

전문의약품

제포시아캡슐 스타터팩 0.23 밀리그램/0.46 밀리그램 (오자니모드염산염)

제포시아캡슐 0.92 밀리그램 (오자니모드염산염)

[원료약품 및 그 분량]

1 캡슐(100 밀리그램) 중

유효성분

0.23mg - 오자니모드염산염(별규).....0.25 밀리그램 (오자니모드로서 0.23 밀리그램)

0.46mg - 오자니모드염산염(별규).....0.5 밀리그램 (오자니모드로서 0.46 밀리그램)

0.92mg - 오자니모드염산염(별규).....1.00 밀리그램 (오자니모드로서 0.92 밀리그램)

첨가제: 미결정셀룰로오스, 콜로이드성이산화규소, 크로스카멜로오스나트륨, 스테아르산마그네슘, 캡슐

[성상]

0.23 mg: 흰색 내지 연한 노란색의 가루가 든 상하부 회색의 불투명한 캡슐

0.46 mg: 흰색 내지 연한 노란색의 가루가 든 상부 오렌지색, 하부 회색의 불투명한 캡슐

0.92mg: 흰색 내지 연한 노란색의 가루가 든 상하부 오렌지색의 불투명한 캡슐

[저장방법] 기밀용기, 실온(1-30 °C)보관

[포장단위] 제포시아캡슐 스타터팩 0.23 밀리그램/0.46 밀리그램: 4 캡슐/블리스터(0.23mg), 3 캡슐/블리스터(0.46mg)

제포시아캡슐 0.92 밀리그램: 28 캡슐 (7 캡슐/블리스터,4 블리스터/상자)

수입자	(유)한국비엠에스제약 서울특별시 강남구 테헤란로 504 12층(대치동, 해성1빌딩) Tel. 02-3404-1300
제조의뢰자	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 아일랜드 Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Ireland
제조사	Celgene International Sarl, 스위스 Route de Perreux 1, 2017 Boudry, Switzerland

개정년월일: 2025 년 1 월 8 일

※ 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.

※ 부작용 발생 시 [한국의약품안전관리원\(https://karp.drugsafe.or.kr\)](https://karp.drugsafe.or.kr)에 의약품 부작용 피해구제 신청을 하실 수 있습니다.

※ 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.

효능효과

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

용법용량

이 약의 권장용량은 0.92 mg을 1일 1회 경구 투여한다.

이 약 투여 개시 1일부터 7일까지의 용량 증량 요법은 아래 표 1에 제시되어 있다. 7일간 용량 증량 후, 8일부터 이 약의 권장용량인 0.92 mg을 1일 1회 경구 투여한다.

이 약은 캡슐을 통째로 삼켜야 하며 음식에 상관없이 투여할 수 있다.

표 1. 용량 증량 요법

1 ~ 4일	1일 1회 0.23mg
5 - 7일	1일 1회 0.46mg
8일 이후	1일 1회 0.92mg

치료 중단 후 치료 재개

- 만약 최초 2주 투여 기간 내 투여 중단하였다면, 용량 증량 요법부터 투약을 다시 시작한다.
- 만약 15 일에서 28 일 투여 기간 동안 연속적으로 7 일 이상 또는 28일 투여 이후 연속적으로 14일 이상을 투여 중단하였다면 용량 증량 요법부터 투약을 다시 시작 한다.
- 투여 중단기간이 위 기간보다 짧은 경우, 계획대로 치료를 지속한다.

치료 개시 전

- 기존에 심장 전도 이상이 있는지 여부를 확인하기 위해서 심전도(ECG)를 확인하여야 한다.
- 최근(6개월 이내) 아미노전이효소 및 빌리루빈 수치를 포함한 간 기능 검사를 시행하여야 한다.
- 최근(6개월 이내 또는 이전 궤양성대장염 치료 요법 중단 후) 전체 혈구 수(CBC, 림프구 수를 포함)를 확인하여야 한다.

안과적 평가

포도막염 또는 황반 부종의 병력이 있는 환자의 경우 황반을 포함한 안저검사를 시행한다.

예방접종

이 약으로 치료를 시작하기 전 수두 대상포진 바이러스(VZV) 항체 유무를 확인한다. 항체 음성인 환자인 경우 이 약으로 치료를 시작하기 전에 수두대상포진 바이러스(VZV) 백신 접종이 권장된다

신장애 환자

사용상의주의사항

1. 다음 환자에게 투여하지 말 것

- 1) 이 약이나 이 약의 성분에 과민반응이 있는 환자
- 2) 최근 6 개월 이내 심근 경색, 불안정 협심증, 뇌졸중, 일과성 허혈발작, 입원 치료가 필요한 비대상성 심부전 또는 분류 III/IV 심부전 병력이 있는 환자
- 3) Type II 의 2도 방실차단 또는 3도 방실 차단 또는 심장박동기를 착용하지 않은 동기능부전 증후군 환자 또는 이력이 있는 환자
- 4) 중증의 치료받지 않은 수면 무호흡증 환자
- 5) 모노아민 산화효소(MAO) 억제제를 투여 받는 환자
- 6) 임부 및 효과적인 피임법을 사용하지 않는 임신 가능성이 있는 여성 (3. 일반적 주의 및 5. 임부 및 수유부에 대한 투여 항 참고)

2. 이상 반응

이 약으로 치료받은 환자에서 관찰된 이상 반응들은 기관별로 빈도에 따라 제시되었다. 각 기관별 및 빈도 내에서 이상 반응은 중증도가 감소하는 순서대로 표시하였다.

빈도는 다음과 같이 정의 된다: 매우 흔하게 (>1/10); 흔하게 (≥1/100에서 <1/10); 때때로; (≥1/1,000에서 <1/100); 드물게 (≥1/10,000에서 <1/1,000)

이 약의 안전성은 중등도에서 중증의 활동성 궤양성 대장염이 있는 성인을 대상으로 한 2 건의 무작위, 이중 맹검, 위약 대조 임상연구 (UC Study 1 (TRUENORTH-I), n=429) 와 UC Study 2 (TRUENORTH-M), n =230) 에서 평가되었다. [7. 전문가를 위한 정보 참조]

UC Study 3 (TOUCHSTONE) 무작위, 이중 맹검, 위약 대조 2 상 연구의 유도 기간에서의 추가 데이터에는 이 약 0.92mg을 투여 받은 67명의 환자가 포함되었다.

