의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2023.11.23.</td><td>접수번호</td><td>20230185489</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">㈜메디팁</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">네페콘장용캡슐4밀리그램(미분화부데소니드)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">미분화부데소니드</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">1캡슐(443밀리그램) 중 미분화부데소니드 4밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2024.11.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국(2020.12.15.), 유럽(2022.7.15.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>의약품허가총괄과</td><td>허가담당자</td><td>안수경 주무관, 우나리 연구관, 김영주 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>혁신제품심사팀
의약품안전평가과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 서지연 심사원, 엄소영 주무관, 정주연 연구관, 박재현 과장
(기시) 임지윤 심사원, 김지현 연구관, 박재현 과장
(RMP) 김보라 심사원, 박선임 사무관, 최희정 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>의약품품질과</td><td>GMP
담당자</td><td>김종민 심사원, 정수경 주무관, 정명훈 사무관, 김정연 과장</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

단백뇨 배출량이 1.0g/일 이상 (또는 요중 단백질 대 크레아티닌 비율(UPCR)이 0.8g/g 이상)인 원발성 IgA 신병증(immunoglobulin A nephropathy, IgAN) 성인 환자의 치료

○ 용법·용량

이 약은 1일 1회 16mg을 경구 투여한다. 권장 치료기간은 9개월이다. 치료를 중단하는 경우, 마지막 2주 동안은 1일 1회 8mg으로 용량을 감량해야 한다. 이 약은 아침에, 최소 식사 1시간 전에 통째로 삼켜야 하며, 캡슐을 열거나 부수거나 씹지 않아야 한다. 복용을 놓친 경우, 다음 예정된 시간에 처방된 용량을 복용하며, 복용량을 두 배로 늘리지 않는다. 담당의사의 재량에 따라 재치료를 고려할 수 있으나, 이 약의 후속 치료에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 이 약의 주성분 또는 구성성분에 과민증이 있는 환자 2) 중증 간장애(Child-Pugh 등급 C) 환자 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 1) 간장애 환자 중등도 또는 중증 간장애(Child-Pugh 등급 B 또는 C) 환자는 경구용 부데소니드의 전신 노출 증가로 인해 부신피질항진증(hypercorticism) 및 부신축 억제의 위험이 증가할 수 있다. 중등도 간장애 환자(Child-Pugh 등급 B)는 부신피질항진증의 징후 및/또는 증상이 증가하는지 모니터링해야 한다. 2) 전신 코르티코스테로이드에서 전환된 환자 전신 이용률이 높은 글루코코르티코스테로이드 치료에서 부데소니드와 같은 전신 이용률이 낮은 글루코코르티코스테로이드로 전환한 환자는 급성 부신축 억제 또는 양성 두개 내압 항진(benign intracranial hypertension)을 포함한 스테로이드 치료 중단으로 인한 증상이 나타날 수 있으므로 모니터링해야 한다. 이러한 환자에게는 부신피질 기능 모니터링이 필요할 수 있으며, 전신 효과가 높은 글루코코르티코스테로이드 치료 용량을 신중하게 감량해야 한다. 전신 글루코코르티코스테로이드를 부데소니드로 대체하면 이전에 전신 의약품으로 조절되었던 알레르

기(예: 비염 및 습진)가 드러날 수 있다.

3) 감염 환자

면역억제제를 복용하는 환자는 건강인보다 감염에 더 취약하다. 예를 들어, 수두와 홍역은 취약한 환자나 글루코코르티코스테로이드 면역억제 용량을 투여받는 환자에게 더 중대하거나 치명적일 수 있다. 이러한 질병을 앓지 않은 환자의 경우 노출을 피하기 위해 특별한 주의를 기울여야 한다.

글루코코르티코스테로이드의 투여 용량, 경로 및 기간이 파종성 감염(disseminated infection) 발병 위험에 미치는 영향은 알려져 있지 않다. 이러한 위험에 대한 기저 질환 및/또는 이전 글루코코르티코스테로이드 치료의 기여도 또한 알려져 있지 않다. 수두에 노출된 경우, 적절하게 수두 대상포진 면역글로불린(VZIG) 또는 통합된 정맥용 면역글로불린(IVIG)을 사용한 치료가 필요할 수 있다. 홍역에 노출되면, 통합된 근육내 면역글로불린(IG) 예방 치료가 필요할 수 있다. 수두가 발생하면 항바이러스제 치료를 고려할 수 있다.

글루코코르티코스테로이드는 활동성 또는 정지성 결핵 감염, 치료되지 않은 진균, 세균, 전신 바이러스 또는 기생충 감염, 또는 안구 단순포진이 있는 환자에게 사용 시 주의해야 한다.

4) 특수질환 환자

감염, 고혈압, 당뇨병, 골다공증, 소화성 궤양, 녹내장 또는 백내장이 있는 환자, 당뇨병 또는 녹내장의 가족력이 있는 환자, 또는 글루코코르티코스테로이드 사용으로 부작용 발생 위험을 증가시킬 수 있는 다른 질병 환자는 모니터링되어야 한다.

3. 약물이상반응

이 약의 안전성은 질병 진행 위험이 있는 원발성 IgA 신병증 (immunoglobulin A nephropathy, IgAN) 성인 환자를 대상으로 한 3상 임상시험(NefIgArd)에서 평가되었다. 무작위 배정된 389명의 환자는 시험군에 195명, 위약군에 194명이 배정되었다. 가장 흔하게 보고된 약물이상반응은 환자의 약 10%에서 보고된 여드름이었고, 말초 부종, 안면 부종, 체중 증가, 백혈구 수 증가가 각각 환자의 약 5%에서 보고되었다. 이들은 주로 경증 또는 중등증이었으며 가역적이었다.

이 임상시험에서 보고된 약물이상반응(표 1)은 MedDRA 기관계 분류에 따라 나열하였다. 각 기관계 분류 내에서 약물이상반응의 빈도는 다음과 같이 구분한다: 매우 흔하게(≥1/10); 흔하게(≥1/100~<1/10); 흔하지 않게(≥1/1,000~<1/100); 드물게(≥1/10,000~<1/1,000); 매우 드물게(<1/10,000).

표 1. 임상시험(NefIgArd)에서 보고된 약물이상반응의 빈도

MedDRA 기관계대분류	빈도	약물이상반응
혈액 및 림프계 장애	흔하게	백혈구 수 증가
	흔하게	중성구 수 증가

각종 내분비 장애	흔하게	쿠싱양
대사 및 영양 장애	흔하게	당뇨병[a]
각종 눈장애	드물게	흐린 시력[b]
각종 혈관 장애	흔하게	고혈압
각종 위장관 장애	흔하게	소화불량
피부 및 피하조직 장애	매우흔하게	피부반응(여드름, 피부염)
근골격 및 결합조직 장애	흔하게	근육연축
전신 장애 및 투여 부위 병태	흔하게 흔하게 흔하게	말초부종 안면부종 체중증가

[a] 이 약 치료 중 또는 치료 후에 당뇨병이 새로 발병한 모든 환자는 치료 시작 전에 당뇨병전기(pre-diabetes)를 나타내는 FBG 및 HbA1c 수치를 보였음(HbA1c ≥ 5.7% 또는 FBG≥100 mg/dL).

[b] 4. 일반적 주의 2) 시각장애 항 참조

4. 일반적 주의

1) 부신피질항진증 및 부신축 억제

글루코코르티코스테로이드를 만성적으로 사용하는 경우, 부신피질항진증 및 부신억제와 같은 전신 효과가 나타날 수 있다. 글루코코르티코스테로이드는 스트레스에 대한 시상하부-뇌하수체-부신(HPA) 축의 반응을 감소시킬 수 있다. 환자가 수술 또는 기타 스트레스 상황에 처한 상황에서는 전신 글루코코르티코스테로이드를 보충하는 것이 권장된다.

이 약은 글루코코르티코스테로이드가 함유되어 있으므로, 글루코코르티코스테로이드에 대한 일반적인 경고를 따라야 한다(‘2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것’ 참조).

2) 시각장애

전신 및 국소 글루코코르티코스테로이드 사용 시 시각 장애가 보고될 수 있다. 환자가 시야 흐림 또는 기타 시각장애와 같은 증상을 나타내는 경우 환자는 전신 및 국소 글루코코르티코스테로이드 사용 후 보고된 백내장, 녹내장 또는 중심 장액성 맥락 망막 병증(CSCR)과 같은 희귀 질환을 포함한 가능한 원인을 평가하기 위해 안과 전문의에게 문의할 것을 고려해야 한다.

3) 강력한 CYP3A4 억제제와의 병용 투여

케토코나졸 및 코비시스타트 함유 제품을 포함한 강력한 CYP3A4 억제제와의 병용 투여는 부데소니드로 인한 전신 부작용의 위험을 증가시킬 것으로 예상된다. 유익성이 전신 글루코코르티코스테로이드 부작용의 위험성 증가를 상회하지 않는 한 병용을 피해야 한다. 이것이 불가능하다면, 치료 사이의 기간을 가능한 한 길게 하고, 부데소니드 용량을 1일 8mg으로 감량하는 것도 고려할 수 있다.

자몽 주스를 많이 섭취한 후, 경구 투여 후 부데소니드에 대한 전신 노출이 약 2배 증가했다. CYP3A4를 통해 주로 대사되는 다른 의약품과 마찬가지로, 이 약 투여와 관련하여 자몽 또는 자몽 주스의 규칙적인 섭취는 피해야 한다.

5. 상호작용

1) CYP3A4 억제제

부데소니드는 CYP3A4를 통해 대사된다. CYP3A4의 강력한 억제제는 부데소니드의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 강력한 CYP3A4 억제제인 케토코나졸의 병용 투여 또는 자몽 주스 섭취는 부데소니드 단독 투여에 비해 부데소니드의 생체 이용률을 각각 6.5배 및 2배 증가시켰다.

따라서, 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비르, 인디나비르, 사퀴나비르, 에리트로마이신, 사이클로스포린 및 자몽 주스와 같은 강력한 CYP3A 억제제와의 임상적으로 관련된 상호작용이 예상되며 전신 부데소니드 농도를 증가시킬 수 있다.

2) CYP3A4 유도제

카르바마제핀과 같은 CYP3A4 유도제와의 병용 치료는 부데소니드 전신 노출을 감소시킬 수 있다.

3) CYP3A4 기질

CYP3A4 및 P-gp에 대한 낮은 친화성, 제제, 약동학 특성 및 낮은 전신 노출을 고려할 때, 이 약은 다른 의약품의 전신 노출에 영향을 미치지 않을 것으로 보인다.

4) 경구용 피임제

CYP3A4에 의해서도 대사되는 에티닐 에스트라디올을 함유하는 경구 피임약은 부데소니드의 약동학에 영향을 미치지 않는다.

5) 프로톤 펌프 억제제

부데소니드의 약동학은 프로톤 펌프 억제제(PPI)와 병용하여 평가되지 않았다. 오메프라졸 40mg을 1일 1회 반복 투여한 후 건강한 지원자의 위내 및 십이지장 내 pH를 평가한 연구에서 위내 및 십이지장 내 pH는 이 약의 붕해에 필요한 값을 초과하지 않았다. 십이지장을 지나서는 오메프라졸과 같은 PPI는 pH에 영향을 미칠 가능성이 낮다.

6) 기타 고려해야 할 상호작용

부데소니드 투여는 혈청 칼륨을 감소시킬 수 있으므로, 이 약이 강심배당체(cardiac glycosides)와 같은 낮은 혈청 칼륨에 의해 약리학적 효과가 강화될 수 있는 의약품이나 혈청 칼륨을 낮추는 이뇨제와 병용 투여 시 이를 고려하여야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약으로 치료해야 하는 불가피한 이유가 없는 한 임신 중 투여는 피해야 한다. 사람에게 부데소니드를 경구 투여한 후의 임신 결과에 대한 자료는 거의 없다. 임부에서 흡입 부데소니드에 노출된 다수의 자료에서 부작용이 나타나지 않았으나, 이 약 치료와 관련하여 혈장 내 부데소니드의 최대 농도는 흡입 부데소니드에 비해 더 높을 것으로 예상된다. 임신한 동물에서, 부데소니드는 다른 글루코코르티코스테로이드와 마찬가지로 태자 발생의 이상을 일으키는 것으로 나타났으나, 사람과의 관련성은 확립되지 않았다.

따라서 여성의 임상 상태가 부데소니드 치료를 필요로 하지 않는 한 임신 중에는 이 약을 사용해서는 안된다. 임부에게 예상되는 유익성과 태아에 대한 잠재적 위해성을 비교해야 한다.

부데소니드는 태반 장벽을 통과하는 것으로 밝혀졌으나, 사람에 대한 관련성은 확립되지 않았다.

자궁 내에서 글루코코르티코스테로이드에 노출된 신생아에서 부신 저하(Hypoadrenalism)가 발생할 수 있으므로, 부신 저하의 징후 및 증상과 관련하여 신생아를 주의 깊게 관찰해야 한다.

2) 수유부

부데소니드는 모유로 배출된다.

이 약을 포함한 경구용 부데소니드에 대한 수유 연구는 수행되지 않았으며, 이 약의 모유 수유 중인 영아에 미치는 영향이나 모유 생성에 미치는 영향에 관한 정보는 없다. 모유 수유 중인 영아에 대한 위해성을 배제할 수 없다.

모체가 모유 수유 중에 이 약을 사용하는 경우, 아이에 대한 모유 수유의 유익성 및 모체에 대한 치료의 유익성을 고려하여 모유 수유 중단 여부 또는 부데소니드 요법 중단/중지 여부를 결정해야 한다.

3) 수태능

부데소니드가 사람의 수태능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 부데소니드 처치 후 랫드의 수태능에 미치는 영향은 없었다.

7. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

고령자에 대한 이 약의 사용 경험은 제한적이다. 그러나, 이용가능한 임상자료에 따르면, 이 약의 유효성 및 안전성은 연구된 다른 연령군과 유사할 것으로 예상된다.

9. 간장애 환자에 대한 투여

간장애 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

중증 간장애(Child-Pugh 등급 C) 환자에게 이 약은 투여해서는 안된다(1. 다음 환자에는 투여하지 말 것. 참조).

10. 신장애 환자에 대한 투여
신장애 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.
부데소니드의 약동학은 신장애 환자에서 변화할 것으로 예상되지 않는다.

11. 과량투여시의 처치
글루코코르티코스테로이드 과량 투여로 인한 급성 독성 또는 사망에 대한 보고는 드물다. 과량으로 투여하더라도, 급성 과량투여는 임상적으로 유의한 결과를 초래할 것으로 예상되지 않는다. 급성 과량투여의 경우, 특별한 해독제는 없다. 치료는 지지요법 및 대증요법으로 이루어진다.

12. 적용상의 주의
이 약은 경구용이다. 본 캡슐을 열거나, 부수거나 씹지 않아야 한다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

14. 전문가를 위한 정보
1) 약리학적 작용
부데소니드는 강력한 글루코코르티코이드 활성과 약한 미네랄코르티코이드 활성을 갖는 코르티코스테로이드이다. 파이어판(Peyer's Patch)을 포함하여 회장에 위치한 점막 B 세포는 글루코코르티코이드 수용체를 발현하고, 원발성 IgA 신병증(IgAN)을 유발하는 갈락토스 결핍 IgA1 항체(Gd-IgA1)을 생성한다. 코르티코스테로이드는 글루코코르티코이드 수용체에 대한 항염증 및 면역억제 효과를 통해 B 세포 수와 활동을 조절할 수 있다. 이 약의 효과가 회장의 국소 효과와 전신 효과를 통해 어느 정도 매개되는지는 확립되지 않았다.

2) 약동학적 정보
(1) 흡수
건강한 시험대상자에게 이 약 16mg을 단회 경구 투여한 후, 기하평균 Cmax는 3.2~4.4 ng/mL, 기하평균 AUC(0-24)는 24.1~24.8 ng/mL×h, 중앙값 Tmax는 5.0~5.5 시간, 그리고 중앙값 Tlag는 3.0~3.3 시간 범위였다.
투여 1시간 후 중등도 또는 고지방식을 섭취했을 때 부데소니드의 전반적인 전신 노출에 대해 임상적

으로 유의미한 식이 영향은 관찰되지 않았다.

(2) 분포

부데소니드의 약 85~90%는 1~100 nmol/L의 농도 범위에 걸쳐 혈액 내의 혈장 단백질에 결합한다. 항정상태에서의 분포 부피는 3~4 L/kg이다.

(3) 대사

부데소니드는 간(그리고 더 적은 정도로 장)에서 주로 CYP3A4를 통한 산화 경로에 의해 두 가지 주요 대사산물인 16α-히드록시프레드니솔론과 6β-히드록시부데소니드로 대사되며, 이 대사체들은 부데소니드의 코르티코스테로이드 활성의 1% 미만이다.

(4) 소실

부데소니드는 약 72~80 L/h의 높은 청소율을 나타내고, 이는 추정된 간 혈류량에 근접하며, 따라서 부데소니드는 간 청소율이 높은 의약품임을 시사한다.

건강한 시험대상자에게 이 약 16mg 투여 후 부데소니드의 반감기(t½)는 5.0~6.8 시간이었다.

부데소니드는 대사체 형태로 소변과 대변으로 배설된다. 16α-히드록시프레드니솔론 및 6β-히드록시부데소니드를 포함한 주요 대사체는 주로 신장으로 배설되거나 완전(intact)하거나 포합된 형태로 배설된다. 소변에서 미변화체 부데소니드는 검출되지 않았다.

(5) 특수 환자집단

① 간장애

간장애 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

부데소니드는 주로 간에서의 생체 내 변환에 의해 대사된다.

중등도 간장애(Child-Pugh 등급 B) 시험대상자에서, 경구 투여된 부데소니드의 AUC는 건강한 대상자에 비해 3.5배 더 높았다. 경증 간장애 (Child-Pugh 등급 A) 대상자는 건강한 대상자에 비해 AUC가 약 1.4배 높았다.

중증 간장애 환자에 대해서는 연구되지 않았다.

② 신장애

신장애 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

완전한(intact) 부데소니드의 경우 신장으로 배설되지 않는다. 글루코코르티코스테로이드 활성이 경미한 부데소니드의 주된 대사체는 대부분(60%) 소변으로 배설된다.

3) 임상시험 자료

질병 진행 위험이 있는 원발성 IgA 신병증 (immunoglobulin A nephropathy, IgAN) 성인 환자를 대상으

로 이 약을 평가하기 위해 이중 맹검, 다기관, 위약 대조, 무작위 배정 3상 임상시험(NefIgArd)이 수행되었다. 환자들은 1:1로 이 약 16mg 1일 1회 또는 위약으로 무작위 배정되어 9개월 동안 치료를 받은 후 2주간 이 약 8mg 1일 1회로 감량 또는 위약을 투여받았다. 이후 환자들은 치료를 중단한 후 15개월 동안 추적 관찰되었다.

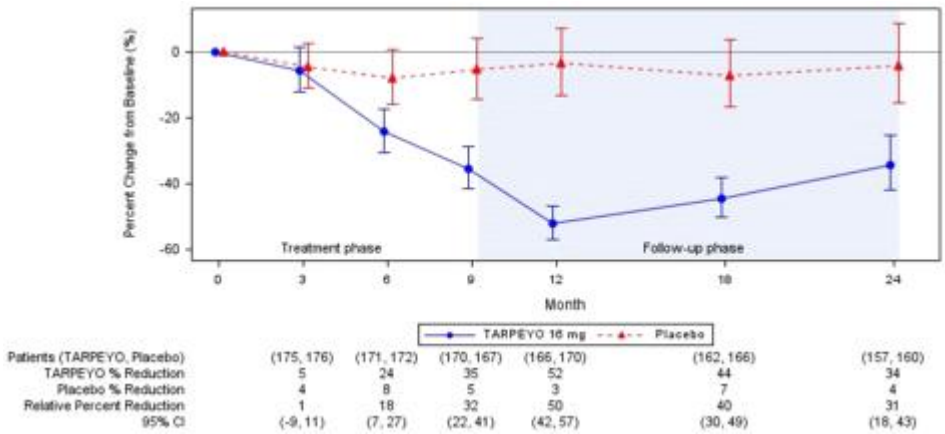
이 약은 안정적인 용량으로 RAS 억제제를 투여 중으로, 생검으로 IgAN으로 입증된, eGFR ≥ 35 mL/min/1.73m^2 및 단백뇨(≥ 1g/일 또는 요중 단백질 대 크레아티닌 비율(UPCR) ≥ 0.8 g/g으로 정의됨)를 가진 성인을 대상으로 평가되었다. 기타 사구체병증, 신증후군 또는 전신 면역억제제 치료를 받은 환자는 제외되었다.

이 연구는 9개월의 치료기간 및 이후 15개월의 추적관찰기간으로 설계되어, 2개의 파트(파트 A 및 파트 B)로 수행되었다.
파트 A(중간 분석)에 대한 일차 평가변수는 9개월차 방문을 완료한 최초 199명의 무작위 배정 환자(FAS)를 기준으로 한 베이스라인 대비 9개월차의 UPCR(24시간 소변 수집 기준) 비율이었다. 파트 B(최종 분석)의 일차 평가변수는 베이스라인 대비 2년에 걸친 각 시점에서의 eGFR 로그 비율의 시간 가중 평균이었다.

이 임상시험의 최종 유효성 평가군(Part B, FAS) 364명 중 66%는 남성, 76%는 백인, 23%는 아시아인이었다. 연령 중앙값은 43세(범위 20~73세)였다. 베이스라인에서, 평균 eGFR은 약 58 mL/min/1.73m^{2}였으며, 환자의 60%는 eGFR이 <60 mL/min/1.73m^{2}였다. 베이스라인 평균 UPCR은 1.5 g/g이었고 환자의 21%는 3.5 g/day를 초과하는 단백뇨를 보였다. 환자의 약 70%는 고혈압 병력이 있었고, 7%는 제2형 당뇨병 병력이 있었다. 베이스라인에서, 98%는 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제 또는 안지오텐신 수용체 차단제(ARB)로 치료를 받았고, 1% 미만의 환자는 나트륨-포도당 공동수송체 2 (SGLT2) 저해제를 복용하고 있었다. 임상시험 시작 당시, 수축기/이완기 혈압 중앙값은 125/79 mmHg였다.

9개월차 방문을 완료한 199명의 무작위 배정 환자에 대한 중간 분석을 기반으로 파트 A 일차 평가변수를 충족했다. 중간 분석에서는 위약 대비 이 약 16mg을 1일 1회 투여받은 환자의 UPCR이 31% 감소한 것으로 나타났다(95% CI: 16%~42% 감소, p=0.0001). 364명의 환자를 대상으로 한 최종 분석에서, 9개월째 관찰된 UPCR의 백분율 변화는 중간 분석에 포함된 199명 환자의 하위 집단의 결과와 일치했다. 치료 및 추적관찰기간동안 UPCR의 백분율 변화에 대한 최종 분석 결과는 그림 1과 같다.

그림 1. NefIgArd 임상시험에서 베이스라인 대비 각 평가시점의 UPCR(g/g) 백분율의 LS 평균(95% CI) 변화

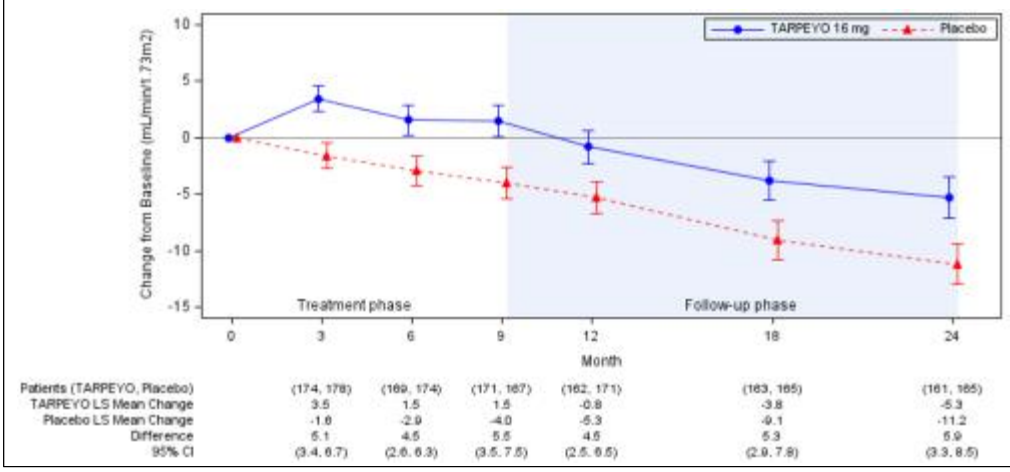


3, 6, 9, 12, 18 및 24개월에 베이스라인 대비 각 평가시점에서 반복측정혼합모델(MMRM, Mixed Model for Repeated Measures) 분석으로 추정된 95% 신뢰구간 및 UPCR의 베이스라인으로부터의 추정된 평균 백분율 변화. 구제 약물 사용과 관계없이 모든 UPCR 데이터를 포함하여, 로그 변환한 데이터를 기반으로 분석했다. 그림 아래에 보고된 값은 베이스라인 대비 감소율로 변환되었다. 이 약과 위약을 비교한 상대 백분율 감소는 회귀 모델을 통해 추정되었다.

약어: UPCR, 요중 단백질 대 크레아티닌 비율; CI, 신뢰구간; LS, 최소제곱

364명의 환자를 대상으로 한 최종 분석에서, 파트 B 일차 평가변수를 충족했다($p<0.0001$). 치료 및 추적관찰 기간동안 각 시점별 eGFR 베이스라인 대비 평균 변화에 대한 최종 분석 결과는 그림 2와 같다. 이 약의 eGFR에 대한 효과는 3개월(가장 빠른 평가 시점) 시점에 유리하게 나타났고, 2년 동안 그 효과 크기가 유지되었다. 2년째에 이 약과 위약 간의 베이스라인 대비 eGFR 평균 변화 차이는 5.9 mL/min/1.73m^{2}였다(95% CI: 3.3~8.5 mL/min/1.73m^2; $p<0.0001$).

그림2. NefIgArd 임상시험에서 베이스라인 대비 각 평가시점의 eGFR(mL/min/1.73m^2)의 LS 평균(95% CI) 변화



3, 6, 9, 12, 18 및 24개월에 베이스라인 대비 각 평가시점에서 반복측정혼합모델(MMRM) 분석으로 추정된 95% 신뢰구간 및 eGFR의 베이스라인으로부터의 추정 최소제곱평균 변화 (mL/min/1.73m^2). 구제 약물 사용과 관계없이 모든 eGFR 데이터를 포함하여, 변환하지 않은 데이터를 기반으로 분석했다. 2년간의 임상시험 기간 동안 이 약 투여군에서 15명과 위약 투여군에서 20명의 환자가 구제 약물을 투여받았다.
약어: eGFR, 추정 사구체 여과율; CI, 신뢰구간; LS 최소제곱

4) 비임상시험 자료
부데소니드의 비임상 안전성은 동일 성분의 다른 제제 연구로부터 확인되었다. 이 약으로 비임상 연구는 수행되지 않았다.
단회투여 및 반복투여 독성시험 결과에 따르면 부데소니드의 전신 효과, 예를 들어 체중 증가 감소 및 림프 조직 및 부신 피질의 위축은 다른 글루코코르티코스테로이드 투여 후 관찰되는 것보다 덜 심각하거나 유사한 것으로 나타났다.
6가지의 다른 시험 시스템에서 평가된 부데소니드는 돌연변이 유발 또는 염색체 이상 유발 효과의 징후를 나타내지 않았다.
발암성 시험에서 수컷 랫드에서의 뇌신경교종의 증가된 발병률은 반복 시험에서 통계적으로 유의한 증가가 관찰되었다. 여기서 신경교종의 발병률은 활성 치료군(부데소니드, 프레드니솔론, 트리암시놀론 아세토니드)과 대조군 사이에 유사했다.
최초의 발암성 시험에서 수컷 랫드에서 발견된 간 변화(원발성 간세포 신생물)는 부데소니드와 대조용 글루코코르티코스테로이드를 사용한 반복 시험에서 다시 나타났다.
이용가능한 임상 경험에 따르면 부데소니드 또는 기타 글루코코르티코스테로이드가 사람에서 뇌 신경교종 또는 원발성 간세포 신생물을 유도한다는 징후는 없다.
부데소니드는 랫드의 수태능에 영향을 미치지 않았다. 임신한 동물에서 부데소니드는 다른 글루코코르티코이드와 마찬가지로 태아 사망 및 태자 발생 이상을 유발하는 것으로 나타났다 (더 작은 한배새끼수, 태아의 자궁 내 성장 지연 및 골격 이상). 사람에 대한 이러한 소견의 임상적 유의성은 확립되지 않았다.
이 약은 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 최대 5mg/kg(체중당 용량 기준으로 사람의 이 약 1일 권장량의 약 15배)의 용량에서 최대 6개월 동안 경구로 반복투여한 결과, 관찰된 모든 변화는 글루코코르티코스테로이드 투여 후 관찰되는 것과 유사한 것으로 나타났다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월

○ 제조원

수입(수입자), ㈜메디팁, 대한민국, 서울특별시 강남구 개포로 619 10층(개포동,서울강남우체국빌딩)
전공정위탁제조(제조의뢰자), Calliditas Therapeutics AB, 스웨덴, Kungsbron 1, Stockholm, Stockholm 111 22
일부공정위탁제조(제조자), Patheon Pharmaceuticals Inc., 미국, 2110 East Galbraith Road, Cincinnati, Ohio, 45237-1625, USA
일부공정위탁제조(제조자), APEX PHARMA MARKETING PTE. LTD., 싱가포르, 4 Loyang Way 1 #03-03 SINGAPORE 508708

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 주성분명 : 미분화부데소니드
- 등록번호 : [redacted]
- 제조소 명칭 [redacted]
- 소재지 :

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

1.4 허가조건

○ 「약사법」 제32조, 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제1항제2호가목에 의한 재심사 대상 의약품임

○ **(위해성 관리계획)** '의약품의 품목허가·신고·심사 규정' 제7조의2제1항제5호다목에 따른 위해성 관리계획 제출 대상에 해당함 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2023.11.23.	2023.11.23.	2023.11.23.	2023.11.23.	
보완요청 일자	2024.02.20. 2024.09.23.	2024.02.20. 2024.09.23.	2024.02.20. 2024.09.23.	2024.06.19.	
보완접수 일자	2024.08.23. 2024.09.30.	2024.08.23. 2024.09.30.	2024.08.23. 2024.09.30.	2024.10.14.	
최종처리 일자	2024.11.15.				

[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(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 최초 신청 효능효과는 '요중 단백질 대 크레아티닌 비율(UPCR)이 1.5 g/g 이상이고 빠른 질병 진행의 위험이 있는 성인의 원발성 IgA 신병증(IgAN) 치료'이었으나, 보완자료 제출 후 '단백뇨 배출량이 1.0g/일 이상 (또는 요중 단백질 대 크레아티닌 비율 (UPCR)이 0.8g/g 이상)인 원발성 IgA 신병증 (immunoglobulin A nephropathy, IgAN) 성인 환자의 치료'로 수정 제출함
- 현재 원발성 IgA 신병증은 면역 기능의 유지를 위해 혈중에 존재하는 면역글로불린 A(IgA)이 혈액이 걸러지는 사구체에 침착되어 염증반응을 일으키는 것을 말하며 신장 조직 검사에서 신장 기본 단위인 사구체 메산지움에 IgA를 포함하는 면역 복합체의 침착이 특징적으로 나타남. 면역기전 이상으로 추정되나 아직 명확한 원인을 밝혀지지 않았음. 진단은 신장 생검으로만 진단 가능하며, eGFR과 단백뇨 외에 IgAN에 대해 검증된 혈청 또는 뇨 바이오마커는 알려진 바 없음. 현재 원발성 IgAN 환자의 치료 또는 관리에 대해 승인된 치료법은 없으며, 표준치료는 저염 식단과 함께 레닌-안지오텐신시스템(RAS)의 최대 허용 억제로 단백뇨 감소 및 최적의 혈압 조절에 초점을 맞춘 지지요법으로 구성되어 있음. 모든 환자는 혈압 관리가 권장되며, >0.5g/day의 단백뇨가 있는 경우 고혈압의 여부와 상관없이 ACIEi 또는 ARB 사용을 권장함. 최선의 지지요법(≥90일)에도 불구하고 0.75-1g/day 이상의 단백뇨가 관찰되는 경우 진행성 CKD의 위험이 높은 IgAN 환자로 판단되며, 면역억제제는 최선의 지지요법에도 불구하고 진행성 CKD 위험이 높은 경우에만 고려됨. IgAN은 신장 기능을 점진적으로 감소시키며, 20년 이내에 환자의 최대 50%에서 말기 신질환 (ESRD)으로 진행됨. 한국에서의 IgA 신병증 (IgAN)은 약 30%의 유병률을 보이는 가장 흔한 사구체신염으로, 30년 신장 생존율은 약 50.3%로 낮으므로 많은 IgA 신병증 (IgAN) 환자가 높은 이환률 및 사망률과 관련이 있는 말기신질환으로 진행되기 때문에 적절한 치료가 수반되어야 함.
- 현재 신청품목과 동일한 적응증으로 국내에서 이미 허가된 의약품이면서 국내 표준치료와 부합하는 치료는 없는 상황임. 현재 IgAN 관리를 위한 표준요법은 최적의 혈압관리, 생활습관변화와 함께 ACEI/ARB와 같은 레닌-안지오텐신계(RAS) 억제제의 지지 요법 최대 사용을 표준치료로 하고 있는 상황임. 따라서 국내에서 IgAN은 미충족 의료수요가 있는 질병으로 남아 있음
- 이 약의 주성분인 부데소니드는 이미 허가된 주성분으로 기존에 알려진 문헌자료 등을 통한 비임상 약력학, 약동학, 독성 자료를 제출하였으며, 신청품목과 관련하여 방출 조절 캡슐(CIR 캡슐) 사용하여 사이노몰구스 원숭이에 반복투여 독성시험을 실시함. 수십 년간 부데소니드의 다른 경구 및 흡입 제제가 광범위하게 임상에서 사용되었다는 점을 고려하면, 확인된 비임상 자료는 인간에서 네페콘 사용을 충분히 뒷받침할 수 있는 것으로 사료됨
- 네페콘은 국소작용하고 원발성 IgAN를 표적화하도록 설계된 부데소니드의 1일 1회 방출 조절 캡슐제제로, 네페콘의 방출 특성은 다른 경구용 부데소니드 제품과 다름. 이 약으로 생체이용률 비교를 위해 Nef-103, Nef-104, Nef-105 시험을 수행함. 다만 전신 흡수가 보여지고 안전성 결과 등을 봤을 때 해당 품목이 국소작용만을 나타낸다고 보기는 어렵다고 사료됨
- 핵심임상시험으로 3상 임상시험(Nef-301, NefIgArd) 자료를 제출하였음. 해당 시험은 RAS 차단 치료에도 불구하고, ESRD로 진행될 위험이 있는 원발성 IgA 신장병증 환자에서 Nefecon의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 연구로, 임상시험 결과 검토 결과, 파트 A의 일차 목적을 충족함(파트 A DCO(2020.10.5.)). 1차 유효성 평가변수인 투여 9개월 시점의 요중 단백질 대 크레아티닌 비율(UPCR)이 위약군 대비 통계적으로 유의하고 임상적으로 관련성 있게 27% 감소한 것으로 나타났음. 또한 주요 2차 유효성 평가변수인 9개월 시점의 eGFR 변화량에서도 위약 대비 유의적인 차이가 관찰됨. 따라서 현재의 표준 치

료법인 최선의 지지 요법하에서 위약 대비 시험약의 치료 개선이 관찰됨

- 보완자료 제출 시 3상 임상시험(Nef-301, NefIgArd)의 파트 B의 결과를 추가 제출하였으며 이를 반영하여 신청 효능효과를 수정 제출함. 파트 B의 일차 목적을 충족함(파트 B DCO(2023.2.6)). 1차 유효성 평가결과, 2년에 걸쳐 각 시점에서 관찰된 eGFR 기록의 시간 가중 평균으로 계산된 eGFR의 2년의 시험 기간(치료 9개월 + 추적관찰 15개월) 동안 평균적으로, 네페콘 16mg은 위약 대비 통계적으로 유의미한 5.05 mL/min/1.73 m2 eGFR 치료 효과가 있었음($p<0.0001$). 평균 eGFR 감소는 네페콘 16mg을 1일 1회 투여한 환자의 경우 2.47 mL/min/1.73 m2, 위약을 투여한 환자의 경우 7.52 mL/min/1.73 m2였음
- 안전성의 경우 안전성 프로파일에서 대부분 주성분의 약리작용과 일치하는 이상반응 프로파일이 확인되며, 주로 경증-중등증으로 가역적으로 해소됨. 심각한 감염 또는 사망은 발생하지 않았으며 높은 복약 순응도와 함께 약물 내약성이 관찰됨
- 현재 신청품목은 미국, 유럽, 영국에서 허가되어 사용중임.
- 신청품목은 자료제출의약품으로 가교 면제 대상임

[약어 및 정의]

ACEI	Angiotensin converting enzyme inhibitor
AESI	Adverse event of special interest
ARB	Angiotensin II type I receptor blockers
AUC	Area under the curve
AUC(0-2)	AUC-based primary endpoint of Nef-301 Part B for eGFR over 2 years
AUC(0-24)	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours
BAFF	B-cell activating factor of the tumour necrotizing factor (TNF) family
BCMA	B-cell maturation antigen
BCRP	Breast cancer resistance protein
CI9	Estimated cumulative incidence of events by 9 months
CKD	Chronic kidney disease
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
DCO	Data Cut-Off
DSMB	Data and Safety Monitoring Board
DVT	Deep vein thrombosis
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
EMA	European Medicines Agency
EOP2	End of Phase 2
ESRD	End-stage renal disease
FAS	Full Analysis Set
FBG	Fasting blood glucose
FCP	Final Commercial Product
GALT	Gut-associated lymphoid system
GCS	Glucocorticosteroid
Gd-IgA1	Galactose-deficient IgA1
GI	Gastrointestinal
HbA1c	Hemoglobin A1c
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A
HPA	Hypothalamic-pituitary-adrenal
I-FABP	Intestinal-type fatty acid-binding protein
IgA	Immunoglobulin A
IgAN	Immunoglobulin A nephropathy
IGANF	IGA Foundation of America
IVIVC	In vitro – in vivo Correlation
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
LGH	Leicester General Hospital
MMF	Mycophenolate mofetil
MMRM	Mixed model repeated measures
MRD	Maximum Recommended Dose
MTD	Maximum Tolerated Dose
NKF	National Kidney Foundation
NORD	National Organization for Rare Disorders

OAT	Organic anion transporter
OATP	Organic anion transporter polypeptide
OCT	Organic cation transporter
P-gp	P-glycoprotein
PIP	Pediatric Investigation Plan
PPI	Proton pump inhibitor
PREA	Pediatric Research Equity Act
RAS	Renin-angiotensin system
SAE	Serious adverse event
SAP	Statistical Analysis Plan
SAWP	Scientific Advice Working Party
SCE	Summary of Clinical Efficacy
SCS	Summary of Clinical Safety
TACI	T cell activator and calcium modulating ligand interactor
TEAE	Treatment-emergent adverse event
TESAE	Treatment-emergent serious adverse event
Tlag	Time prior to first measurable (non-zero) plasma concentration
UACR	Urine albumin creatinine ratio
UPCR	Urine protein creatinine ratio
VTE	Venous thromboembolism

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 부신호르몬제(245)

- 글루코코르티코이드 (Glucocorticoids, GCS)

- 약리작용 기전 : 회장의 Peyer's patch에 위치한 점막 B 세포를 억제하고, 점막 갈락토스 결핍 IgA1 항체(Gd-IgA1, galactose-deficient IgA1)를 생성하는 형질 세포(plasma cells)로의 증식 및 분화를 억제시킴. 결과적으로, Gd-IgA1 항체의 발생과 전신 순환에서 면역 복합체의 형성이 억제되어, 사구체신염 및 신기능 상실로 나타나는 Gd-IgA1을 포함하는 면역 복합체의 사구체 간질 퇴적의 다운스트림(downstream) 효과를 방지시킴
- 제형 및 제조방법 : 지속(sustained)/장기(prolonged) 방출 과립으로 제형화된 4mg의 부데소니드를 함유하는 1일 1회 경구 방출 조절(MR) 캡슐로, 지연된 캡슐 붕해와 과립에서 부데소니드의 지속(sustained)/장기(prolonged) 방출을 유도함

1.2. 기원 및 개발경위

- Nefecon은 국소적으로 작용하고 원발성 IgAN의 질병 기전을 구체적으로 표적화하기 위해 Calliditas Therapeutics AB에 의해 개발되었음. 네페콘의 유효 성분은 확립된 글루코코르티코이드인 부데소니드임. 부데소니드의 면역억제 및 항염증 특성으로 인해 1981년부터 호흡기 적응증에 사용하기 위한 흡입제제와 염증성 장 질환에 대한 경구 제제가 승인되었음. Nefecon은 회장에서 유효 성분 부데소니드의 지속(sustained)/장기(prolonged) 방출과 지연된 캡슐 붕괴를 결합하여 2단계 방출을 제공하는 부데소니드의 경구, 방출 조절 캡슐 제제임
- 생물약제학 및 임상약리학을 뒷받침하기 위해 6건의 건강한 지원자 대상 시험이 실시되었음. 여기에는 제제 개발(Nef-103, Nef-104, Nef-105)의 일부로 수행된 시험, 혈청 코르티솔에 대한 Nefecon의 단일 용량 효과를 평가한 약력학(PD) 및 약동학(PK) 연구, 경구 부데소니드 제품 Entocort가 대조약으로 포함(Nef-101), 음식이 Nefecon의 생체 이용률에 미치는 영향을 평가한 2건의 연구(Nef-106, Nef-107)가 포함됨
- 핵심임상시험 Nef-301(NefIgArd)은 말기 신질환으로 진행 위험이 있는 일차성 IgA 신장병증 환자에서 Nefecon의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 제3상 연구임
- 미국 및 유럽 허가되어 있음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- IgA 신병증은 증식성 사구체신염으로, 그 특징은 사구체 메산지움에서 단독으로 또는 IgG, IgA 또는 둘 다와 함께 갈락토스 결핍 IgA1(Gd-IgA1) 침착물이 우세함. 질병은 원발성 또는 속발성 형태로 분류될 수 있음. 원발성 형태에서는 관련 동반 질환이 없는 반면, 속발성 형태에서는 만성 간 질환 및 염증 상태에서 만성 감염 및 신생물에 이르는 비신장 질환 환자에서 상태가 진단될 수 있음. IgA 신병증은 미국에서 약 130,000명, EU에서 약 200,000명에게 영향을 미치는 것으로 추정되는 희귀질환임. 질병 유병률에는 지리적인 차이가 있으며, 백인에 비해 동아시아계 개인의 유병률이 높고 아프리카계 개인의 유병률이 훨씬 낮음. 아시아의 남성과 여성의 동일한 유병률에 비해 백인 인구의 남성 우세도가 현저히 높아, 성별 분포에도 상당한 차이가 있음. 2022년 10월 국내에서 Nefecon 희귀의약품 지정을 위해 제출한 자료에 따르면, 한국내 IgA 신병증 유병자수는 약 21,000~36,700명임
- 원발성 IgAN은 모든 연령에서 발생할 수 있지만 임상 발병은 생후 20~30년 동안 흔함. 미국에서 IgAN은 젊은 성인에서 가장 흔한 원발성 사구체병증으로 보고되었음. IgAN이 있는 소아 및 청소년은 전형적으로 급성 상기도 또는 위장 질환 동안 통증이 없는 육안적 혈뇨를 나타내는 반면, 성인은 일반적으로 단백뇨, 현미경적 혈뇨 또는 고혈압을 나타냄. 소변 샘플의 딥스틱 또는 실험실 검사를 통해 우연히 발견될 수 있는 IgAN의 첫

번째 징후는 일반적으로 소변에서 단백질 및/또는 혈액의 출현(각각 단백뇨 및 혈뇨)으로, 이는 신장에서 손상된 사구체를 통한 누출을 나타냄. IgAN의 진단은 신장 생검으로 확인됨. 이는 20년 이내에 최대 50%의 환자에서 신장 기능을 감소시키고 ESRD로 진행하고, 삶의 질을 저하시키고, 기대 수명을 단축시키는 질병 상태이며, 생존을 위해 혈액 투석 또는 신장 이식이 필요하게 되는 중대한 진행성 질환임

- 하루 1g 이상의 지속적인 단백뇨는 다른 위험 요인과 무관하게 신장 기능의 가속화된 쇠퇴와 관련이 있음. IgAN의 질병 진행에 대한 다른 인지된 위험 요소에는 미세혈뇨, 특정 조직학적 병변, 고혈압, 증가된 크레아티닌, 정도는 덜하지만 고지혈증이 있음. 질병이 진행됨에 따라 eGFR이 악화됨. GFR 감소 속도와 ESRD로의 진행 위험은 단백뇨 수준이 증가함에 따라 증가함. 현재 임상 KDIGO 2012 가이드라인은 eGFR이 10mL/min/1.73m2 미만으로 떨어질 때 신부전으로 인한 증상 또는 징후가 있는 경우 투석을 시작할 것을 권장하고 있음
- (원인 및 진단) 원발성 IgA 신병증은 증식성 사구체신염과 관련된 면역 복합체 매개 자가면역 질환임. IgAN의 병태생리학적 특징은 갈락토스 결핍 IgA-1 항체가 단독으로 또는 IgG 및/또는 IgA 자가항체와의 면역 복합체로 사구체 간질에서 침전되어 사구체신염을 유발하고, 신장기능을 감소시키며, 20년 이내에 환자의 최대 50%에서 말기 신질환(ESRD)으로 진행됨. IgAN의 진단은 신장 생검으로 확인됨
- (현재 치료법) "Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2021 Clinical Practice Guideline for Management of Glomerular Diseases"에 따르면, 모든 IgAN 환자는 혈압(BP) 관리를 받도록 권장됨. 환자의 단백뇨가 0.5g/d을 초과하는 경우, 초기 치료는 안지오텐신 전환 효소 억제제(ACEI) 또는 안지오텐신 II 수용체 차단제(ARB)를 사용하는 것이 권장됨. 단백뇨를 1g/d 미만으로 감소시키는 것은 IgAN에서 신장 결과 개선의 대리 표지자이며, 1g/d 미만으로 감소시키는 것이 합리적인 치료 목표임. 최대한의 지지 요법에도 불구하고 진행성 CKD(만성 신장 질환)의 고위험군에 남아 있는 환자의 경우 6개월간의 글루코코르티코이드 요법을 고려할 수 있음. 한국에서도 KDIGO 가이드라인과 유사하게, 새로 진단된 IgAN 환자의 경우, UPE(urine protein excretion) >0.5g/day인 경우 최적의 혈압관리, 생활습관변화과 함께 ACEI/ARB와 같은 레닌 안지오텐신계(RAS) 억제제의 지지 요법 최대 사용을 표준치료로 시작할 수 있음. ACEI/ARB가 적합하지 않은 환자의 경우는 sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) 억제제를 고려할 수 있음. 혈압관리, ACEI/ARB 치료, 생활습관변화 등을 포함한 최적화된 지지 요법을 실시한 후에도 UPE>1g/day인 경우는 전신 글루코코르티코스테로이드(GCS)/면역억제제가 고려될 수 있음. 위에서 언급한 바와 같이, 지지 요법의 가능성을 제외하고, 현재까지 국내에서 IgAN 치료제로 승인된 의약품은 없음. 셀셉트(미코페놀레이트모페틸)의 경우는 IgA 신병증 적응증에 대해 국내 식품의약품안전처에서 승인받은 바 없지만, 허가사항 범위를 초과하여, “면역글로블린에이신장증(IgA nephropathy) 환자로 스테로이드제에 효과가 없는 경우 또는 스테로이드제에 대한 중대한 이상반응 또는 스테로이드 의존성이 우려되는 경우”에는 사용할 수 있도록 하고 있음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 특이사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

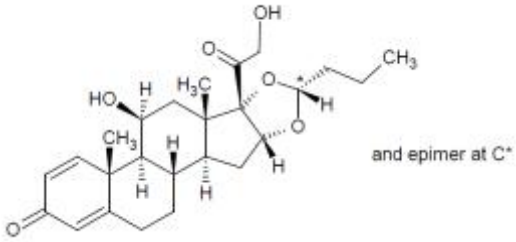
- 신속심사 대상 지정(23.2.7)
- 희귀의약품 지정(22.11.17)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 미분화 부데소니드
- 일반명 Budesonide
- 분자식 $C_{25}H_{34}O_6$
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분
□ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험
■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험
□ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
□ 무균시험 ■ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험
□ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	1차: polyethylene bags 2차: PAPP bags (polyester-Aluminium-Polyester-Polypropylene)	유의적 변화 없음
가속시험	40℃/75% RH	1차: polyethylene bags 2차: PAPP bags (polyester-Aluminium-Polyester-Polypropylene)	유의적 변화 없음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치가 신청품목과 원료약품 및 그분량이 동일함

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	120캡슐/150mL HDPE병 (cap: 38 mm, PP)	유의적 변화 없음
가속시험	40℃/75% RH	120캡슐/150mL HDPE병 (cap: 38 mm, PP)	유의적 변화 없음

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항
  - 저장방법: 2-8℃, 밀봉용기, 차광 보관
  - 사용기간: 제조일로부터 36 개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출한 저장방법 및 사용기간 설정 근거자료를 제출하였으며, 검토한 결과 적합함

4. 독성에 관한 자료

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제28조제1항에 따라 희귀의약품은 각 독성시험자료를 단회투여독성, 1-3개월 반복투여독성시험자료로 약리작용에 관한 자료를 효력시험자료 또는 임상시험자료로 제출 가능하나, 신청사가 제출한 단회독성, 반복독성, 유전독성, 생식발생독성, 발암성, 기타 독성시험 자료들은 기허가품목인 부데소니드(성분명 기준)에 대한 독성에 관한 자료의 문헌에서 비롯된 자료이며, 방출조절캡슐을 사용한 반복투여독성 자료를 추가로 확인함

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법/투여기간	군 당 마리수	투여량 (mg/kg)	GLP 준수	결과
- 시험물질 : 부데소니드(Budesonid)						
단회투여독성시험/단회투여후	마우스 (NMRI)	경구 (위관영양법) / 단회	부데소나이드 처리 24 M + 24 F	-대조군: 0 -부데소니드: 800mg/kg 까지 용량증가	명시되지 않음	- 임상 징후: 운동 활동 감소, 털세움 및 전신 부종 LD50: >800mg/kg
	마우스 (종 명시되지 않음)	경구 (위관영양법) / 단회	수컷 및 암컷/ 마리수 명시되지	-대조군: 0 -부데소니드: 100, 320, 100, 3200, 10000	명시되지 않음	- 쇠약 및 관련 약해진 특징 10일째까지 관찰;체중 증가에서 복용량 관련 감소; 사망 전 자발적인 운동성과 엎드림 감소; - 일부 뒤늦게 폐사가 있었으나, 대부분 동물은 21일

시험 종류	종 및 계통	투여방법/ 투여기간	군 당 마리수	투여량 (mg/kg)	GLP 준수	결과
21일 관찰			않음			간의 추적 관찰기간동안 회복되었음 LD50: 명시되지 않음
	랫트 (SD)	경구 (위관영양법) / 단회	수컷/ 군당 마리수 명시되지 않음	-대조군: 0 -부데소니드: 400 mg/kg 까지 용량증가	명시 되지 않음	- 임상 징후 보고되지 않음 LD50: >400mg/kg
	랫트 (종 명시 되지 않음)	경구 (위관영양법) / 단회	수컷 및 암컷/ 마리수 명시되지 않음	-대조군: 0 -부데소니드: 32, 100, 320, 1000, 3200	명시 되지 않음	- 쇠약함 및 관련 약해진 특징 10일째까지 관찰; 체중 증가에서 복용량 관련 감소; 사망 전 자발적인 운동성과 엎드림 감소; - 일부 뒤늦게 폐사가 있었으나, 대부분 동물은 21일 간의 추적 관찰기간동안 회복되었음 LD50: 명시되지 않음
반복 투여 독성 시험	비핵심시험 : 일반 부데소니드 사용 시험					
	마우스 (CD-I) c	경구 (음용) / 13주	10M + 10F	-대조군: 0 -부데소니드: 0.01, 0.05, 0.2, 0.7	명시 되지 않음 a	- 0.05(수컷), 0.2 및 0.7mg/kg(암수 모두)에서 체중 증가가 중간 또는 현저한 감소를 보임
	랫트 (Charles River CD)c	경구 (음용) / 13주	10M + 10F	-대조군: 0 -부데소니드: 0.01, 0.05, 0.2, 0.7	명시 되지 않음a	- 0.05, 0.2 및 0.7mg/kg(암수)에서 체중 증가가 중간 또는 현저한 감소를 보임 - 주로 0.2 및 0.7 mg/kg에서 등이 굽고, 마르고, 타액분비, 거친 털, 탈모증 및 위 병변이 관찰됨.
	핵심시험: 일반 부데소니드 사용 시험					
	랫트 (SD)	경구 (위관영양법) / 4주	6M + 6F	-대조군: 0 -부데소니드: 0.05, 0.5, 50 -트리암시노론 아세토니드: 5.0	명시 되지 않음 a	- 부데소니드 50 mg/kg에서 사망률 증가 - 치료된 동물에서 부신 및 림프계의 위축, 위궤양 및 장 출혈, 용량 관련 림프구 감소가 관찰됨
	개 (비글)	경구 (위관영양법) / 4주	1M + 1F	-대조군: 0 -부데소니드: 0.01, 0.1, 1.0 -베클로메타손 디프로피오네이트 1.0	명시 되지 않음 a	- 부데소니드 0.1 및 1.0 mg/kg과 베클로메타손 디프로피오네이트 1.0 mg/kg 용량에서 부신 및 림프계의 위축, 간 글리코겐 증가가 관찰됨. - 0.01 mg/kg 용량에서 유사하지만 약간의 변화 관찰됨
	핵심시험: 방출 조절 캡슐(CIR 캡슐) 사용 시험					
	원숭이 (사이노몰구스)	경구 (CIR 캡슐) / 4주	2M + 2F	-대조군: 0 -부데소니드 방출조절 캡슐: 0.1, 0.33, 1.0	○	- 주목할만한 결과 없음
	원숭이 (사이노몰구스)	경구 (CIR 캡슐) / 26주	4M + 4F	-대조군: 0 -부데소니드 방출조절 캡슐: 0.5, 2.0, 5.0 NOAEL: 결정 안됨	○	- 눈에 띄게 체중 증가의 감소 관찰됨 - 흉선 및 부신 무게가 감소 - 특히 5.0mg/kg에서 흉선 세포질과 부신 피질 폭이 최소한으로 감소하였음. - 특히 고용량 암컷에서 시작 체중에 비해 체중 증가의 부족으로 인해 MTD임에도 불구하고 최고 용량에서 내약성이 좋은 것으로 간주되었음.
NOAEL: 시험에서 무독성용량(NOAEL)이 확립된 경우, 이 표에서 무독성 용량은 밑줄로 표시되었음 a : 시험 당시, 핵심독성 시험은 GLP를 준수하여 Astra AB(이 시험을 제출한 회사)에서 수행되었음 c: 이 두 연구는 모두 후속 경구 발암성 연구에 사용할 적절한 용량 수준을 조사하기 위한 예비 연구였음						
유전 독성시험 - 시험관내(in vitro) 시험						
복귀 돌연변이 시험	S. typhimurium	in vitro	-	-부데소니드: 0.0010~10	명시 되지 않음 a	- 부데소니드에 의한 돌연변이 유발성 음성 (참고) (종 명시 되지 않음)
복귀 돌연변이 시험	S. typhimurium, E. Coli	in vitro	-	-부데소니드: 0.0050~5.0	×	- 부데소니드는 모든 계통에서 비돌연변이 반응을 나타냄. (참고) 시험된 strain: S. typhimurium (TA1535, TA1537, TA1538, TA100, TA98), E. Coli (WP2uvrA)
마우스	마우스림포종세포	in vitro	-	명시되지 않음	명시 되지	- 부데소니드는 L5178Y 마우스 림프종 세포에서 티미딘 키나제 유전자 위치에서 돌연변이를 일으키

시험 종류	종 및 계통	투여방법/ 투여기간	군 당 마리수	투여량 (mg/kg)	GLP 준수	결과
림프종 시험	L5178Y				않음 a	지 않았음
DNA 복구 시험	랫트 간세포	in vitro	-	명시되지 않음	명시되지 않음 a	부데소니드는 가장 높은 무독성 농도인 5μg/mL에서 DNA 복구를 유도하지 않았음
염색체 이상	인간 림프종	in vitro	-	명시되지 않음	명시되지 않음 a	- 부데소니드는 인간 림프구에서 구조적 염색체 이상을 유발하지 않았음
a : 시험 당시, 핵심 독성 시험은 GLP를 준수하여 Astra AB(이 시험을 제출한 회사)에서 수행되었음						
유전 독성시험 - 체내(in vivo) 시험						
소핵 시험	마우스 (종 명시되지 않음)	in vivo / 경로언급안됨	-	명시되지 않음	명시되지 않음 a	- 부데소니드에 의한 돌연변이 유발성 음성
소핵 시험	마우스 (Jcl:ICR)	복강/ 1일2회	5 M	-대조군: 0 -부데소니드: 33, 100, 320	×	- 부데소니드에 의한 돌연변이 유발성 음성
성 관련 열성 치사 시험	노랑 초파리	in vivo / 경로 명시 안됨	-	명시되지 않음	명시되지 않음 a	- 부데소니드에 의한 돌연변이 유발성 음성
발암성 시험						
발암성 시험	마우스 (CD-1)	경구 (음용) / 91주	대조군 100M+ 100F/ 시험군 50M+50F	-대조군: 0 -부데소니드: 0.01, 0.05, 0.2	명시되지 않음 a	- 용량 관련 수컷 생존율 감소; - 모든 군에서 신생물의 비슷한 발생률이 나타났으므로 부데소나이드는 생쥐에서 비발암성인 것으로 간주되었음
발암성 시험	랫트 (SD)	경구 (음용) / 104주	대조군 100M+ 100F/ 시험군 50M+50F	-대조군: 0 -부데소니드: 0.01, 0.025, 0.05	명시되지 않음 a	- 104주 치료 종료 시, 최고 용량 수준에서 체중 증가가 ≥10% 감소. - 현미경 검사: • 모든 용량 수준의 수컷과 0.025 및 0.05mg/kg 용량의 암컷에서 비장 색소(아마도 헤모시데린)가 감소함 • 수컷 쥐의 뇌 신경교종 발생률이 선형 추세를 보임(대조군, 저용량, 중간 용량 및 고용량 그룹에서 각각 2%, 0%, 6% 및 14%). 암컷에서는 없었음 • 0.025 및 0.05 mg/kg 용량의 수컷에서 원발성 간세포 신생물이 증가하고, 수컷에서 다발성 간 신생물 발생률의 증가하는 선형 추세가 관찰됨. 암컷에서는 없었음
발암성 시험	랫트 (SD)	경구 (음용) / 104주	100 M (주요군) / 20 M (위성군 d - 대조군2 아님)	-대조군1: 0 -대조군2: 0 -부데소니드: 0.05 -프리드니소론: 0.4 -트리암시노론 아세토니드: 0.015→0.010→0.005	명시되지 않음 a	- 모든 치료군에서 생존율, 체중, 사료 섭취량, 총 백혈구 및 림프구 감소함, - 현미경 검사: • 모든 군에서 유사한 뇌 신경교종의 유사한 발병률이 나타남 • 모든 군에서 간세포 선종 및 암종 발생률이 증가함 • 간에서 호산구성 및 호염기성 병소에서 약간 증가 • 문맥 염증 및 담관 증식의 감소 (항염증/면역억제 효과)
발암성 시험	랫트 (피셔-344)	경구 (음용) / 104주	75 Males	-대조군: 0 -부데소니드: 0.05→0.025 -프리드니소론: 0.4→0.6 →0.4→0 -트리암시노론 아세토니드: 0.015→0.0075→0.004	×	- 모든 스테로이드 치료 그룹에서 그룹 평균 체중 감소 - 현미경 검사: • 스테로이드 치료군에서는 CNS(뇌 및 척수)의 신생물 발생률이 증가하지 않았음 • 이 연구에서는 간을 검사하지 않았음
- d: 대조군 1 및 스테로이드 치료군에서 임상 병리학 및 뇌 조직병리학에 대한 위성군으로 포함된 군당 20 마리의 수컷임						
생식·발생독성시험						

시험 종류	종 및 계통	투여방법/ 투여기간	군 당 마리수	투여량 (mg/kg)	GLP 준수	결과
수정 및 생식력	랫트 (SD)	피하 / 수컷 교미 9주 전 및 교미 기간 전체/ 암컷 교미 2주 전, 교미, 임신기간 전체, 산후 21일 후까지; 산후 21일에 부검 실시	수컷 및 암컷; 마리수 명시되지 않음	-대조군: 0 -부데소니드: 0.005, 0.02, 0.08	명시 되지 않음 a	모체 독성: • 감소: 임신 중 사료 섭취 및 체중 증가(0.2 및 0.8 mg/kg 용량에서) 태아에 미치는 영향: • 감소: 출생 전 생존력과 출생 시 및 수유기의 새끼 생존력 (0.02 및 0.08mg/kg) 교미와 번식력: • 가장 낮은 용량 수준(0.005 mg/kg)에서 수태능 및 교배 성능에 대한 부작용은 나타나지 않았음
수정 및 초기 배자 발생	랫트 (SD)	피하 / 수컷 교미 9주 전 및 교미 기간 전체/ 암컷 교미 2주 전, 교미, 임신기간 전체, 산후 21일 후까지; 산후 21일에 부검 실시	25 M + 25 F	-대조군: 0 -부데소니드: 0.0008, 0.004, 0.02	명시 되지 않음 a a	모체 독성: • 감소: 사료 섭취량과 체중 증가 (0.02mg/kg) 태아에 미치는 영향: • 배아 사망 증가, 태아 생존 능력 감소 및 제 5 흉골 부분의 골화 지연(0.02 mg/kg) 교미와 번식력: • 어떤 용량 수준에서도 생식력과 교배 성능에 부정적인 영향을 미치지 않았음.
배·태자 독성	랫트 (SD)	피하 / 임신 6~15일차, 임신 21일에 부검 실시	20 F	-대조군: 0 -부데소니드 0.02, 0.1, 0.5 -트리암시노론 아세토니드: 0.5	명시 되지 않음 a a	부데소니드의 모체 독성: • 감소: 사료 섭취 및 체중 증가(모든 용량) • 0.5mg/kg에서 전반적인 상태가 좋지 않고 입모와 졸음이 관찰됨 부데소니드의 태아에 미치는 영향: • 흡수 증가, 새끼 생존력 및 체중 감소, 새끼 크기 감소 • 0.1 및 0.5 mg/kg에서 태아 이상 증가 (제대 파열, 구개열 및 두개골 골화 감소 및 일부 흉골 및/또는 척추 영향) 트리암시놀론 아세토나이드: • 임신 21일차까지 쥐 18마리 중 4마리만 생존함 • 살아있는 태아를 가진 모체는 없었음
배·태자 독성 b	랫트 (Jcl:SD)	피하 / 임신 7~17일차, 임신 21일차에 부검	25 F	-대조군: 0 -부데소니드: 0.004, 0.02, 0.1	명시 되지 않음	모체 독성: • 감소: 모든 용량 수준에서 사료 섭취 및 체중 증가 • 장기 중량: 0.1mg/kg에서 뇌하수체 증가, 비장 감소, 난소감소, 부신(+위축) 감소, 흉선(+퇴화/지방변성) 감소; 일부 결과는 0.02 mg/kg에서 나타남 태아/새끼 독성: • 0.02 및 0.1mg/kg에서 용량 의존적 태아 체중 감소, 미성숙 태아의 증가, 흉골 및/또는 척추뼈 및 추가 뼈의 골화 지연이 증가; • 0.1mg/kg에서 태반 무게 및 생존 태아 감소 및 죽은 배아 증가
배·태자 독성	토끼 (New Zealand White)	피하 / 임신 6~18일차	14 또는 15 F	-대조군: 0 -부데소니드: 0.005, 0.025, 0.125 - 플루시노론 아세토니드: 0.125 **모체 및 태아 독성에 대한 NOAEL 결정되지 않음	명시 되지 않음 a	부데소나이드의 모체 독성 • 감소: 용량 의존적으로 사료 섭취량 및 체중 증가 (모든 용량 수준) • 태아 손실: 임신 3주 또는 4주에 0.025에서 2번, 0.125 mg/kg에서 전부 유산(100% 태아 손실) 부데소나이드의 태아/새끼 독성: • 감소: 평균 새끼 및 태아 체중(0.005 / 0.025mg/kg) • 0.025 mg/kg 용량군의 태아 1마리에서 이마와 코뼈의 융합 및 하악단소증이 관찰됨 • 0.025mg/kg의 태아 1마리, 0.005mg/kg의 태아 1명에서 내장 이상 관찰됨 • 척추뼈와 두개골의 낮은 골화 정도는 0.025 mg/kg에서 현저히 더 빈번하게 나타남. 이는 발달 지연을 의미함 플루오시놀론 아세토나이드: • 임신 3주 또는 4주에 모두 유산됨(태아 손실 100%)
산전 및 산후 발달	랫트 (SD)	피하 / 임신 15일차~ 산후 21일. 산후 22일차 부검 실시	20 F	-대조군: 0 -부데소니드: 0.005*, 0.02, 0.08	명시 되지 않음 a	모체 독성(F0 세대): • 감소: 0.02 및 0.08 mg/kg에서 용량 관련 체중 증가 • 0.08 mg/kg에서 약간의 임신 연장

시험 종류	종 및 계통	투여방법/ 투여기간	군 당 마리수	투여량 (mg/kg)	GLP 준수	결과
				* 모체 및 태아 독성에 대한 NOAEL		태아/새끼 독성(F1 새끼) • 감소: 0.08 mg/kg에서 7일차 및 21일차의 새끼 크기와 무게 및 새끼 생존율 • 0.02mg/kg에서 효과 크기가 더 낮음 • 감소: 0.08 mg/kg에서 수유 중 새끼의 신체 발달 감소
산전 및 산후 발달 b	랫트 (Jcl:SD)	피하 / 임신 7~17일차, 산후 22일차에 F0 암컷+F1 새끼 부검함, 10주령에 교미한 F1 수컷 2마리+암컷 2마리를 임신 20일차에 부검함	15 F	-대조군: 0 -부데소니드: 0.004*, 0.02, 0.1 * 모체 및 태아 독성에 대한 NOAEL	명시 되지 않음	모체 독성(F0 세대): • 감소: 모든 용량 수준에서 용량 관련 체중 증가 • 감소: 간 및 신장 중량(0.02 mg/kg), • 감소: 심장, 간, 부신 중량(0.1mg/kg) • 모든 용량 수준에서 용량 관련 낮은 흉선 퇴축 새끼/새끼 영향(F1 새끼, 산후 22일): • 수컷의 체중 감소(0.02/ 0.1 mg/kg 용량에서 분만 7일/14일 차, 0.1 mg/kg 용량에서 분만 21일차) • 앞니 발생에 대한 연령 감소함(0.1 mg/kg에서) • 새끼 1마리의 결절 및 갈비뼈 융합 및 0.1mg/kg 용량의 일부 동물에서 흉추궁 골화 지연됨 이유 후 F1 동물과 F2 새끼: • 감소: 0.02 및 0.1 mg/kg 용량에서 F2 새끼에서 생존한 수컷 태아의 수
산전 및 산후 발달	랫트 (Jcl:SD)	피하/ 임신 17일~ 산후 21일	25 F	-대조군: 0 -부데소니드: 0.0008***, 0.004, 0.02 *** 모체 독성에 대한 NOAEL임. F1과 F2 세대에 대한 NOAEL은 0.02mg/kg임	명시 되지 않음	모체 독성(F0 세대): • 0.02mg/kg에서 임신 20일째와 수유 중에, 0.004 mg/kg에서 수유 말기에 체중증가 감소 • 0.02 & 0.004 mg/kg에서는 임신 후반기 동안 사료 섭취가 일부 감소되었지만, 수유 중에는 감소하지 않았음. • 0.02 mg/kg에서 신장 무게 증가 및 흉선 무게 감소(+흉선 퇴행) 새끼/새끼 영향(F1 새끼, 산후 22일): • 주목할만한 변화 없음 이유 후 F1 동물과 F2 새끼: • 0.02mg/kg에서 F2 새끼의 수컷 대 암컷 비율 증가함(그러나 대조군에서 낮은 비율 때문일 수 있음); • 0.0008 및 0.02 mg/kg에서 수컷 태아의 평균 체중이 약간 감소함 (즉, 투여량 관계없음)
a : 시험 당시, 핵심 독성 시험은 GLP를 준수하여 Astra AB(이 시험을 제출한 회사)에서 수행되었음 b: 이 시험은 동일 시험이 2개의 분리된 부분으로 구성되어 있음: 배/태자 및 산전/산후 발달임						
발육기 동물 시험						
13주 반복 투여 독성, 생후 6~7일차 랫드	랫트 (SD)	피하/ 13주	15 M + 15 F	-대조군: 0 -부데소니드: 0.0002, 0.002, 0.02 -트리암시노론 아세토니드: 0.02	명시 되지 않음 a	부데소나이드 0.02mg/kg: • 10~16일 후 수컷과 암컷 각각 2마리 사망. • 감소: 체중 증가, 사료 섭취, 백혈구 수 및 탈모증 • 장간막 림프절의 형성저하, 흉선 위축, 연골 정체 및 원발 해면체의 경화증을 동반한 장관형 뼈의 성장판의 경미한 변화, 비장의 골수외 조혈, 경미한 골수 형성저하, 위장관 출혈 및 부신속대대 지질 고갈 부데소나이드 0.002 mg/kg: • 약간의 체중 증가의 감소 트리암시놀론 아세토나이드: • 투여 10~16일 후 수컷 1, 암컷 2마리 사망 • 부데소나이드 0.02 mg/kg과 동일한 변화이지만, 보다 더 두드러지게 관찰됨
4주 반복 투여 독성, 생후 10일차 랫드 rats	랫드 (Wistar)	흡입(비강) / 4주간, 14~30 min/day	12 M + 12 F	제시된 용량 (Presented dose) -대조군1: 0 (air) -대조군2: 0 (vehicles) -부데소니드 0.0021, 0.0097, 0.047 -전체 폐 침착 용량 10%	○	0.047mg/kg: • 감소: 체중 증가, 사료 및 물 섭취량 • 증가: 혈청 요소 • 감소: 흉선 무게 0.0097mg/kg: • 약간 감소: 체중 증가, 음식 섭취량 및 흉선 무게
13주 반복	개 (Beagle)	흡입(비강) / 13주간, 3 4~7	3 M + 3 F	제시된 용량 (Presented dose)	명시 되지	0.04mg/kg: • 사망: 십이지장 및 공장의 점막 침식 및 염증/출혈

시험 종류	종 및 계통	투여방법/ 투여기간	군 당 마리수	투여량 (mg/kg)	GLP 준수	결과
투여 독성, 생후 41일 차 개		min/day		-대조군: 0 (vehicles) -부데소니드: 0.0016, 0.008, 0.04 -전체 폐 침착 용량 14%	않음 a	을 동반한 활동성 파보바이러스 감염으로 암컷 1 마리 안락사되었음 • 감소: 수컷의 체중 증가, • 감소: 혈장 코르티솔, 총 백혈구; • 증가: 헤모글로빈, 적혈구 용적률, 적혈구, 요소, 총 단백질, 콜레스테롤 및 칼륨 • 감소: 흉선, 부신, 비장 및 폐 중량 / 증가: 간 중량 • 약간에서 중간 정도의 부신 피질 위축, 약간의 간 세포 희박, • 증가: 흉선 퇴축 / 감소: 액와 및 장간막 림프절의 림프세포성 0.008mg/kg: • 0.04 mg/kg과 유사한 임상 병리 효과 • 감소: 흉선 및 부신 중량: • 개 1마리에서 중등도의 부신 피질 위축
13주 반복 투여 독성, 12~17 일차 개	개 (Beagle)	흡입 (머리 전체 노출) / 13주간, 17~34 min/day	4 M + 4 F	제시된 용량 (Presented dose) -대조군 1: 0 (air) -대조군 2: 0 (vehicle) -부데소니드: 0.0018, 0.0075, 0.037 -전체 폐 침착 용량 13%	○	용량 의존적 변화(모든 용량 수준에서) • 감소: 체중 증가, 혈장 코르티솔 및 흉선, 부신, 폐 및 생식선 중량; • 회장의 림프 고갈(페이어 패치) 0.037mg/kg: • 피부, 부신 피질 및 흉선 위축, 비장 및 편도선 림프 고갈, • 감소: 세포성 골수 0.0075mg/kg: • 감소:부신 피질 및 흉선 위축, 비장의 림프 고갈
a : 시험 당시, 핵심독성 시험은 GLP를 준수하여 Astra AB(이 시험을 제출한 회사)에서 수행되었음 b: 이 시험은 동일 시험이 2개의 분리된 부분으로 구성되어 있음: 배/태자 및 산전/산후 발달임						
국소 내약성						
국소 내성	개 (Beagle)	비강 내 / 13주간	2 M + 2 F	-대조군: 0 -부데소니드: 0.4, 0.8 mg/dog, 에어로졸	명시되지 않음	• 부작용 징후는 관찰되지 않음
국소 내성	토끼 (종 명시되지 않음)	안구 / 20일간	명시되지 않음	-대조군:치료되지 않은 반대편 눈 -부데소니드: 0.025% 크림 또는 연고, 0.1 mL/eye	명시되지 않음	• 두 제형 모두 최소한의 자극, 주로 경미한 결막충혈을 유발했음 • 치료 종료 후 24시간 이내에 반응 퇴행
국소 내성	토끼 (종 명시되지 않음)	안구 / 5일간	명시되지 않음	-대조군: 0 -부데소니드: 0.025% 용액, 0.1 mL/eye	명시되지 않음	• 치료받은 눈과 대조 눈 모두에서 충혈, 부종 및 분비물이 발생했음. • 치료 종료 후 1주 이내에 반응 퇴행
국소 내성	토끼 (New Zealand White)	안구 / 단회투여	5 M	-대조군: 0 -부데소니드: 10 or 100 mg/eye 크림 또는 연고	명시되지 않음	100mg/eye: • 대조군 포함 모든 그룹에서 치료 후 2군 및/또는 24시간 후에 몇몇 동물/그룹에서 경미한 부기, 붉어짐 및/또는 분비물이 관찰됨. 치료 후 48시간 동안 모든 동물의 완전한 회복됨
국소 내성	토끼 (종 명시되지 않음)	정상 및 마찰된 피부 / 20일간. 1hr/day	명시되지 않음	-대조군: 0 -부데소니드: 0.025% 크림, 연고 또는 용액	명시되지 않음	• 치료 부위에 약간의 홍반이 있고 때때로 부종이 관찰됨. 손상되지 않은 피부보다 마모된 피부에서의 반응이 더 두드러짐. 부데소니드 용액보다 위약 용액에 대한 반응이 더 뚜렷함
국소 내약성	돼지 (종 명시되지 않음)	정상 및 마찰된 피부 / 20일간. 1hr/day	명시되지 않음	-대조군: 0 -부데소니드: 0.025% 크림 또는 연고	명시되지 않음	• 위약에는 약간의 자극 반응이 있지만 부데소나이드 제제에는 그렇지 않았음
a : 시험 당시, 핵심독성 시험은 GLP를 준수하여 Astra AB(이 시험을 제출한 회사)에서 수행되었음						
기타 독성시험						
광 독성	기니아 피그 (Slc:Hartley)	피부/ 관련 제형을 피부에 적용 + 최대 2시간까지 광 조사(light irradiation)	10 M	-대조군: 0 -부데소니드 0.05% 크림 또는 연고, 250 mg/양성 대조군 부위	명시되지 않음	• 비히클 또는 부데소니드 치료 후 피부 반응 없음 (양성 대조군에 대한 명확한 반응 있음)
지연된	기니아 피그	명시되지 않음	명시되지 않음	명시되지 않음 (vehicle,	명시되지	• 부데소니드는 지연 접촉 과민증에 대해 음성 반응을 보였음

시험 종류	종 및 계통	투여방법/ 투여기간	군 당 마리수	투여량 (mg/kg)	GLP 준수	결과
접촉 과민증	(Slc:Hartley)			budesonide, positive control)	않음	(양성 대조군에 대한 명확한 반응 있음)
광 알레르기성	기니아 피그 (Slc:Hartley)	피부/관련 제형을 피부에 적용 +5번의 감작주기에 걸쳐 격일로 1일당 최대 2시간까지 광 조사(light irradiation), 2주 후 대체 피부 부위에 100분간 광조사 재 적용	10 M	-대조군: 0 -부데소니드: 0.05% 크림 또는 연고, 500mg/양성대조군 부위	명시되지 않음	• 비히클 또는 부데소니드 치료 후 피부 반응 없음 (양성 대조군에 대한 명확한 반응)

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- [전체 결과 요약] 단회 경구 투여 후 최소치사용량은 NDA 20-746/ NDA 21-324 제시된 결과보다 NDA 205-613에서 더 높았음. 모든 시험에서 마우스와 랫드 모두 자발적인 운동성 감소가 보고되었음. (결과; 이하 표 참고)
- 부데소니드 MR(방출조절; modified release) 제제를 이용한 단회투여 독성시험은 보고되지 않음.

