



젤토파정 5밀리그램

(토파시타닙시트르산염)

자가면역 질환 치료제

사용 전에 사용설명서를 주의 깊게 읽어 보십시오. 사용설명서를 반드시 제품과 함께 보관하십시오.

[원료약품 및 그 분량] - 1병 중 -

- 유효성분: 토파시타닙시트르산염(염류) 8.078 mg(토파시타닙(으로서 5 mg) + 첨가제(물용유액분)) : 유당수화물(수, 우유)
- 기타 첨가제: 미정형셀룰로오스, 스테아리산마그네슘, 오파드라이한셀(0328796), 코포버돈, 클로이드성아산화구, 크로스카로멜로스나트륨, 보비돈

[성] 성형성의 원형 필름 코팅정제

[효과·효과]

다음의 환자에서는 기존 치료제에 적절한 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용하여야 한다. - 다 - 을 - 가. 65세 이상 환자 나, 심혈관계 고혈압 환자 다. 악성 종양 위험이 있는 환자 1. **류마티스 관절염** 메토트렉세이트에 적절한 반응하지 않거나 내약성이 없는 성인인 18세 이상의 중증증 내지 중증의 활동성 류마티스 관절염의 치료. 이 약은 단독투여 또는 메토트렉세이트나 다른 비스테로이드 항염류마티스제제(DMAPDs)와 병용투여 할 수 있다. 이 약은 생물학적 항 류마티스제제 또는 아자티오프린 및 사이클로스포린과 같은 강력한 면역억제제와 함께 사용해서는 안 된다. 2. **간질성 관절염** 이전 류마티스제제(DMAPDs)에 적절히 반응하지 않거나, 내약성이 없는 성인인 18세 이상 활동성 간질성 관절염의 치료. 이 약은 메토트렉세이트나 다른 비스테로이드 항염류마티스제제(DMAPDs)와 병용투여 한다. 간질성 관절염 환자에 대한 이 약 단독요법의 유효성은 연구되지 않았다. 이 약을 생물학적 항류마티스제제 또는 아자티오프린 및 사이클로스포린과 같은 강력한 면역억제제와 함께 사용해서는 안 된다. 3. **간질성 척추염** 기존 치료제에 적절한 반응하지 않는 활동성 간질성 척추염(AS) 성인인 18세 이상 환자의 치료에 사용된다. 이 약은 생물학적 항류마티스제제 또는 아자티오프린 및 사이클로스포린과 같은 강력한 면역억제제와 함께 사용해서는 안된다. 4. **폐경성 대장염** 코르티코스테로이드, 아자티오프린, 6-메르캅토퓨린(6-MP)을 포함한 통상적인 치료제 또는 생물학적 제제에 적절한 반응하지 않거나, 반응이 소실되거나, 또는 내약성이 없는 성인인 18세 이상 중증증 활동성 폐경성 대장염의 치료. 이 약을 생물학적 제제나 아자티오프린 및 사이클로스포린과 같은 강력한 면역억제제와 함께 사용해서는 안된다.

[용법·용량]

1. 투여시 주의사항

1) 절대혈구수(ALC: absolute lymphocyte count) 500 cells/mm³ 미만, 절대호중구수(ANC: absolute neutrophil count) 1,000 cells/mm³ 미만 또는 헤모글로빈 수치 9 g/dL 미만인 환자에게는 이 약의 투여를 시작하지 않는다. 2) 이 약의 투여 시작, 투여 중 및 투여 후 합병증 포함한 감염에 대해 모니터링하여야 하며, 중대한 감염이 발생한 환자는 감염이 조절될 때까지 이 약의 투여를 중단하여야 한다. 3) 림프구 감소, 호중구 감소 및 빈혈의 조절을 위해 일시적으로 이 약의 투여를 중단하는 것이 필요할 수 있다. 4) 이 약은 음식과 삼하와 상관없이 하루 1회 투여할 수 있다. 5) 이 약은 질병의 진단 및 치료에 감염이 있는 전문의와의 해 투여가 시작되고 모니터링되어야 한다.

2. 류마티스 관절염, 간질성 관절염 및 간질성 척추염의 권장용량

이 약의 권장용량은 1회 5mg, 1일 2회 투여이다. CYP2C9 및/또는 CYP3A4 억제제를 투여중인 환자, 중증도 및 중증 신장에 환자, 중증도 간장에 환자, 림프구 감소, 호중구 감소 및 빈혈 환자에 대한 성인 권장용량은 피과 같다.

[표 1] 류마티스 관절염, 간질성 관절염 및 간질성 척추염 환자에 대한 이 약의 권장용량

	이 약
성인	1회 5 mg, 1일 2회 투여
다음과 같은 약물을 투여중인 환자 - 강력한 CYP3A4 억제제, 케토코나졸, 또는 - 중증도의 CYP3A4 억제제 및 강력한 CYP2C9 억제제에, 플루코나졸	1회 5 mg, 1일 1회 투여
다음의 환자에서 - 중증도 또는 중증의 신장에 환자 - 중증도의 간장에 환자 [3, 4] 일반적주의사항 참조]	1회 5 mg, 1일 1회 투여
ALC 500 cells/mm ³ 미만 (반복검사와 확인)	투여 중단
ANC 500~1,000 cells/mm ³ 미만	투여 정중 중단. ANC가 1,000 cells/mm ³ 초과가 되면, 이 약 1회 5 mg, 1일 2회로 다시 투여한다.
ANC 500 cells/mm ³ 미만	투여 중단
헤모글로빈 수치가 2 g/dL, 초과와 감소 또는 8.0 g/dL 미만	헤모글로빈 수치가 정상이 될 때까지 투여를 정중 중단

* 류마티스 관절염 환자에 이 약은 단독투여 또는 메토트렉세이트 및 다른 비스테로이드 항염류마티스제제와 병용투여한다.

* 간질성 관절염 환자에 이 약은 생물학적 항류마티스제제(DMAPDs)와 병용투여한다. 간질성 관절염 환자에 대한 이 약 단독요법의 유효성은 연구되지 않았다.

* 간질성 척추염의 임상적 개선은 이 약 투여 시작 후 16 주에 관찰되었다. 이 기간 내에 임상적 개선을 보이지 않는 환자의 경우 지속적인 투여를 신중하게 고려해야 한다.

3. 폐경성 대장염의 권장용량

CYP2C9 및/또는 CYP3A4 억제제를 투여 중인 환자, 중증도 및 중증 신장에 환자, 중증도 간장에 환자, 림프구 감소, 호중구 감소 및 빈혈 환자에 대한 성인 권장용량은 피과 같다.

[표 2] 폐경성 대장염 환자에 대한 이 약의 권장용량

	이 약
성인	1회 10 mg, 1일 2회로 최소 8주 동안 투여 후, 치료반응에 따라 5 mg 또는 10 mg을 1일 2회 투여한다. [2, 3] 전문가를 위한 정보 참조] 권장용량으로 최소 유효용량을 사용한다. 이 약 1회 10 mg을 1일 2회로 16주 동안 투여한 후에도 적절한 치료적 유익성을 보이지 않으면 투여를 중단한다.
다음과 같은 약물을 투여중인 환자 - 강력한 CYP3A4 억제제, 케토코나졸, 또는 - 중증도의 CYP3A4 억제제 및 강력한 CYP2C9 억제제에, 플루코나졸	이 약 1회 10 mg을 1일 2회로 투여중인 경우, 1회 5 mg, 1일 2회로 변경한다. 이 약 1회 5 mg, 1일 2회로 투여중인 경우, 1회 1회 5 mg으로 변경한다.
다음의 환자에서 - 중증도 또는 중증의 신장에 환자 - 중증도의 간장에 환자 [3, 4] 일반적주의사항 참조]	이 약 1회 10 mg, 1일 2회로 투여중인 경우, 1회 5 mg, 1일 2회로 변경한다. 이 약 1회 5 mg, 1일 2회로 투여중인 경우, 1회 1회 5 mg으로 변경한다.
ALC 500 cells/mm ³ 미만 (반복검사와 확인)	투여 중단
ANC 500~1,000 cells/mm ³ 미만	이 약 1회 10 mg을 1일 2회 투여한 경우, 1회 5 mg, 1일 2회로 변경한다. ANCA 1,000 cells/mm ³ 초과가 되면, 환자는 치료반응에 따라 이 약 1회 10 mg, 1일 2회로 다시 투여한다. 기존에 이 약 1회 5 mg을 1일 2회로 투여한 경우, 투여를 정중 중단한다. ANCA가 1,000 cells/mm ³ 초과가 되면, 이 약 1회 5 mg, 1일 2회로 다시 투여한다.
ANC 500 cells/mm ³ 미만	투여 중단
헤모글로빈 수치가 2 g/dL, 초과와 감소 또는 8.0 g/dL 미만	헤모글로빈 수치가 정상이 될 때까지 투여를 정중 중단

정맥혈전색전증(VTE) 위험 인자가 있는 환자의 경우 이용 가능한 치료제 유무에 상관없이 유효치량으로 10mg을 권장하지 않는다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 중대한 감염 이 약을 투여하는 환자들은 입원 또는 사망으로 이어질 수 있는 중대한 감염이 나타날 위험이 높다. 이러한 감염이 나타난 대부분의 환자들은 메토트렉세이트 혹은 코르티코스테로이드 같은 면역억제제를 병용 투여하고 있었다. 중대한 감염이 나타난 경우, 감염이 조절될 때까지 이 약의 투여를 중단해야 한다. 보르비 감염은 다음을 포함한다. • 폐렴(중증 폐 폐 이외의 감염)이 있는 활동성 환자들은 이 약을 투여하기 전 및 투여 중에 정맥혈전색전증 발이 높아진다. 정맥혈전색전증의 치료는 이 약 투여 전에 수행되어야 한다. • 호중구증 및 간질성 혈관염(피부병)을 포함한 침식성 전신 감염. 침식성 전신감염 환자는 그 코스트는 전신으로 확산되는 질환으로 나타난다. • 기혈 감염성 병변(예: 기혈 감염성 병변)에 기인한 세균성, 바이러스성(헤르페스 바이러스 포함) 및 기타 감염 발생. 2) 악성 종양 증상은 이 약의 투여를 시작하기 전 치료의 위험성을 유익성에 대해 주의 깊게 고려해야 한다. 이 약 투여 중 또는 투여 후 환자들은 감염 징후 및 감염 발현을 주의 깊게 관찰해야 하며, 치료 시작 전 잠복 감염에 음성반응을 보인 환자에서 결핵 발현 가능성에 대하여도 주의 있는 관찰이 필요하다. 65 세 이상의 환자에서 기존 치료제에 적절한 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용하여야 한다.

