의약품 품목허가 보고서

접수일자		2023.11.16.	접수번호	20230195618
신청구분		희귀의약품		
신 청 인 (회사명)		한국노바티스(주)		
제 품 명		파발타캡슐200밀리그램(입타코판염산염수화물)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		입타코판염산염수화물		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1캡슐(321.8밀리그램) 중 입타코판염산염수화물225.8밀리그램 (입타코판(으)로서 200 밀리그램)		
최종 허가 사항	허가일자	2024.8.29.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		미국(2023.12.5.), 유럽(2024.5.17.)		
허가부서		의약품허가총괄과	허가담당자	신나예 주무관, 이근아 사무관, 김영주 과장, 김상봉 국장
심사부서		혁신제품심사팀 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 서지연 심사원, 엄소영 주무관, 정주연 연구관, 박재현 과장, 김영림 부장 (기시) 임지윤 심사원, 김지현 연구관, 박재현 과장 (RMP) 김보라 심사원, 박선임 사무관, 최희정 과장
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	정인식 심사원, 정수경 주무관, 정명훈 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

성인의 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria)의 치료

○ 용법·용량

피낭성 세균에 의한 심각한 감염의 위험을 줄이기 위해, 폐렴구균*(Streptococcus pneumoniae)* 및 수막구균(*Neisseria meningitidis* A, C, W, Y 및 B형)에 대해 백신 접종을 실시해야 한다. 가능한 경우, B형 헤모필루스 인플루엔자(Haemophilus influenzae Type B)에 대한 백신 접종을 받을 것을 권장한다. 백신은 국내 예방접종 지침 권장 사항에 따라 이 약으로 치료하기 최소 2주 전에 투여되어야 한다(사용상의 주의사항 1. 경고 항 참조). 이 약의 권장용량으로 200mg을 1일 2회 식사와 관계없이 경구투여한다. 이 약은 통째로 삼켜야 하며, 캡슐을 열거나 부수거나 씹지 않아야 한다. 복용을 놓친 경우, 가능한 한 빨리 이 약 1회 복용량을 복용하고 (다음 예정된 복용일정 바로 전일지라도) 정규 복용 일정을 재개하도록 한다. 항 C5 (에쿨리주맙, 라불리주맙) 치료법에서 이 약으로 전환하는 환자 갑작스러운 치료 중단으로 인한 용혈의 잠재적 위험을 줄이기 위하여, • 에쿨리주맙에서 전환하는 환자의 경우, 에쿨리주맙 마지막 용량을 투여하고 1 주 이내에 이 약 치료를 시작해야 한다. • 라불리주맙에서 전환하는 환자의 경우, 라불리주맙 마지막 용량을 투여하고 6 주 이내에 이 약 치료를 시작해야 한다. 그 외 다른 PNH 치료법에서 이 약으로 전환하는 경우, 이 약의 치료 시작 시점에 대한 사용 가능한 자료는 없다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고 1) 피낭성 세균에 의해 유발된 중대한 감염

이 약과 같은 보체 억제제의 사용은 피낭성 세균(Encapsulated bacteria)으로 인한 중대하거나 생명을 위협하거나 치명적인 감염에 취약해지게 할 수 있다. 감염 위험을 줄이기 위해 모든 환자는 수막구균(Neisseria meningitidis) 및 폐렴구균(Streptococcus pneumoniae)을 포함하여 피낭성 세균에 대한 백신접종을 받아야 한다. 가능한 경우, 환자에게 B형 헤모필루스 인플루엔자(Haemophilus influenzae type B)에 대한 백신접종을 받을 것을 권장한다. 국내 예방접종 지침 권장 사항을 참조한다.

백신은 이 약 첫 용량을 투여하기 최소 2주 전에 투여되어야 한다. 백신접종 전에 이 약 치료를 반드시 시작해야 하는 경우, 환자는 가능한 한 빨리 백신접종을 받아야 하며 백신접종 후 2주까지 예방적 항생요법으로 치료받아야 한다.

필요 시, 환자는 국내 예방접종 지침에 따라 재접종 받을 수 있다.

백신접종은 중대한 감염의 위험을 줄여주지만 없애주지는 않는다. 중대한 감염은 조기에 인지하여 치료하지 않으면 빠르게 생명을 위협하거나 치명적일 수 있다. 중대한 감염의 초기 징후와 증상에 대해 환자에게 알리고 모니터링해야 한다. 감염이 의심되는 경우 환자를 즉시 평가하고 치료해야 한다. 중대한 감염의 치료 중 이 약의 사용은 위해성과 유익성을 평가한 후에 고려할 수 있다(3. 이상반응 항 참조).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 과민증이 있는 환자

2) 현재 수막구균 및 폐렴구균에 대한 백신접종을 받지 않은 환자로서 이러한 환자에 대해서 이 약물 치료를 지연하는 위험이 해당 피낭성 세균으로 감염 발생의 위험을 상회하지 않는 경우 (1. 경고 항 참조)

3) 치료 시작 시점에 폐렴구균, 수막구균, 또는 B형 헤모필루스 인플루엔자 등의 피낭성 세균에 의해 유발된 해결되지 않는 중대한 감염이 있는 환자

3. 이상반응

1) 안전성 프로파일의 요약

이 약의 안전성 프로파일은 2건의 3상 임상시험(APPLY-PNH 및 APPOINT-PNH)을 기반으로 한다. APPLY-PNH는 항 C5 치료 경험이 있는 성인 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH) 환자를 대상으로 한 다기관, 공개 라벨, 24주 간의 활성 대조군 3상 연구이다. APPOINT-PNH는 보체 억제제 치료를 받은 적이 없는 성인 PNH 환자를 대상으로 한 다기관, 공개 라벨, 24주 간의 단일군 3상 연구이다. 아래 기재된 데이터는 권장 요법에 따라 24주 동안 APPLY-PNH에서 이 약(n = 62) 또는 항 C5 치료(n = 35)를 받은 PNH 성인과

APPOINT-PNH에서 이 약(n = 40)을 투여받은 성인의 노출을 반영한다. APPLY-PNH 연구에서 이 약을 투여받은 PNH 환자 2명(3%)에서 중대한 이상반응이 보고되었다. 중대한 이상반응에는 신우신염, 요로감염, 코로나19가 포함되었다. APPOINT-PNH 연구에서 이 약을 투여받은 PNH 환자 2명(5%)에서 중대한 이상반응이 보고되었다. 중대한 이상반응에는 코로나19와 세균성 폐렴이 포함되었다. 이 약의 가장 흔한 이상반응(≥10%)은 두통, 비인두염, 설사, 복통, 세균 감염, 바이러스 감염, 구역 및 발진이었다.

2) 이상반응

표 1은 APPLY-PNH 또는 APPOINT-PNH 연구에서 24주 동안 이 약으로 치료받은 환자의 >5%에서 발생한 이상반응을 나타낸다.

표 1 APPLY-PNH 또는 APPOINT-PNH 연구에서 이 약으로 치료받은 환자의 >5%에서 보고된 이상반응 (24주 투여기)

이상반응	APPLY-PNH		APPOINT-PNH
	이 약 (N = 62) n (%)	항 C5 (에쿨리주맙 또는 라불리주맙) (N = 35) n (%)	이 약 (N = 40) n (%)
두통[1]	12 (19)	1 (3)	11 (28)
비인두염[2]	10 (16)	6 (17)	6 (15)
설사	9 (15)	2 (6)	3 (8)
복통[1]	9 (15)	1 (3)	3 (8)
세균 감염[3]	7 (11)	4 (11)	2 (5)
구역	6 (10)	1 (3)	2 (5)
바이러스 감염[4]	6 (10)	11 (31)	7 (18)
관절통	5 (8)	1 (3)	0
저혈소판증[1]	4 (6)	0	0
어지러움	4 (6)	0	1 (3)
전신 고혈압[1]	4 (6)	0	0
지질 장애[5]	4 (6)	0	3 (8)
발진[6]	2 (3)	0	4 (10)

[1]유사한 용어를 포함한다.

[2]비인두염에는 알레르기성 비염, 상부 호흡기 감염, 인두염, 비염이 포함된다.

[3]세균 감염에는 신우신염, 요로 감염, 세균성 기관지염, 헤모필루스 기관지염, 담낭염, 모낭염, 봉와직염, 세균성 관절염, 패혈증, 폐렴간균 감염, 포도구균 감염, 녹농균 감염, 다래끼, 세균성 폐렴이 포함된다.

[4]바이러스 감염에는 코로나19, 대상포진, 구강포진, 비포진, 인플루엔자 A 바이러스 시험 양성, 인플루엔자가 포함된다.

[5]지질 장애에는 이상지질혈증, 혈중 콜레스테롤 증가, 저밀도지질단백질(LDL) 증가, 고콜레스테롤혈증, 혈중 중성지방 증가, 고지혈증이 포함된다.

[6]발진에는 알레르기성 피부염, 여드름, 다형성 홍반, 반상-구진 발진, 홍반성 발진이 포함된다.

환자의 5% 이하에서 보고된 임상적으로 관련된 이상반응에는 APPOINT-PNH 환자 1명(3%)에서의 두드러기가 포함된다.

3) 선정된 이상반응에 대한 설명

(1) 혈소판 수 감소 (NCI CTCAE 버전 4.03에 따름)

APPLY-PNH 연구에서 베이스라인에서 정상적인 혈소판 수치를 보인, 이 약으로 치료받은 환자 37명 중, 무작위 치료 기간 동안 15명(41%)이 1등급, 그리고 1명(3%)이 4등급의 혈소판 감소증을 경험했다. APPLY-PNH에서 이 약으로 치료받은 환자 3명은 베이스라인으로부터 3등급 이상으로 악화된 혈소판 감소를 경험했다(정상 혈소판이 4등급으로 악화된 환자 1명, 베이스라인 1등급에서 4등급으로 악화된 환자 1명, 베이스라인 3등급에서 4등급으로 악화된 환자 1명).

(2) 감염

3상 PNH 임상 연구에서 이 약으로 치료를 받은 PNH 환자 102명(APPLY-PNH 62명, APPOINT-PNH 40명) 중 APPOINT-PNH의 1명이 이 약으로 치료를 받는 동안 중대한 세균성 폐렴을 보고했다. 그 환자는 수막구균, 폐렴구균 및 B형 헤모필루스 인플루엔자에 대한 백신접종을 받았으며, 이 약으로 계속 치료하는 동안 항생제 치료 후 회복되었다.

4) 실험실 및 활력징후

(1) 혈중 콜레스테롤 및 혈압 증가

APPLY-PNH 및 APPOINT-PNH 연구에서 6개월 차에 총 콜레스테롤은 기준치 대비 각각 약 37 mg/dL 및 17 mg/dL, LDL-콜레스테롤은 32 mg/dL 및 18 mg/dL의 평균 증가를 보였다. 평균값은 정상 범위 내에 유지되었다. 혈압, 특히 확장기 혈압의 증가가 관찰되었다(6개월에 APPLY-PNH는 평균 4.4 mmHg 증가, APPOINT-PNH는 평균 3.4 mmHg 증가). 평균 확장기 혈압은 80 mmHg를 초과하지 않았다. 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤 및 확장기 혈압 증가는 PNH 환자의 헤모글로빈 증가(빈혈 개선)와 상관관계가 있었다.

(2) 심박수 감소

PNH 임상시험에서 이 약 200mg을 1일 2회 투여받은 환자에서, 투여 6개월 시점에 심박수가 평균 약 5 bpm 감소하였다(평균 68 bpm).

4. 일반적 주의

1) 복용 일정 준수

전문 의료인은 PNH 환자에게 용혈 위험을 최소화하기 위해 복용 일정 준수의 중요성에 대해 알려야 한다.

2) 이 약 치료 중단 후 PNH 증상의 모니터링

이 약의 치료를 중단해야 하는 경우, 마지막 용량 투여 후 최소 2주 동안 환자에게 용혈의 징후 및 증상이 나타나는지 면밀히 모니터링해야 한다. 이러한 징후로는 헤모글로빈 또는 PNH 클론 크기의 급격한 감소와 함께 나타나는 젖산 탈수소효소 (LDH) 수치의 상승, 피로, 혈색소뇨증, 복통, 호흡곤란, 혈전증을 포함한 주요 혈관계 이상반응, 연하 곤란 또는 발기 부전을 포함한다. 이 약 치료 중단이 필요한 경우, 대체 치료법을 고려해본다.

이 약 치료 중단 후 용혈이 발생하면, 적절한 경우 이 약으로 치료를 재개하거나 또는 다른 PNH 치료를 시작하는 것을 고려한다.

3) 혈중 콜레스테롤 및 혈압 증가

이 약은 PNH 환자에서 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤 및 중성지방을 증가시킨다. 이 약으로 치료받은 일부 환자에서 콜레스테롤 저하제가 필요했다. 이 약의 치료 시 혈압(특히 확장기 혈압)의 상승도 관찰됨에 따라, 환자들을 지질과 혈압의 변화에 대해 주기적으로 모니터링하고, 환자 개개인의 특성을 토대로 임상적 관련성을 평가하며, 이에 따라 환자를 관리해야 한다.

5. 상호작용

이 약은 CYP2C8 효소 및 OATP1B1/1B3 수송체에 대한 기질이다.

1) 이 약에 대한 다른 약물의 영향

(1) 강력한 CYP2C8 억제제

강력한 CYP2C8 억제제(예: 겜피브로질)와의 병용투여는 이 약에 대한 노출을 증가시킬 수 있으며, 이로 인해 이 약의 이상반응 위험이 증가할 수 있다. 강력한 CYP2C8 억제제와의 병용투여는 피해야 한다.

임상시험에서 중등도 CYP2C8 억제제인 클로피도그렐은 이 약의 AUC와 Cmax를 각각 36% 및 5% 증가시켰다.

(2) CYP2C8 유도제

강력한 CYP2C8 유도제(예: 리팜피신)와의 병용투여는 이 약에 대한 노출을 감소시킬 수 있으며, 이로 인해 이 약의 효능이 손실되거나 저하될 수 있다. 임상적 반응을 모니터링해야 하며, 이 약의 효능 손실이 분명해지는 경우 CYP2C8 유도제의 사용을 중단해야 한다.

(3) OATP1B1/1B3 억제제

임상시험에서 강력한 OATP1B1/1B3 억제제인 사이클로스포린은 이 약의 AUC와 Cmax를 각각 50% 및 41% 증가시켰다.

2) 다른 약물에 대한 이 약의 영향

임상시험에서, 이 약은 디곡신(P-gp 기질) 또는 로수바스타틴(OATP 기질)의 노출에 영향을 미치지 않았다.

시험관 내 연구 결과, 이 약은 임상적으로 유의한 농도에서 일반적인 사이토크롬 P450 효소(CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 또는 3A4/5)를 억제하거나 CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9 또는 2C19를 유도하지 않는다. 이 약은 수송체인 MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2를 억제하지 않는다.

6. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에서 이 약의 사용에 관한 자료는 불충분하다.

임신한 랫드 및 토끼를 대상으로 한 동물 생식·발생 독성시험에서 기관형성기 동안 이 약을 경구투여한 결과, AUC 기준 사람에서의 최대 권장 투여량(MRHD)인 200mg 1일 2회 투여시의 노출 대비 5배(랫드) 및 8배(토끼)까지 유해한 배태자 독성은 나타나지 않았다.

임신 중 PNH의 발병은 혈구 감소증 악화, 혈전성 사건, 감염, 출혈, 유산 및 산모 사망률 증가와 같은 산모에 대한 유해한 결과뿐만 아니라 태아 사망 및 조산과 같은 태아에 대한 유해한 결과와도 연관되어 있다. 따라서 임부 또는 임신을 계획 중인 여성에게 이 약을 사용하는 것은 위해성 및 유익성을 면밀히 평가한 후 고려해 볼 수 있다.

2) 수유부

이 약이 모유로 전달되는지 여부는 알려지지 않았다. 모유 수유아 또는 모유 생성에 이 약이 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 많은 의약품이 사람 모유로 분비되며, 모유수유한 어린이에게 심각한 이상반응이 발생할 잠재성이 있으므로, 치료 중 및 최종 투여 후 5일 동안 모유수유를 중단해야 한다.

3) 수태능

이 약이 사람의 수태능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다.

수컷 랫드를 대상으로 한 생식·발생 독성시험에서 이 약은 AUC 기준 MRHD의 6배에 해당하는 750 mg/kg/day 용량까지 수태능에 영향을 미치지 않았다.

랫드와 개를 대상으로 한 반복투여 독성시험에서 AUC 기준 MRHD의 >3배 용량에서 수컷 생식계에 대한 가역적 영향(고환 세뇨관 변성 및 정자 형성 저하증)이 관찰되었으며, 정자 수, 형태 또는 운동성, 또는 수태능에 대한 명확한 영향은 나타나지 않았다.

암컷 랫드를 대상으로 한 수태능 및 초기 배자 발생시험에서 AUC 기준 MRHD의 ~5배에 해당하는 1,000 mg/kg/day 용량에서만 착상 전후 소실이 증가하였으며, 그 결과 살아 있는

배자 수가 감소한 것으로 나타났다.

300 mg/kg/day 용량은 AUC 기준 MRHD의 ~2배에 해당하는 최대 무독성 용량(NOAEL)이다.

7. 소아에 대한 투여

18세 미만 소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

65세 이상 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

9. 간장애 환자에 대한 투여

중증(Child-Pugh C) 간장애 환자에게 이 약의 사용은 권고되지 않는다. 경증(Child-Pugh A) 또는 중등도(Child-Pugh B) 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.

경증(Child-Pugh A, n = 8), 중등도(Child-Pugh B, n = 8) 또는 중증(Child-Pugh C, n = 6) 간장애가 있는 대상자를 대상으로 한 연구에서 이 약의 총 전신 노출에 대한 영향은 정상 간 기능 대상자와 비교할 때 아주 미미했다. 경증, 중등도 및 중증 간장애가 있는 대상자에서 비결합 Cmax는 각각 1.4배, 1.7배, 2.1배 증가했고 비결합 AUCinf는 각각 1.5배, 1.6배, 3.7배 증가했다.

10. 신장애 환자에 대한 투여

투석 여부와 상관없이 중증(eGFR <30 mL/분/1.73 m^2) 신장애 환자에게 이 약의 사용은 권고되지 않는다. 경증(eGFR 60- <90 mL/분/1.73 m^2) 또는 중등도(eGFR 30- <60 mL/분/1.73 m^2) 신장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.

이 약의 청소율에 대한 신장애의 영향은 집단 약동학 분석을 사용하여 평가되었다. 정상 신기능 환자와 경증(eGFR 60- <90 mL/분/1.73 m^2) 또는 중등도(eGFR 30- <60 mL/분/1.73 m^2) 신장애 환자 사이에는 이 약의 청소율에 대해 임상적으로 상관성 있는 차이가 없었다. 중증 신장애 환자나 투석 중인 환자에 대해서는 연구되지 않았다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관해야 한다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월

○ 제조원

수입(수입자), 한국노바티스(주), 대한민국, 서울특별시 영등포구 국제금융로 10 49층 (여의도동, 쓰리아이에프씨)
전공정위탁제조(제조의뢰자), Novartis Europharm Limited, 아일랜드, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Ireland
일부공정위탁제조(제조자), Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC, 슬로베니아, Verovskova ulica 57, Ljubljana, 1000, Slovenia(1차, 2차 포장)
일부공정위탁제조(제조자), Novartis Pharma Produktions GmbH, 독일, Oeflinger Str. 44, 79664 Wehr, Germany(벌크 제조)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건

○ **(희귀의약품)**

○ **(위해성 관리계획)** '의약품의 품목허가·신고·심사 규정' 제7조의2제1항제2호에 따른 위해성 관리계획 제출 대상에 해당함 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2023.11.16.	2023.11.16.	2023.11.16.	2023.11.16.	-
보완요청 일자	2024.2.1. 2024.7.17.	2024.2.1. 2024.7.17.	2024.2.1. 2024.7.17.	2024.1.8.	-
보완접수 일자	2024.7.2. 2024.7.29.	2024.7.2. 2024.7.29.	2024.7.2. 2024.7.29.	2024.5.27.	-
최종처리 일자	2024.8.29.				-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분
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)															
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	주2
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	x	○	○	
면제사유	■ 제6호나목(가교자료)은 제2조제5호에 해당하는 희귀의약품이므로 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

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 질환은 '성인의 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria)의 치료'로 치료를 위해 200 mg 1일 2회(b.i.d.)로 경구 투여함
- 발작성 야간 혈색소뇨증 (PNH)은 생명을 위협할 수 있고 심각한 이환율과 사망률을 보이는 드문 만성 후천성 혈액 장애임. PNH는 용혈성 빈혈과 관련된 보체 매개 용혈, 혈전증에 대한 감수성 증가, 골수 기능 장애 및 말초 혈구 감소증을 특징으로 함.
- 신청적응증의 현재 표준치료는 항-C5 단클론항체인 에쿨리주맙과 라불리주맙이며, 이런 항체는 보체 연쇄반응의 말단 부분을 표적으로 삼고 C5에 결합하여 MAC 형성에 필요한 C5a 및 C5b로 절단되는 것을 방지해줌. 항-C5 치료는 대다수의 PNH 환자에서 IVH를 억제하고 혈전색전증 위험을 감소시키지만, 에쿨리주맙으로 치료받은 환자의 약 2/3는 지속성 빈혈을 앓고 있으며 많은 환자에서 적혈구 수혈이 지속적으로 필요함. C5를 치료적으로 억제하면 MAC 형성과 IVH가 예방되지만, C5 차단과 함께 C3-매개 혈관외 용혈(EVH)이 나타나, 잔존 빈혈, 지속적인 수혈 의존성, 피로와 같은 증상 및 잠재적인 장기적 결과를 초래하여 환자의 삶의 질(QoL)에 큰 영향을 미치게 됨. 최근 보체계의 C3를 표적으로 하는 페그세타코플란이 국외에 허가되어 있지만, 본 품목의 신청 시점에서는 페그세타코플란이 국내에 허가되어 있지 않은 상태였음.
- 입타코판은 대체(보체) 경로(alternative(complement) pathway, AP)의 중심 단백분해효소인 보체 B 인자(complement Factor B, FB)의 선택적 억제제로, 경구 투여함 계열 최초의 인자(factor) B 억제제로, C5 억제제보다 상위 기전을 조절하여 보체반응을 억제함에 따라, 혈관내 용혈뿐만 아니라 혈관외 용혈까지 억제할 수 있는 장점을 가짐. 핵심임상시험인 APPLY-PNH를 통해 기존 항 C5 제제에 비해 헤모글로빈의 베이스라인 대비 변화에서 유의한 결과를 나타냈으므로 용혈 및 빈혈이 있는 PNH 환자에서 입타코판은 수혈 없이 현재의 표준치료요법에서 조절되지 않은 환자에게 유익성을 나타내며, APPOINT-PNH를 통해 보체 억제제 사용 경험이 없는 환자에서도 유사한 결과를 나타냄.
- 따라서 본 품목은 신속심사 대상 지정 시 기허가품목인 항-C5 단클론항체보다 유효성 개선으로 지정받았음
- 비임상시험은 본 품목허가를 위하여 적합함. 독성 및 약력학적 효과는 입타코판의 약리학적 작용기전과 관련된 것이었으며 가역적이었으며 내약성이 우수하였음. 단회 증량 및 반복투여 독성, 유전독성, 발암성, 생식독성, 발육기 독성, 광독성 및 기타 기전 연구로 구성하여 광범위하게 평가하였음
- 신청 적응증과 관련한 임상시험성적자료는 총 10건(1상 6건, 2상 2건, 3상 2건)을 제출함
- 신청품목의 핵심임상시험은 3상 2건으로 정맥 항-C5 항체 치료에도 불구하고 PNH 및 잔류 빈혈이 있는 성인 환자를 대상으로 경구 LNP023 1일 2회 용법의 효능과 안전성을 평가하기 위한 무작위 배정, 다기관, 활성대조약대조, 라벨 공개 시험[CLNP023C12302](APPLY-PNH)과 보체 억제제 치료 경험이 없는 성인 PNH 환자를 대상으로 경구 입타코판 1일 2회 용법의 효능과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 단일군, 라벨 공개 시험[CLNP023C12301](APPOINT-PNH)임
- APPLY-PNH 시험에서, 1차 유효성 평가결과, 입타코판은 수혈 없이 1) 헤모글로빈 수치의 ≥2g/dL 지속적인 증가 및 2) 헤모글로빈 수치가 ≥12g/dL로 지속되는 것을 평가하는 두 가지 일차 평가변수 모두에서 항 C5 요법보다 통계적으로 유의하게 우월하였음. 적혈구 수혈 없이 헤모글로빈 수치가 베이스라인 대비 ≥ 2 g/dL 지속적으로 증가한 환자 비율 (95% CI)은 입타코판 그룹에서 82.3%(73.4, 90.2)였고 항 C5 그룹에서는 2.0%(1.1, 4.1)로, 그 결과 80.3%(71.3, 87.6)의 치료 차이가 발생했으며 조정되지 않은 양측 p-값은 <0.0001이었음. 평가 가능한, 누락되지 않은 데이터에 따르면, 입타코판 그룹에서는 51/60명 환자에서, 이에 비해 항 C5 그룹에서는 0/35명 환자에서 헤모글로빈 수치가 ≥2g/dL 지속적으로 증가했음. 또한 적혈구 수혈 없이 헤모글로빈 수치가 ≥12 g/dL로 지속된 환자 비율(95% CI)은 입타코판 그룹에서 68.8%(58.3, 78.9)였고 항 C5 그룹에서는 1.8%(0.9, 4.0)로, 그 결과 67.0%(56.3, 76.9)의 치료 차이가 발생했으며 조정되지 않은 양측 p-값은 <0.0001이었음. 평가 가능한, 누락되지 않은 데이터에 따르면, 입타코판 그룹에서는 42/60명 환자에서, 이에 비해 항 C5 그룹에서는 0/35명 환자에서 적혈구 수혈 없이 헤모글로빈 수치가 ≥12 g/dL로 지속되었음.

- APPOINT-PNH에서 입타코판으로 치료 받았고 보체 억제제 치료 경험이 없는 환자에서 일관된 결과가 관찰되었음. 적혈구 수혈 없이 헤모글로빈 수치가 베이스라인 대비 ≥2g/dL 지속적으로 증가한 환자 비율(95% CI)은 92.2%(82.5, 100.0)였음. 양측 95% CI의 하한인 82.5%는 사전에 명시된 임계값인 15%를 5배 이상 초과했음. 평가 가능하고 누락되지 않은 관찰 데이터에 따르면, 31/33명 환자에서 헤모글로빈 수치가 베이스라인 대비 ≥2g/dL 지속적으로 증가했음
- 입타코판 치료는 두 시험 모두에서 수혈 회피, 베이스라인 대비 헤모글로빈 수치 증가, 베이스라인 대비 ARC 감소라는 2차 평가변수에 대해 일관되고 임상적으로 의미 있는 개선을 나타냄
- 두 시험 모두에서 하위군 분석 결과 일관된 결과를 나타내었음
- 현재 신청품목은 미국에서 2023.12.5.에 허가받았으며, 유럽은 2024.5.17.에 허가받음.
- 입타코판 200 mg b.i.d.의 안전성 프로파일은 PNH 환자 170명의 통합 안전성 분석군으로 분석함. 해당 통합 분석군에는 CLNP023C12302(APPLY-PNH)(데이터 마감일 2022.9.26.), CLNP023C12301 (APPOINT-PNH)(데이터 마감일 2022.2.28.), CLNP023X2201(LPLV 2022.2.28.), CLNP023X2204 (LPLV 2022.2.9.), CLFG316X2201(LPLV 2022.5.24.)이 포함됨. 안전성 데이터의 대부분은 주요 핵심임상시험인 APPLY-PNH이었음.
- APPLY-PNH에서 입타코판은 내약성이 우수했으며, 이상사례로 인한 사망이나 중단은 없었음. TEAE의 전체 발생률은 입타코판과 항 C5 그룹에서 유사했으며, 항 C5에 비해 입타코판으로 치료받은 환자에서 SAE 발생률이 더 낮았음. 보고된 TEAE는 주로 경증~중등증이었으며, 중증 TEAE를 보고한 환자의 비율은 항 C5 그룹에 비해 입타코판 그룹에서 더 낮았음. TEAE 발생률이 가장 높은 SOC는 감염 및 기생충 감염이었는데, 이는 입타코판 그룹보다 항 C5 그룹에서 더 높은 비율로 나타났음. 입타코판 그룹에서 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 두통, 설사, 비인두염, 오심이었고 항 C5 그룹에서 가장 흔히 발생한 TEAE는 코로나19와 돌발성 용혈이었으며 치료 중단을 초래한 사례는 없었음.
- 통합 PNH 시험 전반에서 가장 빈번하게 발생하는 TEAE는 입타코판 200 mg b.i.d. 치료 그룹에 대해 유사했으며, 항 C5로 이전에 치료 받은 그룹(APPLY-PNH)과 보체 억제제 치료를 받은 경험이 없는 그룹(APPOINT-PNH) 모두 유사한 프로파일을 보였음. 가장 흔히 발생한 TEAE는 두통 및 감염(주로 코로나19, 비인두염 및 상기도 감염)이었는데, 이는 PNH 치료용으로 승인된 다른 보체 억제제의 알려진 안전성 프로파일과 일치하였음
- 신청품목은 희귀의약품으로 신청되어 가교 면제 대상임

[약어 및 정의]

AA	Aplastic anemia (재생불량성 빈혈)
Bb	Fragment Bb of Factor B (B인자의 Bb 단편)
BCC	Basal cell carcinoma (기저 세포 암종)
b.i.d.	Bis in die/twice a day (1일 2회)
BMD	Bone marrow disorder (골수 장애)
BMF	Bone marrow failure (골수 부전)
BTH	Breakthrough hemolysis (돌발성 용혈)
C3	Complement component 3 (보체 성분 3)
C3G	C3 glomerulopathy (C3 사구체병증)
C5	Complement component 5 (보체 성분 5)
CD55	Complement decay-accelerating factor (보체 붕괴 촉진 인자)
CD59	MAC-inhibitory protein (MAC-억제 단백질)
EBMT	European Group for Bone Marrow Transplantation (유럽 골수 이식 그룹)
EVH	Extravascular hemolysis (혈관외 용혈)
FAS	Full analysis set (전체 분석군)
FMI	Final Market Image (최종 시장 이미지)

GPI	Glycosylphosphatidylinositol (글리코실포스파티딜이노시톨)
Hb	Hemoglobin (헤모글로빈)
HLT	MedDRA high level term (MedDRA 상위 용어)
HSC	Hematopoietic stem cell (조혈모세포)
HSCT	Hematopoietic stem-cell transplantation (조혈모세포 이식)
IgAN	IgA nephropathy (IgA 신장병)
IgG	Immunoglobulin G (면역 글로불린 G)
ITP	Immune thrombocytopenia (면역성 혈소판 감소증)
IVH	Intravascular hemolysis (혈관내 용혈)
LDH	Lactate dehydrogenase (젖산 탈수소 효소)
LPLV	Last patient last visit (마지막 환자의 마지막 방문)
MAC	Membrane attack complex (막 공격 복합체)
MAVE	Major adverse vascular event (주요 심혈관 사건)
MDS	myelodysplastic syndrome (골수 형성 이상 증후군)
MMRM	Mixed Model of Repeated Measures (반복 측정 혼합 모형)
NEC	Not elsewhere classifiable (달리 분류되지 않은)
NORD	National Organization for Rare Disorders (미국 국립 희귀 질환 기구)
PGIS	Patient Global Impression of Severity of fatigue (피로 중증도에 대한 환자의 전반적 인상)
PIG-A	Phosphatidylinositol glycan class A (포스파티딜이노시톨 글리칸 클래스 A)
PNH	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (발작성 야간 혈색소뇨증)
REP	Rollover extension program (연장 프로그램)
SAAWP	Severe Aplastic Anemia Working Party (중증 재생 불량 빈혈 전문 위원회)
sC5b-9	Soluble sC5b-9 (녹는 sC5b-9)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 자격요법제(비특이성면역억제제를 포함)(142)
- 약리작용 기전 : 보체 인자 B(factor B, FB)에 결합하여 대체 경로(alternative pathway, AP)의 C3 전환효소 억제 및 C3 전환효소 억제를 통해 C5 전환효소복합체를 억제하는 프로테아제 억제제
- 인자 B는 보체 대체 경로(alternative pathwayt)의 주요 단백분해효소로서, C3b와 결합하여 C3bB를 형성하고 C3bB는 활성 C3 전환효소(convertase)를 대표하는 C3bBb로 분해됨. 입타코판(LNP023)은 인자 B를 억제하여 C3 전환효소의 생성을 방해함으로써 Alternative pathway-dependent C3 활성을 차단하고 Classical pathway- 및 Lectin pathway-dependent C5 활성을 차단함
- 항C5 항체의 국내 허가 사항 : C5 억제제인 에쿨리주맙과 라불리주맙은 항-C5 단클론항체로, C5와 높은 친화도로 결합하여 C5a 및 C5b로의 분할을 억제하고 MAC(membrane attack complex)의 생성을 방지하여 MAC-매개 혈관내 용혈을 억제함. 하지만 C3 opsonization(C3b)에 의해 일어나는 혈관외 용혈(extravascular hemolysis)을 막지 못함.

1.2. 기원 및 개발경위

- 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH)은 생명을 위협할 수 있고 심각한 이환율과 사망률을 보이는 드문 만성 후천성 혈액 장애임. PNH는 용혈성 빈혈과 관련된 보체 매개 용혈, 혈전증에 대한 감수성 증가, 골수 기능 장애 및 말초 혈구 감소증을 특징으로 함.
- 입타코판은 PNH 치료를 위해 개발된 대체 보체 경로의 계열 내 최초 경구 투여형 B 인자 억제제임. 입타코판은 근위부 보체 연쇄반응(캐스케이드)의 대체 경로를 표적으로 함. 대체 보체 경로 유발 질환인 PNH에서 입타코판은 그 작용기전을 통해 보체 매개 용혈(혈관 내 및 혈관 외)을 완전히 억제하여 빈혈을 개선하고 관련 수혈 필요성을 감소시켜 환자의 피로를 개선해주고 궁극적으로 병원 방문 횟수를 줄여줄 가능성이 있음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH)는 조혈모세포(HSC)의 PIG-A(포스파티딜이노시톨글리칸 클래스 A) 유전자의 체세포 돌연변이로 인해 발생함. 이로 인해 글리코실포스파티딜이노시톨 앵커의 생합성 장애가 발생하여 그 후 적혈구(RBC)를 포함한 모든 자손세포(progeny cells)에서 보체 조절 단백질(CD55 및 CD59)을 포함한 포스파티딜이노시톨 결합 세포 표면 단백질이 손실되는 질환임. 이러한 조절 인자가 결핍되면 PNH RBC가 막공격복합체(C5b-9 또는 MAC)에 의한 보체 매개 용혈에 매우 취약하게 됨. PNH의 임상 증상은 휴지기 상태에서 생명을 위협하는 정도까지 증상과 중증도가 다양할 수 있고 용혈성 빈혈, 혈전증, 평활근 근긴장 이상증, 피로, 혈색소뇨증, 만성 신장 질환 및 폐고혈압이 발생함. 혈전색전증은 PNH 환자의 주요 사망 원인이며, 빈혈은 그 요인이 다양한 경우가 종종 있고 용혈과 골수 부전의 조합으로 인해 발생함. 고전적 PNH는 명백한 골수 부전 없이 주로 용혈성 빈혈로 나타남. PNH에서 혈전증의 기저에 있는 기전에는 혈관 내 용혈(IVH), 산화질소(NO) 고갈, 보체 매개 혈소판 활성화, 섬유소 용해계 손상 및 염증 매개체가 포함됨
- PNH는 전 세계적으로 100만 명당 10~20명, 미국에서는 100만 명당 12~13명에서 발병하는 것으로 추정됨. 일반 인구에서의 추정 발생률은 100만 명당 1.0~1.5건 사이이고 미국에서는 100만 환자-년당 5.7명까지 높을 수 있음.
- (현재 치료법) 에쿨리주맙이 도입되면서 PNH의 자연 질병 경과가 바뀌었고, 가능한 경우 항-C5 단클론항체인 에쿨리주맙과 라불리주맙이 용혈성 PNH 치료의 표준이 되었음. 이런 항체는 보체 연쇄반응의 말단 부분을 표적으로 삼고 C5에 결합하여 MAC 형성에 필요한 C5a 및 C5b로 절단되는 것을 방지해줌. 항-C5 치료는 대다수의 PNH 환자에서 IVH를 억제하고 혈전색전증 위험을 감소시키지만, 에쿨리주맙으로 치료받은 환자의 약 2/3는 지속성 빈혈을 앓고 있으며 많은 환자에서 적혈구 수혈이 지속적으로 필요함. C5를 치료적으로 억제하면 MAC 형성과 IVH가 예방되지만, C5 차단과 함께 C3-매개 혈관외 용혈(EVH)이 나타나, 잔존 빈혈, 지속적인 수혈 의존성, 피로와 같은 증상 및 잠재적인 장기적 결과를 초래하여 환자의 삶의 질(QoL)에 큰 영향을 미치게 됨
- 미충족 의료 수요 환자 결과를 개선한 현 표준치료의 유용성에도 불구하고, 혈관 내 및 혈관 외 모두에서 보체 매개 용혈을 조절하여 빈혈을 개선시키고 궁극적으로 해결하며, 관련 수혈 필요성을 없애고 PNH와 관련된 이환율을 감소시키며 환자의 삶의 질을 향상시키는, 그리고 안전성 프로파일이 양호한 치료 옵션에 대한 미충족 의료 수요가 여전히 많음
- 신청 적응증의 현재 표준치료는 항-C5 단클론항체이며, C3를 표적으로 하는 페그세타코플란이 있지만, 본 품목의 신청 시점에서는 페그세타코플란이 국내에 허가되어 있지 않은 상태였음. 따라서 본 품목은 신속심사 대상 지정 시 기허가품목인 항-C5 단클론항체보다 유효성 개선으로 지정받았음
- 심사 중 엠파벨리주(페그세타코플란)가 2024.4.29.에 허가 완료됨. 또한 보이데야정(다니코판)은 라불리주맙 혹은 에쿨리주맙에 부가요법으로 2024.6.28. 허가 완료됨

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 특이사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

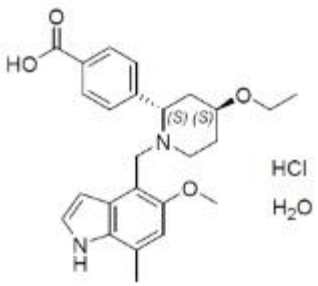
- 신속심사 대상 지정(23.6.1)
- 희귀의약품 지정(23.6.2)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 입타코판염산염수화물
- 일반명 : Iptacopan hydrochloride monohydrate
- 분자식 : $C_{25}H_{30}N_2O_4 \cdot HCl \cdot H_2O$
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) ■ 건조감량/수분
□ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

제제시험
■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험
□ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
□ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험
□ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	A polyethylene bag in a sealed quadruple laminated foil bag(PE/PETP/ALU/PETP)	유의적 변화 없음
가속시험	40℃/75% RH	A polyethylene bag in a sealed quadruple laminated foil bag(PE/PETP/ALU/PETP)	유의적 변화 없음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치가 신청품목과 원료약품 및 그분량이 동일함

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	블리스터 / PVC/PE/PVdC	유의적 변화 없음
가속시험	40℃/75% RH	블리스터 / PVC/PE/PVdC	유의적 변화 없음

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항
  - 저장방법: 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관 (블리스터 포장, PVC/PE/PVdC)
  - 사용기간: 제조일로부터 36 개월
- 외국의 CPP, 의약품집 등 공인된 자료에 수재된 사항

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

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

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 단회 증량 및 반복투여 독성, 유전독성, 발암성, 생식독성, 발육기 독성, 광독성 및 기타 기전 연구로 구성하여 광범위하게 평가하였음(아래 표 참고).
- ICH M3 및 비임상 안전성에 관한 모든 관련 ICH 가이드라인을 준수함.

