

효능효과

H1 항히스타민제 치료에 적절히 조절되지 않는 18세 이상의 성인 환자에서 만성 자발성 두드러기의 치료

본 문서는 열람용으로써, 무단 복제와 도용을 금지함

용법용량

이 약의 권장 용량은 25mg 1일 2회이며 경구 복용한다.

환자가 이 약의 복용을 잊은 경우, 정기적으로 예정된 시간에 다음 약을 복용하도록 안내해야 한다. 누락된 용량을 보충하기 위해 이 약을 추가로 복용해서는 안 된다.

① 투여 일시중지

수술 유형 및 출혈 위험에 따라 수술 전 3~7일 동안과 수술 후 3~7일 동안 이 약의 중단을 고려해야 한다.
(사용상의 주의사항 2. 이상반응, 3. 일반적 주의 및 4. 상호작용 참조)

② 투여 방법

이 약은 경구로 투여하며 음식과 관계없이 복용할 수 있다. 이 약은 물과 함께 통째로 삼켜야 한다. 이 약을 쪼개거나 부수거나 씹어서는 안 된다.

‘본 문서는 열람용으로써, 무단 복제와 도용을 금지함’

사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 임부 또는 임신 가능성이 있는 여성

동물시험 결과에 따르면 이 약은 임부에게 투여 시 태아에 해를 끼칠 수 있다. 동물 배태자 발생 시험에서, 임신한 토끼에게 기관형성기 동안 이 약을 경구투여 했을 때, 사람 노출의 141배(최대 권장 용량에서의 AUC 기준)에 해당하는 용량에서 배태자 독성이 나타났다.

임신 중 이 약을 투여하거나 이 약을 복용하는 동안 임신하는 경우 환자에게 태아에 대한 잠재적인 위험성을 알려야 한다.

임신할 가능성이 있는 여성은 이 약 투여 기간 동안과 마지막 투여 후 최소 1주일 동안 매우 효과적인 피임법(임신희 1% 미만인 방법)을 사용해야 한다(5. 임부 및 수유부에 대한 투여 참조).

2. 이상반응

안전성 프로파일

이 약의 안전성 프로파일은 성인 만성 자발성 두드러기 환자를 대상으로 한 2건의 3상 시험 REMIX-1 (NCT05030311) 및 REMIX-2(NCT05032157)의 통합 데이터세트(N=912)에 기반한다. 환자들은 24주간 이 약 25 mg 1일 2회(N=606) 또는 위약(N=306)을 이중 눈가림으로 투여 받았으며, 이어서 28주 공개 투여 기간 동안 모든 환자가 이 약 25 mg을 1일 2회 투여 받았다.

성인 만성 자발성 두드러기 환자를 대상으로 한 3상 시험의 이중 눈가림, 위약 대조 기간 동안, 이 약 투여 시 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응(ADR)(보고된 빈도 $\geq 5\%$)은 상기도 감염(14.7%) 이었다. 모든 약물이상반응의 중증도는 경증에서 중등증이었다. 중증 약물이상반응은 보고되지 않았다.

1) 임상시험에서 수집된 약물이상반응

임상시험 중 발생한 약물이상반응(표 1)은 MedDRA 기관계 분류별로 나열하였다. 각 기관계 분류 내에서, 약물이상반응은 가장 빈번한 반응부터 빈도 순서로 나열되어 있다. 또한, 각 약물이상반응에 대해 상응하는 빈도 범주는 다음 기준(CIOMS III)에 따라 구분한다: 매우 흔함($\geq 1/10$); 흔함($\geq 1/100 \sim < 1/10$); 흔하지 않음($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$); 드물($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$); 매우 드물($< 1/10,000$).

표 1. REMIX-1 및 REMIX-2 통합 임상 연구에서 24주차에 만성 자발성 두드러기 환자(N=912)에서 발생한 약물이상반응

	이 약		
--	-----	--	--

약물이상반응	25 mg 1일 2회 N=606 n(%)	위약 N=306 n(%)	빈도 범주
감염 및 기생충 감염			
상기도 감염 ¹⁾	89 (14.7%)	36 (11.8%)	매우 흔함
피부 및 피하 조직 장애			
점상 출혈	23 (3.8%)	1 (0.3%)	흔함
타박상 ²⁾	14 (2.3%)	2 (0.7%)	흔함
반상 출혈	9 (1.5%)	1 (0.3%)	흔함
자색반	5 (0.8%)	0 (0.0%)	흔하지 않음
각종 혈관 장애			
비출혈	5 (0.8%)	1 (0.3%)	흔하지 않음
결막 출혈	2 (0.3%)	0 (0.0%)	흔하지 않음
치은 출혈	1 (0.2%)	0 (0.0%)	흔하지 않음

¹⁾ 상기도 감염, 급성 부비동염, 만성 부비동염, H1N1 인플루엔자, 인플루엔자, 후두염, 비인두염, 인두염, 연쇄상 구균 인두염, 인두 편도염, 비염, 부비동염, 편도염, 세균성 편도염, 세균성 상기도 감염, 바이러스 상기도 감염을 포함한다.

