

# 안 전 성 유효 성 심 사

(■최초, □변경)

2013년 1월 일

담당자	연구관	과 장

종류1): 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	한국노바티스(주)	② 문서번호	20120068874, 20120068851, 20120068821 (2012.5.23.)								
③ 제 품 명	자카비정5밀리그램, 15밀리그램, 20밀리그램(록소리티닙인산염)	④ 구분	의약품, 수입(제조사: 스위스), 전문, 희귀, 420								
⑤ 원료약품분량 (주성분)	<b>배합 목적</b>	<b>원료명</b>	<b>규 격</b>	<b>분 량</b>		<b>단 위</b>					
				5mg정	15mg정		20mg정				
				이 약 1정 (160.00mg) 중,	이 약 1정 (480.00mg) 중,		이 약 1정 (640.00mg) 중,				
	주성분	록소리티닙인산염	별규	6.60 (록소리티닙 5mg 해당)	19.80 (록소리티닙 15mg 해당)	26.40 (록소리티닙 20mg 해당)	밀리그램				
⑥ 성 상	5mg: 흰색 내지 미색을 띠는 흰색의 원형 정제 15mg: 흰색 내지 미색을 띠는 흰색의 타원형 정제 20mg: 흰색 내지 미색을 띠는 흰색의 장방형 정제										
⑦ 신청효능·효과	중간위험군 또는 고위험군 골수섬유화증의 치료 : 일차성 골수섬유화증, 진성적혈구증가증 후 골수섬유화증, 본태성혈소판증가증 후 골수섬유화증										
⑧ 신청용법·용량	<p>이 약은 경구로, 음식물의 섭취 여부와 관계없이 복용할 수 있다.</p> <p><b>모니터링 지침</b></p> <p>혈구 수 측정 : 이 약 투여 시작 전에 혈구 수를 반드시 측정한다. 전체 혈구 수(CBC)를 투여 시작 후 투여 용량이 안정화 될 때까지 2주에서 4주마다 모니터링하며, 그 이후에는 임상적으로 필요할 때 실시한다.</p> <p><b>초회 용량</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin: 10px 0;"> <tr> <td style="text-align: center;">혈소판 수</td> <td style="text-align: center;">권장 초회 용량</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">100,000 ~ 200,000/mm<sup>3</sup></td> <td style="text-align: center;">15mg 씩 1일 2회</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">200,000/mm<sup>3</sup> ~</td> <td style="text-align: center;">20mg 씩 1일 2회</td> </tr> </table> <p>혈소판 수가 50,000~100,000/mm<sup>3</sup> 의 환자에 대한 권장 초회 용량에 대한 정보는 제한적이나, 이 환자들의 최대 권장 초회 용량은 5mg 씩 1일 2회이고, 주의하여</p>					혈소판 수	권장 초회 용량	100,000 ~ 200,000/mm <sup>3</sup>	15mg 씩 1일 2회	200,000/mm <sup>3</sup> ~	20mg 씩 1일 2회
혈소판 수	권장 초회 용량										
100,000 ~ 200,000/mm <sup>3</sup>	15mg 씩 1일 2회										
200,000/mm <sup>3</sup> ~	20mg 씩 1일 2회										

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① “안전성유효성(허가신청)” 허가신청서중 안유심사시, ② “안전성유효성 심사제외(허가신청)” 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ “안전성유효성(단독심사)” 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

증량한다.

#### **용량 조정**

투여량은 안전성 및 유효성에 근거하여 조절한다. 혈소판 수가 50,000/mm<sup>3</sup> 미만 혹은 절대 호중구 수가 500/mm<sup>3</sup> 미만인 경우 치료를 중단해야 한다. 혈소판과 호중구의 수가 이 수치 이상으로 회복되면 5mg 씩 1일 2회로 투약을 재개하고 주의 깊게 혈구 수를 모니터링하며 서서히 증량한다.

혈소판 수가 100,000/mm<sup>3</sup> 이하로 감소하면 혈소판감소증으로 인한 투약 중단을 방지하기 위하여 용량 감소를 고려한다.

약효가 부족하다고 생각되고 혈소판수와 호중구 수가 적절한 경우 최대 하루 두 번 5mg씩 증량할 수 있다.

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

이 약의 최대 용량은 25mg씩 1일 2회이다.

복용을 잊었을 경우 환자는 추가 용량을 복용해서는 안되고, 다음 처방 용량을 복용해야 한다.

약의 투여는 임상적 유의성이 관찰되는 한, 또는 수용할 수 없는 독성이 나타나기 전까지 지속되어야 한다.

#### **강력한 CYP3A4 유도제와 병용 시의 용량 조정**

이 약이 강력한 CYP3A4 유도제와 병용될 때는 1일 2회 투약 시의 1회 투여 용량을 감소시키든지 1일 2회 용법이 적절하지 않을 경우 등가의 용량을 1일 1회 투여하는 용법으로 감소시켜, 1일 총 용량의 50%까지 감량해야 한다.

강력한 CYP3A4 저해제의 투약을 시작할 때는, 혈액학적 파라미터와 이 약에 의한 이상 반응의 임상적인 징후 또는 증상에 대한 모니터링을 더 자주 해야 한다.

#### **신장장애 환자**

중증의 신장장애 환자(크레아티닌 청소율이 30 ml/min 미만)의 권장 초회용량은 혈소판 수에 근거한 용량의 약 50%이다. 이 약 투약 중에 중증의 신기능 장애로 진단된 환자들은 주의 깊게 모니터링하고, 약물 이상 반응 예방을 위해 용량 감소가 필요할 수도 있다.

투석이 필요한 말기 신질환 환자에 대한 최적의 용량을 결정하기 위한 자료는 제한적이다. 이 환자들에 대한 참고 가능한 결과에 의하면, 혈소판 수에 근거하여 15mg 혹은 20mg을 단회 투여 하는 것으로 시작 용량을 설정하되, 투석 이후에만 그 다음 용량을 투여하고 안전성과 유효성을 주의 깊게 모니터링 해야 한다.

#### **간장애 환자**

간장애 환자의 권장 초회용량은 혈소판 수를 근거한 용량의 약 50% 이다. 이 약 투약 중에 간기능 장애로 진단된 환자들은 주의 깊게 모니터링하고, 약물 이상 반응 예방을 위해 용량 감소가 필요할 수도 있다.

#### **소아 환자**

소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

#### **고령 환자**

고령의 환자에서의 용량 조정은 필요하지 않다.

⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기 30℃ 이하 보관, HDPE 병 : 제조일로부터 24개월 PCTFE Blister : 제조일로부터 12개월			
⑩ 기원 및 개발경위				
⑪ 약리작용기전	-JAK1과 JAK2의 선택적 저해제 : 아래와 같은 신호전달이 과활성화된 JAK에 작용하여 과활성화를 정상화 1. JAK 신호전달의 지속적인 활성화를 유발하는 JAK2의 돌연변이(JAK2 V617F, JAK exon 12) 2. wild-type JAK 신호전달의 조절장애를 일으키는 다른 단백질의 돌연변이 (MPL W515L/K, LNK)			
⑫ 국내외 사용현황	<p>* <b>국외</b> -미국(Jakafi® tablets 5, 10, 15, 20, 25mg) : 허가일 2011.11.16.(last update: 2012.6.21.) -유럽(Jakafi® tablets 5, 15, 20mg) : 허가일 2012.8.23.(last update: 2012.10.4.)</p> <p>* <b>국내</b> : 희귀의약품 지정에 관한 규정(식약청고시 제 2012 - 33 호(2012.6.1.))</p> <table border="1" data-bbox="416 1021 1431 1142"> <tr> <td data-bbox="416 1021 496 1142">140</td> <td data-bbox="496 1021 794 1142">록소리티닙 인산염 (Ruxolitinib phosphate) (경구제)</td> <td data-bbox="794 1021 1431 1142">골수섬유화증의 치료: 일차성 골수섬유화증, 진성적혈구 증가증 후 골수섬유화증, 본태성혈소판증가증 후 골수섬유화증</td> </tr> </table>	140	록소리티닙 인산염 (Ruxolitinib phosphate) (경구제)	골수섬유화증의 치료: 일차성 골수섬유화증, 진성적혈구 증가증 후 골수섬유화증, 본태성혈소판증가증 후 골수섬유화증
140	록소리티닙 인산염 (Ruxolitinib phosphate) (경구제)	골수섬유화증의 치료: 일차성 골수섬유화증, 진성적혈구 증가증 후 골수섬유화증, 본태성혈소판증가증 후 골수섬유화증		
⑬ 관련조항	*의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약청고시 제2011-82호, 2011.12.30.) -제2조제7호 신약 -제28조제1항 희귀의약품			
⑭ 검토결과	<b>시정적합</b>			
붙임 1. 시정사항 2. 안전성·유효성 검토 요약				

## [붙임] 시정사항

가. 저장방법을 '기밀용기' 로 시정하였음.

