

[전문의약품]

소틱투®정 6 밀리그램(듀크라바시티닙)

[원료약품 및 그 분량] 1 정(206.00 mg) 중

유효성분 : 듀크라바시티닙 (별규) 6 mg
첨가제 : 히프로멜로오스아세테이트숙시네이트, 무수유당, 미결정셀룰로오스, 크로스카멜로오스나트륨, 이산화규소, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 II 분홍(85F140184)

[성상] 한 면에 두 줄로 BMS 895 6mg 이 인쇄된, 양면이 볼록한 원형의 분홍색 필름코팅정

[사용기한] 제조일로부터 36 개월

[저장방법] 밀폐용기, 실온(1-30℃) 보관

[포장단위] 28 정/상자(14 정/블리스터 X 2)

- ※ 의사 또는 약사의 지시에 따라 사용하십시오.
- ※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 유효기한 또는 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오염되었거나 손상된 의약품은 구입한 병원/약국을 통하여 교환해 드립니다.
- ※ 이 첨부문서의 개정년월일 이후 변경된 내용은 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템 의약품 안전나라(<https://nedrug.mfds.go.kr>)에서 확인하실 수 있습니다.
- ※ 의약품 용어 설명 및 기타 자세한 의약품에 대한 문의는 02)3404-1300 으로 연락하십시오.
- ※ 부작용 발생 시 한국의약품안전관리원(<https://karp.drugsafe.or.kr>)에 의약품 부작용 피해구제 신청을 하실 수 있습니다.

수입자	(유)한국비엠에스제약 서울특별시 강남구 테헤란로 504 (대치동, 해성빌딩) Tel. 02-3404-1300
제조의뢰자	Bristol-Myers Squibb Company, 미국 Princeton, New Jersey 08543
제조사	Hovione FarmaCiência, S.A., 포르투갈 Quinta Sao Pedro, Sete Casas, Loures, 2674-506 Patheon Inc., 캐나다 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario L5N 7K9
제조사(포장)	Catalent Anagni S.r.l., 이탈리아 Localita' Fontana del Ceraso SNC, Strada Provinciale 12 Casilina, 41, Anagni (FR), 03012 Millmount Healthcare Limited, 아일랜드 Block 7 City North Business Campus, Stamullen, K32 YD60

효능효과

1. 판상 건선

광선치료 또는 전신치료 대상 성인 환자의 중등도-중증 판상 건선의 치료

2. 건선성 관절염

이전 항류마티스(DMARD) 요법에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 성인의 활동성 건선성 관절염의 치료

이 약은 단독투여 또는 비생물학적 DMARD와 병용투여할 수 있다.

용법용량

1. 권장 용량

이 약의 권장 용량은 음식물 섭취와 상관없이 이 약 6 mg을 1일 1회 경구 투여하는 것이다.

2. 신장장애 환자

경증, 중등도 또는 중증의 신장장애 환자 또는 투석 중인 말기 신장 질환 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

[12. 전문가를 위한 정보, 2) 약동학적 정보, (5) 특수 집단 참조]

3. 간장애 환자

경증(Child Pugh A) 또는 중등도(Child Pugh B) 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 중증 간장애 환자(Child Pugh C)에게 사용하는 것은 권장되지 않는다. [12. 전문가를 위한 정보, 2) 약동학적 정보, (5) 특수 집단 참조]

사용상의주의사항

1. 경고

1) 중대한 감염

이 약을 투여받은 환자에서 중대한 감염에는 폐렴과 코로나바이러스 감염증이 포함되었다. 활동성 또는 중대한 감염이 있는 환자에게는 이 약을 사용하지 않는다. 다음의 환자에게 이 약을 시작하기 전에 치료의 위험과 이점을 고려해야 한다.

- 만성 또는 재발성 감염
- 결핵에 노출된 적이 있는 자
- 심각하거나 기회 감염의 병력이 있는 경우
- 감염에 걸리기 쉬운 조건을 가진 자

이 약의 투여 전, 투여 중 및 투여 이후 감염 징후와 증상이 나타나는지 환자를 면밀히 모니터링해야 한다. 이 약으로 치료하는 동안 새로운 감염이 발생한 환자는 신속한 진단 검사를 받아야 하며, 적절한 항균 요법을 시작해야 한다. 중대한 감염이 발생한 환자는 감염이 조절될 때까지 이 약의 투여를 중단해야 한다.

2) 면역억제제

건선성 관절염 임상시험에서 병용투여된 면역억제제 이외에 다른 강력한 면역억제제와의 병용은 임상시험에서 평가되지 않았으며, 추가적인 면역억제에 의한 위험을 배제할 수 없으므로 이는 권장되지 않는다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 구성성분에 과민반응이 있는 환자

2) 중대한 감염이 있는 환자

3) 활동성 결핵이 있는 환자

4) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 감염이 의심되는 환자

2) 결핵 병력이 있는 환자

3) 활동성 B형 간염 환자 또는 C형 간염 환자

4) 면역력이 저하된 환자

5) 고령자

6) 중증 간장애 환자 [12. 전문가를 위한 정보, 2) 약동학적 정보, (5) 특수 집단 참조]

7) 임부 또는 수유부

4. 이상반응

1) 판상 건선

임상시험은 광범위하게 다양한 조건 하에서 수행되므로 이 약의 임상시험에서 관찰된 이상반응 발생률은 다른 약의 임상시험에서의 발생률과 직접적으로 비교될 수 없고 임상시험이 아닌 실제 사용례에서의 발생률을 반영하지 않을 수 있다.

이 약의 안전성은 2건의 위약 및 활성 대조 임상시험(PSO-1 및 PSO-2)과 공개연장 임상시험에서 평가되었다. 이 임상시험에서 광선치료 또는 전신치료 대상 중등도에서 중증 판상 건선 환자 총 1,519 명이 이 약 6 mg을 1일 1회 투여 받았다. 이 중, 1,141 명은 최소 1년 이상 이 약에 노출되었다.