- 데이터 상호인정(Mutual Acceptance of Data, MAD)을 전적으로 따르고 EU 회원국, OECD 회원국의 국가 비임상시험관리기준(good laboratory practice, GLP) 원칙을 준수함
- 독성 시험 프로그램에 사용된 모든 비임상 동물종들: 약리학적으로 관련성이 입증되어 있으며, 설치류, 개, 토끼 및 사람 분석에서 대등한 보체 FB 억제 효능이 입증되었음
- 비임상 안전성 연구에서 표적 억제 수준: 13주 및 26/39주 랫드 및 개 독성 시험과 52주 자견 연구에서 직접 측정되었음

시험종류		종 및 계통 /군당 마리수	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	Study #	결과
시험물질: (0.5% w/v 메틸셀룰로오스 + 0.5% v/v Tween 80(폴리소르베이트 80))								
단회 투여 독성 시험	증량	원숭이, 게잡이 원숭이 / 3M	경구 (위관 영양법)	단회 증량 투여	10, 50, 100, 300, 600 *관찰된 최대/최소 치사량 없음	X	1370389	- ≥300 mg/kg: 300 mg/kg 투여 후 9시간에서 17시간까지(+20 ms 혹은 8%), 혹은 600 mg/kg 투여 후 9시간에서 20시간까지(44 ms 혹은 18%) 용량 의존적으로 QTc 증가 - ≥10 mg/kg; 용량 비의존적으로 최소한에서 경도의 호중구 증가, 최소한에서 경도의 림프구 및 호산구 감소. - 600 mg/kg: 최소한에서 경도의 총 빌리루빈 증가, 최소한의 알라닌 아미노전달효소 및 아스파테이트 아미노전달효소 증가
반복 투여 독성 시험	투여기간 증가	랫드, Wistar Hannover/ 5M/군	경구 (위관 영양법)	2주	0, 100, 300, 1000	X	1370303	- ≥100 mg/kg/일: 동시 투여 대조군 대비 용량 비의존적으로 최소한의 호중구 수 증가(+44-66%); - 1,000 mg/kg: 대조군 대비 갑상선 중량이 유의하게 증가했으나(절대 +47.8%, 체내 백분율 +49%, 뇌 백분율 +48.1%), 갑상선에 육안 혹은 현미경학적 변화는 없었음.
		10/sex/시험 6/sex/회복		4주 (+4주 회복)	0, 100, 300, 1000	O	1470568	- 랫드에서 시험물질을 4주간 경구 투여할 때, 최대 1,000 mg/kg/일의 용량에서 내약성이 있었지만, 모든 용량에서 시험물질과 관련된 변화가 관찰되었음 - 빌리루빈 증가는 ≥100 mg/kg/일에서, 단백뇨는 ≥300 mg/kg/일에서 나타났음 - 하더리안 선(퇴화/재생 및 염증세포 침윤, 부분 가역성)과 갑상선(여포세포 비대, 완전 가역성)에서 TSH 증가와 관련된 현미경 소견은 1,000 mg/kg/일에서 유해한 것으로 간주되었음 - NOAEL: 300 mg/kg/일로 간주되었음
		10/sex/시험		13주 (+8주 회복)	0, 50, 150b, 500c	O	1570195	- 13주간 50, 150 및 500 mg/kg/일의 용량으로 경구 투여한 랫드에서 내약성이 전반적으로 우수한 것으로 나타났음 - 고환에서의 관찰을 기반으로, NOAEL은 수컷에서 150 mg/kg/일, 암컷에서 500 mg/kg/일로 정의되었음 (투여 13주차에서의 수컷과 암컷의 혈장 Cmax 각각 15,700 및 29,800 ng/mL, AUC0-24h 69,500 및 181,000 h*ng/mL에 해당함)
		30/sex/대조 20/sex/시험 30/sex/고용량		26주 (+27주 회복)	0, 50, 150, 750	O	1570193	- 26주간 50, 150, 750 mg/kg/일 반복 경구 (위관 영양법) 투여 랫드에서 일반적으로 내약성이 우수했음 - ≥50 mg/kg/일 투여한 동물에서 갑상선/부갑상선 중량의 가역적 증가는 ≥150 mg/kg/일에서 갑상선 여포세포 비대와 상관관계가 있었음 - 750 mg/kg/일을 투여한 수컷의 전립선에서는 Ki67 양성 상피 세포의 가역적 증가가 관찰되었음 - 입타코판을 투여한 모든 수컷 군에서 고

시험종류		종 및 계통 /군당 마리수	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	Study #	결과
								환 중량의 가역적 증가가 나타났으며, 현미경학적 상관관계는 없었음 - 이러한 소견은 모두 유해하다고 간주되지 않았음 - NOAEL: 750 mg/kg/일로 정의되었음 (수컷과 암컷에서 각각 Cmax 63,900 및 65,200 ng*h/mL, AUC0-24h 295,000 및 369,000 ng*h/mL에 해당함) - 성별 간 노출에 큰 차이가 없다는 데 근거하여, 22주차에 750 mg/kg/일의 암수 합산 혈장 노출량을 안전 마진 계산에 고려함(Cmax 64,500 ng/mL, AUC0-24h 332,000 ng/mL*hr)
	투여기간 증가	개, 비글/ -증량단계: 3M - 반복투여 단계:3M/군	경구 (위관 영양법)	2주 (증량 단계 있음)	-증량단계: 50, 100, 300*, 600, 1000 -반복투여단계: 0, 100, 300, 1000	X	1470220	증량 단계: - 입타코판은 개에서 최대 1,000 mg/kg까지 단회투여 시 내약성을 보였음 (총 Cmax 267,000 ng/mL, AUC0-24h 3,937,300 ng*h/mL로, 200 mg b.i.d. 임상용량 노출 시 인체 총 Cmax 및 AUC0-24h의 각각 ~64.8배, ~76.6배에 해당함) - 이러한 결과를 바탕으로, 2주 반복투여 단계에서 100, 300 및 1,000 mg/kg/일의 용량을 채택함 반복투여 단계: [고용량(1,000 mg/kg/일) 투여 결과 - 내약성 없음] - 독성 임상 징후) 14일차(M14)에 한 마리에서 타액 분비, 구토, 처짐/느린 행동, 두부진탕, 비틀거림, 경련, 눈꺼풀 부분 감김, 사망 등이 나타났음 (이러한 임상 징후는 입타코판의 높은 뇌 및 뇌척수액 노출과 상관관계가 있음) - 체중/먹이 섭취량 감소) 독성학적으로 관련있는 것으로 판단됨 - 임상 화학 지표의 유해한 변화) 간 손상 (AST 및 ALT) 및 담즙 정체(총 빌리루빈 및 ALP) 지표 증가 - 피브리노겐 농도의 증가) 다발성 염증 및 병리에 의한 2차적인 것으로 간주 - PR 간격의 현저한 감소/QRS, QT, QTcV 및 QTcI 간격의 현저한 증가) 13일차 대부분 동물에서 관찰되었는데, 전반적으로 열악한 동물 상태에 기인한 2차적인 결과로 보임 - 심박수 증가) 3일차와 13일차에 대조군 대비 평균 심박수 증가, 3일차에는 투여 후 최대 15시간까지, 13일차에는 기록 기간 내내 지속되었음 - 장기 중량 감소) 갑상선/부갑상선 및 비장에서 관찰됨 - 현미경 소견) 갑상선의 여포세포 비대, 흉선의 림프 위축, 하악 림프절의 세포충실성 감소, 췌장의 탈과립화가 나타남 - 최대허용용량: 300 mg/kg/일로 결정 - 후속 장기 독성 시험을 위한 고용량으로 제안되었음 유전체 분석: 심장 샘플을 유전자 발현에 대해 분석했음(단독 보고서 [DISR1470220]).
		3/sex/군 2/sex/회복		4주 (+4주 회복)	0, 15, 50, 300	O	1470567	- 4주 동안 개를 대상으로 입타코판을 경구 투여한 결과, 최대 300 mg/kg/일의 용량에서 내약성이 나타났고, 입타코판 관

시험종류		종 및 계통 /군당 마리수	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	Study #	결과
								련 효과는 모든 용량에서 관찰되었음. - 모든 용량에서 심박수 증가, 빌리루빈 증가, 갑상선 중량 감소(여포세포 비대 및 콜로이드 고갈)가 나타났음 - 300 mg/kg/일 투여 시 심장, 간, 고환, 부고환에서 장기 중량, 육안 및/혹은 현미경학적 변화가 관찰되었음 - 심장, 고환, 부고환을 제외한 대부분의 입타코판 관련 변화는 완전히 가역적이었으나, 300 mg/kg/일 투여 시는 부분적으로만 가역적이었음 - NOAEL: 50 mg/kg/일로 정의 (300 mg/kg/일 투여 시 심장, 간, 고환, 부고환, 갑상선에서 나타난 위해성으로 인함. 이는 투약 단계 25일차(4주차) 수컷과 암컷에서 각각 Cmax 41,200 및 36,200 ng/mL, AUC0-24h 253,000 및 224,000 ng*h/mL에 해당).
		3/sex/군 2/sex/무처치		13주 (+8주 회복)	0, 5b, 30c, 150	O	1570194	개를 대상으로 13주 동안 입타코판을 투여한 결과, - ≥30 mg/kg/일에서는 수캐에서 고환과 부고환에 유해 효과 관찰(각각 정세관 변성 및 세포 파편) - 150 mg/kg/일에서는 염증성 변화 관찰(간에서 단일 세포 괴사를 동반한 혼합 세포 침윤 및 단핵구, 글로불린 및 피브리노겐 증가를 동반한 호중구 감소증) - NOAEL: 수컷 5mg/kg/일, 암컷 30mg/kg/일로 정의 (투여 89일차(13주차) 혈장 Cmax 각각 4,390 및 22,600ng/mL, AUC0-24h 35,500 및 149,000ng*h/mL에 해당함)
		6/sex/군 4/sex/저용량		39주 (+27주 회복)	0, 5b, 30c, 150	O	1570192	개를 대상으로 39주 동안 입타코판을 반복 경구(위관 영양법) 투여한 결과 - 일반적으로 내약성이 우수했음 - 표적 장기: 고환(고환 중량 감소와 관련된 정세관 변성 및 부고환의 세포 파편 증가), 갑상선(갑상선 여포세포 비대의 경미한 발생 빈도 및 중증도 증가), 간(쿠퍼 세포 색소)(150mg/kg/일)이었음 - 고환 소견: 유해하다고 간주되었음. 회복 기간 종료 시 회복되었음 - 고용량 회복 수컷의 빈사 상태: 입타코판 관련 가능성이 있는 골수 섬유증과 관련된 재생불량성 빈혈로 인한 것임 - NOAEL: 수컷 5mg/kg/일, 암컷 30mg/kg/일로 정의 (NOAEL 농도에서 Cmax 각각 4,580 혹은 21,000 ng/mL, AUC0-24h 39,300 혹은 155,000 ng*h/mL에 해당함)생략
밑줄친 용량: 각 시험에서 NOAEL(No Observed Adverse-Effect Level) 의미함, 밑줄친 용량 b: 수컷의 NOAEL, 밑줄친 용량c: 암컷의 NOAEL * = 최대 300 mg/kg/일까지의 용량 수준이 후속 GLP 독성 시험에서 고용량으로 제시된다.								
발암성	발암성	마우스, rasH2 tg/wt (CByB6F1 - Tg(HRAS) 2Jic) 3or10/sex/군	경구 (위관 영양법)	26주	0, 100, 300, 1000d	o	1770876	-우발적/사망/빈사 상태로 희생이 각 군별로 1~2마리 있음 -이외 일반증상에서는 주목할만한 소견 없음
		랫드, Wistar Hannover 50/sex/군	경구 (위관 영양법)	104주	0, 150, 300, 750d	o	1770877	- 자세한 결과 생략 *독성요약문 표 p.10에는 102주로 기재되어 있음

시험종류		종 및 계통 /군당 마리수	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	Study #	결과
	발암성 단기간 DRF (용량범위 탐색)	마우스, 야생형 rasH2	경구 (위관 영양법)	7일	0, 150, 500, 1000	x	2070102	- LNP023은 모든 시험 용량에서 우수한 내약성을 보였음 (7일간 경구 투여로 150, 500, 1,000 mg/kg/일; N=수컷 3마리, 암컷 3마리/군). - 500 혹은 1,000 mg/kg/일을 투여한 수컷에 있어서 경미한 일시적 체중 감소와 그에 상응하는 먹이 섭취량 감소를 포함한 소수의 소견만이 나타났음.
		마우스, 야생형 rasH2	경구 (위관 영양법)	28일	0, 150, 500, 1000	o	1770875	- 주목할만한 소견 없음 - 고용량 독성 암컷 한 마리가 빈사 상태로 안락사 되었으며, 이는 시험물질과 관련이 없는 것으로 간주됨
생식 발생 독성 시험	수컷 생식력	랫드, Wistar Hannover 25/M/군	경구 (위관 영양법)	116일까지 (교배전 13주~ 교배한 암컷의 제왕절개까지)	0, 50, 150, 750	o	1870193	- 모든 용량에서 1~2마리 사망/빈사가 있음 - 시험물질 관련된 투여 후 관찰 소견은 150 혹은 750 mg/kg/일을 투여한 동물의 타액 분비 및 입 문지름에 한정되었음 - 주목할만한 임상 관찰 소견 없음 - 각각의 용량에서 1마리를 제외한 모든 암컷의 임신이 확인되었음
	암컷 생식력 및 초기 배자 발생	랫드, Wistar Hannover 24/F/군	경구 (위관 영양법)	35일 까지 (교배 2주전~GD6)	0, 100, 300, 1000	o	1770670	- 사망없음 - 임상 및 부검 관찰 소견에서 주목할만한 소견 없음
	배· 태자 발생	랫드, Wistar Hannover	경구 (위관 영양법)	GD6~GD17	0, 100, 300, 1000	o	1670321	- 고용량군의 1마리를 제외하고 모든 용량에서 사망없음 - 주목할만한 임상 관찰 소견 없음 - 300 및 1000 mg/kg 용량에서 입모가 관찰됨. 시험물질 투여와의 관계를 배제할 수 없으나, 관찰 소견이 드물고, 도물 체중 및 먹이 섭취량이 투여에 영향을 받지 않았으므로, 유해하지 않은 것으로 간주됨
	예비/ DRF통합 배· 태자 발생	토끼, 뉴질랜드 화이트	경구 (위관 영양법)	GD7~GD20	0, 50, 300, 600	o	1670322	- 고용량에서 시험물질과 관련된 사망이 1건 발생 - 600mg/kg에서 털얼룩이 관찰된 동물의 수가 증가함. 투여와 관련이 있는 것으로 간주됨 - 모든 기형과 변이는 투여와 관련이 없는 우발적인 것으로 간주됨
	배· 태자 발생	토끼, 뉴질랜드 화이트	경구 (위관 영양법)	GD7~GD20까지	0, 100, 250e, 450f	o	1670323	- 저용량에서 사망 1건 발생 - 450 mg/kg에서 투여와 관련된 것으로 보이는 체중증가 감소 및 평균 먹이 섭취량 감소가 있어 여원 외관이 4마리가 관찰됨 - 시험물질과 관련된 기형이나 변이는 발견되지 않았음. 관찰된 기형은 서로 다른 장기 시스템에서 발생한 전혀 다른 기형이었으며, 시험물질과 관련이 없는 것으로 간주되었음
	출생 전후 발달	랫드,Wistar Hannover -F0 22/F/군 -F1 20/sex/군	경구 (위관 영양법)	GD6~LD21 까지	0, 100, 300, 1000	o	1770878	- 중용량을 제외한 모든 군에서 시험물질과는 관련없는 것으로 간주된 사망 1건씩 발생함 - F1에서 주목할만한 소견 없음. 다만, 대조군에 비해 시험군에서 시험물질의 용량과 관련된 것으로 간주되는 활동성 감소가 관찰되었음
	유년기 DRF	개, 비글	경구 (위관 영양법)	8주	0, 5, 30, 150, 300, 600	x	1770671	- ≥150 mg/kg: 심박수 증가, RR 및 QT 간격 단축 - ≥300 mg/kg: PR 간격 단축

시험종류		종 및 계통 /군당 마리수	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	Study #	결과
								- 300 mg/kg: 심근 변성/괴사, 폐에서 폐포 호산구 물질 증가 - 600 mg/kg: 내약성 없음, 임상 징후(예: 활동성 감소, 진전, 타액 분비) 및 심전도 소견(분당 박동수 268회)
	유년기	개, 비글 5/sex/군 (+5/sex/회복군)	경구 (위관 영양법)	52주 (+27주 회복)	0, 5b, 30c, 150	o	1870009	- 사망 대조군에서 1건 발생 - PND 56-392일차의 각 투여군에서 타액분비, 여윔이 관찰되었음
유전독성 시험	복귀 유전자 돌연변이	TA98, TA100, Salmonella typhimurium	In vitro	NA	5, 15, 50, 150, 500 µg/웰	x	1313007	- 독성 효과: 시험 최고 농도까지 없음. - 유전독성 효과: 없음. - 결과: 음성 대조군의 평균 돌연변이 수는 대조군 범위에서 허용되는 음성 대조군 값의 범위 내에 있었음. 양성 대조군에서는 음성 대조군 발생 빈도의 2배(혹은 그 이상)에 해당하는 반응이 유발되었음. 이는 공식적으로 화합물의 변이원성 활성에 대한 기준임. 적용된 모든 시험 조건에서, 시험물질 처치로 인해 음성 대조군 값에 상응하는 이상으로 복귀돌연변이체 수가 눈에 띄게 증가하지 않았음
	복귀 돌연변이 (Ames)	TA98, TA100, TA1535, TA97a, TA102 Salmonella typhimurium	In vitro	NA	5, 16, 50, 160, 500, 1600, 5000 µg/플레이트	o	1470563	- 독성 효과: 5,000 µg/플레이트에서 배경 세균 잔디가 약간 얇아지는 형태의 독성은 TA102 균주의 경우 S-9 유/무 조건에서 관찰되었으며, TA1535 및 TA97a 균주는 S-9가 있을 때만 관찰되었dma. - 유전독성 효과: 없음.
	in vitro 미소핵 시험	TK6 세포	In vitro	NA	0, 500, 250, 125 µg/mL	x	1314004	- 유전독성 효과: LNP023은 적용된 시험 조건에서 염색체이상유발성 혹은 염색체의 수적 이상이 없었음. - 결과: LNP023은 대사 활성화 없이 20시간 처치 후, S9 유/무 조건에서 3시간 처치 후 미소핵을 포함하는 세포의 수가 증가하지 않았음. 시험 한계인 500 µg/mL까지 세포 독성이 높은 농도는 분석되지 않았음.
		사람 말초 혈액 림프구	In vitro	NA	0, 300, 400, 459 µg/mL	o	1470562	- 독성 효과: 없음. - 유전독성 효과: 없음
	in vivo 미소핵 시험	랫드, Wistar Hannover	경구 (위관 영양법)	4주 (+4주 회복)	0, 100, 300, 1000	o	1470568	- 유전독성 효과: 없음 (4주 회복 기간 및 미소핵 평가 포함)
기타 연구 - 광독성 연구	광독성 시험	마우스, Balb/c 섬유아세포주 3T3 클론 A31	In vitro	NA	1000 µM 까지	x	1315506	- 광자극지수(photo irritation factor, PIF) 7.0으로 광독성 가능성이 약함을 시사함
		마우스, BALB/c (6/F/rns)	경구 (위관 영양법)	3일	0, 100, 300, 1000 mg/kg/일	o	1470564	- UVA/Vis 노출 후 100 및 1,000 mg/kg/일 투여 1일 혹은 2일차에만 일시적인 홍반이 나타남. - UVA/Vis 노출 후 100, 300 mg/kg/일에서 귀 중량이 약간 증가함. - 시험한 최고 용량인 1,000 mg/kg/일까지 in vivo 광활성화 가능성에 대한 명확한 증거 없음 (Cmax 155,000 ng/mL) (AUC0-24h 599,000ng*h/mL)
기타 연구 - 기전 연구	고환독성평가							
	ex vivo Bio-AlteR® 동물 모델에	랫드, 스프라그 다울리 정세관 1차 배양	In vitro	NA	2, 20 및 200 µM	x	DIS R1720270	- in vitro 고환 독성 분석: 시험한 모든 농도에서 세포 독성 효과 없음. 7일차부터 200 µM에서 상피 전기 저항이

시험종류		종 및 계통 /군당 마리수	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	Study #	결과
	대한 LNP023의 고환 독성							약간 감소하고 다양한 시점과 농도에서 밀착연접 및 간극연접에 특이적인 유전자가 조절되었으나 일관된 선형 농도-반응 관계는 나타나지 않았음. D7/D8부터 체세포 수가 증가하고 안드로겐 수용체를 포함한 세르톨리 세포 특이적 유전자가 조절되었는데, 이는 시험한 모든 용량 수준에서 22일차에 명확하게 상향 조절되었음. 연구 기간 전반에서 총 생식세포 수에 부정적인 효과가 없었으며, 오히려 일부 시점 및 농도에서 생식세포 수가 증가했음
		개, 비글 정세관 1차 배양	In vitro	NA	2, 20 및 200 µM	x	DIS R1720277	- in vitro 고환 독성 분석: 시험한 농도에서 세포 독성 효과 없음. 다양한 시점과 농도에서 밀착연접 및 간극연접에 특이적인 유전자가 조절되었으나, 일관된 선형 농도-반응 관계는 나타나지 않았다. 또한, LNP023은 20 µM에서 체세포 수를 약간 증가시켰고 세르톨리 세포 선택적 유전자를 조절했다. LNP023은 D7/D8에서 정조세포와 2차 정모세포의 수를 증가시켰으며, 이는 전반적으로 정조세포, 파키텐 정모세포 및 원형 정자에 특이적인 유전자의 발현 증가와 관련이 있었음
	랫드와 개 Bio-AlteR® 고환 독성 모델에서 LNP023 시험의 비교	랫드, 스프라그 다울리 및 개, 비글 정세관 1차 배양	In vitro	NA	2, 20 및 200 µM	x	DIS R1720270a	- 생식 세포 집단에 대한 LNP023 관련 효과에 대한 약간의 차이가 랫드와 개 배양 간에 관찰되었음: - 개의 경우, LNP023은 1주 후 일시적으로 정자형성 과정의 일부 지표를 상승시키는 것으로 나타났으며 3주 처치 후에는 일부 부정적인 효과가 나타났음. - 랫드 배양에서는 1주 후 정자형성 과정에 일시적인 부정적인 효과가 나타났으며, 처치 3주차 종료 시 회복되었음. - 두 경우 모두 랫드 배양에서 연구 종료 시점에 이미 회복되었거나, 개 배양에서 정조세포의 수와 유전자 발현에 부정적인 영향이 없는 것으로 보아, 휴약기 후 회복이 예상됨.
	안드로겐 및 갑상선 호르몬 수용체 효과							
	안드로겐 및 갑상선 호르몬 수용체 활성의 in vitro 평가	안드로겐 및 갑상선 호르몬 수용체를 발현하는 사람 HEK293 재조합 리포터 세포	In vitro	NA	10, 20, 40, 80, 160, 200 µM	x	DIS R1820225	- 시험한 농도에서 세포 독성 없음. - 안드로겐 수용체 활성에는 변화가 없었음. LNP023은 ≥80 µM의 농도에서 갑상선 호르몬 수용체 리포터인 THα 및 THβ에 대한 작용제 L-삼요드티로닌(T3)의 활성을 용량 의존적으로 감소시켰음. 이러한 감소의 규모는 대조군의 -10%에서 -47%까지 범위였으며, 낮지만 생리적으로 관련성이 있는 T3 농도와 함께 높은 LNP023 농도에서, 가장 두드러지게 나타났음.
	랫드 갑상선 수용체 결합 분석	Wistar 랫드의 간	In vitro	NA	0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 100 µM	x	RD-2019-00025	시험한 모든 농도에서 LNP023의 영향 없음.
	고환 독성과 관련된 잠재적 오프-타겟 평가							
	정자 형성에 관여하는 히스톤 라이신 탈메틸화 효소 JMJD1A	사람 재조합 (Sf9 세포)	In vitro	NA	0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30 µM	x	RD-2020-00447	시험한 최고 농도 이상의 IC50 값.
		사람 재조합 (Sf9 세포)	In vitro	NA	0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 100, 200	x	RD-2020-00448	JMJD1A IC50; 130 µM JMJD1B: 시험한 최고 농도 이상의 IC50 값.

시험종류		종 및 계통 /군당 마리수	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	Study #	결과
	및 JMJD1B에 대한 in vitro 평가				µM			
	갑상선 과산화수소 활성							
	갑상선 과산화효소 활성	개 갑상선 미세소체	In vitro	NA	5, 10, 20, 40, 60, 80, 100 µM	x	DIS R1470567b	시험한 모든 농도에서 LNP023의 영향 없음
	혈액독성 평가							
	시험 192002의 혈액 독성 시험 및 시험에서 얻은 전구적혈구 세포 (P-BFU)의 유전자 발현 분석	개 골수 단핵세포에서 유래한 줄기세포 및 전구세포	In vitro	NA	0.002, 0.02, 0.2, 2, 20, 200 µM	x	1920024	전구세포 대집락 형성단위(P-BFU) - 적혈구(적혈구 전구세포) 증식에 대한 IC50은 최대 3,586 µM로 추정되었음; 시험한 모든 농도에서 다른 줄기세포 및 전구세포 증식에 영향을 미치지 않았음.
		개 골수 단핵세포에서 유래한 줄기세포 및 전구세포	In vitro	NA	0.002, 0.02, 0.2, 2, 20, 200 µM	x	DIS R1920024a	조혈 및 세포분화 조절, 적혈구 분화, 철 대사, 헤모글로빈 합성, 저산소증에 대한 산소 항상성 반응, KDM1A 축 혹은 SOX6 축 유전자 서명에 유의하지 않은 효과를 보임.
	시험 2020007의 혈액 독성 시험 및 시험에서 얻은 전구적혈구 세포 (P-BFU)의 유전자 발현 분석	사람 및 개 골수 단핵세포에서 유래한 줄기세포 및 전구세포	In vitro	NA	0.002, 0.02, 0.2, 2, 20, 200 µM	x	2020007	사람 전구 과립구 및 대식세포(P-GM) 세포 증식에 대한 IC50은 두 명의 기증자로부터 얻은 세포 배양에서 217 혹은 226 µM으로 추정되었음; 시험한 모든 농도에서 다른 사람 혹은 개 줄기세포 및 전구세포 증식에 영향을 미치지 않았음.
		개 골수 단핵세포에서 유래한 줄기세포 및 전구세포	In vitro	NA	0.002, 0.02, 0.2, 2, 20, 200 µM	x	DIS R2020007a	조혈 및 세포분화 조절, 적혈구 분화, 철 대사, 헤모글로빈 합성, 저산소증에 대한 산소 항상성 반응, KDM1A 축 혹은 SOX6 축 유전자 서명에 유의하지 않은 효과를 보임.
	보체 인자 B 녹아웃 마우스의 표현형 분석	마우스, 보체 인자 B 녹아웃(B6;129S4-Cfb<tm1Hrc>)	Ex vivo	NA	NA	x	DIS R1820037	B6;129S4- Cfb<tm1Hrc> 마우스(보체 인자 B 녹아웃)와 야생형 동배 새끼 대조군 마우스 간에 장기 중량, 육안 및 현미경학적 변화에 있어서 관련성 있는 차이는 없었음.
기타 연구 - 불순물 연구	ICH M7 불순물의 변이원성 평가	(Q)SAR 시스템	In silico	NA	NA	x	2300074	실제 및 잠재적 불순물 및 부산물의 변이원성 예측.
	복귀 돌연변이 분석	TA1535, TA98, TA100, TA97a, TA102 Salmonella typhimurium	In vitro	NA	AFH979 : 16, 50, 160, 500, 1600, 5000 µg/플레이트	x	1912571	AFH979: S-9 유/무 조건에서 TA100 균주의 변이원성 가능성
			In vitro	NA	FOJ728 : 16, 50, 160, 500, 1600, 5000 µg/플레이트	x	2012513	FOJ728: S-9 유/무 조건에서 TA98 균주의 변이원성 가능성
			In vitro	NA	DQV553 : 16, 50, 160, 500, 1600, 5000 µg/플레이트	x	2012516	DQV553: S-9 유/무 조건에서 TA98 균주의 변이원성 가능성.
			In vitro	NA	TBDMS-Cl: 15.81, 50, 158.1, 500, 1581, 5000 µg/플레이트	x	1212590	TBDMS-Cl: 변이원성에 대한 근거 없음
			In vitro	NA	TMSOTf : 16, 50, 160, 500, 1600, 5000 µg/플레이트	x	2012501	TMSOTf: 변이원성에 대한 근거 없음.
			In vitro	NA	Z15a : 16, 50, 160, 500, 1600, 5000 µg/플레이트	x	1612513	Z15a: 변이원성에 대한 근거 없음.
			In vitro	NA	트리에틸실릴 트리플루오로메탄설폰산염 : 16, 50,	x	1612506	트리에틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트: 변이원성에 대한 근거 없음.

시험종류		종 및 계통 /군당 마리수	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	Study #	결과
					160, 500, 1600, 5000 μg/플레이트			
			In vitro	NA	나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 : 15, 50, 150, 500, 1500, 5000 μg/플레이트	x	1012603	BUW078-나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드: 변이원성에 대한 근거 없음.
			In vitro	NA	RSG320 : 16, 50, 160, 500, 1600, 5000 μg/플레이트	x	2012503	RSG320: 변이원성에 대한 근거 없음.
			In vitro	NA	Y10h (YAI597): 16, 50, 160, 500, 1600, 5000 μg/플레이트	x	1912577	Y10h(YAI597): 변이원성에 대한 근거 없음.
			In vitro	NA	Y10g (YAG586) 세균, 16, 50, 160, 500, 1600, 5000 μg/플레이트	x	1912578	Y10g(YAG586): 변이원성에 대한 근거 없음.
			In vitro	NA	Y10f (YAG584): 16, 50, 160, 500, 1600, 5000 μg/플레이트	x	1912579	Y10f(YAG584): 변이원성에 대한 근거 없음
			In vitro	NA	CWJ114 : 16, 50, 160, 500, 1600, 5000 μg/플레이트	x	1912580	CWJ114: 변이원성에 대한 근거 없음.
			In vitro	NA	GDW465 : 16, 50, 160, 500, 1600, 5000 μg/플레이트	x	1912589	GDW465: 변이원성에 대한 근거 없음.
			In vitro	NA	NHW362 : 16, 50, 160, 500, 1600, 5000 μg/플레이트	x	1912581	NHW362: S-9 유/무 조건에서 TA98 균주의 변이원성 가능성.
			In vitro	NA	NHW362 : 16, 50, 160, 500, 1600, 5000 μg/플레이트	x	2012508	NHW362: S-9 유/무 조건에서 TA98 균주의 변이원성 가능성
기타 연구 - 미소핵 시험	불순물 NHW 362에 대한 미소핵 분석	사람 림프구	In vitro	NA	(exp.1) 25, 50, 100, 150, 180, 200 μg/mL; (exp.2) 10, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180, 200 μg/mL	o	2070174	- 독성 효과: 모든 처치 조건에서 농도 관련 복제 지표가 감소했음 - 유전독성 효과: 대사 활성화(S-9) 유/무 조건에서 3+21시간 처리 시 없음. S-9가 없는 상태에서 24+24시간 처리 시 미소핵 유도가 관찰됨.
	미소핵 시험이 포함된 불순물 NHW 362에 대한 Pig-a 유전자 돌연변이 분석	랫드	경구	4주	31.25, 62.5, 125	o	2070173	- 독성/세포독성 효과: 말초혈액 MN 데이터 세트에서 골수 독성에 대한 약한 근거가 관찰되었는데, 모든 시험물질 용량군에서 동시 투여 부형제 대조군 반응에 비해 %RET가 낮은 것으로 관찰되었지만, 모든 수치는 여전히 과거 부형제 대조군(정상) 범위 내에 있었다. Pig-a 유전자 종말점 자료에서 독성에 대한 근거는 없었음. - 유전독성 효과: 없음 - 노출 근거: 생물학적 분석 자료에 따르면 모든 시험물질 투여 동물은 NHW362에 노출되었음.

시험종류		종 및 계통 /군당 마리수	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	Study #	결과
기타 연구 - 직업 건강 연구	사람 피부 모델을 사용한 in vitro 피부자극 시험	사람 표피 모델 (EPISKIN)	In vitro	NA	LNP023-E14 (AAB) : 최소 10 mg	o	20253153	없음. LNP023-E14(AAB) 원료의약품은 본 연구의 실험 조건에서 in vitro 피부 자극 시험에서 비자극성이며, UN 국제조화시스템(Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals, GHS)에 따라 분류되지 않아야 함
	마우스의 국소 림프절 분석을 통한 접촉감작 가능성 평가	마우스, Balb/c	국소 (표피)	3일	N,N-디메틸아세트아미드/아세톤/에탄올에 혼합하여 0.2, 2, 및 20%	o	20253155	없음. 국소 림프절 분석에서 마우스 모델에서 LNP023-E14(AAB) 원료의약품에 대한 감작성 혹은 자극성은 나타나지 않았음.
NA = 해당 없음(Not applicable); a = 별도로 명시되지 않는 한. 반복투여 독성에 대해, 최고 NOAEL(최대무독성량)은 밑줄로 표시하였다., b = 수컷의 NOAEL, c = 암컷의 NOAEL, d = 발암성에 대한 NOAEL, e = 모체 독성에 대한 NOAEL, f = 태자 독성에 대한 NOAEL								

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 입타코판의 급성 치사량을 정의하기 위한 별도의 단회투여 독성 시험은 수행되지 않았으나, 아래와 같이 개에서의 2주 용량 연구와 원숭이에서의 증량 독성 시험에서 non-GLP 증량 단계의 급성 독성 자료를 도출하였음

(1) 개에서의 경구(위관 영양법) 증량 단계에 대한 2주 독성 시험	
시험번호	1470220, non-GLP
결론	- 입타코판은 개에서 최대 1,000 mg/kg까지 단회투여 시 내약성을 보였음 (총 Cmax 267,000 ng/mL, AUC0-24h 3,937,300 ng*h/mL로, 200 mg b.i.d. 임상용량 노출 시 인체 총 Cmax 및 AUC0-24h의 각각 ~64.8배, ~76.6배에 해당함) - 이러한 결과를 바탕으로, 2주 반복투여 단계에서 100, 300 및 1,000 mg/kg/일의 용량을 채택함
(2) 수컷 게잡이원숭이에 대한 비침습적 원격측정을 통한 경구(위관 영양법) 증량 독성 시험	
시험번호	1370389, non-GLP
결론	- 원숭이에 대한 입타코판의 경구 투여는 단회투여 시 최대 600 mg/kg까지 내약성이 입증되었음 (총 Cmax 138,000 ng/mL, AUC0-24h 1,680,000 ng*h/mL, 200 mg b.i.d에서 총 인체 Cmax 및 AUC0-24h 노출량의 ~33배에 해당함) - ≥300 mg/kg(200 mg b.i.d.에서 인체 총 Cmax의 ≥ 21배) 용량에서 최소 ~ 경도의 임상 병리학적 변화 및 QTc 연장이 관찰되었음.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

(1) 랫드에 대한 반복투여 독성 시험	
(1-1) 수컷 랫드에 대한 2주 경구(위관 영양법) 예비 독성 시험	
시험번호	1370303, non-GLP
결론	- 수컷 랫드를 대상으로 2주간 입타코판을 경구 투여한 결과 내약성이 우수했음 - 모든 용량 수준에서 호중구 수가 용량 비의존적으로 최소한으로 증가했음 - 1,000 mg/kg/일에서 평균 갑상선 중량이 증가했음 - 호중구 수 및 평균 갑상선 중량 증가는 유해하다고 간주되지 않았음 - NOAEL: 1,000 mg/kg/일로 정의되었음
(1-2) 랫드에 대한 4주 회복 기간 및 미소핵 평가를 포함한 4주 경구(위관 영양법) 독성 시험	
시험번호	1470568, GLP
결론	- 랫드에서 시험물질을 4주간 경구 투여할 때, 최대 1,000 mg/kg/일의 용량에서 내약성이 있었지만, 모든 용량에서 시험물질과 관련된 변화가 관찰되었음

	- 빌리루빈 증가는 ≥100 mg/kg/일에서, 단백뇨는 ≥300 mg/kg/일에서 나타났음 - 하더리안 선(퇴화/재생 및 염증세포 침윤, 부분 가역성)과 갑상선(여포세포 비대, 완전 가역성)에서 TSH 증가와 관련된 현미경 소견은 1,000 mg/kg/일에서 유해한 것으로 간주되었음 - NOAEL: 300 mg/kg/일로 간주되었음
(1-3) 랫드에 대한 13주 경구(위관 영양법) 투여에 이은 8주 회복 기간의 독성 시험	
시험번호	1570195, GLP
결론	- 13주간 50, 150 및 500 mg/kg/일의 용량으로 경구 투여한 랫드에서 내약성이 전반적으로 우수한 것으로 나타났음 - 고환에서의 관찰을 기반으로, NOAEL은 수컷에서 150 mg/kg/일, 암컷에서 500 mg/kg/일로 정의되었음 (투여 13주차에서의 수컷과 암컷의 혈장 Cmax 각각 15,700 및 29,800 ng/mL, AUC0-24h 69,500 및 181,000 h*ng/mL에 해당함)
(1-4) 랫드에 대한 26주 경구(위관 영양법) 투여에 이은 27주 회복 기간의 독성 시험	
시험번호	1570193, GLP
결론	- 26주간 50, 150, 750 mg/kg/일 반복 경구(위관 영양법) 투여 랫드에서 일반적으로 내약성이 우수했음 - ≥50 mg/kg/일 투여한 동물에서 갑상선/부갑상선 중량의 가역적 증가는 ≥150 mg/kg/일에서 갑상선 여포세포 비대와 상관관계가 있었음 - 750 mg/kg/일을 투여한 수컷의 전립선에서는 Ki67 양성 상피 세포의 가역적 증가가 관찰되었음 - 입타코판을 투여한 모든 수컷 군에서 고환 중량의 가역적 증가가 나타났으며, 현미경학적 상관관계는 없었음 - 이러한 소견은 모두 유해하다고 간주되지 않았음 - NOAEL: 750 mg/kg/일로 정의되었음 (수컷과 암컷에서 각각 Cmax 63,900 및 65,200 ng*h/mL, AUC0-24h 295,000 및 369,000 ng*h/mL에 해당함) - 성별 간 노출에 큰 차이가 없다는 데 근거하여, 22주차에 750 mg/kg/일의 암수 합산 혈장 노출량을 안전 마진 계산에 고려함(Cmax 64,500 ng/mL, AUC0-24h 332,000 ng/mL*hr)
(2) 개에 대한 반복투여 독성 시험	
(2-1) 수캐에 대한 비침습적 원격측정을 포함한 2주 경구(위관 영양법) 반복투여 독성 시험	
시험번호	1470220, non-GLP
결과	- (결과 1) 고용량(1,000 mg/kg/일)에서 내약성 없음 - (결과 2) 심장 조직의 전사 유전자 변화 분석 시험 (시험번호 DIS-R1470220) - (결론) 전사 조절 양상은 대부분 100 mg/kg/일에서 적응 및 보호 효과를 나타내는 반면, 300 mg/kg/일에서는 보상/적응적 양상을 덜 보였으며, 이는 고용량인 1,000 mg/kg/일과 4주 독성 시험에서 관찰된 300 mg/kg/일에서 나타난 지속적인 빈맥 및 심근 세포 변성과 관련이 있음
결론	- 최대허용용량: 300 mg/kg/일로 결정 - 후속 장기 독성 시험을 위한 고용량으로 제안되었음
(2-2) 개에 대한 비침습적 원격측정을 포함한 4주 경구(위관 영양법) 투여에 이은 4주 회복 기간의 독성 시험	
시험번호	1470567, GLP
(추가) 전사 유전자 분석 결과	- (결과 1) 심장 조직의 전사 유전자 변화를 분석(시험번호 DIS-R1470567c) - (결론) 300 mg/kg/일에서의 전사 조절 양상은 대부분 성견의 심혈관 혈역학 효과에 대한 불충분한 적응, 보상 및 보호 반응을 나타내었음, 4주 처치 후 이 용량 수준에서 나타난 지속적인 빈맥 및 심근 세포 변성과 상관관계가 있었음. - (결과 2) 갑상선 및 간 샘플의 유전자 발현 프로파일링 조사(DIS-R1470567) - (결론) 입타코판은 갑상선 여포세포 유전자, 갑상선 호르몬 생합성에 관여하는 유전자, 철 결합 유전자 서명을 용량 의존적으로 상향 조절함. 간에서 고용량의 입타코판은 CYP1A2만 상향 조절하고 일부 대사 관련 유전자를 조절했음.
결론	- 4주 동안 개를 대상으로 입타코판을 경구 투여한 결과, 최대 300 mg/kg/일의 용량에서 내약성이 나타났고, 입타코판 관련 효과는 모든 용량에서 관찰되었음. - 모든 용량에서 심박수 증가, 빌리루빈 증가, 갑상선 중량 감소(여포세포 비대 및 콜로이드 고갈)가 나타났음 - 300 mg/kg/일 투여 시 심장, 간, 고환, 부고환에서 장기 중량, 육안 및/혹은 현미경학적 변화가 관찰되었음

	- 심장, 고환, 부고환을 제외한 대부분의 입타코판 관련 변화는 완전히 가역적이었으나, 300 mg/kg/일 투여 시는 부분적으로만 가역적이었음 - NOAEL: 50 mg/kg/일로 정의 (300 mg/kg/일 투여 시 심장, 간, 고환, 부고환, 갑상선에서 나타난 위해성으로 인함. 이는 투약 단계 25일차(4주차) 수컷과 암컷에서 각각 Cmax 41,200 및 36,200 ng/mL, AUC0-24h 253,000 및 224,000 ng*h/mL에 해당).
(2-3) 개에 대한 13주 경구(위관 영양법) 투여에 이은 8주 회복 기간의 독성 시험	
시험번호	1570194, GLP
(추가) 전사 유전자 분석 결과	- (결과 1) 고환 독성 관련 분자 경로에서의 잠재적 전사인자 조절 확인(DIS R1570194b) - (결론) 입타코판을 13주간 투여한 후 고환에서 전사인자 SRY, SOX5, AR, MSC, NEUROD1, NR3C2, TGIF2, RHOX11 및 STAT6. 혹은 전사인자 계열의 모티프 농축(전사인자가 결합하는 염기 서열의 과잉 표현)이 관찰됨: SRY 전사인자의 상류 조절자(예: KDM3A)와 하류 유전자에서 일관된 경향이 나타났으며, 이는 개에서 관찰된 고환 독성과 관련된 분자 경로에서 고환 결정 전사인자 조절의 잠재적 역할을 뒷받침함 - (결과 2) 시간 경과에 따른 갑상선 분자 변화를 평가하기 위해 13주 연구 - (결론) 입타코판 150 mg/kg/일까지는 투여 시 갑상선 경로 관련 유전자나 갑상선 여포세포, 철 결합, 엔도-리소좀 혹은 미토콘드리아에 대한 유전자 서명을 조절하지 않았으며, 투여한 후에도 갑상선의 다른 주요 전사 변화는 없었음
결론	개를 대상으로 13주 동안 입타코판을 투여한 결과, - ≥30 mg/kg/일에서는 수캐에서 고환과 부고환에 유해 효과 관찰(각각 정세관 변성 및 세포 파편) - 150 mg/kg/일에서는 염증성 변화 관찰 (간에서 단일 세포 괴사를 동반한 혼합 세포 침윤 및 단핵구, 글로불린 및 피브리노겐 증가를 동반한 호중구 감소증) - NOAEL: 수컷 5mg/kg/일, 암컷 30mg/kg/일로 정의 (투여 89일차(13주차) 혈장 Cmax 각각 4,390 및 22,600ng/mL, AUC0-24h 35,500 및 149,000ng*h/mL에 해당함)
(2-4) 개에 대한 39주 경구(위관 영양법) 투여에 이은 27주 회복 기간의 독성 시험	
시험번호	1570192, GLP
(추가) 전사 유전자 분석 결과	- (결과 1) 고환 독성 관련 분자 경로에서 전사인자 조절 확인을 위한 분자 프로파일링 연구 [DIS-R1570192e] 13주 연구 조사[DIS-R1570194b]와 유사함, 39주 투여(용량 범위 5, 30, 150 mg/kg/일) 후 고환에서 SRY, SOX5, ALX3, BSX, HOXA9, NEUROG1, NFATC2, RARB, MEIS1, TGIF2 전사인자(혹은 전사인자 계열)의 모티프 농축이 관찰되었음: . 이러한 전사인자가 표적으로 삼은 특정 유전자의 발현 프로파일을 분석한 결과, SRY의 상류 조절자(예: KDM3A)와 하류 유전자에서 일관된 경향이 나타났으며, 이는 개에서 관찰된 고환 독성과 관련된 분자 경로에서 고환 결정 전사인자 조절의 잠재적 역할을 뒷받침함 - (결과 2) 동물 D0306에서 관찰된 재생불량성 빈혈의 잠재적 기전 조사 - (결론) 선별된 조직(간 및 비장)에 대해 유전자 발현 분석 결과, 골수 외 조혈 유전자 서명(예: 거핵구 및 적혈구)의 상향 조절과 적혈구 성숙과 관련된 유전자(예: 헤모글로빈 및 Wnt/카테닌 경로)의 하향 조절, 간과 비장에서 전사 변화를 유발했음. 면역 매개성 빈혈 가능성에 대하여 개의 비장과 골수(흉골 및 대퇴골), 장간막 림프절에서 Ki67, CD4, CD8 및 CD20의 면역조직화학 염색 결과, 입타코판 처치와 관련된 면역 매개성 빈혈이 없음(IgG 결합 및/혹은 과립 침착 없음)을 확인함
결론	개를 대상으로 39주 동안 입타코판을 반복 경구(위관 영양법) 투여한 결과 - 일반적으로 내약성이 우수했음 - 표적 장기: 고환(고환 중량 감소와 관련된 정세관 변성 및 부고환의 세포 파편 증가), 갑상선(경미한 갑상선 여포 세포 비대의 발생 빈도 및 중증도 증가), 간(쿠퍼 세포 색소)(150mg/kg/일)이었음 - 고환 소견: 유해하다고 간주되었음. 회복 기간 종료 시 회복되었음 - 고용량 회복 수컷의 빈사 상태: 입타코판 관련 가능성이 있는 골수 섬유증과 관련된 재생불량성 빈혈로 인한 것임 - NOAEL: 수컷 5mg/kg/일, 암컷 30mg/kg/일로 정의 (NOAEL 농도에서 Cmax 각각 4,580 혹은 21,000 ng/mL, AUC0-24h 39,300 혹은 155,000 ng*h/mL에 해당함)

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

(1) in vitro 세균 변이성 연구	
(1-1) 세균 복귀돌연변이 연구	
시험번호	1313007, non-GLP
시험균주	Salmonella typhimurium
결과	사용된 시험 조건과 표준 변이원성 기준을 적용한 결과, 입타코판은 변이원성 가능성의 근거를 보이지 않았음
(1-2) 세균 복귀돌연변이 연구	
시험번호	1470563, GLP
시험균주	Salmonella typhimurium의 5가지 히스티딘 요구 균주(TA98, TA100, TA1535, TA97a 및 TA102)
결과	입타코판 처리 후, 부형제 대조군보다 최소 2배(균주 TA102의 경우 1.5배)의 복귀돌연변이 수 증가는 관찰되지 않았음.
결론	입타코판은 Salmonella typhimurium의 5가지 히스티딘 요구 균주(TA98, TA100, TA1535, TA97a 및 TA102)에서 변이원성이 없음
(2) 포유류 세포에서의 in vitro 변이원성 연구	
(2-1) TK6 세포를 사용한 미소핵 분석	
시험번호	1314004, non-GLP
시험세포	엡스타인-바 바이러스에 감염되고 불멸화된 TK6 세포(비장에서 얻은 사람 림프모구 유래)
결과	입타코판 농도 시험 한계인 500 μg/mL까지 대사 활성화 없이 20시간 처리 후 및 S9 유/무에 무관하게 3시간 처리 후에도 미소핵을 함유한 세포 수 증가를 유발하지 않았음.
결론	입타코판은 염색체의 구조적 이상(clastogenic) 및 수적 이상(aneugenic)을 일으키지 않았음
(2-2) 사람 림프구 미소핵 분석	
시험번호	1470562, GLP
시험세포	인간 말초 혈액 림프구 (두 명의 여성 기증자의 혈액을 채혈하여 복제)
결과	(결과 1) S-9 유/무 조건에서 3+21시간 동안 입타코판으로 세포를 처리한 결과, S-9 부재 시 300, 400 및 459 μg/mL에서, S-9 존재 시 300 및 459 μg/mL에서 부형제 대조군 대비 통계적으로 유의하게 미소핵 이핵(micronucleated binucleate, MNBN) 세포 빈도가 높았으나, 두 가지 처리 조건에서 처리된 모든 배양의 MNBN 세포 빈도는 정상 범위 내에 있었음. 명확한 양성 결과에 대한 모든 평가 기준이 충족되지 않았기 때문에 이러한 자료의 생물학적 관련성을 조사하기 위해 두 번째 미소핵 실험을 수행함 (결과 2) S-9 유/무 조건에서 3+21시간 동안 입타코판으로 세포를 처리한 결과, 분석된 모든 농도에서 MNBN 세포의 빈도는 부형제 대조군에서 관찰된 것과 유사했으며 유의하게 높지 않았음. 입타코판 처리한 모든 배양에서 MNBN 세포 빈도가 정상 범위 내에 있었음. 첫 번째 실험에서 관찰된 미소핵 수의 작지만 통계적으로 유의미한 증가는 재현되지 않았음. 제제 분석 결과, 시험물질 농도의 100±10% 이내의 농도에 도달한 것으로 나타났으므로 허용 가능한 것으로 간주되었음
결론	입타코판은 랫드 간 대사 활성화 시스템(S-9)의 유/무에 관계없이, 처리 후 배양된 사람 말초 혈액 림프구에서 생물학적으로 관련된 미소핵 증가를 유도하지 않음.
(2-3) 랫드에 대한 4주 경구(위관 영양법) 독성 시험으로부터의 in vivo 미소핵 평가	
시험번호	1470568, GLP
시험세포	Wistar Hannover 랫트에서 채취한 말포혈액 망상적혈구
결과	생체계측 분석 결과, 처치군과 대조군 간에 말초 혈액 망상적혈구(골수 내 세포 증식의 지표)의 백분율이 통계적으로 유의하게 증가하지 않은 것으로 나타났음. 처리군과 음성 대조군의 평균 미소핵 빈도 사이에는 통계적으로 유의한 차이가 없었음.
결론	입타코판을 0, 100, 300, 1,000 mg/kg/일 경구 투여한 결과, Wistar Hannover 랫드의 말초 혈액 망상적혈구에서 미소핵 증가를 유발하지 않았음.

