

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2022.6.30	접수번호	20220030990
신청구분	신약		
신청인 (회사명)	(유)한국비엠에스제약		
제품명	소틱투정6밀리그램(듀크라바시티닙)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	듀크라바시티닙(수342-21-ND)		
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	필름코팅정, 1정(206밀리그램) 중 듀크라바시티닙(별규) 6밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2023.8.	
	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(2022.9.9.), 유럽(2023.3.24.), 일본(2022.9.26.), 캐나다(2023.2.14.)		
허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	박향 주무관, 이근아 사무관, 김은주과장, 강석연 국장, 권오상 차장
심사부서	중앙항생약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 김지명 주무관, 백주현 연구관, 홍정희 과장, 김미정 부장 직무대리 (기시) 이희진 주무관, 박상애 과장 (RMP) 김보라 심사원, 박선임 사무관, 이인선 과장 직무대리
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	김종민 심사원, 정수경 주무관, 김춘래 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

광선치료 또는 전신치료 대상 성인 환자의 중등도-중증 판상 건선의 치료

○ 용법·용량

1. 권장 용량

이 약의 권장 용량은 음식물 섭취와 상관없이 이 약 6 mg을 1일 1회 경구 투여하는 것이다.

2. 신장에 환자

경증, 중등도 또는 중증의 신장에 환자 또는 투석 중인 말기 신장 질환 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. [12. 전문가를 위한 정보, 2) 약동학적 정보, (5) 특수 집단 참조]

3. 간장에 환자

경증(Child Pugh A) 또는 중등도(Child Pugh B) 간장에 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 중증 간장에 환자(Child Pugh C)에게 사용하는 것은 권장되지 않는다. [12. 전문가를 위한 정보, 2) 약동학적 정보, (5) 특수 집단 참조]

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 중대한 감염

이 약을 투여받은 건선 환자에서 중대한 감염에는 폐렴과 코로나바이러스 감염증이 포함되었다. 활동성 또는 중대한 감염이 있는 환자에게는 이 약을 사용하지 않는다. 다음의 환자에게는 이 약을 시작하기 전에 치료의 위험과 이점을 고려해야 한다.

- 만성 또는 재발성 감염
- 결핵에 노출된 적이 있는 자
- 심각하거나 기회 감염의 병력이 있는 경우
- 감염에 걸리기 쉬운 조건을 가진 자

이 약의 투여 전, 투여 중 및 투여 이후 감염 징후와 증상이 나타나는지 환자를 면밀히 모니터링해야 한다. 이 약으로 치료하는 동안 새로운 감염이 발생한 환자는 신속한 진단 검사를 받아야 하며, 적절한 항균 요법을 시작해야 한다. 중대한 감염이 발생한 환자는 감염이 조절될 때까지 이 약의 투여를 중단해야 한다.

2) 면역억제제

다른 강력한 면역억제제와의 병용은 임상시험에서 평가되지 않았으며, 추가적인 면역억제에 의한 위험을 배제할 수 없으므로 이는 권장되지 않는다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 구성성분에 과민반응이 있는 환자
- 2) 중대한 감염이 있는 환자
- 3) 활동성 결핵이 있는 환자
- 4) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증 (Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 감염이 의심되는 환자
- 2) 결핵 병력이 있는 환자
- 3) 활동성 B형 간염 환자 또는 C형 간염 환자
- 4) 면역력이 저하된 환자
- 5) 고령자
- 6) 중증 간장애 환자 [12. 전문가를 위한 정보, 2) 약동학적 정보, (5) 특수 집단 참조]
- 7) 임부 또는 수유부

4. 이상반응

1) 임상시험에서의 경험

임상시험은 광범위하게 다양한 조건 하에서 수행되므로 이 약의 임상시험에서 관찰된 이상반응 발생률은 다른 약의 임상시험에서의 발생률과 직접적으로 비교될 수 없고 임상시험이 아닌 실제 사용례에서의 발생률을 반영하지 않을 수 있다.

이 약의 안전성은 2건의 위약 및 활성 대조 임상시험(PSO-1 및 PSO-2)과 공개연장 임상시험에서 평가되었다. 이 임상시험에서 광선치료 또는 전신치료 대상 중등도에서 중증 판상 건선 환자 총 1,519 명이 이 약 6 mg을 1일 1회 투여 받았다. 이 중, 1,141 명은 최소 1년 이상 이 약에 노출되었다.

이 약의 16 주까지의 안전성을 평가하기 위한 2건의 위약 및 활성 대조 임상시험(PSO-1 및 PSO-2)에서 1,683명의 환자가 이 약 6mg 투여군에 842명, 위약 투여군에 419명, 활성대조약인 아프레밀라스트군에 422명이 무작위 배정되었다. 시험에 참여한 환자의 평균 연령은 47세이며, 대부분의 환자는 백인(87%)과 남성(67%)이었다.

통합된 임상 시험 (PSO-1 및 PSO-2)의 16 주 위약-대조 기간에서, 이상사례로 투약을 중단한 환자는 이 약을 투여 받은 군에서 2.4%였으며, 위약군에서 3.8%, 아프레밀라스트군에서 5.2%였다.

표 1에 이 약을 투여 받은 환자에서 최소 1% 이상 발생하고 16 주 대조 기간에서 위약군보다 더 많이 발생한 이상 반응을 빈도에 따라 요약하였다. 52 주 동안, 새로운 이상 반응은 확인되지 않았으며, 흔한 이상반응의 발생률은 치료 첫 16 주 동안 관찰된 것과 비교하였을 때 증가하지 않았다.

표 1: 16 주 동안 이 약을 투여 받은 환자의 1% 이상에서 발생한 이상반응

이상반응	이 약 N=842 n(%)	아프레밀라스트 N=422 n(%)	위약군 N=419 n(%)
상기도 감염 ^a	159 (18.9)	70 (16.6)	62 (14.8)
여드름양 발진 ^b	30 (3.6)	4 (0.9)	1 (0.2)
혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가	23 (2.7)	3 (0.7)	5 (1.2)
단순 포진 감염 ^c	17 (2.0)	2 (0.5)	1 (0.2)
구강 궤양 ^d	16 (1.9)	0	0
모낭염	14 (1.7)	0	0

a 상기도 감염은 비인두염, 상기도 감염(바이러스성 포함), 인두염, 부비동염(급성 포함), 비염, 편도염, 편도 주위 농양, 후두염, 기관염, 비기관염을 포함함

- b 여드름양 발진은 여드름, 여드름양, 피부염, 발진, 고름, 물집, 농포성 발진, 구진을 포함함
- c 단순 포진 감염은 구강 헤르페스, 단순 포진, 생식기 헤르페스, 헤르페스 바이러스 감염을 포함함
- d 구강 궤양은 아프타성 궤양, 입 궤양 형성, 혀 궤양 형성, 구내염을 포함함

이 약 투여군 1% 미만에서 발생한 이상반응은 대상 포진이었다.

PSO-1 임상시험에서 전체군과 비교하였을 때 한국인 환자에서 피부 이상반응이 더 높게 관찰되었다. 해당 사례는 경증 또는 중등도였으며, 치료 없이 또는 국소 치료로 회복되었고, 치료 중단을 야기하지 않았다. 이 약을 장기간 복용 시, 피부 이상반응의 노출 조정 발생률(EAIR)은 한국인 군을 포함한 모든 환자군에서 시간이 지남에 따라 감소하였다.

특정 이상반응

아래 제시된 모든 이상반응은 노출 보정된 발생률로 보고되었다.

(1) 감염

첫 16 주의 위약 대조 임상시험 기간 동안 이 약 투여군의 29%(100 인년 당 116 건)와 위약군의 22%(100 인년 당 83.7 건)에서 감염이 발생했다. 대부분의 감염은 심각하지 않았고 중증도는 경증에서 중등도였으며 이 약의 투여 중단으로 이어지지 않았다. 이 기간 동안 중대한 감염은 이 약 투여군에서 5명(100 인년당 2.0 건), 위약군에서는 2명(100 인년당 1.6 건)이 보고되었다.

52주 동안 이 약 투여군에서 감염 발생률 (100 인년당 95.4 건)은 16주 동안 관찰된 비율에 비해 증가하지 않았다. 이 약 투여군의 중대한 감염률은 52주까지 증가하지 않았다 (100 인년 당 1.7 건).

(2) 악성 종양

2 건의 건선 대조 임상 연구에서 52 주 동안, 이 약을 투여 받은 환자 중 3명의 환자(100 인년 당 0.3건)에서 악성 종양 (유방암, 간세포암, 림프종)이 보고되었다. 이 약의 공개연장 임상시험에서도 이 약에서 림프종이 보고되었다. 악성 종양의 발병에서 이 약의 잠재적 역할은 불분명하다.

(3) 실험실적 검사수치 이상

크레아틴 인산 활성 효소(CPK) 증가

16 주의 위약 대조 기간동안, 크레아틴 인산 활성 효소 증가 (4 등급 포함)가 이 약을 투여받은 23 명의 환자 (100 인년 당 9.3 건) 및 위약을 투여받은 5 명의 환자에서 (100 인년 당 4.1 건) 보고되었다.

간 효소 상승

이 약을 투여한 환자에서 간 효소의 정상 범위 상한(ULN) 3배 이상 상승이 관찰되었다.

16주 위약 대조 임상시험 기간:

- 알라닌 아미노 전이 효소의 정상 범위 상한(ULN) 3배 이상 상승한 환자는 이 약 투여군에서 9명(100 인년 당 3.6명), 위약군에서 2명(100 인년 당 1.6명) 보고되었다.
- 아스파르트산 아미노 전이 효소의 정상 범위 상한(ULN) 3배 이상 상승한 환자는 이 약 투여군에서 13명(100 인년 당 5.2명), 위약군에서 2명(100 인년 당 1.6명) 보고되었다.

사구체 여과율(GFR) 감소

베이스라인에서 중등도의 신장애(eGFR 30~59 mL/min)가 있는 환자의 16주 위약 대조 임상시험 기간 동안에 이 약으로 치료받은 4명의 환자(100 인년 당 1.6명)와 위약군 1명(100 인년 당 0.8명)에서 GFR 감소가 보고되었다. 이 약으로 치료받은 환자 중 2명은 베이스라인 단백뇨가 악화되었다.

지질 상승

평균 중성지방은 이 약으로 치료받은 환자에서 16주 투여기간 동안 10.3 mg/dL, 52주 투여기간 동안 9.1 mg/dL, 상승하였다.

5. 일반적 주의

1) 감염

이 약은 감염의 위험을 증가시킬 수 있다. 임상시험에서 감염은 치료 16주 동안 위약군에서 22% 발생한 반면 이 약 투여군에서는 29%에서 발생하였다. 이 약 투여군에서 가장 흔한 감염은 상기도 감염이었다. 이 약 투여군과 위약군에서 증대한 감염의 발생률은 0.6%, 0.5% 유사하였다. 임상적으로 중요한 활동성 감염이 있는 환자에서 이 약은 감염이 해결되거나 적절하게 치료될 때까지 투여를 시작하면 안 된다.

만성 감염 또는 재발성 감염의 병력이 있는 환자의 경우, 이 약을 투여하기 전에 유익성 및 위험성을 고려해야 한다. 임상적으로 중요한 감염의 징후나 증상이 발생하면 환자에게 의료 조언을 구하도록 알려야 한다. 환자에서 이러한 감염이 발생하거나 표준 요법에 반응하지 않는 경우, 환자를 면밀하게 모니터링하고 감염이 해소될 때까지 이 약을 중단하여야 한다. [4. 이상반응 참조]

바이러스 재활성화

헤르페스 바이러스 재활성화(예; 대상포진, 단순포진)가 동 임상시험에서 보고되었다. 16주 위약 대조 임상시험 기간 동안에 이 약으로 치료한 17명의 환자(100 인년 당 6.8명)와 위약군 1명(100 인년 당 0.8명)에서 단순포진 감염이 보고되었다. 헤르페스 바이러스의 재활성화 징후와 증상이 나타나는지 환자를 면밀히 모니터링하며, 발현이 인정된 경우에는 이 약의 투여를 일시적으로 중단하고 신속하고 적절하게 조치를 취해야 한다.

이 약은 만성 바이러스성 간염 재활성화에 미치는 영향은 알려져 있지 않다. B형 또는 C형 간염, 만성 B형 간염 또는 치료되지 않는 C형 간염에 대한 선별 검사에서 양성인 환자는 임상시험에서 제외되었다. 이 약으로 치료를 시작하기 전에 바이러스성 간염 선별검사 및 재활성화를 모니터링하고, 재활성화 징후가 나타나는 경우에는 간염 전문의와 상담하여야 한다. 이 약은 활동성 B형 간염 또는 C형 간염 환자에게 사용하지 않는 것이 바람직하다.

2) 투약 전 결핵 평가

이 약의 처치를 시작하기 전에 환자의 결핵 감염을 평가하여야 한다. 활동성 결핵 환자에게 이 약을 투여하지 않는다. 이 약을 투여하기 전에 잠복결핵의 치료를 시작하여야 한다.

적절한 치료를 확인할 수 없는 잠복 또는 활동성 결핵의 과거 병력이 있는 환자에서 이 약의 치료를 시작하기 전에 항결핵 치료를 고려해야 한다. 이 약을 투여 받는 환자에서 치료 중 활동성 결핵의 징후와 증상에 대해 모니터링 한다.

