

의약품 품목허가 보고서

접수일자		2023.9.1.		접수번호		20230145089	
신청구분		자료제출의약품					
신청인 (회사명)		한국릴리(유)					
제품명		올루미언트정1밀리그램(바리시티닙)					
주성분명 (원료의약품등록 번호)		바리시티닙 (수253-9-ND)					
제조/수입 품목		☐ 제조 ☒ 수입		전문/일반		☒ 전문 ☐ 일반	
제형/함량		1정(103.8밀리그램)) 중 바리시티닙 1밀리그램					
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(2018.5.), 유럽(2017.2.)					
허가부서		의약품허가총괄과		허가담당자		신나예 주무관, 이근아 사무관, 김영주 과장	
심사부서		종양항생약품과 순환신경계약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과		심사담당자		(안유-종양) 이소라 주무관, 백주현 연구관, 안미령 과장 (안유-순환) 유한빛 주무관, 주정훈 연구관, 김소희 과장 (기시) 홍상미 주무관/권혁진 심사원, 권오석 연구관, 고용석 과장 (RMP) 정희금 심사원, 박선임 사무관, 최희정 과장	
GMP* 평가부서		의약품품질과		GMP 담당자		이원희 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

다음의 환자에서는 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 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

하나 이상의 항류마티스제제(DMARDs)에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 18세 이상 성인에서 중등증 내지 중증 활동성 류마티스 관절염의 치료

이 약은 단독투여 또는 메토트렉세이트나 다른 비생물학적 항류마티스제제(DMARDs)와 병용투여 할 수 있다. 생물학적 항류마티스제제(DMARDs) 또는 다른 야누스키나제(JAK) 억제제와는 병용투여하지 않는다.

2. 아토피 피부염

전신 요법 대상 소아(2세 이상-18세 미만) 및 성인(18세 이상)에서 중등증 내지 중증 아토피 피부염의 치료

3. 원형 탈모증

18세 이상 성인에서 중증 원형 탈모증의 치료

4. 소아 특발성 관절염(JIA)

하나 이상의 전통적 합성 또는 생물학적 항류마티스제제(DMARDs)에 적절한 반응을 나타내지 않거나 내약성이 없는 소아(2세 이상-18세 미만)에서 활동성 소아 특발성 관절염의 치료:

- 다발성 소아 특발성 관절염 (RF 양성[RF+] 또는 음성[RF-] 다발성 관절염, 확장성 소수 관절염)
- 골부착부위염 관련 관절염
- 소아 건선성 관절염

이 약은 단독투여 또는 메토트렉세이트와 병용투여할 수 있다. 생물학적 항류마티스제제(DMARDs) 또

는 다른 야누스키나제(JAK) 억제제와는 병용투여하지 않는다.

○ 용법·용량

절대 림프구 수(absolute lymphocyte count, ALC)가 500 cells/mm^3 미만, 절대 호중구 수(absolute neutrophil count, ANC)가 1000 cells/mm^3 미만인 환자, 또는 헤모글로빈 수치가 8 g/dL 미만인 환자에 대해서는 투여를 시작하지 않는다.

1. 권장용량

1) 류마티스 관절염

이 약의 권장 용량은 1일 1회 4 mg이다. 75세 이상의 환자, 만성 또는 재발성 감염의 병력이 있는 환자에게 1일 1회 2 mg 용량이 권장된다. 또한, 1일 1회 4 mg으로 질병 활성도가 지속적으로 조절되고 용량 점감(dose tapering)이 적합한 환자에 대해 1일 1회 2 mg 용량이 고려되어야 한다.

2) 아토피 피부염

성인

이 약의 권장 용량은 1일 1회 4 mg이다. 75세 이상의 환자, 만성 또는 재발성 감염의 병력이 있는 환자에게 1일 1회 2 mg 용량이 권장된다. 또한, 1일 1회 4 mg으로 질병 활성도가 지속적으로 조절되고 용량 점감(dose tapering)이 적합한 환자에 대해 1일 1회 2 mg 용량이 고려되어야 한다.

이 약은 단독으로 또는 국소 코르티코스테로이드와 병용으로 투여할 수 있다. 이 약의 유효성은 국소 코르티코스테로이드와 병용 투여 시 증대될 수 있다. 국소 칼시뉴린 저해제를 사용할 수 있지만, 얼굴, 목, 접힘 부위 및 생식기 부위 같은 민감한 부분에만 사용되어야 한다.

8주 치료 후 치료적 유익성에 대한 증거를 나타내지 못하는 환자에 대해서는 치료 중단이 고려되어야 한다.

소아(2세 이상-18세 미만)

30kg 이상의 환자에서 이 약의 권장용량은 1일 1회 4mg이다. 10kg 이상에서 30kg 미만의 환자에서 1일 1회 2mg 용량이 권장된다.

이 약은 단독으로 또는 국소 코르티코스테로이드와 병용으로 투여할 수 있다. 국소 칼시뉴린 저해제를 사용할 수 있지만, 얼굴, 목, 접힘 부위 및 생식기 부위 같은 민감한 부분에만 사용되어야 한다.

8주 치료 후 치료적 유익성에 대한 증거를 나타내지 못하는 환자에 대해서는 치료 중단이 고려되어야 한다.

3) 원형 탈모증

이 약의 권장 용량은 1일 1회 4mg이다. 75세 이상의 환자, 만성 또는 재발성 감염의 병력이 있는 환자에게 1일 1회 2mg 용량이 권장된다. 또한, 1일 1회 4mg으로 질병 활성도가 지속적으로 조절되고 용량 점감(dose tapering)이 적합한 환자에 대해 1일 1회 2mg 용량이 고려되어야 한다.

안정적 반응에 도달하면, 재발을 피하기 위해 적어도 수개월간 치료를 계속하는 것이 권장된다. 개별적으로 치료의 유익성-위해성이 정기적 주기로 재평가되어야 한다.

36주 치료 후 치료적 유의성에 대한 증거를 나타내지 못하는 환자에 대해서는 치료 중단이 고려되어야 한다.

4) 소아 특발성 관절염(JIA)(2세 이상-18세 미만)

30kg 이상의 환자에서 이 약의 권장용량은 1일 1회 4mg이다. 10kg 이상에서 30kg 미만의 환자에서 1일 1회 2mg 용량이 권장된다.

12주 치료 후 치료적 유의성에 대한 증거를 나타내지 못하는 환자에 대해서는 치료 중단이 고려되어야 한다.

2. 용량 조절

프로베네시드와 같이 강력한 유기 음이온 수송체 3(Organic Anion Transporter 3, OAT3) 저해제를 투여 중이거나, 크레아티닌 청소율이 30-60mL/min인 성인 환자에서 이 약의 권장용량은 1일 1회 2mg이며, 소아 환자의 권장 용량은 30kg 이상에서 1일 1회 2mg, 10kg 이상 30kg 미만에서 1일 1회 1mg이다.

3. 신장애 환자

크레아티닌 청소율이 30-60mL/min인 성인 환자에 대한 권장 용량은 1일 1회 2 mg이다. 크레아티닌 청소율이 30-60mL/min인 소아 환자에서 이 약의 권장 용량은 30kg 이상의 환자에서 1일 1회 2mg, 10kg 이상에서 30kg 미만의 환자에서 1일 1회 1mg 이다. 크레아티닌 청소율이 30mL/min 미만인 환자는 이 약을 투여하지 않는다.

4. 간장애 환자

경증 또는 중등증 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간장애 환자에 대한 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

5. 고령자

75세 이상의 환자에 대한 임상 경험은 매우 제한적이다.

6. 투여방법

이 약은 음식물 섭취와 상관없이 경구 투여한다.

소아 환자에 대한 대체 투여법

정제를 삼킬 수 없는 소아 환자의 경우, 이 약을 물에 분산시켜 투여할 수 있다. 이 약은 물에만 분산시켜야 한다. 복용에 필요한 갯수의 정제만 분산시킨다.

어떤 이유로든 전체 현탁액을 복용하지 않은 경우, 추가로 복용하지 않고 다음 투여 일정까지 기다린다. 이 약의 투여 전 분산 방법은 사용상의 주의사항을 참조한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 감염

다른 JAK 억제제를 투여 중인 환자에서 중증의, 때때로 치명적인 감염이 보고되었다.

이 약은 위약과 비교하여 상기도 감염과 같은 감염률 증가와 관련이 있다. 류마티스 관절염

임상시험에서, 치료 경험이 없는 환자에서, 이 약 단독 요법에 비해 메토틱렉세이트와 병용 시 감염 빈도가 증가하였다.

활동성, 만성, 또는 재발성 감염이 있는 환자에 대해서는 이 약의 치료를 시작하기 전에 치료의 위험성 및 유익성을 신중히 고려해야 한다. 감염이 나타난 경우, 환자를 주의 깊게 모니터링 해야 하며, 환자가 표준 요법에 반응하지 않으면 이 약을 일시 중단해야 한다. 감염이 해소될 때까지 이 약의 투여를 재개해서는 안 된다.

통상적으로 고령자 및 당뇨병 환자에서 감염이 더 빈번하게 발생하므로, 고령자 및 당뇨병 환자에 주의해서 사용하여야 한다. 65세 이상의 환자에서 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용하여야 한다.

2) 사망률

최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 50세 이상의 류마티스 관절염 환자 대상으로 다른 JAK 억제제(토파시티닙)를 대상으로 진행된 대규모 무작위 시판 후 안전성 연구에서, TNF 억제제 대비 다른 JAK 억제제(토파시티닙)로 치료 받은 환자에서 갑작스러운 심혈관계 사망 등 모든 원인으로 인한 사망률이 더 높게 관찰되었다.

3) 악성 종양

이 약과 다른 JAK 억제제를 투여받은 환자에서 림프종 및 기타 악성종양이 발생하였다.

최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 50세 이상의 류마티스 관절염 환자 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, 특히 폐암, 림프종, 비흑색종 피부암(NMSC)이 더 높은 비율로 관찰되었다.

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

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

4) 주요 심혈관계 이상반응(MACE)

류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 이 약의 후향적 관찰 연구에서 TNF 억제제 대비 이 약으로 치료받은 환자에서 주요 심혈관계 이상반응(MACE)이 더 높은 비율로 관찰되었다.

최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 50세 이상의 류마티스 관절염 환자 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 과거의 장기 흡연자, 죽상경화성 심혈관 질환 병력 또는 다른 심혈관 위험 요인이 있는 환자는 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경

우에 한하여 이 약을 사용하여야 한다.

5) 혈전증

류마티즘 관절염 환자를 대상으로 한 이 약의 후향적 관찰 연구에서 TNF 억제제 대비 이 약으로 치료받은 환자에서 정맥 혈전 색전증(VTE)이 더 높은 비율로 관찰되었다.

최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 50세 이상의 류마티스 관절염 환자 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, 심부정맥 혈전증, 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.

6) 결핵

이 약 투여를 시작하기 전에 결핵을 스크리닝 해야 한다. 활동성 결핵 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다. 앞서 치료되지 않은 잠복성 결핵이 있는 환자는 이 약 투여를 시작하기 전에 항결핵 치료를 고려해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 중대한 감염(예, 패혈증) 또는 국소 감염을 포함한 활성 감염이 있는 환자
- 3) 활동성 결핵이 있는 환자
- 4) 중증 신장에 환자(크레아티닌 청소율 30mL/min 미만)
- 5) 절대 호중구수(ANC) 1000 cells/mm³ 미만인 환자
- 6) 절대 림프구수(ALC) 500 cells/mm³ 미만인 환자
- 7) 헤모글로빈 수치 8 g/dL 미만인 환자
- 8) 임부 또는 임신가능성이 있는 여성, 수유부

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 감염이 의심되는 환자
- 2) 결핵 병력이 있는 환자
- 3) 면역력이 약화된 환자
- 4) 고령자
- 5) 위장관 계질환자(위장관 천공가능성이 있다.)
- 6) 호중구수 또는 림프구수 감소 환자, 헤모글로빈 수치감소 환자
- 7) 경증 및 중등도 신장애 환자
- 8) 중증 간장애 환자
- 9) 간질성폐렴 병력이 있는 환자
- 10) 정맥 혈전 색전증의 위험이 있는 환자
- 11) 당뇨병 환자

4. 이상반응

1) 안전성 프로파일 요약

이 약의 가장 흔히 보고된 약물이상반응은 LDL 콜레스테롤 증가(26.0%), 상기도 감염(16.9%) 및 두통(5.2%), 단순 포진(3.2%), 요로 감염(2.9%)이었다. 류마티스 관절염 환자들에서 중대한 폐렴 및 중대한 대상 포진은 흔하지 않게 발생하였다.

2) 약물이상반응 목록

빈도: 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100 - < 1/10$), 흔하지 않게($\geq 1/1,000 - 1/100$), 드물게($\geq 1/10,000 - < 1/1,000$), 매우 드물게($< 1/10,000$). 표 1의 빈도는 별도의 명시가 없는 한 류마티스 관절염, 아토피 피부염 및 원형 탈모증 적응증을 대상으로 한 성인에서의 임상 시험 및/또는 시판 후 환경에서의 전체 통합 자료에 근거한다. 적응증 간에 현저한 빈도 차이가 관찰되는 경우, 이들은 표 아래 각주에 제시하였다.

표 1. 약물 이상 반응

기관계 분류	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게
감염	상기도 감염	대상 포진 ^b 단순 포진 위장염 요로 감염 폐렴 ^d 모낭염 ^g	
혈액 및 림프계 장애		혈소판 증가증(600×10^9 cells/L ^{a,d} 초과)	호중구 감소증(1×10^9 cells/L ^a 미만)
면역계 이상			얼굴 부종, 두드러기
대사 및 영양 장애	고콜레스테롤혈증 ^a		고중성지방혈증 ^a
신경계 장애		두통	
혈관 장애			심부정맥혈전증 ^b
호흡기, 흉곽 및 종격 장애			폐색전증 ^f
위장 장애		오심 ^d 복통 ^d	게실염
간담도 장애		ALT 증가($3 \times \text{ULN}^{\text{a,d}}$ 이상)	AST 증가($3 \times \text{ULN}^{\text{a,e}}$ 이상)
피부 및 피하 조직 장애		발진 여드름 ^c	
검사치 이상		크레아틴 인산활성효소 증가($5 \times \text{ULN}^{\text{a,c}}$ 초과)	체중 증가

^a 임상실험실적 검사에서 확인된 변화 포함(아래 본문 참조)

^b 대상 포진 및 심부정맥혈전증의 빈도는 류마티스 관절염 임상시험에 근거함.

^c 류마티스 관절염 임상시험에서 여드름 및 크레아틴 인산활성효소 증가($5 \times \text{ULN}$ 초과)의 빈도는 흔하지 않았음.

^d 아토피 피부염 임상시험에서, 오심 및 ALT 증가($3 \times \text{ULN}$ 이상)에 대한 빈도는 흔하지 않았음. 원형 탈모증 임상 시험에서, 복통의 빈도는 흔하지 않았음. 아토피 피부염 및 원형 탈모증 임상 시험에서, 폐렴, 혈소판 증가증(600×10^9 cells/L 초과)의 빈도는 흔하지 않았음.

^e 원형 탈모증 임상시험에서, $\text{AST} \geq 3 \times \text{ULN}$ 의 빈도는 흔함.

^f 폐 색전증에 대한 빈도는 류마티스 관절염 및 아토피 피부염 임상시험에 근거함.

^g 모낭염이 원형 탈모증 임상시험에서 관찰됨. 이는 일반적으로 모발 재생장과 관련된 두피 부위에 위치함.

3) 특정 약물 이상 반응에 대한 설명

① 위장관 장애

류마티스 관절염 임상시험에서, 치료 경험이 없는 환자에서, 52주까지 오심 빈도는 메토틀렉세이트 단독 요법 (6.2%) 또는 이 약 단독 요법 (4.4%)에 비해 메토틀렉세이트 + 이 약 병용 요법 (9.3%)에서 더 높았다. 류마티스 관절염, 아토피 피부염 및 원형 탈모증 임상 시험으로부터의 통합 자료에서, 오심은 치료 첫 2주 중에 가장 빈번하였다.

복통의 증례들은 대체로 경증이었으며, 일시적이었으며, 감염성 또는 염증성 위장관 장애와 관련이 없었고, 치료 중단으로 이어지지 않았다.

② 감염

류마티스 관절염, 아토피 피부염 및 원형 탈모증 임상시험으로부터의 통합 자료에서, 대부분의 감염은 경도 내지 중등도였다. 두 용량을 모두 사용한 시험에서, 감염은 4mg, 2mg 및 위약군 환자에서 각각 31.0%, 25.7% 및 26.7% 보고되었다. 류마티스 관절염 임상 시험에서, 메토틀렉세이트와 병용 투여한 결과, 이 약 단독 투여에 비해 감염 빈도가 증가하였다. 대상 포진의 빈도는 류마티스 관절염에서 흔하였고, 아토피 피부염에서는 매우 드물었으며, 원형 탈모증에서는 흔하지 않았다. 아토피 피부염 임상 시험에서 이 약 투여군에서 위약군에 비해 항생제 치료가 요구되는 피부 감염이 더 적게 발생하였다.

이 약 투여 시 중대한 감염의 발생률은 위약과 유사하였다. 중대한 감염의 발생률은 장기간 노출 시 안정적으로 유지되었다. 임상 시험 프로그램에서 이 약 사용시 중대한 감염의 전체 발생률은 100 환자-년당 류마티스 관절염에서 3.2, 아토피 피부염에서 2.1, 원형 탈모증에서 0.8이었다. 중대한 폐렴 및 중대한 대상포진은 류마티스 관절염 환자들에서 흔하지 않게 발생하였다.

③ 간 아미노전이효소 상승

16주 동안 연장된 시험들에서 혈중 ALT 및 AST 활성의 용량 의존적 증가가 보고되었다. 평균 ALT/AST 상승은 시간의 경과에 따라 안정적으로 유지되었다. 간 트랜스아미나제 상승 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 을 나타낸 증례 대부분은 증상이 없었고, 일시적이었다.

류마티스 관절염 환자들에서 이 약을 메토틀렉세이트와 같은 잠재적으로 간독성이 있는 약물과 병용 투여했을 때, 이러한 상승의 빈도가 증가하였다.

④ 지질 상승

류마티스 관절염, 아토피 피부염 및 원형 탈모증 임상시험으로부터의 통합 자료에서, 이 약 투여는 총 콜레스테롤, 중성지방, LDL 콜레스테롤 및 고밀도 지단백(HDL) 콜레스테롤을 비롯한 지질 파라미터의 용량 의존적 증가와 관련되어 있었다. LDL/HDL 비율에는 변화가 없었다. 상승은 12주에 관찰되었고, 그 이후 류마티스 관절염에 대한 장기 연장 시험을 포함하여 베이스라인보다 높은 수치에서 안정적으로 유지되었다. 아토피 피부염 및 원형 탈모증 환자들에서 제52주까지 평균 총 및 LDL 콜레스테롤이 증가하였다. 류마티스 관절염 임상 시험에서, 이 약 투여로 중성지방이 용량 의존적으로 증가하였다. 아토피 피부염 및 원형 탈모증 임상 시험에서 중성 지방 수준은 증가하지 않았다.

LDL 콜레스테롤 상승은 스타틴 요법에 대한 반응으로, 치료 전 수준으로 감소하였다.

⑤ 크레아틴 인산활성효소(Creatine Phosphokinase, CPK)

이 약 투여로 CPK가 용량 의존적으로 증가하였다. 평균 CPK는 제4주에 증가하였고, 이후

베이스라인보다 더 높은 수치를 유지하였다. 적응증들간에, 5 x ULN를 초과한 CPK 상승을 나타낸 대부분의 증례들은 일시적이었으며, 치료 중단이 요구되지 않았다.

임상시험들에서, 횡문근융해증 확인 증례는 없었다.

⑥ 호중구 감소증

평균 호중구 수는 제4주에 감소하였으며, 시간의 경과에 따라 베이스라인에 비해 더 낮은 수치를 안정적으로 유지하였다. 호중구 감소증과 중대한 감염 발생 사이에 뚜렷한 상관성은 없었다. 그러나, 임상시험에서 $ANC < 1 \times 10^9 \text{ cells/L}$ 인 경우 치료가 중지되었다.

