전문의약품

시빈코™정 50 mg, 100 mg, 200 mg (아브로시티닙)
Cibinqo™ Tablets 50 mg, 100 mg, 200 mg (Abrocitinib)

[원료약품의 분량]

50 mg: 1 정(약 169 mg) 중,
유효성분: 아브로시티닙(별규) ······················ 50 mg
첨가제: 미결정셀룰로오스, 무수인산수소칼슘, 전분글리콜산나트륨, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 II분홍색 (33G150000)

100 mg: 1 정(약 338 mg) 중,
유효성분: 아브로시티닙(별규) ······················ 100 mg
첨가제: 미결정셀룰로오스, 무수인산수소칼슘, 전분글리콜산나트륨, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 II분홍색 (33G150000)

200 mg: 1 정(약 676 mg) 중,
유효성분: 아브로시티닙 (별규) ······················ 200 mg
첨가제: 미결정셀룰로오스, 무수인산수소칼슘, 전분글리콜산나트륨, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 II분홍색 (33G150000)

[성상]

50 mg: 한 면에 "ABR50", 다른 면에 "PFE"가 새겨진 분홍색 타원형의 필름코팅정
100 mg: 한 면에 "ABR100", 다른 면에 "PFE"가 새겨진 분홍색 원형의 필름코팅정
200 mg: 한 면에 "ABR200", 다른 면에 "PFE"가 새겨진 분홍색 타원형의 필름코팅정

[효능·효과]

전신요법을 받을 수 있는 성인과 만12세이상 청소년의 중등도-중증 아토피피부염의 치료

[용법·용량]

아토피피부염의 진단 및 치료에 경험이 있는 의료전문가에 의해 투여가 시작되고 감독되어야 한다.

1. 권장용량

이 약의 권장용량은 1일 1회 200 mg 또는 100 mg이다. 대부분의 환자에서 권장 시작용량은 200 mg이며, 65세이상 환자의 권장 시작용량은 1일1회 100 mg이다. 시작용량으로 100 mg이 유익한 다른 환자들에 대한 정보는 3. 이상반응 및 4. 일반적 주의를 참조한다.
1일 최대용량은 200 mg이다.
투여 중, 내약성 및 유효성에 근거하여 용량을 감량하거나 증량할 수 있다. 이전에 아토피피부염 전신요법을 받았거나 광범위한 체표면적침범(BSA, 50% 초과) 환자의 경우, 용량을 1일1회 200 mg에서 100 mg으로 감소하면 질환이 악화될 가능성이 더 높다.
이 약은 아토피피부염의 국소요법 약물과 병용 또는 단독으로 사용할 수 있다.
24주 후 효과가 없는 환자는 투여중단을 고려해야 한다.
1) 투여의 시작
혈소판 수 150 × 10³/mm³ 미만, 절대림프구수(ALC) 0.5 × 10³/mm³ 미만 절대호중구수(ANC) 1 × 10³/mm³ 미만 또는 헤모글로빈 수치 8 g/dL미만인 환자는 이 약 투여를 시작해서는 안 된다.
2) 복용을 잊은 경우
투여를 잊은 경우, 다음 투여까지 남은 시간이 12시간이상이면 가능한 빨리 복용하고, 12시간 미만이면 복용하지 않는다. 이후에는, 예정된 시간에 투여를 재개한다.
3) 투여의 중단
만약 환자에게 중대한감염, 패혈증 또는 기회감염이 발생하면, 감염이 통제될 때까지 이 약 투여중단을 고려해야 한다.
실험실검사 이상치 관리를 위해, 표 2에서와 같이 투여중단이 필요할 수 있다.
4) 약물상호작용
시토크롬 P450(CYP) 2C19의 강력한 억제제(예: 플루복사민, 플루코나졸, 플루옥세틴, 티클로피딘)를 투여중인 환자는, 이 약의 권장용량을 절반인 1일 1회 100 mg 또는 50 mg으로 줄여야 한다.
중등도 또는 강력한 CYP2C19/CYP2C9효소 유도제(예: 리팜핀, 아팔루타마이드, 에파비렌즈, 엔잘루타미드, 페니토인)와 이 약의 병용은 권장되지 않는다.

2. 투여방법

1) 이 약은 음식물 섭취와 상관없이 매일 같은 시간에 1일 1회 경구투여 한다.
2) 구역을 경험하는 환자의 경우, 음식물과 함께 투여하면 구역이 개선될 수 있다.
3) 정제는 통째로 물과 함께 삼켜야 하며, 쪼개거나 으깨거나 씹지 않는다.

3. 특수 모집단

1) 신장애
경증 신장애 환자에서 용량조절은 필요하지 않다(예: 추정 사구체여과율(eGFR) 60 mL/min 이상 90 mL/min 미만). 중등도(eGFR 30 mL/min 이상 60 mL/min 미만) 또는 중증(eGFR 30 mL/min 미만) 신장애 환자의 경우, 이 약의 권장용량은 절반으로 줄여 1일 1회 100 mg 또는 50 mg이다.
이 약은 신대체요법의 말기 신질환(ESRD) 환자에서 연구되지 않았다.
2) 간장애
경증(Child Pugh A) 또는 중등도(Child Pugh B) 간장애 환자에서 용량조절은 필요하지 않다. 이 약은 중증(Child Pugh C) 간장애 환자에 사용해서는 안된다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 중대한 감염
이 약 투여 환자에서 중대한 감염이 보고되었다. 임상시험에서 가장 빈번한 중대한 감염은 단순포진, 대상포진 및 폐렴이었다. 활동성, 중대한 전신감염 환자의 경우 투여를 시작해서는 안된다. 다음의 환자에서, 이 약 투여를 시작하기 전에 치료의 위험성 및 유익성을 고려해야한다.

- 만성 또는 재발성 감염
- 결핵(TB)에 노출된 사람
- 중대한 또는 기회감염의 병력
- 풍토병성 결핵(TB) 또는 풍토병성 진균증이 있는 지역에 거주하거나 여행한 사람
- 감염이 발생할 수 있는 기저질환이 있는 환자

이 약 투여 중 또는 투여 후에 환자들에게 감염의 징후와 증상을 면밀하게 모니터링해야 한다. 투여 중 새로운 감염이 발생한 환자는 즉시 진단검사를 완료하고 적절한 항균요법을 시작해야 한다. 환자를 면밀히 모니터링하며, 환자가 표준요법에 반응하지 않는 경우, 이 약 투여를 일시중단해야 한다.
2) 악성종양(비흑색종피부암 포함)
비흑색종피부암(NMSC)을 포함한 악성종양이 이 약의 임상시험에서 관찰되었다. 이 약의 노출과 악성종양 발생의 잠재적 연관성을 평가하기에는 임상자료가 충분하지 않다. 장기안전성 평가가 진행 중이다. 성공적으로 치료된 NMSC 또는 제자리(in situ) 자궁경부암 외 악성종양이 있는 환자들에게 이 약 투여를 시작하기 전이나, 악성종양이 발생한 환자들에게 이 약 투여지속을 고려할 때 위험성 및 유익성이 고려되어야 한다. 피부암위험이 높은 환자에게는 주기적인 피부검사가 권장된다.
3) 폐 색전증을 포함한 정맥혈전증
이 약을 투여받은 환자에서 심부정맥혈전증(DVT) 및 폐색전증(PE)이 보고되었다. 이 약은 DVT/PE 위험이 높은 환자에게 주의해서 사용해야한다. 환자에서 DVT/PE 위험성을 결정하는데 고려해야할 위험요소는 고령, 비만, DVT/PE 병력, 혈전유발 질환, 복합호르몬피임제 또는 호르몬대체요법 사용, 주요수술을 받거나 장기간의 거동제한 등이 있다. DVT/PE의 임상적 특징이 발생하면, 이 약 투여를 중단하고 환자는 즉시 평가하여 적절하게 처치해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분이나 구성성분에 과민증이 있는 환자
2) 결핵(TB)을 포함한 활동성의 중대한 전신감염 환자
3) 중증 간장애 환자
4) 임부 및 수유부
5) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 이상반응