시험번호	시험종	경구 LD50 추정용량	최소 치사용량	확인된 임상 징후 (투여 후 21일 추적관찰 기간 포함)
NDA 20-746/ NDA 21-324	마우스	>800 mg/kg	수컷: 400 mg/kg 암컷: 200 mg/kg,	- 운동 활동 감소, 털세움 및 전신 부종 포함
	랫드	>400 mg/kg	수컷: <100 mg/kg	- 명시되지 않았음
NDA 205-613	마우스	-	수컷: 320 mg/kg, 암컷: 1000 mg/kg	- 투여 후 10일까지 수척과 연관된 쇠약 확인됨 - 다수의 후기 사망 기록되었음 - 사망 전, 자발적인 운동성 감소와 탈진 관찰 - 대부분은 추적관찰 기간동안 회복됨 - 체중 증가에 있어 용량 관련 감소 관찰됨
	랫드	-	수컷: >3200 mg/kg 암컷: 1000 mg/kg	- 사망 전, 자발적인 운동성 감소와 탈진 관찰 - 대부분은 추적관찰 기간동안 회복됨 - 체중 증가에 있어 용량 관련 감소가 관찰

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 일반 부데소니드를 이용한 반복투여 독성시험 (NDA 20-746, NDA 21-324)
  - (4건의 일반 부데소니드 반복투여 독성시험 결과 요약)

    마우스, 랫드 및 개를 대상으로 확인된 결과는, 흔히 관찰되는 전형적인 고용량 글루코코르티코이드(GC) 효과가 특징이었음 (체중 증가의 감소, 성장 속도 및 사료 섭취의 감소, 탈모, 백혈구 수 감소, 림프 기관 및 부신 위축, 간 글리코겐 증가 및/또는 설치류에서만 위궤양 및 출혈).

    이러한 시험 중 어느 것에서도 추가로 비-GC 관련 유해 영향은 관찰되지 않았음

    (1) 랫드 4주 반복 경구 투여 시험 결과 요약

    랫드를 대상으로 4주 동안 부데소니드 0, 0.05, 0.5, 50 mg/kg의 용량으로 위관영양(gavage)을 통해 경구 투여하고, 대조군은 5 mg/kg 트리암시놀론 아세토니드를 투여한 결과, 부데소니드 최고 용량(50 mg/kg)

에서 사망률 증가, 부신 및 림프계 위축, 위 궤양 및 장 출혈, 용량 관련 림프구 감소가 확인되었음. 모든 용량 수준에서 어느 정도의 변화가 확인되었기 때문에, NOAEL은 제시되지 않았음.

(2) 마우스/랫드 13주 반복투여 독성 시험 결과 요약

마우스와 랫드 대상으로 13주 동안 부데소니드를 0(tap water), 0.01, 0.05, 0.2, 0.7 mg/kg을 투여한 시험은 후속 경구 발암성 시험에서의 적합한 용량 수준을 구하는 예비 시험이었음.

· (마우스 시험) 체중 증가의 감소가 분명하게 있었기 때문에, NOAEL이 제시되지 않고, MTD는 0.2 mg/kg라고 간주되어 후속 91주 발암성 시험에 포함된 최고 용량 수준으로 선택되었음. 다만 최저 용량 수준에서 체중 증가의 감소가 미미하였기 때문에 0.01 mg/kg을 NOAEL로 간주할 수 있음.

· (랫드 시험) 체중 증가의 명확한 감소로 인해 NOAEL은 제시되지 않았으나, MTD는 0.05 mg/kg에 가까운 것으로 간주되어 후속 104주 발암성 시험에 포함된 최고 용량 수준으로 선택되었음. 최저 용량 수준에서는 확인된 체중 증가의 감소 효과가 미미하였기 때문에 0.01 mg/kg을 NOAEL로 간주할 수 있음.

(3) 개 4주 반복투여 독성시험 결과 요약

4주간 부데소니드 0(부형제), 0.01, 0.1, 1.0 mg/kg 용량으로 위관영양을 통해 경구 투여하고, 대조군은 1.0 mg/kg 베클로메타손 디프로피오네이트를 투여한 결과, 0.1 및 1.0 mg/kg 부데소니드와 1.0 mg/kg 베클로메타손 디프로피오네이트 모두에서 부신 및 림프계 위축이 간 글리코겐 증가와 함께 확인되었음. NOAEL은 0.01 mg/kg으로 미미한 변화만 확인되었고, 중간 용량인 1.0 mg/kg은 내약성이 우수하다고 간주되었음.

- 부데소니드 방출 조절 제제(CIR)를 이용한 시험 (NDA 21-324; NDA 21-949)

- (원숭이 4주 반복투여 독성 시험 요약 (예비 시험))

· (시험방법) 원숭이(2M/2F)를 대상으로 4주 동안 1일 1회 부데소니드 CIR 캡슐을 0.1, 0.33, 1.0 mg/kg 용량으로 경구 투여하고, 대조군은 비활성 위약 과립을 포함하는 동일한 유형의 캡슐을 투여

· (시험결과) 유일한 투여 관련 영향은 중간 및 최고 용량 수준에서 발생한 모호한 호중구 감소였으나, 노출 수준과 명확한 관련성이 없고 기타 혈액검사 매개변수에서는 변화가 없고 해당하는 조직병리학적 변화도 없어 최고 용량 1.0 mg/kg이 NOAEL로 간주되었음.

- (원숭이 26주 반복투여 독성시험 요약 (main study))

· (시험방법) 원숭이(4M/4F)를 대상으로 26주간 부데소니드 CIR 캡슐을 0.5, 2.0, 5.0 mg/kg 용량을 경구 투여하고, 대조군은 비활성 위약 과립을 포함하는 동일한 유형의 캡슐을 투여

· (시험결과)

(1) 확인된 모든 변화는 GCS(글루코코르티코스테로이드) 고용량 및 장기 치료 시 나타나는 전형적인 과장된 약리 효과였으며, 추가적인 비-GC 관련 유해 영향은 관찰되지 않았기 때문에, 모든 용량 수준에서 치료는 내약성이 우수한 것으로 간주되었음.

(2) 투여 종료 시, 대조군에 비해

- 체중 증가의 상당한 감소가 관찰됨. 특히 고용량군(5.0 mg/kg)의 암컷은 체중 증가가 완전히 없어짐.
- 평균 ACTH(부신피질자극호르몬) 자극 코르티솔 수준의 감소가 중간(2.0 mg/kg) 및 고용량군에서 확인됨
- 백혈구 수, 호중구 및 혈청 포도당 수준의 증가가 고용량군의 모든 성별에서 확인됨
- 흉선의 미미한 세포 충실도 및 흉선 중량 감소가 고용량군의 병리 검사에서 관찰됨
- 부신 중량 감소, 용량과 관련된 부신 피질 너비의 미미한 감소가 모든 용량에서 확인됨

- 저용량을 투여받은 암컷에서 체중 증가의 감소, 미미한 장기 중량, 조직병리학적 변화도 확인되었을 가능성이 있기 때문에, NOAEL은 제시되지 않았음

- 부데소니드 회장 방출제어캡슐 투여 후 부데소니드의 약동학/독성동태 (표 1 참고) (NDA 21-324; NDA 21-949)
  - (원숭이 대상 부데소니드 일반 캡슐 또는 CIR 캡슐의 단회투여 후 약동/독성동태학 결과)
    · (시험방법) 사이노몰거스 원숭이(수컷 8마리) 대상의 초기 PK 시험에서, 교차 설계를 이용해 부데소니드 1.0, 10 mg/kg 단회 경구 용량을 미분화 일반 부데소니드 캡슐 또는 CIR 캡슐로서 투여함. 이 PK 시험 자료는 초기 독성 시험에 포함된 한정된 TK 연구를 보완하기 때문에, 원숭이 대상의 동일 유형 부데소니드 CIR 캡슐을 이용해 수행된 독성 시험의 TK 자료와 함께 제시됨
    · (시험결과)
      (1) AUC 값: 두 경구 제제에서 용량에 따라 선형으로 증가하였으나, CIR 캡슐 후 노출은 동일한 용량의 일반 제제 투여 노출의 약 절반이었음.
      (2) 최대 혈장 농도까지의 시간(tmax): 3시간 이내 도달
      (3) 반감기(t1/2): 두 제제를 경구 투여한 후 약 3시간이었음
      (4) 경구 생체이용률: 일반 부데소니드 제제는 투여 후 대략 2%, CIR 캡슐은 1%로 훨씬 더 낮았음. 이처럼 극도로 낮은 경구 생체이용률은 불완전한 흡수, 높은 초회 통과 대사 및/또는 큰 분포 용적 때문이었을 수 있음
  - (원숭이 대상 예비 4주 시험에서 부데소니드 CIR 캡슐의 약동/독성동태학 결과)
    · (시험결과)
      (1) 성별 간 노출 차이는 확인되지 않음.
      (2) AUC 값: 용량 증가(0.1 mg/kg, 0.33 mg/kg 및 1.0 mg/kg)에 비례하여 다소 적게 증가하였음.
      (3) 반복 투여(1일 ~ 28일) 후 축적은 관찰되지 않았음.
      (4) 낮은 전신 생체이용률(AUC 값 낮음)을 시사함
      (5) tmax 값: 모든 용량 수준에서 투여 후 3시간째 관찰되었음.
      (6) Cmax 값은 제시되지 않음.
  - (원숭이 대상 26주 시험에서 부데소니드 CIR 캡슐의 약동/독성동태학 결과)
    · (시험방법) 1일, 4주, 13주, 26주에 투여 3시간 후에 부데소니드 혈장 농도를 분석하기 위한 혈액 샘플 1개를 채취함. 혈액 샘플 채취 시점은 동일한 제제를 이용한 4주 시험에서 관찰된 tmax로부터 외삽된 예상 tmax였음.
    · (시험결과)
      (1) 26주에 추정된 부데소니드의 혈장 농도는 용량 증가에 비례하여 증가함.
      (2) 성별 간 눈에 띄는 차이는 없었음.
      (3) 반복투여 후 부데소니드가 축적된다는 징후는 없었음.
      (4) 하나의 혈액 샘플만 채취하여 AUC 값을 산출할 수 없었음.
    · (참고) 이 시험에서의 혈장 농도와 Cmax 및 AUC 값은 몰 단위(nmol/L 또는 h*nmol/L)로 제시되었으나, 비임상 문서에서 모든 수치의 일관성을 위해 그램 단위(ng/mL 또는 h*ng/mL)로 변환되었음. 부데소니드의 분자량은 430.5 이므로 변환 공식은 다음과 같음

      Cmax 값 (ng/mL) = nmol/L x 0.4305 AUC 값 (h*ng/mL) = h*nmol/L x 0.4305

표 1: 사이노몰거스 원숭이에서 부데소니드 회장 방출 제어 캡슐로 수행된 경구 약동학 및 독성/독성동태 시험 요약

Study type and duration	Dose levels budesonide CIR capsules (mg/kg)	C_{max}[a] (ng/mL)	AUC[a] (h*ng/mL)	Noteworthy findings
Single-dose PK[b]	1.0 10	0.60–0.69 7.7–8.3	4.1–4.7[c] 54–55[c]	Bioavailability of budesonide ≈1%
4-week repeatdose	M + F: 0.1 M + F: 0.33 M + F: 1.0	NS NS NS	0.30[d] 1.5[d] 3.5[d]	**0.33 and 1.0 mg/kg:** An equivocal slight increase in neutrophils
toxicity (limited TK)[b]				
26-week repeatdose toxicity (limited TK)[b]	M: 0.5 F: 0.5 M: 2.0 F: 2.0 M: 5.0 F: 5.0	0.5 0.42 1.8 2.0 4.1 3.3	NS NS NS NS NS NS	**All dose levels:** Marked ↓ body weight gain, ca. 40-50% of controls at 2.0 & 5.0 mg/kg in M and 0.5 & 2.0 mg/kg in F. No gain in F at 5.0 mg/kg; ↑ lung weights; Dose-related ↓ cortical width of adrenals **2.0 and 5.0 mg/kg:** ↓ serum cortisol levels **5.0 mg/kg:** ↑ WBC, neutrophils & serum glucose; ↓ adrenal & thymus weights; ↑Increased testis and liver weights; ↓ cellularity of thymus

NS = not stated M = Males F = Females

[a]C_{max} and AUC values after a single dose in the PK study or at the end of the dosing period in the repeat-dose toxicity studies [b]References NDA 21-324; NDA 21-949

[c]$AUC_{0-\infty}$

[d]$AUC_{(0\text{-}5.5\ h)}$ at the lowest dose level and $AUC_{(0\text{-}8\ h)}$ at the intermediate and high dose levels

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 5건의 in vitro 시험(Ames Salmonella 포유류 미세소체 시험 2건, 마우스 림프종 시험 1건, 랫드 간세포에 대한 DNA 복구 시험 1건, 인간 간세포에 대한 염색체 이상 시험 1건)과 3건의 in vivo 시험(마우스 미세소체 시험 2건, 초파리를 이용한 반성열성치사 시험 1건)으로 구성된 유전독성 시험에서, 부데소니드는 대사활성계의 유무와 관계없이 변이원성에 음성을 나타냈음 (NDA 20-746; NDA 21-324; NDA 205-613).

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

- 이전에 부데소니드 완제의약품의 품목허가를 뒷받침하기 위해 랫드 대상 수태능 및 일반 생식 능력, 배태자 독성 및 출생 전후 발생 시험과 토끼 대상 배태자 독성시험을 포함한 전반적인 생식 독성 프로그램을 수행하였음 (Kihlström and Lundberg 1987; NDA 20-746; NDA 21-324; NDA 21-949; NDA 205-613)

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 랫드에서 수태능 및 초기 배자 발생 시험 2건 요약 (NDA 20-746; NDA 21-324)
  - (시험방법) 수컷(교미 9주 전 및 교미 기간 내내), 암컷(교미 2주 전, 교미 및 임신 기간 전체, 산후 21일까지)에 해당 용량을 피하주사한 후, 산후 21일에 부검 실시
    - · 첫 번째 시험: 부데소니드 0.005, 0.02, 0.08 mg/kg 용량을 피하주사
    - · 두 번째 시험: 부데소니드 0.0008, 0.004, 0.02 mg/kg 용량을 피하주사
  - (시험결과)
    - (1) 0.02 mg/kg까지의 피하 부데소니드 용량 수준에서 수태능과 교배 능력에 대한 유해 영향은 확인되지 않았음

(2) ≥0.02 mg/kg 용량에서 용량 관련 태자 독성 발생(출생 전 생존력 및 출생 시와 수유 중 새끼의 생존력 감소로 발현) 및 태자 골화 지연을 수반한 용량 관련 모체 독성(주사 부위의 국소화된 불내성, 사료 섭취 감소 및 체중 증가 감소)이 확인되었음.

4.2.4.2. 배・태자발생시험 (신약만 해당)

- 랫드 대상 배태자 발생 시험 2건 요약 (NDA 20-746; NDA 21-324)
  - (시험방법)
    · 첫 번째 시험: 부데소니드 0.0008, 0.004, 0.02 mg/kg 용량을 암컷(임신 17일~산후 21일까지)에 피하주사한 후, 산후 22일에 F0와 F1 새끼의 부검 실시. 추가로 F1이 성숙하면 교미 후 임신 20일 부검 실시
    · 두 번째 시험: 부데소니드 0.02, 0.1, 0.5 mg/kg 용량을 암컷(임신 6일~임산 15일까지)에 피하주사한 후, 산후 21일에 부검 실시
  - (시험결과)
    (1) 부데소니드 ≥0.02 mg/kg 용량 수준에서 모체 독성이 나타남
    (2) 부수적으로, 태자 손실(재흡수 증가, 새끼 생존력 및 중량 감소, 한 배 새끼 수 감소) 및 태자 이상(제대 탈출, 구개열, 여러 골격 결함을 동반한 골화 감소) 빈도의 유의미한 증가가 확인되었음.
- 토끼 대상 배태자 독성 시험 (NDA 20-746; NDA 21-324; NDA 21-613)
  - (시험방법) 부데소니드 0.005, 0.025, 0.125 mg/kg 용량을 임신 6~18일까지 피하주사
  - (시험결과)
    (1) 0.125 mg/kg 부데소니드로 임신 종료 시까지 모두 유산되었음.
    (2) 모체 독성은 0.005 mg/kg 및 0.025 mg/kg 부데소니드를 투여받은 나머지 두 투여군에서 확인되었음
    (3) 두 용량 수준으로 태자에서 일부 육안 또는 내장 기형 및/또는 낮은 정도의 골화와 함께 평균 한 배 새끼 및 태자 중량이 유의하게 감소하였음.

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 랫드 대상 출생 전후 발생 독성 시험 3건 요약 (NDA 20-746; NDA 21-324; NDA 21-613)
  - (시험방법)
    · 첫 번째 시험: 부데소니드 0.005, 0.02, 0.08 mg/kg을 암컷(임신 15일~임신 21일까지)에 1일1회 피하주사한 후, F0, F1 산후 22일에 부검 실시
    · 두 번째 시험: 부데소니드 0.004, 0.02, 0.1 mg/kg 을 암컷(임신 7일~임신 17일까지)에 1일 1회 피하주사한 후, 여러 관련 내용을 관찰/조사한 후, 산후 22일에 F0, F1 부검 실시
    · 세 번째 시험: 부데소니드 0, 0.0008, 0.004. 0.02 mg/kg을 암컷(임신 7일~산후 21일까지)에 1일 1회 피하주사한 후, 여러 관련 내용을 관찰/조사한 후, F1이 성숙하면 교미 후 임신 20일 차에 F1 부검 실시하고, F2 태자의 외부 검사를 실시함
  - (시험결과)
    (1) ≥0.02 mg/kg의 부데소니드로 인해 모체 독성도 확인되었음
    (2) 첫 번째 시험에서 0.08 mg/kg 용량에서 약간의 임신 기간 연장이 확인되었지만, 분만, 양육 및 수유에는 아무런 영향을 미치지 않았음
    (3) 모체 독성은 수유 기간 중 한 배 새끼 크기, 새끼 중량 및 새끼 생존력의 유의미한 감소를 수반하였고 수유 기간 중 새끼의 신체적 발달에도 영향을 미쳤음

(4) 그러나 두 번째 시험에서 F1 동물에 대해 수행된 신경학적 또는 행동 검사 시 또는 교미 또는 임신율에 있어 대조군에 비해 어떤 영향도 관찰되지 않았음.

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- 발육기 동물에 대한 독성시험 요약(NDA 20-746; NDA 21-324; NDA 20-929)
  - (시험결과) 13주 동안 부데소니드를 피하주사로 1일 1회 투여받은 발육기 랫드(6~10일령), 4주 동안 부데소니드를 흡입으로 1일 1회 투여받은 발육기 랫드(10일령), 13주간 부데소니드를 흡입으로 1일 1회 투여받은 개(12~17일 또는 41일령)에서 전형적인 GC(글루코코르티코리드) 관련 효과, 예를 들어 림프계에 대한 부데소니드의 저하 효과가 확인되었음. 이러한 변화는 성체에 비해 새끼에서 더 두드러졌음. 반복투여 독성시험에서 동일한 투여 경로를 통해, 더 높은 용량 수준을 투여받은 성체 랫드 또는 개에서 유사한 GC 관련 영향이 관찰되었다.

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- (전체 시험개요)
  - CD-1 마우스 대상 91주 시험과 SD 랫드 대상 104주 시험으로 구성된 2건의 부데소니드 초기 발암성 시험이 수행되었음. 시험 물질을 식수를 통해 경구로 투여하였음. 랫드 대상 초기 시험은 이후 수컷 랫드만을 대상으로 한 반복 104주 시험에 의해 보완되었고, 이는 이전 최고 용량의 부데소니드에 더해 2가지 대조 GCS(프레드니솔론 및 트리암시놀론 아세토니드)가 포함되었음.
  - 추가 104주 시험은 Fischer 344 수컷 랫드를 대상으로 두 번째 시험과 동일한 부데소니드 용량 수준 및 대조 GCS를 이용해 시행되었음. 이 시험의 조직병리학 검사에서 이러한 3가지 스테로이드 투여 시 이 계통의 랫드에서 신경교종 발생률이 증가하지 않았다는 점을 확인하였으나, 여러가지 심각한 규제 결함으로 인해, 이 시험은 FDA에 의해 GLP를 준수하지 않은 것으로 간주되어 이 시험은 인간에 대한 부데소니드의 안전성을 뒷받침하는 데에 사용되지 않았음
- 91주 CD-1 마우스 대상 발암성 시험 (NDA 20-746; NDA 21-324)
  - (시험방법) CD-1 마우스 수컷 및 암컷 각 50마리로 이루어진 투여군에 91주 동안 식수를 통해 0.01, 0.05, 0.2 mg/kg 부데소니드를 경구 투여함. 대조군은 성별당 마우스 100마리가 포함되었음.
  - (시험결과)
    (1) 누적 생존 자료는 수컷에서 용량 관련 생존 감소를 나타내었으나, 암컷에서는 나타나지 않음
    (2) 확인된 유일한 임상 징후: 26주 이후부터 최고 용량 수준(0.2 mg/kg)으로 두 성별에서 약간의 탈모 증가가 발생함
    (3) 투여에 기인한 장기 중량 또는 육안 변화는 관찰되지 않았음
    (4) 신생물 발생률은 모든 투여군에서 유사하였음
  - (결론) 부데소니드는 이 시험에 포함된 마우스에서 발암성을 나타내지 않는 것으로 간주됨
- 104주 SD 랫드 대상 발암성 시험 (NDA 20-746; NDA 21-324)
  - (시험방법) SD(스프래그-다우리) CD 랫드 수컷 및 암컷 각각 50마리로 이루어진 투여군은 104주 동안 식수를 통해 0.01, 0.025, 0.05 mg/kg 부데소니드를 경구 투여받았음. 대조군은 성별당 랫드 100마리가 포함되었음.
  - (시험결과)
    (1) 모든 투여군에서 생존은 비슷하였음.
    (2) 104주 투여 종료 시 최고 용량 수준(0.05 mg/kg)에서 ≥10%의 체중 증가 감소가 나타났다는 점에 따

라 이 시험에서 MTD에 도달했다고 간주하였음

(3) 임상 병리 검사: 13주 이후부터 0.05 mg/kg을 투여받은 수컷 랫드에서 약간의 알칼리성 인산분해효소 수준 증가 및 시험의 일부 단계(시험은 명시되지 않은)에 0.025 mg/kg 및 0.05 mg/kg을 투여받은 암컷 랫드에서 헤마토크릿, 헤모글로빈 및 RBC 수의 감소가 관찰됨

(4) 부검: 투여군에서 약간의 탈모 및 피하 종괴 증가가 관찰되었음

(5) 현미경 검사: 모든 용량 수준을 투여받은 수컷과 0.025 mg/kg 및 0.05 mg/kg을 투여받은 암컷에서 통계적으로 유의한 비장 색소 (아마도 헤모시데린) 감소가 관찰되었음. 또한, 뇌 신경교종(별아교세포종) 발생률의 유의미한 선형 경향이 수컷 랫드에서 확인되었고 여러 간 신생물이 있는 수컷 동물의 발생률에서 유의미한 선형 경향과 함께, 0.025 mg/kg 및 0.05 mg/kg을 투여받은 수컷에서 원발 간세포 신생물의 통계적으로 유의한 발생률 증가가 확인되었음. 암컷 랫드에서 이러한 종양 유형에 대해 대조군에 비해 통계적으로 유의한 차이는 확인되지 않았음.

- 104주 수컷 SD 랫드 대상 발암성 시험 (Ryrfeldt et al 1992; NDA 20-746; NDA 21-324)
  - (시험방법) 수컷 SD CD 랫드 120마리에 식수를 통해 0.05 mg/kg 부데소니드(이전 시험의 최고 용량 수준)을 투여함. 프레드니솔론 또는 트리암시놀론 아세토니드를 수컷 랫드 120마리 또는 100마리를 포함하는 두 대조군도 포함하였음. 이전 104주 시험에서 수컷에서 관찰된 뇌 신경교종의 발생을 추가적으로 조사하기 위해 고안된 시험임. 그 결과, 각 군에서 조사된 뇌의 수는 100개와 120개 사이였음
  - (시험결과)
    (1) 생존과 체중: 대조군에 비해 GCS 투여군 모두에서 더 낮았고 사료 섭취는 더 낮은 경향을 보여주었음 물(및 그로 인해 계획된 시험 물질 용량) 섭취는 투여군 간에 대체로 비슷하였음
    (2) 경미한 임상 징후, 총 백혈구 및 림프구 수의 미미한 감소, 절대 비장 중량 감소가 모든 GCS 투여군에서 확인되었음. 이러한 두 번째 시험에서 신경교종 발생률 증가는 확인되지 않았지만, 모든 GCS 투여군에서 간세포 종양의 비슷한 증가가 확인되었음
- 104주 수컷 Fischer-344 랫드 대상 발암성 시험 (NDA 20-746; NDA 21-324)
  - (시험방법) 수컷 Fischer-344 랫드 75마리로 이루어진 투여군에 대한 두 번째 반복 시험 설계는 랫드에 대한 초기 발암성 시험에서 확인된 뇌 신경교종 발생을 더 자세히 연구하기 위해 특별히 계획된 시험으로, 첫 번째 반복 시험의 설계와 매우 유사하였음. 다시 말해, 랫드로 구성된 투여군이 부데소니드를 투여받았고, 두 개의 대조군은 프레드니솔론 또는 트리암시놀론 아세토니드를 투여받았으며 하나의 대조군은 수돗물을 투여받았음
  - (시험결과)
    (1) 생존: 부데소니드 투여군과 트리암시놀론 아세토니드 투여군은 대조군의 생존과 비슷했음. 프레드니솔론 투여군에서는 더 낮았음
    (2) 평균 체중: 모든 스테로이드 투여군에서 감소하였음
    (3) 뇌와 척수 조직병리학 검사: 이 시험에서 스테로이드 투여와 관련된 CNS 신생물의 발생률 증가는 없었음(= CNS에서 신경교종 발생률 증가가 없다)을 보여줌. 그러나, 여러 가지 심각한 규제 결함으로 인해, 랫드를 대상으로 한 이 반복 발암성 시험은 FDA에 의해 GLP를 준수하지 않은 것으로 간주되었음
- (표 2) 발암성 시험 3건에서 수컷 랫드에 나타난 뇌 및/또는 CNS 신경교종의 발생률과 원발성 간세포 신생물의 발생률

표 2: 104 주 발암성 시험 3 건의 수컷 랫드에서 확인된 신경교종 및 원발성 간세포 종양의 발생률

Study	Test item	Dose level (mg/kg)	No. rats examined	No. gliomas[f]/%	No. primary hepatocellular neoplasms/%
1	Control	0	100	2/2.0%	5/5%
	Budesonide	0.01	49	0/0%	3/6.1%
	Budesonide	0.025	50	3/6.0%	9/18%
	Budesonide	0.05	50	7/14%	8/16%
2	Control 1	0	119	1/0.84%	7[g]/7%
	Control 2	0	100	1/1.0%	4[g]/4%
	Budesonide	0.05	120	3/2.5%	16[g]/16%**
	Prednisolone	0.4	120	3/2.5%	21[g]/21%**
	Triamcinolone acetonide	0.015→0.01→0.005[a]	119	1/0.84%	13[g]/13%*
3	Control	0	75/74[e]	1/1.4%	Not examined
	Budesonide	0.05→0.025[b]	75	0/0%	Not examined
	Prednisolone	0.4→0.6→0.4→0[c]	75	0/0%	Not examined
	Triamcinolone acetonide	0.015→0.0075→0.004[d]	74	2/2.7%	Not examined

[a]Dose reduced from 0.015 mg/kg to 0.01 mg/kg in Week 10 and again to 0.005 mg/kg from Week 22 onwards
[b]Dose reduced from 0.05 mg/kg to 0.025 mg/kg from Week 11 onwards
[c]Dose increased from 0.4 mg/kg to 0.6 mg/kg in Week 7, reduced back to 0.4 mg/kg in Week 76 and then discontinued from Week 99 onwards
[d]Dose reduced from 0.015 mg/kg to 0.0075 mg/kg on Day 10 and again to 0.004 mg/kg from Week 11 onwards
[e]The spinal cord from one rat had not been preserved in this group, thus 74 spinal cords were examined compared to 75 brains
[f]Gliomas in the brain in Studies 1 and 2, but in both the brain and spinal cord in Study 3.
[g]In Study 2 the brains were sampled from both the main and satellite groups, but the liver from only the main groups. Thus, only 100 livers were examined from each group
* = $p < 0.05$ ** = $p \leq 0.01$ (one-sided Fisher's exact test, Groups 3 to 5 compared with combined control Groups 1 and 2)
Adapted from NDA 21-324

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- 국소 내성 시험 결과 (NDA 20-746; NDA 205-613)
  - (시험결과)
    (1) 다양한 부데소니드 제제(크림, 연고 또는 용액)으로 시행된 국소 내성 시험은 부데소니드 그 자체가 비강 점막, 눈 및 무손상 피부나 벗겨진 피부에 적용했을 때 국소 반응이 없거나 매우 적었다는 점을 입증하였음.
    (2) 위장관에서 부데소니드의 국소 내성을 연구하도록 설계된 시험은 확인되지 않음.
    (3) 네페콘 또는 부데소니드 CIR 캡슐을 이용해 국소 내성 시험을 시행하지는 않았음.
    (4) CIR 캡슐로 시행된 모든 원숭이 시험에 위장관에 대한 전체 육안 및 현미경 검사가 포함되었으나, 시험 중 어느 것에서도 위장관에 대해 비정상적인 투여 관련 조직병리학적 소견을 보고하지 않아, CIR 유형의 부데소니드 제제가 장기간 경구 투여 후 위장 점막에서 우수한 내약성을 나타냈음을 보여주었음(NDA 20-746; NDA 21-324)
- 기타 독성시험 (NDA 20-746; NDA 205-613)
  - 면역원성

    GCS는 강력한 면역억제 및 항염증 효과로 인해 임상 의학에서 수십 년간 광범위하게 사용되었음(Beck and Browning 1983). 따라서 부데소니드의 약리 작용과 독성이 잘 알려져 있으며, 동물에 대한 면역독성 시험을 시행하는 것이 필요하지 않거나 유의미하지 않다고 간주되었음
  - 기전시험

부데소니드로 시행된 독성시험에서 확인된 소견은 모두 동물에서 전형적인 GC 효과의 특징이었으며 동물에서 GCS를 장기간 및/또는 고용량 투여한 후 예상되는 효과와 일치하였음(David et al 1970; Chastain and Graham 1979; Gallant and Kenny 1986; Ekman et al 1987). 따라서 동물에 대한 기전시험은 타당하지 않았음

- 의존성

부데소니드의 약리적 활성 성격으로 인해, GCS 투여 후 의존성이 발생할 위험은 없음. 이러한 사실은 임상 의학에서 광범위하고 장기간 사용하는 동안 확인되었음. 따라서 부데소니드로 비임상 의존성 시험은 필요하지 않았음.

- 대사물

부데소니드 대사 경로는 동물과 인간 둘 다에서 잘 알려져 있음(약동학 시험의 "대사" 부분 참고항 참고). 부데소니드 대사 속도와 경로는 동물과 인간에서 유사하므로(Edsbäker et al 1987), 모든 인간 대사물은 시행된 독성시험에서 적절히 적격성을 갖추었음. 또한, 형성된 주요 대사물은 부데소니드에 비해 GC 수용체에 대해 50~100배 더 낮은 친화성을 가지고 있으며 그로 인해 무시할 만한 약리 활성을 지님(Thalé et al. 1989).

- 임상 네페콘 제제의 첨가제

· 부데소니드의 적절한 방출 특성을 제공하는 데에 필요한 네페콘 제제에 사용된 두 가지 코팅의 이상적인 설계를 개발 중 연구하였음. (캡슐 외부의 장용성 코팅으로 인한 지연 방출 및 캡슐 내부 부데소니드 알갱이의 코팅으로 인한 지속/연장 방출)

· 핵심(pivotal) 제3상 시험에 사용된 제제는 상용화 제품인 네페콘에 제안된 제제와 동일하였음.

· 네페콘의 제안된 상용 제품에 포함된 첨가제 중 새로운 첨가제는 없음

· 완제의약품 내 첨가제: 캡슐은 히프로멜로오스와 산화티타늄(E171)을 포함, 캡슐 인쇄 잉크는 셸락(shellac), 프로필렌글리콜 및 흑색산화철(E172)을 포함, 캡슐 장용 코팅은 메타크릴산 및 메틸메타크릴레이트 공중합체(1:1)와 (1:2), 미분화 탈크 및 디부틸세바케이트를 포함, 각 캡슐 내 알갱이는 비활성 성분인 설탕구(수크로스), 히프로멜로오스, 폴리에틸렌글리콜 400, 구연산일수화물, 에틸셀룰로스, 중간사슬 중성지방 및 올레산을 포함

· 네페콘 일일 16 mg 용량에서 환자가 투여받게 될 각 첨가제 양은 2020년 10월 FDA 비활성 성분 데이터베이스(FDA IID)에 기재된 바대로 모두 경구 투여 경로를 위한 단위 용량당 최대 함량 내에 있음. 따라서 충분히 "사용에 적합"하였다. FDA는 2019년 10월 1일자 Type C 회의 요청/2019년 10월 29일자 일괄 회의에 대한 2019년 12월 10일자 서면 답변서에서 이 평가에 동의하였음

- 네페콘 제제 내 유기 불순물의 적격성 평가

· 원료의약품: 화합물 메틸토실레이트

  - 원료의약품의 합성동안 이론적으로 형성될 수 있는 잠재적 유전독성 불순물(PGI; Potential genotoxin impurities)임.
  - 구조-활성 관계(SAR) 분석 또는 관련된 독성학적 자료가 없는 상태에서, 제조사는 ICH M7(R1) 가이드라인에 명시된 적절한 TTC 수치에 따라 이 화합물을 관리하기로 선택하였음.
  - 현재, IgAN 환자를 대상으로 네페콘을 평가했던 최대 투여 기간은 9개월이나, 투여가 연장되거나 반복될 수 있다고 가정할 때, 네페콘 16 mg의 총 최대 수명 미만(LTL) 투여 기간은 이론적인 최악의 상황을 다루기 위해 1~10년으로 설정되어 메틸토실레이트에 대해 허용되는 환자 노출은 10 µg/day으로 가정됨.
  - 메틸토실레이트에 대한 현행 기준 한계 167 ppm 또는 0.0167%로, 네페콘 16 mg을 투여받는 환자는 이 PGI의 2.7 µg/day를 투여받을 수 있으며, 계산된 최대 노출은 LTL 노출에 대한 허용 임계값 훨씬 아

래에 있음.

· 완제의약품: 부데소니드 원료의약품에 존재할 수 있는 잠재적인 분해생성물: 세 가지임

- 보관 중 완제의약품에서의 잠재적 분해생성물 16α-hydroxyprednisolone 및 budesonide glyoxal의 수준 증가는 확인되지 않았음. 이러한 불순물은 완제의약품 기준에서 0.2%(구조확인 수준) 한계로 "기타 단일 불순물"로서 보고되며, 또한, 16α-hydroxyprednisolone은 동물과 인간 모두에서 부데소니드의 주요 대사물이며 in vivo에서 적절하게 독성학적으로 적격성을 갖추었음.
- 세 번째 잠재적 불순물인 부데소니드 관련 화합물 L의 수준(부데소니드 최신 USP 표준제조기준 참고)은 제안된 보존기간 종료 시 ICH Q3B(R2)에 따라 ≥0.5%의 안전성 입증 수준을 초과하지 않을 것으로 예상됨

· 추가 불순물: Androstandionic 불순물

- 이전에 알려지지 않은, 네페콘 제제의 완제의약품 배치에서 보관 중 시간이 지남에 따라 증가하는 것으로 관찰되었음, 이는 제안된 보존기간 종료 시 ICH Q3B(R2)에 따라 ≥0.5%의 안전성입증 수준을 초과하지 않을 것으로 예상됨. 이 화합물의 구조는 이후 위해성 평가에서 세균 변이원성에 음성인 것으로 예측(TKT-2016-002)되어, 이 화합물에 대해 DNA 반응성 변이원성 가능성이 없다는 충분한 근거를 제공하였음 따라서 비변이원성 화합물로서 이 불순물에 대한 안전성입증 한계를 ICH Q3B(R2)에 따라 ≥ 0.5%로 설정할 수 있었음.

- 기타

부데소니드는 기니피그에서 지연형 접촉 과민반응에 대해 음성이었고, 기니피그에서 부데소니드 크림 또는 연고의 피부 적용 및/또는 투사 이후 광 독성이나 광 알레르기 항원성은 확인되지 않았음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- (단회투여 독성 시험 결과) 단회투여 시험에서 부데소니드의 최소 치사용량 수준은 마우스의 경우 200 ~ 1000 mg/kg 사이, 랫드의 경우 <100 ~ >3200mg/kg 사이로 다양하였음. 한 세트의 시험에서, 일반 부데소니드에 대한 경구용 LD50 값은 마우스의 경우 >800 mg/kg, 랫드의 경우 >400 mg/kg으로 추정되었음.
- (반복투여 독성 시험 결과)
  - (마우스, 랫드 및 개를 대상으로 일반 부데소니드를 이용해 시행된 반복투여 시험 결과)
    모두 동물에서 흔히 관찰되는 전형적인 고용량 글루코코르티코이드(GC) 효과가 특징이었음(예, 체중 증가, 성장 속도 및 사료 섭취의 감소, 탈모, 백혈구 수의 감소, 림프 기관 및 부신의 위축, 간 글리코겐 증가 및/또는 설치류에서만 위 궤양 및 출혈). 이러한 시험 중, 비-GC 관련 유해 영향은 관찰되지 않았음.
  - (부데소니드 CIR 캡슐을 이용해 원숭이를 대상으로 시행된 4주 및 26주 반복 투여 시험 결과)
    고용량 GCS의 전형적인 약리 효과라고 분류된 경미한 예상되는 변화가 관찰되었음. 이러한 시험 중, 비스테로이드 관련 유해 영향은 관찰되지 않았음. 이러한 부데소니드 MR 제제가 완제의약품 네페콘과 동일한 원칙(장형 코팅으로 인해 장 내 사전 정의된 pH에서 분해되고, 장시간 동안 활성 화합물이 방출되는 부데소니드의 지연 방출)에 따라 설계되었기 때문에, 이러한 독성 시험은 네페콘 MR 캡슐 제제를 직접 뒷받침하는 것으로 여겨짐.
  - (26주 원숭이 대상 시험)
    최고 용량(5.0 mg/kg)은 충분히 내약성이 우수한 것으로 간주되었음, 확인된 유일한 변화가 고용량 GCS 장기 투여 후 동물에서 예상되던 변화이었으나, 이 용량 수준은 체중 증가의 현저히 감소(동물에 대해 알려진 GC 효과) 때문에 최대 내약 용량(MTD)으로도 간주되었고, 모든 용량 수준에서 GC 효과가 확인되었기 때문에, 최

대무독성량(NOAEL)을 확인되지 않았음.

- (결론) 마우스, 랫드, 개 및 토끼를 대상으로 일반 부데소니드를 이용한 최초 독성시험 패키지 및 원숭이를 대상으로 CIR 캡슐을 이용한 보완 독성시험 패키지는 확인된 유일한 유해 영향이 동물에서 장기간 및/또는 고용량의 GC 치료의 예상되는 표적 관련 부작용이었으며, 기타 분명한 비표적 관련 유해 영향은 없었다는 점이 확인되었음

- (유전독성 시험) In vitro 시험 5건과 in vivo 시험 3건으로 구성된 유전독성 시험은 대사 활성계의 유무에 관계없이 모든 시험에서 부데소니드가 변이원성에 음성을 나타냈음
- (발암성 시험) 수컷과 암컷 랫드를 대상으로 부데소니드의 초기 발암성 시험에서 뇌 신경교종 및 원발성 간세포 종양 발생률 증가가 수컷 랫드에서 확인되었음. 수컷 또는 암컷 마우스에서 종양 발생률 증가는 관찰되지 않았고, 초기 발암성 시험의 암컷 랫드에서 유의미한 종양 발생률 증가는 없었음. 수컷 랫드 대상 2건의 반복 시험에서는 신경교종 발생률 증가가 확인되지 않았지만, 간세포 종양 발생률 증가는 확인되었음. 동반 시험된 대조약 GCS(프레드니솔론 및 트리암시놀론 아세토니드)는 유사한 결과가 관찰됨.
- (생식/발생 독성시험) 모체 독성을 유발했던 부데소니드 용량 수준에서 임신 결과, 기형 발생 및/또는 새끼 발달에 대한 일부 용량 관련 영향이 모든 생식 시험에서 확인되었음. 전형적인 GC 관련 효과, 예를 들어 림프계에 대한 부데소니드의 저하 효과가 발육기 랫드와 개 둘 다에서 확인되었는데, 이러한 변화는 성체에 비해 새끼에서 더 두드러졌음. 반복투여 독성시험에서 동일한 투여 경로를 통해, 더 높은 용량 수준을 투여받은 성체 랫드 또는 개에서 유사한 GC 관련 영향이 관찰되었음.
- (기타 독성시험)
  - 다양한 부데소니드 제제(크림, 연고 또는 용액)으로 수행된 국소 내성 시험은 비강 점막, 눈 또는 무손상 피부나 벗겨진 피부에 적용했을 때 국소 반응이 없거나 매우 적었음.
  - 부데소니드는 기니피그에서 지연형 접촉 과민반응에 대해 음성이었음,
  - 기니피그에서 부데소니드 크림 또는 연고의 피부 적용 및/또는 투사 이후 광 독성이나 광 알레르기 항원성은 확인되지 않았음.
  - 원숭이를 대상으로 CIR 캡슐로 시행된 시험 중 어느 것에서도 위장관에 대한 비정상 투여 관련 육안 또는 조직병리학 결과는 보고되지 않았음
  - 네페콘 상용화 제품에 포함된 모든 첨가제 양은 FDA 비활성 성분 데이터베이스에 기재된 바대로 경구 투여 경로를 위한 단위 용량당 최대 함량 내에 있으며, “사용에 충분히 적합”하였음.
  - 부데소니드 원료의약품 및/또는 네페콘 완료의약품에서 확인된 또는 잠재적인 모든 불순물은 관련 가이드라인에 따른 기준에서 충분히 통제됨.
- 체표면적 당 용량에 기초한 동물과 사람 간 부데소니드 노출 비교
  - 일반 부데소니드 제제로 시행된 초기 독성시험에는 독성동태 평가가 포함되지 않았는데, 이는 이러한 연구가 포함되어야 한다는 요건이 생기기 전에 이 약물에 대한 이전 품목허가신청이 보건당국으로 제출되어 승인되었기 때문이었음. 이 경우, 활성약에 대한 노출이 체중이 아닌 체표면적에 대해 용량을 정규화한 결과에 따르는 경험적 접근법인 상대 성장 척도를 사용하는 것이 관례적임.
  - 독성시험에서 체표면적을 기초로 동물에게 제공된 용량 수준(mg/m2)을, 이후 인간에 대해 계획한 최대 용량 수준에서 mg/m2 단위의 인체 등가 용량(HED)과 비교함(FDA Guidance for Industry 2005; Nair and Jacob 2016).
  - 시행된 다양한 독성시험에서 부데소니드 치료와 관련이 있을 수도 있는 효과가 한 가지 이상의 용량 수준으로 확인되었고, 이로써 체표면적에 기초한 최소 독성 용량 수준을 제안된 네페콘 미국 표시기재사항 본문의

[임신] 항과 [발암성], [변이원성], [수태능 장애] 항에서 HED와 비교하였음(네페콘 16 mg에 대해 조정된 USPI Entocort EC 2020).

- 이러한 계산 시, 보정 계수(Km)를 적용하여 mg/kg 체중으로 투여된 용량을 mg/m2 체표면적으로 변환함. 이 계수는 평균 체중을 평균 체표면적으로 나눠 각 종에 대해 추정되었음. 평균 인간 체중은 60kg으로 추정되며, 해당하는 평균 체표면적은 1.62 m2로 추정됨. 따라서 인간에 대한 Km은 37, 마우스, 랫드, 토끼 및 원숭이에게 해당하는 계수는 각각 3, 6, 12 및 12로 계산되었음(FDA Guidance for Industry 2005; Nair and Jacob 2016).
- (표 3) 네페콘 16mg을 투여받은 환자에서 부데소니드의 산출된 mg/m2 용량과 랫드 및 토끼에 대한 생식/발생 독성시험과 마우스 및 랫드에 대한 발암성 시험에서 최소 독성 용량 수준(랫드 및 토끼) 또는 NOAEL(마우스)의 동물 대상 용량 비교표

표 3: 부데소니드 체표면적당 용량(mg/m²) 및 동물과 인간 사이의 용량 비교

Species	Route	Study type	Dose (mg/kg)	K_m	Dose (mg/m^2)	Dose ratio animals:man (mg/m^2)
Human	Oral (capsule)	Patient (60 kg) 16 mg Nefecon	0.27	37	10	-
Mouse	Oral (water)	Carcinogenicity	0.2	3	0.6	0.06-fold
Rat	Oral (water)	Carcinogenicity	0.05	6	0.3	0.03-fold
Rat	Oral (water)	Carcinogenicity	0.025	6	0.15	0.015-fold
Rat	Subcutaneous	Fertility and reproductive performance	0.005	6	0.03	0.003-fold
Rat	Subcutaneous	Fertility and reproductive performance	0.02	6	0.12	0.012-fold
Rat	Subcutaneous	Fertility and reproductive performance	0.08	6	0.5	0.05-fold
Rat	Subcutaneous	Embryo-fetal toxicity	0.5	6	3.0	0.3-fold
Rat	Subcutaneous	Peri- and postnatal development	0.02	6	0.12	0.012-fold
Rabbit	Subcutaneous	Embryo-fetal toxicity	0.025	12	0.3	0.03-fold
Rabbit	Subcutaneous	Embryo-fetal toxicity	0.005	12	0.06	0.006-fold
Monkey	Oral (CIR capsules)	26-week repeat-dose toxicity	5.0	12	60	6-fold

- 각 시험에서 동물과 인간의 mg/m2 용량 비교도 이 표에 포함되었음. 마우스, 랫드 및 토끼에서의 최소 독성 용량과 인간에서의 부데소니드 용량 간 한계는 0.006~0.3배 사이로 모두 0보다 작음. 이 결과는 스테로이드 내성 종인 인간과 달리 마우스, 랫드 및 토끼가 모두 스테로이드 민감성 종이므로, 예상할 수 있었던 결과임.
- 사이노몰거스 원숭이(인간과 유사성이 있는 스테로이드 내성 종)를 대상으로 한 핵심 26주 반복 투여 시험에서 사용된 최고 용량 수준의 부데소니드 mg/m2 용량 및 이 용량과 인간에 대한 용량 간의 한계도 표 3에 포함되었음. 동물에서 전형적으로 관찰되는 글루코코르티코이드 관련 효과가 확인되었다는 사실에도 불구하고, 이 용량 수준은 원숭이에 의해 내약성이 우수한 것으로 간주되었음. 이 경우, 원숭이에 대한 mg/m2 용량과 네페콘 16 mg을 투여받은 환자에서의 용량 간 한계는 6배이다

- 전신 혈장 농도에 기초한 동물과 사람 간 부데소니드 노출 비교
  - (표 4) 부데소니드 제제로 시행한 반복 투여 독성 시험 중, 완료된 독성동태 자료는 없으나, 동일한 제제를 이용한 원숭이 대상 단회 투여 약동학 시험 자료에서 Cmax 및 AUC 값에 대해 용량 비례성이 관찰되며, 4주 독성 시험에서 AUC 값과 26주 시험에서 3시간 혈장 농도에 대해서도 유사한 용량 비례성이 관찰되므로, 원숭이 대상 시험 3건 모두의 수치를 결합하면, 합리적인 정도의 확실성을 가지고 26주 독성 시험에 대한 대략적인 AUC 값을 추정할 수 있음(약 23 h*ng/mL)

표 4: 부데소니드 회장 방출 제어 캡슐 투여 후 원숭이에서 확인된 부데소니드 노출

Duration and type of study	Dose (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	Mean C_{max}/ dose (ng/mL)	AUC (h*ng/mL)	Mean AUC/ dose (h*ng/mL)
Single-dose PK	1.0	0.60-0.69	0.65	4.1-4.6[a]	4.4
Single-dose PK	10	7.7-8.3	0.80	54-55[a]	5.5
4-week toxicity	1.0	*ca. 0.72[b] (estimated)*	*0.72[b] (estimated)*	3.5-3.9[c]	3.7
26-week toxicity	5.0	2.2-5.0[d]	0.72	*ca. 23[e] (estimated)*	*4.5[e] (estimated)*

[a]$AUC_{0-\infty}$ values
[b]*Values estimated from the mean C_{max}/dose values noted in the monkey PK and 26-week toxicity studies*
[c]AUC_{0-8h} values
[d]Range of plasma concentrations 3 h after dosing (the estimated t_{max}) in Weeks 4, 13 and 26 in lieu of true C_{max} values *[e]Values estimated from the mean AUC values/dose noted in the monkey PK and 4-week toxicity studies* All values taken from NDA 21-324 and/or NDA 21-949

- 원숭이 대상 26주 반복 투여 시험에서 최고 용량 수준 투여 시 혈장 내 부데소니드에 대한 평균 Cmax 값 (3.6 ng/mL)과 추정 AUC 값 (약 23 h*ng/mL)을, 네페콘 16 mg을 투여받은 건강한 자원자에서 확인된 값 (평균 Cmax 4.4 ng/mL 및 AUC0-24 h 24 h*ng/mL)을 비교했을 때, 인간에서 이러한 동태 매개변수 둘 다 장기 독성시험의 최고 용량/노출 수준으로 확인된 매개변수와 동일한 범위 안에 있었음이 확인되었음
- 26주 원숭이 대상 시험의 최고 용량 수준은 동물에서 전형적으로 관찰되는 글루코코르티코이드 관련 효과가 확인되었고, 이 시험에 포함된 용량 수준에서 글루코코르티코이드 효과와 관련한 실제 NOAEL은 결정할 수 없었지만 내약성이 우수하다고 간주되었음. IgAN 환자가 9개월 동안 네페콘을 투여받았던 두 건의 제2상 및 한 건의 제3상 임상시험에서도 내약성이 우수하고, 안전성 프로파일도 경구 부데소니드 제품에 예상되던 것을오, 26주 원숭이 대상 시험의 결과와 유사하였음

- 심사자 의견
  - 제출된 부데소니드 독성 시험 자료들은, 각기 다른 부데소니드 제제를 이용한 초기 비임상 시험 패키지로서, 미국, 유럽연합 및 기타 많은 시장의 규제당국에서 이전에 평가되고 승인되어 부데소니드 또는 네페콘을 이용한 추가 비임상 시험은 시행하지 않았으며, 제2상 종료 및 신약 허가신청 전(Pre-NDA) 회의에서 FDA로부터 이 접근 방식에 대한 동의를 확보하였다고 함.
  - 따라서 이러한 독성자료에서 확인된 유해 영향은, 이미 여러 문헌(David et al 1970; Chastain and Graham 1979; Gallant and Kenny 1986; Ekman et al 1987)에서 알려진 바와 같이 동물에서 장기간 및/또는 고용량의 GCS 투여 후 예상되는 변화와 일치하고 추가적인 비표적 관련 영향은 없다는 점이 확인됨
  - 요약하자면, 실험 동물에서 확인된 부데소나이드의 전형적인 글루코코르티코이드 효과는 기타 GCS 투여의 효과보다 경미하였고(NDA 21-324). 부데소니드 CIR 캡슐(네페콘과 동일한 원칙에 따라 설계)을 이용한 26주 원숭이 대상 시험(NDA 21-324; NDA 21-949)의 최고 용량(5.0 mg/kg)에서 확인된 전형적인 글루코코르티코이드의 명확한 유해 영향(수컷에서 체중 증가의 현저한 감소, 흉선 및 부신 무게가 감소, 암컷에서 시작 체중에 비해 체중 증가 부족)이 확인되었음에도 불구하고 위장관에 조직병리학적 소견이 없다는 점도 부데소니드가 장기간 경구 투여 후 위장 점막에 의해 우수한 내약성을 가진다는 것을 확인시켜줌 (원숭이에서 소장을 통한 통과 시간은 인간과 충분히 유사해 이 종이 유효한 동물 모형임)
  - 결론적으로, 네페콘은 동물에서 바람직한 안전성 프로파일을 나타내며, 전반적으로 제출된 비임상 시험 자료는 네페콘의 임상 사용을 충분한 뒷받침하는 자료를 제공한다고 사료됨.

5. 약리작용에 관한 자료

- 부데소니드의 비임상 문서에서 언급된 약리시험 자료 대다수는, 이전에 이 화합물의 다른 제제에 대한 개발 과

정동안 문서화된 문헌에서 비롯된 것이므로, 약리시험 및 안전성 약리시험 요약표 작성은 해당되지 않으며, 연구 세부사항은 약리시험 요약문의 본문에 포함되어 있음. 시행된 연구에 관해 한정된 세부사항만 관련 NDA 평가 보고서에 제시되었음.

- 본 검토서에서 제제 유형을 강조하지 않은 "부데소니드"라는 용어는, 적절한 운반체에 제네릭 원료의약품을 포함하는 모든 부데소니드 제제를 일컬으며, "MR 제형의 부데소니드"는 원숭이에 대한 약동학/독성동태 및/또는 독성시험에서 사용된 회장 방출 조절(CIR) 부데소니드 캡슐이며, 부데소니드의 MR 제제를 사용한 약력학 시험은 실시된 바 없음. 네페콘이란 이름은 독점적인 MR 캡슐에 대해 언급할 때에만 사용됨
- 부데소니드에 대한 품목허가 신청 제출 및 승인 정보 :

부데소니드의 비임상 시험은 아래와 같이 신약 허가신청(NDA)으로 제출되어 이미 평가/승인되었음

- 리노코트 비강 흡입제(1994년 승인, NDA 20-233).
- 풀미코트(1997년 승인, NDA 20-441), 풀미코트 respules(NDA-929, 1998년 승인), 풀미코트 Flexhaler (NDA 21-949, 2006년 승인)
- 엔토코트 EC(2001년 승인, NDA 21-324),
- 유세리스 직장 포말(2014년 승인, NDA 205-613)

5.1. 약리작용시험 개요

5.2. 효력시험

5.2.1. 1차 약력학적 시험 (CTD 4.1.1 및 CTD 4.2.1.2)

- 부데소니드의 일반적인 약력학적 특성
  - 모든 GCS 약물은 항염증 및 면역억제 효과에 대해 동일한 약력학(PD)을 공유하나, 글루코코르티코이드 수용체(GR)에 대한 친화도와 효능, 염류 코르티코이드 수용체에 대한 선택성, 약동학(PK) 프로파일에서 차이가 남
  - 부데소니드의 특징:

    투여 부위에(이 경우 장 점막에) 국소적으로 작용하고 전신 순환에 진입한 후 대사에 의해 빠르게 비활성화되도록 설계되었음. 높은 친유성, 우수한 조직 침투성, 상대적으로 높은 수용체 결합 친화도를 나타내어, 강력한 GC 효과, 항염증 활성 및 면역억제를 나타냄. GC 활성과 관련되지 않은 효과는 알려져 있지 않음. 다른 GCS에 비해 상대적으로 약한 염류 코르티코이드 효과를 가지고 있음.
  - 부데소니드의 대사:

    간에서 광범위하게 대사되며, 상당한 초회 통과 소실을 거치며 짧은 반감기를 가지고 있음. 16α-히드록시프레드니솔론 및 6β-히드록시부데소니드와 같은 생성된 대사체는 모 스테로이드보다 50~100배 덜 강력하며, 이는 GR에 대한 훨씬 낮은 친화도에 해당함. 이런 이유로, 부데소니드에 대한 유효성과 안전성 간 치료 지수는 프레드니솔론과 같은 전신적으로 투여된 GCS에 비해 개선됨.
- 글루코코르티코이드 수용체(GR)에 대한 부데소니드의 결합
  - GR에 대한 결합과 수용체 복합체 형성: GCS의 PD 및 치료적 작용을 위한 전제조건임
  - In vitro에서 부데소니드의 수용체 결합 친화도 (NDA 21-324, NDA 21-949)

    경구로 투여된 8종의 GCS의 수용체 결합 친화도에서 부데소니드는 트리암시놀론 아세토니드, 덱사메타손, 히드로코르티손보다 각각 2배, 8배, 200배 더 높은 것으로 나타났음
  - In vivo 랫트 귀 부종 모델:

    부데소니드를 포함한 다양한 GCS의 수용체 결합 친화도와 국소 항염증 활성 사이에 우수한 상관관계가 있음

이 입증되었으나, 경구 또는 피하 투여 시 수용체 친화도와 흉선 퇴화 정도(즉, 랫트에서 전신성 GC 활성에 대한 가장 민감한 검사 중 하나) 사이의 상관관계는 약했음;

부데소니드의 수용체 결합 친화도는 다른 GCS에 비해 더 높았음에도 불구하고 부데소니드 치료는, 특히 경구 투여 후, 대부분의 다른 GCS 투여 후에 비해 흉선 퇴화 정도가 더 낮았음. 부데소니드의 상대적으로 낮은 전신성 활성은 빠른 대사 불활성화에 의해 설명됨.

표 1: ***In vitro*** **에서 글루코코르티코이드 수용체에 대한 서로 다른 글루코코르티코스테로이드의 상대적 수용체 결합 친화도**

GCS	Origin of the GR			
	Human (tissue not stated)[a]	Human lung[b]	Rat skeletal muscle[c]	Rat skeletal muscle[d]
	Relative receptor binding affinity			
16α-hydroxyprednisolone (major budesonide metabolite)	-	-	3	-
Hydrocortisone	8	-	-	4
Cortisol	-	-	4	
6β-hydroxybudesonide (major budesonide metabolite)	-	-	6	-
Corticosterone	-	-	10	-
Prednisolone	16	-	-	-
Methylprednisolone	42	-	-	-
Betamethasone	58	-	-	-
Dexamethasone[e]	100	100	100[f]	100
Triamcinolone acetonide	-	-	380	400
Budesonide 22S-epimer	-	-	420	-
Budesonide 22R,S racemate	845	855	780	800
Budesonide 22R-epimer	-	-	1120	-
Beclomethasone monopropionate (active metabolite of the dipropionate)	1022	-	-	-
Fluticasone propionate	1800	2062	-	-

[a]Adapted from Figure 2, Möllmann et al 1996
[b]Adapted from Table 1, Esmailpour et al 1998
[c]Adapted from Table 1, Dahlberg et al 1984
[d]Adapted from page 13, Thalén et al 1989
[e]Regarded as being the reference compound and given an arbitrary affinity of 100 [f]Dexamethasone was given the arbitrary affinity of 1 in this publication, but all values have been multiplied by 100 for consistency in this Table

- 항염증 및 항알레르기 유발성 효과
  - In vitro 에서 항염증 매개체 방출에 대한 효과 (NDA 20-746, NDA 21-324, NDA-949)
    · 부데소니드는 인간과 동물의 다양한 조직에서 여러 중요한 아나필락시스 및 염증 매개체의 형성/방출을 조정하거나 감소시키는 것으로 나타났음.
    · 많은 in vitro 시험들을 통해 인간으로부터 나온 다양한 면역 세포에서 염증성 사이토카인과 화학주성 인자의 증식, 활성화 및 형질전환 반응, 방출 억제를 통해 천식 환자에 대한 부데소니드의 고유한 항염증 특성을 입증하였음. 천식 환자의 림프구에서 GR에 대한 부데소니드의 결합 능력은 정상 림프구의 경우와 유사했고, 이는 이 수용체들이 부데소니드에 민감하다는 것을 보여 주었음.
    · 부데소니드는 사용된 여러 모델에서 프레드니솔론, 히드로코르티손 및/또는 덱사메타손보다 더 강력한 것으로 나타났는데, 이러한 효과가 동물 모델 및 환자 둘 다에서 부데소니드의 항아나필락시스 및 항염증 유효성에 기여할 수 있음
  - in vivo에서 부데소니드의 항염증 활성과 제한된 전신 활성 및 장 내 높은 국소 활성(NDA 20-746 및 NDA 21-324)

· 부데소니드는 서로 다른 동물 모델의 소장 점막에서 다른 GCS 의 전신 및/또는 국소 투여와 비해 전신 부작용 감소 및 장 점막의 조직 염증을 감소시키는데 더 나은 유효성을 발휘하는 것으로 나타났음.

· 부데소니드에 대한 유리한 치료적 비율은 전신 흡수 후 생체내 변화에 의한 효과적인 비활성화와 결합된 적용 부위에서의 높은 내인성 GC 활성에 때문임.

· 알려진 억제제에 의해 간의 생체내 변환 능력이 차단된 실험을 통해 간에서의 불활성화의 중요성을 검증했음

- in vivo에서 부데소니드의 효과적인 항알레르기 특성과 내피 수준에서 이루어지는 혈관 투과성 억제 능력을 입증하였음(NDA 20-746, NDA 21-324, NDA-949)

· 부데소니드로 30일간 염증성 장질환이 있는 개를 치료한 결과, 시상하부-뇌하수체-부신(HPA) 축이 어느 정도 억제되었지만, 그로 인한 부작용은 미미했음(Tumulty et al 2004; Rychlik et al 2017)

• IgAN에 대한 네페콘의 작용 기전

- IgAN에서 B 세포의 관여

· IgAN은 신장의 사구체 간질에서 갈락토스 결핍 IgA1(Gd-IgA1)을 포함하는 면역 복합체가 침착되어, 결국 사구체신염과 신장 기능 상실로 이어지는 질환으로. 장 점막이 IgAN에서 병원성 IgA의 근원이라는 근거는 충분함(Barratt et al. 2020).

· 네페콘에서 부데소니드를 국소 방출하는 목적은, 회장 점막에 있는 IgA-생성 B세포의 활성화, 증식 및 분화를 억제하는 것이며, GCS에 대한 전신 노출과 그로 인한 GC 관련 부작용은 제한적임

· 신체에서 생성되는 IgA 대다수는 파이어판이 중요한 성분인 장 관련 림프 조직(GALT)에 존재하거나 가까이에 있는 B세포에 의해 생산됨(Lycke and Bemark 2017).

(참고) 파이어판의 기능은 항원을 추출하고 면역 반응을 유도하는 것으로, 이는 수지상세포, 조력 T세포, B세포 및 사이토카인을 포함하는 복잡한 과정이며, 항원 특이적 IgA 분비 형질세포와 기억 B세포의 생성을 초래함. 정상적으로, 장 점막에서 생산되는 IgA1은 장 내강으로 분비되며 장의 면역 기능에 참여함.

· GALT 유래 IgA1이 순환에 대신 진입하는 잠재적인 기전은 점막에서 생성된 IgA1이 순환으로 직접 통과하거나 GALT 유래 B 세포 또는 형질세포가 점막형 IgA1을 순환에 직접 분비할 수 있는 전신 부위로 이동(소위 잘못 이동)하는 것임(Barratt et al. 2020).

- IgAN에서 B세포의 관여에 관한 동물 자료

· 유전적으로 변형된 마우스에 대한 시험은 기전적인 관점에서 분명하게 IgAN 개발에 있어 IgA 분비 B세포의 역할을 뒷받침함(McCarthy et al 2011; Hou et al 2014).

· IgAN의 마우스 모델에서 GCS의 유효성을 보여주는 시험이 2건 존재하나(Liao et al 2001; Xiao 2017), 이 모델에서 부데소니드의 영향을 연구하는 시험은 확인되지 않았음

· B세포에 대한 특정 영향에 대해 부데소니드를 연구하지는 않았지만, 조사된 모든 발생 단계에서B 세포군이 non-B 세포군보다 더 많은 GR을 발현한다고 확인되었음.(Gruver-Yates et al 2014), (Haneda et al 2014)

· 일반적으로 GCS는 in vitro 또는 in vivo에서 연구했을 때 B세포 발생 및 성숙을 억제하고 심지어 세포자멸사를 유도하는 것으로 알려져 있음(Garvy et al 1993; Voetberg et al. 1994; Sudo et al. 2001; Igarashi et al. 2005).

5.2.2. 이차 약력학적 시험

• 부데소니드 2차 효력시험은 확인되지 않았음.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 심혈관계 : In vitro hERG 시험 (NDA 205-613)
  - 인간배아 신장 세포(HEK293 세포)에서 시험한 hERG 칼륨 전류에 대한 부데소니드에 대한 추정 IC50 값 (45,600 ng/mL)은, 16 mg 용량의 네페콘을 투여했을 때 인간에서 확인된 평균 Cmax 값 (4.41 ng/mL)보다 훨씬 높은 것으로 나타났음. 따라서 치료적 용량에서 부정맥 발생에 대해 충분한 안전역을 제공함
- 심혈관계 : in vivo 시험 (NDA 20-746, NDA 21-324)
  - 부데소니드의 정맥 내 단회투여는 개의 혈압 및 호흡수, 고양이의 동맥혈압, 심박수, 심장탄도, 폐 저항성/탄성에 어떠한 영향을 유발하지 않았음.
- 중추신경계 (NDA 205-613)
  - In vivo 연구에서 부데소니드의 정맥 내 투여가 마우스와 토끼의 체온, 마우스의 근육 협응, 마취 지속시간, 통증, 발작 반응에 어떠한 영향도 일으키지 않았음.
- 신장계 (NDA 205-613)
  - 용량 의존적 소변 부피 증가가 부데소니드 정맥 투여 용량 0.03 mg/kg 이상(10 mg/kg 까지)에서 관찰되었으나, 1.0 mg/kg 미만의 부데소니드 용량에서 현저한 Na+ 또는 K+ 의 배설 증가는 발견되지 않았음
- 위장관계 (NDA 205-613)
  - 마우스의 위장관 수송 및 랫트의 담즙 생성: 부데소니드를 정맥 내 단회투여 한 결과, 어떠한 용량 수준(0.1, 1.0, 10 mg/kg)에서도 유의미한 효과는 보이지 않았음.
  - 랫트의 위장 분비: 1.0 또는 10 mg/kg의 부데소니드 정맥 내 단회투여 후 대조군에 비해 유의한 pH 상승을 보였으나, 이는 네페콘의 임상적 경구 투여와 관련성이 거의 없는 것으로 간주되었음.
  - 랫트의 위장관 점막 효과: 대조군을 포함한 모든 군에서 몇몇 선위에 경미한 미란(위 점막에 생긴 미세한 손상)이 나타났음. 십이지장 점막에 대한 자극성 효과는 부데소니드 투여군에서 나타나지 않았음; 부데소니드의 경구용 MR 제제로 26주 동안 투여한 사이노몰거스 원숭이의 위장관에서 확인된 국소 반응의 조직병리학적 징후는 없었음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 비임상 문서에서 언급된 약동학시험 자료 대다수가 출판물에서 비롯된 것이므로, 약동학시험 요약표 작성에 해당하지 않는다고 간주되었음. 이러한 출판물에 서술된 연구 세부사항은 [약동학시험 요약문]에 기술되었음

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 일반 부데소니드의 약동학:
  - 마우스 단회 정맥내 투여(Andersson et al 1986), 랫드 단회 경구 투여 및 기관 내 투여(NDA 21-324; NDA 21-949), 개 단회 경구 투여 또는 정맥내 투여 (Ryrfeldt et al 1979)에서 약동학 매개변수가 연구되었음(표 14 참고).
  - 부데소니드의 신속한 흡수는 사용된 투여 경로와 상관없이 연구된 모든 종에서 확인되었음

표 14: 랫드, 원숭이 및 사람에서 부데소니드의 C_{max}, AUC 및 t_{max} 요약

Species	Duration and route	Dose and formulation	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-\infty)}$[a] (h*ng/mL)	t_{max} (h)	Section reference
Rats	Single p.o.	0.050 (solution)	0.65	0.69	0.50	4.1.2
	Single i.t.	0.10 (solution)	18	5.8	0.60	4.1.2
Monkeys	Single i.v.	0.025 (solution)	-	9.7-12	-	4.2
	Single p.o.	1.0 (plain in capsule)	1.8-1.9	7.8–8.4	1.5	4.2
	Single p.o.	10 (plain in capsule)	14-18	90	3.0	4.2
	Single p.o.	1.0 (CIR-capsule)	0.60-0.69	4.1–4.7	3.0	4.2
	Single p.o.	10 (CIR-capsule)	7.7-8.3	54–55	3.0	4.2
Monkeys	4-week p.o.	0.10 (CIR-capsule)	-	0.30	3.0	4.2.2
	4-week p.o.	0.33 (CIR-capsule)	-	1.5	3.0	4.2.2
	4-week p.o.	1.0 (CIR-capsule)	-	3.5	3.0	4.2.2
Monkeys	26-week p.o.	0.50 (CIR-capsule)	0.46[b]	-	3.0[b]	4.2.3
	26-week p.o.	2.0 (CIR-capsule)	1.9[b]	-	3.0[b]	4.2.3
	26-week p.o.	5.0 (CIR-capsule)	3.7[b]	-	3.0[b]	4.2.3
Humans	Single p.o.[c]	16 (Nefecon-A capsule)	4.6	23	4.5	See below[d]
	Single p.o.[c]	16 (Nefecon-F capsule)	4.4	24	5.0 and 5.3	See below[d]
	Single p.o.[c]	9.0 (Entocort EC capsule)	1.1	8.4	4.0	See below[d]

p.o. = Per oss (oral) i.t. = Intratracheal i.v. = Intravenous M = Males F = Females

[a] The AUC values in animals are for AUC(0-∞), except for the two 4-week repeat-dose toxicity studies, where AUC(0-24 h) is instead given

[b] This is the plasma budesonide concentration at the assumed tmax of 3.0 h (as was noted in the other monkey studies)

[c] The values for the Cmax and AUC(0-24 h) following administration of Nefecon-A and Nefecon F to humans are the geometric means from 2 separate single doses of the relevant formulation in each subject (n = 22-25). The values for Entocort EC are the geometric means from a single dose in each subject (n = 23). All the tmax values are medians.

[d] These values in healthy volunteers have been taken from Clinical Study No. Nef-105, see Module 2.7.1.3.1.4

- CIR 캡슐을 이용한 약동학/독성동태 자료(표 4 참고)
  - 사이노몰거스 원숭이 대상 부데소니드의 초기 경구 MR 제제인 CIR 캡슐(Entocort EC로 시판되는 MR 부데소니드 제제의 전신임)의 단회, 4주, 26주 반복 투여 독성 시험에서의 자료임(NDA 21-324; NDA 21-949)
  - 비임상 시험 및 승인된 Entocort 완제의약품 개발 동안 다수의 초기 임상시험에서도 사용되어 네페콘 MR 캡슐 제제를 직접 뒷받침하는 자료로 간주됨.
  - 참고로, CIR 캡슐은 네페콘과 동일한 원칙(장형 코팅으로 인해 장 내 사전 정의된 pH에서 분해되고, 이후 장시간 동안 활성화합물이 방출되는 지연 방출을 보여줌)에 따라 설계되었음
- 부데소니드의 구성
  - 부데소니드는 [22R]-에피머(epimer)와 [22S]-에피머의 1:1 혼합물로 구성,
  - 두 에피머는 알려진 다른 표적-이탈 효과 없이 조직에서 글루코코르티코이드 수용체에 동일한 약리 작용을 가지나, [22R]-에피머는 [22S]-에피머보다 수용체에서 2~3배 더 높은 국소 효능을 나타내어 약리 작용과 잠재적인 유해 작용 둘 다와 관련해 주요 기여자인 것으로 여겨짐(Brattsand et al 1982a).
  - 2가지 에피머가 효능 면에서 차이가 난다는 사실에도 불구하고, 네페콘을 포함해, 이용할 수 있는 모든 경구 부데소니드 제제는 라세미체(racemate; 카이랄성 분자의 오른손잡이성 광학 이성질체와 왼손잡이성 광학 이성질체가 동일한 분량이 섞여있는 혼합물을 지칭)를 포함함.
  - 따라서 일반적으로 부데소니드에 대한, 특히 네페콘에 대한 모든 임상 및 대다수의 비임상 약동학, 안전성 및 유효성 자료는 라세미체를 이용한 시험에서 생성되고 평가되었음. 그 결과 에피머 함량 차이는 부데소니드에 대한 비임상 또는 임상 자료 또는 네페콘의 임상 사용과는 관련이 없음.
- 투여된 부데소니드의 대략적인 경구 생체이용률 (표 15 참고)
  - 초기 시험에서 총 방사능에 바탕으로 마우스, 랫드, 개에서 각각 35%, 32%, 18%였음 (NDA 20-746).
  - 후속 시험에 따르면 랫드에서 부데소니드 미변화체의 생체이용률은 8.5%였음(NDA 21-949).
  - 개에 대한 부데소니드 미변화체의 생체이용률은 투여된 정맥 내 또는 경구 용량에 따라 약 9~19% 사이로 확

인되었음(Ryrfeldt et al 1979).

- 원숭이의 경우, 일반 부데소니드의 경구 생체이용률은 2%라고 밝혀졌으며, CIR 캡슐 제제로 투여된 부데소니드의 경구 생체이용률은 훨씬 더 낮은 약 1%였음(NDA 21-324; NDA 21-949).

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- 3H-부데소니드 정맥 내 투여의 분포 시험: 마우스 대상(Andersson et al 1986) 및 랫드 대상(NDA 21-949)
  - 부데소니드는 조직에 광범위하게 분포함; 흡수는 간, 신장 쓸개 및 장, 폐, 림프계 장기, 생식계 등 다양한 장기에서 흡수가 높았음. 간과 신장 수준은 각각 10배 및 4배만큼 혈장 수준을 초과하였음. 뇌와 척수에서는 낮은 수준의 방사능이 확인되었고, 폐, 비장, 뇌에서 확인된 방사능 대다수는 부데소니드 미변화체였음.