⑦ 혈소판 증가증

평균 혈소판 수의 용량 의존적 증가가 관찰되었으며, 시간이 지남에 따라 베이스라인보다 높은 수치로 안정적으로 유지되었다.

4) 소아

① 소아 특발성 관절염

소아 특발성 관절염 환자 대상으로 수행된 위약 대조, 이중 눈가림 임상 시험에서 2세 이상에서 18세 미만의 환자 중 총 220명이 이 약에 노출되었고, 이는 약 326 환자-년의 노출을 의미한다.

이 약의 권장용량을 투여받은 소아 환자($n=82$)에서, 두통이 매우 흔했으며(11%, 9/82명), 호중구 감소증($1,000\text{cells/mm}^3$ 미만)(2.4%, 1/42명), 폐 색전증(1.2%, 1/82명)이 흔했다.

② 소아 아토피 피부염

소아 아토피 피부염 환자 대상으로 수행된 위약 대조, 이중 눈가림 임상 시험에서 2세 이상에서 18세 미만의 환자 중 총 466명이 이 약에 노출되었고, 이는 약 534 환자-년의 노출을 의미한다.

이 약의 권장용량을 투여받은 소아 환자($n=120$)에서, 성인과 비교하여 호중구감소증($1,000\text{cells/mm}^3$ 미만)이 흔하게(1.7%, 2/120명) 발생하였다.

5. 일반적 주의

1) 혈액학적 이상

임상시험에서는 1% 미만의 환자에서 절대 호중구 수(Absolute Neutrophil Count, ANC) $1 \times 10^9\text{cells/L}$ 미만, 절대 림프구 수(Absolute Lymphocyte Count, ALC) $0.5 \times 10^9\text{cells/L}$ 미만 및 헤모글로빈 8g/dL 미만이 보고되었다.

일상적인 환자 관리 동안에 ANC $1 \times 10^9\text{cells/L}$ 미만, ALC $0.5 \times 10^9\text{cells/L}$ 미만 또는 헤모글로빈 8g/dL미만이 관찰된 환자에서는 치료를 시작해서는 안 되며, 치료를 일시 중단해야 한다.

류마티스 관절염이 있는 고령 환자에서 림프구 증가증 위험이 증가하였다. 드물게 림프구증식성 장애의 증례가 보고되었다.

2) 바이러스 재활성화

임상시험에서, 헤르페스 바이러스 재활성화(예, 대상 포진, 단순 포진) 증례를 포함하는 바이러스 재활성화가 보고되었다. 류마티스 관절염 임상시험에서 대상 포진은 과거에 전통적

합성 및 생물학적 DMARDs 치료를 받은 이력이 있는 만 65세 이상의 환자에게서 더 흔하게 보고되었다. 대상 포진이 발생하는 경우, 해소될 때까지 이 약 투여를 일시 중단해야 한다. 이 약 투여를 시작하기 전에 임상 가이드라인에 따라 바이러스성 간염에 대한 스크리닝을 실시해야 한다. 활동성 B형 또는 C형 간염의 증거가 있는 환자는 임상시험에서 제외되었다. C형 간염 항체에 양성이지만 C형 간염 바이러스 RNA에 음성인 환자는 참여가 허용되었다. B형 간염 표면 항원의 검출 없이 B형 간염 표면 항체 및 B형 간염 핵 항체가 있는 환자 또한 참여가 허용되었으며, 이들은 B형 간염 바이러스(hepatitis B virus, HBV) DNA 발현에 대하여 모니터링 되어야 한다. HBV DNA가 검출되는 경우, 치료 중지가 필요한지 결정하기 위하여 간 분야 전문의와 상의해야 한다.

3) 예방접종

이 약 투여 환자에서 생백신의 접종 반응에 대하여 이용 가능한 자료는 없다. 이 약 투여 기간 중 또는 이 약 투여 직전 생백신, 약독화 백신을 투여하는 것은 권장되지 않는다. 이 약을 시작하기 전, 모든 환자들, 특히 소아 환자의 경우, 현재 예방접종 가이드라인에 따라 모든 예방접종을 완료하는 것이 권고된다.

4) 지질

이 약을 투여한 소아 및 성인 환자에서 혈액 지질 파라미터의 용량 의존적 증가가 보고되었다. 성인에서는 스타틴 요법을 통해, LDL 콜레스테롤 상승이 치료 전 수준으로 감소하였다. 이 약 투여 시작 후 약 12주 시점에 소아 및 성인 환자 모두에서 지질 파라미터를 평가해야 하며, 그 이후 고지질혈증에 대한 국제 임상 가이드라인에 따라 환자를 관리해야 한다.

5) 간 아미노전이효소 상승

이 약을 투여한 환자들에서 혈중 ALT(alanine transaminase) 및 AST(aspartate transaminase)의 용량 의존적 상승이 보고되었다.

임상시험에서, 정상 상한(upper limit of normal, ULN) 5배 이상 및 10배 이상의 ALT(alanine transaminase) 및 AST(aspartate transaminase) 상승이 보고되었다. 류마티스 관절염 임상시험에서, 이 약 단독 요법에 비해 메토티렉세이트와 병용 시 간 아미노전이효소 상승 빈도가 증가하였다.

일상적인 환자 관리 동안에 ALT 또는 AST 증가가 관찰되고 약인성 간 손상이 의심되는 경우, 이러한 진단이 배제될 때까지 이 약 투여를 일시 중단해야 한다.

6) 정맥 혈전색전증

심부정맥혈전증과 폐색전증의 발생이 이 약을 투여중인 환자에게서 보고되었다.

심혈관계 또는 악성종양 위험요인이 있는 환자는 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용하여야 한다.

이 약은 심혈관계 또는 악성종양 위험요인 외의 알려진 정맥 혈전 색전증(VTE) 위험요인이 있는 환자에게 주의하여 투여되어야 한다. 심혈관계 또는 악성종양 위험요인 외의 정맥 혈

전 색전증(VTE) 위험요인에는 정맥 혈전 색전증(VTE) 병력, 대수술 진행 중인 환자, 거동 불가, 복합 호르몬 피임약 또는 호르몬 대체 요법의 사용, 그리고 선천적 혈액응고 장애 등이 포함된다.

이 약을 투여받는 환자들은 정맥 혈전 색전증(VTE) 위험의 변화를 평가하기 위해 주기적으로 재평가되어야 한다.

정맥 혈전 색전증(VTE)의 징후와 증상이 있는 환자를 즉시 평가하고, 용량이나 적응증에 관계없이 정맥 혈전 색전증(VTE)이 의심되는 환자는 이 약의 투여를 중단한다.

7) 임상실험실적 검사

표 2. 실험실 검사치 및 모니터링 지침

실험실 검사치	조치	모니터링 지침
지질 파라미터	고지질혈증에 대한 국제 임상 가이드라인에 따라 환자를 관리해야 한다.	치료 시작 후 12주, 이후 고지질혈증에 대한 국제 임상 가이드라인에 따름
절대 호중구 수 (ANC)	ANC < 1×10^9 cells/L인 경우에는 치료를 중단해야 하며, 이 수치를 상회하여 ANC가 회복되면 치료를 재개할 수 있다.	치료 시작 전후의 일상적 환자 관리에 따름
절대 림프구 수 (ALC)	ALC < 0.5×10^9 cells/L인 경우에는 치료를 중단해야 하며, 이 수치를 상회하여 ALC가 회복되면 치료를 재개할 수 있다.	
헤모글로빈(Hb)	Hb < 8g/dL인 경우에는 치료를 중단해야 하며, 이 수치를 상회하여 Hb가 회복되면 치료를 재개할 수 있다.	
간 아미노전이효소	약인성 간 손상이 의심되면 치료를 일시 중단해야 한다.	

8) 면역억제제

상가적 면역억제 위험을 배제할 수 없으므로, 생물학적 항류마티스제제(DMARDs), 생물학적 면역조절제 또는 다른 야누스 키나제(JAK) 억제제를 병용하지 않는다.

류마티스 관절염 및 소아 특발성 관절염에서 메토틱렉세이트를 제외한 강력한 면역억제제(예, 아자티오프린, 타크로리무스, 사이클로스포린)와 병용 관련된 자료는 제한적이며, 이러한 병용 요법을 사용할 때에는 주의를 기울여야 한다.

아토피 피부염 및 원형 탈모증에서 사이클로스포린 또는 다른 강력한 면역억제제와의 병용은 연구되지 않았으며, 권장되지 않는다.

9) 악성종양

면역조절제는 림프종을 포함하여 악성종양의 위험을 증가시킬 수 있다.

이 약을 포함한 JAK 억제제를 투여 중인 환자에서 림프종과 기타 악성종양이 보고되었다. 모든 환자, 특히 피부암의 위험인자가 있는 환자들은 주기적인 피부 검진이 권고된다.

10) 과민반응

시판 후 경험에서, 이 약 투여와 관련 있는 과민반응이 보고되었다. 중대한 알레르기 반응 또는 아나필락시스 반응이 나타나면 이 약의 투여를 즉시 중단한다.

11) 게실염

임상 시험 및 시판 후 출처로부터 게실염 및 위장관 천공의 증례가 보고되었다. 이 약은 게실 질환이 있는 환자 및 특히 게실염의 위험 증가와 관련된 병용 약물(비스테로이드성 소염제, 코르티코스테로이드 및 아편 유사제)을 만성적으로 투여 받고 있는 환자들에게 주의하여 사용해야 한다. 새로운 복부 징후 및 증상이 발현된 환자들은 게실염 또는 위장관 천공의 조기확인을 위해 즉시 평가되어야 한다.

12) 운전 및 기계조작에 대한 영향

이 약은 운전 및 기계조작에 대한 영향이 없거나 미미하다.

6. 상호작용

1) 약력학적 상호작용

① 면역억제제: 생물학적 항류마티스제제(DMARDs), 생물학적 면역조절제 또는 다른 야누스 키나제(JAK) 억제제와의 병용은 연구되지 않았다. 류마티스 관절염 및 소아 특발성 관절염에서, 이 약 임상시험에서는 아지티오프린, 타크로리무스 또는 사이클로스포린과 같은 강력한 면역억제제와 이 약의 병용이 제한적이었으며, 상가적 면역억제 위험을 배제할 수 없다. 아토피 피부염 및 원형 탈모증에서, 사이클로스포린 또는 다른 강력한 면역억제제와 병용은 연구되지 않았으며, 권장되지 않는다.

2) 다른 의약품이 이 약의 약동학에 영향을 미칠 가능성

① 수송체(Transporters)

시험관 내(in vitro)에서, 이 약은 유기 음이온 수송체(organic anionic transporter, OAT)3, P-당단백질(P-glycoprotein, Pgp), 유방암 저항성 단백질(breast cancer resistance protein, BCRP), 그리고 다제 및 독성 물질 배출 단백질(multidrug and toxic extrusion protein, MATE)2-K의 기질이다. 임상 약리 시험에서, 프로베네시드(저해 가능성이 강한 OAT3 저해제) 투여 시 이 약의 t_{max} 또는 C_{max} 변화 없이 $AUC_{(0-\infty)}$ 가 약 2배 증가하였다. 따라서, 프로베네시드와 같이 강한 저해 가능성이 있는 OAT3 저해제를 투여 중인 환자에서 이 약의 권장 용량은 절반으로 줄여져야 한다. 저해 가능성이 더 적은 OAT3 저해제를 이용한 OAT3의 임상 약리 시험은 수행되지 않았다. 전구체인 레플루노미드는 약한 OAT3 저해제인 테리플루노미드로 빠르게 전환되므로 이 약의 노출을 증가시킬 수 있다. 이에 대한 상호작용 연구가 수행되지 않았기 때문에, 레플루노미드 또는 테리플루노미드가 이 약과 병용될 때 주의가 요구된다. OAT3 저해제인 이부프로펜 및 디클로페낙의 병용사용은 이 약의 노출을 증가시킬 수 있으나, 이들의 OAT3 저해 능력은 프로베네시드에 비해 작으므로 임상적으로 관련된 상호작용은 기대되지 않는다. 이 약을 사이클로스포린(Pgp/BCRP 저해제) 또는 메토틱렉세이트(OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3, 및 MRP4를 비롯한 여러 수송체의 기질)와 병용 투여 시, 이 약 노출에 임상적으로 의미 있는 영향은 없었다.

② 사이토크롬 P450 효소

시험관 내(in vitro)에서, 이 약은 사이토크롬 P450 효소(CYP)3A4의 기질이지만, 10% 미만의

용량이 산화를 통해 대사된다. 임상 약리 시험에서, 이 약을 케토코나졸(강한 CYP3A 저해제)과 병용 투여 시 임상적으로 의미 있는 상호작용은 없었다. 이 약을 플루코나졸(중등도 CYP3A/CYP2C19/CYP2C9 저해제) 또는 리팜피신(강한 CYP3A 유도제)과 병용 투여 시 이 약 노출에 임상적으로 의미 있는 변화는 없었다.

③ 위 pH 조절제

오메프라졸을 이용한 위 pH 증가는 이 약 노출에 임상적으로 유의한 영향이 없었다.

3) 이 약이 다른 의약품의 약동학에 영향을 미칠 가능성

① 수송체(Transporters)

시험관 내(in vitro)에서, 이 약은 OAT1, OAT2, OAT3, 유기 양이온 수송체(organic cationic transporter, OCT) 2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 및 MATE2-K를 임상적으로 관련 있는 농도에서의 저해제가 아니다. 이 약이 임상적으로 관련성이 있는 OCT1 저해제일 수 있으나, 현재는 임상적으로 유의한 상호작용이 예상될 수 있는 특정 OCT1 기질은 알려져 있지 않다. 임상 약리 시험에서, 이 약을 디곡신(Pgp 기질) 또는 메토틱세이트(몇몇 수송체의 기질)와 병용 투여 시 노출에 대한 임상적으로 의미 있는 영향은 없었다.

② 사이토크롬 P450 효소

임상 약리 시험에서, 이 약을 CYP3A 기질인 심바스타틴, 에치닐 에스트라디올, 또는 레보노르게스트렐과 병용 투여 시 이들 약물의 약동학(PK)에 임상적으로 의미 있는 변화는 없었다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

JAK/STAT 경로는 세포 부착 및 세포 극성에 관여하는 것으로 나타났으며, 이는 초기 배아 발생에 영향을 미칠 수 있다. 임부에서 이 약 사용에 대한 적절한 자료는 없다. 동물 시험에서는 생식 독성이 나타났다(13. 전문가를 위한 정보 4) 비임상 안전성 자료 항 참조). 이 약은 랫드 및 토끼에서 기형을 유발하였다. 이 약이 임부에 더 높은 용량으로 투여될 경우 자궁 내 태아의 골격 발생에 유해한 영향을 미칠 수 있음을 암시한다.

이 약을 임신 중에 사용해서는 안 된다. 가임 여성은 이 약 투여 중에, 그리고 치료 후 적어도 1주 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다. 이 약 투여 중에 환자가 임신하는 경우, 태아에 대한 잠재적 위험을 부모에게 알려야 한다.

2) 수유부

바리시티닙/대사물이 사람의 모유로 이행하는지에 대해서는 알려져 있지 않다. 이용 가능한 동물 약력학/독성학 자료는 이 약이 유즙으로 분비되는 것을 보여주었다. 신생아/영아에 대한 위험을 배제할 수 없으며, 수유 중에 이 약을 사용해서는 안 된다. 소아에서 모유 수유의 유익성 및 여성에서 치료의 유익성을 고려하여, 수유를 중단할지 또는 이 약 투여를 중단할지에 대한 여부를 반드시 결정해야 한다.

3) 생식능

동물 시험에 의하면, 이 약의 투여는 치료 중 여성의 생식능을 감소시킬 가능성이 있지만, 수컷 정자형성에 대한 영향은 없었다.

8. 소아에 대한 투여

2세 미만의 소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 이용 가능한 자료는 없다.

18세 미만의 소아 원형 탈모 환자에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 이용 가능한 자료는 없다.

9. 고령자에 대한 투여

65세 또는 75세 이상의 연령은 이 약의 노출(C_{max} 및 AUC)에 영향이 없으나, 75세 이상의 고령자에서는 이 약에 대한 안전성 및 유효성 정보는 제한적이다.

10. 과량투여 시의 처치

임상시험에서, 성인 환자에 최대 40mg의 단회 용량 및 10일간 일일 최대 20mg의 다회 용량이 용량 제한 독성 없이 투여되었다. 특정 독성은 발견되지 않았다. 건강한 지원자에서 40mg 단회 투여의 약동학 자료에 의하면, 투여 용량의 90% 이상이 24시간 이내에 소실될 것으로 예상된다. 과량투여 시, 약물 이상 반응의 징후 및 증상에 대하여 환자를 모니터링하는 것이 권장된다. 약물 이상 반응이 발생한 환자는 적절한 치료를 받아야 한다.

11. 적용상의 주의

정제를 삼킬 수 없는 소아 환자의 경우, 이 약을 물에 분산시켜 투여할 수 있다. 이 약은 물에만 분산시켜야 한다. 복용에 필요한 갯수의 정제만 분산시킨다.

- 온전한 정제를 상온의 물 5~10mL와 함께 용기에 넣고 부드럽게 저어 분산시킨다. 정제가 분산되어 흐린 연분홍 현탁액이 될 때까지 최대 10분이 소요된다. 일부 침전물이 발생할 수 있다.
- 정제가 분산되면, 다시 한번 부드럽게 저어서 전체 현탁액을 즉시 복용한다.
- 용기를 상온의 물 5~10mL로 행구고 전체 행굼액을 즉시 복용한다.

이 약을 물에 분산시켰을 때 상온에서 최대 4시간까지 안정하다.

어떤 이유로든 전체 현탁액을 복용하지 않은 경우, 추가로 복용하지 않고 다음 투여 일정까지 기다린다.

12. 보관 및 취급상의 주의

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

13. 전문가를 위한 정보

- 1) 약력학적 특성

① 작용 기전

이 약은 JAK1 및 JAK2 수용체의 선택적이고 가역적인 억제제이다. 개별 효소 분석시험에서, 이 약은 JAK1, JAK2, 티로신 키나제 2 및 JAK3의 활성을 IC50값 각각 5.9, 5.7, 53 및 400 nM초과로 저해하였다.

JAK는 조혈, 염증, 및 면역 기능에 관여하는 다수의 사이토카인 및 성장 인자에 대하여 세포 표면 수용체로부터 세포내 신호를 전달하는 효소이다. 세포내 신호전달 경로 내에서, JAK는 전사 신호 전달자 및 활성화자(signal transducers and activators of transcription, STAT)를 인산화 및 활성화시키며, 이는 세포 내에서 유전자 발현을 활성화시킨다. 이 약은 JAK1 및 JAK2 효소 활성을 부분적으로 저해하여 STAT의 인산화 및 활성화를 감소시킴으로써 이들 신호전달 경로를 조절한다.

② 약력학적 효과

- IL-6으로 유도된 STAT3 인산화 저해

이 약의 투여는 건강한 시험대상자의 전혈에서 IL-6으로 유도된 STAT3 인산화를 용량 의존적으로 저해하였으며, 최대 저해는 투여 후 2시간에 관찰되었고 24시간 이내에 베이스라인 가까이로 회복되었다.

- 면역글로불린

평균 혈청 IgG, IgM, 및 IgA 수치가 이 약 투여 시작 후 12주까지 감소하였으며, 적어도 104주까지 베이스라인보다 낮은 수치에서 안정하게 유지되었다. 대부분의 환자에서, 면역글로불린 변화는 정상 기준 범위 내에서 나타났다.

- 림프구

평균 절대 림프구 수가 이 약 투여 시작 후 1주까지 증가하였으며, 제 24주 이전에 베이스라인으로 돌아온 후, 적어도 104주까지 안정하게 유지되었다. 대부분의 환자에서 림프구 수 변화는 정상 기준 범위 내에서 나타났다.

