

의약품 품목 변경허가 보고서

접수일자		2022-09-28	접수번호	20220171303 20220171296
변경신청사항		효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항, 허가조건		
신청인 (회사명)		한국릴리(유)		
제품명		올루미언트정2밀리그램, 올루미언트정4밀리그램		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		바리시티닙 (수253-9-ND)		
제조/수입 품목		☐ 제조 ☒ 수입	전문/일반	☒ 전문 ☐ 일반
제형/함량		필름코팅정 (2mg, 4mg)		
기 허가 사항	허가일자	2017.12.11.		
	효능·효과	다음의 환자에서는 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용하여야 한다. - 다 음 - 가. 65세 이상 환자 나. 심혈관계 고위험군 환자 다. 악성 종양 위험이 있는 환자 1. 류마티스 관절염 하나 이상의 항류마티스제제(DMARDs)에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 성인의 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 성인 환자에서의 중등증 내지 중증 아토피 피부염의 치료		
	용법·용량	이 약은 음식물 섭취와 상관없이 경구 투여한다. 절대 림프구 수 (absolute lymphocyte count, ALC)가 500 cells/mm³		

	미만, 절대 호중구 수 (absolute neutrophil count, ANC)가 1000 cells/mm³미만인 환자, 또는 헤모글로빈 수치가 8 g/dL미만인 환자에 대해서는 투여를 시작하지 않는다. 1. 권장용량 1) 류마티스 관절염 성인에서 이 약의 권장 용량은 1일 1회 4 mg이다. 만75세 이상의 고령 환자, 만성 또는 재발성 감염의 병력이 있는 환자에게도 1일 1회 2 mg 용량이 적절할 수 있다. 또한, 1일 1회 4 mg으로 질병 활성도가 지속적으로 조절되고 용량 점감(dose tapering)이 적합한 환자에 대해서도 1일 1회 2 mg 용량이 고려될 수 있다. 2) 아토피 피부염 이 약의 권장 용량은 1일 1회 4 mg이다. 만75세 이상의 환자는 1일 1회 2mg 용량이 적합하며, 만성 또는 재발성 감염의 병력이 있는 환자에게는 1일 1회 2 mg 용량이 적절할 수 있다. 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. 2. 신장애 환자 크레아티닌 청소율이 30-60mL/min인 환자에 대한 권장 용량은 1일 1회 2 mg이다. 크레아티닌 청소율이 30mL/min 미만인 환자는 이 약을 투여하지 않는다. 3. 간장애 환자 경증 또는 중등증 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간장애 환자에 대한 이 약의 투여는 권장되지 않는다. 4. 유기 음이온 수송체 3(OAT3) 저해제 병용투여 환자 프로베네시드와 같이 강한 저해 가능성이 있는 유기 음이온 수송체 3(Organic Anion Transporter 3, OAT3) 저해제를 투여 중인 환자에 대한 권장 용량은 1일 1회 2 mg이다.
--	--

		5. 고령자 만75세 이상의 환자에 대한 임상 경험은 매우 제한적이며, 고령 환자의 시작 용량은 2 mg이 적절하다.	
변경 허가 사항	변경허가일자	2023.03.02.	
	효능·효과	불입 참조	
	용법·용량	불입 참조	
	사용상의 주의사항	불입 참조	
	허가조건	불입 참조	
국외 허가현황		유럽 허가(2017.2.13)	
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자 박선영 심사원, 이근아 사무관, 이수정 과장
심사부서		종양항생약품과 의약품안전평가과	심사담당자 (안유) 이소라 주무관, 정주연 과장직무대리 (RMP) 박예정 주무관, 박선임 사무관, 신경승 과장
GMP* 평가부서		-	GMP 담당자 -

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

다음의 환자에서는 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용하여야 한다. (1. 류마티스 관절염 및 2. 아토피 피부염에 한함)

- 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 성인의 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 18세 이상 성인 환자에서의 중등증 내지 중증 아토피 피부염의 치료

3. 원형 탈모증

18세 이상 성인 환자에서 중증 원형 탈모증의 치료

○ 용법·용량

이 약은 음식물 섭취와 상관없이 경구 투여한다.

절대 림프구 수 (absolute lymphocyte count, ALC)가 500 cells/mm³ 미만, 절대 호중구 수 (absolute neutrophil count, ANC)가 1000 cells/mm³ 미만인 환자, 또는 헤모글로빈 수치가 8 g/dL 미만인 환자에 대해서는 투여를 시작하지 않는다.

1. 권장용량

1) 류마티스 관절염

성인에서 이 약의 권장 용량은 1일 1회 4 mg이다. 만 75세 이상의 고령 환자, 만성 또는 재발성 감염의 병력이 있는 환자에게도 1일 1회 2 mg 용량이 적절할 수 있다. 또한, 1일 1회 4 mg으로 질병 활성도가 지속적으로 조절되고 용량 점감(dose tapering)이 적합한 환자에 대해서도 1일 1회 2 mg 용량이 고려될 수 있다.

