

## 의약품 품목허가 보고서

|                      |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |       |                                                                    |
|----------------------|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------|
| 접수일자                 |      | 2017.01.03                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 접수번호  | 20160297833<br>20160294481                                         |
| 신청구분                 |      | 신약                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |       |                                                                    |
| 신청인 (회사명)            |      | 한국릴리(유)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |       |                                                                    |
| 제 품 명                |      | 올루미엔트정2밀리그램, 4밀리그램(바리시티닙)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |       |                                                                    |
| 주성분명<br>(원료의약품등록 번호) |      | 바리시티닙<br>(수253-9-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                |      | 2mg정: 1정(206.0 mg) 중, 바리시티닙(별규) 2 밀리그램<br>4mg정: 1정(206.0 mg) 중, 바리시티닙(별규) 4 밀리그램                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |       |                                                                    |
| 신청<br>사항             | 효능효과 | 성인의 중등도 내지 중증 활동성 류마티스 관절염의 치료                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |       |                                                                    |
|                      | 용법용량 | <p>이 약은 음식물 섭취와 상관없이 경구 투여한다.</p> <p>1.권장 용량:<br/>이 약의 권장 용량은 1일 1회 4 mg이다. 일부 환자들에게는 1일 1회 2 mg 용량이 적절할 수 있다.<br/>이 약은 단독투여 또는 비생물학적 항류마티스제제(DMARDs)와 병용투여 할 수 있다.<br/>절대 림프구 수 (absolute lymphocyte count, ALC)가 500 cells/mm<sup>3</sup>미만, 절대 호중구 수 (absolute neutrophil count, ANC) 가 1000 cells/mm<sup>3</sup>미만인 환자, 또는 헤모글로빈 수치가 8 g/dL미만인 환자에 대해서는 투여를 시작하지 않는다.<br/>생물학적 DMARDs 또는 기타 JAK 저해제와의 병용 투여는 연구되지 않았으며, 권장되지 않는다.</p> <p>2.용량 조절</p> <p>1) 사구체 여과율(GFR)이 30-60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>인 환자에서 권장 용량은 1일 1회 2 mg이다. 사구체 여과율(GRF)이 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>미만인 환자에 대해서는 이 약의 투여가 권장되지 않는다.</p> |       |                                                                    |

|                |                |                                                                                                                   |                                                       |
|----------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
|                |                | 2) 프로베네시드와 같이 강한 저해 가능성이 있는 유기 음이온 수송체 3 (Organic Anion Transporter 3, OAT3) 저해제를 투여 중인 환자에서 권장 용량은 1일 1회 2 mg이다. |                                                       |
| 최종<br>허가<br>사항 | 허가일자           | 2017.12.11                                                                                                        |                                                       |
|                | 효능·효과          | 붙임 참조                                                                                                             |                                                       |
|                | 용법·용량          | 붙임 참조                                                                                                             |                                                       |
|                | 사용상의<br>주의사항   | 붙임 참조                                                                                                             |                                                       |
|                | 저장방법 및<br>사용기간 | 붙임 참조                                                                                                             |                                                       |
|                | 허가조건           | 붙임 참조                                                                                                             |                                                       |
| 국외 허가현황        |                | 유럽 허가(2017.2.13)                                                                                                  |                                                       |
| 허가부서           |                | 의약품심사조정과                                                                                                          | 허가담당자<br>정명아,이윤숙,최영주                                  |
| 심사부서           |                | 순환계약품과<br>종양약품과                                                                                                   | 심사담당자<br>(안유) 백주현,조순옥,김미조,장<br>정운<br>(기시) 김동환,윤정은,오호정 |
| GMP*<br>평가부서   |                | 의약품품질과                                                                                                            | GMP<br>담당자<br>손명완                                     |

\* 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

하나 이상의 항류마티스제제(DMARDs)에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 성인의 중등증 내지 중증 활동성 류마티스 관절염의 치료  
이 약은 단독투여 또는 메토트렉세이트와 병용투여 할 수 있다. 생물학적 항류마티스제제(DMARDs) 또는 다른 야누스키나제(JAK) 억제제와는 병용투여하지 않는다.

#### ○ 용법·용량

이 약은 음식물 섭취와 상관없이 경구 투여한다.

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

##### 1. 권장용량

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. 신장에 환자

크레아티닌 청소율이 30-60mL/min/1.73m<sup>2</sup>인 환자에 대한 권장 용량은 1일 1회 2 mg이다. 크레아티닌 청소율이 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>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.

## ○ 사용상의 주의사항

### 1. 경고

#### 1) 감염

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

#### 2) 결핵

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

### 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 중대한 감염(예, 패혈증) 또는 국소 감염을 포함한 활성 감염이 있는 환자
- 3) 활동성 결핵이 있는 환자
- 4) 중증 신장애 환자(크레아티닌 청소율 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>미만)
- 5) 절대 호중구수(ANC) 1000 cells/mm<sup>3</sup> 미만인 환자
- 6) 절대 림프구수(ALC) 500 cells/mm<sup>3</sup> 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 계실환자(위장관 천공가능성이 있다.)
- 6) 호중구수 또는 림프구수 감소 환자, 헤모글로빈 수치감소 환자
- 7) 경증 및 중등도 신장애 환자
- 8) 중증 간장애 환자
- 9) 간질성폐렴 병력이 있는 환자
- 10) 정맥 혈전 색전증의 위험이 있는 환자

### 4. 이상반응

#### 1) 안전성 프로파일 요약

이 약 단독 요법 또는 비생물학적 항류마티스제제(DMARDs)와 병용 요법으로 치료를 받은 환자의 2 %이상에서 발생한 가장 흔히 보고된 약물이상반응(adverse drug reaction, ADR)은 LDL 콜레스테롤 증가 (33.6%), 상기도 감염(14.7%)및 오심(2.8%)이었다. 이 약 투여군에서 보고된 감염에는

대상 포진이 포함되었다.

## 2) 약물이상반응 목록

류마티스 관절염 임상시험에서 총 3464명의 환자가 이 약을 투여 받았으며, 이는 4214명의 환자-년 (patient-year) 노출에 상응한다. 이들 중 2166명의 류마티스 관절염 환자에게 1년 이상 이 약이 투여 되었다. 치료 시작 후 최대 16주 동안 위약과 비교하여 이 약의 안전성을 평가하기 위하여 6건의 위약 대조 임상시험이 통합되었다(1일 1회 4 mg 997명, 위약 1070명).

## 표 1. 약물 이상 반응

빈도: 매우 흔하게 ( $\geq 1/10$ ), 흔하게 ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), 흔하지 않게 ( $\geq 1/1,000 - 1/100$ ).

| 기관계 분류        | 매우 흔하게                | 흔하게                                                  | 흔하지 않게                                                     |
|---------------|-----------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| 감염            | 상기도 감염 <sup>a</sup>   | 대상 포진,<br>단순 포진 <sup>b</sup> ,<br>위장염,<br>요로 감염      |                                                            |
| 혈액 및 림프계 장애   |                       | 혈소판 증가증 ( $600 \times 10^9$ cells/L <sup>c</sup> 초과) | 호중구 감소증 ( $1 \times 10^9$ cells/L <sup>c</sup> 미만)         |
| 대사 및 영양 장애    | 고콜레스테롤혈증 <sup>c</sup> |                                                      | 고중성지방혈증 <sup>c</sup>                                       |
| 위장 장애         |                       | 오심                                                   |                                                            |
| 간담도 장애        |                       | ALT 증가 ( $3 \times$ ULN <sup>c</sup> 이상)             | AST 증가 ( $3 \times$ ULN <sup>c</sup> 이상)                   |
| 피부 및 피하 조직 장애 |                       |                                                      | 여드름                                                        |
| 검사치 이상        |                       |                                                      | 체중 증가,<br>크레아틴 인산활성효소 증가 ( $5 \times$ ULN <sup>c</sup> 초과) |

a 통합 용어(급성 부비동염, 후두개염, 후두염, 비인두염, 구강인두 통증, 인두염, 인두편도염, 비염, 부비동염, 편도염, 기관염, 상기도 감염).

b 통합 용어(포진상 습진, 단순 포진, 눈 단순 포진, 구강 헤르페스).

c 임상실험실적 검사에서 확인된 변화 포함(아래 본문 참조)

## 3) 특정 약물 이상 반응에 대한 설명

### ① 오심

치료 경험이 없는 환자에서 52주까지 오심 빈도는 메토틱렉세이트 단독 요법 (6.2%) 또는 이 약 단독 요법 (4.4%)에 비해 메토틱렉세이트 + 이 약 병용 요법 (9.3%)에서 더 높았다. 오심은 치료 첫 2주 중에 가장 빈번하였다.

### ② 감염

대조 시험에서 최대 16주 동안 전체 감염 발생률(100 환자-년 당 1건 이상을 경험한 환자)은 이 약 투여 군에서 101, 위약 군에서 83이었다. 대부분의 감염이 경도 내지 중등도였다. 두 용량을 모두 사용한 시험에서, 16주에 감염을 보고한 환자는 4mg, 2mg 및 위약 군에서 각각 31.9%, 28.8% 및 24.1%였다. 이 약과 위약 군에서 감염 관련 약물이상반응(ADR) 보고 비율은 각각 다음과 같았다: 상기도 감염(14.7 % vs. 11.7 %), 요로 감염(3.4 % vs. 2.7 %), 위장염(1.6 % vs. 0.8 %), 단순 포진(1.8 % vs. 0.7 %), 및 대상 포진(1.4 % vs. 0.4 %). 치료 경험이 없는 환자에서 최대 52주 동안 상기도 감염 빈도는 메토틱렉세이트 단독 요법(22.9%) 또는 이 약 단독 요법(22.0%)에 비해 메토틱렉세이트 + 이 약 병용 요법(26.0 %)에서 더 높았다. 중대한 감염의 발생률은 이 약 투여 군(1.1 %) 및 위약(1.2 %)에서 유사하였다. 가장 흔한 중대한 감염은 대상 포진 및 연조직염이었다. 중대한 감염의 발생률은 장기 노출 동안 안정적으로 유지되었다. 임상시험 프로그램에서 중대한

감염의 전체 발생률은 100 환자-년 당 3.2였다.

#### ③ 간 아미노전이효소 상승

대조 시험에서 최대 16주 동안 ALT(alanine transaminase) 및 AST(aspartate transaminase)  $\geq 3 \times$  정상 상한(upper limit of normal, ULN) 상승의 빈도는 이 약 투여 환자의 각각 1.4% 및 0.8%, 위약 투여 환자의 각각 1.0% 및 0.8%에서 관찰되었다. 간 아미노전이효소 상승 증례 대부분이 무증상이었고 일시적이었다.

치료 경험이 없는 환자에서 이 약을 메토티렉세이트와 같은 잠재적으로 간독성이 있는 약물과 병용 투여했을 때, 이러한 상승의 빈도가 증가하였다. 최대 52주 동안 ALT 및 AST  $\geq 3 \times$  ULN 상승의 빈도는 메토티렉세이트 단독 요법(2.9% 및 0.5%) 또는 이 약 단독 요법(1.9% 및 1.3%)에 비해 메토티렉세이트 + 이 약 병용 요법(7.5 % 및 3.8%)에서 더 높았다.

ALT/AST 상승의 양상 및 발생률은 장기 연장 시험을 포함하여 안정적으로 유지되었다.

#### ④ 지질 상승

이 약 투여는 총 콜레스테롤, 중성지방, LDL 콜레스테롤, 및 HDL 콜레스테롤을 비롯한 지질 파라미터의 용량 의존적 증가와 관련되어 있었다. LDL/HDL 비율에는 변화가 없었다. 상승은 12주에 관찰되었고, 그 이후 장기 연장 시험을 포함하여 베이스라인보다 높은 수치에서 안정적으로 유지되었다 (장기 연장 시험 포함). 대조 시험에서 최대 16주 동안 이 약과 위약에서 관찰된 비율은 다음과 같았다:

- 총 콜레스테롤  $\geq 5.17$  mmol/L: 49.1% vs. 15.8
- LDL 콜레스테롤  $\geq 3.36$  mmol/L: 33.6% vs. 10.3 %
- HDL 콜레스테롤  $\geq 1.55$  mmol/L: 42.7% vs. 13.8 %
- 중성지방  $\geq 5.65$  mmol/L: 0.4% vs. 0.5 %

두 용량을 모두 사용한 시험에서, 16주에 총 콜레스테롤 증가  $\geq 5.17$ mmol/L를 보고한 환자가 4 mg, 2 mg 및 위약 군에서 각각 48.8 %, 34.7 % 및 17.8 %로, 용량 상관성이 관찰되었다. 스타틴 요법을 통해, LDL 콜레스테롤 상승은 치료-전 수준으로 감소하였다.

#### ⑤ 크레아틴 인산활성효소(Creatine Phosphokinase, CPK)

대조 시험에서 최대 16주 동안 CPK 수치 증가가 흔하게 나타났다. 이 약 투여 환자의 0.8%, 위약 투여 환자의 0.3%에서 유의한 증가( $> 5 \times$  ULN)가 발생하였다. 16주에 CPK 상승 ( $\geq 5 \times$  ULN)을 보고한 환자가 4 mg, 2 mg 및 위약 군에서 각각 1.5%, 0.8%, 및 0.6%로, 용량 상관성이 관찰되었다. 대부분의 증례가 일시적이었다고 치료 중단을 필요로 하지 않았다. 임상시험에서 횡문근융해증 확인 증례는 없었다. CPK 상승은 4주에 관찰되었고, 그 이후 장기 연장 시험을 포함하여 베이스라인보다 높은 수치로 안정적으로 유지되었다.

#### ⑥ 호중구 감소증

대조 시험에서 최대 16주 동안  $1 \times 10^9$  cells/L 미만으로 호중구 수 감소가 이 약 투여 환자의 0.3 %, 위약 투여 환자의 0%에서 발생하였다. 호중구 수 감소와 중대한 감염 발생 사이에 뚜렷한 상관성은 없었다. 그러나, 임상시험에서 ANC  $< 1 \times 10^9$  cells/L인 경우 치료가 중지되었다. 호중구 수 감소의 양상 및 발생률은 장기 연장 시험을 포함하여 시간이 지남에 따라 베이스라인보다 낮은 수치로 안정하게 유지되었다.

#### ⑦ 혈소판 증가증

대조 시험에서 최대 16주 동안,  $600 \times 10^9$  cells/L를 상회하는 혈소판 수 증가가 4 mg 치료 환자의 2.0%, 위약 투여 환자의 1.1%에서 발생하였다. 혈소판 수 증가와 혈전성 이상반응 사이에 상관성이 관찰되지 않았다. 혈소판 수 증가의 양상 및 발생률은 장기 연장 시험을 포함하여 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)  $1 \times 10^9$ cells/L미만, 절대 림프구 수(Absolute Lymphocyte Count, ALC)  $0.5 \times 10^9$ cells/L미만 및 헤모글로빈 8 g/dL미만이 보고되었다. 일상적인 환자 관리 동안에 ANC  $1 \times 10^9$ cells/L미만, ALC  $0.5 \times 10^9$ cells/L미만 또는 헤모글로빈 8g/dL미만이 관찰된 환자에서는 치료를 시작해서는 안되며, 치료를 일시 중단해야 한다.

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

### 2) 바이러스 재활성화

임상시험에서, 헤르페스 바이러스 재활성화(예, 대상 포진, 단순 포진) 증례를 포함하는 바이러스 재활성화가 보고되었다. 대상 포진은 과거에 항류마티스제제(DMARDs) 치료를 받은 이력이 있는 만 65세 이상의 환자에게서 더 흔하게 보고되었다. 대상 포진이 발생하는 경우, 해소될 때까지 이 약 투여를 일시 중단해야 한다.

이 약 투여를 시작하기 전에 임상 가이드라인에 따라 바이러스성 간염에 대한 스크리닝을 실시해야 한다. 활동성 B형 또는 C형 간염의 증거가 있는 환자는 임상시험에서 제외되었다. C형 간염 항체에 양성이지만 C형 간염 바이러스 RNA에 음성인 환자는 참여가 허용되었다. B형 간염 표면 항체가 있는 환자 및 B형 간염 표면 항체 없이 B형 간염 핵 항체가 있는 환자 또한 참여가 허용되었으며, 이들은 B형 간염 바이러스(hepatitis B virus, HBV) DNA 발현에 대하여 모니터링 되어야 한다. HBV DNA가 검출되는 경우, 치료 중지가 필요한지 결정하기 위하여 간 분야 전문의와 상의해야 한다.

### 3) 예방접종

이 약 투여 환자에서 생백신 또는 불활화 백신의 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 약의 치료에 앞서 수두 대상 포진 예방접종이 고려되는 때에는 류마티스 관절염 환자의 예방접종에 대한 국제 치료 가이드라인을 따라야 한다.

### 4) 지질

위약과 비교하여 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 12주 시점에 지질 파라미터를 평가해야 하며, 그 이후 고지질혈증에 대한 국제 임상 가이드라인에 따라 환자를 관리해야 한다. 이러한 지질 파라미터 증가가 심혈관 이환 및 사망에 미치는 영향은 확인되지 않았다.

### 5) 간 아미노전이효소 상승

임상시험에서, 정상 상한(upper limit of normal, ULN) 5배 이상 및 10배 이상의 ALT(alanine transaminase) 및 AST(aspartate transaminase) 상승이 1% 미만의 환자에서 보고되었다. 치료 경험이 없는 환자에서, 이 약 단독 요법에 비해 메토틱렉세이트와 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, 비

만, 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 일시적으로 중단하여야 하며, 환자들은 즉각적으로 평가된 다음, 적절하게 치료되어야 한다.

#### 7) 임상실험실적 검사

표 2. 실험실 검사치 및 모니터링 지침

| 실험실 검사치        | 조치                                                                                    | 모니터링 지침                                   |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 지질 파라미터        | 고지질혈증에 대한 국제 임상 가이드라인에 따라 환자를 관리해야 한다.                                                | 치료 시작 후 12주, 이후 고지질혈증에 대한 국제 임상 가이드라인에 따름 |
| 절대 호중구 수 (ANC) | ANC < $1 \times 10^9$ 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 < $0.5 \times 10^9$ 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) 또는 다른 야누스 키나제(JAK) 억제제를 병용하지 않는다. 강력한 면역억제제(예, 아자티오프린, 타크로리무스, 사이클로스포린)와 병용 관련된 자료는 제한적이며, 이러한 병용 요법을 사용할 때에는 주의를 기울여야 한다.

#### 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) 운전 및 기계조작에 대한 영향

이 약은 운전 및 기계조작에 대한 영향이 없거나 미미하다.

### 6. 상호작용

#### 1) 약력학적 상호작용

① 면역억제제: 생물학적 항류마티스제제(DMARDs) 또는 다른 야누스 키나제(JAK) 억제제와의 병용은 연구되지 않았다. 이 약 임상시험에서는 아지티오프린, 타크로리무스 또는 사이클로스포린과 같은 강력한 면역억제제와 병용이 제한적이었으며, 상가적 면역억제 위험을 배제할 수 없다.

#### 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 tmax 또는 Cmax 변화 없이 AUC(0-∞)가 약 2배 증가하였다. 따라서, 프로베네시드와 같이 강한 저해 가능성이 있는 OAT3 저해제를 투여 중인 환자의 권장 용량은 1일 1회 2 mg이다. 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 메토티렉세이트(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, OAT3, 유기 양이온 수송체(organic cationic transporter, OCT)1, OCT2, OATP1B3, BCRP 및 MATE1 및 MATE2-K를 저해하였다. OCT1 기질을 제외하고 이들 수송체의 기질인 약물의 PK에서 임상적으로 의미 있는 변화가 나타날 가능성은 거의 없다. 이 약이 임상적으로 관련성이 있는 OCT1 저해제임을 배제할 수 없지만, 현재는 임상적으로 유의한 상호작용이 예상될 수 있는 특정 OCT1기질은 알려져 있지 않다. 임상 약리 시험에서, 이 약을 디곡신(Pgp 기질) 또는 메토티렉세이트(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 임부에 더 높은 용량으로 투여될 경우 자궁 내 태아의 골격 발생에 유해한 영향을 미칠 수 있음을 암시한다.

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

## 2) 수유부

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

## 3) 생식능

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

## 8. 소아에 대한 투여

소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

## 9. 고령자에 대한 투여

만65세 또는 만75세 이상의 연령은 이 약의 노출( $C_{max}$  및 AUC)에 영향이 없으나, 만75세 이상의 고령자에서는 이 약에 대한 안전성 및 유효성 정보는 제한적이다.

## 10. 과량투여 시의 처치

임상시험에서, 최대 40mg의 단회 용량 및 10일간 일일 최대 20mg의 다회 용량이 용량 제한 독성 없이 투여되었다. 이상반응은 낮은 용량에서 관찰된 것과 유사하였으며, 특정 독성은 발견되지 않았다. 건강한 지원자에서 40mg 단회 투여의 약동학 자료에 의하면, 투여 용량의 90% 이상이 24시간 이내에 소실될 것으로 예상된다. 과량투여 시, 약물 이상 반응의 징후 및 증상에 대하여 환자를 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 JAK3의 활성을 IC<sub>50</sub>값 각각 5.9, 5.7, 53 및 400 nM초과로 저해하였다.

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

#### ② 약력학적 효과

- IL-6으로 유도된 STAT3 인산화 저해

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

- 면역글로불린

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

- 림프구

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

- C-반응성 단백질

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

- 크레아티닌

2주 치료 후에, 위약에 비해 이 약은 혈청 크레아티닌 수준을 평균 3.8  $\mu\text{mol/L}$  증가시켰고, 이는 이후 104주까지 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.

## 2) 임상 유효성

ACR/EULAR 2010 기준에 따라 진단된 중등증 내지 중증 활동성 류마티스 관절염이 있는 환자를 대상으로 수행된 4건의 제 3상, 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관 시험에서, 이 약 1일 1회 투여의 유효성 및 안전성이 평가되었다 (표 3 참조). 만18세 초과환자가 참여할 수 있었다. 베이스라인에서 최소 6개의 압통 관절 및 6개의 종창 관절이 있어야 했다. 이들 시험을 완료한 모든 환자가 장기 연장 시험에 등록하여 최대 4년간 치료를 지속할 수 있었다.

메토트렉세이트 치료 경험이 없는 환자들을 대상으로 한 RA-BEGIN 연구는 기타 항류마티스제(DMARDs)에 대해 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 환자집단에 대한 근거자료이다.

표 3. 임상시험 요약

| 시험명 (기간)           | 집단(명)                      | 치료 군                                                             | 주요 결과 척도 요약                                                                                              |
|--------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| RA-BEGIN<br>(52 주) | MTX-투여 경험이 없는 환자1<br>(584) | · 이 약 4mg QD<br>· 이 약 4mg QD+ MTX<br>· MTX                       | · 일차 평가변수: 제 24주에 ACR20<br>· 신체 기능(HAQ-DI)<br>· 방사선학적 진행 (mTSS)<br>· 낮은 질병 활성도 및 관해 (SDAI)               |
| RA-BEAM<br>(52 주)  | MTX-IR2<br>(1305)          | · 이 약 4mg QD<br>· 아달리무맙 40 mg SC Q2W<br>· 위약<br>모든 환자가 배경 MTX 투여 | · 일차 평가변수: 제 12주에 ACR20<br>· 신체 기능(HAQ-DI)<br>· 방사선학적 진행 (mTSS)<br>· 낮은 질병 활성도 및 관해 (SDAI)<br>· 오전 관절 경직 |
| RA-BUILD           | 비 생물학적 DMARD-IR3           | · 이 약 4mg QD                                                     | · 일차 평가변수: 제 12주에 ACR20                                                                                  |

|                     |                  |                                                                                                                                |                                                                                                                                                  |
|---------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (24 주)              | (684)            | <ul style="list-style-type: none"> <li>· 이 약 2mg QD</li> <li>· 위약</li> </ul> 시험 시작 시 안정한 비생물학적 DMARD 투여 중인 경우 배경 비생물학적DMARD5투여 | <ul style="list-style-type: none"> <li>· 신체 기능(HAQ-DI)</li> <li>· 낮은 질병 활동도 및 관해 (SDAI)</li> <li>· 방사선학적 진행(mTSS)</li> <li>· 오전 관절 경직</li> </ul> |
| RA-BEACON<br>(24 주) | TNF-IR4<br>(527) | <ul style="list-style-type: none"> <li>· 이 약 4mg QD</li> <li>· 이 약 2mg QD</li> <li>· 위약</li> </ul> 배경 비생물학적DMARD5투여            | <ul style="list-style-type: none"> <li>· 일차 평가변수: 제 12주에 ACR20</li> <li>· 신체 기능(HAQ-DI)</li> <li>· 낮은 질병 활동도 및 관해 (SDAI)</li> </ul>              |

약어: QD= 1일 1회; Q2W= 2주 1회; SC(Subcutaneously)= 피하; ACR(American College of Rheumatology)= 미국 류마티스 학회; SDAI(Simplified Disease Activity Index)= 단순 질병 활동도 지수; HAQ-DI(Health Assessment Questionnaire-Disability Index)= 건강 평가 설문조사 - 장애 지수; mTSS= modified Total Sharp Score

13회 용량 미만의 메토트렉세이트(MTX) 투여 환자; 다른 비생물학적 또는 생물학적 항류마티스제제(DMARDs) 투여 경험이 없는 환자

2메토트렉세이트 (+/- 기타 비생물학적 항류마티스제제(DMARDs))에 적절히 반응하지 않은 환자; 생물학적 제제 투여 경험이 없는 환자

3하나 이상의 비생물학적 항류마티스제제(DMARDs)에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 환자; 생물학적 제제 투여 경험이 없는 환자

4하나 이상의 생물학적 항류마티스제제(DMARDs)에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 환자; 최소 1가지의 TNF 저해제 포함

5가장 흔한 병용 비생물학적 항류마티스제제(DMARDs)는 메토트렉세이트, 하이드록시클로로퀸, 레플루노미드 및 설파살라진을 포함

#### 임상 반응:

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

4m의 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-BEAM에서, 이 약 투여 는 제 12주, 24주, 및 52주에 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 4mg을 무작위로 배정받은 시험대상자 501명은 배경 치료로 메토트렉세이트를 투여 받았고, 303명은 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 12주 및 24주에 관해(정의: SDAI  $\leq$  3.3 및 CDAI  $\leq$  2.8)에 도달하였다 (표 4).

4건의 임상시험 모두에서, 위약 또는 메토트렉세이트와 비교하여 이 약 4mg 치료를 받은 환자에서 유의하게 높은 비율의 환자가 제 12주 및 24주에 낮은 질병 활성화도 또는 관해 (DAS28-ESR 또는 DAS28-hsCRP  $\leq$  3.2 및 DAS28-ESR 또는 DAS28-hsCRP  $<$  2.6)에 도달하였다.

위약과 비교하여 높은 비율의 관해가 이미 제 4주에 관찰되었다. 장기 연장 시험의 자료를 포함해, 관해 및 낮은 질병 활성화도 비율은 2년 이상 유지되었다.

표 4: 반응, 관해, 및 신체 기능

| 시험                                                                   | RA-BEGIN<br>MTX 투여 경험이 없는 환자 |                     |                     | RA-BEAM<br>MTX-IR 환자 |                       |                     | RA-BUILD<br>비생물학적DMARD-IR 환자 |                     |                     | RA-BEACON<br>TNF-IR 환자 |                     |                     |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------|---------------------|----------------------|-----------------------|---------------------|------------------------------|---------------------|---------------------|------------------------|---------------------|---------------------|
|                                                                      | MTX                          | 이 약 4mg             | 이 약 4mg+ MTX        | 위약                   | 이 약 4 mg              | ADA 40 mg Q2W       | 위약                           | 이 약 2 mg            | 이 약 4 mg            | 위약                     | 이 약 2 mg            | 이 약 4 mg            |
| 명                                                                    | 210                          | 159                 | 215                 | 488                  | 487                   | 330                 | 228                          | 229                 | 227                 | 176                    | 174                 | 177                 |
| <b>ACR20:</b>                                                        |                              |                     |                     |                      |                       |                     |                              |                     |                     |                        |                     |                     |
| 제12주                                                                 | 59 %                         | 79 % <sup>***</sup> | 77 % <sup>***</sup> | 40 %                 | 70 % <sup>***†</sup>  | 61 % <sup>***</sup> | 39 %                         | 66 % <sup>***</sup> | 62 % <sup>***</sup> | 27 %                   | 49 % <sup>***</sup> | 55 % <sup>***</sup> |
| 제24주                                                                 | 62 %                         | 77 % <sup>***</sup> | 78 % <sup>***</sup> | 37 %                 | 74 % <sup>***†</sup>  | 66 % <sup>***</sup> | 42 %                         | 61 % <sup>***</sup> | 65 % <sup>***</sup> | 27 %                   | 45 % <sup>***</sup> | 46 % <sup>***</sup> |
| 제52주                                                                 | 56 %                         | 73 % <sup>***</sup> | 73 % <sup>***</sup> |                      | 71 % <sup>***††</sup> | 62 %                |                              |                     |                     |                        |                     |                     |
| <b>ACR50:</b>                                                        |                              |                     |                     |                      |                       |                     |                              |                     |                     |                        |                     |                     |
| 제12주                                                                 | 33 %                         | 55 % <sup>***</sup> | 60 % <sup>***</sup> | 17 %                 | 45 % <sup>***††</sup> | 35 % <sup>***</sup> | 13 %                         | 33 % <sup>***</sup> | 34 % <sup>***</sup> | 8 %                    | 20 % <sup>**</sup>  | 28 % <sup>***</sup> |
| 제24주                                                                 | 43 %                         | 60 % <sup>***</sup> | 63 % <sup>***</sup> | 19 %                 | 51 % <sup>***</sup>   | 45 % <sup>***</sup> | 21 %                         | 41 % <sup>***</sup> | 44 % <sup>***</sup> | 13 %                   | 23 % <sup>*</sup>   | 29 % <sup>***</sup> |
| 제52주                                                                 | 38 %                         | 57 % <sup>***</sup> | 62 % <sup>***</sup> |                      | 56 % <sup>***†</sup>  | 47 %                |                              |                     |                     |                        |                     |                     |
| <b>ACR70:</b>                                                        |                              |                     |                     |                      |                       |                     |                              |                     |                     |                        |                     |                     |
| 제12주                                                                 | 16 %                         | 31 % <sup>***</sup> | 34 % <sup>***</sup> | 5 %                  | 19 % <sup>***†</sup>  | 13 % <sup>***</sup> | 3 %                          | 18 % <sup>***</sup> | 18 % <sup>***</sup> | 2 %                    | 13 % <sup>***</sup> | 11 % <sup>**</sup>  |
| 제24주                                                                 | 21 %                         | 42 % <sup>***</sup> | 40 % <sup>***</sup> | 8 %                  | 30 % <sup>***†</sup>  | 22 % <sup>***</sup> | 8 %                          | 25 % <sup>***</sup> | 24 % <sup>***</sup> | 3 %                    | 13 % <sup>***</sup> | 17 % <sup>***</sup> |
| 제52주                                                                 | 25 %                         | 42 % <sup>***</sup> | 46 % <sup>***</sup> |                      | 37 % <sup>***</sup>   | 31 %                |                              |                     |                     |                        |                     |                     |
| <b>DAS28-hsCRP <math>\leq</math> 3.2:</b>                            |                              |                     |                     |                      |                       |                     |                              |                     |                     |                        |                     |                     |
| 제12주                                                                 | 30 %                         | 47 % <sup>***</sup> | 56 % <sup>***</sup> | 14 %                 | 44 % <sup>***††</sup> | 35 % <sup>***</sup> | 17 %                         | 36 % <sup>***</sup> | 39 % <sup>***</sup> | 9 %                    | 24 % <sup>***</sup> | 32 % <sup>***</sup> |
| 제24주                                                                 | 38 %                         | 57 % <sup>***</sup> | 60 % <sup>***</sup> | 19 %                 | 52 % <sup>***</sup>   | 48 % <sup>***</sup> | 24 %                         | 46 % <sup>***</sup> | 52 % <sup>***</sup> | 11 %                   | 20 % <sup>*</sup>   | 33 % <sup>***</sup> |
| 제52주                                                                 | 38 %                         | 57 % <sup>***</sup> | 63 % <sup>***</sup> |                      | 56 % <sup>***†</sup>  | 48 %                |                              |                     |                     |                        |                     |                     |
| <b>DAS28-ESR <math>\leq</math> 3.2:</b>                              |                              |                     |                     |                      |                       |                     |                              |                     |                     |                        |                     |                     |
| 제12주                                                                 | 15 %                         | 21 %                | 34 % <sup>***</sup> | 7 %                  | 24 % <sup>***</sup>   | 21 % <sup>***</sup> | 7 %                          | 21 % <sup>***</sup> | 22 % <sup>***</sup> | 4 %                    | 13 % <sup>**</sup>  | 12 % <sup>**</sup>  |
| 제24주                                                                 | 23 %                         | 36 % <sup>**</sup>  | 39 % <sup>***</sup> | 10 %                 | 32 % <sup>***</sup>   | 34 % <sup>***</sup> | 10 %                         | 29 % <sup>***</sup> | 32 % <sup>***</sup> | 7 %                    | 11 %                | 17 % <sup>**</sup>  |
| 제52주                                                                 | 27 %                         | 36 %                | 45 % <sup>***</sup> |                      | 39 %                  | 36 %                |                              |                     |                     |                        |                     |                     |
| <b>SDAI <math>\leq</math> 3.3:</b>                                   |                              |                     |                     |                      |                       |                     |                              |                     |                     |                        |                     |                     |
| 제12주                                                                 | 6 %                          | 14 % <sup>*</sup>   | 20 % <sup>***</sup> | 2 %                  | 8 % <sup>***</sup>    | 7 % <sup>***</sup>  | 1 %                          | 9 % <sup>***</sup>  | 9 % <sup>***</sup>  | 2 %                    | 2 %                 | 5 %                 |
| 제24주                                                                 | 10 %                         | 22 % <sup>**</sup>  | 23 % <sup>***</sup> | 3 %                  | 16 % <sup>***</sup>   | 14 % <sup>***</sup> | 4 %                          | 17 % <sup>***</sup> | 15 % <sup>***</sup> | 2 %                    | 5 %                 | 9 % <sup>**</sup>   |
| 제52주                                                                 | 13 %                         | 25 % <sup>**</sup>  | 30 % <sup>***</sup> |                      | 23 %                  | 18 %                |                              |                     |                     |                        |                     |                     |
| <b>CDAI <math>\leq</math> 2.8:</b>                                   |                              |                     |                     |                      |                       |                     |                              |                     |                     |                        |                     |                     |
| 제12주                                                                 | 7 %                          | 14 % <sup>*</sup>   | 19 % <sup>***</sup> | 2 %                  | 8 % <sup>***</sup>    | 7 % <sup>**</sup>   | 2 %                          | 10 % <sup>***</sup> | 9 % <sup>***</sup>  | 2 %                    | 3 %                 | 6 %                 |
| 제24주                                                                 | 11 %                         | 21 % <sup>**</sup>  | 22 % <sup>**</sup>  | 4 %                  | 16 % <sup>***</sup>   | 12 % <sup>**</sup>  | 4 %                          | 15 % <sup>***</sup> | 15 % <sup>***</sup> | 3 %                    | 5 %                 | 9 % <sup>*</sup>    |
| 제52주                                                                 | 16 %                         | 25 % <sup>*</sup>   | 28 % <sup>**</sup>  |                      | 22 %                  | 18 %                |                              |                     |                     |                        |                     |                     |
| <b>HAQ-DI 임상적으로 중요한 최소 차이 (HAQ-DI 점수 <math>\geq</math> 0.30 감소):</b> |                              |                     |                     |                      |                       |                     |                              |                     |                     |                        |                     |                     |
| 제12주                                                                 | 60 %                         | 81 % <sup>***</sup> | 77 % <sup>***</sup> | 46 %                 | 68 % <sup>***</sup>   | 64 % <sup>***</sup> | 44 %                         | 60 % <sup>***</sup> | 56 % <sup>**</sup>  | 35 %                   | 48 % <sup>*</sup>   | 54 % <sup>***</sup> |
| 제24주                                                                 | 66 %                         | 77 % <sup>**</sup>  | 74 %                | 37 %                 | 67 % <sup>***†</sup>  | 60 % <sup>***</sup> | 37 %                         | 58 % <sup>***</sup> | 55 % <sup>***</sup> | 24 %                   | 41 % <sup>***</sup> | 44 % <sup>***</sup> |

|     |      |                   |                    |  |      |      |  |  |  |  |  |
|-----|------|-------------------|--------------------|--|------|------|--|--|--|--|--|
| 제2주 | 53 % | 65 % <sup>*</sup> | 67 % <sup>**</sup> |  | 61 % | 55 % |  |  |  |  |  |
|-----|------|-------------------|--------------------|--|------|------|--|--|--|--|--|

참고: 각 시점에서 반응자의 비율은 최초 무작위배정(N)에 근거한다. 치료를 중단했거나 구제요법(rescue therapy)을 받은 환자는 이 후에 무 반응자(non-responders)로 고려되었다.

