

린버크™ 서방정 30 밀리그램(유파다시티닙반수화물)

RINVOQ™ 30mg Extended-release tablets (Upadacitinib Hemihydrate)

[성상]

한 면에 "a30"이 새겨진 빨간색의 양면이 볼록한 장방형 서방성 필름코팅정

[원료약품 및 분량]

1 정(494.5 밀리그램) 중

유효성분(주성분): 유파다시티닙반수화물(별규) 30.7 밀리그램

(유파다시티닙으로서 30 밀리그램)

기타 첨가제: 만니톨, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 II 빨강 (85F150093), 타르타르산, 콜로이드성이산화규소, 히프로멜로오스 2208

[효능효과]

다음의 환자에서는 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용하여야 한다.

- 다 음 -

- 가. 만 65 세 이상 환자
- 나. 심혈관계 고위험군 환자
- 다. 악성 종양 위험이 있는 환자

1. 아토피 피부염

전신 요법 대상인 성인의 중등증에서 중증 아토피 피부염의 치료

2. 궤양성 대장염

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

3. 크론병

보편적인 치료제(코르티코스테로이드, 면역억제제 등의 치료) 또는 생물학적 제제에 적절히 반응하지 않거나, 반응이 소실되거나 또는 내약성이 없는 성인의 중등증에서 중증의 활동성 크론병의 치료

[용법용량]

1. 권장 용량

1) 아토피 피부염

성인

이 약의 권장 용량은 15 mg 을 1 일 1 회 투여하는 것이다. 개별 환자의 증상을 토대로 30 mg 을 1 일 1 회 투여할 수 있다.

- 질병 부담이 높은 환자에서는 30 mg 1 일 1 회가 적절할 수 있다.
- 반응을 유지하기 위한 최소 유효용량을 사용한다.

만 65 세 이상의 환자에서의 권장 용량은 15 mg 을 1 일 1 회 투여하는 것이다.

병용 국소 요법

이 약은 국소 코르티코스테로이드와 관계없이 사용할 수 있다. 얼굴, 목, 간찰진(intertriginous) 부위 및 생식기 부위 등 민감한 부위에는 국소 칼시뉴린 억제제를 사용할 수 있다.

2) 궤양성 대장염

유도요법

이 약 유도요법의 권장 용량은 8 주간 45mg 을 1 일 1 회 투여하는 것이다. 8 주간의 치료 후에도 적절한 치료효과가 나타나지 않는 환자의 경우 추가로 8 주간 이 약 45mg 을 1 일 1 회 계속 투여할 수 있다. (총 16 주)

유지요법

이 약의 유지요법의 권장 용량은 환자의 증상을 토대로 15mg 혹은 30mg 을 1 일 1 회 투여하는 것이다. 질병 부담이 큰 환자 등 일부 환자에게는 1 일 1 회 30mg 이 적절할 수 있다. 30mg 으로 적절한 치료 반응에 도달하지 않은 경우 이 약 투여를 중단한다. 반응을 유지하기 위한 최소 유효용량을 사용한다. 만 65 세 이상의 환자에서의 권장 용량은 15mg 을 1 일 1 회 투여하는 것이다.

3) 크론병

유도요법

이 약 유도요법의 권장 용량은 12 주간 45mg 을 1 일 1 회 투여하는 것이다. 첫 12 주 간의 유도요법 후에도 충분한 치료적 유익성을 달성하지 못한 환자의 경우 12 주간 30mg 1 일 1 회의 추가적인 연장치료가 고려될 수 있다. 이러한 환자들은 24 주간의 치료 후에도 치료효과가 없는 경우 이 약을 중단한다.

유지요법

- 이 약의 유지요법의 권장 용량은 개별 환자의 증상을 토대로 15mg 혹은 30mg 을 1 일 1 회 투여하는 것이다.
- VTE, MACE 및 악성종양의 위험이 높지 않고 질병부담이 높은 환자 또는 15mg 1 일 1 회에서 적절한 치료 효과를 나타내지 않은 질병부담이 높은 환자에서 30mg 1 일 1 회 투여가 적절할 수 있다.

반응을 유지하기 위한 최소 유효용량을 사용한다.

만 65 세 이상 환자의 경우, 유지요법의 권장 용량은 15 mg 을 1 일 1 회 투여이다.

이 약의 유도요법 또는 유지요법에 반응을 보이는 환자는 표준치료에 따라 코르티코스테로이드를 감량 및/또는 중단할 수 있다.

2. 투여

이 약의 정제는 식사와 관계없이 경구로 투여해야 한다.

이 약의 정제는 통째로 삼켜야 한다. 이 약을 분할하거나, 부수거나, 씹어서는 안 된다.

3. 복용 시작

절대 림프구 수(Absolute Lymphocyte Count, ALC)가 500 cells/mm³ 미만이거나, 절대 중성구 수(Absolute Neutrophil Count, ANC)가 1000 cells/mm³ 미만이거나, 또는 헤모글로빈 수치가 8 g/dL 미만인 환자에 대해서는 투여를 시작하지 않는다(경고, 이상반응 항 참조).

4. 약물 복용을 놓친 경우

이 약의 복용을 잊고 다음 복용할 시간이 10 시간 이상 남았을 경우, 가능한 빨리 복용해야 한다. 이후 용량은 예정된 시간에 규칙적으로 복용한다. 이 약의 복용을 잊고 다음 복용할 시간이 10 시간 미만 남았을 경우 놓친 투약은 생략하고 다음날 평소처럼 1 회 용량을 복용한다. 놓친 약물 복용을 보충하기 위해, 두 번에 복용할 양을 한꺼번에 복용해서는 안 된다.

5. 복용 중지

환자에게 중대한 감염이 발생한 경우에는 감염이 조절될 때까지 이 약 치료를 중지해야 한다(경고 항 참조).

표 1. 실험실 수치 이상이 있는 경우 투여 중지 권장 사항

실험실 수치	조치
절대 중성구 수(ANC)	ANC 가 <1000 cells/mm ³ 인 경우에는 치료를 중지해야 하며 ANC 가 이 수치 이상으로 회복되면 치료를 재개할 수 있다.
절대 림프구 수(ALC)	ALC 가 <500 cells/mm ³ 인 경우에는 치료를 중지해야 하며 ALC 가 이 수치 이상으로 회복되면 치료를 재개할 수 있다.

헤모글로빈(Hb)	Hb 가 <8 g/dL 인 경우에는 치료를 중지해야 하며 Hb 가 이 수치 이상으로 회복되면 치료를 재개할 수 있다.
간 트랜스아미나제	약인성 간 손상이 의심되는 경우에는 치료를 일시적으로 중지해야 한다.

6 특수 집단에서의 투여

1) 소아

아토피 피부염

체중이 40kg 미만인 청소년(만 12~17 세) 및 만 12 세 미만의 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 이용가능한 자료는 없다.

궤양성 대장염, 크론병

만 18 세 미만의 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 이용가능한 자료는 없다.

2) 고령자

다섯 건의 3 상 류마티스 관절염 임상시험에서 치료받은 4,381 명의 환자 중, 총 906 명의 환자가 만 65 세 이상이었다. 두 건의 3 상 건선성 관절염 임상시험에서 치료받은 1,827 명의 환자 중, 총 274 명의 환자가 만 65 세 이상이었다. 이러한 환자들과 젊은 환자들 간 효과 면에서의 차이는 관찰되지 않았다; 그러나, 고령 환자에서 중대한 감염을 포함한 전체적인 이상반응의 발생률이 더 높았다.

3 상 아토피 피부염 임상시험에서 치료받은 2,485 명의 환자 중, 총 115 명의 환자가 만 65 세 이상이었다. 만 65 세 이상의 아토피 피부염 환자에서의 제한적인 자료를 기반으로 이 약의 15 mg 용량에 비해 30 mg 용량에서 전반적인 이상사례 비율이 높았다.

이 약 1 일 1 회 45mg 용량의 유도요법에 반응하여 유지요법 치료를 받은 궤양성 대장염 환자 576 명 중 52 명의 환자가 만 65 세 이상이었다. 만 65 세 이상 궤양성 대장염 환자의 제한된 자료에서 이 약 15mg 의 유지요법 치료에 비해 30mg 이 전반적인 이상반응 발생률이 높았다. 단, 75 세 이상의 환자에 대해서는 연구되지 않았다.

크론병 임상시험에서 이 약 45 mg 의 유도요법에 반응하여 유지요법 치료를 받은 환자 673 명 중 23 명의 환자가 만 65 세 이상이었다. 이 약 15mg 용량과 젊은 환자에 비해 이 약 30mg 을 투여한 고령자에서 전반적인 이상사례 비율이 더 높은 것으로 관찰되었다. 단, 75 세 이상의 환자에 대해서는 연구되지 않았다.

3) 신장장애

경증 또는 중등증 신장장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 말기 신질환 환자에 대한 이 약의 투여는 연구되지 않았다. 이 약은 주로 신장 이외의 경로로 배설되기 때문에, 혈액투석이 이 약의 혈장 노출에 임상적으로 유의한 영향을 미칠 것으로 예상되지는 않는다(10. 전문가 정보 중 2) 약동학적 정보 항 참조).

중증 신장장애 환자의 경우 다음과 같은 용량 조절을 권장한다:

표 2. 중증 신장장애 환자의 용량 조절 권장 사항

중증 신장장애 환자	적응증	일일 권장 용량
	아토피 피부염	15mg
	궤양성 대장염, 크론병	유도요법: 30mg
유지요법: 15mg		

4) 간장애

경증 (Child Pugh A) 또는 중등증 (Child Pugh B) 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간장애 환자(Child-Pugh C)에 대한 이 약의 투여는 권장되지 않는다(10. 전문가 정보 중 2) 약동학적 정보 항 참조).

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 중대한 감염

이 약을 투여 받은 환자에서 중대한 감염과 드물게 치명적인 감염이 보고된 바 있다. 이 약 투여 시 가장 흔하게 보고된 중대한 감염에는 폐렴과 연조직염이 포함되었다 (이상반응 항

참조). 이 약 투여 시 기회 감염 중 결핵, 다발피부절 (multidermatomal) 대상포진, 구강/식도 칸디다증 및 크립토코쿠스증이 보고되었다.

국소 감염을 포함한 중대한 활동성 감염이 있는 환자에서는 이 약 사용을 피한다. 다음과 같은 환자에서는 이 약 투여를 시작하기 전에 치료의 위험성과 유익성을 고려한다:

- 만성 또는 재발성 감염 환자.
- 결핵에 노출된 적이 있는 환자.
- 중대한 감염 또는 기회 감염의 병력이 있는 환자.
- 결핵이나 진균증이 풍토병인 지역에 거주했거나 여행한 적이 있는 환자; 또는
- 감염되기 쉬운 기저질환이 있는 환자.

이 약으로 치료하는 동안과 치료 후에도 감염의 증상 및 징후 발생에 대하여 환자를 면밀히 모니터링한다. 환자에게 중대한 감염이나 기회 감염이 발생한 경우에는 이 약을 중지한다. 이 약으로 치료하는 동안 새로운 감염이 발생한 환자는 면역저하 환자에 대해 적합한 신속하고 완전한 진단 검사를 받아야 한다; 적절한 항생제 치료를 시작해야 하며, 환자를 면밀히 모니터링해야 하고, 환자가 항생제 치료에 반응하지 않으면 이 약을 중지해야 한다. 감염이 조절되면 이 약을 재투여할 수 있다.

만 65 세 이상의 환자에서 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용하여야 한다.

2) 사망률

최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 만 50 세 이상의 류마티스 관절염 환자 대상으로 다른 JAK 억제제(토파시티닙)를 대상으로 진행된 대규모 무작위 시판 후 안전성 연구에서, TNF 차단제 대비 다른 JAK 억제제(토파시티닙)로 치료 받은 환자에서 갑작스러운 심혈관계 사망 등 모든 원인으로 인한 사망률이 더 높게 관찰되었다.

3) 악성종양

최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 만 50 세 이상의 류마티스 관절염 환자 대상으로 다른 JAK 억제제(토파시티닙)를 대상으로 진행된 대규모 무작위 시판 후 안전성 연구에서, TNF 차단제 대비 다른 JAK 억제제(토파시티닙)로 치료받은 환자에서 악성종양(비흑색종 피부암 제외)의 발생률이 높았다.

류마티스 관절염 환자에서 림프종 및 폐암의 발생률이 TNF 차단제에 비해 다른 JAK 억제제(토파시티닙) 투여 환자에서 높았다. 현재 또는 과거 흡연자의 경우 추가적인 위험성이 증가한다.

만 65 세 이상 환자, 현재 또는 과거 흡연자, 다른 악성종양 위험요인 (예: 성공적으로 치료된 비흑색종 피부암을 제외하고 악성종양이 현재 있거나 병력이 있는 경우)이 있는 환자들의 경우 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용해야 한다.

류마티스 관절염 환자에서는 림프종을 비롯한 악성종양 위험이 증가되어 있다. 면역조절 약물은 림프종을 비롯한 악성종양 위험을 증가시킬 수 있다.

이 약에 관한 임상시험에서 악성종양이 관찰되었다(이상반응 항 참조). 이 약 15mg 에 비해 이 약 30mg 에서 NMSC 로 인한 더 높은 악성종양 발생률이 관찰되었다. 성공적으로 치료된 비-흑색종 피부암(non-melanoma skin cancer, NMSC) 이외에 알려진 악성종양이 있는 환자에서 치료를 시작하기 전에, 또는 악성종양이 발생한 환자에서 이 약을 계속 투여할 것을 고려할 때는 이 약 치료의 위험성과 유익성을 고려한다.

비-흑색종 피부암(NMSC)

이 약으로 치료받은 환자에서 NMSC 가 보고된 바 있다. 피부암에 대한 위험이 높은 환자의 경우, 정기적인 피부 검사가 권장된다.

4) 주요 심혈관계 이상반응 (MACE)

최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 만 50 세 이상의 류마티스 관절염 환자 대상으로 다른 JAK 억제제(토파시티닙)를 대상으로 진행된 대규모 무작위 시판 후 안전성 연구에서, TNF 차단제 대비 다른 JAK 억제제(토파시티닙)로 치료받은 환자에서 주요 심혈관계 이상반응(심혈관계 사망, 심근경색 및 뇌졸중으로 정의됨)의 발생률이 높았다.

만 65 세 이상의 환자, 현재 또는 과거 흡연자, 다른 심혈관 위험 요인이 있는 환자는 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용하여야 한다.

5) 혈전증

이 약을 포함한 JAK 억제제를 투여 받은 환자에서 심부정맥 혈전증(Deep venous thrombosis, DVT) 및 폐 색전증(Pulmonary embolism, PE) 사례가 보고되었다.

최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 만 50 세 이상의 류마티스 관절염 환자 대상으로 다른 JAK 억제제(토파시티닙)를 대상으로 진행된 대규모 무작위 시판 후 안전성 연구에서, TNF 차단제 대비 다른 JAK 억제제(토파시티닙)로 치료받은 환자에서 폐색전증, 심부정맥 혈전증, 동맥 혈전증 등 발생률이 높았다.

이러한 위험이 있는 환자에서 이 약의 사용을 피해야 한다. 환자가 혈전증 증상이 있는 경우 이 약의 사용을 중단하고 신속하게 환자의 상태를 평가해야 한다.

6) 결핵

이 약 치료를 시작하기 전에 환자들은 결핵(tuberculosis, TB)에 대하여 스크리닝 되어야 한다. 활동성 결핵 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다. 이전에 치료받지 않은 잠복 결핵이 있는 환자에서는 이 약을 시작하기 전에 항-결핵 치료를 고려해야 한다.

개별 환자에 항-결핵 치료를 시작하는 것이 적합할지 결정을 내리는 데에 도움이 되도록 결핵 치료 전문의와 상의하는 것이 권고된다.