2) 아토피 피부염

이 약의 권장용량은 1일 1회 4 mg이다. 만 75세 이상의 환자는 1일 1회 2mg 용량이 적합하며, 만성 또는 재발성 감염의 병력이 있는 환자에게는 1일 1회 2 mg 용량이 적절할 수 있다. 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.

3) 원형 탈모증

이 약의 권장용량은 1일 1회 4 mg이다. 만 75세 이상의 환자 및 만성 또는 재발성 감염의 병력이 있는 환자에게는 1일 1회 2 mg 용량이 적절할 수 있다. 또한, 1일 1회 4 mg으로 질병 활성도가 지속적으로 조절되고 용량 점감(dose tapering)이 적합한 환자에 대해 1일 1회 2 mg 용량이 고려될 수 있다.

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

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

2. 신장에 환자

크레아티닌 청소율이 30-60 mL/min인 환자에 대한 권장용량은 1일 1회 2 mg이다. 크레아티닌 청소율이 30 mL/min 미만인 환자는 이 약을 투여하지 않는다.

3. 간장에 환자

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

4. 유기 음이온 수송체 3 (OAT3) 저해제 병용투여 환자

프로베네시드와 같이 강한 저해 가능성이 있는 유기 음이온 수송체 3 (Organic Anion Transporter 3, OAT3) 저해제를 투여 중인 환자에 대한 권장용량은 1일 1회 2 mg이다.

5. 고령자

만 75세 이상의 환자에 대한 임상 경험은 매우 제한적이며, 고령 환자의 시작 용량은 2 mg이 적절하다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 감염

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 치료를 시작하기 전에 이 약 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.

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

2) 사망률

최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 만 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 높 게 관찰되었다.

3) 악성 종양

이 약을 투여받은 환자에서 림프종 및 기타 악성종양이 발생하였다.

최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 만 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(비흑색종 피부암 제외)의 발생률이 높았다.

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

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

4) 주요 심혈관계 이상반응(MACE)

최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 만 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, 심 근경색 및 뇌졸중으로 정의됨)의 발생률이 높았다.

65세 이상의 환자, 현재 또는 과거 흡연자, 다른 심혈관 위험 요인이 있는 환자는 기존 치료제에 적절히 반 응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용하여야 한다.

5) 혈전증

최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 만 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 발 생률이 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 치료 를 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 신장장애 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 신장장애 환자
- 8) 중증 간장애 환자
- 9) 간질성폐렴 병력이 있는 환자
- 10) 정맥 혈전 색전증의 위험이 있는 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 적응증 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 x 10 ⁹ cells/L ^c 초과)	호중구 감소증 (1 x 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 x ULN ^a , ^d 이상)	AST 증가 (3 x ULN ^a 이상)
피부 및 피하 조직 장애		발진 여드름 ^c	
검사치 이상		크레아틴 인산활성효소 증가(5 x ULN ^{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 x ULN 초과)의 빈도는 흔하지 않았음.

^d 아토피 피부염 임상시험에서, 오심 및 ALT 증가(3 x ULN 이상)에 대한 빈도는 흔하지 않았다. 원형 탈모증 임상 시험에서, 복통의 빈도는 흔하지 않았다. 아토피 피부염 및 원형 탈모증 임상 시험에서, 폐렴, 혈소판 증가증(600 x 10⁹ cells/L 초과)의 빈도는 흔하지 않았음.

^e 원형 탈모증 임상시험에서, AST ≥ 3 x ULN의 빈도는 흔함.

^f 폐색전증에 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, 52 주까지 오심 빈도는 메토티렉세이트 단독 요법 (6.2%) 또는 이 약 단독 요법 (4.4%)에 비해 메토티렉세이트 + 이 약 병용 요법 (9.3%)에서 더 높았다. 류마티스 관절염, 아토피 피부염 및 원형 탈모증 임상 시험으로부터의 통합 자료에서, 오심은 치료 첫 2 주 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, 메토틱렉세이트와 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 0.8 이었다. 중대한 폐렴 및 중대한 대상포진은 류마티스 관절염 환자들에서 흔하지 않게 발생하였다.

③ 간 아미노전이효소 상승

16 주 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 메토틱렉세이트와 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 12 주에 관찰되었고, 그 이후 류마티스 관절염에 대한 장기 연장 시험을 포함하여 베이스라인보다 높은 수치에서 안정적으로 유지되었다. 아토피 피부염 및 원형 탈모증 환자들에서 제 52 주까지 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 CPK 의 용량 의존적은 증가와 관련이 있었다. 평균 CPK 는 제 4 주에 증가하였고, 이후 베이스라인보다 더 높은 수치를 유지하였다. 적응증들간에, $5 \times \text{ULN}$ 를 초과한 CPK 상승을 나타낸 대부분의 증례들은 일시적이었으며, 치료 중단이 요구되지 않았다.