2) 사립을 최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상의 류마티스 관절염 환자 대상으로 이 약 5mg, 1일 2회 또는 10mg, 1일 2회를 TNF 억제제와 비교하는 12의 대규모 무작위 배정 시험 후 안전성 연구에서 간질성 관절염 환자 사망 등 모든 원인으로 인한 사망률이 토파시타닙 5mg, 1일 2회 또는 10mg, 1일 2회 투여 환자에서 높은 것으로 관찰되었다. 토파시타닙 10mg, 1일 2회 또는 류마티스 관절염 또는 간질성 관절염 환자에게 투여하지 않는다. 3. 악성 종양 증상은 질환을 치료하기 위해 이 약과 JAK 억제제를 투여한 환자들에게서 림프종, 고형 종양 등 악성 종양이 관찰되었다. 류마티스 관절염 환자에 악성종양(비흑색종 피부암 제외)의 발생률이 TNF 억제제에 비해 이 약 5mg, 1일 2회 또는 10mg, 1일 2회 투여 환자에서 높았다. 류마티스 관절염 환자에 시 림프종 및 폐암의 발생률이 TNF 억제제에 비해 토파시타닙 5mg, 1일 2회 또는 10mg, 1일 2회 투여 환자에서 높았다. 현재 또는 과거 흡연자의 경우 추가적인 위험이 증가한다. 65세 이상 환자, 현재 또는 과거 장기간 흡연자, 다른 심혈관 위험요인이 있는 환자에 독성종양성 심혈관질환 발병에 기존 치료제에 적절한 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에만 이 약을 사용하여야 한다. 3. 악성 종양 증상은 질환을 치료하기 위해 이 약과 JAK 억제제를 투여한 환자에서 흑색전증, 65세 이상의 환자, 현재 또는 과거 장기간 흡연자, 다른 심혈관 위험요인이 있는 환자에 독성종양성 심혈관질환 발병에 기존 치료제에 적절한 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에만 이 약을 사용하여야 한다. 3. 악성 종양 증상은 질환을 치료하기 위해 이 약과 JAK 억제제를 투여한 환자에서 흑색전증,

심부전적 혈전증, 동맥 혈전증 등 혈전증이 발생했다. 최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상의 류마티스 관절염 환자에게 이러한 이상 반응의 발생률이 TNF 억제제에 비해 이 약 5mg, 1일 2회 또는 10mg, 1일 2회 투여 환자에서 높았다. 이러한 이상반응은 대부분 중증이었으며, 일부는 사망을 초래했다. 이러한 위험이 있는 환자에서 이 약의 사용을 피해야 한다. 환자가 혈전증 증상이 있는 경우 이 약의 사용을 중단하고 신속하게 환자의 상태를 평가해야 한다. 이 연구의 세 개 투여군 모두에서 심부전적혈전증 사례가 관찰되었다. 환자들에 대해 투여하지 전과 투여 후 주기적으로 정맥혈전색전증 위험요인을 평가한다. 65세 이상 환자와 정맥혈전색전증 위험요인에 혈전증 병력이 확인된 환자는 이 약을 주의하여 사용한다. 정맥혈전색전증의 징후 및 증상이 있는 환자는 긴급히 평가한다. 용법·용량 또는 효능·효과에 관계없이, 정맥혈전색전증이 의심되면 이 약을 중단한다.

2. 다음 환자에게 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자 2) 중대한 감염에, 폐질환 또는 국소 감염을 포함한 활성 감염이 있는 환자 3) 활동성 결핵이 있는 환자 4) 중증 간장애 환자 5) 절대호중구수(ANC: absolute neutrophil count) 500 cells/mm³미만인 환자 6) 절대림프구수(ALC: absolute lymphocyte count) 500 cells/mm³미만인 환자 7) 헤모글로빈 수치 9 g/dL 미만인 환자 8) 일부 또는 임신가능성이 있는 여성 9) 이 약의 유익을 합할하고 있으므로 갈락토제 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토제 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것

1) 감염이 의심되는 환자 2) 결핵 병력이 있는 환자 3) 면역력이 약화된 환자 4) 고령자 5) 당뇨병 환자 6) 위장관 기생충질환(장강충 침범가능성 있다) 7) 호중구수 또는 림프구수 감소 환자, 헤모글로빈 수치감소 환자 8) 경증 또는 중증도의 간장애 환자 9) 신장에 환자 10) 간질성혈관염 병력이 있는 환자

4. 이상반응

[임상시험] 임상시험이 다양한 환경에서 수행되었기 때문에, 임상 시험에서 관찰된 이상 반응 비율은 다른 약물의 임상시험에서 나타난 이상반응 비율과 직접적으로 비교할 수 없으며, 실제 임상 환경에서 나타나는 이상반응 비율을 예측할 수 없다. 1) 이상반응 이상반응은 기관계(System Organ Class: SOC)에 따라 표 3과 4에 제시되어 있다. 각 기관계 안에서, 이상반응은 중증도가 감소하는 순으로 나열되어 있다. [표 3] 기관계 및 OOMS 빈도 분류에 따른 이상반응(류마티스 관절염, 간질성 관절염, 간질성 척추염 및 폐경성 대장염 통합자료)

기관계	흔하게 (≥1/100~(1/10))	흔하지 않게 (≥1/1,000~(1/100))	드물게 (≥1/10,000~(1/1,000))
감염	폐렴, 인플루엔자, 대상포진, 요로감염, 부위동원, 기관지염, 코두염, 인두염	결핵, 개살균, 신우신염, 연조직염, 단순포진, 바이러스성 위염, 바이러스성 감염	폐렴증, 중추신경계 결핵*, 크립토코쿠스수막염*, 요로성 폐렴증, 파종성 결핵, 괴사 괴사*, 세균혈증*, 포도구균혈증, 폐포자충 폐렴, 폐구균 폐렴, 세균성 폐렴, 뇌막염, 비정형 마이코플라즈마 감염*, 마이코플라즈마폐렴균혈증 감염*, 거대세포바이러스 감염, 세균성 감염*
양성 악성 및 상세포병의 신생물 (낭종 및 불일 포함)		비흑색종 피부암*	
혈액 및 림프계	빈혈	백혈구감소증, 림프구감소증, 호중구감소증	
면역계		악화과민증	
대사 및 영양	고지혈증	이상지질혈증, 탈수	
정신계		불면증	
신경계	두통	간질성	
혈관계	고혈압	정맥혈전색전증*	
호흡기, 흉부 및 종격	기침	호흡곤란, 부비동 출혈	
위장관	복통, 구토, 설사, 구역, 구역, 소화불량		
간·담도		간지형증	
피부 및 피하조직	발진, 여드름*	홍반, 가려움	
근골격계 및 결합조직	관통통	근골격통증, 관절염성 힘줄염	
전신 및 투여부위	발열, 말초 부종, 피로		
검사	간·골다발 및 전달효소 증가, 혈중 콜레스테롤 증가, 체중 증가, 혈중 크레아티닌 인산혈청소 증가	간·호산 증가, 아마노전아미노 증가, 간기능 검사 이상, 혈중 크레아티닌 증가, 지질도지질전백질 증가	
손상, 중독 및 수술 후 합병증		인대 염좌, 근육긴장	

* 빈도는 제3상 무작위배정 임상시험 통합 자료시점 A392133 제외에 근거하였다.

* 이상반응은 공개배정 장기 임상 시험에서만 보고되었다. 따라서, 이 이상반응의 빈도는 제3상 무작위배정 임상시험으로 추정되었다.

* 세균성 감염증은 세균성 감염증과 감염관염의 선호용어(PI)로 두 빈도의 합으로 빈도가 결정되었다.

* 심부전증 피부암은 2013년에 임상시험으로 확인되어 있다. 비흑색종 피부암은 선호용어이다. 빈도는 선호용어인 기저세포암 및 피부편평세포암 빈도의 합으로 결정되었다.

* 지혈제 보고 자료(혈관부종 및 두드러기 등의 사례가 관찰됨). 일부 사례는 임상시험에서도 관찰되었다.

* 정맥혈전색전증은 폐색전증과 심부전혈전증 및 악성 정맥 혈전증을 포함한다.

