의약품 품목변경허가 보고서

접수일자	2025. 5. 30.		접수번호	20250095645
신청구분	효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항, 허가조건			
신 청 인 (회사명)	주식회사한독소비			
제 품 명	엠파벨리주(페그세타코플란)			
주성분명 (원료의약품등록 번호)	페그세타코플란			
제조/수입 품목	□ 제조 ■ 수입		전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량	1 밀리리터 중, 페그세타코플란 54.0 밀리그램			

기 허가 사항	허가일자	2024. 4. 29.
	효능·효과	성인의 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria)의 치료
	용법·용량	이 약은 피하 투여하며, 의료진이 투여하거나, 적절한 투약 교육을 받은 보호자 및 환자가 투여할 수 있다. 혈액학적 장애가 있는 환자 치료 경험이 있는 의료진의 감독 하에 약물 투여를 시작해야 한다. 경험 있는 의료기관에서 치료를 잘 견딘 환자는 담당 의사의 평가 결과에 따라 자가 투여 및 가정에서의 투여를 고려할 수 있다. 심각한 감염에 대한 위험을 줄이기 위하여 이 약으로 치료를 받기 전에 백신 접종을 해야 한다.(사용상의 주의사항 1. 경고 항 참고) - 백신 접종 이력이 알려진 환자: 환자가 이 약의 투여를 시작하기 전 2년 이내에 폐렴구균, 수막구균 A, C, W, Y, B형, B형 헤모필루스 인플루엔자(Hib)를 포함한 피낭성 세균에 대한 백신을 접종받았는지 확인해야 한다. - 백신 접종 이력이 알려지지 않은 환자: 이 약을 처음 투여하기 최소 2주 전에 필수 백신을 접종해야 한다. - 이 약으로 즉각적인 치료가 필요한 경우, 가능한 한 빨리 필요한 백신을 투여하고 환자에게 2주간의 예방적 항생요법을 제공한다. <권장 용법용량> 이 약은 최대 20 mL까지 사용 가능한 이 약 전용 또는 피하 주사용 주사기 주입 펌프 시스템을 사용하여 1,080 mg을 피하로 주 2회(1일차와 4일차) 투여한다. <C5 억제제에서 이 약으로 전환하는 환자의 용량> 처음 4주 동안 갑작스러운 약물 중단으로 인한 용혈의 위험을 최소화하기 위해 환자가 투약 중인 C5 억제제 치료 용량에 추가하여 이 약 1,080 mg을 주 2회 피하 투여한다. 4주 이후, 환자는 이 약을 단독 투여하기 전에 C5 억제제 투여를 중단해야 한다. <용량 조절> 환자의 젖산탈수소효소(LDH, Lactate Dehydrogenase) 수치가 정상치 상한의 2배 이상인 경우 투여요법을 3일마다(즉, 1일차, 4일차, 7일차, 10일차, 13일차 등) 1,080 mg으로 변경할 수 있다. 용량 증량 시, 최소 4주 동안 매주 2회 젖산탈수소효소(LDH) 수치를 모니터링해야 한다.

		<투여 누락> 투여가 누락된 경우 가능한 한 빨리 투여해야 하며, 그 후 정기적인 투여 일정을 재개한다.		
변경 허가 사항	변경허가일자	2025.11.24.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		미국(2021.05.14.), 유럽(2021.12.16.)		
허가부서		의약품허가총괄과	허가담당자	박민정 심사원, 이인선 사무관, 김영주 과장
심사부서		종양항생약품과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 권준엽 주무관, 송현 연구관, 안미령 과장 (RMP) 김보라 심사원, 주진영 사무관, 최희정 과장
GMP* 평가부서		해당사항 없음	GMP 담당자	해당사항 없음

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

1.성인의 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria)의 치료 2.성인 및 12 세 이상의 청소년에서 C3 사구체병증(C3 glomerulopathy, C3G) 또는 원발성 면역복합체 막증식 사구체신염(primary immune-complex membranoproliferative glomerulonephritis, primary IC-MPGN)의 치료

○ 용법·용량

이 약은 피하 투여하며, 의료진이 투여하거나, 적절한 투약 교육을 받은 보호자 및 환자가 투여할 수 있다. 혈액학적 혹은 신장 질환 환자 치료 경험이 있는 의료진의 감독 하에 약물 투여를 시작해야 한다. 경험 있는 의료기관에서 치료를 잘 견딘 환자는 담당 의사의 평가 결과에 따라 자가 투여 및 가정에서의 투여를 고려할 수 있다. 심각한 감염에 대한 위험을 줄이기 위하여 이 약으로 치료를 받기 전에 백신 접종을 해야 한다.(사용상의 주의사항 1. 경고 항 참고) 백신 접종 이력이 알려진 환자: 환자가 이 약의 투여를 시작하기 전 2년 이내에 폐렴구균, 수막구균 A, C, W, Y, B형, B형 헤모필루스 인플루엔자(Hib)를 포함한 피낭성 세균에 대한 백신을 접종받았는지 확인해야 한다. 백신 접종 이력이 알려지지 않은 환자: 이 약을 처음 투여하기 최소 2주 전에 필수 백신을 접종해야 한다. 이 약으로 즉각적인 치료가 필요한 경우, 가능한 한 빨리 필요한 백신을 투여하고 환자에게 2주간의 예방적 항생요법을 제공한다. 발작성 야간 혈색소뇨증 <권장 용법용량> 이 약은 최대 20 mL까지 사용 가능한 이 약 전용 또는 피하 주사용 주사기 주입 펌프 시스템을 사용하여 1,080 mg을 피하로 주 2회(1일차와 4일차) 투여한다. <C5 억제제에서 이 약으로 전환하는 환자의 용량> 처음 4주 동안 갑작스러운 약물 중단으로 인한 용혈의 위험을 최소화하기 위해 환자가 투약 중인 C5 억제제 치료 용량에 추가하여 이 약 1,080 mg을 주 2회 피하 투여한다. 4주 이후, 환자는 이 약을 단독 투여하기 전에 C5 억제제 투여를 중단해야 한다. <용량 조절> 환자의 젖산탈수소효소(LDH, Lactate Dehydrogenase) 수치가 정상치 상한의 2배 이상인 경우 투여 요법을 3일마다(즉, 1일차, 4일차, 7일차, 10일차, 13일차 등) 1,080 mg으로 변경할 수 있다. 용량 증량 시, 최소 4주 동안 매주 2회 젖산탈수소효소(LDH) 수치를 모니터링해야 한다. <투여 누락> 투여가 누락된 경우 가능한 한 빨리 투여해야 하며, 그 후 대체 투여한 날과 다음 투여 사이의 간격이

3일 미만이 되더라도 정기적인 투여 일정을 재개한다.
C3 사구체병증 혹은 원발성 면역복합체 막증식 사구체신염
<권장 용법용량>
이 약은 최대 20 mL까지 사용 가능한 이 약 전용 또는 피하 주사용 주사기 주입 펌프 시스템을 사용하여 피하로 주 2회(1일차와 4일차) 투여한다.
- 성인환자에서의 C3 사구체병증 혹은 원발성 면역복합체 막증식 사구체신염
이 약 1080mg을 피하주사로서 주 2회 투여한다.
- 청소년환자에서의 C3 사구체병증 혹은 원발성 면역복합체 막증식 사구체신염
청소년 환자의 경우, 투여 요법은 환자의 체중에 따라 결정되며, 다음의 표1과 같이 구성된다.
표1 C3 사구체병증 혹은 원발성 면역복합체 막증식 사구체신염에서의 권장용량

체중	첫투여 용량 (주입량)	두번째 투여용량 (주입량)	유지용량 (주입량)
≥50kg	1080mg(20mL)를 주 2회		
35 to <50kg	648mg (12mL)	810mg (15mL)	810mg(15mL)를 주 2회
30 to <35kg	540mg (10mL)	540mg (10mL)	648mg (12mL)를 주 2회

<투여 누락>
투여가 누락된 경우 가능한 한 빨리 투여해야 하며, 그 후 대체 투여한 날과 다음 투여 사이의 간격이 3일 미만이 되더라도 정기적인 투여 일정을 재개한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고
피낭성 세균(Encapsulated bacteria)에 의한 중대한 감염
이 약의 투여 환자는 폐렴구균, 수막구균 및 헤모필루스 인플루엔자를 포함하는 피낭성 세균에 의해 유발되는 심각한 감염에 취약해질 수 있다. 모든 환자는 감염 위험을 낮추기 위하여 이 약 투여 최소 2주 전에 국내 최신 예방접종 지침에 따라 피낭성 세균에 대한 백신을 접종해야 한다. 다만, 치료 지연에 따른 위험이 감염에 대한 위험보다 큰 경우는 예외로 할 수 있다.
1) 백신 접종 이력이 알려진 환자
백신 접종 이력이 알려진 환자의 경우, 이 약을 투여받기 전 2년 이내에 환자가 폐렴구균, 수막구균 A, C, W, Y, B형 및 B형 헤모필루스 인플루엔자를 포함한 피낭성 세균에 대한 백신 접종을 받았는지 확인해야 한다.
2) 백신 접종 이력이 알려지지 않은 환자
백신 접종 이력이 알려지지 않은 환자는 이 약을 처음 투여하기 최소 2주 전에 필수 백신을 접종해야 한다. 이 약으로 즉시 치료가 필요한 환자는 가능한 한 빨리 필요한 백신을 접종하고, 접종 후 2주까지 적절한 항생제로 치료받아야 한다.
3) 중대한 감염에 대한 환자 모니터링
백신 접종은 중대한 감염을 예방하기에 충분하지 않을 수 있다. 적절한 항생제 사용에 대한 공식 지침을 고려해야 한다. 폐렴구균, 수막구균 및 헤모필루스 인플루엔자를 포함한 피낭성 세균에 의한 감염의 초기 징후나 증상이 나타나는지 면밀히 관찰하고, 감염이 의심되면 즉시 검사를 실시하고 필요한 경우 적절한 항생제로 치료해야 한다. 환자는 이러한 징후와 증상 및 즉시 치료를 받는 절차에 대해 안내받아야 하며, 담당 의사는 반드시 환자와 이 약 치료의 유익성과 위험성을 상의하여야 한다.
2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 과민반응이 있는 환자

2) 과당 불내성 환자(소르비톨을 함유하고 있음)
3) 폐렴구균, 수막구균 및 헤모필루스 인플루엔자를 포함한 피낭성 세균으로 인한 중대한 감염이 치료되지 않은 환자
4) 폐렴구균, 수막구균, 헤모필루스 인플루엔자 백신을 현재 접종하지 않은 환자 또는 접종 후 2주까지 적절한 예방적 항생 요법으로 치료를 받지 않은 환자
3. 이상반응
다음과 같은 임상적으로 유의한 이상반응은 다른 항에서 자세히 기술하고 있다.
- 피낭성 세균에 의한 중대한 감염 (사용상의 주의사항 1. 경고항 참고)
- 주입 관련 반응 (사용상의 주의사항 4. 일반적 주의항의 4) 과민증 참고)
1) 보체 억제제 투여 경험이 있는 발작성 야간 혈색소뇨증 성인 환자에 대한 연구 (APL2-302 시험)
16주 동안 이 약(n=41) 또는 에쿨리주맙(n=39)을 투여받은 발작성 야간 혈색소뇨증 성인 환자 80명이 포함되었다. 중대한 이상반응이 이 약을 투여받은 발작성 야간 혈색소뇨증 환자 7명(17%)에서 보고되었으며, 가장 흔하게 발생한 중대한 이상반응은 감염(5%)이었다. 이 약에 대한 가장 흔한 이상반응(≥ 10%)은 주사 부위 반응, 감염, 설사, 복통, 기도 감염, 바이러스 감염 및 피로였다.
표 2는 APL2-302시험에서 이 약을 투여받은 환자의 5% 이상에서 발생한 이상반응을 요약하였다.
표 2. APL2-302 시험에서 이 약을 투여받은 환자의 5% 이상에서 보고된 이상반응

이상반응	이 약(N=41) n(%)	대조군(에쿨리주맙, N=39) n(%)
전신 장애 및 투여 부위 병태		
주사 부위 반응[a]	16 (39)	2 (5)
피로[b]	5 (12)	9 (23)
흉통[c]	3 (7)	1 (3)
감염 및 기생충 감염		
감염[d]	12 (29)	10 (26)
기도 감염[e]	6 (15)	5 (13)
바이러스 감염[f]	5 (12)	3 (8)
각종 위장관 장애		
설사	9 (22)	1 (3)
복통[g]	8 (20)	4 (10)
근골격 장애		
등허리 통증[h]	3 (7)	4 (10)
각종 신경계 장애		
두통	3 (7)	9 (23)
각종 혈관 장애		
전신성 고혈압[i]	3 (7)	1 (3)
<집합 용어에 포함된 이상반응> a 주사 부위 홍반, 주사 부위 반응, 주사 부위 종창, 주사 부위 경화, 주사 부위 타박상, 주사 부위 통증, 주사 부위 소양증, 백신 접종 부위 반응, 투여 부위 종창, 주사 부위 출혈, 주사 부위 부종, 주사		

부위 온감, 투여 부위 통증, 적용 부위 통증, 주사 부위 종괴, 주사 부위 발진, 백신 접종 부위 통증
b 무력증, 기면, 피로
c 흉부 불편감, 비-심장성 흉통, 근골격성 흉부 통증, 흉통
d 구강 헤르페스, 세균 감염, 진균 감염, 위장 감염, 위장 바이러스 감염, 인플루엔자 유사 질병, 비인두염, 치아 치수염, 비염, 편도염, 세균성 편도염, 외음질 진균 감염, 맥립종, 패혈증, 종기, 외이도염, 바이러스 기도 감염, 위장염, 상기도 감염, 기관지염, 귀 감염, 기도 감염, 리노바이러스 감염, 부비동염, 요로 감염
e 인플루엔자 유사 질병, 비인두염, 비염, 편도염, 바이러스 상기도 감염, 상기도 감염, 기도 감염, 부비동염
f 구강 헤르페스, 위장 바이러스 감염, 바이러스 상기도 감염, 리노바이러스 감염
g 상복부 통증, 복부 불편감, 복통, 하복부 통증, 복부 압통 및 상복부의 불편감
h 등허리통증, 좌골 신경통
i 고혈압

5% 미만의 환자에서 발생한 임상적으로 관련된 이상반응은 장허혈, 담도 패혈증, 과민성 폐염증이었다.
공개 라벨 연장 기간 동안 77명의 환자가 임상시험 참여를 계속했으며, 최대 48주 동안 이 약 권장 용량을 단독요법으로 투여했다. 중대한 이상반응은 18명의 환자(23%)에서 보고되었다. 표 1의 무작위 대조 기간과 비교하여 공개 라벨 기간 동안 5% 이상의 환자에서 보고된 추가 이상반응은 기침(12%), 관절통(8%), 구인두 통증(8%), 발열(8%), 사지 통증(7%), 혈소판 감소증(7%), 복부 팽창(5%), 급성 신 손상(5%), 불안(5%) 및 근육통(5%)이었다. 코로나19 감염으로 환자 1명(1%)이 사망했다.
특정 약물 이상반응으로 주사/주입 부위 반응(예: 홍반, 종창, 경화, 소양증 및 통증)이 APL2-302시험 동안 보고되었으며 경증 또는 중등증 수준이었다. 설사가 48주 동안 17건 보고되었으며, 15명은 경증, 2명은 중등증이었다.
2) 보체 억제제 미경험 발작성 야간 혈색소뇨증 성인 환자에 대한 연구(APL2-308 시험)
APL2-308 시험에서는 보체 억제제 투여 경험이 없는 발작성 야간 혈색소뇨증 성인 환자가 이 약(n=46) 또는 대조군(보체 억제제를 제외한 표준치료, n=18)에 노출되었다.[15. 전문가를 위한 정보 참고] 이 약을 투여받은 환자 1명(2%)이 패혈성 쇼크로 사망했으며, 6명(13%)의 환자에서 중대한 이상반응이 보고되었다. 이 약으로 치료받은 환자에서 가장 흔한 이상반응(≥10%)은 주사 부위 반응, 감염, 바이러스 감염, 사지 통증, 저칼륨혈증, 관절통, 현기증, 복통, 발진 및 두통이었다.
표 3은 APL2-308시험에서 이 약을 투여받은 환자의 5% 이상에서 발생한 이상반응을 요약하였다.
표 3. APL2-308 시험에서 이 약을 투여받은 환자의 5% 이상에서 보고된 이상반응

이상반응	이 약 (N=46) n (%) 노출 보정 비율 (100 환자-년 당)	대조군* (N=18) n (%) 노출 보정 비율 (100 환자-년 당)
전신 장애 및 투여 부위 병태		
주사 부위 반응[a]	12 (26) 42	0 0
발열	4(9) 14	0 0
말초 부종[b]	3 (7) 11	0 0
감염 및 기생충 감염		
감염[c]	9 (20)	4 (22)

	32	74
바이러스 감염[d]	6 (13) 21	2 (11) 37
근골격 및 결합 조직 장애		
사지 통증	6 (13) 21	0 0
관절통	5 (11) 18	0 0
근골격 통증	3 (7) 11	0 0
대사 및 영양 장애		
저칼륨혈증	6 (13) 21	2 (11) 37
각종 신경계 장애		
어지러움	5 (11) 18	0 0
두통[e]	5 (11) 18	0 0
졸림	3 (7) 11	0 0
각종 위장관 장애		
복통[f]	5 (11) 18	1 (6) 18
피부 및 피하 조직 장애		
발진[g]	5(11) 18	0 0
반상 출혈	3 (7) 11	0 0
홍반	3 (7) 11	0 0
혈액 및 림프계 장애		
혈소판 감소증	3 (7) 11	1 (6) 18
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		
기침[h]	4 (9) 14	0 0
비출혈	3 (7) 11	0 0
임상 검사		
혈중 크레아티닌 증가	3 (7) 11	0 0
*대조군= 표준치료 (보체 억제제 제외)		

이 약 (N=46) 그룹에는 이 약으로 무작위 배정된 환자(N=35)와 대조군으로 무작위 배정되어 이 약 투여군으로 넘어간 환자(N=11)를 포함하여 연구 기간 중 언제든지 이 약을 투여받은 환자가 포함된다.
<집합용어에 포함된 이상반응>
a 주사 부위 타박상, 주사 부위 출혈, 주사 부위 종창, 적용 부위 반응, 주입 부위 소양증, 주사 부위 홍반, 주사 부위 발진, 천자 부위 반응
b 말초 종창, 말초 부종
c 농포성 여드름, 항문 농양, 연조직염, 위장염, 헬리코박터 위염, 맥립종, 비인두염, 식도 칸디다증, 인두염, 패혈성 쇼크, 결핵, 상기도 감염, 장구균성 요로 감염, 질 감염, 사람 폐포자충 폐렴, 폐결핵, 요로 감염
d 바이러스 감염, COVID-19, COVID-19 폐렴, 코로나바이러스 시험 양성, 헤르페스 바이러스, 인플루엔자
e 두통, 편두통
f 복통, 상복부 통증
g 발진, 반상-구진 발진, 피부염
h 기침, 알레르기성 기침

3) C3 사구체병증 또는 원발성 면역복합체 막증식 사구체신염 성인 및 청소년 환자에 대한 연구 (APL2-C3G-310)

아래에 기술된 데이터는 26주 동안 권장 용량 용법으로 이 약을 투여받은 C3 사구체병증 또는 원발성 면역복합체 막증식 사구체신염 청소년 및 성인 환자(n=63)의 노출을 반영하였다. 이 약을 투여받은 C3 사구체병증 또는 원발성 면역복합체 막증식 사구체신염 환자 6명(10%)에서 중대한 이상반응이 보고되었다. 이 약을 투여받은 환자에서 코로나19 폐렴/호흡부전으로 인한 사망이 1건 보고되었으며, 이는 치료와 관련이 없는 것으로 간주되었다. 이 약(성인 및 청소년)에 대한 가장 흔한 이상반응(≥10%)은 주입 부위 반응, 발열, 비인두염, 인플루엔자, 기침 및 구역이었다. 이식 후 재발성 C3 사구체병증 또는 원발성 면역복합체 막증식 사구체신염이 있는 이 약 투여 환자는 신장 이식 거부 반응 또는 동종이식 손실을 경험하지 않았다.

