의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2023.12.01.(1밀리그램),
2024.05.23.(5밀리그램)</td><td>접수번호</td><td>20230192483(1밀리그램),
20240090398(5밀리그램)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">희귀의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">㈜레코르다티코리아</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">이스투리사필름코팅정1밀리그램(오실로드로스타트인산염), 이스투리사필름코팅정5밀리그램(오실로드로스타트인산염)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">오실로드로스타트인산염</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">· (1밀리그램) 1정(95밀리그램) 중 오실로드로스타트인산염 1.431밀리그램
(오실로드로스타트로서 1밀리그램)
· (5밀리그램) 1정(118밀리그램) 중 오실로드로스타트인산염 7.155밀리그램
(오실로드로스타트로서 5밀리그램)</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(2020.6.3.), 유럽(2020.1.9.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>의약품허가총괄과</td><td>허가담당자</td><td>안수경 주무관, 우나리 연구관, 김영주 과장, 김상봉 국장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>혁신제품심사팀
의약품안전평가과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 김지예 주무관, 정주연 연구관, 박재현 과장
(기시) 임지윤 실무원, 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>김혜린 심사원, 조경진 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

뇌하수체 수술이 불가능하거나, 수술 후 충분한 효과를 얻지 못한 성인 쿠싱병 환자의 치료

○ 용법·용량

이 약은 코르티솔 수치의 정상화에 기반한 환자의 치료적 필요에 따라 용량을 조절해야 하므로, 생화학적 반응을 적절히 모니터링할 수 있는 시설에서 내분비과 또는 내과에 충분한 지식과 경험이 있는 의사가 치료를 시작하고 감독해야 한다. 1. 용량 이 약의 시작용량은 1mg 1일 2회이며, 식사와 관계없이 경구 투여한다. 코르티솔 수치 정상화를 목표로, 개인의 반응과 내약성에 따라 용량을 점차 증량(초기에는 1 mg 또는 2 mg 단위로)할 수 있다. 적절한 임상 반응이 유지될 때까지 1~2주마다 코르티솔 수치(예: 24시간 소변 유리 코르티솔, 혈청/혈장 코르티솔)를 모니터링하는 것이 바람직하다. 그 이후에는 추가 모니터링이 필요한 사유가 없는 한 임상적 필요성에 따라 모니터링 빈도를 줄일 수 있다(사용상의주의사항의 '1. 경고' 및 '4. 상호작용' 항 참조). 용량 증량은 2주보다 짧은 간격으로 이루어져서는 안 되며, 코르티솔 검사 결과와 개별 임상 반응에 따라 결정해야 한다. 코르티솔 수치가 정상 범위의 하한치 미만이거나 코르티솔 수치가 정상 범위 이내이더라도 하한으로 급격히 감소하는 경우 또는 환자에게 저코르티솔증을 암시하는 증상이나 징후가 있는 경우에 이 약의 용량을 줄이거나 치료를 일시적으로 중단해야 한다(사용상의주의사항의 '1. 경고'항 참조). 증상이 해결된 후에 글루코코르티코이드 대체요법을 시행하지 않은 상태에서 코르티솔 수치가 정상 하한치보다 높다면 기존보다 낮은 용량에서 이 약의 투여를 재개할 수 있다. 또한, 치료 중 의심되는 이상반응을 관리하기 위해 용량을 일시적으로 감량하거나 치료를 중단할 수 있다. 임상시험에서 일반적인 유지 용량은 2~7 mg 1일 2회로 다양했다. 이 약의 최대 용량은 30 mg 1일 2회이다. 복용을 놓친 경우, 다음 예정된 시간에 처방된 용량을 복용하며, 용량을 두 배로 늘려서 복용하지 않는다.

2. 신장애 환자에서의 투여

신장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다(사용상의주의사항의 '10. 전문가를 위한 정보 - 2) 약동학적 정보' 항 참조). 중등도 또는 중증 신장애 환자의 경우, 소변 유리 코르티솔(UFC) 배설이 감소하므로 소변 유리 코르티솔 (UFC) 수치를 주의해서 해석해야 한다. 이러한 환자에서는 코르티솔 수치를 모니터링하기 위한 대안을 고려해야 한다.

3. 간장애 환자에서의 투여

경증(Child-Pugh A등급) 간장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 중등도(Child-Pugh B등급) 간장애 환자의 권장 시작 용량은 1 mg 1일 1회이다. 중증 간장애 환자(Child-Pugh C등급)는 권장 시작 용량은 1 mg 2일 1회이며, 저녁에 복용한다.

간장애 환자에 대한 자료가 제한적이다. 용량을 증량하는 동안 간장애 환자에서 더 잦은 부신 기능 모니터링이 권장된다. 중등도 간장애 환자는 1mg 1일 2회까지 증량하고, 중증 간장애 환자는 1mg 1일 1회, 그 후 1mg 1일 2회까지 증량하는 등 단계적으로 증량한다 (사용상의주의사항의 '10. 전문가를 위한 정보 - 2) 약동학적 정보' 항 참조).

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 저코르티솔증

이 약에 의한 코르티솔 합성 억제는 코르티솔 금단 증후군(코르티솔 수치 감소와 관련된 증상이 있으나, 코르티솔 수치는 정상 범위의 하한치보다 높음) 및 부신 부전(코르티솔 수치가 정상 범위보다 낮음)과 같은 저코르티솔증 관련 증상을 유발할 수 있다.

치료 중 언제라도 저코르티솔증 관련 증상이 발생할 수 있으므로 코르티솔 수치를 정기적으로 모니터링해야 한다(용법용량 참조). 특히 신체적 또는 정신적 스트레스와 같이 코르티솔 분비 증가가 필요한 상태 또는 이 약의 노출에 영향을 줄 수 있는 병용 약물의 변경 시에는 추가 모니터링을 권장한다(사용상의주의사항의 '4. 상호작용' 항 참조). 이 약의 복용 중에 증가할 수 있는 11-데옥시코르티솔과 같은 코르티솔 전구체와 유의한 교차 반응성을 나타내지 않는 실험실 검사방법을 사용하는 것이 권장된다.

환자에게 저코르티솔증과 관련된 징후 및 증상(예: 오심, 구토, 피로, 복통, 식욕 부진, 어지러움)에 대해 알려야 한다.

저코르티솔증의 증상이 있는 환자는 저혈압, 저나트륨 혈증, 고칼륨 혈증 및/또는 저혈당증을 모니터링해야 한다. 저코르티솔증이 의심되는 경우 코르티솔 수치를 측정하고 일시적으로 이 약의 용량을 줄이거나 투여를 중단하는 것을 고려한다. 필요한 경우 코르티코스테로이드 대체요법을 시작한다. 증상이 해결된 후에 글루코코르티코이드 대체요법을 시행하지 않은 상태

에서 코르티솔 수치가 정상 범위 하한치보다 높다면, 기존보다 낮은 용량에서 이 약의 투여를 재개할 수 있다.

이 약의 투여 중단 후에도 일부 환자에서 지속적인 코르티솔 감소가 나타날 수 있다. 투여를 중단한 환자에서 면밀하고 정기적인 모니터링이 필요하다.

2) QTc 연장

이 약은 QT 시험에서 심장 부정맥을 유발할 수 있는 용량 의존적 QT 간격 연장(최대 권장 용량인 30 mg에서 +5.3 ms까지 평균 최대 추정 QTcF 증가)과 관련이 있었다 (사용상의주의사항의 '10. 전문가를 위한 정보 - 1) 약리작용' 항 참조). 임상시험에서 QT 연장의 이상반응 및 임상적으로 관련된 심전도 소견이 보고되었다.

이 약의 치료 시작 전 및 치료 시작 후 1주일 이내, 그리고 그 이후에도 임상적 필요성에 따라 심전도를 측정해야 한다. 치료 전 또는 치료 중 QTc 간격이 480 ms를 초과하는 경우 심장내과 전문의와 상담할 것을 권장한다. 일시적인 용량 감소 또는 중단이 필요할 수 있다.

저칼륨 혈증, 저칼슘 혈증 또는 저마그네슘 혈증은 이 약을 투여하기 전에 교정해야 하며, 치료 중에 전해질 수치를 주기적으로 모니터링한다.

이 약은 다음과 같은 QT 연장 위험 요인이 있는 환자에게는 신중하게 사용해야 하며 유익성과 위험성을 면밀히 평가해야 한다:

- 선천성 QT 연장 증후군

- 유의한 심혈관 질환(울혈성 심부전, 최근 심근경색, 불안정 협심증, 심실 빈맥 지속, 진행성 심장 차단 및 임상적으로 유의한 서맥 부정맥 포함) 및

- QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 의약품을 병용하는 경우(사용상의 주의사항의 '4. 상호작용' 항 참조).

이러한 위험 요인이 있는 환자가 이 약을 복용하는 경우에는, 더 자주 심전도를 모니터링하는 것이 바람직하다.

3) 뇌하수체 종양의 성장

치료 중 뇌하수체 종양이 성장하여 시야 결손 및 복시 등 심각한 증상이 나타날 수 있으므로 정기적으로 MRI를 실시하는 등 환자의 상태를 관찰하여야 한다. 뇌하수체 종양 침습 등이 MRI로 확인된 환자에서는 이 약의 투여 중단을 고려해야 한다.

4) 강력한 효소 억제제 및 유도제와의 병용 사용

이 약의 투여 중에 병용 약물로써 여러 효소를 강력하게 억제하거나 유도하는 의약품을 개시하거나 중단하면, 이 약의 노출에 영향을 주어 이상사례(노출의 잠재적 증가) 또는 약효 감소(노출의 잠재적 감소)의 위험을 초래할 수 있으므로 주의 및 면밀한 모니터링이 권고된다 (사

용상의주의사항의 '4. 상호작용' 항 참조).

5) 임신 가능성이 있는 여성

이 약은 태아에게 해를 끼칠 수 있다. 이 약 투여를 시작하기 전에 가임여성의 임신 상태를 확인해야 한다.

가임기 여성에게 태아에 대한 잠재적 위험과 치료 기간 및 치료중단 후 최소 1주 동안 효과적인 피임법을 사용하여야 함을 알려주어야 한다(사용상의주의사항의 '5. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여' 항 참조).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자

3. 이상반응

1) 안전성 프로파일 요약

핵심 3상 임상 시험에서 총 210명의 쿠싱병 환자가 이 약으로 치료받았다. 이 약의 핵심 3상 임상시험(C2301 및 C2302)에서 보고된 가장 흔한 (발생률 ≥ 10%) 약물이상반응은 부신 부전 (사용상의 주의사항 1. 경고 참조), 피로, 부종, 구토, 오심, 혈액 부신 피질 자극 호르몬 증가, 식욕 감소, 두통, 어지러움, 저혈압, 관절통, 근육통, 빈맥 및 혈액 테스토스테론 증가였다.

이 약의 안전성 프로필은 임상시험에서 연구한 모든 유형의 쿠싱 증후군에 걸쳐 대체로 일관되게 나타났다.

2) 이상반응 목록

핵심 3상 임상시험(C2301 및 C2302) 및 해외 시판 후 경험에서 보고된 이상반응은 MedDRA의 기관계 분류에 따라 기재하였다 (표 1). 각 기관계 분류 내에서 이상반응은 빈도가 높은 순서부터 나열되었다. 각 빈도 범주에서 이상반응은 중증도에 따라 내림차순으로 나열하였다. 빈도 범주는 다음과 같이 정의된다: 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), 알 수 없음(이용 가능한 자료로부터 추정할 수 없음)

이 약의 해외 시판 후 경험에서 얻은 이상반응은 규모가 불확실한 모집단에서 자발적으로 보고되었으므로 그 빈도를 신뢰성 있게 추정할 수 없어 "알 수 없음"으로 분류하였다.

표 1. 이상반응

기관계 분류	빈도	이상반응*
내분비 장애	매우 흔하게	부신 부전
대사 및 영양 장애	매우 흔하게	저칼륨 혈증, 식욕 감소
신경계 장애	매우 흔하게	어지러움, 두통

	흔하게	실신
심장 장애	매우 흔하게	빈맥
혈관 장애	매우 흔하게	저혈압
위장관 장애	매우 흔하게	구토, 오심, 설사, 복통
피부 및 피하 조직 장애	매우 흔하게	발진, 남성형 다모증**, 여드름**
근골격 및 결합 조직 장애	매우 흔하게	근육통, 관절통
전신 장애 및 투여 부위 병태	매우 흔하게	피로, 부종
	흔하게	병감(권태)
임상 검사	매우 흔하게	혈액 테스토스테론 증가**, 혈액 부신 피질 자극 호르몬 증가
	흔하게	심전도 QT 연장, 아미노 전이 효소 증가
혈액 및 림프계 장애	알 수 없음	중성구 감소증***

* 일부 용어는 임상적으로 유사한 것으로 간주되는 두 개 이상의 MedDRA 대표용어를 그룹화한 용어임. '부신 부전'에는 글루코코르티코이드 결핍, 급성 부신피질 기능 부전, 스테로이드 금단 증후군, 소변 유리 코르티솔 감소, 코르티솔 감소가 포함됨
** 여성 환자에서 관찰됨
*** 시판후 경험에서 보고된 이상반응임

3) 특정 약물이상반응에 대한 설명

이 약에 의한 CYP11B1 억제는 부신 스테로이드 전구체 축적 및 테스토스테론 증가와 관련이 있다. 이 약의 임상시험에서 여성 환자의 평균 테스토스테론 수치가 베이스라인의 정상 고치(high normal)에서 정상 범위 상한치를 초과하여 증가했다. 치료를 중단하면 이러한 증가는 다시 감소하였다. 테스토스테론 증가는 일부 환자에서 경증에서 중등도의 남성형 다모증 또는 여드름과 관련이 있었다.

임상시험에서, 이 약으로 치료받은 일부 쿠싱병 환자에서 정상 상한치의 10배를 초과하는 부신 피질 자극 호르몬 (ACTH) 수치가 관찰되었으며(사용상의주의사항의 '10. 전문가를 위한 정보 - 1) 약리작용' 및 '10. 전문가를 위한 정보 - 3) 임상시험 정보' 항 참조), 이는 정상 범위 하한치 이하의 코르티솔 수치와 관련이 있을 수 있다.

4. 상호작용

1) 잠재적인 약력학적 상호작용

QT 간격에 영향을 주는 것으로 알려진 다른 약물과 이 약을 병용하면 심박 장애가 있는 환자에서 QT 간격이 연장될 수 있다(사용상의주의사항의 '10. 전문가를 위한 정보 - 1) 약리작용' 항 참조). 파시레오타이드 또는 케토코나졸과 같이 QT 간격에 영향을 주는 것으로 알려진 다른 약물에서 이 약으로 변경할 때는 휴약기간을 고려해야 한다.

2) 다른 의약품이 이 약의 약동학에 미치는 영향

수송체나 단일 CYP 또는 UGT 효소를 억제하는 의약품과 병용 투여 시 임상적 약물 간 상호작용(DDI)이 발생할 가능성은 낮다(사용상의주의사항의 '10. 전문가를 위한 정보 - 2) 약동학적 정보' 항 참조).

(1) 강력한 효소 억제제

이 약 투여 중에 여러 효소를 강력하게 억제하는 의약품의 병용을 시작하거나 중단할 때 주의해야 한다(사용상의주의사항의 '1. 경고' 항 참조).

(2) 강력한 효소 유도제

이 약 투여 중에 여러 효소를 강력하게 유도하는 의약품(예: 리팜핀)의 병용을 시작하거나 중단할 때 주의해야 한다(사용상의주의사항의 '1. 경고' 항 참조).

3) 이 약이 다른 의약품의 약동학에 미치는 영향

이 약과 그 주요 대사산물인 M34.5는 여러 효소 및 수송체를 억제 및/또는 유도할 수 있으므로, 이 약을 좁은 치료역(Narrow Therapeutic Index)인 약물을 기질로 갖는 민감한 효소나 수송체의 기질 약물과 병용할 때는 일반적으로 주의가 필요하다. 상호작용과 관련한 이용 가능한 자료는 아래와 같다 (사용상의주의사항의 '10. 전문가를 위한 정보 - 2) 약동학적 정보' 항 참조).

(1)임상시험

건강한 지원자(n=20)를 대상으로, 이 약 50 mg 단회투여 및 프로브 약물 칵테일을 사용한 시험에서 이 약은 CYP2D6 및 CYP3A4/5에 대한 약한 억제제, CYP2C19에 대한 약한-중등도의 억제제, CYP1A2에 대한 중등도 억제제로 밝혀졌다.

① CYP2D6: CYP2D6 기질인 덱스트로메토르판과 이 약의 병용 투여 시, 덱스트로메토르판 단독 투여보다 혈중농도-시간반응곡선하면적(AUC)의 기하 평균 비율이 1.5배 증가하였다.

② CYP3A4: CYP3A4 기질인 미다졸람과 이 약의 병용 투여 시, 미다졸람 단독 투여 보다 혈중농도-시간반응곡선하면적(AUC)의 기하 평균 비율이 1.5배 증가하였다.

③ CYP2C19: CYP2C19 기질인 오메프라졸과 이 약의 병용 투여 시, 오메프라졸 단독 투여보다 혈중농도-시간반응곡선하면적(AUC)의 기하 평균 비율이 1.9배 증가하였다. 그러나 시간의존적 억제에 대한 시험관내(in vitro) 신호가 관찰되었으므로, 반복 투여에 따른 결과는 불분명하다. 이 약을 좁은 치료역을 가지는 민감한 CYP2C19 기질약물과 병용할 때는 주의해서 사용해야 한다.

④ CYP1A2: CYP1A2 기질인 카페인과 이 약의 병용 투여 시, 카페인 단독 투여보다 혈중농도-시간반응곡선하면적(AUC)의 기하 평균 비율이 2.5배 증가하였다. 그러나 CYP1A2 유도에 대한 시험관내(in vitro) 신호가 관찰되었으므로, 반복 투여에 따른 결과는 불분명하다. 이 약은 테오필린 및 티자니딘과 같이 치료역이 좁은 민감한 CYP1A2 기질 약물과 병용할 때, 주

의해서 사용해야 한다.

건강한 지원자를 대상으로 한 시험(n=24)에서, 이 약(7일 동안 이 약 30mg 1일 2회 투여하고, 5일간 에티닐에스트라디올 0.03 mg 및 레보노르게스트렐 0.15 mg을 함유한 경구피임약 복합제와 병용투여 지속)은 에티닐에스트라디올의 혈중농도-시간반응곡선하면적(AUC) 및 최고 혈중 농도(Cmax)(기하 평균 비율: 각각 1.03배 및 0.88배)와 레보노르게스트렐의 혈중농도-시간반응곡선하면적(AUC)(기하 평균 비율: 1.02배)에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않았다. 레보노르게스트렐의 최고 혈중 농도(Cmax)는 생물학적동등성 허용 범위를 약간 벗어났다(기하 평균 비율: 0.86; 90% 신뢰구간: 0.737 - 1.00). 더 긴 유도 기간의 영향 및 다른 호르몬 피임약과의 상호작용은 연구되지 않았다(사용상의주의사항의 '1. 경고' 및 '5. 임부, 수유부 및 가임여성에 대한 투여' 항 참조).

(2) in vitro 데이터

이 약과 그 주요 대사산물인 M34.5에 대한 in vitro 데이터는 CYP1A2, CYP2B6 및 CYP3A4/5에 대한 억제 및 유도 가능성, CYP2C19에 대한 시간 의존적 억제 가능성, CYP2E1 및 UGT1A1에 대한 억제 가능성을 모두 암시한다. 이 약이 이러한 효소에 민감한 기질의 노출에 영향을 줄 가능성을 배제할 수 없다.

이 약과 그 주요 대사산물인 M34.5에 대한 in vitro 데이터는 OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 및 MATE1에 대한 억제 가능성을 시사한다. 이 약이 이러한 수송체에 민감한 기질의 노출에 영향을 줄 가능성을 배제할 수 없다.

5. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 가임여성

비임상 자료에 의하면, 임부에게 이 약을 투여 시 태아에게 해를 끼칠 수 있다. 임신 가능성이 있는 여성은 치료를 시작하기 전에 임신 검사를 실시해야 한다. 가임 여성은 치료 기간 및 치료중단 후 최소 1주 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다. 에티닐에스트라디올과 레보노르게스트렐의 경구용 복합제 이외의 호르몬 피임약을 사용하는 경우 추가 차단 피임법이 권장된다(사용상의 주의사항의 '4. 상호작용' 항 참조).

2) 임부

임부에게 이 약을 사용한 데이터는 없거나 제한적이다. 동물 시험에서 생식 독성이 나타났다(사용상의 주의사항의 '10. 전문가를 위한 정보 - 4) 독성시험 정보' 항 참조). 이 약은 임신 중이거나 피임법을 사용하지 않는 가임여성에게는 사용해서는 안 된다.

3) 수유부

이 약 또는 그 대사체가 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다. 신생아/유아에 대한 위험을 배제할 수 없다. 이 약의 치료 기간 및 치료 중단 후 최소 1주일 동안 모유 수유를 중

단해야 한다.

4) 수태능

이 약이 사람의 수태능에 미치는 영향에 대한 정보는 없다. 동물 시험에 따르면 랫드에서 월경 주기에 영향이 있었으며, 암컷의 생식력을 감소시키는 것으로 나타났다(사용상의주의사항의 '10. 전문가를 위한 정보 - 4) 독성시험 정보' 항 참조).

6. 소아 환자에서의 투여

18세 미만 환자에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 소아 환자에 대한 사용 가능한 자료가 제한적이다.

7. 고령자 (65세 이상)에서의 투여

65세 이상 환자에서 이 약의 용량 조절이 필요하다는 증거는 없다. 그러나 이 연령대에서 이 약의 사용에 대한 자료가 제한적이므로 신중하게 사용해야 한다.

8. 운전 및 기계 조작 능력에 대한 영향

이 약은 운전 및 기계 조작 능력에 경미한 영향을 미칠 수 있다. 환자에게 어지러움과 피로의 가능성에 대해 경고하고 (사용상의주의사항의 '3. 이상반응' 항 참조), 이러한 증상이 나타날 경우 운전하거나 기계를 조작하지 않도록 조언한다.

9. 과량 투여 시의 처치

과량 투여는 중증의 저코르티솔증을 유발할 수 있다. 저코르티솔증을 시사하는 징후 및 증상은 오심, 구토, 피로, 저혈압, 복통, 식욕 부진, 어지러움 및 실신이다.

과량 투여가 의심되는 경우 이 약 투여를 중단하고 코르티솔 수치를 확인한다. 필요한 경우, 코르티코스테로이드 보충제를 투여한다. 환자의 상태가 안정될 때까지 QT 간격, 혈압, 포도당, 체액 및 전해질 균형을 모니터링하는 등 면밀한 관찰이 필요할 수 있다.

10. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 작용기전

이 약은 코르티솔 합성 억제제이다. 부신에서 코르티솔 생합성의 마지막 단계를 담당하는 효소인 11β-수산화효소(11β-hydroxylase)(CYP11B1)를 강력하게 억제한다.

CYP11B1 억제는 11-deoxycortisol과 같은 전구체의 축적과 안드로겐을 포함한 부신 생합성의 촉진과 관련이 있다. 쿠싱병에서 혈장 코르티솔 농도의 감소는 스테로이드 생합성을 가속화하는 피드백 메커니즘을 통해 부신 피질 자극 호르몬(ACTH) 분비도 자극한다 (사용상의주의사항의 '4. 상호작용' 항 참조).

(2) 약력학적 영향

이 약을 사용한 QT 시험(건강한 남녀 지원자 86명)에서, 위약 대비 최대 QTcF 간격 차이는 10 mg 용량에서 1.73 ms(90 % 신뢰구간: 0.15, 3.31), 치료 효과를 보이는데 필요한 용량 이상인 150 mg에서 25.38 ms(90 % 신뢰구간: 23.53, 27.22)로 나타났다. 이러한 결과를 보정한 결과, 최대 권장 용량인 30 mg에서 평균 최대 연장은 +5.3 ms로 추정된다.

2) 약동학적 정보

(1) 흡수

오실로드로스타트는 용해도 및 투과도가 높다(생물약제학적 분류체계(BCS) 계열 1). 이 약은 빠르게 흡수되며(tmax: ~1시간), 사람에서 거의 완전히 경구 흡수되는 것으로 추정된다. 투여 2일째에 항정 상태에 도달한다.

음식과 함께 복용 시 임상적으로 유의한 정도로 흡수에 영향을 미치지 않았다. 건강한 지원자(n=20)를 대상으로 한 시험에서 고지방 식이와 함께 이 약 30 mg을 단회투여한 결과 혈중 농도-시간반응곡선하면적(AUC) 및 최고 혈중 농도(Cmax)가 각각 11% 및 21% 감소했으며, 최고 혈중 농도 도달시간(tmax) 중앙값은 1시간에서 2.5시간으로 지연되었다.

임상시험에서 임상적으로 관련된 축적은 관찰되지 않았다. 2~30 mg 용량 범위에서 축적 비율은 1.3으로 추정되었다.

(2) 분포

이 약의 겉보기 분포용적(Vz/F)의 중앙값은 약 100 L이다. 이 약과 주요 대사산물인 M34.5의 단백질 결합은 낮으며(40 % 미만), 농도에 의존적이지 않다. 이 약의 혈액 대 혈장 농도비는 0.85이다.

이 약은 OATP1B1 또는 OATP1B3 수송체의 기질이 아니다.

(3) 대사

[14C] 방사선 동위원소로 표지된 이 약 50 mg을 건강한 피험자에게 단회 경구투여한 ADME 시험에서, 투여된 용량의 약 80 %가 대사산물로 배설되었으므로 대사가 이 약의 가장 중요한 배설 경로로 간주되었다. 혈장 내 3개의 주요 대사 산물(M34.5, M16.5, M24.9)은 각각 투여된 용량의 51 %, 9 %, 7 %를 차지했다. M34.5와 M24.9는 오실로드로스타트보다 반감기가 길며, 1일 2회 투여 시 일부 축적이 예상된다. 투여 후 시간에 따른 방사능 혈중농도-시간반응곡선하면적(radioactivity AUC)에 대한 오실로드로스타트의 기여도 감소는 M34.5 기여도의 상응하는 증가와 밀접하게 일치하는 것으로 나타났다.

소변에서 13개의 대사산물이 특징적으로 검출되었으며, 3개의 주요 대사산물은 M16.5, M22(M34.5-글루쿠로나이드), M24.9로 각각 용량의 17 %, 13%, 11 %를 차지하였다. 주요 소변 대사산물인 M16.5(direct N-glucuronide)의 형성은 UGT1A4, 2B7 및 2B10에 의해 촉매 되었다. 소변에서 투여된 용량의 1% 미만이 M34.5(이산소(di-oxygenated) 오실로드로스타트)로

배설되었으나, 투여된 용량의 13%가 M22(M34.5- 글루쿠로나이드)로 확인되었다. M34.5의 형성은 CYP에 의해 매개되지 않았다.

이 약의 대사에 다양한 CYP 효소 및 UDP-글루쿠론산전이효소(UDP glucuronosyl transferases)가 기여하며, 총 제거율에 25 % 이상 기여하는 단일 효소는 없다. 이 약의 대사에 관여하는 주요 CYP 효소는 CYP3A4, 2B6 및 2D6이다. 총 제거율에 대한 총 CYP 기여도는 26 %, 총 UGT 기여도는 19 %이며, 비-CYP 비-UGT 매개 대사는 약 50 % 기여한다. 또한 이 약은 고유 투과성이 높고 유출률(efflux ratio)이 낮으며, in vitro 유출률(efflux ratio)에 대한 억제제의 영향이 미미한 것으로 나타났다. 이는 수송체 또는 단일 CYP 또는 UGT 효소를 억제하는 의약품과 병용 투여 시 임상적 약물 간 상호작용의 낮은 발생 가능성을 의미한다.

in vitro 자료에 따르면 대사산물은 이 약의 약리작용에 기여하지 않는 것으로 나타났다.

(4) 소실

이 약의 소실 반감기는 약 4시간이다.

ADME 시험에서 이 약의 방사능 용량 중 대부분(91 %)이 소변으로 배설되었으며, 소량(용량의 1.6%)이 대변으로 배설되었다. 소변으로 제거되는 이 약의 미변화체 비율(5.2 %)이 낮으며, 이는 이 약의 주요 소실 경로가 대사임을 의미한다.

(5) 직선성/비직선성

치료 용량 범위에서 이 약의 노출(AUCinf 및 Cmax)은 용량-비율보다 크게 증가했다.

(6) 약물상호작용 (사용상의 주의사항 4. 상호작용 참조)

In vitro 자료에 따르면 오실로드로스타트 또는 주요 대사산물인 M34.5는 임상 농도에서 다음 효소와 수송체를 억제하지 않는다: CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, UGT2B7, P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, OATP1B3 및 MATE2-K

반복투여 시의 M34.5의 노출을 측정하지 않았으므로 M34.5에 대한 in vitro 약물상호작용 결과의 임상적 관련성은 알 수 없다.

(7) 특수 집단

① 간장애

다양한 수준의 간기능을 가진 33명의 피험자를 대상으로 이 약 30 mg을 단회투여한 1상 임상시험에서, AUCinf는 중등도(Child-Pugh B등급) 및 중증(Child-Pugh C등급) 간장애 코호트에서 각각 1.4 배 및 2.7 배 더 높았다. Cmax는 중등도 및 중증 코호트에서 각각 15 % 및 20 % 낮았다. 말단 소실 반감기는 중등도 및 중증 코호트에서 9.3 시간 및 19.5 시간으로 증가했다. 경증 간장애(Child-Pugh A등급)는 노출에 큰 영향을 미치지 않았다. 흡수율은 간장애 정도에 영향을 받지 않았다.

② 신장애

다양한 수준의 신기능을 가진 15명의 피험자를 대상으로 이 약 30 mg을 단회투여한 1상 임상시험에서, 중증 신장애, 말기 신질환 및 정상 신기능을 가진 피험자의 전신노출은 유사한 수준으로 관찰되었다.

③ 인종/민족 및 체중

아시아 환자의 상대적 생체이용률은 다른 인종에 비해 약 20 % 높았다. 체중은 이러한 차이를 결정하는 주요 요인이 아닌 것으로 나타났다.

④ 연령 및 성별

성인에서 연령 및 성별은 이 약의 노출에 큰 영향을 미치지 않았다. 임상시험에서 고령 환자 수는 제한적이었다 (사용상의주의사항의 '7. 고령자 (65세 이상)에서의 투여' 항 참조).

3) 임상시험 정보

쿠싱병 성인 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 2건의 3상 다기관 시험(C2301 및 C2302)에서 평가되었다.

C2301 임상시험은 무작위 배정을 통한 치료 중단(randomised withdrawal; RW) 시험이며, C2302 임상시험은 이 약과 위약을 비교한 이중 눈가림, 무작위 배정 시험이다.

C2301 시험

시험은 이 약 단일군, 라벨 공개 26주 기간과 이 약 또는 위약에 1:1 비율로 무작위 배정, 이중 눈가림된 치료 중단 8주 기간 및 이후 이 약 라벨 공개 14주 기간으로 구성되었다.

안전성 및 유효성 자료의 추가 수집을 위하여, 이 약으로 임상적 유익성을 지속한 환자는 마지막 환자가 72주 차에 도달할 때까지 장기 연장 기간 동안 치료를 계속할 수 있었다.

피험자 선정 기준에 쿠싱병(뇌하수체에서 부신 피질 자극 호르몬 과다 분비가 확인된 경우) 및 스크리닝 시 평균 소변 유리 코르티솔(mUFC, 24시간 소변 3회 채취로 산출)이 정상 상한치(ULN)의 1.5배 초과가 포함되었다.

총 137명의 성인 환자가 등록되었다. 환자의 평균 연령은 41.2세였으며, 대부분 여성(77 %)이었다. 65세 이상인 환자는 7명이었다. 선행 치료로써 환자의 88 %가 뇌하수체 수술을, 환자의 75 %가 약물 치료를 받았다. 베이스라인에서 평균 소변 유리 코르티솔(mUFC)의 평균 및 중앙값은 각각 1006.0 nmol/24 h (7 x ULN) 및 476.4 nmol/24 h (3 x ULN)이었다(ULN: 138 nmol/24 h). 베이스라인에서의 동반 질환은 고혈압(환자의 67.9 %), 비만(29.9 %), 당뇨병(21.9 %), 골다공증(27.7 %)이 있었다.