표 7: 마우스에게 ^{3}H-부데소니드(0.050mg/kg, 4.5mCi/kg)를 단회 정맥 내 투여한 이후 액체 크로마토그래피 중에 부데소니드와 함께 용출된 조직 및 혈액 방사능

Time	Liver		Kidney		Lung		Spleen		Brain		Blood
(min)	% Rad	% Rec	% Rad	% Rec	% Rad	% Rec	% Rad	% Rec	% Rad	% Rec	% Rad
5	30	87	87	98	82	97	85	73	88	77	71
20	12	86	69	91	70	78	76	92	84	70	21
60	10	80	45	91	72	76	80	73	83	67	11
240	7	78	41	72	69	36	70	56	67	66	6

Adapted from Table 2, Anderson et al 1986

% Rad = % of the total radioactivity % Rec = % Extraction recovery

  - 임신한 마우스에서 많은 양의 3H-부데소니드가 황체, 태반 및 태자 막에서 확인되었음; 부데소니드는 태반 장벽을 통과해 태자에게, 특히 태자의 부신으로 들어가는 것으로 확인되었고, 그 외 분포는 모체의 분포와 유사하였음.
- 랫드에서 장 점막 내의 흡수 및 잔류 (Miller-Larsson et al 2001)
  - in vivo 모델에서 회장 점막으로 국소 투여한 후 3H-프레드니솔론에 비해, 3H-부데소니드가 회장 점막 및 점막하층에서 20분째 15배 더 높은 흡수, 4시간째 50배 더 높은 유지력을 보여줌
  - 인간에서 네페콘으로 달성된 것처럼 회장 점막으로 부데소니드가 표적 전달되도록 시뮬레이션하였음. 이는 부데소니드의 친유성과 세포 흡수 후 지방산과 결합체를 형성하는 능력에 의해 설명할 수 있음.
  - 부데소니드의 흡수는 알레르기 항원 공격(challenge) 후, 즉 염증이 있는 회장 점막에서 삼출 과정에 의해 손상되지 않았음. 회장 표적 조직의 국소 농도는 다른 조직에서의 국소 투여 후 보다 두 세 자릿수 더 높았음.
- 혈장 및 조직 내 부데소니드의 단백 결합 (표 15 참고)
  - 단백결합 백분율은 모든 종에 걸쳐 유사한 것(대략 90%)으로 보고되었음
    - · 마우스 86%, 랫드 91.6 ~ 92.3%, 토끼 84.7~87.5%, 개 89.6~88.2%, 사람 85.5~87.2% 로 보고되었음 (NDA 21-949)
    - · 사람, 랫드, 개에서 혈장 단백질 결합률은 유사하다 보고하였음(Andersson et al 1986)
    - · 사람에서 부데소니드의 80~95% 가량이 1~100nmol/L 농도 범위에 걸쳐 혈중 혈장 단백(알부민)과 결합함을 보고하였음(Edsbäcker and Andersson 2004)
    - · 설치류 혈장에서도 시험관내 89.8%, 생체내 90.3~91.3%로 보고되었음(Zaidi et al 2019).
  - 임신한 마우스의 조직 균질액에서 비결합 부데소니드의 비율은 훨씬 더 낮았음,
    - · 모체 조직의 경우 1.2~3.5%, 태반의 경우 4.3~4.7%, 태자의 경우 4.8~5.5%였음(Zaidi et al 2019).
  - 부데소니드는 마우스, 랫드, 개와 인간의 혈장과 적혈군 간에 거의 고르게 분포함 (Andersson et al 1986; NDA 21-949).
    - · 적혈구에서의 부데소니드 농도는 혈장보다 더 낮게 나타났음. 동물에서의 적혈구:혈장 비 범위는 개 0.41,

랫드 0.44, 마우스 0.62, 토끼 0.75이었음. 사람에서의 평균값은 0.54±0.10이었음

표 15: 마우스, 랫드, 개, 원숭이 및 사람에서 부데소니드의 생체이용률, 혈장 단백 결합 및 혈액/혈장 비 요약

Species	Formulation	BioA. (%)	PPB[a] (%)	B/P ratio	Section reference
Mice	Unknown (plain)	35[b] (or estimated ≈10)	≈89	0.62	4.3, 5.2 and 5.3
Rats	Unknown (plain)	8.5	≈91	0.44	4.3, 5.2 and 5.3
Dogs	Solution (in capsule)	9.2 to 19	≈89	0.41	4.3, 5.2 and 5.3
Monkeys	Plain, in capsule	1.7 to 2.3	-	-	4.2 and 4.3
	CIR-capsule	0.9 to 1.4	-	-	4.2 and 4.3
Humans	Unknown (plain)	10	≈88	0.54	4.3, 5.2 and 5.3

BioA. = Bioavailability PPB = Plasma protein binding B/P = Blood:plasma ratio

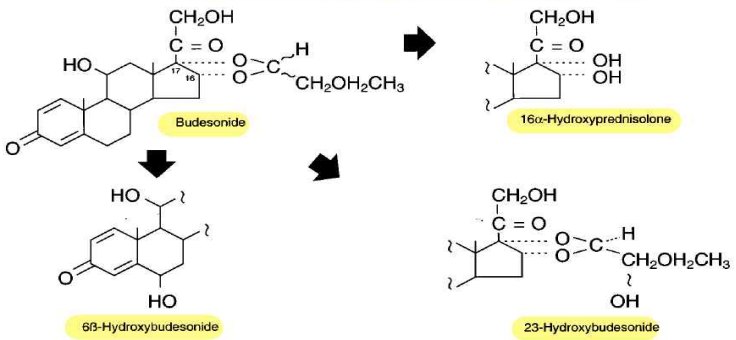
[a]These values are a "best estimate", calculated from different values and/or ranges given in various publications

[b]Calculated from total radioactivity, and thus the actual amount of unchanged budesonide will be lower, and may well be in the range of about 10%

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 인간에서처럼 동물에서 부데소니드의 광범위한 초회 통과 간 분해가 확인된 결과는, 연구된 모든 종에서 이 화합물의 낮은 경구 전신 생체이용률을 부분적으로 설명하며, 이러한 점이 장에서 국소 전달된 후 제한적인 전신 부작용을 지닌 강력한 국소 효과 개념의 전제 조건임
- In vitro 시험 결과
  - 3H-부데소니드는 마우스, 랫드 및 인간 간의 균질액에서 빠르게 생체 내 변환되었음 (Andersson et al 1982; Ryrfeldt et al 1982; NDA 20-746)
    · in vitro 간 대사에서 두 에피머의 대사 특성 분석 결과: 마우스 및 인간 간 분획에서 22S-에피머보다 22R-에피머는 약리적으로 더 활성이라는 점 이외에, in vitro 시험에서 더 빠르게 생체내 변환되었음 (Andersson et al 1982). 에피머 간 대사 속도에 있어 이러한 현저한 차이는 랫드의 간에서는 확인되지 않았음.
    · In vitro 부데소니드 대사의 속도 및 경로: 마우스와 인간 간에서 가장 유사하였고, 부데소니드의 in vitro 및 in vivo 대사 간에 유의미한 차이는 관찰되지 않았음(NDA 20-746).
  - 모든 종에서 확인된 주요 부데소니드 대사물:
    · 16α-hydroxyprednisolone, 6β-hydroxybudesonide, 23-hydroxybudesonide가 확인되었음(NDA 20-746; Brattsand et al 1982a; Ryrfeldt et al 1982; Edsbäcker et al 1987; Jönsson et al 1995; NDA 21-324; NDA 21-949; Szefler 1999)

그림 5: 부데소니드의 주된 대사체에 대해 확인된 구조



From Figure 1, Szefler 1999

- 주요 대사물의 특성:

· 글루코코르티코이드(GC) 수용체에 낮은 친화성을 가지므로, 무시할 만한 수준의 약리 활성을 보임(Thalén et al. 1989).

· 두 가지 부데소니드 C-22 에피머는 부분적으로 다른 대사물로 변환됨(Edsbäcker et al 1987).

- 22R-에피머는 16α-hydroxyprednisolone를 생성
- 22S-에피머는 23-hydroxybudesonide를 생성

· 연구된 모든 종(마우스, 랫드, 인간)에서 부데소니드의 두 에피머는 산화 대사를 통해 6β-hydroxybudesonide와 Δ6-budesonide로 변환, 랫드에서 가장 뚜렷한 환원 대사를 통해 4,5β-dihydrobudesonide 및 3,4,5β-tetrahydrobudesonide로 변환되었음

- 간에서의 부데소니드 대사

· 간에서 주로 CYP3A에 의해 대사되었음(79%). CYP1A2(8%)와 CYP2C9(2%)가 미미하게 기여함(Jönsson et al 1995; Lu et al 2008; NDA 21-949).

· CYP3A4는 간에 국한되어 있을 뿐만 아니라, 장벽(인간 소장의 장세포에서 대단히 많이)에서도 발현되므로, 약물을 경구 투여하는 경우 장에서 이루어지는 부데소니드의 체순환 전 소실을 고려해야 하는데, 이러한 점이 경구 투여 후 낮은 전신 생체이용률에 기여함. 낮은 경구 생체이용률을 나타내는 많은 CYP3A4-기질 약물에서, 혈장 수준의 변동성은 이 효소의 장벽 활성 변동성에 의해 상당 부분 설명될 수 있음.

· 부데소니드의 장 및 간 대사 간 차이에 관해 확인된 동물 자료는 없지만, 인체 대상 PK 시험은 공장(jejunum) 또는 회장(ileum)에서 흡수된 부데소니드 용량의 대략 절반이 체순환에 도달하기 전에 장 벽에서 대사된다는 근거를 제공하였음(Seidegård et al 2008).

- 지방산-결합 부데소니드의 형성

· 여러 시험에서 조직 유지력을 위한 가능한 기전인 지방산-결합 부데소니드의 형성을 입증하였음. (NDA 21-949; Tunek et al 1997; Wieslander et al 1998). 이는 부데소니드와 약리적으로 비활성인 지질 결합체 간 평형이 부데소니드에 반복적으로 노출된 조직에서 확립되었음을 제시하는 결과임.

· 지방산 결합체는 부데소니드 미변화체보다 더 오랜 기간 세포 내에서 유지될 가능성이 높음. 이러한 지방산 결합체는 세포내 축적부위(depot)를 형성하여, 결합체의 리파제-촉매 가수분해 속도에 따라 활성 스테로이드를 천천히 방출할 수 있음, 이는 부데소니드의 약리 효과 기간을 연장시킬 수 있음. 장에서의 역할은 명확하진 않지만, 이러한 기전이 국소적으로 높은 농도를 유지하는 데에 역할을 할 수 있음.

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

• 부데소니드 및/또는 대사물의 주요 소실 경로

(1) 마우스, 랫드 및 개 대상 시험에서 대변을 통해 담즙 배설됨을 보여줌(Ryrfeldt et al 1979; Andersson et al 1986; NDA 21-949).

- 적은 신장 배설도 발생했지만, 미량의 부데소니드 미변화체만 배설됨; 이는 광범위한 생체 내 변환을 의미함.

- 인간에서 부데소니드의 대사물은 주로 신장을 통해 배설되며 소변에서 무손상(intact) 부데소니드는 검출되지 않았음.

- 유즙 배설을 보여주는 동물 대상 시험은 확인되지 않았으나, 임신한 마우스 대상 3H-부데소니드의 조직 분포 시험은 유선으로 방사능 분비는 적다는 점을 보여주었음(Andersson et al 1986). 인간 모유에서 부데소니드 농도는 모체의 혈장 내 농도를 반영하였으며, 이는 혈장과 모유 간 수동 확산을 뒷받침함

표 16: 마우스, 랫드, 개, 원숭이 및/또는 사람에서 부데소니드의 반감기, 청소율, 분포용적 및 배설 요약

Species	Duration and route	Dose and formulation	$t_{1/2}$[a], (h)	CL (L/h*kg)	V_d[b] (L/kg)	Excr. F[c] (%)	Excr. U[c] (%)	Section ref.
Mice	Single i.v.	0.050 (solution)	1.6	9.0	9.4	-	-	4.1.1
Rats	Single p.o.	0.050 (solution)	3.9	-	-	≈68	15	4.1.2 and 7.1.2
	Single i.t.	0.10 (solution)	0.6	-	-	≈63	19	4.1.2 and 7.1.2
Dogs	Single i.v.	0.010 (solution)	1.9-2.1	1.8-2.5	5.2-7.7	54-62	15-23	4.1.3 and 7.1.3
	and p.o.	0.10 (solution in capsule)	1.8-3.0	1.0-1.6	2.5-6.9	54-65	8-21	4.1.3 and 7.1.3
Monkeys	Single i.v. and p.o.	0.025 (solution)	3.8	2.0-2.6	2.3-3.0	-	-	4.2
		1.0 (plain in capsule)	2.4-2.5	-	-	-	-	4.2
		10 (plain in capsule)	2.3-2.4	-	-	-	-	4.2
		1.0 (CIR-capsule)	2.9-3.4	-	-	-	-	4.2
		10 (CIR-capsule)	3.5	-	-	-	-	4.2
Humans	Single p.o. and i.v.	Unknown (plain)	*ca.* 2-4.5	*ca.* 1.3[d]	*ca.* 3-5[d]	-	*ca.* 70	See below[e]
Humans	Single p.o.	16 (Nefecon-F capsule)	4.9	-	-	-	-	See below[f]
		16 (Nefecon-A capsule)	5.0	-	-	-	-	See below[f]
		9 (Entocort EC Capsule)	6.6	-	-	-	-	See below[f]

p.o. = Per oss (oral) i.t. = Intratracheali.v. = Intravenous Excr. F/U = Excretion in the feces/urine

[a] $t_{1/2}$ = Elimination half-life

[b] V_d = V_β in rats dogs and V_{ss} in mice, monkeys and humans

[c] No intact budesonide, only metabolites, excreted in the feces and urine

[d] Calculated for a 60-kg individual

[e] Taken from Ryrfeldt et al 1982 and Edsbäcker and Andersson 2004

[f] These values in healthy volunteers have been taken from Clinical Study No. Nef-105, see Module 2.7.1.3.1.4

5.4.4. 약동학적 약물상호작용(CTD 4.2.5)

- 부데소니드는 간에서 주로 CYP3A에 의해 대사됨
  - CYP3A의 강력한 억제제는 부데소니드 혈장 수준을 증가시킬 수 있음.
    - · CYP3A 특이적 억제제(예, 케토코나졸)는 부데소니드의 가장 강력한 억제를 나타냄.
    - · 에리스로마이신, 사이클로스포린과 같은 다른 CYP3A 억제제는 이 반응을 부분적으로 억제함. 반면, CYP2C 억제제로 알려진 기질은 억제하지 못했음(Jönsson et al 1995; Lu et al 2008)
  - 강력한 CYP3A 억제제나 유도제와 부데소니드 병용 투여 시, 약물간 상호작용 가능성 존재
    - · CYP3A 계열에 대항하는 항체에 의해 대사물 형성이 차단되었고, CYPIA 계열에 대항하는 항체에 의해서는 차단되지 않았음(임상약리시험에 대한 요약참고)
    - · 임상적으로 확인된 부데소니드와의 상호작용 부재는 낮은 전신 농도에 기인한 것(Edsbäcker and Andersson 2004)이지만, in vitro 연구(Zimmermann et al 2009; Chen et al 2018)는 높은 약물 농도에서도 CYP3A4는 모델 기질의 대사를 유의미하게 억제하지 않았다는 점을 보여주었음. 부데소니드 매개 억제가 일부 다른 CYP3A4 기질에 대해 발생할 수도 있다는 점을 완전히 배제할 수는 없지만, 이러한 자료는 부데소니드가 in vivo에서 다른 약물 대사를 실질적으로 억제하지 않을 것이라고 시사함
  - 부데소니드는 CYP3A 유도제임을 입증
    - · 장내 쥐과 프레그난 X 수용체(PXR) 동족체 Cyp3a11-매개 기전(an intestinal murine pregnane X receptor (PXR) homolog Cyp3a11-mediated mechanism)을 통해 CYP3A의 유도제라는 점을 입증함(Zimmermann et al 2009)
    - · in vivo 시험에서 마우스에게 부데소니드 경구투여 시, 주로 장에서 크지 않은 유전자 유도를 나타냈으므로, 부데소니드 매개 약물 상호작용 위험은 낮지만 전적으로 배제할 수는 없음.
    - · 인간 간세포에 대한 in vitro 시험에서 부데소니드가 CYP1A2, CYP2B6, CYP3A의 유도제가 아님을 밝힘

(Chen et al 2018)

- 수송체 억제 가능성 시험 (Chen et al 2018)
  · 부데소니드가 수송체인 P-당단백(P-gp)과 유방암 저항성 단백질(BCRP)의 억제제일 가능성은 적음을 입증함
- 수송체 기질 가능성 시험 (Arya et al 2005; Chen et al 2018)
  · 부데소니드가 P-gp에 대해서는 약한 기질일 수 있음을 시사하나, P-gp가 경구 투여 후 낮은 전신 생체이용률에 기여하는지는 명확하지 않음
  · 다른 수송체[BCRP, 간 유기 음이온 수송체 폴리펩티드(OATP1B1 및 OATP1B3), 신장 유기 음이온 수송체(OAT1 및 OAT3), 유기 양이온 수송체(OCT2)]에 대한 기질이 아님.
  · 혈뇌장벽에도 위치하는 P-gp에 의해 매개된 유출 증가는 다른 기관에 비해 부데소니드가 뇌로 이동하는 것을 제한할 수 있음.
  · P-gp는 부데소니드의 태반 이동을 제한하는 역할을 담당하기도 함.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 부데소니드(네페콘의 활성 원료의약품)의 비임상 약력학은 다른 부데소니드 제제의 개발 과정 동안 실시된 이전 비임상 약력학, 약동학 및 안전성 약리학 시험이 광범위하게 문서화되어 있으며, 미국, EU 등 기타 많은 시장에서 평가되고 승인되어 있으므로, 신청사는 네페콘을 이용한 추가 비임상 시험은 시행하지 않았음. 이러한 접근방식은 FDA에서 제 2상 시험 종료 및 신약 허가신청 전 (Pre-NDA) 회의에서 동의를 받았음.
- 네페콘은 특이적으로 원발성 IgAN의 질병 기전을 표적으로 하도록 설계된 경구용, 방출 조절 부데소니드 캡슐 제제로, 사람의 회장에서 활성 물질인 부데소니드가 지속된/연장된 국소 방출이 되도록 하여 GCS에 대한 전신 노출과 그로 인한 GC 관련 부작용을 제한하고, IgAN에서 장 점막에서 병원성 IgA의 생성하는 B세포의 활성화, 증식 및 분화를 억제하는 작용 기전을 가짐.
- 부데소니드 약력학 연구에 의하면, 부데소니드는 강력한 글루코코르티코이드 효과, 항염증 활성 및 면역억제를 나타내며, 글루코코르티코이드 활성과 관련되지 않은 알려진 효과는 없었음. In vitro에서 글루코코르티코이드 수용체와 부데소니드의 결합 친화성은 다른 GSC의 결합 친화성보다 더 높았음. in vivo 동물 모델에서 부데소니드의 수용체 결합 친화성과 국소 항염증 활성 간에 양호한 상관관계가 있지만, 경구 또는 피하 투여 후 수용체 친화성과 전신 글루코코르티코이드 활성 정도 간의 상관관계는 좋지 않다는 점도 입증되었음. 이러한 부데소니드에 대해 유리한 치료 비(therapeutic ratio)는 전신 흡수 후 생체내 변환에 의한 효과적인 비활성화와 결합된 적용 부위의 높은 내인성 글루코코르티코이드 활성 때문임.
- 안전성 약리시험에서 임상 관련성의 변화는 확인되지 않았음
- 인간 IgAN 질환의 많은 측면을 모방하는 IgAN 설치류 모델이 여러 가지 존재하나, IgAN 동물 모델은 인간 장의 특정 부위에서 활성 화합물을 방출하도록 설계된 고형 제제와 호환되지 않는 생리학 및 해부학을 가진 종인 설치류에 국한되어, 네페콘을 시험하기엔 기술적으로 또는 생리적으로 실현 가능하지 않을 것으로 판단되어 이러한 모델에서 부데소니드의 효과를 직접 연구하는 시험과, B세포에 대한 부데소니드의 특정 효과를 연구한 시험도 없었음. 하지만, in vitro 또는 in vivo에서 연구했을 때, B 세포군은 다른 림프 세포보다 더 많은 글루코코르티코이드를 발현하고 일반적으로 GCS는 B세포 발생 및 성숙을 억제하거나 심지어 세포자멸사를 유도하는 것으로 확인되었음.
- 부데소니드의 신속한 흡수 및 낮은 전신 생체이용률(투여된 제제 및 투여 경로에 따라, 1%에서 약 20%까지)이 연구된 모든 종에서 확인되었음.
- 분포 시험에 따르면, 부데소니드는 마우스와 랫드의 특히 부신피질, 생식기관, 간 및 신장에서 조직으로 광범위

하게 분포되었고, 뇌와 척수에서는 낮은 수준을 보여주었음. 부데소니드는 임신한 마우스에서 태반 장벽을 통과하는 것으로 확인되었는데, 특히 태자의 부신으로 들어가는 것으로 확인되었고, 그 외 분포는 모체의 분포와 유사하였음.

- 부데소니드의 광범위한 초회 통과 간 분해, 신속한 혈장 제거 및 비교적 짧은 혈장 반감기가 인간에서처럼 동물에서 확인되어, 전신 효과를 피해야 하고 국소 활성이 질병 조절을 위해 선호되는 적응증에 최적의 약동학 프로파일을 제공하였음
- 대변을 통한 배설은 마우스, 랫드 및 개에서 다양한 투여 경로 후 3H-부데소니드의 주요 소실 경로였으며, 신장과 소변을 통해서는 더 적은 양이 소실되었음. 이러한 결과는 부데소니드의 광범위한 담즙 배설을 시사함. 토끼의 경우, 대략 동일한 양의 방사능이 소변과 대변으로 소실되었음. 소변과 담즙 샘플 분석 시, 미량의 부데소니드 미변화체만 확인되었고, 투여된 방사능 대다수는 부데소니드 대사물로 존재하여 광범위한 생체내 변환이 확인됨.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 자료제출증명서 제출(FDA 제출자료임을 공증하는 문서 제출). 현재 미국 및 유럽에서 허가되어 있음.

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 9건, 1상 6건, 2상 2건, 3상 1건

- (3상) 말기 신장 질환(ESRD)으로 진행될 위험이 있는 원발성 IgA 신장병증 환자에서 Nefecon의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험, 3상 시험[Nef-301]

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 Nef-301임. Part A 분석을 위한 데이터 컷오프일은 2020.10.5.임
- 보완자료 제출 시 Nef-301의 Part B 분석 결과를 추가로 제출함. Part B를 위한 데이터 컷오프일은 2023.2.6.임

6.3. 생물약제학시험

- 네페콘은 국소작용하고 원발성 IgAN를 표적화하도록 설계된 부데소니드의 1일 1회 방출 조절 캡슐제제로, 네페콘의 방출 특성은 다른 경구용 부데소니드 제품과 다름
- 제품 개발 중 사용된 제형에 차이가 있음. 2b상 Nef-202 시험까지, 네페콘은 감자 전분 캡슐 껍질을 사용했음. Nef-202(Nefecon-A로 표시) 및 Nef-301(Nefecon-F로 표시)에 사용된 제제는 AUC 및 Cmax 측면에서 생물학적 동등성 및 Tlag 측면에서 유사성을 나타냈음.
- 핵심임상시험에서 사용된 분석법은 다음의 분석법이 사용되었으며, 분석법은 검증되었으며 밸리데이션보고서가 제출되었음.

6.4. 임상약리시험

단계	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	평가변수	결과
§ 제제개발						
1. [Nef-101] 건강한 지원자에게 Nefecon(8mg 또는 16mg) 또는 Entocort(9mg)를 1회 투여한 후 혈청 코티솔 수치와 부데소니드 혈장 농도를 평가하기 위한 3-기간, 공개 라벨, 무작위 배정, 교차 시험						
1상	건강인 24명	Nefecon-A 8mg, 16mg Entocort 9mg		(일차 목표) 24시간 동안 치료되지 않은 상태	약동학, 내약성	(약동학) Nefecon-A 8mg 및 16mg 모두 베이스라인과 비교하여 혈청 코르티솔 수치를 억제했음. 혈청

단계	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	평가변수	결과
		단회투여		에서 혈청 코티솔 수치의 개별적인 변화를 비교. 3가지 치료에 대해 혈청 코르티솔에 대한 AUC(0-24)의 변화 비교 (2차 목표) 24시간 동안 소변에서 코티솔 배설을 비교. 약동학 비교		코티솔 AUC(0-24)의 변화는 16mg 보다 8mg 용량에서 수치적으로 더 낮았음. 밀리그램 용량당 코르티솔 억제 정도는 Entocort보다 Nefecon-A에서 약 25% 적었음. 혈청 코티솔 AUC(0-24)의 변화와 로그 용량 사이의 선형 관계를 가정한 회귀 분석 결과, Nefecon-A 용량이 11.7mg에서 13.8mg 사이의 용량이 24시간에 걸친 코티솔 억제의 크기와 관련하여 Entocort 9mg에 해당함을 나타내었음. 코티솔의 소변 배설 변화는 혈청 코티솔의 변화를 반영했지만 변동성이 더 컸음. 전반적인 Nefecon-A 및 Entocort의 PK 결과는 밀리그램 기준으로 AUC(0-24)는 유사하였으나 Cmax는 Nefecon-A에서 비교적 더 높았음. Nefecon-A의 부데소니드의 AUC(0-24) 및 Cmax는 용량 비례 방식에 가깝게 증가했음. Nefecon-A는 Entocort와 비교하여 약 2시간 후에 약물 방출 및 흡수가 시작되었으며 제거는 비슷했음. 로그변환된 부데소니드 AUC(0-24)와 용량 사이의 선형 관계를 가정 시, Entocort 9mg 용량은 Nefecon-A 8.33mg 용량에 해당하였음. (안전성) 시험기간동안 안전성 문제는 확인되지 않았음
§ 비교 BA/BE						
2. [Nef-103] 건강한 지원자에게 단회 투여 후 네페콘의 두 가지 제제의 부데소니드 혈장 농도를 평가하기 위한 2-기간, 공개 라벨, 무작위 배정, 교차 시험						
1상	건강인 22명	Nefecon-A Nefecon-B 단회투여		(1차 목적) 두 가지 Nefecon 제제의 부데소니드 혈장 농도 평가 (2차 목적) 안전성과 내약성 평가	약동학, 내약성	(약동학) 전반적으로 Nefecon-A와 Nefecon-B는 유사한 PK 프로파일을 보여주었음. 평균 혈장 농도 시간 프로파일은 Nefecon-A가 Nefecon-B에 비해 수치적으로 더 빠른 시작과 더 높은 피크를 가짐을 보여주었음. (안전성) Nefecon-A 또는 Nefecon-B로 투여 후 대부분 경증의 AE가 발생했으며 안전성 문제는 제기되지 않았음
3. [Nef-104] 건강한 지원자에게 단회 투여 후 서로 다른 in vitro 용출 특성을 갖는 네페콘의 네 가지 제제의 부데소니드 약동학을 평가하기 위한 공개 라벨, 무작위 배정, 교차 시험						
1상	건강인 16명	Nefecon-A Nefecon-C Nefecon-D Nefecon-E 단회투여		(1차 목적) 네페콘의 4가지 제제의 부데소니드 PK 프로파일 평가 (2차 목적) 안전성과 내약성 평가	약동학, 내약성	(약동학) 혈장 농도-시간 프로파일은 모든 제제가 약물 투여 후 적어도 1시간 동안 약물 흡수 없이 지연된 약물 방출을 제공한다는 것을 보여주었음. : Tlag 중앙값(범위)은 Nefecon-A 2.5시간(1.5~4.3시간) 및 Nefecon-E 2.7시간(1.0~5.0시간)과 유사했으나 Nefecon-C 2.0시간(1.0~4.3시간) 및 Nefecon-D 1.7시간(1.0~3.7시간)으로 더 짧았음 : Tmax는 흡수 개시 후 평균 약 2~2.5시간에 발생했음. Tmax 중앙값(범위)은 Nefecon-A 5.3시간(3.3~16시간); Nefecon-C 3.7시간(2.7~8.0시간); Nefecon-D 4.0시간(2.7~6.0시간); Nefecon-E는 4.3시간(3.3~7.0시간) : 평균 소실 반감기는 4.6~5.2시간 범위였으며

단계	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	평가변수	결과
						제제 간에 약간의 차이가 있었음. : Nefecon-A를 대조군으로 해서 각 제제의 AUC(0-24)를 비교한 결과, 기하평균비과 90% CI는 Nefecon-C 1.25(1.04; 1.50), Nefecon-D 1.04(0.87; 1.25), Nefecon-E 1.14(0.95; 1.38) : Cmax의 경우 Nefecon-A 대비 기하평균비과 90% CI는 Nefecon-C 1.39(1.09; 1.78), Nefecon-D 1.09(0.86; 1.39), Nefecon-E 1.15(0.90; 1.47) 임상적 관점에서, Nefecon-A, -D, -E에 대한 전신 부데소니드 노출은 비슷한 것으로 평가되었음. (안전성) 대부분 경증 AE였음. 대체적으로 Nefecon 제제의 약간 더 높은 Cmax는 어떠한 안전성 문제도 일으키지 않았음. Nefecon-A와 비교하여, Nefecon-C 및 -D 투여 후 동일한 수의 TEAE가 보고되었으며, Nefecon-E 투여 후 보고된 TEAE는 더 적었음
4. [Nef-105] 건강한 지원자에서, 네페콘 제제 A 및 F의 부데소니드 약동학 변수 및 개인 내 가변성을 평가하고 단회 용량 투여 Entocort 약동학 변수를 평가하기 위한 5-기간, 공개, 무작위 배정, 반복 설계, 교차 시험						
1상	건강인 22명	Nefecon-A Nefecon-F		(일차 목적) Nefecon-A(대조), Nefecon-F(시험) 및 Entocort EC(시험) 캡슐의 부데소니드 PK 파라미터 평가; 각 제제의 반복 단회 용량 투여 후 네페콘-A 및 네페콘-F에 대한 PK 변수의 개인 내 변동성 평가 (이차 목적) Entocort EC와 비교하여 Nefecon의 안전성과 내약성 평가	약동학, 내약성	(약동학) Nefecon-F는 개별 분석 접근법을 사용하여, Cmax 및 AUC에 대한 평균의 비율에 대해 80~125%의 생물학적동등성 한계 내에 완전히 포함되는 Nefecon-A와 동일한 부데소니드 흡수율 및 정도를 나타냈음. 따라서, Nefecon-F와 Nefecon-A는 생물학적으로 동등하였음. Cmax와 AUC의 대상자 내 변동성은 Nefecon-A에 비해 Nefecon-F에서 더 높았으며, CV%는 Cmax의 경우 각각 65%와 53.5%, AUC(0-inf)의 경우 35.2%와 25.5%로 더 높았으나, 이러한 차이는 임상적으로 중요하지 않은 것으로 간주되었음. 각 제제의 2회 투여에 대해, 부데소니드 흡수 개시까지의 Tlag의 중간값은 Nefecon-A에 비해 Nefecon-F에서 약간 더 길었고(3 및 3.25시간 대 2.5 및 2.5시간), 이 차이는 임상적으로 중요하지 않은 것으로 간주되었음. 중앙값 Tmax는 Nefecon-A에 비해 Nefecon-F에서 더 높았음(5 및 5.25시간 대 4.5 및 4.52시간) (안전성) 새로운 안전성 실마리정보(safety signals)은 관찰되지 않았음. 모든 TEAE는 경증 또는 중등증이었으며, 임상실험실 변수, 활력징후, 심전도 또는 신체 검사에서 임상적으로 유의한 비정상 소견이 없었으며 임상시험용 의약품은 내약성이 좋은 것으로 나타났음
§ 식이영향 연구						
5. [Nef-106] 건강한 지원자에게 네페콘을 1회 투여한 후 음식 섭취가 부데소니드 혈장 약동학 변수에 미치는 영향을 평가하기 위한 2-기간, 공개 라벨, 무작위, 교차 시험						
1상	건강인 26명	Nefecon-F 단회투여		(일차 목적) 고지방 식사가 부데소니드 혈장	약동학, 내약성	(약동학) 공복 상태에서 단회 Nefecon-F 16mg 용량(4 x 4mg 캡슐)의 경구 투여는 이전 시험 Nef-105에

단계	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	평가변수	결과
		공복 투여 고지방 식사		PK 변수에 미치는 영향 평가 (이차 목적) 안전성과 내약성을 평가		서 Nefecon-F로 관찰된 것과 일치함. 식후 상태에서 네페콘 F를 경구 투여하면 공복에 비해 대부분 부데소니드 흡수 개시가 상당히 지연되었음. 식후 상태에서 네페콘-F의 흡수가 예기치 않게 오래 지연되었기 때문에 대부분의 대상자의 PK 파라미터를 성공적으로 계산할 수 없었고, 이에 따라 AUC(0-24) 및 Cmax 측면에서 노출의 공식적인 통계적 비교를 수행할 수 없었음. 부데소니드의 중앙값 농도는 최대 16시간까지의 모든 샘플링 시간에서 급식 상태에 비해 절식 동안 더 높았지만, 일부 프로파일에서 샘플링 종료 시 흡수가 계속되었음을 나타내는 24시간의 급식 상태에서 더 높았음. PK 변수가 공복 및 식후 상태 모두에 대해 계산될 수 있는 대상자(n=11)의 경우, AUC(0-24) 및 Cmax 측면에서 평균 노출이 유사한 것으로 나타났음. 전체 결과에서 고지방 식사가 Nefecon-F 섭취 후 부데소니드에 대한 노출을 증가시킨다는 것을 시사하지는 않았지만, 이용 가능한 데이터로는 상대적 생체이용률에 대한 공식적인 평가가 불가능했음. (안전성) Nefecon-F 16 mg을 단회 경구 투여한 후 공복 또는 식후 상태에서 투여했을 때 내약성 또는 안전성(AE 및 활력 징후와 관련하여)이 없었음
6. [Nef-107] 건강한 피험자에게 네페콘을 단회 투여하기 전과 후에 섭취했을 때 부데소니드 혈장 약동학 변수에 대한 음식 섭취의 영향을 평가하기 위한 4-기간, 공개 라벨, 무작위, 교차 시험						
1상	건강인 27명	Nefecon-F 단회투여 공복투여 중등도 지방 식사 고지방 식사		(일차 목적) 네페콘 단회 투여 1시간 후 섭취 시 부데소니드 혈장 PK 파라미터에 대한 중등도 지방 및 고지방 식사의 영향을 평가하고, 네페콘 단회 투여 2시간 전에 섭취한 중등도 지방 식사의 영향을 평가 (이차 목적) 안전성과 내약성 평가	약동학, 내약성	(약동학) 투여 1시간 후 고지방 식사 또는 중등도 지방 식사(투여 B 및 C 각각) 또는 투약 2시간 전 중등도 지방 식사를 할 때(투여 D), 부데소니드의 전반적인 전신 노출에 대한 음식의 임상적으로 의미 있는 영향은 관찰되지 않았음. AUC(048)의 LS기하평균비에 대한 90% CI는 투여 B, C, D의 경우 0.667 내지 1.5의 미리 지정된 허용 범위 내에 포함되었으며, Cmax의 경우 투여 D에 대한 LS기하평균비에 대한 90% CI는 0.667 내지 1.5의 미리 지정된 허용 범위 내에 포함되었음. Cmax의 기하 LS 평균은 투여 A와 비교할 때 투여 B와 C에서 각각 25%와 18% 감소했으며, 허용 하한치인 0.667보다 낮은 90% CI 경계에 있었으나 Cmax의 감소는 임상적으로 의미 있는 것으로 간주되지 않았음. 투여 1시간 후 고지방 식사(투여 B) 또는 중등도 지방 식사(투여 C)를 섭취하는 치료에 대한 Cmax의 LS기하평균비가 약간 감소했으나, 임상적으로 의미 있는 것으로 간주되지 않았음. 투여 1시간 후 두 식사 모두(투여 B 및 C)에 대해 Tlag는 평균적으로 금식과 유사했지만 대상자간 변동성은 더 컸으며, 변동성은 Tmax에도 반영되었으며, 이는 중등도 지방 식사의 경우 공복과 유사하지만 고지방식의 경우 평균

단계	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	평가변수	결과
						1.5시간 증가했음. 투약 2시간 전 중등도 지방식사(투여 D)는 금식과 비교하여 평균 1.5시간(Tlag 및 Tmax 둘 다 유사하게 증가함)의 약간의 흡수 지연을 초래했음. Tlag와 Tmax의 피험자 간 변동성은 금식과 유사했음. (안전성) 새로운 안전성 실마리정보(safety signals)는 관찰되지 않았음

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

- 건강한 자원자를 대상으로 한 1상 연구들에서의 약동학 파라미터를 확인함.
- 분포, 대사, 배설 등 약동학 정보는 동일 성분의 주사제인 레모둘린에서 확인됨(Remodulin 라벨 참고)

- (분포) 인체 혈장 단백질에 대한 결합율은 330-10,000 μg/L의 농도 범위에서 Treprostinil이 91% 결합함(Remodulin 라벨 참고). 흡입용 Treprostinil 나트륨의 표면적 분포를 절대생체이용률로 나눈 값(Vz/F)은 4개의 1상 연구에서 건강한 성인 자원자를 대상으로 측정되었으며, 평균적으로 36-70 L이었으며 변동 계수(CV)는 40-100% 범위에 있었음
- (대사) Treprostinil은 간에서 CYP450 (CYP) 2C8에 의해 주로 대사됨. 피하로 투여된 Treprostinil은 다섯 가지의 대사체가 알려져 있음. 하나는 Treprostinil의 글루쿠로늄 결합물이며, 다른 대사체는 3-히드록시옥틸 측사슬의 산화 및 추가적인 산화 또는 탈수화로 형성됨
- (배설) 흡입용 Treprostinil의 단회투여 용량증량 연구(RIN-PH-102)에서 얻은 데이터를 분석한 결과, Treprostinil의 총 체내 청소율은 1.69 L/h/kg로 추정되었음. 또한 용량에 따라 PK 선형성을 나타내었음. 흡입 Treprostinil 나트륨의 절대생체이용률 (Cl/F)로 나눈 청소율은 1상 연구인 LRX-TRIUMPH BA-001, RIN-PH-102, RIN-PH-103에서 확인되었으며, 건강한 성인에서 평균 60-90 L/h이였음(CV 25-100%). 흡입 Treprostinil 나트륨의 소실 반감기(T1/2)는 건강한 성인에서 평균 0.46-0.76시간이었음(CV 범위 18-48%). 투여량의 약 79%가 모체(4%) 및 확인된 대사체(64%)로 소변으로 배설되며, 약 투여량의 13%는 24시간 동안 대변으로 배설됨

표 2: Nefecon-A 및 Nefecon-F 제제의 단회 16mg 용량에 대한 PK 변수 개요(건강한 지원자 대상 시험)

Formulation	Study	N	Median (range)		Mean (SD)	Geometric mean (CV%)	
			T_{lag} (h)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-24)}$ (ng/mL×h)
Nefecon-A [Formulation used in Phase 2 IgAN patient studies]	Nef-101[a]	24	2.0 (1.0-12.0)	4.0 (2.0-24.0)	4.4 (1.80)	4.49	23.17
	Nef-103	22	2.0 (1.5-4.0)	5.0 (3.0-10.0)	4.2 (0.99)	4.33 (62.8)	21.73 (58.2)
	Nef-104	16	2.5 (1.5-4.3)	5.3 (3.3-16.0)	4.6 (0.97)	5.52 (104.2)	28.05 (79.1)
	Nef-105[b]	25	2.5 (2.0-4.5) 2.5 (1.0-3.5)	4.5 (3.0-10.0) 4.5 (4.0-10.0)	4.9 (0.87)	4.61 (48.2)	22.79 (43.8)
Nefecon-F [Intended FCP used in Phase 3 IgAN patient study]	Nef-105[b]	24	3.3 (0-6.0) 3.0 (0-4.5)	5.3 (4.5-10.0) 5.0 (4.5-10.0)	5.0 (0.82)	4.41 (58.3)	24.13 (49.7)
	Nef-106[c]	26	3.0 (2.3-6.0)	5.2 (4.3-9.0)	5.1 (1.14)	4.25 (78.7)	24.76 (72.0)
	Nef-107[c]	27	3.0 (2.0-16.0)	5.5 (4.0-30.0)	6.8 (1.95)	3.19 (98.1)	21.36 (84.3)[d]

[a] Nef-101 data is for the 16 mg dose group with conversion of AUC and C_{max} units. CV% not calculated for C_{max} or AUC in this study.
[b] Nef-105 C_{max}, $AUC_{(0-24)}$, and $T_{1/2}$ data based on the average of 2 administrations.
[c] Nef-106 and Nef-107 data is for the fasted period in these 2 studies.
[d] $AUC_{(0-48)}$.

$AUC_{(0-24)}$ area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} maximum plasma concentration; CV coefficient of variation; FCP Final Commercial Product; N number of subjects in PK analysis set; SD standard deviation; $T_{1/2}$ elimination half-life; T_{lag} time prior to first measurable (non-zero) plasma concentration; T_{max} time to maximum plasma concentration.

표 11: 모든 생물약제학 시험에 걸쳐 제제별로 금식 상태에서 16mg 네페콘을 경구 투여한 후 부데소니드 PK 변수 개요

Formulation	Study	N	Median (range)		Geometric mean (CV%)	
			T_{lag} (h)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-24)}$ (ng/mL × h)
Nefecon-A [Formulation used in Phase 2 IgAN patient studies]	Nef-101[a]	24	2.0 (1.0-12.0)	4.0 (2.0-24.0)	4.49	23.17
	Nef-103	22	2.0 (1.5-4.0)	5.0 (3.0-10.0)	4.33 (62.8)	21.73 (58.2)
	Nef-104	16	2.5 (1.5-4.3)	5.3 (3.3-16.0)	5.52 (104.2)	28.05 (79.1)
	Nef-105[b]	25	2.5 (2.0-4.5) 2.5 (1.0-3.5)[e]	4.5 (3.0-10.0) 4.5 (4.0-10.0)[e]	4.61 (48.2)	22.79 (43.8)
Nefecon-B	Nef-103	22	2.1 (1.5-4.1)	5.0 (4.0-24.2)	3.32 (67.7)	19.25 (52.8)
Nefecon-C	Nef-104	15	2.0 (1.0-4.3)	3.7 (2.7-8.0)	7.81 (93.1)	35.64 (99.4)
Nefecon-D	Nef-104	16	1.7 (1.0-3.7)	4.0 (2.7-6.0)	6.00 (85.4)	28.82 (87.2)
Nefecon-E	Nef-104	14	2.7 (1.0-5.0)	4.3 (3.3-7.0)	6.35 (72.3)	32.02 (63.0)
Nefecon-F [FCP used in Phase 3 IgAN patient study]	Nef-105[b]	24	3.3 (0-6.0) 3.0 (0-4.5)[f]	5.3 (4.5-10.1) 5.0 (4.5-10.0)[f]	4.41 (58.3)	24.13 (49.7)
	Nef-106[c]	26	3.0 (2.3-6.0)	5.2 (4.3-9.0)	4.25 (78.7)	24.76 (72.0)
	Nef-107[c]	27	3.0 (2.0, 16.0)	5.5 (4.0-30.0)	3.2 (98.1)	21.4 (84.3)[d]

[a]Nef-101 data is for the 16 mg dose group with conversion of AUC and C_{max} units. CV% not calculated for C_{max} or AUC in this study.
[b]Nef-105 C_{max} and $AUC_{(0-24)}$ data based on the average of 2 administrations.
[c]Nef-106 with conversion of AUC and C_{max} units and Nef-107 data is for the fasted period in these 2 studies.
[d]$AUC_{(0-48)}$
[e]N=22
[f]N=23
AUC area under the plasma concentration-time curve; $AUC_{(0-24)}$ area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; $AUC_{(0-48)}$ area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 48 hours

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 신청품목은 자료제출의약품으로 별도의 임상시험은 미실시함.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 이 약으로 식이영향 평가를 위해 Nef-106 및 Nef-107 시험을 수행함. Nefecon-F의 경우, Tmax 중앙값은 공복 상태에서 5.0~5.5시간 범위였음(Nef-105, Nef-106 및 Nef-107 시험). 기하평균 Cmax는 3.2~4.4ng/mL 범위였고 AUC(0-24)는 24.1~24.8ng/mL×h 범위였음. 식후투여 시 AUC(0-48)는 20.4 ~ 23.2ng/mL×h 범위로 유사함
- 이 약에 대한 약물-약물 상호작용 연구는 수행되지 않았음. 부데소니드는 CYP3A4에 의해 대사됨. 네페콘의 2상 및 3상 연구에서 강력한 CYP3A4 억제제 사용은 금지되었으며 환자들에게도 자몽과 자몽 주스를 피하도록 함.

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- IVIVC(in vitro in vivo correlation (IVIVC)) 및 생리학 기반 생물약제학 모델링(PBBM)은 신청품목에 대해 확립되지 않았음

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 이 약으로 PK/PD를 확인하기 위해 Nef-101 연구를 수행함
- 부데소니드는 강력한 글루코코르티코이드 효과와 약한 무기질 코르티코이드 효과를 가지며 생체 내에서 강력

한 면역억제 및 항염증 특성을 나타냄. 글루코코르티코이드 수용체에 대한 부데소니드의 친화도(효력(potency)는 코르티솔의 약 200배, 프레드니솔론의 약 15배임.

- GCS를 만성적으로 사용하면, 부신피질기능항진증(hypercorticism) 및 부신축 억제와 같은 전신 효과가 발생할 수 있음. GCS는 스트레스에 대한 시상하부-뇌하수체-부신(HPA) 축의 반응을 감소시킬 수 있음.
- (Nef-101) 건강인에게 Nefecon과 Entocort를 단회 경구투여 후 두 제품 모두 베이스라인과 비교하여 혈청 코르티솔 수치를 억제했음. 혈청 코르티솔 억제 정도는 Entocort보다 Nefecon-A에서 약 25% 적었음. 이는 Entocort에 비해 Nefecon의 AUC에 대한 Cmax의 비율이 더 높기 때문일 수 있으며, Nefecon의 방출 지속 기간이 더 짧고, 부데소니드의 낮은 혈장 농도가 24시간 동안 더 길게 나타남. 혈청 코르티솔 AUC(0-24)의 변화와 로그 용량 간의 선형 관계를 가정할 때, 24시간 동안의 코르티솔 억제 정도와 관련하여 Nefecon-A 용량 11.7~13.8mg은 Entocort 9mg에 해당하였음.
- (Nef-202 및 Nef 301) 24시간 소변 코르티솔 배설을 기반으로 IgAN 환자에서 이 약 반복투여 후 코르티솔 억제 정도에 대한 평가가 연구되었음

(환자 혈청 샘플의 탐색적 바이오마커 분석)

- 문헌에 따르면, Gd-IgA1 및 IgA 함유 면역 복합체의 전신 수준은 Nefecon을 용량 의존적으로 감소했음. 또한 카제인과 글리아딘에 대한 IgA 항체가 장 투과성의 마커인 I-FABP와 마찬가지로 감소함. B세포 조절에 관여하며 IgAN에서 일반적으로 증가하는 사이토카인인 BAFF와 가용성 형태의 사이토카인 수용체 BCMA 및 TACI는 Nefecon 치료에 대한 반응으로 유의하게 감소했음. BAFF의 혈청 수준은 질병의 임상적 및 조직병리학적 중증도와 관련이 있는 것으로 나타났음.

(소변 코르티솔 억제에 대한 네페콘의 다회 투여 효과)

- Nefecon IgAN 환자 시험에서 반복 투여 후 소변 코티솔 억제에 대한 Nefecon의 효과를 평가했음.
- Nef-301에서, 24시간 소변 코티솔 배설은 위약에 비해 Nefecon 16mg에서 약 70% 억제되었으며 3개월 추적 후 베이스라인 수준으로 가역성을 보였음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 유효성 및 안전성				
1. 핵심임상시험 [Nef-301] 말기 신장 질환(ESRD)으로 진행될 위험이 있는 원발성 IgA 신장병증 환자에서 Nefecon의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험 (파트 A 분석을 위한 데이터 컷오프일은 2020.10.5. / 파트 B 분석을 위한 데이터 컷오프일은 2023.2.6.)				
3상	ESRD로 진행 위험이 있는 성인 원발성 IgAN	파트 A (시험군) Nefecon 16mg, QD 9개월 투여 후 8mg QD로 tapering (위약군) 위약 (투여 9개월+추적 3개월) 파트 B 임상시험용약 투여 없음 * 눈가림은 유지하되 필요시 표준 구제요법(면역억제제) 투여 가능 (파트 A 종료 후 추적 12개월) *신청품목의 안전성 유효성은 Part A 분석에 근거함	유효성, 안전성	<Part A> (유효성) -(1차) 199명의 9개월 시점에서 위약 대비 시험군의 UPCR이 통계적으로 유의하게 감소하고(약 27%의 감소, p=0.0003), 12개월 시점에서는 48% 개선됨(p<0.0001) -(2차) eGFR의 경우 9개월 시점에 위약 대비 통계적으로 유의하게 7%의 차이가 관찰됨(p=0.0014)(시험약 0.17 mL/min/1.73㎡ 감소, 위약 4.04 mL/min/1.73㎡ 증가, 군 간 3.87 mL/min/1.73㎡ 차이). 효과는 12개월까지 유지됨. 추가 supportive 분석으로 확인한 1년 eGFR의 기울기 개선은 위약 대비 연간 3.37 mL/min/1.73㎡ 였음(p=0.0111). UACR의 경우 9개월째 31% 감소(p=0.0005), 12개월째에 54% 감소(p<0.0001)가 관찰됨. 9개월 시점에서 미세혈뇨가 없는 환자의 비율은 위약군의 경우 베이스라인 대비 5.9% 증가하였으나 시험군은 25.8% 증가함

				(안전성) -군 간 전반적인 약물 노출도는 유사하였음 -1일 평균 투여량에서도 군 간 차이는 관찰되지 않았으며 전반적으로 높은 복약 순응도가 관찰되었음 -파트 A의 FAS군에서 시험군의 84명(86.6%)이 총 429건의 AEs를, 위약군의 73명(73.0%)가 총 300건의 AEs를 보고하였음. 대부분의 경우 경증-중등증에 해당하였으며 중증의 AEs는 시험군의 4명(4.1%), 위약군의 1명(1.0%)에서 보고됨 -파트 A의 FAS군에서 시험 약물과 관련이 있을 것으로 예상되는 AEs의 경우 시험군 47명(48.5%), 위약군 24명(24.0%)에서 보고됨 -사망 사건은 발생하지 않았음 -파트 A의 FAS군에서 중대한 이상반응(SAEs)은 양쪽 군에서 각각 11명(11.3%), 5명(5.0%)에서 보고되었으며, 그 중 시험 약물과 관련이 있을 것으로 예상되는 SAEs는 시험군 2명(2.1%), 위약군 2명(2.0%)이었음 -파트 A의 FAS군에서 투여 중단의 원인이 된 AEs는 시험군 9명(9.3%), 위약군 1명(1.0%)에서 보고됨 -파트 A의 FAS군에서 AESIs는 시험군에서만 2명(2.1%)이 보고하였으며 SA군에서는 시험군 3명(2.0%), 위약군 1명(0.7%)이 보고함(시험군은 당뇨 3건, 위장 출혈 1건, 위약군은 골절 2건이 보고됨) -5% 이상 보고된 이상반응 중 위약군 대비 시험군에서 높게 관찰된 이상반응은 고혈압, 말초 부종, 근육 경련, 여드름, 피부염, 호흡곤란, 얼굴 부종, 다모증, 인대 늘어남이었으나 경증으로 가역적이었음 -시간에 따른 HbA1c의 변화, 수축기 및 이완기 혈압의 변화는 유의적인 차이가 관찰되지 않았음 -기타 임상적으로 의미있는 임상 실험실 평가(혈액 및 소변 검체를 통한 혈액학, 혈청 화학 및 요 분석 검사 포함)는 없었음 <Part B> (유효성) -(1차) 2년의 시험 기간(치료 9개월 + 추적관찰 15개월) 동안 평균적으로, 네페콘 16mg은 위약 대비 통계적으로 유의미한 5.05 mL/min/1.73 m2 eGFR 치료 효과가 있었음(p<0.0001). 평균 eGFR 감소는 네페콘 16mg을 1일 1회 투여한 환자의 경우 2.47 mL/min/1.73 m2, 위약을 투여한 환자의 경우 7.52 mL/min/1.73 m2였음 -(2년 eGFR 총 기울기에 대한 보조 분석) 2년 동안 eGFR의 시간 가중 평균을 구한 후 계층적 다중 검정 절차에 포함된, 2년 eGFR 총 기울기의 일차 보조적 무작위 계수 분석에서, 네페콘 16mg 1일 1회 투여는 위약 대비 2년 eGFR 총 기울기에서 통계적으로 유의한 연간 1.82 mL/min/1.73 m2 개선을 보였음(p=0.0035). 이는 네페콘 16mg 그룹에서 연간 -3.55 mL/min/1.73 m2, 위약 그룹에서 연간 -5.37 mL/min/1.73 m2의 2년 eGFR 기울기에 해당함. (안전성) -안전성 분석 세트에서 Nefecon 16mg 그룹의 173명(88.7%)이 895건의 TEAE를 보고했고, 위약군의 140명(72.2%)이 534건의 TEAE를 보고했음. 대부분의 TEAE는 경증 또는 중등증이었음. Nefecon 16mg 그룹의 9명(4.6%)이 중증 TEAE를 12건 경험했고, 위약 그룹의 4명(2.1%)이 중증 TEAE를 5건이었음. 보고된 모든 TEAE 중 Nefecon 16mg 그룹의 1.3%와 위약 그룹의 0.9%가 중증으로 평가되었음. 치료 관련 TEAE의 빈도는 위약군(39명, 20.1%)에 비해 Nefecon 16mg군(109명, 55.9%)에서 더 높았음. Nefecon 치료 중에 사망이 1건 보고되었으나 치료와 관련이 없었음

				(치명적인 코로나바이러스 감염). 두 치료군 모두 TESAE를 보고한 환자 수가 적었음(Nefecon 16mg그룹 18명[9.2%], 위약군 9명[4.6%]). 치료 관련이 있을 수 있다고 생각하는 TESAE를 보고한 환자 수는 매우 적었고 두 치료군에서 동일했음(Nefecon 16mg 그룹 4명[2.1%], 위약군 4명[2.1%]). TEAE로 인해 Nefecon 16mg 그룹에서 17명(8.7%)과 위약군 3명(1.5%)이 치료를 중단했음. Nefecon 16mg 그룹에서 9명(4.6%)과 위약 그룹에서 2명(1.0%)이 치료 중에 AESI를 보고했음.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- [Nef-301] 말기 신장 질환(ESRD)으로 진행될 위험이 있는 원발성 IgA 신장병증 환자에서 Nefecon의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위, 이중 맹검, 위약 대조 임상 3상시험

(파트 A 분석을 위한 데이터 컷오프일은 2020.10.5. / 파트 B 분석을 위한 데이터 컷오프일은 2023.2.6.)

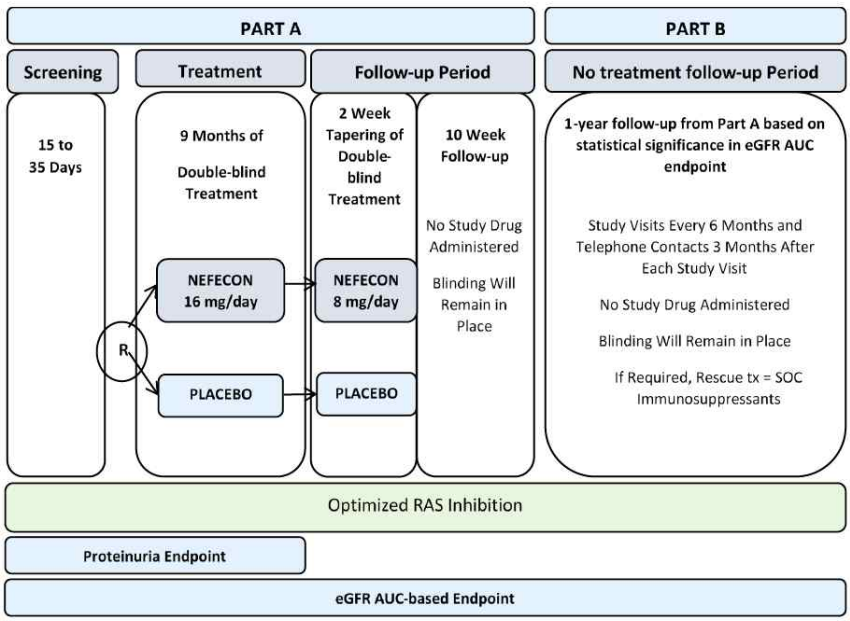
1) 시험설계

· 무작위, 이중 맹검, 위약 대조, 다기관, 3상

· (대상자) 시험약 16mg/일 또는 위약과 1:1 비율로 무작위배정

· (층화요인) 무작위배정 시 층화요인을 고려하여 배정됨(베이스라인 단백뇨, 베이스라인 eGFR, 지역)

그림 1: Nef-301 시험 설계



AUC area under the curve; eGFR estimated glomerular filtration rate; R randomization; RAS renin angiotensin system; SOC standard of care; tx treatment.

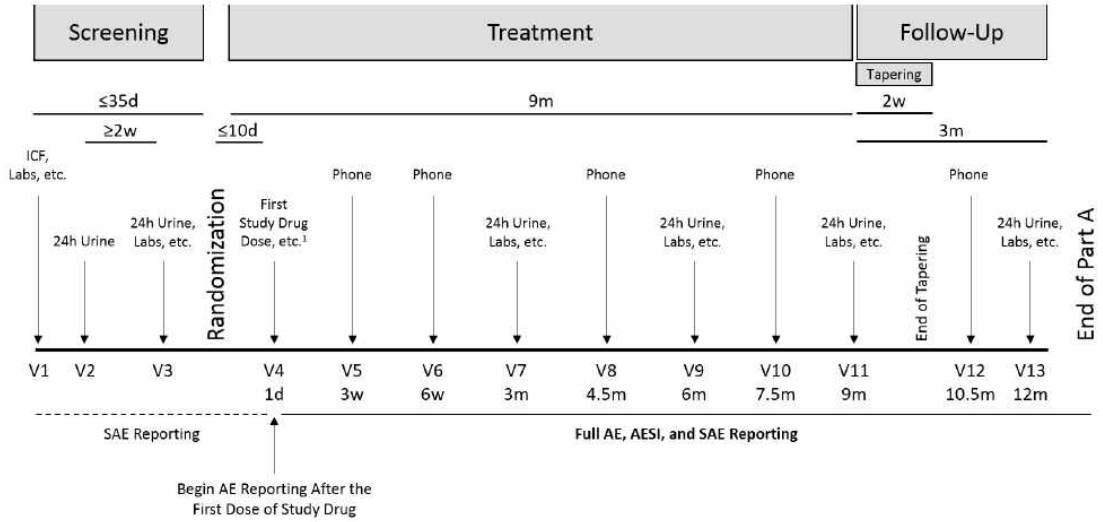
· 9개월간의 맹검 치료 기간과 3개월의 추적 기간을 포함함(시험약의 경우 1일 1회 4캡슐(16mg)에서 1일 1회 2캡슐(8mg)으로 감소되는 2주의 테이퍼링 기간을 포함함

· 최소 2주 간격으로 2회 연속 측정(24시간 소변 샘플링 및 혈액)을 기반으로 중앙 검사실에서 eGFR 계산을 위해 단백뇨 및 크레아티닌 수치가 있어야 함(베이스라인은 이 두 측정의 기하평균으로 계산됨)

· 2020년 4월, 환자가 COVID-19로 인한 중단으로 인해 방문(visit)할 수 없는 경우 최대 10개월 동안 치료를 받을 수 있도록 프로토콜을 개정하였음(이는 환자가 테이퍼링 약물을 받을 수 있도록 하기 위한 것이었음). 이 때 9개월 분석기간은 첫 번째 요법 투여 후 10.5개월로 연장되며, 10개월에 수행된 모든 평가는 다른 9개월 데이터와 함께 포함되어 분석되었음

· Nef-301의 현재 유효성 데이터는 사전 계획된 파트 A 분석을 기반으로 함. 파트 A 분석을 위한 데이터 컷오프(DCO)는 무작위 배정된 첫 201명의 환자가 9개월간의 방문을 완료할 기회를 얻은 후 발생하도록 예정되어 있었음. 2020년 10월 5일 DCO 날짜까지 투여된 모든 환자의 모든 안전성 데이터(294명)와, 일차 유효성 분석은 무작위배정된 첫 201명의 환자 중 199명을 기반으로 파트 A 전체 분석 세트에서 수행됨

Figure 2. Summary of Part A*



1. Assessments for AEs, including AESIs, and the occurrence of 1 of the study endpoints (initiation of maintenance dialysis for at least 1 month, kidney transplantation, or any death) began at Study Visit 4.

*Patients were allowed to receive treatment for up to 10 months, when applicable, due to the COVID-19 pandemic.

AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; COVID-19 = Coronavirus Disease 2019; d = day(s); h = hour; ICF = informed consent form; m = months; labs = laboratory assessments; SAE = serious adverse event; V = Study visit; w = weeks.

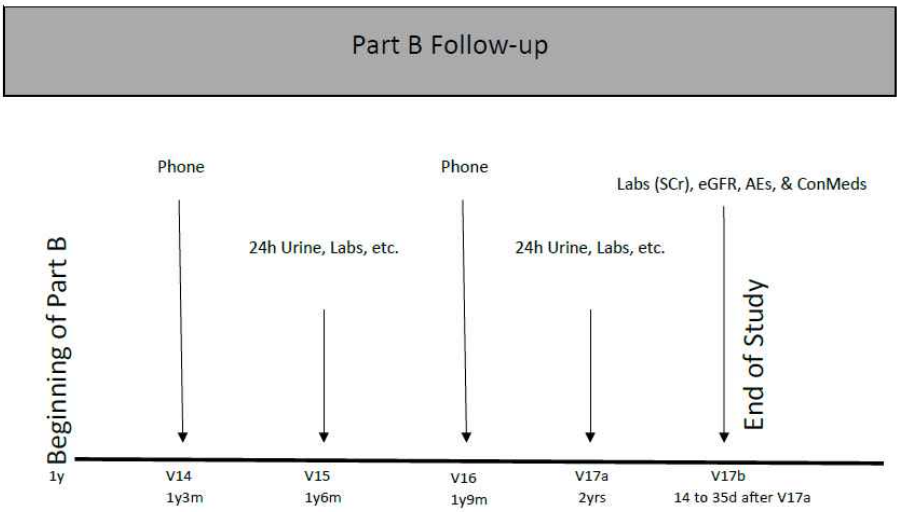
Source: Study Protocol (Appendix 16.1.1)

<Part B>

· 파트 B는 12개월(+14~35일)의 관찰 추적 기간으로 구성됨. 시험 맹검은 추가 시험약이 투여되지 않는 파트 B 전반에 걸쳐 그대로 유지됨

· 시험약을 조기에 중단한 모든 환자는 시험을 계속해야 하며, 어떤 종류의 후속 조치에 대한 동의를 철회하지 않는 한, 각 예정된 방문에서 파트 B가 완료될 때까지 eGFR, 단백뇨 및 크레아티닌을 측정해야 함

Figure 3. Summary of Part B



Note: Assessments for the occurrence of 1 of the study endpoints (initiation of maintenance dialysis for at least 1 month, kidney transplantation, or any death) continued until the end of the study.
AE = adverse event; ConMeds = concomitant medications; d = days; eGFR = estimated glomerular filtration rate; h = hour; labs = laboratory assessments; m = months; SCr = serum creatinine; V = Study visit; y/yrs = year/years.
Source: Study Protocol (Appendix 16.1.1)

2) 목적

<Part A>

· (1차) 위약과 비교하여 9개월 동안 요중 단백질 대 크레아티닌 비율(urine protein-to-creatinine ratio, UPCR)에 대한 Nefecon 16mg 치료 효과 평가

(2차)

: 위약과 비교하여 9개월 및 12개월째에 eGFR에 대한 Nefecon 16 mg 치료 효과 평가

: 위약과 비교하여 9개월에 걸친 Nefecon 16 mg 치료의 신기능, 안전성 및 내약성 평가

<Part B>

· (1차) 위약과 비교하여 2년에 걸쳐 기록된 eGFR로 측정된 단백뇨 감소의 임상적 결과에 대한 파트 A에서 제공된 Nefecon 16mg 치료 영향 평가

· (2차) 위약과 비교하여 2년에 걸쳐 신기능 및 안전성의 다양한 측면에 미치는 파트 A에서 제공된 Nefecon 16mg 치료 영향 평가

3) 유효성 평가변수

<Part A>

· 1차 평가변수: 베이스라인과 비교하여 시험약의 첫 번째 투여 후 9개월째의 UPCR(24시간 소변 수집 에 기반)의 비율

* 유효성 데이터 컷오프: 2020.10.5.

· 2차 평가변수

: CKD-EPI 공식을 사용하여 계산된 베이스라인과 비교한 9개월 및 12개월째의 eGFR 비율

: 베이스라인과 비교한 9개월 시점의 소변 알부민 대 크레아티닌 비율(UACR)

· 하위군 분석

: 연령, 성별, 인종, 체중, 베이스라인 UPCR, 베이스라인 단백뇨, 베이스라인 eGFR, 지역, 사전치료 등

<Part B>

· 1차 평가변수: 2년에 걸쳐 각 시점에서 관찰된 eGFR 기록의 시간 가중 평균으로 계산된 eGFR의 AUC (보조적 분석으로 2년 eGFR 기울기 분석 수행)

· 2차 평가변수

: 4주 이상 차이나는 샘플링 시점에서 기저치 대비 eGFR의 30% 감소 발생 시점

: 시험약 첫 투약으로부터 구제약물 치료받은 시점까지의 시간

: 시험약 첫 투약으로부터 12, 24개월 사이의 기저치 대비 UPCR, UACR, eGFR(CKD-EPI)의 비율

: 시험약 첫 투약으로부터 12, 18, 24개월에서 최소한 2회 시점에서 신장미세혈뇨(microhematuria)가 없는 환자의 비율 (뇨 스틱에서 음성 또는 trace로 판정된 경우)

: 구제약물을 받은 환자들의 비율

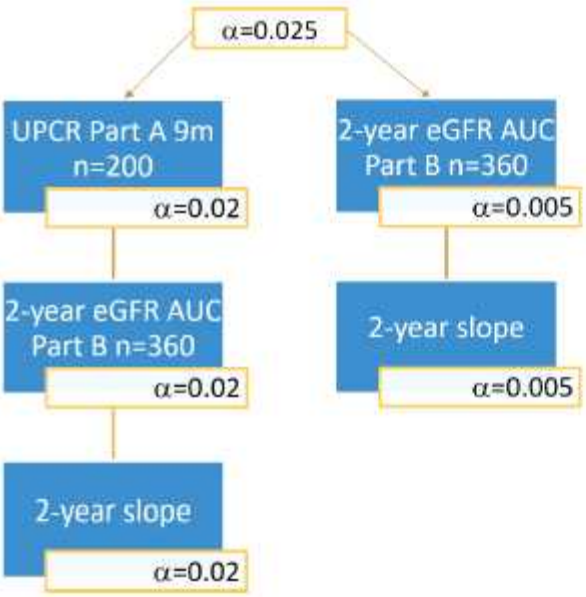
: 9, 24개월에 삶의 질 평가 (Short Form 36 (SF-36))

4) 가설

· 본 핵심임상시험은 시험의 파트 A와 B에 걸쳐 2.5%의 제1종 오류율을 강력하게 제어하기 위해 평가변수 계층이 정의되었음. 파트 A 분석 시 UPCR에 대한 통계적 유의성이 달성되지 않은 경우, 9개월 시점의 파트 A, UPCR의 일차 평가변수가 2년 eGFR AUC의 파트 B 일차 분석에 대해 0.005를 유지하기 위해 0.02의 단측 유의수준에서 검증되어야 함.

· UPCR의 파트 A 일차 평가변수에 대해 필요한 임계값에서 통계적 유의성이 달성됨에 따라 알파는 파트 B 일차 평가변수(2년 eGFR AUC)로 recycle되었으며 0.025의 단측 유의수준에서 검증됨

Figure 4. Summary of the Hypothesis Testing Strategy



Alpha is 1-sided.
2-year slope = 2-year eGFR slope; AUC = area under the curve; CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR = estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI); m = months; UPCR = urine protein to creatinine ratio.
Source: Statistical Analysis Plan (Appendix 16.1.9)

5) 분석군

· FAS: 모든 무작위 환자. 실제 받은 치료와 상관없이 무작위배정된 치료군에 포함된 분석군 (유효성 분석에 사용)

: (파트 A) 파트 A 분석의 DCO를 기반으로 무작위배정된 첫 201명을 포함하도록 사전정의됨

: (파트 B) 파트 B 전체 분석군(FAS)을 기반으로 하며, 여기에는 파트 A FAS에서 제외된 2명을 제외하고 글로벌 부분 모집 완료 시 무작위배정된 모든 환자가 포함되었음. 계획된 환자수는 360명이었으나, 총 364명이 포함됨

· PPS: 프로토콜 편차가 발생하지 않은 전체 분석 세트의 모든 환자

: 편차가 특정 시점에서 유효성 평가에 영향을 미칠 가능성만 있는 경우 환자를 완전히 제외하지 않고 조기 치료 중단 또는 구조 치료 후에 기록된 것과 같은 일부 개별 데이터 포인트는 파트별 프로토콜 분석에서 제외되었음

- 안전성 분석군(SAS): 최소 1회 용량을 투여받은 모든 환자

6) 통계분석

<Part A>

- UPCR은 중앙 실험실에 의해 계산되었으며 베이스라인은 무작위화 이전의 2회 연속 측정의 기하평균으로 정의되었음
- 파트 A 분석의 일차 유효성 평가변수인 베이스라인과 비교한 9개월째의 UPCR의 비율은 분석 모델에 사용된 다른 시점의 모든 데이터와 마찬가지로 분석 전에 로그 변환되었음. UPCR에서 베이스라인 대 베이스라인 이후 비율에 대한 로그 변환의 일차 분석은 파트 A 전체 분석 세트를 기반으로 하고 3개월, 6개월, 9개월 및 12개월째의 UPCR 데이터를 통합한 Mixed Model Repeated Measures(MMRM) 접근 방식을 사용했음. 베이스라인 UPCR은 공변량으로 포함되었고 분석 모델에 포함되기 전에 로그 변환되었음. 이 모델에는 치료 군, 방문, 방문별 로그(베이스라인) 및 치료별 방문 상호작용에 대한 용어도 포함되었음. 환자는 구조화되지 않은 공분산 행렬이 있는 무작위 효과로 모델에 포함되었음
- 치료 효과는 위약에 비해 네페콘의 UPCR 감소 백분율로 표시되며, 관련 95% 및 96% CI 및 p값과 함께, 각 치료 군에 대해 9개월로 추정된 기하 최소 제곱 평균 비율의 비율에서 도출되었음
- 환자가 구조 약물을 받은 후 수집된 모든 데이터는 결측된 것으로 처리되어 1차 분석에서 제외되었음
- (파트 A 민감도 분석) 결측된 데이터의 영향을 평가함. 정규성 가정 평가 후 로버스트 회귀를 사용하여 이상값의 영향을 평가함. 구조 치료 후 기록된 데이터 포함의 영향을 평가함. 결측된 데이터의 처리(티핑 포인트 분석)를 평가함
- (보조 분석) 일차 유효성 분석 당시 추가 환자가 무작위 배정되었지만 아직 9개월 동안 추적 관찰되지 않았음. 무작위 배정된 모든 환자를 포함하도록 MMRM을 반복하여 3개월 및 6개월에 포함된 데이터의 양을 늘리는 보조적 분석을 수행하였으며, 이는 무작위 배정된 모든 환자가 추가 환자의 3개월 및 6개월 데이터를 통합하여 추적을 완료했을 때 9개월 후에도 치료 효과 유지의 확인을 위해 실시함

<Part B>

- 파트 A에서 관찰된 결과를 고려하여, 파트 B 분석을 위한 눈가림을 해제하기 전에, SAP 버전 5.0의 별첨에 여러 가지 추가 분석을 계획함[eGFR 기울기를 추정하기 위한 베이스라인 대비 2년 시점의 eGFR 변화 분석; Vonesh et al 2019에 설명된 선형 스플라인 혼합 효과 모델(급성기와 만성기에 걸쳐 eGFR을 동시에 모델링한 후 결합하여 총 기울기 추정); 추가 하위군 분석; 및 베이스라인 UPCR에 따른 eGFR 치료 효과를 완전히 탐색하기 위한 eGFR 치료 반응 모델링]. 양측인 상호작용 검정 p값을 제외하고, 제시된 모든 p값은 단측임

Table 1 - Objectives and assumptions of supplementary analyses of 2-year eGFR slope

Objective	Analysis	Assumptions
Estimate the effect of Nefecon on the overall rate of change in eGFR between baseline and 2 years in the absence of rescue medication	Robust regression analysis of multiply imputed 2-year eGFR values using methods described in section 2.2 and in section 3.3.2.1 of the SAP V5*	2-year values alone are sufficiently precise and provide an accurate reflection of the overall rate of decline in eGFR
Estimate the effect of Nefecon on the overall rate of change in eGFR between baseline and 2 years including values after rescue medication	As row above, but including all eGFR data regardless of use of rescue medication using methods described in section 2.2 and section 3.3.2.5 of the SAP V5*	As row above, but the effect of rescue medication is included in the randomized treatment effect
Estimate the effect of Nefecon on the overall rate of change in eGFR over 2 years in the absence of rescue medication	Linear spline mixed-effects model, as described in section 2.1, to estimate total 2-year eGFR slope (Vonesh et al 2019) excluding shared parameters. In addition, the difference in acute and chronic effects in slope will also be presented.	An initial acute change in eGFR to 3 months is followed by a linear decline in eGFR in both treatment arms to 2 years. Constant rate of change for both the acute and chronic slopes
Estimate the effect of Nefecon on the overall rate of change in eGFR over 2 years including values after rescue medication	As row above, but including all eGFR data regardless of use of rescue medication	As row above, but the effect of rescue medication is included in the randomized treatment effect
Estimate the effect of Nefecon on the overall rate of change in eGFR over 2 –years, accounting for informative censoring as a result of patients dropping out due to death, dialysis, or renal transplantation, in the absence of rescue medication	Full shared parameter Linear spline mixed-effects model. This analysis will only be performed if there are sufficient numbers of patients that receive dialysis or renal transplantation or die due to kidney failure	As per the primary linear spline model and addition, that the described intercurrent events are related to the rate of decline in eGFR and these events occur sufficiently often to have influenced the overall outcome
Estimate the effect of Nefecon on the overall rate of change in eGFR over 2 years in the absence of rescue medication	Generalized estimating equations (GEE) approach to assess any sensitivity to the use of robust standard errors	As per the primary linear spline model but with both the within and between subject variance being homogenous

* Specified prior to the unblinding of Part A.

- (1차 평가변수, 2년 동안 기록된 시간 가중 평균으로 계산된 eGFR) 각 시점에는 이전 기록에서 경과한 시간에 비례하여 가중치가 부여됨. 따라서 18개월과 24개월 기록은 3개월, 6개월, 9개월, 12개월 기록보다 2배 더 많은 가중치가 부여됨. 가중치를 1로 합산하여 치료 효과를 2년간의 네페콘 평균 효과로 해석할 수 있도록 함. 가중치는 3개월, 6개월, 9개월, 12개월의 경우 0.125, 18개월과 24개월의 경우 0.25였음. eGFR 자료는 분석 전에 로그 변환됨. 누락된 자료는 동일한 환자 내에서 관찰된 이전 결과에 따라 대체됨
- (1차 보조 분석, eGFR 기울기 분석) 파트 A의 1년 eGFR 기울기 분석 시 무작위 계수, 혼합, 반복 측정 모델을 사용하여 수행함. 파트 B의 2년 eGFR 기울기 분석 시 파트 A와 동일한 무작위 계수, 혼합, 반복 측정 모델을 사용하여 수행함. 자료는 분석 전에 로그 변환되지 않았음. 2년 eGFR 기울기를 더 정확하게 추정할 수 있을 것으로 예상되는 추가 분석을 설명하기 위해 SAP 별첨에 2년 eGFR 기울기에 대한 두 가지 추가 분석법을 정의하여 분석함(2년 시점의 베이스라인 대비 변화 분석과 선형 스플라인 혼합 효과 모델).
- (2차 평가변수, eGFR 30% 감소까지의 시간) 시험약의 첫 투여 시점 또는 무작위배정 시점(무작위배정된 환자가

시험약을 투여받지 않은 경우)부터 측정되었으며, 구제약물 사용의 영향을 받지 않은 모든 자료가 포함됨. 임상 사건으로 간주하고 위양성 감소의 존재를 줄이기 위해, 30% 감소는 이후 시점에 확인해야 했음

- (2차 평가변수, 단백뇨 감속의 지속성) 베이스라인 대비 12개월에서 24개월 사이의 시간 평균 UPCR을 사용하여 추적관찰 기간 동안 단백뇨 감소의 지속성을 평가함. 12개월에서 24개월에 걸친 평균 UPCR의 분석은 파트 A 일차 유효성 평가변수와 동일한 반복 측정 혼합 모델 (MMRM) 방법을 사용했으며 12, 18, 24개월 시점의 방문에 동일한 가중치를 부여하여 해당 시점 동안 평균한 기하 평균 치료 효과를 구한 것을 제외하고 모든 시점의 자료를 포함함 이 방법은 UACR에 대한 유사한 분석에도 사용됨
- (2차 평가변수, 구제 약물 투여까지의 시간) 시험약의 첫 투여부터 구제 약물 투여까지의 시간은 콕스 회귀 모델을 사용하여 분석됨
- (2차 평가변수, 미세혈뇨가 없는 환자 비율) 추적 관찰기간동안 미세혈뇨가 없는 환자 비율의 차이는 치료 차이를 오즈비로 표현한 로지스틱 회귀 모델을 사용하여 분석함
- (하위군 분석) 연령 (<45세; 또는 ≥45 ~ <65세; 또는 ≥65세), 성별, 민족, 인종, 베이스라인 UPCR (<1.5 g/g 또는 ≥1.5 g/g), 베이스라인 단백뇨 (<2g/24시간 또는 ≥2g/24시간), 베이스라인 eGFR (<60 mL/min/1.73 m2 또는 ≥60 mL/min/1.73 m2), 지역, 전신 글루코코르티코스테로이드 또는 면역억제제로 IgAN에 대한 이전 치료 경험, RAS 억제제 치료 용량 등

7) 대상환자

- 주요 선정기준

: ≥18세의 여성 또는 남성 환자;

: 지난 10년 이내에 조직 검사를 통해 IgAN 진단을 받은 경우;

: 무작위 배정 전 3개월 동안 2012 KDIGO 가이드라인에 따라 최대 허용 용량 또는 MTD로 RAS 억제제(ACEI 및/또는 ARB) 치료를 안정적으로 받고 있는 경우(Nef-301 임상시험계획서 부록 D 참조). 이 경우, 안정적 용량은 무작위배정 시 용량의 25% 이내의 용량으로 정의했다. 2012 KDIGO 가이드라인에 따라 최대 허용 용량 또는 MTD 미만의 안정된 용량으로 RAS 억제제(ACEI 및/또는 ARB) 치료를 받고 있는 환자는 최대 허용 용량 또는 MTD에 도달하려는 시도가 수행되었거나 그러한 시도가 시험자에 의해 환자에게 안전하지 않다고 판단되는 경우 시험 참여가 허용되었다; 및

: 시험대상자 동의 후, 최소 2주 간격으로 2회 연속 측정(24시간 소변 샘플링)하고 중앙 실험실에서 계산한 결과를 기준으로 단백뇨. 동일한 매개변수의 두 샘플이 다음 중 하나를 나타내야 한다:

- 2회 연속 측정에서 단백뇨 ≥1 g/day (≥1000mg/day), 또는
- 2회 연속 측정에서 UPCR ≥0.8 g/gram (≥90 mg/mmol); 및

: 시험 방문 1 또는 시험 방문 3에서 중앙 실험실에서 확인한 CKD-EPI 공식에 따른 eGFR ≥35 mL/min/1.73 m2 ~ ≤90 mL/min/1.73 m2.

- 주요 제외기준

: IgA 침착을 유발할 수 있는 전신 질환

: 신장이식을 받은 환자

: 다른 사구체병증(예: C3 사구체병증 및/또는 당뇨병 신증)이 있고 신증후군(즉, 단백뇨 >3.5g/일 및 혈청 알부민 <3.0g/dL, 부종이 있거나 없음)이 있는 환자

: 간염, 결핵(TB), 인간면역결핍바이러스(HIV) 및 만성 요로감염을 포함한 급성, 만성 또는 잠복 감염성 질환이 있는 환자

: 연구자가 평가한 간경변증 환자

: 제대로 조절되지 않는 제1형 또는 제2형 당뇨병 진단을 받은 환자(헤모글로빈 A1c[HbA1c] >8%[64mmol/mol]로 정의됨)

: 연구자가 판단한 불안정 협심증, 클래스 III 또는 IV 울혈성 심부전, 및/또는 임상적으로 유의한 부정맥의 병력이 있는 환자

: 연구자에 의해 평가된 바와 같이, 단백뇨 신장 질환에 대한 국가 지침을 일관되게 초과하는 혈압으로서 정의된 허용 불가능한 혈압 조절을 갖는 환자. ≥140 mmHg 수축기 혈압 또는 ≥90 mmHg 이완기 혈압을 가진 환자는 적격하지 않았음.