3) 악성 종양

림프종을 포함한 악성 종양이 이 약의 임상시험에서 관찰되었다.

특히 알려진 악성 종양이 있는 환자(성공적으로 치료된 비흑색종 피부암 제외)와 이 약으로 치료할 때 악성 종양이 발생한 환자의 경우, 이 약으로 치료를 시작하거나 지속하기 전에 치료의 위험과 이 점을 고려해야 한다.

4) 크레아틴 인산 활성 효소 증가

이 약을 투여 받은 환자에서 이 약의 투여 일시중단 또는 중단을 야기한 횡문근융해증 사례가 보고되었다. 위약군과 비교하였을 때, 이 약으로 치료한 환자에서 무증상 크레아틴 인산 활성 효소 증가 및 횡문근융해증 발생 환자 비율이 높게 관찰되었다.

위약 투여와 비교하였을 때, 이 약의 치료는 무증상 크레아틴 인산 활성 효소 증가 및 횡문근융해증의 발생률 증가와 관련이 있었다. 크레아틴 인산 활성 효소 수치가 현저하게 증가하거나 근병증이 진단 또는 의심되는 경우 이 약을 중단해야 한다. 이 약을 투여하는 환자에게 설명할 수 없는 근육 통증이나 압통 또는 특히 병감이나 열이 동반되는 쇠약의 증상이 발현하는 경우에는 즉시 의사와 상담하도록 환자에게 안내해야 한다.[4. 이상반응 참조]

5) 예방접종

이 약의 치료를 시작하기 전에, 최신의 예방 접종 가이드라인에 따라 연령에 적절한 예방 접종을 실시해야 한다. 이 약을 투여 받는 환자에서 생백신 또는 사백신에 대한 반응은 평가되지 않았으므로, 이 약은 생백신과 동시에 투여해서는 안 된다.

6) JAK 억제와 관련된 잠재적 위험

티로신키나제2(TYK2) 억제가 야누스키나제(JAK) 억제에서 관찰된 또는 잠재적 이상반응과 관련이 있는지 여부는 알려지지 않았다. 류마티스 관절염에 대한 JAK 억제제의 대규모, 무작위배정, 시판 후 안전성 시험에서, 심혈관 위험 요인이 최소한 하나 이상 있는 50세 이상의 환자에서, TNF 억제제로 치료받은 환자와 비교하였을 때 JAK 억제제로 치료받은 환자에서 주요 심혈관계 이상반응(심혈관계 사망 포함), 심부정맥 혈전증, 폐색전증 등의 발생률이 높게 관찰되었다. 또한 악성 종양(비흑색종 피부암 제외)의 발생률이 TNF 억제제에 비해 높게 관찰되었다.

6. 상호작용

1) 이 약의 대사에 영향을 미칠 수 있는 의약품

사이클로스포린(P-당단백질, 유방암 내성 단백질(BCRP) 억제제), 플루복사민(강력한 CYP1A2 억제제), 리토나비르(중등도 CYP1A2 유도제), 디플루니살(UGT1A9 억제제), 피리메타민(OCT1 억제제), 파모티딘(H2 수용체 길항제) 또는 라베프라졸(양성자 펌프 억제제)은 이 약의 혈장 노출에 의미 있는 영향을 미치지 않는다.

2) 이 약에 의해 대사에 영향을 받을 수 있는 의약품

이 약은 로수바스타틴(BCRP/OATP 기질), 메토티렉세이트(BCRP 기질), 마이코페놀레이트(카르복실에스테라아제1/2 기질) 또는 경구용 피임약(노레틴드론 및 에티닐 에스트라디올)의 혈장 노출에 의미 있는 영향을 미치지 않는다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임신부

임산부에게 이 약을 사용 시 주요 선천적 기형, 유산, 및 모체 또는 태아에게 미치는 부정적인 영향에 대한 약물 관련 위험을 평가하기 위한 사람에서의 자료는 충분하지 않다.

동물 시험에서 사람에서의 권장 용량인 1일 1회 6 mg보다 훨씬 높은 용량으로 기관형성 동안 랫트 및 토끼에게 듀크라바시티닙을 경구 투여한 경우 배태자 발달에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

동물 시험 자료

듀크라바시티닙을 기관형성 기간 동안 랫트에서 5, 15, 또는 75 mg/kg/일, 토끼에서 1, 3, 또는 10 mg/kg/일의 용량으로 경구 투여하였을 때, 듀크라바시티닙은 두 종 모두에서 배태자 치사 또는 태아 기형을 유발하지 않았다. 이러한 용량은 사람에서의 권장 용량에서 노출(AUC)보다 약 266배 (랫트) 및 91배 (토끼) 높은 노출을 보여주었다.

랫트를 대상으로 한 출생 전 및 출생 후 발생 시험에서 듀크라바시티닙은 임신 6 일부터 수유일 20 일까지 5, 15 또는 50 mg/kg/일의 용량으로 투여되었다. 50 mg/kg/일 용량에서 이유 전 기간 동안 태아의 체중이 대조군에 비해 감소하였으나, 이유 후 수컷과 암컷에서 각각 출생 후 73일 또는 35일째에 대조군 수준으로 정상화되었다. 50 mg/kg/일의 모체 노출은 사람에서의 권장 용량의 약 110배였

다.

2) 수유부

모유에서 듀크라바시티닙의 존재, 모유 수유 시 유아에게 미치는 영향 또는 모유 생산에 대한 영향에 대한 자료는 없다. 하지만 수유 중인 랫트의 모유에서 듀크라바시티닙 또는 그 대사체가 검출되었다. 모유 수유의 발달 및 건강상의 유의성은 수유부에서 이 약의 임상적 필요성 및 모유를 수유 받는 영아에서의 이 약에 의한 또는 기초 모유 상태에 따른 잠재적인 이상반응과 함께 고려되어야 한다.

동물 시험 자료

방사선 표지된 듀크라바시티닙 5 mg/kg을 수유 중인(산후 8~12일) 랫트에게 단회 경구 투여하였다. 듀크라바시티닙 또는 그 대사체는 2.7에서 30.9의 모유 대 혈장 농도 비율로 수유 중인 랫트의 모유에 존재하였다.

8. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

이 약으로 치료받은 판상 건선 환자 1,519명 중 152명(10%)이 65세 이상, 21명(1.4%)이 75세 이상이었다.

16주 기간 동안 이 약을 투여받은 환자(75세 이상 12명을 포함한 65세 이상 80명)에서 중대한 감염을 포함한 중대한 이상반응, 이상반응으로 인한 치료중단 비율은 65세 미만인 환자에 비해 높았다. 하지만 유효성 측면에서 이 약을 투여 받은 65세 이상인 환자와 65세 미만인 환자를 비교하였을 때, 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.

10. 과량투여시의 처치

과량 투여 시, 환자에서 이상반응의 징후나 증상이 있는 지 모니터링하고 적절한 대증치료를 즉시 시행하는 것이 권장된다. 투석은 전신 순환에서 듀크라바시티닙을 실질적으로 제거하지 못했다. (투석 치료 당 용량의 5.4% 제거)

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 작용기전

듀크라바시티닙은 tyrosine kinase 2 (TYK2) 효소를 선택적으로 억제하는 저분자 화합물이다. 듀크라바시티닙은 TYK2의 조절 도메인에 결합하여 효소의 조절 도메인과 촉매 도메인 사이의 억제 상호작용을 안정화한다. 이는 세포에서 TYK2의 수용체 매개 활성화 및 downstream 기능의 allosteric inhibition을 초래한다. TYK2는 염증 및 면역 반응에 관여하는 자연적으로 발생하는 사이토카인인 interleukin-23 (IL-23) 사이토카인, interleukin-12 (IL-12) 사이토카인, 및 type I interferons (IFN)의 신호 전달을 매개한다. 듀크라바시티닙은 전염증성 사이토카인과 케모카인의 방출을 억제한다.

(2) 약리학적 정보

건선 환자에서 듀크라바시티닙은 용량 의존적으로 건선 관련 유전자 발현을 감소시켰으며, 특히

IL-23 경로 및 1형 IFN 경로 조절 유전자의 감소를 포함하였다. 16주간 1일 1회 투여 시, 듀크라바시티닙은 IL-17A, IL-19 및 beta-defensin을 48-50%, 72% 및 81-84% 감소시켰다.

심전기생리학

건강 환자에서 1일 1회 6 mg 경구 투여 시 최대 노출보다 7배 높은 노출에서 QTc 간격에 임상적으로 연관된 영향은 없었다.

2) 약동학적 정보

(1) 흡수

정제의 경구 투여 후 듀크라바시티닙은 신속하고 거의 완전한 흡수를 나타내었다. Tmax 중앙값은 2-3 시간 범위였으며 절대 경구 생체 이용률은 99%였다.

듀크라바시티닙은 음식이나 파모티딘 및 라베프라졸과 같은 위 pH 조절제에 대한 고려 없이 투여할 수 있다. 음식 또는 위 pH 조절제 (H₂ 수용체 차단제 및 Proton 펌프 억제제)의 병용 투여는 듀크라바시티닙의 총 노출(AUC[INF])에 영향을 미치지 않았다. 임상 시험에서 듀크라바시티닙은 식사와 관계없이 투여되었다.

(2) 분포

항정 상태에서 분포 용적(V_{ss}) 140 L는 체내 총 수분 [42 L] 보다 컸으며 이는 혈관 외 분포를 나타낸다. 듀크라바시티닙은 인간 혈장 단백질에 81.6%가 결합한다. 듀크라바시티닙은 혈액 대 혈장 농도 비율이 1.26으로 혈장과 적혈구 성분 간에 유사하게 분포한다.

(3) 대사

듀크라바시티닙은 사이토크롬 P-450(CYP) 1A2에 의해 대사되어 주요 대사산물인 BMT-153261을 형성한다. 또한 듀크라바시티닙은 CYP2B6, CYP2D6, 카르복실에스테라아제(CES) 2 및 우리딘 글루쿠로닐 전이효소(UGT)1A9에 의해 대사된다. 활성 대사산물인 BMT-153261은 모 약물과 비슷한 효능을 보이지만, BMT-153261의 순환 노출은 전체 약물 구성요소의 전신 노출의 약 20%를 차지한다.

(4) 배설

방사성 표지된 듀크라바시티닙의 단회투여 후, 투여량의 약 13% 및 26%가 소변 및 대변에서 미변화 체로 회수되었으며, 약 6% 및 12%가 소변 및 대변에서 각각 BMT-153261로 검출되었다.

(5) 특수 집단

① 간장애 환자

정상 간기능 군과 비교하였을 때 경증(Child Pugh A), 중등도(Child Pugh B), 중증(Child Pugh C) 간장애 환자에서 듀크라바시티닙의 C_{max}는 각각 4%, 10% 및 1% 더 높았으며, AUC_{inf}는 각각 10%, 40%, 43% 더 높았다.

정상 간기능 군과 비교하였을 때 경증, 중등도, 중증, 간장애 환자에서 BMT-153261의 C_{max}는 각각 25%, 59% 및 79% 더 낮았으며, AUC_{inf}는 각각 3%, 20%, 50% 더 낮았다.

중증 간장애 환자에서 비결합 C_{max} 및 AUC_{inf}는 각각 62% 및 131% 증가하였다.

② 신장애 환자

정상 신기능 군과 비교하였을 때 듀크라바시티닙의 C_{max}는 최대 13.8%까지 변화하였고 AUC[INF]는 신장애 군(경증, 중등도, 중증 및 ESRD)에 걸쳐 최대 39%까지 증가하였다.

투석은 전신 순환에서 듀크라바시티닙을 실질적으로 제거하지 못한다. (투석 당 용량의 5.4% 제거)

③ 체중, 성별, 인종, 연령

체중, 성별, 인종 및 연령은 듀크라바시티닙의 노출에 의미 있는 차이가 관찰되지 않았다.

3) 임상시험 정보

(1) 판상 건선의 유효성

이 약 1일 1회 6 mg의 유효성 및 안전성은 중등도에서 중증의 전신 요법 또는 광선 요법 대상인 18세 이상의 환자를 등록한 2개의 다기관, 무작위배정, 이중 맹검, 위약 및 활성 대조 임상 시험인 POETYK PSO-1 및 POETYK PSO-2에서 평가되었다. 환자는 체표면적(BSA) 10% 이상이 관련되어 있고, 건선 면적 및 중등도 지수 (Psoriasis Area and Severity Index, PASI)가 12 이상이고 의료진의 전반적 평가(static Physician's Global Assessment; sPGA) 점수가 3 이상이었다(중등도에서 중증).

POETYK PSO-1 및 POETYK PSO-2에서 1,686 명의 환자가 이 약 843명(1일 1회 6 mg), 위약 421명, 또는 아프레밀라스트 (1일 2회 30 mg)군 422명으로 무작위배정되었다.

두 연구에서 위약을 투여받은 환자는 16주 차에 듀크라바시티닙으로 전환하고 52주차까지 임상시험을 진행하였으며, 아프레밀라스트를 투여받은 환자는 24주 차에 PASI 50(PSO-1) 또는 PASI 75(PSO-2)에 도달하지 못한 경우에 듀크라바시티닙으로 전환하고 52주차까지 임상시험을 진행하였다.