이 약의 16 주까지의 안전성을 평가하기 위한 2건의 위약 및 활성 대조 임상시험(PSO-1 및 PSO-2)에서 1,683 명의 환자가 이 약 6mg 투여군에 842명, 위약 투여군에 419명, 활성대조약인 아프레밀라스트군에 422명이 무작위 배정되었다. 시험에 참여한 환자의 평균 연령은 47세이며, 대부분의 환자는 백인(87%)과 남성(67%)이었다.

통합된 임상 시험 (PSO-1 및 PSO-2)의 16 주 위약-대조 기간에서, 이상사례로 투약을 중단한 환자는 이 약을 투여 받은 군에서 2.4%였으며, 위약군에서 3.8%, 아프레밀라스트군에서 5.2%였다.

표 1에 이 약을 투여 받은 환자에서 최소 1% 이상 발생하고 16 주 대조 기간에서 위약군보다 더 많이 발생한 이상 반응을 빈도에 따라 요약하였다. 52 주 동안, 새로운 이상 반응은 확인되지 않았으며, 흔한 이상반응의 발생률은 치료 첫 16 주 동안 관찰된 것과 비교하였을 때 증가하지 않았다.

표 1: 16 주 동안 이 약을 투여 받은 판상 건선 환자의 1% 이상에서 발생한 이상반응

이상반응	이 약 N=842 n(%)	아프레밀라스트 N=422 n(%)	위약군 N=419 n(%)
상기도 감염 ^a	159 (18.9)	70 (16.6)	62 (14.8)
여드름양 발진 ^b	30 (3.6)	4 (0.9)	1 (0.2)
혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가	23 (2.7)	3 (0.7)	5 (1.2)
단순 포진 감염 ^c	17 (2.0)	2 (0.5)	1 (0.2)
구강 궤양 ^d	16 (1.9)	0	0
모낭염	14 (1.7)	0	0

a 상기도 감염은 비인두염, 상기도 감염(바이러스성 포함), 인두염, 부비동염(급성 포함), 비염, 편도염, 편도 주위 농양, 후두염, 기관염, 비기관염을 포함함

b 여드름양 발진은 여드름, 여드름양 피부염, 발진, 고름, 물집, 농포성 발진, 구진을 포함함

c 단순 포진 감염은 구강 헤르페스, 단순 포진, 생식기 헤르페스, 헤르페스 바이러스 감염을 포함함

d 구강 궤양은 아프타성 궤양, 입 궤양 형성, 혀 궤양 형성, 구내염을 포함함

이 약 투여군 1% 미만에서 발생한 이상반응은 대상 포진이였다.

PSO-1 임상시험에서 전체군과 비교하였을 때 한국인 환자에서 피부 이상반응이 더 높게 관찰되었다. 해당 사례는 경증 또는 중등도였으며, 치료 없이 또는 국소 치료로 회복되었고, 치료 중단을 야기하지 않았다. 이 약을 장기간 복용 시, 피부 이상반응의 노출 조정 발생률(EAIR)은 한국인 군을 포함한 모든 환자군에서 시간이 지남에 따라 감소하였다.

특정 이상반응

아래 제시된 모든 이상반응은 노출 보정된 발생률로 보고되었다.

(1) 감염

첫 16 주의 위약 대조 임상시험 기간 동안 이 약 투여군의 29%(100 인년 당 116 건)와 위약군의 22%(100 인년 당 83.7 건)에서 감염이 발생했다. 대부분의 감염은 심각하지 않았고 중증도는 경증에서 중등도였으며 이 약의 투여 중단으로 이어지지 않았다. 이 기간 동안 중대한 감염은 이 약 투여군에서 5명(100 인년당 2.0 건), 위약군에서는 2명(100 인년당 1.6 건)이 보고되었다.

52주 동안 이 약 투여군에서 감염 발생률 (100 인년당 95.4 건)은 16주 동안 관찰된 비율에 비해 증가하지 않았다. 이 약 투여군의 중대한 감염률은 52주까지 증가하지 않았다 (100 인년 당 1.7 건).

(2) 악성 종양

2 건의 건선 대조 임상 연구에서 52 주 동안, 이 약을 투여 받은 환자 중 3명의 환자(100 인년 당 0.3건)에서 악성 종양 (유방암, 간세포암, 림프종)이 보고되었다. 이 약의 공개연장 임상시험에서도 이 약에서 림프종이 보고되었다. 악성 종양의 발병에서 이 약의 잠재적 역할은 불분명하다.

(3) 실험실적 검사수치 이상

크레아틴 인산 활성 효소(CPK) 증가

16 주의 위약 대조 기간동안, 크레아틴 인산 활성 효소 증가 (4 등급 포함)가 이 약을 투여받은 23 명의 환자 (100 인년 당 9.3 건) 및 위약을 투여받은 5 명의 환자에서 (100 인년 당 4.1 건) 보고되었다.

간 효소 상승

이 약을 투여한 환자에서 간 효소의 정상 범위 상한(ULN) 3배 이상 상승이 관찰되었다.

16주 위약 대조 임상시험 기간:

- 알라닌 아미노 전이 효소의 정상 범위 상한(ULN) 3배 이상 상승한 환자는 이 약 투여군에서 9명(100 인년 당 3.6명), 위약군에서 2명(100 인년 당 1.6명) 보고되었다.
- 아스파르트산 아미노 전이 효소의 정상 범위 상한(ULN) 3배 이상 상승한 환자는 이 약 투여군에서 13명 (100 인년 당 5.2명), 위약군에서 2명(100 인년 당 1.6명) 보고되었다.