환자들은 시작 용량으로 이 약 2 mg을 1일 2회 투여 받았으며, 초기 12주 동안 개별 반응과 내약성에 따라 용량을 증량할 수 있었다. 다음 12주 동안 증량 이력이 없고 24주에 mUFC가

ULN 이하인 환자들은 26주에 1:1 비율로 무작위 배정되어 이 약 또는 위약을 8주 동안 투여 받은 후(이중 눈가림, 무작위 중단 기간) 나머지 기간 동안 이 약을 라벨 공개로 투여 받았다. 26주에 71명의 환자를 1:1 비율로 무작위 배정하여 이 약을 계속 투여하거나(n=36) 위약으로 전환했다(n=35). 24주에 무작위 배정 대상에 해당하지 않은 환자(n=47)는 이 약을 라벨 공개로 계속 투여 받았다. 19명의 환자가 26주 이전에 치료를 중단했다. 113명의 환자가 48주를 완료했으며 106명의 환자가 연장 단계에 진입했다. 추가로 8명의 환자가 48주에서 72주 사이에 치료를 중단했다.

1차 목표는 34주(무작위 중단 기간 8주 종료 시점)에, 무작위 배정으로 이 약을 계속하여 투여한 환자군과 위약군 간 완전반응자의 비율을 비교하는 것이었다. 1차 평가 변수에서 완전반응은 34주에 mUFC가 ULN 이하로 정의했다. 무작위 중단 기간 동안 용량을 증량했거나 무작위로 배정받은 치료를 중단한 환자는 비반응자로 간주했다. 주요 2차 평가 변수는 24주에 완전반응 비율을 평가하는 것이었다. 12주와 24주 사이에 용량을 증량한 환자와 24주에 유효한 mUFC 평가가 없는 환자는 주요 2차 평가변수의 비반응자로 간주했다.

결과

C2301 시험은 1차 및 주요 2차 평가변수를 충족했다(표 2).

mUFC 중앙값은 12주에 62.5 nmol/24 h (베이스라인 대비 -84.1 %, n=125), 24주에 75.5 nmol/24 h(-82.3 %, n=125), 48주에 63.3 nmol/24 h(-87.9 %, n=108), 72주에 64 nmol/24 h (-86.6 %, n=96)로 감소했다.

이 시험에서 용량 증량을 통해 처음으로 mUFC가 정상에 도달한 소요 시간의 중앙값은 41일이었다.

표 2. 주요 결과: 쿠싱병 환자를 대상으로 한 3상 시험 (C2301)

	이 약 n=36	위약 n=34	
1차 평가변수: 무작위 중단 기간 종료 시 완전반응자의 비율 (34주) n (%) (95 % 신뢰구간)	31 (86.1) (70.5, 95.3)	10 (29.4) (15.1, 47.5)	
반응률 차이 (오즈비): 이 약 vs. 위약	13.7 (3.7, 53.4) 2-sided p value <0.001		
2차 평가변수			전체 환자 N=137
주요 2차 평가변수: 24주에 mUFC가 ULN 이하이고 12주 이후 증량 이력이 없는 환자의 비율 (95 % 신뢰구간)			72 (52.6 %) (43.9, 61.1)
48주 mUFC 완전반응 비율 (mUFC ≤ ULN) (95 % 신뢰구간)			91 (66.4 %) (57.9, 74.3)
72주 mUFC 완전반응 비율 (mUFC ≤ ULN) (95 % 신뢰구간)			86 (62.8 %) (54.1, 70.9)
mUFC: 평균 소변 유리 코르티솔; ULN: 정상 상한치; 반응: mUFC ≤ ULN			

심혈관 및 대사 매개변수에서 개선이 관찰되었으며(표 3), 평가가 가능한 환자의 85.6 %가 48주에 쿠싱병의 신체적 특징 중 적어도 한 가지 이상이 개선된 것으로 나타났다. 이후 이어진

추적 관찰에서도 심혈관 및 대사 매개변수, 쿠싱병의 신체적 특징의 개선이 유지되었다.

표 3. 심혈관 및 대사 매개변수

	베이스라인	24주	48주
수축기 혈압 (mmHg)	132.2	124.9 (-4.1 %)	121.7 (-6.8 %)
이완기 혈압 (mmHg)	85.3	81.0 (-3.8 %)	78.9 (-6.6 %)
체중 (kg)	80.8	77.3 (-3.0 %)	75.5 (-4.6 %)
허리 둘레 (cm)	103.4	99.1 (-2.6 %)	97.4 (-4.2 %)
HbA1c (%)	6.0	5.6 (-4.6 %)	5.6 (-5.4 %)

이 약은 환자 보고 결과(patient-reported outcome)도 개선했다. 쿠싱 삶의 질(총점, 신체적 문제 하위 척도 및 심리사회적 문제 하위 척도), EQ-5D 지수 및 BDI-II(우울증) 점수가 베이스라인 대비 확립된 최소 중요 차이(established minimal important difference; MID) 이상으로 개선된 것으로 관찰되었다. 48주에 쿠싱 삶의 질 총점 평균은 58.2점으로 베이스라인의 42.2점에 비해 개선되었다(베이스라인 대비 +14.0, +52.3 %). 핵심 단계에서 관찰된 개선 사항은 연장 단계에서도 유지되었다.

C2302 시험

C2302는 74명의 성인 쿠싱병(이 중 73명이 치료를 받음)를 대상으로 이중 눈가림, 위약 대조 설계를 사용했다. 이 시험은 12주 간의 이중 눈가림, 위약 대조의 핵심 단계와 36주간의 이 약에 대한 라벨 공개 치료 기간으로 구성되었다. 선정 기준에는 스크리닝 시 평균 소변 유리 코르티솔 수치(mUFC, 24시간 소변 3회 채취로 산출)이 정상 상한치(ULN=138 nmol/24 h)의 1.3배 초과이고 뇌하수체에서 부신 피질 자극 호르몬(ACTH) 과다 분비가 확인된 경우를 포함하였다.

등록된 환자의 평균 연령은 41.2세였으며, 이 중 84 %가 여성이었다. 전체적으로 시험에 등록하기 전에 87.7 %가 수술을 받았으며, 시험 시작 전에 12.3 %의 환자가 방사선 치료를 받았다. 등록된 환자의 병력에는 고혈압(61.6 %), 비만(13.7 %), 당뇨병(16.4%), 골다공증(26.0 %)과 같은 관련 동반 질환이 보고되었다. 베이스라인에서 평균 소변 유리 코르티솔(mUFC)의 중앙값과 평균은 각각 340.3 nmol/24 h(2.5 x ULN) 및 431.7 nmol/24 h (3 x ULN)이었다.

베이스라인에서 환자들은 2:1 방식으로 무작위 배정되어 이 약 2 mg 1일 2회 또는 이에 상응하는 위약을 투여 받았으며, 용량은 3주 간격으로 점차 증량하여 최대 20 mg 1일 2회까지 투여할 수 있었다. 12주간의 이중 눈가림, 무작위 배정 기간이 끝나면 모든 환자는 라벨 공개로 이 약을 투여 받았다. 시작 용량은 2 mg 1일 2회였다. 12주의 이중 눈가림, 무작위 배정, 위약 대조 기간 동안 매일 2 mg 1일 2회 미만을 투여 받았던 환자는 치료와 관계없이 이 기간의 마지막 용량을 계속 투여 받았다.

이 시험의 주요 목표는 12주간의 위약 대조 기간이 끝났을 때 이 약에 무작위 배정된 환자와 위약에 무작위 배정된 환자 간의 완전반응자(mUFC<ULN)의 비율을 비교하는 것이었다. 위약

대조 기간 동안 시험을 중단하거나 무작위 배정 치료를 중단한 환자는 비반응자로 간주했다. 주요 2차 목표는 이 약을 투여한 환자에서 36주에 두 군을 합친 완전반응자(mUFC<ULN)의 비율을 평가하는 것이었다. 안전성의 이유로 용량을 감량하거나 투여를 일시 중단한 환자는 주요 2차 평가변수의 완전반응자에서 제외하였다.

결과

C2302 시험은 1차 유효성 평가변수(12주간의 위약 대조 기간 종료 시점의 완전 반응자 비율)를 충족했다.

표 4. 3상 시험(C2302)의 1차 평가변수 결과

	이 약 n=48	위약 n=25	
1차 평가변수: 12주 위약 대조 기간 종료 시점의 완전반응률 (95 % 신뢰구간)	37 (77.1) (62.7, 88.0)	2 (8.0) (1.0, 26.0)	
반응률 차이(오즈비): 이 약 vs 위약	43.4 (7.1, 343.2) 2-sided p-value < 0.0001		
2차 평가변수			전체 환자 N=73
주요 2차 평가변수: 두 군을 합쳤을 때, 이 약 36주 투여 후 완전반응자 비율 (95 % 신뢰구간)			59/73 (80.8 %) (69.9, 89.1)
mUFC: 평균 소변 유리 코르티솔; ULN: 정상 상한치; 반응: mUFC ≤ ULN			

전반적으로, 이 약으로 치료하는 동안 평균 소변 유리 코르티솔(mUFC)은 지속적으로 감소했다. 이 약 투여군에서 평균 소변 유리 코르티솔(mUFC) 중앙값이 베이스라인에서 342.2 nmol/24 h (2.5 x ULN), 12주에 49.2 nmol/24 h(0.4 x ULN; 베이스라인 대비 -83.6 %)로 감소한 반면, 위약 투여군에서는 평균 소변 유리 코르티솔(mUFC) 중앙값이 베이스라인에서 297.6 nmol/24 h(2.2 x ULN), 12주에 305.5 nmol/24 h (2.2 x ULN; 베이스라인 대비 +4.5 %)로 증가했다.

이 약으로 치료받은 환자에서 시험에 사용한 용량 증량을 통해 처음으로 평균 소변 유리 코르티솔(mUFC)이 정상이 된 시점까지의 소요 시간의 중앙값은 35일이었다.

이 약 치료는 쿠싱병과 관련된 심혈관 관련 임상 및 대사 매개변수(예: 공복 혈당, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 체중 및 허리 둘레)를 개선하는 것으로 나타났다. 이러한 매개변수의 개선은 위약 대조 기간(12주)이 끝날 때 이미 관찰되었으며, 라벨 공개 치료 기간(12~48주) 동안 유지되었다.

위약 대조 기간 동안, 위약 투여군에 비해 이 약 투여군에서 쿠싱병의 신체적 특징이 개선되는 환자가 더 많은 경향을 보였다. 안면 발적, 선, 근위 근육 위축은 예외적이었다.

다른 원인으로 인한 쿠싱 증후군

다른 원인으로 인한 쿠싱 증후군(부신 선종, 이소성 부신 피질 자극 호르몬 증후군 및 ACTH 비의존성 대결절 부신 과다 형성; C1201 시험)을 가진 일본인 성인 환자 9명을 대상으로 이 약의 유효성을 평가했다. 12주(1차 평가변수)에 6명의 환자(66.7 %)에서 완전반응(mUFC ≤

ULN)이 관찰되었고, 추가로 1명(11.1 %)의 환자에서 부분반응(mUFC 50 % 이상 감소)이 관찰되었다. 이 시험에서 사용한 평균 용량의 중앙값은 2.6 mg/일(범위 1.3~7.5 mg/일)이었다. 이 시험의 평균 치료 기간은 24주였으며, 장기 노출은 제한적이었다.

4) 독성시험 정보

(1) 반복투여독성시험

마우스, 랫드 및 개를 대상으로 실시한 반복투여독성시험에서 이 약의 표적기관은 중추신경계, 간, 암컷 생식기관 및 부신이었다. 장기(26주 및 39주) 시험에서 간, 생식기관 및 부신에 대한 무독성량(NOAEL)은 혈중농도-시간반응곡선하면적(AUC) 기준 인간 임상 노출의 최소 4배였다. 랫드, 마우스 및 개에서 중추신경계 영향(공격성, 촉각 과민성, 활동성 증가 또는 감소)이 관찰되었다. 중추신경계에 대한 NOAEL은 가장 민감한 종을 기준으로 할 때 사람에서의 유리 약물 최고 혈중농도(human free Cmax)의 약 2배였다.

(2) 발암성 및 돌연변이원성

박테리아 시스템에서 in vitro, 포유류 시스템에서 대사활성계의 유•무에 관계없이 in vitro 및 in vivo에서 유전독성을 평가한 결과, 사람과 관련한 위험을 나타내지 않았다. 랫드와 마우스를 대상으로 한 발암성 시험에서 간세포 선종/암종 발생률 증가(암컷보다 수컷에서 용량이 낮음)와 갑상선 소포성 선종/암종의 신생물 변화(수컷 랫드에 한함)가 관찰되었다. 이러한 결과는 설치류에 국한된 것으로 보이며 사람과는 관련이 없는 것으로 간주된다.

(3) 수태능 및 생식독성

토끼와 랫드를 대상으로 한 생식 시험에서 모체독성 용량에서 배자독성, 태자독성(재흡수 증가, 태자 생존율 감소, 태자 체중 감소, 외형 기형, 내장 및 골격 변화) 및 최기형성이 관찰되었다. 출생 전•후 발생시험에서 무독성량(NOAEL)은 인체 노출량(AUC)의 10배, 랫드의 수태능시험 및 초기 배자 발생시험에서 무독성량(NOAEL)은 인체 노출량(AUC)의 8~73배에 달했다. 토끼의 배•태자 발생시험에서 모체 및 태자의 무독성량(NOAEL)은 인체 노출량(AUC)의 0.6배였다.

(4) 발육기 독성

발육기 독성 시험 결과는 성체 랫드 시험에서 관찰된 결과와 대체로 일치했다. 고용량 투여 시 성적 성숙의 지연이 관찰되었으나 6주간의 회복 기간 이후에는 전반적인 생식 능력이나 매개변수에는 영향을 미치지 않았다. 긴 뼈의 성장이나 행동 지표에는 영향을 미치지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

(저장방법) 기밀용기, 실온(25℃ 이하)보관, 습기로부터 보호하기 위해 원래 포장 상태로 보관할 것
(사용기간) (1mg) 제조일로부터 30개월 / (5mg) 제조일로부터 36개월

○ 제조원

수입(수입자), ㈜레코르다티코리아, 서울특별시 강남구 강남대로 302 4층(역삼동, 동희빌딩)
전공정위탁제조(제조의뢰자), Recordati Rare Diseases, Immeuble Le Wilson 70 avenue du General de Gaulle 92800 Puteaux
일부공정위탁제조(제조자), Penn Pharmaceutical Services Limited, Units 23-24, Tafarnaubach Industrial Estate, Tafarnaubach, Tredegar, Gwent, NP22 3AA, United Kingdom

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건

○ **(희귀의약품)**

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제2호나목에 따른 재심사대상 의약품에 해당(4년)

○ **(위해성 관리계획)** '의약품의 품목허가·신고·심사 규정' 제7조의2제1항제2호에 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

○ 이스투리사필름코팅정1밀리그램

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2023.12.1.	2023.12.1.	2023.12.1.	2023.12.1.	-
보완요청 일자	2024.2.8. 2024.7.31.	2024.2.8. 2024.7.31.	2024.2.8. 2024.7.31.	2024.4.12.	-
보완접수 일자	2024.7.8. 2024.8.12.	2024.7.8. 2024.8.12.	2024.7.8. 2024.8.12..	2024.9.11.	-
최종처리 일자	2024.11.				-

○ 이스투리사필름코팅정5밀리그램

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2024.5.23.	2024.5.23.	2024.5.23.	2024.5.23.	-
보완요청 일자	2024.7.2.	2024.7.2.	2024.7.2.	2024.8.6.	-
보완접수 일자	2024.9.2.	2024.9.2.	2024.9.2.	2024.10.07.	-
최종처리 일자	2024.11.				-

[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	2																3				4							5				6		7	8	비고
		가								나								가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	1)	2)																
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○		주2
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○		
면제사유																																					

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      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)
    2) 의존성
    3) 항원성 및 면역독성
    4) 작용기전독성
    5) 대사물
    6) 불순물
    7) 기타
5. 약리작용에 관한 자료
  가. 효력시험자료
  나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
  다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
    1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
    2) 흡수
    3) 분포
    4) 대사
    5) 배설
  라. 약물상호작용 등에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
  가. 임상시험자료집
    1) 생물약제학 시험보고서
    2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
    3) 약동학(PK) 시험보고서
    4) 약력학(PD) 시험 보고서
    5) 유효성과 안전성 시험 보고서
    6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
    7) 증례기록서와 개별 환자 목록
  나. 가교자료
  다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청적응증은 “성인의 내인성 쿠싱 증후군 치료”로, 희귀질환 치료제로써 기존 치료법 없음으로 신속 심사대상 의약품으로 지정되었음. 다만, 안전성·유효성 심사를 통해 2건의 핵심 임상시험자료에 따라 “뇌하수체 수술이 불가능하거나 치료 효과가 없는 성인 쿠싱병 환자의 치료”로 허가되었음

- 오실로드로스타트는 부신에서 코티솔 생합성의 마지막 단계를 촉매하여 코르티솔 합성을 억제하는 효소인 11β-수산화효소(CYP11B1)의 강력한 경구 억제제로, 경구 투여를 통해 내인성 쿠싱 증후군 환자의 치료로서 오실로드로스타트 단일요법에 대해 희귀의약품 허가신청을 하였으며, 이를 뒷받침하기 위해 1상 9건, 2상 2건, 3상 2건의 임상시험 자료를 제출하였음

- 신청 적응증을 뒷받침하기 위한 임상자료는 3상 임상시험(C2301, C2302) 2편으로, 각각 아르헨티나, 오스트리아, 불가리아, 한국 등 19개 국가와 벨기에, 브라질, 캐나다 등 12개 국가에서 완료하였음. C2301 시험의 1차 유효성 평가변수는 무작위 중지 기간의 8주차(총 시험기간의 34주)에 무작위 배정된 오실로드로스타트 치료 지속 환자와 위약 치료 환자간의 mUFC 완전 반응율(Complete Response rate) 비교이며, C2302는 무작위 배정된 두 군에서 12주의 mUFC 완전 반응자 비율 비교로, 2019.12.4.일과 2020.2.25.일에 분석한 결과를 제출하였음

• 유효성 평가 결과,

- (C2301) 치료적확증, 무작위 중단, 위약대조 연구로써 쿠싱병 환자를 대상으로 오실로드로스타트 초기 치료용량 2 mg bid를 시작으로 코르티솔 수치에 따라 1-2주 간격으로 단계별 증량하여 복용하다, 26주에 오실로드로스타트군 36명, 위약군 35명으로 무작위 배정하여 오실로드로스타트의 유효성(mUFC 개선)을 입증하는 일차 목적을 충족하였음
  · 위약군과 비교 시, 오실로드로스타트 투여군에서 통계적으로 유의한 임상적 효과가 입증되었음 (Odds ratio: 13.71 (95% CI: 3.73, 53.44), p-value: <0.001)
- (C2302) 이중맹검, 12주 위약-대비 기간을 포함한 무작위 48주 3상 연구에서도, C2301 시험과 일관된 결과를 얻었음
  · 12주에 위약군과 비교 시, 오실로드로스타트 투여군에서 통계적으로 유의한 임상적 효과가 입증되었음 (Odds ratio: 43.4 (95% CI: 7.063, 343.19), p-value: <0.0001)

• 안전성 평가결과,

- 안전성 평가를 위하여 C2301(N=137), C2302(N=73)의 3상 임상시험 2건 등이 제출되었음
- (C2301) 137명 모두(100%)에게서 1건 이상의 TEAE가 발생하였으며, 대부분의 환자(92.7%)가 약물 관련 TEAE를 경험하였음. 83명(60.6%)의 환자가 3/4등급의 TEAE를 경험하였으며, 46명 (33.6%)이 약물 관련 TEAE이었음. 2명이 사망하였으며, 모두 약물 관련 없었음
- (C2302) 첫 12주(위약-대조 기간)동안 오실로드로스타트군과 위약군 모두 TEAE가 각각 96%와 92%에서 높게 나타났으며, 전체 시험 기간 동안 98.6%로 C2301 시험과 유사하게 발생하였음. 약물 관련 TEAE는 12주 동안 오실로드로스타트군과 위약군에서 각각 63%와 44%로 위약군에서 다소 낮았으며, 전체 시험 기간 동안 81%로 C2301보다 낮게 나타났으나, 이는 치료 기간의 차이로 해석에 한계가 있는 것으로 판단됨. 3/4등급 TEAE는 위약 대조 기간 동안 오실로드로스타트군과 위약군이 유사하였으며(오실로드로스타트 20.8%, 위약 20.0%), 전체 시험기간 동안은 39.7% 이었으며, 18명(24.7%)가 약물 관련이었음. 사망 사례는 없었음
- C2301 시험에서 오실로드로스타트의 약리학적 기전에 의해 예상되는 관심대상 이상반응에는 저코르티솔증 관련, 부신 호르몬 전구체 축적 관련, QT-연장 관련, 뇌하수체 종양 비대 관련, 부정맥 유발 잠재적 이상 반응이 있었으며, 각각 54.0%, 58.4%, 3.6%, 16.1%, 2명에서 발생하였음
- TEAE로 인한 치료 약물 중단은 25명(18.2%)에서 발생하였으며, 용량 조절 및/또는 중단을 초래한 AE에는 부신 부전, 글루코코르티코이드 결핍, 오심이 빈번(15% 초과)하였으며, 추가 치료를 요하는 AE에는 두통, 비인두염, 부신 부전, 오심, 요로감염이 빈번(15% 초과)하게 발생하였음

[약어 및 정의]

ACTH	adrenocorticotropic hormone
AE	adverse event
AESI	adverse event of special interest
BDI	Beck Depression Inventory
bid	bis in diem/twice a day
BMD	bone mineral density
BMI	body-mass index
CD	Cushing's disease
CI	confidence interval
Cmax	the maximum (peak) plasma concentration after single dose administration
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CR	complete responder
CS	Cushing's syndrome
CYP	cytochrome P450
DBP	diastolic blood pressure
DDI	drug-drug interactions
EAS	ectopic adrenocorticotropic hormone syndrome
ECG	electrocardiogram
EU	European Union
HbA1c	glycosylated haemoglobin
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	minimal important difference
mUFC	mean urinary free cortisol
PK	Pharmacokinetics
PR	partial responder
QoL	quality of life
RW	randomized withdrawal
SAE	serious adverse event
SBP	systolic blood pressure
SD	standard deviation
Tmax	time of maximum observed concentration
UGT	uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase
ULN	upper limit of normal
VAS	visual analog scale

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 부신호르몬제(245)
- 약리작용 기전 : 코르티솔 합성 억제 (부신에서 코르티솔 생합성 마지막 단계를 담당하는 효소인 CYP11B1 (11beta-hydroxylase) 억제)

1.2. 기원 및 개발경위

- 오실로드로스타트(LCI699)는 부신에서 코티솔 생합성의 마지막 단계를 촉매하는 효소인 11β-수산화효소(CYP11B1)의 강력한 억제제로, 작용기전(즉, 코르티솔 합성 억제)으로 인해 오실로드로스타트는 모든 유형의 내인성 쿠싱 증후군(CS)에 효과적일 것으로 예상. 편리하고 세밀하게 등급화된 용량 적정을 가능하게 하도록 세 가지 함량(1mg, 5mg, 10mg)의 필름 코팅 정제로 개발되었음

- 오실로드로스타트는 처음에 4개의 제2상 시험(시험 CLCI699A2201, 시험 CLCI699A2206, 시험 CLCI699A2215, 시험 CLCI699A2216)에서 고혈압 및 원발성 고알도스테론증 치료로 시험을 수행하였으나, ACTH 자극 코르티솔 반응의 억제로 인해 2010년에 추가 개발이 중단되었음. 이 4개 시험에는 500명 이상의 환자가 포함되었으며, 4~8주 동안 오실로드로스타트 저용량(0.25~2mg/일)을 치료받았음. 약동학, 약력학 및 안전성의 일부 자료가 이번 허가 신청에 제공되었음

- 뇌하수체 수술이 불가능하거나 치료 효과가 없는 성인 쿠싱병 환자의 치료에 대하여 2건의 제3상 임상시험(C2301과 C2302)과 2건의 지원 제2상 시험 {C2201(파트 I 및 II) 및 C1201)}이 수행되었으며, 유효성, 안전성, 내약성 및 약동학(PK) 자료를 기반으로 허가신청하였음

- 미국과 유럽에서는 각각 2020.6.3.일, 2020.1.9.일에 허가되었음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- (역학) 내인성 쿠싱 증후군 [CS]의 전체 유병률이 연간 인구 100만 명당 0.7~2.4명으로 추정되며, 쿠싱병[CD]은 내인성 쿠싱 증후군[CS]의 약 70%에 해당하는 희귀 질환(20~50세 성인에게 가장 흔하고, 남성<여성)
  - (원인) 뇌하수체피질 자극선종 등

- (증상) 만성 고코르티솔혈증 상태로, 심혈관질환 및 사망 위험을 증가시키는 여러 동반 질환과 관련됨(고혈압, 비만, 당뇨, 골다공증 등)
  * 질병이 불완전하게 조절된 환자는 주로 대사 및 심혈관 합병증으로 인해 질병이 조절된 환자에 비해 사망률이 최소 5배 이상 증가

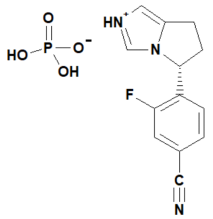
- (치료) 기저 종양의 수술적 절제, 방사선요법, 부신절제술(1차요법)
  - 내과적 치료는 수술 대상이 아니거나 수술이 불가능한 부신 기원의 코르티솔 과다증 환자(즉, 부신 증식증, 선종 및 암종이 있는 환자)에게 적합
  - (약물치료) 뇌하수체 지향 약물(파시레오타이드,'22년 취하), 부신 스테로이드 생성 억제제(메티라폰: 국내 미허가; 케토코나졸 및 미토테인: 허가 외 사용) 및 글루코코르티코이드 수용체 길항제(국내 미허가)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 오실로드로스타트
- 일반명 Osilodrostat phosphate
- 분자식 $C_{13}H_{11}FN_3 \cdot H_2PO_4$
- 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(PE) bag 2차: 3중호일백(PET/ALU/PE)	유의적 변화 없음
가속시험	40℃/75% RH	2차: polyethylene(PE) bag 2차: 3중호일백(PET/ALU/PE)	유의적 변화 없음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치가 신청품목과 원료약품 및 그분량이 동일함

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	블리스터 / PA/AL/PVC	유의적 변화 없음 (단, 한 개의 유연물질이 습도 노출에 약간 증가하는 경향이 있으나 기준내 적합함)
가속시험	40℃/75% RH	블리스터 / PA/AL/PVC	유의적 변화 없음 (단, 한 개의 유연물질이 습도 노출에 약간 증가하는 경향이 있으나 기준내 적합함)

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항

  - 저장방법: 기밀용기, 실온(25℃ 이하) 보관, 습기로부터 보호하기 위해 원래 포장 상태로 보관할 것, (블리스터 포장, PA/AL/PVC)
  - 사용기간: (1mg) 제조일로부터 30개월 / (5mg) 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

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

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수
단회 투여 독성시험	마우스(CD-1)	경구	단회	50, 100, 125, 150 (25/sex/group) ↳ 내약성 좋음	○
반복투여 독성시험	마우스(CD-1)	경구	2주	10, 50, 100, 200, 500 (5/sex/group) ↳ 내약성 좋음	X
			13주	[발암성 용량 설정] 0, 10, 30, 100, 200 (10+20(TK)/sex/group) ↳ (표적 장기) 간, 흉선, 부신, 자궁 및 난소	○
	랫드 (Wistar)	경구	2주	0, 30, 100, 300 (5/sex/group) ↳≥30에서 간, 암컷 생식기관, 부신, 비장의 변화	X

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수
				4주 (4주 회복)	0, 1, 5, 50 (10/sex/group) ↳ NOAEL은 수컷 5, 암컷 1	○
				13주 (8주 회복)	0, 0.5, 5, 50 (16/sex/group) ↳ 간, 난소, 자궁, 부신, 갑상선, 신장 및 흉선의 변화	○
				26주 (13주 회복)	0, 0.2, 2, 20 (20~30/sex/group) ↳ 간, 부신, 난소, 전립선의 변화	○
			정맥	3일	[용량 설정] 1, 3, 10 (2/sex/group) ↳ 변화없음	X
				2주	0, 1, 5, 50 (6~8/sex/group) ↳ ≥5에서 혈액학 및 생화학 변화 등	○
		비글견	경구	1일, 4일, 및 9일에 투여	7.5, 15, 30 (2/sex/group) ↳ ≥7.5에서 유해한 임상 징후	X
				2주	[용량 설정] 0, 0.5, 3, 10 (1~2/sex/group) ↳ ≥3에서 부신피질의 변화	X
				4주 (4주 회복)	0, 0.5, 1.5, 10 (2~5/sex/group) ↳ ≥0.5에서 부신피질의 미미한 변화	○
				13주 (4주 회복)	0, 0.1, 1, 10 (2~5/sex/group) ↳ 10에서 유해한 임상 징후, 체중 변화 및 부신변화	○
				39주 (4주 회복)	0, 0.1, 1, 10 (2~5/sex/group) ↳ 10에서 사료섭취량 감소, ≥1에서 부신 변화	○
			정맥	24시간 및 4일	[용량설정] (24시간) 1, 10, 20, 40 (4일) 40 (1~3/sex/group) ↳ 40에서 혈액학적 변화	X
				2주	0, 0.5, 5, 50 (3/sex/group) ↳ ≥0.5에서 부신의 변화, ≥5에서 혈액학 변화, ≥50에서 임상화학 및 다양한 독성	○
유전독성 시험	복귀돌연변이	*Salmonella typhimurium*	in vitro		[TA98, 100] 30~1,000μg/plate ± S9 ↳ 음성	X
					[TA98, 100, 1535, 1537, 102] 1.6~1,000μg/plate ± S9 ↳ 음성	○
	체외 소핵시험	TK 세포	in vitro	3h, 20h	71-1,136μg/mL (-S9) 284-2,272μg/mL (+S9) ↳ 음성	X

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수
	염색체 이상	HPBL	in vitro	20h	(실험1)S9(±) 1,400~2,272μg/mL (실험2)S9(±) 1,200~2,272μg/mL ↳양성	○
	체내 소핵시험	수컷 랫드	경구		30, 100, 200 ↳음성	○
	코멧시험	랫드	경구		26.2, 52.4, 104.8 ↳음성	○
생식·발생 독성시험	Seg Ⅰ (수태능 및 초기)	랫드(위스타)	경구	수컷: 교배 전 4주부터 암컷: 교배 2주전~GD6일	0, 0.5, 5, 50 (25/sex/group) ↳ 암컷에서 다양한 생식독성, NOAEL은 암컷(5), 수컷(50)	○
	Seg Ⅱ (배태자)	랫드(위스타)	경구	임신 제6일~17일 (1회/일)	0, 0.5, 5, 50 (25/F/group) ↳ 태자 기형 및 다양한 독성, NOAEL은 모체(0.5), 배태자(5)	○
		토끼 (NZW)	경구	GD 7-20	[용량 설정] 0, 5, 25, 40, 50, 100 (3~6/F/group) ↳ NOEL은 5	X
			경구	GD 7-20	0, 3, 10, 30 (20/F/group) ↳ ≥10에서 배태자 독성, NOEL은 3	○
	Seg Ⅲ (출생전후 모체기능)	랫드(위스타)	경구	GD6-LD20	0, 1, 5, 20 (24/F/group) ↳ 20에서 사망 및 태반, 자궁 및 질 등의 다양한 변화	X
	발육기	랫드(위스타)	경구	산후 제8~55일	[용량 설정] 0, 20, 50, 150 (6/sex/group) ↳ 내약성 있음	X
		랫드(위스타)	경구	산후 제8~55일	0, 1, 5, 50 (52/sex/group) ↳ 50에서 다양한 장기무게 변화 및 다양한 조직학적 변화	X
발암성		마우스 (ICR)	경구	암컷 103주 수컷 104주	0, 3, 10, 30 (70/sex/group) ↳ ≥3의 수컷의 간(간세포 선종, 간세포 암종 및 세포 변이소)에서, ≥10의 수컷의 뇌하수체(하수체전엽 국소 과형성)와 갑상선(국소 여포 세포 과형성)에서 관찰	○
		랫드(위스타)	경구	104주	0, 3, 10, 30 (50/sex/group) ↳ 증식성/종양성 소견이 간(≥10의 수컷과 30의 암컷에서 간세포 선종, 30의 암컷에서 간세포 암종의 발생률 증가)과 수컷의 갑상선(≥10에서 여포 선종과 여포 암종)에서 관찰	○
국소내성		토끼	경피	단회	0.5g (3/M/group) ↳ 홍반/부종 없음	○
		마우스(Balb/c)	경피	3일 (1회/일)	0.25, 2.5, 25% (3/M/group) ↳ 강력한 감작제	○

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수
기타 독성시험	광독성	DMSO, PBS			1,000μM ↳ 광독성 낮음	X
	유전자 발현 분석	랫드(위스타)	경구	4주	CAR(간) 및 UDP-GT(갑상선)이 확인되었지만 인간과의 연관성은 없음.	X
	불순물 배태자 발생독성	랫드(위스타)	경구	임신 제6일 ~ 제17일	(50)+(불순물; LCI698)0.07%, <0.006%, 0.03mg/kg/day (29/F/group) ↳ LCI698 농도에 기인한 것으로 볼 수 없음	○
	SOM230 (소마토스타틴 유사체)독성	랫드(위스타)	경구/경피	13주	(경구)오실로드로스타트 20 (경피)SOM230 0.3 ↳ 표적기관 독성 악화되지 않음	○
	불순물 복귀돌연변이	*Salmonella typhimurium*	in vitro		불순물(540-07, 061-14) [TA98, 100, 1535, 97a, 102] 5~5,000μg/plate ± S9 ↳ 음성	○
					불순물(185-14) [TA98, 100, 1535, 97a, 102] 5~5,000μg/plate ± S9 ↳ 음성	○
	불순물 소핵시험	랫드(위스타)	경구	4주	불순물(540-07, 061-14) ↳ 오실로드로스타트와 독성유사	○
					불순물(185-14) ↳ 오실로드로스타트와 독성유사	○

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

4.2.1.1. 마우스에서 단회 경구 투여 독성시험

- 군당 25마리의 암수컷 CD-1 마우스에 오실로드로스타트 0, 50, 100, 125, 150mg/kg으로 단회 경구 투여함. 150mg/kg군의 암수컷 각각 1마리가 투여 후 30분 내에 사망함. 150mg/kg군의 암컷 1마리가 4시간후에 사망함. 최대 125mg/kg(NOAEL)의 용량은 어떠한 독성 소견도 없이 내약성이 우수함.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

4.2.2.1. 마우스에 2주 경구 투여 용량 범위 설정 시험

- 군당 25마리의 암수컷 CD-1 마우스에 오실로드로스타트 0, 10, 50, 100, 200mg/kg/day으로 경구 투여함. (임상 증상) ≥50mg/kg/day군에서 행동(공격성, 접촉에 대한 과민반응), 운동 능력(보행활동 증가, 간대성 경련 및 단일수축), 외모(항문성기 얼룩을 포함한 털 얼룩, 탈수, 굽은 자세 및 단정하지 못한 외모) 및 호흡(호흡 증가) 변화가 주로 관찰됨. (조직학) 간 변화(≥50mg/kg/day군에서 암수컷 모두에서 미세액포 형성(중성 지방의 Oil Red O 양성 세포질 포함)을 동반한 미미한 ~ 중등도 간세포 비대와 체중 증가; 200mg/kg/day에서 현저한 다초점 중심소엽 간세포 괴사 사례 1건), 부신 변화(≥50mg/kg/day군에서 체중 증가 및 피질 비대)가 관찰됨. (장기 무게) 200mg/kg/day군에서 흉선 무게가 감소됨. NOAEL은 10mg/kg/day로 간주되며, 최대허용용량(MTD)은 100mg/kg/day로 간주됨.