: 치료를 받은 피부의 기저 세포 암종, 완치적으로 절제된 피부 편평 세포 암종, 결장 폴립 또는 제자리(in situ) 자궁경부 암종을 제외하고 지난 5년 이내에 악성 진단을 받은 환자

: 중간 또는 고위험 범주의 알려진 골다공증 환자

: 알려진 녹내장, 알려진 백내장 및/또는 백내장 수술의 병력이 있는 환자

: 부데소니드 또는 시험약 제제의 임의의 성분에 과민증이 있는 환자

: 무작위화 전 3개월 이내에 임의의 전신 GCS로 치료받은 환자

: 사이토크롬 P450 3A4(CYP3A4)의 강력한 억제제를 복용하는 환자

: 임상시험 파트 A의 치료 기간 및 3개월 추적 기간 동안 임신 중이거나, 모유 수유 중이거나, 매우 효과적인 피임법을 사용하지 않으려는 여성(피임은 가임 여성에게만 필요함)

7) 투여방법

・ 네페콘 16mg을 아침식사 최소 1시간전 물과 함께 통째로 1일 1회 16 mg, 9개월 투여

- (용량감량) 치료를 중단해야 하는 경우, 2주간의 치료기간동안 1일 1회 8 mg으로 용량을 감량해야 함. 담당 의사의 재량에 따라 추가적인 2주 동안 1일 1회 4 mg으로 용량을 감량할 수 있음
- (재치료) 담당의사의 재량에 따라 재치료를 고려할 수 있음. 이 약으로의 후속 치료에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았음
- 환자가 이 약의 복용을 잊어버린 경우에는, 다음날 아침에 평소처럼 이 약을 복용해야 함. 환자는 놓친 용량을 보충하기 위해 일일 용량을 두 배로 늘려서는 안됨

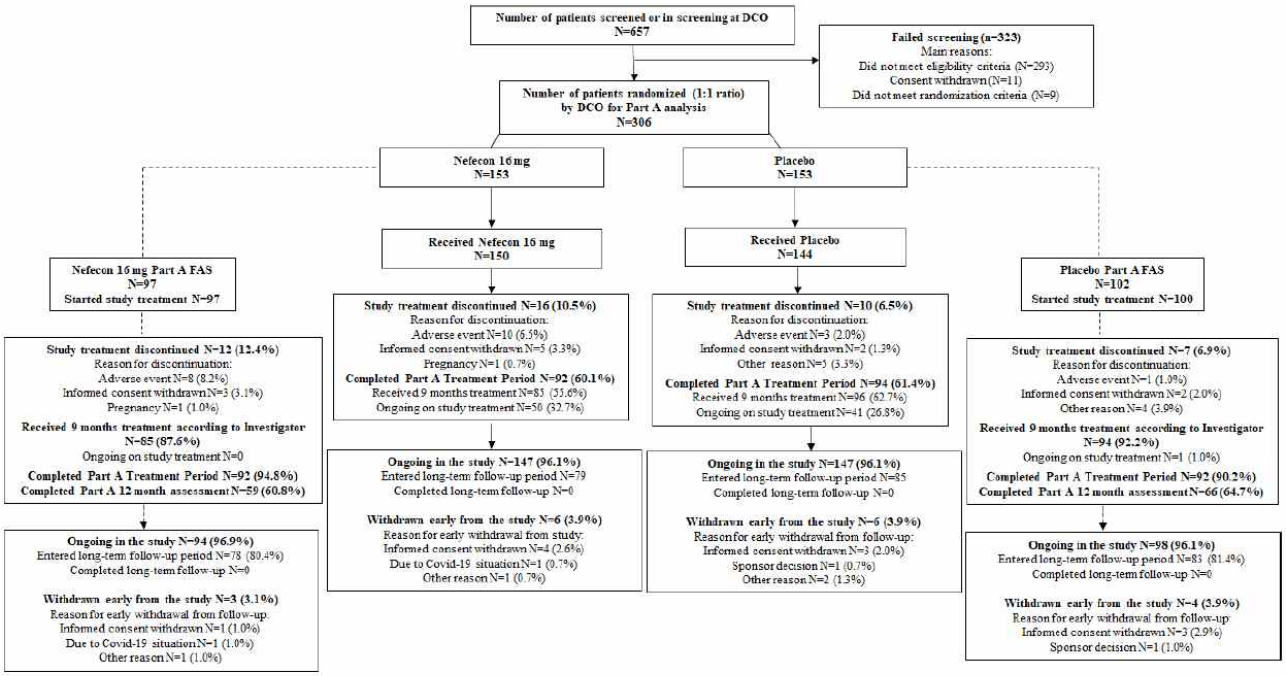
8) 시험 결과

① 환자 참여 상태 및 중단

<Part A>

- 파트 A DCO(2020.10.5.) 시점에 스크리닝되거나 스크리닝 중인 총 657명 중 306명이 무작위배정됨. 스크리닝 실패의 가장 흔한 원인은 선정 • 제외 기준 미충족이었음(N=293).
- 파트 A 전체 분석 세트에서 무작위배정 오류로 2명이 제외되었음(둘 다 위약에 해당하였으며, 치료를 받지 않았음). 따라서, 파트 A 전체 분석 세트에는 환자가 시험약을 받았는지 여부에 관계없이 무작위로 배정된 첫 201명(시험약 97명, 위약 102명)의 환자 중 199명(시험약 85명, 위약 94명)이 포함되어 각각 9개월간 무작위 치료를 받았음. 위약군 1명은 DCO 시점에 시험 치료를 진행 중이었음. 시험군 12명과 위약군 7명은 치료를 조기에 중단했음(무작위배정 오류 2명 포함). 시험군에서 시험 치료를 중단한 가장 흔한 이유는 이상사례(8명)였고, 위약군에서는 이상사례로 인해 1명이 중단하였음

그림 2: 파트 A 데이터 컷오프에 대한 Nef-301 환자 분포



Source: Nef-301 CSR Figure 5.

[a] In accordance with the study protocol, the first dose of study drug is administered at Visit 4 within 10 days of randomization. Any data collected after the DCO for the Part A analysis are not included, and so some patients randomized close to the DCO had not yet been dosed by the time of the DCO.

Definitions: Completed Part A Treatment Period defined as the patient has at least one valid UPCR value available in the 9-month visit window (Day 229 to Day 319).

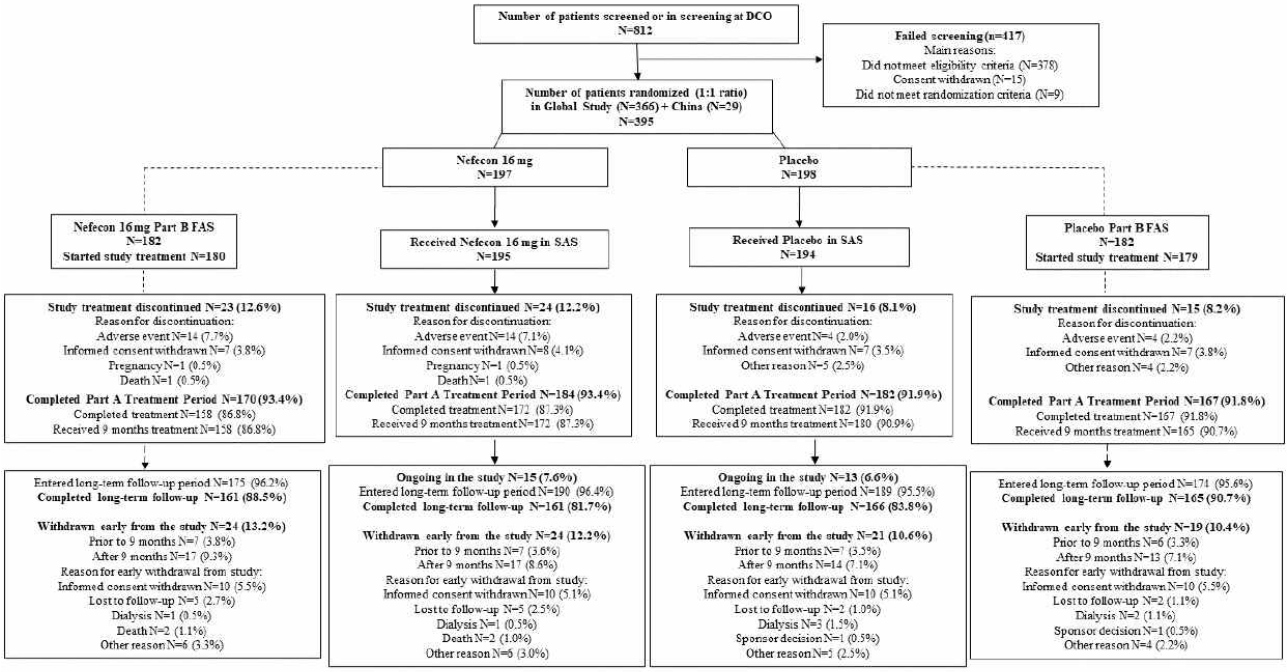
Completed Part A 12-month assessment defined as the patient has at least one valid UPCR value available in the 12-month visit window, excluding any data post rescue therapy.

The overall number of patients ongoing on study treatment (N=91) + the number who received 9 months of treatment according to the Investigator (N=181) + the number who discontinued study treatment early (N=26) equals 298 rather than 294 (i.e., the number of patients dosed) because 4 of the patients who were randomized (1 to Nefecon 16 mg and 3 to placebo) but not dosed are included in the number of patients who discontinued study treatment early, due to the site completing the end of treatment eCRF.

<Part B>

- 파트 B DCO(2023.2.6.) 시점(글로벌 시험에 등록된 환자의 LPLV 날짜에 해당)에 스크리닝된 총 812명 중 395명(글로벌 시험 366명 + 중국 규제 요건을 위해 추가 29명)이 무작위배정되었음.
- 유효성에 대한 일차 평가는 파트 B 전체 분석군(FAS)을 기반으로 함. 파트 B 분석의 DCO는 글로벌 시험에서 무작위배정된 366명이었음. 시험의 글로벌 부분 모집이 완료된 후 중국에서 모집된 모든 환자는 파트 B FAS에 포함되지 않았음. 파트 B FAS의 계획된 환자 수는 360명이었음. 2명(무작위 배정 오류)은 파트 A 및 파트 B 전체 분석군에서 제외되었음. 따라서 파트 B FAS에는 364명(시험군 182명, 위약군 182명)의 환자로 구성되었음. 파트 B FAS에 포함된 5명은 무작위배정되었으나 눈가림된 시험 치료를 받지 않고 시험을 중단했음
- 파트 B 전체 분석군에서 170명(93.4%)과 167명(91.8%)의 환자가 치료 기간을 완료했으며 9개월 방문 허용기간(제229일~제319일) 동안 이용가능한 유효한 UPCR 값이 하나 이상 있었음
- 시험군 23명(12.6%)과 위약군 15명(8.2%)은 시험 치료를 조기에 중단함. 네페콘 16mg 그룹(14명[7.7%])에서는 이상사례가 시험 치료를 중단한 가장 흔한 이유였으며, 위약군 4명(2.2%)은 이상사례로 인해 치료를 중단했음. 전반적인 시험 치료 조기 중단 비율은 두 치료군 모두에서 낮았고 비슷했음

Figure 5. Patient Disposition as of the Part B Data Cutoff



Completed Part A Treatment Period defined as the patient had at least 1 valid UPCR value available in the 9-month visit window (Day 229 to Day 319). Completed treatment is the number recorded by the Investigator. The patient was considered to have received 9 months of treatment if the date of last dose (excluding doses received in the Tapering Period) – date of first dose + 1 ≥255. The patient was defined as entered the long-term follow up period if they attended at least 1 study visit or had any AE recorded that was more than 14 days after the last dose of study treatment (including tapering). Completion of Part B long-term follow-up was defined as the patient had at least 1 valid eGFR value within the 24-month visit window (Day 640 to Day 821).
In addition to the main reasons for withdrawal recorded on the eCRF, the COVID-19 situation also contributed to the discontinuation of study treatment in 3 Nefecon-treated patients (2 patient decision and 1 death from COVID-19). All 3 of these patients also discontinued the study (1 due to other reasons with the COVID-19 situation also a contributing factor, 1 due to patient decision not related to COVID-19, and the other was the patient who died of COVID-19).

In the Part B FAS, the number of patients who received 9 months of treatment according to the Investigator (N=325) + the number who discontinued study treatment early (N=38) equals 363 rather than 359 (i.e., the number of patients dosed) because 4 of the patients who were randomized (1 to Nefecon 16 mg and 3 to placebo) but not dosed are included in the number of patients who discontinued study treatment early, due to the site completing the end of treatment eCRF. An additional patient randomized to Nefecon 16 mg was not dosed and is not included in the number of patients who discontinued study treatment early because the site did not complete the end of treatment eCRF.
AE = adverse event; COVID-19 = Coronavirus Disease 2019; DCO = data cutoff; eCRF = electronic case report form; eGFR = estimated glomerular filtration rate; FAS = Full Analysis Set; SAS = Safety Analysis Set; UPCR = urine protein to creatinine ratio.
Sources: Post-text Tables 14.1.1.1, 14.1.1.2, and 14.1.1.3

② 환자 특성

<Part A>

Table 6. Data Recorded in the Analyses of the Ratio of UPCR and eGFR at 9 Months Compared to Baseline

	UPCR at 9 Months		eGFR at 9 Months	
Category	Nefecon 16 mg (N=97) n (%)	Placebo (N=102) n (%)	Nefecon 16 mg (N=97) n (%)	Placebo (N=102) n (%)
Valid 9-month value	89 (91.8)	90 (88.2)	91 (93.8)	91 (89.2)
Received 9 months treatment [1]	83 (85.6)	87 (85.3)	85 (87.6)	88 (86.3)
Discontinued treatment early	6 (6.2)	3 (2.9)	6 (6.2)	3 (2.9)
No valid 9-month value	8 (8.2)	12 (11.8)	6 (6.2)	11 (10.8)
Data recorded but excluded due to rescue	3 (3.1)	2 (2.0)	3 (3.1)	2 (2.0)
Received 9 months treatment [1]	3 (3.1)	7 (6.9)	1 (1.0)	6 (5.9)
Discontinued treatment early [1]	5 (5.2)	5 (4.9)	5 (5.2)	5 (4.9)

Note: % = 100 × n/N. A patient was defined as having received 9 months of treatment if they discontinued from study treatment after Day 228, otherwise they were defined as having discontinued early.
1. Includes patients who received rescue treatment.
eGFR = estimated glomerular filtration rate; UPCR = urine protein to creatinine ratio.
Sources: Post-text Tables 14.2.1.1.1, 14.2.1.2.1, 14.2.2.2.2a and 14.2.2.3.3.a; Post-text Figures 14.2.2.2.2a and 14.2.2.3.3a

Table 7. Analysis Sets – All Randomized Patients

	Nefecon 16 mg (N=153) n (%)	Placebo (N=153) n (%)	Total (N=306) n (%)
Safety Analysis Set [1]	150 (98.0)	144 (94.1)	294 (96.1)
Excluded from the Safety Analysis Set	3 (2.0)	9 (5.9)	12 (3.9)
Part A FAS [2]	97 (63.4)	102 (66.7)	199 (65.0)
Part A FAS for Safety [3]	97 (63.4)	100 (65.4)	197 (64.4)
Part A Per Protocol Set [4]	92 (60.1)	97 (63.4)	189 (61.8)
Excluded from the Part A Per Protocol Set	5 (3.3)	5 (3.3)	10 (3.3)
Change in RAS treatment more than 25%	5 (3.3)	2 (1.3)	7 (2.3)
No study treatment was received	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.7)
Study treatment compliance of the last 3 months on-treatment period <80% or >120%	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)

Note: % = 100 × n/N.

1. The Safety Analysis Set included all randomized patients who received at least 1 dose of study drug.
2. The Part A FAS included data from 199 patients among the first 201 patients randomized, regardless of whether the patient received study drug. As documented prior to the database lock in the SAP, 2 patients were excluded from the Part A FAS (Patients SE02-02 and BE03-01, who were randomized in error). The primary Part A analysis was conducted based on this analysis set.
3. The 2 patients who were randomized to placebo but did not receive any study treatment were excluded from the Part A FAS for safety analyses.
4. The Part A Per Protocol Set included all patients in the Part A FAS for whom no protocol deviations occurred during Part A that were considered to have the potential to impact the efficacy evaluation.

FAS = Full Analysis Set; RAS = renin-angiotensin system; SAP = Statistical Analysis Plan.
Source: Post-text Table 14.1.1.4

(베이스라인의 인구특성)

- DCO 기준으로, 306명이 무작위배정되었음. 아시아 태평양(N=44), 한국(N=18) 등을 포함한 20개국 112개 사이트에서 투여된 294명의 환자가 포함되었음.
- 유효성에 대한 일차 평가는 파트 A 전체 분석 세트에서 수행되었으며 안전성 분석군과 동일함. 시험군은 97명, 위약군은 102명으로 총 199명이었음. 남성(67.8%), 연령은 44세(23-73세), 아시아인 12%이었음

Table 8. Patient Demographics – Safety Analysis Set and Part A FAS

Characteristic Statistic/Category	Safety Analysis Set		Part A FAS	
	Nefecon 16 mg (N=150)	Placebo (N=144)	Nefecon 16 mg (N=97)	Placebo (N=102)
Age (years)				
n	150	144	97	102
Median (range)	44 (21 to 69)	43 (22 to 73)	44 (25 to 69)	43 (23 to 73)
Age distribution, n (%)				
<45 years	79 (52.7)	82 (56.9)	52 (53.6)	56 (54.9)
≥45 and <65 years	64 (42.7)	60 (41.7)	39 (40.2)	44 (43.1)
≥65 years	7 (4.7)	2 (1.4)	6 (6.2)	2 (2.0)
Sex, n (%)				
Male	102 (68.0)	98 (68.1)	68 (70.1)	67 (65.7)
Female	48 (32.0)	46 (31.9)	29 (29.9)	35 (34.3)
Childbearing potential (female only), n (%)	N=48	N=46	N=29	N=35
Yes	37 (77.1)	35 (76.1)	25 (86.2)	27 (77.1)
No	11 (22.9)	11 (23.9)	4 (13.8)	8 (22.9)
Race, n (%)				
White	122 (81.3)	118 (81.9)	85 (87.6)	86 (84.3)
Asian	27 (18.0)	22 (15.3)	11 (11.3)	13 (12.7)
Black or African American	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	1 (0.7)	4 (2.8)	1 (1.0)	3 (2.9)
Ethnicity, n (%)				
Not Hispanic or Latino	135 (90.0)	136 (94.4)	88 (90.7)	94 (92.2)
Hispanic or Latino	15 (10.0)	7 (4.9)	9 (9.3)	7 (6.9)
Not reported	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (1.0)
Baseline weight (kg)				
n	150	144	97	102
Median (interquartile range)	85 (72 to 97)	85 (72 to 93)	88 (74 to 100)	84 (71 to 94)
Min, Max	46, 145	46, 157	52, 145	52, 157
Baseline BMI (kg/m^2)				
n	150	143	97	102
Median (interquartile range)	28 (25 to 32)	27 (24 to 31)	29 (26 to 32)	28 (24 to 31)
Min, Max	19, 51	19, 48	19, 51	19, 48

Note: % = 100 × n/N.
Baseline was defined as the last measurement prior to the first dose of study drug.
BMI = body mass index; FAS = Full Analysis Set; max = maximum; min = minimum.
Sources: Post-text Tables 14.1.3.1 and 14.1.3.2

(베이스라인의 질병특성)

- 환자의 대다수(65.3%)도 베이스라인으로부터 미세혈뇨를 나타냈음. 고혈압은 약 70%의 환자가 보고한 병력에서 가장 흔히 보고된 병태였으며, 그 다음으로 약 1/3의 환자에서 보고된 고지혈증이 있었음. 네페콘 16mg 투여군에서 고혈압, 고지혈증이 있는 환자의 비율이 더 높았고, 위약군과 비교하여 병력에서 당뇨병이 있는 비율에 현저한 차이가 있는 치료군 간에 약간의 불균형이 있었음

Table 9. Baseline Disease Characteristics – Safety Analysis Set and Part A FAS

Characteristic Statistic/Category	Safety Analysis Set		Part A FAS	
	Nefecon 16 mg (N=150)	Placebo (N=144)	Nefecon 16 mg (N=97)	Placebo (N=102)
Baseline systolic blood pressure (mmHg)				
n	150	144	97	102
Median (interquartile range)	126 (121 to 132)	124 (117 to 129)	128 (122 to 134)	124 (117 to 131)
Min, Max	91, 164	99, 157	103, 164	99, 157
Baseline diastolic blood pressure (mmHg)				
n	150	144	97	102
Median (interquartile range)	79 (76 to 84)	78 (73 to 83)	79 (76 to 84)	78 (73 to 83)
Min, Max	54, 96	63, 96	65, 94	63, 95
Baseline UACR (g/gram)				
n	150	144	97	102
Median (interquartile range)	0.99 (0.71 to 1.36)	0.95 (0.65 to 1.42)	0.98 (0.75 to 1.35)	0.98 (0.66 to 1.55)
Baseline total urine albumin (g/24 hours)				
n	150	144	97	102
Median (interquartile range)	1.78 (1.24 to 2.54)	1.70 (1.12 to 2.67)	1.81 (1.28 to 2.82)	1.74 (1.14 to 3.05)
Patients with microhematuria, n (%)	100 (66.7)	98 (68.1)	60 (61.9)	70 (68.6)
Baseline UPCR (g/gram)				
n	150	144	97	102
Median (interquartile range)	1.29 (0.92 to 1.71)	1.16 (0.83 to 1.75)	1.27 (0.95 to 1.75)	1.21 (0.87 to 1.79)
Baseline proteinuria (g/24 hours)				
n	150	144	97	102
Median (interquartile range)	2.32 (1.68 to 3.15)	2.18 (1.52 to 3.49)	2.33 (1.71 to 3.25)	2.25 (1.51 to 3.57)
Baseline proteinuria, n (%)				
<2 g/24 hours	61 (40.7)	64 (44.4)	39 (40.2)	43 (42.2)
≥2 and ≤3.5 g/24 hours	59 (39.3)	44 (30.6)	36 (37.1)	31 (30.4)
>3.5 g/24 hours	30 (20.0)	36 (25.0)	22 (22.7)	28 (27.5)
Baseline eGFR (CKD-EPI) (mL/min/1.73 m^2)				
n	150	144	97	102
Median (interquartile range)	55.49 (46.5 to 70.0)	54.96 (46.0 to 67.8)	54.85 (46.43 to 68.88)	55.53 (45.50 to 67.74)
Baseline eGFR (CKD-EPI), n (%)				
<60 mL/min/1.73 m^2	93 (62.0)	85 (59.0)	63 (64.9)	61 (59.8)
≥60 mL/min/1.73 m^2	57 (38.0)	59 (41.0)	34 (35.1)	41 (40.2)
Time from IgAN diagnosis to study entry (years)				
n	131	127	88	91
Median (interquartile range)	2.2 (0.5 to 6.4)	2.6 (0.5 to 6.3)	2.0 (0.8 to 6.1)	2.8 (0.5 to 7.1)
Min, Max	<0.1, 22	<0.1, 22	<0.1, 16	<0.1, 22
Patients with prior GCS or immunosuppressive use, n (%)	12 (8.0)	12 (8.3)	9 (9.3)	7 (6.9)
Patients recommended to make lifestyle choices as per protocol, n (%)	149 (99.3)	142 (98.6)	97 (100.0)	100 (98.0)

Note: % = 100 × n/N.
Baseline was defined as the last measurement prior to the first dose of study drug. Baseline for systolic and diastolic blood pressure was defined as the arithmetic mean of all measurements prior to the first dose of study drug. Baseline proteinuria, eGFR, and total urine albumin were calculated as the geometric mean of the 2 consecutive measurements prior to randomization.
CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR = estimated glomerular filtration rate; FAS = Full Analysis Set; GCS = glucocorticosteroid; IgAN = immunoglobulin A nephropathy; max = maximum; min = minimum; UACR = urine albumin to creatinine ratio; UPCR = urine protein to creatinine ratio.
Sources: Post-text Tables 14.1.3.1 and 14.1.3.2

(배경 RAS 억제제 요법)

- 무작위배정 전 최소 3개월 동안 최대 허용 용량 또는 MTD에서 안정적인 용량의 RAS 억제제 요법(ACEIs 및/또는 ARBs)을 받아야 했음(안정적 용량은 무작위배정 시 용량의 25% 이내로 정의). 파트 A 및 파트 B 시험 전체 기간 동안 RAS 억제제 요법을 유지해야 했음. RAS 억제제 요법은 치료군 간에 유사했음. ACEI 또는 ARB에 대한 환자 비율에는 치료 군 간에 약간의 차이가 있었지만, 전반적인 RAS 억제는 유사했으며, 대부분의 환자가 최대 허용 용량의 50% 이상을 투여 받았음. 파트 A 전체 분석 세트의 5명(네페콘 16mg군 2명, 위약군 3명)는 RAS 억제제 요법을 받지 않았지만, 위약군 1명은 ARB가 포함된 병용요법을 투여받고 있었음

Table 10. RAS Inhibitor Therapy at Baseline – Safety Analysis Set and Part A FAS

Characteristic Statistic/Category	Safety Analysis Set		Part A FAS	
	Nefecon 16 mg (N=150)	Placebo (N=144)	Nefecon 16 mg (N=97)	Placebo (N=102)
Use of any RAS inhibitor therapy (ACEIs and/or ARBs), n (%)				
Patients on either ACEI or ARB	146 (97.3)	142 (98.6)	95 (97.9)	99 (97.1)
Patients on ACEI alone	72 (48.0)	57 (39.6)	54 (55.7)	44 (43.1)
Patients on ARB alone	68 (45.3)	78 (54.2)	38 (39.2)	48 (47.1)
Patients on both ACEI and ARB	6 (4.0)	7 (4.9)	3 (3.1)	7 (6.9)
Level of RAS blockade [1], n (%)	N=142	N=140	N=95	N=101
<50% of maximum allowed dose	34 (23.9)	28 (20.0)	22 (23.2)	20 (19.8)
≥50% and <80% of maximum allowed dose	31 (21.8)	42 (30.0)	22 (23.2)	33 (32.7)
≥80% of maximum allowed dose	77 (54.2)	70 (50.0)	51 (53.7)	48 (47.5)

Note: % = 100 × n/N.
Baseline was defined as the last measurement prior to the first dose of study drug. The data were derived using appropriate ATC classes if those therapies were ongoing at the point of randomization.
1. For patients taking both ACEIs and ARBs, the sum of the % of the maximum allowed dose for each were summarized. Patients who were not recorded as having received RAS blockade are included in the <50% category. The dose received was not recorded for some patients; these patients are not included in the summary.

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin II type I receptor blocker; ATC = Anatomical Therapeutic Chemical; FAS = Full Analysis Set; RAS = renin-angiotensin system.
Sources: Post-text Tables 14.1.3.1 and 14.1.3.2

Table 11. Medical History (>5% of Patients in Either Treatment Group) by PT – Safety Analysis Set and Part A FAS

Preferred Term	Safety Analysis Set		Part A FAS	
	Nefecon 16 mg (N=150) n (%)	Placebo (N=144) n (%)	Nefecon 16 mg (N=97) n (%)	Placebo (N=102) n (%)
Patients with any medical history	150 (100.0)	144 (100.0)	97 (100.0)	102 (100.0)
IgA nephropathy [1]	150 (100.0)	144 (100.0)	97 (100.0)	102 (100.0)
Hypertension	108 (72.0)	99 (68.8)	75 (77.3)	71 (69.6)
Hyperlipidemia [2]	51 (34.0)	40 (27.8)	33 (34.0)	26 (25.5)
Hyperuricemia	31 (20.7)	23 (16.0)	20 (20.6)	17 (16.7)
Chronic kidney disease	31 (20.7)	18 (12.5)	19 (19.6)	13 (12.7)
Proteinuria	18 (12.0)	19 (13.2)	14 (14.4)	15 (14.7)
Hematuria	18 (12.0)	15 (10.4)	15 (15.5)	13 (12.7)
Vitamin D deficiency	14 (9.3)	17 (11.8)	9 (9.3)	14 (13.7)
Gout	16 (10.7)	10 (6.9)	10 (10.3)	8 (7.8)
Gastroesophageal reflux disease	12 (8.0)	13 (9.0)	7 (7.2)	11 (10.8)
Obesity	12 (8.0)	11 (7.6)	9 (9.3)	5 (4.9)
Seasonal allergy	8 (5.3)	13 (9.0)	5 (5.2)	8 (7.8)
Hypothyroidism	10 (6.7)	10 (6.9)	7 (7.2)	4 (3.9)
Anxiety	9 (6.0)	8 (5.6)	7 (7.2)	7 (6.9)
Menopause	9 (6.0)	7 (4.9)	3 (3.1)	5 (4.9)
Diabetes [3]	13 (8.7)	5 (3.5)	9 (9.3)	1 (1.0)
Benign prostatic hyperplasia	9 (6.0)	3 (2.1)	5 (5.2)	2 (2.0)
Migraine	1 (0.7)	8 (5.6)	1 (1.0)	5 (4.9)

Note: % = 100 × n/N.
Medical history reported terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 22.0.
1. One patient had secondary IgA nephropathy and was excluded from the Part A FAS per the Statistical Analysis Plan.
2. Hyperlipidemia reported as either hypercholesterolemia, dyslipidemia, or hyperlipidemia.
3. Diabetes reported as either type 2 diabetes mellitus, type 1 diabetes mellitus, diabetes mellitus, or steroid diabetes.
FAS = Full Analysis Set; IgA = immunoglobulin A; PT = preferred term.
Sources: Post-text Tables 14.1.4.1 and 14.1.4.2

(노출기간)

· 파트 A 전체 분석 세트는 네페콘 16mg을 투여받은 84/97명(86.6%)이 최소 9개월의 시험 치료를 받았으며, 13명(13.4%)이 시험 치료를 조기에 중단했음. 위약군은 92/100명(92.0%)이 최소 9개월 동안 시험 치료를 받았으며(아직 치료 중인 환자 1명 포함), 8명(8.0%)이 시험 치료를 조기에 중단했음.

Table 25. Study Drug Exposure – Safety Analysis Set and Part A FAS

	Safety Analysis Set		Part A FAS	
	Nefecon 16 mg (N=150)	Placebo (N=144)	Nefecon 16 mg (N=97)	Placebo (N=100)
Overall exposure (days) [1]				
n	150	144	97	100
Median (interquartile range)	279 (187 to 288)	282 (224 to 288)	286 (280 to 291)	286 (281 to 289)
Range	8 to 348	5 to 333	12 to 348	5 to 333
Exposure to 16 mg dose prior to the Tapering Period (days) [2]				
n	150	144	97	100
Median (interquartile range)	266 (175 to 273)	269 (221 to 274)	272 (266 to 277)	272 (268 to 275)
Range	8 to 316	5 to 309	12 to 316	5 to 309
Exposure to a reduced 8 mg dose prior to the Tapering Period (days) [2]				
n	5	3	4	1
Median (interquartile range)	28 (21 to 97)	14 (10 to 251)	63 (25 to 168)	251
Range	19 to 238	10 to 251	21 to 238	251
Exposure during the Tapering Period (days) [3]				
n	86	92	85	91
Median (range) [4]	14 (12 to 80)	14 (12 to 62)	14 (12 to 80)	14 (12 to 62)

Note: Only patients who were dosed in the Part A FAS are included in the summary.
1. Overall exposure = date of last dose (including the Tapering Period) - date of first dose + 1. Note the exposure calculation is intended to describe the length of time a patient was exposed to study treatment and therefore does not take study treatment interruptions into account. Date of last dose equals to the DCO date for patients who are still receiving study treatment.
2. Exposure to 16 mg or 8 mg prior to the Tapering Period (days) = date of last dose of 16 mg or 8 mg prior to the Tapering Period - date of first dose of 16 mg or 8 mg prior to the Tapering Period + 1.
3. Exposure during the Tapering Period (days) = date of last dose - date of first dose in the Tapering Period + 1.
4. Certain patients had long tapering periods due to a delay in data entry or if the appropriate eCRF had not yet been completed prior to the DCO.

DCO = data cutoff; eCRF = electronic case report form; FAS = Full Analysis Set.
Sources: Post-text Tables 14.1.6.1 and 14.1.6.2

<Part B>

Table 7. Number and Percentage of Patients With Data Recorded in the Analyses of the Ratio of eGFR at 24 Months Compared to Baseline – Part B FAS

	eGFR at 24 Months	
	Nefecon 16 mg (N=182)	Placebo (N=182)
Valid observed value at 24 months for the primary analysis	149 (81.9)	146 (80.2)
2 recorded values at 24 months	138 (75.8)	139 (76.4)
1 recorded value at 24 months	11 (6.0)	7 (3.8)
Received 9 months of treatment [1]	141 (77.5)	142 (78.0)
Discontinued treatment early	8 (4.4)	4 (2.2)
No valid observed value at 24 months	33 (18.1)	36 (19.8)
Data recorded but excluded due to rescue [2]	12 (6.6)	19 (10.4)
Received 9 months of treatment [3]	19 (10.4)	25 (13.7)
Discontinued treatment early [3]	14 (7.7)	11 (6.0)

1. A patient was defined as having received 9 months of treatment if they discontinued from study treatment after Day 228, otherwise they were defined as having discontinued early.
2. Two patients in the Nefecon group had data excluded due to rescue in the 24-month window but also have values prior to the rescue which are used in analyses.
3. Includes patients who received rescue medication.

eGFR = estimated glomerular filtration rate; FAS = Full Analysis Set.
Sources: Post-text Tables 14.2.1.1.1, 14.2.1.1.4, and 14.2.1.1.5

Table 8. Analysis Sets – All Randomized Patients

	Nefecon 16 mg (N=197) n (%)	Placebo (N=198) n (%)	Total (N=395) n (%)
Safety Analysis Set [1]	195 (99.0)	194 (98.0)	389 (98.5)
Excluded from the Safety Analysis Set	2 (1.0)	4 (2.0)	6 (1.5)
Part B FAS [2]	182 (92.4)	182 (91.9)	364 (92.2)
Excluded from the Part B FAS	15 (7.6)	16 (8.1)	31 (7.8)
Part B FAS patients dosed [3]	180 (91.4)	179 (90.4)	359 (90.9)
Part B Per Protocol Set [4]	161 (81.7)	164 (82.8)	325 (82.3)
Excluded from the Part B Per Protocol Set	21 (10.7)	18 (9.1)	39 (9.9)
Study treatment compliance during Treatment Period <80% or >120%	10 (5.1)	9 (4.5)	19 (4.8)
Change in RAS treatment more than 25%	4 (2.0)	5 (2.5)	9 (2.3)
No study treatment was received	2 (1.0)	3 (1.5)	5 (1.3)
Major deviation from eligibility criteria	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.8)
Change in RAS treatment more than 25% with also unblinding during Part A or Part B	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
Unblinding during Part A or Part B	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)

Note: % = 100 × n/N.

1. The Safety Analysis Set included all patients who received at least 1 dose of study drug. The 6 patients excluded from the Safety Analysis Set were randomized but not dosed.
2. The Part B FAS included all patients randomized at the completion of recruitment to the global part of the study (with the exception of the 2 incorrectly enrolled patients who were also excluded from the Part A FAS). The 29 patients recruited in China after recruitment to the global part of the study was completed were not included in the Part B FAS. The planned number of patients in the Part B FAS was 360.
3. This is the number of patients in the Part B FAS who received at least 1 dose of study treatment.
4. The Part B Per Protocol Set included all patients in the Part B FAS for whom no protocol deviations occurred during the study that were considered to have the potential to impact the efficacy evaluation.

FAS = Full Analysis Set; RAS = renin-angiotensin system.
Sources: Post-text Tables 14.1.1.3 and 14.1.1.4

(베이스라인의 인구특성)

- 395명이 무작위배정되었으며, 여기에는 글로벌 시험에 등록된 366명과 글로벌 시험 등록 완료 후 규제 목적으로 중국에서 추가로 등록된 29명이 포함되었음. 환자는 유럽(N=199, 영국 포함), 북미(N=73, 캐나다 포함), 남미(N=18) 및 호주(N=21), 한국(N=20), 대만(N=2), 중국(N=62)을 포함한 아시아 태평양(N=105) 20개국의 131개 임상 기관에서 무작위배정되었음
- 유효성에 대한 일차 평가는 파트 B 전체 분석군에서 수행되었으며 안전성 분석군의 인구통계 및 질병 특성과 일치하였으며, 유일한 차이점은 글로벌 시험 모집 완료 후 중국에서 추가로 등록한 환자들로 인해 안전성 분석군에 포함된 아시아 환자의 비율이 약간 더 높았음

(베이스라인의 인구특성)

- 무작위배정된 치료군 간에 균형을 이루었음. 남성(65.9%)과 여성(34.1%)의 비율(약 2:1)은 주로 백인 IgAN 환자 집단에서 예상되는 것과 일치했음. 아시아계 인종은 22%이었으며, 연령 중앙값은 43세, 범위는 20세~73세였으며, 전체 환자의 절반 이상이 45세 미만이었음

Table 9. Patient Demographics – Safety Analysis Set and Part B FAS

Characteristic Statistic/Category	Safety Analysis Set		Part B FAS	
	Nefecon 16 mg (N=195)	Placebo (N=194)	Nefecon 16 mg (N=182)	Placebo (N=182)
Age (years)				
n	195	194	182	182
Median (range)	43 (21 to 69)	42 (20 to 73)	43 (21 to 69)	42 (20 to 73)
Age distribution, n (%)				
<45 years	110 (56.4)	112 (57.7)	98 (53.8)	104 (57.1)
≥45 and <65 years	78 (40.0)	79 (40.7)	76 (41.8)	75 (41.2)
≥65 years	7 (3.6)	3 (1.5)	8 (4.4)	3 (1.6)
Sex, n (%)				
Male	126 (64.6)	128 (66.0)	117 (64.3)	123 (67.6)
Female	69 (35.4)	66 (34.0)	65 (35.7)	59 (32.4)
Childbearing potential (female only), n (%)	N=69	N=66	N=65	N=59
Yes	54 (78.3)	50 (75.8)	51 (78.5)	46 (78.0)
No	15 (21.7)	16 (24.2)	14 (21.5)	13 (22.0)
Race, n (%)				
White	136 (69.7)	135 (69.6)	138 (75.8)	137 (75.3)
Asian	58 (29.7)	54 (27.8)	43 (23.6)	40 (22.0)
Black or African American	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	1 (0.5)	5 (2.6)	1 (0.5)	5 (2.7)
Ethnicity, n (%)				
Not Hispanic or Latino	180 (92.3)	183 (94.3)	167 (91.8)	169 (92.9)
Hispanic or Latino	15 (7.7)	8 (4.1)	15 (8.2)	10 (5.5)
Not reported	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
Unknown	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
Baseline weight (kg)				
n	195	194	182	182
Median (interquartile range)	81 (70 to 95)	82 (71 to 92)	84 (71 to 96)	83 (71 to 92)
Min, Max	46, 145	43, 157	46, 145	46, 157
Baseline BMI (kg/m^2)				
n	193	190	180	178
Median (interquartile range)	28 (24 to 32)	27 (24 to 30)	28 (25 to 32)	27 (24 to 30)
Min, Max	17, 51	16, 48	17, 51	16, 48

Note: % = 100 × n/N.
Baseline was defined as the last measurement prior to the first dose of study drug.
BMI = body mass index; FAS = Full Analysis Set; max = maximum; min = minimum.
Sources: Post-text Tables 14.1.3.1 and 14.1.3.2

(베이스라인의 질병특성)

- 임상적으로 관련된 고위험 IgAN 집단은 베이스라인 단백뇨가 ≥2 g/day이며, UPCR 중앙값이 1.26 g/gram, 단백뇨가 2.2 g/24시간인 것은 심각한 단백뇨를 가진 환자 집단을 의미하며, 56.9% 환자가 해당되었음
- 중앙값 eGFR CKD-EPI(크레아티닌) 55 mL/min/1.73 m2는 경증에서 중등도의 신기능 장애 집단을 나타냄. 환자의 60%에서 eGFR CKD-EPI가 <60 mL/min/1.73 m2였으며, 3개월 이상 이 수치를 유지할 경우 일반적으로 만성 신질환을 나타냄(KDIGO 2013). 대다수(68.7%)의 환자가 베이스라인에서 미세혈뇨를 보였음. 진단 후 시험 참여까지 걸린 시간의 중앙값은 약 2~3년이었음.
- 병력에서 가장 흔하게 보고된 질환은 고혈압으로, 약 70%의 환자가 보고했으며, 고지혈증이 환자의 약 1/3에서 보고되어 그 뒤를 이었음. 제1형 또는 제2형 당뇨병 진단을 받은 환자는 상태가 적절히 조절되는 경우 Nef-301 시험에 포함될 수 있었음(당뇨병이 잘 조절되지 않는 경우는 HbA1c>8% [64 mmol/mol]로 정의됨). 그러나 위약 그룹에 비해 네페콘 16mg 그룹에서 병력에 당뇨병이 있거나 베이스라인 HbA1c 또는 FBG 값이 당뇨병 전단계를 나타내는 임계값 이상인(ADA 2020) 환자의 비율이 더 높은 것으로 나타나 베이스라인 시 약간의 불균형이 있었음. 전반적으로 시험 시작 시 혈압은 잘 조절되었음. 이전 글루코코르티코스테로이드 또는 면역억제제 사용은 환자의 10% 미만에서 보고되었음

Table 10. Baseline Disease Characteristics – Safety Analysis Set and Part B FAS

Characteristic Statistic/Category	Safety Analysis Set		Part B FAS	
	Nefecon 16 mg (N=195)	Placebo (N=194)	Nefecon 16 mg (N=182)	Placebo (N=182)
Baseline systolic blood pressure (mmHg)				
n	195	194	182	182
Median (interquartile range)	125 (120 to 131)	124 (117 to 130)	126 (121 to 132)	124 (117 to 130)
Min, Max	91, 164	99, 157	91, 164	99, 157
Baseline diastolic blood pressure (mmHg)				
n	195	194	182	182
Median (interquartile range)	79 (75 to 84)	79 (74 to 84)	79 (76 to 84)	79 (74 to 84)
Min, Max	54, 96	63, 96	54, 96	63, 96
Baseline UACR (g/gram)				
n	195	194	182	182
Median (interquartile range)	1.01 (0.67 to 1.41)	0.97 (0.66 to 1.42)	0.99 (0.68 to 1.40)	0.98 (0.66 to 1.42)
Baseline total urine albumin (g/24 hours)				
n	195	194	182	182
Median (interquartile range)	1.76 (1.23 to 2.49)	1.69 (1.12 to 2.51)	1.77 (1.24 to 2.49)	1.70 (1.12 to 2.54)
Had microhematuria at randomization, n (%)				
Yes	133 (68.2)	138 (71.1)	123 (67.6)	127 (69.8)
No	62 (31.8)	56 (28.9)	59 (32.4)	55 (30.2)
Baseline UPCR (g/gram)				
n	195	194	182	182
Median (interquartile range)	1.29 (0.90 to 1.81)	1.24 (0.88 to 1.72)	1.28 (0.90 to 1.76)	1.25 (0.88 to 1.74)
Baseline UPCR, n (%)				
<1.0 g/gram	64 (32.8)	69 (35.6)	60 (33.0)	64 (35.2)
≥1.0 g/gram and <1.5 g/gram	60 (30.8)	58 (29.9)	57 (31.3)	54 (29.7)
≥1.5 g/gram and ≤2.0 g/gram	34 (17.4)	33 (17.0)	29 (15.9)	31 (17.0)
>2.0 g/gram	37 (19.0)	34 (17.5)	36 (19.8)	33 (18.1)
Baseline proteinuria (g/24 hours)				
n	195	194	182	182
Median (interquartile range)	2.28 (1.58 to 3.14)	2.15 (1.45 to 3.35)	2.29 (1.61 to 3.14)	2.17 (1.53 to 3.39)
Baseline proteinuria, n (%)				
<2 g/24 hours	85 (43.6)	85 (43.8)	78 (42.9)	79 (43.4)
≥2 and ≤3.5 g/24 hours	73 (37.4)	65 (33.5)	70 (38.5)	59 (32.4)
>3.5 g/24 hours	37 (19.0)	44 (22.7)	34 (18.7)	44 (24.2)
Baseline eGFR (CKD-EPI) (mL/min/1.73 m^2)				
n	195	194	182	182
Median (interquartile range)	56.45 (45.50 to 70.97)	55.38 (46.00 to 69.74)	56.14 (45.50 to 70.97)	55.11 (45.96 to 67.74)

Baseline eGFR (CKD-EPI), n (%)				
<60 mL/min/1.73 m²	114 (58.5)	113 (58.2)	109 (59.9)	109 (59.9)
≥60 mL/min/1.73 m²	81 (41.5)	81 (41.8)	73 (40.1)	73 (40.1)
Duration since diagnosis of IgAN at informed consent (years)				
n	152	150	154	152
Median (interquartile range)	2.3 (0.6 to 7.1)	2.6 (0.6 to 6.4)	2.4 (0.6 to 6.9)	2.6 (0.6 to 6.5)
Min, Max	<0.1, 30.3	<0.1, 32.7	<0.1, 30.3	<0.1, 32.7
Use of systemic corticosteroids or immunosuppressants for IgAN and/or non-IgAN indications prior to randomization, n (%)				
Yes	16 (8.2)	19 (9.8)	15 (8.2)	19 (10.4)
No	179 (91.8)	175 (90.2)	167 (91.8)	163 (89.6)
Pre-diabetic status at baseline, n (%)				
Diabetic	16 (8.2)	8 (4.1)	16 (8.8)	8 (4.4)
Pre-diabetic [1]	74 (37.9)	55 (28.4)	71 (39.0)	50 (27.5)
Neither diabetic nor pre-diabetic	105 (53.8)	131 (67.5)	95 (52.2)	124 (68.1)
Lifestyle choices according to protocol recommend to the patient, n (%)				
Yes	194 (99.5)	192 (99.0)	181 (99.5)	180 (98.9)
No	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.1)

Note: % = 100 × n/N.
Baseline was defined as the last measurement prior to the first dose of study drug. Baseline for systolic and diastolic blood pressure was defined as the arithmetic mean of all measurements prior to the first dose of study drug. Baseline proteinuria, eGFR, and total urine albumin were calculated as the geometric mean of the 2 consecutive measurements prior to randomization.
1. Pre-diabetic status was defined as baseline HbA1c ≥5.7% or FBG ≥100 mg/dL.
CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR = estimated glomerular filtration rate; FAS = Full Analysis Set; FBG = fasting blood glucose; HbA1c = hemoglobin A1c; IgAN = immunoglobulin A nephropathy; max = maximum; min = minimum; UACR = urine albumin to creatinine ratio; UPCR = urine protein to creatinine ratio.
Sources: Post-text Tables 14.1.3.1 and 14.1.3.2

(배경 RAS 억제제 요법)

- 환자는 전체 시험 기간(파트 A와 파트 B) 동안 RAS 억제제 치료를 유지해야 했음. RAS 억제제 사용은 치료군 간에 비슷했음. 대부분은 ACEI 또는 ARB로 치료를 받았으며, 소수의 환자(파트 B FAS에서 5% 미만)는 ACEI와 ARB 병용요법을 받았음. 대부분은 최대 허용 용량의 50% 이상의 RAS 억제제 치료를 받고 있었음

Table 11. RAS Inhibitor Therapy at Baseline – Safety Analysis Set and Part B FAS

Characteristic Statistic/Category	Safety Analysis Set		Part B FAS	
	Nefecon 16 mg (N=195)	Placebo (N=194)	Nefecon 16 mg (N=182)	Placebo (N=182)
Use of any RAS inhibitor therapy (ACEIs and/or ARBs) prior to randomization, n (%)				
Patients on either ACEI or ARB	191 (97.9)	192 (99.0)	179 (98.4)	179 (98.4)
Patients on ACEI alone	82 (42.1)	70 (36.1)	81 (44.5)	69 (37.9)
Patients on ARB alone	101 (51.8)	114 (58.8)	90 (49.5)	102 (56.0)
Patients on both ACEI and ARB	8 (4.1)	8 (4.1)	8 (4.4)	8 (4.4)
Level of RAS blockade [1], n (%)	N=193	N=191	N=180	N=179
<50% of maximum allowed dose	41 (21.2)	32 (16.8)	39 (21.7)	34 (19.0)
≥50% and <80% of maximum allowed dose	40 (20.7)	56 (29.3)	37 (20.6)	52 (29.1)
≥80% of maximum allowed dose	112 (58.0)	103 (53.9)	104 (57.8)	93 (52.0)

Note: % = 100 × n/N.
Baseline was defined as the last measurement prior to the first dose of study drug. The data were derived using appropriate ATC classes if those therapies were ongoing at the point of randomization.
1. For patients taking both ACEIs and ARBs, the sum of the % of the maximum allowed dose for each were summarized. Patients who were not recorded as having received RAS blockade are included in the <50% category. The dose received was not recorded for some patients; these patients are not included in the summary. The denominator is the number of patients who had available RAS blockade maximum allowed dose.
ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin II type I receptor blocker; ATC = Anatomical Therapeutic Chemical; FAS = Full Analysis Set; RAS = renin-angiotensin system.
Sources: Post-text Tables 14.1.3.1 and 14.1.3.2

Table 12. Medical History (>5% of Patients in Either Treatment Group) by PT – Safety Analysis Set and Part B FAS

Preferred Term	Safety Analysis Set		Part B FAS	
	Nefecon 16 mg (N=195) n (%)	Placebo (N=194) n (%)	Nefecon 16 mg (N=182) n (%)	Placebo (N=182) n (%)
Patients with any medical history	195 (100.0)	194 (100.0)	182 (100.0)	182 (100.0)
IgA nephropathy	195 (100.0)	194 (100.0)	182 (100.0)	182 (100.0)
Hypertension [1]	140 (71.8)	128 (66.0)	134 (73.6)	122 (67.0)
Hyperlipidemia [2]	72 (36.9)	69 (35.6)	69 (37.9)	60 (33.0)
Hyperuricemia	53 (27.2)	41 (21.1)	44 (24.2)	40 (22.0)
Chronic kidney disease	42 (21.5)	28 (14.4)	39 (21.4)	26 (14.3)
Proteinuria	22 (11.3)	20 (10.3)	22 (12.1)	19 (10.4)
Hematuria	20 (10.3)	16 (8.2)	20 (11.0)	16 (8.8)
Gout	19 (9.7)	12 (6.2)	17 (9.3)	12 (6.6)
Vitamin D deficiency	17 (8.7)	20 (10.3)	16 (8.8)	19 (10.4)
Gastroesophageal reflux disease	17 (8.7)	15 (7.7)	15 (8.2)	15 (8.2)
Diabetes [3]	16 (8.2)	8 (4.1)	16 (8.8)	8 (4.4)
Hypothyroidism	14 (7.2)	16 (8.2)	13 (7.1)	14 (7.7)
Obesity	14 (7.2)	14 (7.2)	14 (7.7)	12 (6.6)
Seasonal allergy	12 (6.2)	16 (8.2)	12 (6.6)	16 (8.8)
Menopause	12 (6.2)	9 (4.6)	11 (6.0)	8 (4.4)
Renal cyst	12 (6.2)	5 (2.6)	7 (3.8)	3 (1.6)
Sleep apnea syndrome	11 (5.6)	6 (3.1)	10 (5.5)	6 (3.3)
Anemia	10 (5.1)	12 (6.2)	10 (5.5)	11 (6.0)
Anxiety	10 (5.1)	10 (5.2)	10 (5.5)	10 (5.5)
Hepatic steatosis	10 (5.1)	10 (5.2)	10 (5.5)	7 (3.8)
Asthma	7 (3.6)	10 (5.2)	7 (3.8)	10 (5.5)

Note: % = 100 × n/N.
Medical history reported terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 22.0.
1. Hypertension includes any reported hypertension term.
2. Hyperlipidemia reported as either hypercholesterolemia, dyslipidemia, or hyperlipidemia.
3. Diabetes reported as either type 2 diabetes mellitus, type 1 diabetes mellitus, diabetes mellitus, or steroid diabetes.

FAS = Full Analysis Set; IgA = immunoglobulin A; PT = preferred term.
Sources: Post-text Tables 14.1.4.1 and 14.1.4.2

Table 13. Treatment Compliance Based on Capsule Counts – Safety Analysis Set and Part B FAS

Compliance (%)	Safety Analysis Set [1]		Part B FAS [2]	
	Nefecon 16 mg (N=195)	Placebo (N=194)	Nefecon 16 mg (N=182)	Placebo (N=182)
Median (inter-quartile range)	99 (97 to 100)	99 (97 to 100)	99 (97 to 100)	99 (96 to 100)
Compliance category, n (%)	N'=194	N'=193		
<50%	3 (1.5)	0 (0.0)	6 (3.3)	4 (2.2)
≥50% and <80%	5 (2.6)	8 (4.1)	5 (2.7)	7 (3.8)
≥80% and <120%	185 (95.4)	184 (95.3)	170 (93.4)	170 (93.4)
≥120%	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)

Note: Percent compliance to the study treatment = 100 × total number of actual capsules taken / total number of expected capsules taken. The number of actual capsules taken = number of capsules dispensed – number of capsules returned. The number of capsules expected = (date of last dose – date of first dose + 1) × 4. The Tapering Period was not included in the compliance calculations.
Four patients were dosed but did not return any bottles or returned only empty bottles; compliance was imputed to 0.
1. For the Safety Analysis Set, % = 100 × n/N', where N' is the number of patients who were dosed and returned at least 1 bottle.
2. For the Part B FAS, % = 100 × n/N, where "N" is the number of patients included in the Part B FAS. Compliance was considered to be 0 for 5 patients who were not dosed.

FAS = Full Analysis Set.
Sources: Post-text Tables 14.1.7.1 and 14.1.7.2

Table 14. Concomitant Medications (>6% of Total Patients) by ATC Class – Safety Analysis Set and Part B FAS

ATC Class	Safety Analysis Set		Part B FAS	
	Nefecon 16 mg (N=195) n (%)	Placebo (N=194) n (%)	Nefecon 16 mg (N=182) n (%)	Placebo (N=182) n (%)
Patients who took any concomitant medications	195 (100.0)	194 (100.0)	182 (100.0)	181 (99.5)
ARBs, plain	99 (50.8)	118 (60.8)	87 (47.8)	105 (57.7)
Other viral vaccines [1]	95 (48.7)	103 (53.1)	91 (50.0)	96 (52.7)
HMG CoA reductase inhibitors	94 (48.2)	81 (41.8)	95 (52.2)	74 (40.7)
ACEIs, plain	86 (44.1)	74 (38.1)	85 (46.7)	74 (40.7)
Dihydropyridine derivatives	77 (39.5)	78 (40.2)	74 (40.7)	70 (38.5)
Preparations inhibiting uric acid production	71 (36.4)	61 (31.4)	62 (34.1)	56 (30.8)
Anilides	58 (29.7)	65 (33.5)	54 (29.7)	62 (34.1)
Vitamin D and analogues	52 (26.7)	55 (28.4)	52 (28.6)	52 (28.6)
Sulfonamides, plain	45 (23.1)	34 (17.5)	44 (24.2)	30 (16.5)
Other lipid modifying agents	47 (24.1)	27 (13.9)	47 (25.8)	27 (14.8)
Glucocorticoids	30 (15.4)	42 (21.6)	30 (16.5)	40 (22.0)
Unspecified herbal and traditional medicine	35 (17.9)	36 (18.6)	23 (12.6)	23 (12.6)
Proton pump inhibitors	34 (17.4)	35 (18.0)	33 (18.1)	30 (16.5)
Beta blocking agents, selective	41 (21.0)	27 (13.9)	39 (21.4)	23 (12.6)
Alpha-adrenoreceptor antagonists	19 (9.7)	24 (12.4)	19 (10.4)	23 (12.6)
Propionic acid derivatives	21 (10.8)	21 (10.8)	17 (9.3)	19 (10.4)
Other antihistamines for systemic use	22 (11.3)	18 (9.3)	19 (10.4)	16 (8.8)
Thyroid hormones	18 (9.2)	21 (10.8)	18 (9.9)	18 (9.9)
Platelet aggregation inhibitors excl. heparin	19 (9.7)	18 (9.3)	18 (9.9)	16 (8.8)
Antacids with sodium bicarbonate	19 (9.7)	16 (8.2)	16 (8.8)	14 (7.7)
Influenza vaccines	17 (8.7)	18 (9.3)	16 (8.8)	18 (9.9)
Iron bivalent, oral preparations	14 (7.2)	16 (8.2)	13 (7.1)	13 (7.1)
Preparations with no effect on uric acid metabolism	12 (6.2)	17 (8.8)	12 (6.6)	16 (8.8)
Benzodiazepine derivatives	12 (6.2)	16 (8.2)	11 (6.0)	15 (8.2)
Combinations of penicillins, incl. beta-lactamase inhibitors	13 (6.7)	14 (7.2)	12 (6.6)	14 (7.7)
Corticosteroids	8 (4.1)	19 (9.8)	8 (4.4)	18 (9.9)
Opioids in combination with non-opioid analgesics	13 (6.7)	14 (7.2)	13 (7.1)	13 (7.1)
Aldosterone antagonists	15 (7.7)	11 (5.7)	15 (8.2)	11 (6.0)
ARBs and diuretics	13 (6.7)	12 (6.2)	12 (6.6)	11 (6.0)
Fluroquinolones	13 (6.7)	12 (6.2)	13 (7.1)	9 (4.9)
Heparin group	11 (5.6)	14 (7.2)	11 (6.0)	12 (6.6)
Thiazides, plain	13 (6.7)	12 (6.2)	12 (6.6)	11 (6.0)
Piperazine derivatives	11 (5.6)	13 (6.7)	11 (6.0)	13 (7.1)
SGLT2 inhibitors	12 (6.2)	12 (6.2)	12 (6.6)	12 (6.6)

Note: % = 100 × n/N.
Concomitant medications were defined as medications that were taken on or after the first dose day of study treatment.
Medication reported terms were coded using the WHO Drug Dictionary (Version March 2019G B3).
1. These were all COVID-19 vaccinations.
ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin II type I receptor blocker; ATC = Anatomical Therapeutic Chemical; COVID-19 = Coronavirus Disease 2019; excl. = excluding; FAS = Full Analysis Set; HMG CoA = 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A; incl. = including; SGLT2 = sodium-glucose co-transporter-2; WHO = World Health Organization.
Sources: Post-text Tables 14.1.5.3 and 14.1.5.4

③ 유효성 평가 결과

<Part A>

1) 분석 대상자군:

· (Part A) FAS 199명(시험군 97명, 대조군 102명)

2) 1차 유효성 평가변수

· 베이스라인 대비 약물의 첫 번째 투여 후 9개월째의 UPCR(24시간 소변 수집 기준)의 비율: 9개월간의 치료 후, Nefecon 16mg을 1일 1회 투여한 환자는 위약에 비해 27%의 UPCR 감소를 보였으며 계층적 다중 검증 절차(MMRM)에서 요구되는 단측 0.02 임계값에서 통계적으로 유의하였음(96% CI 12%~39%; p= 0.0003). 9개월째 UPCR이 베이스라인에서 시험군은 31% 감소한 반면 위약군은 5% 감소했음.

· 위약에 비해 Nefecon 16mg/일의 UPCR 감소는 시간이 지남에 따라 증가했으며, 3개월의 추적관찰 이후 1년째에 위약에 비해 통계적으로 유의한 48% 감소가 관찰되었음

표 9: MMRM 을 사용한 베이스라인과 비교한 9 개월 시점의 UPCR(g/g) 비율의 Nef-301 파트 A 일차 분석(파트 A 전체 분석 세트)

	Nefecon 16 mg (N=97)	Placebo (N=102)
Number of patients with valid UPCR result at 9 months	89	90
Ratio of geometric LSmean UPCR at 9 months compared to baseline (96% CI)	0.69 (0.61 to 0.79)	0.95 (0.83 to 1.08)
Corresponding percentage reduction (96% CI)	31% (21% to 39%)	5% (-8% to 17%)
Comparison Nefecon 16 mg versus Placebo		
Ratio of geometric LSmeans (96% CI)	0.73 (0.61 to 0.88)	
Corresponding percentage reduction (96% CI)	27% (12% to 39%)	
1-sided p-value	0.0003	

Source: Nef-301 CSR Table 14.

CI confidence interval; LSmean least squares mean; MMRM mixed model repeated measures; UPCR urine protein creatinine ratio; SD standard deviation.

All patients in the Part A Full Analysis Set were included in the analysis, which implicitly imputed missing data for those patients without a valid UPCR result at 9 months.

Corresponding percentage reduction and CI is derived from (1-ratio of geometric LSmeans)×100.

표 10: MMRM 을 사용하여 베이스라인과 비교한 3, 6, 9 및 12 개월 시점의 UPCR(g/g) 비율의 Nef-301 파트 A 분석(네페콘 16mg: 위약)(파트 A 전체 분석 세트)

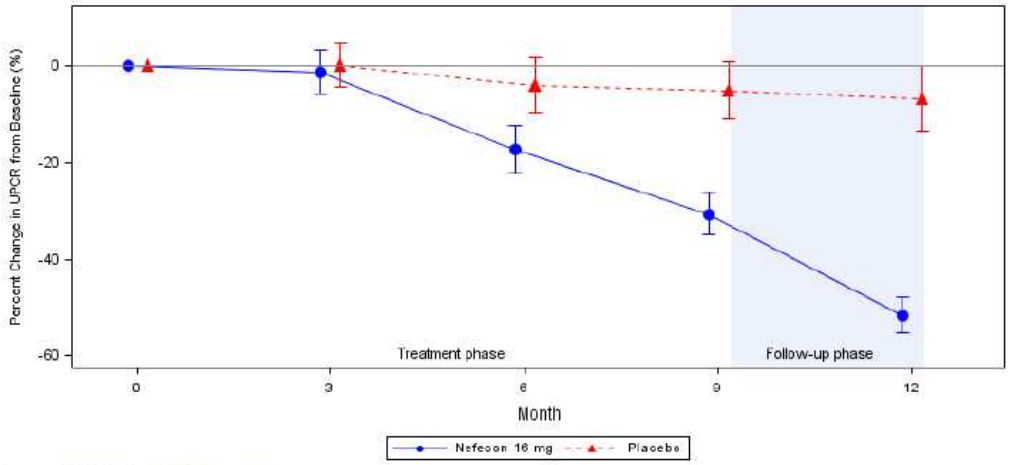
Timepoint (n, n)	Comparison Nefecon 16 mg versus Placebo	
	Ratio of geometric LSmeans (95% CI); 1-sided p-value	Corresponding percentage reduction (95% CI)
3 months (n=93, 98)	0.99 (0.87 to 1.12); p=0.4129	1% (-12% to 13%)
6 months (n=90, 94)	0.86 (0.73 to 1.02); p=0.0398	14% (-2% to 27%)
9 months (n=89, 90)	0.73 (0.61 to 0.87); p=0.0003	27% (13% to 39%)
12 months (n=59, 66)	0.52 (0.42 to 0.64); p<0.0001	48% (36% to 58%)

Source: Nef-301 CSR Table 15.

CI confidence interval; LSmeans least squares means; MMRM mixed model repeated measures; n number of patients in each treatment group (Nefecon 16 mg, placebo) with a valid UPCR result at the timepoint - all patients in the Part A Full Analysis Set were included in the analysis at each timepoint, which implicitly imputed missing data for those patients without a valid UPCR result at the respective timepoint; UPCR urine protein creatinine ratio.

Corresponding percentage reduction and 95% CI is derived from (1-ratio of geometric LSmeans)×100.

그림 6: 베이스라인으로부터 Nef-301 UPCR(g/그램)의 백분율 변화(파트 A 전체 분석 세트)



Source: Nef-301 CSR Figure 7.
Estimated mean percentage change +/- standard error estimated from MMRM analysis of log-transformed post-baseline to baseline ratios at 3, 6, 9, and 12 months.
Baseline defined as the geometric mean of the 2 consecutive measurements prior to randomization.

· 민감도 분석: UPCR의 모든 민감도 분석 및 추가 분석 결과는 일차 분석과 일치함

3) 2차 유효성 평가변수

- CKD-EPI 공식을 사용하여 계산된 베이스라인과 비교한 9개월 및 12개월째의 eGFR 비율 : 9개월 치료 후, Nefecon 16mg 1일 1회는 위약에 비해 eGFR에서 7%의 통계적 이점을 나타냈음(p=0.0014). 9개월 시점에 이 3.87mL/min/1.73m2 치료 이점은 네페콘 16mg을 1일 1회 투여받은 환자의 eGFR에서 베이스라인으로부터 0.17mL/min/1.73m2의 약간의 감소 및 위약을 받은 환자에서 4.04mL/min/1.73 m2의 베이스라인으로부터의 저하에 해당함. Nefecon 16mg 대 위약의 eGFR 치료 이점은 모든 시점에서 일관되었음. 3개월의 관찰 추적 후 1년 치료 효과는 7%로 유지되었음(p=0.0106).

표 12: 로버스트 회귀를 이용한 베이스라인과 비교한 9 개월 시점의 eGFR CKD-EPI(mL/min/1.73m^2) 비율의 Nef-301 파트 A 분석(파트 A 전체 분석 세트)

	Nefecon 16 mg (N=97)	Placebo (N=102)
Number of patients with valid eGFR result at 9 months	91	91
Ratio of geometric LSmean eGFR at 9 months compared to baseline (95% CI)	1.00 (0.96 to 1.03)	0.93 (0.90 to 0.96)
Corresponding percentage change (95% CI)	0% (-4% to 3%)	-7% (-10% to -4%)
Absolute change from baseline in eGFR at 9 months (mL/min/1.73 m^2)	-0.17	-4.04
Comparison Nefecon 16 mg versus Placebo		
Ratio of geometric LSmeans (95% CI)	1.07 (1.03 to 1.13)	
Corresponding percentage change (95% CI)	7% (3% to 13%)	
1-sided p-value	0.0014	
Difference in absolute change (mL/min/1.73 m^2)	3.87	

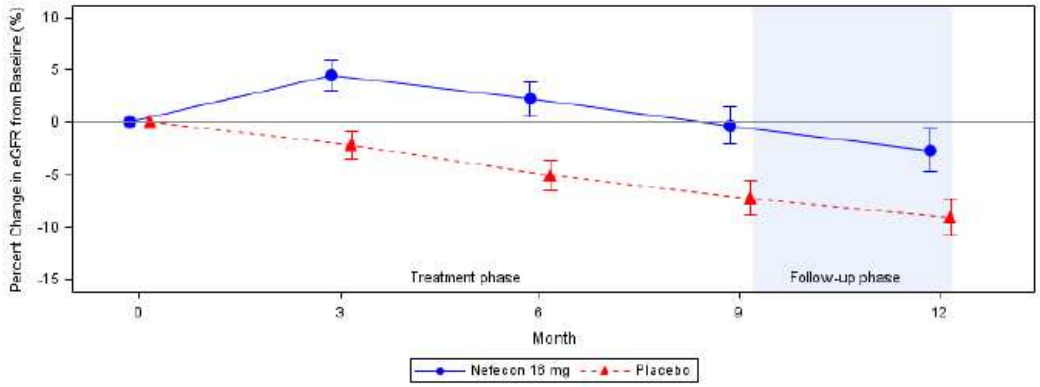
Source: Nef-301 CSR Table 17.
CI confidence interval; LSmean least squares mean; eGFR CKD-EPI estimated glomerular filtration rate based on Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration calculation.
Corresponding percentage change and 95% CI is derived from (ratio of geometric LSmeans-1)×100. The absolute change in eGFR is also derived directly from the robust regression model.

표 13: 로버스트 회귀 분석을 사용한 베이스라인과 비교한 3, 6, 9, 12 개월 시점의 eGFR(mL/min/1.73m^2) 비율(Nefecon 16mg: 위약)의 Nef-301 파트 A 분석(파트 A 전체 분석 세트)

Timepoint (n, n)	Comparison Nefecon 16 mg versus Placebo		
	Ratio of geometric LSmeans (95% CI); 1-sided p-value	Corresponding percentage change (95% CI)	Difference in absolute change (mL/min/1.73 m^2)
3 months (n=92, 100)	1.07 (1.03 to 1.11); p=0.0003	7% (3% to 11%)	3.73
6 months (n=89, 95)	1.08 (1.03 to 1.12); p=0.0005	8% (3% to 12%)	4.05
9 months (n=91, 91)	1.07 (1.03 to 1.13); p=0.0014	7% (3% to 13%)	3.87
12 months (n=58, 67)	1.07 (1.01 to 1.13); p=0.0106	7% (1% to 13%)	3.56

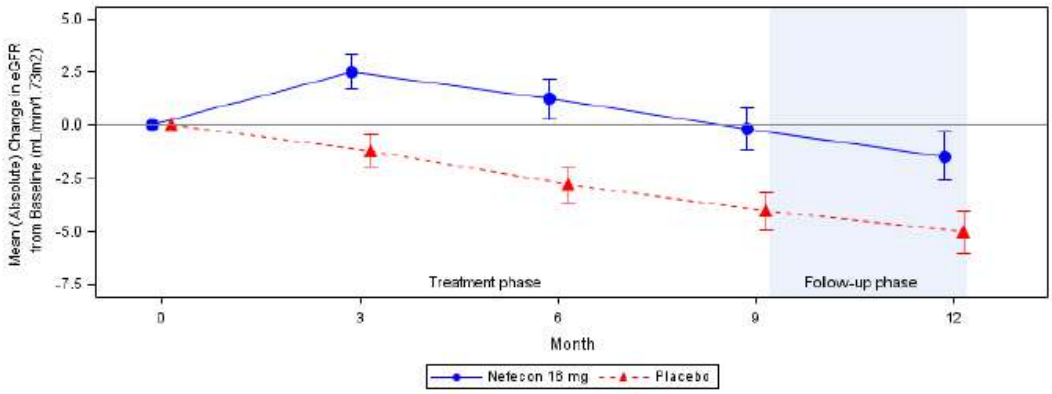
Source: Nef-301 CSR Table 18.
CI confidence interval; eGFR estimated glomerular filtration rate based on Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) calculation; LSmean least squares mean; n number of patients in each treatment group (Nefecon 16 mg, placebo) with a valid observed eGFR result at the timepoint - all patients in the Part A Full Analysis Set were included in the analysis at each timepoint, which implicitly imputed missing data for those patients without a valid eGFR result at the respective timepoint.
Corresponding percentage change and 95% CI is derived from (ratio of geometric LSmeans-1)×100. The absolute change in eGFR is also derived directly from the robust regression model.

그림 7: 베이스라인으로부터 eGFR 의 Nef-301 백분율 변화(파트 A 전체 분석 세트)



Source: Nef-301 CSR Figure 9.
Estimated mean percentage change +/- standard error estimated from robust regression analysis of log-transformed post-baseline to baseline ratios at 3, 6, 9, and 12 months.
Baseline defined as the geometric mean of the 2 consecutive measurements prior to randomization.
eGFR calculated by the central laboratory using the CKD-EPI formula.

그림 8: 베이스라인으로부터 eGFR 에서의 Nef-301 평균 절대 변화



Source: Nef-301 CSR Figure 10.
Estimated mean percentage change +/- standard error estimated from robust regression analysis of log-transformed post-baseline to baseline ratios at 3, 6, 9, and 12 months, and transformed back into the original scale.
Baseline defined as the geometric mean of the 2 consecutive measurements prior to randomization.
eGFR calculated by the central laboratory using the CKD-EPI formula.

· 민감도 분석: eGFR의 모든 민감도 분석 및 보조적 분석 결과는 9개월 및 12개월에 매우 일관되었음.

· 1년 eGFR 기울기의 보조 분석: 보조적인 1년 eGFR 기울기 분석은 위약과 비교하여 Nefecon 16mg을 1일 1회 사용하여 연간 3.37mL/min/1.73m2의 총 기울기 개선을 보여주었음(95% CI 0.49~6.25, p=0.0111). 이는 시험군에서 연간 -1.26mL/min/1.73m2, 위약군에서 -4.63mL/min/1.73m2의 1년 eGFR 기울기에 해당함. eGFR 기울기 분석에서 일부 이상값이 분명했기 때문에 로버스트 회귀를 사용하여 사전 계획된 민감도 분석을 수행한 결과 또한 위약 대비 시험군에서 4.17mL/min/1.73m2/년의 기울기 차이로 개선된 것으로 나타났음(95% CI 1.60~6.73, p=0.0007)

Table 21. Supportive Analysis of 1-Year eGFR (CKD-EPI) (mL/min/1.73 m^2 per year) Total Slope – Part A FAS

	Nefecon 16 mg (N=97)	Placebo (N=102)
1-year eGFR slope		
LS mean	-1.26	-4.63
95% CI LS mean	(-3.34 to 0.81)	(-6.64 to -2.63)
Difference in LS means vs placebo	3.37	
95% CI difference in LS means vs placebo	(0.49 to 6.25)	
p-value vs placebo	0.0111	

CI = confidence interval; CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR = estimated glomerular filtration rate; FAS = Full Analysis Set; LS = least squares.
Source: Post-text Table 14.2.2.3.7

- 베이스라인과 비교한 9개월 시점의 소변 알부민 대 크레아티닌 비율(UACR) : 치료 9개월 후, 네페콘 16mg을 1일 1회 투여한 환자는 위약에 비해 UACR이 31% 통계적으로 유의하게 감소한 것으로 나타났음(95% CI 14%~45%, p=0.0005). 9개월 시점의 UACR은 베이스라인으로부터 위약군은 7%, 시험군은 36%까지 감소했음. 위약 대비 1일 16mg의 Nefecon을 사용한 UACR의 감소는 시간이 지남에 따라 증가했으며, 1년의 추적관찰 시 위약에 비해 54% 감소가 관찰되었음

표 16: MMRM을 사용하여 베이스라인과 비교한 9 개월 시점의 UACR(g/g) 비율의 Nef-301 파트 A 분석(파트 A 전체 분석 세트)

	Nefecon 16 mg (N=97)	Placebo (N=102)
Number of patients with a valid UACR result at 9 months	90	91
Ratio of geometric LSmean UACR 9 months compared to baseline (95% CI)	0.64 (0.55 to 0.75)	0.93 (0.80 to 1.09)
Corresponding percentage reduction (95% CI)	36% (25% to 45%)	7% (-9% to 20%)
Comparison Nefecon 16 mg versus Placebo		
Ratio of geometric LSmeans (95% CI)	0.69 (0.55 to 0.86)	
Corresponding percentage reduction (95% CI)	31% (14% to 45%)	
1-sided p-value	0.0005	

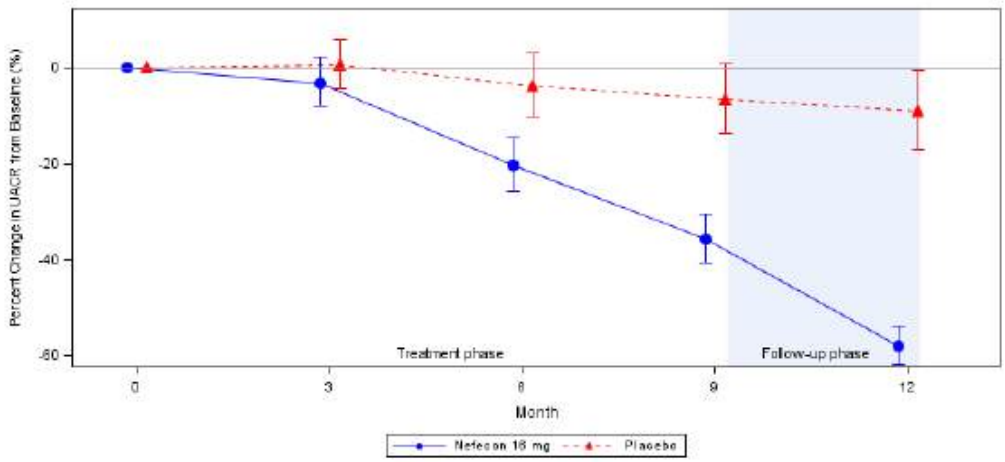
Source: Nef-301 CSR Table 22.
CI confidence interval; LSmean least squares mean; MMRM mixed model repeated measures; UACR urine albumin creatinine ratio.
Corresponding percentage reduction and 95% CI is derived from (1-ratio of geometric LSmeans)×100.