표 4는 APL2-C3G-310시험에서 이 약을 투여받은 환자의 5% 이상에서 발생한 위약보다 발현율이 높은 이상반응을 요약하였다.

표 4. APL2-C3G-310시험에서 이 약을 투여받은 환자(성인 및 청소년)의 5% 이상에서 보고된 위약보다 발현율이 높은 이상반응

이상반응	이 약 (N=63) n (%)	위약 (N=61) n (%)
전신 장애 및 투여 부위 병태		
주입 부위 반응*	16(25)	14(23)
발열**	12 (19)	6 (10)
피로	4 (6)	1 (2)
감염 및 기생충 감염		
비인두염	11 (18)	7 (12)

인플루엔자	7 (11)	3 (5)
각종 위장관 장애		
구역	6 (10)	4 (7)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		
기침	6 (10)	1 (2)
손상, 중독 및 시술 합병증		
타박상	5 (8)	2 (3)
신장 및 요로 장애		
급성 신손상	4 (6)	2 (3)
* MedDRA HLT 주입 부위 반응 또는 주사 부위 반응에서 선호되는 용어를 결합하였다. ** 이 약과 관련된 중대한 이상반응 1건이 포함되어 있다.		

4) 신장 이식 후 발생한 재발성 C3 사구체병증 또는 원발성 면역복합체 막증식 사구체신염 성인 환자에 대한 연구(APL2-C3G-204)

이 약과 면역억제제를 병용한 원발성 면역복합체 막증식 사구체신염 환자 1명에서 중대한 이상사례 1건(사람 폐포자충 폐렴)이 보고되었다.

5) 시판 후 경험

시판 후 경험에서 다음과 같은 이상반응이 보고되었다.

• 각종 면역계 장애: 아나필락시스 반응, 아나필락시스성 쇼크

• 피부 및 피하 조직 장애: 두드러기

4. 일반적 주의

1) 발작성 야간 혈색소뇨증 실험실 모니터링

이 약을 투여받는 발작성 야간 혈색소뇨증 환자는 젖산탈수소효소(LDH) 수치 측정을 포함하여 용혈의 징후 및 증상에 대해 정기적으로 모니터링을 받아야 하며, 투여 일정 조정을 통한 용량 조절이 필요할 수 있다.

2) 이 약 중단 후 발작성 야간 혈색소뇨증 징후 모니터링

발작성 야간 혈색소뇨증 환자가 이 약을 중단하는 경우, 환자는 중대한 혈관 내 용혈의 징후 및 증상에 대해 면밀히 모니터링 되어야 한다. 혈관 내 용혈은 발작성 야간 혈색소뇨증 클론 크기 또는 헤모글로빈(Hb, Hemoglobin)의 급격한 감소가 동반된 젖산탈수소효소(LDH) 수치 감소나 피로, 헤모글로빈뇨증, 복통, 숨가쁨(호흡곤란), 주요 혈관 이상반응(혈전증 포함), 연하곤란 또는 발기 부전과 같은 증상으로 확인된다. 이 약의 중단이 필요한 경우, 발작성 야간 혈색소뇨증을 치료하지 않으면 생명을 위협하므로 대체 요법을 고려해야 한다. 또한 투여를 서서히 중단하는 것을 고려해야 하며 중대한 용혈 및 이상반응을 감지하기 위해 최종 투약 후 최소 8주간 환자를 면밀히 모니터링해야 한다.

3) 면역원성 결과
두 가지 서로 다른 항-페그세타코플란 펩티드 항약물항체 검출 분석법이 각각 발작성 야간 혈색소뇨증 및 C3 사구체병증 또는 원발성 면역복합체 막증식 사구체신염 임상시험에서 사용되었다. C3 사구체병증 또는 원발성 면역복합체 막증식 사구체신염에 사용된 분석법이 더 민감했다
발작성 야간 혈색소뇨증(PNH)
발작성 야간 혈색소뇨증에서 이 약에 대한 항약물 항체 반응과 약동학, 약력학, 안전성 또는 유효성에 대한 항약물 항체의 영향을 설명하기 위한 정보가 충분하지 않다.
C3 사구체병증 또는 원발성 면역복합체 막증식 사구체신염
APL2-C3G-310 시험에서 항약물항체(치료 유발 항약물항체 또는 기존 수준에서 증가된 항약물항체) 발생률은 항-PEG 항체가 23.6%, 항-페그세타코플란 펩티드 항체가 16.3%였다. 집단-PK 및 PD 분석 결과, 항약물항체는 통합 분석 집단에서 유효성 또는 PK/PD에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다. 또한 5명의 환자에서 중화항체 양성이 확인되었으나, 중화 항체 반응 역시 PK 또는 임상적 유효성에 뚜렷한 영향을 미치지 않았다. 123명의 환자 중 29명에서 항-PEG 항체가 발생하였으며, 이 중 14명은 치료 유발, 15명은 치료로 인해 증가된 항체였다. APL2-C3G-204 시험에서 이식 후 재발한 환자 중 페그세타코플란 펩티드 또는 PEG에 대해 양성 항약물항체 반응(치료 유발 항약물항체 또는 기존 수준에서 증가된 항약물항체)이 발생한 환자는 없었다. APL2-C3G-310 시험의 26주 위약 대조 기간 동안 항약물항체가 페그세타코플란 치료의 안전성에 미치는 영향은 확인되지 않았다.4) 과민증
과민반응이 보고되었다. 중증 과민반응(아나필락시스 포함)이 발생하는 경우, 이 약의 투여를 즉시 중단하고 적절한 치료를 시작해야 한다.
5) 주사 부위 반응
이 약을 피하 투여 시 주사 부위 반응이 보고되었다. 환자는 주사법에 대해 적절한 교육을 받아야 한다.
6) Polyethylene glycol (PEG) 축적
이 약은 페길화된 의약품이다. 신장, 뇌의 맥락막 신경총 및 기타 기관에서 PEG 축적의 잠재적인 장기적 영향은 알려져 있지 않다. 신장 기능에 대한 정기적인 실험실 검사가 권장된다.
5. 상호작용
약물상호작용에 대한 연구는 수행된 바 없다. In-vitro 데이터에 따르면 이 약은 약물 상호 작용의 가능성이 낮다.
6. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 가임 여성
가임 여성은 이 약의 투여 기간과 마지막 투여 후 최소 8주 동안 효과적인 피임법을 사용하여 임신을 예방하는 것이 권장된다. 임신을 계획 중인 여성의 경우, 위해성 및 유익성 평가 결과에 따라 이 약의 사용을 고려할 수 있다.
2) 임부
이 약의 임부 투여에 관한 자료는 없거나 제한적이며 동물시험 시 생식독성이 확인되었음에 따라, 임부 투여는 권장되지 않는다(생식독성 참조).
3) 수유부
이 약이 사람의 모유로 분비되는지는 알려져 있지 않다. 모유 수유에 의한 영아의 위험성이 불명확함에 따라, 이 약 치료 중에는 모유 수유를 중단하는 것이 권장된다.
비임상시험 정보
원숭이 모유에서 이 약이 미량(1%미만) 확인되었으나 약리학적으로 유의하지 않은 농도임에 따라 임상적인 영향은 최소로 간주된다.
4) 수태능
이 약이 사람 및 동물의 수태능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 토끼와 원숭이를 대상으로 한 독

성시험에서 수컷 또는 암컷 생식 기관에 조직학적 이상 소견은 없었다.
7. 소아에 대한 투여
만 18세 미만의 소아 발작성 야간 혈색소뇨증 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 사용 가능한 데이터는 없다.
출생부터 만 12세 미만까지의 소아 C3 사구체병증 또는 원발성 면역복합체 막증식 사구체신염 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 사용 가능한 데이터는 없다.
8. 고령자에 대한 투여
임상 시험에서 연령에 따른 명백한 차이는 관찰되지 않았지만, 이것으로 만 65세 이상의 고령자가 만 65세 미만의 환자와 다른 임상 양상을 보이는지 확인하기에는 환자 수가 충분치 않다. 고령자에게 이 약을 투여할 때 특별한 주의가 필요하다는 증거는 없다.
9. 신장애 및 간장애 환자에 대한 투여
신장애는 이 약의 약동학에 영향을 미치지 않았다. 따라서 신장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 투석이 필요한 말기신부전 환자에서 이 약 1,080 mg을 주 2회 투약하여 진행한 임상 데이터는 없다.
간장애 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다. 그러나 간장애가 이 약의 청소율에 영향을 미치지 않을 것으로 예상되므로 용량 조절은 권장되지 않는다.
10. 임상검사치에의 영향
혈액 응고 검사시 응고 패널의 실리카 시약과 이 약 사이에 간섭이 발생하여 활성화 부분트롬보플라스틴시간(aPTT)이 인위적으로 연장될 수 있다. 따라서 응고 패널에 실리카 시약을 사용하는 것은 피해야 한다.
11. 과량투여시의 처치
임상 시험 중 과량투여에 대한 사례는 보고되지 않았다.
12. 적용상의 주의
이 약은 이 약 전용 또는 피하 주사용 주사기 주입 펌프 시스템 사용하여 피하로 투여되어야 한다.
이 약의 자가 투여를 시작할 때 환자는 자격을 갖춘 의료진으로부터 피하 주입 방법, 주사기 주입 펌프 시스템 사용법, 치료 기록의 보관에 대해 교육받고, 이상반응이 발생할 경우, 의료진과 즉시 상담하여야 한다.
이 약의 투여 부위는 복부, 허벅지, 엉덩이, 팔 윗부분 중에 선택하고, 주사 부위는 서로 최소 3 인치(7.5 cm) 떨어져 있어야 한다. 투여 시마다 주사 부위를 바꾸어야 한다. 연약하거나 멍이 들었거나 붉거나 딱딱한 피부 부위, 문신, 흉터 또는 튼 살에 투여해서는 안 된다.
일반적인 주사 시간은 약 30분(두 부위에 주입하는 경우) 또는 약 60분(한 부위에 주입하는 경우)이다. 주사기에 이 약을 넣은 후 즉시 투여를 시작해야 한다. 주사기를 준비한 후 2시간 이내에 투여를 완료해야 한다.
13. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 2℃~8℃의 냉장 상태로 보관한다. 차광을 위해 이 약을 기존 포장 안에 그대로 보관한다.
2) 이 약은 일회용 바이알에 바로 사용할 수 있는 용액(ready-to-use solution)으로 제공된다. 이 약은 투명하고 무색 내지 약간 황색을 띤 수용액이다. 액체가 탁해 보이거나 입자가 포함되어 있거나 진한 노란색인 경우에는 사용하지 않는다.
3) 사용하기 전에 항상 약 30분 동안 바이알을 실온에 둔다.
4) 바이알에서 보호 플립 캡을 제거하여 바이알의 회색 고무마개 중앙 부분을 노출시킨다. 새 알코올 천으로 마개를 닦아내고 마개가 마를 때까지 기다린다. 보호 플립 캡이 없거나 손상된 경우에는 사용하지 않는다.
5) 부분적으로 사용한 바이알과 일회용 물품은 적절한 절차에 따라 폐기한다.
14. 기타
이 약의 운전 및 기계 사용 능력에 대한 영향은 없거나 무시할 만한 것으로 나타났다.

15. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 작용 기전

이 약의 유효 성분인 페그세타코플란은 선형 PEG 분자의 말단에 공유 결합된 두 개의 동일한 펜타데카펩티드(pentadecapeptide)로 구성된 대칭 분자다. 이 약의 분자량은 약 43.5 킬로달톤(kDa)이다. 이 펩티드 성분은 보체 C3와 C3b에 결합하고 보체 연쇄반응을 광범위하게 억제한다. 40 kDa PEG 성분은 완제의약품 투여 후 체내에서 용해도를 개선하고 잔류시간을 더 연장시킨다.

이 약은 보체 단백질 C3 및 C3b에 고친화도로 결합하여 C3의 절단 및 보체 활성화의 하류(downstream) 단계를 조절한다. 발작성 야간 혈색소뇨증에서 혈관 외 용혈(EVH, Extra-Vascular Haemolysis)은 C3b 옵소닌화에 의해 촉진되는 반면, 혈관 내 용혈(IVH, Intra-Vascular Haemolysis)은 하류(downstream) 막 공격 복합체(MAC, Membrane Attack Complex)에 의해 매개된다. 이 약은 C3b 및 MAC 형성 과정에 모두 작용하여 EVH 및 IVH로 이어지는 메커니즘을 제어함으로써 보체 연쇄반응을 광범위하게 조절하여 발작성 야간 혈색소뇨증 환자에서 보체 매개 용혈 활성을 지속적으로 감소시킨다.

C3 사구체병증 및 원발성 면역복합체 막증식 사구체신염에서는 신장의 사구체에 C3 분해 산물이 과도하게 축적되어 신장 실질 손상과 신장 기능 장애를 초래한다. 이 약의 유효 성분인 페그세타코플란은 보체 활성화의 상류(upstream) 효과기(C3 및 C3b)를 표적으로 삼아 모든 보체 경로(대체, 고전 및 렉틴)에 의해 시작된 활성화를 억제한다. C3를 억제함으로써 페그세타코플란은 부적절한 C3 활성화를 직접적으로 해결하고 신장의 사구체에 C3 분해 산물이 과도하게 침착되는 것을 줄인다.

C3b를 표적으로 삼음으로써 페그세타코플란은 추가적인 작용기전을 통해 보체 연쇄 반응에서 대체 경로 C3 전환효소의 활동도 억제한다. 이는 사구체에 C3 분해 산물이 침착되는 것을 추가로 방지한다.

(2) 약력학적 효과

발작성 야간 혈색소뇨증

APL2-302 시험에서 평균 혈청 C3 농도는 이 약 투여 군의 경우 베이스라인 0.94 g/L에서 16주차 3.83 g/L로 증가했으며, 48주차까지 유지되었다. APL2-308 시험에서 평균 혈청 C3 농도는 베이스라인 0.95 g/L에서 26주차 3.56 g/L로 증가했다.

APL2-302 시험에서 발작성 야간 혈색소뇨증 유형 II + III 적혈구의 비율은 베이스라인 66.80%에서 16주차 93.85%로 증가했으며 48주차까지 유지되었다. APL2-308 시험에서 발작성 야간 혈색소뇨증 유형 II + III 적혈구의 평균 백분율은 베이스라인 42.4%에서 26주차 90.0%로 증가했다.

APL2-302 시험에서 C3 침착이 있는 발작성 야간 혈색소뇨증 유형 II + III 적혈구의 평균 백분율은 베이스라인 17.73%에서 16주차 0.20%로 감소했으며 48주차까지 유지되었다. APL2-308 시험에서 C3 침착이 있는 발작성 야간 혈색소뇨증 유형 II + III 적혈구의 평균 백분율은 베이스라인 2.85%에서 26주차 0.09%로 감소했다.

발작성 야간 혈색소뇨증 환자에서 이 약은 헤모글로빈 수치를 개선시키고, 절대 망상적혈구 수(ARC) 및 젖산탈수소효소(LDH) 수치를 감소시켰다.

C3 사구체병증 및 원발성 면역복합체 막증식 사구체신염

APL2-C3G-310 시험에서 평균 혈청 C3 농도는 이 약 투여 군에서 0.62 g/L의 베이스라인 대비 26주차에 3.71 g/L로 증가했고, 위약군에서는 안정적으로 유지되었다(베이스라인에서 0.57 g/L, 26주차에서 0.58 g/L).

평균 혈청 sC5b-9 농도는 이 약 투여 군에서 902.5 ng/mL의 베이스라인 대비 26주차에 290.2 ng/mL로 감소했고 위약군에서는 안정적으로 유지되었다. (베이스라인에서 768.3 ng/mL, 26주차에서 759.9 ng/mL).