* 시판 후 확인된 이상반응

[표 4] 기관계 및 OOMS 빈도 분류에 따른 이상반응 (류마티스 관절염 프로그램 - A392133)

기관계	흔하게 (≥1/100~(1/10))	흔하지 않게 (≥1/1,000~(1/100))	드물게 (≥1/10,000~(1/1,000))	매우 드물게 (1/10,000)
감염	폐렴, 인플루엔자, 대상포진, 요로감염, 부위동원, 기관지염, 코두염, 인두염, 결핵	개살균, 신우신염, 연조직염, 단순포진, 바이러스성 위염, 바이러스성 폐렴, 세균성 감염*	요로성 폐렴증, 파종성 결핵, 폐포자충 폐렴, 세균성 폐렴, 거대세포바이러스 감염	세균혈증, 폐구균 폐렴, 거대세포바이러스 감염
양성 악성 및 상세포병의 신생물 (낭종 및 불일 포함)		비흑색종 피부암*		
혈액 및 림프계	빈혈, 림프구감소증	백혈구감소증, 호중구감소증		
면역계		악화과민증		
대사 및 영양	고지혈증	이상지질혈증	탈수	
정신계		불면증		
신경계	두통	간질성		
혈관계	고혈압	정맥혈전색전증*		
호흡기, 흉부 및 종격	기침	호흡곤란, 부비동 출혈		
위장관	설사, 구역	복통, 구토, 위염, 소화불량		
간·담도		간지형증		
피부 및 피하조직	발진, 여드름*	홍반, 가려움		
근골격계 및 결합조직	관통통	관절염성 힘줄염	근골격 통증	
전신 및 투여부위	발열, 말초 부종	발열, 피로		
검사		간·골다발 및 전달효소 증가, 혈중 콜레스테롤 증가, 체중 증가, 간호산 증가, 아마노전아미노 증가	간·아미노전아미노 증가, 간기능 검사 이상, 혈중 크레아티닌 증가, 지질도지질전백질 증가	
손상, 중독 및 수술 후 합병증		인대 염좌, 근육긴장		

* 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 대규모 무작위배정 PASS 연구 * 세균성 감염증의 빈도는 세균성 감염증과 감염성 감염증의 선호용어(PI)에 대한 합으로 결정되었다. * 비흑색종 피부암은 2013년에 임상시험으로 확인되었다. 비흑색종 피부암은 선호용어이다. 빈도는 선호용어인 기저세포암 및 피부편평세포암 빈도의 합으로 결정되었다. * 정맥혈전색전증 (예: 폐색전증, 심부 전정 혈전증 및 악성 정맥 혈전증). * 이는 100 환자-년 발생률이다. * 시판 후 확인된 이상반응

2) 류마티스 관절염에 대한 임상시험 안전성 정보는 6-24개월로 각각 기간이 다른 6건의 이중 눈금, 대조, 다기관 임상시험(시-I)을 포함한다. 이 시험에서 모든 환자는 중증도에서 중증의 류마티스관절염을 투여받았다. 이 약 투여군 환자의 평균 연령은 만 52.1세였으며 83.2%가 여성이었다. 장기 안전성 분석을 위한 피험자 분포는 (소)7 개월 시험 단계를 포함한다 이중 눈금, 대조 시험에 참여하고 두 개의 장기 안전성 시험 중 하나에 참여하면 모든 환자를 포함하였다. 장기 안전성 시험의 설계는 임상적 편이에 따라 중량 조절을 허용하였으며 이에 따라 장기 안전성 자료의 해석에는 제한이 있다. 총 6,194명의 환자가 시-I, 2상, 3상 및 장기 안전성 시험에서 이 약을 투여받았고, 평균 투여기간은 3.13년이었으며, 이 약에 8년까지의 지속적 노출을 근거로 한 누적 총 약물노출은 18,405.8환자-년이었다. 만 50 세 이상의 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 1건의 대규모 (N=4382), 무작위배정, 8주 후 안전성 연구(PASS)의 안전성 정보 또한 본문에 포함된다. 이 약에서 환자들은 대조군보다 만성적 용량의 메토트렉세이트를 투여받았고, 적어도 17명의 추가 심혈관계 위험요인이 다음과 같은 심혈관계 위험요인, 현재 흡연, 진단된 고혈압, 당뇨, 조지기관심혈관질환의 가족력, 혈관질환을 포함하는 관상동맥질환의 병력, 관상동맥우회술, 심근경색, 심장질환, 불규칙성심장, 급성 관상동맥증

후군 및 류마티스 관절염과 관련된 기타 관찰질환의 존재에 걸쳐, 쇼그렌증후군, 만성질환 빈혈, 폐동맥이 있었다. 현재 또는 과거 흡연자였던 토파시타닙 환자의 대다수(90% 이상)는 흡연기간이 10년 이상이었으며, 흡연기간의 중앙값은 각각 35.0년과 38.0년이었다. 환자들은 111 비율로 공개배정 토파시타닙 10 mg, 1일 2회, 토파시타닙 5 mg, 1일 2회, 또는 TNF 억제제에 무작위 배정되었다. TNF 억제제는 매주 에타네르셉트 50 mg 또는 각주 아달리마블 40mg이었다. 공동 입찰 평가 분석으로 악성종양(비흑색종 피부암 제외)과 주요 심혈관계 이상반응(MACE)이 평가되었다. 평가변수의 누적 발생률과 통계적 평가는 명의로 수행되었다. 이 연구는 3년과 적어도 100명의 환자들을 추적해야 하는 사례기반 연구이다. 폐색전증의 동형 의존적 신호로 인해, 환자들은 토파시타닙 10 mg, 1일 2회 투여를 중단하고 5 mg, 1일 2회 투여로 전환되었다. 가장 흔하게 보고된 중대한 이상 반응은 중대한 감염이었다. 대조 임상시험에서 첫 3개월 동안 가장 흔하게 보고된 이상반응은 두통, 상기도감염, 코두염, 설사, 구역 및 고혈압이었다. 이중 눈금, 위약 또는 메토트렉세이트 대조 시험에서 이 약 투여 후 3개월의 노출 기간 동안 나타낸 이상 반응으로 인해 투여 중단 환자의 비율은 이 약을 투여한 환자의 3.8%, 위약을 투여한 환자의 3.2%이었다. (1) 전반적인 감염 제3상 대조 임상시험에서, 0-3개월 동안의 감염률은 총 122명의 위약투여군 중 18.9%(23명)에 비해 이 약 단독투여군 5 mg, 1일 2회 투여군(총 68명)에서 16.2% (100명), 10 mg, 1일 2회 투여군(총 68명)에서 17.9% (115명)이었다. DMAPDs (disease-modifying anti-rheumatic drugs) 배정자료 제3상 대조 임상시험에서 0-3개월 동안 감염률은 DMAPDs와 위약투여군 중 559명 중 18.4%(103명)에 비해 DMAPDs와 이 약 5 mg, 1일 2회 병용투여군(총 97명)에서 21.3%(207명), DMAPDs와 이 약 10 mg, 1일 2회 병용투여군(총 967명)에서 21.8% (21명)이었다. 이 약과 관련하여 가장 흔하게 보고된 감염은 상기도 감염, 코두염 및 요로감염 (각각 환자의 4%, 3% 및 2%)이었다. 장기 안전성시험에서 이 약의 총 노출 인구중 4,867명의 총 감염률은 100환자-년 당 46.1명이었다(5 mg, 1일 2회 투여군 43.8명, 10 mg, 1일 2회 투여군 47.2명). 단독투여군 총 1,750명 중 감염률은 이 약 5 mg 및 10 mg, 1일 2회 투여군에서 각각 100환자-년 당 48.9명, 41.9명이었다. DMAPDs 배정자료를 한 총 3,117명의 환자에서 감염률은 이 약 5 mg 및 10 mg, 1일 2회 투여군에서 각각 100 환자-년 당 41.0명, 50.3명이었다. 감염은 적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 대규모 무작위배정 PASS 연구에서도 보고되었다. (2) 중대한 감염 단독투여군 6개월 및 24개월 동안 진행된 대조 임상 시험에서 중대한 감염의 발생률은 이 약 5 mg 및 10 mg, 1일 2회 투여군에서 각각 100환자-년 당 17명, 16명이었다. 위약군에서는 100환자-년 당 0명이었다. 메토트렉세이트 단독투여군에서는 100 환자-년 당 1.9명이었다.

DMAPDs 배정자료 6, 12, 24개월 동안 진행된 임상시험에서 중대한 감염의 발생률은 DMAPDs 배정자료 위약 투여군에서 100환자-년 당 17명이었으며, DMAPDs와 이 약 5 mg, 1일 2회 병용투여군에서 100환자-년 당 36명, DMAPDs와 이 약 10 mg, 1일 2회 병용투여군에서 100 환자-년 당 34명이었다. 24개월 3상 임상시험과 장기 임상시험으로 구성된 장기 안전성시험의 전체 노출환자에서, 중대한 감염의 전체 발생률은 이 약 5 mg 및 10 mg, 1일 2회 투여군에서 각각 100환자-년 당 24명 및 30명이었다. 가장 흔하게 보고된 중대한 감염은 폐렴, 대상포진, 요로감염, 연조직염, 위염, 개살균이었다. 기혈감염의 사례가 보고되었다. 중대한 감염은 적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 대규모 무작위배정 PASS 연구에서도 보고되었다. (3) 혈형 임상시험에서, 이 약 투여 후 3개월의 노출 기간 동안, 위약을 투여한 환자, 이 약 5 mg 및 10 mg을 1일 2회 투여한 환자에서 결핵이 보고되지 않았다. 이 약 투여 후 12개월의 노출 기간 동안 결핵은 이 약 5 mg을 1일 2회 투여한 환자에서 0.2, 10 mg을 1일 2회 투여한 환자에서 0.2, 100 환자-년 당 0.5 (0.0, 0.5) 건이었다. 이 약의 10 mg과 5 mg, 1일 2회 투여군과 비활 자(이 때 해당 95% 신뢰구간은 100환자-년 당 0.5 (0.1, 0.9) 건)이었다. 전신 결핵의 사례가 보고되었다. 결핵 진단 이전 이 약에 대한 노출기간의 중앙값은 10 개월 (152명에서 860일 범위)이었다. (4) 기타 감염 (결핵 제외) 임상시험에서, 이 약 투여 후 3개월의 노출 기간 동안, 위약을 투여한 환자, 이 약 5 mg 및 10 mg을 1일 2회 투여한 환자에서 기타 감염이 보고되지 않았다. 이 약 투여 후 12개월의 노출 기간 동안 기타 감염은 이 약 5 mg을 1일 2회 투여한 환자에서 4.2 (100환자-년 당 0.3 건), 10 mg을 1일 2회 투여한 환자에서 4 건 (100환자-년 당 0.3 건)이 보고되었다. 이 약의 10 mg과 5 mg, 1일 2회 투여군과 비활 자(이 때 해당 95% 신뢰구간은 100환자-년 당 0.0 (-0.5, 0.5) 건)이었다.