- C-반응성 단백질

류마티스 관절염 환자에서 혈청 C-반응성 단백질(C-reactive protein, CRP) 감소가 이 약 투여 시작 후 빠르면 1주에 관찰되었고, 이는 투여 내내 유지되었다.

- 크레아티닌

임상시험에서, 2주 치료 후에, 이 약은 혈청 크레아티닌 수준을 평균 3.8 $\mu\text{mol/L}$ 증가시켰고, 이는 이후 일정하게 유지되었다. 이는 근위 세뇨관에서 이 약에 의한 크레아티닌 분비 저해 때문일 수 있다. 그 결과, 실제로 신장 기능 소실 또는 신장 이상반응의 발생 없이 혈청 크레아티닌에 기반한 사구체 여과율 추정치가 약간 감소할 수 있다. 원형 탈모증에서, 평균 혈청 크레아티닌은 제52주까지 계속 증가하였다. 아토피 피부염 및 원형 탈모증에서, 이 약은 제 4주에 시스타틴 C(사구체 여과율 추정에 사용되기도 함)의 감소와 관련이 있었으며, 이후 추가 감소는 관찰되지 않았다.

- In vitro 피부 모델

전염증성 사이토카인(즉, IL-4, IL-13, IL-31)으로 처리된 in vitro 인간 피부 모델에서, 이 약은 표피 각질세포 pSTAT3 발현을 감소시켰고, 피부 장벽 기능 및 아토피 피부염 병인에 역할을 하는 단백질인 필라그린의 발현을 증가시켰다.

③ 백신연구

비생백신(non-live vaccines)에 대한 체액성 면역 반응에 미치는 이 약의 영향은 이 약 2 또는

는 4mg으로 안정적인 치료 중인 106명의 류마티스 관절염 환자에서 불활성화된 폐렴구균 또는 파상풍 예방 접종을 받는 환자에서 평가되었다. 이 환자들의 대다수(n=94)는 메토틱렉세이트를 병용투여하고 있었다. 전체 집단에서, 폐렴 구균 백신 접종으로 68.0%(95% CI: 58.4%, 76.2%)의 환자에서 만족스러운 IgG 면역 반응을 보였다. 환자의 43.1%(95% CI: 34.0%, 52.8%)에서 파상풍 예방 접종에 대한 만족스러운 IgG 면역반응을 나타냈다.

2) 임상 유효성

① 류마티스 관절염

ACR/EULAR 2010 기준에 따라 진단된 중등증 내지 중증 활동성 류마티스 관절염이 있는 환자를 대상으로 수행된 4건(RA-BEGIN, RA-BEAM, RA-BUILD, RA-BEACON)의 제 3상, 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관 시험에서, 이 약 1일 1회 투여의 유효성 및 안전성이 평가되었다 만18세 이상의 환자가 참여할 수 있었다. 베이스라인에서 최소 6개의 압통 관절 및 6개의 종창 관절이 있어야 했다. 이들 시험을 완료한 모든 환자가 장기 연장 시험에 등록하여 최대 7년간 추가 치료를 받을 수 있었다.

- 임상 반응

모든 시험에서, 1일 1회 4mg 치료를 받은 환자가 12주에 위약, 메토틱렉세이트, 또는 아달리무맙과 비교하여 통계적으로 유의하게 높은 ACR20, ACR50 및 ACR70 반응을 보였다. 유효성 발현까지 시간이 적도들 전반에 걸쳐 빨랐으며, 유의하게 개선된 반응이 빠르면 제 1주에 관찰되었다. 계속하여 지속적인 반응률이 관찰되었으며, 장기 연장 시험을 포함하여 2년 이상 ACR20/50/70 반응이 유지되었다.

4mg의 단독 요법 또는 비생물학적 항류마티스제제(DMARDs) 병용 요법은 위약 또는 메토틱렉세이트 단독 요법과 비교하여 압통 및 종창 관절 수, 환자 및 의사 전반적 평가, HAQ-DI, 통증 평가 및 C-반응성 단백질 (CRP)을 포함한 모든 개별 ACR 요소를 유의하게 개선하였다. RA-BEAM에서, 이 약 투여는 제 12주, 24주, 및 52주에 아달리무맙과 비교하여 환자 및 의사 전반적 평가, HAQ-DI, 통증 평가 및 C-반응성 단백질(CRP)을 유의하게 개선하였다.

메토틱렉세이트가 요구되지 않은 위약 대조 시험에서, 이 약 2mg 혹은 4mg을 무작위로 배정받은 시험대상자 501명은 배경 치료로 메토틱렉세이트를 투여 받았고, 303명은 메토틱렉세이트 외에 비생물학적 항류마티스제제(DMARDs)를 투여 받았다(약 절반은 메토틱렉세이트를 투여 받고, 절반은 투여 받지 않음). 시험대상자들에서 가장 흔한 병용 비생물학적 항류마티스제제(DMARDs)는 메토틱렉세이트(환자의 79%), 하이드록시클로로퀸(19%), 레플루노미드(11%), 그리고 설파살라진(9%) 였다. 이 약과 병용으로 투여되는 병용 항류마티스제제(DMARDs)의 유형으로 정의되는 하위그룹(subgroup)에서 유효성 및 안전성에 대한 유의미한 차이는 관찰되지 않았다.

- 관해 및 낮은 질병 활성화도

위약 또는 메토틱렉세이트에 비해 이 약 4mg 치료를 받은 환자에서 통계적으로 유의하게 높은 비율의 환자가 제 12주 및 24주에 관해(정의: SDAI $\leq$ 3.3 및 CDAI $\leq$ 2.8)에 도달하였다.

4건의 임상시험 모두에서, 위약 또는 메토틱렉세이트와 비교하여 이 약 4mg 치료를 받은 환자에서 유의하게 높은 비율의 환자가 제 12주 및 24주에 낮은 질병 활성화도 또는 관해

(DAS28-ESR 또는 DAS28-hsCRP $\leq$ 3.2 및 DAS28-ESR 또는 DAS28-hsCRP $<$ 2.6)에 도달하였다.

위약과 비교하여 높은 비율의 관해가 이미 제 4주에 관찰되었다. 관해 및 낮은 질병 활동도 비율은 2년 이상 유지되었다. 최대 6년 간의 추적 관찰이 진행된 장기 연장 시험 자료는 지속적인 관해율 및 낮은 질병 활성도를 나타낸다.

- 방사선학적 반응

이 약이 구조적 관절 손상의 진행에 미치는 효과가 시험 RA-BEGIN, RA-BEAM 및 RA-BUILD에서 방사선학적으로 평가되었고, mTSS(modified Total Sharp Score) 및 그 요소인 미란 점수와 관절강 협소 점수를 이용하여서도 평가되었다.

이 약 4 mg 투여는 구조적 관절 손상의 진행을 통계적으로 유의하게 억제하였다. 미란 점수 및 관절강 협소 점수의 분석 결과는 전체 점수와 부합하였다. 제 24주 및 52주에 방사선학적 진행(mTSS 변화 $\leq$ 0)이 없는 환자 비율은 위약에 비해 이 약 4mg 투여에서 유의하게 더 높았다.

- 신체 기능 반응 및 건강 관련 결과

이 약4mg의 단독 요법 또는 비생물학적DMARD 병용 요법은 모든 대조약(위약, 메토틱렉세이트, 아달리무맙)과 비교하여 제 12주, 24주, 및 52주에 HAQ-DI로 측정된 신체 기능을 유의하게 개선시켰다. 제 12주에 임상적으로 유의한 개선(HAQ-DI $\geq$ 0.30)에 도달한 환자의 비율 또한 위약 또는 메토틱렉세이트에 비해 이 약 투여 군에서 더 높았다. 유의한 개선은 빠르면 제 1주에 관찰되었으며, 시험 RA-BEGIN 및 RA-BEAM에서 이는 최대 52주 동안 유지되었다.

이 약 4mg의 단독 요법 또는 비생물학적 항류마티스제제(DMARDs)의 병용 요법은 모든 대조약(위약, 메토틱렉세이트, 아달리무맙)과 비교하여 제 12주에 0-100 시각 아날로그 척도로 측정된 통증을 유의하게 개선하였다. 통계적으로 유의한 통증 감소가 빠르면 제 1주에 관찰되었고, 시험 RA-BEGIN 및 RA-BEAM에서 이는 최대 52주 동안 유지되었다.

RA-BEAM 및 RA-BUILD에서, 위약 또는 아달리무맙에 비해 이 약 4mg 치료는 12주 동안 전자 일일 환자 일지를 이용하여 평가된 오전 관절 경직의 평균 지속 기간 및 중증도를 유의하게 개선하였다.

모든 시험에서, 이 약 투여 환자는 단축형 (36) 건강 조사 (SF-36, Short Form (36) Health Survey) 신체 요소 점수로 측정된 환자-보고 삶의 질 및 만성 질환의 피로도 기능평가 (FACIT-F, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue)로 측정된 피로에서 개선을 보고하였다.

- 이 약 4 mg vs. 2 mg

4mg 및 2mg 용량 사이의 유효성 차이는 생물학적 항류마티스제제(DMARDs)에 반응하지 않는 집단(RA-BEACON)에서 가장 현저하였다. 제 24주에, 위약에 비해 이 약 4mg에서 ACR 요소인 종창 관절 수, 압통 관절 수, 및 ESR의 통계적으로 유의한 개선이 나타났지만, 이는 위약 대비 이 약 2 mg에서는 나타나지 않았다. 추가로, 시험 RA-BEACON 및 RA-BUILD 모두에서, 이 약 2mg에 비해 4mg 용량 군의 유효성 발현이 더 빨랐고 효과 크기가 대체로 더 컸다.

장기 연장 시험에서는, 1일 1회 이 약 4mg 치료를 15개월 이상 실시한 이후 지속된 낮은

질병 활성화도 또는 관해(CDAI $\leq$ 10)에 도달한 시험 RA-BEAM, RA-BUILD 및 RA-BEACON 환자가 이중 눈가림 방식으로 1:1 재무작위배정 되어 1일 1회 4mg 투여를 계속하거나 1일 1회 2mg으로 용량을 감량하였다. 대다수의 환자가 CDAI 점수를 기준으로 낮은 질병 활성화도 또는 관해를 유지하였다.

용량 감량 후에 낮은 질병 활성화도 또는 관해 상태를 상실한 환자의 대다수가 용량을 4mg으로 증량한 후에 다시 질병 조절에 도달할 수 있었다.

② 성인 아토피 피부염

3개의 제 3상 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 16주 동안 시험(BREEZE-AD1, -AD2, 및 -AD7)에서 단독 요법 또는 국소 코르티코스테로이드(TCS)와의 병용 요법으로 이 약의 유효성과 안전성이 평가되었다. 이 시험들은 IGA(Investigator's Global Assessment) 점수 3점 이상, EASI(Eczema Area and Severity Index) 점수 16점 이상 및 체표면적(BSA) 관련 범위 10% 이상으로 정의되는 중등도 내지 중증의 아토피 피부염 환자 1,568명을 포함하였다. 등록에 적합한 환자들은 만 18세 이상으로, 이전에 국소 치료제에 적절한 반응을 나타내지 못했거나, 내약성이 없었다. 환자들은 그들이 비-반응자로 고려될 때 구제 치료(국소 또는 전신 요법 포함)를 받을 수 있도록 허용되었다. 시험 BREEZE-AD7의 베이스라인에, 모든 환자들은 국소 코르티코스테로이드 요법을 병용치료 받고 있었으며, 환자들은 국소 칼시뉴린 저해제 사용이 허용되었다. 이 시험들을 마친 모든 환자들은 최대 2년간 연속 치료를 위해 장기 연장 시험(BREEZE AD-3)에 등록할 수 있었다.

제 3상 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 BREEZE-AD4 시험은 경구 사이클로스포린 치료에 실패하거나, 내약성이 없거나 금기인 중등도 내지 중증 AD 환자 463명에 대하여 52주 동안 국소 코르티코스테로이드와 병용하여 이 약의 유효성을 평가하였다.

- 베이스라인 특성

위약 대조 제 3상 시험에서(BREEZE-AD1, -AD2, -AD7, -AD4), 전체 치료군 중 37%는 여성이었고, 64%는 백인이었으며, 31%는 아시아인, 0.6%는 흑인이었으며, 평균 연령은 35.6세였다. 이 시험들에서, 환자의 42 %에서 51 %는 베이스라인 IGA가 4(중증의 아토피 피부염)였고, 환자의 54 %에서 79 %는 아토피 피부염에 대한 과거 전신 요법 경험이 있었다. 베이스라인 평균 EASI 점수의 범위는 29.6에서 33.5까지였고, 베이스라인 매주 평균 소양증 NRS(Numeric Rating Scale) 범위는 6.5에서 7.1까지였으며, 베이스라인 평균 DLQI(Dermatology Life Quality Index) 범위는 13.6에서 14.9까지였고, 베이스라인 평균 HADS(Hospital Anxiety and Depression Scale) 총점의 범위는 10.9에서 12.1까지였다.

- 임상 반응

· 16-주 단독 요법 (BREEZE-AD1, -AD2) 및 TCS 병용 요법 (BREEZE-AD7) 시험
이 약 4mg에 무작위 배정된 환자들은 제 16주에 IGA 0 또는 1 반응(1차 결과변수), EASI75, 또는 소양증 NRS에서 4점 이상 개선을 나타낸 비율이 위약에 비해 유의하게 더 높았다. 이 약 4mg에 무작위 배정된 환자들은 소양증 NRS의 4점 이상 개선을 나타낸 비율이 위약에 비해 유의하게 더 컸다(BREEZE-AD1 및 AD2에서는 투여 첫 주 이내에, 그리고 BREEZE-AD7에서는 빠르면 2주에; $p < 0.002$).

하위군(체중, 연령, 성별, 인종, 질병 중증도, 면역억제제를 포함한 과거 치료)에서 투여의 영향은 전체 시험 집단에서의 결과와 일치하였다.

· 반응의 유지

반응의 유지를 평가하기 위해, BREEZE-AD1(N = 541), BREEZE-AD2(N = 540) 및 BREEZE-AD7(N = 292)에서 16주 동안 이 약을 투여 받은 1,373명이 장기 연장 시험인 BREEZE-AD3에 등록할 수 있었다. BREEZE-AD1 및 BREEZE-AD2 환자의 경우 최대 68주, 그리고, BREEZE-AD7 환자의 경우 최대 32주의 누적 치료 시까지 데이터가 이용 가능하다. 이 약 시작 후 적어도 일부의 반응(IGA 0, 1 또는 2)을 나타낸 환자에서 연속적인 반응이 관찰되었다.

- 아토피 피부염에서 삶의 질/환자가 보고하는 결과

두개의 단독 요법 시험(BREEZE-AD1 및 BREEZE-AD2)과 병용 TCS 시험 (BREEZE-AD7)에서, 이 약 4 mg은 위약에 비해 제 16주에 다증성에 대해 보정되지 않은 소양증 NRS, 수면 (ADSS), 피부 통증(피부 통증 NRS), 삶의 질(DLQI) 그리고 불안 및 우울 증상(HADS)을 포함한 환자가 보고하는 결과를 유의하게 개선시켰다.

· 사이클로스포린 치료 경험이 있거나 사이클로스포린이 금기인 환자에서 임상 반응 (BREEZE-AD4 study)

경구 사이클로스포린에 실패하였거나(n=173), 내성이 없거나(n=75), 금기(n=126)인 총 463명의 환자가 등록하였다. 1차 평가변수는 제 16주에 EASI-75를 달성한 환자의 비율이었다.

③ 원형 탈모증

1개의 조정 제 2/3상 시험(BRAVE-AA1) 및 1개의 제 3상 시험(BRAVE-AA2)에서 이 약 1일 1회 용법의 유효성 및 안전성이 평가되었다. BRAVE-AA1 시험의 제 3상 부분과 제 3상 BRAVE-AA2 시험은 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 36주 시험으로 200주까지 연장 기간이 포함되었다. 이 두 개의 제 3상 시험에서, 환자들은 2:2:3의 비율로 위약, 이 약 2 mg 또는 4 mg에 무작위 배정되었다. 등록에 적합한 환자들은 남성 환자의 경우 18세에서 60세 사이, 여성 환자의 경우 18세에서 70세 사이의 성인으로, 현재 6개월 이상 중증 원형 탈모증 에피소드가 있는 환자들이었다(탈모가 두피의 ≥ 50 %를 차지함). 현재 에피소드를 8년 이상 나타낸 환자들은 지난 8년간 두피 환부에서 재성장의 에피소드가 관찰되지 않는 등록에 적합하지 않았다. 유일하게 허용된 원형 탈모증 병용요법은 피나스테라이드 (또는 기타 5알파 환원효소 억제제), 경구 또는 국소 미녹시딜 및 속눈썹용 비마토프로스트 점안액으로, 시험 시작 시 안정적인 용량인 경우였다.

두 시험 모두 제 36주에 SALT(탈모 중증도 평가 도구) 점수 ≤ 20 (머리카락으로 덮인 두피 부위가 80% 이상)을 달성한 시험대상자 비율을 1차 변수로 평가하였다. 또한 두 시험 모두 눈썹과 속눈썹 탈모에 대한 임상적 평가를 4점 척도(ClinRO Measure for Eyebrow Hair LossTM, ClinRO Measure for Eyelash Hair LossTM)를 사용하여 평가하였다.

- 베이스라인 특성

BRAVE-AA1 시험의 제 3상 부분과 제 3상 BRAVE-AA2 시험에는 1200명의 성인 환자가 포함되었다. 모든 투여군에서 평균 연령은 37.5세였으며 환자의 61%가 여성이었다. 원형 탈모증 발병 후 평균 지속 기간과 현재 탈모 에피소드의 평균 지속 기간은 각각 12.2년 및 3.9년이었다. 시험간 SALT 점 수 중앙값은 96(이는 96% 두피 탈모에 해당)이었고, 환자의 약 44%가 전신 탈모증으로 보고되었다. 시험들에서 환자의 69%는 베이스라인에 유의하거나 완전한 눈썹 탈모가 있었고 58%는 눈썹 및 속눈썹에 대해 ClinRO 평가 점수 2 또는 3으로 평

가된 유의하거나 완전한 속눈썹 탈모를 나타내었다. 환자의 약 90%는 시험을 시작하기 전 일부 시점에 원형 탈모증에 대한 적어도 한 가지 이상의 치료를 받았고, 50%는 적어도 한 가지 이상의 전신 면역억제제 치료를 받았다. 승인된 병용 원형 탈모증 치료제의 사용은 시험 기간 동안 환자의 4.3%에 의해서만 보고되었다.

- 임상 반응

두 시험에서, 이 약 1일 1회 4mg에 무작위 배정된 환자들은 위약에 비해 제 36주에 $SALT \leq 20$ 에 도달한 환자의 비율이 유의하게 더 높았으며, BRAVE AA1 시험에서는 빠르면 제 8주에 시작되었고, BRAVE AA2 시험에서는 제 12주에 시작되었다. 일관된 유효성은 대부분의 2차 평가변수들에서 관찰되었다.

하위군(성별, 연령, 체중, eGFR, 인종, 지리적 위치, 질병 중증도, 현재 원형 탈모증 에피소드 기간)에서 치료 효과는 제 36주에 전체 시험 집단들에서의 결과와 일치하였다.

· 제 52주까지의 유효성

이 약 투여 환자들에서 $SALT \leq 20$ 에 도달한 비율은 제 36주 이후 계속 증가하여 제 52주에 4mg 투여군 환자의 39.0%에 도달하였다. 제 52주에 베이스라인 질병 중증도 및 에피소드 지속 기간 하위집단에 대한 결과는 제 36주에 관찰된 결과 및 전체 시험 집단에서 관찰된 결과와 일치하였다.

- 용량 점감 하위 연구

BRAVE-AA2시험에서, 초회 무작위 배정 이후 이 약 4mg을 1일 1회 투여받고, 제 52주에 $SALT \leq 20$ 을 달성한 환자들은 이중 눈가림 방식으로 계속 1일 1회 4mg을 투여하거나 1일 1회 2mg으로 용량을 줄여 투여하도록 재무작위 배정되었다. 그 결과, 이 약 4mg을 유지한 환자의 96%와 이 약 2mg에 재무작위 배정된 환자의 74%가 제 76주에 그들의 반응을 유지한 것으로 나타났다.