PSO-1에서 듀크라바시티닙을 투여받은 환자는 52주까지 지속적으로 투여받았으며, PSO-2에 듀크라바시티닙을 투여받은 환자는 24주 차에 PASI 75 미만은 투여 지속, PASI 75 이상인 경우에는 위약과 이 약 투여군으로 1:1 무작위배정하였다.

베이스라인에서 대부분의 환자는 남성(67%)이었고, 평균 연령은 약 47세였으며, 환자의 BSA 중위값은 20%이고 PASI 점수는 18.7였다. 베이스라인에서 sPGA 점수가 3(중등도) 및 4(중증)인 환자의 비율은 각각 79.8%와 20.2%였다. 총 18.4%의 환자에서 건선성 관절염 병력이 있었다.

두 연구 모두에서, 환자의 40%가 이전에 광선 치료를 받았고, 42.4%가 어떤 전신치료도(생물학적 제제 및 비 생물학적 제제 처치 포함) 받지 않았으며, 41%가 이전에 비 생물학적 제제의 전신 치료를 받았고, 34.8%가 이전에 생물학적 제제를 투약 받았다(TNF 억제제 16.1%, IL-12/23 억제제 4.9%, IL-17 억제제 16.6% 및 IL-23 억제제 4.4%).

표 2에 아프레밀라스트 및 위약과 비교하였을 때 이 약의 우월한 유효성을 입증한 결과를 제시하였다.

표 2: 성인 판상 건선에서 유효성 결과 (무응답 대체, Non-responder Imputation - NRI)

평가변수	POETYK PSO-1			POETYK PSO-2		
	듀크라바시 티닙 (N=332) n (%)	아프레밀라 스트 (N=168) n (%)	위약 (N=166) n (%)	듀크라바시 티닙 (N=511) n (%)	아프레밀라 스트 (N=254) n (%)	위약 (N=255) n (%)
sPGA 0/1						
16 주	178 (53.6)	54 (32.1)	12 (7.2) ^a	253 (49.5)	86 (33.9)	22 (8.6) ^a
24 주	195 (58.7)	52 (31.0)	-	251 (49.8) ^b	75 (29.5)	-
sPGA 0						
16 주	58 (17.5)	8 (4.8)	1 (0.6)	80 (15.7)	16 (6.3)	3 (1.2)
PASI 75						
16 주	194 (58.4)	59 (35.1)	21 (12.7) ^a	271 (53.0)	101 (39.8)	24 (9.4) ^a
24 주	230 (69.3)	64 (38.1)	-	296 (58.7) ^b	96 (37.8)	-
PASI 90						
16 주	118 (35.5)	33 (19.6)	7 (4.2)	138 (27.0)	46 (18.1)	7 (2.7)
24 주	140 (42.2)	37 (22.0)	-	164 (32.5) ^b	50 (19.7)	-
PASI 100						
16 주	47 (14.2)	5 (3.0)	1 (0.6)	52 (10.2)	11 (4.3)	3 (1.2)
ss-PGA 0/1 (두피) ^c						
16 주	(N=209)	(N=110)	(N=121)	(N=305)	(N=166)	(N=173)
16 주	147 (70.3)	43 (39.1)	21 (17.4)	182 (59.7)	61 (36.7)	30 (17.3)

^a 이 약과 위약을 비교한 공동 1차 평가 변수

^b N=504

c 베이스라인에서 ss-PGA 점수가 3 이상인 환자만 포함

연령, 성별, 인종, 체중, 질병 기간, 베이스라인에서 질병 중증도, 생물학적 제제 또는 비생물학적 제제를 사용한 이전 치료에 대한 분석에서는 이러한 하위 그룹 간에 이 약에 대한 반응의 차이를 확인하지 못했다.

(2) 반응의 유지 및 지속성

POETYK PSO-1에서 이 약을 투여받고 24주차에 PASI 75 반응을 보인 환자 중 이 약을 계속 투여한 환자의 81.3%가 52주차에 PASI 75 반응을 유지하였다. 24주차에 PASI 90 반응자 중 73.6%의 환자가 52주차에 PASI 90 반응을 유지하였다. 24주차에 sPGA 0/1 반응자 중 77.4%의 환자가 52주차에 sPGA 0/1 반응을 유지하였다.

POETYK PSO-2에서, 반응의 유지 및 지속성을 평가하기 위해, 원래 이 약에 무작위 배정되었고 24주차에 PASI 75 반응자였던 환자는 이 약에 대한 치료를 계속하거나 치료를 중단하도록 (즉, 위약을 받도록) 다시 무작위배정 되었다.

52주차에 이 약을 계속 복용한 환자의 80.4%가 PASI 75를 유지한 반면 이 약을 중단한 환자는 31.3%가 PASI 75를 유지하였다. 24주차에 반응을 보였던 환자에서 이 약을 중단했을 때 PASI 75 소실 시간의 중간값은 약 12주였다.

(3) 환자 보고 결과

위약과 비교하였을 때, 이 약으로 치료받은 환자에서 더 많은 비율이 16주차에 건선 증상 및 징후 일기 (Psoriasis Symptoms and Signs Diary, PSSD) 증상 점수 0(가려움, 통증, 작열감, 따끔거림 및 피부 압박감 없음)을 달성했다.

4) 독성시험 정보

(1) 유전독성

듀크라바시티닙은 박테리아 복귀돌연변이 시험 (Ames test)에서 변이유발이나 체외 염색체이상 시험 (cultured Chinese hamster ovary cells) 또는 체내 랫트 말초 혈액 소액 분석에서 염색체 이상을 나타내지 않았다.

(2) 발암성

듀크라바시티닙의 발암 가능성은 랫트에서 2년 및 6개월 간 rasH2 형질변화 생쥐 연구에서 평가되었다. 듀크라바시티닙을 최대 15 mg/kg/일의 용량으로 경구 투여 및 RHD의 약 51배에 노출시킨 수컷 또는 암컷 랫트에서 발암성을 관찰되지 않았다. 듀크라바시티닙을 최대 60 mg/kg/일의 용량으로 경구 투여 및 RHD의 약 185배에 노출시킨 Tg.rasH2 생쥐에서 종양원성의 증거는 관찰되지 않았다.

(3) 생식발생독성

수컷 랫트에서 듀크라바시티닙은 최대 50 mg/kg/일의 경구 투여 및 RHD의 약 247배에 노출시켰을 때 생식 매개변수 (교배, 수태능, 정자 형태) 또는 새끼의 초기 배아 발달에 영향을 미치지 않았다.

암컷 랫트에서 듀크라바시티닙은 최대 50 mg/kg/일 경구 투여 및 RHD의 약 171배에 노출시켰을 때 교미, 수태능 또는 초기 배아 매개변수에 영향을 미치지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀폐용기, 실온(1~30℃ 이하) 보관

○ 제조원

수입(수입자), (유)한국비엠에스제약, 대한민국, 서울특별시 강남구 테헤란로 504(대치동, 해성빌딩)

전공정위탁제조(제조의뢰자), Bristol-Myers Squibb Company, 미국, Princeton, New Jersey 08543, USA

일부공정위탁제조(제조자), Hovione FarmaCiência, S.A., 포르투갈, Quinta Sao Pedro, Sete Casas, Loures, 2674-506, Portugal(분무건조분산체 제조)

일부공정위탁제조(제조자), Patheon Inc., 캐나다, 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario L5N 7K9, Canada(Bulk Tablet 제조)

일부공정위탁제조(제조자), Catalent Anagni S.r.l., 이탈리아, Localita' Fontana del Ceraso SNC, Strada Provinciale 12 Casilina, 41, Anagni (FR), 03012, Italy(포장)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 듀크라바시티닙, 수342-21-ND, SK Biotek Ireland Limited, Watery Lane, Swords, Co. Dublin, K67 AY91, Ireland

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조 제1항 제1호 가목에 의한 재심사 대상 의약품
- **(위해성 관리계획)** ‘의약품의 품목허가·신고 심사 규정’ 제7조의2 제1항 제1호에 따른 위해성관리계획 제출 대상
 - 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 관련 규정에 따라 정기적으로 보고할 것.

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	2022.6.30.	-	-	-	2022.6.30.
보완요청 일자	2022.9.27. 2023.5.15.	2022.9.27. 2023.5.15.	2022.9.27. 2023.5.15.	2023.1.31. 2023.7.7.	2022.9.28. 2023.5.15.
보완접수 일자	2023.3.24. 2023.5.25.	2023.3.24. 2023.5.25.	2023.3.24. 2023.5.25.	2023.6.17. 2023.7.17.	2023.3.24. 2023.5.25.
최종처리 일자	2023.8.	-	-	-	2023.8.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목(제품명: 소틱투정, 성분명: 듀크라바시티닙)은 중등도~중증 판상 건선의 치료 목적으로 개발된 Tyk2 억제제임
 - 신청품목은 총 23건(1상 18건, 2상 1건, 3상 4건)의 임상자료를 제출함
 - 신청 효능·효과와 용법·용량의 타당성 확인을 위하여, 1건의 2상시험과 4건의 3상 임상시험을 진행하였으며, EMA 가이드라인(GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS INDICATED FOR THE TREATMENT OF PSORIASIS)에 근거하여 적절하게 설계된 임상시험에서 'PASI(건선부위 및 중증도 지수) 및 sPGA(정적 의사의 전반적인 평가)' 평가지표에 대하여 16주 시점에서 위약군과 활성대조군 대비 우월성을 입증하였으며, 52주 시점까지 효과 유지를 확인함
 - 신청품목은 기존 건선 치료제에 비교할 때, 안전성 우려사항이 높지 않다는 점을 감안할 때, 신청 품목의 유효성 및 안전성 프로파일은 긍정적인 것으로 사료됨
- 1건의 핵심임상시험(IM011046)과 1건의 비핵심임상시험(IM011065)에 한국인이 각각 4.2%, 18% 참여하였으며, 전체 환자군과 한국인 환자군의 안전성·유효성 비교 시 차이를 나타내지 않았으며 유의한 민족적 차이는 나타나지 않을 것으로 예상됨
 - 1차 유효성 평가변수인 'PASI(건선부위 및 중증도 지수) 점수의 최소 75% 호전을 경험하는 시험대상자의 비율'과 'sPGA(정적 의사의 전반적인 평가) 0점 또는 1점인 시험대상자의 비율'에서 한국인 시험대상자는 위약군 대비 유의한 감소를 보였으며 전체 시험대상자에서 보인 차이와 유사한 양상을 나타냄
 - 피부 이상반응을 제외하고 한국인 시험대상자는 전체 시험대상자와 전반적인 유사한 안전성 프로파일이 관찰됨
- 위해성관리계획에서 중요한 잠재적 위해성은 '중대한 감염, 악성종양, 피부 이상반응, 심혈관계 이상반응, 정맥 혈전색전증'이며, 시판 후 조사를 통한 추가적인 의약품 감시활동을 계획함

[약어 및 정의]

CD	Crohn's disease
CFB	Change from baseline
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
CsA	cyclosporin
DEUC	Deucravacitinib
DLE	discoid lupus erythematosus
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EAIR	exposure-adjusted incidence rate
EQ-5D-3L	3-Level EQ-5D
ESRD	end stage renal disease
FPFV	first patient first visit
IBD	Inflammatory Bowel Disease
LOCF	Last Observation Carried Forward
LPLV	last patient last visit
MMF	mycophenolate mofetil
NRI	Non-responder Imputation
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PGA-F	Physician's Global Assessment-Fingernail- Psoriasis Area and Severity Index
PIP	Paediatric Investigation Plan
pp-PGA	Palmoplantar Physician's Global Assessment

pp-PASI	Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index
PRO	patient reported outcomes
PsA	psoriatic arthritis
PSSD	Psoriasis Symptoms and Signs Diary
ROW	rest of world
SF-36	36-Item Short Form Health Survey
SLE	systemic lupus erythematosus
SOC	System Organ Class
sPGA	Static Physicians Global Assessment
ss-PGA	scalp-specific Physician's Global Assessment
Tlag	lag time
TYK2	selective tyrosine kinase 2
UC	ulcerative colitis
VAS	visual analogue scale
VTE	venous thromboembolic events
QOD	every other day

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 소틱투정6밀리그램
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 자격요법제(비특이성 면역억제제를 포함)(142)
- 약리작용 기전: 선택적인 티로신 키나아제2(Tyk2) 억제제로 인터루킨(IL)-23에 의한 표피성 과형성 및 염증성 세포 침윤 억제

1.2. 기원 및 개발경위

- Deucravacitinib(DEUC)는 경구, 선택적 tyrosine kinase 2 (TYK2) 억제제임. TYK2는 염증촉진성 사이토카인 interleukin (IL)-23, IL-12, 및 Type I interferons (IFN)의 신호전달을 매개하는 세포 내 비-수용체 키나제이며, IL-23, IL-12, 및 type I IFN은 염증 및 면역 반응에서 상향 조절되는 자연적으로 발생하는 사이토카인임. 이러한 작용기전(MOA)에 근거하여, DEUC는 IL- 23 억제제의 유효성에 의해 입증된 원형적 IL-23 매개 질환인 중등도 내지 중증의 판상 건선 치료제로 개발함

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 건선은 피부에 경계가 뚜렷하며 다양한 크기의 은백색의 비늘로 덮여 있는 홍반성 구진 및 판이 형성되는 질환을 의미하며, 악화와 호전이 반복되는 만성 염증성 피부 질환으로, 감염, 외상, 흡연, 스트레스와 같은 인자에 의해 유발될 수 있는 악화와 함께 변동이 심한 재발 경과를 보임. 건선은 신체 중 어느 부분에서든 피부를 침범할 수 있으며, 특히 손과 발(발바닥), 안면, 두피, 손발톱 등의 특정 해부학적 부위의 침범에 있어 장애를 초래함. 건선은 삶의 질에 대한 영향이 심대하며, 특히 중등증 내지 중증 건선의 경우 심리적, 사회적, 경제적 결과를 초래할 수 있음. 이 질환은 또한 우울증, 수면 장애 발생, 사회적 낙인, 근로 생산성 저하의 위험 증가와 연관이 있음.
- 효과적인 치료 방법이 이용 가능하지만, 조사된 환자 중 최대 절반까지 건선의 과소치료 또는 무치료가 보고된

바 있으며, 중증 질병이 있는 많은 환자들은 여전히 국소요법만으로 관리되고 있고, 많은 환자들은 건선 치료가 불충분하다고 여기고 있음. 따라서, 현재 이용 가능한 제제들과 비교할 때, 여전히 유효성 반응을 개선하고 치료 준수를 높일 수 있는 보다 효과적인 경구 옵션의 필요성이 존재함.