²⁾ 타박상. 타박상 경향 증가. 혈종을 포함한다.

최대 52주 동안 투여 받은 환자에서 이 약의 안전성 프로파일은 통합 REMIX-1 및 REMIX-2 시험에서 최대 24주까지 관찰된 것과 일관되게 유지되었다.

2) 특정 약물이상반응

출혈 사례

통합 REMIX-1 및 REMIX-2 3상 시험의 24주 이중 눈가림, 위약 대조 기간 동안 관찰된 출혈 사례(표 1의 “피부 및 피하 조직 장애 및 각종 혈관 장애”에 포함됨)는 피부 출혈 또는 점막 출혈 사례였다. 이 약을 투여 받은 환자의 7.8%(100 환자-년 당 노출 보정 발생률[EAIR] 18.8)에서 발생했으며, 이와 비교하여 위약군의 경우 1.6%(100 환자-년 당 EAIR 3.8)에서 발생했다. 이 약을 투여 받은 환자에서, 이러한 사례의 92.0%는 경증이었고 8.0%는 중등증이었다. 이와 비교하여 위약군에서 경증 및 중등증은 각각 80.0% 및 20.0%였으며, 중증인 경우는 없었다. 출혈 사례와 낮은 혈소판 수 간의 연관성은 관찰되지 않았다. 이 약을 투여 받은 환자 중 0.5%(3/606)가 이 약 중단을 초래한 출혈 사례를 경험했고, 1%(6/606)가 이 약 일시중지를 초래한 사례를 경험한 반면, 위약군에서는 이러한 사례가 발생하지 않았다.

안전성 결과는 최대 52주 전체 시험 기간 동안 유사하게 관찰되었다.

3. 일반적 주의

1) **출발**

치료지수가 좁은 유방암 내성 단백질(BCRP) 기질과 함께 이 약을 사용할 때는 주의가 필요하다. 로수바스타틴(치료지수가 좁지 않은 BCRP 기질)과 이 약의 병용 투여는 로수바스타틴 AUC의 1.7배 증가 및 C_{max}의 1.6배 증가를 초래하였다.

② 경구 피임약

이 약과 에티닐에스트라디올 및 레보노르게스트렐(CYP3A4 기질)을 함유한 경구 피임약을 병용 투여시 피임 약의 노출이 감소하지 않았으므로(C_{max} 각각 1.28배 및 1.36배 증가, AUC 각각 1.16배 및 1.39배 증가), 이 약의 병용 투여가 이들의 유효성에 부정적인 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다.

③ 백신에 대한 면역 반응

이 약을 투여 받는 환자에서 생백신 또는 약독화 생백신의 영향에 대해 이용 가능한 자료는 없다. 이러한 백신 을 이 약과 병용 투여해서는 안 된다.

이 약을 불활화백신(인플루엔자 백신 및 폐렴구균 다당류(PPV23) 백신)과 병용 투여한 경우, 각각의 백신 접 종에 대한 면역 반응은 위약 대비 대체로 더 낮았다.

④ 항혈전제

이 약과 항응고제의 병용 투여에 대해 이용 가능한 자료는 없다. 임상시험에서 이 약과 항응고제의 병용 투여 는 허용되지 않았다. 항혈소판제, 아세틸살리실산(최대 1일 100 mg) 또는 클로피도그렐(최대 1일 75 mg) 의 사용은 이 약의 임상시험에서 허용되었다. 항혈전제와 이 약 병용 투여의 위해성과 유익성을 고려해야 한 다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약과 연관된 위해성 정보를 제공하는 임신한 여성을 대상으로 한 적절하고 잘 통제된 시험은 없다. 동물 시 험의 결과에 근거하여, 임신 중 이 약 투여 시 또는 이 약 복용 중 환자가 임신하게 되는 경우 태아에게 유해 할 수 있음을 환자에게 알려야 한다.

배태자 발생 시험에서, 기관형성 중 토끼에게 레미브루티닙을 경구 투여한 결과 최기형성 및 모체 독성이 발 생했다. 곡선하면적(AUC)을 기준으로 최대 권장 인체 용량(MRHD)인 1일 2회 25 mg의 141배에 해당하 는 용량으로 출생 전 레미브루티닙에 노출된 토끼에서 열린/흔탁한 눈, 작은 턱, 그리고 앞다리의 과굴곡 발생 률 증가가 관찰되었으며, 최대 무독성 용량(NOEL) 기반 안전역은 23배였다. 태아 소견은 모체 독성의 이차 적 결과일 가능성이 낮은 것으로 간주되었다. 임신한 랫드를 대상으로 한 배태자 발생 시험에서, AUC 기준으 로 MRHD의 126배에 해당하는 1000 mg/kg/day의 최고 시험 용량까지 유해 영향이 관찰되지 않았다.