④ 소아 특발성 관절염

소아 특발성 관절염에 대한 이 약의 임상 개발 프로그램은 완료된 핵심 3상 시험 1건(JUVE-BASIS)과 진행 중인 공개 라벨 안전성 장기 연장 시험 1건(JUVE-X)으로 구성된다. JUVE-BASIS 시험은 적어도 하나 이상의 전통적 합성 또는 생물학적 DMARD에 적절한 반응을 나타내지 않거나 내약성이 없는 2세 이상에서 18세 미만의 소아 특발성 관절염 환자에 이 약을 1일 1회 투여했을 때의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 최대 44주 위약 대조, 이중 눈가림, 무작위배정 탈락 설계 시험이다. 이 시험에는 국제 류마티스학 연합회(International League of Associations for Rheumatology, ILAR)의 기준에 따라 정의된 다발성 소아 특발성 관절염(RF 양성 또는 RF 음성), 확장성 소수 소아 특발성 관절염, 골부착부위염 관련 소아 특발성 관절염, 그리고 소아 건선성 관절염 환자가 포함되었다. JUVE-BASIS 시험에 참여한 환자는 JUVE-X 시험 등록에 적합하였다.

JUVE-BASIS 시험에서 환자들에게 이 약을 베이스라인으로부터 약 12주 동안 공개 라벨로 1일 1회 투여하였다. 성인에서의 4mg 용량과 동등한 수준의 노출을 얻기 위해서, 2세 이상에서 9세 미만의 환자에는 매일 2mg을, 9세 이상에서 18세 미만의 환자에는 매일 4mg을 투여하였다. 제12주에 각 환자의 치료에 대한 반응(PedACR30 반응률을 사용하여)이 검토되었다. 최소한 PedACR30 반응을 달성한 환자는 32주 이중 눈가림, 위약 대조 기간 동안 위약

또는 이 약을 동일한 용량으로 유지하도록 무작위 배정(1:1)되었다. PedACR30반응을 달성하지 못한 환자에는 JUVE-X 시험에 등록할 수 있는 선택지를 제공했다.

JUVE-BASIS 시험의 1차 유효성 평가변수는 이중 눈가림 탈락(Double blind withdrawal, DBW) 기간 동안 질병이 악화되기까지 소요되는 시간이다.

- 베이스라인 특성

총 220명의 환자가 JUVE-BASIS 시험에 등록되었다. 이 중 적합한 163명(74.4%)이 DBW 기간 동안 이 약(n=82) 또는 위약(n=81)에 무작위 배정되었다. 이 중 144명이 다발성 소아 특발성 관절염, 16명이 확장성 소수 소아 특발성 관절염, 50명이 부착부위염 관련 소아 특발성 관절염, 10명이 소아 건선성 관절염 환자였다.

JUVE-BASIS 시험의 시험대상자 평균 연령은 13년(표준편차 3.0)이었으며 69.1%가 여성이었다. 연령대별 환자수는 다음과 같았다: 6명(2세 이상 6세 미만), 9명(6세 이상 9세 미만), 30명(9세 이상 12세 미만), 175명(12세 이상 18세 미만).

모든 시험대상자의 소아 특발성 관절염 진단 후 기간은 평균 4년이었다. DBW 기간 동안 각 투여군의 병용 약물 사용은 유사했다(가장 흔하게 병용 투여된 전통적 합성 항류마티스 제제에는 메토틀렉세이트, 설파살라진, 레플루노미드가 포함됨). 총 127명(57.7%)이 베이스라인 시점에서 메토틀렉세이트를 투여받고 있었다.

- 임상 반응

JUVE-BASIS 시험에서 이 약을 투여받은 환자는 질병 악화까지의 시간이 위약 대비 유의하게 길었다. 또한, 이 약 투여군에서 DBW 기간 전반에 걸쳐 PedACR 30/50/70/90/100 반응을 달성한 환자의 수가 위약군 대비 더 많았다.

질병 악화까지의 시간과 PedACR 점수는 소아 특발성 관절염 아형과 배경적 특징(연령, 지리, 체중, 이전의 생물학적제제 사용, 메토틀렉세이트 또는 코르티코스테로이드의 병용투여)에서 전반적으로 일관되었으며, 전체 시험 집단의 결과와 일치하였다.

⑤ 소아 아토피 피부염

1건의 제 3상 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 16주 시험(BREEZE-AD-PEDS)에서 국소 코르티코스테로이드(TCS)와의 병용요법으로 이 약의 유효성과 안전성이 평가되었다. 이 시험에는 IGA 점수가 3점 이상, EASI 점수가 16점 이상, 그리고 BSA침범이 10% 이상으로 정의되는 중등도에서 중증 아토피 피부염 환자 483명이 포함되었다. 이전에 국소 치료제에 적절하지 않은 반응을 보였거나 내약성이 없는 전신 요법 대상인 2세 이상에서 18세 미만의 환자가 시험에 적합하였다. 모든 환자에게 저역가 또는 중간역가의 국소 코르티코스테로이드가 처방되었으며 시험 중 국소 칼시뉴린 저해제 사용이 허용되었다. 환자들은 위약 또는 이 약의 저용량, 중간용량, 고용량(성인 아토피 피부염 환자에서의 1mg, 2mg, 4mg 용량과 각각 동일한 수준의 노출을 야기하는)군에 1:1:1의 비율로 무작위 배정되었다. 이 시험은 최대 4년의 진행 중인 장기 연장시험을 포함한다.

- 베이스라인 특성

모든 투여군에 걸쳐 76%는 백인, 15%는 동양인, 그리고 3%가 흑인이었으며, 50%는 여성, 그리고 평균 연령은 12세로, 10세 이상이 72%, 10세 미만이 28%이었다. 시험대상자 중 14%가 6세 이하(28명(6세), 11명(5세), 16명(4세), 8명(3세), 5명(2세))였다. 시험대상자 중 38%의 베이스라인 IGA 점수는 4점(중증 아토피 피부염)이었고, 42%가 이전의 전신요법 경험이 있

었다. 베이스라인 EASI 점수 범위는 12.2점에서 70.8점, 베이스라인 주간 평균 가려움 수치 평가(Numerical Rating Scale, NRS) 점수는 10세 이상에서 5.5점(표준편차 2.6)이었다.

- 임상 반응

이 약 4mg 와 동등한 수준의 용량에 무작위 배정된 환자에서 제16주에 IGA 반응 0 또는 1 (일차 평가 변수), EASI75, 또는 가려움 NRS 점수 4점 이상의 개선에 도달하는 비율이 위약 대비 통계적으로 유의하게 컸다.

하위 그룹(체중, 연령, 성별, 인종, 질환의 중증도, 그리고 면역억제제를 포함한 이전의 치료)에서의 치료 효과는 전체 시험 집단의 결과와 일치하였다.

이 약 4mg와 동등한 수준의 용량에 무작위 배정된 환자에서 제4주에 가려움 NRS 점수 4점 이상의 개선에 도달하는 비율이 위약 대비 유의하게 컸다(다중성 보정함).

이 약 4mg와 동등한 수준의 용량 투여군에서 16주 동안의 국소 코르티코스테로이드 사용량(g) 중앙값이 위약 대비 감소하였고, 16주 동안의 국소 코르티코스테로이드 미사용 일수 중앙값(25일)이 위약 대비(11일) 증가함으로써, 병용 국소 코르티코스테로이드의 필요가 감소됨이 입증되었다.

3) 약동학적 특성

이 약의 경구 투여 후, 치료 용량 범위에서 전신 노출의 용량 비례적 증가가 관찰되었다. 이 약의 약동학(PK)는 시간과 관련하여 선형이다.

① 흡수

경구 투여 후, 이 약은 t_{max} 중앙값 약 1시간(범위 0.5 - 3.0 시간)으로 신속하게 흡수되며 절대 생체이용률은 약 79 % (CV= 3.94 %)이다. 음식물 섭취 시 노출이 최대 14% 감소하였고, C_{max} 가 최대 18% 감소하였고, t_{max} 가 0.5시간 지연되었다. 음식물과 함께 투여 시 노출에 임상적으로 관련이 있는 영향이 없었다.

② 분포

정맥내 주입 투여 후 평균 분포 용적은 76L였으며, 이는 이 약이 조직에 분포하는 것을 시사한다. 이 약은 혈장 단백질에 약 50% 결합한다.

③ 생체전환

이 약 대사는 CYP3A4에 의하여 매개되며, 10% 미만의 용량이 생체전환을 거치는 것으로 확인되었다. 혈장에서 정량 가능한 대사물은 없었다. 임상 약리 시험에서, 이 약은 주로 미변화 활성 성분으로 소변(69%) 및 대변(15%) 배설되었고, 단지 4가지의 미미한 산화 대사물이 확인되었으며(소변 3가지, 대변 1가지), 이들은 각각 용량의 약 5% 및 1%를 차지하였다. 시험관 내(in vitro)에서, 이 약은 CYP3A4, OAT3, Pgp, BCRP 및 MATE2-K의 기질이고, 수송체 OCT1의 임상적으로 관련성 있는 저해제 일 수 있다. 이 약은 임상적으로 관련 있는 농도에서, 수송체 OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 및 MATE2-K의 저해제가 아니다.

④ 소실

이 약의 주된 제거 기전은 사구체 여과 그리고 OAT3, Pgp, BCRP 및 MATE2-K를 통한 능동 분비에 의한 신장 소실이다. 임상 약리 시험에서는, 투여 용량의 약 75%가 소변으로 소실되었고, 용량의 약 20%가 대변으로 소실되었다.

류마티스 관절염 환자에서 평균 걸보기 청소율(CL/F) 및 반감기는 각각 9.42 L/hr(CV = 34.3%) 및 12.5시간(CV = 27.4 %)이었다. 류마티스 관절염이 있는 시험대상자의 항정상태에서의 C_{max} 및 AUC는 건강한 시험대상자에 비해 각각 1.4배 및 2.0배 높았다.

아토피 피부염 환자에서 평균 걸보기 청소율(CL/F) 및 반감기는 각각 11.2 L/hr(CV = 33.0%) 및 12.9시간(CV = 36.0 %)이었다. 아토피 피부염 환자들의 항정상태에서의 C_{max} 및 AUC는 류마티스 관절염에서 관찰된 것의 0.8배이다.

원형 탈모증 환자에서 평균 걸보기 청소율(CL/F) 및 반감기는 각각 11.0 L/hr(CV= 36.0%) 및 15.8시간(CV = 35.0 %)이었다. 원형 탈모증 환자들의 항정상태에서의 C_{max} 및 AUC는 류마티스 관절염에서 관찰된 것의 0.9배이다.

⑤ 신장에

신장 기능은 이 약 노출에 유의하게 영향을 미치는 것으로 나타났다. 경증 및 중등증 신장에 환자 대 정상 신장 기능 환자의 AUC 평균 비는 각각 1.41(90% CI: 1.15-1.74) 및 2.22(90% CI: 1.81-2.73)이다. 경증 및 중등증 신장에 환자 대 정상 신장 기능 환자의 C_{max} 평균 비는 각각 1.16(90% CI: 0.92-1.45) 및 1.46(90% CI: 1.17-1.83)이다. 투여 권장사항은 용법용량 항을 참조한다.

⑥ 간장에

경증 또는 중등증 간장애 환자에서 이 약의 약동학(PK)에 임상적으로 관련이 있는 영향이 없었다. 중증 간장애 환자에 대해서는 연구되지 않았다.

⑦ 소아

- 소아 특발성 관절염 환자에서의 약동학

2세 이상에서 18세 미만의 소아 환자에서 반감기는 8-9시간이다.

체중이 30kg 미만 및 30kg 이상인 소아 환자의 약물 노출량: 평균 연령이 8.1세(2.0세-16.0세)이고 체중이 30kg 미만인 환자의 AUC 및 C_{max} 는 각각 381h*ng/mL(CV = 76%) 및 62.1ng/mL(CV = 39%)이다. 평균 연령이 14.1세(9.0세-17.0세)이고 체중이 30kg 이상인 환자의 AUC 및 C_{max} 는 각각 438h*ng/mL(CV = 68%) 및 60.7ng/mL(CV = 30%)이다.

체중이 10kg 이상에서 20kg 미만 및 20kg 이상에서 30kg 미만인 환자의 약물 노출량: 평균 연령이 5.1세(2.0세-8.0세)이고 체중이 10kg에서 20kg 미만인 환자의 AUC 및 C_{max} 는 각각 458h*ng/mL(CV = 81%) 및 77.6ng/mL(CV = 38%)이다. 평균 연령이 10.3세(6.0세-16.0세)이고 체중이 20kg 이상에서 30kg 미만인 환자의 AUC 및 C_{max} 는 각각 327h*ng/mL(CV = 66%) 및 51.2ng/mL(CV = 22%)이다.

- 소아 아토피 피부염 환자에서의 약동학

2세 이상에서 18세 미만의 소아 환자에서 평균 반감기는 13-18시간이다.

체중이 30kg 미만 및 30kg 이상인 소아 환자의 약물 노출량: 평균 연령이 6.4세(2.0세-11.1세)이고 체중이 30kg 미만인 환자의 AUC 및 C_{max} 는 각각 404h*ng/mL(CV = 78%) 및 60.4ng/mL(CV = 28%) 이다. 평균 연령이 13.5세(6.2세-17.9세)이고 체중이 30kg 이상인 환자의 AUC 및 C_{max} 는 각각 529h*ng/mL(CV = 102%) 및 57.0ng/mL(CV = 42%)이다.

체중이 10kg 이상에서 20kg 미만 및 20kg 이상에서 30kg 미만인 환자의 약물 노출량: 평균 연령이 4.8세(2.0세-6.9세)이고 체중이 10kg에서 20kg 미만인 환자의 AUC 및 C_{max} 는 각각 467h*ng/mL(CV = 80%) 및 73.4ng/mL(CV = 21%)이다. 평균 연령이 7.5세(4.8세-11.1세)이고

체중이 20kg 이상에서 30kg 미만인 환자의 AUC 및 C_{max} 는 각각 363h*ng/mL(CV = 72%) 및 52.0ng/mL(CV = 21%)이다.

⑧ 기타 내인적 요인

성인 환자에서 체중, 연령, 성별, 인종, 및 민족성은 이 약의 약동학(PK)에 임상적으로 관련이 있는 영향이 없었다. 내적 요인이 약동학(PK) 파라미터(AUC 및 C_{max})에 미치는 평균 영향은 시험대상자간 약동학(PK) 변동성에 대체로 포함되었다. 따라서, 이들 환자 요인에 기반한 용량 조절은 필요하지 않다.

4) 비임상 안전성 자료

안전성 약리, 유전독성 및 발암 가능성에 대한 비임상 자료에 근거할 때 사람에게 대한 특별한 위험은 없을 것으로 나타났다.

림프구, 호산구, 및 호염구의 감소뿐 아니라 면역계 기관/조직의 림프 고갈이 마우스, 랫드, 및 개에서 관찰되었다. 개에서 모낭충증(옴)과 관련된 기회 감염이 인체 노출보다 약 7 배 상응하는 노출에서 관찰되었다. 마우스, 랫드 및 개에서, 인체 노출의 약 6-36배에 상응하는 노출에서 적혈구 파라미터의 감소가 관찰되었다. 랫드를 이용한 반복투여독성시험에서 인체 노출의 약 85배에 상응하는 노출에서 수컷의 경우 심장병증, 암컷의 경우 심근변성 및 과사가 관찰되었다.

랫드 및 토끼 생식 독성 시험에서, 이 약은 태자 성장/체중을 감소시키고 골격 기형을 유발하는 것으로 나타났다(각각 인체 노출의 약 10배 및 39배에 상응하는 노출). 랫드에서 인체 노출의 약 2배에 상응하는 노출에서 태아에 대한 유해한 작용은 관찰되지 않았다.

암수 랫드 통합 수태능 시험에서, 이 약은 전반적 교미 수행도를 감소시켰다(수태능 및 교미 지수 감소). 암컷 랫드에서 황체 및 착상 부위 수의 감소, 착상전 소실의 증가, 및/또는 배자의 자궁내 생존에 대한 유해 영향이 있었다. 수컷 랫드에서 정자형성(조직병리학 평가) 또는 정액/정자 평가변수에 대한 영향은 없었으므로, 전반적 교미 수행도 감소는 암컷에 대한 영향에서 비롯되었을 가능성이 높다.

이 약은 수유 중인 랫드의 유즙에서 검출되었다. 출생 전후 발생 시험에서, 인체 노출의 약 4배 및 21배에 상응하는 노출에서 출생자 체중 감소 및 출생 후 생존 감소가 각각 관찰되었다.

이 약을 어린 랫드에 투여 시 성장 및 뼈 측정치에 영향이 있었다. 출생 후 10일(사람 신생아에 해당)부터 출생 후 90일(사람 성인에 해당)까지 1~25mg/kg/day의 용량으로 경구투여했을 때, 5mg/kg/day 이상의 용량에서 전반적인 성장 감소(체중 증가의 감소) 및 뼈 크기 감소(즉, 대퇴골 및 경골 너비 및/또는 길이의 감소)가 발생했다. 1mg/kg/day 이상의 용량에서 기록된 방사선 촬영, 골 밀도 측정, 조직 병리학적 소견을 기반으로 한 해당 어린 랫드 연구에서 뼈에 대한 최대 무독성 용량은 확인되지 않았다. 해당 어린 랫드 연구에서 평가된 최저 용량(1mg/kg/day)은 AUC 기준으로 최대 사람 권장용량(MRHD)의 1.3배이다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온 보관(1~30℃), 제조일로부터 36개월

○ 제조원

수입(수입자), 한국릴리(유), 대한민국, 서울특별시 중구 후암로 98

전공정위탁제조(제조의뢰자), Eli Lilly Nederland B.V., 네덜란드, Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht

일부공정위탁제조(제조사), LILLY, S.A., 스페인, Avda. de la Industria, 30, 28108 Alcobendas, Madrid (1차 및 2차 포장)

일부공정위탁제조(제조사), Lilly del Caribe, Inc., 푸에르토리코, 12.6 KM 65th Infantry Road (PR01), Carolina, 00985(완제 제조(벌크제조))

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 바라시티닙, 수253-9-ND, Eli Lilly Kinsale Limited, Dunderrow, Kinsale, Co. Cork Ireland

1.4 허가조건

- **(위해성 관리계획)** ‘의약품의 품목허가·신고 심사 규정’ 제7조의2 제1항 제5호에 따른
위해성관리계획 제출 대상
- 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 관련 규정에 따라 정기적으로
보고할 것. <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2023.9.1.	-	-	-	-
보완요청 일자	2023.12.1.	2023.11.16.	2023.11.30.	2023.12.21.	-
보완접수 일자	2024.6.3.	2024.6.3.	2024.6.3.	2024.4.19.	-
최종처리 일자	2024.8.	-	-	-	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

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

구분 \ 제출자료		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	가	나				
			1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)															2)
2 새로운 효능군 의약품		○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	○	△	△	○	×	○	○
3 유효성분의 새로운 조성 또는 함량의 증감		○	※	※	△	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	×	×	○	○	×	×	×	×	×	×	△	○	×	×	○	×	○	○	주4
5 새로운 용법·용량 의약품		○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	△	△	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	△	×	△	○	×	○	○		
제출여부		○	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	-	-	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	
면제사유		2.가, 3.가 : DMF 등록자료로 같음																																	

○ 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) 가속시험자료

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: 올루미엔트정1밀리그램, 성분명: 바리시티닙)은 JAK 억제제이며, 성인 대상 '아토피 피부염 (Atopic Dermatitis, AD)'에서 소아로 적응증을 확대하고 '소아 특발성 관절염 (Juvenile Idiopathic Arthritis, JIA) 중 다발성 소아 특발성 관절염 (RF 양성 또는 음성 다발성 관절염, 확장성 소수 관절염), 골부착부위염 관련 관절염, 소아 건선성 관절염'에 대해 품목허가를 받고자 함
- 참고로, '바리시티닙'은 국내에 '류마티스 관절염, 아토피 피부염, 원형 탈모증'에 대해 허가되어 있음(제품명: 올루미엔트정2, 4밀리그램)
- 임상시험자료로 총 4건의 임상시험(1상 1건, 3상 2건, LTE 1건)이 제출되어 검토됨
- 2세 이상 18세 미만의 소아 환자에 대한 권장용량은 30kg 이상의 환자에서 1일 1회 4mg이며, 10kg 이상에서 30kg 미만의 환자에서 1일 1회 2mg임.
- 프로베네시드와 같이 강력한 유기 음이온 수송체 3(Organic Anion Transporter 3, OAT3) 저해제를 투여 중이거나, 크레아티닌 청소율이 30-60mL/min인 소아 환자의 권장용량은 30kg 이상에서 1일 1회 2mg, 10kg 이상 30kg 미만에서 1일 1회 1mg임.