치료를 시작하기 전에 잠복 결핵 감염 결과가 음성이었던 환자들도 포함하여 결핵의 증상 및 징후 발생에 대하여 환자를 면밀히 모니터링 한다.

7) 바이러스 재활성화

임상시험에서 헤르페스 바이러스 재활성화(예, 대상포진) 사례를 포함한 바이러스 재활성화가 보고되었다(이상반응 항 참조). 일본에서는 이 약으로 치료하는 환자에서 대상포진 위험이 증가되는 것으로 나타났다. 환자에게 대상포진이 발생하면, 대상포진이 나올 때까지 이 약을 일시적으로 중지하는 것을 고려한다.

이 약 치료를 시작하기 전과 치료하는 동안 임상 지침에 따라 바이러스성 감염에 대한 선별검사와 바이러스 재활성화에 대한 모니터링을 실시해야 한다. C 형 간염 항체 및 C 형 간염 바이러스 RNA 양성인 환자는 임상시험에서 제외되었다. B 형 간염 표면 항원이나 B 형 간염 바이러스 DNA 양성인 환자는 임상시험에서 제외되었다. 이 약을 투여 받는 동안 B 형 간염 바이러스 DNA 가 검출되면, 간 분야 전문의와 상의해야 한다.

8) 예방 접종

이 약을 투여 받는 환자에서의 생백신 접종에 대한 반응에 관한 자료는 없다. 이 약으로 치료하는 동안 또는 치료 직전에 약독화 생백신을 접종하는 것은 권장되지 않는다. 이 약을 시작하기 전에, 환자가 최신 예방접종 지침에 따라 대상포진 예방 접종을 포함한 모든 예방

접종을 완료하는 것이 권장된다. (불활화 폐렴구균 13 가 접합백신과 이 약의 병용투여에 대한 결과는 10. 전문가 정보 항 참조)

9) 과민반응

임상시험에서 이 약을 투여받은 환자들에게서 아나필락시스와 혈관부종과 같은 중대한 과민반응이 보고되었다. 임상적으로 유의한 과민반응이 발생할 경우, 이 약을 중단하고 적절한 치료를 시행한다.

10) 위장관 천공

게실염과 위장관 천공 사례가 임상시험 및 시판 후 출처로부터 보고되었다. 이 약은 위장관 천공의 위험이 있는 환자(예, 게실병이 있는 환자, 게실염 병력이 있는 환자 또는 비스테로이드성 항염제, 코르티코스테로이드 또는 오피오이드를 투여 중인 환자)에게서 주의를 갖고 사용해야 한다. 위장관 천공을 예방하기 위하여 복부 증상 및 증후가 새로이 발병한 환자는 게실염을 일찍 식별하기 위해 신속하게 평가되어야 한다.

11) 실험실 수치

① 혈액학적 이상

임상시험에서는 1% 미만의 환자에서 절대 중성구 수(Absolute Neutrophil Count, ANC) 1×10^9 cells/L 미만, 절대 림프구 수(Absolute Lymphocyte Count, ALC) 0.5×10^9 cells/L 미만 및 헤모글로빈 8 g/dL 미만이 보고되었다. 일상적인 환자 관리 동안에 ANC 1×10^9 cells/L 미만, ALC 0.5×10^9 cells/L 미만 또는 헤모글로빈 8 g/dL 미만이 관찰된 환자에서는 치료를 시작해서는 안 되며, 치료를 일시 중단해야 한다(용법 • 용량 항 참조).

② 지질

이 약 치료는 총 콜레스테롤, 저밀도 지단백(low-density lipoprotein, LDL) 콜레스테롤, 고밀도 지단백(high-density lipoprotein, HDL) 콜레스테롤을 비롯한 지질 변수 상승과 관련이 있었다(이상반응 항 참조). LDL 콜레스테롤 상승은 스타틴 치료에 반응하여 치료-전 수치로 감소되었다. 이러한 지질 수치 상승이 심혈관계 이환률 및 사망률에 미치는 영향은 아직 밝혀지지 않았다.

치료 시작 후 12 주째 및 그 이후에 고지질혈증에 대한 국제 임상 지침에 따라 환자를 모니터링해야 한다.

③ 간효소 상승

이 약 치료는 위약군에 비해 간효소 상승 발생률이 증가한 것과 관련이 있었다.

베이스라인에서, 그리고 그 후에 일상적인 환자 관리에 따라 평가한다. 잠재적인 약인성 간손상 사례를 확인하기 위해서 간효소 상승에 대한 신속한 원인 조사가 권장된다.

일상적인 환자 관리 중 ALT 나 AST 상승이 관찰되었고 약인성 간손상이 의심되는 경우에는, 이러한 진단이 배제될 때까지 이 약을 중지해야 한다.

12) 면역억제제

생물학적 항류마티스제제(DMARDs) 또는 다른 야누스 키나제(JAK) 억제제를 병용하지 않는다. 강력한 면역억제제(예, 아자티오프린, 타크로리무스, 사이클로스포린)와의 병용은 임상시험에서 평가되지 않았으며, 추가적인 면역억제 위험을 배제할 수 없으므로 이는 권장되지 않는다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 중대한 감염(예, 패혈증) 또는 국소 감염을 포함한 활성 감염이 있는 환자
- 3) 활동성 결핵이 있는 환자
- 4) 중증 간장애 환자
- 5) 절대 중성구수(ANC) 1000 cells/mm³ 미만인 환자
- 6) 절대 림프구수(ALC) 500 cells/mm³ 미만인 환자
- 7) 헤모글로빈 수치 8g/dL 미만인 환자
- 8) 임부, 또는 임신가능성이 있는 여성, 수유부

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 감염이 의심되는 환자
- 2) 결핵 병력이 있는 환자
- 3) 면역력이 약화된 환자
- 4) 고령자
- 5) 위장관 계실환자(위장관 천공가능성이 있다.)
- 6) 중성구 수 또는 림프구 수 감소 환자, 헤모글로빈 수치감소 환자
- 7) 중등도 간장애 환자
- 8) 간질성폐렴 병력이 있는 환자
- 9) 정맥 혈전색전증의 위험이 있는 환자

4. 이상반응

1) 임상시험 경험

(1) 아토피 피부염

총 2,893 명의 아토피 피부염 환자가 임상시험에서 이 약으로 치료를 받았고, 이는 2,096 환자-년 노출을 나타냈으며, 이 중 614 명이 1 년 이상 이 약에 노출되었다. 세 건의 3 상 임상시험에서, 1,238 명의 환자가 이 약 15 mg 을 1 회 이상 투여 받았고, 이 중 246 명은 1 년 이상 노출되었으며, 1,242 명의 환자가 이 약 30 mg 을 1 회 이상 투여 받았고, 이 중 263 명은 1 년 이상 노출되었다.

네 건의 위약-대조 임상시험(2 상 임상시험 1 건, 3 상 임상시험 3 건)을 통합하여(이 약 15 mg 1 일 1 회 투여 환자 899 명, 이 약 30 mg 1 일 1 회 투여 환자 906 명과 위약 환자 902 명) 이 약 15 mg 과 30 mg 의 안전성을 치료 시작 후 최대 16 주 동안 위약과 비교하여 평가했다.

이상반응 요약표

아래에 나열된 이상반응의 빈도는 다음 기준을 이용하여 정의되었다:

매우 흔하게 ($\geq 1/10$); 흔하게 ($\geq 1/100 \sim <1/10$); 흔하지 않게 ($\geq 1/1,000 \sim <1/100$). 각 빈도 그룹 내에서, 이상반응은 중증도가 감소하는 순으로 제시되어 있다.

표 3. 약물이상반응

기관계 분류	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게
감염 및 기생충 감염	상기도 감염 ^a	단순 포진 ^b 대상 포진 모낭염 인플루엔자	폐렴 구강 칸디다증 게실염
양성, 악성, 상세 불명의 신생물(낭종과 용종을 포함)			비-흑색종 피부암 ^d
혈액 및 림프계 장애		중성구 감소증 빈혈	
대사 및 영양 장애			고콜레스테롤 혈증 고중성지방 혈증
호흡기, 흉부 및 종격 장애		기침	
각종 위장관 장애		오심 복통 ^c	

전신 장애 및 투여 부위 병태		발열 피로	
임상 검사		혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가 체중 증가	ALT 증가 AST 증가
피부 및 피하 조직 장애	여드름	두드러기	
각종 신경계 장애		두통	
<p>^a 후두염, 바이러스 후두염, 비인두염, 구인두 통증, 인두 농양, 인두염, 연쇄상 구균 인두염, 인두 편도염, 기도 감염, 바이러스 기도 감염, 비염, 비후두염, 부비동염, 편도염, 세균성 편도염, 상기도 감염, 바이러스 인두염, 바이러스 상기도 감염 포함.</p> <p>^b 생식기 헤르페스, 생식기 단순 포진, 헤르페스 피부염, 안구 헤르페스, 단순 포진, 비포진, 안구 단순 포진, 헤르페스 바이러스 감염, 구강 헤르페스 포함.</p> <p>^c 복통 및 상복부 통증 포함.</p> <p>^d 그룹화된 용어로 표시</p>			

이 약에 대한 장기간 치료의 안전성 프로파일은 16 주에서 관찰된 것과 유사했다

특정 약물이상반응

① 감염

위약-대조 임상시험에서, 16 주 동안 감염의 빈도는 이 약 15 mg 및 30 mg 투여군에서 각각 39% 및 43%였던 것에 비해, 위약군에서는 30%였다. 이 약 15 mg 및 30 mg 투여군에 대한 장기간 감염의 발생률은 각각 100 환자-년 당 123.7 건 및 139.1 건이었다.

위약-대조 임상시험에서, 16 주 동안 중대한 감염의 빈도는 이 약 15 mg 및 30 mg 투여군에서 각각 0.8% 및 0.4%였던 것에 비해, 위약군에서는 0.6%였다. 이 약 15 mg 및 30 mg 투여군에

대한 장기간 중대한 감염의 발생률은 각각 100 환자-년 당 2.4 건 및 3.4 건이었다. 가장 흔하게 보고된 중대한 감염은 폐렴이었다.

② 결핵

위약-대조 임상시험에서, 16 주 동안 어느 치료군에서도 활동성 결핵 사례는 보고되지 않았다. 이 약 15 mg 및 30 mg 투여군에 대한 전체적인 장기간 결핵의 발생률은 두 군 모두 100 환자-년 당 0.1 건이었다.

③ 기회 감염(결핵 제외)

전세계 아토피 피부염 임상시험에서 보고된 모든 기회 감염(결핵 및 대상 포진 제외)은 헤르페스 습진이었다. 위약-대조 임상시험에서, 16 주 동안 헤르페스 습진의 빈도는 이 약 15 mg 및 30 mg 투여군에서 각각 0.7% 및 0.8%였던 것에 비해, 위약군에서는 0.4%였다. 이 약 15 mg 및 30 mg 투여군에 대한 장기간 헤르페스 습진의 발생률은 각각 100 환자-년 당 2.1 건 및 2.2 건이었다.

이 약 15 mg 및 30 mg 투여군에 대한 장기간 대상 포진의 발생률은 각각 100 환자-년 당 3.8 건 및 5.3 건이었다.

④ 악성 종양

위약-대조 임상시험에서, 16 주 동안 NMSC(비-흑색종 피부암)를 제외한 악성 종양의 빈도는 이 약 15 mg 및 30 mg 투여군에서 각각 0% 및 0.4%였던 것에 비해, 위약군에서는 0%였다. 이 약 15 mg 및 30 mg 투여군에 대하여 NMSC 를 제외한 악성 종양의 장기간 발생률은 각각 100 환자-년 당 0 건 및 0.7 건이었다.

⑤ 위장관 천공

어느 치료군에서도 위장관 천공 사례는 보고되지 않았다.

⑥ 혈전증

위약-대조 임상시험에서, 16 주 동안 이 약 15 mg 및 30 mg 투여군에서는 정맥 혈전증 사례(폐색전증 또는 심부 정맥 혈전증)가 발생하지 않은 것에 비해, 위약군에서는 1 건(0.1%)이 발생했다. 아토피 피부염 임상시험에서 장기간 정맥 혈전증의 발생률은 100 환자-년 당 <0.1 건이었다.

⑦ 간 아미노 전이효소 상승

위약-대조 임상시험에서, 최대 16 주 동안, 측정치 중 한 번 이상에서 알라닌 아미노 전이효소 (alanine transaminase, ALT)가 정상상한치(ULN)의 3 배 이상 상승한 사례는 이 약 15 mg, 30 mg, 위약을 받은 환자의 각각 0.7%, 1.4%, 1.1%에서 관찰되었다. 이 임상시험에서, 아스파르테이트 아미노 전이효소 (aspartate transaminase, AST)가 정상상한치(ULN)의 3 배 이상 상승한 사례는 이 약 15 mg, 30 mg, 위약을 받은 환자의 각각 1.2%, 1.1%, 0.9%에서 관찰되었다. 대부분의 간 아미노 전이효소 상승 사례는 무증상성이고 일과성이었다. ALT/AST 상승 양상과 발생률은 장기 연장 시험을 포함하여 시간이 지남에 따라 안정적으로 유지되었다.

⑧ 지질 상승

이 약 치료는 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤 및 HDL 콜레스테롤을 포함한 지질 수치의 용량-관련 상승과 관련이 있었다. 대조 임상시험에서, 최대 16 주 동안, 베이스라인으로부터의 지질 수치 변화가 아래에 요약되어 있다:

- 평균 LDL 콜레스테롤은 이 약 15 mg 및 30 mg 투여군에서 각각 0.21 mmol/L 및 0.34 mmol/L 증가했다.
- 평균 HDL 콜레스테롤은 이 약 15 mg 및 30 mg 투여군에서 각각 0.19 mmol/L 및 0.24 mmol/L 증가했다.
- 평균 LDL/HDL 비는 안정적으로 유지되었다.
- 평균 중성지방은 이 약 15 mg 및 30 mg 투여군에서 각각 0.09 mmol/L 및 0.09 mmol/L 증가했다.

16 주 이후 LDL 콜레스테롤에 작은 증가가 관찰되었다.

⑨ 크레아틴 인산 활성 효소 상승

위약-대조 임상시험에서, 최대 16 주 동안, 크레아틴 인산 활성 효소(creatine phosphokinase, CPK) 수치 용량-관련 상승이 관찰되었다. 16 주 동안 이 약 15 mg 투여군, 30 mg 투여군과 위약군에서 각각 환자의 3.3%, 4.4%와 1.7%에서 >5 x ULN 의 CPK 상승이 보고되었다. 대부분의 >5 x ULN 수치 상승은 일과성이었고 치료 중단이 필요하지 않았다.

⑩ 중성구 감소증

위약-대조 임상시험에서, 최대 16 주 동안, 이 약 15 mg 투여군, 30 mg 투여군과 위약군에서 각각 환자의 0.4%, 1.3%와 0%에서 측정치 중 한 번 이상이 1000 cells/mm³ 미만인 중성구 수

용량-관련 감소가 발생했다. 임상시험에서는, ANC(절대 중성구 수) <1000 cells/mm³ 인 경우에 치료를 중지했다. 중성구 수 감소 양상과 발생률은 연장 치료를 포함하여 시간이 지남에 따라 베이스라인보다 낮은 수치로 안정적으로 유지되었다.

⑪ 림프구 감소증

위약-대조 임상시험에서, 최대 16 주 동안, 이 약 15 mg 투여군, 30 mg 투여군과 위약군에서 각각 환자의 0.1%, 0.3%와 0.1%에서 측정치 중 한 번 이상이 500 cells/mm³ 미만인 림프구 수 감소가 발생했다.

⑫ 빈혈

위약-대조 임상시험 기간동안, 이 약 15 mg 투여군, 30 mg 투여군과 위약군에서 각각 환자의 0%, 0.1%와 0%에서 측정치 중 한 번 이상이 8 g/dL 미만인 헤모글로빈 감소가 발생했다.

