

사용상의주의사항

1. 경고

1) 간독성: 이 약은 간담도 검사 이상, 중증 간독성 및 잠재적으로 치명적인 간손상을 유발할 수 있다. 다국가 2상 및 3상 임상시험에서 나타난 간담즙성 장애에 대한 보고율을 통합 분석한 결과, 백인보다 동아시아인에서 더 높게 발생하는 경향이 관찰되었다.

만성 면역성(특발성) 혈소판 감소증, 만성 C형 간염과 연관된 저혈소판증, 면역억제요법에 충분한 반응을 보이지 않은 중증재생불량성 빈혈환자의 경우, 이 약의 투여 개시 전, 용량 조절 기간동안 2주마다 그리고, 고정 용량이 확립된 후에는 매달 혈청 ALT, AST 및 빌리루빈을 측정해야 한다. 빌리루빈이 상승하는 경우에는 분획 검사를 실시한다. 비정상적인 간 기능이 관찰될 경우, 3일에서 5일안에 혈청 간기능 검사를 반복하여 평가한다. 간기능 이상이 재확인되면, 증상이 소실되고 수치가 안정화되거나, 이전 수준으로 회복될 때까지 매주 혈청 간기능 검사를 모니터링한다.

정상 간기능 환자에서 ALT수치가 정상치상한의 3배 이상으로 증가하거나, 약물 복용 전 아미노전이효소 상승 환자에서 ALT 수치가 기저치의 3배 이상 또는 정상치상한의 5배 초과(어느 것이든 낮은 경우)로 증가하는 경우, 그리고 다음과 같은 경우 이 약의 투여를 중단해야 한다:

·진행성 또는

·4주 이상 지속성 또는

·직접형(direct) 빌리루빈의 증가를 동반 또는

·간손상의 임상적 증상 또는 대상부전 간질환의 증거를 동반

면역억제요법과 병용하여, 2세이상 소아 및 성인 중증 재생불량성 빈혈 환자의 1차 치료의 경우, 이 약의 투여 개시 전, 항홍선글로부린 투여를 위한 입원중 격일, 그리고 이 약의 치료 2주마다, ALT, AST 및 빌리루빈을 측정해야 한다. 치료기간 동안, ALT의 상승은 간기능 검사 이상에 대한 권장 용량 조절의 표에 권고된 바에 따라 조절 되어야 한다.

간독성으로 인한 투약 중단 이후, 이약의 재투여는 권장되지 않는다. 이 약 재투여의 유익성이 간독성의 위험을 상회한다고 간주되는 경우에 한하여 이 약을 주의하여 재투여하고 용량 조절 기간동안 매주 혈청 간기능검사를 실시한다. 만약 간기능 검사결과, 이상이 지속되거나, 악화 또는 재발하는 경우에는 이 약의 투여를 영구적으로 중단하여야 한다.

임상시험에서 중증 간손상 사례가 확인되었다. 간 수치의 상승은 이 약을 투여중지 또는 중단 한 이후에 개선되거나 해결되었다. 면역억제요법에 충분한 반응을 보이지 않은 중증 재생불량성 빈혈환자 또는 면역억제요법과 병용하여, 2세 이상 소아 및 성인 중증 재생불량성 빈혈 환자의 1차 치료로서 이약을 투여한 임상시험에서는 중증 간손상 사례가 확인된바 없지만, 이 약을 투여받은 중증 재생불량성 빈혈 환자의 수가 많지 않은 점을 고려해야 한다.

2) 만성 C형 간염 환자에서의 간 대상부전: 만성 C형 간염 환자에서 이 약과 인터페론/리바비린과 병용시 간 대상부전의 위험을 증가시킬 수 있다. 간경변이 있는 만성 C형 간염 환자는 인터페론 알파 투여시, 간 대상부전 및 사망 위험이 있다. 만성 C형 간염과 저혈소판증을 동반한 환자를 대상으로 한 2건의 대조임상시험에서 이 약 투여군(7%)이 위약군(4%)보다 복수와 뇌병증 발생이 빈번하게 보고되었다. 혈소판 수 도달에 이 약의 사용이 필요하며 항바이러스요법을 시행할 수 있는 만성C형간염과 저혈소판증을 동반한 환자를 대상으로 한 2건의 대조임상에서 간 대상부전을 암시하는 안전성결과가 위약군(7%)보다 이 약 투여군(13%)에서 빈번하게 보고되었다. 낮은 알부민 수치(3.5g/dL미만) 또는 베이스라인에서 MELD(Model for End-Stage Liver Disease) score가 10 이상인 환자에게서 간 대상부전의 위험성이 더 크게 나타났다. 이러한 환자들은 간 대상부전의 징후나 증상에 대해 면밀히 모니터링 되어야 한다. 투여 중단과 관련해서는 인터페론 알파의 처방정보를 참고한다. 간 대상부전과 관련하여 항바이러스 요법을 중단한 경우, 이 약의 투여는 중단되어야 한다.

3) 골수 그물체 및 골수 섬유화의 위험: 이 약은 트롬보포이에틴 수용체 작용제이며 트롬보포이에틴 수용체 작용제는 골수 내에서 그물섬유 축적의 발생 또는 진행의 위험을 증가시킨다. 만성 ITP 연장 시험에서, 151명의 환자가 골수 생검을 받았고 그물체 증가 및 콜라겐섬유 축적에 대해 평가되었다. 치료 1 년 후 실시된 골수 생검에서 151명의 환자 중 140명(93%)에서 등급 1 또는 미만의 골수섬유증이 현저하게 나타났다. 등급 2의 골수 섬유증 환자는 151명 중 11명(7%)이었다. 4명의 환자에서 콜라겐축적이 보고되었다. 기존에 등급 1 골수섬유

증을 가진 1명의 환자에서 등급 2의 골수섬유증이 발생하였으며, 이 후 이 약 투여를 중단하였다. 임상시험은 현재까지는 임상적 결과를 입증하지 않았다. 환자에서 형태학적 이상이 새로 나타나거나 악화되는 경우, 또는 혈구감소증이 발생한다면, 섬유화 염색을 포함한 골수 생검을 고려해야 한다.

4) 혈전성/혈전색전성 합병증: 혈소판 수가 정상 수치 이상일 경우, 혈전성/혈전색전성 합병증에 대한 이론적 위험이 있을 수 있다. 이 약의 임상시험에서 혈전색전성 이상반응은 혈소판 수가 정상 또는 정상보다 낮은 수치에서 나타났다. 특발성 혈소판 감소증에 대한 임상시험에서 446명중 17명(3.8%)에서 21건의 혈전성/혈전색전성 이상반응이 나타났다. 이 때 혈전성/혈전색전성 이상반응에는 폐색전증을 포함한 색전증, 깊은정맥혈전증, 일과성허혈발작, 심근경색, 허혈성 뇌졸중, PRIND(지속적 가역성 허혈성 신경 결함) 의심 증상이 포함되었다. 또한 혈전색전증의 위험인자(예: Factor V Leiden, ATIII 결핍, antiphospholipid 증후군, 만성간질환)가 있는 것으로 알려져 있는 환자에게 이 약을 투여할 경우 주의해야 한다. 혈소판 수는 주의깊게 모니터 되어야 하며 혈소판 수가 목표 수준을 초과하였을 때는 이 약의 감량 및 중단이 고려되어야 한다. 간장애(Child-Pugh 등급 A, B, C)가 있는 환자의 경우, 이 약의 기대되는 이익이 문맥혈전증의 알려진 위험을 상회하는 경우에만 이 약을 투여한다. 이 약 투여가 적절하다고 판단되는 경우, 간장애 환자에게 이 약 투여 시 주의를 기울여야 한다.

인터페론 기반 요법을 받는 만성 C 형 간염 혈소판 감소증 환자를 대상으로 하는 2 건의 대조 임상시험에서, 이 약으로 치료받은 955 명 중 31 명(3%)과 위약군 484 명 중 5 명(1%)이 혈전성/혈전색전성 이상반응을 경험하였다. 간문맥 혈전증이 두 치료군 모두에서 가장 흔한 혈전성/혈전색전성 이상반응이었다(이 약으로 치료받은 환자의 1%, 위약으로 치료받은 환자의 <1%). 치료 시작과 혈전성/혈전색전성 이상반응 발생 사이에 특정한 시간적 상관관계는 관찰되지 않았다. 혈전성/혈전색전성 이상반응은 대부분 해결되었고, 항바이러스요법의 중단으로 이어지지 않았다.