1) 안전성 프로파일
위약대조 시험에서 이 약 200 mg 투여환자의 2%이상에서 발생한 가장 흔한 이상반응은 구역(15.1%), 두통(7.9%), 여드름(4.8%), 단순포진(4.2%), 혈액 크레아티닌산활성효소 증가(3.8%), 구토(3.5%), 어지러움(3.4%) 및 상복부 통증(2.2%)이다. 가장 빈번한 중대한 이상반응은 감염(0.3%)이다.
2) 이상반응 표
2,089 환자-년 노출의 아토피피부염 임상시험에서 총 3,128명의 환자가 이 약을 투여받았다. 최소 48주 동안 노출된 환자는 994명이었다. 이 약의 안전성 평가를 위해 위약과 최대 16주간 비교한 5개의 위약대조 임상시험을 통합하였다 (1일1회 100 mg 투여 703명, 1일1회200 mg 투여 684명, 위약투여 438명).
표1은 아토피피부염 임상시험에서 관찰된 이상반응을 기관계 및 빈도에 따라 기재하였다: 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100-<1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000- <1/100), 드물게(≥1/10,000-<1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000). 각 빈도내에서 이상반응은 중증도가 감소하는 순서로 나열하였다.

표 1. 이상반응

기관계	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게
감염		단순포진[a] 대상포진[b]	폐렴
혈액 및 림프계			혈소판감소증, 림프구감소증
대사 및 영양			고지혈증[c]
신경계		두통 어지러움	
혈관			폐색전증을 포함한 정맥혈전증[d]
위장관	구역	구토 상복부 통증	
피부 및 피하조직		여드름	
검사		크레아티닌산활성효소증가 >5 × ULN[e]	

a. 단순포진은 구강 헤르페스, 눈 단순포진, 생식기 헤르페스 및 헤르페스 피부염을 포함한다.
b. 대상포진은 눈 대상포진을 포함한다.
c. 고지질혈증은 이상지질혈증 및 고콜레스테롤혈증을 포함한다.
d. 정맥 혈전증은 심부 정맥혈전증을 포함한다.
e. 실험실 모니터링 중 검출된 변경사항을 포함한다.

3) 특정 이상반응에 대한 설명
(1) 감염
최대 16주간의 위약대조 시험에서 위약투여군의 27.4%와 이 약 100 mg 및 200 mg투여군의 34.9% 및 34.8%에서 감염이 보고되었다. 대부분의 감염은 경증 또는 중등도였다. 위약군 대비 200 mg 및 100 mg 투여군에서 감염관련 이상반응을 보고한 환자의 비율은 단순포진(4.2% 및 2.8% vs 1.4%), 대상포진(1.2% 및 0.6% vs 0%), 폐렴(0.1% 및 0.1% vs 0%)이었다. 단순포진은 단순포진 또는 포진성습진의 기왕력이 있는 환자에서 더 빈도가 높았다. 대부분의 대상포진 사례는 단일피부절(single dermatome)과 관련이 있었으며 중대하지 않았다. 모든 기회감염은 다중피부절(multi-dermatomal) 피부대상포진 사례(0.6%)였으며, 이들 중 대부분은 중대하지 않았다. 만 65세이상 환자(100환자-년 당 7.40)에서 대상포진 발생률은 만 18세이상 만 65세미만(100 환자-년 당 3.44) 및 만 18세미만(100 환자-년 당 2.12) 환자에서 보다 높았다. 베이스라인에서 중증 아토피피부염 환자의 대상포진 발생률(100환자-년 당 4.93)은 베이스라인에서 중등도 아토피피부염 환자(100환자-년 당 2.49)보다 높았다.
최대 16주간의 위약대조 시험에서 중대한 감염 발생률은 위약군에서 100환자-년 당 1.81, 100 mg투여군에서 100환자-년 당 3.32, 200 mg 투여군에서 100환자년당 1.12였다. 장기 연장시험을 포함하여 이 약을 투여한 모든 환자 중, 중대한 감염 발생률은 100 mg투여 시 100환자-년 당 2.65였고 200 mg투여 시에는 100환자-년 당 2.33이었다. 가장 흔하게 보고된 중대한 감염은 단순포진, 대상포진 및 폐렴이었다.
(2) 폐색전증을 포함한 정맥혈전증
장기 연장시험을 포함하여 이 약을 투여한 모든 환자에서 폐색전증 발생률은 200 mg에서 100환자-년 당 0.23, 100 mg에서 100환자-년 당 0이었다. 심부정맥혈전증(DVT) 비율은 200 mg 투여군에서 100환자-년 당 0.23, 100 mg 투여군에서 100환자-년 당 0이었다.
(3) 혈소판감소증
최대 16주간의 위약대조 시험에서, 이 약의 투여는 용량-관련 혈소판 수 감소와 관련이 있었다. 혈소판에 대한 최대 영향은 4주 이내에 관찰되었으며, 이 후 지속적인 투여에도 불구하고 혈소판수치는 베이스라인으로 회복되었다. 이 약 200 mg에 노출된 환자의 0.1%에서 혈소판 수 50 × 10³/mm³ 미만이 보고되었으며, 100 mg 또는 위약투여 환자에서는 보고되지 않았다. 장기연장 시험을 포함하여 이 약에 노출된 모든 환자들 중, 이 약 200 mg을 투여 받은 환자의 0.1%에서 혈소판 수 50 × 10³/mm³미만이 제4주차에 보고되었다. 혈소판 수 최저 75 × 10³/mm³ 미만은 만 65세이상에서 더 많이 나타났다.
(4) 림프구감소증
최대 16주간의 위약대조 시험에서, 이 약 200 mg투여 환자의 0.3%에서 ALC 0.5 × 10³/mm³미만이 발생했으며, 100 mg 또는 위약투여군에서는 발생하지 않았다. 두 사례 모두 노출 후 처음 4주 동안 발생했다. 장기연장시험을 포함하여 이 약에 노출된 모든 환자들 중 이 약 200 mg투여 환자의 0.3% 및 100 mg투여 환자의 0.1%에서 ALC 0.5 × 10³/mm³미만이 보고되었으며, 이들은 모두 만 65세이상이었다.
(5) 지질 상승
최대 16주간의 위약대조 시험에서 제4주차에 위약 대비 저밀도지질단백 콜레스테롤(LDL-C), 총콜레스테롤 및 고밀도지질단백콜레스테롤(H-DL-C)의 용량관련 증가가 있었다. 이러한 증가는 투여기간의 최종방문시점까지 유지되었다. 위약투여군에 비해 이 약 투여군에서 LDL/HDL 비율에 유의미한 변화가 없었다. 고지혈증 관련사례는 이 약 100 mg노출군의 0.4%, 200 mg 노출군의 0.6%, 위약 노출군의 0%에서 발생했다.
(6) 크레아티닌산활성효소 상승(CPK)
최대 16주간의 위약대조 시험에서는 위약투여군의 1.8%, 이 약100 mg 투여군의 1.8%, 200 mg 투여군의 3.8%에서 유의한 CPK 치(5 × ULN 초과) 증가가 보고되었다. 모든 상승은 일시적이었으며 약물 투여중단으로 이어지지 않았다.
(7) 구역
최대 16주간의 위약대조 시험에서 구역은 위약투여군의 1.8%와 이 약 100 mg 및 200 mg 투여군의 6.3% 및 15.1%에서 각각 보고되었다. 구역으로 인한 투여중단은 이 약을 투여한 환자의 0.4%에서 발생했다. 구역 환자 중 63.5%에서 치료 첫 주에 구역이 시작되었다. 구역 지속기간의 중앙값은 15일이었다. 대부분의 사례는 경증에서 중등도였다.
4) 소아 모집단
총 635명의 청소년(만 12세-만 18세 미만)이 이 약의 아토피피부염 임상시험에 등록되었다. 아토피피부염 임상시험에서 관찰된 소아의 안전성 프로파일은 성인 모집단과 유사했다.