표 17: MMRM 을 사용하여 베이스라인과 비교한 3, 6, 9 및 12 개월 시점의 UACR(g/g) 비율(네페콘 16mg: 위약)의 Nef-301 파트 A 분석(파트 A 전체 분석 세트)

Timepoint (n, n)	Comparison Nefecon 16 mg versus Placebo	
	Ratio of geometric LSmeans (95% CI); 1-sided p-value	Corresponding percentage reduction (95% CI)
3 months (n=93, 98)	0.96 (0.83 to 1.11); p=0.3068	4% (-11% to 17%)
6 months (n=89, 94)	0.83 (0.68 to 1.01); p=0.0288	17% (-1% to 32%)
9 months (n=90, 91)	0.69 (0.55 to 0.86); p=0.0005	31% (14% to 45%)
12 months (n=60, 65)	0.46 (0.36 to 0.60); p<0.0001	54% (40% to 64%)

Source: Nef-301 CSR Table 23.
CI confidence interval; LSmean least squares mean; MMRM mixed model repeated measures; n number of patients in each treatment group (Nefecon 16 mg, placebo) with a valid urine albumin creatinine ratio (UACR) result at the timepoint - all patients in the Part A Full Analysis Set were included in the analysis at each timepoint, which implicitly imputed missing data for those patients without a valid UACR result at the respective timepoint.
Corresponding percentage reduction and 95% CI is derived from (1-ratio of geometric LSmeans)×100.

그림 9: 베이스라인으로부터 UACR(g/그램)의 Nef-301 백분율 변화(파트 A 전체 분석 세트)



Source: Nef-301 CSR Figure 12.
Estimated mean percentage change +/- standard error estimated from MMRM analysis of log-transformed post-baseline to baseline ratios at 3, 6, 9, and 12 months.
Baseline defined as the geometric mean of the 2 consecutive measurements prior to randomization.

- 미세혈뇨: 치료 9개월 후, 미세혈뇨가 없는 환자의 비율은 위약 대비 1일 16mg의 네페콘 투여군에서 상당히 개선되었음

표 18: 베이스라인 및 9 개월시점에서 미세혈뇨가 없는 환자 비율의 Nef-301 파트 A 요약(파트 A 전체 분석 세트)

	Nefecon 16 mg (N=97)	Placebo (N=102)
Baseline	37 (38.1)	32 (31.4)
9 months	62 (63.9)	38 (37.3)

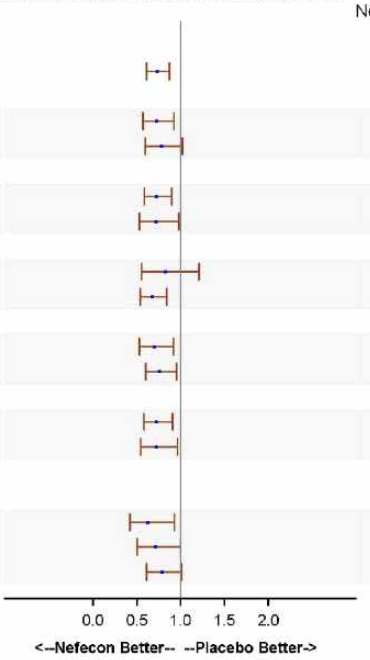
Source: Nef-301 CSR Table 24.
If the patient tested negative during Day 229 to Day 319, then the patient was considered without microhematuria at 9 Months. Patients who did not provide test results were considered to have had microhematuria. Patients were considered to be positive if a result of Small, Moderate or Large was reported; a result of Negative or Trace is considered as negative. The corresponding Hemoglobin concentration is Trace = 0.015–0.062 mg/dL, Small = 0.062–0.2 mg/dL, Moderate = 0.2-1.0 mg/dL, and Large = >1.0 mg/dL.

4) 하위군 분석

· (1차 평가변수) 베이스라인과 비교하여 시험약의 첫 번째 투여 후 9개월째의 UPCR(24시간 소변 수집 에 기반)의 비율

Figure 8. Subgroup Analysis: Ratio of UPCR (g/gram) at 9 Months Compared to Baseline Using MMRM – Part A FAS

Subgroup	N	Ratio of Geometric LS Means and 95% CI	Geometric LS Mean			
			Nefecon 16 mg	Placebo	Ratio	95% CI
All Subjects	199		0.69	0.95	0.73	(0.61, 0.87)
Age						
<45 years	108		0.70	0.96	0.72	(0.57, 0.92)
>=45 and <65 years	83		0.73	0.94	0.78	(0.59, 1.02)
Sex						
Male	135		0.73	1.01	0.72	(0.58, 0.90)
Female	64		0.61	0.85	0.72	(0.53, 0.98)
Region						
North America	42		0.76	0.92	0.82	(0.55, 1.21)
Europe	122		0.65	0.97	0.67	(0.54, 0.84)
Baseline Proteinuria						
<2 g/24 hours	82		0.62	0.90	0.69	(0.53, 0.91)
>=2 g/24 hours	117		0.74	0.98	0.76	(0.60, 0.95)
Baseline eGFR						
<60 ml/min/1.73 m2	124		0.72	1.00	0.72	(0.58, 0.90)
>=60 ml/min/1.73 m2	75		0.64	0.89	0.72	(0.54, 0.96)
Dose of RAS Inhibitor Therapy (ACEIs and/or ARBs)						
<50% of MAD	42		0.57	0.91	0.62	(0.42, 0.93)
>=50% and <80% of MAD	55		0.70	0.99	0.71	(0.50, 1.00)
>=80% of MAD	99		0.74	0.94	0.78	(0.61, 1.01)

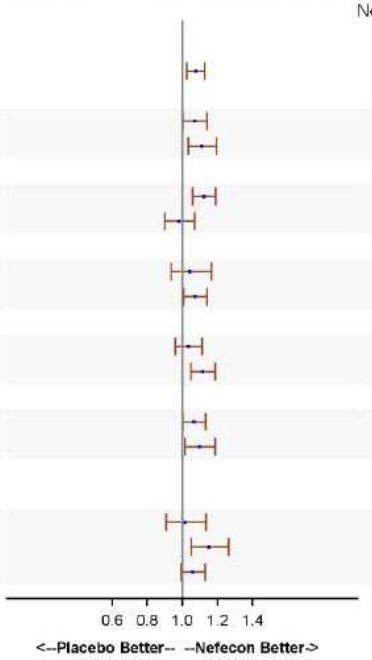


Note: If a subgroup had fewer than 20 patients exposed to Nefecon 16 mg, data in that subgroup level were not assessed.
ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin II type I receptor blocker; CI = confidence interval; eGFR = estimated glomerular filtration rate; FAS = Full Analysis Set; LS = least squares; MAD = maximum allowable dose; MMRM = Mixed-Effects Model for Repeated Measures; RAS = renin-angiotensin system; UPCR = urine protein to creatinine ratio.
Source: Post-text Figure 14.2.3.1

· (2차 평가변수) CKD-EPI 공식을 사용하여 계산된 베이스라인과 비교한 9개월 및 12개월째의 eGFR 비율

Figure 11. Subgroup Analysis: Ratio of eGFR (CKD-EPI) (mL/min/1.73 m^2) at 9 Months Compared to Baseline Using Robust Regression – Part A FAS

Subgroup	No. of Subjects	Geometric LS Mean			
		Nefecon 16 mg	Placebo	Ratio	95% CI
All Subjects	199	1.00	0.93	1.07	(1.03, 1.13)
Age					
<45 years	108	0.98	0.92	1.07	(1.00, 1.14)
>=45 and <65 years	83	1.05	0.94	1.11	(1.03, 1.19)
Sex					
Male	135	1.03	0.92	1.12	(1.06, 1.19)
Female	64	0.92	0.94	0.98	(0.90, 1.07)
Region					
North America	42	1.05	1.01	1.04	(0.93, 1.16)
Europe	122	0.97	0.90	1.07	(1.01, 1.14)
Baseline Proteinuria					
<2 g/24 hours	82	1.01	0.98	1.03	(0.96, 1.11)
>=2 g/24 hours	117	0.99	0.89	1.11	(1.05, 1.19)
Baseline eGFR					
<60 ml/min/1.73 m2	124	0.98	0.92	1.06	(1.00, 1.13)
>=60 ml/min/1.73 m2	75	1.02	0.93	1.10	(1.01, 1.19)
Dose of RAS Inhibitor Therapy (ACEIs and/or ARBs)					
<50% of MAD	42	0.95	0.94	1.01	(0.91, 1.13)
>=50% and <80% of MAD	55	1.03	0.90	1.15	(1.05, 1.26)
>=80% of MAD	99	1.01	0.95	1.06	(0.99, 1.13)



Note: If a subgroup had fewer than 20 patients exposed to Nefecon 16 mg, data in that subgroup level were not assessed.
ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin II type I receptor blocker; CI = confidence interval; CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR = estimated glomerular filtration rate; FAS = Full Analysis Set; LS = least squares; MAD = maximum allowable dose; RAS = renin-angiotensin system.
Source: Post-text Figure 14.2.3.2

<Part B>

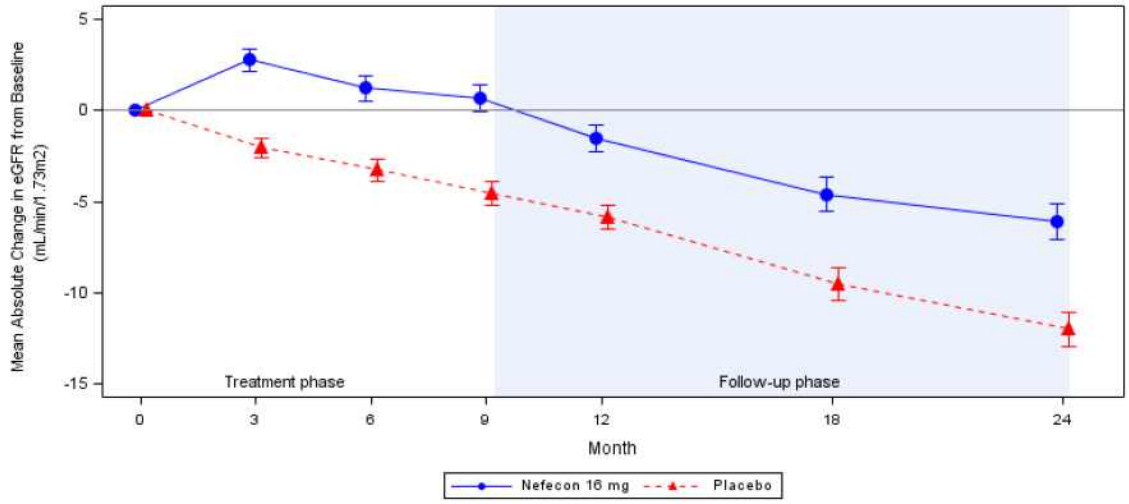
1) 분석 대상자군:

· (Part B) FAS 364명(시험군 182명, 대조군 182명)

2) 1차 유효성 평가변수

· 2년의 시험 기간(치료 9개월 + 추적관찰 15개월) 동안 평균적으로, 네페콘 16mg은 위약 대비 통계적으로 유의미한 5.05 mL/min/1.73 m2 eGFR 치료 효과가 있었음($p<0.0001$). 평균 eGFR 감소는 네페콘 16mg을 1일 1회 투여한 환자의 경우 2.47 mL/min/1.73 m2, 위약을 투여한 환자의 경우 7.52 mL/min/1.73 m2였음

Figure 8. Mean Absolute Change in eGFR From Baseline – Part B FAS



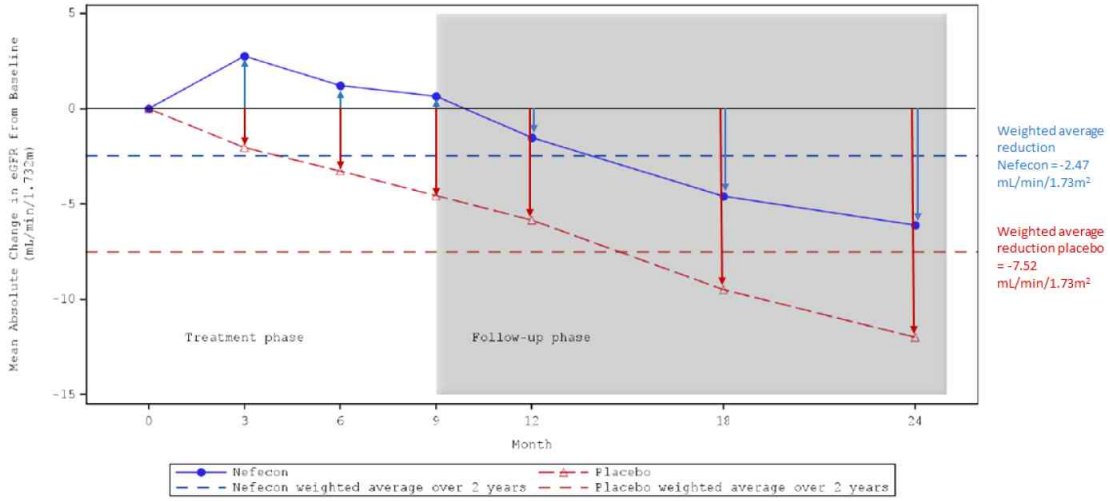
Estimated mean percentage change ± standard error was estimated from robust regression analysis of log-transformed post-baseline to baseline ratios at 3, 6, 9, 12, 18, and 24 months, and transformed back into the original scale. eGFR was calculated by the central laboratory using the CKD-EPI formula.
Data included at baseline and 24 months are the log of the geometric mean of the 2 replicate values recorded at each time point, respectively.
CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR = estimated glomerular filtration rate; FAS = Full Analysis Set.
Source: Post-text Figure 14.2.2.3.2

Table 15. Primary Analysis of the Time-Weighted Average of eGFR Over 2 Years (mL/min/1.73 m^2) Using Robust Regression – Part B FAS

	Nefecon 16 mg (N=182)	Placebo (N=182)
Number of patients included in the analysis	182	182
Ratio of geometric LS mean time-weighted average of eGFR over 2 years (95% CI)	0.96 (0.93 to 0.98)	0.87 (0.84 to 0.89)
Mean change from baseline in eGFR averaged over 2 years (mL/min/1.73 m^2) (95% CI)	-2.47 (-3.88 to -1.02)	-7.52 (-8.83 to -6.18)
Nefecon 16 mg versus placebo treatment effect		
Ratio of geometric LS means (95% CI)	1.10 (1.06 to 1.15)	
1-sided p-value	<0.0001	
Average difference in eGFR over 2 years (mL/min/1.73 m^2) (95% CI)	5.05 (3.24 to 7.38)	

Note: The primary endpoint was calculated as a time-weighted average of log-eGFR baseline ratio of measurements at each post-baseline visit compared to baseline for Month 3, 6, 9, 12, 18, and 24, respectively, where recordings made at 18 and 24 months received twice as much weight as those made at 3, 6, 9, and 12 months. For more information, see Section 3.3.2.1 of the SAP (Appendix 16.1.9).
Data included at baseline and 24 months are the log of the geometric mean of the 2 replicate values recorded at each time point, respectively. All patients in the Part B FAS are included in the robust regression analysis, with data multiply imputed, either implicitly or explicitly, prior to analysis.
Mean changes in eGFR averaged over the 2-year period of treatment and observation were derived directly from the robust regression analysis performed on the log scale. Mean change from baseline = baseline geometric mean for the total across both treatment arms × (geometric LS mean of ratio of time-weighted average over 2 years compared to baseline for each treatment arm – 1).
eGFR was calculated by the central laboratory using the CKD-EPI formula.
CI = confidence interval; CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR = estimated glomerular filtration rate; FAS = Full Analysis Set; LS = least squares; SAP = Statistical Analysis Plan.
Source: Post-text Table 14.2.1.2.1

Figure 9. Illustration of Time-Weighted Average of eGFR Over 2 Years



All post-baseline measurements contribute to give a time-weighted average reduction during 2 years of treatment and observation.
eGFR = estimated glomerular filtration rate.

· 민감도 분석: 모든 민감도 분석 및 추가 분석 결과는 일차 분석과 일치함

- (2년 eGFR 총 기울기에 대한 보조 분석) 2년 동안 eGFR의 시간 가중 평균을 구한 후 계층적 다중 검정 절차에 포함된, 2년 eGFR 총 기울기의 일차 보조적 무작위 계수 분석에서, 네페콘 16mg 1일 1회 투여는 위약 대비 2년 eGFR 총 기울기에서 통계적으로 유의한 연간 1.82 mL/min/1.73 m2 개선을 보였음(p=0.0035). 이는 네페콘 16mg 그룹에서 연간 -3.55 mL/min/1.73 m2, 위약 그룹에서 연간 -5.37 mL/min/1.73 m2의 2년 eGFR 기울기에 해당함.

Table 17. Primary Supportive Analysis of 2-Year eGFR Total Slope (mL/min/1.73 m² per year) Using Random Coefficient Regression – Part B FAS

Analysis	Difference Between Nefecon 16 mg and Placebo in 2-year eGFR Total Slope (95% CI) (mL/min/1.73 m² per year); 1-sided p-value	eGFR 2-year Total Slope (95% CI) (mL/min/1.73 m² per year)	
		Nefecon 16 mg (N=182)	Placebo (N=182)
Primary supportive random coefficients analysis excluding data observed after receiving rescue medication	1.82 (0.50 to 3.13); p=0.0035	-3.55 (-4.48 to -2.62)	-5.37 (-6.30 to -4.43)

Note: In all analyses, missing data were multiply imputed, either implicitly or explicitly, prior to analysis. "N" represents the total number of patients included who either had data observed or imputed.
eGFR was calculated by the central laboratory using the CKD-EPI formula.
CI = confidence interval; CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR = estimated glomerular filtration rate; FAS = Full Analysis Set.
Source: Post-text Table 14.2.1.2.7

· 민감도 분석: 이상치를 설명하기 위해 강력한 회귀를 사용한 사전 계획된 민감도 분석과 구제약물 투여 후 관찰된 자료를 포함한 추가 분석 결과는 일차 분석과 일치했음

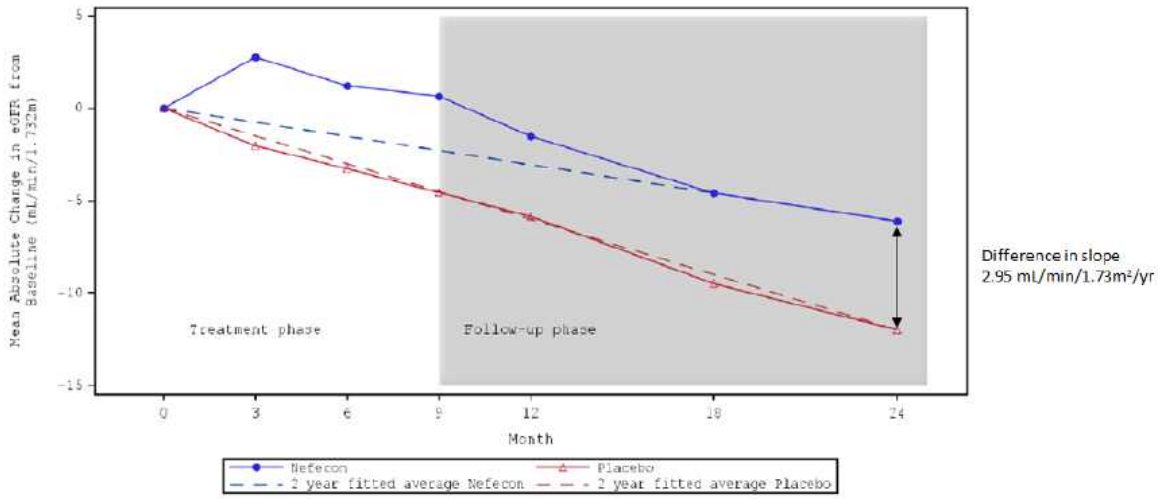
· 2년 eGFR 총 기울기 분석은 급성 효과를 보이지 않은 Nef-202에서 관찰된 eGFR 결과를 바탕으로 파트 A 눈가림 해제 전에 계획되었음. 급성 효과가 없는 경우, 단일 기울기를 사용한 무작위 계수 분석은 2년간의 eGFR 감소 차이를 정확하게 추정할 수 있었을 것이나 급성 효과와 2년에 걸쳐 관찰된 eGFR 프로파일을 고려할 때, 이 분석 방법은 기울기가 베이스라인 값을 통과하도록 강제 설정되지 않기 때문에 네페콘 그룹의 eGFR 감소율을 과대평가하고, 결과적으로 네페콘과 위약 간의 감소율 차이의 크기가 과소평가됨

- (2년 eGFR 기울기에 대한 Nef-301 추가 분석)

· (2년 시점의 베이스라인 대비 변화) Nef-301 V5.0 SAP 별첨에 따라, 베이스라인과 2년 사이의 전체 eGFR 변화율에 대한 네페콘의 효과를 2년 시점의 베이스라인 대비 평균 eGFR 변화를 비교하여 추정함. 이 분석은 2년 값만으로도 전체 eGFR 감소율을 충분히 대표한다고 가정한 것으로, 구제 약물을 투여하지 않은 상태에서 위약과 비교하여 네페콘 16mg 1일 1회 투여 시 2년 eGFR 총 기울기의 개선이 연간 2.95 mL/min/1.73 m2로 추정되었다(p<0.0001). 이는 네페콘 16mg 그룹에서 연간 -3.06 mL/min/1.73 m2, 위약 그룹에서 연간 -6.00 mL/min/1.73 m2 의 2년 eGFR 기울기에 해당함

· (선형 스플라인 혼합 효과 모델) 이 분석에서는 급성기(베이스라인부터 3개월까지)와 만성기(3개월 이후)에 걸쳐 eGFR을 동시에 그리고 개별적으로 모델링한 다음 전체 총 기울기를 더 잘 추정할 수 있도록 통합함. '변곡점', 즉 급성기에서 만성기로 기울기가 변화하는 시점은 첫 번째 평가 방문 시점과 일치하도록 3개월로 설정했으며, 파트 A 분석에서 기울기 방향이 변화하는 것이 관찰된 시점을 기준으로 함. 구제 약물을 투여하지 않은 상태에서 위약과 비교하여 네페콘 16mg 1일 1회 투여 시 2년 eGFR 총 기울기의 개선은 연간 2.78 mL/min/1.73 m2로 추정되었음(p<0.0001). 이는 네페콘 16mg 그룹에서 연간 -2.65 mL/min/1.73 m2, 위약 그룹에서 연간 -5.44 mL/min/1.73 m2의 2년 간 eGFR 총 기울기에 해당함. 네페콘과 위약 간의 급성기 기울기 차이는 통계적으로 유의미하지 않았음. 위약 투여 환자의 eGFR 감소는 베이스라인과 2년 사이에 거의 선형적이었음. 네페콘 급성 효과는 3개월에서 9개월 사이의 나머지 치료 기간 동안 안정화되었으며, 9개월의 네페콘 치료가 끝날 때까지 eGFR 치료 효과가 발생했음. 만성기 기울기는 유의하지는 않았지만 위약에 비해 네페콘 투여 환자에서 감소 속도가 더 느린 것으로 나타났고, 3개월부터 추적관찰 종료 시까지 eGFR 궤적에서 수렴이 나타나지 않았음. 즉 네페콘 급성 효과가 안정화된 후, 위약 대비 eGFR 치료 효과는 2년까지 유지되었으며, 이는 2년 eGFR 총 기울기의 통계적으로 유의미하고 임상적으로 관련되었음

Figure 16. Illustration of 2-Year eGFR Total Slope Estimated by eGFR Change From Baseline at 2 Years



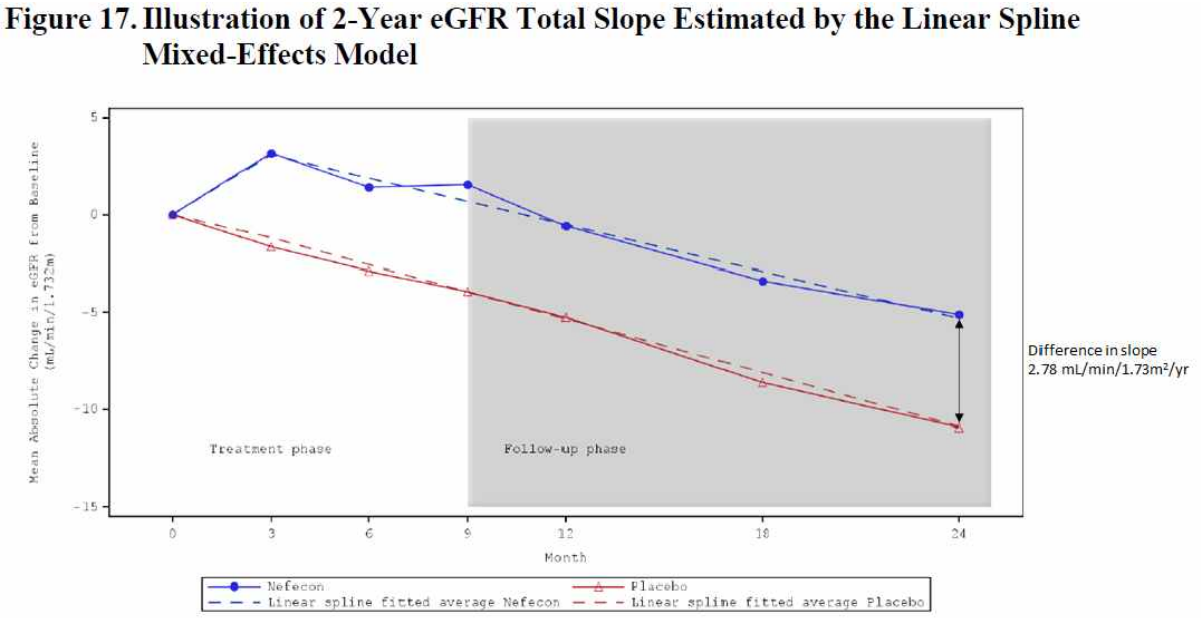
Only the change from baseline at the 2 years time point is included.
LS mean changes from baseline are displayed in this illustration, from the robust regression analysis of log-transformed eGFR values per time point.
eGFR = estimated glomerular filtration rate; LS = least squares; yr = year.

Table 28. Analyses of eGFR Change From Baseline to 2 Years Presented as the Change Per Year (mL/min/1.73 m^2) Using Robust Regression – Part B FAS

Robust Regression Analysis of Multiply Imputed 2-year eGFR values	Difference Between Nefecon 16 mg and Placebo		Annualized eGFR Change From Baseline at 2 Years (mL/min/1.73 m^2 per year)	
	eGFR Change From Baseline at 2 Years (mL/min/1.73 m^2) (95% CI); 1-sided p-value	Estimated eGFR 2-year slope (mL/min/1.73 m^2 per year)	Nefecon 16 mg (N=182)	Placebo (N=182)
Excluding data observed after receiving rescue medication	5.89 (3.35 to 9.15); p<0.0001	2.95	-3.06	-6.00
Including data observed after receiving rescue medication	5.56 (2.92 to 8.89); p<0.0001	2.78	-3.18	-5.96

Note: In all analyses, missing data were multiply imputed, either implicitly or explicitly, prior to analysis. "N" represents the total number of patients included who either had data observed or imputed.
Mean changes have been annualized (i.e., divided by 2) to provide the change from baseline per year in each treatment group and the difference between Nefecon and placebo in 2-year eGFR slope per year.
eGFR was calculated by the central laboratory using the CKD-EPI formula.
CI = confidence interval; CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR = estimated glomerular filtration rate; FAS = Full Analysis Set.
Sources: Post-text Tables 14.2.5.2.1 and 14.2.5.2.2

Figure 17. Illustration of 2-Year eGFR Total Slope Estimated by the Linear Spline Mixed-Effects Model



Mean of imputed, non-transformed eGFR values per time point are displayed, reflecting that data were not log-transformed in the linear spline mixed-effects analysis.
eGFR = estimated glomerular filtration rate; yr = year.

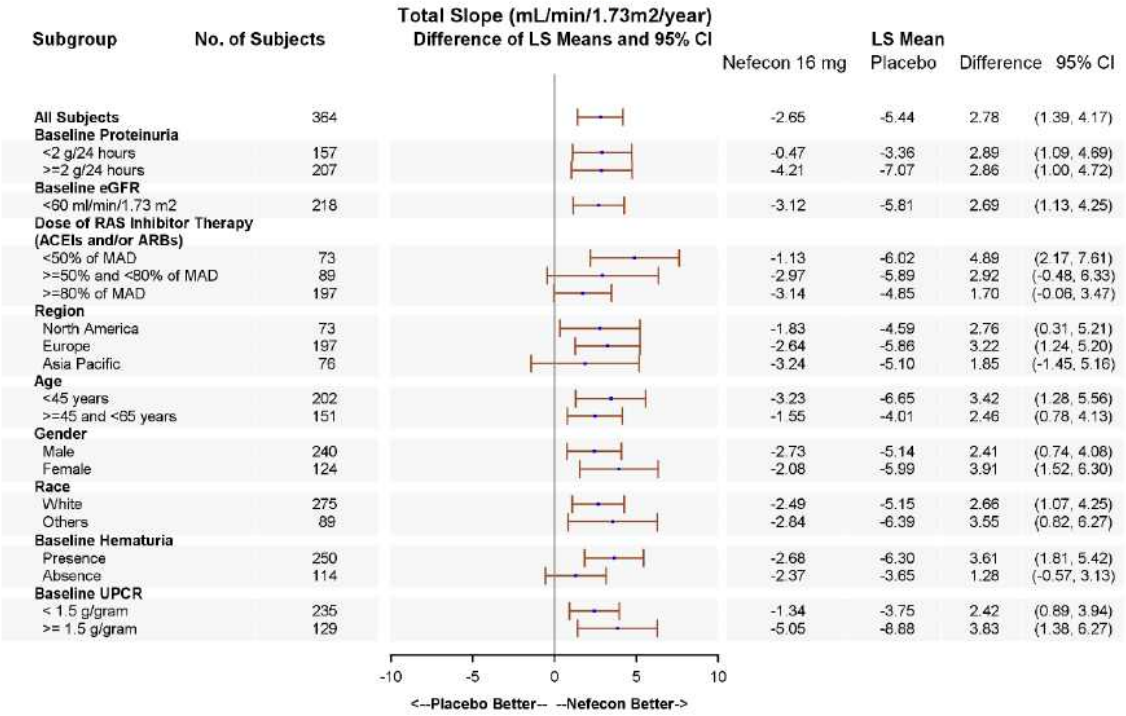
Table 29. Analyses of eGFR 2-Year Slope Using Linear Spline Mixed-Effects Model (mL/min/1.73 m² per year) – Part B FAS

Linear Spline Mixed-Effects Model	Difference Between Nefecon 16 mg and Placebo (mL/min/1.73 m² per year) (95% CI); 1-sided p-value			eGFR 2-year total slope (95% CI) (mL/min/1.73 m² per year)	
	Acute Slope	Chronic Slope	Total 2-Year Slope	Nefecon 16 mg (N=182)	Placebo (N=182)
Excluding data observed after rescue medication	17.05 (10.35 to 23.75); p<0.0001	0.74 (-0.84 to 2.33); p=0.1790	2.78 (1.39 to 4.17); p<0.0001	-2.65 (-3.59 to -1.72)	-5.44 (-6.50 to -4.37)
Including data observed after rescue medication	16.93 (10.39 to 23.47); p<0.0001	0.57 (-1.00 to 2.14); p=0.2374	2.62 (1.23 to 4.00); p=0.0001	-2.89 (-3.86 to -1.93)	-5.51 (-6.53 to -4.49)
Generalized estimating equations approach to assess any sensitivity to the use of robust standard errors, excluding data observed after rescue medication	19.60 (12.99 to 26.21); p<0.0001	0.52 (-1.05 to 2.09); 0.2591	2.90 (1.42 to 4.38); p<0.0001	-2.37 (-3.45 to -1.29)	-5.27 (-6.29 to -4.26)

Note: In all analyses, missing data were multiply imputed, either implicitly or explicitly, prior to analysis. "N" represents the total number of patients included who either had data observed or imputed.
eGFR was calculated by the central laboratory using the CKD-EPI formula.
CI = confidence interval; CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR = estimated glomerular filtration rate; FAS = Full Analysis Set.
Sources: Post-text Tables 14.2.5.1.1, 14.2.5.1.3, and 14.2.5.1.4

· 선형 스플라인 혼합 효과 모델을 사용한 분석에 따르면, eGFR 2년 총 기울기에 대해 하위군 간 유사한 패턴이 관찰되었음

Figure 18. Subgroup Analysis: eGFR 2-Year Total Slope Using Linear Spline Mixed-Effects Model (mL/min/1.73 m² per year) – Part B FAS



Note: Subgroup levels with fewer than 20 patients exposed to Nefecon 16 mg were not assessed.
Continuous factors categorized for the forest plots were analyzed as continuous variables when performing the interaction tests, with baseline UPCR, baseline proteinuria, and baseline eGFR log transformed prior to analysis.
eGFR was calculated by the central laboratory using the CKD-EPI formula.
For the baseline eGFR ≥60 mL/min/1.73 m² subgroup, the model would not converge for presentation in the forest plot. However, the point estimate in the baseline eGFR <60 mL/min/1.73 m² subgroup is very similar to the overall result; therefore, it can be deduced the treatment effect in the baseline eGFR ≥60 mL/min/1.73 m² subgroup is also similar.
CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR = estimated glomerular filtration rate; FAS = Full Analysis Set; UPCR = urine protein to creatinine ratio.
Source: Post-text Figure 14.2.5.6.1

3) 2차 유효성 평가변수

- (베이스라인 대비 12개월에서 24개월 사이의 시점에 걸친 평균 eGFR 비율) 추적 관찰 기간 동안 eGFR 곡선이 수렴하지 않은 것과 일관되게, 네페콘과 위약 간에 eGFR에 대한 평균 치료 혜택(12~24개월 동안의 평균)은 5.01

mL/min/1.73 m2로 네페콘 치료에 유리했음(p<0.0001).

Table 19. Analysis of Ratio of eGFR (mL/min/1.73 m^2) Averaged Over 12 to 24 Months Compared to Baseline Using Robust Regression – Part B FAS

	Nefecon 16 mg (N=182)	Placebo (N=182)
Ratio of geometric LS mean eGFR averaged over 12 to 24 months compared to baseline (95% CI)	0.93 (0.90 to 0.96)	0.84 (0.81 to 0.86)
Mean change from baseline in eGFR averaged over 12 to 24 months (95% CI) (mL/min/1.73 m^2)	-4.09 (-5.72 to -2.42)	-9.11 (-10.58 to -7.58)
Comparison of Nefecon 16 mg versus placebo		
Ratio of geometric LS means (95% CI)	1.11 (1.06 to 1.16)	
1-sided p-value	<0.0001	
Average difference in eGFR during observational follow-up (mL/min/1.73 m^2) (95% CI)	5.01 (2.93 to 7.65)	

Note: All patients in the Part B FAS were included in the analysis, which implicitly imputed missing data for those patients without a valid eGFR result at the respective time point.
The mean change in eGFR was also derived directly from the robust regression model.
eGFR was calculated by the central laboratory using the CKD-EPI formula.
CI = confidence interval; CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR = estimated glomerular filtration rate; FAS = Full Analysis Set; LS = least squares.
Source: Post-text Table 14.2.2.3.1

· 위약 투여 환자는 모든 시점에서 eGFR이 악화된 것으로 나타난 반면, 네페콘 투여 환자는 3개월에 eGFR이 처음 증가하고 이후 치료 시점에 걸쳐 점진적으로 안정화되는 것으로 나타났음. 네페콘과 위약의 eGFR 치료 효과는 모든 시점에서 유사했음. 1년 시점에 네페콘과 위약의 eGFR 절대 차이는 4.33 mL/min/1.73 m2였으며, 2년 시점에 위약 대비 eGFR 치료 효과는 5.89 mL/min/1.73 m2였음. 9개월간 네페콘 16 mg/day 투여 시 전체 시험 기간에 걸쳐 eGFR 감소율이 감소하여 2년 시점에 네페콘 그룹의 eGFR 악화는 위약 그룹에서 관찰된 것보다 50% 더 적었음.

· 구제 약물 투여 후 관찰된 자료를 포함한 분석에서도 유사하였음. 1년 시점에 네페콘과 위약의 eGFR 절대 차이는 3.95 mL/min/1.73 m2였으며, 2년 시점에 위약 대비 eGFR 치료 효과는 5.56 mL/min/1.73 m2였음(모든 시점에서 네페콘과 위약의 차이에 대해 p<0.0001).

Table 20. Analysis of Ratio (Nefecon 16 mg: Placebo) of eGFR (mL/min/1.73 m^2) at 3, 6, 9, 12, 18, and 24 Months Compared to Baseline Using Robust Regression – Part B FAS

Time point (n, n)	Treatment Benefit Nefecon 16 mg Versus Placebo		Mean Change From Baseline (mL/min/1.73 m^2)	
	Ratio of Geometric LS Means (95% CI); 1-sided p-value	Absolute Difference (mL/min/1.73 m^2) (95% CI)	Nefecon 16 mg	Placebo
3 months (n = 171, 178)	1.09 (1.06 to 1.12); p<0.0001	4.80 (3.32 to 6.70)	2.76	-2.04
6 months (n = 167, 171)	1.09 (1.05 to 1.12); p<0.0001	4.49 (2.79 to 6.61)	1.22	-3.28
9 months (n = 167, 164)	1.10 (1.06 to 1.14); p<0.0001	5.21 (3.35 to 7.58)	0.66	-4.56
12 months (n = 153, 161)	1.09 (1.05 to 1.13); p<0.0001	4.33 (2.44 to 6.66)	-1.52	-5.85
18 months (n = 155, 150)	1.11 (1.05 to 1.16); p<0.0001	4.90 (2.43 to 7.96)	-4.59	-9.50
24 months (n = 149, 146)	1.13 (1.07 to 1.20); p<0.0001	5.89 (3.35 to 9.15)	-6.11	-12.0

Note: All patients in the Part B FAS are included in the robust regression analysis, with data multiply imputed, either implicitly or explicitly, prior to analysis.
Mean changes and 95% CIs in eGFR were derived directly from the robust regression model performed on the log scale.
Mean change from baseline = baseline geometric mean for total pooled across treatment arms × (geometric LS mean of postbaseline value / baseline value for each treatment arm – 1).
eGFR was calculated by the central laboratory using the CKD-EPI formula.
CI = confidence interval; CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR = estimated glomerular filtration rate; FAS = Full Analysis Set; LS = least squares.
Source: Post-text Table 14.2.2.3.3

- (eGFR 30% 감소까지의 시간) eGFR 30% 감소까지의 시간에 대한 일차 분석에서는 IPCW 접근법을 사용하여 구제 약물이 없는 경우 네페콘과 위약 간의 차이를 추정했음. 네페콘 치료를 받은 환자는 위약을 받은 환자에 비해 확인된 eGFR 30% 감소까지의 시간(IPCW 방법 사용)이 유의하게 지연되었음(HR 0.45, p=0.0014).
  · 확인된 30% eGFR 감소 또는 구제 약물 사용(즉, 구제 약물 사용을 사건으로 계산)까지의 시간에 대한 사전 정의된 추가 분석에서도 유사하였음(HR 0.51; 95% CI 0.33~0.79; p=0.0013).
  · 표준 콕스 모델을 사용한 사후 분석에서 구제 약물 투여와 관계없이 확인된 30% eGFR 감소까지의 시간을 추정한 결과도 비슷하였음(HR 0.44; 95% CI 0.27~0.71; p=0.0005).

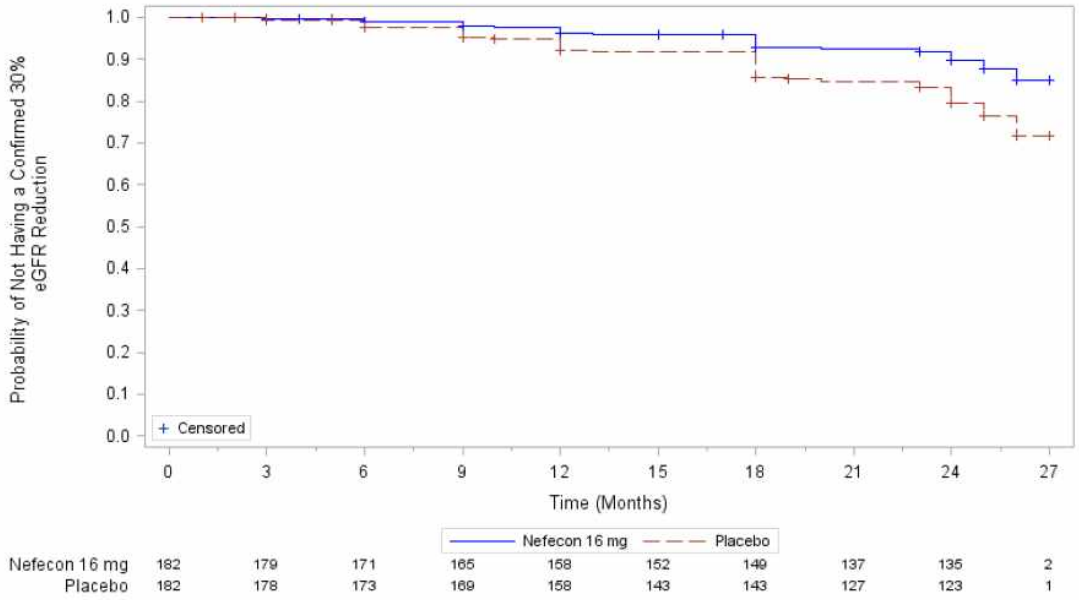
Table 21. Analysis of Time to Confirmed 30% Reduction in eGFR (mL/min/1.73 m^2) Using the IPCW Method – Part B FAS

	Nefecon 16 mg (N=182)	Placebo (N=182)
Patients with a confirmed 30% reduction in eGFR in the absence of rescue medication, n (%)	21 (11.5)	39 (21.4)
Censored, n (%)	161 (88.5)	143 (78.6)
Received rescue medication prior to a 30% reduction, n (%)	11 (6.0)	17 (9.3)
Had 24-month eGFR values recorded without a 30% reduction, n (%)	130 (71.4)	113 (62.1)
Did not have 24-month eGFR values and no 30% reduction, n (%)	20 (11.0)	13 (7.1)
Comparison of Nefecon 16 mg versus placebo		
Hazard ratio [1] (95% CI)	0.45 (0.26 to 0.75)	
1-sided p-value [2]	0.0014	

Note: % = 100 × n/N.
eGFR was calculated by the central laboratory using the CKD-EPI formula.
Time to 30% reduction in eGFR (CKD-EPI) (in days) was measured from the time of the first dose of study drug or the time of randomization (if the patient randomized did not receive any study drug) and included all data not impacted by the use of rescue medication. The definition of confirmed 30% reduction is described in Section 3.3.2.7 of the SAP (Appendix 16.1.9).
1. The HR was estimated using an IPCW method. The aim of the analysis was to estimate the HR in the absence of rescue and using IPCW, as censoring due to rescue was considered informative.
2. The p-value presented in Post-text Table 14.2.2.1.1 is 2-sided and is presented as 1-sided (i.e., divided by 2) for presentation in this report.

CI = confidence interval; CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR = estimated glomerular filtration rate; FAS = Full Analysis Set; HR = hazard ratio; IPCW = Inverse Probability of Censoring Weights; SAP = Statistical Analysis Plan.
Source: Post-text Table 14.2.2.1.1

Figure 12. IPCW-Adjusted Kaplan-Meier Curve of Time to 30% Reduction in eGFR in the Absence of Rescue Medication (mL/min/1.73 m^2) – Part B FAS

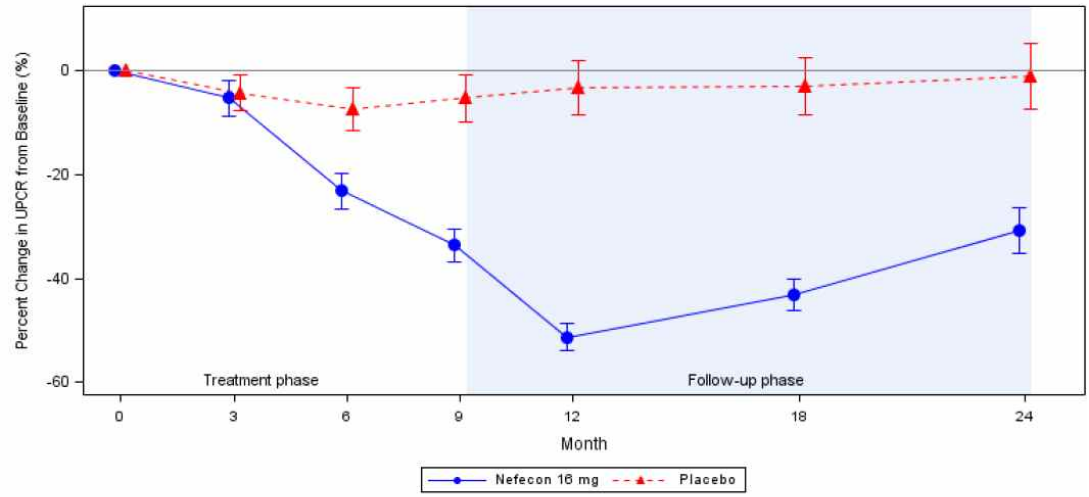


Note: eGFR was calculated by the central laboratory using the CKD-EPI formula.
Time to 30% reduction in eGFR (CKD-EPI) (in days) was measured from the time of the first dose of study drug or the time of randomization (if the patient randomized did not receive any study drug). The definition of confirmed 30% reduction is described in Section 3.3.2.7 of the SAP (Appendix 16.1.9).
CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR = estimated glomerular filtration rate; FAS = Full Analysis Set; IPCW = Inverse Probability of Censoring Weights; SAP = Statistical Analysis Plan.
Source: Post-text Figure 14.2.2.1.1

- (구제 약물 투여까지의 시간 및 구제 약물을 투여한 환자의 전체 비율) 2년의 시험기간동안 네페콘 투여 환자 15명(8.2%)과 위약 투여 환자 20명(11.0%)이 구제 약물을 투여받았음. 두 치료군에서 구제 약물을 투여받은 비율은 비슷했음
- (단백뇨 감소의 지속성) 9개월간 네페콘 16 mg/day 투여 후 관찰된 단백뇨(UPCR)와 알부민뇨(UACR)의 감소는

지속적이었음. 위약 대비 네페콘 16 mg/ day 투여 시 UPCR 감소율은 3개월에서 12개월까지 시간이 지남에 따라 증가했음. 2년 시점에 추적 관찰이 끝났을 때, 위약 대비 네페콘 그룹의 UPCR 감소율은 9개월 치료 단계가 끝났을 때와 비슷했음

Figure 14. Percentage Change in UPCR (g/gram) From Baseline – Part B FAS



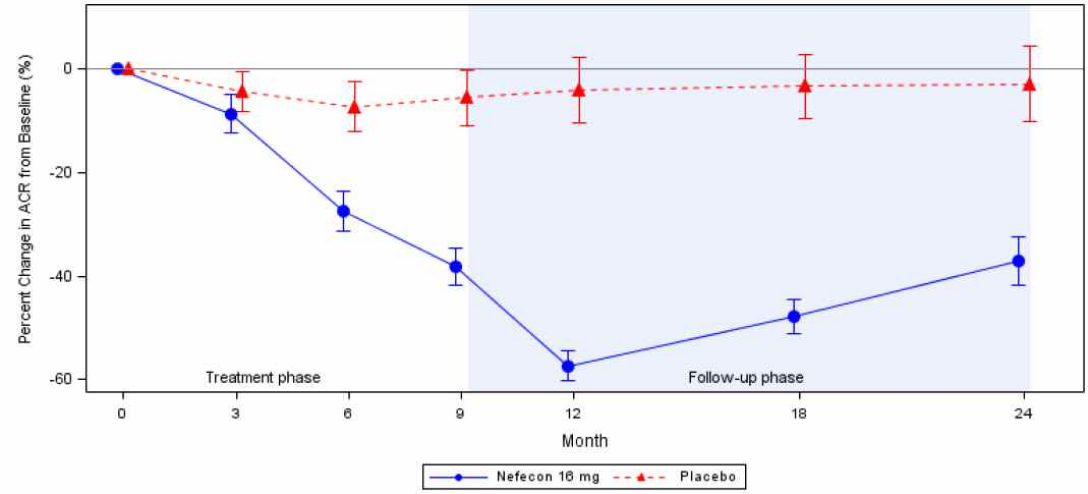
Note: Estimated mean percentage change ± standard error was estimated from MMRM analysis of log-transformed post-baseline to baseline ratios at 3, 6, 9, 12, 18, and 24 months.
Data included at baseline and 24 months are the log of the geometric mean of the 2 replicate values recorded at each time point, respectively.
FAS = Full Analysis Set; MMRM = Mixed-Effects Model for Repeated Measures; UPCR = urine protein to creatinine ratio.
Source: Post-text Figure 14.2.2.4.3

Table 23. Analysis of the Ratio (Nefecon 16 mg: Placebo) of UPCR (g/gram) at 3, 6, 9, 12, 18, and 24 Months Compared to Baseline Using MMRM – Part B FAS

Time point (n, n)	Comparison of Nefecon 16 mg Versus Placebo		Percentage Change From Baseline	
	Ratio of Geometric LS Means (95% CI); 1-sided p-value	Corresponding Percentage Reduction (95% CI)	Nefecon 16 mg	Placebo
3 months (n = 173, 176)	0.99 (0.89 to 1.10); p=0.4248	1% (-10% to 11%)	-5.2%	-4.3%
6 months (n = 169, 169)	0.83 (0.73 to 0.94); p=0.0016	17% (6% to 27%)	-23.1%	-7.3%
9 months (n = 166, 164)	0.70 (0.61 to 0.80); p<0.0001	30% (20% to 39%)	-33.6%	-5.2%
12 months (n = 157, 160)	0.50 (0.43 to 0.58); p<0.0001	50% (42% to 57%)	-51.3%	-3.2%
18 months (n = 155, 151)	0.59 (0.50 to 0.68); p<0.0001	41% (32% to 50%)	-43.1%	-2.9%
24 months (n = 145, 142)	0.70 (0.59 to 0.84); p<0.0001	30% (16% to 41%)	-30.7%	-1.0%

Note: All patients in the Part B FAS were included in the analysis, which implicitly imputed missing data for those patients without a valid UPCR result at the respective time point. Corresponding percentage reduction and CI were derived from (1 – ratio of geometric LS means) × 100.
CI = confidence interval; FAS = Full Analysis Set; LS = least squares; MMRM = Mixed-Effects Model for Repeated Measures; UPCR = urine protein to creatinine ratio.
Source: Post-text Table 14.2.2.4.5

Figure 15. Percentage Change in UACR (g/gram) From Baseline – Part B FAS



Note: Estimated mean percentage change ± standard error was estimated from MMRM analysis of log-transformed post-baseline to baseline ratios at 3, 6, 9, 12, 18, and 24 months.
Data included at baseline and 24 months are the log of the geometric mean of the 2 replicate values recorded at each time point, respectively.
FAS = Full Analysis Set; MMRM = Mixed-Effects Model for Repeated Measures; UACR = urine albumin to creatinine ratio.
Source: Post-text Figure 14.2.2.5.3

Table 24. Analysis of the Ratio (Nefecon 16 mg: Placebo) of UACR (g/gram) at 3, 6, 9, 12, 18, and 24 Months Compared to Baseline Using MMRM – Part B FAS

	Comparison of Nefecon 16 mg Versus Placebo		Percentage Change From Baseline	
Time point (n, n)	Ratio of Geometric LS Means (95% CI); 1-sided p-value	Corresponding Percentage Reduction (95% CI)	Nefecon 16 mg	Placebo
3 months (n = 172, 176)	0.96 (0.85 to 1.07); p=0.2158	4% (-7% to 15%)	-8.6%	-4.3%
6 months (n = 167, 169)	0.78 (0.68 to 0.90); p=0.0004	22% (10% to 32%)	-27.5%	-7.3%
9 months (n = 167, 165)	0.66 (0.56 to 0.77); p<0.0001	34% (23% to 44%)	-38.1%	-5.5%
12 months (n = 158, 159)	0.44 (0.37 to 0.53); p<0.0001	56% (47% to 63%)	-57.4%	-4.1%
18 months (n = 154, 151)	0.54 (0.45 to 0.64); p<0.0001	46% (36% to 55%)	-47.9%	-3.3%
24 months (n = 145, 142)	0.65 (0.53 to 0.80); p<0.0001	35% (20% to 47%)	-37.0%	-2.8%

Note: "n" represents the number of patients in each treatment group (Nefecon 16 mg, placebo) with a valid UACR result at the time point. All patients in the Part B FAS were included in the analysis at each time point, which implicitly imputed missing data for those patients without a valid UACR result at the respective time point.
Corresponding percentage reduction and CI were derived from (1 – ratio of geometric LS means) × 100.
CI = confidence interval; FAS = Full Analysis Set; LS = least squares; MMRM = Mixed-Effects Model for Repeated Measures; UACR = urine albumin to creatinine ratio.
Source: Post-text Table 14.2.2.5.5

· 네페콘 16mg을 1일 1회 투여한 환자는 추적관찰기간동안 위약에 비해 평균 41%의 UPCR 감소를 보였음(95% CI 32%~49%, p<0.0001). 네페콘 16mg을 1일 1회 투여한 환자의 12~24개월 평균 UPCR은 베이스라인 대비 40% 감소한 반면, 위약 투여 환자에서는 1% 증가했음

Table 25. Analysis of the Ratio of UPCR (g/gram) Averaged Over 12 to 24 Months Compared to Baseline Using MMRM – Part B FAS

	Nefecon 16 mg (N=182)	Placebo (N=182)
Ratio of geometric LS mean UPCR averaged over 12 to 24 months compared to baseline (95% CI)	0.60 (0.54 to 0.66)	1.01 (0.91 to 1.12)
Corresponding percentage change (95% CI)	-40% (-46% to -34%)	1% (-9% to 12%)
Comparison of Nefecon 16 mg versus placebo		
Ratio of geometric LS mean (95% CI)	0.59 (0.51 to 0.68)	
Corresponding percentage reduction (95% CI)	41% (32% to 49%)	
1-sided p-value	<0.0001	

Note: All patients in the Part B FAS were included in the analysis, which implicitly imputed missing data for those patients without a valid UPCR result at the respective time point. Corresponding percentage reduction and CI were derived from (1 – ratio of geometric LS means) × 100.
CI = confidence interval; FAS = Full Analysis Set; LS = least squares; MMRM = Mixed-Effects Model for Repeated Measures; UPCR = urine protein to creatinine ratio.
Source: Post-text Table 14.2.2.4.3

· 네페콘 16mg을 1일 1회 투여한 환자는 추적 관찰 기간 동안 위약에 비해 평균 46%의 UACR 감소를 보였음 (95% CI 37%~55%, p<0.0001). 네페콘 16mg을 1일 1회 투여한 환자의 12~24개월 평균 UACR은 베이스라인 대비 48% 감소한 반면, 위약 투여 환자에서는 4% 감소했음.

Table 26. Analysis of the Ratio of UACR (g/gram) Averaged Over 12 to 24 Months Compared to Baseline Using MMRM – Part B FAS

	Nefecon 16 mg (N=182)	Placebo (N=182)
Ratio of geometric LS mean UACR averaged over 12 to 24 months compared to baseline (95% CI)	0.52 (0.46 to 0.58)	0.96 (0.86 to 1.08)
Corresponding percentage change (95% CI)	-48.2% (-54.0% to -41.8%)	-3.7% (-14.5% to 8.4%)
Comparison of Nefecon 16 mg versus placebo		
Ratio of geometric LS mean (95% CI)	0.54 (0.45 to 0.63)	
Corresponding percentage reduction (95% CI)	46% (37% to 55%)	
1-sided p-value	<0.0001	

Note: All patients in the Part B FAS were included in the analysis, which implicitly imputed missing data for those patients without a valid UACR result at the respective time point. Corresponding percentage reduction and CI were derived from (1 – ratio of geometric LS means) × 100.
CI = confidence interval; FAS = Full Analysis Set; LS = least squares; MMRM = Mixed-Effects Model for Repeated Measures; UACR = urine albumin to creatinine ratio.
Source: Post-text Table 14.2.2.5.3

- (미세혈뇨가 없는 환자 비율) 추적관찰기간 동안 미세혈뇨가 없는 환자 비율은 위약에 비해 네페콘 투여 환자에서 더 높았음(p=0.0001).

Table 27. Analysis of the Proportion of Patients Without Microhematuria – Part B FAS

	Nefecon 16 mg (N=182)	Placebo (N=182)
	N'=158	N'=152
Patients without microhematuria at baseline [1], n (%)	53 (33.5)	49 (32.2)
Patients without microhematuria during the observational period [2], n (%)	94 (59.5)	59 (38.8)
Comparison of Nefecon 16 mg versus placebo (observational period)		
Odds ratio [3] (95% CI)	2.5 (1.6 to 4.1)	
1-sided p-value	0.0001	

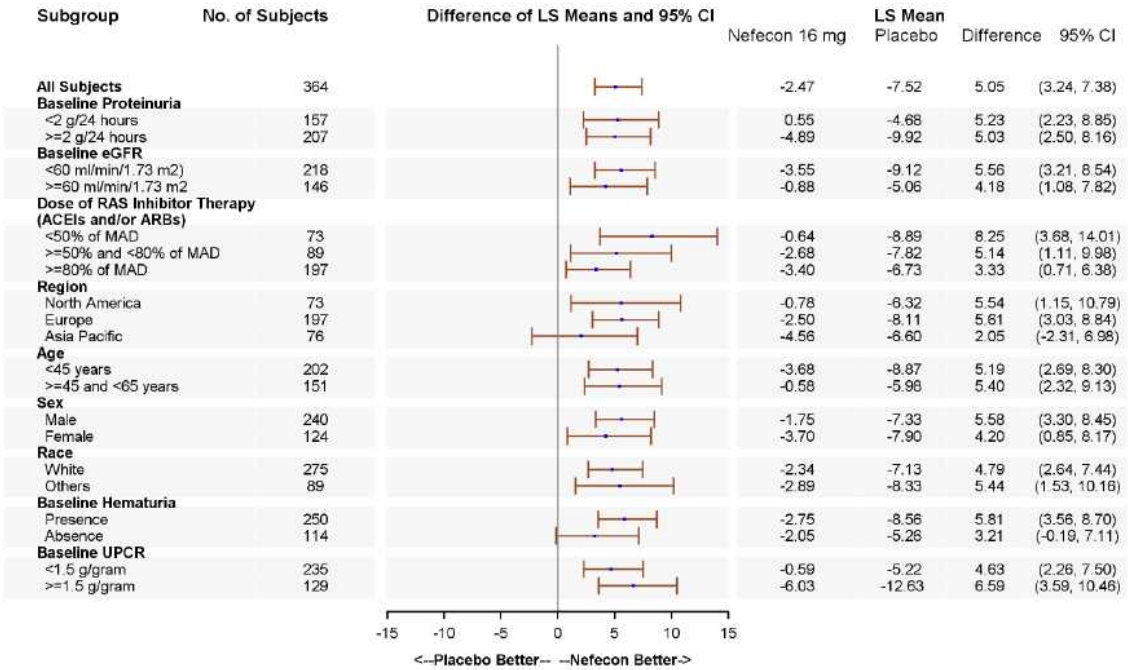
Note: % = 100 × n/N'. N' = number of patients with 2 or more valid urine dipstick results during the observational period. The observational period was defined as the following time points: 12, 18, and 24 months following the first dose of study drug.

1. Patients without microhematuria at baseline were defined as those with a urine dipstick result of negative or trace prior to randomization. Only patients included in N' are summarized.
2. Patients without microhematuria during the observational period were defined as those with a urine dipstick result of negative or trace in at least 2 visits in the observational period.
3. Odds ratio was estimated using logistic regression model with treatment, log-baseline UPCR, log-baseline eGFR, and geographic region as defined in the stratification variable as covariates, where CI was estimated using a profile-likelihood approach and the p-value was from a likelihood-ratio test.

CI = confidence interval; eGFR = estimated glomerular filtration rate; FAS = Full Analysis Set; UPCR = urine protein to creatinine ratio.
Source: Post-text Table 14.2.2.6.1

- (SF-36 삶의 질 평가) SF-36으로 측정한 삶의 질 영역에서 치료군 간에 차이는 관찰되지 않았음
- (하위분석) 2년 동안 eGFR의 시간 가중 평균은 하위군 전반에 걸쳐 매우 일관되게 나타났음.

Figure 11. Subgroup Analysis: Time-Weighted Average of eGFR Over 2 Years (mL/min/1.73 m²) Using Robust Regression – Part B FAS

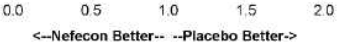


Note: Subgroup levels with fewer than 20 patients exposed to Nefecon 16 mg were not assessed.
Continuous factors categorized for the forest plots were analyzed as continuous variables when performing the interaction tests, with baseline proteinuria and baseline eGFR log transformed prior to analysis.
eGFR was calculated by the central laboratory using the CKD-EPI formula.
ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin II type I receptor blocker; CI = confidence interval; CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR = estimated glomerular filtration rate; FAS = Full Analysis Set; LS = least squares; MAD = maximum allowable dose; RAS = renin-angiotensin system; UPCR = urine protein to creatinine ratio.
Source: Post-text Figure 14.2.3.1

- (베이스라인 UPCR에 따른 2년 eGFR의 보조적 하위군 분석)
  · UPCR<1.5 g/gram 및 UPCR ≥1.5 g/gram 환자 하위군을 대상으로 9개월까지 누적된 eGFR 치료 효과는 베이스라인 UPCR에 관계없이 2년까지의 추적관찰 동안 유지되었음
- (UPCR의 하위군 분석)
  · 파트 B FAS에서 9개월 시점의 UPCR 치료 효과는 하위군에 걸쳐 매우 일관되게 나타났음. 2년 시점의 UPCR 치료 효과는 하위군에서 유사하게 일관되게 나타났음

Figure 22. Subgroup Analysis: Ratio of UPCR (g/gram) at 9 Months Compared to Baseline Using MMRM – Part B FAS

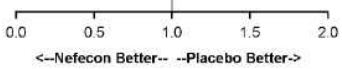
Subgroup	No. of Subjects	Geometric LS Means Nefecon 16 mg	Geometric LS Means Placebo	Ratio	95% CI
All Subjects	364	0.66	0.95	0.70	(0.61, 0.80)
Baseline Proteinuria					
<2 g/24 hours	157	0.65	0.99	0.65	(0.53, 0.80)
>=2 g/24 hours	207	0.67	0.91	0.74	(0.62, 0.88)
Baseline eGFR					
<60 ml/min/1.73 m2)	218	0.72	0.95	0.76	(0.64, 0.90)
>=60 ml/min/1.73 m2	146	0.59	0.95	0.62	(0.51, 0.77)
Dose of RAS Inhibitor Therapy (ACEIs and/or ARBs)					
<50% of MAD	73	0.60	0.88	0.68	(0.50, 0.93)
>=50% and <80% of MAD	89	0.69	0.96	0.72	(0.55, 0.96)
>=80% of MAD	197	0.68	0.97	0.70	(0.59, 0.85)
Region					
North America	73	0.72	0.90	0.79	(0.59, 1.07)
Europe	197	0.61	0.97	0.63	(0.52, 0.75)
Asia Pacific	76	0.77	0.96	0.80	(0.59, 1.07)
Age					
<45 years	202	0.69	1.00	0.69	(0.57, 0.82)
>=45 and <65 years	151	0.66	0.88	0.74	(0.60, 0.92)
Sex					
Male	240	0.67	0.99	0.68	(0.57, 0.80)
Female	124	0.65	0.86	0.75	(0.60, 0.94)
Race					
White	275	0.64	0.94	0.68	(0.58, 0.79)
Others	89	0.76	0.98	0.77	(0.59, 1.02)
Baseline Hematuria					
Presence	250	0.60	0.92	0.65	(0.55, 0.77)
Absence	114	0.82	1.02	0.81	(0.64, 1.02)
Baseline UPCR					
<1.5 g/gram	235	0.64	0.96	0.67	(0.57, 0.79)
>=1.5 g/gram	129	0.71	0.92	0.77	(0.61, 0.97)



Note: Subgroup levels with fewer than 20 patients exposed to Nefecon 16 mg were not assessed.
Continuous factors categorized for the forest plots were analyzed as continuous variables when performing the interaction tests, with baseline UPCR, baseline proteinuria, and baseline eGFR log transformed prior to analysis.
eGFR = estimated glomerular filtration rate; FAS = Full Analysis Set; MMRM = Mixed-Effects Model for Repeated Measures; UPCR = urine protein to creatinine ratio.
Source: Post-text Figure 14.2.5.6.2

Figure 23. Subgroup Analysis: Ratio of UPCR (g/gram) at 2 Years Compared to Baseline Using MMRM – Part B FAS

Subgroup	No. of Subjects	Geometric LS Means Nefecon 16 mg	Geometric LS Means Placebo	Ratio	95% CI
All Subjects	364	0.69	0.99	0.70	(0.59, 0.84)
Baseline Proteinuria					
<2 g/24 hours	157	0.62	1.01	0.61	(0.47, 0.80)
>=2 g/24 hours	207	0.76	0.97	0.78	(0.62, 1.00)
Baseline eGFR					
<60 ml/min/1.73 m2)	218	0.76	0.96	0.80	(0.63, 1.00)
>=60 ml/min/1.73 m2	146	0.60	1.04	0.58	(0.44, 0.77)
Dose of RAS Inhibitor Therapy (ACEIs and/or ARBs)					
<50% of MAD	73	0.64	0.97	0.65	(0.44, 0.97)
>=50% and <80% of MAD	89	0.69	1.05	0.66	(0.46, 0.95)
>=80% of MAD	197	0.71	1.00	0.71	(0.56, 0.90)
Region					
North America	73	0.60	0.89	0.68	(0.45, 1.01)
Europe	197	0.69	1.01	0.68	(0.54, 0.87)
Asia Pacific	76	0.71	1.04	0.69	(0.46, 1.02)
Age					
<45 years	202	0.79	1.04	0.76	(0.59, 0.96)
>=45 and <65 years	151	0.62	0.93	0.67	(0.51, 0.87)
Sex					
Male	240	0.76	1.02	0.74	(0.60, 0.92)
Female	124	0.58	0.92	0.63	(0.46, 0.85)
Race					
White	275	0.67	0.98	0.68	(0.56, 0.84)
Others	89	0.78	1.04	0.75	(0.51, 1.08)
Baseline Hematuria					
Presence	250	0.66	0.99	0.67	(0.54, 0.83)
Absence	114	0.76	1.01	0.75	(0.55, 1.03)
Baseline UPCR					
<1.5 g/gram	235	0.73	1.00	0.72	(0.58, 0.90)
>=1.5 g/gram	129	0.62	0.97	0.64	(0.47, 0.88)



Note: Subgroup levels with fewer than 20 patients exposed to Nefecon 16 mg were not assessed.
Continuous factors categorized for the forest plots were analyzed as continuous variables when performing the interaction tests, with baseline UPCR, baseline proteinuria, and baseline eGFR log transformed prior to analysis.
eGFR = estimated glomerular filtration rate; FAS = Full Analysis Set; MMRM = Mixed-Effects Model for Repeated Measures; UPCR = urine protein to creatinine ratio.
Source: Post-text Figure 14.2.5.6.3

④ 안전성 결과

<Part A>

1) 노출도

· 파트 A FAS는 네페콘 16mg을 투여받은 84/97명(86.6%)이 최소 9개월의 시험 치료를 받았으며, 13명(13.4%)이 시험 치료를 조기에 중단했음. 위약군은 92/100명(92.0%)이 최소 9개월 동안 시험 치료를 받았으며(아직 치료 중인 환자 1명 포함), 8명(8.0%)이 시험 치료를 조기에 중단했음.

· DCO로서 최소 1회 용량의 시험 치료를 받은 모든 환자를 포함하는 안전성 분석 세트는 총 294명의 환자로 구성됨. 안전성 분석 세트에서 네페콘 16mg을 투여받은 88/150명(58.7%)은 최소 9개월 동안 시험 치료를 받았으며(4명은 진행중), 46명(30.7%)은 시험 치료를 진행 중이나 아직 9개월의 치료를 받지 않았고, 16명(10.7%)이 조기에 시험 치료를 중단했음. 위약을 투여받은 98/144명(68.1%)은 최소 9개월 동안 시험 치료를 받았으며(5명은 진행중), 36명(25.0%)은 시험 치료를 진행 중이나 아직 9개월의 치료를 받지 않았고, 10명(6.9%)이 조기에 시험 치료를 중단했음

· DCO까지 파트 A FAS의 전체 중앙값(9.4개월) 및 하위 사분위수(9.2개월) 노출은 DCO의 9개월 방문을 완료한 모든 무작위 환자의 하위 집합을 반영하며, 시험 치료를 조기에 중단하는 환자는 거의 없었으며, 전체 노출은 두 치료군에서 매우 유사했음

· 안전성 분석 세트에는 DCO 날짜까지 투약된 모든 환자가 포함되므로, 아직 9개월 치료 단계를 완료하지 않은 일부 환자의 데이터가 포함되었음. 안전성 분석 세트의 하위 사분위수 노출은 <9개월(6~7개월)이었음

2) 인구학적 특성

· DCO로서 최소 1회 용량의 시험 치료를 받은 모든 환자를 포함하는 안전성 분석 세트는 시험군은 150명, 위약군

은 144명으로 총 294명이었음.

· 유효성에 대한 일차 평가는 파트 A FAS에서 수행되었으며 안전성 분석군과 동일함.

3) 이상반응 개요

· 파트 A FAS에서, 시험군 84명(86.6%)이 429건의 TEAE를 보고했으며, 위약군 73명(73.0%)이 300건의 TEAE를 보고했음(시험 치료의 마지막 투여 후 14일까지)

· 대부분의 TEAE는 경증 또는 중등증이었고 중증은 매우 적었음(시험군의 모든 TEAE의 1%). 파트 A FAS에서 시험군 4명(4.1%)과 위약군 1명(1.0%)이 중증의 5가지 TEAE를 경험했다. 약물 관련될 가능성이 있는 것으로 간주되는 TEAE의 빈도는 위약과 비교하여 시험군에서 더 높았음

· 사망자는 없었음

· TESAE를 보고한 환자의 수는 두 치료군 모두에서 낮았음(파트 A FAS 시험군 11명(11.3%), 위약군 5명(5.0%); 안전성 분석 세트에서 시험군 14명(9.3%), 위약군 6명(4.2%)). 약물 관련 가능성이 있는 것으로 간주한 TESAE는 매우 낮았고 두 치료군에서 유사했음(파트 A FAS 시험군 2[2.1%], 위약군 2[2.0%]).

· 파트 A FAS에서 TEAE로 인해 시험군 9명(9.3%)과 위약군 1명(1.0%)이 시험 치료를 중단했음.

· 9개월의 치료 기간 동안, 파트 A FAS에서 시험군 2명(2.1%)과 위약군 0명, 그리고 안전성 분석 세트에서 시험군 3명(2.0%), 위약군 각각 1명(0.7%)의 환자가 AESI를 보고했음.

표 12: 2020 년 10 월 5 일자 DCO 의 이상사례의 Nef-301 개요 (안전성 분석 세트 및 파트 A 전체 분석 세트)

		Safety Analysis Set						Part A Full Analysis Set			
		Nefecon 16 mg (N=150)			Placebo (N=144)			Nefecon 16 mg (N=97)		Placebo (N=100)	
		n (%)	E	CI9 %	n (%)	E	CI9 %	n (%)	E	n (%)	E
Any TEAE[a]		114 (76.0)	522	83.1	87 (60.4)	352	65.8	84 (86.6)	429	73 (73.0)	300
Maximum severity	Mild	66 (44.0)	401	47.9	53 (36.8)	285	39.6	49 (50.5)	330	46 (46.0)	243
	Moderate	43 (28.7)	116	32.0	32 (22.2)	64	24.0	31 (32.0)	95	26 (26.0)	56
	Severe	5 (3.3)	5	3.9	2 (1.4)	3	1.4	4 (4.1)	4	1 (1.0)	1
Any drug-related TEAEs[b]		65 (43.3)	204	46.8	27 (18.8)	68	20.7	47 (48.5)	167	24 (24.0)	62
Maximum severity	Mild	42 (28.0)	157	30.2	18 (12.5)	51	13.8	31 (32.0)	129	17 (17.0)	49
	Moderate	22 (14.7)	46	15.8	7 (4.9)	14	4.4	15 (15.5)	37	6 (6.0)	12
	Severe	1 (0.7)	1	0.7	2 (1.4)	3	1.4	1 (1.0)	1	1 (1.0)	1
Any AESI		3 (2.0)	3	2.5	1 (0.7)	1	0.7	2 (2.1)	2	0	0
Treatment-emergent SAEs (TESAEs)		14 (9.3)	21	10.9	6 (4.2)	7	2.9	11 (11.3)	16	5 (5.0)	5
Any drug-related TESAEs[b]		3 (2.0)	3	2.2	3 (2.1)	4	1.4	2 (2.1)	2	2 (2.0)	2
Any SAEs leading to death		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Any TEAEs leading to discontinuation of study treatment		12 (8.0)	31	8.9	3 (2.1)	8	2.2	9 (9.3)	27	1 (1.0)	5

Source: Nef-301 CSR Table 28.

[a] TEAEs defined as AEs that occurred for the first time after dosing with study drug, or existed before but worsened in severity or relationship to study drug after dosing. Adverse events that started >14 days after the last dose of the treatment are excluded from this summary. The last dose is defined as the last dose patient received including the tapering period, regardless of the duration of therapy.

[b] Drug-related based on Investigator assessment of whether or not there was a reasonable possibility of a causal relationship between the event and study treatment. If missing then considered drug-related.

AESI Adverse Event of Special Interest; CI9 estimated cumulative incidence of events by 9 months based on both the observed incidence of events in the FAS and the cumulative incidence of events at earlier timepoints from patients only included in the Safety Analysis Set, assuming their subsequent incidence of events increased at the same rate as observed in the FAS; DCO data cut-off; E number of events; FAS Full Analysis Set; N number of patients dosed; n number of patients with an AE; SAE serious adverse event; TEAE treatment-emergent adverse event.

· 테이퍼링 기간을 포함하고 시험 치료를 받은 기간에 관계없이 시험 치료의 마지막 투여 후 14일 초과의 추적관찰기간 동안 TEAE의 발생률은 중증도 및 중대성을 포함하여 두 치료 그룹에서 유사했음. 안전성 분석 세트에는 추적관찰 기간 동안 보고된 추가 AESI가 하나 있었으며, 조기에 시험 치료를 중단했음

표 13: 임상시험 치료의 마지막 투약 후 >14 일 추적 관찰 동안 시작된 이상 반응의 Nef-301 개요 (안전성에 대한 파트 A 전체 분석 세트)

	Nefecon 16 mg (N=78) n (%) E	Placebo (N=83) n (%) E
Any TEAE[a]	32 (41.0) 72	34 (41.0) 86
TEAE by maximum severity		
Mild	15 (19.2) 43	17 (20.5) 57
Moderate	12 (15.4) 24	15 (18.1) 27
Severe	5 (6.4) 5	2 (2.4) 2
Any drug-related[b] TEAE	6 (7.7) 6	0
Drug-related TEAEs[b] by maximum severity		
Mild	4 (5.1) 4	0
Moderate	2 (2.6) 2	0
Severe	0	0
Any AESI	1 (1.3) 1	0
Any TESAE	3 (3.8) 4	4 (4.8) 4
Any drug-related TESAE[b]	0	0
Any SAEs leading to death	0	0

Source: Nef-301 CSR Table 29.

[a] TEAEs defined as AEs that occurred for the first time after dosing with study drug, or existed before but worsened in severity or relationship to study drug after dosing. Adverse events that started or worsened during follow up are included. In addition any previously reported TEAE had to be reported at a higher severity during follow-up to be counted as a new AE in the follow-up period.

[b] Drug-related based on Investigator assessment of whether or not there was a reasonable possibility of a causal relationship between the event and study treatment. If missing, then considered drug-related.

AESI Adverse Event of Special Interest; E number of events; N number of patients attending a study visit or who reported an AE more than 14 days after completion of the tapering period; n number of patients with an AE; SAE serious adverse event; TEAE treatment-emergent adverse event.

4) TEAE(≥5%)

· 위약과 비교하여 시험약에서 ≥5%에서 보고된 가장 흔한 TEAE는 고혈압, 말초 부종, 근육 경련, 여드름, 피부염, 호흡곤란, 얼굴 부종, 다모증 및 인대 염좌였음. 네페콘 치료 환자의 ≥5%에서 보고된 다른 흔한 TEAE는 비인두염, 두통, 메스꺼움, 설사, 상기도 감염, 복통, 소화불량 및 피로로 두 치료군에서 유사한 빈도로 보고되었음.

· 고혈압 TEAE 발생률에 있어 치료군 간 차이가 분명하지만, 위약과 비교하여 시험군에서 관찰된 중앙값 수축기 및 확장기 혈압의 베이스라인 대비 증가는 적었고, 임상적으로 관련이 있는 것으로 간주되지 않았으며, 환자가 여전히 치료를 받는 동안 9개월까지 베이스라인 수준으로 해결되었음. 위약과 비교하여 Nefecon 16mg으로 치료받은 환자에서 고혈압 수치(이상값)의 패턴이 없었음. 유사하게, 네페콘 치료 중 관찰된 약간의 체중 증가(중앙값 베이스라인에서 <1kg 변화)는 임상적으로 관련이 없는 것으로 간주되며 치료 종료 후 3개월 이내에 베이스라인으로 돌아갔음. 치료군 간에 감염 발생률의 증가는 관찰되지 않았으며, Nefecon 치료로 보고된 심각한 감염이 없었음.

· (TESAE) 흔하게 보고되는 TEAE 중, 네페콘 치료 환자에서 보고된 고혈압, 말초 부종, 호흡곤란, 발진 및 안면부종 각각 1건의 치료 유발 SAE가 있었음.

· 흔한 TEAE의 대부분은 중증도가 경증이었으며, 중증은 없었음.