사구체 여과율(GFR) 감소

베이스라인에서 중증도의 신장장애(eGFR 30~59 mL/min)가 있는 환자의 16주 위약 대조 임상시험 기간 동안 이 약으로 치료받은 4명의 환자(100 인년 당 1.6명)와 위약군 1명(100 인년 당 0.8명)에서 GFR 감소가 보고되었다. 이 약으로 치료받은 환자 중 2명은 베이스라인 당뇨병이 악화되었다.

지질 상승

평균 중성지방은 이 약으로 치료받은 환자에서 16주 투여기간 동안 10.3 mg/dL, 52주 투여기간 동안 9.1 mg/dL, 상승하였다.

2) 건선성 관절염

이 약 6 mg을 1일 1회 경구 투여 시 안전성은 활동성 건선성 관절염 환자를 대상으로 한 두 건의 위약-대조 임상시험인 PsA-1 및 PsA-2에서 평가되었으며, PsA-2에는 활성 안전성 대조군(아프레밀라스트)이 포함되었다. [12. 전문가를 위한 정보 참조]

활동성 건선성 관절염 환자에서 관찰된 이 약의 전체적인 안전성 프로파일은 판상 건선 환자에서 관찰된 안전성 프로파일과 전반적으로 일치했다.

횡문근융해증 사례는 보고되지 않았다.

5. 일반적 주의

1) 감염

이 약은 감염의 위험을 증가시킬 수 있다. 임상적으로 중요한 활동성 감염이 있는 환자에서 이 약은 감염이 해결되거나 적절하게 치료될 때까지 투여를 시작하면 안 된다.

만성 감염 또는 재발성 감염의 병력이 있는 환자의 경우, 이 약을 투여하기 전에 유익성 및 위험성을 고려해야 한다. 임상적으로 중요한 감염의 징후나 증상이 발생하면 환자에게 의료 조언을 구하도록 알려야 한다. 환자에서 이러한 감염이 발생하거나 표준 요법에 반응하지 않는 경우, 환자를 면밀하게 모니터링하고 감염이 해소될 때까지 이 약을 중단하여야 한다. [4. 이상반응 참조]

바이러스 재활성화

헤르페스 바이러스 재활성화(예; 대상포진, 단순포진)가 동 임상시험에서 보고되었다. PSO-1 및 PSO-2연구에서 16주 위약 대조 임상시험 기간 동안에 이 약으로 치료한 17명의 환자(100 인년 당 6.8명)와 위약군 1명(100 인년 당 0.8명)에서 단순포진 감염이 보고되었다. 헤르페스 바이러스의 재활성화 징후와 증상이 나타나는 지 환자를 면밀히 모니터링하며, 발현이 인정된 경우에는 이 약의 투여를 일시적으로 중단하고 신속하고 적절하게 조치를 취해야 한다.

이 약은 만성 바이러스성 간염 재활성화에 미치는 영향은 알려져 있지 않다. B형 또는 C형 간염, 만성 B형 간염 또는 치료되지 않는 C형 간염에 대한 선별 검사에서 양성인 환자는 임상시험에서 제외되거나 재활성화 징후를 면밀히 모니터링 하였다. 엔데믹 국가에서 잠복 B형 간염 감염이 있는 일부 피험자에서 이 약 치료 중에 B형 간염 바이러스가 정량할 수 없는 수준으로 검출되었다. 이 약으로 치료를 시작하기 전에 바이러스성 간염 선별검사 및 재활성화를 모니터링하고, 재활성화 징후가 나타나는 경우에는 간염 전문의와 상담하여야 한다. 이 약은 활동성 B형 간염 또는 C형 간염 환자에게 사용하지 않는 것이 바람직하다.

2) 투약 전 결핵 평가

이 약의 처치를 시작하기 전에 환자의 결핵 감염을 평가하여야 한다. 활동성 결핵 환자에게 이 약을 투여하지 않는다. 이 약을 투여하기 전에 잠복결핵의 치료를 시작하여야 한다.

적절한 치료를 확인할 수 없는 잠복 또는 활동성 결핵의 과거 병력이 있는 환자에서 이 약의 치료를 시작하기 전에 항결핵 치료를 고려해야 한다. 이 약을 투여 받는 환자에서 치료 중 활동성 결핵의 징후와 증상에 대해 모니터링 한다.

3) 악성 종양

림프종을 포함한 악성 종양이 이 약의 임상시험에서 관찰되었다.

특히 알려진 악성 종양이 있는 환자(성공적으로 치료된 비흑색종 피부암 제외)와 이 약으로 치료할 때 악성 종양이 발생한 환자의 경우, 이 약으로 치료를 시작하거나 지속하기 전에 치료의 위험과 이점을 고려해야 한다.

4) 크레아틴 인산 활성 효소 증가

이 약을 투여 받은 환자에서 이 약의 투여 일시중단 또는 중단을 야기한 횡문근융해증 사례가 보고되었다. 위약군과 비교하였을 때, 이 약으로 치료한 환자에서 무증상 크레아틴 인산 활성 효소 증가 및 횡문근융해증 발생 환자 비율이 높게 관찰되었다.

위약 투여와 비교하였을 때, 이 약의 치료는 무증상 크레아틴 인산 활성 효소 증가 및 횡문근융해증의 발생률 증가와 관련이 있었다. 크레아틴 인산 활성 효소 수치가 현저하게 증가하거나 근병증이 진단 또는 의심되는 경우 이 약을 중단해야 한다. 이 약을 투여하는 환자에게 설명할 수 없는 근육 통증이나 압통 또는 특히 병감이나 열이 동반되는 쇠약의 증상이 발현하는 경우에는 즉시 의사와 상담하도록 환자에게 안내해야 한다.[4. 이상반응 참조]

5) 예방접종

이 약의 치료를 시작하기 전에, 최신의 예방 접종 가이드라인에 따라 연령에 적절한 예방 접종을 실시해야 한다. 이 약을 투여 받는 환자에서 생백신 또는 사백신에 대한 반응은 평가되지 않았으므로, 이 약은 생백신과 동시에 투여해서는 안 된다.