표 2. 궤양성 대장염 환자를 대상으로 한 위약대조 임상시험에서 흔하게 발생한 이상 반응

기관계	빈도	대표 용어 ^a	유도 기간 (UC Study 1 and 3)		유지 기간 (UC study 2)	
			이 약 0.92 mg N=496 n (%)	위약 N=281 n(%)	이 약 0.92 mg N=230 n(%)	위약 N=227 n(%)
전신	흔하게	말초 부종	3 (0.6)	2 (0.7)	6 (2.6)	0
감염 및 감염증	흔하게	비인두염	15 (3.0)	3 (1.1)	7 (3.0)	4 (1.8)
	흔하게	대상 포진	2 (0.4)	0	5 (2.2)	1 (0.4)
	흔하게	구순 포진	1 (0.2)	0	3 (1.3)	0
검사	흔하게	ALT 증가	12 (2.4)	0	11 (4.8)	1 (0.4)
	흔하게	GGT 증가	6 (1.2)	0	7 (3.0)	1 (0.4)
신경계 질환	흔하게	두통	15 (3.0)	7 (2.5)	8 (3.5)	1 (0.4)
혈관계 질환	흔하게	고혈압	6 (1.2)	0	4 (1.7)	3 (1.3)

a 대표 용어는 MeDRA (버전 22.1)을 사용하여 코딩되었다.

1) 간 아미노 전이효소 상승

UC Study 1 임상 시험에서 정상상한치(ULN) 5 배 이상의 ALT 상승은 이 약 0.92 mg을 투여받은 환자의 0.9%와 위약을 투여받은 환자의 0.5%에서 발생했으며 UC Study 2 임상 시험에서는 환자의 0.9%에서 상승이 발생하였고 위약에서는 없었다. UC Study 1 임상시험에서 정상상한치(ULN) 3 배 이상 상승은 이 약 0.92 mg을 투여받은 환자의 2.6% 및 위약을 투여받은 환자의 0.5 %에서 발생하였다. UC Study 2에서의 상승은 이 약을 투여 받는 환자의 2.3%, 위약을 투여 받는 환자에서는 없었다.

통제되거나 통제되지 않는 궤양성 대장염 연구에서 대다수(96%)는 약 2-4 주 이내에 정상상한치의 3 배 미만으로 회복되며 이 약의 치료를 지속했다. 임상 시험에서, 정상 상한치의 5 배 이상의 ALT 또는 AST 상승이 확인되면 이 약의 투약을 중단했다. 결론적으로, 이 약 0.92mg을 투여받는 환자의 0.4%가 간효소 상승으로 인해 투약을 중단하였고, 위약을 투여 받는 환자에서는 없었다. 통제된 궤양성 대장염 임상시험에서 이 약을 투여 받는 환자에서의 심각한 약으로 인한 간손상으로 보고된 바는 없다.

2) 서맥

궤양성 대장염 임상 시험에서, 개시 용량인 이 약 0.23 mg을 투여 후, 베이스라인으로부터 심박수의 가장 큰 평균 감소는 첫날 5 시간째 0.7 bpm 감소하여, 6 시간째에 거의 베이스라인으로 회복되었다.

궤양성 대장염 임상 시험에서, 서맥은 이 약으로 치료받은 환자의 0.2%, 위약으로 치료받은 환자의 0%에서 치료 개시일(1일)에 보고되었다. 1 일 후, 서맥은 이 약을 투여받은 환자에서 1명 (0.2%) 보고되었다. Study 2에서는 서맥은 보고되지 않았다.

용량 적정을 사용한 궤양성 대장염 임상 시험에서, Mobitz Type2 2 또는 3도 방실차단은 이 약을 투여한 환자에서 보고되지 않았다.

3) 혈압 상승

궤양성 대장염 유도 임상 시험에서, 베이스라인으로부터 수축기혈압(SBP)의 평균 증가는 이 약을 투여받은 환자에서 3.7 mmHg, 위약을 투여받은 환자에서 2.3mmHg였다. Study 2에서 베이스라인으로부터 수축기혈압의 평균 증가는 이 약을 투여받은 환자에서 5.1mmHg, 위약을 투여받은 환자에서 1.5mmHg 였다. 확장기혈압(DBP)에서의 영향은 없었다.

고혈압 관련 사례는 궤양성 대장염 유도 임상에서 이 약 0.92 mg을 투여받은 환자의 1.2%에서 보고되었으며 위약을 투여 받은 환자에서는 보고되지 않았으며 궤양성 대장염 Study 2에서 각각 2.2% 및 2.2%의 환자에서 보고되었다.

고혈압 위기는 이 약을 투여받은 1명의 환자와 위약을 투여받은 1명의 환자에서 보고되었다.

4) 혈액 림프구 감소

궤양성 대장염 임상 시험에서, 림프구수가 0.2×10^9 /L 미만인 환자의 비율은 3% 이하였다. 일반적으로 이 약의 치료를 계속하면서 0.2×10^9 /L 이상의 값으로 회복되었다. 궤양성 대장염 임상시험에서 이 약 0.92mg을 중단한 후 말초혈액 림프구가 정상 범위로 회복하는데 걸리는 시간의 중앙값은 약 30일이었고, 환자의 80-90%가 3개월 이내에 회복했다.

5) 감염

궤양성 대장염 유도 임상 시험에서, 이 약을 투여받은 환자의 전반적인 감염 비율과 심각한 감염의 비율은 위약을 투여받은 환자와 유사했다(각각 9.9% vs. 10.7% 와 0.8% vs. 0.4%). 진행 다초점 백색질 뇌증이 이 약에서 보고되었다.

6) 황반 부종

황반 부종은 궤양성 대장염 유도 임상에서 총 1명(0.2%)의 환자에서 보고되었으며, UC Study 2 임상에서 이 약을 투여받은 1명 (0.4%)의 환자에서 보고되었으며 위약을 투여 받은 환자에서는 없었다.

7) 대상 포진

국소 포진 바이러스 감염(예: 대상 포진 및 단순 포진) 사례가 이 약의 임상시험에서 나타났다.

궤양성 대장염 유도 임상 시험에서, 대상 포진은 이 약을 투여 받은 환자의 0.4%에서 보고되었고 위약을 투여 받은 환자에서는 보고되지 않았다. UC Study 2에서는 이 약을 투여 받은 환자의 2.2%, 위약을 투여받은 환자의 0.4%에서 보고되었다. 심각하거나 전염된 적은 없었다.

8) 호흡기계

1 초 강제호기량(FEV1) 및 강제폐활량(FVC)에서 약간의 용량 의존적 감소가 이 약 투여군에서 관찰되었다. 궤양성 대장염 유도 임상 시험에서 위약에 비해 이 약에서 폐기능 검사의 약간의 평균 감소가 관찰되었다(FEV1 과 FVC). UC Study 2에서 이 약의 장기간 치료로 더 이상의 감소는 없었고, 이러한 폐기능 검사의 작은 변화는 재 무작위배정된 환자에서 가역적이였다.

9) 시판 후 경험

간담도 장애 : 급성 간 부전

3. 일반적 주의

1) 심박수 감소

이 약으로 치료를 시작하면 심박수(HR)의 일시적인 감소를 초래할 수 있다. (2. 이상반응 참조)

40 bpm이하의 심박수는 관찰되지 않았다.

용량 증량없이 이 약의 치료를 시작할 경우, 심박수가 더 크게 감소할 수 있다. (용법 용량 참조)

다음의 환자에게 이 약의 치료를 고려하는 경우 심장 전문의의 조언을 받아야 한다.