- 전신요법으로 허가된 치료제로는 메토티렉세이트, 사이클로스포린, 아프레밀라스트, 생물학적제제 등이 있음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 한국인이 참여한 최초 임상시험계획 승인(승인일자 : 2017.12.01.)
- 신청 적응증 관련 임상시험(변경)계획 승인

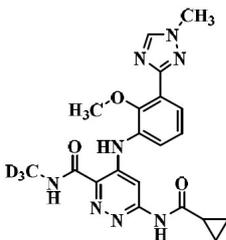
승인일자	계획서번호	임상시험제목
2018.09.27.	IM011046	중등증 내지 중증 판상 건선 시험대상자를 대상으로 BMS-986165의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 및 활성약대조 제3상 임상시험
2019.06.28.	IM011065	중등증 내지 중증 판상 건선 시험대상자를 대상으로 BMS-986165의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 제3상 임상시험
2019.10.25.	IM011075	중등증 내지 중증 판상 건선 시험대상자를 대상으로 BMS-986165의 장기적 안전성 및 유효성을 특성화하기 위한 공개, 다기관, 연장 임상시험

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭: 듀크라바시티닙(Deucravacitinib)
- 일반명: 6-(cyclopropanecarbonylamido)-4-[2-methoxy-3-(1-methyl-1,2,4-triazol-3-yl)anilino]-N-(trideuteriomethyl)pyridazine-3-carboxamide
- 분자식: $C_{20}H_{19}D_3N_8O_3$ (425.47 g/mol)
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타)
순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input checked="" type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타)
<input type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분
<input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타)
순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분
<input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액
제제시험
<input checked="" type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험
<input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험
<input type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험
<input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	이중 LDPE bag	적합
중간조건시험	30℃/75%		적합
가속시험	40℃/75% RH		적합

- 가혹시험(온도, 습도, 광): 제출

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	블리스터 포장	적합
중간조건시험	30℃/75% RH		적합
가속시험	40℃/75% RH		적합

- 가혹시험(온도, 습도, 광): 제출

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 밀폐용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 6개월 가속시험 및 36개월 장기보존시험 결과에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(36개월)은 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간
단회투여독성시험		랫드	경구	단회
		개	경구	단회
		원숭이	경구	단회
반복투여 독성시험	마우스	경구	4주	
	랫드	경구	1개월	
	랫드	경구	3개월	
	랫드	경구	6개월	
	원숭이	경구	1개월	
	원숭이	경구	3개월	
	원숭이	경구	9개월	
유전독성시험	복귀돌연변이	S. typhimurium (TA98, TA100, TA1535, TA1537)	in vitro	-
		E. coli (WP2uvrA)	in vitro	-
	염색체 이상	CHO 세포	in vitro	-
		소핵	CHO 세포	in vitro
발암성시험	rat	경구	14일	
	Tg-rasH2 마우스	경구	26주	
생식·발생독성 시험	SD rat	경구	2년	
	Seg I	랫드	경구	
	Seg II	랫드	경구	GD6-15
	Seg II	토끼	경구	GD7-19
발육기 독성	Seg III	랫드	경구	GD6-20
	랫드	경구	PND21-90	
국소독성	Skin irritation Assay	human skin epidermis	in vitro	60분
	Bovine Corneal Opacity and Permeability Assay	Bovine Cornea	in vitro	4hr
	LLNA	Mouse CBA/J	topical	3d
	LLNA (개별 시험법)	Mouse CBA/Ca	topical	3d
불순물	rat	경구	1개월	
광독성시험	Mouse Balb/c 3T3 fibroblasts	in vitro	60분	

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 경구 단회투여 독성시험에서 랫드에서 최대 75mg/kg 용량에 이르기까지, 개에서는 최대 100mg/kg 용량에 이르기까지, 원숭이에서는 최대 30mg/kg 용량에 이르기까지 양호한 내약성 입증

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 마우스, 랫트 및 원숭이에서 혈액학적검사, 혈액화학적검사 및 소변검사에 변화가 산발적으로 발견되었지만 모두 현저한 변화가 아니고, 병리조직학적 검사에서 관련된 변화가 없었다. 원숭이 9개월 반복투여 독성시험에서 다양한 피부 변화가 발견되었으며 이러한 피부 변화와 상관관계가 있는 현미경적 소견이 표피와 진피에서 발견되었다. 원인으로 확인된 확정적인 병원균은 없었지만, 이 피부 변화는 항생제와 살균제 치료 후에 개선되었다.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 시험관내 박테리아 복귀돌연변이 시험 및 햄스터 난소 세포 염색체 이상 분석과 생체 내 랫트 소핵시험에서 돌연변이 유발 잠재성을 나타내는 증거는 관찰되지 않았다.

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

- 생식·발생 독성시험에서는 초기배 발생, 배·태아 발생 및 출생아에 대해 듀크라바시티닙에 의한 특이적인 독성 또는 기형은 없었으며 무영향량 및 무독성량에서 높은 임상 노출량 비가 확인되었다. 모체동물에서도 일반 독성 및 생식기능에 특이적 또는 중대한 독성은 없었다. 다만, 50 mg/kg/day 용량군의 경우 이유 전 태자의 체중 감소 관찰되었으나, 이유 후 태자의 체중은 정상화되었다.

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 4.2.4.항 참고

4.2.4.2. 배·태자발생시험 (신약만 해당)

- 4.2.4.항 참고

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 4.2.4.항 참고

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- 4.2.4.항 참고

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 마우스 발암성시험 및 랫트 발암성시험에서 발암 효과에 대한 증거는 관찰되지 않았다.

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- 듀크라바시티닙은 국소독성시험에서 피부 또는 점막에서 비-감작물질인 것으로 확인되었으며, Balb/c 3T3 마우스 섬유아세포를 이용한 in vitro 뉴트럴레드 흡수 광독성시험에서 세포독성 또는 광독성은 관찰되지 않았다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 듀크라바시티닙은 전반적으로 안전한 독성 프로파일이 관찰되었으며, 환자에게 임상용량으로 투여할 경우 안전성 보장은 가능하다고 판단됨

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

5.2. 효력시험

- 소틱투정은 TYK2 슈도키나아제 영역에 대해 높은 결합 역가 (IC50 = 0.2nM)와 KD (0.02nM)을 가지며, T세포 내에서 소틱투정은 IL-23-유도성 STAT3 인산화를 차단함에 있어 tofacitinib, baricitinib, upadacitinib보다 강력하였다.
- 마우스에게 9일간 7.5, 15, 30 mg/kg 경구 투여했을 때 IL-23에 의한 표피성 과형성 (가시세포증) 및 염증성 세포 침윤이 용량 의존적으로 억제되었다. BMS-986165 용량 15 mg/kg을 BID로 투여한 결과, 양성 대조물질로 사용된 항-IL-23 adnectin과 동일한 IL-23 차단 효과를 입증하였다. BMS-986165 30 mg/kg BID 경구투여는 피부 두께 증가를 방지, 조직학 평가에 따른 표피 과형성과 염증성 세포 침윤 억제에 대해 IL-23 adnectin보다 효과적이었다. 또한 피부 생검 검체를 정량적 PCR로 분석한 결과, BMS-986165는 IL-17A, IL-21 및 IL-12와 IL-23의 하위단위를 포함한 염증성 사이토카인 발현의 차단에 효과를 입증하였다.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

중추신경계	랫트 또는 원숭이에 대한 반복투여 시험에서는 신경학적 임상 징후나 신경조직에 관한 현미경 검사의 이상소견도 관찰되지 않았다.
심혈관계	원격계측(telemetered) 비글과 원숭이, 그리고 마취된 토끼에서 BP 감소와 HR 증가가 보고되었지만 비글과 원숭이에서는 이에 대한 역치(NOEL)를 확인할 수 있었으며 이 역치로부터 RHD까지는 안전성 마진을 확보하였으며, 모두 일시적/가역적이었다. 또한 반복투여 시험에서 더 높은 용량을 투여한 원숭이 또는 원격계측 랫드에서는 이 효과가 관찰되지 않았다.
호흡기계	랫트 또는 원숭이에서 수행된 반복투여 시험에서는 호흡 상태의 변화(뚜렷한 호흡 수 및/또는 호흡 기능의 변화로서)는 발견되지 않았다

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 마우스, 랫트, 개, 원숭이 등 시험 동물에서 BMS-986165의 경구 흡수는 신속하여 Tmax는 0.5-5.0 시간이었으며 경구 생체이용률은 높았다 (87-100%). 마우스, 랫트, 원숭이에 대한 독성시험에서의 반복투여 후, BMS-986165 노출량의 주목할 만한 축적이나 소실은 보고되지 않았다.

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- BMS-986165의 혈청 단백질 결합은 인간 (86.6%)과 마우스, 랫트, 원숭이 (범위 85.4-88.1%)에서 중등도였으나 토끼 (97.1%)에서는 높았다.
- Sprague-Dawley 랫트와 착색 Long-Evans 랫트에 [14C]BMS-986165를 단회 또는 반복투여한 후 [14C]BMS-986165-유래 방사능활성 물질은 신속하게 흡수되어 광범위하게 분포하였다.
- 성체 수컷 Long-Evans 랫트에 [14C]BMS-986165를 단회 경구투여한 결과, 방사능 활성은 급속히 흡수되어 광범위하게 분포하였다.
- 최고 [14C]BMS-986165-유래 방사능 활성 농도는 내분비, 대사/배설계, 위장관에서 관찰되었다.
- 수컷 Sprague-Dawley 랫트에서 수행된 14일 반복투여 후 조직분포 시험에서 관찰된 [14C]BMS-986165-유래 방사능 활성의 조직분포 양상과 제거는 전반적으로 시험 동물에 단회투여한 결과와 유사하였으며 반복투여 후 어느 조직에서도 BMS-986165-관련 방사능 활성의 명백한 축적은 관찰되지 않았다.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- BMS-986165는 in vivo에서 4가지 구별되는 경로를 통해 일차대사를 경험한다: ① triazole 부분의 CYP1A2-매개성 N-탈메틸화로 인한 BMT-153261 생성, ② CES2가 매개하는 cyclopropyl carboxamide 가수분해로 인한 BMT-158170 생성, ③ UGT1A9가 매개하는 N-글루루론산화로 인한 BMT-334616 생성, ④ CYP2B6 및 CYP2D6가 매개하는 중수소함유 메틸기(deuterated methyl group)에서의 mono-oxidation으로 인한 M11 생성. 4가지 일차 생물변환 경로는 모든 시험종 (인간, 마우스, 랫트, 원숭이)에 존재하였고 서로 유사한 대사체 프로파일이 도출되었으나 정량적 차이는 존재하였다.
- 인간에서는 CYP1A2, CES2, UGT1A9에 의해 매개되는 생물변환이 주요한 대사 경로이고 가장 풍부하게 존재하는 대사체는 BMT-153261, BMT-158170, BMT-334616이다 (투여량의 각각 18.5%, 9.02%, 18.6%).