약어: ADA(adalimumab)= 아달리무맙; MTX(methotrexate)= 메토트렉세이트; 이 약= 올루미엔트 정;

\* 위약(시험 RA-BEGIN의 경우 MTX)과 비교하여  $p \leq 0.05$ ; \*\*  $p \leq 0.01$ ; \*\*\*  $p \leq 0.001$

† 아달리무맙과 비교하여  $p \leq 0.05$ ; ††  $p \leq 0.01$ ; †††  $p \leq 0.001$

#### 방사선학적 반응

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

이 약 4 mg 투여는 구조적 관절 손상의 진행을 통계적으로 유의하게 억제하였다 (표 5). 미란 점수 및 관절강 협소 점수의 분석 결과는 전체 점수와 부합하였다. 제 24주 및 52주에 방사선학적 진행(mTSS 변화 $\leq 0$ )이 없는 환자 비율은 위약에 비해 이 약 4mg 투여에서 유의하게 더 높았다.

표 5. 방사선학적 변화

| 시험                                                | RA-BEGIN<br>MTX 투여 경험이 없는 환자 |          |                    | RA-BEAM<br>MTX-IR 환자 |                     |                     | RA-BUILD<br>비생물학적DMARD-IR<br>환자 |                   |                    |
|---------------------------------------------------|------------------------------|----------|--------------------|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------------------|-------------------|--------------------|
| 치료 군                                              | MTX                          | 이 약 4 mg | 이 약 4 mg + MTX     | 위약 <sup>a</sup>      | 이 약 4 mg            | ADA 40 mg Q2W       | 위약                              | 이 약 2 mg          | 이 약 4 mg           |
| mTSS(Modified Total Sharp Score), 베이스라인 대비 평균 변화: |                              |          |                    |                      |                     |                     |                                 |                   |                    |
| 제24주                                              | 0.61                         | 0.39     | 0.29 <sup>*</sup>  | 0.90                 | 0.41 <sup>***</sup> | 0.33 <sup>***</sup> | 0.70                            | 0.33 <sup>*</sup> | 0.15 <sup>**</sup> |
| 제52주                                              | 1.02                         | 0.80     | 0.40 <sup>**</sup> | 1.80                 | 0.71 <sup>***</sup> | 0.60 <sup>***</sup> |                                 |                   |                    |
| 미란 점수, 베이스라인 대비 평균 변화:                            |                              |          |                    |                      |                     |                     |                                 |                   |                    |
| 제24주                                              | 0.47                         | 0.33     | 0.26 <sup>*</sup>  | 0.61                 | 0.29 <sup>***</sup> | 0.24 <sup>***</sup> | 0.47                            | 0.30              | 0.11 <sup>**</sup> |
| 제52주                                              | 0.81                         | 0.55     | 0.34 <sup>**</sup> | 1.23                 | 0.51 <sup>***</sup> | 0.42 <sup>***</sup> |                                 |                   |                    |
| 관절강 협소 점수, 베이스라인 대비 평균 변화:                        |                              |          |                    |                      |                     |                     |                                 |                   |                    |
| 제24주                                              | 0.14                         | 0.06     | 0.03               | 0.29                 | 0.12 <sup>**</sup>  | 0.10 <sup>**</sup>  | 0.23                            | 0.03 <sup>*</sup> | 0.04 <sup>*</sup>  |
| 제52주                                              | 0.21                         | 0.25     | 0.06               | 0.58                 | 0.21 <sup>***</sup> | 0.19 <sup>**</sup>  |                                 |                   |                    |
| 방사선학적 진행이 없는 환자 비율 <sup>b</sup> :                 |                              |          |                    |                      |                     |                     |                                 |                   |                    |
| 제24주                                              | 68 %                         | 76 %     | 81 % <sup>**</sup> | 70 %                 | 81 % <sup>***</sup> | 83 % <sup>***</sup> | 74 %                            | 72 %              | 80 %               |
| 제52주                                              | 66 %                         | 69 %     | 80 % <sup>**</sup> | 70 %                 | 79 % <sup>**</sup>  | 81 % <sup>**</sup>  |                                 |                   |                    |

약어: ADA(adalimumab)= 아달리무맙; MTX(methotrexate)= 메토트렉세이트; 이 약= 올루미엔트 정;

a 선형 외삽을 이용하여 유도된 제 52주의 위약 자료

b mTSS 변화  $\leq 0$ 으로 정의된 진행 부재.

\* 위약(시험 RA-BEGIN의 경우 메토트렉세이트)과 비교하여  $p \leq 0.05$ ; \*\*  $p \leq 0.01$ ; \*\*\*  $p \leq 0.001$

#### 신체 기능 반응 및 건강 관련 결과

이 약4mg의 단독 요법 또는 비생물학적DMARD 병용 요법은 모든 대조약(위약, 메토트렉세이트, 아달리무맙)과 비교하여 제 12주, 24주, 및 52주에 HAQ-DI로 측정된 신체 기능을 유의하게 개선시켰

다. 제 12주에 임상적으로 유의한 개선 ( $\text{HAQ-DI} \geq 0.30$ )에 도달한 환자의 비율 또한 위약 또는 메토티렉세이트에 비해 이 약 투여 군에서 더 높았다 (표 4). 유의한 개선은 빠르면 제 1주에 관찰되었으며, 시험 RA-BEGIN 및 RA-BEAM에서 이는 최대 52주 동안 유지되었다.

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

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

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

이 약 4 mg vs. 2 mg

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

장기 연장 시험에서는, 1일 1회 이 약 4mg 치료를 15개월 이상 실시한 이후 지속된 낮은 질병 활성화도 또는 관해( $\text{CDAI} \leq 10$ )에 도달한 시험 RA-BEAM, RA-BUILD 및 RA-BEACON 환자가 이중 눈가림 방식으로 1:1 채무작위배정 되어 1일 1회 4mg 투여를 계속하거나 1일 1회 2mg으로 용량을 감량하였다. 대다수의 환자가 CDAI 점수를 기준으로 낮은 질병 활성화도 또는 관해를 유지하였다:

·제 12주에: 234/251(93%)명이 이 약 4mg 투여를 계속하였고, 207/251(82%)명이 2mg으로 용량을 감량하였다( $p \leq 0.001$ )

·제 24 주에: 163/191(85%)명이 이 약 4 mg 투여를 계속하였고, 144/189(76%)명이 2mg으로 용량을 감량하였다( $p \leq 0.05$ )

·제 48주에: 57/73(78%)명이 이 약 4 mg 투여를 계속하였고, 51/86(59%)명이 2mg으로 용량을 감량하였다( $p \leq 0.05$ )

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

### 3) 약동학적 특성

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

#### ① 흡수

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

#### ② 분포

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

#### ③ 생체전환

이 약 대사는 CYP3A4에 의하며 매개되며, 10% 미만의 용량이 생체전환을 거치는 것으로 확인되었다. 혈장에서 정량 가능한 대사물은 없었다. 임상 약리 시험에서, 이 약은 주로 미변화 활성 성분으로 소변(69%) 및 대변(15%) 배설되었고, 단지 4가지의 미미한 산화 대사물이 확인되었으며(소변 3가지, 대변 1가지), 이들은 각각 용량의 약 5% 및 1%를 차지하였다. 시험관 내(in vitro)에서, 이 약은 CYP3A4, OAT3, Pgp, BCRP 및 MATE2-K의 기질이고, 수송체 OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BCRP, MATE1 및 MATE2-K의 저해제이지만, 예외적으로 OCT1을 제외하고, 이들 수송체의 기질인 약물과 임상적으로 의미 있는 상호작용은 발생 가능성이 거의 없다.

#### ④ 소실

이 약의 주된 제거 기전은 사구체 여과 그리고 OAT3, Pgp, BCRP 및 MATE2-K를 통한 능동 분비에 의한 신장 소실이다. 임상 약리 시험에서는, 투여 용량의 약 75%가 소변으로 소실되었고, 용량의 약 20%가 대변으로 소실되었다. 류마티스 관절염 환자에서 평균 걸보기 청소율( $CL/F$ ) 및 반감기는 각각 9.42 L/hr( $CV= 34.3\%$ ) 및 12.5시간( $CV = 27.4 \%$ )이었다. 류마티스 관절염이 있는 시험대상자의 항정상태에서의  $C_{max}$  및 AUC는 건강한 시험대상자에 비해 각각 1.4배 및 2.0배 높았다.

#### ⑤ 신장애

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.

#### 4) 비임상 안전성 자료

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

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

노출에서 수컷의 경우 심장병증, 암컷의 경우 심근변성 및 피사가 관찰되었다.

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

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

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

#### ○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온보관(1-30℃), 제조일로부터 24개월

### 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

#### ○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

주성분명 : 바리시티닙

등록번호 : 수253-9-ND

제조소명칭 및 소재지 : Eli Lilly Kinsale Limited, Dunderrow, Kinsale, Co. Cork, Ireland, 아일랜드

### 1.4 허가조건 (해당하는 경우)

#### ○ (재심사) 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조에 따른 재심사 사유 및 재심사 기간

#### ○ (위해성 관리계획) 관련조항 및 해당 사유 (해당하는 경우) <붙임 2 참조>

1. 신약

2. 약사법 제32조 및 의약품등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상의약품임

- 재심사기간 : 2017.12.11 ~ 2023.12.10

- 재심사신청기간: 2023.12.11 ~ 2024.03.10

3. 신약등의재심사기준(식품의약품안전처 고시 2015-79호(2015.10.30.)을 준수할 것

4. 위해성관리계획을 승인받은(의약품심사조정과-8191, 2017.12.11) 대로 실시하고

그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것  
 5. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

### 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<br>관련 자료                     | 안전성·유효성<br>관련 자료                     | 제조및품질관리<br>기준 관련 자료 | 원료의약품등록<br>관련 자료 |
|------------|------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------|------------------|
| 신청일자       | 2017.01.03 |                                      |                                      |                     |                  |
| 보완요청<br>일자 |            | 2017.06.21<br>2017.08.28<br>(연기요청승인) | 2017.06.21<br>2017.08.28<br>(연기요청승인) | 2017.03.21          |                  |
| 보완접수<br>일자 |            | 2017.11.10                           | 2017.11.10                           | 2017.09.06          |                  |
| 최종처리<br>일자 | 2017.12.11 |                                      |                                      |                     |                  |

<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) 제2조제7호, 제28조제2항, [별표1] I. 신약, 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

| 구분 \ 제출자료 |  | 자 료 번 호 <sup>주1)</sup>                     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |     |   |   |   |   |   |   |   |    |   |
|-----------|--|--------------------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|-----|---|---|---|---|---|---|---|----|---|
|           |  | 1                                          | 2  |    |    |    |    |    |    |    | 3  |    |    |    | 4  |    |    |    | 5  |    |    |   | 6 |   | 7 | 8 | 비 고 |   |   |   |   |   |   |   |    |   |
|           |  |                                            | 가  |    |    |    |    |    |    |    | 나  |    |    |    | 가  |    | 나  |    | 가  | 나  | 다  | 라 | 마 | 바 |   |   |     | 가 | 나 | 다 | 라 | 가 | 나 |   |    |   |
|           |  |                                            | 1) | 2) | 3) | 4) | 5) | 6) | 7) | 8) | 1) | 2) | 3) | 4) | 5) | 6) | 7) | 1) | 2) | 1) | 2) | 가 | 나 | 다 |   |   |     | 라 | 마 | 바 | 가 | 나 | 다 | 라 | 가  | 나 |
| 제출자료      |  | ○                                          | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○   | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | 주2 |   |
| 제출여부      |  | ○                                          | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○   | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○  |   |
| 면제사유      |  | [별첨1] 외국임상자료 등의 평가방법에 따라 가교자료 제출 면제(희귀의약품) |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |     |   |   |   |   |   |   |   |    |   |

#### ○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

##### 가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 구조결정에 관한 자료
- 2) 물리화학적 성질에 관한 자료
- 3) 제조방법에 관한 자료
- 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 6) 시험성적에 관한 자료
- 7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 8) 용기 및 포장에 관한 자료

##### 나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
- 2) 제조방법에 관한 자료
- 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 5) 시험성적에 관한 자료
- 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 7) 용기 및 포장에 관한 자료

#### 3. 안정성에 관한 자료

##### 가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료

##### 나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

- 2) 가혹시험자료
- 4. 독성에 관한 자료
  - 가. 단회투여독성시험자료
  - 나. 반복투여독성시험자료
  - 다. 유전독성시험자료
  - 라. 생식발생독성시험자료
  - 마. 발암성시험자료
  - 바. 기타독성시험자료
    - 1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
    - 2) 의존성
    - 3) 항원성 및 면역독성
    - 4) 작용기전독성
    - 5) 대사물
    - 6) 불순물
    - 7) 기타
- 5. 약리작용에 관한 자료
  - 가. 효력시험자료
  - 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
  - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
    - 1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
    - 2) 흡수
    - 3) 분포
    - 4) 대사
    - 5) 배설
  - 라. 약물상호작용 등에 관한 자료
- 6. 임상시험성적에 관한 자료
  - 가. 임상시험자료집
    - 1) 생물약제학 시험보고서
    - 2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
    - 3) 약동학(PK) 시험보고서
    - 4) 약력학(PD) 시험 보고서
    - 5) 유효성과 안전성 시험 보고서
    - 6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
    - 7) 증례기록서와 개별 환자 목록
  - 나. 가교자료
- 7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
- 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

## [심사자 종합의견]

- 제출된 임상시험자료는 1상에서 내약성, 약동학적 특성, 상호작용, 식이영향, QT 지연 여부, 신장애, 간장애 환자 영향 여부 등을 확인하였다.
  - (내약성) 단회 투여는 1~40mg 용량으로 투여, 반복투여는 10일간 1일 1회 최대 20mg, 28일간 매일 10mg까지(10mg 1일 1회 또는 5mg 1일 2회) 및 28일간 1일 1회 최대 15mg까지 내약성 확인된다.
  - (약동학) 신속하게 흡수, tmax 중앙값은 약 1시간(범위: 0.5~3시간), 절대 생체이용률은 78.9%, 인산염과 free base 사이의 통계적으로 유의한 차이 없음 확인하였다.
  - (식이) 고지방식은 평균 AUC 및 Cmax를 각각 약 11%, 18% 감소시킴, 8mg 바리시티닙 투여 후 최대 약물 농도가 관찰되는 시간의 중앙값을 0.5시간 지연시킴 → 바리시티닙 PK의 시험대상자간 변동성 범위에 속해 임상적으로 의미 없으며, 제3상 시험에서 식사 시간과 관계없이 투여되었다.
  - 내인성 인자
    - 체중, 연령, 성별, 인종, 민족 또는 간 손상의 환자 인자 중 바리시티닙의 PK에 임상적으로 관련된 영향은 없어 용량조절 필요하지 않았다.
    - 경도의 신 손상 환자에 대해서는 용량 조절이 필요하지 않음, 바리시티닙은 중증의 신손상 또는 말기 신장병(ESRD) 환자들에게 사용 권장되지 않았다.
  - 외인성 인자
    - CYP 효소에 의해 임상적으로 관련된 약물-약물 상호작용은 없었다.
    - 프로베네시드(강한 억제력을 가진 organic anion transporter 3(OAT3) 억제제)와 병용 투여 시 바리시티닙의 AUC가 2배 증가, 신장 청소율이 약 70% 감소하여 용량조절 필요하다.
  - 잠재적 QT 영향: 전임상시험에서 QT 간격 연장의 가능성이 낮음을 시사하였고, 40mg 용량의 건강인 QT 시험에서 QTc 연장하지 않음을 확인하였다.
- 2상에서 용법·용량 탐색시험 1~8mg QD에 대해 실시하였으나, 용법에 대한 비교는 충분히 검토되지 않아(2mg BID와 4mg QD에 대해서 1건의 임상시험에서만 확인) 용법 설정에 대한 설명자료 추가자료를 받아 타당성을 인정해줌
- 3상에서는 DMARD naive, 반응이 없거나 내약성이 낮은 환자 대상의 임상시험이 MTX 병용/비병용 또는 bDMARDs 병용/비병용에서 위약, 활성대조군(MTX, 아달리무맙)과의 24주 이상 투여된 4건의 임상시험이 제출됨. 1차 유효성 평가변수는 모두 12주 시점에서의 ACR20로 실시하였으며, 실시된 모든 용량 (2, 4mg QD)에서 위약 대비 우월성, 활성대조약 대비 비열등성을 모두 확인하였음.
- 가교자료는 제출된 가교자료(JADV)만을 분석한 자료는 한국인에 대한 정보가 적어 그 외에 한국인이 포함된 치료적 확증 임상시험 한국인 vs. 비한국인의 안전성 및 유효성 비교자료를 추가하고, 이를 바탕으로 한국인에서의 유익성/위해성 평가하였음
- 허가사항과 관련해서는
  - 신청 효능·효과는
    - 기존 DMARD를 사용하지 않은 환자에 대한 임상시험은 있었으나, 기존 DMARDs(MTX) 대비 비열등성 시험이었고, RA 진료지침 상 해당 의약품군은 다른 DMARDs 이후에 사용할 수 있으므로 기존 DMARD를 사용하지 않은 환자는 삭제하는 것이 적절할 것으로 사료된다.
    - 또한, 기존의 1차 치료제인 MTX의 경우 아직도 유익성을 제공하고 있으며, 기존 DMARD에

- naive한 환자에서의 바리시티닙의 내약성 및 잠재적인 중대한 위해성(악성 종양, 고지질혈증으로 인한 심혈관계 영향 등)으로 인한 장기적인 유익성/위해성 균형 평가가 이루어지지 않은 상태에서 naive한 환자에서의 1차 치료제로서의 사용은 적절하지 않다.
- 신장에 환자군 외 특수환자군에 대한 정보가 누락되어 이에 대한 정보 추가함

## [약어 및 정의]

- 해당사항 없음

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) :
- 약리작용 기전

바리시티닙은 JAK2 및 JAK1에 대해 우수한 효력 및 선택성을 나타내고, JAK3 또는 TYK2에 대한 효력은 더 낮은 JAK의 선택적 억제제이다 (Fridman et al. 2010). JAKs 및 이들의 관련된 신호 전달체 및 전사 활성화제 (signal transducers and activators of transcription [STATs])는 주요한 세포 내 경로로, Type I 및 Type II 사이토카인 수용체에 결합하는 사이토카인에 대한 신호전달 크기 및 지속 기간을 조절한다(Mohr et al. 2012). 이러한 수용체들은 신호전달을 매개할 수 있는 내인성 효소 활성이 부족하며, 따라서, 수용체와 관련된 STATs가 대신 JAK에 의해 인산화되어, STAT 활성을 일으킨다. 활성화된 STATs는 활성 전사 인자이며, 세포 활성, 위치, 생존 및 증식에 중요한 다양한 유전자의 발현을 가져온다.

또한 JAK의 ATP 결합 포켓을 일시적으로 차지함으로써 JAK-STAT 경로를 조절하며, 따라서, 키나제들이 다른 JAKs, 이 수용체의 세포 내 영역, 또는 STATs를 인산화시키는 것을 막는다. JAK dimer의 두 monomer 중 하나를 억제하면, 사이토카인 신호 전달을 교란시키게 된다. 신호전달 경로의 완전한 및 연장된 억제를 일으키는 항체 요법과 달리, JAK 억제제에 의한 신호전달 단계들의 조절은 특이적 키나제에 대한 억제제의 효력 및 세포 내 억제제 농도에 의존적이며, 후자는 중앙 컴파트먼트에서 농도에 비례한다. 염증을 일으키는 많은 사이토카인은 대한 IL-6 (JAK1/JAK2), granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) (JAK2/JAK2), 및 interferons (JAK1/JAK2, JAK1/TYK2), JAK-STAT 경로를 통한 신호전달을 포함한 RA의 병인과 관련이 있다. 따라서, JAK1 및 JAK2 신호 전달의 억제는 많은 RA 관련 사이토카인 경로를 표적으로 할 수 있으며, 이를 통해 주요 면역 세포의 염증, 세포 활성화, 증식을 감소시킨다.

Baricitinib은 JAK1 및 JAK2에 대한 효력 그리고, JAK3에 대한 낮은 효력으로 인해 특이적으로 임상 개발을 위해 선택되었다. JAK3은 1개의 사이토카인 수용체, 즉 common gamma chain 수용체와만 상관성을 가진다는 점에서 JAKs 중 가장 제한적 기능을 가질 수 있다. Common gamma chain cytokines은 IL-15 및 IL-21을 포함하며, 이는 림프구 활성, 기능 및 증식을 조절한다(Leonard and O'Shea 1998). 승인되거나 개발 중인 기타 JAK 억제제는 다른 선택성들을 나타낸다. 예를 들어, tofacitinib (RA 치료제로 일부 국가들에서 승인됨)은 pan-JAK 억제제로, JAK1, JAK2 및 JAK3을 억제한다 (XELJANZ® package insert, 2015).

- 당해 의약품의 간단한 특징점

- 1) 하루에 한번 식사와 관계없이 편리하게 투약 가능한 경구투여 정제이다.
- 2) 위약 뿐 아니라 아달리무맙(제품명:휴미라주)와의 비교 임상에서 그 유효성이 입증되었다.
- 3) JAK 1, JAK 2에 선택적으로 반응하고 JAK 3에 대한 효력은 거의 없는 기전을 통해 임상에서 의미 있는 안전성과 내약성 프로파일을 나타냈다.

## 1.2. 기원 및 개발경위

- 한국윌리가 금번에 허가 신청한 올루미엔트정2밀리그램, 올루미엔트정4밀리그램의 주성분인 바리시티닙(LY3009104)은 중등도 내지 중증의 활성 류마티스 관절염(RA)이 있는 성인 환자의 치료를 위해 경구 투여되는, 선택적 야누스 키나제(Janus kinase [JAK]) 억제제이다. 야누스 키나제는 4개의 단백질 티로신 키나제의 한 계열로(JAK1, JAK2, JAK3 및 티로신 키나제 2 [TYK2]) 사이토카인 신호 전달에서 중요한 역할을 한다. 바리시티닙은 JAK1 및 JAK2에 대해 높은 선택성을 나타내고, 균형적 억제를 나타내며, JAK3 또는 TYK2의 억제에 대한 효력은 더 낮다. 이러한 억제 프로파일은 다양한 RA와 관련된 사이토카인 경로를 표적으로 하는 것으로 생각되며, 이를 통해 주요 면역 세포의 염증, 세포 활성화 및 증식을 감소시킨다. 화학, 제조 및 관리 평가로부터의 자료는 원료 의약품 및 완제 의약품의 품질을 확립시켰다. 바리시티닙에 대한 제형의 전략은 RA 환자에 대하여 안전하고, 안정적이며, 편리한 투여 형태를 제공할 수 있는 경구 투여 정제 개발에 초점을 맞추었다. 바리시티닙은 2 mg 및 4mg 함량의 필름 코팅 정제로 제공된다.

## 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

### 1.3.1. 류마티스 관절염: 발생율, 유병율 및 해결되지 못하고 있는 치료적 요구

- 류마티스 관절염 (RA)은 주로 가동 관절에 영향을 미치지만 기타 장기에도 영향을 미칠 수 있는 만성 전신 염증의 특성을 나타낸다. 이 질환은 경증의 제한된 질환에서부터 진행성 관절 파괴, 유의하게 손상된 삶의 질 및 생존 감소와 관련된 중증의 질병까지 다양한 발현 및 결과를 보인다 (Smolen and Steiner 2003; Colmegna et al. 2012). RA가 있는 성인 환자 수는 미국에서 약 130만명으로 추산되며, 유럽의 경우 200만명에 근접하며, 일본에서는 약 124만명이다(Helmick et al. 2008; Kobelt and Fasteng 2009; Yamanaka et al. 2014). 한국에서 RA의 유병률은 1.1-2.1%로 보고되었다(Bae 2010). RA의 유병률은 여성에서 남성에 비해 약 2배이지만 이 질병은 모든 민족 및 인종에 영향을 미친다(CDC 2010 [WWW]; Cross et al. 2014).
- RA에서 약물 치료 선택은 비선택적 비스테로이드성 소염제(NSAIDs), 선택적 COX-2 억제제, corticosteroids, 종래의 (소분자) DMARDs (cDMARDs), a pan-JAK 억제제, 및 생물학적 DMARDs (bDMARDs) (즉, 중양 과사 인자[TNF] 억제제, Interleukin 6 (IL-6)-억제제, T-cell costimulation 조절제, 및 B-cell 고갈 요법)을 포함한다. RA 치료를 위해 다양한 작용 기전의 많은 성분들이 사용되고 있지만, 많은 환자들은 초기치료에 반응하지 못하거나, 치료에 내약성을 나타내지 못하거나, 시간의 경과에 따라 반응을 상실한다.
- 가이드라인은 RA 진단이 내려지지마자 DMARDs 요법이 시작되어야 한다고 권장한다. 치료 목적은 모든 환자들에서 관해에 도달하거나, 낮은 질병 활성에 도달하는 것이다(“treat to target”) (Aletaha et al. 2010; Singh et al. 2012; Smolen et al. 2014; Singh et al. 2015). 치료 목적에 도달할 수 있도록, 활성 질병에 대한 모니터링이 자주 이루어져야 한다(1-3개월마다); 3개월까지 개선되지 않거나, 6개월까지 치료 목표에 도달하지 못하는 경우, 치료를 조절해야 한다(Smolen et al. 2016). 지속적 관해에 도달한 환자들의 경우, European League Against Rheumatism (EULAR) 및 American College of Rheumatology(ACR) 가이드라인은 용량의 단계적 감

- 소(dose tapering) 고려를 권고하지만, RA 요법을 중단하지 않도록 권고한다 (Smolen et al. 2014; Singh et al. 2015). DMARD 치료 경험이 없는 환자들에서, DMARD의 최초 선택은 일반적으로 methotrexate (MTX)이며, 이는 단일 요법으로 또는 다른 cDMARDs와 함께 사용된다. 내약성 문제는 MTX에 대해 잘 기술되어 있다; MTX를 투여한 환자의 약 40%가 위장관 증상을 나타내는 반면(오심, 구토, 및 복통 [Kremer and Phelps 1992; Schnabel et al. 1996; Calasan et al. 2013]), 간 독성은 자주 관찰되며, 폐 독성은 간혹 관찰된다(Verstappen et al. 2010).
- 낮은 용량의 코르티코스테로이드는 자주 추가되지만, 장기간 이익은 확실하지 않으며 (Rau 2014), 누적 스테로이드 용량 증가에 따라 독성 증가 및 초기 사망의 증거가 있다(del Rincon et al. 2014; Listing et al. 2015). MTX 및/또는 기타 cDMARDs에 충분하게 반응하지 않는 환자들은 일반적으로 MTX와 함께 bDMARD (일반적으로 TNF- $\alpha$  억제제)로 시작하며 한 가지 bDMARD에 실패하는 환자들은 다른 bDMARDs로 변경한다.
  - TNF 억제제와 같은 가장 효과적인 치료가 있음에도 불구하고, 환자의 절반 이상이 ACR 50% 반응률(ACR50) 반응 또는 낮은 질병 활성의 도달로 정의되는 상당한 반응에 도달하지 못한다(1차 실패) (Rubbert-Roth and Finckh 2009; Villeneuve and Haraoui 2010). 또한, 처음에 반응하는 일부 환자들은 항 약물 항체의 발생과 같은 이유로 치료 중 유효성을 상실한다(2차 실패) (Alzabin et al. 2012). 생물학적 치료에 대한 순응도는 1-2년의 기간 동안 약 60% 밖에 되지 않으며, 따라서, 종종 치료를 변경할 필요가 있다(Simard et al. 2011). 생물학적 요법에 따라, 위험 프로파일은 주사 또는 주입 부위 반응, 감염 빈도 증가, 결핵 또는 바이러스 감염의 재활성화, 위장관 천공, 기타 자가 면역 질환, 악성 종양 발생률 증가를 포함할 수 있다(Chatzidionysiou and van Vollenhoven 2011). 따라서, 많은 환자들이 사용되는 모든 작용 기전의 치료들을 돌아가면서 사용해오고 있다. 진단을 받은 모든 환자들의 거의 80%가 일부 장애를 보고하며, 35%는 영구 업무 장애를 보고하며, 모두 기대 여명의 전반적 감소에 대한 위험에 처하게 된다 (Allaire et al. 2009; Choy and Panayi 2001; Wasserman 2011).
  - 따라서, RA는 중대한 소모성 질병으로 환자에게 상당한 부담이 되며, 신체 기능 감소, 업무 능력 감소, 일상 활동 수행의 어려움을 나타내게 된다. 효과적인 치료법이 있지만, 많은 환자들은 권장되는 관해 또는 질병 활성 감소의 치료 목표에 도달하지 못하거나, 시간의 경과에 따라 유효성을 상실하거나, 내약성 문제를 겪게 된다. 따라서, 새로운 치료법에 대한 해결되지 못한 요구가 여전하다. 본 신청 자료에 제시된 유효성 및 안전성 자료는 중등도 내지 중증의 활성 RA 환자 치료에 있어서 바리시티닙 사용을 위한 긍정적인 이익/위험 평가를 확립시켜준다.

### 1.3.2. 류마티스 관절염: 병태 생리, 진단 및 JAK Inhibitor의 개발을 뒷받침하는 학술적 배경

- Baricitinib은 JAK의 ATP 결합 포켓을 일시적으로 차지함으로써 JAK-STAT 경로를 조절하며, 따라서, 키나제들이 다른 JAKs, 이 수용체의 세포 내 영역, 또는 STATs를 인산화시키는 것을 막는다. JAK dimer의 두 monomer 중 하나를 억제하면, 사이토카인 신호 전달을 교란시키게 된다. 신호전달 경로의 완전한 및 연장된 억제를 일으키는 항체 요법과 달리, JAK 억제제에 의한 신호전달 단계들의 조절은 특이적 키나제에 대한 억제제의 효력 및 세포 내 억제제 농도에 의존적이며, 후자는 중양 컴파트먼트에서 농도에 비례한다. 염증을 일으키는 많은 사이토카인은 대한 IL-6 (JAK1/JAK2), granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) (JAK2/JAK2), 및 interferons (JAK1/JAK2, JAK1/TYK2), JAK-STAT 경로를 통한 신호전달을 포함한 RA의 병인과 관련이 있다. 따라서, JAK1 및 JAK2 신호 전달의 억제는 많은 RA 관련 사이토카인 경로를 표적으로 할 수 있으며, 이를 통해 주요 면역 세포의 염증, 세포 활성화, 증식을 감소시킨다.

- Baricitinib은 JAK1 및 JAK2에 대한 효력 그리고, JAK3에 대한 낮은 효력으로 인해 특이적으로 임상 개발을 위해 선택되었다. JAK3은 1개의 사이토카인 수용체, 즉 common gamma chain 수용체와만 상관성을 가진다는 점에서 JAKs 중 가장 제한적 기능을 가질 수 있다. Common gamma chain cytokines은 IL-15 및 IL-21을 포함하며, 이는 림프구 활성화, 기능 및 증식을 조절한다(Leonard and O'Shea 1998). 승인되거나 개발 중인 기타 JAK 억제제(JAKinibs)는 다른 선택성들을 나타낸다. 예를 들어, tofacitinib (RA 치료제로 일부 국가들에서 승인됨)은 pan-JAK 억제제로, JAK1, JAK2 및 JAK3을 억제한다(XELJANZ® package insert, 2015).
- In vitro 실험은 baricitinib 및 tofacitinib에 의한 사이토카인 신호 전달의 억제에 있어서 잠재적 차이를 평가하였다. 이러한 실험들에서, IL-15, IL-21, interferon gamma (IFNγ), GM-CSF, granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), 및 IL-6 신호 전달의 baricitinib 및 tofacitinib으로 유도된 억제에 대한 최대 억제 농도의 50% 농도는(IC50) 건강한 공여자로부터의 말초 혈액 단핵구 검체로부터 유래되었다. 이러한 IC50값은 2mg 또는 4mg 1일 1회 baricitinib 그리고, 5mg 및 10mg 1일 2회 tofacitinib에 대하여 RA 환자에서 시뮬레이션된 정상 상태 혈장 농도-시간 프로파일에 대해 겹쳤다. Baricitinib과 tofacitinib의 가장 명백한 차이는 IL-15 및 IL-21을 포함하는 JAK1/JAK3 heterodimer를 사용하는 공통된 gamma-chain cytokine에 의해 매개된 신호전달에 대해 IC50에 대한 노출 기간이다. 이러한 관찰 결과는 JAK3 효소 활성의 유의한 억제가 없는 강력한 JAK1/JAK2 억제제로서 baricitinib의 프로파일과 비교되는 강한 JAK1/JAK3 억제제로서 tofacitinib의 in vitro 프로파일과 일치한다.
- 특이적 키나제에 대한 JAK 억제제의 다양한 효력 및 JAK 억제제의 약동학(PK) 프로파일은 특정 질병에서 이들 의약품의 유효성 및 안전성 차이를 결정할 수 있다.

- 한국에는 중등도에서 중증 류마티스 관절염 치료를 적응증으로 아래와 같은 bDMARD 및 JAK 억제제 등이 승인되어 있습니다.

|      |                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                  |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      | 휴미라주40밀리그램/휴미라주40밀리그램바이알                                                                                                                                                              | 엔브렐주사25밀리그램/엔브렐25/50밀리그램프리필드주                                                                                                                                                                               | 젤잔즈정 5밀리그램                                                                                                                                                                                       |
| 주성분  | 아달리무맙(숙주:CHO cell, 벡터 : p A 2 0 5 , 중 세 포 주:M-970321-6)40mg                                                                                                                           | 에타너셉트(숙주: DXB-11 CHO 세포, 발현벡터: p C A V / N O T / D H F R ) 50mg/25mg/25mg                                                                                                                                   | 토파시티닙염산염                                                                                                                                                                                         |
| 업체명  | 한국에브비(주)                                                                                                                                                                              | 한국화이자제약(주)                                                                                                                                                                                                  | 한국화이자제약(주)                                                                                                                                                                                       |
| 효능효과 | 성인<br>1.류마티스관절염<br>메토트렉세이트를 포함한 DMARDs (disease-modifying anti-rheumatic drugs)에 대한 반응이 적절하지 않은 성인의 중등도에서 중증의 활동성 류마티스 관절염의 치료<br>이전에 메토트렉세이트로 치료받지 않은 성인의 중증의 활동성 및 진행성 류마티스 관절염의 치료 | 1. 성인.<br>1)류마티스관절염<br>- 메 토 트 록 세 이 트 를 포 함 한 DMARDs(Disease-Modifying anti-Rheumatic Drugs)에반응이적절하지않은중등도에서중증의성인활동성류마티스관절염에단독또는메토트렉세이트와병용투여<br>-메토트렉세이트내약성이없거나,메토트렉세이트치료를지속하기부적절한경우단독투여<br>-이전에메토트렉세이트로치료받 | 메토트렉세이트에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 성인의 중등증 내지 중증의 활동성 류마티스 관절염의 치료<br>이 약은 단독투여 또는 메토트렉세이트나 다른 비생물학적 항류마티스제제(DMARDs)와 병용투여할 수 있다.<br>이 약은 생물학적 항류마티스제제 또는 아자티오프린 및 사이클로스포린과 같은 강력한 면역억제제와 함께 사용해서는 안된 |

|                                                                                             |                                                                                                   |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 이 약은 단독투여 또는 메토트렉세이트나 다른 DMARDs와 병용투여할 수 있다. 메토트렉세이트에 내약성이 없거나 지속적인 병용투여가 부적절한 경우에는 단독투여한다. | 지않은 중증의 활동성 및 진행성 류마티스관절염<br>-류마티스관절염 환자에 단독 또는 메토트렉세이트와 병용투여시, X선으로 측정했을 때 질환과 관련된 구조적 손상 진행의 지연 | 다. |
| 이 약과 메토트렉세이트와의 병용투여는 관절손상 진행 속도를 감소시키고(X선 측정 결과) 신체 활동 기능을 향상시킨다.                           | (이하 생략)                                                                                           |    |
| (이하 생략)                                                                                     |                                                                                                   |    |

#### • 약물의 특징점

- 1) 하루에 한번 식사와 관계없이 편리하게 투약 가능한 경구투여 정제이다.
- 2) 위약 뿐 아니라 아달리무맙(제품명: 휴미라주)와의 비교 임상에서 그 유효성이 입증되었다.
- 3) JAK 1, JAK 2에 선택적으로 반응하고 JAK 3에 대한 효력은 거의 없는 기전을 통해 임상에서 의미 있는 안전성과 내약성 프로파일을 나타냈었다.

#### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

#### 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 바리시티닙과 관련하여 국내에서 실시된 임상은 아래와 같다.

| 단계 | 임상시험제목                                                                                                                                                                        |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3상 | Methotrexate 요법에 부적절한 반응을 보인 중등증에서 중증의 활성 류마티스 관절염 환자에서 Baricitinib의 유효성 및 안전성을 평가한 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 및 활성 대조, 제3상 시험                                                        |
|    | 중양 괴사 인자 저해제에 부적절한 반응을 보인 중등증에서 중증의 활성 류마티스 관절염 환자에서 Baricitinib (LY3009104)의 유효성 및 안전성을 평가한 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 제3상 시험                                                    |
|    | 기존의 질병-조절 항류마티스 약물에 불충분한 반응을 보이는 중등도에서 중증 활성의 류마티스 관절염이 있는 환자에서 Baricitinib (LY3009104)의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위 배정, 이중-눈가림, 위약-대조, 제 3상 임상시험                                  |
|    | 질병 수정 항류마티스 약물 (Disease Modifying Antirehumatic Drug)을 제한적으로 투여했거나 투여한 적이 없는 중등증에서 중증의 활성 류마티스 관절염 환자에서 Baricitinib (LY3009104)의 유효성 및 안전성을 평가한 무작위 배정, 이중 눈가림, 활성 대조, 제3상 시험 |
|    | 류마티스 관절염 환자에서 Baricitinib의 장기 안전성 및 유효성을 평가한 제3상 다기관 시험 (진행중, 2015.8.15 마감자료, 중간보고)                                                                                           |
|    |                                                                                                                                                                               |

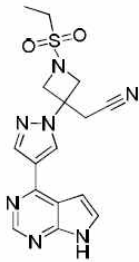
- 미국FDA에 2016년 1월 15일 NDA 제출, 유럽EMA에 2016년 1월 21일 NDA제출, 일본 PMDA에 2016년 3월 11일 NDA제출되어 검토 중에 있으며 2017년 상반기 허가승인 완료가 예상됩니다.

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

### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

#### 2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 바리시티닙
- 일반명 : baricitinib
- 분자식 :  $C_{16}H_{17}N_7O_2S$  Mw 371.42
- 구조식



#### 2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상      ■ 확인시험    시성치 ( ☐ pH   ☐ 비선광도   ☐ 굴절률   ☐ 융점   ☐ 기타 )  
순도시험 ( ■ 유연물질   ■ 잔류용매시험   ☐ 중금속   ☐ 기타 )  
■ 건조감량/강열감량/수분      ■ 강열잔분/회분/산불용성회분  
☐ 특수시험    ■ 기타시험(결정성시험)    ■ 정량법      ☐ 표준품/시약·시액  
\*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다

### 2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 첨가제의 종류를 기재한다 (양은 제외)

#### 2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상      ■ 확인시험    시성치 ( ☐ pH   ☐ 비중   ☐ 기타 )  
순도시험 ( ■ 유연물질   ☐ 기타 )      ☐ 건조감량/수분  
☐ 특수시험   ☐ 기타시험    ■ 함량시험      ☐ 표준품/시약·시액  
\*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.

제제시험  
■ 봉해/용출시험   ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험   ☐ 입도시험/입자도시험  
☐ 금속성이물시험   ☐ 단위분무량시험/단위분무당함량시험  
☐ 무균시험      ☐ 미생물한도시험   ☐ 불용성미립자시험   ☐ 불용성이물시험  
☐ 알코올수시험   ☐ 엔도독신/발열성물질시험   ☐ 점착력시험   ☐ 형상시험      ☐ 기타시험  
\*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.

\* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

\* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

### 3. 안정성에 관한 자료

#### 3.1. 원료의약품의 안정성

- DMF 신청사항
  - 실온보관(1-30°C), 일차적으로 저밀도 폴리에틸렌(예를 들어 LLDPE liner)에 넣어서 이를 이차적으로 라미네이트된 호일(Laminated foil liner)에 넣어 보관한다.
  - 재시험기간: 제조일로부터 36개월
- 안정성 배치 정보

**Table S.7.3.1.1-1 Description of Batches Used in Primary Stability Study**

| Batch Number | Date of Manufacture | Site of Manufacture <sup>a</sup>                                                          | Batch Size (kg) | Synthetic Process |
|--------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------|
| 134030       | 09- Aug-2013        | DSM Fine Chemicals, Austria<br>Eli Lilly S.A. – Irish Branch<br>Micron Technologies, Inc. | 20.70           | SRAUG2012-A       |
| 134031       | 09-Aug-2013         | DSM Fine Chemicals, Austria<br>Eli Lilly S.A. – Irish Branch<br>Micron Technologies, Inc. | 20.55           | SRAUG2012-A       |
| 134032       | 09-Aug-2013         | DSM Fine Chemicals, Austria<br>Eli Lilly S.A. – Irish Branch<br>Micron Technologies, Inc. | 20.55           | SRAUG2012-A       |

<sup>a</sup> Step 1 performed at DSM Fine Chemicals; Step 2 performed at Eli Lilly S.A. – Irish Branch; Milling performed at Micron Technologies USA

#### • 결과

| 시험종류   | 시험조건           | 용기형태/재질 | 결과 |
|--------|----------------|---------|----|
| 장기보존시험 | 25±2°C/60±5%RH | LDPE    | 적합 |
| 가속시험   | 40±2°C/75±5%RH |         | 적합 |

\*기타 가속시험

- 6개월 가속시험 결과 유의적인 변화 없음
- 24개월 장기보존시험 결과 변화 변동 없이 안정함
- 기타 유연물질 연구를 위해 가속시험 결과는 3.2.S.3.2. 순도 항목 참조

#### • 결론

- 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 수행한 가속 6개월, 장기조건 24개월 시험 결과 기준에 적합하였으므로 외삽하여 신청한 사용기간(재시험기간: 제조일로부터 36개월)은 인정되는 것으로 사료됨.

#### 3.2. 완제의약품의 안정성

[2 mg 정]

| 시험종류   | 시험조건                                           | 배치                                                             | 수행기간                                      | 용기형태/재질            | 결과    |
|--------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------|-------|
| 장기보존시험 | 30℃/65% RH                                     | C228384<br>C228385<br>C292141<br>C514119<br>C514368<br>C514369 | 24개월<br>24개월<br>24개월<br>6개월<br>6개월<br>3개월 | 블리스터               | 적합    |
| 가속시험   | 40℃/75% RH                                     | C228384<br>C228385<br>C292141<br>C514119<br>C514368<br>C514369 | 6개월<br>6개월<br>6개월<br>6개월<br>6개월<br>6개월    |                    | 적합    |
| 광안정성   | 전체 120만 룩스시 이상<br>UV 200 와트시/m <sup>2</sup> 이상 | DTS24342                                                       | -                                         | 시험군: 노출<br>대조군: 차광 | 빛에 안정 |

[4 mg 정]

| 시험종류   | 시험조건                                           | 배치                                                             | 수행기간                                      | 용기형태/재질            | 결과    |
|--------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------|-------|
| 장기보존시험 | 30℃/65% RH                                     | C228387<br>C228388<br>C228389<br>C514372<br>C514370<br>C514371 | 24개월<br>24개월<br>24개월<br>6개월<br>3개월<br>6개월 | 블리스터               | 적합    |
| 가속시험   | 40℃/75% RH                                     | C228387<br>C228388<br>C228389<br>C514372<br>C514370<br>C514371 | 6개월<br>6개월<br>6개월<br>6개월<br>6개월<br>6개월    |                    | 적합    |
| 기타     | 전체 120만 룩스시 이상<br>UV 200 와트시/m <sup>2</sup> 이상 | DTS24343                                                       | -                                         | 시험군: 노출<br>대조군: 차광 | 빛에 안정 |

\*기타 가속시험

### 3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청품목의 저장방법에 대한 신청사항 : 기밀용기, 실온보관(30도 이하), 사용기간 : 24개월
- 외국의 CPP, 의약품집 등 공인된 자료에 수재된 사항

### 3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 수행한 결과 6개월 가속 및 24개월 장기보존시험에서 기준에 적합하게 품질이 유지되므로 신청한 사용기간(24개월)이 인정된다.

#### 4. 독성에 관한 자료

##### 4.1. 독성시험자료 개요

| 시험종류      | Study No. | 종 및 계통   | GLP 준수 | 투여기간         | 투여 경로 | 시험물질 용량(mg/kg/day)                              | 결과                                                                                                                                                                                                           |
|-----------|-----------|----------|--------|--------------|-------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 단회투여 독성시험 | T08-07-05 | 마우스      | O      | 단회           | PO    | LY3009104 phosphate 1200mg/kg                   | ≥1200 mg/kg: 사망례 없음<br>소변변색, 비뇨생식기 오염<br><br>*500 mg/kg은 인체 비 결합 AUC(0-24) 인 619 ng.h/mL에 비하여 316/478 배 (수컷/암컷)                                                                                              |
|           | T07-09-12 | 랫드       | O      | 단회           | PO    | LY3009104 phosphate                             | ≥600 mg/kg: 사망례 없음<br>귀, 발, 고환 <b>발적</b> 을 포함한 일부 임상 징후                                                                                                                                                      |
|           | T07-07-09 | 개        | O      | 단회           | PO    | LY3009104 phosphate 5, 10, 20, 40mg/kg          | 모든 군: <b>순막도출</b> , 투여와 관련한 눈 부종, 유루증<br>≥5mg/kg: 구토 및 활동 감소<br>≥40mg: 1마리에서 운동실조 및 진전<br>20, 40mg/kg: 귀 붉어짐<br><br>T-07-08-03(후속시험): 2mg, 순막도출, 10mg까지 시험물질관련 변화 없었음                                        |
| 반복투여 독성시험 | T08-07-08 | 마우스      | O      | 1개월 TK       | PO    | LY3009104 phosphate 0, 10, 75, 250, 500         | 500mg/kg: 전신독성 (사망 및 중증임상소견)<br>250, 500mg: <b>백혈구 및 림프구수 감소</b><br>NOAEL: 75mg/kg/day                                                                                                                       |
|           | 8268827   | HRAS 마우스 | O      | 1개월          | PO    | LY3009104 0, 75, 150, 300                       | 300mg/kg: 암컷 유해한 신장소견<br>≤300mg/kg수컷 및 ≤150mg/kg암컷: 조혈 및 림프장기의 유해하지 않은 영향<br>NOEL: 수컷 300, 암컷 150mg/kg                                                                                                       |
|           | T08-09-01 | 마우스      | O      | 3개월          | PO    | LY3009104 phosphate 0, 10, 75, 150              | 사망: 150mg/kg 암수 각 1마리 (시험물질 영향 배제할 수 없음)<br>모든 용량군에서 영향 관찰<br>75, 150mg/kg: <b>골수 세포성 감소 및 순환림프구 감소</b> (약리작용관련)<br>NOAEL: 10mg/kg/day                                                                       |
|           | T07-11-01 | 랫드       | O      | 1개월반복/1개월 회복 | PO    | LY3009104 phosphate 0, 2, 10, 40                | 사망개체 없음<br>10, 40mg/kg: 최소한의 체중감소<br>2, 10, 40mg/kg: 임상병리 변화<br>모든 용량: <b>비장 및 흉선 중량 용량의 존적 감소</b> (40mg/kg에서는 현미경적 소견 수반)<br>NOAEL : 10mg/kg                                                                |
|           | T08-04-05 | 랫드       | O      | 6개월반복/6주 회복  | PO    | LY3009104 phosphate 0, 0.5, 5, 25mg 100/60mg/kg | 사망: 0, 0.5, 5, 25mg 100/60mg/kg에서 각각 0, 0, 1, 3, 13건 (이중 8마리는 투여오류, 100mg/kg의 6마리는 심근병증, 1마리는 간염증/괴사, 25mg/kg의 2마리는 원인미정)<br><br>≥25mg/kg: 수컷 체중, 체중증가량 감소. 암수모두 사료섭취량감소<br>100mg/kg: <b>심근병증악화(수컷), 신장결</b> |

|          |                |                |                              |   |                                                  |             |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------|----------------|----------------|------------------------------|---|--------------------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|          |                |                |                              |   |                                                  |             |                                                                      | <b>정(수컷)</b><br>100, 60mg/kg: 암컷 <b>신장결정</b><br>≥25mg/kg: <b>림프구의 가역적감소, 전반적 림프고갈, 골수저세포성 포함</b> (약리효과관련)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|          |                | T07-12-03      | 개                            | O | 1개월반<br>복/1개월<br>회복                              | PO          | LY3009104<br>phosphate<br>0, 0.15, 0.45,<br>3mg/kg                   | 사망개체 없음<br>모든 용량에서 내약성 우수<br>3m/kg에서 혈구파라미터, <b>면역기관에서의 림프고갈 및 저세포성 발생</b><br>NOAEL: 3mg/kg<br>그러나, 인체 안전한 시작을 위해 0.45mg/kg으로 NOAEL재설정                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|          |                | T-08-04-04     | 개                            | O | 6개월반<br>복/6주회<br>복                               | PO          | LY3009104<br>phosphate<br>0, 0.25, 1/0.75,<br>5/2.5,<br>20/15/5mg/kg | 1/0.75mg/kg 암컷 1마리, ≥<br>5/2.5mg/kg 모든 동물: 중증임상소견<br><b>(모낭충증)</b> 으로 안락사시킴<br>(약리학적 영향)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|          |                | 8221785        | 개                            | O | 9개월반<br>복/6주회<br>복                               | PO          | LY3009104<br>phosphate<br>0, 0.25, 0.5, 3,<br>9/6mg/kg               | ≥3mg/kg: 내약성을 보이지 않음<br><b>모낭충증, 화농육아중성 피부염</b><br>(약리작용관련)<br>9mg/kg: 암수 각 1마리씩 빈사로 도태<br>3mg/kg수컷, 9mg/kg대부분: 활동저하, 탈수, 설사, 결막염, 사료섭취량감소, 발열 포함한 일반증상 보임<br>NOAEL: 0.5mg/kg                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 유전독성시험   | 복귀<br>돌연변이     | T08-01-02      | S.<br>typhimurium,<br>E.coli | O | -                                                | in<br>vitro | LY3009104<br>phosphate                                               | 음성                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|          | 염색체<br>이상      | T08-01-10      | Human<br>Lymphocytes         | O | -                                                | in<br>vitro | LY3009104<br>phosphate                                               | 음성                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|          | 소핵             | T08-01-05      | 랫드                           | O | 3일                                               | PO          | 0, 200, 400,<br>800mg/kg                                             | 음성                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 생식발생독성시험 | 수태능 및<br>초기배발생 | WIL-353<br>240 | 랫드                           | O | M: 교배<br>4주<br>전-부검<br>F: 교배<br>2주<br>전-임신<br>7일 | PO          | LY3009104<br>phosphate<br>수컷: 0, 5, 15, 50<br>암컷: 0, 5, 25, 100      | 50mg/kg: 유해 임상소견<br>5, 15, 50mg/kg: 체중, 체중증가량감소<br>수컷 전신독성에 대한 NOAEL:<br><5mg/kg<br><br>50mg/kg: 암수, 수태능, 교미지수감소.<br>모든용량: 수컷 정자운동성 농도, 형태<br>에 영향 없음<br>수컷 수태능에 대한 NOAEL:<br>15mg/kg<br><br>100mg/kg: 유해임상징후 및 체중, 체<br>중증가량 감소, 사료섭취량변화<br>모체독성에 대한 NOAEL: 25mg/kg<br><br>25, 100mg/kg: 수태능 및 임신지수감<br>소, 황체 및 착상부위수감소, 착상전소<br>실증가, 배자의 자궁내생존에 유해영향<br>암컷 생식독성 및 초기 배자발생에 대<br>한 NOAEL: 5mg/kg<br><br>수태능감소의 원인: 암컷인지, 수컷인<br>지 알수 없음 |

|                   |                |    |   |                         |    |                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------|----------------|----|---|-------------------------|----|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                |    |   |                         |    |                                                     | 다만, 암컷에서 황체 절대수 감소와 자궁내 생존감소는 암컷의 생식과정이 영향을 미친 것을 시사함                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 배·태자 발생           | T08-05-02      | 랫드 | O | 임신<br>6-17일             | PO | LY3009104<br>phosphate<br>0, 25, 75, 150, 300       | ≥150mg/kg: 사망 및 빈사<br>≥75mg/kg: 체중증가량감소<br>150, 300mg/kg: 사료섭취량감소<br>75mg/kg: 뚜렷한 태자중량감소<br>생존태자감소                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                   | T08-07-01      | 랫드 | O | 임신<br>6-17일             | PO | LY3009104<br>phosphate<br>0, 2, 10, 40              | 40mg/kg: 모체 체중증가량 약간 감소,<br>유루관찰<br>≥10mg/kg: 피부홍조<br>NOEL: 2 mg/kg<br>NOAEL: 10 mg/kg<br><br>10, 40mg/kg: 태자체중감소, 골격변형<br>골격발생변이<br>NOEL, NOAEL: 2mg/kg                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                   | T08-07-03      | 토끼 | O | 임신<br>7-19일             | PO | LY3009104<br>phosphate<br>0, 20, 40, 60,<br>80mg/kg | ≥20mg/kg: 사망, 빈사, 유산,<br>모체 체중증가량 감소<br>≥40mg/kg: 착상후소실, 생존태자수감소<br>태자체중감소                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                   | T08-07-02      | 토끼 | O | 임신<br>7-19일             | PO | LY3009104<br>phosphate<br>0, 3, 10, 30mg/kg         | 사망: 30mg/kg<br>모체독성 NOAEL: 10mg/kg<br><br>30mg/kg: 태자생존, 성장감소, 골격발<br>생에 대한 영향<br>배태자발생에 대한 NOAEL: 10mg/kg<br>축적발생(약 3배)<br><br>(검토의견)<br>시험물질의 체내동태와 관련하여 축적<br>여부를 고찰할 필요있음                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 출생전후 발생<br>및 모체기능 | WIL-353<br>280 | 랫드 | O | 임신<br>6일-분만<br>21일(24일) | PO | LY3009104<br>0, 2, 5, 25                            | F0: 영향 없음. NOAEL: 25mg/kg<br>F1: 25mg/kg: 출생후 생존 및 평균 F1<br>산자체중 및 체중 증가량 감소. 사지<br>돌아감 발생 증가. 악력 영향.<br>5mg/kg: 지속적인 이유전 산자체중 및<br>체중 증가량 감소.<br>F1발생에 대한 NOAEL: 2mg/kg<br>F1생식독성 및 F2신생자 독성에 대한<br>NOAEL: 25mg/kg<br><br><추가시험><br>성별당 10마리의 산자선정하여 출생35,<br>65일에 말초면역표현형분석, 혈액학평가,<br>부검, 기관중량, 면역조직화학평가실시<br>→ 25mg/kg 암컷 생후 35일에 Tc-cell<br>절대수 및 백분율 유의한 억제(-33%)<br>→ 생후 65일: 더 이상 유의한 억제 없었음<br>→ 생후, 35, 65일<br>면역학적영향: 2, 5mg에서 없음 |

|          |                        |                   |                                             |   |            |             |                                                                        |                                                                                                                          |
|----------|------------------------|-------------------|---------------------------------------------|---|------------|-------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|          |                        |                   |                                             |   |            |             |                                                                        | 혈액학적 영향: 모든 용량에서 없음                                                                                                      |
|          | 임신중 태반이행 및 수유중 유즙이행 평가 | 8283896           | 랫드                                          | × | 임신18일출산13일 | PO          | 25mg/kg,<br>[ <sup>14</sup> C]-baricitinib<br>단회투여                     | 임신랫드: 태반, 태자, 혈액, 혈장, 조직<br>수유랫드: 혈액, 혈장, 유즙에서<br>투여후 24시간까지 측정<br><br>임신 중 랫드의 태자에서 검출: 태반이행<br>수유 중 랫드의 유즙에서도 검출: 유즙이행 |
| 발암성시험    |                        | 8253534           | HRAS<br>마우스                                 | O | 6개월        | PO          | LY3009104<br>수컷: 0, 15, 40, 300<br>암컷: 0, 10, 30, 150                  | - 생존에 영향 없었음<br>- 신생물에 대한 NOEL<br>: 암수 각각 150, 300mg/kg<br>- 비신생물에 대한 NOAEL<br>: 암수 각각 150, 300mg/kg                     |
|          |                        | 8253534           | 랫드                                          | O | 104주       | PO          | LY3009104<br>수컷: 0, 1, 3, 8<br>암컷: 0, 3, 8, 25                         | - 내약성 우수<br>- 용량 의존적 생존 증가<br>(체중감소에 기인)<br>- 모든 용량군: 투여관련 신생물 없음<br>- 발암성 없음: 수컷 ~8mg/kg<br>암컷 ~25mg/kg                 |
| 국소<br>독성 | 피부자극                   | MB12-20<br>568    | 토끼                                          | O | 1일         | Dermal      | 0.5 g/left flank<br>LY3009104                                          | LD50 >1000mg/kg<br>유해하지 않음                                                                                               |
|          | 안자극                    | MB12-20<br>568.02 | Bovine<br>cornea                            | O | 4시간        | vitro       | 0.75ml, 20%<br>LY3009104                                               | 혼탁점수: -0.7<br>침투성점수: 0.007<br>→ 비자극성                                                                                     |
| 광독성      |                        | 20007788          | Balb/c<br>3T3 clone<br>mouse<br>fibroblasts | O | 1일         | in<br>vitro | LY3009104<br>phosphate<br><br>1.28, 2.28, 4.0, 7.2,<br>12.8, 22.8 mg/L | 음성                                                                                                                       |

## 4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 규정에 따라 적합한 자료를 제출함

## 5. 약리작용에 관한 자료

### 5.1. 약리작용시험 개요

### 5.2. 효력시험

- in vitro study

| 연구 유형                                    | 검사 시스템                                      | 결과                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                          |                      |                         |                                          |                                          |  |  |  |          |            |         |   |          |            |         |    |                                      |  |  |  |          |            |         |     |          |            |         |    |                     |  |  |  |          |            |         |    |          |            |         |    |
|------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------|-------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|--|--|--|----------|------------|---------|---|----------|------------|---------|----|--------------------------------------|--|--|--|----------|------------|---------|-----|----------|------------|---------|----|---------------------|--|--|--|----------|------------|---------|----|----------|------------|---------|----|
| (T-07-05-06)<br>수용체 결합 분석시험              | in vitro                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                          |                      |                         |                                          |                                          |  |  |  |          |            |         |   |          |            |         |    |                                      |  |  |  |          |            |         |     |          |            |         |    |                     |  |  |  |          |            |         |    |          |            |         |    |
| (T-07-05-12)<br>니코틴 결합 분석시험              |                                             | <table><tr><th>Assay</th><th>Client Compound I.D.</th><th>Test Concentration (nM)</th><th>% Inhibition of Control Specific Binding</th></tr><tr><td colspan="4">N (neuronal) (α-BGTX-insensitive) (α4β2)</td></tr><tr><td>959082-1</td><td>INCB028050</td><td>1.0E-07</td><td>5</td></tr><tr><td>959082-1</td><td>INCB028050</td><td>1.0E-05</td><td>10</td></tr><tr><td colspan="4">N (neuronal) (α-BGTX-sensitive) (α7)</td></tr><tr><td>959082-1</td><td>INCB028050</td><td>1.0E-07</td><td>-11</td></tr><tr><td>959082-1</td><td>INCB028050</td><td>1.0E-05</td><td>-8</td></tr><tr><td colspan="4">N (muscle-type) (h)</td></tr><tr><td>959082-1</td><td>INCB028050</td><td>1.0E-07</td><td>-1</td></tr><tr><td>959082-1</td><td>INCB028050</td><td>1.0E-05</td><td>16</td></tr></table> | Assay                                    | Client Compound I.D. | Test Concentration (nM) | % Inhibition of Control Specific Binding | N (neuronal) (α-BGTX-insensitive) (α4β2) |  |  |  | 959082-1 | INCB028050 | 1.0E-07 | 5 | 959082-1 | INCB028050 | 1.0E-05 | 10 | N (neuronal) (α-BGTX-sensitive) (α7) |  |  |  | 959082-1 | INCB028050 | 1.0E-07 | -11 | 959082-1 | INCB028050 | 1.0E-05 | -8 | N (muscle-type) (h) |  |  |  | 959082-1 | INCB028050 | 1.0E-07 | -1 | 959082-1 | INCB028050 | 1.0E-05 | 16 |
| Assay                                    | Client Compound I.D.                        | Test Concentration (nM)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | % Inhibition of Control Specific Binding |                      |                         |                                          |                                          |  |  |  |          |            |         |   |          |            |         |    |                                      |  |  |  |          |            |         |     |          |            |         |    |                     |  |  |  |          |            |         |    |          |            |         |    |
| N (neuronal) (α-BGTX-insensitive) (α4β2) |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                          |                      |                         |                                          |                                          |  |  |  |          |            |         |   |          |            |         |    |                                      |  |  |  |          |            |         |     |          |            |         |    |                     |  |  |  |          |            |         |    |          |            |         |    |
| 959082-1                                 | INCB028050                                  | 1.0E-07                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 5                                        |                      |                         |                                          |                                          |  |  |  |          |            |         |   |          |            |         |    |                                      |  |  |  |          |            |         |     |          |            |         |    |                     |  |  |  |          |            |         |    |          |            |         |    |
| 959082-1                                 | INCB028050                                  | 1.0E-05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 10                                       |                      |                         |                                          |                                          |  |  |  |          |            |         |   |          |            |         |    |                                      |  |  |  |          |            |         |     |          |            |         |    |                     |  |  |  |          |            |         |    |          |            |         |    |
| N (neuronal) (α-BGTX-sensitive) (α7)     |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                          |                      |                         |                                          |                                          |  |  |  |          |            |         |   |          |            |         |    |                                      |  |  |  |          |            |         |     |          |            |         |    |                     |  |  |  |          |            |         |    |          |            |         |    |
| 959082-1                                 | INCB028050                                  | 1.0E-07                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | -11                                      |                      |                         |                                          |                                          |  |  |  |          |            |         |   |          |            |         |    |                                      |  |  |  |          |            |         |     |          |            |         |    |                     |  |  |  |          |            |         |    |          |            |         |    |
| 959082-1                                 | INCB028050                                  | 1.0E-05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | -8                                       |                      |                         |                                          |                                          |  |  |  |          |            |         |   |          |            |         |    |                                      |  |  |  |          |            |         |     |          |            |         |    |                     |  |  |  |          |            |         |    |          |            |         |    |
| N (muscle-type) (h)                      |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                          |                      |                         |                                          |                                          |  |  |  |          |            |         |   |          |            |         |    |                                      |  |  |  |          |            |         |     |          |            |         |    |                     |  |  |  |          |            |         |    |          |            |         |    |
| 959082-1                                 | INCB028050                                  | 1.0E-07                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | -1                                       |                      |                         |                                          |                                          |  |  |  |          |            |         |   |          |            |         |    |                                      |  |  |  |          |            |         |     |          |            |         |    |                     |  |  |  |          |            |         |    |          |            |         |    |
| 959082-1                                 | INCB028050                                  | 1.0E-05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 16                                       |                      |                         |                                          |                                          |  |  |  |          |            |         |   |          |            |         |    |                                      |  |  |  |          |            |         |     |          |            |         |    |                     |  |  |  |          |            |         |    |          |            |         |    |
| (T-07-07-11)<br>Kinase 분석시험              | in vitro<br>2×10 <sup>-7</sup> M농도<br>에서 측정 | HTRF로 측정<br>표1.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                          |                      |                         |                                          |                                          |  |  |  |          |            |         |   |          |            |         |    |                                      |  |  |  |          |            |         |     |          |            |         |    |                     |  |  |  |          |            |         |    |          |            |         |    |
| (qsb30)                                  | in vitro<br>(PBMC,                          | 고도로 선택적인 JAK1/2 이중억제제                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                          |                      |                         |                                          |                                          |  |  |  |          |            |         |   |          |            |         |    |                                      |  |  |  |          |            |         |     |          |            |         |    |                     |  |  |  |          |            |         |    |          |            |         |    |