6) JAK 억제와 관련된 잠재적 위험

티로신키나제2(TYK2) 억제가 야누스키나제(JAK) 억제에서 관찰된 또는 잠재적 이상반응과 관련이 있는지 여부는 알려지지 않았다. 류마티스 관절염에 대한 JAK 억제제의 대규모, 무작위배정, 시판 후 안전성 시험에서, 심혈관 위험 요인이 최소한 하나 이상 있는 50세 이상의 환자에서, TNF 억제제로 치료받은 환자와 비교하였을 때 JAK 억제제로 치료받은 환자에서 주요 심혈관계 이상반응(심혈관계 사망 포함), 심부정맥 혈전증, 폐색전증 등의 발생률이 높게 관찰되었다. 또한 악성 종양(비흑색종 피부암 제외)의 발생률이 TNF 억제제에 비해 높게 관찰되었다.

6. 상호작용

1) 이 약의 대사에 영향을 미칠 수 있는 의약품

사이클로스포린(P-당단백질, 유방암 내성 단백질(BCRP) 억제제), 플루복사민(강력한 CYP1A2 억제제), 리토나비르(중등도 CYP1A2 유도제), 디플루니살(UGT1A9 억제제), 피리메타민(OCT1 억제제), 파모티딘(H₂ 수용체 길항제) 또는 라베프라졸(양성자 펌프 억제제)은 이 약의 혈장 노출에 의미 있는 영향을 미치지 않는다.

2) 이 약에 의해 대사에 영향을 받을 수 있는 의약품

이 약은 로수바스타틴(BCRP/OATP 기질), 메토크세이트(BCRP 기질), 마이코페놀레이트(카복실에스테라아제 1/2 기질), 메트포르민 또는 경구용 피임약(노레틴드론 및 에티닐 에스트라디올)의 혈장 노출에 의미 있는 영향을 미치지 않는다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임신부

임산부에게 이 약을 사용 시 주요 선천적 기형, 유산, 및 모체 또는 태아에게 미치는 부정적인 영향에 대한 약물 관련 위험을 평가하기 위한 사람에서의 자료는 충분하지 않다.

동물 시험에서 사람에서의 권장 용량인 1일 1회 6 mg보다 훨씬 높은 용량으로 기관형성 동안 랫트 및 토끼에게 듀크라바시티닙을 경구 투여한 경우 배태자 발달에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

동물 시험 자료

듀크라바시티닙을 기관형성 기간 동안 랫트에서 5, 15, 또는 75 mg/kg/일, 토끼에서 1, 3, 또는 10 mg/kg/일의 용량으로 경구 투여하였을 때, 듀크라바시티닙은 두 종 모두에서 배태자 치사 또는 태아기형을 유발하지 않았다. 이러한 용량은 사람에서의 권장 용량에서 노출(AUC)보다 약 211배 (랫트) 및 72배 (토끼) 높은 노출을 보여주었다.

랫트를 대상으로 한 출생 전 및 출생 후 발생 시험에서 듀크라바시티닙은 임신 6 일부터 수유일 20일까지 5, 15 또는 50 mg/kg/일의 용량으로 투여되었다. 50 mg/kg/일 용량에서 이유 전 기간 동안 태자의 체중이 대조군에 비해 감소하였으나, 이유 후 수컷과 암컷에서 각각 출생 후 73일 또는 35일째에 대조군 수준으로 정상화되었다. 50 mg/kg/일의 모체 노출은 사람에서의 권장 용량의 약 87배였다.

2) 수유부

8명의 건강한 수유부(분만 후 최소 4주 경과)를 대상으로 한 약물동태학 연구에서 9 mg 단회 경구 투여 후 듀크라바시티닙과 활성 대사체(BMT-153261)가 모유에서 검출되었다.

수유는 혈장 내 듀크라바시티닙 노출에 거의 영향을 미치지 않았다. 일일 모유 섭취량을 150에서 200 mL/kg/일로 가정할 때, 모유를 통해 영아가 섭취하는 듀크라바시티닙의 추정 1일 용량은 0.012에서 0.016 mg/kg/일이었다. 이는 24시간 동안 모체 체중 기준 용량의 약 9~12%에 해당한다.

이 연구는 듀크라바시티닙 및 BMT-153261이 모유 생성 또는 모유 수유 영아에 미치는 영향에 대한 자료는 없다.

모유 수유의 발달 및 건강상의 유익성은 수유부에서 이 약의 임상적 필요성 및 모유를 수유 받는 영아에서의 이 약에 의한 또는 기초 모유 상태에 따른 잠재적인 이상반응과 함께 고려되어야 한다.

8. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

1) 판상 건선

이 약으로 치료받은 판상 건선 환자 1,519명 중 152명이 65세 이상, 21명이 75세 이상이었다.

16주 기간 동안 이 약을 투여받은 환자(75세 이상 12명을 포함한 65세 이상 80명)에서 중대한 감염을 포함한 중대한 이상반응, 이상반응으로 인한 치료중단 비율은 65세 미만인 환자에 비해 높았다.

하지만 유효성 측면에서 이 약을 투여 받은 65세 이상인 환자와 65세 미만인 환자를 비교하였을 때, 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.

2) 건선성 관절염

이 약으로 치료받은 건선성 관절염 환자 1,312명 중 171명은 65세 이상이었고 22명은 75세 이상이었다. 이 약을 투여받은 고령 환자와 젊은 환자 간에 듀크라바시티닙 노출, 안전성 또는 유효성에 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.

