EVEREST MEDICINES

전문의약품

벨시피티® 정 2밀리그램

(에트라시모드)

[원료약품 및 그 분량]
이 약 1정(104.000 밀리그램) 중
- 유효성분: 에트라시모드·L-아르기닌 (별규) ····· 2.762 밀리그램
- 첨가제: 만니톨, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 II 녹색 85F110190-CN, 전분글리콜산나트륨
- 첨가제(타르색소): 청색 2호 알루미늄레이크, 황색 4호 알루미늄레이크, 청색 1호 알루미늄레이크

[성상] 초록색의 원형 필름코팅정

[효능 · 효과]
보편적인 치료제(코르티코스테로이드, 면역억제제 등의 치료) 또는 생물학적 제제에 적절히 반응하지 않거나, 반응이 소실되거나 또는 내약성이 없는 성인의 중등증에서 중증의 활동성 궤양성 대장염의 치료

[용법 · 용량]
1. 용법
이 약의 권장 용량은 1일 1회 2 mg이다.
첫 3일 동안은 음식과 이 약을 함께 투여하는 것을 권장하며 그 이후는 음식과 관계없이 복용할 수 있다.
1) 약물 복용을 놓친 경우
이 약의 복용을 놓친 경우에는 다음 예정된 시간에 처방된 복용량을 복용해야 하며, 두 배로 늘려 복용하지 않는다.
2) 투여 중단
투여가 7일 이상 연속적으로 중단된 경우, 첫 3일 동안은 음식과 함께 다시 투여를 시작하는 것을 권장한다.

2. 특수 집단
1) 간장애
경증 또는 중등증의 간장애 환자에게는 용량 조절이 필요하지 않다. 이 약은 중증 간장애가 있는 환자에게 사용해서는 안 된다.
2) 소아
만 18세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 아직 확립되지 않았다.

3. 투여 방법
이 약은 경구 투여한다.
투여 시작과 관련된 잠재적인 일시적 심박수 저하 효과를 약화시키기 위해 첫 3일 동안 이 약을 음식과 함께 투여하는 것이 권장된다(4. 일반적 주의항 참고). 그 후 이 약은 음식물 섭취와 관계없이 복용할 수 있다(9. 전문가를 위한 정보의 2) 약동학적 정보 항 참고).
이 약을 분할하거나 부수거나 씹는 방법으로 임상 시험을 수행하지 않았기 때문에, 정제는 분할하거나 씹지 말고 물과 함께 통째로 삼켜야 한다.

[사용상의주의사항]
1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약의 유효성분 또는 첨가제에 과민반응이 있는 환자
2) 면역결핍 상태의 환자 (4. 일반적 주의항 참고)
3) 최근 6 개월 이내 심근 경색, 불안정 협심증, 뇌졸중, 일과성 허혈발작, 입원 치료가 필요한 비대상성 심부전 또는 NYHA(New York Heart Association) 분류 III/IV 심부전 병력이 있는 환자
4) 심장박동기를 착용하지 않은 모비츠 2형(Mobitz type II)의 2도 방실차단 또는 3도 방실 차단, 동기능부전 증후군(sick sinus syndrome) 또는 동방차단(sino-atrial block)환자 또는 이력이 있는 환자
5) 중증의 활동성 감염, 간염 또는 결핵 등의 활동성 만성 감염 환자(4. 일반적 주의항 참고)
6) 활동성 악성 종양 환자
7) 중증 간장애 환자
8) 임부 및 효과적인 피임법을 사용하지 않는 임신 가능성이 있는 여성(4. 일반적 주의항 및 6. 임부 및 수유부에 대한 투여항 참고)

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 베타-차단제, 칼슘 채널 차단제, QT 연장 약물, Class Ia 및 Class III 항-부정맥 약물 병용 환자
2) 항암제, 면역조절제 또는 면역억제 요법(코르티코스테로이드 포함) 병용 환자
3) 고령자
이 약은 이용 가능한 자료가 제한적이고 이 집단에서 이상반응 위험이 증가할 가능성이 있다는 점을 고려하여 65세 이상의 노인 환자에게는 주의해서 사용해야 한다.
4) 황색4호(타르트라진)
이 약은 황색4호(타르트라진)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

3. 이상반응
1) 이상반응 목록표
총 1,278명의 중등도에서 중증의 활동성 궤양성 대장염이 있는 성인을 대상으로 이 약을 투여하였으며, 이 약 2mg에 대한 노출은 757.9환자-년 노출을 나타냈으며, 이 중 281명이 1년 이상 이 약에 노출되었다. 이 약으로 치료받은 환자에서 관찰된 이상반응이 기관계 대분류(SOC) 및 빈도 범주 별로 아래에 열거되어 있다. 각 SOC 및 빈도 범주 내에서, 이상반응은 중등도가 감소하는 순으로 표시하였다.
빈도는 다음과 같이 정의된다: 매우 흔하게(≥ 1/10); 흔하게(≥ 1/100 ~ < 1/10); 흔하지 않게(≥ 1/1 000 ~ < 1/100); 드물게(≥ 1/10 000 ~ < 1/1 000).

표 1. 이상반응

기관계대분류(SOC)	매우 흔하게	흔하게	흔하지않게
감염 및 기생충 감염		요로 감염[a], 하기도 감염[b]	
혈액 및 림프계 장애	림프구 감소증[c]	호중구 감소증	
대사 및 영양 장애		고콜레스테롤혈증[d]	
각종 신경계 장애		두통, 어지러움	
각종 눈 장애		시각장애	황반 부종
각종 심장 장애		서맥[e]	방실 차단[f]
각종 혈관 장애		고혈압	
간담도 장애		간효소 증가	

[a] 요로 감염에는 요로 감염과 방광염을 포함
[b] 하기도 감염에는 기관지염과 폐렴을 포함
[c] 림프구 감소증에는 림프구 감소증, 림프구 수 감소 및 림프구 비율 감소를 포함
[d] 고콜레스테롤혈증에는 고콜레스테롤혈증과 혈중 콜레스테롤 증가를 포함
[e] 서맥에는 서맥과 동성서맥을 포함
[f] 방실 차단에는 1도 또는 2도 모비츠 1형을 포함