| 250가지 이상의 kinase 및 질환관련 돌연변이형 kinase사이의 상호작용 비교                        | THP1세포)                       | JAK3에는 약한 억제제                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                  |                       |                       |                                  |              |                     |                 |              |              |                               |             |             |              |                  |      |             |              |                    |                 |             |              |                           |      |            |              |                     |                 |            |        |          |      |            |        |                 |      |            |        |                 |      |            |        |          |      |            |                                |             |      |            |        |                 |      |            |        |               |      |            |       |              |      |    |       |                    |      |    |        |                  |      |    |        |                  |      |    |               |                   |                 |        |               |                         |      |        |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------------------|--------------|---------------------|-----------------|--------------|--------------|-------------------------------|-------------|-------------|--------------|------------------|------|-------------|--------------|--------------------|-----------------|-------------|--------------|---------------------------|------|------------|--------------|---------------------|-----------------|------------|--------|----------|------|------------|--------|-----------------|------|------------|--------|-----------------|------|------------|--------|----------|------|------------|--------------------------------|-------------|------|------------|--------|-----------------|------|------------|--------|---------------|------|------------|-------|--------------|------|----|-------|--------------------|------|----|--------|------------------|------|----|--------|------------------|------|----|---------------|-------------------|-----------------|--------|---------------|-------------------------|------|--------|
|                                                                        |                               | <table><thead><tr><th>Kinase</th><th>Sequence</th><th>Labeling Site</th><th>HS IC50 + Sdev (μM)<br/>LY3009104</th></tr></thead><tbody><tr><td>JAK1 domain2</td><td>IGDFGLTKAHTDKEYTYVK</td><td>Activation Loop</td><td>0.0273±0.002</td></tr><tr><td>JAK1 domain2</td><td>YDFEGDNTGEQVAVSKAFESGGNHADLKK</td><td>Lys1</td><td>0.011±0.008</td></tr><tr><td>JAK2 domain2</td><td>YDFLGDTGELVVAVKK</td><td>Lys1</td><td>0.036±0.019</td></tr><tr><td>JAK2 domain2</td><td>IGDFGLTCLVPQDEKYKK</td><td>Activation Loop</td><td>0.053±0.023</td></tr><tr><td>JAK3 domain2</td><td>YDFLGDTGALVAVKQZQHSQPGQQR</td><td>Lys1</td><td>1.60±0.458</td></tr><tr><td>JAK3 domain2</td><td>IADFGALKLPLDKDYVYVR</td><td>Activation Loop</td><td>1.443±0.45</td></tr><tr><td>CaMK1a</td><td>LVAKIKAK</td><td>Lys1</td><td>1.79±0.121</td></tr><tr><td>CaMK1a</td><td>DLKPENLYSLDEDSK</td><td>Lys2</td><td>2.85±0.252</td></tr><tr><td>CaMK1d</td><td>DLKPENLYVQDEESK</td><td>Lys2</td><td>0.74±0.329</td></tr><tr><td>CaMK1d</td><td>LVAVKCPK</td><td>Lys1</td><td>0.64±0.121</td></tr><tr><td>CaMK2a, CaMK2b, CaMK2d, CaMK2g</td><td>DLKPENLLASK</td><td>Lys2</td><td>0.56±0.154</td></tr><tr><td>CaMK2d</td><td>IFTGGEVAAKINTKK</td><td>Lys1</td><td>0.17±0.026</td></tr><tr><td>CaMK2g</td><td>ISTGTYYAKINTK</td><td>Lys1</td><td>0.15±0.053</td></tr><tr><td>CaMK4</td><td>GTQKPYALKYIK</td><td>Lys1</td><td>&gt;5</td></tr><tr><td>CaMK4</td><td>DLKPENLYATPAPDAPLK</td><td>Lys2</td><td>&gt;5</td></tr><tr><td>CaMKK2</td><td>DLKPENLYVGEDEGHK</td><td>Lys2</td><td>&gt;5</td></tr><tr><td>CaMKK2</td><td>LAYINQNTYYAMKVLK</td><td>Lys1</td><td>&gt;5</td></tr><tr><td>TYK2 domain2*</td><td>IGDFGLAKVPEGHEYVR</td><td>Activation Loop</td><td>0.0650</td></tr><tr><td>TYK2 domain2*</td><td>VSLICYOPTNDGTGEMVAVKALK</td><td>Lys1</td><td>0.0320</td></tr></tbody></table> <p>- 250가지 kinase에 대비 추가활성 없었음</p> | Kinase                           | Sequence              | Labeling Site         | HS IC50 + Sdev (μM)<br>LY3009104 | JAK1 domain2 | IGDFGLTKAHTDKEYTYVK | Activation Loop | 0.0273±0.002 | JAK1 domain2 | YDFEGDNTGEQVAVSKAFESGGNHADLKK | Lys1        | 0.011±0.008 | JAK2 domain2 | YDFLGDTGELVVAVKK | Lys1 | 0.036±0.019 | JAK2 domain2 | IGDFGLTCLVPQDEKYKK | Activation Loop | 0.053±0.023 | JAK3 domain2 | YDFLGDTGALVAVKQZQHSQPGQQR | Lys1 | 1.60±0.458 | JAK3 domain2 | IADFGALKLPLDKDYVYVR | Activation Loop | 1.443±0.45 | CaMK1a | LVAKIKAK | Lys1 | 1.79±0.121 | CaMK1a | DLKPENLYSLDEDSK | Lys2 | 2.85±0.252 | CaMK1d | DLKPENLYVQDEESK | Lys2 | 0.74±0.329 | CaMK1d | LVAVKCPK | Lys1 | 0.64±0.121 | CaMK2a, CaMK2b, CaMK2d, CaMK2g | DLKPENLLASK | Lys2 | 0.56±0.154 | CaMK2d | IFTGGEVAAKINTKK | Lys1 | 0.17±0.026 | CaMK2g | ISTGTYYAKINTK | Lys1 | 0.15±0.053 | CaMK4 | GTQKPYALKYIK | Lys1 | >5 | CaMK4 | DLKPENLYATPAPDAPLK | Lys2 | >5 | CaMKK2 | DLKPENLYVGEDEGHK | Lys2 | >5 | CaMKK2 | LAYINQNTYYAMKVLK | Lys1 | >5 | TYK2 domain2* | IGDFGLAKVPEGHEYVR | Activation Loop | 0.0650 | TYK2 domain2* | VSLICYOPTNDGTGEMVAVKALK | Lys1 | 0.0320 |
| Kinase                                                                 | Sequence                      | Labeling Site                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | HS IC50 + Sdev (μM)<br>LY3009104 |                       |                       |                                  |              |                     |                 |              |              |                               |             |             |              |                  |      |             |              |                    |                 |             |              |                           |      |            |              |                     |                 |            |        |          |      |            |        |                 |      |            |        |                 |      |            |        |          |      |            |                                |             |      |            |        |                 |      |            |        |               |      |            |       |              |      |    |       |                    |      |    |        |                  |      |    |        |                  |      |    |               |                   |                 |        |               |                         |      |        |
| JAK1 domain2                                                           | IGDFGLTKAHTDKEYTYVK           | Activation Loop                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0.0273±0.002                     |                       |                       |                                  |              |                     |                 |              |              |                               |             |             |              |                  |      |             |              |                    |                 |             |              |                           |      |            |              |                     |                 |            |        |          |      |            |        |                 |      |            |        |                 |      |            |        |          |      |            |                                |             |      |            |        |                 |      |            |        |               |      |            |       |              |      |    |       |                    |      |    |        |                  |      |    |        |                  |      |    |               |                   |                 |        |               |                         |      |        |
| JAK1 domain2                                                           | YDFEGDNTGEQVAVSKAFESGGNHADLKK | Lys1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 0.011±0.008                      |                       |                       |                                  |              |                     |                 |              |              |                               |             |             |              |                  |      |             |              |                    |                 |             |              |                           |      |            |              |                     |                 |            |        |          |      |            |        |                 |      |            |        |                 |      |            |        |          |      |            |                                |             |      |            |        |                 |      |            |        |               |      |            |       |              |      |    |       |                    |      |    |        |                  |      |    |        |                  |      |    |               |                   |                 |        |               |                         |      |        |
| JAK2 domain2                                                           | YDFLGDTGELVVAVKK              | Lys1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 0.036±0.019                      |                       |                       |                                  |              |                     |                 |              |              |                               |             |             |              |                  |      |             |              |                    |                 |             |              |                           |      |            |              |                     |                 |            |        |          |      |            |        |                 |      |            |        |                 |      |            |        |          |      |            |                                |             |      |            |        |                 |      |            |        |               |      |            |       |              |      |    |       |                    |      |    |        |                  |      |    |        |                  |      |    |               |                   |                 |        |               |                         |      |        |
| JAK2 domain2                                                           | IGDFGLTCLVPQDEKYKK            | Activation Loop                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0.053±0.023                      |                       |                       |                                  |              |                     |                 |              |              |                               |             |             |              |                  |      |             |              |                    |                 |             |              |                           |      |            |              |                     |                 |            |        |          |      |            |        |                 |      |            |        |                 |      |            |        |          |      |            |                                |             |      |            |        |                 |      |            |        |               |      |            |       |              |      |    |       |                    |      |    |        |                  |      |    |        |                  |      |    |               |                   |                 |        |               |                         |      |        |
| JAK3 domain2                                                           | YDFLGDTGALVAVKQZQHSQPGQQR     | Lys1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 1.60±0.458                       |                       |                       |                                  |              |                     |                 |              |              |                               |             |             |              |                  |      |             |              |                    |                 |             |              |                           |      |            |              |                     |                 |            |        |          |      |            |        |                 |      |            |        |                 |      |            |        |          |      |            |                                |             |      |            |        |                 |      |            |        |               |      |            |       |              |      |    |       |                    |      |    |        |                  |      |    |        |                  |      |    |               |                   |                 |        |               |                         |      |        |
| JAK3 domain2                                                           | IADFGALKLPLDKDYVYVR           | Activation Loop                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1.443±0.45                       |                       |                       |                                  |              |                     |                 |              |              |                               |             |             |              |                  |      |             |              |                    |                 |             |              |                           |      |            |              |                     |                 |            |        |          |      |            |        |                 |      |            |        |                 |      |            |        |          |      |            |                                |             |      |            |        |                 |      |            |        |               |      |            |       |              |      |    |       |                    |      |    |        |                  |      |    |        |                  |      |    |               |                   |                 |        |               |                         |      |        |
| CaMK1a                                                                 | LVAKIKAK                      | Lys1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 1.79±0.121                       |                       |                       |                                  |              |                     |                 |              |              |                               |             |             |              |                  |      |             |              |                    |                 |             |              |                           |      |            |              |                     |                 |            |        |          |      |            |        |                 |      |            |        |                 |      |            |        |          |      |            |                                |             |      |            |        |                 |      |            |        |               |      |            |       |              |      |    |       |                    |      |    |        |                  |      |    |        |                  |      |    |               |                   |                 |        |               |                         |      |        |
| CaMK1a                                                                 | DLKPENLYSLDEDSK               | Lys2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 2.85±0.252                       |                       |                       |                                  |              |                     |                 |              |              |                               |             |             |              |                  |      |             |              |                    |                 |             |              |                           |      |            |              |                     |                 |            |        |          |      |            |        |                 |      |            |        |                 |      |            |        |          |      |            |                                |             |      |            |        |                 |      |            |        |               |      |            |       |              |      |    |       |                    |      |    |        |                  |      |    |        |                  |      |    |               |                   |                 |        |               |                         |      |        |
| CaMK1d                                                                 | DLKPENLYVQDEESK               | Lys2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 0.74±0.329                       |                       |                       |                                  |              |                     |                 |              |              |                               |             |             |              |                  |      |             |              |                    |                 |             |              |                           |      |            |              |                     |                 |            |        |          |      |            |        |                 |      |            |        |                 |      |            |        |          |      |            |                                |             |      |            |        |                 |      |            |        |               |      |            |       |              |      |    |       |                    |      |    |        |                  |      |    |        |                  |      |    |               |                   |                 |        |               |                         |      |        |
| CaMK1d                                                                 | LVAVKCPK                      | Lys1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 0.64±0.121                       |                       |                       |                                  |              |                     |                 |              |              |                               |             |             |              |                  |      |             |              |                    |                 |             |              |                           |      |            |              |                     |                 |            |        |          |      |            |        |                 |      |            |        |                 |      |            |        |          |      |            |                                |             |      |            |        |                 |      |            |        |               |      |            |       |              |      |    |       |                    |      |    |        |                  |      |    |        |                  |      |    |               |                   |                 |        |               |                         |      |        |
| CaMK2a, CaMK2b, CaMK2d, CaMK2g                                         | DLKPENLLASK                   | Lys2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 0.56±0.154                       |                       |                       |                                  |              |                     |                 |              |              |                               |             |             |              |                  |      |             |              |                    |                 |             |              |                           |      |            |              |                     |                 |            |        |          |      |            |        |                 |      |            |        |                 |      |            |        |          |      |            |                                |             |      |            |        |                 |      |            |        |               |      |            |       |              |      |    |       |                    |      |    |        |                  |      |    |        |                  |      |    |               |                   |                 |        |               |                         |      |        |
| CaMK2d                                                                 | IFTGGEVAAKINTKK               | Lys1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 0.17±0.026                       |                       |                       |                                  |              |                     |                 |              |              |                               |             |             |              |                  |      |             |              |                    |                 |             |              |                           |      |            |              |                     |                 |            |        |          |      |            |        |                 |      |            |        |                 |      |            |        |          |      |            |                                |             |      |            |        |                 |      |            |        |               |      |            |       |              |      |    |       |                    |      |    |        |                  |      |    |        |                  |      |    |               |                   |                 |        |               |                         |      |        |
| CaMK2g                                                                 | ISTGTYYAKINTK                 | Lys1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 0.15±0.053                       |                       |                       |                                  |              |                     |                 |              |              |                               |             |             |              |                  |      |             |              |                    |                 |             |              |                           |      |            |              |                     |                 |            |        |          |      |            |        |                 |      |            |        |                 |      |            |        |          |      |            |                                |             |      |            |        |                 |      |            |        |               |      |            |       |              |      |    |       |                    |      |    |        |                  |      |    |        |                  |      |    |               |                   |                 |        |               |                         |      |        |
| CaMK4                                                                  | GTQKPYALKYIK                  | Lys1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | >5                               |                       |                       |                                  |              |                     |                 |              |              |                               |             |             |              |                  |      |             |              |                    |                 |             |              |                           |      |            |              |                     |                 |            |        |          |      |            |        |                 |      |            |        |                 |      |            |        |          |      |            |                                |             |      |            |        |                 |      |            |        |               |      |            |       |              |      |    |       |                    |      |    |        |                  |      |    |        |                  |      |    |               |                   |                 |        |               |                         |      |        |
| CaMK4                                                                  | DLKPENLYATPAPDAPLK            | Lys2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | >5                               |                       |                       |                                  |              |                     |                 |              |              |                               |             |             |              |                  |      |             |              |                    |                 |             |              |                           |      |            |              |                     |                 |            |        |          |      |            |        |                 |      |            |        |                 |      |            |        |          |      |            |                                |             |      |            |        |                 |      |            |        |               |      |            |       |              |      |    |       |                    |      |    |        |                  |      |    |        |                  |      |    |               |                   |                 |        |               |                         |      |        |
| CaMKK2                                                                 | DLKPENLYVGEDEGHK              | Lys2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | >5                               |                       |                       |                                  |              |                     |                 |              |              |                               |             |             |              |                  |      |             |              |                    |                 |             |              |                           |      |            |              |                     |                 |            |        |          |      |            |        |                 |      |            |        |                 |      |            |        |          |      |            |                                |             |      |            |        |                 |      |            |        |               |      |            |       |              |      |    |       |                    |      |    |        |                  |      |    |        |                  |      |    |               |                   |                 |        |               |                         |      |        |
| CaMKK2                                                                 | LAYINQNTYYAMKVLK              | Lys1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | >5                               |                       |                       |                                  |              |                     |                 |              |              |                               |             |             |              |                  |      |             |              |                    |                 |             |              |                           |      |            |              |                     |                 |            |        |          |      |            |        |                 |      |            |        |                 |      |            |        |          |      |            |                                |             |      |            |        |                 |      |            |        |               |      |            |       |              |      |    |       |                    |      |    |        |                  |      |    |        |                  |      |    |               |                   |                 |        |               |                         |      |        |
| TYK2 domain2*                                                          | IGDFGLAKVPEGHEYVR             | Activation Loop                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0.0650                           |                       |                       |                                  |              |                     |                 |              |              |                               |             |             |              |                  |      |             |              |                    |                 |             |              |                           |      |            |              |                     |                 |            |        |          |      |            |        |                 |      |            |        |                 |      |            |        |          |      |            |                                |             |      |            |        |                 |      |            |        |               |      |            |       |              |      |    |       |                    |      |    |        |                  |      |    |        |                  |      |    |               |                   |                 |        |               |                         |      |        |
| TYK2 domain2*                                                          | VSLICYOPTNDGTGEMVAVKALK       | Lys1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 0.0320                           |                       |                       |                                  |              |                     |                 |              |              |                               |             |             |              |                  |      |             |              |                    |                 |             |              |                           |      |            |              |                     |                 |            |        |          |      |            |        |                 |      |            |        |                 |      |            |        |          |      |            |                                |             |      |            |        |                 |      |            |        |               |      |            |       |              |      |    |       |                    |      |    |        |                  |      |    |        |                  |      |    |               |                   |                 |        |               |                         |      |        |
| (lob 10)<br>PHA-활성화 인간 T 세포 라인에서 IL-12자극 후 STAT3 인산화 및 IFN-γ생산에 미치는 영향 | in vitro                      | <p>A. STAT3 Phosphorylation Inhibition</p> <p>B. IFN-γ Inhibition</p> <p>바리시티닙 (LY3009104)은 IL-12로 자극된 T 세포에서 STAT3 인산화 및 IFN-γ 생산을 억제한다.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                  |                       |                       |                                  |              |                     |                 |              |              |                               |             |             |              |                  |      |             |              |                    |                 |             |              |                           |      |            |              |                     |                 |            |        |          |      |            |        |                 |      |            |        |                 |      |            |        |          |      |            |                                |             |      |            |        |                 |      |            |        |               |      |            |       |              |      |    |       |                    |      |    |        |                  |      |    |        |                  |      |    |               |                   |                 |        |               |                         |      |        |
| (lob 08)<br>IL-2로 유도된 인간 T세포 증식 및 JAK/STAT신호전달에 미치는 영향                 |                               | <p>A. JAK/STAT Phosphorylation Inhibition</p> <p>B. Cell Proliferation Inhibition</p> <p>IC50 ~ 3-30 nM</p> <p>T세포증식을 억제하고, JAK/STAT인산화를 억제함</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                  |                       |                       |                                  |              |                     |                 |              |              |                               |             |             |              |                  |      |             |              |                    |                 |             |              |                           |      |            |              |                     |                 |            |        |          |      |            |        |                 |      |            |        |                 |      |            |        |          |      |            |                                |             |      |            |        |                 |      |            |        |               |      |            |       |              |      |    |       |                    |      |    |        |                  |      |    |        |                  |      |    |               |                   |                 |        |               |                         |      |        |
| (lob 07)<br>IL-2로 유도된 인간 T세포 증식 및 JAK/STAT신호전달에 미치는 영향                 |                               | <table><thead><tr><th>Enzyme</th><th>IC50 Mean ± S.D. (nM)</th><th>Number of Experiments</th></tr></thead><tbody><tr><td>JAK1</td><td>1.09 ± 0.11</td><td>5</td></tr><tr><td>JAK2</td><td>0.31 ± 0.05</td><td>5</td></tr><tr><td>JAK3</td><td>8.77 ± 0.90</td><td>6</td></tr><tr><td>TYK2</td><td>3.45 ± 0.36</td><td>6</td></tr></tbody></table> <p>모든 JAK를 억제하며, JAK1, 2에 더 큰 역할을 보임</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Enzyme                           | IC50 Mean ± S.D. (nM) | Number of Experiments | JAK1                             | 1.09 ± 0.11  | 5                   | JAK2            | 0.31 ± 0.05  | 5            | JAK3                          | 8.77 ± 0.90 | 6           | TYK2         | 3.45 ± 0.36      | 6    |             |              |                    |                 |             |              |                           |      |            |              |                     |                 |            |        |          |      |            |        |                 |      |            |        |                 |      |            |        |          |      |            |                                |             |      |            |        |                 |      |            |        |               |      |            |       |              |      |    |       |                    |      |    |        |                  |      |    |        |                  |      |    |               |                   |                 |        |               |                         |      |        |
| Enzyme                                                                 | IC50 Mean ± S.D. (nM)         | Number of Experiments                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                  |                       |                       |                                  |              |                     |                 |              |              |                               |             |             |              |                  |      |             |              |                    |                 |             |              |                           |      |            |              |                     |                 |            |        |          |      |            |        |                 |      |            |        |                 |      |            |        |          |      |            |                                |             |      |            |        |                 |      |            |        |               |      |            |       |              |      |    |       |                    |      |    |        |                  |      |    |        |                  |      |    |               |                   |                 |        |               |                         |      |        |
| JAK1                                                                   | 1.09 ± 0.11                   | 5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                  |                       |                       |                                  |              |                     |                 |              |              |                               |             |             |              |                  |      |             |              |                    |                 |             |              |                           |      |            |              |                     |                 |            |        |          |      |            |        |                 |      |            |        |                 |      |            |        |          |      |            |                                |             |      |            |        |                 |      |            |        |               |      |            |       |              |      |    |       |                    |      |    |        |                  |      |    |        |                  |      |    |               |                   |                 |        |               |                         |      |        |
| JAK2                                                                   | 0.31 ± 0.05                   | 5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                  |                       |                       |                                  |              |                     |                 |              |              |                               |             |             |              |                  |      |             |              |                    |                 |             |              |                           |      |            |              |                     |                 |            |        |          |      |            |        |                 |      |            |        |                 |      |            |        |          |      |            |                                |             |      |            |        |                 |      |            |        |               |      |            |       |              |      |    |       |                    |      |    |        |                  |      |    |        |                  |      |    |               |                   |                 |        |               |                         |      |        |
| JAK3                                                                   | 8.77 ± 0.90                   | 6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                  |                       |                       |                                  |              |                     |                 |              |              |                               |             |             |              |                  |      |             |              |                    |                 |             |              |                           |      |            |              |                     |                 |            |        |          |      |            |        |                 |      |            |        |                 |      |            |        |          |      |            |                                |             |      |            |        |                 |      |            |        |               |      |            |       |              |      |    |       |                    |      |    |        |                  |      |    |        |                  |      |    |               |                   |                 |        |               |                         |      |        |
| TYK2                                                                   | 3.45 ± 0.36                   | 6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                  |                       |                       |                                  |              |                     |                 |              |              |                               |             |             |              |                  |      |             |              |                    |                 |             |              |                           |      |            |              |                     |                 |            |        |          |      |            |        |                 |      |            |        |                 |      |            |        |          |      |            |                                |             |      |            |        |                 |      |            |        |               |      |            |       |              |      |    |       |                    |      |    |        |                  |      |    |        |                  |      |    |               |                   |                 |        |               |                         |      |        |
| (lob 09)<br>IL-23으로 유도된 인간 T세포의 IL-7, IL-22생산 및 STAT3인산화에 미치는 영향       |                               | <table><thead><tr><th>Assay</th><th>IC50 (nM)</th></tr></thead><tbody><tr><td>p-STAT3</td><td>20</td></tr><tr><td>IL-17</td><td>57</td></tr><tr><td>IL-22</td><td>41</td></tr></tbody></table> <p>STAT3인산화 및 사이토카인이 생성을 억제함</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Assay                            | IC50 (nM)             | p-STAT3               | 20                               | IL-17        | 57                  | IL-22           | 41           |              |                               |             |             |              |                  |      |             |              |                    |                 |             |              |                           |      |            |              |                     |                 |            |        |          |      |            |        |                 |      |            |        |                 |      |            |        |          |      |            |                                |             |      |            |        |                 |      |            |        |               |      |            |       |              |      |    |       |                    |      |    |        |                  |      |    |        |                  |      |    |               |                   |                 |        |               |                         |      |        |
| Assay                                                                  | IC50 (nM)                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                  |                       |                       |                                  |              |                     |                 |              |              |                               |             |             |              |                  |      |             |              |                    |                 |             |              |                           |      |            |              |                     |                 |            |        |          |      |            |        |                 |      |            |        |                 |      |            |        |          |      |            |                                |             |      |            |        |                 |      |            |        |               |      |            |       |              |      |    |       |                    |      |    |        |                  |      |    |        |                  |      |    |               |                   |                 |        |               |                         |      |        |
| p-STAT3                                                                | 20                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                  |                       |                       |                                  |              |                     |                 |              |              |                               |             |             |              |                  |      |             |              |                    |                 |             |              |                           |      |            |              |                     |                 |            |        |          |      |            |        |                 |      |            |        |                 |      |            |        |          |      |            |                                |             |      |            |        |                 |      |            |        |               |      |            |       |              |      |    |       |                    |      |    |        |                  |      |    |        |                  |      |    |               |                   |                 |        |               |                         |      |        |
| IL-17                                                                  | 57                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                  |                       |                       |                                  |              |                     |                 |              |              |                               |             |             |              |                  |      |             |              |                    |                 |             |              |                           |      |            |              |                     |                 |            |        |          |      |            |        |                 |      |            |        |                 |      |            |        |          |      |            |                                |             |      |            |        |                 |      |            |        |               |      |            |       |              |      |    |       |                    |      |    |        |                  |      |    |        |                  |      |    |               |                   |                 |        |               |                         |      |        |
| IL-22                                                                  | 41                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                  |                       |                       |                                  |              |                     |                 |              |              |                               |             |             |              |                  |      |             |              |                    |                 |             |              |                           |      |            |              |                     |                 |            |        |          |      |            |        |                 |      |            |        |                 |      |            |        |          |      |            |                                |             |      |            |        |                 |      |            |        |               |      |            |       |              |      |    |       |                    |      |    |        |                  |      |    |        |                  |      |    |               |                   |                 |        |               |                         |      |        |
| (lob 13)<br>4주 반복투여 개에서 채취한 혈액에 IL-6를 첨가한 후 STAT3인산                    | ex vivo                       | 4주 반복독성시험의 혈액샘플에 IL-6를 첨가한 후 STAT3 인산화 평가 (부형제 대조군 대비 %억제율)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                  |                       |                       |                                  |              |                     |                 |              |              |                               |             |             |              |                  |      |             |              |                    |                 |             |              |                           |      |            |              |                     |                 |            |        |          |      |            |        |                 |      |            |        |                 |      |            |        |          |      |            |                                |             |      |            |        |                 |      |            |        |               |      |            |       |              |      |    |       |                    |      |    |        |                  |      |    |        |                  |      |    |               |                   |                 |        |               |                         |      |        |

