의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2023.11.27.</td><td>접수번호</td><td>20230102524</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">한국유씨비제약(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">질브리스큐프리필드시린지주 16.6밀리그램(질루코플란나트륨),
질브리스큐프리필드시린지주23.0밀리그램(질루코플란나트륨),
질브리스큐프리필드시린지주32.4밀리그램(질루코플란나트륨)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">질루코프란나트륨</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">(16.6mg) 1 프리필드실린지주(0.416mL) 중 질루코플란나트륨 17.05mg (질루코플란으로서 16.6mg)
(23.0mg) 1 프리필드실린지주(0.574mL) 중 질루코플란나트륨 23.53mg (질루코플란으로서 22.96mg)
(32.4mg) 1 프리필드실린지주(0.810mL) 중 질루코플란나트륨 17.05mg (질루코플란으로서 132.4mg)</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('23.10.), 유럽('23.12.), 일본('23.8.), 캐나다('24.7.), 호주('24.8.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>의약품허가총괄과</td><td>허가담당자</td><td>신나예 주무관, 이인선 사무관, 김영주 과장, 김상봉 국장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>종양항생약품과
순환신경계약품과
첨단의약품품질심사과
구강소화기과
의약품안전평가과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 김경아 주무관, 박소라 연구관, 안미령 과장, 김영림 부장
(안유) 남지연 심사원, 주정혼 연구관, 김소희 과장
(기시) 이찬미 심사전문관, 권오석 연구관, 고용석 과장</td></tr>
</table>

			(의료기기) 하민지 심사관, 류지혜 주무관, 박종호 연구관, 정승환 과장 (RMP) 정희금 심사원, 박선임 사무관, 최희정 과장
GMP* 평가부서	의약품품질과	**GMP 담당자**	김혜민 심사원, 조경진 사무관, 김정연 과장

* 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

성인에서 항아세틸콜린 수용체 항체 양성인 전신 중증근무력증 치료를 위한 표준 요법에 부가요법

○ 용법·용량

이 약으로 치료를 시작하기 전에 나이세리아 수막구균 (Neisseria meningitidis) 백신을 접종해야 한다. 수막 구균 백신 접종 후 2주 이내에 이 약의 투여를 시작해야 하는 경우, 환자는 첫 번째 수막구균 백신 접종 이후 2주 동안 적절한 예방적 항생요법으로 치료를 받아야 한다.
이 약은 1일 1회 피하주사로 투여하며, 체중 범위에 따른 권장 용량은 표 1에 제시되어 있다.
표 1: 체중 범위에 따른 1일 총 투여량

환자의 체중	투여 용량	프리필드시린지 수 (색상)
~~43 kg 이상~~ ~ 56 kg 미만	16.6 mg	1개(짙은 빨간색)
56 kg 이상 ~ 77 kg 미만	23.0 mg	1개(주황색)
77 kg 이상 ~~~ 150 kg 미만~~	32.4 mg	1개(짙은 파란색)

1일 용량을 매일 대략 같은 시간에 투여해야 한다. 투여를 잊은 경우, 해당일에 가능한 한 빨리 투여하고 다음 날에 예정된 용량으로 투여를 계속한다.
주사의 적절한 부위는 허벅지 앞쪽, 배(복부) 부위와 팔 윗부분 바깥쪽이다. 팔 윗부분 바깥쪽은 보호자가 실시해야 한다. 주사할 때마다 다른 부위에 주사해야 한다. 압통, 홍반, 멍, 딱딱한 피부, 상처 또는 튼살이 있는 부위에 주사하지 않는다. 환자는 피하주사 방법에 대해서 적절히 교육을 받은 후 이 약을 스스로 주사할 수 있다. '14. 적용상의 주의사항'에 자세히 기재된 방법에 따라 환자 및/또는 보호자에게 적절한 교육을 제공해야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 수막 구균(Meningococcal) 감염
이 약의 작용기전으로 인하여 나이세리아 수막구균 (Neisseria meningitidis) 감염에 대한 감수성이 증가될 수 있다. 예방적 조치로서, 모든 환자들은 이 약으로 치료를 시작하기 최소 2주 전에 수막 구균 감염에 대한 예방접종을 해야 한다.
수막구균 백신 접종 후 2주 이내에 이 약의 투여를 시작해야 하는 경우, 첫 번째 수막구균 백신 접종 이후 2주 동안 적절한 예방적 항생요법으로 치료를 받아야 한다. 수막구균 백신은 수막구균 감염의 위험성을 줄일 수는 있지만 완전히 위험성이 없어지는 것은 아니다.
흔한 병원성 수막구균 혈청군 예방을 위해 혈청군 A, C, Y, W 및 가능한 경우 혈청군 B에 대한 백신 접종이 권장된다. 관련된 최신 예방접종 지침에 따라 예방접종과 예방적 항생요법으로 치료를 받

아야 한다.
이 약을 투여하는 동안, 수막구균 감염의 징후 및 증상에 대해 모니터링하고 감염이 의심되는 경우 즉시 조치를 수행해야 한다. 수막구균 감염으로 의심되는 경우 수막구균 감염의 위험을 배제할 수 있을 때까지 이 약의 치료 중단 및 항생제 치료와 같은 적절한 조치를 취해야 한다. 수막구균 감염의 징후 또는 증상이 발생한 경우, 즉시 의학적 치료를 받아야 한다는 사실을 환자에게 알려야 한다.
2) 기타 나이세리아(Neisseria) 감염
이 약으로 치료받은 환자는 수막구균 외에도 임균 감염과 같은 다른 나이세리아(Neisseria) 종 감염에 취약할 수 있다. 환자에게 임질 예방 및 치료의 중요성을 알려야 한다.

2. 다음 환자는 투여하지 말 것
1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 과민반응이 있는 환자
2) 나이세리아 수막구균 (Neisseria meningitidis) 백신을 현재 접종하지 않은 환자
3) 나이세리아 수막구균 (Neisseria meningitidis) 감염이 치료되지 않은 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 이 약은 Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) class V 환자에서 연구되지 않았다.
2) 기타 감염
이 약은 말단 보체 활성을 차단하므로 수막구균 뿐만 아니라 폐렴연쇄상구균(Streptococcus pneumoniae), 헤모필루스 인플루엔자(Haemophilus influenzae) 및 임균(Neisseria gonorrhoeae)과 같은 피낭성 세균(encapsulated bacteria) 감염에 대한 감수성이 증가할 수 있다. 폐렴연쇄상구균과 헤모필루스 인플루엔자에 의한 감염을 예방하기 위해 최신의 예방접종 지침에 따라 백신을 접종 받아야 한다.

4. 이상반응
1) 임상시험
전신 중증근무력증 환자를 대상으로 한 위약 대조 임상시험에서 총 115명의 환자가 이 약으로 치료받았고, 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(이용할 수 있는 데이터로 추정할 수 없음) 발생빈도로 보고된 이상반응을 표 2에 나타내었다.
가장 흔하게 보고된 이상반응은 주사부위 반응(주사부위 멍(13.9%) 및 주사부위 통증(7.0%)) 및 상기도 감염(비인두염(5.2%) 및 부비동염(3.5%))이었다.

표 2: 임상시험에서 보고된 이상반응

기관	빈도	이상반응
감염 및 기생충감염	매우 흔하게	상기도 감염
위장관 장애	흔하게	설사
피부 및 피하조직 장애	흔하게	국소 피부 경화증
전신 장애 및 투여부위 병태	매우 흔하게	주사부위 반응
검사	흔하게	리파아제 증가
	흔하게	아밀라아제 증가
	흔하지 않게	혈액 호산구 증가

2) 주요 이상반응
① 주사부위 반응

가장 흔하게 보고된 증상은 주사부위 멍, 통증, 결절, 소양증 및 혈종이었다. 중대한 사례는 없었고 모든 사례가 경증 또는 중등증이었으며 이 중 치료 중단까지 이어진 사례는 3% 미만이었다. 위약 대조 시험들을 통합해서 분석했을 때, 주사 부위 반응은 이 약 투여 환자의 25.2%, 위약 투여 환자의 15.5%에서 보고되었다.

② 상기도 감염

가장 흔하게 보고된 증상은 비인두염, 상기도 감염 및 부비동염이었다. 95% 이상이 중대하지 않거나 경증 또는 중등증이었으며 치료 중단된 사례는 없었다. 위약 대조 시험들을 통합해서 분석했을 때, 상기도 감염은 이 약 투여 환자의 13.0%, 위약 투여 환자의 7.8%에서 보고되었다.

③ 췌장 효소 증가

리파아제(5.2%) 및/또는 아밀라아제(6.1%) 증가가 관찰되었다. 이는 일시적이었고 치료 중단으로 이어지는 경우는 드물었다.

④ 혈중 호산구 수 증가

혈중 호산구 수 증가가 관찰되었다. 이는 일시적이었고, 치료 중단으로 이어지지 않았다.

⑤ 국소 피부 경화증

국소 피부 경화증 사례가 공개 연장시험에서 장기간 치료 이후 관찰되었다. 대부분의 사례는 이 약의 치료 시작 1년 이상 경과한 시점에 발현하였고, 중증도는 경증 또는 중등증이었으며 치료 중단으로 이어지지 않았다.

5. 일반적 주의

1) 췌장염 및 췌장 효소 증가

공개 연장시험에서 이 약을 투여받은 환자에서 췌장염 및 췌장 낭종이 보고되었으나, 이 약과의 인과관계는 규명되지 않았다. 위약 대조 임상시험에서 리파아제 증가 및 아밀라아제 증가가 이 약 투여군에서 각각 6명(5.2%) 및 7명(6.1%), 위약 투여군에서 각각 3명(2.9%)씩 보고되었다.

이 약 투여 전 환자에게 상기 위해성을 알려야 한다. 이 약으로 치료를 시작하기 전에 리파아제 및 아밀라아제 수치를 측정하는 것을 권장한다. 이 약 투여 후 췌장염이 의심되면 췌장염이 배제되거나 회복될 때까지 적절한 조치(리파아제 및 아밀라아제 수치 측정 포함)를 취한다.

2) 면역원성

모든 치료용 펩타이드와 마찬가지로, 이 약 투여 시 면역원성에 대한 잠재적인 가능성이 있다.

3상 임상시험의 이 약(0.3mg/kg) 치료군에서 2명 (2.3%)이 항-약물 항체(anti-drug antibody, ADA) 양성이었으며, 8명(9.3%)이 항-PEG(polyethylene glycol) 항체 양성이었다. ADA 또는 항-PEG 항체 발생률이 낮기 때문에 면역원성과 이 약의 약동학, 약력학, 안전성 또는 유효성 간의 연관성에 대한 명확한 결론을 짓기에 이용 가능한 자료가 제한적이다.

6. 상호작용

약물상호작용에 대한 임상시험은 수행되지 않았다. 시험관 내(in vitro) 시험 결과에 근거하여 이 약과 주요 약물대사 효소(CYPs 및 UGTs)의 억제제 또는 유도제 및 수송체 간에 임상적으로 유의미한 상호작용이 있을 것으로 예상되지 않는다. 시험관 내(in vitro) 시험에서 이 약은 주요 CYP 효소 또는 수송체의 기질이 아니다.

7. 임부, 수유부 및 가임 여성에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

임부에 대한 이 약 사용 데이터는 없다. 임신한 원숭이에 임신 기간 동안 이 약을 투여한 결과, 모체 독성이 없는 모든 용량군에서 배태자 사망이 관찰되었다('16. 전문가를 위한 정보 4) 독성시험' 항 참

조).
임부에게 이 약의 투여는 임상적 유익성이 위해성보다 클 때 고려되어야 한다.
2) 수유부에 대한 투여
이 약이 모유로 분비되는지는 알려져 있지 않다. 모유 수유를 중단할지 또는 이 약 치료를 중단할지 여부는 모유 수유에 대한 신생아의 유익성과 수유부의 치료 유익성을 고려하여 결정해야 한다.
3) 가임여성
이 약이 사람 수태능에 미치는 영향은 평가되지 않았다. 영장류를 대상으로 한 수태능 및 반복투여 독성시험에서 임상적인 관련성이 확실하지 않은 생식기관에 대한 영향이 관찰되었다.

8. 소아에 대한 투여
소아에서 이 약의 안전성과 유효성이 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여
고령 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 임상시험에서 이 약으로 치료받은 고령자가 제한적이다.

10. 신장애 환자에 대한 투여
신장애가 있는 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 투석을 필요로 하는 환자에 대한 자료는 없다.

11. 간장애 환자에 대한 투여
경증 및 중등증 간장애가 있는 환자에 대해 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간장애가 있는 환자에 대한 자료는 없다.

12. 운전 또는 기계조작 능력에 대한 영향
이 약은 운전 및 기계 사용 능력에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다.

13. 과량투여시의 처치
권장 용량의 2배에 해당하는 용량(0.6 mg/kg)을 건강한 시험대상자 32명에게 최대 7일 동안 피하주사로 투여한 임상시험에서 안전성 데이터는 권장 용량의 안전성 프로파일과 일관되었다.
과량투여가 발생하는 경우, 부작용이 발생하는지 환자를 면밀하게 모니터링하도록 권장되며 적절한 증상 치료 조치를 즉시 취해야 한다.

14. 적용상의 주의사항
1) 처음 사용하기 전, 담당 의료전문가는 환자 및/또는 보호자에게 이 약의 투여 준비 및 자가주사 방법을 어떻게 투약하는지 교육한다. 질브리스큐를 주사하는 방법을 제대로 알기 전까지는 환자 및/또는 보호자는 주사하면 안 된다.
2) 이 약을 투여하기 전에 아래 내용을 모두 읽고 이해해야 한다.
3) 환자 및/또는 보호자는 이 약을 올바르게 주사하는 방법에 대해 궁금한 점이 있는 경우 담당 의료 전문가에게 문의한다.

1단계. 주사 준비 a) **프리필드시린지를 냉장고에서 보관한 경우:** 보다 편안하게 주사하려면: 질브리스큐 프리필드시린지 1개를 냉장고에서 꺼내 주사하기 전 30~45분 동안 실온에서 평평한 곳에 놓아 둔다. 다른 방법으로 데우지 않는다(예를 들어, 전자	그림 A1

레인지, 온수 또는 직사광선을 사용해서는 안 된다).
상자의 나머지는 다시 냉장고에 보관하고 아래의 b)단계를 따른다.
프리필드시린지를 실온에서 보관한 경우: 질브리스큐 프리필드시린지 1개를 상자 밖으로 꺼낸다. 실온에서 보관한 후에는 상자에 남은 주사기를 냉장고에 넣지 않는다.
시린지 하나를 상자 밖으로 꺼낼 때, 시린지의 몸체를 잡는다 (그림 A1 및 그림 A2). 플런저 로드와 주사침 캡을 절대 만지지 않는다. 주사침 보호 장치 활성화 클립을 만지면 주사침이 시린지 안으로 들어가게 되니, 해당 클립을 절대 만지면 안 된다.

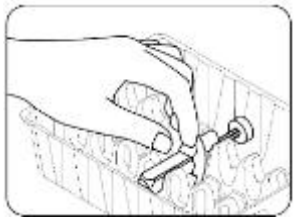
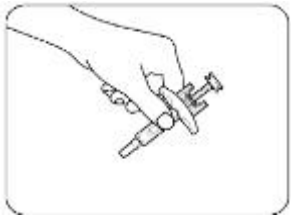
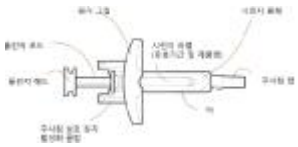


그림 A2



b) 다음과 같은 용품을 테이블과 같은 깨끗하고 편평한 표면 위에 놓는다.
• 질브리스큐 프리필드시린지 1개
• 알코올 솜 1개 (제공되지 않음)
• 솜 또는 거즈 패드 1개 (제공되지 않음)
• 주사 후 사용할 접착식 반창고/밴드 (제공되지 않음)
• 주사침 폐기 용기 1개 (제공되지 않음). 사용한 시린지를 폐기하는 방법에 대한 설명은 4단계 참조

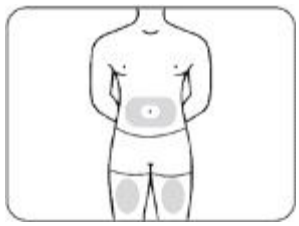
c) 프리필드시린지 점검
• 프리필드시린지의 손상을 확인한다 (그림 "사용 전").
금이 가 있거나, 새거나, 파손된 프리필드시린지는 사용하지 않는다.
주사침 캡이 금이 갔거나, 파손되었거나, 유실 또는 프리필드시린지에 단단히 부착되어 있지 않은 경우, 해당 주사기를 사용하지 않는다.



• 주사할 준비가 될 때까지 프리필드시린지의 주사침 캡을 제거하지 않는다.
• 액체가 냉동된 적이 있는 경우(해동되었더라도) 사용하지 않는다. 이 경우에 해당 약은 사용하지 않아야 한다.
• 시린지 라벨에서 유효기간을 확인한다.
• 프리필드시린지 안의 약물을 확인한다(그림 "사용 전"). 약물은 무색, 투명 내지 유백광의 액이어야 한다.
시린지 안에 공기방울이 보일 수도 있으며 이는 정상적인 현상이다. 약물이 뿌옇거나, 변색되었거나, 입자가 있는 경우 사용해서는 안 된다.
• 라벨에 기재된 용량을 확인한다(그림 "사용 전"). 처방전과 용량이 일치하는 않는 경우에는 사용하지 않는다.

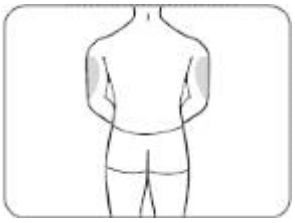
2단계. 주사 부위를 선택하고 주사 준비
다음의 부위 중 주사 부위를 선택한다 (그림 B):
• 복부 (배): 배꼽 주변 5 cm/2인치 부위 제외
• 허벅지 앞쪽
• 상완 외측 (다른 사람이 주사를 투여해 주는 경우에만)

그림 B
• 복부 및 허벅지



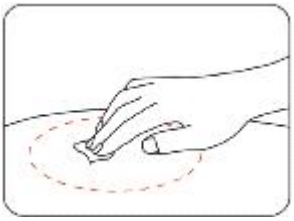
•상완 외측(다른 사람이 주사를 투여해 주는 경우

에만)



각 주사마다 다른 부위를 선택해야 한다. 동일한 주사 부위를 원할 경우, 지난번에 사용한 지점에서 최소 2.5 cm/1인치 이상 거리가 있는 부위인지 확인해야 한다.
압통, 홍반, 멍이 있거나 단단하거나 흉터 또는 긁힌 부분이 있는 부위에 주사해서는 안 된다.
비누와 물로 손을 씻고 깨끗한 수건으로 물기를 제거시킨다.
알코올 솜으로 주사 부위를 닦는다 (그림C). 10초 동안 피부를 건조시키고 주사하기 전에 다시 주사 부위를 만지지 않는다.

그림 C



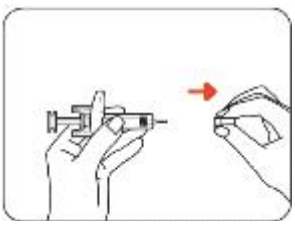
3단계. 질브리스큐 주사

a) 주사침 캡 제거

한 손으로 질브리스큐 프리필드시린지 몸체를 단단히 잡는다. 다른 손으로 주사침 캡을 일직선 방향으로 잡아당겨서 주사침 캡을 분리한다 (그림 D).
주사침 캡은 가정용 폐기물 쓰레기통 또는 주사침 폐기 용기에 버린다 (4단계 참조).

- 주사침을 만지거나 주사침이 다른 물건에 닿지 않도록 주의한다.
- 부상 방지를 위해 주사침 캡을 다시 씌우지 않는다.
- 시린지 안의 공기방울을 제거하려고 하지 않아도 된다. 공기방울은 투여용량에 영향을 미치거나 해가 되지 않는다. 이것은 정상적인 현상이다. 주사를 이어서 준비한다.

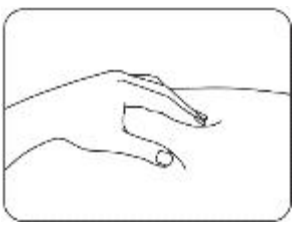
그림 D



b) 주사부위 잡아 올리기

다른 손으로 깨끗이 닦은 주사 부위를 잡아 올려 그대로 유지한다 (그림 E).

그림 E

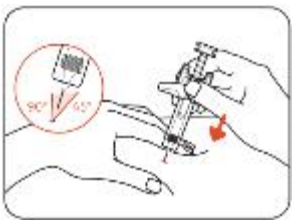


c) 주사침 삽입

잡아 올린 피부에 전체 주사침을 45°~ 90° 각도로 삽입한다. 주사침이 완전히 삽입되면, 프리필드시린지를 그대로 잡고 유지한다 (그림 F).

- 시린지가 파손될 수 있으니 어떠한 경우에도 플런저를 뒤로 잡아당겨서는 안 된다.
- 주사침 보호 장치 활성화 클립을 만지지 않는다.

그림 F



d) 잡아 올린 피부 놓기

주사침이 완전히 삽입되면 프리필드시린지를 그대로 유지하고 잡아 올린 피부에서 손을 뗀다 (그림 G).

- 잡아 올린 피부에서 손을 뗄 때 주사침이 빠져나오는 경우 다시 주사침을 삽

그림 G

입하면 안 된다. 주사침이 구부러지거나 파손되어 조직에 외상을 입힐 수 있기 때문이다. 이러한 일이 발생했다면, 시린지를 안전한 방법으로 주사침 폐기 용기에 버리고 주사를 위한 새로운 시린지를 준비한다.

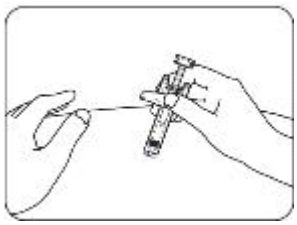


그림 H

e) 약 주입

핑거 그립을 잡은 상태에서 플런저를 아래로 눌러 모든 약을 주입한다 (그림 H). 플런저 헤드를 더 이상 누를 수 없는 경우 약이 모두 주입된 것이다.

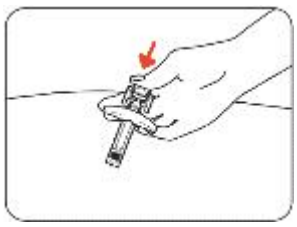
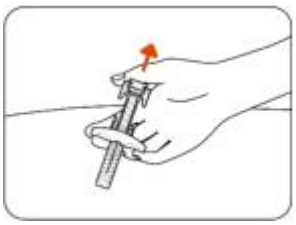


그림 I

f) 플런저 놓기

엄지손가락을 들어올려 플런저를 천천히 놓는다. 완전히 주사한 후, 주사침 보호 장치가 주사침을 덮게 되면 짤깍하고 맞물리는 소리가 납니다 (그림 I).



사용 후

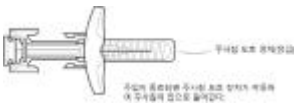


그림 J

g) 주사 부위 확인

- 솜 또는 거즈 패드로 주사 부위 위를 10초 동안 누르고 있는다 (그림 J).
- 주사 부위를 문지르면 안 된다. 약간의 출혈이 있을 수 있으며, 이는 정상이다. 필요한 경우 접착식 반창고/밴드를 붙인다 (그림 K).

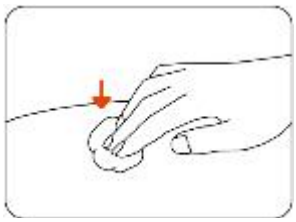
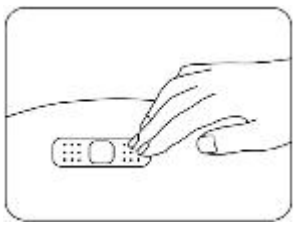


그림 K



4단계. 사용한 시린지 주사침 폐기 용기에 즉시 폐기

그림 L

- 사용한 시린지는 바로 주사침 폐기 용기에 넣어 버린다(그림 L).
- 보건의료전문가나 약사의 지시에 따라 전체 용기를 폐기합니다.
- 가정용 쓰레기통에 시린지를 버려서는 안 된다.
- 주사침 폐기 용기는 항상 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.



15. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관하여야 한다.
2) 냉장고에 보관한다(2℃ - 8℃).
3) 냉동하지 않는다.
4) 차광을 위해 제품을 포장된 상자에 넣어 보관한다.
5) 실온(최대 30℃)에서 차광 상태로 최대 3개월까지 보관할 수 있다. 냉장고에서 꺼낸 이후 다시 냉장고에 넣으면 안 되며 실온에서 3개월이 지난 시점 또는 사용기한 중 먼저 오는 날짜에 폐기한다.

16. 전문가를 위한 정보

1) 작용기전

이 약은 15개의 아미노산으로 구성된 합성 펩타이드로서 이중 작용기전을 통해 보체 단백질 C5의 효과를 억제한다. 이는 보체 단백질 C5에 특이적으로 결합하여, C5 전환효소에 의한 C5a와 C5b로의 절단을 억제하며, 그에 따라 막공격복합체(membrane attack complex, MAC)의 형성 및 세포 용해 활성의 하향조절을 야기한다. 또한, C5의 대사체 C5b에 결합함으로써, 이 약은 C5b가 C6에 결합하는 것을 입체적으로 방해하여, 어떠한 C5b가 형성되어도 이후 MAC의 형성과 활성을 차단한다.

이 약의 약력학적 효과는 보체에 의해 유도된 양 적혈구(sheep red blood cell) 용해를 억제하는 능력을 통해 분석되었다.

2상 및 3상 임상시험에서 이 약(0.3 mg/kg) 투여 시 빠르고, 완전하며(> 95%), 지속적인 보체 억제가 관찰되었다. 3상 핵심 임상시험(MG0010)에서, 환자들은 1일 1회 이 약 0.3 mg/kg 또는 위약을 12주 동안 투여 받았으며, 이 약 치료 후 1주 시점에서 확인된 보체 억제가 12주 시점(97.5%)까지 유지되었다.

2) 약동학적 정보

① 흡수

건강한 시험대상자에게 이 약 0.3 mg/kg을 1일 1회 피하주사로 단회 및 다회 투여한 경우, 투여 후 3-6시간 사이에 최고 혈장 농도에 도달하였다. 전신 중증근무력증 환자를 대상으로 수행된 임상시험에서, 이 약 0.3 mg/kg을 1일 1회 피하주사로 반복투여한 후 이 약의 혈장 농도는 일정했으며, 치료 4주차에 항정상태에 도달하여 12주차까지 유지되었다.

② 분포

이 약 및 이 약의 주요 대사체 2개(활성 및 비활성)는 혈장 단백질에 결합한다(> 99%). 집단 약동학 분석을 이용한 이 약의 평균 분포용적 (Vc/F)은 3.51 L이다. 이 약은 일반적인 수송체 (P-gp, BCRP, OATP1B1 및 OATP1B3)의 기질이 아니다.

③ 대사

이 약은 주요 CYP 효소 (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 및 3A)의 기질이 아니다. 혈장에서 활성 대사체 RA103488 및 주요 비활성 대사체 RA102758이 검출되었다. RA103488은 주로 CYP450 4F2에 의해 형성된다. RA103488은 이 약과 약리학적 활성이 비슷하지만, 이 약에 비해 훨씬 낮은 농도로

존재한다. 약리학적 활성에 대한 RA103488의 기여도는 낮다. 또한, 펩타이드로서 이 약은 이화 경로를 통해 작은 펩타이드 및 아미노산으로 분해될 것으로 예상된다.
시험관 내 시험 결과에 따르면 이 약과 약물대사 효소 (CYPs 및 UGTs) 및 수송체의 기질 간에 임상적으로 유의미한 상호작용은 예상되지 않는다.
④ 배설
이 약은 펩타이드로서 이화 경로를 통해 더 작은 펩타이드와 아미노산으로 분해될 것으로 예상된다. 평균 혈장 말단 반감기는 약 172시간 (7-8일)이다. 이 약과 대사체의 배설은 소변 및 대변에서 평가하였고 무시할 만한 수준이거나 1% 미만이었다.
⑤ 항체
전신 중증근무력증 환자를 대상으로 한 3상 시험에서 항-약물 항체(ADA)와 항-PEG 항체 검출률은 이 약 치료군과 위약군 간에 비슷하였다. 이 약으로 치료받은 환자의 ADA 및 항-PEG 항체 상태는 이 약 농도에 영향을 미치지 않았다.
⑥ 특수 집단
이 약의 노출에 영향을 미치는 요인을 평가하기 위한 집단 약동학 분석에서, 연령 및 성별은 이 약의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.
- 신장애
신장애가 이 약과 이 약의 대사체 약동학에 미치는 영향은 건강한 시험대상자와 중증 신장애(크레아티닌청소율 15 ~ < 30mL/분)가 있는 시험대상자에게 이 약 0.3 mg/kg을 단회투여한 공개 1상 임상시험에서 평가되었다.
이 약 및 주요 비활성 대사체(RA102758)의 전신 노출(AUC)은 건강한 시험대상자 대비 중증 신장애 환자에서 다르지 않았다. 활성대사체(RA103488)의 전신 노출은 중증의 신장애 환자에서 약 1.5배 높게 나타났다. 약동학 결과에 근거하여, 신장애가 있는 환자에게 용량 조절은 필요하지 않다.
- 간장애
이 약과 이 약의 대사체 약동학에 중등증 간장애가 미치는 영향은 건강한 시험대상자와 중등증 간장애(Child-Pugh 점수 7-9)가 있는 시험대상자에게 이 약 0.3 mg/kg을 단회투여한 공개 1상 임상시험에서 평가되었다.
이 약에 대한 전신 노출(AUC)은 건강한 시험대상자에 비해 중등증 간기능 손상이 있는 시험대상자에서 24% 더 낮았고, 이는 건강한 시험대상자에 비해 간장애가 있는 시험대상자에서 대사체의 전신 노출과 최고 노출이 더 높은 것과 일치하였다. 이 약의 최고 노출과 말기 반감기는 두 그룹 간에 유사하였다. 추가적인 약력학 분석에서, 두 그룹 간에 보체 활성 억제 또는 보체 레벨에서 유의미한 차이는 확인되지 않았다. 이러한 결과에 근거하여, 경증 및 중등증 간장애가 있는 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.
- 인종
건강한 백인 및 일본인 시험대상자에 대한 1상 임상시험에서, 이 약 및 주요 2개 대사체의 약동학 프로파일을 0.3 mg/kg을 단회투여 및 14일 다회투여 후 비교하였다. 결과는 두 투여군 간에 대체로 비슷하였다. 집단 약동학 분석에서 다른 인종 범주 (흑인/아프리카계 미국인, 아시아인/일본인 및 백인) 간에 차이가 없는 것으로 입증되었다. 용량 조절은 필요하지 않다.

3) 임상시험
이 약의 안전성 및 유효성은 12주 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 시험인 MG0010 (RAISE)과 공개 연장시험 MG0011 (RAISE-XT)에서 평가되었다.

MG0010

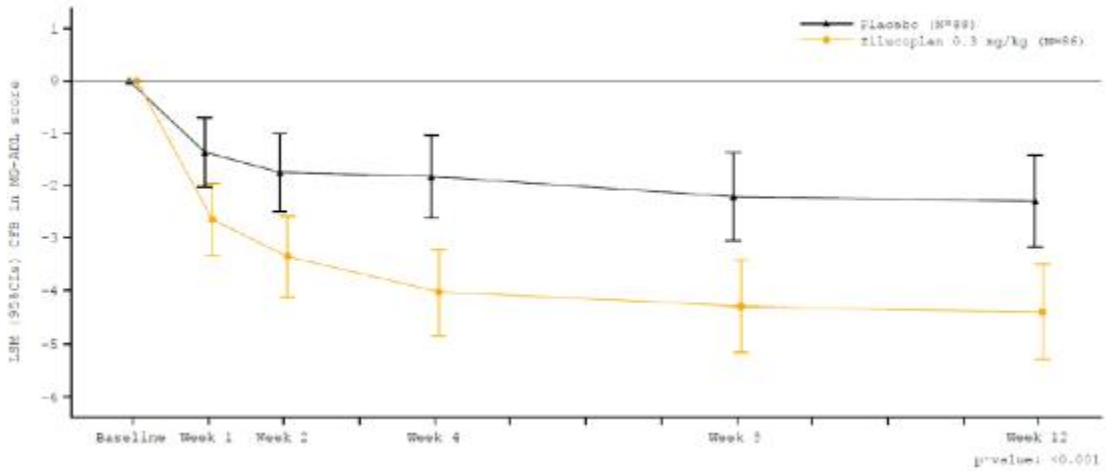
임상시험에 18세 이상의 아세틸콜린 수용체 항체 양성인 전신 중증근무력증[전신 중증근무력증-일상생활활동(MG-ADL) 측정도구 점수 ≥ 6, 정량적 중증근무력증 (QMG) 점수 ≥ 12] 환자 174명이 모집되었다(표 3). 환자들은 이 약(0.3 mg/kg) 또는 위약 투여군에 각각 86명 및 88명 배정되어 이 약 또는 위약을 하루에 한 번 피하투여 받았다.

표 3: 시험 MG0010에 등록된 환자의 베이스라인 인구통계학 및 질병 특성

	질루코플란 (n=86)	**위약** (n=88)
연령, 세, 평균(SD)	52.6 (14.6)	53.3 (15.7)
발현 연령, 세, 평균(SD)	43.5 (17.4)	44.0 (18.7)
성별, 남성, n(%)	34 (39.5)	41 (46.6)
베이스라인 MG-ADL 점수 평균(SD)	10.3 (2.5)	10.9 (3.4)
베이스라인 QMG 점수 평균(SD)	18.7 (3.6)	19.4 (4.5)
베이스라인 MGC 점수 평균(SD)	20.1 (6.0)	21.6 (7.2)
베이스라인 MG-QoL15r 점수 평균(SD)	18.6 (6.6)	18.9 (6.8)
치료 불응성, 존재, n(%)	44 (51.2)	44 (50.0)
유병기간, 년, 평균(SD)	9.3 (9.5)	9.0 (10.4)

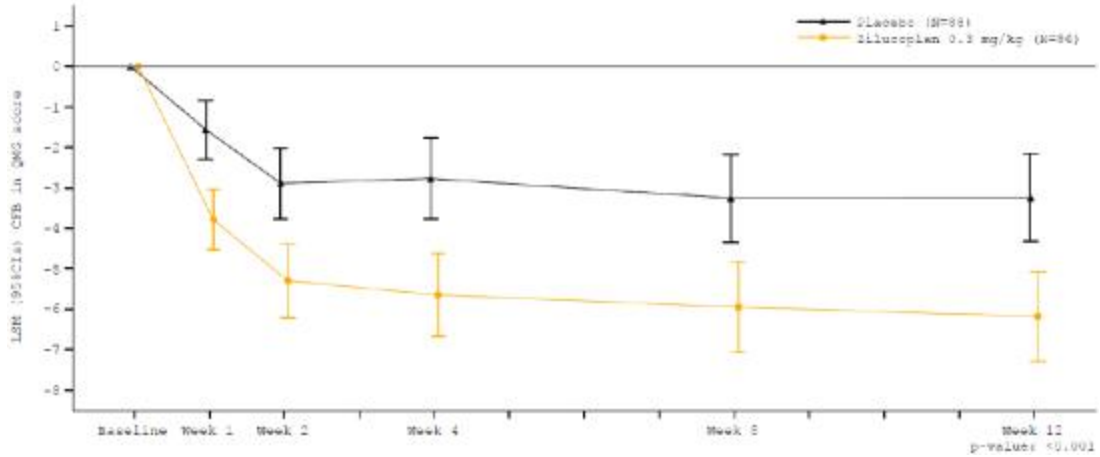
대부분의 환자는 베이스라인에 부교감신경 흥분제(84.5%), 전신 코르티코스테로이드(63.2%) 및 면역억제제(51.1%)를 포함하여 전신 중증근무력증에 대한 치료를 받았다.
1차 평가변수는 베이스라인으로부터 12주 시점의 MG-ADL 총점 변화량이었다. MG-ADL은 8가지 징후 또는 증상의 일상적인 기능에 전신 중증근무력증이 미치는 영향을 평가하는 8문항의 평가도구이다. 총점은 8문항 개별 점수의 합이고 0 ~ 24 범위이며, 점수가 높을수록 전신 중증근무력증이 이러한 징후 및 증상에 보다 심각한 영향을 미친다는 의미이다.
주요 2차 평가변수는 베이스라인으로부터 12주 시점의 QMG 총점, 전신 중증근무력증 종합척도(MGC) 및 MG 삶의 질 총점(MG-QoL15r)의 변화량이었다. QMG는 근육쇠약을 평가하는 13문항의 채점 체계이다. 총점은 13문항 개별 점수의 합이고 범위는 0 ~ 39이며, 점수가 높을수록 중증의 쇠약 상태를 나타낸다. MGC는 전신 중증근무력증의 임상적 상태를 평가하기 위한 10문항 평가 척도이다. 총점의 범위는 0 ~ 50이며, 점수가 높을수록 전신 중증근무력증으로 인한 보다 심각한 손상이 있음을 나타낸다. MG-QoL15r은 환자의 삶의 질에 전신 중증근무력증이 미치는 영향을 평가하는 15 문항의 환자 보고 결과이다. 총점은 0 ~ 30 범위이며, 점수가 높을수록 삶의 질의 손상 정도가 크다는 의미이다.
평가변수 4개 모두에서 전신 중증근무력증에 대한 이 약의 치료 효과가 1주 시점에 빠르게 시작되었고 4주 시점까지 추가로 증가되었고 12주 시점까지 지속되었다. 12주 시점에 이 약은 MG-ADL 총점(그림 1)과 QMG 총점(그림 2)에서 위약 대비 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의한 개선을 나타내었다.

그림 1 MG-ADL 총점의 베이스라인으로부터의 변화



MMRM ANCOVA 모델에 기초한 분석
임상적으로 의미 있는 변화량=MG-ADL 점수의 2점 변화

그림 2 QMG 총점의 베이스라인으로부터의 변화



MMRM ANCOVA 모델에 기초한 분석
임상적으로 의미 있는 변화량=QMG 점수의 3점 변화

12주 시점에, 이 약 치료군의 73.1%가 구제약물 치료 없이 MG-ADL 임상적 반응자(MG-ADL 점수의 3점 이상 감소로 정의됨)였으나 위약 치료군에서는 46.1%였다($p < 0.001$). 이 약 치료군의 58.0%가 구제약물 치료 없이 QMG 임상적 반응자(QMG 점수의 5점 이상 감소로 정의됨)였으나 위약에서 33.0%였다 ($p = 0.0012$).
12주 시점에, 구제약물 치료를 필요로 한 환자의 누적된 비율은 위약 치료군 (12%)에 비해 이 약 치료군 (5%)에서 더 낮았다. 구제약물은 정맥 면역글로불린 G(IVIG) 또는 혈장 교환술(PLEX)로 정의된다.
표 4에 베이스라인으로부터 12주 시점의 MG-ADL, QMG, MGC 및 MG-QoL15r 총점 변화량(change from baseline, CFB)이 제시되어 있다. 위약 및 시험약 투여군의 평균 베이스라인 점수는 각각 MG-ADL 10.9 및 10.3, QMC 19.4 및 18.7, MGC 21.6 및 20.1, MG-QoL15r 18.9 및 18.6이었다.

표 4: 12주 시점에 MG-ADL, QMG, MGC 및 MG-QoL15r 총점의 CFB

평가변수: 12주 시점 총점의 CFB: LS 평균(95% CI)	**질루코플란** (n=86)	**위약** (n=88)	위약 대비 질루코플란에서 변화의 LS 평균 차이 (95% CI)	p-값*
MG-ADL	-4.39 (-5.28, -3.50)	-2.30 (-3.17, -1.43)	-2.09 (-3.24, -0.95)	< 0.001
QMG	-6.19 (-7.29, -5.08)	-3.25 (-4.32, -2.17)	-2.94 (-4.39, -1.49)	< 0.001
MGC	-8.62 (-10.22, -7.01)	-5.42 (-6.98, -3.86)	-3.20 (-5.24, -1.16)	0.0023
MG-QoL15r	-5.65 (-7.17, -4.12)	-3.16 (-4.65, -1.67)	-2.49 (-4.45, -0.54)	0.0128

*MMRM ANCOVA 모델에 기초한 분석

MG0011(연장시험)

위약 대조 MG0009 또는 MG0010 시험에 참여한 환자 200명이 공개 연장시험에 등록되었고 이 약 0.3 mg/kg으로 1일 1회 투여받았다. 1차 평가변수는 장기투여의 안전성이었으며, 2차 유효성 평가변수는 공개 연장기간 12주 시점에 MG-ADL, QMG, MGC 및 MG-QoL15r 점수의 베이스라인으로부터의 변화량이었다.

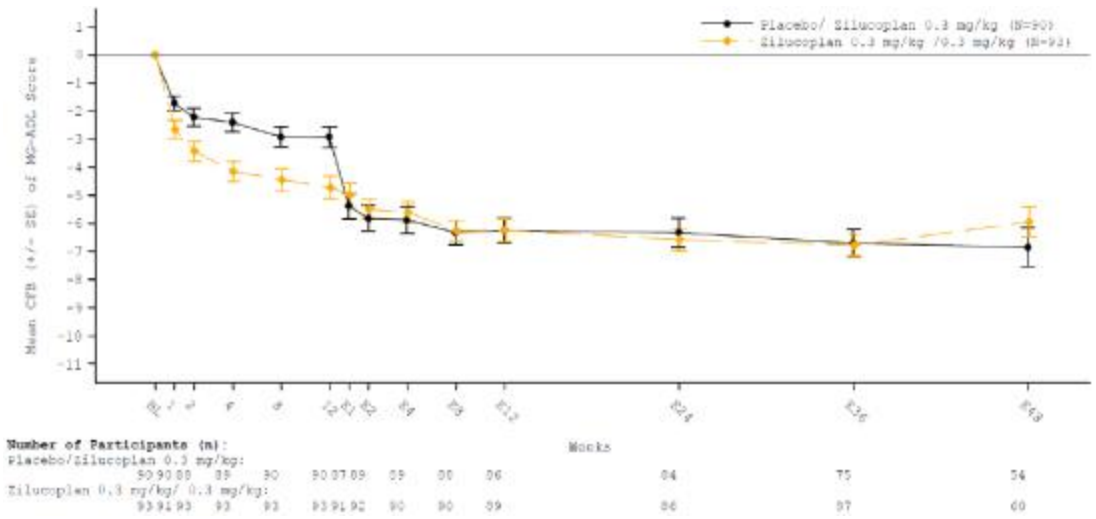
표 5에는 공개 연장기간의 12주 및 48주 시점까지 MG-ADL, QMG, MGC 및 MG-QoL15r 총점에 대해 이중눈가림 시험 베이스라인으로부터 평균 변화량 (CFB)이 제시되어 있다.

표 5: 공개 연장기간의 12주 및 48주까지 MG-ADL, QMG, MGC 및 MG-QoL15r 총점에 대해 이중눈가림 시험 베이스라인으로부터의 평균 변화량(CFB)

평가변수: 12주 및 48주* 총점의 CFB: 평균(SE)	**질루코플란** 0.3mg/kg/0.3mg/kg (n=93)	**위약/질루코플란** 0.3mg/kg (n=90)
MG-ADL		
12주	-6.25 (0.39)	-6.26 (0.43)
48주	-5.95 (0.53)	-6.85 (0.70)
QMG		
12주	-8.47 (0.47)	-7.72 (0.63)
48주	-8.28 (0.64)	-8.92 (0.93)
MGC		
12주	-10.37 (1.15)	-11.12 (1.00)
48주	-8.89 (1.20)	-9.01 (1.04)
MG-QoL15r		
12주	-9.38 (0.80)	-8.64 (0.81)
48주	-9.07 (1.08)	-9.62 (1.22)

MMRM ANCOVA 모델에 기초한 분석
SE = 표준오차
*공개 연장 시험기간

그림 3: 이중눈가림 시험 베이스라인부터 공개 연장 기간의 48주 시점까지 MG-ADL 총점의 평균 변화량



4) 독성시험

① 유전독성

이 약은 시험관 내 복귀돌연변이(Ames) 시험, 시험관내 염색체이상시험, 그리고 랫드 골수 세포에 대한 생체 내 소핵시험에서 음성이었다.

② 발암성

이 약을 사용하여 수행된 발암성 시험은 없었다.

③ 반복투여독성

영장류를 대상으로 한 반복투여독성시험의 임상적으로 관련 있는 노출에서 여러 조직에서 상피세포의 수포성 변성/과형성 및 단핵구세포 침윤이 관찰되었다. 췌장의 경우 이는 때때로 췌장 선방세포의 변성으로 나타났으며, 일부는 섬유화와 관(ductal) 변성/재생을 동반하고, 혈장 아밀라아제 및 리파아제 증가와 함께 관찰되었다. 암컷 생식기관에서 상피세포 변성 및 자궁경부 편평세포 화생과 함께 단핵세포 침윤이 관찰되었다.

④ 수태능 및 발생독성

원숭이 수컷 수태능시험의 임상적으로 관련 있는 노출에서 최소~약간 수준의 생식세포 변성/위축이 관찰되었으나, 중증도는 용량 의존적으로 증가하지 않았다. 정자 발생에는 영향이 없었다. 영장류에서 관찰된 결과와 임상적 관련성은 불명확하고, 일부는 이 약의 약리학적 효과에 따른 2차 감염과 관련이 있을 수 있으나, 그 외 다른 기전들을 배제할 수 없다.

임신한 원숭이에 임신 기간 내내 이 약(0, 1, 2, 4mg/kg)을 투여한 결과, 모체 독성이 없는 모든 용량군에서 배태자 사망이 관찰되었다. 시험된 저용량은 최대 권장 용량(32.4mg/일)에서의 사람과 유사한 모체 노출과 관련 있다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2~8℃), 얼리지 말 것, 제조일로부터36개월

○ 제조원

수입(수입자), 한국유씨비제약(주), 대한민국, 서울특별시 서초구 강남대로 369
전공정위탁제조(제조의뢰자), UCB Pharma S.A., 벨기에, Allée de la Recherche 60 B-1070 Bruxelles Belgium
일부공정위탁제조(제조자), Vetter Pharma- Fertigung GmbH&Co.KG, 독일, Schützenstraße 87, 88212 Ravensburg, Germany (업체요청에 따라 비공개)
일부공정위탁제조(제조자), UCB Pharma S.A., 벨기에, Chemin du Foriest 1, Braine-L'alleud, 1420, Belgium (업체요청에 따라 비공개)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음(희귀의약품)

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(희귀의약품)**

○ **(위해성 관리계획)** 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조의2제1항제2호 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료
신청일자	2022.11.27.			
보완요청 일자	2024.02.21. 2024.09.25.	2024.02.20. 2024.09.09.	2024.02.20. 2024.09.09.	2024.7.11.
보완접수 일자	2024.07.20. 2024.10.07.	2024.07.20. 2024.10.07.	2024.07.20. 2024.10.07.	2024.9.30.
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] I. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품 (희귀의약품)

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)															
1. 신약 제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X[1]	○	○	○	X[1]	X[1]	○	○	○	○	○	X[2]	○	○	
면제사유	1) 의약품의 품목허가·신고·심사 규정 제28조 제1항에 따라 갈음 2) 의약품의 품목허가·신고·심사 규정[별표6]에 따라 면제																																		

○ 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]

- 희귀의약품, 수입품목 허가 신청 건으로 '질브리스큐프리필드시린지주'는 15개 아미노산의 거대고리(macrocyclic) 펩티드인 '질루코플란'을 주성분으로 하는 제제로서 프리필드시린지 형태로 자가투여되는 제제임. 16.6mg, 23.0mg, 32.4mg 세 가지 용량이며 환자의 체중 범위를 세 개의 그룹으로 나누어 그룹별 고정 용량을 장기간 지속적으로 투여하는 형태임.
- 신청약물은 '성인의 항아세틸콜린 수용체 항체 양성인 전신 중증근무력증(gMG) 치료'로 희귀의약품으로 지정 공고됨(2022.09.30.).
- 근무력증(myasthenia, MG)은 항아세틸콜린 수용체 항체가 부적절하게 생성됨으로써 신경근접합부의 보체 활성화를 매개하는 반응을 통하여 정상적인 아세틸콜린 신호전달 차단 및 시냅스후막의 MAC 생성을 통한 신경근손상, 이로 인한 근육약화를 일으키는 자가면역질환임. MG 환자의 약 85%는 안구 근육 외에도 전신에 걸쳐 다수의 근육에 영향을 미칠 정도로 진행되어 전신성 중증 근무력증 (generalized MG, gMG)로 나타남. 근육 약화가 호흡을 담당하는 횡경막과 흉벽 늑간근에 침범하는 경우 생명을 위협하는 질환임. 질루코플란의 작용기전은 보체 C5에 결합함으로써 C5 절단 억제에 의한 하위단계 보체 활성화를 방지하고 MAC 조립의 첫 번째 단계를 억제하는 억제제로서 기능함.
  - gMG 치료를 위한 C5 억제제의 유효성은 솔리리스(에쿨리주맙) 및 울토미리스(라불리주맙)에 대한 적합하고 적절히 대조되는 시험에서 입증됨.
- 신청 품목은 미국(2023.10.17.), 일본(2023.09.25.), EU(2023.12.1.)에서 허가된 바 있으며, (품목허가 신청 시점 기준) 현재까지 시판 중인 국가는 없음.
- 주요 제출자료는 비임상 독성시험자료로서 반복투여독성, 유전독성, 생식발생, 약리시험자료로서 효력시험, 안전성약리, ADME 자료 제출됨. 임상시험에 관한 자료로서 1상 약동학 및 약력학시험 6건, 2상 임상시험 1건, 3상 임상시험 1건, 장기안전성 시험 1건(중간보고)이 제출됨. 핵심 임상시험으로 MG-0010이 검토됨.
- 표준요법으로 치료 받고 있는 항아세틸콜린 수용체 항체 양성인 전신 중증근무력증 환자를 대상으로 질루코플란 0.3mg/kg을 1일 1회 피하투여로 12주간 투여한 후 MG-ADL, QMG, MGC 등으로 평가된 일차 및 주요 이차 평가변수에서 통계적, 임상적 유의성을 나타내었으며 치료기간(12주) 전반에 걸쳐서 위약군과의 효과 차이가 유지 및 증가하는 긍정적인 프로파일 나타냄. 연령, 중증도, 표준 요법, 기존 치료 불응성 여부 등 하위분석 결과에서도 일차 유효성을 뒷받침하는 일관된 경향이 확인됨.
- 안전성 평가 관련하여 글로벌 임상시험 2상과 3상에 참여한 전체 환자 수가 210여 명으로 해당 약물에 노출된 환자 수는 적은 수준이며, 장기 안정성 평가는 진행 중으로 현재까지의 안전성정보의 한계가 존재함. C5 보체 억제의 알려진 이상반응인 수막구균 감염은 적절한 조치가 이루어지지 않을 경우 비가역적, 치명적 이상반응에 해당하며 백신 예방접종이 필요함. 제출된 2/3상 시험에서 백신접종이 이루어졌으며 관련 이상반응이 신청약물에서 직접 보고되지는 않았지만 약물기전 고려하였을 때 위해성 존재함.
  - 시판 후 가정에서 자가투여하는 제제임을 고려할 때 초기 증상에 대한 조치 등 위해성 관리가 철저히 이루어질 필요가 있음에 따라 경고 항에 국내 관련지침 등에 따른 예방접종, 재투여 정보 등 안전성정보를 추가하여 제출하였으며, 수막구균 감염을 위해성 관리계획의 안전성 중점 검토항목(잠재적 위해성)으로 설정함. 위해성 완화 조치방법(환자/보호자 가이드 등)에도 해당 안전성정보를 상세히 기술하여 수막구균 감염을 조기에 발견하고 조치할 수 있도록 함.
- 비임상 독성시험에서 나타난 췌장 효소 증가가 임상시험에서 이상반응으로 확인되어 약물 관련성이 있는 것으로 판단됨. 실험실 검사 모니터링 등 자가투여로 인한 위해성을 완화할 수 있도록 사용상의 주의사항에 추가

적인 조치를 반영하여 제출함.