선택적 침습 시술을 받는 만성 간질환 혈소판 감소증 환자를 대상으로 한 대조임상시험(n=288, 안전성 모집단)에서, 이 약을 1일 1회 75mg씩 14일 동안 투여 받은 환자 군에서 문맥혈전증의 위험이 증가하였다. 이 약 복용 중인 만성간질환 성인 환자 143명 중 6명(4%)이 혈전색전증 이상반응을 경험하였고(모두 문맥계), 위약군 환자 145명 중 2명(1%)이 혈전색전증 이상반응을 경험하였다(1명은 문맥계, 1명은 심근경색증). 혈전색전증을 나타낸 이 약 투여 환자 중 5명은 이 약 투여 완료 기간인 14일 이내에 본 이상반응을 경험하였고 혈소판 수치는 200,000 μ l를 초과하였다. 이 약은 침습적 시술을 받는 만성 간질환 환자의 혈소판감소증 치료제로 사용하지 않는다.

5) 사망 위험성 및 골수 이형성 증후군(myelodysplastic syndrome, MDS)에서 급성 골수성 백혈병(AML)으로의 진행 위험성 증가:

저혈소판증이 있는 IPSS(International prognostic scoring system, 국제예후점수체계) 중위험군-1,2 또는 고위험군의 골수 이형성 증후군(MDS)환자를 대상으로 하는 엘트롬보팍(n=179) 또는 위약(n=177)과 아자시티딘을 병용투여하는 무작위, 이중맹검, 위약-대조, 다기관 시험이 유효성의 부족 및 급성 골수성 백혈병(AML)으로의 진행 증가를 포함한 안전성의 이유로 종결되었다. 환자들은 적어도 6주기 동안 이 약 또는 위약을 시작용량 200mg 1일 1회에서 최고용량 300mg 1일 1회를 아자시티딘과 병용요법으로 투여받았다. 사망 발생은 엘트롬보팍 투여군(32%, 57/179)이었으며, 위약 투여군(29%, 51/177)이었다. (HR [95% CI] = 1.42 [0.97, 2.08], 엘트롬보팍 투여군에서 사망 위험 상대적으로 42% 증가함을 보임) 급성 골수성 백혈병(AML)으로의 진행은 엘트롬보팍 투여군(12%, 12/179), 위약 투여군(6%, 10/177)이었다. (HR [95% CI] = 2.66 [1.31, 5.41], 엘트롬보팍 투여군에서 급성 골수성 백혈병(AML)으로의 진행이 상대적으로 166% 증가함을 보임)

6) 혈청검사에 대한 영향:

엘트롬보팍은 짙은색을 함유하기 때문에, 일부 실험실 검사를 방해할 우려가 있다. 이 약을 복용 한 환자들로부터 혈청 변색과 총 빌리루빈 및 크레아티닌 검사 방해가 보고되었다. 실험실 검사와 임상적 관찰 소견이 불일치하는 경우, 임상적 황달소견이 있을 때 낮은 총 빌리루빈 수치의 유효성을 결정하는데 아마노산 전이 효소 수치를 동시에 측정하는 것이 도움될 수 있으며, 혈청 크레아티닌 수치가 예상보다 높을 경우에는 혈중 요소 수치도 함께 측정해야 한다. 다른 방법을 이용한 재검사 또한 검사 결과의 유효성을 확인하는데 도움이 될 수 있다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 간장애 환자 : 중등증 및 중증 간질환 환자에서는 이 약의 낮은 초기 용량을 투여해야 하고, 면밀히 모니터링해야 한다. 특히 동아시아 간장애 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않으므로 임상의의 판단에 따라 신중히 투여해야 한다.

2) 골수 섬유화 등 혈구의 형태학적 이상 발생의 위험이 있는 환자

3) 혈전색전증의 위험요소(예, 혈액응고인자 Factor V Leiden, ATIII 결핍, antiphospholipid 신드롬, 만성 간질환 등)가 있는 것으로 알려진 환자

4) 신장에 환자

3. 이상반응

<임상시험>

임상시험은 매우 다양한 조건하에서 수행되기 때문에, 이 약의 임상시험에서 관찰된 이상반응 발현율은 다른 약물의 임상시험에서 관찰된 발현율과 직접적으로 비교할 수 없고 실제로 관찰되는 발현율을 반영하지 않을 수 있다.

만성 면역성(특발성) 혈소판 감소증:

이 약의 안전성은 이 약 (N=403)과 위약 (N=179)에 노출된 환자에서 수행된 이중 눈가림, 위약 대조 시험 TRA100773A 및 B, TRA102537 (RAISE), TRA113765의 자료와 추가적으로 완료된 공개 라벨 시험 TRA108057, TRA105325 (EXTEND), TRA112940로부터의 자료(N=360)를 통합하여 만성 면역성(특발성) 혈소판 감소증 환자(N=763)에서 평가되었다. 환자들은 이 약을 최대 8년까지 EXTEND 연구에서 투여받았다.

만성 C형 간염과 연관된 저혈소판증:

2건의 위약-대조 시험에서 항바이러스 치료 전단계에서 이 약을 초기에 투여받은 환자와 추후 위약 군으로 무작위 배정된 환자들에서의 자료를 포함(N=1520)하여 이 약의 안전성이 평가되었다. ENABLE 1 (TPL103922, n = 716) 및 ENABLE 2 (TPL108390, n = 805)는 항바이러스 요법을 개시하기에 적합한 HCV 감염을 동반한 혈소판 감소증 환자를 대상으로 이 약의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 다기관 시험이었다. 본 HCV 시험에서, 안전성 집단은 ENABLE 1 (이 약 치료군 n = 449, 위약 치료군 n = 232) 및 ENABLE 2 (이 약 치료군 n = 506, 위약 치료군 n = 253)의 2부(part 2) 기간 동안 이중눈가림 시험 약을 투여 받은 무작위배정된 모든 환자로 구성되었다. 환자들은 투여 받은 치료에 따라 분석된다 (전체 안전성 이중눈가림 집단, 이 약 n = 955 및 위약 n = 484)

중증 재생불량성 빈혈 :

[중증 재생불량성 빈혈의 1차 치료]

이전의 면역 억제 요법 (즉, ATG 요법, 알렘투주맙 또는 고용량 사이클로포스파미드)을 받지 않은 중증 재생불량성 빈혈 환자에게 말의 항흉선 세포 글로불린 (h-ATG) 및 사이클로스포린과 병용 투여 시, 이 약의 안전성은 단일 투여군, 연속 코호트 시험을 통해 평가되었다. 총 154 명의 환자가 등록되었고, 이 시험에서 153명이 시험 약을 투여 받았으며, 그 중 92명의 환자가 이 약을 h-ATG 및 사이클로스포린을 권장 용량 및 일정으로 병용 투여 개시한 코호트로 등록되었다 (코호트 3 요법): 이 약을 1일 1회 최대 150mg까지의 용량으로 제 1일부터 제 6개월(D1-M6) 시점까지 투여하였고, 제 1일부터 4일까지는 h-ATG와 6개월 동안은 사이클로스포린과 병용 투여하였다. 이후 6개월째에 혈액학적 반응에 도달한 환자에게 추가 18개월 동안 저용량 사이클로스포린 (유지 용량)을 투여하였다. 본 코호트에서 이 약에 대한 노출 기간 중앙값은 183일이었으며 83.7%의 환자가 12주를 초과하여 노출되었다.

[면역억제요법에 충분한 반응을 보이지 않은 중증 재생불량성 빈혈]

중증 재생불량성 빈혈 환자대상, 단일, 공개라벨시험에서, 43명이 이 약을 투여 받았고, 이 중 11명의 환자 (26%)는 6개월 이상 치료받았고 7명의 환자(16%)는 1년 이상 치료받았다.

이 약과 관련된 약물 이상 반응의 중증도는 경도에서 중등도 수준이었고, 초기에 발현하였고, 치료를 거의 제한하지 않았다.

