

2) [일부공정 제조소(조 룩소리티닙인산염 재결정)]Novartis Ringaskiddy Ltd./
Ringaskiddy Co. Cork, Ireland

3) [일부공정 제조소(체분 공정)]Novartis Pharma Stein AG / Schaffhauserstrasse
CH-4332 Stein, Switzerland

1.4 허가조건

- (재심사) 약사법 제32조 및 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제1호가목 및 제1항제2호가목에 의한 재심사대상
- (위해성 관리계획) 의약품의 품목허가 신고 심사 규정 제7조의2제1항제5호<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	품목(변경) 허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2021.06.29.	-		-	-
보완요청 일자	2021.09.02.	-	2021.09.02.	-	-
보완접수 일자	2022.04.13.	-	2022.04.13.	-	-
최종처리 일자	2022.05.10.	-	2022.04.29.	-	-

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

[심사자 종합의견]

- 동 건은 골수섬유화증 및 진성적혈구증가증 치료제로서 국내 기허가 된 의약품 ‘자카비정 5, 10, 15, 20밀리그램 (록소리티닙인산염)’의 새로운 효능·효과, 용법·용량 및 사용상 주의사항 변경허가 신청 건임
- *in vivo* 동물모델에서 효력시험자료가 제출되었음
 - 코르티코스테로이드 naive 및 코르티코스테로이드 불응성 급성 및 만성 GvHD 마우스 동물모델에서 록소리티닙 처리는 GvHD 점수, 생존 및 무진생 생존에 있어 유의한 증가와 함께 피부 통합성 개선, 폐 염증 감소 경향 등을 보임
- 제출된 임상시험 중 [CINC424C2301]은 동종 조혈 모세포 이식 후 코르티코스테로이드-불응성 급성 이식편대 숙주질환이 있는 환자를 대상으로 록소리티닙과 이용 가능한 최선의 요법을 비교하는 제3상 무작위 배정, 공개 라벨, 다기관 시험임
 - 제출된 자료를 검토한 결과, 1차 유효성 평가변수로서 록소리티닙은 통계적으로 유의한 ORR 개선을 보였는데, 록소리티닙군에서 반응자가 BAT군 보다 더욱 많았음(각각 62.3% 및 39.4%). 제28일의 전체 반응률에 대한 오즈비 (2.64, 95% CI: 1.65, 4.22)는 록소리티닙군에 대해 긍정적이었음. 완전 반응자 비율 또한 록소리티닙군(34.4%)이 BAT군(19.4%)보다 더 높았음. 제56일에 록소리티닙군(39.6%)에서의 이익이 BAT군(21.9%)에 비해 통계적으로 유의하게 지속된 것으로 나타났으므로 반응은 지속적이었음
 - 동 임상시험에서 확인된 안전성 프로파일은 이전의 임상에서 확인된 록소리티닙의 안전성 프로파일과 전반적으로 일치함. 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 혈액학적 이상반응이나 이는 록소리티닙의 작용기전에 따르며 용량 조절 및 투여 중지 등을 통해 관리될 예정임
- 제출된 임상시험 중 [CINC424D2301]은 동종 조혈 모세포 이식 후 코르티코스테로이드-불응성 만성 이식편대 숙주질환이 있는 환자를 대상으로 록소리티닙과 이용 가능한 최선의 요법을 비교하는 제3상 무작위 배정, 공개 라벨, 다기관 시험임
 - 제출된 자료를 검토한 결과, 1차 유효성 평가변수로서 록소리티닙은 통계적으로 유의한 ORR 개선을 보였음. BAT군 대비 록소리티닙군에서 유의하게 더 높은 비율의 환자들이 제7주기 제1일에 반응(CR 또는 PR)을 달성 하였음(각각 25.6%, 49.7%). 주요 2차 유효성 평가변수로서 BAT군 대비 록소리티닙군에서 FFS의 유의한 개선이 입증되었고, FFS 시간의 중앙값은 록소리티닙군은 미도달이며 BAT 투여 시에 5.7개월이었음. 주요 2차 유효성 평가변수인 mLSS 기준 TSS의 ≥ 7 점 이상 개선된 반응자 비율 또한 BAT군 대비 록소리티닙군에서 유의적으로 증가함(각각 11.0%, 24.2%)
 - 동 임상시험에서 확인된 안전성 프로파일은 이전의 임상에서 확인된 록소리티닙의 안전성 프로파일과 전반적으로 일치함. 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 혈액학적 이상반응이나 이는 록소리티닙의 작용기전에 따르며 용량 조절 및 투여 중지 등을 통해 관리될 예정임

[약어 목록]

- alloSCT : Allogenic stem cell transplantation
- GvHD : Graft versus host disease
- HLA : Human leukocyte antigen
- HSCT : Hematopoietic stem cell transplantation

- JAK : Janus kinase
- MAGIC : Mount Sinai Acute GvHD International Consortium
- MF : Myelofibrosis
- PV : Polycythaemia vera

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 코르티코스테로이드 또는 그 밖의 전신 요법에 불충분한 반응을 나타내는 12세 이상의 이식편대숙주질환 (GvHD) 환자를 치료하는 데 있어 톡소리티닙의 새로운 적응증에 대한 적응증 추가 변경허가 신청 건임

1.2. 기원 및 개발경위

- GvHD는 공여자에서 유래한 면역세포(이식편)가 이식 수혜자(숙주) 세포, 장기 및 조직을 자신이 아닌 것으로 인식하는 경우 발생함으로써 염증성 연쇄반응의 원인이 되는 유해한 면역반응을 개시하여 그 결과로 조직 손상, 장기 부전 또는 심지어 사망으로 이어지는 면역 매개 질환임. JAK1/2 신호전달을 억제하면 그 결과 시험관 내 및 생체 내에서 공여자 효과기 T세포의 증식이 줄어들고 동종항원에 대한 전염증성 사이토카인 생성이 억제 될 뿐만 아니라 항원제시세포가 손상됨
- 톡소리티닙은 야누스 관련 키나아제(JAK) JAK1 및 JAK2에 대한 강력하고 선택적 억제제임. 이들은 조혈 및 면역 기능에 중요한 여러 사이토카인 및 성장 인자의 신호전달을 매개함. JAK 신호전달은 STAT(signal transducers and activators of transcription, 신호 변환기 및 전사 활성제)가 사이토카인 수용체에 동원되는 것, 활성화, 그리고 이어서 STAT가 핵으로 국소화되는 것에 관여하여 유전자 발현을 조절하는 원인이 됨. JAK1/2 신호전달이 억제되면 공여자 효과 T 세포의 증식 감소, 동종 항원에 대한 반응으로 나타나는 염증 촉진 사이토카인 생성의 억제 및 항원 제시 세포의 손상이 초래됨
- 동종 이형 조혈모세포 이식(alloSCT) 이후 SR-GvHD를 나타낸 성인 및 청소년 환자를 치료하는 데 있어 톡소리티닙의 사용을 뒷받침하는 본 신청은 다음의 핵심 제 III상 무작위 배정 시험 2건에서 나온 유효성 및 안전성 자료에 주로 근거하고 있음
 - SR-aGvHD에서 톡소리티닙의 유효성 및 안전성을 최적 치료요법과 비교하는 제 III상 시험 CINC424C2301 (REACH 2)
 - SR-cGvHD에서 톡소리티닙의 유효성 및 안전성을 최적 치료요법과 비교하는 제 III상 시험 CINC424D2301 (REACH 3)
- 또한 공동 개발 파트너인 Incyte에서 실시하고 위에서 언급한 SR-aGvHD를 나타낸 성인 및 청소년 환자에서의 단일군 제 II상 시험 18424-271(REACH 1)은 부가적이고 보조적인 유효성 및 안전성 자료를 함께 제공함

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- GvHD의 치료 환경 (회사 제출자료)
 - GvHD에 대한 최적 또는 표준 예방 방법은 규정되어 있지 않으며, 기관 간에 치료의 편차가 있음. 예방요법은 주로 면역억제 요법(칼시뉴린 억제제(CNI), 메토트렉세이트(MTX), 미코페놀레이트 모페틸(MMF), 항 흉선세포 글로불린(ATG), 리툭시맙 또는 T세포 고갈)을 이용한 공여자 T세포의 기능 억제를 기반으로 하지만(Hamilton 2018, Ruutu et al 2014) 기저 질환의 재발 또는 거부반응 위험이 종종 존재함(Ruutu et al 2012).
 - GvHD의 치료는 질병의 중증도 및 침범 장기의 수에 근거한다. 질병이 피부에 국한된 grade 1 GvHD 및 경증 cGvHD 환자의 경우, 코르티코스테로이드 또는 CNI를 포함한 국소 요법이 권장됨(Nassereddine et al 2017, Garnett et al 2013). grade 2-3 aGvHD와 중등증 내지 중증 cGvHD의 경우에는 코르티코스테로이드를 이용한 전신 치료가 표준 1차 치료임.