| 화에 미치는 영향                                                   |                                      | <table><tr><th colspan="4">Time after Dosing</th></tr><tr><th>Dose (mg/kg)</th><th>1 hour</th><th>8 hours</th><th>24 hours</th></tr><tr><td>0.15</td><td>15</td><td>3</td><td>2</td></tr><tr><td>0.45</td><td>69</td><td>35</td><td>21</td></tr><tr><td>3</td><td>100</td><td>75</td><td>46</td></tr></table>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Time after Dosing                                          |                                      |                                           |                                                            | Dose (mg/kg)    | 1 hour    | 8 hours      | 24 hours                          | 0.15      | 15 | 3                           | 2                  | 0.45       | 69        | 35                            | 21        | 3                     | 100       | 75        | 46        |                  |           |      |        |        |                  |       |   |        |                       |       |   |      |        |                         |              |     |      |                       |       |    |       |                  |           |    |     |       |        |     |  |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |    |       |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |     |  |    |      |     |  |     |  |     |  |      |        |     |  |    |    |     |  |     |  |    |    |       |        |    |    |    |    |    |    |    |    |     |      |                  |        |    |    |     |  |     |  |     |  |    |       |                  |        |     |  |     |  |     |  |     |  |   |   |                  |        |     |     |    |     |     |    |     |       |     |     |                  |        |    |     |    |     |    |    |    |    |    |     |                  |        |    |    |    |     |    |     |     |  |    |     |       |        |     |  |     |  |     |  |     |  |    |       |          |       |         |  |              |  |              |  |          |  |           |  |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |      |        |    |     |     |  |     |  |     |  |     |        |      |        |     |  |    |      |    |     |    |       |     |  |        |        |     |  |     |  |     |  |     |  |     |       |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------|-----------|--------------|-----------------------------------|-----------|----|-----------------------------|--------------------|------------|-----------|-------------------------------|-----------|-----------------------|-----------|-----------|-----------|------------------|-----------|------|--------|--------|------------------|-------|---|--------|-----------------------|-------|---|------|--------|-------------------------|--------------|-----|------|-----------------------|-------|----|-------|------------------|-----------|----|-----|-------|--------|-----|--|----|-------|----|-------|----|-------|-----|--|-------|--------|----|-------|----|-------|----|-------|----|-------|-----|--|-------|--------|-----|--|----|------|-----|--|-----|--|-----|--|------|--------|-----|--|----|----|-----|--|-----|--|----|----|-------|--------|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|------|------------------|--------|----|----|-----|--|-----|--|-----|--|----|-------|------------------|--------|-----|--|-----|--|-----|--|-----|--|---|---|------------------|--------|-----|-----|----|-----|-----|----|-----|-------|-----|-----|------------------|--------|----|-----|----|-----|----|----|----|----|----|-----|------------------|--------|----|----|----|-----|----|-----|-----|--|----|-----|-------|--------|-----|--|-----|--|-----|--|-----|--|----|-------|----------|-------|---------|--|--------------|--|--------------|--|----------|--|-----------|--|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------|--------|----|-----|-----|--|-----|--|-----|--|-----|--------|------|--------|-----|--|----|------|----|-----|----|-------|-----|--|--------|--------|-----|--|-----|--|-----|--|-----|--|-----|-------|
| Time after Dosing                                           |                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                            |                                      |                                           |                                                            |                 |           |              |                                   |           |    |                             |                    |            |           |                               |           |                       |           |           |           |                  |           |      |        |        |                  |       |   |        |                       |       |   |      |        |                         |              |     |      |                       |       |    |       |                  |           |    |     |       |        |     |  |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |    |       |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |     |  |    |      |     |  |     |  |     |  |      |        |     |  |    |    |     |  |     |  |    |    |       |        |    |    |    |    |    |    |    |    |     |      |                  |        |    |    |     |  |     |  |     |  |    |       |                  |        |     |  |     |  |     |  |     |  |   |   |                  |        |     |     |    |     |     |    |     |       |     |     |                  |        |    |     |    |     |    |    |    |    |    |     |                  |        |    |    |    |     |    |     |     |  |    |     |       |        |     |  |     |  |     |  |     |  |    |       |          |       |         |  |              |  |              |  |          |  |           |  |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |      |        |    |     |     |  |     |  |     |  |     |        |      |        |     |  |    |      |    |     |    |       |     |  |        |        |     |  |     |  |     |  |     |  |     |       |
| Dose (mg/kg)                                                | 1 hour                               | 8 hours                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 24 hours                                                   |                                      |                                           |                                                            |                 |           |              |                                   |           |    |                             |                    |            |           |                               |           |                       |           |           |           |                  |           |      |        |        |                  |       |   |        |                       |       |   |      |        |                         |              |     |      |                       |       |    |       |                  |           |    |     |       |        |     |  |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |    |       |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |     |  |    |      |     |  |     |  |     |  |      |        |     |  |    |    |     |  |     |  |    |    |       |        |    |    |    |    |    |    |    |    |     |      |                  |        |    |    |     |  |     |  |     |  |    |       |                  |        |     |  |     |  |     |  |     |  |   |   |                  |        |     |     |    |     |     |    |     |       |     |     |                  |        |    |     |    |     |    |    |    |    |    |     |                  |        |    |    |    |     |    |     |     |  |    |     |       |        |     |  |     |  |     |  |     |  |    |       |          |       |         |  |              |  |              |  |          |  |           |  |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |      |        |    |     |     |  |     |  |     |  |     |        |      |        |     |  |    |      |    |     |    |       |     |  |        |        |     |  |     |  |     |  |     |  |     |       |
| 0.15                                                        | 15                                   | 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 2                                                          |                                      |                                           |                                                            |                 |           |              |                                   |           |    |                             |                    |            |           |                               |           |                       |           |           |           |                  |           |      |        |        |                  |       |   |        |                       |       |   |      |        |                         |              |     |      |                       |       |    |       |                  |           |    |     |       |        |     |  |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |    |       |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |     |  |    |      |     |  |     |  |     |  |      |        |     |  |    |    |     |  |     |  |    |    |       |        |    |    |    |    |    |    |    |    |     |      |                  |        |    |    |     |  |     |  |     |  |    |       |                  |        |     |  |     |  |     |  |     |  |   |   |                  |        |     |     |    |     |     |    |     |       |     |     |                  |        |    |     |    |     |    |    |    |    |    |     |                  |        |    |    |    |     |    |     |     |  |    |     |       |        |     |  |     |  |     |  |     |  |    |       |          |       |         |  |              |  |              |  |          |  |           |  |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |      |        |    |     |     |  |     |  |     |  |     |        |      |        |     |  |    |      |    |     |    |       |     |  |        |        |     |  |     |  |     |  |     |  |     |       |
| 0.45                                                        | 69                                   | 35                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 21                                                         |                                      |                                           |                                                            |                 |           |              |                                   |           |    |                             |                    |            |           |                               |           |                       |           |           |           |                  |           |      |        |        |                  |       |   |        |                       |       |   |      |        |                         |              |     |      |                       |       |    |       |                  |           |    |     |       |        |     |  |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |    |       |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |     |  |    |      |     |  |     |  |     |  |      |        |     |  |    |    |     |  |     |  |    |    |       |        |    |    |    |    |    |    |    |    |     |      |                  |        |    |    |     |  |     |  |     |  |    |       |                  |        |     |  |     |  |     |  |     |  |   |   |                  |        |     |     |    |     |     |    |     |       |     |     |                  |        |    |     |    |     |    |    |    |    |    |     |                  |        |    |    |    |     |    |     |     |  |    |     |       |        |     |  |     |  |     |  |     |  |    |       |          |       |         |  |              |  |              |  |          |  |           |  |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |      |        |    |     |     |  |     |  |     |  |     |        |      |        |     |  |    |      |    |     |    |       |     |  |        |        |     |  |     |  |     |  |     |  |     |       |
| 3                                                           | 100                                  | 75                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 46                                                         |                                      |                                           |                                                            |                 |           |              |                                   |           |    |                             |                    |            |           |                               |           |                       |           |           |           |                  |           |      |        |        |                  |       |   |        |                       |       |   |      |        |                         |              |     |      |                       |       |    |       |                  |           |    |     |       |        |     |  |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |    |       |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |     |  |    |      |     |  |     |  |     |  |      |        |     |  |    |    |     |  |     |  |    |    |       |        |    |    |    |    |    |    |    |    |     |      |                  |        |    |    |     |  |     |  |     |  |    |       |                  |        |     |  |     |  |     |  |     |  |   |   |                  |        |     |     |    |     |     |    |     |       |     |     |                  |        |    |     |    |     |    |    |    |    |    |     |                  |        |    |    |    |     |    |     |     |  |    |     |       |        |     |  |     |  |     |  |     |  |    |       |          |       |         |  |              |  |              |  |          |  |           |  |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |      |        |    |     |     |  |     |  |     |  |     |        |      |        |     |  |    |      |    |     |    |       |     |  |        |        |     |  |     |  |     |  |     |  |     |       |
| (lob 11)<br>인체 PBMC의 MCP-1생산 및 IL-6를 첨가한 후 STAT3인산화에 미치는 영향 | in vitro<br>인간 전혈                    | MCP-1억제 (IC50=40±8nM)<br>STAT3인산화 억제 (IC50=104±14nM)<br>사이토카인 자극면역세포에서 시험관내 역가<br><table><tr><th>Cytokine</th><th>Cell type</th><th>Measured Parameter</th><th>IC<sub>50</sub> for LY3009104 (mean ± standard deviation)</th><th>Number of Tests</th></tr><tr><td rowspan="2">IL-2</td><td>T cell</td><td>PAK2/ STAT3/STAT5 Phosphorylation</td><td>~3-30 nM</td><td>2</td></tr><tr><td>T cell</td><td>Cell Proliferation</td><td>29 ± 15 nM</td><td>25</td></tr><tr><td rowspan="2">IL-23</td><td>T cell</td><td>STAT3 Phosphorylation</td><td>20 nM</td><td>2</td></tr><tr><td>T cell</td><td>IL-17 Production</td><td>57 nM</td><td>2</td></tr><tr><td rowspan="2">IL-12</td><td>T cell</td><td>IL-22 Production</td><td>41 nM</td><td>2</td></tr><tr><td>T cell</td><td>STAT3 Phosphorylation</td><td>60 nM</td><td>2</td></tr><tr><td rowspan="2">IL-6</td><td>T cell</td><td>Interferon-γ Production</td><td>5.8 ± 1.2 μM</td><td>4</td></tr><tr><td>PBMC</td><td>STAT3 Phosphorylation</td><td>44 nM</td><td>2</td></tr><tr><td>PBMC</td><td>MCP-1 Production</td><td>40 ± 8 nM</td><td>15</td><td></td></tr></table>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Cytokine                                                   | Cell type                            | Measured Parameter                        | IC <sub>50</sub> for LY3009104 (mean ± standard deviation) | Number of Tests | IL-2      | T cell       | PAK2/ STAT3/STAT5 Phosphorylation | ~3-30 nM  | 2  | T cell                      | Cell Proliferation | 29 ± 15 nM | 25        | IL-23                         | T cell    | STAT3 Phosphorylation | 20 nM     | 2         | T cell    | IL-17 Production | 57 nM     | 2    | IL-12  | T cell | IL-22 Production | 41 nM | 2 | T cell | STAT3 Phosphorylation | 60 nM | 2 | IL-6 | T cell | Interferon-γ Production | 5.8 ± 1.2 μM | 4   | PBMC | STAT3 Phosphorylation | 44 nM | 2  | PBMC  | MCP-1 Production | 40 ± 8 nM | 15 |     |       |        |     |  |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |    |       |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |     |  |    |      |     |  |     |  |     |  |      |        |     |  |    |    |     |  |     |  |    |    |       |        |    |    |    |    |    |    |    |    |     |      |                  |        |    |    |     |  |     |  |     |  |    |       |                  |        |     |  |     |  |     |  |     |  |   |   |                  |        |     |     |    |     |     |    |     |       |     |     |                  |        |    |     |    |     |    |    |    |    |    |     |                  |        |    |    |    |     |    |     |     |  |    |     |       |        |     |  |     |  |     |  |     |  |    |       |          |       |         |  |              |  |              |  |          |  |           |  |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |      |        |    |     |     |  |     |  |     |  |     |        |      |        |     |  |    |      |    |     |    |       |     |  |        |        |     |  |     |  |     |  |     |  |     |       |
| Cytokine                                                    | Cell type                            | Measured Parameter                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | IC <sub>50</sub> for LY3009104 (mean ± standard deviation) | Number of Tests                      |                                           |                                                            |                 |           |              |                                   |           |    |                             |                    |            |           |                               |           |                       |           |           |           |                  |           |      |        |        |                  |       |   |        |                       |       |   |      |        |                         |              |     |      |                       |       |    |       |                  |           |    |     |       |        |     |  |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |    |       |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |     |  |    |      |     |  |     |  |     |  |      |        |     |  |    |    |     |  |     |  |    |    |       |        |    |    |    |    |    |    |    |    |     |      |                  |        |    |    |     |  |     |  |     |  |    |       |                  |        |     |  |     |  |     |  |     |  |   |   |                  |        |     |     |    |     |     |    |     |       |     |     |                  |        |    |     |    |     |    |    |    |    |    |     |                  |        |    |    |    |     |    |     |     |  |    |     |       |        |     |  |     |  |     |  |     |  |    |       |          |       |         |  |              |  |              |  |          |  |           |  |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |      |        |    |     |     |  |     |  |     |  |     |        |      |        |     |  |    |      |    |     |    |       |     |  |        |        |     |  |     |  |     |  |     |  |     |       |
| IL-2                                                        | T cell                               | PAK2/ STAT3/STAT5 Phosphorylation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ~3-30 nM                                                   | 2                                    |                                           |                                                            |                 |           |              |                                   |           |    |                             |                    |            |           |                               |           |                       |           |           |           |                  |           |      |        |        |                  |       |   |        |                       |       |   |      |        |                         |              |     |      |                       |       |    |       |                  |           |    |     |       |        |     |  |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |    |       |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |     |  |    |      |     |  |     |  |     |  |      |        |     |  |    |    |     |  |     |  |    |    |       |        |    |    |    |    |    |    |    |    |     |      |                  |        |    |    |     |  |     |  |     |  |    |       |                  |        |     |  |     |  |     |  |     |  |   |   |                  |        |     |     |    |     |     |    |     |       |     |     |                  |        |    |     |    |     |    |    |    |    |    |     |                  |        |    |    |    |     |    |     |     |  |    |     |       |        |     |  |     |  |     |  |     |  |    |       |          |       |         |  |              |  |              |  |          |  |           |  |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |      |        |    |     |     |  |     |  |     |  |     |        |      |        |     |  |    |      |    |     |    |       |     |  |        |        |     |  |     |  |     |  |     |  |     |       |
|                                                             | T cell                               | Cell Proliferation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 29 ± 15 nM                                                 | 25                                   |                                           |                                                            |                 |           |              |                                   |           |    |                             |                    |            |           |                               |           |                       |           |           |           |                  |           |      |        |        |                  |       |   |        |                       |       |   |      |        |                         |              |     |      |                       |       |    |       |                  |           |    |     |       |        |     |  |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |    |       |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |     |  |    |      |     |  |     |  |     |  |      |        |     |  |    |    |     |  |     |  |    |    |       |        |    |    |    |    |    |    |    |    |     |      |                  |        |    |    |     |  |     |  |     |  |    |       |                  |        |     |  |     |  |     |  |     |  |   |   |                  |        |     |     |    |     |     |    |     |       |     |     |                  |        |    |     |    |     |    |    |    |    |    |     |                  |        |    |    |    |     |    |     |     |  |    |     |       |        |     |  |     |  |     |  |     |  |    |       |          |       |         |  |              |  |              |  |          |  |           |  |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |      |        |    |     |     |  |     |  |     |  |     |        |      |        |     |  |    |      |    |     |    |       |     |  |        |        |     |  |     |  |     |  |     |  |     |       |
| IL-23                                                       | T cell                               | STAT3 Phosphorylation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 20 nM                                                      | 2                                    |                                           |                                                            |                 |           |              |                                   |           |    |                             |                    |            |           |                               |           |                       |           |           |           |                  |           |      |        |        |                  |       |   |        |                       |       |   |      |        |                         |              |     |      |                       |       |    |       |                  |           |    |     |       |        |     |  |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |    |       |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |     |  |    |      |     |  |     |  |     |  |      |        |     |  |    |    |     |  |     |  |    |    |       |        |    |    |    |    |    |    |    |    |     |      |                  |        |    |    |     |  |     |  |     |  |    |       |                  |        |     |  |     |  |     |  |     |  |   |   |                  |        |     |     |    |     |     |    |     |       |     |     |                  |        |    |     |    |     |    |    |    |    |    |     |                  |        |    |    |    |     |    |     |     |  |    |     |       |        |     |  |     |  |     |  |     |  |    |       |          |       |         |  |              |  |              |  |          |  |           |  |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |      |        |    |     |     |  |     |  |     |  |     |        |      |        |     |  |    |      |    |     |    |       |     |  |        |        |     |  |     |  |     |  |     |  |     |       |
|                                                             | T cell                               | IL-17 Production                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 57 nM                                                      | 2                                    |                                           |                                                            |                 |           |              |                                   |           |    |                             |                    |            |           |                               |           |                       |           |           |           |                  |           |      |        |        |                  |       |   |        |                       |       |   |      |        |                         |              |     |      |                       |       |    |       |                  |           |    |     |       |        |     |  |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |    |       |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |     |  |    |      |     |  |     |  |     |  |      |        |     |  |    |    |     |  |     |  |    |    |       |        |    |    |    |    |    |    |    |    |     |      |                  |        |    |    |     |  |     |  |     |  |    |       |                  |        |     |  |     |  |     |  |     |  |   |   |                  |        |     |     |    |     |     |    |     |       |     |     |                  |        |    |     |    |     |    |    |    |    |    |     |                  |        |    |    |    |     |    |     |     |  |    |     |       |        |     |  |     |  |     |  |     |  |    |       |          |       |         |  |              |  |              |  |          |  |           |  |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |      |        |    |     |     |  |     |  |     |  |     |        |      |        |     |  |    |      |    |     |    |       |     |  |        |        |     |  |     |  |     |  |     |  |     |       |
| IL-12                                                       | T cell                               | IL-22 Production                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 41 nM                                                      | 2                                    |                                           |                                                            |                 |           |              |                                   |           |    |                             |                    |            |           |                               |           |                       |           |           |           |                  |           |      |        |        |                  |       |   |        |                       |       |   |      |        |                         |              |     |      |                       |       |    |       |                  |           |    |     |       |        |     |  |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |    |       |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |     |  |    |      |     |  |     |  |     |  |      |        |     |  |    |    |     |  |     |  |    |    |       |        |    |    |    |    |    |    |    |    |     |      |                  |        |    |    |     |  |     |  |     |  |    |       |                  |        |     |  |     |  |     |  |     |  |   |   |                  |        |     |     |    |     |     |    |     |       |     |     |                  |        |    |     |    |     |    |    |    |    |    |     |                  |        |    |    |    |     |    |     |     |  |    |     |       |        |     |  |     |  |     |  |     |  |    |       |          |       |         |  |              |  |              |  |          |  |           |  |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |      |        |    |     |     |  |     |  |     |  |     |        |      |        |     |  |    |      |    |     |    |       |     |  |        |        |     |  |     |  |     |  |     |  |     |       |
|                                                             | T cell                               | STAT3 Phosphorylation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 60 nM                                                      | 2                                    |                                           |                                                            |                 |           |              |                                   |           |    |                             |                    |            |           |                               |           |                       |           |           |           |                  |           |      |        |        |                  |       |   |        |                       |       |   |      |        |                         |              |     |      |                       |       |    |       |                  |           |    |     |       |        |     |  |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |    |       |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |     |  |    |      |     |  |     |  |     |  |      |        |     |  |    |    |     |  |     |  |    |    |       |        |    |    |    |    |    |    |    |    |     |      |                  |        |    |    |     |  |     |  |     |  |    |       |                  |        |     |  |     |  |     |  |     |  |   |   |                  |        |     |     |    |     |     |    |     |       |     |     |                  |        |    |     |    |     |    |    |    |    |    |     |                  |        |    |    |    |     |    |     |     |  |    |     |       |        |     |  |     |  |     |  |     |  |    |       |          |       |         |  |              |  |              |  |          |  |           |  |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |      |        |    |     |     |  |     |  |     |  |     |        |      |        |     |  |    |      |    |     |    |       |     |  |        |        |     |  |     |  |     |  |     |  |     |       |
| IL-6                                                        | T cell                               | Interferon-γ Production                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 5.8 ± 1.2 μM                                               | 4                                    |                                           |                                                            |                 |           |              |                                   |           |    |                             |                    |            |           |                               |           |                       |           |           |           |                  |           |      |        |        |                  |       |   |        |                       |       |   |      |        |                         |              |     |      |                       |       |    |       |                  |           |    |     |       |        |     |  |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |    |       |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |     |  |    |      |     |  |     |  |     |  |      |        |     |  |    |    |     |  |     |  |    |    |       |        |    |    |    |    |    |    |    |    |     |      |                  |        |    |    |     |  |     |  |     |  |    |       |                  |        |     |  |     |  |     |  |     |  |   |   |                  |        |     |     |    |     |     |    |     |       |     |     |                  |        |    |     |    |     |    |    |    |    |    |     |                  |        |    |    |    |     |    |     |     |  |    |     |       |        |     |  |     |  |     |  |     |  |    |       |          |       |         |  |              |  |              |  |          |  |           |  |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |      |        |    |     |     |  |     |  |     |  |     |        |      |        |     |  |    |      |    |     |    |       |     |  |        |        |     |  |     |  |     |  |     |  |     |       |
|                                                             | PBMC                                 | STAT3 Phosphorylation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 44 nM                                                      | 2                                    |                                           |                                                            |                 |           |              |                                   |           |    |                             |                    |            |           |                               |           |                       |           |           |           |                  |           |      |        |        |                  |       |   |        |                       |       |   |      |        |                         |              |     |      |                       |       |    |       |                  |           |    |     |       |        |     |  |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |    |       |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |     |  |    |      |     |  |     |  |     |  |      |        |     |  |    |    |     |  |     |  |    |    |       |        |    |    |    |    |    |    |    |    |     |      |                  |        |    |    |     |  |     |  |     |  |    |       |                  |        |     |  |     |  |     |  |     |  |   |   |                  |        |     |     |    |     |     |    |     |       |     |     |                  |        |    |     |    |     |    |    |    |    |    |     |                  |        |    |    |    |     |    |     |     |  |    |     |       |        |     |  |     |  |     |  |     |  |    |       |          |       |         |  |              |  |              |  |          |  |           |  |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |      |        |    |     |     |  |     |  |     |  |     |        |      |        |     |  |    |      |    |     |    |       |     |  |        |        |     |  |     |  |     |  |     |  |     |       |
| PBMC                                                        | MCP-1 Production                     | 40 ± 8 nM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 15                                                         |                                      |                                           |                                                            |                 |           |              |                                   |           |    |                             |                    |            |           |                               |           |                       |           |           |           |                  |           |      |        |        |                  |       |   |        |                       |       |   |      |        |                         |              |     |      |                       |       |    |       |                  |           |    |     |       |        |     |  |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |    |       |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |     |  |    |      |     |  |     |  |     |  |      |        |     |  |    |    |     |  |     |  |    |    |       |        |    |    |    |    |    |    |    |    |     |      |                  |        |    |    |     |  |     |  |     |  |    |       |                  |        |     |  |     |  |     |  |     |  |   |   |                  |        |     |     |    |     |     |    |     |       |     |     |                  |        |    |     |    |     |    |    |    |    |    |     |                  |        |    |    |    |     |    |     |     |  |    |     |       |        |     |  |     |  |     |  |     |  |    |       |          |       |         |  |              |  |              |  |          |  |           |  |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |      |        |    |     |     |  |     |  |     |  |     |        |      |        |     |  |    |      |    |     |    |       |     |  |        |        |     |  |     |  |     |  |     |  |     |       |
| (lob 12)<br>다양한 종의 전혈에 IL-6를 첨가한 후 STAT3인산화에 미치는 영향         | in vitro<br>인간, 개, 랫드 전혈             | <table><tr><th>Species</th><th>LY3009104 Free Fraction in Serum (%)</th><th>LY3009104 IC<sub>50</sub> Mean ± SD (nM)</th><th>Number of Experiments</th></tr><tr><td>Human</td><td>50</td><td>104 ± 14</td><td>5</td></tr><tr><td>Dog</td><td>61</td><td>49 (40 and 58)<sup>a</sup></td><td>2</td></tr><tr><td>Rat</td><td>47</td><td>128 (204 and 51)<sup>a</sup></td><td>2</td></tr></table>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Species                                                    | LY3009104 Free Fraction in Serum (%) | LY3009104 IC <sub>50</sub> Mean ± SD (nM) | Number of Experiments                                      | Human           | 50        | 104 ± 14     | 5                                 | Dog       | 61 | 49 (40 and 58) <sup>a</sup> | 2                  | Rat        | 47        | 128 (204 and 51) <sup>a</sup> | 2         |                       |           |           |           |                  |           |      |        |        |                  |       |   |        |                       |       |   |      |        |                         |              |     |      |                       |       |    |       |                  |           |    |     |       |        |     |  |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |    |       |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |     |  |    |      |     |  |     |  |     |  |      |        |     |  |    |    |     |  |     |  |    |    |       |        |    |    |    |    |    |    |    |    |     |      |                  |        |    |    |     |  |     |  |     |  |    |       |                  |        |     |  |     |  |     |  |     |  |   |   |                  |        |     |     |    |     |     |    |     |       |     |     |                  |        |    |     |    |     |    |    |    |    |    |     |                  |        |    |    |    |     |    |     |     |  |    |     |       |        |     |  |     |  |     |  |     |  |    |       |          |       |         |  |              |  |              |  |          |  |           |  |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |      |        |    |     |     |  |     |  |     |  |     |        |      |        |     |  |    |      |    |     |    |       |     |  |        |        |     |  |     |  |     |  |     |  |     |       |
| Species                                                     | LY3009104 Free Fraction in Serum (%) | LY3009104 IC <sub>50</sub> Mean ± SD (nM)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Number of Experiments                                      |                                      |                                           |                                                            |                 |           |              |                                   |           |    |                             |                    |            |           |                               |           |                       |           |           |           |                  |           |      |        |        |                  |       |   |        |                       |       |   |      |        |                         |              |     |      |                       |       |    |       |                  |           |    |     |       |        |     |  |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |    |       |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |     |  |    |      |     |  |     |  |     |  |      |        |     |  |    |    |     |  |     |  |    |    |       |        |    |    |    |    |    |    |    |    |     |      |                  |        |    |    |     |  |     |  |     |  |    |       |                  |        |     |  |     |  |     |  |     |  |   |   |                  |        |     |     |    |     |     |    |     |       |     |     |                  |        |    |     |    |     |    |    |    |    |    |     |                  |        |    |    |    |     |    |     |     |  |    |     |       |        |     |  |     |  |     |  |     |  |    |       |          |       |         |  |              |  |              |  |          |  |           |  |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |      |        |    |     |     |  |     |  |     |  |     |        |      |        |     |  |    |      |    |     |    |       |     |  |        |        |     |  |     |  |     |  |     |  |     |       |
| Human                                                       | 50                                   | 104 ± 14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 5                                                          |                                      |                                           |                                                            |                 |           |              |                                   |           |    |                             |                    |            |           |                               |           |                       |           |           |           |                  |           |      |        |        |                  |       |   |        |                       |       |   |      |        |                         |              |     |      |                       |       |    |       |                  |           |    |     |       |        |     |  |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |    |       |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |     |  |    |      |     |  |     |  |     |  |      |        |     |  |    |    |     |  |     |  |    |    |       |        |    |    |    |    |    |    |    |    |     |      |                  |        |    |    |     |  |     |  |     |  |    |       |                  |        |     |  |     |  |     |  |     |  |   |   |                  |        |     |     |    |     |     |    |     |       |     |     |                  |        |    |     |    |     |    |    |    |    |    |     |                  |        |    |    |    |     |    |     |     |  |    |     |       |        |     |  |     |  |     |  |     |  |    |       |          |       |         |  |              |  |              |  |          |  |           |  |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |      |        |    |     |     |  |     |  |     |  |     |        |      |        |     |  |    |      |    |     |    |       |     |  |        |        |     |  |     |  |     |  |     |  |     |       |
| Dog                                                         | 61                                   | 49 (40 and 58) <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 2                                                          |                                      |                                           |                                                            |                 |           |              |                                   |           |    |                             |                    |            |           |                               |           |                       |           |           |           |                  |           |      |        |        |                  |       |   |        |                       |       |   |      |        |                         |              |     |      |                       |       |    |       |                  |           |    |     |       |        |     |  |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |    |       |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |     |  |    |      |     |  |     |  |     |  |      |        |     |  |    |    |     |  |     |  |    |    |       |        |    |    |    |    |    |    |    |    |     |      |                  |        |    |    |     |  |     |  |     |  |    |       |                  |        |     |  |     |  |     |  |     |  |   |   |                  |        |     |     |    |     |     |    |     |       |     |     |                  |        |    |     |    |     |    |    |    |    |    |     |                  |        |    |    |    |     |    |     |     |  |    |     |       |        |     |  |     |  |     |  |     |  |    |       |          |       |         |  |              |  |              |  |          |  |           |  |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |      |        |    |     |     |  |     |  |     |  |     |        |      |        |     |  |    |      |    |     |    |       |     |  |        |        |     |  |     |  |     |  |     |  |     |       |
| Rat                                                         | 47                                   | 128 (204 and 51) <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 2                                                          |                                      |                                           |                                                            |                 |           |              |                                   |           |    |                             |                    |            |           |                               |           |                       |           |           |           |                  |           |      |        |        |                  |       |   |        |                       |       |   |      |        |                         |              |     |      |                       |       |    |       |                  |           |    |     |       |        |     |  |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |    |       |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |     |  |    |      |     |  |     |  |     |  |      |        |     |  |    |    |     |  |     |  |    |    |       |        |    |    |    |    |    |    |    |    |     |      |                  |        |    |    |     |  |     |  |     |  |    |       |                  |        |     |  |     |  |     |  |     |  |   |   |                  |        |     |     |    |     |     |    |     |       |     |     |                  |        |    |     |    |     |    |    |    |    |    |     |                  |        |    |    |    |     |    |     |     |  |    |     |       |        |     |  |     |  |     |  |     |  |    |       |          |       |         |  |              |  |              |  |          |  |           |  |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |      |        |    |     |     |  |     |  |     |  |     |        |      |        |     |  |    |      |    |     |    |       |     |  |        |        |     |  |     |  |     |  |     |  |     |       |
| (lob 15)<br>사이토카인으로 자극된 인간 PBMC에서 바리시티닙과 토파시티닙 IC50비교       | in vitro                             | <table><tr><th rowspan="2">Cytokine</th><th rowspan="2">pSTAT</th><th colspan="2">B cells</th><th colspan="2">CD4+ T cells</th><th colspan="2">CD8+ T cells</th><th colspan="2">NK cells</th><th colspan="2">Monocytes</th></tr><tr><th>Bari (nM)</th><th>Tofa (nM)</th><th>Bari (nM)</th><th>Tofa (nM)</th><th>Bari (nM)</th><th>Tofa (nM)</th><th>Bari (nM)</th><th>Tofa (nM)</th><th>Bari (nM)</th><th>Tofa (nM)</th></tr><tr><td>IL-4</td><td>pSTAT5</td><td>27</td><td>11</td><td colspan="2">NDS</td><td colspan="2">NDS</td><td colspan="2">NDS</td><td colspan="2">NDS</td></tr><tr><td>IL-4</td><td>pSTAT6</td><td>135</td><td>61**</td><td>50</td><td>18***</td><td>27</td><td>10***</td><td>17</td><td>6***</td><td>50</td><td>39*</td></tr><tr><td>IL-15</td><td>pSTAT5</td><td colspan="2">NDS</td><td>37</td><td>14***</td><td>64</td><td>24***</td><td>73</td><td>24***</td><td colspan="2">NDS</td></tr><tr><td>IL-21</td><td>pSTAT3</td><td>86</td><td>28***</td><td>63</td><td>22***</td><td>65</td><td>22***</td><td>61</td><td>21***</td><td colspan="2">NDS</td></tr><tr><td>IL-21</td><td>pSTAT5</td><td colspan="2">NDS</td><td>20</td><td>7***</td><td colspan="2">NDS</td><td colspan="2">NDS</td><td colspan="2">NDS</td></tr><tr><td>IL-6</td><td>pSTAT3</td><td colspan="2">NDS</td><td>44</td><td>41</td><td colspan="2">NDS</td><td colspan="2">NDS</td><td>51</td><td>42</td></tr><tr><td>IL-10</td><td>pSTAT3</td><td>82</td><td>76</td><td>59</td><td>48</td><td>63</td><td>57</td><td>71</td><td>61</td><td>165</td><td>121*</td></tr><tr><td>IFN<sub>γ</sub></td><td>pSTAT1</td><td>17</td><td>20</td><td colspan="2">NDS</td><td colspan="2">NDS</td><td colspan="2">NDS</td><td>46</td><td>54***</td></tr><tr><td>IFN<sub>γ</sub></td><td>pSTAT5</td><td colspan="2">NDS</td><td colspan="2">NDS</td><td colspan="2">NDS</td><td colspan="2">NDS</td><td>6</td><td>7</td></tr><tr><td>IFN<sub>α</sub></td><td>pSTAT1</td><td>246</td><td>195</td><td>77</td><td>59*</td><td>117</td><td>91</td><td>137</td><td>110**</td><td>139</td><td>99*</td></tr><tr><td>IFN<sub>α</sub></td><td>pSTAT3</td><td>27</td><td>19*</td><td>25</td><td>19*</td><td>26</td><td>20</td><td>25</td><td>18</td><td>17</td><td>12*</td></tr><tr><td>IFN<sub>α</sub></td><td>pSTAT5</td><td>25</td><td>18</td><td>21</td><td>15*</td><td>26</td><td>18*</td><td colspan="2">NDS</td><td>13</td><td>9**</td></tr><tr><td>G-CSF</td><td>pSTAT3</td><td colspan="2">NDS</td><td colspan="2">NDS</td><td colspan="2">NDS</td><td colspan="2">NDS</td><td>69</td><td>103**</td></tr></table><br><table><tr><th rowspan="2">Cytokine</th><th rowspan="2">pSTAT</th><th colspan="2">B cells</th><th colspan="2">CD4+ T cells</th><th colspan="2">CD8+ T cells</th><th colspan="2">NK cells</th><th colspan="2">Monocytes</th></tr><tr><th>Bari (nM)</th><th>Tofa (nM)</th><th>Bari (nM)</th><th>Tofa (nM)</th><th>Bari (nM)</th><th>Tofa (nM)</th><th>Bari (nM)</th><th>Tofa (nM)</th><th>Bari (nM)</th><th>Tofa (nM)</th></tr><tr><td>IL-3</td><td>pSTAT5</td><td>79</td><td>160</td><td colspan="2">NDS</td><td colspan="2">NDS</td><td colspan="2">NDS</td><td>154</td><td>221***</td></tr><tr><td>IL-2</td><td>pSTAT5</td><td colspan="2">NDS</td><td>23</td><td>9***</td><td>24</td><td>9**</td><td>43</td><td>15***</td><td colspan="2">NDS</td></tr><tr><td>GM-CSF</td><td>pSTAT5</td><td colspan="2">NDS</td><td colspan="2">NDS</td><td colspan="2">NDS</td><td colspan="2">NDS</td><td>116</td><td>163**</td></tr></table> | Cytokine                                                   | pSTAT                                | B cells                                   |                                                            | CD4+ T cells    |           | CD8+ T cells |                                   | NK cells  |    | Monocytes                   |                    | Bari (nM)  | Tofa (nM) | Bari (nM)                     | Tofa (nM) | Bari (nM)             | Tofa (nM) | Bari (nM) | Tofa (nM) | Bari (nM)        | Tofa (nM) | IL-4 | pSTAT5 | 27     | 11               | NDS   |   | NDS    |                       | NDS   |   | NDS  |        | IL-4                    | pSTAT6       | 135 | 61** | 50                    | 18*** | 27 | 10*** | 17               | 6***      | 50 | 39* | IL-15 | pSTAT5 | NDS |  | 37 | 14*** | 64 | 24*** | 73 | 24*** | NDS |  | IL-21 | pSTAT3 | 86 | 28*** | 63 | 22*** | 65 | 22*** | 61 | 21*** | NDS |  | IL-21 | pSTAT5 | NDS |  | 20 | 7*** | NDS |  | NDS |  | NDS |  | IL-6 | pSTAT3 | NDS |  | 44 | 41 | NDS |  | NDS |  | 51 | 42 | IL-10 | pSTAT3 | 82 | 76 | 59 | 48 | 63 | 57 | 71 | 61 | 165 | 121* | IFN <sub>γ</sub> | pSTAT1 | 17 | 20 | NDS |  | NDS |  | NDS |  | 46 | 54*** | IFN <sub>γ</sub> | pSTAT5 | NDS |  | NDS |  | NDS |  | NDS |  | 6 | 7 | IFN <sub>α</sub> | pSTAT1 | 246 | 195 | 77 | 59* | 117 | 91 | 137 | 110** | 139 | 99* | IFN <sub>α</sub> | pSTAT3 | 27 | 19* | 25 | 19* | 26 | 20 | 25 | 18 | 17 | 12* | IFN <sub>α</sub> | pSTAT5 | 25 | 18 | 21 | 15* | 26 | 18* | NDS |  | 13 | 9** | G-CSF | pSTAT3 | NDS |  | NDS |  | NDS |  | NDS |  | 69 | 103** | Cytokine | pSTAT | B cells |  | CD4+ T cells |  | CD8+ T cells |  | NK cells |  | Monocytes |  | Bari (nM) | Tofa (nM) | Bari (nM) | Tofa (nM) | Bari (nM) | Tofa (nM) | Bari (nM) | Tofa (nM) | Bari (nM) | Tofa (nM) | IL-3 | pSTAT5 | 79 | 160 | NDS |  | NDS |  | NDS |  | 154 | 221*** | IL-2 | pSTAT5 | NDS |  | 23 | 9*** | 24 | 9** | 43 | 15*** | NDS |  | GM-CSF | pSTAT5 | NDS |  | NDS |  | NDS |  | NDS |  | 116 | 163** |
| Cytokine                                                    | pSTAT                                | B cells                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                            |                                      | CD4+ T cells                              |                                                            | CD8+ T cells    |           | NK cells     |                                   | Monocytes |    |                             |                    |            |           |                               |           |                       |           |           |           |                  |           |      |        |        |                  |       |   |        |                       |       |   |      |        |                         |              |     |      |                       |       |    |       |                  |           |    |     |       |        |     |  |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |    |       |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |     |  |    |      |     |  |     |  |     |  |      |        |     |  |    |    |     |  |     |  |    |    |       |        |    |    |    |    |    |    |    |    |     |      |                  |        |    |    |     |  |     |  |     |  |    |       |                  |        |     |  |     |  |     |  |     |  |   |   |                  |        |     |     |    |     |     |    |     |       |     |     |                  |        |    |     |    |     |    |    |    |    |    |     |                  |        |    |    |    |     |    |     |     |  |    |     |       |        |     |  |     |  |     |  |     |  |    |       |          |       |         |  |              |  |              |  |          |  |           |  |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |      |        |    |     |     |  |     |  |     |  |     |        |      |        |     |  |    |      |    |     |    |       |     |  |        |        |     |  |     |  |     |  |     |  |     |       |
|                                                             |                                      | Bari (nM)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Tofa (nM)                                                  | Bari (nM)                            | Tofa (nM)                                 | Bari (nM)                                                  | Tofa (nM)       | Bari (nM) | Tofa (nM)    | Bari (nM)                         | Tofa (nM) |    |                             |                    |            |           |                               |           |                       |           |           |           |                  |           |      |        |        |                  |       |   |        |                       |       |   |      |        |                         |              |     |      |                       |       |    |       |                  |           |    |     |       |        |     |  |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |    |       |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |     |  |    |      |     |  |     |  |     |  |      |        |     |  |    |    |     |  |     |  |    |    |       |        |    |    |    |    |    |    |    |    |     |      |                  |        |    |    |     |  |     |  |     |  |    |       |                  |        |     |  |     |  |     |  |     |  |   |   |                  |        |     |     |    |     |     |    |     |       |     |     |                  |        |    |     |    |     |    |    |    |    |    |     |                  |        |    |    |    |     |    |     |     |  |    |     |       |        |     |  |     |  |     |  |     |  |    |       |          |       |         |  |              |  |              |  |          |  |           |  |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |      |        |    |     |     |  |     |  |     |  |     |        |      |        |     |  |    |      |    |     |    |       |     |  |        |        |     |  |     |  |     |  |     |  |     |       |
| IL-4                                                        | pSTAT5                               | 27                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 11                                                         | NDS                                  |                                           | NDS                                                        |                 | NDS       |              | NDS                               |           |    |                             |                    |            |           |                               |           |                       |           |           |           |                  |           |      |        |        |                  |       |   |        |                       |       |   |      |        |                         |              |     |      |                       |       |    |       |                  |           |    |     |       |        |     |  |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |    |       |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |     |  |    |      |     |  |     |  |     |  |      |        |     |  |    |    |     |  |     |  |    |    |       |        |    |    |    |    |    |    |    |    |     |      |                  |        |    |    |     |  |     |  |     |  |    |       |                  |        |     |  |     |  |     |  |     |  |   |   |                  |        |     |     |    |     |     |    |     |       |     |     |                  |        |    |     |    |     |    |    |    |    |    |     |                  |        |    |    |    |     |    |     |     |  |    |     |       |        |     |  |     |  |     |  |     |  |    |       |          |       |         |  |              |  |              |  |          |  |           |  |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |      |        |    |     |     |  |     |  |     |  |     |        |      |        |     |  |    |      |    |     |    |       |     |  |        |        |     |  |     |  |     |  |     |  |     |       |
| IL-4                                                        | pSTAT6                               | 135                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 61**                                                       | 50                                   | 18***                                     | 27                                                         | 10***           | 17        | 6***         | 50                                | 39*       |    |                             |                    |            |           |                               |           |                       |           |           |           |                  |           |      |        |        |                  |       |   |        |                       |       |   |      |        |                         |              |     |      |                       |       |    |       |                  |           |    |     |       |        |     |  |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |    |       |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |     |  |    |      |     |  |     |  |     |  |      |        |     |  |    |    |     |  |     |  |    |    |       |        |    |    |    |    |    |    |    |    |     |      |                  |        |    |    |     |  |     |  |     |  |    |       |                  |        |     |  |     |  |     |  |     |  |   |   |                  |        |     |     |    |     |     |    |     |       |     |     |                  |        |    |     |    |     |    |    |    |    |    |     |                  |        |    |    |    |     |    |     |     |  |    |     |       |        |     |  |     |  |     |  |     |  |    |       |          |       |         |  |              |  |              |  |          |  |           |  |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |      |        |    |     |     |  |     |  |     |  |     |        |      |        |     |  |    |      |    |     |    |       |     |  |        |        |     |  |     |  |     |  |     |  |     |       |
| IL-15                                                       | pSTAT5                               | NDS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                            | 37                                   | 14***                                     | 64                                                         | 24***           | 73        | 24***        | NDS                               |           |    |                             |                    |            |           |                               |           |                       |           |           |           |                  |           |      |        |        |                  |       |   |        |                       |       |   |      |        |                         |              |     |      |                       |       |    |       |                  |           |    |     |       |        |     |  |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |    |       |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |     |  |    |      |     |  |     |  |     |  |      |        |     |  |    |    |     |  |     |  |    |    |       |        |    |    |    |    |    |    |    |    |     |      |                  |        |    |    |     |  |     |  |     |  |    |       |                  |        |     |  |     |  |     |  |     |  |   |   |                  |        |     |     |    |     |     |    |     |       |     |     |                  |        |    |     |    |     |    |    |    |    |    |     |                  |        |    |    |    |     |    |     |     |  |    |     |       |        |     |  |     |  |     |  |     |  |    |       |          |       |         |  |              |  |              |  |          |  |           |  |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |      |        |    |     |     |  |     |  |     |  |     |        |      |        |     |  |    |      |    |     |    |       |     |  |        |        |     |  |     |  |     |  |     |  |     |       |
| IL-21                                                       | pSTAT3                               | 86                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 28***                                                      | 63                                   | 22***                                     | 65                                                         | 22***           | 61        | 21***        | NDS                               |           |    |                             |                    |            |           |                               |           |                       |           |           |           |                  |           |      |        |        |                  |       |   |        |                       |       |   |      |        |                         |              |     |      |                       |       |    |       |                  |           |    |     |       |        |     |  |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |    |       |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |     |  |    |      |     |  |     |  |     |  |      |        |     |  |    |    |     |  |     |  |    |    |       |        |    |    |    |    |    |    |    |    |     |      |                  |        |    |    |     |  |     |  |     |  |    |       |                  |        |     |  |     |  |     |  |     |  |   |   |                  |        |     |     |    |     |     |    |     |       |     |     |                  |        |    |     |    |     |    |    |    |    |    |     |                  |        |    |    |    |     |    |     |     |  |    |     |       |        |     |  |     |  |     |  |     |  |    |       |          |       |         |  |              |  |              |  |          |  |           |  |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |      |        |    |     |     |  |     |  |     |  |     |        |      |        |     |  |    |      |    |     |    |       |     |  |        |        |     |  |     |  |     |  |     |  |     |       |
| IL-21                                                       | pSTAT5                               | NDS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                            | 20                                   | 7***                                      | NDS                                                        |                 | NDS       |              | NDS                               |           |    |                             |                    |            |           |                               |           |                       |           |           |           |                  |           |      |        |        |                  |       |   |        |                       |       |   |      |        |                         |              |     |      |                       |       |    |       |                  |           |    |     |       |        |     |  |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |    |       |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |     |  |    |      |     |  |     |  |     |  |      |        |     |  |    |    |     |  |     |  |    |    |       |        |    |    |    |    |    |    |    |    |     |      |                  |        |    |    |     |  |     |  |     |  |    |       |                  |        |     |  |     |  |     |  |     |  |   |   |                  |        |     |     |    |     |     |    |     |       |     |     |                  |        |    |     |    |     |    |    |    |    |    |     |                  |        |    |    |    |     |    |     |     |  |    |     |       |        |     |  |     |  |     |  |     |  |    |       |          |       |         |  |              |  |              |  |          |  |           |  |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |      |        |    |     |     |  |     |  |     |  |     |        |      |        |     |  |    |      |    |     |    |       |     |  |        |        |     |  |     |  |     |  |     |  |     |       |
| IL-6                                                        | pSTAT3                               | NDS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                            | 44                                   | 41                                        | NDS                                                        |                 | NDS       |              | 51                                | 42        |    |                             |                    |            |           |                               |           |                       |           |           |           |                  |           |      |        |        |                  |       |   |        |                       |       |   |      |        |                         |              |     |      |                       |       |    |       |                  |           |    |     |       |        |     |  |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |    |       |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |     |  |    |      |     |  |     |  |     |  |      |        |     |  |    |    |     |  |     |  |    |    |       |        |    |    |    |    |    |    |    |    |     |      |                  |        |    |    |     |  |     |  |     |  |    |       |                  |        |     |  |     |  |     |  |     |  |   |   |                  |        |     |     |    |     |     |    |     |       |     |     |                  |        |    |     |    |     |    |    |    |    |    |     |                  |        |    |    |    |     |    |     |     |  |    |     |       |        |     |  |     |  |     |  |     |  |    |       |          |       |         |  |              |  |              |  |          |  |           |  |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |      |        |    |     |     |  |     |  |     |  |     |        |      |        |     |  |    |      |    |     |    |       |     |  |        |        |     |  |     |  |     |  |     |  |     |       |
| IL-10                                                       | pSTAT3                               | 82                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 76                                                         | 59                                   | 48                                        | 63                                                         | 57              | 71        | 61           | 165                               | 121*      |    |                             |                    |            |           |                               |           |                       |           |           |           |                  |           |      |        |        |                  |       |   |        |                       |       |   |      |        |                         |              |     |      |                       |       |    |       |                  |           |    |     |       |        |     |  |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |    |       |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |     |  |    |      |     |  |     |  |     |  |      |        |     |  |    |    |     |  |     |  |    |    |       |        |    |    |    |    |    |    |    |    |     |      |                  |        |    |    |     |  |     |  |     |  |    |       |                  |        |     |  |     |  |     |  |     |  |   |   |                  |        |     |     |    |     |     |    |     |       |     |     |                  |        |    |     |    |     |    |    |    |    |    |     |                  |        |    |    |    |     |    |     |     |  |    |     |       |        |     |  |     |  |     |  |     |  |    |       |          |       |         |  |              |  |              |  |          |  |           |  |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |      |        |    |     |     |  |     |  |     |  |     |        |      |        |     |  |    |      |    |     |    |       |     |  |        |        |     |  |     |  |     |  |     |  |     |       |
| IFN <sub>γ</sub>                                            | pSTAT1                               | 17                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 20                                                         | NDS                                  |                                           | NDS                                                        |                 | NDS       |              | 46                                | 54***     |    |                             |                    |            |           |                               |           |                       |           |           |           |                  |           |      |        |        |                  |       |   |        |                       |       |   |      |        |                         |              |     |      |                       |       |    |       |                  |           |    |     |       |        |     |  |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |    |       |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |     |  |    |      |     |  |     |  |     |  |      |        |     |  |    |    |     |  |     |  |    |    |       |        |    |    |    |    |    |    |    |    |     |      |                  |        |    |    |     |  |     |  |     |  |    |       |                  |        |     |  |     |  |     |  |     |  |   |   |                  |        |     |     |    |     |     |    |     |       |     |     |                  |        |    |     |    |     |    |    |    |    |    |     |                  |        |    |    |    |     |    |     |     |  |    |     |       |        |     |  |     |  |     |  |     |  |    |       |          |       |         |  |              |  |              |  |          |  |           |  |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |      |        |    |     |     |  |     |  |     |  |     |        |      |        |     |  |    |      |    |     |    |       |     |  |        |        |     |  |     |  |     |  |     |  |     |       |
| IFN <sub>γ</sub>                                            | pSTAT5                               | NDS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                            | NDS                                  |                                           | NDS                                                        |                 | NDS       |              | 6                                 | 7         |    |                             |                    |            |           |                               |           |                       |           |           |           |                  |           |      |        |        |                  |       |   |        |                       |       |   |      |        |                         |              |     |      |                       |       |    |       |                  |           |    |     |       |        |     |  |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |    |       |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |     |  |    |      |     |  |     |  |     |  |      |        |     |  |    |    |     |  |     |  |    |    |       |        |    |    |    |    |    |    |    |    |     |      |                  |        |    |    |     |  |     |  |     |  |    |       |                  |        |     |  |     |  |     |  |     |  |   |   |                  |        |     |     |    |     |     |    |     |       |     |     |                  |        |    |     |    |     |    |    |    |    |    |     |                  |        |    |    |    |     |    |     |     |  |    |     |       |        |     |  |     |  |     |  |     |  |    |       |          |       |         |  |              |  |              |  |          |  |           |  |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |      |        |    |     |     |  |     |  |     |  |     |        |      |        |     |  |    |      |    |     |    |       |     |  |        |        |     |  |     |  |     |  |     |  |     |       |
| IFN <sub>α</sub>                                            | pSTAT1                               | 246                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 195                                                        | 77                                   | 59*                                       | 117                                                        | 91              | 137       | 110**        | 139                               | 99*       |    |                             |                    |            |           |                               |           |                       |           |           |           |                  |           |      |        |        |                  |       |   |        |                       |       |   |      |        |                         |              |     |      |                       |       |    |       |                  |           |    |     |       |        |     |  |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |    |       |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |     |  |    |      |     |  |     |  |     |  |      |        |     |  |    |    |     |  |     |  |    |    |       |        |    |    |    |    |    |    |    |    |     |      |                  |        |    |    |     |  |     |  |     |  |    |       |                  |        |     |  |     |  |     |  |     |  |   |   |                  |        |     |     |    |     |     |    |     |       |     |     |                  |        |    |     |    |     |    |    |    |    |    |     |                  |        |    |    |    |     |    |     |     |  |    |     |       |        |     |  |     |  |     |  |     |  |    |       |          |       |         |  |              |  |              |  |          |  |           |  |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |      |        |    |     |     |  |     |  |     |  |     |        |      |        |     |  |    |      |    |     |    |       |     |  |        |        |     |  |     |  |     |  |     |  |     |       |
| IFN <sub>α</sub>                                            | pSTAT3                               | 27                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 19*                                                        | 25                                   | 19*                                       | 26                                                         | 20              | 25        | 18           | 17                                | 12*       |    |                             |                    |            |           |                               |           |                       |           |           |           |                  |           |      |        |        |                  |       |   |        |                       |       |   |      |        |                         |              |     |      |                       |       |    |       |                  |           |    |     |       |        |     |  |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |    |       |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |     |  |    |      |     |  |     |  |     |  |      |        |     |  |    |    |     |  |     |  |    |    |       |        |    |    |    |    |    |    |    |    |     |      |                  |        |    |    |     |  |     |  |     |  |    |       |                  |        |     |  |     |  |     |  |     |  |   |   |                  |        |     |     |    |     |     |    |     |       |     |     |                  |        |    |     |    |     |    |    |    |    |    |     |                  |        |    |    |    |     |    |     |     |  |    |     |       |        |     |  |     |  |     |  |     |  |    |       |          |       |         |  |              |  |              |  |          |  |           |  |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |      |        |    |     |     |  |     |  |     |  |     |        |      |        |     |  |    |      |    |     |    |       |     |  |        |        |     |  |     |  |     |  |     |  |     |       |
| IFN <sub>α</sub>                                            | pSTAT5                               | 25                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 18                                                         | 21                                   | 15*                                       | 26                                                         | 18*             | NDS       |              | 13                                | 9**       |    |                             |                    |            |           |                               |           |                       |           |           |           |                  |           |      |        |        |                  |       |   |        |                       |       |   |      |        |                         |              |     |      |                       |       |    |       |                  |           |    |     |       |        |     |  |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |    |       |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |     |  |    |      |     |  |     |  |     |  |      |        |     |  |    |    |     |  |     |  |    |    |       |        |    |    |    |    |    |    |    |    |     |      |                  |        |    |    |     |  |     |  |     |  |    |       |                  |        |     |  |     |  |     |  |     |  |   |   |                  |        |     |     |    |     |     |    |     |       |     |     |                  |        |    |     |    |     |    |    |    |    |    |     |                  |        |    |    |    |     |    |     |     |  |    |     |       |        |     |  |     |  |     |  |     |  |    |       |          |       |         |  |              |  |              |  |          |  |           |  |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |      |        |    |     |     |  |     |  |     |  |     |        |      |        |     |  |    |      |    |     |    |       |     |  |        |        |     |  |     |  |     |  |     |  |     |       |
| G-CSF                                                       | pSTAT3                               | NDS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                            | NDS                                  |                                           | NDS                                                        |                 | NDS       |              | 69                                | 103**     |    |                             |                    |            |           |                               |           |                       |           |           |           |                  |           |      |        |        |                  |       |   |        |                       |       |   |      |        |                         |              |     |      |                       |       |    |       |                  |           |    |     |       |        |     |  |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |    |       |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |     |  |    |      |     |  |     |  |     |  |      |        |     |  |    |    |     |  |     |  |    |    |       |        |    |    |    |    |    |    |    |    |     |      |                  |        |    |    |     |  |     |  |     |  |    |       |                  |        |     |  |     |  |     |  |     |  |   |   |                  |        |     |     |    |     |     |    |     |       |     |     |                  |        |    |     |    |     |    |    |    |    |    |     |                  |        |    |    |    |     |    |     |     |  |    |     |       |        |     |  |     |  |     |  |     |  |    |       |          |       |         |  |              |  |              |  |          |  |           |  |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |      |        |    |     |     |  |     |  |     |  |     |        |      |        |     |  |    |      |    |     |    |       |     |  |        |        |     |  |     |  |     |  |     |  |     |       |
| Cytokine                                                    | pSTAT                                | B cells                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                            | CD4+ T cells                         |                                           | CD8+ T cells                                               |                 | NK cells  |              | Monocytes                         |           |    |                             |                    |            |           |                               |           |                       |           |           |           |                  |           |      |        |        |                  |       |   |        |                       |       |   |      |        |                         |              |     |      |                       |       |    |       |                  |           |    |     |       |        |     |  |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |    |       |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |     |  |    |      |     |  |     |  |     |  |      |        |     |  |    |    |     |  |     |  |    |    |       |        |    |    |    |    |    |    |    |    |     |      |                  |        |    |    |     |  |     |  |     |  |    |       |                  |        |     |  |     |  |     |  |     |  |   |   |                  |        |     |     |    |     |     |    |     |       |     |     |                  |        |    |     |    |     |    |    |    |    |    |     |                  |        |    |    |    |     |    |     |     |  |    |     |       |        |     |  |     |  |     |  |     |  |    |       |          |       |         |  |              |  |              |  |          |  |           |  |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |      |        |    |     |     |  |     |  |     |  |     |        |      |        |     |  |    |      |    |     |    |       |     |  |        |        |     |  |     |  |     |  |     |  |     |       |
|                                                             |                                      | Bari (nM)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Tofa (nM)                                                  | Bari (nM)                            | Tofa (nM)                                 | Bari (nM)                                                  | Tofa (nM)       | Bari (nM) | Tofa (nM)    | Bari (nM)                         | Tofa (nM) |    |                             |                    |            |           |                               |           |                       |           |           |           |                  |           |      |        |        |                  |       |   |        |                       |       |   |      |        |                         |              |     |      |                       |       |    |       |                  |           |    |     |       |        |     |  |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |    |       |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |     |  |    |      |     |  |     |  |     |  |      |        |     |  |    |    |     |  |     |  |    |    |       |        |    |    |    |    |    |    |    |    |     |      |                  |        |    |    |     |  |     |  |     |  |    |       |                  |        |     |  |     |  |     |  |     |  |   |   |                  |        |     |     |    |     |     |    |     |       |     |     |                  |        |    |     |    |     |    |    |    |    |    |     |                  |        |    |    |    |     |    |     |     |  |    |     |       |        |     |  |     |  |     |  |     |  |    |       |          |       |         |  |              |  |              |  |          |  |           |  |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |      |        |    |     |     |  |     |  |     |  |     |        |      |        |     |  |    |      |    |     |    |       |     |  |        |        |     |  |     |  |     |  |     |  |     |       |
| IL-3                                                        | pSTAT5                               | 79                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 160                                                        | NDS                                  |                                           | NDS                                                        |                 | NDS       |              | 154                               | 221***    |    |                             |                    |            |           |                               |           |                       |           |           |           |                  |           |      |        |        |                  |       |   |        |                       |       |   |      |        |                         |              |     |      |                       |       |    |       |                  |           |    |     |       |        |     |  |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |    |       |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |     |  |    |      |     |  |     |  |     |  |      |        |     |  |    |    |     |  |     |  |    |    |       |        |    |    |    |    |    |    |    |    |     |      |                  |        |    |    |     |  |     |  |     |  |    |       |                  |        |     |  |     |  |     |  |     |  |   |   |                  |        |     |     |    |     |     |    |     |       |     |     |                  |        |    |     |    |     |    |    |    |    |    |     |                  |        |    |    |    |     |    |     |     |  |    |     |       |        |     |  |     |  |     |  |     |  |    |       |          |       |         |  |              |  |              |  |          |  |           |  |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |      |        |    |     |     |  |     |  |     |  |     |        |      |        |     |  |    |      |    |     |    |       |     |  |        |        |     |  |     |  |     |  |     |  |     |       |
| IL-2                                                        | pSTAT5                               | NDS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                            | 23                                   | 9***                                      | 24                                                         | 9**             | 43        | 15***        | NDS                               |           |    |                             |                    |            |           |                               |           |                       |           |           |           |                  |           |      |        |        |                  |       |   |        |                       |       |   |      |        |                         |              |     |      |                       |       |    |       |                  |           |    |     |       |        |     |  |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |    |       |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |     |  |    |      |     |  |     |  |     |  |      |        |     |  |    |    |     |  |     |  |    |    |       |        |    |    |    |    |    |    |    |    |     |      |                  |        |    |    |     |  |     |  |     |  |    |       |                  |        |     |  |     |  |     |  |     |  |   |   |                  |        |     |     |    |     |     |    |     |       |     |     |                  |        |    |     |    |     |    |    |    |    |    |     |                  |        |    |    |    |     |    |     |     |  |    |     |       |        |     |  |     |  |     |  |     |  |    |       |          |       |         |  |              |  |              |  |          |  |           |  |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |      |        |    |     |     |  |     |  |     |  |     |        |      |        |     |  |    |      |    |     |    |       |     |  |        |        |     |  |     |  |     |  |     |  |     |       |
| GM-CSF                                                      | pSTAT5                               | NDS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                            | NDS                                  |                                           | NDS                                                        |                 | NDS       |              | 116                               | 163**     |    |                             |                    |            |           |                               |           |                       |           |           |           |                  |           |      |        |        |                  |       |   |        |                       |       |   |      |        |                         |              |     |      |                       |       |    |       |                  |           |    |     |       |        |     |  |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |    |       |    |       |    |       |    |       |     |  |       |        |     |  |    |      |     |  |     |  |     |  |      |        |     |  |    |    |     |  |     |  |    |    |       |        |    |    |    |    |    |    |    |    |     |      |                  |        |    |    |     |  |     |  |     |  |    |       |                  |        |     |  |     |  |     |  |     |  |   |   |                  |        |     |     |    |     |     |    |     |       |     |     |                  |        |    |     |    |     |    |    |    |    |    |     |                  |        |    |    |    |     |    |     |     |  |    |     |       |        |     |  |     |  |     |  |     |  |    |       |          |       |         |  |              |  |              |  |          |  |           |  |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |      |        |    |     |     |  |     |  |     |  |     |        |      |        |     |  |    |      |    |     |    |       |     |  |        |        |     |  |     |  |     |  |     |  |     |       |