2) 특정 이상반응에 관한 기술
(1) 서맥 부정맥
2건의 궤양성대장염 임상시험(ELEVATE UC 52 및 ELEVATE UC 12)에서, 이 약을 투여받은 환자의 1.5%에서 치료 시작 당일에 서맥이 이상사례로 보고되었다. 2일차에, 이 약을 투여받은 환자의 0.4%에서 서맥이 이상사례로 보고되었다. 서맥은 심전도(ECG) 모니터링에서 더 빈번하게 기록되었다 (9. 전문가를 위한 정보의 1) 약리학적 작용항 참고).
2건의 궤양성대장염 임상시험(ELEVATE UC 52 및 ELEVATE UC 12)에서, 치료 시작 당일에 이 약으로 치료받은 환자 중 0.6%에서 1도 또는 2도 모비츠 1형 방실 차단(AV block) 사례가 이상사례로 보고되었다. 방실 차단 사례는 대부분 일과성이었고 무증상이었다. PR 간격 연장은 심전도(ECG) 모니터링에서 더 빈번하게 기록되었다(9. 전문가를 위한 정보의 1) 약리학적 작용 항 참고).
(2) 감염
2건의 궤양성대장염 임상시험(ELEVATE UC 52 및 ELEVATE UC 12)에서, 이 약으로 치료받은 환자의 전체 감염률과 중대한 감염률은 위약을 투여받은 환자의 감염률과 유사했다(각각 18.8% vs 17.7% 및 0.6% vs 1.9%). 이 약은 요로 감염 및 하기도 감염 위험을 증가시켰다(표 1 참조).
(3) 혈중 림프구 수 및 호중구 수 감소
이 약은 림프구가 림프 기관에서 빠져나가는 능력을 부분적으로 및 가역적으로 차단하여 말초 혈액 내 림프구 수를 감소시킨다(9. 전문가를 위한 정보의 1) 약리학적 작용항 참고). 2건의 궤양성대장염 임상시험(ELEVATE UC 52 및 ELEVATE UC 12)에서, 이 약으로 치료를 받은 환자 중 림프구 수가 0.2 × 10^9/L 미만으로 감소한 비율은 3.5%였으며, 이러한 사례는 치료 중단을 초래하지 않았다. 또한, 이 약은 가역적인 호중구 감소를 유발했으며, 호중구 수가 0.5 × 10^9/L 미만으로 감소한 환자의 비율은 0.2%였다. 이러한 사례는 치료 중단을 초래하지 않았다.
(4) 간 효소 상승
2건의 궤양성대장염 임상시험(ELEVATE UC 52 및 ELEVATE UC 12)에서, 이 약으로 치료를 받은 환자 중 ALT가 상한 기준(ULN)의 5배 및 3배 이상 증가한 비율은 각각 0.9% 및 4.0%였고, 위약을 투여받은 환자는 5배 및 3배 이상 증가한 비율이 각각 0.8% 및 1.2%였다.
ALT가 상한 기준(ULN)의 3배를 초과한 환자의 75%는 이 약 치료를 지속하는 동안 수치가 상한 기준(ULN)의 3배 미만으로 회복되었다.
전반적으로, 간 효소 상승으로 인해 이 약의 치료를 중단한 환자의 비율은 0.4%였다.
간 효소 증가에는 감마 글루타밀 전이효소(GGT) 증가, 알라닌 아미노 전이효소(ALT) 증가, 아스파르트산 아미노 전이효소(AST) 증가, 간 효소 증가, 간 기능 이상, 간장애, 간 기능 검사 이상, 및 아미노 전이 효소 증가가 포함된다(표1 참고).
(5) 혈압 증가
2건의 궤양성대장염 임상시험(ELEVATE UC 52 및 ELEVATE UC 12)에서, 이 약을 투여받은 환자들은 평균적으로 수축기 혈압이 약 1~4 mm Hg 증가했고, 확장기 혈압이 약 1~2 mm Hg 증가했다. 위약을 투여받은 환자는 수축기 혈압 및 확장기 혈압이 약 1mm Hg 증가했다. 이러한 혈압 증가는 치료 시작 후 2주째에 처음으로 감지되었으며, 치료 기간 전반에 걸쳐 명시된 평균 혈압상승 범위 이내로 유지되었다. 이 약을 투여받은 환자 중 2.1%에서 고혈압이 이상반응으로 보고되었으며 위약을 투여받은 환자에서는 보고되지 않았다. 이러한 사례 모두가 경증 내지 중등증이었다.
(6) 황반 부종
2건의 궤양성대장염 임상시험(ELEVATE UC 52 및 ELEVATE UC 12)에서, 이 약을 투여받은 환자 중 0.4%에서 황반 부종이 보고되었으며, 위약을 투여 받은 환자에서는 보고되지 않았다.

4. 일반적 주의
1) 서맥 부정맥 및 방실 전도 지연
(1) 이 약으로 치료 시작
이 약으로의 치료를 시작하기 전에, 모든 환자에서 심전도(ECG)를 검사하여 기존의 심장 이상 여부를 평가해야 한다. 기왕력이 있는 환자의 경우, 첫 투여 시 모니터링을 권장한다(다음 (2)항 참조). 7일 이상 연속으로 투여 중단 후 다시 투여하는 경우, 최초 평가 결과, 환자의 특성 변화, 및 중단 기간에 따라 베이스라인 ECG 및/또는 모니터링 반복 여부를 고려할 수 있다.
이 약 투여 시작 시 일시적인 심박수 감소 및 방실 전도 지연을 유발할 수 있다(3. 이상반응 및 9. 전문가를 위한 정보의 1) 약리학적 작용항 참고).
베타-차단제로 치료를 받고 있는 환자에게 이 약을 시작하는 경우, 심박수 감소에 대한 잠재적인 추가 영향이 발생할 수 있으므로 주의해야 한다. 칼슘 채널 차단제, QT 연장 의약품, Class Ia 및 Class III 항-부정맥 약물을 이 약과 병용 투여하는 경우 추가적인 영향이 나타날 수 있으므로, 환자가 이러한 약물을 투여받고 있는 경우에도 유사한 주의를 기울여야 한다(5. 상호작용항 참고).
이 약 시작 전의 안정기 심박수(Resting Heart Rate)에 따라, 이 약을 시작하기 전에 일시적인 베타-차단제 치료 중단이 필요할 수 있다 (다음 (2)항 및 5. 상호작용항 참고). 투여 중단이 필요하다고 판단되는 경우, 베이스라인 심박수에 도달하는 시기에 따라 베타-차단제 치료를 재개할 수 있다. 베타-차단제 치료는 이 약을 안정적인 용량으로 투여받는 환자에서 시작할 수 있다.
(2) 다음과 같은 병력을 가진 환자는 이 약으로 투여 시작 전 심장 전문의의 조언을 받아 투여에 따른 유익성-위해성 평가 및 가장 적절한 모니터링 전략을 결정해야 한다.
- 유의한 QT 연장(남성의 경우 QTcF ≥ 450 msec, 여성의 경우 ≥ 470 msec)
- Class Ia 및 Class III 항-부정맥 약물을 이용한 치료가 필요한 부정맥
- 불안정한 허혈성 심질환, 심정지 병력, 뇌혈관 질환(치료를 시작하기 6개월 이상 전에 발생), 또는 조절되지 않는 고혈압
- 증상성 서맥, 재발성 심인성 실신, 또는 치료되지 않은 중증 수면 무호흡증 병력

(3) 심장 질환의 기왕력이 있는 환자의 첫 투여 모니터링
이 약 투여 시작 시 심박수가 일시적으로 감소할 위험이 있기 때문에, 휴식시 심박수가 < 50 bpm이거나, 2도[모비츠 1형] 방실 차단이 있거나, 심근 경색 또는 심부전 병력이 있는 환자에서는 증상성 서맥의 징후와 증상에 대하여 4시간 동안 모니터링하는 것을 권장한다(1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 참고).
환자는 해당 4시간 동안 매시간 맥박 및 혈압을 측정하고, 모니터링해야 한다. 4시간 전후에 심전도(ECG) 검사를 실시하는 것을 권장한다.
4시간 모니터링 종료 후에도 다음과 같은 증상이 있는 경우 추가 모니터링을 권장한다.:
- 심박수가 < 45 bpm인 경우
- 투여 후 가장 낮은 심박수를 기록하여, 심박수 감소의 최대치에 아직 도달하지 않았을 가능성이 있는 경우
- 심전도가 새로운 2도 이상의 방실 차단 발생의 증거를 보이는 경우
- QTc 간격이 ≥ 500 msec인 경우