- aGvHD의 경우, grade 2-4 aGvHD의 표준 초기 치료는 고용량 전신 코르티코스테로이드 (메틸프레드니솔론 2 mg/kg/day 또는 프레드니손 2.0-2.5 mg/kg/day)임(Penack et al 2020, Ruutu et al 2014, Martin et al 2012). 하지만 grade 2-4 aGvHD 환자의 약 50%는 코르티코스테로이드에 적절한 반응을 나타내지 않으며 종종 스테로이드 저항성/불응성이 되거나 코르티코스테로이드 점감에 실패함(Schoemans et al 2018, Jamil and Mineishi 2015). 또한 반응을 나타내는 스테로이드 투여 환자에서 지속적인 반응이 나타나는 경우는 50% 미만임 (Garnett et al 2013). 스테로이드 요법에 불응성을 나타내는 aGvHD 환자는 사망 위험이 높으며, 2년 생존율이 20% 미만으로 추정됨(Malard et al 2020).
- cGvHD의 경우, 중등증 내지 중증 cGvHD 환자에게 권장되는 1차 요법은 CNI를 추가하거나 추가하지 않은 전신 스테로이드(프레드니손 1 mg/kg)임(Penack et al 2020). 약 50-60%의 환자는 스테로이드 치료 시에 반응을 나타내지 않거나 질병이 적절히 통제되지 않고 다른 전신 요법의 추가를 필요로 하거나 코르티코스테로이드 점감에 실패함(Axt et al 2019, Inamoto et al 2014, Garnett et al 2013). 치료에 반응을 나타내는 환자 중 20-40%에서 반응의 지속성이 있었으며 나머지 환자들은 스테로이드에 저항성 또는 불응성이 있는 것으로 간주 되었음(Mawardi et al 2019, Garnett et al 2013). 면역억제요법 투여 기간의 중앙값은 2-3년으로 추정되었음 (Jamil and Mineishi 2015). 면역결핍 관련 질병이 있는 상태에서 장기간 면역억제 치료를 하는 경우에는 중대 하고 생명을 위협하는 감염의 위험이 더 증가함. 스테로이드에 반응하지 않거나 스테로이드를 점감할 수 없는 cGvHD 환자에서는 예후가 여전히 불량하여 5년 생존율이 50-70%이므로, 다른 약물의 추가가 필요함 (Mawardi et al 2019, Wolff D et al 2011).
- 임상적 개선이 있는 환자에서는 감염 및 기타 독성의 위험을 최소화하기 위해 코르티코스테로이드를 점감하는 것이 권장됨(Martin et al 2012). 스테로이드와 다른 약물을 병용하는 1차 치료는 지금까지 결과 개선에 실패 했으며, 사망률 증가(Jamil and Mineishi 2015) 또는 적정 수준 이하에 불과한 반응률과 관련이 있음(Rashidi et al 2016, Levine et al 2008, Lee et al 2004, Cragg et al 2000, Cahn et al 1995).
- 코르티코스테로이드에 대한 반응에 실패하거나 코르티코스테로이드에 내약성이 없거나 코르티코스테로이드 점감에 실패하는 환자에게는 대체로 예방요법 및/또는 1차 요법에 추가 요법을 추가하는 것이 권장됨(Jamil and Mineishi 2015, Inamoto et al 2014, Ruutu et al 2014, Dignan et al 2012, Wolff et al 2011, Deeg 2007). 골수억제 및 감염 위험을 고려하여, 코르티코스테로이드 또는 CNI를 이용한 GvHD 예방치료와 항감염제 및 수혈을 함께 포함하는 동종 SCT 표준 지지요법으로 환자들을 치료함.
- 2019년부터 미국(USA)에서 aGvHD 치료로 허가된 룩소리티닙과 2017년부터 미국 및 캐나다에서 cGvHD 치료로 허가된 이브루티닙을 제외하고, 전 세계적으로 GvHD 환자의 2차 치료로 승인된 치료제는 없음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 혈소판감소증, 빈혈, 호중구감소증을 포함한 혈액학적 이상반응, 감염, 발생독성 등

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당 없음

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

- 해당 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- In vivo 자료를 제출함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 제출자료 증명: 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

Report No.	Report Title
[INCB 18424271 PopPK report]	Population Pharmacokinetic Analysis of the JAK Inhibitor Ruxolitinib Tablets in Combination with Corticosteroids for the Treatment of Steroid-Refractory Acute Graft-Versus-Host Disease (2018.08.20.)
[DMPK R1800133]	Projected Pharmacokinetic Parameters and Anticipated Therapeutic Dose of Ruxolitinib (INC424) in Paediatric population
[INC424CD PopPK Report]	Population pharmacokinetics of ruxolitinib in steroid refractory (SR) acute and chronic (a+c) Graft versus Host Disease (GvHD) adult and adolescent patients (2020.11.27.)
[Exposure Response Report]	Exposure-response report of ruxolitinib in patients with corticosteroid-refractory graft vs. host disease (chronic and acute) after allogeneic stem cell transplantation (2020.11.20.)
[INC424CD PopPKPD report]	Population pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship of ruxolitinib and platelet count in adult and adolescent patients with Graft versus Host Disease (GvHD, acute and chronic) (2020.12.11.)
[INCB 18424271]	A Single-Cohort, Phase 2 Study of Ruxolitinib in Combination With Corticosteroids for the Treatment of Steroid-Refractory Acute Graft-Versus-Host Disease (REACH-1)

6.3. 생물약제학시험

- 해당 없음

6.4. 임상약리시험

- 해당 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 신칭 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 총 3편임 (2상 1편, 3상 2편)
 ※ 2상 임상시험은 3상 임상시험결과의 보조적 자료로 검토함

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[INCB 18424271(REACH 1)]

- 코르티코스테로이드-불응성 급성 이식편대숙주질환이 있는 환자 대상 단일군 2상 임상시험

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
[INCB 18424271] A Single-Cohort, Phase 2 Study of Ruxolitinib in Combination With Corticosteroids for the Treatment of Steroid-Refractory Acute Graft Versus-Host Disease								
2상	INCB18424271	Grade II-IV SR-aGvHD 성인 및 청소년 (≥12세) 환자에서 면역억제 요법에 특소리티닙을 추가 시 유효성 및 안전성을 조사	공개 라벨, 단일군, 다기관 시험	총 71명	1일 2회, 경구투여 -초기 용량 5mg BID -3일간 투약 후 AE가 없는 경우 10mg BID로 증량	노출 중앙값: 46.0일, 평균 132.0일 (4~811일)	1차 평가변수 • 유효성 -제28일 시점에서 ORR (CR+VGPR+PR) (28일 이전에 추가 전신요법 없이)	<1차 평가변수> • 유효성 (28일 ORR) -특소리티닙 투여 후 56.3%(95% CI: 40.0, 68.1) -반응자 40명 중 19명이 CR, 6명이 VGPR 이었음 (약 31%) -62.0%의 환자에서 첫 번째 반응은 투여 14일 이내로 중앙값은 8일임
<p><선정기준></p> <ul style="list-style-type: none"> -12세 이상 청소년 또는 성인 남녀 환자 -전신 면역억제 요법을 요하는 동종 조혈모세포이식(alloSCT) 후 발생한 II-IV 등급 급성 GvHD 환자(판정 기준: NIH 기준) -명백한 골수 및 혈소판 생착 (임상시험 치료 시작 전 48h 이내에 확인): <ul style="list-style-type: none"> · 연속 3일간의 측정에서 절대 호중구 수 (ANC) $\geq 500/\text{mm}^3(\geq 0.5 \times 10^9 /\text{L})$ -스테로이드 불응성 aGvHD의 확인된 진단 <ul style="list-style-type: none"> A. 3일간의 methylprednisolone 2 mg/kg/day (또는 등가) 1차 치료에서 질병의 진행 B. 7일간의 methylprednisolone 2 mg/kg/day (또는 등가) 1차 치료에서 최소 부분 반응 달성 실패 C. 피부 GVHD 또는 GI GVHD를 동반하는 피부 GVHD 치료 목적으로 이전 저용량의 코르티코스테로이드 요법(적어도 methylprednisolone 1 mg/kg/day)에서 새로운 장기로 질병의 진행 D. 코르티코스테로이드 용량을 methylprednisolone $\geq 2 \text{ mg/kg/day}$에서 용량 점감에 실패한 환자 <p><제외기준></p> <ul style="list-style-type: none"> -이전 alloSCT이 1회 초과 								

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								<p>-이전 aGvHD 치료를 위한 전신 코르티코스테로이드 요법이 1회 초과 -NIH 가이드라인에 따른 GvHD의 진단 중첩 또는 조절되지 않는 활성 감염의 존재</p> <p><용법·용량></p> <p>-투여 용량: 초기 용량은 Ruxolitinib 5mg BID. 초기 투여 3일 간 베이스라인 대비 $\geq 50\%$의 혈소판 및/또는 절대 호중구 수 감소가 없는 경우 치료 관련 독성이 관찰되지 않을 경우 10mg BID로 용량 증량 -용량 감량: 두 단계로 진행, 전신 코르티코스테로이드 점감 후 CNI/Ruxolitinib 점감함</p> <p>1) 코르티코스테로이드 점감 가이드라인 - 56일 시점 이후 시험자가 관찰하여 CR, VGPR 또는 PR인 환자에서 8주간 서서히 점감함</p> <p>2) Ruxolitinib 점감 가이드라인 - 전신 코르티코스테로이드를 점감하고 56일 이후부터 용량 감량 시작</p> <p>-용량 감량 후 증량: ruxolitinib을 점감하는 동안 aGvHD 증상의 악화가 발생한다면, 환자는 ruxolitinib 용량을 이전 용량 수준 (최대 10 mg BID)으로 증량하고, 추가적인 전신 치료를 고려함. 해당 환자는 시험에서 withdrawn</p> <p>• 베이스라인 특성</p> <p>-총 71명이 모집됨(단일군 배정) -전체 집단의 연령 중앙값은 58세(범위: 18.0~73.0), 남성 및 여성 환자 비율은 49.3% 및 50.7% -68명(95.8%)이 투약을 중단했으며, 24명(33.8%)은 ≤ 28일 시점에 투약을 중단했음 -이상반응 또는 담당의의 선택이 가장 빈번한 중단 사유였음. ≤ 28일 시점에 투약을 중단한 경우에는 AEs 8명(11.3%), physician decision 10명(14.1%)이었으며, 시험의 종료까지 투약을 중단한 경우에는 AEs 20명(28.2%), physician decision 23명(32.4%)이었음 -physician decision에 의한 투약 중단 23명 중 6명은 임상적 개선에 의한 투약 중단(4명 CR, 1명 VGFR, 1명 MR) -data cut-off 시점에서 시험이 진행 중인 24명(33.8%) 중 3명의 환자가 여전히 록소리티닙을 투여하고 있었으며, 21명 환자는 투약 중단 후 안전성 정보 follow-up 중이었음</p> <p>• 1차 유효성 평가 결과 (FAS) (Day 28 ORR 56.3% [95% CI: 44.0, 68.1]))</p> <p>- (베이스라인 aGvHD 등급 기준 하위분석) (Day 28 ORR Grade II 81.8%, Grade III 45.5%, Grade IV 43.8%) - (베이스라인 스테로이드 불응성 기준 하위분석) (전체적으로 ORR 48.3-66.7% 범위)</p> <p>• 2차 유효성 평가 결과</p> <p>-(14일, 56일, 100일, 180일에서의 ORR(CR+VGRP+PR)) (각각 62.0%, 36.6%, 32.4%, 21.1%로 감소 경향) -(Best Overall Response Rate) 어느 시점에서든 새로운 GvHD 요법을 시작하기 전 반응자 54명(76.1%) -(Duration of Response) 전체 DOR 중앙값 345.0일, 28일 반응자 DOR 중앙값 669.0일 -(전체 OS) 총 44명(62.0%)이 사망, OS 중앙값은 232.0일 (95% CI 93.0, 675.0)</p> <p>• 안전성 평가</p> <p>-가장 빈도가 높은 TEAEs는 적혈구 감소증(46명, 64.8%), 혈소판 감소증(44명, 62.0%), 호중구 감소증(35명, 49.3%)으로 동 약물의 작용기전에 의한 것으로 판단됨 -중대한 TEAEs는 59명(83.1%)으로 가장 높은 빈도의 SOC는 감염 및 기생충 감염(50.7%)이었음</p>