26주차, 신장 생검에서 C3c 염색 강도가 베이스라인에서 최소 2단계 감소한 환자의 비율은 이 약 투

여 군에서 74.3%였으며, 염색 점수가 0인 환자는 71.4%인 것에 대비하여, 위약 그룹에서는 2단계 감소한 환자가 11.8%, 염색 점수가 0인 환자는 8.8%로 비교되었다.
APL2-C3G-204 시험에서 이식 후 재발 질환이 있는 환자를 대상으로 한 연구에서 평균 혈청 C3 농도는 0.70 g/L의 베이스라인에서 52주차에 2.80 g/L로 증가했고, 평균 혈청 sC5b-9 농도는 525.4 ng/mL의 베이스라인에서 52주차에 151.0 ng/mL로 감소했다.
(3) 심장 전기생리학
페그세타코플란의 심장 재분극 지연 가능성을 평가하기 위한 별도의 연구는 수행되지 않았다. 페그세타코플란은 PEG화된 펩티드 구조체이며, 인간 hERG(human ether-a-go-go) 이온 채널 분석에서 억제 효과가 관찰되지 않았다. 농도-QTc 분석을 통해 심장 재분극(심박수로 보정한 QT 간격)에 유의미한 영향이 없음이 확인되었다.
2) 약동학적 정보
(1) 흡수
이 약은 피하 투여되어 전신 순환계로 점진적으로 흡수되며 건강한 지원자에서 단회 피하 투여 후 Tmax 중앙값은 108~144시간(4.5~6.0일)이었다. 발작성 야간 혈색소뇨증 환자에서 주 2회 1,080 mg을 투여한 후 항정 상태 혈청 농도는 첫 번째 투여 후 약 4~6주 후에 달성되었다. 보체 억제제 경험 환자(연구 APL2-302)에서 기하 평균(CV%) 항정 상태 혈청 농도는 16주 동안 치료받은 환자에서 655(18.6%) ~ 706(15.1%) ug/mL이었다. 48주차까지 이 약을 계속 투여받은 환자(n=22)의 항정 상태 농도는 623 ug/mL(39.7%)로 48주차까지 이 약의 치료 농도가 지속 가능함을 보여준다. 보체 억제제 미경험 환자(연구 APL2-308) 26주차에 기하 평균(CV%) 항정 상태 혈청 농도는 주 2회 투여 시 744 ug/mL(25.5%)였다. 이 약의 피하 용량의 생체이용률은 집단 PK 분석에 근거하여 76%로 추정된다.
C3 사구체병증 또는 원발성 면역복합체 막증식 사구체신염 환자에서 피하 주사로 주 2회 투여 후 혈청 페그세타코플란 농도가 약 4주에서 8주 사이에 항정 상태에 도달하였다. 4주부터 26주까지의 평균(CV%) 최저 혈청 농도는 715.8 (31.2%)에서 765.7 (23.2%) mcg/mL 범위로 확인되어, 26주까지 지속적 치료 농도가 유지됨을 확인하였다.
(2) 분포
이 약의 중심 분포용적의 평균(CV%)은 발작성 야간 혈색소뇨증 환자에서 약 3.98L(32%)이다.
이 약의 중심 분포용적의 평균(CV%)은 C3 사구체병증 환자에서 4.79L(38%), 또는 원발성 면역복합체 막증식 사구체신염 환자에서 4.58L(29%)이다
(3) 대사
페길화 펩티드 구조를 기반으로 하는 이 약의 분해는 이화작용을 통해 작은 펩티드, 아미노산 및 PEG로 분해될 것으로 예상된다.
(4) 배설
필리핀 원숭이에서 실시된 방사선 표지 시험 결과, 이 약의 주요 제거 경로는 소변 배설이었다.
이 약의 다회 피하 투여시, 발작성 야간 혈색소뇨증 환자에서의 추정 평균(CV%) 청소율(CL)은 0.015 L/시간(30%)이고 유효 소실 반감기(T1/2)의 중앙값은 8.6일이다.
성인 C3 사구체병증 또는 원발성 면역복합체 막증식 사구체신염 환자에서의 추정 평균(CV%) 청소율(CL)은 0.012 L/시간(43%)이고, 말단 반감기(T1/2)의 중앙값은 10.1일이다.
(5) 특수 집단
발작성 야간 혈색소뇨증, C3 사구체병증 또는 원발성 면역복합체 막증식 사구체신염 환자의 집단-PK 분석 결과, 연령, 성별, 인종이 이 약의 약동학에 대한 영향은 확인되지 않았으나 데이터가 제한적이므로 결정적인 것으로 간주되지 않는다.
기준 체중인 70kg 환자와 비교할 때 항정 상태 평균 농도는 체중이 50kg인 환자에서 약 20% 더 높을 것으로 예측된다. 체중이 40kg인 발작성 야간 혈색소뇨증 환자는 평균 농도가 약 45% 더 높을 것으로

예측되었으나, 체중이 50kg 미만인 발작성 야간 혈색소뇨증 환자에 대한 이 약의 안전성 프로파일에 대한 데이터는 제한적이다.

① 고령자

임상시험 시 연령에 따른 유의한 차이는 확인되지 않았으나, 연령에 따른 영향을 결론짓기에는 만 65세 이상 고령자의 수가 제한적이었다.

② 소아

집단-PK 분석에 따르면, 청소년 환자(12~17세)의 체중은 청소율과 분포 용적에 영향을 미친다. C3 사구체병증 또는 원발성 면역복합체 막증식 사구체신염이 있는 청소년에 대한 투여 요법은 환자의 체중을 기준으로 한다(용법용량 참조). C3 사구체병증 또는 원발성 면역복합체 막증식 사구체신염이 있는 청소년에 대한 모델 예측 노출은 적절하게 성인 기준 노출과 일치한다.

③신장애

크레아티닌 청소율이 30mL/분 미만으로 정의되는 중증 신장애 환자 8명(20mL/분 미만인 환자 4명)을 대상으로 한 시험에서 신장애는 이 약의 약동학에 영향을 미치지 않았다. 집단-PK 분석에 따르면, 추정 사구체 여과율(eGFR)은 통합 분석 집단에서 이 약물 노출에 임상적으로 의미 있는 영향을 미치지 않았다. 투석이 필요한 말기신부전 환자에서 이 약 1,080mg을 주 2회 투약하여 진행한 임상 데이터는 없다.

④ 간장애

이 약의 약동학에 대한 간장애의 영향을 판단하기 위한 연구는 수행되지 않았다. 생체 내 변환은 주로 이화 작용을 통해 이루어지므로 간장애는 이 약의 청소율에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다.

3) 임상시험 정보

발작성 야간 혈색소뇨증

발작성 야간 혈색소뇨증 환자를 대상으로 한 이 약의 유효성 및 안전성은 2건의 공개 라벨, 무작위 대조 임상 3상 시험(APL2-302 시험 및 APL2-308시험)에서 평가되었다. 시험을 완료한 모든 환자는 별도의 장기 연장 시험에 등록할 수 있었다.

두 시험 모두에서 환자들은 이 약을 사용한 치료 제1일 이전 2년 이내 또는 치료를 시작한 후 2주 이내에 폐렴구균, 수막구균 A, C, W, Y, B형 및 B형 헤모필루스 인플루엔자에 대한 백신 접종을 받았다. 제1일 이후 백신 접종을 받은 환자는 백신 접종 후 2주까지 적절한 항생제로 예방적 치료를 받았다. 또한 예방적 항생제 치료는 보체 억제제 치료를 받고 있는 발작성 야간 혈색소뇨증 환자에 대한 현지 치료 지침에 따라 시험자의 판단에 의해 시행되었다.

이 약의 용량은 매주 2회 1,080 mg이었다. 필요한 경우 이 약의 용량을 3일마다 1,080 mg으로 조정할 수 있었다. 이 약은 피하 주입으로 투여되었으며 주입 시간은 약 20~40분이었다.

(1) APL2-302 시험

APL2-302 시험은 16주간의 공개 라벨, 무작위 배정, 활성 대조군 연구 이후 32주 동안의 공개 라벨 연장 기간(OLP, Open-Label Period)을 시작하였다. 이 시험에는 최소 이전 3개월 동안 안정적인 용량의 에쿨리주맙으로 치료를 받고 헤모글로빈 수치가 <10.5 g/dL인 발작성 야간 혈색소뇨증 환자가 등록되었다.

시험 참여 기준을 충족하는 환자는 당시 에쿨리주맙 용량 외에 추가로 이 약 1,080 mg을 매주 2회 피하 투여받는 4주 동안의 도입기에 진입하였다. 그런 다음 환자를 1:1 비율로 무작위 배정하여 16주간의 무작위 배정 대조 기간(RCP) 동안 이 약 1,080 mg을 매주 2회 투여하거나 당시 사용 중인 용량의 에쿨리주맙을 투여했다.

1차 및 2차 유효성 평가변수는 16주차에 평가되었으며, 1차 유효성 평가변수는 베이스라인 대비 16주차(RCP, Randomised Controlled Period)의 헤모글로빈 수치 변화량이었다. 베이스라인은 이 약의 첫 번째 용량을 복용하기 전에 기록된 측정치의 평균으로 정의되었다. 주요 2차 유효성 평가변수는 무작위 배정 대조기간(RCP) 동안 수혈이 필요하지 않은 환자의 비율로 정의된 수혈 회피와 절대 망상적혈

구 수(ARC), 젖산탈수소효소(LDH)수치 및 FACIT(Functional Assessment of Chronic Illness Therapy)-피로 척도 점수의 베이스라인 대비 16주차의 변화량이었다.

총 80명의 환자가 무작위 배정되어 41명이 이 약으로, 39명이 에쿨리주맙으로 치료를 받았다. 인구학적 특성 및 베이스라인 질병 특성은 전반적으로 치료군 간에 균형을 이루고 있었다(표 3). 이 약으로 치료를 받은 군의 환자 총 38명과 에쿨리주맙 군의 환자 39명이 16주간의 무작위 배정 대조기간(RCP)을 완료하고 32주간의 공개 라벨 연장 기간(OLP)을 지속하였다. 시험계획서에 따라 환자 15명의 투여 용량을 3일마다 1,080 mg으로 조정하였다. 12명의 환자에 대해 유익성 평가를 수행하였고 12명의 환자 중 8명이 용량 조정의 이점을 입증하였다.

표 .5 APL2-302 시험의 환자 베이스라인 인구 통계 및 특성

파라미터	통계	이 약(n=41)	에쿨리주맙(n=39)
연령(세)	평균(SD)	50.2 (16.3)	47.3 (15.8)
베이스라인에서의 에쿨리주맙의 용량 수준 2주마다 IV 900 mg 11일마다 IV 900 mg 2주마다 IV 1200 mg 2주마다 IV 1500 mg	n (%) n (%) n (%) n (%)	26 (63.4) 1 (2.4) 12 (29.3) 2 (4.9)	29 (74.4) 1 (2.6) 9 (23.1) 0
여성	n (%)	27 (65.9)	22 (56.4)
발작성 야간 혈색소뇨증 진단 이후 - 28일차까지의 시간(년)	평균(SD)	8.7 (7.4)	11.4 (9.7)
헤모글로빈 수치(g/dL)	평균(SD)	8.7 (1.1)	8.7 (0.9)
절대 망상적혈구 수(10^9/L)	평균(SD)	218 (75.0)	216 (69.1)
젖산탈수소효소(LDH) 수치(U/L)	평균(SD)	257.5 (97.6)	308.6 (284.8)
총 FACIT_피로 척도 점수*	평균(SD)	32.2 (11.4)	31.6 (12.5)
- 28일차 이전의 지난 12개월 동안의 수혈 횟수	평균(SD)	6.1 (7.3)	6.9 (7.7)
<4	n (%)	20 (48.8)	16 (41.0)
≥4	n (%)	21 (51.2)	23 (59.0)
스크리닝 시 혈소판 수(10^9/L)	평균(SD)	167 (98.3)	147 (68.8)
<100,000/mm^3	n (%)	12 (29.3)	9 (23.1)
≥100,000/mm^3	n (%)	29 (70.7)	30 (76.9)
*FACIT-피로 척도 점수는 0-52 사이의 수치로 나타내며, 큰 숫자가 적은 피로도를 나타낸다.			

이 약은 1차 평가변수인 16주차 베이스라인 대비 헤모글로빈 수치 변화량이 에쿨리주맙보다 우월했다(P<0.0001). 16주차 베이스라인 대비 헤모글로빈 수치 변화량은 이 약으로 치료한 군에서 2.4g/dL, 에쿨리주맙 군에서 -1.5g/dL로 확인되어, 이 약과 에쿨리주맙은 3.8g/dL의 베이스라인 대비 헤모글로빈 수치 변화량의 차이가 확인되었다.(그림 1). 이 약과 에쿨리주맙 군 간의 치료 효과 차이는 2주차부터 명백했으며 16주간의 무작위 배정 대조기간(RCP) 동안 지속되었다.

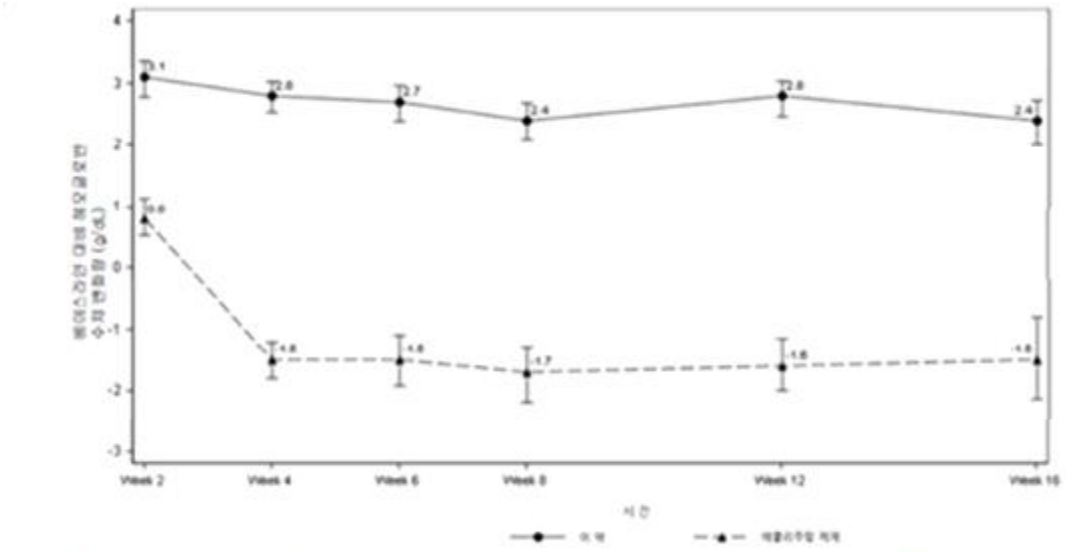


그림 1 조정 평균(± SE) 베이스라인 대비 16주차 헤모글로빈 변화량(g/dL)

비열등성은 수혈 회피 및 절대 망상적혈구 수(ARC)의 주요 2차 평가변수에서 입증되었다. 수혈 회피는 이 약 치료군의 85%의 환자에서 달성된 반면, 에쿨리주맙 치료군에서는 15%였다. 이 약으로 치료를 받은 군에서의 베이스라인 대비 절대 망상적혈구 수(ARC) 변화량은 -136 ×109/L였고 에쿨리주맙 군에서 28×109/L였으며, 이는 에쿨리주맙과 비교하여 164 × 109/L 감소를 나타냈다.

비열등성은 베이스라인 대비 젖산탈수소효소(LDH)의 변화량에서 충족되지 않았다. 그러나 베이스라인 대비 젖산탈수소효소(LDH) 변화량은 이 약으로 치료한 군에서 -15 U/L였고 에쿨리주맙 군에서 -10 U/L였으며, 이는 에쿨리주맙과 비교하여 5 U/L 감소를 나타냈다.

베이스라인 대비 FACIT-피로 척도 점수 변화량은 이 약으로 치료한 군에서 9.2점, 에쿨리주맙으로 치료한 군에서 -2.7점이었으며, 이는 에쿨리주맙과 비교하여 11.9점의 증가를 나타냈다. 계층적 테스트로 인해 이 파라미터에 대한 베이스라인 대비 변화량은 공식적으로 시험되지는 않았다.

임상시험 결과는 수혈 후 데이터가 포함된 모든 관찰 데이터를 포함하여 1차 및 주요 2차 평가변수에 대한 모든 보조적인 분석에서 일관성 있게 확인되었다.

이 약으로 치료받은 환자에서 1차 및 주요 2차 유효성 분석은 성별, 인종 또는 연령에 따라 유의미한 차이를 나타내지 않았다.

헤모글로빈 정상화는 16주차에 이 약 치료군의 34%에서 달성된 반면, 에쿨리주맙 치료군에서는 0%였다. 젖산탈수소효소(LDH) 정상화는 이 약 치료군의 71%에서 달성된 반면, 에쿨리주맙 치료군에서는 15%였다.

총 77명의 환자가 32주간의 공개 라벨 연장 기간(OLP)에 진입했으며 이 기간 동안 모든 환자는 이 약을 투여받아 최대 48주까지 노출이 되었다. 48주차의 결과는 전반적으로 16주차의 결과와 일치했으며 지속적인 유효성을 뒷받침하였다.

(2) APL2-308 시험

APL2-308 시험은 등록 전 3개월 이내에 보체 억제제로 치료를 받은 적이 없고 헤모글로빈 수치가 정상 하한미만인 발작성 야간 혈색소뇨증 환자가 등록된 무작위 배정, 공개라벨, 표준 치료 대조 연구였다. 적격 환자는 2:1 비율로 무작위 배정되어 26주간의 치료 기간 동안 이 약 또는 보체 억제제를 제외한 표준 치료를 받았다.

무작위 배정은 28일차 이전 12개월 이내의 농축 적혈구(PRBC, Packed Red Blood Cell) 수혈 횟수(<4; ≥4)를 기반으로 층화되었다. 시험 중 어느 시점에서든 헤모글로빈 수치가 베이스라인보다 2 g/dL 이상 낮거나 발작성 야간 혈색소뇨증 관련 혈전색전증이 나타난 표준 치료군에 배정된 환자는

시험의 나머지 기간 동안 프로토콜에 따라 이 약으로 전환할 수 있었다.
총 53명의 환자(이 약에 35명의 환자, 표준 치료군에 18명의 환자)가 무작위 배정되었다. 인구학적 특성 및 베이스라인 질병 특성은 전반적으로 치료군 간에 균형을 이루고 있었다(표 4). 표준 치료군에 무작위 배정된 18명의 환자 중 11명은 헤모글로빈 수치가 베이스라인보다 2g/dL 이상 감소했기 때문에 이 약으로 전환했다. 시험계획서에 따라 환자 3명의 투여 용량을 3일마다 1,080 mg으로 조정하였다.
표 6 APL2-308 시험의 환자 베이스라인 인구 통계 및 특성

파라미터	통계	이 약 (n=35)	표준치료 (보체 억제제 제외) (n=18)
연령(세)	평균(SD)	42.2 (12.7)	49.1 (15.6)
성별 여성	n (%)	16 (45.7)	8 (44.4)
인종 미국 인디언 또는 알라스카 원주민 아시아인 흑인 또는 아프리카계 미국인 기타	n (%) n (%) n (%) n (%)	9 (25.7) 23 (65.7) 2 (5.7) 1 (2.9)	2 (11.1) 16 (88.9) 0 0
민족 히스패닉 또는 라틴계 비-히스패닉 또는 비-라틴계	n (%) n (%)	12 (34.3) 23 (65.7)	2 (11.1) 16 (88.9)
헤모글로빈 수치(g/dL)	평균(SD)	9.4 (1.4)	8.7 (0.8)
절대 망상적혈구 수(10^9cells/L)	평균(SD)	230.2 (81.0)	180.3 (109.1)
LDH 수치(U/L)	평균(SD)	2151.0 (909.4)	1945.9 (1003.7)
총 FACIT-피로 척도 점수	평균(SD)	36.3 (10.7)	37.1 (9.3)
-28일차 이전의 지난 12개월 동안의 수혈 횟수	평균(SD)	3.9 (4.4)	5.1 (5.0)
<4	n (%)	21 (60.0)	8 (44.4)
≥4	n (%)	14 (40.0)	10 (55.6)

1차 및 2차 유효성 평가변수는 26주차에 평가되었다. 두 가지 공동 1차 유효성 평가변수는 헤모글로빈 안정화(수혈 없이 베이스라인 대비 헤모글로빈 수치 1 g/dL 초과하여 증가)와 베이스라인 대비 젖산탈수소효소(LDH) 수치 변화였다.
이 약은 첫 번째 공동 1차 평가변수(26주차까지 헤모글로빈 안정화)에 있어 표준치료군보다 우월했다(p<0.0001). 이 약으로 치료를 받은 군에서 35명의 환자 중 30명(85.7%)이 헤모글로빈 안정화를 달성한 반면, 표준치료군의 환자는 0명이 달성하였다. 이 약과 표준치료군 간의 조정된 차이는 73.1%(95% CI, 57.2%~89.0%)이었다.
이 약은 또한 두 번째 공동 1차 평가변수(26주차의 베이스라인 대비 젖산탈수소효소(LDH) 수치 변화)에 있어 표준치료군보다 우월했다(p<0.0001). 베이스라인 대비 젖산탈수소효소(LDH)의 최소 제곱의 평균 변화는 이 약으로 치료한 군에서 -1,870 U/L, 표준치료군에서 -400 U/L였다. 이 약과 표준 치료군의 차이는 -1,470 U/L(95% CI, -2,113~-827)이었다. 이 약과 표준 치료군 간의 치료 차이는 2주차에 명백했으며 26주차까지 유지되었다. 표준 치료군에서 젖산탈수소효소(LDH) 수치는 높게 유지되었다.
베이스라인 대비 절대 망상적혈구 수(ARC)의 변화량, 베이스라인 대비 헤모글로빈의 변화량, 수혈 회