임상시험들에서, 횡문근융해증 확인 증례는 없었다.

⑥ 호중구 감소증

평균 호중구 수는 제 4 주에 감소하였으며, 시간의 경과에 따라 베이스라인에 비해 더 낮은 수치를 안정적으로 유지하였다. 호중구 감소증과 중대한 감염 발생 사이에 뚜렷한 상관성은 없었다. 그러나, 임상시험에서 $\text{ANC} < 1 \times 10^9 \text{ cells/L}$ 인 경우 치료가 중지되었다.

⑦ 혈소판 증가증

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

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 8 g/dL 미만이 보고되었다.

일상적인 환자 관리 동안에 ANC 1×10^9 cells/L 미만, ALC 0.5×10^9 cells/L 미만 또는 헤모글로빈 8g/dL 미만이 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 항류마티스제(DMARDs) 치료를 받은 이력이 있는 만 65 세 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 B 형 또는 C 형 간염의 증거가 있는 환자는 임상시험에서 제외되었다. C 형 간염 항체에 양성이지만 C 형 간염 바이러스 RNA 에 음성인 환자는 참여가 허용되었다. B 형 간염 표면 항체가 있는 환자 및 B 형 간염 표면 항체 없이 B 형 간염 핵 항체가 있는 환자 또한 참여가 허용되었으며, 이들은 B 형 간염 바이러스(hepatitis B virus, HBV) DNA 발현에 대하여 모니터링 되어야 한다. HBV DNA 가 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 환자들에게 현재 예방접종 가이드라인에 따라 모든 예방접종을 완료하는 것이 권고된다.

4) 지질

이 약 투여 환자에서 혈액 지질 파라미터의 용량 의존적 증가가 보고되었다. 스타틴 요법을 통해, LDL 콜레스테롤 상승이 치료 전 수준으로 감소하였다. 이 약 투여 시작 후 약 12 주 시점에 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) 5 배 이상 및 10 배 이상의 ALT(alanine transaminase) 및 AST(aspartate transaminase) 상승이 보고되었다. 류마티스 관절염 임상시험에서, 이 약 단독 요법에 비해 메토트렉세이트와 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. 이 약은 고령, 비만, 심부정맥혈전증/폐색전증(DVT/PE)의 병력 또는 수술 진행중이고 움직이지 못하는 환자와 같이 심부정맥혈전증/폐색전증(DVT/PE) 위험 인자를 지닌 환자들에게 주의 깊게 투여되어야 한다. 만약 심부정맥혈전증/폐색전증(DVT/PE)의 임상적 징후가 나타나면, 이 약 투여는 중단되어야 하며, 환자들은 즉각적으로 평가된 다음, 적절하게 치료되어야 한다.

7) 임상실험실적 검사

표 2. 실험실 검사치 및 모니터링 지침

실험실 검사치	조치	모니터링 지침
		치료 시작 후 12주, 이후

지질 파라미터	고지질혈증에 대한 국제 임상 가이드라인에 따라 환자를 관리해야 한다.	고지질혈증에 대한 국제 임상 가이드라인에 따름
절대 호중구 수 (ANC)	ANC < 1 x 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 x 10 ⁹ cells/L인 경우에는 치료를 중단해야 하며, 이 수치를 상회하여 ALC가 회복되면 치료를 재개할 수 있다.	
헤모글로빈(Hb)	Hb < 8 g/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 관절염에서 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

류마티스 관절염 환자에서는 림프종을 비롯한 악성종양 위험이 증가한다. 면역조절제는 림프종을 포함하여 악성종양의 위험을 증가시킬 수 있다. 이 약 노출 후 악성종양의 잠재적 발생률을 평가하기에는 임상 자료가 불충분하다. 장기 안전성 평가가 진행 중이다.

10) 과민반응

시판 후 경험에서, 이 약 투여와 관련 있는 과민반응이 보고되었다. 중대한 알레르기 반응 또는 ана필락시스 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 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 환자의 권장 용량은 1일 1회 2mg이다. 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 메토틱세이트(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(10.4)비임상 안전성 자료 참조). 이 약은 랫드 및 토끼에서 기형을 유발하였다. 이 약이 임

부에 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 1 주 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다. 이 약 투여 중에 환자가 임신하는 경우, 태아에 대한 잠재적 위험을 부모에게 알려야 한다.

2) 수유부

바리시티닙/대상물이 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 정자 형성에 대한 영향은 없었다.

8. 소아에 대한 투여

소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

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

10. 과량투여 시의 처치

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

11. 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.

12. 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 JAK3 의 활성을 IC₅₀ 값 각각 5.9, 5.7, 53 및 400 nM 초과로 저해하였다.

JAK 는 조혈, 염증, 및 면역 기능에 관여하는 다수의 사이토카인 및 성장 인자에 대하여 세포 표면 수용체로부터 세포내 신호를 전달하는 효소이다. 세포내 신호전달 경로 내에서, JAK 는 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 제 52주까지 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.