4.2.2.2. 마우스에 13주 경구 투여 용량 범위 설정 독성시험

- 군당 10마리(TK군은 각 20마리)의 암수컷 CD-1 마우스에 오실로드로스타트 0, 10, 30, 100, 200mg/kg/day으로 경구 투여함. (사망례) 200mg/kg/day을 초기 투여 후 (제1일 투여 후 1~2시간) 3M/3F에서 발생함, 30mg/kg/day군에서 공격성과 굽은 자세(수컷), 그리고 접촉에 대한 과민반응, 보행활동 증가, 안검하수, 입모, 복부팽만 및 엎질러진 사료(수컷)가 포함됨. 100mg/kg/day군의 수컷에서 망상적혈구 수의 미미한 감소와 혈청 ALT 활성의 미미한 증가(약 2배 증가)가 관찰됨. 최대허용용량 수준(MTD)과 NOAEL(무독성량)은 30mg/kg/day로 간주됨.

4.2.2.3. 암컷 랫드에 2주 경구 투여 예비 독성시험

- 군당 5마리의 암컷 SD 랫드에오실로드로스타트 유리 염기 0, 30, 100, 300mg/kg/day를 암컷 랫드에게 2주 동안 반복 투여함. 300mg/kg/day군에서 4/5마리가 사망함. (알칼리인산분해효소(ALP), 인산염, 요소 및 칼슘) 경미하게 감소함. (표적 기관) ≥30mg/kg/day군에서 간(무게 증가, 그리고 액포 형성, 비대 및 분열상의 존재), 암컷 생식관(난소 무게 증가, 난소 여포 변성, 위축이 있거나 없는 질 점액화, 그리고 자궁 무게와 위축의 감소) 및 부신(토리층[구상대]의 액포 형성)의 변화가 관찰됨. 비장 조혈 증가가 100mg/kg/day에서 관찰됨.

4.2.2.4. 랫드에 4주 회복 기간 포함한 4주 경구 투여 독성시험

- 군당 10마리의 암수컷 SD 랫드에 오실로드로스타트인산염 0, 1, 5, 50mg/kg/day를 4주 동안 반복투여함. 결론적으로, 시험물질 관련 변화가 간, 암컷 생식관, 부신, 수컷 갑상선, 암컷 신장 및 암컷 방광에서 발생함. 수컷 및 암컷에 대한 NOAEL이 각각 5mg/kg/day와 1mg/kg/day로 규명됨.

4.2.2.5. 랫드에 8주 회복 기간 포함한 13주 경구 투여 독성시험

- 군당 16마리(회복군은 군당 6마리)의 암수컷 Wistar 랫드에 정제수(USP) 속 용액 형태의 오실로드로스타트(배치번호 0652003) 인산염 0, 0.5, 5, 50mg/kg/day를 13주 동안 투여함. (임상 징후) 50mg/kg/day군에서 타액분비, 접촉에 대한 과민반응, 보행활동 증가, 입모 및 붉은색 얼룩(경구)이 포함됨. 보행활동 증가와 입모는 ≥5mg/kg/day군(암컷만)에서 시험물질과 관련성이 있는 것으로 간주되었고, 착색콧물은 50mg/kg/day군의 수컷에서 시험물질과 관련성이 있는 것으로 간주됨. 결론적으로, 시험물질 관련 변화는 간, 난소, 자궁, 부신, 갑상선, 신장 및 흉선에서 관찰됨. 0.5mg/kg/day는 암컷에서 무작용량(NOEL)으로 간주되었으며, 10마리 수컷 중 1마리에서 발견된 미미한 간세포 세포질 공포에 기초해 0.5mg/kg/day는 수컷에서 NOAEL로 간주됨.

4.2.2.6. 랫드에 13주 회복 기간 포함한 26주 경구 투여 독성시험

- 군당 20마리(대조군 및 고용량군은 군당 30마리)의 암수컷 Wistar 랫드에 오실로드로스타트 인산염 0, 0.2, 2, 20mg/kg/day를 26주 동안 반복투여함. (조직학) 20mg/kg/day군의 암수컷의 간에서 미미하거나 경미하거나 중등도의 간세포 비대 및 간세포 액포 형성이 관찰됨. 20mg/kg/day군의 암컷에서 부신 피질은 미미한 ~ 경미한 다발층 비대가 관찰됨. 20mg/kg/day군의 암컷의 난소는 대조군과 비교해 돌출된 황체 발생이 증가함. 결론적으로, 20mg/kg/day군의 간, 부신 및 난소 소견의 빈도 및 중등도와 전립선 무게 감소에 기초해 NOAEL과 NOEL은 2mg/kg/day로 간주됨.

4.2.2.7. 랫드에 3일 정맥 투여 용량 범위 설정 시험

- 군당 2마리의 암수컷 랫드에 오실로드로스타트(배치 번호 0752004)를 0, 1, 3, 10mg/kg/day으로 3일 연속 정맥 투여함. 랫드에서 독성학적으로 관련성 있는 효과가 유도되지 않았으며, 1, 3, 10mg/kg/day 용량군에 대한 AUC0-24h는 각각 625, 3,500 및 9,400ng.h/mL임.

4.2.2.8. 랫드에 대한 2주 정맥(연속 주입) 독성 시험

- 군당 6~8마리로 구성하여, 오실로드로스타트인산염 0, 1, 5, 50mg/kg/day 용량을 랫드에게 13일 동안 투여함. 조직병리학적 검사에서 간, 갑상선, 부신 및 유선과 여성 생식 기관이 독성 표적 기관으로 나타났음. NOAEL은 1mg/kg/day로 간주됨.

4.2.2.9. 수컷 비글견에 대한 경구 예비 독성 시험

- 군당 2마리의 수컷 비글견에 오실로드로스타트를 30, 15, 7.5mg/kg으로 각각 1일, 4일, 및 9일에 투여함. 30mg/kg에서 심각한 임상징후(공격성, 접촉에 대한 과민반응, 약간의 보행활동 감소 및 근육 떨림 등)가 관찰되었으며, 공격성과 접촉에 대한 과민반응이 15mg/kg에서 확인됨. 7.5mg/kg에서 유해한 임상 징후가 관찰되지 않음.

4.2.2.10. 암컷 비글견에 대한 2주 경구 범위설정 독성 시험

- 군당 1마리(고용량만 2마리)의 암컷 비글견에 오실로드로스타트를 0, 0.5, 3, 10mg/kg으로 2주 동안 경구투여함. 임상징후, 체중, 사료섭취 또는 임상병리학적 소견의 변화는 없음. 부신 피질 토리층의 미미한 ~ 중등도 액포 형성이 ≥3mg/kg/day군에서 관찰됨.

4.2.2.11. 비글견에 4주 회복기를 포함한 4주 경구 독성 시험

- 오실로드로스타트 0, 0.5, 1.5, 10mg/kg/day으로 비글견(군당 암수컷 3마리, 고용량군에 암수컷 5마리, 회복군은 암수컷 2마리)에 경구 투여함. 사망례 없음. ≥1.5mg/kg/day군 약물관련 대변 변화(점액변, 연변 및 설사), 10mg/kg/day군에서 타액분비 증가되었으나 회복기에 회복됨. 10mg/kg/day군에서 암컷의 부신 무게 증가와 수컷의 부신 피질 토리층 액포 형성이 관련되었으나, 회복기에 회복됨. NOAEL은 10mg/kg/day로 간주됨.

4.2.2.12. 비글견에 4주 회복기를 포함한 13주 경구 독성 시험

- 군당 3 및 5마리(회복군은 각 2마리)의 암수컷 비글견에 오실로드로스타트 0, 0.1, 1, 10mg/kg으로 4주 동안 경구투여함. 사망례 없음. 모든 용량에서 누루(눈물이 비정상적으로 흐르는 현상)가 관찰됨. 결론적으로, 10mg/kg/day군에서 유해한 임상징후, 체중 변화, 부신 변화로 인해 NOAEL은 1mg/kg/day로 간주되었으며, 이 용량은 또한 수컷에서 무작용량(NOEL)에 해당함.

4.2.2.13. 비글견에 4주 회복기를 포함한 39주 경구 독성 시험

- 군당 4 및 6마리(회복군은 각 2마리)의 암수컷 비글견에 오실로드로스타트 0, 0.1, 1, 10mg/kg으로 4주 동안 경구투여함. 사망례 없음. 약물관련 임상징후, 체중 변화, 안과적 변화, 임상병리학적 매개변수 변화, 육안적 또는 기관 무게 변화 없음. NOAEL은 10mg/kg/day이며, NOEL은 0.1 mg/kg/day로 간주됨.

4.2.2.14. 비글견에 최대 허용용량 및 4일 정맥 범위설정 독성 시험

- 군당 1마리(회복군은 각 암컷 2마리, 수컷 3마리)의 암수컷 비글견에 오실로드로스타트 1, 10, 20, 40mg/kg으로 24시간 동안 정맥 내에 연속 주입한 후 각 투여 사이에 24시간 동안 체외배출 시 약물의 효과를 평가 및 오실로드로스타트 인산염 40mg/kg을 4일 연속으로 24시간 동안 정맥 내에 주입함. 최대 40mg/kg의 오실로드로스타트 단회투여시 요소, 인 및 칼륨의 일시적인 미미한 ~ 현저한 감소와 함께 적혈구의 일시적인 미미한 감소가 발생함. 40mg/kg 용량이 반복투여에 적합한 고용량으로 간주됨

4.2.2.15. 비글견에 14일 정맥 주입 독성 시험

- 군당 3마리의 암수컷 비글견에 오실로드로스타트 0, 0.5, 5, 50mg/kg으로 48mL/kg의 용량 부피와 2mL/kg/hr의 투여 속도로 14일 연속으로 정맥투여함. 사망례 없음. 50mg/kg/day군에서 QRS 복합체 지속시간, QT 및 QTc 지속시간을 증가시켰는데, 이는 이 동물에서 혈청 저칼륨혈증과 연관성이 있었음. 0.5mg/kg/day군 부신에서 관찰된 낮은 중증도에 기초해, 무독성량(NOAEL)은 0.5mg/kg/day로 결정됨.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

4.2.3.1. 오실로드로스타트에 대한 박테리아 복귀돌연변이 분석 시험

- 살모넬라 균주(S. typimurium) 2종(TA98, TA100)에서 오실로드로스타트 30, 100, 300, 1,000μg/plate의 농도에서 세균독성이 관찰되지 않음.

4.2.3.2. 오실로드로스타트에 대한 박테리아 복귀돌연변이 분석 시험

- 살모넬라 균주(S. typimurium) 2종(TA98, TA100, TA1535, TA1537 및 TA102) 박테리아에서 오실로드로스타트 (1차)1.6, 8, 40, 200, 1,000, 5,000μg/plate, (2차)156.25~5,000μg/plate 농도에서 음성임.

4.2.3.3. TK 세포를 사용한 시험관내 소핵 시험

- TK6 세포에서 S9(+/-)로 오실로드로스타트 최대 2,272μg/ml(4시간), 568μg/ml(20시간)으로 배양시 구조적 이상 및 수적 이상이 없으며, 음성임.

4.2.3.4. 배양된 인간 말초혈액 림프구에서 염색체 이상 유도시험

- HPBL(Human peripheral blood lymphocyte)의 포유류 세포에서 (실험 1) S9(-) 1,400, 2,000, 2,272μg/mL였고 S9(+) 1,400, 1,750, 2,272μg/mL. (실험 2) S9(-) 1,200, 2,000, 2,200μg/mL, S9(+) 1,200, 2,000, 2,200, 2,272μg/mL로 시험한 결과, 랫드 간 대사 활성계(S-9)의 부재 및 존재 시 배양된 인간 말초혈액 림프구에서 오실로드로스타트는 최대 2,272μg/mL(10mM)의 시험 농도까지 염색체 이상을 유발함.

4.2.3.5. 랫드 소핵시험

- 오실로드로스타트 30, 100, 200mg/kg으로 수컷 랫드(Rattus norvegicus)에 단회 경구투여함. 소핵화된 미성숙 적혈구 발생률에서 통계적으로 유의한 증가가 보이거나 미성숙 적혈구의 비율 측면에서 유의한 감소가 보이지 않았음.

4.2.3.6. 코멧 시험

- 검체채취 전 24시간 및 6시간 시점에서 랫드(군당 암수컷 6마리)에 오실로드로스타트 26.2, 52.4, 104.8mg/kg으로 경구 투여함. 양성 대조군은 메틸 메탄설포네이트(MMS)(검체 채취 3시간 전에 25 mg/kg 1회 투여)였고, 음성 대조군은 부형제임. 오실로드로스타트는 적용된 실험 조건 하에서 간세포 또는 백혈구에 대해 어떠한 DNA 손상도 유발하지 않았음.

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

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 군당 25마리 위스타 하노버 랫드[Crl:WI(Han)]에게 오실로드로스타트 0.5, 5, 50mg/kg/day를 경구 투여함. 50mg/kg/day군에서 짝짓기에 성공한 일부 암컷에서 비정상적인 발정주기, 짝짓기까지의 시간 증가, 짝짓기 및 수태능 지수 감소, 임신율 감소, 그리고 황체, 착상 및 생존 가능한 배자의 감소로, 수컷 NOAEL은 50mg/kg/day, 암컷의 경우 5mg/kg/day로 간주됨.

4.2.4.2. 배 · 태자발생시험 (신약만 해당)

- 군당 25마리 임신한 암컷 랫드[Crl: WI(Han)]에 오실로드로스타트 0, 0.5, 5, 50mg/kg/day를 임신 제6일부터 임신 제17일까지 1일 1회 경구투여함. 모체 효과와 생식 및 발생 효과가 주로 50mg/kg/day에서 관찰되었으며, 5mg/kg/day에서는 약간의 일시적인 모체 효과만 관찰됨. 따라서, 모체 NOAEL은 0.5mg/kg/day, 배·태자 NOAEL은 5mg/kg/day로 간주됨.
- 군당 임신한 3~6마리의 뉴질랜드 화이트 Hra:(NZW) SPF 토끼에 오실로드로스타트를 0, 5, 25, 40, 50, 100mg/kg/day으로 매일(1회/일) 경구 투여함. ≥40mg/kg/day군에서 흡수를 시사하는 우리의 분비물받이 내 붉은색 얼룩의 임상징후와 유산으로 인한 조기 희생이 관찰됨. ≥25mg/kg/day군에서 대변횟수 감소/연변 및 무변, 체중과 사료섭취 감소, 착상후 소실/흡수 증가 및 생존 가능한 태자 감소가 관찰됨. 따라서 모체 및 태자 효과에 대한 NOEL은 5mg/kg/day임.
- 군당 임신한 20마리의 뉴질랜드 화이트 Hra:(NZW) SPF 토끼에 오실로드로스타트을 0, 3, 10, 30mg/kg으로 매일(1회/일) 경구 투여함. 오실로드로스타트는 ≥10mg/kg/day에서 배태자 독성을 보이지만 토끼에서 최기형성으로 간주되지 않음. 이 시험에서 모체 및 태자 NOEL은 3mg/kg/day임.

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 군당 임신한 24마리의 위스타 랫드에 오실로드로스타트(배치번호 1212007; 인산염)을 0, 1, 5, 20mg/kg으로 매일(1회/일) 경구 투여함. 이상분만과 분만 시작 지연으로 인해 F1 세대 새끼에 대한 평가 없이 조기 안락사로 이어짐. 이 결과에 기초해 모체(F0 세대) 독성에 대한 NOAEL은 5mg/kg/day로 간주됨 행동, 발생 및 생식 매개변수에 대한 어떠한 영향도 없어 5mg/kg/day군에서 수컷 새끼에서 관찰된 체중 감소 및 사료섭취량 감소는 유해하지 않은 것으로 간주됨. 따라서 새끼(F1 세대)의 발생에 대한 NOAEL 역시도 5mg/kg/day로 간주됨.

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- (용량설정) 군당 6마리의 위스타 랫드에 오실로드로스타트 0, 20, 50, 150mg/kg으로 매일(1회/일) 산후 제28일~제55일(총 28일 동안) 경구 투여함. 산후 제28~55일까지 발육기 랫드에게 투여한 최대 150mg/kg/day 용량은 내약성이 있음.
- 군당 52마리(TK군에서 대조군은 군당 10마리, 시험군은 군당 15마리)의 위스타 랫드에 오실로드로스타트 0, 1, 5, 50mg/kg으로 매일(1회/일) 산후 제28~55일(총 28일 동안) 경구 투여함. 50mg/kg/day군에서 간(무게 증가, 중심소엽 간세포 액포 형성 및 비대), 부신(무게 증가, 피질 비대 및 액포 형성), 자궁(무게 감소 및 위축) 및 난소(무게 증가 및 여포 변성)에서 관찰됨. 이 용량 수준 투여 시 현미경적 변화가 자궁경부 및 질(점액화)에서도 관찰됨. 암수컷에 대한 NOAEL은 5mg/kg/day임.

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

4.2.5.1. 마우스에 대한 104주 경구 발암성 시험

- 오실로드로스타트 0, 3, 10, 30mg/kg/day 용량을 Mus musculus Crl:CD1(ICR)BR 마우스에게(시험군당 성별당 70마리) 암컷 마우스의 경우 최소 103주 동안, 수컷 마우스의 경우 104주 동안 경구 투여함. 오실로드로스타트 3, 10, 30mg/kg/day으로 경구투여로 암컷 CD-1 마우스에게 최소 103주 동안, 그리고 수컷 CD-1 마우스에게 104주 동안 투여 시, 30mg/kg/day군의 수컷에서 사망이 증가하였으며, 종양성 및 국소 증식성 병변의 발생률, 중증도 및 다원성 증가가 ≥3mg/kg/day군의 수컷의 간(간세포 선종, 간세포 암종 및 세포 변이소)에서, ≥10mg/kg/day군의 수컷의 뇌하수체(하수체전엽 국소 과형성)와 갑상선(국소 여포 세포 과형성)에서 관찰됨.

4.2.5.2. 랫드에 대한 104주 경구 발암성 시험

- 오실로드로스타트 0, 3, 10, 30mg/kg/day 용량을 위스타 랫드에게(군당 50마리) 최소 104주 동안 경구 투여함. 증식성/종양성 소견이 간(≥10mg/kg/day군의 수컷과 30mg/kg/day군의 암컷에서 간세포 선종, 30mg/kg/day군의 암컷에서 간세포 암종의 발생률 증가)과 수컷의 갑상선(≥10mg/kg/day군에서 여포 선종과 여포 암종)에서 관찰됨. 오실로드로스타트 관련 비종양성 소견이 간과 갑상선에서 관찰되었을 뿐만 아니라 약리학적 및 배경 관련 변화가 신장 및 췌장/고환(다발성 동맥염)에서 관찰됨.

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

4.2.7.1. UV/가시광선 흡수 스펙트럼 평가

- 오실로드로스타트는 UV-A 및 가시광선 범위 내에서 빛을 유의하게 흡수하지 않음. UV-B 범위 내에서 약간의 흡수 증가가 300nm 미만에서만 감지됨. 따라서 오실로드로스타트는 햇빛(290~700nm)에 의해 활성화될 가능성이 낮음.

4.2.7.2. 랫드 4주 독성시험을 통한 간 유전자 발현 분석

- 랫드에 대한 4주 경구 독성 시험(4주 회복 기간 포함)의 동결된 간 검체에 대해 유전자 발현 분석 실시. 4주 경구 독성 시험의 간에 대한 유전자 발현 분석에서 밝혀진 바에 따르면 오실로드로스타트는 간 및 갑상선의 비대, 과형성 및 잠재적으로는 신생물을 유발하는 설치류의 생물학적 특정 경로의 표적인 대사 효소를 유도함. 오실로드로스타트 처치 시 명백한 CAR 작용방식 관련 간 유전자 발현 표지가 유도되었는데, 이는 페노바르비탈 랫드로부터 사내에서 생성한 과거 간 유전자 프로파일링 자료와 유사함. 오실로드로스타트 관련 랫드 간 종양에 대한 타당한 설치류 특정 작용방식으로서 CAR의 오실로드로스타트 매개 활성화 또한 자료를 통해 뒷받침됨.

4.2.7.3. 랫드에서 거울상 이성질체 불순물을 비교하는 배·태자 발생 독성시험

- 군당 29마리의 암컷 랫드에 0.07% LCI698 불순물이 함유된 50mg/kg/day 오실로드로스타트, <0.006% LCI698 불순물이 함유된 50mg/kg/day 오실로드로스타트 및 0.03mg/kg/day LCI698을 경구 투여함. 0.07% 또는 <0.006% LCI698 불순물 함유 오실로드로스타트 50mg/kg/day를 임신한 랫드에게 제6~17일에 매일 경구 투여 시 대조군과 비교해 착상후 소실, 더 적은 태자 체중, 그리고 이상이 있는 한배새끼와 태자 발생률 증가로 이어졌으며 명백한 용량-반응 관계는 확인되지 않았음. 0.03mg/kg/day LCI698군에서 대조군과 비교해 흡수가 약간 증가함. 오실로드로스타트와 LCI698 병용 시 용량-반응 관계의 부재로 인해, 그리고 LCI698 단독투여 시 미미한 소견으로 인해, 관찰된 모체 및 태자 소견은 투여한 LCI698 농도에 기인한 것으로 볼 수 없었음.

4.2.7.4. 랫드에 대한 13주 경구/피하 주사 독성시험

- 랫드에 대한 오실로드로스타트 일일 경구투여 및 SOM230 1일 1회 피하 주사 수행. 오실로드로스타트/SOM230 병용시 NOAEL은 수컷에서 1.5/0.03mg/kg/day, 암컷에서 5/0.1mg/kg/day로 간주됨. SOM230와 오실로드로스타트 병용 시, SOM230 또는 오실로드로스타트 단독투여와 비교해 표적기관 독성이 악화되지 않았음. 암수컷에서 간세포 액포 형성의 발생률과 중증도 또한 감소함.

4.2.7.5. 불순물(540-07 및 061-14)의 적격성을 평가하는 복귀돌연변이 시험

- Aroclor 1254 유도 랫드 간 사후 미토콘드리아 분획(S-9)에 의한 대사 활성화의 부재 및 존재 시 Salmonella typhimurium의 5가지 히스티딘 요구 균주(TA98, TA100, TA1535, TA97a 및 TA102)의 돌연변이에 오실로드로스타트 및 불순물 540-07(3.21%) 및 061-14(3.5%) 첨가 시, 이 시험에서 연구한 살모넬라 균주의 돌연변이가 유발되지 않음

4.2.7.6. 불순물(185-14)의 적격성을 평가하는 복귀돌연변이 시험

- Aroclor 1254 유도 랫드 간 사후 미토콘드리아 분획(S-9)에 의한 대사 활성화의 부재 및 존재 시 Salmonella typhimurium의 5가지 히스티딘 요구 균주(TA98, TA100, TA1535, TA97a 및 TA102)의 돌연변이에 대해 불순물 185-14가 3.1% 수준으로 함유된 오실로드로스타트인산염 처리시, 이 시험에서 연구한 살모넬라 균주의 돌연변이가 유발되지 않음

4.2.7.7. 랫드에서 소핵을 평가하는 4주 경구 투여 불순물(540-07 및 061-14, 185-14) 독성 시험

- 불순물이 첨가된 오실로드로스타트는 위스타 랫드(군당 10마리)에게 5 및 50mg/kg/day으로 경구(10mL/kg)으로 4주 동안 1회/일 투여함. 불순물 첨가 또는 미첨가 오실로드로스타트 시험군 간에 독성 프로파일이 유사함.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 오실로드로스타트는 부신 피질 내 코르티솔 합성에서 스테로이드 경로의 마지막 단계를 촉매하는 11β-수산화효소(CYP11B1)의 강력한 억제제로 쿠싱증후군(CS)치료에 사용되는 약물로 희귀의약품으로 지정되었음.
- 이 약은 경구제로 필름코팅 정제로 제조되었으며, 1mg, 5mg, 10mg 오실로드로스타트(오실로드로스타트 인산염 형태)를 포함하는 3가지 정제 함량으로 제안되었음.
- 본 독성시험은 단회(마우스), 반복(마우스, 랫드, 비글견), 유전독성, 생식발생, 발암성, 국소 내성 및 기타독성시험(광독성, 유전자 발현 분석, 불순물 배태자 발생독성, 불순물 복귀돌연변이 및 불순물 소핵시험)등으로 구성되었음.
- 단회 및 반복(2주 및 13주) 독성시험으로 마우스로 수행하였으며, 이는 발암성시험의 용량설정시험으로 파악되며, 용량은 최종 3, 10, 30mg/kg/day로 설정되었음.
- 반복독성시험은 랫드(최대 26주)와 비글견(최대39주)으로 수행하였으며, 투여 경로는 경구 및 정맥임. 의약품등의 독성시험기준에 의하면 투여경로는 적어도 2개의 투여경로로 시험해야한다고 기재되어 있으며, 본 시험은 적절하게 수행되었음. 랫드에서 26주 경구투여시험 결과, 간, 부신, 난소 및 전립선에서 변화가 관찰되었으며, 2주 정맥투여시험결과, 혈액학 및 생화학 변화가 관찰되었음. 비글견에서 39주 경구투여시험 결과, 사료섭취량 감소 및 부신변화가 관찰되었으며, 2주 정맥투여시험결과, 부신의 변화 및 혈액학적 변화 등 다양한 독성이 관찰되었음. NOAEL은 랫드(26주) 및 비글견(39주)에서 각각 2 및 10mg/kg이며, 임상 대비 Cmax 값은 각 3.88배, 4.13배 및 16.42 및 15.49배에 해당함.
- 유전독성시험은 복귀돌연변이 시험 및 소핵 시험에서 음성으로 확인되었으나, in vitro 인간 말초 림프구에서

≥2,000μg/ml(> 8.8mM) 농도 처치 시 염색체 이상을 유발함. 이러한 소견의 관련성을 평가하기 위해 말초 림프구와 간 세포를 사용한 랫드 코멧 시험과 in vivo 랫드 골수 소핵 시험을 실시함. 두 시험 모두는 준치사량 즉, 소핵 시험에서 200mg/kg, 코멧 시험에서 150mg/kg까지 생체 내에서 잠재적인 유전독성이 없다는 것이 증명되었음. 다만 생식발생독성이 관찰됨에 따라 임부, 수유부 및 가임 여성에게 투여 금기로 설정되었음.

- 생식발생독성시험(Seg I~III)으로 랫드로 수행하였으며, Seg II(배·태자 발생독성)시험은 토끼도 포함하였음. 생식발생독성시험 결과, 배·태자 독성 및 최기형성이 관찰되었으며, 이를 반영하여, 사용상의 주의사항의 5. 임부, 수유부, 가임여성에게 투여 금기로 설정되었음.
- 발암성 시험은 마우스 및 랫드로 104주 경구 투여시험을 하였으며, 마우스와 랫드 모두에서 간종양(선종/암종)을 유발하고 수컷 랫드에서 갑상선 종양을 유발함. 이는 설치류에서만 나타날 수 있는 종 특이적인 병변이며, 인간에게 사용시 발생 가능성은 낮음.
- 오실로드로스타트는 광독성 물질 또는 피부 자극제가 아니지만, 피부 감작성 물질이므로 장기간 피부 접촉을 피하여야함.
- 적격성평가 한계 기준을 초과한 완제의약품의 불순물 또는 분해 산물의 독성 프로파일은 오실로드로스타트와 유사하며, 오실로드로스타트의 완제의약품/원료의약품 내(+) 거울상 이성질체(LCI698)는 추가적인 안전성 위험을 제기하지 않았음.

5. 약리작용에 관한 자료

- 자료 면제인 경우 해당 사유, 관련 규정 및 조항을 기재한다.