4. 일반적 주의

1) 결핵
환자는 이 약 투여를 시작하기 전에 결핵(TB) 선별검사를 받아야 하며, 결핵 발병률이 높은 지역의 환자에서는 연간 선별검사를 고려해야한다. 이 약은 활동성결핵 환자에 투여하면 안된다. 새로 잠복성 결핵을 진단받았거나 치료되지 않은 이전 잠복성 결핵환자의 경우, 이 약 투여를 시작하기 전에 잠복성 결핵에 대한 예방요법을 시작해야한다.
2) 바이러스 재활성화
헤르페스 바이러스 재활성(예: 대상포진, 단순포진)을 포함한 바이러스 재활성이 임상시험에서 보고되었다. 대상포진 감염률은 만 65세이상의 환자와 베이스라인에서 중증 아토피피부염이었던 환자에서 더 높았다.
이 약 투여를 시작하기 전 및 투여 중에는 임상지침에 따라 바이러스성 간염 선별검사를 수행해야 한다. 활동성 B형간염 또는 C형간염(C형간염 PCR 양성) 감염의 증거가 있는 환자는 임상시험에서 제외되었다. B형간염 표면항원 음성, B형간염 핵심항체 양성, B형간염 표면항체 양성 환자는 B형간염 바이러스(HBV) DNA검사를 받았다. HBV DNA가 정량하한(LLQ) 이상인 환자는 제외되었다. HBV DNA가 음성이거나 LLQ 미만인 환자에게 이 약 투여를 시작할 수 있었으며, 이런 환자에서는 HBV DNA 모니터링이 진행되었다. HBV DNA가 검출되면 간 전문의와 상담해야 한다.
3) 예방접종
이 약 투여환자 중 백신접종 반응에 대해 사용가능한 자료는 없다. 이 약 투여 중 또는 투여직전에는 약독화 생백신 사용을 피해야 한다. 이 약 투여를 시작하기 전에 최신 예방접종지침에 따라 환자에게 대상포진 예방접종을 포함한 모든 예방접종을 제공하는 것이 권장된다.
4) 혈액학적 이상
임상시험의 0.5% 미만의 환자에서 ALC 0.5 × 10³/mm³ 미만 및 혈소판수 50 × 10³/mm³미만이 관찰되었다. 혈소판수 150 × 10³/mm³ 미만, ALC 0.5 × 10³/mm³ 미만, ANC 1 × 10³/mm³ 미만 또는 헤모글로빈수치가 8 g/dL미만인 환자에게 이 약 투여를 시작해서는 안 된다(용법·용량 참조). 이 약 투여시작의 4주 후에는 전체 혈구수를 모니터링해야 하며, 이후에는 일상적인 환자관리에 따른다(표2 참조).
5) 지질
혈액 지질 지표의 용량-의존적 증가가 위약 대비 이 약을 투여받은 환자에서 보고되었다. 이 약 투여시작의 약4주 후에 지질 지표를 평가해야 하며 이후 심혈관계질환 위험성에 따라 평가되어야 한다. 이러한 지질 지표의 상승이 심혈관 이환율 및 사망률에 미치는 영향은 확인되지 않았다. 지질 지표가 비정상적인 환자는, 고지혈증과 관련 알려진 심혈관위험으로 인해 임상지침에 따라 추가로 모니터링되고 관리되어야 한다.
6) 실험실검사 모니터링

표 2. 실험실 검사 및 모니터링 지침

실험실 검사	모니터링 지침	조치
혈소판 수를 포함한 전혈구수, 절대림프구수(ALC), 절대호중구수(ANC), 및 헤모글로빈(HB)	투여시작 전, 시작 4주 후, 그리고 이후에는 일상적인 환자관리에 따름	혈소판: 혈소판 수가 50 × 10³/mm³ 미만이면 투여를 중단한다.
		ALC: ALC가 0.5 × 10³/mm³ 미만이면 투여를 일시중단해야 하며, ALC가 이 수치 이상으로 회복되면 투여를 재개할 수 있다. 확인되면 투여를 중단한다.
		ANC: ANC가 1 × 10³/mm³ 미만이면 투여를 일시중단해야 하며, ANC가 이 수치 이상으로 회복되면 투여를 재개할 수 있다.
		Hb: Hb가 8 g/dL 미만이면 투여를 일시중단해야 하며, Hb가 이 수치 이상으로 회복되면 투여를 재개할 수 있다.
지질 지표	투여시작 전, 시작 4주 후, 그리고 이후에는 고지혈증 임상지침에 따름	환자는 고지혈증 임상지침에 따라 모니터링되어야 한다.

7) 운전 및 기계사용능력에 미치는 영향
이 약은 운전 및 기계사용 능력에 거의 영향을 미치지 않는다

5. 상호작용

1) 다른 약물이 이 약의 약동학 미치는 영향
이 약은 주로 CYP2C19 및 CYP2C9 효소로 대사되고CYP3A4 및 CYP2B6 효소로는 덜 대사되며, 활성 대사체는 유기음이온수송체3(OAT3)의 기질로 신장으로 배설된다. 따라서, 이 약 및/또는 활성 대사체의 노출은 CYP2C19 또는 CYP2C9을 강력하게 억제 또는 유도하거나 OAT3 수송체를 억제하는 약물에 의해 영향을 받을 수 있다. 이러한 결과에 따른 적절한 용량조절은 '용법·용량'에 요약되어있다.
2) CYP2C19/CYP2C9 억제제와 병용투여
이 약100 mg을 플루복사민(강력한 CYP2C19 및 중등도의 CYP3A억제제) 또는 플루코나졸(강력한 CYP2C19, 중등도의 CYP2C9 및 CYP3A억제제)과 병용 투여시, 이 약 활성성분의 노출정도는 단독투여에 비해 각각 91% 및 155% 증가했다.
3) CYP2C19/CYP2C9 유도제와 병용투여
CYP효소의 강력한 유도제인 리팜핀을 다회투여한 후 이 약 200 mg을 투여했을 때, 이 약 활성성분 노출이 약 56%감소했다.
4) OAT3 억제제와 병용투여
이 약 200 mg을 OAT3 억제제인 프로베네시드와 병용투여 시, 이 약 활성성분 노출이 약 66%증가했다. 이는 임상적으로 유의하지 않으며, 용량조절이 필요하지 않다.
5) 이 약이 다른 약물의 약동학에 미치는 영향
경구 피임약(예: 에치닐 에스트라디올/레보노르게스트렐)과의 약물-상호작용 시험에서 임상적으로 유의한 이 약의 영향은 관찰되지 않았다.
시험관 내에서 이 약은 P-gp의 억제제이다. 다비가트란에텍실레이트(P-gp 기질)와 이 약 200 mg 단회 병용투여 시, 다비가트란의 AUC_{inf} 및 C_{max}가 단독투여에 비해 각각 약 53% 및 40% 증가했다. 치료역이 좁은 P-gp기질인 디곡신의 약동학에 대한 이 약의 영향은 평가되지 않았다. 디곡신의 농도가 증가할 수 있으므로 주의해야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부
임신 중 이 약의 사용은 금기이다. 임부에 대한 이 약의 자료는 없거나 제한적이다. 동물시험에서 생식독성이 나타났다. 이 약은 임신한 랫드와 토끼의 태자에서 골격변형을 일으키고, 랫드의 분만 및 출생 전/후 발달에 영향을 미치는 것으로 나타났다.
2) 수유부
신생아/영아에 대한 위험성을 배제할 수 없으며, 모유수유 중 이 약의 사용은 금기이다. 모유내 이 약의 존재, 모유수유한 영아에 미치는 영향 또는 모유생성에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 이 약은 수유 중인 랫드의 모유로 분비되었다.
3) 가임여성 및 수태능
가임여성은 이 약 투여 중 그리고 최종투여 후 1개월간 효과적인 피임법을 사용해야 한다. 가임여성에서 임신 계획 및 예방을 권장한다.
랫드 연구결과에 따르면, 이 약의 경구투여는 암컷의 수태능을 일시적으로 감소시킬 수 있다. 암컷 랫드 수태능에 대한 이러한 영향은 이 약의 경구투여 중단 1개월 후 가역적이었다.