피의 2차 유효성 평가변수에 있어 표준 치료군과 비교한 이 약의 우월성이 입증되었다.
이 약으로 치료를 받은 군에서의 베이스라인 대비 절대 망상적혈구 수(ARC) 변화량은 -123 ×109/L였고 표준 치료군에서 -19×109/L였으며, 이는 표준 치료군과 비교하여 104 × 109/L의 감소를 나타냈다.
이 약으로 치료를 받은 군의 베이스라인 대비 평균 헤모글로빈 변화량은 2.94 g/dL였고 표준치료군은 0.27 g/dL였으며, 표준치료군과 비교하여 2.67g/dL의 차이를 나타냈다.
수혈 회피는 이 약으로 치료를 받은 군의 32명(91%)의 환자에서 달성된 반면, 표준치료군에서는 1명(6%)이었다.
베이스라인 대비 FACIT-피로 척도 점수의 변화량에 대한 우월성은 입증되지 않았다. 그러나 베이스라인 대비 FACIT-피로 척도 점수 변화량은 이 약으로 치료한 군에서 7.8점, 표준치료군에서 3.3점이었으며, 이는 표준치료군 비교하여 4.5점의 증가를 나타냈다.
C3 사구체병증 및 원발성 면역복합체 막증식 사구체신염
C3 사구체병증 및 원발성 면역복합체 막증식 사구체신염 환자에 대한 이 약의 유효성 및 안전성은 기존 신장 또는 이식 후 재발성 C3 사구체병증 또는 원발성 면역복합체 막증식 사구체신염 이 있는 성인 및 청소년을 포함하는 무작위배정, 위약 대조, 이중 눈가림, 3상 시험인 APL2 C3G-310과, 이식 후 재발성 C3 사구체병증 및 원발성 면역복합체 막증식 사구체신염이 있는 성인 및 청소년을 포함하는 공개 라벨, 무작위 대조, 2상 시험인 APL2 C3G-204에서 평가되었다.
환자들은 이 약 치료를 시작하기 전에 폐렴구균, 수막구균 A, C, W, Y, B형, B형 헤모필루스 인플루엔자(Hib)에 대한 예방접종을 받았다.
이 약의 용량은 체중이 50 kg 이상인 성인 또는 청소년에게 주 2회 1080 mg이었으며, 체중이 50 kg 미만인 청소년에게는 체중에 따라 조정되었다.
(1) APL2-C3G-310 시험
APL2-C3G-310 시험은 26주간의 위약 대조 기간과 이후 26주간의 공개 라벨 연장 기간(OLP)를 적용한 무작위 이중 눈가림 연구였다. 이 시험에는 C3 사구체병증 및 원발성 면역복합체 막증식 사구체신염이 있는 12세에서 17세 사이의 청소년과 성인이 참여했다. 이 시험에는 기존 신장 또는 이식 후 재발성 질환이 있는 환자가 참여했다.
26주 무작위 배정 대조기간(RCP) 동안 적격한 환자를 1:1 비율로 무작위 배정하여 이 약 또는 위약을 주 2회 피하 투여하였다. 무작위화에 적용된 두 가지 계층화 요인: 이식 후 재발이 있는 환자 대 기존 신장인 질환 환자, 베이스라인 신장 생검을 받은 환자(스크리닝 중 또는 무작위 배정 전 28주 이내에 수집) 대 베이스라인 신장 생검을 받지 않은 환자. 무작위 배정 대조기간(RCP)을 완료한 환자는 26주 공개 라벨 연장 기간(OLP)에 진입했으며 모든 참가자는 이 약을 주 2회 치료받았다. 아래에는 26주 무작위 배정 대조기간(RCP)의 데이터만 설명되어 있다.
총 124명의 환자가 이 약에 63명, 위약에 61명으로 무작위 배정되었다. 인구통계학적 특성과 기본 질병 특성은 일반적으로 두 그룹 간에 균형을 이루었다(표 7 참조).
표 7APL2 C3G-310 시험에서 환자 기준 인구통계 및 질병 특성

파라미터	통계	이 약(N = 63)	위약(N = 61
연령(세)	평균(SD)	28.2 (17.1)	23.6 (14.3)
청소년(만 12 -17세)	n (%)	28 (44.4)	27 (44.3)
성인 ≥ 만 18세	n (%)	35 (55.6)	34 (55.7)
성별 남성 여성	n (%) n (%)	26 (41.3) 37 (58.7)	28 (45.9) 33 (54.1)
스크리닝시 질병 유형			
C3 사구체병증(C3G)	n (%)	51 (81.0)	45 (73.8)
C3 사구체신염(C3GN)	n (%)	45 (71.4)	41 (67.2)

고밀도침착병(DDD)	n (%)	4 (6.3)	4 (6.6)
불분명	n (%)	2 (3.2)	0
면역복합체 막증식 사구체신염	n (%)	12 (19.0)	16 (26.2)
C3 사구체병증/ 면역복합체 막증식 사구체신염 진단시점으로부터의 경과 시간(년)	평균(SD)	3.64 (3.47)	3.76 (3.62)
이전 신장 이식	n (%)	5 (7.9)	4 (6.6)
마지막 신장 이식 이후 경과 시간(년)	평균(SD)	11.4 (6.7)	5.8 (6.4)
가장 최근 이식 후 재발까지 경과 시간(년)	평균(SD)	1.47 (1.49)	1.38 (1.64)
베이스라인의 삼중 아침 첫 소변 소변 단백질-크레아티닌 비율(uPCR) (mg/g)	평균(SD)	3124 (2408)	2541 (2015)
베이스라인 추정 사구체 여과율 (eGFR) ($mL/min/1.73m^2$)	평균(SD)	78.5 (34.1)	87.2 (37.2)
베이스라인 생검에서의 C3c 염색			
3+	n (%)	51 (81.0)	51 (83.6)
2+	n (%)	12 (19.0)	10 (16.4)
베이스라인 혈청 알부민 (g/dL)	평균(SD)	3.31 (0.61)	3.39 (0.70)
베이스라인 혈청 C3 (mg/dL)	평균(SD)	60.6 (45.7)	56.3 (35.6)
질병 증상			
부종	n (%)	45 (71.4)	32 (52.5)
피로	n (%)	16 (25.4)	8 (13.1)
혈뇨	n (%)	37 (58.7)	39 (63.9)
고혈압	n (%)	35 (55.6)	29 (47.5)
신증후군	n (%)	32 (50.8)	27 (44.3)
베이스라인에서 다른 치료법 사용*			
레닌-안지오텐신계 작용 약물	n (%)	59 (93.7)	54 (88.5)
면역억제제	n (%)	49 (77.8)	45 (73.8)
글루코코르티코이드	n (%)	29 (46.0)	27 (44.3)
*시험 참여전 12주 이내			

1차 및 주요 2차 유효성 평가변수는 26주차에 평가되었다. 1차 유효성 평가변수는 베이스라인과 비교한 26주차의 아침 첫 소변 단백질-크레아티닌 비율(uPCR)의 로그 변환 비율이었다.

이 약 치료는 위약에 비해 26주차에 소변 단백질-크레아티닌 비율(uPCR)이 통계적으로 유의미하게 감소한 것으로 나타났다. 연령, 질병 유형 및 이식 상태에 따른 하위 그룹에서도 유사한 감소가 관찰되었다(표 8).

표 8 1차 평가변수: APL2-C3G-310 시험에서 하위그룹별 유효성 결과

기하 평균 소변 단백질-크레아티닌 비율 (uPCR)(아침 첫 소변)에서 베이스라인 대비 백분율(95% CI) 변화 비교	이 약(N=63)	위약(N=61)	차이 활성 - 위약 (95% 신뢰구간)*
전체 인구	-67.2% (−74.9%, −57.2%)	2.9% (−8.6%, 15.9%)	-68.1% (-76.2%, -57.3%) p < 0.0001
연령 그룹별			
청소년 (만 12 - 17세)	N = 28	N = 27	
	-73.6% (-83.1%, -58.6%)	3.7% (-12.6%, 22.9%)	-74.5% (-84.3%, -58.5%) p < 0.0001
성인 (만 18세 이상)	N = 35	N = 34	
	-61.3% (-71.6%, -47.3%)	3.1% (-11.4%, 19.9%)	-62.5% (-73.4%, -47.1%)

			p < 0.0001
질병별			
C3 사구체병증	N = 51	N = 45	
	-65.2% (-73.1%, -55.1%)	1.6% (-11.8%, 17.0%)	-65.8% (-74.6%, -54.0%) p < 0.0001
원발성 면역복합체 막증식 사구체신염	N = 12	N = 16	
	-73.0% (-88.1%, -38.4%)	2.5% (-18.5%, 29.0%)	-73.7% (-88.7%, -38.5%) p = 0.0020
이식 이력별			
기존 신장 질환	N = 58	N = 57	
	-67.9% (-75.8%, -57.4%)	-1.2% (-12.3%, 11.3%)	-67.5% (-76.1%, -55.8%) p < 0.0001
이식 후 재발	N = 5	N = 4	
	-49.2% (-68.1%, -19.1%)	44.7% (-25.3%, 180.0%)	-64.9% (-85.9%, -12.9%) p = 0.0241
*하위군 분석은 전향적으로 계획되었으나 다중성에 대해 통제되지 않았으므로 p-값은 명목형이다.			

단백뇨의 감소는 4주차부터 명백히 나타났다(그림 2)

그림2 APL2-C3G-310에서 MMRM 모델의 치료 그룹별 시간 경과에 따른 베이스라인과 비교한 LS 평균(±SE) 기반 기하 평균 아침 첫 소변의 소변 단백질-크레아티닌 비율 (uPCR)

Note: 재지수화된 LS 평균에서 계산된 기하 평균 비율.

이 약 치료는 단백뇨 감소와 관련된 주요 2차 평가변수에서도 통계적으로 유의미한 개선을 보여주었다. 또한, 이 약은 신장 생검에서 C3c 염색 강도의 감소로 입증되었으며, 추정 사구체 여과율(eGFR)의 안정화로 입증된 바와 같이 신장 기능 저하를 지연시키는 것으로서 질병을 개선했다. 주요 2차 평가변수에 대한 이러한 효과는 연령, 질병 유형 및 이식 상태에 따른 하위 그룹에서 일관되게 나타났다. 26주차 주요 2차 평가변수에 대한 하위 그룹 분석은 표 9~표 12에 나와 있다.

표9 주요 2차 평가변수: 하위군별 복합 신장 평가지표 정의를 충족하는 환자 비율의 비교 분석

26주차까지 복합 신장 평가지표 정의†를 충족하는 환자 비율 비교	이 약(N=63)	위약(N=61)	차이 활성 - 위약 (95% 신뢰구간) p-값*
전체 인구	49.2%	3.3%	45.6% (21.2% - 70.0%) p < 0.0001
연령 그룹별			
청소년 (만 12 - 17세)	N = 28	N = 27	
	16 (57.1%)	1 (3.7%)	56.6% (32.2% - 81.1%) p = 0.0016
성인 (만 18세 이상)	N = 35	N = 34	
	15 (42.9%)	1 (2.9%)	36.3% (11.4% - 61.2%) p = 0.0025
질병별			
C3 사구체병증	N = 51	N = 45	

	26 (51.0%)	2 (4.4%)	45.4% (22.5% - 68.3%) p < 0.0001
원발성 면역복합체 막증식 사구체신염	N = 12	N = 16	
	5 (41.7%)	0	p = 0.0081
이식 이력별			
기존 신장 질환	N = 58	N = 57	
	28 (48.3%)	2 (3.5%)	42.7% (26.0% - 59.5%) p < 0.0001
이식 후 재발	N = 5	N = 4	
	3 (60.0%)	0	p = 0.1667

†베이스라인 방문과 비교하여 안정적이거나 개선된 추정 사구체 여과율(eGFR) 15% 감소 이하, 베이스라인 방문과 비교하여 소변 단백질-크레아티닌 비율 (uPCR) 50% 이상 감소로 정의된다.
*모든 p-값은 오즈비(odds ratio)로 수행된 통계적 검정에 해당하며, 명확한 이해를 위하여 차이 값을 나타냈다. 하위 그룹 분석은 전향적으로 계획되었지만 다중성에 대해 통제되지 않았으므로 p-값은 명목형이다.

표10 주요 2차 평가변수: 하위 그룹별 소변 단백질-크레아티닌 비율(uPCR)이 베이스라인대비 최소 50%이상 감소한 환자 비율 비교 분석

26주차까지 uPCR이 베이스라인에서 최소 50% 감소한 환자 비율 비교	이 약(N=63)	위약(N=61)	차이 활성 - 위약 (95% 신뢰구간) p-값*
전체 인구	60.3%	4.9%	52.7% (29.2% - 76.2%) p < 0.0001
연령 그룹별			
청소년 (만 12 - 17세)	N = 28	N = 27	
	20 (71.4%)	1 (3.7%)	63.2% (41.2% - 85.1%) p = 0.0002
성인 (만 18세 이상)	N = 35	N = 34	
	18 (51.4%)	2 (5.9%)	28.3% (0.4% - 56.2%) p = 0.0003
질병별			
C3 사구체병증	N = 51	N = 45	
	32 (62.8%)	3 (6.7%)	56.4% (35.5% - 77.3%) p < 0.0001
원발성 면역복합체 막증식 사구체신염	N = 12	N = 16	
	6 (50.0%)	0	p = 0.0025
이식 이력별			
기존 신장 질환	N = 58	N = 57	
	35 (60.3%)	3 (5.3%)	53.7% (37.1% - 70.2%) p < 0.0001
이식 후 재발	N = 5	N = 4	
	3 (60.0%)	0	p = 0.1667

*모든 p-값은 오즈비(odds ratio)로 수행된 통계적 검정에 해당하며, 명확한 이해를 위하여 차이 값을 나타냈다. 하위 그룹 분석은 전향적으로 계획되었지만 다중성에 대해 통제되지 않았으므로 p-값은 명목형이다.

표 11 주요 2차 평가변수: 하위 그룹별 평가 가능한 신장 생검을 받은 환자에서의 신장 생검 C3c 염색의 감소를 보이는 비율 비교 분석

베이스라인 대비 26주차까지 평가 가능한 신장 생검을 받은 환자에서의 신장 생검 C3c 염색 강도가 최소 2배 이상 감소한 것으로 환자의 비율 비교	이 약(N=35)	위약(N=34)	차이 활성 - 위약 (95% 신뢰구간) p-값*
전체 인구	26 (74.3%)	4 (11.8%)	64.3% (41.4% - 87.2%) p < 0.0001
질병별			
C3 사구체병증	N = 30	N = 28	
	22 (73.3%)	3 (10.7%)	68.8% (46.5% - 91.1%) p < 0.0001
원발성 면역복합체 막증식 사구체신염	N = 5	N = 6	
	4 (80.0%)	1 (16.7%)	63.3% (17.3% - 109.4%) p = 0.0556
이식 이력별			
기존 신장 질환	N = 31	N = 30	
	22 (71.0%)	3 (10.0%)	64.3% (43.2% - 85.3%) p < 0.0001
이식 후 재발	N = 4	N = 4	
	4	1 (25.0%)	p = 0.1429
*모든 p-값은 오즈비(odds ratio)로 수행된 통계적 검정에 해당하며, 명확한 이해를 위하여 차이 값을 나타냈다. 하위 그룹 분석은 전향적으로 계획되었지만 다중성에 대해 통제되지 않았으므로 p-값은 명목형이다.			

표12주요 2차 평가변수: 하위 그룹별 추정 사구체 여과율(eGFR) LS 평균(SE) mL/min/1.73m2의 베이스라인 대비 변화 비교 분석

추정 사구체 여과율(eGFR)의 베이스라인 대비 26주차까지의 변화	이 약(N=63)	위약(N=61)	차이 활성 - 위약 (95% 신뢰구간) p-값*
전체 인구	-1.497 (2.242)	-7.808 (1.919)	6.312 (0.501, 12.122) p = 0.0333
연령 그룹별			
청소년 (만 12 - 17세)	N = 28	N = 27	
	0.715 (3.587)	-8.963 (3.424)	9.678 (-0.026, 19.382) p = 0.0506
성인 (만 18세 이상)	N = 35	N = 34	
	-3.155 (2.710)	-7.006 (2.039)	3.851 (-2.823, 10.526) p = 0.2581
질병별			
C3 사구체병증	N = 51	N = 45	
	-2.509 (2.418)	-7.718 (2.007)	5.209 (-1.02, 11.439) p = 0.1012
원발성 면역복합체 막증식 사구체신염	N = 12	N = 16	
	1.913 (5.536)	-7.396 (4.502)	9.309 (-4.685, 23.303) p = 0.1923
이식 이력별			
기존 신장 질환	N = 58	N = 57	
	-1.529 (2.411)	-7.394 (2.028)	5.865 (-0.341, 12.070) p = 0.0640

이식 후 재발	N = 5	N = 4	
	-2.600 (3.887)	-11.873 (5.943)	9.273 (-5.361, 23.906) p = 0.2141
*하위 그룹 분석은 전향적으로 계획되었지만 다중성에 대해 통제되지 않았으므로 p-값은 명목형이다.			

(2) APL2-C3G-204 시험

APL2-C3G-204시험은 이식 후 재발성 C3 사구체병증 및 원발성 면역복합체 막증식 사구체신염이 있는 성인 환자를 대상으로 한 2상, 공개, 무작위 시험이었다.

적격한 환자들은 3:1 비율로 표준 치료에 추가로 이 약을 투여하거나 12주 동안 표준 치료를 유지하도록 무작위 배정되었으며, 그 후에는 연구에 참여한 모든 환자가 13주차부터 52주차까지 이 약을 투여받았다.

1차 유효성 평가변수는 치료 12주 후 신장 생검에서 C3c 염색 강도가 감소한 환자의 비율이었다. 염색 강도 감소는 시각적 염색이 최소 2배 이상 감소한 것으로 정의되었다.

2차 유효성 평가변수는 치료 52주 후 신장 생검에서 C3c 염색 강도가 감소한 환자의 비율, 추정 사구체 여과율(eGFR)이 안정화되거나 개선된 환자의 비율, 시간 경과에 따른 추정 사구체 여과율(eGFR)의 베이스라인 대비 변화 및 백분율 변화가 포함되었다.

총 13명의 환자(C3 사구체병증 10명, 원발성 면역복합체 막증식 사구체신염 3명)가 이 약에 10명, 표준 치료에 3명으로 무작위 배정되었다. 인구통계학적 특성과 베이스라인 질병 특성은 치료군 간에 균형이 전반적으로 잘 잡혀 있었다. 13명의 환자 모두 12주의 통제 기간을 완료했으며, 그 중 10명은 이 약으로 52주까지 치료를 완료했다.