- 유의한 QT 연장 (QTcF 남성의 경우 > 450 msec, 여성의 경우 >470 msec)
- Class 1a 또는 Class III 항부정맥제로 치료가 필요한 부정맥이 있는 경우

2) 간 손상

시판 후 이 약으로 치료받은 환자에서 임상적으로 유의한 간 손상 및 간 이식이 필요한 급성 간 부전이 보고되었다(2. 이상반응항 참조). 혈청 간효소 수치 상승, 총 빌리루빈 수치 상승 등 간 손상 징후가 최초 투여 후 10 일 만에 나타났다. 이 약을 투여받는 환자에서 아미노전이효소의 증가가 나타날 수 있다.

오자니모드의 치료 개시 전 최근 (예. 최근 6개월 이내) 아미노전이효소 및 빌리루빈 수치가 없다면 이를 확인해야 한다.

이 약 치료 중, 설명할 수 없는 구역, 구토, 복통, 피로, 식욕부진, 황달 그리고/또는 진한 소변 등 간 기능 장애를 시사하는 증상이 나타난 환자에서는 간 효소를 검사하고 만약 유의한 간 손상이 확인된 경우에는 이 약을 중단하여야 한다. 간 손상의 징후 및 증상에 대한 타당한 다른 원인이 밝혀지지 않는 한 이 약의 치료를 재개해서는 안된다.

기존에 간 질환이 이미 존재했던 환자의 경우 오자니모드 투여 시 간 효소 상승의 위험이 증가할 수 있다.

3) 감염

오자니모드는 림프구가 림프조직 내에 가역적으로 유지되게 하기 때문에 베이스라인으로부터 평균 45%의 말초 림프구 수의 감소를 유발한다. 그러므로 감염에 대한 감수성이 증가할 수 있다.

이 약의 치료를 시작하기 전에 림프구수를 포함한 최근의 (예. 6개월 이내 또는 이전의 궤양성대장염 치료를 중단한 이후) 일반혈액검사(CBC)를 확인해야 한다.

활동성 감염이 있는 환자에서 이 약의 투여 개시는 감염이 해결될 때까지 지연되어야 한다.

환자에게 심각한 감염이 발생하면 이 약의 투약 중단이 고려되어야 한다.

이 약의 중단 후 제거까지 최대 3 개월이 걸릴 수 있으므로 이 기간 동안 감염에 대한 모니터링을 계속해야 한다.

4) 이 전의 항암제, 면역억제제 또는 면역 조절 치료 또는 병용 치료

궤양성 대장염 임상 시험에서, 이 약을 투여받은 환자는 항암제, 비코르티코스테로이드성 면역억제제, 또는 궤양성 대장염 치료에 사용되는 면역 조절 치료를 병용하지 않았다. 이 약과 이런 치료의 병용투여는 면역 억제의 위험을 증가시킬 것으로 예상된다. 코르티코스테로이드와의 병용은 궤양성 대장염 임상에서 허용되었고 이 약의 안전성 유효성에 영향을 나타내지 않았다. 면역억제제에서 이 약으로 전환할 때, 의도되지 않은 면역 효과 상가 작용을 피하기 위해 작용 기전 및 작용 기간등을 고려하여야 한다.

5) 진행 다초점 백색질 뇌증 (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy)

PML은 John Cunningham virus (JCV)로 인한 뇌의 기회적 바이러스 감염으로, 일반적으로 면역력이 약화된 환자에서 발생하며 사망 또는 중증 장애로 이어질 수 있다. PML은 오자니모드를 포함하는 S1P 수용체 조절제 또는 궤양성 대장염 약물로 치료받은 환자에서 관찰되었다.

PML을 유발하는 JCV 감염은 일부 위험 인자 (예. 면역 억제제를 사용한 다중 요법, 심한 면역 손상 환자)와 관련되어 있다. PML과 관련된 일반적인 증상은 다양하고, 며칠에서 몇 주에 걸쳐 진행되며, 신체 한쪽의 점진적인 약화 또는 팔다리 둔함, 시각 장애, 사고(thinking)의 변화, 기억 및 지남력의 변화로 인한 혼돈 및 성격 변화를 포함한다.

임상의는 PML을 암시 할 수 있는 임상 증상이나 MRI 소견에 유의해야 한다. MRI 소견은 임상 징후나 증상 전에 관찰될 수 있다. PML이 의심되는 경우 이 약의 치료는 PML이 배제될 때까지 중단해야 한다. PML이 확인되면 이 약의 치료를 중단해야 한다.

6) 백신접종

의료 전문가가 확인한 수두 병력이 없거나 VZV 전체 백신 접종에 대한 문서가 없는 경우 이 약을 투여하기 전에 VZV에 대한 항체 검사를 받아야 한다. 이 약의 투여를 시작하기 전 항체 음성 환자에 대해서는 수두 백신의 전체 접종을 진행하는 것이 권장된다.

수두 대상포진 바이러스(VZV)에 대한 문서화된 면역성이 없는 환자는 오자니모드 투여 시작 전 수두 대상포진 바이러스(VZV) 예방접종이 권장된다.

이 약을 투여받은 환자에서 백신 접종의 유효성 및 안전성에 대한 임상 자료는 없다. 약독화 생백신의 사용은 이 약의 투여 기간 및 투여 중단 후 3 개월까지 피해야 한다. 만약 약독화 생백신이 필요한 경우, 이는 이 약의 투약 적어도 1개월 이전에 접종해야 한다.

7) 종양

임상시험에서 이 약과 함께 악성 종양이 보고되었다. 다른 S1P 수용체 조절제에서 피부 악성 종양의 위험 증가가 보고 되었다.

8) 황반부종

시각적 증상이 있거나 없는 황반 부종이 기존 위험 인자가 있거나 동반 질환이 있는 이 약의 투여 환자에서 관찰되었다. (2. 이상반응 참고)

포도막염 또는 당뇨병 병력이 있거나 기저/동반하는 망막 질환의 병력이 있는 환자는 황반부종의 위험이 증가한다. (2. 이상반응 참고) 당뇨병, 포도막염 또는 망막 질환의 병력이 있는 환자는 이 약으로 치료를 시작하기 전에 안과적인 평가를 받고 치료를 받는 동안 후속 평가를 받는 것이 권장된다.

황반 부종의 시각적 증상이 있는 환자는 평가를 해야 하며, 확인되면 이 약의 치료를 중단해야 한다. 증상이 회복된 후 이 약을 다시 시작할지 여부는 개별 환자에 대한 잠재적 유익성 및 위험을 고려해야 한다.

9) 가역적 후두부 뇌병증 증후군 (PRES, posterior reversible encephalopathy syndrome)

PRES는 갑작스러운 심한 두통, 혼란, 발작 및 시력 상실을 특징으로 하는 증상이다. PRES의 증상은 일반적으로 가역적이지만 허혈성 뇌졸중 또는 대뇌 출혈로 진전될 수 있다. 이 약의 대조 임상 시험에서, 길랑바레 증후군 환자에서 1 건의 PRES가 보고되었다. PRES가 의심되는 경우 이 약의 투여를 중단해야 한다.