표 16: 대표 용어(Preferred Term, PT)로 각 투여 군의 ≥5%의 환자에서 보고된 Nef-301 TEAEs (안전성 분석 세트 및 안전성에 대한 파트 A 전체 분석 세트)

Treatment Emergent Adverse Event (Preferred Term) [a]	Safety Analysis Set						Part A Full Analysis Set			
	Nefecon 16 mg (N=150)			Placebo (N=144)			Nefecon 16 mg (N=97)		Placebo (N=100)	
	n (%)	E	CI9 %	n (%)	E	CI9 %	n (%)	E	n (%)	E
Patients with any TEAE	114 (76.0)	522	83.1	87 (60.4)	352	65.8	84 (86.6)	429	73 (73.0)	300
Hypertension [a]	17 (11.3)	19	13.5	3 (2.1)	3	2.2	15 (15.5)	17	2 (2.0)	2
Edema peripheral [a]	20 (13.3)	25	14.0	4 (2.8)	5	2.2	14 (14.4)	18	4 (4.0)	5
Muscle spasms	17 (11.3)	22	13.2	4 (2.8)	5	3.4	13 (13.4)	18	4 (4.0)	5
Nasopharyngitis	13 (8.7)	14	9.5	13 (9.0)	17	9.7	13 (13.4)	14	12 (12.0)	14
Headache	15 (10.0)	19	11.2	12 (8.3)	13	9.6	11 (11.3)	13	11 (11.0)	12
Acne	15 (10.0)	15	11.5	2 (1.4)	2	1.5	11 (11.3)	11	2 (2.0)	2
Dermatitis [a]	8 (5.3)	8	5.0	1 (0.7)	2	0.7	7 (7.2)	7	1 (1.0)	2
Weight increased	8 (5.3)	8	6.2	4 (2.8)	4	2.9	7 (7.2)	7	3 (3.0)	3
Dyspnea	6 (4.0)	6	NC	0 (0.0)	0	NC	6 (6.2)	6	0 (0.0)	0
Face edema [a]	9 (6.0)	9	6.8	1 (0.7)	1	0.7	6 (6.2)	6	1 (1.0)	1
Nausea	8 (5.3)	8	5.9	10 (6.9)	10	7.8	6 (6.2)	6	9 (9.0)	9
Diarrhea	8 (5.3)	8	6.0	7 (4.9)	7	5.6	6 (6.2)	6	7 (7.0)	7
Upper respiratory tract infection	6 (4.0)	6	4.6	9 (6.3)	14	6.8	5 (5.2)	5	9 (9.0)	14
Abdominal pain [a]	6 (4.0)	6	NC	6 (4.2)	6	NC	5 (5.2)	5	6 (6.0)	6
Dyspepsia	7 (4.7)	11	NC	2 (1.4)	2	NC	5 (5.2)	9	2 (2.0)	2
Fatigue	5 (3.3)	5	NC	5 (3.5)	6	NC	5 (5.2)	5	2 (2.0)	3
Hirsutism [a]	5 (3.3)	5	NC	0 (0.0)	0	NC	5 (5.2)	5	0 (0.0)	0
Ligament sprain	5 (3.3)	6	NC	0 (0.0)	0	NC	5 (5.2)	6	0 (0.0)	0
Abdominal discomfort [a]	6 (4.0)	6	NC	6 (4.2)	6	NC	4 (4.1)	4	6 (6.0)	6
Vomiting	5 (3.3)	8	NC	5 (3.5)	9	NC	4 (4.1)	7	5 (5.0)	9
Rash	4 (2.7)	6	NC	5 (3.5)	9	NC	4 (4.1)	6	5 (5.0)	9
Oropharyngeal pain	4 (2.7)	5	NC	5 (3.5)	7	NC	3 (3.1)	4	5 (5.0)	7
Pain in extremity	2 (1.3)	3	NC	7 (4.9)	9	NC	2 (2.1)	3	5 (5.0)	6
Back pain	2 (1.3)	2	NC	6 (4.2)	6	NC	0 (0.0)	0	6 (6.0)	6
Pyrexia	0 (0.0)	0	NC	7 (4.9)	7	NC	0 (0.0)	0	6 (6.0)	6

Source: Nef-301 CSR Table 30.

[a] Preferred Terms are grouped for hypertension (hypertension and essential hypertension); edema peripheral (edema peripheral and peripheral swelling), dermatitis (dermatitis, hand dermatitis, perioral dermatitis, seborrheic dermatitis, and eczema), face edema (face edema and swelling face), abdominal pain (abdominal pain, abdominal pain upper, and abdominal pain lower), hirsutism (hirsutism and hypertrichosis); and abdominal discomfort (abdominal discomfort, abdominal tenderness, and abdominal distension).

CI9 Estimated cumulative incidence of events by 9 months; E number of events; N number of patients dosed; n number of patients with TEAE; NC Not calculated when percentage of patients with TEAE<5%; TEAE treatment-emergent adverse event.

TEAEs that started or worsened after the start of study treatment up until 14 days after the end of the tapering period are included.

· 테이퍼링 기간을 포함하여 임상시험 치료의 마지막 투여 후 14일 초과의 추적관찰기간 동안 보고된 추가적인 TEAE는 일반적으로 각 치료 그룹에서 1명 또는 2명에서만 보고되었음. 두 치료 그룹에 걸쳐 3명을 초과한 환자에서 보고된 이들 중에서, 그룹 간에 보여지는 TEAE 유형의 불균형은 없었음

Table 31. Summary of TEAEs (≥3 Total Patients) That Started During Follow-up >14 Days After Last Dose by PT – Part A FAS

Preferred Term	Nefecon 16 mg (N=97) n (%)	e	Placebo (N=100) n (%)	e
Number of patients who had a study visit during the Follow-up Period, N'	78		83	
Patients with any TEAE that started >14 days after the last dose	32 (41.0)	72	34 (41.0)	86
Gout	3 (3.8)	4	4 (4.8)	4
Edema peripheral [1]	3 (3.8)	3	2 (2.4)	2
Acute kidney injury	1 (1.3)	1	2 (2.4)	2
Arthralgia	3 (3.8)	4	0 (0.0)	0
Coronavirus infection	1 (1.3)	1	2 (2.4)	2
Hyperkalemia	2 (2.6)	2	1 (1.2)	1

Note: % = 100 × n/N. e = number of events.
TEAEs were defined as AEs that occurred for the first time after dosing with study treatment, or existed before but worsened in severity or relationship to study treatment after dosing.
The last dose was defined as the last dose the patient received, including the Tapering Period, regardless of the duration of treatment.
AE reported terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 22.0.
1. Grouped PTs of edema peripheral and peripheral swelling.
AE = adverse event; FAS = Full Analysis Set; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: Post-text Table 14.3.1.3.6

5) 약물이상반응(ADR)(≥4%)

· 연구자가 평가한 사례와 시험 치료 간의 인과 관계의 타당한 가능성이 있는 치료 관련 TEAE의 빈도는 파트 A FAS에서 위약(24.0%)보다 시험군(48.5%)에서 더 높았음. 안전성 분석 세트에서도 유사한 빈도가 관찰되었음(시험군 43.3%, 위약군 18.8%). 연구자가 치료 관련 가능성이 있는 것으로 간주한 가장 흔한 TEAE는 부데소니드 치료로 예상되는 AE였음.

Table 32. Summary of Study Treatment-Related TEAEs (≥4% of Patients in Either Treatment Group) by PT – Safety Analysis Set and Part A FAS

	Safety Analysis Set				Part A FAS			
	Nefecon 16 mg (N=150)		Placebo (N=144)		Nefecon 16 mg (N=97)		Placebo (N=100)	
Preferred Term	n (%)	e	n (%)	e	n (%)	e	n (%)	e
Patients with any study treatment-related TEAE	65 (43.3)	204	27 (18.8)	68	47 (48.5)	167	24 (24.0)	62
Acne	13 (8.7)	13	2 (1.4)	2	9 (9.3)	9	2 (2.0)	2
Weight increased	6 (4.0)	6	4 (2.8)	4	6 (6.2)	6	3 (3.0)	3
Hypertension [1]	6 (4.0)	6	0 (0.0)	0	5 (5.2)	5	0 (0.0)	0
Headache	5 (3.3)	5	2 (1.4)	2	5 (5.2)	5	2 (2.0)	2
Edema peripheral [1]	6 (4.0)	8	2 (1.4)	3	4 (4.1)	5	2 (2.0)	3
Dyspepsia	5 (3.3)	7	1 (0.7)	1	4 (4.1)	6	1 (1.0)	1
Mood swings [1]	5 (3.3)	5	1 (0.7)	1	4 (4.1)	4	1 (1.0)	1
Face edema [1]	7 (4.7)	7	1 (0.7)	1	4 (4.1)	4	1 (1.0)	1
Cushingoid [1]	4 (2.7)	4	0 (0.0)	0	4 (4.1)	4	0 (0.0)	0
Hirsutism [1]	4 (2.7)	4	0 (0.0)	0	4 (4.1)	4	0 (0.0)	0
Upper respiratory tract infection	0 (0.0)	0	4 (2.8)	6	0 (0.0)	0	4 (4.0)	6

Note: % = 100 × n/N. e = number of events.
TEAEs were defined as AEs that occurred for the first time after dosing with study treatment, or existed before but worsened in severity or relationship to study treatment after dosing.
AEs that started >14 days after the last dose of study treatment were excluded from the summary. The last dose was defined as the last dose the patient received, including the Tapering Period, regardless of the duration of treatment.
AE reported terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 22.0.
1. PTs were grouped for hypertension (hypertension and essential hypertension), edema peripheral (edema peripheral and peripheral swelling), mood swings (mood swings, mood altered, and irritability), face edema (face edema and swelling face), cushingoid (cushingoid and Cushing's syndrome), and hirsutism (hirsutism and hypertrichosis).

AE = adverse event; FAS = Full Analysis Set; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Sources: Post-text Tables 14.3.1.3.3 and 14.3.1.3.4

· 부신피질기능항진증(hypercorticism)의 징후 및 증상을 나타낼 수 있는 잠재적인 GCS 관련 TEAE는 Nef-301에서 낮은 빈도로 보고되었으며, 대부분은 경증이었으며 다른 경구용 부데소니드 제품과 유사했음. 위약과 비교하여 말초 부종 및 여드름이 시험약에서 관찰된 가장 흔하게 보고된 GCS 관련 부작용이었음

Table 33. Summary of Glucocorticosteroid-Related TEAEs – Safety Analysis Set and Part A FAS

	Safety Analysis Set		Part A FAS	
GCS-Related TEAEs That May be Indicative of Signs and Symptoms of Hypercorticism (Grouped Terms)	Nefecon 16 mg (N=150) n (%)	Placebo (N=144) n (%)	Nefecon 16 mg (N=97) n (%)	Placebo (N=100) n (%)
Peripheral edema	20 (13.3)	4 (2.8)	14 (14.4)	4 (4.0)
Acne	15 (10.0)	2 (1.4)	11 (11.3)	2 (2.0)
Hirsutism	5 (3.3)	0 (0.0)	5 (5.2)	0 (0.0)
Moon face	4 (2.7)	0 (0.0)	4 (4.1)	0 (0.0)
Insomnia	6 (4.0)	5 (3.5)	3 (3.1)	4 (4.0)
Skin striae	3 (2.0)	0 (0.0)	3 (3.1)	0 (0.0)
Buffalo hump	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
Depression	1 (0.7)	4 (2.8)	1 (1.0)	3 (3.0)
Bruising easily	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: % = 100 × n/N.
Grouped terms: edema peripheral includes PTs of edema peripheral and peripheral swelling; moon face based on combined PTs of cushingoid and Cushing's syndrome; hirsutism includes PTs of hirsutism and hypertrichosis; buffalo hump based on PT of lipohypertrophy; depression based on PT of depressed mood.
FAS = Full Analysis Set; GCS = glucocorticosteroid; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Sources: Post-text Tables 14.3.1.3.1 and 14.3.1.3.2

· 위장관 유해 효과(Gastrointestinal adverse effects) 관련하여, 두 치료군에서 유사한 빈도로 보고된 설사 및 구역

외에, Nef-301 및 Nef-202에 걸쳐 보고된 가장 흔하게 보고된 GI TEAE는 소화불량 및 복통이었음.

6) 3등급 이상 AE

· 치료 유발 SAE는 Nef-301 파트 A FAS에서, 16명이 21건의 치료 유발 SAE(TESAE)를 보고함(시험군 11명(11.3%)과 위약군 5명(5.0%)). 안전성 분석 세트에서, 시험군 14명(9.3%) 및 위약군 6명(4.2%)으로 보고되었음.

· 신장애와 폐색전증은 시험군 2명에게서 각각 보고되었음. 다른 모든 치료-유발 SAE는 어느 한 치료군의 단일 환자에 의해 보고되었음.

표 23: 대표 용어(Preferred Term, PT) 별 치료 유발 중대한 이상 사례(treatment-emergent serious adverse events)의 Nef-301 요약(안전성에 대한 파트 A 전체 분석 세트)

Treatment-emergent SAE (Preferred Term)	Number (%) of patients	
	Nefecon 16 mg (N=97)	Placebo (N=100)
Patients with any treatment-emergent SAE	11 (11.3)	5 (5.0)
Pulmonary embolism	2 (2.1)	0
Renal impairment	2 (2.1)	0
Nephrotic syndrome	1 (1.0)	0
Diverticulitis	0	1 (1.0)
Erysipelas	1 (1.0)	0
Dyspnea	1 (1.0)	0
Hypertension	1 (1.0)	0
Hypertensive urgency	1 (1.0)	0
Post thrombotic syndrome	1 (1.0)	0
Inguinal hernia	0	1 (1.0)
Chest pain	1 (1.0)	0
Face edema	1 (1.0)	0
Edema peripheral	1 (1.0)	0
Rhabdomyolysis	0	1 (1.0)
Meningioma	1 (1.0)	0
Transient ischemic attack	0	1 (1.0)
Abortion spontaneous	1 (1.0)	0
Suicidal ideation	0	1 (1.0)
Rash generalized	1 (1.0)	0

Source: Nef-301 CSR Table 36.
N number of patients dosed; SAE serious adverse event. Treatment-emergent SAEs that started or worsened after the start of study treatment up until 14 days after the end of the tapering period are included.

7) 투여 중단 유도 AE

- (치료 중단 TEAE)

· Nef-301 파트 A FAS에서, 시험군 9명(9.3%)과 위약군 1명(1.0%)이 TEAE로 인해 시험 치료를 중단했음. 시험군 2명은 말초 부종, 고혈압 및 두통의 TEAE로 치료를 중단함. TEAE로 인해 시험 치료를 중단한 많은 환자가 중단을 초래하는 1개 초과의 TEAE를 보고했음. 중증으로 분류된 시험 치료 중단으로 이어진 TEAE는 5건(시험군 2건, 위약군 3건)이었으며 나머지는 경증 또는 중등증이었음.

표 28: 대표 용어(Preferred Term, PT)별 임상시험 치료의 중단을 초래한 TEAE 의 Nef-301 요약 (안전성에 대한 파트 A 전체 분석 세트)

TEAEs leading to discontinuation of study treatment (Preferred Term)	Number (%) of patients	
	Nefecon 16 mg (N=97)	Placebo (N=100)
Patients with one or more TEAEs leading to discontinuation of study treatment	9 (9.3)	1 (1.0)
Edema peripheral	2 (2.1)	0
Hypertension	2 (2.1)	0
Headache	2 (2.1)	0
Dysgeusia	1 (1.0)	0
Palpitations	1 (1.0)	0
Pulmonary valve incompetence	1 (1.0)	0
Tachycardia	1 (1.0)	0
Lipohypertrophy	1 (1.0)	0
Rash generalized	1 (1.0)	0
Rash pruritic	1 (1.0)	0
Rosacea	1 (1.0)	0
Seborrhoeic dermatitis	1 (1.0)	0
Abdominal pain upper	1 (1.0)	0
Nausea	0	1 (1.0)
Vaginal infection	1 (1.0)	0
Muscle spasms	1 (1.0)	0
Mood swings	1 (1.0)	1 (1.0)
Agitation	1 (1.0)	0
Anxiety	0	1 (1.0)
Insomnia	0	1 (1.0)
Suicidal ideation	0	1 (1.0)
Nephrotic syndrome	1 (1.0)	0
Renal impairment	1 (1.0)	0
Dyspnea	1 (1.0)	0
Snoring	1 (1.0)	0
Cushingoid	1 (1.0)	0
Ocular discomfort	1 (1.0)	0

Source: Nef-301 CSR Table 38.
N number of patients dosed; TEAE treatment-emergent adverse event (TEAEs that started or worsened after the start of study treatment up until 14 days after the end of the tapering period and led to discontinuation of study treatment are included).

· 장기 추적 관찰 기간 동안 각 군에서 7명의 환자가 치명적인 결과를 초래하는 AE이 발생하였으나, 두 군 모두에서 명백한 사망 원인은 없었음

8) 사망

· 없음

9) 관심대상 이상사례(AESI)

· 입원이 필요한 심각한 감염, 당뇨병의 새로운 발병, 확인된 골절, 새로운 골괴사증, 입원이 필요한 위장관 출혈,

백내장 형성의 보고된 발생, 보고된 녹내장 발병

· 파트 A FAS에서, 시험군에서 2명(2.1%)에서 AESI가 보고되었고 위약군에서는 없었음.

· (당뇨병의 새로운 발병) 이 두 AESI는 모두 진성 당뇨병의 새로운 발병이었음. 네페콘 치료 중 당뇨병이 새로 발병한 두 환자 모두 치료 시작 전 공복 혈당(FBG) 및 HbA1c 수치가 당뇨병 전단계 기준을 충족했음.

: (환자 CZ05-01) 181일째 새로운 당뇨병 발병하였으며 치료는 계속되었고 HbA1c 수치는 치료 단계가 끝날 때까지 상승된 상태로 유지되었음. 항당뇨병 치료 없이 임상시험 치료 완료 후 HbA1c가 정상화되었고 치료 완료 후 3개월 후에 해결됨.

: (환자 KR04-03) 196일째에 새로운 당뇨병 발병하였으며 치료는 계속되었고 항당뇨병 치료를 시작했음. 이 사례는 DCO에서 해결된 것으로 간주되지 않았지만, 12개월 방문에서 HbA1c가 6.2%로 감소했음(네페콘의 마지막 테이퍼링 투여 후 2.5개월).

· 안전성 분석 세트의 DCO에서, 시험군에서 3명(2.0%)의 환자와 위약군에서 1명(0.7%)에서 AESI가 보고되었음. 위약군은 대퇴골 골절이 확인되었음. 시험군에서 보고된 추가적인 AESI는 입원이 필요한 위염 출혈을 경험한 환자였음. 환자는 70일째에 위내시경 검사를 위해 병원에 입원했으며, 중등도의 출혈성 위염이 나타났고 명백한 출혈은 보고되지 않았음. 증상으로는 설사와 식후 상복부 통증, 오심, 구토 등이 있었으며, 모두 몇 달 동안 지속되었음. 환자는 입원 1일 후 퇴원했고, 시험 치료는 중단 없이 계속되었으며, 사례는 132일째에 해결된 것으로 간주되었음

· 네페콘 치료로 보고된 입원이 필요한 중증 감염은 없었음

표 32: Nef-301 특별 관심 이상 사례(adverse events of special interest)(안전성 분석 세트)

Adverse Event of Special Interest	Number (%) of patients			
	During treatment up to 14 days after last dose		During follow-up >14 days after last dose	
	Nefecon 16 mg (N=150)	Placebo (N=144)	Nefecon 16 mg (N=79)	Placebo (N=85)
Patients with any AESI	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (1.3)	1 (1.2)
Severe infection that required hospitalization	0	0	0	0
New onset of diabetes mellitus	2 (1.3)	0	1 (1.3)	0
Confirmed fracture	0	1 (0.7)	0	1 (1.2)
New osteonecrosis	0	0	0	0
Gastrointestinal bleeding that required hospitalization	1 (0.7)	0	0	0
Reported occurrence of cataract formation	0	0	0	0
Reported onset of glaucoma	0	0	0	0

Source: Nef-301 CSR Table 34.
AESI Adverse Event of Special Interest; N during the treatment period is the number of patients in the Safety Analysis Set; N during follow-up is the number of patients in the Safety Analysis Set attending a study visit more than 14 days after completion of the tapering period.

10) 실험실수치 이상

· (혈액학) 임상적으로 관련된 유의미한 변화 없었음

· (임상화학) 임상적으로 관련된 유의미한 변화 없었음

· (간효소) 임상적으로 관련된 유의미한 변화 없었음

· (활력징후) 두 군 모두에서 임상적으로 관련된 변화는 관찰되지 않았음

· (소변 코티솔) 24시간 소변 코르티솔 배설은 위약에 비해 Nefecon 16 mg으로 약 70% 억제되었으며, 3개월 추적 관찰 후 베이스라인 수준으로 가역성을 보였음

<Part B>

1) 노출도

· 파트 B DCO를 기준으로, 안전성 분석군은 총 389명을 대상으로 하며, 네페콘 16mg을 투여받은 환자 195명 중 172명(88.2%), 위약을 투여받은 환자 194명 중 180명(92.8%)이 적어도 9개월간 시험 치료를 받았음.

· 전체 노출 기간 중앙값은 287일(9.4개월)이며 점감 전 중앙값은 273일(9.0개월)로, 의도한 9개월 치료 과정을 반영하며, 시험 치료를 조기 중단한 환자는 거의 없었음. 전체 노출은 두 치료군에서 매우 유사했음

· 안전성 분석군에서 시험군 11명(5.6%)이 용량감량을 실시한 반면, 위약군 3명(1.5%)이 눈가림된 치료 용량을 감량했음

Table 30. Study Drug Exposure – Safety Analysis Set and Part B FAS

	Safety Analysis Set		Part B FAS	
	Nefecon 16 mg (N=195)	**Placebo (N=194)**	**Nefecon 16 mg (N=180)**	**Placebo (N=179)**
Overall exposure (days) [1]				
n	195	194	180	179
Median (interquartile range)	287 (281 to 293)	287 (283 to 291)	287 (281 to 292)	287 (283 to 290)
Range	11 to 330	4 to 324	11 to 330	4 to 324
Exposure to 16 mg dose prior to the Tapering Period (days) [2]				
n	195	194	180	179
Median (interquartile range)	273 (267 to 278)	273 (269 to 276)	272 (267 to 278)	273 (269 to 276)
Range	11 to 316	4 to 309	11 to 316	4 to 309
Exposure to a reduced 8 mg dose prior to the Tapering Period (days) [2]				
n	11	3	10	3
Median (interquartile range)	35 (28 to 162)	14 (10 to 251)	35 (28 to 162)	14 (10 to 251)
Range	14 to 238	10 to 251	14 to 238	10 to 251
Exposure during the Tapering Period (days) [3]				
n	178	184	164	169
Median (range)	14 (11 to 20)	14 (12 to 15)	14 (11 to 20)	14 (12 to 15)

1. Overall exposure = date of last dose (including the Tapering Period) – date of first dose + 1. Note the exposure calculation is intended to describe the length of time a patient was exposed to study treatment and therefore does not take study treatment interruptions into account.
2. Exposure to 16 mg or 8 mg prior to the Tapering Period (days) = date of last dose of 16 mg or 8 mg prior to the Tapering Period – date of first dose of 16 mg or 8 mg prior to the Tapering Period + 1.
3. Exposure during the Tapering Period (days) = date of last dose – date of first dose in the Tapering Period + 1.

FAS = Full Analysis Set.
Sources: Post-text Tables 14.1.6.1 and 14.1.6.2

· 9개월의 치료기간 동안 최대 의도 용량의 투여 비율은 두 치료군에서 비슷하게 높았음(네페콘 16 mg/day 그룹 중앙값 98%).

Table 31. Average Daily Dose Received Prior to Discontinuation and Percentage of Maximum Intended Dose Received – Safety Analysis Set and Part B FAS

	Safety Analysis Set		Part B FAS	
	Nefecon 16 mg (N=195)	Placebo (N=194)	Nefecon 16 mg (N=180)	Placebo (N=179)
Average daily dose received prior to discontinuation (mg) [1]				
n	195	194	180	179
Median (interquartile range)	15.9 (15.5 to 16.0)	15.9 (15.5 to 16.0)	15.9 (15.5 to 16.0)	15.9 (15.4 to 16.0)
Range	0 to 18.9	0 to 26.2	0 to 18.9	0 to 26.2
% of maximum intended dose received during the Treatment Period [2]				
n	195	194	180	179
Median (interquartile range)	98 (94 to 100)	99 (96 to 100)	98 (93 to 100)	99 (95 to 100)
Range	0 to 110	0 to 118	0 to 110	0 to 118

Note: Four patients were dosed but did not return any bottles or returned only empty bottles; average daily dose and % of maximum intended dose were imputed to 0.

1. Average daily dose received prior to discontinuation (mg) = 4 × [total number of capsules taken by the patient during the 9-month Treatment Period / (date of last dose – date of first dose + 1)]. The Tapering Period was not included in the calculation.
2. % of maximum intended dose received during the Treatment Period = 100 × [total dose (mg) the patient received within 9 months of their first dose / (16 mg × 273 days)]. The Tapering Period was not included in the calculation.

FAS = Full Analysis Set.
Sources: Post-text Tables 14.1.6.1 and 14.1.6.2

· TEAE는 시험 치료 첫날부터 마지막 시험 치료(점감 포함) 후 14일까지 발생을 "치료 중(on treatment)"으로 정의함. "치료 중" 기간 중앙값은 301일(약 10개월)이었으며, "추적 관찰"의 전체 일수 중앙값은 454일(약 15개월)로 두 치료군에서 매우 유사했음

Table 32. Days of Follow-Up – Safety Analysis Set and Part B FAS

Days of Follow-up	Safety Analysis Set		Part B FAS	
	Nefecon 16 mg (N=195)	Placebo (N=194)	Nefecon 16 mg (N=180)	Placebo (N=179)
Days of on-treatment period [1]				
n	195	194	180	179
Median (interquartile range)	301 (295 to 307)	301 (297 to 305)	301 (295 to 306)	301 (297 to 304)
Range	25 to 344	18 to 338	25 to 344	18 to 338
Days of follow-up period [2]				
n	190	189	175	174
Median (interquartile range)	455 (434 to 476)	453 (431 to 470)	456 (440 to 478)	455 (434 to 471)
Range	16 to 768	15 to 761	16 to 768	15 to 761

1. Days of on-treatment period = last dose date (including the Tapering Period) + 14 – first dose date + 1 for patients who have completed the Tapering Period >14 days by the DCO date, otherwise, DCO date – first dose date + 1.
2. Days of follow-up period = DCO date – [last dose date (including the Tapering Period) + 14] + 1 for Chinese patients who were still ongoing in the study by DCO or end of study date – [last dose date (including the Tapering Period) + 14] + 1 for patients who completed or discontinued early from the study.

DCO = data cutoff; FAS = Full Analysis Set.
Sources: Post-text Tables 14.3.1.1.7 and 14.3.1.1.8

2) 인구학적 특성

· 유럽, 북미, 남미, 중국을 포함한 아시아 태평양 지역의 20개국 131개 기관에서 모집됨. 안전성 분석군에는 아시아 환자 하위군(28.8%)이 포함됨

· DCO로서 최소 1회 용량의 시험 치료를 받은 모든 환자를 포함하는 안전성 분석 세트는 시험군은 195명, 위약군은 194명으로 총 389명이었음.

3) 이상반응 개요

· 안전성 분석 세트에서 Nefecon 16mg 그룹의 173명(88.7%)이 895건의 TEAE를 보고했고, 위약군의 140명(72.2%)이 534건의 TEAE를 보고했음. 대부분의 TEAE는 경증 또는 중등증이었음. Nefecon 16mg 그룹의 9명(4.6%)이 중증 TEAE를 12건 경험했고, 위약 그룹의 4명(2.1%)이 중증 TEAE를 5건이었음. 보고된 모든 TEAE 중 Nefecon 16mg 그룹의 1.3%와 위약 그룹의 0.9%가 중증으로 평가되었음. 치료 관련 TEAE의 빈도는 위약군(39명, 20.1%)에 비해 Nefecon 16mg군(109명, 55.9%)에서 더 높았음. Nefecon 치료 중에 사망이 1건 보고되었으나 치료와 관련이 없었음(치명적인 코로나바이러스 감염). 두 치료군 모두 TESAE를 보고한 환자 수가 적었음(Nefecon 16mg 그룹 18명[9.2%], 위약군 9명[4.6%]). 치료 관련이 있을 수 있다고 생각하는 TESAE를 보고한 환자 수는 매우 적었고 두 치료군에서 동일했음(Nefecon 16mg 그룹 4명[2.1%], 위약군 4명[2.1%]). TEAE로 인해 Nefecon 16mg 그룹에서 17명(8.7%)과 위약군 3명(1.5%)이 치료를 중단했음. Nefecon 16mg 그룹에서 9명(4.6%)과 위약 그룹에서 2명(1.0%)이 치료 중에 AESI를 보고했음.

Table 33. Overview of AEs During Treatment – Safety Analysis Set and Part B FAS

	Safety Analysis Set				Part B FAS			
	Nefecon 16 mg (N=195)		Placebo (N=194)		Nefecon 16 mg (N=182)		Placebo (N=182)	
	n (%)	e	n (%)	e	n (%)	e	n (%)	e
Any TEAE	173 (88.7)	895	140 (72.2)	534	159 (87.4)	804	125 (68.7)	476
Maximum severity of TEAEs, n (%)								
Mild	103 (52.8)	722	85 (43.8)	440	93 (51.1)	637	75 (41.2)	387
Moderate	61 (31.3)	161	51 (26.3)	89	57 (31.3)	155	46 (25.3)	84
Severe	9 (4.6)	12	4 (2.1)	5	9 (4.9)	12	4 (2.2)	5
Any study treatment-related TEAE [1]	109 (55.9)	360	39 (20.1)	91	97 (53.3)	314	36 (19.8)	87
Maximum severity of study treatment-related TEAEs, n (%)								
Mild	71 (36.4)	286	26 (13.4)	70	63 (34.6)	246	23 (12.6)	66
Moderate	36 (18.5)	72	10 (5.2)	17	32 (17.6)	66	10 (5.5)	17
Severe	2 (1.0)	2	3 (1.5)	4	2 (1.1)	2	3 (1.6)	4
Any TEAE of special interest	9 (4.6)	9	2 (1.0)	2	8 (4.4)	8	2 (1.1)	2
Any study treatment-related TEAE of special interest	4 (2.1)	4	2 (1.0)	2	4 (2.2)	4	2 (1.1)	2
Any SAE	18 (9.2)	26	10 (5.2)	11	18 (9.9)	26	11 (6.0)	12
Any TESAE	18 (9.2)	26	9 (4.6)	10	18 (9.9)	26	9 (4.9)	10
Any study treatment-related TESAE	4 (2.1)	4	4 (2.1)	5	4 (2.2)	4	4 (2.2)	5
Any AE leading to death	1 (0.5)	1	0 (0.0)	0	1 (0.5)	1	0 (0.0)	0
Any TEAE leading to discontinuation of study treatment	17 (8.7)	36	3 (1.5)	8	17 (9.3)	36	3 (1.6)	8
Any AE that started prior to the first dose of study treatment	0 (0.0)	0	1 (0.5)	1	0 (0.0)	0	1 (0.5)	1

Note: % = 100 × n/N. e = number of events.
TEAEs were defined as AEs that occurred for the first time after dosing with study treatment, or existed before but worsened in severity or relationship to study treatment after dosing.
AEs that started >14 days after the last dose of study treatment were excluded from the summary. The last dose was defined as the last dose the patient received, including the Tapering Period, regardless of the duration of treatment.
1. A reasonable possibility that the event may have been caused by the study treatment, as assessed by the Investigator. If relationship was missing, then it was considered as study treatment-related.

AE = adverse event; FAS = Full Analysis Set; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; TESAE = treatment-emergent serious adverse event.
Sources: Post-text Tables 14.3.1.1.1 and 14.3.1.1.2

· 15개월의 관찰 추적 조사 동안 보고된 TEAE의 전반적인 발생률은 두 치료 그룹에서 유사했음. 안전성 분석 세트에서 Nefecon 16mg 그룹의 138명(72.6%)이 453건의 TEAE를 보고했고 위약 그룹의 134명(70.9%)이 485건의 TEAE를 보고했음. 대부분의 TEAE는 경증 또는 중등증이었음. Nefecon 16mg 그룹의 17명(8.9%)이 21건의 중증 TEAE를 경험했고 위약 그룹의 9명(4.8%)이 17건의 중증 TEAE를 경험했음. 보고된 모든 TEAE 중 Nefecon 16mg 그룹의 4.6%와 위약 그룹의 3.5%가 중증으로 평가되었음. 추적 조사 중 사망이 1건 보고되었으나 치료와 관련 없었음(뇌출혈로 인해, Nefecon의 마지막 감량 복용 후 약 10.5개월 후에 보고됨). 두 치료군 모두에서 TESAE를 보고한 환자 수가 적었고 빈도는 비슷했습니다(Nefecon 16mg 16명[8.4%], 위약 20명[10.6%]). 조사자가

연구 치료와 관련이 있을 가능성이 있다고 생각하는 TESAE를 보고한 환자 수는 매우 적었음(각 치료군에서 1명[0.5%]). Nefecon 16mg 군 8명(4.2%)과 위약군 4명(2.1%)이 추적 조사 중에 AESI를 보고했음

Table 34. Overview of AEs During Follow-Up – Safety Analysis Set and Part B FAS

	Safety Analysis Set				Part B FAS			
	Nefecon 16 mg (N=195)		Placebo (N=194)		Nefecon 16 mg (N=182)		Placebo (N=182)	
	n (%)	e	n (%)	e	n (%)	e	n (%)	e
Number of patients who had a study visit during the Follow-up Period, N'	190		189		175		174	
Any TEAE	138 (72.6)	453	134 (70.9)	485	127 (72.6)	406	124 (71.3)	431
Maximum severity of TEAEs, n (%)								
Mild	69 (36.3)	319	77 (40.7)	344	62 (35.4)	276	73 (42.0)	300
Moderate	52 (27.4)	113	48 (25.4)	123	49 (28.0)	110	43 (24.7)	115
Severe	17 (8.9)	21	9 (4.8)	17	16 (9.1)	20	8 (4.6)	15
Any study treatment-related TEAE [1]	18 (9.5)	26	6 (3.2)	7	15 (8.6)	17	6 (3.4)	7
Maximum severity of study treatment-related TEAEs, n (%)								
Mild	11 (5.8)	18	3 (1.6)	3	9 (5.1)	10	3 (1.7)	3
Moderate	6 (3.2)	7	3 (1.6)	4	5 (2.9)	6	3 (1.7)	4
Severe	1 (0.5)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0
Any TEAE of special interest	8 (4.2)	9	4 (2.1)	4	7 (4.0)	7	4 (2.3)	4
Any TESAE	16 (8.4)	20	20 (10.6)	25	14 (8.0)	18	14 (8.0)	16
Any study treatment-related TESAE	1 (0.5)	1	1 (0.5)	2	0 (0.0)	0	1 (0.6)	2
Any AE leading to death	1 (0.5)	1	0 (0.0)	0	1 (0.6)	1	0 (0.0)	0

Note: % = 100 × n/N'. e = number of events.
TEAEs were defined as AEs that occurred for the first time after dosing with study treatment, or existed before but worsened in severity or relationship to study treatment after dosing. The last dose was defined as the last dose the patient received, including the Tapering Period, regardless of the duration of treatment.
1. A reasonable possibility that the event may have been caused by the study treatment, as assessed by the Investigator. If relationship was missing, then it was considered as study treatment-related.

AE = adverse event; FAS = Full Analysis Set; TEAE = treatment-emergent adverse event; TESAE = treatment-emergent serious adverse event.
Sources: Post-text Tables 14.3.1.1.3 and 14.3.1.1.4

4) TEAE(≥5%)

· 두 치료군 모두의 환자의 ≥5%에서 발생한 치료 중 모든 TEAE를 요약함. 위약군에 비해 Nefecon 16mg군에서 >5% 더 많이 발생한 가장 흔하게 보고된 TEAE는 말초 부종, 고혈압, 근육 경련, 여드름, 얼굴 부종 및 백혈구 수 증가였음. 체중 증가, 소화불량 및 관절통의 TEAE도 Nefecon 치료 환자에서 약간 더 자주 보고되었음. 비인두염, 두통, 상기도 감염, 메스꺼움, 설사, 불면증, 피로, 발진 및 허리 통증의 다른 흔하게 보고된 TEAE는 두 치료군에서 비슷한 빈도로 보고되었음

· 고혈압 TEAE 발생률에서 치료군 간에 차이가 있었지만, 위약과 비교했을 때 Nefecon 16mg/일에서 관찰된 중앙 수축기 및 이완기 혈압의 베이스라인 대비 증가는 작았고, 임상적으로 관련성이 있는 것으로 간주되지 않았으며, 치료 종료 후 3개월 이내에 베이스라인과 유사한 수준으로 해소되었음. 마찬가지로 Nefecon 치료 중에 관찰된 일반적으로 적은 체중 증가(베이스라인 대비 ≤1kg 변화)는 임상적으로 관련성이 있는 것으로 간주되지 않았으며, 치료 종료 후 3개월 이내에 베이스라인으로 돌아왔음. 일반적으로 보고된 TEAE 중 치료 중에 Nefecon 16mg 군에서 고혈압 TESAE가 2건, 말초 부종, 발진, 얼굴 부종의 TESAE가 각각 1건 보고되었음. 치료군 간에 감염 발생률에 차이가 관찰되지 않았으며, 감염 SOC에서 TEAE를 보고한 네페콘 투여군 73명(37.4%)과 위약군 65명(33.5%)이 있었음. 네페콘 치료와 관련하여 심각한 코로나바이러스 감염이 2건 보고되었으며 그 중 하나는 치명적이었며, 폐렴 TEAE 1건은 중증으로 분류되었음. 위약군에서는 캄필로박터 대장염 TEAE가 1건 있었으며, 중증으로 분류되었음. 일반적인 TEAE 대부분은 경증이었음.

Table 35. Summary of TEAEs (≥5% of Patients in Either Treatment Group) During Treatment by PT – Safety Analysis Set and Part B FAS

	Safety Analysis Set				Part B FAS			
	Nefecon 16 mg (N=195)		Placebo (N=194)		Nefecon 16 mg (N=182)		Placebo (N=182)	
Preferred Term	n (%)	e	n (%)	e	n (%)	e	n (%)	e
Patients with any TEAE	173 (88.7)	895	140 (72.2)	534	159 (87.4)	804	125 (68.7)	476
Edema peripheral [1]	33 (16.9)	41	10 (5.2)	11	31 (17.0)	37	7 (3.8)	8
Hypertension	23 (11.8)	25	6 (3.1)	6	22 (12.1)	24	6 (3.3)	6
Muscle spasms	23 (11.8)	28	8 (4.1)	9	22 (12.1)	27	7 (3.8)	8
Acne	22 (11.3)	23	2 (1.0)	2	20 (11.0)	21	2 (1.1)	2
Nasopharyngitis	19 (9.7)	20	19 (9.8)	25	17 (9.3)	18	19 (10.4)	25
Headache	19 (9.7)	26	14 (7.2)	16	19 (10.4)	26	14 (7.7)	16
Upper respiratory tract infection	16 (8.2)	18	12 (6.2)	18	10 (5.5)	12	10 (5.5)	16
Face edema [1]	15 (7.7)	19	1 (0.5)	1	14 (7.7)	15	1 (0.5)	1
Dyspepsia	13 (6.7)	18	4 (2.1)	4	13 (7.1)	18	4 (2.2)	4
Weight increased	13 (6.7)	14	6 (3.1)	6	10 (5.5)	10	5 (2.7)	5
Arthralgia	12 (6.2)	12	4 (2.1)	5	12 (6.6)	12	4 (2.2)	5
White blood cell count increased	11 (5.6)	11	1 (0.5)	1	8 (4.4)	8	0 (0.0)	0
Insomnia	11 (5.6)	11	8 (4.1)	8	10 (5.5)	10	7 (3.8)	7
Fatigue	10 (5.1)	10	8 (4.1)	9	10 (5.5)	10	7 (3.8)	8
Diarrhea	10 (5.1)	10	13 (6.7)	15	9 (4.9)	9	10 (5.5)	11
Rash	10 (5.1)	13	7 (3.6)	12	10 (5.5)	13	7 (3.8)	12
Nausea	8 (4.1)	8	12 (6.2)	12	8 (4.4)	8	12 (6.6)	12
Back pain	6 (3.1)	8	10 (5.2)	10	6 (3.3)	8	8 (4.4)	8
Pyrexia	3 (1.5)	4	10 (5.2)	11	2 (1.1)	2	8 (4.4)	8

Note: % = 100 × n/N. e = number of events.
TEAEs were defined as AEs that occurred for the first time after dosing with study treatment, or existed before but worsened in severity or relationship to study treatment after dosing.
AEs that started >14 days after the last dose of study treatment were excluded from the summary. The last dose was defined as the last dose the patient received, including the Tapering Period, regardless of the duration of treatment.
AE reported terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 22.0.
1. PTs were grouped for edema peripheral (edema peripheral and peripheral swelling) and face edema (face edema and swelling face).
AE = adverse event; FAS = Full Analysis Set; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Sources: Post-text Tables 14.3.1.2.3, 14.3.1.2.4, 14.3.1.3.1, and 14.3.1.3.2

· 추적 조사 중 Nefecon 그룹 환자의 3% 이상에서 발생한 모든 TEAE를 요약함. 추적 조사 중 보고된 TEAE의 대부분은 일반적으로 각 치료 그룹에서 1~2명의 환자에 의해서만 보고되었음. 추적 조사 중 보고된 가장 흔한 TEAE의 빈도는 치료 그룹 간에 유사했음. 추적 조사 중 가장 자주 보고된 TEAE는 코로나바이러스 감염이었으며, 두 치료 그룹에서 빈도가 비슷했음. 관절통과 설사는 Nefecon으로 치료한 환자에서 약간 더 자주 보고되었으며, 고혈압은 위약으로 치료한 환자에서 더 자주 보고되었음

Table 36. Summary of TEAEs (>3% Patients in the Nefecon Group) During Follow-Up by PT – Safety Analysis Set and Part B FAS

	Safety Analysis Set				Part B FAS			
	Nefecon 16 mg (N=195)		Placebo (N=194)		Nefecon 16 mg (N=182)		Placebo (N=182)	
Preferred Term	n (%)	e	n (%)	e	n (%)	e	n (%)	e
Number of patients who had a study visit during the Follow-up Period, N'	190		189		175		174	
Patients with any TEAE that started >14 days after the last dose	138 (72.6)	453	134 (70.9)	485	127 (72.6)	406	124 (71.3)	431
Coronavirus infection	31 (16.3)	31	32 (16.9)	32	26 (14.9)	26	30 (17.2)	30
Edema peripheral [1]	14 (7.4)	15	11 (5.8)	13	14 (8.0)	15	10 (5.7)	11
Gout	11 (5.8)	14	8 (4.2)	8	11 (6.3)	14	8 (4.6)	8
Hypertension	10 (5.3)	10	16 (8.5)	17	10 (5.7)	10	12 (6.9)	13
Pyrexia	8 (4.2)	10	7 (3.7)	7	7 (4.0)	9	5 (2.9)	5
Arthralgia	7 (3.7)	8	3 (1.6)	4	7 (4.0)	8	3 (1.7)	4
Diarrhea	7 (3.7)	8	1 (0.5)	1	6 (3.4)	7	1 (0.6)	1
Back pain	6 (3.2)	6	6 (3.2)	7	5 (2.9)	5	6 (3.4)	7
Nasopharyngitis	6 (3.2)	6	5 (2.6)	7	6 (3.4)	6	5 (2.9)	7
Abdominal pain [1]	6 (3.2)	6	5 (2.6)	5	5 (2.9)	5	4 (2.3)	4
Anemia [1]	6 (3.2)	6	4 (2.1)	4	6 (3.4)	6	4 (2.3)	4
Constipation	6 (3.2)	6	4 (2.1)	4	6 (3.4)	6	3 (1.7)	3

Note: % = 100 × n/N. e = number of events.
TEAEs were defined as AEs that occurred for the first time after dosing with study treatment, or existed before but worsened in severity or relationship to study treatment after dosing. The last dose was defined as the last dose the patient received, including the Tapering Period, regardless of the duration of treatment.
AE reported terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 22.0.
1. PTs were grouped for edema peripheral (edema peripheral and peripheral swelling), abdominal pain (abdominal pain, abdominal pain upper, and abdominal pain lower), and anemia (anemia and iron deficiency anemia).
AE = adverse event; FAS = Full Analysis Set; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Sources: Post-text Tables 14.3.1.3.5 and 14.3.1.3.6

5) 약물이상반응(ADR)(≥4%)

· PT에 의해 두 치료군 모두의 환자의 ≥4%에서 발생한 치료 중 연구 치료와 관련된 모든 TEAE는 위약군에 비해 Nefecon 16mg군에서 더 높았음(Nefecon 16mg 환자 109명[55.9%], 위약 환자 39명[20.1%]).

Table 37. Summary of Study Treatment-Related TEAEs (≥4% of Patients in Either Treatment Group) During Treatment by PT – Safety Analysis Set and Part B FAS

	Safety Analysis Set				Part B FAS			
	Nefecon 16 mg (N=195)		Placebo (N=194)		Nefecon 16 mg (N=182)		Placebo (N=182)	
Preferred Term	n (%)	e	n (%)	e	n (%)	e	n (%)	e
Patients with any study treatment-related TEAE	109 (55.9)	360	39 (20.1)	91	97 (53.3)	314	36 (19.8)	87
Acne	20 (10.3)	21	2 (1.0)	2	18 (9.9)	19	2 (1.1)	2
Face edema [1]	12 (6.2)	15	1 (0.5)	1	11 (6.0)	12	1 (0.5)	1
Weight increased	11 (5.6)	12	6 (3.1)	6	8 (4.4)	8	5 (2.7)	5
Edema peripheral [1]	10 (5.1)	14	2 (1.0)	3	9 (4.9)	11	2 (1.1)	3
White blood cell count increased	10 (5.1)	10	0 (0.0)	0	7 (3.8)	7	0 (0.0)	0
Dyspepsia	9 (4.6)	12	2 (1.0)	2	9 (4.9)	12	2 (1.1)	2
Cushingoid [1]	9 (4.6)	9	0 (0.0)	0	7 (3.8)	7	0 (0.0)	0
Hypertension [1]	9 (4.6)	9	0 (0.0)	0	9 (4.9)	9	0 (0.0)	0
Neutrophil count increased	8 (4.1)	8	0 (0.0)	0	5 (2.7)	5	0 (0.0)	0

Note: % = 100 × n/N. e = number of events.
TEAEs were defined as AEs that occurred for the first time after dosing with study treatment, or existed before but worsened in severity or relationship to study treatment after dosing.
AEs that started >14 days after the last dose of study treatment were excluded from the summary. The last dose was defined as the last dose the patient received, including the Tapering Period, regardless of the duration of treatment.
AE reported terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 22.0.
1. PTs were grouped for face edema (face edema and swelling face), edema peripheral (edema peripheral and peripheral swelling), cushingoid (cushingoid and Cushing's syndrome), and hypertension (hypertension and essential hypertension).
AE = adverse event; FAS = Full Analysis Set; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Sources: Post-text Tables 14.3.1.3.3 and 14.3.1.3.4

· (글루코코르티코스테로이드 관련 부작용) 치료 중 GCS 관련 TEAE로, 과다코르티코스테로이드의 징후와 증상을 나타낼 수 있는 잠재적인 GCS 관련 TEAE는 낮은 빈도로 보고되었으며, 경구 부데소니드 제품에 대해 예상된 이상반응이었음. 말초 부종과 여드름은 위약과 비교하여 Nefecon 16mg/day에서 발생률이 증가한 것으로 관찰된 가장 흔하게 보고된 GCS 관련 TEAE였음

Table 38. Summary of Glucocorticosteroid-Related TEAEs During Treatment – Safety Analysis Set and Part B FAS

	Safety Analysis Set		Part B FAS	
Glucocorticosteroid-Related TEAEs (Grouped Terms)	Nefecon 16 mg (N=195) n (%)	Placebo (N=194) n (%)	Nefecon 16 mg (N=182) n (%)	Placebo (N=182) n (%)
Peripheral edema [1]	33 (16.9)	10 (5.2)	31 (17.0)	7 (3.8)
Acne	22 (11.3)	2 (1.0)	20 (11.0)	2 (1.1)
Insomnia	11 (5.6)	8 (4.1)	10 (5.5)	7 (3.8)
Moon face [1]	9 (4.6)	0 (0.0)	7 (3.8)	0 (0.0)
Hirsutism [1]	7 (3.6)	0 (0.0)	7 (3.8)	0 (0.0)
Skin striae	4 (2.1)	0 (0.0)	4 (2.2)	0 (0.0)
Bruising easily	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Buffalo hump	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Depression	1 (0.5)	4 (2.1)	1 (0.5)	3 (1.6)

Note: % = 100 × n/N.
AEs that started >14 days after the last dose of study treatment were excluded from the summary. The last dose was defined as the last dose the patient received, including the Tapering Period, regardless of the duration of treatment.
Buffalo hump was based on the PT of lipohypertrophy; depression was based on the PT of depressed mood; bruising easily was based on a search of the PT of increased tendency to bruise.
1. Grouped terms: peripheral edema includes PTs of edema peripheral and peripheral swelling; moon face was based on combined PTs of cushingoid and Cushing's syndrome; hirsutism includes PTs of hirsutism and hypertrichosis.
AE = adverse event; FAS = Full Analysis Set; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Sources: Post-text Tables 14.3.1.3.1 and 14.3.1.3.2

6) 3등급 이상 AE

· 대부분의 TEAE는 경증 또는 중등증이었음. 치료 중 Nefecon 16mg 그룹의 9명(4.6%)이 중증 TEAE 12건을 경험했고 위약 그룹의 4명(2.1%)이 중증 TEAE 5건을 경험했음. 보고된 모든 TEAE 중 Nefecon 16mg 그룹의 1.3%와 위약 그룹의 0.9%가 중증이었음.

- (Nefecon 16mg 그룹) 9명(4.6%)(말초 부종, 코로나바이러스 감염[× 2], 급성 췌장염[× 2], 폐렴, 저혈압, 폐색전증, 신장 기능 장애, 급성 신장 손상, 신증후군 및 자연 유산)
- (위약군) 4명(2.1%)(캄필로박터 대장염, 자살 생각, 급성 신장 손상, 대퇴골 골절, 골수 부종).

· 추적 조사 기간 동안 Nefecon 16mg군 환자 17명(8.9%)이 중증 TEAE 21건을 경험했고 위약군 환자 9명(4.8%)이 중증 TEAE 17건을 경험했음. 보고된 모든 TEAE 중 Nefecon 16mg군에서 4.6%, 위약군에서 3.5%가 중증이었음

· (치료 중 심각한 부작용) Nefecon 16mg 그룹에서 18명(9.2%), 위약 그룹에서 9명(4.6%)이 TESAE로 보고됨. Nefecon 16mg 그룹에서 각각 2명(1.0%)이 코로나바이러스 감염, 폐렴, 신장 기능 장애, 고혈압, 폐색전증을 보고함. 위약 그룹 2명(1.0%)에서 급성 신장 손상이 보고됨. 다른 모든 TESAE는 두 치료 그룹 모두에서 단일 환자가 보고되었음. 다음 사건을 제외하고 치료 중에 보고된 모든 TESAE는 연구 치료와 관련이 없음으로 간주되었음

- (네페콘 16mg) 폐렴, 폐색전증, 고혈압 및 발진
- (위약) 골수 부종 및 대퇴골 골절(동일 환자), 횡문근분해증, 자살 생각 및 캄필로박터 대장염

Table 43. Summary of TESAEs Reported During Treatment by SOC and PT – Safety Analysis Set and Part B FAS

System Organ Class Preferred Term	Safety Analysis Set		Part B FAS	
	Nefecon 16 mg (N=195) n (%)	Placebo (N=194) n (%)	Nefecon 16 mg (N=182) n (%)	Placebo (N=182) n (%)
Patients with any TESAE	18 (9.2)	9 (4.6)	18 (9.9)	9 (4.9)
Infections and infestations	5 (2.6)	2 (1.0)	5 (2.7)	2 (1.1)
Coronavirus infection	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
Pneumonia	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
Campylobacter colitis	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
Diverticulitis	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
Erysipelas	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Renal and urinary disorders	4 (2.1)	2 (1.0)	4 (2.2)	2 (1.1)
Acute kidney injury	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.1)
Renal impairment	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
Nephrotic syndrome	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Vascular disorders	4 (2.1)	0 (0.0)	4 (2.2)	0 (0.0)
Hypertension	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
Hypertensive urgency	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Post thrombotic syndrome	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions	3 (1.5)	0 (0.0)	3 (1.6)	0 (0.0)
Chest pain	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Face edema	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Generalized edema	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Edema peripheral	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (1.5)	0 (0.0)	3 (1.6)	0 (0.0)
Pulmonary embolism	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
Dyspnea	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
All other SOCs				
Gastritis hemorrhagic	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Inguinal hernia	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
Pancreatitis acute	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Bone marrow edema	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
Cardiac failure congestive	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Femur fracture	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
Rhabdomyolysis	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
Meningioma	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Transient ischemic attack	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
Abortion spontaneous	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Suicidal ideation	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
Rash generalized	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)

Note: % = 100 × n/N.
TEAEs were defined as AEs that occurred for the first time after dosing with study treatment, or existed before but worsened in severity or relationship to study treatment after dosing.
AEs that started >14 days after the last dose of study treatment were excluded from the summary. The last dose was defined as the last dose the patient received, including the Tapering Period, regardless of the duration of treatment.
AE reported terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 22.0.
AE = adverse event; FAS = Full Analysis Set; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event; TESAE = treatment-emergent serious adverse event.
Sources: Post-text Tables 14.3.2.1.1 and 14.3.2.1.2

· (추적 조사 중 심각한 부작용) Nefecon 16mg 군에서 16명(8.4%), 위약군에서 20명(10.6%)이 추적 관찰 기간 중 새로운 TESAE를 보고했음. 추적 조사 중 1명 이상의 환자가 보고한 유일한 SAE는 급성 신장 손상과 질병 악화(IgAN 악화, 신장 기능 장애 또는 ESRD)와 관련된 사건이었음. 관찰 추적 기간 동안, 각 치료 그룹의 1명이 치료 관련 TESAE로 보고됨(Nefecon 16mg 그룹의 상기도 감염 및 치료 중에 골수 부종과 대퇴골 골절을 경험한 위약 그룹의 동일한 환자에서 발 골절 및 골수 부종). 추적 기간 동안 급성 신장 손상 또는 질병 악화와 관련된 사건의 TESAE를 보인 환자는 Nefecon 16mg 그룹에서 7명, 위약군 9명이 있었음.

Table 45. Summary of TESAEs Reported During Follow-Up (>1 Patient in Either Treatment Group) by PT – Safety Analysis Set and Part B FAS

Preferred Term	Safety Analysis Set		Part B FAS	
	Nefecon 16 mg (N=195) n (%)	Placebo (N=194) n (%)	Nefecon 16 mg (N=182) n (%)	Placebo (N=182) n (%)
Number of patients who had a study visit during the Follow-up Period, N'	190	189	175	174
Patients with any TESAE that started >14 days after the last dose	16 (8.4)	20 (10.6)	14 (8.0)	14 (8.0)
Acute kidney injury	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.6)
End stage renal disease	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
Renal impairment	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.1)
IgA nephropathy	1 (0.5)	3 (1.6)	1 (0.6)	3 (1.7)

Note: % = 100 × n/N'.
TEAEs were defined as AEs that occurred for the first time after dosing with study treatment, or existed before but worsened in severity or relationship to study treatment after dosing. The last dose was defined as the last dose the patient received, including the Tapering Period, regardless of the duration of treatment.
AE reported terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 22.0.
AE = adverse event; FAS = Full Analysis Set; IgA = immunoglobulin A; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event; TESAE = treatment-emergent serious adverse event.
Sources: Post-text Tables 14.3.2.1.3 and 14.3.2.1.4

7) 투여 중단 유도 AE

- (치료 중단 TEAE) Nefecon 16mg 그룹의 17명(8.7%)과 위약 그룹의 3명(1.5%)이 TEAE로 인해 치료 중단했음. SOC 수준에서 피부 및 피하 조직 장애 TEAE는 Nefecon 치료군 6명(3.1%)의 환자에서 치료 중단으로 이어진 가장 흔한 사건이었음. 1명 이상의 환자에서 중단으로 이어진 TEAE는 말초 부종(Nefecon 치료 환자 3명[1.5%])과 탈모, 미각 이상, 두통 및 고혈압(각각 Nefecon 치료 환자 2명[1.0%])이었음. 치료 중단으로 이어진 TEAE는 중증으로 평가된 6건(Nefecon 치료 환자 3건, 위약 치료 환자 3건)이었으며, 다른 모든 사건은 경증 또는 중등증이었음.

Table 47. Summary of TEAEs Leading to Study Treatment Discontinuation by SOC and PT – Safety Analysis Set and Part B FAS

System Organ Class Preferred Term	Safety Analysis Set		Part B FAS	
	Nefecon 16 mg (N=195) n (%)	Placebo (N=194) n (%)	Nefecon 16 mg (N=182) n (%)	Placebo (N=182) n (%)
Patients with any TEAE leading to study treatment discontinuation	17 (8.7)	3 (1.5)	17 (9.3)	3 (1.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	6 (3.1)	0 (0.0)	6 (3.3)	0 (0.0)
Alopecia	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
Lipohypertrophy	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Rash generalized	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Rash pruritic	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Rosacea	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Seborrheic dermatitis	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Swelling face	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Nervous system disorders	4 (2.1)	0 (0.0)	4 (2.2)	0 (0.0)
Dysgeusia	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
Headache	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions	3 (1.5)	0 (0.0)	3 (1.6)	0 (0.0)
Edema peripheral	3 (1.5)	0 (0.0)	3 (1.6)	0 (0.0)
Face edema	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Vascular disorders	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
Hypertension	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
All other SOCs				
Palpitations	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Pulmonary valve incompetence	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Tachycardia	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Coronavirus infection	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Herpes zoster	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
Vaginal infection	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Albuminuria	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Nephrotic syndrome	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Renal impairment	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Abdominal pain upper	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Nausea	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
Arthralgia	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Muscle spasms	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Mood swings	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
Agitation	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Anxiety	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
Insomnia	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
Suicidal ideation	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
Dyspnea	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Snoring	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Bone marrow edema	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
Cushingoid	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Ocular discomfort	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Femur fracture	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
Glycosylated hemoglobin increased	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)

Note: % = 100 × n/N.
TEAEs were defined as AEs that occurred for the first time after dosing with study treatment, or existed before but worsened in severity or relationship to study treatment after dosing.
AEs that started >14 days after the last dose of study treatment were excluded from the summary. The last dose was defined as the last dose the patient received, including the Tapering Period, regardless of the duration of treatment.
AE reported terms were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 22.0.
AE = adverse event; FAS = Full Analysis Set; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Sources: Post-text Tables 14.3.2.1.7 and 14.3.2.1.8

- (투석 또는 신장 이식을 받은 환자) Nefecon 치료 환자 3명과 위약 치료 환자 5명이 투석을 받았음. Nefecon 치료 환자 중 1명은 신장 이식을 받았음.

8) 사망

· 2건의 사망이 발생하였으나 치료 관련 없다고 간주됨. 환자 US33-03은 Nefecon 치료를 받는 동안(연구 치료 시작 후 296일) 치명적인 코로나바이러스 감염을 경험함. 환자 TR01-03은 Nefecon 치료의 마지막 감량 복용 후 약 10.5개월 후에 치명적인 뇌출혈을 경험함

9) 관심대상 이상사례(AESI)

· Nefecon 16mg 그룹의 9명(4.6%)과 위약 그룹의 2명(1.0%)이 치료 중 AESI를 보고함. Nefecon 치료군에서는 당뇨병의 새로운 발병 4건, 입원을 필요로 하는 중증 감염 3건(코로나바이러스 감염 2건, 폐렴 1건), 백내장과 출혈성 위염이 각각 1건 포함되었음. 위약군에서는 입원을 필요로 하는 중증 감염 1건(캄필로박터 대장염)과 대퇴골 골절 1건이 포함되었음

Table 39. Summary of AESIs Reported During Treatment – Safety Analysis Set

AESI	Nefecon 16 mg (N=195) n (%)	Placebo (N=194) n (%)
Patients with any AESI	9 (4.6)	2 (1.0)
Severe infection that required hospitalization	3 (1.5)	1 (0.5)
Coronavirus infection	2 (1.0)	0 (0.0)
Campylobacter colitis	0 (0.0)	1 (0.5)
Pneumonia	1 (0.5)	0 (0.0)
New onset of diabetes mellitus	4 (2.1)	0 (0.0)
Confirmed fracture	0 (0.0)	1 (0.5)
New osteonecrosis	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal bleeding that required hospitalization	1 (0.5)	0 (0.0)
Reported occurrence of cataract formation	1 (0.5)	0 (0.0)
Reported onset of glaucoma	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: % = 100 × n/N. "N" is the number of patients in the Safety Analysis Set.
AEs that started >14 days after the last dose of study treatment were excluded from the summary. The last dose was defined as the last dose the patient received, including the Tapering Period, regardless of the duration of treatment.
AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest.
Source: Post-text Table 14.3.2.1.11

· 추적관찰 기간 중 Nefecon 16mg 그룹의 8명(4.2%)과 위약 그룹의 4명(2.1%)이 AESI를 보고함. Nefecon으로 치료한 환자에서 이러한 AESI에는 확진된 골절(종아리뼈, 반경골, 갈비뼈) 3건, 입원이 필요한 중증 감염(관절염, 박테리아 및 호흡기 감염) 2건, 신규 발병 당뇨병, 백내장, 골괴사 각각 1건이 포함되었으며, 위약군에서는 확진된 골절(발과 손) 2건과 신규 발병 당뇨병 2건이었음

Table 41. Summary of AESIs Reported During Follow-Up – Safety Analysis Set

AESI	Nefecon 16 mg (N=190) n (%)	Placebo (N=189) n (%)
Patients with any AESI	8 (4.2)	4 (2.1)
Severe infection that required hospitalization	2 (1.1)	0 (0.0)
Arthritis bacterial	1 (0.5)	0 (0.0)
Respiratory tract infection	1 (0.5)	0 (0.0)
New onset of diabetes mellitus	1 (0.5)	2 (1.1)
Confirmed fracture [1]	3 (1.6)	2 (1.1)
New osteonecrosis [2]	1 (0.5)	0 (0.0)
Gastrointestinal bleeding that required hospitalization	0 (0.0)	0 (0.0)
Reported occurrence of cataract formation [2]	1 (0.5)	0 (0.0)
Reported onset of glaucoma	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: % = 100 × n/N. "N" is the number of patients in the Safety Analysis Set who had a study visit >14 days after completion of the Tapering Period.
1. For 1 Nefecon-treated patient, there was 1 rib fracture reported twice (moderate event initially then a mild event).
2. Updated to SAE (Important Medical Event) by the Sponsor.
AESI = adverse event of special interest; SAE = serious adverse event.
Source: Post-text Table 14.3.2.1.13

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

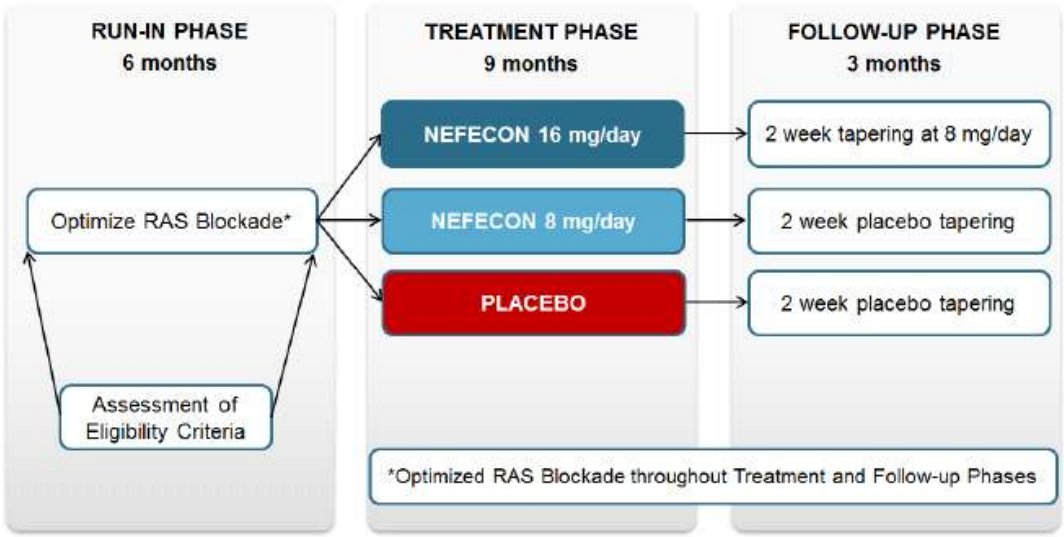
단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 비핵심임상시험				
1. [Nef-202] 말기 신장 질환(ESRD) 발병 위험이 있는 원발성 IgA 신병증 환자에서 두 가지 다른 용량의 Nefecon의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 중재적 치료, 무작위 배정, 이중 맹검, 단일군 배정, 위약 대조 임상시험				
2b 상	네페콘	3단계(6개월 도입, 9개월 치료 기간(환자를 Nefecon 16mg/일, Nefecon 8mg/일 또는 위약에 1:1:1로 무작위 배정) 및 3개월의 추적관찰 단계)	유효성, 안전성	(유효성) -(최종분석) 모든 환자가 시험을 완료한 후 업데이트된 최종 분석에서, 위약에 비해 네페콘 16mg에서 해당하는 UPCR 28% 감소가 관찰되었음(LS기하평균비 0.72; 95% CI 0.56~0.92). 네페콘 16mg을 1일 1회 투여한 환자에서 9개월째 UPCR이 베이스라인으로부터 25% 감소한 반면, 위약 치료 환자에서는 4% 증가했음. 3개월의 추적 관찰 후 1년째에 위약에 비해 네페콘 16mg을 1일 1회 투여했을 때 UPCR이 32% 감소한 것으로 관찰되었음(p=0.0005). (안전성) -전반적으로, 네페콘의 두 용량은 의도된 환자 집단에서 사용하기에 허용 가능한 안전성 프로파일을 보여주었음. 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 비인두염이었고 치료군 간에 관련 차이가 관찰되지 않았음. 위약에 비해 네페콘 투여 환자에서 증가된 발생률과 함께 관찰된 가장 흔하게 보고된 TEAE는 여드름, 관절 종창/말초 부종, 쿠싱양증, 불면증, 소화불량 및 두통이었음. GCS 관련 유해효과는 모든 환자의 17%의 전반적인 베이스라인 발생률이 임상시험 치료가 제공되지 않은 도입 기간 동안 보고하였음. 치료 단계 동안 위약군(6명)보다 시험약군(각 18명)에서 GCS 관련 유해효과 발생률이 더 높게 보고되었음. 추적 단계 동안 발생률은 모든 치료군에서 유사했음. 치료 단계 동안 보고된 불면증, 달모양 얼굴, 다모증 및 버팔로 혹의 요청된 GCS 관련 AE의 빈도는 용량 의존적이었으며, 가역적이었음. 시험의 조기 중단으로 이어지는 약물 관련 TEAE 및 TEAE의 빈도는 위약군보다 네페콘 군에서 다소 더 높았고 용량 의존적이었음. SAE는 낮은 수치로 보고되었으며 사망은 없었음. 치료군 간에 임상화학 또는 혈액학 평가에서 임상적으로 관련된 차이는 없었음. 소변 코르티솔은 네페콘 치료 전반에 걸쳐 억제되었으며 치료 중단 후 베이스라인치로 복귀한 것으로 나타났음. 혈압이나 심박수에 임상적으로 관련된 약물 관련 효과는 없었음.
2. [Nef-201(PL-56)] 신병증 환자에서 Nefecon을 사용한 경구 치료 - 탐색적 시험				
2a 상	네페콘	6개월 치료 기간 동안 8mg/일 용량으로 투여한 후 3개월 추적 관찰	유효성, 안전성	(유효성) - 소변 알부민 배설의 상대적 감소 중앙값은 치료 중단 2개월 후 6개월에 23%(사분위수 범위: 0.36~0.04; p=0.04), 40%(사분위수 범위: 0.58~0.15)였음. eGFR(프로토콜화된 시스타틴 C 분석 기반)은 6개월 치료 기간과 추적 관찰 기간 동안 비교적 안정적으로 유지되었음. : 6개월째에 베이스라인으로부터 중앙값 상대 변화는 3%(사분위수 범위 -0.07 ~ 0.14, p=0.327) : 6개월째에 혈청 크레아티닌은 6% 감소(사분위수 범위: 0.12 ~ 0.02; p=0.003), eGFR은 약 8% 증가(사분위수 범위: 0.02 ~ 0.16, p= 0.003). (안전성) -Nefecon 8mg/일은 치료 시작 전에 관찰된 것과 유사한 발생률에서 낮은 빈도의 GCS 관련 유해효과로 내약성이 우수했음.

- [Nef-202] 말기 신장 질환(ESRD) 발병 위험이 있는 원발성 IgA 신병증 환자에서 두 가지 다른 용량의 Nefecon의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 중재적 치료, 무작위 배정, 이중 맹검, 단일 군 배정, 위약 대조 임

상시험

- (일차 목적) 네페콘을 투여받은 환자가 9개월 시험 기간 동안 위약을 투여받은 환자에 비해 UPCR에서 더 큰 평균 감소를 달성했는지 여부를 조사
- (이차 목적) 임상시험 동안 사구체 여과율(GFR)을 추정하는 데 사용된 다른 요단백 반응 기준 및 기타 실험실 변수가 9개월 시점에 위약에 비해 네페콘에 유리한지 평가하고, 다른 반응 기준 및 시점이 위약과 비교하여 Nefecon에 유리한지를 평가하고, AE, 활력 징후 및 실험실 검사의 변화 측면에서 안전성 평가
- (설계) 이 시험은 3단계(6개월 도입, 9개월 치료 기간(환자를 Nefecon 16mg/일, Nefecon 8mg/일 또는 위약에 1:1:1로 무작위 배정) 및 3개월의 추적관찰 단계)로 구성되었음. 1차 비교는 90명의 환자가 9개월간의 치료를 완료한 후 위약 대비 네페콘(16 + 8mg/일) 간의 UPCR 평균 감소 차이를 조사하는 것이었음. 1차 비교가 통계적으로 유의한 경우(중간 분석에서 1.58% 단측 수준[p<0.0158] 또는 최종 분석에서 1.52% 단측 수준[p<0.0152]) 추가 비교가 이루어졌음. 또한, 위약에 대한 2가지 활성 용량의 다양성을 제어하기 위해 계층적 폐쇄 검증 절차를 사용하여 다음과 같은 비교를 순차적으로 수행했음. (a) Nefecon 16 mg/일 대 위약; (b) Nefecon 8 mg/일 대 위약; 및 (c) Nefecon 16 mg/일 대 Nefecon 8 mg/일.

Figure 1 Trial Flow Chart



RAS: renin-angiotensin system.

- 원발성 IgAN 환자에서 최적화된 RAS 억제제 요법의 배경 하에 스크리닝 선정 기준을 충족하면 환자는 6개월의 도입 단계를 거쳤으며, 이 기간 동안 ACEIs 및/또는 ARBs 치료는 목표 혈압을 130/80mmHg 미만으로 하는 최대 허용 용량으로 최적화했음. 적격한 환자는 최적화된 RAS 억제제 요법하에서 24시간 동안 UPCR≥ 0.5g/g(56.5mg/mmol) 또는 소변 단백질 ≥0.75g/24시간 이어야 했음. 도입기를 완료하고 무작위 배정 기준을 충족한 환자들은 무작위 배정되어 네페콘 8mg/일, 네페콘 16mg/일 또는 위약을 9개월간의 맹검 치료 기간과 3개월의 추적 기간(네페콘 용량을 줄이기 위한 2주간의 테이퍼링 기간 포함) 동안 투여 받았음. 환자들은 치료 단계 전반에 걸쳐 ACEI 및/또는 ARB 요법을 계속했음. 도입 단계 이후 예상보다 적격성이 높아, 총 표본 크기를 90명에서 150명으로 늘리면서 1차 목표를 평가하기 위해 90명의 환자가 9개월간의 치료 단계를 완료한 후 중간 분석을 수행하기로 결정했음.
- (집단) 10개 유럽 국가의 61개 임상시험 기관에서 총 153명의 원발성 IgAN 환자가 임상시험에 무작위로 배정되었음(각 치료 군에 51명). 이 중 150명의 환자가 시험 치료를 받고 안전성 분석 세트를 구성했으며, 149명의 환자가 FAS를 구성했음.

Table 4 Summary of Patient Disposition

Patient status	NEFECON 16 mg/day (N=51) n (%)	NEFECON 8 mg/day (N=51) n (%)	Placebo (N=51) n (%)	Total (N=153) n (%)
Patients screened	–	–	–	297
Patients enrolled in run-in	–	–	–	207
Patients randomised[a]	51 (100.0)	51 (100.0)	51 (100.0)	153 (100.0)
Screened patients not randomised	–	–	–	144
Patients randomised and treated[a]	49 (96.1)	51 (100.0)	50 (98.0)	150 (98.0)
Patients randomised but not treated[a]	2 (3.9)	0	1 (2.0)	3 (2.0)
Randomisation eligibility criteria not met[a]	2 (3.9)	0	1 (2.0)	3 (2.0)
Patients who completed treatment and follow-up as planned[a]	34 (66.7)	40 (78.4)	46 (90.2)	120 (78.4)
Patients who discontinued study[a]	15 (29.4)	11 (21.6)	4 (7.8)	30 (19.6)
Patient's withdrawal of informed consent[a]	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)
Substantial CTP violation[a]	0	4 (7.8)	0	4 (2.6)
Emergence of an unacceptable SAE/AE[a]	11 (21.6)	5 (9.8)	2 (3.9)	18 (11.8)
Initiation of immunosuppressive/corticosteroid treatment[a]	0	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
Other[a]	3 (5.9)	1 (2.0)	1 (2.0)	5 (3.3)

Source Data: Table D1.1.

a. Data are presented as number of patients (percent of all randomised patients).

SAE=serious adverse event; AE=adverse event; CTP=clinical trial protocol.

Table 5 Analysis Set Populations (All Randomised Patients)

Population	NEFECON 16 mg/day (N=51) n (%)	NEFECON 8 mg/day (N=51) n (%)	Placebo (N=51) n (%)	Total (N=153) n (%)
All screened patients[a]	-	-	-	297
Subjects enrolled in the run-in phase	-	-	-	207
All randomized patients	51 (100.0)	51 (100.0)	51 (100.0)	153 (100.0)
Interim analysis (Full analysis set)	27	30	33	90
Safety set	49 (96.1)	51 (100.0)	50 (98.0)	150 (98.0)
Full analysis set	48 (94.1)	51 (100.0)	50 (98.0)	149 (97.4)
Per protocol analysis set	31 (60.8)	37 (72.5)	41 (80.4)	109 (71.2)

Source Data: Table D2.1 and Table IA2.1.

a. Physical subjects counted (2 were withdrawn and then re-screened with a different subject number).

- 환자의 연령은 18~82세(중앙값 38세)였으며, 대다수는 남성(70.5%)과 백인(96.6%)이었음. 질병 특성은 중간 UPCR 0.81g/g(사분위수 범위 0.54~1.27) 및 중간 eGFR CKD-EPI 73.9mL/min/1.73m2(사분위수 범위 57.1~ 96.2)로, 중등도 고-위험 IgAN 모집단을 반영했음

Table 6 Summary of Patient Demographics (Full Analysis Set)

Demographic variable		NEFECON 16 mg/day (N=48)	NEFECON 8 mg/day (N=51)	Placebo (N=50)
Age [years]	Mean [range]	37.5 [18–64]	40.6 [20–82]	38.9 [18–69]
Sex [n (%)]	Female	15 (31.3)	14 (27.5)	15 (30.0)
	Male	33 (68.8)	37 (72.5)	35 (70.0%)
Race [n (%)]	Asian	1 (2.1)	0	1 (2.0)
	Caucasian	47 (97.9)	49 (96.1)	48 (96.0)
	Central Asian	0	1 (2.0)	0
	Turkish	0	0	1 (2.0)
	Moroccan	0	1 (2.0)	0
Ethnicity [n (%)]	Non-Hispanic/ Non-Latino	41 (85.4)	40 (78.4)	47 (94.0)
	Hispanic/Latino	7 (14.6)	11 (21.6)	3 (6.0)
Smoker [n (%)]	No	41 (85.4)	45 (88.2)	45 (90.0)
	Yes	7 (14.6)	6 (11.8)	5 (10.0)
UPCR [g/g] [a]	Median [range]	0.79 [0.22–2.10]	0.81 [0.26–3.00]	0.83 [0.33–4.12]
Total urine protein/24 hours [g] [a]	Median [range]	1.32 [0.41–10.66]	1.14 [0.44–3.31]	1.23 [0.57–9.75]
UACR [g/g]	Median [range]	0.69 [0.12–2.25]	0.71 [0.22–2.14]	0.72 [0.28–3.42]
Total urine albumin/24 hours [g]	Median [range]	1.08 [0.24–8.45]	0.99 [0.36–2.66]	1.07 [0.39–7.88]
eGFR CKD-EPI [mL/min/1.73 m^2]	Mean (SD)	83.84 (25.885)	74.08 (25.788)	76.51 (23.240)
Prior steroid/ immuno-suppressive use	Yes	6 (12.5)	14 (27.5)	7 (14.0)

Source Data: Table D4.1, Table DE1.1.1, Table DE1.2.1, Table DE1.3.1, Table DE1.4.1, Table DE2.1.1, Table D5c.1.

a. To be eligible for randomisation, patients had to have a UPCR ≥0.5 g/g (56.5 mg/mmol) OR urine protein ≥0.75 g/24 hours. A violation of this inclusion criterion was reported for Patient DE2005 (NEFECON 8 mg/day).