나. 효능효과, 용법용량, 사용상주의사항을 다음과 같이 시정하였음.

- 다 음 -

### ■ 효능효과

중간위험군 또는 고위험군 골수섬유화증의 치료 : 일차성 골수섬유화증, 진성적혈구증가증 후 골수섬유화증, 본태성혈소판증가증 후 골수섬유화증  
이 약의 유효성은 비장 용적 감소에 근거하였다.

### ■ 용법용량

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

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

이 약의 투여는 임상적 유익성이 관찰되는 한, 또는 수용할 수 없는 독성이 나타나기 전까지 지속되어야 한다. 그러나 만약 투여 6개월 이후에도 비장 크기가 감소하지 않거나 증상이 개선되지 않는 경우, 이 약의 투여는 중단되어야 한다.

#### 1. 모니터링 지침

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

#### 2. 권장 초회 용량

이 약의 권장 초회용량은 혈소판 수에 근거한다.

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

#### 3. 용량 조정

##### 용량 감량

투여량은 안전성 및 유효성에 근거하여 조절한다. 혈소판 수가 50,000/mm<sup>3</sup> 미만 또는 절대 호중구 수가 500/mm<sup>3</sup> 미만인 경우 치료를 중단해야 한다. 혈소판과 호중구의 수가 이 수치 이상으로 회복되면 5mg 1일 2회로 투여를 재개하고 주의깊게 혈구 수를 모니터링하며 서서히 증량한다.

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

표. 혈소판 감소시의 권장 투여 용량

혈소판 수	혈소판 감소시 투여 용량				
	25 mg 1일 2회	20 mg 1일 2회	15 mg 1일 2회	10 mg 1일 2회	5mg 1일 2회
	새로운 용량	새로운 용량	새로운 용량	새로운 용량	새로운 용량
100×10 <sup>9</sup> /L 이상 125×10 <sup>9</sup> /L 미만	20 mg 1일 2회	20 mg 1일 2회	15 mg 1일 2회	10 mg 1일 2회	5 mg 1일 2회
75×10 <sup>9</sup> /L 이상 100×10 <sup>9</sup> /L 미만	10 mg 1일 2회	10 mg 1일 2회	10 mg 1일 2회	10 mg 1일 2회	5 mg 1일 2회
50×10 <sup>9</sup> /L 이상 75×10 <sup>9</sup> /L 미만	5 mg 1일 2회	5 mg 1일 2회	5 mg 1일 2회	5 mg 1일 2회	5 mg 1일 2회
50×10 <sup>9</sup> /L 미만	일시중지	일시중지	일시중지	일시중지	일시중지

### 용량 증량

약효가 부족하다고 생각되고 혈소판 수와 호중구 수가 적절한 경우 최대 5mg, 1일 2회 투여씩 증량할 수 있다.

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

이 약의 최대 용량은 25mg씩 1일 2회 투여이다.

### 강력한 CYP3A4 저해제와 병용 시의 용량 조정

이 약이 강력한 CYP3A4 저해제와 병용될 때, 권장 초회 용량은 10 mg 1일 2회 투여로 감소시켜야 한다.

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

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

### 신장애 환자

중등증(크레아티닌 청소율 30 mL/min 이상 50 mL/min 미만) 또는 중증 신장애(크레아티닌 청소율 30 mL/min 미만) 환자의 권장 초회용량은 10 mg을 1일 2회 투여하는 것이다. 이 약을 투여 받는 동안 안전성 및 유효성이 주의깊게 모니터링되어야 하고, 추가적인 용량 조정이 필요할 수 있다.

혈액투석이 필요한 말기 신질환 환자에 대한 최적의 용량을 결정하기 위한 자료는 제한적이다. 이 환자들에 대한 참고 가능한 결과에 의하면, 권장 초회 용량은 혈소판 수가 100,000-200,000/mm<sup>3</sup> 인 환자에게는 15 mg을 단회 투여하고, 혈소판 수가 200,000/mm<sup>3</sup> 을 초과하는 환자에게는 20 mg을 단회 투여하되, 투석을 한 날, 투석 이후에만 투여해야 하며 1일 1회를 초과하여 투여해서는 안 된다. 용량 조정은 안전성과 유효성을 주의 깊게 모니터링하여 조정하여야 한다. 복막투석 또는 지속적인 정맥 혈액여과를 하는 환자에게 투약한 자료는 없다.

### 간장애 환자

간장애 환자의 권장 초회용량은 10 mg을 1일 2회 투여하는 것으로 감소시켜야 한다. 이 후의 투여 용량은 안전성과 유효성을 주의 깊게 모니터링하여 조정하여야 한다.

### **소아 환자**

소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

### **고령 환자**

고령의 환자에서의 용량 조정은 필요하지 않다.

## **■ 사용상주의사항**

### **1. 경고**

#### **1) 혈구 수 감소**

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

혈소판 수가  $50,000/\text{mm}^3$  미만 또는 절대 호중구 수가  $500/\text{mm}^3$  미만인 경우 치료를 중단해야 한다. 투여 시작 시,  $200,000/\text{mm}^3$  미만의 저혈소판 수치의 환자들에서 치료 중 혈소판감소증이 더 잘 발생하는 것으로 관찰되었다. 혈소판감소증은 일반적으로 가역적이며 용량을 감소시키거나 투약을 일시적으로 중단함으로써 조절할 수 있다. 그러나 임상적으로 필요한 경우 혈소판 수혈을 할 수 있다. ('용량·용법', '3. 이상반응' 항 참조)

빈혈이 발생한 경우 수혈이 필요할 수 있다. 빈혈 발생 시 용량 조정도 고려되어야 한다.

호중구 감소증(절대 호중구 수(ANC)  $500/\text{mm}^3$  미만)은 일반적으로 가역적이며 대개 이 약의 투여를 일시적으로 중단함으로써 조절할 수 있다. ('용량·용법', '3. 이상반응' 항 참조)

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

### **2. 다음 환자에는 투여하지 말 것**

#### **1) 이 약 및 부형제에 과민반응 환자**

2) 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. 이상반응**

2개의 주요 임상시험인 COMFORT-I(이중맹검, 무작위배정, 위약대조, 제3상 시험)과 COMFORT-II(공개, 무작위배정, 최적의 치료제와 비교하는 제3상 시험)에서 중간위험-2 또는 고위험군의 일차성 골수섬유화증, 진성적혈구증가증 후 골수섬유화증, 본태성혈소판증가증 후 골수섬유화증 환자를 대상으로 이 약의 안전성 및 유효성이 평가되었다.

이 2개의 3상 연구에 참여한 피험자 301명의, 이 약 투여 기간의 중앙값은 9.6개월(범위: 2주~17개월)이었다. 환자 대다수 (55.8%)가 9개월 이상의 치료를 받았다. 301명 환자 중, 111명(36.9%)의 기저 혈소판 수는  $100,000/\text{mm}^3$ 에서  $200,000/\text{mm}^3$  사이였고, 190명(63.1%)의 기저 혈소판 수는  $200,000/\text{mm}^3$  초과이었다.

가장 흔하게 보고된 이상 반응은 혈소판감소증과 빈혈이었다.

혈액학적 이상 반응(모든 등급)은 빈혈(81.7%), 혈소판감소증(67.4%), 호중구감소증(15.3%)을 포함한다.

빈혈, 혈소판감소증, 호중구감소증의 발생은 투여 용량과 관계가 있었다.

가장 흔한 비혈액학적 이상 반응 세 가지는 명(18.6%), 어지러움(14.0%), 두통(12.6%) 이었다.

가장 흔한 비혈액학적 검사치 이상은 알라닌 아미노전이효소(ALT) 상승(26.2%), 아스파테이트 아미노전이효소(AST) 상승(18.6%), 고콜레스테롤혈증(16.6%) 이었다.

3상 임상 시험 중 시험약과의 연관성 유무를 배제하고 이상 반응 때문에 투약을 중단한 경우는 전체 환자의 9.6% 이었다.