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

(1) 생식 연구	
(1-1) 수컷 랫드에 대한 경구(위관 영양법) 생식 연구	
시험번호	1870193, GLP
결론	수컷 랫드 대상 교배 전, 교배 기간, 암컷 임신 결과가 확인될 때까지 13주 동안 50, 150 혹은 750

	mg/kg/일의 입타코판 투여 결과 - 내약성이 우수하게 유지 - 투여 후 입 문지르기 및 침 분비 증가와 관련한 용량 관련 효과는 있었지만 유해하지 않았음 - 고환 및 부고환의 평가에서 처치와 관련된 현미경 소견은 보고되지 않았음 - 교배, 생식력 및 번식력에는 영향을 미치지 않았음 - 수컷 생식력 및 초기 배자 발달에 대한 NOAEL: 750 mg/kg/일 - 혈장 농도는 측정하지 않았음. 따라서 임상 치료 용량에 대한 혈장 노출 배수 계산 시, 26주 랫드 연구(시험번호 1570193)에서 750 mg/kg/일 투여한 수컷 랫드의 혈장 노출로 고려함(투여 후 22주차 Cmax 63,900 ng/mL 및 AUC0-24h 295,000 ng*h/mL, 표 3-4)
(1-2) 암컷 랫드에 대한 경구(위관 영양법) 생식 및 초기 배자 발달 연구	
시험번호	1770670, GLP
결론	암컷 랫드 대상 교배 전, 교배 중, GD 6일차까지 2주간 입타코판을 투여한 결과 - 모체 동물의 내약성이 우수하게 유지되었음 - 교배 전과 임신 기간동안 체중 증가에 일부 변화가 있었지만, 절대 체중에 영향을 미치지 않았기 때문에 유해하지 않은 것으로 간주되었음 - 발정 주기는 입타코판의 영향을 받지 않았으며, 교배는 일반적으로 한 번의 발정 내에 이루어졌고 임신한 암컷의 수에는 차이가 없었음 - 1,000 mg/kg/일을 투여군: 임신 결과에 입타코판 관련 영향이 나타났음. 착상 전후 손실이 증가하여 각 암컷의 생존 배자 수가 감소함 - 100 혹은 300 mg/kg/일 투여군: 임신 영향받지 않았음. - 임신 능력 및 초기 배자 발달에 대한 NOAEL: 300 mg/kg/일 - 혈장 농도 측정하지 않았음 - 따라서 임상 치료 용량에 대한 혈장 노출 배수 계산 시, 암컷 랫드 배·태자 발달 연구(시험번호 1670321)에서 입타코판을 300 mg/kg/일 투여한 암컷 랫드의 혈장 노출로 고려함 (GD 6-17 일차에 입타코판 1일 1회 경구(위관 영양법) 투여 후 Cmax 22,700 ng/mL 및 AUC0-24h 123,000 ng*h/mL, 표 6-1)
(2) 배·태자 발생 연구	
(2-1) 랫드에 대한 경구(위관 영양법) 배·태자 발생 연구	
시험번호	1670321, GLP
결론	- 임상 관찰 소견이 없고 모체의 체중에 영향을 미치지 않았음 - 모체의 NOAEL: 1,000 mg/kg/일 - 태자의 NOAEL: 1,000 mg/kg/일. 태자에게 유해한 것으로 간주되는 소견 없었음 - 이 용량에서 입타코판에 대한 모체 노출량(AUC0-24h)은 278,000 ng*h/mL, 최고 혈중농도 Cmax는 36,000 ng/mL이었음.
(2-2) 토끼에 대한 경구(위관 영양법) 예비/용량 범위 탐색 통합 토끼 배·태자 발생	
시험번호	1670322, GLP
결론	(모체 독성에 대한 NOAEL: 300 mg/kg/일) - 한 마리의 조기 사망 및 600 mg/kg/일 투여 동물에서 기록된 모체 체중 및 먹이 섭취량 감소를 기준으로 설정됨. - 이 용량에서의 모체의 노출량: Cmax 20,400 ng/mL, AUC0-24h 188,000 ng*h/mL) (태자 독성에 대한 NOAEL: 600 mg/kg/일) - 외형 및 내장 검사에서 태자 기형과 입타코판 관련 태자 변이가 없음을 근거로 함 - 이 용량에서의 태자의 노출량: Cmax 65,600 ng/mL, AUC0-24h 732,000 ng*h/mL)
(2-3) 토끼의 배·태자 발생에 대한 경구(위관 영양법) 연구	
시험번호	1670323, GLP
결론	GD 7-20일차 사이의 임신 토끼를 대상으로 입타코판 경구(위관 영양법) 투여 결과 (모체 독성에 대한 NOAEL: 250 mg/kg/일) - 450 mg/kg/일을 투여한 모체에서 체중 증가 감소 및 먹이 섭취량이 감소 - 이 용량에서 GD 20일차의 Cmax 15,000 ng/mL, AUC0-24h 153,000 ng*h/mL (배·태자 독성에 대한 NOAEL: 450 mg/kg/일) - 태자에 대한 유해한 변화 혹은 독성학적으로 유의한 태자 이상이 없었음 - 이 용량에서의 노출량: Cmax 30,600 ng/mL, AUC0-24h 400,000 ng*h/mL
(3) 랫드에 대한 경구(위관 영양법) 출생 전후 발달 연구	

시험번호	1770878, GLP
결론	GD 6일차부터 LD 21일차까지 임신한 랫드를 대상으로 100, 300, 1,000 mg/kg/일로 1일 1회 경구(위관 영양법) 투여한 결과 - F0 암컷과 성체로 성장하는 F1 세대에서는 최대 1,000 mg/kg/일까지 유해한 소견이 없었음. - F0 암컷과 성체로 성장하는 F1 세대에 대한 NOAEL: 1,000 mg/kg/일 - 이 연구에서는 혈장 농도를 측정하지 않았으므로, 임상 치료 용량에 대한 혈장 노출 배수를 계산 시, 암컷 랫드의 배·태자 발생 시기부터 입타코판을 1,000 mg/kg/일 투여한 암컷 랫드의 혈장 노출을 고려해야함 (GD 6-17일차 입타코판 1일 1회 경구(위관 영양법) 투여 후 Cmax 360,000 ng/mL 및 AUC0-24h 278,000 ng*hr/mL, [시험번호 167032, 표 6-1 참조]
(4) 자견 독성 시험	
(4-1) 비글 자견에서의 8주 경구(위관 영양법) 용량 범위 탐색 독성 시험	
시험번호	1770671, non-GLP
결론	- 입타코판 600 mg/kg/일의 경구(위관 영양법) 투여는 내약성이 없었으며, 투여 2일 후 이상 임상 징후로 인해 조기 안락사를 초래했음 - 비글 자견을 대상으로 5, 30, 150, 300 mg/kg/일의 용량으로 pp 28일 혹은 31일차부터 8주 동안 1일 1회 경구(위관 영양법) 투여한 결과, 300 mg/kg/일에서 심장과 폐에서 현미경 소견이, ≥150 mg/kg/일에서 심전도 소견(심박수 증가 및 RR 간격 단축)이 나타났음
(4-2) 비글 자견에서의 27주 회복 기간을 포함한 52주 경구(위관 영양법) 독성 시험	
시험번호	1870009, GLP
결론	비글 자견 대상 5, 30, 150 mg/kg/일 용량으로 PND 28일차부터 52주간 1일 1회 경구 투여한 결과 - 150 mg/kg/일 투여군: 가역적인 심박수 증가 및 그와 관련한 RR 간격 단축, 부고환, 전립선 및 부신의 육안 및/혹은 현미경학적 소견이 나타났음 - ≥5 mg/kg/일 투여군: 가역적인 임상 병리학적 변화 - ≥30 mg/kg/일 투여군: 정자 형성 주기에 대한 가역적 영향, 다양한 조직의 부분 가역적 장기 중량, 육안 및/혹은 현미경학적 소견(대동맥 유출로, 간, 골수, 갑상선, 심장 및 고환)이 나타났음 - 수컷의 NOAEL: 5mg/kg/일 (30mg/kg/일에서 나타난 대동맥(석회화)를 유해한 소견이 근거) - 암컷의 NOAEL: 30mg/kg/일 (150mg/kg/일에서 나타난 대동맥(석회화)과 심장(변성을 동반한 섬유화)을 유해한 소견이 근거) - 암수의 NOAEL: 5mg/kg/일로 정의. 성별 간 혈장 노출에 유의한 차이가 없었고 심혈관계 소견이 성별 특이성에 기인한다고 볼 수 없는 것을 근거로 함. - 평균 혈장 노출량 Cmax 5,865 ng/mL, AUC0-24h 48,100 ng*h/mL

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

(1) 장기간 발암성 연구	
(1-1) rasH2 형질전환 마우스에 대한 26주 경구(위관 영양법) 투여 발암성 연구	
시험번호	연구 1770876, GLP
결론	- rasH2 형질전환(tg/wt) 마우스를 대상으로 26주 동안 매일 100, 300 혹은 1,000 mg/kg/일의 입타코판을 경구(위관 영양법) 투여한 결과, 임상적으로 내약성이 우수하고, 생존에 영향을 미치지 않았으며, 발암 가능성에 대한 근거가 없었음 - 입타코판과 관련된 육안 혹은 종양성 현미경학적 소견은 없었음 - 입타코판과 관련된 경미한 비종양 소견은 수컷에서 100 mg/kg/일, ≥300 mg/kg/일에서는 암수 모두 간(간세포 공포)에서 관찰되었음 - 입타코판 관련 발암성의 근거가 없는 최고 시험 용량: 1,000 mg/kg/일 - 148일차에 수컷/암컷 마우스의 항정 상태 혈장 노출 평균: Cmax 75,900 ng/mL, AUC0-24h 227,000 ng*h/mL로 확인되었음 [참고] - 입타코판 최고 용량(1,000 mg/kg/일) 채택 근거: 야생형 rasH2 마우스에 대한 용량 범위 탐색 연구 자료, 26주 랫드 독성 시험[연구 1570193]의 내약성 자료, 104주 랫드 발암성 연구[연구 1770877] 자료에 근거하여 채택되었음 - 4주 야생형 rasH2 형질전환 마우스 연구[연구 1770875]에서 고용량인 1,000 mg/kg/일 투여 시 내약성이 우수하고, 시험물질 관련 임상 징후, 임상 병리 변화 혹은 조직 병리학적 소견이 나타나지 않았으나, 26

	주 랫드 독성 시험[연구 1570193]과 104주 발암성 랫드 연구[연구 1770877]에서 150 mg/mL에서 발생한 내약성 문제/위관 영양 건으로 인해 1,000 mg/kg(제제 농도 100 mg/mL, 투여량 10 mL/kg)이 최대 투여 가능 용량으로 간주되었음. - 회사 제출자료에 따르면, 이 연구의 용량 선택은 기제출 및 검토를 거쳐 FDA 승인되었음
(1-2) 랫드에 대한 104주 경구(위관 영양법) 투여 발암성 연구	
시험번호	1770877, GLP
결론	최대 104주 동안 입타코판 150, 300, 750 mg/kg/일 경구 투여 결과: - 750 mg/kg/일 투여군: 사망률이 증가하였지만, 사망 원인은 입타코판의 독성과 직접 관련이 있는 것으로 간주되지 않았음 - 150 혹은 300 mg/kg/일 투여군: 입타코판 효과로 인한 사망률 증가 근거가 없었음. 입타코판의 발암 가능성을 시사하는 특이한 성격의 종양이나 발생 빈도는 나타나지 않았음 - 비종양성 입타코판 관련 결과: 수컷에서 ≥300 mg/kg/일, 암컷에서 ≥750 mg/kg/일에서 일반적으로 용량 관련 갑상선 여포세포 비대 증가가 나타났으며, 모든 입타코판 처치군에서 갑상선의 미만성 C세포 증식의 발생 빈도 및/혹은 중증도의 경미한 증가, 간에서 간세포 공포의 발생 빈도 및/혹은 중증도의 경미한 증가가 나타났음 - 입타코판 관련 발암성의 근거가 없는 시험된 최고 용량: 750 mg/kg/일 - 176일차 평균 수컷/암컷 항정 상태 혈장 노출: Cmax 78,100 ng/mL, AUC0-24h 620,000 ng *h/mL로 결정되었음 [참고] - 26주 랫드 독성 시험[연구 1570193]의 NOAEL을 기준으로 최고 용량 750 mg/kg/일이 채택되었음 (참고로, 26주 랫드 실험에서 위관 영양 관련 역류로 인한 동물 손실 관찰이 750 mg/kg/일을 투여한 동물에서 가장 두드러지게 나타났음. 잠재적 독성/발암성 소견의 용량 반응 관계에 대한 정보 제공을 위해 중간 용량 300 mg/kg/일과 저용량 150 mg/kg/일을 채택했음. 또한 50% 혈청에서 수행한 in vitro 분석을 기반으로 전임상 안전성 연구에서 목표 억제 수준을 추정했음. ≥150 mg/kg/일 투여 후 랫드 독성 시험에서 24시간 동안 ≥90%의 표적 억제가 달성되어 24시간 동안 완전한 표적 억제를 제공하는 최소 용량으로 150 mg/kg/일이 채택되었음)
(2) rasH2 마우스에 대한 단기간 용량 범위 탐색 연구	
(2-1) 야생형 rasH2 마우스에 대한 경구(위관 영양법) 투여 최대허용용량 연구	
시험번호	2070102, non-GLP
결론	전반적으로 모든 용량에서 내약성이 우수했지만 500 혹은 1,000 mg/kg/일을 투여한 수컷에서 경미한 일시적 체중 감소와 그에 상응하는 먹이 섭취량 감소 등 경미한 유해하지 않은 소견이 나타났음. 이러한 소견은 중증도가 경도이며 동물의 건강과 웰빙에 미치는 유해 효과가 없기 때문에, NOAEL은 1,000 mg/kg/일으로 정의됨 (후속 28일 GLP 연구에는 고용량 수준인 1,000 mg/kg/일이 추천됨)
(2-2) 야생형 rasH2 형질전환 마우스에서 28일 경구(위관 영양법) 투여 독성 시험	
시험번호	1770875, GLP
결론	야생형 rasH2 마우스에 150, 500 혹은 1,000 mg/kg/일의 LNP023을 28일 동안 경구(위관 영양법) 투여한 결과 - 임상적으로 내약성이 우수했음 - 입타코판과 관련된 투여 중 임상 관찰 소견, 체중 증가 및 먹이 섭취 평가, 안과 검사 혹은 생애 종료 후 장기 중량 영향 혹은 육안이나 현미경학적 관찰 소견은 보고되지 않았음 - NOAEL: 1,000 mg/kg/일. (투여 26일차 Cmax 60,500ng/mL, AUC0-24h 287,000ng*h/mL(암수 합산))

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

(1) 국소내성
- 국소 내약성 연구는 수행되지 않았음 - 경구 투여가 입타코판의 인체에 의도된 치료 경로이므로, 국소 내약성 연구는 수행되지 않음 - in vivo 비임상 독성 시험평가의 일부로서 입타코판과 관련된 위장관 독성은 관찰되지 않았음 - 직업 건강 유해성 평가의 맥락에서 입타코판 원료의약품(입타코판염산염 일수화물)의 피부 감작성/자극성 가능성을 평가했음

(2) 광독성 시험	
(2-1) In vitro 광독성 프로파일링 분석	
시험번호	1315506, non-GLP
시험세포	Balb/c 마우스 섬유아세포주 3T3 클론 A31
결과	- 태양광 범위(290~700 nm) 내에서 입타코판은 자외선 B(UVB) 및 자외선 A(UVA) 범위에서 관련 광 흡수를 보였음 (최대 몰 흡광 계수: 290 nm에서 7,600 L/mol/cm, 메탄올에서 측정). - UVA 조사 유무에 관계없이 마우스 Balb/c 3T3 섬유아세포주를 기준 시험 결과, 입타코판은 광자극지수(photo irritation factor, PIF) 7.0으로 광독성 가능성이 약함
(2) 마우스의 국소 림프절 분석을 통한 광독성 가능성 평가(구강 경로로 UV-LLNA)	
시험번호	1470564, GLP
결과	- 입타코판은 최대 1,000 mg/kg/일의 용량 수준에서 in vivo 광활성화 가능성에 대한 명확한 근거를 나타내지 않았음 - 모의 태양광에 노출된 입타코판 300 및 100 mg/kg/일을 투여받은 일부 마우스에서 1일 혹은 2일차에 일시적인 홍반이 관찰됨. 3일 혹은 4일차에는 홍반이 보고되지 않았음. - UVA/Vis를 100 및 300 mg/kg/일 노출했을 때 귀 중량이 약간 증가함 - UVA/Vis와 함께 시험한 최고 용량 1,000 mg/kg/일에서는 귀 중량에 대한 영향이 관찰되지 않았음 - 저용량 및 중간 용량으로 처치한 군에서의 귀 중량에 대한 효과는 용량 혹은 시간 의존적 관계가 없으며, 과학적 의미에서 모호한 것으로 간주되었음.
결론	입타코판은 최대 1,000 mg/kg/일(Cmax 155,000 ng/mL; AUC0-24h 599,000 ng*h/mL)의 투여량에서 마우스 UV-LLNA 광독성 모델에서 in vivo 광활성화 가능성에 대한 명확한 근거를 보이지 않았음.
(2) 면역독성 평가	
(개요) 작용 기전(보체 FB 억제)에 근거한 입타코판의 알려진 잠재적 안전성 위험에는 감염 취약성 및 면역 반응의 조절 가능성이 포함되나, 모든 전임상 연구에서 입타코판 관련 감염의 직접적인 근거는 발견되지 않았으나, 반복투여 독성시험 결과 중, 고용량을 투여한 개의 간에서 관찰된 염증 징후는 잠재적인 기저 감염에 기인한 것일 수 있음 (면역독성 평가) - 일반적인 독성 시험에 면역 세포 및 림프 기관의 임상 병리 및 조직 병리학을 통해 평가함 ① 개의 13주 독성 시험(연구 1570194): ≥30 mg/kg/일 투여 시 장간막, 하악 림프절 및 비장에서 림프구 고갈 발생 빈도의 증가가 관찰되었음 ② 개의 39주 독성 시험(연구 1570192): - 장간막, 하악 림프절 및 비장에서 림프구 고갈 발생 빈도의 증가는 나타나지 않았음 - 순환 T 및 B 림프구의 면역표현형 평가와 비장 및 장간막 림프절의 CD4, CD8, CD20, Ki67 면역조직화학 염색은 대조군 포함한 모든 군에서 일반적으로 대등했음 - 만성 투여 후 입타코판의 숙주 면역 조절 가능성을 확인하기 위해 TDAR(T 세포 의존 항체 반응) 평가를 포함함 - 시험물질을 투여한 개에서 KLH(키홀 림펫 헤모시아닌) 도전에 대한 1차 반응 후 체액성 면역반응(IgM 및/혹은 IgG 역가)이 약간 감소했으며, 암컷의 경우 KLH 도전에 대한 2차 면역회상 반응 후 최소한의 감소만이 나타났음 - 그러나 모든 용량 수준에서 관찰된 IgM 및 IgG에 대한 항체 반응은 여전히 견고한 것으로 간주됨	
(3) 기전연구	
(3-1) ex vivo 랫드 및 개 정세관 모델에 대한 고환 독성 평가	
시험번호	DIS-R1720270 및 DIS-R1720277, non-GLP
결과	- 입타코판의 효과는 랫드와 개 배양 모두에서 전반적으로 대등하게 나타났음 - 두 연구 모두 시험된 농도에서 세포독성 효과 없었음. - 다양한 시점과 농도에서 밀착연접 및 간극연접에 특이적인 유전자가 조절되었으나, 일관된 선형 농도-반응 관계는 나타나지 않았음 - 입타코판은 체세포와 생식세포 수를 증가시켰고, 세르톨리 세포 유전자를 조절하였음 - 입타코판이 세르톨리 세포에 미치는 영향은 간극연접 및 밀착연접 기능의 조절, 혈액-고환 장벽 무결성에 대한 영향, 원형 정자 세포 수에 미치는 영향, 원형 정자에 특이적이고 안드로겐에 의해 조절되는 것으로 알려진 유전자(TP1(TNP1), TP2(TNP2), PRM3) 유도의 형태로 나타났음.
결론	칼리스템 ex vivo 랫드와 개 Bio-AlteR® 1차 정세관 배양 결과 - 입타코판이 고환에 미치는 직접적 영향과 세르톨리 세포를 통한 안드로겐 신호의 관여 가능성을 뒷받침하는 것으로 보여짐 - 1차 정세관의 in vitro 배양에서 관찰된 입타코판의 효과는 in vivo에서 관찰된 소견과 일치하며, 영향을 받는 주요 세포 유형은 원형 정자와 정자 세포로, 고환의 안드로겐 신호 전달 장애와 관련된 성숙 지연

	을 시사함 [참고] 본 시험과 관련 문헌에 따르면, 입타코판은 정자 형성의 여러 중요한 단계를 조절하는 것으로 관찰되며, 이 같은 작용이 세르톨리 세포를 통한 안드로겐 신호에 크게 의존하는 것으로 판단됨
(3-2) 안드로겐 및 갑상선 호르몬 수용체 리포터 활성에 대한 in vitro 평가	
시험번호	DIS-R1820225 / RD-2019-00025, non-GLP
결과	- 작용제(6 알파-플루오로테스토스테론(6αFIT)) 반응 결과: 입타코판 관련 안드로겐 수용체 활성에는 변화가 없었음 - 갑상선 수용체 분석 결과: ≥80 μM 농도에서 작용제 T3(삼요드티로닌) 호르몬에 반응하여 THα 및 THβ 수용체 리포터 활성을 용량 의존적으로 감소시켰음 (대조군의 -10 ~ -47%까지 감소됨) (~33,760 ng/mL에 해당; 치료 용량 200 mg b.i.d.에서 사람 비결합 Cmax 763 ng/mL의 ~44.2배) - 낮은 T3 농도와 함께 고농도의 입타코판에서 감소가 가장 두드러지게 나타났음 - 방사성 리간드 결합 분석 시험 결과: 최대 100 μM 농도에서는 랫드의 THα 및 THβ 갑상선 호르몬 수용체에 대한 입타코판의 직접적인 결합은 관찰되지 않았음
결론	갑상선 수용체 활성과 랫드와 개의 in vivo 갑상선 소견과의 관련성은 아직 불확실함
(3-3) 정자 형성에 관여하는 히스톤 라이신 탈메틸화 효소에 대한 in vitro 평가	
시험번호	RD-2020-00447 / RD-2020-00448 , non-GLP
결과	최대 200 μM까지 시험한 결과에 따르면, - IC50: JMJD1A/KDM3A에 대해서 130 μM (54,860 ng/mL) 으로 정의되었음 (LOAEL 30 mg/kg일 때, 사람 비결합 Cmax 763 ng/mL의 71.9배, 수캐의 추정 비결합 Cmax 13,000 ng/mL의 4.2배에 해당)
결론	확증된 IC50을 고려할 때, JMJD1A/KDM3A 활성 억제가 in vivo 효과로 이어질 가능성은 다소 낮아 보임 [참고] - 여러 관련 문헌에 따르면, 히스톤 탈메틸화 효소 KDM3 계열은 억제성 H3K9(히스톤 3, 라이신 9) 메틸화 표지를 탈메틸화하여 염색질 항상성을 조절하며, 정자 형성 및 안드로겐 수용체 신호를 조절하는 것으로 보고되고 있음 - ≥30 mg/kg/일 용량에서 관찰된 개의 고환 독성을 고려할 때, JMJD1A/KDM3A 및 JMJD1B/KDM3B는 잠재적 오프-타깃이며, 13주 및 39주 개 연구에서 수행된 고환 조직 내 후성유전체의 활성 조사에서 SRY 혹은 SOX5와 같은 일부 고환 결정 전사인자에 대한 모티프 농축이 확인되었으므로, 이는 입타코판에 의한 잠재적인 KDM3A 활성의 상향 조절과 일관성이 있을 수 있음. - 또한, 정자 형성 과정에서 KDM3A에 의해 조절되는 것으로 알려진 유전자(Tnp1)는 칼리스템 BioAlteR® ex vivo 고환 독성 정세관 모델에서 입타코판에 의해 조절되었음
(3-4) 갑상선 과산화효소 활성에 대한 in vitro 평가	
시험번호	DIS-R1470567b, non-GLP
결과	개 갑상선 미세소체에서 최대 100 μM 농도까지 입타코판에 의한 TPO 활성 저해는 없었음 (42,200 ng/mL에 해당. 개에게 5 mg/kg/일 투여 시 비결합 Cmax의 ~20배, 치료 용량 200mg b.i.d에서 비결합 사람 Cmax의 ~55배).
결론	입타코판을 투여한 개의 갑상선 여포세포 비대 관련 TPO 억제 기전은 뒷받침되지 않음.
(3-5) 개 및 사람 골수에서 유래한 줄기세포 및 전구세포에 대한 in vitro 혈액학적 독성 평가	
시험번호	1570192/ 1920024/ DIS-R1920024a/ 2020007/ DIS-R2020007a, non-GLP
결과	[(시험 1920024) 입타코판을 최대 200 μM의 6가지 용량 농도 시험 결과] - SC-GEMM 및 P-GM 증식에 대한 IC50 값: 정의되지 않았음 - P-BFU-적혈구 증식에 대한 IC50: 최대 3,586 μM으로 추정 (~1,513 μg/mL에 해당. 인체 총 Cmax의 >367 배, 150 mg/kg/일에서 개의 총 Cmax의 >20 배) [(시험 DIS-R1920024a) 관찰된 골수 소견과 연관 가능성이 있는 분자 변화를 특징짓기 위한 개 P-BFU 샘플의 유전자 발현 프로파일링 조사 결과] - 입타코판은 최대 200 μM 농도까지 개의 P-BFU의 전사 프로파일에 유의한 영향을 미치지 않았음 - 조혈 및 세포 분화, 적혈구 분화, 철 대사, 헤모글로빈 합성, 저산소증에 대한 산소 항상성 반응, KDM1A 축, SOX6 축 유전자 서명에 대한 처치 관련 효과가 없었음 [(시험 2020007) 유사한 조건에서 각 성장인자/사이토카인으로 배양한 개(N=3) 및 사람(N=3 기증자) 골수 MNC에서 유래한 SC-GEMM 성숙 줄기 세포 혹은 P-BFU 및 P-GM 전구 세포의 증식에 대한 입타코판의 효과 시험 결과] - 입타코판은 시험한 모든 농도에서 사람 혹은 개의 줄기세포 및 전구세포 증식에 영향을 미치지 않았

	음. - P-GM1에 대한 IC50 값: 217 혹은 226 μM로 추정 (~91,574 혹은 95,373 ng/mL에 해당, 총 인체 Cmax의 >22배, 혹은 치료 용량 200 mg b.i.d에서 인체 비결합 Cmax의 >100배로, 약간의 저해 가능성이 관찰됨) [(시험 DIS-R2020007a) 관찰된 골수 소견과 잠재적으로 연관된 분자 변화를 특징짓기 위해 사람 및 개 P-BFU 샘플의 유전자 발현 프로파일링 조사 결과] - 입타코판은 최대 200 μM 농도까지 조혈 및 세포 분화, 적혈구 분화, 철 대사, 헤모글로빈 합성, 저산소증에 대한 산소 항상성 반응, KDM1A 축 혹은 SOX6 축 유전자 서명에 대한 치료 관련 영향이 없었음 - 개 혹은 사람 P-BFU의 전사 프로파일에 유의한 영향을 미치지 않았음
결론	이러한 연구 결과로, 개에서 관찰된 입타코판의 골 괴사 소견을 설명할 수 있고, 임상 용량인 200 mg b.i.d.에서 인체와 연관될 수 있는 관련 농도에서 조혈줄기세포 및 전구세포에 직접적인 세포 독성 효과가 없다는 결론을 내릴 수 있음

(3-6) 보체인자 B 녹아웃 마우스의 표현형 분석

시험번호	DIS-R1820037
결과	마우스 유전체 정보센터 웹사이트에서 검색된 표현형에 따라 보체 FB 녹아웃 마우스와 야생형 동배 대조군 마우스 간에 장기 중량, 육안 및 현미경학적 변화와 관련한 유의한 차이는 관찰되지 않았음

(4) 의존성

- 입타코판의 잠재적 의존성을 시험하기 위한 별도의 연구는 수행되지 않았음
- 이는 CNS 활성과 관련된 오프-타깃 부재[약리학 서면 요약], 랫드를 대상으로 한 방사성 표지 분포 연구에 근거하여 뇌에 대한 노출이 낮고 일시적이라는 점을 고려했음[약동학 서면 요약].

(5) 대사산물 연구

- 대사산물에 대한 별도의 비임상 안전성 연구는 수행되지 않았음
- 동물 및 사람에서의 대사체 프로파일링은 [임상약리학 요약] 및 [약동학 서면 요약]에 기술됨

(6) 불순물 연구

[입타코판의 실제 및 잠재적 불순물 평가]

(결론) NHW362는 비유전독성 불순물 및 잠재적 분해 생성물로 간주되며, 독성 자료를 기반으로 150 ppm 이하의 한도로 통제되어 허용 가능한 것으로 간주됨

Table 2-5 Impurities with a PDE limit

Compound	PDE	Reference	ICH M7 Class
1*H*-imidazole (CAS 288-32-4)	1'200 µg/day	Glowienke (2014)	5
NHW362	60 µg/day [1)]	Glowienke (2021)	5
Iodomethane (Methyl iodide; CAS 74-88-4)	375 µg/day	Bercu et al (2018)	5

[1)] NHW362 was mutagenic in the Ames test (*Study 1912581* and *Study 2012508*) and genotoxic in a micronucleus test in human lymphocytes (*Study 2070174*). However, it was additionally assessed for the relevance of its genotoxic potential in in-vivo studies (Pig-a gene mutation assay with micronucleus test, *Study 2070173*). Based on the results of this study, NHW362 is not considered as genotoxic in vivo. A limit of 150 ppm (i.e., 60 µg/day for a MDD of 400 mg/day) was supported from a toxicological point of view.

(7) 직업건강 연구

시험번호	20253153, GLP 연구 / 20253155
결과	1) in vitro 결과: - 입타코판의 경우 >50%로 음성 대조군과 대등했음. - 따라서 입타코판은 in vitro 피부 자극 시험에서 비자극성 물질로 간주되며, UN의 화학물질 분류와 표지에 대한 국제조화시스템(Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals, GHS)에 따라 분류되지 않아야 함 2) in vivo 결과: - 모든 시험물질로 처리된 군에서 부형제 대조군 대비 통계적으로 유의하게 높은 체중 증가가 나타났는

	데, 이 소견과의 독성학적 관련성은 확인되지 않았음. - 입타코판 처치로 인한 임상적 관찰소견은 없었음. - 입타코판은 시험한 최고 농도까지 귀 중량, LN 중량, LN 수와 관련한 유의한 변화를 유발하지 않았음. 결론적으로 입타코판은 마우스의 LLNA TIER I에서 피부 과민성 혹은 자극성 잠재성이 없었음
결론	- 이러한 결과를 바탕으로 입타코판은 시험 가이드라인의 권고에 따라 피부 자극제로 간주되지 않음 - 이 제품은 UN의 화학물질 분류와 표지에 대한 국제조화시스템(GHS)(2015)(모든 개정 포함)에 따라 분류되지 않아야 하며, 피부 접촉에 의한 감작성에 대한 분류 및 의무적인 라벨링 요구 사항은 없음.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 입타코판의 포괄적인 비임상 안전성 프로그램의 결과. 만성 투여 후 주요 독성 장기는 갑상선, 고환, 골수였으며, 대부분의 소견은 가역적이거나 가역적인 경향을 보였음
- 일반 독성 시험
  - 랫드와 개를 대상으로 입타코판을 매일 경구 투여하여 각각 최대 26주 및 39주간 수행하였으며, 주요 독성 표적 장기는 갑상선, 고환이었음.
  - 랫드와 개 독성 시험에서 시험물질 투여 후, 갑상선 중량 증가와 상관관계가 있는 여포세포 비대의 갑상선 소견이 일관되게 관찰되었음. 회복 기간 이후에는 완전히 가역적이었으며, 갑상선 기능 저하증 혹은 갑상선 기능 항진증의 유해 임상 징후와 연관되지 않았음
  - 랫드와 개 독성 시험에서 시험물질 투여 후, 생식 기관(고환, 부고환 및 전립선)의 중량 변화 및 일부 연구에서 뇌하수체-고환 축 전신 호르몬 수치에서 최소한의 변화가 관찰되었음. 정자 분석 지표(형태, 운동성, 수)에 유의한 영향을 미치지 않았으며, 별도의 수컷 랫드 생식력 연구에서 시험된 최고 용량인 750 mg/kg/일까지도 영향을 미치지 않았음. 랫드의 경우 8주 회복 후, 개의 경우 27주 회복 후 완전히 가역적이었음
  - 39주 독성 시험에서 150 mg/kg/일의 고용량을 투여한 수캐 한 마리에서 골수 독성이 관찰되었음. 9개월 처치 기간 종료 시 중등증의 재생불량성 빈혈이 나타났고, 투여 중단에도 중증 재생불량성 빈혈로 진행되었음. 병리학적 주요 소견은 골수 섬유화였으며, 골수 세포학적으로는 적혈구 형성이상이 수캐 한 마리에서만 발생하였음
- In vitro 및 in vivo 유전독성 시험 결과, 입타코판은 변이원성 혹은 염색체이상 유발성이 나타나지 않았음
- 발암성 시험 결과, 입타코판은 26주 rasH2 형질전환 마우스 연구 및 104주 랫드 발암성 연구에서 시험된 최고 용량에서 잠재적 발암성의 근거를 보이지 않았음.
- 생식독성
  - 수컷 랫드 생식력 연구 결과, 교배, 생식력 및 번식력에 영향을 미치지 않았음. 고환 혹은 부고환에서 시험물질 관련 현미경 소견이 나타나지 않았음
  - 암컷 랫드 생식력 및 초기 배자 발생 연구 결과, 최고 용량인 1,000 mg/kg/일에서 착상 전 및 초기 착상 후 소실 증가가 보고되었음.
  - 랫드와 토끼를 대상으로 한 배·태자 발생 연구 결과, 입타코판과 관련된 태자 유해 소견은 없었음
  - 토끼의 모체 독성 결과, 450 mg/kg/일 투여 시 모체의 체중 증가 감소 및 먹이 섭취량 감소가 있었음
  - 출생 전후 발달 연구 결과, 최고 용량인 1,000 mg/kg/일에서 모체와 새끼 모두에서 유해 소견은 없었음
  - 52주 발육기 독성 시험 (생후 4주(사람의 나이로 6개월-1세에 해당) 결과, 자견에서만 150 mg/kg/일 용량에서 지속적인 빈맥, ≥30 mg/kg/일 용량에서 관찰된 심장 중량 증가 및 대동맥 유출로 석회화가 관찰됨. 이를 제외하면, 성견 간에 유사한 독성 및 독성 동태학 프로파일을 보였음
  - 따라서 입타코판은 수컷 생식 능력에 영향을 미치지 않았으며 최기형성이 없었으나, 랫드에서 입

타코판 노출량이 인체 총 임상 AUC 노출량의 2.4배 (200 mg b.i.d.)를 초과하는 경우 초기 배아 발달/착상 과정에 미치는 영향이 관찰되었음.

- 비교 전신 노출비 (아래 표 참고)
  - 독성 시험에서 자료가 확보된 총 노출량과 비결합 입타코판 노출량을 기준으로, 핵심 비임상시험의 NOAEL/LOAEL에서의 전신 혈장 노출량과 시험대상자의 200 mg b.i.d.에서의 임상 노출량을 비교하여 안전 마진을 계산함

표 9-1 주요 핵심 독성 시험의 NOAEL/LOAEL에서의 총 및 비결합 입타코판 혈장 농도를 인체 치료 용량인 200 mg b.i.d와 비교한 노출 배수

					총 입타코판 혈장 농도				비결합 입타코판 혈장 농도			
종/ 연구 유형	용량[1] mg	성별	용법		AUC_{0-24h}[2,3,4] ng*h/mL	안전 마진	C_{max}[3,4] ng/mL	안전 마진	AUC_{0-24h}[2,3] ng*h/mL	안전 마진	C_{max}[3] ng/mL	안전 마진
사람	200	남/여	b.i.d.		51400	x	4120	x	7810	x	763	x
래트 26주 연구 1570193	750	수컷	q.d.	NOAEL[5]	294000	5.7	63800	15.5	152000	19.5	36700	48.1
	750	암컷	q.d.	NOAEL	369000	7.2	65200	15.8	195000	24.9	37500	49.2
	750	수컷/암컷	q.d.	NOAEL	332000	6.5	64500	15.6	174000	22.2	37100	48.6
개 39주 연구 1570192	5	수컷	q.d.	NOAEL	39300	0.8	4580	1.1	14200	1.8	2050	2.7
	30	암컷	q.d.	NOAEL	155000	3.0	21000	5.1	74300	9.5	10900	14.2
	30	수컷	q.d.	LOAEL[6] (고환 독성)	183000	3.6	25000	6.1	88500	11.3	13000	17.1
	30	수컷/암컷	q.d.	LOAEL/ NOAEL	169000	3.3	23000	5.6	81400	10.4	11900	15.6
	150	암컷	q.d.		628000	12.2	65900	16.0	328000	42.0	35100	45.9
		수컷	q.d.	LOAEL	840000	16.3	88200	21.4	442000	56.5	47100	61.7
		수컷/암컷	q.d.	골수 독성	73400	14.3	77000	18.7	385000	49.3	41100	53.8
마우스 rasH2 Tg 26주 발암성 연구 1770876	1000	수컷/암컷	q.d.	NOAEL (발암성)	227000	4.4	75900	18.4	정의되지 않음			
래트 104주 발암성 연구 1770877	750	수컷/암컷	q.d.	NOAEL (발암성)	620000	12.1	78000	18.9	343000	43.9	45200	59.2
래트 수컷 생식 연구 1870193[7]	750	수컷	q.d.	NOAEL	294000	5.7	63800	15.5	152000	19.5	36700	48.1
래트 암컷 생식 연구 1770670[8]	300	암컷	q.d.	NOAEL	123000	2.4	22700	5.5	53800	6.9	12200	15.9
래트 EFD 연구 1670321	1000	암컷	q.d.	NOAEL	278000	5.4	36000	8.7	141000	18.0	20100	26.3

토끼 EFD 연구 1670323	250	캡슐	q.d.	NOAEL (모체 독성)	153000	3.0	15000	3.6	정의되지 않음			
	450	캡슐	q.d.	NOAEL (태자 독성)	400000	7.8	30600	7.4				
래트 PPND 연구 1770878[8]	1000	캡슐	q.d.	NOAEL	278000	5.4	36000	8.7	141000	18.0	20100	26.3
Juvenile 개 52주 연구 1870009	5	수컷/암컷	q.d.	NOAEL	48100	0.9	5870	1.4	18500	2.4	2730	3.6

1 용량: 인체 용량은 시험대상자당 절대 용량(mg)을 의미하며, 동물 용량은 (mg/kg)을 의미한다.
2 $AUC_{0\text{-}24h}$, $AUC_{0\text{-}24h}$는 q.d.(동물) 혹은 b.i.d.(사람) 중 하나이다. 사람의 경우, $AUC_{0\text{-}24h}$은 항정 상태에서 측정한 $AUC_{0\text{-}12h}$ 값의 두 배이다.
3 노출 값(AUC, C_{max})은 3개의 유효숫자로 반올림했으며, 총 혈장 농도는 관련 연구 출처에서 도출하였고, 비결합 혈장 농도는 비결합 농도 모델링을 기반으로 추정했다[DMPK R2200449].
4 FIH 연구(CLNP023X2101)의 혈장 농도 기준.
5 NOAEL: 최대무독성량(No Observed Adverse Effect Level)
6 LOAEL: 최소독성용량(Low Observed Adverse Effect Level)
7 26주 래트 연구 1570193에서 추정된 노출 값
8 배 태자 발달 연구 1670321에서 추정된 노출 값
출처: [CLNP023X2101] [표 2.6.7.7C-연구 1570193]; [표 2.6.7.7F-연구 1570192]; [표 2.6.7.12A-연구 1870193]; [표 2.6.7.12B-연구 1770670]; [표 2.6.7.13A-연구 1670321]; [표 2.6.7.13C-연구 1670323]; [표 2.6.7.14-연구 1770878]; [표 2.6.7.15B-연구 1870009]; (DMPK R2200449)

- 광독성 시험 결과, 입타코판은 광과민증에 대한 약한 잠재적 위험이 확인되었음
- 입타코판의 비임상 안전성 자료를 종합한 결과, PNH(발작성 야간 혈색소뇨증)에서 의도된 치료용 경구 만성 용량인 200 mg b.i.d.에서는 긍정적인 유익성/위험성 평가를 보일 것으로 예상됨.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

(1-1) 1차 효력시험 (In vitro)			
시험 항목	시험계 / 프로토콜	투여방법	시험번호
> 시험관내 약리학			
FB 촉매 도메인에의 LNP023의 결합 친화도에 대한 생물물리학적 분석.	- TR-FRET 분석. IC50을 알아보기 위한 0.0003 µM에서 100 µM까지의 LNP023 용량 적정 - LNP023은 인간 보체 인자 B (아미노산 470-764)의 프로테아제 도메인에 대한 활성 부위 리포터 리간드 (Cy5-표지 NVP-CKJ036-DA-1)의 결합을 경쟁적으로 억제함. - 33개의 추가 사람 프로테아제 (FB, FD, 플라스민 및 트롬빈을 포함하여 선택된 메탈로, 아스파르트산, 시스테인 및 세린 프로테아제)에서 LNP023을 테스트함	시험관내 (In vitro)	[RD-2015-00230]
마우스, 사람 및 필리핀(사이노몰구스) 원숭이 혈청에서의 AP 억제에 대한 시험관내 분석.	- 지모산(Zymosan) 분석. 6% (마우스 및 사람) 또는 50% 혈청 (마우스, 필리핀 원숭이 및 사람) 내 지모산 코팅된 플레이트에서 AP를 억제하는 IC50을 알아보기 위한 LNP023 (10 µM ~ 0.002 µM) 용량 적정*	시험관내	[RD-2015-00152]
랫드 혈청에서의 AP 억제에 대한 시험관내 분석.	- 지모산 분석. 6% 또는 50% 랫드 혈청 내 지모산 코팅된 플레이트에서 AP를 억제하는 IC50을 알아보기 위한 LNP023 (10 µM ~ 0.005 µM) 용량 적정*. - ELISA로 AP 활성화를 정량화함	시험관내	[RD-2017-00357]
개 혈청 내 AP 억	- 지모산 분석. 50% 개 혈청 내 지모산 코팅된 플레이트에서 AP를	시험관내	[RD-2014-00521]

제에 대한 시험관내 분석.	억제하는 IC50을 알아보기 위한 LNP023 (100 µM ~ 0.001 µM)) 용량 적정* - 이후 과정은 위의 밑줄친 과정과 같음		
필리핀 원숭이, 마우스 및 돼지 혈청 내 AP 억제에 대한 시험관내 분석	- 지모산 분석. 50% 마우스, 돼지 또는 필리핀 원숭이 혈청 내 지모산 코팅된 플레이트에서 AP를 억제하는 IC50을 알아보기 위한 LNP023 (100 µM ~ 0.001 µM)) 용량 적정*. - 이후 과정은 위의 밑줄친 과정과 같음	시험관내	[RD-2014-00605]
사람 혈청 내 AP 억제에 대한 시험관내 분석	- 지모산 분석. 50% 사람 혈청 내 지모산 코팅된 플레이트에서 AP를 억제하는 IC50을 알아보기 위한 LNP023 (100 µM ~ 0.001 µM)) 용량 적정*. - 이후 과정은 위의 밑줄친 과정과 같음	시험관내	[RD 2015-00228]
사람 전혈 내 AP 억제에 대한 시험관내 분석	- 지모산 분석. 50% 사람 혈액 내 지모산 코팅된 플레이트에서 AP를 억제하는 IC50을 알아보기 위한 LNP023 (100 µM ~ 0.002 µM)) 용량 적정*. - 이후 과정은 위의 밑줄친 과정과 같음	시험관내	[RD-2015-00153]
CP 억제에 대한 시험관내 분석	- Wieslab 보체계 고전 경로 분석. 1% 사람 혈청 내 CP를 억제하는 IC50을 알아보기 위한 LNP023 (100 µM ~ 0.01 µM)) 용량 적정	시험관내	[RD-2022-00256]
AP 억제에 대한 PNH 대리 분석	- 50% 또는 95% 산성화된 사람 혈청에서 PNH 유사 적혈구의 C3d 및 C5b-9 침착과 용혈에 대한 IC50 값을 알아보기 위한 LNP023 (10 µM to 0.005 µM)의 용량 적정* - PNH 유사 적혈구는 CD55 및 CD59에 대한 차단 항체와 함께 배양하여 건강한 지원자로부터 생성되었음 - 상청액의 흡광도를 측정하여 용혈을 정량화하고, 적혈구상 C3d 및 C5b-9의 침착을 유세포분석으로 측정하였음	시험관내	[RD-2015-00232]
보체 매개 질환 (aHUS, C3GN, DDD, MPGN) 환자의 혈청에서의 AP 억제에 대한 분석	- 면양 적혈구 (SRBC) 용해 분석. LNP023 두 가지 용량 (0.15 µM 및 0.6 µM)에서 여러 다른 질환을 앓고 있는 환자들의 (C3G: n=7, 이 중 C3GN의 경우 n=4, DDD의 경우 n=3, aHUS: n=3 및 MPGN: n=1) 20% 혈청 내 SRBC의 용해 억제*	시험관내	[RD-2020-00407]
비정형 용혈성 요독증후군 (aHUS) 환자에서 확인된 FB 돌연변이의 결합 및 기능 억제	- 형광 편광 분석. 야생형 FB 및 8 FB 돌연변이에 대한 LNP023의 결합 친화도를 인간 보체 인자 B (아미노산 470-764)의 프로테아제 도메인에 대한 활성 부위 리포터 리간드 (Cy5-표지 NVP-CKJ036-DA-1)의 결합을 경쟁적으로 억제하여 시험함 - C3 전환효소 분석. LNP023 (100 µM~0.000007 µM)에 의한 C3 전환효소 CVF-Bb (야생형 또는 돌연변이 FB 함유) 억제를 C3 절단의 정량화로 (C3a ELISA) 시험함 - 지모산 분석. 지모산 코팅된 플레이트에서 재조합 FB (WT 또는 돌연변히)가 보충된 6% 사람 FB 고갈 혈청 내 AP를 억제하는 IC50을 알아보기 위한 LNP023 (1 µM ~ 0.0014 µM)) 용량 적정* - ELISA로 AP 활성화를 정량화함	시험관내	[RD-2022-00012]
* 분석 완충액에는 MgCl2 및 EGTA가 함유되어 있어 AP는 그대로 유지하면서 고전 및 렉틴 경로를 선택적으로 차단했음			
> 체내 약리학			
마우스 내 LPS 모델 (PK/PD)	- C57BL/6 마우스에 50 µg LPS (S. typhimurium)를 i.p.(복강내로) 주사함 - 용량 반응: LPS 치료하고 3.5시간 후에 LNP023 (3 mg/kg, 10 mg/kg, 20 mg/kg 또는 30 mg/kg)이나 부형제를 경구 투여하고, C3 활성화 단편인 C3d 및 iC3b를 LPS 주입하고 7.5시간 후 웨스턴 블롯을 통해 혈액으로부터 정량화했음. - 활성 지속 기간: LPS 주입 전후에 서로 다른 시점에 30 mg/kg LNP023을 경구 투여하고. C3 활성화 단편인 C3d 및 iC3b를 LPS 주입하고 7.5시간 후 웨스턴 블롯을 통해 혈액으로부터 정량화했음. - 혈장 화합물 노출은 C3 절단 억제율(%)과 상관관계가 있었음	체내, 경구 위관 1회 투여	[RD-2015-00210]
랫드에서의 막성 신장병증에 대한 수동형 헤이만 (Heymann) 신염 모델 - 예방적 LNP023 치료	- Sprague Dawley 랫드에게 항 Fx1A 다클론 염소 항혈청 i.v. LNP023 (20 mg/kg 또는 60 mg/kg)을 주사하거나, 항 Fx1A 주사 전에 부형제 치료 (p.o., b.i.d.)를 시작하여 연구 기간 내내 지속했름 - 크레아티닌, 알부민, 총 단백질을 측정하기 위해 여러 시점에 LabSand®에서 소변을 채집했음. - 항 Fx1A 주사 후 15일째에 랫드를 희생시킴 후, 신장을 채집하여 무게를 쟀음 - 헤마톡실린 & 에오신 (H&E) 및 PAS 염색으로 염증 상태를, 항 C3 및 항 C5b9에 대한 염색으로 보체 활성화를, 제자리 부합법으로 KIM-1 mRNA 발현 (신장 손상에 대한 표지자)을 알아보았음	체내, 경구 위관.	[DIS R1720571]
랫드에서의 막성 신	- 수컷 Sprague Dawley 랫드에게 항 Fx1A 다클론 염소 항혈청 i.v.	체내, 경구	[DIS R1820106a]