[CINC424C2301(REACH 2)](Pivotal study)

- 동종 조혈 모세포 이식 후 코르티코스테로이드-불응성 급성 이식편대숙주질환이 있는 환자를 대상으로 룩소리티닙과 이용 가능한 최선의 요법을 비교하는 제3상 무작위 배정, 공개 라벨, 다기관 임상시험

단 계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[CINC424C2301] A phase III randomized open-label multi-center study of ruxolitinib versus best available therapy in patients with corticosteroid-refractory acute graft vs. host disease after allogeneic stem cell transplantation								
3상	CINC424C2301	Grade II-IV의 SR-aGvHD 성인 및 청소년 (≥12세) 환자에서 면역억제 요법에 룩소리티닙 또는 BAT를 추가 시 유효성 및 안전성을 조사	무작위 배정, 공개 라벨, 다기관 시험	총 310명 등록, 309명 무작위 배정 (1:1) -시험군: 154명 중 투여 152명 -대조군: 155명 중 투여 150명	1일 2회, 경구투여 -시험약 : 5mg×2, BID (식사와 무관) -BAT : 항 흉선 세포글로불린 (ATG), 체외광분 반술 (ECP), 중간엽 기질세포 (MSC), 저용량 메토트렉세이트 (MTX), 미코페놀 에이트모페틸 (MMF), mTOR 억제제 (에베로리무스 또는 시롤리무스),	노출 증양값: 시험군 63일, 대조군 29일	1차 평가변수 • 유효성 -제28일 시점에서 ORR (CR+PR) (28일 이전에 추가 전신요법 없이) 2차 평가변수 • 주요 2차 유효성 -제56일 시점에서 ORR 지속률 (28일에 반응자가 아닌 경우, 56일 이전에 추가 전신요법을 받은 경우 제외) • 안전성 -안전성 및 내약성 등	<1차 평가변수> • 유효성 (28일 ORR) -룩소리티닙군에서 62.3%(95% CI: 54.2, 70.0) 및 BAT군에서 39.4%(95% CI: 31.6, 47.5) -오즈비: 2.64 (p<0.0001, 95% CI: 1.65, 4.22) <2차 평가변수> • 주요 2차 유효성 (56일 까지 ORR의 유지) -룩소리티닙군에서 ORR은 39.6%, BAT군에서 21.9% -오즈비: 2.38 (p=0.0005, 95% CI: 1.43, 3.94) • 약동학 -측적은 관찰되지 않음 -청소년 환자(4명)에서의 노출은 성인 환자에서 관찰된 범위 내임

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
					에타너셉트, 또는 인플리시맙			
<p><선정기준></p> <p>-12세 이상 청소년 또는 성인 남녀 환자</p> <p>-전신 면역억제 요법을 요하는 동종 조혈모세포이식(alloSCT) 후 발생한 II-IV 등급 급성 GvHD 환자(판정 기준: NIH 기준)</p> <p>-명백한 골수 및 혈소판 생착 (임상시험 치료 시작 전 48h 이내에 확인):</p> <ul style="list-style-type: none"> · 절대 호중구 수 (ANC) > 1,000/mm³ 그리고 · 혈소판 ≥ 20,000/mm³ <p>-고용량 전신 코르티코스테로이드 (methylprednisolone 2 mg/kg/day [또는 등가의 prednisone 용량 2.5 mg/kg/day])를 단독으로 또는 칼시뉴린 억제제 (CNI)와 병용하여 투여한 환자로 다음 중 어느 것에도 해당되는 경우로 정의한, 스테로이드 불응성 aGvHD의 확인된 진단 (임상시험 치료 시작 전 48h 이내에 확인):</p> <ol style="list-style-type: none"> A. II-IV 등급 aGvHD 치료를 위해 고용량 전신 스테로이드 +/- CNI 개시 시점의 장기 병기(organ stage)와 비교한 최소 3일 후 장기 평가를 근거로 하여 진행 중이거나, 또는 B. II-IV 등급 aGvHD 치료를 위해 고용량 전신 스테로이드 +/- CNI 개시 시점의 장기 병기와 비교한 7일 후 장기 평가를 근거로 하여 최소 부분 반응 달성에 실패한 경우, 또는 C. 다음 기준 중 어느 하나를 충족하는 것으로 정의한 코르티코스테로이드 점감에 실패한 환자: <ol style="list-style-type: none"> 1. 코르티코스테로이드 용량을 methylprednisolone ≥2 mg/kg/day (또는 등가의 prednisone 용량 ≥2.5 mg/kg/day)로 증량해야 할 필요성, 또는 2. 최소 7 일간 methylprednisolone 용량을 <1 mg/kg/day (또는 등가의 prednisone 용량 <1.25 mg/kg/day)로 점감 실패 <p><제외기준></p> <p>-코르티코스테로이드 +/- CNI (예방 또는 치료) 이외에 SR-aGvHD에 대해 1가지를 초과한 전신 치료를 받은 환자</p> <p>-급성 및 만성 GvHD 특성이 있는 새로운 만성 GvHD 또는 GvHD 중복 증후군과 유사한 임상 발현</p> <p>-지난 6개월 이내 이전 alloSCT의 실패</p> <p>-재발성 원발성 악성종양이 있거나, alloSCT 수행 후 재발에 대해 치료를 받았거나, 조기 악성종양 재발에 대한 출현 전 치료로서 빠른 면역억제 중단이 필요할 수 있는 환자</p> <p>-치료를 요하는 유의한 세균, 진균, 바이러스 또는 기생충 감염을 포함하여 조절되지 않는 활성 감염의 존재</p> <p><용법·용량></p> <p>-투여 용량: Ruxolitinib (INC424) 10 mg (5 mg 정제로 2정)을 경구 BID (계획된 치료 기간은 6개월). 28일에 CR/PR인 환자의 경우 56일까지 10mg BID 유지하면서 이후 코르티코스테로이드를 감량</p> <p>-용량 감량: 두 단계로 진행, 전신 코르티코스테로이드 점감 후 CNI/Ruxolitinib 점감함</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 코르티코스테로이드 점감 가이드라인 <ul style="list-style-type: none"> - 시험자가 관찰하여 CR/PR을 나타낸 환자에서 5일마다 10% 용량 감량을 하며, 7일 이후에 시작하고 7-8주간 점감할 수 있도록 대략 56일까지 지속함 2) CNI(사이클로스포린 또는 타크로리무스) 점감 가이드라인 								

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								<p>- 전신 코르티코스테로이드 중단 후, aGvHD의 모든 징후/증상이 완전히 해소된 환자들에서 56일부터 시작해서 1개월마다 25% 용량 감량</p> <p>3) Ruxolitinib 점감 가이드라인</p> <p>- 전신 코르티코스테로이드를 중단하고 CR 또는 PR이 기록된 후, 56일부터 시작해서 56일 마다 50% 용량 감량. 최초 용량 감량은 5mg BID로 하고 이후 지속적인 반응이 관찰되면 추가로 2개월 동안 5mg QD-용량 감량 후 증량:</p> <p>1) 코르티코스테로이드</p> <p>- 56일 전에 면역억제 약물을 점감하는 동안 aGvHD 발적이 발생한다면 재증량 가능(치료 실패로 간주하지 않음), 다만 aGvHD 발적이 최소 7 일간 코르티코스테로이드를 methylprednisolone 1 mg/kg/day 미만 (또는 등가의 <1.25mg/kg/day prednisone)으로 점감할 수 없거나 또는 methylprednisolone >2 mg/kg/day (또는 등가의 >2.5 mg/kg/day prednisone)로 코르티코스테로이드를 재증량해서 새로운 전신 요법의 추가를 필요로 한다면, 환자는 aGvHD 발적 실패를 경험한 것으로 간주함</p> <p>2) Ruxolitinib</p> <p>- 56일 이후에 ruxolitinib을 점감하는 동안 aGvHD 발적이 발생한다면, 환자는 ruxolitinib 용량을 이전 용량 수준 (최대 10 mg BID)으로 증량하고, 반응을 모니터해서, 28일 이내에 환자가 반응을 보일 경우 다시 한번 ruxolitinib 점감. 만약 28 일 이내에 ruxolitinib 용량을 증량해도 급증이 반응을 보이지 않거나 또는 급증이 1회 이상 관찰된다면, 시험대상자는 aGvHD 발적 실패로 간주함</p> <p><1차 평가변수></p> <p>• 유효성</p> <p>(일차 목적) ORR (제28일에 완전 반응(CR) 또는 부분 반응(PR)을 달성한 환자 비율)</p> <ul style="list-style-type: none"> · 제28일에 CR 또는 PR이 아닌 경우 제외 · 제28일 전에 aGvHD에 대한 전신요법을 추가하거나 시작한 경우 제외 <p><2차 평가변수></p> <p>• 주요 2차 유효성</p> <p>-제56일에 ORR 지속률 (제28일에 CR 또는 PR을 달성하였고 제56일에 CR 또는 PR이 유지된 각 군의 모든 환자 비율로 정의)</p> <p>• 유효성</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) (기타 ORR) 28일, 56일 외의 시점에서의 CR+PR 환자 비율 2) (DOR) 반응 지속 기간. 제28일에 CR 또는 PR을 달성했던 환자 중 제28일이나 그 이후 진행되거나 aGvHD에 대한 전신요법을 추가한 날짜까지의 기간 3) (전체 OS) 무작위배정일부터 모든 원인에 의한 사망일까지의 시간 4) (EFS) 무사건 생존. 무작위배정일부터 혈액 질환의 재발/진행, 이식 실패 또는 모든 원인에 의한 사망일까지의 시간 5) (FFS) 무실패 생존. 무작위배정일부터 혈액 질환의 재발/진행, 비-재발성 사망 또는 새로운 전신 aGvHD 치료 추가일까지의 시간 6) (NRM) 비-재발성 사망. 무작위배정일부터 혈액 질환의 재발/진행이 선행되지 않은 사망일까지의 시간 7) (MR 발생률) 무작위배정일부터 혈액 질환의 재발/진행 시까지의 시간 8) (cGvHD 발생률) 무작위배정일부터 cGvHD 발생 시까지의 시간