<표-1>은 임상시험 중 발생한 이상 반응을 MedDRA 장기분류별로, 빈도에 따라 나열되었으며 가장 흔하게 나타난 반응 순으로 먼저 기재되었다. 또한, 다음의 방식 (CIOMS III)을 이용한 빈도 카테고리별 개별 이상반응에 사용하였다 : 매우 흔하게 ( $\geq 1/10$ ); 흔하게 ( $\geq 1/100$ 에서  $< 1/10$ ); 흔하지 않게 ( $\geq 1/1,000$ 에서  $< 1/100$ ), 드물게 ( $\geq 10,000$ 에서  $< 1/1,000$ ), 매우 드물게 ( $< 1/10,000$ ).

<표-1> 임상시험 중 이상 반응을 보인 환자의 백분율

이상반응 CTCAE <sup>3</sup> 등급	COMFORT-I		COMFORT 2		Ruxolitinib 투여군 총합 N=301	빈도
	룩소리티닙 N=155	위약 N=151	룩소리티닙 N=146	적용 가능한 최적의 치료 N=73		
	%	%	%	%		
<b>감염과 감염증</b>						
요로감염 <sup>1</sup>	9.0	5.3	14.4	6.8	11.6	매우 흔함
대상포진 <sup>1</sup>	1.9	0.7	4.8	0	3.3	흔함
<b>혈액 및 림프계 이상</b>						
빈혈 <sup>2</sup>						
4등급	11.0	2.6	8.2	9.6	9.6	흔함
3등급	31.6	12.6	30.1	11.0	30.9	매우 흔함
모든 등급	81.9	41.7	81.5	49.3	81.7	매우 흔함
혈소판 감소증 <sup>2</sup>						
4등급	3.9	0	2.1	2.7	3.0	흔함
3등급	9.0	1.3	6.2	4.1	7.6	흔함
모든 등급	68.4	19.2	66.4	26.0	67.4	매우 흔함
호중구 감소증 <sup>2</sup>						
4등급	1.9	1.3	2.7	1.4	2.3	흔함
3등급	4.5	0.7	3.4	0	4.0	흔함
모든 등급	18.1	4.0	12.3	8.2	15.3	매우 흔함
<b>대사 및 영양 이상</b>						
체중 증가 <sup>1</sup>	7.1	1.3	9.6	0	8.3	흔함

고콜레스테롤혈증 <sup>2,4</sup> 모든 등급	17.4	0.7	15.8	6.8	16.6	매우 흔함
<b>신경계 이상</b>						
어지러움 <sup>1</sup>	18.1	7.3	9.6	8.2	14.0	매우 흔함
두통 <sup>1</sup>	14.8	5.3	10.3	4.1	12.6	매우 흔함
<b>위장관계 이상</b>						
고창 <sup>1</sup>	5.2	0.7	1.4	0	3.3	흔함
<b>간담도계 이상</b>						
ALT 증가 <sup>2,5</sup>						
3등급	1.3	0	1.4	0	1.3	흔함
모든 등급	27.1	7.9	25.3	6.8	26.2	매우 흔함
AST 증가 <sup>2,5</sup>						
모든 등급	18.1	6.6	19.2	2.7	18.6	
<b>피부 및 진피층 이상</b>						
명 <sup>1</sup>	23.2	14.6	13.7	5.5	18.6	매우 흔함
<sup>1</sup> 빈도는 이상 반응 자료를 기반으로 함 <sup>2</sup> 빈도는 실험실적 결과치를 기반으로 함 -한 피험자가 같은 이상 반응 카테고리의 이상 반응을 여러 번 경험한 경우, 한 번으로 계산됨 -이상 반응은 시험약 투여 종과 투여 종료 후 28일까지 보고됨 <sup>3</sup> Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 3.0; 1등급=경미한, 2등급=중등도의, 3등급= 심각한, 4등급= 치명적이거나 불구를 유발하는 <sup>4</sup> 3상 임상시험 중에는 CTCAE 등급 3 또는 4의 고콜레스테롤혈증이 관찰되지 않음 <sup>5</sup> 3상 임상시험 중 CTCAE 등급 4의 ALT 증가와 CTCAE 등급 3 또는 4의 AST 증가가 관찰되지 않음						

## 빈혈

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

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

## 혈소판 감소증

3상 임상 시험에 참여한 피험자에서 3등급 또는 4등급의 혈소판 감소증이 발생하기까지 걸린 시간의 중앙값은 약 8주였다. 혈소판 감소증은 일반적으로 용량을 감소시키거나 투여를 중단할 경우 가역적이었다. 혈소판 수치가 50,000/mm<sup>3</sup> 이상으로 회복되기까지 걸린 시간의 중앙값은 14일이었다. 이 약 투여군의 4.5%와 대조군의 5.8%가 혈소판 수혈을 받았다. 이 약 투여군의 0.7%, 대조군의 0.9%가 혈소판 감소증 때문에 투여를 중단했다. 이 약 투여군 중 기저 혈소판 수치가 100,000/mm<sup>3</sup> ~

200,000/mm<sup>3</sup> 사이였던 피험자가 200,000/mm<sup>3</sup> 초과였던 피험자보다 3등급 또는 4등급의 혈소판 감소증의 발생 빈도가 더 높았다(각각 64.2%, 35.4%).

#### **호중구 감소증**

3상 임상 시험의 피험자에서 3등급 또는 4등급의 호중구 감소증이 발생하기 까지 걸린 시간의 중앙값은 12주였다. 피험자의 1.3%가 투여를 일시적으로 중단하거나 용량을 감소시켰다고 보고되었고, 0.3%는 호중구 감소증 때문에 투여를 중단했다.

#### **요로감염**

3상 임상 시험에 참여한 피험자의 1.0%에서 3등급 또는 4등급의 요로감염이 보고되었다. 피험자의 1.0%에서 요로성 패혈증이 보고되었고, 1명의 피험자에게서는 신장감염이 보고되었다.

#### **대상포진**

3상 임상 시험의 피험자 중 1명에게서 3등급 또는 4등급의 대상포진이 보고되었다.

### **4. 일반적 주의**

#### 1) 감염

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

#### 2) 대상포진

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

#### 3) 투여 중단 후, 골수섬유화증 증상의 재발

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

### **5. 상호작용**

#### 1) 강력한 CYP3A4 저해제

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

이 약을 강력한 CYP3A4 저해제와 병용 투여할 때는 이 약의 일일 총 투여량을 50%로 감소시켜야 한다. 환자의 혈구 감소증을 면밀히 모니터링 하고, 유효성과 안전성에 따라 용량을 조정해야 한다.('용법·용량' 항 참조)

#### 2) 약한 또는 중등도의 CYP3A4 저해제

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

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

#### 3) CYP3A4 유도제

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

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

## 6. 임부 및 수유부에 대한 투여

### 1) 임부

임부를 대상으로 한 적절하고 잘 설계된 연구는 수행되지 않았다.

동물 실험에서 록소리티닙은 배자독성과 태자독성을 나타냈다(착상 후 유산의 증가 및 태자 체중 감소). 랫드와 토끼에서 최기형성은 나타나지 않았으나, 최고 임상 용량과 비교하여 노출 마진이 낮기 때문에 사람에서의 의미는 제한적이다.

사람에게 미칠 수 있는 잠재적인 위험은 알려진 것이 없다. 임신 중 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

### 2) 수유부

이 약이 사람의 모유로 이행되는지 여부는 알려지지 않았다. 수유중인 랫드에서, 록소리티닙 또는 그 대사체가 모체 혈장 농도보다 13배 높은 농도로 모유에서 검출되었다. 많은 약물이 사람의 모유로 이행되며, 이 약으로 인해 수유아에서 중대한 이상반응의 가능성이 있으므로, 수유부에 대한 이 약 투여의 중요성을 고려하여 수유를 중단할지 또는 이 약 투여를 중단할지를 결정해야 한다. 이 약을 투여 받는 여성은 수유를 중단해야 한다.

### 3) 가임 여성

가임 여성은 이 약의 투여 중에 임신하지 않도록 적절한 피임법을 사용해야 한다. 만약 환자가 이 약을 투여받는 중에 임신하였다면, 개개인의 위험/이익 분석이 이루어져야 하고, 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려야 한다.

### 4) 수태능

록소리티닙이 사람의 수태능에 영향을 미치는지에 관한 자료는 없다. 동물 실험에서 랫드의 암컷 또는 수컷의 수태능 또는 생식능에 미치는 영향은 관찰되지 않았다.