장병증에 대한 수동형 헤이만 신염 모델 - 치료용 LNP023 치료	부형제를 주사하거나, 항 Fx1A 주사하고 6일 후에 LNP023 치료 (60 mg/kg p.o., b.i.d.)를 시작하여 연구 종료 시까지 지속했음 - 이후 과정은 위의 밑줄친 시험과 같음(단, 14일째에 랫드 희생)	위관.	
>약동학/약력학 관계			
26주간의 랫드 대상 독성 시험에서의 체외 PD	- 반복 투여 독성 시험 [1570193에서 LNP023 50, 150 또는 750 mg/kg/일이나 부형제를 이용한 26주간의 매일 경구 치료에서 마지막 용량 투여하고 24시간 후에 혈청 샘플을 채집했음. - MgCl2와 EGTA를 함유하는 젤라틴 완충액 내 지모산 코팅된 웰(well) 상에서 50% 농도로 혈청을 자극하여 AP는 그대로 유지하면서 고전 및 렉틴 경로를 선택적으로 차단했음. - ELISA로 AP 활성화를 정량화함	체내, 경구 위관 다회 투여	[RD-2019-00023]
39주간의 개 대상 독성 시험에서의 체외 PD	- 반복 투여 독성 시험 [1570192]에서 LNP023 5, 30 또는 150 mg/kg/일이나 부형제를 이용한 39주간의 매일 경구 치료에서 마지막 용량 투여하고 24시간 후에 혈청 샘플을 채집했음. - 이후 과정은 위의 밑줄친 시험과 같음	체내, 경구 위관 다회 투여	[RD-2018-00505]
52주간의 개 대상 독성 시험에서의 체외 PD	- 반복 투여 독성 다회 투여 시험 [1870009]에서 LNP023 0, 5, 30 또는 150 mg/kg/일을 이용한 52주간의 매일 경구 치료에서 치료 시작 전과 마지막 용량 투여하고 24시간 후에 혈청 샘플을 채집했음 - 이후 과정은 위의 밑줄친 시험과 같음	체내, 경구 위관 다회 투여	[RD-2020-00544]

(1-2) 2차 효력시험

시험 항목	시험계 / 프로토콜	투여방법	시험번호
> 시험관내 약리학			
인간 카텝신 프로테아제의 LNP023 억제	- 12개의 인간 카텝신 프로테아제 패널에서 LNP023을 1, 3, 10, 30, 100 µM 농도로 테스트함	시험관내	[DIS R1720165]
인간 G-단백질 결합 수용체 (GPCR), 수송체, 이온 채널, 핵 수용체 및 효소 (비표적 패널)의 LNP023 억제	- 122개의 GPCR, 이온 채널, 핵 수용체, 수송체 및 효소에 대한 방사성 리간드 결합 및 기능 분석 패널에서 IC50을 알아보기 위한 0.003 µM부터 30 µM (또는 최대 100 µM)까지의 LNP023 용량 적정 시험을 실시함.	시험관내	[RD-2015-00689]
인간 핵 수용체의 LNP023 억제	- 세포 및 핵 수용체 기능 분석에서 LNP023을 100 µM까지 테스트함 (프로스타글란딘 수용체 EP1, EP3, FP 및 TP)	시험관내	[RD-2020-00450]
인간 키나아제의 LNP023 억제	- 31개의 단백질 키나아제의 활성에 대해 LNP023을 0.003 µM부터 10 µM까지 테스트함	시험관내	[RD-2019-00018]
> 체내 약리학			
T 세포 의존성 항체 반응에 미치는 영향을 알아보기 위한 마우스의 DNP-KLH 예방접종 (PK/PD)	- C57BL/6J 마우스를 DNP-KLH/alum i.p로 면역화시켰고 면역화 2시간 전부터 시작하여 30 mg/kg 또는 100 mg/kg의 LNP023 또는 부형제 p.o. b.i.d.로 치료했음. - 8일차에 일차 항체 반응을 분석해보았고 9일차의 이차 예방접종 (추가 접종) 후 19일차에 이차 항체 반응을 분석하였음. - 판독: 혈중 PK, 항 DNP 항체 역가 (IgG 및 IgM, ELISA), 비장 내 종자(또는 배아) 중심 반응 (유세포분석), 비장 내 세포 증식 (Ki67 면역 조직 화학) 및 AP 억제 (웨스턴 블롯).	체내, 경구 위관	[RD-2018-00517] [DIS R1820029] [DIS R1820030
T 세포 의존성 항체 반응에 미치는 영향을 알아보기 위한 랫드의 면양 적혈구 예방접종 (PK/PD)	- Wistar 랫드에게 1x108 SRBCs를 i.v. 주사했고 예방접종 2시간 전에 시작하여 6, 20, 60 또는 120 mg/kg의 LNP023 또는 부형제로 치료하고 이를 연구 내내 지속했음	체내, 경구 위관	[RD-2018-00519]

(3) 안전성 약리시험

평가 기관계	시험계/ 종/ 주	투여방법	농도 (µM) 또는 용량 (mg/kg) a / 부형제	성별 및 그룹 당 개체 수	결과	보고 번호
> 시험관내						
심혈관계	사람 배아 신장 (HEK) 293 세포의 Ether-a-go-go 관련 유전자 (hERG) 채널 전류	시험관내 (패치 클램프)	3, 10 µM	4개 세포/ 농도	- 3 µM에서 (평균 ± SEM) 2.9 ± 0.4%만큼, 10 µM에서 4.1 ± 0.6%만큼의 hERG 전류 억제. - IC50 > 10 µM	[1414526]

심혈관계	HEK293 세포 내 hERG 채널 전류	시험관내 (패치 클램프)	30, 100, 300 μM	≥ 3개 세포 / 농도	- 30 μM에서 (평균 ± SEM) 4.0 ± 1.3%만큼, 100 μM에서 15.5 ± 0.7%만큼, 300 μM에서 30.7 ± 1.5%만큼 hERG 전류 억제. - IC50 > 300 μM	[1414561]
심혈관계	HEK293 세포 내 hERG 채널 전류	시험관내 (패치 클램프)	100, 300, 600, 1000 μM	3개 세포 / 농도	- 대조군의 2.8 ± 0.7% 대비 100 μM에서 (평균 ± SEM) 8.9 ± 0.5%만큼, 300 μM에서 32.1 ± 1.2%만큼, 600 μM에서 68.8 ± 3.0%만큼, 1000 μM에서 86.3 ± 1.2%만큼 hERG 전류 억제. - IC50 = 414.9 μM	[1470561][b]
심혈관계	HEK293 세포 내 hERG 채널 발현	시험관내 (트래피킹(이동) 분석)	0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 100 μM	3개 세포 / 농도	- 테스트된 모든 농도에서 hERG 트래피킹 억제에 아무 영향도 미치지 않음.	[1415101]
심혈관계	HEK293 세포 내 hERG 채널 발현	시험관내 (트래피킹(이동) 분석)	0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 100, 300 μM	≥3개 세포 / 농도	- 테스트된 모든 농도에서 hERG 트래피킹 억제에 아무 영향도 미치지 않음.	[1415103]
심혈관계	포유류 세포 내 hKir2.1, hKvLQT1/hminK, hKv4.3 및 hCav1.2 채널 전류	시험관내 (패치 클램프)	3, 10 μM	3개 세포/	- IC50 > 10 μM	[1415004]
심혈관계	포유류 세포 내 hKir2.1, hKvLQT1/hminK, hKv4.3 및 hCav1.2 채널 전류	시험관내 (패치 클램프)	hKv4.3에 대한 100, 300 μM 또는 100, 180, 300 μM	≥3개 세포 / 농도	- IC50 > 300 μM	[1415008]
심혈관계	성인 기증자 (≥17세 및 ≤60세) 및 소아 기증자 (≤10세)에서 얻은 인간 일차 심실 심근세포 (CM)	시험관내 (수축력 분석)	3, 10, 30, 100 μM	급성/24시간 배양을 위해 성인 기증자 (N=3), 급성 배양을 위해 소아 기증자 (N=2), 24시간 배양을 위해 소아 기증자 (N=1)에서 얻은 ≥5개 세포/농도	[급성 수축력] - 성인 CM(심근세포): 대조값을 100%로 설정한 경우, 3 μM, 10 μM, 30 μM, 100 μM에서의 수축력 진폭에 대한 LNP023 효과의 평균은 각각 102%, 114%, 126%, 131%였음. 수축력 역학에는 영향을 미치지 않음. 부정맥 없음. - 발육기 CM(심근세포): 대조값을 100%로 설정한 경우, 3 μM, 10 μM, 30 μM, 100 μM에서의 LNP023에 의한 수축력 진폭 증가의 평균은 각각 150%, 178%, 181%, 184%이고 기증자간 변동성이 컸음. 수축력 역학에는 영향을 미치지 않음. 부정맥 없음. - 참고: 발육기 데이터는 과거 데이터가 부족하고 이 연구에서 N이 매우 작기 때문에 탐색성이 매우 높음.	[2120033-a]
심혈관계	성인 기증자 (≥17세 및 ≤60세) 및 소아 기증자 (≤10세)에서 얻은 인간 일차 심실 CM	시험관내 (칼슘 이미징 분석)	성인 기증자 CM에서 10, 30, 100 μM; 소아 기증자 CM에서 3, 10 μM	급성 및 24시간 배양을 위해 성인 기증자 (N=2), 급성 배양을 위해 소아 기증자 (N=1), 24시간 배양을 위해 소아 기증자	- 성인 또는 소아 CM에서 테스트된 모든 농도 사용 시 LNP023가 칼슘 일과성 진폭, 역학 또는 부정맥에 미치는 영향은 없었음 - 한 명의 소아 기증자로부터 (남, 10세) 분리된 CM에서 24시간 배양한 후에만 10 μM 농도에서 나타나는 칼슘 일과성 역학이 약간 증가하는 것은 제외됨. - 참고: 발육기 데이터는 과거 데이터가 부족하고 이 연구에서 N이 매우 작기 때문에 탐색성이 매우 높다.	[2120033-b]

				(N=2)에서 얻은 ≥5 개 세포 / 농도.		
심혈관계	랫드와 개의 대동맥 및 장간막 동맥 고리	시험관내 (혈관반응성 분석)	1, 3, 10, 30, 100 µM	n ≥ 4개 고리/ 농도	- 테스트된 모든 농도에서 랫드와 개의 동맥 (대동맥 및 장간막)에 대한 LNP023의 직접적인 혈관 확장 작용은 없음.	[1520203]
> 체내						
심혈관계	랫드 / Han Wistar	경구 (위관)	0, 1000 mg/kg / 0.5% (w/v) 메틸셀룰로오스 및 0.5% v/v Tween 80 내 염산염	수컷, N=8	- 심박수 및 혈압에 대한 LNP023의 영향은 없음.	[1570154]
심혈관계	개 / 비글	경구 (위관)	0, 600 mg/kg /0.5% (w/v) 메틸셀룰로오스 및 0.5% v/v Tween 80 내 염산염	수컷, N=3	- 600 mg/kg: 구토 (3마리의 동물 중 2마리); 50%의 음식 소비량 (3마리의 동물 중 2마리); 더 낮은 평균 동맥 혈압 (최대 -26 mmHg (-23%)); 더 높은 심박수 (최대 +40 bpm (+43%))를 보임	[1470817]
심혈관계	개 / 비글	경구 (위관)	0, 50, 100, 200, 600 mg/kg /0.5% (w/v) 메틸셀룰로오스 및 0.5% v/v Tween 80 내 염산염	수컷, N=4	- 600 mg/kg: 구토 (4 마리의 동물 중 3마리); 설사 (4마리의 동물 중 2마리); 더 낮은 평균 동맥 혈압 (최대 -35 mmHg (-33%)); 더 높은 심박수 (최대 +69 bpm (+71%)); 더 낮은 총 말초 저항 (동물 한 마리 (동물 번호 1004)에서만 측정되었고 최대 -28 mmHg*min/L (-51%)임. - 200 mg/kg: 더 낮은 평균 동맥 혈압 (최대 -22 mmHg (-21%)); 더 높은 심박수 (최대 +47 bpm (+50%)); 더 낮은 총 말초 저항 (동물 한 마리 (동물 번호 1004)에서만 측정되었고 최대 -21 mmHg*min/L (-39%)임 - 100 mg/kg: 더 낮은 평균 동맥 혈압 (최대 -15 mmHg (-15%)); 더 높은 심박수 (최대 +36 bpm (+38%)); 더 낮은 총 말초 저항 (동물 한 마리 (동물 번호 1004)에서만 측정되었고 최대 -21 mmHg*min/L (-38%)임 - 50 mg/kg: 한 마리의 동물 (동물 번호 1004)에서만 더 낮은 평균 동맥 혈압 (최대 -21 mmHg (-22%)); 더 낮은 총 말초 저항 (동물 한 마리 (동물 번호 1004)에서만 측정되었고 최대 -10 mmHg*min/L (-19%)임	[1570153]
심혈관계	개 / 비글	경구 (위관)	0, 15, 50, 300 mg/kg / 0.5% (w/v) 메틸셀룰로오스 및 0.5% v/v Tween 80 내 일염산염 Moda Fine.002	수컷, N=4	- LNP023 15 및 50 mg/kg의 경구 투여는 부형제와 비교 시, 개의 심혈관계 및 혈역학적 매개변수 또는 체온에 대해 시험 물질 관련 영향을 미치지 않았음 - 부형제와 비교하여 LNP023 300 mg/kg 경구 투여 시, 시험 물질과 관련하여 혈압이 통계학적으로 유의하게 감소했고, 개에서 이차적으로 심박수 증가 및 RR과 PR 간격 감소가 나타남.	[1470565] [b]

심혈관계	개 / 비글 발육기 (8주령) 및 성견 (8개월령)	경구 (위관)	14일 + 1주간의 회복 (0 및 150 mg/kg/일) 동안 0, 30, 150 mg/kg/일 / 0.5% (w/w) 메틸셀룰로오스 내 현탁액, 0.5% (w/w) Tween 80을 함유한 Type 15 cPs, 수용액	발육기: 주요 연구: 4F (0 및 30 mg/kg), 1M + 3F (150 mg/kg/일) 회복기 연구: 1M + 2F (0 mg/kg), 3F (150 mg/kg/일) 성견기: 주요 연구: 4F/용량; 회복기 연구: 3F (0 및 150 mg/kg/일)	- 심혈관계 정량적 평가: 심박수 및 심장 수축력 증가 (QA 간격의 경미한 감소로 나타남) 및 전신 혈압 감소는 일반적으로 투여기 전반에 걸쳐 150 mg/kg/일을 투여 받은 발육기 및 성체 동물에서 투여하고 1~10시간 후에 나타났음 - 심장 초음파 검사: 150 mg/kg/일 투여 시 발육기 및 성체 동물에서 1일차~14일차에 경미한 심장 변화와 관련된 정량적 심혈관계 변화가 나타남. ESV 감소 및 CO 증가와 함께 EF% 및 FS%에서 비슷한 백분율 증가를 나타냈지만, 이러한 변화는 성체 동물에서 심박수와 강력한 상관관계가 있었던 반면, 발육기 동물에서는 그렇지 않았음. 이는 심박수에만 영향을 미치는 것과 달리 더 어린 동물에서 수축력 변화가 나타남을 시사함. - 생체표지자: 발육기 동물과 성체 동물 모두에서 30 및 150 mg/kg/일 투여 시 관찰된 혈장 NT-proBNP 농도 및 레닌 활성의 변화가 관찰됨 - LNP023 관련 혈장 총 T4 농도의 감소는 발육기 동물에서 30 mg/kg/일 투여 시 1일차 ~ 14일차에, 150 mg/kg/일 투여 시에는 발육기 동물과 성체 동물 모두에서 관찰되었고, 혈장 총 T3 농도에서 동시에 나타나는 변화는 없었음.	[2170052]
CNS (어원 변형)	랫드 / Han Wistar	경구 (위관)	CNS 단계: 0, 112, 770 mg/kg [c]	수컷, N=6	- CNS: LNP023을 수컷 랫드에 112 및 770 mg/kg 용량으로 단회 경구 투여했을 때, 수컷 랫드에서 시험 물질 관련 행동 또는 체온의 변화는 발생하지 않았음	[1470566] [b]
호흡기계			회복기: 0, 100, 1000 mg/kg /0.5% (w/v) 메틸셀룰로오스 및 0.5% v/v Tween 80 내 일염산염 Moda Fine.002		- 호흡기계: LNP023을 수컷 랫드에 100 및 1000 mg/kg 용량으로 단회 경구 투여했을 때, 호흡기계 기능에 시험 물질 관련 유의한 영향이 유발되지 않았음	
a = 달리 명시되지 않는 한 단일 용량 b = GLP 연구 c = 제제 분석 결과에 따라 용량 조정						
(4) 약력학적 약물상호작용						
> 시험관내 약리학 약력학적 약물 상호작용을 평가하기 위한 LNP023에 대한 시험관내 연구는 수행되지 않았음						
> 체내 약리학 약력학적 약물 상호작용을 평가하기 위한 LNP023에 대한 체내 연구는 수행되지 않았음						

5.2. 효력시험

5.2.1. 1차 약력학적 시험 (CTD 4.1.1)	
(1) 시험관내 AP 활성 및 경로 선택성	
시험목적	입타코판이 FB (활성 형채인 Bb와 잠재 효소인 FB 모두)에 결합하고 프로테아제 활성을 억제하는 기능을 일련의 시험관내 분석에서 평가함
시험번호	RD-2015-00230/ RD-2015-00152/ RD-2014-00605/ RD-2017-00357/ RD-2017-00003/ RD-2014-00521/ RD-2015-00228/ RD-2015-00153/ RD-2022-00256
결론	이결과는 입타코판이 FB에 상당히 특이적이며, CP C3 전환효소에서 C3 절단을 위한 촉매 부위를 제공하는 구조적으로 관련된 CP 프로테아제 C2와 교차 반응하지 않는다는 것을 보여줌

	[검토의견] 입타코판이 CP 경로가 아닌 AP 경로에 대한 선택이 높고 FB에 매우 특이적임을 보여줌
(2) 세포 활성 (시험개요) 특정 적응증에서의 개발을 뒷받침하기 위해 환자 샘플을 사용한 여러 분석에서 입타코판을 평가	
(2-1) 입타코판의 PNH 적혈구의 보체 매개 용해 및 표면의 C3 침착 억제 효과 확인	
문헌 Schubart et al., 2019 결과	입타코판은 CD59neg PNH 적혈구의 보체 매개 용해 및 표면의 C3 침착을 억제함; PNH 적혈구가 산성화된 정상혈청에서 용해됨(보체 매개 용해 활성), 보체 매개가 불활성화된(열 불활성화) 혈청에서 PNH 적혈구가 검출됨(용해되지 않음), C5 항체를 첨가했을 때 PNH 적혈구의 용혈이 차단되지만(생존), C3 단편이 표면에 침착(코팅)되었음, 입타코판은 PNH 적혈구의 용해 및 산성화된 정상 혈청에서 C3d 침착이 완전히 억제되었음, IC50 추정값이 400nM에서 PNH적혈구의 용혈을 억제하고 이들 세포 표면에 C3 단편이 침착되는 것을 방지할 수 있음
시험번호 RD-2015-00232 결과	건강한 지원자의 적혈구를 Mg2+EGTA가 있는 상황(CP/LP 경로가 차단됨)에서 (PNH 표현형을 모방하는) CD55 및 CD59에 대한 차단 항체로 배양한 PNH 대리 분석에서 입타코판은 IC50 값 110 nM (50 ng/ml), IC90 값 740 nM (310 ng/ml)으로 용혈을 억제하였음
(2-2) 입타코판의 C3G, MPGN, aHUS 환자 혈청에서 AP 조절 장애 억제 효과 확인	
시험번호 RD-2020-00407 결과	C3G, MPGN, aHUS 환자에서 얻은 혈청은 자발적인 SRBC 용해를 일으키나, 입타코판에 의해 완전히 억제되었음 ※ 참고: C3G(C3 사구체병증), MPGN(막증식사구체신염), aHUS(비정형 용혈성 요독증후군), SRBC(면양 적혈구)
시험 RD-2022-00012 결과	비정형 용혈성 요독 증후군(aHUS) 환자의 약 3~5%는 FB에 설명된 18개의 점 돌연변이 중 하나를 갖고 있으며, 그 중 일부는 C3 전환효소 활성을 증가시키는데, 이들 변이체 중 8개는 재조합적으로 발현시켜 이들 돌연변이체에 대한 입타코판의 억제 활성을 테스트한 결과, 입타코판은 야생형 FB에, 그리고 유사한 친화도를 갖는 테스트된 모든 FB 돌연변이체에 결합하고 AP 활성화를 억제해주었음. 이러한 결과는 FB 돌연변이가 있는 aHUS 환자에 대한 잠재적 치료법으로 입타코판의 사용을 뒷받침함
(3) 체내약리학	
(3-1) 기전모델; 마우스 기전모델을 이용하여 체내 입타코판에 의한 AP 억제 평가	
시험 RD-2015-00210 결과	- 대조군에 비해 혈장 내 C3d/iC3b 수준을 2.8배 증가시켰음. - 입타코판은 4시간 동안 혈장 내 C3d/iC3b 수준을 정상화시키는 LPS 유발 반응을 용량 의존적으로 억제시켰음 ※ 참고: LPS(지질다당류)를 투여하면, AP 경로를 용량의존적 및 시간의존적으로 활성화시킬 수 있음
(3-2) 질병 모델; 보체계가 질병의 주요 요인인 설치류 체내 모델(관절염 모델, 막성 신병증 및 사구체 신염 모델 랫드)에서 입타코판 시험	
문헌 및 시험 결과	(시험결과 1; 문헌출처 Schubart et al 2019) KRN 마우스에서의 혈청 전달 (K/BxN) 관절염 모델에서 입타코판은 관절 염증을 억제함을 확인함 (시험결과 2; [DIS R1720571], [DIS R1820106a]) 입타코판은 자가항체 매개 랫드 모델에서 신장에서의 AP 활성을 차단하고 사구체 질병의 진행을 중단시킴을 확인함
(3-3) 약동학/약력학 관계	
시험 1570195, 1570193, 1570194, 1570192, RD-2017-00357, RD-2014-00521 결과	(목적) 마지막 투여후 24시간 후에 나타난 혈청 내 입타코판의 노출을 시험관내에서 지모산 코팅된 플레이트 상에서 얻은 IC90 값과 비교 (결과) - 랫드와 개의 13주 및 만성 독성 시험에서 고용량 그룹(랫드 150 mg/kg 및 500 mg/kg, 개 30 및 150 mg/kg)에서의 말기 최저 수준 입타코판 혈장 노출량은 시험관내 IC90 수준보다 높았음 - 시험 전반에 걸쳐 랫드의 경우 ≥150 mg/kg q.d., 개의 경우 ≥30 mg/kg q.d.의 용량에서 전체 경로가 억제됨을 확인됨
시험 [RD-2018-00505], [RD-2020-00544], [1870009] 결과	(목적) 약동학/약력학 관계; 랫드 대상 26주간, 성견 대상 39주간 또는 52주간의 발육기 독성 시험에서 입타코판 마지막 용량 투여 24시간 후 두 종 모두에서 채집한 혈청 내 AP 억제 수준을 체외에서 조사함 (결과) [RD-2018-00505], [RD-2020-00544], [1870009]) - 랫드에서 유의한 AP 자극이 달성되지 않았음 - 개에서 체외 AP 활성화는 입타코판 ≥ 30 mg/kg/일 용량 투여 시에는 완전히 억제되었음. 입타코판 5 mg/kg/일 투여 시, AP 활성은 부분적으로 억제되었음. 52주간의 발육기 개 대상 시험에서도 유사

	한 결과를 얻었음 (결론) - 개에서 입타코판 ≥ 30 mg/kg q.d. 투여 시 AP를 완전히 억제 - 이는 표 2-4에 요약된 시험관내 분석에서 예상되는 억제와 일치함을 입증 - 시험관내에서 측정된 IC90 값이 체외 분석 결과와 유사한 결과가 나왔으므로, 기술적 문제 때문에 랫드에서의 체외 억제 정도를 측정할 수 없었기 때문에, 시험관내에서 측정된 IC90 값을 근거로 완전 보체 억제에 대해 추정할 수 있음
5.2.2. 2차 약력학적 시험 (CTD 4.1.1)	
(개요) - 선택성 프로파일에 대한 표준 시험관내 시험을 사용한 입타코판에 대한 이차 약리학이 요약 - 박테리아 감염 위험 증가 및 B 세포 반응에 대한 FB 억제의 잠재적인 이차 효과에 대해 평가함 (참고) - 시험관내 시험의 경우, 입타코판의 농도는 µM로 표시함. - Cmax 노출: µM을 ng/mL로 변환(입타코판 모화합물 분자량 ~422.52 g/Mol 사용, 1 µM = 422 ng/mL)하면, 사람 대상 시험에서 입타코판의 Cmax 노출과 비교할 수 있음 - 비결합 Cmax 노출량: 혈장이 없는 시험관내 선택성 분석에서 입타코판이 표적을 이탈할 가능성이 있는지에 대해 테스트되었기 때문에, 이러한 비교에는 비결합 Cmax 노출량이 사용되었음 (평균 농도 763 ng/mL, 치료 용량 200 mg b.i.d.에서 1.8 µM에 해당함).	
(1) 시험관내 이차 약리학	
시험 [RD-2015-00230], [DIS R1720165], [RD-2015-00689], [RD-2020-00450]	(시험결과 1: [RD-2015-00230], [DIS R1720165]) 주요 프로테아제 계열을 대표하는 인간 프로테아제 분석 패널에서 입타코판의 선택성에 대해 테스트한 결과, - 입타코판은 IC50 값: 0.0096 µM (4 ng/mL)으로 사람 보체 B인자에 대해 높은 친화도를 보임 - 최대 100 µM (42,200 ng/mL, 사람 비결합 Cmax보다 ~55배에 해당함) 농도까지 사람 보체 D인자를 억제하지 않음. - 입타코판은 IC50 값이 100 µM 이상인 42개의 선택된 메탈로, 아스파르트산, 시스테인 및 세린 프로테아제 모두에 대해 불활성을 나타냈음 (시험결과 2: [RD-2015-00689] [RD-2020-00450]) 100개 이상의 추가 표적에 (GPCRs, 수송체, 이온 채널, 핵 수용체 및 효소) 대해 입타코판이 비표적 활성을 갖는지 평가한 결과, - 최소 30 µM까지의 (12,660 ng/mL, 사람 비결합 Cmax보다 ~ 17배에 해당함) 입타코판 투여 시 표적 중 어느 것에도 유의한 영향을 미치지 않았음 - 100 µM 입타코판 투여 시에 많은 표적에서 유의한 효과 없었음 (시험결과 3: [RD-2019-00018]) 입타코판이 31개 키나제 패널에서 시험관내 활성을 갖는지에 대해 평가한 결과, - 입타코판은 ATP-결합 mTOR 키나제를 제외한(IC50=9.9 µM, 4178 ng/ml에 해당함, 사람 비결합 Cmax보다 ~5배임) 모든 키나제에서 최대 10 µM의 농도에서 불활성인 것으로 나타났음 ※ 참고: mTOR(라파마이신의 포유류 표적)은 영양소 및 성장 인자에 반응하여 세포 성장 조절에 관여하는 PI3K(포스포이노시티드3-키나제) 관련 단백질 키나제(PIKK)임
(2) 시험관내에서 피막형성 박테리아에 대해 입타코판이 면역 반응에 미치는 영향	
시험 (Ispasanie et al 2021, Muri et al 2021).	(시험개요) 대체 경로의 유전적 결함이 있는 사람은 피막형성 박테리아(수막구균/폐렴구균)에 감염될 위험이 높음 (목적) 다양한 유형의 피막형성 박테리아의 보체 매개 사멸에 입타코판이 미치는 영향을 분석하기 위해 두 가지 전용 시험을 수행함 (시험결과 1) Menveo 백신접종(수막구균 질환 예방 백신) 전과 후, 접종 2주 및 2개월 후에 수집된 혈청을 사용하여, 시험관내에서 수막구균에 대한 혈청 살균 작용(SBA)에 여러 보체 억제제가 미치는 영향을 조사한 결과, - 보체억제제가 없는 경우, 에방접종 전 혈청과 함께 배양하면 1시간 이내에 90% 이상의 박테리아가 사멸됨. 백신접종 2주 및 2개월 후에 박테리아의 98% 이상이 사멸되었음 - 입타코판 투여 시, 백신접종 2주 및 2개월 후에 박테리아 사멸되어, 각각 75% 및 85% 감소함 - C3 억제제 또는 C5에 대한 항체 투여 시, 박테리아 제거가 관찰되지 않았음 (시험 1의 결론) 입타코판은 증폭 루프를 억제(SBA 활성 감소)시켜도, 입타코판 투여 시 항박테리아 항체가 CP를 활성화시켜 수막구균을 제거할 수 있음을 시사함. 이와는 대조적으로, C3 및 C5 수준에서 억제했을 때 시험

	관내 수막구균 제거능력이 손상됨을 보여줌 ※ 참고: 수막구균은 체내에서 주요 방어경로인 MAC(막공격복합체)의 형성을 통해 사멸됨) (시험결과 2) 폐렴구균 백신(PCV13 또는 PPV23)을 접종하기 전과 후에 폐렴구균에 대한 사람의 옵소닌 식세포 작용에 입타코판이 미치는 영향을 시험한 결과, (백신접종을 하지 않은 개인과 백신접종을 받은 개인의 혈청 또는 열불활성화시킨 혈청(보체계 불활성화)에서 3~5시간 폐렴구균을 배양) - 배양 기간 동안 박테리아(CFU)가 검출 하한 미만으로 감소 - 입타코판이나 C3 억제제를 투여한 상태에서 폐렴구균이 조절되지 않았기 때문에, 백신을 접종받지 않은 개인의 혈액에서 박테리아 제거는 경로에 따라 달라졌음 - 백신접종을 했을 때, 입타코판을 투여했어도 박테리아를 사멸시킬 수 있는 보호항체 역가가 유도되었음 - C3 억제제를 투여하면, 백신접종 후에 박테리아 제거 상태가 부분적으로 손상된 상태로 유지되었음 - C5 억제제는 백신 접종을 받은 개인의 폐렴구균 제거능을 손상시키지 않았음 (시험 2의 결론) 폐렴구균의 주요 방어기전은 C3 절단 단편을 통한 옵소닌 식세포 작용의 기여가 큼
(3) 입타코판이 T 세포 의존성 B 세포 반응에 미치는 영향	
시험결과 [RD-2018-00517], [RD-2018-00519]	(시험개요) - 보체계인 C3b가 활성화된 후 C3의 활성화 단편이 순차적으로 iC3b 및 C3d로 절단됨 - 이러한 C3 단편은 보체 수용체 CR2(CD21)에 결합하고 B 세포 수용체를 공동 자극하고, T 세포 의존성 B 세포 반응을 강화하는 것으로 연구되어 있음 - 입타코판이 C3b 및 그 절단 생성물의 수준을 감소시킬 것으로 예상됨에 따라 입타코판이 T 세포 의존성 B 세포 반응에 미치는 영향에 대해 두 설치류(마우스, 랫드) 모델을 대상으로 시험함 (시험결과 1) - 마우스에서의 DNP-KLH에 대한 B 세포 반응 [RD-2018-00517] - DNP-KLH 주사일로부터 입타코판 30 or 100 mg/kg b.i.d. 경구 투여하면 일차 반응(면역화 후 8일) 혹은 이차 반응(일차 예방접종 후 19일 측정, 8일차에 추가 접종 실시) 중에도 DNP 특이적 IgM 또는 IgG 항체 역가에 영향을 미치지 않았음 ※ 참고: DNP-KLH(키홀 림펫 헤모시아닌에 결합된 디니트로페닐)은 T 세포 의존성 B 세포 반응을 유도하는 합텐-운반체 복합체임 - 유세포 분석 결과([DIS R1820029], [DIS R1820030]) - T 세포, B 세포 집단, GC B 세포, 여포성 T 세포(TFH), CD138+ 여포성, 변연부 B 세포의 비율은 변함없었음 (결론 1) 입타코판이 DNP-KLH에 대한 항체 반응 생성을 손상시키지 않음을 확인함 (시험결과 2) - 랫드에서의 SRBC(면양 적혈구))에 대한 B 세포 반응[RD-2018-00519] - 입타코판의 SRBC에 대한 일차 T 세포 의존성 B 세포 반응에 미치는 영향을 랫드 대상으로 평가한 결과. 전혈에서의 최고(2시간) 및 최저(12시간) 화합물 수준은 대략 용량 비례적으로 나타났음 - SRBC 특정 IgM 역가에 대한 영향은 24시간 동안 >90% AP 억제시키는 입타코판의 혈액 노출에서 면역화 후 4일차 또는 7일차에 관찰되지 않았음 - 모든 용량 수준에서 관찰된 IgM 및 IgG에 대한 항체 반응은 견고한 것으로 간주되었기 때문에, 39주간의 개 연구(1570192 연구)에 포함된 TDAR(T 세포 의존성 항체 반응) 평가에서는 입타코판으로 투여 동물에서 KLH 유발 체액 반응(IgM 및/또는 IgG 역가 감소)은 최소한의 효과만 나타냄. (결론 2) 입타코판은 T 세포 의존성 항체 반응에 관련 효과를 나타내지 않음 ※ 참고: IV 주입된 면양 적혈구(SRBC)에 대한 일차 항체 반응은 인간 T 세포 의존성 항체 반응(TDAR)에 대한 가장 예측 가능한 분석 중 하나임. 보조제를 포함하지 않기 때문에 DNP-KLH 모델보다 B 세포 반응에 대한 더 미묘한 영향을 탐지할 수 있음.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 입타코판을 이용한 심혈관 안전성 약리 시험: 시험관내 전기 생리학적, 기전 관련 시험 및 랫드, 개, 원숭이를 대상으로 한 체내 심혈관 원격 측정 연구가 포함됨

- 호흡기계 및 CNS 기능에 대한 평가: 랫드 대상으로 실시
- 우수 실험실 관리 기준 (GLP) 및 ICH 가이드라인 S7A 및 S7B에 따라 실시함
- 추가 기전 연구, 비 GLP 연구, 심혈관계 조사 연구: GLP와 일치하는 표준을 적용하여 과학적으로 엄격하게 수행되어 약물 등록을 뒷받침하기에 적절한 것으로 간주됨
- 혈장 약물 농도는 체내 안전성 약리 시험에서 직접 측정되지 않아, 안전성 약리 시험과 동일한 종, 성별, 동일한 용량 수준 (1일차 치료)으로 실시된 독성학 시험에서 관련 비임상 안전성 약리 노출을 추정하였음.

<table>
<tr><td colspan="2">(1) 심혈관계 안전성 약리 평가
(1-1) 시험관내 시험</td></tr>
<tr><td>시험
[1414526]
[1414561]
[1470561]</td><td>[심장 이온 채널 시험]
(시험개요)
심실 활동 전위, 심장 전기 수축 커플링에 영향을 주고 심박수를 조절하는 주요 심장 이온 채널에 대한 입타코판의 활성을 테스트함
초기 비 GLP 시험에서 입타코판이 hERG 채널 전류 (인간 ether-à-go-go-관련 유전자로, 심장 활동 전위의 재분극을 조절하는 급속 지연 정류성 전류(IKr)를 담당함)에 미치는 영향을 시험관내에서 테스트하고, 그 다음에는 hERG 유전자를 안정적으로 발현하는 전압 고정 사람 배아 신장(HEK293) 세포에 대한 최종 GLP 시험을 실시하였음
(시험결과)
입타코판은 매우 높은 농도 (IC50 >50 또는 300 µM)까지 테스트된 심장 이온 채널을 억제하지 않으며, 이는 임상적으로 관련된 노출량에서 심장 전기생리학 및 부정맥 유발 위험에 직접적인 영향을 미칠 가능성이 낮다는 것을 시사함</td></tr>
<tr><td>시험
[2120033-a][2120033-b]</td><td>[사람 대상 일차 심근세포에 대한 시험]
(시험 1)
소아 (≤ 10세, 2명) 및 성인 (≥ 17세 ~ ≤ 60세, 3명) 공여자 심장에서 분리해낸 일차 심실 심근세포 (CM)에서 측정된 심장 세포 수축력과 세포내 칼슘 과도(transients)에 미치는 입타코판의 잠재적인 직접적 효과를 테스트함
(시험결과 1) 모든 참조 화합물은 예상대로, 또는 이전 연구결과 대로, 인간 성인 CM에서 급성 수축력 및 역동학에 대한 효과를 나타내었음 (Nguyen et al 2017 , Abi-Gerges et al 2020)
(시험 2. 청소년 심근세포의 수축력 시험)
소아 공여자(≤ 10세)로부터 얻은 인간 청소년 CM을 사용하여 입타코판과 참조 화합물에 대해 시험관내 급성 수축력 분석을 유사하게 실시하여 젊은 공여자부터 성인 공여자까지 이들로부터 얻은 일차 CM의 민감도를 비교함
(시험결과 2)
두 명의 젊은 공여자에게서 분리해낸 CM을 사용하여 급성 발육기 CM 수축력을 실험한 결과, CM의 급성 수축력에 대해 입타코판이 미치는 영향은 상당히 가변적이었음. 공여자 10세M의 수축력은 +150% 증가, 공여자 8세F의 수축력은 최고 농도에서 최대 +35%까지 증가했음
(결론)
입타코판은 소아 CM에서 수축력 또는 부정맥 지수에 영향을 미치지 않았음
(시험 3. 성인 및 청소년 심근세포 칼슘 과도 시험)
단기 (5-10분) 및 장기 (24시간) 배양 기간 후에 성인 및 청소년 인간 CM에서 입타코판이 칼슘 과도 기록에 미치는 잠재적인 영향을 추가로 조사하기 위해 칼슘 영상에 대한 추가 탐색 시험을 실시함. 본 모델에서 칼슘 과도 현상에 영향을 미치는, 알려진 심혈관계 심근 수축력 증가제로서 레보시멘단과 밀리논을 사용했음
(시험결과 3) 두 명의 성인 공여자에서 얻은 인간 성인 CM에서 입타코판은 단기 (5분 및 10분 배양) 및 장기 (24시간 배양) 실험 모두에서 칼슘 과도 진폭 또는 동역학에 영향을 미치지 않았고, 부정맥 유발 위험을 나타내지 않았다.
(결론) 입타코판은 임상 치료 용량 200 mg b.i.d.에서 입타코판의 사람 비결합 Cmax보다 최대 55배 높은 농도로 시험관내에서 테스트했을 때, 성인 CM의 수축력 진폭을 약간 증가시켰으며, 테스트된 모든 농도에서 칼슘 과도 상태에는 아무런 영향을 미치지 않았음. 이는 완전히 성숙한 인간 심장에서는 입타코판이 심장 수축력 및 부정맥에 대해 임상적으로 관련된 영향을 미치지 않았음을 나타냄</td></tr>
<tr><td>시험
[1520203]</td><td>[체외 랫드 및 개 대상 혈관 반응성 평가 (1520203, non- GLP)
(시험개요)</td></tr>
</table>

	개에서는 관찰되었지만 랫드에서는 관찰되지 않은 혈압 감소에 대한 입타코판의 체내 심혈관계 효과를 추적 조사하기 위해 수행되었음. 전수축된 랫드와 개의 흉부 대동맥 고리와 장간막 동맥 고리를 사용하여 입타코판의 잠재적인 직접적 혈관 확장 효과를 탐색 목적 (시험결과) 최대 100μM 농도(200 mg b.i.d.의 치료 용량에서 사람 비결합 Cmax의 ~55배에 해당함)에서 테스트된 입타코판은 랫드와 개의 동맥 (대동맥 및 장간막)에 직접적인 혈관 확장 활성을 나타내지 않았음
(1-2) 체내 심혈관계 안전성 평가	
시험 [1570154] [1470568]	[랫드에서의 심혈관계 안전성 평가]] (시험 1) 수컷 랫드에게 입타코판을 1000 mg/kg 용량으로 단회 경구투여함. 혈관내 원격 측정 장치를 통해 투여 전 약 2시간부터 투여 후 약 24시간까지 동맥 혈압, 심박수, 체온 측정하여 기록함 (시험결과 1) 랫드에게 입타코판 투여한 후 혈압, 심박수, 체온에 미치는 영향은 관찰되지 않았음 (시험 2). 입타코판의 4주 반복투여 독성시험에서 심혈관계 안전성 평가 (시험결과 2) 1000 mg/kg (200 mg b.i.d.의 치료 용량에서 사람 비결합 Cmax의 ~10배 이상에 해당함)을 투여 받은 수컷 랫드에서의 평균 Cmax는 42,900 ng/mL으로, 이 혈장 노출량에서 랫드의 심박수나 혈압에는 영향이 없었음
시험 [1470817] [1570153] [1470565] [1470220] [1470567] [1570194] [1570192] [1770671] [1870009] [2170052]	[개에서의 심혈관계 안전성 평가] (시험 결과 1) 개에게 입타코판을 600 mg/kg 용량으로 단회 경구투여 후, 혈관내 원격 측정법을 사용하여 투여 전 약 2시간부터 투여 후 약 24시간까지 동맥 혈압, ECG, 체온을 측정한 결과, 600 mg/kg 용량 투여 시, 추정 혈장 Cmax 205,000 ng/mL (200 mg b.i.d.의 치료 용량에서 사람 Cmax의 ~50배 이상에 해당함)의 입타코판은 개에서 혈압을 감소시켰고 심박수를 증가시켰으며 QTc 간격에는 아무런 영향을 미치지 않았음 (시험 결과 2) 입타코판의 용량을 낮추어(각각 600, 200, 100, 50 mg/kg) 수컷 개에게 단회 경구 투여 후, 투여 전 약 2시간부터 투여 후 대략 24시간까지 심박수와 혈압 측정을 체내 원격 측정법으로 측정하고, 폐동맥 혈류 측정으로 총 말초 저항(TPR)을 조사한 결과, 50 mg/kg 단회 경구 투여 시, 추정 혈장 Cmax >33,600 ng/mL (200 mg b.i.d.의 치료 용량에서 사람 Cmax의 ~8배에 해당함)에서 혈압이 감소되었고 심박수가 증가했음. 또한 모든 용량(Cmax ≥ 33,600 ng/mL)에서 총 말초 저항 (TPR)을 감소시켰음 (시험 결과 3) 입타코판 15, 50, 300 mg/kg 용량을 수컷 개에게 단회 경구투여 후, 원격 측정 장치를 통해 투여 전 최소 2시간 및 투여 후 최소 24시간 동안 ECG, 심박수, 동맥 혈압 및 체온을 모니터링한 결과, 50 mg/kg 경구 투여했을 때 추정 혈장 Cmax 33,600 ng/mL (200 mg b.i.d.의 치료 용량에서 사람 Cmax의 ~8배에 해당함)까지 심혈관계 및 혈역학 매개변수에 대한 시험 물질 관련 영향은 없었음. 300 mg/kg 경구 투여 시, 혈장 Cmax가 137,000 ng/mL(200 mg b.i.d.의 치료 용량에서 사람 Cmax의 ~33배에 해당함)에서 개의 혈압을 감소시켰고 심박수를 증가시켰으며, QTc 간격에 미치는 영향이 없었음 (시험 결과 4) 성견 대상 반복 투여 독성 시험과 발육기 개 대상 독성 시험에서 심혈관계 안전성 평가는 ECG 평가에 통합된 결과에 따르면, - 2주/ 4주/ 13주/39주 성견 대상 반복 투여 독성 시험에서의 심혈관계 소견은 100mg/kg 이상(주로 150mg/kg)의 용량으로 투여되었을 경우 심박수가 증가하는 것이 관찰되었으며. 투여 종료 시 증가하지 않음 - 8주/ 52주 발육기에서 반복투여 및 27주 회복기 독성시험에서 150mg/kg)의 용량 투여 시, 심박수 증가, 심근 변성/괴사증/섬유증 발생, 심장무게 증가, 대동맥 유출로 광화의 발생률 및 중증도가 증가하고, 회복되지 않음 (시험 결과 5) 52주간 발육기 개 시험의 심혈관 소견(심장 무게 증가 및 대동맥 유출로 광화)을 고려하여 발육기 개와 젊은 성견에서 입타코판이 심혈관에 미치는 영향과, 심장 및 대동맥 조직 샘플에서 RNA 전사분석[DIS R2170052d] 및 심장 유전자 발현 변화 비교([DIS R1470220], [DIS R1470567c])한 결과, - 발육기 개와 젊은 성견 모두에서 입타코판 150 mg/kg/일의 급성 과역동성 심혈관 효과가 확인되었음. 젊은 성견에 비해 발육기 개에서 전반적으로 더 뚜렷했음. 발육기 개에서 52주 투여 후 관찰된 심장 무게 증가 및 대동맥 유출로 광화 병리 기전에 기여하는 심장 질량 증가 및 혈역학적으로 유발된 혈관 손상을 동반한 심장 재형성으로 이어질 수 있음(Keenan, Vidal 2006).