2) 백신연구

비생백신(non-live vaccines)에 대한 체액성 면역 반응에 미치는 이 약의 영향은 이 약 2 또는 4mg으로 안정적인 치료 중인 106명의 류마티스 관절염 환자에서 불활성화된 폐렴구균 또는 파상풍 예방 접종을 받는 환자에서 평가되었다. 이 환자들의 대다수(n=94)는 메토크세이트를 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.

3) 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 만 18세 이

상의 환자가 참여할 수 있었다. 베이스라인에서 최소 6 개의 압통 관절 및 6 개의 종창 관절이 있어야 했다. 이들 시험을 완료한 모든 환자가 장기 연장 시험에 등록하여 최대 4 년간 치료를 지속할 수 있었다.

임상 반응

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

4mg 의 단독 요법 또는 비생물학적 항류마티스제제(DMARDs) 병용 요법은 위약 또는 메토트렉세이트 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-BEAM 에서, 이 약 투여는 제 12 주, 24 주, 및 52 주에 아달리무맙과 비교하여 환자 및 의사 전반적 평가, HAQ-DI, 통증 평가 및 C-반응성 단백질(CRP)을 유의하게 개선하였다.

메토트렉세이트가 요구되지 않은 위약 대조 시험에서, 이 약 2mg 혹은 4mg 을 무작위로 배정받은 시험대상자 501 명은 배경 치료로 메토트렉세이트를 투여 받았고, 303 명은 메토트렉세이트 외에 비생물학적 항류마티스제제(DMARDs)를 투여 받았다 (약 절반은 메토트렉세이트를 투여 받고, 절반은 투여 받지 않음). 시험대상자들에서 가장 흔한 병용 비생물학적 항류마티스제제(DMARDs)는 메토트렉세이트(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 메토트렉세이트에 비해 이 약 4mg 치료를 받은 환자에서 통계적으로 유의하게 높은 비율의 환자가 제 12 주 및 24 주에 관해(정의: SDAI $\leq$ 3.3 및 CDAI $\leq$ 2.8)에 도달하였다.

4 건의 임상시험 모두에서, 위약 또는 메토트렉세이트와 비교하여 이 약 4mg 치료를 받은 환자에서 유의하게 높은 비율의 환자가 제 12 주 및 24 주에 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 4 주에 관찰되었다. 장기 연장 시험의 자료를 포함해, 관해 및 낮은 질병 활성화도 비율은 2 년 이상 유지되었다.

방사선학적 반응

이 약이 구조적 관절 손상의 진행에 미치는 효과가 시험 RA-BEGIN, RA-BEAM 및 RA-BUILD 에서 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 24 주 및 52 주에 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 약 4mg 의 단독 요법 또는 비생물학적 DMARD 병용 요법은 모든 대조약(위약, 메토트렉세이트, 아달리무맙)과 비교하여 제 12 주, 24 주, 및 52 주에 HAQ-DI 로 측정된 신체 기능을 유의하게 개선시켰다. 제 12 주에 임상적으로 유의한 개선 (HAQ-DI $\geq$ 0.30)에 도달한 환자의 비율 또한 위약 또는 메토트렉세이트에 비해 이 약 투여 군에서 더 높았다. 유의한 개선은 빠르면 제 1 주에 관찰되었으며, 시험 RA-BEGIN 및 RA-BEAM 에서 이는 최대 52 주 동안 유지되었다.

이 약 4mg의 단독 요법 또는 비생물학적 항류마티스제제(DMARDs)의 병용 요법은 모든 대조약(위약, 메토타렉세이트, 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 2mg에서는 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 활성도 또는 관해(CDAI≤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 활성도 또는 관해를 유지하였다. 용량 감량 후에 낮은 질병 활성도 또는 관해 상태를 상실한 환자의 대다수가 용량을 4mg으로 증량한 후에 다시 질병 조절에 도달할 수 있었다.

② 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

6.5 에서 7.1 까지였으며, 베이스라인 평균 DLQI(Dermatology Life Quality Index) 범위는 13.6 에서 14.9 까지였고, 베이스라인 평균 HADS(Hospital Anxiety and Depression Scale) 총점의 범위는 10.9 에서 12.1 까지였다.

임상 반응

·16-주 단독 요법 (BREEZE-AD1, -AD2) 및 TCS 병용 요법 (BREEZE-AD7) 시험

이 약 4mg 에 무작위 배정된 환자들은 제 16 주에 IGA 0 또는 1 반응(1 차 결과변수), EASI75, 또는 소양증 NRS 에서 4 점 이상 개선을 나타낸 비율이 위약에 비해 유의하게 더 높았다.

이 약 4mg 에 무작위 배정된 환자들은 소양증 NRS 의 4 점 이상 개선을 나타낸 비율이 위약에 비해 유의하게 더 컸다(BREEZE-AD1 및 AD2 에서는 투여 첫 주 이내에, 그리고 BREEZE-AD7 에서는 빠르면 2 주에; $p < 0.002$).