10. 과량투여시의 처치

과량 투여 시, 환자에서 이상반응의 징후나 증상이 있는 지 모니터링하고 적절한 대증치료를 즉시 시행하는 것이 권장된다. 투석은 전신 순환에서 듀크라바시티닙을 실질적으로 제거하지 못했다. (투석 치료 당 용량의 5.4% 제거)

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 작용기전

듀크라바시티닙은 tyrosine kinase 2 (TYK2) 효소를 선택적으로 억제하는 저분자 화합물이다. 듀크라바시티닙은 TYK2의 조절 도메인에 결합하여 효소의 조절 도메인과 촉매 도메인 사이의 억제 상호작용을 안정화한다. 이는 세포에서 TYK2의 수용체 매개 활성화 및 downstream 기능의 allosteric inhibition을 초래한다. TYK2는 염증 및 면역 반응에 관여하는 자연적으로 발생하는 사이토카인인 interleukin-23 (IL-23) 사이토카인, interleukin-12 (IL-12) 사이토카인 및 type I interferons (IFN)의 신호 전달을 매개한다. 듀크라바시티닙은 전염증성 사이토카인과 케모카인의 방출을 억제한다.

(2) 약리학적 정보

건선 환자에서 듀크라바시티닙은 용량 의존적으로 건선 관련 유전자 발현을 감소시켰으며, 특히 IL-23 경로 및 1형 IFN 경로 조절 유전자의 감소를 포함하였다. 건선 및 건선성 관절염 환자에서 16주간 1일 1회 투여 시, 듀크라바시티닙은 순환 IL-17A, IL-19 및 beta-defensin을 감소시켰다. 건선성 관절염 환자에서, 구조

적 손상의 불량한 예후와 관련된 바이오마커인 C-반응성 단백질(CRP), 기질 금속단백분해효소-3(MMP3), 기질 금속단백분해효소-1(MMP1), 1형 콜라겐 분해산물(C1M) 및 TNF-알파의 감소도 관찰되었다. 해당 바이오마커와 듀크라바시티닙의 약력학적 기전 및 임상적 유효성 간의 연관성은 불분명하다.

심전기생리학

권장용량인 1일 1회 6 mg 경구 투여 시 노출보다 6배 높은 노출에서 QTc 간격에 임상적으로 연관된 영향은 없었다.

2) 약동학적 정보

(1) 흡수

정제의 경구 투여 후 듀크라바시티닙은 신속하고 거의 완전한 흡수를 나타내었다. T_{max} 중앙값은 2~3 시간 범위였으며 절대 경구 생체 이용률은 99%였다.

듀크라바시티닙은 음식이나 파모티딘 및 라베프라졸과 같은 위 pH 조절제에 대한 고려 없이 투여할 수 있다. 음식 또는 위 pH 조절제 (H₂ 수용체 차단제 및 Proton 펌프 억제제)의 병용 투여는 듀크라바시티닙의 총 노출(AUC[INF])에 영향을 미치지 않았다. 임상 시험에서 듀크라바시티닙은 식사와 관계없이 투여되었다.

(2) 분포

항정 상태에서 분포 용적(V_{ss}) 140 L는 체내 총 수분 [42 L] 보다 컸으며 이는 혈관 외 분포를 나타낸다. 듀크라바시티닙은 인간 혈장 단백질에 81.6%가 결합한다. 듀크라바시티닙은 혈액 대 혈장 농도 비율이 1.26으로 혈장과 적혈구 성분 간에 유사하게 분포한다.

(3) 대사

듀크라바시티닙은 사이토크롬 P-450(CYP) 1A2에 의해 대사되어 주요 대사산물인 BMT-153261을 형성한다. 또한 듀크라바시티닙은 CYP2B6, CYP2D6, 카르복실에스테라아제(CES) 2 및 우리딘 글루쿠로닐 전이 효소(UGT)1A9에 의해 대사된다. 활성 대사산물인 BMT-153261은 모 약물과 비슷한 효능을 보이지만, BMT-153261의 순환 노출은 전체 약물 구성요소의 전신 노출의 약 20%를 차지한다.

(4) 배설

방사성 표지된 듀크라바시티닙의 단회투여 후, 투여량의 약 13% 및 26%가 소변 및 대변에서 미변화체로 회수되었으며, 약 6% 및 12%가 소변 및 대변에서 각각 BMT-153261로 검출되었다.

(5) 특수 집단

① 간장애 환자

정상 간기능 군과 비교하였을 때 경증(Child Pugh A), 중등도(Child Pugh B), 중증(Child Pugh C) 간장애 환자에서 듀크라바시티닙의 Cmax는 각각 4%, 10% 및 1% 더 높았으며, AUCinf는 각각 10%, 40%, 43% 더 높았다.

정상 간기능 군과 비교하였을 때 경증, 중등도, 중증 간장애 환자에서 BMT-153261의 Cmax는 각각 25%, 59% 및 79% 더 낮았으며, AUCinf는 각각 3%, 20%, 50% 더 낮았다.

중증 간장애 환자에서 비결합 Cmax 및 AUCinf는 각각 62% 및 131% 증가하였다.

② 신장애 환자

정상 신기능 군과 비교하였을 때 듀크라바시티닙의 Cmax는 최대 13.8%까지 변화하였고 AUC[INF]는 신장애 군(경증, 중등도, 중증 및 ESRD)에 걸쳐 최대 39%까지 증가하였다.

투석은 전신 순환에서 듀크라바시티닙을 실질적으로 제거하지 못한다. (투석 당 용량의 5.4% 제거)

③ 체중, 성별, 인종, 연령

체중, 성별, 인종 및 연령은 듀크라바시티닙의 노출에 의미 있는 차이가 관찰되지 않았다.