시험 [1370389]	[원숭이에서의 심혈관계 안전성 평가, 비GLP 시험] 수컷 원숭이에게 입타코판을 경구 투여했을 때의 독성시험에서 관찰된 심혈관 관련 결과 소견에 따르면, 테스트된 모든 용량에서 심박수에 대한 입타코판 관련 효과는 없었음. 본 시험에서는 혈압을 측정하지 않았음. ≥300 mg/kg 용량의 평균 Cmax 값을 기준으로 원숭이에서의 평균 혈장 농도 ≥88,800 ng/mL(200 mg b.i.d.의 치료 용량에서 사람 Cmax 4,120 ng/mL의 ~>21배에 해당함)에서 QTc 효과가 관찰되었음.
(2) 랫드에서의 호흡기계 안전성 약리 평가	
시험 [1470566]	랫드의 중추신경계 및 호흡기계에 입타코판이 미치는 급성 영향을 확인하기 위해 안전성 약리 (GLP) 시험이 수행함. 호흡 기능 평가를 위해 입타코판을 수컷 랫드에 100 및 1000 mg/kg의 용량으로 경구 (5mL/kg) 투여한 결과, 부형제 치료군과 비교했을 때 수컷 랫드의 호흡기계에서 100 및 1000 mg/kg의 용량 투여 시 시험 물질과 관련된 생물학적으로 유의한 효과는 관찰되지 않았음. 본 시험에서는 혈장 약물 농도를 측정되지 않아, 4주 반복 투여 독성시험 [1470568 시험]에서의 혈장 노출을 근거로, 평균 Cmax는 수컷 랫드에서 1000 mg/kg 용량 투여 시 42,900 ng/mL였음(200 mg b.i.d.의 치료 용량에서 사람 Cmax 4,120 ng/mL의 ~10배에 해당함).
(3) 랫드에서의 CNS 안전성 약리 평가	
시험 [1470566]	랫드의 중추신경계 및 호흡기계에 입타코판이 미치는 급성 영향을 확인하기 위해 안전성 약리 (GLP) 시험이 수행한 결과, 수컷 랫드 그룹에 입타코판을 112, 770 mg/kg (제제 분석 결과에 따라 조정된 용량) 경구 투여하한 결과, 부형제 치료군과 비교하여 수컷 랫드의 행동 또는 체온 변화는 일어나지 않았음. 본 시험에서는 혈장 약물 농도를 측정하지 않아 26주 반복 투여 독성시험 [1570193 시험]에서의 혈장 노출를 근거로, 평균 Cmax는 수컷 랫드에서 750 mg/kg 용량 투여 시 47,900 ng/mL였음(200 mg b.i.d.의 치료 용량에서 사람 Cmax의 ~12배에 해당함).

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

(1) 분석방법

[분석법 및 밸리데이션 보고서 상세 결과]

- CTD 2.6.5 약동학 표 요약의 2.6.5.2 A~H(p.9~p.25)에 제출되었음

[동위원소 표지된 입타코판]

- 14C-표지된 LNP023(로트# CFQ43349), 4단계로 합성되어, 99.2%의 방사화학적 순도, 98.4%의 화학적 순도 및 > 99.9%의 거울상이성질체 순도를 갖는 염산염으로 방출되었음.

[방사능 분석]

- 액체 섬광 계수(LSC): 혈액, 혈장, 담즙, 소변, 대변, 시체, 케이지 세척액, 투여 용액의 방사능 농도를 측정함
- 정량 전신 자가 방사선 영상 (QWBA): 기관 및 조직의 방사능 농도를 측정하고 비교 농도 계측기로 정량화했음.

[입타코판의 정량화]

- 고성능 액체 크로마토그래피-탠덤 질량 분석법(LC-MS/MS): 랫드, 개, 마우스 및 토끼의 혈장 샘플에서 입타코판 (유리 염기)을 정량화했음.
- 랫드, 개, 마우스 혈장 (~2% 젖산으로 처리됨)에서 입타코판의 LC-MS/MS 정량화를 위해 검증된 방법을 독성 시험에 사용함
- 해당 방법 밸리데이션 보고서: 표 2.6.5.2A(랫트, DMPK R1500297-01), 표 2.6.5.2B(개, DMPK R1500296-01), 표 2.6.5.2C(마우스, DMPK R1500429-01), 표 2.6.5.2F(토끼, DMPK R1600671-01)에 제출되었음
- 정량 하한 (LLOQ): 10µL의 랫트/ 개/ 마우스 혈장을 사용할 때 100 ng/mL (0.100 µg/mL)
- -60°C 이하에서 입타코판의 장기 안정성: 시험용 샘플의 실제 보관 기간 (≤79일; 랫트, ≤78일; 개, ≤155일; 마우스)을 포함하는 기간 동안 입증되었음
- -80°C에서 입타코판의 장기 안정성: 시험용 샘플의 실제 보관 기간 (랫드와 개 ≤238일, 마우스 ≤285일, 토끼 ≤313일)을 포함하는 기간 동안 입증되었음

[입타코판의 잠재적 불순물인 NHW362의 LC-MS/MS 정량화]

- LC-MS/MS 정량화를 위해 검증된 방법이 랫드 대상 독성시험에 사용되었음.
- 해당 방법 밸리데이션 보고서: 표 2.6.5.2H(랫트, DMPK R2000262)]에 제출되었음
- 정량 하한 (LLOQ): 20 µL의 랫드 혈장을 사용할 때 2.00 ng/mL였음
- -80°C에서 NHW362의 장기 안정성: 시험용 샘플의 실제 보관 기간 (≤139일)을 포함하는 기간 동안 입증되었음.

[대사산물의 특성화 및 구조적 설명]

- 대사산물 농도 및 대사산물 패턴 분석: 랫드의 혈장, 소변, 대변 및 담즙및 사람 대상 ADME 시험에서의 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)를 통해 방사능을 검출함[표 2.6.5.9A – DMPK R1500361], [CLNP023A2101 시험]
- 대사산물의 구조적 설명: 액체 크로마토그래피-질량 분석법 (LC-MS) 또는 LC-MS/MS를 사용하고, 가능한 경우, 참조 표

준과 비교함

- 혈장 내 입타코판의 순환 대사산물: 랫드와 개 대상 독성 시험 및 사람 시험대상자로부터 나온 혈장을 분석함. [표 2.6.5.9B, 랫트, DMPK R1570193-metid], [표 2.6.5.9C, 개, DMPK R1570192-metid] [인간, CLNP023X2101 시험] [DMPK R1701500]
- LC-MS/MS에 의해 대사산물이 AUC 풀에서 확인되었음
- 혈장 내 인간 순환 대사산물이 충분한 범위를 가지고 있는지 조사하기 위해 인간과 동물 혈장 샘플 매트릭스 일치시키고, UPLC로 분석하여 대사산물의 피크 면적 비율을 비교함(Gao et al 2010) [표 2.6.5.16 – DMPK R1809129-metid]

5.5.3. 흡수 (CTD 2.6.4.3.) (CTD 4.2.1)

시험결과 1

표 3-1 [^{14}C]입타코판을 단회 iv 및 po 투여한 후 동물과 사람 혈장에서의 총 입타코판 관련 방사능의 평균 약동학 매개변수

종 (참조)	성별, (n)	투여 경로	용량 (mg base/kg)	방사성 표지	Tmax (h)	Cmax (μM)	Cmax/용량 (μM)/(mg/kg)	AUClast (μM·h)	AUC 간격 (h)	AUClast/용량 (μM·h)/(mg/kg)	T1/2 (h)	흡수 (%)
래트 (R1500361)	m, (3)	iv	2	^{14}C	0.083 [a]	5.19	2.60	7.77	24	3.89	5.21	-
래트 (R1500361)	m, (3)	po	10	^{14}C	0.5	2.59	0.259	31.3	24	3.13	8.18	81.8 [e]
사람 (CLNP023A2101)	m, (6)	po	1.22 [b]	^{14}C	1.51 [c]	6.33 [d]	5.19	64.1 [c]	48	52.5	14.7	70.6 [f]

[a] 첫 측정 시점
[b] 100 mg 용량, 평균 체중: 81.65 kg
[c] 중앙값
[d] 방정식 μM = (ng-eq/mL) / 422.5를 사용하여 ng-eq/mL에서 계산됨
[e] 흡수된 부분의 값은 정맥 투여 후 측정된 총 방사성 표지 성분의 투여 용량으로 보정한 AUCinf와 관련이 있다 ((AUCinf/D p.o.)/AUCinf/D i.v.)*100
[f] 평균 소변 내 방사능 회수율 (24.8%)과 대변으로 배설된 평균 방사성 표지 대사산물 (45.8%)의 합에서 추정됨
출처: [표 2.6.5.3C-DMPK R1500361], [CLNP023A2101 시험]

방사선 표지된 입타코판을 경구 투여 후, 마우스, 랫드, 개, 원숭이, 사람에서 흡수

- 입타코판의 Tmax: 랫드 0.5시간, 사람 1.5시간에 나타났음
- 입타코판의 경구 흡수율: 랫드 81.8%, 사람 70.6%으로 추정

시험결과 2

표 3-3 단회 po 투여 후 동물 및 인간의 혈장 내 입타코판의 평균 약동학적 매개변수

종 (참조)	성별, (n)	용량 (mg base/kg)	Tmax (h) [a]	Cmax (μM)	Cmax/용량 (μM)/(mg/kg)	AUClast (μM·h)	AUC interval (h)	AUClast/용량 (μM·h)/(mg/kg)	T1/2 (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)	F (%)
마우스 (RD-2016-00013)	m, (2)	10	0.6	2.25 [a]	0.225	7.604 [a]	7	0.760	-	-	-	46
래트 (RD-2016-00014)	m, (2)	30	2	12.3 [a]	0.412	53.0 [a]	7	1.77	-	-	-	40
래트 (DMPK R1500361)	m, (3)	10	0.25	1.35	10.135	16.9	24	0.169	9.70	-	-	49.7
래트 (DMPK R2100550)	m, (3)	10	0.5	3.34 [a]	0.334	21.4 [a]	48	2.14 [a]	4.46	-	-	68.3
개 (RD-2016-00020)	m, (3)	10	0.8	19.5 [a,h]	1.95	114 [a,h]	24	11.4	5.6	-	-	60
사람 (CLNP023A2101)	m, (6)	1.22 [b]	1.51 [c]	5.05 [c]	4.14	54.3 [c]	48	44.5	12.3	4.35	76.9	-
사람 (CLNP023X2101)	m, (6)	2.51 [b]	1.13 [c]	7.64 [c]	3.04	86.4 [a,c]	-	34.4 [a]	18.0	0.151	3.46	-

[a] 방정식 μM = nM / 1000을 사용하여 nM에서 계산됨
[b] 중앙값
[c] μM = ng/mL / 422.5 g/mol으로 ng/mL에서 계산됨
[d] 100 mg 용량, 평균 체중: 81.65 kg
[e] 200 mg 용량, 평균 체중: 79.8 kg
[f] 혈액 매개변수가 측정되었다. Cb/Cp = 0.904 (1000 ng/mL에서 테스트됨)라는 고정된 값을 사용하여 혈액 매개변수를 곱하여 혈장 매개변수를 얻었다
[g] AUCinf
출처: [표 2.6.5.3A-RD-2016-00013], [표 2.6.5.3B-RD-2016-00014], [표 2.6.5.3C-DMPK R1500361], [표 2.6.5.3E-DMPK R2100550], [표 2.6.5.3F-RD-2016-00020], [CLNP023A2101 시험], [CLNP023X2101 시험]

비방사선 표지된 입타코판을 경구 투여한 후, 마우스, 랫드, 개, 사람에서 흡수

- 입타코판의 Tmax: 0.6 ~ 1.5시간 사이에 나타났음
- 입타코판의 경구 생체 이용률(F): 마우스 46%, 랫드 40~68%, 개 60%였음.

시험결과 3

표 3-2 단회 iv 투여 후 동물의 혈장 내 입타코판의 평균 약동학적 매개변수

종 (참조)	성별, (n)	용량 (mg base/kg)	AUClast (μM·h)	Tlast (h)	AUClast/용량 (μM·h)/(mg/kg)	T1/2 (h)	CLp (L/(h·kg))	CLb (L/(h·kg))	Vss (L/kg)
마우스 (RD-2016-00013)	m, (2)	1	1.66 [a]	7	1.66 [a]	7.2	0.960 [a]	0.619 [c]	6.6
래트 (RD-2016-00014)	m, (2)	1	4.93 [a]	24	4.93 [a]	6.7	0.456 [a]	0.294 [c]	7.6
래트 (DMPK R1500361)	m, (3)	2	6.98	24	3.49	5.08	0.680	0.439 [c]	3.1
래트 (DMPK R2100550)	m, (3)	2	6.22	24	3.11	2.9	0.768	0.495 [c]	1.49
개 (RD-2016-00020)	m, (3)	0.1	1.91 [a]	24	19.1 [a]	5.6	0.108 [a]	0.120 [a]	0.6
개 (DMPK R2101187)	m, (3)	3.5	98.2 [a]	49	28 [a]	7.12	0.0942	0.104 [c]	0.750
개 (DMPK R2101187)	m, (3)	10	293 [a]	49	29 [a]	7.48	0.0912	0.101 [c]	0.768

[a] 방정식 μM = nM / 1000을 사용하여 nM에서 계산됨
[b] mL/min/kg에서 전환된 단위
[c] 혈액 청소율은 혈액/혈장 농도비 Cb/Cp로 나누어 혈장 청소율로부터 계산되었다 (섹션 4.1). 이 비는 농도 의존적인 것으로 나타났기 때문에, 래트에서 Cb/Cp = 1.55 (1000 ng/mL에서 테스트됨), 개에서 Cb/Cp = 0.904 (1000 ng/mL에서 테스트됨)라는 고정값이 사용되었다
[d] 혈액 청소율은 혈액/혈장 농도비 Cb/Cp로 나누어 혈장 청소율로부터 계산되었다 (섹션 4.1). 이 비는 농도 의존적인 것으로 나타났기 때문에, Cb/Cp = 0.904 (1000 ng/mL에서 테스트됨)라는 고정값이 사용되었다
[e] 혈액 매개변수가 측정되었다. Cb/Cp = 0.904 (1000 ng/mL에서 테스트됨)라는 고정된 값을 사용하여 혈액 매개변수를 곱하여 혈장 매개변수를 얻었다
출처: [표 2.6.5.3A-RD-2016-00013], [표 2.6.5.3B-RD-2016-00014], [표 2.6.5.3C-DMPK R1500361], [표 2.6.5.3E-DMPK R2100550], [표 2.6.5.3F-RD-2016-00020], [표 2.6.5.3G-DMPK R2101187]

입

타코판을 단회 iv 투여 후, 마우스, 랫드, 개에서 흡수

- 입타코판의 혈장 제거율(CLp): 종 전체에서 0.0912~0.960 L/(h·kg) 범위였음
- 분포 용적(Vss): 종 전반에 걸쳐 중간 정도 (0.6~7.6L/kg)
- 혈장 전신 반감기(T1/2): 모든 종에서의 2.9~7.5시간 범위였음

시험결과 4

독성동태학 측정

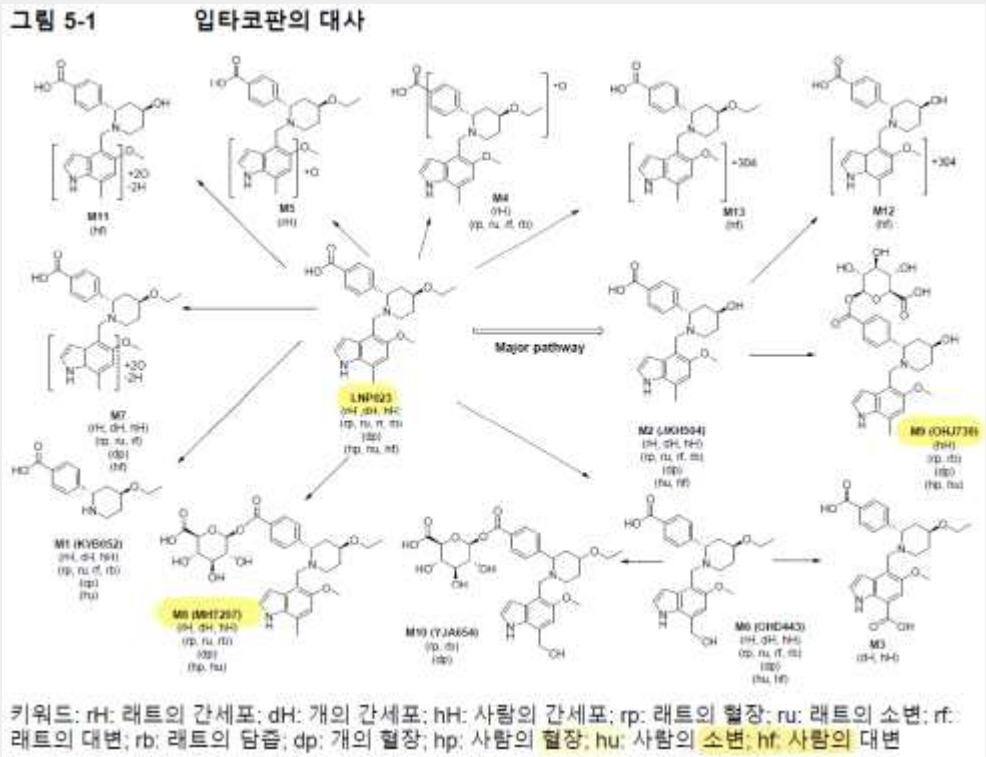
<table>
<tr><td></td><td>- 단회 및 반복 투여, 발암성, 생식, 탐색 시험에서 수행되었으며, 자세한 결과는 독성시험요약에 있음
- 독성동태학적 평가 결과, 모든 시험에서 마우스, 랫드, 개, 토끼, 원숭이가 입타코판에 노출된 것으로 나타났음

<table>
<tr><th>시험종류</th><th>시험종</th><th>종에 따른 입타코판의 노출량 결과 요약</th></tr>
<tr><td>경구
반복투여</td><td>랫드, 개</td><td>- 노출량 증가는 대략 복용량에 비례했음
- 단회/ 반복 투여 후에도 축적이 거의 없음을 시사함
- 모든 용량에서 수컷과 암컷 모두 유사</td></tr>
<tr><td>경구
단회투여</td><td>원숭이</td><td>- 노출량 증가는 테스트된 용량 범위 내에서 용량에 비례했음</td></tr>
<tr><td rowspan="3">생식 발생
독성</td><td>랫드</td><td>- 모체의 입타코판 노출량 증가는 용량 비례 이하였음</td></tr>
<tr><td>토끼</td><td>- 임신한 토끼에서 노출량 증가는 용량에 비례했음</td></tr>
<tr><td>개</td><td>- 발육기 혈장 노출량은 대략 용량에 비례했음</td></tr>
<tr><td rowspan="2">발암성</td><td>마우스</td><td>- 노출량 증가는 일반적으로 용량에 비례했음
- 노출량의 성별간의 차이는 없음
- 반복 투여 후에도 축적은 관찰되지 않았음
- 체내에서 빠르게 생체 변형된 입타코판의 대사산물 OHJ739 노출량의 증가는 용량 비례성에 약간 못 미쳤음</td></tr>
<tr><td>랫드</td><td>- 노출량 증가는 일반적으로 용량에 비례했음</td></tr>
<tr><td>광독성</td><td>마우스</td><td>- 입타코판에 대한 혈장 노출이 약간 비례 이상으로 증가했음</td></tr>
<tr><td>불순물</td><td>수컷
랫드</td><td>- NHW362 노출량의 증가는 일반적으로 용량 비례 이상이었음
- 125mg/kg/일 용량을 제외하고, 축적이 거의 또는 전혀 없었음</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>시험결과 5</td><td>NHW362(입타코판 원료의약품에 대한 불순물 및 분해산물)의 흡수 가능성 평가
- 유전독성 평가를 위한 체내 비임상 시험에서 추가 테스트를 거쳤음
- NHW362의 흡수 가능성을 평가하기 위해 수컷 랫드에게 투여한 결과[DMPK R2000379], NHW362 3, 10, 30, 100 및 300 mg/kg 용량의 경우, 최고 농도 (Cmax) 및 전체 노출량 (AUClast)이 용량 비례 이상으로 증가한 것이 관찰되었음. 랫드를 대상으로 한 랫드 독성 시험에서도 용량 과다 비례성이 관찰되었음</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td colspan="2">5.5.4. 분포(CTD 4.2.2) (신약만 해당)</td></tr>
<tr><td>시험결과 1</td><td>시험관내에서 측정된 입타코판의 혈액 대 혈장(Cb/Cp) 농도 비율 및 혈장 단백질 결합은 모든 종에서 농도 의존적이었음
- 입타코판 10~10000 ng/mL 농도에서 Cb/Cp 비: 농도 의존적 증가
랫드 0.994~3.59, 개 0.717~1.38, 사람 0.6~2.14
- 입타코판 10~10000 ng/mL 농도에서 평균 혈장 내 분율(fp): 농도 의존적 감소
랫드 54.3~16.4%, 개 71.1~37.6%, 사람 93.3~24.3%
- 입타코판 10~10000 ng/mL 농도에서 혈장 내 비결합 분율(fu): 농도 의존적 증가
마우스 6.31~37.6%, 랫드 4.03~37.3%, 개 9.47~35%, 사람 1.23~25.4%</td></tr>
<tr><td>시험결과 2</td><td>혈장 내 입타코판의 포화 결합
- 입타코판 결합: 사람 혈장에 풍부한 표적 B인자 결합에 의존적임
- 입타코판 10~10000 ng/mL 농도에서 혈장 내 평균 비결합 분율(fu):
- 야생형 마우스 6.31~37.6%로 농도 의존적임
- B인자 녹아웃 마우스 35.8 – 40.8%로, 입타코판 농도와 무관했음</td></tr>
<tr><td>시험결과 3</td><td>랫드에서 방사성 표지된 입타코판 및/또는 그 대사산물의 분포
- 뇌를 제외한 조직에 광범위하게 분포되었으며 대부분의 조직에서 빠르게 제거되었음
- 알비노 랫드의 경우: 총 방사성 표지 성분은 몸 전체에 분포함, 최대 2시간 동안 혈액보다 간에서 총 방사성 표지 성분의 농도가 3배 이상 더 높은 것으로 나타났으며, 뇌의 방사성 성분은 해당하는 혈액 농도의 약 2%로, 뇌 노출은 제한적임 [표 2.6.5.5A – DMPK R1500361].
- 색소성 랫드의 경우: 총 방사성 표지 성분은 대부분의 조직에서 분포함, 가장 많이 노출된 조직은 포도막, 간, 눈, 소장이며, 멜라닌 함유 안구조직에 대한 입타코판의 친화성을 나타냄[표 2.6.5.5B – DMPK R1701426].</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td colspan="2">5.5.5. 대사(CTD 4.2.3) (신약만 해당)
- 시험관내(in vitro) 시험: 마우스, 랫드, 개, 원숭이, 사람의 간세포에서 시험
- 체내(in vivo) 시험: 랫트, 개, 사람에서 시험</td></tr>
<tr><td>시험결과 1</td><td>시험관내(in vitro) 대사 [DMPK R1500300], [DMPK R1900278-metid].
- 마우스, 랫드, 개, 원숭이 및 사람의 간세포를 이용하여 14C-입타코판과 함께 배양하여 시험관 내 대사 프</td></tr>
</table>

	로파일을 얻은 결과, 간 세포의 대사 프로파일은 종 전체에 걸쳐 유사했으며, 다음과 같은 특징 반응이 나타남 - 입타코판의 카르복실 부분에서 N-탈알킬화 (M1), O-탈에틸화 (M2, M9), C-산화 (M3, M4, M5, M6, M7), 글루쿠론산화 (M8, M9)이 나타남 - 초기 대사 산물: M1, M2, M6는 사람 간세포에서 초기 산화 대사산물로 확인됨
시험결과 2	수컷 랫드에서 iv 및 po 투여 후, 14C-입타코판의 체내(in vivo) 대사 - 랫드의 혈장, 소변, 대변에서 얻은 입타코판의 대사산물 패턴은 투여경로에 관계없이 유사함 (1) 혈장에서의 주요 대사산물: 입타코판 미변화체(87.7% (iv), 91.0% (po)), 대사산물 M1, M2, M4, M8(전신순환계에서 각각 2.4% 미만 검출) (참고) 사람 po 투여 시, 입타코판 미변화체 83% (2) 소변에서의 주요 대사산물: 입타코판 미변화체(용량의 ~3%), 대사산물 M1(용량의 ~2%), 대사산물 M2, M4, M6, M7, M8(각각 용량의 1% 미만) (3) 대변에서의 주요 대사산물: 입타코판 미변화체(19%(iv), 36.0%(po)), 대사산물 M2(~30%(iv, po)), 대사산물 M1, M4, M6(용량의 10% 미만) (4) iv로 투여 받은 담관 삽입 랫드의 담즙 주요 대사산물: 입타코판 미변화체(11.7%), 대사산물 M2, M8(각각 ~20%(iv, po)), 대사산물 M1, M4, M6. M9, M10 (각각 3~6%) (결론) 입타코판은 주로 신장 및 담즙 분비에 의한 기여로 대사에 의해 제거되었음
시험결과 3	사람에서 단회 po 투여 후, 14C-입타코판의 체내(in vivo) 대사 (1) 혈장에서의 주요 대사산물: 입타코판 모약물 83%, M8(MHT297): 입타코판의 직접적인 아실 글루쿠로나이드 8.05%, M9(OHJ739): M2의 아실 글루쿠로나이드 5.17% (2) 소변에서의 주요 대사산물: 입타코판 모약물 ~17.9%, 대사산물 M1 ~3.82%, 대사산물 M9 1.6% (3) 대변에서의 주요 대사산물: 대사산물 M2(JKH504) 용량의 27%, 입타코판 모약물 16.8%, 대사산물 M7 8.32% (결론) 입타코판은 직접적으로 신장, 잠재적으로 담즙 분비에 의해 기여되는 부분과 함께 대사에 의해 주로 제거되었음

- 시험관내 및 체내에서 관찰된 입타코판 대사산물의 구조(그림 5-1)

그림 5-1 입타코판의 대사



키워드: rH: 래트의 간세포; dH: 개의 간세포; hH: 사람의 간세포; rp: 래트의 혈장; ru: 래트의 소변; rf: 래트의 대변; rb: 래트의 담즙; dp: 개의 혈장; hp: 사람의 혈장; hu: 사람의 소변; hf: 사람의 대변

표11-2 동물과 사람에서의 입타코판 대사산물

대사산물	시험관내 (균)세포 분획 a)					전신 노출			체내 노출비		흡 배설량				
	mo b)	ra a)	do a)	mk b)	hu a)	ra c)	do d)	hu e)	ra:hu f) (수컷/암컷)	do:hu 비 g) (수컷/암컷)	ra h) u	ra h) f	ra h) b	hu i) u	hu i) f
프론트 피크	-	0.237	-	-	0.0672	-/-	-	-/-	-	-	-	-	-	-	-
P3.1	-	-	-	-	-	-/-	-	-/-	-	-	-	-	-	0.459	-
M1 (KVB852)	+	1.8	0.712	+	0.72	1.63 / +	+	-/+	3.57/2.02	6.86/6.29	1.28	-	2.83	3.82	-
M2 (JKH504)	++	4.49	0.244	++	1.37	1.39 / +	+	-/+	1.06/0.664	0.907/0.735	0.221	0.0876	20.2	0.268	26.7
M3	++	-	0.0488	+	0.365	-/-	-	-/-	-	-				-	-
M4	-	1.69	-	-	-	0.338	-	-/+	-	-	0.333	-	5.42	-	-
M5	+	0.207	-	+	-	-/-	-	-/-	-	-				-	-
M6 (OHD443)	++	1.42	1.52	++	0.854	-/+	+	-/+	2.68/2.34	13.9/14.4	0.234	0.0763	5.85	0.359	2.01
M7	-	0.454	0.185	-	0.154	-/+	+	-/+	6.61/5.62	10.9/6.22	0.107	-	-	-	8.32
M8 (MHT297) 및 이성질체	++	1.08	0.576	++	1.85	1.34 / +	+	8.05 / +	0.688/1.41	2.72/1.40	0.268	-	20.4	0.345	-
M9 (OHJ739)	+	-	-	+	0.547	-/+	+	5.17 / +	0.0223/0.0211	0.0159/0.0101	-	-	2.98	1.60	-
M10	-	-	-	-	-	-/+	-	-/-	-	-	-	-	3.12		
M11	-	-	-	-	-	-/-	-	-/-	-	-	-	-	-	-	2.49
M12	-	-	-	-	-	-/-	-	-/-	-	-	-	-	-	-	4.22
M13	-	-	-	-	-	-/-	-	-/-	-	-	-	-	-	-	2.03
P6.7	-	-	-	-	-	-/-	-	-/-	-	-	-	-	-	-	-
P14.6	-	0.789	1.07	-	1.02	-/-	-	-/-	-	-	-	-	-	-	-
LNP023	+++	86.4	93.1	+++	88.7	91.0 / +	+	83.0 / +	3.71/5.19	12.0/12.9	8.04	3.51	11.7	17.9	16.8
기타	-	-	0.0976	-	0.383	0.129 / -	-	-	-	-	0.683	0.0623	3.00	-	-
총 검출량	-	98.6	97.6	-	96.0	-/-	-	96.2	-	-				-	-
별첨	n.a	1.4	2.4	n.a	4	-/-	-	-/-	-	-				-	-
합계	n.a	100	100	n.a	100	100 / ns	na	100 / ns	na	na	13.0	4.21	79.4	-	-

모든 값은 적용된 입타코판 용량의 %를 나타낸다. 약어: mo (마우스), ra (래트), do (개), mk (원숭이), hu (사람), f (대변), u (소변), b (담즙), - (검출되지 않음), na (해당 사항 없음)

a) 총 방사능의 %로 표시되는 간세포 배양(1μM)의 대사산물 및 입타코판 [표 2.6.5.10A–DMPK R1500300]

b) 간세포 배양 (10μM)에서 대사산물과 입타코판은 상대 피크 면적으로 표시됨. +: 성분은 0시간에 입타코판 MS 피크 면적의 1% 미만이었다
++: 성분은 0시간에서 입타코판 MS 피크 면적의 1-10%였다; +++: 성분은 0시간에 입타코판 MS 피크 면적의 10%를 초과했다 [표 2.6.5.18C–DMPK R1900278-metid]

c) 총 방사능의 %로 표시되는 10mg/kg ^{14}C-입타코판의 po 투여 후 혈장 내 대사산물 및 모화합물
[표 2.6.5.9A–DMPK R1500361] / 154일 동안 입타코판 750 mg/kg/일의 po 투여 후 혈장 내 대사산물 및 모화합물; +: 구성 성분이 검출되었다 [표 2.6.5.9B–DMPK R1570193-metid]

d) 273일 동안 150 mg/kg/일의 입타코판을 po 투여한 후 혈장 내 대사산물 및 모화합물; +: 구성 성분이 검출되었다. [표 2.6.5.9B–DMPK R1570193-metid]

e) po 투여 후 혈장 내 대사산물 및 모화합물 100 mg ^{14}C-입타코판은 총 방사능의 %로 표시된다 [DMPK RCLNP023A2101-MetID] /14일 동안 200 mg의 입타코판을 1일 2회 투여한 후 혈장 내 대사산물 및 모화합물; +: 구성 성분이 검출되었다 [DMPK R1701500-metid]

f) 사람 (입타코판 200 mg bid, 14일차)과 래트(750mg/kg/일, 154일차)의 정상 상태 노출 비교 (대사산물 피크 면적비) [표 2.6.5.16–DMPK R1809129-metid]

g) 사람 (입타코판 200 mg bid, 14일차)과 개(150 mg/kg/일, 273일차)의 정상 상태 노출 비교 (대사산물 피크 면적 비율) [표 2.6.5.16–DMPK R1809129-metid]

h) 정맥 주사 후 배설물 풀(pool)의 대사산물 및 입타코판은 담관 삽입 래트에서의 복용량 %로 표시된다. [표 2.6.5.9A–DMPK R1500361]

i) IV 투여 후 배설물 풀의 대사산물 및 입타코판은 % 용량으로 표시됨 [DMPK RCLNP023A2101-MetID]

5.5.5. 배설(CTD 4.2.4) (신약만 해당)

시험결과	랫드에서의 배설(iv 및 경구 투여 후): - 대변 84.6%~94.4%, 소변 4.79% ~ 5.68% 사람에서의 배설(경구 투여 후): - 대변 71.5%, 소변 24.8% 입타코판 미변화체: - 랫드와 사람에서의 소변에서 입타코판 미변화체의 배설량 : 랫드에서 투여량의 2.07 – 3.24%, 사람(po 투여만)에서 17.9%를 차지 - 랫드와 사람에서의 대변에서 입타코판 미변화체의 배설량 : 랫드에서 투여량의 19.0 – 36.1%, 사람에서 16.8%를 차지 담관 삽관한 랫드에서 입타코판을 iv 투여한 후 - 방사성 표지된 성분의 대부분이 담즙에 채집(79.4%)되었음 - 입타코판 미변화체는 투여량의 11.7%를 차지했음.

[참고] 입타코판에 대한 단회 투여 PK 및 ADME 시험 개요

표 11-1 입타코판에 대한 단회 투여 PK 및 ADME 시험의 개요

종	주(계통)	성별	투여 경로	용량 (mg base/kg)	제형	방사성 표지	분석물	바탕질	참고
마우스	C57BL/6	M	iv	1	용액	-	입타코판	혈장	RD-2016-00013
			po	10	현탁액	-	입타코판	혈장	
래트	Wistar	M	iv	1	용액	-	입타코판	혈장	RD-2016-00014
			po	30	현탁액	-	입타코판	혈장	
래트	Wistar	M	iv	2	용액	^{14}C	^{14}C-입타코판	혈장	DMPK R1500361
			po	10	용액	^{14}C	^{14}C-입타코판	혈장	
	Long Evans	M	po	10	용액	^{14}C	^{14}C-입타코판	혈장, 혈액, 소변, 대변, 담즙, 조직, 사체, 케이지 세척, GI관, 사체	
래트	Long Evans	M	po	10	용액	^{14}C	^{14}C-입타코판	소변, 대변, 조직, 전신 사체 / 혈액	DMPK R1701426
래트	Wistar	M	iv	1	용액	-	NHW362	혈장	DMPK R2000379
			po	3,10, 30, 100, 300	현탁액	-		혈장	
래트	Sprague Dawley	M	iv	2	용액	-	입타코판	혈장	DMPK R2100550
			po	10	용액	-	입타코판	혈장	
			회장 내	10	용액	-	입타코판	혈장	
		M	iv	0.1	용액	-	입타코판	혈액	RD-2016-00020
			po	10	용액	-	입타코판		
		M	iv	3.5	용액	-	입타코판	혈장, 혈액	DMPK R2101187
				10	용액	-	입타코판		
사람		M	po	1.22 [a]	캡슐	^{14}C	^{14}C-입타코판	혈장, 혈액, 소변, 대변	CLNP023A2101
사람		M	po	2.51 [b]	캡슐	-	입타코판	혈장	CLNP023X2101

[a] 100 mg 용량, 평균 체중 81.65 kg
[b] 200 mg 용량, 평균 체중 79.8 kg
출처 [표 2.6.5.3A–RD-2016-00013], [표 2.6.5.3B–RD-2016-00014], [표 2.6.5.3C–DMPK R1500361], [표 2.6.5.5B–DMPK R1701426], [표 2.6.5.3D–DMPK R2000379], [표 2.6.5.3E–DMPK R2100550], [표 2.6.5.3F–RD-2016-00020], [표 2.6.5.3G–DMPK R2101187], [CLNP023A2101 시험], [CLNP023X2101 시험]

5.5.6. 약물상호작용(CTD 4.2.5)

[사람 대상 시험관내 및 체내 약동학 약물 상호작용 시험 요약]

- 상세 내용: [임상 약리학 요약]을 참고
- 시험관내 약물 상호 작용 시험 결과,
  - 입타코판의 산화 대사: 주로 시토크롬 P450 효소 CYP2C8에 의해 일어남.
  - 입타코판은 간 흡수 수송체인 OATP1B1/1B3의 기질이며, 입타코판에 의해 OATP1B1/1B3 및 장내 P- gp가 억제될 수 있음을 나타냄
- 임상 약물-약물 상호작용 시험 결과
  - 클로피도그렐(CYP2C8 억제제) 및 사이클로스포린(OATP1B1/1B3 억제제)의 효과를 조사한 약물-약물 상호작용 시험 결과: 입타코판과 클로피도그렐 또는 사이클로스포린의 병용 투여는 입타코판 PK에 경미한 (≤50%) 영향을 미치는 것으로 나타났음.(A2104 시험)
  - 입타코판이 디곡신(P-gp 기질)과 로수바스타틴(OATP 기질)의 PK에 대한 미치는 영향에 대한 결과: 입타코판은 디곡신이나 로수바스타틴에 대해 검출 가능 효과를 갖지 않았음
- (결론) 입타코판 200 mg b.i.d.를 투여받는 환자에서 병용 약물 사용을 제한해야 하는 약물-약물 상호작용이 확인되지 않았음

[시험관내 약물간 상호작용]

- 장 내 유출 수송체
  - 입타코판은 P-gp, BCRP 및 MRP2의 기질로 확인됨. P-gp 및 BCRP의 경우 최대 800 µM의 농도까지, MRP2의 경우 400 µM 농도까지 포화되지 않았음. 입타코판 용량 200mg에 대해 최고 용해성 장 농도(Cgut)가 568 µM로 추정되기 때문에 사람의 장 내 수송체가 포화될 가능성은 거의 없음. [DMPK R1800300]
  - Caco-2 에서의 시험 결과, 유출 수송체 완전 억제 시, 입타코판에 흡수되는 분획이 잠재적으로 30-50% 증가할 것으로 예측됨. [DMPK R1500730]
  - (결론) 장내 P-gp, BCRP 및 MRP2의 완전한 결합 억제가 가능하지 않은 경우, 전신 입타코판 노출이 최대 33-50% 증가할 것으로 예상되며, 입타코판에 대한 Cgut 농도와 매우 높은 입타코판 농도까지 수송체 포화되지 않는다는 점을 근거로 할 때, 입타코판은 AUC에 눈에 띄는 영향을 미치지 않았음
- 간의 흡수 수송체
  - 능동 흡수는 수송 단백질인 OATP1B1 및/또는 OATP1B3에 의해 매개될 가능성이 가장 높음을 보여줌. [DMPK R1700975]
  - 입타코판은 OATP1B1(Km=82.5±43.6µM)와 OATP1B3(Km=17.1±4.73 µM)의 기질임. 간세포 흡수 데이터에 따르면, 병용 약물로 OATP를 완전히 억제하더라도 입타코판의 전신 노출이 2배 미만 증가할 가능성이 있음.[DMPK R1800300]
  - 사람 대상 시험에서 사이클로스포린(OATP 억제)로 인해 입타코판 AUC가 약 50%만 증가했으며, 입타코판에 의한

OATP 억제가 로수바스타틴의 AUC에 눈에 띄는 영향을 미치지 않는다는 증거를 제시함 [CLNP023A2104 시험]

- 시험관내 입토코판은 OATP1B1(Ki=24.9 μM)과 OATP1B3(Ki= >393 μM)의 억제제임. 임상적으로 유의한 OATP 억제의 위험은 예상되지 않음.
- OCT1에 대한 입타코판의 시험관내 억제 가능성 시험 결과, OCT1 (Ki=396.6μM)의 경우 시험관 내에서 약한 억제 잠재력만 발견되었고, 담즙염 배출 펌프 (BSEP)의 잠재적 억제 시험 결과, 최대 300 μM에서는 억제되지 않았음 [DMPK R1709014]

• 간의 유출 수송체

- 입타코판은 P-gp의 기질이며 입타코판의 직접적인 간 유출(담즙 배설)에 기여할 수 있는 BCRP 및 MRP2의 기질일 가능성이 높음 [DMPK R1800300]
- 사람 대상 ADME 시험 결과, 투여된 [14C]입타코판 용량의 17%는 대변에서 미변화체로 발견되었으며, 이는 잠재적으로 흡수되지 않은 입타코판과 담즙으로 분비된 입타코판뿐만 아니라 대변 박테리아에 의한 아실 글루쿠로나이드의 절단으로 인해 발생했을 가능성이 있음.

  결과적으로, 사람의 담즙 배설은 전체 제거율에 17% 미만으로 기여할 가능성이 높으며, 이들 간의 유출 수송체에 대한 각각의 억제제 또는 유도제와 함께 입타코판을 병용하는 경우, 입타코판 전신 노출에 대한 효과는 작을 것으로 예상됨. [CLNP023A2101 시험]
- 사람 혈장 내 비결합 전신 노출과 비교하여 측정된 시험관내 억제에 근거해볼 때, 입타코판 치료는 간의 유출 수송체인 P-gp(Ki=27.7 μM), MRP2(억제 없음), BCRP(억제 없음) 및 MATE1(Ki=327.1 μM)에 영향을 미치지 않을 것으로 예상됨. 담즙염 배출 펌프 (BSEP)의 잠재적 억제도 테스트한 결과 최대 300 μM에서는 억제가 발견되지 않았음. [DMPK R1600716]

• 산화성 대사

- 사람의 간 마이크로솜에서 입타코판의 산화성 대사는 대부분 CYP2C8(대사된 용량 분율(fm)=98%)에 의해 일어났으며, CYP2D6(fm=2%)도 약간 원인이 되었음[DMPK R1600579]
- 사람 대상 시험에서는 클로피도그렐(CYP2C8 억제)로 인해 입타코판 AUC가 36%만 증가했음. [CLNP023A2104 시험]
- 입타코판의 P450 효소(CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP2E1 및 CYP3A4/5)에 대한 억제 가능성을 시험한 결과, 모든 효소에 대해 측정된 IC50는 100μM보다 높았음. 이는 ~ 2μM의 입타코판의 예상 효능 Cave를 고려하면 상호작용 가능성이 낮음을 나타냄. 또한, 시험된 모든 효소에 대한 시간 의존적 억제는 최대 100 μM의 입타코판 농도에서 관찰되지 않았음. [DMPK R1500321] [DMPK R1900589]
- 입타코판이 P450 효소 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 및 CYP3A4/5 mRNA와 활성을 유도하는지 세 명의 기증자의 간세포에서 시험한 결과, CYP2B6, CYP2C9, CYP1A2의 유도제가 아니며, CYP3A4의 유도제임을 확인하였음. [DMPK R1600704]

• 비 산화성 대사

- 글루쿠로나이드화와 같은 비산화성 대사는 산화성 대사(~50%), 신장 대사(~20%) 및 담즙 분비(~12%)의 기여를 고려할 때 전체 간 대사에 최대 30%까지 기여할 것으로 예상됨
- 시험관 내에서, 입타코판은 UGT1A1 및 UGT1A3의 기질로 확인되었으며, 입타코판에 의한 UGT1A1 (빌리루빈의 글루쿠론산화) 억제는 관찰되지 않았음[DMPK R1500936]

• 신장에서의 제거

- 신장 수송체인 OAT1(억제 없음), OAT3(Ki=183.3μM), OCT1(ki=398.9uM), OCT2(억제 없음), MATE1(Ki=327.1μM) 및 MATE2-K(억제 없음)의 경우, 시험관 내에서는 억제 가능성이 없거나 약한 억제 가능성만 발견되었으며, 이는 전신 입타코판 농도를 기준으로 사람과 관련이 없는 것으로 간주됨[DMPK R2000210]

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

• 효력 시험

- 입타코판은 AP 활성화를 억제하는 계열 내 최초의 강력하고 선택적인 보체 B 인자 억제제로, 랫드와 개 모두에서 표적 독성을 평가하였음. 표적 억제 수준은 50% 혈청에서 수행된 시험관내 및 체외 분석을 기반으로 한 비임상 안전성 연구에서 추정되어 랫드 독성학 시험에서 ≥150mg/kg/일로, 개 독성학 시험에서 ≥ 30mg/kg/일로 24시간 동안 ≥90% 표적 억제가 얻어졌음을 확인하였음.