5.1. 약리작용시험 개요

(1) 1차 약력학

시험 항목	시험계	시험성적	GLP 준수
In vitro			
재조합 인간 알도스테론 합성효소의 활성	In-vitro	- 오실로드로스타트는 알도스테론 합성효소(IC_{50}=0.7nmol/L)의 활성을 용량 의존적으로 억제함	X
재조합 인간 11β- 수산화효소의 활성	In-vitro	- 오실로드로스타트는 IC_{50}=2.5nM로 인간 재조합 CYP11B1(글루코코르티코이드 합성 경로의 마지막 효소인 11β-수산화효소)을 억제함	X

In vivo				
시험 항목	**시험계**	**투여경로 및 기간**	**시험성적**	**GLP 준수**
ANGII 자극 랫드 모델에서 혈장 알도스테론 감소	랫드	동맥 및 경구	- Ang II 또는 ACTH에 의해 자극된 혈장 알도스테론 및 코르티코스테론 농도의 증가를 용량 의존적으로 억제함	X
AngII 혈장 알도스테론 및 부신피질자극호르몬(ACTH) 자극 혈장 알도스테론에 대한 LCI699의 영향				X
원숭이에서 ACTH 자극 혈장 알도스테론 및 코르티솔 농도에 대한 LCI699의 영향	사이노몰구스 원숭이	경구	- ACTH 유발 혈장 알도스테론 농도증가를 용량 의존적으로 억제함	X

(2) 2차 약력학

시험 항목	시험계	시험성적	GLP 준수
재조합 인간 알도스테론 합성효소에 대한 LCI699의 활성	In-vitro	- 0.7±0.01nM의 IC_{50}으로 재조합 인간 알도스테론 합성 효소의 코르티코스테로이드 자극 활성을 용량 의존적으로 억제함	X

시험관내 인간 방향화효소 활성에 대한 NVP-LCI698-NX-1의 영향	In-vitro	- (+)거울상 이성질체 LCI698은 방향화 효소의 강력한 억제제(IC_{50}=9nM)임	X
재조합 인간 11β-수산화효소에 대한 LCI699의 활성	In-vitro	- 인간 방향화 효소와 비교해 인간 CYP11B1에 대해 상당한 선택성을 유지함(IC_{50}:2.5±0.1nM)	X
시험관내 인간 방향화효소 활성에 대한 LCI699의 영향	In-vitro	- (-)거울상 이성질체 LCI699는 매우 약한 방향화 효소 억제제(IC_{50}=1.7μM)임	X
시험관내 인간 11ß-수산화효소 활성에 대한 LCI699 대사산물의 영향	In-vitro	- 11β-수산화효소의 활성은 LWP114는 약한 억제제(IC_{50}=10.7±2.8μM)이며, LXB168은 최대 16μM 농도에서 활성을 억제하지 않았음. LFD085는 가장 강력한 억제제(IC_{50}=40±4nM)임.	X
인간 방향화 효소 활성에 대한 LCI699 대사산물의 영향	In-vitro	- LWP114와 LXB168은 최대 16μM 농도에서 방향화 효소 활성을 억제하지 않았으며, LFD085는 미미한 수준의 활성을 보임(IC_{50}=1.8±0.1μM)	X
시험관내 인간 알도스테론 합성효소 활성에 대한 LCI699 대사산물의 영향	In-vitro	- 알도스테론 합성효소는 LWP114는 약한 억제제(IC_{50}=2.4±0.2μM)이며, LXB168은 최대 16μM 농도에서 활성을 억제하지 않았음. LFD085는 가장 강력한 억제제(IC_{50}=7.0±0.4nM)임.	X
인간 부신피질 암종 NCI-H295R 세포에서 알도스테론 생성에 대한 NVP-LCI699-NX-1의 영향	In-vitro	- 17±2nM의 IC_{50}으로 안지오텐신 II 자극 알도스테론 생성을 억제함	X

(3) 약력학적 약물간 상호작용

시험 항목	시험성적	GLP 준수
• 미수행		

5.2. 효력시험

5.2.1. 1차 약력학

5.2.1.1. In Vitro

- 오실로드로스타트는 재조합 인간 11β-수산화효소(IC50=2.5nmol/L)와 알도스테론 합성효소(IC50=0.7nmol/L)의 활성을 용량 의존적으로 억제함
- 랫드 CYP11B1보다 인간 CYP11B1를 약 164배 더 강력하게 억제하였으며, 인간>원숭이>랫드 순으로 억제함
- 원숭이 부신 균질물(adrenal homogenate)에대해 오실로드로스타트의 IC50은 62nmol/l임(랫드 보다 49배 더 낮음)

5.2.1.2. In Vivo

- 수컷 SD 랫드(n=3/group)에 대퇴 동맥 및 정맥 카테터 삽입 후 알도스테론 합성효소를 활성화시키기 위해 안지오텐신 II(Ang II)를 9시간 동안 정맥(IV) 주입함. 주입 1시간 후, 오실로드스타트 0.1, 0.3, 1, 3 mg/kg 경구 투여함. 오실로드로스타트는 용량 의존적으로 억제되었음. Ang II에 대한 ED50 값은 0.6 mg/kg임.
- Menard et al 2014 논문에서, ACTH(adrenocorticotropic hormone)으로 자극된 동물 모델에서 오실로드스타트 0.1, 0.3, 1, 3 mg/kg 경구 투여시 알도스테론 및 코르티코스테론을 억제하는 ED50값은 각각 1.1mg/kg, 73mg/kg이며, EC50 값은 771nmol/L, 36μmol/L임
- 수컷 SD 랫드(n=2-3/group)에 오실로드스타트 0.1, 0.3, 1, 3mg/kg 용량으로 경구 투여, 0.3 mg/kg 용양으로 동맥 투여시 ACTH에 유발된 혈장 알도스테론 농도는 용량 의존적으로 억제되었음
- 사이노몰거스 원숭이(n=3/group)에서 오실로드스타트(5, 15, 50, 150μgEq/kg) 경구 투여시(ACTH 주입 3시간 전에 투여), ACTH에 자극된 혈장 알도스테론 증가가 용량 의존적으로 90%까지 억제되었음. 혈장 알도스테론 억제에 대한 ED50은 13 μgEq/kg임

5.2.2. 2차 약력학

5.2.2.1. 알도스테론 합성효소에 대한 영향

- (In vitro) 인간 알도스테론 합성 효소를 과발현된 중국 햄스터 폐 세포주(V79-4)에서 오실로드로스타트는 용량의존적으로 코르티코스테로이드 자극 활성을 억제함(IC50 0.7±0.01nM)
- (In vitro) 인간 부신피질 암종 세포(NCI-H295R)에서 오실로드로스타트는 IC50 값 17±2nM으로 Ang II으로 자극된 알도스테론 생성을 억제하였음
- (In vivo) 인간 레닌 및 안지오텐시노겐 유전자 모두를 과발현한 dTG 랫드(dTGR)에서 오실로드로스타트 10, 30 및 100mg/kg 용량으로 투여 시 용량 의존적으로 유의하게 생존이 연장되었음. dTG 랫드(dTGR)에서 오실로드스타틀 투여는 용량 의존적으로 고알도스테론증을 감소시켰으며, 좌심실 비대, 수축기 및 이완기 기능에대해 유의한 개선이 관찰됨. 또한, 신장 기능 효과와 조직병리학적 효과도 개선되었음(Menard et al 2014)

5.2.2.2. 방향화 효소에 대한 오실로드스타트의 영향

- (+)거울상 이성질체 LCI698은 방향화 효소의 강력한 억제제(IC50=9nM)인 반면[Table 2.6.3.2-RD-2006-50293], (-)거울상 이성질체 LCI699는 매우 약한 방향화 효소 억제제(IC50=1.7μM)임

5.2.2.3. 오실로드로스타트 대사산물의 약력학적 효과

- 경구투여 후 환자의 소변에서 오실로드로스타트의 가장 일반적인 3가지 대사산물은 LXB168, LWP114 및 LFD085임
- 11β-수산화효소에 대해 LWP114는 약한 억제제(IC50=10.7±2.8μM), LXB168은 최대 16μM 농도에서 억제하지 않음. LFD085는 강력한 억제제(IC50=40±4nM)였지만 오실로드로스타트보다 여전히 약12배 덜 강력한 억제제임
- 방향화 효소 활성에 대해 LWP114와 LXB168은 최대 16μM 농도까지 억제하지 않았음. LFD085는 미미한 수준의 활성을 보였지만(IC50=1.8±0.1μM) 소변에서 회수된 오실로드로스타트 용량에서 차지하는 비중은 10%를 조금 넘는 수준임
- 알도스테론 합성 효소에 대해 LWP114는 약한 억제제(IC50=2.4±0.2μM), LXB168은 최대 16μM 농도까지 억제하지 않음. LFD085는 가장 강력한 억제제(IC50=7.0±0.4nM)이나 오실로드로스타트보다 여전히 약 4배 덜 강력한 억제제임. 따라서, 쿠싱증후군 환자에서 대사산물이 오실로드로스타트의 약리학적 효과에 기여할 가능성이 낮음.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

시험항목	세부 항목	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용 경로	투여량(μg/kg)/ 적용농도	시험결과	GLP 여부
안전성 약리학 프로파일	in vitro	51개 GPCRs, 8개 이온 채널, 4개 운반체 및 3개 효소	-	최대 10μM	10μM에서 >50% 억제 활성은 히스타민 H1 수용체(64%; IC_{50}=10μM, Ki=7.1μM)에서만 발견됨. 나머지 표적 중 어떤 것에 대해서도 유의한 결합이 발견되지 않았음.	X
심혈관계	in vitro (HERG assay)	HEK-293 cell	-	1, 10, 30, 100, 300μM	≥10μM: 억제. IC_{50} = 54μM	○
		HEK-293 cell		0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 100μM	LCI699는 유의한 hERG 수송 억제를 유발하지 않았음	X
	In vitro	포유류 세포에서 발현된 이온 채널		10, 30, 100, 300μM	억제에 대한 IC_{50}: Kir6.2/SUR2A에 대해 103.6μM, 그리고 hKvLQT1/hminK에 대해 95.0μM 기타 모든 채널에서 최고 농도 100μM는 50%를 초과해 억제하지 않았으며, IC_{50}는 결정되지 않았음	X

	In vitro	적출된 토끼 심장		0.1, 0.3, 1, 3, 10μM	≥ 1μM: APD60 연장 10μM: 부정맥 지표인 역사용 의존성과 삼각측량을 동반한 APD60 연장	X
	In vitro	적출된 토끼 심실 쐐기		LCI699 단독 SOM230 단독, LCI699와 SOM230병용, LCI699와 SOM230 및 포도당 병용	≥0.4μM LCI699: TdP 변화 없이 QT 연장 42.9μM LCI699: 낮은 자극 주파수에서 수축력 증가 ≥14.3μM LCI699와 0.3μM SOM230 병용: Tp-e 연장됨(QT 연장을 유발하지는 않음) 42.9μM LCI699와 0.3μM SOM230 병용: TdP 점수 증가	X
	in vivo	비글견 (대조군1M, LCI699:2MF)	경구	0, 7.5	임상징후, 사료섭취, ECG, HR, BP 또는 체온에 대한 어떠한 변화 없음	X
	in vivo	비글견 (4/M/group)	경구	0, 0.5, 1.5, 5 (체외 배출 기간 2일)	임상징후, 체중, 동맥 BP, HR 또는 ECG 간격에 대한 영향 없음 부정맥 또는 ECG 파형 이상은 관찰되지 않았음.	○
	in vivo	원숭이 (3/sex/group)	경구	10→30→ 100e (단회투여 증량 [체외배출 기간 2 ~ 3일])	100mg/kg: 중증 임상징후(창백한 외모, 머리 흔듦, 동공확대, 방향감각상실, 운동실조, 운동활동 감소, 근육경련, 근육 떨림, 음식을 씹거나 으깬 흔적이 보이는 구토, 타액분비)(2M), 구토(2F), 수컷 1마리에서 사료섭취 감소, PR 및 QRS 간격 연장, 비전도 P파를 포함한 전도 이상, 그리고 이상심실전도; 또 다른 수컷 1마리에서 PVCs, NSVT 및 TdP(회복됨) 최대허용용량: 30 mg/kg	X
	in vivo	원숭이 (3/M/group)	경구	0, 10, 30(2주)	임상징후, 체중, 사료섭취, 혈액검사 및 임상생화학검사 변화 없음 ≥10mg/kg: 투여 1시간에서 8시간 사이에 용량의존적 QTc 간격 연장 제2주에 QTc 간격은 10mg/kg 및 30mg/kg에서 부형제 대조군보다 각각 약 11%와 29% 증가	X
	in vivo	원숭이 (4/M/group)	LCI699: 경구, SOM230: 피하	LCI699: 0, 10, 30 및 SOM230: 0, 1.6 (체외배출 기간 4일)	10mg/kg LCI699, 1.6mg/kg SOM230 및 10/1.6mg/kg LCI699/SOM230: BP, HR, ECG 간격 및 체온 변화 없음 30mg/kg LCI699 및 30/1.6mg/kg LCI699/SOM230: 수축기 혈압과 맥압의 일시적인 약간의 증가, 그리고 QT 및 QTc 간격 증가. QT 및 QTc 간격은 LCI699 단독투여보다 SOM230/LCI699에서 그 크기가 더 크고 그 기간이 더 길었음.	○
	in vivo	원숭이 (6/M/group)	LCI699: Oral 위관영양, SOM230: 피하	LCI699: 30 SOM230: 2.07 LCI699/SOM230: 0, 30/0.129, 30/0.517, 30/2.07 (체외배출 기간 최소 2일)	LCI699 또는 SOM230(모든 용량): 사망 없음, 또는 체중, 체온 변화 없음. QRS 지속시간 변화 없음 30mg/kg LCI699: QT 및 QTc 간격 증가, 맥압 증가 30/0.129 mg/kg LCI699/SOM230: 맥압 증가 2.07mg/kg SOM230, 30/2.07mg/kg LCI699/SOM230: 임상징후(과소활동, 드러누움), PR 간격 단축, 저혈압, 동맥압 감소	○

					2.07mg/kg SOM230: QT 또는 QTc 간격에 대한 영향 없음	
중추 신경계	in vivo	랫드 (10/M/group)	경구	0, 0.5, 1, 5	신경약리학적 징후는 관찰되지 않음. 사망 없음, 또는 임상징후, 체중 및 체온 변화 없음	○
호흡기계	in vivo	랫드 (6/M/group)	경구	0, 1.5, 5	사망 없음 또는 임상징후, 체중 및 폐기능 측정값 변화 없음	○

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 랫드와 개에서 [14C] LCI699의 경구 단회투여 후, LCI699는 각각 122% 및 117%의 생체이용률을 보여줌. 겉보기 생체이용률 F 계산시, 미미한 수준의 초회 통과 효과를 시사함. LCI699는 Tmax가 0.5~0.83h로 랫드와 개에서 빠르게 흡수됨. 혈장 내 LCI699의 Cmax는 랫드에서 791ng/mL, 개에서 5,550ng/mL임. 경구 투여 후 겉보기 제거 말기 반감기는 랫드에서 1.3h, 개에서 2.2h이었음
- 독성시험의 일환으로 독성동태 측정 결과, 랫드에서 LCI 혈장 노출은 대부분 용량 비례적으로 증가, 마우스, 토끼(암컷) 및 개에서는 비례 수준 이상으로 증가하였음. 모든 종(마우스, 랫드, 토끼, 개, 원숭이)에서 반복 투여시 혈장 내 LCI699의 축적은 관찰되지 않음. 또한, 마우스, 랫드, 개에서 성별차이 관찰되지 않음
- 랫드, 토끼, 개의 혈장에서 거울상 이성질체(LCI698) 노출을 측정하였으며, 일반적으로 LCI699 혈장 노출에 비해 최소 1000 낮았음(발육기 랫드에서는 최소 200배)

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

5.4.2.1. 혈중/혈장 분포 및 혈장 단백질 결합

- 랫드, 개 원숭이에서 0.02~100 μg/mL의 농도 범위에 걸쳐 수행. 평균 LCI699 혈중/혈장 농도 비율(Cb/CPp)은 랫드에서 0.83±0.11, 개에서 0.93 ± 0.11, 원숭이에서 0.94 ± 0.07, 인간에서 0.85 ± 0.07로 1 미만이었음
- 혈장 단백질에 대한 [14C]LCI699 결합은 랫드, 개, 원숭이 및 인간에서 각각 35.9%, 26.8%, 26.6%, 36.7%로 낮은 수준으로 결합 및 종간 차이 없음. 대사산물 LXB168(M34.5)의 경우 인간 혈장에서 33.8%로 결합하였음

5.4.2.2. 랫드에서 조직 분포

- 수컷 색소침착(LEH) 랫드에 [14C] LCI699 3 mg/kg 용량으로 경구 단회 투여 후 광범위하고 빠르게 분포하였음. 백색 지방을 제외한 대부분조직에서 투여 후 1h 시점에 혈중 Cmax 보다 높았음. 168h 시점에 눈, 신장, 선위, 간, 피부(색소침착) 및 포도막을 제외하고 혈중 및 대부분 조직 내 방사능은 LOQ(6.06ngEQ/g) 미만이었음. 색소침착 랫드에서 포도막과 피부 방사능 농도는 알비노 랫드보다 11배 이상 높음. 이는 약물 방사능은 멜라닌에 대한 친화력을 보임을 의미. [14C] LCI699는 뇌와 척수에 분포되었으며, 조직 대 혈중 농도 비율은 0.73~1.7로 관찰됨
- 수컷 알비노 랫드에 1 mg/kg 용량으로 정맥 투여 후 0.083h까지 Cmax에 도달하였으며, 조직 분포 패턴은 경구 투여와 유사하였으며, 대부분 조직은 혈액에 비해 농도 수치가 더 높았음. [14C] LCI699는 뇌와 척수에 분포되었으며, 조직 대 혈 중 농도비가 0.87~2.4로 관찰됨
- 토끼 배태자 발달시험에서 암컷 뉴질랜드 화이트 토끼(n=20)에서 30 mg/kg/day(1일 1회) 용량으로 경구 투여시 어떠한 용량군의 태자에서 정량화할 수 없었음(LLOQ 태자 조직 = 5ng/g). 마지막 투여 후 24h 시점에 모체 전신 혈장 수치는 저용량에서 LLOQ(1ng/mL) 미만이었고, 30 mg/kg/day 용량군에서 1.28±1.34ng/mL 수준으로 검출되었으나, 태자 대 혈장 농도 비율을 결정할 수 없음

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 랫드, 개, 원숭이, 인간 간세포를 [14C] 오실로드스타트와 함께(5~20μM) 배양시 고유 제거율은 각각 11~36μL/h/10^6cell, 4~17μL/h/10^6cell, 46~63μL/h/10^6cell, 6μL/h/10^6cell 이었음
- 약물의 대사는 산화(M15, M19.9, M24.5, M24.9, M25.1, M28.1, M29.2, M34.5), 글루쿠로나이드화(M15, M16.5, M19.9), 리보스접합(M20.8), N-메틸화(M23.1)로 대사됨. 인간 간세포에서는 우세한 대사 경로가 없었던 반면, 원숭이에서는 직접 글루쿠로나이드화 및 산화가 우세하였고, 랫드 및 개에서는 산화가 주요 대사 경로임. 주요 인간 대사산물인 M34.5(LXB168)은 원숭이 및 랫드 간세포에서만 검출됨. M23.1은 개 및 인간 간세포에서만 검출됨.
- 모체 LCI699 및 산화 대사산물 M24.9는 모든 종에서 검출됨(7~57% 및 5~20%). 랫드와 인간에서 M34.5 대사산물이 가장 풍부했음(42~67%). 글루쿠로나이드 M16.5는 마우스와 인간에서만 검출(3~11%). 산화/글루쿠로나이드화 M15는 개에서만 검출(11~15%)됨
- (-)거울상 이성질체 LCI698의 노출은 랫드에서 모체 노출대비 <0.1%로 존재함
- 모든 종에서 약물 관련 물질은 대부분 소변으로 배설됨. 주요 성분에는 산화 대사산물 M24.9(모든 종에서 약 10%)와 M25.1(랫드에서 약 10%), 글루쿠로나이드 M15(개와 인간에서 7~18%), M16.5(인간에서 17%), M22(인간에서 13%)가 확인됨. 배설에서 검출된 기타 대사산물은 투여량의 10% 미만임

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

5.4.4.1. 소변 및 대변으로의 배설

- 랫드, 개 및 인간에서 소변으로 배설이 우세하였음(투여경로 상관 없이)
- 소변으로 배설은 랫드 및 개에서 각각 약 79%, 약 86~91%, 대변으로 배설은 각각 17~27%, 6~8%이었음. 투여 후 168h내에 회수율은 92% 이상이었음
- 인간에 [14C] LCI699 50 mg을 경구 단회 투여 후 대부분 소변으로 제거(90.6±4.33%) 및 대변으로 배설은 미미한 수준이었음(1.58±0.17%). 회수율은 92.2±4.46%이었음
- 랫드와 개에서 대사되지 않은 LCI699가 소변으로 5.3~10.4% 배설 및 대변으로 0.5~2.94% 수준으로 배설되었음. 인간에서 소변으로의 배설은 평균 5.19%로 미미한 수준이었음

5.4.4.2. 담즙으로의 배설

- 미수행

5.4.4.3. 모유로의 배설

- 미수행

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 오실로드로스타트는 재조합 인간 11β-수산화효소(IC50=2.5nmol/L)와 알도스테론 합성효소(IC50=0.7nmol/L)의 활성을 용량 의존적으로 억제함.
- 랫드 및 원숭이 생체내 모델에서 오실로드로스타타는 Ang-II 및 ACTH 자극 코르티솔 합성이 유의하게 억제됨.
- 오실로드로스타트는 hERG 채널을 억제하였고 시험관 내에서 부정맥 조장성을 보여주었음. 또한 오실로드로스타트는 원숭이와 비글견에서 QTc 간격을 연장하였고 원숭이에서 더 높은 용량 투여 시 PR 및 QRS 간격, PVC 및 TdP를 증가시켰음.
- PK 또는 대사 측면에서 오실로드로스타트와 관련된 특별한 우려는 보이지 않았으며, 오실로드로스타트는 Caco-2

세포에서 높은 투과도를 보였으며 유출 기전의 기질이 아니었음.

- 랫드와 비글견에서는 흡수가 빨랐으며(Tmax 0.5~0.83h) 랫드와 비글견에서 오실로드로스타트의 혈장 반감기는 짧았음(약 2h). 노출은 랫드에서 용량 비례적이었지만 비글견과 마우스에서는 비례 수준을 초과하였음. 두 종 모두에서 축적이나 암수컷 차이 없음.
- 단백질 결합률은 낮았으며(26.6~36.7%) 종에 따라 유의한 차이가 없었음. 주요 대사체는 M34.5이며, 대사되지 않은 LCI699 및 산화 대사산물인 M24.9는 모든 종에서 검출되었음. 투여 경로(i.v. 또는 p.o.)에 상관없이 주로 소변을 통해 제거가 이루어지며(랫드의 경우 약 79%, 비글견의 경우 약 90%; 소변에서 대사되지 않은 오실로드로스타트 약 5~10%, 대변에서 <3%), 회수율은 92.2%로 투여된 약물이 대부분 배설됨.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 유럽(EMA) 허가 당시 제출한 자료에 대한 제출자료 증명서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 총 13건의 임상시험성적자료를 제출하였으며, 제1상 9건, 제2상 2건, 제3상 2건이었음
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 시험 C2301과 시험 C2302이었음

6.3. 생물약제학시험

- 임상시험에 사용한 캡슐과 정제의 약동학을 직접 비교한 임상시험 자료가 제출되지 않았으나, 건강한 피험자를 대상으로 진행한 A2101, C2103, C2104 시험의 AUC, Cmax를 간접 비교함으로써 오실로드로스타트 PK에 미치는 제형의 영향을 확인하였음

파라미터	통계	A2101 (n=6)	C2103 (n=9)	C2104 (n=6)
		CSF 캡슐	FMI 정제	FMI 정제
AUCinf (ng·h/mL)	기하-평균	1790	1520	1760
AUClast (ng·h/mL)	기하-평균	1770	1470	1740
Cmax (ng/mL)	기하-평균	247	206	207

- 캡슐과 정제의 PK는 유의한 차이가 없었으며, Pop PK 결과에서도 오실로드로스타트의 제형이 공변량으로 확인되지 않았음

- 정제에서 함량(strength) 간의 직접적 동등성 자료는 제출되지 않았으나, 캡슐과 정제 간의 비교용출 자료를 통해 간접적으로 다른 함량(strength)간의 동등함이 확인되었음 (배치번호: (1 mg) X446 1113, (5 mg) X447 1113)

- [0.1N HCl, basket, 100 rpm] (1 mg) 15min, 94.37 %, (5 mg) 10 min, 98.79%
- [pH 4.5 acetate buffer, basket, 100 rpm] (1 mg) 10 min, 91.37%, (5 mg) 10 min, 100.58%
- [pH 6.8 phosphate buffer, basket, 100 rpm] (1 mg) 10 min, 93.21 %, (5 mg) 10 min, 98.97%

→ 생체내 pH 모두에서 15분 이내에 85% 이상의 빠른 용출률을 보임. 동등함

※ 제조소 변경 관련

- 임상시험용 배치 제조: Novartis Pharma Stein AG, Stein, Switzerland
- 최종 허가 받고자 하는 제조소: Penn Pharmaceutical Services Limited, 영국

- CTD 3부 개발 자료를 통해, 타정공정 이전까지 노바티스 제조소의 밸리데이션 범위 이내에서 공정 조건이 설정되었으며, 타정 공정과 필름코팅 공정의 경우 동일 원리 제조설비를 이용하여 목적한 품질을 생산하기 위하여 별도 제조조건을 설정하였음. 그러나, 동일한 품질의 정제가 생산되며, 비교 용출을 통해 두 제조소간 동등성을 입증하였으므로 제출한 임상시험자료로 갈음 타당함.

6.4. 임상약리시험

- 1상 9건, 2상 2건, 3상 1건 제출

단계	시험번호 (진행상태)	목적	디자인	대상자	대상자 수	투여 용량 및 방법	결과
1상	C1101 (완료, 2016)	식이 영향	무작위, 라벨 공개, 1회 투여, 두 기간, 교차시험	건강한 일본 성인 (남/여) • 인종: 아시아 20명 • 나이: 22-42 (32.0)세 • 성별: 남성 14명, 여성 6명	20명 (2그룹) - Treatment A (공복): 10명 - Treatment B (식후, 고지방식이): 10명	• 용량: 공복 및 식후 30 mg 정제 • 제형: 경구용 10, 20 mg 필름코팅정 • 기간: 35일; 2회 복용 (96시간 휴약) 후 마지막 투여로부터 30일 안전성 F/U	• 식이 여부와 상관 없이 오실로드로스타트 복용 가능 - 고지방식 < 공복: C_{max} (21%), AUCinf, AUClast (각각 11%) - 고지방식 > 공복: T_{max} (1.25hr) - lamda_z, $T_{1/2}$ 동등 - 고지방식 > 공복: CL/F, V/F
1상	A2101 (완료, 2008)	단일용량 상승시험 (SAD)	FIH, 2개 기관 무작위, 이중맹검, 위약 및 대조약 (에플레레논) 비교, 1회 및 다회 용량 증가 시험	건강한 성인 남성 • 인종: 백인 36명, 흑인 1명 • 나이: 18-45세 • 성별: 모두 남성	37명 (6그룹) - 3mg: 6명 - 10mg: 4명 - 30mg: 6명 - 100mg: 5명 (식후/공복) - 200mg: 6명 - 위약: 10명	• 용량: 3 – 200 mg • 제형: 0.5/5/50 mg 캡슐 및 위약(캡슐) • 기간: 단회투여 및 7일 F/U	<흡수> • Tmax가 약 1-2시간으로 빠른 흡수를 보였음 • 용량 비례적 노출 증가를 보였음 • 반복 투여 후, D2에 항정상태에 도달했고, 1일 1회 투여 시 AUC 축적률은 0.85~1.32이었음 • 100 mg에 대하여 고지방 식이와 공복 시의 $AUC_{0\text{-}inf}$와 C_{max}를 비교하였을 때, 고지방식이에서 각각 14%, 25% 감소하였으며, T_{max} 중앙값은 1시간에서 2.5시간으로 지연되었음 <대사> • 200 mg 투여 받은 환자 혈장에서 이성질체의 비율이 0.03% 미만으로, 이성질체로의 전환은 나타나지 않았음 <제거> • $T_{1/2}$는 약 4h이었음
		다중용량 상승시험 (MAD)		건강한 성인 남성 • 인종: 백인 60명, 아시아인 2명 • 나이: 19-45세 • 성별: 모두 남성	62명 (6그룹) - 0.5mg: 12명 - 1mg: 12명 - 3mg: 12명 - 10mg: 5명 - 에플레레논 100mg: 10명 - 위약: 11명	• 용량: 0.5 – 10 mg bid • 제형: 0.5/5/50 mg 캡슐 및 위약(캡슐) • 기간: 오실로드로스타, 위약, 에플레레논 14일 복용	
1상	A2102 (완료 2010)	코카서스 인종과 일본인 PD 탐색	무작위, 이중맹검, 위약 대조, 1회 및 다회 투여 평행군 시험	건강한 성인 남성 • 인종: 코카서스 40명, 아시아인 43명 • 나이: 20-44세 • 성별: 모두 남성	83명 • 코카서스 4그룹 (40명) - 0.5mg: 9명 - 1.0mg: 10명 - 2.0mg: 10명 - 위약: 11명 • 일본인	• 용량: 다음과 같이 1일 총용량 투여 (D1에 q.d 투여, D2-14에 b.i.d 투여) - 그룹 1: D1 0.5 mg, 이후 0.25 mg bid - 그룹 2: D1 1mg, 0.5 mg bid - 그룹 3: D1 2mg, 1mg bid - 그룹 4: D1 위약 1번, 이후 2번	• 단회 및 반복 투여시, 코카서스와 일본인에서 유사한 Tmax (1-2 hr)와 반감기 (4~5hr)를 보였으며, A2101 결과와 유사하였음 • AUC 축적률은 0.8~1.이었으며, 두 인종 모두 용량 비례적 노출 증가를 보였음 • 오실로드로스타트 전신 노출은 정상상태에서 일본인에 비해

					4그룹 (43명) - 0.5mg: 12명 - 1.0mg: 12명 - 2.0mg: 10명 - 위약: 9명	• 제형: 0.25/0.5/1.0 mg 캡슐 및 위약(캡슐) • 기간: - 21일: 선별검사 기간 - D1: 단회 투여 - D2 – 14: b.i.d 투여 - D19: 마지막 F/U	백인이 약 1.3배 더 높았음 • 일본인에서 D14에서의 알도스테론 억제가 더 크게 관찰되었음
1상	C2101 (완료, 2013)	Mass balance (ADME)	라벨공개, 단일기관, 단회투여	건강한 성인 남성 • 인종: 백인 3명, 흑인 1명, 아시아인 1명 • 나이: 20.0-39.0 (29.4)세 • 성별: 모두 남성	5명	• 용량: 50 mg (3.7MBq) 단회 투여 • 제형: [^{14}C] 오실로드로스타트 50 mg 경구 캡슐 • 기간: 단회 투여 후 31일 F/U	• 겉보기 분포 용적 중앙값: 101 L • 혈장에서 주요 대사산물로 M16.5, M24.9, M34.5가 AUC_{0-48h} 근거로 9.4%, 6.8%, 50.8% 관찰되었음 • 소변에서 주요 대사산물로 M16.5, M22, M24.9가 각각 17.3%, 12.6%, 10.8% 관찰되었음 • 반감기는 23.7 h이었음 • 0-168h 동안 소변으로 90.6%, 대변으로 1.58%가 배설되었으며, 투여량의 5.19%가 변화하지 않고 소변으로 배설되었음
1상	C2103 (완료, 2017)	간 장애	라벨공개, 다기관, 단회 투여, 평행군 시험	간 기능 정상 또는 장애 성인 (남/여) • 인종: 백인 28명, 흑인 2명, 아시아인 1명, 아메리카 원주민 1명, 기타 1명 • 나이: 43-66 (56.3)세 • 성별: 남성 24명, 여성 9명	33명 (4그룹) - 정상: 10명 (7m, 3f) - 경증: 8명 (6m, 2f) - 중등증: 8명 (7m, 1f) - 중증: 7명 (4m, 3f)	• 용량: 30 mg (3x10mg 정제) 단회 투여 • 제형: 10 mg 정제 • 기간: 약 61일 (28일 선별/베이스라인, 5일 치료기간, 마지막 투여 30일후 마지막 평가)	• 간 기능이 정상인 피험자에 비해 중등도 및 중증의 간 기능을 가진 피험자에서 AUCinf가 약 1.4배, 2.7배 증가함으로써, 간 기능 감소에 따라 전신 노출이 증가하는 경향이 있었음 • Cmax는 간기능이 정상인 환자에 비해 간 기능 장애가 있는 피험자에서 약 0.8배 감소하였음
1상	C2104 (완료, 2016)	신 장애	라벨공개, 다기관, 단회 투여, 평행군 시험	신 기능 정상 또는 장애 성인 (남/여) • 인종: 백인 15명 • 나이: 32-72 (54.3)세 • 성별: 남성 8명, 여성 7명	15명 (3그룹) - 정상: 6명 (3m, 3f) - 중증: 6명 (5m, 1f) - ESRD: 3명 (3f)	• 용량: 30 mg (3x10mg 정제) 단회 경구 투여 • 제형: 10 mg 정제 • 기간: 약 60일 (28일 선별, 4일 치료기간, 마지막 투여 30일후 F/U)	• 신 기능이 정상인 피험자에 비해 중증 및 ESRD 신 장애 피험자에서 AUC_{inf} 및 AUC_{last}가 유사하였음 • Cmax는 신 기능이 정상인 피험자에 비해 중증 및 ESRD 신 장애가 있는 피험자에서 약간 감소하였음 • CL/F는 신기능에 따른 차이가 없었으며, CLR은 신 기능이 정상인 피험자에 비해 중증 및 ESRD 신 기능 환자에서 낮았음
1상	C2102 (완료, 2014)	DDI 카페인, 오메프라졸, 덱스트로메토르판, 미다졸람	라벨 공개, 고정 순서 조사 (fixed sequence investigation)	건강한 성인 (남/여) • 인종: 백인 19명, 아시아인 1명 • 나이: 27-55 (41.5)세 • 성별: 남성 10명, 여성 10명	20명	• 용량: - Period 1: probe drug cocktail 1회 투여 (카페인 100 mg, 오메프라졸 20 mg, 덱스트로메토르판 30 mg, 미다졸람 2 mg) - Period 2: 오실로드로스타트 50 mg 1회 투여 30분 후 probe drug cocktail 1회 투여 • 제형: 50 mg 캡슐	• CYP1A2(카페인) 총 노출 증가 (2배 이상), 느린 제거, 대사체 비율 감소 • CYP2C19(오메프라졸) 총 노출 증가 (약 2배), 느린 제거, 대사체 비율 감소 • CYP2D6(덱스트로메톨판) 총 노출 증가 (약 1.5배), 대사체 비율 감소 • CYP3A4/5(미다졸람) 총 노출 증가 (약 1.5배), 느린 제거, 대사체 비율 감소