(2) 궤양성 대장염

총 1,304 명의 중등증에서 중증의 활동성 궤양성 대장염 환자 대상 무작위 배정, 이중-눈가림, 위약-대조 임상시험 및 장기 연장 시험에서 노출도는 1,821 환자-년이었으며, 이 중 721 명이 1 년 이상 이 약에 노출되었다.

유도요법 연구에서 719 명의 환자가 이 약 45 mg 을 최소 1 회 이상 투여 받았고, 이 중 513 명이 8 주 동안, 127 명이 최대 16 주 동안 노출되었다.

유지요법 연구 및 장기 연장 시험에서 285 명의 환자가 이 약 15 mg 을 최소 1 회 투여 받았고, 이 중 131 명은 1 년 이상 노출되었으며 291 명의 환자가 이 약 30mg 을 최소 1 회 투여 받았고, 이 중 137 명은 1 년 이상 노출되었다.

이상반응 요약표

아래에 나열된 이상반응의 빈도는 다음 기준을 이용하여 정의되었다:

매우 흔하게 ($\geq 1/10$); 흔하게 ($\geq 1/100 \sim <1/10$); 흔하지 않게 ($\geq 1/1,000 \sim <1/100$). 각 빈도 그룹 내에서, 이상반응은 중증도가 감소하는 순으로 제시되어 있다.

표 4. 약물이상반응

기관계 분류	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게
감염 및 기생충 감염	상기도 감염 ^a	대상 포진 ^b 단순 포진 ^c 모낭염 인플루엔자	폐렴 ^k 게실염
양성, 악성, 상세 불명의 신생물(낭종과 용종을 포함)		비-흑색종 피부암 ^d	
혈액 및 림프계 장애		중성구 감소증 ^e 림프구 감소증 ^f	
대사 및 영양 장애		고콜레스테롤 혈증 ^g 고중성지방 혈증 ^h	
피부 및 피하 조직 장애		여드름 ⁱ 두드러기 ^j	
전신 장애 및 투여 부위 병태		발열	
임상 검사		혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가 ALT 증가 AST 증가	

- a 후두염, 비인두염, 구인두 통증, 인두염, 연쇄상 구균 인두염, 비염, 부비동염, 편도염, 상기도 감염, 바이러스 인두염, 바이러스 상기도 감염 포함.
- b 대상 포진, 범발성 대상 포진, 대상 포진 수막염, 대상 포진 후 신경통, 수두 대상 포진 바이러스 감염 포함.
- c 생식기 헤르페스, 단순 포진, 구순 포진 포함.
- d 기저세포암 포함.
- e 과립구 수 감소, 중성구 감소증, 중성구 수 감소 포함.
- f 림프구 수 감소, 림프구 비율 감소, 림프구 감소증 포함.
- g 혈중 콜레스테롤 증가 및 고콜레스테롤혈증 포함.
- h 이상지질혈증, 고지질혈증, 저밀도 지질단백질 증가 포함.
- i 여드름 및 여드름 모양의 피부염 포함.
- j 발진, 홍반성 발진, 난포 발진, 반점 발진, 반구진 발진, 일반적인 발진, 소양성 발진, 농포 발진 포함.
- k COVID -19 폐렴 및 폐렴 포함.

특정 약물이상반응

① 감염

위약-대조 유도요법 임상시험에서, 8 주 동안 감염의 빈도는 발생빈도는 이 약 45mg 투여군과 위약군에서 각각 20.7%, 17.5%였다. 위약 대조 유지요법 임상시험에서, 52 주 동안 감염의 발생빈도는 이 약 15 mg, 30 mg 투여군과 위약군에서 각각 38.4%, 40.6% 및 37.6%였다. 이 약 15 mg 및 30 mg 투여군에 대한 장기간 감염의 발생률은 100 환자-년 당 각각 73.8 건 및 82.6 건이었다.

② 중대한 감염

위약-대조 유도요법 임상시험에서, 8 주 동안 중대한 감염의 발생빈도는 이 약 45mg 투여군과 위약군에서 모두 1.3%였다. 이 약 45mg 을 8 주 더 연장 유도치료한 경우에 추가적인 중대한 감염이 관찰되지 않았다. 위약-대조 유지요법 임상시험에서, 52 주 동안 중대한 감염의 발생빈도는 이 약 15 mg, 30 mg 투여군과 위약군에서 각각 3.2%, 2.4% 및 3.3%였다. 이 약 15 mg 및 30 mg 투여군에 대한 장기간 중대한 감염의 발생률은 100 환자-년 당 각각 4.1 건 3.9 건이었다. 궤양성 대장염 연구에서 가장 자주 보고된 중대한 감염은 COVID-19 폐렴이었다.

③ 결핵

궤양성 대장염 연구에서 장기 연장 시험 중 이 약 15mg 을 투여 받은 환자에서 활동성 결핵이 1 건 보고되었다.

④ 기회 감염(결핵 제외)

8 주에 걸친 위약-대조 유도요법 임상시험에서, 기회 감염(결핵 및 대상 포진 제외)의 발생빈도는 이 약 45mg 투여군과 위약군에서 각각 0.4% 및 0.3%였다. 이 약 45mg 을 8 주 더 연장 유도치료한 경우에 추가적인 기회 감염(결핵 및 대상 포진 제외)이 관찰되지 않았다.

52 주에 걸친 위약-대조 유지요법 임상시험에서, 기회 감염(결핵 및 대상 포진 제외)의 발생빈도는 이 약 15 mg, 30 mg 투여군과 위약군에서 각각 0.8%, 0.4% 및 0.8%였다. 이 약 15 mg 및 30 mg 투여군에 대한 장기간 기회 감염(결핵 및 대상 포진 제외)의 발생률은 100 환자-년 당 각각 0.6 건 및 0.3 건이었다.

대상 포진은 8 주 동안 위약군에서 0 명, 이 약 45mg 투여군에서 4 명(100 환자-년당 3.8 건) 보고되었다. UC-1 과 UC-2 에서 16 주까지 이 약 45mg 유도 치료를 받은 환자의 경우 대상포진은 5 명(100 환자-년당 12.9 건)에서 보고되었다. 이 약 15 mg 및 30 mg 투여군에 대한 장기간 대상 포진의 발생률은 각각 100 환자-년 당 5.7 건 및 6.3 건이었다.

⑤ 악성 종양

위약-대조 유도요법 임상시험에서, 악성 종양은 보고되지 않았다. 위약-대조 유지요법 임상시험에서 NMSC(비-흑색종 피부암)를 제외한 악성 종양의 발생빈도는 이 약 15 mg, 30 mg 투여군과 위약군에서 각각 0.4%, 0.8% 및 0.4%였다. 이 약 15 mg 및 30 mg 투여군에 대한 NMSC 를 제외한 악성 종양의 장기간 발생률은 각각 100 환자-년 당 0.3 건 및 1.0 건이었다.

⑥ 위장관 천공

궤양성 대장염 임상시험에서, 장기 연장 시험 중 이 약 15mg 을 투여 받은 환자에서 위장관 천공이 1 건 보고되었다.

⑦ 혈전증

위약-대조 유도요법 임상시험에서, 8 주 동안 정맥 혈전증(폐색전증 또는 심부정맥 혈전증)의 발생빈도는 이 약 45mg 투여군과 위약군에서 각각 0.1% 및 0.3%였다. 이 약 45mg 으로 연장 치료한 경우에 추가적인 정맥 혈전증이 관찰되지 않았다. 위약-대조 유지요법 임상시험에서, 52 주 동안 정맥 혈전증의 발생빈도는 이 약 15 mg, 30 mg 투여군 및 위약군에서 각각 0.8%, 0.8% 및 0%였다. 이 약 15 mg 및 30 mg 투여군에 대한 장기간 정맥 혈전증의 발생률은 100 환자-년 당 각각 1.0 건 및 0.7 건이었다.

⑧ 간 아미노 전이효소 상승

8 주에 걸친 위약-대조 유도요법 임상시험에서, 측정치 중 한 번 이상에서 알려진 아미노 전이효소(alanine transaminase, ALT)와 아스파르테이트 아미노 전이효소(aspartate transaminase, AST)가 정상상한치(ULN)의 3 배 이상 상승한 사례는 이 약 45mg 투여군의 각각 1.5% 및 1.5%, 위약군의 각각 0% 및 0.3%에서 관찰되었다. 52 주에 걸친 위약-대조 유지요법 임상시험에서, 알려진 아미노 전이효소(alanine transaminase, ALT)가 정상상한치(ULN)의 3 배 이상 상승한 사례는 이 약 15 mg, 30 mg 투여군과 위약군의 각각 2.0%, 4.0%, 0.8%에서 관찰되었다. 아스파르테이트 아미노 전이효소 (aspartate transaminase, AST)가 정상상한치(ULN)의 3 배 이상 상승한 사례는 이 약 15 mg, 30 mg 투여군과 위약군의 각각 1.6%, 2.0%, 0.4%에서 관찰되었다. 대부분의 간 아미노 전이효소 상승 사례는 무증상성이고 일과성이었다. 일반적으로 ALT/AST 상승 양상과 발생률은 장기 연장 시험을 포함하여 시간이 지남에 따라 안정적으로 유지되었다.

⑨ 지질 상승

8 주와 52 주에 걸친 위약-대조 유도요법과 유지요법 각각의 임상시험에서, 이 약 치료는 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤 및 HDL 콜레스테롤을 포함한 지질 수치의 상승과 각각 관련이 있었다. 베이스라인으로부터의 지질 수치 변화가 아래에 요약되어 있다:

- 평균 총 콜레스테롤은 이 약 45mg 을 투여한 유도요법군에서 0.95 mmol/L 증가했고, 이 약 15 mg 및 30 mg 을 투여한 유지요법군에서 각각 0.87 mmol/L 및 1.19 mmol/L 증가했다.
- 평균 HDL 콜레스테롤은 이 약 45mg 을 투여한 유도요법군에서 0.44 mmol/L 증가했고, 이 약 15 mg 및 30 mg 을 투여한 유지요법군에서 각각 0.21 mmol/L 및 0.34 mmol/L 증가했다.
- 평균 LDL 콜레스테롤은 이 약 45mg 을 투여한 유도요법군에서 0.52 mmol/L 증가했고, 이 약 15 mg 및 30 mg 을 투여한 유지요법군에서 각각 0.65 mmol/L 및 0.83 mmol/L 증가했다.

- 평균 중성지방은 이 약 45mg 을 투여한 유도요법군에서 0.05 mmol/L 감소했고, 이 약 15 mg 및 30 mg 을 투여한 유지요법군에서 각각 0.03 mmol/L 및 0.08 mmol/L 증가했다.

⑩ 크레아틴 인산활성효소 상승

8 주에 걸친 위약-대조 유도요법 임상시험에서, 크레아틴 인산 활성 효소(creatin phosphokinase, CPK) 수치 상승이 관찰되었다. 이 약 45 mg 투여군과 위약군에서 각각 환자의 2.2% 와 0.3%에서 >5 x ULN 의 CPK 상승이 보고되었다. 52 주에 걸친 위약-대조 유지요법 임상시험에서, 이 약 15 mg 투여군, 30 mg 투여군과 위약군에서 각각 환자의 4.0%, 6.4%와 1.2%에서 >5 x ULN 의 CPK 상승이 보고되었다. 대부분의 >5 x ULN 수치 상승은 일과성이었고 치료 중단이 필요하지 않았다.

⑪ 중성구 감소증

8 주에 걸친 위약-대조 유도요법 임상시험에서, 이 약 45mg 투여군과 위약군에서 각각 환자의 2.8%와 0%에서 측정치 중 한 번 이상이 1000 cells/mm³ 미만인 중성구 수 감소가 발생했다. 52 주에 걸친 위약-대조 유지요법 임상시험에서, 이 약 15 mg, 30mg 투여군과 위약군에서 각각 환자의 1.8%, 2.4%와 0.8%에서 측정치 중 한 번 이상이 1000 cells/mm³ 미만인 중성구 수 감소가 발생했다.

⑫ 림프구 감소증

8 주에 걸친 위약-대조 유도요법 임상시험에서, 이 약 45mg 투여군과 위약군에서 각각 환자의 2.0%와 0.8%에서 측정치 중 한 번 이상이 500 cells/mm³ 미만인 림프구 수 감소가 발생했다. 52 주에 걸친 위약-대조 유지요법 임상시험에서, 이 약 15 mg, 30mg 투여군과 위약군에서 각각 환자의 1.6%, 0.8%와 0.8%에서 측정치 중 한 번 이상이 500 cells/mm³ 미만인 림프구 수 감소가 발생했다.

⑬ 빈혈

8 주에 걸친 위약-대조 유도요법 임상시험에서, 이 약 45mg 투여군과 위약군에서 각각 환자의 0.3%와 2.1%에서 측정치 중 한 번 이상이 8 g/dL 미만인 헤모글로빈 감소가 발생했다. 52 주에 걸친 위약-대조 유지요법 임상시험에서, 이 약 15 mg, 30mg 투여군과 위약군에서 각각 환자의 0.4%, 0.4%와 1.2%에서 측정치 중 한 번 이상이 8 g/dL 미만인 헤모글로빈 감소가 발생했다.

(3) 크론병

총 833 명의 중등증에서 중증의 활동성 크론병 환자 대상 무작위 배정, 이중-눈가림, 위약-대조 세 건의 3 상 임상시험(CD-1, CD-2 및 CD-3)(임상시험 정보 항 참조)에서 노출도는 1,203 환자-년이었으며, 이 중 536 명이 1 년 이상 이 약에 노출되었다.

유도요법 연구(CD-1 및 CD-2)에서 674 명의 환자가 위약-대조 기간 동안 이 약 45 mg 을 최소 1 회 이상 투여 받았고, 이 중 592 명이 12 주간 노출되었고 142 명이 연장 투여 기간 동안 이 약 30 mg 을 최소 1 회 투여 받았다.

유지요법 연구 CD-3 에서 221 명의 환자가 이 약 15 mg 을 최소 1 회 이상 투여 받았고, 이 중 89 명은 최소 1 년 이상 노출되었으며, 229 의 환자가 이 약 30 mg 을 최소 1 회 투여 받았고, 이 중 107 명이 최소 1 년 이상 노출되었다.

이상반응 요약표

아래에 나열된 이상반응의 빈도는 다음 기준을 이용하여 정의되었다:

매우 흔하게 ($\geq 1/10$); 흔하게 ($\geq 1/100 \sim <1/10$); 흔하지 않게 ($\geq 1/1,000 \sim <1/100$). 각 빈도 그룹 내에서, 이상반응은 중증도가 감소하는 순으로 제시되어 있다.

표 5. 약물이상반응

기관계 분류	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게
감염 및 기생충 감염	상기도 감염 ^a	기관지염 ^b 대상포진 ^c 단순포진 ^d 모낭염 인플루엔자	구강 칸디다증

		폐렴 ^e	
양성, 악성, 상세 불명의 신생물(낭종과 용종을 포함)			비-흑색종 피부암 ^k
혈액 및 림프계 장애		빈혈 ^f 중성구 감소증 ^g	
대사 및 영양 장애		고콜레스테롤 혈증 ^h 고중성지방 혈증	
피부 및 피하 조직 장애		여드름 ⁱ	
전신 장애 및 투여 부위 병태		피로 발열	
임상 검사		혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가 ALT 증가 AST 증가	
각종 신경계 장애		두통 ^j	

^a 비인두염, 구인두 통증, 인두염, 연쇄상 구균 인두염, 비염, 부비동염, 편도염, 상기도 감염, 바이러스 인두염, 바이러스성 비염, 바이러스 상기도 감염 포함.

^b 기관지염 및 만성 기관지염 포함.

^c 대상 포진 및 수두 대상 포진 바이러스 감염 포함.