- 그 외 질루코플란의 면역원성, 관심 이상반응, 임상시험에 MGFA 분류 Ⅴ 환자가 포함되지 않은 점 등을 허가사항에 반영하여 제출함.
- 제출된 자료에 근거하여 용법·용량, 사용상의 주의사항 및 전문가를 위한 정보 항 일부 시정함.

[약어 및 정의]

- AChR acetylcholine receptor (아세틸콜린 수용체)
- ADA antidrug antibody (항-약물 항체)
- ALS amyotrophic lateral sclerosis (근위축성 측삭 경화증)
- C5 complement component 5 (보체 성분 5)
- CFB change from Baseline (베이스라인 대비 변화)
- ERCP endoscopic retrograde cholangio-pancreatography (내시경 역행성 쓸개이자 조영술)
- gMG generalized myasthenia gravis (전신 중증 근무력증)
- IMNM immune-mediated necrotizing myopathy (면역 매개 괴사성 근육병증)
- IST immunosuppressant therapy (면역억제요법)
- IVIG intravenous immunoglobulin (정맥 내 면역글로불린)
- MAC membrane attack complex (막공격 복합체)
- MG myasthenia gravis (중증 근무력증)
- MG-ADL Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (중증 근무력증 일상 활동)
- MGC Myasthenia Gravis Composite (복합성 중증 근무력증)
- MGFA Myasthenia Gravis Foundation of America (미국 중증 근무력증 재단)
- MG-QOL15r Myasthenia Gravis-Quality of Life 15 item scale revised (중증 근무력증-수정 삶의 질 15개 항목 척도)
- MSE Minimal Symptom Expression (최소 증상 발현)
- NMJ neuromuscular junction (신경근 이음부)
- PLEX plasma exchange (혈장 교환술)
- PNH paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (발작성 야간 혈뇨)
- PD pharmacodynamic(s) (약력학)
- PK pharmacokinetic(s) (약동학)
- QMG Quantitative Myasthenia Gravis (정량적 중증 근무력증)
- SCIG subcutaneous immunoglobulin (피하 면역글로불린)
- ZLP zilucoplan (질루코플란)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

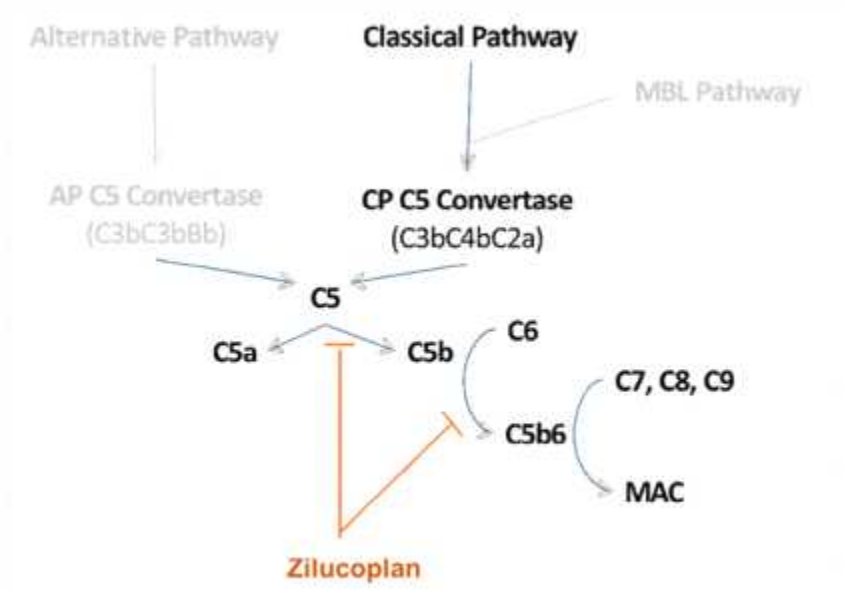
1.1. 제품정보

- 제품명: 질브리스큐프리필드시린지주 16.6, 23.0, 32.4밀리그램(질루코플란나트륨)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 142 (자격요법제(비특이성면역억제제를 포함))
- 약리작용 기전: 보체 단백질 C5에 결합하여 C5가 C5a와 C5b로 절단되는 과정을 억제하고, 보체 복합체인 C5b-9 생성을 억제함.

1.2. 기원 및 개발경위

- 질루코플란은 신물질 의약품으로 15개 아미노산의 거대고리형(macrocyclic) 펩티드로 구성되었으며, gMG에서 활성화된 C5 보체를 표적으로 하는 저해제로서, 2020년 4월 2일 UCB에서 인수한 Ra Pharmaceuticals, Inc.가 초기 개발을 시작, 미국 허가(2023.10.17.), 일본 허가(2023.09.25.), EU 허가(2023.12.1.) 허가되었으며, (품목허가 신청 시점 기준) 현재까지 시판 중인 국가 없음.
- 질루코플란은 C5의 부적절한 활성화가 역할을 하는 것으로 나타난 질환의 치료를 위해 설계된 15개 아미노산 펩티드 보체 억제제로서 질루코플란은 항 AChR 항체 양성인 성인 gMG 환자의 치료를 위해 개발됨.
- 질루코플란은 니들 안전장치가 있는 일회용 프리필드시린지로 제공되며 피하(SC) 주사를 통해 투여하는 멸균 상태의 무방부제 용액으로 제제화됨. 질루코플란은 말단 보체 활성화 경로의 성분인 C5를 표적화함. 질루코플란은 높은 친화력으로 C5에 결합하며 C5 전환효소가 절단 산물인 C5a 및 C5b로 절단되는 것을 방지함. 따라서 C5 절단의 억제는 MAC의 하위단계 조립 및 세포용해 작용을 방지함.
- 표면 플라스몬 공명을 사용했을 때, ZLP는 C5의 특정 부위에 결합하는 것으로 나타났으며, C5에 대한 강력하고 신속한 연결 및 높은 표적 결합 친화력과 일치하는 느린 분리 속도를 보여줌. 질루코플란은 C5b에 상응하는 C5의 부분에 결합함. C5의 이 영역에 결합할 때, C5b가 형성되면 ZLP에 의해서 C6에 대한 결합이 차단되며, 이는 MAC의 후속 조립(C5b-9)을 추가로 방지함.
- ZLP는 다음의 이중 기전으로 MAC의 형성을 억제함.
  1) C5 절단의 앨러스테릭(allosterically) 억제에 의한 하위단계 보체 활성화 방지
  2) MAC 조립의 첫 번째 단계의 직접적 억제: C6에 대한 C5b 결합

Figure 1-1: 보체계에 대한 질루코플란의 기전



AP=Alternative Pathway of the Complement Cascade(보체 연쇄반응의 대체 경로); CP=Classical Pathway of the Complement Cascade(보체 연쇄반응의 전형적 경로); MAC=membrane attack complex(막 공격 복합체); MBL=Mannose-binding Lectin pathway of the complement cascade(보체 연쇄반응의 만노스-결합 렉틴 경로)
참고: 보체 성분은 표준 약어를 사용하여 제시된다.

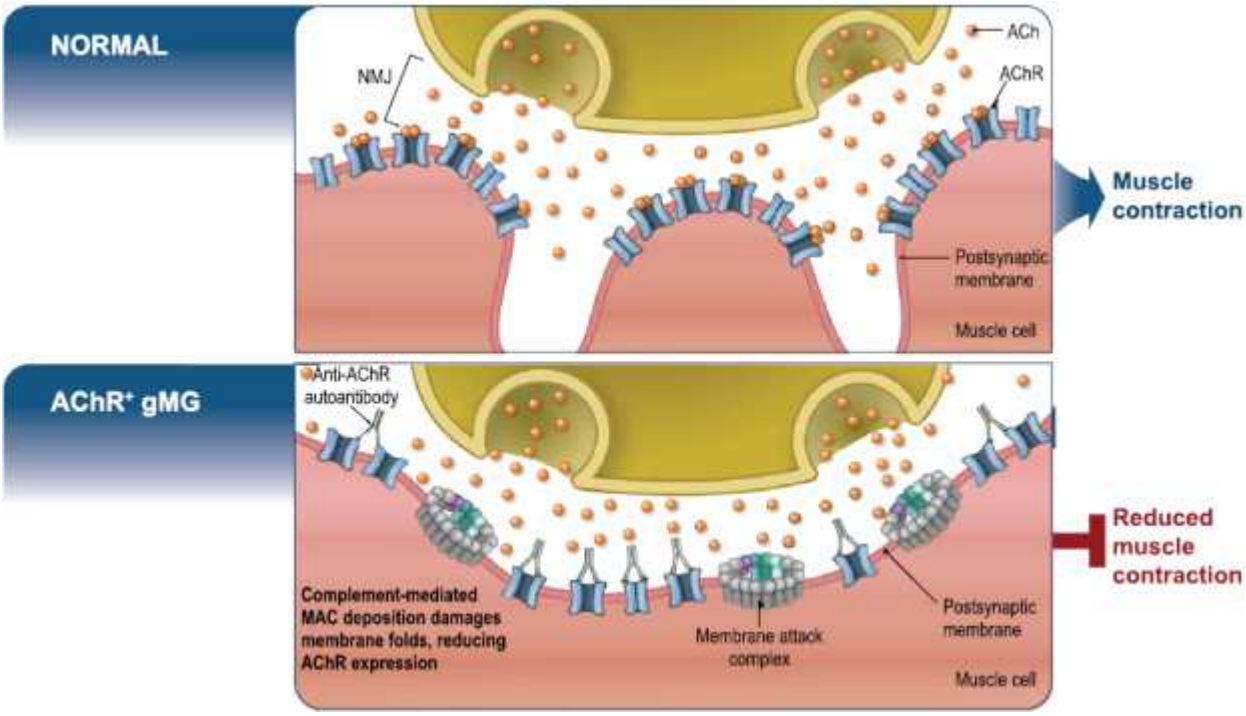
1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

1.3.1. 중증 근무력증(MG) 개요

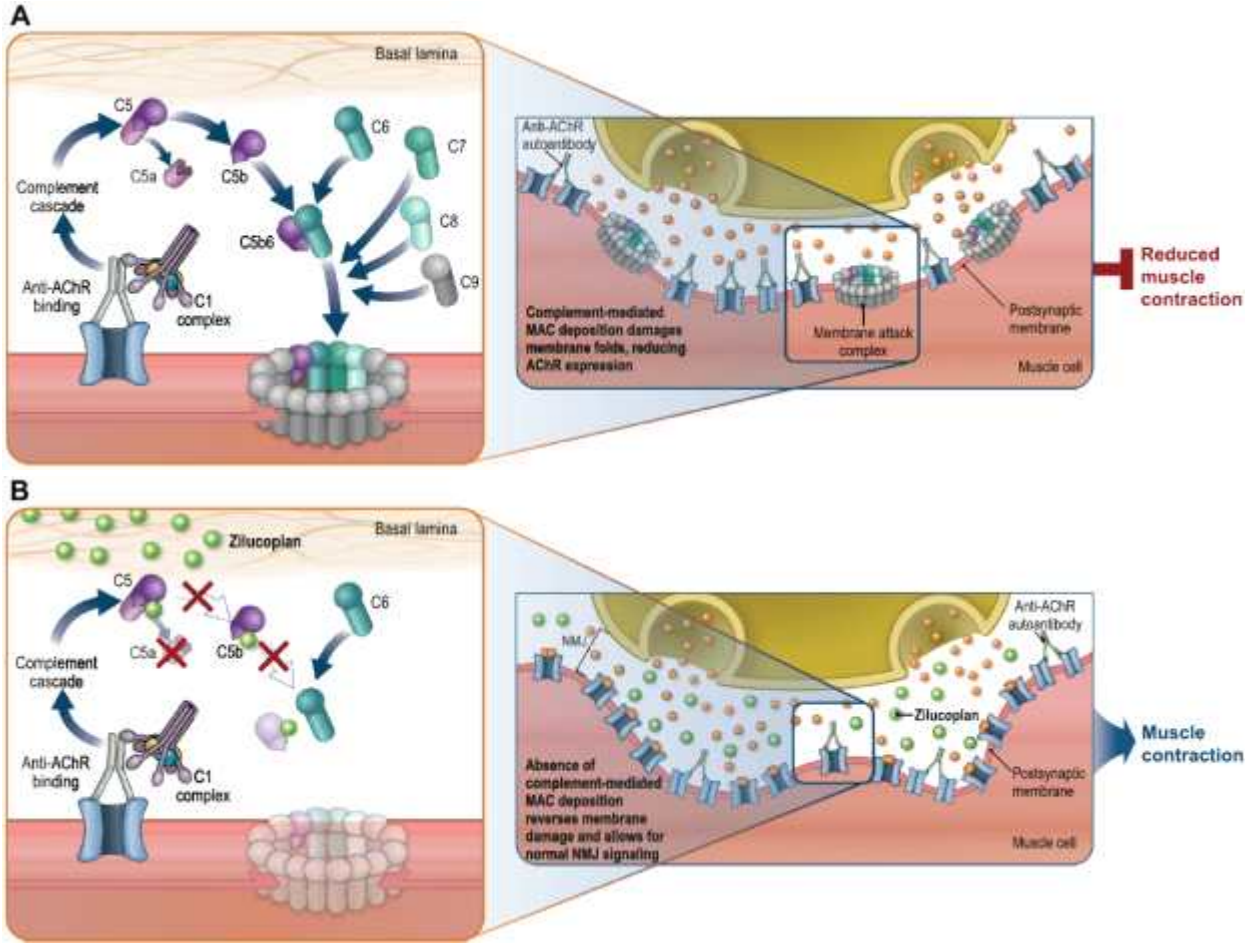
- 중증 근무력증(MG)은 항체 유도성, 보체 매개 자가면역질환이며, 신경에서 근육으로 신경전달물질 신호를 정상적으로 전달하는 데 매우 중요한 단백질을 표적화하는 자가항체의 생성을 특징으로 함. MG 환자의 약 15%에서, 증상은 안근에 국한되어 유지됨. 환자의 약 85%에서, MG는 안근 외로 진행하여 신체 전반의 여러 근육군에 영향을 주며, 일반적으로 전신 중증 근무력증(gMG)으로 불리는 질환이 됨(Gilhus, 2016).
- gMG 환자는 반복적 사용 시 더 중증이 되고 휴식 시 회복되는 것을 특징으로 하는 근위약이 나타남. 일반적으로 증상은 밤 사이의 무활동에 따라 시냅스 이전 운동 신경세포의 아세틸콜린 수치의 보충이 가능한 오전에 가장 경증이며, 하루가 진행되는 과정에서 악화함. 근위약은 특정 근육에 국소화될 수 있지만, 더 미만성인 근위약으로 진행하는 경우가 많음(Gilhus and Verschuuren, 2015; Gilhus, 2016). 호흡에 관여하는 횡격막 및 흉벽 내 늑간근이 근위약에 포함되는 경우, 전신 MG 증상은 생명 위협적일 수 있음.
- gMG의 가장 위험한 합병증은 근무력증 위기로 알려져 있으며, 입원, 삽관 및 기계적 인공호흡이 필요함. gMG 환자의 약 15%-20%가 진단 2년 내에 근무력증 위기를 경험함(Shanker and Ramizuddin, 2014). MG의 진단은 병력, 임상 징후 및 증상의 증거, 자가항체, 전기생리학적 시험(예: 반복적 신경 자극, 단섬유근전도), 영상(예: 컴퓨터 단층촬영[CT] 스캔), 그리고 신경근이음부(NMJ) 장애 등 기타 신경학적 질환의 차별적 진단에 기반함(Gilhus et al, 2019).

1.3.2. 발생기전

- AChRs 항체가 보체를 활성화함으로써 1) Ach과 AchR의 결합 차단 2) 신경근 접합부의 시냅스후막에서 MAC를 생성을 통한 손상 일으킴 2) 항 AChR 항체와 AChR가 크로스링크되어 세포 내로 흡수 및 분해 증가



depiction of the molecular components of a normal vs AChR+ gMG neuromuscular junction and the impact on muscle contraction.



(A) Activation of the terminal complement cascade in gMG

(B) inhibition by zilucoplan. Graphics are schematic representations and are not true to scale.

출처: https://doi.org/10.1080/13543784.2021.1897567

1.3.3. 진단

- 일반적으로 아침에는 증상이 없거나 경미하다가 오후가 되면서 심해지는 경향이 있으며, 수면을 취하거나 푹쉬면 일시적으로 증상이 호전됨.
- 중증 근무력증에서 가장 흔한 증상은 물건이 둘로 보이는 복시와 눈꺼풀이 쳐지는 안검하수이며, 이 밖에도 여러 증상이 나타날 수 있음.
- 진찰 과정에서는 일정 운동을 반복하거나 지속할 때 근력이 점차 약해진다는 사실을 확인해야 함. 가장 흔히 시행하는 진찰은 위로 계속 쳐다보게 하는 것임. 1분 이내에 눈꺼풀이 떨어지면서 복시가 나타나면 중증 근무력증으로 의심할 수 있음.
- 이렇게 병력이나 진찰을 통해 중증 근무력증이 의심된다면, 항콜린에스테라제 약물 투여 검사, 아세틸콜린수용체에 대한 혈청 항체의 측정, 전기생리학적 검사 등 여러 검사를 시행하여 확진함.
- 혈액검사를 통해 아세틸콜린수용체의 기능을 저하시킬 수 있는 자가항체(anti-acetylcholine receptor (anti-AChR) and anti-MuSK antibodies)가 있는지 확인하는 방법으로, 자가면역반응으로 발생하는 중증근무력증 환자의 약 85%는 이 항체들이 검출되지만 선천 근무력증에서는 이 항체가 발견되지 않음.

1.3.4. 유병률

- 전 세계적으로 MG의 유병률은 100,000명당 12.4명(10.6-14.5명의 범위)으로 추정되며(Salari et al, 2021), 따라서 MG는 전 세계에서 최대 약 760,000명에게 영향을 미침. 중증 근무력증은 젊은 성인 여성(40세 미만)과 고령 남성(60세 초과)에게 가장 흔하게 영향을 주지만, 어느 연령에서나 발생할 수 있음. 역학적 시험에서 과거 50년 동안 유병률이 증가한 것으로 나타나며, 이는 부분적으로 고령에서 진단의 빈도가 증가한 것에 기인함(Sanders et al, 2016). 모집단 연령이 높아짐에 따라, 발생 시 평균 연령도 증가함.
- Orphanet 정보에 의하면 유럽(EU) 내 MG의 유병률은 인구 5,000명당 1명으로 추정됨(Orphanet).
- MG 환자의 약 80%가 아세틸콜린 수용체(AChR) 항체 양성이며(Howard, 2018), 이들 환자에서, 항 AChR 자가항체(주로 면역글로불린[Ig]G1 및 IgG3)가 AChR에 결합하는 경우, 조절되지 않는 부적절한 방식으로 전형적 보체 경로가 활성화되는 결과를 초래함. 자가항체-항원 복합체에 의해서 형성되는 면역 복합체는 전형적 보체 경로의 C1 보체를 활성화함. 이는 일련의 효소 절단 단계로 이어지고, C5a 및 C5b로의 보체 성분 5(C5) 절단 및 NMJ 시냅스후 막의 세포용해 막 공격 복합체(C5b-9, MAC) 침착, 그리고 신경근 종말판에 대한 후속 손상을 초래하며, 그에 따라 신경근 전파가 실패함.

1.3.5. 치료법

- gMG에서 자가항체의 가장 흔한 표적은 운동 신경세포가 골격근 섬유로 화학적 신호를 전달하는 지점인 NMJ에 위치한 니코틴 AChR임. gMG의 대부분 요법은 AChR 신호의 증강 또는 자가면역 반응의 비특이적 억제에 집중함. 증상성 gMG의 일차 요법은 피리도스티그민(pyridostigmine)과 같은 아세틸콜린에스테라아제 억제제의 치료임. 때때로 경증 안구 증상의 조절에 적합하긴 하지만, 피리도스티그민 단독요법은 일반적으로 전신 쇠약의 치료에 불충분하며, 콜린성 부작용에 의해 투여가 제한적인 경우가 많음. 따라서, 피리도스티그민 요법에도 불구하고 증상성 상태로 유지되는 환자에서, 적응증 외 사용으로 전신 면역억제제와 병용하여 또는 단독으로 코르티코스테로이드가 사용됨(Riedemann et al, 2002; Sanders et al, 2016). gMG에서 빈번하게 사용되는 면역억제제에는 아자티오프린(azathioprine) 및 미코페놀레이트 모페틸(mycophenolate mofetil)이 포함됨. 시클로스포린(cyclosporine), 메토트렉세이트(methotrexate), 타크롤리무스(tacrolimus), 시클로포스파미드(cyclophosphamide), 그

리고 리툭시맙(rituximab)도 때에 따라 사용됨. 이들 면역억제제는 다수의 단기간 및 장기간 독성이 규명되어 있음.

Table 2 | **Overview of the most commonly used immunosuppressive drugs in MG**

Drug	Mechanism of action	Adverse effects (listed in order of frequency)	Contraindications
Azathioprine	• Purine analogue • Interferes with DNA synthesis • Reduces T cell and B cell proliferation	Hepatic enzyme increase, nausea, macrocytosis, leukopenia, thrombocytopenia, pancreatitis, hair loss and idiosyncratic reaction	Impaired liver function, leukopenia, haematological malignancies or low TPMT activity
Mycophenolate mofetil	• Prodrug • Inhibits de novo purine synthesis • Reduces T cell and B cell proliferation	Nausea, diarrhoea, leukopenia, liver enzyme increase and hypertension	Cancer, leukopenia, before conception or during pregnancy
Cyclosporine	• Calcineurin inhibitor • Reduces IL-2 transcription • Blocks T cell activation	Nephrotoxicity, hypertension, tremor, hypertrichosis, gingival hyperplasia, dizziness, headache and encephalopathy	Impaired kidney function, severe hypertension or cancer
Tacrolimus	• Calcineurin inhibitor • Reduces IL-2 transcription • Blocks T cell activation	Hypertension, tremor, diabetes mellitus, nephrotoxicity, myocardial hypertrophy and encephalopathy	Impaired kidney function, severe hypertension, congenital long QT syndrome or cancer
Methotrexate	• Folate analogue • Interferes with DNA synthesis • Reduces T cell and B cell proliferation	Stomatitis, nausea, hair loss, leukopenia, macrocytic anaemia, thrombocytopenia, oligospermia and hepatic enzyme increase	Impaired liver function, bone marrow dysfunction, before conception or during pregnancy
Cyclophosphamide	• Alkylating agent • Interferes with DNA replication • Suppresses B cells more than T cells	Nausea, vomiting, fever, hair loss, liver dysfunction, liver enzyme increase, cystitis, oligospermia and myelosuppression	Impaired liver function, bone marrow dysfunction, before conception or during pregnancy
Rituximab	• Anti-CD20 monoclonal antibody • Depletes B cells through cytotoxicity and induction of apoptosis	Infusion reactions, hypotension, leukopenia, minor infections, arrhythmias, dyspnoea, reactivation of HBV, HCV and JCV and heart failure	Neutropenia, ischaemic heart disease, congestive heart failure, before conception or during pregnancy

HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; JCV, John Cunningham virus; MG, myasthenia gravis; TPMT, thiopurin-S-methyltransferase.

- 이들 제제에서 적절히 대조된 무작위배정 유효성 시험은 희소하며, 이들 제제는 광범위하게 승인되어 있지 않음. 비흉선성 gMG 및 중등도 내지 중증 증상 환자에서는 AChR 자가항체의 생성을 줄이기 위한 흉선의 수술적 제거가 권장될 수 있음(Wachtman and Mansfield 2012; Wolfe et al, 2016).
- 정맥 내 면역글로불린(IVIG) 및 혈장 교환술(PLEX)은 MG 증상 악화의 관리를 위해 그리고 근무력증 위기 환자, 또는 호흡기능 부족 또는 연하곤란 등 생명 위협적 징후가 있는 환자에서 일반적으로 단기간 사용됨(Riedemann et al, 2002; Sanders et al, 2016). 그러나, 중증 질환 및 다수의 악화가 있는 일부 환자는 결국 만성 IVIG 또는 PLEX가 필요할 수 있음.
- gMG 치료를 위한 C5의 억제는 이미 C5 차단 항체, 에쿨리주맙(eculizumab)에 대한 2건의 임상시험에서 효과적인 것으로 나타났으며(Howard et al, 2013; Howard et al, 2017), 여기에서 C5의 절단 차단에 의한 말단 보체 연쇄반응의 억제가 gMG의 치료에서 임상적으로 밸리데이션된 접근법이라는 것이 규명됨. 에쿨리주맙은 유럽연합, 일본 및 미국에서 항 AChR 항체 양성인 불응성 gMG가 있는 성인 환자의 치료에 승인됨. 또한, 라불리주맙은 미국에서 항 AChR 양성인 성인 gMG 환자의 치료에 승인됨(라불리주맙[ravulizumab] cwvz; 울토미리스[ULTOMIRIS]® 미국 처방 정보). 유럽연합에서, 인체용의약품위원회(CHMP)는 항 AChR 양성인 성인 gMG 환자의 치료에 대한 라불리주맙의 승인을 권고하는 긍정적 의견을 채택함(2022년 7월 21일).
- 새로운 작용기전에 따른 MG 치료 요법의 가장 최근의 추가는 신생아 Fc 수용체(FcRn)를 표적화하여 전체적인 IgG의 재순환을 감소시키는 IgG1 Fc 분절, 에프가티지모드(efgartigimod)(비브가르트[Vyvgart]®)의 도입임.
- 표준 치료 요법이 있음에도, 충족되지 않은 의학적 요구가 높고 중증 질병 부담이 있는 MG 환자의 대규모 모집단이 존재하며(Cutter et al, 2019), 이는 기존 제제의 불량한 유효성, 부작용으로 인한 적절한 표준 치료 요법의 투여 불능, 높게 인지되거나 실제로 높은 치료 부담, 또는 고비용에 따른 보험사의 특정 치료에 대한 이용 거부에 기인할 수 있음.
- 불충분한 현재 치료 옵션으로 인해, MG 환자 커뮤니티에서 느끼는 새로운 요법에 대한 높은 수준의 충족되지 않은 의학적 요구도 계속 강해지고 있음. 이러한 고려사항에 기반했을 때, 개선된 치료 옵션과 특히, gMG 환자에 대한 질루코플란(zilucoplan, ZLP) 등 접근성이 더 높고 편리한 C5 억제제에 대한 높은 수준의 충족되지 않은 의학적 요구가

지속될 것임.

Table 1-1: 유럽연합에서 중앙/국가별 절차를 통해 MG의 치료에 승인된 의약품

약물 이름 (상표)	등록허가권자	허가 적응증
피리도스티그민 브롬화물(Pyridostigmine bromide)(메스티논[Mestinon]®)	Mylan Products Limited	중증 근무력증
네오스티그민 브롬화물(Neostigmine bromide)	Alliance Pharmaceuticals Ltd	중증 근무력증
디스티그민브롬화물(Distigmin bromid)(우브레티드[Ubretid]®)	Takeda GmbH	중증 근무력증
네오스티그민 메틸황산염(Neostigmine methylsulfate)(프로스티그민[Prostigmine]®)	Hameln Pharmaceuticals Ltd; Meda Pharma	중증 근무력증

면역조절 치료		
글루코코르티코이드 및 그 외 면역억제 제품		
프레드니솔론(Prednisolone)(데코트린[Decortin]® H)	Merck Serono GmbH	특정 형태의 근육 마비(중증 근무력증)
아자티오프린(이뮤렉[Imurek]®)	Aspen Pharma Trading Limited	전신 중증 근무력증
Biologics		
에쿨리주맙(솔리리스[Soliris]®)	Alexion Pharmaceuticals, UK Ltd	항-AChR 양성 환자의 불응성 전신 중증 근무력증
에프가티지모드(비브가르트®)	Argenx BV	항-AChR 양성이고 전신 중증 근무력증이 있는 성인 환자의 치료에 대한 표준 요법의 부가 요법
라불리주맙(울토미리스®)	Alexion Pharmaceuticals, UK Ltd	항-AChR 양성이고 전신 중증 근무력증이 있는 성인 환자의 치료에 대한 표준 요법의 부가 요법

AChR=acetylcholine receptor(아세틸콜린 수용체); gMG=generalized myasthenia gravis(전신 중증 근무력증); MG=myasthenia gravis(중증 근무력증)

1.3.6. 현행 표준 치료와 비교 시 질루코플란의 기대되는 이점(업체 제출자료)

1.3.6.1. 현행 표준 치료와 비교 시

- AChR 항체 양성 MG의 기저 병태생리학에 선택적으로 영향을 주는 이전에 표적화된 작용기전, 즉 NMJ의 보체 매개 파괴
- 코르티코스테로이드 및 비스테로이드 면역억제제를 포함하여 현재 이용할 수 있는 표준 치료 요법보다 더 뚜렷하고 지속적이며 신속한 임상 효과
- 비선택적 면역억제 요법 및 코르티코스테로이드에 비해 개선된 단기간 및 장기간 안전성 프로파일
- IVIG, PLEX 및 기타 C5 억제제에 비해 편리한 환자 피하 자가 투여(가정)
- IV 요법과 비교했을 때 IV 접근, 접근 부위 또는 접촉부 감염이 없으며 정맥 혈전정맥염 등 정맥 내(IV) 주입의 합병증이 따르지 않음

1.3.6.2. 기타 C5 억제제와 비교 시

- 보체 성분 C5의 C5a 및 C5b 절단 차단에 추가로, C6에 대한 C5b의 결합 차단에 따른 말단 보체 연쇄반응의 억제 개선
- 치료 항체(약 150kDa) 대비 작은 크기(ZLP 펩티드: 3.6kDa)로 인한 NMJ 내 침투 개선 가능성
- 필요 시 IVIG, PLEX 및 FcRn 억제제와의 병용요법 가능성
- 에쿨리주맙의 범위를 벗어나는 비불응성 모집단에 대한 추가적인 임상적 유익성
- C5 돌연변이로 인해 에쿨리주맙 및 라불리주맙에 내성이 있는 gMG 환자에서 예상되는 작용

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- C5 보체 억제 기전으로 인한 나이세리아 수막구균(Neisseria meningitidis) 감염에 대한 감수성 증가 등

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정 (접수번호: 20220169974, 2022.09.05.)
  (대상질환) 항아세틸콜린 수용체 항체 양성인 환자의 전신 중증 근무력증
- 임상시험 승인 이력
  1) 임상시험계획승인 (접수번호: 20210043890(2021.03.09.), 자진취하)
     - 전신 중증근무력증 시험대상자들에게서 질루코플란의 안전성, 내약성, 유효성을 확인하기 위한 제3상, 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험 (#: RA101495-02.301(RAISE), Ver2.0(2020.12.18.))

2) 임상시험계획승인 (접수번호: 20230126706(2023.09.22.), 한국파렉셀주식회사)

- 아세틸콜린 수용체 항체 양성 전신성 중증근무력증이 있는 만 2 세 이상 18 세 미만 소아 시험대상자를 대상으로 질루코플란의 약동학, 약력학, 안전성, 내약성, 활성을 평가하는 다기관 공개, 비대조 임상시험(제2/3상, MG0014)

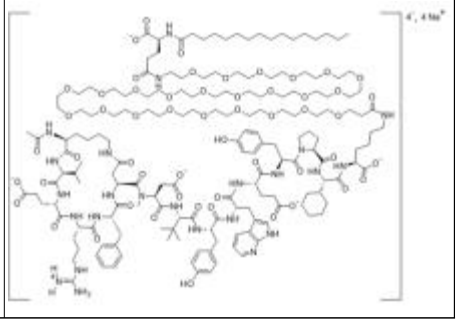
3) 임상시험계획승인 (접수번호: 20230126706(2023.09.22.), 한국파렉셀주식회사)

- 아세틸콜린 수용체 항체 양성 전신성 중증근무력증이 있는 소아 시험대상자를 대상으로 질루코플란의 장기 안전성, 내약성, 약동학, 약력학, 활성을 평가하는 공개 연장 임상시험(제3상, MG0015)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명	구조식, 분자식	구조식
질루코플란나트륨	Zilucoplan Sodium	$C_{172}H_{274}N_{24}O_{55}Na_4$ (MW : 3650.10 Da)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 질루코플란나트륨 (별규)

■ 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)

- 인산이수소나트륨일수화물(USP), 무수인산수소나트륨(EP), 염화나트륨(EP), 주사용수(EP)

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

- 질루코플란나트륨

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-20±5° C	HDPE/PP in a heat-sealed aluminum pouch	기준 내 적합
가속시험	5±3° C 20±2° C /60±5%RH		기준 내 적합

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3° C	프리필드시린지 (유리용기/고무 플런저)	기준 내 적합
가속시험	25±2° C /60±5%RH		기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2~8℃), 얼리지 말 것, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성시험 결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 원숭이가 약리학적으로 관련 있는 유일한 종이므로, 모든 생체 내 안전성 약리학, 만성 독성학, 발생 및 생식 독성학 평가에 사용됨.
- 반복투여독성(4주(랫드, 원숭이), 13주와 39주(원숭이)), 유전독성, 생식발생(수컷 수태능, EFD/ePPND 병합시험) 제출

- 희귀의약품으로 '의약품의 품목허가·신고·심사 규정' 제28조 제1항 적용(각 독성시험자료를 단회투여독성, 1-3개월 반복투여독성시험자료(표적장기독성 소견 포함한다)로 갈음 가능)

4.1. 독성시험자료 개요

- 요약표

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #	결과
반복투여 독성시험	SD 랫드	피하	4주 투여 (4주 회복기)	0, 2.5, 10, 40mg/kg/day	GLP	20074709	용량 의존적이고 가역적인 주사부위 소견인 찰과상 및 단단하고 부드러운 부기가 나타남. 40mg/kg/일 용량의 국소 주사부위 이상반응으로 NOAEL은 10mg/kg/일로 간주됨.
	Cynomolgus 원숭이	피하	4주 투여	0, 1, 2, 4mg/kg/day	GLP	20074710	2, 4mg/kg 투여시 담즙산, 리파아제 상승, 간에서 담관주위 혼합염증 관찰. 관찰된 소견들은 발생률 및 중증도가 제한적이고 일시적/가역적으로 발생한 것이므로 이상반응으로 간주되지 않음에 따라 NOAEL은 최고 용량인 4mg/kg/일로 간주됨
	Cynomolgus 원숭이	피하	13주 투여	0, 0.25, 1, 2, 10mg/kg/day	GLP	20076807	조직병리학적 변화로 10mg/kg/일 용량의 수컷 1마리에서 발생한 현저한 췌장 염증(혈관염)이 포함됨. 간에서의 현미경적 이상변화, AST, ALT, ALP 상승 관찰됨. NOAEL은 2mg/kg/일로 간주되었으며, 안전역은 Cmax 및 AUC 제3상 임상시험의 노출 기준 각각 약 1.6배 및 2.1배 수준
	Cynomolgus 원숭이	피하	39주 투여	0, 0.25, 1, 2, 4, 6mg/kg/day	GLP	20086030	투여 후 안락사 동물 3마리 발생함. 4 및 6mg/kg/일 투여군의 조기 안락사 동물 2마리는 시험 물질과 연관된 중증 피부 궤양 및 미란으로 인해 안락사됨. 추가적 시험 물질 관련 소견으로 간 섬유증 및 폐 부종 및 중등증 췌장 세엽 변성 나타남. 이 시험에 대한 NOAEL은 확립되지 않았음. 안전역은 Cmax 및 AUC 제3상 임상시험의 노출 기준 각각 약 1.6배 및 2.0배 수준
유전독성	AMES (S.typhimurium 및 E.coli)	In vitro	Plate incorporation for 52±4 hours	5, 16, 50, 160, 500, 1600, 5000 μg/plate	GLP	8327570	음성
	Chromosomal aberration(Primary human lymphocytes)	In vitro	Continuous 24 hours without S9;pulse treatment 3 hours and recovery time 21 hours with	245, 350, 500 μg/plate	GLP	8327571	음성

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #	결과
			and without S9				
	Micronucleus test in bone marrow cells (SD 랫드)	피하	Two doses with a 24h interval	0, 125, 250, 500mg/kg/day	GLP	NCD3747	음성
생식발생독성	수컷 수태능 (Cynomolgus 원숭이)	피하	13주 투여	0, 1, 2, 4mg/kg/day	GLP	8366459	최대 용량까지 수컷 생식력에 미치는 효과가 나타나지 않았음. NOAEL은 4mg/kg으로 간주됨
	배태자 발생시험 (EFD), 강화된 출생전후 발생 (ePPND)	피하	EFD: GD20-GD100 (80일간) ePPND: GD20-출산 (약 140일)	0, 1, 2, 4mg/kg/day	GLP	8340294	임신한 사이노몰구스 원숭이에게 질루코플란을 임신 기간에 걸쳐 1일 1회 투여한 결과 모체, 배태아 (GD20 ~ 100) 또는 출생 전•후 (GD20 ~ 출생 최대 LD/MD90까지) 독성은 나타나지 않았음. 유아의 성장 및 발달 및/또는 독성 문제의 형태학적 소견에 관한 이상효과는 없었음. 배태아, 출생 전·후 효과에 대한 NOAEL은 4mg/kg/일로 간주됨

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 수행되지 않음. 안전성 약리시험에서 원숭이에 10 mg/kg 단회투여는 내약성이 양호함.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 랫드와 사이노몰구스 원숭이 2종에서의 4주 반복투여, 사이노몰구스 원숭이 1종에서의 13주, 39주 반복투여독성시험 실시
- 질루코플란은 인간과 마찬가지로 사이노몰구스 원숭이에 대해 비슷한 약리학적 활성을 나타내며, 돼지에 대해 중등증 활성을 나타내고, 랫드에 대해 매우 약한 활성을 나타내며(사이노몰구스 원숭이보다 100배 이상 낮음), 마우스, 기니피그, 개 또는 토끼 같은 다른 종에 대해 활성을 나타내지 않음. 약리학적 활성, 대사체 프로파일의 유사성 및 모약물 대비 대사체 비율 등을 근거로 사이노몰구스 원숭이는 독성시험을 위해 가장 적절한 동물 종인 것으로 간주됨.

4.2.2.1. SD 랫드를 대상으로 4주 피하 주사, 4주 회복기 반복투여 독성시험[시험번호 20074709]

- (시험방법) 랫드를 대상으로 15마리의 동물/성별/군에게 질루코플란을 2.5, 10 및 40mg/kg/일의 수준으로 투여했으며, 주 투여군 동물 10마리와 회복군 5마리, 대조 동물에게는 부형제인 50mM 인산나트륨, pH7.0(0.9% NaCl 포함)을 투여함.
- (시험결과) 질루코플란 관련 임상 징후는 용량 의존적이고 가역적인 주사부위 소견인 찰과상 및 단단하고 부드러운 부기 나타남. 주사부위의 찰과상은 10 및 40mg/kg/일이 투여된 여러 동물에서 관찰됨. 주사부위의 찰과상 발생은 용량 의존적 방식으로 증가됨. 40mg/kg/일 용량이 투여된 동물에서 관찰된 이러한 소견은 투여부위의 단단하고/하거나 부드러운 부기와 관련이 있는 경우가 많았음. 또한, 주사부위에는 질루코플란과 관련된 용량 의존적 가역적 피부 홍반 및 부종도 있었음. 2.5, 10, 40mg/kg/일 용량이 투여된 동물에서 홍반을 보인 동물은 각각 30마리 중 1마리, 30마리 중 8마리, 30마리 중 25마리였음. 투여부위의 부종 점수가 1 이상인 경우는 10, 40mg/kg/일 용량이 투여된 동물에서 각각 30마리 중 3마리와 30마리 중 30마리임. 투여 단계 종료 시까지 대부분의 동물에서 홍반은 회복되었고, 부종 점

수는 40mg/kg/일 용량이 투여된 동물 3마리를 제외한 모든 동물에서 미미하거나 전혀 없었음.

- 최종 안락사 시점에 육안 피부 소견으로 40mg/kg/일 용량에서 두께 증가, 딱지, 변색 및/또는 진홍색 병소가 있었음. ≥10mg/kg/일 용량에서는 주사부위에 시험 물질 관련 조직병리학 소견이 있었음. 이러한 소견 중 가장 흔한 것은 피하 조직의 피하 근육 변성과 피하 조직 내 단핵세포 침윤, 피하 조직 내 혼합세포 침윤, 섬유증, 부종, 40mg/kg/일 용량이 투여된 동물에서 피부 표면의 짓무름 또는 궤양을 동반한 농양 형성이었음. 4주의 회복기 이후에는 시험 물질과 관련된 육안 또는 조직병리학적 소견이 없었음.
- 용량에 대한 투여부위 소견의 중증도 및 특성을 바탕으로 40mg/kg/일 용량의 소견은 이상반응으로 간주됨. 40mg/kg에서 임상병리학 매개변수에 대한 최소, 가역적, 질루코플란 관련 비이상(non-adverse) 변화에는 다음이 포함됨: 가역적 헤모글로빈 감소, 그리고 망상적혈구 수, 적혈구크기분포폭(red blood cell distribution width, RDW), 호중구 수 및 피브리노겐 수치의 가역적 증가. 4주 회복기 후, 질루코플란의 어떤 용량에서도 시험 물질과 관련된 육안 또는 조직병리학적 소견은 없었음.
- 일반적으로 최대 40mg/kg/일의 수준까지 내약성 양호함. 40mg/kg/일 용량의 국소 주사부위 이상반응은 가역적 표적 장기 효과로서, 이 결과를 바탕으로 NOAEL은 10mg/kg/일로 간주됨. 이는 평균 Cmax 59.6μg/mL(성별 통합), 평균 AUC0-24 1,065μg.h/mL(성별 통합)에 해당한다(평균 Cmax는 수컷의 경우 54.4μg/mL, 암컷의 경우 64.8μg/mL; 평균 AUC0-24는 수컷의 경우 1030μg.h/mL, 암컷의 경우 1100μg.h/mL).
- (주사부위의 국소 시험 물질 관련 효과를 제외하고) 전신 노출을 고려하여 NOAEL은 40mg/kg/일로 간주되었으며, 이는 평균 Cmax 171.5μg/mL(성별 통합), 최종 투여에 대한 평균 AUC0-24 3,505μg.h/mL(성별 통합)에 해당함(평균 Cmax는 수컷의 경우 157μg/mL, 암컷의 경우 186μg/mL; 평균 AUC0-24는 수컷의 경우 3060μg.h/mL, 암컷의 경우 3950μg.h/mL).

4.2.2.2. 사이노몰구스 원숭이를 대상으로 4주 피하 주사, 4주 회복기 반복투여 독성시험[시험번호 20074710]

- (시험방법) 사이노몰구스 원숭이에서 1, 2 및 4mg/kg/일 수준의 질루코플란을 피하 경로를 통해 4주간 투여함. 대조군(0.9% NaCl과 함께 50mM 인산나트륨, pH 7.0) 및 고용량 투여군(4mg/kg/일)에서 5마리의 동물/성별/군에게 질루코플란을 투여했으며, 주 투여군 동물 3마리, 회복기 동물 2마리임. 저용량 및 중간 용량 투여군의 경우 3마리의 동물/성별/군(회복기 없음)을 사용함.
- (시험결과) ≥2mg/kg/일 용량을 투여한 동물에서 담즙산 및 리파아제 상승, ≥2mg/kg/일 용량 투여 동물에서 최소 중증도의 주사부위 부종, ≥1mg/kg/일 용량 투여 동물에서 최소 내지 경증의 흉선 속질 세포충실성 증가 및/또는 최소 림프성 여포 증가, 주사부위의 현미경적 소견 발생률 및/또는 중증도의 낮은 비용량 의존적 가역적 증가. 현미경적 소견에는 최소 내지 경증의 부종, 섬유증식증, 출혈, 근육세포 변성/재생, 및/또는 피하 혼합세포 염증이 포함됨. 회복 안락사 시점에 대조군과 비교했을 때 질루코플란과 관련된 피하 주사부위에서 현미경적 소견 발생률 및/또는 중증도는 증가되지 않았으므로, 최종 안락사 시점에 관찰된 현미경적 소견의 가역성이 입증됨.
- 각각 2mg/kg/일을 투여한 수컷 1마리와 4mg/kg/일을 투여한 수컷 1마리의 간에서 최소 내지 경증의 담관주위 혼합세포 염증이 관찰됨. 혼합세포 염증의 특징은 풍부한 단핵세포, 소수의 다형핵세포, 국소 담관주위 분포 및/또는 담관상피 과다증식이었음. 두 동물 모두 담낭 및/또는 담관/췌관에서는 유사한 염증이 관찰되지 않았음. 담관주위 염증은 시험 당시 국소 분포되어 있었고, 암컷에서는 유사한 소견이 없으며, 사이노몰구스 원숭이에서 보고된 배경 간 소견과 유사했기 때문에, 우연한 발생이고 질루코플란 투여와 관련이 없는 것으로 간주됨.
- 사이노몰구스 원숭이에게 4주 동안 매일 피하 주사를 통해 질루코플란을 투여한 경우 1, 2 및 4mg/kg/일의 용량 수준에서 내약성 양호했음. 관찰된 소견들은 발생률 및 중증도가 제한적이고 일시적/가역적으로 발생한 것이므로 이상반응으로 간주되지 않음. 이 결과를 바탕으로 NOAEL은 최고 용량인 4mg/kg/일이었으며, 이는 평균 Cmax

64.25μg/mL(성별 통합), 최종 투여에 대한 평균 AUC0-24 1140μg.h/mL(성별 통합)에 해당함(평균 Cmax는 수컷의 경우 65.7μg/mL, 암컷의 경우 62.8μg/mL; 평균 AUC0-24는 수컷의 경우 1250μg.h/mL, 암컷의 경우 1030μg.h/mL).