						(카페인 50 mg 정제, 오메프라졸 IR 20 mg 정제, 덱스트로메토르판 30 mg 캡슐, 미다졸람 2 mg/mL PO 투여 액제) • 기간: 약 59일 (3주 선별, Period 1에 투여 및 48시간 PK 검체 채취, 6일 휴약, Period 2 투약 및 48시간 PK 검체 채취, D 38에 안전성 F/U 연구 종료)	
1상	C2108 (완료, 2018)	DDI 경구 피임약	공개라벨, 3 기간 고정 순서 시험	건강한 성인 여성 • 인종: 백인 23명, 흑인 1명 • 나이: 23-48(36.8)세 • 성별: 모두 여성	24명	• 용량: - Period 1: D1 경구피임약 1정 1회 복용 - Period 2: 오실로드로스타트 30 mg bid, 하이드로코르티손 아침, 점심, 저녁 5mg qd, D15에 경구피임약 1정 1회 복용 - Period 3: 하이드로코르티손 15 mg에서 5mg 매일 투여 (tapering) • 제형: - 오실로드로스타트 10 mg 정제 - 30 ug 에티닐 에스트라디올 (EES) 및 150 ug 레보노르게스트렐 (LVG) 포함 경구 피임제 - 하이드로코르티손 10 mg 정제 • 기간: 30일 F/U을 포함하여 50일까지 3개 치료 기간: - 1st(7일) - D1에 EES 및 LVG 투여 - 2nd(12일) - 12일 동안 하이드로코르티손과 함께 오실로드로스타트 bid 병용, D15에 경구 피임제 투여 - 3rd – 9일 동안 매일 하이드로코르티손 감량하여 투여(tapering)	• 오실로드로스타트와 EES 또는 LVG 투여 시, AUClast는 EES 또는 LVG 단독 투여와 유사하였음 • Cmax는 각각 12%, 14% 감소하였음 • AUCinf, CL/F, Vz/F, Tmax는 유사하였으며, $T_{1/2}$는 LVG와 오실로드로스타트 병용 시 연장하였음
1상	C2105 (완료, 2015)	치료용량 및 그 이상의 용량에서	무작위 배정, 이중맹검, 위약 및 활성 대조군,	건강한 성인 (남/여) • 인종: 백인 80명, 아시아인 2명,	86명 (4그룹) - A/B/C/D 22명 (13m, 9f)	• 용량: - Treatment A: 오실로드로스타트 10 mg 1회 투여,	• 오실로드로스타트 150 mg 투여 시, QTcF 연장의 효과가 있었음. 투여 1시간 후(Tmax) 최대 평균 ΔΔQTcF가 25.38ms

		ECG 효과 연구 (QT/QTc)	4-way crossover 연구	그 외 4명 • 나이: 20-55 (41.3)세 • 성별: 남성 57명, 여성 29명		오실로드로스타트 150 mg 및 목시플록사신 400 mg의 위약 - Treatment B: 오실로드로스타트 150 mg 1회 투여, 오실로드로스타트 10 mg 및 목시플로사신 400 mg의 위약 - Treatment C: 오실로드로스타트 10 mg, 150 mg 및 목시플로사신 400 mg의 위약 - Treatment D: 목시플록사신 400 mg 1회 투여, 오실로드로스타트 10 mg 및 150 mg의 위약 • 제형: - 오실로드로스타트 5, 50 mg 캡슐 - 목시플록사신 400 mg 정제 - 위와 동일한 위약 • 기간: 약 78일 (21일 선별, 27일 치료/휴약, 치료 방문 종료, 마지막 치료 후 30일까지 안전성 F/U 포함)	(90% CI: 23.53, 27.22ms)이었음 • 심근간격(QRS, PR 또는 HR) 또는 혈압에 대한 효과는 관찰되지 않았음 • Pop PK 결과 최대 투여량 30 mg bid에 대한 ΔΔQTcFsms 5.27ms(90% CI: 4.12, 6.42)로 예측되었음. 20 mg bid에서는 3.53ms(90% CI: 2.33, 4.69)로 예측되었음
2상	C1201 (완료, 2018)	환자에서의 PD	라벨 공개, 용량 적정, 다기관	쿠싱병을 제외한 모든 종류의 내인성 쿠싱증후군 환자 • 성별 여성 7명, 남성 2명 • 나이 20 – 75 (51.0)세 • 인종: 아시아 9명	등록: 9명	• 용량: 2 – 30 mg bid, 적정 • 기간: 전체 72주 - 12주: 용량 적정 - 36주: 치료 - 최소 24주: 선택적 연장 • 제형: 오실르드로스타트 1, 5, 10, 20 mg 정제	(Pop PK 결과)
2상	C2201 (완료, 2019)	개념 증명	라벨 공개, 강제(foced) 적정, 다기관	쿠싱병 환자 - 10주: • 성별 여성 8명, 남성 4명 • 나이 25 – 55 (39.0)세 • 인종: 백인 12명 - 22주: • 성별 여성 14명, 남성 5명 • 나이 25 – 52세 • 인종: 백인 15명, 흑인	등록: - 10주: 12명 - 22주: 19명	• 용량: - 10주: 2 – 50 mg bid - 22주: 2 - 30 mg bid, 연속적 용량 증가 효과 있으며, 내약성이 좋은 마지막에서 두 번째 용량에서 시작 - 최종: 2 – 30 mg bid, 연속적 용량 증가 • 기간: 10주 - 98일 - -60일: 선별/휴약기 - 10-14일: 베이스라인 - 10주: 치료기간 - 14일: 휴약기/시험 종료 - 22주: 치료 평가 종류까지 12주 치료기간 연장	(Pop PK 결과)

				1명, 아시아 3명		- 선택적 12개월 연장 기간 - 490일에서 2019.12.31. 까지 추가 선택적 장기 연장, 최대 2배 • 제형: 오실르드로스타트 1, 5 mg 캡슐	
3상	C2301 (완료, 2019)	유효성 (Core period의 PK)	단일군, 라벨 공개 용량 적정 및 치료기간	쿠싱병 환자 - 남성 31명/여성 106명 - 나이 19 – 70 (41.2)세 - 인종: 백인 89명, 흑인 4명, 아시아 39명, 그 외 5명	등록: 137명 치료: 137명 - 무작위 오실로드로스타트군: 36명 (여 30명, 남 6명) - 무작위 위약군: 35명 (여 22명, 남 13명) - 비무작위군: 66명 (여 54명, 남 12명)	• 용량: - Period 1, 2, 4: 모든 환자에게 2 – 30 mg bid 오실로드로스타트 - Period 3: 무작위 오실로드로스타트군과 비무작위군에는 오실로드로스타트, 무작위 위약군에는 위약 투여 • 기간: Core period 48주 - Period 1: 2 – 30 mg bid 개별 적정 - Period 2: 치료용량에서의 유효성/안전성 - Period 3: 무작위 중지 - Period 4: 라벨 공개, 모든 환자가 72주 완료 시, 선택적 연장 기간 종료 • 제형: 오실르드로스타트 1, 5, 10, 20 mg 정제 및 위약(정제)	(Pop PK 결과)

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

[흡수]

- "3.2.P.2.1.1.2 BCS classification" 자료에 의하면 오실로드로스타트는 Caco 2 세포에서 높은 투과성과 높은 용해도를 나타내는 BCS 분류 1 화합물임

- 오실로드로스타트는 모든 용량에서 일관되게 Tmax가 약 1 - 2시간으로 빠른 흡수를 보였음

- 오실로드로스타트 50 mg 1회 투여 시, 91%가 소변으로 제거되었으므로, BCS 분류 I에서 예상되는 바와 같이 대부분의 오실로드로스타트가 경구 흡수되었음을 의미함

- 1회 및 반복 경구 투여 시 오실로드로스타트 용량에 비례하여 농도가 증가하는 농도 의존적 PK를 보였음 (0.5 - 200 mg에서 PK가 직선성이었으며, 0.5 – 3 mg 1일 1회 투여 시 용량 비례적 노출 증가 보였음)

- 반복 투여 후, D2에 항정상태에 도달했고, 1일 1회 투여 시 AUC 축적률은 0.85~1.32이었음. Pop PK 분석에 포함된 환자 362명에서 1 - 30 mg 용량의 예상 AUC 축적률은 1.3이었음.
- 오실로드로스타트 100 mg에 대하여 고지방식 아침 식사 후와 공복 시의 $AUC_{0\text{-}inf}$와 C_{max}를 비교하였을 때,

고지방식이에서 각각 14%, 25%가 감소하였으며, Tmax 중앙값은 1시간에서 2.5시간으로 지연되었음 (이는, 식이 영향 평가를 위해 실시한 C1101 시험결과와 일맥상통함)

[분포]

- C2101에서의 겉보기 분포 용적 중앙값은 101 L이었음. Pop PK 분석 결과, 중앙 구획 용적(Vc/F)은 107L, 말초 구획 용적(Vp/F)은 326 L로 추정되었음

- [^{14}C]osilodrostat 경구 투여 후 총 방사능에 대한 혈액 혈장 비율 0.88이었음

[대사]

- A2101시험에서 오실로드로스타트 200 mg 투여 받은 환자에서 혈장에서의 이성질체 분석 시 모든 검체에서 이성질체의 농도는 LOQ (0.5 ng/mg) 이하로, 오실로드로스타트와 이성질체의 비율이 0.03% 미만으로, 이성질체로의 전환은 나타나지 않았음

- C2101 시험에서 [^{14}C]오실로드로스타트 50 mg 1회 투여 시, $AUC_{0\text{-}48h}$ 값에 근거하여, 혈장에서 주요 대사산물인 M16.5, M24.9, M34.5가 9.4%, 6.8%, 50.8% 관찰되었음

- M34.5의 농도가 오실로드로스타트 또는 다른 대사체에 비해 상대적으로 시간에 따라 지속적으로 증가하는 경향을 보였으며, 주요 대사체로써 관찰되었음

- 오실로드로스타트는 주로 대사체로 배설되었으며(투여량의 ~80%), 소변에서 변화하지 않은 약물이 소량 회수되었음(약 5%)

- C2101 시험에서 [^{14}C]오실로드로스타트 50 mg 1회 투여 시, 소변에서 13개의 대사산물이 확인되었으며, 주요 대사산물은 M16.5, M22, M24.9로 각각 17.3, 12.6, 10.8%가 검출되었음

- M34.5 대사체는 소변에 투여량의 0.81%가 변화하지 않고 배출되었으며, 12.6%는 glucuronide conjugate M22로 배설되었음

[제거]

- 오실로드로스타트의 $T_{1/2}$는 약 4h이었음

- C2101 시험에서 혈장 중 전체 방사능의 $T_{1/2}$는 23.7 h이었음

→ 오실로드로스타트의 대사체가 투여량의 약 80%에 해당함을 고려하였을 때, 주요 대사체의 반감기가 오실로드로스타트보다 더 길다는 것을 의미함. 오실로드로스타트를 1일 2회 투여하므로 주요 대사체(M24.9, M34.5)가 축적될 수 있음

- C2101 시험에서 [^{14}C]오실로드로스타트 50 mg 단회 투여 시, 0-168h 동안 소변으로 90.6%, 대변으로 1.58%가 배설되었으며, 투여량의 5.19%가 변화하지 않고 소변으로 배설되었음

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

[인종]

○ 코카서스(백인)와 일본인

● 단회 투여 (C_{max}, AUC_{inf}, AUC_{last})

	LCI Dose (mg/day)	Geometric Mean		Geometric Mean Ratio	
		Japanese	Caucasian	Estimate	90% CI
C_{max} (ng/mL)	0.25	1.27	0.68	1.88	1.20 - 2.93
	0.5	2.21	1.85	1.20	0.97 - 1.48
	1	4.75	3.36	1.41	1.15 - 1.74
	2	11.12	7.91	1.41	1.08 - 1.82
AUC_{inf} (ng.hr/mL)	0.25	6.01	3.29	1.83	1.07 - 3.13
	0.5	11.75	9.97	1.18	0.92 - 1.52
	1	27.01	18.77	1.44	1.12 - 1.85
	2	65.39	39.48	1.66	1.21 - 2.27
AUC_{last} (ng.hr/mL)	0.25	5.37	2.91	1.84	1.08 - 3.15
	0.5	11.22	9.42	1.19	0.93 - 1.53
	1	25.95	18.15	1.43	1.11 - 1.84
	2	63.03	38.61	1.63	1.19 - 2.23

● 반복 투여 (C_{max}, $AUC_{0\text{-}12h}$, $AUC_{12\text{-}24h}$)

	LCI Dose (mg/day)	Geometric Mean		Geometric Mean Ratio	
		Japanese	Caucasian	Estimate	90% CI
C_{max} (ng/mL)	0.5	1.31	1.03	1.27	1.01 - 1.59
	1	2.45	1.93	1.27	1.01 - 1.59
	2	5.56	4.63	1.20	0.97 - 1.49
$AUC_{0\text{-}12h}$ (ng.hr/mL)	0.5	6.14	4.73	1.30	0.98 - 1.72
	1	12.52	9.93	1.26	0.93 - 1.70
	2	29.92	20.31	1.47	1.12 - 1.94
$AUC_{12\text{-}24h}$ (ng.hr/mL)	0.5	5.26	4.14	1.27	0.95 - 1.69
	1	11.31	8.89	1.27	0.94 - 1.72
	2	28.10	16.72	1.68	1.27 - 2.22

- 오실로드로스타트 전신 노출은 정상상태에서 일본인이 백인보다 약 1.3배 높았음 (1회 투여 0.25 mg의 경우, 피험자 수 제한으로 해석에 제한 있었음, 체중 보정 시에도 유사한 결과 얻었음)
- Pop PK 분석 결과, 아시아인에서 생체이용률이 비아시아인보다 1.2배 높았으며, 흡수율은 느렸음 (아시아인 Ka: 5.10 hr^{-1}, 비아시아인 Ka: 7.58 hr^{-1})

[간 장애]

○ 간 기능이 정상인 피험자와 장애가 있는 피험자

● 1차 PK 평가 변수

PK Parameter (Unit)	Group	n	Adjusted geo-mean	Comparison(s)	Hepatic impairment group comparison		
					Geo-mean Ratio	90% CI	
						Lower	Upper
C_{max} (ng/mL)	Normal	9	206				
	Mild	8	188	Mild/Normal	0.912	0.645	1.29
	Moderate	8	174	Moderate/Normal	0.846	0.598	1.20
	Severe	7	164	Severe/Normal	0.798	0.557	1.14
AUC_{inf} (ng.h/mL)	Normal	9	1520				
	Mild	8	1300	Mild/Normal	0.860	0.569	1.30
	Moderate	8	2180	Moderate/Normal	1.44	0.950	2.18
	Severe	7	4040	Severe/Normal	2.66	1.73	4.09
AUC_{last} (ng.h/mL)	Normal	9	1470				
	Mild	8	1280	Mild/Normal	0.869	0.569	1.33
	Moderate	8	2140	Moderate/Normal	1.45	0.953	2.22
	Severe	7	3880	Severe/Normal	2.64	1.70	4.09

- 간 기능이 정상인 피험자에 비해 중등도 및 중증의 간 기능을 가진 피험자에서 AUC_{inf}가 약 1.4배, 2.7배 증가함으로써, 간 기능 감소에 따라 전신 노출이 증가하는 경향이 있었음
- C_{max}는 간기능이 정상인 피험자에 비해 간 기능 장애가 있는 피험자에서 약 0.8배 감소하였음

● 2차 PK 평가 변수

Hepatic impairment group	Mean (SD)		
	$T_{1/2}$ (h)	Vz/F (L)	CL/F (L/h)
Normal (N=9)	5.31 (1.12)	151 (27.3)	20.4 (5.45)
Mild (N=8)	4.67 (1.17)	197 (209)	34.5 (45.1)
Moderate (N=8)	9.33 (4.75)	185 (99.3)	14.9 (6.28)
Severe (N=7)	19.5 (5.76)	212 (75.6)	7.70 (2.22)

- 간 기능이 중등증 및 중증인 환자에서는 9.3 hr, 19.5 h까지 반감기가 증가하였음

[신 장애]

○ 신장 기능이 정상인 피험자와 장애가 있는 피험자

PK Parameter (Unit)	Group	n	Adjusted geo-mean	Comparison(s)	Renal function cohort comparison		
					Geo-mean Ratio	90% CI	
						Lower	Upper
Cmax (ng/mL)	Normal	6	207				
	Severe	6	186	Severe / Normal	0.899	0.732	1.10
	ESRD	3	171	ESRD / Normal	0.824	0.641	1.06
AUCinf (ng • hr/mL)	Normal	6	1760				
	Severe	6	1700	Severe / Normal	0.964	0.751	1.24
	ESRD	3	1740	ESRD / Normal	0.992	0.731	1.35
AUClast (ng • hr/mL)	Normal	6	1740				
	Severe	6	1670	Severe / Normal	0.961	0.747	1.24
	ESRD	3	1720	ESRD / Normal	0.989	0.727	1.35
CL/F (L/hr)	Normal	6	17.1				
	Severe	6	17.7	Severe / Normal	1.04	0.809	1.33

	ESRD	3	17.2	ESRD / Normal	1.01	0.743	1.37
	Normal	6	1.10				
CLR (L/hr)	Severe	6	0.613	Severe / Normal	0.557	0.277	1.12
	ESRD	3	0.416	ESRD / Normal	0.378	0.161	0.888

- 신 기능이 정상인 피험자에 비해 중증 및 ESRD 신 장애 피험자에서 AUC_{inf} 및 AUC_{last}가 유사하였음
- C_{max}는 신 기능이 정상인 피험자에 비해 중증 및 ESRD 신 장애가 있는 피험자에서 약간 감소하였음
- CL/F는 신기능에 따른 차이가 없었으며, CLR은 신 기능이 정상인 피험자에 비해 중증 및 ESRD 신 기능 환자에서 낮았음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

[식이 영향]

○ 고지방식이 (Treatment B)와 공복 (Treatment A)

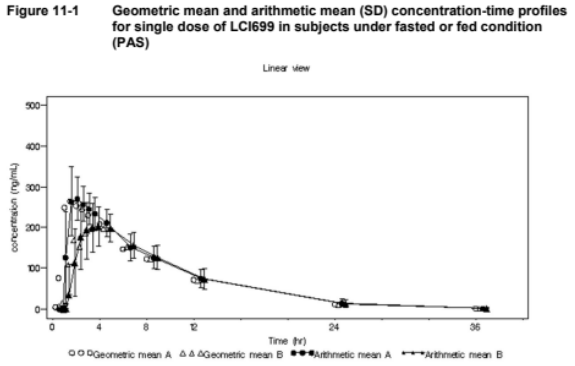
● 1차 평가변수

PK Parameter (Unit)	Treatment	n	Adjusted geo-mean	Comparison(s)	Treatment comparison		
					GMR (%)	90% CI Lower	Upper
AUC_{inf} (ng*hr/mL)	A	20	2470				
	B	20	2200	B / A	0.891	0.859	0.924
AUC_{last} (ng*hr/mL)	A	20	2450				
	B	20	2170	B / A	0.888	0.857	0.921
C_{max} (ng/mL)	A	20	282				
	B	20	222	B / A	0.786	0.739	0.835
T_{max} (hr)	A	20	1.50				
	B	20	2.50	B - A	1.25	-2.00	3.50

● 2차 평가변수

Treatment	Statistics	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	Lambda_z (1/hr)	CL/F (L/hr)	Vz/F (L)	MRT_{last} (hr)
A (N=20)	N	20	20	20	20	20	20
	Geo-mean	N/A	4.52	0.153	12.2	79.4	7.47
	Median	1.50	4.40	0.158	12.0	78.0	7.49
B (N=20)	N	20	20	20	20	20	20
	Geo-mean	N/A	4.50	0.154	13.7	88.6	7.95
	Median	2.50	4.42	0.157	13.5	85.6	7.82

- 고지방식이 후 오실로드로스타트 복용 시 공복보다,
  - 흡수 시, 오실로드로스타트 농도가 약간 낮았음. 이외 농도-시간 프로파일이 유사하였음



  - C_{max}, AUC_{inf}, AUC_{last}는 각각 21%, 11%, 11% 낮음
  - T_{max}는 1.25시간 연장

- 제거약동학 (lambda_z 및 $T_{1/2}$)은 동등하였음
- 오실로드로스타트 노출 감소와 일맥상통하게, 겉보기 경구 청소율(CL/F)과 겉보기 분포면적(Vz/F)은 약간 증가하였음

→ 식이 여부와 상관없이 오실로드로스타트 복용 가능

[약물 상호작용]

○ 카페인 (CYP1A2 probe substrate)

- Treatment A (카페인 단독)와 Treatment B (카페인 + 오실로드로스타트)의 카페인 생체이용률 비교

PK Parameter (Unit)	Treatment	n	Adjusted geo-mean	Comparison(s)	Treatment comparison		
					GMR (%)	90% CI	
						Lower	Upper
AUC_{last} (ng*hr/mL)	A	20	17200				
	B	19	40100	B:A	2.33	2.10	2.59
AUC_{inf} (ng*hr/mL)	A	18	16400				
	B	17	41700	B:A	2.54	2.34	2.75
C_{max} (ng/mL)	A	20	2500				
	B	19	2660	B:A	1.07	0.988	1.15

- 오실로드로스타트 50mg과 카페인 병용 투여시,
  - 카페인의 총 노출이 증가하였음 (C_{max}는 유사)
  - $T_{1/2}$ 중앙값 연장 (Treatment A: 4.85 hr, Treatment B: 6.73 hr), CL/F geometric mean 61% 감소 (Treatment A: 6.18 L/hr, Treatment B: 2.39 L/hr) 하였음
  - 투여 48시간 후 카페인 대사체인 파라잔틴의 비율 {Geometric mean (CV% geo-mean)}이 오실로드로스타트 억제로 62% 감소 {Treatment A: 0.821 (16.7%), Treatment B: 0.311 (51.1%)} 하였음

○ 오메프라졸 (CYP2C19 probe substrate)

- Treatment A (오메프라졸 단독)와 Treatment B (오메프라졸 + 오실로드로스타트)의 오메프라졸 생체이용률 비교

PK Parameter (Unit)	Treatment	n	Adjusted geo-mean	Comparison(s)	Treatment comparison		
					GMR (%)	90% CI	
						Lower	Upper
AUC_{last} (ng*hr/mL)	A	20	460				
	B	19	880	B:A	1.91	1.74	2.11
AUC_{inf} (ng*hr/mL)	A	14	481				
	B	17	894	B:A	1.86	1.61	2.15
C_{max} (ng/mL)	A	20	271				
	B	19	436	B:A	1.61	1.40	1.84

- 오실로드로스타트 50mg과 오메프라졸 병용 투여시,
  - 오메프라졸 총 노출이 증가하였음
  - 오메프라졸이 느리게 제거되었음 {$T_{1/2}$ 연장 (Treatment A: 0.746 hr, Treatment B: 0.825 hr), CL/F 30% 감소 (Treatment A: 30.4 L/hr, Treatment B: 26.9 L/hr)}
  - 투여 48시간 후 오메프라졸 대사체인 5-하이드록시오메프라졸의 비율 {Geometric mean (CV% geo-mean)}이 오실로드로스타트 억제로 21% 감소 {Treatment A: 0.730 (93.1%), Treatment B: 0.574 (86.0%)} 하였음

○ 덱스트로메톨판 (CYP2D6 probe substrate)

• Treatment A (덱스트로메톨판 단독)와 Treatment B (덱스트로메톨판 + 오실로드로스타트)의 덱스트로메톨판 생체이용률 비교

PK Parameter (Unit)	Treatment	n	Adjusted geo-mean	Comparison(s)	Treatment comparison		
					GMR (%)	90% CI	
						Lower	Upper
AUC_{last} (ng*hr/mL)	A	20	7.63				
	B	19	11.3	B:A	1.48	1.34	1.63
AUC_{inf} (ng*hr/mL)	A	8	13.0				
	B	11	20.0	B:A	1.54	1.40	1.69
C_{max} (ng/mL)	A	20	1.24				
	B	19	1.67	B:A	1.35	1.21	1.50

- 오실로드로스타트 50mg과 덱스트로메톨판 병용 투여시,
  - 덱스트로메톨판 총 노출이 증가하였음 (CYP2D6의 약한 억제제; ≥1.25, but <2배)
  - 투여 48시간 후 덱스트로메톨판 대사체인 덱스트로판의 비율 {Geometric mean (CV% geo-mean)}이 오실로드로스타트 억제로 36% 감소 {Treatment A: 164 (5094.6%), Treatment B: 105 (5039.1%)} 하였음

○ 미다졸람 (CYP3A4/5 probe substrate)

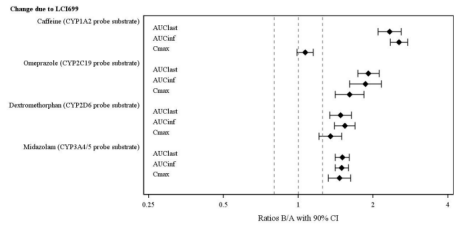
• Treatment A (미다졸람 단독)와 Treatment B (미다졸람 + 오실로드로스타트)의 미다졸람 생체이용률 비교

PK Parameter (Unit)	Treatment	n	Adjusted geo-mean	Comparison(s)	Treatment comparison		
					GMR (%)	90% CI	
						Lower	Upper
AUC_{last} (ng*hr/mL)	A	20	21.2				
	B	19	31.8	B:A	1.50	1.41	1.60
AUC_{inf} (ng*hr/mL)	A	20	22.0				
	B	19	32.9	B:A	1.50	1.41	1.59
C_{max} (ng/mL)	A	20	8.78				
	B	19	12.9	B:A	1.47	1.32	1.62

- 오실로드로스타트 50mg과 미다졸람 병용 투여시,
  - 미다졸람 총 노출이 증가하였음
  - 미다졸람이 느리게 제거되었음 {$T_{1/2}$ 연장 (Treatment A: 5.00 hr, Treatment B: 5.18 hr), CL/F 33% 감소 (Treatment A: 89.5 L/hr, Treatment B: 58.0 L/hr)}
  - 투여 48시간 후 미다졸람 대사체인 하이드록시미다졸람의 비율 {Geometric mean (CV% geo-mean)}이 오실로드로스타트 억제로 14% 감소 {Treatment A: 0.320 (33.6%), Treatment B: 0.276 (30.3%)} 하였음

○ CYP probe substrate의 1차 PK 파라미터에 대한 geometric mean ratio (90% CI)로써의 오실로드로스타트 효과

Figure 11-9 **The Effect of osilodrostat on CYP probe substrates as geometric mean ratio (90% CI) for primary PK parameters of CYP probe substrates (Pharmacokinetic analysis set for respective probe substrate)**



[경구용 피임약과의 상호작용]

○ 에티닐에스트라디올 (EES)

• Treatment A (EES 단독)와 Treatment B (EES + 오실로드로스타트)의 EES 생체이용률 비교

PK Parameter (Unit)	Treatment	n	Adjusted geo-mean	Comparison(s)	Treatment comparison		
					GMR (%)	90% CI	
						Lower	Upper
AUC_{last} (pg*hr/mL)	A	24	537				
	B	19	556	B:A	1.03	0.962	1.11
C_{max} (pg/mL)	A	24	59.8				
	B	19	52.8	B:A	0.882	0.830	0.938

- 오실로드로스타트 30mg과 EES 병용 투여시,
  - EES의 AUC_{last}가 EES 단독 투여와 비교 시 유사, C_{max} 12% 감소하였음
  - AUC_{inf}, CL/F, Vz/F, $T_{1/2}$ 유사하였음

○ 레보노르게스트렐 (LVG)

• Treatment A (LVG 단독)와 Treatment B (LVG + 오실로드로스타트)의 LVG 생체이용률 비교

PK Parameter (Unit)	Treatment	n	Adjusted geo-mean	Comparison(s)	Treatment comparison		
					GMR (%)	90% CI	
						Lower	Upper
AUC_{last} (pg*hr/mL)	A	24	42300				
	B	19	43000	B:A	1.02	0.916	1.13
C_{max} (pg/mL)	A	24	3800				
	B	19	3270	B:A	0.860	0.737	1.00

- 오실로드로스타트 30mg과 LVGS 병용 투여시,
  - LVG의 AUC_{last}가 LVG 단독 투여와 비교 시 유사, C_{max} 14% 감소하였음
  - AUC_{inf}, CL/F, Vz/F, T_{max} 유사하였음. $T_{1/2}$은 증가하였음 (Treatment A: 22.9 hrs, Treatment B: 26.4 hrs)

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

○ 8개 {(1상) A2101, A2102, C1101, C2103, C2104, C2105, (2상) C2201, (3상) C2301} 연구 포함하였음 (식이 영향에서는 공복 결과, 신장애와 간장애 영향에서는 건강한 성인 결과만 포함, 총 414명)

○ NONMEM 사용하여 Pop PK 모델링을 실시하였으며, first-order process와 first-order linear elinination을 이용한 2-compartment model을 사용하였음

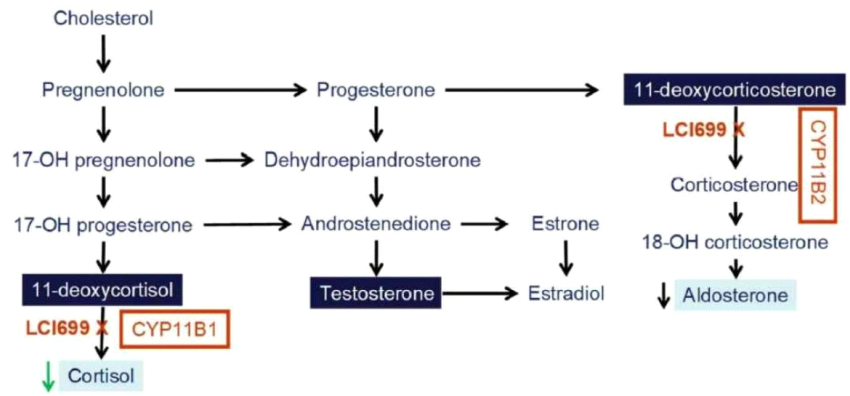
○ 성별, 연령, 체중, 쿠싱병, 제형은 오실로드로스타트의 PK에 유의적 영향을 주지 않았음. 그러나 인종에 대한 영향이 확인되었으며, 아시아인과 비아시안에 대하여 연구가 진행되었음

○ 오실로드로스타트 POP PK 분석: Parameter Estimates

Parameter (Units)	NONMEM Estimates			MCMC BAYES Estimates	
	Point Estimate	%RSE	95% CI	Median	95% CI
Vc/F [L]	107	4.66	97.6-117	98.3	89.3-114
CL/F [L/hr]	16.4	4.94	14.9-18.1	14.6	13.0-17.2
Q/F [L/hr]	2.73	10.2	2.24-3.34	2.79	2.08-3.48
Vp/F [L]	326	19.7	222-479	580	321-1110
Ka [hr-1]	7.58	11.1	6.10-9.43	10.3	7.85-15.6
D2 [hr]	0.673	19.6	0.458-0.988	0.616	0.196-0.967
ED50 [mg]	1.73	17.5	1.23-2.44	2.87	1.20-5.40
ɣ	0.352	9.52	0.292-0.424	0.313	0.262-0.383
F1	0.951	0.964	0.929-0.966	0.927	0.873-0.974
ALAG [hr]	0.476	1.23	0.465-0.488	0.491	0.475-0.516
KaASIAN	5.10	19.6	3.47-7.49	6.66	4.69-9.97
D2ASIAN	3.36	40.5	1.52-7.44	2.26	1.00-3.93
BIOA~ASIAN	1.20	6.75	1.05-1.36	1.17	1.11-1.23
BIOA, 30mg	0.769	5.61	0.685-0.854	0.723	0.619-0.844
ED50~WT	3.66	10.2	2.93-4.39	3.89	3.03-4.74

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

○ **작용기전**



Cortisol synthase (11β-Hydroxylase, CYP11B1) and aldosterone synthase (11β-Hydroxylase, CYP11B2) are intracellular enzymes located specifically within mitochondria. An *in vitro* cell-based enzyme assay was used to select potential inhibitors. CYP11B2 has high nucleotide sequence and amino acid homology with CYP11B1 i.e. the enzyme that is responsible for cortisol generation in humans. Using these screening assays, osilodrostat was identified as a potent inhibitor of CYP-11B1 and CYP11B2.