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 16 주 동안 이 약을 투여 받은 1,373 명이 장기 연장 시험인 BREEZE-AD3 에 등록할 수 있었다. BREEZE-AD1 및 BREEZE-AD2 환자의 경우 최대 68 주, 그리고, BREEZE-AD7 환자의 경우 최대 32 주의 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 mg 은 위약에 비해 제 16 주에 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 463 명의 환자가 등록하였다. 1 차 평가변수는 제 16 주에 EASI-75 를 달성한 환자의 비율이었다.

③ 원형 탈모증

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

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

베이스라인 특성

BRAVE-AA1 시험의 제 3 상 부분과 제 3 상 BRAVE-AA2 시험에는 1200 명의 성인 환자가 포함되었다. 모든 투여군에서 평균 연령은 37.5 세였으며 환자의 61%가 여성이었다. 원형 탈모증 발병 후 평균 지속 기간과 현재 탈모 에피소드의 평균 지속 기간은 각각 12.2 년 및 3.9 년이었다. 시험간 SALT 점수 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 3 으로 평가된 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 1 일 1 회 4mg 에 무작위 배정된 환자들은 위약에 비해 제 36 주에 SALT $\leq$ 20 에 도달한 환자의 비율이 유의하게 더 높았으며, BRAVE AA1 시험에서는 빠르면 제 8 주에 시작되었고, BRAVE AA2 시험에서는 제 12 주에 시작되었다. 일관된 유효성은 대부분의 2 차 평가변수들에서 관찰되었다.

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

제 52주까지의 유효성

이 약 투여 환자들에서 SALT $\leq$ 20에 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 $\leq$ 20을 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) 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 1 시간(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 0.5 시간 지연되었다. 음식물과 함께 투여 시 노출에 임상적으로 관련이 있는 영향이 없었다.

② 분포

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

③ 생체전환

이 약 대사는 CYP3A4 에 의하며 매개되며, 10% 미만의 용량이 생체전환을 거치는 것으로 확인되었다. 혈장에서 정량 가능한 대사물은 없었다. 임상 약리 시험에서, 이 약은 주로 미변화 활성 성분으

로 소변(69%) 및 대변(15%) 배설되었고, 단지 4 가지의 미미한 산화 대사물이 확인되었으며(소변 3 가지, 대변 1 가지), 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 겉보기 청소율(CL/F) 및 반감기는 각각 9.42 L/hr(CV= 34.3%) 및 12.5 시간(CV = 27.4 %)이었다. 류마티스 관절염이 있는 시험대상자의 항정상태에서의 C_{max} 및 AUC는 건강한 시험대상자에 비해 각각 1.4 배 및 2.0 배 높았다.

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

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

⑤ 신장에

신장 기능은 이 약 노출에 유의하게 영향을 미치는 것으로 나타났다. 경증 및 중등증 신장애 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 신장애 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 용법용량항을 참조한다.

⑥ 간장애

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

⑦ 기타 내인적 요인

체중, 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.

5) 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(움)과 관련된 기회 감염이 인체 노출보다 약 7 배 상응하는 노출에서 관찰되었다. 마우스, 랫드 및 개에서, 인체 노출의 약 6-36 배에 상응하는 노출에서 적혈구 파라미터의 감소가 관찰되었다. 랫드를 이용한 반복투여독성시험에서 인체 노출의 약 85 배에 상응하는 노출에서 수컷의 경우 심장병증, 암컷의 경우 심근변성 및 피사가 관찰되었다.

랫드 및 토끼 생식 독성 시험에서, 이 약은 태자 성장/체중을 감소시키고 골격 기형을 유발하는 것으로 나타났다(각각 인체 노출의 약 10 배 및 39 배에 상응하는 노출). 랫드에서 인체 노출의 약 2 배에 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 4 배 및 21 배에 상응하는 노출에서 출생자 체중 감소 및 출생 후 생존 감소가 각각 관찰되었다.

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

- (재심사) 약사법 제32조 및 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상
- (위해성 관리계획) 의약품의 품목허가 신고 심사 규정 제7조의2 제1항제1호 <붙임 2 참조>

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.5 사전검토 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	2022-09-28	2022-09-29	2022-09-29
보완요청일자	2022-11-30	-	-
보완접수일자	2023-01-30	-	-
최종처리일자	2023-03-02	2023-02-21	2023-02-23

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

제출자료		자료번호																						
		1	2*		3*				4							5			6		7	8	비고	
			가	나	가		나		가	나	다	라	마	바			가	나	다	가				나
					1)	2)	1)	2)						1)	2)	3)								
제출자료																								
2 새로운 효능군	○	-	-	-	-	-	-	×	×	×	×	×	△	△	△	○	△	△	○	×	○	○		
제출여부	○	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	x**	×	×	○	×	○	○		
면제사유	*(-) : 기허가품목의 효능효과 추가 변경으로 해당 없음 ** 효력시험자료는 제7조5호 나목에 따라 임상시험결과로 갈음함																							