- 입타코판은 aHUS(비정형 요혈성 요독증후군) 환자에서 확인되며, 시험관내에서 재조합적으로 발현되는 8가지 서로 다른 FB 돌연변이에 결합하여 효소 활성을 억제하여, 입타코판이 이러한 돌연변이를 보유한 환자에서 유사한 효능을 갖는다는 점을 뒷받침함
- PNH(발작성 야간 혈색소뇨증) 환자 샘플을 대상으로 한 시험관내 시험에서 입타코판은 PNH 적혈구의 용혈을 차단하고 C3 활성화 단편의 침착을 방지하여 용혈을 완전히 제어할 수 있을 것으로 예상됨에 따라 입타코판이 PNH에서 C5 억제에 비해 향상된 효능을 제공할 수 있음을 뒷받침함(항 C5 치료는 용혈을 억제했지만 C3 옵소닌화를 초래)
- 시험관내에서 C3G(C3 사구체병증), aHUS(비정형 요혈성 요독증후군), MPGN(악증식성 사구체신염) 환자의 혈청에 입타코판을 처리하면, C3G 환자의 혈청에서 C3 절단과 면양 적혈구의 용혈을 억제했음. 이는 C3 전환효소를 사용하여도 억제되었는데, 이는 AP 조절 장애를 가진 C3G, aHUS 환자에서 관찰되는 다양한 분자 병리에 대한 시험관내 효능을 입증해줌
- 입타코판은 백신접종을 하지 않은 환자의 혈청에서 수막구균에 대한 혈청 살균 활성을 억제하였음. 그러나 백신접종으로 인한 보호항체는 입타코판이 있어도 수막구균을 사멸시킬 수 있었던 반면, C3 억제제와 항 C5에서는 예방접종의 보호효과가 감소했음. 이는 입타코판을 투여받은 환자에서의 백신접종이 C3 억제제나 항 C5로 치료받은 환자보다 수막구균 감염 위험으로부터 더 잘 보호해준다는 것을 나타냄. 주목할 점은 일부 개인은 백신에 포함된 모든 박테리아 균주에 대해 보호 항체 역가를 생성하지 않았으며, 이로 인해 입타코판 치료 시 이러한 균주에 대한 감염 위험이 증가할 수 있음. 이런 위험은 C3 억제제나 항C5 사용 시에도 발생할 수 있음.
- 입타코판은 백신을 접종하지 않은 개체에서 폐렴구균의 옵소닌 식균작용을 억제했지만, 백신접종 후에 입타코판을 투여하는 경우 폐렴구균 사멸되었음. 이러한 데이터는 백신접종으로 인한 보호 항체 역가가 S. pneumoniae의 성장을 예방하기 위한 대체 경로의 요건을 우회할 수 있음을 의미함
- 입타코판은 마우스의 DNP-KLH 면역화와 랫드의 SRBC 면역화에서 T 세포 의존성 B 세포 반응을 손상시키지 않았음 (참고. DNP-KLH; 키홀 림펫 헤모시아닌(KLH)에 결합된 디니트로페닐 (DNP)은 마우스에 투여할 경우 T 세포 의존성 B 세포 반응을 유도하는 복합체임)
- 입타코판은 IC90 값이 1120 nM인 마우스에서 LPS 주입 시 대체 경로 활성화를 효과적으로 차단했음. (참고. 마우스에서 LPS를 복강 내로 투여하면 AP를 용량 의존적 및 시간 의존적으로 활성화시킴)
- 입타코판은 AP 설치류 모델, 즉, 마우스에서의 KRN 관절염과 랫드에서의 수동형 Heymann 신염에서 질병의 발달과 진행을 효과적으로 차단하여 설치류에서 대체 경로를 현저히 억제시킴
- (종합 결론) 이러한 비임상 결과들은, 입타코판이 시험관내 및 체내 모델에서 AP 활성의 강력한 억제제임을 입증하며, 면역체계에 의미 있는 영향을 미치지 않을 것으로 예상됨

• 안전성 약리학
- 입타코판은 FB에 대해 높은 선택성을 나타냈음. 시험관내에서 테스트된 200개 이상의 패널의 오프 타겟에서 mTOR 키나제(IC50 사람 비결합 Cmax의 ~ 5배)에 대해서만 억제 활성이 관찰되었으며 체내 독성 소견과의 관련성은 알려지지 않았음
- 랫드를 대상으로 한 중추적 안전성 약리 시험 결과, 200 mg b.i.d.의 치료 용량에서 사람 Cmax의 ~10배 또는 12배에 해당하는 770 mg/kg 또는 1000 mg/kg의 최고 투여량까지 입타코판은 CNS 및 호흡기계에 영향을 미치지 않았음.
- 시험관내 및 체내 안전성 약리학 시험과 독성 시험의 통합 심혈관 평가를 통해 실시한 심혈관계 안전성 평가에서는 입타코판은 고농도 (사람 비결합 Cmax의 ≥ 28배 이상임; 사람 비결합 Cmax의 ~ 230배 이상인

hERG IC50)까지 시험관내 인간 심장 이온 채널에 직접적인 영향을 미치지 않으며, QTc 연장(원숭이에서만 나타남), 심박수 증가, 혈압 감소 및 심장 수축력 증가 (개에서만 나타남)에 대한 효과가 사람 치료 용량 이상의 혈장 노출에서 관찰되었지만 종 전체에 걸쳐서는 일관되게 나타나지는 않았음

- 약물상호작용 - 수행하지 않음
- 약동학 시험
  - 흡수
    - 입타코판의 경구 생체이용률: 마우스, 랫드, 개에서 40~68%로 중간 정도임
    - 입타코판의 경구 흡수율: 랫드 81.8%, 사람 70.6%으로 중간에서 높은 정도였음
    - 유출 수송체가 흡수에 미치는 관련 영향 없음
    - Tmax: 인간 포함 모든 종에 걸쳐 경구 투여 후 0.6~1.5시간 사이였음
    - 모든 시험종에서의 전신 반감기(T1/2): 2.9~7.5시간. 입타코판은 모든 동물에서 낮은 청소율과 적당한 분포 용적을 보였음
    - 사람에서의 반감기(T1/2): 경구 투여 후 12-18시간.
    - 입타코판 노출의 용량 비례적 증가가 관찰되었음;
    - 입타코판은 사람의 전신 순환에서 발현되는 보체 B 인자와의 결합에 농도 의존적인 혈장 단백질 결합을 특징으로함. 이로 인하여 혈장 내 농도 의존적 비결합 분율로 인해 간 흡수 및 신장 배설이 영향을 받아 비선형 PK가 발생하고, 더 낮은 용량의 인간 및 동물 PK 연구에서 비례적인 용량-노출 관계가 발생함
  - 분포
    - 방사성 표지된 입타코판을 투여 받은 랫드에서 방사능의 광범위한 분포가 관찰되었으며 대부분의 조직에서 빠르게 제거되었음
    - 피부와 눈과 같은 멜라닌 함유 구조에서 방사성 표지된 입타코판이 발견되었음. 멜라닌 함유 구조의 반감기는 길었고 멜라닌과의 연관성은 가역적이었음.
    - 입타코판의 뇌 침투는 랫드에서 낮거나 없었음(뇌의 혈관계에 해당하는 혈액농도의 2% 미만)
  - 대사
    - 입타코판은 랫드와 사람에서 유사한 대사 패턴을 보임
    - 혈장 및 소변에서 검출된 주요 성분: 입타코판 미변화체
    - 대변에서 검출된 주요 성분: M2
    - 주요 대사 경로: 카르복실 부분에서 N-탈알킬화(M1), O-탈에틸화(M2, M9), C-산화(M6, M7, M10), 수산화(M4) 및 추가적인 대사 경로로 글루쿠론산화(M8, M9, M10)를 나타냄
    - 랫드와 사람에서 입타코판의 제거에 있어 담즙 및 신장 분비의 기여뿐만 아니라 주로 대사가 제거에 기여함
  - 배설
    - 랫드에서의 주된 배설 경로: 대변임.
    - 랫드에서 iv 및 po 투여 후 방사성 표지 물질의 84.6~94.4%가 대변으로, 4.79~5.68%는 소변으로 배설되었음.
    - 사람에서 경구 투여 후 방사성 표지 물질의 대변 및 소변 배설은 투여량의 71.5~24.8%였음.
    - 소변 내 입타코판 미변화체: 랫드에서 iv 및 po 투여 후, 투여량의 2.07~3.24%, 사람에서 po 투여 후, 17.9%를 차지했음
    - 대변 내 입타코판 미변화체: 랫드에서 투여량의 19.0 – 36.1%, 사람에서는 16.8%를 나타냈음

- 담관 삽관한 랫드에 입타코판을 iv 투여한 후, 방사성 표지된 성분의 대부분(79.4%)이 담즙에 채집되었고, 이 중, 입타코판 미변화체는 투여량의 11.7%를 차지했음

- 약동학적 약물 상호작용:
  - 시험관내 약물 상호 작용 시험 결과,
    - 입타코판의 산화 대사: 주로 시토크롬 P450 효소 CYP2C8에 의해 일어남.
    - 입타코판은 간 흡수 수송체인 OATP1B1/1B3의 기질이며, 입타코판에 의해 OATP1B1/1B3 및 장내 P-gp가 억제될 수 있음을 나타냄
  - 임상 약물-약물 상호작용 시험 결과
    - 클로피도그렐(CYP2C8 억제제) 및 사이클로스포린(OATP1B1/1B3 억제제)의 효과를 조사한 약물-약물 상호작용 시험 결과: 입타코판과 클로피도그렐 또는 사이클로스포린의 병용 투여는 입타코판 PK에 경미한 (≤50%) 영향을 미치는 것으로 나타났음.(A2104 시험)
    - 입타코판이 디곡신(P-gp 기질)과 로수바스타틴(OATP 기질)의 PK에 대한 미치는 영향에 대한 결과: 입타코판은 디곡신이나 로수바스타틴에 대해 검출 가능 효과를 갖지 않았음
  - 입타코판 200 mg b.i.d.를 투여받는 환자에서 병용 약물 사용을 제한해야 하는 약물-약물 상호작용이 확인되지 않았음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출한 임상시험결과보고서 GCP 준수함

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 10건, 1상 6건, 2상 2건, 3상 2건
- (3상) 정맥 항-C5 항체 치료에도 불구하고 PNH 및 잔류 빈혈이 있는 성인 환자를 대상으로 경구 LNP023 1일 2회 용법의 효능과 안전성을 평가하기 위한 무작위 배정, 다기관, 활성대조약 대조, 라벨 공개 시험 [CLNP023C12302](APPLY-PNH)
- (3상) 보체 억제제 치료 경험이 없는 성인 PNH 환자를 대상으로 경구 입타코판 1일 2회 용법의 효능과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 단일군, 라벨 공개 시험[CLNP023C12301](APPOINT-PNH)
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 APPLY-PNH와 APPOINT-PNH 임

6.3. 생물약제학시험

- 임상개발 프로그램에서 분석법은 밸리데이션되었음.
- 제품 개발 중 사용된 제형에 차이가 있음. 3상 시험(PSMA-617-01)에 사용된 제형과 최종 제형과 비교하여 일부 첨가제의 양에 약간 차이가 있으나, 해당 정량적 조정은 경미한 것으로 간주되며 약물에 영향을 미치지 않고 제품의 품질에도 영향을 미치지 않았음
- 입타코판 임상시험에 사용된 제제는 임상 개발 프로그램 전반에 걸쳐 크게 변하지 않은 상태를 유지했음. 일수화물 200mg이 제제는 두 개의 3상 시험 모두에서 사용되었음. 임상제형에서 캡슐 색상과 각인에 약간의 변화가 있는 시판제형 간의 이러한 차이는 입타코판 생체이용률에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않아 제제를 비교하는 상대적 생체이용률 시험은 수행되지 않았음. 입타코판의 높은 용해도 및 그에 따른 높은 예상 생체이용률을 고려하여 사람에 대한 절대적 생체이용률 시험은 수행되지 않았음
- 3상 시험에는 입타코판 200 mg 경질 캡슐이 사용되었고, 3상 임상시험 제제와 상용제제는 동일한 제조 공정이

적용되었으며(배치 크기 범위가 동일함) 둘 다 동일한 공급업체의 경질 젤라틴 캡슐을 사용함(캡슐 색상과 각인만 다름). 임상제제와 상용제제의 QC 용출 결과에 차이가 없었음

- 모체 뿐만 아니라 대사체도 검출되었음. ADME 시험(CLNP023A2101 시험)에서 오프라인 방사선 검출기를 이용한 HPLC로 분석함. 대사체 구조는 LC-MS/MS와 NMR 분석으로 확인함.

6.4. 임상약리시험

단계	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	평가변수	결과
건강한 시험대상자의 PK 및 초기 내약성 시험						
1. [CLNP023X2101] 건강한 시험대상자에게 경구 투여된 LNP023의 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 탐구하기 위한 무작위배정, 시험대상자 눈가림, 위약 대조, 단일 용량 상승 및 다중 용량 시험 (단회 투여, 반복 투여, 식이영향)						
1상	건강한 시험대상자 (78명 입타코판 / 22명 위약) 파트 1: 위약: (N=14) 입타코판: 5 mg (N=6), 10 mg (N=6), 25 mg (N=6), 50 mg (N = 6), 100 mg (N = 6), 200 mg (N = 6), 400 mg (N=6) 파트 2: 위약: (N=8) 입타코판: 25 mg (N=6), 50 mg (N = 6), 100 mg (N = 6), 200 mg (N=6) bid 파트 3:	5, 25, 100 mg 입타코판 경질 젤라틴 캡슐 CSF 파트 1 (SAD): 위약 또는 입타코판 5, 10, 25, 50, 100, 200, 400 mg 단회 투여 파트 2 (MAD): 위약 또는 입타코판 25, 50, 100, 200 mg bid의 14일간 다회 투여 파트 3 (음식의 영향): 입타코판 100 mg 단회 투여	14일 (F/U 5일)	안전성, 내약성, 약동학, 약력학	Cmax, Tmax, AUCinf, T1/2, Vz/F, CL/F	<안전성> 총 100명의 시험대상자가 등록되었음. 파트 1(SAD)에는 56명, 파트 2(MAD)에는 32명, 파트 3(식이영향)에는 12명이 참여함. 입타코판은 내약성이 우수했고 경증에서 중등증의 AE만 보고되었으며 모두 입타코판과 관련되지 않은 것으로 간주되었음. <PK> -(단회투여) Tmax 중앙값은 용량 범위 전체에서 일관되게 1-2시간이었음. 평균 제거 T1/2 시간은 13.5~18.4시간이었음. 전체 투여 범위에 걸쳐 전신 노출이 과소 비례적으로 증가하였으며 추정 기울기와 90% CI 값은 임계 범위(0.95, 1.05)보다 낮았음. 5 mg에서 400 mg으로 (즉, 80배) 용량을 증가시키면 Cmax와 AUC가 각각 10.9배와 11.54배 증가했음. 임상 용량 200 mg과 비교하여 용량을 2배 감소(100 mg까지) 또는 증가(400 mg까지)시키면 AUCinf가 각각 1.4배 감소 또는 1.7배 증가했음. Cmax와 AUC 모두에 대한 시험대상자 간 변동성 (CV%)은 11.0~34.6% 범위로 낮음에서 중간 정도였음. 입타코판 용량에 따른 변동성에는 뚜렷한 경향이 없었음. -(반복투여) 25, 50, 100, 200 mg b.i.d..의 입타코판 다회 경구 투여의 용량 비례성을 확인한 결과, 추정 기울기와 90% CI 값이 임계 범위(0.89, 1.11)보다 낮은 전체 용량 범위에 걸쳐 전신 노출의 확실한 과소 비례 증가가 있었음. 25 mg b.i.d.에서 200 mg b.i.d.로 (즉, 8배) 용량을 증가시켰을 때 14일차 Cmax 및 AUCtau가 각각 3.7배 및 2.8배 증가함. 정상상태에서 Cmax의 축적비는 AUCtau와 유사했으며 범위는 1.10~1.49배였음. b.i.d. 투여 약 5~7일 후에 정상상태에 도달함. Cmax와 AUC 모두에 대한

단계	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	평가변수	결과
	입타코판: 100 mg (식후, N=6; 공복, N=6)					변동성 (CV%)은 11.7~26.8% 범위로 낮았음. 정상상태에서 입타코판 100~200 mg 용량은 용량비례성에 근접하는 것으로 보임. 200 mg b.i.d. 용량에 대한 평균 Cave (AUCtau /12 h)는 2133 ng/mL임. 제거 반감기는 25 mg ~ 200 mg 범위의 용량 전반에 걸쳐 정상상태에서 18~25시간으로 관찰되었으며, CLss/F 및 Vz,ss/F 모두에서 용량 의존적 증가가 관찰되었음 <식이영향> 임상적으로 유의한 차이가 없었고 고지방 식사에서는 흡수가 약간만 감소하였음.
2. [CLNP023A2101] 건강한 남성/여성 시험대상자를 대상으로 [14C]LNP023을 단회 경구 투여한 후 LNP023의 흡수, 분포, 대사, 배설 (ADME) 및 약동학을 평가하기 위한 단일 기관, 라벨 공개 시험 (사람 ADME 평가)						
1상	건강한 시험대상자 (6명 입타코판)	100 mg 방사성 표지 [14C] 입타코판 방사성 용량100µCi	90일	ADME, 약동학	Cmax, Tmax, AUClast, AUCinf, T1/2, CL/F, Vz/F	<안전성> 100mg 및 3.7 MBq (100µCi)의 [14C] 입타코판을 함유한 캡슐을 단회 경구투여한 결과 안전하고 내약성이 우수했음 <PK> 입타코판 100 mg [14C]의 단회투여 시 Tmax 중앙값 1.51시간으로 빠르게 흡수되었으며, PK는 평균 CL/F 4.42L/h, 평균 겉보기 제거 반감기가 12.5시간으로 중간 내지 낮은 청소율을 나타냄. 비산성화 혈장과 산성화 혈장에 대한 입타코판 PK 매개변수는 비슷했음. 평균 Cmax, AUClast 및 AUCinf에 대한 총 방사능 전혈 대 혈장 비율은 각각 0.87, 0.63 및 0.66이었음. 질량 균형은 120시간 이내에 96.4%이었음. 총 방사능은 주로 대변으로 배설되었음(평균 71.5%가 대변, 24.8%가 소변으로 배설됨). 총 투여량의 80% 이상이 72시간 이내에 배설되었음. <대사체> (대변) 대변에서는 7개 성분이 검출되었으며, 대사체 M2가 입타코판 용량의 27.0%로 가장 다량으로 확인되었고, 입타코판 16.8%, M7 8.32%으로 확인되었음. 다른 대사체들은 용량의 4.22% 이하로 나타남. (소변) 소변에서는 총 7개 성분이 확인되었음. 입타코판이 17.9%로 가장 다량이었고, M1과 M9이 각각 용량의 3.82%와 1.60%으로 확인되었으며, 기타 대사체는 투여량의 0.459% 이하

단계	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	평가변수	결과
						로 확인되었음. 산화 경로에 의해 형성된 대사체는 투여 용량의 약 50%를 차지하며 직접 아실 글루쿠론산화는 더 작은 경로임. 입타코판 미변화체로서 신장으로 배설되는 비율은 투여량의 17.9%였음. 추정 흡수량은 투여량의 70.6% 이상이었음.
내인성 인자 PK 시험						
3. [CLNP023X1102] 일본인 건강한 남성 시험대상자를 대상으로 경구 투여된 LNP023의 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 평가하기 위한 무작위 배정, 시험대상자 눈가림, 위약 대조, 단일 용량 상승 시험						
1상	건강한 일본인 시험대상자(30명)	25, 100 mg 입타코판, 위약 코호트 1 (입타코판 25mg 투여 8명, 위약 2명) 코호트2 (입타코판 100mg 투여 8명, 위약 2명) 코호트 3 (입타코판 400mg 투여 8명, 위약 2명)	5일	안전성, 내약성, 약동학, 약력학	Cmax, Tmax, AUCinf, T1/2, Vz/F, CL/F	<안전성> 중대한 이상사례 없이 안전하고 내약성이 확인되었음. 4가지 경미한 이상사례가 보고되었음 <PK> 입타코판의 Tmax는 약 2시간으로 흡수가 빨랐고 평균 제거 반감기는 13.2시간(25mg)에서 24.7시간(400mg) 범위였음. 총 전신 청소율(CL/F)은 2.12 L/h(25mg)에서 5.63 L/h(400mg)으로 증가되었음. 소변으로 회수된 입타코판의 평균 비율은 단일 용량 범위 25~400 mg 용량의 16.2~31.9%였음. 신장 청소율(CLr)과 소변에서 회수된 입타코판의 비율이 용량 의존적으로 증가하였음. 일본인 PK는 FIH 시험(CLNP023X2101 시험)에서 관찰된 데이터와 일치했음 <PD> 입타코판 단회투여 2시간 후 대체 경로의 Wieslab 및 Bb 보체 활성화 바이오마커를 분석한 결과 세 가지 용량 모두 베이스라인 대비 약 80% 감소했음. 그러나 Wieslab의 회수는 400 mg 용량이 가장 긴 AP 경로 억제 기간과 관련되어 용량 의존적이었으며, 이러한 Wieslab 결과는 일본인이 아닌 건강한 시험대상자에서 측정된 결과와 유사하였음
4. [CLNP023A2105] 정상적인 간 기능을 가진 상응하는 건강한 대조군 참가자와 비교되는 경증, 중등도 및 중증 간 장애가 있는 참가자를 대상으로 하는 입타코판 (LNP023)의 약동학 및 안전성을 조사하기 위한 1상, 단일 용량, 라벨 공개 시험						
1상	총 38명	입타코판 200mg 단회투여 • Group 1 (control): 건강인 16명 • Group 2 (score 5-6): 경증 간장애 (Child-Pugh A) 8명 • Group 3 (score 7-9): 중등증 간장애 (Child-Pugh B) 8명	11일	약동학, 안전성	Cmax, Tmax, AUCinf, T1/2, Vz/F, CL/F	<안전성> 모든 시험대상자에서 안전하고 내약성이 확인되었음. 시험 종료 후 간장애 환자 1명에서 기저핵 출혈이라는 SAE가 1건 발생했으며 약물과 관련되지 않은 것으로 간주되었음. <PK> 경증, 중등증 또는 중증 간장애가 있는 시험대상자와 정상 간기능을 가진 건강한 대상자는 유사하였음. Cmax(CV%)는 건강인(3490, 25.1%

단계	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	평가변수	결과
		• Group 4 (score 10-15): 중증 간장애 (Child-Pugh C) 6명				ng/mL)과 경증(3560, 36.2% ng/mL), 중등증(3230, 22.3% ng/mL), 중증(3260, 25.9% ng/mL) 간장애가 있는 시험대상자 간에 유사했음. Tmax 중앙값은 1.50~3.00시간이었음. T1/2는 19.6~26.5시간이었고, 중등증 간장애 그룹에서 가장 길었음. 경증, 중등증, 중증 간장애가 있는 시험대상자의 정상 대조군 시험대상자와 비교한 PK 매개변수 기하평균비는 모두 1.00(±10% 이내)였으며 90% CI는 1.00(±25% 이내)였음. 모든 90% CI에는 1.00이 포함되었음. 하지만 총 혈장 입타코판 농도와 대조적으로 경증, 중등증, 중증 간장애 노출이 있는 시험대상자에서 비결합 혈장 입타코판의 PK는 간장애 중증도에 따라 증가했음. Cmax(1.38~1.48배), AUClast(1.48~3.72배), AUCinf(1.48~3.71배)이었고, 일반적으로 비결합 Cmax 및 AUC 값에 대한 기하평균비는 건강한 시험대상자와 경증 및 중등증 간장애 환자 간에 유사했으나, 중증 간장애 환자에서 가장 많이 증가한 것으로 관찰되었으며, 비결합 Cmax 및 AUC 값에 대한 기하평균비 추정치는 2.11~3.72 범위였음. 따라서, 입타코판의 총량은 변하지 않았으나, 비결합 상태인 비율이 전체에서 더 높았음
외인성 인자 PK 시험 보고서						
5. [CLNP023A2104] 건강한 참가자를 대상으로 LNP023 약동학에 대한 클로피도그렐 (CYP2C8 억제제) 및 사이클로스포린 (OATP 억제제)의 상호작용을 조사하고 디곡신 (P-gp 기질)과 로수바스타틴 (OATP 기질)의 약동학에 대한 LNP023의 다중 경구 투여 효과를 평가하기 위한 I상, 라벨 공개, 3 코호트, 2시간, 고정 순서 시험						
1상	건강인 총 55명	입타코판 100mg 단회투여 클로피도그렐 75mg(CYP2C8 억제제) 사이클로스포린 25/50/100mg(OATP 억제제) 다회투여 디곡신 0.25mg(P-gp 기질) 로수바스타틴 10mg(OATP 기질) 코호트 1(18명) 코호트 2(20명) 코호트 3(17명)	28일	약동학	Cmax, Tmax, AUCinf, T1/2, Vz/F, CL/F	<PK> (클로피도그렐) 입타코판의 Cmax에 대해 임상적으로 의미 있는 영향을 미치지 않았고, 클로피도그렐 부재 시에 비해 존재 시에 보정된 기하 평균비(GMR)(90% CI) 105%(97%~114%)였음. 이는 클로피도그렐이 입타코판의 AUClast와 AUCinf를 각각 33%(비율 133% 및 90% CI: 126%~140%) 및 36%(비율 136% 및 90% CI: 128%~145%) 증가시켰음을 나타냄. 이는 CYP2C8 억제가 입타코판의 혈장 노출에 경미한 영향을 미침을 나타냄 (사이클로스포린) 입타코판의 Cmax에 대해 임상적으로 의미 있는 영향을 미치지 않았고, 사이클로스포린 부재 시에 비해 존재 시에 보정된 기하 평균비(GMR)(90% CI)는 141%(135%~147%)였음. 이는 사이클로스포린이 입타코판의 AUClast와 AUCinf를 각각 46%(비율 146% 및 90% CI: 139% ~ 152%) 및 50%(비율 150% 및 90% CI: 142% ~ 159%) 증가시

단계	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	평가변수	결과
						켰음을 나타냄. 이는 OATP 억제가 입타코판의 혈장 노출에 경미한 영향을 미침을 나타냄 (디곡신) 입타코판은 디곡신의 PK에 대해 검출 가능한 효과를 나타내지 않았고 입타코판 부재 시에 비해 존재 시에 Cmax, AUClast, AUCinf GMR(90% CI)은 각각 108%(94%, 124%), 100%(90%, 111%), 102%(93%, 112%)이었음. 이는 입타코판이 P-gp 기질의 PK에 유의한 영향을 미치지 않음을 나타냄 (로수바스타틴) 입타코판은 로수바스타틴의 PK에 대해 검출 가능한 효과를 나타내지 않았고 입타코판 부재 시에 비해 존재 시에 Cmax, AUClast, AUCinf GMR(90% CI)은 각각 100%(87%, 115%), 103%(92%, 116%), 101%(91%, 112%)였음. 이는 입타코판이 OATP 기질의 PK에 유의한 영향을 미치지 않음을 나타냄
건강한 시험대상자 대상 PD 및 PK/PD 시험						
6. [CLNP023A2107] 건강한 참가자의 QTcF에 대한 경구용 입타코판 (LNP023)의 치료 용량 초과 용량의 효과를 측정하기 위한 무작위 배정, 참가자 눈가림, 위약 대조, 단일 용량 상승 시험						
1상	건강인 총 32명	입타코판 200mg, 위약 Cohort 1: 입타코판 400 mg 6명, 위약 2명 단회투여 Cohort 2: 입타코판 800 mg 9명, 위약 3명 단회투여 Cohort 3: 입타코판 1200 mg 9명, 위약 3명 단회투여	5일	약동학, QTcF	Cmax, Tmax, AUCinf, T1/2, Vz/F, CL/F QTcF	<안전성> 안전하고 내약성이 확인되었고, 입타코판의 임상용량 200 mg b.i.d.의 >4배로 노출 시, QTcF에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않았음. <PK> 입타코판 400 mg, 800 mg 및 1200 mg 용량을 단회 경구 투여한 후 Tmax 중앙값은 각각 1.06시간, 2.00시간 및 2.52시간이었으며, 입타코판 혈장 농도의 변동성은 낮음에서 중간 정도였음(CV%: 16.6%~30.6%). 단회 경구 투여 후, 입타코판 혈장 농도-시간 프로파일은 이상성이었고 400~1200 mg의 용량 범위에 걸쳐 증가했음. 그러나 AUC, Cmax의 노출 증가 정도는 용량 비례 미만이었음. 평균 겉보기 제거 반감기(T1/2)는 22~25시간 범위로 모든 용량에서 유사했음
환자 대상 시험						
7. [CLNP023X2201] 활성 용혈의 징후가 있는 발작성 야간 혈색소뇨증 (PNH) 환자 대상으로 최소 3개월 동안 표준 치료법 (SoC) (항 C5 단클론항체)과 함께 투여 시 LNP023의 유효성, 안전성, 약동학 및 약력학을 평가하기 위한 13주간의 (이후 치료 연장 단계) 라벨 공개, 단일군, 다회 투여 시험						
2상	PNH 환자(16명) 코호트 1: (N=10) 코호트 2:	5, 25, 100 mg 입타코판 경질 젤라틴 캡슐 CSF -코호트 1: N=10 입타코판 200 mg		약동학	Cmax, Tmax, AUCinf, T1/2, Vz/F, CL/F	<안전성> 입타코판 200 mg b.i.d. 요법은 장기간 (185주) 동안 일반적으로 내약성이 우수했고 관련된 새로운 안전성 발견되지 않았음

단계	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	평가변수	결과
	(N=6)	b.i.d.+ 에쿨리주맙 -코호트 2: N=6 입타코판 50 mg b.i.d.+ 입타코판으로 전환할 옵션이 있는 에쿨리주맙 치료 *최소 2주 동안 입타코판 50 mg bid 투여 후 LDH를 기준으로 200 mg bid로 용량 증가 *코호트 1 및 2 연장 시험에 참여하지 않는 사람들의 경우 7일 동안 25 mg을 사용한 다음 10 mg qd를 사용하여 점차 감량				<PK> 입타코판 노출은 50 mg 및 200 mg b.i.d. 용량 수준에 걸쳐 용량 비례 미만 방식으로 증가했으며, 정상 상태의 Cmin, Cmax 및 AUCtau 평균 값은 50 mg b.i.d.보다 200 mg 투여 시에 약 1.3배, 2.0배 및 1.6배 더 높았음. 입타코판 혈장 노출 (AUCtau)은 전신 순환에서 최소한의 축적을 나타냈는데, 200 mg 및 50 mg 용량 수준의 경우 각각 1일차에 비해 29일차에 약 34% 및 72% 더 높았음 정상 상태 (29일차)에서 달성된 평균 입타코판 혈장 농도의 범위 (Cmin~Cmax)는 200 mg b.i.d. 투여 후에는 1190 ng/mL~3500 ng/mL, 50 mg b.i.d. 투여 후에는 903 ng/mL~1170 ng/mL였으므로, 입타코판 혈장 노출에서 용량 수준 간에 분리됨을 보여주었음. 최대 입타코판 혈장 농도는 일반적으로 두 용량 수준 및 모든 시험 시점에 걸쳐 경구 용량 투여 후 1.0~2.0시간 (Tmax)에 관찰되었음. 환자 간 PK 변동성은 낮음에서 중간 정도였으며, 모든 시험 시점에 걸쳐 두 코호트 모두에서 대체로 40% 미만이었음
8. [CLNP023X2204] 투여 시작 전 3개월 이내에 보체 억제제 요법으로 치료받지 않은 발작성 야간 혈색소뇨증 및 활성 용혈이 있는 성인 시험대상자를 대상으로 여러 LNP023 투여량을 평가하는 다기관, 무작위 배정, 라벨 공개, 유효성, 안전성, 약동학 및 약력학 시험						
2상	PNH 환자(13명) 코호트 1: N=7 코호트 2: N=6	5, 25, 100 mg 입타코판 경질 젤라틴 캡슐 CSF -코호트 1: N=7 입타코판 25 mg b.i.d. (4주) 투여 후 입타코판 100 mg b.i.d. (8주) -코호트 2: N=6 입타코판 50 mg b.i.d., 4주 투여 (N=6) 후 입타코판 200 mg b.i.d. (N=5) -2년간의 연장 기간: N=5 입타코판 200 mg b.i.d.		약동학	Cmax, Tmax, AUCinf, T1/2, Vz/F, CL/F	<안전성> 입타코판 200 mg b.i.d. 요법은 일반적으로 장기간의 보체 대체 경로 억제에서 나타나는 관련된 새로운 안전성 소견 없이 긴 치료 기간 (114.3주)에 걸쳐 내약성이 우수했음 <PK> 정상 상태의 입타코판 PK (AUCtau 및 Cmax)는 건강한 시험대상자의 이전 용량 범위 데이터와 일치하는 비례 미만 방식으로 25 mg b.i.d.에서 100 mg b.i.d.로 (순서 1), 50 mg b.i.d 에서 200 mg b.i.d.로 (순서 2) 증가했음. 기간 1의 2주차와 4주차에 관찰된 정상 상태의 최소 (투여 전) 입타코판 혈장 농도 (Cmin; 기하 평균)는 25 mg b.i.d. 투여 후 469~553ng/mL, 50 mg b.i.d. 투여 후 797~894ng/mL 범위였음. 기간 2의 2주, 4주, 6주 및 8주차에 관찰된 정상 상태 Cmin의 범위는 100 mg b.i.d. 투여 후 865~1260ng/mL, 200 mg b.i.d. 투여 후 1540~1740ng/mL였음. 정상 상태의 최대 입타코판 혈장 농도의 범위는 각 용량을 투여하고 4주 후에 830~1730 ng/mL

단계	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	평가변수	결과
						(25 mg b.i.d.), 1270~2140 ng/mL (50 mg b.i.d.), 2040~3650 ng/mL (100 mg b.i.d.), 2980~6730 ng/mL (200 mg b.i.d.)였음. 다회 경구 투여 후 정상 상태에서 최대 입타코판 혈장 농도의 중앙값은 모든 용량 수준에서 투여 후 1.5시간에서 2.0시간까지 관찰되었음. 환자 간 PK 변동성은 중간 정도였으며 Cmax 및 AUCtau 변동 계수 (CV)는 모든 방문 및 용량 수준에서 일반적으로 30% 미만이었음
9. 핵심임상시험 [CLNP023C12302] (APPLY-PNH) 정맥 투여용 항-C5 항체 치료에도 불구하고 PNH 및 잔류 빈혈이 있는 성인 환자를 대상으로 LNP023 경구 투여의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 무작위 배정, 다기관, 활성 대조, 라벨 공개 시험 (현재 진행 중) (자료마감일 2022.9.26.)						
3상	PNH 환자 N=97 입타코판 200 mg b i d (n=62) 항 C5 항체를 입타코판 200 mg bid로 전 환 함 (n=35)	24주 동안 입타코판 경질 젤라틴 캡슐 200 mg을 투여한 뒤 24주 동안 지속함. 24주 동안 C5 항체 (에쿨리주맙 또는 라불리주맙 안정 요법)를 투여한 후 24주 동안 입타코판 200 mg bid로 전환함		약동학	Cmax, Tmax, AUCinf, T1/2, Vz/F, CL/F	<PK> 무작위 배정 치료 기간에 투여 약 2시간 후 입타코판 200 mg b.i.d.의 혈장 농도는 7, 28, 168, 196, 336일차에 각각 4077.9 (1917.59) ng/mL (n=61), 3942.2 (1677.34) ng/mL (n=58), 4286.2 (1706.13) ng/mL (n=48), 4062.0 (1537.92) ng/mL (n=45), 및 4882.2 (2044.59) ng/mL (n=27) 였음. 투여 전 평균 혈장 입타코판 농도 범위는 1474.4 ng/mL~1813.4 ng/mL였음. 투여 전 및 2시간 입타코판 혈장 농도의 환자 간 변동성은 낮음에서 중간 정도였으며 일반적으로 45% 미만이었음
10. [CLNP023C12301] (APPOINT-PNH) 보체 억제제 치료 경험이 없는 성인 PNH 환자를 대상으로 입타코판 1일 2회 경구 투여의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 단일군, 라벨 공개 시험 (현재 진행 중) (자료마감일 2022.11.2.)						
3상	PNH 환자 N=40	입타코판 경질 젤라틴 캡슐 200 mg bid 40명의 환자 모두 핵심치료기간을 마치고 연장치료기간에 들어갔음. 데이터 마감일자 (2022년 11월 2일) 기준으로 7명의 환자가 연장치료 기간을 완료했으며, 나머지 32명의 환자에 대해서는 연구 치료가 진행 중이었음		약동학	Cmax, Tmax, AUCinf, T1/2, Vz/F, CL/F	<PK> 투여 전 평균 혈장 입타코판 농도의 범위는 1867~2306 ng/mL였음. 핵심 치료 기간에 투여 약 2시간 후 입타코판 200 mg b.i.d.의 농도는 7, 28, 84, 168일차에 각각 5385.5 (2900.12) ng/mL (n=40), 5182.9 (2696.08) ng/mL (n=38), 4884.3 (1658.17) ng/mL (n=35), 4616.4 (1514.95) ng/mL (n=39)였음. 입타코판 혈장 노출에서 환자 간 변동성은 (산술적 CV%) 168일차에 32.8% (투여 후 2시간)에서 39.5% (투여 전)로 중간 정도였음

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

- (생체이용률) pH 2~6.8의 높은 용해도로 신속하고 완전하게 용해되어 흡수될 것으로 예상되어 사람에서 입타코판의 절대 경구 생체이용률 시험 미실시함. 연구 전반에 걸쳐 1~2.5시간 범위의 짧은 Tmax로 알 수 있듯이, 사람

에서 입타코판의 흡수는 빨랐으며 이는 입타코판의 높은 용해도와 일치하였음. 인체 흡수는 인체 질량 균형 시험(CLNP023A2101 시험)에서 평가되었음.

- (건강인) 건강한 시험대상자를 대상으로 한 6개 시험이 포함되었으며, PNH, C3G 또는 IgA 환자를 대상으로 실시된 여러 시험에서도 데이터가 수집되었음. CLNP023X2101 시험, CLNP023A2101 시험, CLNP023X1102 시험, CLNP023A2104 시험, CLNP023A2105 시험, CLNP023A2107 시험에서 건강인 데이터가 포함되었음. 단회투여 및 반복투여 시 PK는 CLNP023X2101 시험에서 확인됨
- (환자) 핵심임상시험을 포함하여 CLNP023X2201 시험, CLNP023X2202 시험, CLNP023X2203 시험, CLNP023X2204 시험, APPLY-PNH(CLNP023C12302 시험), APPOINT-PNH(CLNP023C12301 시험)에 환자 데이터가 포함됨. 이 중 PNH 환자 대상 시험은 임상 2상(CLNP023X2201 시험, CLNP023X2204 시험)과 3상(APPLY-PNH, APPOINT-PNH)이었음
- 입타코판의 약동학 매개변수는 건강한 시험대상자와 환자 시험대상자에 Tmax, Cmax, Ctrough 및 AUC를 비교했을 때 PNH 환자를 포함한 모든 시험대상자 그룹에 걸쳐 비슷하였음
- (흡수) 사람 대상의 입타코판의 절대 생체이용률에 대한 데이터는 없지만 동물 데이터와 사람 ADME 데이터에서는 약 70.6%의 절대 생체이용률을 나타냄. 정상상태에서 입타코판 200mg을 투여받은 건강한 시험대상자에서 Tmax 중앙값은 ~ 2시간으로 빠르게 흡수됨. 평균 Cmax, 평균 Cave 및 평균 Ctrough는 각각 4120, 2133 및 1350 ng/mL였으며, AUCtau는 25,600 h*ng/mL였음. Cmax와 AUCtau의 변동성은 각각 CV% 26.3%와 16.8%로 낮았음. 입타코판은 혈장 내 B 인자에 대한 높은 친화력 결합 (표적 매개 처분)과 관련이 있는 것으로 여겨지는 과소비례 용량-노출 관계를 가지고 있음
- (분포) 입타코판 혈장 단백질 결합은 90-95%로 표적인 B 인자에 대한 높은 친화력을 가지고 있음. 다른 혈장 단백질은 9.25-28.4%의 낮은 결합률을 나타냄. 사람에서 비결합 (유리) 입타코판의 측정을 바탕으로, 일단 혈장 입타코판 농도가 약 1 µg/mL (200mg b.i.d.의 일반적인 Ctrough,ss)를 초과하면 비결합 입타코판의 비율이 증가하기 시작하며, 이는 입타코판 농도 ≥1 µg/mL에서 B 인자에 비해 입타코판의 몰량이 과잉되는 것과 일치함. 입타코판 200 mg b.i.d 투여 후 항정상태에서 Ctrough(1µg/mL)에서 입타코판 비결합 분획의 범위는 ~2.5~10%였음. CL/F는 1010 mL/h (25mg, b.i.d.)에서 2910 mL/h (200 mg, b.i.d.)로 증가했음
- (대사) 주요 제거 경로는 주로 CYP2C8 및 직접적인 글루쿠론산화 (UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8)에 의한 산화성 대사와 직접적인 신장 배설 및 담즙 배설임. 정상상태에서 입타코판 200mg을 투여받은 건강한 시험대상자의 최종 반감기는 25.0시간임. 입타코판 200mg을 투여받은 건강한 시험대상자에서 항정상태에서 축적 비율(Rac)은 1.38로, 미미한 축적을 나타냄
- (제거) 사람에게 14C 동위원소 표지된 입타코판을 경구투여 후 회수율을 확인한 결과, 투여량의 >80%가 소변과 대변에서 72시간 이내에 회수되었음. 방사성 용량의 대부분은 대변(71.5%)에서 회수되었으며 소변(24.8%)에서는 더 적게 회수되었음. 입타코판 용량이 입타코판 미변화체로 신장으로 배설되는 비율은 17.9%였음. 입타코판은 혈장 내 AUC의 83%로 가장 많으며, 대사체 M8 (아실 글루쿠론산화)과 M9 (O-탈에틸화 및 아실 글루쿠론산화)은 각각 8.05%와 5.17%로 나타났으며, 대사체의 B 인자에 대한 친화력은 입타코판 모체보다 27배 및 150배 덜 강력한 것으로 나타남

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

[인구학적 인자]

- (성별) 성별은 남성과 여성의 거의 동일한 비율(여성 53%, 남성 47%)을 포함하는 popPK 모델에서 공변량이었으며, 성별은 입타코판 약동학에 유의한 영향을 미치지 않았음(p=0.62)
- (체중) PopPK 데이터에서 체중의 중앙값은 69.5 kg(범위 34.9-120 kg)이었음. PopPK 모델링에서 체중 중앙값(69.5kg)과 비교할 때, 체중 100 kg인 환자는 AUC0-24h가 10% 더 낮았고, 35kg인 환자는 ~20-22% 더 높았음. 따라서 35-100kg 범위의 체중은 입타코판 PK에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않았음

- (연령) PopPK 풀 (연령 중앙값: 41세; 범위: 18-84세)에서 연령은 입타코판 약동학에 대한 유의한 공변량이 아니었음(p=0.26)

[인종]

- 일본인 건강한 남성 시험대상자(N=30)를 대상으로 25 mg, 100 mg, 400 mg의 단일 상승 용량과 위약을 경구 투여한 후 비교한 CLNP023X1102 시험에서 입타코판의 PK는 일본인이 아닌 시험대상자의 PK 매개변수(CLNP023X2101 시험)와 비교해볼 때 유사하였음
- PopPK 데이터에서 인종에 대한 공변량 효과 분석 결과, 아시아인과 일본인을 제외하고 영향이 없었음. CL의 경우 일본인과 다른 아시아인 사이에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았음

(CLNP023X1102 시험)

- 건강한 일본인 남성을 대상으로 경구 투여된 입타코판의 안전성, 내약성, PK 및 PD (바이오마커 포함)를 평가하기 위한 무작위 배정, 시험대상자 눈가림, 위약 대조 및 단일 용량 상승 (25, 100 및 400mg) 시험이었음. 총 30명이 무작위배정되어 참여하였고, 중대한 이상사례 없이 안전하고 내약성이 확인되었음.
- 입타코판의 Tmax는 약 2시간으로 흡수가 빨랐고 평균 제거 반감기는 13.2시간(25mg)에서 24.7시간(400mg) 범위였음. 총 전신 청소율(CL/F)은 2.12 L/h(25mg)에서 5.63 L/h(400mg)으로 증가되었음. 소변으로 회수된 입타코판의 평균 비율은 단일 용량 범위 25~400 mg 용량의 16.2~31.9%였음. 신장 청소율(CLr)과 소변에서 회수된 입타코판의 비율이 용량 의존적으로 증가하였음

Table 11-1 Summary statistics of plasma PK parameter values (PK analysis set)

PK parameter (Unit)	LNP023 25 mg N=8	LNP023 100 mg N=8	LNP023 400 mg N=8
AUC0-12h (hr*ng/mL)	6810 ± 1450 (21.3%) [8]	13600 ± 4320 (31.8%) [8]	39000 ± 8650 (22.2%) [8]
AUC0-96h (hr*ng/mL)	12400 ± 3240 (26.1%) [8]	28300 ± 8930 (31.5%) [8]	78300 ± 23600 (30.1%) [8]
AUCinf (hr*ng/mL)	12500 ± 3300 (26.4%) [8]	28700 ± 9170 (31.9%) [8]	73500 ± 14300 (19.5%) [7]
AUClast (hr*ng/mL)	12400 ± 3240 (26.1%) [8]	28300 ± 8930 (31.5%) [8]	78300 ± 23600 (30.1%) [8]
CL/F (L/hr)	2.12 ± 0.513 (24.2%) [8]	3.80 ± 1.21 (31.8%) [8]	5.63 ± 1.10 (19.5%) [7]
Cmax (ng/mL)	1160 ± 254 (21.9%) [8]	2460 ± 735 (29.8%) [8]	7990 ± 1360 (17.1%) [8]
T1/2 (hr)	13.2 ± 2.15 (16.3%) [8]	15.1 ± 3.64 (24.1%) [8]	24.7 ± 15.6 (63.2%) [8]
Tmax (hr)	1.50 (1.00 - 3.00) [8]	1.75 (1.00 - 2.50) [8]	2.25 (1.00 - 3.00) [8]
Vz/F (L)	39.5 ± 8.34 (21.1%) [8]	79.7 ± 21.7 (27.3%) [8]	155 ± 47.3 (30.6%) [7]

Statistics are Mean ± SD (CV%) [n]
CV% = Coefficient of variation (%) = SD/Mean*100
For Tmax, statistics are Median (min-max) [n]
Source: Table 14.2-1.2

Table 11-2 Dose proportionality analysis of plasma PK parameters

Parameter (unit)	Intercept 90% CI	Slope 90% CI
AUCinf (hr*ng/mL)	7.31 (6.92, 7.70)	0.64 (0.56, 0.73)
AUClast (hr*ng/mL)	7.23 (6.82, 7.64)	0.66 (0.58, 0.75)
Cmax (ng/mL)	4.72 (4.33, 5.10)	0.70 (0.62, 0.78)

Dose range is 25 mg to 400 mg. Ratio highest to lowest is 16
Critical range for slope to conclude dose proportionality over whole range is (0.92, 1.08).
Estimates and 90% confidence intervals of the exponent were determined from linear regression analysis of the log transformed values (PK parameter and dose)
Source: Table 14.2-1.3

Table 11-3 Summary statistics of urine PK parameter values (Pharmacokinetic analysis set)

PK parameter (Unit)	LNP023 25 mg N=8	LNP023 100 mg N=8	LNP023 400 mg N=8
Ae0-24h (mg)	3.79 ± 1.01 (26.6%) [8]	21.3 ± 3.98 (18.6%) [8]	121 ± 29.9 (24.7%) [8]
Ae0-96h (mg)	4.06 ± 1.11 (27.3%) [8]	22.6 ± 4.03 (17.8%) [8]	128 ± 30.6 (23.9%) [8]
CLr0-24h (L/h)	0.413 ± 0.0917 (22.2%) [8]	1.17 ± 0.213 (18.2%) [8]	2.40 ± 0.421 (17.5%) [8]
CLr0-96h (L/h)	0.335 ± 0.0724 (21.6%) [8]	0.841 ± 0.187 (22.3%) [8]	1.69 ± 0.407 (24.1%) [8]
Percent Recovered (%)	16.2 ± 4.43 (27.3%) [8]	22.6 ± 4.03 (17.8%) [8]	31.9 ± 7.64 (23.9%) [8]

Statistics are Mean ± SD (CV%) [n]
CV% = Coefficient of variation (%) = sd/mean*100
For Tmax, Statistics are Median (Min-Max) [n]
Source: Table 14.2-1.2

[간장애]

- 간장애 영향을 확인하기 위해 임상시험(CLNP023A2105)을 실시함.