2) 수유부

경증(Child-Pugh A), 중등증(Child-Pugh B) 또는 중증 간장애(Child-Pugh C) 환자에서 이 약의 투여는 권장되지 않는다. (12. 전문가를 위한 정보 참조)

10. 과량투여시의 처치

이 약을 사용한 주요 3상 임상시험에서 과량투여 경험은 없었다. 1상 임상시험에서 1일 최대 600 mg 용량은 내약성이 양호했으며, 용량 제한 이상사례의 증거는 없었다.

과량투여가 발생할 경우, 환자는 증상에 따라 치료를 받아야 하며, 필요한 경우 지원 조치를 취해야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

이 약은 어린이의 시야와 손이 닿지 않는 곳에 보관해야 한다.

‘본 문서는 열람용으로써, 무단 복제와 도용을 금지함’

사용상의주의사항(전문가)

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 작용기전

브루톤 티로신 키나아제(BTK)는 비만 세포, 호염구, B 세포, 대식세포, 혈소판에서 선택적으로 발현되는 세포 내 단백질이다. BTK는 Fc 엡실론 수용체-1 (FcεRI), Fc 감마 수용체(FcγR), B 세포 항원 수용체(BCR)를 통한 세포내 신호전달의 중심점이다.

레미브루티닙은 고도로 선택적인 경구 BTK 억제제이다. 레미브루티닙은 FcεRI 또는 IgE를 표적으로 하는 병원성 IgE 또는 IgG에 의해 매개되는 비만 세포 및 호염구 탈과립화를 억제한다. 레미브루티닙은 비만 세포 및 호염구의 IgE 및 IgG 매개 FcεRI 활성화를 차단한다. 만성 자발성 두드러기 환자에서 레미브루티닙은 히스타민 및 가려움, 팽진 또는 혈관부종을 유발하는 기타 염증유발성 매개인자의 방출을 막는다.

(2) 약력학적 정보

레미브루티닙에 의한 비만 세포 및 호염구의 억제는 히스타민과 같은 비만 세포 매개인자의 분비 감소와 CD63 및 CD203c와 같은 탈과립화를 위한 혈액 호염구 표면 표지자의 감소를 초래한다. 또한, 레미브루티닙은 BCR을 통한 자가반응성 B 세포의 활성화를 억제하고 CD69 및 CD86과 같은 항원 제시 표지자를 감소시킨다.

임상 약동학 및 약력학(PK/PD) 자료에 따르면 이 약 25 mg 1일 2회 투여 시 12시간 동안 혈중 BTK 점유율이 96% 이상으로 유지되는 것으로 추정된다. 탐색적 중개 PK/PD 모델은 이 약 25 mg 1일 2회 투여가 말초 표적 조직에서 최저 BTK 점유율 80% 이상을 달성할 것으로 추정했다.

(3) 심장 전기생리학

심전도(ECG) 변수 및 형태에 대한 레미브루티닙의 영향은 2건의 1상 임상시험에서 조사되었다. 시험 1에는 총 231명의 건강한 시험대상자가 포함되어 레미브루티닙 최대 600 mg을 1일 1회 단회 및 다회 투여하였으며, 시험 2에는 265명의 만성 자발성 두드러기 환자가 포함되어 레미브루티닙 10mg 1일 1회~100 mg 1일 2회 범위의 용량으로 투여하였다.

이러한 시험의 농도 QTc 모델링 자료에 근거할 때, 임상 노출(이 약 25 mg 1일 2회)에서 QTc 간격에 대한 레미브루티닙의 임상적으로 관련 있는 영향은 없다(평균 증가 0.67 ms, 90% CI 상한 0.89 ms). PK 모델링

에 따르면, 강력한 CYP3A4 억제제와 병용 투여 시(높은 임상 노출 시나리오) 레미브루티닙(이 약 25 mg 1일 2회)의 $C_{max,ss}$ 가 약 2.7배 증가했으며, 이는 마찬가지로 임상적으로 유의미한 QTc 증가와는 관련이 없었다(평균 증가 3.18 ms, 90% CI 상한 4.18 ms).