기타 감염 진단 이전 이 약에 대한 노출기간의 중앙값은 8 개월 (41명에서 668일 범위)이었다. 6) 바이러스 재활성화 임상시험에서, 일본 및 한국 환자에서 대 상성인 비율이 다른 모집단에 비해 높게 나타났다. 절대 림프구 수가 1,000 cells/mm³ 미만인 환자에서 대상포진의 위험이 증가할 수 있다. 대상포진 사례가 적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 대규모 무작위배정 PASS 연구에서 보고되었다. (8) 정맥혈전색전증(폐색전증) 및 심부전혈전색전증(PI) 사례가 적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 대규모 무작위배정 PASS 연구에서 보고되었다. * 완료된 류마티스 관절염 임상시험 4주~24개월의 무작위배정, 대조 임상시험 기간 중 4주~12주의 위약 기간에서, 토파시타닙 5 mg, 1일 2회, 토파시타닙 10 mg, 1일 2회 및 위약 투여군의 폐색전증 발생률(95% 신뢰구간은 각각 100 환자-년 당 0.000명(0.0, 0.5), 0.009명(0.0, 0.7) 및 0.40명(0.1, 2.2)이었다. 24개월의 무작위배정, 대조 임상시험 전체 기간에서, 토파시타닙 5 mg, 1일 2회, 토파시타닙 10 mg, 1일 2회 투여군의 폐색전증 발생률(95% 신뢰구간은 각각 100 환자-년 당 0.12명(0.0, 0.3) 및 0.15명(0.0, 0.4)이었다. 심부전혈전색전증의 발생률(95% 신뢰구간은 각각 100 환자-년 당 0.5명(0.0, 0.4) 및 0.10명(0.0, 0.3)이었다. 완료된 무작위배정, 대조 임상시험 및 공개배정 장기 임상시험에서의 노출을 포함하는 장기 안전성 분석에서, 토파시타닙 5 mg, 1일 2회, 토파시타닙 10 mg, 1일 2회 투여군의 폐색전증 발생률(95% 신뢰구간은 각각 100 환자-년 당 0.12명(0.0, 0.2) 및 0.13명(0.0, 0.2)이었다. 심부전혈전색전증의 발생률(95% 신뢰구간은 각각 100 환자-년 당 0.17명(0.0, 0.2) 및 0.15명(0.0, 0.2)이었다. (7) 악성 종양 임상시험에서, 이 약 투여 후 3개월의 노출 기간 동안, 위약을 받은 환자 중 0 명, 이 약 5 mg 또는 10 mg을 1일 2회 투여한 환자 중 2 명 (100환자-년 당 0.3 건)에서 비흑색종 피부암 (non-melanoma skin cancer)을 제외한 악성 종양이 보고되었다. 이 약의 10 mg과 5 mg, 1일 2회 투여군과 비활 자(이 때 해당 95% 신뢰구간은 100환자-년 당 0.3 (-0.1, 0.7) 건)이었다. 이 약 투여 후 12개월의 노출 기간 동안, 비흑색종 피부암을 제외한 악성 종양은 이 약 5 mg을 1일 2회 투여한 환자에서 5건 (100환자-년 당 0.4 건), 이 약 10 mg을 1일 2회 투여한 환자에서 7 건 (100환자-년 당 0.6 건)이 보고되었다. 이 약의 10 mg과 5 mg, 1일 2회 투여군과 비활 자(이 때 해당 95% 신뢰구간은 100환자-년 당 0.2 (-0.4, 0.7) 건)이었다. 악성 악성 종양 중 하나는 10 mg을 1일 2회 투여한 환자에서에서 12개월 사이에 나타난 림프종 사례였다. 장기 임상 시험에서 관찰된 악성 종양을 포함하여 가장 흔한 악성 종양의 종류는 폐렴 및 위양성이었으며, 그 다음으로는 위염, 직장암, 신장암, 전립선암, 림프종 및 악성 흑종이었다. (8) 심혈관 질환 * 림프구 임상시험에서, 이 약 5 mg 및 10 mg을 1일 2회 투여 환자 중 0.3 %에서 ALC가 500 cells/mm³ 미만으로 감소하였다.

장기 안전성시험에서 이 약 5 mg, 1일 2회 투여 및 10 mg, 1일 2회 투여 환자 전체의 1.3%에서 ALC가 500 cells/mm³ 미만으로 감소하였으며, 8.4%에서 ALC는 500~700 cells/mm³로 감소하였다. ALC가 500 cells/mm³ 미만으로 감소하는 것은 중대한 감염의 사례 증가와 관련이 있다.

* 호중구 수 임상시험에서, 이 약 5 mg 및 10 mg을 1일 2회 투여 환자 중 0.08 %에서 ANC가 1,000 cells/mm³ 미만으로 감소하였다. ANC가 500 cells/mm³ 미만으로 감소한 경우는 어떤 치료군에서도 관찰되지 않았다. 호중구 감소증과 중대한 감염의 발생 간 확실한 인과관계는 없다. 장기 안전성 임상시험에서 확인된 ALC 감소의 동향과 발생률은 대조 임상 시험에서 관찰된 것과 일치하였다.

* 간 효소 시험이 악으로 치료받은 환자에서 간 효소 수치가 정상 상한 수치 (upper limit of normal)의 3배 초과(3x ULN)로 증가한 것을 확인하였다. 간 효소 증가를 경험한 환자에서, 병용 DMAPDs 용량의 감소, 이 약 투여 중단 혹은 투여량 감소와 같이 치료요법 변경한 경우, 간 효소가 감소하거나 정상화되었다. 단독 요법(대조 임상시험에서 0-3개월) 위약, 이 약 5 mg 및 10 mg, 1일 2회 투여군과 ALT 또는 AST 증가의 발생률 차이는 관찰되지 않았다. 제3상 단독투여, 대조 임상시험(1-3개월, 시험에서 위약, 이 약 5 mg 및 10 mg, 1일 2회 투여군에서 ALT가 정상상한수치와 최대 초과(3x ULN)로 증가하는 것이 각각 1.66%, 0.41%, 0%로 관찰되었다. 이 시험에서 위약, 이 약 5 mg 및 10 mg을 1일 2회 투여한 환자에서 AST가 정상상한수치의 3배 초과(3x ULN)로 증가하는 것이 각각 1.66%, 0.41%, 0%로 관찰되었다. 제3상 단독투여 시험(0-24개월, 시험 V에서, 메토트렉세이트, 이 약 5 mg 및 10 mg, 1일 2회 투여군에서 ALT가 정상상한수치의 3배 초과(3x ULN)로 증가하는 것이 각각 1.7%, 3.0%, 3.0%로 관찰되었다. 이 시험에서 메토트렉세이트, 이 약 5 mg 및 10 mg, 1일 2회 투여한 환자에서 AST가 정상상한수치의 3배 초과(3x ULN)로 증가하는 것이 각각 3.3%, 1.6%, 1.5%에서 관찰되었다. DMAPDs 배정자료 제3상 대조 임상시험에서 0-3개월, 시험 I-V), 위약, 이 약 5 mg 및 10 mg을 1일 2회 투여 받은 환자에서 ALT가 정상 상한 수치의 3배 초과(3x ULN)로 증가하였으 각각 0.9%, 1.24% 및 1.14% 증가한 것으로 관찰되었다. (4) 다른 임상시험에서, 위약, 이 약 5 mg 및 10 mg, 1일 2회 투여 받은 환자에서 AST가 정상 상한 수치의 3배 초과(3x ULN)로 증가하였으며 각각 0.7%, 0.5% 및 0.3%로 증가한 것으로 관찰되었다. 이 약 10 mg을 1일 2회 받은 환자에서 425개월, 약물-유도 간 손상(이 전 보고되지 않음), 이 환자는 입원 및 간 생검이 필요했다. ALT 및 AST 증가가 적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 대규모 무작위배정 PASS 연구에서 보고되었다.

* 지질 임상시험에서, 지질 분석을 콜레스테롤, LDL, 콜레스테롤, HDL, 콜레스테롤, 트리글리세라이드와의 용량-관련 증가가 이 약 투여후 1개월 시점에 관찰되었으며, 이후 안정되었다. 대조 임상시험에서 페이소린에서부터 시험종료시까지(0-24개월) 지질 분석의 변화는 아래와 같다: - LDL 콜레스테롤을 평균적으로 12% 줄였으며 이 약 5 mg, 1일 2회 투여군에서 15%, 10 mg, 1일

선표용어	이 약 5 mg 1일 2회	이 약 10 mg 1일 2회	위약
	N = 198 (%)	N = 196 (%)	N = 198 (%)
코인두염	10	14	6
클레스테롤 수치**	5	9	1
두통	9	3	6
상기도 감염	7	6	4
혈액 크레아티닌 포스포키나제 증가	3	7	2
발진	3	6	4
설사	2	5	3
대상포진	1	5	3
위장염	3	4	1
변혈	4	2	2
구역	1		3

* 이 약 2회 용량 증가는 한 용량군에서 환자의 4%, 4%에서 보고되고 위약군보다 7%이상 더 많이 보고됨
** 콜레스테롤 수치, 고지혈증증, 혈중 콜레스테롤 증가, 이상지질혈증, 혈중 트리글리세리드 증가, 저밀도 지질단백증 증가, 저밀도 지질단백 이상 또는 지질 증가를 포함

장기간의 연장시험에서, 약성종양괴형염, 림프종, 비흑색종 피부암 포함이 이 약 10 mg 1일 2회 투여군에서 더 빈번하게 관찰되었다. 4건의 폐색전증 사례가 이 약 10 mg 1일 2회 투여군에서 보고되었으며, 이는 전종양 암환자의 사망 1건을 포함한다. 이 약 10 mg 1일 2회 투여군에서 5 mg 1일 2회 투여군과 비교하여 관찰 된 용량 의존적 이상반응은 대상포진, 종대한 감염 및 비흑색종 피부암을 포함한다.