^d 생식기 헤르페스, 생식기 단순 포진, 단순 포진, 코 헤르페스, 구순 포진 포함.

^e COVID -19 폐렴, 폐포자충 폐렴, 폐렴, 바이러스성 폐렴 포함.

f 빈혈, 엽산 결핍성 빈혈, 만성 질환 빈혈, 적혈구 용적률 감소, 헤모글로빈 감소, 철 결핍성 빈혈, 소구성 빈혈, 정구성 빈혈

g 중성구 감소증 및 중성구 수 감소

h 혈중 콜레스테롤 증가 및 고콜레스테롤혈증 포함.

i 여드름 및 여드름 모양의 피부염 포함.

j 두통 및 긴장성 두통 포함.

k 피부의 편평세포암종

특정 약물이상반응

① 중대한 감염

위약-대조 유도요법 임상시험에서, 12 주 동안 중대한 감염의 발생빈도는 이 약 45mg 투여군과 위약군에서 각각 1.9%와 1.7%였다. 위약-대조 유지요법 임상시험에서, 52 주 동안 중대한 감염의 발생빈도는 이 약 15 mg, 30 mg 투여군과 위약군에서 각각 3.2%, 5.7% 및 4.5%였다. 이 약 45mg의 유도요법에 반응한 환자에서 이 약 15 mg 및 30 mg 투여시 중대한 감염의 장기발생률(long-term rate)은 100 환자-년 당 각각 5.1 건 7.3 건이었다. 유도요법 및 유지요법 임상시험에서 가장 자주 보고된 중대한 감염은 위장관 감염이었다.

② 위장관 천공

유도요법에 대한 3 상 임상시험의 위약-대조 기간 동안, 위장관 천공은 12 주에 걸쳐 이 약 45 mg 을 투여받은 1 명(0.1%)의 환자에서 보고되었고 위약을 투여 받은 환자에서는 보고되지 않았다. 유도요법 시험 동안 이 약 45 mg 을 투여받은 모든 환자(n=938) 중 4 명(0.4%)의 환자에서 위장관 천공이 보고되었다.

장기 위약-대조 기간 동안, 위약(100 환자-년당 0.7 건), 이 약 15 mg(100 환자-년당 0.4 건) 및 이 약 30 mg(100 환자-년당 0.4 건)을 투여받은 환자 각 1 명에서 위장관 천공이 보고되었다.

장기 치료 동안 구제 약물로 이 약 30 mg 을 투여받은 모든 환자(n=336) 중 3 명(100 환자-년당 0.8 건)의 환자에서 위장관 천공이 보고되었다.

③ 림프구 감소증

12 주에 걸친 위약-대조 유도요법 임상시험에서, 이 약 45mg 투여군과 위약군에서 각각 환자의 2.2%와 2.0%에서 측정치 중 한 번 이상 500 cells/mm³ 미만인 림프구 수 감소가 발생했다. 52 주에 걸친 위약-대조 유지요법 임상시험에서, 이 약 15 mg, 30mg 투여군과 위약군에서 각각 환자의 4.6%, 5.2%와 1.8%에서 측정치 중 한 번 이상 500 cells/mm³ 미만인 림프구 수 감소가 발생했다. 임상시험에서 500 cells/mm³ 미만인 림프구 수 감소로 인하여 치료가 중단되었다. 이 약을 치료하는 동안 시간 경과에 따른 림프구 수의 주목할 만한 평균 변화는 관찰되지 않았다.

④ 기타 실험실 수치

유도요법 및 유지요법 임상시험에서 이 약 치료와 관련된 ALT 그리고/또는 AST 상승(ULN 의 3 배 이상), CPK 수치(ULN 의 5 배 초과), 중성구 감소(1000 cells/mm³ 미만의 중성구 수), 지질 수치와 같은 실험실 수치의 변화는 일반적으로 류마티스 관절염, 아토피 피부염, 궤양성 대장염의 임상시험에서 관찰된 것과 유사했다. 이 약 15 mg 및 30 mg 치료와 관련된 이러한 실험실 수치에 대한 용량 의존적 변화가 관찰되었다.

⑤ 빈혈

12 주에 걸친 위약-대조 유도요법 임상시험에서, 이 약 45mg 투여군과 위약군에서 각각 환자의 2.7%와 1.4%에서 측정치 중 한 번 이상 8 g/dL 미만인 헤모글로빈 감소가 발생했다. 52 주에 걸친 위약-대조 유지요법 임상시험에서, 이 약 15 mg, 30mg 투여군과 위약군에서 각각 환자의 1.4%, 4.4%와 2.8%에서 측정치 중 한 번 이상 8 g/dL 미만인 헤모글로빈 감소가 발생했다.

5. 상호작용

1) 강력한 CYP3A4 저해제

강력한 CYP3A4 저해제(예, 케토코나졸, 클래리트로마이신 그리고 자몽)와 병용투여 시 이 약의 노출이 증가된다(10. 전문가 정보 중 2) 약동학적 정보 항 참조). 강력한 CYP3A4 저해제로

장기간 치료받고 있는 환자에서는 이 약 15 mg 1 일 1 회를 주의해서 사용해야 한다. 강력한 CYP3A4 저해제로 장기간 치료받고 있는 아토피 피부염 환자에서는 이 약 30 mg 1 일 1 회가 권장되지 않는다. 강력한 CYP3A4 저해제를 사용하는 궤양성 대장염 또는 크론병 환자의 경우에는 유도요법의 권장 용량은 30mg 1 일 1 회이며, 유지요법의 권장용량은 15mg 1 일 1 회이다. 자몽이 함유된 음식이나 음료는 이 약 치료중에 피해야한다.

2) 강력한 CYP3A4 유도제

강력한 CYP3A4 유도제(예, 리팜핀)와 병용투여 시 이 약의 노출이 감소되며, 이로 인해 이 약의 치료 효과가 감소할 수 있다(10. 전문가 정보 중 2) 약동학적 정보 항 참조). 이 약을 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여 하는 경우에는 질병 활성도 변화에 대하여 환자를 모니터링해야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에서의 이 약에 관한 임상자료는 제한적이기 때문에 약물과 관련된 주요 선천성 기형 및 유산 위험에 관한 정보를 제공하기에 충분하지 않다.

동물 시험에 의하면, 이 약은 발달 중인 태아에게 영향을 미칠 잠재성이 있다.

이 약을 임신 중에 사용해서는 안 된다. 가임 여성은 이 약으로 치료받는 동안과 이 약을 마지막으로 투여 받은 후 4 주 동안 효과적인 피임을 하여야 한다. 이 약 투여 중 환자가 임신하는 경우, 태아에 대한 잠재적 위험을 부모에게 알려야 한다.

2) 수유부

이 약/대사체가 사람의 모유로 배설되는지는 알려져 있지 않다. 동물에 대하여 이용가능한 약력학/독성학 자료는 이 약이 유즙으로 배설됨을 나타냈다.

신생아/영아에 대한 위험을 배제할 수 없다. 수유하는 동안에는 이 약을 사용해서는 안 된다.

7. 과량 투여 시의 처치

임상시험에서 투여된 이 약의 최고용량은 속방형제제를 이용해 단회 투여한 48mg 이었다(C_{max} 는 120mg 서방형제제와 유사하고 AUC 는 60 mg 서방형제제와 유사). 이상반응은 더 낮은 용량들에서 관찰된 것과 유사했고 특이적인 독성은 확인되지 않았다. 체순환 중 이 약의 약 90%가 투여 후 24 시간 이내에 배설된다 (임상시험에서 평가된 용량 범위 이내). 과량 투여 시, 이상반응의 증상 및 징후에 대하여 환자를 모니터링하는 것이 권장된다. 이상반응이 발생한 환자는 적절한 치료를 받아야 한다.

8. 운전 및 기계 조작에 대한 영향

이 약은 운전이나 기계 조작 능력에 아무런 영향을 미치지 않거나 무시할 정도의 영향을 미친다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 이 약은 습기에 노출되지 않도록 원래의 포장이나 용기에 담아 25°C 이하에서 보관한다.
- 3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

10. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 작용기전

이 약은 JAK1 에 대한 선택적이고 가역적인 억제제이다. 이 약은 JAK2 와 JAK3 에 비해 JAK1 을 더 강력하게 저해한다. 생체 내 약력학 반응과 상관관계가 있는 세포 역가 분석에서, 이 약은 JAK2 에 비해 JAK1 에 대한 선택성이 50-70 배, JAK3 에 비해 JAK1 에 대한 선택성이 >100 배 더

높은 것으로 나타났다. 아토피 피부염의 병인은 JAK1 경로를 통해 신호를 전달하는 전염증성 사이토카인(IL-4, IL-13, IL-22, TSLP, IL-31, IFN- γ 등)에 의해 유발된다. 이 약으로 JAK1 을 억제하면 습진성 피부 병변과 소양증 등의 아토피 피부염의 징후와 증상을 유발하는 많은 매개체의 신호 전달을 감소시킨다. 전염증성 사이토카인(주로 IL-6, IL-7, IL-15, IFN- γ)은 JAK1 경로를 통해 신호를 전달하고, 염증성 장질환의 병리에 관여한다. 이 약으로 JAK1 을 억제하면 염증성 장질환의 염증 부담과 징후 및 증상을 유발하는 JAK 의존성 사이토카인들의 신호 전달을 조절한다.

(2) 약리학

① IL-6 유도 STAT3 및 IL-7 유도 STAT5 인산화의 억제

건강한 지원자에서 이 약(속방성 제형) 투여 시, 전혈 중 IL-6(JAK1/JAK2)-유도 STAT3 및 IL-7(JAK1/JAK3)-유도 STAT5 의 인산화가 투여량 및 농도 의존적으로 저해되었다. 투여 후 1 시간째에 최대 저해가 관찰되었으며 투여 간격 종료 시까지 베이스라인에 가깝게 회복되었다.

② 림프구

류마티스 관절염 환자에서, 이 약 치료는 최대 36 주차까지 베이스라인으로부터 평균 ALC(절대 림프구 수)의 일시적인 소폭 증가와 관련이 있었으며, 치료를 계속함에 따라 베이스라인 수치로 또는 그와 유사한 수치로 점차 회복되었다.

③ 면역글로불린

류마티스 관절염 환자에서, 대조 기간에서, 이 약 치료 시 평균 IgG 및 IgM 수치가 베이스라인으로부터 소폭 감소한 것이 관찰되었다; 그러나, 베이스라인과 모든 방문 시점에서의 평균 수치는 정상 참고 범위 이내였다.

④ hsCRP 및 다른 염증 지표

류마티스 관절염 환자에서, 이 약 치료는 빠르면 1 주차에 베이스라인으로부터 평균 hsCRP 수치가 유의하게 감소한 것과 관련이 있었으며, 이 수치는 치료를 계속함에 따라 유지되었다.

크론병 환자에서 이 약 투여 후 hsCRP 및 대변 칼프로텍틴 감소가 관찰되었다. hsCRP 및 대변 칼프로텍틴의 감소는 유지요법 시험에서 제 52 주까지 유지되었다.

⑤ 심장 전기생리학

이 약을 단회 및 다회 투여 받은 시험대상자들에서 QTc 간격에 대한 이 약의 영향을 평가했다. 이 약은 치료 혈장 농도 또는 치료-초과 혈장 농도에서 QTc 간격을 연장시키지 않는다.

⑥ 백신 연구

불활화 폐렴구균 13 가 접합백신 투여 후 체액면역반응에 대한 이 약의 영향은 이 약 15mg(n=87) 또는 30mg(n=24)으로 안정적인 치료를 받는 류마티스 관절염 환자 111 명을 대상으로 평가되었다. 환자의 97%(n=108)가 메토트렉세이트를 병용했다. 백신접종 결과 이 약 15mg, 30mg 투여 환자 중 각각 67.5%(95% CI: 57.4, 77.5)와 56.5%(95% CI: 36.3, 76.8)에서 충분한 체액면역반응이 나타났다.

2) 약동학적 정보

(1) 흡수

이 약은 서방형제제로 경구 투여 후, T_{max} (중간값) 2-4 시간으로 흡수된다. 이 약을 고지방 식사와 함께 투여할 시, 이 약물의 노출에 임상적으로 관련 있는 영향은 없었다 (AUC 29% 증가, C_{max} 39%~60% 증가). 임상시험에서 이 약물은 식사와 상관없이 투여되었다.

(2) 분포

이 약물은 52%가 혈장 단백질에 결합된다. 이 약물은 혈액-대-혈장 비가 1.0 로 나타나, 혈장과 혈액 세포 성분 사이에서 유사하게 분배된다.

(3) 대사

이 약물 대사는 CYP3A4 에 의해 일어나며, CYP2D6 도 잠재적으로 비주요 대사를 매개한다. 이 약에 대한 활성 대사체는 확인되지 않았다.

(4) 배설

[^{14}C]-이 약 속방 액제의 단회 용량 투여 후, 이 약은 소변(24%) 및 대변(38%)에서 미변화 모 약물로서 주로 제거되었다. 이 약 용량의 약 34%가 대사체로서 배설되었다. 이 약의 평균 최종 반감기는 9-14 시간이었다.

(5) 특수 집단에서의 약동학

① 신장장애

신장장애는 이 약의 노출에 임상적으로 관련 있는 영향을 미치지 않는다. 이 약의 AUC 는 신기능이 정상인 시험대상자와 비교했을 때 경증, 중등증 및 중증 신장장애 시험대상자에서 각각

18%, 33%, 및 44% 더 높았다. 이 약의 C_{max} 는 정상 신기능 시험대상자와 신장애 시험대상자들에서 유사했다. 신장애 환자에서의 용량은 용법 • 용량 항을 참조해야 한다.

② 간장애

경증 (Child-Pugh A) 및 중등증 (Child-Pugh B) 간장애는 이 약의 노출에 임상적으로 관련 있는 영향을 미치지 않는다. 이 약의 AUC 는 간기능이 정상인 시험대상자와 비교했을 때 경증 및 중등증 간장애 시험대상자에서 각각 28% 및 24% 더 높았다. 이 약의 C_{max} 는 간기능이 정상인 시험대상자와 비교했을 때 경증 간장애 시험대상자에서 변화가 없었고 중등증 간장애 시험대상자에서는 43% 더 높았다. 이 약은 중증 간장애 (Child-Pugh C) 시험대상자에서 연구되지 않았다.

③ 내인적 요인

연령, 성별, 체중, 인종, 및 민족은 이 약의 노출에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않았다. 이 약의 약동학은 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 비방사선학적 축성 척추관절염, 아토피 피부염, 궤양성 대장염 및 크론병 환자 간에 일관된다.

(6) 약물상호작용

① 다른 약물이 이 약의 약동학에 영향을 미칠 가능성

이 약은 생체 외에서 CYP3A4 에 의해 대사되며, CYP2D6 에 의해서도 약간 대사된다. 이 약의 혈장 노출에 대한 병용투여 약물의 영향이 표 6 에 제공되어 있다.