12주차 신장 생검에서 C3c 염색 강도의 감소는 이 약을 투여한 환자의 50%(10명 중 5명; 95% 신뢰구간, 18.7%-81.3%; 이들 환자 중 4명의 염색 점수는 0점)에서 관찰되었고, 대조군 환자의 33.3%(3명의 환자 중 1명; 95% 신뢰구간, 0.8-90.6, 이 환자는 염색 점수 1점)에서 관찰되었다. 52주차에 전체 환자의 53.8%(환자 13명 중 7명, 95% 신뢰구간, 25.1-80.8)에서 신장 생검에서 C3c 염색 강도의 감소가 관찰되었다. 이들 중 6명의 환자는 52주차까지 C3c 염색 점수가 0점이 되었다.

일반적으로 추정 사구체 여과율(eGFR)의 베이스라인 대비 변화 및 백분율 변화는 작았다. 평균(SD) 추정 사구체 여과율(eGFR)은 베이스라인에서 52.3 (12.11) mL/min/1.73m2에서 52주차에 57.3 (25.12) mL/min/1.73m2로 변화했고, 중앙값 추정 사구체 여과율(eGFR)은 베이스라인에서 50.5 mL/min/1.73m2에서 52주차에 58.5 mL/min/1.73m2로 변화했다. 모든 그룹에서 대부분의 환자(13명 중 9명[69.2%])가 52주차까지 추정 사구체 여과율(eGFR)이 안정화되거나 개선되었다.

4) 독성시험 정보

(1) 생식독성

이 약을 사용한 생식독성시험은 랫트, 토끼 및 필리핀 원숭이에 대하여 수행되었다. 임신 기간부터 분만까지 28mg/kg/day(인간 항정 상태 Cmax의 2.9배)의 피하 용량으로 임신한 필리핀 원숭이에 이 약을 투여한 결과 대조군에 비해 유산 또는 사산이 통계적으로 유의하게 증가하였다. 만삭에 출산한 새끼에서 모체 독성이나 기형 유발 효과는 관찰되지 않았다. 또한 생후 6개월까지 새끼의 발달에 미치는 영향은 관찰되지 않았다. 기관 형성기부터 임신 2기까지 28 mg/kg/day의 용량을 투여한 원숭이 모체의 태자에서 이 약이 검출되었으나, 노출량은 미미했다(1% 미만, 약리학적으로 유의하지 않음).

(2) 발암성

이 약의 장기 동물 발암성 연구는 수행되지 않았다.

(3) 유전독성

이 약은 in-vitro 박테리아 복귀 돌연변이(Ames) 시험에서 돌연변이를 유발하지 않았으며, 인간 TK6 세포의 in-vitro 시험 또는 마우스의 in-vivo 소핵 시험에서 유전독성을 나타내지 않았다.

(4) 반복투여독성

토끼와 필리핀 원숭이를 대상으로 인체 투여 용량(매주 2회 1,080 mg)의 최대 7배 용량을 피하 경로로 매일 투여하는 반복투여시험이 수행되었다. 두 종 모두에서 조직학적 소견으로 용량 의존적으로 상피 공포형성이 관찰되었으며, 다수 조직에서 공포화된 대식세포의 침윤이 확인되었다. 이러한 소견은 시판되는 다른 페길화된 약물에서 장쇄 PEG의 많은 누적 용량과 관련이 있었고, 임상적 결과가 없었으며, 유해한 것으로 간주되지 않았다.
신세뇨관 변성은 두 종 모두 인체 투여 용량보다 적거나 유사한 노출(Cmax 및 AUC)에서 현미경 상으로 관찰되었으며, 이 약을 매일 투여한 4주에서 9개월 사이에 미미하였으며 비진행성이었다. 동물에서 신기능 장애의 명백한 징후는 관찰되지 않았지만, 이러한 소견의 임상적 유의성과 기능적 영향 결과는 알려져 있지 않다.

1.3 허가조건

○ **(위해성 관리계획)** '의약품 품목허가·신고·심사 규정'제7조의2 제1항 제4호에 따른 위해성 관리계획 제출 대상

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.5 사전검토

○ 해당사항 없음

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2025.05.30.	2025.05.30.
보완요청일자	2025.07.31.	2025.07.30.
보완접수일자	2025.10.22.	2025.10.22.
최종처리일자	2025.11.24.	2025.11.21.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사 규정(식품의약품안전처 고시) 제2조제7호

[별표1] II. 자료제출의약품, 2. 새로운 효능군 의약품

<table>
<tr><td rowspan="3">제출자료
구분</td><td colspan="24">자 료 번 호</td><td rowspan="3">비 고</td></tr>
<tr><td rowspan="2">1</td><td colspan="15">2</td><td colspan="4">3</td><td colspan="6">4</td><td colspan="3">5</td><td colspan="2">6</td><td rowspan="2">7</td><td rowspan="2">8</td></tr>
<tr><td colspan="8">가</td><td colspan="7">나</td><td colspan="2">가</td><td colspan="2">나</td><td>가</td><td>나</td><td>다</td><td>라</td><td>마</td><td>바</td><td>가</td><td>나</td><td>다</td><td>가</td><td>나</td></tr>
<tr><td>제출자료</td><td>○</td><td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td><td>4)</td><td>5)</td><td>6)</td><td>7)</td><td>8)</td><td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td><td>4)</td><td>5)</td><td>6)</td><td>7)</td><td>1)</td><td>2)</td><td>1)</td><td>2)</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>△</td><td>○</td><td>△</td><td>△</td><td>○</td><td>×</td><td>○</td><td>○</td><td></td></tr>
<tr><td>제출여부</td><td>○</td><td colspan="8">해당없음</td><td colspan="7">해당없음</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>○</td><td>×</td><td>○</td><td>○</td><td></td></tr>
<tr><td>면제사유</td><td colspan="24">약리작용에 관한 자료: 「의약품의 품목허가・신고・심사 규정」(식품의약품안전처 고시) 제7조제5호나목에 따라 임상시험 결과로 갈음할 수 있음</td><td></td></tr>
</table>

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 페그세타코플란은 보체 단백질 C3에 특이적인 페길화(PEGylated) 펩티드로 C3 및 C3b에 결합하여, 대체 경로 및 고전 경로의 C3 전환효소와 C5 전환효소를 차단함. 페그세타코플란은 C3의 활성화에 의한 보체 연쇄 반응을 차단하여 C3의 사구체 침착을 줄이고 막공격 복합체(Membrane attack complex, C5b-9)의 형성을 감소시킴
  - 신청 품목은 '성인의 발작성 야간 혈색소뇨증(Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, PNH)의 치료'에 대해 2024년 4월 29일 허가되었음

- 동 민원은 기허가된 '엠파벨리주(페그세타코플란)'에 대한 신규 효능·효과 추가 건으로 '성인 및 12세 이상의 청소년에서 C3 사구체병증(C3 glomerulopathy, C3G) 또는 원발성 면역복합체 막증식 사구체신염(primary immune-complex membranoproliferative glomerulonethritis, primary IC-MPGN)의 치료'에 대하여 허가 변경 신청하였음
  - 제출된 치료적 확증 임상시험(APL2-C3G-310)에서 페그세타코플란 주 2회 피하투여는 일차 유효성 평가 변수인 26주 투여 후 FMU(첫 아침 소변) 소변 단백질 대 크레아티닌 비(Urine Protein/Creatinine Ratio, uPCR)에 대해 위약 대비 통계적으로 유의한 감소 효과를 나타냈음(68.1% 감소, P<0.0001)
    · 질환별 하위군 분석(C3G vs. primary IC-MPGN) 및 연령별 하위군 분석(성인 vs 청소년) 결과 일관되게 페그세타코플란 투여군에서 위약군 대비 통계적으로 유의한 uPCR 감소 효과가 확인되었음
  - 이차 유효성 평가 변수와 관련하여,
    · 복합 신장 평가 변수(eGFR이 15% 이내로 감소하고, uPCR이 50% 이상 감소한 경우)를 달성한 비율은 페그세타코플란 투여군 49.2%, 위약군 3.3%으로 통계적으로 유의한 차이를 나타냈음 (P<0.0001)
    · 26주 투여 후 uPCR이 기저치 대비 50% 이상 감소한 비율은 페그세타코플란 투여군 60.3%, 위약군 4.9%으로 통계적으로 유의한 차이를 나타냈음 (P<0.0001)
    · C3G 조직 활성도 점수의 기저치 대비 변화량은 페그세타코플란 투여군 -3.482점, 위약군 -2.480으로 수치적 차이를 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았음 (P=0.2753)
    · C3c 면역 형광 염색이 기저치 대비 2단계 이상 감소한 비율은 페그세타코플란 투여군 74.3%, 위약군 11.8%으로 통계적으로 유의한 차이를 나타냈음 (P<0.0001)
    · 26주 투여 후 기저치 대비 eGFR 변화량은 페그세타코플란 투여군 -1.497, 위약군 -7.808로 두 군간 차이는 +6.312로 통계적으로 유의한 차이를 나타냈음 (P=0.0333)
    · 이차 유효성 평가변수에 대한 질환별 하위군 분석 및 연령별 하위군 분석 결과 일관되게 페그세타코플란 투여군에서 긍정적인 경향이 확인되었음
  - 26주 투여 후 위약군은 페그세타코플란 투여로 교차되었으며, 교차된 시험대상자에서도 일관되게 단백뇨 감소 및 eGFR의 개선이 확인되어 페그세타코플란 투여의 임상적 유익성을 뒷받침함
  - 안전성과 관련하여, 청소년과 성인에서 이상사례의 빈도 및 중증도는 유사하였음. 주요 이상반응은 발열, 비인두염, 인플루엔자, 구역, 기침, 타박상, 급성 신 손상, 피로 등이었음. 특별 관심대상 이상사례 중 중대한 감염은 페그세타코플란 투여군에서 2건(인플루엔자, COVID-19) 보고되었으며 위약군에서는 보고되지 않았음. 과민 반응은페그세타코플란 투여군 8건(12.7%), 위약군 5건(8.2%) 보고되었음. 중대한 감염 및 과민 반응은 이 약의 알려진 위해성으로 위해성 관리 계획에 반영되어 있음

- 신청 품목은 성인 및 12세 이상의 청소년 C3 사구체병증 및 원발성 IC-MPGN 환자의 단백뇨를 유의하게 감소시켰고, 신장 기능(eGFR)의 추가적인 악화를 막고 사구체의 C3 침착을 줄이는 효과가 있었으며, 시험약으로 교차 투여된 위약군에서도 일관된 효과를 나타내 신청 효능·효과에 대한 임상적 유익성을

입증하였음

- 페그세타코플란은 C3 사구체병증과 연관된 보체의 대체 경로 뿐 아니라 원발성 IC-MPGN과 연관된 보체 고전 경로의 활성화를 억제함. 핵심 임상시험의 하위군 분석 결과, 단백뇨의 감소, eGFR의 증가, 복합 신장 평가변수의 달성, C3 침착의 감소 등의 효과가 C3G 환자 및 원발성 IC-MPGN 환자에서 일관되게 나타났으며 연령별 하위군 분석에서도 일관된 결과가 확인됨. 시험약 투여로 교차된 위약군에서도 단백뇨의 감소, eGFR의 증가 등의 효과가 관찰됨
  - 핵심 임상시험에서 원발성 IC-MPGN 환자 중 C3c 염색이 2+ 미만인 환자는 제외기준에 해당하였으나, 페그세타코플란 투여 시점에서 C3c가 2+ 미만이었던 4명의 시험대상자 중 3명에서 단백뇨 감소 효과가 확인되었음
  - FDA에서 신청 품목에 대하여 원발성 IC-MPGN 환자의 C3c 염색 강도에 따라 투여 대상을 제한하지 않고 성인 및 12세 이상의 청소년 C3 사구체병증 또는 원발성 IC-MPGN 환자에 대해 허가된 바 있음
- 병발 기전, 증상 및 예후의 유사성 및 핵심 임상시험에서의 일관된 효과 등을 고려하였을 때, 신청 품목은 성인 및 12세 이상의 청소년 C3 사구체병증 또는 원발성 IC-MPGN 환자에서 임상적 유익성을 보였다고 판단됨

[약어 및 정의]

- C3: 보체(Complement) 3
- C3G: C3 사구체병증(C3 glomerulopathy)
- eGFR: 추정 사구체 여과율(estimated Glomerular Filtration Rate)
- FMU; 첫 아침 소변(First Morning Urine)
- Primary IC-MPGN: 원발성 면역복합체 막증식 사구체신염(Primary immune-complex membranoproliferative glomerulonephritis)
- uPCR: 소변 단백질/크레아티닌 비율(urine Protein/Creatinine Ratio)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 엠파벨리주(페그세타코플란)
- 약리작용에 따른 분류: [142]자격요법제(비특이성면역억제제를 포함)
- 약리작용 기전: 보체 단백질 C3에 특이적인 페길화(PEGylated) 펩티드로 C3 및 C3b에 결합하여 대체 경로 및 고전 경로의 C3 전환효소와 C5 전환효소를 차단함. 페그세타코플란은 C3의 활성화에 의한 보체 연쇄 반응을 차단하여 C3의 사구체 침착을 줄이고 막공격 복합체(Membrane attack complex, C5b-9)의 형성을 감소시킴

1.2. 기원 및 개발경위

- 페그세타코플란은 보체 단백질 C3 및 C3b에 결합하여 보체 경로의 활성화를 조절하는 약물로 2021년 5월 미국에서 성인의 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH) 치료에 대하여 최초 허가되었으며 이후 EU('21. 12.) 및 한국('24. 4.) 품목 허가되었음
- 또한 '성인 및 12세 이상의 청소년에서 C3 사구체병증 또는 원발성 면역복합체 막증식 사구체신염 환자의 치료'에 대하여 2025년 7월 FDA 허가된 바 있음
- 신청 효능·효과를 뒷받침하는 주요 유효성 및 안전성 데이터는 다음을 기반으로 함
  - 치료적 확증 3상 임상시험(APL2-C3G-310)을 완료한 124명의 성인 및 12세 이상의 청소년 C3G/원발성 IC-MPGN 환자

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 막증식 사구체신염(Membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN)
  - 막증식 사구체신염(Membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN)은 사구체 기저막과 메산지움(사구체 혈관 사이에 분포하는 세포 및 세포 외 기질)의 증식성 변화를 특징으로 하는 만성 신장 질환으로, 주로 보체 조절 결함에 의해 초래된 보체 과활성화에 의해 발생함
  - 과활성화된 보체는 사구체의 기저막(Glomerular basement membrane, GBM)에 자가 면역 반응을 유발하여 염증으로 인해 기저막이 두꺼워지고 이에 따라 사구체의 기능이 저하됨
  - 막증식 사구체신염은 면역 형광 염색(Immunofluorescence, IF) 검사 결과에 따라 C3 사구체병증과 면역복합체 막증식 사구체신염으로 분류됨. 두 질환은 광학 현미경에서 메산지움 세포 및 기질의 증식, 이중으로 보이는('double contour') 사구체 기저막 등의 특징을 공유함

- C3 사구체병증(C3 Glomerulopathy, C3G)
  - 사구체 조직에 대한 면역 형광 염색(Immunofluorescence, IF)에서 C3 우세(C3-dominant) 염색*이 확인된 경우 C3 사구체병증으로 분류함

    * 다른 면역 단백질에 비해 보체 단백질 C3에 대한 IF 염색 점수(0-3점)가 2단계 이상 높은 경우
  - 보체의 조절 이상 및 과활성화에 의해 보체 C3 단백질의 분해 산물이 사구체에 과도하게 침착되어 사구체 염증 및 신장에 진행성 손상을 유발하는 질환임
  - 전자 현미경에서 사구체 조직의 고밀도 침착물이 관찰되면 C3 고밀도 침착 질환(C3 dense deposit disease, C3 DDD), 고밀도 침착물이 없으면 C3 사구체신염(C3GN)으로 분류함

- 연간 발생률이 인구 100만명당 1-2명으로 매우 희소하며, 성인 환자의 최대 50%가 진단 후 10년 이내에 신부전으로 진행됨

- 원발성 면역복합체 막증식 사구체신염(primary Immune-complex Membranoproliferative Glomerulonephritis; primary IC-MPGN)
  - 광학 현미경에서는 C3G와 유사한 소견을 보이나 사구체 조직의 IF 염색에서 다른 면역글로불린(주로 IgG)이 C3에 비해 우세하거나 비슷한 경우 IC-MPGN으로 분류함
  - IC-MPGN은 감염이나 자가면역 질환 등에 의해 이차성으로 유발될 수 있음. 원발성 IC-MPGN 및 이차성 IC-MPGN은 면역복합체에 의해 보체의 고전 경로(classical complement pathway)가 활성화되어 발생하는 것으로 알려져 있으나, 일부 연구에서는 원발성 IC-MPGN 환자에서 보체의 대체 경로가 활성화됨이 보고된 바 있음

- 치료법
  - 현재 보체 억제제 이외에 C3G 및 원발성 IC-MPGN에 대해 승인된 치료법은 없으며, 치료는 동맥 고혈압 및/또는 단백뇨와 같은 질환 관련 증상에 대한 지지요법과 면역 억제 요법에 중점을 둠. KDIGO 2021 임상 진료 지침은 신증후군 범위 이하 또는 신증후군 범위의 단백뇨가 있고 신장 기능이 보존된 환자에 대해 ACEi 또는 ARB를 사용한 RAS 차단과 콜레스테롤 및 지질 조절을 위한 스타틴 요법과 같은 추가적 조치를 권장함
  - 중등도에서 중증 질환(단백뇨 >1g/일 및 혈뇨 또는 지지 요법에도 불구하고 최소 6개월의 신장 기능 저하)이 있는 C3G 환자는 초기에 mycophenolic acid(MPA)와 glucocorticoids로 치료할 수 있으며, 이에 실패하면 eculizumab을 고려해야 함. 빠르게 진행되는 초승달형 사구체신염 환자에서는 메틸프레드니솔론 정맥 요법 이후 매일 프레드니솔론과 시클로포스파미드 또는 MPA를 통한 적극적인 면역 억제가 필요함
  - 다만 면역억제제 및 eculizumab과 같은 배경 요법의 제한적이고 가변적인 유효성은 무작위 대조 임상시험(RCT)에서 입증된 바 없음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 개발단계 희귀의약품 지정

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

- 해당 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식품의약품안전처 고시) 제7조제5호나목에 따라 임상시험 결과로 갈음할 수 있음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 제출자료 증명: FDA 허가 시 제출된 자료와 동일함을 입증하는 자료제출증명서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험 성적 자료: 2상 2건, 3상 1건 제출