- 시험관내 실험에서 오실로드로스타트가 CYP11B1을 용량 의존적으로 억제하는 것으로 나타났음. 따라서, 오실로드로스타트는 부신에서 코티솔 생합성의 마지막 단계를 촉매하여 코르티솔 합성을 억제하는 효소인 11β-수산화효소(CYP11B1)의 강력한 경구 억제제임이 밝혀짐

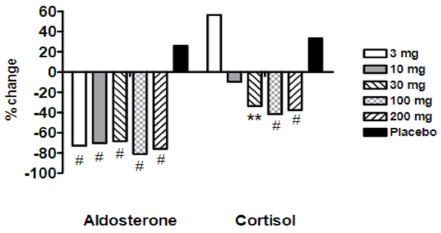
①. 코르티솔 (혈장 및 소변)

❖ 시험 A2101 (건강한 지원자)

○ Part 1 (단회 용량 증량)

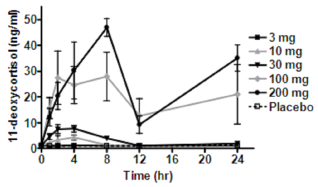
- 오실로드로스타트 100 mg 이하 단회 투여 후, 12시간 또는 24시간 후에 혈장 코르티솔에 유의미한 변화가 관찰되지 않았음. 200 mg 투여 시에는 24시간 후 혈장 코르티솔이 19% 감소하는 결과를 보였음 (위약 비교 p=0.029).
- 오실로드로스타트 30 mg 이상 투여 후 24시간 안에 위약의 경우 소변 중 코르티솔의 유의한 감소(34 – 42%)가 관찰되었음. 위약의 경우 33% 증가하였음 (<0.001)

Figure 11-6 Change in 24 hour urine aldosterone and cortisol following single dose of LCI699



- 코르티솔의 일주기 리듬은 모든 용량에서 유지되었음.
- 오실로드로스타트 단회 투여 후 혈장 코르티솔의 명확한 용량 의존적 억제는 관찰되지 않았지만, 코르티솔 전구체인 11-데옥시코르티솔의 혈장수치는 ≥100 mg에서 증가한 것으로 나타났음 (위약과 비교하여 p<0.001). 이는 11β-수산화효소 (CYP11B1)를 억제로 인한 보상 상승을 의미함.
  11-데옥시코르티솔의 증가는 ≥100mg 오실로드로스타트 용량에서 투여 1시간 후부터 통계적으로 유의미했으며, 투여 후 24시간 동안 지속되었음

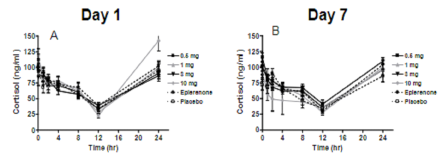
Figure 11-9 Plasma 11-deoxycortisol levels following single dose of LCI699



○ Part 2 (반복 투여 용량 증량)

- 오실로드로스타트 0.5 – 3 mg 용량에서는 아침, 기초 코르티솔을 억제하지 않았지만, 10 mg 반복 투여 시에는 코르티솔의 일주기 패턴이 현저하게 감소하였음

Figure 11-15 Plasma and urine cortisol on Days 1 and 7



- 어떤 용량에서도 1일차 또는 7일차에 혈장 (AUC0 24h) 또는 24시간 소변에서 유의한 감소가 관찰되지 않았음
- 오실로드로스타트 0.5 mg 13회 투여 후에 ACTH-자극 코르티솔이 억제되지 않았지만, 1mg 13회 투여 후에는 ACTH-자극에 따른 코르티솔 생산이 22% 감소하였음
- 충분한 혈장 코르티솔 반응(≥ 500mmol/l 또는 ≥ 550mmol/l)을 보인 피험자의 수와 백분율을 보여주기 위해 위 자료에 대해 범주형 분석을 수행하였음. 1mg에서 피험자의 25%가 ACTH 자극 후 ≥ 550mmol/l의 코티솔 수치에 도달하였지만, ≥ 500mmol/l에는 모두 도달하였음. 또한 LCI699 ≥3mg 용량에서 코르티솔 전구체(11-데옥시코르티솔)의 축적이 관찰되었지만, 10mg만이 통계적 유의성을 보였음 (p<0.001)
- 3mg 이하 용량에서는 최저 또는 최고 ACTH 수치의 보상적 증가가 관찰되지 않았음. 10 mg 오실로드로스타트를 6회 투여 후 최저 ACTH 수준은 거의 200% 증가했으며(p<0.001), 이를 통해 해당 용량이 11-데옥시코티솔이 코르티솔로 전환을 억제함을 확인하였음

❖ A2102 (코카서스와 일본인 건강한 지원자)

- 오실로드로스타트 단회 또는 반복 투여는 코카서스(백인)나 일본인의 혈장 기저 (basal) 코르티솔 수치나 일주기 리듬에 큰 영향을 미치지 않았음. 또한 두 인종 모두에서 24시간 소변 코르티솔 농도에도 영향을 미치지 않았음

- 14일 동안 2mg/day로 치료받은 일본인 피험자를 제외하고 혈장 ACTH 수치는 임상적으로 유의적 변화가 관찰되지 않았음. ACTH 수치는 1 mg bid 반복 투여 시, 14일에 코카서스(2배)보다 일본인(~5배)에서 더 높았음
- ACTH 자극 시험 실패 빈도는 코카서스에서는 위약, 0.25 mg bid, 0.5 mg bid, 1 mg bid군에서 각각 0%, 11%,

11% 및 22%였으며, 일본인에서는 0%, 11%, 22%, 70%였음. D14에 개별 피험자의 Cmax (또는 AUC) 대 D13 ACTH 유발 코르티솔 시험 실패를 분석한 결과, 시험에 통과하거나 실패한 피험자에게는 명확한 노출 의존성이 없는 것으로 나타났음. 그러나 ACTH 시험에 실패한 일본 피험자의 1 mg bid 용량은 더 높은 노출(Cmax 또는 AUC) 경향을 보였음

②. 알도스테론 (혈장 및 소변)

❖ A2101 (건강한 지원자)

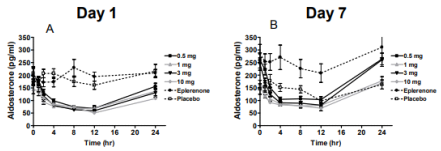
❍ Part 1 (단회 용량 증량)

- 오실로드로스타트(3~200mg) 단회 투여는 투여 후 12시간까지 혈장 알도스테론 수치를 60~77% 감소한 반면, 위약 치료에서는 30% 감소하였음 (p=0.019~0.004).
- 모든 용량에서 투여 24시간 후에도 혈장 알도스테론 감소가 여전히 관찰되었음 (위약의 15% 증가에 비해 15~56% 감소; p=0.002 ~ <0.001)
- 오실로드로스타트 단회 투여 후 시간 표준화된 소변 알도스테론의 감소(68~81%)가 관찰되었음 (위약 환자의 경우 25% 증가, p=0.001; 그림 11-6 참조)
- 혈장 또는 소변 중 알도스테론 수치에서 뚜렷한 용량 반응이 관찰되지 않았음. 그러나 더 높은 오실로드로스타트 용량에 비해, 3 mg 용량에서 투여 후 24시간에 혈장 알도스테론의 억제가 더 적은 것으로 나타났음

❍ Part 2 (반복 투여 용량 증량)

- 1회 투여 결과와 유사하게, 오실로드로스타트(0.5 - 10mg) 치료는 첫 투여(1일차) 12시간 후에 혈장 알도스테론 수치가 60 - 77% 감소한 반면, 위약 치료 피험자에서는 30%만 감소하였음
- 오실로드로스타트 투여는 D1과 비교 시, 24시간 소변 알도스테론 감소(40-74%)가 유의하였으며, 용량 의존적이었음 (p<0.001). 그러나 D7에는 0.5mg 및 3mg 치료 피험자에서 투여 전 혈장 알도스테론 수치가 증가했으며, 위약 피험자에서는 정상적인 주간 감소가 눈에 띄게 강화되었음. 이러한 두 가지 효과로 인해 D7에 위약과 비교하여 0.5-3mg 오실로드로스타트를 치료받은 피험자의 혈장 알도스테론 AUC0-24h가 본질적으로 차이가 없었음

Figure 11-10 Plasma and urine aldosterone on Days 1 and 7



- 약물의 반감기가 4시간이므로, D1과 D7에 혈장 알도스테론 AUC0-12h을 계산하였으며, 이 결과를 통해 오실로드로스타트 투여 후 처음 12시간 동안 지속적으로 알도스테론이 감소하지만, 4시간의 반감기로 인해 두 번째 12시간 동안은 알도스테론 생산이 증가하므로 24시간 동안의 알도스테론 감소는 관찰되지 않음을 암시함

❖ A2102 (코카서스와 일본인 건강한 지원자)

- 혈장 중 알도스테론은 D1에서는 인종 영향 관찰되지 않았으나, D14에는 0.5 mg과 1 mg bid 투여에서 코카서스와 비교하였을 때 일본인에서 더 큰 알도스테론 억제가 관찰되었음
- 24시간 소변 알도스테론은 D1과 D14 모두 두 인종에서 유의적으로 감소하나, D1에는 인종 영향 관찰되지 않았음. D14에는 일본인과 비교하였을 때 코카서스에서의 감소율이 낮았음

<혈장> <소변>

Figure 11-4 Effect of LCI699 on average % of baseline plasma aldosterone in Caucasian and Japanese subjects on Day 1 and Day 14

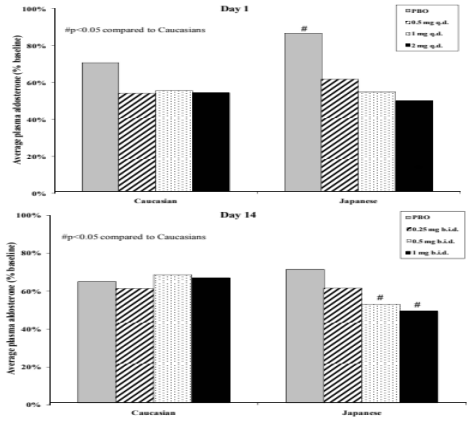
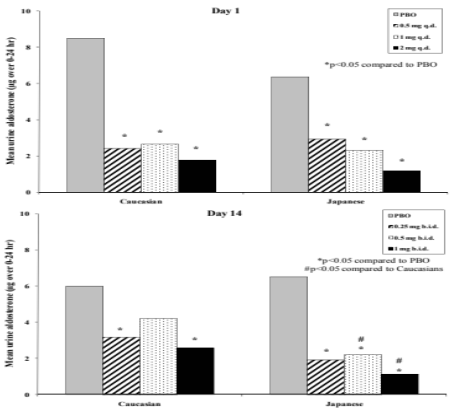


Figure 11-5 Effect of LCI699 on urine aldosterone in Caucasian and Japanese subjects on Day 1 and Day 14



③. 혈장 레닌 활성 (PRA)

❖ 시험 A2101 (건강한 지원자)

○ Part 1 (단회 용량 증량)

- 오실로드로스타트 단회 투여 후, 최저 2가지 용량 (3 및 10mg)에서 투여 24시간 후에 PRA가 >100% 증가한 반면(위약 대비 p=0.004 및 0.042), >10mg 용량에서는 위약과 유사한 증가를 보였음 (오실로드로스타트: 51 - 64%, 위약: 51%)

○ Part 2 (반복 투여 용량 증량)

- 오실로드로스타트 ≥ 1mg 단회 투여 후 PRA 수치 증가(53 - 95%)가 관찰되었으나, 1mg 용량에서만 위약과 유의한 차이가 있었음 (p=0.04). 오실로드로스타트 반복 투여 후, trough PRA 수치가 지속적으로 증가하였음. D7까지 용량 의존적 경향이 명백했고 위약에 비해 상당히 증가하였음 (0.5, 1 및 3 mg: 각각 90, 158 및 287%, 위약: -23%, p=0.006 ~ <0.001). 이 오실로드로스타트 용량으로 달성된 수준은 100mg 에플레레논(56%; 위약 대비 p=0.046)에서 관찰된 수준보다 높았음

❖ 시험 A2102 (코카서스와 일본인 건강한 지원자)

- 일반적으로 두 인종에서 오실로드로스타트 투여에 대한 PRA 증가는 유사하였음. D14에 두 인종 간의 차이가 명확하였으며, 일본인보다 코카서스에서 더 높게 증가하였음

④. 알도스테론 합성효소 전구체 (11-Deoxycorticosterone; 11-DOC)

* 알도스테론 억제 → 알도스테론 합성효소 전구체(11-DOC) 축적

❖ 시험 A2101 (건강한 지원자)

○ Part 2 (반복 투여 용량 증량)

- 오실로드로스타트 ≤1 mg에서는 11-DOC 수치가 위약과 유사하였음. 반면, 3mg 용량에서는 trough (predose)와 peak (2hr post-dose) 모두에서 11-DOC의 현저한 증가를 보였으며, 이는 시간이 경과함에 따라 증가가 지속되었음. ACTH 자극 30분 후에, 11-DOC 수치가 용량 의존적으로 증가하였으며, 3 mg 치료 피험자에서 ~1200 pg/mL까지 도달하였음. 이러한 증가는 노출 연장에 따라 증가하였음

❖ 시험 A2102 (코카서스와 일본인 건강한 지원자)

- 14일 동안 오실로드로스타트 1mg 1일 2회 투여는 코카서스 피험자에 비해 일본인에서 코르티솔 전구체인 11-데옥시코르티솔의 더 큰 증가가 관찰되었음

⑤. 전해질 변화

❖ 시험 A2101 (건강한 지원자)

○ Part 2 (반복 투여 용량 증량)

- 알도스테론 합성효소 억제제에 대해 예상한 대로, 혈장 및 소변 전해질(나트륨 및 칼륨)의 변화가 관찰되었음
- 오실로드로스타트를 매일 7회 투여한 후 요 중 칼륨 배설이 약 40% 증가한 반면, 에플레레논군에서는 이러한 증가가 나타나지 않았음. 해당 시험의 반복 투여 용량 증량에서, 7명의 피험자(모두 오실로드로스타트 사용)는 고칼륨 식이요법으로 전환한 후 혈장 칼륨이 정상 상한치(ULN)를 초과하였음. 칼륨의 모든 증가는 일회성이거나(단일 발생) 일시적(재검사 시 감소)이었으며 ECG의 변화는 관찰되지 않았음
- 치료 D1에 오실로드로스타트 ≤3mg 용량에서 나트륨 배설은 에플레레논(~60-110%)과 유사한 정도로 증가하였음. 7회 일일 투여 후 나트륨 배설 증가는 더욱 완만했고(~13-40%) 용량 의존적이었음. D7에 위약과 에플레레논 각각은 ~19%와 26%의 변화가 있었음. 6명 피험자(모두 오실로드로스타트 사용)는 반복 투여 용량 증량 연구 동안 혈장 나트륨 수치가 135mmol/l 이하(저나트륨혈증)였음

⑥. QTcF에의 영향

❖ 시험 C2105 (건강한 지원자)

○ 오실로드로스타트 10 mg

- QTcF에 대한 효과는 없었음. 투여 3시간 후 최대 평균 ΔΔQTcF는 1.73ms (90% CI: 0.15, 3.31ms)이었고, 24시간 동안 10개의 모든 시점에서 2-sided 90% CI 상한치는 10 ms 미만이었음

○ 오실로드로스타트 150 mg

- QTcF 연장의 효과가 있었음. 투여 1시간 후(Tmax) 최대 평균 ΔΔQTcF가 25.38ms (90% CI: 23.53, 27.22ms)이었고, 24시간 동안 0.50 – 8시간 사이 7개의 모든 시점에서 2-sided 90% CI가 10 ms를 초과하였음

○ 목시플록사신 400 mg

- QTcF 연장이 확인되었음. 목시플록사신 400mg 투여 후 0.25시간부터 24시간까지 ΔΔQTcF가 베이스라인보다 높게 유지되었음. 투여 4시간 후에 최대 평균 ΔΔQTcF가 12.86 ms (90% CI: 11.14, 14.58)이었고, 투여 1시간부터 8시간 사이에 모든 시점에서 2-sided 90% CI가 모두 10 ms를 초과하였음

○ ECG 자료의 범주 분석

- QTcF 값이 >500ms이거나 베이스라인에서 >60ms 증가한 피험자는 없었음

○ 다른 ECG 파라미터에 대한 분석 결과

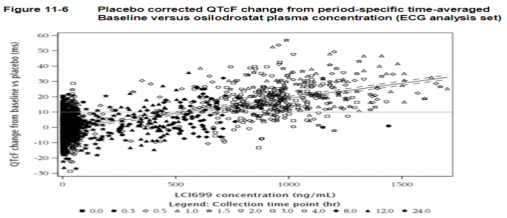
- 오실로드로스타트 150mg에서 최대 효과는 Tmax (투여 후 1시간)에 관찰되었음.
- 오실로드로스타트 10mg 또는 150mg에 대한 심근간격(QRS, PR 또는 HR) 또는 혈압에 대한 효과는 관찰되지 않았음

○ PK 분석

- 오실로드로스타트 10mg과 150mg 단회 투여 시, C_{max} 기하 평균(%CV)는 각각 57.9 ng/mL (25.2%), 1190 ng/mL(18.5%)로 20배 증가하였음. 두 용량의 T_{max} 중앙값은 1.07 hrs이었음. AUC_{inf} 기하평균(%CV)는 각각 359 h·ng/mL(28.2%), 12200 h·ng/mL(19.4%)로 33배 증가하였음

○ 노출-반응 관계

- 공변량으로 베이스라인 QTcF를 포함한 linear mixed effect model에 근거한 농도-반응 관계 회귀 분석에서 베이스라인 값으로부터 위약을 보정한 QTcF 변화와 농도 간에 양의 관계를 보였음



- 위 노출-반응 관계에 근거하여, Pop PK에서 예측된 최대 투여량 30 mg bid에 대한 Cmax,ss로 예측한 ΔΔQTcF는 5.27ms(90% CI: 4.12, 6.42), 20 mg bid는 3.53ms(90% CI: 2.38, 4.69)로 예측되었음 (CTD 2부)

- 오실로드로스타트 농도와 혈청 코르티솔 수치 간에는 음의 상관관계가 있었으며, 오실로드로스타트 150 mg 투여 후 관찰된 Cmax 평균 1210.66 ng/mL에서 예상 평균 위약 조정 코르티솔 변화는 기저치에서 -40.22 nmol/L (90% CI: -55.66, -24.78)였음(기울기 -0.04에 대해 p-값 < 0.0001).

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	시험번호 (진행상태)	시험목적	디자인	대상환자	대상환자수	투여용량 및 방법	결과
3상	C2301 (완료) 시험기간: 14.10.6. - 18.2.21.(중간) / 19.12.4.(최종) 19개 국가 (아르헨티나, 오스트리아, 불가리아, 캐나다, 중국, 콜롬비아, 프랑스, 독일, 인도, 이탈리아, 일본, 네덜란드, 한국, 러시아, 스페인, 태국, 터키, UK, 미국)	• 1차 평가변수 - 무작위 중지 기간의 8주 말(34주)에 무작위 배정된 오실로드로스타트 치료 지속 환자와 위약 치료 환자 간의 완전 반응율 (CRR) 비교 • 주요 2차 평가변수 - 초기 단일군, 라벨 공개 기간 동안 오실로드로스타트의 개별 용량 적정 및 치료 기간 말기(24주)에 CRR 평가 • 그 외 2차 평가변수 - 무작위 중지 기간 동안 평균 요중 유리 코르티솔 (mUFC)의 time-to-last control 비교 - 시험 기간 동안 mUFC의 변화 및 CR, PR, OR 비율 평가 - CD 관련 심혈관 관련 파라미터의 변화 평가	설계: 다기관, 이중맹검, 24주 치료 후 무작위 중지 (withdrawal) 연구, 단일군, 라벨 공개 용량 적정 및 치료기간	쿠싱병 환자 - 남성 31명/ 여성 106명 - 나이 19 - 70 (41.2)세 - 인종: 백인 89명, 흑인 4명, 아시아 39명, 그 외 5명	등록: 137명 치료: 137명 - 무작위 오실로드로스타트군: 36명 (여 30명, 남 6명) - 무작위 위약군: 35명 (여 22명, 남 13명) - 비무작위군: 66명 (여 54명, 남 12명)	제형: 오실르드로스타트 1, 5, 10, 20 mg 정제 및 위약(정제) 기간: Core period 48주 - Period 1: 2 - 30 mg bid 개별 적정 - Period 2: 치료용량에서의 유효성/안전성 - Period 3: 무작위 중지 - Period 4: 라벨 공개, 모든 환자가 72주 완료시, 선택적 연장 기간 종료 용량: - Period 1, 2, 4: 모든 환자에게 2	• 1차 평가변수: 무작위 중단 기간 종료 시 완전반응자의 비율 (34주) - 시험약(n=36): 31 명 (86.1%) - 위약(n=34): 10 명 (29.4%) - 반응률 차이(오즈비): 13.7 (3.7, 53.4) • 주요 2차 평가변수 - 24주에 mUFC가 ULN 이하이고 12주 이후 증량 이력이 없는 환자의 비율(95% CI): 72/137명 (52.6%) (43.9, 61.1)

단계	시험번호 (진행상태)	시험목적	디자인	대상환자	대상환자수	투여용량 및 방법	결과
		- 연구기간 동안 CD의 신체적 변화 및 PRO 변화 평가 - 요추 및 고관절에서의 dual-energy X-ray absorptiometry scan에 의한 베이스라인으로의 골 무기질 밀도 변화 평가 - Time-to-escape 평가 - 일반적 안전성 및 AESI 평가와 CD 환자에의 오실로드로스타트 노출 평가				- 30 mg bid 오실로드로스타트 - Period 3: 무작위 오실로드로스타트 군과 비무작위군에는 오실로드로스타트, 무작위 위약군에는 위약 투여	
3상	C2302 (완료) 2016.10.3. - 2020.2.25. (중간분석) / 2020.12.31.(최종) 12개 국가 (벨기에, 브라질, 캐나다, 중국, 코스타리카, 폴란드, 러시아, 스페인, 스위스, 태국, 터키, 미국)	목적: 유효성 및 안전성 평가 평가: - 유효성: UFC, LNSC, 혈청 코르티솔, 사진 평가, 골밀도 평가, PROs - PK (core period): AUClast, AUCinf, Cmax, Tmax, T1/2, CL/F, Vz/F - 안전성: AEs, AESI, 실험실 평가, 뇌하수체 MRI, 심장 평가, 활력징후, QT 모니터링	설계: 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 초기 12주 위약 대조 기간을 포함한 48주 연구	쿠싱병 환자 - 나이 16 - 67 (41.2)세 - 인종: 백인 49명, 흑인 2명, 아시아 17명, 그 외 5명	등록: 73명 치료: 73명 - 무작위 오실로드로스타트군: 48명 - 무작위 위약군: 25명	제형: 오실르드로스타트 1, 5, 10 mg 정제 및 위약(정제) 기간: Core period 48주 - Period 1 (1-12주): 오실로드로타트 또는 위약 중 무작위 치료 - Period 2 (12-48주): 36주 동안 라벨 공개 치료, 선택적 연장 기간 48주 용량: - Period 1, 2, 4: 모든 환자에게 2 - 30 mg bid 오실로드로스타트 - Period 3: 무작위 오실로드로스타트 군과 비무작위군에는 오실로드로스타트, 무작위 위약군에는 period 1 동안 위약 투여	• 1차 평가변수: 12주 위약 대조 기간 종료 시점의 완전반응자의 비율 (95% CI) - 시험약(n=48): 37 명 (77.1%) (62.7, 88.0) - 위약(n=25): 2 명 (8.0%) (1.0, 26.0) - 반응률 차이(오즈비): 43.4 (7.1, 343.2) • 주요 2차 평가변수 - 두 군을 합쳤을 때, 이약 36주 투여 후 완전반응자 비율 (95% CI): 59/73명 80.8% (69.9, 89.1)
2상	C1201 (완료) 2015.9.24. - 2018.10.29. 1개 국가, 4개 센터 (일본)	• 1차 목적 - 12주에 개별 환자에서의 베이스라인에서의 mUFC % 변화 평가 • 2차 목적 - 24주 및 48주 개별 환자에서의	설계: 라벨 공개, 용량 적정, 다기관	쿠싱병을 제외한 모든 종류의 내인성 쿠싱증후군 환자 - 성별 여성	계획: 10명 등록: 9명	제형: 오실르드로스타트 1, 5, 10, 20 mg 정제 기간: 전체 72주 - 12주: 용량 적정	• 1차 평가변수: 12주에 쿠싱병 외의 쿠싱증후군 환자 9명에서 mUFC가 감소하였음

단계	시험번호 (진행상태)	시험목적	디자인	대상환자	대상환자수	투여용량 및 방법	결과
	1차: 2018.6.7.	베이스라인에서의 mUFC % 변화 평가 - 12주, 24주, 48주에 베이스라인에서의 mUFC 절대값 및 % 변화 평가 - 12주, 24주, 48주 CR, PR, ORR 평가 - 12주, 24주, 48주 개별 환자에서의 베이스라인에서의 아침 혈청 코르티솔 절대값 및 % 변화 평가 - 12주, 24주, 48주 개별 환자에서의 베이스라인에서의 스테로이드 호르몬 절대값 및 % 변화 평가 - 12주, 24주, 48주 CS 관련 심혈관 관련 파라미터의 베이스라인으로부터의 변화 평가 - 오실로드로스타트의 일반적인 안전성 평가 - 12주, 24주, 48주에 개별 환자에서의 베이스라인으로부터의 PRO 변화 평가 - CS 환자에서의 오실로드로스타트 PK 평가 • 탐색적 목적 - 유효성 및 안전성을 위한 PK/PD 탐색 - 이소성 부신 피질 자극 호르몬 증후군에서의 12주, 48주 개별 환자에서 베이스라인으로부터의 종양 크기 변화 평가 - 타액 코르티솔, 모발 코르티솔, UFC 간의 상관성 평가 - CS 환자 모니터링을 위한 모발 코르티솔 농도 측정의 장기 결과 평가		7명, 남성 2명 - 나이 20 - 75 (51.0)세 - 인종: 아시아 9명		- 36주: 치료 - 최소 24주: 선택적 연장 용량: 2 - 30 mg bid, 적정	
개념 증명	C2201 Part I (완료) 2011.3.23. -	• 1차 목적 - 10주에 쿠싱병 환자에서 24시간 UFC에 대한	설계: 라벨 공개, 강제(foced)	쿠싱병 환자 • 성별 여성 8명,	등록: 12명	제형: 오실르드로스타트 1, 5 mg 캡슐	• 1차 평가변수: 10주에 모든 환자 (12명)에서 UFC가

단계	시험번호 (진행상태)	시험목적	디자인	대상환자	대상환자수	투여용량 및 방법	결과
	2019.10.22. (10주 2012.3.6., 22주 2013.12.23.) 4개 국가 (프랑스, 이탈리아, 일본, 미국)	오실로드로스타트 효과 평가 • 2차 목적 - 쿠싱병 환자에서 오실로드로스타트 다회 투여에 대한 안전성 및 내약성 평가 - 혈장, 뇨 및 타액의 HPA-axis의 스테로이드 호르몬에 대한 오실로드로스타트 영향 평가 - 대사성 이상 개선에 대한 오실로드로스타트의 영향 평가 - 오실로드로스타트의 steady state trough plasma 농도 측정 • 탐색적 목적 - 약물 대사, 쿠싱병 및 약물 표적 경로와 관련 있는 유전자의 개별 변이에 대한 오실로드로스타트의 차등 반응 제공 여부를 조사하기 위한 탐색적 약물유전학적 평가 실시	적정, 다기관	남성 4명 • 나이 25 – 55 (39.0)세 • 인종: 백인 12명		기간: 10주 - 98일 - -60일: 선별/휴약기 - 10-14일: 베이스라인 - 10주: 치료기간 - 14일: 휴약기/시험 종료 용량: 2 – 50 mg bid	감소하였음
	C2201 part II (완료) 2011.3.23. - 2019.10.22. (22주 2013.12.23.) 4개 국가 (프랑스, 이탈리아, 일본, 미국)	• 2차 목적 - 쿠싱병 환자에서의 오실로드로스타트 다회 투여에 대한 22주 안전성 및 내약성 평가 - 혈장, 뇨 및 타액의 HPA-axis의 스테로이드 호르몬에 대한 오실로드로스타트 영향 평가 - 대사성 이상 개선에 대한 오실로드로스타트의 영향 평가 - 오실로드로스타트의 steady state trough plasma 농도 측정 - 쿠싱병 환자에서 24시간 뇨 UFC에 대한 오실로드로스타트 단일제 치료의 22주 효과 평가 - Escape 평가	설계: 라벨 공개, 강제(foced) 적정, 다기관	쿠싱병 환자 • 성별 여성 14명, 남성 5명 • 나이 25 – 52세 • 인종: 백인 15명, 흑인 1명, 아시아 3명	등록: 19명	제형: 오실르드로스타트 1, 5 mg 캡슐 및 1, 5 mg 정제 기간: - 22주: 치료 평가 종류까지 12주 치료기간 연장 - 선택적 12개월 연장 기간 - 490일에서 2019.12.31.까지 추가 선택적 장기 연장, 최대 2배 용량: - 22주: 2- 30 mg bid, 연속적 용량 증가 효과있으며,	• 2차 평가변수: 22주에 모든 환자 (15명)에서 UFC가 감소하였음

단계	시험번호 (진행상태)	시험목적	디자인	대상환자	대상환자수	투여용량 및 방법	결과
		• 탐색적 목적 - 약물 대사, 쿠싱병 및 약물 표적 경로와 관련 있는 유전자의 개별 변이에 대한 오실로드로스타트의 차등 반응 제공 여부를 조사하기 위한 탐색적 약물유전학적 평가 실시 - 쿠싱병 환자에서 코르티코트로프 종양 크기에 대한 오실로드로스타트 단일제의 효과 평가 - 22주 치료 후의 오실로드로스타트 장기 안전성 및 유효성 평가 - 오실로드로스타트 노출과 효과 및 오실로드로스타트 노출과 안전성 마커 간의 연관성 탐색				내약성이 좋은 마지막에서 두 번째 용량에서 시작 최종 - 2 - 30 mg bid, 연속적 용량 증가	

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[C2301] 쿠싱병(Cushing's disease, CD) 환자 치료의 오실로드로스타트의 안전성 및 유효성 평가를 위한 24주 단일군, 공개라벨 용량 적정 및 치료 기간 후 3상, 다기관, 이중맹검, 무작위 중단 연구

1) 대상 환자

○ (주요 선정기준)

① 18~75세의 남성 또는 여성 환자

② 다음에 의해 확인된 지속적 또는 재발성 CD가 확인된 자

I) 스크리닝 시 mUFC >1.5×ULN (D1에 사용가능하고, 중앙 실험실로부터 확인된, 휴약 기간 완료 후 선별검사 기간동안 수집된 3개의 24시간 요 검체의 평균)