10) 혈압의 증가

인터페론베타-1a 근육주사로 치료받은 환자보다 이 약으로 치료받은 환자 및 이 약과 SSRI 또는 SNRI를 병용 투여한 환자에서 고혈압이 더 자주 보고 되었다. (2. 이상반응 참고)

이 약을 투여하는 동안 혈압을 모니터링하고 적절히 관리해야 한다.

11) 태아 위험

임산부에 대한 적절하고 잘 통제된 연구는 없다. 동물에서 유사한 노출 수준에서 발견된 소견에는 배태자 사망, 비정상/지연 골화, 내장 및 대혈관의 이상등이 있다. 가임여성은 치료 중 및 이 약의 투여 중단 후 3개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

4. 상호작용

오자니모드는 인간에서 광범위하게 대사되어 2개의 주요 활성 대사산물인 CC11273과 CC10844037 및 RP101933과 RP101075등을 포함하는 몇 개의 미량 활성 대사산물을 형성한다.

1) 유방암 내성 단백질(BCRP) 억제제

사이클로스포린 (BCRP 억제제)와 이 약의 병용투여는 오자니모드 또는 주요 활성대사체 CC112273과 CC1084037의 노출에 영향을 주지 않는다.

2) CYP2C8 강력한 저해제

항정상태에서 1일 2회 겐피브로질 (강력한 CYP2C8 억제제) 600 mg과 이 약 0.46 mg 단회 용량 병용 투여는 주요 활성 대사체 CC112273과 CC1084037의 노출(AUC)를 약 47%에서 69%까지 증가시켰다. 강력한 CYP2C8 저해제 (예. 겐피브로질, 클로피도그렐)와 이 약을 병용투여할 때 주의해야 한다.

3) 강력한 CYP3A와 P-gp 저해제의 영향

항정상태에서 1일 1회 이트라코나졸 (강력한 CYP3A 및 P-gp 유도제) 200 mg과 이 약 0.92 mg 단회 용량 병용 투여 시 오자니모드, CC112273과 CC1084037의 노출에서 임상적으로 유의미한 변화는 나타나지 않았다.

4) CYP3A/P-gp와 중등도의 CYP2C8 유도제의 영향

항정상태에서 1일 1회 리팜피신 (강력한 CYP3A 및 P-gp 유도제, 중등도의 CYP2C8 유도제) 600 mg과 이 약 0.92 mg 단회 용량 병용 투여 시 오자니모드의 노출(AUC)의 임상적으로 유의미한 변화는 나타나지 않았으며, CC112273과 CC1084037의 노출(AUC)의 감소는 각각 60%, 55%이었다. 리팜피신의 CC112273과 CC1084037의 영향은 CYP2C8유도에 의한 것이다.

CYP2C8 유도제와 (예. 리팜피신) 이 약의 병용투여는 권장되지 않는다.

5) 프레드니손과 프레드니솔론

궤양성 대장염 환자에서 집단 약동학 분석은 프레드니손 또는 프레드니솔론과의 병용 투여가 CC112273의 정상 상태 노출(AUC)을 변경하지 않는 것으로 나타났다.

6) 피임제

1일 1회 이 약 0.92mg을 에티닐 에스트라디올(EE) 35mcg 및 노르에틴드론(NE) 1mg을 함유하는 경구 피임약을 단회 투여했을 때 EE 또는 NE 노출에 변화가 없었다. 이 약의 투여 기간은 주요 활성 대사체의 정상 상태에 도달하기에 충분히 길지 않았지만 CC112273 및 CC1084037은 CYP 효소에 대한 시험관내 영향이 없었으므로 EE 및 NE 노출에 영향을 미칠 것으로 생각되지 않는다.

7) 모노아민 산화효소 (MAO) 억제제의 영향

MAO-B 억제제와의 병용 투여는 CC112273과 CC1084037의 노출을 감소시킬 수 있다. MAO 억제제와 이 약의 잠재적인 임상적 상호작용은 연구되지 않았다. MAO 억제제와 (예. 셀레길린, 페닐진)과 이 약의 병용투여는 권장되지 않는다.

8) 티라민

건강한 시험자를 대상으로 한 1상 연구에서 경구 티라민과 이 약의 병용 투여는 장 및 간 기질인 MAO-A와 MAO-B의 티라민의 전신 노출에 영향을 미치지 않았다.

9) 아드레날린 작용제에 대한 이 약의 영향

건강한 대상자에서 슈도에페드린에 대한 고혈압 위기를 증가시키는 이 약의 잠재적인 영향을 평가하기 위해 위약대조 교차연구가 수행되었다. 이 약과 슈도에페드린의 병용투여는 슈도에페드린의 유도 혈압반응을 강화하지 않았다. 이 약 1일 1.84mg(권장 용량의 2배)을 슈도에페드린 60mg 단독투여와 28일동안 병용 투여시 슈도에페드린 단독 투여와 비교하여 심박수 또는 혈압에 임상적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

10) 심박수 또는 방실 전도를 늦추는 의약품 (예. 베타 차단제 또는 칼슘 채널 길항제)

건강한 피험자에서, 항정 상태에서 1일 1회 프로프라놀롤 서방형 제제 80 mg 또는 1일 1회 딜티아젬 240 mg 과 함께 이 약 0.23 mg 단독 투여 시 프로프라놀롤 또는 딜티아젬 단독 투여와 비교하였을 때 심박수 및 PR 간격에 임상적으로 유의한 추가적인 변화는 나타나지 않았다. 이 약의 유지 용량, 프로프라놀롤, 또는 딜티아젬의 병용 또는 베타차단제와 칼슘 채널 길항제를 모두 함께 투약하는 효과는 연구되지 않았다.

11) In Vitro 연구

(1) CYP 효소에 대한 오자니모드 및 대사체의 효과

오자니모드, CC112273, CC1084037 및 기타 대사 산물은 CYP 1A2, 2B6, 2C19, 2C8, 2C9, 2D6 및 3A 에 대한 억제 효과가 없고 CYP 1A2, 2B6 및 3A에 대한 유도 효과가 없다.

(2) 약물 수송체에 대한 오자니모드 및 대사물의 효과:

오자니모드, CC112273, CC1084037 및 기타 대사 산물은 P_{gp}, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, MATE1 및 MATE2-K에 대한 억제 효과가 없다. CC112273 및 CC1084037은 각각 25.2nM 및 22.8nM의 IC₅₀ 값으로 BCRP를 억제한다. CC112273 및 CC1084037의 임상적으로 관련된 농도에서는 BCRP의 억제가 예상되지 않는다.