임상시험 이상반응 요약표

임상시험의 약물이상반응은 MeDRA 신체 기관계 분류 및 빈도 별로 아래 표에 제시되어 있다. 각 기관계 분류 내에서 약물이상반응은 빈도에 따라 순위를 매기며, 가장 빈번한 반응이 먼저 제시된다. 각 약물이상반응에 대한 해당 빈도 범주는 다음 규칙에 기반한다 (CIOMS III): 매우 흔함 ($\geq 1/10$); 흔함 ($\geq 1/100 \sim <1/10$); 흔하지 않음 ($\geq 1/1,000 \sim <1/100$); 드물게 나타남 ($\geq 1/10,000 \sim <1/1,000$); 매우 드물게 나타남 ($1/10,000$ 미만).

표1. 성인 ITP 에서의 약물이상반응 (N=763)

--	--	--

약물이상반응	레볼레이드 (%)	빈도 범주
감염 (Infections and infestations)		
인두염	4.2	흔함
안과적 장애		
백내장	5.0	흔함
혈관 장애		
혈전색전성 사건	5.5	흔함
급성 신부전을 동반한 혈전성 미세혈관 병증	1.2	흔함
위장관계 장애		
설사	12.6	매우 흔함
오심	11.1	매우 흔함
구토	7.3	흔함
구강 건조	0.9	흔하지 않음
간담도 장애		
알라닌 아미노전이효소 증가	10.5	매우 흔함
아스파르트산 아미노전이효소 증가	9.7	흔함
고빌리루빈혈증	1.8	흔함
약물 유발성 간손상	0.1	흔하지 않음
피부 및 피하조직 장애		
발진	7.5	흔함
탈모	3.0	흔함
근골격계 및 결합 조직 장애		
등의 통증	10.5	매우 흔함
근육통	4.2	흔함
근골격계 통증 (근골격계 흉통 포함)	3.7	흔함

표 2. 만성 C형 간염 성인에서 인터페론 항 바이러스 요법과 이 약을 병용 투여하였을 때의 약물이상반응 (N=1520)

약물이상반응	레볼레이드 (%)	빈도 범주
혈액 및 림프계 장애		
빈혈	30.6	매우 흔함
대사 및 영양 장애		
식욕 감퇴	14.4	매우 흔함
신경계 장애		
두통	22.2	매우 흔함
안과 장애		
백내장	2.4	흔함
혈관 장애		
혈전색전성 사건 (문맥혈전증 포함)	2.1	흔함
호흡기, 흉부 및 종격 장애		
기침	11.8	매우 흔함
위장관계 장애		

오심	17.7	매우 흔함
설사	15.5	매우 흔함
간담도 장애		
고빌리루빈혈증	6.4	흔함
약물 유발성 간손상	2.1	흔함
간부전	0.7	흔하지 않음
피부 및 피하조직 장애		
가려움증	12.2	매우 흔함
발진	7.3	흔함
탈모	7.0	흔함
근골격계 및 결합 조직 장애		
근육통	11.2	매우 흔함
전신 장애 및 투여 부위 상태		
발열	26.1	매우 흔함
피로	25.0	매우 흔함
인플루엔자 유사 질환	16.4	매우 흔함
무력증	13.2	매우 흔함
오한	11.8	매우 흔함
부종	1.3	흔함

표 3. 면역억제요법과 병용하여 중증 재생불량성 빈혈의 1차 치료를 받은 환자에서의 약물 이상반응 (N=92)

약물이상반응	레볼레이드(%)	빈도 범주
위장관계 장애		
오심	4.3	흔함
설사	3.3	흔함
복통	3.3	흔함
피부 및 피하조직 장애		
발진	7.6	흔함
피부 과색소 침착을 포함하는 피부 변색	5.4	흔함
실험실적 수치 이상		
알라닌 아미노전이효소 증가	29.3	매우 흔함
아스파르트산 아미노전이효소 증가	17.4	매우 흔함
안구황달을 포함하는 혈중 빌리루빈의 증가	17.4	매우 흔함

이 약의 코호트3과 연장 코호트에서 간기능 검사의 신규 이상 또는 악화 (CTCAE 등급 3 및 등급 4)는 AST에 대해 15.2% 및 2.2%, ALT에 대해 26.4% 및 4.3%, 빌리루빈에 대해 12.1% 및 1.1%에서 발생하였다.

소아 환자

이전에 면역억제요법 치료를 받지 않은 만 2~17세 소아 환자에서 이 약의 안전성 평가는 단일 투여군 연속 코호트 시험에 등록된 37명의 환자에 근거하였다: 만 2-5 세 환자 2 명, 만 6-11 세 환자 12 명, 만 12-17 세 환자 23 명이었다. 소아 환자의 안전성 프로파일은 전체 집단에서 관찰된 안전성 프로파일과 일치하였다.

세포유전학적 이상

면역억제요법을 받은 적이 없는 중증 재생불량성 빈혈 환자에 대한 단일 투여군 시험에서 환자들은 세포유전학적 이상을 평가하기 위해 골수 흡인을 수행하였다. 모든 코호트에 대한 전체 임상 시험에 걸쳐, 153 명 중 15명 (10%)의 환자에서 클론 세포유전학적 진화가 발생했다. 세포 유전학적 이상을 경험한 15명의 환자 중: 7 명의 환자는 염색체 7의 소실을 보였으며, 그 중 6명에서 6.1개월 이내에 발생했다. 4명의 환자가 염색체 이상을 보였으나 그 유의성이 불명확했다. 3명의 환자는 재생불량성 빈혈에서 양호한 예후 인자로 여겨지는 13번 염색체의 결실을 보였고, 1명의 환자는 5년 내에 추적 골수 검사를 받았고, MDS의 잠재적 발달과 관련된 고세포충실성을 동반한 과증식 형성의 특징을 보였다. 이 약의 코호트3과 연장 코호트에서는 7 명의 환자에서 새로운 세포 유전학적 이상이 보고되었으며 그 중 4명이 염색체 7의 소실을 보였으며 6.1 개월 이내에 발생했다. 이러한 결과가 기저 질병, 면역 억제 요법 및/또는 이 약의 치료 인해 발생했는지 여부는 분명하지 않다.

표4. 면역억제요법에 충분한 반응을 보이지 않은 SAA 환자에서의 약물이상반응

약물이상반응	레볼레이드 (%)	빈도 범주
신경계 장애		
두통	20.9	매우 흔함
어지러움	14.0	매우 흔함
안과 장애		
백내장	2.3	흔함
호흡기, 흉부 및 종격 장애		
기침	23.3	매우 흔함
구강인두 통증	14.0	매우 흔함
콧물	11.6	매우 흔함
위장관계 장애		
오심	32.6	매우 흔함
설사	20.9	매우 흔함
복통	11.6	매우 흔함
간담도 장애		
아미노전이효소 상승	11.6	매우 흔함
고빌리루빈혈증	4.7	흔함
피부 및 피하조직 장애		
발진	7.0	흔함
근골격계 및 결합 조직 장애		
사지 통증	18.6	매우 흔함
관절통	11.6	매우 흔함
근경련	11.6	매우 흔함
전신 장애 및 투여 부위 상태		
피로	30.2	매우 흔함
발열	14.0	매우 흔함

이 연구에서 세포유전학적 이상을 평가하기 위해 골수천자를 수행했고, 염색체 7번의 복합적 변화를 가진 5명을 포함한 8명의 환자에서 치료 중 새로운 세포유전학적 이상을 보였다.

일본의 단일, 공개라벨 임상시험에서 중증 재생불량성 빈혈 환자(6명)의 안전성(52주차까지)정보 중 이상반응(AE)은 100%(6/6명)에게서, 약물관련 이상반응(ADR)은 66.7%(4/6명)에게서 확인되었다. 2명 이상의 시험 대상자에게서 보고된 이상반응을 표5에 나타내었다.

사망 사례는 확인되지 않았다. 중대한 이상반응은 16.7%(1명: 통증)에서 확인되었으나 시험약과의 관련성은 없었다.

투여 중지로 이어진 이상반응은 16.7%(1명: 간 기능 이상)에서 확인되었으며, 시험약과의 관련성을 부정할 수 없으며 시험 약 투여 중지 후 회복되었다.