PBMC = 말초 혈액 단핵 세포

### 5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

| 시험항목  | 세부항목 | study #   | 종 및 계통 | GLP 여부 | 적용 경로 | 투여량(mg/kg)         | 시험결과                                                                                            |
|-------|------|-----------|--------|--------|-------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 중추신경계 | FOB  | T07-12-07 | 랫드     | O      | PO    | 2, 10, 100 mg/kg단회 | 100 mg/kg: 투여후 60분 압수 모두 경미한 안검 처짐, 동공 반응 부재, 피부 및/또는 점막 홍조, 체온 감소, 및 운동 활성 감소를 비롯한 자율신경 활동의 변화 |

|                                |                             |            |          |           |          |                             | NOAEL: 10 mg/kg<br><br>(TK) dmb-08-64-1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                    |           |      |     |   |         |          |           |      |                       |       |        |      |                      |      |      |        |                            |      |      |     |                      |      |      |      |                                |                       |       |      |      |                      |      |      |      |                             |      |      |     |                      |      |      |      |
|--------------------------------|-----------------------------|------------|----------|-----------|----------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------|------|-----|---|---------|----------|-----------|------|-----------------------|-------|--------|------|----------------------|------|------|--------|----------------------------|------|------|-----|----------------------|------|------|------|--------------------------------|-----------------------|-------|------|------|----------------------|------|------|------|-----------------------------|------|------|-----|----------------------|------|------|------|
|                                |                             |            |          |           |          |                             | <table><tr><th rowspan="2">Gender</th><th rowspan="2">Parameter</th><th colspan="3">Dose</th></tr><tr><th>2 mg/kg</th><th>10 mg/kg</th><th>100 mg/kg</th></tr><tr><td rowspan="4">Male</td><td>C<sub>max</sub> (μM)</td><td>0.342</td><td>1.98</td><td>21.6</td></tr><tr><td>T<sub>max</sub> (h)</td><td>1.00</td><td>1.00</td><td>1.00</td></tr><tr><td>AUC<sub>0-24</sub> (μM*h)</td><td>1.32</td><td>6.32</td><td>132</td></tr><tr><td>t<sub>1/2</sub> (h)</td><td>3.26</td><td>3.05</td><td>3.26</td></tr><tr><td rowspan="4">Female</td><td>C<sub>max</sub> (μM)</td><td>0.363</td><td>2.17</td><td>26.0</td></tr><tr><td>T<sub>max</sub> (h)</td><td>1.00</td><td>1.00</td><td>1.00</td></tr><tr><td>AUC<sub>0-24</sub> (μM *h)</td><td>1.17</td><td>6.56</td><td>161</td></tr><tr><td>t<sub>1/2</sub> (h)</td><td>2.89</td><td>3.19</td><td>3.34</td></tr></table> | Gender             | Parameter | Dose |     |   | 2 mg/kg | 10 mg/kg | 100 mg/kg | Male | C <sub>max</sub> (μM) | 0.342 | 1.98   | 21.6 | T <sub>max</sub> (h) | 1.00 | 1.00 | 1.00   | AUC <sub>0-24</sub> (μM*h) | 1.32 | 6.32 | 132 | t <sub>1/2</sub> (h) | 3.26 | 3.05 | 3.26 | Female                         | C <sub>max</sub> (μM) | 0.363 | 2.17 | 26.0 | T <sub>max</sub> (h) | 1.00 | 1.00 | 1.00 | AUC <sub>0-24</sub> (μM *h) | 1.17 | 6.56 | 161 | t <sub>1/2</sub> (h) | 2.89 | 3.19 | 3.34 |
| Gender                         | Parameter                   | Dose       |          |           |          |                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                    |           |      |     |   |         |          |           |      |                       |       |        |      |                      |      |      |        |                            |      |      |     |                      |      |      |      |                                |                       |       |      |      |                      |      |      |      |                             |      |      |     |                      |      |      |      |
|                                |                             | 2 mg/kg    | 10 mg/kg | 100 mg/kg |          |                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                    |           |      |     |   |         |          |           |      |                       |       |        |      |                      |      |      |        |                            |      |      |     |                      |      |      |      |                                |                       |       |      |      |                      |      |      |      |                             |      |      |     |                      |      |      |      |
| Male                           | C <sub>max</sub> (μM)       | 0.342      | 1.98     | 21.6      |          |                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                    |           |      |     |   |         |          |           |      |                       |       |        |      |                      |      |      |        |                            |      |      |     |                      |      |      |      |                                |                       |       |      |      |                      |      |      |      |                             |      |      |     |                      |      |      |      |
|                                | T <sub>max</sub> (h)        | 1.00       | 1.00     | 1.00      |          |                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                    |           |      |     |   |         |          |           |      |                       |       |        |      |                      |      |      |        |                            |      |      |     |                      |      |      |      |                                |                       |       |      |      |                      |      |      |      |                             |      |      |     |                      |      |      |      |
|                                | AUC <sub>0-24</sub> (μM*h)  | 1.32       | 6.32     | 132       |          |                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                    |           |      |     |   |         |          |           |      |                       |       |        |      |                      |      |      |        |                            |      |      |     |                      |      |      |      |                                |                       |       |      |      |                      |      |      |      |                             |      |      |     |                      |      |      |      |
|                                | t <sub>1/2</sub> (h)        | 3.26       | 3.05     | 3.26      |          |                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                    |           |      |     |   |         |          |           |      |                       |       |        |      |                      |      |      |        |                            |      |      |     |                      |      |      |      |                                |                       |       |      |      |                      |      |      |      |                             |      |      |     |                      |      |      |      |
| Female                         | C <sub>max</sub> (μM)       | 0.363      | 2.17     | 26.0      |          |                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                    |           |      |     |   |         |          |           |      |                       |       |        |      |                      |      |      |        |                            |      |      |     |                      |      |      |      |                                |                       |       |      |      |                      |      |      |      |                             |      |      |     |                      |      |      |      |
|                                | T <sub>max</sub> (h)        | 1.00       | 1.00     | 1.00      |          |                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                    |           |      |     |   |         |          |           |      |                       |       |        |      |                      |      |      |        |                            |      |      |     |                      |      |      |      |                                |                       |       |      |      |                      |      |      |      |                             |      |      |     |                      |      |      |      |
|                                | AUC <sub>0-24</sub> (μM *h) | 1.17       | 6.56     | 161       |          |                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                    |           |      |     |   |         |          |           |      |                       |       |        |      |                      |      |      |        |                            |      |      |     |                      |      |      |      |                                |                       |       |      |      |                      |      |      |      |                             |      |      |     |                      |      |      |      |
|                                | t <sub>1/2</sub> (h)        | 2.89       | 3.19     | 3.34      |          |                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                    |           |      |     |   |         |          |           |      |                       |       |        |      |                      |      |      |        |                            |      |      |     |                      |      |      |      |                                |                       |       |      |      |                      |      |      |      |                             |      |      |     |                      |      |      |      |
| 호흡기계                           | 체적변동 기록계에 보정 후 측정           | T07-12-06  | 랫드(M)    | O         | PO       | 2, 10, 100 mg/kg            | 100mg/kg: 호흡수 감소, 분당 호흡량감소<br><br>NOAEL: 10mg/kg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                    |           |      |     |   |         |          |           |      |                       |       |        |      |                      |      |      |        |                            |      |      |     |                      |      |      |      |                                |                       |       |      |      |                      |      |      |      |                             |      |      |     |                      |      |      |      |
| 심혈관계                           | hERG assay                  | T-07-12-08 | -        | O         | in vitro | 30, 100, 300 μM             | <table><tr><th>Concentration (μM)</th><th>Mean</th><th>SD</th><th>SEM</th><th>N</th></tr><tr><td>0</td><td>0.4%</td><td>0.2%</td><td>0.1%</td><td>3</td></tr><tr><td>30</td><td>13.6%*</td><td>2.8%</td><td>1.6%</td><td>3</td></tr><tr><td>100</td><td>39.1%*</td><td>3.0%</td><td>1.5%</td><td>4</td></tr><tr><td>300</td><td>64.6%*</td><td>0.8%</td><td>0.5%</td><td>3</td></tr></table> <p>* Value is statistically different than vehicle alone.</p> <p>IC50=161.5uM</p> <table><tr><th>Terfenadine concentration (uM)</th><th>Mean</th><th>SD</th><th>N</th></tr><tr><td>60</td><td>88.2%</td><td>1.1%</td><td>2</td></tr></table>                                                                                                                                                                                                                                 | Concentration (μM) | Mean      | SD   | SEM | N | 0       | 0.4%     | 0.2%      | 0.1% | 3                     | 30    | 13.6%* | 2.8% | 1.6%                 | 3    | 100  | 39.1%* | 3.0%                       | 1.5% | 4    | 300 | 64.6%*               | 0.8% | 0.5% | 3    | Terfenadine concentration (uM) | Mean                  | SD    | N    | 60   | 88.2%                | 1.1% | 2    |      |                             |      |      |     |                      |      |      |      |
|                                | Concentration (μM)          | Mean       | SD       | SEM       | N        |                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                    |           |      |     |   |         |          |           |      |                       |       |        |      |                      |      |      |        |                            |      |      |     |                      |      |      |      |                                |                       |       |      |      |                      |      |      |      |                             |      |      |     |                      |      |      |      |
| 0                              | 0.4%                        | 0.2%       | 0.1%     | 3         |          |                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                    |           |      |     |   |         |          |           |      |                       |       |        |      |                      |      |      |        |                            |      |      |     |                      |      |      |      |                                |                       |       |      |      |                      |      |      |      |                             |      |      |     |                      |      |      |      |
| 30                             | 13.6%*                      | 2.8%       | 1.6%     | 3         |          |                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                    |           |      |     |   |         |          |           |      |                       |       |        |      |                      |      |      |        |                            |      |      |     |                      |      |      |      |                                |                       |       |      |      |                      |      |      |      |                             |      |      |     |                      |      |      |      |
| 100                            | 39.1%*                      | 3.0%       | 1.5%     | 4         |          |                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                    |           |      |     |   |         |          |           |      |                       |       |        |      |                      |      |      |        |                            |      |      |     |                      |      |      |      |                                |                       |       |      |      |                      |      |      |      |                             |      |      |     |                      |      |      |      |
| 300                            | 64.6%*                      | 0.8%       | 0.5%     | 3         |          |                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                    |           |      |     |   |         |          |           |      |                       |       |        |      |                      |      |      |        |                            |      |      |     |                      |      |      |      |                                |                       |       |      |      |                      |      |      |      |                             |      |      |     |                      |      |      |      |
| Terfenadine concentration (uM) | Mean                        | SD         | N        |           |          |                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                    |           |      |     |   |         |          |           |      |                       |       |        |      |                      |      |      |        |                            |      |      |     |                      |      |      |      |                                |                       |       |      |      |                      |      |      |      |                             |      |      |     |                      |      |      |      |
| 60                             | 88.2%                       | 1.1%       | 2        |           |          |                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                    |           |      |     |   |         |          |           |      |                       |       |        |      |                      |      |      |        |                            |      |      |     |                      |      |      |      |                                |                       |       |      |      |                      |      |      |      |                             |      |      |     |                      |      |      |      |
|                                | Telemetry study             | T07-11-14  | 개        | O         | PO       | 0, 0.15, 0.45, 3.0 mg/kg 단회 | 3mg/kg: 심박수 약간 증가, 동맥압(수축기, 이완기, 맥박, 평균) 일시적 감소. 유해한 정도 아님<br>NOAEL: 3mg/kg<br><br>(TK) dmb-08-63-1<br>압수 유사                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                    |           |      |     |   |         |          |           |      |                       |       |        |      |                      |      |      |        |                            |      |      |     |                      |      |      |      |                                |                       |       |      |      |                      |      |      |      |                             |      |      |     |                      |      |      |      |

#### 5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

- 약물의 처리에 대한 시험은 비임상 중에서 baricitinib의 흡수, 분포, 대사 및 배설을 적절히 확인하였다. Section 2.7.2 (Study JADG)에서 논의된 바와 같이, baricitinib은 주로 신장으로 소실되고, 대체로 사람에서 미변화체로 배설되는 반면, 마우스, 랫트, 개에서는 사람에 비해 대사 클리어런스가 baricitinib의 소실에 더 큰 역할을 하는 것으로 보인다. 인체 배설물에서 관찰된 경미한 대사체들은 마우스, 랫트, 또는 개의 적어도 한 가지의 생물학적 기질에서(혈장, 소변, 분변, 담즙)도 관찰되었으며, 이는 baricitinib을 평가하기 위해 사용된 독성학적 종이 인체에서 관찰된 대사체에 노출되었음을 확인시켜준다; 따라서, 이들 경미한 대사체들의 안전성이 적절히 평가되었다.

#### 5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 종합적으로, 이러한 in vitro 및 동물 시험들은 baricitinib이 JAK1/JAK2의 강한 기능적 억제제이며, JYK2 및 JAK3에 대한 효력은 낮다는 것을 시사하며, 이는 임상 개발 프로그램에서 증명되어 온 류마티스 관절염의 관리에 효과적일 수 있다.
- 안전성 약리 시험에서 혈압, 자율 및 운동 활성, 호흡 빈도의 변화가 관찰되었다. 하지만, 이러한 영향은 임상적 유효 용량보다 훨씬 높은 노출에서 관찰되었으며, 일반적으로 경도였고, 모니터링이 가능하였다. hERG 차단에 의한 QT 연장 위험은 경미하다. 기타 심혈관계, CNS 또는 호흡 파라미터에 대한 영향은 관찰되지 않았다.
- 약물의 처리에 대한 시험은 비임상 중에서 baricitinib의 흡수, 분포, 대사 및 배설을 적절히 확인하였다.

## 6. 임상시험성적에 관한 자료

### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- GCP compliance 기술, 공증된 국외 허가(EMA)당시 자료제출 증명 제출

### 6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 신청 효능효과 관련 총 27건
  - 생물약제학시험: 3건
  - 임상약리시험: 16건
  - 용법용량탐색: 3건
  - 치료적 확증 임상시험: 5건(1건 비통제) - 핵심임상시험

### 6.3. 생물약제학시험

| 단계                                                                                                 | 시험<br>(번호/<br>저널명)    | 시험목적                                                                                                               | 디자인                                                      | 대상<br>환자                           | 투여용량 및<br>방법                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 투여기<br>간 | 평가항목                                                                                                                                                | 결과                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 생물약제학 시험                                                                                           |                       |                                                                                                                    |                                                          |                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |          |                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 건강한 시험대상자에서 LY3009104 Free Base 시험 제형의 기준 Phosphate Salt 제형 대비 상대 생체이용률 및 음식이 시험 제형의 생체이용률에 미치는 영향 |                       |                                                                                                                    |                                                          |                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |          |                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 1상                                                                                                 | [I4V-M<br>C-JAD<br>H] | 8 mg<br>LY3009104 free<br>base 정제 (입자<br>크기 20 및 50<br>µm의 2개 제형)<br>의 phosphate<br>salt 캡슐 대비<br>상대 생체이용<br>률을 평가 | 공개, 4<br>시기, 4<br>순차, 4<br>투여,<br>무작위<br>배정,<br>교차<br>시험 | 건강한<br>시험<br>대상자<br>20명,<br>완론 15명 | (1) 4-mg<br>phosphate salt<br>캡슐 2정을<br>금식 상태에서<br>투여 (기준).<br><br>(2) 8-mg base<br>정제 (목표<br>활성 약제학<br>성분 [active<br>pharmaceutica<br>l ingredient,<br>API] 입자<br>크기 20 µm)를<br>금식 상태에서<br>투여 (시험).<br><br>(3) 8-mg free<br>base 정제<br>(목표 API<br>입자 크기 50<br>µm)를 금식<br>상태에서 투여<br>(시험).<br><br>(4) 8-mg free<br>base 정제<br>(목표 API<br>입자 크기 50<br>µm)를 고지방,<br>고열량 식후에<br>투여 (시험) | 단회       | <b>&lt;약동학&gt;</b><br><br>LY3009104 혈장<br>농도를 측정<br><br><b>&lt;안전성&gt;</b><br><br>이상반응, 임상<br>실험실 평가, 활력<br>징후, 12-lead<br>심전도 (ECG), 및<br>신체 검사 기록 | <b>&lt;약동학&gt;</b><br><br>- AUC 및 Cmax를 바탕으로 했을 때 LY3009104에 대한 노출에서 8-mg free base 정제 (입자 크기 20 및 50 µm 2개 제형)와 4-mg phosphate salt 캡슐 2개 제형 사이에 통계적으로 유의한 차이는 없었다.<br><br>- 8 mg LY3009104 free base 정제 (입자 크기 50 µm) 투여 후 고지방식으로 LY3009104의 평균 AUC 및 Cmax가 각각 11% 및 18% 정도 감소했고, tmax 중앙값이 0.5시간 지연되었다. 음식이 LY3009104 흡수에 미치는 영향의 강도는 임상적으로 유의하지 않았다. 따라서 LY3009104는 식사와 상관없이 투여할 수 있다.<br><br>- 8 mg LY3009104을 건강한 시험대상자에 정제 및 캡슐 제형으로 투여 시 안전하고 내약성이 우수했다.<br><br><b>&lt;안전성&gt;</b><br><br>시험 기간 중 총 15건의 이상반응을 8명의 시험대상자가 보고했으며 2명이 4건을, 1명이 2건을, 나머지 5명이 각 1건을 보고했다. 임상시험자가 시험약과 관련된 것으로 판단한 이상반응은 없었다. 시험 기간 중 보고된 대부분의 이상반응이 시험 절차와 관련 있었으며 체혈 부위에서 발 |

| 단계                                                                                             | 시험<br>(번호/<br>저널명) | 시험목적                                                                                                                                                                                | 디자인                                                | 대상<br>환자               | 투여용량 및<br>방법                                                                                                                                                                                                                                   | 투여기<br>간  | 평가항목                                                                                                                                                                                     | 결과                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                |                    |                                                                                                                                                                                     |                                                    |                        |                                                                                                                                                                                                                                                |           |                                                                                                                                                                                          | 생했다. 8 mg LY3009104 단회 투여 후 임상 시험실 평가, 활력 징후, 및 ECG와 관련한 안전성 우려는 없었다.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 건강한 시험대상자를 대상으로 정맥 Tracer 방법을 이용한 Baricitinib 절대 생체이용률 시험                                      |                    |                                                                                                                                                                                     |                                                    |                        |                                                                                                                                                                                                                                                |           |                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 1상                                                                                             | I4V-MC-JAGM        | 건강한 시험대상자에 4 mg baricitinib 단회 경구 투여 및 4 µg [13C4D315N]-baricitinib (LSN3194004 또는 LY3009104-[13C4D315N]로도 지칭) 1.5시간 단회 정맥 (intravenous, IV) 주입으로 동시 투여 후 baricitinib의 절대 생체이용률을 추정 | 공개, 단일 기간 시험                                       | 건강한 시험 대상자 8명, 8명 완료   | <ul style="list-style-type: none"> <li>제1일 4 mg baricitinib 단회 경구 투여 (1 × 4-mg 정제로 투여)</li> <li>제1일 약 1.5시간에 걸쳐 약 4 µg [13C4D315N]-baricitinib 용액을 10.7 mL/hour 속도로 IV 주입</li> </ul>                                                           | 단회        | <b>&lt;약동학&gt;</b><br>baricitinib 및 [13C4D315N]-baricitinib에 대한 약동학 파라미터 추정치<br><br><b>&lt;안전성&gt;</b><br>활력 징후 측정, 임상 시험실 검사, 심전도 (ECG), 신체검사 및 이상반응 (AE) 기록                            | <b>&lt;약동학&gt;</b><br>baricitinib 4 mg 경구 투여의 절대 생체이용률 기하 LS 평균은 (90% CI) 0.789 (0.769, 0.810)였다. 개별 시험대상자에서 절대 생체이용률은 0.73 ~ 0.84 범위<br><br><b>&lt;안전성&gt;</b><br>시험 기간 중 보고된 AE 발생률은 낮아 1명이 (12.5%) 임상시험자의 판단에 따라 투여와 관련된 것으로 판단되는 AE를 보고했다. 이는 경증 피로 및 두통 에피소드로 구성되었으며 치료 없이 해소되었다. 시험 기간 동안 임상 시험실 평가, 활력 징후, 및 12 lead ECG와 관련한 안전성 위험은 없었다.                                                                                                                                              |
| 건강한 일본인 시험대상자에서 Baricitinib (LY3009104) 상업용 정제의 제2상 정제 대비 상대 생체이용률 및 음식이 상업용 정제의 생체이용률에 미치는 영향 |                    |                                                                                                                                                                                     |                                                    |                        |                                                                                                                                                                                                                                                |           |                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 1상                                                                                             | I4V-JE-JAGO        | 건강한 시험대상자에서 2개 4 mg baricitinib 상업용 정제의 1개 8 mg baricitinib 제2상 정제 대비 상대 생체이용률을 평가                                                                                                  | 건강한 일본인 남성 시험대상자에 대한 공개, 무작위 배정, 5 시기, 4 순차, 교차 시험 | 건강한 시험 대상자 16명, 16명 완료 | <ul style="list-style-type: none"> <li>T1: 2 × 4-mg 상업용 정제 (롯데 번호 CT591564), 제3상 시험에 사용되었고 상업용 제품으로 계획 중, 금식 상태;</li> <li>T2: 1 × 4-mg baricitinib 상업용 정제 (롯데 번호 CT591564), 금식 상태;</li> <li>T2F: 1 × 4-mg baricitinib 상업용 정제 (롯데 번호</li> </ul> | 단회 (5 시기) | <b>&lt;약동학&gt;</b><br>baricitinib (LY3009104) 혈장 농도를 측정하고, PK 파라미터를 계산<br><br><b>&lt;안전성&gt;</b><br>이상반응 (adverse events, AEs), 임상 시험실 평가, 활력 징후, 12 lead 심전도 (electrocardiograms 및 신체검사 | <b>&lt;약동학&gt;</b><br><u>2개 4-mg Baricitinib 상업용 정제 및 1개 8-mg Baricitinib 제2상 정제의 상대 생체이용률</u><br><br>금식 상태에서 90% CIs는 2개 4 mg baricitinib 상업용 정제 대 1개 8 mg baricitinib 제2상 정제의 AUC(0-tlast), AUC(0-∞), 및 Cmax에 대한 통상적인 생물학적 동등성 한계 0.8 ~ 1.25 내에 모두 포함되었다. AUC(0-tlast) 및 AUC(0-∞)로 평가한 baricitinib 총 전신 노출은 2개 4-mg 상업용 정제가 8-mg 제2상 정제에 비해 7% 더 높았다; 그러나 AUC의 최소한도 증가는 임상적 유의성이 있는 것으로 판단되지 않았다. Cmax 또는 tmax에서 투여 간 차이는 없었다.<br><br><u>저지방식이 1개 4-mg Baricitinib 상업용 정제의 전신 노출에 미치는 영향</u> |



| 단계                                                                                             | 시험<br>(번호/<br>저널명) | 시험목적                                                                      | 디자인                                                                                        | 대상<br>환자                    | 투여용량 및 방법                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 투여기간                                                                  | 평가항목                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 결과                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 건강한 성인 자원자에 경구 투여한 INCB028050의 안전성, 내약성, 및 약동학을 평가한 제1상, 이중<br>눈가림, 무작위 배정, 위약 대조, 반복 투여 증량 시험 |                    |                                                                           |                                                                                            |                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 1상                                                                                             | I4V-MC<br>-JADE    | 건강한 성인<br>시험대상자에<br>단회 경구 및<br>반복 투여한<br>INCB028050의<br>안전성 및<br>내약성, 약동학 | 단일<br>기관,<br>무작위<br>배정,<br>이중<br>눈가림,<br>위약<br>대조,<br>순차,<br>반복<br>투여,<br>증량,<br>제1상<br>시험 | 건강한 성인<br>98명 등록,<br>79명 완료 | 파트 1<br><br>코호트 A: 2 mg<br>INCB028050 또는<br>위약 10일 간 1일<br>1회 경구 투여<br><br>코호트 B: 5 mg<br>INCB028050 또는<br>위약 10일 간 1일<br>1회 경구 투여<br><br>코호트 C: 10 mg<br>INCB028050 또는<br>위약 10일 간 1일<br>1회 경구 투여<br><br>코호트 E: 5 mg<br>INCB028050 또는<br>위약 10일 간 1일<br>2회 경구 투여<br><br>파트 2<br><br>코호트 D1: 10<br>mg INCB028050<br>또는 위약 28일<br>간 1일 1회 경구<br>투여<br><br>코호트 D2: 5 mg<br>INCB028050 또는<br>위약 28일 간 1일<br>2회 경구 투여<br><br>파트 3<br><br>코호트 F: 20 mg<br>INCB028050 (1일<br>1회) 또는 위약<br>(1일 1회) 1일 간<br>투여, 1주 약효<br>세척 기간, 이어<br>20 mg<br>INCB028050 (1일<br>1회) 또는 위약<br>(1일 1회) 10일 간<br>투여 | 코호트 A,<br>B, C 및 E<br>10일, 코호<br>트 F 단회<br>투여 후<br>10일, 코호<br>트 D 28일 | <약동학><br><br>혈장 및 소변<br>검체를 분석해<br>INCB028050 농도를<br>결정<br><br><약리학><br><br>전혈 내<br>cytokine-자극<br>STAT3 단백질<br>인산화 저해<br>백분율, 절대<br>망상적혈구 수<br>백분율 변화, 및<br>말초 혈액 내 절대<br>호중구 수 백분율<br>변화<br><br><안전성><br><br>이상반응을<br>모니터링하고, 활력<br>징후 및 심전도를<br>측정하며, 임상<br>실험실 혈액 및<br>소변 검체를 평가 | <약동학><br><br>-2시간 이내에 최고 혈장<br>농도에 도달<br>-t1/2 범위는 6 ~ 11시간<br>-정상 상태에서 평균 혈<br>장 INCB028050 Cmax 및<br>AUC 값은 시험 용량 범<br>위 2 ~ 20 mg에서 대체<br>로 용량에 선형으로 비례<br>해 증가<br>-15.1 ~ 22.1 L/h의 낮은<br>경구 투여 클리어런스<br>-경구 투여량의 약 2/3가<br>미대사 INCB028050 형태<br>로 소변으로 배설<br><br><약리학><br><br>-cytokine-유도 pSTAT3의<br>용량 및 시간 의존적인<br>저해를 입증, 최대 저해는<br>모든 용량에서 투여 후<br>1-2시간에 발생<br>-pSTAT3 최대 저해 범위<br>는 최저 용량 2 mg에서<br>약 20-30%, 최고 용량 20<br>mg에서 약 70-80%<br><br>- IL-6 또는<br>thrombopoietin 을<br>cytokine 자극제로 사용<br>시 비슷한 수준의 저해가<br>관찰<br>->1일 1회 또는 1일 2회<br>요법으로 28일 간 건강한<br>성인에 투여 시 약리학적<br>활성이 유지됨<br><br><안전성><br><br>-1건의 중대한 복잡형 편<br>두통 이상 반응이 보고되<br>었다 (중증이며 관련 가<br>능성 없음). 1건의 두부<br>손상 이상 반응이 보고되<br>었다 (중증이며 관련 없<br>음)<br>-호중구 감소증은 전체<br>INCB028050 용량 및 위<br>약 시험대상자에서 보고,<br>투여 후 평균 절대 호중<br>구 수가 감소해 투여 후 |

| 단계                                                                                     | 시험<br>(번호/<br>저널명) | 시험목적                                                                                        | 디자인                                  | 대상<br>환자                       | 투여용량 및 방법                                                                                                                                                                                                                                                           | 투여기간 | 평가항목                                                                                                                                                                                                                            | 결과                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                        |                    |                                                                                             |                                      |                                |                                                                                                                                                                                                                                                                     |      |                                                                                                                                                                                                                                 | 약 8시간 시점에 최저점에 도달했다가 투여 후 16시간 무렵 투여 전 레벨로 회복                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 건강한 성인 자원자에 경구 투여한 INCB028050의 안전성, 내약성, 및 약동학을 평가한 이중 눈가림, 무작위 배정, 위약 대조, 단회 투여 증량 시험 |                    |                                                                                             |                                      |                                |                                                                                                                                                                                                                                                                     |      |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 1상                                                                                     | I4V-MC-JADF        | 건강인에서 안전성, 내약성, 약동학, 식이영향                                                                   | 단일 기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 단회 투여, 제1상 시험 | 건강한 성인 27명 증량단계 참여 26명 식이영향 참여 | 투여 A: 1 mg INCB028050 또는 위약 단회 투여<br>투여 B: 2 mg INCB028050 또는 위약 단회 투여<br>투여 C: 5 mg INCB028050 또는 위약 단회 투여<br>투여 D: 10 mg INCB028050 또는 위약 단회 투여<br>투여 E: 10 mg INCB028050 또는 위약 단회 투여<br>투여 F: 5 mg INCB028050 또는 위약 금식 상태에서 단회 투여<br>투여 G: 5 mg INCB028050 단회 투여 | 단회   | <b>&lt;약동학&gt;</b><br>혈장 검체 분석을 통해 농도 결정<br><b>&lt;약력학&gt;</b><br>전혈 내 cytokine-자극 STAT3 단백질 인산화 저해 백분율, 절대 망상적혈구 수 변화 백분율, 말초 혈액 내 절대 호중구 수 변화 백분율<br><b>&lt;안전성&gt;</b><br>이상 반응 모니터링, 활력 징후 및 심전도 측정, 및 임상 실험실 혈액 및 소변 검체 평가 | <b>&lt;약동학&gt;</b><br>-2시간 이내에 최고 혈장 농도에 도달<br>-t1/2 범위가 6-8.4시간<br>-낮은 경구 투여 클리어런스(14.4 ~ 18.8 L/h), 경구 투여 분포 용적은 중등도(132 ~ 190 L)<br>-전체 용량 범위에서 (1-10 mg) INCB028050 전신 노출의 용량 비례성이 관찰<br>-식이에의 해 임상적, 통계적 유의한 변화 야기하지 않음<br><b>&lt;약력학&gt;</b><br>-cytokine 유도 인산화 STAT3는 IC50 값 약 70 nM으로 INCB028050에 의해 저해 --> 건강한 성인 시험대상자에 단회 투여 시 INCB028050에 약리학적 활성이 있음을 입증<br><b>&lt;안전성&gt;</b><br>평균 절대 호중구 수의 감소가 모든 INCB028050 투여 후에 관찰되었으며 투여 후 약 8시간에 최저 레벨에 도달했다가 16-24시간 무렵 투여 전 레벨로 회복됨 |
| 건강한 남성 시험대상자에 경구 투여 후 14C-LY3009104의 분포                                                |                    |                                                                                             |                                      |                                |                                                                                                                                                                                                                                                                     |      |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 1상                                                                                     | I4V-MC-JADG        | <sup>14</sup> C-LY3009104 단회 경구 투여 후 건강한 남성 시험대상자에서 방사능 및 <sup>14</sup> C-LY3009104의 분포를 확인 | 공개시험                                 | 건강한 남성 6인                      | · 시험약, 투여량, 및 투여 방식: 10 mg <sup>14</sup> C-LY3009104 단회 경구 투여 (약 100 µCi <sup>14</sup> C-LY3009104 함유)                                                                                                                                                              | 단회   | <b>&lt;약동학&gt;</b><br>혈장 농도 측정 후 약동학적 파라미터 계산<br><b>&lt;안전성&gt;</b><br>임상 소견, 활력 징후 측정값, 신체검사, 임상 실험실 결과, 심전도 (ECG), 및                                                                                                          | <b>&lt;약동학&gt;</b><br>-tmax 중앙값 1시간 및 평균 t1/2 약 7시간<br>-혈장 및 전혈 내 총 방사능 배치는 투여 후 0-12시간까지 <sup>14</sup> C-LY3009104와 비슷<br>- <sup>14</sup> C-LY3009104는 혈장 내 총 방사능의 96% 및 98%를 차지해 (각각 AUC(0-12) 및 Cmax 기반) 최소한도                                                                                                                                                                                                                                                                             |