(4) 혈압에 미치는 영향

만성 자발성 두드러기 환자를 대상으로 한 다기관, 공개, 3상 임상시험(A2305)에서 베이스라인과 비교하여 안정기 상태(4주)에서 보행 혈압 모니터링(ABPM)에 의한 24시간 혈압 측정을 사용하여 레미브루티닙 투여가 혈압에 미치는 영향을 평가했다. 3상 임상시험에는 2세대 H1-항히스타민제로 적절히 조절되지 않는 만성 자발성 두드러기가 있는 144명의 환자가 등록되어 이 약 25 mg 1일 2회를 투여 받았다. 95% CI의 상한은 -0.3 mmHg였으며, 이는 사전에 정해진 증가 상한값인 3 mmHg보다 낮았다. 24시간 수축기 혈압(추정 평균 변화 -1.3 mmHg(95% CI: -2.3, -0.3)) 또는 이완기 혈압(추정 평균 변화 -0.1(95% CI: -0.8, 0.6))에서 베이스라인과 비교하여 4주에 임상적으로 유의미한 영향은 관찰되지 않았다. 또한, 심박수에 대한 임상적으로 유의미한 영향은 없었다.

2) 약동학적 정보

(1) 흡수

레미브루티닙은 시험된 모든 용량(0.5 mg~600 mg)에서 빠르게 흡수되어 투여 후 약 1시간 시점에 혈중 C_{max} 에 도달하였다. 절대 경구 생체이용률은 33.8%이다.

이 약 투여 후 공복 상태에 비해 고지방 식사 시, 레미브루티닙 AUC는 33% 증가했고 C_{max} 는 5% 감소했다. 이 약은 음식과 관계없이 복용할 수 있다.

(2) 분포

레미브루티닙은 혈액 대 혈장 비 0.813으로 혈액 세포에 쉽게 분포한다. 혈장 단백질 결합은 농도 의존성 없이 95.4%에 달한다. 집단 약동학 분석의 통합 자료에 기반하여, 항정상상태 분포용적은 58 L(중심 구획) 및 1180 L(말초 구획)였다.

(3) 생체 내 변환/대사

레미브루티닙은 주로 CYP3A4에 의해 대사되어 18가지 비활성 대사물을 생성하며, 모두 순환계에 소량으로 존재한다. 레미브루티닙이 혈액 내 가장 풍부한 화합물(16.7%)이었다.

(4) 소실

레미브루티닙의 평균 소실 반감기는 항정상태에서 1~2시간 범위였다. 100 mg [14 C]레미브루티닙 투여 후, 방사능(레미브루티닙 및 대사물)은 투여된 용량의 약 70%가 대변으로, 30%가 소변으로 배설되었다. 경구 투여 후 레미브루티닙 미변화체의 신장 배설은 용량의 1% 미만이었다.

(5) 선형성/비선형성

항정상태에서 레미브루티닙의 약동학은 총 일일 용량 범위 10~200 mg에서 대략 선형이었다.

(6) 약물 상호작용 가능성에 대한 시험관 내(in vitro) 평가

시험관 내에서 레미브루티닙은 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5의 약한 가역적 억제제, CYP3A4/5의 시간 의존적 억제제, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4/5의 유도제로 규명되었다. 레미브루티닙은 이러한 효소를 임상적으로 유의미한 정도로 억제할 것으로 예상되지 않는다.

시험관 내에서 레미브루티닙은 P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1의 억제제로 규명되었다. P-gp 및 BCRP를 제외하고 레미브루티닙이 이러한 수송체를 임상적으로 유의미한 정도로 억제할 것으로 예상되지 않는다.

시험관 내 자료는 레미브루티닙이 P-gp의 기질임을 보여주었다. 시험관 내 CYP 대사는 주로 CYP3A4에 의해 주도된다.

(7) 특정 집단

1152명의 환자로부터 수집한 레미브루티닙 자료에 대한 집단 약동학(pop-PK) 분석은 연령(18~80세), 성별(여성 63.5% 및 남성 36.5%), 인종/민족(비아시아인 59.3%, 본토 중국인 8.8%, 일본인 12.2%, 기타 아시아인 19.7%), 체중(범위 39~162 kg), 그리고 신기능에 기반하여 레미브루티닙의 약동학에 임상적으로 유의미한 영향이 없음을 보여주었다.

① 고령 환자(65세 이상)

주요 임상시험에서 만성 자발성 두드러기 환자 912명 중 총 77명(8.4%)이 65~85세였으며, 85세를 초과하는 환자는 없었다. Pop-PK 분석 결과, 65세 이상의 환자 대 젊은 성인 환자에서 레미브루티닙의 약동학에 유의미한 차이는 관찰되지 않았다.

② 인종/민족

임상시험(REMIX-1 및 REMIX-2 제3상 시험 포함)의 자료와 pop-PK 및 노출-반응 분석에 기반하여, 인종/민족은 레미브루티닙 약동학에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않았으므로 용량 조절은 필요하지 않다.