• 정맥혈색전증 안료된 주사의 무작위배정, 위약대조 유도요법 임상시험에서, 토파시티딘 10 mg 1일 2회 및 위약군의 폐색전증 발생률(98% 신뢰구간은 100 환자-년 당 0.009(0.00, 2.22) 및 1.98(0.06, 11.04)이었고, 뇌부정맥혈전증의 발생률(98% 신뢰구간은 각각 100 환자-년 당 0.009(0.00, 2.22) 및 1.99(0.06, 11.07)이었다.

원료된 52주의 무작위배정 유지요법 임상시험에서, 토파시티딘 5 mg 1일 2회 및 토파시티딘 10 mg 1일 2회 투여군의 폐색전증 발생률(96% 신뢰구간은 각각 100 환자-년 당 0.009(0.00, 2.48) 및 0.009(0.00, 2.35) 이었고, 상부정맥혈전증의 발생률(96% 신뢰구간은 각각 100 환자-년 당 0.009(0.00, 2.48) 및 0.00 9(0.00, 2.35)이었다.

원료된 무작위배정, 대조 임상시험 및 진행 중인 공개배정 장기 연장시험에서의 노출을 포함하는 장기 안전성 분석에서, 토파시티딘 5 mg 1일 2회 및 토파시티딘 10 mg 1일 2회 투여군의 폐색전증 발생률(96% 신뢰구간은 각각 100 환자-년 당 0.009(0.00, 0.54) 및 0.20(0.06, 0.52)이었고, 상부정맥혈전증의 발생률(96% 신뢰구간은 각각 100 환자-년 당 0.009(0.00, 0.54) 및 0.059(0.00, 0.28)이었다. [국내 시판 후 조사결과]
○ 코로나19감염 및 간산성관절염 환자에 대한 시판 후 조사 결과 국내에서 재상사를 위하여 98개월 동안 루마티스관절염 환자 1,009명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 55.67%(261/1,009명, 388건)으로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 있는 종대한 약물기상반응과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물기상 반응은 발현빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계	인과관계를 배제할 수 있는 종대한 약물기상반응 1.98%(2/100.99명, 23건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물기상반응 3.07%(31/1,009.9명, 32건)
흔하지 않게 (0.1~1%미만)	전신 장애 및 투여 부위 병태	-	언변, 부종, 무력증, 흉부 불편감, 전신 부종, 얼굴 충창
	감염 및 기생충 감염	폐렴, 대상 포진, 연조직염, 세균성 관절염, 인두염무주사, 급성 신우염, 편도 주위 농양, 전신균 부비동염	-
	손상, 중독 및 사슬 병행함	-	-
	근골격 및 결합조직 장애	혈액역맥	루마티스 관절
	각종 신경계 장애	단일 신경염	어지러움, 단일 신경염, 헤르페스 후 신경통
흔하지 않게 (0.1~1%미만)	각종 위장관 장애	-	변비, 입 궤양 형성
	각종 손상 장애	-	변백
	양성, 악성 및 상세불명의 신생물(나중 및 용종 포함)	전립선암	-
	신장 및 요로장애	-	폐소 곤란
	호흡기 흉곽 및 종장장애	간질성 폐 질환	숨쉬기 힘
흔하지 않게 (0.1~1%미만)	각종 결합 장애	심부 정맥 혈전증	-
	피부 및 피하 조직 장애	-	탈모, 피부염, 습진, 피부 장애
	임상검사	-	체중 감소

재상사에 따른 개정성 관절염 환자에 대한 시판 후 조사 결과 국내에서 재상사를 위하여 4년 동안 107명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 40.19% (43/107명, 총 862건)로 보고되 었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 있는 종대한 약물기상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물기상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

	기관계	종대한 약물기상반응 0.93%(41/107명, 1건)	예상하지 못한 약물기상반응 12.15%(13/107명, 17건)
흔하게 (1~10%미만)	각종 위장관 장애	-	개정성 관절염 악화
	각종 위장관 장애	-	위식도 역류 질환
흔하지 않게 (0.1~1%미만)	생식계 및 유행 장애	-	무월경, 자궁속 외임종, 자궁 경부 증용, 자궁 경부 병용, 불규칙적 월경
	피부 및 피하 조직	-	손발톱 박리증, 피부 파열 색소 침착
	대사 및 영양 장애	-	식욕 증가
	양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(나중 및 용종 포함)	-	본태성 혈소판 증가증, 지질, 망막결근증
	전신장애 및 투여 부위 병태	효과 없는 약물	통증

5. 일반적 주의

1) 종대한 감염 이 약을 투여한 환자에서 세균 항산균, 침습성 전균, 바이러스 또는 기타 기회감염원에 의해 종대한 그리고 종종 치명적인 감염이 보고되었다. 가장 흔한 종대한 감염은 폐렴, 요로감염, 연조직염, 대상포진, 기관지염, 폐결핵소, 계실염, 위장염, 충수염 및 패혈증이었다. 기회 감염 중에서 결핵 및 기타 항산성 감 염, 크립토코쿠스증, 히스토플라스마증, 칸디다 증등, 간질성혈관염세포 폐렴, 다발성 대상포진, 거대세포 바이러스 감염, BK 바이러스 감염, 리스테리아증 등이 이 약 투여 후 보고되었다. 일부 환자들의 경우 국소 질환 보다는 전신 질환을 보였으며, 종종 메토트렉세이트 혹은 코르티코스테로이드와 같은 면역 조절 약물을 병 용하고 있었다. 개정성 대장염군에서, 이 약 5 mg 1일 2회 투여와 비교하여, 이 약 10 mg 1일 2회 투여는 더 높은 종대한 감염의 위험성과 연관되었다. 또한, 대상 포진 기회감염수치비율, 인과학적 및 파동성 피부 감염 포함이 이 약 10 mg을 1일 2회 투여한 환자들에서 관찰되었다.

임상시험에서 보고되지 않았던 다른 종대한 감염이 나타날 수 있다 (예, 콕시도오이데스 전균증). 적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환 자를 대상으로 한 1 건의 대규모 무작위배정 PASS 연구에서 TNF 억제제에 비해 이 약을 투여 받은 환자에서 종대한 감염의 용량 의존적 증가가 관찰되었다. 이러 한 종대한 감염 중 일부는 사망을 초래했다. 기회감염 또한 이 연구에서 보고되었다. 이 약은 국소 감염을 포함한 활성 감염이 있는 환자에게 투여해서는 안 된다. 다음과 같은 환자에서 이 약의 투여를 시작하기 전에는 치료의 위험성 및 이익성을 고려해야 한다.
• 만성 또는 재발 감염 환자
• 결핵에 노출되었던 환자
• 종대 한 감염 또는 기회 감염의 병력이 있는 환자
• 흉토 결핵 또는 풍토 전균증이 있는 지역에 거주했거나 여행한 적이 있는 환자
• 감염 성향이 있는 기저 상태의 환 자
이 약의 치료기간 및 치료 이외에도 환자의 감염원증 및 감염증상 발현에 대해 주의 감시 모니터링 해야 한다. 만약 환자에게 종대한 감염, 기회 감염, 혹은 패 혈증에 나타날 경우 이 약의 투여를 중단해야 한다. 이 약의 치료 중 새로운 감염이 나타날 경우 면역력이 약화된 환자에게 적절한 전신 진단을 즉각적으로 완료해야 실시해야 한다. 적절한 항생 치료를 시작하고, 환자를 주의 감시 모니터링 해야 한다. 감염의 위험성은 림프구감소증 정도가 심할수록 높을 수 있고, 개개 환자에서 감염의 위험성을 평가시 림프구수가 고려되어야 한다. 림프구감소증에 따른 면역종단 및 모니터링 기준은 용법 및 용량을 참고한다.
1) 결핵 이 약 을 투여하기 전에 환자에 대한 잠복 또는 활성 감염 여부를 감시하고 평가해야 하며, 투여 중에도 계속해서 평가하여야 한다. 잠복 결핵이 있는 환자는 이 약 투여 전 표준 항산균 치료받으도록 치료해야 한다. 잠복 또는 활성 결핵에 대한 과거결핵이 있고 적절한 치료 절차가 확립될 수 없는 환자와 잠복 결핵진사에서 음성인 나 타임으로 결핵 감염 위험도가 있는 환자의 경우에는 이 약 투여 전에 항결핵 요법을 고려해야 한다. 각 환자에게 항결핵 요법을 시작하는 것이 적절한 지에 대한 결정에 있어 결핵 치료반응과 임상학 지를 고려한다. 치료 시작 전 잠복 결핵 감염 감시에서는 음성으로 나타낸 환자들을 면담하여 환자들의 결핵의 징후와 증 상 발현에 대해 주의 감시 모니터링해야 한다.
2) 바이러스 재발성 감염 이 약에 대한 임상시험에서 헤르페스 바이러스 재발성 질환을 포함한 바이러스 재발성감 염에 대한 포진기 관찰되었다. 이 약을 투여받은 모든 환자들에서 대상포진의 위험성이 더 높을 나타났다. 적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50대 이상 RA 환자를 대상으로 한 1건의 대규모 무작위배정 PASS 연구에서 TNF 억제제에 비해 이 약을 투여 받은 환자에서 대상포진 사례의 증가가 관찰되었다. 이 약을 투여받은 환자들에서 5명 2건 재발성형의 시판 후 사례가 보고되었다. 만성 헤르페스스 감염 재발에 대해 이 약이 어떤 영향을 미치는 지에 대해서는 알 려진 바가 없다. 5명 또는 C형 간염에 양성으로 확인된 환자는 임상시험에서 제외되었다. 이 약 투여를 시작하기 전에 임상 가이드라인에 따라 헤르페스스 감염에 대한 선별검사가 수행되어야 한다. 2) 사망을 초소 환자는 사망에 위험 요인이 있는 만 50세 이상의 루마티스 관절염 환자 대상으로 이 약 5mg 1일 2회 또는 10mg 1일 2회를 TNF 억제제와 비교하여 12건의 대규모 무작위 배정 시판 후 안전성 연구에서 판독소율을 실험관계 사망 5명 모두 원인으로 인한 사망률이 이 약 5mg 1일 2회 또는 10mg 1일 2회 투여 환자에서 높은 것으로 관찰되었다. 이 약 10mg 1일 2회는 판독소율 또는 간선성 관절염 환자에서 투여하지 않 았다. 림프관 투여를 시작하기 전까지 치료의 위험성 및 이익성을 고려해야 한다. 3) 주 심혈관계 이상반응(심근경색증 포함) 적어도 1가지 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50대 이상 RA 환자에서 대한 12건의 대규모 무작위배정 PASS 연구에서 환자들은 이 약 5 mg 1일 2회, 이 약 10 mg 1일 2회 또는 TNF 억제제를 투여 받았다. 이 약의 3개 주요 연구군 모두에서 심근경색증 사례를 포함한 주요 심혈관계 이상반응(MACE)이 관찰되었다. TNF 억제제에 비해 이 약을 투여받은 환자