7. 소아에 대한 투여

만 12세 미만 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 자료가 없다.

8. 고령자에 대한 투여

만65세이상 환자에 대한 권장용량의 위험성과 유익성을 고려해야 한다.
만65세 이상 총145명의 환자가 이 약의 임상시험에 등록되었다. 고령자에서 관찰된 안전성프로파일은 다음을 제외하고 성인 모집단과 유사했다: 젊은 환자 대비 만 65세이상의 환자에서 임상시험중단 비율이 더 높았고, 중대한 이상반응이 더 있었다. 만 65세이상 환자에서 낮은 혈소판 및 ALC 값이 발생할 가능성이 더 높았고, 젊은 환자보다 대상포진 발생률이 더 높았다(만 75세이상 환자에 대한 자료는 제한적이다).

9. 과량투여 시의 처치

이 약은 임상시험에서 800 mg 및 400 mg까지 28일동안 매일 단회-경구 투여되었다. 이상반응은 저용량에서 나타난 것과 유사했으며 특정 독성은 확인되지 않았다. 과량 투여한 경우, 환자에서 이상반응의 징후와 증상에 대해 모니터링하는 것이 권장된다. 치료는 대증적이고 보조적이어야 한다. 건강한 성인 자원자에서 800 mg까지 단회-경구투여한 약동학자료에 따르면 투여량의 90%이상이 48시간내에 소실될 것으로 예상된다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.
3) 모든 미사용 약물 또는 폐기물은 국내규정에 따라 폐기한다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용
(1) 작용기전
이 약은 Janus kinase(JAK)1억제제이다. JAK는 세포막에서 사이토카인 또는 성장인자-수용체 상호작용으로 발생하는 신호를 전달하는 세포내 효소로서, 조혈 및 면역세포기능의 세포과정에 영향을 준다. JAK는 유전자발현을 포함한 세포내 활성을 조절하는 신호변환기 및 전사활성자(STAT, Signal Transducers and Activators of Transcription)를 인산화 및 활성화한다. JAK1 억제는 STAT의 인산화 및 활성화를 방지하여 신호전달경로를 조절한다.
생화학적 분석에서 이 약은 다른 3개의 JAK 동형 단백질, 즉 JAK2(28배), JAK3(340배 초과) 및 티로신키나제2(TYK2, 43배)에 비해 JAK1에 대한 선택성을 갖는다. 세포환경에서는 JAK1을 포함하는 신호쌍을 통해 사이토카인 유도 STAT 인산화를 우선적으로 억제하고, JAK2/JAK2 또는 JAK2/TYK2 쌍에 의한 신호를 전달한다. 특정 JAK 효소의 선택적 억제와 임상효과의 관련성은 알려져 있지 않다.
(2) 약력학적 효과
이 약은 고감도 C-반응성단백질(hsCRP), 인터루킨-31(IL-31) 및 흉선과 활성화 조절 케모카인(TARC, thymus and activation regulated chemokine)을 포함한 염증 혈청표지자의 용량-의존적 감소와 연관되었다. 이러한 변화는 약물중단 후 4주 이내에 거의 베이스라인으로 돌아왔다.
2) 약동학
(1) 흡수
이 약은 91% 이상의 경구흡수와 약 60%의 절대 경구생체이용률로 잘 흡수된다. 이 약의 경구흡수는 빠르며 최고 혈장농도는 1시간 이내에 도달한다. 이 약의 C_{max} 및 AUC는 모두 200 mg까지 용량비례적으로 증가했다. 이 약과 고지방식이의 병용은 이 약 노출에 임상관련 영향을 미치지 않았다(AUC 및 C_{max}는 각각 약 26% 및 29% 증가했으며, T_{max}는 2시간 연장되었다). 임상시험에서, 이 약은 음식에 상관없이 투여되었다.
(2) 분포
정맥투여 후, 이 약의 분포용적은 약 100 L이다. 순환하는 이 약과 활성대사체 M1 및 M2의 약 64%, 37% 및 29%가 각각 혈장 단백질에 결합한다. 이 약과 그 활성대사체는 적혈구와 혈장사이에 균등하게 분포한다.
(3) 생체내변환
이 약의 시험관 내 대사는 여러 CYP 효소, CYP2C19(~53%), CYP2C9(~30%), CYP3A4(~11%) 및 CYP2B6(~6%)에 의해 매개된다. 사람 방사성표지시험에서 이 약이 가장 일반적인 혈중 물질이었으며, M1(3-히드록시프로필), M2(2-히드록시프로필) 및 M4(피롤리디논 피리미딘)로 3개의 극성 모노-히드록시화 대사체가 확인되었다. 항정상태에서 M2 및 M4는 주 대사체이며 M1은 부 대사체이다. 혈중 대사체 3개 중 M1과 M2는 이 약과 유사하게 JAK억제 프로파일을 가지고 있는 반면, M4는 약리학적 활성이 없었다. 이 약의 약리활성에는 전신순환에서 모분자(~60%) 뿐만 아니라 M1(~10%) 및 M2(~30%)의 비결합노출이 기여한다. 이 약, M1 및 M2의 비결합 노출 합계를 이 약 활성성분이라고 하며, 각각 몰 단위로 표현되고 상대역가로 보정한다.
시험관 내에서 이 약 또는 대사체는 CYP 효소(CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP3A4) 또는 uridine diphosphate glucuronyltransferases(UGT)(UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 및 UGT2B7)의 유의한 억제제 또는 유도제가 아니었다. 임상적으로 유의미한 농도에서 이 약 또는 대사체는 유기음이온수송체(OAT)3, 유기양이온 수송체(OCT)1, 다중약물 및 독성물질추출단백질(MATE)1/2K 및 유방암저항 단백질(BCRP), 유기음이온수송 폴리펩타이드(OATP) 1B1/1B3, 담즙산염 배출 펌프(BSEP), OAT1 또는 OCT2의 억제제가 아니다.
(4) 제거
이 약의 제거 반감기는 약 5시간이다. 이 약의 항정상태 혈장농도는 1일 1회 투여 후 48시간이내에 도달한다. 이 약은 주로 대사제거기전으로 배설되며, 투여량의 1% 미만이 소변에서 미변화체로 배출된다. 이 약, M1, M2 및 M4 대사체는 주로 소변으로 배출되며 OAT3 수송체의 기질이다.
(5) 특수 모집단
<체중, 성별, 유전자형, 인종 및 연령>
체중, 성별, CYP2C19/2C9 유전자형, 인종 및 연령은 이 약의 노출에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않았다.
<청소년(만 12세이상-만 18세미만)>
모집단 약동학 분석에 따르면, 청소년의 평균 이 약 항정상태 노출은 일반적 체중에서 성인과 비교하여 임상적으로 유의한 차이가 없었다.
<소아(만 12세 미만)>
만 12세미만 소아에 대한 이 약의 약동학은 아직 확립되지 않았다. 상호작용 시험은 성인에서만 수행되었다.