3) 임상시험 정보

(1) 판상 건선에서의 유효성

이 약 1일 1회 6 mg의 유효성 및 안전성은 전신 요법 또는 광선 요법 대상인 18세 이상의 중등도에서 중증의 판상 건선 환자를 등록한 2개의 다기관, 무작위배정, 이중 맹검, 위약 및 활성 대조 임상 시험인 POETYK PSO-1 및 POETYK PSO-2에서 평가되었다. 환자는 체표면적(BSA) 10% 이상이 관련되어 있고, 건선 면적 및 중등도 지수 (Psoriasis Area and Severity Index, PASI)가 12 이상이고 의료진의 전반적 평가(static Physician's Global Assessment; sPGA) 점수가 3 이상이었다(중등도에서 중증).

POETYK PSO-1 및 POETYK PSO-2에서 1,686 명의 환자가 이 약 843명(1일 1회 6 mg), 위약 421명, 또는 아프레밀라스트 (1일 2회 30 mg)군 422명으로 무작위배정되었다.

두 연구에서 위약을 투여받은 환자는 16주 차에 듀크라바시티닙으로 전환하고 52주차까지 임상시험을 진행하였으며, 아프레밀라스트를 투여받은 환자는 24주 차에 PASI 50(PSO-1) 또는 PASI 75(PSO-2)에 도달하지 못한 경우에 듀크라바시티닙으로 전환하고 52주차까지 임상시험을 진행하였다.

PSO-1에서 듀크라바시티닙을 투여받은 환자는 52주까지 지속적으로 투여받았으며, PSO-2에 듀크라바시티닙을 투여받은 환자는 24주 차에 PASI 75 미만은 투여 지속, PASI 75 이상인 경우에는 위약과 이 약 투여군으로 1:1 무작위배정하였다.

베이스라인에서 대부분의 환자는 남성(67%)이었고, 평균 연령은 약 47세였으며, 환자의 BSA 중위값은 20%이고 PASI 점수는 18.7였다. 베이스라인에서 sPGA 점수가 3(중등도) 및 4(중증) 인 환자의 비율은 각각 79.8%와 20.2%였다. 총 18.4%의 환자에서 건선성 관절염 병력이 있었다.

두 연구 모두에서, 환자의 40%가 이전에 광선 치료를 받았고, 42.4%가 어떤 전신치료도(생물학적 제제 및 비 생물학적 제제 처치 포함) 받지 않았으며, 41%가 이전에 비 생물학적 제제의 전신 치료를 받았고, 34.8%가 이전에 생물학적 제제를 투약 받았다(TNF 억제제 16.1%, IL-12/23 억제제 4.9%, IL-17 억제제 16.6% 및 IL-23 억제제 4.4%).

표 2에 아프레밀라스트 및 위약과 비교하였을 때 이 약의 우월한 유효성을 입증한 결과를 제시하였다.

표 2: 성인 판상 건선에서 유효성 결과 (무응답 대체, Non-responder Imputation - NRI)

평가변수	POETYK PSO-1			POETYK PSO-2		
	듀크라바시티 닙 (N=332) n (%)	아프레밀라스트 (N=168) n (%)	위약 (N=166) n (%)	듀크라바시티 닙 (N=511) n (%)	아프레밀라스트 (N=254) n (%)	위약 (N=255) n (%)
sPGA 0/1						
16 주	178 (53.6)	54 (32.1)	12 (7.2) ^a	253 (49.5)	86 (33.9)	22 (8.6) ^a
24 주	195 (58.7)	52 (31.0)	-	251 (49.8) ^b	75 (29.5)	-
sPGA 0						
16 주	58 (17.5)	8 (4.8)	1 (0.6)	80 (15.7)	16 (6.3)	3 (1.2)
PASI 75						
16 주	194 (58.4)	59 (35.1)	21 (12.7) ^a	271 (53.0)	101 (39.8)	24 (9.4) ^a
24 주	230 (69.3)	64 (38.1)	-	296 (58.7) ^b	96 (37.8)	-
PASI 90						
16 주	118 (35.5)	33 (19.6)	7 (4.2)	138 (27.0)	46 (18.1)	7 (2.7)
24 주	140 (42.2)	37 (22.0)	-	164 (32.5) ^b	50 (19.7)	-
PASI 100						
16 주	47 (14.2)	5 (3.0)	1 (0.6)	52 (10.2)	11 (4.3)	3 (1.2)
ss-PGA 0/1 (두피) ^c	(N=209)	(N=110)	(N=121)	(N=305)	(N=166)	(N=173)
16 주	147 (70.3)	43 (39.1)	21 (17.4)	182 (59.7)	61 (36.7)	30 (17.3)

a 이 약과 위약을 비교한 공동 1차 평가 변수

b N=504

c 베이스라인에서 ss-PGA 점수가 3 이상인 환자만 포함

연령, 성별, 인종, 체중, 질병 기간, 베이스라인에서 질병 중증도, 생물학적 제제 또는 비생물학적 제제를 사용한 이전 치료에 대한 분석에서는 이러한 하위 그룹 간에 이 약에 대한 반응의 차이를 확인하지 못했다.

① 반응의 유지 및 지속성

POETYK PSO-1에서 이 약을 투여받고 24주차에 PASI 75 반응을 보인 환자 중 이 약을 계속 투여한 환자의 81.3%가 52주차에 PASI 75 반응을 유지하였다. 24주차에 PASI 90 반응자 중 73.6%의 환자가 52주차에 PASI 90 반응을 유지하였다. 24주차에 sPGA 0/1 반응자 중 77.4%의 환자가 52주차에 sPGA 0/1 반응을 유지하였다.