4.2.2.3. 사이노몰구스 원숭이를 대상으로 13주 피하 주사, 4주 회복기 반복투여 독성시험[시험번호 20076807]

- (시험방법) 대조군(0.9% NaCl과 함께 50mM 인산나트륨, pH7.0), 2mg/kg/일, 10mg/kg/일 투여군에서 5마리의 동물/성별/군에게 질루코플란을 투여했으며, 주 투여군 동물 3마리, 회복기 2마리임. 0.25 및 1mg/kg/일 투여군의 경우 3마리의 동물/성별/군(회복기 없이)이 포함됨.
- (시험결과) 10mg/kg/일 투여군의 수컷 5마리 중 3마리에서 관찰된 임상 징후는 다음과 같음: 안면 붉어짐과 안면 건조, 안와주위 발적을 동반한 양측 안구 분비물, 간 및 췌장의 임상화학 및 조직병리학적 변화와 관련된 경미한 안면 황달과 복통(3가지 임상 징후군 각각에 대해 발현 동물 1마리). 모든 동물들은 예정된 안락사 시점까지 생존해 있었음.
- 질루코플란과 관련된 임상화학 매개변수의 변화에는 다음이 포함됨: 10mg/kg/일 용량에서 아스파르테이트 아미노전이효소(aspartate aminotransferase, AST), 알라닌 아미노전이효소(alanine aminotransferase, ALT), 알칼리성 인산분해효소(alkaline phosphatase, ALP), 감마 글루타밀 전이효소(gamma glutamyl transferase, GGT), 총 빌리루빈, 콜레스테롤, 리파아제, 아밀라아제, 담즙산, 및 크레아틴 키나아제 증가, 알부민 및 알부민/글로불린 비 감소; 저용량(0.25 ~ 2mg/kg/일)에서 리파아제, GGT, ALP 및 아밀라아제의 소량 및 산발적 증가. 질루코플란 관련 응고 매개변수의 변화에는 0.25, 1 및 10mg/kg/일 용량의 개별 동물에서 피브리노겐 증가가 포함됨.
- 제91일의 최종 안락사 시 ≥0.25mg/kg/일 용량의 수준에서 췌장, 신장, 혀, 식도, 침샘, 갑상샘, 직장, 회장, 위 및 방광의 조직병리학적 변화가 관찰됨. 일반적으로 이러한 소견의 발생률 및/또는 중증도 등급은 용량 의존적으로 증가되었으며, ≤2mg/kg/일에서 관찰된 변화는 그 발생률 및 중증도가 낮았기 때문에 이상반응으로 간주되지 않았음. 조직병리학적 변화에는 10mg/kg/일 용량의 수컷 1마리에서 발생한 현저한 췌장 염증(혈관염)이 포함되었으며, 이는 이상반응으로 간주됨. 이 동물에서는 또한 경증 췌장 세엽 변성, 그리고 경증 유관 과다증식과 아밀라아제 및 리파아제의 상관 증가가 있었음. ≥1mg/kg/일 투여군들 중 각 투여군의 암컷 1마리에서 최소 내지 경증의 췌장 세엽 변성이 관찰됨. 이러한 변화의 정도가 췌장 기능에 유의한 영향을 미칠 가능성은 낮았기 때문에 그 변화를 이상반응으로 간주하지 않았음. 흉선 변화는 최소 내지 중등도의 림프구 세포충실성 증가(≥0.25mg/kg/일에서 수컷, ≥1mg/kg/일에서 암컷) 및/또는 흉선 속질의 림프성 여포 형성(0.25 및 ≥2mg/kg/일에서 수컷 및 ≥1mg/kg/일에서 암컷)으로 구성됨. 췌장, 신장, 혀, 식도, 침샘, 갑상샘, 직장, 회장, 위 및 방광과 같은 장기에서 발생률 및/또는 중증도 등급(최소 ~ 중등도)(≥ 0.25mg/kg/일의 수컷 및 암컷)이 용량 의존적으로 증가하는 복합장기 혈관/혈관주위 단핵세포 침윤이 관찰됨. 최소 내지 현저한 직장 내 근변성은 종종 최소 내지 경증의 혼합세포 염증과 연관되는 근육층의 평활근 재생과 함께(≥ 2mg/kg/일의 수컷 및 암컷) 확인됨. 2mg/kg/일 투여군의 수컷 1마리에서는 직장의 점막샘 내 호중구성 염증이 있었지만 근변성의 증거는 없었음.
- 최종 사망 동물에서 간 변화가 관찰되지는 않았지만, 10mg/kg/일 투여군의 수컷 1마리에서 4주 간의 회복기 후 간에서 다음과 같은 현미경적 이상 변화가 있었음: 중등도 담관연결(문맥에서 문맥까지) 및 타원형 세포 과다증식, 최소 섬유증, 그리고 회복 안락사 시에는 관찰되지 않고 시험의 투여단계에서 관찰된 AST, ALT, ALP, GGT, 총 빌리루빈, 콜레스테롤 및 경미한 황달/복통을 동반한 중등도 간세포 글리코겐 증가. 이 동물에서는 췌장에서 경증 단핵세포 침윤을 동반한 중등도 세엽 위축 및 유관 과다증식도 있었음. 이러한 소견은 이상반응으로 간주되었으며, 그 이유는 질루코플란 관련 가능성이 높은 것으로 간주되었고, 최종 안락사 동물에서 췌장 세엽 변성이 있는 것으로 확인되었고, 고용량 동물 1마리에서 투여단계 동안 임상병리학적 소견이 관찰됨.
- 혈관/혈관주위 단핵세포 침윤은 부분적으로 회복이 가능했지만, 10mg/kg/일의 췌장 및 간, 그리고 2mg/kg/일의 흉선에서 관찰된 현미경적 변화는 4주 후 완전히 회복되지 않음.

- 면역조직화학(Immunohistochemistry, IHC) 염색 결과, 고용량군(10mg/kg/일)의 동물 6마리와 대조군(0mg/kg/일)의 동물 6마리에서 혀, 직장 또는 췌장에 면역복합체 침착을 시사하는 원숭이 면역글로불린(immunoglobulin, Ig)G, IgM 또는 보체성분 3(C3)이 포함된 과립 침착은 없음.
- 고용량군(10mg/kg/일) 동물 6마리의 경우 혀, 직장 및/또는 췌장 조직 내 혈관/혈관주위 단핵세포 침윤이 있는 혈관에서 주로 고유점막하층(propria-submucosa) 및 혈관주위 영역에 IgG, IgM 및/또는 C3의 누출 증가 및 침윤성/염증성 단핵세포의 IgG, IgM 및/또는 C3의 염색 증가도 관찰됨. 이러한 결과는 혈관 투과성을 증가시키는 혈관/혈관주위 단핵세포 침윤과 관련된 국소 혈관의 혈관손상으로 인한 것일 수 있음.
- NOAEL은 2mg/kg/일로 간주되었으며, 통합 성별에 대해 해당하는 평균 Cmax는 34.05μg/mL, 평균 AUC0-24는 573.5μg.h/mL(평균 Cmax는 수컷의 경우 37.6μg/mL, 암컷의 경우 30.5μg/mL; 제91일에 평균 AUC0-24는 수컷의 경우 659μg.h/mL, 암컷의 경우 488μg.h/mL). 안전역은 제3상 임상시험에서 예측된 최대 Cmax 및 AUC보다 각각 약 1.6배 및 2.1배 더 높고, 인종 가교 임상시험 데이터를 기준으로 2.7배 및 2.2배 더 높음.

4.2.2.4. 사이노몰구스 원숭이를 대상으로 39주 피하 주사, 8주 회복기 반복투여 독성시험[시험번호 20086030]

- (시험방법) 39주 반복투여 독성학 시험에서 사이노몰구스 원숭이에게 매일 질루코플란 0.25, 1, 2, 4 또는 6mg/kg을 피하 투여함. 대조군(0.9% NaCl과 함께 50mM 인산나트륨, pH7.0), 2mg/kg/일, 4mg/kg/일, 6mg/kg/일 투여군에서 5마리의 동물/성별/군에게 질루코플란을 투여했으며, 주 투여군 동물 3마리, 회복기 2마리. 0.25 및 1mg/kg/일 투여군의 경우 3마리의 동물/성별/군(회복기 없이)을 사용함.
- (시험결과) 질루코플란으로 인한 임상 관찰은 다음과 같음: 여러 국소 부위의 부기, 안구 분비물, 국소 및 전신 피부홍반, 주사부위 반응, 다양한 병변 또는 찰과상. 질루코플란과 관련된 것으로 간주되는 임상화학 변화는 모든 용량군의 알부민 감소이며, 6mg/kg/일 투여군에서 그 변화가 가장 큼. 최고 용량의 질루코플란(6mg/kg/일)을 투여받은 동물에서는 눈물 내 약물 농도가 혈청 내 농도의 약 2%로 국소 C5를 억제할 수 있을 정도로 높다고 보고되었으며(Willcox et al. 1997), 이로써 4 및 6mg/kg/일을 투여받은 동물에서 관찰되는 점막피부 접합부의 감염(예: 결막염) 양상을 설명할 수 있음.
- 3마리의 동물 즉, 0.25, 4 및 6mg/kg/일 투여군에서 각 1마리의 예정되지 않은 안락사는 질루코플란의 투여와 관련이 있음. 질루코플란 0.25mg/kg/일을 투여한 동물 중 1마리가 안락사된 이유는 기존의 병태로 간주된 만성 중증 대장염이 있었고, 스트레스가 악화되었으며, 시험 물질과 직접 관련될 가능성이 낮았기 때문임.
- 각각 질루코플란 4, 6mg/kg/일을 투여한 동물 2마리는 중증의 시험 물질 관련 피부 궤양과 짓무름으로 인해 예정보다 일찍 안락사됨. 이 동물들에서는 추가로 하나 이상의 안락사에 기인하는 다음의 시험 물질 관련 소견이 있음: 간 섬유증 및 폐부종, 중등도 췌장 세엽 변성 또는 세엽 위축을 동반한 췌관 변성/재생. 일부 소견은 조기 사망과 최종 안락사 동물 사이에서 일반적이었으며, 여기에는 단핵세포 및/또는 혼합세포의 경계면 침윤, 혀, 경부, 질, 식도, 위 및 피부의 상피 소포성 변성, 췌장 세엽 변성, 간 섬유증 및/또는 담관 과다증식, 폐 부종, 침샘 과다증식, 자궁 내막 변성이 포함됨.
- ≥0.25mg/kg/일 투여군의 몇몇 동물에서 식도와 혀 부분(일부는 주로 대식세포가 적은 T세포 침윤과 종종 B세포 군락이 있음) 및 질 점막과 자궁 경부(일부는 상피 소포성 변성이 있음)에 최소 내지 현저한 단핵세포 및/또는 혼합세포 침윤이 있음. 후자의 경우 편평상피화생(squamous metaplasia)의 발생률 및 중증도 증가가 동반되었으며, ≥1mg/kg에서는 드물게 상피 미란이 동반됨. 비장의 경우 ≥1mg/kg/일에서 여포성 림프구의 세포충실성이 최소 내지 경미하게 증가됨. ≥2Mg/kg/일의 경우 흉선 속질에서 최소 내지 현저한 세포충실성 증가가 있었으며, 이는 T세포 수 증가, 빈번하게 B-세포가 풍부한 림프성 여포의 동반, 드물게 다핵화 거대세포 및/또는 출혈을 동반함. 6mg/kg/일의 경우 골수에서 대조군 및 저용량 투여군에 비해 빈번하게 림프성 여포 형성이 동반되는 단핵세포 응집체가 증가됨.

- IHC 검사 동물 중 4 및 6mg/kg/일 투여군의 경우 세포 침윤 경계면의 세포 외 및 세포 내 세포질 내에서 IgG의 발현이 증가됨. 침윤의 형태와 이와 관련된 상피 변화는 조기 안락사 동물에 대해 기술된 것과 유사했으며, 여기에는 용량 의존적인 상피의 소포성 변성이 빈번하게 포함됨.
- 여러 질루코플란 관련 소견은 회복 안락사 시점에 완전히 해소되었지만, 다음은 회복기 종료 시점에 그대로 남아 있었음: 식도에서 점막 침윤, 경부 점막에서 편평상피화생, 흉선에서 속질 세포충실성 증가, 골수에서 최소 림프구 응집. 흉선 및 골수에서 부분 회복을 시사하는 변화. 또한 흉선에서 속질 세포충실성의 중증도는 최소 내지 경증이었으며 속질 확장의 특징은 없음.
- 4 및 6mg/kg/일 투여군의 동물 2마리에서는 세포 침윤과 상피 조직의 소포형성이 짓무름과 궤양으로 진행되었기 때문에 이러한 소견은 이상반응으로 간주되었으며, 그 결과로 이 시험에 대한 NOAEL은 확립되지 않음. 최고 내약 용량인 2mg/kg/일은 평균 Cmax 32.25μg/mL 및 해당 AUC0-24 541μg.h/mL와 관련이 있으며, 이는 제3상 임상시험에서 예측된 최대 Cmax 및 AUC보다 약 1.6배 및 2.0배 더 높고 인종 가교 임상시험 데이터 기준으로는 2.6배 및 2.1배임.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 시험관내 세균 복귀돌연변이시험, 인간 말초혈액 림프구에 대한 시험관내 염색체이상 검사, 생체내 소핵 시험(스프라그 다우리 랫드의 골수 세포) 실시됨.

4.2.3.1. 시험관내 세균 복귀돌연변이 시험 [시험번호 8327570]

- (시험방법) S9의 존재 및 부재 하에서 시험 균주인 TA98, TA100, TA1535, TA1537(Salmonella typhimurium의 히스티딘 필요 균주) 및 WP2uvrA(Escherichia coli의 트립토판 필요 균주)에 대해 5, 16, 50, 160, 500, 1600 및 5000μg/플레이트 용량으로 돌연변이유발성에 대해 평가
- (시험결과) 모든 양성 및 부형제 대조군 수치는 허용 가능한 범위 내였으며, 유효한 시험을 위한 모든 기준이 충족됨. 질루코플란은 S9 존재 및 부재 하에서 5개 시험 균주 어느 것에 의해서도 복귀돌연변이 증가를 유도하지 않음에 따라 음성을 나타냄.

4.2.3.2. 시험관내 인간 림프구 염색체이상 시험 [시험번호 8327571]

- (시험방법) 대사 활성 부재 및 존재 하에 3시간 동안 및 대사 활성 부재하에 24시간 동안 질루코플란 245, 350 및 500μg/mL로 처리한 배양액으로 분석됨.
- (시험결과) 염색체이상, 다배수체 또는 체세포분열 없는 염색체 복제(endoreduplication)를 나타낸 세포의 유의한 증가는 3시간 처리 동안 분석된 배양액 어디에서도 관찰되지 않았음. 염색체이상을 나타낸 세포의 통계적으로 유의한 증가는 있었으나 다배수체 또는 체세포분열 없는 염색체 복제는 대사 활성 부재하에서 24시간 처리 후 350 및 500μg/mL 용량의 배양액에서 관찰되지 않았으며, 이는 적은 크기의 증가 및 과거 대조군 범위 내의 수치로 인해 의심스러운 생물학적 관련성으로 간주됨.

4.2.3.3. 생체내 시험 [시험번호 NCD3747]

- (시험방법) 랫드 골수에 대해 4000 PCE 당 소핵 다염성 적혈구(MN PCE, micronucleated polychromatic erythrocyte) 수의 증가를 측정함. 500mg/kg/일 용량 수준은 내약성이 가장 높은 용량으로 주 시험을 위한 최대 용량으로 선택됨.
- 성별 간 독성의 충분한 차이가 없었기 때문에 수컷만 주 시험에서 사용됨. 주 시험에서 수컷 동물 5마리의 4개 투여군이 부형제 또는 질루코플란 125, 250 및 500mg/kg으로 피하 주사에 의해 2회(24시간 간격) 투여받음. 양성 대조군은 사이클로포스파미드(CP, cyclophosphamide) 19mg/kg을 피하 주사로 1회 투여받음.

- (시험결과) 질루코플란은 골수의 MN PCE의 증가를 유도하지 않았으므로 최대 500mg/kg/일 용량(1일 2회 투여)까지 수컷 랫드에 첫 투여 48시간 후에 검체를 채취했을 때 골수 소핵 시험에서 구조적 이상(clastogenic) 또는 수적 이상(aneugenic)이 아닌 것으로 간주됨. 혈장 분석은 동물이 질루코플란에 전신 노출되었음을 입증함.

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

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

질루코플란: 사이노몰구스 원숭이를 대상으로 13주 피하투여와 8주 회복 단계의 수컷 생식력시험[시험번호 8366459]

- (시험방법) 질루코플란이 수컷 생식력에 미치는 효과를 측정하기 위하여 수컷 사이노몰구스 원숭이(수컷 6마리/투여군)에게 피하 주사를 통해 13주 동안 매일 0.2mL/kg 용적의 질루코플란 0, 1, 2 또는 4mg/kg을 투여함. 수컷 4마리/투여군은 최소 13주 투여 후 다음 날에 생애기가 종료되었고, 수컷 2마리/투여군은 8주 회복기 후 생애기가 종료됨.
- (시험결과) 13주 동안 질루코플란을 투여한 결과 사망이나 임상 관찰 결과는 전혀 없음. 체중 발달, 고환 크기, 임상병리학, 면역표현형 및 장기 무게는 질루코플란의 영향을 받지 않음. 정자발생은 완료되었으며 모든 동물의 고환에서 모든 정자발생 단계가 존재함. 사이노몰구스 원숭이에서 관찰된 편측 또는 양측 고환 생식세포 소실/변성은 자연 배경 병변과 일치하여 시험 물질과 관련이 없는 것으로 간주됨.
- NOAEL은 고용량 수준인 4mg/kg으로 간주되며, 해당 Cmax는 103μg/mL이고 AUC0-24는 1990μg.h/mL임. 이러한 노출은 제3상 임상시험에서 예측된 최대 Cmax 및 AUC보다 각각 약 5.0배 및 7.2배 더 높으며, 인종 가교 임상시험 데이터 기준으로는 8.3 및 7.8배 더 높음.

4.2.4.2. 배·태자발생시험 (신약만 해당) 및 4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

사이노몰구스 원숭이를 대상으로 피하 투여와 3개월의 수유/성숙 단계가 배태자 및 출생 전후 발달에 미치는 영향에 대한 시험[시험번호 8340294]

- (시험방법) 임신 일(GD, Gestation Day)20부터 ~ GD100까지 임신한 사이노몰구스 원숭이 또는 임신의 자연 종료 및 분만 및 수유 후 사이노몰구스 원숭이에게 피하 투여한 질루코플란의 잠재적 효과를 평가함. 배태자 발달은 GD100까지 평가됨. 임신 소실, 배태자 생존, 성장 및 자손의 출생 후 발달은 분만 후 최대 제91±1일까지 평가됨. 새끼는 질루코플란을 직접 투여 받지 않음. 배태자 발달 투여군은 80일(GD20~100) 동안 대조 약물(부형제[50mM 인산나트륨 완충액, pH 7.0]) 또는 질루코플란 피하 1, 2 또는 4mg/kg을 1일 1회 투여받은 암컷 원숭이 16마리(투여군 당 암컷 4마리)를 대상으로 실시됨.
- 강화된 출생 전·후 발달(ePPND, enhanced pre- and post-natal development) 투여군은 약 140일 동안 대조 약물(부형제[50mM 인산나트륨 완충액, pH 7.0]) 또는 질루코플란 피하 1, 2 또는 4mg/kg을 1일 1회 투여받은 암컷 원숭이 64마리(투여군 당 암컷 16마리)를 대상으로 실시됨.
- (시험결과) 질루코플란을 투여받은 모든 임신 원숭이들은 모든 용량 수준에 대해 모든 평가 당일(GD20, 58, 90 및 142)에 질루코플란에 노출됨. AUC0-24 및 Cmax의 관점에서 노출은 모든 평가 일자에 걸쳐 용량이 증가함에 따라 용량 비례 방식으로 증가됨. 모든 모체 용량 수준에 대하여 모든 영아의 혈장 내 질루코플란 농도는 수유일(Lactation Day, LD)21에 BQL(정량 수준 미만)이었음. 질루코플란은 산후(post-partum, pp) 제21일의 모체 혈장 또는 pp 제28일에 채취한 모유 검체에서 검출되지 않음. 질루코플란 투여 동물 중 항약물 항체에 대한 양성 동물은 없었음.
- 질루코플란은 모체 동물에서 내약성이 우수했으며, 시험 물질 관련 사망은 발생하지 않음. LD90까지의 모체 동물에서 임상 관찰 결과 또는 체중의 변화에 대한 질루코플란 관련 효과는 없었음. 시험 물질이 투여된 모든 모체 동물에서 임

상병리학 매개변수 CH50는 약리학적으로 예상된 대로 하향 조절되었으며, 이는 출산 시점에 투여가 중단된 후 정상 수준으로 복귀됨.

- 시험기관의 배경자료 범위 내에 포함되는 배태자 사망이 모든 투여군에서 관찰됨.
- 임신 사이노몰구스 원숭이에 1일 1회 피하투여한 질루코플란 1, 2 또는 4mg/kg은 모체, 배태자(GD20 ~ 100) 또는 출생 전·후(GD20 ~ 출생 최대 LD/MD90까지) 독성은 나타나지 않음. 유아의 성장 및 발달 및/또는 독성 문제의 형태학적 소견에 관한 이상 효과는 없었음. 입수할 수 있는 데이터를 바탕으로 배태자, 출생 전·후 효과에 대한 NOAEL은 고용량 수준인 4mg/kg/일로 간주됨. 이는 평균 Cmax 72.9μg/mL, 해당 AUC0-24 1190μg.h/mL와 관련됨. 이러한 노출은 제3상 임상시험에서 예측된 최대 Cmax 및 AUC보다 각각 약 3.5배 및 4.3배 더 높으며, 인종 가교 임상시험 데이터 기준으로는 5.9 및 4.6배 더 높음.

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 질루코플른에 대해 실시된 발암성시험은 없음. 질루코플란과 이의 대사체 및 잠재적 불순물에 대한 발암성 가능성의 종합 평가가 실시됨(Module 4.2.3.4.3). 여기에는 질루코플란, 생물학 및 기타 C5 억제의 종양 위험에 대해 확인 가능한 모든 약리학, 비임상 및 임상 데이터의 평가가 포함됨. 질루코플란에 대해 종합적 비임상 프로그램이 실시되었고, C5 결핍인 과(families)와 C5가 없는 마우스 주는 종양 형성능의 어떤 증거도 나타내지 않았음을 고려하면, 향후 인간 위험에 대한 가능성의 이해를 추가할 가능성이 없으므로 영장류를 대상으로 요구된 후속 시험은 없음. 설치류 대상 시험은 질루코플란에 대해 실현 가능하지 않으며, 이는 마우스에서 약리학적 활성이 없고 랫드에서 매우 약한 활성(사이노몰구스 원숭이보다 100배 더 낮음)을 나타내며 기능적 보체 인자5가 없는 마우스 주에 대한 데이터가 본 평가에 포함되었기 때문임. 시장에는 일부 C5 억제자가 있으며 이들에 의한 어떠한 악성종양 위험 증가의 증거는 없음. 따라서, C5 억제 자체로 악성 종양의 위험을 증가시킬 수 있음을 시사하는 증거는 없음.
- 발암가능성에 대한 평가보고서 제출(CARCINOGENICITY ASSESSMENT DOCUMENT ZILUCOPLAN, 2022.07.)
  : 유전독성시험 결과, 생식/반복독성시험 결과, 발표문헌(C5 결핍 마우스, 유전적인 C5 결핍된 사람에서의 tumor risk 증가 확인되지 않음) 등, 현재까지 발암성에 대한 signal은 확인되지 않음. sponsor는 안전성정보 지속적인 모니터링 예정이며 추가적인 비임상 발암성 시험 계획은 없음.

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

4.2.6.1 국소내약성

- 별도의 국소 내약성 시험은 실시되지 않았으며, 반복투여 독성시험에서 주사부위의 국소 내약성을 평가함. 주사부위 반응은 사이노몰구스 원숭이의 경우 일반적으로 경미하고 가역적이었음. 랫드의 일부 고용량 동물에서 주사부위 반응이 더 유의하게 나타났으며 이는 랫드에 대해 더 높은 용량이 투여된 것과 관련됨.

<독성동태 및 안전역>

Table 9–1: Exposure and estimated safety margins in humans based on pivotal toxicology studies and human drug levels at steady state

Study	NOAEL or highest tolerated dose (mg/kg)	Observed exposure at NOAEL or the highest tolerated dose		Safety margin modelling approach[a]		Safety margin based on ethnic bridging study[b]	
		C_{max} (µg/ml)	AUC (µg.h/mL)	C_{max}	AUC	C_{max}	AUC
13-week cyno	2	34.05	573.5	1.6	2.1	2.7	2.2
39-week cyno[c]	2	32.25	541	1.6	2.0	2.6	2.1
ePPND cyno	4	72.9	1190	3.5	4.3	5.9	4.6
Male fertility cyno	4	103	1990	5.0	7.2	8.3	7.8

AUC=area under the drug concentration versus time curve; C_{max}=maximum concentration; ePPND=enhanced pre- and post-natal development; ISR=injection site reaction; NA=not applicable; ND=not determined; NOAEL=no observed adverse effect level.

[a] Safety margins based on predicted exposure of an 80kg patient receiving a 32.4mg dose (0.4mg/kg) with a C_{max} of 20.7µg/mL and an AUC of 275µg.h/mL (CL0529).

[b] Data from the clinical ethnic bridging study (UP0113 in Table 14.2.2.4 arithmetic mean of Caucasian group on Day 14); total C_{max} and AUC of zilucoplan were 12.4µg/mL and 256µg.h/mL.

[c] Safety margins based on highest tolerated dose of 2mg/kg.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 설치류에 대한 3개월 반복투여독성시험 자료 제출되지 않았으나 설치류 4주 독성시험에서의 평가 결과 및 약리학적 활성의 종간 차이를 고려할 때 원숭이 1종에서의 시험실시는 인정 가능한 것으로 사료됨.
- 반복독성시험에서 나타난 소견은 임상시험에서 췌장 효소 (리파제 및 아밀라제) 증가, 혈중 호중구 증가 등의 이상반응과 연관성이 있는 것으로 판단됨.
- 임신한 사이노몰구스 원숭이에게 질루코플란 1, 2 또는 4mg/kg을 임신 기간에 걸쳐 1일 1회 투여한 결과 모체 독성이 없는 모든 용량군에서 배태자 사망이 관찰되었으므로 해당 안전성정보를 허가사항에 반영하는 것이 적절한 것으로 판단됨.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 효력시험, 안전성약리시험 및 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험 자료를 제출함.
- 질루코플란은 인간 및 영장류의 혈청 및/또는 혈장에서 보체로 유도된 적혈구 용해를 강력히 저해함.

5.2. 효력시험

- 요약표

(1) 일차 약력학					
시험항목 (시험번호)	시험계	동물종, 투여경로	투여기간	투여량, 농도	시험성적
ProteOn XPR36을 사용하여, 표면에 고정된 인간 보체 C5에 대한 RA101495의 결합 친화도 측정 (TR-0019)	표면 고정 인간 보체 C5에 대한 결합 친화도를 표면플라스몬공명(SPR)로 확인	in vitro		질루코플란: 0-300nM	평균 결합 동력학: Ka: $6.3x10^{5}M^{-1}s^{-1}$; Kd: $2.1x10^{-4}s^{-1}$; KD: $4.3x10^{-10}M$

C5a 및 MAC ELISA를 사용하여, RA101495에 의한 C5 분할 억제 검출 (TR-0023)	항체 감작된 양 적혈구를 정상 인간 혈청에 노출시킨 후 용혈 분석, C5a desArg 및 sC5b-9 효소 면역분석	in vitro		질루코플란: 0.000000093-100μM	RBC 용해 분석에서 IC_{50}: 9.6nM; C5a ELISA 분석에서 IC_{50}: 4.7nM; sC5b ELISA 분석에서 IC_{50}: 5.9nM
고전 및 대체경로의 보체 시스템에서 RA101495에 의한 용혈 억제 (TR-0020)	항체 감작 양 적혈구를 1% 정상 인간 혈청 및 0.5nM 인간 C5를 보충한 1.5% 인간 C5 결핍 혈청에 노출시킨 후(고전경로), 토끼 적혈구를 Ca2+가 없는 상태에서 6% 정상 인간 혈청에 노출시킨 후(대체경로) 용혈 분석	in vitro		질루코플란: 0.000010- 100μM	고전경로(1% 정상 인간 혈청)의 IC_{50}: 4.9nM; 고전경로(0.5nM 인간 C5를 추가한 1.5% 인간 C5 결핍 혈청)의 IC_{50}: 2.4nM; 대체경로(Ca2+가 없는 상태에서 6% 정상 인간 혈청)의 IC_{50}: 59.2nM
Weislab 보체 ELISA 에서 RA101495의 특성 분석(고전, 대체, MBL)(TR-0024)	WIESLAB® 보체 시스템 고전, 대체, MBL/렉틴 경로 분석	in vitro		질루코플란: 0.000000093 -100μM	MAC 생산 억제: 고전경로(1% 정상 인간 혈청)의 IC_{50} 11.2nM; 대체경로(5.5% 정상 인간 혈청)의 IC_{50} 17.2nM, MBL 경로(2% 정상 인간 혈청)의 IC_{50} 3.6nM
돌연변이 C5 단백질에 대한 질루코플란 결합 (RRUS0007)	재조합 인간 C5 유전자 변이인 R885C 및 R885H에 대한 SPR 결합 친화도	in vitro		질루코플란 또는 에쿨리주맙: 0.625-10nM	결합 친화도: 재조합 야생형 인간 C5, 질루코플란의 경우 K_D: $4.07x10^{-11}$M, 에쿨리주맙의 경우 K_D: $2.06x10^{-13}$M; 재조합 인간 C5 변이 R885C, 질루코플란의 경우 K_D: $2.55x10^{-11}$M, 에쿨리주맙의 경우 K_D: 검출 불가 재조합 인간 C5 변이 R885H, 질루코플란의 경우 KD: $7.36x10^{-11}$M, 에쿨리주맙의 경우 KD: 검출 불가
질루코플란에 의한 돌연변이 C5 매개 용혈 억제 (RRUS0006)	항체 감작 양 적혈구를 재조합 인간 C5 유전자 변이 R885C 또는 R885H를 보충한 C5 결핍 혈청에 노출시킨 후 RBC 용해 분석	in vitro		질루코플란: 0.01-100,000.00nM 에쿨리주맙: 0.002-4,000.00nM	용혈 억제 IC_{50}: 재조합 야생형 인간 C5, 질루코플란의 경우 1.4nM, 에쿨리주맙의 경우 0.6nM 재조합 인간 C5 변이 R885C, 질루코플란의 경우 3.7nM, 에쿨리주맙의 경우 >4000nM 재조합 인간 C5 변이 R885H, 질루코플란의 경우 8.6nM, 에쿨리주맙의 경우 >4000nM
RA101495의 보체 억제에 대한 종 선택성(TR-0021)	항체 감작 양 적혈구를 사용하여, 다양한 종(인간, 사이노몰구스 원숭이, 개코원숭이, 침팬지, 붉은털원숭이, 돼지, 미니 돼지, 랫드, 비글 개, 마우스, 토끼 및 기니피그)에서 유래한 혈청에 노출 후	in vitro		질루코플란: 0.0000102-100μM	용혈 억제 IC_{50}: 인간 또는 비인간 영장류의 경우 <20nM, 미니 돼지의 경우 51.9nM, 돼지의 경우 118.6nM, 랫드의 경우 591.2nM, 기타 모든 종의 경우 >4700nM

	RBC 용해 분석				
보체 고전경로에서, RA102758에 의한 용혈 억제 평가 (RRUS0001)	정상 인간 혈청에 노출된 항체 감작 양 적혈구의 용혈 분석	in vitro		질루코플란 또는 RA102758: 0.00001-100μM	고전경로(1% 정상 인간 혈청)에서 IC_{50}: 질루코플란의 경우 4.6nM, RA102758의 경우 30,884nM
고전 및 대체경로의 보체 시스템에서, RA103488에 의한 용혈 억제 (RRUS0002)	항체 감작 양 적혈구(고전경로) 및 Ca^{2+}가 없는 상태의 토끼 적혈구(대체경로)를 정상 인간 혈청 또는 0.5nM의 C5 정제 단백질을 보충한 C5 결핍 인간 혈청에 노출시킨 후 용혈 분석	in vitro		질루코플란 또는 RA103488: 0.00001-100μM	고전경로(1% 정상 인간 혈청)에서 IC_{50}: 질루코플란의 경우 5.2nM, RA103488의 경우 5.5nM; 고전경로(1.5% C5 결핍 인간 혈청 내 0.5nM C5)에서 IC_{50}: 질루코플란의 경우 0.84nM, RA103488의 경우 0.62nM; 대체경로(6% 정상 인간 혈청)에서 IC_{50}: 질루코플란의 경우 444.2nM, RA103488의 경우 568.2nM
보체성분 C5의 억제제인 RA106009 펩티드의 일차 용혈 분석 규명 (VV-QUAL-0013)	항체 감작 양 적혈구를 0.5nM C5 정제단백질을 보충한 C5 결핍 인간 혈청에 노출시킨 후 용혈 분석	in vitro		RA106009: 0.0017-16,750nM	고전경로(1.5% C5 결핍 인간 혈청 내 0.5nM C5)에서 IC_{50}: 0.42nM
사이노몰구스 원숭이에서 RA101495의 약동학 및 약력학(TR-0125)	사이노몰구스 원숭이에서 PK/PD 효과	체외(Ex vivo)		20059043: 0.5Mg/kg 용량으로 단회 iv 또는 sc; 20072469: 0.2 및 4mg/kg 용량으로 7일 동안 1일 1회 sc; 20082852: 3회 투여에 대해 0.2, 0.4 및 0.6mg/kg 용량으로 3일마다 1회 sc; 20087646: 0.4mg/kg 용량으로 단회 iv 또는 sc	원숭이에서 혈장 내 질루코플란 농도와 용혈 억제 간에 강한 상관관계가 관찰되었으며, 원숭이에서 >90% 용혈 억제에 도달하기 위한 혈장 내 약물 수준은 2.5μg/mL 이상이어야 했음.
PD 보고: 28일 피하주사 독성 시험에서 RA101495를 매일 1, 2, 4mpk로 주입한 후 사이노몰구스 원숭이의 혈장 검체에서 보체 활성 분 (20074710)	사이노몰구스 원숭이의 혈장 검체에서 보체 활성(4주 독성 시험)	체외(Ex vivo)		20074710: 28일 동안 0, 1, 2 및 4mg/kg 용량으로 1일 1회 sc	첫 투여 후 2시간부터 거의 완전한 용혈 억제가 시작되어 28일의 투여 기간 내내 지속되었으며, 용혈 백분율은 일반적으로 0mg/kg 투여군의 >90%에 비해 1, 2, 4mg/kg 투여군에서 <5%에 해당함. 용혈 수준은 4주의 회복기가 지난 후 거의 베이스라인 수준으로 복귀되어 보체 시스템의 억제는 거의 또는 전혀 남아있지 않았으므로, 동물로부터 약물이 제거되었음을 시사함.
CRL20076807을 뒷받침하기 위해 사	사이노몰구스 원숭이의 혈장 검체에서 보체 활	체외(Ex vivo)		20076807: 13주 동안 0, 0.25, 1, 2 및	첫 투여 후 2시간부터 거의 완전한 용혈 억제가 시작되

이노몰구스 원숭이에게 0.25, 1, 2 및 10mg/kg 용량의 RA101495를 매일 주입한 후 혈장 검체에서 용혈 억제 확인: 사이노몰구스 원숭이를 대상으로 4주 회복기와 RA101495 피하 주사에 대한 13주 독성 시험(20076807)	성(13주 독성 시험)			10mg/kg 용량으로 1일 1회 sc	어 13주의 투여 기간 내내 지속되었으며, 용혈 백분율은 일반적으로 0mg/kg 투여군의 >90%에 비해 0.25, 1, 2, 10mg/kg 투여군에서 <5%에 해당함. 용혈 수준은 4주의 회복기가 지난 후 거의 베이스라인 수준으로 복귀되어 보체 시스템의 억제는 거의 또는 전혀 남아있지 않았으므로, 동물로부터 약물이 제거되었음을 시사함.
CRL20086030을 뒷받침하기 위해 사이노몰구스 원숭이에게 0.25, 1, 2, 4 및 6 mg/kg 용량의 RA101495를 매일 주입한 후 혈장 검체에서 용혈 억제 확인: 사이노몰구스 원숭이를 대상으로 8주 회복기와 RA101495 피하 주사에 대한 39주 독성 시험(20086030)	사이노몰구스 원숭이의 혈장 검체에서 보체 활성(39주 독성 시험)	체 외 (E x vivo)		20086030: 39주 동안 0, 0.25, 1, 2, 4 및 6mg/kg 용량으로 1일 1회 sc	첫 투여 후 2시간부터 거의 완전한 용혈 억제가 시작되어 39주의 투여 기간 내내 지속되었으며, 용혈 백분율은 일반적으로 0mg/kg 투여군의 >90%에 비해 0.25mg/kg 투여군에서 <20%, 1, 2, 4, 6mg/kg 투여군에서는 <10%에 해당함. 용혈 수준은 8주의 회복기가 지난 후 거의 베이스라인 수준으로 복귀되어 보체 시스템의 억제는 거의 또는 전혀 남아있지 않았으므로, 동물로부터 약물이 제거되었음을 시사함.
(2) 이차 약력학					
SPR을 통한 RA101495의 단백질 결합 특이성(TR-0151)	고정된 인간 C5를 사용하여 RA101495의 표적 결합 특이성을 SPR로 검사하고, C3, C3d, C4, C5, C6, 인간 혈청 알부민(HSA) 및 인간 탄산탈수효소 II(CA II)에 대한 결합과 비교	in vitro		질루코플란: 0, 123, 370, 1111, 3333, 10,000nM	K_D: C5 결합에 대해 1.4nM; C4 결합에 대해 40μM; 인간 혈청 알부민 결합에 대해 19μM; C3, C3d, C6, C7 또는 탄산탈수효소 II에 대한 특이적인 결합은 관찰되지 않음.
인간 혈청에서 RA101495의 결합 특이성(TR-0152)	핵심 펩티드 서열이 유사한 비오틴결합 RA101495 유사체를 사용하여 정상 인간 혈청에서 단백질 풀다운	in vitro		RA101772와 RA102932는 모두 질루코플란과 아미노산 염기서열이 동일한 비오틴결합 펩티드. RA101772: 600pmol RA102932: 700pmol	인간 혈청에서 비오틴결합 질루코플란은 선택적으로 보체성분 C5와 결합함. 비오틴 결합 질루코플란으로 풀다운된 다른 혈청 단백질은 없음.
세포수용체 기능분석에서 RA101495 및 대사산물 RA102758 평가(TR-0150)	세포 수용체 기능분석	in vitro		질루코플란 또는 RA102758: 1, 3.3, 10 및 30μM	최대 30μM의 농도까지, 질루코플란 및 RA102758은 CCK1, CCK2, 글루카곤 및 세크레틴 수용체에 대한 작용제 활성을 보이지 않음. 최대 10μM의 농도까지, 질루코플란 및 RA102758은 검사된 수용체에 대한 길항성을 보이지 않음. 30μM에서, 질루코플란은 CCK2 수용체에 대한 길항작용(62% 억제)이 있었고, RA102758은 CCK1 수용체에 대한 길항작용

					(57.4% 억제)이 있었다
생체외 남용 가능성 패널에서 질루코플란 및 대사산물 RA102758 및 RA103488의 결합 활성(100061456)	포유류 세포에서 발현되는 표적 35가지	in vitro		질루코플란 30 μM RA102758 및 RA103488 3 μM	질루코플란은 유의하게 오렉신(orexin)-1 수용체 및 GABA 수송체와 결합했다(방사능표지 리간드 결합 억제로 각각 62% 및 52%).
질루코플란과 OX1 수용체 및 GABA 수송체의 상호작용(100062196)	포유류 세포에서 발현되는 표적	in vitro		방사성리간드 결합 분석(GABA 수송체 및 OX_1 수용체)의 경우 3, 10, 30, 100, 300 μM; 기능분석(OX_1 수용체)의 경우 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 100, 300 μM	방사성리간드 결합 분석: OX_1 수용체의 IC_{50}: 33μM GABA 수송체의 IC_{50}: 11μM 기능분석: OX_1 수용체의 IC_{50}: 44μM

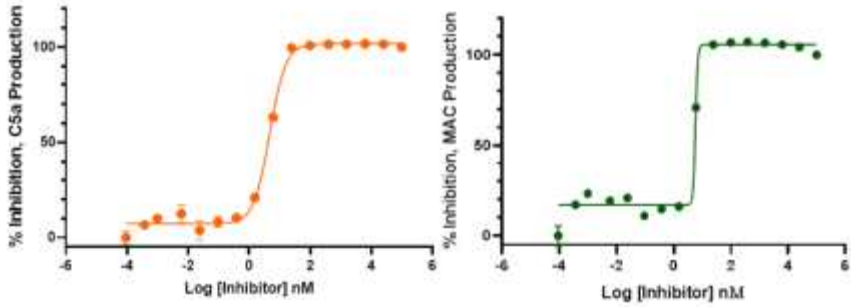
5.2.1. C5 결합 (In vitro)

- 표면플라스몬공명(SPR)(TR-0019)을 사용하여 질루코플란과 C5 사이의 결합 상호작용을 측정한 결과, 25℃ (n=4)에서 표면에 고정된 인간 보체 C5와 결합하는 질루코플란의 Ka는 6.3±2.5x$10^5$$M^{-1}s^{-1}$, Kd는 2.1±1.1x$10^{-4}$$s^{-1}$, 평형 해리상수(KD)는 0.43±0.35nM이었음.

5.2.2. C5 분할 및 MAC 매개 세포용해의 억제 (In vitro)

- 고전경로의 보체 활성화 후 가용성 C5 분할 산물인 C5a와 sC5b-9를 측정하고 고전경로, 대체경로 또는 렉틴 활성화 경로의 다운스트림인 표면 고정 MAC을 검출하는 것을 목적으로 하는 여러 생체 외 분석에서 질루코플란이 C5 분할을 억제하는 능력을 평가함(TR-0023; TR-0024). 추가로 기능분석에서 고전경로 또는 대체경로에 의존적인 MAC 삽입으로 매개되는 RBC 용해를 이용하여 질루코플란을 평가함(TR-0020). 가용성 C5 분할 산물의 형성 억제는 RBC 용해의 기능적 억제와 상관관계가 있었음.
- 1%의 보체가 보존된 정상 인간 혈청(normal human serum, NHS)에 항체 감작 양 RBC가 노출되면 고전경로를 통해 보체가 활성화되고, C5가 분할되어 MAC이 생성되고 용혈로 이어짐. 상층액으로 방출된 헤모글로빈의 흡광도를 측정하여 용혈을 평가함. 또한 비트로넥틴(vitronectin)과 같은 인자에 의해 MAC 삽입이 억제되면 C5b 생성의 추가 지표인 수용성 C5b-9 복합체(sC5b-9)가 유도됨. sC5b-9 및 C5a는 모두 상층액에서 ELISA를 사용하여 평가됨.
- (시험결과) 질루코플란이 용혈을 50% 억제하는 최고 억제 농도(IC50)는 9.6nM이었으며, 질루코플란이 없는 경우 완전한 용혈이 관찰됨. C5a ELISA(IC50 = 4.7nM)(Figure 2-1, 왼쪽) 및 sC5b-9 ELISA(IC50 =5.9nM)에서 질루코플란의 억제능은 질루코플란에 의한 보체 매개 용혈 차단의 일차 기전이 C5 분할 억제라는 것을 입증한 용혈분석과 상관관계가 있음(TR-0023).

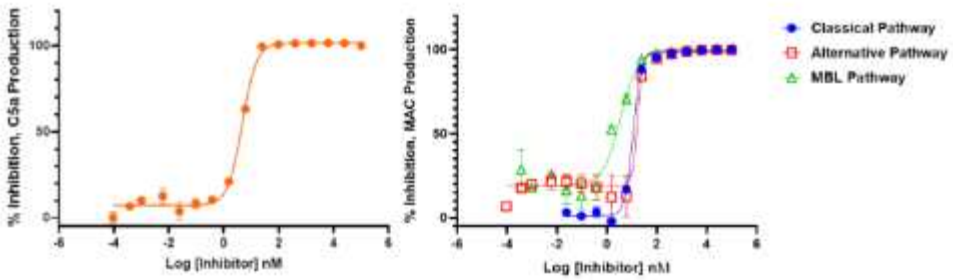
Figure 2–1: Inhibition of C5a formation (left) and MAC formation (right) by zilucoplan (ELISA)



ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; MAC=membrane attack complex

- 또 다른 버전의 고전경로 보체 활성화로 인한 양 RBC 용혈에서, C5 결핍 인간 혈청 1.5% 용액에 0.5nM 인간 C5를 추가하여 용혈을 평가함. 이 분석에서 C5 농도를 약 5~7nM에서 0.5nM까지 감소시키면, 질루코플란과 같이 인간 C5에 대한 친화도가 <5nM인 화합물에 대한 기능성 IC50을 측정할 수 있음. 또한, Ca2+ 없이 고전경로의 활성화를 차단한 상태에서 토끼 적혈구를 사용하여 정상 인간 혈청 6%에서 대체경로의 보체 활성화 후 질루코플란 매개의 용혈 억제를 평가함. 질루코플란은 이러한 분석 즉, 고전경로 분석(IC50 =4.9nM), C5 결핍 혈청에 0.5nM 인간 C5를 보충한 고전경로 분석(IC50 =2.4nM) 및 대체경로 분석(IC50=59.2nM)에서 보체 매개 적혈구용해를 억제한다는 것이 입증됨(TR-0020).
- 보완적 접근법에서 WIESLAB® 보체 활성화 분석을 사용하여 고전경로, 대체경로 또는 렉틴경로의 활성제가 코팅된 표면에서 MAC 침착의 억제를 평가함. 이 분석에서, 질루코플란은 고전경로 또는 대체경로에 특이적인 보체활성화 표면에서 MAC 침착을 용량 의존적으로 억제함. 전반적으로 이러한 분석에서 질루코플란에 의한 MAC 억제가 입증되었으며, IC50은 고전경로, 대체경로 또는 MBL/렉틴 경로의 활성화 후 각각 11.2nM, 17.2nM 또는 3.6nM이었음(TR-0024).

Figure 2–1: Inhibition of C5a (left, C5a ELISA) and MAC (right, Wieslab ELISAs) formation by zilucoplan



ELISA=enzyme-linked immunosorbent assay; MAC=membrane attack complex.
From TR-0023 and TR-0024.

5.2.3. C5 변이 억제 (In vitro)

- 질루코플란이 C5 단백질에 결합하는 부위는 보체 C5 억제성 단클론 항체로 승인된 에쿨리주맙이 결합하는 부위와 구별됨. Nishimura와 동료들은 다형성 p.Arg885His(R885H)를 예측하는 단일 C5 이형접합 미스센스 돌연변이(c.2654G → A)가 있는 일본 환자 11명(PNH 인구의≈3.2%)에 대한 기술에서 이 환자들은 이러한 변이로 인해 에쿨리주맙의 C5 결합이 저해되어 항체 치료에 내성이 있다고 함(Nishimura et al, 2014). 또한 에쿨리주맙에 대한 반응이 좋지 않은 아시아인 조상의 아르헨티나 PNH 환자에서 동일한 아미노산 잔기에 영

향을 미치는 또 다른 C5 유전자변이인 p.Arg885Cys(R885C)가 발견됨(Nishimura et al, 2014). 비임상 시험에서 질루코플란은 에쿨리주맙과 달리 C5 유전자변이와 결합함.

- SPR을 사용하여 질루코플란 또는 에쿨리주맙과 C5 유전자변이인 R885C 및 R885H의 결합 상호작용을 측정함(RRUS0007). SPR 센소그램(sensogram)의 결과에서 질루코플란은 고유 C5 야생형(인간 혈청에서 정제), 재조합 C5 야생형, 재조합 R885C 및 R885H 유전자변이가 고정된 표면에 결합하는 것이 입증됨. 이와 대조적으로, 에쿨리주맙은 고유 C5 야생형 및 재조합 C5 야생형 단백질과 결합하지만 C5 R885 유전자변이에는 결합하지 않음.
- 또한, 신뢰할 수 있는 보체 억제제 규명 방법인 고전경로의 보체 활성화 매개 양 적혈구 용혈분석을 사용하여 질루코플란 또는 에쿨리주맙이 C5 유전자변이를 억제하는 능력을 평가함(RRUS0006). 고유 및 재조합 야생형 C5에 의한 용혈을 억제하는 에쿨리주맙과 달리, 질루코플란은 C5 야생형, C5 R885C 및 C5 R885H 유전자변이에 대한 활성을 보임. 종합하면, 질루코플란은 C5 R885 돌연변이가 있는 환자에서 효과가 있을 것으로 예상됨.

5.2.4. 질루코플란의 종 특이성 (TR-0021)

- 질루코플란은 인간, NHP의 혈청 및/또는 혈장에서 보체 유도 RBC 용해를 강력하게 억제했고, 돼지의 검체에서는 중등도의 억제를 보였다(Table 2-1). 랫드에서는 매우 약한 활성이 관찰되었고(사이노몰구스 원숭이 보다 >100배 더 낮음) 마우스, 기니피그, 개 또는 토끼와 같은 다른 종에서는 거의 또는 전혀 활성이 없음.
- 인간과 NHP에서 질루코플란의 약물학적 활성이 유사했으므로 사이노몰구스 원숭이를 관련 비임상 종으로 선택함.

Table 2–1: Inhibition of red blood cell hemolysis by zilucoplan in multiple species

Species	IC_{50} (nM)
Human	6.6
Non-human primates	
Cynomolgus	3.5
Baboon	5.2
Chimpanzee	11.7
Rhesus macaque	17.6
Dog (beagle)	>4700
Rabbit	>67,000
Porcine	
Mini pig	51.9
Pig	118.6
Rodents	
Rat	591.2
Mouse	>36,000
Guinea pig	>100,000

5.2.5. 대사산물 활성 평가 (In vitro)

- 세 가지 질루코플란 대사산물(RA102758, RA103488, RA106009)이 보체 활성화 고전경로의 다운스트림인 C5 분할을 억제하는 능력은 생체 외에서 0.5nM 인간 C5를 보충한 1% NHS 또는 1.5% 인간 C5 결핍 혈청에 노출된 항체 감작 양 적혈구의 용혈로 평가됨.
- (시험결과) RA102758은 보체 시스템에 대해 강한 약리학적 효과를 나타내지 않았지만, RA103488과 RA106009는

모두 약리학적 활성이 있었으며 50% 활성 억제의 최고 억제 농도(IC50)는 모분자인 질루코플란과 유사함. 특히 RA106009는 인간 혈장이 아닌 원숭이 혈장에서만 검출됨(18512).

Table 2–1: IC_{50} in classical pathway hemolysis (1% NHS)

Study	Compound	IC_{50} (nM)
TR-0020	Zilucoplan	4.9
RRUS0001	Zilucoplan	4.6
	RA102758	30,884
RRUS0002	Zilucoplan	5.2
	RA103488	5.5

NHS=normal human serum

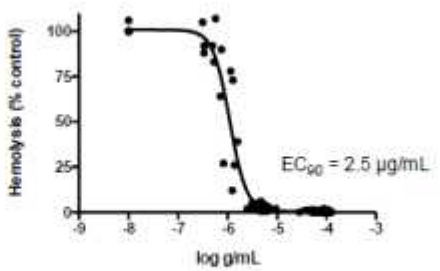
Table 2–2: Inhibition of classical pathway hemolysis (1.5% human C5-depleted sera supplemented with 0.5nM human C5)

Study	Compound	IC_{50} (nM)
TR-0020	Zilucoplan	2.4
RRUS0002	Zilucoplan	0.84
	RA103488	0.62
VV-QUAL-00131	RA106009	0.42

5.2.6. In vivo 약력학 평가

- 사이노몰구스 원숭이에서 단회 및 반복투여 요법에 따라 정맥내 투여 및 피하투여 경로를 통해 투여한 후 수집한 검체를 사용하여 질루코플란의 약동학(PK) 및 투여반응을 평가함(TR-0125). 사이노몰구스 원숭이에서 2건의 단회투여 PK/약력학(PD) 시험을 수행함. 첫 번째 시험에서는 수컷 원숭이(투여군 당 n=2)에게 정맥 또는 피하 주사를 통해 질루코플란 0.5mg/kg을 단회투여함. 두 번째 시험에서는 수컷 원숭이(투여군 당 n=2)에게 정맥 또는 피하 주사를 통해 질루코플란 0.4mg/kg을 단회투여함. 사이노몰구스 원숭이에서 2건의 반복투여시험을 수행함. 한 건의 시험에서는 수컷 사이노몰구스 원숭이(투여군 당 n=2)에게 피하 주사를 통해 질루코플란 0.21 및 4.2mg/kg을 7일간 투여함. 다른 반복투여시험에서는 수컷 사이노몰구스 원숭이(투여군 당 n=2)에게 질루코플란 0.2, 0.4 또는 0.6mg/kg 용량을 3일마다 1회 총 3회 용량을 투여함. 액체크로마토그래피-탠덤질량분석법(liquid chromatography – tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)을 통해 혈장 내 약물 농도를 측정했으며, 수집 혈장을 보체 제공원으로 사용한 항체 감작 양 RBC 용해 분석에서 체외(ex vivo) 보체 활성을 분석함. 원숭이에서 ≥90% 용혈 억제에 도달하기 위한 혈장 내 약물 수준은 2.5μg/mL 이상이어야 함.