(CLNP023A2105 시험)

- 정상적인 간 기능을 가진 일치하는 대조군의 건강한 시험대상자와 비교하여 경증, 중등증 및 중증 간장애(Child Pugh 분류) 환자서 입타코판의 약동학 및 안전성을 조사하기 위한 1상, 단회투여, 라벨 공개 시험이었음. 경증 및 중등증 간장애 각각 8명씩, 중증 간장애 6명, 정상 간기능 16명으로 총 38명이 시험에 참여하여 완료함. 모든 시험대상자에서 안전하고 내약성이 확인되었음. 시험 종료 후 간장애 환자 1명에서 기저핵 출혈이라는 SAE가 1건 발생했으며 약물과 관련되지 않은 것으로 간주되었음.
- 200 mg을 단회 경구 투여 후 입타코판 혈장 PK는 경증, 중등증 또는 중증 간장애가 있는 시험대상자와 정상 간기능을 가진 건강한 대상자는 유사하였음. Cmax(CV%)는 건강인(3490, 25.1% ng/mL)과 경증(3560, 36.2% ng/mL), 중등증(3230, 22.3% ng/mL), 중증(3260, 25.9% ng/mL) 간장애가 있는 시험대상자 간에 유사했음. Tmax 중앙값은 1.50~3.00시간이었음. T1/2는 19.6~26.5시간이었고, 중등증 간장애 그룹에서 가장 길었음. 경증, 중등증, 중증 간장애가 있는 시험대상자의 정상 대조군 시험대상자와 비교한 PK 매개변수 기하평균비는 모두 1.00(±10% 이내)였으며 90% CI는 1.00(±25% 이내)였음. 모든 90% CI에는 1.00이 포함되었음.
- 하지만 총 혈장 입타코판 농도와 대조적으로 경증, 중등증, 중증 간장애 노출이 있는 시험대상자에서 비결합 혈장 입타코판의 PK는 간장애 중증도에 따라 증가했음. Cmax(1.38~1.48배), AUClast(1.48~3.72배), AUCinf(1.48~3.71배)이었고, 일반적으로 비결합 Cmax 및 AUC 값에 대한 기하평균비는 건강한 시험대상자와 경증 및 중등증 간장애 환자 간에 유사했으나, 중증 간장애 환자에서 가장 많이 증가한 것으로 관찰되었으며, 비결합 Cmax 및 AUC 값에 대한 기하평균비 추정치는 2.11~3.72 범위였음. 따라서, 입타코판의 총량은 변하지 않았으나, 비결합 상태인 비율이 전체에서 더 높았음

[신장애]

- 신장애가 입타코판 PK에 미치는 영향을 위한 임상시험은 미실시함.
- 입타코판의 주요 배설 경로는 간 대사로, CLNP023X2101 시험에서 나타난 소변에서 회수된 입타코판 모체는 14.1%(공복) 및 12.6%(식후)였음. 이는 입타코판의 신 배설이 사람에서 적음을 나타냄. 임상연구에 포함된 신장애 환자를 고려하여, 신기능을 집단약동학분석으로 평가함.
- PopPK 풀에는 eGFR의 평균(범위)이 84.8(27.45-142.76) mL/min/1.73m2인 시험대상자가 포함되었음. 모델링 모집단의 절반 이상이 경증(27%), 중등증(24%), 중증(3%) 신장애를 나타냈고, 환자의 46%는 정상적인 eGFR 수준을 나타냈음. eGFR은 최종 모델에서 입타코판 겉보기 청소율에 대한 유의한 공변량으로 확인되었고, 베이스라인의 eGFR이 증가함에 따라 겉보기 청소율이 증가하는 전반적인 효과가 있었음. eGFR이 34.3mL/min/1.73m2(5번째 백분위수)인 환자의 AUC0-24는 eGFR이 87.5mL/min/1.73m2인 환자보다 38% 더 높을 것으로 예상되었음. eGFR 분포의 25번째, 75번째, 95번째 백분위수에서는 15% 미만의 변화가 관찰되었음
- PBPK 모델링에서는 중증 신장애에서 기하평균 Cmax 비(손상/대조)를 1.72로, 기하평균 AUC 비를 2.14로 예측하였음. 따라서 34.3 ~ 132.0 mL/min/1.73m2 eGFR의 모델링 범위에 대한 신기능은 입타코판 약동학에 임상적으로 의미 있는 영향을 미치지 않았음. 경증 또는 중등증의 신장애 환자에서는 입타코판의 용량을 조절할 필요가 없음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

[식이영향]

- 입타코판의 높은 용해도로 인해 음식이 영향을 미칠 것으로 예상되지는 않지만, 음식이 입타코판 흡수에 미치는 영향에 대해서는 임상시험(CLNP023X2101 시험)을 실시함. 건강한 사람에서 고지방 식사와 함께 그리고 공복 상태에서 100 mg 용량을 단회 경구 투여한 후 입타코판의 PK를 확인함
- 고지방 아침 식사 또는 공복 상태인 12명의 시험대상자에게 입타코판을 투여했을 때, Tmax 중앙값은 짧았으며 (공복 시 1.76시간 및 섭식 시 1.26시간), 이는 식이 상태와 관계없이 빠르게 흡수됨. AUC 비의 범위는 0.89~0.90 이고 Cmax는 0.97이지만 AUC 및 Cmax의 90% 신뢰구간은 0.8~1.25 이내로 고지방 식사가 입타코판 노출량에 임상적으로 관련된 영향을 미치지 않았음

표 3-1 음식의 영향: PK 매개변수의 요약 통계

PK 매개변수 (단위)	프로파일 일 수	금식 상태 N=12	섭식 상태 N=12
AUCinf (hr*ng/mL)	1	26900 ± 7720 (28.7%)	23600 ± 5430 (23.0%)
AUClast (hr*ng/mL)	1	25700 ± 6410 (24.9%)	23000 ± 4980 (21.7%)
CL/F (mL/hr)	1	3990 ± 1120 (28.0%)	4480 ± 1150 (25.8%)
Cmax (ng/mL)	1	1850 ± 501 (27.1%)	1820 ± 670 (36.8%)
T1/2 (hr)	1	17.8 ± 7.07 (39.7%)	16.1 ± 4.63 (28.7%)
Tmax (hr)	1	1.76 (0.750 - 4.00)	1.26 (0.750 - 4.00)

통계는 평균 ± SD (CV%)이다
CV% = 변동 계수(%) = sd/평균*100
Tmax의 경우, 통계는 중앙값 (최소값-최대값)
출처: [CLNP023X2101 시험-표 14.2-1.2c]

표 3-2 음식의 영향: PK 매개변수의 통계 분석

PK 매개변수 (단위)	보정된 기하 평균		보정된 기하 평균의 비교: 섭식 상태 vs 금식 상태	
	LNP023 fed	LNP023 fasted	Ratio (Fed/Fasted)	90% CI
AUCinf (hr*ng/mL)	22958.8	25940.4	0.89	(0.82, 0.96)
AUClast (hr*ng/mL)	22460.3	25015.3	0.90	(0.83, 0.97)
Cmax (ng/mL)	1726.7	1784.0	0.97	(0.82, 1.14)

로그 변환된 PK 매개변수 (Cmax, AUClast 및 AUCinf)는 음식 (섭식 상태 대 금식 상태), 순서, 기간 및 고정 효과로서 순서 내에 중첩된 대상을 포함하는 선형 고정 효과 모델을 사용하여 분석되었다.
모든 시험대상자가 이 분석에 포함되었다.
추정치는 원래 규모로 다시 변환되었다.
출처: [CLNP023X2101 시험-표 14.2-1.3c]

[약물상호작용]

- 건강한 참가자를 대상으로 입타코판 100 mg 단회 경구 투여로 약물상호작용을 위한 임상시험(CLNP023A2104)을 실시함. 또한 입타코판 200 mg b.i.d.를 투여 받는 환자에서 병용약물 사용을 제한해야 하는 약물상호작용이 확인되지 않았음
- 정상상태에서 입타코판 200 mg b.i.d.의 평균 Cmax는 ~4 µg/mL이고 평균 Cave는 ~2 µg/mL임. 분자량 422.52 Da를 기준으로 이러한 입타코판 질량 농도는 각각 ~10 µM ((0.004 µg/L/422.52)=9.5 µM) 및 ~5 µM ((0.002 µg/L/422.52)=4.7 µM)의 몰 농도에 해당함. 완전한 CYP2C8 또는 OATP 억제와 같은 극한 조건에서, CLNP023A2104 시험에 따르면 최대 및 평균 몰 농도는 각각 ~14µM 또는 ~8µM을 초과하지 않을 것으로 예상되었음
- (장내 수송체) 입타코판은 P-gp, BCRP 및 MRP2의 기질임. P-gp 및 BCRP의 경우 최대 800 µM의 농도까지, MRP2의 경우 400 µM 농도까지 유출 수송체의 포화되지 않았음. 입타코판 용량 200 mg에 대해 최고 용해성 장 농도(Cgut)가 568µM로 추정되기 때문에 사람의 장 내 수송체가 포화될 가능성은 거의 없음. 따라서 해당 DDI 임상은 필요하지 않아 미실시함. 사람 대상 DDI 시험(CLNP023A2104 시험)에서 입타코판은 디곡신(P-gp 기질약물)의 AUC에 눈에 띄는 영향을 미치지 않았음
- (간 유입 수송체) 입타코판과 같이 투과성이 낮거나 중간 정도인 화합물은 추가적인 능동 수송 과정에 따라 간세포로의 간 흡수가 달라질 수 있음. in vitro 시험에서 입타코판은 OATP1B3과 OATP1B1의 기질이었음. 사람 대상 시험에서 사이클로스포린에 의한 OATP 억제로 인해 입타코판 AUC가 약 50%만 증가했음. 또한 사람 대상 시험에서 입타코판에 의한 OATP 억제가 로수바스타틴의 AUC에 눈에 띄는 영향을 미치지 않았음. 또한, OCT1는 시험관내 시험에서 약한 억제 잠재력만 발견되었으며 전신 입타코판 농도를 기준으로 사람과 관련이 없는 것으로 간주되었음. 담즙염 배출 펌프(BSEP)의 잠재적 억제에 대해서도 최대 300 µM에서는 억제되지 않았음. 사람 혈장에서 비결합 전신 노출과 비교해볼 때, 간 유출 수송체인 P-gp(Ki=27.7µM), MRP2(억제 없음) 및 BCRP(억제 없음)에 영향을 미치지않을 것으로 예상됨.
- (산화성 대사) 입타코판의 산화성 대사는 대부분 CYP2C8(약 50%)에 의해 주도되며 CYP3A4/5, CYP2D6 및 CYP2C9에 의한 경우는 더 적음. 시험관 내에서 입타코판 노출에 대한 CYP1A1 억제의 임상적으로 의미 있는 영향은 없었음. 따라서 입타코판을 CYP 억제제 또는 유도제와 병용하면 입타코판노출에 대한 순 효과가 작을 것으로 예상됨. 사람 대상 시험에서도 클로피도그렐에 의한 CYP2C8 억제로 인해 입타코판 AUC가 36%만 증가하였음. 입타코판의 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP2E1 및 CYP3A4/5에 대한 억제 가능성을 시험한 결과 모든 효소에 대해 측정된 IC50s는 100µM보다 높았으며, 이는 ~2µM의 입타코판의 예상 효능 Cave를 고려하면 상호작용 가능성이 낮음을 나타내었음. 마찬가지로, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP3A4/5에 대한 시간 의존적 억제는 최대 100 µM의 입타코판 농도에서 관찰되지 않았음. 시간 의존적 억제는 CYP2C8에 대해서만 결정되었음(KI: 1.79 µM, kinact: 0.00875 min-1)
- (비-산화성 대사) 글루쿠로나이드화와 같은 비산화성 경로는 산화성 대사(~50%)와 직접적인 신장 및 담즙 분비의 기여(각각 ~20 및 ~12%)를 고려할 때 전체 간 대사에 최대 30%까지 기여할 것으로 예상됨. 사람 대상 ADME 시험 결과, 혈장 내 아실 글루쿠로나이드의 형성 정도가 낮은 것을 고려하면, 직접 글루쿠론산화의 기여도가 더

낮을 수 있음. 시험관 내에서, 입타코판은 UGT1A1 및 UGT1A3의 기질로 확인되었음. UGT1A8을 통한 입타코판의 글루쿠론산화에서도 기여할 가능성이 있지만 정량적 평가는 어려움. 입타코판에서는 UGT1A1(빌리루빈의 글루쿠론산화) 억제가 관찰되지 않았음

- (간 유출 수송체) 입타코판은 P-gp의 기질이며 입타코판의 직접적인 간 유출(담즙 배설)에 기여할 수 있는 BCRP 및 MRP2의 기질일 가능성이 높음. 사람 대상 ADME 시험 결과, 투여된 [14C]입타코판 용량의 17%는 대변에서 미변화체로 발견되었으며, 사람의 담즙 배설은 전체 제거율에 17% 미만으로 기여할 가능성이 높으며, 이들 간의 유출 수송체 각각의 억제제 또는 유도제와 함께 입타코판을 병용하는 경우 입타코판 전신 노출에 대한 순 효과는 작을 것으로 예상됨.
- (신장에서의 제거) 사람의 신장 조직에서 가장 다량인 잠재적 약물 전달체는 OAT1, OAT3, OCT2, MATE1로, 시험관내 시험 결과 신장 수송체인 OAT1(억제 없음), OAT3(Ki=183.3 μM), OCT2(억제 없음), MATE1(Ki=327.1 μM) 및 MATE2-K(억제 없음)으로 전신 입타코판 농도를 기준으로 사람과 관련이 없을 것으로 예상됨
- (체내 약물간 상호작용) 사람 대상으로 CLNP023A2104 시험을 실시함. 입타코판이 피해 약물이건 가해 약물이건, 미미하거나 경미한 효과 (<50%)만 관찰되었음

(CLNP023A2104 시험)

- 건강한 참가자를 대상으로 입타코판 100 mg 단회 경구 투여의 PK에서 클로피도그렐(CYP2C8 억제제)과 사이클로스포린(OATP 억제제)의 상호작용을 조사하고, 입타코판의 다회 경구 투여가 디곡신(P-gp 기질)과 로수바스타틴(OATP 기질)의 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위한 1상, 라벨 공개, 3 코호트 2 기간, 고정 순서 시험이었음.
- (클로피도그렐) 입타코판의 Cmax에 대해 임상적으로 의미 있는 영향을 미치지 않았고, 클로피도그렐 부재 시에 비해 존재 시에 보정된 기하 평균비(GMR)(90% CI) 105%(97%~114%)였음. 이는 클로피도그렐이 입타코판의 AUClast와 AUCinf를 각각 33%(비율 133% 및 90% CI: 126%~140%) 및 36%(비율 136% 및 90% CI: 128%~145%) 증가시켰음을 나타냄. 이는 CYP2C8 억제가 입타코판의 혈장 노출에 경미한 영향을 미침을 나타냄
- (사이클로스포린) 입타코판의 Cmax에 대해 임상적으로 의미 있는 영향을 미치지 않았고, 사이클로스포린 부재 시에 비해 존재 시에 보정된 기하 평균비(GMR)(90% CI)는 141%(135%~147%)였음. 이는 사이클로스포린이 입타코판의 AUClast와 AUCinf를 각각 46%(비율 146% 및 90% CI: 139% ~ 152%) 및 50%(비율 150% 및 90% CI: 142% ~ 159%) 증가시켰음을 나타냄. 이는 OATP 억제가 입타코판의 혈장 노출에 경미한 영향을 미침을 나타냄
- (디곡신) 입타코판은 디곡신의 PK에 대해 검출 가능한 효과를 나타내지 않았고 입타코판 부재 시에 비해 존재 시에 Cmax, AUClast, AUCinf GMR(90% CI)은 각각 108%(94%, 124%), 100%(90%, 111%), 102%(93%, 112%)이었음. 이는 입타코판이 P-gp 기질의 PK에 유의한 영향을 미치지 않음을 나타냄
- (로수바스타틴) 입타코판은 로수바스타틴의 PK에 대해 검출 가능한 효과를 나타내지 않았고 입타코판 부재 시에 비해 존재 시에 Cmax, AUClast, AUCinf GMR(90% CI)은 각각 100%(87%, 115%), 103%(92%, 116%), 101%(91%, 112%)였음. 이는 입타코판이 OATP 기질의 PK에 유의한 영향을 미치지 않음을 나타냄

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 발작성 야간 혈색소뇨증, C3 사구체병증 및 IgA 신장병증에서 입타코판의 집단약동학모델이 개발됨. 이 분석은 6개 임상(CLNP023X2201, CLNP023X2202, CLNP023X2203, CLNP023X2204, CLNP023C12301 및 CLNP023C12302 시험)을 통합하여 분석함. 총 234명이 포함되었으며, 이 중 PNH 환자 159명(68%), IgAN 환자 48명(21%), C3G 환자 27명(12%)이 포함되었으며, PNH 환자와 신장애 환자의 통합 PK 및 공변량 데이터가 포함되었음
- APPLY-PNH 시험(CLNP023C12302-24w) 및 APPOINT-PNH 시험(CLNP023C12301)을 제외한 모든 시험의 전체 PK 데이터 세트를 분석에 사용하였음. 핵심 3상인 CLNP023C12302-24w 시험 및 CLNP023C12301 시험의 경우, 2022.7.31.까지의 데이터가 포함되었으며, 이는 수집된 전체 PK 데이터의 ~87%가 포함되었음. PK 샘플은 1주차, 4주차, 12주차(CLNP023C12301 시험에만 해당) 및 24주차에 수집되었음. 이 컷오프에서 CLNP023C12301 시험의 경우 1주차와 4주차에 ~100%, 12주차 ~75%, 24주차 ~20%의 PK 데이터가 포함되었고, CLNP023C12302-24w 시험

의 경우 1주차, 4주차에는 ~100%, 24주차에는 ~75%가 포함되었음

- PopPK 모델은 비선형 혼합 효과 모델링 접근 방식을 사용하여 구성되었으며 SAEM 알고리즘을 사용하여 구현되었음
- 모델링에서 3상 용량에 더 초점을 맞춰 공변량 효과를 보다 확실하게 평가하고 100mg 미만 용량에서 비선형성으로 인한 복잡성을 극복하기 위해 100~200mg bid의 입타코판 용량을 투여받은 환자가 포함되었음.
- popPK 분석에서는 입타코판 노출에 다음 공변량이 미치는 영향을 조사함. 체중, 성별, 연령, 인종, eGFR, 질환/적응증, PNH 집단 유형(항 C5 치료 경험이 있는, 항 C5 치료 경험이 없는, 비-PNH 환자)의 공변량을 평가함. CL/F에 대해 체중, 베이스라인 eGFR, 인종에서 유의한 차이를 보임. 또한 연령과 eGFR에서 상관관계를 나타냄. 연령에 따라 eGFR이 감소하였고 다른 군에 비해 PNH 환자군에서 eGFR이 높은 양상이 보였음. 다른 공변량들은 영향이 없었음

Table 7-6 Parameter estimates of the final popPK model of LNP023 in Phase II and Phase III studies (PopPK pool)

Parameter	Estimate (RSE*)	Shrinkage	p-value
Structural parameters			
CL/F (L/d)	138 (3%)		
Absorption lag time, Tlag (d)	0.0132 (12%)		
Vc/F	1.59 (12%)		
Absorption rate constant ka (1/d)	1.53 (4%)		
Inter-individual variability, standard deviations			
IIV on CL/F	0.296 (5%)	13%	
IIV on Tlag	0.645 (14%)	83%	
IIV on Vc/F	0.542 (18%)	94%	
IIV on ka	0.529 (6%)	26%	
Covariate effects			
Ethnicity (China) on CL/F	-0.314 (20%)		3.4e-07
Ethnicity (other Asian, not China nor Japan)	-0.187 (33%)		0.0021
Ethnicity (Japan) on CL/F	-0.15 (64%)		0.12
Baseline eGFR on CL/F	0.345 (14%)		9.9e-13
Weight on CL/F	0.278 (34%)		0.0037
Residual variability			
Proportional error	0.307 (2%)		

*RSE: relative standard error expressed as percentage; shrinkage was calculated in ggPMX using variance-based definition of shrinkage; IIV: inter-individual variability; covariate effect for body weight was centered at 70 kg; baseline eGFR was centered at 66 mL/min/1.73 m^2 and reference ethnicity was "rest of the world" (i.e., all ethnicities excluding other Asian, Chinese, and Japanese).
Location: /vob/CLNP023C1/mas/mas_1/model/pgm_001/TASK01_PNH_POPPK_Submission
Code: ScriptsA_04_popPKdiagnostics
Output: Output/mod9/A_04_popPKdiagnostics.docx
Created: Dec 20 2022 06:52:05

- PopPK 데이터에서 체중의 중앙값은 69.5 kg(범위 34.9-120 kg)이었음. PopPK 모델링에서 체중 중앙값(69.5kg)과 비교할 때, 체중 100 kg인 환자는 AUC0-24h가 10% 더 낮았고, 35kg인 환자는 ~20-22% 더 높았음. 따라서 35-100kg 범위의 체중은 입타코판 PK에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않았음
- PopPK 풀에는 eGFR의 평균(범위)이 84.8(27.45 - 142.76) mL/min/1.73m2인 시험대상자가 포함되었음. 모델링 모집단의 절반 이상이 경증(27%), 중등증(24%), 중증(3%) 신장애를 나타냈고, 환자의 46%는 정상적인 eGFR 수준을 나타냈음. eGFR은 최종 모델에서 입타코판 겉보기 청소율에 대한 유의한 공변량으로 확인되었고, 베이스라인의 eGFR이 증가함에 따라 겉보기 청소율이 증가하는 전반적인 효과가 있었음. eGFR이 34.3mL/min/1.73m2(5번째 백분위수)인 환자의 AUC0-24는 eGFR이 87.5mL/min/1.73m2인 환자보다 38% 더 높을 것으로 예상되었음.

eGFR 분포의 25번째, 75번째, 95번째 백분위수에서는 15% 미만의 변화가 관찰되었음

- PopPK 데이터에서 인종에 대한 공변량 효과 분석 결과, 아시아인과 일본인을 제외하고 영향이 없었음. CL의 경우 일본인과 다른 아시아인 사이에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았음
- 민감도 분석 모델을 사용한 시뮬레이션에서는 최종 모델과 일치하는 결과가 나타났음

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

[PD]

- 입타코판 치료가 보체 경로에 미치는 영향을 측정하는 다수의 가용성 보체 바이오마커를 입타코판 임상 시험에서 평가함. X2101(FIH), X1102(일본인), X2201(PNH), X2204(PNH), X2202(C3G), X2203(IgAN) 임상에서 분석됨. 바이오마커는 혈액에서 측정된 관련 표적 및 기전, 혈액에서 측정된 기타 보체바이오마커, 소변에서 측정된 보체 바이오마커로 분류되었으며, 신청품목과 관련하여 사용한 바이오마커는 혈액에서 측정된 관련 표적 및 기전으로 B인자(μg/mL, 혈장), Bb(ng/mL, 혈장), sC5b-9(ng/mL, 혈장), Wieslab(iu or %, 혈청)이며, 혈액에서 측정된 기타 보체바이오마커로 CH50(KU Eq/L, 혈청)을 분석함

  - (B 인자 농도) 3개의 2상 시험[CLNP023X2201(PNH), CLNP023X2202(C3G), CLNP023X2203(IgAN))]에서 측정된 B 인자의 베이스라인 농도는 시험대상자 간 범위는 거의 하나의 로그만큼 달랐음. B 인자 농도의 중앙값은 건강한 시험대상자의 일반적인 B 인자 농도인 200~300 μg/mL에 비해 PNH 및 IgAN 환자 그룹에서 약 420~460 μg/ml로 더 높았음. 총 입타코판 혈장 농도가 임상 용량 200mg bid에서 측정된 농도보다 높을 때 유리 입타코판 농도가 즉각적으로 증가하였음. 약 100-200 mg 용량에서는 표적 매개 처분이 덜 했으며, Bb로 측정했을 때 200 mg 대비 400 mg 단일 용량에서는 투여 후 24시간에 B 인자의 억제가 거의 증가하지 않았음. 따라서 200 mg b.i.d의 입타코판 용량은 유사한 혈장 약물 대 표적 비율로 B 인자를 적절히 중화시킴. 1일 200 mg b.i.d. 미만의 입타코판 용량의 경우, 특히 B 인자 농도가 증가된 환경에서는 혈장 입타코판이 B 인자를 완전히 억제하기에는 부족할 수 있음. 베이스라인 및 위약에 비해 B 인자 농도는 세 가지 시험 모두에서 입타코판 치료 시 약 20-30% 증가했음
  - (혈청 Wieslab 분석) Wieslab은 사람 혈청의 대체 경로 활성화 후 C5b-9 형성의 양을 측정하는 in vitro 분석법임. 이 분석에는 대체 경로만 활성화되고 고전 경로와 렉틴 경로는 차단되도록 하는 특정 차단제가 있어, Wieslab은 분석 시 제공된 양성대조군 활성의 백분율 (% 또는 iu)로 보고됨. 이 분석은 체내 보체 약력학을 직접 측정하지 않음. 건강한 시험대상자와 환자(CLNP023X2101 시험)와 건강한 일본인 시험대상자(CLNP023X1102 시험)에서 분석하였음. 건강한 시험대상자를 대상으로 Wieslab 분석에서 위약 코호트는 Wieslab에서 눈에 띄는 변화를 보이지 않았으나, 모든 입타코판 투여군에서는 첫 번째 투여 후 2시간째에 Wieslab을 빠르고 거의 완전하게 (>87%) 억제했음. 일반적으로 100 mg 및 200 mg 코호트에 대해 실질적이고 일관된 억제 (>60%)가 지속되었으며, 억제 기간 및 크기는 용량 의존적으로 나타났으며, 200 mg 코호트에서 최대 억제가 나타났음. 입타코판 치료를 받는 환자 대상 Wieslab 분석은 4개의 2a상 시험인 CLNP023X2201 시험(PNH), CLNP023X2204 시험(PNH). CLNP023X2202 시험(C3G), CLNP023X2203 시험(IgAN)에서 분석하였음. 200 mg b.i.d. 용량까지 Wieslab 억제에 대한 뚜렷한 용량 반응이 있었고, 전체 치료 기간 동안 유지되었음. Wieslab 억제의 가변성에도 용량 반응이 있어 용량이 높을수록 시험대상자 간 변동성은 낮아졌음. 입타코판 치료로 인해 베이스라인 시점에 이미 항 C5 치료를 받고 있는 환자에서 추가적으로 억제되었음
  - (혈장 Bb 분석) 대체 경로가 활성화됨으로써 B 인자가 Ba 및 Bb 단편으로 절단되므로 입타코판과 같은 대체 경로의 억제제는 혈장 Bb를 감소시킬 것으로 예상됨. 건강한 시험대상자와 환자(CLNP023X2101 시험) 및 일본인(CLNP023X1102 시험)을 대상으로 혈장 Bb를 측정함. CLNP023X2101 시험에서 위약 대상자의 Bb 농도는 베이스라인과 유사하게 유지되었으나 모든 단회 투여 입타코판 코호트에서 입타코판을 투여 하고 2시간 후에 베이스라인 대비 Bb 농도가 감소하였으며, Bb 농도는 5 mg을 제외한 모든 용량 코호트에 대해 투여 후 12시간까지 계속 감소했음. 반복투여 결과 모든 용량에서 Bb 농도가 비슷하게 감소했으며, 최대 효과는 입타코판 치료

시작 후 12~24시간에 나타났고 위약 대비 용량군은 구분되었으나 뚜렷한 용량 반응은 없었음. 입타코판 치료 중인 환자에서의 Bb 분석은 4개의 2상 시험인 CLNP023X2201 시험(PNH), CLNP023X2204 시험(PNH). CLNP023X2202 시험(C3G), CLNP023X2203 시험(IgAN)에서 측정함. 입타코판을 투여 받은 PNH 환자에서 입타코판 치료와 관련하여 Bb 농도가 베이스라인 대비 최대 80% 감소했음.

- (혈장 내 가용성 C5b-9(sC5b-9) 농도) sC5b-9는 보체 활성화의 최종 산물이며 가용성 막 공격 복합체(sMAC) 또는 말단 보체 복합체 (TCC)로도 알려져 있음. 고전적, 대체, 렉틴 경로의 세 가지 보체 경로 모두가 sC5b-9 생성에 기여할 수 있다는 점을 고려하면 sC5b-9 분석이 대체 경로에 특이적이지 않으나, 대체 경로가 활성화된 환자의 경우 입타코판 치료는 혈장 내 sC5b-9를 감소시킬 것으로 예상됨. CLNP023X2101 시험, CLNP023X2201 시험, CLNP023X2202 시험, CLNP023X2203 시험, CLNP023X2204 시험에서는 이 보체 바이오마커를 측정함. 그 결과 입타코판 치료 시 sC5b-9가 상당히 억제된 것으로 관찰되었으며, 베이스라인에 sC5b-9 농도가 상승한 환자에게서 가장 분명하게 나타났음. 또한 sC5b-9에 대한 이러한 억제 효과는 건강한 시험대상자에서도 나타났음
- (CH50 분석) 보체 용혈 활성은 혈청 내 보체의 고전적 경로에 대한 기능 테스트로, CH50 분석을 통해 혈청 내 총 고전적 보체 활성을 직접적으로 측정함. 이는 대체 경로를 억제하는 입타코판의 영향을 받지 않을 것으로 예상되며, CLNP023X2101 시험 및 CLNP023X2201 시험에서 CH50을 측정함. 그 결과 입타코판을 투여받은 건강한 시험대상자 또는 PNH 환자에서 입타코판은 CH50에 일관된 영향을 미치지 않았음

- 가용성 바이오마커 외에도, PNH 적혈구(RBC)에 대한 C3 단편(C3d) 침착도 CLNP023X2201 시험 및 CLNP023X2204 시험에서 측정되었음. PNH 적혈구의 보체 매개 용혈은 혈관 내 및 혈관 외에서 발생할 수 있음. PNH 적혈구의 혈관 내 용혈은 혈액 구획에서 발생하며 주로 막 공격 복합체인 sC5b-9에 의해 매개되며, PNH 적혈구의 혈관 외 용혈은 세망내피계에서 발생하는 보체 단편, 주로 C3d에 의한 옵소닌화에 의해 매개됨. 항 C5 치료 환경에서 진행 중인 용혈은 주로 혈관 외 용혈에 의한 것으로, 입타코판 치료는 PNH 적혈구 상 C3d의 침착을 감소시킬 것으로 예상됨. 입타코판 치료를 받은 PNH 적혈구 상 C3 단편 침착이 초기에 지속적으로, 그리고 현저하게 감소한 것으로 관찰되었음. C3d+ 침착의 감소가 >1년의 관찰 기간 동안 지속되었고(CLNP023X2201 시험), 항 C5 단클론항체 치료 중단 후 입타코판 치료만 받은 경우에도 지속되었음(CLNP023X2201 시험). 치료 경험이 없는 PNH 환자(CLNP023X2204 시험)에서 PNH 적혈구 상의 C3 침착은 베이스라인에 무시할 수준이었고 입타코판 치료를 받는 중에도 무시할 수준으로 유지되었음. 혈관 내 및 혈관 외 용혈을 즉시 억제하는 이중 작용 방식 때문에 입타코판 치료 경험이 없는 환자에서는 C3 침착이 나타나지 않았음

[popPK-PD]

- PopPKPD 분석에서는 Wieslab 분석, 혈장 Bb 및 혈장 sC5b-9를 포함한 바이오마커 반응에 대한 200 mg b.i.d. 용량을 입증함. 이 분석은 5개 임상(CLNP023X2101, CLNP023X2201, CLNP023X2202, CLNP023X2203, CLNP023X2204 시험)에서 수집된 단회 투여 데이터 (CLNP023X2101)와 다회 투여 데이터로 분석되었음. 총 247명의 PK 및 바이오마커 데이터로 평가함.
- 용량-노출-반응 관계에 대한 집단 모델링을 통해 3가지 바이오마커를 기반으로 대체 경로를 거의 최대한으로 억제하는데 필요한 입타코판의 건강한 시험대상자 및 환자에 대한 90% 억제(EC90) 값을 생성하는 유효 농도를 제시함. Wieslab 분석에 대한 모델 예측 EC90 값은 환자 집단과 건강한 시험대상자에서 서로 달랐지만, Bb 및 sC5b-9에 대한 모델 예측 EC90 값은 모든 집단에서 동일했음. Wieslab 바이오마커에서 가장 높은 EC90이 예측되었고 Wieslab 분석의 90%를 억제하는 데 필요한 입타코판 농도는 1300ng/mL였음. Bb의 C90 값은 520ng/ml로 상당히 낮은 편이었고, 혈장 sC5b-9의 EC90 값은 680ng/ml로 Wieslab과 Bb 값 사이였음. 투여 간격이 끝나는 시점에 EC90 이상의 노출을 유지한다는 목표를 고려할 때, 이들 세 가지 주요 대체 경로 바이오마커에 대한 200 mg b.i.d. 용량은 Ctrough 1190-2200ng/mL이었음. 참고로 건강한 시험대상자, PNH, C3G 및 IgAN 환자를 포함한 전체에서 세 가지 바이오마커(Wieslab, Bb 및 sC5b-9) 모두에 대해 ≥ EC90을 나타내는 데 필요한 입타코판 농도의 중앙값은 1300 ng/mL이었음

Table 7-14 EC90 values (ng/ml) for alternative pathway biomarkers Wieslab, plasma Bb and plasma sC5b9 in healthy subjects and patients

Biomarker	Healthy subjects	Patients (IgAN, C3G, PNH)
Plasma Bb	520 [270, 910]	520 [270, 910]
Plasma sC5b9	680 [500, 890]	680 [500, 890]
Wieslab assay	710 [650, 790]	1300 [1200, 1400]

All values were rounded to two significant figures.

Source: /vob/CLNP023X/mas/mas_2/model/pgm_001/TASK11_popPKPD_SCP/Output/TASK11_20_print_tables.docx

- (건강인) CLNP023X2101 시험에서 건강한 시험대상자를 대상으로 한 Wieslab, Bb 및 sC5b-9의 노출-반응 분석 결과, 세 가지 바이오마커 모두 입타코판 치료 시 베이스라인보다 농도가 감소했으며, Wieslab 분석에서 가장 분명한 입타코판 용량 반응이 나타났음. 혈장 Bb의 경우 50 mg 용량을 투여 받은 대다수의 시험대상자에서 최대 반응의 90%에 이미 도달했으며, sC5b-9의 경우 100 mg 용량은 대부분의 시험대상자에서 EC90에 도달하는 데 충분했음. 이미 입타코판 100 mg을 투여 받은 건강한 시험대상자의 약 75%에서도 Wieslab EC90에 도달했으나, 100 mg 용량에 대한 Ctrough 중앙값 706ng/mL에서도 Wieslab 활성이 20%를 초과하는 이상값이 여전히 관찰되었음. 입타코판 용량이 200 mg으로 증가하고 Ctrough 중앙값이 ≥1000ng/mL로 증가함에 따라 Wieslab 반응의 변동성은 감소했음

- (PNH 환자) CLNP023X2201 시험 및 CLNP023X2204 시험에서 PNH 환자의 Wieslab, Bb 및 sC5b-9의 노출-반응 분석 결과, 세 가지 바이오마커 모두 입타코판 치료 시 베이스라인 대비 농도가 감소했으며, Wieslab 분석에서 가장 분명한 입타코판 용량 반응이 나타났음.
  - PNH 치료 경험이 있는 환자의 경우, Bb 베이스라인 농도는 이미 낮았으며 (건강한 시험대상자의 수준과 매우 유사), 이는 아마도 이전 항 C5 치료로 인해 발생했을 수 있으나, 입타코판 치료 후에는 계속 감소했음. 치료 경험이 없는 환자의 경우 베이스라인 Bb는 더 높았고 억제 반응은 더 뚜렷했음. 50 mg 및 100 mg b.i.d 입타코판 용량을 투여 받은 대부분의 환자에서 예측된 Bb EC90에 이미 도달했음. sC5b-9의 경우, 50 mg 및 100 mg 용량을 투여 받은 대부분의 환자에서 최대 반응의 90%에 도달했음. Bb 및 sC5b-9 모두 노출 증가에 따라 반응 변동성이 감소하였으며, 특히 치료 경험이 있는 하위군에서 관찰되었고, 200 mg 용량 투여 시 Bb와 sC5b-9 모두의 시험대상자 내 변동성이 추가로 감소했음.
  - PNH 치료 경험이 없는 환자의 경우, 입타코판 치료 시 Wieslab에서 분명한 용량-반응이 관찰되었음. Wieslab 분석으로 측정 시 대체 경로의 최대 억제 상태의 90%가 달성되는 추정 농도는 주로 200 mg b.i.d 입타코판 투여 시에 모두 도달했음. Bb 및 sC5b-9와 마찬가지로, Wieslab 반응의 가변성은 노출이 증가함에 따라 감소하여 저용량보다 200 mg 입타코판 용량을 투여 받을 때 대체 경로를 억제할 수 있음을 보여줌

[QTcF 노출-반응]

- 노출-QTcF 분석은 CLNP023X2101 및 CLNP023A2107 시험의 단회투여(5-1200mg) 데이터에 대한 통합 분석을 실시함. 노출-QTcF 분석은 CLNP023X2101(SAD 부분) 및 CLNP023A2107 시험의 단회 투여 (5-1200mg) 데이터에 대한 통합 분석을 실시함. 400 mg, 800 mg 및 1200 mg 용량의 기하평균 Cmax에서 베이스라인 QTcF 대비 나타난 모델 유래 위약 보정 변화에 대한 양측 90% CI의 상한은 각각 2.82 msec, 2.94 msec 및 3.22 msec였음. 이 값은 10 msec보다 높지 않았으므로 잠재적인 QT 위험의 증거가 되지 않았음. 위약과 비교하여 모든 용량에서 QTcF 변화는 10 msec 미만이었음. 복용량에 따른 QTcF에는 추세가 없었음. 입타코판 혈장 농도와 QTcF의 1일차 베이스라인 대비 변화 사이의 관계는 선형 혼합 효과(LME) 모델을 사용하여 추정되었음. 위약과 이에 상응하는 상위 90% 양측 동시 CI 한계에 대한 평균 차이는 400 mg(CLNP023X2101 및 CLNP023A2107), 800 mg(CLNP023A2107) 및 1200 mg(CLNP023A2107) 단회투여와 관련된 Cmax의 추정 기하평균 및 90% CI에서 계산되었음. QTcF 값이 >450 msec인 남성 시험대상자는 없었고 QTcF 값이 >460 msec인 여성 시험대상자도 없었

으며, 통합 분석뿐 아니라 CLNP023A2107 시험에 대한 베이스라인 (-1일차) 또는 1일차 방문 동안 1일차 베이스라인 (0시간) 대비 >30 msec 증가한 경우는 없었음

[약력학 안전성 평가]

- (심박수) 랫드와 원숭이 대상 in vivo 안전성 약리 시험에서 최대 ~43 및 ~138 µg/mL까지의 Cmax에서 입타코판이 심박수에 미치는 영향은 없었으나, 개에서는 >20.5 µg/mL의 Cmax에서 치료 시작 시 심박수가 증가했음. CLNP023X2101 시험에서는 최대 400 mg의 입타코판 용량과 최대 약 6 µg/mL의 농도에서 입타코판이 심박수에 미치는 영향은 없었음. 다수의 건강한 시험대상자 및 환자 기반 시험에서 입타코판을 여러 번 투여한 경우에도 유사한 결과가 관찰되었음. CLNP023A2107 시험은 최대 1200 mg의 입타코판 단일 용량을 연구함으로써 CLNP023X2101 시험을 확장했음. Holter로 측정한 심박수 데이터와 입타코판 농도를 CLNP023X2101 시험과 동일한 여러 시점에서 수집하여 두 시험 모두의 데이터에 대한 시간을 일치시킨 통합 분석 결과, 16 ug/mL를 초과하는 농도 또는 200 mg b.i.d. 용량의 Cmax의 4배까지 입타코판 노출이 심박수에 미치는 뚜렷한 영향은 없었음
- (혈압) 랫드 대상 in vivo 안전성 약리 시험에서 최대 Cmax 43 µg/mL까지 입타코판이 혈압에 미치는 영향은 없었으나, 개에서는 Cmax 34 µg/mL에서 치료 시작 시 총 말초 저항 및/또는 혈압의 감소가 관찰되었음. CLNP023X2101 시험에서는 24시간 혈압 측정 검사 (ABPM)를 사용하여 입타코판을 최대 400 mg까지 단회투여하거나 최대 200 mg까지 12시간 간격으로 2회 투여하기 전날과 당일의 여러 시점에서 혈압을 측정함. 평균 동맥혈압(MABP)에 미치는 입타코판 관련 영향은 관찰되지 않았음. 평균 수축기, 확장기 및 MABP에 대해 이 시험의 다른 용량 그룹에서도 유사한 결과가 관찰되었음. 또한, 파트 1에서 테스트된 최대 용량 400 mg에 대한 1일차 주간 평균 동맥압에 대한 위약 그룹과 입타코판 그룹 간 차이는 +0.63 mmHg로 나타났으며, 파트 2의 경우, 테스트된 최대 용량 200 mg에 대한 1일차 주간 평균 동맥압에 대한 위약 그룹과 입타코판 그룹 간 차이는 -1.87 mmHg였음. 이러한 평균 혈압 매개변수에 대해 본 시험의 다른 용량 그룹에서도 유사한 결과가 관찰되었음
- (QT 간격) 안전성 약리 시험 결과에 따르면 입타코판 투여 시 HERG이 없거나 QT 연장의 채널 위험이 없었음. QTc 연장은 Cmax 137 µg/mL까지 개에서는 관찰되지 않았음. 원숭이에서는 Cmax ≥ 89µg/mL에서 용량 의존적 QTc 연장이 관찰되었지만, Cmax ≤36 µg/mL에서는 관찰되지 않았음. 사람에서의 임상용량 200 mg b.i.d.에서 Cmax는 ~4 µg/mL로, 원숭이에 비해 약 9배, 개에 비해 약 33배의 안전 마진이 있음. X2101 시험(5-400 mg 단회투여) 및 CLNP023A2107 시험(400-1200 mg 단회투여)의 데이터를 포함한 통합 분석에서 사람에서의 입타코판 전신 노출과 QTcF 간의 관계를 확인한 결과, 입타코판 농도와 QTcF 사이에는 16 µg/mL를 초과하는 농도까지 균일한 관계가 있었음. 200 mg b.i.d.의 임상적 입타코판 용량에서 평균 Cmax가 약 4 µg/mL인 것을 고려하면, 이러한 높은 노출은 >4배의 노출 한계를 나타냄. 또한 모든 용량이나 시점에서 치료 중 QTcF 이상치는 없었음

[용량 근거]

- 입타코판 200 mg b.i.d 용량은 PNH(CLNP023X2201 시험, CLNP023X2204 시험), C3G (CLNP023X2202 시험) 및 IgAN(CLNP023X2203 시험) 적응증에 대한 1상 FIH 시험 및 2상 시험에서 나온 이용 가능한 PK/PD 유효성 및 안전성 데이터를 기반으로 3상 시험을 실시하기 위해 선정되었음
- 건강한 시험대상자를 대상으로 한 최초의 사람 대상 시험의 CLNP023X2101 시험 데이터를 사용하여 개발된 노출-반응 모델은 대부분의 시험대상자에서 Wieslab 분석으로 측정했을 때 대체 경로를 거의 완전하게 억제하려면 약 200 mg b.i.d. 용량이 필요하다고 예측함. 이후 이 모델은 2상 시험 대상 환자 데이터를 사용하여 업데이트되었으며 모든 환자의 >74%에서 Wieslab 분석이 >90% 억제되는 초기 소견을 확인해주었음(PNH 환자의 67%). 또한 200 mg b.i.d.용량은 1상 및 2상 시험에서 평가된 대체 경로 보체 바이오마커에 최대 변화를 일으켰으며, 2상 시험에서 측정된 안전성 및 유효성 결과를 보여줌.
- 사람 혈청 Weislab 분석의 IC90 및 사람에서 예측된 PK에 근거하여 최초의 사람 대상 시험의 다중 용량 상승 단계에 대해 처음에는 1일 1회 투여 빈도가 아닌 1일 2회 (b.i.d.)가 선정되었음. 이 b.i.d. 용량 용법은 사람에서의 PK 및 PD가 나타남에 따라 정당화되었고, 이는 입타코판 반감기가 24시간인 b.i.d. 요법으로 일관되고 효과적인 최저 혈장 농도를 유지할 가능성이 가장 높아, b.i.d. 요법은 입타코판에 대한 모든 3상 시험에서 일관되게 사용되었음

[투여 누락 시 복용 근거]

- 투여가 누락된 경우 PNH 적혈구의 용혈 가능성에 대한 우려를 고려해볼 때, 200 mg b.i.d. 용량 용법은 입타코판 투여 누락에 대해서도 내성을 갖음. 입타코판 치료 중단 후 용혈 발생으로부터의 보호 기간은 1~1.5일(2~3회 투여 누락에 대한 내성)로 추정됨
  - CLNP023X2204 시험에서 입타코판 25mg은 PNH 환자에서 평균 LDH(용혈 지표)를 79.8~86.2% 감소시키는 것으로 나타났기 때문에 이런 저용량 입타코판조차도 용혈에 대해 어느 정도 보호 효과를 나타냄. 25 mg b.i.d.의 Cmin,ss는 520 ng/mL였음
  - 정상 상태에서 200 mg 용량을 투여한 경우, PNH 환자의 투여 간격이 끝날 때 입타코판 혈장 농도는 ~1350 ng/mL임 (X2201 및 X2204 각각 평균 Cmin,ss 값은 1190 ng/mL 및 1510 ng/mL).
  - 반감기는 ~12시간이고 입타코판 투여가 한 번 누락된 후 혈장 농도는 12시간이 끝날 때 ~71%로 감소하고, 투여가 2회 누락된 경우에는 24시간이 끝나는 시점에 ~50%로 감소하며 3회 누락 후에는 36시간이 끝나는 시점에 초기 12시간 최저 농도의 ~35%까지 감소함. 이렇게 세 차례의 감소 값인 ~71%, ~50% 및 ~35%를 평균 200 mg b.i.d. Cmin인 1350 ng/mL에 적용 시 각각 ~960ng/mL, ~680ng/mL 및 ~470ng/mL이 됨.
  - 따라서, 용혈이 일어나지 않도록 임상적으로 의미 있게 보호해주는 혈장 내 입타코판 Cmin, 즉, 520 ng/mL (25 mg b.i.d 용법의 Cmin,ss)을 유지하는 중에도 입타코판 200 mg 투여를 평균 2~3회 놓칠 수 있음. 즉, 입타코판 200 mg 투여를 평균적으로 2~3회 놓친 경우에도 여전히 용혈이 발생하지 않도록 임상적으로 의미 있게 보호해줌

[노출-반응]

- 발작성 야간 혈색소뇨증 (PNH) 환자 대상으로 입타코판 200mg bid 용량을 투여한 2상 및 3상 임상 결과로 입타코판의 노출-반응 분석을 실시함. 총 1577개의 약동학(PK), 2812개의 LDH 및 2587개의 Hb 샘플이 모델링에 사용되었음
- 기존 popPK-PD 모델과 유사하게 별도의 PKPD 모델이 Hb 및 LDH에 대해 구성되었으며, 그 결과 충분히 높은 입타코판 농도에 노출되었을 때 환자의 Hb 및 LDH가 정상(건강한) 수준에 가까운 수준에 도달한 것으로 나타났음. 치료 효과를 베이스라인으로부터의 변화로 설명하는 표준 Emax 모델을 사용하는 대신, Emax 모델을 변형한 간접 반응 모델은 Hb와 LDH 모두에 대해 생물학적으로 가장 타당하고 적절한 것으로 간주되었음. 최종 모델에는 관찰된 변동성을 정확하게 설명하는 데 필요한 최소한의 무작위 효과가 포함되었습니다. 분석의 목적은 노출-반응 관계를 보는 것이므로 필요한 경우에만 공변량을 추가하였으며 생리학적 의미가 있는 공변량은 다른 공변량보다 우선시되었음(예: Hb 수준에 대한 성별 및 연령의 잠재적 효과는 인종보다 우선시됨).
- YTRT(치료의 최대반응수준), EC50 및 EC90는 두 효능(Hb 및 LDH) 측정에 대해 추정되었음. 적혈구(RBC) 수혈은 Hb 및 어느 정도 LDH와 같은 혈액학적 지표를 개선하는 효과가 있어 Hb 및 LDH에 대한 입타코판의 약리학적 효과와 이러한 혈액학적 지표에 대한 RBC 수혈의 교란 효과를 평가하기 위해, 환자의 첫 번째 RBC 수혈 이후의 Hb 및 LDH는 주요 분석에서 제외되었음
- 입타코판 치료에 대한 Hb 및 LDH 반응은 EC90 이상의 입타코판 농도에 도달한 환자 비율과 사전 정의된 범위 내에서 Hb(Hb의 경우 ≥120g/L)) 및 LDH(LDH의 경우 ≤1.5*ULN (375 U/L)) 수준에 도달한 환자 비율을 시뮬레이션함.