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	9)	(제28일까지의 BOR)	최상의 반응으로서 제28일을 포함한 날짜까지 임의의 시점에 전체 반응(CR 또는 PR)을 달성했고 해당 시점 이전에 aGvHD에 대한 추가 전신요법을 받지 않았던 환자 비율					
	10)	(제56일까지 누적 스테로이드 용량)						
								<p>• 약동학 -PK 평가</p> <p>• 안전성 -안전성 및 내약성은 AE, 사망, 임상실험실 자료, 활력징후 및 ECG 측면 등 안전성 및 내약성</p> <p>• 베이스라인 특성 -총 309명이 무작위 배정됨(1:1 배정) -전체 집단의 연령 중앙값은 54세(범위: 12.0~73.0), 남성 및 여성 환자 비율은 59.2% 및 40.8% -12~18세인 9명의 청소년(2.9%) 환자가 포함되었고, 이들의 연령 중앙값(범위)은 15세(12.0~16.0) -베이스라인 질병 특성은 두 치료군 간 유사하였음</p> <p>• 1차 유효성 평가 결과 (FAS) ($p < 0.0001$, 오즈비: 2.64, 95% CI: 1.65, 4.22) -(ORR at Crossover Day 28) N=49, ORR 67.3% (33명/49명)</p> <p>• 주요 2차 유효성 평가 결과 (FAS) (제56일의 지속적 ORR 오즈비: 2.38, 95% CI: 1.43, 3.94, $p = 0.0005$) -(ORR at Crossover Day 28) N=49, ORR 40.8% (20명/49명)</p> <p>• 2차 유효성 평가 결과</p> <p>1) (기타 ORR) 14일 시점에서의 CR+PR 환자 비율: 룩소리티닙 63.0% (95% CI: 54.8, 70.6), BAT 47.1% (95% CI: 39.0, 55.3) - 오즈비 1.98 (95% CI 1.24-3.17, $p = 0.0029$)</p> <p>2) (DOR) 제28일에 CR 또는 PR을 달성했던 환자 중 제28일이나 그 이후 진행되거나 aGvHD에 대한 전신요법을 추가한 날짜까지의 기간: 룩소리티닙 168일 (22.0-423.0), BAT 101일 (10.0-289.0)</p> <p>3) (전체 OS) - 사망 환자 룩소리티닙 72명(46.8%), BAT 79명(51.0%), HR: 0.83; 95% CI: 0.60, 1.15 ($p = 0.2648$) - Kaplan-Meier OS 중앙값: 룩소리티닙 11.14개월, BAT 6.47개월 (약 5개월의 OS 연장 경향 확인)</p> <p>4) (EFS) 무사건 생존. 무작위배정일부터 혈액 질환의 재발/진행, 이식 실패 또는 모든 원인에 의한 사망일까지의 시간 - EFS events: 룩소리티닙 77명(50.0%), BAT 86명(55.5%) - 20% reduction in risk of EFS event (HR: 0.80; 95% CI: 0.58, 1.08) ($p = 0.1466$) - KM estimated median EFS: 룩소리티닙 8.28개월, BAT 4.17개월</p> <p>5) (FFS) 무실패 생존. 무작위배정일부터 혈액 질환의 재발/진행, 비-재발성 사망 또는 새로운 전신 aGvHD</p>

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								<p>치료 추가일까지의 시간</p> <ul style="list-style-type: none"> - FFS events: 룩소리티닙 84명(54.5%), BAT 119명(76.8%) - FFS 중앙값: 룩소리티닙 4.99개월, BAT 1.02개월, HR 0.49 (95% CI 0.37, 0.63) p<0.0001 <p>6) (NRM) 비-재발성 사망. 무작위배정일부터 혈액 질환의 재발/진행이 선행되지 않은 사망일까지의 시간</p> <ul style="list-style-type: none"> - NRM events: 룩소리티닙 60명(39.0%), BAT 66명(42.6%) <p>7) (MR 발생률) 무작위배정일부터 혈액 질환의 재발/진행 시까지의 시간</p> <ul style="list-style-type: none"> - MR events: 룩소리티닙 14명(9.5%), BAT 20명(13.6%) - 기저 혈액 질환의 재발/진행은 양쪽 군에서 모두 낮은 수치로 이식편대 백혈병 효과가 유지됨을 확인 <p>8) (cGvHD 발생률) 무작위배정일부터 cGvHD 발생 시까지의 시간</p> <ul style="list-style-type: none"> - data cut-off 시점에서 룩소리티닙 군에서 38명 (24.7%), BAT 군에서 26명 (16.8%)이 cGvHD으로 진행 <p>9) (제28일까지의 BOR) 최상의 반응으로서 제28일을 포함한 날짜까지 임의의 시점에 전체 반응(CR 또는 PR)을 달성했고 해당 시점 이전에 aGvHD에 대한 추가 전신요법을 받지 않았던 환자 비율</p> <ul style="list-style-type: none"> - 제28일까지의 BOR은 룩소리티닙 군 81.8% (95% CI: 74.8, 87.6), BAT 군 60.6% (95% CI: 52.5, 68.4)으로서 통계적으로 유의적인 결과가 관찰 (오즈비 3.07, 95% CI: 1.80, 5.25, p<0.0001) <p>10) (제56일까지 누적 스테로이드 용량)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 제56일 시점에서 완전한 tapered off 환자: 룩소리티닙 21.4%(95% CI: 15.2, 28.8), BAT 14.8%(CI: 9.6, 21.4) - 코르티코스테로이드 시작 용량을 기준으로 산출한 주별 상대 용량 강도(RDI, Relative Dose Intensity) 및 주간 평균 용량에서는 두 개 군에서 유사한 경향 확인 <p>• 약동학 평가</p> <ul style="list-style-type: none"> - PAS 군은 총 200명 (시험군 152명, 대조군에서 cross-over 48명 포함) * 예정된 방문당 총 2개 샘플(투여 전 1개 및 투여 후 1개)이 포함된 PK 프로파일 - 'Extensive PK'*은 성인 22명, 청소년 4명 포함 * 제1일 및 제7일에 투여 전 및 7개의 투여 후 샘플, 이후에는 예정된 방문당 2개 샘플(투여 전 1개 및 투여 후 1개)이 포함된 PK 프로파일 <p>1) Mean plasma concentration</p> <ul style="list-style-type: none"> - 복용 후 1시간 시점에서 급격한 분포 및 소멸 (Tmax 중앙값 1.59h). 축적의 경향은 관찰되지 않음 (축적비 1.2) - 전반적으로 높은 PK 변동성이 관찰 (Day 1에서 ~70%, Day 7에서 ~80%) - aGvHD 환자에서 7일의 연속 투여 후 기하 평균 Cmax는 137.1 ng/mL, AUCtau는 713.4 ng.h/mL <p>2) CYP3A4 inhibitors와의 병용</p> <ul style="list-style-type: none"> - 대부분의 환자(134명/152명)가 동 시험 중 CYP3A4 저해제와 병용 투여 * 병용된 CYP3A4 저해제: 사이클로스포린 (61.2%), 포사코나졸 (48.0%) 보리코나졸 (20.4%) → 중등도 또는 강력한 CYP3A4 저해제에 해당