## 7. 과량 투여시의 처치

이 약의 과량 투여시 해독제는 없다. 200mg까지 단회투여되었을 때 수용할 만한 급성 내약성을 나타냈다. 권장량 이상의 용량을 반복적으로 투여하였을 때 백혈구 감소증, 빈혈, 혈소판 감소증을 포함한 골수 억제의 위험성이 증가할 수 있다. 이 경우 적절한 지지요법이 수행되어야 한다.

혈액 투석으로 이 약이 혈중에서 제거될 것을 기대하기는 어렵다.

## 8. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관할 것

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것. 끝.

## <붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 - 자카비정 5, 15, 20밀리그램-한국노바티스(주)

○관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약청고시 제2011-82호, 2011.12.30.)

-제2조제7호 [별표 1] 1. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

-제28조제1항 희귀의약품

자료 번호	기원	물리·화학적 성질	안정성				독성								약리				임상		여거·정환	국내·정환		
			원료		완제		단회	반복	유전	생식	발암	기타독성				효력	일반약리	ADME	상호작용	임상			가교	
			장기/가속	가혹	장기/가속	가혹						근소	의존성	항원성	면역									
자료 범위	○	-	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	○
제출 여부	○	-	○	○	○	○	○	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	-	○	○	○	

### ○ 제출자료 목록

#### 1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

#### 3. 안정성에 관한 자료

##### 3.가. 원료의 안정성시험

3.가.1 장기보존시험자료(24개월), 가속시험자료(6개월)

3.가.2 가혹시험자료

##### 3.나. 제품의 안정성시험

3.나.1 장기보존시험자료(24개월), 가속시험자료(6개월)

3.나.2 가혹시험자료

#### 4. 독성에 관한 자료

##### 4.가. 단회투여독성시험

4.가.1. Single Oral Dose Toxicokinetic/Tolerability Study in Sprague Dawley Rats

4.가.2. Single-Dose/Tolerability Study in Beagle Dogs

##### 4.나. 반복투여독성시험

4.나.1. 52-Week Oral Gavage Chronic Toxicity and Toxicokinetic Study with INCB018424 in Dogs with a 6-Week Recovery Period

4.나.2. 6-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of INCB018424 in Rats with a 6 Week Recovery Period

#### 6. 임상시험성적에 관한 자료

## 6.가. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

- 6.가.1. 건강한 성인 지원자에게 경구투여한 INCB018424의 안전성, 내약성 및 약동학을 평가하는 제 1상, 이중-맹검, 무작위 배정, 위약-대조, 단회-용량 증가 임상시험
- 6.가.2. 약동학 및 약력학에 대한 Ketoconazole 및 Erythromycin의 효과를 평가하는 라벨-공개 임상 시험
- 6.가.3. 단회 경구 투여 후 Mass Balance 및 대사체 프로파일을 평가하는 라벨-공개 임상시험
- 6.가.4. 약동학 및 약력학에 대한 CYP3A4 유도제의 효과를 평가하는 라벨-공개 임상시험
- 6.가.5. 투여 후 건강한 정상성인 지원자와 다양한 수준의 간 기능장애에 대한약동학적 효과를 비교하는 라벨-공개 평가
- 6.가.6. 건강한 피험자에게 INCB018424를 단회 투여 후 Moxifloxacin과 비교하는 심박수 보정 QT 간격의 평가
- 6.가.7. 단회 25mg INCB018424 투여 후 건강한 정상성인 지원자와 다양한 수준의 신 장애 및 혈액 투석에 대한 약동학적 효과를 비교하는 라벨-공개 평가
- 6.가.8. 원발성 골수성유증 (PMF), 진성 적혈구증가증 후의 골수성유증 (PPV-MF), 또는 본태성 혈소판 증가증 후의 골수성유증 (PET-MF) 환자에게 JAK2 억제제 INCB018424를 경구 투여하는 제 1/2상, 라벨-공개 임상시험
- 6.가.9. 원발성 골수성유증 (PMF), 진성 적혈구 증가증 후의 골수성유증 (PPV-MF), 또는 본태성 혈소판 증가증 후의 골수성유증 (PET-MF) 환자에게 JAK 억제제 INCB018424정을 경구 투여하는 무작위 배정, 이중-맹검, 위약-대조 임상시험
- 6.가.10. 원발성 골수성유증 (PMF), 진성 적혈구 증가증 후의 골수성유증 (PPV-MF) 또는 본태성 혈소판 증가증 후의 골수성유증 (PET-MF) 환자를 대상으로 최적의 치료제 (BAT)와 JAK 억제제 INC424정을 비교하는 무작위 배정임상시험

## 7. 외국사용현황에 관한 자료

## 8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

## <안전성 유효성 검토 요약>

### [심사자 종합적 검토의견]

- 신청 품목은 골수성유증 환자의 치료를 적응증으로 하는 신물질의약품으로, 희귀의약품으로 검토하였다.
- 동규정 제28조제1항에 따라, 독성시험자료는 단회투여독성 및 1-3개월 반복투여독성시험자료로, 약리작용에 관한 자료는 임상시험자료로 갈음하였다.

## 1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 기원 및 개발경위

- **골수성유증:** 골수증식종양(myeloproliferative neoplasms, MPNs)으로 알려진 혈액질환으로 만성골수성백혈병(chronic myelogenous leukemia), 골수성유화증(myelofibrosis, MF), 진성적혈구증가증(polycythemia vera, PV), 본태성혈소판증가증(essential thrombocythemia, ET) 등이 있다.
- 골수성유화증은 골수성유화, 비장비대, 빈혈, 쇠약해지는 전신증상(피로, 체중감소, 가려움증, 야간 발한, 발열, 골통증, 근육통증, 복통)이 특징인 클론성 혈액종양 질환의 하나이다. 골수성유화증은 새롭게 발병하거나, 진성적혈구증가증 혹은 본태성혈소판증가증이 있는 환자들에서 2차성으로 발병한다.
  - ① 일차성 골수성유화증 (primary myelofibrosis, PMF)
  - ② 진성적혈구증가증 후 골수성유화증 (post-PV MF)
  - ③ 본태성혈소판증가증 후 골수성유화증 (post-ET MF)
- **병인:** 골수성유화증의 병인은 완전히 이해되지 않았다. 그러나 골수성유화증을 포함한 골수증식종양의 주요 특징은 JAK/STAT 신호전달의 조절이상이다. JAK/STAT 경로는 정상적인 조혈, 염증 및 면역기능에 관여한다.
- **현재 이용 가능한 치료법:** 골수성유화증의 치료는 증상 조절을 위한 보존적 요법과 완치를 전제로 한 치료로 나눌 수 있다. 동종 조혈모세포 이식 (allogeneic stem cell transplantation) 이외의 완치적이고 질병의 자연 경과를 변경시키거나 환자의 생존을 연장시키는 것으로 나타난 약물 요법은 존재하지 않는다. 현재 사용되고 있는 골수성유화증의 약물 요법은 증상 조절을 위한 보존적 요법이며, 주로 증상성 빈혈 또는 비장 비대를 개선하기 위한 것이고, 전신 증상의 완화에서 확실하게 효과적인 약물은 없다. 골수성유화증의 치료 결과 평가를 위한 여러 가지 방법이 있다; 1) 비장 크기의 감소, 2) 삶의 질 평가, 3) 백혈병으로 진행 및 전체 생존률  
현재 골수성유화증으로 승인받은 약물은 국내뿐 아니라 외국에도 없다. 즉, 사용가능한 약물이 극히 제한적이므로, 적절한 치료법도 존재하지 않다. 단지 조혈모세포 이식만이 잠재적으로 완치 가능하나, 이식은 대부분의 환자에게 이용할 수 있지 않으며, 45세가 넘는 환자에서는 낮은 성공률을 가진다. 즉, 이식을 선택할 수 없거나, 이식보다 보존적인 약물치료가 더 적절한 것으로 여겨지는 환자들에게는 생존 증가와 연관된 치료법은 현재 없다.