6.3. 생물약제학시험

- 해당없음

6.4. 임상약리시험

- 2건의 2상 시험(APL2-201, APL2-C3G-204) 및 3상 시험 1건(APL2-C3G-310)의 자료에 기반하여 총 133명에 대한 집단 약동학 분석이 수행됨(APL-EX24-CP-017)
- 혈청 페그세타코플란 농도
  - 성인과 12세 이상 청소년의 혈청 페그세타코플란 농도는 시험 기간 중 유사한 수준으로 유지되었음
  - C3 사구체병증 환자와 원발성 IC-MPGN 환자의 혈청 페그세타코플란 농도는 유사하였음
- 혈청 보체 C3 농도
  - 성인과 12세 이상 청소년의 혈청 C3 농도는 시험 기간 중 유사한 수준으로 유지되었음
  - C3 사구체병증 환자와 원발성 IC-MPGN 환자의 혈청 C3 농도는 유사하였음
- 면역원성에 따른 혈청 페그세타코플란 농도
  - 분석 결과 항-펩티드 항체 및 항-PEG 항체 유무에 따른 약물 농도의 차이는 유의하지 않았음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 신청 사항을 뒷받침하는 핵심 임상시험은 'APL2-C3G-310'임

<table>
<tr><th>시험목적</th><th>시험대상자</th><th>투여방법</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="4">핵심 임상시험</td></tr>
<tr><td colspan="4">[APL-C3G-310] C3 사구체병증 또는 면역복합 막증식성 사구체신염 환자에서 페그세타코플란의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 제3상, 무작위 배정, 위약 대조, 이중맹검, 다기관 시험</td></tr>
<tr>
<td>일차 목적
단백뇨 감소에 기반하여 원발성 C3 사구체병증 (C3G) 또는 면역복합 막증식성 사구체신염 (IC-MPGN) 환자에서 위약과 비교하여 주 2회 피하(SC) 용량의 페그세타코플란의 유효성을 평가한다.</td>
<td>이식 후 재발 환자를 포함하여 원발성 C3G 또는 IC-MPGN 진단을 받은 환자 (N=124)

대상 연령: 성인 및 청소년 (12-17세)

페그세타코플란 투여군 63명
위약군 61명
(1:1 무작위배정)</td>
<td>[투여 방법]
페그세타코플란 또는 일치하는 양의 위약을 주 2회 SC 주사 (infusion)

[투여 기간]
눈가림 기간 26주 + 공개 라벨 26주 투여 (총 52주)

[투여 용량]
성인, 청소년 (50 kg 이상) 1,080 mg

청소년 (35~<50 kg)
- 첫 투여: 648 mg
- 두 번째 / 유지 용량 810 mg

청소년 (30~<35 kg)
- 첫 투여 540 mg
- 두 번째 투여 540 mg
- 유지 용량 648 mg</td>
<td><시험대상자 정보>
- 페그세타코플란 투여군(N=63)
• 질환: C3G 51명, IC-MPGN 12명
• 연령: 성인 35명, 청소년 28명
- 위약군(N=61)
• 질환: C3G 45명, IC-MGPN 16명
• 연령: 성인 34명, 청소년 27명
- 평균 연령 26.0(±15.86)세, 여성 70명, 남성 54명, 백인 91명, 아시아인 18명

<일차 유효성 평가변수>
- 26주 투여 후 uPCR(소변 단백질 대 크레아티닌 비율)의 베이스라인 대비 비율을 로그 변환한 값
• 페그세타코플란 투여군: 0.328 (95% CI: 0.251-0.428)
• 위약군: 1.029 (95% CI: 0.914-1.159)
• 페그세타코플란 투여군에서는 단백뇨가 67.2% 감소하였으나 위약군에서는 2.9% 증가하였음
• 두 군 간 LS mean의 차이는 -1.144(95% CI: -1.437, -0.851)로 통계적으로 유의한 차이였음(P<0.001)
- 하위군 분석에서 일관되게 페그세타코플란 투여군에서 uPCR이 감소하였음
• 성인: 0.375 (p<0.0001), 청소년 0.255 (p<0.0001)
• C3G: 0.342 (p<0.0001), IC-MPGN 0.263 (p<0.0001)

<주요 이차 유효성 평가변수>
- 활성도 점수 외에는 전반적으로 위약 대비 통계적으로 유의한 개선을 보임
<table>
<tr><th>평가변수</th><th>페그세타코플란 투여군</th><th>위약군</th><th>두군 간 비교</th></tr>
<tr><td>베이스라인 대비 eGFR이 15% 미만 감소하고, uPCR이 50% 이상 감소한 시험대상자의 비율</td><td>N=63
31 (49.21%)</td><td>N=61
2 (3.28%)</td><td>오즈비 27.479
P < .0001</td></tr>
<tr><td>베이스라인 대비 uPCR이 50% 이상 감소한 시험대상자의 비율</td><td>N=63
38 (60.32%)</td><td>N=61
3 (4.92%)</td><td>오즈비 30.901
P < .0001</td></tr>
<tr><td>베이스라인 대비 C3G 조직학적 검사에서 활성도 점수의 변화</td><td>N=35
-3.482</td><td>N=34
-2.480</td><td>LS mean 차이 -1.002
P = .2753</td></tr>
<tr><td>베이스라인 대비 신장 조직 검사에서 C3c 염색이 2단계 이상 감소한 시험대상자의 비율</td><td>N=35
26 (74.29%)</td><td>N=34
4 (11.76%)</td><td>오즈비 27.392
P < .0001</td></tr>
<tr><td>베이스라인 대비 eGFR 변화량</td><td>N=63
-1.497</td><td>N=61
-7.808</td><td>LS mean 차이 6.312
P = .0333</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr><th>시험목적</th><th>시험대상자</th><th>투여방법</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td><안전성>
- 페그세타코플란 투여군에서 위약군 대비 이상반응이 증가하지 않았음
<table><tr><th>평가항목</th><th>페그세타코플란 투여군 (N=63)</th><th>위약군 (N=61)</th><th>전체 (N=124)</th></tr><tr><td>모든 TEAE</td><td>53명 (84.1%), 390건</td><td>57명 (93.4%), 380건</td><td>110명 (88.7%), 770건</td></tr><tr><td>시험약 관련 TEAE</td><td>25명 (39.7%), 125건</td><td>26명 (42.6%), 134건</td><td>52명 (41.1%), 259건</td></tr><tr><td>중대한 TEAE</td><td>6명 (9.5%), 9건</td><td>6명 (9.8%), 10건</td><td>12명 (9.7%), 19건</td></tr><tr><td>주사 부위 반응</td><td>18명 (28.6%), 103건</td><td>17명 (27.9%), 121건</td><td>35명 (28.2%), 224건</td></tr><tr><td>투여 중단</td><td>2명 (3.2%), 2건</td><td>2명 (3.3%), 2건</td><td>4명 (3.2%), 4건</td></tr><tr><td>사망</td><td>1명 (1.6%), 1건</td><td>0</td><td>1명 (0.8%), 1건</td></tr></table></td></tr>
<tr><td colspan="4">비핵심 임상시험</td></tr>
<tr><td colspan="4">[APL-C3G-314] C3 사구체병증 또는 면역복합 막증식성 사구체신염 환자에서 페그세타코플란의 장기 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 공개 라벨, 비무작위, 다기관 연장 시험 [핵심 임상시험(APL-C3G-310)의 연장 시험] (중간 분석 결과)</td></tr>
<tr><td>일차 목적
원발성 C3 사구체병증 (C3G) 또는 면역복합 막증식성 사구체신염 (IC-MPGN) 환자에서 페그세타코플란 장기 투여의 안전성 및 유효성 확립</td><td>핵심 임상시험을 완료하고 페그세타코플란 투여가 임상적 이득이 있었던 조사대상자 (N=53)

단일군</td><td>[투여 방법]
페그세타코플란 주 2회 SC 주사(infusion)

[투여 기간]
120주 이상

[투여 용량]
성인, 청소년 (50 kg 이상)
1,080 mg

청소년 (35~<50 kg)
810 mg

청소년 (30~<35 kg)
648 mg</td><td><시험대상자 정보>
- 성인 32명(고령자 1명), 청소년 20명
- 평균 연령 28.0(±16.81)세, 여성 29명, 남성 24명, 백인 38명, 아시아인 7명

<일차 유효성 평가변수>
※ APL-C3G-310 시험의 베이스라인 수치 기준(페그세타코플란 군은 투여 전 수치, 위약군은 24~26주 측정치의 평균값)
- uPCR(소변 단백질 대 크레아티닌 비율)의 베이스라인 대비 비율을 로그 변환한 값
• 베이스라인 대비 uPCR이 약 71% 감소하였음

<이차 유효성 평가변수>
- eGFR 변화: 26주 차에 베이스라인 대비 소폭(5.9 mL/min/1.73 m2) 증가하였으나 그 이후로는 유지됨
- uPCR이 50% 이상 감소한 시험대상자 비율
※ 4주차 40.4%, 26주차 71.1%, 64주차 57.7%
- 단백뇨 1 g/day 미만인 시험대상자 비율
※ 12주차 44.9%, 36주차 38.5%, 48주차 53.8% (64주 결과 없음)</td></tr>
</table>

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

6.5.2.1. C3(보체 3) 사구체병증 또는 원발성 면역복합체 막증식 사구체신염 환자 대상으로 페그세타코플란의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 제3상 임상시험 (APL2-C3G-310)

1) 시험의 목적

(1) 일차 목적

- 성인 및 12세 이상 청소년 C3 사구체병증(C3G) 또는 원발성 면역복합체 막증식 사구체신염(primary IC-MPGN) 환자에서 페그세타코플란 주 2회 피하 투여의 단백뇨 감소 효과에 대한 위약 대비 유효성 평가

(2) 이차 목적

- 추정 사구체 여과율(eGFR)에 대한 페그세타코플란의 유효성 평가
- C3G/IC-MPGN 질환 관련 변수에 대한 페그세타코플란의 유효성 평가
- 페그세타코플란 장기 투여(52주)의 안전성 평가

2) 시험의 설계

- 무작위 배정, 위약 대조, 이중 눈가림, 다기관 임상시험
- 이중 눈가림 기간(26주)
  - 페그세타코플란 투여군: 주 2회 SC 주사
  - 위약군: 동일한 양의 위약 주사
- 공개 라벨 기간(27주~52주)
  - 위약군을 페그세타코플란 투여로 교차함
  - 시험을 완료한 대상자는 임상적 효과가 있는 경우 연장 연구(APL2-C3G-314)에 참여할 수 있었으며, 치료를 중단한 시험대상자는 8주간 추적 관찰을 진행함

3) 선정・제외기준

- 선정기준: 시험에 등록되기 위해서는 다음의 기준에 모두 적합해야 함

① 18세 이상 성인, 12세 이상 청소년(체중 30 kg 이상)

② 원발성 C3 사구체병증 또는 원발성 면역복합체 막증식 사구체신염(IC-MPGN)으로 진단됨

③ 다음 중 하나에 해당하는 활동성 신장 질환의 증거

a. 베이스라인 신장 생검(스크리닝 기간에 확인되었거나 무작위 배정으로부터 28주 이내) 결과가 있는 성인 및 청소년: C3 면역 형광 염색이 최소 2+ 이상

b. 신장 생검을 받지 않는 청소년은 다음 중 하나에 해당해야 함

- 스크리닝 기간에 혈장 sC5b-9(보체계의 종말 복합체의 수용성 형태) 수치가 정상 상한치의 상한을 초과
- 스크리닝 기간에 혈청 C3 수치가 정상 하한치 미만
- 소변 침사 검사(urine sediment test)에서 혈뇨의 증거(고배율 시야(high power field)에서 적혈구 세포가 5개 이상 확인 및/또는 현미경 검사에서 적혈구 원주(cast)가 확인)
- 스크리닝 6개월 이내 C3 신장염 인자(C3 nephritic factor) 확인

④ 베이스라인 신장 생검에서 사구체 경화증 또는 간질성 섬유증의 비율이 50%를 넘지 않는 환자

⑤ 스크리닝 시 24시간 소변 검사에서 1 g/day 이상의 단백뇨 및 스크리닝 중 첫 아침 소변(FMU) 검체에서 2회 이상 uPCR이 1000 mg/g 이상으로 확인된 환자

⑥ CKD-EPI 크레아티닌 공식(성인) 또는 Bedside Schwatz 공식(청소년)으로 산출된 추정 사구체 여과율(eGFR) ≥30 mL/min/1.73 m^2

⑦ 아래와 같은 C3G/IC-MGPN 치료 목적 병용 약물에 대한 안정적인 투여

a. 안지오텐신 전환 효소 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제 및/또는 SGLT2 억제제 요법: 무작위 배정 12주 이전부터 최적의 용량으로 지속적으로 투여되고 있다고 조사자가 평가한 경우

b. 단백뇨에 영향을 미칠 수 있는 약물(예, 스테로이드, 미코페놀레이트 모페틸, C3G 또는 IC-MPGN 치료 목적으로 투여된 면역 억제제): 무작위 배정 12주 이전부터 일정한 용량으로 투여 지속

c. C3G 또는 IC-MPGN 치료 목적으로 투여된 프레드니손(또는 다른 전신 코르티코스테로이드): 무작위 배정 12주 이전부터 일정한 용량으로 투여되고 투여 용량이 20 mg/day 이하(다른 코르티코스테로이드의 경우 이와 동등한 용량)인 경우

⑧ 미국 ACIP의 보체 결핍증 환자 백신 권고안에 따라 폐렴구균(S. pneumoniae), 수막구균(N. meningtidis; 혈청군 A, C, W, Y, B), 및 인플루엔자(H. influenzae; B형) 백신을 접종받은 환자. 예방 접종은 무작위 배정 14일 이전에 시작되어야 함

⑨ 가임기 여성 대상자의 경우 스크리닝 임신 검사에서 음성이고, 스크리닝 기간부터 마지막 투여로부터 90일까지 시험 계획에 정의된 방법에 따라 피임을 유지할 것을 동의해야 함

⑩ 남성 시험대상자의 경우 스크리닝 기간부터 마지막 투여로부터 90일까지 정자 기증 금지에 동의해야 함

⑪ 제공된 시험대상자 설명문에 자발적으로 동의가 가능한 시험대상자. 법적 동의 연령 미만인 시험대상자는 법적 대리인이 제공된 시험대상자 설명문에 자발적으로 동의가 가능해야 함

⑫ 스스로 페그세타코플란을 주사 가능하거나 주사를 도와줄 수 있는 간병인이 있어야 함

- 제외기준: 다음 제외 기준 중 어느 하나라도 해당될 경우 시험에서 제외됨

① 이전 페그세타코플란 노출

② 스크리닝 기간으로부터 8주 이내에 신장 질환 개선의 증거; eGFR >30% 증가 또는 단백뇨 >50% 감소

③ 신장 이식을 받은 시험대상자 중 신장 생검에서 이식 거부 반응의 증거 확인

④ 조사자의 판단에 따라 다른 원인(예, 감염, 질병, 단클론성 감마글로불린병증, 전신 자가 면역 질환)에 의한 이차성 C3G/IC-MPGN으로 평가된 경우

⑤ HIV, HBV, HCV 감염 또는 감염 이력

⑥ 스크리닝 시 체중 100 kg 이상

⑦ 페그세타코플란 또는 임상시험용 의약품의 성분에 대한 과민 반응

⑧ 수막구균 질환 병력

⑨ 아래를 제외한 종양 이력

a. 치료된 기저세포 또는 편평세포 피부암

b. 완전히 치료된 주변 조직을 침범하지 않은 질환

c. 5년 이상 치료 없이 종양이 없는 경우

⑩ 페그세타코플란 첫 투여 전 14일 이내 전신 항생제 투여가 필요한 중증 감염

⑪ 스크리닝 시 절대 호중구 수 1000 cells/mm^3 미만

⑫ 연구자가 시험 결과에 영향을 미칠 수 있다고 판단한 임상적으로 유의한 다른 신장 질환

⑬ 다른 임상시험에 참여하고 반감기의 5배 또는 30일(둘 중 긴 기간)이 경과되지 않은 환자

⑭ 리툭시맙, 벨리무맙 또는 항-보체 요법 투여 후 반감기의 5배가 경과되지 않은 환자

⑮ 임부 또는 투여 종료 후 90일까지 수유를 중단하는 데 동의하지 않은 수유부

⑯ 시험 참여를 통해 과도한 위험이 발생하거나 시험 결과를 해석하는 데 영향을 미칠 것으로 연구자가 판단한 모든 건강 상태

⑰ 약물 또는 알코올 남용/의존성

⑱ 스크리닝 기간 중 중대한 감염이 확인되거나 의심되어, 시험 참여를 통해 내약성이 없는 위험이 유발될

것으로 연구자가 판단한 경우

⑲ 유전성 과당 불내증이 알려져 있거나 의심되는 경우

4) 시험군

(1) 페그세타코플란 투여군(N=63): 12세 이상 청소년의 경우 체중별로 투여량을 결정함. 페그세타코플란 주 2회 피하 주사 (투여 기간 52주)

(2) 위약군(N=61): 26주간 위약 투여 후 페그세타코플란 주 2회 투여로 교차되어 추가로 26주 투여

(3) 무작위 배정의 층화 요인(1:1 무작위 배정)

① 신장 이식 유무

② 베이스라인 신장 생검 유무

5) 인구통계학적 특성 (ITT군, N=124)

- 인구학적 정보; 두 군 간 균형을 이루었음

항목	통계	페그세타코플란 (N=63), n(%)	위약 (N=61), n(%)	전체 (N=124), n(%)
연령	평균±표준편차	28.2±17.08	23.6±14.26	26.0±15.86
청소년 (12-17세)	n(%)	28 (44.4)	27 (44.3)	55 (44.4)
성인 (≥18세)	n(%)	35 (55.6)	34 (55.7)	69 (55.6)
성별				
남성	n(%)	26 (41.3)	28 (45.9)	54 (43.5)
여성	n(%)	37 (58.7)	33 (54.1)	70 (56.5)
인종				
백인	n(%)	45 (71.4)	46 (75.4)	91 (73.4)
아시아인	n(%)	9 (14.3)	9 (14.8)	18 (14.5)
그 외	n(%)	9 (14.3)	6 (9.8)	15 (12.1)
민족				
Hispanic	n(%)	15 (23.8)	10 (16.4)	25 (20.2)
Not Hispanic or Latino	n(%)	41 (65.1)	47 (77.0)	88 (71.0)
Not reported	n(%)	6 (9.5)	2 (3.3)	8 (6.5)
Unknown	n(%)	1 (1.6)	2 (3.3)	3 (2.4)

- 베이스라인 특성: 베이스라인 uPCR 및 eGFR에 대해 두 군에서 차이를 나타냈음

항목	통계	페그세타코플란 (N=63), n(%)	위약 (N=61), n(%)	전체 (N=124), n(%)
스크리닝 생검에 따른 질환명				
C3G	n(%)	51 (81.0)	45 (73.8)	96 (77.4)
C3GN	n(%)	45 (71.4)	41 (67.2)	86 (69.4)
DDD	n(%)	4 (6.3)	4 (6.6)	8 (6.5)
불명	n(%)	2 (3.2)	0	2 (1.6)
IC-MPGN	n(%)	12 (19.0)	16 (26.2)	28 (22.6)
의학적 병력 기록에 따른 질환명				
C3G	n(%)	47 (74.6)	48 (78.7)	95 (76.6)
C3GN	n(%)	43 (68.3)	73 (70.5)	86 (69.4)
DDD	n(%)	4 (6.3)	4 (6.6)	8 (6.5)
불명	n(%)	0	1 (1.6)	1 (0.8)
IC-MPGN	n(%)	16 (25.4)	13 (21.3)	29 (23.4)