이러한 경우, 적절한 관리를 시작해야 하며, 증상/소견이 해결될 때까지 관찰을 계속해야 한다. 의학적 치료가 필요한 경우, 야간 모니터링을 계속하고 이 약 재투여 후 4시간 모니터링을 반복해야 한다.
2) 감염
(1) 감염 위험
이 약은 림프 조직 내에 림프구를 가역적으로 격리시켜 52주 동안 말초 혈액 림프구 수치를 베이스라인 수치 대비 평균 43~55% 감소시킨다(9. 전문가를 위한 정보의 1) 약리학적 작용항 참고). 따라서, 이 약은 감염에 취약할 수 있다(3. 이상반응 항 참고).
이 약으로 치료를 시작하기 전에, 림프구 수를 포함한 최근의(예, 6개월 이내 또는 이전 궤양성 대장염 치료 중단 이후) 전혈구 수(CBC)를 확인하여야 한다.
치료 중에도 정기적으로 전혈구 수(CBC)를 평가하는 것을 권장한다. 절대 림프구 수치가 < 0.2 x 10^9/L인 경우, 이 약 치료를 중지해야 하고, 이 수치가 > 0.5 x 10^9/L에 도달하면 이 약의 투여 재개를 고려할 수 있다 (용법·용량 항 참고).
활동성 감염이 있는 환자에서는 해당 감염이 해결될 때까지, 이 약의 투여를 중단해야 한다(1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 참고).
감염 증상을 의사에게 즉시 보고하도록 환자에게 주의를 주어야 한다. 치료 중 감염 증상이 있는 환자에게는 효과적인 진단 및 치료 전략을 수립 후 사용해야 한다.
환자에서 중대한 감염이 발생한 경우, 이 약 투여 중지를 고려해야 한다.
말초 림프구 수 감소 효과와 같은 약력학적 잔류 효과가 이 약 중단 후 최대 2주까지 지속될 수 있으므로, 이 기간 전반에 걸쳐 감염에 대한 관찰을 계속해야 한다 (9. 전문가를 위한 정보의 1) 약리학적 작용 항 참고).
(2) 진행 다초점 백색질 뇌증(Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)
존 커닝햄 바이러스(JCV)에 의해 유발되는 뇌의 기회성 바이러스 감염인 진행 다초점 백색질 뇌증은, 일반적으로 면역력이 약화된 환자에서 발생할 수 있으며, 사망이나 중증 장애를 초래할 수 있다. 진행 다초점 백색질 뇌증과 관련된 전형적인 증상은 다양하며, 며칠에서 몇 주에 걸쳐 진행되면서, 몸의 한쪽이 점점 쇠약해지거나 팔다리 둔함(clumsiness of limbs), 시각 장애, 사고(thinking), 기억 및 방향 감각의 변화로 인한 혼동 및 성격 변화 유발을 포함한다.
스핑고신-1-인산(S1P) 수용체 조절제로 투여받은 다발성 경화증 환자에서 진행 다초점 백색질 뇌증이 보고된 바 있으며, 이는 일부 위험 인자(예, 면역저하 환자, 면역억제제를 이용한 다제요법)와 관련이 있었다. 의사는 진행 다초점 백색질 뇌증을 암시할 수 있는 임상 증상이나 설명할 수 없는 신경학적 소견에 대해 주의해야 한다. 진행 다초점 백색질 뇌증이 의심되는 경우, 적절한 진단적 평가를 통해 진행 다초점 백색질 뇌증이 배제될 때까지 이 약 치료를 중지해야 한다.
진행 다초점 백색질 뇌증이 확인되면, 이 약 치료를 중단해야 한다.
(3) 항암제, 면역조절제 또는 비코르티코스테로이드 면역억제 요법의 이전 치료 및 병용 치료
임상시험에서, 이 약을 투여받은 환자들은 궤양성 대장염(UC) 치료를 위해 항암제 요법, 면역-조절 요법, 또는 비-코르티코스테로이드 면역억제 요법을 병용하지 않았다. 임상시험에서, 코르티코스테로이드 병용은 허용되었으나, 이 약과 코르티코스테로이드 병용에 대한 장기적인 자료는 제한적이다 (9. 전문가를 위한 정보의 1) 약리학적 작용 항 참고).
이 약과 항암제, 면역조절제 또는 면역억제 요법(코르티코스테로이드 포함)을 병용 투여하는 경우, 이 약의 치료가 면역 체계에 추가적인 영향을 미칠 위험이 있으므로 주의해야 한다(5. 상호작용 항 참고).
면역억제 요법에서 이 약으로 전환할 때는, 면역 체계에 미치는 의도하지 않은 추가적인 영향을 방지하기 위해 효과 지속 기간 및 작용 기전을 고려해야 한다. 적절한 약물 휴약 기간(washout period)이 필요할 수 있다.
(4) 백신 접종
이 약을 복용 중인 환자에서 백신 접종에 대한 안전성 및 유효성을 확인할 수 있는 이용 가능한 임상 자료는 없다. 이 약을 투여하는 동안 백신을 접종하는 경우 백신 접종 효과가 떨어질 수 있다. 약독화 생백신 접종이 필요한 경우, 이 약 투여 최소 4주 전에 접종해야 한다. 이 약을 투여 하는 동안 및 이 약 투여 후 최소 2주 동안은 약독화 생백신 접종을 피해야 한다 (9. 전문가를 위한 정보의 1) 약리학적 작용 항 참고).
이 약으로 치료를 시작하기 전에 최신 예방 접종 가이드라인에 따라 예방 접종을 완료하는 것을 권장한다.
3) 간 손상
이 약을 투여받는 환자에서 아미노전이효소 상승이 발생할 수 있다(3. 이상반응 항 참고). 이 약을 투여하기 전에 최근의 아미노전이효소 및 빌리루빈 수치(예, 최근 6개월 이내)를 확인해야 한다.
임상 증상이 있는 경우, 치료 1, 3, 6, 9, 12개월째와 이후 정기적으로 간 아미노전이효소 수치와 빌리루빈 수치를 모니터링해야 한다.
원인을 알 수 없는 오심, 구토, 복통, 피로, 식욕부진 또는 황달 및/또는 진한 소변과 같은 간 기능 장애를 시사하는 증상이 나타난 환자는 간 효소 검사를 해야 한다. 유의한 간 손상이 확인되면(예, 알라닌아미노전이효소(ALT)가 정상 상한치의 3배 초과, 총 빌리루빈 수치가 정상 상한치의 2배 초과) 이 약을 중단해야 한다.
치료 재개는 간 손상의 다른 원인이 규명되었는지의 여부와 이 약 치료 재개가 환자에게 미치는 이점과 간 기능 장애 재발 위험을 비교하여 결정한다. 기존 간 질환 환자가 이 약을 복용하는 경우, 간 기능 검사 수치 상승의 발생 위험을 확인한 자료는 없지만, 유의한 간 질환 병력이 있는 환자에게는 주의해야 한다.
4) 혈압 증가
임상시험에서, 위약을 투여받은 환자에 비해 이 약을 투여받은 환자에서 고혈압이 더 빈번하게 보고되었다(3. 이상반응 항 참고). 이 약으로 치료하는 동안 혈압을 모니터링하고 적절하게 관리해야 한다.
5) 가임 여성
동물 연구에 따르면 이 약은 태아에게 영향을 미칠 수 있다(6. 임부 및 수유부에 대한 투여항 및 9. 전문가를 위한 정보의 4) 독성시험 자료 항 참고). 태아에 대한 위험성 때문에, 이 약은 임신 중 및 효과적인 피임법을 사용하지 않는 가임 여성에서 금기이다(1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 및 6. 임부 및 수유부에 대한 투여 항 참고). 치료를 시작하기 전에, 반드시 가임 여성에게 태아에 대한 위험성을 알려야 한다. 이 약을 투여하기 전 임신검사 결과는 음성이어야 하고, 치료하는 동안 및 치료 중단 후 최소 2주 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다(6. 임부 및 수유부에 대한 투여 항 참고).
6) 황반 부종
이 약을 포함한 S1P 수용체 조절제는 황반부종 위험 증가와 관련이 있다. 이 약으로 치료를 받은 환자의 0.3%에서 시각적 증상을 동반하거나 동반하지 않는 황반부종이 보고되었다.
당뇨병, 포도막염, 또는 망막 질환 병력이 있는 환자는 이 약 치료 중 황반부종 위험이 증가할 수 있다(3. 이상반응 항 참고). 이러한 환자는 이 약 투여 시작 전 안과진료를 받고, 치료 중에도 추적 관찰 평가를 받는 것을 권장한다.
위와 같은 위험 요인이 없는 환자의 경우에도, 이 약 치료 시작 후 3~4개월 이내(이 약과 관련한 황반부종 보고 사례는 이 시기에 발생함)에 황반을 포함한 안저에 대한 안과진료를 받는 것을 권장하며, 이 약 복용 중 시력 변화가 발생하면 언제든지 안과진료를 권고한다.
황반부종의 시각적 증상을 보이는 환자는 검사를 받아야 하며, 황반부종이 확인되면 이 약 치료를 중단해야 한다. 증상이 해결된 후 이 약 투여를 다시 시작할지 여부는 개별 환자의 잠재적 이익과 위험을 고려해야 한다.
7) 암
S1P 수용체 조절제를 투여받은 환자에서 암(피부암 포함) 사례가 보고되었다. 의심스러운 피부 병변이 관찰되는 경우, 이를 신속하게 평가해야 한다.
악성 피부 증식의 잠재적인 위험이 있으므로, 이 약을 투여받은 환자들은 보호 없이 햇빛에 노출되지 않도록 주의해야 한다. 이러한 환자는 UV-B-조사 또는 PUVA-광화학 요법과 함께 광선 요법을 병행해서는 안된다.
8) 가역적 후뇌 병증 증후군(Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)
S1P 수용체 조절제를 투여받는 환자들에서 가역적 후뇌 병증 증후군(PRES) 증례가 드물게 보고되었다. 이 약을 투여받은 환자에서 신경학적 또는 정신적 증상/징후(예, 인지 결손, 행동 변화, 대뇌피질성 시각 장애 또는 다른 모든 신경학적 대뇌피질 증상/징후), 두개내압 증가를 시사하는 모든 증상/징후, 또는 신경학적 악화 가속이 발생한 경우, 의사는 신속하게 전체적인 신체 및 신경학적 검사 시행을 계획하고 자기공명영상(MRI)를 고려해야 한다. 가역적 후뇌 병증 증후군(PRES)의 증상은 일반적으로 가역적이지만, 허혈성 뇌졸중이나 뇌출혈로 진행할 수도 있다. 진단 및 치료 지연 시 영구적인 신경학적 후유증을 초래할 수 있다. 가역적 후뇌 병증 증후군(PRES)이 의심되는 경우, 이 약의 투여를 중단해야 한다.
9) 다른 의약품과의 상호작용, CYP2C9 다형성
이 약의 노출이 증가할 수 있으므로, 다음 CYP 효소 (CYP2C8, CYP2C9, 및 CYP3A4) 중 두 가지 이상 효소에 대해 중등도 내지 강력한 억제제로 작용하는 치료제 또는 복합제와 이 약을 함께 투여해서는 안된다 (5. 상호작용 항 참고).
이 약의 노출이 감소할 수 있으므로, 다음 CYP 효소(CYP2C8, CYP2C9, 및 CYP3A4) 중 두 가지 이상 효소에 대해 중등도 내지 강력한 유도제로 작용하는 치료제 또는 복합제와 이 약을 함께 사용하는 것을 권장하지 않는다(5. 상호작용 항 참고).
이 약의 노출이 증가할 위험이 있으므로, CYP2C9 느린 대사자인 것으로 알려져 있거나 의심되는 환자(인구의 5% 미만) 또는 CYP2C8 및/또는 CYP3A4에 대한 중등도 또는 강력한 억제제인 의약품을 복용 중인 환자에게는 이 약의 사용을 권장하지 않는다(5. 상호작용 항 참고).
10) 호흡기계 영향
1초간 강제호기량(FEV1) 및 강제폐활량(FVC)의 절대값 감소가 이 약을 포함한 S1P 수용체 조절제를 투여받은 환자에서 관찰되었다. 이 약은 중증 호흡기 질환(예, 폐 섬유증, 천식, 및 만성폐쇄성폐질환)이 있는 환자에게 주의하여 사용해야 한다.
11) 운전 및 기계 조작에 대한 영향
이 약은 운전 및 기계 사용 능력에 영향을 미치지 않거나 미미한 영향을 미친다.
그러나 이 약을 복용 후 어지럼증을 경험한 환자는 어지럼증이 해소될 때까지 운전이나 기계 사용을 자제해야 한다(3. 이상반응 항 참고).