<신장애>
신장애 연구에서 중증(eGFR 30 mL/min 미만) 및 중등도(eGFR 30 mL/min- 60 mL/min 미만) 신장애 환자는 정상 신기능(eGFR 90 mL/min 이상) 환자에 비해 활성성분 AUCinf가 각각 약 191% 및 110% 증가했다. 경증 신장애 환자에서 이 약의 약동학은 결정되지 않았지만, 다른 그룹에서 관찰된 결과에 따르면 경증 신장애 환자에서 활성성분 노출이 70%까지 증가할 것으로 예상된다(eGFR 60 mL/min에서 90 mL/min 미만). 경증 신장애가 있는 아토피 피부염 환자(n=756)에서 이 약의 안전성 및 유효성은 제2상 및 3상시험 전체 모집단에서와 유사했으므로 70%까지의 증가는 임상적으로 유의미하지 않았다. 개별 환자의 eGFR은 신장질환에서의 식이변경(MDRD, Modification of Diet in Renal Disease) 공식을 사용하여 추정되었다.
이 약은 신대체요법을 사용하는 ESRD 환자에서 연구되지 않았다. 제3상 임상시험에서 이 약은 베이스라인 크레아티닌청소율 치가 40 mL/min 미만인 아토피피부염 환자를 대상으로 평가되지 않았다.
<간장애>
정상 간기능환자에 비해 경증(Child Pugh A) 및 중등도(Child Pugh B) 간장애 환자는 활성성분의 AUC_{inf}가 각각 약 4% 감소 및 15% 증가하였다. 이러한 변화는 임상적으로 유의하지 않으며, 경증 또는 중등도 간장애 환자에서 용량조절이 필요하지 않다. 임상시험에서, 이 약은 중증(Child Pugh C) 간장애 환자, 또는 활동성 B형간염 또는 C형간염 양성으로 선별된 환자에서 평가되지 않았다.
3) 임상적 안정성 및 유효성
이 약 단독투여 및 12-16주 동안 배경약물 국소요법 병용투여의 안전성 및 유효성은 1,616명의 환자를 대상으로 4개의 핵심(pivotal) 3상 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 시험(MONO-1, MONO-2 및 COMPARE)에서 평가되었다.
또한 52주간의 단독요법에서 이 약의 안전성 및 유효성(발적 피험자에서의 구조요법과 함께)이 1,233명을 대상으로 제3상 유도, 무작위-철회, 이중맹검, 위약대조 시험(REGIMEN)에서 평가되었다. 이 4개의 시험에 참여한 환자는 무작위배정 전 베이스라인에서 만 12세이상 중등도-중증의 아토피피부염 환자들로서 연구자평가점수(IGA, Investigator's Global Assessment) 3이상, 습진부위 및 정도 지수(EASI, Eczema Area and Severity Index) 16이상, 체표면적 침범(BSA involvement) 10% 이상이었고, 최고 가려움수치 평가(PP-NRS, Peak Pruritus Numerical Rating Scale)가 4 이상이었다. 또한, 이전 국소약물에 반응이 부적절하거나, 국소요법이 의학적으로 권장되지 않거나, 전신요법을 받았던 환자가 선정되었다. 모시험을 완료한 환자는 장기 연장시험 EXTEND에 등록할 수 있었다.
<베이스라인 특성>
위약대조 시험(MONO-1, MONO-2, COMPARE) 및 공개라벨 유도, 무작위배정 철회 시험(REGIMEN)의 경우, 모든 투여군에서41.4%-51.1%는 여성, 59.3%-77.8%는 백인, 15.0%-33.0%는 아시아인, 4.1%-8.3%는 흑인, 및 평균 연령은 만 32.1-만 37.7세였다. 이들 시험에서 32.2%-40.8%는 베이스라인 IGA가 4이었고(중증 아토피피부염), 환자의 41.4%-59.5%는 이전에 아토피피부염에 대한 전신치료를 받았다. 베이스라인 평균 EASI 점수는 28.5-30.9였고, 베이스라인 PP-NRS는 7.0-7.3이었으며, 베이스라인 피부과 삶의질 지수(DLQI)는 14.4-16.0이었다.
<임상반응>
- 12주 단독요법(MONO-1, MONO-2) 및 16주 TCS 병용요법(COMPARE) 시험

제12주차 또는 제16주차에 IGA 0 또는 1 및/또는 EASI-75의 1차 평가변수를 모두 달성한 환자의 비율은 위약대비 이 약 100 mg 또는 200 mg를 1일 1회 투여에서 유의하게 더 높았다(표 3 참조).
이 약 100 mg 또는 200 mg을 1일 1회 투여 시, 위약에 비해 적어도 PP-NRS 4점 상승을 달성한 환자의 비율이 유의하게 높았다. 이러한 개선은 이미 제2주에 관찰되어 제12주차까지 지속되었다(그림 1).
COMPARE 시험에서는, 2주차에 두필루맙에 비해 이 약 200 mg에서 PP-NRS 4점을 달성한 환자의 비율이 유의하게 높았으며, 첫 번째 투여후 4일째에 현저하게 더 높은 가려움증 반응이 나타났다.
MONO-1, MONO-2, COMPARE의 하위그룹(예: 체중, 연령, 성별, 인종 및 이전의 전신 면역억제제 투여)에서의 치료효과는 전체 시험모집단의 결과와 일치했다.

표 3. 이 약 단독요법의 제12주차 유효성 결과

	MONO-1[c]			MONO-2[c]		
	제12주			제12주		
	이 약 단독요법		위약	이 약 단독요법		위약
	200 mg QD N=154	100 mg QD N=156	N=77	200 mg QD N=155	100 mg QD N=158	N=78
	반응자 비율% (95% CI)					
IGA 0 또는 1[a]	43.8[d] (35.9, 51.7)	23.7[d] (17.0, 30.4)	7.9 (1.8, 14.0)	38.1[d] (30.4, 45.7)	28.4[d] (21.3, 35.5)	9.1 (2.7, 15.5)
EASI-75[b]	62.7[d] (55.1, 70.4)	39.7[d] (32.1, 47.4)	11.8 (4.6, 19.1)	61.0[d] (53.3, 68.7)	44.5[d] (36.7, 52.3)	10.4 (3.6, 17.2)
EASI-90[b]	38.6[e] (30.8, 46.3)	18.6[e] (12.5, 24.7)	5.3 (0.2, 10.3)	37.7[e] (30.0, 45.3)	23.9[e] (17.2, 30.6)	3.9 (0.0, 8.2)
PP-NRS (0 또는 1)	35.4[e] (27.2, 43.6)	21.1[e] (13.9, 28.4)	3.2 (0.0, 7.5)	32.4[e] (24.5, 40.2)	21.3[e] (14.5, 28.0)	5.5 (0.3, 10.7)
PSAAD[f]	-3.2[d] (-3.6, -2.8)	-2.2[d] (-2.6, -1.9)	-1.1 (-1.7, -0.6)	-3.0[d] (-3.3, -2.7)	-2.4[d] (-2.8, -2.1)	-0.8 (-1.3, -0.3)