| 단계                                                            | 시험<br>(번호/<br>저널명) | 시험목적                                                          | 디자인                             | 대상<br>환자                                           | 투여용량 및 방법                                                                         | 투여기간     | 평가항목                                                                                                                                                    | 결과                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                               |                    |                                                               |                                 |                                                    |                                                                                   |          | 이상 반응 빈도와<br>중증도                                                                                                                                        | <p>의 LY3009104 전신 대사를 시사했다. 혈장에서 대사체는 발견되지 않았음</p> <p>-전혈 대 혈장의 총 방사능 AUC(0-12) 및 Cmax 평균비는 각각 1.14 및 1.14로 약물 관련 물질이 혈구로 중증도 분할됨을 시사</p> <p>-75.2% 소변 회수 및 19.9% 대변 회수</p> <p>-모 약물만 혈장에서 0-24 시간 동안 관찰되었다. 소변에서는 모 약물 및 부수적인 3개 대사체가 0-48시간까지 관찰되었으며 모 약물이 가장 많았다. 대변에서는 모 약물 및 부수적인 1개 대사체가 0-72시간까지 관찰되었다. 대사체는 <sup>14</sup>C-LY3009104 클리어런스의 10% 미만을 차지</p> <p>&lt;안전성&gt;</p> <p>투여 관련 AE 또는 SAE는 보고되지 않았음</p> |
| 건강한 일본인 시험대상자에서 LY3009104의 안전성, 내약성, 및 약동학을 평가한 단회 및 반복 투여 시험 |                    |                                                               |                                 |                                                    |                                                                                   |          |                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 1상                                                            | 14V-JE-JADM        | 건강한 일본인 시험대상자에서 LY3009104의 안전성, 내약성, 및 약동학을 평가한 단회 및 반복 투여 시험 | 단일 기관, 이중 눈가림, 무작위 배정, 위약 대조 시험 | 건강한 일본 성인 34명 계 획, 31명 완료(연령 20-65세, 남 22명, 여 12명) | - 2, 5, 10, 14mg 단회<br>- 10, 14mg, 10일간 반복투여<br><br>* 시험약: LY3009104 1mg 및 4mg 캡슐 | 단회 또는 반복 | <p>&lt;약동학&gt;</p> <p>PK 파라미터</p> <p>&lt;안전성&gt;</p> <p>이상반응, 임상실험 실적검사, 활력징후, 12 lead 심전도, 신체검사</p> <p>&lt;탐색&gt;</p> <p>혈액, 소변 검체에 서 대사체 프로파일링 실시</p> | <p>&lt;약동학&gt;</p> <p>- Tmax 중앙값이 단회투여 범위 2~14mg, 반복투여 범위 10~14mg에서 투여 후 약 1시간</p> <p>-평균 t<sub>1/2</sub>은 약 5 ~ 9시간에 관찰</p> <p>-정상상태는 반복경구 투여후 세 번째날 도달</p> <p>-AUC는 용량 비례적 증가</p> <p>&lt;안전성&gt;</p> <p>-반복 투여 기간 동안 1명의 시험대상자가 10mg LY3009104 투여 후 중증 이상 반응 (피로) 및 중증 이상 반응 (전실신)을 경험☞시험약과 관련 있음</p> <p>- 경증 구강 포진(구강 우</p>                                                                                         |



| 단계            | 시험<br>(번호/<br>저널명)              | 시험목적 | 디자인                                             | 대상<br>환자 | 투여용량 및<br>방법                                 | 투여기<br>간 | 평가항목 | 결과 |
|---------------|---------------------------------|------|-------------------------------------------------|----------|----------------------------------------------|----------|------|----|
| <b>Cohort</b> | <b>Cohort Name</b>              |      | <b>MDRD-GFR<sup>a</sup>/<br/>Other Criteria</b> |          | <b>Number of Subjects<br/>Intended</b>       |          |      |    |
| 1             | Healthy (Normal Renal Function) |      | > 90 mL/min                                     |          | 8                                            |          |      |    |
| 2             | Mild Renal Impairment           |      | 60 to 89 mL/min                                 |          | 8 (at least 4 with MDRD-GFR 60 to 75 mL/min) |          |      |    |
| 3             | Moderate Renal Impairment       |      | 30 to 59 mL/min                                 |          | 8 (at least 4 with MDRD-GFR 30 to 45 mL/min) |          |      |    |
| 4             | Severe Renal Impairment         |      | 15 to 29 mL/min                                 |          | 8                                            |          |      |    |
| 5             | End-Stage Renal Disease         |      | requiring hemodialysis                          |          | 8                                            |          |      |    |

Abbreviations: GFR=glomerular filtration rate; MDRD=modified diet in renal disease.

<sup>a</sup> MDRD-GFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)=175 x Pcr<sup>-1.154</sup> x age<sup>-0.203</sup> x 0.742 (if female) x 1.210 (if African American).

#### 6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

| 단계                                                             | 시험<br>(번호/<br>저널명)  | 시험목적                                                                                                                                    | 디자인                            | 대상<br>환자                                                                                                                                                                 | 투여용량 및<br>방법                                                                                                                                                                                                                                                | 투여기<br>간 | 평가항목                                                                                                                                                       | 결과                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                |                     |                                                                                                                                         |                                | MTX 안<br>정적 투여                                                                                                                                                           | 16-21일(시험약<br>단독),<br>22일(MTX 및<br>시험약 병행),<br>및<br>23-28일(시험약<br>단독)에 투여<br><br>* 시험약: 1,<br>5mg캡슐 단회<br>투여<br><br>* 시판 MTX<br>2.5mg 정제                                                                                                                    |          |                                                                                                                                                            | -활성 RA 시험대상자 중 시험약<br>5mg BID 코호트가 ACR 개선에<br>도달한 시험대상자 비율 가장 높<br>음                                                                                                          |
| Baricitinib 반복 투여가 건강한 여성 시험대상자에서 경구 피임제 단회 투여 약동학에 미치는 영향     |                     |                                                                                                                                         |                                |                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                             |          |                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                               |
| 1상                                                             | 14V-M<br>C-JAG<br>D | baricitinib 반복<br>투여가 건강한<br>여성<br>시험대상자에서<br>복합 경구<br>피임제 (oral<br>contraceptive,<br>OC)<br>Microgynon의<br>단회 투여<br>약동학에 미치는<br>영향을 평가 | 공개,<br>고정<br>순차, 2<br>시기<br>시험 | 건강한 여<br>성 20명<br>(18~65세)<br>*3개월 전<br>OC 투여,<br>6개월 이<br>내 피임제<br>이식, 12<br>세 이내<br>피임제 주<br>사, 3개월<br>이내 국소<br>제어 전달<br>피임제(패<br>치) 또는<br>호르몬 코<br>일 사용<br>허용되지<br>않음 | - 코 호 트 1 : 단회<br>10mg QD<br>- 코 호 트 2 :<br>1-5mg BID<br>- 코 호 트 3 :<br>15mg QD<br><br>- 투여 단계:<br>제 1 일 ( 1<br>기)Microgynon<br>30@ 단회투여,<br>23일(2기) 시험<br>약 10mg QD<br>6일 연속 단<br>독 투여, 7일부<br>터<br>Microgynon<br>30@과 병용투<br>여<br><br>* 시험약: 2,<br>4mg 정제 |          | <약동학><br><br>바리시티닙, ethinyl<br>estradiol 및<br>levonorgestrel의<br>혈장 농도를 통해<br>Cmax, AUC<br><br><안전성><br>이상반응, 임상실험<br>실적검사, 활력징<br>후, 12 lead 심전도,<br>신체검사 | <약동학><br><br>-유의한 차이 없음<br>* 시험대상자 1명에서 바리시티<br>닙의 최저 농도가 평균의 3배<br>이상이었으나, 단독투여시에도<br>바리시티닙의 농도가 높았음<br><br><안전성><br>-평균 림프구 수의 소폭 증가 외<br>의 특이 소견 없음                        |
| 건강한 시험대상자에 Omeprazole 투여 후 위 pH 증가가 Baricitinib의 흡수에 미치는 영향 평가 |                     |                                                                                                                                         |                                |                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                             |          |                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                               |
| 1상                                                             | 14V-M<br>C-JAGF     | 위 pH 증가가<br>baricitinib의<br>생체 이용률에<br>미치는 영향을<br>평가                                                                                    | 공개, 2<br>시기,<br>고정<br>순차<br>시험 | 건강한 성<br>인 30명<br>(18~65세)                                                                                                                                               | -시험약: 10mg<br>제1, 10일, QD<br>-omeprazole<br>40mg 캡슐 8<br>일간(제3일~10<br>일) QD<br><br>* 시험약: 2,<br>4mg 정제                                                                                                                                                      | 단회       | <약동학><br><br>바리시티닙의 혈장<br>농도를 통해 Cmax,<br>AUC<br><br><안전성><br>이상반응, 임상실험<br>실적검사, 활력징<br>후, 12 lead 심전도,<br>신체검사                                           | <약동학><br><br>-AUC 유의한 차이 없음<br>- Cmax 동시 투여 시 단독투여<br>보다 약223% 낮음, 90% CI는<br>0.8~1.25범위 벗어남<br>-tmax 병용투여 시 단독보다 약<br>0.75시간 연장, 통계적으로 유의<br>하지 않음<br><br><안전성><br>-특이 소견 없음 |

| 단계                                                                                                      | 시험<br>(번호/<br>저널명)  | 시험목적                                                                                                                                    | 디자인                                   | 대상<br>환자                                                         | 투여용량 및<br>방법                                                                                                    | 투여기<br>간 | 평가항목                                                                                                                                                                                 | 결과                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 건강한 시험대상자에서 Probenecid에 의한 Organic Anion Transporter 3 저해가 Baricitinib (LY3009104)의 약동학에 미치는 영향을 평가한 시험 |                     |                                                                                                                                         |                                       |                                                                  |                                                                                                                 |          |                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 1상                                                                                                      | 14V-M<br>C-JAG<br>G | organic anion transporter (OAT) 3가 probenecid (1000 mg 1일 2회 [BID])에 의해 저해될 경우 baricitinib (4 mg)의 약동학 (PK)에 미치는 영향                     | 공개, 2<br>시기,<br>고정<br>순차<br>시험        | 건강한 성<br>인 18명<br>(18~65세)                                       | -시험약: 4mg<br>제1, 5일, QD<br>-probenecid<br>1000mg(2x500<br>mg 정제) 5일<br>간(제3일~7일)<br>BID<br><br>* 시험약: 4mg<br>정제 | 단회       | <약동학><br>바리시티닙의 혈장<br>농도를 통해 Cmax,<br>AUC, t1/2, CL/F,<br>Vz/F, Ae[0-48],<br>CLr<br><br>probenecid: Cmax,<br>tmax<br><br><안전성><br>이상반응, 임상실험<br>실적검사, 활력징<br>후, 12 lead 심전도,<br>신체검사 | <약동학><br>-probenecid 동시 투여 시 단독투<br>여시보다 시험약의 전신 노출<br>더 높고 배설 단계 길어짐,<br>AUC는 약 2배, Cmax는 영향<br>없음, CLr 약 69% 낮음, CL/F<br>약 51% 더 낮음, AE(0-48) 약<br>40% 더 낮음, 평균 반감기 약 5<br>시간 더 길어짐, tmax 차이 없음<br>-probenecid 영향 없음<br>→ 용법용량 중 병용투여 환자에<br>서 1회 2mg 투여로 신청함<br><br><안전성><br>-가장 흔한 이상 반응 두통, 그<br>외 특이 소견 없음 |
| 건강한 시험대상자에서 Ciclosporin이 Baricitinib (LY3009104)의 약동학에 미치는 영향을 평가한 시험                                   |                     |                                                                                                                                         |                                       |                                                                  |                                                                                                                 |          |                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 1상                                                                                                      | 14V-M<br>C-JAG<br>H | 건강한<br>시험대상자에서<br>ciclosporin(P-gp<br>억제제)이<br>baricitinib의<br>약동학 (PK)에<br>미치는 영향                                                      | 공개, 2<br>시기,<br>고정<br>순차<br>시험        | 건강한 성<br>인 18명<br>(18~65세)                                       | -시험약: 4mg<br>제1, 4일, QD<br>-ciclosporin<br>600mg(6x100<br>mg 캡슐) 제4<br>일 QD<br><br>* 시험약: 4mg<br>정제             | 단회       | <약동학><br>바리시티닙의 혈장<br>농도를 통해 Cmax,<br>AUC, t1/2, CL/F,<br>Vz/F, Ae[0-48],<br>CLr<br><br><안전성><br>이상반응, 임상실험<br>실적검사, 활력징<br>후, 12 lead 심전도,<br>신체검사                                  | <약동학><br>-병용 시 단독 투여에 비해 흡수<br>느려짐<br>-병용투여시 AUC 29% 증가(90%<br>CI 한계 0.8~1.25 들지 않음),<br>Cmax 유의한 차이 없음, tmax<br>중양값 병용시 1시간 지연(통계<br>적으로 유의함)<br>-CL/F는 동시 투여 시 22% 더<br>낮았음, 반감기 유의한 차이 없<br>음, CLr 약 20% 감소(통계적으<br>로 유의함)<br><br><안전성><br>-가장 흔한 이상 반응 두통, 구<br>역, 작열감, 어지럼증, 병용투여시<br>더 많은 빈도로 보고됨          |
| 건강한 시험대상자에서 Baricitinib (LY3009104) 반복 투여가 Cytochrome P450 3A 기질인 Simvastatin의 약동학에 미치는 영향              |                     |                                                                                                                                         |                                       |                                                                  |                                                                                                                 |          |                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 1상                                                                                                      | 14V-M<br>C-JAGI     | baricitinib 존재<br>및 부재 시<br>cytochrome<br>P450 (CYP) 3A<br>기질인<br>simvastatin과<br>활성 산<br>대사체인<br>simvastatin<br>acid의 약동학<br>(PK)에 미치는 | 단일,<br>공개, 2<br>시기,<br>고정<br>순차<br>시험 | 건강한 성<br>인 40명<br>계획, 38<br>명 완료<br>(18~65세)<br>(남 35명,<br>여 5명) | -시험약: 10mg<br>제3~7일, QD<br>-simvastatin<br>40mg 제1, 6<br>일 QD<br><br>* 시험약: 2,<br>4mg 정제<br>* simvastatin       | 반복       | <약동학><br>심바스타틴 및<br>대사체(simvastatin<br>acid)의 혈장<br>농도를 통해 Cmax,<br>AUC, 청소율,<br>CL/F<br><br><안전성><br>이상반응, 임상실험<br>실적검사, 활력징                                                        | <약동학><br>-심바스타틴 및 그 대사체 AUC<br>는 각각 15, 16% 감소, Cmax는<br>각각 29, 12% 감소, 90% CI<br>0.8~1.25 범위를 벗어났으나 임<br>상적 유의한 차이 아님<br>-바리시티닙에 의해 심바스타틴<br>및 그 대사체의 청소율 증가로<br>평균 CL/F 값 21, 26% 증가                                                                                                                           |

| 단계                                                                | 시험<br>(번호/<br>저널명)  | 시험목적                                                                                                                                                             | 디자인                                         | 대상<br>환자                                                         | 투여용량 및<br>방법                                                                                                                                                                                           | 투여기<br>간 | 평가항목                                                                                                                             | 결과                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                   |                     | 영향                                                                                                                                                               |                                             |                                                                  | 40mg 정제                                                                                                                                                                                                |          | 후, 12 lead 심전도,<br>신체검사                                                                                                          | <안전성><br>-AE로 인해 중도탈락한 2명의 환<br>자 중 1명은 시험약과 상관없는<br>설사, 다른 1명은 시험약과 관련<br>된 결막염임                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 건강한 시험대상자에서 Ketoconazole 또는 Fluconazole이 Baricitinib의 약동학에 미치는 영향 |                     |                                                                                                                                                                  |                                             |                                                                  |                                                                                                                                                                                                        |          |                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 1상                                                                | 14V-M<br>C-JAGJ     | 건강한<br>시험대상자에서<br>ketoconazole(강<br>력한 CYP3A4<br>억제제),<br>fluconazole(강력<br>한 CYP2C19<br>억제제, 중등도<br>CYP3A4, 2C9<br>억제제)이<br>baricitinib의<br>약동학 (PK)에<br>미치는 영향 | 공개, 2<br>시기,<br>고정<br>순차<br>시험              | 건강한 성<br>인 36명<br>계획, 34<br>명 완료<br>(18~65세)<br>(남 28명,<br>여 8명) | -시험약: 10mg<br>제1, 7일, QD<br>-ketoconazole<br>400mg 제3~8<br>일 QD<br>-fluconazole<br>400mg, 제4<br>일~9일, QD<br><br>* 시험약: 2,<br>4mg 정제<br><br>* ketoconazole<br>200mg 정제<br><br>* fluconazole<br>200mg 캡슐 | 반복       | <약동학><br>바리시티닙의 혈장<br>농도를 통해 Cmax,<br>AUC, tmax,<br>반감기, CL/F<br><br><안전성><br>이상반응, 임상실험<br>실적검사, 활력징<br>후, 12 lead 심전도,<br>신체검사 | <약동학><br>-케토코나졸 병용 투여 시 단독<br>투여보다 바리시티닙의 AUC가<br>20~21% 높아짐, CL/F 약 17%<br>감소, 반감기 약 41분 더 길어<br>짐, 노출 차이 임상적 유의하지<br>않음,tamx 통계적으로 유의한 차<br>이 없음<br>-플루코나졸 병용 투여 시 단독<br>투여보다 바리시티닙의 AUC가<br>22~23% 증가, 90% CI에서 상한<br>치가 1.25 보다 높음, CL/F 약<br>17% 감소, 반감기 약 1.5시간 더<br>길어짐, Cmax 비슷, tamx 통계<br>적으로 유의한 차이 없음<br>→ 플루코나졸, 케토코나졸 병용<br>시 임상적으로 유의한 영향 미<br>치지 않음<br><안전성><br>-케토코나졸과 병용 시험의 9명<br>중 14건의 AE 발생, 그 중 13건<br>이 두통(약물과 관련성 있음)<br>-플루코나졸 병용 시험에서는 1<br>명이 시험약과 관련된 설사로 중<br>도탈락(병행하여 항문직장 불편<br>감, 복통, 구역, 욕지기, 골격근<br>통증 발생) |
| 건강한 시험대상자에서 Rifampicin에 의한 CYP3A 유도가 Baricitinib의 약동학에 미치는 영향     |                     |                                                                                                                                                                  |                                             |                                                                  |                                                                                                                                                                                                        |          |                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 1상                                                                | 14V-M<br>C-JAG<br>K | 건강한<br>시험대상자에서<br>rifampicin에<br>의한<br>cytochrome<br>P450 (CYP) 3A<br>유도가<br>baricitinib의<br>약동학 (PK)에<br>미치는 영향                                                 | 단일<br>기관,<br>공개,<br>고정<br>순차, 2<br>시기<br>시험 | 건강한 성<br>인 18명<br>계획, 18<br>명 완료<br>(18~65세)<br>(남 15명,<br>여 3명) | -시험약: 10mg<br>제1, 10일, QD<br>-리팜피신<br>300mg 제3~11<br>일 QD<br><br>* 시험약: 2,<br>4mg 정제<br><br>* 리팜피신<br>300mg 캡슐                                                                                         | 반복       | <약동학><br>바리시티닙의 혈장<br>농도를 통해 Cmax,<br>AUC, tmax,<br>반감기, CL/F<br><br><안전성><br>이상반응, 임상실험<br>실적검사, 활력징<br>후, 12 lead 심전도,<br>신체검사 | <약동학><br>-리팜피신 병용 투여 시 단독투<br>여보다 바리시티닙의 노출은 더<br>낮아지고, 더 빠른 배설 단계 보<br>임<br>-AUC는 단독투여보다 병용투여<br>시 AUC가 약 34% 낮음, 90%<br>CI 기준 0.8~1.25 벗어남, Cmax<br>90% CI 기준 0.8~1.25 범위에 완<br>전히 들어와 임상적 유의한 차<br>이 없음, 병용투여 tmax 중앙값<br>0.25시간 당겨짐, 반감기는 7.70<br>시간에서 4.78시간으로 감소                                                                                                                                                                                                                                                                        |

| 단계                                            | 시험<br>(번호/<br>저널명) | 시험목적                                                                  | 디자인                 | 대상<br>환자                                              | 투여용량 및<br>방법                                                                                                                    | 투여기<br>간 | 평가항목                                                                                                                             | 결과                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                               |                    |                                                                       |                     |                                                       |                                                                                                                                 |          |                                                                                                                                  | <p>&lt;안전성&gt;</p> <p>-리팜피신 단독 투여기간 중 6, 9일에 빌리루빈 수치 상승 발생, 단독투여기간 동안 대부분의 환자에서 뇨중 당, 케톤, nitrite 수치 기준이 이상이었음. 추후 회복</p>                                                                 |
| 건강한 시험대상자에서 Baricitinib이 Digoxin의 약동학에 미치는 영향 |                    |                                                                       |                     |                                                       |                                                                                                                                 |          |                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                           |
| 1상                                            | 14V-M<br>C-JAGL    | 건강한 시험대상자에서 baricitinib이 혈청 내에서 측정된 digoxin(P-gp 기질)의 약동학(PK)에 미치는 영향 | 공개, 고정 순차, 입원 환자 시험 | 건강한 성인 28명<br>계획, 28명 완료<br>(18~65세)<br>(남 15명, 여 3명) | -디곡신 제1일 0.5mg BID, 제 2 ~ 7 일 0.25mg QD, 제8~16일 바리시티닙 10mg Q D + 디 곡 신 0.25mg QD<br><br>* 시험약: 2, 4mg 정제<br><br>* 디곡신 0.25mg 정제 | 반복       | <p>&lt;약동학&gt;</p> <p>바리시티닙의 혈장 농도, 디곡신의 혈청 농도, 뇨중 디곡신 농도</p> <p>&lt;안전성&gt;</p> <p>이상반응, 임상실험 실적검사, 활력징후, 12 lead 심전도, 신체검사</p> | <p>&lt;약동학&gt;</p> <p>-바리시티닙의 농도는 투여 기간 동안 약 4.8~5.8ng/mL 범위로 나타남</p> <p>-혈청, 뇨중 디곡신의 PK 파라미터는 바리시티닙 병용시와 단독 투여시 유의한 차이 없음</p> <p>&lt;안전성&gt;</p> <p>-두 성분의 병용투여 시 소폭의 빌리루빈 수치 상승 관찰됨</p> |

#### 6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 제출자료 없음

#### 6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

| 단계                                                                                                                                        | 시험<br>(번호/<br>저널명) | 시험목적                                                                                                                                                   | 디자인                                                                          | 대상<br>환자                                                                                                         | 투여용량 및<br>방법                                                                                                    | 투여기<br>간 | 평가항목                                                                                                                                                                   | 결과                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (건강인 PK/PD) 건강한 시험대상자에 대한 LY3009104 위약 대조, 단회 투여, 증량 시험 (파트 A) 및 건강한 시험대상자에서 LY3009104 단회 투여가 심전도 QT 간격에 미치는 영향을 평가한 위약 및 양성 대조 시험 (파트 B) |                    |                                                                                                                                                        |                                                                              |                                                                                                                  |                                                                                                                 |          |                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                    |
| 1상                                                                                                                                        | 14V-M<br>C-JADO    | <p>&lt;파트 A&gt;</p> <p>LY3009104 20, 30, 및 40 mg 용량 단회 투여 시 안전성, 및 약동학 평가</p> <p>&lt;파트 B&gt;</p> <p>건강한 시험대상자에 LY3009104 치료 초과 용량 단회 투여 시 12 lead</p> | <p>&lt;파트A&gt;</p> <p>무작위 배정, 위약 위약 대조, 임상시험자 및 시험대상자 눈가림, 불완전 블록 교차, 단회</p> | <p>&lt;파트 A&gt;</p> <p>건강한 성인 9명 계획, 8명 완료 (18~65세)</p> <p>&lt;파트B&gt;</p> <p>건강한 성인 60명 계획, 52명 완료 (18~65세)</p> | <p>&lt;파트A&gt;</p> <p>- 시험약 20, 30, 40mg 단회</p> <p>&lt;파트B&gt;</p> <p>- 시험약 40mg 단회</p> <p>* 시험약: 1, 4mg 정제</p> | 단회       | <p>&lt;약동학&gt;</p> <p>바리시티닙의 Cmax, AUC, 반감기, Tmax, CL/F, Vz/F, Vss/F</p> <p>&lt;QT/QTc 간격&gt;</p> <p>ECG 12-lead 디지털 Holter 기록계 이용해 연속 ECG 모니터링(QTcP 평가 - QTc 대 RR</p> | <p>&lt;약동학&gt;</p> <p>-파트A에서 20~40mg 용량 범위에서 Cmax, AUC 용량 비례적 증가</p> <p>→ 파트B에서 40mg으로 시험 결정</p> <p>&lt;QT/QTc 간격&gt;</p> <p>-QT체를 임상적으로 유의한 수준까지 연장시키지 않음</p> <p>&lt;안전성&gt;</p> <p>-특이 소견 없음</p> |

| 단계 | 시험<br>(번호/<br>저널명) | 시험목적                                                                                   | 디자인                                                                   | 대상<br>환자 | 투여용량 및<br>방법                                                                                                                            | 투여기<br>간 | 평가항목                                                                                                    | 결과 |
|----|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|    |                    | 심전도 (ECG)<br>QT 간격의<br>베이스라인 대비<br>평균 변화가<br>맥박 수에 대한<br>적절한 보정 후<br>위약과 다르지<br>않은지 검증 | <파트B><br>무작위<br>배정,<br>위약 및<br>양성<br>대조,<br>3시기, 6<br>순차,<br>교차<br>설계 |          | * QTc 간격 시<br>험 민감도 확<br>인 위해<br>moxifloxacin,<br>위약군(기준최<br>소 1회 시점에<br>moxifloxacin과<br>위약군 간 차<br>이의 90% CI<br>하한이 $\geq 5$<br>msec) |          | 회귀에서 0에 가장<br>가까운 기울기<br>산출한 QTc 간격)<br><br><안전성><br>이상반응, 임상실험<br>실적검사, 활력징<br>후, 12 lead 심전도,<br>신체검사 |    |

## 6.5. 유효성 및 안전성

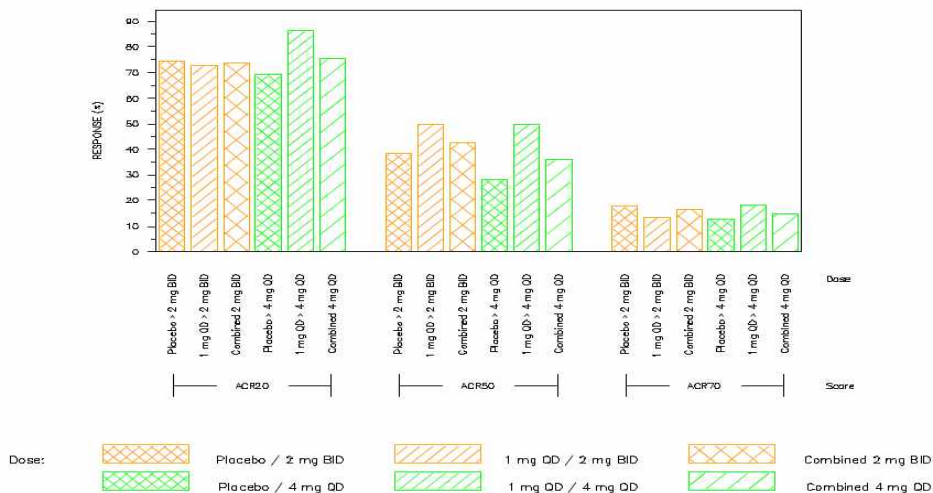
### 6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

| 단계                                                                                                                                                                    | 임상시험<br>(번호/<br>저널명) | 디자인                                                                   | 대상환자                                                  | 투여용량                                                                                                               | 투여<br>기간             | 기본<br>요법 | 평가항목                                                                                                                  | 결과                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| § Efficacy : 류마티스관절염                                                                                                                                                  |                      |                                                                       |                                                       |                                                                                                                    |                      |          |                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 생물학적 제제를 포함한 Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD) 요법에 부적절한 반응을<br>보인 활성 류마티스 관절염 환자에서 INCB028050을 배경 요법과 비교한 무작위 배정, 이중 눈가림,<br>위약 대조, 용량 범위 결정, 평행군, 제2상 시험 |                      |                                                                       |                                                       |                                                                                                                    |                      |          |                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 2a상                                                                                                                                                                   | I4V-MC-J<br>ADC      | 제2a상,<br>무작위<br>배정, 이중<br>눈가림,<br>위약 대조,<br>용량 범위<br>결정,<br>평행군<br>시험 | DMARD<br>비반응 활성<br>류마티스<br>관절염 100명<br>계획(125명<br>완료) | - A군: 4mg QD<br>- B군: 7mg QD<br>- C군: 10mg QD<br>- D군: 위약 → 7mg QD<br>- E군: 위약 → 10mg QD<br><br>*시험약 4, 7, 10mg 캡슐 | 12주+<br>12주(-<br>연장) | -        | <유효성> 1차:<br>ACR20<br><br><약력학><br>혈장 IL-6,<br>IL-1 $\beta$ , 및<br>TNF- $\alpha$ ,<br>MMP-3<br><br><약동학><br><br><안전성> | <유효성><br>ACR20 3개월 시점에 위약, 시<br>험약 4, 7, 10mg에서 각각<br>32%, 52%, 59%, 53%로 나타<br>남<br><br><약력학><br>시험약 7, 10mg에서 유의하게<br>감소, 4mg은 위약과 비슷하거<br>나 기저치 대비 소폭 상승됨<br><br><약동학><br>AUC 신장에 중증도 증가에<br>따라 증가, 신장기능상태와 안<br>전성유효성 결과사이 유의한<br>상관관계 발견되지 않음<br><br><안전성><br>-빈번하게 발생한 이상반응은<br>두통, 상기도감염, 설사<br>-빈혈은 용량반응 관계가 확인<br>됨(Hgb 기저치 대비 변화 위<br>약, 4mg, 7mg, 10mg에서 각<br>각 0, -2.4, -4.9, -11.1)<br>-시험약 영구중단이 9명 발생<br>12명 RA, 2명 혈액독성(빈혈<br>또는 Hgb 감소), 2명 대상포<br>진, 1명 구강궤양, 1명 피하 농<br>양, 1명 구역) |

배경 Methotrexate 요법을 받는 활성 류마티스 관절염 환자에 대한 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 용량 범위 결정, 평행군, 제2b상 LY3009104 시험

|                                        |                 |                                                                                   |                                                                    |                                                        |      |           |                                               |                                                                                                              |
|----------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------|-----------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2b상                                    | 14V-MC-J<br>ADA | 제2b상,<br>다기관,<br>무작위<br>배정, 이중<br>눈가림,<br>위약 대조,<br>평행군,<br>반복 투여,<br>외래 환자<br>시험 | 활성<br>류마티스<br>관절염 환자<br>270명                                       | <파트A><br>* 눈가림 위약 대조<br>-시험약 1, 2, 4, 8mg QD<br>-위약 QD | 12주  | MTX<br>투여 | <유효성><br>ACR20                                | <유효성><br>-위약군과 비교시 4, 8mg QD<br>군에서 유의하게 높게 나타남<br>4mg과 8mg 차이 없음<br><안전성><br>-ACR20의 12주까지의 결과가<br>24주까지 유지 |
|                                        |                 |                                                                                   | 계획(파트A<br>301명, 파트B<br>276명, 파트C<br>201명, 파트D<br>144명, 완료<br>133명) | * 시험약 2, 4mg 정제 또<br>는 캡슐                              | 12주  |           | <유효성><br>2mg BID vs.<br>4mg QD<br>DAS28-hsCRP | -2mg BID와 4mg QD 유사<br><br><안전성><br>-1건의 사망(파트C 47주 뒤 심<br>근경색, 시험약과 관련 없음),<br>1건의 악성종양 발생                  |
|                                        |                 |                                                                                   | * 연령<br>18~75세                                                     | <파트B><br>* 눈가림 연장<br>-시험약 2mg BID, 2, 4,<br>8mg QD     | 52주  |           | <안전성>                                         | -SAE: 기관지염, 폐렴, 열상,<br>천식, 범혈구 감소증, 위염, 세<br>균성 폐렴, 신부전, 천식, 발열,<br>담낭염, 고혈당증, 혈뇨                            |
|                                        |                 |                                                                                   | * 적어도 12주<br>간 MTX 요법<br>에도 활동성<br>RA                              | <파트C><br>* 선택적 공개 연장<br>-시험약 4, 8mg QD                 | 52주+ |           | <안전성>                                         | -파트A 및 B의 이상반응 패턴<br>과 파트C 및 D의 패턴은 다르<br>지 않으나, 빈도는 파트C보다<br>파트 D에서 높음                                      |
| * <파트D><br>-시험약 4mg QD<br>* 추가의 선택적 연장 |                 |                                                                                   |                                                                    |                                                        |      |           |                                               |                                                                                                              |

Course of ACR20, ACR50, and ACR70  
14V-MC-JADA Study Week 24 - Full Analysis Set  
Patients Re-randomized at Week 12



→ 용법 비교에 대해

배경 Methotrexate 요법을 받는 활성 류마티스 관절염 일본인 환자에 대한 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 용량 범위 결정, 평행군, 제2상 LY3009104 시험

|     |             |                                                     |                                                                 |                                                                                                                                                        |                              |                    |                                        |                                                                                                                                                        |
|-----|-------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2b상 | I4V-JE-JADN | <파트A><br>제2b상, 외래 환자, 무작위 배정, 이중 눈가림<br><파트B><br>단일 | MTX 비반응 활성 류마티스 관절염<br><파트A><br>145명<br><파트B><br>무작위배정, 142명 완료 | <파트A><br>1,2군 위약 QD<br>3,4군 1mg 시험약 QD<br>5,6군 2mg 시험약 QD<br>7군 4mg 시험약 QD<br>8군 8mg 시험약 QD<br><파트B><br>1,3,5,7군 4mg 시험약 QD<br>2,4,6,8군 8mg→4mg 시험약 QD | <파트A><br>12주<br><파트B><br>52주 | MTX 요법 (6~16 mg/주) | <유효성><br>(1차)ACR20<br><PK/PD><br><안전성> | <유효성><br>-12주에 전체 시험약 용량군의 ACR20 반응률은 위약군보다 통계적으로 유의하게 큼<br>-대체로 2,4,8mg군은 다양한 유효성 척도에서 기저치 대비 비슷한 개선<br><PK/PD><br>4mg은 ACR 및 DAS 평가 변수에서 모두 용량/반응 곡선 |
|-----|-------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|  |  |                                                  |                                            |                   |  |  |  |                                                                                                                            |
|--|--|--------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------|--|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | 눈가림<br>연장, 위약<br>대조, 용량<br>범위 결정,<br>및 평행군<br>시험 | <파트B><br><br>파트A 완료<br>142명 등록,<br>109명 완료 | *시험약 4mg정제, 1mg캡슐 |  |  |  | 의 편평기 영역에 도달<br><br><안전성><br>-파트A에서 가장 흔한 이상반<br>응 감염 및 기생충 감염 계통<br>등 위약 포함한 모든 군에서<br>유사<br>-대상포진, 폐렴(주폐포자충),<br>악성종양 발생 |
|--|--|--------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------|--|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

\* 12주 유효성 반응 도달 환자 비율

| Efficacy Response Parameter                | Placebo<br>(N=49) | Baricitinib Treatment Groups |                 |                 |                 |
|--------------------------------------------|-------------------|------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                                            |                   | 1 mg<br>(N=24)               | 2 mg<br>(N=24)  | 4 mg<br>(N=24)  | 8 mg<br>(N=24)  |
| % ACR20 <sup>a</sup>                       | 31                | 67 <sup>c</sup>              | 83 <sup>c</sup> | 67 <sup>c</sup> | 88 <sup>c</sup> |
| % ACR50 <sup>a</sup>                       | 8                 | 33 <sup>c</sup>              | 46 <sup>c</sup> | 54 <sup>c</sup> | 54 <sup>c</sup> |
| % DAS28-CRP remission (<2.6) <sup>b</sup>  | 22                | 33                           | 33              | 42              | 50 <sup>c</sup> |
| % SDAI remission (≤3.3) <sup>b</sup>       | 8                 | 4                            | 29 <sup>c</sup> | 17              | 17              |
| % HAQ-DI MCID (change≤ -0.22) <sup>b</sup> | 29                | 54 <sup>c</sup>              | 58 <sup>c</sup> | 75 <sup>c</sup> | 71 <sup>c</sup> |

Abbreviations: ACR20/50 = American College of Rheumatology 20/50 responder index; DAS28-CRP = Disease Activity Score 28 using C reactive protein; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire - Disability Index; MCID = minimum clinical important difference; SDAI = Simplified Disease Activity Index.  
<sup>a</sup> Nonresponder imputation.  
<sup>b</sup> Last observation.  
<sup>c</sup> p<0.05 vs. placebo (1-sided Fisher exact test).