Figure 2–3: PK/PD relationship for zilucoplan in cynomolgus macaques



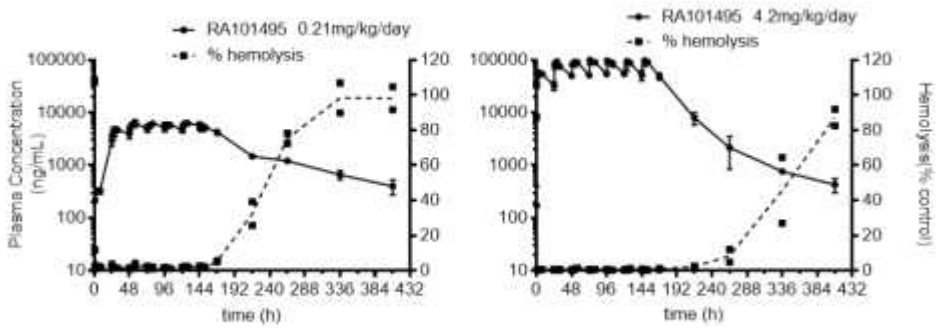
EC_{90}=90% effective concentration; PD=pharmacodynamic; PK=pharmacokinetic.
From TR-0125.

- 체외(ex vivo) 분석에서 0.21mg/kg/일의 첫 번째 투여 1시간 후 및 투여 기간 내내, 그리고 마지막 투여 후

최대 24시간까지 용혈이 베이스라인의 10% 미만으로 유지됨. 용혈 정도는 약물 투여 중단 후 베이스라인 수준으로 복귀됨.

- 질루코플란 4.2mg/kg/일 용량에서는 일반적으로 첫 번째 투여 1시간 후 및 투여 기간 내내 완전히 용혈이 억제(<1%)되었으며, 마지막 투여 48시간 후에는 3% 미만으로 유지됨. 용혈은 최종 투여 4일 후 베이스라인의 약 10%에 도달함. 이 결과는 질루코플란의 PK 및 PD 프로파일 간의 상관관계를 입증함.

Figure 2–4: PK/PD correlation of zilucoplan in male cynomolgus macaques following multiple sc doses



PD=pharmacodynamic; PK=pharmacokinetic; sc=subcutaneous; RA101495=zilucoplan.
From TR-0125.

- 사이노몰구스 원숭이 대상의 4주, 13주 및 39주 반복투여 독성학 시험(각각 20074710, 20076807, 20086030) 및 13주 수컷 생식력 시험(8366459)의 일환으로 RBC 용혈분석을 통해 사이노몰구스 원숭이의 혈장 검체에서 보체 활성을 평가함. 4주, 13주, 39주 또는 13주 동안 각각 최대 4, 10, 6 또는 4mg/kg/일 용량의 질루코플란을 피하 주사를 통해 매일 투여함.
- 4주 및 13주 시험의 결과에 따르면 모든 투여군에서 각각 첫 번째 투여 2시간 후부터 용혈이 빠르게 억제되어 4주 및 13주 투여 내내 지속되었으며(4주: 1, 2 및 4mg/kg/일, 13주: 0.25, 1, 2 및 10mg/kg/일), 용혈 백분율은 대조군에서 >90%이었던 것에 비해 투여군에서 일반적으로 <5%였음. 검체의 용혈 수준은 4주 회복기 후 거의 베이스라인 수준으로 복귀되어 보체 시스템의 억제는 거의 또는 전혀 남아있지 않았으므로 약물이 동물에서 제거되었음을 확인할 수 있음.
- 39주 시험의 결과에서 체외(ex vivo) 용혈은 첫 번째 투여 2시간 후 빠르게 억제되어 39주 투여 내내 지속되었으며, 용혈 백분율은 대조군에서 >90%이었던 것에 비해 일반적으로 0.25mg/kg/일 투여군의 경우 <20%, 1, 2, 4, 6mg/kg/일 투여군의 경우 <10%로 나타남. 검체의 수치는 56일 회복기 후 거의 베이스라인 용혈 수준으로 복귀되어 보체 시스템의 억제는 거의 또는 전혀 남아있지 않았으므로 약물이 동물에서 제거되었음을 확인할 수 있음.
- 13주 수컷 생식력 시험에서 보형제 및 투여 전 시료와 비교한 보체 활성 평가의 결과, 동물 P0105(투여군 2, 1mg/kg)를 제외한 모든 시험 물질 투여군 동물의 모든 혈장 검체에서 첫 번째 투여 후 1시간 이내에 용혈이 >95% 억제되었고 13주의 투여 동안 유지됨. 회복 동물의 보체 활성은 회복기 동안 투여 전 수치로 복귀됨.

5.2.7. 이차 약력학

5.2.7.1 표면플라스몬공명으로 검사한 표적 결합특이성(In vitro)

- 아민결합을 통해 C3, C4, C5, C6 및 C7을 비롯한 인간 보체 단백질을 개별적으로 ProteOn GLH 센서 칩에 고정함. C3의 하위도메인(C3d), 지방산이 없는 인간 혈청 알부민(human serum albumin, HSA) 및 인간 탄산탈수효소 II(carbonic anhydrase, CA II)도 개별적으로 고정함. 이러한 각 단백질 표면에 대한 질루코플란의

결합을 25℃에서 SPR로 측정함(TR-0151). 이 데이터에서 질루코플란은 특이적으로 C5에 결합하는 것이 입증되었으며, 결합 친화도 KD(해리상수)는 1.4nM으로 나타남. HSA 및 C4에 대한 질루코플란의 결합력은 약한 것으로 관찰됨(KD>10μM). 시험된 다른 단백질에 대한 결합은 관찰되지 않았으며, 이 시험에서 C5에 대한 질루코플란 결합의 선택성이 입증됨.

5.2.7.2 인간 혈청에서 C5에 대한 질루코플란의 결합특이성(In vitro)

- 풀다운 분석(Pull-down assay)을 사용하여 포획 펩티드(이 경우 질루코플란)에 대한 자연 결합 파트너를 식별할 수 있음(TR-0152). 질루코플란의 핵심 서열과 동일한 펩티드 구조를 포함하는 비오틴결합 분자를 정상 인간 혈청과 함께 배양함. 스트렙타비딘 비드를 사용하여 펩티드 및 결합 단백질을 풀다운하고 폴리아크릴아미드겔 전기영동을 통해 분석함. C5α 및 β 사슬에 해당하는 두 단백질이 선택적으로 결합되었고 그 정체성을 웨스턴 블로팅으로 확인함. 이 분석에서 풀다운되어 검출할 수 있는 다른 혈청 단백질은 없었음.

5.2.7.3 기능성 수용체 분석에서 질루코플란 및 대사산물 RA102758의 활성(In vitro)

- 이 시험에서는 질루코플란 및 그 일차 대사산물(RA102758)이 4개의 펩티드-리간드 G-단백질 결합 수용체(G-protein coupled receptor, GPCR)인 콜레스토키닌(cholestokinin, CCK)1, CCK2, 글루카곤(glucagon), 세크레틴 수용체(secretin receptor)를 활성화하는 능력 또는 이들에 대한 길항능을 평가함. 질루코플란과 그 일차 대사산물인 RA102758은 최대 30μM 농도까지 CCK1, CCK2, 글루카곤 및 세크레틴 수용체로 구성된 펩티드 리간드 G-단백질 결합 수용체에 대해 작용제 활성을 보이지 않음(TR 0150). 질루코플란 및 RA102758은 최대 10μM의 농도까지 시험된 모든 수용체에 대해 길항 활성을 보이지 않음. 시험된 최고 농도(30μM)에서, 질루코플란은 CCK2 수용체에 대해 길항 활성을 보였고(대조물질 참조 길항제 반응의 62% 억제), RA102758은 CCK1 수용체에 대해 길항 활성을 보임(대조물질 참조 길항제 반응의 57.4% 억제). 이러한 효과를 설정에 적용하면, 30μM는 임상시험의 혈장 내 총 약물 농도보다 약 10배 이상 높음. 그러나, 질루코플란의 >99%는 인간 혈장에서 단백질과 결합되어 있으므로, 임상적으로 관련되거나 치료 용량을 초과하는 용량에서 이러한 효과가 문제 되지는 않음.

5.2.7.4 생체 외 남용 가능성 패널에서 질루코플란과 대사산물의 활성(In vitro)

- 첫 번째 시험(100061456)에서 30μM(질루코플란) 또는 3μM(대사산물)의 질루코플란 및 두 대사산물 RA102758 및 RA103488에 대한 결합분석을 통해, 남용 가능성과 관련된 것으로 알려진 35개 표적 패널에 대한 상호작용 능력을 평가함. 화합물 결합은 각 표적에 특이적인 방사능표지 리간드에 대한 결합 억제의 %로 산출됨.
- 질루코플란은 상당한 정도(즉, >50% 억제)로 오렉신(orexin)-1(OX1, 62% 억제) 수용체 및 GABA 수송체(52% 억제)에 결합함. 대사산물은 모든 35개 표적에 대해 유의한 결합을 보이지 않음.
- 추적관찰 시험(100062196)에서는 OX1에 대한 기능분석(작용제/길항제)뿐만 아니라 결합분석(두 표적 모두)을 통해, 확인된 2개의 표적에 대한 질루코플란의 농도-반응을 측정함. 결합분석에서 OX1에 대한 질루코플란의 IC50은 33μM였으며, GABA 수송체의 경우는 11μM였음. 또한, OX1에 대한 질루코플란의 길항 활성의 IC50은 44μM였으며, 이는 요법의 유리혈장 내 농도보다 >1000배 더 높은 것임. 따라서 이러한 효과는 약리학적 또는 임상적 관련성이 없음.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 요약표

시험항목	세부항목	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용 경로	투여량(mg/kg)/ 적용농도(mole)	시험결과	GLP 여부	study #
중추신경계 (4주 반복투여 독성학 시험의 일환으로 사이노몰구스 원숭이의 CNS 안전성)	다차원관찰법 (Irwin시험)	원숭이/ 사이노몰구스 n=3/성별/군	피하	0, 1, 2, 또는 10mg/kg/일	최대 혈장 농도(수컷의 경우 65.7㎍g/mL, 암컷의 경우 62.8㎍g/mL)에 해당하는 4mg/kg/일 용량까지 질루코플란 투여 후 신경학적 변화는 관찰되지 않음.	예	20074710
호흡기계	동물시험	원숭이/ 사이노몰구스 수컷 4마리/ 투여군	피하	제1일에 0mg/kg, 제8일에 2 또는 10mg/kg	투여 전 수치 또는 보형제 투여 후 수치와 비교했을 때 최대 10mg/kg의 질루코플란 투여 후 호흡률, 일호흡량, 분시환기량은 변화되지 않음. 10mg/kg 용량을 투여한 후 8시간 시점에 개별 혈장 수준은 77.7, 78.9, 76.2 및 83.7㎍g/mL.	예	20076954
순환기계	in vivo (Telemetry)	원숭이/ 사이노몰구스 수컷 4마리/ 투여군	피하	제1일에 0mg/kg, 제8일에 2 또는 10mg/kg	ECG-간격 기간 및 ECG 파형의 형태에 대해 질루코플란 관련 영향은 없었고, 최대 10mg/kg 용량까지 질루코플란으로 인한 심박수 및 동맥압 변화는 없음. 10mg/kg 용량을 투여한 후 8시간 시점에 개별 혈장 수준은 77.7, 78.9, 76.2 및 83.7㎍g/mL.	예	20076954
	in vitro (HERG assay)	hERG cDNA로 형질전환된 HEK293 세포		300㎍M	부형제 대조와 비교했을 때 질루코플란은 300㎍M에서 통계적으로 유의하게 hERG 전류를 39.2±7.7% 증가시킴. 질루코플란이 hERG 칼륨 전류에 미치는 효과에 대한 IC_{50}은 측정되지 않음.	예	150507.SBR
	사이노몰구스 원숭이에서 4주, 13주 및 39주 GLP 독성학 시험의 일환으로 심전도 검사 실시	원숭이/사이노몰구스 주 시험 동물: n=3/성별/군 회복 동물: n=2/성별/군	피하	4주: 0, 1, 2, 4. 13주: 0, 0.25, 1, 2, 10. 39주: 0, 0.25, 1, 2, 4, 6.	질루코플란 관련 심전도 소견은 없음.	예	20074710, 20076807, 20086030

5.3.1 심혈관계 및 호흡계

- 생리적 온도에 가까운 온도의 병렬 패치 클램프 시스템을 사용하여, 안정적으로 hERG 채널을 발현하는 HEK293 세포에서 질루코플란이 생체 외 IKr 전류(빠르게 활성화되는 지연된 정류기 심장 칼륨 전류)에 미치는 효과를 평가함(150507.SBR). 질루코플란은 hERG 매개 전류를 억제하지 않았지만, 유리 약물 1.07mg/mL에 해당하는 최고 시험 농도인 300㎍M에서는 부형제 대조군의 hERG 전류 억제 0.4±1.2%(n=3)에 대조적으로 hERG 매개 전류가 39.2±7.7% 증가함.
- 의식이 있는 수컷 사이노몰구스 원숭이에서 원격측정으로 생체 내 심혈관 및 호흡기 안전성 약리학 시험을 실시함(20076954). 원숭이(n=4/투여군)에게 피하 주입을 통해 제1일에 대조 물질(0.9% NaCl과 함께 50mM 인산나트륨, pH 7.0), 제8일에 2 또는 10mg/kg 질루코플란을 투여함.
- 어떠한 용량의 질루코플란(2 또는 10mg/kg) 투여에서도 심전도(ECG) 파형의 형태와 P-QRS-T 컴플렉스 간격의 지속 시간에 대한 질루코플란 관련 영향은 관찰되지 않음. ECG와 체온에 대한 정상 일중변동에 미치는 영향은 없음(보형제 투여군의 판독값과 유사). 또한, 질루코플란의 평균 혈장 내 약물 수준인 최대

79.1μg/mL에 해당하는 10mg/kg(최고 시험 용량) 용량까지 심박수 및 동맥 혈압의 변화는 없음. 모든 호흡 매개변수에 대해서도 투여 전 수치 또는 보형제 투여 후 얻어진 수치와 비교하여 질루코플란 2 또는 10mg/kg 투여 후 변화는 없음.

- 따라서 질루코플란은 인종 가교 임상시험에서 총 최대 약물 농도의 6.4배까지 심혈관계 기능에 대해 이상 효과를 미치지 않을 것으로 예상됨.
- 사이노몰구스 원숭이에 대한 4주, 13주 및 39주 GLP 독성학 시험의 일환으로 심전도 검사를 실시함. 질루코플란 관련 심전도 소견은 없음.

5.3.2 중추신경계

- 4주 반복투여 독성학 시험(20074710)의 일환으로 실시된 CNS 안전성 평가에서 사이노몰구스 원숭이(n=3/성별/투여군)에게 1, 2 또는 4mg/kg/일 용량의 질루코플란을 4주 동안 피하 주사를 통해 투여함. CNS 평가 매개변수에는 일반적인 태도, 행동, 운동기능, 뇌신경, 고유감각, 자세반응 및 척수신경에 대한 조사가 포함됨. 질루코플란의 최대 혈장 내 농도 64.2μg/mL에 해당하는 최고 용량인 4mg/kg/일까지 투여 후 관찰된 신경학적 변화는 없음.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 스프라그 다우리 랫드와 사이노몰구스 원숭이를 사용한 생체 외 및 생체 내 시험에서 질루코플란의 ADME 평가됨. 질루코플란에 대한 TK 평가는 랫드(4주)와 원숭이(최대 39주)를 대상으로 매일 피하 투여 후 실시된 반복투여 독성학 시험 및 사이노몰구스 원숭이를 대상으로 한 수컷 생식력 및 EFD/ePPND 병합시험에서 실시되었으며, 여기에는 4주 및 13주 원숭이 시험에서 수집된 혈장 검체의 대사산물(RA103488, RA102758 및 RA106009) 측정이 포함됨.
- 혈장 단백질 결합(plasma protein binding, ppb), 대사 및 약물-약물 상호작용 발생 가능성을 조사하기 위해 생체 외 시험(non-GLP)을 실시함.

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 랫드 및 원숭이 두 종 모두에서 질루코플란을 단회 정맥 투여한 후 청소율은 낮았고 분포용적이 낮음. 랫드에서는 4mg/kg 단회 경구투여 후 흡수가 매우 낮아서 생체이용률은 거의 0.4%. 수컷 SD 랫드에 질루코플란 시험 용량(1 및 10mg/kg)을 단회 피하 투여한 결과, 흡수율은 중등도(tmax 범위 4.67 ~ 5.33시간)였고, 평균 반감기는 약 9.3 ~ 9.5시간이었으며, 노출은 용량에 비례함. 원숭이에서 질루코플란은 단일 피하 투여 후 점진적으로 흡수되었고, 평균 tmax는 투여 후 약 8시간임. 질루코플란은 사이노몰구스 원숭이에서 피하 생체이용률(F=73%)이 높았고, $t_{½}$은 약 180시간으로 김. 원숭이에서 질루코플란의 노출은 0.21 ~ 4.2mg/kg/일의 용량에 대한 비례보다 약간 더 낮았으며, 7일 피하 투여 후 누적률은 1.6 ~ 1.8배.
- 두 종의 동물들은 시험 기간 내내 질루코플란에 노출되었으며 전신 노출에서 유의한 성별 차이는 관찰되지 않음.
- 최대 40mg/kg/일까지 피하 투여하는 4주 랫드 독성학 시험에서 질루코플란에 대한 양 성별의 항정상태 혈장 노출(즉, AUC)은 일반적으로 용량 증가에 따라 용량 비례 방식으로 증가함. 다회 투여 후 약간의 누적이 관찰되었으며, 제28일의 누적률은 1.6 ~ 3.0임.
- 사이노몰구스 원숭이를 대상으로 최대 10mg/kg/일까지 투여하는 모든 피하 반복투여 독성학 시험에서 항정상태 혈장 노출은 거의 용량 비례 방식으로 증가함. 다회 투여 후 약간의 누적이 관찰되었으며, 제28일의 누적률은 1.4 ~ 2.2임.

<랫드 단회투여 후 PK 파라미터>

Table 3–1: Pharmacokinetic parameters of zilucoplan following single dose administration in the rat

Route	iv	po[a]	sc	sc
Dose (mg/kg)	**2**	**4**	**1**	**10**
No of animals (gender)	**4 (M)**	**1 (M)**	**3 (M)**	**3 (M)**
PK parameters (mean)				
C_{max} (ng/mL)	NA	205	5303	45,567
t_{max} (h)	NA	2	4.67	5.33
AUC_{last} (ng*h/mL)	369,000	2680	98,949	987,288
AUC_{inf} (ng*h/mL)	379,000	3210	99,217	988,530
$t_{½}$ (h)	9.48	9.28	9.54	9.27
CL (mL/min/kg)	0.088	NA	NA	NA
V_{ss} (mL/kg)	64.3	NA	NA	NA
%F	NA	0.42	NC	NC

<원숭이 단회투여 후 PK 파라미터>

Table 3–2: Pharmacokinetic parameters of zilucoplan following single iv and sc dose administration at 0.4 mg/kg in the cynomolgus monkey

Route	iv	sc
Dose (mg/kg)	**0.4**	**0.4**
No of animals (gender)	**2 (M)**	**2 (M)**
PK parameters (mean)		
C_{max} (ng/mL)	NA	2490
t_{max} (h)	NA	8.0
AUC_{last} (ng*h/mL)	429,638	325,318
AUC_{inf} (ng*h/mL)	601,393	439,187
$t_{½}$ (h)	183	178
CL (mL/min/kg)	0.011	NA
V_{ss} (mL/kg)	164	NA
%F	NA	73.0

<원숭이 반복투여 후 PK 파라미터>

Figure 3–1: Plasma concentrations across repeated zilucoplan subcutaneous doses in cynomolgus monkeys

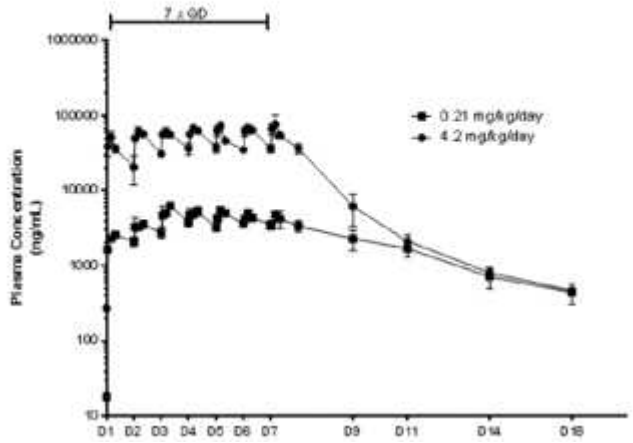


Table 3–3: Pharmacokinetic parameters of zilucoplan following 7 daily administrations at 0.21 and 4.2mg/kg in the cynomolgus monkey

Dosing regimen	sc qd			
Dose (mg/kg/day)	0.21		4.2	
No of animals (gender)	2 (M)		2 (M)	
PK parameters (mean)				
Day	1	7	1	7
t_{max} (h)	8	4	2.5	2.5
C_{max} (ng/mL)	2620	4860	52,400	76,700
AUC_{0-24h} (ng*h/mL)	54,500	96,100	782,000	1,260,000
Day 7/Day 1 AUC_{0-24h} ratio	NA	1.76	NA	1.61

- 사이노몰구스 원숭이에서 반복-매일 피하 투여 후 항약물 항체(anti-drug antibody, ADA)
  - 사이노몰구스 원숭이를 대상으로 한 4주, 13주 및 39주 독성학 시험 및 EFD/ePPND 병합시험에서 질루코플란에 대한 항체의 존재를 측정함. 항질루코플란 항체는 여러 시험에 걸쳐서 2마리의 동물에서만 즉, 4주 독성학 시험(20074710)에서 4mg/kg/일 투여군 중 1마리(10마리 중 1마리)와 13주 독성학 시험(20076807)에서 0.25mg/kg/일 투여군 중 1마리(6마리 중 1마리)에서 확인됨. 이 두 동물의 혈장 노출은 각 해당 투여군과 유사했음.

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- 랫드, 원숭이 및 인간에서 질루코플란은 혈장 단백질 결합(>99%)이 높았고, 적혈구 세포 내 분포는 유의하지 않음. 랫드를 대상으로 한 정량적 전신 자가방사선검사 시험에서 [14C]질루코플란 유도 방사능은 단회 피하 투여 후 광범위하게 분포되었고, Cmax 수준에 도달한 후 서서히 감소되었으며, 조직의 절반 이상에서 투여 후 8주까지 방사능이 유지됨. 지질/팔미토일측쇄에 방사능이 표지된 [14C]질루코플란을 투여한 랫드에서 채취한 랫드 간에 대해 추가적인 대사 프로파일링 시험을 실시함. 그 결과, 랫드 간의 주요 대사산물은 글리세릴 트리팔미테이트였으며 랫드 간에서 방사능 성분은 모두 팔미트산과 관련이 있는 것으로 나타남. 이러한 결과는 질루코플란의 말단 지질작용기가 내인성 대사 주기에 포함되어 조직 내 방사능 반감기가 연장되었다는 가설을 뒷받침함. 롱에반스(Long-Evans) 랫드에서 약물 유도 방사능은 색소침착 조직에 대해 뚜렷한 친화성이 없었음.
- 사이노몰구스 원숭이에게 1mg/kg의 용량을 단회 피하 투여한 다음 투여 후 6시간에 걸쳐 혈장(2시간 시점의

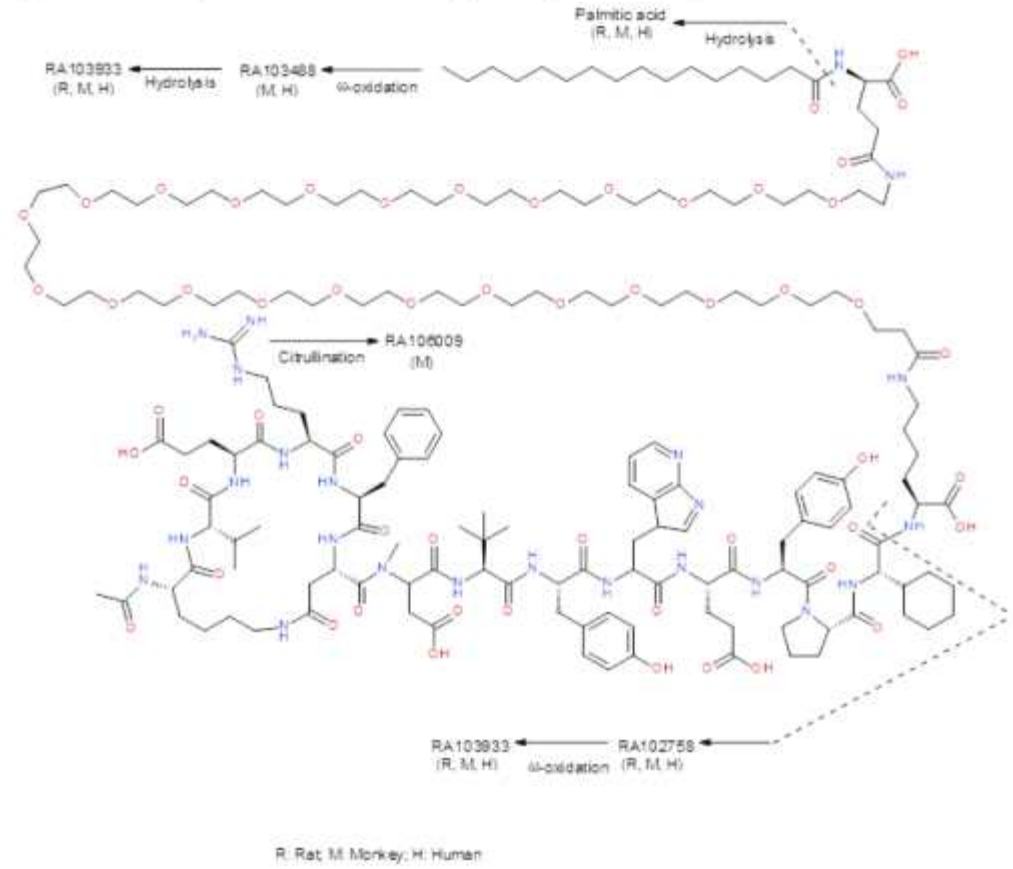
Cmax 18.6ng/mL), 뇌 미세투석액(3시간 시점의 Cmax 241ng/mL) 및 뇌척수액(2시간 시점의 Cmax 75ng/mL) 검체를 수집하고 질루코플란을 정량하여, 원숭이에서 질루코플란의 뇌 침투를 입증함.

- 체외(ex-vivo) 인간 태반 관류모델에서 질루코플란의 평균 경태반 전달률(예상 활성요법 농도의 최대 5배에 해당하는 10, 20 및 50μg/mL에서)은 모체 동물 구획 내 명목농도의 0.5 ~ 1.0% 범위임. 또한, 경태반 질루코플란 전달은 모체 관류액 내에 존재하는 인간 C5 단백질로 인한 영향을 받지 않음(RRUS0005). 인간 임신에 대한 체외(ex vivo) 인간 태반 전달모델에서 관찰된 낮은 전달률(0.5 ~ 1%)에 대한 임상적 관련성은 알려져 있지 않음.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 질루코플란의 두 가지 주요 대사경로는 가수분해 및 말단 ω산화(ω-oxidation)로 확인되었으며, 여기에서 두 일차 대사산물인 RA102758 및 RA103488가 생성됨. RA102758은 질루코플란의 C말단 라이신 잔기에 에틸렌 글리콜-팔미토일 꼬리가 부착된 것으로 확인됨. RA103488은 손상되지 않은 질루코플란의 팔미토일 꼬리가 ω수산화(ω-hydroxylation)된 것임. RA103488은 주로 시토크롬 P450(cytochrome, CYP) 4F2에 기인하여 형성되었으며 CYP 4A11, 4F3A 및 4F3B의 기여는 미미함.

Figure 5–1: Major in vivo metabolic pathways of zilucoplan



R: Rat; M: Monkey; H: Human

- 랫드에서 모 약물은 혈장 내 주요 성분으로 유지되었지만, RA102758은 소변과 대변 내 주요 성분임. 원숭이의 경우, 단회 및 다회 질루코플란 투여 후 약물 농도 대 시간 곡선하 면적(AUC)에서 RA102758 및 RA103488은 모 약물의 >10%. 두 주요 대사산물은 인간에서 유사한 비율로 관찰되어 영장류에서 사람까지 (즉, 인간 고유 대사산물이 아님) 질루코플란의 대사경로가 보존되었음을 시사함. RA102758은 대부분 혈장

단백질과 결합된(>99%) 것으로 확인되었지만, 보체 시스템에 영향을 미치는 약리학적 효과는 전혀 없었음. 이와 대조적으로, RA103488도 대부분 혈장 단백질과 결합되었지만(>99%), 약리학적 활성이 관찰됨(50% 활성 억제 농도[IC50] 5.5nM, 동일한 분석에서 모 분자의 경우 5.2nM). 그러나 RA103488은 인간 혈장에서 질루코플란 AUC의 <10%였으므로, RA103488이 전반적인 약리학적 활성에 크게 기여하지 않는 것으로 간주됨 (Module 2.7.2). 질루코플란의 시트룰린화 산물인 RA106009는 또 다른 대사산물이며 RA103488과 마찬가지로 질루코플란과 유사한 보체 매개 용혈 억제 가능성이 있음. 이 대사산물은 원숭이 혈장에서 확인되었지만 인간 혈장에서는 검출되지 않음.

- 질루코플란은 고리형 펩티드이므로 생체 내에서 비특이적 단백분해효소에 의해 작은 펩티드 단편 및 아미노산으로 분해될 수 있음.

<인체 대사산물에 대한 전신 노출>

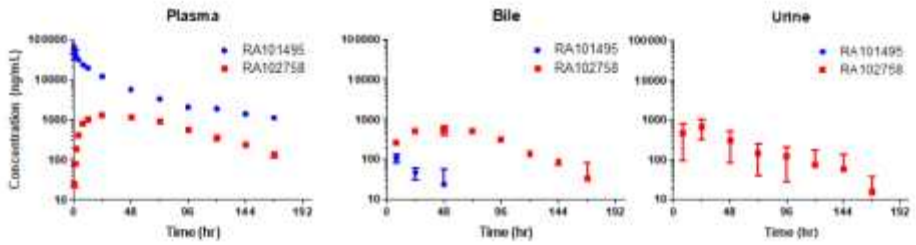
Table 5–1: Levels of major metabolites of zilucoplan in cynomolgus monkey (TR-0129) and human plasma (UP0113)

	Cynomolgus macaque				Human	
	0.25mg/kg/day (13-week) (TR-0129)		10mg/kg/day (13-week) (TR-0129)		0.3mg/kg/day (UP0113)[a]	
	$AUC_{0\text{-}24}$ (µg•h/mL)	AUC ratio met/parent (%)	$AUC_{0\text{-}24}$ (µg•h/mL)	AUC ratio met/parent (%)	$AUC_{0\text{-}24}$ (µg•h/mL)	AUC ratio met/parent (%)
Zilucoplan	121.5	NA	3270	NA	256	NA
RA102758	9.90	8.1	1040	31.8	27.1	10.6
RA103488	22.4	18.4	178	5.4	24.2	9.4

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 질루코플란을 단회 피하 투여한 후, 랫드 소변 및 대변에 존재하는 양은 투여량의 2% 미만. 담관 삽입 원숭이에서는 단회 정맥 투여 후 소변에서 질루코플란을 정량할 수 없었으며 담즙에는 투여량의 0.1% 미만이 있음. 이러한 결과는 랫드와 원숭이 모두에서 질루코플란의 주요 제거경로가 신장이나 담즙 배설보다는 대사임을 시사함.

Figure 6–1: Zilucoplan (RA101495) and metabolite (RA102758) levels in primate plasma, urine, and bile following a single intravenous 3mg/kg dose



5.4.5. 약동학적 약물상호작용 (In vitro)

- 질루코플란 또는 RA102758의 억제 가능성을 생체 외에서 평가함: CYP 동형체(1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A 및 4F), UGT(1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7 및 2B15) 또는 수송체(P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, MRP3, MATE1, MATE2-K, NTCP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3). 질루코플란 CYP 유도 시험 결과를 종합하면, 질루코플란과 이러한 CYP 효소, UGT 또는 수송체의 기질 간에 임상 관련 상호작용의 가능성은 낮음. 질루코플란은 주요 CYP 효소(1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 및 3A) 또는 수송체(P-gp, BCRP, OATP1B1 및 OATP1B3)의 기질이 아님. 따라서 질루코플란과 이러한 주요 CYP 효소 또는 수송체의 억제제 또는 유도제 사이에 약물-약물 상호작용은 예상되지 않음.
- 원숭이에서 실시된 생체 내 약동학 상호작용 시험에서 병용투여된 사이클로스포린(cyclosporine)(알려진 OATP1B1 및 OATP1B3 억제제) 또는 FcRn 억제제(즉, DX-2507)와 질루코플란 간에 관련 상호작용은 관찰되지 않음.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 질루코플란은 농도 의존적으로 보체 C5 억제 효과를 나타내며, 생체내 시험에서 질루코플란의 PK와 C5 매개 용혈 억제(PD)간의 상관관계 일관되게 확인됨.
- 질루코플란의 주요 대사체 중 하나인 RA103488는 약리활성을 나타내고, 제1상 시험 0.2mg/kg 투여 시 16%로 존재함. 원숭이 독성시험에서 RA104388 노출(AUC0-24 기준)은 제3상 시험에서 예상되는 RA103488 수준보다 약 3.5배 더 높았으므로, 이 대사물에 대해 안전역을 제공함.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- EMA 허가 당시 제출자료 증명서 제출함(GCP 준수).

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 9건[1상 6건, 2상 1건, 3상 1건, 3상 장기 안전성 1건(중간보고서 제출)]
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 MG0010이며, 지지 임상시험으로 MG0009, 장기 안전성시험으로 MG0011를 제출함.

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음.

6.4. 임상약리시험

- 1상 6건, 2상 및 3상 시험 3건에서 PK 및 PK 정보 수집, 1건의 popPK 및 PK/PD 분석 수행함.

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

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
[UP0112(RA101495-1001)] 건강한 지원자를 대상으로 RA101495의 안전성 및 약동학에 대한 제I상, 무작위배정, 위약대조, 이중눈가림, 단회 용량 증량 및 다회투여시험→FIH, SAD, MD A Phase I, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Single Escalating Dose and Multiple Dose Study of the Safety and Pharmacokinetics of RA101495 in Healthy Volunteers								

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
1상	UP0112(RA101495-1001) (호주, 단일 기관) (보고일: 2016.09.15)	-RA101495의 단회 증량 피하투여의 안전성 및 내약성 평가 -RA101495의 다회 피하투여 투여의 안전성 및 내약성 평가 -단회 및 다회 투여된 RA101495의 PK와 PD 프로파일 규명	무작위 위약대조 이중맹검	건강한 시험대상자 총 28명 단회용량 증량 22명(남성3, 여성19), 다회투여 6명(남성2, 여성4)	단회용량증량(SAD): ZLP 0.05, 0.10, 0.20, 0.40mg/kg 또는 위약 피하주사 다회투여(MD): ZLP 0.20mg/kg 또는 위약 1일 1회 피하주사 (복부)	SAD: 단회 MD: 7일	**<약동학>** -RA101495와 그 대사체에 대한 혈장 농도 및 PK 파라미터 **<약력학>** -보체 활성(sheep RBC lysis assay, CH_{50} assay, Wieslab enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) -혈장 C5 level 측정	**<약동학>** -ZLP의 단회 용량 투여 후, 최대 혈장 농도(Cmax) 및 노출(AUC0-24)은 0.05~0.4mg/kg 범위에서 용량 증가에 따라 증가함. Cmax의 증가는 대략적으로 투여량에 비례한 반면, AUC(0-last) 증가는 용량에 비례하지 않았음 -다회 투여 코호트에서 제1일 ZLP의 Cmax 및 노출(AUCtau)은 단회 투여 코호트에서와 일관성이 있었음. 7일간 ZLP 투여 후 Cmax와 노출(AUCtau)은 각각 약 2.9배 및 3배 증가함 **<약력학>** -ZLP의 단회 증량 투여 후 sRBC 용해의 신속한 용량의존적 완전 억제(>90%)가 관찰됨. -관찰된 PD 효과(보체 활성의 억제)는 PK 프로파일과 일관된 결과를 나타냄. 보체 경로 활성 및 총 C5 혈장 수치 측정 결과, 통합된 위약군에서는 최소한의 변화만이 나타남

<약동학 결과>

• 단회 용량 투여: 단회 용량 투여 후, Cmax 및 노출(AUC0-24)은 용량이 증가함에 따라 증가함. Cmax의 증가는 대략적으로 투여량에 비례한 반면, AUC(0-last)의 증가는 용량에 비례하지 않았음.

- 최대 피크 약물 농도 중앙값까지 걸리는 시간(tmax)은 전체 용량군에서 3.0~4.6시간 범위.

(검토의견) AUC(0-last)에서 0.05, 0.10, 0.20 용량 범위는 대체적으로 투여량에 비례하여 증가, 0.40은 용량 증가보다 낮게 증가함.

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과

Table 11-2a: Summary of RA101495 Pharmacokinetic Parameters following Administration of a Single Dose (Mean data)

Parameter	Statistic	1/ RA101495 (0.05 mg/kg)	2/ RA101495 (0.10 mg/kg)	3/ RA101495 (0.20 mg/kg)	4/ RA101495 (0.40 mg/kg)
C_{max} (ng/mL)	N	2	4	4	4
	Geometric mean	1010	1540	2958	5860
	Geometric CV (%)	1.4	13.1	10.5	7.6
t_{max} (h)	N	2	4	4	4
	Median	4.5	3.0	4.5	4.6
	SD	2.12	10.50	22.05	1.68
	CV (%)	47.1	127.3	147.0	37.0
AUC_{last}[a] (h*ng/mL)	N	2	4	4	4
	Mean	179800	375400	655100	822600
	SD	3214.7	47513	113710	120760
	CV (%)	1.8	12.7	17.4	14.7
AUC_{0-24} (h*ng/mL)	N	2	4	4	4
	Mean	21440	33230	60350	112300
	SD	1020.9	4605.6	4624.8	8623.2
	CV (%)	4.8	13.9	7.7	7.7
K_{el} (1/h)	N	2	4	4	4
	Mean	0.004248	0.003743	0.004092	0.004482
	SD	0.00028369	0.00012848	0.00058001	0.00041984
	CV (%)	6.7	3.4	14.2	9.4
$t_{1/2}$ (h)	N	2	4	4	4
	Mean	163.5	185.4	172.0	155.6
	SD	10.92	6.35	24.76	14.27
	CV (%)	6.7	3.4	14.4	9.2
CL/F (mL/h/kg)	N	2	4	4	4
	Mean	0.2622	0.2481	0.2933	0.4711
	SD	0.0042347	0.035323	0.057378	0.065956
	CV (%)	1.6	14.2	19.6	14.0
Vz/F (mL/kg)	N	2	4	4	4
	Mean	61.89	66.41	71.43	105.1
	SD	5.1303	10.197	7.5150	11.679
	CV (%)	8.3	15.4	10.5	11.1

[a] $AUC_{(0\text{-}last)}$ is time to the last collection timepoint, Day 29. Source: Table 14.2.1.2.1a

• 다회투여: ZLP의 최종 반감기(t1/2)는 단회 및 반복투여(0.2mg/kg SAD 평균 t1/2=172시간[범위: 144~204시간]; 0.2mg/kg MD 평균 제7일 t1/2=161.9시간[범위: 142~177시간]) 후 일관됨.

- 다회 투여 코호트에서 제1일 ZLP의 혈장 농도(Cmax) 및 노출(AUCtau)은 단회 투여 코호트에서와 동일한 투여 후 기간 및 동일한 용량 수준에서와 일관된 결과를 나타냄. 매일 7일간 ZLP 투여 후 혈장 농도(Cmax)와 노출(AUCtau)은 각각 약 2.9배 및 3배 증가함.

(검토의견) 7일 투여 후 축적 나타남. 혈장 농도(Cmax)와 노출(AUCtau)은 각각 약 2.9배 및 3배 증가로 축적 지수 평균은 3.03.

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과

Table 11-2b: Summary of RA101495 Pharmacokinetic Parameters following Multiple Dosing with RA101495 0.20 mg/kg (reported for Day 1 and Day 7)

Parameter	Statistic	Day 1	Day 7
C_{max} (ng/mL)	N	4	4
	Geometric mean	2531	7266
	Geometric CV (%)	4.0	9.5
t_{max} (h)	N	4	4
	Mean	3.8	3.8
	SD	1.6	1.5
	CV (%)	41.3	40.0
AUC_{tau}[a] (h*ng/mL)	N	4	4
	Mean	50010	151300
	SD	3334	12042
	CV (%)	6.7	8.0
K_{el} (1/h)	N	NA	4
	Mean		0.004309
	SD		0.000413
	CV (%)		9.6
AUC(0-inf)[b] (h*ng/mL)	N	NA	4
	Mean		1101000
	SD		108220
	CV (%)		9.8
$t_{1/2}$ (h)	N	NA	4
	Mean		161.9
	SD		14.8
	CV (%)		9.1
CL/F (mL/h/kg)	N	NA	4
	Mean		1.330
	SD		0.114
	CV (%)		8.6
Vz_F (mL/kg)	N	NA	4
	Mean		311.6
	SD		51.5
	CV (%)		16.5
C_{ssave} (ng/mL)	N	NA	4
	Mean		6305
	SD		501.8
	CV (%)		8.0
Accumulation Index	N	NA	4
	Mean		3.03
	SD		0.24
	CV (%)		7.8
%Fluctuation (%)	N	NA	4
	Mean		37.38
	SD		2.35
	CV (%)		6.3

• 대사체 약동학(RA103488, RA102758)
- SAD 0.4mg/kg 코호트에서 2개의 대사체(RA103488 및 RA102758)가 모화합물 노출의 10%를 초과하여 존재하는 것으로 확인됨.
- RA103488: 약리학적으로 활성이며 모화합물과 비교해 노출이 16%~18%인 것으로 확인됨.
- RA102758: 약리학적으로 활성이 없었으며, 노출은 모화합물의 5% 수준
- MD 코호트(7일간 0.2mg/kg)에서, 두 대사체는 7일 투여기간 동안 모화합물에서 관찰된 증가양에 비례하여 증가함.
- 활성 대사체, RA103488의 AUC0-24는 마지막 투여 이후 모화합물 AUC0-24의 16%였으며, 이는 단회 투여 노출 비율과 일치함. RA102758 노출은 모화합물의 AUC의 12%에 도달함.

<약력학 결과>

PD assessments included measurement of complement activity and C5 levels.
-Complement activation: sheep RBC Lysis assay (measurement of hemolytic activity through the classical

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과

pathway by RBC lysis in the presence of 1% plasma); CH50 assay: measurement of amount of sera/plasma required to lyse 50% of antibody sensitized sheep RBC in an assay mixture);Wieslab Elisa (measurement of the amount of C5b-C9 [MAC] present in subject plasma samples as an index of activation of the alternative complement pathway); and determination of plasma levels of complement component 5 (C5).

• 보체 활성(sRBC 용해)
- 단회 용량 투여
  · 베이스라인 대비 sRBC 용해의 최대 백분율 억제는 ZLP를 0.1, 0.2, 0.4mg/kg로 단회 투여 후 ≥90%에 도달했으며 최저 용량(0.05mg/kg)의 경우는 60%에 도달.
  · sRBC 용해 억제는 0.4mg/kg 용량 코호트에서 1시간 시점에 >90% 억제로 신속하게 발생했으며, 0.2mg/kg 및 및 0.1mg/kg 코호트에서는 3시간 시점에 >80%였음.
  · 평균 sRBC 용해 수준은 0.05mg/kg 코호트에서 최대 2일, 0.1mg/kg 코호트에서 최대 4일, 0.2 및 0.4mg/kg 코호트에서 최대 7일 동안 베이스라인 미만으로 유지

- 다회투여
  · 베이스라인 대비 평균 백분율 sRBC 용해 억제는 최초 시점인 제1일 투여 후 3시간 시점부터 시작해 >95%에 도달했으며, 투여 7일 동안 지속됨.
  · ZLP 치료를 받은 모든 개별 시험 참여자는 모든 시점에서 ≥90%의 sRBC 용해 억제를 보인 반면, 위약을 투여받은 시험 참여자는 sRBC 용해가 억제되지 않았음.
  · ZLP 최종 투여 후 24시간 시점의 베이스라인 대비 평균 백분율 억제는 97%였음.
  · ZLP 최종 투여 후 8일 시점(제15일)에 sRBC 용해의 평균 억제는 ≥56%로 유지되었고 최종 투여 후 20일 이내에 베이스라인으로 회복

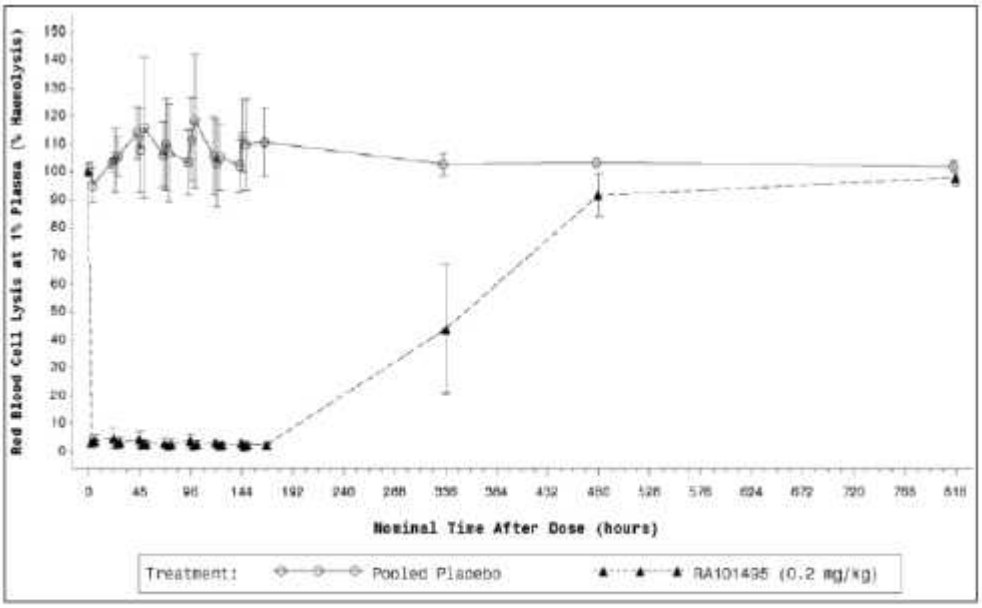


Figure 11-2b: Mean RBC Lysis at 1% Plasma over Time – Multiple Dose Cohort

• 총 C5 혈장 수치
- 단회 용량 증량: 총 C5 혈장 농도는 1회 투여 후 증가, 시험방문 종료(제29일)까지 베이스라인 값으로 회복
- 다회 투여: 시험과정 중 C5 수치 증가, 시험방문 종료(제35일) 시점에 베이스라인보다 높게 유지

[UP0113(RA101495-01.102)] 건강한 일본인 및 백인 시험대상자를 대상으로 RA101495의 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 조사하기 위한 제1상, 무작위배정, 이중눈가림 시험→인종 가교시험

A Phase 1, Randomized, Double-blind Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of RA101495 in Healthy Japanese and Caucasian Subjects

1상	UP011 3(RA1	-RA101495의 단회 및 다회 피	무작위 위약대조	건강한 일본인과 코	단회투여(SD): ZLP 0.1mg/kg,	SD: 단회 MD: 14일	**<약동학>** -ZLP과 주요 대사	-ZLP의 Cmax 및 전신(AUC) 노출은 ZLP

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
	01495-01.102) (미국, 단일기관) (보고일: 2019.07.23.)	하투여의 안전성 및 내약성 평가 -단회 및 다회 투여된 ZLP의 PK와 PD 프로파일 규명	이중맹검	카시안인 총 36명 단회투여 20명(남성 8, 여성12) 다회투여 16명(남성 5, 여성11)	0.3mg/kg 또는 위약 피하주사 다회투여(MD): ZLP 0.3mg/kg 또는 위약 1일 1회 피하 주사		체(RA103488, RA102758)에 대한 혈장 농도 및 PK 파라미터 **<약력학>** -보체 활성(sheep RBC lysis assay, Wieslab enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) -혈장 C5 level 측정	0.1mg/kg 또는 0.3mg/kg 단회투여 후 및 14일 동안 0.3mg/kg을 다회 투여한 후 일본인 및 백인 시험 참여자들에서 전반적으로 유사했음 -14일 동안 0.3mg/kg 다회 용량 투여 후 ZLP 및 주요 대사체 RA102758 및 RA103488의 항정상태까지 걸린 시간은 일본인 및 백인 참여자에서 전반적으로 유사했으며 14일 동안 도달함 -PD 반응은 용량 및 노출 의존적이었으며, ZLP를 투여받은 일본인 및 백인 시험 참여자 간에 유사한 것으로 나타남. 위약을 투여받은 일본인과 백인 시험 참여자 모두 유사하게 용혈 억제가 없었음

<약동학 결과>

• ZLP 단회 용량 투여 후 혈장 내 PK 파라미터
  - ZLP 노출의 증가는 일본인 및 백인 시험 참여자 모두에서 0.1~0.3mg/kg 단회투여 코호트 사이에서 용량에 비례하지 않는 것으로 나타났으며 두 군 모두에서 유사함.
  - 용량 비례성 및 대사체 프로파일은 백인과 일본인 시험 참여자 간에 유사하게 나타남.
• ZLP는 일본인과 코카시안인 간 유사, RA103488은 코카시안에서 높은 농도, 노출 나타냄.