5. 상호작용
1) 이 약에 대한 CYP2C8, CYP2C9, 및 CYP3A4 억제제의 영향
이 약을 정상 상태 플루코나졸(중등도 CYP2C9 및 CYP3A4 억제제)과 병용 투여한 경우, 이 약의 노출(AUC)이 84% 증가했다. 이 약을 다음 CYP 효소(CYP2C8, CYP2C9, 및 CYP3A4) 중 두 가지 이상에 대해 중등도 내지 강력한 억제(예, 플루코나졸)를 나타내는 치료제 또는 복합제와 함께 투여하면 이 약의 노출이 증가되므로 병용투여를 권장하지 않는다(4. 일반적 주의 항 참고).
2) 이 약에 대한 CYP2C8, CYP2C9, 및 CYP3A4 유도제의 영향
이 약을 리팜피신(강력한 CYP3A4 유도제, 중등도 CYP2C8, 및 CYP2C9 유도제)과 병용투여한 경우, 이 약의 노출(AUC)이 49% 감소했다. 이 약을 다음 CYP 효소(CYP2C8, CYP2C9, 및 CYP3A4) 중 두 가지 이상에 대해 중등도 내지 강력한 유도(예, 리팜피신, 엔잘루타미드)를 나타내는 치료제 또는 복합제와 함께 투여하면 이 약의 노출이 감소되므로 병용투여를 권장하지 않는다.
3) CYP2C9 다형성의 영향
이 약의 노출이 증가할 위험이 있으므로, CYP2C9 느린 대사자인 것으로 알려져 있거나 의심되는 환자(인구의 5% 미만)와 CYP2C8 및/또는 CYP3A4에 대해 중등도 또는 강력한 억제를 나타내는 치료제를 복용 중인 환자에게는 이 약의 사용을 권장하지 않는다.
4) 베타-차단제 및 칼슘 채널 차단제
이 약의 안정적으로 투여하고 있는 상태에서 베타 차단제 투여를 시작하는 것에 대한 연구는 수행되지 않았다.
이 약과 칼슘 채널 차단제의 병용 투여 시 영향에 대한 연구는 수행되지 않았다.
심박수 감소 또는 방실 전도 지연을 유발하는 의약품을 복용하는 환자에서는 심박수 감소에 대한 추가적인 영향이 나타날 가능성이 있으므로 주의가 필요하다.
5) 항-부정맥 의약품, QT 연장 의약품, 심박수를 감소시킬 수 있는 의약품
이 약은 QT 연장 의약품을 복용 중인 환자에서 연구되지 않았다.
Class Ia (예, 퀴니딘, 프로카인아마이드) 및 Class III (예, 아미오다론, 소탈롤) 항-부정맥 의약품은 서맥 환자에서 염전성 심실빈맥(Torsade de pointes) 증례와 관련이 있었다. Class Ia 또는 Class III 항-부정맥 의약품을 복용 중인 환자에서 이 약 투여를 고려하는 경우, 심장 내과 전문의의 조언을 구해야 한다.
심박수에 대한 추가적인 영향 가능성이 있으므로, QT 연장 의약품을 복용 중인 환자에서 이 약 치료 시작을 고려하는 경우, 심장 내과 전문의의 조언을 구해야 한다.
6) 항암제 면역조절제 또는 비코르티코스테로이드 면역억제 요법
이 약과 항암제, 면역-조절제, 또는 비코르티코스테로이드 면역억제제와의 병용에 대한 연구는 수행 되지 않았다. 이러한 요법을 투여하는 동안 및 투여 후 몇 주 동안은 면역 체계에 추가적인 영향을 미칠 위험이 있으므로 병용 투여 시 주의해야 한다.
7) 백신 접종
이 약을 투여 하는 동안이나 이 약 투여 중단 후 최대 2주 동안에 백신을 접종하는 경우 백신 효과가 감소할 수 있다. 약독화 생백신의 사용은 감염 위험을 수반할 수 있으므로, 이 약을 투여 하는 동안 및 이 약 투여 중단 후 최소 2주 동안은 약독화 생백신 접종을 피해야 한다.
8) 경구용 피임약
이 약과 에티닐에스트라디올 및 레보노르게스트렐을 함유하는 경구용 피임약을 병용 투여하였을 때, 에티닐에스트라디올과 레보노르게스트렐의 AUC 값이 각각 약 24% 및 32% 증가하였으나, 해당 수치는 피임약의 약동학 및 약력학적 특성상 임상적으로 유의한 차이에 해당하지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 가임 여성/여성에서의 피임
이 약은 효과적인 피임법을 사용하지 않는 가임 여성에 투여하지 않는다(1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 참고). 따라서, 가임 여성의 경우 치료 시작 전에, 임신 검사 결과가 음성임을 확인하고 투여해야 하며, 태아에 대한 중대한 위해성에 대한 정보를 제공해야 한다. 치료 중단 후 이 약이 체내에서 완전히 제거되는 데 시간이 걸리므로, 태아에 대한 잠재적 위해성이 지속될 수 있다. 가임 여성은 이 약 치료 기간 동안 및 치료 중단 후 최소 2주 동안 반드시 효과적인 피임법을 사용해야 한다(4. 일반적 주의 항 참고).
2) 임부
이 약의 임부 사용에 대한 데이터는 제한적이다. 동물을 대상으로 한 시험에서는 생식 독성이 확인되었다 (9. 전문가를 위한 정보의 4) 독성시험 자료항 참고). 다른 스핑고신-1-인산 수용체 조절제에 대한 임상 경험에 따르면, 임신 중 투여 시 주요 선천성 기형 발생 위험이 일반 인구 집단보다 2배 높은 것으로 나타났다. 사람에서의 투여 경험에 근거하면, 이 약을 임신 1분기 동안 투여할 경우 선천성 기형을 유발할 가능성이 있고, 비정상적인 임신 결과의 위험 증가가 예상된다. 따라서 이 약은 임신 중 금기이다(1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 참고). 이 약은 임신 계획 최소 2주 전에 중단해야 한다(4. 일반적 주의 항 참고). 치료 중에 여성이 임신하게 된 경우, 이 약을 즉시 중단해야 한다. 치료와 관련된 태아에게 유해한 영향을 미칠 위험에 대한 의학적 조언을 제공하고 추적 관찰 검사를 실시해야 한다.
3) 수유부
이 약이 사람의 모유로 이행되는 지는 알려져 있지 않다. 수유 중인 랫드를 대상으로 한 시험에서 이 약이 유즙으로 배설되는 것으로 나타났으므로(9. 전문가를 위한 정보의 4) 독성시험 자료 항 참고) 신생아/유아에 대한 위험을 배제할 수 없다. 이 약을 모유 수유 중에 사용해서는 안된다.
4) 수태능
사람의 수태능에 대한 이 약의 영향을 평가하지 않았다. 동물 시험에서, 수태능에 대한 유해효과(adverse effect)는 관찰되지 않았다(9. 전문가를 위한 정보의 4) 독성시험 자료 항 참고).