표 6. 병용투여 약물 존재 시 이 약의 약동학 변화

병용투여 약물	병용투여 약물의 용법	이 약의 용법	N (명)	비율 (90% CI) ^a		임상적 영향
				C_{max}	AUC	
강력한 CYP3A4 억제제: 케토코나졸	400 mg 1 일 1 회 x 6 일	3 mg 단회 투여 ^b	11	1.70 (1.55-1.89)	1.75 (1.62-1.88)	류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 비방사선학적

						<p>축성 척추관절염 그리고 아토피 피부염에 이 약의 권장 용량은 1 일 1 회 15 mg 이다.</p> <p>장기간 사용 시 주의할 것.</p> <p>강력한 CYP3A4 억제제를 병용할 경우 궤양성 대장염 및 크론병의 유도용량은 30mg, 유지용량은 15mg 이다.</p>
<p>강력한 CYP3A4 유도제: 리팜핀</p>	<p>600 mg 1 일 1 회 x 9 일</p>	<p>12 mg 단회 투여^b</p>	<p>12</p>	<p>0.49 (0.44- 0.55)</p>	<p>0.39 (0.37- 0.42)</p>	<p>유효성이 감소할 수 있음</p>
<p>CI: 신뢰구간 (Confidence interval)</p> <p>^a 이 약을 단독 투여한 경우와 이 약을 다른 약과 병용투여한 경우를 비교한 C_{max} 및 AUC 비율.</p> <p>^b 이 약을 속방 제형으로 투여함.</p>						

OATP1B 수송체 저해제인 메토틀렉세이트, 및 pH 조절제(예, 제산제 또는 수소 펌프 저해제)는 이 약 혈장 노출에 아무런 영향을 미치지 않는다. CYP2D6 대사 표현형은 이 약 약동학에

영향을 미치지 않았으며, 이는 CYP2D6 저해제가 이 약 노출에 임상적으로 관련 있는 영향을 미치지 않음을 나타낸다.

② 이 약이 다른 약물의 약동학에 영향을 미칠 가능성

다른 약물의 혈장 노출에 대한 이 약의 영향이 표 7에 제공되어 있다.

표 7. 이 약 존재 시 병용투여 약물의 약동학 변화

병용투여 약물	병용투여 약물의 용법	이 약의 용법	N (명)	비율 (90% CI) ^a		임상적 영향
				C _{max}	AUC	
미다졸람	5 mg 단회 투여	30 mg 1 일 1 회 x 10 일	20	0.74 (0.68-0.80)	0.74 (0.68-0.80)	용량 조절이 필요하지 않음
미다졸람	5 mg 단회 투여	45 mg 1 일 1 회 x 10 일	19	0.75 (0.69-0.83)	0.76 (0.69-0.83)	용량 조절이 필요하지 않음
텍스트로메토르판	30 mg 단회 투여	45 mg 1 일 1 회 x 10 일	19	1.30 (1.13-1.50)	1.35 (1.18-1.54)	용량 조절이 필요하지 않음
로수바스타틴	5 mg 단회 투여	30 mg 1 일 1 회 x 10 일	12	0.77 (0.63-0.94)	0.67 (0.56-0.82)	용량 조절이 필요하지 않음
아토르바스타틴	10 mg 단회 투여	30 mg 1 일 1 회 x 10 일	24	0.88 (0.79-0.97)	0.77 (0.70-0.85)	용량 조절이 필요하지 않음

CI: 신뢰구간 (Confidence interval)

^a 다른 약을 단독 투여한 경우와 이 약과 다른 약을 병용투여한 경우를 비교한 C_{max} 및 AUC 비율.

이 약은 에티닐에스트라디올, 레보노르게스트렐, 메토티렉세이트 또는 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, 또는 CYP2C9 에 의한 대사 기질인 약물들(카페인, 부프로피온, 텍스트로메트로판, 오메프라졸, 와파린)의 혈장 노출에 관련 있는 영향을 미치지 않았다. 이 약 45 mg 에서 CYP2D6 에 약한 억제 작용이 관찰되었지만 30 mg 에서는 관찰되지 않았다.

3) 임상시험 정보

아토피 피부염

이 약 15 mg 및 30 mg 1 일 1 회 투여의 유효성과 안전성은 총 2,584 명(만 12 세 이상)의 환자에서의 세 건의 3 상, 무작위 배정, 이중-눈가림, 다기관 임상시험에서 평가되었다 (MEASURE UP 1, MEASURE UP 2 및 AD UP)(표 8). 이 약은 국소 약물로 적절히 조절되지 않는 중등증에서 중증 아토피 피부염(AD)이 있는 만 12 세 이상의 청소년 344 명 및 만 18 세 이상의 성인 2,240 명에서 평가되었다. 베이스라인에서, 환자들은 다음이 모두 있어야 했다: 0 에서 4 로 증가하는 중증도 척도로 AD 를 전반적으로 평가하는(홍반, 경화/구진형성 및 삼출/가피) 연구자 종합 평가(vIGA-AD) 점수 ≥ 3 , 습진 부위 및 중증도 지수(EASI) 점수 ≥ 16 (4 개의 다른 신체 부위에 걸쳐 홍반, 부종/구진형성, 긁힘 및 태선화의 정도와 중증도를 평가하는 종합 점수), 최소 체표면적(BSA) 침범 $\geq 10\%$, 그리고 주간 평균 최악의 소양증 평가 척도(NRS) ≥ 4 .

세 임상시험 모두에서, 환자는 16 주간 이 약 15 mg 또는 30 mg, 또는 상응하는 위약을 1 일 1 회 투여 받았다. AD UP 시험에서, 환자들은 병용 국소 코르티코스테로이드(TCS) 또한 투여받았다. 이중-눈가림 기간 완료 후, 원래 이 약으로 무작위 배정된 환자들은 제 136 주까지 동일한 용량을 계속해서 투여받았다. 위약군 환자들은 제 136 주까지 이 약 15 mg 또는 30 mg 을 투여받도록 1:1 비율로 재무작위 배정되었다.

표 8. 임상시험 요약

시험명	치료군	주요 결과 측정
MEASURE UP 1 및 MEASURE UP 2	이 약 15 mg 이 약 30 mg 위약	<p>제 16 주에서 공동 일차 평가변수:</p> <p>EASI 75 vIGA-AD 0/1</p> <p>주요 이차 평가변수 (따로 명시되지 않은 한 제 16 주에서)</p> <p>EASI 90/100 제 2 주에서 EASI 75 EASI 의 %변화 SCORAD 의 %변화 제 1 주 및 제 16 주에서 최악 소양증 NRS 개선 \geq 4 제 2 일(30 mg), 제 3 일(15 mg)에서 최악 소양증 NRS 개선 \geq 4 최악 소양증 NRS 의 %변화 이중-눈가림 기간 동안 EASI 상승 \geq 6.6 점(급성 악화[flare]) ADerm-SS TSS-7 개선 \geq 28 ADerm-SS 피부 통증 개선 \geq 4 ADerm-IS 수면 개선 \geq 12 ADerm-IS 정서적 상태 개선 \geq 11 ADerm-IS 일일 활동 개선 \geq 14 POEM 개선 \geq 4 HADS-A $<$ 8 및 HADS-D $<$ 8 DLQI 0/1 DLQI 개선 \geq 4</p>
AD UP	이 약 15 mg 이 약 30 mg 위약	<p>제 16 주에서 공동 일차 평가변수:</p> <p>EASI 75 vIGA-AD 0/1</p> <p>주요 이차 평가변수(따로 명시되지 않은 한 제 16 주에서)</p> <p>제 2 주와 제 4 주에서 EASI 75</p>

		제 4 주와 제 16 주에서 EASI 90 EASI 100 (30 mg) EASI 의 %변화 제 1 주, 제 4 주, 제 16 주에서 최악 소양증 NRS 개선 ≥ 4 최악 소양증 NRS 의 % 변화
약어: SCORAD = 아토피 피부염 점수, POEM = 환자 중심 습진 측정, DLQI = 피부과 삶의 질 지수, HADS = 병원 불안 및 우울증 척도, ADerm-SS = 아토피 피부염 증상 척도, ADerm-IS = 아토피 피부염 영향 척도		

(1) 임상 반응

단독요법 임상시험 (MEASURE UP 1 및 MEASURE UP 2)

MEASURE UP 시험에서, 이 약 15 mg 또는 30 mg 을 투여받은 환자에서 위약에 비해 유의하게 더 높은 비율이 제 16 주에서 vIGA-AD 0 또는 1 반응을 달성하였고 EASI 75 를 달성하였다(표 9). 위약에 비해 피부 병변 소실의 빠른 개선(제 2 주에서 EASI 75 로 정의)이 두 용량 모두에서 달성되었다($p < 0.001$).

이 약 15 mg 또는 30 mg 으로 투여받은 환자에서 위약에 비해 유의하게 높은 비율이 제 16 주에서 가려움의 임상적으로 의미 있는 개선(최악 소양증 NRS 에서 ≥ 4 점 감소로 정의)을 달성하였다. 두 용량 모두에서 위약에 비해 가려움의 빠른 개선(제 1 주에서 최악 소양증 NRS 에서 ≥ 4 점 감소로 정의)을 달성하였으며($p < 0.001$), 그 차이는 빠르면 이 약 30 mg 을 시작한 후 1 일(제 2 일, $p < 0.001$)과 이 약 15 mg 을 시작한 후 2 일(제 3 일, $p < 0.001$)에 관찰되었다.

치료 초기 16 주 동안, 이 약 15 mg 또는 30 mg 으로 투여받은 환자에서 위약에 비해, 질환의 임상적으로 의미 있는 악화(EASI ≥ 6.6 증가)로 정의된, 질병 급성 악화(flare)를 경험한 비율이 유의하게 적었다 ($p < 0.001$).

그림 1 과 그림 2 는 최대 16 주까지 EASI 75 반응에 도달하는 환자의 비율과 최악 소양증 NRS 에서 ≥ 4 점 개선이 있는 환자의 비율을 각각 나타내었다.

표 9. 제 16 주에서 이 약 단독요법 시험의 유효성 결과

시험	MEASURE UP 1	MEASURE UP 2
----	--------------	--------------

치료군	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg
무작위 배정된 환자 수	281	281	285	278	276	282
반응자 %						
vIGA-AD 0/1 ^{a,b}	8.4%	48.1% ^f	62.0% ^f	4.7%	38.8% ^f	52.0% ^f
EASI 75 ^a	16.3%	69.6% ^f	79.7% ^f	13.3%	60.1% ^f	72.9% ^f
EASI 90 ^a	8.1%	53.1% ^f	65.8% ^f	5.4%	42.4% ^f	58.5% ^f
EASI 100 ^a	1.8 %	16.7% ^f	27.0% ^f	0.7%	14.1% ^f	18.8% ^f
최악 소양증 NRS ^c (≥ 4 점 개선)	11.8% N=272	52.2% ^f N=274	60.0% ^f N=280	9.1% N=274	41.9% ^f N=270	59.6% ^f N=280
최악 소양증 NRS 0 또는 1 ^d	5.5% N=275	36.6% ^g N=279	47.5% ^g N=282	4.3% N=277	26.9% ^g N=275	44.1% ^g N=281
평균 백분율 변화(SE) ^e						
EASI	-40.7% (2.28)	-80.2% ^f (1.91)	-87.7% ^f (1.87)	-34.5% (2.59)	-74.1% ^f (2.20)	-84.7% ^f (2.18)
SCORAD	-32.7% (2.33)	-65.7% ^f (1.78)	-73.1% ^f (1.73)	-28.4% (2.50)	-57.9% ^f (2.01)	-68.4% ^f (2.04)
최악 소양증 NRS	-26.1% (5.41)	-62.8% ^f (4.49)	-72.0% ^f (4.41)	-17.0% (2.73)	-51.2% ^f (2.34)	-66.5% ^f (2.31)
^a 무작위 배정된 시험대상자 수를 토대로 함 ^b 반응자는 vIGA-AD 0 또는 1 ("깨끗" 또는 "거의 깨끗")이며 0-4 순서 척도에서 ≥ 2 점 감소가 있는 환자로 정의함 ^c N = 베이스라인 최악 소양증 NRS 가 ≥ 4 인 환자 수 ^d N = 베이스라인 최악 소양증 NRS 가 > 1 인 환자 수 ^e % 변화 = 베이스라인 대비 최소 제공 평균 백분율 변화						

f 다중성-조정 $p < 0.001$ 이 약 vs 위약 비교

g 명목 $p < 0.001$ 이 약 vs 위약 비교

그림 1. 단독요법 시험에서 EASI 75 반응을 달성한 환자의 비율

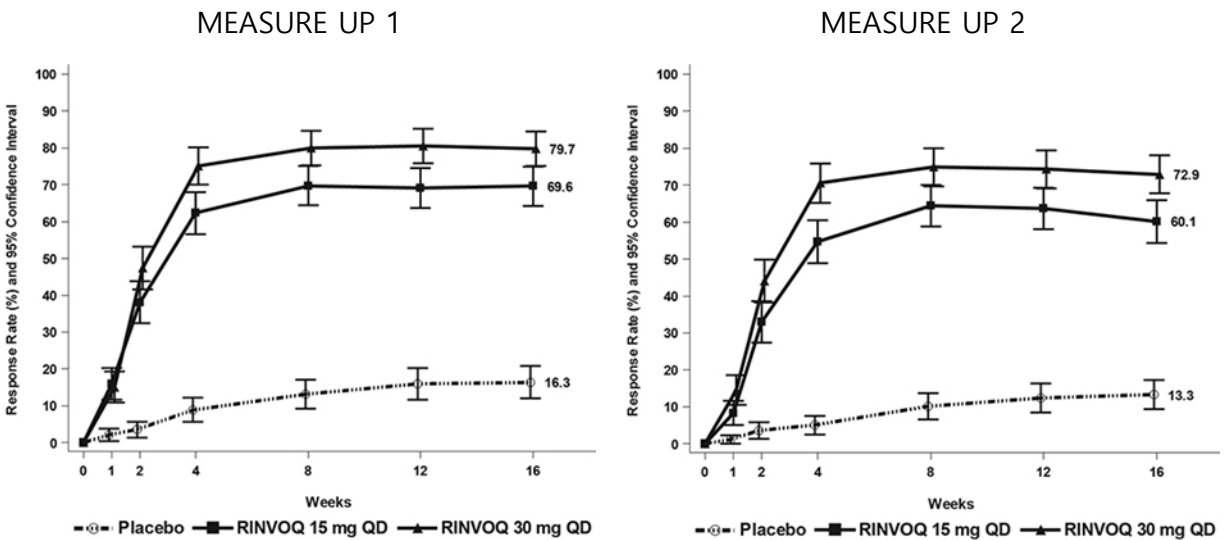
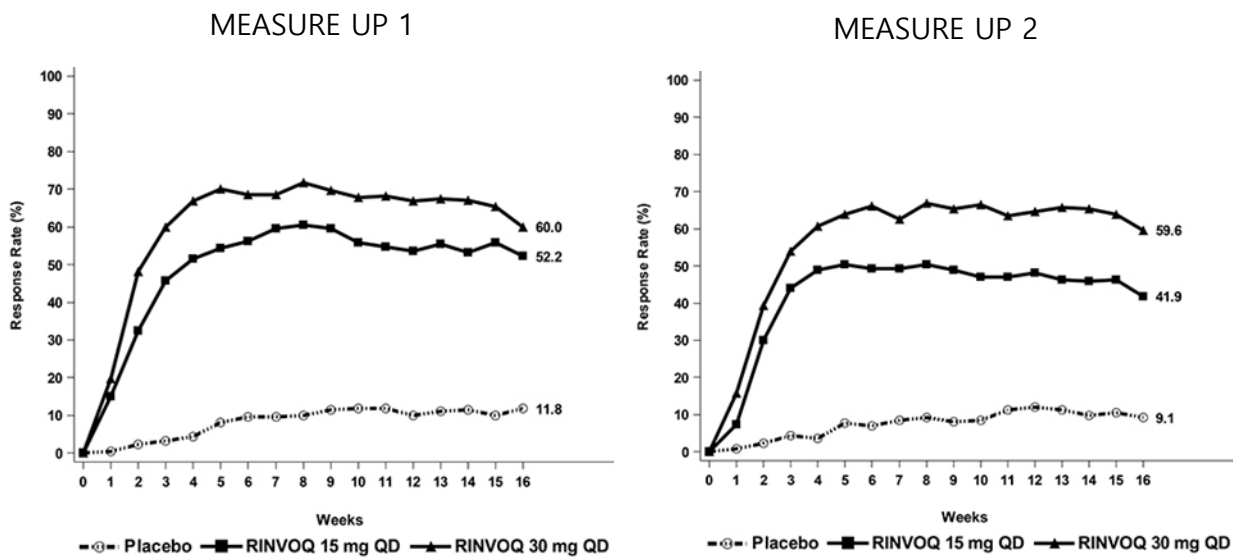


그림 2. 단독요법 시험에서 최악 소양증 NRS ≥ 4 점인 환자의 비율



두 시험 모두에서, 이 약 15 mg 또는 30 mg 을 투여받은 환자에서 제 16 주 결과는 제 52 주까지 계속해서 관찰되었다.