표5. 일본 성인 중증 재생불량성 빈혈 환자대상 공개라벨 시험에서 최소 2명 이상에서 보고된 이상 반응

	이 약 n=6
간 기능 이상	2
AST 증가	2
자반병	2
두드러기	2
설사	2

<자발보고 및 문헌 사례에서의 약물이상반응>

이 약의 시판후 조사에서 다음의 이상반응이 보고되었다. 이러한 이상반응은 불확실한 크기의 인구집단에서 자발적으로 보고가 되기 때문에 빈도를 신뢰성 있게 추정하거나, 약물 노출과의 인과관계를 확립하는 것이 항상 가능한 것은 아니다.

-피부 및 피하조직: 과민성색소침착 및 피부 황변을 포함한 피부 변색

<국내 시판 후 조사결과>

국내에서 2년 동안 42명을 대상으로 실시한 면역억제요법에 충분한 반응을 보이지 않은 중증 재생불량성 빈혈 관련 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 61.90%(26/42명, 총 97건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았고, 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

표6. 국내 시판 후 조사결과 보고된 예상하지 못한 약물이상반응

발현빈도	기관계명	예상하지 못한 약물이상반응 14.29%(6/42명, 10건)
흔하게 (1% 이상 10%미만)	위장관 장애	위장관장애, 치은출혈, 입출혈, 구토,
	감염과 기생충 감염	대상포진
	임상검사	중성구 수 감소, 혈소판 감소증
	피부 및 피하조직장애	가려움증
	혈액 및 림프계 장애	빈혈
	눈 장애	시야흐림

4. 일반적 주의

1) 전혈구수 모니터링 : 이 약의 용량 조절 기간 동안 매주 혈소판 수를 포함한 전혈구수를 측정해야 하며 이 약의 고정 용량이 확립된 후에는 매달 측정해야 한다. 이 약의 투여 중지 이후, 대부분의 환자에서 2주 이내에 혈소판의 수는 출혈의 위험이 증가하고 몇몇의 경우에는 출혈로 이어질 수 있는 기저치로 회복되었다. 이 약의 투여 중단 이후 최소 4주간 매주 혈소판 수를 포함한 전혈구수를 측정해야 한다.

2) 간기능검사 : 이 약 투여 개시 전, 용량 조절 기간 동안 매 2주 마다, 그리고 고정 용량이 확립된 후에는 매달 혈청 간 기능 검사(ALT, AST 및 빌리루빈)를 모니터링해야 한다. 이 약은 UGT1A1와 OATP1B1을 저해하며, 이는 간접고빌리루빈혈증을 일으킬 수 있다. 만약, 빌리루빈이 상승하면 분획 검사를 실시한다. 비정상적인 간기능이 관찰될 경우, 3일에서 5일안에 혈청 간기능 검사를 반복하여 평가한다. 간기능 이상이 재확인되면, 증상이 소실되고 수치가 안정화되거나, 기저치 수준으로 되돌아갈 때 까지 매주 혈청 간 기능 검사를 모니터링해야 한다. 중요한 간 기능 검사의 이상이 발생한 경우에는 이 약의 투여를 중단해야 한다.

3) 백내장: 3건의 만성 ITP 대조임상시험에서, 이 약을 매일 50mg 투여받은 15명 환자(7%)와 위약군의 8명(7%)에서 백내장이 발생 또는 악화되었다. 연장 시험에서, 이 약의 투여 개시 전에 안검사를 받은 환자 중 4%에서 백내장이 발생하거나 악화되었다. 만성 C형 간염과 저혈소판증을 동반한 환자에 대한 2건의 대조임상시험에서 이 약을 투여받은 환자 8%와 위약군의 5%에서 백내장이 발생 또는 악화되었다. 설치류를 대상으로 한

엘트롬보팍의 독성 시험에서 백내장이 관찰되었다. 이 약의 투여 전에 기초적인 안검사를 실시하고, 투여 기간 동안 백내장의 징후와 증상에 대하여 환자들을 정기적으로 모니터링 한다.

4) 혈전증/혈전 색전증: 중증 재생불량성 빈혈의 1차 치료에 이 약 복용 중 혈전증이 발생하고 혈소판 수치가 50×10^9 /L를 초과하는 경우, 에녹사파린 또는 다른 적절한 항응고제 치료를 임상적으로 혈소판 수치가 20×10^9 /L미만으로 떨어질 때까지 또는 3-6개월간의 항응고제 치료를 완료할 때까지 유지하는 것이 권장된다.

5. 상호작용

1) 사이토크롬 P450 : In-vitro 시험에서 CYP1A2와 CYP2C8이 엘트롬보팍의 산화적 대사와 관련되어 있음이 입증되었다. 이 약을 CYP1A2 또는 CYP2C8의 중등도 또는 강력한 제해제와 병용 투여할 시에는 과도한 엘트롬보팍 노출의 징후 및 증상에 대해 환자들을 모니터링 해야 한다. 이 약과 ① CYP1A2의 중등도 또는 강력한 저해제(예, 시프로플록사신, 플루복사민) 및 CYP2C8의 중등도 또는 강력한 저해제(예, 겐피프로질, 트리메토프림) 또는 ② CYP1A2 유도제(예, 담배, 오메프라졸) 및 CYP2C8의 유도제 (예, 리팜피신) 또는 ③ 이러한 CYP 효소의 다른 기질과 병용투여시 이 약의 전신노출에 미치는 유의성은 임상시험에서 확립되지 않았다. 이 약을 CYP1A2 또는 CYP2C8의 중등도 또는 강력한 저해제와 병용 투여시 이 약의 과도한 노출에 따른 증상 및 징후에 대해 환자를 모니터링해야 한다.

In-vitro 시험에서, 프로브 기질로 파클리탁셀 및 디클로페낙을 사용시 이 약은 CYP2C8 및 CYP2C9의 저해제이다. 24명의 건강한 남성 지원자를 대상으로 이 약 75mg을 7일간 1일 1회 투여한 임상시험에서, 인체에서 CYP1A2(카페인), CYP2C19(오메프라졸), CYP2C9(플루비프로펜), 또는 CYP3A4(미다졸람)에 대한 프로브 기질 복합체의 대사 억제 또는 유도를 나타내지 않았다. 이 약을 CYP450의 기질, 유도제 또는 억제제와 함께 병용 투여시 임상적으로 유의한 상호작용은 예상되지 않는다.

2) 수송체 : In-vitro 시험에서 엘트롬보팍이 유기음이온수송 폴리펩타이드 OATP1B1 및 유방암 저항성 단백질(BCRP)의 저해제이며, 이러한 수송체들의 기질인 다른 약물(예, 벤질페니실린, 아트로바스타틴, 플루바스타틴, 프라바스타틴, 로수바스타틴, 메토크렉세이트, 나테글리니드, 레파글리니드, 리팜피신, 독소루비신)의 전신 노출을 증가시킬 수 있다는 것이 입증되었다. 39명의 건강한 성인 지원자를 대상으로 5일간 이 약 75mg 1일 1회 투여와 OATP1B1 및 BCRP 기질인 로수바스타틴 10mg 단회 병용투여하였을 때, 로수바스타틴의 $AUC_{0-\infty}$ 를 55%까지 C_{max} 를 103%까지 증가시켰다. 이 약과 OATP1B1 또는 BCRP의 기질인 약물을 병용 투여할 때에는 주의해야 한다. 해당되는 경우, OATP1B1 또는 BCRP의 기질인 약물들의 과도한 노출에 따른 증상 및 징후에 대해 환자를 면밀히 모니터링해야 하며, 이들 약물의 용량 감소를 고려해야 한다. 이 약에 대한 임상시험에서, 로수바스타틴의 용량은 이 약과 병용투여시 50%까지 용량 감소가 권장되었다.

3) UDP-glucuronosyl 전이효소(UGTs) : 엘트롬보팍이 UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 및 UGT2B15, 아세트아미노펜, 마약, 비스테로이드성 소염제와 같은 다양한 약물의 대사에 관계하는 효소들의 저해제임이 in-vitro 시험에서 입증되었다. 이러한 억제가 이 약과의 병용투여에 따른 이러한 UGT 기질 약물의 전신 노출 증가 가능성에 미치는 유의성은 임상시험에서 평가되지 않았다. 이 약과 병용 투여시 이러한 약물들의 과도한 노출의 징후 및 증상에 대해 환자들을 면밀히 모니터링 해야 한다. In-vitro 시험에서 UGT1A1과 UGT1A3이 이 약의 클루루산 포합을 담당하는 것으로 입증되었다. 중등도 또는 강력한 저해제 또는 유도제와 이 약의 병용투여가 이 약의 전신 노출에 미치는 유의성은 임상시험에서 평가되지 않았다. UGT1A1 또는 UGT1A3의 중등도 또는 강력한 저해제와 병용 투여시 이 약의 과도한 노출의 징후 및 증상에 대해 환자들을 면밀히 모니터링 해야 한다.