7. 과량투여시의 처치
이 약을 과량투여한 환자는 서맥의 징후와 증상을 모니터링해야 하며, 야간에도 모니터링이 필요할 수 있다. 심박수, 혈압, 및 심전도(ECG) 측정을 정기적으로 실시해야 한다. 이 약에 대한 특정 해독제는 없다. 이 약에 의해 유발된 심박수 감소는 아트로핀 주사로 회복될 수 있다.

8. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의해야 한다.

9. 전문가를 위한 정보
1) 약리학적 작용
(1) 작용기전
이 약은 스핑고신-1-인산(S1P) 수용체 조절제로서, 스핑고신 1-인산 수용체 아형 1, 4, 5에 결합한다.
이 약은 S1P1에서 G-단백질 및 β-아레스틴을 모두 활성화 하는 작용제(agonist) 역할을 한다. 이 약은 S1P3에 대한 활성이 거의 없고 S1P2에는 활성이 없다.
이 약은 림프 기관에서 림프구가 유출되는 능력을 부분적이며 가역적으로 차단하여 말초 혈액 내 림프구 수를 감소시킴으로써 조직 내 활성화된 림프구 수를 낮춘다.
이 약이 궤양성 대장염에서 치료 효과를 나타내는 기전은 알려져 있지 않지만, 염증 부위로의 림프구 이동이 감소되는 것과 관련있을 것으로 보인다.
말초 순환에서 유도된 림프구 감소는 백혈구 하위 집단에 차등적인 영향을 미치며, 궤양성 대장염 병리를 유발하는데 관여하는 획득면역(adaptive immune response) 관련 세포가 더 크게 감소된다.
이 약은 면역감시를 담당하는 선천적인 면역반응에 관여하는 세포에 최소한의 영향을 미친다.
(2) 약력학적 효과
① 심박수 및 심장 리듬
이 약은 치료 시작 시 일시적인 심박수 및 방실 전도 감소를 유발할 수 있다(3. 이상반응 및 4. 일반적 주의 항 참고). ELEVATE UC 52 및 ELEVATE UC 12의 궤양성 대장염(UC) 환자에서, 1일차에, 시험대상자 중 33%가 서맥(첫 4시간 이내에 심박수 최저치가 60 bpm 미만)을, 또는 2.5%가 유의한 서맥(심박수 최저치가 50 bpm 미만)을 나타냈다.
첫 번째 투여 후 심박수가 40 bpm 미만인 환자는 없었다. 평균 심박수가 가장 크게 감소한 것은 투여 후 2시간 또는 3시간 시점에 관찰되었다. 1일 차에, 이 약 투여 전부터 투여 후 4시간 후까지의 평균(SD) PR 간격 변화는 5.5 msec(18.84)였다. 심전도(ECG)에서 PR 간격 연장이 200 msec을 초과한 경우는 시험대상자의 5.1%, 그 이상의 연장(230 msec 초과)은 시험대상자의 1.8%였다.

② 혈중 림프구 수 및 호중구 수 감소
대조 임상시험에서, 작용 기전과 일관되게 평균 림프구 수치가 2주차에 베이스라인 대비 약 50%로 감소했으며(대략적인 평균 혈중 림프구 수치 0.9 x 10^9/L), 이 약을 1일 1회 투여하는 동안 감소된 림프구 수치가 유지되었다. 이 약을 투여한 대조 임상시험에서 호중구 수치 감소가 관찰되었으며, 평균 호중구 수치는 이 약 치료 기간 동안 전반적으로 정상 범위 이내였다. 감소된 호중구 수는 이 약을 투여하는 동안 유지되었고 치료 중단 시 가역적으로 회복되었다.
말초 혈액 내 B 세포[CD19+] 및 T 세포[CD3+], T-조력 세포[CD3+CD4+], 및 T-세포독성 세포[CD3+CD8+] 하위군이 모두 감소한 반면, 자연살해세포와 단핵구는 감소하지 않았다. T-조력 세포가 T-세포독성 세포보다 이 약의 영향에 더 민감했다.
집단 약동학/약력학 모델에 근거할 때, 치료 중단 후 1-2주 이내에 90%의 환자에서 말초 혈액 절대 림프구 수치가 정상 범위로 회복될 것으로 예상한다.