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 단회 경구투여된 [14C]BMS-986165의 방사능 활성은 인간과 동물에서 거의 완전히 회수되었다 (92.2-105%).
- 동물의 경우, [14C]BMS-986165-유래 방사능 활성은 대변경로로 우세하게 배설되었고 신장 배설은 경미한 경로였다.
- 한편 인간에서는 방사능 활성이 대변과 소변으로 균등하게 배설되었다 (각각 51.9%와 52.5%). in vitro 시험에 따르면 BMS-986165는 P-gp와 BCRP의 기질이므로, BCRP가 BMS-986165의 신 배설에 기여할 가능성이 높다.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 약리시험 결과에서 듀크라바시티닙은 IL-23에 의한 표피성 과형성 (가시세포증) 및 염증성 세포 침윤이 용량 의존적으로 억제됨을 확인하였다.
- 안전성 약리시험 결과에서 원격계측(telemetered) 비글과 원숭이, 그리고 마취된 토끼에서의 BP 감소와 HR 증가가 보고되었지만 비글과 원숭이에서는 이에 대한 역치(NOEL)를 확인할 수 있었으며 이 역치로부터 RHD까지는 안전성 마진을 확보하였으며, 모두 일시적/가역적이었음을 확인하였다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 제출자료 증명(미국)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 23건, 1상 18건, 2상 1건, 3상 4건(한국인 참여 2건)

6.3. 생물약제학시험

단계	임상시험번호; 시험제목	시험디자인	투여용법	시험자 수
1상				
BA	IM011031: 건강한 성인에서 상대적 생체이용률, 식이영향, pH 영향 평가	무작위, 공개, 단회투여, 교차임상	투여군 A: 공복, 12mg 캡슐 투여군 B: 공복, 12mg 정제 투여군 C: 식후, 12mg 정제 투여군 D: 공복, 12mg 정제와 40mg 파모티딘 투여군 E: 공복, 3mg 캡슐 투여군 F: 공복, 3mg 정제	20명
BA	IM011067: 건강한 성인 남성에게 경구투여와 IV 투여를 통해 절대 생체이용률 평가	비-무작위, 공개, 단회투여, 교차임상	12mg 정제, 1mg(5mL) IV 13C2, 15N3-BMS-986165	8명
BA	IM011090: 건강한 성인에서 라베프 로졸(proton pump 억제제) 반복투여에 의해 위 pH 증가에 따른 영향 평가	공개, 단일군, 단회투여, 교차임상	12mg 정제 1일&9일, 라베프라졸 20mg QD 5~11일	21명
BA	IM011119: 건강한 성인에서 고지방식이, 파모티딘에 의한 위 pH 증가에 따른 영향 평가	무작위, 공개, 3X3 교차임상	6mg 정제(허가용 제제), 파모티딘 10mg, 20mg, 40mg	18명

- DEUC는 약한 염기로, 원료 의약품은 높은 투과성을 나타내지만 높은 pH에서 제한적 용해도로 인해 Biopharmaceutics Classification System (BCS) Class 2로 분류된다. 하지만, 비정형 분무 건조 분산 기반 필름 코팅정으로 제조하였을 때, 생리학적 pH 범위에서 매우 잘 녹는다. 결과적으로, 정제 제형으로부터 DEUC의 흡수는 신속하며, 거의 완전하다(절대 BA 99%, Study IM011067).
- DEUC는 3가지 경구 제형(용액, 캡슐 및 정제)이 임상개발 프로그램에서 사용되었고, DEUC 제형의 개발을 뒷받침하기 위해 5개의 생물약제학시험이 실시되었다: 3개의 상대적 생체 이용률(BA)/음식의 영향/pH 영향 시험(IM011002 Part D IM011031 및 IM011119), 1개의 절대 BA 시험(IM011067), 및 1개의 proton pump 억제제 (PPI) pH 영향 시험 (IM011090).

6.4. 임상약리시험

단계	임상시험번호; 일차목적	시험디자인	투여용법	시험자 수
1상				
BA	IM011002: 건강한 성인에서 단회투여와 반복투여에 대한 안전성과 내약성 평가	이중눈가림, 위약대조, SAD, MAD study, 건강한 성인	Part A: 액제, 1~40mg SAD Part B: 액제, 2~12mg/BID or QD, 12일 반복투여 Part C: 액제, 2, 6, 12mg/BID or QD, 12일 반복투여 Part D: 액제 또는 캡슐, 12mg 단회투여	Part A: 40명 Part B: 60명 Part C: 32명 (일본인) Part D: 8명
ADM E	IM011016: 건강한 성인 남성에게 [14C]BMS-986165를 단회 경구 투여	공개, 단회투여	24mg 액제, [14C]BMS-986165	6명

단계	임상시험번호; 일차목적	시험디자인	투여용법	시험자 수
	후 ADME 측정			
내인성	IM011061: 신기능에 따른 DEUC 및 BMT-153261 PK에 대한 영향 평가	공개, 단회투여	12mg 단회투여 eGFR에 근거하여 5개 그룹으로 진행 (정상, 경증, 중등도, 중증, 말기 신장병(ESRD))	44명
내인성	IM011062: 간기능에 따른 DEUC 및 BMT-153261 PK에 대한 영향 평가	공개, 단회투여	12mg 정제 단회투여 Child-Pugh에 근거하여 4개 그룹으로 진행 (정상, 경증, 중등도, 중증)	32명
DDI	IM011015: 대사과정을 통해 약물상호작용 가능성이 있는 로수바스타틴(BCRP/OATP 기질)과 약물상호작용 평가	공개, 단일군, 정해진 일자에 투여	DEUC 12mg 1일, 5~8일, 10~12일 로수바스타틴 10mg 9일	20명
DDI	IM011025: 병용 가능성이 있는 메토티렉세이트와 약물상호작용 평가	공개, 단일군, 정해진 일자에 투여	DEUC 12mg 캡슐 8~14일(7일) MTX 7.5mg 1일, 12일	10명
DDI	IM011071: 병용 가능성이 있는 미코페놀레이트(면역억제제)와 약물상호작용 평가	공개, 단일군, 3개 투여기	DEUC 12mg 정제 1~9일 MMF 1000mg QD 6일, 14일	20명
DDI	IM011039: 병용 가능성이 있는 경구 피임약(Loestrin)과 약물상호작용 평가	공개, 단일군, 2-Cycle, 반복투여	Cycle 1 : Loestrin 1~21일 Cycle 2 : Loestrin 1~21일, DEUC 12mg 정제 BID 8~21일	24명
DDI	IM011045: 대사과정을 통해 약물상호작용 가능성이 있는 사이클로스포린(Pgp/BCRP/OCT1 억제제)과 약물상호작용 평가	공개, 단일군, 정해진 일자에 투여	DEUC 6mg 캡슐 1~6일 사이클로스포린 500mg 단회투여 6일	20명
DDI	IM011087: 대사과정을 통해 약물상호작용 가능성이 있는 리토나비르(CYP1A2 유도제)과 약물상호작용 평가	공개, 단일군, 정해진 일자에 투여	DEUC 12mg 정제 1일, 5일, 15일 리토나비르 100mg QD 5일~17일	16명
DDI	IM011088: 대사과정을 통해 약물상호작용 가능성이 있는 플라복사민(CYP1A2 억제제)과 약물상호작용 평가	공개, 단일군, 정해진 일자에 투여	DEUC 12mg 정제 1일, 8일 리토나비르 100mg/day 5일~10일	16명
DDI	IM011100: 대사과정을 통해 약물상호작용 가능성이 있는 피리메타민(OCT1 억제제)과 약물상호작용 평가	공개, 단일군, 정해진 일자에 투여	DEUC 6mg 정제 1일, DEUC 6mg 정제와 피리메타민 50mg 병용투여 5일	16명
DDI	IM011101: 대사과정을 통해 약물상호작용 가능성이 있는 디플루니살(UGT1A9 억제제)과 약물상호작용	공개, 단일군, 정해진 일자에 투여	투여 1기; DEUC 6mg 정제 1일 투여 2기; 디플루니살(500mg, BID) 10일(ss 도달), DEUC 6mg	17명

단계	임상시험번호; 일차목적	시험디자인	투여용법	시험자 수
	평가		정제 단회투여 10일	
약력학	IM011048: 건강한 성인에서 QTcF 평가	이중눈가림, 위약대조, 활성대조, 4X4 교차임상	위약군, DEUC 12mg 정제, DEUC 36mg 정제, 목시플록사신 400mg을 1일, 6일, 11일, 16일에 교차 투여	40명

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

- 건강한 시험대상자에서, DEUC는 단회 정제 제형 투여시 3-36mg 사이에서 용량 비례적 PK를 나타내었다. 경구 투여 후, DEUC PK 프로파일은 신속하고 거의 완전한 흡수의 특성을 나타내며, 공복 상태에서 정제 제형으로 투여시 DEUC의 Tmax 중앙값 범위는 2-3시간이었다. DEUC의 정상상태 분포용적 (Vss) 140 L는 전신 수분량 (42 L)보다 높으며, 이는 혈관 외 분포를 시사한다. 인체 혈장 DEUC 및 BMT-153261의 인체 혈장 단백질 결합은 농도에 관계없이 중등도였으며(각각 81.6% 및 83.1%), 주로 인체 혈청 알부민에 결합하였다.
- 인체에서, DEUC는 4개의 주요 생체 변환 경로를 통해 대사되어 대사체 BMT-153261, BMT-158170, BMT-334616 및 M11을 형성하였다. 활성 대사체 BMT-153261은 CYP1A2에 의해 triazole moiety에서의 N-demethylation을 통해 형성되며, 약리학적 비활성 대사체 BMT-158170는 CES2를 통해 형성되고, 약한 활성 대사체 BMT-334616은 N-glucuronidation을 통해 UGT 1A9에 의해 형성되며, M11는 deuterated methyl 기에서 CYP2B6 및 2D6에 의해 mono-oxidation을 통해 형성된다. DEUC는 우세한 단일 경로 없이 직접적인 신장 및 분변 소실과 함께 I상 및 II상 대사를 포함한 다양한 경로를 통해 소실된다. DEUC의 소실에 대한 주요 경로는 BMT-153261(투여된 용량의 18.5-24.5%), BMT-334616(투여된 용량의 18.6-23.5%), 및 BMT-158170(투여된 용량의 9.0-15.3%)을 형성하는 대사와 함께, 모 약물의 직접적인 소변(투여된 용량의 13%) 및 분변 배설(투여된 용량의 26%)을 포함한다.
- DEUC ADME 시험(IM011067, IM011016)

흡수	건강한 시험대상자에서, DEUC 정제(12 mg)의 절대 경구 생체이용률은 99%였다. 공복 상태에서 정제 제형으로 투여시 DEUC의 Tmax 중앙값 범위는 2-3시간이었다.
분포/대사	DEUC의 정상상태 분포용적 (Vss) 140 L는 전신 수분량(42 L)보다 높으며, 이는 혈관 외 분포를 시사한다. 인체에서 DEUC 및 BMT-153261의 혈액 대 혈장 농도비 (각각 1.26 및 1.44)는 적혈구로의 우세한 분포를 시사하지 않는다. 인체 혈장 DEUC 및 BMT-153261의 인체 혈장 단백질 결합은 농도에 관계없이 중등도였으며(각각 81.6% 및 83.1%), 주로 인체 혈청 알부민에 결합하였다. 정상상태에서(제 12주), DEUC는 혈장 내 주요 순환 종이였으며, 그 다음이 BMT-158170, BMT-153261, 및 BMT-334616이었다.
배설	DEUC의 소실에 대한 주요 경로는 BMT-153261 (투여된 용량의 18.5-24.5%), BMT-334616(투여된 용량의 18.6-23.5%), 및 BMT-158170 (투여된 용량의 9.0-15.3%)을 형성하는 대사와 함께, 모 약물의 직접적인 소변(투여된 용량의 13%) 및 분변 배설(투여된 용량의 26%)을 포함한다. 건강한 시험대상자에서 6mg 용량 투여 시 반감기는 약 10시간이었음

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 신기능 장애(IM011061)
- 단회 12 mg DEUC를 투여하여 eGFR에 근거한 경도, 중등도, 중증 신장애 (RI) 및 말기 신장병 (ESRD)의 DEUC 및 BMT-153261 PK에 대한 영향을 평가하였을 때, 총 DEUC 노출 (AUC[INF])은 중등도 (39%) 및 중증 (28%) RI 시험대상자와 ESRD 시험대상자에서(34%), 상응하는 건강한 대조군에 비해 증가하였다. 총 Cmax는 신장애 군에서 상응하는 건강한 대조군에 비해 낮은 수준으로(≤ 13.8%) 증가하였다. PPK 분석 결과, 유효성 및 안전성

평가 및 노출-반응 분석 결과에 근거하여, RI 시험대상자들에서 이러한 DEUC 노출의 증가는 임상 안전성에서 의미있는 변화로 이어질 것으로 예상되지 않는다. 경도, 중등도, 중증 RI 명, 또는 ESRD 시험대상자들에서 용량 조절은 권장되지 않는다.

- 간기능 장애(IM011062)

- 단회 12mg 투여 후 Child-Pugh 분류에 따라 경도, 중등도, 및 중증 간장애의 DEUC 및 BMT-153261의 PK에 대한 영향을 평가하였을 때, 경도 HI는 DEUC의 총 Cmax 및 AUC[INF]에 대한 영향이 없었다($\leq 10\%$ 증가). 중등도 및 중증 HI는 총 DEUC AUC[INF]를 중등도 증가시켰으며 (각각 40 및 43%) Cmax에 대한 경미한 영향을 나타내었다($< 10\%$). DEUC 비결합 분율 (fu)는 정상 간기능을 가진 시험대상자에 비해 경도 및 중등도 HI에서 동등하였고, 중증 간장애에서 더 높았다. 비결합 DEUC Cmax 및 AUC의 노출은 정상 간기능을 가진 시험대상자에 비해 경도 HI 시험대상자에서 동등하였으나, 중등도 및 중증 간장애 시험대상자에서는 각각 26% 및 60% 그리고 62% 및 131% 증가하였다. 경도 및 중등도 간장애에서 이러한 노출 변화는 안전성 평가변수의 E-R 분석에 근거할 때, 용량 조절을 필요로 하지 않는다. 비결합 AUC가 2배 이상 증가하였고, 중증 간장애 시험대상자에 대한 위험 정보를 제공하는 임상 자료가 충분하지 않으므로, 중증 간 장애 시험대상자에 대해 DEUC가 권장되지 않는다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 식이영향(IM011002)

- DEUC 정제는 건선 제 3상 시험에서 음식과 관계없이 투여할 수 있다. 식이영향 1상 임상시험에서 AUC[INF]는 식후 투여와(고지방/고열량식) 공복 투여 간에 유사한 반면, Cmax는 24% 감소하였다. E-R 유효성 분석 결과 Cavgs (AUC와 동등한 평가)는 유효성 예측 인자임을 시사하며, 이러한 약간의 Cmax 감소는 유효성에 의미있는 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다.