POETYK PSO-2에서, 반응의 유지 및 지속성을 평가하기 위해, 원래 이 약에 무작위 배정되었고 24주차에 PASI 75 반응자였던 환자는 이 약에 대한 치료를 계속하거나 치료를 중단하도록 (즉, 위약을 받도록) 다시 무작위배정 되었다.

52주차에 이 약을 계속 복용한 환자의 80.4%가 PASI 75를 유지한 반면 이 약을 중단한 환자는 31.3%가 PASI 75를 유지하였다. 24주차에 반응을 보였던 환자에서 이 약을 중단했을 때 PASI 75 소실 시간의 중간값은 약 12주였다.

② 환자 보고 결과

위약과 비교하였을 때, 이 약으로 치료받은 환자에서 더 많은 비율이 16주차에 건선 증상 및 징후 일기 (Psoriasis Symptoms and Signs Diary, PSSD) 증상 점수 0(가려움, 통증, 작열감, 따끔거림 및 피부 압박감 없음)을 달성했다.

(2) 건선성 관절염에서의 유효성

이 약의 유효성 및 안전성은 활동성 판상 건선 또는 판상 건선의 이력이 있는 18세 이상 활동성 건선성 관절염(PsA) (관절 종창 3개 이상, 압통 관절 3개 이상, C-반응성 단백질(CRP) 수치 3 mg/L 이상) 환자를 대상으로 한 2개의 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약-대조 임상시험에서 평가되었다. 두 연구에서 환자는 베이스라인에서 최소 3개월 동안 건선성 관절염 진단을 받았고 스크리닝 시점에서 건선성 관절염 분류 기준(CASPAR)을 충족했다. POETYK PsA-1에서, 환자는 추가적으로 손 또는 발 엑스레이 검사에서 최소 1개의 골 미란을 보였다. POETYK PsA-2 연구는 활성 안전성 대조 치료군(아프레밀라스트)을 포함하였다.

이 약의 유효성은 1,294명의 환자를 대상으로 16주까지 평가되었다. PsA-1 유효성 자료는 위약군 또는 이 약 6 mg 1일 1회 투여군으로 무작위 배정된 670명의 환자를 대상으로 16주까지 평가되었다. PsA-2는 위약군 또는 이 약 6 mg 1일 1회 투여군으로 무작위 배정된 624명의 환자를 대상으로 16주까지 유효성 자료를

통합된 자료에서 베이스라인에서 질환 특성은 질병 기간의 중앙값은 4.0년이었고, 대부분의 환자가 다발성 관절염(75.7%)를 가지고 있었으며, 그 다음으로 소수 관절염(13.5%)를 가지고 있었다. 환자의 8.4%에서 원위 지간 관절 침범이 두드러졌고, 15.5%는 말초 및 건선성 척추관절염을 동반했다. 손발가락염과 골근 부착부염은 각각 환자의 30.8%와 61.8%에서 나타났으며, 49.1%는 체표면적(BSA)의 3% 이상을 차지하는 건선 피부 침범을 보였으며 의료진의 전반적 평가(static Physician's Global Assessment; sPGA)는 최소 2점이었다.

두 연구에서 일차평가변수는 16주에 미국 류마티스 학회 (ACR) 20 반응을 달성한 환자의 비율이었다.

두 연구에서, 이 약의 투여는 16주에 위약 대비 ACR20/50/80 및 최소 질병 활성도(MDA)로 측정한 질병 활성도에서 유의미한 개선을 보였다 (표 3 참고). 결과는 PsA-2 연구에서 52주까지 유지되었다. 두 연구에서, 이 약을 투여받은 환자의 16주차 ACR 반응은 DMARD 병용 투여, 연령, 성별, 인종, 체중 또는 베이스라인에서 질병 특성과 관계없이 일관되었다. PsA-2에서는 이전 항-TNF 알파 치료 여부와 관계없이 유사한 ACR 반응을 보였다.

	POETYK PsA-1			POETYK PsA-2		
평가변수	이 약 (N = 336)	위약 (N = 334)	위약과의 차 이 (95% CI)	이 약 (N = 312)	위약 (N = 312)	위약과의 차 이 (95% CI)
ACR20 반응						
16주 (%)	54.2 ^a	34.1	20.0 (12.7, 27.4)	54.2 ^a	39.4	14.8 (7.0, 22.5)
ACR50 반응						
16주 (%)	24.7	13.5	11.2 (5.3, 17.1)	28.8	16.3	12.5 (6.0, 19.0)
ACR70 반응						
16주 (%)	11.6	5.4	6.2 (2.0, 10.4)	10.6	5.4	5.2 (0.9, 9.4)
최소 질병 활성도 (MDA) ^b 반응						

16주 (%)	19.0 *	10.2	8.9 (3.6, 14.2)	25.6 *	14.7	10.9 (4.6, 17.1)
---------	--------	------	--------------------	--------	------	---------------------

미국 류마티스 학회 20% 이상 (또는 50% 이상 또는 70% 이상) 개선 (ACR20 [또는 50 또는 70])

N 무작위 배정되어 치료를 받은 환자 수

* 위약 대비 통계적으로 유의함 ($P \leq 0.001$)

a 다중성-조정 $p \leq 0.0005$, 이 약 대 위약 비교

b 최소 질병 활성도 (MDA) = 7가지 항목 중 5가지: 압통 관절 수 1 이하; 부종 관절 수 1 이하; 건선 활동성 및 중증도 지수 1 이하 또는 체표면성 3 이하; 환자 시각적 통증 사상 척도 (VAS) 15 이하; 환자 전반적인 질병 활성도 VAS 20 이하; 건강 평가 설문 장애 지수 0.5 이하; 압통 부착부 점수 1 이하

이 약 투여 16주차에 ACR20 및 개별 ACR 평가지표에서 베이스라인 대비 개선이 나타났다. 이 약의 치료 반응은 4주차부터 위약보다 더 높았다 (POETYK PsA-1, 각각 31.5% 대 19.5%, 명목 $p=0.0003$)

두 연구의 ACR 반응 기준 평가지표 결과는 표 4에 제시되었다.