CI=confidence interval(신뢰구간); EASI=Eczema Area and Severity Index(습진부위 및 정도 지수); IGA=Investigator Global Assessment(시험자 전반적 평가); N=number of patients randomised(무작위 배정된 환자 수); PP-NRS=Peak Pruritus Numerical Rating Scale(피크-가려움증수치 평가 척도); PSAAD=Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis(아토피피부염의 가려움증 및 증상 평가); QD=once daily(1일 1회).
a. IGA 반응자는 IGA 점수가 (5점 척도) 정상(0) 또는 거의 정상(1)인 환자 및 베이스라인 대비 2점이상의 감소를 보인 환자이다.
b. EASI-75, -90 및 반응자는 EASI가 베이스라인 대비 각각 75%이상 및 90%이상 개선된 환자이다.
c. 이 약 단독요법
d. 위약 대비 다중성 보정으로 통계적으로 유의함.
e. 위약 대비 다중성 대해 보정하지 않은 경우 통계적으로 유의함.
f. 제시된 결과는 베이스라인 대비 최소제곱평균 변화이다.

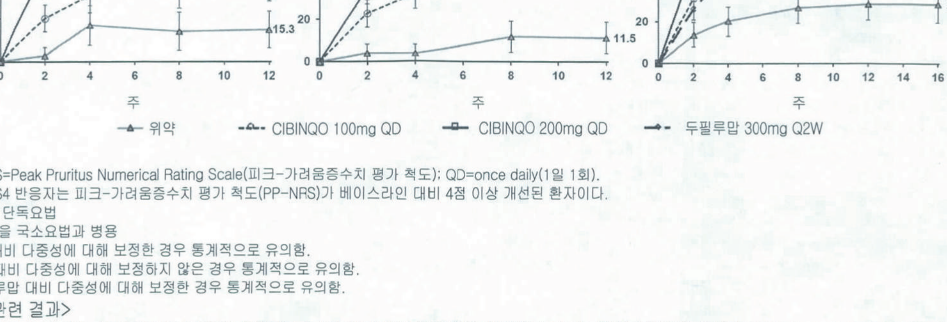
표 4. 이 약과 국소요법을 병용투여한 제12주 및 제16주차 유효성 결과

	COMPARE[c]							
	제12주				제16주			
	이 약 + 국소요법		위약 + 국소요법	두필루맙 + 국소요법	이 약 + 국소요법		위약 + 국소요법	두필루맙 + 국소요법
	200 mg N=226	100 mg N=238	N=131	N=243	200 mg N=226	100 mg N=238	N=131	N=243
	반응자 %(95% CI)							
IGA 0 또는 1[a]	48.4[d] (41.8, 55.0)	36.6[d] (30.4, 42.8)	14.0 (8.0, 19.9)	36.5 (30.4, 42.6)	47.5[d] (40.9, 54.1)	34.8[d] (28.6, 40.9)	12.9 (7.0, 18.8)	38.8 (32.5, 45.1)
EASI-75[b]	70.3[d] (64.3, 76.4)	58.7[d] (52.4, 65.0)	27.1 (19.5, 34.8)	58.1 (51.9, 64.3)	71.0[d] (65.1, 77.0)	60.3[d] (53.9, 66.6)	30.6 (22.5, 38.8)	65.5 (59.4, 71.6)
EASI-90[b]	46.1[e] (39.5, 52.7)	36.6[e] (30.4, 42.8)	10.1 (4.9, 15.3)	34.9 (28.8, 40.9)	48.9[e] (42.3, 55.5)	38.0[e] (31.7, 44.3)	11.3 (5.7, 16.9)	38.8 (32.5, 45.1)
PP-NRS (0 또는 1)	48.4[e] (41.8, 55.0)	36.6[e] (30.4, 42.8)	14.0 (8.0, 19.9)	36.5 (30.4, 42.6)	47.5[e] (40.9, 54.1)	34.8[e] (28.6, 40.9)	12.9 (7.0, 18.8)	38.8 (32.5, 45.1)
PSAAD[f]	-3.6[e] (-3.8, -3.3)	-2.7[e] (-3.0, -2.5)	-1.6 (-2.0, -1.3)	-3.2 (-3.5, -3.0)	-3.6[e] (-3.8, -3.4)	-2.8[e] (-3.1, -2.6)	-1.7 (-2.0, -1.3)	-3.4 (-3.6, -3.2)

CI=confidence interval(신뢰구간); EASI=Eczema Area and Severity Index(습진부위 및 정도 지수); IGA=Investigator Global Assessment(시험자 전반적 평가); N=number of patients randomised(무작위로 배정된 환자 수); PP-NRS=Peak Pruritus Numerical Rating Scale(피크-가려움증수치 평가 척도); PSAAD=Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis(아토피피부염의 가려움증 및 증상 평가).
a. IGA 반응자는 IGA 점수가 (5점 척도) 정상(0) 또는 거의 정상(1)인 환자 및 베이스라인 대비 2점이상 감소한 환자였다.
b. EASI-75, -90 및 반응자는 EASI가 베이스라인 대비 각각 75%이상 및 90%이상 개선된 환자이다.
c. 국소요법과 병용투여한 이 약.
d. 위약 대비 다중성에 대해 보정시 통계적으로 유의함.
e. 위약 대비 다중성에 대해 보정하지 않은 경우 통계적으로 유의함.
f. 제시된 결과는 베이스라인 대비 최소제곱평균 변화이다.

MONO-1, MONO-2 및 COMPARE에서 시간에 따른 PP-NRS4달성 환자의 비율은 그림 1과 같다.

그림 1. MONO-1, MONO-2 및 COMPARE에서 시간에 따른 PP-NRS4달성 환자의 비율



PP-NRS=Peak Pruritus Numerical Rating Scale(피크-가려움증수치 평가 척도); QD=once daily(1일 1회).
PP-NRS4 반응자는 피크-가려움증수치 평가 척도(PP-NRS)가 베이스라인 대비 4점 이상 개선된 환자이다.
a. 이 약 단독요법
b. 이 약을 국소요법과 병용
* 위약 대비 다중성에 대해 보정한 경우 통계적으로 유의함.
** 위약 대비 다중성에 대해 보정하지 않은 경우 통계적으로 유의함.
*** 두필루맙 대비 다중성에 대해 보정한 경우 통계적으로 유의함.