- 제출자료 목록
1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목의 개발 경위는 현재 중증 원형 탈모증 치료에 있어 전 세계적으로 승인된 요법은 없으며, 가장 흔한 약물 치료제로 코르티코스테로이드가 이용되고 있으나 높은 실패율과 부작용으로 안전하고 효과적인 치료법이 요구됨에 따름.
- 신청품목은 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시) 제27조7항에 따라 새로운 효능효과(원형 탈모증)에 대한 2건의 임상시험성적에 관한 자료를 제출하였으며, 이를 통해 원형 탈모증 환자를 대상으로 바리시티닙의 안전성·유효성을 입증하였음.

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제 품 명: 올루미엔트정2, 4밀리그램(바리시티닙)
- 분류번호: 자격요법제(142)
- 효능효과: 18세 이상 성인 환자에서 중증 원형 탈모증의 치료
- 약리작용: 야누스키나제(JAK) 억제제

1.2. 기원 및 개발경위

- 현재 중증 원형 탈모증 치료에 있어 전 세계적으로 승인된 요법은 없으며, 가장 흔한 약물 치료제로 코르티코스테로이드가 이용되고 있으나 높은 실패율과 부작용으로 안전하고 효과적인 치료법이 요구됨.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 원형 탈모증은 두피, 얼굴, 및 신체에 영향을 미칠 수 있는 비반흔 탈모 패치의 특징을 가지는 자가면역 질환이며 탈모가 두피의 50% 이상을 차지할 경우 중증 원형 탈모증으로 분류됨.
- 현재 치료 가능한 약제들은 스테로이드를 제외하고 사이클로스포린, 메토트렉세이트 등의 전신 치료제, 접촉 면역 요법 (DPCP, SADBE) 모두 허가 외 사용으로 처방되고 있음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 감염, 악성 종양, 심혈관계 이상반응(MACE) 등

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제7조5호나목에 따라 임상시험결과로 갈음할 수 있음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성

- 미국 TOC 제출

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적자료: 신청 효능효과 관련 총 2건
- 2/3상 1건, 3상 1건

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

단계	시험 번호	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	평가항목	결과
중증 또는 매우 중증의 원형 탈모증이 있는 성인 환자를 대상으로 바리시티닙의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 운용상 연결된, 조정 제2/3상 시험							
2/3상	JAHO	용량 설정	다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조	• (혈장 농도 자료) AA 성인 환자 546명 • (SALT 점수) AA 성인 환자 725명	• (2상) 1, 2, 4mg QD • (3상) 2, 4mg QD	PK 및 E-R분석	• 약동학 - 흡수 : t_{max} 중앙값 약 0.5h - 분포 : V/F 127L (19% CV) - 배설 : 신장 배설을 통해 소실, CL/F 추정값 11.0L/h (36% CV), $t_{1/2}$ 15.8h (35% CV) • 노출-반응 관계 - 낮은 2개의 사분위에서 정상 상 태 투여 시 1일 평균 노출($C_{av,ss}$) 의 대부분은 바리시티닙 2mg 용 량에 의한 것인 반면, 상위 2개 의 사분위에서 수치는 주로 4mg 용량으로부터의 수치로 구성됨. - $SALT \leq 20$ 반응률은 2개의 상위 노출 분위에서 (Q3과 Q4에서 평 균 $SALT \leq 20$ 반응률: 0.38) 2개 의 하위 노출 분위에 비해 (Q1과 Q2에서 평균 $SALT \leq 20$ 반응률: 0.24) 제36주에 임상적으로 관련 된 더 높은 반응률을 나타냄. • PK 및 유효성 E-R 결과는 중증 AA 성인 환자 대부분에서 권장 용량으로 4mg QD를 뒷받침하며, 2mg은 일부 환자들에서 임상적 으로 의미 있는 유효성을 나타냄.