③ 신장애

이 약 1일 2회 25 mg 경구 투여 후, 경증 또는 중등증 신장애 환자의 pop-PK 자료 및 중증 신장애 환자의 약 동학 모델링 자료에서 경증(추정 사구체 여과율(eGFR) 60~<90 mL/min/1.73 m²), 중등증(eGFR 45~<60 mL/min/1.73 m²) 또는 중증(eGFR 15~<45 mL/min/1.73 m²) 신장애 환자에서 레미브루티닙의 약동학은 정상 신장 기능을 가진 환자와 비교 시 임상적으로 유의미한 차이가 없는 것으로 나타났다.

④ 간장애

이 약 1일 2회 25 mg 경구 투여 후 항정상태에서 레미브루티닙의 C_{max} 및 AUC는 정상 간 기능을 가진 시험대상자와 비교하여 경증 간장애(Child-Pugh A등급) 시험 대상자에서 각각 1.85배 및 2.33배, 중등증 간장애(Child-Pugh B등급) 시험 대상자에서 각각 1.65배 및 2.3배, 중증 간장애(Child-Pugh C등급) 시험 대상자에서 각각 1.99배 및 3.49배 증가했다. 간 기능이 정상인 시험 대상자와 비교하여 간장애가 있는 시험 대상자에서 레미브루티닙의 단백질 결합에 변화가 없었다.

3) 임상시험 정보

이 약의 유효성 및 안전성은 2세대 H1 항히스타민제 치료에 적절히 조절되지 않는 성인 만성 자발성 두드러기 환자를 대상으로 한 2건의 동일한, 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 제3상 시험(REMIX-1 및 REMIX-2)에서 평가하였다.

REMIX-1 및 REMIX-2에서, 환자들은 이중 눈가림 투여 기간 24주간 경구 경로를 통해 1일 2회 이 약 25 mg 또는 위약을 투여 받도록 각각 2:1 비율로 무작위 배정되었으며, 이어 28주 공개 투여 기간에는 모든 환자들이 1일 2회 이 약 25 mg을 투여 받았다.

REMIX-1(NCT05030311) 및 REMIX-2(NCT05032157)는 2세대 H1 항히스타민제 치료에 적절히 조절되지 않는 만성 자발성 두드러기(6주 이상 연속으로 가려움 및 팽진이 나타나는 것으로 정의됨)를 진단받은 총 925명의 성인 환자를 등록했다. 모든 환자는 무작위 배정 전 7일 동안 주간 두드러기 활성도 점수(UAS7) ≥16(범위 0~42), 주간 가려움 중증도 점수(ISS7) ≥6(범위 0~21), 주간 팽진 중증도 점수(HSS7) ≥6(범위 0~21)가 있어야 했다.

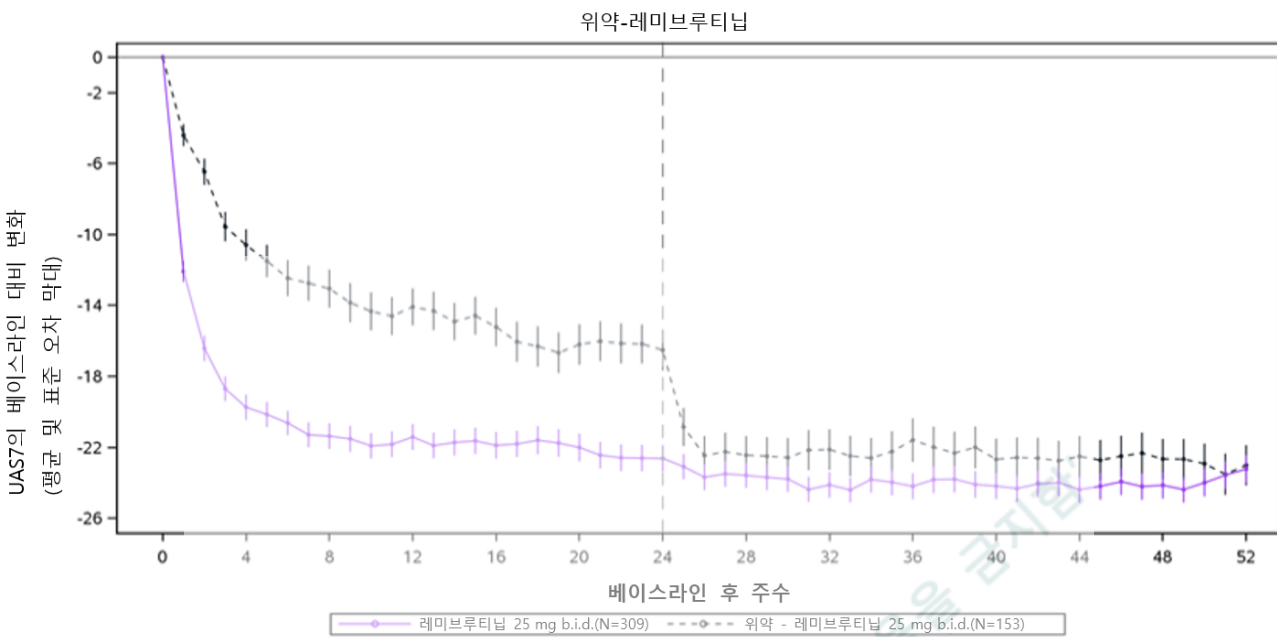
인구통계 및 베이스라인 특성은 모든 군 전반에서 대체로 균형적이었다. REMIX-1 및 REMIX-2에서, 환자의 평균 UAS7은 각각 30.28 및 29.99, 평균 ISS7은 각각 14.59 및 14.15, 평균 HSS7은 각각 15.69 및 15.84였다. 베이스라인에서, 각각 환자의 63.4% 및 59.1%가 중증 질환(UAS7 ≥28)을 가지고 있었고, 35.1% 및 38.7%가 중등증 질환(UAS7 16~<28)을 가지고 있었다. REMIX-1 및 REMIX-2에서 각각 환자의 51.7% 및 46.6%가 이전에 혈관부종을 경험했다. REMIX-1 및 REMIX-2에서 각각 환자의 68.1% 및 69.2%가 항-IgE 생물학적 제제 미경험자였다.