Methotrexate 요법에 부적절한 반응을 보인 중등증에서 중증의 활성 류마티스 관절염 환자에서 Baricitinib의 유효성 및 안전성을 평가한 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 및 활성 대조, 제3상 시험

|    |                 |                                                                                                  |                                                                                                             |                                                                                                                                                                  |     |                                 |                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3상 | I4V-MC-J<br>ADV | 52주,<br>제3상,<br>다기관,<br>무작위<br>배정, 이중<br>눈가림,<br>이중 위약,<br>위약 및<br>활성 대조,<br>평행군,<br>외래 환자<br>시험 | MTX 비반응,<br>bDMARD<br>naive<br>중등증에서<br>중증의 활성<br>류마티스<br>관절염<br>1280명 계획,<br>24주 1199명<br>완료, 52주<br>1120명 | <시험군><br>시험약 4mg 정제 QD<br>(*시험약 2mg QD 투여: 40<br>≤eGFR<60mL/min/1.73m <sup>2</sup> )<br><br><대조군><br>위약(1차 평가)<br>아달리무맙(휴미라주) SC<br>주2회(2차 평가)<br><br>*시험약 4mg정제 | 52주 | MTX<br>요법<br>(6~16<br>mg/주<br>) | <유효성><br>(1차) 12주<br>ACR20<br><br><안전성> | <유효성><br>-위약과 비교하여 12주에서<br>ACR20 반응을 개선이 관찰됨<br>(1차)<br>-활성대조와의 비교에서 비열<br>등성 입증(한계가 기준인<br>-12%보다 큼)(주요 2차)<br><br><안전성><br>-감염은 시험군, 활성대조군에<br>서 모두 위약보다 높게 발생,<br>시험군은 통계적으로 유의하<br>게 높음, 시험약군에서 위약보<br>다 더 큰 비율의 환자가 피부<br>또는 피부 구조 부위 범주 감<br>염을 나타냄(봉와직염 등)<br>-시험군에서 기회감염으로 판<br>단되는 2건의 식도 칸디다증<br>발생<br>-심혈관계; 5건의MACE 발생<br>(병원 획득 폐렴에 기인한 사<br>망 1건 (baricitinib), 비치명적<br>인 MI 2건 (baricitinib;<br>adalimumab), 위에 언급한<br>MI에 기인한 사망 (위약→<br>baricitinib), 및 뇌졸중 (위약<br>→ baricitinib)<br>-악성종양 시험약 4건 발생,<br>위약 3건 발생<br>-잠재적 골수 억제 관련 시험<br>약 4건 발생 |
|----|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

중양 괴사 인자 저해제에 부적절한 반응을 보인 중등증에서 중증의 활성 류마티스 관절염 환자에서 Baricitinib (LY3009104)의 유효성 및 안전성을 평가한 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 제3상 시험

|    |                 |                               |                                         |                                          |     |             |                            |                                                                                                   |
|----|-----------------|-------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|-----|-------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3상 | I4V-MC-J<br>ADW | 제3상,<br>다기관,<br>무작위<br>배정, 이중 | 중등증에서<br>중증의 활성<br>RA 성인 환자<br>525명 계획, | <시험군><br>-2 또는 4mg QD<br><br><대조군><br>위약 | 24주 | cDMA<br>RDs | <유효성><br>(1차) 12주<br>ACR20 | <유효성><br>-위약, 시험약 2, 4mg의<br>ACR20 반응을 각각 48명<br>(27.3%), 85명(48.9%), 98명<br>(55.4%), 시험약 모두 위약대비 |
|----|-----------------|-------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|-----|-------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|



|  |  |     |  |                 |  |  |  |                                                                                                                                                                                                            |
|--|--|-----|--|-----------------|--|--|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | 평행군 |  | * 시험약 2, 4mg 정제 |  |  |  | <안전성><br>-MTX 단독군보다 병용투여군에서 기회 감염 더 발생<br>-심혈관계 이상반응 각군 유사<br>-악성종양은 병용투여군 4건 (피부 기저세포 암, 부신피질암, 악성 흑색종, 담낭 선관형암), 시험약 단독군 1건(자궁경부암), MTX 단독군 1건(위장관 유암) 발생<br>-MTX 단독군 대비 시험약 단독군, 병용투여군에서 수축기 혈압 유의하게 증가 |
|--|--|-----|--|-----------------|--|--|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## § Safety

류마티스 관절염 환자에서 Baricitinib의 장기 안전성 및 유효성을 평가한 제3상 다기관 시험 (진행중, 2015.8.15 마감자료, 중간보고)

|    |             |                    |                                                                                               |                  |          |               |                |                                                                                                                                                     |
|----|-------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------|---------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3상 | I4V-MC-JADY | 제3상, 다기관, 장기 연장 시험 | 18세 이상 RA 진단 환자로써 원 시험 (Study JADZ, JADV, JADX, JADW, JADA, 또는 JAGS)을 완료한 남성 또는 여성(마감일 2539명) | 시험약 2, 4mg 정제 QD | 최대 48개 월 | 기존 배경요법 투여 가능 | <유효성><br><안전성> | <유효성><br>-장기투여동안 지속적인 질병 활성의 지속적 개선과 관련된<br>-RA 환자에서 가장 효과적인 용량은 4mg QD, 지속적인 질병 조절에 도달한 환자에게 2mg QD 투여 감량 효과적임<br><안전성><br>-장기투여시에도 이전의 안전성 패턴과 일치 |
|----|-------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------|---------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## \* 투여방법

| Originating Study | Treatment at End of Originating Study | Treatment at Start of Study JADY |
|-------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| JADZ              | MTX monotherapy                       | Baricitinib 4-mg QD              |
|                   | Baricitinib 4-mg QD monotherapy       |                                  |
|                   | Baricitinib 4-mg QD + MTX             |                                  |
| JADV              | Baricitinib 4-mg QD                   | Baricitinib 4-mg QD              |
|                   | ADA 40-mg SC biweekly                 |                                  |
| JADX              | PBO QD                                | Baricitinib 4-mg QD              |
|                   | Baricitinib 2-mg QD                   | Baricitinib 2-mg QD              |
|                   | Baricitinib 4-mg QD                   | Baricitinib 4-mg QD              |
| JADW              | PBO QD                                | Baricitinib 4-mg QD              |
|                   | Baricitinib 2-mg QD                   | Baricitinib 2-mg QD              |
|                   | Baricitinib 4-mg QD                   | Baricitinib 4-mg QD              |
| JADA              | Baricitinib 4-mg QD                   | Baricitinib 4-mg QD              |
| JAGS              | Baricitinib 4-mg QD                   | Baricitinib 4-mg QD              |

Note: Patients initially randomized to placebo in Study JADV and not rescued switched to baricitinib 4-mg QD approximately 32 weeks before entering Study JADY. No Study JADY data for patients originating from Study JAGS are included in this interim analysis.  
Abbreviations: QD = once daily, SC = subcutaneous.

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

| 단계                                                                                          | 시험 (번호/저널명) | 시험목적                        | 디자인             | 대상 환자                     | 투여용량 및 방법                             | 투여기간 | 평가항목                           | 결과                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------|-----------------|---------------------------|---------------------------------------|------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| 당뇨병성 신장병이 있는 환자에서 LY3009104의 안전성 및 신장 유효성을 평가한 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 용량 범위 결정, 제2상 시험 |             |                             |                 |                           |                                       |      |                                |                                                               |
| 2상                                                                                          | 14V-MC-JAGQ | 당뇨병성 신장병이 있는 성인 환자를 대상으로 최소 | 다기관, 무작위 배정, 위약 | 18세 이상 type 2 당뇨병 환자 250명 | 용량군 1: 4mg QD (eGFR 50 ~ 70); 2.75 mg | 24주  | <유효성><br>뇨중 알부민/크레아티닌 비율(UACR) | <유효성><br>-기저치 대비 UACR의 통계적으로 유의한 감소가 시험약 4mg QD 투여군 제24주에 확인됨 |

| 단계 | 시험<br>(번호/<br>저널명) | 시험목적                                                                                                                                  | 디자인                                                                                    | 대상<br>환자                                                                                                                                                                                                                                         | 투여용량 및<br>방법                                                                                                                                                                                                                                                                               | 투여기<br>간 | 평가항목               | 결과                                                                                                                                                                                     |
|----|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                    | 1개 baricitinib<br>(LY3009104)<br>용량군이 소변<br>알부민/크레아<br>티닌 비<br>(urinary<br>albumin/creatin<br>ine ratio,<br>UACR)<br>감소에서<br>위약보다 우월성 | 대조,<br>이중<br>눈가림,<br>평행,<br>용량<br>범위<br>결정,<br>3시기<br>시험공개,<br>대조,<br>약물<br>상호작용<br>시험 | 획 (130 명<br>무 작 위 배<br>정, 완료)<br>12개월 전<br>최소 1개<br>항 고 혈 당<br>약물 투여,<br>ACE 저해제<br>또 는<br>angiotensi<br>n II 수용<br>체 차단제<br>투여 중,<br>eGFR 25<br>~ 70<br>mL/min/<br>1.73 m2,<br>소변 알부<br>민/크레아<br>티닌 비<br>> 3 0 0<br>mg/g ~<br>< 5 0 0 0<br>mg/g | QD (eGFR 25<br>~ <50)<br>용량군 2: 1.5<br>mg QD<br>(eGFR 50 ~<br>70); 1 mg QD<br>(eGFR 25 ~<br><50)<br>용량군 3: 0.75<br>mg BID (총량<br>1.5 mg)<br>(eGFR 50 ~<br>70); 0.5 mg<br>BID (총량 1<br>mg) (eGFR 25<br>~ <50)<br>용량군 4: 0.75<br>mg QD<br>(eGFR 50 ~<br>70); 0.5 mg<br>QD (eGFR 25<br>~ <50) |          | <약동학><br><br><안전성> | <약동학><br>-당뇨병성 신장 질환 환자에서<br>시험약의 총 클리어런스<br>(9.22L/h)와 동등, 건선 환자<br>(12.4L/h)보다 낮음<br><br><안전성><br>-시험약 4mg QD투여군에서 빈<br>혈 발생이 높아 산술적 발생 빈<br>도 높음. 감염보고 비율이 시험약<br>4, 1.5mg QD군에서 높음 |

## 6.6. 가교자료

### 6.6.1 가교시험

- 가료자료로 제출

### 6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

|                 | Less          | More likely | Comments                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------|---------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pharmacokinetic | <u>Linear</u> | Non-linear  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 건강인 대상 1~30mg 단회투여(JADF, JADE, JADO) 시 용량 정규화 Cmax, AUC(0-∞)에 대한 비(90% CI) 각각 1.02(0.89, 1.18), 1.13(1.07, 1.20)</li> <li>• 2-20mg 용량 범위에서 1일 1회 반복 투여 후 Cmax,ss 및 AUCτ,ss 대한 비(90% CI) 각각 0.93(0.73, 1.19), 0.84(0.71, 0.99) → 정상 상태에서 바리시티닙 노출이 용량 비례적 증가보다 약간 더 낮은 증가 시사, 용량 범위가 넓어 약간 벗어나는 것은 임상적 관련성 낮은 것으로 판단</li> </ul> |
| Pharmacodynamic | <u>Flat</u>   | Steep       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2, 3상에서 평가 시 용량/노출 곡선은 전체 시험 용량 범위 및 권장 용량 범위에서 ACR20/50/70 및 DAS28hsCRP 유효성 평가 변수에 대한 완만한 관계 보여줌</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                   |

|                   | Less                              | More likely         | Comments                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------|-----------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                   |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Therapeutic range | <u>Wide</u>                       | Narrow              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2, 3상 이상시험에서 1~10mg QD 또는 2mg BID로 평가, 최대 유효 용량 4mg QD로 확인</li> <li>• 4mg 용량의 내약성 및 안전성 프로파일은 더 낮은 용량의 바리시티닙 및 위약과 비슷</li> <li>• 주로 신장으로 배설되므로, 중증의 신장애 환자 투여금지, 중등증 환자의 경우 1회 2mg 투여</li> <li>• 유기 음이온 수송체 3(OAT3) 저해제 투여 환자 1회 2mg 권장용량</li> </ul> |
| Metabolism        | <u>Minimal</u><br><u>Multiple</u> | Extensive<br>Single | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 주로 신배설 경로로 75% 모체로 검출, 대변에서 20% 모체로 검출, 배설물에서 미미한</li> </ul>                                                                                                                                                                                         |

|                  | Less            | More likely                         | Comments                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------|-----------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                  | <u>pathways</u> | pathway/<br>Genetic<br>polymorphism | <p>대사체 4개 검출, 소변에서 검출된 산화 대사체를 포함해 모두 5% 미만(근거: 시험 JADG)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 다양한 CYP 효소 기질 평가에서 CYP3A4 기질, CYP3A4는 임상적 유의성 있는 다형성 타내지 않음</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Bioavailability  | <u>high</u>     | Low                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>· 절대 생체 이용률 AUC 바탕으로 78.9%, 생체이용률이 높은 시험대상자간 변동성 없음</li> <li>· 개별 시험대상자에서 경구 생체이용률은 0.73~0.84 범위(시험 JAGM)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Protein binding  | Low             | High                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>· 인체 혈장 내 baricitinib의 단백질 결합은 10 <math>\mu</math>M에서 49%, 1 <math>\mu</math>M에서 50%, 전체 평균 비결합 분획은 혈장에서 <math>50 \pm 2\%</math></li> <li>· 혈청 내 baricitinib의 단백질 결합 10 <math>\mu</math>M에서 53%, 3 <math>\mu</math>M에서 55%, 1 <math>\mu</math>M에서 57%</li> <li>· 전체 평균 비결합 분획 혈청에서 <math>55 \pm 3\%</math><br/>→ baricitinib이 단백질에 중등도로 결합하며, 결합률이 일반적으로 농도와 무관하다는 것을 시사</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Drug interaction | <u>Little</u>   | High                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>- CYP 억제제/유도제 병용 투여 환자에서 임상적으로 관련된 약물-약물 상호작용 가능성 희박 → 용량조절 불필요</li> <li>· ketoconazole(강한 CYP3A4 억제제), 바리시티닙의 AUC 약 20% 증가</li> <li>· fluconazole(중등도 CYP3A4, 강한 CYP2C19 및 중등도 CYP2C9 억제제), 바리시티닙 AUC dir 20% 증가</li> <li>· rifampin(강한 CYP3A 유도제), 바리시티닙 AUC 34% 감소, 바리시티닙의 PK 변동성 범위(RA 환자 AUC 변동성 40.8%)</li> <li>- 수송체 기질로서 바리시티닙</li> <li>· probenecid(OAT3 억제제), 바리시티닙 AUC 약 2배 증가, CLr, CL/F는 각각 69%, 51%, 반감기 약 5시간 증가 → 1회 2mg 용량 투여 필요</li> <li>· cyclosporine(PgP, BCRP 억제제), 바리시티닙 AUC 약 29% 증가(PK 변동성 범위), CLr 약 20% 감소, 반감기 명백한 영향 관찰되지 않음 → 용량조절 불필요</li> <li>- 위 pH 조절제 영향: omeprazole로 위pH 증가 시 바리시티닙 노출에 대한 임상적으로 유의한 영향 없음 → 용량조절 불필요</li> <li>- 음식에 대한 영향: 18~28% Cmax 감소(변동성 범위), Tmax 최대 2.6시간 지연, 임상적 유의성 없음 → 식사와 상관없이 투여</li> </ul> |

|                                          | Less                                                            | More likely                                    | Comments                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |               |                                                                 |  |  |               |                                                |                                                |                                                |                           |                        |                        |                       |                                    |                                   |                                    |                                    |                                          |                                    |                                    |                                    |                 |                                          |  |  |                                      |                   |                               |                                  |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------|--|--|---------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------------|------------------------------------------|--|--|--------------------------------------|-------------------|-------------------------------|----------------------------------|
|                                          |                                                                 |                                                | <p>• <b>Table 8.</b> 시험간 Baricitinib 약동학 파라미터에 대한 음식의 영향<sup>a)</sup></p> <table> <tr> <th><sup>a)</sup></th><th colspan="3">Ratio (Fed/Fasted) of Geometric LS Means (90% CI)<sup>b)</sup></th></tr> <tr> <th><sup>a)</sup></th><th>JADF<sup>c)</sup><br/>(1 × 5 mg)<sup>d)</sup></th><th>JADH<sup>c)</sup><br/>(1 × 8 mg)<sup>d)</sup></th><th>JAGO<sup>c)</sup><br/>(1 × 4 mg)<sup>d)</sup></th></tr> <tr> <td>• Meal type<sup>e)</sup></td><td>High fat<sup>c)</sup></td><td>High fat<sup>c)</sup></td><td>Low fat<sup>c)</sup></td></tr> <tr> <td>• AUC(0-∞) (ng·h/mL)<sup>e)</sup></td><td>0.997 (0.964, 1.03)<sup>e)</sup></td><td>0.888 (0.827, 0.953)<sup>e)</sup></td><td>0.856 (0.825, 0.889)<sup>e)</sup></td></tr> <tr> <td>• C<sub>max</sub> (ng/mL)<sup>e)</sup></td><td>0.716 (0.572, 0.897)<sup>e)</sup></td><td>0.820 (0.727, 0.925)<sup>e)</sup></td><td>0.889 (0.816, 0.969)<sup>e)</sup></td></tr> <tr> <td>• <sup>e)</sup></td><td colspan="3">Median Difference (90% CI)<sup>e)</sup></td></tr> <tr> <td>• t<sub>max</sub> (h)<sup>e)</sup></td><td>2.6<sup>a)</sup></td><td>0.500 (0, 2.00)<sup>e)</sup></td><td>0.13 (-0.25, 0.50)<sup>e)</sup></td></tr> </table> | <sup>a)</sup> | Ratio (Fed/Fasted) of Geometric LS Means (90% CI) <sup>b)</sup> |  |  | <sup>a)</sup> | JADF <sup>c)</sup><br>(1 × 5 mg) <sup>d)</sup> | JADH <sup>c)</sup><br>(1 × 8 mg) <sup>d)</sup> | JAGO <sup>c)</sup><br>(1 × 4 mg) <sup>d)</sup> | • Meal type <sup>e)</sup> | High fat <sup>c)</sup> | High fat <sup>c)</sup> | Low fat <sup>c)</sup> | • AUC(0-∞) (ng·h/mL) <sup>e)</sup> | 0.997 (0.964, 1.03) <sup>e)</sup> | 0.888 (0.827, 0.953) <sup>e)</sup> | 0.856 (0.825, 0.889) <sup>e)</sup> | • C <sub>max</sub> (ng/mL) <sup>e)</sup> | 0.716 (0.572, 0.897) <sup>e)</sup> | 0.820 (0.727, 0.925) <sup>e)</sup> | 0.889 (0.816, 0.969) <sup>e)</sup> | • <sup>e)</sup> | Median Difference (90% CI) <sup>e)</sup> |  |  | • t <sub>max</sub> (h) <sup>e)</sup> | 2.6 <sup>a)</sup> | 0.500 (0, 2.00) <sup>e)</sup> | 0.13 (-0.25, 0.50) <sup>e)</sup> |
| <sup>a)</sup>                            | Ratio (Fed/Fasted) of Geometric LS Means (90% CI) <sup>b)</sup> |                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |               |                                                                 |  |  |               |                                                |                                                |                                                |                           |                        |                        |                       |                                    |                                   |                                    |                                    |                                          |                                    |                                    |                                    |                 |                                          |  |  |                                      |                   |                               |                                  |
| <sup>a)</sup>                            | JADF <sup>c)</sup><br>(1 × 5 mg) <sup>d)</sup>                  | JADH <sup>c)</sup><br>(1 × 8 mg) <sup>d)</sup> | JAGO <sup>c)</sup><br>(1 × 4 mg) <sup>d)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |               |                                                                 |  |  |               |                                                |                                                |                                                |                           |                        |                        |                       |                                    |                                   |                                    |                                    |                                          |                                    |                                    |                                    |                 |                                          |  |  |                                      |                   |                               |                                  |
| • Meal type <sup>e)</sup>                | High fat <sup>c)</sup>                                          | High fat <sup>c)</sup>                         | Low fat <sup>c)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |               |                                                                 |  |  |               |                                                |                                                |                                                |                           |                        |                        |                       |                                    |                                   |                                    |                                    |                                          |                                    |                                    |                                    |                 |                                          |  |  |                                      |                   |                               |                                  |
| • AUC(0-∞) (ng·h/mL) <sup>e)</sup>       | 0.997 (0.964, 1.03) <sup>e)</sup>                               | 0.888 (0.827, 0.953) <sup>e)</sup>             | 0.856 (0.825, 0.889) <sup>e)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |               |                                                                 |  |  |               |                                                |                                                |                                                |                           |                        |                        |                       |                                    |                                   |                                    |                                    |                                          |                                    |                                    |                                    |                 |                                          |  |  |                                      |                   |                               |                                  |
| • C <sub>max</sub> (ng/mL) <sup>e)</sup> | 0.716 (0.572, 0.897) <sup>e)</sup>                              | 0.820 (0.727, 0.925) <sup>e)</sup>             | 0.889 (0.816, 0.969) <sup>e)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |               |                                                                 |  |  |               |                                                |                                                |                                                |                           |                        |                        |                       |                                    |                                   |                                    |                                    |                                          |                                    |                                    |                                    |                 |                                          |  |  |                                      |                   |                               |                                  |
| • <sup>e)</sup>                          | Median Difference (90% CI) <sup>e)</sup>                        |                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |               |                                                                 |  |  |               |                                                |                                                |                                                |                           |                        |                        |                       |                                    |                                   |                                    |                                    |                                          |                                    |                                    |                                    |                 |                                          |  |  |                                      |                   |                               |                                  |
| • t <sub>max</sub> (h) <sup>e)</sup>     | 2.6 <sup>a)</sup>                                               | 0.500 (0, 2.00) <sup>e)</sup>                  | 0.13 (-0.25, 0.50) <sup>e)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |               |                                                                 |  |  |               |                                                |                                                |                                                |                           |                        |                        |                       |                                    |                                   |                                    |                                    |                                          |                                    |                                    |                                    |                 |                                          |  |  |                                      |                   |                               |                                  |
| Mode of action                           | Non-systemic                                                    | <u>Systemic</u>                                | 전신작용을 나타냄.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |               |                                                                 |  |  |               |                                                |                                                |                                                |                           |                        |                        |                       |                                    |                                   |                                    |                                    |                                          |                                    |                                    |                                    |                 |                                          |  |  |                                      |                   |                               |                                  |
| Inappropriate use                        | <u>Little potential</u>                                         | High                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>바리시티닙의 혈액-뇌 관문을 통한 통과는 제한적으로 판단, in vitro 시험에서 혈뇌관문 통한 노출 제한하는 efflux 수송체인 Pgp 기질로 확인됨</li> <li>지금까지 임상시험에서 바리시티닙이 신체 또는 정신의존성 소견 없음. 불법 목적 오용 가능성 낮음</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |               |                                                                 |  |  |               |                                                |                                                |                                                |                           |                        |                        |                       |                                    |                                   |                                    |                                    |                                          |                                    |                                    |                                    |                 |                                          |  |  |                                      |                   |                               |                                  |
| Multiple co-medication                   | Little                                                          | <u>High</u>                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>RA에 사용되는 DMARD제제나 NSAIDs 제제와 병용투여될 가능성 높음</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |               |                                                                 |  |  |               |                                                |                                                |                                                |                           |                        |                        |                       |                                    |                                   |                                    |                                    |                                          |                                    |                                    |                                    |                 |                                          |  |  |                                      |                   |                               |                                  |

### 6.6.3. 가교자료평가

- 집단 약동학(제2/3상) 실시, 3개 2상(JADC, JADA, JADN), 4개 3상(JADV, JADX, JADW)
- 총 2403명 RA 환자 포함, 백인 46.5%, 흑인/아프리카계 아메리카인 3%, 아시아인 26%, 남아메리카인 18.6%, 아메리카 원주민 5%, 기타 1%, 632명의 아시아인 환자, 46명의 한국인 환자 포함됨
- 인종 및 민족은 바리시티닙의 PK에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않음. PK 모델에서 한국인 인종 범주 평가 시 유의한 공변량이 아닌 것으로 확인됨. 아시아인 대 비아시아인의 정상 상태 투여 간격의 농도 시간 곡선하 면적(AUC<sub>L</sub>, ss) 및 정상 상태 최고 농도(C<sub>max</sub>, ss) 비 (중앙값 및 90% 신뢰구간)는 각각 1.10(1.01-1.19), 1.15(1.09-1.21)
- 제출된 집단 약동학 분석결과에서는 한국인과 코카시안 간에 약동학 변수는 90% 신뢰구간이 0.8-1.25로 유사하며, 체중 보정시에는 90% 신뢰구간 범위를 벗어나 한국인과 코카시안 간의 체중 차이에 대한 사실은 확인됨. 이미 내인성 인자 평가 시 체중의 차이는 임상적으로 의미 없어 용량 조절이 필요 없는 것으로 평가되어 낮은 체중으로 인한 추가 용량 조절은 필요하지 않다.

### 6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 제출된 임상시험자료는 1상에서 내약성, 약동학적 특성, 상호작용, 식이영향, QT 지연 여부, 신장애, 간장애 환자 영향 여부 등을 확인하였다.
  - (내약성) 단회 투여는 1~40mg 용량으로 투여, 반복투여는 10일간 1일 1회 최대 20mg, 28일간 매일 10mg까지(10mg 1일 1회 또는 5mg 1일 2회) 및 28일간 1일 1회 최대 15mg까지 내약성 확인된다.
  - (약동학) 신속하게 흡수, t<sub>max</sub> 중앙값은 약 1시간(범위: 0.5~3시간), 절대 생체이용률은 78.9%, 인산염과 free base 사이의 통계적으로 유의한 차이 없음 확인하였다.
  - (식이) 고지방식은 평균 AUC 및 C<sub>max</sub>를 각각 약 11%, 18% 감소시킴, 8mg 바리시티닙 투여 후 최대 약물 농도가 관찰되는 시간의 중앙값을 0.5시간 지연시킴 → 바리시티닙 PK의 시험대상자간 변동성 범위에 속해 임상적으로 의미 없으며, 제3상 시험에서 식사 시간과 관계없이 투여되었다.
  - 내인성 인자
    - 체중, 연령, 성별, 인종, 민족 또는 간 손상의 환자 인자 중 바리시티닙의 PK에 임상적으로 관련된

영향은 없어 용량조절 필요하지 않았다.

· 경도의 신 손상 환자에 대해서는 용량 조절이 필요하지 않음, 바리시티닙은 중증의 신손상 또는 말기 신장병(ESRD) 환자들에게 사용 권장되지 않았다.

- 외인성 인자

· CYP 효소에 의해 임상적으로 관련된 약물-약물 상호작용은 없었다.

· 프로베네시드(강한 억제력을 가진 organic anion transporter 3(OAT3) 억제제)와 병용 투여 시 바리시티닙의 AUC가 2배 증가, 신장 청소율이 약 70% 감소하여 용량조절 필요하다.

- 잠재적 QT 영향: 전임상시험에서 QT 간격 연장의 가능성이 낮음을 시사하였고, 40mg 용량의 건강인 QT 시험에서 QTc 연장하지 않음을 확인하였다.

- 2상에서 용법·용량 탐색시험 1~8mg QD에 대해 실시하였으나, 용법에 대한 비교는 충분히 검토되지 않아(2mg BID와 4mg QD에 대해서 1건의 임상시험에서만 확인) 용법 설정에 대한 설명자료 추가자료를 받아 타당성을 인정해줌

- 3상에서는 DMARD naive, 반응이 없거나 내약성이 낮은 환자 대상의 임상시험이 MTX 병용/비병용 또는 bDMARDs 병용/비병용에서 위약, 활성대조군(MTX, 아달리무맙)과의 24주 이상 투여된 4건의 임상시험이 제출됨. 1차 유효성 평가변수는 모두 12주 시점에서의 ACR20로 실시하였으며, 실시된 모든 용량 (2, 4mg QD)에서 위약 대비 우월성, 활성대조약 대비 비열등성을 모두 확인하였음.

- 가교자료는 제출된 가교자료(JADV)만을 분석한 자료는 한국인에 대한 정보가 적어 그 외에 한국인이 포함된 치료적 확증 임상시험 한국인 vs. 비한국인의 안전성 및 유효성 비교자료를 추가하고, 이를 바탕으로 한국인에서의 유익성/위해성 평가하였음

- 허가사항과 관련해서는

- 신청 효능·효과는

· 기존 DMARD를 사용하지 않은 환자에 대한 임상시험은 있었으나, 기존 DMARDs(MTX) 대비 비열등성 시험이었고, RA 진료지침 상 해당 의약품군은 다른 DMARDs 이후에 사용할 수 있으므로 기존 DMARD를 사용하지 않은 환자는 삭제하는 것이 적절할 것으로 사료된다.

또한, 기존의 1차 치료제인 MTX의 경우 아직도 유익성을 제공하고 있으며, 기존 DMARD에 naive한 환자에서의 바리시티닙의 내약성 및 잠재적인 중대한 위해성(악성 종양, 고지질혈증으로 인한 심혈관계 영향 등)으로 인한 장기적인 유익성/위해성 균형 평가가 이루어지지 않은 상태에서 naive한 환자에서의 1차 치료제로서의 사용은 적절하지 않다.

- 신장에 환자군 외 특수환자군에 대한 정보가 누락되어 이에 대한 정보 추가함

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽 허가(2017.2.13.)

## 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 젤잔즈정5밀리그램 vs 올루미언트정2.4밀리그램(신청품목)

## <붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

### □ 품목 개요

|          |                                                                                                                                                                                |                        |            |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------|
| 회사명      | (주)한국틸리                                                                                                                                                                        | 허가일                    | 2017.12.11 |
| 제품명      | 올루미언트정2mg,4mg                                                                                                                                                                  | 위해성관리계획 번호<br>(버전, 날짜) |            |
| 주성분 및 함량 | 2mg정: 1정(206.0 mg) 중, 바리시티닙(별규) 2 밀리그램<br>4mg정: 1정(206.0 mg) 중, 바리시티닙(별규) 4 밀리그램                                                                                               |                        |            |
| 효능·효과    | 하나 이상의 항류마티스제제(DMARDs)에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 성인의 중등증 내지 중증 활동성 류마티스 관절염의 치료<br><br>이 약은 단독투여 또는 메토트렉세이트와 병용투여 할 수 있다. 생물학적 항류마티스제제(DMARDs) 또는 다른 야누스키나제(JAK) 억제제와는 병용투여하지 않는다. |                        |            |

### □ 안전성 검토항목 및 조치계획

| 안전성 검토항목                                                                                     | 의약품 감시계획                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 위해성 완화 조치방법*                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 중요한 규명된 위해성                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                            |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- 대상포진</li> <li>- 고지혈증 (고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증)</li> </ul> | <p>[일반적인 의약품 감시활동]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 안전성 정보 수집 : PV팀을 통한 정보 수집, global safety database와 통합 관리, 직원 대상 내부교육 실시</li> <li>- 신속보고, 정기보고</li> <li>- 정기적인 최신 안전성정보 보고</li> </ul> <p>[능동적 감시]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 시판 후 조사계획(사용성적 조사) : 계획서 제출</li> <li>• 증례수: 3000례</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 첨부문서(안)</li> <li>- 전문가용 설명서, 환자용 사용설명서</li> </ul> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>조사예정기간: 허가일로부터 6년간</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                        |
| <b>2. 중요한 잠재적 위해성</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                        |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>악성종양(림프종 및 전형적으로 바이러스로 유도되는 자궁경부 및 많은 구인두암과 같은 악성 종양 포함)</li> <li>중대한 감염 및 기회 감염(결핵, 칸디다 감염, PML 포함)</li> <li>골수억제(무과립구증)</li> <li>황문근융해를 포함한 근병증</li> <li>약인성 간 손상의 가능성</li> <li>위장관 천공</li> <li>주요 심혈관계 이상반응(MACE, major adverse cardiovascular event)</li> <li>자궁 내 노출 후 태아 기형</li> <li>정맥혈전색전증(VTE)</li> </ul> | <p>[일반적인 의약품 감시활동]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>안전성 정보 수집 : PV팀을 통한 정보 수집, global safety database와 통합 관리, 직원 대상 내부교육 실시</li> <li>신속보고, 정기보고</li> <li>정기적인 최신 안전성정보 보고</li> </ul> <p>[능동적 감시]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>시판 후 조사계획(사용성적 조사) : 계획서 제출</li> <li>증례수: 3000례</li> <li>조사예정기간: 허가일로부터 6년간</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>첨부문서(안)</li> <li>전문가용 설명서, 환자용 사용설명서</li> </ul> |
| <b>3. 중요한 부족정보</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                        |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>장기간 안전성</li> <li>초고령자(75세 이상)</li> <li>B형 간염 또는 C형 간염 감염의 증거가 있는 환자</li> <li>중증 간장애 환자</li> <li>과거 또는 현재 림프 증식성 질병이 있는 환자</li> <li>활성 또는 최근의 원</li> </ul>                                                                                                                                                          | <p>[일반적인 의약품 감시활동]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>안전성 정보 수집 : PV팀을 통한 정보 수집, global safety database와 통합 관리, 직원 대상 내부교육 실시</li> <li>신속보고, 정기보고</li> <li>정기적인 최신 안전성정보 보고</li> </ul>                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>첨부문서(안)</li> <li>전문가용 설명서, 환자용 사용설명서</li> </ul> |

|                                                                                                                                                                       |                                                                                                      |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| 발성 또는 재발성 악<br>성 종양 환자<br>- 소아 환자<br>- 수태력, 임신 및 태아, 수유<br>- 백신접종의 유효성, 생<br>백신/약독화 백신 사<br>용에 대한 영향<br>- bDMARDs 또는 기타<br>JAK 저해제와의 병용<br>- OAT2에 대한 바리시<br>티닙의 저해효과 | <br><br><br>[능동적 감시]<br>- 시판 후 조사계획(사용성적<br>조사) : 계획서 제출<br>• 증례수: 3000례<br>• 조사예정기간: 허가일로부<br>터 6년간 |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

- \* 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)