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								<p>3) GI 증상 중증도에 따른 PK 변화</p> <ul style="list-style-type: none"> - 유의적인 경향은 관찰되지 않음 <p>• 안전성 평가</p> <p>1) Duration of treatment period</p> <ul style="list-style-type: none"> - 치료 유지 중앙값: 룩소리니팁 82.5일(8-396일), BAT 45.5일(2-218일) - 28일 시점에서 투여 중단: 룩소리니팁 16명(10.5%), BAT 43명(28.7%) - CAS 군에서 치료 유지 중앙값: 63일(2-266일) <p>2) Patient exposure</p> <ul style="list-style-type: none"> - 투여 기간 중앙값: 룩소리니팁 63.0일(6-396일), BAT 29.0일(1-188일) - ≤28일 치료 환자 비율: 룩소리니팁 28.3%, BAT 47.3% → BAT군은 초기 치료 중단률이 높음 - ≤56일 치료 환자 비율: 룩소리니팁 18.4%, BAT 25.3% <p>3) Dosage</p> <ul style="list-style-type: none"> - 대부분의 환자에서 28일, 56일 시점에서 1일 20mg 용량 유지(평균 상대 용량 강도(RDI)는 제28일(91.2%) 및 제56일(86.9%)) - cross-over 군에서도 대부분이 1일 20mg 용량 유지(91.8%) - 임상시험 중 82.9% 환자에서 1회 이상의 용량 조절이 필요했으며, 대부분의 원인은 AEs(57.2%) 이었음 <p>4) BAT</p> <ul style="list-style-type: none"> - 28일 시점까지 대부분의 환자들은 1개의 BAT 치료를 유지(79.3%)했으며, 18%는 2개, 3개 이상은 2.7%였음 <p>5) AEs</p> <ul style="list-style-type: none"> - 28일 시점 및 data cut-off 시점에서 전반적인 이상반응 분포, 3등급 이상의 이상반응 발현 경향을 확인한 결과, 1건 이상의 AE를 경험한 환자 비율은 유사하나 시험 약물에 의한 이상반응, 3등급 이상의 이상반응 및 투여 중지의 원인이 되는 이상반응의 비율이 룩소리니팁 군에서 유의적으로 증가한 경향이 관찰됨 <p>6) AEs by SOC</p> <p><가장 빈번하게 보고된 AE></p> <ul style="list-style-type: none"> - 감염 및 기생충 감염, 혈액 및 림프계 장애, 각종 위장관 장애는 제28일 및 자료 마감 시까지 가장 흔한 AE가 속한 SOC 였음 - 28일 까지 양쪽 군에서 모두 빈번하게(≥40%) 관찰된 이상반응: 감염 및 기생충 감염(61.2%, 58.0%), 혈액 및 림프계 장애(58.6%, 44.7%), 임상 검사 (44.1%, 39.3%), 위장관 장애 (43.4%, 35.3%), 대사 및 영양 장애 (42.1%, 45.3%). 전반적으로 두 군간의 AEs 발현 빈도는 ≤10% 이었으나, 예외는 혈액 및 림프계 장애였음 (58.6%, 44.7%) - data cut-off 까지 양쪽 군에서 모두 빈번하게(≥40%) 관찰된 이상반응: 감염 및 기생충 감염(79.6%, 71.3%), 혈액 및 림프계 장애(70.4%, 50.0%), 위장관 장애 (63.2%, 48.0%), 임상 검사 (58.6%, 46%), 전신 장애 및 투여 부위 상태 (50.7%, 48.7%), 대사 및 영양 장애 (49.3%, 52.7%). 전반적으로 두 군간의 AEs 발현 빈도는 ≤10% 이었으나, 예외는 혈액 및 림프계 장애였음 (70.4%, 50.0%), 위장관 장애 (63.2%,

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								<p>48.0%), 임상 검사 (58.6%, 46%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 제28일 및 자료 마감 시까지 혈구감소증은 두 치료군에서 가장 흔한 AE였는데 이는 기본 시험 집단과 일치함 - 제28일까지 빈번한 PT는 혈소판감소증(32.9% vs. 18.0%), 빈혈(30.3% vs. 28.0%), 거대세포바이러스 감염(25.7% vs. 20.7%) - 자료 마감 시까지 빈번한 PT는 빈혈(40.1% vs. 31.3%), 혈소판감소증(36.2% vs. 20.0%), 거대세포바이러스 감염(30.9% vs. 26.7%) - 제28일까지 PT별로 가장 빈번하게 보고된 비혈액학적 AE에는 CMV 감염(25.7% vs. 20.7%) 및 말초부종(18.4% vs. 17.3%)이 포함되며, 이 중 대다수는 grade 1 또는 2이었음. 두 투여군 간에 비혈액학적 AE 발생의 차이는 <10%였으며 노출을 보정했을 때(100 PTY당 사건), 록소리티닙군에서 CMV 감염 및 말초부종의 발생률(127.7 및 91.0)은 BAT군과 비교하여 더 낮았음(각각 169.8 및 126.1) <p><투여 시 사망(Deaths on treatment)></p> <ul style="list-style-type: none"> - 제28일까지 총 36건의 투여 시 사망이 보고되었고, BAT군(21명; 14.0%) 대비 록소리티닙군(15명; 9.9%)이 더 적었음 - 자료 마감 시까지, 록소리티닙군에서 총 43건(28.3%) 및 BAT군에서 36건(24.0%)의 투여 시 사망이 보고되었음 <p><중대한 이상반응></p> <ul style="list-style-type: none"> - 자료 마감일까지 ≥3등급 AE의 전체 발생률은 두 치료군 간 유사하였음. 이들 AE의 PT별 발생률도 유사했으나, 예외적으로 혈소판감소증, 빈혈, 호중구감소증은 BAT군에 비해 록소리티닙군에서 더 빈번하게 발생 - 하지만 노출을 보정했을 때, 전체 SAE/100 PTY의 발생률(319.4 vs. 422.7)은 록소리티닙군에서 BAT군보다 더 낮았으며, 록소리티닙군에서 패혈증 및 패혈성 쇼크의 노출 보정 발생률(100 PTY당)(각각 24.7 및 20.4)은 BAT군에 비해 더 낮았음(각각 37.4 및 27.1) <p><투여 중단을 초래한 이상반응></p> <ul style="list-style-type: none"> - 제28일까지 시험 치료의 중단을 초래한 AE는 록소리티닙군의 11.2% 및 BAT군의 4.0%에서 보고됨 - 자료 마감일까지 시험 치료 중단을 초래한 AE는 BAT군(8.7%)보다 록소리티닙군의 더 많은 환자(26.3%)에서 관찰됨. 록소리티닙군에서 중단을 초래한 가장 흔한(≥2% 또는 >2명 환자) AE는 호중구감소증, 패혈증, 빈혈, 범혈구감소증, 혈소판감소증이었음 <p><용량조절 및/또는 투여 중지를 초래한 이상반응></p> <ul style="list-style-type: none"> - 제28일까지 용량 조절/투여 중지를 필요로 하는 AE는 록소리티닙군 환자의 36.8% 및 BAT군 환자의 9.3%에서 보고되었고, 대다수가 grade ≥ 3 AE였음(33.6% vs. 5.3%). 록소리티닙군에서 용량 조절 또는 투여 중지를 초래한 AE의 발생률이 더 높아지도록 주도한 것은 혈구감소증이 가장 빈번했음 - 자료 마감일까지 용량 조정 또는 투여 일시 중지를 초래한 AE는 록소리티닙군(55.3%)이 BAT군(12.0%)보다 더 높았다. 용량 조정/투여 일시 중지를 초래한 가장 흔한 AE는 혈소판감소증, 혈소판 수 감소, 호중구감소증을 포함한 혈구감소증이었음. <p><연령 하위군 결과></p>

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								- AE 전체 프로파일은 연령군 간 유사하였으나, 청소년의 비율이 적어 통계적인 비교는 불가능 하였으나 전반적인 이상반응 발현 SOC 및 빈도에서 차이는 없음

[CINC424D2301(REACH 3)](Pivotal study)

- 동종 조혈모세포 이식 후 코르티코스테로이드-불응성 만성 이식편 대 숙주병이 있는 환자에서 ruxolitinib 과 이용 가능한 최적 요법을 비교하는 제 III 상 무작위 배정 라벨-공개 다기관 임상시험

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[CINC424D2301] A phase III randomized open-label multi-center study of ruxolitinib versus best available therapy in patients with corticosteroid-refractory chronic graft vs. host disease after allogeneic stem cell transplantation								
3상	CINC424D2301	중등증-중증 SR-cGvHD 성인 및 청소년 (≥12세) 환자에서 면역억제 요법에 룝소리티닙 또는 BAT를 추가 시 유효성 및 안전성을 조사	무작위 배정, 공개 라벨, 다기관 시험	총 329명 등록, 323명 무작위 배정 (1:1) -시험군: 165명 중 투여 165명 -대조군: 167명 중 투여 158명	1일 2회, 경구투여 (1주기 4주) -시험약 : 5mg×2, BID (식사와 무관) -BAT : 체외광분 반술 (ECP), 저용량 메토트렉 세이트 (MTX), 미코페놀 에이트모 페틸 (MMF), mTOR 억제제 (에베로 리무스 또는 시롤리무스),	DOC 기준 투여 증양값: 시험군 41.3주, 대조군 24.1주 (3년간 추적 조사 예정)	1차 평가변수 • 유효성 -제7주기, 1일 시점에서 ORR (CR+PR) (28일 이전에 추가 전신요법 없이) 2차 평가변수 • 주요 2차 유효성 -무실패 생존(FFS) -제7주기, 1일 시점에서 Lee 증상 점수(mLSS) 변화 • 안전성 -안전성 및 내약성 등	<1차 평가변수> • 유효성 (제7주기, 1일 ORR) -룩소리티닙군에서 49.7%(95% CI: 41.8, 57.6) 및 BAT군에서 25.6%(95% CI: 19.1, 33.0) -오즈비: 2.99 (p<0.0001, 95% CI: 1.86, 4.80) <2차 평가변수> • 주요 2차 유효성 1 (무실패 생존(FFS)) -Events는 룝소리티닙군에서 60명(36.4%), BAT군에서 109명(66.5%) -HR 0.370 (95% CI, 0.268, 0.510) • 주요 2차 유효성 2 (제7주기, 1일 시점에서 mLSS 변화) -반응률은 룝소리티닙군에서 24.2%(95% CI: 17.9, 31.5) 및 BAT군에서 11.0%(95% CI: 6.6, 16.8) -오즈비: 2.629 (p=0.0011, 95% CI: 1.42, 4.82)