	REMIX-1		REMIX-2	
	이 약 (N=309) ^c	위약 (N=153) ^c	이 약 (N=297) ^c	위약 (N=153) ^c
12주에 UAS7의 베이스라인 대비 변화				
LS 평균(SE) CFB	-20.02 (0.716)	-13.79 (0.980)	-19.41 (0.702)	-11.73 (0.948)
위약 대비 LS 평균(SE) 차이	-6.22 (1.136)		-7.68 (1.136)	
차이에 대한 95% CI	-8.45, -4.00		-9.91, -5.46	
p-값	<0.001		<0.001	
12주에 ISS7의 베이스라인 대비 변화				
LS 평균(SE) CFB	-9.52 (0.343)	-6.89 (0.470)	-8.95 (0.335)	-5.72 (0.454)
위약 대비 LS 평균(SE) 차이	-2.63 (0.544)		-3.23 (0.545)	
차이에 대한 95% CI	-3.70, -1.56		-4.29, -2.16	
p-값	<0.001		<0.001	
12주에 HSS7의 베이스라인 대비 변화				

LS 평균(SE) CFB	-10.47 (0.401)	-6.86 (0.548)	-10.47 (0.394)	-6.00 (0.531)
위약 대비 LS 평균(SE) 차이	-3.61 (0.635)		-4.47 (0.634)	
차이에 대한 95% CI	-4.85, -2.36		-5.71, -3.23	
p-값	<0.001		<0.001	
2주에 UAS7 ≤6인 환자의 비율				
n(%)	104 (33.7)	5 (3.3)	89 (30.0)	9 (5.9)
치료 차이	30.20		24.55	
95% CI	24.30, 36.10		18.31, 30.80	
p-값	<0.001		<0.001	
12주에 UAS7 ≤6인 환자의 비율				
n(%)	154 (49.8)	38 (24.8)	139 (46.8)	30 (19.6)
치료 차이	25.44		27.61	
95% CI	16.48, 34.39		19.14, 36.08	
p-값	<0.001		<0.001	
12주에 UAS7 = 0인 환자의 비율				
n(%)	96 (31.1)	16 (10.5)	83 (27.9)	10 (6.5)
치료 차이	20.55		21.60	
95% CI	13.35, 27.75		15.10, 28.10	
p-값	<0.001		<0.001	
12주에 DLQI = 0-1 반응을 보인 환자의 비율				
n(%)	120 (39.0)	34 (22.2)	106 (35.7)	28 (18.3)
치료 차이	17.65		18.21	
95% CI	9.14, 26.16		9.96, 26.45	
p-값	<0.001		<0.001	
베이스라인과 12주 사이에 AAS7 = 0인 누적 주 수				
LS 평균(SE)	8.43 (0.274)	6.72 (0.330)	8.81 (0.308)	6.68 (0.343)
비율 비	1.25		1.32	
95% CI	1.12, 1.41		1.17, 1.49	
p-값	<0.001		<0.001	
베이스라인과 12주 사이에 UAS7 ≤6인 누적 주 수				
LS 평균(SE)	5.17 (0.414)	1.92 (0.241)	4.50 (0.464)	1.38 (0.216)
비율 비	2.69		3.26	
95% CI	2.01, 3.61		2.26, 4.71	
p-값	<0.001		<0.001	
LS 평균: 최소 제공 평균, SE: 표준 오차, CFB: 베이스라인 대비 변화, CI: 신뢰구간, p-value: 단측 p-값, UAS7: 주간 두드러기 활성도 점수, ISS7 점수: 주간 가려움 중증도 점수, HSS7: 주간 팽진 중증도 점수, DLQI: 피부과 삶의 질 지수, AAS7: 주간 혈관부종 활성도 점수.				
^a 모든 평가변수에서 명목 단측 p<0.001				
^b 한 평가변수에서 2주부터(다른 모든 평가변수는 12주부터)				
^c 누락된 자료에 대해 다중 대체 기법이 적용됨				

표 2는 REMIX-1과 REMIX-2에서 12주 시점에 베이스라인 대비 UAS7 점수 평균 변화가 위약 대비 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 개선을 보였다. 그림 1과 그림 2는 각각 REMIX-1과 REMIX-2에서 빠르게는 1주차에 치료 효과가 관찰되었으며, 52주 동안 개선이 지속되었음을 보여준다.