6.5. 유효성 및 안전성

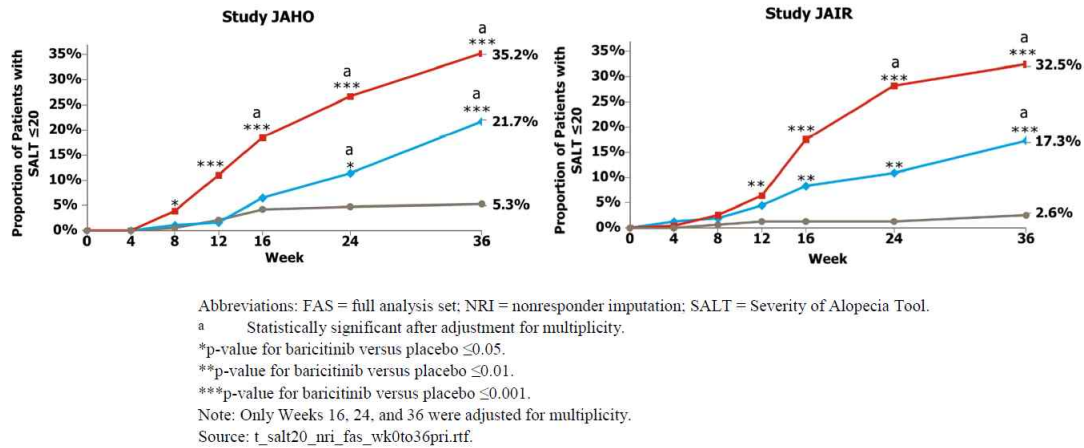
6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	시험 번호	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
중증 또는 매우 중증의 원형 탈모증이 있는 성인 환자를 대상으로 바리시티닙의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 운용상 연결된, 조정 제 2/3상 시험								
2/3상	JAHO	유효성 안전성	다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조	AA 성인 환자 654명	바리시티닙 2, 4mg QD	최대 200주	<유효성: 1차> - 제36주에 SALT(Severity of Alopecia Tool) ≤20에 도달한 환자의 비율 <유효성: 2차> - 제16주 및 제24주에 SALT ≤20에 도달한 환자의 비율 - 제36주에 SALT 점수의 베이스라인으로부터의 백분율 변화 - 제12주에 SALT₅₀에 도달한 환자의 비율 - 제36주에 SALT₉₀(베이스라인 대비 SALT 점수 90% 이상 개선)에 도달한 환자의 비율 - 제24주 및 36주에 절대 SALT ≤10에 도달한 환자의 비율 - 베이스라인 점수가 ≥3점인 환자들에서 제36주에 두피 모발 평가 점수(ScalpHair Assessment score)에 대한 PRO가 0 또는 1이며, 베이스라인에 비해 ≥2점 개선된 환자의 비율 - 제36주에 EB 탈모(Eyebrow hair loss)에 대한 ClinRO 평가에서 0 또는 1에 도달하고, 베이스라인에 비해 2점 이상 개선된 환자의 비율(베이스라인에 EB 탈모에 대한 ClinRO 평가에서 ≥2인 환자들 중) - 제36주에 EL 탈모(Eyelash hair loss)에 대한 ClinRO 평가에서 0 또는 1에 도달하고, 베이스라인에 비해 2점 이상 개선된 환자의 비율(베이스라인에 EL 탈모에 대한 ClinRO 평가에서 ≥2인 환자들 중) <안전성>	아래 통합분석결과 참조
중증 또는 매우 중증의 원형 탈모증이 있는 성인 환자를 대상으로 바리시티닙의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 제 3상 시험								
3상	JAIR	유효성 안전성	다기관, 무작위 배정, 이중	AA 성인 환자 546명	바리시티닙 2, 4mg QD	최대 200주	JAHO 평가변수와 동일함	아래 통합분석결과 참조

눈가림,
위약
대조

통합분석결과

<유효성: 1차>



- 제36주에 SALT $\leq$ 20에 도달한 환자의 비율이 위약에 비해 통계적으로 유의한 개선을 달성함.
- SALT $\leq$ 20에 대한 바리시티닙 4mg의 반응률은 바리시티닙 2mg에 비해 약 14% 더 높았음.

<유효성: 2차>

- 추가 SALT 평가
 - (JAH0) SALT $\leq$ 10, SALT90, 및 SALT 베이스라인으로부터의 백분율 변화에 대하여 바리시티닙 2mg 및 4mg은 위약에 비해 통계적으로 유의한 개선을 나타냄.
 - (JAIR) SALT $\leq$ 10, SALT90, 및 SALT 베이스라인으로부터의 백분율 변화에 대하여 바리시티닙 4mg만 위약에 비해 통계적으로 유의한 개선을 나타냄.
- 제36주에 두피 모발 평가 PRO의 개선: 바리시티닙 2mg 및 4mg은 두피 모발 평가 PRO 점수 0 또는 1에 있어서 위약에 비해 통계적으로 유의한 개선을 나타냄. 두피 모발 평가에 대한 PRO가 0 또는 1이고 베이스라인에 비해 2점 이상 개선된 바리시티닙 4mg의 반응률은 바리시티닙 2mg에 비해 약 18% 포인트 더 높았음.
- 제36주에 눈썹 및 속눈썹에 대한 ClinRO 평가의 개선: EB 및 EL 탈모에 대한 ClinRO 평가 0 또는 1이고, 베이스라인에 비해 2점 이상 개선에 대하여 바리시티닙 4mg의 반응률은 바리시티닙 2mg에 비해 각각 약 17% 및 22% 더 높았음.