두 시험 모두에서 하위군(체중, 나이, 성별, 인종, 및 면역억제제를 사용한 이전의 전신 치료) 내 치료 효과는 전체 시험 집단의 결과와 일치하였다.

병용 국소코르티코스테로이드(TCS) 시험(AD UP)

AD UP 에서, 이 약 15 mg + TCS 또는 30 mg + TCS 를 투여받은 환자에서 위약 + TCS 를 투여받은 환자에 비해 유의하게 높은 비율이 제 16 주에 vIGA-AD 0 또는 1 반응을 달성하였고 EASI 75 를 달성하였다(표 10). 위약 + TCS 에 비해 피부 병변 소실의 빠른 개선(제 2 주에서 EASI 75 로 정의함)이 두 용량 모두에서 달성되었다($p < 0.001$). 또한, 제 4 주에서 두 용량 모두에서 위약 + TCS 에 비해 더 높은 EASI 90 반응 비율을 달성하였다($p < 0.001$).

이 약 15 mg + TCS 또는 30 mg + TCS 를 투여받은 환자에서 위약 + TCS 를 투여받은 환자에 비해 유의하게 더 높은 비율이 제 16 주에서 가려움의 임상적으로 의미 있는 개선(최악 소양증 NRS 에서 ≥ 4 점 감소로 정의함)에 도달하였다. 위약 + TCS 에 비해 가려움의 빠른 개선(제 1 주에서 최악 소양증 NRS 의 ≥ 4 점 감소로 정의함)이 두 용량 모두에서 달성되었다($p < 0.001$).

그림 3 과 그림 4 는 최대 16 주까지 EASI 75 반응을 달성한 환자의 비율과 최악 소양증 NRS 에서 ≥ 4 점 개선이 있는 환자의 비율을 각각 나타낸다.

표 10. 제 16 주에서 이 약 + 병용 TCS 의 유효성 결과

치료군	위약 + TCS	UPA 15 mg + TCS	UPA 30 mg + TCS
무작위 배정된 시험대상자 수	304	300	297
반응자 %			
vIGA-AD 0/1 ^{a,b}	10.9%	39.6% ^f	58.6% ^f
EASI 75 ^a	26.4%	64.6% ^f	77.1% ^f
EASI 90 ^a	13.2%	42.8% ^f	63.1% ^f
EASI 100 ^a	1.3%	12.0% ^g	22.6% ^f

최악 소양증 NRS ^c (≥ 4 점 개선)	15.0% N=294	51.7% ^f N=288	63.9% ^f N=291
최악 소양증 NRS 0 또는 1 ^d	7.3% N=300	33.1% ^g N=296	43.0% ^g N=293
평균 백분율 변화(SE) ^e			
EASI	-45.9% (2.16)	-78.0% ^f (1.98)	-87.3% ^f (1.98)
SCORAD	-33.6% (1.90)	-61.2% ^g (1.70)	-71.0% ^g (1.71)
최악 소양증 NRS	-25.1% (3.35)	-58.1% ^f (3.11)	-66.9% ^f (3.12)
<p>약어: UPA= 이 약(upadacitinib); PBO = 위약</p> <p>^a 무작위 배정된 시험대상자 수를 토대로 함</p> <p>^b 반응자는 vIGA-AD 0 또는 1("깨끗" 또는 "거의 깨끗")이며 0-4 순서 척도에서 ≥ 2 점 감소가 있는 환자로 정의</p> <p>^c N = 베이스라인 최악 소양증 NRS 가 ≥ 4 인 환자 수</p> <p>^d N = 베이스라인 최악 소양증 NRS 가 > 1 인 환자 수</p> <p>^e %변화 = 베이스라인 대비 최소 제공 평균 백분율 변화</p> <p>^f 다중성-조정 p < 0.001 이 약 + TCS vs 위약 + TCS 비교</p> <p>^g 명목 p < 0.001 이 약 + TCS vs 위약 + TCS 비교</p>			

그림 3. AD UP 시험에서 EASI 75 반응에 도달한 환자 비율

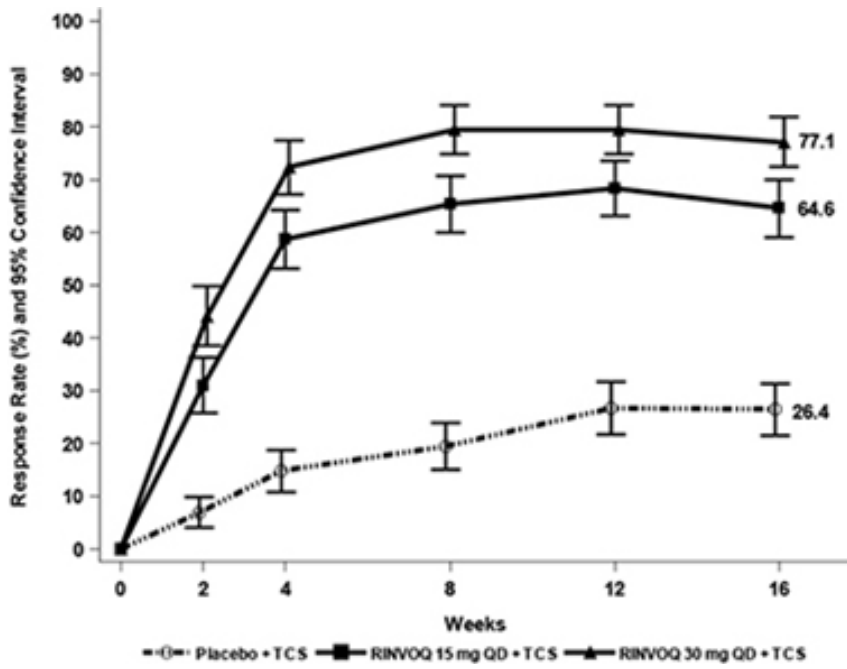
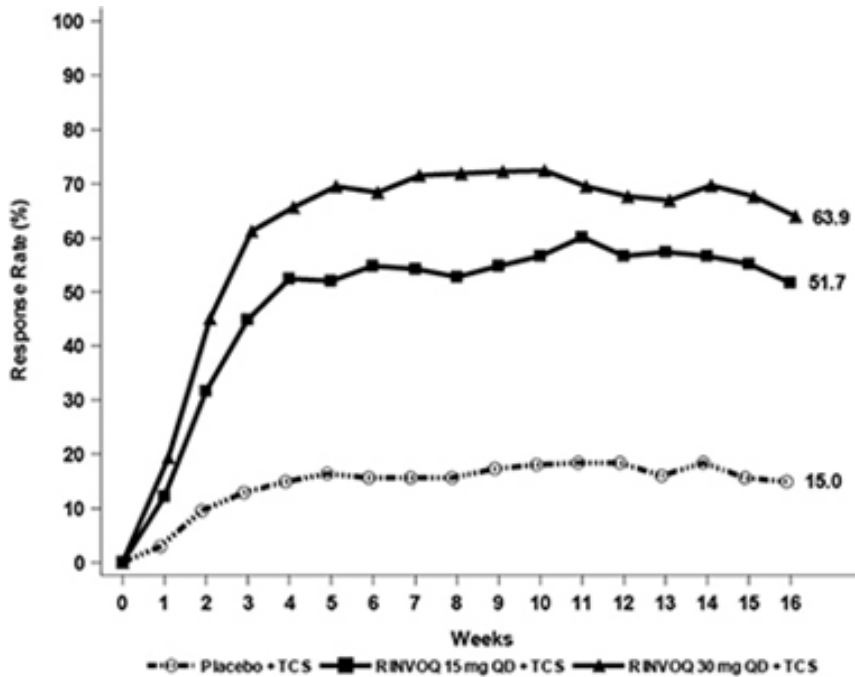


그림 4. AD UP 시험에서 최악 소양증 NRS 의 ≥ 4 점 개선이 있는 환자의 비율



AD UP 에서 하위군(체중, 나이, 성별, 인종, 및 면역억제제를 사용한 이전의 전신 치료) 내 치료 효과는 전체 시험 집단의 결과와 일치하였다.

이 약 15 mg 또는 30 mg 을 투여받은 시험대상자(평균: 각각 33.5 일과 47.5 일)는 위약군(평균: 7.9 일)에 비해 16 주 기간 동안 동시 EASI 75 반응으로 TCS 사용이 없는 날이 유의하게 더 많았다.

이 약 15 mg 또는 30 mg 을 투여받은 시험대상자에서 제 16 주의 결과는 제 52 주까지 계속해서 관찰되었다.

(2) 삶의 질/환자-보고 결과

MEASURE UP 시험에서, 이 약 15 mg 또는 30 mg 을 투여받은 시험대상자에서 위약에 비해 유의하게 높은 비율이 제 16 주에서 AD 증상과 건강 관련 삶의 질에 대한 AD 의 영향에서 임상적으로 의미 있는 감소를 보고하였다(표 11). 이 약을 투여받은 환자에서 위약에 비해 유의하게 높은 비율이 제 16 주에서 ADerm-SS TSS-7 및 ADerm-SS 피부 통증으로 측정된 AD 증상 중증도에서 임상적으로 의미 있는 감소를 달성하였다. 이 약을 투여받은 환자에서 위약에 비해 제 16 주에서 ADerm-IS 영역 점수로 측정된 수면, 일상 활동 및 정서적 상태에 대해 환자가 보고한 AD 의 영향에서 임상적으로 의미 있는 감소를 달성하였다. 이와 유사하게, 제 16 주에서 위약에 비해, 이 약을 투여받은 환자의 더 높은 비율이 POEM 과 DLQI 로 측정된 AD 증상 빈도와 건강 관련 삶의 질에서 임상적으로 의미있는 개선이 있었다.

HADS 점수로 측정된 불안과 우울 증상은 유의하게 감소하였다; 베이스라인 HADS-불안 또는 HADS-우울 하위척도 점수가 ≥ 8 (불안 또는 우울의 컷오프 수치)인 환자에서, 이 약 15 mg 또는 30 mg 군에서 위약에 비해 더 높은 비율의 환자들이 제 16 주에서 HADS-불안 및 HADS-우울 점수 < 8 에 도달하였다(표 11).

표 11. 제 16 주에서 이 약 단독요법 시험에서의 환자-보고 결과

시험	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg
무작위 배정된 시험대상자 수	281	281	285	278	276	282
반응자 %						

ADerm-SS TSS-7 (≥ 28 점 개선) ^{a,b}	15.0% N=226	53.6% ^h N=233	67.9% ^h N=246	12.7% N=244	53.0% ^h N=230	66.2% ^h N=234
ADerm-SS 피부 통증 (≥ 4 점 개선) ^a	15.0% N=233	53.6% ^h N=237	63.5% ^h N=249	13.4% N=247	49.4% ^h N=237	65.1% ^h N=238
ADerm-IS 수면 (≥ 12 점 개선) ^{a,c}	13.2% N=220	55.0% ^h N=218	66.1% ^h N=218	12.4% N=233	50.2% ^h N=219	62.3% ^h N=228
ADerm-IS 일상 활동 (≥ 14 점 개선) ^{a,d}	20.3% N=197	65.0% ^h N=203	73.2% ^h N=205	18.9% N=227	57.0% ^h N=207	69.5% ^h N=223
ADerm-IS 감정 상태 (≥ 11 점 개선) ^{a,e}	19.8% N=212	62.6% ^h N=227	72.6% ^h N=226	16.7% N=234	57.0% ^h N=228	71.5% ^h N=228
DLQI (DLQI 0/1) ^f	4.4% N=252	30.3% ^h N=258	41.5% ^h N=261	4.7% N=257	23.8% ^h N=252	37.9% ^h N=256
DLQI (≥ 4 점 개선) ^a	29.0% N=250	75.4% ^h N=254	82.0% ^h N=256	28.4% N=250	71.7% ^h N=251	77.6% ^h N=251
POEM (≥ 4 점 개선) ^a	22.8% N=276	75.0% ^h N=278	81.4% ^h N=280	28.7% N=268	70.9% ^h N=268	83.5% ^h N=269
HADS (HADS-A < 8 및 HADS-D < 8) ^g	14.3% N=126	45.5% ^h N=145	49.2% ^h N=144	11.4% N=140	46.0% ^h N=137	56.1% ^h N=146

약어: UPA= 이 약(upadacitinib); PBO = 위약

지정된 역치 값은 최소 임상적으로 중요한 차이(MCID)에 해당하며 반응을 측정하는 데 사용됨.

^a N = 베이스라인 점수가 MCID 이상인 환자 수.

^b ADerm-SS TSS-7 은 자는 동안 가려움, 깨어있는 동안 가려움, 피부 통증, 피부 균열, 피부 균열로 인한 통증, 건성 피부, 및 AD 로 인한 피부 벗겨짐을 평가함.

^c ADerm-IS 수면은 AD 로 인한 잠들기 어려움, 수면 영향 및 밤에 깨는 것을 평가함.

^d ADerm-IS 일상 활동은 가정 활동, 신체 활동, 사회 활동 및 집중에 대한 AD 의 영향을 평가함.

^e ADerm-IS 정서적 상태는 AD 로 인한 자의식, 당혹감 및 슬픔을 평가함.

^f N = 베이스라인 DLQI 점수가 > 1 인 환자 수.
^g N = 베이스라인 HADS-A 또는 HADS-D ≥ 8 인 환자 수.
^h 다중성-조정 p < 0.001 이 약 vs 위약 비교.

궤양성 대장염

이 약의 유효성과 안전성은 세 건의 3 상 다기관, 이중-눈가림, 위약-대조 임상시험에서 평가되었다: 두 건의 동일설계의 유도요법 시험 UC-1 및 UC-2 와 유지요법 시험 UC-3.

질병의 활성도는 수정 Mayo 점수(adapted Mayo score, aMS, 의사의 전반적 평가를 제외한 Mayo 점수 시스템)를 기반으로 하였으며, 범위는 0 에서 9 까지로, 각각 0(정상)에서 3(매우 중증)으로 점수가 매겨진 3 개의 하위 점수가 있었다. : 배변빈도 하위점수(frequency subscore, SFS), 직장출혈 하위점수(rectal bleeding subscore, RBS)와 내시경 결과 하위점수(centrally-reviewed endoscopy subscore, ES).

(1) 유도요법 임상시험(UC-1 과 UC-2)

UC-1 과 UC-2 연구에서 8 주 동안 환자 988 명(각각 473 명 및 515 명)은 2:1 의 투여군 할당 비율로 이 약 1 일 1 회 45mg 또는 위약으로 무작위 배정되어 유효성 분석에 포함되었다. 모든 등록된 환자들은 ES 2 또는 3 점과 aMS 5 점에서 9 점으로 정의되는 중등증에서 중증의 활동성 궤양성 대장염 환자들로 이전의 보편적 치료(코르티코스테로이드 또는 면역억제제 등의 치료) 및/또는 생물학적제제 치료에 대한 부적절한 반응, 반응의 손실 또는 불내성을 포함한 이전 치료 실패를 보였다. 최소 1 회의 이전 생물학적제제 치료 실패(이전 생물학적제제 실패)를 보인 환자는 각 52%(246/473)와 51%(262/515)가 포함되었다. 최소 1 회의 생물학적제제를 제외한 이전 치료에 실패한 환자(이전 생물학적 제제 실패 경험 없음)는 각 48%(227/473) 및 49%(253/515)가 포함되었다.