4) 다가 양이온(킬레이트화): 엘트롬보팍은 음식물, 미네랄 보충제 및 제산제 내의 철분, 칼슘, 알루미늄, 마그네슘, 셀레늄, 아연과 같은 다가 양이온을 킬레이트화한다. 임상시험에서, 다가 양이온 함유 제산제(1,524mg 수산화알루미늄, 1,425mg 탄산마그네슘 및 알긴산 나트륨)와 이 약의 병용투여가 혈장 엘트롬보팍 전신 노출을 약 70%까지 감소시켰다. 이러한 상호작용에 알긴산나트륨이 미치는 영향은 알려져 있지 않다. 킬레이트화에 의한 이 약 흡수의 유의한 감소를 피하기 위하여 제산제나 유제품, 미네랄 보충제와 같은 다가 양이온 함유 제품이나 약물을 복용하기 최소 2시간 전 또는 복용하고 최소 4시간 후에 이 약을 투여한다.

5) 로피나비어/리토나비어: 약물 상호작용 시험에서, 이 약과 로피나비어/리토나비어(LPV/RTV)의 병용 투여가 혈장 엘트롬보팍 전신 노출을 17%까지 감소시켰다. 이 약과 LPV/RTV를 병용 투여시, 용량 조절은 권고되지 않는다. 그러나 LPV/RTV의 치료를 시작하거나 중단하는 경우에는 이 약 용량을 의학적으로 적절히 관리하기 위해 2~3주 동안 최소 1주일에 한 번 혈소판 수치를 면밀하게 모니터링해야 한다. 다른 HIV 단백분해효소 억제제와의 상호작용은 아직 평가되지 않았다.

6) 페그인터페론 알파 2a/b 요법: 만성 C형 간염 성인 환자를 대상으로 한, 2건의 무작위, 이중맹검, 위약-대조 시험에서, 페그인터페론 알파 2a 또는 2b와의 병용 투여는 엘트롬보팍 노출에 영향을 미치지 않았다.

7) 사이클로스포린: In vitro 연구에서 엘트롬보팍이 유방암 저항성 단백질(BCRP)의 기질이자 억제제임을 입증되었다. BCRP 저해제인 사이클로스포린 200mg 및 600mg를 이 약과 병용투여했을 때, 엘트롬보팍의 노출 감소가 관찰되었다. 이 약 50mg를 사이클로스포린 200mg과 함께 단회투여하였을 때, 엘트롬보팍의 C_{max} 는 25%, $AUC_{0-\infty}$ 는 18% 감소하였으며 사이클로스포린 600mg과 함께 투여하였을 때에는 엘트롬보팍의 C_{max} 는 39%, $AUC_{0-\infty}$ 는 24% 감소하였다. 이 노출의 감소는 임상적으로 의미 있는 것으로 고려되지 않는다. 치료 중 환자의 혈소판 수에 따라 엘트롬보팍 용량 조절은 허용된다. 엘트롬보팍과 사이클로스포린을 병용투여시, 2-3주 동안 최소 1주일에 한 번 혈소판 수를 모니터링 해야한다. 엘트롬보팍 용량은 혈소판 수에 기초하여 증량이 필요할 수 있다.

8) HCV 단백질 분해효소 억제제: 이 약 200mg 단회투여와 보세프레비르 800mg 또는 텔라프레비르 750mg을 8시간 간격으로 반복 병용투여한 결과, 혈중 엘트롬보팍 노출은 임상적으로 유의한 정도로 변화하지 않았다. 텔라프레비르의 혈장노출은 변함없었고, 보세프레비르의 AUC_{tau} 에는 변함이 없었으나 C_{max} 는 19% 증가하고 C_{min} 은 32% 감소하였다. 이 약을 텔라프레비르 또는 보세프레비르와 병용 투여할 시 용량 조절은 필요하지 않다.

9) 약물-음식 상호작용: 이 약 50mg 단회투여와 유제품을 포함한 고열량, 고지방 식이를 병용한 결과, 혈중 엘트롬보팍 AUC_{inf} 가 59%, C_{max} 는 65% 감소하였다. 갈슘 함량이 적은 식사(갈슘 함량 <50mg)의 경우 열량 및 지방 함량에 관계없이 혈중 엘트롬보팍 노출에 미치는 영향은 크지 않다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

(1) 위험성 요약: 임부에서의 엘트롬보팍 사용에 대한 적절한 대조 임상 시험은 없다. 동물에서의 생식 및 발생 독성 시험에서, 모체 독성 용량에서 배아치사와 태아 체중 감소의 증거가 있었다. 이 약은 임부에서 모체에 대한 잠재적 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험을 상회하는 경우에만 사용되어야 한다.

(2) 동물시험: 초기배 발생시험에서, 암컷 랫트에게 10, 20, 60mg/kg/day 용량(75mg/day를 투여받는 ITP 환자의 AUC에 근거하여 사람 임상 노출량의 각각 0.8배, 2배, 6배 그리고, 100mg/day를 투여받는 만성 C형 간염 환자의 AUC에 근거하여 사람 임상 노출량의 각각 0.3배, 1배, 3배)의 엘트롬보팍을 경구 투여하였다. 모체 독성을 야기한 최고농도에서 착상 전, 후 손실 증가 및 태아 체중 감소가 관찰되었다. 수태한 랫트에게 10, 20, 60mg/kg/day 용량(75mg/day를 투여받는 ITP 환자의 AUC에 근거하여 사람 임상 노출량의 각각 0.8배, 2배, 6배 그리고, 100mg/day를 투여받는 만성 C형 간염 환자의 AUC에 근거하여 사람 임상 노출량의 각각 0.3배, 1배, 3배)의 엘트롬보팍을 경구 투여하였다. 태아 체중 감소(6%~7%) 및 목갈비뼈 생성의 경미한 증가가 모체 독성을 야기한 최고농도에서 관찰되었다. 그러나, 주요 구조적 기형의 증거는 관찰되지 않았다. 수태한 토끼에게 30, 80, 150mg/kg/일 용량(75mg/day를 투여받는 ITP 환자의 AUC에 근거하여 사람 임상 노출량의 각각 0.04배, 0.3배, 0.5배 그리고, 100mg/day를 투여받는 만성 C형 간염 환자의 AUC에 근거하여 사람 임상 노출량의 각각 0.02배, 0.1배, 0.3배)의 엘트롬보팍을 경구 투여하였다. 태아독성, 배아치사 또는 최기형성의 증거는 관찰되지 않았다.

수태한 랫트(F0)를 대상으로 한 출생 전·후 발생 독성 시험에서, 최대 20mg/kg/일(75mg/day를 투여받는 ITP 환자의 AUC에 근거하여 사람 임상 노출량의 2배 그리고, 100mg/day를 투여받는 만성 C형 간염 환자의 AUC에 근거하여 사람 임상 노출량과 유사) 용량에서 모체의 생식능 또는 자손(F1) 발생에 미치는 이상반응은 관찰되지 않았다. 엘트롬보팍은 자손(F1)의 혈장에서 검출되었다. 새끼에서의 혈장 농도가 어미(F0)에게 투여한 약물 용량에 따라 증가하였다.

2) 수유부

엘트롬보팍이 모유로 분비되는지의 여부는 알려져 있지 않다. 하지만 엘트롬보팍은 산후 10일간 수유중인 랫트의 자손에게서 검출되었으므로, 잠재적인 모유 이행 가능성을 시사한다. 많은 약물들이 모유로 분비되고, 모유를 수유 받는 영아에서 이 약으로 인한 심각한 이상 반응이 나타날 가능성이 있으므로, 모체에 대한 이 약 투여의 중요성을 고려하여 수유를 중단할지 또는 이 약 투여를 중단할지를 결정해야 한다.