### 1.2. 약리작용기전

- 룩소리티닙(ruxolitinib)은 JAK1과 JAK2의 선택적 저해제로, 아래와 같은 신호전달이 과활성화된 JAK에 작용하여 과활성화를 정상화시킨다.
  1. JAK 신호전달의 지속적인 활성화를 유발하는 JAK2의 돌연변이(JAK2 V617F, JAK exon 12)
  2. wild-type JAK 신호전달의 조절장애를 일으키는 다른 단백질의 돌연변이 (MPL W515L/K, LNK)

### 3. 안정성에 관한 자료

#### 3.1. 원료의 안정성시험 : 특소리티닙인산염

Table 2-1 Registration stability batches

Batch	Date of manufacture	Batch size	Manufacture site	Process	Type of batch
08-340-001R	04, Oct 2008	24.4 kg	AMPAC	3B	Pilot batch
08-340-002	24, Oct 2008	17.7 kg	AMPAC	3C	Pilot batch
09-340-003	11, May 2009	58.7 kg	AMPAC	3B	Pilot batch
09-340-004	12, Nov 2009	76.1 kg	AMPAC	3B	Pilot batch

Table 2-2 Supportive stability batches

Batch	Date of manufacture	Batch size	Manufacture site	Process	Type of batch
1014001	5, Nov 2010	11.4 kg	Novartis <sup>1)</sup>	3B	Prototype batch <sup>2)</sup>
1014002	5, Nov 2010	11.6 kg	Novartis <sup>1)</sup>	3B	Prototype batch <sup>2)</sup>
1014003	5, Nov 2010	11.5 kg	Novartis <sup>1)</sup>	3B	Prototype batch <sup>2)</sup>
1014008	17, Nov 2010	11.5 kg	Novartis <sup>1)</sup>	3B	Prototype batch <sup>2)</sup>

(1) Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland. (2) pilot scale

#### 3.2. 제품의 안정성시험

- 제조원: DSM Pharmaceutical, Novartis (Stein)
- 용기형태/재질: ① White, oblong, high density polyethylene bottle with aluminum induction seal and HDPE child resistant closure, outer cap with a polypropylene inner closure and induction seal (75cc, 60 count)[75HDPE60]  
② PVC/PCTFE blister packs (laminated plastic film made of polyvinyl chloride (PVC) and polychlorotrifluoroethylene (PCTFE)) backed with a heat sealable lacquered aluminum foil[PCTFE]
- 시험개요: 브래케팅 디자인이 이용되었다.(5mg, 25mg 각 3배치)

Table 2-1 Description of batches manufactured by DPI

Strength	Batch	Product code	Date of manufacture	Batch type	Site of manufacture	Batch size [tablets]	Packaging	Drug substance batch
5mg	A45578H	6003051.001	22-Jan-2009	Pilot <sup>1</sup>	DSM Pharmaceutical	62,500	75HDPE60	A44524
5mg	A46317A	6003051.001	10-Feb-2009	Pilot	DSM Pharmaceutical	375,000	75HDPE60	A45027
5mg	A47229A	6003051.001	09-Mar-2009	Production	DSM Pharmaceutical	625,000	75HDPE60	A44524 & A45027
25mg	A51341B	6003055.001	29-Jun-2009	Production	DSM Pharmaceutical	125,000	75HDPE60	A50606
25mg	A51342B	6003055.001	29-Jun-2009	Production	DSM Pharmaceutical	125,000	75HDPE60	A50606
25mg	A51522A	6003055.001	11-Jun-2009	Pilot <sup>1</sup>	DSM Pharmaceutical	12,500	75HDPE60	A49587

Table 2-2 Description of batches manufactured by Novartis

Strength	Batch	Product code	Date of manufacture	Batch type <sup>1</sup>	Site of manufacture	Batch size [tablets]	Packaging	Drug substance batch
5mg	H851JG	6003051.002	3-Nov-2010	Pilot	Novartis (Stein)	250,000	75HDPE60	1054001
5mg	H852JG	6003051.002	3-Nov-2010	Pilot	Novartis (Stein)	250,000	75HDPE60	1054001
5mg	H853JG	6003051.002	4-Nov-2010	Pilot	Novartis (Stein)	562,500	75HDPE60	1054001
25mg	H854JG	6003055.003	4-Nov-2010	Pilot	Novartis (Stein)	37,500	75HDPE60	1054001
25mg	H855JG	6003055.003	3-Nov-2010	Pilot	Novartis (Stein)	100,000	75HDPE60	1054001
25mg	H856JG	6003055.003	3-Nov-2010	Pilot	Novartis (Stein)	100,000	75HDPE60	1054001

<sup>1</sup> Granulate is production scale (120 kg), tablets are produced at pilot scale.

- 시험결과: 시험기간 동안 설정 기준에 적합함

#### 4. 독성에 관한 자료

- 동규정 제28조제1항에 의거, 안전성·유효성 제출 자료 중 각 독성시험자료를 단회투여독성, 1-3개월 반복투여독성시험자료로 같음하였다.

시험종류	Study No.	종 및 계통	GLP 준수	투여기간	투여 경로	용량(mg/kg/day)	결과
단회투여 독성시험	T06-06-06	랫드	×	단회	경구	0, 100, 300, 900	900 mg/kg 군의 수컷 및 암컷과 300 mg/kg군의 암컷 일부가 사망. 생존 동물에서 관찰된 독성의 징후는 축척 및 복부 드러누움 NOAEL: 100 mg/kg
	T06-09-06	개	×	단회	경구	0, 5, 10, 20, 40	5, 10, 또는 20 mg/kg군에서 임상증상 없음. 40 mg/kg군에서 투여 2시간 후 구토 발생. 시험약은 비글 개에 대하여 40 mg/kg까지의 용량에서 일반적으로 내약성이 양호함
반복투여 독성시험	T08-07-03	랫드	○	26주+6주 회복기	po	0, 5, 15, 30, 60	백혈구, 비장무게 감소 NOAEL: 수컷 30 mg/kg/day, 암컷 60 mg/kg/day TK: Cmax 는 항상 용량-비례 방식으로 증가하지는 않음. AUC <sub>0-t</sub> 는 용량-비례 방식으로 증가 암컷의 체내 노출이 수컷보다 높음
	T07-10-0	개	○	52주+6주 회복기	po	0, 0.75, 1.5, 3, 6	6 mg/kg/day에서 중증의 전신성 모낭충증 관련하여 안락사. 림프구, 호산구, 적혈구 감소, helper Tcell 감소 NOAEL: 1.5 mg/kg/day TK: Cmax 및 AUC 는 용량 비례 또는 약간 더 크게 증가. 성별차 미미함

#### 5. 약리작용에 관한 자료

- 동규정 제28조제1항에 의거, 안전성·유효성 제출 자료 중 약리작용에 관한 자료를 임상시험자료로 같음하였다.

#### 6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능·효과 : 중간위험군 또는 고위험군 골수섬유화증의 치료 : 일차성 골수섬유화증, 진성적혈구증가증 후 골수섬유화증, 본태성혈소판증가증 후 골수섬유화증
- 신청 용법·용량 : 이 약은 경구로, 음식물의 섭취 여부와 관계없이 복용할 수 있다.

##### 모니터링 지침

혈구 수 측정 : 이 약 투여 시작 전에 혈구 수를 반드시 측정한다.

전체 혈구 수(CBC)를 투여 시작 후 투여 용량이 안정화 될 때까지 2주에서 4주마다 모니터링하며, 그 이후에는 임상적으로 필요할 때 실시한다.

##### 초회 용량

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

혈소판 수가 50,000~100,000/mm<sup>3</sup> 의 환자에 대한 권장 초회 용량에 대한 정보는 제한적이거나, 이 환자들의 최대 권장 초회 용량은 5mg 씩 1일 2회이고, 주의하여 증량한다.

#### 용량 조정

투여량은 안전성 및 유효성에 근거하여 조절한다. 혈소판 수가 50,000/mm<sup>3</sup> 미만 혹은 절대 호중구 수가 500/mm<sup>3</sup> 미만인 경우 치료를 중단해야 한다. 혈소판과 호중구의 수가 이 수치 이상으로 회복 되면 5mg 씩 1일 2회로 투약을 재개하고 주의깊게 혈구 수를 모니터링하며 서서히 증량한다.

혈소판 수가 100,000/mm<sup>3</sup> 이하로 감소하면 혈소판감소증으로 인한 투약 중단을 방지하기 위하여 용량 감소를 고려한다.

약효가 부족하다고 생각되고 혈소판수와 호중구 수가 적절한 경우 최대 하루 두 번 5mg씩 증량할 수 있다.

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

이 약의 최대 용량은 25mg씩 1일 2회이다.

복용을 잊었을 경우 환자는 추가 용량을 복용해서는 안되고, 다음 처방 용량을 복용해야 한다.