(3) MAO 활성에 대한 오자니모드의 효과

CC112273 및 CC1084037은 각각 5.72nM 및 58nM의 IC₅₀ 값으로 모노아민 산화효소 A(MAO-A)(IC₅₀ >10000nM)에 비해 1000배 이상 선택적으로 MAO-B를 억제했다. 세로토닌성 마우스 모델 연구에서 최대 84nM의 CC112273 농도(12주 동안 이 약 0.92mg QD를 투여받은 RMS 환자에서 CC112273의 평균 정상 상태 C_{max}[19.4nM]보다 약 4배 더 높음)는 정상 마우스에서 세로토닌 증후군의 징후를 유도하거나 또는 5-하이드록시트립토판에 의해 유도된 마우스에서 경도 세로토닌 증후군을 악화시키지 않았다. 오자니모드 임상 연구에서 CC112273 및 CC1084037은 인간 혈소판 MAO-B 활성에 대한 억제 효과가 없었다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에서의 이 약의 사용과 관련된 발생학적 위험에 대한 적절한 데이터는 없다. 만약 이 약 투여 중에 임신을 하거나 임신 계획이 있는 경우에는 잠재적인 유해성에 대한 정보가 제공되어야 하며 치료의 중단이 고려되어야 한다.

2) 피임

임신 가능성이 있는 여성은 이 약의 투여 중 및 치료 중단 후 3 개월까지 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

3) 수태능

수태능은 짝짓기 전후 2주 동안 투여된 수컷 및 암컷 랫트에서 조사되었다. 수태능에 대한 영향은 시험된 최대 용량에서 나타나지 않았다. 노출 배수(AUC₀₋₂₄)는 오자니모드의 경우 2250배, CC112273의 경우 14.7배, CC1084037의 경우 3.08배였다. 남성의 수태능에 대한 영향은 임상에서 연구되지 않았다.

랫트에서 1 mg/kg/일 이상, 토끼에서 0.2 mg/kg/일 이상 용량에서 배발생 동안 모체에 대한 유해한 영향 또는 태아 독성이 관찰되었다. 쥐와 토끼에서 이러한 용량은 이 약 0.92mg를 투여한 인간의 노출과 유사하거나 약간 높은 노출을 생성한다. 태아 독성 징후에는 배태자 사망, 비정상/지연 골화, 내장 이상 및 기형 대혈관이 포함된다. 쥐의 NOAEL 노출 마진(AUC₀₋₂₄)은 오자니모드의 경우 59.5배, CC112273의 경우 0.256배, CC1084037의 경우 0.051배였다. 토끼 NOAEL 노출 마진(AUC₀₋₂₄)은 오자니모드의 경우 2.24배, CC112273의 경우 0.101배, CC1084037의 경우 0.284배였다.

출생 전 및 출생 후 발달은 시험된 최고 용량(2 mg/kg/일)까지 랫트에서 이 약의 투여에 의해 영향을 받지 않았다. 쥐의 NOAEL 노출 마진(AUC₀₋₂₄)은 오자니모드의 경우 90.2배, CC112273의 경우 0.60배, CC1084037의 경우 0.137배였다.

4) 수유 중 사용

모유로의 오자니모드의 이행, 모유 수유중인 영아에 대한 영향 또는 모유 생산에 대한 약물의 영향에 대한 데이터는 없다. 오자니모드 및 대사산물은 랫트의 유즙으로 이행되었다. 수유를 중단하거나 약물을 중단할지 결정하여야 한다.

6. 과량투여 시의 처치

과량 투여시 대증요법 및 지지요법으로 처치해야 한다.

7. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 작용 기전

오자니모드는 스피고신 1-인산 수용체(S1P) 조절제로서, 스피고신 1-인산 수용체 아형 1 및 5에 선택적으로 결합한다. 오자니모드는 S1P2, S1P3 그리고 S1P4 대한 활성이 거의 없거나 전혀 없다. 시험관 내 시험에서 오자니모드와 그 활성 대사체는 S1P1 및 S1P5에 대해 유사한 활성 및 선택성을 나타내었다. 오자니모드가 궤양성대장염에서 치료 효과를 나타내는 기전은 알려져 있지 않지만 장으로의 림프구 이동을 감소시키는 것과 관련이 있을 것으로 보인다.

말초 순환에서 오자니모드에서 유도된 림프구 감소는 면역 반응에 관여하는 세포의 더 큰 감소와 함께 백혈구 하위 집단에 차등적인 영향을 미친다. 오자니모드는 면역 감시에 기여하는 선천적인 면역 반응에 관여하는 세포에 최소한의 영향을 미친다.

오자니모드는 사람에서 광범위하게 대사되어 두 개의 주 대사체를 포함한 여러 순환 활성 대사체를 형성한다. 사람에서 전신 순환하는 총 활성 약물 노출의 약 94%는 오자니모드(6%) 및 두 개의 주요 대사체인 CC112273(73%) 및 CC1084037(15%) 이었다.

(2) 약력학

말초 혈액 림프구의 감소

위약 대조 궤양성대장염 임상 연구에서, 오자니모드로 치료하는 동안 평균 림프구 수는 3개월까지 기준선의 약 45%로 감소했으며 (약 평균 혈액 림프구수 $0.8 \times 10^9/L$) 안정적으로 유지되었다. 오자니모드 0.92mg 중단 후 말초혈액 림프구가 정상 범위로 회복되는데 걸리는 시간의 중앙값은 약 30일이었고, 환자의 약 80~90%가 3개월 이내에 정상으로 회복되었다.

대변칼프로텍틴(FCP) 감소

궤양성대장염 환자에서 오자니모드로 치료 시 유도기에 염증 마커인 대변 칼프로텍틴이 감소하고 유도기간 동안 유지 되었다.

2) 약동학적 정보

이 약은 사람에서 광범위하게 대사되어 두 개의 주요 활성 대사체인 CC112273 및 CC1084037을 포함한 S1P1 및 S1P5에 대해 모체와 유사한 활성 및 선택성을 가지는 여러 순환 활성 대사체를 형성한다. 오자니모드, CC112273 및 CC1084037의 최대혈중농도(C_{max}) 및 혈중농도곡선하면적(AUC)은 오자니모드 0.46 mg에서 0.92 mg (권장용량의 0.5 - 1 배) 용량 범위에 비례하여 증가했다. 반복 투여 후 전신 순환하는 총 활성 약물 노출의 약 94%는 오자니모드(6%) 및 두 개의 주요 대사체인 CC112273(73%) 및 CC1084037(15%) 이었다.

(1) 흡수

오자니모드의 T_{max} 는 약 6-8 시간이다. CC112273의 T_{max} 는 약 10 시간이다. 이 약을 고지방, 고칼로리 식사와 함께 투여 시 오자니모드의 노출에 (C_{max} 및 AUC)에 영향을 미치지 않았다. 따라서 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있다.

(2) 분포

오자니모드 (V_z/F)의 평균 겉보기 분포용적(CV%)은 5590 L (27%)로 광범위한 조직 분포를 나타낸다. 오자니모드의 약 98.2%가 인간 혈장 단백질에 결합된다. 인간 혈장 단백질에 대한 CC112273 및 CC1084037의 결합은 각각 약 99.8% 및 99.3%이었다.