- 약물-약물상호작용(DDI)

- ① 병용 투여 약물의 PK에 대한 Deucravacitinib의 영향

- DEUC 및 그 대사체에 대한 약물상호작용 가능성의 in vitro 평가는 DEUC와 BCRP 또는 OATP1B3 기질의 잠재적 상호작용을 시사한다. DEUC 및 rosuvastatin (BCRP/OATP 기질)과의 약물상호작용 시험이 실시되었으며, 결과는 rosuvastatin 노출에서 유의한 변화를 나타내지 않았다.
- methotrexate, mycophenolate mofetil (MMF) 또는 경구 피임약(norethindrone acetate 및 30 mcg ethinyl estradiol)과 같은 병용 약물의 노출에 대한 DEUC (12 mg QD)의 영향도 평가하였다. 전체적으로, 병용 약물 노출의 기하 LS 평균비는 동일한 결과에 가까웠으며, 대부분의 파라미터에서 90% CI는 0.8-1.25였다. DEUC는 이러한 병용 약물의 노출에 의미있는 영향을 나타내지 않았다.

- ② Deucravacitinib PK에 대한 병용 약물의 영향

- DEUC는 Phase I 및 II 대사를 포함한 다양한 경로를 통해 직접 분변 및 신장 배설로 배설되며, 소실에 우세한 단일 경로는 없다. 다양한 효소 및 수송체(CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6, CYP3A5, CES2, UGT1A9, OCT1, P-gp, 및 BCRP)가 DEUC의 ADME에 관련된다. 관련 약물 대사 효소 또는 수송체의 억제제 및/또는 유도제는 DEUC 노출에 의미있는 영향을 미치지 않았다.
- Cyclosporine (Pgp/BCRP/OCT1 억제제), ritonavir (CYP1A2 유도제), fluvoxamine (CYP1A2 억제제), diflunisal (UGT1A9 억제제), 및 pyrimethamine (OCT1 억제제)과 같은 약물 대사효소의 억제제 및/또는 유도제 또는 수송체의 DEUC 노출에 대한 영향은 지정된 임상 시험에서 평가되었다. Fluvoxamine 병용 투여시 DEUC 노출에서 관찰되는 최대 영향은 AUC(0-T) 및 AUC(INF) 57% 증가이다. 유효성 및 안전성의 E-R 분석에 근거할 때, DEUC의 용량 조절은 이러한 억제제 및/또는 유도제와 병용 투여시 필요하지 않은 것으로 판단된다.

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 제 1상(IM011002, IM011031, IM011045, IM011048, IM011061, IM011062, IM011067, IM011071, IM011090, 및 IM011119) 및 PsO 시험대상자들에 대한 제 2/3상 시험 (IM011011, IM011046, 및 IM011047)으로부터의 자료를 이용하여 DEUC 및 BMT-153261에 대한 별도의 PPK 모델이 개발되었다. 제 1상 시험은 건강한 시험대상자 및 다양한 수준의 신장장애 또는 간장애 (HI)를 포함한 반면, 제 2/ 3상 시험은 중등도 내지 중증 PsO 시험대상자들을 포함하였다. 광범위한 용량(단회 투여: 1-40 mg; 반복 투여: 2-12 mg), 여러 용법 (QOD, QD, 및 BID), 제형 (액제, 캡슐, 및 정제) 및 음식 섭취 상태(공복, 식후)에서의 약동학 자료가 이 분석에 포함되었다.
- 전체 모델에 포함된 공변량 관계 중, DEUC CL에 대한 다음 공변량은 통계적으로 유의하였으며(95% CI는 null 값을 포함하지 않음), 이러한 공변량의 효과 크기는 모든 공변량에 대한 참조표준 대비 80-125% 내에 속하였다: 체중, 성별, 시험대상자 유형, 베이스라인 PASI, 베이스라인 eGFR, 연령, 인종.
- PPK 분석은 인종, 민족, 시험대상자 유형, 및 베이스라인 PASI가 DEUC 노출에 미치는 영향이 상대적으로 적었음을 시사하였다. 기하 평균 DEUC 노출(정상상태에서 관찰된 최대 농도 [Cmaxss] 및 Cavgss)은 관련된 비교 간에 동등하였고, $\leq 20\%$ 의 차이를 나타내었다.
- PPK 분석 결과, 연령, 체중 및 성별은 dicated that, 연령, 체중, 및 sex had modest effects on DEUC Cmaxss 및 Cavgss에 약간의 영향을 나타내었고, 이는 안전성 평가변수의 E-R 분석에 근거하여 임상적으로 의미있는 것으로 판단되지 않았다.
- 65세 건선 시험대상자들은 40-65세 건선 시험대상자에 비해 더 높은 DEUC Cmaxss[19.5%] 및 Cavgss [31%]를 나타내었다.
- 60 ~ 90 kg의 표준 체중 범위에 비해, 90kg를 초과하는 건선 시험대상자들은 더 낮은 DEUC Cmaxss (24.8%) 및 Cavgss (19.3%)를 나타내었다. 반대로, 60 kg 미만의 건선 시험대상자들은 표준 체중 범위 60-90kg에 비해 더 높은 Cmaxss (36.4%) 및 Cavgss (24.2%)를 나타내었다.
- 여성 건선 시험대상자는 남성에 비해 더 높은 DEUC Cmaxss (31.6%) 및 Cavgss (28.7%)를 나타내었다.

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 노출 반응 분석
- ① sPGA 및 PASI 평가변수의 노출-반응 분석
- 제 2상 (IM011011) 시험 결과, DEUC 3 mg QD, 3 mg BID, 6 mg BID, 및 12 mg QD 용량은 제12주에 위약에 비해 유의하게 더 높은 PASI 75 반응을 달성한 것으로 확인되었으며, PASI 75 반응은 3 mg BID 이상의 용량에서 안정적으로 유지되는 것으로 보였다. DEUC 노출과 PASI (50/75/90/100) 또는 sPGA (0/1) 반응의 시간 과정 간 관계는 종단적 순차 범주형 로지스틱 회귀 모델에 의해 기술되었다.
- ER 관계는 hyperbolic (Emax) 모델에 의해 기술되었으며, PASI75 및 sPGA 0/1 반응은 노출 증가시 안정기 (plateau)에 도달하였다. 6mg QD 용량에서 제 16주에 모델로 예측된 PASI75 및 sPGA0/1의 확률은 전체 집단 및 E-R 분석에서 평가된 하위 집단에서 최대 반응에 근접하였다.
- ⇒ PASI75 및 sPGA 0/1 반응은 validation이 되어 널리 사용되고 있는 평가변수로 EMA Guideline에서 PASI와 PGA를 같이 사용하는 것이 권고됨. 2상 임상시험에서 6mg QD 용량은 포함되어 있지 않았으나, 모델링을 통해 6mg QD 용량 선택, 3상 임상시험에서 6mg QD로 진행함
- ② 특정 안전성 평가변수의 노출-반응 분석
- DEUC 또는 BMT-153261 노출(Cavgss)은 제 12/16주와 제 52주에 MACE, 확대된 MACE, 중대한 감염, 대상포진 감염, 악성종양을 포함한 안전성 사례를 나타낸 시험대상자와 그렇지 않은 시험대상자 간에 비교하였으며, 상당한 경향은 관찰되지 않았다. 또한, Grade 3의 CPK 상승(12/16주 및 52주) 및 제 52주에 전체 감염 및 기생충 감염 발생 간에 상당한 E-R 관계가 없음을 시사하였다.
- 로지스틱 회귀 모델로 제 12/16주에 DEUC 노출과 전체 감염/기생충 감염 간 관련성을 확인할 수 있었다. 모델

시물레이션 결과, 6 mg QD 용량에서의 노출에 비해 DEUC 노출을 2배(100%) 증가시켰을 때(Cminss), 감염 또는 기생충 감염 위험은 경미하게(2.5%) 증가하며, 그 확률은 29.7% [90% CI: 27.5%, 32.1%]에서 32.2% [90% CI: 29.3%, 35.2%]로 증가) 증가한다는 것을 보여준다.

• 심장 재분극에 대한 영향(IM011048)

- 심전도(ECG) 파라미터에 대한 DEUC의 영향을 건강한 시험대상자를 대상으로 단회 12 mg (예상되는 치료 용량) 및 36 mg (치료 용량보다 높은 용량)을 투여하여 평가하였을 때, DEUC 12 mg 및 36 mg은 QTc 연장과 관련이 없으며, 기타 ECG 간격에 대한 임상적으로 의미있는 영향이 없었다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

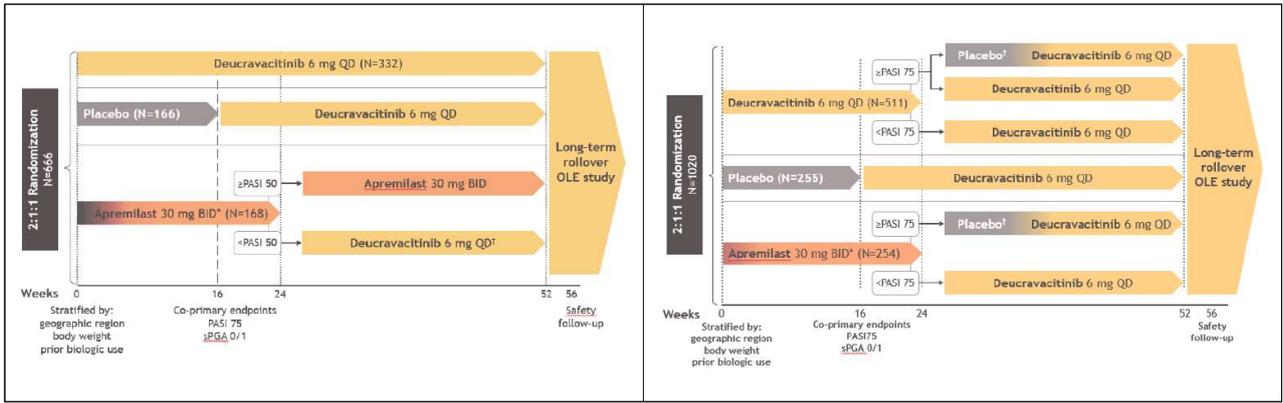
단계	임상시험번호; 시험제목	시험디자인	투여용법	시험자 수
3상	IM011046: 중등도에서 중증의 건선 환자를 대상으로 16주 시점에서 위약 대비 우월성 입증	다기관, 무작위, 이중눈가림, 52주 위약대조, 활성대조 (2:1:1)	DEUC 6mg QD, 위약 QD, 아프레밀라스트 30mg BID (허가사항에 따라 초기 증량) * 한국인 27명 참여	665명 (DEUC 332명, 위약 165명, 활성 168명)
3상	IM011047: 중등도에서 중증의 건선 환자를 대상으로 16주 시점에서 위약 대비 우월성 입증	다기관, 무작위, 이중눈가림, 52주 위약대조, 활성대조 (2:1:1)	DEUC 6mg QD, 위약 QD, 아프레밀라스트 30mg BID (허가사항에 따라 초기 증량)	1,018명 (DEUC 510명, 위약 254명, 활성 254명)
3상	IM011065: 중등도에서 중증의 건선 환자를 대상으로 16주 시점에서 위약 대비 우월성 입증	다기관, 무작위, 이중눈가림, 52주 위약대조 (2:1)	DEUC 6mg QD, 위약 QD * 한국인 40명 참여	220명 (DEUC 146명, 위약 74명)
3b상	IM011075: 중등도에서 중증의 건선 환자를 대상으로 장기안정성 평가	공개 임상	UPA 15mg, 30mg QD 상용 대조약	1,519명 -중간보고서

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies) - IM011046, IM011047

① 임상시험 디자인

- 지리학적인 지역, 이전 생물학적 제제 사용(건선, 건선성 관절염 또는 기타 염증성 질환에 대해서만, 유/무), 체중(≥ 90 kg 및 <90 kg)을 기준으로 층화, 적합한 시험대상자들은 세 가지 단독요법 치료군 중 하나에 2:1:1로 무작위 배정되었다. (임상 중에는 국소제제만 허용, 전신제제(광선요법 포함)는 병용금지)

<ul style="list-style-type: none"> • Male and female subjects with a diagnosis of plaque psoriasis for ≥ 6 months. • Deemed by investigator to be eligible for phototherapy or systemic therapy. • Psoriatic plaques covered $\geq 10\%$ of BSA. • PASI score ≥ 12 and sPGA ≥ 3 	<p>IM011047 (유효성의 유지와 지속 평가) DEUC 투여군 : 24주에 PASI를 평가하여 75미만인 경우 유지, 75이상이면 1:1로 위약군, DEUC 투여군으로 무작위 배정하고 위약군에서 50미만으로 떨어지면 DEUC 투여로 전환(지속성 평가) 위약군 : 16주에 눈가림 방식으로 DEUC 투여 전환 대조군 : 24주에 PASI를 평가하여 75미만인 경우 DEUC 투여 전환, 75이상이면 위약 투여하다가 50미만으로 떨어지면 DEUC 투여로 전환(지속성 평가)</p>
<p>IM011046 (유효성의 지속 평가) DEUC 투여군 : 52주까지 투여 지속 위약군 : 16주에 눈가림 방식으로 DEUC 투여 전환 대조군 : 24주에 PASI를 평가하여 50미만인 경우 눈가림 방식으로 DEUC 투여 전환</p>	



- 환자분포

- 인구통계학적 정보 : 시험대상자의 대부분은 백인(~87%), 남성(~67%)이었으며, 평균 연령은 ~47 세, 평균 체중 ~91 kg (31 kg/m²)이었으며, ~21%는 체질량지수(BMI) ≥ 35였다.
- 베이스라인 질병 특성 : 각 투여군에서 평균 PASI 점수는 약 21이었고, 시험대상자의 약 43%에서 PASI 점수 20 이상으로, 중증 질병을 시사하며, 대부분의 시험대상자 (약 80%) sPGA 점수가 3 (중등도 질병)이었다.
- 과거 건선 치료 : 2개의 제 3상 시험에서, 시험대상자의 42.4%는 생물학적 요법을 포함한 건선 전신요법을 받은 적이 있었고, 시험대상자의 57.6%는 일부 유형의 과거 전신 요법을 받았다(건선 또는 건선 관절염에 대한 생물학적 및/또는 비-생물학적 전신 요법 포함). 과거 생물학적 요법을 받은 시험대상자는 34.8%였다. 시험대상자의 16.1%가 TNF 억제제를, 4.9%가 IL-12/23 억제제를, 16.6%가 IL-17 억제제를, 그리고 4.4%가 IL-23 억제제를 투여하였다. 시험대상자의 40%는 과거 광요법을 받았다.