3) 가임여성 및 남성

(1) 피임: 동물 생식시험 결과에 따르면, 이 약은 임부에게 투여 시 태아에게 유해한 영향을 미칠 수 있다. 임신 가능성이 있는 여성은 이 약의 투여기간 및 투여 종료 후 최소 7일간 효과적인 피임법(임신율 1% 미만의 방법)을 사용하여야 한다.

(2) 수태능: 동물시험 결과에 따르면, 이 약은 생식 능력에 영향을 미치지 않는다. 암컷 랫트의 경우 20mg/kg/day[AUC 기준으로 ITP 환자 용량(75mg/day)의 2배. 만성 C형 간염 환자 용량(100mg/day)과 동등한 노출

에 해당]로 투여했을 때, 수컷 랫트의 경우 40mg/kg/day[AUC 기준으로 ITP 환자 용량(75mg/day)의 3배, 만성 C형 간염 환자 용량(100mg/day)의 2배 노출에 해당]로 투여했을 때 이 약은 수태능에 영향을 미치지 않았다.

7. 소아에의 투여

만성 면역성(특발성) 혈소판 감소증, 만성 C형 간염과 연관된 저혈소판증, 면역억제요법에 충분한 반응을 보이지 않은 중증재생불량성 빈혈의 소아환자 및 면역억제요법과 병용하여 이전에 치료된적이 없는 중증 재생불량성 빈혈의 2세 미만의 소아환자에서, 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약 50mg 용량에 대한 2건의 무작위 배정 만성 ITP 임상시험에서의 106명의 환자 중 22%는 65세 이상이었고, 9%는 75세 이상이었다. 만성 C형 간염 및 저혈소판증 환자에 대한 2건의 무작위 배정 임상시험에서 7%는 65세 이상이었고, 1% 미만은 75세 이상이었다. 위약-대조 시험에서 안전성 및 유효성 면에서 노인 환자군과 젊은 환자군간에 전반적인 차이는 관찰되지 않았으나, 일부 노인에서 감수성이 더 클 수 있음은 배제할 수 없다.

9. 간장애 환자에 대한 투여

경증, 중등증, 중증 간장애 환자와 정상 간 기능 피험자에서 50mg 단회 투여에 따른 이 약의 특성이 비교되었다. 간장애의 정도는 Child-Pugh 점수에 근거하였다. 엘트롬보팍 혈장 AUC_{0-∞}는 정상 간 기능 피험자에 비해 경증 간장애(Child-Pugh 등급 A) 환자에서 41% 더 높았고, 중등증(Child-Pugh 등급 B) 및 중증 간장애 환자(Child-Pugh 등급 C)에서 약 2배 더 높았다. 이러한 환자들에서 이 약의 반감기가 2배 연장되었다. 이 임상시험에서는 단백 결합 영향을 평가하지 않았다.

만성 간질환 혈소판감소증 환자에서의 엘트롬보팍 반복투여에 따른 집단 약동학 분석에서 유사한 결과가 관찰되었다. 그러나, 집단 약동학 분석에서 엘트롬보팍 혈장 AUC_{0-∞}가 건강한 지원자들에 비해 경증 간장애 환자에서 87%-110% 더 높게 나타났고, 중등증 간장애 환자에서는 약 141%-240% 더 높게 나타난 것으로 입증되었다. 이 약의 반감기가 경증 간장애 환자에서 3배 연장되었고, 중등증 간장애 환자에서 4배 연장되었다. 이 임상시험에서는 단백 결합 영향을 평가하지 않았다.

간장애(Child-Pugh 등급 A, B, C)가 있는 만성 ITP 환자에 대해서 이 약의 초기 용량 감소가 권장되며 이 약 투여시 주의를 기울여야 하고, 면밀히 모니터링해야 한다. 환자의 혈소판 수치를 계속 모니터링 해야 하고, 추가적인 용량 조절에 대한 표준 지침을 따른다. 간장애가 있는 HCV 환자에 대해서는 용량 조절이 필요하지 않다. 면역억제요법을 받은 적이 없는 중증 재생불량성 빈혈 환자에 대한 치료시 간장애가 있는 환자에서 이 약의 초기 용량은 임상적 판단, 내약성 및 면밀한 간기능 모니터링에 근거하여 요구되는 바에 따라 결정해야 한다.

10. 신장애 환자에 대한 투여

경증, 중등증, 중증 신장애 환자에서의 이 약 50mg 단회 투여에 따른 이 약의 특성이 정상 신기능 피험자들과 비교되었다. 엘트롬보팍의 평균 총 혈장 AUC_{0-∞}는 건강한 피험자들에 비해 경증~중등증 신장애 환자에서 32%~36% 더 낮았고, 중증 신장애 환자에서 60% 더 낮았다. 미결합(활성) 엘트롬보팍 노출에 대하여 신장애가 미치는 영향은 평가되지 않았다. 신장애 환자에서의 이 약 초기 용량의 조절은 필요하지 않다. 그러나 신장애 환자에서의 임상적 경험이 제한적이므로 이 약 투여 시 면밀히 모니터링해야 한다.

11. 과량 투여

1) 과량투여시, 혈소판 수가 과도하게 증가할 수 있으며 혈전성/혈전색전성 합병증을 초래할 수 있다. 과량투여의 경우, 이 약을 킬레이트화 하여 흡수를 제한하기 위해 칼슘, 알루미늄, 또는 마그네슘 제제와 같은 금속 양이온 함유 제제의 경구 투여를 고려해야 한다. 혈소판 수를 면밀히 모니터링해야 한다. 권고되는 용법 용량에 따라 이 약 투여를 재시작해야 한다. 이 약은 주로 신배설되는 약은 아니며, 주로 혈장 단백질에 결합하므로, 혈액투석은 이 약의 제거를 향상시키는데 효과적인 방법은 아니다.

2) 이 약 5,000mg을 섭취한 한 피험자에서 섭취 후 13일 쯤에 혈소판 수치가 최대 $929 \times 10^9 / L$ 로 상승한 사례가 보고된 바 있다. 또한 환자는 발진, 서맥, ALT/AST 상승, 피로를 경험하였다. 간효소는 섭취 후 2~18일 사이에 AST는 정상치상한의 1.6배, ALT는 정상치상한의 3.9배, 총빌리루빈은 정상치상한의 2.4 배로 측정되었다. 이 환자는 위세척, 락툴로오스 경구 투여, 정맥용 수액, 오메프라졸, 아트로핀, 푸로세미드, 칼슘, 덱사메타손, 혈장분리교환술을 처치받았다. 그러나, 비정상적인 혈소판 수와 간기능검사 이상은 3주 동안 지속되었다. 추적 조사 2 개월 후, 모든 증상은 후유증없이 회복되었다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 임상시험 정보

[면역억제요법과 병용하여, 2세 이상 소아 및 성인 중증 재생불량성 빈혈 환자의 1차 치료]

① 미국에서의 이전에 치료받지 않은 중증 재생불량성 빈혈 환자에 대한 임상시험

이전의 면역 억제 요법 (즉, ATG 요법, 알렘투주맙 또는 고용량 사이클로포스파미드)을 받지 않은 중증 재생불량성 빈혈 환자를 대상으로 하여 말의 항홍선 세포 글로불린 (h-ATG) 및 사이클로스포린과 이 약의 병용 투여를 단일 투여군, 단일 기관, 공개 라벨 연속 코호트 시험을 통해 평가하였다. 여러 코호트는 치료 개시일과 이 약의 투여 기간 및 6개월 쯤 혈액학적 반응에 도달한 환자에 대한 저용량 사이클로스포린 (유지 용량)의 투여 개시에 따라 상이하였다. 연속 코호트에서 총 153 명의 환자가 이 약을 투여 받았다:

제14일부터 제6개월까지 레볼레이드 (D14-M6) + h-ATG 및 사이클로스포린 (본 시험의 코호트 1 요법, n=30).

제14일부터 제3개월까지 레볼레이드 (D14-M3) + h-ATG 및 사이클로스포린 (본 시험의 코호트 2 요법, n=31), 6개월쯤에 혈액학적 반응에 도달한 경우, 환자의 절반이 저용량 사이클로스포린 (유지 용량) 투여에 적합하였다.