(3) 생체 내 변화

오자니모드는 aldehyde dehydrogenase 및 alcohol dehydrogenase (ALDH/ADH), cytochrome P450 (CYP) isoform 3A4 및 1A1, 장내 세균총을 포함한 여러 생체내 변환 경로에 의해 광범위하게 대사되며 단일 효소계가 전반적인 대사를 지배하지 않는다. 반복 투여 후, 두 개의 주요 활성 대사체인 CC112273 및 CC1084037의 AUC가 오자니모드 AUC에 비해 각각 13 배 및 2.5 배 높게 나타났다. 시험관 내 시험에 따른 모노아민 산화효소 B(MAO-B) 가 CC112273 (주요하지 않은 활성 대사체인 중간체 RP101075를 거쳐)의 생성을 담당하며, CYP2C8 및 산화환원효소가 CC112273의 대사에 관여한다. CC1084037은 CC112273에서 직접 생성되며 CC112273으로 가역적인 대사를 일으킨다. 2 개의 활성 대사체의 상호 변환은 carbonyl reductases(CBR), aldo-keto reductase(AKR) 1C1/1C2, 및/또는 3 β - 및 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase (HSD)에 의해 매개된다.

(4) 배설

오자니모드의 평균 겉보기 경구 청소율 (CV%)은 약 192 L/h (37%) 이었다. 오자니모드의 평균 (CV%) 혈장 반감기 ($t_{1/2}$)는 약 21 시간 (15%) 이었다. 오자니모드는 7일 이내에 항정 상태에 도달하였으며, 1일 1회 0.92 mg 반복 경구 투여로 예상되는 축적 비율은 2 이었다.

[14 C]-오자니모드 0.92 mg 단회 경구 투여 후 방사능의 약 26%와 37%가 각각 소변 및 대변에서 비활성 대사체 형태로 회수되었다. 소변에서 오자니모드, CC112273 및 CC1084037의 농도는 무시할만한 수준이었으며, 이는 신장 클리어런스는 오자니모드, CC112273 및 CC1084037의 주요 배설 경로가 아님을 나타낸다.

(5) 특수집단 환자에서 약동학적 정보

① 신장애

신장애를 평가한 시험에서, 이 약 0.23 mg 단회 경구 투여 후 오자니모드 및 CC112273의 노출(AUC_{last})은 말기 신장 질환 환자에서(n=8) 정상적인 신기능을 가진 환자(n=8)와 비교했을 때 각각 약 27% 높고 23% 낮았다. 이 연구에 근거했을 때, 신장애는 이 약 또는 CC112273의 약동학에 임상적으로 중요한 영향을 미치지 않았다. 신장애가 있는 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

② 간장애

만성 간 질환이 있는 시험대상자를 대상으로 한 단회 및 반복 투여 연구에서, 투약 1, 5, 8일째 오자니모드 또는 주요 대사체 CC112273의 약동학에 대한 경증 또는 중등도 만성 간 장애(Child-Pugh class A 또는 B)의 의미 있는 영향은 없었다. 두 번째 연구에서 용량 증량 후, 0.92mg 오자니모드의 투여는 경증 또는 중등도 만성 간장애가 있는 시험대상자에서 CC112273 및 CC1084037 평균 비결합 AUC_{0-last}(투여 후 최대 64일 까지 측정)는 건강한 대조군 대상자에 비해 99.64%에서 129.74%로 증가하였다. 경증 및 중등도의 간 장애 환자 (Child-Pugh class A 또는 B)에게 7일간 용량 증량 요법 이후 격일 0.92mg 투여가 권장된다. 중증의 간장애 환자에서 이 약의 약동학은 평가되지 않았다.

③ 고령자

집단 약동학 분석에서 65세 이상의 환자에서 CC112273의 AUC(정상상태노출)은 45~65세 환자보다 약 3~4%, 45세 미만 성인 환자보다 27% 더 높았다. 고령자에서의 약동학에서 의미있는 차이는 없었다.

④ 소아

소아 및 만 18 세 미만의 청소년에서 이 약 투여 시 약동학 자료는 없다.

3) 임상시험 정보

오자니모드의 유효성과 안전성은 중등증에서 중증의 활성을 보이는 성인을 대상으로 한 2개의 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 임상 연구[UC Study1(TRUENORTH-I) 및 UC Study2(TRUENORTH-M)]에서 평가되었다.

UC Study 1에는 이 약 0.92mg 또는 위약에 2:1로 무작위 배정된 환자가 포함되었다. 10주의 유도기간에 이어 42주의 무작위배정, 중단 유지기간(UC Study2) 총 52주의 치료가 이루어졌다. 환자는 생물학적 제제, 코르티코스테로이드 및/또는 면역조절제에 대해 부적절한 반응, 반응이 소실되거나 내약성이 없었을 수 있다. 환자는 경구 아미노살리실레이트 및/또는 코르티코스테로이드로 치료를 받아야 했다.

질병 평가는 0에서 12까지의 Mayo 점수를 기반으로 하며 0(정상)에서 3(가장 심함)까지 4개의 하위 점수가 있다. 중등증에서 중증의 활동성 궤양성 대장염은 베이스라인(0주)에 Mayo 내시경 하위 점수 ≥ 2 를 포함하여 Mayo 점수 6~12로 정의되었다. 2의 내시경 점수는 현저한 홍반, 혈관 패턴의 부족, 부서짐, 미란으로 정의되었고 3점은 자발적 출혈, 궤양으로 정의되었다.

UC study 1 (TRUENORTH-I)

UC study 1(TRUENORTH-I)에서 환자는 이 약 0.92mg 1일 1회 경구 투여(n=429) 또는 위약(n=216)으로 무작위 배정하여 용량 적정 방법으로 투여하였다. 환자는 아미노살리실산염(예: 메살라진 71%, 설파살라진 13%) 및/또는 경구 코르티코스테로이드(33%)를 유도 기간 전과 유도 기간 동안 안정적인 용량으로 투여 받았다.

환자의 30%는 부적절한 반응, 반응이 소실되거나 TNF 차단제에 대한 내약성이 없었다. 이들 환자 중 63%는 TNF 차단제를 포함한 최소 2가지 이상의 생물학적 제제를 투여받았다. 47%는 인테그린 수용체 차단제(예: 베돌리주맙)를 투여받았다. 36%는 적어도 하나의 TNF 차단제에 반응하지 않았다. 65%는 TNF 차단제에 대한 반응을 소실하였다. 41%의 환자가 면역조절제에 실패하거나 내약성이 없었다. 베이스라인에서 환자의 중간 Mayo 점수는 9였으며 환자의 65%는 9 이하, 35%는 9 이상이었다.

일차 유효성 평가변수는 10주차의 임상관해(3요소 Mayo 임상관해 : 직장 출혈 하위 점수 = 0 및 배변 빈도 하위 점수 ≤ 1 및 기본 배변 빈도 하위 점수에서 ≥ 1 점 감소 및 내시경 하위 점수 ≤ 1 로 정의)였다.