에서 치명적이지 않은 심근경색증의 증가가 관찰되었다. 심근경색증 사례를 포함한 MACE는 65세 이상의 고령자, 현재 또는 과거 장기 흡연자였던 환자 및 죽상 경화성 심혈관 질환(ASCVD) 병력이 있는 환자에서 더 흔했다. 65세 이상의 고령자, 현재 또는 과거 장기 흡연자였던 환자 및 다른 심혈관 위험 요인이 있는 환 자에 ASCVD 병력의 경우, 다른 적절한 치료제가 없는 경우에 한하여 이 약을 사용해야 한다.

4) 약성 종양 및 림프구 종성성 질환(비흑색종 피부암)(NMSC) 제외 이 약에 대한 임상시험에서 약성 종양이 관찰된 바 있으므로, 약성 종양이 있거나 병력이 있는 환자의 장구위상증직으로 환자인 비흑색종 피부암 제외) 또는 약성 종양이 발현된 환자에서 이 약 투여를 지속할지 여부를 고려할 때에는 이 약의 위험성 및 유익 성을 고려해야 한다. 이 약은 약성 종양에 대한 생체방사능학에 영향을 미칠 가능성이 있다. 적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상 RA 환자를 대상으로 한 대규모 무작위배정 PASS 연구에서, TNF 억제제에 비해 이 약을 투여 받은 환자에서 약성종양의 증가가 관찰되었다. NMSC 제외한 약성종양은 65세 이상 환자와 현재 또는 과거의 장기간 흡연자였던 환자에서 더 흔했다. 65세 이상의 환자, 현재 또는 과거의 장기간 흡연자였던 환자 및 기타 약성종양 위험요인 에 약성종양이 현재 있거나 약성종양의 병력이 있는 경우이 있는 환자의 경우, 다른 적절한 치료제가 없는 경우에 한하여 이 약을 사용해야 한다. 이 약을 투여 받 은 환자 및 적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50대 이상 RA 환자를 대상으로 한 12건의 대규모 무작위배정 PASS 연구의 이 약 투여환자에서 림프종 이 관찰되었다. 특히, 높은 질환확성을 가진 루파티스 관절염 환자에서 림프종 발생 위험이 일반인에 비해 몇 배까지 높게 나타났다. 이 약의 Janus associated Kinase(JAK) 억제제중이 림프종 발생에 미치는 역할은 명확하지 않다. 이 약 투여 환자에서 폐암이 관찰되었다. 적어도 1개의 추가 심혈관계 위험요인이 있는 만 50 세 이상 RA 환자를 대상으로 한 1 건의 대규모 무작위배정 PASS 연구의 이 약 투여환자에서도 폐암이 관찰되었으며, TNF 억제제에 비해 이 약 10 mg 1일 2회 투 여환자에서 증가가 관찰되었다. 이 약 투여 환자에서 보고된 302건의 폐암 중 22건을 제외한 모든 사례가 현재 또는 과거 흡연자에서 발생했다. 루파티스 관절염 환 자는 일반적으로 폐가 폐암 발생 위험이 더 높을 수 있다. 폐암, 유방암, 흑색종, 전립선암, 헤정암 등을 포함한 다른 약성종양들이 임상시험 및 시판 후에도 관찰되었 다. 이 약의 JAK억제작용이 암성 종양의 발생 및 경과에 어떤 역할을 하는 지는 알려진 바 없다.

65세 이상 환자, 현재 또는 과거 흡연자, 다른 약성종양 위험요인(예, 심근경으로 치료된 비흑색종 피부암을 제외하고 약성종양이 현재 있거나 병력이 있는 경우)이 있는 환자들을 주의로 관찰할 치료제가 없는 경우에만 이 약을 사용해야 한다. 1건의 루파티스 관절염 대조 임상시험에서 12개월의 약물 노출을 통한 DMARDs와 병용 또는 단독으로 이 약을 투여받은 3,328명의 환자에서 12건의 고혈압과 12건의 림프종이 보고되었다. 약성을 투여받은 803명의 환자에서는 고혈압과 림프종이 보고 되지는 않았다. 3,000명 이상의 환자들에서 13건 이 약을 투여받았으며(2,038환자), 1건의 약 680건의 환자들(이 최대 매개변 수를 투여하였던2,038환자-년, 이 약 투여 시 노출일수를 보정하여 산출한 약성종양의 발생률은 100환자-년 당 0.62였다.