Table 2-4: ZLP 단회 용량 투여 후 혈장 내 ZLP의 PK 파라미터에 대한 ANCOVA(PK 모집단, UP0113)

		백인			일본인			인종의 영향 (일본인/백인)	
투여량	PK 파라미터	N	기하 평균	90% CI	N	기하 평균	90% CI	기하 평균 비율(%)	90% CI
0.1mg/kg	C_{max} (ng/mL)	4	1670	(1486.24, 1884.49)	4	1610	(1426.71, 1809.01)	95.99	(80.07, 115.09)
	AUC_{0-last} (h*ng/mL)	4	388000	(355458.86, 423176.17)	4	443000	(405682.30, 482967.51)	114.13	(99.89, 130.40)
	AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	4	422000	(386310.60, 460980.63)	4	499000	(456523.85, 544765.40)	118.18	(103.25, 135.26)
0.3mg/kg	C_{max} (ng/mL)	4	3540	(3306.45, 3783.56)	4	3810	(3561.34, 4075.24)	107.71	(97.69, 118.75)
	AUC_{0-last} (h*ng/mL)	4	604000	(504607.13, 722839.51)	4	741000	(619355.90, 887214.80)	122.74	(94.61, 159.23)
	AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	4	648000	(533218.89, 787422.77)	4	814000	(669974.80, 989374.04)	125.65	(94.74, 166.63)

Table 2-5: ZLP 단회 용량 투여 후 RA103488 및 RA102758의 PK 파라미터에 대한 ANCOVA(PK 모집단; UP0113)

			백인			일본인			인종의 영향 (일본인/백인)	
대사체	투여량	PK 파라미터	N	기하 평균	90% CI	N	기하 평균	90% CI	기하 평균 비율(%)	90% CI
RA103488	0.1mg/kg	C_{max} (ng/mL)	4	38.4	(32.06, 45.89)	4	31.4	(26.26, 37.60)	81.93	(62.28, 107.77)
		AUC_{0-last} (h*ng/mL)	4	18600	(15503.98, 22321.09)	4	15600	(13014.30, 18736.68)	83.94	(63.53, 110.90)
	0.3mg/kg	C_{max} (ng/mL)	4	214	(161.99, 282.33)	4	134	(101.24, 176.45)	62.50	(41.80, 93.45)
		AUC_{0-last} (h*ng/mL)	4	86500	(68608.76, 108988.32)	4	60200	(47736.60, 75831.49)	69.58	(49.76, 97.28)
RA102758	0.3mg/kg	C_{max} (ng/mL)	4	61.4	(50.57, 74.52)	4	93.4	(76.97, 113.44)	152.22	(114.95, 201.59)
		AUC_{0-last} (h*ng/mL)	4	10900	(8150.03, 14703.71)	4	22100	(16419.94, 29623.77)	201.47	(131.41, 308.88)

• ZLP 다회 용량 투여 후 혈장 내 PK 파라미터
  - ZLP 0.3mg/kg을 14일간 매일 투여한 후, 기하 평균 Cmax는 건강한 백인 시험 참여자의 경우 12,310ng/mL, 건강한 일본인 시험 참여자의 경우 13,340ng/mL, 마지막 투여 후 기하(AUC0-last)는 백인 시험 참여자의 경우 255,000ng•h/mL, 일본인 시험 참여자의 경우 262,000ng•h/mL로
  - ZLP의 축적비는 3배 범위에서 일본인 및 백인 시험 참여자 간에 유사하게 나타남.
• ZLP는 일본인과 코카시안인 간 유사, RA103488은 코카시안에서 높은 농도, 노출 나타내어 단회투여와 일관된

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과

결과

Table 2–6: ZLP 다회 용량 SC 투여(QD) 후 혈장 내 ZLP 의 PK 파라미터에 대한 ANCOVA(PK 모집단, UP0113)

			백인			일본인			인종의 영향 (일본인/백인)	
일	투여량	PK 파라미터	N	기하 평균	90% CI	N	기하 평균	90% CI	기하 평균 비율	90% CI
1	0.3mg/kg	C_{max} (ng/mL)	6	4090	(3654.88, 4582.74)	6	3930	(3508.69, 4399.43)	96.00	(80.87, 113.97)
		AUC_τ (h*ng/mL)	6	81000	(73930.59, 86562.83)	6	78200	(72250.53, 84595.71)	97.73	(86.71, 110.15)
14	0.3mg/kg	C_{max} (ng/mL)	6	12100	(10915.50, 13460.99)	6	13500	(12195.69, 15039.72)	111.73	(95.31, 130.98)
		AUC_{tau} (h*ng/mL)	6	256000	(229283.98, 285617.92)	6	276000	(247329.33, 308096.92)	107.87	(91.32, 127.42)

Table 2–7: ZLP 다회 용량 SC 투여(QD) 후 혈장 내 RA103488 및 RA012758 의 PK 파라미터에 대한 ANCOVA(PK 모집단; UP0113)

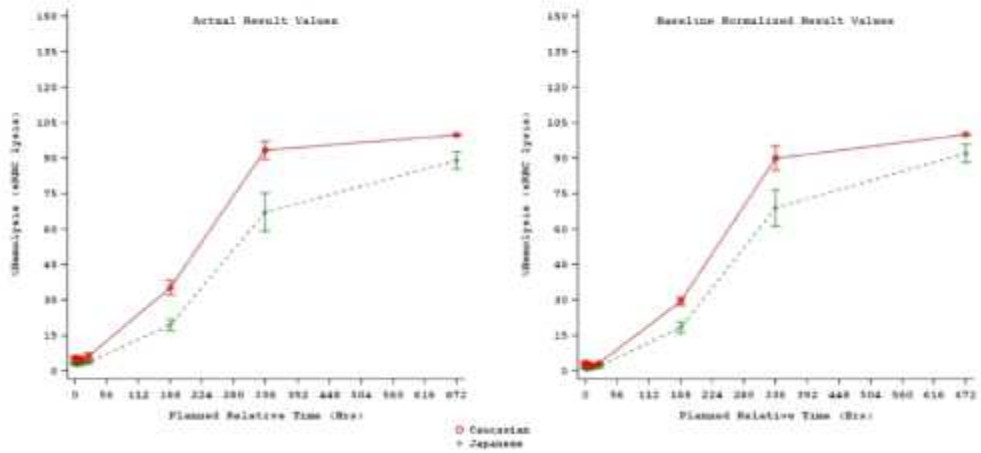
			백인			일본인			인종의 영향 (일본인/백인)	
대사체	투여량	PK 파라미터	N	기하 평균	90% CI	N	기하 평균	90% CI	기하평균 비율(%)	90% CI
RA103488	0.3mg/kg (제 1 일)	C_{max} (ng/mL)	6	84.5	(69.92, 102.14)	6	60.0	(49.66, 72.55)	71.03	(53.29, 94.68)
	0.3mg/kg (제 14 일)	C_{max} (ng/mL)	6	1100	(899.59, 1339.05)	6	903	(739.78, 1101.17)	82.24	(60.82, 111.19)
		AUC_{tau} (h*ng/mL)	6	24700	(20605.72, 29489.91)	6	19200	(16074.68, 23005.30)	78.01	(59.44, 102.38)
RA102758	0.3mg/kg (제 1 일)	C_{max} (ng/mL)	6	49.3	(42.78, 56.76)	6	51.1	(44.36, 58.86)	103.69	(83.68, 128.49)
	0.3mg/kg (제 14 일)	C_{max} (ng/mL)	6	1260	(1038.84, 1532.03)	6	1620	(1331.52, 1963.64)	128.17	(95.47, 172.08)

<약력학 결과>

• 보체 활성(sRBC 용해)

- 백인 및 일본인 시험 참여자 모두 ZLP 0.3mg/kg 및 0.1mg/kg의 단회투여 후 베이스라인 대비 용혈의 평균 최대 백분율 억제는 각각 92%와 77%였음.
- 다회투여 코호트(ZLP 0.3mg/kg 피하, 14일간 매일 투여)에서는 투여기간 동안 두 군 모두 용혈 억제가 유사하게 신속하고 지속적이었으며, 완전 억제는 ZLP 마지막 투여 후 24시간 시점인 제15일까지 지속됨.

Figure 2–12: 제 14 일, ZLP 0.3mg/kg 일일 다회 투여 후 베이스라인 대비 평균(±SEM) 백분율 용혈(sRBC 용해)(UP0113, PD 모집단)



• 총 C5 혈장 수치(C5)

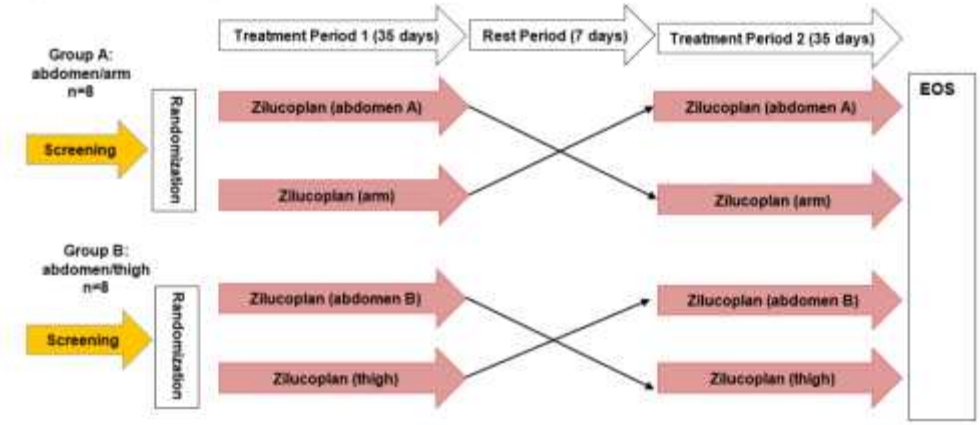
- ZLP 0.1 및 0.3mg/kg을 단회 투여받은 백인 및 일본인 시험 참여자에 대해 투여 후 24시간 시점에 평균(범위) C5 농도의 베이스라인 대비 백분율 변화는 가변적이었지만 두 군 모두에서 전반적으로 유사했음.
- C5 반응은 다회투여 코호트에서 일본인과 백인 시험 참여자 간에 유사했음.

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
- ZLP 0.3mg/kg 다회투여 받은 백인 및 일본인 참여자 모두 항정상태에서 C5 혈장 수치가 약 65% 증가, 제 14일 투여 후 24시간 시점에 C5 수치는 백인과 일본인 시험 참여자에서 각각 64%(24%~110%) 및 69%(39%~97%) 증가함. - 위약을 투여받은 백인 및 일본인 참여자에 대한 마지막 투여 후 24시간 시점에 C5 혈장 수치는 각각 -26%와 6%로 증가 나타나지 않음.								
[UP0115] 건강한 시험대상자를 대상으로 서로 다른 투여 부위에 질루코플란의 단회 피하 주사 후 상대 생체이용률, 약동학, 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 단일기관, 무작위배정, 공개, 양측 불완전 교차 시험→주사부위시험 A Single-Center, Randomized, Open-Label, 2-Way Incomplete Crossover Study in Healthy Participants to Evaluate the Relative Bioavailability, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of a Single Subcutaneous Injection of Zilucoplan at Different Administration Sites								
1상	UP0115 (미국, 단일기관) (보고일: 2022.06.10.)	-단회 피하 투여 후 다른 투여 부위 간 ZLP의 PK 비교 평가 -단회 피하 투여 후 ZLP의 안전성과 내약성 평가	무작위 공개 2-way 교차시험	건강한 참여자 총 16명 GroupA: 8명(남성5, 여성3) GroupB:8명(남성3, 여성5)	ZLP 0.3mg/kg 피하주사 Abdomen, thigh, arm 중 Treatment period 당 한 부위에 단회투여	단회	**<약동학>** -ZLP의 PK 파라미터 (Cmax, AUC0-t(일차)/t1/2, AUC, CL/F, tmax, 주요대사체 RA102758과 RA103488의 혈장농도 프로파일) **<약력학>** -보체 활성(sheep RBC lysis assay)	-ZLP 0.3mg/kg의 피하 주사(복부, 대퇴부 또는 팔) 결과, 복부 A 및 팔(군 A)과 복부 B 및 대퇴부(군 B) 주사 부위에 대한 기하 평균 혈장 농도-시간 프로파일 유사했음. -ZLP의 Cmax 및 AUC0-t의 기하 LS Mean의 90% CI는 생물학적 동등성 허용 범위인 0.80~1.25에 이내로 나타남. -정규화된 sRBC 용해로 측정된 ZLP의 PD는 주사 부위(복부, 대퇴부 또는 팔)에 상관없이 유사했음.

<시험설계>

• 복부(reference site), 대퇴부와 상완(test sites)의 상대 BA 비교

Figure 3-2: Study schematic



EOS=End of Study; n=number of study participants

<약동학 결과>

• 팔 vs. 복부 및 대퇴부 vs. 복부

- ZLP의 일차 PK 파라미터(Cmax 및 AUC0-t)의 기하 평균에 대해 복부 A와 팔 주사 부위(즉, 군 A) 간 또는 복부 B와 대퇴부 주사 부위(즉, 군 B) 간에 뚜렷한 차이가 관찰되지 않음.
- 주사 부위에서 ZLP의 상대 생체이용률은 ANOVA를 통해 평가되었으며, ZLP의 Cmax 및 AUC0-t에 대한 기하 최소 제곱 평균(LS Mean) 비율의 90% CI는 두 비교(즉, 복부 A 대 팔 및 복부 B 대 대퇴부)에 대한 생물학적 동등성 허용

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과

범위인 0.80~1.25에 포함됨.

Table 2–12: ANOVA for PK parameters of ZLP in plasma following single-dose SC administration of ZLP Arm vs Abdomen (PK Set; UP0115)

Parameter	Injection site	n	Geo LSMean	95% CI	Ratio (Arm/Abdomen) Estimate	90% CI	ANOVA CV* (%)
C_{max} (ng/mL)	Abdomen (A)	7	5472	(4607, 6500)	0.9579	(0.8803, 1.042)	6.94
	Arm (C)	7	5242	(4413, 6226)			
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	Abdomen (A)	7	827500	(787200, 869800)	0.9776	(0.9260, 1.032)	4.71
	Arm (C)	7	808900	(769600, 850300)			

Table 2–13: ANOVA for PK parameters of ZLP in plasma following single-dose SC administration of ZLP – Thigh vs Abdomen (PK Set; UP0115)

Parameter	Injection site	n	Geo LSMean	95% CI	Ratio (Thigh/Abdomen) Estimate	90% CI	ANOVA CV* (%)
C_{max} (ng/mL)	Abdomen (B)	8	5905	(5137, 6787)	0.8642	(0.8017, 0.9316)	7.74
	Thigh (D)	8	5103	(4440, 5865)			
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	Abdomen (B)	8	903400	(781400, 1044000)	0.9700	(0.9347, 1.007)	3.81
	Thigh (D)	8	876300	(757900, 1013000)			

<약력학 결과>

• 정규화된 sRBC 용해(% 용혈) 산술 평균 프로파일은 제35일까지(즉, 투여 후 816시간) 모든 시점에 걸쳐 주사 부위 복부 A와 팔(즉, 군 A) 및 복부 B와 대퇴부(즉, 군 B) 사이에 중첩되게 나타남.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
[UP0094(RA101495-02.102)] 간장애가 있는 시험 참여자와 간기능이 정상인 시험 참여자를 대상으로 질루코플란의 약동학을 평가하기 위한 제1상 공개 시험→간장애 시험 A Phase 1, Open-label Study to Assess the Pharmacokinetics of Zilucoplan in Study Participants with Impaired Hepatic Function and Study Participants with Normal Hepatic Function								
1상	UP0094 (RA101495-02.102) (미국, 단일기관) (보고일: 2021.09.09.)	-간기능 손상자에서 ZLP 단회 피하 투여 후 ZLP와 대사체의 PK 프로파일 평가, 단회 피하투여 후 안전성과 내약성 결정	공개 비대조	중등도 간손상과 정상 간기능의 시험대상자 총 16명 중등도 간손상자 **(Child-Pugh 7-9)** 8명(남성3, 여성5) 정상 간기능자 8명(남성5, 여성3)	ZLP 0.3mg/kg 피하	단회	**<약동학>** -ZLP와 대사체의 PK 파라미터 (Cmax, tmax, AUC0-last, AUC0-inf, t1/2, CL/F, Vz/F, Fe, Ae) **<약력학>** -보체 활성(sheep RBC lysis assay) -혈장 C5 level 측정	-ZLP AUC는 간 기능이 정상인 시험 참여자에 비해 중등도 HIP 시험 참여자에서 24% 더 낮았고, Cmax는 유사했음. -중등도 HIP 시험 참여자는 체중에 대해 정규화했을 때 CL/F는 32% 더 높으며 Vz/F는 ~36%였다 (중등도 HIP 시험 참여자에서 0.1107L/kg, 간 기능이 정상인 시험 참여자에서 0.08164L/kg). 그 결과, 최종 반감기는 두 치료군 사이에서 비슷하게 유지됨 -2가지 대사체의 경우, AUC0-last, Cmax는 간 기능이 정상인 시험 참여자에 비해 간 기능이 중등도 HIP인 시험 참여자에서 약간 더 높았음 -ZLP 및 활성 대사체 RA103488의 분변 배설물

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
								은 중등도 HIP 시험 참여자와 간 기능이 정상인 시험 참여자에서 무시할 만한 수준이었음(<BLQ). -중등도 HIP에서 ZLP 노출이 약간 낮음에도 불구하고, PD 분석 결과 중등도 HIP 및 정상 시험 참여자 간에 C5 보체 혈장 수치 또는 ZLP에 의한 보체 활성 억제에는 유의한 차이가 없었음.

<약동학 결과>

• 질루코플란 전신 노출은 AUC0-last 및 AUC(0-inf), 기하 최소 제곱 평균(LS Means) 비(90% 신뢰구간 [CI])를 기준으로 했을 때 간 기능이 정상인 시험 참여자에 비교해 간 기능이 중등도 HIP인 시험 참여자에서 24% 더 낮음(0.76[0.65~0.88]).

• CL/F 기하 LS Means 비(90% CI)를 기준으로 한 질루코플란 청소율은 간 기능이 정상인 시험 참여자에 비해 간 기능이 중등도 HIP인 시험 참여자에서 32% 더 높음(1.32[1.13~1.55]).

Table 2–9: ANOVA for PK parameters of ZLP in plasma following single-dose SC administration of ZLP (PK Analysis Set; UP0094)

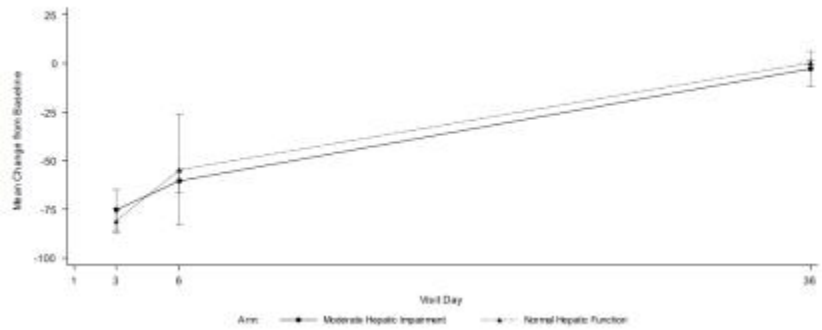
Parameter	Arm	N	n	Geo LSMean	95% CI	Ratio	Ratio of Geo LSMeans	90%CI	ANOVA CV (%)
$AUC_{(0\text{-}last)}$ (h*ng/mL)	Moderate HIP	8	8	581400	(509500, 663500)	Moderate HIP/Normal	0.76	(0.65, 0.88)	17.5
	Normal	8	8	769900	(674700, 878600)				
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (h*ng/mL)	Moderate HIP	8	8	594500	(519700, 680200)	Moderate HIP/Normal	0.76	(0.65, 0.88)	17.9
	Normal	8	8	787000	(687900, 900300)				
C_{max} (ng/mL)	Moderate HIP	8	8	4867	(4282, 5533)	Moderate HIP/Normal	0.95	(0.82, 1.10)	17.0
	Normal	8	8	5128	(4511, 5828)				
CL/F ([mL/min]/kg)	Moderate HIP	8	8	0.008415	(0.007354, 0.009630)	Moderate HIP/Normal	1.32	(1.13, 1.55)	17.9
	Normal	8	8	0.006354	(0.005552, 0.007271)				

• 대사체의 약동학(RA103488 및 RA102758)

- 활성 대사체 RA103488 및 RA102758 PK 파라미터에 간장애가 미치는 영향에 대한 ANOVA 모델의 결과, AUC0-last 기하 LS Means 비(90% CI)를 기준으로 한 전신 노출은 중등도 HIP 간 기능을 가진 시험 참여자와 간 기능이 정상인 시험 참여자를 비교했을 때 전반적으로 유사한 것으로 나타남(각각 1.22[1.00~1.50] 및 1.09[0.79~1.50]).
- 대사체 RA103488 및 RA102758의 피크 노출은 Cmax 기하 LSMeans 비(90% CI)를 기준으로 중등도 HIP 간 기능을 가진 시험 참여자와 간 기능이 정상인 시험 참여자를 비교했을 때 유사함(각각 1.16[0.96~1.41] 및 1.21[0.99~1.48]).

<약력학>

• 안전성 분석대상군에서 치료군별 보체 활성(용혈률)의 유의한 차이는 확인되지 않음.

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
Figure 2–14: Mean (±SD) change from Baseline of sRBC lysis (%) (Safety Analysis Set; UP0094)  • 중등도 HIP에서 ZLP 노출이 약간 낮음에도 불구하고, PD 분석 결과 중등도 HIP 및 정상 시험 참여자 간에 C5 보체 혈장 수치 또는 ZLP에 의한 보체 활성 억제에는 유의한 차이가 없음.							
[UP0114(RA101495-03.101)] 신장애가 있는 시험대상자와 신기능이 정상인 시험대상자를 대상으로 RA101495의 약동학을 평가하기 위한 제1상 공개 시험→신장애시험 A PHASE 1, OPEN-LABEL STUDY TO ASSESS THE PHARMACOKINETICS OF RA101495 IN SUBJECTS WITH RENAL IMPAIRMENT AND SUBJECTS WITH NORMAL RENAL FUNCTION								
1상	UP0114 (RA101495-03.101) [유럽 3개 기관(체코, 헝가리, 슬로바키아)] (보고일: 2019.01.03.)	-신기능 손상자에서 RA101495 단회 피하 투여 후 RA101495와 대사체의 PK 프로파일 평가, 단회 피하 투여 후 안전성과 내약성 결정	공개 비대조	중증 신장 손상자와 정상 신기능의 시험대상자 총 16명 중증 신장 손상자 (CL_{CR}<30 mL/min) 8명(남성5, 여성3) 정상 신기능자 8명(남성4, 여성4)	ZLP 0.3mg/kg 피하	단회	**<약동학>** -RA101495와 대사체의 PK 파라미터(Cmax, tmax, AUC0-last, AUC0-inf, %AUCex, t1/2, CL/F, Vz/F, Ae, Fe, CL_R, CL_{NR} C_U) **<약력학>** -C5 level 측정 -C5a, C5b-9	-RA101495와 불활성 대사체인 RA102758의 노출은 중증 신기능자에서 정상 신기능자와 비교시 유의미한 차이는 확인되지 않음. -활성 대사체 RA103488의 노출(Cmax 및 AUC)은 신장 기능이 정상인 시험 참여자에 비해 중증 RI가 있는 시험 참여자에게서 약 1.5배 더 높았으나, ZLP에 비해 RA103488의 노출 절대값이 크게 낮으므로 (Cmax ~20배, AUC(0-last) 및 AUC(0-inf) ~6배에서 ~7배) 중증 RI가 있는 시험 참여자에서 증가에 따른 임상적 영향은 크지 않을 것으로 예상됨 -ZLP와 비활성 대사체인 RA102758의 노출은 두 투여군에서 유의한 차이가 없었음 -질루코플란, RA103488 및 RA102758은 정상 및 중증 RI 군 모두에서 신장에서 배설이 낮은 수준임(총 투여량의 1% 미만)
<약동학 결과> • 피하투여 후 ZLP의 PK 프로파일은 건강한 시험 참여자와 중증 RI가 있는 시험 참여자 간에 유사하게 나타남. • 기하 LS Mean Cmax는 건강한 시험 참여자의 경우 4830.3ng/mL, 중증 RI가 있는 시험 참여자의 경우 4468.7ng/mL, 기하 LS Mean 투여 후 AUC0-inf는 건강한 시험 참여자의 경우 821,508.2ng·h/mL, 중증 RI가 있는 참여자의 경우 717,144.3ng·h/mL였음. - 평균 t1/2는 건강한 시험 참여자의 경우 179시간, 중증 RI가 있는 참여자의 경우 169시간으로 나타남.							

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과

Table 2–10: ANOVA for PK parameters of ZLP in plasma following single-dose SC administration of ZLP (PK Set; UP0114)

Parameter	Arm	N	n	Geo LSMean	Ratio	Ratio of Geo LSMeans	90%CI
$AUC_{(0\text{-last})}$ (h*ng/mL)	Severe RIP	8	8	695854.5	Severe RIP/ Normal	0.8813	(0.7578, 1.0250)
	Normal	8	8	789542.7			
$AUC_{(0\text{-inf})}$ (h*ng/mL)	Severe RIP	8	8	717144.3	Severe RIP/ Normal	0.8730	(0.7414, 1.0278)
	Normal	8	8	821508.2			
C_{max} (ng/mL)	Severe RIP	8	8	4468.653	Severe RIP/ Normal	0.9251	(0.8161, 1.0487)
	Normal	8	8	4830.329			

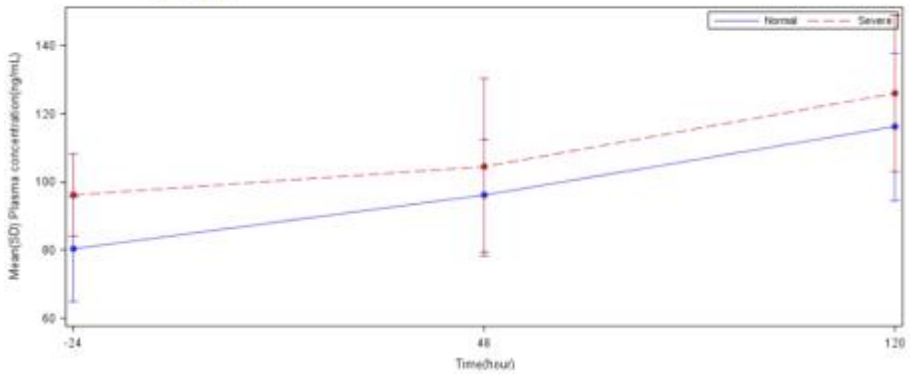
• RI vs 건강한 참여자에 대한 대사체 약동학(RA103488 및 RA102758)
- RA103488의 피크 농도는 두 군 모두 투여 후 120시간(제6일)에 관찰되었으며, 평균 ±SD는 신장 기능이 정상인 시험 참여자의 경우 178.9 ± 44.7ng/mL, 중증 RI가 있는 시험 참여자의 경우 261.0 ± 51.9ng/mL임.
- 신장 기능 상태와 관계없이 투여 후 첫 8시간 시점에 모든 시험 참여자의 혈장에서 검출됨. 120시간 후, 투여 후 평가를 위한 중간 혈액은 투여 후 336시간(제15일)까지 수집되지 않음. 제15일, 중증 및 정상 신장 기능 사이의 농도는 유사함.

• 질루코플란, RA103488 및 RA102758은 정상 및 중증 RI 군 모두에서 신장에서 최소한으로 배설됨(모든 분석물에 걸쳐 총 투여량의 1% 미만).

<약력학>

• 총 C5 혈장 수치(C5)
- C5는 시간 경과에 따라(베이스라인[제-1일]에서 제6일까지) 신장 기능이 정상인 시험 참여자의 경우 80.4±15.4㎍/mL에서 116.2±21.7㎍/mL로(평균 ±SD), 중증 RI가 있는 시험 참여자의 경우 96.1±12.1㎍/mL에서 126.0±23.0㎍/mL로 증가함.

Figure 2–18: Mean (±SD) C5 plasma levels over time by renal function (Safety Set ; UP0114)



6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

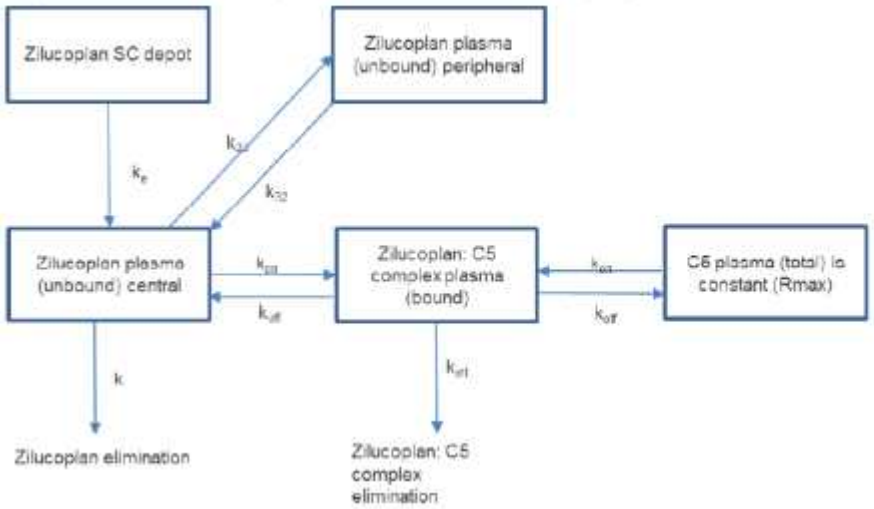
- 해당사항 없음.

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- popPK 분석은 PK 자료를 사용하여 수행되었으며, 최종 popPK 모델은 일차 흡수가 있는 2구획 모델임.
  - 이후 C5 보체 농도의 통합 없이 TMEE 모델이 이어졌으며, 이 모델은 표적 매개 약물 분포 방정식에 대한 준 항정 상태(QSS) 근사치를 사용하고 총 ZLP 농도만 사용하여 구현됨.
  - CL, 분획간 CL(Q), 중심구획 분포량(Vc), 말초구획 분포량(Vp) 등 선형 ZLP PK 파라미터에 대한 체중의 영향을 설명하기 위해 알로메트릭 계수 추정치가 포함됨(Figure 2-26).

- TMEE 모델이 평가되고 공변량 분석이 수행되었으며, CL 및 최대 표적 밀도(Rmax)에 미치는 영향에 대해 공변량이 고려됨.

Figure 2–26: Description of the final ZLP population PK model



$$K_{ss} = \frac{k_{off} + k_{int}}{k_{on}}$$

- 최종 popPK 모델이 관찰된 ZLP 농도를 적절히 설명하는 능력을 평가하기 위해 적합도(GOF) 플롯 및 시각적 예측 점검(VPC)이 사용됨.
- 최종 popPK 모델의 NONMEN 파라미터 추정치는 Table 2-15에 제시되어 있음.

Table 2–15: NONMEM parameter estimates for the final 2-compartment PK model with first order absorption, estimated allometric scaling on weight for CL, Q, Vc, and Vp, effect of weight on logarithm of ka, QSS model (TMEE), IIV Vp, Kint, Kss fixed to zero (run110, OFV: 30960.5, condition number: 311.2)

Parameter	Estimate (95% CI)	IIV	Shrinkage[a]
ka (1/h)	1.22 (0.809/1.85)	41.5%	29.6%
CL (L/h)	0.0845 (0.0815/0.0875)	16.8%	13.5%
Vc (L)	3.51 (3.31/3.71)	15.7%	39.3%
Q (L/h)	0.566 (0.494/0.638)	39.4%	58.7%
Vp (L)	3.45 (3.19/3.72)	0% Fixed	
Kss (ng/mL)	63.3 (13.4/113)	0% Fixed	
Kint (1/h)	0.00320 (0.00262/0.00379)	0% Fixed	
Rmax (ng/mL)	1780 (1610/1960)	21.5%	49.4%
Allometric WT on CL and Q	0.715 (0.604/0.825)		
Allometric WT on Vc and Vp	0.452 (0.335/0.569)		
slope of logarithm of ka on WT	-1.01 (-1.38/-0.643)		
Proportional RUV (%)	9.26 (8.41/10.1)		9.6%
Additive RUV (ng/mL)	63.3 (16.5/110)		9.6%

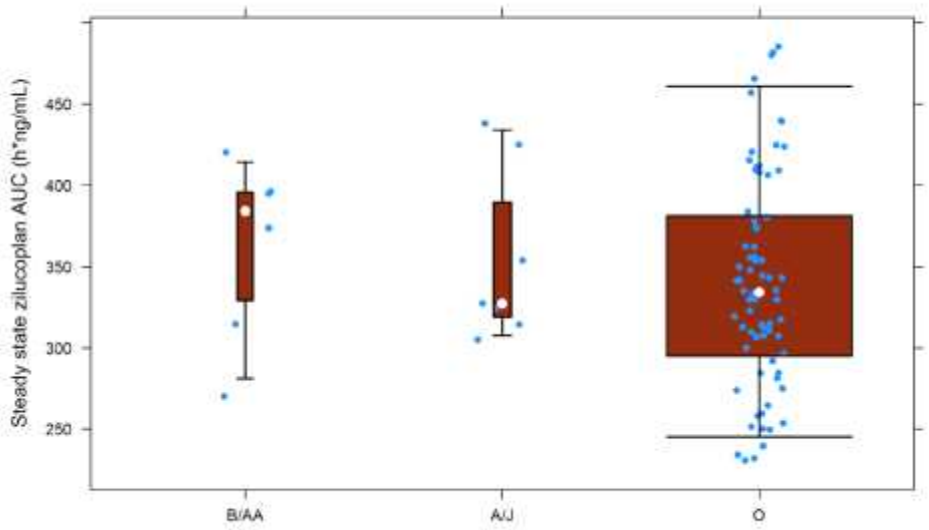
CI=confidence interval; CL=clearance; ka=absorption rate constant; IIV=inter-individual variability
K_{int}=internalization rate constant; K_{ss}=quasi-stationary constant; OFV= objective function value;
Q=inter-24%compartmental clearance; Rmax=maximum target density; RUV=residual unexplained variability;

- CL 및 Rmax에 대한 서로 다른 인구학적 공변량[베이스라인 체중, 연령, 성별, 인종, 집단(건강 vs 환자)]의 잠재적 영향을 평가하기 위해 공변량 분석이 수행되었으나,
  - 오직 인종이 Rmax에 미치는 영향만 $p<0.05$ 수준으로 유의하게(인종 분류: 흑인/아프리카계 미국인, 일본인, 기타 모든 인종) 나타났으나, 흑인/아프리카계 미국인 vs 기타 모든 인종에 대해 인종의 Rmax에 대한 영향의 CI가 1을 포함하므로(즉, p=0.05에서 유의하지 않음) 관련 인종 범주의 영향은 유의하지 않은 것으로 간주됨.
  - 또한, 인종은 0.3mg/kg의 의도된 용량에서 전체 노출에서의 변화와 관련되지 않는 것으로 나타났으며 0.3mg/kg에서 평균 항정상태 농도에 영향을 미치지 않음.

- 공변량이 없는 기본 모델이 최종 모델로 간주됨.

- 모델 시뮬레이션 결과가 관찰된 중앙값 및 범위와 일치하는지 조사하기 위해 최종 popPK 모델(run110)에 대해 시각적 예측 점검이 수행되었으며, 모든 수치는 관찰된 자료의 2.5번째, 50번째(중앙값) 및 97.5번째 백분위수가 ZLP 농도에 대한 해당 시뮬레이션의 분위수(quantile)와 적절히 일치함을 보여줌.
- (시뮬레이션-인종)최종 집단 PK 모델의 EBE(empirical Bayes estimates)를 사용하여 일일 투여 4주 후 항정상태에서 농도 프로파일을 시뮬레이션하고 이러한 프로파일을 사용하여 AUC, 평균 농도(Cav24), 최대 및 최소 농도를 계산하여 노출 추정치를 계산한 결과, 서로 다른 인종 범주 간에 차이가 없음을 보여주며, 이는 최종 popPK 모델에서 인종의 공변량 효과가 결여된 것과 일치함.

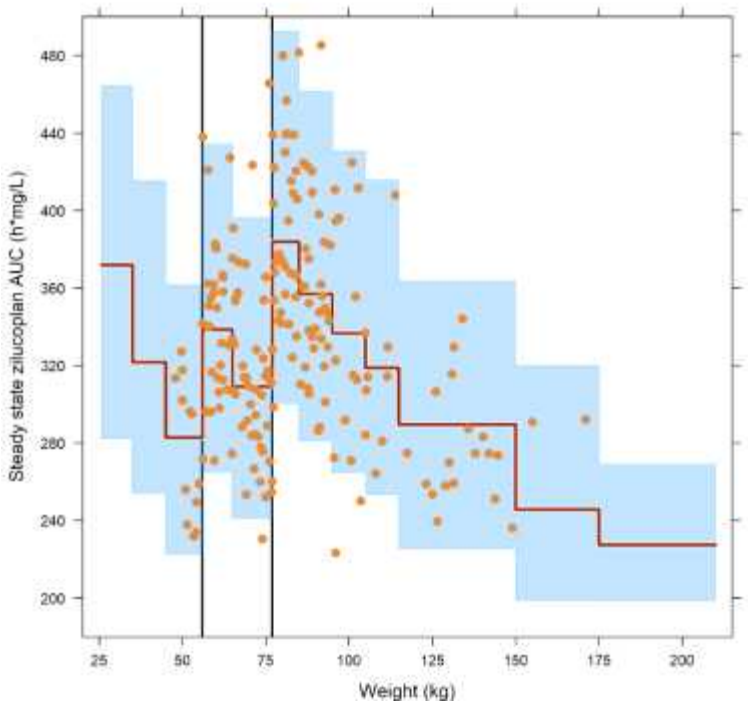
Figure 2–32: Boxplots of steady state ZLP AUC by race Black/African American vs Asian/Japanese vs Others



B/AA=Black/African American; A/J=Asian/Japanese; O=Other; popPK=population pharmacokinetic; ZLP=zilucoplan

- (시뮬레이션-체중)노출 측정치에 대한 MG0010 시험의 3개 적용 용량 범주의 영향이 체중의 함수로서 조사됨. 항정상태의 노출 측정치 결과를 사용하여 시뮬레이션된 노출 측정치의 중앙값 및 90%를 도출했으며, 이러한 측정치를 집단 PK 분석의 모든 참여자에 대한 시뮬레이션된 노출 측정치와 비교한 결과,
  - 시뮬레이션 노출은 25kg부터 150kg 이상의 체중 범위에서 3가지 투여량 범주 간에 유사하였으며,
  - 이 결과는 의도한 투여 일정이 ZLP 노출에 대한 체중의 영향을 적절히 보정할 수 있음을 시사함.
- 결론적으로, popPK 분석 결과 건강한 참여자와 gMG가 있는 참여자 간에 ZLP PK의 차이가 없는 것으로 나타났으며, 공변량 분석에서는 추가로 연령, 성별 및 인종이 ZLP PK에 영향을 미치지 않는 것으로 나타남.
- 체중은 popPK 모델에 사전 포함되었으며, 시뮬레이션 결과 의도한 투여 일정이 ZLP 노출에 대한 체중의 영향을 적절히 보정할 수 있는 것으로 나타남.

Figure 2-33: Distribution of steady state ZLP AUC by weight using the final popPK model (run110)



6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
[UP0093(RA101495-02.101)] 건강한 성인 시험대상자에서 질루코플란의 초과 치료 용량이 심장 재분극에 미치는 효과에 대한 제1상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 및 활성 대조, 평행군 중첩 교차 시험→정밀 QT 시험 A Phase 1, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled, Parallel-group Nested Cross-over Study of the Effects of Supratherapeutic Doses of Zilucoplan on Cardiac Repolarization in Healthy Adult Subjects								
1상	UP0093 (RA101495-02.101) (미국, 단일기관) (보고일: 2021.12.13.)	-HR-QTc 간격에 대한 치료용량 이상의 ZLP 혈장 농도 영향 평가 -목시플록사신을 양성대조군으로 사용하여 시험 민감도 확인 -치료 용량 이상의 ZLP 다회 피하 투여 후 PK, 안전성, 내약성 평가 -치료 용량 이상의 ZLP 다회 투여 시 HR, PR, QRS 간격, 비정상 T-wave 형태, U-waves 생성 평가	무작위 위약대조 활성약 대조 이중맹검 평행군 nested crossover	건강한 성인 시험대상자 총 64명 Group 1 32명(남성 15, 여성17) Group 2A 16명(남성 10, 여성6) Group2B 16명(남성 10, 여성 6)	ZLP 0.6mg/kg 또는 위약 1일 1회 7일간 피하 주사 목시플록사신 400mg 경구 투여(활성대조군)	7일	-△QTcF, 12-lead ECG(Holter) **<약동학>** -ZLP, 대사체, 목시플록사신의 혈중 농도 **<약력학>** -C5 level	-ZLP의 초과 용량인 0.6mg/kg 매일 피하 주사 후 HR 또는 심장 전도(PR 및 QRS 간격)에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않았음 -최대 29,800ng/mL까지, 시험된 ZLP 혈장 농도 범위에서는 10ms를 초과하는 △△QTcF에 대한 영향은 배제할 수 있음
<약동학> • 총 ZLP의 기하 평균 전신 노출은 Cmax 및 AUCtau 모두 제1일에 비해 제7일에 더 높음.								

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과

- 이는 일일 투여로 인한 축적을 나타내며 ZLP의 비교적 느린 청소율을 반영함.
- Cmax 및 AUCtau는 제1일에 비해 제7일에 약 3배 증가함.
- 최대 농도는 단회 및 반복투여 후 4시간 시점에 달성됨.

• ZLP를 0.6mg/kg 용량으로 7일간 반복 투여 후 노출은 MG0010의 ZLP 노출에 비해 상당히 높음.

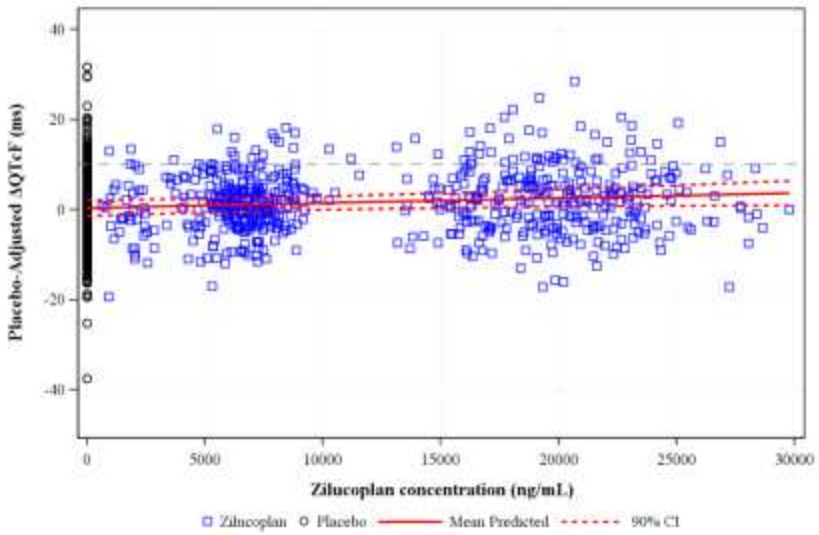
Table 9-1: Zilucoplan: plasma PK parameters (PK Analysis Set)

Time point/parameter	Day 1	Day 7
C_{max} (ng/mL)		
n	32	30
Geometric mean	8372	23,940
Geometric CV(%)	11.52	11.37
Minimum-maximum	6430-10,500	20,200-29,800
AUC_{τ} (h*ng/mL) [a]		
N	32	30
Geometric mean	149,000	459,100
Geometric CV(%)	9.32	11.20
Minimum-maximum	124,000-181,000	338,000-549,000
t_{max} (h)		
N	32	30
Median	4.01	4.00
Minimum-maximum	2.00-8.05	1.97-10.10

<약력학>

• 개별적으로 관찰된 ZLP의 혈장 농도와 모델 E(ZLP 단독)에서의 ΔΔQTcF 추정치 사이의 상관관계를 나타냄.
- ZLP의 농도, 시간 및 치료에 대한 표준 잔차 vs 맞춤값 플롯에서는 표준 잔차가 거의 일정한 분산도로 0을 중심으로 대칭적 분포를 보이는 것으로 나타남.

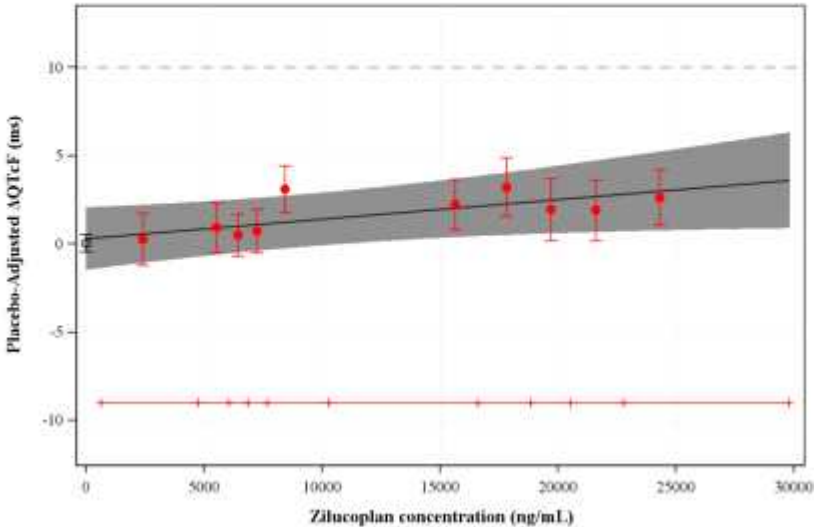
Figure 2–19: Zilucoplan alone: scatter plot of observed plasma concentrations and estimated ΔΔQTcF for Model E (PK/QTc Analysis Set; UP0093)



• 선형 혼합 효과 모델의 적합성에 대한 최종 평가는 적합도 플롯(Figure 2 20)을 통해 이루어졌으며, 이 플롯은 평균 ΔΔQTcF(90% CI)가 ZLP의 각 농도 10분위수 및 모델에서 예측된 평균 ΔΔQTcF(90% CI)의 범위 내에 있음을 보여줌.
- 이 플롯에서 ΔΔQTcF 예측치는 5번째 혈장 농도 10분위수를 제외하고 모든 수치에 대해 ΔΔQTcF 추정치에 근접해 있음.
- 제안된 모형은 ΔΔQTcF 및 ZLP 농도의 관계를 적절히 나타낸다고 결론을 내릴 수 있음.

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과

Figure 2–20: Zilucoplan alone: model-predicted ΔΔQTcF (mean and 90% CI) and estimated ΔΔQTcF (mean and 90% CI) across deciles of plasma concentrations for Model E (PK/QTc Analysis Set; UP0093)



• 목시플록사신에 대한 분석 민감도 분석에는 C-QTc 분석과 동일한 모델이 사용됨(양성 대조군).
- 상관관계의 기울기는 0.0028ms per ng/mL(90% CI: 0.00122~0.00434)로 양의 기울기를 가졌으며 통계적으로 유의함.
- 또한 목시플록사신 피크 농도에서 예측된 QT 영향의 양측 CI 하한치(9.80ms[90% CI: 5.84~13.75])가 5ms 이상이므로 분석법의 감도가 입증됨.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 신청 적응증에 대한 안전성·유효성을 평가한 3상 1건 및 지지 임상시험으로 2상 1건, 장기 안전성시험 1건을 제출함.