10주차의 주요 2차 평가변수는 임상 반응, 내시경상 개선 및 점막 치유였다. (3요소 Mayo 임상반응: 9-포인트 Mayo 점수에서 기준선에서 2점 이상 및 35% 이상 감소, 직장 출혈 하위 점수 기준선에서 1점 이상 감소 또는 절대 직장 출혈 하위 점수 ≤ 1 점으로 정의), 내시경상 개선은 Endoscopy 하위 점수 ≤ 1 점 및 점막 치유는 내시경 하위 점수 ≤ 1 점 및 Geboes 지수 점수 < 2.0 으로 정의)

표 3에 나타난 바와 같이 10주차에 위약에 비해 오자니모드로 치료받은 환자의 상당히 더 많은 비율에서 임상 관해, 임상 반응, 내시경 개선 및 점막 치유를 달성했다.

표 3. UC Study 1 (TRUENORTH-I)에서 유도기간에서 평가변수를 만족한 환자의 비율 (10주차)

	이 약 0.92 mg (n=429)		위약 (n=216)		치료 차이 ^a
	n	%	n	%	%
임상적 관해 ^b	79	18%	13	6%	12% (7.5, 17.2) ^f
이전에 TNF억제제에 실패 경험이 없는 환자	66/299	22%	10/151	7%	
이전에 TNF억제제에 실패 한 환자	13/130	10%	3/65	5%	
임상 반응 ^c	205	48%	56	26%	22% (14.4, 29.3) ^f
이전에 TNF억제제에 실패 경험이 없는 환자	157/299	53%	44/151	29%	
이전에 TNF억제제에 실패 한 환자	48/130	37%	12/65	19%	
내시경 개선 ^d	117	27%	25	12%	16% (9.7, 21.7) ^f
이전에 TNF억제제에 실패 경험이 없는 환자	157/299	53%	44/151	29%	
이전에 TNF억제제에 실패 한 환자	48/130	37%	12/65	19%	
점막 치유 ^e	54	13%	8	4%	9% (4.9, 12.9) ^g
이전에 TNF억제제에 실패 경험이 없는 환자	47/299	16%	6/151	4%	
이전에 TNF억제제에 실패 한 환자	7/130	5%	2/65	3%	

a 치료 차이 (베이스라인에서 이전의 TNF억제제 노출 및 코르티코스테로이드 사용의 계층화에 대해 조정됨)

b 임상적 관해는 RBS = 0, SFS ≤ 1 (그리고 SFS 베이스라인으로부터 1점 이상 감소), 그리고 부서짐 없이 내시경 하위 점수 ≤ 1

c 임상적 반응은 9 점 Mayo 점수가 베이스라인으로부터 2점 이상 및 35% 이상 감소하는 동시에, RBS 점수가 1점 이상 감소하거나, 절대 RBS 점수가 1점 이하인 경우로 정의되었다.

d 내시경상 개선은 부서짐없이 Mayo 내시경 점수 1점 이하로 정의 되었다.

e 점막 치유는 부서짐 없이 Mayo 내시경 점수 ≤ 1 이면서 조직학적 관해(상피 선와 또는 고유판에 호중구가 없고 호산구 증가 없음, 선와 파괴 없음, 미란, 궤양 또는 과립화 Geboes 지수 점수 < 2.0으로 정의됨).

f p=<0.0001.

g p=<0.001.

직장 출혈 및 대변 빈도 하위 점수

이 약으로 치료받은 환자에서 이르면 2주차(즉, 필요한 7일 동안의 용량 적정을 완료한 후 1주)에 직장 출혈 및 대변 빈도 하위점수의 감소가 관찰되었다. (RBS=0, SFS ≤1 (그리고 SFS 1 이상 감소) 증상완화는 위약군에 비해 이 약 1일 1회 0.92mg 투여군에서 빠르게 관찰되었다. (10주차 37.5% vs 18.5%).

UC Study 2 (TRUENORTH-M)

UC study 2(TRUENORTH-M)에 대한 유효성 분석은 이 약 1일 1회 0.92mg 경구 투여 한 10주 유도 치료에서 임상 반응을 달성한 457명의 환자들을 대상으로 평가했다. 환자는 UC study 1 (TRUENORTH-I) 또는 이 약 0.92mg 공개 라벨 투여군이 참여하였다.

환자들은 42주동안 이 약 0.92mg(n=230) 또는 위약(n=227)을 받기 위해 이중 맹검(1:1)으로 재무작위배정되었다. 총 연구기간은 두 연구를 포함하여 52주였다. 유효성평가는 52주차에 이루어졌다. 52주차까지 아미노살리실산염과의 병용 투여는 안정적으로 유지되어야 했고, 코르티코스테로이드를 병용하는 환자는 유지 연구에 들어갈 때 용량을 점차 줄여야 했다. 연구 시작 시점에서 환자의 35%가 임상적 관해 상태에 있었고 29%는 코르티코스테로이드를 31%는 이전에 TNF 차단제를 투여받았다.

1차 평가변수는 52주차에 임상 관해를 보인 환자의 비율이었다. 52주차에 주요 2차 평가변수는 임상반응, 내시경 개선, 조직학적 관해를 동반한 내시경 개선, 코르티코스테로이드 없는 임상관해, 10주차에 임상관해를 나타낸 하위집단에서의 52주차의 임상 관해의 유지였다.

표 4. UC Study 2(TRUENORTH-M)에서 평가변수를 만족한 환자의 비율 (52주차)

	이 약 0.92 mg (n=230)		위약 (n=227)		차이% ^a (95% CI)
	n	%	n	%	
임상적 관해 ^b	85	37%	42	19%	19% (10.8, 26.4) ^h
이전에 TNF억제제에 실패 경험이 없는 환자	63/154	41%	35/158	22%	
이전에 TNF억제제에 실패한 환자	22/76	29%	7/69	10%	
임상 반응 ^c	138	60%	93	41%	19% (10.4, 28.0) ⁱ
이전에 TNF억제제에 실패 경험이 없는 환자	96/154	62%	76/158	48%	

이전에 TNF억제제에 실패한 환자	42/76	55%	17/69	25%	
내시경상 개선 ^d	105	46%	60	26%	19% (11.0, 27.7) ⁱ
이전에 TNF억제제에 실패 경험이 없는 환자	77/154	50%	48/158	30%	
이전에 TNF억제제에 실패한 환자	28/76	37%	12/69	17%	
10주에서 관해인 환자에서 52주 관해 유지 ^e	41/79	52%	22/75	29%	24% (9.1, 38.6) ^j
이전에 TNF억제제에 실패 경험이 없는 환자	37/64	58%	19/58	33%	
이전에 TNF억제제에 실패한 환자	4/15	27%	3/17	18%	
코르티코스테로이드 없는 임상적 관해 ^f	73	32%	38	17%	15% (7.8, 22.6) ⁱ
이전에 TNF억제제에 실패 경험이 없는 환자	55/154	36%	31/158	20%	
이전에 TNF억제제에 실패한 환자	18/76	24%	7/69	10%	
점막 치유 ^g	68	30%	32	14%	16% (8.2, 22.9) ⁱ
이전에 TNF억제제에 실패 경험이 없는 환자	51/154	33%	28/158	18%	
이전에 TNF억제제에 실패한 환자	17/76	22%	4/69	6%	

CI = confidence interval; TNF = tumor necrosis factor.