제1일부터 제6개월까지 레볼레이드 (D1-M6) + h-ATG 및 사이클로스포린 (본 시험의 코호트 3 요법, n=92), 6개월쯤에 혈액학적 반응에 도달한 경우, 모든 환자가 저용량 사이클로스포린 (유지 용량) 투여에 적합하였다.

표 7. 중추적 임상시험에서 이 약과 병용 투여한 표준 면역억제요법 용량

면역억제제	중추적 임상시험에서의 투여 용량
말의 항홍선 세포 글로불린 (h-ATG)	실제 체중 기준 40 mg/kg/day, 6개월 치료 기간의 제 1-4일에 정맥내 투여.
사이클로스포린 * (최초 6개월 동안 치료 용량, 목표 치료 최저 농도 200 ~ 400 micrograms /L에 도달하도록 조절)	만 12세 이상 환자: 실제 체중 기준 3mg/kg, 제1일째 투여 시작하여 6개월 동안 12시간 마다 경구 투여 (총 1일 용량 6 mg/kg/day) 체질량 지수 >35인 만 20세 초과 환자 또는 체질량 지수가 95번째 백분위 수를 초과하는 만 12~20세 환자: 보정 체중 [#] 기준 3mg/kg, 제1일째 투여 시작하여 6개월 동안 12시간 마다 경구 투여 (총 1일 용량 6 mg/kg/day) 만 2-11세 소아 환자: 실제 체중 기준 6 mg/kg, 제1일째 투여 시작하여 6개월 동안 12시간 마다 경구 투여 (총 1일 용량 12 mg/kg/day) 체질량 지수가 95번째 백분위 수를 초과하는 환자: 보정 체중 [#] 기준 6mg/kg, 제1일째 투여 시작하여 6개월 동안 12시간 마다 경구 투여 (총 1일 용량 12 mg/kg/day)
사이클로스포린	6개월쯤에 혈액학적 반응에 도달한 환자: 추가 18개월 동안 고정 용량으로 2mg/kg/day를 경구 투여.

(6개월부터 24개월까지 의 유지 용량)	
* 사이클로스포린을 다른 요법과 병용 시, 상기 권장 목표 최저 농도에 도달하기 위해 사이클로스포린의 용량을 조절해야 할 수도 있다. 해당 사이클로스포린 처방 정보를 참조하도록 한다. # 표준 체중 및 실제 체중 사이의 중점으로 산출됨.	

성인 및 만 12-17 세 소아 환자에 대한 이 약의 시작 용량은 1일 1회 150mg (동아시아 및 동남 아시아인에게는 75mg의 감량된 용량), 만 6 ~ 11세 환자에게는 75mg (1일 1회, 동아시아 및 동남아시아인에게는 37.5 mg의 감량된 용량), 만 2 ~ 5 세의 환자에게는 1일 1회 2.5 mg/kg (동아시아 및 동남아시아인에게는 1.25 mg/kg의 감량된 용량) 이었다. 혈소판 수가 200,000/microL를 초과하는 경우, 이 약의 용량을 감량하고, 400,000/microL를 초과하는 경우, 이 약의 투여 중지 및 용량을 감량한다.

모든 환자에게 6개월 치료 기간의 제1일에서 4일까지 h-ATG 40 mg/kg/day 용량과 만 12 세 이상의 환자에게 사이클로스포린 총 1일 용량 6 mg/kg/day를 6개월 동안 또는 만 2 ~ 11세 환자에게는 6 개월 동안 12mg /kg/day의 총 1일 용량을 투여하였다. D14-M3 코호트에서 6개월째에 혈액학적 반응에 도달한 15명의 환자 및 D1-M6 코호트에서 6개월째에 혈액학적 반응에 도달한 모든 환자에게 추가 18개월 동안 사이클로스포린 2 mg/kg/day 유지 용량을 투여하였다.

제1일부터 제6개월까지 이 약, h-ATG와 사이클로스포린 (본 시험의 코호트 3 요법)에서 가장 높은 완전 반응을 보였다.

D1-M6 코호트에서, 연령 중간값은 28.0세였고 (5 ~ 82세 범위), 65세 이상 환자는 16.3%, 18세 미만 환자는 28.3% 였다. 45.7%의 환자가 남성이었고, 대부분의 환자가 백인이었다(62.0%). 베이스라인에서 정상 상한치의 5배를 초과하는 AST/ALT 수치를 보인 환자는 임상시험에 참여하지 않았다.

h-ATG 및 사이클로스포린과 병용 투여한 이 약의 유효성은 6개월째 완전 혈액학적 반응 근거하여 확립되었다. 완전 반응은 최소 1주 간격으로 2 회 연속 혈구 측정에서 다음 값 중 3가지를 모두 충족하는 혈액학적 매개 변수로 정의되었다: 절대 호중구 수 (ANC) >1,000/microL, 혈소판 수 >100,000/microL, 헤모글로빈 >10 g /dL . 부분 반응은 최소 1주 간격으로 2 회 연속 혈구 측정에서 다음 값 중 2가지에 상응하는 중증 재생불량성 빈혈의 중증 범혈구 감소증에 대한 표준 기준을 더 이상 충족하지 않는 혈구 수로 정의되었다: ANC >500 /microL, 혈소판 수 >20,000/microL, 또는 망상적혈구 수 >60,000/microL.

표 8. 면역억제요법을 받은 적이 없는 중증 재생불량성 빈혈 환자에서의 유효성 결과

	이 약 D1-M6 + h-ATG + 사이클로스포린 N=92
제 3개월, n ^a	88
전체 반응, n (%)	66 (75.0)
[95% CI]	[64.6, 83.6]
완전 반응, n (%)	24 (27.3)
[95% CI]	[18.3, 37.8]
제 6개월, n ^a	87
전체 반응, n (%)	69 (79.3)
[95% CI]	[69.3, 87.3]
완전 반응, n (%)	38 (43.7)
[95% CI]	[33.1, 54.7]
전체 반응 기간 중간값, n ^b	70
개월 (95% CI)	24.3 (21.4, NE)
완전 반응 기간 중간값, n ^b	46
개월 (95% CI)	24.3 (23.0, NE)

^a 3개월 또는 6개월 평가 시점에 도달했거나 조기 탈락한 환자의 수는 백분율 계산의 분모이다
^b 모든 시점의 반응자 수
 NE = 추정 불가능

전체 및 완전 혈액학적 반응률은 1년째 (N=78)에 각각 56.4% 및 38.5% 이었고, 2년째 (N=62)에 38.7% 및 30.6%이다.

소아 환자

37명의 만 2 ~ 17 세 환자가 단일 투여군, 연속 코호트 시험에 등록되었다. 6개월 평가 시점에 도달했거나 조기 탈락한 36명의 환자 중, 6개월 째 완전 반응률은 30.6% (만 2 ~ 5세 환자에서 0/2, 만 6 ~ 11세 환자에서 1/12, 만 12 ~ 17 세 환자에서 10/22) 및 6개월째 전체 반응률은 72.2 % (만 2 ~ 5세 환자에서 2/2, 만 6 ~ 11세 환자에서 7/12, 만 12 ~ 17 세 환자에서 17/22) 였다. D1-M6 코호트의 25명의 평가 가능한 환자 중 6개월 째 완전 반응률은 28 % (7/25) 였고 6개월 째 전체 반응률은 68.0 % 였다.

② 일본에서의 이전에 치료받지 않은 재생불량성 빈혈 환자에 대한 임상시험

항홍선세포 면역 글로부린으로 치료하지 않은 재생불량성 빈혈 성인환자(중등증 이상) 10명을 대상으로 항홍선세포 면역 글로부린/사이클로스포린에 이 약을 병용 투여하였다. 항홍선세포 면역 글로부린/사이클로스포린을 개시한 후 15 일째부터 첫 회 투여량으로 본 약 75 mg을 1일 1회 공복 시에 경구 투여하고 혈소판 수에 따라 2 주 마다 25 mg씩 감량하였다. 그 결과, 투여 26주 시의 반응율[95 % 신뢰구간]은 70.0 % [34.8, 93.3] 이었다. 또한, 반응율은 관해(수혈 비의존 및 혈구 수의 개선)이 인정된 환자의 비율이라고 정의되었다.