<안전성>

- 흔한 TEAE($\geq 2\%$): 상기도감염, 비인두염, 두통, 여드름, 혈액 CPK(Creatine phosphokinase) 증가 및 요로감염.
- 전체 투여군에서 3% 미만의 환자가 1회 이상의 SAE를 보고하였으나, 바리시티닙 2mg, 4mg 및 위약군 간에 임상적으로 의미 있는 차이는 없음.
- AE로 인해 시험약을 영구 중단한 환자는 2.5% 미만, SAE로 인해 시험약을 영구 중단한 환자는 1% 미만으로 낮았음. 시험약 중단으로 이어진 모든 AE 및 SAE는 특정 안전성 문제를 나타내는 이상반응 분류가 없는 단일 사례들로, 투여군 간에 고르게 분포함.
- 사망은 보고되지 않음.
- 중대한 감염, MACE 및 악성종양은 거의 보고되지 않았으며, 투여 후 발생한 검사실 결과 이상은 바리시티닙의 확립된 안전성 프로파일과 일치함.
- 올루메ينت 4mg 투여를 받은 원형 탈모증 환자에서 관찰된 안전성 프로파일은 류마티스 관절염 및 아토피 피부염 환자의 안전성 프로파일과 일치함.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자 의견

- 2건의 임상시험에서 원형 탈모증 환자를 대상으로 바리시티닙의 안전성·유효성 평가를 실시하였음.

- 1차 평가변수는 제36주에 SALT(Severity of Alopecia Tool) ≤ 20에 도달한 환자의 비율이었으며, 2건의 임상시험을 통합 분석하였을 때 바리시티닙 2mg 및 4mg은 원형 탈모증 환자에 대한 두피 모발 재생장에서 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 유효성을 입증함. 또한, 분석된 하위군에서 1차 평가변수에 대한 투여의 영향은 전체 시험집단의 결과와 일치하였으며, 바리시티닙 2mg 및 4mg은 모두 제52주까지 두피 모발 재생장의 지속적인 개선을 보여줌.
- 안전성 평가 결과, 원형 탈모증 임상프로그램에서 관찰된 안전성 프로파일은 바리시티닙에 대해 확립된 안전성 프로파일과 일치하였으며 류마티스 관절염 및 아토피 피부염에 대한 바리시티닙 임상프로그램에서 이전에 관찰되지 않은 새로운 안전성 징후는 확인되지 않음.
- 특별관심 이상반응으로 바리시티닙 2mg 군에서 1건의 MACE가 보고됨. 또한, 위약군에서 전립선암 1건, 바리시티닙 2mg 군에서 비흑색종 피부암(NMSC) 1건, 4mg 군에서 B세포 림프종 1건, 유방암 1건으로 총 4건이 보고되었으며, 사망, 기회감염, 위장관 천공, 정맥 혈전 색전증(VTE) 및 동맥 혈전 색전증(ATE)은 없었음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국, 유럽, 일본 등에서 신청 적응증으로 허가받음.

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 신청 적응증으로 허가받은 품목 없음.

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국윌리(유)	허가일	2017.12.11.
제품명	올루미언트정2밀리그램 올루미언트정4밀리그램 (바리시티닙)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	ver 12.4
주성분 및 함량	이 약 1정(206.0밀리그램) 중 바리시티닙 2.0mg 및 4.0 mg		
효능·효과	다음의 환자에서는 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용하여야 한다. (1. 류마티스 관절염 및 2. 아토피 피부염에 한함) - 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 성인의 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 18세 이상 성인 환자에서의 중등증 내지 중증 아토피 피부염의 치료 3. 원형 탈모증 18세 이상 성인 환자에서 중증 원형 탈모증의 치료		

□ 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	· 전문가용 사용 설명서 · 환자용 사용 설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 악성 종양(림프종 및 바이러스로 유도되는 자궁경부 및 많은 구인두암과 같은 악성종양 포함)	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 시판 후 조사 · 한국에서 실시되지 않은 추가 약물감시 활동	-
· 중대한 감염 및 기회감염(결핵, 칸디다 감염, 진행성 다병소 백질뇌증 포함)		· 전문가용 사용 설명서 · 환자용 사용 설명서
· 골수억제(무과립구증) · 횡문근 용해를 포함한 근병증 · 약인성 간 손상의 가능성 · 위장관 천공		-
· 고지혈증의 결과로서 MACE · 자궁 내 노출 후 태아 기형		· 전문가용 사용 설명서 · 환자용 사용 설명서
3. 중요한 부족정보		
· 장기간 안전성 · 초고령자(만 75세 이상)에 대한 사용	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 시판 후 조사 · 한국에서 실시되지 않은 추가 약물감시 활동	-
· B형 간염 또는 C형 간염 감염의 증거가 있는 환자에 대한 사용	· 일반적인 의약품 감시 활동	· 환자용 사용 설명서
· 과거 또는 현재 림프 증식성 질병이 있는		

환자에 대한 사용 · 활성 또는 최근의 원발성 또는 재발성 악성 종양 환자에 대한 사용		
· 소아 환자에 대한 사용	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 소아에 대한 허가 외 사용 (CPRD 데이터베이스)	-

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