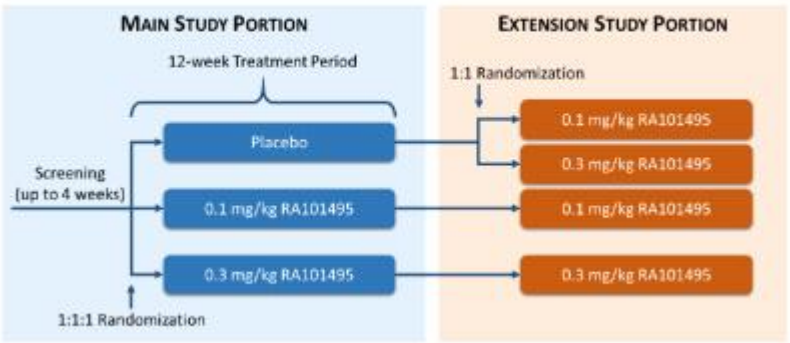
단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	기본 요법	평가항목	결과
[MG0009(RA101495-02.201)] 전신 중증 근무력증이 있는 시험대상자에서 RA101495의 안전성, 내약성 및 예비적 유효성을 평가하기 위한 제2상, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 시험 A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Preliminary Efficacy of RA101495 in Subjects with Generalized Myasthenia Gravis								
2상	MG0009 (RA101495-02.201) (미국 26, 유럽 3, 총 29개 기관) (보고일: 2022.04.12.)	(주요시험) 다기관 무작위배정 이중눈가림 위약대조 시험 (연장시험) 주요시험이 맹검 해제되는 시점까지 이중눈가림 이후 공개, 비대조	gMG 성인 환자 45명 ZLP 0.1mg/kg: 15명(남성7, 여성8) ZLP 0.3mg/kg 15명(남성 10, 여성5) 위약 15명(남성4, 여성 11)	(주요시험) ZLP 0.1mg/kg 또는 0.3mg/kg 또는 위약을 1일 1회 피하 투여(1:1:1:) (연장시험) ZLP 0.1mg/kg 또는 0.3mg/kg 1일 1회 피하 투여	(주요시험) 12주 (연장시험) MG0011시험 시작시까지 계속 투여	gMG 표준 요법	**<유효성>** -기저치로부터 12주까지 QMG 점수 변화(일차 유효성) -12주까지 MG-ADL 점수 변화, 12주까지 MG-QOL15r 점수 변화, 12주까지 MGC 점수 변화, 12주에 QMG 3점 이상 감소한 환자비율, 구제요법이 필요한 환자 **<안전성>**	**<유효성>** -일차유효성(제12주 QMG 점수 CFB)는 gMG 시험 참여자에서 ZLP 0.3mg/kg/day 치료군과 ZLP 0.1mg/kg/day 치료군의 최소 제곱 평균(LSM) 변화는 각각 6.0과 5.5, 위약군의 경우에는 3.2로 나타났으며, 통계적으로 유의한 LS 평균 차이 관찰됨 (ZLP 0.3과 0.1 치료군 각각 2.8 [p=0.0538], 2.3 [p=0.0941]) -이차 유효성 평가변수로서 12주후 MG ADL 점수 CFB, MGC 점수의 CFB, MG QOL15r, MSE 달성, QMG 점수의 ≥3점 감소, 구조 요법의 사용은 ZLP 투여군에서 위약

							이상반응, 실험실 검사, Vital Signs, ECGs, 신체검사, antidrug antibodies(ADA) **<약동학/약력학>** -ZLP와 대사체의 혈장 농도, -sRBC lysis assay, C5 levels	군보다 개선되는 경향 나타남 **<안전성>** -주사부위반응은 위약군보다 약물 투여군에서 높게 나타났으나 중증도는 Grade 1수준이었음 -ZLP 0.1mg/kg 용량과 0.3mg/kg 용량 간의 안전성 차이는 확인되지 않음

<시험설계>

- 총 45명의 시험 참여자가 MG0009에 등록했고, 무작위배정된 시험 참여자는 ZLP 0.1mg/kg, ZLP 0.3mg/kg 또는 일치 위약을 1일 1회 피하 주사로 투여받음.
- 이후 공개 연장 기간에 참여하여, ZLP 치료 참여자는 동일 용량으로 지속할 수 있었고 위약 참여자는 1:1로 무작위배정되어 1일 1회 ZLP 0.3mg/kg 또는 ZLP 0.1mg/kg를 투여받을 수 있었음.

Figure 3-2: Design of MG0009



<인구학적 정보>

- 43명의 시험 참여자(95.6%)가 시험의 주요 부분을 완료했으며, 여기에는 ZLP 0.1mg/kg/day 용량군의 15명 시험 참여자(100%)와 ZLP 0.3mg/kg/day 용량군의 13명 시험 참여자(86.7%), 그리고 위약군의 15명 시험 참여자(100%)가 포함됨.
- mITT 모집단 시험 참여자에서 관찰된 베이스라인 질병 특성을 통해서, 광범위한 질병 기간과 표준 치료 요법에 대한 이전 및 동시적 노출 전반에서 광범위하게 선택된 중등도 내지 중증 질환의 gMG 모집단이 성공적으로 등록된 것으로 나타남.
- 일차(QMG) 및 첫 번째 이차(MG-ADL) 유효성 평가변수에 사용된 주요 측정치는 베이스라인 시 치료군 전반에서 적절히 균형을 이룸. 질병 기간을 포함하는 베이스라인 질병 특성, 이전의 MG 위기 및 MGFA 분류로 측정한 gMG 질병 중증도는 치료군 전반에서 유사함.

Table 7-8: Baseline disease characteristics (mITT Population)

Characteristic	Placebo N=15 n (%)	ZLP 0.1mg/kg/day N=15 n (%)	ZLP 0.3mg/kg/day N=14 n (%)	Total N=44 n (%)
MGFA Class at Screening	15	15	14	44
Class II	7 (46.7)	5 (33.3)	5 (35.7)	17 (38.6)
Class III	8 (53.3)	10 (66.7)	5 (35.7)	23 (52.3)
Class IV	0	0	4 (28.6)	4 (9.1)
Age at Disease Onset (years), n	15	15	14	44
Mean (SD)	40.3 (17.8)	37.3 (16.0)	46.9 (19.5)	41.4 (17.8)
Median	51.0	29.0	53.5	42.5
Min, max	15, 64	17, 63	15, 69	15, 69
Duration of Disease (years), n	15	15	14	44
Mean (SD)	8.04 (7.65)	8.71 (7.57)	8.30 (8.27)	8.35 (7.65)
Median	6.30	6.50	5.25	5.80
Min, max	0.1, 20.9	1.6, 24.1	0.5, 28.0	0.1, 28.0
Prior thymectomy, n (%)	5 (33.3)	8 (53.3)	7 (50.0)	20 (45.5)
Prior MG crisis, n (%)	3 (20.0)	4 (26.7)	2 (14.3)	9 (20.5)
Screening QMG score				
n	15	15	14	44
Mean (SD)	18.4 (4.3)	18.9 (3.8)	19.4 (6.8)	18.9 (5.0)
Median	17.0	18.0	17.5	17.5
Min, max	14, 29	15, 28	13, 34	13, 34
p-value	-	-	-	0.8786

Table 7-8: Baseline disease characteristics (mITT Population)

Characteristic	Placebo N=15 n (%)	ZLP 0.1mg/kg/day N=15 n (%)	ZLP 0.3mg/kg/day N=14 n (%)	Total N=44 n (%)
Screening QMG score, n (%)				
n	15	15	14	44
≤17	9 (60.0)	6 (40.0)	7 (50.0)	22 (50.0)
≥18	6 (40.0)	9 (60.0)	7 (50.0)	22 (50.0)
Baseline QMG score, n (%)				
n	15	15	14	44
Mean (SD)	18.7 (4.0)	18.7 (4.0)	19.1 (5.1)	18.8 (4.3)
Median	17.0	18.0	18.5	18.0
Min, max	14, 30	13, 28	12, 33	12, 33
p-value	-	-	-	0.9447
Baseline QMG score, n (%)				
n	15	15	14	44
≤17	8 (53.3)	6 (40.0)	6 (42.9)	20 (45.5)
≥18	7 (46.7)	9 (60.0)	8 (57.1)	24 (54.5)
Baseline MG-ADL score				
n	15	15	14	44
Mean (SD)	8.8 (3.6)	6.9 (3.3)	7.6 (2.6)	7.8 (3.2)
Median	9.0	7.0	7.5	7.0
Min, max	3, 14	0, 11	2, 11	0, 14
p-value	-	-	-	0.2815

<유효성>

• 일차 유효성 평가변수 제12주 QMG 점수의 베이스라인 대비 변화로 측정한 gMG 시험 참여자의 질병 활성 징후 및 증상에서 완건하고 통계적으로 유의한 개선을 제시하여 ZLP 0.1mg/kg/day 또는 ZLP 0.3mg/kg/day 치료가 위약 대비 우월함을 입증함.

Table 9–1: Change from Baseline QMG score at Week 12-Main Portion (mITT Population [LOCF ANCOVA])

Timepoint Variable	Placebo N=15	ZLP 0.1mg/kg/day N=15	ZLP 0.3mg/kg/day N=14	ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day N=29
Week 12				
LS mean (SE) [a]	-3.2 (1.2)	-5.5 (1.2)	-6.0 (1.2)	-5.8 (0.9)
80% CI	(-4.8, -1.6)	(-7.0, -3.9)	(-7.7, -4.4)	(-6.9, -4.6)
LS mean difference (SE) [b]	-	-2.3 (1.7)	-2.8 (1.7)	-2.5 (1.5)
80% CI [b]	-	(-4.5, -0.1)	(-5.1, -0.6)	(-4.4, -0.6)
1-sided p-value [b]	-	0.0941	0.0538	0.0444

• ZLP 치료는 모든 이차 유효성 평가변수에서 위약 대비 개선을 나타냄.

- 제12주에, ZLP 0.1mg/kg/day 또는 ZLP 0.3mg/kg/day 치료 후 MG-ADL, 그리고 ZLP 0.3mg/kg/day 치료 후 MGC 점수의 베이스라인 대비 변화에서 위약과 비교하여 임상적으로 유의미한 개선이 관찰됨.

Table 9-7: Change from Baseline MG-ADL score at Week 12-Main Portion (mITT Population [LOCF ANCOVA])

Timepoint Variable	Placebo N=15	ZLP 0.1mg/kg/day N=15	ZLP 0.3mg/kg/day N=14	ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day N=29
Baseline				
n	15	15	14	29
Mean (SD)	8.8 (3.6)	6.9 (3.3)	7.6 (2.6)	7.2 (2.9)
Median	9.0	7.0	7.5	7.0
Min, max	3, 14	0, 11	2, 11	0, 11
Week 12				
n	15	15	14	29
LS mean (SE) [a]	-1.1 (0.9)	-3.3 (0.9)	-3.4 (0.9)	-3.3 (0.6)
80% CI	(-2.2, 0.1)	(-4.4, -2.1)	(-4.6, -2.2)	(-4.2, -2.5)
LS mean difference (SE) [b]	-	-2.2 (1.3)	-2.3 (1.3)	-2.3 (1.1)
80% CI [b]	-	(-3.9, -0.5)	(-4.0, -0.6)	(-3.7, -0.8)
1-sided p-value [b]	-	0.0470	0.0392	0.0233

• ZLP 0.1mg/kg/day 또는 ZLP 0.3mg/kg/day 치료 후, MG-QOL15r, MSE 달성, QMG 점수의 ≥3점 감소 및 구조 요법의 사용에서 두 용량에서 위약 대비 뚜렷한 개선이 나타남.

• 전체적으로, MG0009에서도 ZLP 0.1mg/kg/day 용량과 비교했을 때 모든 이차 평가변수에서 ZLP 0.3mg/kg/day 용량에서 수치적으로 더 높은 개선이 있었으며, 이 유효성은 주요 부분의 12주 동안 유지된 것으로 나타남.

<안전성>

• 중대한 이상사례는 시험군 간 유사하게 보고되었으며, 이상사례로 인한 영구중단은 위약군에서 1명 발생함.

• 통합 ZLP 치료군에서 흔하게 보고된 이상사례는 두통, gMG악화, 주사부위 딱지, 피로, 접촉성피부염이며, 위약군엥서 흔하게 보고된 이상사례는 두통 및 어지러움, gMG악화임.

Table 8-3: Overall summary of TEAEs–Main Portion (Safety Population)

Adverse event category	Placebo (N=15) n (%) [#]	ZLP 0.1mg/kg/day (N=15) n (%) [#]	ZLP 0.3mg/kg/day (N=14) n (%) [#]	ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day (N=29) n (%) [#]
Any TEAEs	14 (93.3) [59]	15 (100) [58]	12 (85.7) [61]	27 (93.1) [119]
Any Grade 3 or greater TEAEs	4 (26.7) [4]	2 (13.3) [3]	4 (28.6) [6]	6 (20.7) [9]
Any treatment-related TEAEs	5 (33.3) [7]	8 (53.3) [22]	3 (21.4) [5]	11 (37.9) [27]
Any Grade 3 or greater treatment-related TEAEs	0	0	0	0
Any TEAEs with outcome of death	0	0	0	0
Any serious TEAEs	3 (20.0) [3]	0	5 (35.7) [6]	5 (17.2) [6]
Any treatment-related serious TEAEs	0	0	0	0
Any TEAEs leading to discontinuation of IMP	1 (6.7) [1]	0	0	0
Any treatment-related TEAEs leading to discontinuation of IMP	0	0	0	0

Table 8-6: Overall summary of TEAEs in ≥2 study participants in the placebo, ZLP 0.1mg/kg/day, or ZLP 0.3mg/kg/day dose groups–Main Portion (Safety Population)

MedDRA V24.0 SOC PT	Placebo (N=15) n (%) [#]	ZLP 0.1mg/kg/day (N=15) n (%) [#]	ZLP 0.3mg/kg/day (N=14) n (%) [#]	ZLP 0.1mg/kg/day + 0.3mg/kg/day (N=29) n (%) [#]
Any TEAEs	14 (93.3) [59]	15 (100) [58]	12 (85.7) [61]	27 (93.1) [119]
Nervous system disorders	9 (60.0) [16]	8 (53.3) [10]	5 (35.7) [9]	13 (44.8) [19]
Headache	4 (26.7) [5]	6 (40.0) [6]	3 (21.4) [3]	9 (31.0) [9]
Worsening of myasthenia gravis	3 (20.0) [5]	2 (13.3) [2]	1 (7.1) [1]	3 (10.3) [3]
Dizziness	4 (26.7) [4]	1 (6.7) [1]	0	1 (3.4) [1]
General disorders and administration site conditions	4 (26.7) [6]	6 (40.0) [14]	3 (21.4) [6]	9 (31.0) [20]
Injection site bruising	2 (13.3) [2]	2 (13.3) [2]	0	2 (6.9) [2]
Injection site scab	0	3 (20.0) [4]	0	3 (10.3) [4]
Fatigue	1 (6.7) [1]	2 (13.3) [2]	1 (7.1) [1]	3 (10.3) [3]
Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (26.7) [4]	2 (13.3) [5]	5 (35.7) [10]	7 (24.1) [15]
Dermatitis contact	1 (6.7) [1]	1 (6.7) [1]	2 (14.3) [2]	3 (10.3) [3]
Pruritus	2 (13.3) [2]	1 (6.7) [1]	0	1 (3.4) [1]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (20.0) [6]	6 (40.0) [6]	2 (14.3) [2]	8 (27.6) [8]
Joint swelling	2 (13.3) [2]	0	0	0
Investigations	4 (26.7) [5]	0	3 (21.4) [5]	3 (10.3) [5]
Amylase increased	1 (6.7) [1]	0	2 (14.3) [2]	2 (6.9) [2]
Lipase increased	2 (13.3) [3]	0	1 (7.1) [1]	1 (3.4) [1]

[MG0010(RA101495-02.301 RAISE)] 전신 중증 근무력증이 있는 시험대상자에서 질루코플란의 안전성, 내약성 및 유효성을 확인하기 위한 제3상, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 시험

A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Confirm the Safety, Tolerability, and Efficacy of Zilucoplan in Subjects with Generalized Myasthenia Gravis

3상	MG0010 (RA101495-02.301 RAISE) 북아메리카(캐나다, 미국) 37, 유럽(프랑스, 독일,	다기관 무작위 이중눈가림 위약대조 시험	gMG 성인 환자 174명 ZLP 0.3mg/kg 86명 (남성34,	ZLP 0.3mg/kg 또는 위약을 1일 1회 피하 투여(1:1)	12주	gMG 표준 요법	**<유효성>** -기저치로부터 12주까지 MG-ADL 점수 변화(일차유효성) -12주까지 QMG 점수 변화, 12주까지 MGC 점수 변화, 12주까지 MG-QOL15r 점수	**<유효성>** -일차 유효성 평가변수(12주까지 MG-ADL 점수 변화량)는 ZLP 치료군의 최소 제곱(LS) 평균 변화는 -4.39였으나, 위약군에서는 -2.30으로, LS 평균 차이는 -2.09(p<0.001)로 ZLP 치

	이탈리아, 노르웨이, 폴란드, 스페인, 영국) 27, 동아시아(일본) 11개 총 75개 기관) (보고일: 2023.03.21. (Amendment 1))		여성52) 위약 88명 (남성41, 여성47)				변화 -첫 구제치료까지의 시간, 구제요법 없이 12주 MSE(MG-ADL 0또는 1) 달성한 환자 비율, 구제요법 없이 12주에 MG-ADL 3점 이상 감소한 환자비율, 구제요법 없이 12주에 QMG 5점 이상 감소한 환자비율 **<안전성>** 이상반응(TEAEs), 관심 TEAEs, 실험실 검사, ECGs, 신체검사, C-SSRS, 면역원성 **<약동학/약력학>** -ZLP와 대사체 (RA103488, RA102758)의 혈장 농도, Day1의 Cmax, tmax -sRBC lysis assay, C5 levels **<면역원성>** -ADAs, neutralizing antibodies(NAbs), anti-polyethylene glycol(PEG) antibodies	료군에서 통계적으로 유의미한 개선이 관찰됨. -주요 이차 유효성 평가변수인 QMG, MGC 및 MG QOL15r 점수의 제12주 개선이 위약과 비교해 ZLP 치료군에서 통계적으로 유의한 개선이 관찰됨, MG ADL 반응(≥3점 개선) 및 QMG 반응(≥5점 개선)이 위약과 비교해 ZLP 치료군에서 통계적으로 유의한 개선이 관찰됨. **<안전성>** -가장 흔한 TEAEs(PT)는 injection site bruising, diarrhoea, injection site pain, lipase increased -관심 TEAEs 중 감염(중대하지 않은 상기도 감염)과 주사부위 반응이 위약 대비 ZLP 투여군에서 높게 나타남. -중대한 TEAEs, 영구적인 약물 중단으로 이어진 TEAEs는 hypersensitivity, hepatic events, malignancies였으며 두 투여군에서 유사하였음 -실험실 검사에서 호중구 증가(eosinophils/leukocytes 포함), 췌장효소 증가 (amylase and lipase) 나타남.

<시험설계>

- 총 174명의 시험 참여자가 등록되었으며, 1:1 비율로 무작위배정되어 ZLP 0.3mg/kg 또는 위약의 매일 피하 용량을 투여받음. 무작위배정은 베이스라인 MG-ADL 점수(≤9 vs ≥10), 베이스라인 QMG 점수(≤17 vs ≥18), 그리고 지리학적 지역(북아메리카, 유럽 및 동아시아)에 기반하여 층화됨.

Figure 3-1: Study design of MG0010 and Extension Study MG0011



<인구학적 정보>

- 166명의 시험 참여자(95.4%)가 시험을 완료했으며, ZLP 0.3mg/kg 치료군의 82/86명 시험 참여자(95.3%)와 위약 치료군의 84/88명 시험 참여자(95.5%)가 포함됨. MG0010을 완료한 모든 참여자는 연장 시험, MG0011에 참여함.
- 주요 인구통계 변수는 ZLP 0.3mg/kg/day 치료군의 여성 비율(60.5%)이 위약 치료군(53.4%)에 비해 약간 더 높았던 성별을 제외하고 치료군 간에 적절히 균형을 이룸.
- 일차(MG-ADL) 및 첫 번째 이차(QMG) 유효성 평가변수에 사용된 주요 측정치는 베이스라인 시 치료군 간에 적절히 균형을 이룸. 질병 발생 시 연령, 질병 기간, 이전 MG 위기 및 gMG 불응성 상태를 포함하는 베이스라인 질병 특성은 치료군 간에 유사함.

Table 7-5: Baseline disease characteristics and gMG disease history – Overall (mITT Population)

Variable Statistic	Placebo N=88	ZLP 0.3mg/kg N=86	All study participants N=174
MGFA class at Screening, n (%)			
Class II	27 (30.7)	22 (25.6)	49 (28.2)
Class III	57 (64.8)	60 (69.8)	117 (67.2)
Class IV	4 (4.5)	4 (4.7)	8 (4.6)
Age at disease onset (years)			
n	88	85	173
Mean (SD)	44.02 (18.67)	43.47 (17.35)	43.75 (17.98)
Median	44.50	43.00	44.00
Min, max	9.0, 75.0	13.0, 75.0	9.0, 75.0
Duration of disease (years)			
n	88	86	174
Mean (SD)	8.96 (10.43)	9.34 (9.47)	9.15 (9.94)
Median	4.75	5.55	5.00
Min, max	0.2, 51.9	0.1, 42.3	0.1, 51.9
Symptoms at onset, n (%)			
Ocular	34 (38.6)	28 (32.6)	62 (35.6)
Generalized	54 (61.4)	58 (67.4)	112 (64.4)
Prior thymectomy, n (%)	37 (42.0)	45 (52.3)	82 (47.1)
Prior MG crisis, n (%)	29 (33.0)	28 (32.6)	57 (32.8)

Variable Statistic	Placebo N=88	ZLP 0.3mg/kg N=86	All study participants N=174
Time since most recent crisis (months) [a]			
n	29	28	57
Mean (SD)	72.26 (100.76)	75.61 (91.81)	73.91 (100.45)
Median	21.95	38.98	26.94
Min, max	1.4, 469.8	1.4, 277.6	1.4, 469.8
gMG refractory, n(%) [b]	44 (50.0)	44 (51.2)	88 (50.6)
Baseline MG-ADL score			
n	88	86	174
Mean (SD)	10.9 (3.4)	10.3 (2.5)	10.6 (3.0)
Median	10.5	10.0	10.0
Min, max	6, 19	6, 16	6, 19
Baseline MG-ADL score, n (%)			
≥9	33 (37.5)	33 (38.4)	66 (37.9)
≥10	55 (62.5)	53 (61.6)	108 (62.1)
Baseline QMG score			
n	88	86	174
Mean (SD)	19.4 (4.5)	18.7 (3.6)	19.1 (4.1)
Median	18.5	18.0	18.0
Min, max	13, 36	12, 31	12, 36
Baseline QMG score, n (%)			
≤17	38 (43.2)	38 (44.2)	76 (43.7)
≥18	50 (56.8)	48 (55.8)	98 (56.3)

<유효성>

• 1차 및 주요 2차 평가변수에서 위약 대비 통계적으로 유의한 개선을 나타냄.

Table 2-1: MG0010 – change from Baseline to Week 12 in primary and key secondary efficacy endpoints (mITT Population [MMRM ANCOVA])

	Primary endpoint		Key secondary endpoints					
	MG-ADL		QMG		MGC		MG-QOL15r	
Statistic	Placebo N=88	ZLP 0.3mg/kg/d N=86	Placebo N=88	ZLP 0.3mg/kg/d N=86	Placebo N=88	ZLP 0.3mg/kg/d N=86	Placebo N=88	ZLP 0.3mg/kg/d N=86
LS mean (SE)	-2.30 (0.44)	-4.39 (0.45)	-3.25 (0.55)	-6.19 (0.56)	-5.42 (0.79)	-8.62 (0.81)	-3.16 (0.76)	-5.65 (0.77)
95% CI	-3.17, -1.43	-5.28, -3.50	-4.32, -2.17	-7.29, -5.08	-6.98, -3.86	-10.22, -7.01	-4.65, -1.67	-7.17, -4.12
LS mean diff (SE)[a]	-	-2.09 (0.58)	-	-2.94 (0.73)	-	-3.20 (1.03)	-	-2.49 (0.99)
95% CI	-	-3.24, -0.95	-	-4.39, -1.49	-	-5.24, -1.16	-	-4.45, -0.54
p-value	-	<0.001[b]	-	<0.001[c]	-	0.0023[d]	-	0.0128[e]

<안전성>

• 중대한 이상사례 및 이상사례로 인한 영구중단 발생률은 시험군 간 유사하게 보고됨.

• 사망으로 이어진 TEAE 발생률에서 ZLP 및 위약 치료군 간의 불균형은 관찰되지 않음(각 군에서 1건의 사망이 발생함, ZLP군 COVID-19 및 위약군 뇌출혈, 두 건 모두 시험약과 관련 없음으로 연구자에 의해 판단됨).

• 위약 치료군 대비 ZLP 치료군에서 흔하게 보고된 이상사례는 주사부위 멍(16.3% vs 9.1%), 설사(10.5% vs 2.3%), 주사부위 통증(9.3% vs 3.4%), 리파아제 증가(8.1% vs 1.1%)임.

Table 9-2: Overall summary of TEAEs (SS)

Category	Placebo N=88 n (%) [n]	ZLP 0.3mg/kg N=86 n (%) [n]
Any TEAEs	62 (70.5) [222]	66 (76.7) [291]
Serious TEAEs	13 (14.8) [18]	11 (12.8) [15]
TEAEs resulting in permanent withdrawal from IMP [a]	2 (2.3) [2]	4 (4.7) [4]
Treatment-related TEAEs	22 (25.0) [34]	28 (32.6) [55]
Severe TEAEs	11 (12.5) [14]	10 (11.6) [24]
All deaths (number of study participants with AEs leading to death) [b]	1	1
Deaths (TEAEs leading to death)	1 (1.1) [1]	1 (1.2) [2]

Table 9-3: Summary of most common TEAEs by SOC, HLT, and PT (reported in >5% of study participants in either treatment group by PT) (SS)

MedDRA Version 24.0 SOC HLT PT	Placebo N=88 n (%) [e]	ZLP 0.3mg/kg N=86 n (%) [e]
Any TEAEs	62 (70.5) [222]	60 (70.7) [201]
General disorders and administration site conditions	20 (22.7) [25]	32 (37.2) [55]
Injection site reactions	13 (14.8) [16]	23 (26.7) [33]
Injection site bruising	8 (9.1) [11]	14 (16.3) [18]
Injection site pain	3 (3.4) [3]	8 (9.3) [9]
Nervous system disorders	26 (29.5) [41]	26 (30.2) [39]
Headaches NEC	14 (15.9) [19]	13 (15.1) [16]
Headache	14 (15.9) [19]	13 (15.1) [16]
Neuromuscular junction dysfunction	8 (9.1) [12]	9 (10.5) [13]
Myasthenia gravis	8 (9.1) [12]	8 (10.5) [13]
Infections and infestations	10 (18.2) [23]	23 (26.7) [31]
Upper respiratory tract infections	6 (6.8) [6]	12 (14.0) [12]
Nasopharyngitis	3 (3.4) [3]	5 (5.8) [5]
Urinary tract infections	4 (4.5) [4]	7 (8.1) [7]
Urinary tract infection	4 (4.5) [4]	7 (8.1) [7]
Gastrointestinal disorders	18 (20.5) [25]	17 (19.8) [32]
Diarrhoea (excl infective)	2 (2.3) [2]	9 (10.5) [9]
Diarrhoea	2 (2.3) [2]	9 (10.5) [9]
Nausea and vomiting symptoms	6 (6.8) [7]	7 (8.1) [8]
Vomiting	5 (5.7) [6]	3 (3.5) [3]
Skin and subcutaneous tissue disorders	10 (11.4) [16]	14 (16.3) [19]
Rashes, eruptions and exanthems NEC	5 (5.7) [9]	4 (4.7) [4]
Rash	5 (5.7) [9]	3 (3.5) [3]
Injury, poisoning, and procedural complications	8 (9.1) [11]	12 (14.0) [21]
Skin injuries NEC	4 (4.5) [4]	7 (8.1) [8]
Contusion	3 (3.4) [3]	7 (8.1) [8]
Investigations	7 (8.0) [10]	12 (14.0) [19]
Digestive enzymes	2 (2.3) [3]	7 (8.1) [12]
Lipase increased	1 (1.1) [1]	7 (8.1) [7]
Amylase increased	2 (2.3) [2]	5 (5.8) [5]

[MG0011(RA101495-02.302 RAISE-XT)] 전신 중증 근무력증이 있는 시험대상자에서 질루코플란에 대한 제3상, 다기관, 공개 연장시험

A Phase 3, Multicenter, Open-Label Extension Study of Zilucoplan in Subjects with Generalized Myasthenia Gravis

3상	MG0011 (RA101495-02.302 RAISE-XT) (북아메리카(캐나다,미국) 34, 유럽(프랑스, 독일, 이탈리아, 노르웨이, 폴란드, 스페인, 영국) 26, 동아시아(일본) 10개 총 70개 기관) 중간보고서 (자료 cut-off: 2022.09.08.)	MG0009와 MG0010에 대한 공개연장 시험	gMG 성인 환자 199명 위약/ZLP0.1/0.3mg/kg 5명(남성1, 여성4) 위약/ZLP 0.3mg/kg 90명(남성42, 여성48) ZLP 0.1/0.1/0.3 mg/kg 12명(남성 6, 여성 6) ZLP 0.3/0.3mg/kg 92명(남성 41, 여성 51)	ZLP 0.3mg/kg 또는 위약을 1일 1회 피하 투여(1:1)	ZLP가 해당 국가에서 허가되거나 의뢰자가 개발을 중단하는 시점까지 지속	gMG 표준 요법	**<안전성>** 이상반응(TEAEs), 관심 TEAEs, 실험실 검사, vital signs, ECGs, 신체검사, C-SSRS, 면역원성 **<유효성>** -기저치로부터 연장12주(E12W)까지 MG-ADL 점수 변화, QMG 점수 변화, MGC 점수 변화, MG-QOL15r 점수 변화, 구제요법 사용 -구제요법 없이 MGFA-PIS 달성한 환자 비율, WPAI:SHP, EQ-5D, Neuro-QOL Short Form 피로 점수 변화 -구제요법 없이 MG-ADL, QMG, MGC 반응자, MSE 달성한 환자 비율	174명이 등록, 166명이 완료(ZLP 86명중 82명(95.3%), 위약 88명중 84명(95.4%)완료) **<유효성>** -제E12주까지 유효성 결과, 모시험(MG0009/MG0010)에서 12주 동안 ZLP 0.3mg/kg 치료를 받은 시험 참여자를 상대로 MG-ADL, QMG, MGC 및 MG-QOL15r로 측정 시, ZLP 0.3mg/kg 치료 시 제E12주까지 추가로 계속적인 개선이 나타남. 모시험(MG0009/MG0010)에서 12주 동안 위약을 투여받은 시험 참여자의 경우 ZLP 0.3mg/kg으로 전환한 후, 1주(제E1주) 내에 MG-ADL, QMG, MGC 및 MG-QOL15r 평가변수의 빠른 개선이 관찰되었고, 제E12주까지 추가적인 개선이 나타남. **<안전성>** -가장 흔한 TEAEs(PT)로 diarrhea와 vomiting이 ZLP 0.3/ZLP 0.3 투여군에서 위약/ZLP 0.3 투여군보다 높게 나타남. 관심 TEAEs 중 hypersensitivity가 ZLP 0.3/ZLP 0.3 투여군에서 위약/ZLP 0.3 투여군보다 다소 높게 나타남

<시험설계>

- MG0011은 적합한 ZLP 시험(MG0009 및 MG0010)에 이전에 참여한 gMG 시험 참여자에서 ZLP의 장기간 유효성, 안전성 및 내약성을 평가하는 다기관, 공개 연장 시험임.
- 시험 참여자는 ZLP가 승인되어 해당 지역에서 이용할 수 있거나 의뢰자가 gMG에 대한 ZLP의 개발을 종료할 때까지 ZLP 0.3mg/kg를 1일 1회 피하로 투여받음.

Figure 3-1: Study design of MG0010 and Extension Study MG0011



<인구학적 정보>

- 임상 마감일 시점에, 199명의 시험 참여자가 모시험, MG0009 및 MG0010으로부터 MG0011에 등록됨.
- 시험에 등록한 199명의 시험 참여자 중에서, 158명의 시험 참여자(79.4%)가 제E12주 방문을 완료했으며, 시험 참여자는 제E12주 방문 후 진행 중인 상태로 유지될 수 있었지만 이 시점에 시험을 완료한 것으로 간주됨.

Table 7-5: Baseline disease characteristics and gMG disease history (ITT Population)

Variable Statistic	Placebo/ ZLP 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=5	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg N=80	ZLP 0.1mg/kg/ 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=12	ZLP 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg N=93	All ZLP doses N=200
MGFA class at Screening, n (%)					
Class II (IIa, IIb)	2 (40.0)	29 (32.2)	3 (25.0)	25 (26.9)	59 (29.5)
Class III (IIIa, IIIb)	3 (60.0)	57 (63.5)	9 (75.0)	60 (64.5)	129 (64.5)
Class IV (IVa, IVb)	0	4 (4.4)	0	8 (8.6)	12 (6.0)
Age at disease onset (years)					
n	5	90	12	92	199
Mean (SD)	52.60 (12.66)	44.03 (18.70)	38.58 (16.46)	43.43 (17.61)	43.64 (17.94)
Median	56.00	44.50	34.50	43.50	44.00
Min, max	31.0, 63.0	9.0, 75.0	17.0, 63.0	15.0, 73.0	9.0, 75.0
Missing	0	0	0	1	1
Duration of disease (years) [a]					
n	5	90	12	93	200
Mean (SD)	7.30 (8.09)	9.25 (10.45)	11.53 (8.19)	9.35 (9.36)	9.38 (9.73)
Median	3.30	4.85	9.00	5.70	5.70
Min, max	2.7, 21.6	0.2, 51.9	3.3, 26.0	0.2, 42.3	0.2, 51.9
Symptoms at onset, n (%)					
Ocular	2 (40.0)	37 (41.1)	5 (41.7)	35 (37.6)	79 (39.5)
Generalized	3 (60.0)	53 (58.9)	7 (58.3)	58 (62.4)	121 (60.5)
Prior thymectomy, n (%)	1 (20.0)	39 (43.3)	7 (58.3)	49 (52.7)	96 (48.0)
Prior MG crisis, n (%)	0	29 (32.2)	3 (25.0)	30 (32.3)	62 (31.0)

Variable Statistic	Placebo/ ZLP 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=5	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg N=80	ZLP 0.1mg/kg/ 0.1mg/kg/ 0.3mg/kg N=12	ZLP 0.3mg/kg/ 0.3mg/kg N=93	All ZLP doses N=200
Time since most recent crisis (months) [b]					
n	0	29	3	30	62
Mean (SD)	NA	74.38 (109.88)	24.67 (9.17)	75.00 (89.75)	72.27 (97.42)
Median	NA	24.80	24.94	35.43	29.09
Min, max	NA	4.1, 472.6	15.4, 33.7	4.2, 280.3	4.1, 472.6
gMG refractory, n (%) [c]	NA	42(50.0)	NA	43(52.4)	85(51.2)
Baseline MG-ADL score					
n	5	90	12	93	200
Mean (SD)	6.4 (1.5)	7.7 (4.5)	4.3 (3.1)	5.2 (3.9)	6.3 (4.3)
Median	6.0	8.0	4.5	4.0	6.0
Min, max	5, 8	0, 20	0, 10	0, 14	0, 20
Baseline MG-ADL score, n (%)					
≤9	5 (100)	59 (65.6)	11 (91.7)	76 (81.7)	151 (75.5)
≥10	0	31 (34.4)	1 (8.3)	17 (18.3)	49 (24.5)
Baseline QMG score					
n	5	90	12	93	200
Mean (SD)	12.6 (2.7)	15.6 (6.0)	13.4 (6.0)	12.5 (5.6)	14.0 (5.9)
Median	13.0	15.0	11.5	12.0	14.0
Min, max	9, 16	2, 38	7, 25	0, 37	0, 38
Baseline QMG score, n (%)					
≤17	5 (100)	61 (67.8)	9 (75.0)	75 (80.6)	150 (75.0)
≥18	0	29 (32.2)	3 (25.0)	18 (19.4)	50 (25.0)

<유효성>

- MG0011의 일차 목적은 장기간 안전성 및 내약성의 평가였으며, 따라서 일차 유효성 평가변수는 분석되지 않음.
- 위약/ZLP 0.3mg/kg 치료군의 시험 참여자는 제12주까지 위약을, 그리고 제12주부터 제E12주까지 ZLP 0.3mg/kg을 투여받았고(12주의 활성 치료), ZLP 0.3/0.3mg/kg 치료군의 시험 참여자는 베이스라인부터 제E12주까지 ZLP 0.3mg/kg을 투여받음(즉, 24주의 활성 치료).
- (제E12주)ZLP 0.3/0.3mg/kg 치료군에서 추가 12주 ZLP 0.3mg/kg/day의 연장 치료 후 MG-ADL 총 점수의 모시험 베이스라인 대비 LS 평균 변화는 -6.30.
  - 위약/ZLP 0.3mg/kg 치료군에서, 연장 시 위약에서 ZLP 0.3mg/kg/day로 전환한 12주 후 MG-ADL 총 점수의 모시험 베이스라인 대비 LS 평균 변화는 -6.32였으며, ZLP 0.3/0.3mg/kg 치료군과 유사함.

Table 4-6: MG0011 –Change from parent study Baseline to Week E12 in efficacy endpoints (mITT Population [MMRM ANCOVA])

	MG-ADL		QMG		MGC		MG-QOL15r	
Visit Statistic	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg N=90	ZLP 0.3/0.3mg/kg N=92	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg N=90	ZLP 0.3/0.3mg/kg N=92	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg N=90	ZLP 0.3/0.3mg/kg N=92	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg N=90	ZLP 0.3/0.3mg/kg N=92
Week 12, n	90	92	89	91	89	91	88	90
LS Mean (SE)	-2.93 (0.70)	-4.05 (0.54)	-3.20 (0.82)	-7.04 (0.74)	-7.56 (1.39)	-9.34 (1.02)	-2.36 (1.12)	-5.72 (1.10)
95% CI	-4.31, -1.56	-5.11, -2.98	-4.82, -1.58	-8.51, -5.58	-10.31, -4.81	-11.36, -7.32	-4.56, -0.15	-7.89, -3.54
Week E12, n	69	71	68	69	68	69	68	68
LS Mean (SE)	-6.32 (0.84)	-6.30 (0.58)	-8.52 (1.19)	-8.87 (0.73)	-12.57 (1.70)	-11.92 (1.02)	-8.52 (1.64)	-9.06 (1.12)
95% CI	-8.00, -4.65	-7.44, -5.15	-10.89, -6.16	-10.31, -7.42	-15.94, -9.20	-13.94, -9.89	-11.76, -5.27	-11.28, -6.84
Difference [a] (WE12 vs parent study W12)	-3.39	-2.25	-5.33	-1.82	-5.01	-2.58	-6.16	-3.35
95% CI	-5.85, -0.93	-3.41, -1.10	-8.54, -2.12	-3.60, -0.04	-10.07, 0.05	-5.21, 0.06	-10.13, -2.19	-5.67, -1.02
p-value [b]	0.0075	0.0002	0.0014	0.0450	0.0525	0.0550	0.0027	0.0053

<안전성>

- 중대한 이상사례 및 이상사례로 인한 영구중단 발생률은 시험군 간 유사하게 보고됨.
- 사망으로 이어진 TEAE 발생률에서 ZLP 및 위약 치료군 간의 불균형은 관찰되지 않음(각 군에서 1건의 사망이 발생함, ZLP군 COVID-19 및 위약군 뇌출혈, 두 건 모두 시험약과 관련 없음으로 연구자에 의해 판단됨).
- 위약 치료군 대비 ZLP 치료군에서 흔하게 보고된 이상사례는 주사부위 멍(16.3% vs 9.1%), 설사(10.5% vs 2.3%), 주사부위 통증(9.3% vs 3.4%), 리파아제 증가(8.1% vs 1.1%)임.

Table 9-2: Overall summary of TEAEs (SS)

Category	Placebo N=88 n (%) [#]	ZLP 0.3mg/kg N=86 n (%) [#]
Any TEAEs	62 (70.5) [222]	66 (76.7) [291]
Serious TEAEs	13 (14.8) [18]	11 (12.8) [15]
TEAEs resulting in permanent withdrawal from IMP [a]	2 (2.3) [2]	4 (4.7) [4]
Treatment-related TEAEs	22 (25.0) [34]	28 (32.6) [55]
Severe TEAEs	11 (12.5) [14]	10 (11.6) [24]
All deaths (number of study participants with AEs leading to death) [b]	1	1
Deaths (TEAEs leading to death)	1 (1.1) [1]	1 (1.2) [2]

Table 9-3: Summary of most common TEAEs by SOC, HLT, and PT (reported in >5% of study participants in either treatment group by PT) (SS)

MedDRA Version 24.0 SOC HLT PT	Placebo N=88 n (%) [#]	ZLP 0.3mg/kg N=86 n (%) [#]
Any TEAEs	62 (70.5) [222]	66 (76.7) [291]
General disorders and administration site conditions	20 (22.7) [25]	32 (37.2) [55]
Injection site reactions	13 (14.8) [16]	23 (26.7) [31]
Injection site bruising	8 (9.1) [11]	14 (16.3) [18]
Injection site pain	3 (3.4) [3]	8 (9.3) [9]
Nervous system disorders	26 (29.5) [41]	26 (30.2) [39]
Headaches NEC	14 (15.9) [19]	13 (15.1) [16]
Headache	14 (15.9) [19]	13 (15.1) [16]
Neuromuscular junction dysfunction	8 (9.1) [12]	9 (10.5) [13]
Myasthenia gravis	8 (9.1) [12]	9 (10.5) [13]
Infections and infestations	16 (18.2) [23]	23 (26.7) [31]
Upper respiratory tract infections	6 (6.8) [6]	12 (14.0) [12]
Nasopharyngitis	3 (3.4) [3]	5 (5.8) [5]
Urinary tract infections	4 (4.5) [4]	7 (8.1) [7]
Urinary tract infection	4 (4.5) [4]	7 (8.1) [7]
Gastrointestinal disorders	18 (20.5) [25]	17 (19.8) [32]
Diarrhoea (excl infective)	2 (2.3) [2]	9 (10.5) [9]
Diarrhoea	2 (2.3) [2]	9 (10.5) [9]
Nausea and vomiting symptoms	6 (6.8) [7]	7 (8.1) [8]
Vomiting	5 (5.7) [6]	3 (3.5) [3]
Skin and subcutaneous tissue disorders	10 (11.4) [16]	14 (16.3) [19]
Rashes, eruptions and exanthems NEC	5 (5.7) [5]	4 (4.7) [4]
Rash	5 (5.7) [5]	3 (3.5) [3]
Injury, poisoning, and procedural complications	8 (9.1) [11]	12 (14.0) [21]
Skin injuries NEC	4 (4.5) [4]	7 (8.1) [8]
Contusion	3 (3.4) [3]	7 (8.1) [8]
Investigations	7 (8.0) [10]	12 (14.0) [19]
Digestive enzymes	2 (2.3) [3]	7 (8.1) [12]
Lipase increased	1 (1.1) [1]	7 (8.1) [7]
Amylase increased	2 (2.3) [2]	5 (5.8) [5]

6.5.2. 핵심 임상시험(Pivotal studies)

6.5.2.1 [MG0010(RA101495-02.301 RAISE)] 전신 중증 근무력증이 있는 시험대상자에서 질루코플란의 안전성, 내약성 및 유효성을 확인하기 위한 제3상, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 시험

- 주요 선정기준
  - ≥18세 ~ <75세(MG0010)의 남성 또는 여성 ⇒(MG0009 65세 이상 4명, 75세 이하 1명, MG0010 65세 이상 22명 참여, 75세 이상의 초고령자에 대한 정보 부족)
  - 스크리닝에서 gMG 진단(미국 중증 근무력증 재단[MGFA] 등급 II ~ IV)
  - 아세틸콜린 수용체 결합 자가항체에 대한 혈청검사 양성
  - 스크리닝 및 베이스라인에서 MG-ADL 점수 ≥6, QMG 점수 ≥12(최소 10시간 동안 아세틸콜린에스테라아제 억제제 요법 중단)
  - 스크리닝 및 베이스라인에서 ≥2점의 QMG 검사 항목 4개 이상
  - 12주 치료 기간 동안 발생할 것으로 예상되는 또는 베이스라인 전 최소 30일 동안의 코르티코스테로이드(corticosteroid) 용량 변경 없음
  - 12주 치료 기간 동안 발생할 것으로 예상되는 또는 베이스라인 전 최소 30일 동안 용량을 포함한 면역억제 요법(IST) 변경 없음

    * 무작위배정 층화요인: 베이스라인 MG-ADL 점수(≤9 vs ≥10), 베이스라인 QMG 점수(≤17 vs ≥18)

- 투여 용량

Table 1–3: MG0009 and MG0010 ZLP dose presentations by weight brackets

Nominal Target Dose (mg/kg)	Actual Dose (mg)	Weight Range (kg)	Dose Range (mg/kg)
0.1 (MG0009 only)	6.0	≥ 43 to < 61	0.10 to 0.14
0.1 (MG0009 only)	8.8	≥ 61 to < 88	0.10 to 0.14
0.1 (MG0009 only)	12.4	≥ 88 to < 109	0.11 to 0.14
0.3	16.6	≥43 to <56	0.30 to 0.39
0.3	23.0	≥56 to <77	0.30 to 0.41
0.3	32.4	≥ 77 to < 109 (MG0009) ≥77 to 150 (MG0010)	0.30 to 0.42 (MG0009) 0.22 to 0.42 (MG0010)

- 유효성 결과

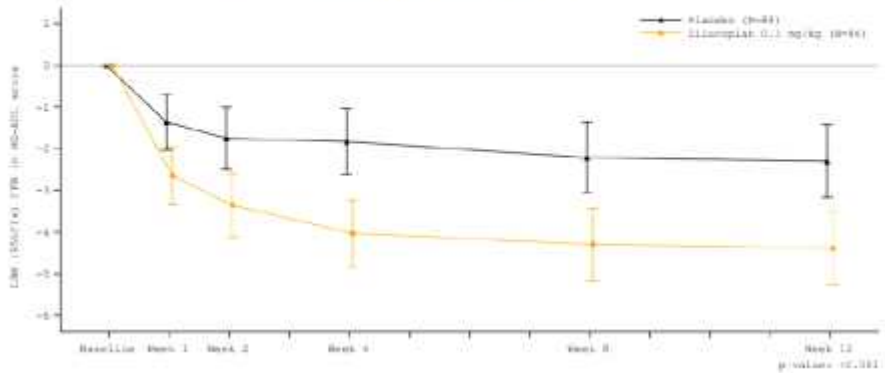
Table 2-1: MG0010 – change from Baseline to Week 12 in primary and key secondary efficacy endpoints (mITT Population [MMRM ANCOVA])

	Primary endpoint		Key secondary endpoints					
	MG-ADL		QMG		MGC		MG-QOL15r	
Statistic	Placebo N=88	ZLP 0.3mg/kg/d N=86	Placebo N=88	ZLP 0.3mg/kg/d N=86	Placebo N=88	ZLP 0.3mg/kg/d N=86	Placebo N=88	ZLP 0.3mg/kg/d N=86
LS mean (SE)	-2.30 (0.44)	-4.39 (0.45)	-3.25 (0.55)	-6.19 (0.56)	-5.42 (0.79)	-8.62 (0.81)	-3.16 (0.76)	-5.65 (0.77)
95% CI	-3.17, -1.43	-5.28, -3.50	-4.32, -2.17	-7.29, -5.08	-6.98, -3.86	-10.22, -7.01	-4.65, -1.67	-7.17, -4.12
LS mean diff (SE)[a]	-	-2.09 (0.58)	-	-2.94 (0.73)	-	-3.20 (1.03)	-	-2.49 (0.99)
95% CI	-	-3.24, -0.95	-	-4.39, -1.49	-	-5.24, -1.16	-	-4.45, -0.54
p-value	-	<0.001[b]	-	<0.001[c]	-	0.0023[d]	-	0.0128[e]

1) 일차 유효성 (제12주 MG-ADL 점수의 베이스라인 대비 변화)

- ZLP 0.3mg/kg/day 치료군의 최소 제곱(LS) 평균 변화는 -4.39였으나, 위약군에서는 -2.30임.
- MMRM ANCOVA를 사용하여 위약 치료군과 비교했을 때 ZLP 0.3mg/kg 치료군의 MG-ADL 점수에서 임상적으로 유의미하고 통계적으로 매우 유의한 제12주까지 베이스라인 대비 개선이 관찰되었으며, LS 평균 차이는 -2.09($p<0.001$).
- ZLP 0.3mg/kg/day 치료군에서 위약 대비 차이에 기반한 작용의 신속한 발생이 있었음.
- 이러한 차이는 제1주에 시작되었고, 제4주까지 증가한 후 안정화되었으며, 제12주까지 유지됨.
- 베이스라인 후 각 방문 시, ZLP 0.3mg/kg 및 위약 치료군 간에 MG-ADL 점수의 LS 평균 차이의 95% 신뢰구간(CI)에는 0이 포함되지 않음(MG0010 CSR Table 14.2.1.6). 또한, 위약 효과의 변동은 관찰되지 않음.

Figure 2-1: MG0010 – LS mean change from Baseline to Week 12 in MG-ADL score (mITT Population [MMRM ANCOVA])



(검토의견) MG-ADL 총점 2점 변화가 임상적으로 유의미한 수준으로 간주되므로(Muppidi et al, 2011; Wolfe et al, 1999, MGFA 홈페이지), 일차 유효성평가에서 질루코플란은 통계적, 임상적으로 유의미한 변화 달성함.

2) 주요 이차 유효성

- 고정순차검정(제12주 QMC 점수 변화량→제12주 MCG 점수 변화량→제12주 MG-QOL15r 점수 변화)

Figure 2-2: MG0010 - LS Mean change from Baseline to Week 12 in QMG score (mITT Population [MMRM ANCOVA])

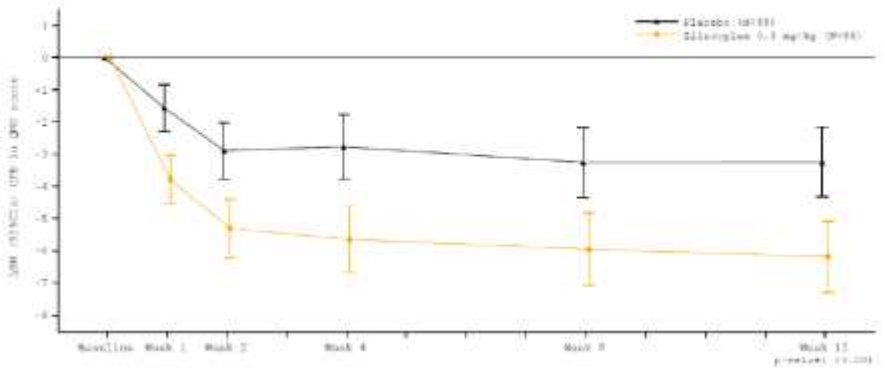


Figure 2-3: MG0010 - LS Mean change from Baseline to Week 12 in MGC score (mITT Population [MMRM ANCOVA])

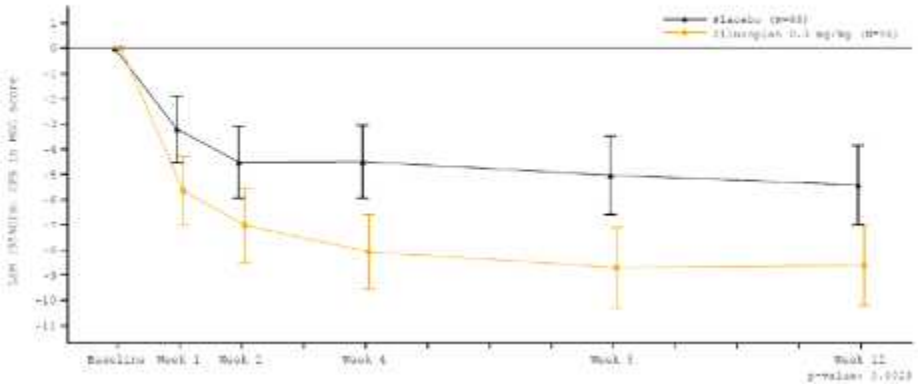
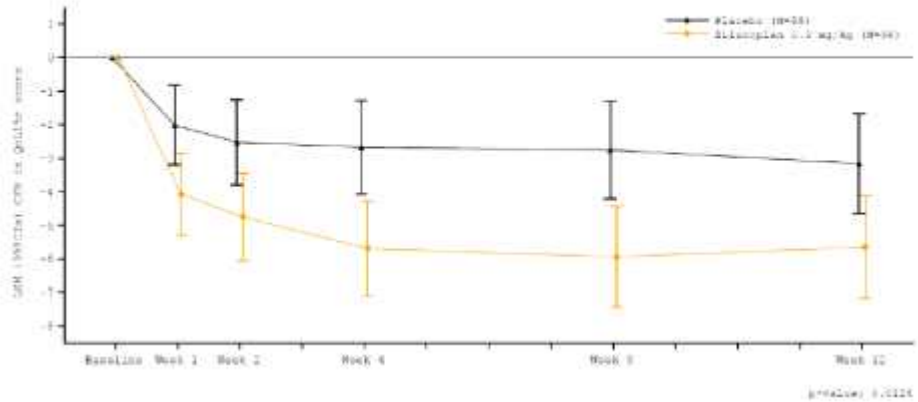


Figure 2-4: MG0010 - LS Mean change from Baseline to Week 12 in MG-QOL15r score (mITT Population [MMRM ANCOVA])



(검토의견) 일차 및 주요 이차 유효성 결과 전반적으로 위약군과 ZLP 0.3mg/kg/day 투여군에서의 통계적으로 유의한 치료 효과 차이가 나타났으며, 제1주차에 효과 차이가 시작되어 제4주차까지 효과 차이가 증가되는 경향, 이후 제12주까지 유지되는 경향이 일관됨.