[약어 및 정의]

CHAQ	Childhood Health Assessment Questionnaire
EQ-5D-Y	European Quality of Life 5-Abbreviations
ERA	Enthesitis related arthritis
ESR	erythrocyte sedimentation rate
hsCRP	high-sensitivity C-reactive protein
ILA	International League of Associations for Rheumatology
IgG	immunoglobulin G
JIA	Juvenile Idiopathic arthritis
JPsA	juvenile psoriatic arthritis
OAT3	Organic Anion Transporter 3
PedACR	Pediatric American College of Rheumatology
pJIA	Polyarticular course juvenile idiopathic arthritis
RA	rheumatoid arthritis
RF	Rheumatoid factor
TEAE	Treatment-emergent adverse event
VAS	visual analogue scale

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 올루미엔트정1밀리그램(바리시티닙)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 142(자격요법제(비특이성면역억제제를 포함))

- 토파시티닙은 야누스 키나제(JAK)군 (JAK1, JAK2, JAK3 및 TyK2) 키나제의 선택적 억제제임

1.2. 기원 및 개발경위

- 올루미엔트정1밀리그램(바리시티닙)을 2세 이상에서 18세 미만까지의 소아 아토피 피부염 및 소아 특발성 관절염[다발성 소아 특발성 관절염 (RF 양성 또는 음성 다발성 관절염, 확장성 소수 관절염), 골부착부위염 관련 관절염, 소아 건선성 관절염]의 치료에 사용하기 위해 신청함.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 소아 아토피 피부염 (Atopic Dermatitis, AD)
 - 소아, 청소년 및 성인의 AD는 가려움증, 피부 건조, 습진성 병변이 특징적으로 나타나는 흔하고 만성적으로 재발하며 증상이 심한 염증성 피부 질환임. AD의 임상적 발현은 성인과 소아 환자에서 전반적으로 비슷하지만, 피부 병변의 위치와 유형에는 약간 차이가 있을 수 있음
 - 가려움증은 AD의 주요 증상으로 가려움증-긁기 반복은 염증과 감염 가능성을 증가시켜서 AD의 악화를 초래할 수 있음. 또한, 심한 가려움증은 정서적 안녕과 수면에 영향을 주므로 QoL 저하와 연관되어 있음. 불규칙한 수면을 경험하는 소아는 불안과 우울, 사회적 문제, 주의력 문제, 비행 또는 공격적 행동을 나타낼 가능성이 더 높음. 또한 영향을 받는 소아에서 수면이 박탈되고 학업 및 사회적 상호작용에 지장이 나타남으로 인해 가족의 QoL도 심각하게 손상될 수 있음
- 소아 아토피 피부염의 치료
 - (국소 치료) AD는 전통적으로 장벽 기능 이상 및 면역 이상을 다루기 위한 연화제와 TCS(topical corticosteroid)로 치료해왔으나 소아는 체중:체표면적 비율이 더 크며, 이로 인해 같은 양의 국소 코르티코스테로이드를 적용하더라도 더 높은 수준으로 흡수됨. TCNI(topical calcineurin inhibitor)는 TCS에 대한 불충분한 반응 또는 불내약성이 있는 경우(이러한 경우, 타크로리무스 권장) 또는 TCS 치료가 바람직하지 않거나 불가능한 경우(이러한 경우, 피메크로리무스 권장)의 2세 이상 소아 환자에서 AD의 치료로 승인되었음. 치료 가이드라인은 소아 집단에서 TCNI의 사용을 권장해왔으나 이러한 권고는 민감한 피부 부위(예, 눈꺼풀)에 사용하는 것과 같은 특정한 임상적 상황에서 개인별 임상적 평가에 근거하여 사용하는 경우에 국한됨
 - (전신 치료) EU에서 소아 환자에게 사용하도록 승인된 AD 치료는 듀피젠트(두필루맷), 린버크(유파다시티닙) 및 아트랄자(트랄로키누맷)가 있음
- 소아 특발성 관절염(Juvenile Idiopathic Arthritis, JIA)
 - JIA는 RA와 별개의 질환이며, 16세 이전에 발병하고 6주 이상 지속되는 원인을 알 수 없는 관절염으로 정의됨. JIA의 원인과 발병기전은 아직 잘 알려져 있지 않지만, RA에서 확인된 몇 가지 면역학적 이상이 JIA에서도 공통적으로 나타남. JIA는 소아기의 가장 흔한 류마티스 질환을 대표하는 자가면역질환의 이질적 집합에 속하며 1000명의 소아 중 1명에 영향을 미치는 것으로 추정됨.
 - 국제 류마티스학 연합회(ILAR)의 기준에 따라 JIA는 상호 배타적인 7개의 카테고리로 분류됨: 전신 관절염(systemic arthritis), 소수 관절염 (oligoarthritis)(지속성 또는 확장성), RF-음성 다발 관절염(RF-negative polyarthritis), RF-양성 다발 관절염(RF-positive polyarthritis), 건선 관절염(JPsA), 부착부위염 관련 관절염(ERA), 미분류 관절염(undifferentiated arthritis).

- 다발성 JIA(Polyarticular course JIA, pJIA)는 발병 연령에 따라 임상 발현의 양상이 구별되는 경향이 있음. 10 세 미만의 저연령 소아는 종종 1개 또는 2개의 관절을 침범하는 소수관절형과 유사한 형태로 시작되며, 이후 질환이 진행되며 발병 후 첫 6개월 내에 5개 이상의 관절을 침범함. 고연령 소아는 발병 후 2-3개월 내에 손과 발의 여러 소관절이 침범하는, 다수의 관절에 상대적으로 신속한 염증의 발생을 경험함.
- 소아 JIA 환자의 25%-70%에서는 발병한 지 10년 후에도 여전히 활동성 관절염이 있으며, 40% 이상은 활동성 관절염이 있는 상태로 성인기에 진입함.
- 소아 특발성 관절염의 치료
 - pJIA 환자의 1차 치료로는 비스테로이드성 진통소염제(NSAIDs), 코르티코스테로이드, 그리고 합성 항류마티스 제제(cDMARDs)가 포함되지만, 상당수의 환자가 이러한 치료로 적절한 반응에 도달하지 못함.
 - 지난 20년 동안 에타너셉트, 아달리무맙, 아바타셉트, 토실리주맙을 포함하는 생물학적 제제가 소아 JIA 환자가 이용가능한 치료를 개선해왔으며, JIA에 대한 미국 류마티스 학회의 지침에도 이러한 약제가 JIA 치료에 적합하다고 명시되어 있음.
 - 그 외에 JAK 억제제인 토파시티닙이 미국에서 2세 이상의 pJIA (RF-양성 및 RF-음성 다발관절염 및 확장성 소수관절염) 환자 치료에 승인되었고, 유럽에서 cDMARD 치료에 반응하지 않는 2세 이상의 pJIA 및 JPsA 환자의 치료(단독 또는 메토트렉세이트와 병용투여)에 승인되었음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

<국외>

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

<국내>

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

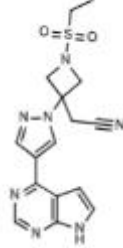
1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	화학명	구조식, 분자식	구조식
바시리티닙	2-(3-(4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(ethylsulfonyl)azetidin-3-yl)acetonitrile	C ₁₆ H ₁₇ N ₇ O ₂ S (MW 371.42)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

☒ 정상 ☒ 확인시험 시성치 (☐ pH ☐ 비선광도 ☐ 굴절률 ☐ 융점 ☒ 기타) 순도시험 (☒ 유연물질 ☒ 잔류용매시험 ☒ 중금속 ☐ 기타) ☒ 건조감량/강열감량/수분 ☒ 강열잔분/회분/산불용성회분 ☐ 특수시험 ☐ 기타시험 ☒ 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)

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

☒ 정상 ☒ 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

- DMF 등록자료로 같음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30℃/65% RH	블리스터 포장 (PVC/PE/PCTFE)	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성시험 결과는 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 발육기 랫드 시험(9000909)의 결과는 아토피 피부염 적응증의 승인을 위한 제출자료의 일부로 이전에 제공된 바 있으며, 신청 적응증에 대한 새로운 독성에 관한 자료는 없음.
- 1 ~ <12세 환자에게 바리시티닙을 투여하는 것을 뒷받침하는 발육기 랫드 시험(9000909)이 2017년에 완료되었음. 생후(PND) 10 - 90일부터 0, 1, 5, 25 mg/kg/day의 바리시티닙을 랫드에게 경구 위관으로 1일 1회 투여한 결과, 전반적 성장, 면역계, 뼈와 관련된 변화가 가장 두드러지게 나타났음. 전반적 성장 감소는 동시 대조군에 비해 상대적으로 체중이 더 낮고 체중 증가가 더 적은 점을 통해 입증되었음. 면역계와 관련하여, 말초 및 조직 림프구 수 감소, 림프 기관 중량 감소, 흉선, 비장, 림프절의 림프구 세포충실도 감소는 T 세포 의존성 항체 반응의 감소와 관련이 있었음. 면역 효과는 바리시티닙의 약리에 근거하여 예상된 것이었다. 고령 동물을 대상으로 한 6개월 반복투여 랫드 독성시험(T08-04-05 시험)에서도 성장(체중) 및 면역계에 대한 유사한 영향이 관찰되었음. 발육기 랫드 시험에서 관찰된 뼈에 대한 영향은 다음 항목을 포함함
 - 대퇴골두 및 경부의 변성/위축(배경 발생률 대비 발생률 증가)
 - 골수염과 이차성 골절이 있는 동물 1마리
 - 약간의 뼈 길이 및 골량 감소
 - 성장판이 정상인 상태에서 이차 골화 중심의 가속화된 성숙
- 랫드 또는 개를 대상으로 한 이전의 반복투여 독성시험에서 바리시티닙과 관련하여 골격에 대한 가시적 영향은 관찰되지 않았으며, 여기에는 최장 기간의 시험에서 거의 평생 노출된 경우가 포함되어 있음. 임상적 징후가 없다는 점과 골조직학적으로 확인된 점에 근거할 때, 골절이나 뼈 구조 변화의 증거는 없었음. 이러한 시험에 이용된 랫드와 개는 투여 개시 당시에 각각 대략 8주령 및 5-6개월령이었음. 이는 인간의 청소년기 동안 나타나는 골격 등의 주요 기관계 발달을 포함하는 연령임. 그러나 발육기 시험에서 확인된 결과의 대다수는 반복 투여 랫드 및 개 시험에 포함되지 않은 해부학적 부위 또는 평가변수로부터 입수된 것이므로 발육기 시험에

서 관찰된 영향과 직접 비교하는 것은 불가능함.

- 골격에 대한 영향은 랫드와 토끼의 배태자 발생(EFD) 시험과 랫드의 출생 전후 발생(PPND) 시험에서도 관찰되었음. EFD 및 PPND 시험에서 관찰된 구부러진 장골과 늑골은 발달 지연 또는 발달적 변화를 반영하며, 일시적이고 가역적인 것으로 나타났음. 이러한 발달 지연 또는 발달적 변화는 임상적으로 유의한 영향을 초래하는 영구적인 변화로 간주되지 않음. PPND 및 발육기 시험에서 관찰된 뼈에 대한 모든 영향은 관리 가능한 것 및/또는 임상적으로 유의하지 않은 것으로 간주되었음. 이러한 영향은 유해하지 않은 것으로 간주되었거나 가역적이었거나 임상적 노출에 비해 노출 배수가 큰 경우에 발생하였음.
- 진행 중이거나 계획되어 있는 모든 바리시티닙 소아 시험에서는 랫드에서의 발육기 시험에 근거하여 성장 및 뼈에 대한 영향의 이러한 잠재적 위해성을 모니터링하기 위해 추가적인 안전성 조치가 시행되었음(소아 AD 임상 개발 프로그램에 신체 성장(신장, 체중, BMI) 및 영상 검사(손목/손/손가락 X-선, 무릎 X-선) 평가가 포함되어 있으며 JIA의 경우 손/손목/손가락의 뼈와 관절을 평가하는 자발적 X-선 추가항목이 수반되어 있음)
- 올루미엔트정2, 4mg의 성인의 아토피 피부염에 대한 적응증 신청 시 제출한 자료
- PND 10 ~ 90 령 SD 랫드에 0, 1, 5, 25 mg/kg/day 용량의 바리시티닙을 경구로 투여한 독성시험(시험 9000909)에서 NOAEL은 1mg/kg/day, ≥ 5 mg/kg/day에서 체중 및 면역학적 영향에 대한 유해한 영향을, 25mg/kg/day에서 뼈에 대한 유해한 영향이 확인되었음. 이는 인체(성인 3상 AD 환자) 노출 대비 각 0.8-2.4 배, 4.3-13배, 24-62배 낮음.

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

- 해당 없음

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 해당 없음

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 해당 없음

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 해당 없음

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

- 해당 없음

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 해당 없음

4.2.4.2. 배·태자발생시험 (신약만 해당)

- 해당 없음

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 해당 없음

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- 해당 없음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 해당 없음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- 해당 없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 소아 투여 환자에 대한 안전성을 확인하기 위해 PND 10-90의 랫트에 바리시티닙을 투여하였으나 관찰된 골격에 대한 영향 등은 사람 노출 대비 고용량 등에서 관찰되어 임상적인 관련성은 낮았음. 다만, 장기간 투여 시에 미치는 영향에 대한 정보는 부족함. RMP 부족정보로 소아 환자 투여의 장기 안전성에 대한 위해성 완화 조치를 설정함

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 바리시티닙은 단백질 티로신 키나제 중 야누스 키나제(JAK)의 선택적 저분자 억제제이며, JAK2 및 JAK1에 대한 효력과 선택성을 가지고 있고 JAK3 또는 티로신 키나제 2(TYK2)에 대한 효력은 그보다 낮음. 단백질 티로신 키나제 중 JAK의 구성요소(JAK1, JAK2, JAK3, TYK2)는 사이토카인과 성장인자가 수용체와 결합한 이후의 신호전달에 있어서 중요한 역할을 함. 사이토카인과 성장인자의 비정상적 생산은 AD 및 JIA를 포함한 다수의 만성 염증성 질환과 관련이 있었음.

5.2. 효력시험

- 효력시험은 가능하면 관련 효능별, 시험항목별로 구분하여 작성하되, 시험모델명, 동물종, 투여경로, 투여용량, 결과 등을 제시하여 요약표를 작성한다.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 제출자료의 적합성 여부를 판단하고 적합한 자료를 요약표로 작성한다.

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 해당 없음

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 해당 없음

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- 해당 없음

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 해당 없음

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 해당 없음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 성인 대상 류마티스 관절염 및 아토피 피부염 치료제에서 소아로 적응증 확대를 위한 신청 건이므로 효력 시험자료를 포함한 별도의 약리시험자료는 요구되지 않음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- EMA TOC 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 4건, 1상(I4V-MC-JAGU), 소아 AD 환자 대상 3상(I4V-MC-JAIP), JIA 환자 대상 3상(I4V-MC-JAHV) 및 진행 중인 LTE(I4V-MC-JAHX)

6.3. 생물약제학시험

- 요약표

단계	시험 번호	시험목적	디자인	시험 대상자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
건강한 시험대상자를 대상으로 바리시티닙 현탁액과 상용 정제 제형을 비교하는 생물학적 동등성 및 음식물의 영향에 대한 시험 파트 A: 현탁제와 상용 정제 간 생물학적 동등성, 파트 B: 현탁액 제형으로 투여된 바리시티닙의 약동학에 대한 음식물의 영향								
1상	I4V-MC-JAGU	현탁액과 상용 정제 간 생물학적 동등성 확인	단일기 관, 공개, 파트 A: 3기간, 무작위,	건강한 시험 대상자 (총 42명, 파트 A : 24, 파트 B : 18)	파트 A: 바리시티닙 4mg 경구 물 또는 물 없이 (시판 4mg 정제 vs 2mg/ml을 2ml 씩 2회)		• 파트 A 물이 없는 현탁액 제형(T1)과 물과 함께한 현탁액 제형(T2)은 모든 파라미터에 대해 기하 LS 평균 비율에 대한 CI(95% CI)가 모두 구간(0.80, 1.25) 내에 완전히 포함되었으므로 AUC 및 Cmax를 기준으로 상용 정제(R)와 생물학적 동등성이 있는 것으로 나타났음. • 파트 B	

단계	시험 번호	시험목적	디자인	시험 대상자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
			교차		파트 B: 바리시티닙 4mg 경구 식이 또는 공복 (2mg/ml을 2ml씩 2회)		1회 투여 현탁액 제형으로 투여된 바리시티닙의 Cmax는 공복 상태에 비해 식후 상태에서 32.5% 더 낮았음. 바리시티닙 tmax 중앙값은 공복 상태에 비해 식후 상태에서 2시간(시험대상자 내 차이의 중앙값을 계산하여 도출됨) 이후에 나타났음. 그러나 AUC를 기준으로 한 바리시티닙에 대한 전반적 노출은 공복 상태와 식후 상태에서 유사했음.	

6.4. 임상약리시험

- 3상 시험 JAHV의 안전성/PK 평가 기간에 전혈 샘플을 수집하여 JIA 소아 환자를 대상으로 바리시티닙의 PK와 PD를 평가했음.
- 안전성/PK 도입 기간 동안, 바리시티닙 4 mg을 투여 받은 12-18세 및 9-12세 소아 환자와 2 mg을 투여 받은 6-9세 및 2-6세 소아 환자에서 관찰된 농도 자료는 1일 1회 4 mg을 투여한 성인 RA 환자에서의 바리시티닙 노출과 전반적으로 일치하였음.
- 소아 JIA 환자의 걸보기 전신 청소율(CL/F)과 걸보기 총 분포용적(V/F)은 체중이 감소함에 따라 감소하는 것으로 나타났음
- 3상 시험 JAIP의 이중눈가림 시험 시작 전 고용량(2-10세의 경우 2 mg, 10-18세의 경우 4 mg)에서의 바리시티닙 노출을 확인하기 위한 소수의 환자를 대상으로 2주간의 공개 시험이 포함됨
- 바리시티닙 4 mg을 QD로 투여한 10세에서 18세 미만의 소아대상자 및 바리시티닙 2 mg을 QD로 투여한 2세에서 10세 미만의 소아대상자에서 관찰된 농도 자료는 4 mg을 QD로 투여받은 성인 AD 대상자에서의 바리시티닙 노출과 유사했음
- 소아 AD 환자의 걸보기 전신 청소율(CL/F)과 걸보기 총 분포용적(V/F)은 체중이 감소함에 따라 감소하는 것으로 나타났음
- (PK에 대한 체중의 영향) 소아 집단에서 연령과 체중 간 밀접한 상관관계가 있었음. 체중은 생리학적으로 더 관련성 있는 환자 요인이므로, 투여를 위한 최적의 체중 컷오프 값을 확인하기 위해 체중이 Cmax 및 AUC에 미치는 영향을 추가로 평가했음.
- 연령군별 투여와 비교 시, 체중이 30 kg 이상인 환자의 경우 4 mg QD 그리고 체중이 30 kg 미만인 환자의 경우 2 mg QD에서 결과적으로 도출된 노출 추정치(AUC 및 Cmax)는 성인 RA 환자의 4 mg QD에서의 노출과 더 유사함.