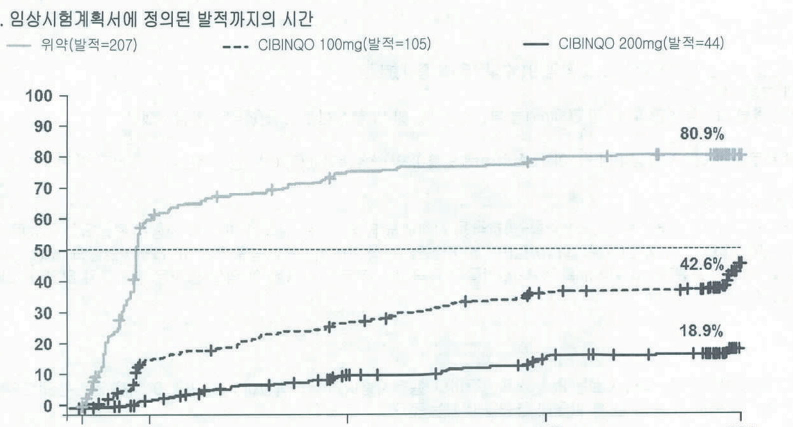
<건강관련 결과>
이 약 단독요법 또는 병용요법은 12주에 환자가 보고한 결과에서 위약대비 개선을 보였다. 베이스라인에서 제12주까지 DLQI 총점이 위약대비 이 약 투여군에서 임상적으로 유의미하게 감소한 비율이 높았다(4점 개선으로 정의): 이 약 200 mg 및 100 mg에서 각각 72.6-86.4% 및 67.2-74.7% 위약에서 32.3-56.5%. 별개로, DLQI 점수가 2 미만은 질병이 삶의질에 "영향을 미치지 않음"을 나타낸다(이 약 200 mg 및 100 mg 투여에서 각각 26.6-31.9% 및 20.3-21.9%, 대비 위약에서 5.7-12.1%).
위약대비 두 그룹 모두 12주차에 아토피피부염 증상, 수면장애, 불안 및 우울증 증상이 호전되었고, 이는 환자중심습진평가(Patient Oriented Eczem Measure [LSM(least squares mean) 변화는 이 약 200 mg 및 100 mg에서 각각 -10.6에서-12.6 및 -6.8에서-9.6, 위약은 -3.6에서-5.1] 아토피피부염 등급(SCORing Atopic Dermatitis)-수면손실보조척도(LSM변화는 이 약 200 mg 및 100 mg에서 각각 -3.7에서-4.6 및 -2.1에서-3.8 위약은 -2.4에서-4.6), 그리고 각각 병원불안 및 우울증척도(Hospital Anxiety and Depression Scale)로 측정되었다.
<공개라벨 유도, 무작위배정, 철회 시험(REGIMEN)>
총 1,233명의 환자가 공개라벨로 이 약을 투여받았다. 798명의 유도반응자들은 무작위로 이 약200 mg, 100 mg, 또는 위약에 배정되었다.
발적 예방은 연속투여(200 mg 연속) 및 유도-유지투여(12주간 200 mg 투여 후 100 mg 투여)에서 각각 81.1% 및 57.4%였던 반면, 12주의 유도기 후 투여를 중단한 환자(위약에 무작위배정)에서는 19.1%였다.
200 mg의 16.2%, 100 mg의 39.2% 및 위약군의 76.4%를 포함한 351명이 국소요법과 함께 이 약 200 mg을 구급약으로 투여받았다.

표 5. REGIMEN에서 이 약의 유효성 결과

	이 약 단독요법 공개라벨 유도, 제12주 200 mg N=1,233
IGA 0 또는 1[a] 반응자 %(95% CI)	65.9 (63.3, 68.6)
EASI-75[b] 반응자 %(95% CI)	75.6 (73.1, 78.0)
PP-NRS 4점 향상[c] 반응자 %(95% CI)	68.3 (65.3, 71.3)

CI=confidence interval(신뢰 구간); EASI=Eczema Area and Severity Index(습진부위 및 정도 지수); IGA=Investigator Global Assessment(시험자 전반적 평가); N=number of patients randomised(무작위배정된 환자 수); PP-NRS=Peak Pruritus Numerical Rating Scale(피크-가려움증 수치평가 척도).
a. IGA 반응자는 IGA 점수가(5점 척도) 정상(0) 또는 거의 정상(1)인 환자 및 베이스라인 대비 2점이상 감소한환자이다.
b. EASI-75 반응자는 EASI가 베이스라인 대비 75%이상 개선된 환자이다.
c. PP-NRS4 반응자는 PP-NRS가 베이스라인 대비 4점이상 개선된 환자이다.

그림 2. 임상시험계획서에 정의된 발적까지의 시간



이 약 단독요법으로 사용
임상시험계획서에 정의된 발적=제12주에 EASI 반응의 50%이상을 상실하고 IGA 점수가 2 이상.
다발성-통제 시 p<0.0001인 200 mg vs.위약; 100 mg vs.위약; 200 mg vs. 100 mg.

용량을 성공적으로 200 mg에서 100 mg으로 감량하고, 감량 후 적어도 12주동안 발적없음(flare-free) 유지를 확인하기 위해 다변량 분석을 수행했다. 해당분석에서 이전에 전신약물을 투여받지 않은 환자(HR 1.8, 95% CI 1.2, 2.6)와 이 약 시작 전BSA침범 50%이하인 환자(HR 1.8, 95% CI 1.2, 2.6)는, 이전에 전신약물을 투여받았으며, BSA침범 50%초과인 환자들에 비해, 임상시험계획서에서 정의된 발적없음을 유지할 가능성이 거의 2배였다.
<장기 유효성>
승인된 모시험(예: MONO-1, MONO-2, COMPARE, REGIMEN)에서 전체 투여기간을 완료한환자는 장기연장시험 EXTEND등록이 고려되었다. EXTEND에서 환자는 배경약물(국소요법)과 상관없이 이 약을 투여받았다. 모시험에서 이 약 100 mg 또는 200 mg 1일1회에 무작위배정된 환자는 EXTEND에서 모시험과 동일한용량의 맹검을 유지했다.
12주 투여후 반응을 달성하고 EXTEND에 등록한 환자 중 대부분이 이 약 2용량 모두에서 누적투여 제48주에 반응을 유지했다[100 mg 1일1회 및 200 mg 1일1회에서 각각 IGA(0 또는 1) 반응은 60% 및 70%, EASI-75는 79% 및 87%, PP-NRS4는 62% 및 83%].
12주 투여후에도 반응을 달성하지 못하고 EXTEND에 등록한 환자 중 일부는 이 약의 지속투여 제24주까지(베이스라인으로부터) 후기-반응을 달성했다[100 mg 1일1회 및 200 mg 1일1회에 대해 IGA(0 또는 1) 의 경우 각각 25% 및 29%, EASI-75는 각각 50% 및 59%].
COMPARE시험에서 두필루맙 투여 후 EXTEND에 등록된 환자는 이 약 100 mg 1일1회 또는 200 mg 1일1회에 무작위배정되었다. 두필루맙에 무반응자 중 상당수가 이 약 투여로 전환한지 12주후에 반응을 보였다[100 mg 1일1회 및 200mg 1일1회에 대해 IGA(0 또는 1) 반응은 각각 34% 및 47%, EASI-75는 각각 68% 및 80%].
<소아 모집단>
만 12세-만 18세미만 124명을 대상으로 이 약 단독요법의 안정성 및 유효성이 2개의 제3상 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 시험(MONO-1, MONO-2)에서 평가되었다. 만 12세-만 18세미만 246명을 대상으로 한 공개라벨 유도, 무작위배정 철회시험(REGIMEN)에서도 안전성 및 유효성이 평가되었다. 이들 시험에서 청소년 하위그룹의 결과는 전체 모집단의 결과와 일치했다.
배경약물 국소요법과 병용시 이 약의 안전성 및 유효성은 제3상 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 시험 TEEN에서 평가되었다. 이 시험에는 베이스라인에서 만 12세-만 18세미만, IGA점수 3이상, EASI점수16이상, BSA침범10%이상 및 PP-NRS4이상으로 정의되는 중등도-중증 아토피피부염 환자 285명이 포함되었다. 이전에 부적절한 반응을 보였거나 전신요법을 받은 환자가 선정되었다.
<베이스라인에서의 특성>
TEEN전체 환자는 여성이 49.1%, 백인이 56.1%, 아시아인 33.0%, 흑인이 6.0%였다. 연령 중앙값은 만 15세였고 중증 아토피피부염(IGA 3) 환자비율은 38.6%였다.