표 4: 16주에 ACR 평가지표 점수의 베이스라인으로부터의 변화 평균값

연구	POETYK PsA-1		POETYK PsA-2	
	위약 (N = 334)	이 약 (N = 336)	위약 (N = 312)	이 약 (N = 312)
부종 관절의 수 (0-66)				
베이스라인	10.3	10.7	9.6	9.2
16주차에서 평균 변화	-3.9	-6.4	-4.0	-5.3
압통 관절의 수 (0-68)				
베이스라인	19.0	19.0	16.6	15.2
16주차에서 평균 변화	-6.5	-9.2	-5.8	-8.1
환자의 통증 평가 ^a (Pain VAS)				
베이스라인	62.6	64.5	60.2	58.9
16주차에서 평균 변화	-12.6	-23.5	-13.8	-20.5
의사의 전반적 평가 (PGA)				
베이스라인	62.5	62.3	60.1	59.7
16주차에서 평균 변화	-18.0	-30.4	-21.5	-29.8
환자의 전반적 평가 (PtGA)				
베이스라인	63.4	63.6	61.2	58.7
16주차에서 평균 변화	-13.4	-22.1	-13.5	-20.0
건강 평가 설문 - 장애 지수 (HAQ-DI) ^b				
베이스라인	1.33	1.41	1.18	1.10
16주차에서 평균 변화	-0.21	-0.41	-0.22	-0.32
고감도 C-반응단백 (hsCRP) (mg/L)				

베이스라인	14.18	12.91	12.20	11.71
16주차에서 평균 변화	-1.94	-2.72	-0.57	-3.35

N 무작위 배정되어 치료받은 환자 수

a 시각적 통증 사상 척도; 0=최고, 100=최악(PGA/PtGA/pain)

b 건강 평가 설문지 장애 지수; 0=어려움 없음 에서 3=수행 불능. 환자의 다음 수행 능력을 측정함: 옷 입기, 일어나기, 식사, 걷기, 위생, 팔 뻗기, 잡기, 일상생활 활동.

POETYK PsA-2에서도 16주에 위약군 대비 유사한 개선이 관찰되었으며 (각각 -1.28 및 -0.80, $p < 0.0001$), 이는 52주까지 유지되었다. 이 약을 투여받은 판상 건선을 동반하는 환자에서, 16주에 건선 부위 중증도 지수(PASI 75)를 측정하였을 때 위약 대비 유의미한 개선이 관찰되었으며, PsA-2에서 이러한 결과는 52주까지 유지되었다.

이 약을 투여받은 판상 건선을 동반하는 환자에서, 16주에 건선 부위 중증도 지수 (PASI 75)를 측정하였을 때 위약 대비 유의미한 개선이 관찰되었으며, PsA-2에서 이러한 결과는 52주까지 유지되었다.

이 약의 투여는 기존에 손발가락염이나 골근 부착부염이 있는 환자에서 손발가락염 및 골근 부착부염이 개선 되는 결과를 보였다.

신체 기능 반응

두 연구 모두에서 이 약물로 치료받은 환자들은 위약과 비교하여 건강 평가 설문지 장애 지수(HAQ-DI)로 측정된 신체 기능에서 베이스라인 대비 통계적으로 유의미한 개선을 보였다. 16주차에 베이스라인 대비 HAQ-DI 변화에서 위약과의 조정된 평균 차이(95% CI)는 PsA-1 연구에서 -0.17 (-0.24, -0.09)였고, PsA-2 연구에서 -0.11 (-0.18, -0.04)였다. 16주차에 HAQ-DI 반응자(베이스라인 대비 0.35 이상 개선)의 비율은 PsA-1과 PsA-2에서 이 약을 투여받은 환자에서 각각 51.3%와 48.9%, 위약을 투여받은 환자에서 각각 38.8%와 43.2%였다. 이 반응은 PsA-2에서 52주차까지 유지되었다.

기타 건강 관련 결과

이 약을 투여받은 환자들은 16주차에 위약과 비교하여 SF-36 신체 구성 요약(PCS) 점수에서 개선을 보였다.

4) 독성시험 정보

(1) 유전독성

듀크라바시티닙은 박테리아 복귀돌연변이 시험 (Ames test)에서 변이유발이나 체외 염색체이상 시험 (cultured Chinese hamster ovary cells) 또는 체내 랫트 말초 혈액 소액 분석에서 염색체 이상을 나타내지 않았다.

(2) 발암성

듀크라바시티닙의 발암 가능성은 랫트에서 2년 및 6개월 간 rasH2 형질변화 생쥐 연구에서 평가되었다. 듀크라바시티닙을 최대 15 mg/kg/일의 용량으로 경구 투여 및 RHD의 약 41배에 노출시킨 수컷 또는 암컷 랫트에서 발암성은 관찰되지 않았다. 듀크라바시티닙을 최대 60 mg/kg/일의 용량으로 경구 투여 및 RHD의 약 147배에 노출시킨 Tg.rasH2 생쥐에서 종양원성의 증거는 관찰되지 않았다.

(3) 생식발생독성

수컷 랫트에서 듀크라바시티닙은 최대 50 mg/kg/일의 경구 투여 및 RHD의 약 178배에 노출시켰을 때 생식 매개변수 (교배, 수태능, 정자 형태) 또는 새끼의 초기 배아 발달에 영향을 미치지 않았다.

암컷 랫트에서 듀크라바시티닙은 최대 50 mg/kg/일 경구 투여 및 RHD의 약 136배에 노출시켰을 때 교미, 수태능 또는 초기 배아 매개변수에 영향을 미치지 않았다.