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

- 해당 없음

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당 없음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당 없음

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 해당 없음

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 해당 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 소아 아토피 피부염
 - 자료 마감 시점에 모든 시험대상자가 24주 이상 바리시티닙 투여를 완료했으며, 제출된 CSR Addendum 1 (cutoff date: '22.06.20.)에 24주 시점까지의 유효성 결과와 최대 3년 안전성 결과가 포함되어 있음

단계	시험 (번호)	목적	설계	대상자	투여용량	투여기간	평가항목
중등증에서 중증 아토피 피부염 소아 환자를 대상으로 바리시티닙의 약동학, 유효성 및 안전성을 평가하는 제3상, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행군, 외래환자시험							
3상 *진행 중	I4V-MC-J AIP	PK, 안전성·유효성	다기관, 무작위, 이중눈가림, 위약 대조, 평행군	중등증에서 중증 아토피 피부염 소아 환자 516명 (공개 33명, 이중눈가림 483명)	<공개> ·2- <10세: 바리시티닙 2 mg QD ·10- <18세: 바리시티닙 4 mg QD <이중눈가림> ·2- <10세: 위약 혹은 바리시티닙 0.5, 1, 2 mg QD ·10- <18세: 위약 혹은 바리시티닙 1, 2, 4 mg QD	<공개> 2주(반복) <이중눈가림> 16주 (위약대조)+ 최대 4년 (연장)	<안전성> 이상반응 및 내약성 등 <약동학> PK 파라미터 <유효성> 제16주에 ≥2점 개선을 동반하여 IGA 0 또는 1을 달성한 대상자의 비율 등

- 소아 특발성 관절염

단계	시험 번호	시험목적	디자인	시험 대상자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	시험결과
2세에서 18세 미만 연령의 소아 특발성 관절염 (JIA) 환자를 대상으로 한 경구 바리시티닙의 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 탈락, 안전성 및 유효성 시험								
3상	I4V-M (일차) C-JAH JIA V	소아에서 위약 대비 바리시티 닙의 유효성 평가	3개 기간, 제3상, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 탈락, 안전성 및 유효성	2세에서 18세 미만 연령의 소아 특발성 관절염 (JIA) 환자 등록: 220 완료: OLLI 163 DBW 87	위약 경구 정제 바리시티닙 경구 정제 또는 경구 현탁액 - 연령별 용량 9 ≤ <18세 : 4mg 1일 1회 2 ≤ <9세 : 2mg 1일 1회 - 연령별 제형 6세 미만 : 현탁액,		[평가항목] • 유효성 - 일차: DBW 기간 시작에서부터 DBW 기간 종료까지 질환 발적까지의 시간 (JIA에 대한 여섯 가지 PedACR 핵심 기준 중 최소 세 가지에서 30% 이상 악화 및 한 가지 이하의 기준에서 30% 이상 개선으로 정의된 발적) • 안전성 - 이상반응, 임상실험실 검사, vital signs 등 [시험결과] • 유효성 - 일차: 위약을 투여 받은 환자와 비교하여, 바리시티닙을 투여	

단계	시험 번호	시험목적	디자인	시험 대상자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	시험결과
			시험		6 ≤ <12세 : 현탁액 또는 정제 12세 이상: 정제 *2, 4mg 정제, 2mg/ml 현탁액		받은 환자가 질환 발적을 경험할 가능성은 유의하게 낮았음 (HR = 0.241, p-값 <.001). • 안전성 Table JAHV.5.26. Summary of Adverse Events	
1세에서 18세 미만의 소아 특발성 관절염 (Juvenile Idiopathic Arthritis) (JIA) 환자를 대상으로 바리시티닙의 장기 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 제3상 다기관 시험								
3상	I4V-M C-JAH X	(일차) JIA 또는 sJIA 환자에서 바리시티 닙의 장기 안전성 및 내약성을 평가하기 위해	2개 기간, 다기관, 장기 연장	시험 JAHV 또는 JAHU에 참여한 환자 등록: 199	바리시티닙 경구 정제 또는 경구 현탁액 1일 1회 - 연령별 용량 9 ≤ <18세 : 4mg 1일 1회 2 ≤ <9세 : 2mg 1일 1회 - 연령별 제형 6세 미만 : 현탁액, 6 ≤ <12세 : 현탁액 또는 정제 12세 이상: 정제		[평가항목] • 안전성 : TEAE, AESI, SAE, 임상시험 의약품 중단, 활력 징후 등 • 유효성(264주 까지) : 원 시험의 베이스라인을 사용하여 PedACR30/50/70/90/100 반응률을 달성한 환자의 비율, - 현재 시험의 베이스라인에서 PedACR30/50/70/90/100 반응률을 유지한 환자의 비율, - 원 시험의 무작위 배정 시점으로부터 PedACR30/50/70 /90/100 응답률의 지속성을 입증한 환자의 비율 등 [시험결과] • 안전성 - 153명의 환자 (76.9%)가 1건 이상의 TEAE를 보고하였음. 대부분의 TEAE 중증도는 경증 또는 중등중이었음.. 가장 흔하게 보고된 TEAE는 코로나바이러스 질환 2019 (COVID-19), 비인두염, 두통, 및 상기도 감염이었음. - 사망은 발생하지 않음. - 총 14명 (7.0%)의 환자가 1건 이상의 중대한 이상사례 SAE를 보고하였음. 대부분의 SAE는 근육력 및 결합 조직 장애 기관계 대분류 (n = 5, 2.5%)에서 보고되었고, 위장관 장애 기관계 대분류 (n = 4, 2.0%)가 그 뒤를 이었음. • 유효성 - PedACR 30/50/70/90/100 반응률을 보이는 환자의 비율은 제0주에서부터 제108주까지 증가함. - 0주에서부터 120주까지의 기간 동안, PedACR30/50/ 70/90/100 반응을 유지한 환자의 비율은 79% (범위: 79.5% 내지 100%)를 넘었으며, 비결측치를 가지고 있는 환자는 (Nx) ≥5임. - 0주에서부터 120주까지의 기간 동안, PedACR30/50/70/ 90/100 반응의 지속성을 입증한 환자의 비율은 50% (범위: 50.0% 내지 100%)를 넘었으며, 비결측치를 가지고 있는 환자는 (Nx) ≥5임 등	

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

<소아 아토피 피부염>

(1) 시험 설계

- 제3상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 다기관, 평행군, 안전성 및 유효성 시험
 - 5주 스크리닝 기간
 - 2주 공개 PK 유도기간
 - 16주 이중눈가림 치료기간
 - 최대 4년 장기 연장기간
 - 치료 후 4주 추적 관찰기간

(2) 시험 대상자

- 선정·제외 기준

주요 선정기준	주요 제외기준
Investigators enrolled participants who met the following criteria at screening: ① Children aged 2 to <18 years with moderate-to-severe AD for • 12 months or more in participants 6 years and older, and • at least 6 months in children aged 2 to <6 years. ② Moderate-to-severe AD including all of the following: • EASI score ≥ 16 at screening (Visit 1) and at Visit 2 • IGA score of ≥ 3 at screening (Visit 1) and at Visit 2, and • $\geq 10\%$ of BSA involvement at screening (Visit 1) and at Visit 2. ③ Documented history of • inadequate response to TCS, and • inadequate response or history of intolerance to TCNI. In regions where TCNI are not available or not recommended by treatment guidelines only a documented history of inadequate response or intolerance to TCS should be required. ④ Agreed to discontinue use of excluded medications or treatments prior to Visit 2 as specified in the study protocol. ⑤ Applied emollients daily for at least 14 days prior to Visit 2 and agreed to use emollient daily throughout the study. ⑥ Provided informed consent and appropriate assent	The protocol excluded participants who met the following criteria at screening: ① were experiencing or had a history of other concomitant skin conditions (e.g., psoriasis or lupus erythematosus) that would interfere with evaluations of the effect of study medication on AD ② had a history of erythrodermic, refractory, or unstable skin disease requiring frequent hospitalisations or intravenous treatment for skin infections ③ had a history of eczema herpeticum within 12 months prior to screening or had a history of 2 or more episodes of eczema herpeticum in the past ④ had any serious concomitant illness that is anticipated to require the use of systemic corticosteroids or otherwise interfere with study participation, or require active frequent monitoring (e.g., unstable chronic asthma) ⑤ had a positive test for viral hepatitis (B and C) as defined in the protocol.

as required by ERBs.	
----------------------	--

(3) 시험 방법/투여 방법

- 위약, 바리시티닙 저용량, 중간 용량, 혹은 고용량에 1:1:1 비율로 무작위 배정되어 1일 1회 경구 투여, 저역가 및 중간 역가의 국소 코르티코스테로이드의 사용이 허용됨

(4) 평가변수

- 일차 평가변수
 - 제16주에 ≥ 2 점 개선을 동반하여 IGA(Investigator's Global Assessment)* 0 또는 1을 달성한 대상자의 비율
*연구자가 직관적으로 중증도를 0~4점으로 판정하는 방법으로, 0(깨끗함), 1(거의 깨끗함), 2(경증), 3(중등증), 4(중증)로 판정
- 이차 주요 평가변수
 - 제16주에 EASI* 75% 개선을 달성한 환자 비율(EASI75), 제16주에 EASI 90% 개선을 달성한 환자 비율(EASI90), 제16주에 SCORAD** 75% 개선을 달성한 환자 비율(SCORAD75), 제1, 2, 4, 16주에 가려움증 NRS(numerical rating scale) 4점 개선을 달성한 환자 비율
*머리/목, 상지, 몸통, 하지의 4개 부위에서 홍반, 부종, 찰상, 태선화의 심한 정도와 침범 면적을 평가(0~72점) 하는 도구
**6가지 증상(건조, 홍반, 부종, 찰상, 태선화, 삼출)의 심한 정도, 침범한 피부면적, 주관적인 가려움증과 수면장애의 항목을 합산해서 평가

(5) 시험 모집단

- (인구학적 정보) 전반적인 베이스라인 인구학적 정보와 질병 상태의 특성은 투여군 및 연령군 간에 적절한 균형을 이루었음
- 위약 대비 바리시티닙 중용량군 혹은 고용량군의 우월성을 입증하기 위해 10-<18세 320명과 2-<10세 120명을 포함한 총 440명(1:1:1 무작위배정, >95% power, 2-sided alpha 0.05)의 시험대상자가 필요하며, 시험대상자 수 산출 시 성인 AD 환자 대상 임상시험 결과를 기반으로 예측한 일차 평가변수(IGA0/1) 결과는 위약군 10%, 중용량군 25% 및 고용량군 30%임
- 연령별 바리시티닙 고용량군(2-<10세 0.5mg 및 10-<18세 1mg), 중용량군(2-<10세 1mg 및 10-<18세 2mg) 및 저용량군(2-<10세 2mg 및 10-<18세 4mg)은 통합하여 분석되었음

	PK lead-in	ITT 분석군 (16주 위약대조)	안전성 분석군	Extended BARI (16주 위약대조 후 이중눈가림 유지)	All BARI (PK lead-in 포함)
전체	33	483	482	482	466
10-<18세	20	350	349	369	333
2-<10세	13	133	133	133	133

- (이전 치료 이력) 거의 모든 대상자에게 TCS 사용(99%) 또는 TCNI 사용(85%) 이력이 있었음

(5) 임상시험 결과-유효성

- 1차 유효성 평가변수: 바리시티닙 고용량은 제16주에 IGA 0/1을 달성한 환자 비율에서 위약에 비해 통계적으로 유의한 개선을 달성하여 시험의 일차 평가변수를 충족하였음. 위약 대비 개선은 4주 시점에 시작되었고 ($p<.05$) 16주까지 지속되었으며, 제16주에는 중복도를 보정한 상태에서 통계적으로 유의하였음
 - 바리시티닙 중간 용량 및 저용량은 제16주에 위약과 비교하여 통계적으로 유의한 개선을 달성하지 못했음
 - (하위군 분석) 일차 평가변수(제16주에 ≥ 2 점 개선을 동반한 IGA 0/1)에 대한 하위군 분석에서는 다음을 포함한 몇몇 하위군 간에 일관된 반응이 나타났음:
 - 연령
 - 체중
 - 지리적 지역
 - TCS/TCNI에 대한 불충분한 반응 또는 불내약성
 - 이전의 전신요법 이용
 - 베이스라인 질병 중증도
 - 기타 아토피성 질환
 - (장기 유효성) 제16주에 이중눈가림 임상시험용 의약품을 유지한 반응자 및 부분 반응자(IGA 0, 1, 2에 해당하고 이전에 구제요법을 받지 않은 경우)에서 다음과 같은 사항이 관찰되었음:
 - 위약 또는 바리시티닙 중간 용량을 투여받은 대상자들은 지속적으로 개선을 나타내어, 제20주와 제24주에 IGA 0/1 반응을 달성한 대상자의 비율이 증가하였음
 - 하지만 제20주 및 24주에 IGA 0/1 반응을 달성한 대상자의 비율은 다른 모든 투여군에 비해 바리시티닙 고용량을 투여받은 대상자에서 여전히 더 높았음
- 주요 2차 유효성 평가변수:
 - ① EASI75
 - 바리시티닙 고용량은 ITT 집단에서 제16주에 위약에 비해 EASI75의 통계적으로 유의한 개선을 달성하였음. 위약 대비 개선은 2주 시점에 시작되었고($p\leq .001$) 16주까지 지속되었으며, 제16주에는 중복도 보정 하에 통계적으로 유의하였음. 바리시티닙 중간 용량 및 저용량은 제16주에 위약과 비교하여 통계적으로 유의한 개선을 달성하지 못했음
 - ② EASI90
 - 바리시티닙 고용량은 ITT 집단에서 제16주에 위약에 비해 EASI90의 통계적으로 유의한 개선을 달성하였음. 바리시티닙 중간 용량 및 저용량은 제16주에 위약과 비교하여 통계적으로 유의한 개선을 달성하지 못했음
 - ③ SCORAD75
 - 바리시티닙 고용량은 ITT 집단에서 제16주에 위약에 비해 SCORAD75의 통계적으로 유의한 개선을 달성하였음. 바리시티닙 중간 용량 및 저용량은 제16주에 위약과 비교하여 통계적으로 유의한 개선을 달성하지 못했음
 - ④ 가려움증 NRS(≥ 10 세 소아)
 - 제3주부터 시작하여 제16주까지 지속되는 가려움증 NRS의 4점 이상 개선을 나타낸 대상자의 비율에 있어서 바리시티닙 고용량은 위약에 비해 더 큰 개선을 달성하였으며($p<.05$), 제4주와 16주 시점은 중복도 보정 하에

통계적으로 유의하였음(ITT 집단). 바리시티닙 중간 용량 및 저용량은 제1, 2, 4, 16주에 위약과 비교하여 통계적으로 유의한(중복도 보정) 개선을 달성하지 못했음

- 기타 유효성 평가변수:

- ① 국소 코르티코스테로이드의 병용

- 위약에 비해 바리시티닙 고용량 투여 시에 16주동안 TCS 사용량(g)의 평균 감소가 있었고 16주동안 TCS를 사용하지 않은 평균 일수가 위약(28일, $p<.05$)에 비해 바리시티닙 고용량 투여 시(40일)에 더 길었던 점으로 입증되었듯이, 바리시티닙 고용량은 TCS 병용의 필요성을 감소시켰음

- ② 아토피 피부염 수면 척도(≥ 10 세 소아)

- 자가 평가를 완료한 10세 이상 대상자에서 위약에 비해 바리시티닙 고용량 투여 시에 제4주부터 제16주까지 (제6주 제외) 잠드는 능력(ADSS 항목 1)의 개선이 관찰되었음($p<.05$). 중간 용량 또는 저용량의 바리시티닙에서는 개선이 나타나지 않았음

- ③ 기타 삶의 질 척도(≥ 10 세 소아)

- 제16주에 중복도를 보정하지 않은 몇 가지 추가적인 이차 환자보고 결과(PRO) 및 QoL 평가에서 바리시티닙 고용량은 위약에 비해 더 큰 개선($p<.05$)을 달성하였음:
 - ≥ 10 세 대상자에서 16주 시점에 대상자가 평가한 질병 중증도(PGI-S-AD)의 감소
 - 16주 시점에 대상자의 AD가 가족에게 미치는 영향(DFI)의 개선
 - 16주 시점에 간병인에서 업무 생산성(전반적인 업무 손실/결근 + 프리젠테이션) (WPAI-AD-CG)의 개선
 - 16주 시점에 간병인에서 일상생활 지장(WPAI-AD-CG)의 개선

- 노출-반응 관계

- 제16주에 체중이 30 kg 미만인 환자 또는 30 kg 이상인 환자에서 일차 및 주요 이차 평가변수에 대해 명확한 용량 E-R 관계가 관찰되었음:
 - IGA 점수 0 또는 1(2세 이상 18세 미만의 환자)
 - EASI75(2세 이상 18세 미만 환자)
 - 가려움증 NRS(10세 이상 18세 미만 환자)
 - 제안된 투여 체중 범위(30 kg 이상 또는 30 kg 미만)에 따라 정렬된 자료를 이용하여 IGA 0/1 및 EASI75에 대한 E-R 관계를 평가했을 때, E-R 관계는 전체 집단의 경우와 유사함

(5) 임상시험 결과-안전성

- 안전성 분석대상군

- ① 위약 대조 분석군(PC BARI AD Peds)
 - ② 연장 투여 비교 분석군(Ext BARI AD Peds)
 - ③ 전체 분석군(All BARI AD Peds)

- 이상사례

- ① AEs

- All BARI AD Peds 분석대상군에서 >5%의 빈도로 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 다음과 같았음:

- COVID-19
- 비인두염
- 여드름
- 두통
- 상기도감염
- 발열
- 복통

② 사망

- 보고되지 않음

③ 중대한 이상반응(SAEs)

- 위약 대조 기간에 보고된 SAE는 거의 없었으며, 위약군에서의 빈도(4.1%)는 BARI 통합군(1.1%)과 BARI 고용량군(0.8%)보다 수치상으로 더 높았음. BARI 통합군에서는 1명을 초과하는 대상자에서 SAE가 보고된 SOC가 없었던 반면 위약군에서는 3명의 대상자가 피부 및 피하조직 장애 SOC에 해당하는 SAE를 보고하였으며 이들 3명 모두 아토피 피부염의 SAE를 보고하였음
- PC 및 Ext BARI AD Peds 분석대상군에서 SAE의 용량 관련 경향은 없었음. All BARI AD Peds 분석대상군에서 22명(4.7%, IR: 4.2)의 대상자가 SAE를 보고했으며, 대부분의 SAE가 감염 및 기생충 감염 SOC에 해당하였음(IR: 1.3). 1명을 초과하는 대상자에서 보고된 PT는 다음과 같음: 아토피 피부염(n=3, IR: 0.6), 안과 단순포진(n=2, IR: 0.4), 단순포진(n=2, IR: 0.4)

④ 영구 중단을 초래한 이상사례

- 위약대조 기간에 임상시험용 의약품의 영구중단을 초래한 이상사례는 거의 없었으며, 그 빈도는 BARI 통합군(0.6%)과 BARI 고용량군(0.8%)보다 위약군(1.6%)에서 수치상으로 더 높았음. PC 및 Ext BARI AD Peds 분석대상군에서 시험치료의 영구중단을 초래한 이상사례의 용량 관련 경향은 없었음
- All BARI AD Peds 분석대상군에서 10명의 대상자(2.1%, IR: 1.9)가 바리시티닙의 영구중단을 초래한 이상사례를 경험했으며, 1명을 초과하는 대상자가 보고한 PT는 다음과 같음: 대상포진(n=2, IR: 0.4), 두통(n=2, IR: 0.4), 아토피피부염(n=2, IR: 0.4)