약의 투여는 임상적 유의성이 관찰되는 한, 또는 수용할 수 없는 독성이 나타나기 전까지 지속되어야 한다.(하략)

### 6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

#### 6.1.1. 개요

- 임상시험성적자료집: 1상(건강 성인 대상) 8편, 1/2상 1편, 3상 2편

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
<b>§ Clinical Pharmacology</b>				
<b>1. [INCB 18424-131]</b> 건강한 성인 지원자에게 경구투여한 INCB018424의 안전성, 내약성 및 약동학을 평가하는 제 1상, 이중-맹검, 무작위 배정, 위약-대조, 단회-용량 증가 임상시험				
1상	-건강 성인 -18명 파트1(N=18) 파트2(P1 완료한 12명)	-단회투여 -파트1: 5, 25mg 캡슐 또는 위약(5, 10, 25, 50, 100, 200mg) • 코호트1-치료 A, C, E • 코호트2-치료 B, D, F -파트2: 25mg 정(25mg) 2-period crossover • 식후→공복 • 공복→식후	-약동학 -안전성 -약력학  *음식 영향	-Tmax 1~3시간, t <sub>1/2</sub> 2.6~3.6시간, Cmax 및 AUC는 5~200mg의 전체 용량 범위에서 대략 선형 비례 방식으로 증가 -고지방 식이시, Tmax 1.4시간 연장, Cmax 24% 감소. AUC는 영향 없음(104%; 90% CI 96.5-113%) -투여된 모든 용량에서 투여 1~2시간 후, C <sub>max</sub> 와 일치하는 사이토카인-유도 STAT3p의 용량- 및 시간-의존적 억제  -사망 없음. 가장 흔한 AE는 설사, 두통
<b>2. [INCB 18424-132]</b> 건강한 성인 지원자에게 경구 투여한 INCB018424의 안전성, 내약성 및 약동학을 평가하는 제 1상, 이중-맹검, 무작위 배정, 위약-대조, 반복 용량 증가 임상시험				
1상	-건강 성인 남녀 -72명	-5, 25mg 캡슐 또는 위약 -10일: 제 1-9일까지 1일 1회 또는 1일 2회(AM 및 PM), 10일째 아침에 단회 투여, 공	-약동학 -안전성 -약력학	-ss는 제2일에 도달, 약물축적 거의 없음. 체내 노출은 용량 비례적으로 증가 -사이토카인-유도 STAT3p의 용량- 및 시간-의존적 억제. 투여된 모든 용량에서 투여 2시간 후

		복시 경구 투여 -15mg bid, 25mg bid, 50mg qd, 50mg bid, 100 mg qd, 또는 위약		최대 억제. 최대 억제 범위는 15mg에서 65%~100mg에서 95%  -사망 없음 -SAE: 호중구감소증(50mg bid) -가장 흔한 AE는 두통, 상기도감염, 혈관 천자부위 출혈 -활력징후, 심전도에서 용량에 따른 경향 없음
<b>3. [INCB 18424-133]</b> INCB018424 약동학 및 약력학에 대한 Ketoconazole 및 Erythromycin의 효과를 평가하는 라벨-공개 임상시험				
1상	-건강 성인 -계획 36명, 투여 31명	-톡소리티닙 5mg 정 -10mg 단회 경구투여 : 1일에 단독투여, 5일에 ketoconazole (코호트 1) 또는 erythromycin (코호트 2) 과 병용 투여. 2일부터 5일까지, 코호트 1 및 2의 피험자는 각각 1일 2회, 200mg ketoconazole 또는 500mg erythromycin을 경구 투여	-약동학 -안전성 -약력학	<i>*INCB018424의 약동학 및 약력학에 대한 ketoconazole (강력한 CYP3A4 억제제) 또는 erythromycin (중등도의 CYP3A4 억제제)의 효과 평가</i> -Ketoconazole 병용 투여시, INCB018424 C <sub>max</sub> 및 AUC <sub>inf</sub> 증가(각각 133% 및 191%), t <sub>1/2</sub> 는 3.7시간에서 6.0시간으로 증가 -erythromycin 병용 투여시, INCB018424 C <sub>max</sub> 및 AUC <sub>inf</sub> 증가(각각 108% 및 127%) -Ketoconazole과 병용투여된 INCB018424 10mg의 STAT3 인산화 수준은 더 높은 정도 (70~80%)와 더 오랜 기간(1~8시간) 억제된 반면, erythromycin과 병용투여 후 관찰된 STAT3 인산화 억제는 INCB018424 단독 투여에서 관찰된 결과와 유사함.  -사망 없음 -가장 흔한 AE는 오심, 설사, 어지러움, 위불편감 -절대 망상적혈구 수 증가 외에 임상검사, 활력징후, 심전도 이상 없음
<b>4. [INCB 18424-134]</b> INCB018424 단회 경구 투여 후 Mass Balance 및 대사체 프로파일을 평가하는 라벨-공개 임상시험				
1상	-건강 성인 남성 -6명	-100 $\mu$ Ci <sup>14</sup> C-INCB018424 25mg 용액 -25mg 단회 경구투여	-약동학 -안전성	-투여된 방사능의 회수율은 95.53 $\pm$ 4.93% (소변 및 대변에서 각각 73.61 $\pm$ 10.18% 및 21.92 $\pm$ 5.95%; 투여된 <sup>12+</sup> <sup>14</sup> C-INCB018424의 주요 배설 경로는 소변). 혈액 및 혈장 중 INCB018424-유래 방사능은 투여 2시간 이내에 최고 혈장 농도에 도달함 -혈장 대비 혈액의 AUC <sub>0-8</sub> 평균 비율은 2.9였으므로, 혈액 세포에 약간 더 분포 -대사체 프로파일링: 모화합물은 주로 순환혈에 분포하며, 혈장 중 두 수산화 대사체 (INCB027598 및 INCB025264)만 주요 대사체로 확인됨 (AUC <sub>0-24</sub> 에 기초할 때 모화합물의 30% 및 14%)  -사망, SAE 없음
<b>5. [INCB 18424-135]</b> INCB018424 약동학 및 약력학에 대한 CYP3A4 유도제의 효과를 평가하는 라벨-공개 임상시험				
1상	-건강 성인 -24명	-톡소리티닙 25mg 정 -50mg 단회 경구투여 : 제 1일 및 제 34일에 각각 단독투여, 제 13일에 rifampin 과 병용 투여 제 3일부터 제 13일까지 600mg rifampin (300 mg 정	-약동학 -안전성 -약력학	<i>*INCB018424의 약동학 및 약력학에 대한 rifampin(강력한 CYP3A4 유도제) 또는 rifabutin (중등도 CYP3A4 유도제)의 효과 평가-rifampin의 유도 효과가 확인되는 경우에만, rifabutin 투여하기로 하였으며, 코호트1의 결과에 따라 코호트2 취소</i> -Rifampin 병용시 INCB018424 C <sub>max</sub> 및 AUC는