II) LLN 이상의 아침 혈장 ACTH

III) 과잉 ACTH의 뇌하수체 공급원 확인

③ 최소 뇌하수체 수술을 받은 지 30일이 지난 환자

④ 선별검사 전에 최소 1주 또는 5배 반감기 중 더 긴 기간 동안 수술후 글루코코르티코이드 대체 요법을 중단한 환자

⑤ 신규 CD 환자는 수술 후보로 간주되지 않는 경우에만 포함 (예: 불량한 수술 후보, 수술로 접근할 수 없는 종양, 수술 치료를 거부하는 환자 또는 수술 치료를 이용할 수 없는 환자)

⑥ 뇌하수체 방사선 조사 병력이 있는 환자는 마지막 방사선 치료 시점부터 본 연구 등록 시점까지 최소 2년(정위 방사선 수술의 경우) 또는 3년(기존 방사선의 경우)이 경과한 경우에 포함

⑦ 환자가 CD 진단을 받은 경우, 위 선정기준을 충족하기 위해 현재 약물 요법 휴약이 허용되었음. 휴약이 완료되었는지 확인하기 위해 재선별검사가 수행되었음

○ (주요 제외기준)

① QTc 연장 또는 Torsade de Pointes에 대한 위험 요인이 있는 환자

I) 베이스라인 QTcF가 남성은 >450 ms, 여성은 >460 ms인 환자

II) QT 연장 증후군의 개인 병력 또는 가족력, 도는 QT 간격을 지연시키는 것으로 알려진 병용 의약품

III) Day1 투여 전에 교정되지 않은 저칼륨혈증, 저칼슘혈증 또는 저마그네슘혈증

② 임신 또는 수유중인 여성

③ 투여 및 투여 완료 후 1주일까지 효과가 아주 높은 피임방법을 이용하지 않는 가임기 여성

④ 대선종으로 인한 시신경교차 압박이 있거나 시교차 압박의 위험이 높은 환자

⑤ 호르몬 과잉 분비의 원인으로 알려진 유전성 증후군이 있는 환자

⑥ 이소성 ACTH 분비로 인한 CS 환자 또는 ACTH 비의존성(부신) CS 환자

⑦ 혈압이 조절되지 않는 고혈압 환자

⑧ 당뇨병이 잘 조절되지 않는 당뇨병 환자

⑨ 정상 갑상선 상태가 아닌 환자

⑩ 심각한 심혈관 질환 병력이 있는 환자

⑪ 중등도 내지 중증의 신 장애 환자

⑫ 심각한 간 질환 병력이 있는 환자

2) 투여방법

❖ 투여용량

○ (주기 1, 2, 4, 연장 기간) 라벨 공개 오실로드로스타트 단일 치료군

- 2 → 5 → 10 → 20 → 30 mg bid로 용량 증량 (mUFC ≤ ULN일 때까지)
- 2 mg bid 투여 시 저코르티솔증이 발생한 경우, 1 mg bid 이하 (1일 1회 1mg 또는 격일 1mg)로 낮출 수 있음
- 용량 적정 기간에 mUFC가 조절(mUFC ≤ ULN)되면, 중간 용량 (예, 3, 7, 15 bg bid) 투여 가능하였음

○ (주기 3) 26주에 1:1 비율로 오실로드로스타트 동일 용량 투여군과 위약 투여군으로 이중맹검, 무작위 배정

○ 최대 30 mg bid까지 복용하였음

❖ (선행 및 병용 치료)

○ (금지)

- 에프렐레논 및 글루코코르티코이드 (예, 프레드니손, 프레드니솔론 및 덱사메타손)은 특정 조건을 제외하고는 금지되었음
- 염전성 심실 빈맥(TdP)원인으로 알려진 위험 및 가능한 위험이 있는 의약품의 사용은 금지되었음

○ (허용)

- 병용 약물의 안정적 투여 (저코르티솔증 제외)는 허용되었음. CYP3A4/5의 강한 억제제 또는 유도제로 알려진 병용 약물은 주의하여 사용되었음

3) 주요 시험 결과

가. 인구학적 및 질환 특성

○ 인구학적 특성 (중간 분석)

Demographic Variable	Randomized to osilodrostat during RW	Randomized to placebo during RW	Non -randomized	All Patients
	N=36	N=35	N=66	N=137
Age (years)				
Mean (SD)	44.3 (11.27)	42.0 (13.47)	39.0 (13.38)	41.2 (12.98)
Median	41.0	40.0	37.5	40.0
Min-Max	20.0-69.0	19.0-68.0	19.0-70.0	19.0-70.0
Age category (years) - n (%)				
18-<65	34 (94.4)	34 (97.1)	62 (93.9)	130 (94.9)
65-≤ 75	2 (5.6)	1 (2.9)	4 (6.1)	7 (5.1)
Sex -n (%)				
Female	30 (83.3)	22 (62.9)	54 (81.8)	106 (77.4)
Male	6 (16.7)	13 (37.1)	12 (18.2)	31 (22.6)
Race - n (%)				
Caucasian	27 (75.0)	23 (65.7)	39 (59.1)	89 (65.0)
Black	0	3 (8.6)	1 (1.5)	4 (2.9)
Asian	7 (19.4)	7 (20.0)	25 (37.9)	39 (28.5)
Other	2 (5.6)	2 (5.7)	1 (1.5)	5 (3.6)
Ethnicity - n (%)				
Hispanic or Latino	5 (13.9)	2 (5.7)	5 (7.6)	12 (8.8)
Chinese	1 (2.8)	1 (2.9)	2 (3.0)	4 (2.9)
Indian	0	1 (2.9)	6 (9.1)	7 (5.1)
Japanese	2 (5.6)	2 (5.7)	5 (7.6)	9 (6.6)
Mixed Ethnicity	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
Other	28 (77.8)	29 (82.9)	47 (71.2)	104 (75.9)

○ 인체학적 특성

- 신장과 체중 중앙값은 161.3 cm, 74.5 kg, BMI 중앙값은 28.8 kg/m2으로, 쿠싱증후군 환자의 특성을 잘 반영(비만)하고 있으며, 모든 군에서 유사하였음

○ 질병 특성

Demographic Variable	Randomized to osilodrostat during RW	Randomized to placebo during RW	Non -randomized	All Patients
	N=36	N=35	N=66	N=137
Time (months) to first osilodrostat dose since diagnosis				

n	36	35	66	137
Mean (SD)	71.4 (63.54)	88.3 (67.46)	46.5 (43.26)	63.7 (58.20)
Median	53.6	76.8	34.7	47.2
25th-75th percentile	25.9-94.3	39.3-133.7	14.1-65.7	19.0-88.3
Min- Max	2.1-286.7	2.9-277.7	3.0-180.6	2.1-286.7
Cushing's disease status: n (%)				
De novo (no previous surgery)	4 (11.1)	2 (5.7)	11 (16.7)	17 (12.4)
Persistent/recurrent (with previous surgery)	32 (88.9)	33 (94.3)	55 (83.3)	120 (87.6)
Any previous treatments for Cushing's disease: n (%)				
Yes	35 (97.2)	33 (94.3)	63 (95.5)	131 (95.6)
No	1 (2.8)	2 (5.7)	3 (4.5)	6 (4.4)
Any previous pituitary irradiation: n (%)				
Yes	6 (16.7)	5 (14.3)	11 (16.7)	22 (16.1)
No	30 (83.3)	30 (85.7)	55 (83.3)	115 (83.9)
Baseline mUFC (nmol/24h)				
n	36	35	66	137
Mean (SD)	890.0 (1275.66)	560.0 (548.84)	1305.8 (2012.21)	1006.0 (1589.86)
Median	457.0	357.9	556.9	476.4
25th-75th percentile	268.1-777.1	209.7-652.1	347.9-1245.5	313.7-918.6
Min- Max	35.6-5719.5	67.9-2466.1	66.8-9611.6	35.6-9611.6

○ 관련 병력 및 현재 의학적 상태

• SOC 분류에 따른 가장 흔한 상태(≥30%):

SOC	비율 (N=137)	주요 PT	비율 (N=137)
혈관 장애	102 (74.5%)	고혈압	93 (67.9%)
대사 및 영양 장애	102 (74.5%)	비만	41 (29.9%)
		당뇨병	30 (21.9%)
근골격 및 결합조직 장애	76 (55.5%)	골다공증	38 (27.7%)
내인성 장애	65 (47.4%)	갑상선저하증	25 (18.2%)
수술 및 의료 시술	58 (42.3%)		
위장관 장애	55 (40.1%)	위 식도 역류 질환	13 (9.5%)
신경계 질환	43 (31.4%)	두통	14 (10.2%)
정신 장애	42 (30.7%)	우울	27 (19.7%)

나. 유효성 평가 결과

❖ 1차 유효성 평가변수: UFC

○ 무작위 배정된 두 군에서 34주의 완전 반응자 비율 (RAS)

	Responder/N (%)	95% CI*	CMH exact test	
			Odds ratio (95% CI)	2-sided p-value
All Randomized Patients				
Osilodrostat	31/36 (86.1)	(70.50, 95.33)	Osilodrostat vs. Placebo	
Placebo	10/34 (29.4)	(15.10, 47.48)	13.71 (3.73, 53.44)	<.001
Osilodrostat dose at Week 24 ≤ 5 mg bid and with history of pituitary irradiation				
Osilodrostat	5/5 (100.0)	(47.82, 100.00)	Osilodrostat vs. Placebo	
Placebo	1/5 (20.0)	(0.51, 71.64)	NE (1.49, NE)	
Osilodrostat dose at Week 24 ≤ 5 mg bid and with history of pituitary irradiation				
Osilodrostat	17/21 (81.0)	(58.09, 94.55)	Osilodrostat vs. Placebo	
Placebo	7/21 (33.3)	(14.59, 56.97)	8.50 (1.74, 46.22)	
Osilodrostat dose at Week 24 >5mg bid and with history of pituitary irradiation				
Osilodrostat	0			
Placebo	0			
Osilodrostat dose at Week 24 >5 mg bid and without history of pituitary irradiation				
Osilodrostat	9/10 (90.0)	(55.50, 99.75)	Osilodrostat vs. Placebo	
Placebo	2/8 (25.0)	(3.19, 65.09)	27.00 (1.45, 1373.96)	

- RW 기간 말(34주)에 완전반응율이 오실로드로스타트군은 86.1% (95% CI: 70.50, 95.33), 위약군은 29.4% (95% CI: 15.10, 47.48)로, odds ratio가 13.71 (95% CI: 3.73, 53.44)이었음

→ 위약군과 비교 시, 오실로드로스타트군에서 통계적으로 유의한 임상적 효과가 있었음

❖ 주요 2차 유효성 평가변수

○ 24주에 완전 반응자 비율 (FAS); mUFC (1차 자료마감일 기준)

	All Patients N=137
반응자: n(%)	72 (52,6%)
95% CI	(43.9, 61.1)

- 24주에 완전 반응자의 비율은 72명 (52.6%, 95% CI: 43.9, 61.1)로 95% CI 최소값이 30% 이상으로, 미리 설정한 기준을 충족하여 유의한 임상적 이익이 있음을 입증하였음

[C2302] 쿠싱병(Cushing's disease, CD) 환자에서의 오실로드로스타트의 안전성 및 유효성 평가를 위한 초기 12주 위약-대비 기간을 포함한 다기관, 이중맹검, 무작위 48주 3상 연구

1) 대상 환자

○ 1차 뇌하수체 수술 및/또는 방사선치료 후 지속성 또는 재발성의 고코르티솔 혈증의 CD 환자 및 의학적 이유 또는 수술을 받기에 적절하지 않거나 뇌하수체 수술 경험이 있는 특별한 병원 접근이 어려워 수술을 받을 수 없는 새로 진단된 CD 환자 73명 포함 (성인 남녀)

○ (주요 선정기준)

① 18~75세의 남성 또는 여성 환자

② 다음에 의해 확인된 지속적 또는 재발성 CD가 확인된 자

I) 스크리닝 시 mUFC >1.3×ULN (이전 CD 의학적 치료의 휴약기간 이후 스크리닝 동안 3일 연속 수집된 24시간 요 검체의 평균)

II) LLN 이상의 아침 혈장 ACTH

III) 과잉 ACTH의 뇌하수체 공급원 확인

③ 선별검사 전에 최소 1주 또는 5배 반감기 중 더 긴 기간 동안 수술후 글루코코르티코이드 대체 요법을 중단한 환자

④ 신규 CD 환자는 수술 후보로 간주되지 않는 경우에만 포함 (예: 불량한 수술 후보, 수술로 접근할 수 없는 종양, 수술 치료를 거부하는 환자 또는 수술 치료를 이용할 수 없는 환자)

⑤ 뇌하수체 방사선 조사 병력이 있는 환자는 마지막 방사선 치료 시점부터 본 연구 등록 시점까지 최소 2년(정위 방사선 수술의 경우) 또는 3년(기존 방사선의 경우)이 경과한 경우에 포함

⑥ CD 치료를 위해 투여 중인 약물 휴악

○ (주요 제외기준)

① 가성-쿠싱 증후군 환자

② QTc 연장 또는 Torsade de Pointes에 대한 위험 요인이 있는 환자

③ 다음의 병력이 있는 환자: 시험 참여 전 최소 1년 이내에 울혈성 심부전(NYHA Class III 또는 IV), 불안정한 협심증, 심실 빈맥 지속, 임상적으로 유의한 서맥, 진행성 심장 차단, 급성 심근 경색 또는 심혈관 기능에 임상적으로 유의한 이상

④ 임신 또는 수유중인 여성

⑤ 투여 및 투여 완료 후 1주일까지 효과가 아주 높은 피임방법을 이용하지 않는 가임기 여성

⑥ 심각한 고코르티솔 혈증 또는 시신경 교차 압박의 원인이 되는 뇌하수체 종양 성장 치료를 위해 위약 대조 기간(1-12주)동안 부신 절제술, 뇌하수체 수술 또는 방사선 치료가 필요한 환자

⑦ 대선종으로 인한 시신경교차 압박이 있거나 시교차 압박의 위험이 높은 환자

⑧ 호르몬 과잉 분비의 원인으로 알려진 유전성 증후군이 있는 환자

⑨ 이소성 ACTH 분비로 인한 CS 환자 또는 ACTH 비의존성(부신) CS 환자

⑩ 스크리닝 1개월 이내에 중등증 수술 또는 3개월 이내에 접형골 경유 뇌하수체 수술을 받은 환자

⑪ 혈압이 조절되지 않는 고혈압 환자

⑫ 당뇨병이 잘 조절되지 않는 당뇨병 환자

⑬ 정상 갑상선 상태가 아닌 환자

⑭ 중등도 내지 중증의 신 장애 환자

⑮ 심각한 간 질환 병력이 있는 환자

⑯ CD 치료를 위하여 오실로드로스타트에 노출 되었던 자

⑰ 1년 안에 뇌졸중, 폐 색전증 병력이 있는 자

⑱ 장기간 침상 안정, 최근 수술 또는 임신과 관련 없는 심부 정맥 혈전증의 반복된 병력

2) 투여방법

❖ 투여용량

○ (주기 1) 위약 또는 오실로드로스타트 2 mg bid

- IE(독립적 내분비내과 전문의)가 2, 5, 8주에 mUFC에 근거하여 용량 적정을 결정
- mUFC가 정상화될 때까지 5 → 10 → 20 mg bid로 용량 증량 가능
- mUFC 값이 <LLN 또는 부신 부전 증상 및/또는 증후를 동반한 LLN 값 부근인 환자에 대해서는 IE가 용량 감량 또는 일시 중지
- 중간 용량 3, 7, 15 mg bid 투여 선호

○ (주기 2) 최대 오실로드로스타트 시작 복용량은 2 mg bid, 주기 1 말기에 오실로드로스타트 또는 위약은 < 2 mg을 투여받은 환자는 < 2 mg 투여

- 주기 1과 같은 가이드로 2 → 5 → 10 → 20 → 30 mg bid로 용량 증량
- mUFC 결과에 따라 용량 변경이 필요 없다면 효과가 있는 용량에서 48주 또는 선택적 연장 기간이 끝날 때까지 오실로드로스타트 치료를 지속
- AE 발생 시 용량 감량 또는 일시적 중단 필요

○ 약 12시간 간격으로 공복에 1일 2회 복용, 씹지 않고 삼켜야 하며, mUFC 값에 의해 용량 적정 수행

❖ (선행 및 병용 치료)

○ (금지)

- 남성형 다모증 예방 및/또는 치료를 위한 스피로노락톤, 사이프로테론 아세트산 또는 피나스테라이드
- 쿠싱병 치료를 위한 다른 약물
- 염전성 심실 빈맥(TdP)원인으로 알려진 위험 및 가능한 위험이 있는 의약품
- 특정 조건을 제외한 에프렐레논 및 글루코코르티코이드 및 저코르티솔혈증 또는 부신 부전의 단기 치료를 위하여 허용하는 글루코코르티코이드

○ (허용)

- 병용 약물의 안정적 투여 (저코르티솔증 제외)는 허용되었음
- 신부전이 있는 경우 더욱 증가하는 중증 고칼륨혈증의 잠재적 위해성을 면밀히 관찰하면서 스피로노락톤 및 에프레레논을 약물 관련 부종 또는 저칼륨혈증의 예방 및 치료를 위해 허용되었음.
- 에프레레논은 급성 심근 경색 관리를 위하여 사용이 허용되었음
- 고혈압 치료를 위한 ACE 억제제는 사용할 수 있음. 다만, 스피로노락톤 또는 에프레레논과의 병용은 불가능하였음
- CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5 및 CYP2E1의 기질로 알려진 의약품과의 병용은 DDI의 잠재성으로 주의하여 사용해야 함

3) 시험 결과

가. 인구학적 및 질환 특성

○ 인구학적, 인체학적 특성

Demographic variable	Osilodrostat arm N=48	Placebo arm N=25	All Patients N=73
Age (years)			
n	48	25	73
Mean (SD)	42.3 (13.82)	38.9 (12.33)	41.2 (13.35)
Median	41.0	37.0	39.0
Min-Max	21.0 - 67.0	19.0 - 63.0	19.0 - 67.0
Age category-n (%)			
18 - <65 Years	46 (95.8)	25 (100)	71 (97.3)
65 - <85 Years	2 (4.2)	0	2 (2.7)
Sex-n (%)			
Female	43 (89.6)	18 (72.0)	61 (83.6)
Male	5 (10.4)	7 (28.0)	12 (16.4)
Race-n (%)			
White	34 (70.8)	15 (60.0)	49 (67.1)
Asian	9 (18.8)	8 (32.0)	17 (23.3)
Black Or African American	2 (4.2)	0	2 (2.7)
Unknown	2 (4.2)	1 (4.0)	3 (4.1)
American Indian Or Alaska Native	1 (2.1)	0	1 (1.4)
Other	0	1 (4.0)	1 (1.4)
Weight (kg)			
n	48	25	73
Mean (SD)	78.8 (17.46)	77.3 (16.90)	78.3 (17.17)
Median	80.1	74.0	77.0
Min-Max	46.9 - 113.7	53.5 - 114.5	46.9 - 114.5
Body mass index (kg/m2)			
n	48	25	73
Mean (SD)	29.9 (6.31)	30.0 (6.25)	29.9 (6.25)
Median	29.1	29.0	29.0
Min-Max	18.4 - 50.0	20.2 - 47.5	18.4 - 50.0

○ 질병 특성

Disease history	Osilodrostat arm N=48	Placebo arm N=25	All Patients N=73
Time (months) to first osilodrostat dose since diagnosis			
n	48	25	73
Mean (SD)	70.7 (55.94)	73.9 (52.51)	71.8 (54.44)
Median	69.9	65.0	67.4
Min-Max	6.0 - 257.7	11.2 - 215.9	6.0 - 257.7
Classification at time of diagnosis1: n (%)			
Microadenoma	30 (62.5)	20 (80.0)	50 (68.5)

Macroadenoma	17 (35.4)	4 (16.0)	21 (28.8)
Missing	1 (2.1)	1 (4.0)	2 (2.7)
Cushing's Disease Status: n (%)			
De Novo	3 (6.3)	0	3 (4.1)
Persistent/Recurring	45 (93.8)	25 (100)	70 (95.9)
Any previous surgery: n (%)			
Yes	41 (85.4)	23 (92.0)	64 (87.7)
No	7 (14.6)	2 (8.0)	9 (12.3)
Any previous treatments for Cushing's disease: n (%)			
Yes	26 (54.2)	19 (76.0)	45 (61.6)
No	22 (45.8)	6 (24.0)	28 (38.4)
Any previous pituitary irradiation: n (%)			
Yes	6 (12.5)	3 (12.0)	9 (12.3)
No	42 (87.5)	22 (88.0)	64 (87.7)
Baseline mean UFC (nmol/day)			
n	48	25	73
Mean (SD)	421.4 (291.25)	451.5 (535.09)	431.7 (388.61)
Median	342.2	297.6	340.3
Min-Max	90.1 -1720.0	21.4 -2607.3	21.4 -2607.3

○ 관련 병력 및 현재 의학적 상태

• SOC 분류에 따른 가장 흔한 상태(≥20%):

SOC	비율 (N=137)	주요 PT	비율 (N=137)
대사 및 영양 장애	59 (80.8%)	비타민 D 부족	18 (24.7%)
		이상 지질 혈증	15 (20.5%)
		당뇨병	12 (16.4%)
		고콜레스테롤 혈증	11 (15.1%)
		비만	10 (13.7%)
		2형 당뇨병	8 (11.0%)
혈관 장애	47 (64.4%)	고혈압	45 (61.6%)
근골격 및 결합조직 장애	41 (56.2%)	골다공증	19 (26.0%)
		관절통	12 (16.4%)
		골감소증	12 (16.4%)
내인성 장애	34 (46.6%)	갑상선저하증	15 (20.5%)
위장관 장애	24 (32.9%)		
수술 및 의료 시술	24 (32.9%)		
신경계 장애	21 (28.8%)	두통	9 (12.3%)
신장 및 요로 장애	19 (26.0%)	신결석증	12 (16.4%)
감염 및 기생충 감염	18 (24.7%)		
전신 및 투여부위 장애	18 (24.7%)	피로	13 (17.8%)
		무력증	8 (11.0%)
정신 장애	16 (21.9%)	우울	8 (11.0%)
간담도 장애	16 (21.9%)	간 지방증	9 (12.3%)

○ CD 선행 치료

- 60% 이상이 CD 선행치료를 받았음
- 가장 일반적인 항-CD 치료제에는 케토코나졸/레보케토코나졸 (49.3%), 파시레오타이드 s.c 및/또는 LAR (22.0%), 카르베골린 (15.1%)이었음

○ 병용 치료

- 대부분의 환자(98.6%)가 최소 한가지 이상의 병용 치료를 받았음
- 스테로이드 외 빈번히 사용되는 병용 치료제에는 감염 및 염증 치료제, 혈압 조절제, 혈당 조절제, 전해질 조절제, 비타민/무기질 보충제 등이 있었음
- 가장 빈번한(전체 ≥30%) ATC 약물 계열에는 비타민 D 및 유차세 (46.6%), 기타 안과학적치료제 (39.7%), 아닐라이드(37%), HMG CoA 효소 억제제(35.6%), 글루코코르티코이드(34.2%), 기타 국소 경구 치료제(32.9%), 국소 사용을 위한 비스테로이드 및 일반 코르티코스테로이드를 포함한 항염증 치료제(32.9%), 코르티코스테로이드(32.9%), 비구아니드(31.5%), 일반 코르티코스테로이드(31.5%), 동종요법(31.5%), 갑상선 호르몬(31.5%), 기타 목적용 제제(30.1%)가 있었음
- PT 용어 기준 가장 빈번하게 사용된(전체 ≥10%) 병용 치료제에는 파라세타몰(30.1%), 스피로노락톤 (24.7%), 콜레칼시페롤(23.3%), 탄산칼슘(20.5%), 염화칼륨(17.8%), 이부프로펜(16.4%), 메트포르민(16.4%), 암로디핀(16.4%), 레보티록신(16.4%), 레보티록신 나트륨(15.1%), 메트포르민 염산염(15.1%), 레코비트 CA(13.7%), 히드로코르티손(13.7%), 아토르바스타틴(12.3%), 오메프라졸(12.3%), 비타민 D NOS (12.3%), 하이드로클로로티아자이드(11.0%), 아세틸살리실산(11.0%), 아목시-클라불란(11.0%)이었음

나. 유효성 평가 결과

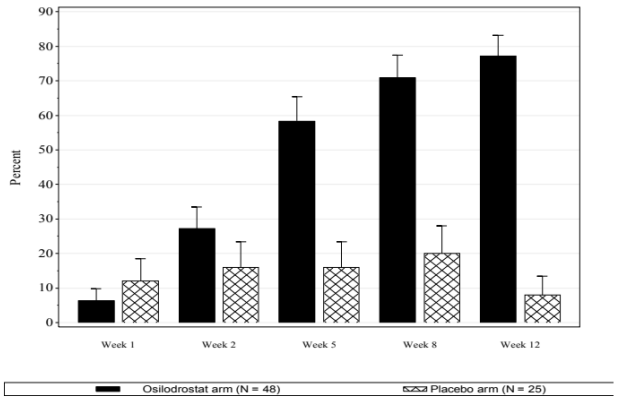
❖ 1차 유효성 평가변수: UFC

○ 무작위 배정된 두 군에서 12주의 완전 반응자 비율 (FAS) (DOC: 2020.2.25.)

	Responder/N (%)	CMH exact test	
		Odds ratio (95% CI)	2-sided p-value
All Patients			
Osilodrostat	37/48 (77.1)	Osilodrostat vs. Placebo	
Placebo	2/25 (8.0)	43.4 (7.06, 343.19)	< 0.0001
Stratum 1: History of pituitary radiation			
Osilodrostat	5/6 (83.3)	Osilodrostat vs. Placebo	
Placebo	1/3 (33.3)	10.0 (0.20, 704.49)	
Stratum 2: No history of pituitary radiation			
Osilodrostat	32/42 (76.2)	Osilodrostat vs. Placebo	
Placebo	1/22 (4.5)	67.2 (8.12, 2861.80)	

- 12주에 완전반응율(mUFC≤ULN)은 오실로드로스타트군에서 77.1%, 위약군에서 8.0%으로 위약군과 비교 시, 오실로드로스타트군에서의 완전반응율이 높았으며, 통계적으로 유의한 차이가 있었음 (stratified CMH OR: 43.4, 95% CI: 7.1, 343.2)
- 무작위 층화된 두 계층에서도 오실로드로스타트 군에서 OR이 일관되게 높았음
- 위약대조 기간 동안, 오실로드로스타트의 mUFC 감소 치료 효과가 5주부터 명백하였으며, 12주까지 유지하였음

Figure 11-1 Proportion of patients with mean UFC ≤ 1 x ULN up to Week 12 (FAS)



Denominator for time points up to Week 12 is the full analysis set.
This analysis includes scheduled visits only.

❖ 주요 2차 유효성 평가변수

○ 36주에 완전 반응자 비율 (FAS); mUFC (DOC: 2020.2.25.)

	All Patients N=73
반응자	59/73 (80,8%)
95% CI	(69.9, 89.1)

- 36주에 완전 반응자의 비율은 80.8% (95% CI: 69.9, 89.1)로 95% CI 최소값이 30% 이상으로, 미리 설정한 기준을 충족하여 유의한 임상적 이익이 있음을 입증하였음

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

[C2201 Part I] 쿠싱병(Cushing's disease, CD) 환자에서 오실로드로스타트의 10주 치료에 대한 안전성/내약성 및 유효성 평가를 위한 공개라벨, 가혹 용량 적정, 다기관 개념증명 2상 연구

1) 대상 환자

○ (주요 선정기준)

① 18~75세의 남성 또는 여성 환자

② 뇌하수체로부터 ACTH 생산 증가로 인한 내인성 고코르티솔 혈증이 확인된 환자 (쿠싱병)

I) UFC>1.5xULN

II) 아침 혈장 ACTH가 정상의 하한값 이상

III) 과잉 ACTH의 원인이 뇌하수체로 판정

○ (주요 제외기준)

① 등록 시점 또는 등록 30일 이내 또는 5배 반감기에 다른 연구 약물을 사용 중인 자

② 오실로드로스타트 또는 유사 화학계역 약물에 과민성 병력이 있는 자

③ 국소 재발 또는 전이 여부와 관계없이 지난 5년간 치료 여부와 관계없이 모든 기관계의 악성종양 병력 [a) 이소성 코르티코트리핀 증후군을 유발하는 악성종양 또는 b) 피부의 국소 기저세포암종 제외]

④ 임신 또는 수유중인 여성

⑤ 효과가 아주 높은 피임방법을 이용하지 않는 가임기 여성
⑥ 시험 전체 기간 동안 2가지의 효과적인 피임방법 적용 및 마지막 치료약물 투여 후 최소 3개월 동안 아이를 낳는 것을 삼가겠다고 동의하지 않은 생식능력이 있는 남성
⑦ 방문 1 이전 6개월 동안 미토테인을 복용한 환자
⑧ 수술을 요하는 교차 압박의 원인이 되는 종양을 가진 환자를 제외하기 위하여 시신경교차 압박이 있는 환자
⑨ 호르몬 과잉 분비의 원인으로 알려진 유전성 증후군이 있는 환자
⑩ 이소성 ACTH 분비 또는 부신 쿠싱 증후군으로 인한 쿠싱 증후군 환자
⑪ 가성 쿠싱 증후군 환자

2) 투여방법

❖ 투여용량

○ 2 → 5 → 10 → 20 → 50 mg bid로 2주마다 증량 (캡슐)

3) 시험결과

가. 유효성 평가 결과

❖ 1차 유효성 평가변수: mUFC

○ 10주에 쿠싱병 환자에서의 UFC 반응율

• 10주에 모든 환자(12명)에서 UFC가 감소하였음

- 12명 중 9명에서 베이스라인과 10주차 3개의 검체가 모두 수집되어 1차 유효성 평가 분석에 포함하였음

Parameter	Baseline	Week 10
n	9	9
Mean UFC	390	39.7
Geometric mean UFC	275	28.3
Ratio of geometric means (95% CI)	0.103 (0.047, 0.226)	
P value	<0.001	
Number of responders	9	
Proportion of responders (95% CI)	1.00 (0.66, 1.00)	
Number of responders with UFC ≤ULN at Week 10	9	
Number of responders with UFC decrease of ≥50% at Week 10	9	

- 반응자 비율은 1.0 (95% CI: 0.66, 1.00)으로, 9명 모두 반응자 기준 2가지를 모두 충족하였음
- 베이스라인과 10주의 기하학적 평균을 비교하는 paired t-test의 비율이 0.103으로, 10주 기간동안 90%의 감소가 있었음을 의미함

[C2201 Part II] 쿠싱병(Cushing's disease, CD) 환자에서 오실로드로스타트의 10주 치료 후 12주 치료기간에 대한 안전성/내약성 및 유효성 평가를 위한 공개라벨, 가혹 용량 적정, 다기관 개념증명 2상 연구

1) 대상 환자

○ (주요 선정기준)
① 18~75세의 남성 또는 여성 환자
② 뇌하수체로부터 ACTH 생산 증가로 인한 내인성 고코르티솔 혈증이 확인된 환자 (쿠싱병)
I) UFC>1.5xULN. 첫 10주 치료를 완료한 환자의 경우 적절한 휴약기를 따르며, UFC >1xULN이었음

II) 아침 혈장 ACTH가 정상의 하한값 이상
III) 과잉 ACTH의 원인이 뇌하수체로 판정
IV) 쿠싱병 진단을 받은 경우, 선정 기준을 충족하기 위하여 현재 치료 약물의 휴약기가 허용되었음

③ 새로 진단된 쿠싱병 환자의 경우, 수술 후보자로 고려되지 않는 경우
④ 쿠싱병을 위한 약물 치료를 받고 있는 환자의 경우, 베이스라인 유효성 평가 전 휴약기가 완료된 환자

○ (주요 제외기준)
① 등록 시점 또는 등록 30일 이내 또는 5배 반감기에 다른 연구 약물을 사용 중인 자
② 오실로드로스타트 또는 유사 화학계역 약물에 과민성 병력이 있는 자
③ 국소 재발 또는 전이 여부와 관계없이 지난 5년간 치료 여부와 관계없이 모든 기관계의 악성종양 병력이 있는 자
④ 임신 또는 수유중인 여성. 치료 완료 후 1주일 및 투여 기간 동안 효과가 아주 높은 피임방법을 이용하지 않는 가임기 여성
⑤ 치료 약물 복용 기간 및 완료 후 1주일 동안 성교 동안 콘돔을 사용하지 않는 생식능력이 있는 남성
⑥ 방문 1 이전 6개월 동안 미토테인을 복용한 환자
⑦ 수술을 요하는 교차 압박의 원인이 되는 종양을 가진 환자를 제외하기 위하여 시신경교차 압박이 있는 환자
⑧ 신 장애 환자
⑨ 정상 갑상선 상태가 아닌 환자
⑩ 선별검사 1개월 이내에 주요 수술을 받은 환자
⑪ 방문 1 전에 5년 이내에 뇌하수체 방사선 조사를 받은 환자
⑫ QTc 연장 또는 Torsade de Pointes에 대한 위험 요인이 있는 환자

2) 투여방법

❖ 투여용량

○ 2 → 5 → 10 → 20 → 30 mg bid로 2주마다 증량

3) 시험결과

가. 유효성 평가 결과

❖ 2차 유효성 평가변수

○ 22주에 쿠싱병 환자에서의 UFC 반응율 (중간 자료마감일: 14.11.24.)