⑤ 특별 관심대상 이상사례

- 기회감염을 포함한 감염 : 위약대조 기간에 투여 후 발생한 감염을 1건 이상 보고한 시험대상자의 비율은 BARI 통합군(27.5%), BARI 고용량군(25.8%), 위약군(28.7%) 간에비슷하였음. PC 및 Ext BARI AD Peds 분석대상군에서 감염의 용량 관련 경향은 없었음. All BARI AD Peds 분석대상군에서 5%를 초과하는 대상자로부터 보고된, 투여 후 발생한 감염은 COVID-19, 비인두염, 상기도감염이었음. All BARI AD Peds 분석대상군의 대상자 1명(0.2%, IR: 0.19)에서 기회감염(파종성 대상포진 감염)이 확진되었음
- 크레아틴 포스포키나제 증가 : PC BARI AD Peds 분석대상군의 모든 투여군 전반에서 CPK 증가가 관찰되었으며, 모든 CTCAE grade 증가의 빈도는 위약에 비해 바리시티닙 투여 환자에서 수치상으로 더 높았음. 그

리나 CTCAE Grade 3 이상 증가의 경우, 모든 투여군에서 빈도가 비슷하였음. PC 및 Ext BARI AD Peds 분석대상군에서 CPK 증가의 용량 관련 경향은 없었음. 전반적으로 All BARI AD 분석대상군에서 대부분의 CPK 증가는 CTCAE Grade 1 및 2로의 증가였음

- 혈액학적 변화 : 모든 투여군 전반에서 호중구, 림프구, 헤모글로빈의 감소에 상응하여 임의의 CTCAE grade 로 범주가 변동된 것이 관찰되었음. 호중구 또는 림프구의 경우, 임상적으로 유의한 비정상 수치(CTCAE Grade 3 이상)로의 범주 변동에 대해 용량과 관련된 경향은 관찰되지 않았음. 헤모글로빈의 경우, 시험에서 임상적으로 유의한 비정상 수치(CTCAE Grade 3 이상)로의 범주 변동이 나타난 증례가 없었음. PC BARI AD Peds 분석대상군에서 혈소판 수가 ≤ 600 billion/L에서 >600 billion/L로 증가한 빈도는 위약에 비해 바리시티닙 투여 환자에서 수치상으로 더 높았지만, 이는 소수의 증례에 근거한 관찰임. 호중구 수가 <1000 cells/mm³로 감소한 빈도의 경우, 성인 RA, AD, AA 적응증에 대한 통합자료의 바리시티닙 4 mg 군(0.4%)에서는 흔하지 않았던 것에 비해 PC BARI AD Peds 분석대상군의 고용량 군(바리시티닙 4 mg 등가 용량)(1.7%)에서는 흔했음
- 간 검사 이상 : 임상적으로 유의한 아미노전이효소 증가의 증거는 없었음. 바리시티닙을 투여한 대상자 중 PC BARI AD Peds 및 Ext BARI AD peds 분석대상군에서 ALT 또는 AST가 $\geq 3x$ ULN으로 증가한 경우는 없었음. PC BARI AD Peds 및 Ext BARI AD Peds 분석대상군에서 임상적으로 유의한 비정상적인 TBL 및 ALP 수치 증가로의 범주 변동을 경험한 대상자는 거의 없었으며, 빈도와 IR은 투여군 간에 비슷하였고 용량과 관련된 경향은 관찰되지 않았음. All BARI AD Peds 분석대상군에서 AST 및 ALT가 $\geq 3x$ ULN으로 증가한 경우는 여전히 흔하지 않았음. TBL이 $\geq 2x$ ULN으로 증가한 경우는 길버트증후군에 부합하는 것으로 보였으며, ALP가 $\geq 2x$ ULN으로 증가한 경우는 정상적인 생리학적 성장 과정과 관련이 있는 것으로 보였음. Hy 법칙의 실험실적 기준을 충족한 시험대상자는 없었음
- 임상실험실 평가 : 특별 관심대상 AE로 간주되지 않는 실험실 매개 변수에는 화학, 혈액학, 면역글로불린, 뇨 분석의 분석 물질이 포함됨. 이러한 분석 물질 중에서 투여 후 발생한 높거나 낮은 수치 또는 투여 후 발생한 비정상 수치가 투여군 간에 임상적으로 의미 있는 차이를 나타낸 경우는 없었음
- 활력징후 및 신체검사 소견 : 활력징후(수축기혈압, 이완기혈압, 맥박)에서 임상적으로 의미 있는 결과는 나타나지 않았으며 모든 투여군에서 베이스라인 대비 평균 변화가 적었음. 비정상을 나타낸 대상자의 비율은 투여군 간에 비슷하였음
- 성장 및 발달 : 신체 성장(신장, 체중, BMI) 및 영상 검사 결과에 대한 평가에서 바리시티닙 투여와 관련하여 임상적으로 의미 있는 관찰사항은 나타나지 않았음
- 평가 방법
 - 신체 성장 평가 : 체중은 시험 기간동안 매 방문 시 측정되었고 신장은 베이스라인, 제16주 및 이후 12주마다 측정되었으며 BMI는 신장을 측정한 시점에 대해 산출되었음. 체중, 신장 및 BMI는 연령 및 성별이 일치하는 또래와 비교하여 분석되었음(CDC 표준성장자료[CDC 2000])
 - 영상 검사 평가 : 손목/손/손가락 X-선 영상은 베이스라인, 제16주 및 이후 6개월마다 수집했음. 건강한 소아에서 골 연령과 실제 연령은 비슷할 것으로 예상되며, 개별 환자에서 골 연령과 실제 연령이 2년 이상

차이가 나면 정상 범위를 벗어난 것으로 간주됨. 무릎 X-선 영상은 임상시험계획서 변경 승인 후 6개월마다 평가되었음

- 기타 성장 평가 : 전두후두부 둘레는 3세 미만의 환자에 대해서만 측정했고, 베이스라인, 제4주 및 제4주시점 이후 환자가 3세가 될 때까지 매 방문 시 측정했음. 독일에서는 규제 당국의 요청에 따라 경골 길이를 측정했으며, 독일에 등록된 6명의 대상자에서 이를 측정했음. 대상자/부모가 절차에 동의한 경우 무릎 X-선 영상 대신 무릎 MRI가 허용되었으며 이 시험에서 무릎 MRI를 수집한 대상자는 2명이었음. 여아 환자의 초경 시 연령은 초경일(시험 참여 전 또는 시험 중)과 생년월일을 기준으로 산출되었음
- 평가 결과, 모든 신체적 성장 매개 변수(신장, 체중, BMI)에 대해 관찰된 백분위수 및 Z 점수의 분포는 시험기간동안 일관성있게 유지된 것으로 나타남. 또한 백분위수 또는 Z 점수의 변화는 시험에서 시간이 지나도 평균적으로 0 또는 0에 가까운 수준을 유지하였다. 시험대상자들은 평균적으로 자신의 평균 베이스라인 백분위수와 일치하는 성장 속도를 유지하였음. 즉, 평균 성장 백분위수(연령 및 성별이 일치하는 또래와의 비교)가 시험기간내내 유지되었거나 평균적으로 대상자가 시험 참여 당시의 성장 백분위수 궤도를 유지하였음
- 영상 검사 결과(손 X-선)에 따르면, 평균적으로 2-18세 대상자에서 방사선학적 골 연령은 시험기간동안 계속해서 생활 연령과 일치하였음. 무릎 X-선 결과는 남성과 여성을 대상으로 평가한 각 시점에 원위 대퇴골과 근위 경골에서 연령이 증가함에 따라 예상대로 성장판 폐쇄가 진행되는 경향이 있음을 보여주었음. 성장판 폐쇄 시의 평균 연령은 시간이 지나도 일관되게 유지되었음
- 시험기간 중 초경 시작 연령은 여성의 예상 사춘기 연령과 일치했으며, 기타 성장 평가(머리둘레, 무릎 MRI, 경골 길이)는 극소수의 대상자에서 수집되었지만 대상자의 연령 및 성별에 근거하여 예상되는 성장에 부합하였음
- 골절 : All BARI 분석군의 12명 대상자(IR: 2.3)에서 보고되었으며 관절 손상(무릎 외상) 및 골단 손상(골단판 손상)을 보고한 2명 대상자를 제외하고 물리적 골절은 10명에서 보고되었으며, 2명은 여아였고 9명은 골절 당시 10세 이상이었음. 모든 골절은 외상(낙상 또는 운동 부상)과 관련이 있었으며, 골절(관절 손상 및 골단 손상 포함)이 발생한 모든 대상자가 회복되었음. 고용량의 바리시티닙을 투여한 1명의 시험대상자는 시험기간동안 서로 다른 시기에 2건의 골절을 보고했음(위약대조 기간동안 손 골절 및 손목 골절이 발생하였으며 모두 운동 관련 외상으로 인한 것임)
- 특수 집단에서의 안전성
 - 신기능 : 베이스라인에서 모든 환자들의 신기능이 정상이었음
 - 연령 : 연령별 하위군 분석에 따르면, TEAE의 IR은 감염 및 기생충 감염 SOC와 아나필락시스 반응 SMQ의 경우에 저연령군에서 더 높고, 각종 정신장애 SOC와 각종 신경계장애 SOC의 경우에 고연령군에서 더 높은 차이가 나타났음. 다만, 저연령 하위군의 대상자 수가 고연령 하위군에 비해 더 적었고 이러한 차이는 호르몬 수치 및 면역 체계와 관련하여 연령, 발달, 신체 성숙 간에 예상되는 차이로 설명 가능함

<소아 특발성 관절염>

(1) 시험 설계

- 제3상, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관, 중단, 3개 기간, 안전성 및 유효성 시험
 - PK/안전성 기간(2주): 각 연령 군의 5명 내지 8명의 소아 환자에 대한 바리시티닙의 소아 노출이 성인 RA 환자에서 바리시티닙 4mg의 노출과 일치하는 지 확인
 - * (4개 연령 군) 12세 이상 18세 미만, 9세 이상 12세 미만, 6세 이상 9세 미만, 2세 이상 6세 미만
 - OLLI 기간(12주): 베이스라인 대비 약 12주 동안 연령군별 고정 용량으로 바리시티닙 1일 1회 투여
 - DBW 기간(최대 32주): 미국 류마티스 학회(pedACR)30을 충족한 소아 환자를 무작위로 배정(1:1 비율)하여 위약을 투여하거나 최대 32주 또는 질병이 악화될 때까지, DBW 기간 중 먼저 발생한 기간까지 동일한 바리시티닙 용량을 유지

(2) 시험 대상자

- 2세에서 18세 미만의 활동성(active) 소아 JIA 환자 (전신 JIA를 제외)로, 최소 한 가지의 cDMARD 또는 bDMARD를 이용한 치료에 대해 부적절한 반응 또는 불내성을 나타낸 환자

(3) 시험 방법/투여 방법

- 바리시티닙 경구 정제 QD, 바리시티닙 경구 현탁액 QD, 위약 경구 정제 QD
- 연령별 투여 용량: 2 ≤ < 6세, 6 ≤ < 9세: 2 mg, 9 ≤ < 12세, 12 ≤ < 18세: 4 mg
- 연령별 투여 제형: < 6세: 경구 현탁액, 6 ≤ < 12세: 경구 현탁액 또는 정제, ≥12세: 정제

(4) 평가변수

목적	평가변수
일차 • JIA 소아에서 위약 대비 바리시티닙의 유효성을 평가하기 위해	• DBW 기간 시작에서부터 DBW 기간 종료까지 질환 발적까지의 시간 (Time to disease flare) * ‘질환 발적’에 대한 정의: JIA에 대한 여섯 가지 PedACR 핵심 기준 중 최소 세 가지에서 30% 이상 악화 및 한 가지 이하의 기준에서 30% 이상 개선
이차 • 소아 JIA 환자에서 바리시티닙의 유효성을 평가하기 위해	공개 유도 (OLLI) 기간 동안: • PedACR30/50/70/90/100 반응률 • 아래 PedACR 핵심 집합 변수의 여섯 가지 개별 구성요소 각각의 베이스라인으로부터의 변화 - 활성 관절 수 - 운동 범위가 제한된 관절 수 - 질환 활성에 대한 진료의의 종합 평가 - 웰빙에 대한 부모의 종합 평가 - CHAQ로 측정된 신체 기능 - 급성기 반응물질 (hsCRP) 및 ESR * PedACR30은 6개의 핵심 변수로 구성되어 있음. ‘개선’의 정의: 핵심 세트의 6개 변수 중 3개에서 베이스라인 대비 30% 이상의 개선이 있고, 나머지 변수 중에서 >30% 악화된 변수가 1개 이하인 경우

	* ‘PedACR50/70/90/100 반응’ : PedACR 핵심 세트 값에서 각각 50%, 70%, 90%, 100% 이상 개선된 것으로 산출된 유효성 척도. 이러한 이차 평가변수의 경우, 핵심 기준에서 급성기 반응물질로 ESR 척도가 이용되었음. • 비활성 질환 환자의 비율 • 최소한의 질환 활성 상태인 환자의 비율 (Consolaro et al. 2012) • 아동 건강 설문지-부모 양식 50 (CHQ-PF50)의 신체 요약 점수 (PhS) 및 심리사회 요약 점수 (PsS)의 베이스라인으로부터의 변화 • CHQ-PF50의 부모 영향-시간 및 부모 영향-감정 척도를 이용하여 측정한 간병인 부담의 베이스라인으로부터의 변화 • JADAS-27 의 베이스라인으로부터의 변화 • CHAQ 통증 중증도 VAS 항목을 이용하여 측정한 관절염 관련 통증 중증도의 베이스라인으로부터의 변화
• 소아 JIA 환자에서 위약 대비 바리시티닙의 유효성을 평가하기 위해	DBW 기간 동안: • 질환 발적이 있는 환자의 비율 • PedACR30/50/70/90/100 반응률 • PedACR 핵심 집합 변수의 여섯 가지 개별 구성요소 각각의 베이스라인으로부터 DBW 기간 종료 (질환 발적 또는 완료로 인한 종료)까지의 변화 - 활성 관절 수 - 운동 범위가 제한된 관절 수 - 질환 활성에 대한 진료의의 종합 평가 - 웰빙에 대한 부모의 종합 평가 - CHAQ로 측정한 신체 기능 - 급성기 반응물질 (hsCRP) 및 ESR • 비활성 질환 환자의 비율 (Wallace et al. 2011) • 최소한의 질환 활성 상태인 환자의 비율 (Consolaro et al. 2012) • 관해된 환자의 비율 (Wallace et al. 2012) • JADAS-27의 베이스라인으로부터의 변화 • CHQ-PF50의 PhS 및 PsS의 베이스라인으로부터의 변화 • CHQ-PF50의 부모 영향-시간 및 부모 영향-감정 척도를 이용하여 측정한 간병인 부담의 베이스라인으로부터의 변화 • CHAQ 통증 중증도 VAS 항목을 이용하여 측정한 관절염 관련 통증 중증도의 베이스라인으로부터의 변화
• 소아 JPsA 환자에서 바리시티닙의 유효성을 평가하기 위해	• OLLI 기간 동안 전선 영역 및 중증도 지수 (PASD) 점수의 변화

• 소아 JPsA 환자에서 위약 대비 바리시티닙의 유효성을 평가하기 위해 • 소아 ERA 또는 JPsA 환자에서 바리시티닙의 유효성을 평가하기 위해 • 소아 ERA 또는 JPsA 환자에서 위약 대비 바리시티닙의 유효성을 평가하기 위해 • 세포 및 체액 면역계에 대한 바리시티닙의 잠재적 효과를 평가하기 위해	• DBW 기간 동안 PASI 점수의 베이스라인으로부터의 변화 • OLLI 기간 동안 SPARCC 골부착부위염 지수의 변화 • OLLI 기간 동안 JSpADA의 변화 • DBW 기간 동안 SPARCC 골부착부위염 지수의 베이스라인으로부터의 변화 • DBW 기간 동안 JSpADA의 베이스라인으로부터의 변화 • 면역글로불린 수치 및 말초 혈액 면역표현형 (T세포 및 B세포, T 세포 하위집단 및 NK 세포 포함)의 제4주, 제12주 및 제44주 시점, 및 베이스라인으로부터의 변화 • 현지 가이드라인에 따라 tDaP 백신 및 페렴구균 결합 백신 접종에 적합한 환자의 백신 접종 전에서 백신 접종 4주 및 12주 후의 IgG 역가 변화
• JIA 집단에서 바리시티닙 PK를 특성화하고 바리시티닙 노출과 시험 평가변수 간의 관계를 탐색하기 위해 • 바리시티닙 정제 및 경구 현탁액의 환자 수용성 및 기호성을 평가하기 위해 • JIA 환자에서 위약 대비 바리시티닙의 안전성을 평가하기 위해	• JIA 환자에서 바리시티닙의 집단 PK • PK 노출별 PedACR30/50/70/90/100 반응률을 달성한 환자의 비율 • PK 노출별 JIA 환자에서 질환 발적까지의 시간 • PK 노출별 JADAS-27의 변화 • OLLI 기간 동안 정제 또는 경구 현탁액 제품 수용성 및 기호성 평가 • 중대한 이상사례를 포함한 이상사례 • 임상시험용 의약품의 영구 중단 • 임상시험용 의약품의 일시 중단
탐색 • 바리시티닙으로 치료 받은 소아 JIA 환자의 삶의 질 (QoL)을 평가하기 위해 • 위약과 비교하여 바리시티닙으로 치료 받은 소아 JIA 환자의 QoL을 평가하기 위해	• OLLI 기간 동안 EQ-5D-Y 점수의 베이스라인으로부터의 변화 • DBW 기간 동안 EQ-5D-Y 점수의 베이스라인으로부터의 변화 • CHQ-PF50 개별 척도의 베이스라인으로부터의 변화 (종합 건강; 신체 기능; 역할/사회적 제한-신체; 역할/사회적 제한-정서/행동; 신체 통증/불편; 행동; 종합 행동 항목; 정신 건강; 자존감; 전반적 건강 인식; 건강 변화; 부모 영향-시간; 부모 영향-정서; 가족-활동; 가족-결속력)

(5) 시험 모집단

- (시험대상자 분포) 29명의 환자가 PK/안전성 기간에 참여하였고, 191명의 환자는 시험의 OLLI 기간에 바로 등록되었음. 시험의 OLLI 기간을 완료한 163명의 환자 중에서, 시험의 DBW 기간에 82명은 바리시티닙에 무작위배정되었고 81명은 위약에 무작위배정되었음. 총 87명의 환자가 투여를 완료하였음.
- 가장 흔한 중단 사유는 OLLI 기간 종료 시에 무작위배정 기준을 충족하지 못함(38명), DBW 기간 동안 지속 기준을 충족하지 못함(57명), 기타 사유(18명).
- (인구학적 정보) 인구학적 특성, 병력, 베이스라인 특성은 DBW 기간 동안 위약 투여군과 바리시티닙 투여군 간에 적절히 균형을 이루었음. DBW 기간에 바리시티닙을 투여 받은 환자(82명)에서, 평균 연령은 13세(표준편차

3.4)였고 68.3%가 여성이었음. 전체적으로, 환자의 70.0%가 백인이었고 27.5%가 아시아인이었으며 흑인 또는 아프리카계 미국인은 0명이었음.

- (베이스라인 질병 상태의 특성) 전체적으로, DBW 기간 동안 베이스라인 특성은 투여군 간에 적절히 균형을 이루었음. 모든 환자가 이전에 선정/제외 기준에 정의된 JIA를 진단 받은 적이 있었음. 모든 환자에서 보고된 JIA 진단 후 평균 경과기간은 4.0년이었음. 대부분의 환자가 pJIA를 진단 받았음.
- (병용약물) JIA에 대한 이전 약물 사용 경험은 MTX (60.5%), etanercept (35.5%), adalimumab (32.3%), prednisone (24.1%), naproxen (22.3%), tocilizumab (22.3%), triamcinolone (16.4%), ibuprofen (15.0%), methylprednisolone (12.3%), folic acid (11.8%), sulfasalazine (11.4%), prednisolone (10.5%), diclofenac (10.0%) 등의 순임.
- 베이스라인 시점에 MTX를 투여 중인 환자는 127명(57.7%)이고, 코르티코스테로이드를 투여 중인 환자는 117명(53.2%)임.