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
					인플리시맵, 리툭시맵, 펜토스타틴, 이매티닙, 이브루티닙			
<p><선정기준></p> <ul style="list-style-type: none"> -12세 이상 청소년 또는 성인 남녀 환자 -전신 면역억제 요법을 요하는 동종 조혈모세포이식(alloSCT)을 후 발생한 중등증 내지 중증 만성 GvHD 환자(판정 기준: NIH 기준) <ul style="list-style-type: none"> · 중등증 cGvHD: 점수가 2점인 장기가 1개 이상(폐는 제외), 각 장기에 대한 점수가 1점인 장기가 3개 이상, 또는 폐 점수가 1점 · 중증 cGvHD: 점수가 3점인 장기가 1개 이상, 또는 폐 점수가 2 또는 3점 -명백한 골수 및 혈소판 생착 (임상시험 치료 시작 전 48h 이내에 확인): <ul style="list-style-type: none"> · 절대 호중구 수 (ANC) > 1000/mm³ 그리고 · 혈소판 ≥ 25,000/ mm³ -제1주기 제1일 전 < 12개월의 기간 동안 cGvHD 치료를 위해 전신 또는 국소 코르티코스테로이드를 받았고, 다음과 같이 칼시뉴린 억제제의 병용 여부와 상관없이 2014 NIH 합의 기준에서 정의된 스테로이드 불응성 cGvHD 확진을 받은 환자: <ul style="list-style-type: none"> A. 1주 이상 최소 프레드니손 1 mg/kg/day(등가 용량) 투여 후 반응 결여나 질병 진행, 또는 B. 4주 이상 프레드니손 > 0.5 mg/kg/day 또는 1 mg/kg/격일(또는 등가 용량)의 지속 치료에도 불구하고 개선 없이 질병 지속, 또는 C. 용량을 점감하려는 2회의 시도 후 실패하고 프레드니손 용량을 > 0.25 mg/kg/day로 증량함(또는 등가 용량) <p><제외기준></p> <ul style="list-style-type: none"> -코르티코스테로이드 +/- CNI (예방 또는 치료) 이외에 cGvHD 치료를 위한 2가지 이상의 전신 치료를 받은 환자 -급성 및 만성 GvHD 특성이 있는 새로운 만성 GvHD 또는 GvHD 중복 증후군과 유사한 임상 발현 -코르티코스테로이드 ± CNI를 점감하지 않고 어떤 전신 치료도 없이 활성 aGvHD에서 cGvHD로 이행한 환자 -지난 6개월 이내 이전 alloSCT의 실패 -원발성 악성종양이 재발되거나 환자 또는 alloSCT 수행 후 재발에 대해 치료받은 환자 -악성종양 재발에 대한 선제 치료를 위해 예정되지 않은 공여자 림프구 주입(DLI) 후 발생한 SR-cGvHD -제1주기 제1일에서 7일 이내 cGvHD 이외 적응증으로 > 1 mg/kg/day 메틸프레드니솔론 또는 등가 용량으로 투여받은 모든 코르티코스테로이드 요법 -재발성 원발성 악성종양이 있거나, alloSCT 수행 후 재발에 대해 치료를 받았거나, 조기 악성종양 재발에 대한 출현 전 치료로서 빠른 면역억제 중단이 필요할 수 있는 환자 -치료를 요하는 유의한 세균, 진균, 바이러스 또는 기생충 감염을 포함하여 조절되지 않는 활성 감염의 존재 								

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과												
								<p><용법·용량></p> <p>-투여 용량: Ruxolitinib (INC424) 10 mg (5 mg 정제로 2정)를 경구 BID</p> <p>-용량 감량: 두 단계로 진행, 전신 코르티코스테로이드 점감 후 CNI/Ruxolitinib 점감함. CR/PR이 기록된 시점에서 코르티코스테로이드를 점감하되 CNI/Ruxolitinib은 제7주기의 1일에 대한 평가를 완료할 때 까지 점감을 시도하지 않음</p> <p>1) 코르티코스테로이드 점감 가이드라인</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Week (time from achieving a CR)</th> <th>Dose, mg/kg body weight</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>Current dose of corticosteroid Qday (example 1mg)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Current dose of corticosteroid (1 mg)/ decrease alternate day dose by 50%* (0.5 mg)</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Current dose of corticosteroid (1 mg)/decrease alternate day dose by 50%* (0.25 mg)</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>Current dose of corticosteroid every other day (QOD): 1 mg every other day</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>Decrease current dose of corticosteroid by 10% every 2 weeks until off</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Alternate-day administration</p> <p>2) CNI(사이클로스포린 또는 타크로리무스) 점감 가이드라인</p> <p>- 전신 코르티코스테로이드를 중단하고 CR 또는 PR 이 기록된 후, 제7주기의 1일부터 시작해서, 1개월마다 25% 용량 감량 또는 시험기관 관행에 따른 점감</p> <p>3) Ruxolitinib 점감 가이드라인</p> <p>- 전신 코르티코스테로이드를 중단하고 CR 또는 PR이 기록된 후, 제7주기의 1일부터 시작해서, 2개월마다 50% 용량 감량. 최초 용량 감량은 5mg BID로 하고 이후 지속적인 반응이 관찰되면 추가로 2개월 동안 5mg QD</p> <p>-용량 감량 후 증량:</p> <p>1) 코르티코스테로이드</p> <p>- cGvHD 급증이 발생할 경우 재증량 가능(치료 실패로 간주하지 않음), 다만 최소 7 일간 코르티코스테로이드를 methylprednisolone 1 mg/kg/day 미만 (또는 등가의 <1.25 mg/kg/day prednisone)으로 점감할 수 없거나 또는 methylprednisolone >2 mg/kg/day (또는 등가의 >2.5 mg/kg/day prednisone)로 재증량하여 새로운 전신 요법의 추가 또는 개시가 필요하다면, 시험대상자는 치료 실패를 경험한 것으로 간주함</p> <p>2) Ruxolitinib</p> <p>- 제7주기의 1일 이후에 ruxolitinib을 점감하는 동안 cGvHD 급증이 발생한다면, 환자는 ruxolitinib 용량을 이전 용량 수준 (최대 10 mg BID)으로 증량하고, 반응을 모니터해서, 28일 이내에 환자가 반응을 보일 경우 다시 한 번 ruxolitinib 점감. 만약 28 일 이내에 ruxolitinib 용량을 증량해도 급증이 반응을 보이지 않거나 또는 급증이 1회 이상 관찰된다면, 시험대상자는 cGvHD 급증 실패로 간주함</p> <p><1차 평가변수></p> <p>• 유효성</p> <p>(일차 목적) ORR (제7주기의 제1일에 완전 반응(CR) 또는 부분 반응(PR)을 달성한 환자 비율)</p> <ul style="list-style-type: none"> · 제7주기 제1일에 전체 cGvHD 반응 평가가 누락된 경우 제외 · 제7주기 제1일에 CR 또는 PR이 아닌 경우 제외 · cGvHD에 대한 새로운 전신요법을 추가하거나 시작한 경우 제외 <p><2차 평가변수></p>	Week (time from achieving a CR)	Dose, mg/kg body weight	0	Current dose of corticosteroid Qday (example 1mg)	2	Current dose of corticosteroid (1 mg)/ decrease alternate day dose by 50%* (0.5 mg)	4	Current dose of corticosteroid (1 mg)/decrease alternate day dose by 50%* (0.25 mg)	6	Current dose of corticosteroid every other day (QOD): 1 mg every other day	8	Decrease current dose of corticosteroid by 10% every 2 weeks until off
Week (time from achieving a CR)	Dose, mg/kg body weight																			
0	Current dose of corticosteroid Qday (example 1mg)																			
2	Current dose of corticosteroid (1 mg)/ decrease alternate day dose by 50%* (0.5 mg)																			
4	Current dose of corticosteroid (1 mg)/decrease alternate day dose by 50%* (0.25 mg)																			
6	Current dose of corticosteroid every other day (QOD): 1 mg every other day																			
8	Decrease current dose of corticosteroid by 10% every 2 weeks until off																			

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								<p>• 주요 2차 유효성 -다음의 무실패 생존(FFS) 사건을 포함하는 사건까지의 시간 복합 평가변수(CHMP/PMDA) i) 기저 질환의 재발이나 재현 또는 기저 질환으로 인한 사망 ii) 비재발 사망 iii) cGvHD 에 대해 다른 전신요법의 추가 또는 개시 -제7주기, 1일 시점에서 Lee 증상 점수(mLSS) 변화(FDA)</p> <p>• 유효성 1) (BOR) 최상의 전체 반응. 제7주기의 1일까지 어느 시점에서든 cGvHD에 대해 추가 전신요법을 시작하기 전에 OR (CR+PR)에 도달한 환자의 비율 2) (제4주기, 1일 시점에서 ORR) 제4주기의 1일에 OR (CR+PR)에 도달한 환자의 비율 3) (DOR) 반응 지속 기간. 제7주기의 1일에 CR 또는 PR을 달성한 환자에서 최초 반응부터 cGvHD 진행, 사망 또는 cGvHD에 대해 전신요법의 변경/추가일까지의 기간(반응자에 대해서만 평가) 4) (전체 OS) 무작위배정일부터 모든 원인에 의한 사망일까지의 시간 5) (NRM) 비-재발성 사망. 무작위배정일부터 기저 질환의 재발/재현이 선행되지 않은 사망일까지의 시간 6) (MR 발생률) 무작위배정일부터 혈액 질환의 재발/진행 시까지의 시간 7) (제7주기, 1일 시점에서 코르티코스테로이드 용량을 $\geq 50\%$ 감소한 환자 비율)</p> <p>• 약동학, 안전성 -PK 평가, 안전성 및 내약성은 AE, 사망, 임상실험실 자료, 활력징후 및 ECG 측면 등 안전성 및 내약성</p> <p>• 베이스라인 특성 -총 308명이 무작위 배정됨(1:1 배정) -전체 집단의 연령 중앙값은 49세(범위: 12.0~76.0), 남성 및 여성 환자 비율은 61.1% 및 38.9% -베이스라인 시 12~18세였던 12명(3.6%) 환자가 청소년 집단에 포함 -베이스라인 질병 특성, 전체 이식 관련 이력은 두 치료군 간 균형적이었으며 전처치 요법의 강도도 유사하였음</p> <p>• 1차 유효성 평가 결과 (FAS) ($p < 0.0001$, 오즈비: 2.99, 95% CI: 1.86, 4.80) -(ORR at Crossover at Cycle 7 Day 1) N=61, ORR 39.3% (24명/61명)</p> <p>• 주요 2차 유효성 평가 결과 (FAS) 1) 다음의 무실패 생존(FFS) 사건을 포함하는 사건까지의 시간 복합 평가변수(CHMP/PMDA) i) 기저 질환의 재발이나 재현 또는 기저 질환으로 인한 사망 ii) 비재발 사망 iii) cGvHD 에 대해 다른 전신요법의 추가 또는 개시 - FFS events: 림프소리티넵 60명(36.4%), BAT 109명(66.5%) (Hazard ratio 0.370 (95% CI 0.268, 0.510), $p < 0.0001$) 2) 제7주기, 1일 시점에서 Lee 증상 점수(mLSS) 변화(FDA) (improvement ≥ 7 points from baseline) - responders as per improvement ≥ 7 points of total symptom score (TSS) from baseline of the mLSS</p>