표 6. TEEN에서 청소년에 대한 이 약의 유효성 결과

	TEEN[d]		
	이 약		위약
	200 mg QD N=94	100 mg QD N=95	N=96
IGA 0 또는 1[a] 반응자 %(95% CI)	46.2[e] (36.1, 56.4)	41.6[e] (31.3, 51.8)	24.5 (15.8, 33.2)
EASI-75[b] 반응자 %(95% CI)	72.0[e] (62.9, 81.2)	68.5[e] (58.9, 78.2)	41.5 (31.5, 51.4)
PP-NRS 4점 향상[c] 반응자 %(95% CI)	55.4[e] (44.1, 66.7)	52.6[e] (41.4, 63.9)	29.8 (20.0, 39.5)

CI=confidence interval(신뢰 구간); EASI=Eczema Area and Severity Index(습진부위 및 정도 지수); IGA=Investigator Global Assessment(시험자 전반적 평가); N=number of patients treated(투여받은 환자 수); PP-NRS=Peak Pruritus Numerical Rating Scale(피크-가려움증수치 평가 척도); QD=once daily(1일 1회).
a. IGA 반응자는 IGA 점수가 (5점 척도) 정상(0) 또는 거의 정상(1)인 환자 및 베이스라인 대비 2점이상 감소한 환자이다.
b. EASI-75 반응자는 EASI가 베이스라인 대비 75%이상 개선된 환자이다.
c. PP-NRS4 반응자는 PP-NRS가 베이스라인 대비 4점이상 개선된 환자이다.
d. 이 약과 국소요법 약물의 병용
e. 위약 대비 다발성에 대해 보정한 경우 통계적으로 유의함.

4) 비임상 안전성
(1) 일반 독성
만 12세이상의 청소년기 사람 연령에 준하는 랫드를 대상으로 최대 1개월까지 이 약을 투여한 독성시험에서, 일시적이고 가역적인 것으로 간주되는 현미경적 뼈 이영양증 소견이 있었으며, 뼈 소견이 나타나지 않은 노출역은 최대 사람 권장용량(MRHD) 200 mg에서 사람 AUC의 5.7-6.1배였다. 6개월 독성시험에서 모든 용량군의 랫드(MRHD 200 mg에서 사람 AUC의 최대 25배) 또는 시노몰구스 원숭이(사람 만 8세이상과 유사함, MRHD 200 mg에서 사람 AUC의 최대 30배)를 대상으로 수행한 모든 독성시험에서 관찰된 뼈 소견은 없었다.
(2) 유전독성
박테리아 복귀돌연변이시험(Ames 분석)에서 이 약은 변이원성이 없었다. In vivo 랫드의 골수 소핵시험 결과에 의하면 염색체의 수적이상이나 구조적이상 (clastogenic)을 유발하지 않았다.
(3) 발암성
이 약을 암컷 및 수컷 마우스에 각각 최대 75 mg/kg/day 및 60 mg/kg/day의 경구용량으로 6개월투여한 Tg.rasH2 마우스에서 종양원성의 증거는 관찰되지 않았다. 2년 발암성시험에서는 암컷 랫드에서 양성 흉선종의 발생률이 더 높았다. 이 약 관련 흉선종의 증거는 200 mg MRHD에서 사람 AUC의 0.6배에 해당하는 노출의 암컷 또는 200 mg MRHD에서 사람 AUC의 13배에 해당하는 노출의 수컷에서 관찰되지 않았다. 양성 흉선종과 사람의 관련성은 알려지지 않았다.
(4) 생식독성 및 발달독성
이 약은 수컷 수태능 또는 정자형성에 영향을 미치지 않았다. 이 약은 암컷 수태능에 영향을 미쳤지만(수태능 지수 감소, 황체 감소, 착상부위 감소, 착상 후 손실), MRHD 200 mg으로 사람 AUC의 1.9배에 해당하는 노출에서는 수태능에 영향을 미치지 않았다. 이러한 영향은 투여중단 1개월 후 사라졌다.
랫드나 토끼의 배·태자 발생시험에서는 태자기형이 관찰되지 않았다. 임신한 토끼의 배·태자 발생시험에서, MRHD 200 mg으로 비결합 사람 AUC의 4배에 해당하는 노출에서 배·태자 생존률 또는 태자의 형태발달에 영향이 없었다. MRHD 200 mg으로 비결합 사람 AUC의 4배에 해당하는 노출에서 이 약은 태자에서 앞다리 지골의 지연된비골화 발생증가를 초래하였다.
임신한 랫드의 배·태자 발생시험에서 배·태자 치사율이 증가했지만, MRHD 200 mg으로 사람 AUC의 10배에 해당하는 노출에서는 관찰되지 않았다. 이 약은 태자에서 짧은 13번째 늑골의 골격변이 증가, 짧은 복부측돌기, 늑골비후, 비골화된 중족골 발생이 나타났지만, MRHD 200 mg으로 사람 AUC의 2.3배에 해당하는 노출에서는 관찰되지 않았다.
임신한 랫드의 출산전후 발달시험에서 어미는 지연분만을 동반한 난산이 있었고, 새끼는 체중감소 및 출생 후 생존율 감소가 나타났다. MRHD 200 mg으로 사람 AUC의 2.3배에 해당하는 노출에서는 어미나 새끼의 모체독성 또는 발달독성이 관찰되지 않았다.
어린 랫드(3개월된 사람과 유사)에 이 약을 투여시, 육안 및 현미경상 뼈 소견이 나왔다. 출생후 제10일에 투여를 시작한 경우(200 mg MRHD에서 사람 AUC의 0.8배이상 노출 시), 육안상의 뼈 소견(앞다리 또는 뒷다리 또는 발의 회전이상 및/또는 사용의 손상, 골절 및/또는 대퇴골두 이상)이 있었다. 현미경상의 뼈이영양증 소견(최대 1개월간의 랫드 일반독성 시험에서 관찰된 것과 유사)만이 치료 중단 후 완전히 가역적이었다.

[포장단위]

30정/병

[저장방법]

기밀용기, 실온보관(1-30°C)

[사용기한]

외부포장을 참조하십시오.

[교환]

구입시 사용(유효)기한이 지났거나 변질·변패·오염되거나 손상된 의약품은 약국 개설자, 의약품 판매업자에게 한하여 교환하여 드리오니 이와 같은 제품은 구입 유통 경로를 통해서 반송하여 주시기 바랍니다.

[기타]

1. 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2. 포장에 기록된 사용기한에 유의하고 사용기한이 경과된 약은 사용하지 않도록 한다.
3. 이 약을 처방 · 조제 또는 사용하기 전에 첨부문서를 참고하고, 첨부문서를 보관한다.

※ 의약품 부작용 신고 및 피해구제상담: 1644-6223, 피해구제 상담: 14-3330

설명서작성년월일: XXXX.XX.XX
2021-0006191-1

[제조자]

제조자:
Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Germany

수입자:
한국화이자제약
서울특별시 중구 퇴계로 110

<가장 최근 개정된 제품설명서의 내용은 당사 홈페이지(www.pfizer.co.kr)를 통해 확인하실 수 있습니다.>