이 연구로 치료받은 루파티스 관절염 환자를 대상으로 한 장기간의 연장 임상시험에서도 림프종 및 고혈압이 보고되었다. 비흑색종피부암을 제외한 약성종양의 발 생률은 100환자-년 당 1.22대 2.62(2에서 관찰된 것과 일관되었다. 2건의 활동성 간선성 관절염 대조 임상시험에서, 이 약과 비선택적 DMARDs를 투여(예 12 개월간 투여받은 환자 478명의 환자에서 3건의 약성종양(비흑색종 피부암 제외)이 발현하였으나 위약과 비선택적DMARDs를 투여(3개월간 약물노출받은 238명 의 환자)에서는 0건, 아미달라피드와 비선택적DMARDs를 투여(2개월간 약물노출받은 106명의 환자)에서는 0건이 발생하였다. 림프종은 보고되지 않았다. 이 약을 투여받은 간선성 관절염 환자를 대상으로한 장기간 연장시험에서 약성종양이 또한 보고되었다. 122명)에 대한 개정성 대장염 대조 임상시험(90주 유도요법과 52주 유지요법 시험)동안, 이 약 투여군에서 고혈압 또는 림프종은 관찰되지 않았으나(0건, 장기 연장 시험의 이 약 10 mg 1일 2회 투여군에서 약성종양(고혈압 및 림프종 포함)이 더 자주 관찰되었다. de-novo 신장 이상 환자들 대상으로 한 제 2상 임상시험에서 대상(예 12 개월간 투여받은 환자 478명의 환자에서 3건의 약성종양(비흑색종 피부암 제외)이 발현하였으나 위약과 비선택적DMARDs를 투여(3개월간 약물노출받은 238명 의 환자)에서는 0건, 아미달라피드와 비선택적DMARDs를 투여(2개월간 약물노출받은 106명의 환자)에서는 0건이 발생하였다. 림프종은 보고되지 않았다. 이 약을 투여받은 간선성 관절염 환자를 대상으로한 장기간 연장시험에서 약성종양이 또한 보고되었다. 122명)에 대한 개정성 대장염 대조 임상시험(90주 유도요법과 52주 유지요법 시험)동안, 이 약 투여군에서 고혈압 또는 림프종은 관찰되지 않았으나(0건, 장기 연장 시험의 이 약 10 mg 1일 2회 투여군에서 약성종양(고혈압 및 림프종 포함)이 더 자주 관찰되었다. de-novo 신장 이상 환자들 대상으로 한 제 2상 임상시험에서 대상(예 12 개월간 투여받은 환자 478명의 환자에서 3건의 약성종양(비흑색종 피부암 제외)이 발현하였으나 위약과 비선택적DMARDs를 투여(3개월간 약물노출받은 238명 의 환자)에서는 0건, 아미달라피드와 비선택적DMARDs를 투여(2개월간 약물노출받은 106명의 환자)에서는 0건이 발생하였다. 림프종은 보고되지 않았다. 이 약을 투여받은 간선성 관절염 환자를 대상으로한 장기간 연장시험에서 약성종양이 또한 보고되었다. 122명)에 대한 개정성 대장염 대조 임상시험(90주 유도요법과 52주 유지요법 시험)동안, 이 약 투여군에서 고혈압 또는 림프종은 관찰되지 않았으나(0건, 장기 연장 시험의 이 약 10 mg 1일 2회 투여군에서 약성종양(고혈압 및 림프종 포함)이 더 자주 관찰되었다. de-novo 신장 이상 환자들 대상으로 한 제 2상 임상시험에서 대상(예 12 개월간 투여받은 환자 478명의 환자에서 3건의 약성종양(비흑색종 피부암 제외)이 발현하였으나 위약과 비선택적DMARDs를 투여(3개월간 약물노출받은 238명 의 환자)에서는 0건, 아미달라피드와 비선택적DMARDs를 투여(2개월간 약물노출받은 106명의 환자)에서는 0건이 발생하였다. 림프종은 보고되지 않았다. 이 약을 투여받은 간선성 관절염 환자를 대상으로한 장기간 연장시험에서 약성종양이 또한 보고되었다. 122명)에 대한 개정성 대장염 대조 임상시험(90주 유도요법과 52주 유지요법 시험)동안, 이 약 투여군에서 고혈압 또는 림프종은 관찰되지 않았으나(0건, 장기 연장 시험의 이 약 10 mg 1일 2회 투여군에서 약성종양(고혈압 및 림프종 포함)이 더 자주 관찰되었다. de-novo 신장 이상 환자들 대상으로 한 제 2상 임상시험에서 대상(예 12 개월간 투여받은 환자 478명의 환자에서 3건의 약성종양(비흑색종 피부암 제외)이 발현하였으나 위약과 비선택적DMARDs를 투여(3개월간 약물노출받은 238명 의 환자)에서는 0건, 아미달라피드와 비선택적DMARDs를 투여(2개월간 약물노출받은 106명의 환자)에서는 0건이 발생하였다. 림프종은 보고되지 않았다. 이 약을 투여받은 간선성 관절염 환자를 대상으로한 장기간 연장시험에서 약성종양이 또한 보고되었다. 122명)에 대한 개정성 대장염 대조 임상시험(90주 유도요법과 52주 유지요법 시험)동안, 이 약 투여군에서 고혈압 또는 림프종은 관찰되지 않았으나(0건, 장기 연장 시험의 이 약 10 mg 1일 2회 투여군에서 약성종양(고혈압 및 림프종 포함)이 더 자주 관찰되었다. de-novo 신장 이상 환자들 대상으로 한 제 2상 임상시험에서 대상(예 12 개월간 투여받은 환자 478명의 환자에서 3건의 약성종양(비흑색종 피부암 제외)이 발현하였으나 위약과 비선택적DMARDs를 투여(3개월간 약물노출받은 238명 의 환자)에서는 0건, 아미달라피드와 비선택적DMARDs를 투여(2개월간 약물노출받은 106명의 환자)에서는 0건이 발생하였다. 림프종은 보고되지 않았다. 이 약을 투여받은 간선성 관절염 환자를 대상으로한 장기간 연장시험에서 약성종양이 또한 보고되었다. 122명)에 대한 개정성 대장염 대조 임상시험(90주 유도요법과 52주 유지요법 시험)동안, 이 약 투여군에서 고혈압 또는 림프종은 관찰되지 않았으나(0건, 장기 연장 시험의 이 약 10 mg 1일 2회 투여군에서 약성종양(고혈압 및 림프종 포함)이 더 자주 관찰되었다. de-novo 신장 이상 환자들 대상으로 한 제 2상 임상시험에서 대상(예 12 개월간 투여받은 환자 478명의 환자에서 3건의 약성종양(비흑색종 피부암 제외)이 발현하였으나 위약과 비선택적DMARDs를 투여(3개월간 약물노출받은 238명 의 환자)에서는 0건, 아미달라피드와 비선택적DMARDs를 투여(2개월간 약물노출받은 106명의 환자)에서는 0건이 발생하였다. 림프종은 보고되지 않았다. 이 약을 투여받은 간선성 관절염 환자를 대상으로한 장기간 연장시험에서 약성종양이 또한 보고되었다. 122명)에 대한 개정성 대장염 대조 임상시험(90주 유도요법과 52주 유지요법 시험)동안, 이 약 투여군에서 고혈압 또는 림프종은 관찰되지 않았으나(0건, 장기 연장 시험의 이 약 10 mg 1일 2회 투여군에서 약성종양(고혈압 및 림프종 포함)이 더 자주 관찰되었다. de-novo 신장 이상 환자들 대상으로 한 제 2상 임상시험에서 대상(예 12 개월간 투여받은 환자 478명의 환자에서 3건의 약성종양(비흑색종 피부암 제외)이 발현하였으나 위약과 비선택적DMARDs를 투여(3개월간 약물노출받은 238명 의 환자)에서는 0건, 아미달라피드와 비선택적DMARDs를 투여(2개월간 약물노출받은 106명의 환자)에서는 0건이 발생하였다. 림프종은 보고되지 않았다. 이 약을 투여받은 간선성 관절염 환자를 대상으로한 장기간 연장시험에서 약성종양이 또한 보고되었다. 122명)에 대한 개정성 대장염 대조 임상시험(90주 유도요법과 52주 유지요법 시험)동안, 이 약 투여군에서 고혈압 또는 림프종은 관찰되지 않았으나(0건, 장기 연장 시험의 이 약 10 mg 1일 2회 투여군에서 약성종양(고혈압 및 림프종 포함)이 더 자주 관찰되었다. de-novo 신장 이상 환자들 대상으로 한 제 2상 임상시험에서 대상(예 12 개월간 투여받은 환자 478명의 환자에서 3건의 약성종양(비흑색종 피부암 제외)이 발현하였으나 위약과 비선택적DMARDs를 투여(3개월간 약물노출받은 238명 의 환자)에서는 0건, 아미달라피드와 비선택적DMARDs를 투여(2개월간 약물노출받은 106명의 환자)에서는 0건이 발생하였다. 림프종은 보고되지 않았다. 이 약을 투여받은 간선성 관절염 환자를 대상으로한 장기간 연장시험에서 약성종양이 또한 보고되었다. 122명)에 대한 개정성 대장염 대조 임상시험(90주 유도요법과 52주 유지요법 시험)동안, 이 약 투여군에서 고혈압 또는 림프종은 관찰되지 않았으나(0건, 장기 연장 시험의 이 약 10 mg 1일 2회 투여군에서 약성종양(고혈압 및 림프종 포함)이 더 자주 관찰되었다. de-novo 신장 이상 환자들 대상으로 한 제 2상 임상시험에서 대상(예 12 개월간 투여받은 환자 478명의 환자에서 3건의 약성종양(비흑색종 피부암 제외)이 발현하였으나 위약과 비선택적DMARDs를 투여(3개월간 약물노출받은 238명 의 환자)에서는 0건, 아미달라피드와 비선택적DMARDs를 투여(2개월간 약물노출받은 106명의 환자)에서는 0건이 발생하였다. 림프종은 보고되지 않았다. 이 약을 투여받은 간선성 관절염 환자를 대상으로한 장기간 연장시험에서 약성종양이 또한 보고되었다. 122명)에 대한 개정성 대장염 대조 임상시험(90주 유도요법과 52주 유지요법 시험)동안, 이 약 투여군에서 고혈압 또는 림프종은 관찰되지 않았으나(0건, 장기 연장 시험의 이 약 10 mg 1일 2회 투여군에서 약성종양(고혈압 및 림프종 포함)이 더 자주 관찰되었다. de-novo 신장 이상 환자들 대상으로 한 제 2상 임상시험에서 대상(예 12 개월간 투여받은 환자 478명의 환자에서 3건의 약성종양(비흑색종 피부암 제외)이 발현하였으나 위약과 비선택적DMARDs를 투여(3개월간 약물노출받은 238명 의 환자)에서는 0건, 아미달라피드와 비선택적DMARDs를 투여(2개월간 약물노출받은 106명의 환자)에서는 0건이 발생하였다. 림프종은 보고되지 않았다. 이 약을 투여받은 간선성 관절염 환자를 대상으로한 장기간 연장시험에서 약성종양이 또한 보고되었다. 122명)에 대한 개정성 대장염 대조 임상시험(90주 유도요법과 52주 유지요법 시험)동안, 이 약 투여군에서 고혈압 또는 림프종은 관찰되지 않았으나(0건, 장기 연장 시험의 이 약 10 mg 1일 2회 투여군에서 약성종양(고혈압 및 림프종 포함)이 더 자주 관찰되었다. de-novo 신장 이상 환자들 대상으로 한 제 2상 임상시험에서 대상(예 12 개월간 투여받은 환자 478명의 환자에서 3건의 약성종양(비흑색종 피부암 제외)이 발현하였으나 위약과 비선택적DMARDs를 투여(3개월간 약물노출받은 238명 의 환자)에서는 0건, 아미달라피드와 비선택적DMARDs를 투여(2개월간 약물노출받은 106명의 환자)에서는 0건이 발생하였다. 림프종은 보고되지 않았다. 이 약을 투여받은 간선성 관절염 환자를 대상으로한 장기간 연장시험에서 약성종양이 또한 보고되었다. 