(6) 임상시험 결과-유효성

- 일차 유효성 평가 변수는 DBW 기간 동안 질병의 급성 악화(질환 발작)까지의 시간(time to disease flare)임. 바리시티닙 투여 환자는 위약 투여 환자에 비해 질병의 급성 악화를 경험할 가능성이 유의하게 더 낮았음(HR = 0.241, $p < 0.001$). 제44주까지, 위약 투여 환자 41명(50.6%)과 비교하여 바리시티닙 투여 환자 총 14명(17.1%)이 질병의 급성 악화를 경험하였음.
- * 생존 곡선 (survival curve)은 DBW 기간의 모든 "까지의 시간 (time to)" 변수에 대해 Kaplan-Meier 방법을 사용하여 추정되었음.
- 이차 평가변수 : Proportion of patients who experienced disease flare in DBW
 - 바리시티닙군 환자와 비교하여 위약군에서 유의한 수의 환자가 질병의 급성 악화를 경험하였음. 제44주까지 위약군에서는 총 41명(50.6%)의 환자가 질병의 급성 악화를 경험하였고 바리시티닙군에서는 14명(17.1%)의 환자가 질병의 급성 악화를 경험하였음($p < 0.001$)
- PedACR30/50/70/90/100 반응률 : OLLI 기간 종료 시에 PedACR30 이상의 반응을 달성한 환자는 DBW 기간에 무작위배정되기에 적합했으며, 76.3%의 환자가 OLLI 기간 종료 시에 PedACR30 반응을 달성하였음.
- 일반적으로, DBW 기간 동안 관찰된 PedACR 반응률은 높은 수준을 유지하였음. 시험 수행 전반에서 바리시티닙을 투여 받은 환자들의 PedACR30 반응이 양호하게 유지되었으며 위약과 비교하여 통계적으로 유의하였음.
- DBW 동안 6가지 PedACR 핵심 세트 변수의 베이스라인 대비 변화 : 5가지(활성 관절의 수, 운동 범위가 제한된 관절의 수, 질병 활성에 대한 의사의 전반적 평가, 건강상태에 대한 부모의 전반적 평가, CHAQ로 측정된 신체 기능)에서 통계적으로 유의한 개선이 달성되었음을 입증함

(7) 임상시험 결과-안전성

- 총 220명의 환자가 바리시티닙에 노출됨.
- 이상사례 요약
 - JAHV 시험에서 보고된 사망 사례는 없음
 - DBW 기간 동안 TEAE의 EAIR은 위약 대비 바리시티닙군에서 수치적으로 더 높았음
 - PK/Safety & OLLI에서 가장 많이 보고된 TEAE는 비인두염 19명(8.6%), 두통 14명(6.4%), 관절통 12명(5.5%), 오심 11명(5%), 상기도감염 11명(5%), 구토 10명(4.5%)이었음.
 - DBW 기간 동안 두 군 모두에서 TEAE의 중증도는 대부분 경증이거나 중등중이었음. 바리시티닙 치료군에서 가장 흔하게 보고된 TEAE는 상기도감염 9명(11%), 두통 9명(11%), 비인두염 6명(7.3%), 및 관절통 6명(7.3%)

이었음.

- 중대한 이상사례의 EAIR는 DBW 기간 동안 바리시티닙군과 위약군에서 유사하였음. 두 치료군 모두에서, DBW 기간에 시험약 중단을 야기한 이상사례를 보고한 환자는 거의 없었음.
- 바리시티닙군에서 폐색전증 사례 1건이 보고되었음. 시험에서 보고된 사망, 주요 이상 심혈관 사건, 동맥 혈전 색전증 사건, 악성 종양, 또는 비흑색종 피부암은 없었음.
- 감염 및 중증 감염에 대한 EAIR는 위약군에서 보다 바리시티닙군에서 수치상 더 높았음.

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

<소아 특발성 관절염>

(1) 시험 대상자

- 시험 JAHV 또는 JAHU에 참여한 환자

(2) 시험 설계

- 제3상, 2개 기간, 다기관, 장기 연장(최대 264주) 시험
 - 최대 264주까지 지속되는 치료 기간
 - 치료 후 추적 관찰 기간 28일

(3) 시험 방법/투여 방법

- 바리시티닙 경구 정제 QD, 바리시티닙 경구 현탁액 QD
- 연령별 투여 용량: $2 \leq < 6$ 세, $6 \leq < 9$ 세: 2 mg, $9 \leq < 12$ 세, $12 \leq < 18$ 세: 4 mg
- 연령별 투여 제형: < 6 세: 경구 현탁액, $6 \leq < 12$ 세: 경구 현탁액 또는 정제, ≥ 12 세: 정제

(4) 평가변수

목적	평가변수
일차 • JIA 또는 sJIA 환자에서 바리시티닙의 장기 안전성 및 내약성을 평가하기 위해	• 치료 후 발생한 이상사례 (TEAE), 특별 관심 대상 이상사례 (AESI), 및 중대한 이상사례 (SAE) • 일시적인 임상시험용 의약품 중단 및 영구적인 임상시험용 의약품 중단 • 활력 징후, 성장 및 발달, 및 실험실 평가 (화학 및 혈액학 포함)
이차 • 소아 JIA 또는 sJIA 환자에서 바리시티닙의 장기 유효성을 평가하기 위해	• 제264주까지: • 원 (originator) 시험의 베이스라인을 사용하여 PedACR30/50/70/90/100 반응률을 달성한 환자의 비율. • 현재 시험의 베이스라인에서 PedACR30/50/70/90/100 반응률을 유지한 환자의 비율. • 원 시험의 무작위 배정 시점으로부터 PedACR30/50/70/90/100 응답률의 지속성을 입증한 환자의 비율. • 질환 발적이 있는 환자의 비율. • 질환 발적까지의 시간.

	• 원 시험의 PedACR 핵심 집합 변수의 여섯 가지 개별 구성요소 각각의 베이스라인으로부터의 변화는 다음과 같다: • 활성 관절 수 • 운동 범위가 제한된 관절 수 • 질환 활성에 대한 진료의의 종합 평가 • 웰빙에 대한 부모의 종합 평가 • CHAQ 로 측정된 신체 기능 • 급성기 반응물질 (hsCRP) 및 적혈구 침강 속도 (ESR) • 기원 시험의 CHQ-PF50 중 PhS 의 베이스라인으로부터의 변화 • CHQ-PF50의 부모 영향-시간 및 부모 영향-감정 척도를 이용하여 측정된 간병인 부담의 원(originator) 시험의 베이스라인으로부터의 변화 • 비활성 질환 환자의 비율 (Wallace et al. 2011로 정의). • 최소한의 질환 활성 상태인 환자의 비율 (Consolaro et al. 2012로 정의). • 관해된 환자의 비율 (Wallace et al. 2012로 정의) • JADAS-27 에서 원 시험의 베이스라인으로부터의 변화 • CHAQ 통증 중증도 VAS 항목으로 측정된 관절염 관련 통증 중증도 에서 원 시험의 베이스라인으로부터의 변화
소아 JPsA 환자에서 바리시티닙의 장기 유효성을 평가하기 위해 소아 ERA 또는 JPsA 환자에서 바리시티닙의 장기 유효성을 평가하기 위해 세포 및 체액 면역계에 대한 바리시티닙의 잠재적 효과를 평가하기 위해	제264주까지: • PASI에서 기원 (originator) 시험의 베이스라인으로부터의 변화 • SPARCC enthesitis 지수에서 원 시험의 베이스라인으로부터의 변화 • JSpADA 에서 원 시험의 베이스라인으로부터의 변화 • 면역글로불린 수치 및 말초 혈액 면역표현형 (T세포 및 B세포, T 세포 하위집단 및 NK 세포 포함)에서 기원 시험의 베이스라인으로부터의 변화 • 현지 가이드라인에 따라 파상풍, 디프테리아, 및 백일해 (TDaP) 및/또는 폐렴구균 백신 접종에 적합한 환자에서 백신 접종 전으로부터 백신 접종 후 4주 및 12주까지 IgG 역가 변화.

(5) 시험 모집단

- 자료마감일 기준으로 JAHV 시험의 환자 총 199명이 JAHX 시험에 참여함.
 - 자료마감일 시점에 174명이 시험에 참여 중이었음.
 - 환자의 평균(SD) 연령은 13.9(3.1)였으며, 대부분(68.8%) 여성이었음. 환자의 대부분은 백인 (70.2%)이었고, 아시아인(23.0%)이 그 뒤를 이음
- 노출 평균(SD)은 59.35(29.71)년이고 총 환자-년은 226.25년이었음.

(6) 임상시험 결과-유효성

- PedACR 30/50/70/90/100 반응률을 보이는 환자의 비율은 제0주에서부터 제108주까지 증가하였음.

- 일반적으로, PedACR 30/50/70/90/100 반응의 지속성은 96주 시점의 PedACR30 및 제48주와 제60주 시점의 PedACR100을 제외하고 제0주부터 모든 시험 방문 시 개선되었음.

(7) 임상시험 결과-안전성

- 153명의 환자 (76.9%)가 1건 이상의 TEAE를 보고하였으며, 대부분의 중증도는 경증 또는 중등증임. 가장 흔하게 보고된 TEAE는 코로나바이러스 질환 2019 (COVID-19), 비인두염, 두통, 및 상기도 감염이었음.
 - 사망은 발생하지 않았음.
 - 총 14명 (7.0%)의 환자가 1건 이상의 SAE를 보고하였음. 대부분의 SAE는 근골격 및 결합 조직 장애 기관계 대분류 (n = 5, 2.5%)에서 보고되었고, 위장관 장애 기관계 대분류 (n = 4, 2.0%)가 그 뒤를 이었음.

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. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 해당 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

<소아 아토피 피부염>

- 중등증 내지 중증의 AD가 있는 소아대상자에서 바리시티닙 고용량(4 mg 등가량)은 일차 평가변수인 IGA 0/1과 피부염증 및 가려움증의 개선을 포함한 모든 주요 이차 평가변수에서 제16주에 위약에 비해 통계적으로 유의한 개선을 나타냄으로써 의미있는 유익성을 제공하였음. 바리시티닙 고용량에 대한 반응은 신속했으며, 일차 및 모든 주요 이차 유효성 척도에서 제4주 또는 그 이전에 개선($p < .05$)이 나타나기 시작했음.
 - 바리시티닙 중간 용량(2 mg 등가량)과 저용량(1 mg 등가량)은 일차 평가변수를 충족하지 못했으며, 따라서 주요 이차 평가변수 중 어느 것도 통계적 유의성에 도달하지 못했음
 - 하위군 분석은 연령, 체중, 이전 전신요법 이용, 베이스라인 질병 중증도, 기타 아토피성 질환, TCS/TCNI에 대한 불충분한 반응, TCNI에 대한 불내약성, 지리적 지역을 포함한 여러 하위군 전반에서 일관된 반응을 나타내었음
 - 반응자 또는 부분 반응자에 해당했으며 제16주 이전에 구제 치료를 필요로 하지 않은 대상자는 16주의 일차 종료 시점 이후에 자신이 반응을 나타내었던 눈가림치료를 투여하며 시험을 지속하였음. 일반적으로 모든 투여군의 대상자가 계속해서 IGA 0/1 반응의 개선을 나타내었지만, 바리시티닙 고용량 투여를 지속한 대상자에서 20주와 24주시점에 IGA 0/1 반응자의 비율이 가장 높게 유지되었음
 - 전반적으로, 유효성 결과는 전신 치료 대상에 해당하는 2-18세 소아 환자에서 중등증 내지 중증 아토피 피부염의 치료에 있어서 바리시티닙 고용량(4 mg 등가량)이 유익성을 제공한다는 것을 입증함

<소아 특발성 관절염>

- JAHV 시험에서 바리시티닙은 JIA 환자에 대한 일차 평가변수인 질병의 급성 악화까지 걸린 시간에서 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 유효성을 나타내었음. JAHX 시험을 지속하는 JAHV 시험 환자의 경우, 평가 기간 동안 바리시티닙의 유익성이 유지된 것으로 보임. 바리시티닙을 투여 받는 환자들은 양호한 반응(PedACR에 따라 정의)을 유지하면서 계속해서 급성 악화를 낮은 발생률로 경험하였음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

<소아 아토피 피부염>

- 호중구감소증의 빈도를 제외하고, 소아 AD 임상프로그램에서 관찰된 안전성 프로파일은 바리시티닙에 대해 확립된 안전성 프로파일과 일관성이 있었음. RA, 성인 AD, AA에 대한 바리시티닙 임상개발 프로그램에서 이전에 관찰되지 않았던 새로운 안전성 실마리 정보는 확인되지 않았음. 우려되는 사건의 군집(cluster)은 관찰되지 않았음
- 확진된 기회감염(파종성 대상포진 감염) 1건이 보고되었음. 자료 마감일자(2022년 6월 20일)를 기준으로 소아 AD 임상프로그램에서 사망, VTE, ATE, MACE, 악성종양, 위장관 천공은 보고되지 않았음

<소아 특발성 관절염>

- JIA 임상 개발 프로그램에서 관찰된 안전성 프로파일은 바리시티닙에 대해 확립된 안전성 프로파일과 일관성이 있었음. JIA 소아 집단의 안전성 자료 평가에 따르면, 새로운 안전성 결과는 확인되지 않았음.
- 전체적으로, PC DBW 기간 동안 TEAE의 수는 위약군과 비교하여 바리시티닙 투여군에서 수치상으로 더 많았음. 대부분의 TEAE가 경증 내지 중등중이었다. PC DBW 기간에 SAE의 수는 바리시티닙군과 위약군에서 비슷했으며 사망은 보고되지 않았음.
- 바리시티닙 투여군에서 PE 1건이 보고되었음.
- 바리시티닙의 권장용량 투여 시 JIA 소아 집단에서의 안전성 프로파일은 두통, 호중구 감소증, PE의 빈도가 더 높았던 점을 제외하면 이전에 RA, AD, AA 성인 환자에서 확립된 것과 일관성이 있음. JIA 임상시험의 PC DBW 기간에 바리시티닙을 투여 받은 소아 환자(n = 82)에서, 두통은 매우 흔했고(11%, 9/82명), 호중구 감소증 <1000 cells/mm³은 흔했고(2.4%, 1/42명), PE는 흔했음(1.2%, 1/82명).

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당 없음

6.6. 가교자료

- 해당 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

<소아 아토피 피부염>

- 중등증 내지 중증의 소아(2세 이상 18세 미만) AD 환자를 대상으로 바리시티닙의 PK, 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 1건의 3상 임상시험이 제출되었으며, 시험 결과 연령별 바리시티닙 고용량(4 mg 등가량) 투여 시 일차 평가변수인 IGA 0/1과 피부염증 및 가려움증의 개선을 포함한 모든 주요 이차 평가변수에서 제16주에 위약에 비해 통계적으로 유의한 개선을 나타냄. 해당 임상시험에서 관찰된 안전성 프로파일은 바리시티닙에

대해 확립된 안전성 프로파일과 일관성이 있었으며, 이전에 관찰되지 않았던 새로운 안전성 실마리 정보 및 우려되는 사건의 군집은 확인되지 않았음

<소아 특발성 관절염>

- 유럽 EMA의 '소아 특발성 관절염의 치료에 대한 의료제품의 임상시험에 대한 가이드라인'에 따라 무작위 철회 (중단) 시험 디자인에서 일차 평가 변수로 질병 악화까지의 시간을 설정하였고, 위약 대비 바리시티닙 투여 소아 특발성 관절염 환자에서 유효성을 입증함. 장기 연장시험을 포함한 통합 안전성 결과에서 성인 RA 환자와 비교하여 새로운 안전성 정보가 관찰되지 않았음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽 EMA 허가사항 제출

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목 '젤잔즈정5밀리그램(토파시티닙시트르산염), 한국화이자제약(주)'과의 비교표 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국릴리(유)	허가일	2024.9.
제품명	올루미언트정1밀리그램(바리시티닙)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	Ver 21.4, 2024.7.10.
주성분 및 함량	1정(103.8밀리그램)) 중 바리시티닙 1밀리그램		
효능·효과	다음의 환자에서는 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용하여야 한다. (3. 원형탈모증은 제외) - 다 음 - 가. 65세 이상 환자 나. 심혈관계 고위험군 환자 다. 악성 종양 위험이 있는 환자 1. 류마티스 관절염 하나 이상의 항류마티스제제(DMARDs)에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 18세 이상 성인에서 중등증 내지 중증 활동성 류마티스 관절염의 치료 이 약은 단독투여 또는 메토트렉세이트나 다른 비생물학적 항류마티스제제(DMARDs)와 병용투여 할 수 있다. 생물학적 항류마티스제제(DMARDs) 또는 다른 야누스키나제(JAK) 억제제와는 병용투여하지 않는다. 2. 아토피 피부염 전신요법 대상 소아(2세 이상-18세 미만) 및 성인(18세 이상)에서 중등증 내지 중증 아토피 피부염의 치료 3. 원형 탈모증 18세 이상 성인에서 중증 원형 탈모증의 치료 4. 소아 특발성 관절염(JIA) 하나 이상의 전통적 합성 또는 생물학적 항류마티스제제(DMARDs)에 적절한 반응을 나타내지 않거나 내약성이 없는 소아(2세 이상-18세 미만) 에서 활동성 소아 특발성 관절염의 치료:		

	- 다발성 소아 특발성 관절염 (RF 양성[RF+] 또는 음성[RF-] 다발성 관절염, 확장성 소수 관절염) - 골부착부위염 관련 관절염 - 소아 건선성 관절염 이 약은 단독투여 또는 메토트렉세이트와 병용투여할 수 있다. 생물학적 항류마티스제제(DMARDs) 또는 다른 야누스키나제(JAK) 억제제와는 병용투여하지 않는다.
--	---

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
· 대상포진 · 정맥 혈전색전증(VTE)	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 시판 후 조사 · 한국에서 실시되지 않은 추가 약물감시 활동	· 첨부문서 · 전문가용 사용 설명서 · 환자용 사용 설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 악성종양(림프종 및 전형적으로 바이러스로 유도되는 자궁경부 및 많은 구인두암과 같은 악성종양 포함) · 중대한 감염 및 기회감염(결핵, 칸디다 감염, PML 포함)	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 시판 후 조사 · 한국에서 실시되지 않은 추가 약물감시 활동	· 첨부문서 · 전문가용 사용 설명서 · 환자용 사용 설명서
· 골수억제(무과립구증)		· 첨부문서 · 환자용 사용 설명서
· 횡문근 용해를 포함한 근병증		· 첨부문서
· 약인성 간 손상의 가능성 · 위장관 천공		· 첨부문서 · 환자용 사용 설명서
· 고지혈증의 결과로서 MACE · 자궁 내 노출 후 태아 기형		· 첨부문서 · 전문가용 사용 설명서 · 환자용 사용 설명서
3. 중요한 부족정보		

· 장기간 안전성	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 시판 후 조사	· 첨부문서
· 초고령자(만 75세 이상)에 대한 사용	· 한국에서 실시되지 않은 추가 약물감시 활동	· 첨부문서 · 전문가용 사용 설명서 · 환자용 사용 설명서
· B형 간염 또는 C형 간염 감염의 증거가 있는 환자에 대한 사용	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 시판 후 조사	· 첨부문서 · 전문가용 사용 설명서 · 환자용 사용 설명서
· 과거 또는 현재 림프 증식성 질병이 있는 환자에 대한 사용 · 활성 또는 최근의 원발성 또는 재발성 악성종양 환자에 대한 사용		· 첨부문서 · 전문가용 사용 설명서
· 성장 및 골 발달, 성숙 및 사춘기 발달, 백신접종에 대한 이상반응을 포함한 소아 환자에서의 장기간 안전성	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 시판 후 조사 · 한국에서 실시되지 않은 추가 약물감시 활동	· 첨부문서 · 전문가용 사용 설명서 · 환자용 사용 설명서

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