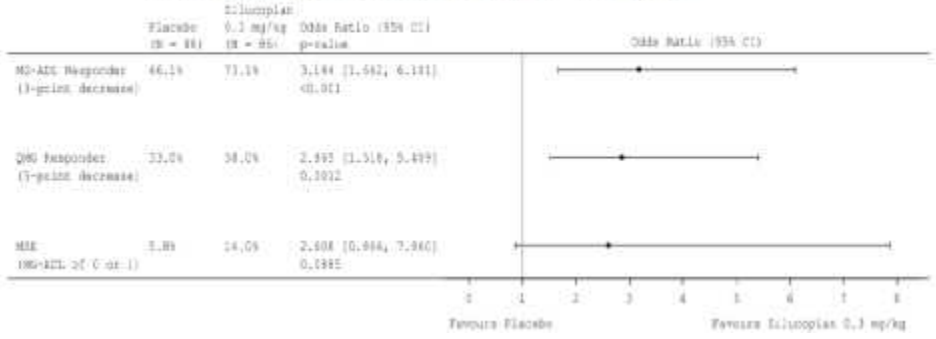
3) 기타 이차 유효성

<제12주 MG-ADL 반응자, QMG 반응자, MSE 반응자>

MG-ADL 반응자: 구조 요법 없이 MG-ADL 점수의 ≥3점 감소 QMG 반응자: 구조 요법 없이 QMG 점수 ≥5점 감소 MSE 반응자: 구조 요법 없는 MSE

- MG-ADL 반응자(73.1% vs 46.1%; OR: 3.184; 95% CI: 1.662 ~ 6.101)와 QMG 반응자(58.0% vs 33.0%; OR: 2.865; 95% CI: 1.518 ~ 5.409)의 경우 승산비(OR)가 ZLP에 유의하게 긍정적임.
- 제12주에서 MSE를 달성한 시험 참여자의 비율은 ZLP 0.3mg/kg 치료군이 위약 치료군보다 수치상 더 높았지만(각각 14.0% vs 5.8%; OR: 2.608; 95% CI: 0.866 ~ 7.860), MSE를 달성한 시험 참여자의 수는 각 치료군에서 적었으며, 승산비에 대한 95% CI는 1이 중복됨.

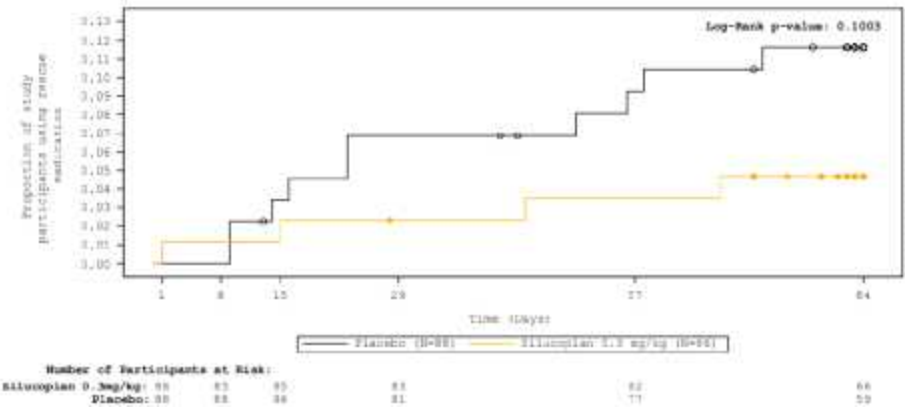
Figure 2-5: MG0010 - forest plot of MG-ADL responders, QMG responders, and MSE responders at Week 12 (mITT Population)



<첫 구조 요법 투여까지 시간>

- 전체적으로, 구조 요법을 사용한 시험 참여자의 백분율은 낮음.
- ZLP와 위약의 차이는 제2주(제15일)에 처음으로 관찰되었으며, 이 차이는 제12주(제84일)까지 유지됨.
- 제12주까지 구조 요법을 받은 시험 참여자의 누적 비율은 위약 치료군(제84일: 10명의 시험 참여자[12%])보다 ZLP 0.3mg/kg 치료군(제84일: 4명의 시험 참여자[5%])에서 더 낮음.
- 이 차이는 수치상 ZLP에 긍정적임(p=0.1003).

Figure 2-6: MG0010 - Kaplan-Meier plot of time to rescue therapy (mITT Population)



- 하위그룹 결과

Table 8-14: Subgroup analysis of change from Baseline to Week 12 in MG-ADL (mITT Population)

Subgroup Category	Placebo N=88		ZLP 0.3mg/kg N=86	
	n	Mean CfB (SD)	n	Mean CfB (SD)
Overall CFB at Week 12	85	-2.85 (3.60)	84	-4.70 (3.93)
Age				
<65 years	59	-2.75 (3.83)	63	-4.56 (4.14)
≥65 years	26	-3.08 (3.07)	21	-5.14 (3.24)
Gender				
Male	40	-2.85 (3.62)	33	-5.12 (3.62)
Female	45	-2.84 (3.62)	51	-4.43 (4.12)
Duration of disease at Baseline				
<Median	46	-3.04 (3.71)	39	-3.92 (3.59)
≥Median	39	-2.62 (3.51)	45	-5.38 (4.12)
MGFA disease class at Baseline				
Class II (IIa, IIb)	26	-3.69 (3.60)	22	-4.23 (3.26)
Class III (IIIa, IIIb)	55	-2.42 (3.44)	58	-4.69 (3.96)
Class IV (IVa or IVb)	4	-3.25 (5.74)	4	-7.50 (6.45)
Baseline MG-ADL				
≥9	31	-2.48 (2.97)	33	-3.88 (2.76)
≥10	54	-3.06 (3.95)	51	-5.24 (4.47)

Table 8-14: Subgroup analysis of change from Baseline to Week 12 in MG-ADL (mITT Population)

Subgroup Category	Placebo N=88		ZLP 0.3mg/kg N=86	
	n	Mean CfB (SD)	n	Mean CfB (SD)
Ever had a crisis				
Yes	28	-4.14 (4.01)	28	-5.54 (3.98)
No	57	-2.21 (3.23)	55	-4.44 (3.74)
Prior thymectomy				
Yes	36	-2.78 (3.64)	43	-5.02 (4.32)
No	49	-2.90 (3.61)	41	-4.37 (3.48)
Prior steroid therapy				
Yes	72	-3.00 (3.74)	75	-4.88 (3.95)
No	13	-2.00 (2.65)	9	-3.22 (3.60)
Steroid therapy taken at Baseline				
Yes	50	-2.80 (3.84)	59	-4.58 (3.59)
No	35	-2.91 (3.28)	25	-5.00 (4.68)
Prior immunosuppressive therapy (nonsteroidal)				
Yes	31	-1.71 (3.47)	26	-4.62 (4.45)
No	54	-3.50 (3.54)	58	-4.74 (3.71)

Baseline QMG				
≤17	37	-2.81 (3.93)	37	-4.19 (3.08)
≥18	48	-2.88 (3.37)	47	-5.11 (4.47)
Region				
North America	44	-3.61 (3.60)	43	-4.67 (3.70)
Europe	32	-2.31 (3.69)	34	-4.74 (4.35)
East Asia	9	-1.00 (2.29)	7	-4.71 (3.68)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	5	-3.20 (4.44)	6	-6.33 (1.63)
Not Hispanic or Latino	76	-2.97 (3.57)	71	-4.75 (3.96)
MG refractory				
Yes	42	-2.26 (3.39)	44	-4.89 (4.09)
No	43	-3.42 (3.75)	40	-4.50 (3.78)

Immunosuppressive therapy (nonsteroidal) at Baseline				
Yes	35	-1.07 (2.25)	12	-3.83 (4.09)
No	70	-3.23 (3.73)	72	-4.85 (3.91)
Prior history of IVIG or sc immunoglobin or PLEX				
Yes	62	-2.94 (3.97)	57	-4.93 (4.05)
No	23	-2.61 (2.43)	27	-4.22 (3.68)
Diagnosed with thymoma				
Yes	18	-2.61 (4.00)	20	-5.80 (3.19)
No	87	-2.91 (3.52)	84	-4.36 (4.09)
Timing of study participants enrollment relative to COVID-19 pandemic periods				
Pre	8	-4.13 (4.05)	11	-4.64 (4.80)
During	77	-2.71 (3.55)	73	-4.71 (3.82)
Timing of Week 12 visit relative to COVID-19 pandemic periods				
Pre	4	-4.75 (5.38)	2	-4.00 (4.24)
During	80	-2.79 (3.52)	80	-4.84 (3.92)

(검토의견) 연령, 성별, 질병 중증도(MGFA 분류, MG-ADL, QMG), 불응성 여부, 이전 병력, 병용약물 등 하위분석 결과에서 시험약 우호적인 경향 일관되게 확인됨.

- 안전성 결과: 통합분석 결과

- (약물 노출) 2022년 2월 18일 자료 마감 기준 213명 질루코플란 투여받음. 총 138명의 gMG 시험 참여자가 최소 6개월 동안 노출되었으며(0.3mg/kg 용량 137명), 91명의 gMG 시험 참여자는 1년을 초과하여 노출됨(0.3mg/kg 용량 87명).
- 0.3mg/kg 용량 수준의 150명 시험 참여자를 포함하여 모든 적응증(gMG, 면역 매개 괴사성 근육병증[IMNM], 발작성 야간 혈뇨[PNH] 및 근위축성측삭경화증[ALS])에서 총 154명의 시험 참여자가 1년을 초과하여 ZLP에 노출됨.
- 안전성 통합군(4개의 통합군으로 구성)

1) 풀 S1A: gMG에 대한 제2상 및 제3상 시험의 자료를 포함하는 12주 위약 대조 안전성 풀(ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg군의 115명 시험 참여자, 26.4 위험 상태 참여자-년).
2) 풀 S2A: gMG에 대한 제2상 및 제3상 시험 및 IMNM에 대한 제2상 시험의 자료를 포함하는 8/12주 위약대조 안전성 풀(ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg군의 127명 시험 참여자, 28.3 위험 상태 참여자-년).
3) 풀 S1B: gMG에 대한 위약대조 제2상 및 제3상 시험 및 공개 연장(OLE) 시험에서 ZLP에 노출된 전체 gMG 참여자에 대한 자료를 포함하는 장기간 안전성 풀(전체 ZLP군의 213명 시험 참여자, 262.4 위험 상태 참여자-년).
4) 풀 S2B: gMG에 대한 위약대조 제2상 및 제3상 시험 및 OLE 시험에서 ZLP에 노출된 전체 gMG 및 IMNM 참여자에 대한 자료를 포함하는 장기간 안전성 풀(전체 ZLP군의 238명 시험 참여자, 275.2 위험 상태 참여자-년)

Table 1-2: Overview of safety pools

Pool name	Studies (Treatment Period)	Treatment groups	Purpose of pool
Pool S1A (Placebo-controlled safety pool; All study participants with gMG)	MG0009 (Main Portion) MG0010	Placebo ZLP 0.1mg/kg (MG0009 only) ZLP 0.3mg/kg ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg (Total)	To present the 12-week relative safety data of ZLP 0.1mg/kg and 0.3mg/kg compared with placebo in study participants with gMG with greater precision by using a combined population
Pool S1B (Long-term safety pool; All ZLP-treated study participants with gMG)	MG0009 (Main Portion; Extension Portion) MG0010 MG0011[a]	ZLP 0.1mg/kg ZLP 0.3mg/kg[b] All ZLP (ie, any dose sequence)	To present the long-term safety data of ZLP 0.3mg/kg, and of all ZLP-treated study participants with gMG
Pool S2A (Placebo-controlled safety pool; All study participants with gMG or IMNM)	MG0009 (Main Portion) MG0010 IMNM01 (Main Portion)	Placebo ZLP 0.1mg/kg (MG0009 only) ZLP 0.3mg/kg ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg (Total)	To present the 8-week (IMNM)/ 12-week (gMG) relative safety data of ZLP 0.1mg/kg and 0.3mg/kg compared with placebo in study participants with gMG or IMNM
Pool S2B (Long-term safety pool; All ZLP-treated gMG or IMNM study participants)	MG0009 (Main Portion; Extension Portion) MG0010 MG0011[a] IMNM01(Main Portion; Extension Portion)	All ZLP (ie, any dose sequence)	To present all available, unblinded, long-term safety data of ZLP at any dose (or dose sequence) in all ZLP-treated study participants with gMG or IMNM

gMG=generalized myasthenia gravis; IMNM= immune-mediated necrotizing myopathy; ZLP=zilucoplan

- 관심 대상 이상사례: 1) Neisseria 감염을 포함하는 감염 2) 주사 부위 반응 3) 아나필락시스를 포함하는 과민반응 4) 간 사례 5) 악성 종양
- 기타 유의한 안전성 주제: 췌장 효소 상승, 호산구 상승, 피부 및 구강 점막 궤양, 항약물 항체 및 항-폴리에틸렌 글리콜 항체 상태에 따른 치료 후 발생 AE

1) 이상사례 발생률

- ZLP의 치료는 gMG가 있는 시험 참여자에서 내약성이 우수했으며, 이는 ZLP 및 위약 치료군 전반에서 중단으로 이어진 TEAE의 낮은 발생률과 중대한 TEAE 및 중증 TEAE의 유사한 발생률을 통해 제시됨.

Table 2-2: Incidence of TEAEs – Overview (Pool S1A)

Category	Placebo N=103 n (%)[#]	ZLP 0.1mg/kg N=15 n (%)[#]	ZLP 0.3mg/kg N=100 n (%)[#]	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=115 n (%)[#]
Any TEAEs	76 (73.8) [275]	15 (100) [58]	78 (78.0) [351]	93 (80.9) [409]
Serious TEAEs	16 (15.5) [18]	0	16 (16.0) [21]	16 (13.9) [21]
Study participant discontinuations due to TEAEs	2 (1.9) [2]	0	4 (4.0) [4]	4 (3.5) [4]
Treatment-related TEAEs	27 (26.2) [40]	8 (53.3) [22]	32 (32.0) [60]	40 (34.8) [82]
Severe TEAEs	14 (13.6) [17]	2 (13.3) [3]	14 (14.0) [30]	16 (13.9) [33]
Deaths (TEAEs leading to death)	1 (1.0) [1]	0	1 (1.0) [2]	1 (0.9) [2]

- 풀 S1B에서, 전체 ZLP군의 대부분 시험 참여자에서 TEAE가 보고됨(191명[89.7%], 100 PEY당 706.19건 사례)(ISS Table 5.2.3).

- 전체 ZLP군에서, 중대한 TEAE의 발생률은 62명의 시험 참여자(29.1%), 100 PEY당 57.55건의 사례였고, 중단으로 이어진 TEAE의 발생률은 20명의 시험 참여자(9.4%), 100 PEY당 9.91건의 사례였으며, 중증 TEAE의 발생률은 57명의 시험 참여자(26.8%), 100 PEY당 55.64건의 사례.

Table 2-3: Incidence of TEAEs per 100 participant-years - Overview (Pool S1A and S1B)

Category	Pool S1A			Pool S1B		
	ZLP 0.1mg/kg N=15 100 PEY=0.034 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	ZLP 0.3mg/kg N=100 100 PEY=0.230 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg N=115 100 PEY=0.264 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	ZLP 0.1mg/kg N=22 100 PEY=0.216 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	ZLP 0.3mg/kg N=212 100 PEY=2.407 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate	All ZLP N=213 100 PEY=2.624 n (%) [#] EAIR (95% CI) Event rate
Any TEAEs	15 (100) [58] 2513.19 (1406.61, 4145.12) 1705.68	78 (78.0) [351] 956.67 (756.20, 1193.96) 1525.68	93 (80.9) [409] 1062.84 (857.85, 1302.05) 1548.86	22 (100) [220] 2449.85 (1535.31, 3709.10) 1016.25	189 (89.2) [1633] 313.03 (269.99, 360.98) 678.30	191 (89.7) [1853] 557.25 (481.02, 642.13) 706.19
Serious TEAEs	0	16 (16.0) [21] 75.68 (43.26, 122.90) 91.28	16 (13.9) [21] 65.19 (37.26, 105.87) 79.53	5 (22.7) [8] 25.00 (8.12, 58.34) 36.95	59 (27.8) [143] 30.23 (23.01, 39.00) 59.40	62 (29.1) [151] 30.52 (23.40, 39.12) 57.55
Study participant discontinuations due to TEAEs	0	4 (4.0) [4] 17.85 (4.86, 45.71) 17.39	4 (3.5) [4] 15.50 (4.22, 39.69) 15.15	1 (4.5) [1] 4.64 (0.12, 25.86) 4.62	19 (9.0) [25] 7.98 (4.80, 12.46) 10.38	20 (9.4) [26] 7.77 (4.75, 12.00) 9.91
Treatment-related TEAEs	8 (53.3) [22] 455.14 (196.50, 896.81) 646.98	32 (32.0) [60] 186.92 (127.85, 263.87) 260.80	40 (34.8) [82] 211.89 (151.38, 288.54) 310.53	10 (45.5) [37] 85.18 (40.85, 156.65) 170.92	69 (32.5) [161] 38.49 (29.95, 48.71) 66.88	75 (35.2) [198] 44.20 (34.77, 55.41) 75.46
Severe TEAEs	2 (13.3) [3] 64.02 (7.75, 231.27) 88.22	14 (14.0) [30] 66.03 (36.10, 110.79) 130.40	16 (13.9) [33] 65.77 (37.60, 106.81) 124.97	6 (27.3) [15] 32.69 (12.00, 71.16) 69.29	53 (25.0) [131] 26.19 (19.62, 34.26) 54.41	57 (26.8) [146] 27.71 (20.98, 35.90) 55.64
Deaths (TEAEs leading to death)	0	1 (1.0) [2] 4.37 (0.11, 24.35) 8.69	1 (0.9) [2] 3.81 (0.10, 21.20) 7.57	0	8 (3.8) [10] 3.31 (1.43, 6.53) 4.15	8 (3.8) [10] 3.05 (1.32, 6.02) 3.81

2) 흔한 이상사례

① 풀 S1A

- ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg 치료군 및 위약군에서 가장 빈번하게 보고된 3건의 PT별 TEAE는 각각 두통(22명[19.1%] vs 17명[16.5%]), 주사 부위 멍듦(16명[13.9%] vs 10명[9.7%]), 그리고 중증 근무력증(14명[12.2%] vs 13명[12.6%]).
- 두통 및 주사 부위 멍듦의 발생률은 ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg 치료군이 위약군보다 약간 더 높음.
- 중증 근무력증의 발생률은 ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg 치료군이 위약군과 비교하여 유사함.
- ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg 치료군의 발생률이 위약 치료군보다 더 높게 발생한(≥5% 차이) 가장 흔한 TEAE는 설사(각각 11명[9.6%] vs 3명[2.9%]).

② 풀 S1B 및 S2B

- 풀 S1B의 전체 ZLP군에서 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 두통(49명[23.0%]), 중증 근무력증(42명[19.7%]), 그리고 설사(32명[15.0%]).
- 풀 S2B의 흔한 TEAE는 풀 S1B와 유사하였고, 풀 S2B의 전체 ZLP군에서, 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 두통(55명[23.1%]), 중증 근무력증(42명[17.6%]),그리고 설사, 비인두염 및 COVID-19(각각 34명[14.3%]).

3) 최대 강도별 TEAE

- 풀 S1A에서, ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg의 다수 시험 참여자에서 보고된 최대 강도의 TEAE는 경증(위약군 48명[41.7%] vs 33명[32%]) 또는 중등도(위약군 29명[25.2%] vs 29명[28.2%])임.

- 중증 TEAE는 전체 ZLP에서 16명의 시험 참여자(13.9%)에서 보고되었으며, 이는 위약군의 발생률과 유사함.
- 풀 S1B에서, 전체 ZLP 치료군의 다수 시험대상자에서 보고된 최대 강도의 TEAE는 경증(57명[26.8%]) 또는 중등도(77명[36.2%])였으며, 중증 TEAE는 57명(26.8%)에서 보고됨.

4) 약물이상반응

- **주사 부위 반응**: 가장 흔한 용어는 주사 부위 멍듦, 통증, 결절, 소양증 및 혈종이었으며, 모든 증례는 중대하지 않았고, 중증도가 경증 또는 중등도였으며, 치료 중단으로 이어진 사례는 1% 미만으로 보고됨.
- **상기도 감염**: 가장 흔한 용어는 비인두염, 상기도 감염 및 부비동염이었으며, 95%를 초과하는 증례는 중대하지 않았고, 중증도가 경증 또는 중등도였으며, 치료 중단으로 이어지지 않음.
- **설사**: 모든 증례는 중대하지 않았고 중증도가 경증 또는 중등도였으며, 치료 중단으로 이어지지 않음.
- **췌장 효소 증가**: 지질분해효소 및/또는 아밀라아제 상승이 관찰되었으며, 이는 일과성이었으며, 1건만이 치료 중단으로 이어짐. ZLP 및 췌장염 간에 인과관계는 확인되지 않음.
- **혈중 호산구 증가**: 혈중 호산구 상승이 관찰되었으며, 이는 일과성이었고, 치료 중단으로 이어지지 않았으며, 임상적으로 관련된 장기 기능부전과 관련되지 않음.

5) 사망

- 통합 분석에 포함된 시험에서, 총 10건의 사망이 ZLP 치료 시험 참여자에서 보고되었고, 그 중에서 1건에는 치료 후 발생에 해당하지 않는 치명적 AE가 포함됨.
- 위약 대조 기간에, 사망으로 이어진 TEAE 발생률에서 ZLP 및 위약 치료군 간의 불균형은 관찰되지 않음(각 군에서 1건의 사망이 발생함, ZLP군 COVID-19 및 위약군 뇌출혈). 이 2건의 사망은 MG0010에서 발생함.
- OLE 기간 동안 9건의 사망이 발생했으며(MG0009에서 3건, MG0011에서 5건, 그리고 IMNM01에서 1건), 그 중 1건에는 MG0011의 치료 후 발생에 해당하지 않는 치명적 AE가 포함됨. 이 중에서 시험자가 치료와 관련된 것으로 간주한 사망은 없음.
- 개별 증례 검토에서 모든 사망은 취약 요인 및/또는 강력한 대안적 설명이 있었던 것으로 나타남. 심장정지 또는 알려지지 않은 원인으로 보고된 5건의 사망 중에서, 1명의 참여자는 2일 전에 중증 폐렴을 경험하고 1명의 참여자는 3일 전에 기관지염을 경험하여 사망 원인이 패혈증을 동반한 폐렴, 뇌혈관계 사건, 또는 천식 발작과 관련되었을 가능성이 있음. 치료 후 발생에 해당하지 않는 사망은 기저 전립선암 또는 췌장암이 원인이었을 가능성이 큼. 나머지 2명 참여자는 심혈관 위험 요인이 있었음. 그 외 4건의 사망은 우발적인 머리 부상, COVID-19(2명의 시험 참여자), 그리고 췌장암으로 인한 것임.
- 췌장암으로 인한 사망 (MG-0009(MG0009-041-008, M/76)) 시험 참여자는 사망 2개월 전에 폐 및 간 전이가 있는 진행성(4기) 췌장 암종을 진단받았으며, 마지막 ZLP 용량은 사망 71일 전에 투여됨. 급성 췌장염 과거력이 있었으며, 연구자에 의해 'not related'로 평가됨.

6) 기타 중대한 이상사례

- 풀 S1A에서, 중대한 TEAE의 발생률은 ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg군(13.9%) 및 위약군(15.5%)에서 유사함.
- ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg군의 중대한 TEAE는 감염의 SOC에서 가장 빈번하게 보고됨(6명[5.2%]).
- PT별로, 어느 치료군에서든 >1명 시험 참여자에서 보고된 중대한 TEAE에는 COVID 19 및 COVID-19 폐렴(위약 치료군에서 각각 2명), 중증 근무력증(ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg: 2명, 위약: 8명)이 포함됨(Table 2-10).
- >1명 시험 참여자에서 보고된 중대한 TEAE 중에서 시험자가 치료와 관련된 것으로 간주한 것은 없었음.

- 풀 S1B에서, 전체 ZLP군의 62명 시험 참여자[29.1%]에서 151건의 중대한 TEAE가 보고됨.
- 중대한 TEAE는 감염 및 신경계 장애(각각 21명[9.9%]), 심장 장애(11명[5.2%]) 및 위장관 질환(9명[4.2%])의 SOC에서 가장 빈번하게 보고됨.

7) 악성 종양

① 풀 S1A 및 풀 S2A

- 풀 S1A에서, 악성 또는 상세불명의 종양과 관련된 TEAE는 ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg군의 3명 시험 참여자(3.0%)와 위약 치료군의 0명 시험 참여자에서 보고됨.
- 1건의 경증 및 1건의 중등도 강도에 해당하는 기저세포암종의 2건 사례와 모두 경증 강도인 2건의 편평세포암종 사례가 ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg군에서 보고됨.
- 기저세포암종의 1건 사례는 중대한 TEAE로 간주되었으며, 사례는 중등도 강도였고, IMP와 관련되지 않은 것으로 간주되었으며, 치료 중단으로 이어지지 않음(시험 참여자 MG0010-163-106).

② 풀 S1B 및 풀 S2B

- 풀 S1B 및 풀 S2B에서, 관심 대상 TEAE인 악성 또는 상세불명의 종양은 전체 ZLP군의 12명 시험 참여자(5.6%)와 12명 시험 참여자(5.0%)에서 각각 보고됨.
- 풀 S1B 및 풀 S2B에서 가장 빈번하게 보고된 TEAE인 악성 또는 상세불명의 종양은 기저세포암종임(각각 4명[1.9%] 및 4명[1.7%]).
- 풀 S1B 및 풀 S2B에서, 관심 대상 TEAE인 악성 종양은 전체 ZLP군의 8명 시험 참여자(3.8%)와 8명 시험 참여자(3.4%)에서 각각 보고됨. 이 범주의 기본용어는 기저세포암종, 편평세포암종, 악성 흑색종, 전이성 악성 흑색종, 전이성 신생물 및 췌장 암종임.
- 풀 S1B 및 풀 S2B에서, 치료와 관련되지 않은 5건의 중대한 TEAE가 전체 ZLP군에서 보고됨.
- 전이성 악성 흑색종의 중증 PT는 치료 중단으로 이어지지 않았고, ZLP 용량의 변경은 없었으며, 사례는 임상 마감일 시점에 회복되지 않음(시험 참여자 MG0011-025-006).
- 전이성 신생물의 중증 PT는 치료 중단으로 이어지지 않았고, ZLP 용량의 변경은 없었으며, 사례는 임상 마감일 시점에 회복되지 않음(시험 참여자 MG0010-MG0011-156-148).
- 췌장 암종의 중증 PT는 치료 철회로 이어졌으며 치명적 결과가 발생함(시험 참여자 MG0009-041-008).
- 기저세포암종의 중등도 PT는 치료 중단으로 이어지지 않았고, ZLP 용량의 변경은 없었으며, 사례는 임상 마감일 시점에 회복되지 않음(시험 참여자 MG0010-163-106).
- 골 신생물의 중등도 PT는 치료 중단으로 이어지지 않았고 ZLP 용량 변경은 없었으며 사례는 해소됨(시험 참여자 MG0011-041-023).

8) 국소피부경화증

- 국소피부경화증은 2023년 6월 21일에 ZLP의 약물이상반응(ADR)으로 CCDS에 추가됨.
- 이 안전성 실마리정보의 출처는 공개 제3상 시험, MG0011(RAISE-XT)의 10명 시험 참여자에서 발생한 11건의 국소피부경화증 TEAE였으며, 이 실마리정보는 2023년 2월 21일에 밸리데이션됨.
- ZLP 임상 개발 프로그램 전반에서, 10명 시험 참여자의 ZLP 치료 동안 11건의 국소피부경화증 사례(9건의 PT 반상경피증 사례 및 2건의 PT 피부경화증 사례)가 모두 공개 연장 gMG study MG0011에서 보고되었고, 발생까지 시간(TTO)은 >1년, 첫 ZLP 투여부터 범위는 430 ~ 1262일로 조사됨.

- 10명의 시험 참여자 중에서, 7명은 여성, 3명은 남성이었고, 연령 범위는 32 ~ 69세였으며(평균 55세, 중앙값 59.5세), 모든 시험 참여자는 국소피부경화증 발생 시 ZLP 0.3mg/kg를 투여 중이었음.
- 모든 사례는 중대하지 않았으며, 10건은 경증-중등도였고 1건은 중증이었고, 1명의 시험 참여자는 2건의 사례를 경험했고, 1건의 국소피부경화증(경증) 및 1건의 국소피부경화증 악화(중등도)였음.
- 전체적으로, 8건의 사례는 해소되지 않음, 1건은 해소 중, 1건은 해소됨이었으며, 1건 사례는 결과가 알려지지 않음. 1건(중등도)을 제외한 모든 증례에서, ZLP는 지속되었으며 모든 시험 참여자는 국소 코르티코스테로이드 단독 또는 독시사이클린(doxycycline) 또는 칼시포트리엔(calcipotriene) 또는 타크롤리무스(tacrolimus) 또는 메토트렉세이트 병용을 포함하는 교정 치료를 받음.
- ZLP 시험 내 발생률이 시험 모집단의 예상 배경 비율보다 유의하게 더 높고, 보고된 다수의 사례에서 피부 생검이 국소피부경화증의 진단에 적합했다는 점을 고려했을 때, 증거의 강도는 ZLP 및 국소피부경화증 간의 인과관계가 최소한 합리적인 가능성이 있다고 결론을 내리기에 적절한 것으로 간주됨.

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

6.5.3.1 [MG0009(RA101495-02.201)] 전신 중증 근무력증이 있는 시험대상자에서 RA101495의 안전성, 내약성 및 예비적 유효성을 평가하기 위한 제2상, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 시험

- 주요 선정기준
  - ≥18세 ~ <85세의 남성 또는 여성
  - 스크리닝에서 gMG 진단 (미국 중증 근무력증 재단[MGFA] 등급 II ~ IV)
  - 아세틸콜린 수용체 결합 자가항체에 대한 혈청검사 양성
  - 스크리닝 및 베이스라인에서 QMG 점수 ≥12(최소 10시간 동안 아세틸콜린에스테라아제 억제제 요법 중단)
  - 스크리닝 및 베이스라인에서 ≥2점의 QMG 검사 항목 4개 이상
  - 12주 치료 기간 동안 발생할 것으로 예상되는 또는 베이스라인 전 최소 30일 동안의 코르티코스테로이드(corticosteroid) 용량 변경 없음
  - 12주 치료 기간 동안 발생할 것으로 예상되는 또는 베이스라인 전 최소 30일 동안 용량을 포함한 면역억제 요법(IST) 변경 없음

    무작위배정 층화요인: 스크리닝 QMG 점수(≤17 vs ≥18)

- 유효성 결과

Table 2-3: MG0009 Main Portion - change from Baseline to Week 12 in primary and key secondary efficacy endpoints (mITT Population [LOCF ANCOVA])

	Primary endpoint			Key secondary endpoints								
	QMG			MG-ADL			MGC			MG-QOL15r		
Statistic	Placebo N=15	ZLP 0.1mg/kg N=15	ZLP 0.3mg/kg N=14	Placebo N=15	ZLP 0.1mg/kg N=15	ZLP 0.3mg/kg N=14	Placebo N=15	ZLP 0.1mg/kg N=15	ZLP 0.3mg/kg N=14	Placebo N=15	ZLP 0.1mg/kg N=15	ZLP 0.3mg/kg N=14
LS mean (SE)[a]	-3.2 (1.2)	-5.5 (1.2)	-6.0 (1.2)	-1.1 (0.9)	-3.3 (0.9)	-3.4 (0.9)	-3.3 (1.6)	-5.3 (1.5)	-7.4 (1.6)	-2.1 (1.7)	-7.4 (1.7)	-5.9 (1.7)
80% CI	-4.8, -1.6	-7.0, -3.9	-7.7, -4.4	-2.2, 0.1	-4.4, -2.1	-4.6, -2.2	-5.4, -1.3	-7.3, -3.3	-9.4, -5.3	-4.3, 0.1	-9.6, -5.2	-8.1, -3.6
LS mean diff (SE)[b]	-	-2.3 (1.7)	-2.8 (1.7)	-	-2.2 (1.3)	-2.3 (1.3)	-	-2.0 (2.2)	-4.1 (2.2)	-	-5.3 (2.4)	-3.7 (2.4)
80% CI[b]	-	-4.5, -0.1	-5.1, -0.6	-	-3.9, -0.5	-4.0, -0.6	-	-4.9, 0.9	-7.0, -1.1	-	-8.4, -2.1	-6.9, -0.6
1-sided p-value[b]	-	0.0941	0.0538	-	0.0470	0.0392	-	0.1866	0.0391	-	0.0170	0.0624

1) 일차 유효성 (베이스라인 대비 제12주의 QMG 점수 변화량)

- 일차 유효성 분석은 베이스라인 보정 ANCOVA를 사용해 ZLP 0.3mg/kg/day 치료군을 위약 치료군과 비교하는 것이었으며, 사전 지정된 유의성 검정은 0.10의 단측 알파에서 실시됨. ZLP 0.1mg/kg/day 치료군과 위약 치료군을 비교하는 이차 유효성 분석은 단측 0.10 유의 수준에서 검정됨.
- 제12주 QMG 점수의 CFB의 ZLP 0.3mg/kg/day 치료군과 ZLP 0.1mg/kg/day 치료군의 최소 제곱 평균(LSM) 변화는 각각 6.0과 5.5였던 반면, 위약 치료군의 경우에는 3.2였음. 모든 치료군에서 변화 크기는 임상적으로 유의미한 변화에 대한 임계값(3점)을 초과함. 통계적으로 유의한 LS 평균 차이가 ZLP 0.3mg/kg/day 치료군과 위약 치료군 간에 관찰됨(2.8 [p=0.0538]). ZLP 0.1mg/kg/day 치료군과 위약 치료군 간에는 통계적으로 유의한 LS 평균 차이가 더 작게 관찰됨(2.3 [p=0.0941]).
- ZLP 0.3mg/kg/day 치료군에서 작용 발생은 시각적(MG0009 CSR Figure 1.1.1) 및 수치적(MG0009 CSR Table 14.2.1.1) 위약 대비 차이에 기초해 1주 후에 확인된 반면, ZLP 0.1mg/kg/day 치료군에서는 4주에 확인됨. 통계적으로 유의한 위약 대비 차이는 두 ZLP 치료군 모두에서 제8주에 처음으로 발생하였으며, 이는 상기한 것처럼 제12주에도 유지됨. 그리고, 위약 효과의 관련 변동은 관찰되지 않음.
- 추가 분석군(PP 및 안전성 모집단), 대체 누락 자료 가정(관찰된 증례 및 MMRM), 및/또는 추가 분석법(공변량이 추가된 마지막 관측값 선행 대체[LOCF])을 사용해 일차 유효성 평가변수를 분석하였으며, 그 결과는 일차 유효성 분석과 전반적으로 일치함. QMG 점수의 제12주까지 CFB(MMRM ANCOVA를 사용해 분석함)는 3상 시험 MG0010과 MG0011의 주요 이차 유효성 평가변수임. 따라서, MMRM ANCOVA를 사용한 분석은 주요 민감도 분석으로 간주되며, 일차 LOCF ANCOVA 분석과 유사한 결과를 도출함(MG0009 Table 14.2.1.6).

2) 주요 이차 유효성

- **(베이스라인 대비 제12주의 MG-ADL 점수 변화량)** ZLP 0.3mg/kg/day 치료군과 ZLP 0.1mg/kg/day 치료군의 LSM 변화는 각각 3.4와 3.3이었으며, 위약 치료군의 경우에는 1.1으로 관찰된. 두 ZLP 치료군 모두에서 변화 크기는 임상적으로 유의미한 변화에 대한 임계값(2점)을 초과함. 통계적으로 유의한 LS 평균 차이가 ZLP 0.3mg/kg/day 치료군과 위약 치료군 간에 관찰됨(2.3 [p=0.0392]). 약간 더 작은 통계적으로 유의한 LS 평균 차이가 ZLP 0.1mg/kg/day 치료군과 위약 치료군 간에 관찰됨(2.2 [p=0.0470]). 시간에 따른 MG-ADL 점수의 베이스라인 대비 변화는 LOCF ANCOVA 사용 시, 주요 부분 동안 QMG 점수보다 더 높은 변동성을 보임. ZLP 0.3mg/kg/day 치료군에서 작용 발생은 시각적(MG0009 CSR Figure 1.2.1) 및 수치적(MG0009 CSR Table 14.2.2.1) 위약 대비 차이에 기초해 2주 후에 확인된 반면, ZLP 0.1mg/kg/day 치료군에서는 4주 후에 확인됨.
- **(베이스라인 대비 제12주의 MGC 점수 변화량)** ZLP 0.3mg/kg/day 치료군과 ZLP 0.1mg/kg/day 치료군의 LSM 변화는 각각 7.4와 5.3이었던 반면 위약 치료군의 경우에는 3.3으로 관찰됨. 모든 치료군에서 변화 크기는 임상적으로 유의미한 변화에 대한 임계값(3점)을 초과함. 통계적으로 유의한 LS 평균 차이가 ZLP 0.3mg/kg/day 치료군과 위약 치료군 간에 관찰됨(4.1[p=0.0391]). 통계적으로 유의하지 않은 더 작은 LS 평균 차이가 ZLP 0.1mg/kg/day 치료군과 위약 치료군 간에 관찰됨(2.0 [p=0.1866]).
- **(베이스라인 대비 제12주의 MG-QOL15r 점수 변화량)** ZLP 0.3mg/kg/day 치료군과 ZLP 0.1mg/kg/day 치료군에 대한 LSM 변화는 각각 5.9와 7.4이었던 반면 위약 치료군의 경우에는 2.1으로 나타남. MG-QOL15r 점수의 변화에 대한 임상적으로 유의미한 임계값은 설정되지 않음. 통계적으로 유의한 LS 평균 차이가 ZLP 0.3mg/kg/day 치료군과 위약 치료군 간에 관찰됨(3.7[p=0.0624]). 통계적으로 유의한 더 큰 LS 평균 차이가

ZLP 0.1mg/kg/day 치료군과 위약 치료군 간에 관찰되었다(5.3[p=0.0170]).

3) 기타 이차 유효성

- **(제12주에서 0 또는 1의 MG-ADL 점수(즉, MSE)를 보인 시험 참여자 비율)** LOCF 사용 시, ZLP 0.3mg/kg/day 치료군(14명의 시험 참여자[35.7%])과 ZLP 0.1mg/kg/day(15명의 시험 참여자[26.7%])이 위약 치료군(2명의 시험 참여자[13.3%])보다 더 높음(MG0009 CSR Table 14.2.2.17). MSE 사례의 수가 적어, 이 자료의 해석은 제한적이고 탐색적임.
- **(제12주에서 반응을 보인 시험 참여자(QMG 점수가 최소 3점 감소한 참여자) 비율)** ZLP 0.3mg/kg/day 치료군(10명의 시험 참여자[71.4%])과 ZLP 0.1mg/kg/day 치료군(10명의 시험 참여자[66.7%])이 위약 치료군(8명의 시험 참여자[53.3%])보다 더 높음(MG0009 CSR Table 14.2.1.11).
- **(구조요법)** ZLP를 투여받은 시험 참여자 중에서, 이 시험의 주요 부분 동안 ≥3개의 구조 요법을 투여받은 시험대상자의 수는 ZLP 0.1mg/kg/day 치료군과 ZLP 0.3mg/kg/day 치료군에서 각각 1명(6.7%)과 0명이었음. ZLP를 투여받은 기타 시험 참여자 중에서 구조 요법을 요하는 참여자는 없었음. 위약 치료군에서 2명의 시험 참여자(13.3%)는 1개의 구조 요법을 요하였고, 1명의 시험 참여자(6.7%)는 ≥3개의 구조 요법을 요함(MG0009 CSR Table 14.3.6.1).

4) 연장시험

- ZLP 안전성 모집단 내 43명의 시험 참여자 중 총 37명(86.0%)이 주요 및 연장 부분을 완료하였는데, 이들 중 20명은 ZLP 0.1mg/kg/day 치료군에 속해 있었고, 17명은 ZLP 0.3mg/kg/day 치료군에 속함. 6명의 시험 참여자(14.0%)는 주요 및 연장 부분 동안 치료를 중단함(MG0009 CSR Table 14.1.1.6).
- (용량전환 (0.1→0.3)) 22명의 시험 참여자는 ZLP 0.1mg/kg를 투여하는 연장 부분에 참여하였으며, 이들 중 21명은 ZLP 0.3mg/kg로 전환함. 전환된 거의 모든 시험대상자(20명의 시험 참여자[95.2%])는 이 시험의 주요 및 연장 부분을 완료함(MG0009 CSR Table 14.1.1.7).
- 활성 치료의 첫 24주에 대한 유효성 분석에서 두 ZLP 치료군 모두 유효성은 24주의 활성 치료 동안 유지됨.

Table 2-4: MG0009 - change from Baseline QMG and MG-ADL score over time-Main and Extension Portions (ZLP Safety Population [observed case method])

Timepoint / Variable	QMG				MG-ADL			
	ZLP 0.1mg/kg/day N=22		ZLP 0.3mg/kg/day N=21		ZLP 0.1mg/kg/day N=22		ZLP 0.3mg/kg/day N=21	
	Value	CFB	Value	CFB	Value	CFB	Value	CFB
Baseline								
n	22		21		22		21	
Mean (SD)	17.5 (4.4)	-	18.0 (5.9)	-	6.9 (2.8)	-	7.2 (3.5)	-
Week 12								
n	21	21	19	19	21	21	19	19
Mean (SD)	11.8 (5.5)	-5.8 (4.9)	12.0 (4.8)	-5.7 (5.3)	3.7 (2.9)	-3.2 (2.8)	3.2 (3.7)	-3.7 (3.7)
Week 24								
n	20	20	19	19	20	20	19	19
Mean (SD)	11.2 (5.5)	-6.8 (5.0)	10.0 (4.7)	-7.7 (5.3)	4.1 (3.4)	-2.9 (3.2)	3.5 (3.6)	-3.4 (3.5)
Week 84								
n	11	11	4	4	12	12	6	6
Mean (SD)	9.5 (5.4)	-7.3 (4.9)	5.8 (2.6)	-11.8 (3.9)	3.2 (3.8)	-3.2 (3.3)	3.0 (3.0)	-5.2 (4.5)

Table 2-5: MG0009 - change from Baseline in primary and secondary efficacy endpoints over time-first 24 weeks of active treatment (ZLP Safety Population [LOCF, LOCF MMRM])

Timepoint / Variable	QMG				MG-ADL				MGC				MG-QOL15r			
	ZLP 0.1mg/kg/day N=22		ZLP 0.3mg/kg/day N=21		ZLP 0.1mg/kg/day N=22		ZLP 0.3mg/kg/day N=21		ZLP 0.1mg/kg/day N=22		ZLP 0.3mg/kg/day N=21		ZLP 0.1mg/kg/day N=22		ZLP 0.3mg/kg/day N=21	
	Value	CFB	Value	CFB	Value	CFB	Value	CFB	Value	CFB	Value	CFB	Value	CFB	Value	CFB
Baseline																
n	22	-	21	-	22	-	21	-	22	-	21	-	22	-	21	-
Mean (SD)	17.45 (4.40)	-	18.00 (5.86)	-	6.91 (2.78)	-	7.19 (3.53)	-	14.3 (5.7)	-	14.1 (8.2)	-	17.1 (7.1)	-	15.7 (7.9)	-
Week 24																
n	22	22	20	20	22	22	20	20	22	22	20	20	22	22	20	20
Mean (SD)	11.41 (5.36)	-6.05 (5.31)	10.65 (5.42)	-7.50 (5.24)	4.23 (3.29)	-2.68 (3.15)	4.00 (4.21)	-4.15 (3.65)	8.0 (5.8)	-6.3 (6.7)	6.6 (5.9)	-7.6 (7.8)	8.6 (7.9)	-8.5 (7.4)	9.2 (7.7)	-6.1 (7.5)
LS Mean (SE)[a]	-	-5.8 (1.0)	-	-6.9 (1.0)	-	-2.6 (0.7)	-	-3.0 (0.7)	-	-5.9 (1.1)	-	-7.3 (1.2)	-	-8.0 (1.4)	-	-6.0 (1.4)
80% CI[a]	-	-7.0, -4.5	-	-8.2, -5.6	-	-3.5, -1.7	-	-3.9, -2.1	-	-7.4, -4.5	-	-8.8, -5.7	-	-9.8, -6.2	-	-7.8, -4.1

6.5.3.2 [MG0011(RA101495-02.302 RAISE-XT)] 전신 중증 근무력증이 있는 시험대상자에서 질루코플란에 대한 제3상, 다기관, 공개 연장 시험(중간시험 결과, 자료마감일: 2022.02.18.)

- 시험대상자 참여상태
  - 임상 마감일 시점에서 199명의 시험 참여자가 모시험 MG0009와 MG0010을 통해 MG0011에 등록됨. 이 시험 참여자에는 MG0010을 완료한 모든 시험 참여자가 포함되었는데, 예외적으로 1명의 시험 참여자는 MG0010을 완료하였지만 중간 CSR의 임상 마감일까지 MG0011에 참여하지 않음. 이 시험에 등록된 199명의 시험 참여자 중에서 158명(79.4%)은 제E12주 방문을 완료하였지만, 그들은 시험을 계속 진행하고 있었음. 15명의 시험 참여자는 이 시험을 계속 진행하고 있었지만 제E12주 방문을 아직 완료하지는 않음. 대다수의 시험 참여자(86.9%)는 임상 마감일 시점에서 시험을 계속 진행하고 있었음(MG0011 CSR Table 14.1.1.4).

- **유효성 결과**
  - ZLP 0.3/0.3mg/kg 치료군의 평균 MG-ADL 점수는 MG0011 제E1주부터 제E12주까지 추가로 감소함. 위약/ZLP 0.3mg/kg 치료군에서 모시험 제12주 MG-ADL 점수의 평균 베이스라인 대비 변화는 ZLP의 첫 투여 후 Week E1까지 MG0011 베이스라인에 대비해 빠르게 감소하였으며, 제E12주까지 계속해서 감소함.

  ⇒QMG, MGC, MG-QOL15r 유사한 경향 확인됨.