항목	통계	페그세타코플란 (N=63), n(%)	위약 (N=61), n(%)	전체 (N=124), n(%)
베이스라인 24시간 uPCR (mg/g)	평균±표준편차	3954.73 ±2887.646	3290.13 ±2357.499	3627.79 ±2650.577
	중앙값	3151.00	2450.00	2861.00
베이스라인 FMU uPCR (mg/g)	평균±표준편차	3123.78 ±2480.324	2540.75 ±1815.620	2836.97 ±2233.627
	중앙값	2389.22	1815.56	2031.31
베이스라인 eGFR (mL/min/1.73 m2)	평균±표준편차	78.5±34.12	87.3±37.05	82.8±35.76
	중앙값	78.0	91.0	85.5
베이스라인 혈청 크레아티닌(mg/dL)	평균±표준편차	1.143±0.5721	1.101±0.6474	1.123±0.6082
	중앙값	0.990	0.820	0.895
베이스라인 혈청 C3 (mg/dL)	평균±표준편차	60.635±45.7332	56.311±35.5540	58.508±40.9341
	중앙값	78.0	91.0	85.5
베이스라인 혈청 알부민 (g/dL)	평균±표준편차	3.310±0.6055	3.387±0.6976	3.348±0.6509
	중앙값	3.350	3.400	3.375

- 질환별 베이스라인 정보
  - C3 사구체병증(N=96): 성인 58명, 청소년 38명
    - 페그세타코플란 투여군(N=51): 성인 30명, 청소년 21명
    - 위약군(N=45): 성인 28명, 청소년 17명
  - 원발성 IC-MPGN (N=28): 성인 11명, 청소년 17명
    - 페그세타코플란 투여군(N=12): 성인 5명, 청소년 7명
    - 위약군(N=16): 성인 6명, 청소년 10명

6) 유효성 평가 결과

(1) 일차 유효성 평가 변수: 26주 투여 후 기저치 대비 단백뇨(첫 아침 소변(FMU) uPCR)) 감소

- 기저치 대비 26주 투여 후 FMU(아침 첫 소변; 3일 연속 측정) uPCR의 기하 평균 비율은 페그세타코플란 투여군 0.328 (95% CI: 0.251, 0.428), 위약군 1.029 (95% CI: 0.914, 1.159)이었음. 26주 투여 후 페그세타코플란 투여군에서 단백뇨가 67.2% 감소하였으나, 위약군에서는 2.9% 증가하였음
- 두 군의 로그 변환한 uPCR의 차이는 -1.144 (95% CI: -1.437, -0.851; P<0.0001)로 페그세타코플란 투여군에서 위약군 대비 uPCR이 통계적으로 유의하게 감소하였음
- 민감도 분석 결과, 페그세타코플란 투여군에서 일관되게 위약 대비 통계적으로 유의한 uPCR 감소가 확인됨
- 시간에 따른 uPCR 비율 변화를 분석한 결과 위약군에서는 유의한 변화가 없었으나, 페그세타코플란 투여군에서는 4주 시점부터 지속적으로 단백뇨가 감소하였음

① 질환별 하위군 분석

- C3 사구체병증(N=96)
  - 기저치 대비 uPCR의 변화: 페그세타코플란 투여군(N=51) -1.057, 위약군(N=45) 0.016
  - 두 군의 uPCR 차이: -1.073, P<0.0001
- 원발성 IC-MPGN(N=28)
  - 기저치 대비 uPCR의 변화: 페그세타코플란 투여군(N=12) -1.309, 위약군(N=16) 0.025
  - 두 군의 uPCR 차이: -1.334, P=0.0020

② 연령별 하위군 분석

- 청소년(N=55)
  - 기저치 대비 uPCR의 변화: 페그세타코플란 투여군(N=28) -1.330, 위약군(N=27) 0.036
  - 두 군의 uPCR 차이: -1.366, P<0.0001
- 성인(N=69)
  - 기저치 대비 uPCR의 변화: 페그세타코플란 투여군(N=35) -0.950, 위약군(N=34) 0.030
  - 두 군의 uPCR 차이: -0.980, P<0.0001

③ 신장 이식 이력 유무에 따른 하위군 분석

- 이식 후(N=9)
  - 기저치 대비 uPCR의 변화: 페그세타코플란 투여군(N=5) -0.677, 위약군(N=4) 0.369
  - 두 군의 uPCR 차이: -1.047, P=0.0241
- 이식 이력 없음(N=115)
  - 기저치 대비 uPCR의 변화: 페그세타코플란 투여군(N=58) -1.136, 위약군(N=57) -0.012
  - 두 군의 uPCR 차이: -1.124, P<0.0001

⇒ 하위군 분석 결과 일관되게 페그세타코플란 투여군에서 위약 대비 유의한 uPCR의 감소가 확인됨

(2) 이차 유효성 평가 변수

① 26주 투여 후 복합 신장 평가 변수(Composite Renal Endpoint) 달성 비율

- 복합 신장 평가 변수: 다음 두 조건에 모두 해당하는 대상자; (1) eGFR이 기저치 대비 15% 이내 감소, (2) uPCR이 기저치 대비 50% 이상 감소
- 복합 신장 평가 변수 달성 비율: 페그세타코플란 투여군 49.2%(31/63), 위약군 3.3%(2/61), P<0.0001
- 질환별 하위군 분석
  - C3 사구체병증(N=96): 페그세타코플란 투여군 51.0%(26/51), 위약군 4.4%(2/45), P<0.0001
  - 원발성 IC-MPGN(N=28): 페그세타코플란 투여군 41.7%(5/12), 위약군 0%(0/16), P=0.0081
- 연령별 하위군 분석
  - 청소년(N=55): 페그세타코플란 투여군 57.1%(16/28), 위약군 3.7%(1/27), P=0.0016
  - 성인(N=69): 페그세타코플란 투여군 42.9%(15/35), 위약군 2.9%(1/34), P=0.0025

② 26주 투여 후 uPCR이 기저치 대비 50% 이상 감소한 시험대상자 비율

- 페그세타코플란 투여군 60.3%(38/63), 위약군 4.9%(3/61), P<0.0001
- 질환별 하위군 분석
  - C3 사구체병증(N=96): 페그세타코플란 투여군 62.8%(32/51), 위약군 6.7%(3/45), P<0.0001
  - 원발성 IC-MPGN(N=28): 페그세타코플란 투여군 50.0%(6/12), 위약군 0%(0/16), P=0.0025
- 연령별 하위군 분석
  - 청소년(N=55): 페그세타코플란 투여군 71.4%(20/28), 위약군 3.7%(1/27), P=0.0002
  - 성인(N=69): 페그세타코플란 투여군 51.4%(18/35), 위약군 5.9%(2/34), P=0.0003

③ 26주 투여 후 C3G 조직학적 활성도 점수 변화

- 신장 생검은 성인 환자 대상으로만 수행되었음
- 기저치: 페그세타코플란 투여군 6.90±4.21, 위약군 8.03±4.35
- 기저치 대비 변화: 페그세타코플란 투여군 -3.482, 위약군 -2.480, 군 간 차이 -1.002, P=0.2753

④ 26주 투여 후 기저치 대비 C3c 면역 형광 염색이 2단계 이상 감소한 환자 비율

- 신장 생검은 성인 환자 대상으로만 수행되었음
- 페그세타코플란 투여군 74.3%(26/35), 위약군 11.8%(3/34), P<0.0001
- 질환별 하위군 분석
  - C3 사구체병증(N=58): 페그세타코플란 투여군 73.3%(22/30), 위약군 10.7%(3/28), P<0.0001
  - 원발성 IC-MPGN(N=11): 페그세타코플란 투여군 80.0%(4/5), 위약군 16.67%(1/6), P=0.0556

⑤ 26주 투여 후 기저치 대비 eGFR 감소

- 페그세타코플란 투여군 -1.497, 위약군 -7.808, 군 간 차이 6.312, P=0.0333
- 질환별 하위군 분석
  - C3 사구체병증(N=96): 페그세타코플란 투여군 -2.509, 위약군 -7.718, P=0.1012
  - 원발성 IC-MPGN(N=28): 페그세타코플란 투여군 1.913, 위약군 -7.396, P=0.1923
- 연령별 하위군 분석
  - 청소년(N=55): 페그세타코플란 투여군 0.715, 위약군 -8.963, P=0.0506

(3) 기타 이차 유효성 평가변수

① 단백뇨가 1 g/day 미만으로 감소한 비율

- 페그세타코플란 투여군 36.5%(22/63), 위약군 11.5%(7/61), P=0.0006

② 혈청 알부민 기저치가 정상 하한치(3.2 g/dL) 미만이었던 환자 중 정상 범위로 회복된 비율

- 페그세타코플란 투여군 77.8%(21/27), 위약군 4.4%(1/23), P=0.0006

③ 혈청 C3 기저치가 정상 하한치(90 mg/dL) 미만이었던 환자 중 정상 범위로 회복된 비율

- 페그세타코플란 투여군 90.2%(37/41), 위약군 6.1%(3/49)

④ 기저치 대비 FACIT 피로도 점수 변화

- 페그세타코플란 투여군 +0.930, 위약군 +0.519, P=0.8054

⑤ 기저치 대비 KDQOL 삶의 질 점수 변화

- 페그세타코플란 투여군 +0.860, 위약군 -0.455, P=0.5664

(4) 탐색적 평가 변수

① 26주 투여 후 기저치 대비 24시간 uPCR 변화

- 기저치 대비 기하 평균비: 페그세타코플란 투여군 0.313(68.7% 감소), 위약군 0.915(8.5% 감소), P<0.0001

② 기저치 대비 uPCR이 30% 이상 감소한 시험대상자 비율

- 페그세타코플란 투여군 68.3%(43/53), 위약군 18.0%(11/61), P<0.0001

③ 단백뇨가 정상 범위(0~199 mg/g)으로 회복된 시험대상자 비율

- 페그세타코플란 투여군 17.5%(11/63), 위약군 0%(0/61), P=0.0006

(5) 52주 투여 후 유효성 평가 결과(공개 라벨 단계)

① 52주 투여 후 FMU uPCR 변화

- 기저치 대비 기하 평균비: 페그세타코플란 투여군 0.332(66.8% 감소), 위약 → 페그세타코플란 교차 0.443 (55.7% 감소), P=0.2124
- 26주 투여 후 페그세타코플란 투여로 교차된 시험대상자에서 uPCR이 감소하였고, 페그세타코플란 투여를 지속한 군에서는 uPCR의 감소가 유지되었음

② 52주 투여 후 복합 신장 평가 변수 달성 비율

- 페그세타코플란 투여군 44.8%(13/29), 위약 → 페그세타코플란 교차 46.4%(13/28)

③ 52주 투여 후 uPCR이 50% 이상 감소한 시험대상자 비율

- 페그세타코플란 투여군 55.2%(16/29), 위약 → 페그세타코플란 교차 46.4%(13/28)

④ 52주 투여 후 기저치 대비 eGFR 변화 (LS mean)

- 페그세타코플란 투여군 +0.817, 위약 → 페그세타코플란 교차 +1.761

(6) 약동학/약력학 평가

① 혈청 페그세타코플란 농도

- 주 2회 피하 투여된 페그세타코플란은 4~8주 사이에 항정상태에 도달하여 유지되었음
- 평균 혈청 페그세타코플란 농도: 715.8~765.7 μg/mL
- 페그세타코플란 투여로 교차된 위약군은 약 6주 후 페그세타코플란 투여군과 유사한 약물 농도를 나타냈음

② 26주 투여 후 혈청 C3

- 페그세타코플란 투여군: 기저치 62.0 mg/dL → 26주 370.7 mg/dL
- 위약군: 기저치와 유사하게 유지됨

③ 26주 투여 후 혈청 sC5b-9 (보체 경로의 최종 단계에서 형성되는 막공격 복합체)

- 페그세타코플란 투여군: 기저치 902.5 ng/mL → 26주 290.2 ng/mL

7) 안전성 평가 결과

(1) 노출 기간

① 이중 눈가림 기간(26주)

- 투여 기간(중앙값): 페그세타코플란 투여군 180일, 위약군 180일

② 공개 라벨 기간(26주 이후~52주)

- 투여 기간(중앙값): 페그세타코플란 투여군 116일, 위약 → 페그세타코플란 교차 103.1일

(2) 이상사례

① 이중 눈가림 기간(26주)

- 이상사례: 페그세타코플란 투여군 84.1%(53/63), 위약군 93.4%(57/61)
  - 페그세타코플란 투여군에서 위약군 대비 더 높은 빈도로 보고된 주요 이상사례(≥5%)
    - 발열(19.0% vs. 9.8%), 비인두염(17.5% vs. 11.5%), 인플루엔자(11.1% vs. 4.9%), 구역(9.5% vs. 6.6%), 기침(9.5% vs. 1.6%), 타박상(7.9% vs. 3.3%), 급성 신 손상(6.3% vs. 3.3%), 피로(6.3% vs. 1.6%)
- 연령별 이상사례 빈도
  - 청소년(N=55)
    - 이상사례: 페그세타코플란 투여군 82.1%(23/28), 위약군 96.3%(26/27)
    - 중대한 이상사례: 페그세타코플란 투여군 10.7%(3/28), 위약군 11.1%(3/27)
  - 성인(N=69)
    - 이상사례: 페그세타코플란 투여군 85.7%(30/35), 위약군 91.2%(31/34)
    - 중대한 이상사례: 페그세타코플란 투여군 8.6%(3/35), 위약군 8.8%(3/34)

  ⇒ 청소년 및 성인 환자의 이상사례 빈도 및 중증도는 유사하였음
- 약물이상반응: 페그세타코플란 투여군 39.7%(25/63), 위약군 42.6%(26/61)
  - 페그세타코플란 투여군: 발열 6.3%, 두통 4.8%, 주사 부위 소양증 4.8%, 주사 부위 통증 3.2%, 주사 부위 종창 3.2%
  - 위약군: 주사 부위 통증 8.2%, 주사 부위 종창 6.6%, 주사 부위 통증 4.9%, 두통 4.9%, 주사 부위 소양증 1.6%
- 중대한 이상사례: 페그세타코플란 투여군 9.5%(6/63), 위약군 9.8%(6/61)
  - 페그세타코플란 투여군: COVID-19 폐렴, 인플루엔자, 폐렴, 급성 신 손상, 신증후군, 발열, 호흡 부전, 고혈압 각 1건(1.6%)
  - 위약군: 급성 신 손상 2건(3.3%), 바이러스 감염, 단백뇨, 간질성 신세뇨관염, 구토, 혈액 크레아티닌 상승, 자연 유산, 임신 각 1건(1.6%)
- 투여 일시 중단: 페그세타코플란 투여군 11.1%(7/63), 위약군 19.7%(12/61)
  - 페그세타코플란 투여군: 상기도 감염 2건, COVID-19, 폐렴, 림프절 병증, 설사, 발열, 근육통, 두통, 급성 신 손상, 콧물, 재채기 각 1건
  - 위약군: COVID-19 2건, 상기도 감염, 폐렴, 기관지염, 뎅기열, 위장염 등 1건
- 투여 영구 중단: 페그세타코플란 투여군 3.2%(2/63), 위약군 3.3%(2/61)
  - 페그세타코플란 투여군: 주입 부위 반응, 호흡 부전 각 1건(1.6%)
  - 위약군: 임신, 급성 신 손상 각 1건(1.6%)
- 사망 사례: 페그세타코플란 투여군 1.6%(1/63), 위약군 0%
  - 페그세타코플란 투여군: 호흡 부전 1건 ⇒ 시험약 투여와 연관성은 없었음
- 특별 관심대상 이상사례
  - 감염: 페그세타코플란 투여군 4.8%(3/63), 위약군 1.6(1/61)%
  - 과민 반응: 페그세타코플란 투여군 12.7%(8/63), 위약군 8.2%(5/61)

② 공개 라벨 기간(26주 이후~52주)

- 이상사례: 페그세타코플란 투여군 62.7%(37/59), 위약 → 페그세타코플란 교차 57.9%(33/57)
  - 주요 이상사례: 설사 6.9%, 구토 5.2%, 발열, 주사 부위 종창, 두통 4.3% 등
- 연령별 이상사례 빈도
  - 청소년(N=51)
    - 이상사례: 페그세타코플란 투여군 57.7%(15/26), 위약 → 페그세타코플란 교차 64.0%(16/25)
    - 중대한 이상사례: 페그세타코플란 투여군 3.8%(1/26), 위약 → 페그세타코플란 교차 8.0%(2/25)
  - 성인(N=65)
    - 이상사례: 페그세타코플란 투여군 66.7%(22/33), 위약 → 페그세타코플란 교차 53.1%(17/32)
    - 중대한 이상사례: 페그세타코플란 투여군 9.1%(3/33), 위약 → 페그세타코플란 교차 3.1%(1/32)

  ⇒ 청소년 및 성인 환자의 이상사례 빈도 및 중증도는 유사하였음
- 약물이상반응: 페그세타코플란 투여군 13.6%(8/59), 위약 → 페그세타코플란 교차 28.1%(16/57)
  - 페그세타코플란 투여군: 주사 부위 종창, 구역 1.7% 등
  - 위약 → 페그세타코플란 교차: 주입 부위 종창 5.3%, 주사 부위 소양증, 주사 부위 종창, 구역 3.5% 등
- 중대한 이상사례: 페그세타코플란 투여군 6.8%(4/59), 위약 → 페그세타코플란 교차 5.3%(3/57)
  - 페그세타코플란 투여군: 급성 신 손상 2건, 연쇄상 구균 폐렴, 바이러스 감염, 시술 후 혈종, 탈수, 신증후군, 고혈압 1건
  - 위약 → 페그세타코플란 교차: 대상 포진 수막 뇌염, 발열, 단락 기능 부전, 탈수, 저알부민혈증, 구토 1건
- 투여 일시 중단: 페그세타코플란 투여군 10.2%(6/59), 위약 → 페그세타코플란 교차 10.5%(6/57)
  - 페그세타코플란 투여군: COVID-19, 상기도 감염, 유방 연조직염, 인플루엔자, 연쇄상 구균 폐렴 등
  - 위약 → 페그세타코플란 교차: COVID-19, 귀 감염, 폐렴 구균 폐렴, 구토 등
- 투여 영구 중단: 위약 → 페그세타코플란 교차 시험대상자 1명(대상 포진 수막 뇌염)
- 사망 사례: 해당 없음
- 특별 관심대상 이상사례
  - 감염: 페그세타코플란 투여군 3.4%(2/59), 위약 → 페그세타코플란 교차 1.8%(1/57)
  - 과민 반응: 페그세타코플란 투여군 1.7%(1/59), 위약 → 페그세타코플란 교차 15.8%(9/57)
  - 혈소판 감소증: 페그세타코플란 투여군 0%(0/59), 위약 → 페그세타코플란 교차 1.8%(1/57)

(3) 면역원성; 항-약물 항체(Anti-drug antibody, ADA)

① 항-펩티드 항체

- 투여 전: 페그세타코플란 투여군 0%(0/63), 위약군 3.3%(2/61)
- 투여 후: 26주 페그세타코플란-페그세타코플란 군 22.6%(14/63), 52주 전체(페그세타코플란-페그세타코플란, 위약-페그세타코플란 군 16.3%(20/124)

② 항-PEG 항체

- 투여 전: 페그세타코플란 투여군 66.1%(41/63), 위약군 59.0%(36/61)
- 투여 후: 26주 페그세타코플란-페그세타코플란 군 11.3%(7/63), 52주 전체(페그세타코플란-페그세타코플란, 위약-페그세타코플란 군 23.6%(29/124)

⇒ 집단약동학 분석 결과 ADA 유무는 혈청 페그세타코플란 농도에 영향을 미치지 않았음

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

6.5.3.1. C3 사구체병증 또는 면역복합체 막증식 사구체신염 환자에서 페그세타코플란의 장기 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 공개 라벨, 비무작위, 다기관 연장 시험(APL-C3G-314; 핵심 임상시험의 연장 시험)

1) 시험의 목적

(1) 일차 목적: C3 사구체병증(C3G) 또는 원발성 면역복합체 막증식 사구체신염(primary IC-MPGN) 환자에서 페그세타코플란의 장기 유효성 및 안전성 평가

(2) 탐색적 목적: C3G/원발성 IC-MPGN 환자에서 페그세타코플란 장기 투여의 효과 평가(PK, PD, 면역원성)

2) 시험의 설계

- 핵심 임상시험(APL-C3G-310)을 완료한 시험대상자 중 페그세타코플란 투여가 임상적 이익이 있었던 시험대상자에 대해 최대 120주까지 장기 안전성 및 유효성을 평가
- 중간 분석 결과가 제출됨(데이터 잠금일 2024. 6. 20.)