		<p>×2)을 1일 1회 경구 투여</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5">Panel 5.1. Summary of Treatments for Each Cohort</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">Cohort</th> <th rowspan="2">Study Medication</th> <th colspan="3">Study Days</th> </tr> <tr> <th>Day 1</th> <th>Days 3 to 12</th> <th>Day 13</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>INCB018424 Rifampin</td> <td>50 mg None</td> <td>None 600 mg once daily</td> <td>50 mg 600 mg</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>INCB018424 Rifabutin</td> <td>50 mg None</td> <td>None 300 mg once daily</td> <td>50 mg 300 mg</td> </tr> </tbody> </table>	Panel 5.1. Summary of Treatments for Each Cohort					Cohort	Study Medication	Study Days			Day 1	Days 3 to 12	Day 13	1	INCB018424 Rifampin	50 mg None	None 600 mg once daily	50 mg 600 mg	2	INCB018424 Rifabutin	50 mg None	None 300 mg once daily	50 mg 300 mg	<p>각각 52% 및 71% 감소, t1/2는 3.3시간에서 1.7시간으로 감소</p> <p>-주요 대사체(INCB027598 및 INCB025264)와 톡소리티닙의 AUC 합은 약 22% 감소</p> <p>-제 34일(rifampin 휴약기 후)에 rifampin 효과는 유사(Cmax 29% 감소, AUC 55% 감소)</p> <p>-rifampin 병용시 INCB018424 체내 노출의 감소에도 불구하고 약력학 활성에서 유의한 변화 없음. 이는 약리활성이 있는 INCB018424 대사체의 생성이 증가하기 때문으로 추정됨. 따라서 용량을 조정할 필요가 없음</p> <p>-사망, SAE 없음</p> <p>-가장 흔한 AE는 오심, 위불편감</p> <p>-임상검사, 활력징후, 심전도 이상 없음</p>
Panel 5.1. Summary of Treatments for Each Cohort																										
Cohort	Study Medication	Study Days																								
		Day 1	Days 3 to 12	Day 13																						
1	INCB018424 Rifampin	50 mg None	None 600 mg once daily	50 mg 600 mg																						
2	INCB018424 Rifabutin	50 mg None	None 300 mg once daily	50 mg 300 mg																						
<p><b>6. [INCB 18424-137]</b> 단회 25mg INCB018424 투여 후 건강한 정상성인 지원자와 다양한 수준의 간 기능장애에 대한 약동학적 효과를 비교하는 라벨-공개 평가</p>																										
1상	<p>-다양한 수준의 간 장애 환자 및 건강한 성인 남녀</p> <p>-32명(군당 8명)</p>	<p>-톡소리티닙 25mg 정</p> <p>-25mg 단회 경구투여, 공복</p> <p>A군(정상 간기능)</p> <p>B군(경증 간장애)</p> <p>C군(중등증 간장애)</p> <p>D군(중증 간장애)</p>	<p>-약동학</p> <p>-안전성</p> <p>-약력학</p>	<p>-경증, 중등증 및 중증 간장애 환자에서 INCB018424의 AUC는 정상 간기능 피험자에 비해 각각 87%, 28% 및 65% 증가. C<sub>max</sub>는 유의한 차이 없음 (p=0.68). t1/2는 거의 2배 증가</p> <p>-건강한 피험자와 경증 또는 중등증 간 장애 환자에 유의한 약력학적 차이는 없음. 중증 간장애 환자에서 STAT3 인산화 수준의 최대 억제 정도는 건강한 피험자와 유사하였으나, 투여 후 24시간에 활성이 30~40% 유지되고, 36-48시간 후에 야 기저치로 회복됨(활성 연장됨)</p> <p>-사망, SAE 없음</p> <p>-ADR: 두통, 어지러질함, 양눈 압박감, 빈뇨</p> <p>-임상검사, 활력징후, 심전도 이상 없음</p>																						
<p><b>7. [INCB 18424-138]</b> 건강한 피험자에게 INCB018424를 단회 투여 후 Moxifloxacin과 비교하는 심박수 보정 QT 간격의 평가</p>																										
1상	<p>-건강 성인</p> <p>-50명</p>	<p>-톡소리티닙 25mg 정</p> <p>-25mg 또는 200mg을 단회 경구투여, 공복</p> <p>*위약</p> <p>*활성대조약: Moxifloxacin 400mg</p>	<p>-약동학</p> <p>-안전성</p> <p>-약력학</p>	<p>-ICH E14 지침에 따라 수행된 동 임상시험은 QT-연장에 대하여 음성 기준을 충족하였음. 단측 95% 신뢰 구간의 상한치를 10 msec 이상 벗어난 기간은 없었음.</p> <p>-사망, SAE 없음</p> <p>-가장 흔한 AE는 두통(대부분 경증)</p> <p>-임상검사, 활력징후 이상 없음</p>																						
<p><b>8. [INCB 18424-142]</b> 단회 25mg INCB018424 투여 후 건강한 정상성인 지원자와 다양한 수준의 신 장애 및 혈액투석에 대한 약동학적 효과를 비교하는 라벨-공개 평가</p>																										
1상	<p>-다양한 수준의 신 장애 환자 및 건강한 성인</p> <p>-40명</p>	<p>-톡소리티닙 25mg 정</p> <p>-25mg 단회 경구투여, 공복</p> <p>코호트1(정상 신기능, N=8)</p> <p>코호트2(경증 신장애, N=8)</p> <p>코호트3(중등증 신장애, N=8)</p> <p>코호트4(중증 신장애, N=8)</p> <p>코호트5(ESRD&amp;투석, N=3)</p> <p>코호트6(ESRD&amp;투석, N=4)</p>	<p>-약동학</p> <p>-안전성</p> <p>-약력학</p>	<p>-코호트 1~4에서의 신기능 및 INCB018424 혈장 노출은 통계학적으로 유의한 상관 관계 없음. 6개 코호트 간 평균 약동학 파라미터 차이는 거의 없음</p> <p>-STAT3 인산화 수준: 코호트 1~4에서의 약력학에 유의한 차이 없음. 코호트6에서, 약력학 활성은 코호트 1~4와 매우 유사함. 코호트5에서, STAT3 인산화의 억제는 8~48시간에 50~60% 유지되므로 약력학 활성은 연장됨.</p>																						

				-사망, SAE 없음 -가장 흔한 AE는 두통 -모든 신장애군에서 절대호중구수 감소. 코호트 5, 6에서의 감소가 가장 컸으며, 감소 범위는 7-48%. 모든 코호트에서 림프구 증가. 그 외의 임상검사, 활력징후, 심전도 이상 없음
Cohort 1: healthy adult subjects with normal renal function (CLcr > 80 mL/min). Cohort 2: subjects with mild renal dysfunction (CLcr 50 to 80 mL/min). Cohort 3: subjects with moderate renal dysfunction (CLcr 30 to 49 mL/min). Cohort 4: subjects with severe renal dysfunction (CLcr < 30 mL/min). Cohort 5: subjects with ESRD receiving hemodialysis (dosing post-dialysis = dialysis pre-dose). Cohort 6: subjects with ESRD receiving hemodialysis (dosing pre-dialysis = dialysis post-dose)				
<b>§ Efficacy &amp; Safety</b>				
<b>1. [INCB 18424-251]</b> 원발성 골수섬유증 (PMF), 진성 적혈구증가증 후의 골수섬유증 (PPV-MF), 또는 본태성 혈소판 증가증 후의 골수섬유증 (PET-MF) 환자에게 JAK2 억제제 INCB018424를 경구 투여하는 제 1/2상, 라벨-공개 임상시험(interim report, data cut-off: 2009.12.31.)( <i>N Engl J Med.</i> 2010, 363:1117-27.)				
1 / 2 상	-PMF, PPV-MF 또는 PET-MF 환자 *새로 진단된 환자는 Lille (Dupriez) 점수 시스템에 따라 중간 또는 고위험으로 분류되거나 늑골 모서리 아래 > 10 cm의 증상성 비장 비대(비장)가 있어야 함 -계획 206명, 등록 154명	-록소리티닙 5, 25mg 정 -음식과 관계없이 경구 투여 <b>&lt;파트1&gt;</b> 용량증가(3~6명/군) -25, 50, 100, 175, 250, 350, 450mg bid <b>&lt;파트2&gt;</b> 대체 regimen ①qd 요법(3~6명/군): 25, 50, 100, 200mg qd ②저용량(6명): 10mg bid ③induction/maintenance(7명): 25mg bid 2cycles→10mg bid <b>&lt;파트3&gt;</b> 선택용량의 안전성 유효성 평가(혈소판수에 따라 용량 조정) ①1군(~30명): 10mg bid, 25mg bid, 25mg qd, 50mg qd ②2군(~20명) ③3군(~70명) -혈소판>200K/μL: 15mg bid -혈소판≤200K/μL: 10mg bid	-MTD -유효성: 비장 크기, MF 증상, 삶의 질, PS -안전성 -약동학 -약리학	<b>-MTD: 25mg bid(파트1) DLT: 혈소판감소증 100mg qd(파트2)</b> -PK: 10~100mg에서 linear pk. MF 환자에서의 PK는 건강인과 유사함 -PD: 50mg 이상의 모든 qd 용량과 모든 bid 용량 (특히 15mg 이상 용량)은 1개월 후 CRP 수준 (염증 표지자)을 유의하게 감소시킴. 베이스라인에서 pSTAT3 상승이 관찰된 MF 환자는 INCB018424 치료 2-4주 후 건강한 피험자에서 관찰되는 수준으로 회복되었고, 명확한 용량 반응 관련성이 관찰됨 <b>&lt;유효성&gt;</b> -Overall response: 12주에 33.1%가 임상적 개선을 보임( <b>개정 4 이후에만</b> ) -비장크기: 비장 길이(축진)가 베이스라인 대비 ≥ 50% 감소한 피험자 비율은 4주에 37.7%, 24주에 43.8%, 72주에 23.6%. 평균 용적은 높은 용량에서 더 높은 감소(%)를 보임 -반응(기저치 대비 비장 용적(MRI) ≥ 35% 감소) 기간: Kaplan-Meier 추정값(중앙값) 122주( <b>피험자수 제한적임, N=17</b> ) -24주에 MF 증상점수(복부 불쾌감/통증, 가려움증, 야간 발한 및 뼈 통증/근육통)(중앙값)는 50% 감소[Table 27]. 이 개선 수준은 시간에 따라 대체적으로 유지됨 -시간에 따라 체중 증가 -OS(중앙값): 1년 생존률 96%, 2년 생존률 90% <b>&lt;안전성&gt;</b> -사망: 11명 -SAE: 46.1%(주로 폐렴) -흔한 AE: 빈혈, 혈소판감소증(용량 비례), 대상포진 -흔한 3, 4등급 AE: 빈혈, 혈소판감소증 -임상검사: 혈소판 감소(주로 치료 첫 달 감소 후, 회복됨), 혈색소 감소, 간수치 상승
<b>2. [INCB 18424-351]</b> 원발성 골수섬유증 (PMF), 진성 적혈구 증가증 후의 골수섬유증 (PPV-MF), 또는 본태성 혈소판 증가증 후의 골수섬유증 (PET-MF) 환자에게 JAK 억제제 INCB018424정을 경구 투여하는 무작위 배정, 이중-맹검, 위				