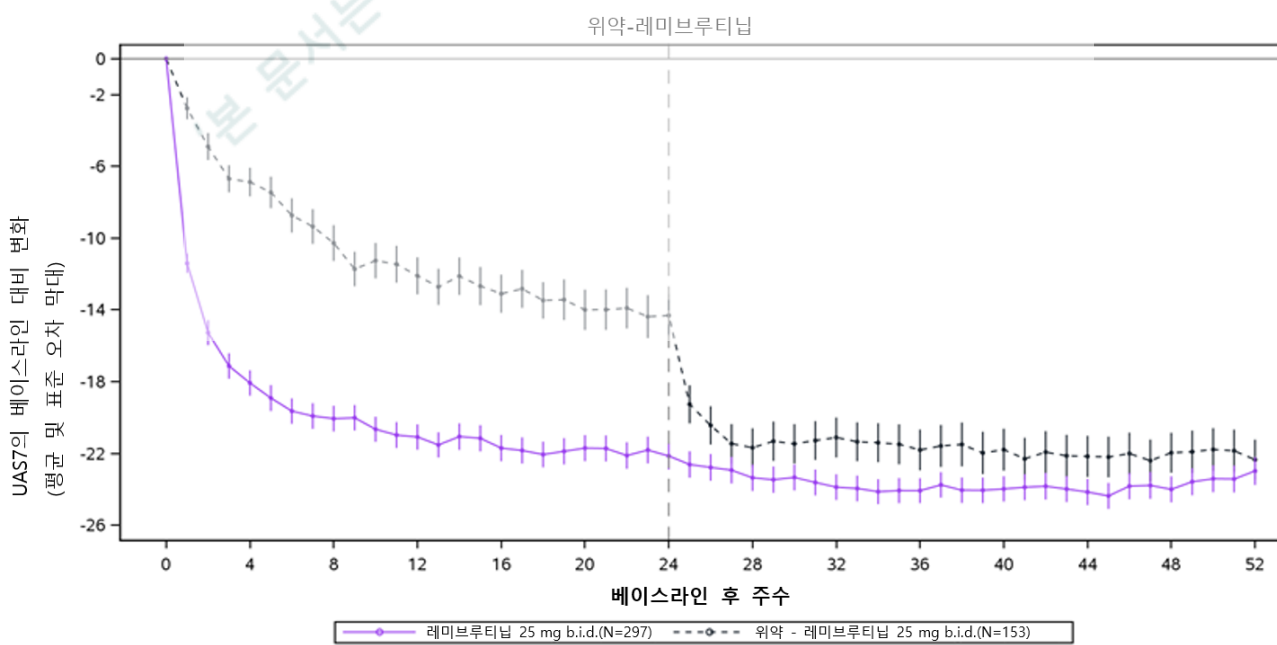
그림 1 REMIX-1에서 52주까지 시간 경과에 따른 주간 두드러기 활성화 점수(UAS7)의 베이스라인 대비 평균 변화(관찰 자료)^{a,b}



^a REMIX-1에서 베이스라인 시, 309명의 환자가 레미브루티닙군에 포함되었고 153명이 위약군에 포함되었다.

^b 위약 환자는 24주부터 레미브루티닙 공개 투여로 전환했다.

그림 2 REMIX-2에서 52주까지 시간 경과에 따른 주간 두드러기 활성화 점수(UAS7)의 베이스라인 대비 평균 변화(관찰 자료)^{a,b}



^a REMIX-2에서 베이스라인 시, 297명의 환자가 레미브루티닙군에 포함되었고 153명이 위약군에 포함되었다.

^b 위약 환자는 24주부터 레미브루티닙 공개 투여로 전환했다.

하위군 분석은 하위군(CSU 지속기간, 혈관부종의 이전 병력, CU 지수, 항-IgE 생물학적 제제에 대한 이전 노출 및 총 IgE 수치 포함) 전반에서 위약 대비 이 약의 일관된 치료 이익을 입증했다.