② 유효성

- 일차 평가변수

PASI	PASI(건선 부위 및 중증도 지수)는 건선 피부 병변의 평균 흥반, 두께, 인설(각각 0~4점 척도로 평가)에 침범 부위(머리, 팔, 몸통 내지 서혜부, 다리 내지 둔부 상단)별로 가중치를 부여하는 척도이다. 0~72점 범위의 수치적 점수를 생성하며, PASI 점수가 높을수록 보다 중증인 질병활성도를 의미한다. PASI 50은 베이스라인 값과 비교하여 PASI 점수의 최소 50% 호전을 경험하는 시험대상자의 비율이다. PASI 75, PASI 90, PASI 100은 유사하게 정의된다. 모든 PASI 평가는 건선 환자의 평가에 있어 경험을 갖춘 훈련된 의사(피부과전문의) 또는 적절한 훈련을 받은 시험자가 실시해야 한다.
sPGA	sPGA(정적 의사의 전반적 평가)는 흥반, 인설, 경결을 근거로 모든 건선 병변을 평균적으로 평가하는 5점 척도이다. 척도는 단일 시점에서의(베이스라인 질병 상태를 고려하지 않고) 건선 중증도를 없음(0), 미미함(1), 경증(2), 중등중(3), 또는 중증(4)으로 판별한다. 모든 sPGA 평가는 건선 25 sPGA 환자의 평가에 있어 경험을 갖춘 훈련된 의사(예: 피부과전문의) 또는 적절한 훈련을 받은 시험자가 실시해야 한다.

- 유효성 결과

- 공통 1차 평가변수 및 마지막 주요 2차 평가변수를 제외한 모든 2차 평가변수에 대하여 통계적 계층에 따라 DEUC 군에서 위약군과 활성대조군에 비해 통계적 유의성이 관찰됨

평가변수	IM011046			IM011047		
	듀크라바시티닙 (N=332) n (%)	아프레밀라스트 (N=168) n (%)	위약 (N=166) n (%)	듀크라바시티닙 (N=511) n (%)	아프레밀라스트 (N=254) n (%)	위약 (N=255) n (%)
sPGA 0/1						
16 주	178 (53.6)	54 (32.1)	12 (7.2)a	253 (49.5)	86 (33.9)	22 (8.6)a
24 주	195 (58.7)	52 (31.0)	-	251 (49.8)b	75 (29.5)	-
sPGA 0						
16 주	58 (17.5)	8 (4.8)	1 (0.6)	80 (15.7)	16 (6.3)	3 (1.2)
PASI 75						
16 주	194 (58.4)	59 (35.1)	21 (12.7)a	271 (53.0)	101 (39.8)	24 (9.4)a
24 주	230 (69.3)	64 (38.1)	-	296 (58.7)b	96 (37.8)	-
PASI 90						
16 주	118 (35.5)	33 (19.6)	7 (4.2)	138 (27.0)	46 (18.1)	7 (2.7)
24 주	140 (42.2)	37 (22.0)	-	164 (32.5)b	50 (19.7)	-
PASI 100						
16 주	47 (14.2)	5 (3.0)	1 (0.6)	52 (10.2)	11 (4.3)	3 (1.2)
ss-PGA 0/1 (두피)c						
16 주	147 (70.3)	43 (39.1)	21 (17.4)	182 (59.7)	61 (36.7)	30 (17.3)

- 반응의 유지 및 지속성

- IM011046에서 이 약을 투여받고 24주차에 PASI 75 반응을 보인 환자 중 이 약을 계속 투여한 환자의 81.3%가 52주차에 PASI 75 반응을 유지하였다. 24주차에 PASI 90 반응자 중 73.6%의 환자가 52주차에 PASI 90 반응을 유지하였다. 24주차에 sPGA 0/1 반응자 중 77.4%의 환자가 52주차에 sPGA 0/1 반응을 유지하였다.
- IM011047에서, 반응의 유지 및 지속성을 평가하기 위해, 원래 이 약물에 무작위 배정되었고 24주차에 PASI 75 반응자였던 환자는 이 약물에 대한 치료를 계속하거나 치료를 중단하도록 (즉, 위약을 받도록) 다시 무작위배정되었다. 52주차에 이 약을 계속 복용한 환자의 80.4%가 PASI 75를 유지한 반면 이 약을 중단한 환자는 31.3%가 PASI 75를 유지하였다. 24주차에 반응을 보였던 환자에서 이 약을 중단했을 때 PASI 75 소실 시간의 중간값은 약 12주였다.

③ 안전성

- 노출양상

: 대조 안전성 통합자료(IM011046 및 IM011047)에 대한 분석 기간은 시험 디자인을 반영하여 아래와 같으며, 동 임상에서 총 1364명의 시험대상자가 적어도 1회 이상 DEUC 6 mg QD를 투여하였고, 666명이 적어도 1회 이상 위약을 투여하였으며, 422명이 적어도 1회 이상 apremilast를 투여하였다. 총 p-y 노출은 DEUC 군에서 969.0 p-y, 위약군에서 240.9 p-y, apremilast 군에서 221.1 p-y였다.

- 이상반응

: 이상반응의 개요

- (위약-대조기간, 0~16주) DEUC 군 (55.7%)에서 AE의 전체 발생률은 apremilast군과 (57.6%) 동등하였고, 위약 군보다(49.6%) 높았고, 중증 AEs, SAEs, AE로 인한 투여 중단은 DEUC 군에서 다소 낮았음
- (DEUC 노출기간, 0~52주) apremilast군에 비해 SAEs는 다소 높았으나, AE로 인한 투여 중단은 낮음

: 흔한 이상반응

- (위약-대조기간, 0~16주) DEUC 군에서 가장 흔한 AEs 중($\geq 2\%$), 위약에 비해 $\geq 1\%$ 발생률이 더 높은 AE는 상기도 감염, 및 혈중 CPK 상승으로, 이는 주로 경도 내지 중등도였다.
- (DEUC 노출기간, 0~52주) DEUC 군에서 가장 흔하게 보고된 AEs (비인두염, 상기도 감염, 두통, 설사)는 위약-대조기간에 보고된 것과 동일하였으며, 여전히 주로 경도 내지 중등도였다. DEUC 군에서 보고된 혈중 CPK 상승의 EAIR은 (4.7/100 p-y) 장기간 DEUC 노출시 더 낮았으며, apremilast 군 (3.6/100 p-y)과 유사하였다. 흔한 AE의 EAIR은 DEUC 노출 기간 (0-52주)에 위약-대조 기간 (0-16주)에 비해 더 낮았으며, 이는 이러한 가장 흔하게 보고된 AE에서 더 장기간 DEUC 노출시 발생률 증가의 증거가 없음을 시사한다.

: 사망 및 기타 중대한 이상반응

- 4건의 사망이 보고되었으며(DEUC 2, 위약 1, apremilast 1), 약물과 관련성은 없는 것으로 판단됨.

: 중단으로 이어진 이상반응

- (위약-대조기간, 0~16주) DEUC 군에서, 2명 이상에서 보고된 투여중단으로 이어진 AE는 사구체 여과율(GFR) 감소(4명, 0.5%), 설사, 피로, 및 불면증 (각 2명, 0.2%)을 포함하였다.
- (DEUC 노출기간, 0~52주) DEUC 군에서 >2명에서 투여중단으로 이어진 AE는 GFR 감소 및 발진이었고, 위약 군에서는 건선이었으며, 위약-대조기간 후 GFR 감소로 중단한 추가로 1명은 기존 신장애가 있었고, 스크리닝 eGFR 50mL/min로, 시험 방문 중 < 45 mL/min로 감소하였다.

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

- 1건의 비핵심임상시험(IM011065)을 실시하였으며, 동 임상시험에 40명의 한국인이 참여함

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당없음

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

① 유효성 통합 분석 결과

- 하위분석

: 제 16주에 PASI 75 반응의 하위군 분석

- 연령, 성별, 인종, 체중, BMI 및 지리적 위치의 하위군을 포함한 베이스라인 인구학적 인자에서 DEUC는 위약에 비해 일관되게 우수한 투여의 영향이 관찰되었으며, 베이스라인 질병 중증도 및 유병 기간에 관계없이 DEUC는 위약에 비해 일관되게 우수한 투여의 영향을 나타내었고, 과거 약물 사용에 관계없이 DEUC는 위약에 비해 일관되게 우수한 투여의 영향을 나타내었다.

: 제 16주에 sPGA 0/1반응의 하위군 분석

- 연령, 성별, 인종, 체중, BMI 및 지리적 위치의 하위군을 포함한 베이스라인 인구학적 인자에서 DEUC는 위약에 비해 일관되게 우수한 투여의 영향이 관찰되었으며, 베이스라인 질병 중증도 및 유병 기간에 관계없이 DEUC는 위약에 비해 일관되게 우수한 투여의 영향을 나타내었고, 과거 약물 사용에 관계없이 DEUC는 위약에 비해 일관되게 우수한 투여의 영향을 나타내었다.

② 안전성 통합 분석 결과

- 노출양상

: 총 1,519명의 시험대상자가 적어도 1회 이상 DEUC를 투여하였고, 총 2,167 p-y의 노출을 나타내었다. 이들 중, 1,141명의 (75.1%) 시험대상자가 52주 이상 DEUC를 투여하였고, 1,068 명의(70.3%) 시험대상자가 52주간 연속으로 DEUC를 투여하였다.

- 이상반응

: 이상반응의 개요

· 52주 이상 추가 공개 임상을 진행하였을 때, AEs, 중증 AEs, SAEs, 또는 투여 중단으로 이어진 AE 발생률 증가의 증거는 없었으며, AEs는 계속해서 주로 경도 또는 중등도였고, 시험대상자의 7.5%는 중증 AEs로, 이들은 주로 COVID-19과 관련된 AEs (~2.4%) 때문이었다. 추가 공개 임상시험 동안 6건의 사망이 추가로 보고되었으나, 5명은 COVID-9에 의한 것이며, 1건은 흉부 동맥류 파열에 의한 것이었다.

: 흔한 이상반응

· 52주 이상 추가 공개 임상을 진행하였을 때, 가장 흔한 AEs ($\geq 5\%$)는 여전히 비인두염, 상기도 감염, 두통, 및 설사였다. COVID-19는 진행 중 팬데믹으로 인해 시험대상자의 $\geq 5\%$ 에서 보고되었다. 가장 흔한 AEs는 여전히 주로 경도 또는 중등도였고, 시험대상자의 7.5%가 중증 AEs를 보고하였는데, 주로 COVID-19와 관련된 AE에 의한 것이었다. IM011075 시험 실시 중 진행된 팬데믹에 의한 COVID-19를 제외하고, 제 3상 안전성 통합자료에서 대조 안전성 통합자료에서 흔한 AEs(시험대상자의 $\geq 5\%$)의 발생률 증가에 대한 증거는 없었다.

: 사망 및 기타 중대한 이상반응

· 추가 공개 임상시험 동안 6건의 사망이 추가로 보고되었으나, 5명은 COVID-9에 의한 것이며, 1건은 흉부 대동맥류 파열에 의한 것으로, 약물과의 관련성은 없는 것으로 판단되었다.

· 52주 이상 추가 공개 임상을 진행하였을 때, 제 3상 안전성 통합자료 (6.2/100 p-y)에서 대조안전성 통합자료 (5.7/100 p-y)에 비해 SAE의 EAIR이 증가하지 않았다.