UC-1 과 UC-2 의 베이스라인에서는 환자의 39%와 37%가 코르티코스테로이드를, 환자의 1.1%와 0.8%가 면역조절제를, 68%와 69%가 아미노살리실레이트를 투여 받았다. 환자의 질병 활성도는 환자의 61%와 60%에서 중등증(aMS ≤7)이었고, 환자의 39%와 40%에서 중증(aMS >7)이었다.

임상시험 동안 궤양성 대장염 환자들에게 생물학적 요법, 아자티오프린, 6-메르캅토프린, 정맥 주사 또는 직장 코르티코스테로이드의 병용은 허용되지 않았다.

일차유효성 평가변수는 8 주차에서의 aMS 임상적 관해(SFS ≤ 1 이고 베이스라인보다 크지 않음, RBS = 0, 점막의 불안정성 없이 ES ≤ 1)였다. 일차 유효성 평가 결과 및 주요 이차 유효성 평가 결과는 표 12 과 같다.

표 12. 유도요법 임상시험 UC-1 과 UC-2 에서 제 8 주차에 일차 및 주요 이차 유효성 평가변수를 충족하는 환자의 비율

평가변수	UC-1 (U-ACHIEVE)			UC-2 (U-ACCOMPLISH)		
	PBO N=154	UPA 45 mg N=319	치료 차이 (95% CI)	PBO N=174	UPA 45 mg N=341	치료 차이 (95% CI)
질병 활성도와 궤양성 대장염 증상						
임상적 관해^a	4.8%	26.1%	21.6%* (15.8, 27.4)	4.1%	33.5%	29.0%* (23.2, 34.7)
이전 생물학적제제 실패 ⁺	0.4%	17.9%		2.4%	29.6%	
이전 생물학적제제 실패 경험 없음 ⁺	9.2%	35.2%		5.9%	37.5%	
임상반응^b	27.3%	72.6%	46.3%* (38.4, 54.2)	25.4%	74.5%	49.4%* (41.7, 57.1)
이전 생물학적제제 실패 ⁺	12.8%	64.4%		19.3%	69.4%	
이전 생물학적제제 실패 경험 없음 ⁺	42.1%	81.8%		31.8%	79.8%	

내시경적-조직학적 평가						
내시경적 개선 ^c	7.4%	36.3%	29.3%* (22.6, 35.9)	8.3%	44.0%	35.1%* (28.6, 41.6)
이전 생물학적제제 실패 ⁺	1.7%	27.0%		4.8%	37.1%	
이전 생물학적 제제 실패 경험 없음 ⁺	13.2%	46.8%		12.0%	51.2%	
조직학적 개선 ^d	22.5%	55.0%	32.2%* (23.8, 40.7)	24.5%	62.2%	37.9%* (29.8, 46.1)
이전 생물학적제제 실패 ⁺	17.5%	51.0%		20.3%	58.3%	
이전 생물학적 제제 실패 경험 없음 ⁺	27.6%	59.4%		28.8%	66.1%	
조직학적- 내시경적 점막 개선 ^e	6.6%	30.1%	23.7%* (17.5, 30.0)	5.9%	36.7%	30.1%* (24.1, 36.2)
이전 생물학적제제 실패 ⁺	1.4%	22.7%		4.6%	30.7%	
이전 생물학적 제제 실패 경험 없음 ⁺	11.8%	38.2%		7.2%	42.9%	

조직 내시경에서 점막 관해 ^f	1.3%	10.7%	9.7%* (5.7, 13.7)	1.7%	13.5%	11.3%* (7.2, 15.3)
이전 생물학적제제 실패 ⁺	0	6.5%		1.1%	9.2%	
이전 생물학적 제제 실패 경험 없음 ⁺	2.6%	15.4%		2.4%	17.9%	

약어: PBO=위약

⁺UC-1 과 UC-2 에서 "이전 생물학적제제 실패"인 환자 수는 위약군에서 각각 78 명과 89 명이고, 이 약 45mg 투여군에서 168 과 173 명이였다. UC-1 과 UC-2 에서 "이전 생물학적 제제 실패 경험 없음"인 환자 수는 위약군에서 각각 76 명 과 85 명이고, 이 약 45mg 투여군에서 151 명과 168 명이였다.

* p <0.001, 조정된 치료 차이(95% CI)

^a aMS 에서: SFS ≤ 1 이고 베이스라인보다 크지 않음, RBS = 0, 점막의 불안정성 없이 ES ≤ 1

^b aMS 에서: 베이스라인으로부터 2 점 이상 및 30%이상 감소하고 RBS 는 1 이상 감소하거나 절대 RBS ≤ 1

^c 점막의 불안정성 없이 ES ≤ 1

^d Geboes 점수의 베이스라인으로부터의 감소. 조직학은 0 에서 5.4 사이의 Geboes 점수를 사용하여 평가됨.

^e 점막의 불안정성 없이 ES ≤ 1 이고, Geboes 점수 ≤ 3.1 (장의 움(crypt)에 호중구의 침윤이 5%미만이며 움(crypt)의 파괴, 침식, 궤양 혹은 육아조직이 없음을 의미한다.)

^f ES = 0, Geboes 점수 < 2 (장의 움(crypt)과 고유판에 호중구가 없으며 호산구의 증가, 움(crypt)의 파괴, 침식, 궤양 혹은 육아조직이 없음을 의미한다.)

질병 활성 및 증상

부분 수정 Mayo 점수(paMS)는 SFS 와 RBS 로 구성된다. paMS 에서의 임상반응은 베이스라인으로부터 1 점 이상, 30% 이상 감소하고 RBS 는 1 점 이상 감소하거나 절대 RBS ≤

1 으로 정의된다. 치료반응의 시작은 위약군에 비해 이 약 1 일 1 회 45mg 투여군에서 더 큰 비율로 2 주정도 빨랐다. (UC-1: 60.1% vs 27.3% 및 UC-2: 63.3% vs 25.9%).

내시경적-조직학적 평가

내시경적으로 점막 외관의 정상화(내시경적 관해)는 ES 가 0 인 것으로 정의되었다. 8 주차에 이 약 1 일 1 회 45mg 투여군에서 위약 대비 유의하게 높은 비율의 환자들이 내시경적 관해를 달성하였다(UC-1: 13.7% VS 1.3%, UC-2: 18.2% VS 1.7%).

연장된 유도 요법

UC-1 과 UC-2 연구에서 이 약 1 일 1 회 45mg 투여 8 주 후 임상반응을 달성하지 못한 총 125 명의 환자들은 8 주의 공개 라벨 연장 유도기간에 돌입했다. 이 약 1 일 1 회 45mg 으로 추가 8 주 치료 이후(총 16 주), 48.3%의 환자가 aMS 임상반응을 달성했다. 이 약 1 일 1 회 45mg 의 16 주 치료에 반응한 환자 중 이 약 1 일 1 회 15mg 및 30mg 유지 요법 52 주차에서 각각 35.7%와 66.7%의 환자가 aMS 임상반응을 유지했고, 19.0% 와 33.3%의 환자가 aMS 임상적 관해를 달성했다.

(2) 유지요법 임상시험(UC-3)

UC-3 에 대한 유효성 분석은 이 약 1 일 1 회 45mg 을 투여한 8 주 유도 치료에서 aMS 임상반응을 달성한 451 명의 환자들을 대상으로 평가했다. 환자들은 최대 52 주 동안 이 약 1 일 1 회 15mg, 30mg 또는 위약을 투여 받도록 무작위 배정되었다. 일차 평가변수는 52 주차에서 aMS 임상적 관해였다.

표 13. 유지요법 임상시험 UC-3 에서 제 52 주차에 일차 및 주요 이차 유효성 평가변수를 충족하는 환자의 비율

	PBO N=149	UPA 15 mg N=148	UPA 30 mg N=154	치료 차이 15 mg vs PBO (95% CI)	치료 차이 30 mg vs PBO (95% CI)
--	--------------	-----------------------	-----------------------	--------------------------------------	--------------------------------------

질병 활성도와 궤양성 대장염 증상					
임상적 관해^a	12.1%	42.3%	51.7%	30.7%* (21.7, 39.8)	39.0%* (29.7, 48.2)
이전 생물학적제제 실패 ⁺	7.5%	40.5%	49.1%		
이전 생물학적 제제 실패 경험 없음 ⁺	17.6%	43.9%	54.0%		
임상적 관해의 유지^b	N = 54 22.2%	N = 47 59.2%	N = 58 69.7%	37.4%* (20.3, 54.6)	47.0%* (30.7, 63.3)
이전 생물학적제제 실패	N = 22 13.6%	N = 17 76.5%	N = 20 73.0%		
이전 생물학적 제제 실패 경험 없음	N = 32 28.1%	N = 30 49.4%	N = 38 68.0%		
코르티코스테로이드 없이 임상적 관해^c	N = 54 22.2%	N = 47 57.1%	N = 58 68.0%	35.4%* (18.2, 52.7)	45.1%* (28.7, 61.6)
이전 생물학적제제 실패	N = 22 13.6%	N = 17 70.6%	N = 20 73.0%		
이전 생물학적 제제 실패 경험 없음	N = 32 28.1%	N = 30 49.4%	N = 38 65.4%		
내시경적-조직학적 평가					
내시경적 개선^d	14.5%	48.7%	61.6%	34.4%* (25.1, 43.7)	46.3%* (36.7, 55.8)

이전 생물학적제제 실패 ⁺	7.8%	43.3%	56.1%		
이전 생물학적 제제 실패 경험 없음 ⁺	22.5%	53.6%	66.6%		
조직학적-내시경적 점막 개선^e	11.9%	35.0%	49.8%	23.8%* (14.8, 32.8)	37.3%* (27.8, 46.8)
이전 생물학적제제 실패 ⁺	5.2%	32.9%	47.6%		
이전 생물학적 제제 실패 경험 없음 ⁺	20.0%	36.9%	51.8%		
조직 내시경에서 점막 관해^f	4.7%	17.6%	19.0%	13.0%* (6.0, 20.0)	13.6%* (6.6, 20.6)
이전 생물학적제제 실패 ⁺	2.5%	17.2%	16.1%		
이전 생물학적 제제 실패 경험 없음 ⁺	7.5%	18.0%	21.6%		

+“이전 생물학적제제 실패”인 환자 수는 위약군과 이 약 15mg, 30mg 투여군에서 각각 81, 71, 73 명이다. “이전 생물학적 제제 실패 경험 없음”인 환자 수는 위약군과 이 약 15mg, 30mg 투여군에서 각각 68, 77, 81 명이다.

* $p < 0.001$, 조정된 치료 차이(95% CI)

^a aMS 에서: SFS ≤ 1 이고 베이스라인보다 크지 않음, RBS = 0, 점막의 불안정성 없이 ES ≤ 1

^b 유도 요법 종료시점에서 임상적 관해를 달성한 환자 중 52 주에서 aMS 임상적 관해

^c 유도 요법 종료시점에서 임상적 관해를 달성한 환자 중 52 주에서 aMS 임상적 관해 및 52 주 직전 90 일 이상 코르티코스테로이드 투여하지 않은 경우

^d 점막 불안정성 없이 ES ≤ 1

^e 점막의 불안정성 없이 ES ≤ 1 이고 Geboes 점수 ≤ 3.1 (장의 움(crypt)에 호중구의 침윤이 5%미만이며 움(crypt)의 파괴, 침식, 궤양 혹은 육아조직이 없음을 의미한다.)

^f ES = 0, Geboes 점수 < 2 (장의 움(crypt)과 고유판에 호중구가 없으며 호산구의 증가, 움(crypt)의 파괴, 침식, 궤양 혹은 육아조직이 없음을 의미한다.)

내시경적-조직학적 평가

내시경적으로 점막 외관의 정상화(내시경적 관해)는 ES 가 0 인 것으로 정의되었다. 52 주차에 이 약 1 일 1 회 15mg, 30mg 투여군에서 위약 대비 유의하게 높은 비율의 환자들이 내시경적 관해를 달성하였다(24.2%, 25.9%, 5.6%)

크론병

이 약의 유효성과 안전성을 3 건의 다기관, 이중-눈가림, 위약-대조 제 3 상 임상시험에서 평가하였다: 2 건의 유도요법 시험 CD-1(U-EXCEED) 및 CD-2(U-EXCEL)와 이어서 실시한 1 건의 52 주 유지요법 및 장기 연장 시험 CD-3(U-ENDURE). 공동 일차 평가변수는 CD-1 및 CD-2 에서는 제 12 주에서의 임상적 관해 및 내시경적 반응이었고, CD-3 에서는 제 52 주에서의 임상적 관해 및 내시경적 반응이었다.

등록된 환자는 만 18 에서 75 세로, 일평균 매우 무른 변 또는 액상 변의 배변빈도(SF) ≥ 4 및/또는 일평균 보통 점수(APS) ≥ 2 , 그리고 크론병에 대한 단순 내시경 점수(centrally-reviewed Simple Endoscopic Score for CD, SES-CD) ≥ 6 또는 ≥ 4 (협착이 없는 회장 국한성 질환의 경우)로 정의되는 중등증에서 중증의 활동성 크론병 환자였다.

(1) 유도요법 임상시험(CD-1 및 CD-2)

CD-1 및 CD-2 에서, 1021 명의 환자(각각 495 명 및 526 명)는 12 주간의 이 약 45 mg 1 일 1 회 또는 위약 투여에 2:1 로 무작위 배정되었다.

CD-1 에서, 모든 환자들이 1 가지 이상의 생물학적 제제 치료에 불충분한 반응을 보였거나 불내성이었다(이전 생물학적 제제 실패). 환자들 중, 61%(301/495)가 2 가지 이상의 생물학적 제제에 불충분한 반응을 보였거나 불내성이었다.

CD-2 에서, 환자의 45%(239/526)가 1 가지 이상의 생물학적 제제 치료에 불충분한 반응을 보였거나 불내성이었고(이전 생물학적 제제 실패), 55%(287/526)가 보편적인 치료제에 불충분한 반응을 보였거나 불내성이었으나 생물학적 제제 치료에는 그렇지 않았다(이전 생물학적 제제 실패 경험 없음).

CD-1 및 CD-2 의 베이스라인에서, 환자의 34% 및 36%가 코르티코스테로이드를, 7% 및 3%가 면역조절제를, 15% 및 25%가 아미노살리실레이트를 투여받았다.

두 시험 모두에서, 베이스라인에서 코르티코스테로이드를 투여받은 환자들은 제 4 주부터 코르티코스테로이드 점감 요법을 시작했다.

두 시험에는 이 약 45 mg 을 1 일 1 회 투여받고 제 12 주에서의 SF/APS 에 따른 임상 반응(일평균 매우 무른 변 또는 액상 변 SF 의 $\geq 30\%$ 감소 및/또는 일평균 APS 의 $\geq 30\%$ 감소 및 모두 베이스라인 대비 높지 않음)을 달성하지 못한 환자를 대상으로 이 약 30mg 을 1 일 1 회 투여하는 12 주 연장 투여 기간이 포함되었다.

임상 질병 활성화도 및 증상

CD-1 및 CD-2 에서, 공동 일차 평가변수인 제 12 주에서의 임상적 관해를 달성한 환자의 비율은 위약군에 비해 이 약 45 mg 투여군에서 유의하게 더 높았다(표 14). 두 시험 모두에서, 유효성 발생은 신속하게 나타나, 이 약 45 mg 을 투여받은 환자에서 위약군에 비해 빠르면 제 2 주에 유의하게 높은 비율로 임상 반응 100(CR-100)을 달성하였다(표 14).

두 시험 모두에서 이 약 45 mg 을 투여받은 환자들은 제 12 주에 FACIT-F 점수로 측정된 피로에서 위약에 비해 베이스라인 대비 더 큰 개선을 경험했다.