[면역억제요법에 충분한 반응을 보이지 않은 중증 재생불량성 빈혈의 치료]

① 미국에서의 중증 재생불량성 빈혈 환자에 대한 임상시험

이 약은 혈소판수 30×10^9 /L 이하이고 적어도 하나의 이전 면역억제요법에 충분한 반응을 보이지 않는 43명의 중증 재생불량성 빈혈 환자에 대한 단일군, 단일기관, 공개라벨 임상시험으로 연구되었다.

이 약은 시작용량 1 일 50mg으로 2주 동안 투여되었고 2주 이후에 최대용량 1일 150mg까지 증량하였다. 일차 평가변수는 이 약 치료 12주 후에 평가된 혈액학적 반응이었다. 혈액학적 반응은 다음의 기준에서 하나 이상을 충족하는 것으로 정의되었다.

- 1) 최소 8주 동안 수혈 없이 안정적 혈소판수이거나 기저치 이상으로 20×10^9 /L까지 혈소판수가 증가한 경우.
- 2) 연속 8주동안 적혈구 수혈이 4 단위이상으로 감소하거나 헤모글로빈이 1.5g/dL 초과하여 증가한 경우.
- 3) 절대호중구수 100% 증가하거나 절대호중구수 0.5×10^9 /L 초과하여 증가한 경우.

이 약은 혈액학적 반응이 없는 경우, 16주 후에 중단되었다. 반응한 환자는 이 연구의 연장단계에서 치료를 지속하였다.

치료된 모집단은 중앙값 45세(17세~77세)이고 환자의 56%는 남성이었다. 기저치에서, 혈소판수 중앙값은 20×10^9 /L, 헤모글로빈은 8.4 g/dL, 절대호중구수는 0.58×10^9 /L 이었다. 환자의 86%는 적혈구 수혈에 의존적이었고 91%는 혈소판 수혈에 의존적이었다. 대부분의 환자(84%)는 이전에 적어도 2개의 면역억제요법을 받았다. 3명의 환자는 기저치에서 세포유전학적 이상을 보였다.

혈액학적 반응률은 40% (17/43 환자; 98%CI:25,56)이었다. 2개 또는 3개의 혈액세포 반응은 초기반응평가에서 17명 중 4명(24%)반응자에서, 마지막 평가에서는 17명 중 9명(53%)반응자에서 관찰되었다. 최소 8주간의 정의된 3개의 혈액세포 반응을 보인 5명의 반응자들은 이 약을 점차 중단하였고 5명 환자 모두에서 치료를 중단 한 이후 중앙값 20.6개월의 추적기간동안 3개의 혈액세포 반응을 유지하였다 (5.7개월-22.5개월 범위).

반응자의 대부분은 혈소판 반응 기준을 만족하였고 (65%), 호중구수와 헤모글로빈 반응 기준도 만족하였다 (각각 47%와 18%). 최소 2가지 반응 평가를 수행한 15명의 반응자들은 반응 기간산정에 대해 평가가능하였고 반응기간의 중앙값은 12.0개월이었다.

17명의 반응자 중 9명은 다중 혈액세포에서 좋은 반응을 보였다. 연장기간에 들어선 14명의 환자들 중 7명은 치료의 중단으로 이어지는 한 개 이상의 혈액세포에서의 개선을 보였다: 한 개의 혈액세포 반응을 보인 5명의 환자는 다중 혈액세포 반응으로 개선되었고 2개 혈액세포 반응을 보였던 2명의 환자는 3개의 혈액세포 반응으로 개선되었다. 2개 혈액세포 반응자 4명 중 3명은 헤모글로빈 수치에서 의미있는 개선(1.5g/dL 이상)을 보였지만 그들의 기저 헤모글로빈 수치가 9g/dL 이상이었기 때문에 적혈구 반응을 보인 것으로 평가되지는 않았다.

반응자의 최장 혈소판 무수혈 기간은 중앙값 약 287일로, 8일에서 1190 일의 범위였다. 반응자의 최장 적혈구 무수혈 기간은 중앙값 약 266일로, 15일에서 1190 일의 범위였다. 3개의 혈액세포 반응으로, 이 약의 치료를 점점 줄였던 5명의 환자는 중앙값 20.6개월의 후속조치기한 동안 반응을 유지하였다.

② 일본에서의 재생불량성 빈혈 환자에 대한 임상시험

또한 이 약은 일본에서 혈소판수 $30 \times 10^9 / L$ 이하이고 항홍선세포 면역 글로불린에 대한 치료 저항성 내지는 재발, 또는 항홍선세포 면역 글로불린 치료를 받을 수 없는 21명의 재생불량성 빈혈 환자(중등도 이상)에 대한 단일군, 단일기관, 공개라벨 임상시험으로 연구되었다.

이 약은 시작용량 1일 25mg으로 공복 시에 경구 투여하고, 혈소판 수에 따라 2 주마다 25 mg씩, 최대용량 1일 100 mg까지 용량을 조절했다. 일차 평가변수는 이 약 치료 26주 후에 평가된 혈액학적 반응이었다. 혈액학적 반응은 다음의 기준에서 하나 이상을 충족하는 것으로 정의되었다.

- 1) 최소 8주 동안 수혈 없이 안정적 혈소판수이거나 기저치 이상으로 $20 \times 10^9 / L$ 까지 혈소판수가 증가한 경우.
- 2) 연속 8주동안 적혈구 수혈이 4 단위이상으로 감소하거나 헤모글로빈이 1.5g/dL 초과하여 증가한 경우.
- 3) 절대호중구수 100% 증가하거나 절대호중구수 $0.5 \times 10^9 / L$ 초과하여 증가한 경우.

21명의 재생불량성 빈혈 환자(중등도 이상) 결과 중 중증 사례인 6명의 결과를 분석하였을 때, 투여 26주 때의 혈액학적 반응률[95 % 신뢰 구간]은 33.3% [4.3, 77.7]였다. 또한 투여 26주 시점에서 2개의 혈액학적 반응을 보인 1명에게서는 투여 52주 시점에서 3개의 혈액학적 반응이 관찰되었다.

2) 독성시험 정보

① 신세뇨관 독성

신세뇨관 독성은 마우스 및 랫드에서 최대 14일 기간까지 관찰되었다. 신세뇨관 독성은 2년 경구 발암성 시험의 마우스에서 25, 75, 150mg/kg/일 용량에서 관찰되었다. 신세뇨관 독성은 낮은 용량에서 심각하지 않은 독성을 나타냈으며, 재생성 변화의 스펙트럼이라는 특징을 보였다. 최저 용량에서의 노출은 AUC에 기초한 75mg/일의 성인 ITP 환자의 1.2배, 100mg/일의 HCV 환자의 0.6배였다. 28주 이후의 랫드(AUC에 기초한 75mg/일의 성인 ITP 환자의 4배 및 100mg/일의 HCV 환자의 2배)와 52주 이후의 개(AUC에 기초한 75mg/일의 성인 ITP 환자의 2배 및 100mg/일의 HCV 환자의 1배)에서 신장에 대한 영향은 발견되지 않았다.

② 광독성

엘트롬보팍의 in vitro 시험에서 광독성을 시사하였다. 그러나 설치류에서는 피부 광독성 (AUC에 기초한 75mg/일의 성인 ITP 환자의 10배, 100mg/일의 HCV 환자의 5배) 또는 눈 광독성(AUC에 기초한 75mg/일의 성인 ITP 환자의 4배 이상, 100mg/일의 HCV 환자의 3배)에 대한 증거가 없었다.

더불어, 36명을 대상으로 한 임상시험에서 엘트롬보팍 75mg 투여 후에 광독성이 증가함을 보이지 않으며, 이는 지연된 광독성 지수(delayed phototoxic index)로 측정되었다. 그럼에도 불구하고, 특정 비임상 연구가 수행되지 않았기에 광독성에 대한 잠재적 위해성은 배제할 수 없다.

③ 골내 과골증

골내 과골증은 랫드에서 60mg/kg/일의 내약성이 없는 용량을 투여한 28주 독성시험에서 관찰되었다 (AUC에 기초한 75mg/일의 성인 ITP 환자의 6배, 100mg/일의 HCV 환자의 3배). 생애노출(2년) 후 마우스 또는 랫드에서 뼈의 변화는 관찰되지 않았다(AUC에 기초한 75mg/일의 성인 ITP 환자의 4배, 100mg/일의 HCV 환자의 2배).