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

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- EMA 가이드라인(GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS INDICATED FOR THE TREATMENT OF PSORIASIS)에 근거하여 적절하게 설계된 2건의 3상 임상시험에서 'PASI(건선부위 및 중증도 지수) 및 sPGA(정적 의사의 전반적인 평가)' 평가지표에 대하여 16주 시점에서 위약군과 활성대조군 대비 우월성을 입증하였으며 52주 시점까지 효과 유지를 확인하였으므로, "광선치료 또는 전신치료 대상 성인 환자의 중등도-중증 판상 건선의 치료"에 대한 '단독투여'로 '1일 1회 6mg' 투여하는 신청사항은 타당한 것으로 사료됨

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 총 1,519명의 시험대상자가 적어도 1회 이상 DEUC를 투여하였고, 총 2,167 p-y의 노출을 나타내었다. 이들 중, 1,141명의 (75.1%) 시험대상자가 52주 이상 DEUC를 투여하였고, 1,068 명의(70.3%) 시험대상자가 52주간 연속으로 DEUC를 투여함.

- 가장 흔한 AEs ($\geq 5\%$)는 비인두염, 상기도 감염, 두통, 및 설사였다. 주로 경도 또는 중등도였고, 시험대상자의 7.5%가 중증 AEs를 보고하였는데, 주로 COVID-19와 관련된 AE에 의한 것이었다. 52주 위약 대조 임상기간 동안 4건의 사망(DEUC 2(간세포암, 심부전과 함께 패혈증), 위약 1(고혈압성 심장병), apremilast 1(폐 선암)과 장기 연장시험에서 6건의 사망(5명은 COVID-9, 1건은 흉부 대동맥류 파열)이 추가로 보고되었으나, 약물과의 관련성 있는 사망은 보고되지 않음. AEs, SAEs, 또는 투여 중단으로 이어진 AE 발생률 증가의 증거는 없었으며, 중증 AE와 사망은 COVID-19 영향인 것으로 판단함
- 특별 관심대상 TEAE로 6개 항목을 선정하여 안전성에 대해 검토하였으며, 이 중 위약/활성대조약 대비 발생률이 높은 것으로 관찰된 이상사례는 피부 이상반응, 감염이 있으며, 악성종양, VTE, 자살 생각 및 행동은 보고 건수가 낮아 판단하기는 어려움. 다만 기전적으로 감염, 악성종양, 심혈관계 이상반응, 정맥 혈전색전증은 RMP를 통한 위해성 완화 조치가 필요한 것으로 사료됨

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 유익성-위해성 균형에 대한 고찰

<ul style="list-style-type: none"> • 유익성 <ul style="list-style-type: none"> - 건선은 만성, 쇠약성, 염증성 및 면역 매개된 피부 질환으로, 환자의 삶의 질에 대한 유의한 부정적 영향을 미친다. 1일 1회 투여되는 DEUC 6 mg는 전신 요법 또는 광요법에 적합한 중등도 내지 중증의 판상 건선 성인 환자의 치료제로 제안되는 새로운 MOA를 가진 새로운 경구 약물로, TYK2 선택적인 억제제 IL-23, IL-12, 및 type I IFN를 포함하는 제한된 수의 사이토카인의 신호전달을 매개하여, 빈혈, 림프구 감소증, 호중구 감소증, 및 고콜레스테롤혈증과 같은 JAK1, JAK2 또는 JAK3 억제제의 영향을 피하면서 건선에서 IL-23 억제제의 원하는 영향을 나타낼 가능성을 최대화시킴. - DEUC는 2개의 치료적 확증 제 3상 시험 각각에서 위약 및 광범위하게 사용되는 경구 치료제인 활성 대조약, apremilast에 비해 건선 질병 활성의 임상 평가 및 환자가 보고한 평가에서 일관되고 우수한 유효성을 나타내었다. DEUC의 안전성 프로파일은 1년 이상 DEUC를 투여한 1141명을 포함하여 2167 person-years의 추적관찰로 2개의 제 3상 시험에서 1,500명 이상의 건선 시험대상자 통합 집단에서 확인되었다. DEUC는 우수한 안전성 프로파일을 나타내었으며, 중등도 내지 중증의 건선 시험대상자에서 대체로 내약성이 양호하였고, 시험 종료율은 52주 이상 투여시 약 75%였음. • 위해성 <ul style="list-style-type: none"> - DEUC의 MOA에 근거할 때 예상되는 상기도 감염, 여드름양 발진, 단순 포진 감염, 구강 궤양, 모낭염, 및 대상포진 감염 등은 위약 및 apremilast 대비 이상반응 발생률이 높았으나, 주로 경증~중등도였고 장기간 사용 시 위험 증가는 관찰되지 않아, 위해성이 높은 것으로 판단되지 않음 • 유익성-위해성 균형에 대한 고찰 <ul style="list-style-type: none"> - 2건의 핵심임상시험과 1건의 비핵심임상시험에서 유효성을 입증하였으며, 장기연장시험에서 유효성이 지속되는 점이 확인되었으며, 기존 건선 치료제에 비교할 때, 안전성 우려사항이 높지 않다는 점을 감안할 때, 신청 품목의 유효성 및 안전성 프로파일은 긍정적인 것으로 사료됨
--

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 2건의 3상 임상시험(IM011046, IM011065)에 한국인이 각각 4.2%, 18% 참여하였으며, 각 시험에서 전체 시험대상자와 한국인 시험대상자를 비교한 자료 제출

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	Less	More likely
Pharmacokinetic	Linear	Non-linear
	<ul style="list-style-type: none"> • DEUC 정제는 3~36mg 범위에서 선형 PK를 보임 • 일본인과 중국인의 PK는 유사한 경향을 보이며, 6mg과 12mg의 Cmax와 AUC에서 proportional 함 (일본인 PK; IM011002, 중국인 PK; IM011053) * IM011053은 CTD package에 포함되어 있지 않음 	
Pharmacodynamic	Flat	Steep
	<ul style="list-style-type: none"> • DEUC는 6mg 1회 용법으로 상대적으로 flat한 유효성과 안전성 곡선을 보임 (DEUC Cavgss와 유효성 평가변수(PASI 75, sPGA), 안전성 항목(MACE, 악성종양, 대상포진, 심각한 감염) 간의 Exposure-Response Analysis를 통해 확인 	
Therapeutic range	Wide	Narrow
	<ul style="list-style-type: none"> • DEUC는 1상 임상시험에서 1mg에서 40mg 범위로 약리학시험이 실시되었고, 3mg QOD에서 12mg QD까지 건선 환자를 대상으로 2상과 3상 임상시험이 실시됨. PPK, E-R analysis, 안전성과 유효성 결과를 토대로 내인성 인자와 외인성 인자를 평가하였을 때, 임상적 의미있는 항목*은 없었음 * 2배 이상 변화(증가 또는 감소) 	
Metabolism	Minimal Multiple pathways	Extensive Single pathway Genetic polymorphism
	<ul style="list-style-type: none"> • 다양한 대사과정이 있음 ① triazole 부분의 CYP1A2-매개성 N-탈메틸화로 인한 BMT-153261 생성, ② CES2가 매개하는 cyclopropyl carboxamide 가수분해로 인한 BMT-158170 생성, ③ UGT1A9가 매개하는 N-글루쿠론산화로 인한 BMT-334616 생성, ④ CYP2B6 및 CYP2D6가 매개하는 중수소함유 메틸기(deuterated methyl group)에서의 mono-oxidation으로 인한 M11 생성. 	
Bioavailability	High	Low
	<ul style="list-style-type: none"> • 건강한 성인에게 12mg 정제를 단회 투여 시 절대 생체율은 99%였으며, 시험대상자 간 차이는 크지 않음(CV 4.7%, 91.4~107%) (IM011067) 	
Protein binding	Low	High
	<ul style="list-style-type: none"> • DEUC의 정상상태 분포용적 (Vss) 140 L는 전신 수분량(42 L)보다 높으며, 이는 혈관 외 분포를 시사한다. 인체에서 DEUC 및 BMT-153261의 혈액 대 혈장 농도비 (각각 1.26 및 1.44)는 적혈구로의 우세한 분포를 시사하지 않는다. 인체 혈장 DEUC 및 BMT-153261의 인체 혈장 단백질 결합은 농도에 관계없이 중등도였으며(각각 81.6% 및 83.1%), 주로 인체 혈청 알부민에 결합하였다. 	
Drug interaction	Little	High
	<ul style="list-style-type: none"> • 병용약물의 PK에 대한 DEUC의 영향을 평가하기 위해, rosuvastatin (BCRP/OATP 기질), 메토티렉세이트, 미코페놀레이트, 피임약과 약물상호작용을 평가하였을 때, 크게 영향받지 않았으며, • DEUC PK에 대한 병용약물의 영향을 평가하기 위해 Cyclosporine (Pgp/BCRP/OCT1 억제제), ritonavir (CYP1A2 유도제), fluvoxamine (CYP1A2 억제제), diflunisal (UGT1A9 억제제), 및 pyrimethamine (OCT1 억제제)과 같은 약물 대사효소의 억제제 및/또는 유도제와의 약물상호작용을 평가하였을 때. Fluvoxamine 병용 투여시 DEUC 	

	노출에서 관찰되는 최대 영향은 AUC(0-T) 및 AUC(INF) 57% 증가이다. 나머지 약물에서는 크게 영향받지 않음	
Mode of action	Non-systemic	Systemic
	● 전신적 작용 기전	
Inappropriate use	Little potential	High
	● 전문의약품으로 오용 또는 남용의 가능성이 낮음	
Multiple co-mediation	Little	High
	● DEUC는 중등도~중증 판상 건선 환자에서 단일요법으로 허가 신청하였으나, 스테로이드 등 외용제제 또는 건선과는 상관없는 고혈압, 고지혈증, 당뇨병, 고콜레스테롤혈증 등 병력에 따른 약제와 병용 투여할 수 있음	

6.6.3. 가교자료평가

① 환자 집단

- IM011065은 40명의 한국인에서 안전성과 유효성 자료를 확보하였으며, IM011046은 21명의 한국인에서 안전성과 유효성 자료를 확보함
- 인구통계학적 정보와 베이스라인 질병 특성 등은 군별로 균등하게 배정되었음

② 유효성

- 1차 평가변수와 주요 2차 평가변수에 대하여 유효성 결과를 비교하였을 때, PGA(sPGA 0/1, ss-PGA 0/1, sPGA 0)와 PASI(PASI 75, PASI 90, PASI 100) 점수는 한국인 그룹에서 전체 그룹에 비해 다소 높은 경향이 관찰되며, PSSD 0, DLQI 0/1 점수에서는 다소 낮은 경향이 관찰되었으나, 임상적 유효성 결과에 영향을 줄 정도의 큰 차이는 아님

③ 안전성

- 전반적으로 한국인에서 관찰된 이상반응은 전체 시험군에서 관찰된 결과와 유사하였음. 흔하게 보고된 이상반응은 주로 감염 관련으로 이는 전체 시험군에서 관찰된 양상과 유사함. 다만 한국인에서 피부 이상반응이 다소 높게 보고되어 이를 허가사항(사용상의 주의사항)에 반영함

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 약물의 감수성 평가: ICH E5 Appendix D에 따른 종합적으로 평가 시 듀크라바시티닙은 민족적 감수성을 나타낼 가능성은 전반적으로 높지 않다고 사료됨(병용투여 가능성 높음과 전신작용 약물의 특성은 동 품목이 전문의약품으로 허가될 것이므로 큰 문제는 없을 것으로 판단됨)
- 2건의 임상시험을 분석하여 가교자료 설명서를 작성(IM011065에서 한국인 vs 대만인 vs 전체로 결과를 분석하였고, IM011046에서 한국인 vs 아시아인 vs 전체로 결과를 분석)하였고, 동 결과를 검토하였을 때, 유효성 및 안전성 측면에서 전체 시험대상자와 한국인 시험대상자 간의 차이는 크지 않음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 2건의 핵심임상시험과 1건의 비핵심임상시험이 진행되었으며, 모든 임상시험에서 듀크라바시티닙 6 mg QD의 유효성이 일관되게 관찰되었고, 16주 시점에서 위약, 활성대조약(아프레말라스트) 대비 우월성을 입증하고 52주 까지 장기 유효성이 유지되는 것을 확인할 수 있었으며, 기존 건선 치료제에 비교할 때, 안전성 우려사항이 높지 않다는 점을 확인할 수 있었음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 허가 2022.09.09.
- 유럽 허가 2023.03.24.
- 일본 허가 2022.09.26.
- 캐나다 허가 2023.02.14.

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 오테즐라정(아프레밀라스트)과의 허가사항 비교자료 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(유)한국비엠에스제약	허가일	2023.8.
제품명	소틱투정6밀리그램 (듀크라바시티닙)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	V1.1(2023.03.21.)
주성분 및 함량	1정(206mg) 중 듀크라바시티닙 6mg		
효능·효과	광선치료 또는 전신치료 대상 성인 환자의 중등도-중증 판상 건선의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 없음	- 해당 사항 없음	- 해당 사항 없음
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 중대한 감염 - 악성종양 - 심혈관계 이상(MACE) - 정맥 혈전색전증(VTE) - 피부 이상반응	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사 - 임상시험 장기 연장 (IM110575)	- 첨부문서 - 전문가용 설명자료
3. 부족정보		
- 임부 및 수유 중 사용	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사(사용성적조사)	- 첨부문서
- 중장기 안전성	- 일반적인 의약품 감시활동 - 임상시험 장기 연장 (IM110575)	- 해당사항 없음

* 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)