4) 독성시험 정보

안전성 약리, 반복투여독성, 유전독성, 발암 가능성, 광독성에 대한 비임상시험 결과 사람에게 대한 특별한 위험을 보이지 않았다. 다만, 면역세포(일차 항체 반응의 억제) 및 지혈(특정 혈소판 기능의 억제)에 대한 영향을 나타냈다.

(1) 안전성 약리 및 반복투여독성

랫드를 대상으로 한 안전성 약리 시험에서 최고 용량 1000 mg/kg까지 투여시 호흡기 또는 CNS 기능에 대한 영향은 나타나지 않았다. 심혈관 안전성 약리학 평가는 시험관 내에서 IC50 1.4 μ M 농도에서 hERG 억제를 보였다(25 mg 1일 2회 MRHD에서 비결합 혈장 C_{max}와 비교시 192배의 노출 배수). 또한, 레미브루티닙은 개를 대상으로 한 비-GLP 심혈관 평가 시험에서 높은 노출(25 mg 1일 2회 MRHD와 비교해 C_{max} 기반 노출 배수 24배[총 혈액] 또는 46배[비결합 혈장])에서 QTc 간격의 경미한 증가를 유도했으나, 개 대상 주요 시험에서는 이러한 영향이 나타나지 않았다.

26주 랫드 시험에서, 용량 수준 전반에서 유해한 체장 영향이 관찰되었으며, 이는 사람에게 중개될 가능성이 낮은 랫드 특이적 변화를 나타내는 것으로 보였다. 39주 개 시험에서, NOAEL은 시험된 최고 용량인 300 mg/kg/day로 확립되었다. 랫드와 개에서의 노출 배수는 25 mg 1일 2회 MRHD와 비교해 약 15~146배(AUC_{0-24h}) 또는 7.2~88배(C_{max})였다. 배수는 달성 가능한 최대 노출로 정의한다.

레미브루티닙은 설치류 약리학 시험에서 일차 항체 반응을 억제했고 지혈 평가에서 랫드 꼬리 출혈 시간을 증가시켰다. 이러한 관찰사항은 각각 특정 B 세포 및 혈소판 기능에 대한 레미브루티닙의 영향과 관련이 있는 것으로 보인다.

(2) 발암성 및 유전독성

레미브루티닙은 마우스 및 랫드 발암성 시험에서 발암 가능성의 증거를 보이지 않았다.

레미브루티닙은 일련의 표준 시험에서 유전독성 가능성을 보이지 않았다.

(3) 생식 독성 및 발생 독성

① 랫드 수태능 시험에서 최대 1000 mg/kg/day 용량은 암컷 또는 수컷 랫드의 수태능에 영향을 나타내지 않았다. 레미브루티닙의 최대 노출은 300 mg/kg/day에서 관찰되었으며, 이는 AUC를 기준으로 MRHD인 25 mg 1일 2회의 여성에게는 79배, 남성에게는 15배에 해당한다.

② 임신한 동물을 대상으로 한 배태자 발생(EFD) 시험에서는 기관형성 기간 동안 랫드에게 최대 1000 mg/kg/day 용량, 토끼에게 100, 300, 450 mg/kg/day 용량으로 이 약을 경구 투여했다. 랫드와 토끼에서, 모체 및 배태자 NOAEL은 각각 1000 mg/kg/day 및 100 mg/kg/day로 확립되었으며, 이는 AUC 기준으로 MRHD인 25 mg 1일 2회의 126배 및 23배에 해당한다. 300 mg/kg/day(AUC 기준으로 MRHD의 141배) 투여 받은 토끼에서 태아의 외형적 기형(예: 열린/흔타한 눈, 작은 턱, 앞다리 과굴곡) 및 모체 독성(일시적 사료 섭취량 감소 및 유해한 임상 징후) 증가가 발생했다. 태아 소견은 모체 독성의 이차적 결과일 가능성이 낮은 것으로 평가했다. 450 mg/kg/day 용량은 임신한 토끼에서 내약성이 없었다.

③ 출생 전후 발생(PPND) 시험에서, 이 약은 임신 6일차부터 수유일(LD) 21일차까지 최대 1000 mg/kg/day 용량으로 모체 랫드에게 경구 투여하였다. 이 약은 1000 mg/kg/day에서 유해한 영향을 유발했으며, 모체 동물(빈사상태 및 독성의 임상 징후, 임신 기간 약간 연장) 및 LD1까지 자손(평균 사산, 사망 또는 사라진 새끼 수 약간 증가, 평균 한배새끼 수 감소)에 영향을 미쳤다. 생존한 자손이 성인까지 성장하는 과정에서 최대 1000 mg/kg/day 용량까지 유해 효과는 관찰되지 않았다. 모체 동물 및 자손에 대한 NOAEL은 AUC 기준으로 MRHD인 25 mg 1일 2회의 67배에 해당하는 300 mg/kg/day로 확립되었다.

본 문서는 열람용으로 무단 배포 금지합니다.