UPCR=urine protein creatinine ratio; UACR=urine albumin creatinine ration; eGFR=estimated glomerular filtration rate; CKD-EPI=chronic kidney disease epidemiology collaboration equation; SD=standard deviation.

- (유효성 결과)

(중간분석) 1차 목표는 사전 계획된 중간 분석에서 충족되었으며, 위약과 비교하여 네페콘 16mg/일 + 8mg/일 용량 군의 경우 9개월째에 통계적으로 유의한 UPCR 감소가 관찰되었음(p=0.0066). 1차 목표를 달성한 후 16mg 및 8mg 용량을 위약과 개별적으로 비교했을 때, 치료 9개월 후 네페콘 16mg을 1일 1회 투여한 환자는 위약에 비해 UPCR이 통계적으로 유의하고 임상적으로 관련성있게 29% 감소한 것으로 나타났음(LS기하평균비 0.71, 95% CI 0.53~0.94, p=0.0092). 8mg 용량의 경우 위약과 비교하여 9개월째 UPCR의 베이스라인으로부터의 감소는 계층적 폐쇄 검정 절차에 따라 통계적으로 유의하지 않았음(LS기하평균비 0.76, 95% CI 0.58~1.01, p=0.0290).

Table 15 Comparison of UPCR Change from Baseline at 9 Months (Full Analysis Set; Interim Analysis)

Treatment	n	Geometric LSmean (95% CI)	Comparison versus Placebo	
			Geometric LSmean (95% CI)	p-value [a]
NEFECON (16+8 mg/day)	57	0.756 (0.648, 0.881)	0.736 (0.579, 0.937)	0.0066
Placebo	33	1.027 (0.842, 1.253)	NA	NA
NEFECON (16 mg/day)	27	0.727 (0.585, 0.903)	0.707 (0.531, 0.942)	0.0092
NEFECON (8 mg/day)	30	0.785 (0.638, 0.965)	0.763 (0.577, 1.009)	0.0290

Source Data: Table IA1.1 to Table IA3.1
a. Adjusted alpha level of 0.0158 used at the interim analysis.
CI=confidence interval; LSmean=least squares mean; NA=not applicable; UPCR=urine protein creatinine ratio.

(최종분석) 모든 환자가 시험을 완료한 후 업데이트된 최종 분석에서, 위약에 비해 네페콘 16mg에서 해당하는 UPCR 28% 감소가 관찰되었음(LS기하평균비 0.72; 95% CI 0.56~0.92). 네페콘 16mg을 1일 1회 투여한 환자에서 9개월째 UPCR이 베이스라인으로부터 25% 감소한 반면, 위약 치료 환자에서는 4% 증가했음. 3개월의 추적 관찰 후 1년째에 위약에 비해 네페콘 16mg을 1일 1회 투여했을 때 UPCR이 32% 감소한 것으로 관찰되었음 (p=0.0005).

Table 16 Comparison of UPCR Change from Baseline at 9 Months (Full Analysis Set; Final Analysis)

Treatment	n	Geometric LSmean (95% CI)	Comparison versus Placebo	
			Geometric LSmean (95% CI)	p-value
NEFECON (16+8 mg/day)	74	0.799 (0.694, 0.918)	0.768 (0.621, 0.951)	NA
Placebo	44	1.040 (0.870, 1.242)	NA	NA
NEFECON (16 mg/day)	34	0.746 (0.614, 0.907)	0.717 (0.556, 0.924)	NA
NEFECON (8 mg/day)	40	0.847 (0.705, 1.018)	0.813 (0.637, 1.039)	NA

Source Data: Table E1.1.1 and Table E2.1.1.
CI=confidence interval; LSmean=least squares mean; NA=not applicable; UPCR=urine protein creatinine ratio.

네페콘 16mg 1일 1회는 위약과 비교하여 치료 9개월 후 eGFR CKD-EPI의 2차 평가변수에서 12%(7.63mL/min/1.73m2)로 통계적으로 유의한 치료 이점을 제공했음(p=0.0026). 이는 네페콘 16mg을 1일 1회 투여받은 환자에서 eGFR의 안정화(베이스라인으로부터 0.44mL/min/1.73m2의 약간 증가)와 위약을 투여받은 환자에서 베이스라인으로부터 7.19mL/min/1.73m2의 저하에 해당함. 3개월간의 관찰 추적 후, 1년 동안의 치료 효과는 11%로 유지되었음(p=0.0134).

네페콘 8mg 용량의 경우, 9개월 eGFR 치료 효과는 10%, p=0.0064였음. UPCR 및 eGFR과 일치하게 9개월 시점에서 총 요단백/24시간, UACR 및 총 요 알부민/24시간에서의 상대적 변화의 감소도 위약과 비교하여 네페콘 16mg으로 치료한 후 통계적으로 유의하게 더 컸음. 모든 신기능 변수에 걸쳐 Nefecon 16mg 용량에서 위약 대비 차이의 크기가 더 큰 경향이 있었음

Table 17 Secondary Endpoint Analyses (Full Analysis Set; Final Analysis)

Difference	Parameter	(NEFECON 16 mg/day + 8 mg/day versus placebo)		
		Geometric LSmean	95% CI	p-value
Mean change from baseline to 9 months	Urine protein creatinine ratio	0.768	(0.621, 0.951)	ND
	Urine protein/24 hours	0.747	(0.596, 0.937)	0.0060 **S**
	Urine albumin creatinine ratio	0.750	(0.584, 0.962)	0.0120 **S**
	Urine albumin/24 hours	0.730	(0.566, 0.941)	0.0079 **S**
	Creatinine	0.919	(0.868, 0.974)	0.0024 **S**
	eGFR CKD-EPI (creatinine)	1.108	(1.039, 1.181)	0.0010 **S**
	eGFR CKD-EPI (cystatin)	1.012	(0.923, 1.109)	0.3993
	eGFR MDRD	1.112	(1.040, 1.189)	0.0011 **S**
	Corrected creatinine clearance	1.067	(0.943, 1.208)	0.1513
Mean change from 9 to 12 months	Urine protein creatinine ratio	0.898	(0.742, 1.086)	0.1327
	Urine protein/24 hours	0.908	(0.736, 1.121)	0.1827
	Urine albumin creatinine ratio	0.861	(0.696, 1.066)	0.0834
	Urine albumin/24 hours	0.862	(0.683, 1.088)	0.1040
Mean change from baseline to 1 month	Urine protein creatinine ratio	0.951	(0.823, 1.099)	0.2466
	Urine protein/24 hours	0.926	(0.783, 1.096)	0.1842
	Urine albumin creatinine ratio	1.001	(0.848, 1.182)	0.5054
	Urine albumin/24 hours	0.977	(0.811, 1.178)	0.4046
	eGFR CKD-EPI (creatinine)	1.019	(0.968, 1.072)	0.2371
Mean change from baseline to 3 months	Urine protein creatinine ratio	0.854	(0.709, 1.028)	0.0472
	Urine protein/24 hours	0.816	(0.666, 1.001)	0.0253
	Urine albumin creatinine ratio	0.854	(0.690, 1.057)	0.0727
	Urine albumin/24 hours	0.816	(0.647, 1.029)	0.0425
	eGFR CKD-EPI (creatinine)	1.055	(1.000, 1.112)	0.0252
Mean change from baseline to 6 months	Urine protein creatinine ratio	0.822	(0.680, 0.995)	0.0220 **S**
	Urine protein/24 hours	0.841	(0.681, 1.039)	0.0541
	Urine albumin creatinine ratio	0.823	(0.662, 1.024)	0.0402
	Urine albumin/24 hours	0.844	(0.665, 1.071)	0.0804
	eGFR CKD-EPI (creatinine)	1.072	(0.995, 1.155)	0.0342
Mean change from baseline to 10.5 months	Urine protein creatinine ratio	0.735	(0.587, 0.921)	0.0039 **S**
	Urine protein/24 hours	0.663	(0.492, 0.895)	0.0038 **S**
	Urine albumin creatinine ratio	0.641	(0.488, 0.843)	0.0008 **S**
	Urine albumin/24 hours	0.609	(0.434, 0.855)	0.0022 **S**
	eGFR CKD-EPI (creatinine)	1.077	(1.006, 1.153)	0.0166 **S**
Mean change from baseline to 12 months	Urine protein creatinine ratio	0.730	(0.606, 0.879)	0.0005 **S**
	Urine protein/24 hours	0.696	(0.574, 0.845)	0.0002 **S**
	Urine albumin creatinine ratio	0.674	(0.538, 0.846)	0.0004 **S**
	Urine albumin/24 hours	0.646	(0.513, 0.814)	0.0001 **S**
	eGFR CKD-EPI (creatinine)	1.070	(0.987, 1.160)	0.0492

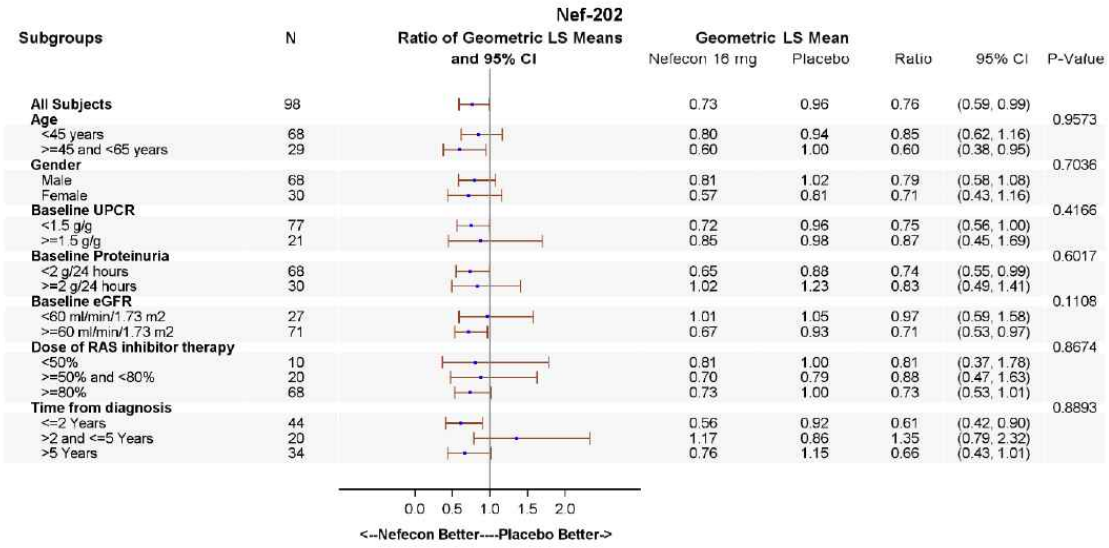
		Odds Ratio	95% CI	p-value
Mean reduction of >30% from baseline to 9 months	Urine protein creatinine ratio	1.913	(0.833, 4.397)	0.0626
	Urine protein/24 hours	1.913	(0.847, 4.325)	0.0593
	Urine albumin creatinine ratio	1.895	(0.838, 4.286)	0.0623
	Urine albumin/24 hours	2.078	(0.927, 4.658)	0.0377
Mean reduction of >40% from baseline to 9 months	Urine protein creatinine ratio	1.524	(0.590, 3.935)	0.1916
	Urine protein/24 hours	1.957	(0.798, 4.800)	0.0711
	Urine albumin creatinine ratio	3.347	(1.308, 8.564)	0.0059 **S**
	Urine albumin/24 hours	2.259	(0.935, 5.455)	0.0350
Mean reduction of >50% from baseline to 9 months	Urine protein creatinine ratio	1.721	(0.560, 5.291)	0.1715
	Urine protein/24 hours	1.335	(0.506, 3.523)	0.2783
	Urine albumin creatinine ratio	1.999	(0.669, 5.968)	0.1071
	Urine albumin/24 hours	1.895	(0.712, 5.042)	0.0999

Microhaematuria proportion at 9 months	0.394	(0.144, 1.079)	0.0349
Microhaematuria proportion at 12 months	0.426	(0.153, 1.187)	0.0512

Source Table: Table E1.2.1, Table E1.3.1, Table E1.5.1, Table E1.6.1, Table E1.8.1, Table E1.9.1, Table E4.1.1, Table E4.2.1, Table E4.3.1, Table E4.4.1, Table E4.6.1, Table E6.1.3, Table E6.2.1, Table E6.3.1, Table E6.4.1, Table E6.6.1, Table E8.2.1, Table E8.3.1, Table E8.4.1, Table E8.7.1, Table E13.1.1.1, Table E13.1.2.1, Table E13.1.3.1, Table E13.2.1.1,Table E13.2.2.1, Table E13.2.3.1, Table E13.3.2.1, Table E13.3.3.1, Table E13.4.1.1, Table E13.4.2.1, Table E13.4.3.1, Table E16.1, Table E19.1.

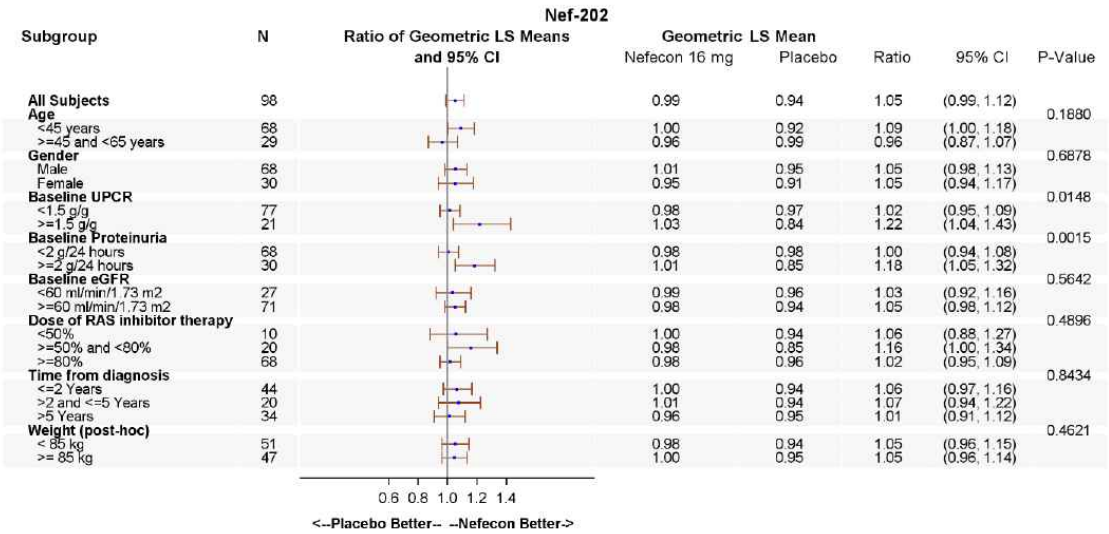
CI=confidence interval; CKD-EPI=chronic kidney disease epidemiology collaboration equation; eGFR=estimated glomerular filtration rate; LSmean=least squares mean; MDRD=Modification of Diet in Renal Disease; ND=Not done (since statistical significance was already demonstrated at the interim analysis; **S**= p<0.025.

그림 17: 하위 군별 MMRM 분석을 이용하여 베이스라인과 비교한 9 개월시점에서의 UPCR 비율 Nef-202 요약 (전체 분석 세트)



Source: Supportive Tables and Figures for SCE Figure 2.7.3.3.5.
Subgroup levels with fewer than 20 patients exposed to Nefecon 16 mg were not assessed.
Continuous factors categorized for the forest plots were analyzed as continuous variables when performing the interaction tests, with baseline UPCR, baseline proteinuria and baseline eGFR log transformed prior to analysis.

그림 18: 하위 군별 로버스트 회귀 분석을 사용하여 베이스라인과 비교한 9 개월째에서의 eGFR 비율의 Nef-202 요약(전세 분석 세트)



Source: Supportive Tables and Figures for SCE Figure 2.7.3.3.6.
Subgroup levels with fewer than 20 patients exposed to Nefecon 16 mg were not assessed.
Continuous factors categorized for the forest plots were analyzed as continuous variables when performing the interaction tests, with baseline UPCR, baseline proteinuria and baseline eGFR log transformed prior to analysis.

- (안전성 결과) 전반적으로, 네페콘의 두 용량은 의도된 환자 집단에서 사용하기에 허용 가능한 안전성 프로파일을 보여주었음. 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 비인두염이었고 치료군 간에 관련 차이가 관찰되지 않았음. 위약에 비해 네페콘 투여 환자에서 증가된 발생률과 함께 관찰된 가장 흔하게 보고된 TEAE는 여드름, 관절 종창/말초 부종, 쿠싱양증, 불면증, 소화불량 및 두통이었음. GCS 관련 유해효과는 모든 환자의 17%의 전반적인 베이스라인 발생률이 임상시험 치료가 제공되지 않은 도입 기간 동안 보고하였음. 치료 단계 동안 위약군(6명)보

다 시험약군(각 18명)에서 GCS 관련 유해효과 발생률이 더 높게 보고되었음. 추적 단계 동안 발생률은 모든 치료군에서 유사했음. 치료 단계 동안 보고된 불면증, 달모양 얼굴, 다모증 및 버팔로 혹의 요청된 GCS 관련 AE의 빈도는 용량 의존적이었으며, 가역적이었음. 시험의 조기 중단으로 이어지는 약물 관련 TEAE 및 TEAE의 빈도는 위약군보다 네페콘 군에서 다소 더 높았고 용량 의존적이었음. SAE는 낮은 수치로 보고되었으며 사망은 없었음. 치료군 간에 임상화학 또는 혈액학 평가에서 임상적으로 관련된 차이는 없었음. 소변 코르티솔은 네페콘 치료 전반에 걸쳐 억제되었으며 치료 중단 후 베이스라인치로 복귀한 것으로 나타났음. 혈압이나 심박수에 임상적으로 관련된 약물 관련 효과는 없었음.

Table 24 Summary of Treatment Exposure (Full Analysis Set)

Variable	Statistic	NEFECON 16 mg/day (N=48) n (%)	NEFECON 8 mg/day (N=51) n (%)	Placebo (N=50) n (%)
Duration of exposure [days]	Mean (SD)	222.7 (86.65)	244.4 (70.48)	262.5 (51.30)
	Median [range]	271 [28–297]	274 [35–302]	274 [63–317]

Data Source: Table D6.1.
SD=standard deviation.

Table 25 Brief Summary of Adverse Events (Safety Set)

Adverse event (Preferred Term)	NEFECON 16 mg/day (N=49) n (%)	NEFECON 8 mg/day (N=51) n (%)	Placebo (N=50) n (%)	Total (N=150) n (%)
Patients with TEAE	43 (87.8)	48 (94.1)	42 (84.0)	133 (88.7)
Patients with drug-related TEAE[a]	11 (22.4)	9 (17.6)	2 (4.0)	22 (14.7)
Patients with a TEAE leading to withdrawal from study	11 (22.4)	5 (9.8)	2 (4.0)	18 (12.0)
Patients with treatment-emergent SAE	7 (14.3)	1 (2.0)	3 (6.0)	11 (7.3)
Deaths	0	0	0	0

Data Source: Table S10.1.1, Table S14.1, Table S8.1.1, and Table S15.1.
TEAE=treatment-emergent adverse event.

Table 26 Treatment-Emergent Adverse Events Reported by >5% of Patients (Safety Set)

Adverse event (Preferred Term)	NEFECON 16 mg/day (N=49) n (%)	NEFECON 8 mg/day (N=51) n (%)	Placebo (N=50) n (%)
Patients with any TEAE	43 (87.8)	48 (94.1)	42 (84.0)
Nasopharyngitis	10 (20.4)	8 (15.7)	10 (20.0)
Acne[a]	9 (18.4)	8 (15.7)	3 (6.0)
Joint swelling	9 (18.4)	8 (15.7)	2 (4.0)
Cushingoid[a]	8 (16.3)	5 (9.8)	3 (6.0)
Insomnia[a]	8 (16.3)	6 (11.8)	2 (4.0)
Dyspepsia[a]	7 (14.3)	2 (3.9)	4 (8.0)
Headache	6 (12.2)	3 (5.9)	3 (6.0)
Oedema peripheral	6 (12.2)	2 (3.9)	2 (4.0)
Diarrhoea[a]	5 (10.2)	1 (2.0)	7 (14.0)
Mood swings[a]	5 (10.2)	3 (5.9)	2 (4.0)
Hirsutism[a]	5 (10.2)	3 (5.9)	1 (2.0)
Hypertension	5 (10.2)	3 (5.9)	1 (2.0)
Pruritus	5 (10.2)	2 (3.9)	0
Alopecia[a]	4 (8.2)	4 (7.8)	2 (4.0)
Cough	4 (8.2)	2 (3.9)	1 (2.0)
Glycosylated haemoglobin increased	4 (8.2)	3 (5.9)	0
Abdominal pain upper[a]	4 (8.2)	1 (2.0)	1 (2.0)
Lipohypertrophy	4 (8.2)	2 (3.9)	0
Skin striae[a]	4 (8.2)	2 (3.9)	0
Weight increased	4 (8.2)	2 (3.9)	0
Back pain	3 (6.1)	6 (11.8)	1 (2.0)
Blood creatine phosphokinase increased	3 (6.1)	3 (5.9)	3 (6.0)
Muscle spasms	2 (4.1)	5 (9.8)	2 (4.0)
Abdominal pain	3 (6.1)	4 (7.8)	1 (2.0)
Nausea	3 (6.1)	4 (7.8)	1 (2.0)
Upper respiratory tract infection	3 (6.1)	2 (3.9)	3 (6.0)
Arthralgia	3 (6.1)	2 (3.9)	2 (4.0)
Influenza	3 (6.1)	3 (5.9)	1 (2.0)
Increased tendency to bruise	3 (6.1)	3 (5.9)	0
Depression	3 (6.1)	2 (3.9)	0
Myalgia	3 (6.1)	0	2 (4.0)
Vomiting	3 (6.1)	2 (3.9)	2 (4.0)
Dry mouth	3 (6.1)	1 (2.0)	0
Constipation	3 (6.1)	0	0
Pain in extremity	2 (4.1)	3 (5.9)	2 (4.0)
Fatique	2 (4.1)	2 (3.9)	3 (6.0)
Oropharyngeal pain	1 (2.0)	3 (5.9)	0
Bronchitis	0	4 (7.8)	1 (2.0)
Conjunctivitis	0	3 (5.9)	1 (2.0)
Pharyngitis	0	3 (5.9)	1 (2.0)
Abdominal distension	0	0	4 (8.0)
Hypocalcaemia	0	0	3 (6.0)

Data Source: Table S10.1.1.

a These adverse events were solicited by the Investigator in consultation with the patient.

TEAE=treatment-emergent adverse event.

Table 27 Treatment-Emergent Adverse Events Considered at least Possibly Drug-Related by >5% of Patients (Safety Set)

Possibly related TEAE (Preferred Term)	NEFECON 16 mg/day (N=49) n (%)	NEFECON 8 mg/day (N=51) n (%)	Placebo (N=50) n (%)
Patients with any drug-related TEAE	27 (55.1)	30 (58.8)	20 (40.0)
Acne[a]	7 (14.3)	6 (11.8)	1 (2.0)
Joint swelling	5 (10.2)	5 (9.8)	2 (4.0)
Cushingoid[a]	7 (14.3)	5 (9.8)	0
Insomnia[a]	4 (8.2)	4 (7.8)	1 (2.0)
Alopecia[a]	3 (6.1)	3 (5.9)	2 (4.0)
Hirsutism[a]	4 (8.2)	3 (5.9)	0
Glycated haemogoblin increased	4 (8.2)	3 (5.9)	0
Dyspepsia[a]	4 (8.2)	1 (2.0)	2 (4.0)
Weight increased	4 (8.2)	2 (3.9)	0
Mood swings[a]	4 (8.2)	1 (2.0)	1 (2.0)
Oedema peripheral	4 (8.2)	1 (2.0)	0
Increased tendency to bruise	3 (6.1)	3 (5.9)	0
Abdominal pain upper[a]	3 (6.1)	1 (2.0)	1 (2.0)
Diarrhoea[a]	3 (6.1)	0	2 (4.0)
Lipohypertrophy	3 (6.1)	1 (2.0)	0

Data Source: Table S14.1.

a These adverse events were solicited by the Investigator in consultation with the patient.

TEAE=treatment-emergent adverse event.

Table 28 Summary of Treatment-Emergent Serious Adverse Events by Preferred Term (Safety Set)

Serious TEAE (Preferred Term)	NEFECON 16 mg/day (N=49) n (%)	NEFECON 8 mg/day (N=51) n (%)	Placebo (N=50) n (%)
Patients with any treatment-emergent SAE	7 (14.3)	1 (2.0)	3 (6.0)
Condition aggravated	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)
Proteinuria	1 (2.0)	0	1 (2.0)
Nephrotic syndrome	1 (2.0)	0	0
Aortic dissection	1 (2.0)	0	0
Appendicitis	1 (2.0)	0	0
Deep vein thrombosis	1 (2.0)	0	0
Menorrhagia	1 (2.0)	0	0
Sciatica	0	0	1 (2.0)
Spinal pain	1 (2.0)	0	0

Data Source: Table S8.1.1.

SAE=serious adverse event.

Table 30 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Withdrawal from Study Reported by >2% of Patients (Safety Set)

TEAE leading to Withdrawal (Preferred Term)	NEFECON 16 mg/day (N=49) n (%)	NEFECON 8 mg/day (N=51) n (%)	Placebo (N=50) n (%)
Patients with a TEAE leading to withdrawal	11 (22.4)	5 (9.8)	2 (4.0)
Acne	6 (12.2)	3 (5.9)	0
Cushingoid	6 (12.2)	2 (3.9)	0
Insomnia	4 (8.2)	2 (3.9)	0
Hirsutism	4 (8.2)	1 (2.0)	0
Lipohypertrophy	4 (8.2)	1 (2.0)	0
Mood swings	3 (6.1)	2 (3.9)	0
Joint swelling	2 (4.1)	2 (3.9)	0
Skin striae	3 (6.1)	1 (2.0)	0
Arthralgia	2 (4.1)	1 (2.0)	0
Back pain	2 (4.1)	1 (2.0)	0
Blood creatine phosphokinase increased	2 (4.1)	0	1 (2.0)
Depression	2 (4.1)	1 (2.0)	0
Diarrhoea	3 (6.1)	0	0
Increased tendency to bruise	2 (4.1)	1 (2.0)	0
Muscle spasms	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)
Oedema peripheral	3 (6.1)	0	0

Data Source: Table S15.1.
TEAE=treatment-emergent adverse event.

Table 31 Summary of Patients with Glucocorticosteroid-Related Adverse Events (Safety Set)

Glucocorticosteroid-Related Adverse Event	Run-in Phase			Treatment Phase[a]			Follow-up Phase		
	NEFECON 16 mg/day (N=49) n (%)	NEFECON 8 mg/day (N=51) n (%)	Placebo (N=50) n (%)	NEFECON 16 mg/day (N=49) n (%)	NEFECON 8 mg/day (N=51) n (%)	Placebo (N=50) n (%)	NEFECON 16 mg/day (N=49) n (%)	NEFECON 8 mg/day (N=51) n (%)	Placebo (N=50) n (%)
Patients with any GCS-related AE	10 (20.4)	6 (11.8)	10 (20.0)	18 (36.7)	18 (35.3)	6 (12.0)	7 (14.3)	8 (15.7)	4 (8.0)
Swelling of ankles	7 (14.3)	6 (11.8)	1 (2.0)	6 (12.2)	6 (11.8)	4 (8.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0
Insomnia	1 (2.0)	3 (5.9)	4 (8.0)	7 (17.4)	5 (9.8)	1 (2.0)	1 (2.0)	0	1 (2.0)
Acne	3 (6.1)	3 (5.9)	0	7 (14.3)	6 (11.8)	1 (2.0)	0	1 (2.0)	2 (4.0)
Moon face	0	1 (2.0)	0	8 (16.3)	4 (7.8)	0	0	0	3 (6.0)
Mood swing	2 (4.1)	0	0	4 (8.2)	4 (7.8)	2 (4.0)	0	0	1 (2.0)
Bruising easily	0	0	0	5 (10.2)	4 (7.8)	0	0	0	0
Hirsutism	1 (2.0)	0	2 (4.0)	5 (10.2)	3 (5.9)	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)
Striae	3 (6.1)	1 (2.0)	5 (10.0)	2 (4.1)	0	0	1 (2.0)	2 (3.9)	0
Buffalo hump	0	0	0	3 (6.1)	1 (2.0)	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0
Depression	1 (2.0)	0	0	2 (4.1)	2 (4.1)	0	1 (2.0)	0	0
Hair loss	1 (2.0)	0	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	3 (6.1)	3 (5.9)	0
Purple skin	0	0	0	0	2 (3.9)	0	1 (2.0)	0	0

Data Source: Table S17d.1.
a. During treatment defined as from first day of treatment including 28 days after end of treatment.
b. Table organised numerically by glucocorticosteroid-related adverse event in the treatment phase in total.
GCS=glucocorticosteroid; AE=adverse event.

Table 32 Summary of Patients with Gastrointestinal-Related Adverse Events (Safety Set)

Gastrointestinal-Related Adverse Event	Run-in Phase			Treatment Phase[a]			Follow-up Phase		
	NEFECON 16 mg/day (N=49) n (%)	NEFECON 8 mg/day (N=51) n (%)	Placebo (N=50) n (%)	NEFECON 16 mg/day (N=49) n (%)	NEFECON 8 mg/day (N=51) n (%)	Placebo (N=50) n (%)	NEFECON 16 mg/day (N=49) n (%)	NEFECON 8 mg/day (N=51) n (%)	Placebo (N=50) n (%)
Patients with any GI-related AE	8 (16.3)	10 (19.6)	4 (8.0)	15 (30.6)	4 (7.8)	11 (22.0)	1 (2.0)	4 (7.8)	0
Abdominal pain	6 (12.2)	4 (7.8)	1 (2.0)	9 (18.4)	2 (3.9)	5 (10.0)	1 (2.0)	3 (5.9)	0
Heartburn	4 (8.2)	8 (15.7)	3 (6.0)	8 (16.3)	2 (3.9)	6 (12.0)	0	0	0
Burning sensation	1 (2.0)	1 (2.0)	0	5 (10.2)	0	3 (6.0)	0	1 (2.0)	0
Very dark/black stools	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0

Data Source: Table S18c.1.
a. During treatment defined as from first day of treatment including 28 days after end of treatment.
b. Table ordered by number of patients in the treatment phase in the NEFECON 16 mg/day group.
GI=gastrointestinal; AE=adverse event.

- [Nef-201(PL-56)] 신병증 환자에서 Nefecon을 사용한 경구 치료 - 탐색적 시험

- ESRD 발병 위험이 있는 원발성 IgAN 환자에 대한 현재 RAS 억제제 요법의 배경에서 1일 1회 Nefecon 8mg의 예비 유효성, 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 2a상 공개 라벨, 탐색적, 비대조, proof-of-concept 임상 시험으로 대조군으로 각 환자의 신장 기능에 대한 과거 데이터를 사용함
- (일차 목적) IgA 신병증 환자에서 Nefecon이 알부민뇨(소변 알부민 배설으로 측정)를 감소시킬 수 있는지 평가
- (이차 목적) IgA 신병증 환자의 GFR에 대한 Nefecon의 효과 및 안전성 조사
- (설계) 적격 환자는 알부민뇨 >0.5g/24시간 및 혈청 크레아티닌 <200μmol/L로 진행될 위험이 있는 생검으로 확인된 IgAN이 있는 환자로, 환자가 지속적인 치료의 일환으로 받고 있던 RAS 억제제 요법은 시험 기간 동안 변경되지 않았음. 네페콘은 6개월 치료 기간 동안 8mg/일 용량으로 투여한 후 3개월 추적 관찰했음. 유효성은 24시간 소변 알부민 배설(일차 평가변수), 혈청 크레아티닌 및 eGFR의 변화로 측정되었음. 안전성 평가 및 표준 AE 보고를 위해 GCS 사용과 관련된 유해 효과에 대해 적극적으로 요청하였음. 방문할 때마다 연구자는 달 모양 얼굴, 여드름, 발목 부기, 쉽게 멍듦, 다모증, 버팔로 혹, 자주색 피부, 줄무늬, 탈모, 기분 변화, 우울증, 불면증과 같은 징후/증상의 존재 및 강도를 평가했음.
- (집단) 스웨덴의 3개 기관에서 16명의 원발성 IgAN 환자(29세에서 46세 사이의 남성 10명, 여성 6명, 이 중 14명은 RAS 억제제 요법을 동시에 받고 있음)를 등록했음
- (결과) 소변 알부민 배설의 상대적 감소 중앙값은 치료 중단 2개월 후 6개월에 23%(사분위수 범위: 0.36~0.04; p=0.04), 40%(사분위수 범위: 0.58~0.15)였음. eGFR(프로토콜화된 시스타틴 C 분석 기반)은 6개월 치료 기간과 추적 관찰 기간 동안 비교적 안정적으로 유지되었음.
  : 6개월째에 베이스라인으로부터 중앙값 상대 변화는 3%(사분위수 범위 -0.07 ~ 0.14, p=0.327)
  : 6개월째에 혈청 크레아티닌은 6% 감소(사분위수 범위: 0.12 ~ 0.02; p=0.003), eGFR은 약 8% 증가(사분위수 범위: 0.02 ~ 0.16, p= 0.003).
- (안전성) Nefecon 8mg/일은 치료 시작 전에 관찰된 것과 유사한 발생률에서 낮은 빈도의 GCS 관련 유해효과로 내약성이 우수했음.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 미제출

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

<Part A>

- 핵심 Nef-301 시험 및 보조적 Nef-202 시험에서 IgAN 환자를 통합하여 유효성 및 안전성을 분석하였음

- (인구학적) 고혈압은 Nef-301 및 Nef-202 모두에서 병력(IgAN 제외)에서 가장 흔하게 보고되었으며, 고지혈증(고콜레스테롤혈증, 이상지질혈증 또는 고지혈증으로 보고됨), 혈뇨 및 고요산혈증이 그 뒤를 이었음. Nef-301과 비

교하여, Nef-202는 고혈압 병력이 있는 환자의 비율이 낮았고 병력에 혈뇨가 보고된 환자의 비율이 더 높았음. Nef-301에서는 제1형 또는 제2형 당뇨병 진단을 받은 환자는 당뇨병이 적절하게 조절된다면 Nef-301 시험에 등록할 수 있었다(스크리닝 시 헤모글로빈 A1c[HbA1c] ≤8%[64mmol/mol])으나, Nef-202 시험에서는 제외되었음. 치료군 전체에서 병용 약물 사용에 임상적으로 관련된 차이는 없었음

표 9: Nef-301, Nef-202 및 통합된 데이터 세트의 인구 통계 및 질병 특성과 RAS 억제제 요법의 요약 (안전성 분석 세트)

	Nef-301		Nef-202			Pooled	
	Nefecon 16 mg N=150	Placebo N=144	Nefecon 16 mg N=49	Nefecon 8 mg N=51	Placebo N=50	Nefecon 16 mg N=199	Placebo N=194
Median Age [range] (years)	44 [21 to 69]	43 [22 to 73]	38 [18 to 64]	40 [20 to 82]	37 [18 to 69]	42 [18 to 69]	41 [18 to 73]
Sex (n, % male)	102 (68.0)	98 (68.1)	34 (69.4)	37 (72.5)	35 (70.0)	136 (68.3)	133 (68.6)
BMI (kg/m^2)	28 [25 to 32]	27 [24 to 31]	27 [23 to 31]	26 [24 to 30]	27 [23 to 30]	28 [25 to 32]	27 [24 to 30]
Weight (kg)	85 [72 to 97]	85 [72 to 93]	86 [75 to 97]	79 [74 to 92]	82 [71 to 97]	85 [73 to 97]	84 [71 to 94]
Race (n, %): White	122 (81.3)	118 (81.9)	48 (98.0)	49 (96.1)	48 (96.0)	170 (85.4)	166 (85.6)
Black	0	0	0	0	0	0	0
Asian	27 (18.0)	22 (15.3)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	28 (14.1)	23 (11.9)
Other	1 (0.7)	4 (2.8)	0	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (0.5)	5 (2.6)
Ethnicity (n, %)							
Hispanic/Latino	15 (10.0)	7 (4.9)	7 (14.3)	11 (21.6)	3 (6.0)	22 (11.1)	10 (5.2)
Non-Hispanic/Non-Latino	135 (90.0)	136 (94.4)	42 (85.7)	40 (78.4)	47 (94.0)	177 (88.9)	183 (94.3)
Systolic blood pressure (mm Hg)	126 [121 to 132]	124 [117 to 129]	127 [120 to 134]	129 [116 to 136]	130 [120 to 138]	126 [120 to 133]	125 [118 to 132]
Diastolic blood pressure (mm Hg)	79 [76 to 84]	78 [73 to 83]	78 [70 to 84]	80 [72 to 86]	80 [71 to 88]	79 [75 to 84]	79 [73 to 84]
UPCR (g/gram)	1.29 [0.92 to 1.71]	1.16 [0.83 to 1.75]	0.79 [0.55 to 1.27]	0.81 [0.55 to 1.16]	0.84 [0.53 to 1.59]	1.18 [0.78 to 1.58]	1.09 [0.77 to 1.72]
Total urine protein (g)/24 hours	2.32 [1.67 to 3.15]	2.18 [1.52 to 3.49]	1.32 [0.92 to 2.11]	1.16 [0.88 to 1.72]	1.34 [0.98 to 2.54]	2.04 [1.41 to 2.94]	1.99 [1.33 to 3.35]
UACR (g/gram)	0.99 [0.70 to 1.36]	0.95 [0.65 to 1.42]	0.69 [0.44 to 1.12]	0.71 [0.44 to 1.08]	0.72 [0.44 to 1.26]	0.92 [0.60 to 1.24]	0.89 [0.58 to 1.40]
Total urine albumin (g)/24 hours	1.78 [1.24 to 2.54]	1.70 [1.12 to 2.67]	1.08 [0.85 to 1.81]	1.00 [0.68 to 1.43]	1.15 [0.81 to 2.05]	1.63 [1.13 to 2.31]	1.59 [1.02 to 2.59]
eGFR CKD-EPI (mL/min/1.73 m^2)	55.5 [46.5 to 70.0]	55.0 [46.0 to 67.8]	78.1 [63.0 to 101.8]	71.1 [53.5 to 87.4]	71.1 [53.3 to 92.6]	59.1 [48.5 to 74.5]	58.5 [48.5 to 73.5]
Patients with microhematuria (n, %)	100 (66.7)	98 (68.1)	43 (87.8)	34 (66.7)	42 (84.0)	143 (71.9)	140 (72.2)
Time from diagnosis to start of treatment (years)	2.3 [0.5 to 6.4]	2.6 [0.5 to 6.3]	2.8 [0.7 to 6.5]	4.9 [1.1 to 11.0]	2.4 [0.3 to 7.4]	2.4 [0.6 to 6.4]	2.6 [0.5 to 6.4]
Prior treatment with corticosteroids or immunosuppressants (n, %) [a]	12 (8.0)	14 (9.7)	6 (12.2)	14 (27.5)	7 (14.0)	18 (9.0)	21 (10.8)
RAS inhibitor therapy: Patients on ACEI alone (n, %)	72 (48.0)	57 (39.6)	26 (53.1)	25 (49.0)	21 (42.0)	98 (49.2)	78 (40.2)
Patients on ARB alone (n, %)	68 (45.3)	78 (54.2)	14 (28.6)	14 (27.5)	16 (32.0)	82 (41.2)	94 (48.5)
Patients on both ACEI and ARB (n, %)	6 (4.0)	7 (4.9)	9 (18.4)	12 (23.5)	13 (26.0)	15 (7.5)	20 (10.3)
Level of RAS blockade (n, %) [b]:	n=142	n=140	n=49	n=51	n=50	n=191	n=190
<50% of MAD	34 (23.9)	28 (20.0)	5 (10.2)	6 (11.8)	5 (10.0)	39 (20.4)	33 (17.4)
≥50 to <80%	31 (21.8)	42 (30.0)	12 (24.5)	15 (29.4)	8 (16.0)	43 (22.5)	50 (26.3)
≥80%	77 (54.2)	70 (50.0)	32 (65.3)	30 (58.8)	37 (74.0)	109 (57.1)	107 (56.3)

Source: Supportive Tables and Figures for SCS Table 2.7.4.1.3.

[a] Patients previously treated with corticosteroids or immunosuppressants was for any indication in Nef-301, but was for IgAN in Nef-202.

[b] Patients who were not recorded as receiving either an ACEI or an ARB were included in the <50% group. For patients taking both ACEIs and ARBs, the sum of the % of the maximum allowed dose for each were summarized. The dose of RAS inhibitor therapy was not recorded for some patients; these patients are not included in the level of RAS blockade summary.

Data are presented as median [inter-quartile range] unless otherwise stated.

ACEI angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB angiotensin II type I receptor blocker; BMI body-mass index; CKD-EPI Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR estimated glomerular filtration rate; MAD maximum allowed dose; RAS renin-angiotensin system; UACR urine albumin creatinine ratio; UPCR urine protein creatinine ratio.

표 10: Nef-301, Nef-202 및 통합 데이터 세트에 대한 통합 치료 그룹의 >5%에서 병력 요약(Nef 301 파트 A 안전성을 위한 전체 분석 세트, Nef-202 안전성 분석 세트 및 통합)

Medical history	Nef-301		Nef-202			Pooled	
	Nefecon 16 mg N=97	Placebo N=100	Nefecon 16 mg N=49	Nefecon 8 mg N=51	Placebo N=50	Nefecon 16 mg N=146	Placebo N=150
IgAN	97 (100)	100 (100)	49 (100)	51 (100)	50 (100)	146 (100)	150 (100)
Hypertension [a]	75 (77.3)	71 (71.0)	28 (57.1)	29 (56.9)	32 (64.0)	103 (70.5)	103 (68.7)
Hyperlipidemia [b]	33 (34.0)	26 (26.0)	10 (20.4)	10 (19.6)	11 (22.0)	43 (29.5)	37 (24.7)
Hematuria	15 (15.5)	13 (13.0)	16 (32.7)	13 (25.5)	19 (38.0)	31 (21.2)	32 (21.3)
Hyperuricemia	20 (20.6)	17 (17.0)	7 (14.3)	6 (11.8)	8 (16.0)	27 (18.5)	25 (16.7)
Chronic kidney disease	19 (19.6)	13 (13.0)	2 (4.1)	5 (9.8)	8 (16.0)	21 (14.4)	21 (14.0)
Proteinuria	14 (14.4)	15 (15.0)	3 (6.1)	7 (13.7)	4 (8.0)	17 (11.6)	19 (12.7)
Obesity	9 (9.3)	5 (5.0)	6 (12.2)	3 (5.9)	5 (10.0)	15 (10.3)	10 (6.7)
Gout	10 (10.3)	8 (8.0)	0	1 (2.0)	2 (4.0)	10 (6.8)	10 (6.7)
Hypothyroidism	7 (7.2)	4 (4.0)	3 (6.1)	2 (3.9)	6 (12.0)	10 (6.8)	10 (6.7)
Vitamin D deficiency	9 (9.3)	14 (14.0)	0	5 (9.8)	0	9 (6.2)	14 (9.3)
Diabetes mellitus [c]	9 (9.3)	1 (1.0)	0	0	0	9 (6.2)	1 (0.7)
Gastroesophageal reflux disease	7 (7.2)	11 (11.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (4.0)	8 (5.5)	13 (8.7)
Seasonal allergy	5 (5.2)	8 (8.0)	2 (4.1)	2 (3.9)	3 (6.0)	7 (4.8)	11 (7.3)

Source: Supportive Tables and Figures for SCS Table 2.7.4.1.6.
[a] Hypertension includes any reported hypertension term.
[b] Hyperlipidemia includes hypercholesterolemia, dislipidemia, or hyperlipidemia.
[c] Diabetes mellitus includes type 1 or type 2 diabetes mellitus, diabetes mellitus, or steroid diabetes.
Medical history reported terms coded using MedDRA version 22.0.

표 11: Nef-301, Nef-202 및 통합된 데이터 세트에 대한 통합 치료 그룹 중 >5%의 병용 약물 요약(Nef 301 파트 A 안전성을 위한 전체 분석 세트, Nef-202 안전 분석 세트 및 통합)

Concomitant medication ATC Class	Nef-301		Nef-202			Pooled	
	Nefecon 16 mg N=97	Placebo N=100	Nefecon 16 mg N=49	Nefecon 8 mg N=51	Placebo N=50	Nefecon 16 mg N=146	Placebo N=150
Any concomitant medication	97 (100.0)	100 (100.0)	49 (100.0)	51 (100.0)	50 (100.0)	146 (100.0)	150 (100.0)
ACEIs, plain [a]	55 (56.7)	47 (47.0)	34 (69.4)	36 (70.6)	33 (66.0)	89 (61.0)	80 (53.3)
ARBs, plain [a]	36 (37.1)	53 (53.0)	23 (46.9)	27 (52.9)	26 (52.0)	59 (40.4)	79 (52.7)
HMG-CoA reductase inhibitors	50 (51.5)	36 (36.0)	22 (44.9)	18 (35.3)	17 (34.0)	72 (49.3)	53 (35.3)
Dihydropyridine derivatives	37 (38.1)	35 (35.0)	11 (22.4)	14 (27.5)	12 (24.0)	48 (32.9)	47 (31.3)
Preparations inhibiting uric acid production	30 (30.9)	29 (29.0)	12 (24.5)	9 (17.6)	10 (20.0)	42 (28.8)	39 (26.0)
Anilides	21 (21.6)	31 (31.0)	7 (14.3)	7 (13.7)	11 (22.0)	28 (19.2)	42 (28.0)
Vitamin D and analogues	27 (27.8)	21 (21.0)	8 (16.3)	10 (19.6)	7 (14.0)	35 (24.0)	28 (18.7)
Other lipid modifying agents	23 (23.7)	14 (14.0)	4 (8.2)	8 (15.7)	3 (6.0)	27 (18.5)	17 (11.3)
Sulfonamides, plain	21 (21.6)	9 (9.0)	8 (16.3)	4 (7.8)	4 (8.0)	29 (19.9)	13 (8.7)
Beta blocking agents, selective	21 (21.6)	13 (13.0)	5 (10.2)	5 (9.8)	2 (4.0)	26 (17.8)	15 (10.0)
Proton pump inhibitors	17 (17.5)	15 (15.0)	10 (20.4)	7 (13.7)	7 (14.0)	27 (18.5)	22 (14.7)
Glucocorticoids [b]	12 (12.4)	18 (18.0)	3 (6.1)	2 (3.9)	5 (10.0)	15 (10.3)	23 (15.3)
Alpha-adrenoreceptor antagonists	12 (12.4)	13 (13.0)	1 (2.0)	3 (5.9)	2 (4.0)	13 (8.9)	15 (10.0)
Thyroid hormones	9 (9.3)	6 (6.0)	4 (8.2)	4 (7.8)	3 (6.0)	13 (8.9)	9 (6.0)
Other antihistamines for systemic use	9 (9.3)	10 (10.0)	5 (10.2)	3 (5.9)	2 (4.0)	14 (9.6)	12 (8.0)
Opioids in combination with non-opioid analgesics	10 (10.3)	8 (8.0)	2 (4.1)	0	2 (4.0)	12 (8.2)	10 (6.7)
Platelet aggregation inhibitors, excluding heparin	6 (6.2)	8 (8.0)	3 (6.1)	1 (2.0)	0	9 (6.2)	8 (5.3)

Aldosterone antagonists	7 (7.2)	4 (4.0)	3 (6.1)	0	0	10 (6.8)	4 (2.7)
Propionic acid derivatives	7 (7.2)	4 (4.0)	4 (8.2)	2 (3.9)	6 (12.0)	11 (7.5)	10 (6.7)
Piperazine derivatives	5 (5.2)	6 (6.0)	1 (2.0)	0	5 (10.0)	6 (4.1)	11 (7.3)
Preparations with no effect on uric acid metabolism	5 (5.2)	7 (7.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	6 (4.1)	8 (5.3)
Benzodiazepine derivatives	6 (6.2)	10 (10.0)	2 (4.1)	1 (2.0)	2 (4.0)	8 (5.5)	12 (8.0)
Corticosteroids [b]	6 (6.2)	8 (8.0)	1 (2.0)	0	2 (4.0)	7 (4.8)	10 (6.7)
Magnesium	6 (6.2)	6 (6.0)	6 (12.2)	1 (2.0)	4 (8.0)	12 (8.2)	10 (6.7)
Thiazides, plain	5 (5.2)	9 (9.0)	6 (12.2)	5 (9.8)	2 (4.0)	11 (7.5)	11 (7.3)
ARBs and diuretics	4 (4.1)	5 (5.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	3 (6.0)	5 (3.4)	8 (5.3)

Source: Supportive Tables and Figures for the SCS Table 2.7.4.1.10.
[a] These ATC classes are not inclusive of all RAS inhibitor therapy.
[b] These ATC classes of glucocorticoids and corticosteroids include rescue treatment for IgAN, as well as glucocorticosteroid treatments administered for other reasons.
Medication reported terms were coded using the WHO Drug Dictionary Version WHO Drug_Mar2019G B3.
ACEI angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB angiotensin II type I receptor blocker; HMG-CoA 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A.

표 4: 시험 및 통합 데이터 세트별 분석 세트

	Number of patients						
	Nef-301		Nef-202			Pooled	
	Nefecon 16 mg	Placebo	Nefecon 16 mg	Nefecon 8 mg	Placebo	Nefecon 16 mg	Placebo
Patients randomized	153	153	51	51	51	204	204
Safety analysis set	150	144	49	51	50	199	194
Full Analysis Set[a]	97	102	48	51	50	145	152
Patients dosed[b]	97	100	49	51	50	146	150
Per Protocol analysis set	92	97	31	37	41	NA	NA

Source: Supportive Tables and Figures for SCE Table 2.7.3.1.1, Supportive Tables and Figures for SCS Table 2.7.4.1.1, Nef-301 CSR Table 7, and Nef-202 CSR Table 5.
[a] For Nef-301 this is defined as the Part A Full Analysis Set. For Nef-202 this is the Full Analysis Set at the time of the final analysis.
[b] For Nef-301 this is the number of patients in the Part A Full Analysis Set who received study treatment.
NA Not applicable. No pooled Per Protocol analyses performed.

- (유효성) 12개월째에 UPCR 및 UACR 치료 효과의 크기는 Nef-202보다 Nef-301에서 더 컸지만, 신뢰 구간이 겹치고 두 결과 모두 임상적으로 관련성이 있고 두 시험에서 통계적으로 유의함. eGFR의 경우, 원래 Nef-202 분석은 일부 이상치 데이터의 영향을 받았으며, 주로 eGFR이 매우 빠르게 감소한 일부 위약 환자에서 통합 분석을 위해 로버스트 회귀를 사용하여 가중치를 낮췄으며, 이는 Nefecon 16mg/일 대 위약에 대해 Nef-202에서 관찰된 eGFR 치료 효과의 크기를 감소시켜 Nef-301에 표시된 치료 효과와 더 유사하게 했음. 6, 9, 12개월째에 eGFR 치료 효과는 두 시험에서 일관되었음. 3개월 후, Nef-301에서 Nefecon 16mg/일로 eGFR의 약간의 증가가 관찰되었으며, Nef-202에서는 덜 분명해 보였음. 1년 eGFR 기울기의 보조적 통합 분석에서, 위약에 비해 Nefecon 16mg의 총 기울기 개선은 연간 4.11mL/min/1.73m2였음(p=0.0001). eGFR 기울기 분석에는 많은 이상값이 있었으며 미리 정의된 민감도 분석을 수행했으며, Nef-202의 경우 조기 중단한 Nefecon 투여 환자 중 eGFR이 급격히 감소한 환자가 과도하게 많아 본 시험에 대한 민감도 분석의 평균 차이를 인위적으로 감소시킨 것으로 보임. 이상치의 영향과 상관없이, 두 통합 분석 모두 1년 총 기울기에 대해 통계적으로 유의하고 임상적으로 관련된 Nefecon 치료 효과를 보여주었으며, 모든 평가변수에 대해, 조기에 치료를 중단하고 데이터가 결측된 환자에 대한 대체 가정을 변경한 민감도 분석도 일관된 결과를 보여주었음.

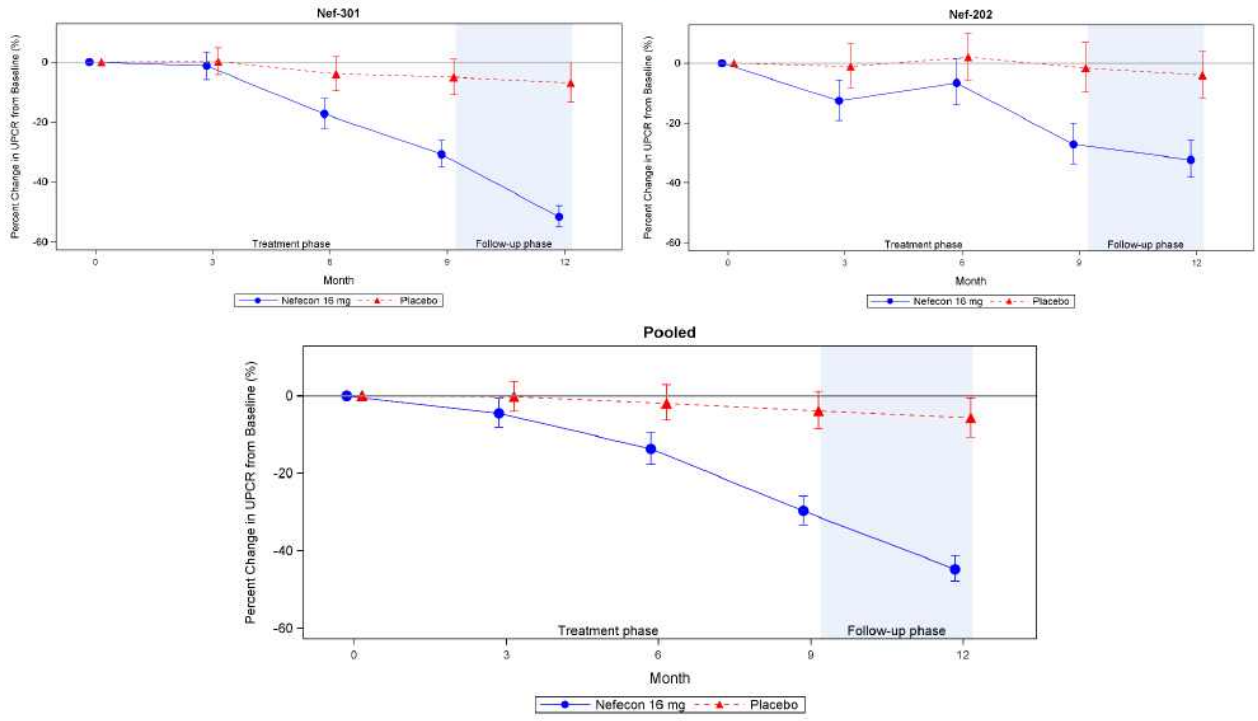
표 23: Nef-301, Nef-202 및 통합된 데이터 세트에 걸쳐 베이스라인 이후 방문에서 MMRM 을 사용한 UPCR 분석 요약 (전체 분석 세트)

UPCR (g/gram)		Nef-301		Nef-202		Pooled	
		Nefecon 16 mg (N=97)	Placebo (N=102)	Nefecon 16 mg (N=48)	Placebo (N=50)	Nefecon 16 mg (N=145)	Placebo (N=152)
3 months	n	93	98	45	50	138	148
	Geometric LSmean change from baseline (95% CI)	0.99 (0.90 to 1.08)	1.00 (0.92 to 1.09)	0.87 (0.75 to 1.02)	0.99 (0.85 to 1.15)	0.96 (0.88 to 1.03)	1.00 (0.92 to 1.08)
	Comparison with placebo: Ratio of geometric LSmeans (95% CI) and percentage change (95% CI)	0.99 (0.87 to 1.12) 1% (-12% to 13%)		0.88 (0.71 to 1.09) 12% (-9% to 29%)		0.96 (0.86 to 1.07) 4% (-7% to 14%)	
	1-sided p-value	0.4129		0.1261		0.2170	
6 months	n	90	94	42	49	132	143
	Geometric LSmean change from baseline (95% CI)	0.83 (0.74 to 0.93)	0.96 (0.85 to 1.08)	0.93 (0.80 to 1.10)	1.02 (0.88 to 1.19)	0.86 (0.79 to 0.95)	0.98 (0.90 to 1.08)
	Comparison with placebo: Ratio of geometric LSmeans (95% CI) and percentage change (95% CI)	0.86 (0.73 to 1.02) 14% (-2% to 27%)		0.92 (0.73 to 1.14) 8% (-14% to 27%)		0.88 (0.77 to 1.01) 12% (-1% to 23%)	
	1-sided p-value	0.0398		0.2196		0.0303	
9 months Primary analysis timepoint	n	89	90	36	44	125	134
	Geometric LSmean change from baseline (95% CI)	0.69 (0.61 to 0.78)	0.95 (0.84 to 1.07)	0.73 (0.61 to 0.88)	0.98 (0.83 to 1.16)	0.70 (0.63 to 0.78)	0.96 (0.87 to 1.06)
	Comparison with placebo: Ratio of geometric LSmeans (95% CI) and percentage change (95% CI)	0.73 (0.61 to 0.87) 27% (13% to 39%)		0.74 (0.58 to 0.95) 26% (5% to 42%)		0.73 (0.64 to 0.85) 27% (15% to 36%)	
	1-sided p-value	0.0003		0.0100		<0.0001	
12 months	n	59	66	32	44	91	110
	Geometric LSmean change from baseline (95% CI)	0.48 (0.42 to 0.56)	0.93 (0.81 to 1.07)	0.68 (0.56 to 0.81)	0.96 (0.82 to 1.12)	0.55 (0.49 to 0.62)	0.94 (0.85 to 1.05)
	Comparison with placebo: Ratio of geometric LSmeans (95% CI) and percentage change (95% CI)	0.52 (0.42 to 0.64) 48% (36% to 58%)		0.71 (0.55 to 0.90) 29% (10% to 45%)		0.59 (0.51 to 0.69) 41% (31% to 49%)	
	1-sided p-value	<0.0001		0.0027		<0.0001	

Source: Supportive Tables and Figures for SCE Table 2.7.3.1.3 and Table 2.7.3.3.1.

CI confidence interval; LSmean least squares mean; MMRM mixed model repeated measures; n number of patients with a valid observed UPCR result at each timepoint for analysis - in all analyses missing data were multiply imputed, either implicitly or explicitly, prior to analysis; UPCR urine protein creatinine ratio. Corresponding percentage change and 95% CI is derived from (1-ratio of geometric LSmeans)×100.

그림 12: 베이스라인과 비교한 UPCR 의 통합된 Nef-301 및 Nef-202 추정 백분율 변화 (전체 분석세트)



Source: Supportive Tables and Figures for SCE Figure 2.7.3.3.1.

Estimated mean percentage change +/- standard error in UPCR estimated from MMRM analysis of log-transformed post-baseline to baseline ratios at 3, 6, 9, and 12 months. Baseline defined as the geometric mean of the 2 consecutive measurements prior to randomization.

표 24: **Nef-301, Nef-202 및 통합된 데이터 세트에 걸쳐 베이스라인 이후 방문에서 로버스트 회귀를 사용한 eGFR 분석 요약(전체분석 세트)**

eGFR CKD-EPI (mL/min/1.73 m^2)		Nef-301		Nef-202		Pooled	
		Nefecon 16 mg (N=97)	Placebo (N=102)	Nefecon 16 mg (N=48)	Placebo (N=50)	Nefecon 16 mg (N=145)	Placebo (N=152)
3 months	n	92	100	45	49	137	149
	Geometric LSmean change from baseline (95% CI)	1.05 (1.02 to 1.07)	0.98 (0.95 to 1.00)	0.99 (0.96 to 1.02)	0.96 (0.93 to 0.99)	1.02 (1.00 to 1.04)	0.97 (0.95 to 0.99)
	Absolute change (mL/min/1.73 m^2)	2.54	-1.19	-0.95	-2.78	1.21	-1.79
	Comparison with placebo: Ratio of geometric LSmeans (95% CI) and percentage change (95% CI)	1.07 (1.03 to 1.11) 7% (3% to 11%)		1.03 (0.98 to 1.07) 3% (-2% to 7%)		1.05 (1.02 to 1.08) 5% (2% to 8%)	
	1-sided p-value	0.0003		0.1212		0.0004	
	Difference versus placebo in absolute change (mL/min/1.73 m^2)	3.73		1.82		3.01	
6 months	n	89	95	41	48	130	143
	Geometric LSmean change from baseline (95% CI)	1.02 (0.99 to 1.06)	0.95 (0.92 to 0.98)	0.99 (0.95 to 1.03)	0.95 (0.92 to 0.98)	1.01 (0.99 to 1.04)	0.95 (0.93 to 0.97)
	Absolute change (mL/min/1.73 m^2)	1.24	-2.81	-0.66	-3.95	0.63	-3.26
	Comparison with placebo: Ratio of geometric LSmeans (95% CI) and percentage change (95% CI)	1.08 (1.03 to 1.12) 8% (3% to 12%)		1.05 (0.99 to 1.10) 5% (-1% to 10%)		1.06 (1.03 to 1.10) 6% (3% to 10%)	
	1-sided p-value	0.0005		0.0427		0.0001	
	Difference versus placebo in absolute change (mL/min/1.73 m^2)	4.05		3.30		3.89	
9 months Primary analysis timepoint	n	91	91	37	43	128	134
	Geometric LSmean change from baseline (95% CI)	1.00 (0.96 to 1.03)	0.93 (0.90 to 0.96)	0.99 (0.95 to 1.03)	0.94 (0.91 to 0.97)	0.99 (0.97 to 1.02)	0.93 (0.91 to 0.96)
	Absolute change (mL/min/1.73 m^2)	-0.17	-4.04	-0.92	-4.49	-0.46	-4.21
	Comparison with placebo: Ratio of geometric LSmeans (95% CI) and percentage change (95% CI)	1.07 (1.03 to 1.13) 7% (3% to 13%)		1.05 (1.00 to 1.11) 5% (0% to 11%)		1.06 (1.03 to 1.10) 6% (3% to 10%)	
	1-sided p-value	0.0014		0.0271		0.0002	
	Difference versus placebo in absolute change (mL/min/1.73 m^2)	3.87		3.57		3.75	
12 months	n	58	67	34	44	92	111
	Geometric LSmean change from baseline (95% CI)	0.97 (0.93 to 1.01)	0.91 (0.88 to 0.95)	0.99 (0.94 to 1.04)	0.93 (0.89 to 0.97)	0.98 (0.95 to 1.01)	0.92 (0.89 to 0.94)
	Absolute change (mL/min/1.73 m^2)	-1.47	-5.03	-0.77	-5.24	-1.21	-5.15
	Comparison with placebo: Ratio of geometric LSmeans (95% CI) and percentage change (95% CI)	1.07 (1.01 to 1.13) 7% (1% to 13%)		1.07 (1.00 to 1.14) 7% (0% to 14%)		1.07 (1.02 to 1.11) 7% (2% to 11%)	
	1-sided p-value	0.0106		0.0256		0.0012	
	Difference versus placebo in absolute change (mL/min/1.73 m^2)	3.56		4.46		3.94	

Source: Supportive Tables and Figures for SCE Table 2.7.3.1.4 and Table 2.7.3.3.3.

CI confidence interval; LSmean least squares mean; n number of patients with a valid observed eGFR result at each timepoint for analysis - in all analyses missing data were multiply imputed, either implicitly or explicitly, prior to analysis; eGFR CKD-EPI estimated glomerular filtration rate estimated by Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration calculation. Corresponding percentage change and 95% CI is derived from (ratio of geometric LSmeans-1)×100. The absolute change in eGFR is also derived directly from the robust regression model.

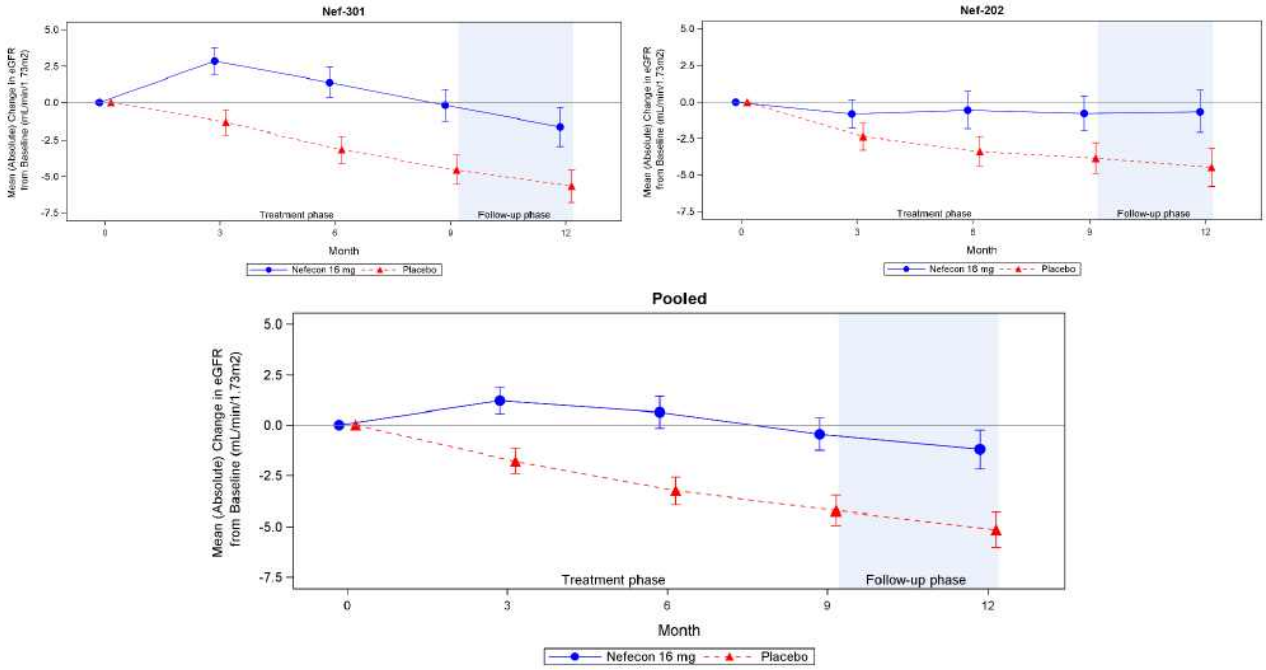
표 25: **Nef-301, Nef-202, 및 통합 데이터세트에 걸친 1 년 eGFR 기울기의 보조적 분석 (전체 분석 세트)**

eGFR CKD-EPI (mL/min/1.73 m^2)		Nef-301		Nef-202		Pooled	
		Nefecon 16 mg (N=97)	Placebo (N=102)	Nefecon 16 mg (N=48)	Placebo (N=50)	Nefecon 16 mg (N=145)	Placebo (N=152)
1-year slope	LS Mean slope (primary analysis)	-1.26	-4.63	0.61	-5.08	-0.70	-4.81
	Difference versus Placebo (95% CI)	3.37 (0.49 to 6.25)		5.69 (2.24 to 9.14)		4.11 (1.92 to 6.31)	
	p-value	0.0111		0.0007		0.0001	
	LS Mean slope (sensitivity analysis [a])	-0.11	-4.28	-1.87	-4.08	-0.73	-4.18
	Difference versus Placebo (95% CI)	4.17 (1.60 to 6.73)		2.20 (-1.74 to 6.15)		3.45 (1.33 to 5.57)	
	p-value	0.0007		0.1364		0.0007	

Source: Supportive Tables and Figures for SCE Table 2.7.3.3.7 and Table 2.7.3.3.8.

[a] In the sensitivity analysis each patient's slope was estimated from a separate linear regression fitted to each patient, with the resultant slope data compared between treatment groups using robust regression.

그림 13: 베이스라인과 비교한 eGFR (mL/min/1.73 m^2)에서의 통합된 Nef-301 및 Nef-202 절대 변화 (전체분석세트)



Source: Supportive Tables and Figures for SCE Figure 2.7.3.3.2b.

Estimated mean absolute change +/- standard error in eGFR estimated using robust regression analysis of log-transformed post-baseline to baseline ratios at 3, 6, 9, and 12 months and back-transformed to absolute changes. Estimated absolute change from baseline = baseline geometric mean for total × (geometric LS mean of Month X value / baseline value for each treatment arm - 1). Baseline defined as the geometric mean of the 2 consecutive measurements prior to randomization.

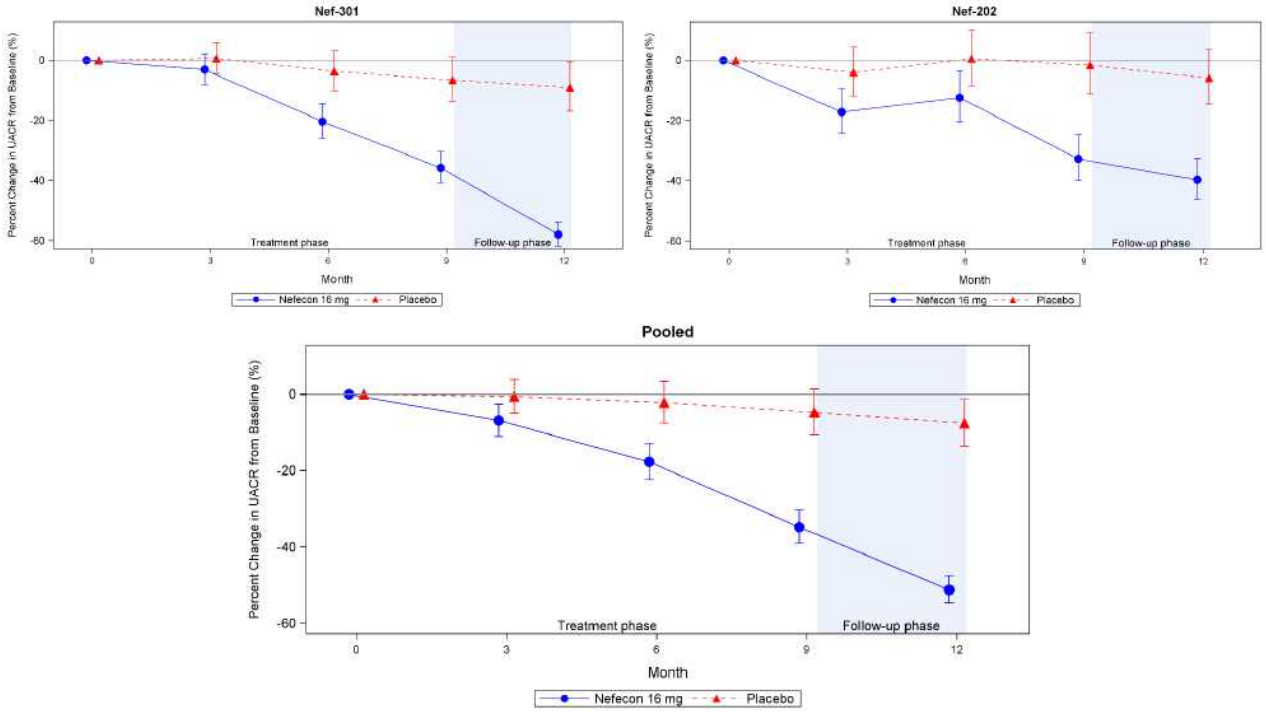
표 26: Nef-301, Nef-202, 및 통합 데이터 세트에 걸친 베이스라인 이후 방문에서 MMRM 을 사용한 UACR 분석 요약 (전체 분석 세트)

UACR (g/gram)		Nef-301		Nef-202		Pooled	
		Nefecon 16 mg (N=97)	Placebo (N=102)	Nefecon 16 mg (N=48)	Placebo (N=50)	Nefecon 16 mg (N=145)	Placebo (N=152)
3 months	N	93	98	44	50	137	148
	Geometric LSmean change from baseline (95% CI)	0.97 (0.87 to 1.08)	1.01 (0.91 to 1.11)	0.83 (0.69 to 0.99)	0.96 (0.81 to 1.14)	0.93 (0.85 to 1.02)	0.99 (0.91 to 1.08)
	Comparison with placebo: Ratio of geometric LSmeans (95% CI) and percentage change (95% CI)	0.96 (0.83 to 1.11) 4% (-11% to 17%)		0.86 (0.67 to 1.10) 14% (-10% to 33%)		0.94 (0.83 to 1.06) 6% (-6% to 17%)	
	1-sided p-value	0.3068		0.1175		0.1485	
6 months	n	89	94	42	49	131	143
	Geometric LSmean change from baseline (95% CI)	0.80 (0.69 to 0.92)	0.96 (0.84 to 1.10)	0.88 (0.72 to 1.06)	1.00 (0.84 to 1.20)	0.82 (0.74 to 0.92)	0.98 (0.88 to 1.09)
	Comparison with placebo: Ratio of geometric LSmeans (95% CI) and percentage change (95% CI)	0.83 (0.68 to 1.01) 17% (-1% to 32%)		0.87 (0.67 to 1.14) 13% (-14% to 33%)		0.84 (0.72 to 0.99) 16% (1% to 28%)	
	1-sided p-value	0.0288		0.1543		0.0161	
9 months Primary analysis timepoint	n	90	91	36	44	126	135
	Geometric LSmean change from baseline (95% CI)	0.64 (0.55 to 0.75)	0.93 (0.80 to 1.09)	0.67 (0.54 to 0.84)	0.98 (0.80 to 1.21)	0.65 (0.57 to 0.74)	0.95 (0.84 to 1.08)
	Comparison with placebo: Ratio of geometric LSmeans (95% CI) and percentage change (95% CI)	0.69 (0.55 to 0.86) 31% (14% to 45%)		0.68 (0.51 to 0.93) 32% (7% to 49%)		0.69 (0.57 to 0.82) 31% (18% to 43%)	
	1-sided p-value	0.0005		0.0072		<0.0001	
12 months	n	60	65	32	44	92	109
	Geometric LSmean change from baseline (95% CI)	0.42 (0.35 to 0.51)	0.91 (0.76 to 1.09)	0.60 (0.48 to 0.75)	0.94 (0.78 to 1.14)	0.49 (0.42 to 0.56)	0.92 (0.81 to 1.05)
	Comparison with placebo: Ratio of geometric LSmeans (95% CI) and percentage change (95% CI)	0.46 (0.36 to 0.60) 54% (40% to 64%)		0.64 (0.48 to 0.86) 36% (14% to 52%)		0.53 (0.44 to 0.65) 47% (35% to 56%)	
	1-sided p-value	<0.0001		0.0016		<0.0001	

Source: Supportive Tables and Figures for SCE Table 2.7.3.1.5 and 2.7.3.3.5.

CI confidence interval; LSmean least squares mean; MMRM mixed model repeated measures; n number of patients with a valid observed UACR result at each timepoint for analysis - in all analyses missing data were multiply imputed, either implicitly or explicitly, prior to analysis; UACR urine albumin creatinine ratio. Corresponding percentage change and 95% CI is derived from (1-ratio of geometric LSmeans)×100.

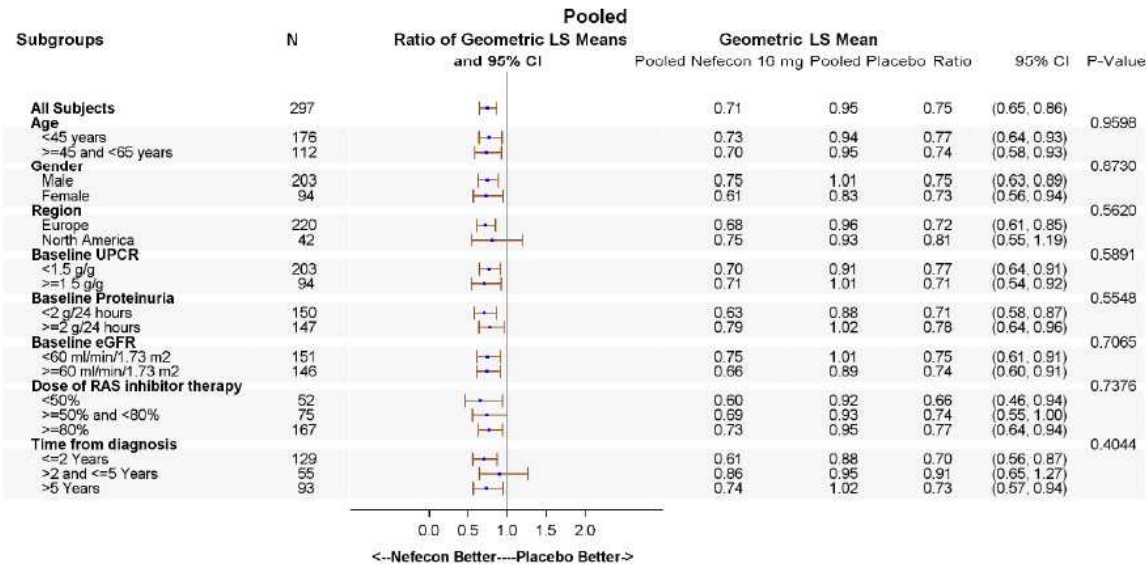
그림 14: 베이스라인과 비교한 UACR 의 통합 Nef-301 및 Nef-202 추정 백분율 변화 (전체 분석 세트)



Source: Supportive Tables and Figures for SCE Figure 2.7.3.3.3.