약-대조 임상시험																
3상	-PMF, PPV-MF 또는 PET-MF 환자. *기존 치료에 저항성, 불응성 또는 불내성으로, 의사의 판단에 적절한 치료제가 없는 환자  *고위험 또는 중간위험수준 2로 분류. ≥10 cm의 비장 비대 -240명 계획, 309명 등록	-록소리티닙 5mg 정  *시작용량 -혈소판수: > 200,000/μL : 20 mg bid -혈소판수: 100,000/μL - 200,000/μL : 15 mg bid (혈소판수, 호중구수에 따라 용량 증감. 최대 25mg bid)  -시험약 또는 위약 투여하며, 모든 환자가 24주를 완료하고, 시험에 남아있는 환자의 절반이 36주를 완료하며, 1차 분석이 수행되면 맹검해제 후, 록소리티닙군으로 교차 치료 가능	- 1 차 변수 : MRI 또는 CT를 사용하여 24주에 측정된 비장 용적이 베이스라인 으로부터 35% 이상 감소한 피험자의 비율 -안전성	-치료기간(중앙값): 236일 -24주 후 비장용적이 ≥35% 감소한 환자의 비율 <table border="1" data-bbox="960 371 1513 488"> <tr> <th>Ruxolitinib (n=)</th> <th>위약 (n=72)</th> <th></th> </tr> <tr> <td>65명 (41.9%) (95% CI: 21.3 - 36.6)</td> <td>1명 (0.7%) (95% CI: 0.0 - 5.0)</td> <td><i>P</i> &lt;0.0001</td> </tr> </table> -24주 후 MF 총 증상점수가 ≥50% 개선된 환자의 비율: 시험군 및 위약군에서 각각 45.9%, 5.3% (P<0.0001) -24주 후 MF 총 증상점수: 점수 감소 중앙값 6.9, 점수 악화 중앙값 2.0 -OS: 두 군에서 중앙값에 도달하지 못함 -반응기간(중앙값): 대부분의 피험자가 반응기간 중앙값에 도달하지 않았고, 아직 반응 단계임(73.9%)  -사망: 시험군 5.8%, 위약군 6.6%, 위약→시험군으로 교차된 1명 -AE: 각각 97.4%, 98.0% (3등급 이상 47.1%, 44.4%) -흔한 AE: 골수억제 관련(혈소판감소증, 빈혈), 어지러움, 두통, 심장 잡음 -SAE: 각각 27.7%, 35.1% -흔한 SAE: 폐렴, 출혈 -임상검사 이상: 혈소판 감소, 혈색소 감소, 간수치 상승	Ruxolitinib (n=)	위약 (n=72)		65명 (41.9%) (95% CI: 21.3 - 36.6)	1명 (0.7%) (95% CI: 0.0 - 5.0)	<i>P</i> <0.0001						
	Ruxolitinib (n=)	위약 (n=72)														
65명 (41.9%) (95% CI: 21.3 - 36.6)	1명 (0.7%) (95% CI: 0.0 - 5.0)	<i>P</i> <0.0001														
<b>3. [CINC424A2-352]</b> 원발성 골수섬유증 (PMF), 진성 적혈구 증가증 후의 골수섬유증 (PPV-MF) 또는 본태성 혈소판 증가증 후의 골수섬유증 (PET-MF) 환자를 대상으로 최적의 치료제 (BAT)와 JAK 억제제 INC424정을 비교하는 무작위 배정임상시험																
3상	-PMF, PPV-MF 또는 PET-MF 환자. *이전 치료 여부 관계 없음  *고위험 또는 중간위험수준 2로 분류. ≥5 cm의 비장 비대 -150명 계획, 129명 무작위배정(록소리티닙 146명, BAT 73명)	-록소리티닙 5mg 정  *시작용량 -혈소판수: > 200,000/μL : 20 mg bid -혈소판수: 100,000/μL - 200,000/μL : 15 mg bid (혈소판수, 호중구수에 따라 용량 증감. 최대 25mg bid)	- 1 차 변수 : MRI 또는 CT를 사용하여 48주에 측정된 비장 용적이 베이스라인 으로부터 35% 이상 감소한 피험자의 비율 -안전성	-치료기간(중앙값): 50.1주 -비장용적이 ≥35% 감소한 환자의 비율 <table border="1" data-bbox="960 1290 1513 1559"> <tr> <th></th> <th>Ruxolitinib (n=144)</th> <th>BAT (n=72)</th> <th></th> </tr> <tr> <td>48주 후</td> <td>41명 (28.5%) (95% CI: 21.3 - 36.6)</td> <td>0명 (0%) (95% CI: 0.0 - 5.0)</td> <td><i>P</i> &lt;0.0001</td> </tr> <tr> <td>24주 후</td> <td>46명 (31.9%) (95% CI: 24.4 - 40.2)</td> <td>0명 (0%) (95% CI: 0.0 - 5.0)</td> <td><i>P</i> &lt;0.0001</td> </tr> </table> -비장 용적이 처음 35% 이상 감소할 때까지 걸린 시간 중앙값: 시험군 12.29주, BAT군 15.43주(대조군 n=1로 임상적 의미 없음) -PFS, LFS 및 OS: 통계학적으로 유의한 차이 없음 -48개월 후 삶의 질 변화는 시험군에서 개선됨(수치상)  -사망: 시험군 4.1%, BAT군 5.5% -AE: 시험군 99.3%, BAT군 90.4% -흔한 AE: 골수억제 관련(혈소판감소증, 빈혈), 말초 부종 -ADR: 시험군 80.8%, BAT군 19.2% -흔한 SAE: 빈혈, 복부통증, 발열, 식도정맥류, 심		Ruxolitinib (n=144)	BAT (n=72)		48주 후	41명 (28.5%) (95% CI: 21.3 - 36.6)	0명 (0%) (95% CI: 0.0 - 5.0)	<i>P</i> <0.0001	24주 후	46명 (31.9%) (95% CI: 24.4 - 40.2)	0명 (0%) (95% CI: 0.0 - 5.0)	<i>P</i> <0.0001
		Ruxolitinib (n=144)	BAT (n=72)													
48주 후	41명 (28.5%) (95% CI: 21.3 - 36.6)	0명 (0%) (95% CI: 0.0 - 5.0)	<i>P</i> <0.0001													
24주 후	46명 (31.9%) (95% CI: 24.4 - 40.2)	0명 (0%) (95% CI: 0.0 - 5.0)	<i>P</i> <0.0001													

				부전 -임상검사 이상: 3-4등급 혈색소 감소, 호중구 및 혈소판수 악화
--	--	--	--	--

## 6.2. 가교자료

- 동규정 [별표 6] “외국임상자료 등에 대한 검토 및 가교시험 결정 방법” 제1조제2항가목(희귀의약품)에 따라, 가교자료 제출 면제

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국(Jakafi<sup>®</sup> tablets 5, 10, 15, 20, 25mg) : 허가일 2011.11.16.(last update: 2012.6.21.)
- 유럽(Jakafi<sup>®</sup> tablets 5, 15, 20mg) : 허가일 2012.8.23.(last update: 2012.10.4.)

## 8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 비교 가능 약제 없음

## 9. 기타

- 미국 자료제출 증명 제출. 끝.