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								<p>- 반응자: 룩소리티닙 40명(24.2%), BAT 18명(11.0%) (Odds ratio 2.62 (95% CI: 1.42, 4.82), p = 0.0011)</p> <p>• 유효성</p> <p>1) (BOR) 최상의 전체 반응. 제7주기의 1일까지 어느 시점에서든 cGvHD에 대해 추가 전신요법을 시작하기 전에 OR (CR+PR)에 도달한 환자의 비율 (Odds ratio 2.17 (95% CI: 1.34, 3.52) -(BOR, Cross-over Analysis Set) N=61, ORR 78.7% (48명/61명)</p> <p>2) (제4주기, 1일 시점에서 ORR) 제4주기의 1일에 OR (CR+PR)에 도달한 환자의 비율 - 룩소리티닙 54.5% (95% CI: 46.6, 62.3), BAT 31.1% (95% CI: 24.1, 38.8), 오즈비 2.77 (95% CI 1.75, 4.39)</p> <p>3) (DOR) 반응 지속 기간. 제7주기의 1일에 CR 또는 PR을 달성한 환자에서 최초 반응부터 cGvHD 진행, 사망 또는 cGvHD에 대해 전신요법의 변경/추가일까지의 기간(반응자에 대해서만 평가) - 룩소리티닙 DOR 중앙값 미도달, BAT DOR 중앙값 6.2개월</p> <p>4) (전체 OS) 무작위배정일부터 모든 원인에 의한 사망일까지의 시간 - 룩소리티닙 31건, BAT 27건으로 통계적 유의성은 없음 (HR 1.086 (95% CI: 0.648, 1.820), p=0.3764)</p> <p>5) (NRM) 비-재발성 사망. 무작위배정일부터 기저 질환의 재발/재현이 선행되지 않은 사망일까지의 시간 - NRM events: 룩소리티닙 27명(29.92%), BAT 22명(19.29%)</p> <p>6) (MR 발생률) 무작위배정일부터 혈액 질환의 재발/진행 시까지의 시간 - MR events: 룩소리티닙 9명/156명, BAT 8명/160명 - 기저 혈액 질환의 재발/진행은 양쪽 군에서 모두 낮은 수치</p> <p>7) (제7주기, 1일 시점에서 코르티코스테로이드 용량을 $\geq 50\%$ 감소한 환자 비율) bi-weekly - 제168일(24주) 시점에서 완전한 tapered off 환자: 룩소리티닙 29명(24.2%), BAT 20명(16.8%) - 평균 격주(bi-weekly) 스테로이드 용량은 두 개 군에서 유사한 경향 확인</p> <p>• 약동학 평가</p> <p>- PAS 군은 총 221명 (시험군 164명, 대조군에서 cross-over 57명 포함) * 예정된 방문당 총 2개 샘플(투여 전 1개 및 투여 후 1개)이 포함된 PK 프로파일 - 'Extensive PK'*은 성인 17명, 청소년 3명 포함 * 제 1일과 제 15일에 투여 전 검체 1개 및 투여 후 검체 9개, 그 이후로는 예정된 방문마다 2개 검체 (투여 전 1개 및 투여 후 1개)가 포함된 PK 프로파일</p> <p>1) Mean plasma concentration - 복용 후 0.5-1.5시간 시점에서 급격한 분포 및 소멸 (Tmax 중앙값 1.59h). 축적의 경향은 관찰되지 않음 - 전반적으로 높은 PK 변동성이 관찰 (Day 1에서 ~40%, Day 15에서 ~56%)</p> <p>• 안전성 평가</p> <p>1) Duration of exposure 중앙값 - 룩소리니닙 41.3주(0.7-127.3주), BAT 24.1주(0.6-108.4주)</p>

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								<p>- CAS 군: 42.3주(2.6-98.7주) (61명 환자 중 44명(72.1%) 환자가 24주 이상 투여, 46명 환자는 치료 ongoing)</p> <p>2) Dosage</p> <p>- 제7주기의 1일까지 톡소리티닙 평균 RDI (relative dose intensity)는 87.4%, 이후 data cut-off 까지는 83.4%로 1일 20mg을 비교적 유지하고 있는 경향이 관찰됨</p> <p>- cross-over 군에서도 톡소리티닙 평균 RDI는 88.8%</p> <p>3) BAT</p> <p>- 대부분의 환자들은 1개의 BAT 치료를 유지(80.4%)했으며, 17.7%는 2개, 3개 이상은 1.9%였음</p> <p>4) AEs</p> <p>- 제7주기 1일 시점에서 전반적인 이상반응 분포를 확인한 결과 적어도 1건 이상의 AE를 경험한 환자의 비율은 시험군에서 약간 증가하였음(97.6%, 91.8%). 시험 약물에 의한 모든 등급의 이상반응(63.0%, 28.5%) 또는 3등급 이상의 이상반응(33.9%, 14.6%)은 시험군에서 높게 관찰됨. data cut-off 시점까지 main treatment 기간동안의 AE 발현률도 제7주기 1일 시점과 유사한 경향이 관찰됨</p> <p>5) AEs by SOC</p> <p><가장 빈번하게 발생한 이상반응></p> <p>- 제7주기 1일 시점까지 양쪽 군에서 모두 빈번하게($\geq 30\%$) 관찰된 이상반응: 감염 및 기생충 감염(61.8%, 58.2%), 임상 검사(50.3%, 32.3%), 혈액 및 림프계 장애(41.8%, 22.2%), 대사 및 영양 장애(39.4%, 32.3%), 위장관 장애(37.0%, 38.6%), 전신 장애 및 투여 부위 상태(37.6%, 30.4%), 호흡기, 흉부 및 종격계 장애(36.4%, 30.4%). 전반적으로 두 군간의 AEs 발현 빈도는 $\leq 10\%$ 이었으나, 예외는 혈구감소증(빈혈, 호중구 감소증 포함)으로 인한 임상 검사(50.3%, 32.3%), 혈액 및 림프계 장애(41.8%, 22.2%)였음</p> <p>- data cut-off 까지 양쪽 군에서 모두 빈번하게($\geq 30\%$) 관찰된 이상반응: 감염 및 기생충 감염(71.5%, 65.8%), 임상 검사(56.4%, 34.8%), 혈액 및 림프계 장애(46.1%, 24.1%), 대사 및 영양 장애(44.2%, 38.0%), 호흡기, 흉부 및 종격계 장애(43.6%, 34.8%), 위장관 장애(42.4%, 42.4%), 전신 장애 및 투여 부위 상태(42.4%, 36.7%), 근골격 및 결합조직 장애(35.2%, 30.4%). 전반적으로 두 군간의 AEs 발현 빈도는 $\leq 10\%$ 이었으나, 예외는 임상 검사(56.4%, 34.8%), 혈액 및 림프계 장애(46.1%, 24.1%)였음</p> <p>- 제7주기 1일 시점까지 빈번한 PT($\geq 15\%$)는 빈혈(29.1%, 12.7%), 고혈압(15.8%, 12.7%), 발열(15.8%, 9.5%), ALT 상승(15.2%, 4.4%)이며 모두 BAT 군 대비 시험군에서 5% 이상의 증가 경향이 관찰</p> <p>- data cut-off 까지 빈번한 PT($\geq 15\%$)는 빈혈(32.1%, 13.9%), 발열(20.0%, 10.8%), ALT 상승(17.6%, 4.4%), 고혈압(17.6%, 13.3%), 혈중 크레아티닌 증가(15.8%, 4.4%), 설사(15.8%, 15.8%), 폐렴(15.8%, 13.3%)</p> <p><사망></p> <p>- 제7주기 제1일까지, 톡소리티닙이군 환자 13명(7.9%)과 BAT군 환자 9명(5.7%)이 투여 시에 사망하였고 이 중 대다수에서 주된 사망 원인은 시험 적응증으로 보고됨 (톡소리티닙군에서 주된 사망 원인으로 환자들에서 가장 빈번하게 보고된, 치명적 결과를 동반한 SAE는 폐렴이었음(n=5))</p> <p>- 자료 마감 시까지, 투여 시 사망은 톡소리티닙군에서 16건(9.7%) 보고되었고 BAT군에서 11건(7.0%) 보고되었음. 전반적으로, 대부분의 사망에서 주된 원인은 시험 적응증으로 보고됨</p> <p><중대한 이상반응></p>