Table 2-6: MG0011 –Change from parent study Baseline to Week E12 in efficacy endpoints (mITT Population [MMRM ANCOVA])

	MG-ADL		QMG		MGC		MG-QOL15r	
Visit Statistic	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg N=90	ZLP 0.3/0.3mg/kg N=92	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg N=90	ZLP 0.3/0.3mg/kg N=92	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg N=90	ZLP 0.3/0.3mg/kg N=92	Placebo/ ZLP 0.3mg/kg N=90	ZLP 0.3/0.3mg/kg N=92
Week 12, n	90	92	89	91	89	91	88	90
LS Mean (SE)	-2.93 (0.70)	-4.05 (0.54)	-3.20 (0.82)	-7.04 (0.74)	-7.56 (1.39)	-9.34 (1.02)	-2.36 (1.12)	-5.72 (1.10)
95% CI[a]	-4.31, -1.56	-5.11, -2.98	-4.82, -1.58	-8.51, -5.58	-10.31, -4.81	-11.36, -7.32	-4.56, -0.15	-7.89, -3.54
Week E12, n	69	71	68	69	68	69	68	68
LS Mean (SE)	-6.32 (0.84)	-6.30 (0.58)	-8.52 (1.19)	-8.87 (0.73)	-12.57 (1.70)	-11.92 (1.02)	-8.52 (1.64)	-9.06 (1.12)
95% CI[a]	-8.00, -4.65	-7.44, -5.15	-10.89, -6.16	-10.31, -7.42	-15.94, -9.20	-13.94, -9.89	-11.76, -5.27	-11.28, -6.84
Difference [a] (WE12 vs parent study W12)	-3.39	-2.25	-5.33	-1.82	-5.01	-2.58	-6.16	-3.35
95% CI	-5.85, -0.93	-3.41, -1.10	-8.54, -2.12	-3.60, -0.04	-10.07, 0.05	-5.21, 0.06	-10.13, -2.19	-5.67, -1.02
p-value [b]	0.0075	0.0002	0.0014	0.0450	0.0525	0.0550	0.0027	0.0053

Figure 2-10: MG0011 - change from parent study Baseline to Week E12 in MG-ADL score (mITT Population)

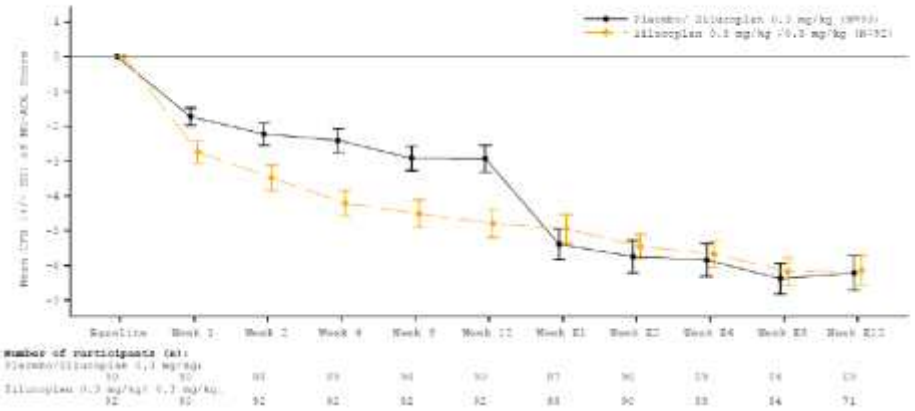


Figure 2-11: MG0011 - change from parent study Baseline to Week E12 in QMG score (mITT Population)

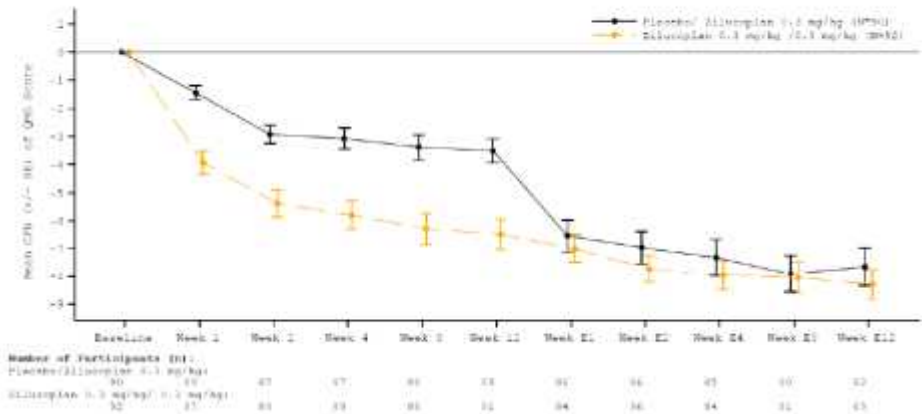


Figure 2-12: MG0011 - change from parent study Baseline over time in MGC score (mITT Population)

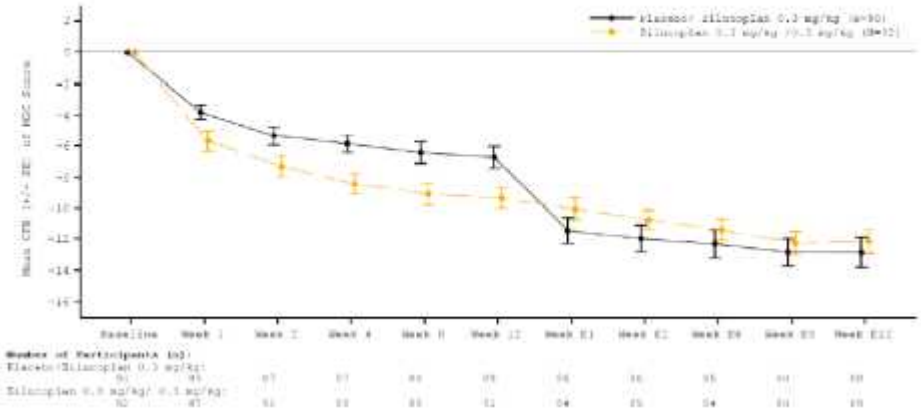


Figure 2-13: MG0011 - change from parent study Baseline to Week E12 in MG-QOL15r score (mITT Population)

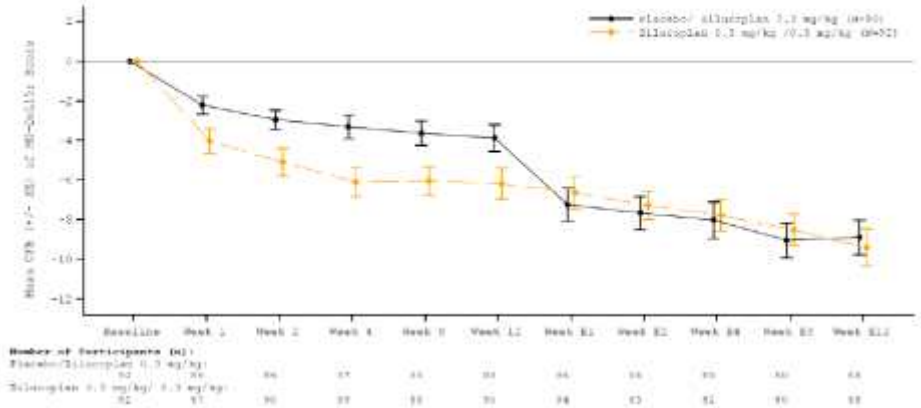
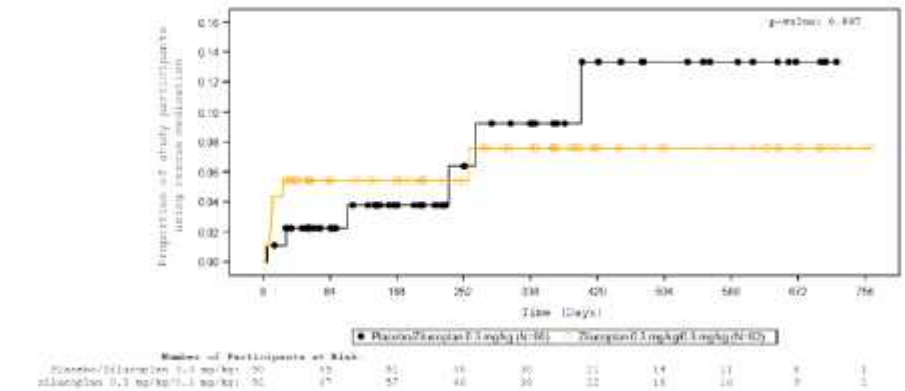


Figure 2-14: MG0011 - Kaplan-Meier plot of time to rescue therapy (mITT Population)



- ZLP 0.3/0.3mg/kg 치료군과 위약/ZLP0.3mg/kg 치료군에서 각각 6명의 시험 참여자(6.5%)와 6명 시험 참여자(6.7%)는 MG0011 베이스라인부터 제E12주까지 구조 요법을 투여받음(MG0011 CSR Table 14.2.5.4).
- 2차 중간보고서(2023.03.22.)에 따르면 질루코플란의 상기 제E12주까지의 개선 효과는 MG-ADL, QMG, MGC 및 MG-QOL15r 평가항목에서 E48주까지 유지되는 것으로 관찰됨.

Figure 9-1: Change from parent study Baseline to Week E48 in MG-ADL score (mITT Population)

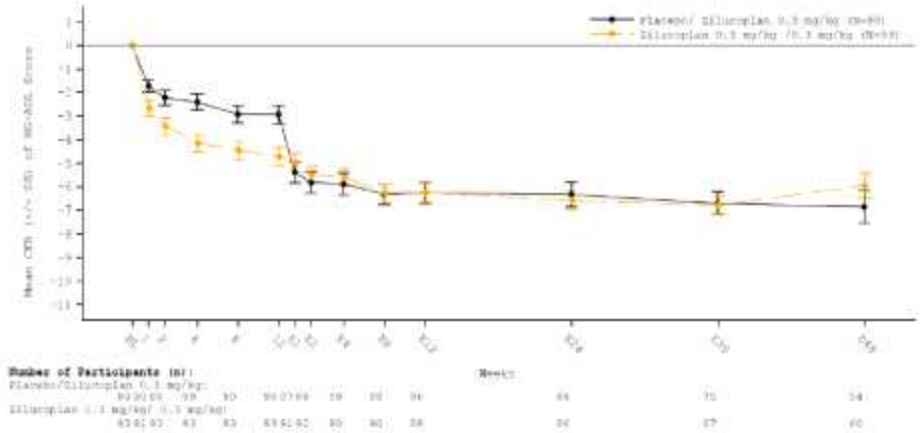


Figure 9-2: Change from parent study Baseline to Week E48 in QMG score (mITT Population)

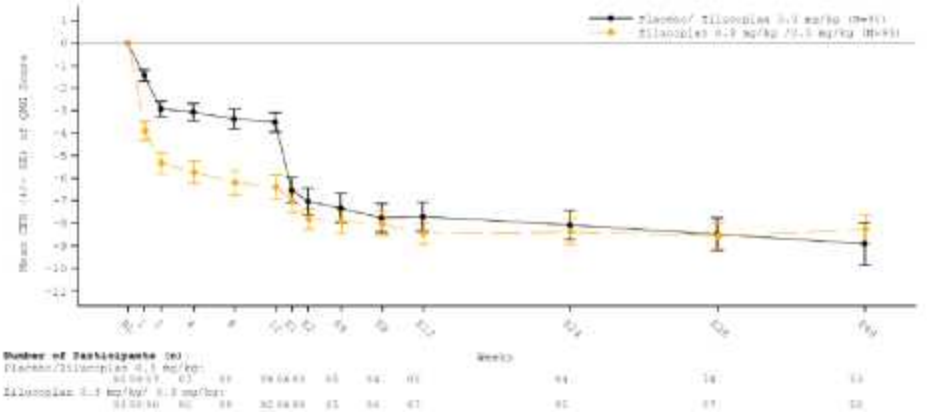


Figure 9-3: Change from parent study Baseline to Week E48 in MGC score (mITT Population)

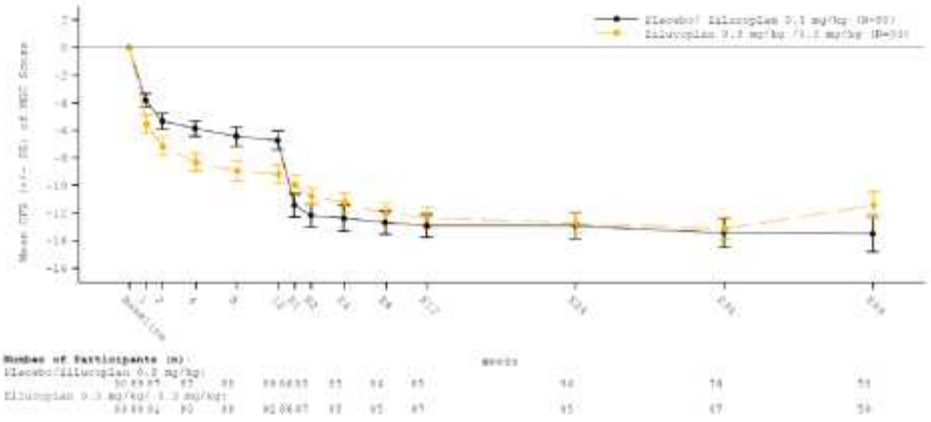
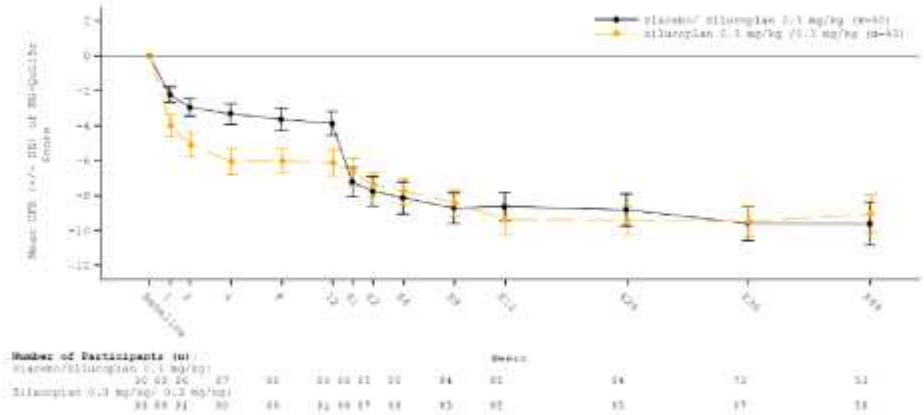


Figure 9-4: Change from parent study Baseline to Week E48 in MG-QOL15r score (mITT Population)



- **안전성 결과**
  - 위약대조 모집단 및 장기 안전성 모집단에서 도출된 안전성 자료의 비교에 기반했을 때 ZLP의 안전성 프로파일은 시간 경과 동안 일관되었으며, ZLP에 대한 더 장기간의 노출은 TEAE의 더 높은 발생률로 이어지지 않음.

6.5.4. 기타 임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- PNH, IMNM, COVID-19, ALS 등의 적응증에 대한 임상시험 제출

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

- ISS, ISE, ISI(Integrated Summary of Immunogenicity) 제출

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

- 해당 없음(현재 어떤 국가에서도 시판되지 않았다고 기재됨)

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 12주에 걸쳐 위약에 대비한 ZLP 0.3mg/kg의 유효성은 처음에 보조 유효성 시험 MG0009에서 여러 평가변수에 걸쳐 입증하였으며, 일차 유효성 시험 MG0010에서 확인함. 시험들 간에, 그리고 의사가 평가하고 환자가 보고한 여러 평가변수에 걸쳐 일관된 결과가 확인됨.
- 치료 12주 이후 ZLP 0.3mg/kg의 유효성은 임상 마감일인 2022년 2월 18일 기준으로, MG0009에서(제84주까지 공개 연장 부분에서 그리고 활성 치료의 첫 24주 동안), 그리고 진행 중인 공개 장기간 연장 시험 MG0011에서 여러 평가변수에 걸쳐 입증됨. MG0009, MG0010 및 MG0011의 자료를 통합할 경우 제12주부터 제24주까지 여러 평가변수의 추가 개선이 있었으며, 이러한 경향은 적어도 제96주까지 유지됨. 위약으로부터 전환한 후 시간에 따른 ZLP 0.3mg/kg의 유효성은 처음에 ZLP 치료를 받은 시험 참여자와 유사한 패턴을 보여줌.
- 모델 기반 분석을 실시하여 ZLP 0.3mg/kg/day 치료 시 24주까지 유효성의 유지를 간접 비교를 기반으로 위약과 비교해 추정하였으며, 이 분석의 결과는 24주까지 위약에 대비한 유효성 효과의 유지를 입증해 주며, 상기한 임상시험 결과와 일치함.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- ZLP 임상 개발 프로그램의 안전성 자료에 대한 정밀 분석에 기반하여, 긍정적인 안전성 프로파일이 관찰되었으며, ZLP 및 위약 치료군 전반에서 중단으로 이어진 TEAE의 낮은 발생률 및 중대한 TEAE 및 중증 TEAE의 유사한 발생률을 통해 제시되는 바와 같이 ZLP 치료는 불응성 및 비불응성 gMG가 있는 항-AChR 항체 양성 성인 시험 참여자에서 내약성이 우수함.
- 위약 대조 풀 S1A/S2A 및 장기간 풀 S1B/S2B에서 도출된 안전성 자료의 비교에 기반했을 때 ZLP의 안전성 프로파일은 시간 경과 동안 일관되었으며, ZLP에 대한 더 장기간의 노출은 TEAE의 더 높은 발생률로 이어지지 않음.
- ZLP 0.1mg/kg 치료군의 시험 참여자 수는 ZLP 0.3mg/kg 및 위약 치료군 시험 참여자 수에 비해 제한적임.
- 전체적으로, 용량 반응은 관찰되지 않았으며 전체 ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg 치료군의 안전성 결론은 ZLP 0.3mg/kg 치료군에 대해서도 유효함.
- ZLP에서 규명된 약물이상반응은 주사 부위 반응, 상기도 감염, 설사, 아밀라아제 증가, 지질분해효소 증가 및 혈중 호산구 증가임.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

6.5.9.1. 유익성

- gMG 치료에 대한 ZLP 유효성의 뚜렷한 증거는 1건의 적합하고 적절히 대조되는 시험(MG0010)에서 제시되고, 추가로 확증적 증거는 제2상 시험(MG0009) 및 gMG가 있는 참여자에 대한 제2상 및 제3상 시험(MG0009, MG0010 및 MG0011)의 약력학적 자료에서 제시되며, 이를 통해 gMG 치료에 대한 ZLP 유효성의 기반이 되는 신속하고 완전하며 지속적인 보체 억제가 일관되게 입증됨.
- 제3상 study MG0010에서 ZLP 0.3mg/kg/day 치료 후,
  - QMG 및 MGC에서 제12주에 위약과 비교하여 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 개선이 관찰되었고 MG-QOL15r 점수에서 통계적으로 유의한 개선이 관찰됨.
  - 구조 요법이 없는 MG-ADL 반응(≥3점 개선) 및 QMG 반응(≥5점 개선)에서 위약 대비 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 개선이 관찰되었으며, 구조 요법까지 시간 및 제12주 MSE의 이차 유효성 평가변수는 수치적으로 ZLP에 긍정적이었으나 통계적 유의성에 도달하지 못함. 탐색적 유효성 평가변수도 일관되게 ZLP에 긍정적이었음.
  - 추가 분석군, 대안적 누락 자료 가정 및 추가 분석 방법을 사용한 일차 및 이차 유효성 평가변수의 분석 결과는 주요 일차 및 이차 유효성 분석과 전체적으로 일치함.
  - 질병 활성의 징후 및 증상(MG-ADL, QMG, MGC 및 MG-QOL15r 점수)의 의사 및 환자 평가에 따른 평가변수 모두에서 위약 대비 뚜렷한 개선이 신속하게 나타났고 제12주까지 유지됨. 위약 대비 차이에 기반했을 때 ZLP 0.3mg/kg/day 치료군의 MG-ADL 점수에서 작용의 신속한 발생이 제1주에 시작되었고, 제4주까지 증가한 후 안정화되었으며, 제12주까지 유지됨.
  - MG0010에서 ZLP의 치료는 하위군 전반의 MG-ADL, QMG 및 MGC 점수에서 위약과 비교하여 더욱 큰 베이스라인 대비 감소로 일관되게 이어짐.
  - MG0010에서 질루코플란은 내약성이 우수했으며, 이는 낮은 중단 비율을 통해서, 그리고 MG0010을 완료한 모든 적합한 참여자가 MG0011 연장 시험으로 전환했다는 사실로 뒷받침됨.
- 제2상 study MG0009는 일차 유효성 목적을 충족했고, QMG 점수의 베이스라인 대비 변화 측정치에 따라 gMG가 있는 시험 참여자에서 ZLP 0.1mg/kg/day 또는 ZLP 0.3mg/kg/day 치료가 위약 대비 우월함을 입증함.
  - ZLP 0.3mg/kg 용량은 ZLP 0.1mg/kg/day 용량과 비교했을 때 QMG 점수와 전체적으로 모든 이차 평가변수에서 수치적으로 더 높은 개선이 있었으며, 이 유효성은 24주 활성 치료 동안 유지된 것으로 나타남.
- 장기간 공개 연장 시험, MG0011의 중간 결과로부터 gMG 시험 참여자에서 ZLP의 장기간 유효성 평가에 대한 자료를

이용할 수 있음. MG-ADL, QMG, MGC 및 MG-QOL15r 측정치에 따른 MG0011의 유효성 결과는 MG0010 및 MG0009의 결과와 일치함. 모시험에서 ZLP 0.3mg/kg 치료에 무작위배정된 시험 참여자는 MG0011 연장의 제12주까지 계속 추가적인 개선을 보임.

- 모시험(MG0009/MG0010)의 12주 동안 위약을 투여받은 시험 참여자에서, ZLP로 전환한 후 MG0011 연장 제1주의 이른 시점에 MG-ADL, QMG, MGC 및 MG-QOL15r 평가변수 전반에서 신속한 개선이 관찰되었으며, MG0011 연장 제12주까지 추가적인 개선이 관찰됨.

- MG0010, MG0011 및 MG0009의 결과는 ZLP가 gMG에 대한 유효한 치료 옵션이며 24주를 초과하여 지속적인 유효성을 제공한다는 것을 보여줌.

6.5.9.2. 위해성

- 위약대조 풀 S1A 및 S2A에서, TEAE의 발생률은 ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg군이 위약군보다 더 높음(풀 S1A에서 80.9% vs 73.8% 및 풀 S2A에서 80.3% vs 74.6%). 이러한 불균형은 주사 부위 반응 및 상기도 감염에 의해서 주로 유도됨.
- 위약대조 풀 S1A 및 S2A의 ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg군에서 가장 빈번하게 보고된 3건의 TEAE는 두통, 주사 부위 멍듦 및 중증 근무력증임. 전체적으로 다수의 TEAE는 경증 또는 중등도의 강도였으며 중대한 TEAE는 감염의 SOC에서 가장 빈번하게 보고됨. 위약대조 안전성 풀에서, 중단으로 이어진 TEAE의 발생률은 낮았으며 치료군 전반에서 유사함.
- ZLP 치료 시험 참여자에서 총 10건의 사망이 보고되었고, 그 중에서 1건은 치료 후 발생에 해당하지 않는 치명적 AE가 포함됨. 개별 증례 검토에서 모든 사망은 취약 요인 및/또는 강력한 대안적 설명이 있었던 것으로 나타남.
- 모든 참여자가 수막구균 감염에 대한 예방접종을 받고/받거나 예방적 항생제를 사용해야 했던 ZLP 개발 프로그램에서 임상 마감일을 기준으로 Neisseria 감염은 보고되지 않음(총 591명의 참여자가 ZLP에 노출됨).
- 그러나, 말단 보체 경로의 억제 또는 유전적 결손은 Neisseria 종에 대한 감염 위험성 증가와 관련된 것으로 알려져 있으며, 따라서 Neisseria 감염, 특히 수막구균 감염은 ZLP의 중요한 잠재적 위험성으로 확인됨.
- 수막구균 감염의 위험성은 전용 약물감시 활동을 통해 지속적으로 모니터링되고, 처방의에 대한 연례 백신접종 알림, 그리고 의료 전문가와 환자를 위한 교육 자료를 포함하여 수막구균 백신접종 및/또는 항생제 예방요법 요구사항의 중요성과 잠재적 수막구균 감염과 일치하는 징후 및 증상에 대한 즉각적인 의학적 평가의 필요성을 강조하는 전용 위험최소화 조치로 관리될 것임.
- 위약대조 풀 S1A 및 S2A에서,
  - 중대한 감염의 전체 발생률은 위약 및 ZLP 치료군에서 유사했으며 중대하지 않은 감염의 전체 발생률은 ZLP 치료군이 위약 치료군보다 더 높음. 이는 상기도 감염의 더 높은 발생률에 의해서 주로 유도됨.
  - 주사 부위 반응의 발생률은 ZLP군이 더 높았으며, 가장 흔한 용어는 주사 부위 멍듦, 통증, 결절, 소양증 및 혈종으로 보고됨. 모든 사례는 중대하지 않았고, 중증도가 경증 또는 중등도였으며, 치료 중단으로 이어진 사례는 1% 미만임.
  - ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg군과 위약 치료군을 비교했을 때 과민반응의 발생률은 풀에 따라 각각 약간 더 높았거나 유사했으며 대부분의 과민반응은 국소 피부 반응으로 중대한 TEAE는 보고되지 않음.
  - ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg군의 간질환 발생률은 낮았고 위약 치료와 비교했을 때 유사했으며, Hy의 법칙 증례는 확인되지 않음. ZLP에서 약물 유도 간독성의 증거는 확인되지 않음.
  - ZLP 0.1mg/kg+0.3mg/kg군의 악성 종양 발생률은 낮았고 위약 치료군과 비교했을 때 유사함.
- 췌장 효소 상승, 호산구 상승, 그리고 피부 및 구강 점막 궤양 관련하여,
  - 아밀라아제 증가 및 지질분해효소 증가 실험실 이상의 전체 발생률은 ZLP 치료군이 위약보다 더 높았고, 아밀라아제 증가 TEAE의 전체 발생률은 ZLP 치료군이 위약보다 약간 더 높았으나, 지질분해효소 증가 TEAE에서는 군 간의 차이가 없었음. ZLP 유도 췌장염 또는 기타 췌장 병리학을 시사하는 증거는 확인되지 않음. 췌장 효소 상승은 일반적으

로 무증상성(복통과 관련되지 않음), 일과성이었으며, ZLP 지속 시 시간 경과에 따라 해소됨.

- 베이스라인 후 호산구 상승에서 치료군 간 차이가 실험실 이상으로 관찰되었으며, 발생률은 ZLP 치료군이 위약보다 더 높음. ZLP 치료군에서 1건의 호산구 관련 TEAE가 보고되었으며, 위약군에서는 보고되지 않음. 호산구 상승은 일반적으로 일과성이었으며 ZLP 중단 시 해소됨.
- 피부 및 구강 점막 궤양의 전체적인 발생률은 위약 및 ZLP군에서 유사함. ZLP에 노출된 참여자의 사례에는 아프타성 궤양, 구강 궤양, 입술 궤양 및 구내염이 포함됨. 다수의 사례는 경증이었고, ZLP의 중단으로 이어지지 않음.

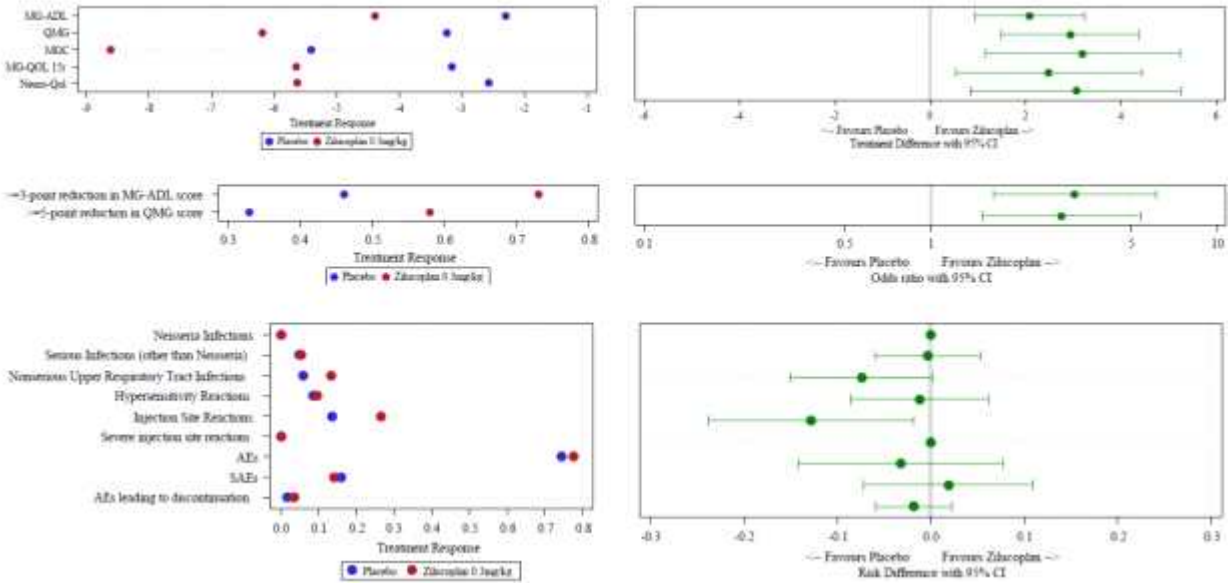
- 췌장 효소(아밀라아제 및 지질분해효소) 및 혈중 호산구 상승을 제외하고, 혈액학 및 임상 화학 값에서 ZLP 및 위약 치료군 간에 주목할 만한 차이는 관찰되지 않음. 활력 징후, ECG 자료 또는 자살경향 평가(C-SSRS)에서 안전성 실마리정보는 확인되지 않음.
- 치료 후 발생 ADA 양성 또는 항-PEG 항체 양성 시험 참여자의 발생률은 낮았고, 전체적인 TEAE, 그리고 과민반응, 주사 부위 반응, 또는 자가면역 질환의 발생률과 관련성을 나타내는 증거는 없었음. 이용할 수 있는 자료에 기반했을 때, 면역원성은 ZLP의 안전성에 임상적으로 유의미한 영향을 주지 않음.
- 수집된 모든 안전성 자료의 최적 증거 평가와 인과관계, 중증도 및 빈도의 평가를 위한 기타 관련 증거에 기반하여, 주사 부위 반응, 상기도 감염, 설사, 아밀라아제 증가, 지질분해효소 증가 및 혈중 호산구 증가가 ZLP의 ADR로 규명됨.
- ZLP는 gMG가 있는 항-AChR 항체 양성 성인 시험 참여자에서 긍정적인 안전성 프로파일을 나타냈으며 내약성이 우수함.

6.5.9.3. 전체적인 유익성-위해성 균형

- gMG 환자에서 충족되지 않은 요구를 해결하기 위한 ZLP의 유익성-위해성 균형의 주요 결정인자에는 다음의 사항이 포함됨.
  - 항-AChR 항체 양성 MG의 기저 병태생리학에 선택적으로 영향을 주는 이전에 표적화된 작용기전(즉, 신경근이음부의 보체 매개 파괴)
  - 불응성 및 비불응성 모집단에 대한 임상적 유익성
  - 작용의 신속한 발생 및 지속적인 임상적 효과
  - 비선택적 면역억제 요법 및 코르티코스테로이드에 비해 개선된 단기간 및 장기간 안전성 프로파일, 전용 위험 최소화 조치로 관리되는 Neisseria 감염, 특히 수막구균 감염의 중요한 잠재적 위험성
  - 기전적 논거와 시험관내 자료에 기반했을 때, C5 변이(예: R885H)의 발현으로 인한 에쿨리주맙 내성 gMG 환자에서 예상되는 작용
  - 필요 시 IVIG, PLEX 및 FcRn 억제제와의 병용요법 가능성
  - 환자와 의료 전문가의 부담을 덜어주는 편리한 피하 자가 투여(가정)
- 전체적으로, ZLP는 뚜렷한 치료적 유익성을 제공하고, 환자의 치료 부담을 줄이며, 이들 환자 건강을 위해 현재 표준 치료보다 유의한 장점을 제공할 수 있음.
- ZLP의 전체적인 유익성-위해성 평가의 일환으로, 통합 자료(풀 S2A 안전성) 및 개별 시험 자료(위약대조 MG0010 유효성)를 사용하여 모든 주요 유익성(유효성) 및 주요 위해성(안전성) 결과를 시각적으로 비교하는 2 패널 점-숲 플롯이 생성됨(Figure 6-1).
  - 이러한 시각적 표현은 이 환자 모집단에서 ZLP 치료의 뚜렷한 유익성이 (관리 가능한) 안전성 위험을 상회한다는 것을 보여줌.
  - Figure 6-1에서, 모든 일차 및 이차 지속적 및 이항 유효성 결과 측정치는 위약보다 ZLP에 긍정적이었으며, 상응하는 CI에는 0 또는 1이 각각 포함되지 않음.

- 안전성과 관련하여, 위약 대비 ZLP의 비율이 더 높고 CI에 0이 포함되지 않은 유일한 결과는 주사 부위 반응 이었으며, 의학적 검토 후, 상기도 감염도 ZLP의 약물이상반응으로 규명됨.

Figure 6-1: Benefits and risks of ZLP (Based on efficacy data in MG0010 and safety data in Pool S2A)



- 이용할 수 있는 자료를 종합적으로 검토했을 때 제안된 용법용량의 ZLP는 긍정적인 유익성-위해성 균형을 보이며 항-AChR 항체 양성인 성인 gMG 환자에게 가치 있는 치료 옵션을 제공한다는 것이 확인됨.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 유사품목과 질루코플란의 유효성 결과를 비교한 결과, 일차 및 주요 이차 유효성 평가변수인 MG-ADL과 QMG 변화량은 위약 대비 임상적으로 유의한 점수 차이인 2점과 2-3점의 개선을 나타내어 통계적, 임상적으로 의미 있는 효과를 나타냄.
- 유사기전의 항체약물과의 유효성 결과에서도 평가기간의 차이는 있지만 평가변수의 개선 정도는 좀 더 크게 나타남으로 약물의 유효성을 뒷받침하는 것으로 사료됨.

	질루코플란 (12주 후)	라불리주맙 (26주 후)	에쿨리주맙 (26주 후)
MG-ADL 변화량의 위약과의 차이 (95%신뢰구간)	**-2.09 (-3.24, -0.95)**	-1.6 (-2.6, -0.7)	-1.9 (-3.3, -0.6)
p-value	**<0.001**	<0.001	0.006
QMG 변화량의 위약과의 차이 (95%신뢰구간)	**-2.94 (-4.39, -1.49)**	-2.0 (-3.2, -0.8)	-3.0 (-4.6, -1.3)
p-value	**<0.001**	<0.001	0.0006
MGC 변화량의 위약과의 차이 (95%신뢰구간)	**-3.20 (-5.24, -1.16)**	-	-3.4 (-6.0, -0.7)
p-value	**0.0023**	-	0.0134
MG-QOL15r 변화량의 위약과의 차이 (95%신뢰구간)	**-2.49 (-4.45, -0.54)**	-1.7 (-3.4, 0.1)	-7.2 (-11.5, -3.0)
p-value	**0.0128**	0.0636	0.0010

- MG0010에서 ZLP의 치료는 하위군 전반의 MG-ADL, QMG 및 MGC 점수 등에서 위약과 비교하여 더욱 큰 베이스라인 대비 감소로 일관되게 이어져 ZLP의 유효성을 뒷받침함.
- MG0011의 중간 결과에 따르면 모시험(MG0009/MG0010)의 12주 동안 위약을 투여받은 시험 참여자에서, ZLP로 전환한 후 MG0011 연장 제1주의 이른 시점에, MG-ADL, QMG, MGC 및 MG-QOL15r 평가변수 전반에서 신속한 개선이 관찰되었으며, MG0011 연장 제12주까지 추가적인 개선이 관찰됨으로써 ZLP의 유효성이 추가적으로 확인됨.
- 비임상시험에서 관찰된 췌장 효소 증가가 임상시험에서도 관찰되어 질루코플란의 이상반응으로 규명되었으나, 리파아제 및 아밀라아제 증가를 나타낸 환자에서 췌장염이 발생하지 않았으며, 공개 연장기간 동안 관찰된 췌장염 사례 3건(코로나19 백신 접종과 관련된 1건 및 내시경역행성쓸개이자조영술 후에 발생한 사례 2건)은 이약의 중단 없이 치료가 지속되었으며, 2건은 회복되었고, 1건은 췌장 효소 수치가 정상 범위 내로 회복됨.
  - 질루코플란과 췌장 효소 증가 간의 관련성을 배제할 수 없어 추가적인 안전조치가 필요한 것으로 판단되며, 이와 관련하여 업체는 사용상의 주의사항에 관련된 모니터링 정보 및 발생 시 처리방법 등을 신청함. 적합.
- 풀 S1A 3건, 풀 S1B 8건(S1A 3건 포함)의 악성종양이 발생하였고 연구자에 의해 시험약과의 관련성 없음(해당 임상시험 및 ISS narrative에서 확인 가능)으로 판단되었으나, gMG 환자군 또는 일반 인구집단에서 예상되는 발생률과의 비교 검토가 필요하여 보완 요청함.
  - 보완자료에서 질루코플란의 임상시험에서 발생된 암 발생률(1.8565, 95% CI 0.6682, 3.6392)이 SEER(미국의 일반 인구집단 암 발생률, 3.2319)의 수치와 통계적으로 유의미한 차이가 없는 것을 확인함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 외국의 사용현황 및 국내 유사제품과의 비교 참조.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 외국의 사용현황 및 국내 유사제품과의 비교 참조.

[붙임 2] 위해성 관리계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국유씨비제약(주)	**허가일**	
제품명	질브리스큐프리필드시린지주 16.6밀리그램(질루코플란나트륨), 23.0밀리그램(질루코플란나트륨), 32.4밀리그램(질루코플란나트륨)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	버전 0-5 2024.11.05.
주성분 및 함량	질루코플란 16.6, 23, 32.4밀리그램		
효능·효과	성인에서 항아세틸콜린 수용체항체 양성인 전신 중증근무력증 치료를 위한 표준 요법에 부가요법		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
-	-	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 나이세리아균 감염, 특히 수막 구균 감염	- 첨부문서 - 교육자료 (의료전문가를 위한 가이드, 환자 알림 카드, 환자/보호자 가이드) - 처방의 사용 백신접종 알림	- 일반적 약물감시('수막 구균 감염'에 대한 특정 이상반응 추적관찰 설문지) - 시판 후 조사 - MG0026(국내 미실시)
3. 중요한 부족정보		
- 임신 및 수유 중 사용 - 장기 안전성 정보	- 첨부문서	- 일반적 약물감시 - 시판 후 조사 - MG0011(장기 안전성, 국내 미실시)

* 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)

참조. 외국의 사용현황 및 국내 유사제품과의 비교

<table>
<tr><th>질브리스큐프리필드시린지주(질루코플란나트륨)</th><th>Zilbrysq solution for injection in pre-filled syringe</th><th>ZILBRYSQ injection</th><th>울토미리스주(라불리주맙)</th></tr>
<tr><td>품목허가 신청</td><td>2023.12.01. 허가 EMA</td><td>2023.10.17. 허가 FDA</td><td>2020.05.21. 허가</td></tr>
<tr><td>한국유씨비제약(주)</td><td>UCB Pharma S.A.</td><td>UCB Inc.</td><td>한국아스트라제네카(주)</td></tr>
<tr><td>효능·효과
성인에서 항아세틸콜린 수용체(AChR) 항체 양성인 전신 중증근무력증(gMG, generalised myasthenia gravis) 치료를 위한 표준 요법에 부가요법</td><td>4.1 Therapeutic indications
Zilbrysq is indicated as an add-on to standard therapy for the treatment of generalised myasthenia gravis (gMG) in adult patients who are anti-acetylcholine receptor (AChR) antibody positive.</td><td>1 INDICATIONS AND USAGE
ZILBRYSQ is indicated for the treatment of generalized myasthenia gravis (gMG) in adult patients who are anti-acetylcholine receptor (AChR) antibody positive.</td><td>효능효과
1. 성인의 발작성 야간 혈색소뇨증 (PNH : paroxysmal nocturnal hemoglobinuria)의 치료
2. 성인 및 소아에서 보체 매개성 혈전성 미세혈관병증(TMA)을 억제하기 위한 비정형 용혈성 요독 증후군(aHUS : atypical Hemolytic Uremic Syndrome) 의 치료
사용제한
시가(Shiga) 독신 생성 대장균에 의한 용혈성 요독증후군(STEC-HUS) 환자에는 허가되지 않았다.
3. 성인에서 항아세틸콜린 수용체(AChR) 항체 양성인 전신 중증 근무력증(gMG: Generalized Myasthenia Gravis) 치료를 위한 표준 요법에 부가요법
4. 성인에서 항아쿠아포린-4(AQP-4) 항체 양성인 시신경 척수염 범주 질환(NMOSD : Neuromyelitis optica spectrum disorder)의 치료</td></tr>
<tr><td>용법·용량
이 약으로 치료를 시작하기 전에 나이세리아 수막구균 (Neisseria meningitidis) 백신을 접종해야 한다. 수막 구균 백신 접종 후 2주 이내에 이 약의 투여를 시작해야 하는 경우, 환자는 첫 번째 수막구균 백신 접종 이후 2주 동안 적절한 예방적 항생요법으로 치료를 받아야 한다.
이 약은 1일 1회 피하주사로 투여하며, 체중 범위에 따른 권장 용량은 표 1에 제시되어 있다.

표 1: 체중 범위에 따른 1일 총 투여량
<table><tr><th>환자의 체중</th><th>투여 용량</th><th>프리필드시린지 수 (색상)</th></tr><tr><td>~~43 kg 이상 ~~ 56 kg 미만</td><td>16.6 mg</td><td>1개(짙은 빨간색)</td></tr><tr><td>56 kg 이상 ~ 77 kg</td><td>23.0 mg</td><td>1개(주황색)</td></tr></table></td><td>4.2 Posology and method of administration
Zilbrysq is intended for use under the guidance and supervision of healthcare professionals experienced in the management of patients with neuromuscular disorders.
Before starting therapy, patients must be vaccinated against Neisseria meningitidis. If treatment needs to start less than 2 weeks after vaccination, the patient must receive appropriate prophylactic antibiotic treatment until 2 weeks after the first vaccination dose (see sections 4.3 and 4.4).

<u>Posology</u>
The recommended dose should be given as a subcutaneous injection once daily and administered</td><td>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Vaccination and Prophylaxis for Meningococcal Infection
Vaccinate patients for meningococcal infection (serogroups A, C, W, and Y [MenACWY] and serogroup B [MenB]) according to current ACIP recommendations at least 2 weeks prior to administering the first dose of ZILBRYSQ [see Warnings and Precautions (5.1)].
If urgent ZILBRYSQ therapy is indicated in a patient who is not up to date with vaccines for both MenACWY and MenB according to ACIP recommendations, administer meningococcal vaccine(s) as soon as possible and provide the patient with antibacterial drug prophylaxis [see Warnings and Precautions (5.1)].</td><td>용법용량
성인(18세 이상) 발작성 야간 혈색소뇨증, 비정형 용혈성 요독 증후군, 전신 중증 근무력증 또는 시신경 척수염 범주 질환 환자의 경우, 이 약은 환자의 체중에 따라 표1의 용량 및 투여간격으로 정맥 내 점적 투여한다. 초기 용량 투여 2주 후부터 8주 마다 한 번씩 유지 용량으로 투여한다.
표 1. 성인 환자에서 체중에 따른 이 약의 용량 및 투여간격
<table><tr><th>체중 범위(kg)</th><th>초기 용량(mg)</th><th>유지 용량(mg)*</th><th>투여 간격</th></tr><tr><td>40이상 60미만</td><td>2400</td><td>3000</td><td>8주마다</td></tr><tr><td>60이상 100미만</td><td>2700</td><td>3300</td><td>8주마다</td></tr><tr><td>100이상</td><td>3000</td><td>3600</td><td>8주마다</td></tr></table>* 유지 용량은 초기 용량 투여 2주 후에 투여한다.</td></tr>
</table>

질브리스큐프리필드시린지주(질루코플란나트륨)

미만		
77 kg 이상 ~~~ 150 kg 미만	32.4 mg	1개(짙은 파란색)

1일 용량을 매일 대략 같은 시간에 투여해야 한다. 투여를 잊은 경우, 해당일에 가능한 한 빨리 투여하고 다음 날에 예정된 용량으로 투여를 계속한다.
주사의 적절한 부위는 허벅지 앞쪽, 배(복부) 부위와 팔 윗부분 바깥쪽이다. 팔 윗부분 바깥쪽은 보호자가 실시해야 한다. 주사할 때마다 다른 부위에 주사해야 한다. 압통, 홍반, 멍, 딱딱한 피부, 상처 또는 튼살이 있는 부위에 주사하지 않는다. 환자는 피하주사 방법에 대해서 적절히 교육을 받은 후 이 약을 스스로 주사할 수 있다. '14. 적용상의 주의사항'에 자세히 기재된 방법에 따라 환자 및/또는 보호자에게 적절한 교육을 제공해야 한다.

Zilbrysq solution for injection in pre-filled syringe

about the same time every day.

Table 1: Total daily dose by body weight range

Body weight	Dose*	Number of pre-filled syringes by colour
< 56 kg	16.6 mg	1 (Rubine red)
≥ 56 to < 77 kg	23 mg	1 (Orange)
≥ 77 kg	32.4 mg	1 (Dark blue)

*The recommended dose corresponds to approximately 0.3 mg/kg

Zilucoplan has not been studied in gMG patients with a Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) Class V.

Missed dose

If a dose is missed, it should be administered the same day; then, normal dosing should be continued the following day. No more than one dose should be administered per day.

Method of administration

This medicinal product is administered by subcutaneous injection.

Suitable injection sites include front of the thighs, abdomen and the back of the upper arms.

Injection sites should be rotated and injections should not be given in areas where the skin is tender, erythematous, bruised, indurated or where the skin has scars or stretch marks.

Zilbrysq is intended to be self-administered by the patient and/or another person who has been properly trained to administer subcutaneous injections and following the detailed instructions given in the instructions for use at the end of the package leaflet.

ZILBRYSQ injection

2.2 Recommended Testing Before Initiating ZILBRYSQ

Before initiating ZILBRYSQ, obtain baseline lipase and amylase levels [see Warnings and Precautions (5.4)].

2.3 Recommended Dosage

The recommended dosage of ZILBRYSQ is given once daily as a subcutaneous injection and is dependent on actual body weight (see Table 1).

Table 1: Total Daily Dosage by Body Weight Range

Body Weight	Once Daily Dosage	Plunger Rod Color of Prefilled Syringe
Less than 56 kg	16.6 mg	RUBINE RED
56 kg to less than 77 kg	23 mg	ORANGE
77 kg and above	32.4 mg	DARK BLUE

2.4 Preparation Instructions

- ZILBRYSQ prefilled syringes can be stored in a refrigerator in the original carton.

  ZILBRYSQ can also be stored at room temperature in the original carton for up to 3 months or until the expiration date, whichever occurs first.

If stored in the refrigerator:

o Before injecting, take 1 ZILBRYSQ prefilled syringe out of the refrigerator and place it on a clean, flat surface. Allow ZILBRYSQ to reach room temperature out of direct sunlight (30 to 45 minutes). Do not heat or place in microwave.

o Immediately return the carton with the other prefilled syringes to the refrigerator.

If stored at room temperature:

o Remove 1 ZILBRYSQ prefilled syringe from the carton.

o Do not return ZILBRYSQ to the refrigerator after it has been stored at room temperature.

- Visually inspect ZILBRYSQ for particulate matter and discoloration prior to administration. ZILBRYSQ is a clear to slightly opalescent,

울토미리스주(라불리주맙)

체중 40 kg 이상의 소아 비정형 용혈성 요독 증후군 환자에게는 체중에 따라 표1의 성인 용량 및 투여간격으로 정맥 내 점적 투여한다.

체중 40kg 미만의 소아 비정형 용혈성 요독 증후군 환자에게는 체중에 따라 표2의 용량 및 투여간격으로 정맥 내 점적 투여한다. 초기 용량 투여 2주 후부터 4주 또는 8주마다 한 번씩 유지용량으로 투여한다.

표 2. 체중 40kg 미만의 소아 비정형 용혈성 요독 증후군 환자에서 체중에 따른 이 약의 용량 및 투여간격

체중 범위(kg)	초기 용량(mg)	유지 용량(mg)*	투여 간격
5이상 10미만	600	300	4주마다
10이상 20미만	600	600	4주마다
20이상 30미만	900	2100	8주마다
30이상 40미만	1200	2700	8주마다

* 유지 용량은 초기 용량 투여 2주 후에 투여한다.

투여일정은 예정된 투여일의 ±7일까지(이 약의 첫 번째 유지 용량 제외) 때때로 변경될 수 있지만, 그 다음 투여는 원래 일정에 따라 투여해야 한다.

에쿨리주맙 제제에서 이 약으로 바꾸는 경우, 에쿨리주맙 제제 마지막 투여 2주 후에 이 약을 환자의 체중에 따라 표1 및 표2에서 정한 초기용량을 투여하고, 초기용량 이후 2주 후부터 8주마다 한 번씩 유지 용량으로 투여한다.

<혈장 교환 요법(PE(Plasma Exchange) 또는 PP(Plasmaphresis)) 또는 정맥면역글로불린(IVIg(Intravenous immunoglobulin)) 투여 이후 추가적 투여법>

PE, PP 또는 IVIg는 이 약의 혈청 수치를 감소시키는 것으로 나타났다. 해당 시술을 받는 경우 표3에 따라 추가 용량 투여가 필요하다.

표 3. PE, PP 또는 IVIg 이후 이 약의 추가적 투여법

질브리스큐프리필드시린지주(질루코플란나트륨)	Zilbrysq solution for injection in pre-filled syringe	ZILBRYSQ injection	울토미리스주(라불리주맙)
		colorless solution. Do not use if the solution contains visible particles, is cloudy, or if foreign particulate matter is present. ZILBRYSQ does not contain preservatives; unused portions of drug remaining in the syringe should be discarded. • Each prefilled syringe is single-dose only. **2.5 Administration Instructions** • ZILBRYSQ is intended for use under the guidance and supervision of a healthcare professional. Patients may self-inject ZILBRYSQ after training in subcutaneous injection technique. Provide proper training to patients and/or caregivers on the subcutaneous injection technique of ZILBRYSQ according to the “Instructions for Use” [see Instructions for Use]. • Administer ZILBRYSQ subcutaneously into areas of the abdomen, thighs, or back of the upper arms that are not tender, bruised, red, or hard. Avoid injecting into areas with scars or stretch marks. Rotate injection sites for each administration. Administration of ZILBRYSQ in the upper, outer arm should be performed by a caregiver. • When using ZILBRYSQ prefilled syringes, inject the full contents of the single-dose prefilled syringe. • Discard ZILBRYSQ prefilled syringe after use. Do not reuse. • Instruct the patient that the daily dose should be administered at approximately the same time each day. • If a dose is missed, administer the dose as soon as possible. Thereafter, resume dosing at the regular scheduled time. Do not administer more than 1 dose per day.	<table><tr><td>체중 범위(kg)</td><td>최근 사용한 이 약의 용량(mg)</td><td>PE 또는 PP 후 이 약의 추가 투여 용량(mg)</td><td>IVIg 후 이 약의 추가 투여 용량(mg)</td></tr><tr><td rowspan="2">40이상 60미만</td><td>2400</td><td>1200</td><td rowspan="2">600</td></tr><tr><td>3000</td><td>1500</td></tr><tr><td rowspan="2">60이상 100미만</td><td>2700</td><td>1500</td><td rowspan="2">600</td></tr><tr><td>3300</td><td>1800</td></tr><tr><td rowspan="2">100이상</td><td>3000</td><td>1500</td><td rowspan="2">600</td></tr><tr><td>3600</td><td>1800</td></tr><tr><td colspan="2">추가 투여 시점</td><td>PE 또는 PP 후 4시간 이내</td><td>IVIg 후 4시간 이내</td></tr></table>