122명)에 대한 개정성 대장염 대조 임상시험(90주 유도요법과 52주 유지요법 시험)동안, 이 약 투여군에서 고혈압 또는 림프종은 관찰되지 않았으나(0건, 장기 연장 시험의 이 약 10 mg 1일 2회 투여군에서 약성종양(고혈압 및 림프종 포함)이 더 자주 관찰되었다. de-novo 신장 이상 환자들 대상으로 한 제 2상 임상시험에서 대상(예 12 개월간 투여받은 환자 478명의 환자에서 3건의 약성종양(비흑색종 피부암 제외)이 발현하였으나 위약과 비선택적DMARDs를 투여(3개월간 약물노출받은 238명 의 환자)에서는 0건, 아미달라피드와 비선택적DMARDs를 투여(2개월간 약물노출받은 106명의 환자)에서는 0건이 발생하였다. 림프종은 보고되지 않았다. 이 약을 투여받은 간선성 관절염 환자를 대상으로한 장기간 연장시험에서 약성종양이 또한 보고되었다. 122명)에 대한 개정성 대장염 대조 임상시험(90주 유도요법과 52주 유지요법 시험)동안, 이 약 투여군에서 고혈압 또는 림프종은 관찰되지 않았으나(0건, 장기 연장 시험의 이 약 10 mg 1일 2회 투여군에서 약성종양(고혈압 및 림프종 포함)이 더 자주 관찰되었다. de-novo 신장 이상 환자들 대상으로 한 제 2상 임상시험에서 대상(예 12 개월간 투여받은 환자 478명의 환자에서 3건의 약성종양(비흑색종 피부암 제외)이 발현하였으나 위약과 비선택적DMARDs를 투여(3개월간 약물노출받은 238명 의 환자)에서는 0건, 아미달라피드와 비선택적DMARDs를 투여(2개월간 약물노출받은 106명의 환자)에서는 0건이 발생하였다. 림프종은 보고되지 않았다. 이 약을 투여받은 간선성 관절염 환자를 대상으로한 장기간 연장시험에서 약성종양이 또한 보고되었다. 122명)에 대한 개정성 대장염 대조 임상시험(90주 유도요법과 52주 유지요법 시험)동안, 이 약 투여군에서 고혈압 또는 림프종은 관찰되지 않았으나(0건, 장기 연장 시험의 이 약 10 mg 1일 2회 투여군에서 약성종양(고혈압 및 림프종 포함)이 더 자주 관찰되었다. de-novo 신장 이상 환자들 대상으로 한 제 2상 임상시험에서 대상(예 12 개월간 투여받은 환자 478명의 환자에서 3건의 약성종양(비흑색종 피부암 제외)이 발현하였으나 위약과 비선택적DMARDs를 투여(3개월간 약물노출받은 238명 의 환자)에서는 0건, 아미달라피드와 비선택적DMARDs를 투여(2개월간 약물노출받은 106명의 환자)에서는 0건이 발생하였다. 림프종은 보고되지 않았다. 이 약을 투여받은 간선성 관절염 환자를 대상으로한 장기간 연장시험에서 약성종양이 또한 보고되었다. 122명)에 대한 개정성 대장염 대조 임상시험(90주 유도요법과 52주 유지요법 시험)동안, 이 약 투여군에서 고혈압 또는 림프종은 관찰되지 않았으나(0건, 장기 연장 시험의 이 약 10 mg 1일 2회 투여군에서 약성종양(고혈압 및 림프종 포함)이 더 자주 관찰되었다. de-novo 신장 이상 환자들 대상으로 한 제 2상 임상시험에서 대상(예 12 개월간 투여받은 환자 478명의 환자에서 3건의 약성종양(비흑색종 피부암 제외)이 발현하였으나 위약과 비선택적DMARDs를 투여(3개월간 약물노출받은 238명 의 환자)에서는 0건, 아미달라피드와 비선택적DMARDs를 투여(2개월간 약물노출받은 106명의 환자)에서는 0건이 발생하였다. 림프종은 보고되지 않았다. 이 약을 투여받은 간선성 관절염 환자를 대상으로한 장기간 연장시험에서 약성종양이 또한 보고되었다. 122명)에 대한 개정성 대장염 대조 임상시험(90주 유도요법과 52주 유지요법 시험)동안, 이 약 투여군에서 고혈압 또는 림프종은 관찰되지 않았으나(0건, 장기 연장 시험의 이 약 10 mg 1일 2회 투여군에서 약성종양(고혈압 및 림프종 포함)이 더 자주 관찰되었다. de-novo 신장 이상 환자들 대상으로 한 제 2상 임상시험에서 대상(예 12 개월간 투여받은 환자 478명의 환자에서 3건의 약성종양(비흑색종 피부암 제외)이 발현하였으나 위약과 비선택적DMARDs를 투여(3개월간 약물노출받은 238명 의 환자)에서는 0건, 아미달라피드와 비선택적DMARDs를 투여(2개월간 약물노출받은 106명의 환자)에서는 0건이 발생하였다. 림프종은 보고되지 않았다. 이 약을 투여받은 간선성 관절염 환자를 대상으로한 장기간 연장시험에서 약성종양이 또한 보고되었다. 122명)에 대한 개정성 대장염 대조 임상시험(90주 유도요법과 52주 유지요법 시험)동안, 이 약 투여군에서 고혈압 또는 림프종은 관찰되지 않았으나(0건, 장기 연장 시험의 이 약 10 mg 1일 2회 투여군에서 약성종양(고혈압 및 림프종 포함)이 더 자주 관찰되었다. de-novo 신장 이상 환자들 대상으로 한 제 2상 임상시험에서 대상(예 12 개월간 투여받은 환자 478명의 환자에서 3건의 약성종양(비흑색종 피부암 제외)이 발현하였으나 위약과 비선택적DMARDs를 투여(3개월간 약물노출받은 238명 의 환자)에서는 0건, 아미달라피드와 비선택적DMARDs를 투여(2개월간 약물노출받은 106명의 환자)에서는 0건이 발생하였다. 림프종은 보고되지 않았다. 이 약을 투여받은 간선성 관절염 환자를 대상으로한 장기간 연장시험에서 약성종양이 또한 보고되었다. 122명)에 대한 개정성 대장염 대조 임상시험(90주 유도요법과 52주 유지요법 시험)동안, 이 약 투여군에서 고혈압 또는 림프종은 관찰되지 않았으나(0건, 장기 연장 시험의 이 약 10 mg 1일 2회 투여군에서 약성종양(고혈압 및 림프종 포함)이 더 자주 관찰되었다. de-novo 신장 이상 환자들 대상으로 한 제 2상 임상시험에서 대상(예 12 개월간 투여받은 환자 478명의 환자에서 3건의 약성종양(비흑색종 피부암 제외)이 발현하였으나 위약과 비선택적DMARDs를 투여(3개월간 약물노출받은 238명 의 환자)에서는 0건, 아미달라피드와 비선택적DMARDs를 투여(2개월간 약물노출받은 106명의 환자)에서는 0건이 발생하였다. 림프종은 보고되지 않았다. 이 약을 투여받은 간선성 관절염 환자를 대상으로한 장기간 연장시험에서 약성종양이 또한 보고되었다. 122명)에 대한 개정성 대장염 대조 임상시험(90주 유도요법과 52주 유지요법 시험)동안, 이 약 투여군에서 고혈압 또는 림프종은 관찰되지 않았으나(0건, 장기 연장 시험의 이 약 10 mg 1일 2회 투여군에서 약성종양(고혈압 및 림프종 포함)이 더 자주 관찰되었다. de-novo 신장 이상 환자들 대상으로 한 제 2상 임상시험에서 대상(예 12 개월간 투여받은 환자 478명의 환자에서 3건의 약성종양(비흑색종 피부암 제외)이 발현하였으나 위약과 비선택적DMARDs를 투여(3개월간 약물노출받은 238명 의 환자)에서는 0건, 아미달라피드와 비선택적DMARDs를 투여(2개월간 약물노출받은 106명의 환자)에서는 0건이 발생하였다. 림프종은 보고되지 않았다. 이 약을 투여받은 간선성 관절염 환자를 대상으로한 장기간 연장시험에서 약성종양이 또한 보고되었다. 122명)에 대한 개정성 대장염 대조 임상시험(90주 유도요법과 52주 유지요법 시험)동안, 이 약 투여군에서 고혈압 또는 림프종은 관찰되지 않았으나(0건, 장기 연장 시험의 이 약 10 mg 1일 2회 투여군에서 약성종양(고혈압 및 림프종 포함)이 더 자주 관찰되었다. de-novo 신장 이상 환자들 대상으로 한 제 2상 임상시험에서 대상(예 12 개월간 투여받은 환자 478명의 환자에서 3건의 약성종양(비흑색종 피부암 제외)이 발현하였으나 위약과 비선택적DMARDs를 투여(3개월간 약물노출받은 238명 의 환자)에서는 0건, 아미달라피드와 비선택적DMARDs를 투여(2개월간 약물노출받은 106명의 환자)에서는 0건이 발생하였다. 림프종은 보고되지 않았다. 이 약을 투여받은 간선성 관절염 환자를 대상으로한 장기간 연장시험에서 약성종양이 또한 보고되었다. 122명)에 대한 개정성 대장염 대조 임상시험(90주 유도요법과 52주 유지요법 시험)동안, 이 약 투여군에서 고혈압 또는 림프종은 관찰되지 않았으나(0건, 장기 연장 시험의 이 약 10 mg 1일 2회 투여군에서 약성종양(고혈압 및 림프종 포함)이 더 자주 관찰되었다. de-novo 신장 이상 환자들 대상으로 한 제 2상 임상시험에서 대상(예 12 개월간 투여받은 환자 478명의 환자에서 3건의 약성종양(비흑색종 피부암 제외)이 발현하였으나 위약과 비선택적DMARDs를 투여(3개월간 약물노출받은 238명 의 환자)에서는 0건, 아미달라피드와 비선택적DMARDs를 투여(2개월간 약물노출받은 106명의 환자)에서는 0건이 발생하였다. 림프종은 보고되지 않았다. 이 약을 투여받은 간선성 관절염 환자를 대상으로한 장기간 연장시험에서 약성종양이 또한 보고되었다. 122명)에 대한 개정성 대장염 대조 임상시험(90주 유도요법과 52주 유지요법 시험)동안, 이 약 투여군에서 고혈압 또는 림프종은 관찰되지 않았으나(0건, 장기 연장 시험의 이 약 10 mg 1일 2회 투여군에서 약성종양(고혈압 및 림프종 포함)이 더 자주 관찰되었다. de-novo 신장 이상 환자들 대상으로 한 제 2상 임상시험에서 대상(예 12 개월간 투여받은 환자 478명의 환자에서 3건의 약성종양(비흑색종 피부암 제외)이 발현하였으나 위약과 비선택적DMARDs를 투여(3개월간 약물노출받은 238명 의 환자)에서는 0건, 아미달라피드와 비선택적DMARDs를 투여(2개월간 약물노출받은 106명의 환자)에서는 0건이 발생하였다. 림프종은 보고되지 않았다. 이 약을 투여받은 간선성 관절염 환자를 대상으로한 장기간 연장시험에서 약성종양이 또한 보고되었다. 122명)에 대한 개정성 대장염 대조 임상시험(90주 유도요법과 52주 유지요법 시험)동안, 이 약 투여군에서 고혈압 또는 림프종은 관찰되지 않았으나(0건, 장기 연장 시험의 이 약 10 mg 1일 2회 투여군에서 약성종양(고혈압 및 림프종 포함)이 더 자주 관찰되었다. de-novo 신장 이상 환자들 대상으로 한 제 2상 임상시험에서 대상(예 12 개월간 투여받은 환자 478명의 환자에서 3건의 약성종양(비흑색종 피부암 제외)이 발현하였으나 위약과 비선택적DMARDs를 투여(3개월간 약물노출받은 238명 의 환자)에서는 0건, 아미달라피드와 비선택적DMARDs를 투여(2개월간 약물노출받은 106명의 환자)에서는 0건이 발생하였다. 림프종은 보고되지 않았다. 이 약을 투여받은 간선성 관절염 환자를 대상으로한 장기간 연장시험에서 약성종양이 또한 보고되었다. 122명)에 대한 개정성 대장염 대조 임상