2) 약동학적 정보
이 약을 단회 경구 투여한 후, C_{max}와 AUC는 연구된 용량 범위(0.1 mg ~ 5 mg)에서 대략적으로 용량에 비례하여 증가했다. 다회 투여 후, 평균 C_{max}와 AUC는 0.7 mg ~ 2 mg 용량에서 용량 비례율보다 약간 더 많이 증가했다. 1일 1회 2mg 투여 시, 7일 이내에 정상 상태 혈장 농도에 도달하고, 평균 C_{max}는 113 ng/mL, AUC_{tau}는 2163 h*ng/mL이다. 이 약의 정상 상태 축적비는 약 2-3배 범위로 예상된다. 이 약의 약동학은 건강한 시험대상자와 궤양성 대장염 환자에서 유사하다.
(1) 흡수
이 약의 속방형 경구 제형을 경구 투여한 후 최대 혈장 농도(C_{max}) 도달 시간(T_{max})은 약 4시간 (2-8시간 범위)이다.
이 약의 높은 투과성 및 이 약으로서 대변으로 배설되는 양이 상대적으로 적은 점(미변화체는 방사성 동위원소로 표지된 용량의 11.2%)을 고려할 때, 이 약은 광범위한 흡수를 나타낸다.
① 음식의 영향
음식 섭취는 흡수를 약간 지연시킬 수 있으나(T_{max} 중앙값이 2시간 증가함), 이 약의 노출 관련 변수값(C_{max} 및 AUC)에 영향을 미치지 않는다. 따라서, 이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다.
(2) 분포
이 약은 평균 경구 분포 용적(Vz/F)은 66 L로 체내 조직에 분포한다. 이 약은 주로 알부민과 같은 인간 혈장 단백질(97.9%)에 강하게 결합하며, 혈액대혈장 비가 0.7로, 전혈 중 혈장 분획에 주로 분포한다.
(3) 생체 내 변환
이 약은 CYP2C8 (38%), CYP2C9 (37%), 및 CYP3A4 (22%)를 통해 광범위하게 대사되고 CYP2C19와 CYP2J2를 통해 미미하게 대사된다.
혈장 내 주요 순환 성분은 미변화체이며 주요 대사체는 M3와 M6이다. 모약물이 S1P 수용체 활성에 주로 기여한다(> 90%).
이 약은 산화, 탈수소화, UGT(uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase) 및 황산기전이효소(sulfotransferase)에 의한 포합을 통해 광범위하게 대사된다.
이 약은 P-gp, BCRP, OATP1B1/3, OAT1/3, 또는 OCT1/2 수송체의 기질이 아니다. 이들 수송체에 대한 저해제는 이 약의 약동학에 영향을 미칠 가능성은 거의 없다.
(4) 소실
경구 투여 후, 겉보기 정상 상태 경구 청소율(CL/F)은 약 1 L/h였다. 이 약의 평균 혈장 유효 소실 반감기(t1/2)는 약 30시간이다.
① 배설
이 약은 주로 간으로 배설되고, 총 방사성 표지 용량의 82%가 대변에서, 4.89%가 소변에서 회수된다. 미변화체는 대변에서만 검출되었고, 소변에서는 검출되지 않았다.
(5) 다른 의약품에 대한 이 약의 영향
시험관 내 시험 결과, 이 약을 권장용량인 1일 1회 2mg 투여 시 cytochrome P450(CYP), 막 수송체에 대해 임상적으로 관련 있는 잠재적인 상호작용을 나타낼 가능성이 거의 없는 것으로 나타났다.
(6) 특수 환자집단에서의 약동학
① 신장애
중증 신장애가 있는 시험대상자와 정상 신 기능을 가진 시험대상자 간에 C_{max}와 AUC가 유사하게 나타났으므로, 신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 신장애 코호트에는 eGFR이 29 mL/min 이하인 시험대상자 2명(혈액 투석을 받고 있지 않음)과 이 약을 투여받기 전에 혈액투석을 받은 말기 신장질환 (ESRD) 시험대상자 6명이 포함되었다. 이 약 투여 후 수행된 혈액투석의 영향은 평가되지 않았다.
② 간장애
이 약은 중증 간장애 환자에게 투여하지 않는다. 경증 또는 중등증 간장애 환자에서 용량 조절이 필요하지 않다. 이 약 2 mg 단회 투여 용량에 대하여 정상 간기능을 가진 시험대상자에 비해 경증, 중등증, 및 중증 간장애가 있는 시험대상자에서 AUC는 각각 13%, 29%, 및 57% 더 높았다.
③ 고령자
집단 약동학 분석 결과, 65세 이상 환자(65세 이상 환자 n=40 (3.7%))에서 연령은 이 약의 약동학에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 젊은 환자와 비교했을 때 고령 환자에서 약동학 면에서 유의미한 차이는 없다.
④ 체중
체중이 40kg 이상인 환자에서 이 약 2mg의 전신 노출은 체중에 의해 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 체중이 40kg 미만인 환자에서는 노출이 약 1.5배 증가할 것으로 예상된다.
⑤ 성별, 인종 및 민족
집단 약동학 분석 결과, 성별, 인종 또는 민족이 이 약의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.
⑥ 소아
집단 약동학 분석 결과, 성인 및 16세 이상 18세 미만의 청소년 궤양성 대장염 환자에서 이 약 노출은 유사한 것으로 예상된다.
16세 미만의 소아 또는 청소년 환자에게 이 약을 투여한 자료는 없다.

3) 임상시험자료
이 약의 유효성은 16~80세의 중등증에서 중증의 활동성 궤양성 대장염 환자를 대상으로 한 2건의 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상 시험 (ELEVATE UC 52 및 ELEVATE UC 12)을 통해 평가하였다.
두 임상시험 모두에는 경구용 아미노살리실레이트, 코르티코스테로이드, 티오퓨린, 야누스 키나제(JAK) 억제제 또는 생물학적 제제(예: TNF 차단제, 항-인테그린, 항-IL12/23) 중 하나 이상의 치료 옵션에 적절히 반응하지 않거나, 반응이 사라지거나 또는 내약성이 없는 환자를 포함하였다. 등록된 환자는 내시경 및 조직병리학적 검사로 궤양성 대장염을 확인하였으며, 병변 범위가 항문연(anal verge)에서 10cm 이상인 경우 포함되었다. 또한, 단독 직장염 환자들도 다른 모든 선정 기준을 충족하는 경우 임상시험에 포함하였다.
등록된 환자의 경우 개정 질병 활성도 점수(mMS, Modified Mayo Score)는 4~9점이고, 내시경 검사 점수(ES)는 ≥ 2점이며 직장 출혈(RB) 하위 점수가 ≥ 1점이었다. 일차 평가는 mMS가 5~9점인 모집단을 기반으로 했다. 두 임상시험에 등록된 환자의 평균 연령은 40세였으며, 18세 미만의 환자는 3명(0.4%), 65세 이상의 환자는 45명(6%), 57%는 남성, 82%는 백인, 13%는 아시아인이었다.
이 임상시험에 참여한 환자들은 다음과 같은 궤양성 대장염 병용 요법을 받았다.: 일정한 용량의 경구용 아미노살리실레이트 및/또는 경구용 코르티코스테로이드(프레드니손 20mg 이하, 부데소니드 9mg 이하 또는 이에 상응하는 스테로이드). 면역조절제, 생물학적 제제, 직장용 5-ASA 또는 직장용 코르티코스테로이드와의 병용 투여는 허용되지 않았다.
(1) ELEVATE UC 52
ELEVATE UC 52는 총 433명의 환자를 2:1 비율로 무작위로 배정하여, 이 약 2mg 또는 위약을 1일 1회 경구 투여하는 "투여 유지(treat-through)" 임상시험 이었다. 환자들은 임상시험 기간 동안 배정된 치료를 계속 받았다.
베이스라인에서, 등록된 환자의 mMS 중앙값은 7점이었고, 등록된 환자의 8%가 단독 직장염을 나타냈다. 환자 중 총 30%가 이전에 생물학적제제/JAK 억제제에 노출된 적이 있었다; 환자 중 총 14%가 1개를 초과하여 생물학적제제/JAK 억제제에 노출되었고, 11%의 환자는 이전에 항-인테그린 제제에 노출된 적이 있었다. 베이스라인에서, 환자의 77%는 경구용 아미노살리실레이트를 투여 받고 있었고, 환자의 31%는 경구용 코르티코스테로이드를 투여 받고 있었다.
공동 일차 평가변수는 12주차와 52주차에 임상적 관해를 달성한 환자의 비율이었고, 임상적 관해는 대변 빈도(SF) 하위 점수 0점 (또는 베이스라인 대비 1점 이상이 감소하여 1점으로 된 경우), RB 하위 점수 0점, 및 ES ≤ 1점(취약성(friability) 제외)로 정의했다. 이차 평가변수는 내시경적 개선, 증상적 관해, 점막 치유, 임상 반응, 코르티코스테로이드 사용 없는 임상적 관해, 임상적 관해 유지를 달성한 환자의 비율이었다. 일차 분석은 mMS 5~9점으로 정의되는 중등증~중증 활동성 질환 환자를 대상으로 12주차와 52주차에 실시되었다 (표 2 참조).
무작위 배정된 433명의 환자 중, 이 약 투여군과 위약군에서 각각 91.7% 및 86.1%의 환자가 12주차를 완료했다. 12주차에 베이스라인 대비 개선이 없거나 질병 악화 기준에 해당하는 환자는 시험자의 재량에 따라 시험을 중단하고 공개 라벨 연장 임상시험으로 진행했다. 이 투여 유지(treat-through) 임상시험에서는 이 약 투여군과 위약군에서 각각 55.7%와 31.9%가 52주차 치료를 완료했다.
위약 대비 이 약을 투여받은 환자에서 12주차 및 52주차에 임상적 관해, 내시경적 개선, 증상적 관해 및 점막 치유를 달성한 비율이 유의하게 높았으며, 52주차에는 코르티코스테로이드 사용 없는 임상적 관해 및 임상적 관해 유지 달성 비율이 유의하게 더 높았다(표 2 참조).