내시경적 평가

CD-1 및 CD-2 에서, 공동 일차 평가변수인 제 12 주에서의 내시경적 반응을 달성한 환자의 비율은 위약군에 비해 이 약 45 mg 을 투여받은 환자에서 유의하게 더 높았다(표 14). CD-1 및 CD-2 에서, SES-CD 0-2 점을 달성한 환자의 비율은 이 약 45 mg 을 투여받은 환자(각각 14% 및 19%)에서 위약군(각각 0% 및 5%)보다 더 높았다.

표 14. 유도요법 시험 CD-1 및 CD-2 에서 일차 및 추가 유효성 평가변수를 충족한 환자의 비율

시험	CD-1 (U-EXCEED)			CD-2 (U-EXCEL)		
	PBO N=171	UPA 45mg N=324	치료 차이 (95% CI)	PBO N=176	UPA 45mg N=350	치료 차이 (95% CI)
제 12 주에서의 공동 일차 평가변수						
임상적 관해^a	14%	40%	26% (19, 33)*	22%	51%	29% (21, 36)*
이전 생물학적 제제 실패				N=78 14%	N=161 47%	33% (22, 44)
이전 생물학적 제제 실패 경험 없음				N=98 29%	N=189 54%	26% (14, 37)
내시경적 반응^b	4%	35%	31% (25, 37)*	13%	46%	33% (26, 40)*
이전 생물학적 제제 실패				N=78 9%	N=161 38%	29% (19, 39)
이전 생물학적 제제 실패 경험 없음				N=98 16%	N=189 52%	36% (25, 46)
제 12 주에서의 추가 유효성 평가변수						
CDAI 에 따른 임상적 관해^c	21%	39%	18%	29%	49%	21%

			(10, 26)*			(13, 29)*
임상 반응(CR-100)^d	27%	51%	23% (14, 31)*	37%	57%	20% (11, 28)*
코르티코스테로이드 없이 임상적 관해^{a,e}	N=60 7%	N=108 37%	30% (19, 41)*	N=64 13%	N=126 44%	33% (22, 44)*
내시경적 관해^f	2%	19%	17% (12, 22)*	7%	29%	22% (16, 28)*
점막 치유^g	N=171 0%	N= 322 17%	17% (13, 21)***	N=174 5%	N=349 25%	20% (14, 25)***
조기 발생 평가변수						
제 4 주에 임상적 관해^a	9%	32%	23% (17, 30)*	15%	36%	21% (14, 28)*
제 2 주에 CR-100^d	12%	33%	21% (14, 28)*	20%	32%	12% (4, 19)**
<p>약어: PBO = 위약, UPA = 이 약(upadacitinib)</p> <p>* p < 0.001, 조정된 치료 차이(95% CI)</p> <p>** p < 0.01, 조정된 치료 차이(95% CI)</p> <p>*** 명목 p < 0.001, 이 약 vs 위약 비교, 조정된 치료 차이(95% CI)</p> <p>^a 일평균 SF ≤ 2.8 및 APS ≤ 1.0, 그리고 모두 베이스라인 대비 높지 않음</p> <p>^b 유도요법 시험에서 베이스라인 대비 SES-CD > 50% 감소(또는 유도요법 시험에서 베이스라인 시 SES-CD 가 4 점인 환자의 경우, 유도요법 시험에서 베이스라인 대비 최소 2 점 감소)</p> <p>^c CDAI < 150</p> <p>^d CDAI 가 베이스라인 대비 최소 100 점 감소</p> <p>^e 베이스라인에서 스테로이드를 사용 중인 환자에서 스테로이드 중단 및 임상적 관해 달성</p>						

^f SES-CD ≤ 4 점 및 베이스라인 대비 최소 2 점 감소 및 어떠한 개별 변수에서도 하위점수 > 1 점이 아님

^g 베이스라인 시 SES-CD 궤양 표면 하위점수 ≥1 점인 환자에서 SES-CD 궤양 표면 하위점수 0 점

(2) 유지요법 임상시험(CD-3)

CD-3의 유효성 분석에서 이 약 45 mg 을 12 주간 1 일 1 회 유도요법으로 투여하고 SF/APS 에 따른 임상 반응을 달성한 환자 502 명을 평가하였다. 환자들은 52 주간 이 약 15 mg 또는 30 mg 1 일 1 회 또는 위약 투여군에 재무작위 배정되었다.

임상 질병 활성화도 및 증상

공동 일차 평가변수인 제 52 주에서의 임상적 관해를 달성한 환자의 비율은 위약에 비해 이 약 15 mg 및 30 mg 을 투여받은 환자에서 유의하게 더 높았다(표 15).

이 약 30 mg 을 투여받은 환자들은 위약에 비해 제 52 주에서의 FACIT-F 점수로 측정된 피로에서 베이스라인 대비 더 큰 개선을 경험했다.

표 15. 유지요법 시험 CD-3 에서 제 52 주에서의 일차 및 추가 유효성 평가변수를 충족한 환자의 비율

투여군	PBO + N=165	UPA 15 mg N=169	UPA 30 mg N=168	치료 차이 15 mg vs PBO (95% CI)	치료 차이 30 mg vs PBO (95% CI)
공동 일차 평가변수					
임상적 관해^a	14%	36%	46%	22% (14, 30)*	32% (23, 40)*
이전 생물학적 제제 실패	N=126 9%	N=124 32%	N=127 43%	24% (14, 33)	34% (24, 44)

이전 생물학적 제제 실패 경험 없음	N=39 33%	N=45 44%	N=41 59%	12% (-9, 33)	26% (5, 47)
내시경적 반응 ^b	7%	28%	40%	21% (14, 28)*	34% (26, 41)*
이전 생물학적 제제 실패	N=126 4%	N=124 23%	N=127 39%	19% (11, 27)	35% (26, 44)
이전 생물학적 제제 실패 경험 없음	N=39 18%	N=45 40%	N=41 44%	22% (3, 41)	26% (7, 45)
추가 평가변수					
CDAI 에 따른 임상적 관해 ^c	15%	37%	48%	24% (15, 32)*	33% (24, 42)*
임상 반응(CR-100)^d	15%	41%	51%	27% (18, 36)*	36% (28, 45)*
코르티코스테로이드 없이 임상적 관해 ^{a,e}	14%	35%	45%	21% (13, 30)*	30% (21, 39)*
임상적 관해 유지 ^{a,f}	N=101 20%	N=105 50%	N=105 60%	32% (20, 44)*	40% (28, 52)*
내시경적 관해 ^g	5%	19%	29%	14% (8, 21)*	24% (16, 31)*
점막 치유 ^h	N=164 4%	N=167 13%	N=168 24%	10% (4, 16)***	21% (14, 27)***
강화된 관해 ^{a,i}	4%	14%	23%	10% (4, 16)**	18% (11, 25)*

약어: PBO = 위약, UPA = 이 약(upadacitinib)

+ 위약군은 유도요법 시험 종료 시 이 약 45 mg 에서 SF/APS 에 따른 임상 반응을 달성했고 유지요법 시작 시 위약 투여에 무작위 배정된 환자로 구성되었다.

* $p < 0.001$, 조정된 치료 차이(95% CI)

** $p < 0.01$, 조정된 치료 차이(95% CI)

*** 명목 $p < 0.001$, 이 약 vs 위약 비교, 조정된 치료 차이(95% CI)

^a 일평균 SF ≤ 2.8 및 APS ≤ 1.0 , 그리고 모두 베이스라인 대비 높지 않음

^b 유도요법 시험에서 베이스라인 대비 SES-CD $> 50\%$ 감소(또는 유도요법 시험에서 베이스라인 시 SES-CD 가 4 점인 환자의 경우, 유도요법 시험에서 베이스라인 대비 최소 2 점 감소)

^c CDAI < 150

^d CDAI 가 베이스라인 대비 ≥ 100 점 감소

^e 제 52 주 및 임상적 관해 달성 직전 90 일간 코르티코스테로이드를 투여하지 않은 경우.

유도요법 시험의 베이스라인에서 코르티코스테로이드를 사용 중이었던 환자들의 하위군 중 이 약 15 mg 투여군의 38%(N=63)와 이 약 30 mg 투여군의 38%(N=63)와, 위약군의 5%(N=61)가 제 52 주 및 임상적 관해 전 90 일간 코르티코스테로이드를 투여하지 않았다.

^f 유지요법 시험 등록 시 임상적 관해를 달성한 환자 중 제 52 주에 임상적 관해를 달성하는 것으로 정의됨.

^g SES-CD ≤ 4 점 및 베이스라인 대비 최소 2 점 감소 및 어떠한 개별 변수에서도 하위점수 > 1 점이 아님

^h 베이스라인 시 SES-CD 궤양 표면 하위점수 ≥ 1 점인 환자에서 SES-CD 궤양 표면 하위점수 0 점

ⁱ 임상적 관해 및 내시경적 관해

CD-1 및 CD-2 에서 제 12 주에서의 이 약 유도요법에 대해 SF/APS 에 따른 임상 반응이 나타나지 않은 환자들(122 명)은 추가로 12 주간 이 약 30 mg 을 1 일 1 회 투여받았다. 이 환자들 중, 53%가 제 24 주에서 임상 반응을 달성하였다. 연장 투여 기간에 반응을 보였고 이 약 30 mg 의 유지요법을 계속 받은 환자들 중, 제 52 주에 25%가 임상적 관해를, 22%가 내시경적 반응을 달성하였다.

내시경적 평가

CD-3 에서, 공동 일차 평가변수인 제 52 주에서의 내시경적 반응을 달성한 환자의 비율은 위약에 비해 이 약 15 mg 및 30 mg 이 유의하게 더 높았다(표 15). 제 52 주에서의 SES-CD 0-2 점을 달성한 환자의 비율은 이 약 15 mg 및 30 mg 투여군(각각 11% 및 21%)이 위약군(3%)보다 더 높았다. 베이스라인에서 코르티코스테로이드를 사용 중인 환자들 중 제 52 주에 코르티코스테로이드 없이 내시경적 관해를 달성한 환자의 비율은 이 약 15 mg 및 30 mg 투여군(각각 17% 및 25%)이 위약군(3%)보다 더 높았다.

장외 증상의 해소

제 52 주에 장외 증상의 해소가 관찰된 환자의 비율은 위약군(15%) 대비 이 약 15mg 투여군(25%)에서 더 높았고, 이 약 30mg 투여군(36%)에서는 유의하게 더 높았다.

4) 독성시험 자료

(1) 반복투여독성

동물을 대상으로 한 비임상 시험들에서, 랫드와 개에서 임상적으로 관련 있는 용량들에서 적혈구생성 억제뿐 아니라 순환 림프구와 림프 조직의 세포충실성(cellularity) 감소가 관찰되었다. 임상 용량인 15 mg 에서 예상되는 노출(AUC)의 약 2 배에 해당하는 노출들에 대하여, 임상 용량이 30 mg 에서 예상되는 노출과 유사한 노출들에 대하여, 그리고 임상 용량이 45mg 에서 예상되는 노출의 0.9 배에 해당하는 노출들에 대하여 개에서의 모낭충증(움)과 같은 기회 감염 관련 이차적 영향이 관찰되었다.

(2) 유전독성

이 약은 유전자 돌연변이 및 염색체 이상에 대한 생체 외 및 생체 내 시험 결과에 근거할 때 변이원성이나 유전독성이 없었다.

(3) 생식독성

수태능 시험 및 초기 배아 발달 시험에서, 수컷 랫드에게 50 mg/kg/day 까지, 암컷 랫드에게 75 mg/kg/day 까지의 용량을 투여했을 때, 이 약은 수컷이나 암컷 랫드의 수태능에 영향을 미치지 않았다. 하지만, 25 및 75 mg/kg/day 용량에서 착상-후 손실과 관련이 있었던 용량-관련 태자 재흡수 증가가 관찰되었다.

이 약을 랫드와 토끼에 임상 용량인 15 mg 의 1.6 배 및 15 배, 임상 용량인 30 mg 의 0.8 배 및 7.6 배, 그리고 임상 용량인 45mg 의 0.6 배 및 6 배에 해당하는 노출(각각 4 mg/kg/day 및 25 mg/kg/day 의 모체 경구 용량에서의 AUC 에 근거함)로 투여했을 때 최기형성이 있는 것으로 나타났다.

두 건의 랫드 배태자 발달 시험에서, 임신한 동물들에게 임신일(gestation day, GD) 6 일차부터 17 일차까지의 기관형성기 동안 시험약을 투여했다. 이 약은 최저 용량인 1.5 mg/kg/day 을 제외한 시험된 모든 용량 수준에서 최기형성이 있었다. 4, 5, 25, 및 75 mg/kg/day 용량에서 이 약-관련 영향에는 두 건의 특정 골격 기형(즉, 상완골 기형 및 견갑골 구부러짐)이 포함되었고, 75 mg/kg/day 용량에서는 앞다리뼈와 뒷다리뼈가 구부러진 비율이 증가했다. 추가적으로, 25 및 75 mg/kg/day 용량에서, 구부러진 갈비뼈, 골격 변형이 증가했으며, 이 역시 이 약과 관련된 것으로 고려되었다.

토끼 배태자 발달 시험에서, 임신한 동물들에게 임신일 7 일차부터 19 일차까지의 기관형성기 동안 시험약을 투여했다. 이 약은 25 mg/kg/day 용량에서 최기형성이 있었다. 토끼에 대하여 25 mg/kg/day 용량에서 관찰된 발달 영향에는 착상-후 손실 증가, 총 재흡수 및 초기 재흡수 증가, 태자 체중 저하, 및 심장 기형 발생률 증가가 포함되었다. 또한, 25 mg/kg/day 용량군 내에서 체중 감소, 사료 섭취량 감소, 및 유산 발생률 증가와 같은 모체 독성이 명백했다.

랫드에 대한 출생 전/후 발달 시험에서, 착상 시부터 수유기를 거쳐 젖을 땔 때까지 모체의 시험약 노출에 따른 새끼의 발달을 시험했다. 이 기간 동안에 유도된 효과의 징후가 지연될 수 있으므로, 새끼가 성적으로 성숙할 때까지 지속적으로 관찰했다. 모체는 임신일 6 일차부터 수유일(lactation day, LD) 20 일차까지 시험약을 투여 받았다. 이 약은 어느 용량 수준에서도 행동 또는 생식 평가변수 면에서 모체나 새끼에게 아무런 영향을 미치지 않았다.

(4) 발암성

Sprague-Dawley 랫드와 Tg.rasH2 마우스에서 이 약의 발암 잠재성을 평가했다. 이 약을 각각 최대 15 또는 20 mg/kg/day 의 경구 용량(수컷과 암컷에 대한 AUC 에 근거할 때 각각 임상 용량인 15 mg 의 약 4 배 및 10 배, 임상 용량인 30 mg 의 약 2 배 및 5 배 그리고 임상 용량인 45mg 의 약 1.7 배 및 4 배)으로 최대 101 주 동안 투여 받은 수컷 또는 암컷 랫드에서 종양 유발성의 근거는 관찰되지 않았다. 이 약을 최대 20 mg/kg/day 의 경구 용량으로 26 주간 투여 받은 수컷 또는 암컷 Tg.rasH2 마우스에서 종양 유발성의 근거는 관찰되지 않았다.



[포장단위] 28 정/상자(7 정/피티피*4)

[저장방법] 기밀용기, 1~25°C 보관

[사용기한] 제조일로부터 24 개월

[수입·판매원] 한국애브비(주), 서울특별시 강남구 영동대로 421 삼탄빌딩 6 층

전화: (02)3429-9300, www.abbvie.co.kr

본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나, 변질, 변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입한 경로를 통하여 교환하여 드립니다.

이 설명서 작성일자 이후 변경된 내용은 식품의약품안전처

의약품통합정보시스템(<http://nedrug.mfds.go.kr>)에서 확인하실 수 있습니다.

부작용 피해구제 신청: 한국의약품안전관리원(1644-6223 또는 14-3330)

작성일자: 2023 년 06 월 14 일