a 치료 차이 (베이스라인에서 이전의 TNF억제제 노출 및 코르티코스테로이드 사용의 계층화에 대해 조정됨)

b 임상적 관해는 RBS = 0, SFS ≤ 1 (그리고 SFS 베이스라인으로부터 1점 이상 감소), 그리고 부서짐 없이 내시경 하위 점수 ≤ 1

c 임상적 반응은 9 점 Mayo 점수가 베이스라인으로부터 2점 이상 및 35% 이상 감소하는 동시에, RBS 점수가 1점 이상 감소하거나, 절대 RBS 점수가 1점 이하인 경우로 정의되었다.

d 내시경상 개선은 부서짐없이 Mayo 내시경 점수 1점 이하로 정의 되었다.

e 관해의 유지는 10주차에 임상적 관해를 보인 환자군에서 52주차에도 임상적 관해를 나타낸 것으로 정의 함.

f. 코르티코스테로이드 없는 관해는 52주차에 12주 이상 동안 코르티코스테로이드를 사용하지 않는 임상 관해로 정의됨.

g 점막 치유는 부서짐없는 Mayo 내시경 점수 ≤ 1 및 조직학적 관해(상피 선와 또는 고유판에 호중구가 없고 호산구 증가 없음, 선와 파괴 없음, 미란, 궤양 또는 과립화 Geboes 지수 점수 < 2.0 로 정의됨)를 모두 나타낸 경우로 정의

h $p < 0.0001$.

i $p < 0.001$.

j $p = 0.0025$.

10주차 및 52주차에 조직학적 관해

조직학적 관해(상피 선와 또는 고유판에 호중구가 없고 호산구 증가 없음, 선와 파괴 없음, 미란, 궤양 또는 Geboes 지수 점수 < 2.0 로 정의됨)은 UC Study 1 (TRUENORTH-I) 10주차와 UC Study 2 (TRUENORTH-M)의 52주차에 평가되었다.

10주차에 이 약 1일 1회 0.92mg 투여군에서 위약 대비 유의하게 높은 비율의 환자들이 조직학적 관해를 달성하였다. (18%, 7%) 52주차에 이 약 1일 1회 0.92mg 투여군에서 위약 대비 높은 비율의 환자들이 조직학적 관해를 달성하였다. (34%, 16%)

4) 독성시험 자료

마우스 (최대 4 주), 랫트 (최대 26 주) 및 원숭이 (최대 39 주)를 대상으로 한 반복투여 독성시험에서 오자니모드는 림프계 (림프구감소증, 림프구 위축 및 항체 반응 감소)에 현저한 영향을 미치고 폐 중량 증가 및 S1P1 수용체에서의 1차 활성화와 일치하는 단핵구 폐 침윤의 발생 증가를 나타냈다. 반복독성시험에서 NOAEL은 불균형하고 지속적인 인간에서 주요 활성 대사체 CC112273 와 CC1084037 및 총 인간 활성 약물 (오자니모드와 언급된 대사체를 통합하여)의 전신 노출은 인간에서 최대 용량인 이 약 0.92 mg에서 예측되는 전신 노출보다 낮았다.

(1) 유전독성 및 발암성

오자니모드 및 주요 활성 인간 대사체는 in vitro 및 in vivo 시험에서 유전독성 가능성을 나타내지 않았다.

이 약의 발암성은 Tg.rasH2 마우스에서 6 개월 동물시험 및 랫트에서 2 년 동물시험에서 평가되었다. 2 년 랫트 동물시험에서, 모든 투여용량에서 투여 관련 종양이 발견되지 않았다. 그러나 시험된 최고 용량에서 대사체의 노출은 최대 임상 용량인 이 약 0.92 mg에서 CC11273은 사람 노출 기준 62%, CC1084037은 18% 이었다.

6 개월 Tg.rasH2 마우스 시험에서 혈관 육종이 통계적으로 유의하고 용량 의존적으로 증가했다. 대조군과 비교했을 때 저용량(8 mg/kg/일)에서 혈관 육종 발생률은 수컷에서 통계적으로 유의하게 증가하였으며, 중간

및 고용량(25 mg/kg/일 및 80 mg/kg/일)에서 수컷 및 암컷 모두에서 통계적으로 유의하게 증가했다. 랫트 및 사람과 달리, 마우스 S1P1 수용체 작용은 placental growth factor 2 (PLGF2)의 지속적인 생산을 초래하고 그에 따라 지속적인 혈관 내피 세포 유사 분열을 일으켜 S1P1 작용제로 종 특이적 혈관육종을 유발할 수 있다. 따라서 마우스의 혈관육종과 관련된 S1P1 수용체 작용은 종 특이적일 수 있으며 사람에서 위험을 예측하지 못할 수 있다. Tg.rasH2 마우스 시험에서 다른 투여 관련 종양은 어떤 용량에서도 발견되지 않았다. 시험의 최저용량에서 Tg.rasH2 마우스에서 두 개의 주요 활성 인간 대사체의 노출은 임상 최고 용량인 이 약 0.92 mg에서 사람에서 CC11273 노출보다 2.95 배 및 사람에서 CC1084037 노출보다 1.4 배 높았다.

(2) 생식 독성

이 약은 사람에서 최대 용량인 이 약 0.92 mg에서 활성 약물(오자니모드와 대사체 CC112273 및 CC1084037 포함)의 전신 노출의 약 150 배 용량에서 수컷 및 암컷의 생식능력에 영향을 미치지 않았다.

모체에 이 약을 투여 시 배태자 발생은 부정적인 영향을 받았으며, 총 활성 약물의 전신 노출 비교에 근거했을 때 안전역은 낮거나(랫트) 없었으며(토끼), 배자치사 및 기혈 발생(전신 부종, 랫트에서 고환의 위치 이상, 토끼에서 미추의 위치 이상 및 대혈관의 기형)을 나타내었다. 랫트 및 토끼에서 혈관계 결과는 S1P1 약리에서 예측되는 것과 일치한다.

출생 전·후 발생은 사람에서 최대 용량인 이 약 0.92 mg에서 총 활성 약물 전신 노출의 5.6 배까지의 오자니모드 투여에서 영향을 받지 않았다. 오자니모드 및 대사체는 랫트의 모유에서 검출되었다.

신장애 환자에서 이 약의 용량조절은 필요하지 않다.

말기 신장애를 가진 환자에서 오자니모드 및 그 대사체의 전신 노출은 건강한 대상자와 비교하여 임상적으로 의미있는 차이는 없었다.

간장애 환자

중증의 간장애 환자에서 이 약의 약동학은 평가되지 않았다. 중증의 간장애 환자에게 (Child-Pugh class C) 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

만성 경증 및 중등증의 간장애 환자 (Child-Pugh class A 또는 B)에게 7일간 용량 증량 요법 이후 격일 0.92 mg 투여가 권장된다.

소아

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

고령자

만 65 세를 넘는 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약을 만 65 세를 넘는 성인에게, 특히 장기간 치료 시에는, 이상반응의 위험이 증가할 가능성이 있으므로 주의해야 한다.