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								<p>- 제7주기 제1일까지 룩소리티닙이군(33.3%)과 BAT군(36.7%)에서 비슷한 비율의 환자가 SAE를 경험함. 시험 치료와 관련 있는 것으로 의심되는 SAE의 발생률은 룩소리티닙이군에서 16.4%였고 BAT군에서 10.1%였음. 폐렴(6.1% vs. 2.5%) 및 발열(2.4% vs. 0.6%)은 시험 치료와 관련 있는 것으로 보고된 가장 빈번한 SAE(어느 군에서든 $\geq 2\%$)였음</p> <p>- 자료 마감 시까지, SAE/100 PTY (60.3 vs. 76.6) 및 grade ≥ 3 SAE(51.6 vs. 65.4)의 발생률은 룩소리티닙이군이 BAT군보다 낮았음</p> <p><투여 중단을 초래한 이상반응></p> <p>- 제7주기 제1일까지, AE로 인한 시험 치료 중단은 룩소리티닙이군 환자의 16.4% 및 BAT군 환자의 7.0%에서 보고되었고, 이 중 대다수가 grade ≥ 3이었음. 폐렴을 제외하고는 모두 군 당 2명 이하였음</p> <p>- 자료 마감 시까지, 중단을 초래한 AE는 룩소리티닙이군 환자의 20.6% 및 BAT군 환자의 8.9%에서 보고됨. 폐렴을 제외하고는 모두 군 당 2명 이하였음</p> <p><용량 조절 및/또는 투여 중지를 초래한 이상반응></p> <p>- 제7주기 제1일까지 용량 조절/투여 중지를 필요로 하는 AE는 룩소리티닙이군 환자의 37.6% 및 BAT군 환자의 16.5%에서 보고됨. 가장 높은 빈도의 이상반응은 혈구감소증 및 실험실적 결과였음</p> <p>- 자료 마감 시까지 용량 조절 또는 투여 중지를 필요로 한 AE는 BAT군(18.4%)보다 룩소리티닙이군(43.0%)에서 더 많았음. 룩소리티닙이군의 경우, 빈혈(9.1%), 호중구 감소증(7.3%), 혈액 크레아티닌 증가(6.1%), 폐렴(4.8%), ALT 증가(4.2%)를 제외한 다른 AE는 < 4%의 환자에서 보고됨</p>

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

- 해당 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당 없음

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

- 해당 없음

6.5.6. 시판 후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 해당 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- CINC424C2301(REACH 2)
 - 1차 유효성 평가변수로서 룩소리티닙은 통계적으로 유의한 ORR 개선을 보였는데, 룩소리티닙이군에서 반응자가 BAT군 보다 더욱 많았음(각각 62.3% 및 39.4%). 제28일의 전체 반응률에 대한 오즈비(2.64, 95% CI: 1.65, 4.22)는 룩소리티닙이군에 대해 긍정적이었음. 완전 반응자 비율 또한 룩소리티닙이군(34.4%)이 BAT군(19.4%)보다 더 높았음.

제56일에 록소리티닙군(39.6%)에서의 이익이 BAT군(21.9%)에 비해 통계적으로 유의하게 지속된 것으로 나타남

- CINC424D2301(REACH 3)

- 1차 유효성 평가변수로서 록소리티닙은 통계적으로 유의한 ORR 개선을 보였음. BAT군 대비 록소리티닙군에서 유의하게 더 높은 비율의 환자들이 제7주기 제1일에 반응(CR 또는 PR)을 달성하였음(각각 25.6%, 49.7%). 주요 2차 유효성 평가변수로서 BAT군 대비 록소리티닙군에서 FFS의 유의한 개선이 입증되었고, FFS 시간의 중앙값은 록소리티닙군은 미도달이며 BAT 투여 시에 5.7개월이었음. 주요 2차 유효성 평가변수인 mLSS 기준 TSS의 \geq 7점 이상 개선된 반응자 비율 또한 BAT군 대비 록소리티닙군에서 유의적으로 증가함(각각 11.0%, 24.2%)

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- CINC424C2301(REACH 2)

- 제28일 및 자료 마감 시까지 두 치료군에서 1건 이상의 AE를 경험한 환자 비율은 유사함
- 노출 기간 중앙값은 록소리티닙 63.0일(범위: 6.0~396.0), BAT 29.0일(범위: 1.0~188.0)
- 시험 치료와 관련된 것으로 의심되는 AE 발생률은 록소리티닙군에서 BAT군에 비해 더 높았음
- \geq 3등급 AE의 전체 발생률은 두 치료군 간 유사하였음
- SAE는 록소리티닙군 환자의 65.1% 및 BAT군 환자의 52.7%, 노출 보정 후에는 록소리티닙군 330.8건/100 PTY, BAT군 427.4건/100 PTY
- 시험 치료 중단을 초래한 AE는 BAT군(8.7%)보다 록소리티닙군의 더 많은 환자(26.3%)가 확인
- 용량 조정 또는 투여 일시 중지를 초래한 AE는 록소리티닙군(55.3%)이 BAT군(12.0%)보다 더 높았음
- 전반적으로 가장 흔한 AE는 혈소판감소증, 혈소판 수 감소, 호중구감소증을 포함한 혈구감소증임

- CINC424D2301(REACH 3)

- 제7주기 제1일 및 주 치료에 대한 자료 마감 시까지 1건 이상의 AE(시험 치료와의 관련성 여부와 상관없이)를 경험한 환자는 록소리티닙군에서 BAT군에 비해 약간 더 증가
- 노출 기간의 중앙값은 록소리티닙의 경우 25.6주 및 BAT의 경우 24.0주
- 시험 치료와 관련된 것으로 의심되는 AE 발생률은 록소리티닙군에서 BAT군에 비해 더 높았음. 록소리티닙군에서 시험 치료와 관련된 것으로 보고된 가장 흔한 PT는 빈혈, 호중구감소증, 혈소판감소증, ALT 상승, 혈소판 수 감소, 폐렴, 혈중 크레아티닌 상승임
- 노출 보정 후, 주 치료에 대한 자료 마감 시까지 모든 등급 AE 발생률은 록소리티닙군이 BAT군에 비해 더 높았던 반면(1055.9건/100 PTY vs. 863.3건/100 PTY), \geq 3등급 AE 발생률은 BAT군(149.0건/100 PTY)이 록소리티닙군(123.7건/100 PTY)보다 더 높았음
- 제7주기 제1일까지 SAE는 록소리티닙군 환자의 33.3% 및 BAT군 환자의 36.7%에서 보고
- 시험 치료 중단을 초래한 AE, 용량 조정 또는 투여 일시 중지를 초래한 AE는 록소리티닙군의 환자에서 BAT군보다 더 많이 관찰됨
- 두 치료군에서 가장 흔한 AE(SOC별)는 감염 및 기생충 감염, 임상 검사, 혈액 및 림프계 장애(혈구감소증)

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당 없음

6.6. 가교자료 (신약만 해당)

- 해당 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- CINC424C2301(REACH 2)

- 동종 조혈 모세포 이식 후 코르티코스테로이드-불응성 급성 이식편대숙주질환이 있는 환자를 대상으로 룩소리티닙과 이용 가능한 최선의 요법을 비교하는 제3상 무작위 배정, 공개 라벨, 다기관 시험임
- 제출된 자료를 검토한 결과, 1차 유효성 평가변수로서 룩소리티닙은 대조군 대비 통계적으로 유의한 반응을 개선을 보였으며, 다양한 2차 유효성 평가변수 결과에서도 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의하게 개선 되는 치료 유익성을 확인함
- 동 임상시험에서 확인된 안전성 프로파일은 이전의 임상에서 확인된 룩소리티닙의 안전성 프로파일과 전반적으로 유사한 경향이 확인됨

- CINC424D2301(REACH 3)

- 동종 조혈 모세포 이식 후 코르티코스테로이드-불응성 만성 이식편대숙주질환이 있는 환자를 대상으로 룩소리티닙과 이용 가능한 최선의 요법을 비교하는 제3상 무작위 배정, 공개 라벨, 다기관 시험임
- 제출된 자료를 검토한 결과, 1차 유효성 평가변수로서 룩소리티닙은 대조군 대비 통계적으로 유의한 반응을 개선을 보였으며, 다양한 2차 유효성 평가변수 결과에서도 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의하게 개선 되는 치료 유익성을 확인함
- 동 임상시험에서 확인된 안전성 프로파일은 이전의 임상에서 확인된 룩소리티닙의 안전성 프로파일과 전반적으로 유사한 경향이 확인됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 FDA, 유럽 EMA 품목허가

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품 등의 특성에 관한 자료

- 해당 없음

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국노바티스(주)	변경허가일	2022.05.10.
제품명	자카비정 5, 10, 15, 20밀리그램	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v.1.3, 2022.04.27.
주성분 및 함량	1정(160.00밀리그램) 중 루소리티닙인산염(별규) 6.60mg(루소리티닙으로서 5mg) 1정(320.00밀리그램) 중 루소리티닙인산염(별규) 13.20mg(루소리티닙으로서 10mg) 1정(480.00밀리그램) 중 루소리티닙인산염(별규) 19.80mg(루소리티닙으로서 15mg) 1정(640.00밀리그램) 중 루소리티닙인산염(별규) 26.4mg(루소리티닙으로서 20mg)		
효능·효과	<p>골수섬유화증 중간위험군 또는 고위험군 골수섬유화증의 치료 : 일차성 골수섬유화증, 진성적혈구증가증 후 골수섬유화증, 본태성혈소판증가증 후 골수섬유화증이 약의 유효성은 비장 용적 감소에 근거하였다.</p> <p>진성적혈구증가증 히드록시우레아에 내성 또는 불내성을 보이는 진성적혈구증가증의 치료</p> <p>이식편대숙주질환 이전 코르티코스테로이드 치료에 충분한 반응을 보이지 않는 만 12세 이상의 급성 또는 만성 이식편대숙주질환의 치료</p>		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
·중대한 감염	·일반적인 의약품 감시 활동 ·시판 후 조사(사용성적조사)	·첨부분서 ·환자용 설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
·발생 독성	·일반적인 의약품 감시 활동 ·시판 후 조사(사용성적조사)	·첨부분서 ·환자용 설명서
3. 중요한 부족정보		
·이차성 악성종양을 포함한 장기 안전성 데이터 ·12세 이상의 소아 환자에서의 안전성	·일반적인 의약품 감시 활동 ·시판 후 조사(사용성적조사)	·첨부분서

끝.