3) 유효성 평가

- FMU uPCR은 페그세타코플란 투여 후 4주 시점부터 감소하여 64주까지 감소 효과가 유지되었음
- 무작위 배정 기간에 페그세타코플란 투여를 받았던 시험대상자에서 uPCR 감소 효과(베이스라인 대비 50% 이상 감소)는 76주까지 지속중이었음
- eGFR은 64주까지 기저치와 유사한 수준으로 유지되었음
- 24시간 단백뇨가 1 g/day 미만인 비율
  - 12주 44.9%(22/49), 24주 49.0%(25/51), 36주 38.5%(10/26), 48주 53.8%(14/26)

4) 안전성 평가

- 노출기간: 중앙값 242.5일(IQR 141~410)
- 이상사례: 78.3%(94/120)
  - 주요 이상사례: 발열 13.3%, 비인두염 12.5%, 설사 9.2%, 두통 9.2%, 인플루엔자 8.3%, 구역 7.5%, 상기도 감염 7.5%, 구토 7.5% 등
- 주입 관련 이상사례: 29.2%(35/120)
- 연장 기간 중 1건의 중대한 이상사례(말기 신장병) 1건이 보고되었음

6.5.3.2. C3 또는 면역복합체 막증식성 사구체신염 환자에서 페그세타코플란의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 공개 라벨, 무작위, 대조군, 제2상 임상시험(APL-C3G-204)

시험목적	시험대상자	투여방법	결과
[APL-C3G-204] 이식 후 재발성 C3 사구체병증 또는 면역복합체 막증식 사구체신염 환자에서 페그세타코플란의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 공개 라벨, 무작위, 대조군, 제2상 임상시험			
일차 목적 이식 후 재발성 C3 사구체병증 (C3G) 또는 면역복합 막증식성	이식 후 재발성 원발성 C3G 또는 IC-MPGN 진단을 받은 성인 환자 (N=13)	[투여 방법] 페그세타코플란 1,080 mg 주 2회 SC 주사(infusion)	**<시험대상자 정보>** - 성인 13명 - 평균 연령 40.8(±14.80)세, 여성 6명, 남성 7명, 백인 12명 **<일차 유효성 평가변수>** - 12주 투여 후 베이스라인 대비 C3c 염색 강도가 2점 이상 감소한 대상자

시험목적	시험대상자	투여방법	결과
사구체신염 (IC-MPGN) 환자에서 페그세타코플란 투여의 유효성 평가	시험군 10명, 대조군 3명 12주까지 대조군은 시험약 투여를 받지 않았고 이후 시험약 투여로 전환함	[투여 기간] 52주	비율 • 페그세타코플란 투여군: 50%(5/10명) • 대조군: 33%(1/3명) **<이차 유효성 평가변수>** - 52주 투여 후 베이스라인 대비 C3c 염색 강도가 2점 이상 감소한 대상자 비율: 53.8% (7/13명) - 13명 중 6명에서 C3c 염색이 음성(0점)이었으며, 페그세타코플란 투여군 중 12주차에 C3c가 2점 이상 감소한 5명 중 3명은 52주까지 유지됨 - eGFR이 25% 이상 감소하지 않은 대상자: 69.2%(9/13명) - 혈청 크레아티닌이 25% 이상 증가하지 않은 대상자: 69.2%(9/13명) - 3명(23.1%)의 대상자에서 uPCR이 50% 이상 감소함

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

시험목적	시험대상자	투여방법	결과
[APL-C3G-201] IgA 신병증, 루푸스 신염, C3 사구체병증 또는 면역복합체 막증식 사구체신염 환자에서 페그세타코플란의 안전성 및 생물학적 활성을 평가하기 위한 제2상 임상시험			
일차 목적 보체와 연관된 사구체신염 환자에서 페그세타코플란의 유효성 및 안전성 확립	IgA 신병증, 루푸스 신염, C3 사구체병증 또는 면역복합체 막증식 사구체신염 환자 (N=12)	[투여 방법] 페그세타코플란 1,080 mg 주 2회 SC 주사(infusion)	**<시험대상자 정보>** - IgA 신병증 4명, 루푸스 신염 1명, C3 사구체병증 7명 **<유효성 평가변수>** - 단백뇨(uPCR) 변화 • IgA 신병증: 베이스라인 1.4075 mg/kg, 144주 투여 0.4260 mg/kg • C3 사구체병증: 베이스라인 3.2144 mg/kg, 144주 투여 1.8818 mg/kg

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 제출된 치료적 확증 임상시험(APL2-C3G-310)에서 페그세타코플란 주 2회 피하투여는 일차 유효성 평가변수인 26주 투여 후 FMU(첫 아침 소변) 소변 단백질 대 크레아티닌 비(Urine Protein/Creatinine Ratio, uPCR)에 대해 위약 대비 통계적으로 유의한 감소 효과를 나타냈음(68.1% 감소, P<0.0001)
  - 질환별 하위군 분석(C3G vs. primary IC-MPGN) 및 연령별 하위군 분석(성인 vs 청소년) 결과 일관되게 페그세타코플란 투여군에서 위약군 대비 통계적으로 유의한 uPCR 감소 효과가 확인되었음
- 이차 유효성 평가 변수와 관련하여,
  - 복합 신장 평가 변수(eGFR이 15% 이내로 감소하고, uPCR이 50% 이상 감소한 경우)를 달성한 비율은 페그세타코플란 투여군 49.2%, 위약군 3.3%으로 통계적으로 유의한 차이를 나타냈음 (P<0.0001)
  - 26주 투여 후 uPCR이 기저치 대비 50% 이상 감소한 비율은 페그세타코플란 투여군 60.3%, 위약군 4.9%으로

통계적으로 유의한 차이를 나타냈음 (P<0.0001)

- C3G 조직 활성도 점수의 기저치 대비 변화량은 페그세타코플란 투여군 -3.482점, 위약군 -2.480으로 수치적 차이를 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았음 (P=0.2753)
- C3c 면역 형광 염색이 기저치 대비 2단계 이상 감소한 비율은 페그세타코플란 투여군 74.3%, 위약군 11.8%으로 통계적으로 유의한 차이를 나타냈음 (P<0.0001)
- 26주 투여 후 기저치 대비 eGFR 변화량은 페그세타코플란 투여군 -1.497, 위약군 -7.808로 두 군간 차이는 +6.312로 통계적으로 유의한 차이를 나타냈음 (P=0.0333)
- 이차 유효성 평가변수에 대한 질환별 하위군 분석 및 연령별 하위군 분석 결과 일관되게 페그세타코플란 투여군에서 긍정적인 경향이 확인되었음

- 26주 투여 후 위약군은 페그세타코플란 투여로 교차되었으며, 교차된 시험대상자에서도 일관되게 단백뇨 감소 및 eGFR의 개선이 확인되어 C3G 및 원발성 IC-MPGN 환자 대상 페그세타코플란 투여의 임상적 유익성을 뒷받침함
- 신청 품목은 C3 사구체병증 및 원발성 면역복합체 막증식 사구체신염 환자의 단백뇨를 유의하게 감소시켰고, 보체의 활성화에 의한 신장 기능의 추가적인 악화를 막고 염증 반응을 감소시키는 효과가 있었으며 교차 투여된 환자에서도 일관된 효과가 확인되었으므로 신청 효능·효과에 대한 임상적 유익성을 입증하였음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 제출된 핵심 임상시험의 주요 이상반응은 주사 부위 반응(과민 반응 포함), 감염, 위장관 장애 등이었음
- 전반적인 안전성 프로파일은 이전 임상시험에서 확인된 바와 유사하였으며, 특별 관심 대상 이상사례 중 혈소판 감소증, 급성 신장 손상은 위약군과 유사하였음. 중대한 감염 및 과민 반응이 위약군 대비 높았으나 이는 알려진 이상반응으로 위해성 관리 계획에 반영되어 있음
  - 감염: 페그세타코플란 투여군 4.8%(3/63), 위약군 1.6%(1/61)
  - 과민 반응: 페그세타코플란 투여군 12.7%(8/63), 위약군 8.2%(5/61)
- 진행 중인 장기 안전성 시험에서 안전성 프로파일은 핵심 임상시험과 유사하였으며 1년 이상의 장기 투여에서 이상반응이 증가하지는 않았음
- 성인과 12세 이상 청소년 시험대상자의 이상사례 빈도, 중등도 등은 유사하였으며, 집단 약동학 분석 결과 혈중 페그세타코플란 노출 수준은 유사하였음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 유익성
  - C3 사구체병증 및 원발성 면역복합체 막증식 사구체신염은 매우 드물고 빠르게 진행되는 형태의 사구체신염으로 현재 확립된 치료법이 없으므로 충족되지 못한 의학적 수요가 높음
  - 제출된 치료적 확증 임상시험 APL2-C3G-310에서 페그세타코플란 주 2회 피하 투여는 위약에 비해 1차 유효성 평가변수인 uPCR 및 2차 유효성 평가변수 중 복합 신장 평가 변수, C3c 면역 형광 염색 감소, eGFR 변화에 대해 위약 대비 통계적으로 유의한 개선을 나타냈음
  - 페그세타코플란의 치료 효과는 위약에서 페그세타코플란 투여로 전환한 환자군에서 동일하게 확인되었으며, 진행 중인 장기 투여 임상시험에서도 효과가 지속되었음
  - 또한 성인 뿐 아니라 12세 이상 청소년 C3G 환자 대상으로도 유사한 유효성 및 안전성이 관찰되었음

- 위해성
  - 페그세타코플란은 보체 C3와 C3b에 결합하여 보체의 활성화를 저해함. 다만 보체 활성화 억제로 인해 중대한 감염의 위험이 증가하므로, 피낭성 세균에 대한 백신 접종이 필수적임
  - 주 2회 피하 투여되므로 투여마다 병원에 방문하기는 어려우며, 환자가 자가 투여하거나 간병인의 도움을 받아야 함
  - 위약군 대비 과민 반응의 빈도가 높았음

- 유익성-위해성 평가
  - 페그세타코플란 주 2회 피하 투여는 성인 및 12세 이상 청소년 C3G/IC-MPGN 환자 대상으로 1차 유효성 평가변수인 uPCR 및 2차 유효성 평가변수 중 복합 신장 평가 변수, C3c 면역 형광 염색 감소, eGFR 변화에 대해 위약 대비 통계적으로 유의한 개선을 나타냈음
  - 과민 반응 및 중대한 감염에 대한 위험은 신청 품목의 잘 알려진 위해성으로 위해성 관리 계획의 안전성 중점 검토 항목으로 위해성이 관리되고 있음
  - 신청 품목은 C3 보체의 활성화를 조절하여 성인 및 12세 이상 청소년 C3G 및 원발성 IC-MPGN 환자의 단백뇨를 개선하고 eGFR의 추가적인 악화를 막아 페그세타코플란 치료를 받는 환자들이 이후 신부전으로 진행될 위험을 낮추는 효과가 있을 것으로 판단되므로 유익성-위해성 균형은 긍정적임

6.6. 가교자료

- 해당 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 제출된 치료적 확증 임상시험(APL2-C3G-310)에서 페그세타코플란 주 2회 피하투여는 일차 유효성 평가변수인 26주 투여 후 FMU(첫 아침 소변) 소변 단백질 대 크레아티닌 비(Urine Protein/Creatinine Ratio, uPCR)에 대해 위약 대비 통계적으로 유의한 감소 효과를 나타냈음(68.1% 감소, P<0.0001)
  - 질환별 하위군 분석(C3G vs. primary IC-MPGN) 및 연령별 하위군 분석(성인 vs 청소년) 결과 일관되게 페그세타코플란 투여군에서 위약군 대비 통계적으로 유의한 uPCR 감소 효과가 확인되었음

- 이차 유효성 평가 변수와 관련하여,
  - 복합 신장 평가 변수(eGFR이 15% 이내로 감소하고, uPCR이 50% 이상 감소한 경우)를 달성한 비율은 페그세타코플란 투여군 49.2%, 위약군 3.3%으로 통계적으로 유의한 차이를 나타냈음 (P<0.0001)
  - 26주 투여 후 uPCR이 기저치 대비 50% 이상 감소한 비율은 페그세타코플란 투여군 60.3%, 위약군 4.9%으로 통계적으로 유의한 차이를 나타냈음 (P<0.0001)
  - C3G 조직 활성도 점수의 기저치 대비 변화량은 페그세타코플란 투여군 -3.482점, 위약군 -2.480으로 수치적 차이를 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았음 (P=0.2753)
  - C3c 면역 형광 염색이 기저치 대비 2단계 이상 감소한 비율은 페그세타코플란 투여군 74.3%, 위약군 11.8%으로 통계적으로 유의한 차이를 나타냈음 (P<0.0001)
  - 26주 투여 후 기저치 대비 eGFR 변화량은 페그세타코플란 투여군 -1.497, 위약군 -7.808로 두 군간 차이는 +6.312로 통계적으로 유의한 차이를 나타냈음 (P=0.0333)
  - 이차 유효성 평가변수에 대한 질환별 하위군 분석 및 연령별 하위군 분석 결과 일관되게 페그세타코플란 투여군에서 긍정적인 경향이 확인되었음

- 26주 투여 후 위약군은 페그세타코플란 투여로 교차되었으며, 교차된 시험대상자에서도 일관되게 단백뇨 감소 및 eGFR의 개선이 확인되어 C3G 및 원발성 IC-MPGN 환자 대상 페그세타코플란 투여의 임상적 유익성을 뒷받침함
- 페그세타코플란은 C3 사구체병증과 연관된 보체의 대체 경로 뿐 아니라 원발성 IC-MPGN과 연관된 보체 고전 경로의 활성화를 억제함. 핵심 임상시험의 하위군 분석 결과, 단백뇨의 감소, eGFR의 증가, 복합 신장 평가변수의 달성, C3 침착의 감소 등의 효과가 C3G 환자 및 원발성 IC-MPGN 환자에서 일관되게 나타났으며 연령별 하위군 분석에서도 일관된 결과가 확인됨. 시험약 투여로 교차된 위약군에서도 단백뇨의 감소, eGFR의 증가 등의 효과가 관찰됨
  - 핵심 임상시험에서 원발성 IC-MPGN 환자 중 C3c 염색이 2+ 미만인 환자는 제외기준에 해당하였으나, 페그세타코플란 투여 시점에서 C3c가 2+ 미만이었던 4명의 시험대상자 중 3명에서 단백뇨 감소 효과가 확인되었음
  - FDA에서 신청 품목에 대하여 원발성 IC-MPGN 환자의 C3c 염색 강도에 따라 투여 대상을 제한하지 않고 허가된 바 있음
- 병발 기전, 증상 및 예후의 유사성 및 핵심 임상시험에서의 일관된 효과 등을 고려하였을 때, 신청 품목은 성인 및 12세 이상의 청소년 C3 사구체병증 및 원발성 IC-MPGN 환자에서 임상적 유익성을 보였다고 판단됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 제출됨

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	주식회사한독소비	**허가일**	2024. 4. 29.
제품명	엠파벨리주(페그세타코플란)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	2.0 (2025. 5. 29.)
주성분 및 함량	1 밀리리터 중 페그세타코플란 54.0 밀리그램		
효능·효과	1. 성인의 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria)의 치료 2. 성인 및 12세 이상의 청소년에서 C3 사구체병증(C3 glomerulopathy, C3G) 또는 원발성 면역복합체 막증식 사구체신염(primary immune-complex membranoproliferative glomerulonephritis, primary IC-MPGN)의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 중점 검토항목	위해성 완화 조치방법	의약품 감시 계획*
1. 중요한 규명된 위해성		
• 아나필락시스(중대한 알레르기 또는 과민반응)	• 첨부문서 • 전문가용 안내서 • 환자/보호자용 안내서	• 일반적인 약물감시활동 • 엠파벨리주 시판 후 조사 (HD-PEG-401, HD-PEG-402)
2. 중요한 잠재적 위해성		
• 피낭성 세균에 의한 중대한 감염	• 첨부문서 • 전문가용 안내서 • 환자/보호자용 안내서 • 환자용 카드 • 필수 백신 재접종 연례 알림 (국내 백신접종 가이드라인에 따름) • 유통 통제 시스템	• 일반적인 약물감시활동 • 엠파벨리주 시판 후 조사 (HD-PEG-401, HD-PEG-402)
약물 중단 관련 혈관 내 용혈 (PNH 적응증에 한함)	• 첨부문서 • 전문가용 안내서 • 환자/보호자용 안내서	• 일반적인 약물감시활동 • 엠파벨리주 시판 후 조사 (HD-PEG-401)
• 면역원성	• 첨부문서	• 일반적인 약물감시활동
• 악성 종양 및 혈액학적 이상	• 없음	• 일반적인 약물감시활동
• PEG 축적의 잠재적인 장기 효과	• 첨부문서 • 전문가용 안내서	• 일반적인 약물감시활동

3. 부족정보		
• PNH 임상시험에서 제외된, 골수부전 (혈액줄기세포 비율이 낮은)이 있는 상태에서 치료를 시작한 환자 (PNH 적응증에 한함)	• 없음	• 일반적인 약물감시활동 • 엠파벨리주 시판 후 조사 (HD-PEG-401)
• 임산부에서의 사용	• 첨부문서	• 일반적인 약물감시활동 • 엠파벨리주 시판 후 조사 (HD-PEG-401, HD-PEG-402)
• 장기 안전성(>1년)	• 없음	• 일반적인 약물감시활동

* **첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)**