표 2: ELEVATE UC 52 에서 12주차 및 52주차에 유효성 평가변수를 만족한 환자의 비율

	이 약 2 mg (n=274)		위약 (n=135)		치료 차이 (95% CI)[a]
	n	%	n	%	%
12주차 평가변수					
임상적 관해[b]	74	27%	10	7%	20% (13%, 27%)[l]
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 없음	60/194	31%	9/93	10%	
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 있음	14/80	18%	1/42	2%	
내시경적 개선[c]	96	35%	19	14%	21% (13%, 29%)[l]
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 없음	76/194	39%	17/93	18%	
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 있음	20/80	25%	2/42	5%	
증상적 관해[d]	126	46%	29	22%	25% (15%, 34%)[l]
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 없음	101/194	52%	22/93	24%	
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 있음	25/80	31%	7/42	17%	
점막 치유[e]	58	21%	6	4%	17% (11%, 23%)[l]
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 없음	47/194	24%	6/93	7%	
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 있음	11/80	14%	0/42	0%	
임상반응[f]	171	62%	46	34%	28% (19%, 38%)[l]
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 없음	132/194	68%	35/93	38%	
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 있음	39/80	49%	11/42	26%	
52 주차 평가변수					
임상적 관해[b]	88	32%	9	7%	25% (18%, 32%)[l]
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 없음	71/194	37%	7/93	8%	
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 있음	17/80	21%	2/42	5%	
내시경적 개선[c]	102	37%	14	10%	27% (19%, 34%)[l]
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 없음	78/194	40%	12/93	13%	
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 있음	24/80	30%	2/42	5%	
증상적 관해[d]	119	43%	25	19%	25% (16%, 34%)[l]
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 없음	97/194	50%	19/93	20%	
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 있음	22/80	28%	6/42	14%	
점막 치유[e]	73	27%	11	8%	18% (11%, 25%)[l]
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 없음	55/194	28%	10/93	11%	
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 있음	18/80	23%	1/42	2%	
임상반응[f]	132	48%	31	23%	25% (16%, 34%)[l]
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 없음	103/194	53%	25/93	27%	
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 있음	29/80	36%	6/42	14%	
임상적 관해 유지[g]	49	18%	3	2%	16% (11%, 21%) [l]
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 없음	41/194	21%	2/93	2%	
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 있음	8/80	10%	1/42	2%	
코르티코스테로이드 사용 없는 임상적 관해[h]	88	32%	9	7%	25% (18%, 32%)[l]
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 없음	71/194	37%	7/93	8%	
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 있음	17/80	21%	2/42	5%	
베이스라인에서 코르티코스테로이드로 투여받은 환자중 코르티코스테로이드 사용 없는 임상적 관해[i]	27/87	31%	3/40	8%	23% (10%, 36%)[l]
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 없음	22/59	37%	2/26	8%	
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 있음	5/28	18%	1/14	7%	
코르티코스테로이드 사용 없는 증상적 관해[j]	119	43%	25	19%	25% (16%, 34%)[l]
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 없음	97/194	50%	19/93	20%	
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 있음	22/80	28%	6/42	14%	
코르티코스테로이드 사용 없는 내시경적 개선[k]	101	37%	14	10%	26% (19%, 34%)[l]
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 없음	78/194	40%	12/93	13%	
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 있음	23/80	29%	2/42	5%	

[a] 치료 차이 (이전 생물학적제제/JAK 억제제 노출, 베이스라인에서의 코르티코스테로이드 사용 및 베이스라인 mMS 군의 계층화 요인에 대해 조정됨)
[b] 임상적 관해는 SF 하위 점수 0점 (또는 베이스라인 대비 1점 이상 감소한 1점), RB 하위점수 0점, ES ≤ 1점 (취약성(friability) 제외)으로 정의
[c] 내시경적 개선은 ES ≤ 1점 (취약성(friability) 제외)으로 정의
[d] 증상적 관해는 SF 하위 점수 0점 (베이스라인 대비 1점 이상 감소한 1점) 및 RB 하위 점수 0점으로 정의
[e] 점막 치유는 조직학적 관해 (상피선와 또는 고유판에 호중구 없음, 호산구 증가 없음, 선와 파괴 없음, 미란, 궤양 또는 육아조직 없음을 나타내는 Geboes 지수 점수 < 2.0)와 함께, ES ≤ 1점(취약성(friability) 제외)으로 정의
[f] 임상 반응은 mMS가 베이스라인 대비 2점 이상 및 30% 이상 감소, 그리고 RB 하위점수가 베이스라인 대비 1점 이상 감소 또는 절대 RB 하위점수 1점 이하인 경우로 정의
[g] 임상적 관해유지는 12주차와 52주차 모두에서 임상적 관해가 있었던 경우로 정의
[h] 코르티코스테로이드 사용 없는 임상적 관해는 52주차 직전 최소 12주 동안 코르티코스테로이드를 투여하지 않은 상태에서, 52주차에 임상적 관해를 나타낸 것으로 정의
[i] 베이스라인에서 코르티코스테로이드로 투여받은 환자중 코르티코스테로이드 사용 없는 임상적 관해는 베이스라인에서 코르티코스테로이드 치료를 받은 환자 중 52주차 직전 최소 12주 동안 코르티코스테로이드를 투여받지 않은 상태에서, 52주차에 임상적 관해를 나타낸 것으로 정의
[j] 코르티코스테로이드 사용 없는 증상적 관해는 52주차 직전 최소 12주 동안 SF 하위 점수 0점 (또는 베이스라인 대비 1점 이상 감소한 1점) 및 RB 하위 점수 0점으로 정의
[k] 코르티코스테로이드 사용 없는 내시경적 개선은 52주차 직전 최소 12주 동안 ES ≤ 1점(취약성(friability) 제외)으로 정의
[l] p < 0.001인 경우

(2) ELEVATE UC 12
ELEVATE UC 12 임상시험에서는 총 354명의 환자를 2:1 비율로 무작위 배정하여, 이 약 2mg 또는 위약을 1일 1회 경구 투여하였다.
베이스라인에서, 등록된 환자의 mMS 중앙값은 7점이었고, 환자의 5.6%는 mMS 4점, 67%는 mMS 5~7점(중등도 활성 질환), 27.4%는 mMS > 7점(중증 활성 질환) 이었다. 등록된 환자의 8%는 단독 직장염 이었다. 총 33%의 환자는 이전에 생물학적제제/JAK 억제제에 노출된 적이 있었다: 총 18%의 환자가 1개를 초과하여 생물학적 제제/JAK 억제제에 노출되었으며, 12%의 환자는 이전에 항-인테그린에 노출된 적이 있었다. 베이스라인에서, 환자의 83%는 경구용 아미노살리실레이트를 투여 받고 있었고, 환자의 28%는 경구용 코르티코스테로이드를 투여 받고 있었다.
무작위 배정된 354명의 환자 중, 이 약 투여군과 위약군에서는 각각 89.5%와 88.8%의 환자가 12주차를 완료했다.
일차 평가변수는 12주차에 임상적 관해를 달성한 환자의 비율이었다. 이차 평가변수는 12주차에 내시경적 개선, 증상적 관해, 점막 치유 및 임상 반응을 달성한 환자의 비율이었다. 일차 분석은 mMS 5~9점으로 정의되는 중등증에서 중증의 활동성 질환이 있는 환자에서 12주차에 수행되었다(표 3 참조).
위약 대비 이 약을 투여받은 환자에서 12주차에 임상적 관해, 내시경적 개선, 증상적 관해 및 점막 치유를 달성한 비율이 유의하게 더 높았다(표 3 참조).