	Expansion cohort N=15	Follow-up cohort N=4
Week 10		
Responders, n(%)	13 (86.7)	4 (100.0)
95% CI	[59.54, 98.34]	[39.76, 100.0]
Controlled UFC responders, n(%)	12 (80.0)	4 (100.0)
95% CI	[51.91, 95.67]	[39.76, 100.0]
Partially controlled UFC responders, n(%)	1 (6.7)	0
95% CI	[0.17, 31.95]	[0.00, 60.24]
Week 22		
Responders, n(%)	12 (80.0)	3 (75.0)
95% CI	[51.91, 95.67]	[19.41, 99.37]

Controlled UFC responders, n(%)	12 (80.0)	3 (75.0)
95% CI	[51.91, 95.67]	[19.41, 99.37]
Partially controlled UFC responders, n(%)	0	0
95% CI	[0.00, 21.80]	[0.00, 60.24]

- 22주에 모든 환자(15명)에서 UFC가 감소하였음
- 치료 기간 동안 mUFC 값이 빠르게 감소하였으며, 두 코호트 모두 4주 차에 안정화되었음. 4주 이후 정상화된 mUFC 값은 22주까지 시험기간 동안 관찰되었음
- Escape analysiis

- 22주 동안 escape event를 보고한 환자는 없었음. 두 코호트 모두 이전에 UFC가 정상화 된 후 최대 내약 용량으로 최소 2회 연속 방문 시, 정상화 UFC 조절을 실패한 환자가 없었음 (즉, UFC > ULN)

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

[C1201] 쿠싱병(Cushing's disease, CD)을 제외한 모든 종류의 내인성 쿠싱 증후군(Cushing's syndrome, CS) 일본인 환자 치료의 오실로드로스타트의 안전성/내약성 및 유효성 평가를 위한 단일군, 공개라벨 용량 적정, 다기관, 2상 연구

1) 대상 환자

○ (주요 선정기준)

① 18~85세의 남성 또는 여성 환자

② 다음에 의해 확인된 CS 환자

ⓐ. 다음의 모든 기준에 따라 이소성 부신 피질 자극 호르몬 증후군이 확인된 환자

I) mUFC>1.3xULN (휴약기가 완료된 이후(CS로 고코르티솔증 치료를 받은 환자의 경우) 및 14일 이내에 선별검사 동안 수집된 3개의 24시간 뇨검체 평균)

II) 아침 혈장 ACTH가 정상의 하한값 이상

III) 저용량 덱사메타손(23:00에 0.5 mg 또는 1.0 mg po) 억제 시험에서 다음날 아침 8:00에 혈청 코르티솔 농도가 억제되지 않는 자

IV) 아래 i 또는 ii 기준을 충족하는 환자

i) 고용량 덱사메타손(23:00에 8 mg po) 억제 시험에서 다음날 아침 8:00에 혈청 코르티솔 농도가 50% 이상 억제되지 않은 자

ii) 부신 피질 자극 호르몬-분비 호르몬(CRH) 자극 시험후에 혈장 ACTH가 투여전보다 1.5배를 초과하지 않는 자

V) 뇌하수체 선종을 제외하기 위하여, 환자는 다음의 기준을 모두 충족하여야 함

i) MRI 자료가 이용 가능한 경우, MRI를 통해 뇌하수체 선종이 확인되지 않은 자

ii) CRH 또는 DDVAP 자극과 함께 양측 하추체정맥동채혈검사 (BIPSS). BIPSS 자료 사용 가능한 경우, 비확정 BIPSS 시험 기준은 아래와 같음

a) 투약 전 중심에서 말초까지의 ACTH 구배(gradient) < 2

b) 투약 전 중심에서 말초까지 ACTH 구배(gradient) < 3

ⓑ. 다음의 모든 기준에 따라 부신 선종이 확인된 환자

I) mUFC>1.3xULN (휴약기가 완료된 이후(CS로 고코르티솔증 치료를 받은 환자의 경우) 및 14일 이내에 선별검사 동안 수집된 3개의 24시간 뇨검체 평균)

II) 낮은 혈장 ACTH 농도 (<10 pg/mL 또는 <2.2 pmol/L)

III) 고용량 덱사메타손(23:00에 8 mg po) 억제 시험에서 다음날 아침 8:00에 혈청 코르티솔 농도가 억제되지 않은 자 (즉, 혈청 코르티솔 농도 > 5 ug/dL 또는 >138 nmol/L)

IV) CT 및/또는 MRI에 의한 부신 종양 증거

V) 아래 기준 i 또는 ii을 충족한 환자

i) 수술을 고려하지 않은 환자

ii) 환자는 수술 전에 고코르티솔증을 조절이 필요하며, 12주 치료를 받을 수 있는 자

ⓒ. 다음의 모든 기준에 따라 부신 선종이 확인된 환자

I) mUFC>1.3xULN (휴약기가 완료된 이후(CS로 고코르티솔증 치료를 받은 환자의 경우) 및 14일 이내에 선별검사 동안 수집된 3개의 24시간 뇨검체 평균)

II) CT 및/또는 MRI에 의한 부신 선종 증거 및 병리학적 및/또는 임상적 부신 선종 진단

III) 수술을 고려하지 않는 환자

ⓓ. 다음의 모든 기준에 따라 ACTH-비의존성 거대 결절성 부신 증식증(AIMAH) 또는 원발성 색소성 결절성 부신 이형성증(PPNAD)이 확인된 환자

I) mUFC>1.3xULN (휴약기가 완료된 이후(CS로 고코르티솔증 치료를 받은 환자의 경우) 및 14일 이내에 선별검사 동안 수집된 3개의 24시간 뇨검체 평균)

II) 낮은 혈장 ACTH 농도 (<10 pg/mL 또는 <2.2 pmol/L)

III) 고용량 덱사메타손(23:00에 8 mg po) 억제 시험에서 다음날 아침 8:00에 혈청 코르티솔 농도가 억제되지 않은 자 (즉, 혈청 코르티솔 농도 > 5 ug/dL 또는 >138 nmol/L)

IV) CT 및/또는 MRI에 의한 양측 부신 다발성 증식증 증거 (AIMAH의 경우 큰 결절, PPNAD의 경우 작은 결절)

V) 수술을 고려하지 않는 환자

③ 최소 5개월간 안정적인 컨디션이 유지될 것으로 예상되는 환자 (예. 원발성 질환(즉, 환자의 종양)의 컨디션이 조절)

ⓐ. 스테로이드 생성 억제제(메티라폰, 트리로스테인, 케토코나졸): 1주일

ⓑ. 미토테인: 6개월

ⓒ. 미페프리스톤: 4주

ⓓ, 다른 실험적 치료법: 최소 5배 반감기 또는 30일 중 긴 기간

○ (주요 제외기준)

① 쿠싱병(CD) 환자

② 오실로드로스타트 또는 유사 화학계역 약물에 과민성 병력이 있는 자

③ 호르몬 과잉 분비의 원인으로 알려진 유전성 증후군이 있는 환자

④ 국소 재발 또는 전이 여부와 관계없이 지난 5년간 치료 여부와 관계없이 모든 기관계의 악성종양 병력 [a) 이소성 코르티코트리핀 증후군을 유발하는 악성종양 또는 b) 피부의 국소 기저세포암종 제외]

⑤ 오실로드로스타트 첫 투여 전 4주 또는 해당 약물의 5 × 반감기 이하(둘 중 더 긴 기준) 이내에 악성종양 치료(예: 세포독성 화학요법, 분자 표적 약물, 소마토스타틴 유사체)를 받고 있는 환자

⑥ QTc 연장 또는 Torsade de Pointes에 대한 위험 요인이 있는 환자

⑦ 당뇨병이 잘 조절되지 않는 당뇨병 환자

⑧ 심각한 심혈관 질환 병력이 있는 환자

⑨ 중등도 내지 중증의 신 장애 환자

⑩ 심각한 간 질환 병력이 있는 환자

⑪ 정상 갑상선 상태가 아닌 환자

⑫ 선별검사 전 1개월 이내에 중요 수술을 수행한 환자
⑬ 임신 또는 수유중인 여성
⑭ 투여 및 투여 완료 후 1주일까지 효과가 아주 높은 피임방법을 이용하지 않는 가임기 여성

2) 투여방법

❖ 투여용량

○ 1주기 (0주 – 12주): 2 → 5 → 10 → 20 → 30 mg bid 증량

- 용량 적정 방법: 혈청 코르티솔 값에 의해 용량 조절. 첫 4주 동안 최대 10 mg bid까지 적정. 이후 4주 동안 추가 증량. 필요 시 2주 간격으로 증량
- 용량 감량: 2 mg bid에 저코르티솔증이 발생하면, 1 mg bid로 용량 감량

○ 2주기 (12주 – 48주): 1주기에서 설정된 치료 용량 복용, 환자 상태에 따라 용량 조절 가능

○ 선택 연장 기간 (48주 이후): 치료 약물 또는 평가 중단없이 연장 기간에 등록

○ 최대 30 mg bid까지 복용하였음

3) 시험결과

가. 인구학적 및 질환 특성

Demographic variable	All Patients N=9
Age (years)	
n	9
Mean (SD)	51.0 (18.17)
Median (Min-Max)	46.0 (20 – 75)
Age category-n (%)	
< 65 Years	6 (66.7)
≥ 65 Years	3 (33.3)
Sex-n (%)	
Female	7 (77.8)
Male	2 (22.2)
Body mass index (kg/m2)	
n	9
Mean (SD)	25.367 (5.9994)
Median (Min-Max)	23.876 (19.31 – 38.19)
Type of disease – n (%)	
Adrenal adenoma	5 (55.6)
Ectopic corticotropin syndrome	3 (33.3)
ACTH-Independent macronodular adrenal hyperplasia	1 (11.1)

나. 유효성 평가 결과

❖ 1차 유효성 평가변수: mUFC

○ 12주에 개별 환자에서의 베이스라인으로부터의 mUFC % 변화

- 12주에 9명의 환자에서 mUFC가 감소하였음

- 9명 중 7명 주기 1 완료(모두 감소), 2명은 12주 전체 시험 중단하였음

- 위 7명의 mUFC % 변화: -52.6% - -99.0%

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

○ 연구 C2301 및 연구 C2302에서 각각 10% 이상 발생한 이상 반응 비율

약물 이상 반응	연구 C2301 모든 등급 N=137, %	빈도 범주	연구 C2302 모든 등급 N=73, %	빈도 범주
각종 심장 장애				
빈맥1	8.8	흔함	13.7	매우 흔함
각종 내분비 장애				
부신 부전2	54.0	매우 흔함	24.7	매우 흔함
각종 위장관 장애				
오심	45.3	매우 흔함	31.5	매우 흔함
구토	24.8	매우 흔함	8.2	흔함
설사	19.7	매우 흔함	21.9	매우 흔함
복통3	21.2	매우 흔함	13.7	매우 흔함
전신 장애 및 투여 부위 병태				
피로4	48.9	매우 흔함	37.0	매우 흔함
부종5	21.9	매우 흔함	16.4	매우 흔함
병감	7.3	흔함	2.7	흔함
임상 검사				
혈액 부신 피질 자극 호르몬 증가	20.4	매우 흔함	2.7	흔함
혈액 테스토스테론 증가	11.7	매우 흔함	23.3	매우 흔함
심전도 QT 연장	3.6	흔함	2.7	흔함
아미노 전이 효소 증가6	4.4	흔함	6.8	흔함
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	16.1	매우 흔함	39.7	매우 흔함
저칼륨혈증7	13.9	매우 흔함	13.7	매우 흔함
근골격 및 결합 조직 장애				
관절통8	40.9	매우 흔함	47.9	매우 흔함
근육통9	22.6	매우 흔함	28.8	매우 흔함
각종 신경계 장애				
두통10	37.2	매우 흔함	27.4	매우 흔함
어지러움11	19.7	매우 흔함	21.9	매우 흔함
실신12	3.6	흔함	1.4	흔함
피부 및 피하 조직 장애				
여드름	9.5	흔함	13.7	매우 흔함
남성형 다모증13	10.9	매우 흔함	8.2	흔함
발진14	16.8	매우 흔함	5.5	흔함
각종 혈관 장애				
저혈압15	13.9	매우 흔함	17.8	매우 흔함

1. 빈맥에는 동성 빈맥, 심박수 증가가 포함된다.
1. 부신 부전에는 글루코코르티코이드 결핍, 급성 부신 피질 부전, 스테로이드 금단 증후군, 소변 유리 코르티솔 감소, 코르티솔 감소가 포함된다.
2. 복통에는 상복부 통증, 복부 불편감이 포함된다.
3. 피로에는 기면, 무력증이 포함된다.
4. 부종에는 말초 부종, 전신 부종, 국소 부종이 포함된다.
5. 아미노 전이 효소 증가에는 알라닌 아미노 전이효소 증가, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가가 포함된다.
6. 저칼륨혈증은 혈액 칼륨 감소를 포함한다.
7. 관절통에는 관절통, 경부 통증, 등허리 통증, 척추 통증, 골관절염, 관절 주위염, 관절염, 다발 관절염이 포함된다.

8. 근육통에는 근육통, 근육 연축, 근골격성 흉부 통증, 근골격 통증이 포함된다.
9. 두통은 머리 불편을 포함한다.
10. 어지러움에는 체위성 어지러움도 포함된다.
11. 실신에는 전실신도 포함된다.
12. 남성형 다모증에는 다모증이 포함된다.
13. 발진에는 홍반성 발진, 전신 발진, 반상 구진 발진, 구진 발진이 포함된다.
14. 저혈압에는 기립성 저혈압, 혈압 감소, 확장기 혈압 감소, 수축기 혈압 감소가 포함된다.

○ 연구 C2301 및 연구 C2302에서 각각 5% 이상 발생한 약물 이상 반응 비율

	연구 C2301 N=137 모든 등급 n (%)	연구 C2302 N=73 모든 등급 n (%)
최소 1건의 사례를 경험한 환자의 수	127 (92.7)	58 (79.5)
부신 부전	39 (28.5)	18 (24.7)
글루코코르티코이드 결핍	27 (19.7)	0
코르티솔 유리 소변 감소	10 (7.3)	0
오심	39 (28.5)	22 (30.1)
피로	32 (23.4)	19 (26.0)
혈액 코르티코트로핀 증가	26 (19.0)	2 (2.7)
무력증	23 (16.8)	13 (17.8)
호르몬 수치 이상	17 (12.4)	0
두통	17 (12.4)	4 (5.5)
관절통	15 (10.9)	15 (20.5)
혈액 테스토스테론 증가	15 (10.9)	13 (17.8)
식욕 감소	14 (10.2)	24 (32.9)
구토	14 (10.2)	6 (8.2)
현기증	12 (8.8)	11 (15.1)
저칼륨혈증	12 (8.8)	4 (5.5)
여드름	12 (8.8)	5 (6.8)
남성형 다모증	11 (8.0)	7 (9.6)
고혈압	11 (8.0)	2 (2.7)
저혈압	11 (8.0)	9 (12.3)
말초 부종	10 (7.3)	4 (5.5)
부종	9 (6.6)	0
근육통	9 (6.6)	13 (17.8)
설사	8 (5.8)	5 (6.8)
뇌하수체 종양 양성	8 (5.8)	1 (1.4)

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 시판후 경험에서 중성구 감소증(혈액 및 림프계 장애, 발생 빈도 알수 없음)이 보고되었음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

이 품목의 희귀의약품 품목허가 신청은 “성인의 내인성 쿠싱 증후군 치료”로 적응증을 신청하였음

핵심 임상시험인 C2301 결과, 오실로드로스타트는 쿠싱병 환자의 mUFC를 낮추는데 효과적이었으며, 48주 이후 많은

환자에서 정상 mUFC 수치가 관찰되었으며, 120주까지 일관되게 유지하였음.

심혈관 관련 대사성 파라미터, 신체적 특성 개선 등 2차 평가변수에서도 유익한 효과가 보였음

C2302에서도 위약과 비교 시, 12주에 오실로드로스타트 투여 쿠싱병 환자의 mUFC를 낮추어 C2301의 결과를 뒷받침하였음

쿠싱병 제외 내인성 쿠싱 증후군 환자 9명을 대상으로 진행한 C1201 시험에서도 12주 전 시험을 중단한 2명을 제외한 7명의 환자에서 베이스라인 대비 -52.6%에서 -99.0%의 mUFC 감소를 보였으나, 이 7명의 환자가 AIMAH 1명, 부신 선종 5명, 이소성 코르티코트로핀 증후군 1명임을 고려하였을 때, 쿠싱 증후군을 모두 대변하는 결과라 판단하기 어려움

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

C2301 시험에서 모든 환자가 1건 이상의 TEAE를 경험하였으며, 대부분 환자(92.7%)가 약물 관련 TEAE를 경험하였음

C2302 시험에서도 이와 유사하게, 전체 시험기간 동안 98.6%가 1건 이상의 TEAE를 경형하였으며, 81%가 약물 관련 TEAE를 경험하였음

약리학적 기전에 의해 예상되는 관심대상 이상반응에 코르티솔증 관련, 부신 호르몬 전구체 축적 관련, QT-연장 관련, 뇌하수체 종양 비대 관련, 부정맥 유발 잠재적 이상반응이 있었으며, 코르티솔증 관련 이상반응은 54.0%에서 높은 빈도로 보고되었음

잠재적으로 생명을 위협할 수 있는 두 가지 주요 안전 문제에는 코르티솔 저하증과 QT 연장이 있었음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

○ 권장 사용

적응증: 오실로드로스타트의 작용 방식(Section 1.1.2)과 여러 연구에서 관찰된 일관된 효능(Section 4.3)은 제안된 적응증인 "내인성 쿠싱 증후군 성인 환자의 치료"를 뒷받침함

약량학: 이 질환 영역의 다른 의학적 요법과 마찬가지로, 개인 및/또는 질환별 민감도 차이는 개별 증량 스케줄을 통해 관리. 제안된 시작 용량인 2mg bid는 내인성 CS에 대한 2상 및 3상 유효성 시험에서 사용된 시작 용량과 일치. 중등도 및 중증 간 장애 환자에게는 간 장애 연구 C2103 [SCP-Section 2.2.6]의 결과에 따라 각각 1 mg bid 또는 1 mg od의 낮은 시작 용량이 권장. 신장애 환자에게는 용량 조절이 필요하지 않지만[SCP Section 2.2.7], 중등도에서 중증의 신장애 환자의 소변 배설 감소가 소변 유리 코르티솔 수치 결정에 미치는 잠재적 영향이 강조.
임상에서는 핵심 임상시험 C2301에서 사용된 엄격한 용량 증량 단계에 비해 보다 점진적이고 유연한 용량 적정이 권장. "정상 코르티솔 수치에 도달하는 것을 목표로 개인의 반응과 내약성에 따라 점진적으로 용량을 증량할 수 있음(처음에는 1 또는 2mg bid 단위로 증량)." 핵심 연구에서 사전 정의된 용량 증량 단계(2-5-10-20-30mg bid)와 용량 증량 간격의 필요성은 연구 설계 특징(첫 12주 이내에 적정 용량에 도달한다는 목표, 다음 방문 전 7일 동안 블라인드 방식으로 중앙 실험실로 배송되어 분석되어야 하는 삼중 mUFC 샘플)에 의해 결정되었음. 마찬가지로, 임상에서는 일반적으로 사용되는 모니터링 방법(예: 24시간 UFC, 혈청/혈장 코르티솔)을 사용할 수 있지만, 1차 연구 평가변수에 대한 매우 정확한 유효성 추정치를 얻어야 하기 때문에 삼중 mUFC 샘플을 사용하게 되었음.
임상에서의 최대 권장 용량은 핵심 임상시험과 동일하게 30mg bid이며, 이는 제한된 수의 환자에게만 요구되는 용량이 모든 환자가 정상 mUFC에 도달하기 위해 최대 용량인 30mg bid로 증량되는 것을 방지하기 위해, 핵심 임상시험에서 평균 유지 용량의 사분위수 범위가 용법용량 섹션에 표시되어 있음 ("임상시험에서 유지 용량은 일반적으로 1일 2회

2~7mg 사이였다.").

○ 전반적인 유익성-위험성 균형

현재 사용되는 모든 의학적 요법은 개별적인 단점(예: 최적이 아닌 안전성 프로파일)이 있으며, 임상적 유효성의 강도가 일관되게 높지 않음(즉, 현재 사용 가능한 약물은 정상 mUFC를 가진 환자의 상당수를 치료할 수 없음)(Section 6.1.2). 따라서 내인성 CS 환자의 치료에 대한 중요한 미충족 의학적 수요가 여전히 존재하며 안전성과 유효성이 개선된 신약을 개발해야 할 필요성이 분명.

오실로드로스타트 치료는 질병 활동의 생화학적 매개변수를 빠르게 시작하고 장기적으로 조절할 수 있으며, 이는 우울증 및 심혈관 위험 인자의 개선을 포함하여 임상 징후, 증상 및 동반 질환의 점진적인 개선에 대한 강력한 증거와 관련이 있음. 또한, 질병별 설문조사에서 임상적으로 관련성이 있는 QoL (베이스라인에서는 저하된 상태)이 개선된 것으로 나타났음. 우울증은 만성 내인성 고코르티솔증과 관련된 가장 빈번하고 심각한 정신과적 장애이며 생명을 위협할 수 있기 때문에 우울증 점수의 개선은 관련이 있음(Pivonello et al 2015).

오실로드로스타트 치료는 CD와 관련된 주요 심혈관 관련 대사 지표의 개선을 가져왔으며, 일부 환자에서는 12주차에 이미 개선된 것으로 나타났음. 중요한 것은 이러한 개선 효과가 시간이 지나도 유지되었다는 점임. 이 환자군에서 사망률이 4~5배 증가한 것은 대부분 심혈관 질환으로 인한 것이기 때문에 여러 심혈관 위험 인자의 개선이 중요(Lindholm et al 2001).

따라서 오실로드로스타트는 내인성 CS 환자에게 실행 가능한 장기 치료 옵션을 제공. 오실로드로스타트는 1mg, 5mg 및 10mg 강도의 필름 코팅 정제로 제공되어 환자에게 높은 편의성으로 미세하게 적정한 투여 계획을 허용. 전반적으로 개별 용량 적정은 적절한 용량을 찾는 데 적절했다. 치료에 적절히 반응하지 않는 환자의 경우 용량 상향 조정 옵션과 함께 권장되는 시작 용량인 2mg bid를 통해 개별 환자에게 최적의 혜택과 위험의 균형을 달성할 수 있도록 환자의 용량을 조정할 수 있음.

오실로드로스타트는 일반적으로 내약성이 양호했으며 예상치 못한 안전성 결과는 보고되지 않았음. 임상 개발 프로그램에서 스테로이드 생성 억제제 범주에 속하지 않는 새로운 AE는 발견되지 않았음.
내분비학자들은 스테로이드 생성 억제제가 내인성 CS 치료에 수십 년 동안 사용되어 왔기 때문에 이러한 AE에 대해 잘 알고 있음. 현재 CS 환자에게 사용되는 약물은 모두 간 효소 및 전해질과 같은 매개 변수를 자주 모니터링해야 하는 등 특정 단점이 있으며, 이는 CS 환자와 처방자 모두에게 부담이 가중되는 부분임.

오실로드로스타트는 음식물 섭취와 무관하게 작은 크기의 정제로 복용할 수 있고 DDI 위험이 매우 낮기 때문에 환자에게 편리함을 제공하는 몇 가지 특징이 있음. 내인성 CS 환자는 여러 질병 관련 동반 질환으로 인해 여러 가지 약물을 병용하고 있기 때문에 후자는 중요한 특징임. 임상 프로그램 전반에 걸쳐 생성된 데이터에 따르면 오실로드로스타트는 CS의 생화학적 측정치, 질병의 여러 임상적 특징 및 QoL에서 중요하고 지속적인 개선을 가져와 기존 치료법보다 분명한 이점을 제공하는 것으로 나타났음. 현재 사용 가능한 부신 스테로이드 생성 억제제는 특히 코르티솔 과잉을 단기간에 조절하는 데 유용하지만 치료 도피와 일부 치료 관련 독성과 관련이 있어 여러 매개 변수를 의무적으로 모니터링해야 할 수 있음. 당사의 임상 프로그램은 시간이 지나도 지속되는 유효성, 우호적인 안전성 프로파일 및 편의성에 대한 강력하고 가장 완벽한 증거를 제공. 따라서 오실로드로스타트는 환자 치료에 있어 중요한 진보를 의미.

결론적으로, 연구 결과에 따르면 오실로드로스타트는 내인성 CS 환자에서 최대 30mg bid 용량까지 투여할 경우 기존 치료 요법에 비해 전반적인 유익성-위험성 균형이 긍정적인 것으로 나타났음.

6.6. 가교자료

- 희귀의약품으로 가교 면제. 다만, 백인과 동양인을 비교한 자료를 제출하여 인종에 따른 차이를 확인하였음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 오실로드로스타트는 부신에서 코티솔 생합성의 마지막 단계를 촉매하여 코르티솔 합성을 억제하는 효소인 11β-수산화효소(CYP11B1)의 강력한 경구 억제제로, 경구 투여를 통해 내인성 쿠싱 증후군 환자의 치료로서 오실로드로스타트 단일요법에 대해 희귀의약품 허가신청을 하였으며, 이를 뒷받침하기 위해 1상 9건, 2상 2건, 3상 2건의 임상시험 자료를 제출하였음

- 신청 적응증을 뒷받침하기 위한 임상자료는 3상 임상시험(C2301, C2302) 2편으로, C2301 시험의 1차 유효성 평가변수는 무작위 중지 기간의 8주차(총 시험기간의 34주)에 무작위 배정된 오실로드로스타트 치료 지속 환자와 위약 치료 환자간의 mUFC 완전 반응율(Complete Response rate) 비교이며, C2302는 무작위 배정된 두 군에서 12주의 mUFC 완전 반응자 비율 비교로, 2019.12.4.일과 2020.2.25.일에 분석한 결과를 제출하였음

• 유효성 평가 결과,

- (C2301) 치료적확증, 무작위 중단, 위약대조 연구로써 쿠싱병 환자를 대상으로 오실로드로스타트 초기 치료용량 2 mg bid를 시작으로 코르티솔 수치에 따라 1-2주 간격으로 단계별 증량하여 복용하다, 26주에 오실로드로스타트군 36명, 위약군 35명으로 무작위 배정하여 오실로드로스타트의 유효성(mUFC 개선)을 입증하는 일차 목적을 충족하였음
  ·위약군과 비교 시, 오실로드로스타트 투여군에서 통계적으로 유의한 임상적 효과가 입증되었음 (Odds ratio: 13.71 (95% CI: 3.73, 53.44), p-value: <0.001)
- (C2302) 이중맹검, 12주 위약-대비 기간을 포함한 무작위 48주 3상 연구에서도, C2301 시험과 일관된 결과를 얻었음
  ·12주에 위약군과 비교 시, 오실로드로스타트 투여군에서 통계적으로 유의한 임상적 효과가 입증되었음 (Odds ratio: 43.4 (95% CI: 7.063, 343.19), p-value: <0.0001)

• 안전성 평가결과,

- 안전성 평가를 위하여 C2301(N=137), C2302(N=73)의 3상 임상시험 2건 등이 제출되었음
- (C2301) 137명 모두(100%)에게서 1건 이상의 TEAE가 발생하였으며, 대부분의 환자(92.7%)가 약물 관련 TEAE를 경험하였음. 83명(60.6%)의 환자가 3/4등급의 TEAE를 경험하였으며, 46명 (33.6%)이 약물 관련 TEAE이었음. 2명이 사망하였으며, 모두 약물 관련 없었음
- (C2302) 첫 12주(위약-대조 기간)동안 오실로드로스타트군과 위약군 모두 TEAE가 각각 96%와 92%에서 높게 나타났으며, 전체 시험 기간 동안 98.6%로 C2301 시험과 유사하게 발생하였음. 약물 관련 TEAE는 12주 동안 오실로드로스타트군과 위약군에서 각각 63%와 44%로 위약군에서 다소 낮았으며, 전체 시험 기간 동안 81%로 C2301보다 낮게 나타났으나, 이는 치료 기간의 차이로 해석에 한계가 있는 것으로 판단됨. 3/4등급 TEAE는 위약 대조 기간 동안 오실로드로스타트군과 위약군이 유사하였으며(오실로드로스타트 20.8%, 위약 20.0%), 전체 시험기간 동안은 39.7% 이었으며, 18명(24.7%)가 약물 관련이었음. 사망 사례는 없었음
- C2301 시험에서 오실로드로스타트의 약리학적 기전에 의해 예상되는 관심대상 이상반응에는 저코르티솔증 관련, 부신 호르몬 전구체 축적 관련, QT-연장 관련, 뇌하수체 종양 비대 관련, 부정맥 유발 잠재적 이상 반응이 있었으며, 각각 54.0%, 58.4%, 3.6%, 16.1%, 2명에서 발생하였음
- TEAE로 인한 치료 약물 중단은 25명(18.2%)에서 발생하였으며, 용량 조절 및/또는 중단을 초래한 AE에는 부신 부선, 글루코코르티코이드 결핍, 오심이 빈번(15% 초과)하였으며, 추가 치료를 요하는 AE에는 두통, 빈인두염, 부신 부전, 오심, 요로감염이 빈번(15% 초과)하게 발생하였음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

국가	희귀의약품 지정일	제품명	효능효과	허가일
미국	2013.9.13.	Isturisa (Osilodrostat)	A cortisol synthesis inhibitor indicated for the treatment of adult patients with Cushing's disease for whom pituitary surgery is not an option or has not been curative	2020.6.3.
유럽	2014.10.15.	Isturisa (Osilodrostat)	The treatment of endogenous Cushing's syndrome in adults	2020.1.9.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 성인의 내인성 쿠싱 증후군 치료에 승인된 약제 없음. 허가외로 사용되고 있는 카베르골린, 미토테인 등과의 비교자료 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)레코르다티코리아	**허가일**	-
제품명	이스투리사필름코팅정 1밀리그램 및 5밀리그램 (오실로드로스타트인산염)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	1.6 (2024.9.11.)
주성분 및 함량	오실로드로스타트인산염 1.431 mg 및 7.155 mg		
효능·효과	뇌하수체 수술이 불가능하거나, 수술 후 충분한 효과를 얻지 못한 성인 쿠싱병 환자의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
1) 저코르티솔증(Hypocortisolism) 2) QT 연장 (QT prolongation)	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 사용성적조사 - 추적조사 체크리스트	- 첨부문서 - 환자용 사용 설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
1) 생식 독성/배태자 발생 (Reproductive toxicity/ Embryofoetal development)	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 사용성적조사 - 추적조사 체크리스트	- 첨부문서 - 환자용 사용 설명서
3. 중요한 부족정보		
1) 수유부 2) 장기 안전성 (저코르티솔증, 심혈관 안전성 및 QT 연장, 부신피질자극호르몬(ACTH)을 포함한 시상하부-뇌하수체-부신 축(HPA-AXIS) 호르몬 증가, 성호르몬 증가의 임상적 결과 포함) 3) 쿠싱병 이외의 쿠싱 증후군 환자에서의 사용 관련 장기적 효과	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 사용성적조사 - 추적조사 체크리스트	- 첨부문서 - 환자용 사용 설명서

* 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)