Estimated mean percentage change +/- standard error in UACR estimated from MMRM analysis of log-transformed post-baseline to baseline ratios at 3, 6, 9, and 12 months. Baseline defined as the geometric mean of the 2 consecutive measurements prior to randomization.

그림 19: 하위 군별 MMRM 분석을 사용하여 베이스라인과 비교한 9 개월 시점의 UPCR 비율의 통합된 Nef-301 및 Nef-202 요약(전체 분석 세트)



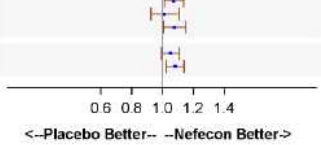
Source: Supportive Tables and Figures for SCE Figure 2.7.3.3.5.

Only the Nefecon 16 mg and placebo groups from Nef-202 have been pooled with Nef-301. Subgroup levels with fewer than 20 patients exposed to Nefecon 16 mg were not assessed.

Continuous factors categorized for the forest plots were analyzed as continuous variables when performing the interaction tests, with baseline UPCR, baseline proteinuria and baseline eGFR log transformed prior to analysis.

그림 20: 하위 군별 로버스트 회귀 분석을 사용하여 베이스라인과 비교한 9 개월 시점의 eGFR 비율에 대한 Nef-301 및 Nef-202 통합 요약 (파트 A 전체 분석 세트)

Subgroups	N	Pooled Ratio of Geometric LS Means and 95% CI	Geometric LS Mean Pooled Nefecon 16mg	Pooled Placebo	Ratio	95% CI	P-Value
All Subjects	297		1.00	0.93	1.07	(1.03, 1.11)	
Age							0.4648
<45 years	176		0.99	0.92	1.08	(1.02, 1.13)	
>=45 and <65 years	112		1.02	0.95	1.07	(1.01, 1.14)	
Gender							0.0480
Male	203		1.02	0.93	1.10	(1.05, 1.15)	
Female	94		0.94	0.93	1.00	(0.94, 1.07)	
Region							0.6417
Europe	220		0.97	0.92	1.06	(1.02, 1.11)	
North America	42		1.07	1.02	1.04	(0.94, 1.15)	
Baseline UPCR							0.0046
<1.5 g/g	203		1.00	0.97	1.02	(0.98, 1.07)	
>=1.5 g/g	94		1.00	0.84	1.19	(1.10, 1.28)	
Baseline Proteinuria							0.0012
<2 g/24 hours	150		1.00	0.98	1.02	(0.96, 1.07)	
>=2 g/24 hours	147		1.00	0.88	1.13	(1.07, 1.19)	
Baseline eGFR							0.4893
<60 ml/min/1.73 m2	151		0.98	0.93	1.06	(1.00, 1.11)	
>=60 ml/min/1.73 m2	146		1.01	0.93	1.08	(1.02, 1.14)	
Dose of RAS inhibitor therapy							0.2488
<50%	52		0.97	0.95	1.02	(0.93, 1.12)	
>=50% and <80%	75		1.01	0.89	1.14	(1.05, 1.23)	
>=80%	167		1.00	0.95	1.05	(1.00, 1.10)	
Time from diagnosis							0.4412
<=2 Years	129		1.00	0.93	1.07	(1.01, 1.14)	
>2 and <=5 Years	55		0.96	0.95	1.01	(0.92, 1.11)	
>5 Years	93		0.98	0.91	1.08	(1.01, 1.15)	
Weight (post-hoc)							0.3218
< 85 kg	148		0.98	0.93	1.05	(0.99, 1.11)	
>= 85 kg	149		1.01	0.93	1.08	(1.03, 1.14)	

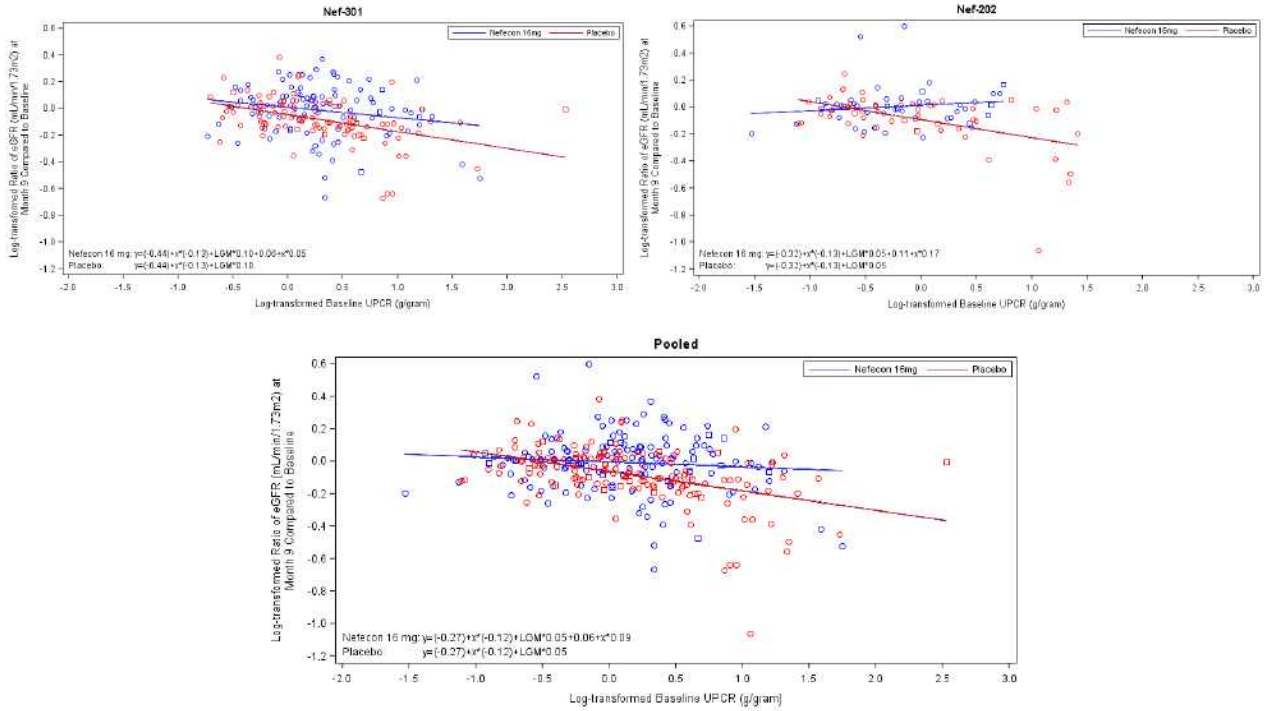


Source: Supportive Tables and Figures for SCE Figure 2.7.3.3.6.

Only the Nefecon 16mg and placebo groups from Nef-202 have been pooled with Nef-301. Subgroup levels with fewer than 20 patients exposed to Nefecon 16 mg were not assessed.

Continuous factors categorized for the forest plots were analyzed as continuous variables when performing the interaction tests, with baseline UPCR, baseline proteinuria and baseline eGFR log transformed prior to analysis.

그림 21: 베이스라인과 비교한 9 개월 시점의 eGFR (mL/min/1.73 m²)의 비율 vs 베이스라인 UPCR (g/그램) (전체분석세트)



Source: Supportive Tables and Figures for SCE Figure 2.7.3.3.7.

Circles represent observed values. Squares represent the mean of imputed values for that subject.

Regression line shows the line of best-fit where x is log(UPCR), LGM is the log of the geometric mean of baseline eGFR pooled across arms, where coefficients are the parameter estimates for intercept, log(UPCR), baseline log(eGFR), treatment and treatment-by-log(UPCR) interaction in sequence showing in the displayed model.

- (이상반응) Nef-301 파트 A FAS의 "치료 중" TEAE의 통합 요약은 시험약의 첫 번째 투여에서 시작하여 테이퍼링 기간 완료 후 14일에 끝나는 것으로 정의되었으며, Nef-202의 경우 테이퍼링 기간의 종료일을 기록하지 않았

으므로 모든 환자가 프로토콜에서 요구하는 대로 14일 동안 네페콘 또는 위약을 테이퍼링한 것으로 가정하여 테이퍼링 전 마지막 투약 후 28일을 '투약 중' 기간으로 정의하였음. 그 결과, Nef-202 CSR 표에 포함된 많은 TEAE가 통합된 요약에 대해 "치료 중단"으로 정의되어 통합된 추적 관찰 표에 포함되었음.

- Nef-301 파트 A FAS와 Nef-202에서 TEAE를 보고한 환자의 비율은 매우 유사하여 TEAE의 전체 통합 빈도는 시험군 86.3%, 위약군 74.7%였음. 약물 관련 가능성이 있는 것으로 간주하는 TEAE 환자의 비율에서 시험 간에 수치적 차이가 있었음. Nef-202에서 약물 관련 TEAE의 더 높은 발생률이 관찰되었음. 두 시험 모두에서 중증의 TESAE 및 TEAE는 유사하게 적은 수였음. Nef-202 시험보다 Nef-301 시험에서 시험약 중단을 초래한 TEAE 환자의 비율이 더 낮았음.

표 15: 통합 데이터세트에서 TEAEs 의 요약 (안전성에 대한 Nef-301 파트 A 전체 분석 세트 및 안전성 분석 세트)

	Nef-301		Nef-202			Pooled	
	Nefecon 16 mg	Placebo	Nefecon 16 mg	Nefecon 8 mg	Placebo	Nefecon 16 mg	Placebo
Part A Full Analysis Set	**N=97**	**N=100**	**N=49**	**N=51**	**N=50**	**N=146**	**N=150**
Patients with any TEAE	84 (86.6)	73 (73.0)	42 (85.7)	46 (90.2)	39 (78.0)	126 (86.3)	112 (74.7)
Drug-related TEAE[a]	47 (48.5)	24 (24.0)	27 (55.1)	29 (56.9)	18 (36.0)	74 (50.7)	42 (28.0)
TEAE graded severe	4 (4.1)	1 (1.0)	4 (8.2)	2 (3.9)	1 (2.0)	8 (5.5)	2 (1.3)
TEAE leading to discontinuation of study treatment[b]	9 (9.3)	1 (1.0)	11 (22.4)	6 (11.8)	3 (6.0)	20 (13.7)	4 (2.7)
Patients with any TESAE	11 (11.3)	5 (5.0)	5 (10.2)	0	2 (4.0)	16 (11.0)	7 (4.7)
Drug-related TESAE[a]	2 (2.1)	2 (2.0)	1 (2.0)	0	2 (4.0)	3 (2.1)	4 (2.7)
Patients with any AESI	2 (2.1)	0	1 (2.0)	0	0	3 (2.0)	0
Safety Analysis Set	**N=150**	**N=144**	**N=49**	**N=51**	**N=50**	**N=199**	**N=194**
Patients with any TESAE	14 (9.3)	6 (4.2)	5 (10.2)	0	2 (4.0)	19 (9.5)	8 (4.1)
Patients with any AESI	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (2.0)	0	0	4 (2.0)	1 (0.5)
Deaths	0	0	0	0	0	0	0

Source: Supportive Tables and Figures for SCS Table 2.7.4.2.1 and Table 2.7.4.2.2.

[a] Drug-related TEAE based on Investigator-assessed causality of at least possibly drug-related. This differs to overview of adverse events table in Nef-202 CSR (Table 14) which only summarized those considered to be probably drug- related.

[b] The Nef-202 CSR reported TEAEs that led to discontinuation from the study. For the pooled analyses, TEAEs that led to discontinuation of study treatment have been summarized for both studies.

Treatment-emergent adverse events that start either before or within 14 days of completion of the tapering period in Nef-301 or within 28 days of the end of study treatment in Nef-202 are included in this summary. Note this differs to the Nef-202 CSR in which all TEAEs during treatment and follow-up were reported together.

AESI adverse event of special interest; N number of patients in the analysis set; SAE serious adverse event; TEAE treatment-emergent adverse event; TESAE treatment-emergent SAE.

- (TEAE) 가장 흔한 TEAE는 두 시험에서 유사했지만, Nef-202에서 GCS 관련 및 GI 관련 부작용의 유도로 인해 보고 빈도에 약간의 차이가 있었음. 비인두염, 상기도 감염, 설사, 메스꺼움 및 두통의 발생률은 네페콘과 위약 간에 개별 시험과 통합 데이터 세트에서 유사했음. 통합된 데이터 세트에서 Nefecon 16mg/일과 위약 간에 >5% 차이로 보고된 흔한 TEAE는 말초 부종, 여드름, 고혈압, 근육 연축, 쿠싱양, 체중 증가, 다모증 및 피부염이었음. Nef-301과 비교하여 Nef-202 시험에서 말초 부종, 여드름, 다모증, 소화불량, 복통, 불면증 및 쿠싱양이 더 자주 보고되었음. 근육 경련 및 고혈압은 Nef-202에 비해 Nef-301의 Nefecon 16mg/일 군에서 다소 높은 비율로 보고되었음

표 21: 모든 통합 치료 군에서 ≥5%로 보고된 TEAEs 요약 (안전성에 대한 Nef-301 파트 A 전체 분석 세트, Nef-202 안전성 분석 세트 및 통합)

Preferred Term	Nef-301		Nef-202			Pooled	
	Nefecon 16 mg (N=97)	Placebo (N=100)	Nefecon 16 mg (N=49)	Nefecon 8 mg (N=51)	Placebo (N=50)	Nefecon 16 mg (N=146)	Placebo (N=150)
Edema peripheral [a, b]	14 (14.4)	4 (4.0)	10 (20.4)	6 (11.8)	4 (8.0)	24 (16.4)	8 (5.3)
Acne	11 (11.3)	2 (2.0)	9 (18.4)	6 (11.8)	1 (2.0)	20 (13.7)	3 (2.0)
Hypertension [a]	15 (15.5)	2 (2.0)	4 (8.2)	5 (9.8)	1 (2.0)	19 (13.0)	3 (2.0)
Nasopharyngitis	13 (13.4)	12 (12.0)	5 (10.2)	10 (19.6)	10 (20.0)	18 (12.3)	22 (14.7)
Headache	11 (11.3)	11 (11.0)	6 (12.2)	4 (7.8)	3 (6.0)	17 (11.6)	14 (9.3)
Muscle spasms	13 (13.4)	4 (4.0)	2 (4.1)	5 (9.8)	1 (2.0)	15 (10.3)	5 (3.3)
Dyspepsia	5 (5.2)	2 (2.0)	8 (16.3)	3 (5.9)	4 (8.0)	13 (8.9)	6 (4.0)
Abdominal pain [a]	5 (5.2)	6 (6.0)	8 (16.3)	4 (7.8)	3 (6.0)	13 (8.9)	9 (6.0)
Cushingoid [a]	4 (4.1)	0	8 (16.3)	5 (9.8)	0	12 (8.2)	0
Weight increased	7 (7.2)	3 (3.0)	4 (8.2)	2 (3.9)	0	11 (7.5)	3 (2.0)
Diarrhea	6 (6.2)	7 (7.0)	5 (10.2)	1 (2.0)	6 (12.0)	11 (7.5)	13 (8.7)
Hirsutism [a]	5 (5.2)	0	5 (10.2)	2 (3.9)	0	10 (6.8)	0
Insomnia	3 (3.1)	4 (4.0)	7 (14.3)	6 (11.8)	2 (4.0)	10 (6.8)	6 (4.0)
Dermatitis [a]	7 (7.2)	1 (1.0)	2 (4.1)	1 (2.0)	0	9 (6.2)	1 (0.7)
Nausea	6 (6.2)	9 (9.0)	3 (6.1)	1 (2.0)	0	9 (6.2)	9 (6.0)
Mood swings [a]	4 (4.1)	2 (2.0)	4 (8.2)	3 (5.9)	1 (2.0)	8 (5.5)	3 (2.0)
Upper respiratory tract infection	5 (5.2)	9 (9.0)	3 (6.1)	1 (2.0)	1 (2.0)	8 (5.5)	10 (6.7)
Abdominal discomfort [a]	4 (4.1)	6 (6.0)	2 (4.1)	0	4 (8.0)	6 (4.1)	10 (6.7)
Pain in extremity	2 (2.1)	5 (5.0)	1 (2.0)	2 (3.9)	3 (6.0)	3 (2.1)	8 (5.3)

Source: Supportive Tables and Figures for SCS Table 2.7.4.2.8.

[a] Preferred Terms are grouped for edema peripheral (edema peripheral and peripheral swelling), hypertension (hypertension, essential hypertension), abdominal pain (abdominal pain, abdominal pain upper, and abdominal pain lower), abdominal discomfort (abdominal discomfort, abdominal tenderness, and abdominal distension), cushingoid (cushingoid, Cushing's syndrome), hirsutism (hirsutism and hypertrichosis), dermatitis (dermatitis, hand dermatitis, perioral dermatitis, seborrheic dermatitis, and eczema), and mood swings (mood swings, mood altered, and irritability).

[b] In the original coding of Nef-202 adverse events, the majority of TEAEs coded to the PT of joint swelling were from Investigator-reported terms consistent with peripheral edema. For this pooled summary, Nef-202 TEAEs of peripheral edema and joint swelling were medically reviewed to ascertain which instances of joint swelling should be included under edema peripheral, for consistency with Nef-301. TEAEs of joint swelling remain as reported in an additional separate row in Table 2.7.4.2.8 but have only been included with grouped edema peripheral TEAEs in the above table.

Treatment-emergent adverse events that start either before or within 14 days of completion of the tapering period in Nef-301 or within 28 days of the end of study treatment in Nef-202 are included in this summary.

- (치료 중단 TEAE) 통합된 데이터세트에서, 시험 치료의 중단으로 이어진 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 여드름, 쿠싱양 및 지방비대증이었음.

표 31: 통합 데이터 세트에서 >1 명의 네페콘 치료 환자에서 임상시험 치료 중단으로 이어진 TEAE 의 요약 (Nef-202 안전성 분석 세트와 통합된 안전성 분석을 위한 Nef-301 파트 A 전제 분석 세트)

Preferred Term	Number (%) of patients						
	Nef-301		Nef-202			Pooled	
	Nefecon 16 mg (N=97)	Placebo (N=100)	Nefecon 16 mg (N=49)	Nefecon 8 mg (N=51)	Placebo (N=50)	Nefecon 16 mg (N=146)	Placebo (N=150)
Patients with a TEAE leading to discontinuation of study treatment	9 (9.3)	1 (1.0)	11 (22.4)	6 (11.8)	3 (6.0)	20 (13.7)	4 (2.7)
Acne	0	0	4 (8.2)	0	0	4 (2.7)	0
Cushingoid	1 (1.0)	0	3 (6.1)	1 (2.0)	0	4 (2.7)	0
Lipohypertrophy	1 (1.0)	0	3 (6.1)	0	0	4 (2.7)	0
Edema peripheral	2 (2.1)	0	1 (2.0)	0	0	3 (2.1)	0
Insomnia	0	1 (1.0)	2 (4.1)	1 (2.0)	0	2 (1.4)	1 (0.7)
Hirsutism	0	0	2 (4.1)	1 (2.0)	0	2 (1.4)	0
Agitation	1 (1.0)	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	2 (1.4)	0
Mood swings	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (2.0)	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)
Hypertension	2 (2.1)	0	0	0	0	2 (1.4)	0
Skin striae	0	0	2 (4.1)	0	0	2 (1.4)	0
Abdominal pain upper	1 (1.0)	0	1 (2.0)	0	0	2 (1.4)	0
Headache	2 (2.1)	0	0	1 (2.0)	0	2 (1.4)	0
Nephrotic syndrome	1 (1.0)	0	1 (2.0)	0	0	2 (1.4)	0

Source: Supportive Tables and Figures for SCS Table 2.7.4.3.6.

- (AESI) Nef-301의 AESI 기준을 충족했을 것으로 보고된 모든 TEAE에 대한 Nef-202 시험의 후향적 검토 후 1개의 AESI만 확인되었음. Nefecon 16mg 용량을 투여받고 있던 환자 FI1302가 보고한 경증의 중대하지 않은 확인된 골절(왼쪽 IV 손가락의 외상성 골절)로 치료 관련 없는 것으로 간주되었으며 해결됨

표 33: 특별 관심 이상사례(adverse events of special interest)의 통합 Nef-301 및 Nef-202 분석 (Follow-up 을 포함한 안전성 분석 세트)

Study Patient	Treatment	Preferred Term	Days After Start of Treatment /days after last tapering dose if in follow-up	Study Phase	Duration of event (days)	Severity/ SAE	Relationship to Study Drug	Action Taken for study treatment	Outcome
New onset of diabetes mellitus									
Nef-301 CA01-01	Nefecon 16 mg	Diabetes mellitus	490/212	Follow-up	ongoing	Mild/ non-serious	Yes	Not applicable	Not recovered/ not resolved
Nef-301 CZ05-01	Nefecon 16 mg	Diabetes mellitus	181	On treatment	173	Mild/ non-serious	Yes	None	Recovered/ resolved
Nef-301 KR04-03	Nefecon 16 mg	Diabetes mellitus	196	On treatment	ongoing	Moderate/non-serious	Yes	None	Not recovered/ not resolved
Gastrointestinal bleeding that required hospitalization									
Nef-301 DE09-02	Nefecon 16 mg	Gastritis hemorrhagic	70	On treatment	63	Moderate/SAE	No	None	Recovered/ resolved
Confirmed fracture [a]									
Nef-301 DE02-05	Placebo	Femur fracture	39	On treatment	158	Severe/ SAE	Yes	Drug withdrawn	Recovered/ resolved
		Foot fracture	208/75	Follow-up	ongoing	Moderate/SAE	Yes	Not applicable	Recovering or resolving
Nef-202 FI1302	Nefecon 16 mg	Hand fracture	172	On treatment	56	Mild/ non-serious	Unlikely	None	Recovered/ resolved

Source: Nef-301 CSR Table 35 and Nef-202 CSR Listing L18.1.
[a] One patient in study Nef-301 who reported a humerus fracture prior to the start of study treatment is not included in this tabulation

· 위장관 유해 효과(Gastrointestinal adverse effects) 관련하여, Nef-301 및 Nef-202에 걸쳐 보고된 가장 흔하게 보고된 GI TEAE는 소화불량 및 복통이었음. 이러한 GI TEAE는 Nef-202에서 더 높은 발생률로 보고되었으며, 이는 매 방문시마다 표준화된 설문지를 통해 이러한 유해 사례의 권유로 인한 것으로 평가함

표 36: Nef-301, Nef-202 및 통합된 데이터 세트의 위장 이상 사례의 요약 (안전성 분석 세트)

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of patients						
	Nef-301		Nef-202			Pooled	
	Nefecon 16 mg (N=150)	Placebo (N=144)	Nefecon 16 mg (N=49)	Nefecon 8 mg (N=51)	Placebo (N=50)	Nefecon 16 mg (N=199)	Placebo (N=194)
Patients with any TEAE in the gastrointestinal disorders SOC	34 (22.7)	38 (26.4)	24 (49.0)	14 (27.5)	16 (32.0)	58 (29.1)	54 (27.8)
Dyspepsia	7 (4.7)	2 (1.4)	8 (16.3)	3 (5.9)	4 (8.0)	15 (7.5)	6 (3.1)
Abdominal pain[a]	6 (4.0)	6 (4.2)	8 (16.3)	4 (7.8)	3 (6.0)	14 (7.0)	9 (4.6)
Abdominal discomfort[a]	6 (4.0)	6 (4.2)	2 (4.1)	0	4 (8.0)	8 (4.0)	10 (5.2)
Gastritis	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	0
Gastritis hemorrhagic	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	0
Melaena	0	0	0	0	0	0	0

Source: Supportive Tables and Figures for SCS Table 2.7.4.2.5. and Table 2.7.4.2.7.
[a] Preferred Terms are grouped abdominal pain (abdominal pain, abdominal pain upper, and abdominal pain lower) and abdominal discomfort (abdominal discomfort, abdominal tenderness, and abdominal distension).
Treatment-emergent adverse events that start either before or within 14 days of completion of the tapering period in Nef-301 or within 28 days of the end of study treatment in Nef-202 are included in this summary.

· 혈전색전성 이상 사례 (Thromboembolic adverse events) 관련하여, Nef-301 및 Nef-202 환자 시험에서, 시험군 5명에서 심부 정맥 혈전증(DVT) 또는 정맥 혈전증의 TEAE가 보고됨(Nef-301 시험에서 4명, Nef-202 시험에서

1명); 이 5명 중 2명은 모두 Nef-301에서 폐색전증을 경험했음. 위약군은 DCO에서 DVT 또는 폐색전증을 경험하지 않았음; 위약군 1명은 시험 치료 완료 후 2회의 일시적인 허혈 발작을 보고했음. 연구자는 DVT의 2가지 사례 및 폐색전증의 1가지 사례가 시험 치료와 관련된 것으로 간주하였으나, 각 사례는 의학적으로 검토되었으며, 5명의 환자 모두 병력에 정맥 혈전색전증(VTE)에 대한 혼란스러운 위험 요소가 있거나 사건의 위험을 독립적으로 증가시키는 병용 약물을 투여받고 있는 것으로 밝혀졌음. 따라서 치료 관련은 모두 없었음

- (하위분석) 내적 또는 외적 요인의 특정 하위 그룹 내에서 안전성 문제가 확인되지 않았음
  · (연령) 45세 미만(n=230)와 비교하여, 45세 이상에서 65세 미만의 환자(n=153)는 45세 미만 환자에 비해 네페콘 치료 시 고혈압 및 말초 부종의 TEAE가 비례적으로 더 많이 보고되었음. 이러한 수치적 차이는 임상적으로 관련이 있는 것으로 간주되지 않았음. 65세 이상 환자(n=10)는 작은 샘플수로 평가되지 않았음
  · (성별) 남성 환자(n=269)는 여성 환자(n=124)에 비해 네페콘 치료에서 비례적으로 더 많은 고혈압 및 여드름의 TEAE를 보고되었으나 이러한 수치적 차이는 임상적으로 관련이 있는 것으로 간주되지 않았음
  · (인종) 통합된 데이터 세트의 아시아인(n=51)은 백인(n=336)에 비해 상대적으로 적었음. 그러나, 백인 환자는 아시아 환자에 비해 Nefecon 치료를 받는 동안 비례적으로 더 많은 여드름 TEAE를 보고되었으나 이러한 수치적 차이는 임상적으로 관련이 있는 것으로 간주되지 않았음
  · (베이스라인 UPCR) 베이스라인 UPCR이 1.5g/gram 미만인 환자(n=268)는 UPCR≥1.5g/gram인 환자(n=125)에 비해 네페콘 치료를 받는 동안 비례적으로 더 많은 여드름 TEAE를 보고했다. 이는 Nef-202에서 UPCR <1.5g/gram인 환자의 더 큰 비율과 여드름을 포함하는 GCS 관련 부작용의 유도(solicitation)로 인해 부분적으로 혼동되었을 수 있으며, 이러한 차이는 베이스라인 단백뇨에 따라 명백하지 않았으며 베이스라인 UPCR에 기반한 특정 안전성 문제를 야기하지 않았음
  · (베이스라인 eGFR) 60mL/min/1.73m2 미만인 환자(n=205)는 ≥60mL/min/1.73m2인 환자(n=188)에 비해 네페콘 치료에서 비례적으로 더 많은 고혈압 TEAE가 보고되었으나 이러한 수치적 차이는 임상적으로 관련이 있는 것으로 간주되지 않았음
  · (RAS 억제제 요법의 종류) 배경 RAS 억제제 요법의 하위군 내에서 주목할 만한 차이는 없었음.
  · 분석을 위한 사례 수를 최대화하기 위해 통합된 안전성 분석 세트로 네페콘 16mg 치료군에서 위약보다 2배 증가한 임계 발생률 ≥10%이었던 고혈압, 말초 부종 및 여드름의 TEAE에 대한 하위분석을 실시한 결과 안전성 문제가 확인되지 않았음

<Part B>

- 핵심 Nef-301 시험 및 보조적 Nef-202 시험에서 IgAN 환자를 통합하여 유효성 및 안전성을 분석하였음

- (유효성) Nef-301 및 Nef-202은 모델링을 통해 추가 분석함

Table 1: Parameters values used in the derivation of the estimated Nefecon 16mg hazard ratio for clinical outcome

Parameter	Assumed value
Parameters values taken directly from Inker 2019 Supplementary Table e10	
α (intercept)	-0.14
β (slope)	-0.30
σ (RMSE)	0.12
Parameters values derived from data reported in Inker 2019 Supplementary Table e10	
Var(α)	0.0017
Var(β)	0.0034
Cov(α,β)	-0.0022

Figure 1: **Time to clinical outcome (doubling of serum creatinine, eGFR < 15 mL/min/1.73m^2, ESRD) estimated for the reference group receiving supportive care only.**

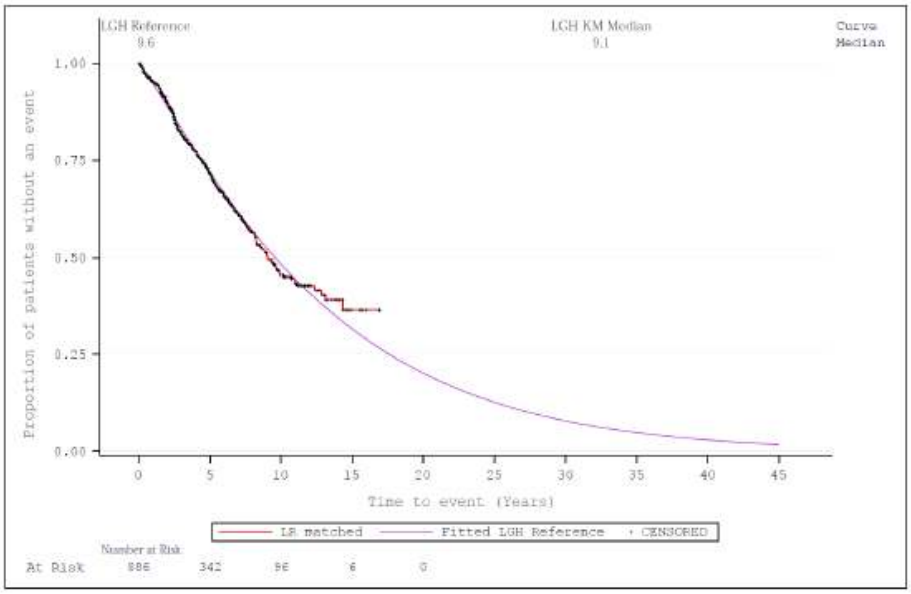


Table 2: **Clinical outcome data from other long term outcomes studies.**

Study	Baseline proteinuria/UPCR[a]	Clinical Outcome Endpoint	Median (years)
TESTING	2.46 g/day (mean proteinuria)	sustained 40% decrease, ESRD or renal death	~5.5[b]
		ESRD	9.1 to 12.4[c]
RaDaR (adults)	1.51 g/g (median UPCR)	eGFR < 15 mL/min/1.73m^2, ESRD or death	10.8
STOP-IgAN	1.6 g/day (mean proteinuria)	40% decrease, ESRD or death	~8[d]

Source: Lv 2022, Pitcher 2023, Rauen 2020

[a] mean & median UPCR and proteinuria not consistently reported across studies. Nef-301 mean baseline proteinuria = 2.7 g/day, median baseline UPCR =1.26 g/g (Nef-301 Part B CSR Table 14.1.3.2). [b] taken from visual inspection of Figure 2A Lv 2022. [c] estimated using a Weibull distribution, with shape parameter = 1.14, and exponential distribution respectively, assuming 20% of events occurred after 4 years taken from visual inspection of Figure 2B Lv 2022. [d] taken from visual inspection of Figure 2A Rauen 2020.

Figure 2: **Relationship between treatment effects on 2-year eGFR total slope and clinical outcome (time to doubling of serum creatinine, eGFR < 15 mL/min/1.73m², ESRD) and estimated HR for Nefecon 16mg**

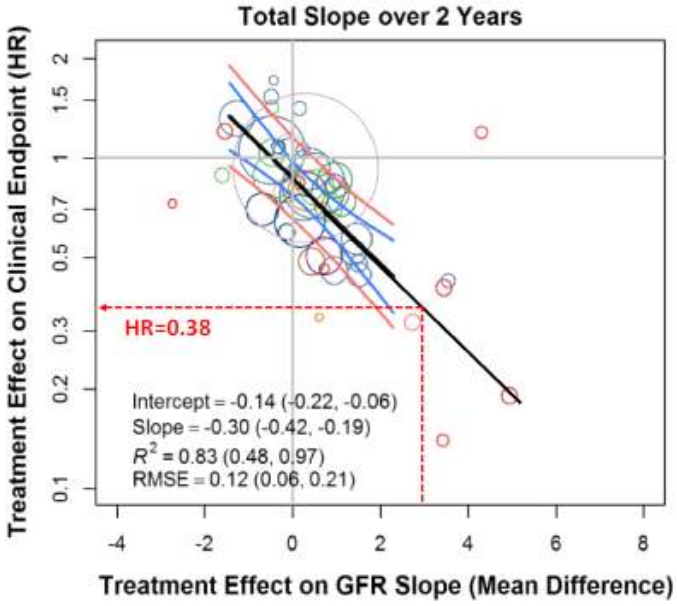


Figure 3: **Time to clinical outcome (doubling of serum creatinine, eGFR < 15 mL/min/1.73m², ESRD) estimate from LGH registry data and estimated outcomes for Nefecon 16mg based on the Nef-301 difference in 2-year eGFR total slope and Inker meta-analysis.**

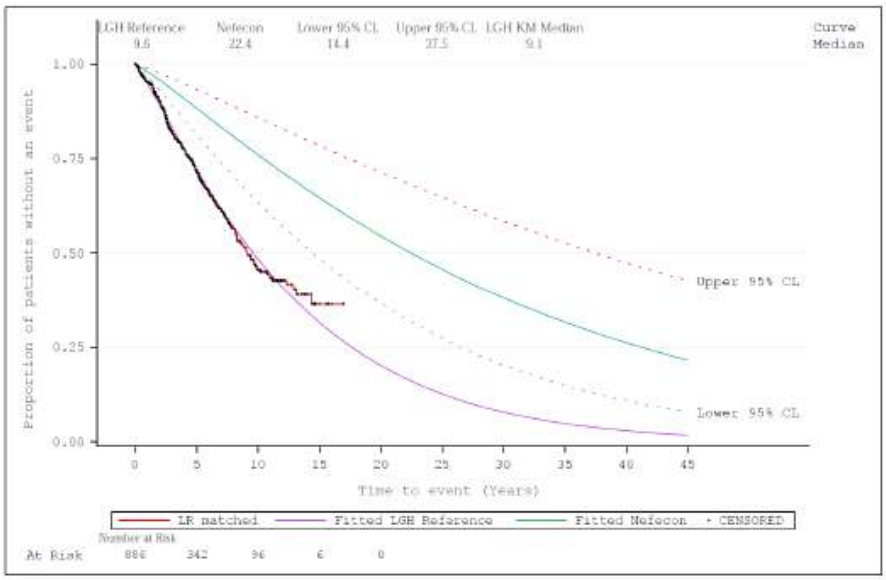


Table 3: **Estimated percentage of patients with a clinical outcome within 10 years.**

Estimate based:	Reference group (%)	Nefecon 16mg (%) (95% CI)
2-year eGFR total slope[a]	52%	24% (14%, 37%)

[a] based on analysis using linear spline mixed-effect model

- (이상반응) Nef-301 Part B 결과를 포함하여 Nef-202에서 시험 치료를 1회 이상 투여받은 모든 환자, 통합 안전성 분석을 추가 실시함

표 2: 시험별 분석군과 통합 안전성 데이터세트(Nef-301 과 Nef-202)

	Number of patients					
	Nef-301		Nef-202		Pooled	
	Nefecon 16 mg	Placebo	Nefecon 16 mg	Placebo	Nefecon 16 mg	Placebo
Patients randomized[a]	197	198	51	51	248	249
Safety Analysis Set	195	194	49	50	244	244
Total patient years exposure[b]	144.5	147.7	29.3	35.9	173.8	183.6

Source: Nef-301 Part B CSR Table 14.1.1.2, Supportive Tables and Figures for SCS Table 2.7.4.1.6.

[a] In Nef-301, there were 6 patients randomized and not dosed. In Nef-202 there were 3 patients randomized and not dosed. These patients are not included in the safety evaluation.

[b] Total patient years exposure estimated from mean exposure×number of patients.

표 8: Nef-301, Nef-202 및 통합 데이터세트의 인구통계와 질병 특성 및 RAS 억제제 치료 요약 (안전성 분석군)

	Nef-301		Nef-202		Pooled	
	Nefecon 16 mg N=195	Placebo N=194	Nefecon 16 mg N=49	Placebo N=50	Nefecon 16 mg N=244	Placebo N=244
Median Age [range] (years)	43 [21 to 69]	42 [20 to 73]	38 [18 to 64]	37 [18 to 69]	42 [18 to 69]	41 [18 to 73]
Sex (n, % male)	126 (64.6)	128 (66.0)	34 (69.4)	35 (70.0)	160 (65.6)	163 (66.8)
BMI (kg/m^2)	28 [24 to 32]	27 [24 to 30]	27 [23 to 31]	27 [23 to 30]	27 [24 to 31]	27 [24 to 30]
Weight (kg)	81 [70 to 95]	82 [71 to 92]	86 [75 to 97]	82 [71 to 97]	82 [71 to 96]	82 [71 to 92]
Race (n, %): White	136 (69.7)	135 (69.6)	48 (98.0)	48 (96.0)	184 (75.4)	183 (75.0)
Black	0	0	0	0	0	0
Asian	58 (29.7)	54 (27.8)	1 (2.0)	1 (2.0)	59 (24.2)	55 (22.5)
Other	1 (0.5)	5 (2.6)	0	1 (2.0)	1 (0.4)	6 (2.5)
Ethnicity (n, %)						
Hispanic/Latino	15 (7.7)	8 (4.1)	7 (14.3)	3 (6.0)	22 (9.0)	11 (4.5)
Non-Hispanic/Non-Latino	180 (92.3)	183 (94.3)	42 (85.7)	47 (94.0)	222 (91.0)	230 (94.3)
Systolic blood pressure (mm Hg)	125 [120 to 131]	124 [117 to 130]	127 [120 to 134]	130 [120 to 138]	126 [120 to 131]	125 [117 to 131]
Diastolic blood pressure (mm Hg)	79 [75 to 84]	79 [74 to 84]	78 [70 to 84]	80 [71 to 88]	79 [74 to 84]	79 [74 to 84]
UPCR (g/gram)	1.29 [0.90 to 1.81]	1.24 [0.88 to 1.72]	0.79 [0.55 to 1.27]	0.84 [0.53 to 1.59]	1.22 [0.79 to 1.64]	1.13 [0.79 to 1.69]
Total urine protein (g)/24 hours	2.28 [1.58 to 3.14]	2.15 [1.45 to 3.35]	1.32 [0.92 to 2.11]	1.34 [0.98 to 2.54]	2.02 [1.42 to 2.92]	2.04 [1.38 to 3.27]
UACR (g/gram)	1.01 [0.67 to 1.41]	0.97 [0.66 to 1.42]	0.69 [0.44 to 1.12]	0.72 [0.44 to 1.26]	0.93 [0.63 to 1.37]	0.92 [0.60 to 1.37]
Total urine albumin (g)/24 hours	1.76	1.69	1.08	1.15	1.61	1.61

	[1.23 to 2.49]	[1.12 to 2.51]	[0.85 to 1.81]	[0.81 to 2.05]	[1.14 to 2.29]	[1.06 to 2.50]
eGFR CKD-EPI (mL/min/1.73 m²)	56.4 [45.5 to 71.0]	55.4 [46.0 to 69.7]	78.1 [63.0 to 101.8]	71.1 [53.3 to 92.6]	59.5 [48.0 to 73.4]	58.5 [48.1 to 73.5]
Patients with microhematuria (n, %)	133 (68.2)	138 (71.1)	43 (87.8)	42 (84.0)	176 (72.1)	180 (73.8)
Time from diagnosis to start of treatment (years)	2.3 [0.6 to 7.1]	2.6 [0.6 to 6.4]	2.8 [0.7 to 6.5]	2.4 [0.3 to 7.4]	2.6 [0.6 to 6.8]	2.6 [0.5 to 6.8]
Prior treatment with corticosteroids or immunosuppressants (n, %) [a]	16 (8.2)	19 (9.8)	6 (12.2)	7 (14.0)	22 (9.0)	26 (10.7)
RAS inhibitor therapy: Patients on ACEI alone (n, %)	82 (42.1)	70 (36.1)	26 (53.1)	21 (42.0)	108 (44.3)	91 (37.3)
Patients on ARB alone (n, %)	101 (51.8)	114 (58.8)	14 (28.6)	16 (32.0)	115 (47.1)	130 (53.3)
Patients on both ACEI and ARB (n, %)	8 (4.1)	8 (4.1)	9 (18.4)	13 (26.0)	17 (7.0)	21 (8.6)
Level of RAS blockade (n, %) [b]:	n=193	n=191	n=49	n=50	n=242	n=241
<50% of MAD	41 (21.2)	32 (16.8)	5 (10.2)	5 (10.0)	46 (19.0)	37 (15.4)
≥50 to <80%	40 (20.7)	56 (29.3)	12 (24.5)	8 (16.0)	52 (21.5)	64 (26.6)
≥80%	112 (58.0)	103 (53.9)	32 (65.3)	37 (74.0)	144 (59.5)	140 (58.1)

Source: Supportive Tables and Figures for SCS Table 2.7.4.1.2.

[a] Patients previously treated with corticosteroids or immunosuppressants was for any indication in Nef-301, but was for IgAN in Nef-202.

[b] Patients who were not recorded as receiving either an ACEI or an ARB were included in the <50% group. For patients taking both ACEIs and ARBs, the sum of the % of the maximum allowed dose for each were summarized. The dose of RAS inhibitor therapy was not recorded for some patients; these patients are not included in the level of RAS blockade summary.

Data are presented as median [inter-quartile range] unless otherwise stated.

ACEI angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB angiotensin II type I receptor blocker; BMI body mass index; CKD-EPI Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR estimated glomerular filtration rate; MAD maximum allowed dose; RAS renin-angiotensin system; UACR urine albumin creatinine ratio; UPCR urine protein creatinine ratio.

표 11: Nef-301, Nef-202 및 통합 데이터세트에서 치료 중 보고된 TEAE 요약 (안전성 분석군)

	Nef-301		Nef-202		Pooled	
	Nefecon 16 mg (N=195)	Placebo (N=194)	Nefecon 16 mg (N=49)	Placebo (N=50)	Nefecon 16 mg (N=244)	Placebo (N=244)
Patients with any TEAE	173 (88.7)	140 (72.2)	42 (85.7)	39 (78.0)	215 (88.1)	179 (73.4)
Drug-related TEAE[a]	109 (55.9)	39 (20.1)	27 (55.1)	18 (36.0)	136 (55.7)	57 (23.4)
TEAE graded severe	9 (4.6)	4 (2.1)	4 (8.2)	1 (2.0)	13 (5.3)	5 (2.0)
TEAE leading to discontinuation of study treatment[b]	17 (8.7)	3 (1.5)	11 (22.4)	3 (6.0)	28 (11.5)	6 (2.5)
Patients with any TESAE	18 (9.2)	9 (4.6)	5 (10.2)	2 (4.0)	23 (9.4)	11 (4.5)
Drug-related TESAE[a]	4 (2.1)	4 (2.1)	1 (2.0)	2 (4.0)	5 (2.0)	6 (2.5)
Patients with any AESI	9 (4.6)	2 (1.0)	1 (2.0)	0	10 (4.1)	2 (0.8)
Deaths	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.4)	0

Source: Supportive Tables and Figures for SCS Table 2.7.4.2.1.

[a] Drug-related TEAE/TESAE based on Investigator-assessed causality of at least possibly drug-related. This differs to overview of adverse events table in Nef-202 CSR which only summarized those considered to be probably drug-related.

[b] The Nef-202 CSR did not differentiate between TEAEs that led to discontinuation from treatment or the study.

Treatment-emergent adverse events that started either before or within 14 days of completion of the tapering period in Nef-301 or within 28 days of the end of study treatment in Nef-202 are included in this summary. Note this differs from the Nef-202 CSR in which all TEAEs during treatment and follow-up were reported together.

AESI adverse events of special interest; N number of patients in the analysis set; SAE serious adverse event; TEAE treatment-emergent adverse event; TESAE treatment-emergent SAE.

표 14: 어느 통합 치료군이든 환자의 ≥5%가 보고한 TEAE 요약 (안전성 분석군)

Preferred Term	Nef-301		Nef-202		Pooled	
	Nefecon 16 mg (N=195)	Placebo (N=194)	Nefecon 16 mg (N=49)	Placebo (N=50)	Nefecon 16 mg (N=244)	Placebo (N=244)
Edema peripheral [a, b]	33 (16.9)	10 (5.2)	10 (20.4)	4 (8.0)	43 (17.6)	14 (5.7)
Acne	22 (11.3)	2 (1.0)	9 (18.4)	1 (2.0)	31 (12.7)	3 (1.2)
Hypertension [a]	23 (11.8)	6 (3.1)	4 (8.2)	1 (2.0)	27 (11.1)	7 (2.9)
Muscle spasms	23 (11.8)	8 (4.1)	2 (4.1)	1 (2.0)	25 (10.2)	9 (3.7)
Headache	19 (9.7)	14 (7.2)	6 (12.2)	3 (6.0)	25 (10.2)	17 (7.0)
Nasopharyngitis	19 (9.7)	19 (9.8)	5 (10.2)	10 (20.0)	24 (9.8)	29 (11.9)
Dyspepsia	13 (6.7)	4 (2.1)	8 (16.3)	4 (8.0)	21 (8.6)	8 (3.3)
Upper respiratory tract infection	16 (8.2)	12 (6.2)	3 (6.1)	1 (2.0)	19 (7.8)	13 (5.3)
Insomnia	11 (5.6)	8 (4.1)	7 (14.3)	2 (4.0)	18 (7.4)	10 (4.1)
Cushingoid [a]	9 (4.6)	0	8 (16.3)	0	17 (7.0)	0
Weight increased	13 (6.7)	6 (3.1)	4 (8.2)	0	17 (7.0)	6 (2.5)
Diarrhea	10 (5.1)	13 (6.7)	5 (10.2)	6 (12.0)	15 (6.1)	19 (7.8)
Abdominal pain [a]	7 (3.6)	8 (4.1)	8 (16.3)	3 (6.0)	15 (6.1)	11 (4.5)
Face edema [a]	15 (7.7)	1 (0.5)	0	0	15 (6.1)	1 (0.4)
Arthralgia	12 (6.2)	4 (2.1)	1 (2.0)	2 (4.0)	13 (5.3)	6 (2.5)

Source: Supportive Tables and Figures for SCS Table 2.7.4.2.4.

[a] Preferred Terms are grouped for edema peripheral (edema peripheral and peripheral swelling), hypertension (hypertension, essential hypertension), abdominal pain (abdominal pain, abdominal pain upper, and abdominal pain lower), Cushingoid (cushingoid, Cushing's syndrome), and face edema (face edema and swelling face). In Nef-202 moon face was a solicited event and was coded to Cushingoid.

[b] In the original coding of Nef-202 adverse events, the majority of TEAEs coded to the PT of joint swelling were from Investigator-reported terms consistent with peripheral edema. For this pooled summary, Nef-202 TEAEs of peripheral edema and joint swelling were medically reviewed to ascertain which instances of joint swelling should be included under edema peripheral, for consistency with Nef-301.

Treatment-emergent adverse events that started either before or within 14 days of completion of the tapering period in Nef-301 or within 28 days of the end of study treatment in Nef-202 are included in this summary.

N number of patients dosed; TEAE treatment-emergent adverse event.

표 15: 어느 통합 치료군이든 환자의 ≥5%가 보고한 흔한 TEAE 의 빈도 차이 분석 (안전성 분석군)

Preferred Term	Nefecon 16 mg (N=244)	Placebo (N=244)	Treatment difference (Nefecon versus Placebo) Odds Ratio (95% CI)
Edema peripheral [a, b]	43 (17.6)	14 (5.7)	3.53 (1.87 to 6.65)
Acne	31 (12.7)	3 (1.2)	11.84 (3.56 to 39.38)
Hypertension [a]	27 (11.1)	7 (2.9)	4.21 (1.80 to 9.88)
Muscle spasms	25 (10.2)	9 (3.7)	2.99 (1.36 to 6.55)
Headache	25 (10.2)	17 (7.0)	1.52 (0.80 to 2.90)
Nasopharyngitis	24 (9.8)	29 (11.9)	0.81 (0.46 to 1.44)
Dyspepsia	21 (8.6)	8 (3.3)	2.85 (1.23 to 6.64)
Upper respiratory tract infection	19 (7.8)	13 (5.3)	1.50 (0.72 to 3.11)
Insomnia	18 (7.4)	10 (4.1)	1.87 (0.85 to 4.13)
Cushingoid [a]	17 (7.0)	0	Not calculated as zero events on placebo
Weight increased	17 (7.0)	6 (2.5)	2.96 (1.15 to 7.63)
Diarrhea	15 (6.1)	19 (7.8)	0.78 (0.38 to 1.57)
Abdominal pain [a]	15 (6.1)	11 (4.5)	1.40 (0.63 to 3.11)
Face edema [a]	15 (6.1)	1 (0.4)	16.08 (2.10 to 123.0)
Arthralgia	13 (5.3)	6 (2.5)	2.23 (0.83 to 5.95)

Source: Supportive Tables and Figures for SCS Table 2.7.4.2.4a.

a Preferred Terms are grouped for edema peripheral (edema peripheral and peripheral swelling), hypertension (hypertension, essential hypertension), abdominal pain (abdominal pain, abdominal pain upper, and abdominal pain lower), Cushingoid (cushingoid, Cushing's syndrome), and face edema (face edema and swelling face). In Nef-202 moon face was a solicited event and was coded to Cushingoid.

b Nef-202 TEAEs of peripheral edema and joint swelling were medically reviewed to ascertain which instances of joint swelling should be included under edema peripheral, for consistency with Nef-301.

CI confidence interval; N number of patients dosed; TEAE treatment-emergent adverse event.

Treatment-emergent adverse events that started either before or within 14 days of completion of the tapering period in Nef-301 or within 28 days of the end of study treatment in Nef-202 are included in this summary.

표 19: 통합 데이터세트에서 >1 명의 네페콘 투여 환자가 보고한 투여 후 발생한 중대한 이상사례 요약 (안전성 분석군)

Preferred Term	Number (%) of patients					
	Nef-301		Nef-202		Pooled	
	Nefecon 16 mg (N=195)	Placebo (N=194)	Nefecon 16 mg (N=49)	Placebo (N=50)	Nefecon 16 mg (N=244)	Placebo (N=244)
Patients with any treatment-emergent SAE	18 (9.2)	9 (4.6)	5 (10.2)	2 (4.0)	23 (9.4)	11 (4.5)
Nephrotic syndrome	1 (0.5)	0	1 (2.0)	0	2 (0.8)	0
Renal impairment	2 (1.0)	0	0	0	2 (0.8)	0
Hypertension	2 (1.0)	0	0	0	2 (0.8)	0
Pulmonary embolism	2 (1.0)	0	0	0	2 (0.8)	0
Coronavirus infection	2 (1.0)	0	0	0	2 (0.8)	0
Pneumonia	2 (1.0)	0	0	0	2 (0.8)	0

Source: Supportive Tables and Figures for SCS Table 2.7.4.3.1.
N number of patients dosed; SAE serious adverse event.

Treatment-emergent SAEs that start either before or within 14 days of completion of the tapering period in Nef-301 or within 28 days of the end of study treatment in Nef-202 are included in this summary.

표 22: 통합 데이터세트에서 >1 명의 네페콘 투여 환자에서 시험 치료 중단을 초래한 TEAE 요약 (안전성 분석군)

Preferred Term	Number (%) of patients					
	Nef-301		Nef-202		Pooled	
	Nefecon 16 mg (N=195)	Placebo (N=194)	Nefecon 16 mg (N=49)	Placebo (N=50)	Nefecon 16 mg (N=244)	Placebo (N=244)
Patients with a TEAE leading to discontinuation of study treatment	17 (8.7)	3 (1.5)	11 (22.4)	3 (6.0)	28 (11.5)	6 (2.5)
Acne	0	0	4 (8.2)	0	4 (1.6)	0
Cushingoid	1 (0.5)	0	3 (6.1)	0	4 (1.6)	0
Lipohypertrophy	1 (0.5)	0	3 (6.1)	0	4 (1.6)	0
Edema peripheral	3 (1.5)	0	1 (2.0)	0	4 (1.6)	0
Alopecia	2 (1.0)	0	0	0	2 (0.8)	0
Hirsutism	0	0	2 (4.1)	0	2 (0.8)	0
Skin striae	0	0	2 (4.1)	0	2 (0.8)	0
Insomnia	0	1 (0.5)	2 (4.1)	0	2 (0.8)	1 (0.4)
Agitation	1 (0.5)	0	1 (2.0)	0	2 (0.8)	0
Mood swings	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (2.0)	0	2 (0.8)	1 (0.4)
Hypertension	2 (1.0)	0	0	0	2 (0.8)	0
Abdominal pain upper	1 (0.5)	0	1 (2.0)	0	2 (0.8)	0
Dysgeusia	2 (1.0)	0	0	0	2 (0.8)	0
Headache	2 (1.0)	0	0	0	2 (0.8)	0
Nephrotic syndrome	1 (0.5)	0	1 (2.0)	0	2 (0.8)	0

Source: Supportive Tables and Figures for SCS Table 2.7.4.3.3.
N number of patients dosed; TEAE treatment-emergent adverse event.

표 25: 치료 기간 동안의 특별 관심 대상 이상사례에 대한 Nef-301 과 Nef-202 통합 분석 (안전성 분석군)

Study Patient	Treatment	Preferred Term	Days after start of treatment	Duration of event (days)	Severity/ SAE	Relationship to study drug[a]	Action taken for study treatment	Outcome
New onset of diabetes mellitus								
Nef-301 CZ05-01	Nefecon 16 mg	Diabetes mellitus	181	173	Mild/ non-serious	Yes	None	Recovered/ resolved
Nef-301 KR04-03	Nefecon 16 mg	Diabetes mellitus	196	ongoing	Moderate/ non-serious	Yes	None	Not recovered/ not resolved
Nef-301 GR02-11	Nefecon 16 mg	Type 2 diabetes mellitus	94	273	Mild/ non-serious	Yes	None	Recovered/ resolved
Nef-301 US12-03	Nefecon 16 mg	Type 2 diabetes mellitus	92	ongoing	Mild/ non-serious	Yes	None	Not recovered/ not resolved
Gastrointestinal bleeding that required hospitalization								
Nef-301 DE09-02	Nefecon 16 mg	Gastritis hemorrhagic	70	63	Moderate/ SAE	No	None	Recovered/ resolved
Severe infection that required hospitalization								
Nef-301 US33-03	Nefecon 16 mg	Coronavirus infection	296	10 (ongoing at date of death)	Severe/ SAE	No	Drug withdrawn	Fatal
Nef-301 CZ02-26	Nefecon 16 mg	Coronavirus infection	41	246	Severe/ SAE	No	Drug interrupted[b]	Recovered/ resolved
Nef-301 GR01-07	Nefecon 16 mg	Pneumonia	292	13	Severe/ SAE	No	None	Recovered/ resolved
Nef-301 AU01-07	Placebo	Campylobacter colitis	262	10	Severe/ SAE	Yes	None	Recovered/ resolved
Confirmed fracture[c]								
Nef-301 DE02-05	Placebo	Femur fracture	39	158	Severe/ SAE	Yes	Drug withdrawn	Recovered/ resolved
Nef-202 FI1302	Nefecon 16 mg	Hand fracture	172	56	Mild/ non-serious	Unlikely	None	Recovered/ resolved
Reported occurrence of cataract formation								
Nef-301 CN05-08	Nefecon 16 mg	Cataract	92	ongoing	Mild/ non-serious	No	None	Not recovered/ not resolved

Source: Nef-301 Part B CSR Table 40 and Nef-202 CSR Listing L18.1.

[a] Relationship to study drug as assessed by the investigator.
[b] Study treatment interrupted for 5 days.
[c] One additional patient randomized to the placebo group in study Nef-301 who reported an AESI of humerus fracture during the screening period prior to the first dose of study treatment is not included in this tabulation (see Nef-301 Part B CSR Table 14.3.1.3.7).
AESI adverse event of special interest; SAE serious adverse event.

표 30: Nef-301, Nef-202 및 통합 데이터세트에서 쿠싱 증후군과 관련된 TEAE 의 요약 (안전성 분석군)

CMQ for possible events of Cushing's syndrome	Number of patients reporting a TEAE (%) Events					
	Nef-301		Nef-202		Pooled	
Preferred Term	Nefecon 16 mg (N=195)	Placebo (N=194)	Nefecon 16 mg (N=49)	Placebo (N=50)	Nefecon 16 mg (N=244)	Placebo (N=244)
Definite Cushing[a]	9 (4.6) 9	0	8 (16.3) 8	0	17 (7.0) 17	0
Cushingoid	7 (3.6) 7	0	8 (16.3) 8	0	15 (6.1) 15	0
Cushing's syndrome	2 (1.0) 2	0	0	0	2 (0.8) 2	0
Probable Cushing[b]	1 (0.5) 1	0	3 (6.1) 3	0	4 (1.6) 4	0
Lipohypertrophy	1 (0.5) 1	0	3 (6.1) 3	0	4 (1.6) 4	0
Possible Cushing[c]	7 (3.6) 16	1 (0.5) 1	4 (8.2) 9	0	11 (4.5) 25	1 (0.4) 1
Acne	2 (1.0) 3	1 (0.5) 1	3 (6.1) 3	0	5 (2.0) 6	1 (0.4) 1
Blood pressure increased	3 (1.5) 8	0	0	0	3 (1.2) 8	0
Hypertension	2 (1.0) 2	0	1 (2.0) 1	0	3 (1.2) 3	0
Mood swings	2 (1.0) 2	0	1 (2.0) 1	0	3 (1.2) 3	0
Contusion	0	0	1 (2.0) 1	0	1 (0.4) 1	0
Depression	0	0	1 (2.0) 1	0	1 (0.4) 1	0
Hirsutism	0	0	1 (2.0) 1	0	1 (0.4) 1	0
Mood altered	1 (0.5) 1	0	0	0	1 (0.4) 1	0
Skin striae	0	0	1 (2.0) 1	0	1 (0.4) 1	0

Source: Supportive Tables and Figures for SCS Table 2.7.4.3.9.

[a] Definite Cushing defined as preferred terms of Cushing's syndrome or Cushingoid.
[b] Probable Cushing defined as preferred terms of lipohypertrophy or central obesity.
[c] Possible Cushing defined as having preferred term of weight increased along with at least one other treatment-emergent cushing sign or syndrome.
Treatment-emergent adverse events that start either before or within 14 days of completion of the tapering period in Nef-301 or within 28 days of the end of study treatment in Nef-202 are included in this summary.
CMQ company MedDRA query; N number of patients in the analysis set; TEAE treatment-emergent adverse event.

표 31: Nef-301, Nef-202 및 통합 데이터세트에서 위장관 이상사례의 요약 (안전성 분석군)

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of patients					
	Nef-301		Nef-202		Pooled	
	Nefecon 16 mg (N=195)	Placebo (N=194)	Nefecon 16 mg (N=49)	Placebo (N=50)	Nefecon 16 mg (N=244)	Placebo (N=244)
Patients with any TEAE in the GI disorders SOC	51 (26.2)	50 (25.8)	24 (49.0)	16 (32.0)	75 (30.7)	66 (27.0)
Dyspepsia	13 (6.7)	4 (2.1)	8 (16.3)	4 (8.0)	21 (8.6)	8 (3.3)
Diarrhea	10 (5.1)	13 (6.7)	5 (10.2)	6 (12.0)	15 (6.1)	19 (7.8)
Abdominal pain[a]	7 (3.6)	8 (4.1)	8 (16.3)	3 (6.0)	15 (6.1)	11 (4.5)
Vomiting	9 (4.6)	6 (3.1)	3 (6.1)	1 (2.0)	12 (4.9)	7 (2.9)
Nausea	8 (4.1)	12 (6.2)	3 (6.1)	0	11 (4.5)	12 (4.9)
Abdominal discomfort[a]	8 (4.1)	6 (3.1)	2 (4.1)	4 (8.0)	10 (4.1)	10 (4.1)
Abdominal distension	7 (3.6)	1 (0.5)	1 (2.0)	4 (8.0)	8 (3.3)	5 (2.0)
Gastritis	2 (1.0)	0	0	0	2 (0.8)	0
Gastritis hemorrhagic	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.4)	0
Melaena	0	0	0	0	0	0

Source: Supportive Tables and Figures for SCS Table 2.7.4.2.3.

[a] Preferred Terms are grouped for abdominal pain (abdominal pain, abdominal pain upper, and abdominal pain lower) and abdominal discomfort (abdominal discomfort, abdominal tenderness, and abdominal distension).

Treatment-emergent adverse events that started either before or within 14 days of completion of the tapering period in Nef-301 or within 28 days of the end of study treatment in Nef-202 are included in this summary.

N number of patients in the analysis set; SOC System Organ Class; TEAE treatment-emergent adverse event.

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 네페콘은 미국에서 TARPEYO® , 유럽연합과 영국에서 Kinpeygo®로 시판 허가를 받았음. 시판 제품으로 네페콘의 국제판매허가일(IBD)은 2021년 12월 15일 미국에서 TARPEYO가 승인됨. TARPEYO는 2022년 1월 28일 미국에서 출시된 후, 2022년 9월 20일 독일에서 Kinpeygo가 출시되었으며, Calliditas 상업 파트너인 STADA Arzneimittel AG가 유럽과 영국에서 추가 출시를 계획하고 있음
- 2022년 1월 28일부터 2023년 3월 31일까지 시판 후 안전성 검토 기간 동안, 전 세계 시판 후 누적 노출은 시판 제품에 노출된 환자 1131명(미국 1031명, EU 100명; 표 37)을 기준으로, 409.58 환자-년(미국에서 처방 매출a 기준으로 401.25 환자-년, EU에서 누적 환자 노출로 추정 8.33 환자-년)이었음. 2023년 3월 31일 기준으로, EU로부터 받은 시판 제품에 대한 시판 후 안전성 자료는 없음.
- 보고 기간 동안 시판 제품을 투여받은 1131명의 환자 중, 649명의 환자에서 2910건의 이상사례를 포함한 총 947건의 개별 사례 안전성 보고(ICSR)를 시판 후 감시(PMS) 출처를 통해 받았는데, 여기에는 122명의 환자에서 139건의 중대한 ICSR(SAE 202건, AE 376건)과 576명의 환자에서 808건의 중대하지 않은 ICSR(AE 2332건)이 포함되었음
- ICSR은 전신 장애 및 투여 부위 병태 SOC(n=575건), 위장 장애 SOC(n=357건) 및 신경계 장애 SOC(n=302건)에서 가장 빈번하게 보고되었음. 가장 빈번하게 보고된 중대하지 않은 PMS 사건은 고혈압(n=99건), 말초 부종(n=92건), 피로(n=90건) 및 혈압 증가(n=84건)였음. 이러한 사건은 부데소니드의 알려진 부작용으로, 흔하게 보고되며(노출된 환자의 >1/100 ~ <1/10 보고율) 이미 TARPEYO USPI의 약물이상반응 항에 기재되어 있음. 시판 후 사용 중에 가장 빈번하게 보고된 SAE는 ESRD, 고혈압성 긴급 및 신장 장애였음
- 시판 후 경험은 임상시험 자료와 일치하며 새로운 안전성 우려 사항은 확인되지 않았음. 빈번하게 보고된 고혈압성 긴급, ESRD 및 신장 장애의 SAE는 기저 만성 신장 질환과 일치함. 고혈압과 일치하는 모든 SAE와 AE의 조합은 매우 흔하게 보고되었음(보고율 >1/10). 이 고혈압의 보고율은 일반 인구와 일치하며, 미국 성인의 거의 절반(47%)이 고혈압을 가지고 있으며, 이러한 사건은 대개 무증상이며 외래에서 항고혈압제 약물 조절을 통해 관리되는 경우가 많음. 추적 관찰 사례의 중대한 및 중대하지 않은 사건을 검토한 결과, 임상적으로 유의한 새로운

정보는 제공되지 않았음. 라벨에 기재된 잠재적 위험에는 부신피질 항진증, 부신 억제, 면역 억제 및 기타 코르티코스테로이드 관련 효과가 포함되나, 현재까지 TARPEYO 사용 시 라벨에 기재된 모든 잠재적 위험이 관찰된 것은 아니며, 이러한 위험 중 일부(예, 고혈압 및 당뇨병 전단계)는 IgAN 또는 일반 인구에서 나타나는 동반 질환과 일치함

- 요약하면, 현재까지 TARPEYO의 기존 안전성 프로파일에 대한 변경은 없었으며 시판 후 기간 동안 새로운 안전성 우려 사항은 확인되지 않았음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심임상시험으로 3상 임상시험(Nef-301, NefIgArd) 파트 A 자료마감일(2020.10.5.)로 해당 시험은 RAS 차단 치료에도 불구하고, ESRD로 진행될 위험이 있는 원발성 IgA 신장병증 환자에서 Nefecon의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 연구임. 임상시험 결과 파트 A의 1차 목적을 충족함. 1차 유효성 평가변수인 투여 9개월 시점의 요중 단백질 대 크레아티닌 비율(UPCR)이 위약군 대비 통계적으로 유의하고 임상적으로 관련성 있게 27% 감소한 것으로 나타났음.
- 2차 평가변수로 위약 대비 시험군은 UPCR의 감소가 시간이 지남에 따라 증가했음. 또한 투여 9개월 시점의 추정 사구체 여과율(eGFR) 변화량에도 위약 대비 유의적인 차이가 관찰됨.
- Nef-301 환자보다 질병이 덜 진행된 원발성 IgAN 환자 집단에서 보조적 Nef-202 시험에서 일관된 결과가 관찰되었음
- Nef-301과 일치하는 통계방법 사용 등을 통해 Nef-202 데이터와 Nef-301 데이터를 통합한 통합 유효성 분석은 시험 전반에 걸쳐 일관성을 보여주었음
- 따라서 현재의 표준 치료법인 최선의 지지 요법하에서 위약 대비 시험약의 치료 개선이 관찰됨
- 다만, 신청 시 제출한 3상 임상시험(Nef-301, NefIgArd)에서는 1.5g/g 이상인 대상자에 대한 유효성 결과가 제출되어 있지 않아 해당 대상자에 대한 하위분석 결과 확인이 필요하였음. 보완자료 제출 시 Part B 자료를 추가 제출하였고, 베이스라인 UPCR 1.5 g/gram 기준의 하위분석이 이루어졌으며 전체 분석결과와 일관되게 나타남을 추가 확인함.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 이상반응은 3상 임상시험(Nef-301, NefIgArd) 파트 A 자료마감일(2020.10.5.)로 안전성 분석을 실시하였으며, 안전성 프로파일은 작용 기전에 따라 예상된 바와 유사하였음
- Nef-301 FAS에서, 위약에 비해 빈도가 증가하여 관찰된 가장 흔하게 보고된 TEAE는 고혈압, 말초 부종, 근육 경련 및 여드름이었음. 다른 낮은 등급의 GCS 관련 이상사례와 함께 이러한 중대하지 않은 이상 사례는 본질적으로 다른 경구용 부데소니드 제품과 유사하며 일반적으로 경미하고 가역적이었음
- Nef-301와 Nef-202 데이터를 통합한 통합 안전성 분석은 시험 전반에 걸쳐 일관성을 보여주었음. 중대하거나 심각한 이상사례의 전체 수는 낮았으며 보고된 사망은 없었음
- 전반적으로 신청품목은 내약성을 나타냈으며, 치료 또는 추적 관찰 중에 새롭거나 예상치 못한 안전성 문제가 나타나지 않았음
- Nef-301 파트 B의 안전성 분석을 결과 파트 A와 유사하였고 안전성 프로파일은 작용 기전에 따라 예상된 바와 유사하였음
- 신청 사용상 주의사항 중 첨가제 과민성 있는 환자, 중증의 간장애 환자를 투여금기항으로 설정함

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- (유익성) 원발성 IgAN 환자에 대한 제안된 적응증에서 네페콘 16mg을 1일 1회 9개월간 치료하면 잠재적으로

생명을 위협하고 충족되지 않은 의학적 요구가 분명히 있는 질병에 대해 임상적으로 매우 중요한 유효성 이점을 제공함. 총체적으로, 3상 Nef-301 시험의 파트 A와 2b상 Nef-202 시험은 Nefecon 16mg 1일 1회 9개월 요법이 단백뇨 감소(UPCR, UACR) 및 신장 기능(eGFR)을 모두 측정하는 인정된 평가변수에서 상당한 유효성 이점을 제공하는 것으로 나타났음. 이러한 이점은 임상적으로 의미 있는 장기 치료 효과를 예측하는 데 필요한 공개된 임계값을 훨씬 초과함. 관찰된 네페콘 16mg 유효성 이점은 임상적 결과(ESRD, eGFR<15mL/min/1.73m2 또는 지속적인 2배의 혈청 크레아티닌)까지의 13~17년 시간(중앙값)의 지연과 10년 동안 관찰된 임상 결과 사건의 비율의 약 50% 감소를 예측함. 치료는 일반적으로 내약성이 좋으며, 제안된 환자 모집단에 대해 허용 가능한 것으로 간주되고 경구 부데소니드 제품에 대해 예상되는 것과 일치하는 안전성 프로파일임. 고용량 전신 GCS 시험(STOP-IgAN 및 TESTING)와 현저하게 대조적으로, 네페콘 치료와 관련하여 감염 위험 증가가 관찰되지 않았으며, 입원이 필요한 중대한 감염도 보고되지 않았음. 또한, 네페콘을 사용한 치료는 뼈에 대한 부작용이나 체중이나 혈압의 임상 관련 변화와 관련이 없음. 네페콘 16mg에서 관찰된 이러한 유효성, 내약성 및 안전성에 대한 유익성은 승인된 치료법이 없는 이 중대하고 진행성인 질병에 대한 중요한 발전으로 간주됨. 네페콘은 원발성 IgAN의 메커니즘에 대한 현재의 이해를 기반으로 개발된 새로운 질병 완화 치료를 제공한다. 유사한 디자인의 2건의 시험을 통해 광범위한 기준 단백뇨 및 신장 기능을 가진 임상적으로 관련된 원발성 IgAN 환자 집단에서 강력한 유효성에 대한 유익성과 허용 가능한 안전성 프로파일이 입증되었음

- (위해성) 네페콘의 안전성 프로파일은 일반적으로 TEAE 보고율이 낮은 경구용 부데소니드 제품에 대해 예상한 대로임. Nef-301에서 관찰된 가장 흔하게 보고된 이상반응 중 위약에 비해 빈도가 증가한 AE는 고혈압(15.5% vs. 2.0%), 말초 부종(14.4% vs. 4.0%), 근육 경련(13.4% vs. 4.0%) 및 여드름(11.3% vs. 2.0%)이었음. 이러한 사건은 일반적으로 경증이었으며 가역적이었음. Nef-301에서 부신피질기능항진증(hyperadrenocorticism)의 징후 및 증상을 나타낼 수 있는 잠재적인 GCS 관련 TEAE는 낮은 빈도로 보고되었으며 대다수는 경증이었음. 중대한 이상반응은 적은 수로 보고되었으며 임상 개발 프로그램에서 사망한 사례는 없었음.
- HbA1c 수치는 대부분의 환자에서 네페콘 치료 기간 동안 일반적으로 변하지 않았지만, 임상시험 등록 이전에 당뇨병이 있거나 베이스라인에서 당뇨병 전증에 대한 기준을 충족한 소수의 환자는 의학적 치료가 거의 필요하지 않은 경증이고 가역적이었음. 시험 시작 당시 당뇨병 전단계에 대한 ADA 기준을 모두 충족한 3명이 네페콘 치료와 관련하여 새로운 발병 당뇨병 진단을 받았으며, 이 중 1명은 마지막 투여 후 7개월의 추적관찰기간에 진단되었음. 네페콘을 투여받는 동안 진단된 2명은 시험 치료 완료 후 HbA1c 수치가 감소했고, 이 중 1명은 치료 종료 후 3개월까지 항당뇨병 약물 없이 정상이었음. 따라서, 당뇨병 진단을 받았거나 당뇨병 전단계에 대해 허용된 기준을 충족하는 환자에서 HbA1c를 모니터링해야 하지만, HbA1c의 변화는 일반적으로 의학적 개입을 필요로 하지 않으며 일반적으로 이 약을 중단하면 가역적임. Nef-202 및 Nef-301에서 네페콘으로 치료한 5명은 DVT를 경험했으며, 이 환자 중 2명에서 폐색전증이 발생했음. 그러나 네페콘과 관련된 낮은 전신 부데소니드 노출과 모든 환자에게 동시에 존재하는 다른 교란 위험 요소를 고려할 때 네페콘과 이러한 사건 사이의 인과 관계를 결론짓는 증거가 충분하지 않음
- 전반적으로, 현재까지 임상 개발 프로그램에서 확인된 안전성에 대한 위해성은 일반적으로 네페콘의 내약성과 관련이 있으며, 이로 인해 상당수의 환자가 치료를 중단하지 않음.
- (결론) 네페콘 16mg 1일 1회는 강력한 임상 유효성을 입증했으며 일반적으로 내약성이 우수하며 충족되지 않은 의료 요구가 높은 영역에서 허용 가능한 안전성 프로파일을 가지고 있음. 따라서 네페콘은 원발성 IgAN 환자에게 긍정적인 유익성-위해성 프로파일을 가진 중요한 새로운 치료법임

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 최초 신청 질환은 '요중 단백질 대 크레아티닌 비율(UPCR)이 1.5 g/g 이상이고 빠른 질병 진행의 위험이 있는

성인의 원발성 IgA 신병증(IgAN) 치료'이었으나, 보완자료 제출 후 '단백뇨 배출량이 1.0g/일 이상 (또는 요중 단백질 대 크레아티닌 비율 (UPCR)이 0.8g/g 이상)인 원발성 IgA 신병증 (immunoglobulin A nephropathy, IgAN) 성인 환자의 치료'로 수정 제출함

- 핵심임상시험으로 3상 임상시험(Nef-301, NefIgArd) 자료를 제출하였음. 해당 시험은 RAS 차단 치료에도 불구하고, ESRD로 진행될 위험이 있는 원발성 IgA 신장병증 환자에서 Nefecon의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 연구로, 임상시험 결과 검토 결과, 파트 A의 일차 목적을 충족함(파트 A DCO(2020.10.5.)). 1차 유효성 평가변수인 투여 9개월 시점의 요중 단백질 대 크레아티닌 비율(UPCR)이 위약군 대비 통계적으로 유의하고 임상적으로 관련성 있게 27% 감소한 것으로 나타났음. 또한 주요 2차 유효성 평가변수인 9개월 시점의 eGFR 변화량에서도 위약 대비 유의적인 차이가 관찰됨. 따라서 현재의 표준 치료법인 최선의 지지 요법하에서 위약 대비 시험약의 치료 개선이 관찰됨
- 보완자료 제출 시 3상 임상시험(Nef-301, NefIgArd)의 파트 B의 결과를 추가 제출하였으며 이를 반영하여 신청 효능효과를 수정 제출함. 파트 B의 일차 목적을 충족함(파트 B DCO(2023.2.6)). 1차 유효성 평가결과, 2년에 걸쳐 각 시점에서 관찰된 eGFR 기록의 시간 가중 평균으로 계산된 eGFR의 2년의 시험 기간(치료 9개월 + 추적관찰 15개월) 동안 평균적으로, 네페콘 16mg은 위약 대비 통계적으로 유의미한 5.05 mL/min/1.73 m2 eGFR 치료 효과가 있었음($p<0.0001$). 평균 eGFR 감소는 네페콘 16mg을 1일 1회 투여한 환자의 경우 2.47 mL/min/1.73 m2, 위약을 투여한 환자의 경우 7.52 mL/min/1.73 m2였음
- 안전성의 경우 안전성 프로파일에서 대부분 주성분의 약리작용과 일치하는 이상반응 프로파일이 확인되며, 주로 경증-중등증으로 가역적으로 해소됨. 심각한 감염 또는 사망은 발생하지 않았으며 높은 복약 순응도와 함께 약물 내약성이 관찰됨
- 현재 신청품목은 미국, 유럽, 영국에서 허가되어 사용중임.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- (미국) 2020.12.6. BTD 지정, 2021.12.15. AA허가/(유럽) 2022.7.15. 조건부허가/(영국)2023.2.1.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	㈜메디팁	**허가일**	
제품명	네페콘장용캡슐4밀리그램(미분화부데소니드)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	
주성분 및 함량	1캡슐(443밀리그램) 중 미분화부데소니드 4mg		
효능·효과	단백뇨 배출량이 1.0g/일 이상 (또는 요중 단백질 대 크레아티닌 비율(UPCR)이 0.8g/g 이상)인 원발성 IgA 신병증(immunoglobulin A nephropathy, IgAN) 성인 환자의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
· 없음	-	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 없음	-	-
3. 중요한 부족정보		
· 임신 및 수유 중 사용	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서

* 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)