표 3: ELEVATE UC 12 에서 12주차에 유효성 평가변수를 만족한 환자의 비율

	이 약 2 mg (n=222)		위약 (n=112)		치료 차이 (95% CI)[a]
	n	%	n	%	%
임상적 관해[b]	55	25%	17	15%	10% (1%, 18%)[g]
이전 생물학적 제제/ JAK억제제 실패 경험 없음	41/148	28%	12/74	16%	
이전 생물학적 제제/ JAK억제제 실패 경험 있음	14/74	19%	5/38	13%	
내시경적 개선[c]	68	31%	21	19%	12% (3%, 21%)[g]
이전 생물학적 제제/ JAK억제제 실패 경험 없음	51/148	35%	14/74	19%	
이전 생물학적 제제/ JAK억제제 실패 경험 있음	17/74	23%	7/38	18%	
증상적 관해[d]	104	47%	33	30%	17% (7%, 28%)[g]
이전 생물학적 제제/ JAK억제제 실패 경험 없음	73/148	49%	23/74	31%	
이전 생물학적 제제/ JAK억제제 실패 경험 있음	31/74	42%	10/38	26%	
점막 치유[e]	36	16%	10	9%	7% (1%, 14%)[g]
이전 생물학적 제제/ JAK억제제 실패 경험 없음	28/148	19%	8/74	11%	
이전 생물학적 제제/ JAK억제제 실패 경험 있음	8/74	11%	2/38	5%	
임상 반응[f]	138	62%	46	41%	21% (10%, 32%)[h]
이전 생물학적 제제/ JAK억제제 실패 경험 없음	97/148	66%	32/74	43%	
이전 생물학적 제제/ JAK억제제 실패 경험 있음	41/74	55%	14/38	37%	

[a] 치료 차이(이전 생물학적제제/JAK 억제제 노출, 베이스라인에서의 코르티코스테로이드 사용 및 베이스라인 mMS 군의 계층화 요인에 대해 조정됨)
[b] 임상적 관해는 SF 하위 점수 0점(또는 베이스라인 대비 1점 이상 감소한 1점), RB하위 점수 0점, ES ≤ 1점 (취약성(friability) 제외)으로 정의
[c] 내시경적 개선은 ES ≤ 1점(취약성(friability) 제외)으로 정의
[d] 증상적 관해는 SF 하위 점수 0점(베이스라인 대비 1점 이상 감소한 1점) 및 RB 하위 점수 0점으로 정의
[e] 점막 치유는 조직학적 관해(상피선와 또는 고유판에 호중구 없음, 호산구 증가 없음, 선와 파괴 없음, 미란, 궤양 또는 육아조직 없음을 나타내는 Geboes 지수 점수 < 2.0)와 함께, ES ≤ 1점 (취약성(friability) 제외)으로 정의
[f] 임상 반응은 mMS가 베이스라인 대비 2점 이상 및 30% 이상 감소, 그리고 RB 하위점수가 베이스라인 대비 1점 이상 감소 또는 절대 RB 하위점수 1점 이하인 경우로 정의
[g] p < 0.05인 경우
[h] p < 0.001인 경우

4) 독성시험 자료
비임상 시험 결과, 다음 사항을 제외하고, 사람에서 에트라시모드에 대한 특별한 위해성은 밝혀지지 않았다. 개를 대상으로 한 3개월 및 9개월 반복 투여 독성 시험에서 AUC 기준 최대 권장 인체 용량(MRHD, Maximum Recommended Human Dose) 노출의 24배 이상 노출시 좌심실 동맥의 변화(중막 비대/증식)가 관찰되었다. 이러한 결과와 사람에 대한 관련성은 불확실하다. 또한, 가장 많은 인체 대사체(M3 및 M6)에 대한 노출은 랫드에서만 조사되었다. 사람에 대한 관련성은 확실하지 않다.
(1) 발암성
에트라시모드의 경구 발암성 시험은 마우스와 랫드를 대상으로 수행되었다. 마우스에게 에트라시모드를 2, 6, 또는 20 mg/kg/일의 용량으로 최대 104주 동안 투여한 결과, 수컷과 암컷 모두에서 6 및 20 mg/kg/일 용량에서 혈관육종(hemangiosarcoma) 및 혈관종(hemangioma)의 발생이 증가하였다. 이는 AUC 비교 기준으로 인체에서 최대권장용량인 2 mg에서의 노출 대비 각각 약 42배 및 121배의 노출 수준에 해당한다. 반면, 랫드에게 에트라시모드를 2, 6, 또는 20 mg/kg/일의 용량으로 최대 91주 동안 경구 투여한 경우에는 종양 발생이 증가하지 않았다(수컷 및 암컷의 노출은 각각 최대권장 인체 용량에서의 노출 대비 약 80배 및 179배 수준).
(2) 생식 · 발생독성
에트라시모드는 최고 시험 용량에서 랫드의 수컷 및 암컷 수태능에 영향을 미치지 않았다. 이 용량은 인체에서 최대 권장 용량에서 인체 노출 기준과 비교 시 수컷의 경우 약 467배, 암컷의 경우 약 21배 수준이다.
임신한 랫드와 토끼에 기관 형성기 동안 에트라시모드를 매일 투여한 결과, 모체에 대한 독성은 없었으나, 착상-후 소실이 유발되어 이에 따라 생존 태자 수가 감소하고, 태자의 외형, 내장, 및/또는 골격 기형 및 변형이 나타났다. 랫드를 대상으로 시험한 최저 용량에서 기형이 관찰되였는데, 이때 모체 혈장 AUC는 사람에서 최대 권장 인체 용량 투여와 비교 시 노출량의 약 5배에 해당했다. 토끼에서 최대 무독성용량(NOAEL, No Observed Adverse Effect Level)(2 mg/kg/일)에서의 노출은 최대 권장 인체 용량인 2 mg/일에서의 인체 노출의 약 0.8배였다.
랫드의 임신 및 수유 기간 동안 에트라시모드를 매일 경구 투여한 결과, F1 새끼의 평균 새끼 체중 감소, 새끼 생존율 감소, 그리고 수태능 및 생식 능력 감소(착상 감소 및 착상 전 소실 증가)가 관찰되었다. 시험된 최저 용량에서의 모체 혈장 노출(AUC)은 최대 권장 인체 용량에서의 인체 노출과 동등했다(1.1배). 에트라시모드는 F1 새끼의 혈장에서 검출되었으며, 이는 수유중인 모체의 모유를 통해 노출되었음을 의미한다.

[저장방법] 기밀용기, 실온보관(1~30°C)

[포장단위] 30정/병

[사용기한] 외부포장자재 참고

[제조원]
전공정위탁제조(제조의뢰자) Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brussels, 벨기에

전공정위탁제조(제조자) Penn Pharmaceutical Services Limited
Units 23-24, Tafarnaubach Industrial Estate, Tafarnaubach, Tredegar, NP22 3AA, 영국
(완제 의약품 제조, 1차 포장 및 2차 포장)

일부공정위탁제조(제조자) Penn Pharmaceutical Services Limited
Units 23-24, Tafarnaubach Industrial Estate, Tafarnaubach, Tredegar, NP22 3AA, 영국
(완제 의약품 제조, 1차 포장)

일부공정위탁제조(제조자) APEX PHARMA MARKETING PTE. LTD.
4 Loyang Way 1 #03-03 SINGAPORE 508708, 싱가포르 (2차 포장)

원산지:영국

[수입자] 에베레스트메디신코리아 (유)
서울특별시 서초구 서초대로 396 16층 1609호, 1610호

[기타]
- 구입 시 사용기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변질, 변패, 오염되거나 손상된 제품은 약국 개설자 및 의약품 판매업자에 한하여 교환하여 드립니다.
- 소비자피해보상규정에 따라 소비자 피해보상을 받을 수 있습니다.
- 의약품부작용 피해구제 신청: 한국의약품안전관리원 (Tel: 1644-6223, 14-3330)
- 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템 (http://nedrug.mfds.go.kr) 또는 당사 홈페이지 (www.everestmedicines.co.kr)에서 최신 제품정보를 확인하실 수 있습니다.
- 수입자 연락처: 070-7700-7870

약은 어린이의 손이 닿지 않도록 보관하십시오.
유효기한 또는 사용기한이 지난 의약품은 사용하지 마십시오.

최종 개정 연월일: 2026년 5월 20일