- (LDH) LDH 모델의 유일한 공변량은 베이스라인 LDH 수준이었으며, 성별, 민족 또는 이전 치료 상태는 LDH에 영향을 미치지 않았음. 환자 그룹 간의 베이스라인 LDH 수준이 다름에도 불구하고, 모델 추정 LDH EC50은 환자 EC50 과 YTRT로 확인한 LDH ER 관계는 항-C5 경험이 없는 환자와 있는 환자 모두에서 동일했으며, 이전 치료 상태는 치료 반응에 영향을 미치지 않았음. 추정된 EC50 (EC90) 은 항-C5 경험이 없는 환자와 있는 환자 모두에서 동일했음. 추정된 EC90는 약 270 ng/mL로 낮았기 때문에 모든 환자는 입타코판 25mg의 최저 용량에서 이미 Caverage 노출에 도달할 것으로 예상되었음. 그러나 용량을 늘려도 LDH 반응(1.5*ULN 미만의 LDH를

갖는 환자 비율 측면에서)의 증가의 한계가 여전히 나타났음. 시뮬레이션을 통해 환자 모집단의 ~86%가 이 역치 미만의 LDH 수준에 도달했음. 즉 LDH 수준은 항-C5 경험이 없는 환자와 있는 환자 사이에 베이스라인은 달랐지만, 입타코판 200mg 1일 2회 치료로 LDH 1.5*ULN 이하에 도달한 환자의 비율(각각 84% 및 88%)이 유사했으며, 이는 항-C5 경험이 없는 환자와 경험이 있는 환자 모두에게 LDH 수준의 최대 감소를 보일 것으로 예상됨

Table 7-9 Parameter estimates of final LDH model

Parameter	Value	RSE* (%)	Shrinkage (%)	p-value
Structural (population) parameters				
Baseline LDH level (Y_{Base}, U/L)	622.00	2.55		
EC50 (ng/ml)	29.80	7.26		
LDH level on iptacopan treatment (Y_{TRT}, U/L)	237.00	3.29		
LDH degradation rate (k_{out}, 1/day)	0.31	4.58		
Inter-individual variability, IIV (st. dev.)				
IIV Y_{Base} (omega_Base)	0.26	6.40	28	
IIV Y_{TRT} (omega_LevelOnTRT)	0.40	6.11	8	
Covariate effects				
beta_Base_logtLDHB	0.98	2.78		<2.2e-16
Residual variability				
Proportional residual error (b2)	0.24	1.47		

*RSE: relative standard error.

Source: /vob/CLNP023C1/mas/mas_1/model/pgm_001/TASK02_PNH_ER/Output/GOFreports/LDH/GoF_LDHbase_06_kin.docx

Table 7-10 Effective iptacopan concentrations for 50, 90 and 95% of maximal LDH response

	Point estimate and 90% confidence interval
EC50 (ng/ml)	29.8 [26.5, 33.6]
EC90 (ng/ml)	268.3 [238.2, 302.2]
EC95 (ng/ml)	566.5 [502.9, 638.0]

Source:/vob/CLNP023C1/mas/mas_1/model/pgm_001/TASK02_PNH_ER/Output/TASK02_20_print_tables.docx

Table 7-11 Proportion of PNH patients (overall) expected to reach LDH levels below 1.5*ULN (375 U/L) with different iptacopan doses

Dose (md bid)	Nb. sim.	Median LDH (U/L)	Q05 LDH (U/L)	Q95 LDH (U/L)	Nb ≤ 375 U/L	% ≤ 375 U/L
0	3200	640.01	172.89	2939.55	1221	38.16%
25	3200	260.34	139.94	480.40	2677	83.66%
50	3200	254.02	135.85	470.58	2712	84.75%
100	3200	247.99	132.78	463.50	2738	85.56%
200	3200	243.60	129.90	460.05	2762	86.31%

Nb. sim.: number of simulated patients. Q05 and Q95: 5th and 95th quantiles of the simulated population. 90% of the population lies between the 5th and 95th quantiles. Dose "0" represents the pre-treatment (baseline) values.

Source:/vob/CLNP023C1/mas/mas_1/model/pgm_001/TASK02_PNH_ER/Output/TASK02_20_print_tables.docx

Table 7-12 Proportion of patients by PNH prior treatment status expected to reach LDH levels below 1.5*ULN (375 U/L) with different iptacopan doses

Population type	Dose	Nb. sim.	Median LDH (U/L)	Q05 LDH (U/L)	Q95 LDH (U/L)	Nb. ≤ 375 U/L	% ≤ 375 U/L
PNH experienced	0	1600	276.28	146.91	607.76	1216	76.00%
	25	1600	237.16	126.95	445.23	1415	88.44%
	50	1600	235.62	125.90	446.57	1415	88.44%
	100	1600	234.98	124.24	447.23	1413	88.31%
	200	1600	234.46	122.80	448.36	1413	88.31%
PNH naive	0	1600	1488.43	698.56	3518.11	5	0.31%
	25	1600	281.13	164.11	500.49	1262	78.88%
	50	1600	267.90	153.28	484.70	1297	81.06%
	100	1600	258.15	146.42	478.17	1325	82.81%
	200	1600	250.53	138.88	469.52	1349	84.31%

Nb. sim.: number of simulated patients. Q05 and Q95: 5th and 95th quantiles of the simulated population. 90% of the population lies between the 5th and 95th quantiles. Dose "0" represents the pre-treatment (baseline) values.

Source:/vob/CLNP023C1/mas/mas_1/model/pgm_001/TASK02_PNH_ER/Output/TASK02_20_print_tables.docx

Table 7-13 Proportion of PNH patients expected to reach Caverage exposure greater or equal to EC90 of LDH with different iptacopan doses

Popula-tion	Dose	N	Median Cave (ng/ml)	Q05 Cave (ng/ml)	Q95 Cave (ng/ml)	Nb. ≥EC90 (270 ng/ml)	% ≥EC90 (270 ng/ml)
PNH	25	3200	975.35	599.83	1583.69	3200	100
	50	3200	1344.75	827.01	2183.50	3200	100
	100	3200	1887.50	1160.80	3064.77	3200	100
	200	3200	2635.86	1744.03	4604.64	3200	100

Nb. sim.: number of simulated patients. Q05 and Q95: 5th and 95th quantiles of the simulated population. 90% of the population lies between the 5th and 95th quantiles.

Source:/vob/CLNP023C1/mas/mas_1/model/pgm_001/TASK02_PNH_ER/Output/TASK02_20_print_tables.docx

- (Hb) Hb의 추정 EC90 [90% CI]는 ~1970ng/ml[1661, 2333]였으며, 입타코판 25mg, 50mg, 100mg, 200mg bid 투여 환자의 1%, 11%, 45%, 89%가 이 평균 노출에 도달할 것으로 예상되었음. 항-C5 경험이 있는 환자와 없는 환자에서 관찰된 반응 크기가 약간 다름에도 불구하고, EC90으로 본 Hb의 노출-반응 관계는 항-C 노출 경험이 있는 환자와 없는 환자 모두에서 대부분 유사하였음. Hb ≥120g/L인 환자의 Hb 반응은 200mg bid 에서 가장 높았음(70%). 이에 비해, 100mg bid는 전체 PNH 환자 모집단의 64%에서만 정상 Hb 수준에 도달할 것으로 예측함. 입타코판 200mg 투여 시 항-C5 미경험 환자와 경험 환자가 비슷한 수준으로 정상 Hb 수준에 도달하였으며(각각 ~71% 및 ~68%), 이는 이 용량이 이전 치료와 관계없이 Hb 수준의 최대 개선을 제공할 것으로 예상됨. 성별에 따른 Hb 반응의 크기는 여성보다 남성에서 더 컸으며, 입타코판 EC90에서 더 높은 Hb 수준에 도달하였음. 정상 Hb 수준은 일반적으로 남성보다 여성에서 더 낮기 때문에 이는 예상된 결과였으며, 남성과 여성 모두에서 입타코판 200 mg bid 용량에서 가장 높은 정상 Hb 수준으로 도달했으며(각각 74-77% 및 60-68%), 이는 200 mg bid 용량이 달성하기 위한 최적 용량임을 나타냄

Table 7-14 Parameter estimates of final Hb model

Parameter	Value	RSE* (%)	Shrinkage (%)	p-value
Structural (population) parameters (units)				
Hb level at baseline (Y_{Base}, g/L)	87.50	0.51		
EC50 (ng/ml)	219.00	10.42		
Hb level on iptacopan treatment (Y_{TRT}, g/L)	127.00	1.33		
Hb production rate (k_{in}, g/L/day)	18.20	12.09		
Inter-individual variability, IIV**				
IIV Y_{Base} (omega_Base)	0.03	14.16	72	
IIV Y_{TRT} (omega_YTRT)	0.11	6.58	10	
IIV kin (omega_kin)	0.87	8.75	32	
Covariate effects				
beta_Base_logtHBB	0.84	4.95		<2.2e-16
beta_YTRT_MYPOPTYPE2_PNH_naive	0.07	30.71		0.0011
beta_YTRT_SEX_M	0.07	26.71		0.00018
beta_kin_MYPOPTYPE2_PNH_naive	-1.69	10.70		<2.2e-16
beta_kin_SEX_M	-0.55	31.60		0.0016
Residual variability				
Constant residual error (a2, g/L)	6.73	1.51		

*RSE: relative standard error. **IIV is provided as standard deviation.

Source: /vob/CLNP023C1/mas/mas_1/model/pgm_001/TASK02_PNH_ER/Output/GOFreports/Hb_FINAL/GoF_PKHb_24q.docx

Table 7-15 Effective concentrations for 50, 90 and 95% of maximal Hb response

	Point estimate and 90% confidence interval
EC50 (ng/ml)	218.7 [184.5, 259.2]
EC90 (ng/ml)	1968.3 [1660.6, 2332.9]
EC95 (ng/ml)	4155.2 [3505.7, 4925.0]

Source:/vob/CLNP023C1/mas/mas_1/model/pgm_001/TASK02_PNH_ER/Output/TASK02_20_print_tables.docx

Table 7-16 Parameter values of Hb dynamics by PNH prior treatment status

PNH patients	Sex	Hb level on iptacopan treatment (Y_{TRT}, g/L)	Hb production rate (k_{in}, g/L/day)	Hb elimination rate on treatment (k_{in}/Y_{TRT}, 1/day)	Average lifespan of RBCs on treatment (Y_{TRT}/k_{in}, days)
PNH experienced	Female	126.8 [124.0, 129.6]	18.2 [14.9, 22.1]	0.14	6.98
PNH experienced	Male	136.4 [129.2, 144.0]	10.5 [6.5, 17.0]	0.08	13.02
PNH naive	Female	136 [128.4, 144.0]	3.3 [2.0, 5.5]	0.02	40.65
PNH naive	Male	146.3 [133.8, 160.1]	1.9 [0.9, 4.2]	0.01	75.86

Source:/vob/CLNP023C1/mas/mas_1/model/pgm_001/TASK02_PNH_ER/Output/TASK02_20_print_tables.docx

Table 7-17 Proportion of PNH patients (overall) expected to reach normal Hb levels with different iptacopan doses

Dose (mg bid)	Nb. sim.	Median Hb (g/L)	Q05 Hb (g/L)	Q95 Hb (g/L)	Nb. ≥120 g/L	% ≥120 g/L
0	3200	87.39	69.37	98.25	3	0.09%
25	3200	119.53	102.81	139.48	1548	48.38%
50	3200	122.11	104.10	143.49	1824	57.00%
100	3200	124.28	105.47	147.24	2054	64.19%
200	3200	126.40	106.33	150.65	2229	69.66%

Nb. sim.: number of simulated patients. Q05 and Q95: 5th and 95th quantiles of the simulated population. 90% of the population lies between the 5th and 95th quantiles. Dose "0" represents the pre-treatment (baseline) values.

Source:/vob/CLNP023C1/mas/mas_1/model/pgm_001/TASK02_PNH_ER/Output/TASK02_20_print_tables.docx

Table 7-18 Proportion of patients by PNH prior treatment status expected to reach normal Hb levels with different iptacopan doses

	Dose	Nb. sim.	Median Hb (g/L)	Q05 Hb (g/L)	Q95 Hb (g/L)	Nb. ≥120 g/L	% ≥120 g/L
PNH experienced	0	1600	89.56	77.36	99.03	3	0.19%
	25	1600	119.51	104.36	138.62	770	48.12%
	50	1600	121.90	105.44	142.13	914	57.12%
	100	1600	123.93	106.49	145.54	1019	63.69%
	200	1600	125.84	107.28	149.29	1094	68.38%
PNH naive	0	1600	84.14	66.43	97.53	0	0.00%
	25	1600	119.54	101.77	140.06	778	48.62%
	50	1600	122.42	103.38	144.28	910	56.88%
	100	1600	124.99	104.49	148.25	1035	64.69%
	200	1600	127.31	105.80	151.93	1135	70.94%

Source:/vob/CLNP023C1/mas/mas_1/model/pgm_001/TASK02_PNH_ER/Output/TASK02_20_print_tables.docx

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 유효성 및 안전성				
1. 핵심임상시험 [CLNP023C12302] (APPLY-PNH) 정맥 투여용 항-C5 항체 치료에도 불구하고 PNH 및 잔류 빈혈이 있는 성인 환자를 대상으로 LNP023 경구 투여의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 무작위 배정, 다기관, 활성 대조, 라벨 공개 시험 (현재 진행 중) (자료마감일 2022.9.26.)				
3상	PNH 환자 N=97 입타코판 200 mg bid (n=62) 항 C5 항체를 입타코판 200 mg bid로 전환함 (n=35)	24주 동안 입타코판 경질 젤라틴 캡슐 200 mg을 투여한 뒤 24주 동안 지속함. 24주 동안 C5 항체 (에쿨리주맙 또는 라불리주맙 안정 요법)를 투여한 후 24주 동안 입타코판 200 mg bid로 전환함	유효성 안전성	<유효성> (1차 평가변수) FAS 97명(시험군 62명, 대조군 35명) · 적혈구 수혈 없이 헤모글로빈 수치가 베이스라인 대비 ≥ 2 g/dL 지속적으로 증가한 환자 비율(95% CI)은 입타코판 그룹에서 82.3%(73.4, 90.2)였고 항 C5 그룹에서는 2.0%(1.1, 4.1)로, 그 결과 80.3%(71.3, 87.6)의 치료 차이가 발생했으며 조정되지 않은 양측 p-값은 <0.0001이었음. 평가 가능한, 누락되지 않은 데이터에 따르면, 입타코판 그룹에서는 51/60명 환자에서, 이에 비해 항 C5 그룹에서는 0/35명 환자에서 헤모글로빈 수치가 ≥ 2g/dL 지속적으로 증가했음 · 적혈구 수혈 없이 헤모글로빈 수치가 ≥12 g/dL로 지속된 환자 비율(95% CI)은 입타코판 그룹에서 68.8%(58.3, 78.9)였고 항 C5 그룹에서는 1.8%(0.9, 4.0)로, 그 결과 67.

				0%(56.3, 76.9)의 치료 차이가 발생했으며 조정되지 않은 양측 p-값은 <0.0001이었음. 평가 가능한, 누락되지 않은 데이터에 따르면, 입타코판 그룹에서는 42/60명 환자에서, 이에 비해 항 C5 그룹에서는 0/35명 환자에서 적혈구 수혈 없이 헤모글로빈 수치가 ≥ 12 g/dL로 지속되었음 <안전성> · TEAE는 입타코판 그룹(51/62명, 82.3%) 항 C5 그룹(28/35명, 80.0%) 간에 비슷한 비율이었음 · SAE는 항 C5 그룹(5/35명, 14.3%)에 비해 입타코판 그룹(6/62명, 9.7%)에서 덜 자주 보고되었음. · 사망은 없었고, 치료 중단이나 투여 중단을 초래한 TEAE도 없었음
2. [CLNP023C12301] (APPOINT-PNH) 보체 억제제 치료 경험이 없는 성인 PNH 환자를 대상으로 입타코판 1일 2회 경구 투여의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 단일군, 라벨 공개 시험 (현재 진행 중) (자료마감일 2022.11.2.)				
3상	PNH 환자 N=40	입타코판 경질 젤라틴 캡슐 200 mg bid	유효성 안전성	<유효성> (1차 평가변수) FAS 40명 · 적혈구 수혈 없이 헤모글로빈 수치가 베이스라인 대비 ≥2g/dL 지속적으로 증가한 환자 비율(95% CI)은 92.2% (82.5, 100.0)였음. 양측 95% CI의 하한인 82.5%는 사전에 명시된 임계값인 15%를 5배 이상 초과했음. 평가 가능하고 누락되지 않은 관찰 데이터에 따르면, 31/33명 환자에서 헤모글로빈 수치가 베이스라인 대비 ≥2g/dL 지속적으로 증가했음 (주요 2차 평가변수) · 적혈구 수혈 없이 헤모글로빈 수치가 ≥12 g/dL로 지속된 환자 비율(95% CI)은 62.8%(47.5, 77.5)였음. 19/33명 환자에서 적혈구 수혈 없이 헤모글로빈 수치가 ≥12 g/dL로 지속되었음 <안전성> · 핵심 치료 기간에 TEAE가 발생한 환자의 비율은 37/40명(92.5%)이었음 · 4/40명(10.0%)의 환자에서 SAE가 발생했는데, 이는 APPLY-PNH RTP에서 나타난 비율과 비슷했음 · 사망은 없었고, 치료 중단이나 투여 중단을 초래한 TEAE도 없었음

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

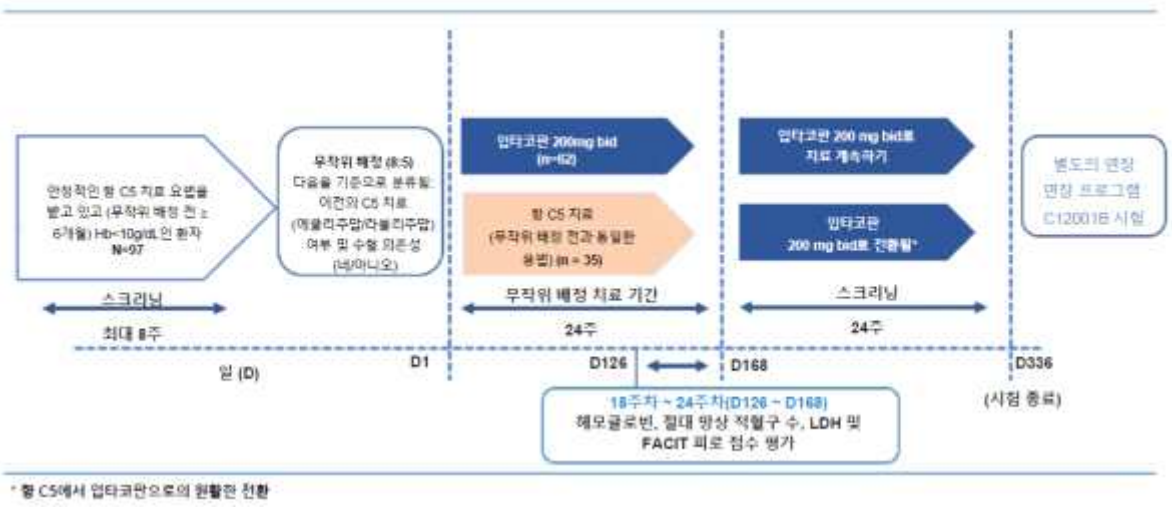
- [CLNP023C12302] (APPLY-PNH) 정맥 투여용 항-C5 항체 치료에도 불구하고 PNH 및 잔류 빈혈이 있는 성인 환자를 대상으로 LNP023 경구 투여의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 무작위 배정, 다기관, 활성 대조, 라벨 공개 시험 (현재 진행 중)
  (자료마감일 2022.9.26.)

1) 시험설계

· 공개, 활성대조군, 다기관, 3상

· (대상자) 입타코판 단독요법 200 mg b.i.d.를 받았거나(n=62), 24주(무작위 치료 기간)동안 항 C5 요법을 지속함(n=35). (8:5 비율로 무작위 배정)

그림 1-1 APPLY-PNH 시험 설계



· (기간)

: 최대 8 주까지 지속되는 스크리닝 기간(선정에 필요한 백신접종을 위해 연장할 필요가 없는 한, 백신접종은 스크리닝 기간의 연장을 피하기 위해 가능한 한 빨리 시작해야 한다)

: 일차 유효성 및 안전성 분석을 위한 24 주 무작위 배정, 라벨 공개, 활성 대조, 평행군 투여 기간

: 24 주 라벨 공개, LNP023 투여 연장 기간

2) 목적

· (1차)

: 적혈구 수혈 없이 베이스라인 대비 ≥2 g/dL 의 지속적인 헤모글로빈 수치 증가를 달성한 참가자의 비율에서 항-C5 항체 투여와 비교하여 LNP023의 우월성 입증

: 적혈구 수혈 없이 ≥12 g/dL의 지속적인 헤모글로빈 수치를 달성한 참가자의 비율에서 항-C5 항체 투여와 비교하여 LNP023 의 우월성 입증

· (2차)

: 계속하여 수혈을 받지 않는 참가자의 비율로서 수혈 회피에 있어서 항-C5 항체 투여와 비교하여 LNP023의 우월성을 입증

: 헤모글로빈의 평균 변화에서 항-C5 항체 투여와 비교하여 LNP023의 우월성을 입증

: FACIT-피로 설문지를 이용하여 피로 개선에서 항-C5 항체 투여와 비교하여 LNP023의 우월성을 입증

: 망상적혈구 수의 평균 변화에서 항-C5 항체 투여와 비교하여 LNP023의 우월성을 입증

: LDH 의 평균 % 변화에서 항-C5 항체 투여와 비교하여 LNP023의 우월성을 입증

: 돌발성 용혈(BTH)의 비율에서 항-C5 항체 투여와 비교하여 LNP023의 우월성을 입증

: 항-C5 항체 투여와 비교하여 LNP023의 주요 혈관 이상반응(MAVE, 혈전증 포함)의 비율을 평가

· (탐색적)

: 혈액학적 파라미터, RBC 수혈 단위 및 PNH 징후와 증상에서 항-C5 항체 투여와 비교하여 LNP023의 효과를 평가

: 환자가 보고한 전반적인 피로 중증도 및 건강 관련 삶의 질에서 항-C5 항체 투여와 비교하여 LNP023의 효과를 평가

: PNH 유형 적혈구 상에 C3 단편 침착 및 PNH 클론 크기에 대해 항-C5 항체 투여와 비교하여 LNP023의 효과를 평가

: PNH 모집단에서 LNP023의 PK 특성을 파악

: 의료 자원 활용에서 항-C5 항체 투여와 비교하여 LNP023의 효과를 평가

3) 유효성 평가변수

· (1차 평가변수)

: 14일과 168일 사이에 농축 적혈구 수혈 없이, 126일과 168일 사이에 평가하여 베이스라인 대비 Hb ≥2 g/dL 증가로 정의한 반응

: 14일과 168일 사이에 농축 적혈구 수혈 없이, 126일과 168일 사이에 Hb ≥12 g/dL로 정의한 반응

* 유효성 데이터 컷오프: 2022.9.26.

· (2차 평가변수)

: 14일차와 168일차 사이에 적혈구 수혈을 회피하는 환자의 주변 비율 차이

: 제 126 일과 제 168 일 사이 방문에서의 평균 헤모글로빈 (g/dL)의 베이스라인 대비 변화. 베이스라인 대비 Hb (g/dL) 변화의 평균 차이를 126일차와 168일차 사이의 평균 방문 횟수로 조정함

: 제 126 일과 제 168 일 사이 방문에서의 평균 FACIT-피로 점수의 베이스라인 대비 변화. 베이스라인 대비 FACIT-피로 점수 변화의 평균 차이를 126일차와 168일차 사이의 평균 방문 횟수로 조정함

: 제 126 일과 제 168 일 사이 방문에서의 평균 망상적혈구 수(109/L)의 베이스라인 대비 변화. 베이스라인 대비 망상적혈구 수 변화의 평균 차이를 126일차와 168일차 사이의 평균 방문 횟수로 조정함

: 제 126 일과 제 168 일 사이 방문에서의 평균 LDH 수준 (U/L)의 베이스라인 대비% 변화. 126일차와 168일차 사이의 평균 방문 횟수로 조정함

: 1일차와 168일차 사이의 임상적 돌발성 용혈(BTH) 발생에 대한 연간 조정 비율

: 1일차와 168일차 사이의 MAVE 발생에 대한 연간 조정 비율

· (탐색적)

: 제 126 일과 제 168 일 사이 방문에 대한 모델 유도 추정치의 평균으로, 제 1 일과 제 168 일 사이에 수집된 혈액학적 파라미터 (RBC, 햅토글로빈 등 포함), 빌리루빈 수치, 농축 RBC 수혈 단위 및 PNH 징후와 증상

: 제 126 일과 제 168 일 사이 방문에 대한 모델 유도 추정치의 평균에 대한 투여 비교에 중점을 두고, 제 1 일과 제 168 일 사이에 수집된 PGIS, EORTC QLQ-C30 및 EQ-5D-5L 에 대한 환자 보고 결과 점수의 변화

: 제 1 일과 제 168 일 사이에 수집된 C3d 양성 PNH 유형 적혈구의 백분율

: 제 1 일과 제 168 일 사이에 수집된 PNH II 형 & III 형 적혈구 및 PNH 클론 크기

: 약동학적 노출 데이터

: 제 1 일과 제 168 일 사이에 입원, 재입원 및 응급실 방문의 발생

· 하위군 분석

: 이전의 수혈 의존성, 이전의 항-C5 항체 투여, 진단 이후 기간, 연령 범주, 성별 및 베이스라인 헤모글로빈

4) 가설

· 본 핵심임상시험은 적혈구 수혈 없이 베이스라인 대비 ≥ 2 g/dL 의 지속적인 헤모글로빈 수치 증가를 달성한 참가자의 비율에서 항-C5 항체 투여와 비교하여 LNP023 의 우월성 입증과 적혈구 수혈 없이 ≥ 12 g/dL 의 지속적인 헤모글로빈 수치를 달성한 참가자의 비율에서 항-C5 항체 투여와 비교하여 LNP023 의 우월성 입증을 위한 가설검증을 위한 시험대상자 수 산출함.

5) 분석군

· 무작위 배정 분석군(RAS): 모든 무작위 배정된 참가자

· 전체 분석군(FAS): 무작위 배정에 의해 임상시험 약물을 배정 받은 모든 참가자. 실수로 무작위 배정 번호가 배정된 참가자(잘못 무작위 배정된 참가자)는 제외함. ITT에 따라, 참가자는 무작위 배정 절차 중에 포함된 층을 고려하여, 배정 받은 약물에 따라 분석됨. (유효성 평가 분석 데이터 세트)

· 안전성 분석군: 최소 1 회 용량의 임상시험 약물을 투여 받은 모든 참가자. 참가자는 투여 받은 임상시험 약물에 따라 분석되며, 여기서 투여 받은 약물은 참가자가 해당 약물을 최소 1 회 용량 이상 투여 받은 경우 무작위 배정된/배정된 약물, 또는 무작위 배정된/배정된 약물을 전혀 투여 받지 않았다면 최초로 투여 받은 약물로 정의함

6) 대상환자

· 주요 선정기준

: 고감도 유세포 분석을 통해 확인된 RBC 및/또는 WBC 과립구/단핵구 클론 크기 ≥ 10%의 PNH 진단이 있는 18 세 이상의 남녀

: 무작위 배정 전 적어도 6 개월 동안 항-C5 항체 투여 (에쿨리주맙 또는 라불리주맙)의 안정적인 요법 (용량 및 간격)

: 평균 헤모글로빈 수치 <10 g/dL

- 스크리닝 방문 전에 최소 4 개월 동안
- 스크리닝 중에 중앙 검사실 평가를 통해 확인

: 투여를 시작하기 전에 Neisseria meningitidis 감염에 대한 백신접종이 필요함. 환자가 이전에 백신접종을 받지 않았거나 추가접종이 필요하다면, 최초 투여로부터 적어도 2 주 전에 백신 접종

: 이전에 Streptococcus pneumoniae 및 Haemophilus influenzae 감염에 대한 백신접종을 받지 않았다면, 최초 투여로부터 적어도 2 주 전에 백신 접종

· 주요 제외기준

: 안정적인 에쿨리주맙 용량을 투여 중이지만 투여 간격이 11 일 이하인 참가자

: 스크리닝 시에 선천성 보체 결핍증이 알려져 있거나 의심되는 경우

: 조혈모세포 이식의 과거력

: 골수 부전의 임상검사실 증거 (망상적혈구 <100x109/L; 혈소판 <30x109/L; 호중구 <500x106/L)가 있는 환자.

: 임상시험용 의약품 투여 전 14 일 이내에 활동성 세균, 바이러스 또는 진균 전신 감염

: 수막구균 또는 폐렴구균과 같은 피막성 유기체에 의해 발생한 재발성 침습적 감염의 과거력.

: 시험자가 판단하기에 참가자의 임상시험 참여를 방해하는 중증 신장 질환 (예: 투석), 진행성 심장 질환 (예: NYHA class IV), 중증 폐 질환 (예: 중증 폐 고혈압 (WHO class IV)) 또는 간 질환 (예: 활동성 간염)을 포함하지만 이에 국한되지 않는 주요 병발 동반질환.

: 스크리닝 시에 간기능 검사 비정상으로 나타난 간 질환 또는 간 손상. ALT, GGT, 알칼리 인산분해효소 중 어떠한 단일 파라미터도 절대 3 × ULN을 초과해서는 안됨

: 임상시험 과정 동안 임신 또는 모유 수유 중이거나 임신할 의지가 있는 여성 환자

: 시험약을 투여하는 동안 및 시험약 중단 후 1주일 동안 효과적인 피임 방법을 사용하지 않는 한, 생리적으로 임신할 가능성이 있는 모든 여성으로 정의한 가임기 여성

7) 투여방법

· 200mg b.i.d로 경구투여

- LNP023 최초 투여 (1일 방문): 첫 번째 LNP023 투여 시점은 이전 항-C5 항체 투여에서 LNP023 으로 중단 없는 전환을 제공하여, 경구 제제를 시작할 때 항-C5 항체 투여에 대한 노출의 일부 중복을 허용하면서 LNP023 노출이 축적됨에 따라 돌발성 용혈의 잠재적 위험을 제한함

: 이전 에쿨리주맙 요법을 받은 참가자의 첫 번째 LNP023 용량 투여는 2 주 투여 간격의 두 번째 주 시작 시에 (즉, 마지막 주입 후 7-8일에) 이뤄져야 함

: 이전 라불리주맙 요법을 받은 참가자의 첫 번째 LNP023 용량 투여는 8 주 투여 간격의 7 번째 주 시작 시에 (즉, 마지막 주입 후 41-43일에) 이뤄져야 함

그런 다음 200 mg LNP023 b.i.d. 단독요법을 계속 복용함

- 임상시험에서 항-C5 최초 투여 (1일 방문): 대조군에 배정된 참가자는 본인의 안정적 요법에 따라 계속해서 항-C5 주입을 받음.
- 투여 연장 기간(대조군에 대한 LNP023 투여): 24주 방문에서, 대조군의 참가자는 마지막 항-C5 주입을 받고, 해당 방문 다음 날 아침(169일)에 첫 번째 LNP023 용량 투여를 시작함

8) 평가방법

· 두 가지 1차 평가변수 및 2차 평가변수의 가설검정에 적용하게 될 다중성 보정을 실시함

9) 시험 결과

① 환자 참여 상태 및 중단

(노출기간)

- 97명의 환자 모두 무작위배정 치료 기간을 마침(96명 치료 완료함). 무작위배정 치료 기간 동안 이상사례(AE)로 인해 치료를 중단한 환자는 없었음. 입타코판 그룹 환자 1명은 임신으로 인해 시험약 치료를 중단함. 항 C5 그룹에서 2명의 환자가 무작위 배정 치료 기간을 마쳤으나 연장 기간에는 참여하지 않았음. 1명은 시험자의 결정으로 (환자의 임상적 상태) 참여하지 않았고, 1명은 데이터 마감일(2022.9.26)에 무작위 배정 치료 기간에서 마지막 방문을 했으므로 아직 연장 치료 기간에 들어가지 않았음. 데이터 마감일로 연장 치료 기간에 들어간 94명 중 51명(54.3%)이 연장 치료 기간에 치료를 마쳤음. 42명(44.7%)이 진행 중이었고 1명이 임신으로 인해 연장 기간에 시험약 치료를 중단했지만, 연장 치료 기간이 끝날 때까지 모든 시험 평가를 계속함

Table 3-5 Patient disposition in APPLY-PNH (FAS)

Disposition/Reason	LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	Anti-C5 antibody N=35 n (%)	Overall N=97 n (%)
Randomized treatment period			
Completed treatment	61 (98.4)	35 (100.0)	96 (99.0)
Discontinued from treatment	1 (1.6)	0	1 (1.0)
Reason for discontinuation			
Pregnancy	1 (1.6)	0	1 (1.0)
Completed treatment period	62(100.0)	35(100.0)	97(100.0)
Discontinued treatment period	0	0	0
Extension treatment period			
Treatment ongoing #	28 (45.2)	14 (40.0)	42 (43.3)
Completed treatment	32 (51.6)	19 (54.3)	51 (52.6)
Discontinued from treatment	1 (1.6)	0	1 (1.0)
Reason for discontinuation			
Pregnancy	1 (1.6)	0	1 (1.0)
Completed treatment period	33 (53.2)	19 (54.3)	52 (53.6)
Discontinued treatment period	0	0	0

n is the number of non-missing observations in each row category.
N = number of patients in Full analysis set.
Percentages are based on no. of patients in Full analysis set.
Ongoing at the time of the data cut-off date 2022-09-26
Source: [Study C12302-24w-Table 14.1-1.1]

② 환자 특성

(베이스라인의 인구학적 및 질환 특성)

- 전체적으로 평균 연령은 51.0세였고 환자의 69.1%가 여성이었으며, 인종은 유럽(74.2%), 아시아(13.4%), 미국

(8.2%), 남미(4.1%)가 포함되었음

- 각각 64.9%와 35.1%가 평균 4년 동안 이전에 에쿨리주맙과 라불리주맙을 투여 받은 적이 있었음. 평균(SD) 베이스라인 헤모글로빈 수치는 8.90(0.77) g/dL이었고 중앙값(범위) LDH는 263.0 (133-562) U/L이었으며 대다수(57.7%)의 환자에서 무작위 배정 전 6개월 동안 수혈이 필요했음. 환자의 약 22%가 MAVE 병력을 갖고 있었음. 평균 ARC는 192.27(82.254) x109/L였으며 총 PNH 적혈구의 평균 클론 크기 백분율은 약 60%였음.

Table 3-3 Patient demographics and baseline disease characteristics for APPLY-PNH (FAS)

Characteristic Categories/Statistics	LNP023 200 mg b.i.d. N=62 n (%)	Anti-C5 antibody N=35 n (%)	Overall N=97 n (%)
Age (years)			
Mean (SD)	51.7 (16.94)	49.8 (16.69)	51.0 (16.79)
Age category (years) - n (%)			
18 - < 65 years	44 (71.0)	27 (77.1)	71 (73.2)
65 - < 75 years	12 (19.4)	7 (20.0)	19 (19.6)
>= 75 years	6 (9.7)	1 (2.9)	7 (7.2)
Gender - n (%)			
Male	19 (30.6)	11 (31.4)	30 (30.9)
Female	43 (69.4)	24 (68.6)	67 (69.1)
Race - n (%)			
White	48 (77.4)	26 (74.3)	74 (76.3)
Black or African American	2 (3.2)	2 (5.7)	4 (4.1)
Asian	12 (19.4)	7 (20.0)	19 (19.6)
Disease duration (years)[1]			
Mean (SD)	11.88 (9.813)	13.55 (10.937)	12.48 (10.208)
Anti-C5 medication history - 6 months prior to randomization -n (%)			
Eculizumab	40 (64.5)	23 (65.7)	63 (64.9)
Ravulizumab	22 (35.5)	12 (34.3)	34 (35.1)
Duration of anti-C5 treatment (years)[2]			
Mean (SD)	3.79 (3.534)	4.23 (3.868)	3.95 (3.644)
Baseline hemoglobin -n (%)			
< 9 g/dL	32 (51.6)	18 (51.4)	50 (51.5)
>= 9 g/dL	30 (48.4)	17 (48.6)	47 (48.5)
Baseline hemoglobin (g/dL)			
Mean (SD)	8.933 (0.7026)	8.853 (0.8975)	8.904 (0.7749)
Min - Max	6.80 - 9.95	6.20 - 9.90	6.20 - 9.95

LDH levels at baseline-n (%)			
<= 1.5x ULN	58 (93.5)	31 (88.6)	89 (91.8)
>1.5x ULN	4 (6.5)	3 (8.6)	7 (7.2)
LDH levels at baseline (U/L)			
Mean (SD)	269.1 (70.14)	272.7 (84.80)	270.4 (75.34)
Median	267.5	261.0	263.0
Min - Max	150 - 539	133 - 562	133 - 562
Transfusion in the last 6 months prior to randomization -n (%)			
Yes	35 (56.5)	21 (60.0)	56 (57.7)
No	27 (43.5)	14 (40.0)	41 (42.3)
Number of transfusions in the last 6 months prior to randomization -n (%)			
< 2	38 (61.3)	21 (60.0)	59 (60.8)
>= 2	24 (38.7)	14 (40.0)	38 (39.2)
Number of transfusions in the last 6 months prior to randomization among patients who had a transfusion			
n	35	21	56
Mean (SD)	3.1 (2.62)	4.0 (4.39)	3.4 (3.38)
Min - Max	1 - 13	1 - 19	1 - 19
Platelets (10^9/L), blood			
Mean (SD)	160.2 (63.83)	147.3 (77.01)	155.6 (68.77)
Min - Max	33 - 348	39 - 355	33 - 355
Absolute reticulocyte count ($\times 10^9$/L), blood			
Mean (SD)	193.22 (83.637)	190.59 (80.922)	192.27 (82.254)
Min - Max	51.0 - 562.8	90.3 - 411.6	51.0 - 562.8
Baseline FACIT-Fatigue total score			
Mean (SD)	34.7 (9.82)	30.8 (11.45)	33.4 (10.52)
History of MAVE -n (%)			
Yes	12 (19.4)	9 (25.7)	21 (21.6)
No	50 (80.6)	26 (74.3)	76 (78.4)

SD = standard deviation
n is the number of non-missing observations in each row category.
Percentages are based on number of patients in Full analysis set in each treatment group or overall.
The baseline value is defined to be the last result obtained at or prior to start of study treatment Day 1, except for Hb. The baseline value of Hb is defined to be the mean of the two measurements taken during screening. In patients who received a transfusion after the first confirmatory measurement, the baseline is the first measurement.
[1] Disease duration is derived from the start date of PNH in medical history page up to the date of screening.
[2] Duration of anti-C5 treatment is calculated as treatment end date – treatment start date +1 regardless of the dose regimen.
Source: [Study C12302-24w-Table 10-5, Table 10-6, Table 10-7]

③ 유효성 평가 결과

1) 분석 대상자군:

· FAS 97명(시험군 62명, 대조군 35명)

2) 1차 유효성 평가변수

· 적혈구 수혈 없이 헤모글로빈 수치가 베이스라인 대비 ≥ 2 g/dL 지속적으로 증가한 환자 비율 (95% CI)은 입타코판 그룹에서 82.3%(73.4, 90.2)였고 항 C5 그룹에서는 2.0%(1.1, 4.1)로, 그 결과 80.3%(71.3, 87.6)의 치료 차이가 발생했으며 조정되지 않은 양측 p-값은 <0.0001이었음. 평가 가능한, 누락되지 않은 데이터에 따르면, 입타코판 그룹에서는 51/60명 환자에서, 이에 비해 항 C5 그룹에서는 0/35명 환자에서 헤모글로빈 수치가 ≥ 2g/dL 지속적으로 증가했음

· 적혈구 수혈 없이 헤모글로빈 수치가 ≥12 g/dL로 지속된 환자 비율(95% CI)은 입타코판 그룹에서 68.8%(58.3, 78.9)였고 항 C5 그룹에서는 1.8%(0.9, 4.0)로, 그 결과 67.0%(56.3, 76.9)의 치료 차이가 발생했으며 조정되지 않은 양측 p-값은 <0.0001이었음. 평가 가능한, 누락되지 않은 데이터에 따르면, 입타코판 그룹에서는 42/60명 환자에서, 이에 비해 항 C5 그룹에서는 0/35명 환자에서 적혈구 수혈 없이 헤모글로빈 수치가 ≥ 12 g/dL로 지

속되었음

Table 3-7 Response analysis based on sustained increase in hemoglobin levels ≥ 2 g/dL and sustained hemoglobin levels ≥ 12 g/dL (primary) in APPLY-PNH (FAS) – treatment policy estimand

					Unadjusted for multiplicity	
Response Criterion Treatment	n/M	Marginal proportion (95% CI)[1]	Diff. in marginal proportion (95% CI)[1]	Ratio of marginal proportion (95% CI)[1]	OR (95% CI)[2]	Two-sided p-value[2]
Increase in hemoglobin levels ≥ 2 g/dL from baseline ($) without requiring RBC transfusions (#)						
LNP023 200mg b.i.d. N=62	51/60	82.3 (73.4, 90.2)	80.3 (71.3, 87.6)	40.20 (20.73, 74.80)	338.74 (25.12, 4567.99)	<0.0001
Anti-C5 antibody N=35	0/35	2.0 (1.1, 4.1)				
Hemoglobin levels ≥ 12 g/dL ($) without requiring RBC transfusions (#)						
LNP023 200mg b.i.d. N=62	42/60	68.8 (58.3, 78.9)	67.0 (56.3, 76.9)	38.17 (16.83, 78.81)	496.80 (24.44, 10096.85)	<0.0001
Anti-C5 antibody N=35	0/35	1.8 (0.9, 4.0)				

N = The total number of patients in the treatment group included in the model (without missing covariates).
n = The number of patients who responded based on non-missing data
M = The number of patients in the treatment group with response variable defined based on non-missing data (evaluable patients).
[1] Logistic regression model using Firth correction with common intercept and randomization strata, sex, indicator variable of age >= 45 years, indicator variable of baseline hemoglobin >= 9 g/dL as factors. The 95% CI is computed using bootstrap.
[2] Logistic regression model using Firth correction with randomization strata, sex, indicator variable of age ≥ 45 years, indicator variable of baseline hemoglobin ≥ 9 g/dL as factors.
$ between Day 126 and 168 (at least 3 out of 4 scheduled measurements).
# between Day 14 and Day 168. Requiring RBC refers to any patient receiving transfusions or meeting protocol defined criteria.
Source: [Study C12302-24w-Table 14.2-1.1 and Table 11-2]

· 민감도 분석: 두 가지 혈액학적 일차 평가변수에 대한 민감도 분석 및 보조적 분석 결과, 일차 분석과 상당히 일치하고 통계적으로 유의한 결과를 나타냄. 누락된 헤모글로빈 데이터는 126일차와 168일차 사이의 일차 분석 기간 동안 간헐적이고 매우 제한적이어서 누락 데이터 처리와 관련된 민감도 분석 결과에 미미한 영향을 미쳤음. 참고로 무작위배정 치료기간 동안 구조약물을 투여 받거나 구조시술을 받은 환자는 없었음

3) 2차 유효성 평가변수

(적혈구 수혈 회피)

- 14일차와 168일차 사이에 수혈을 회피한 환자 비율(95% CI)은 입타코판 그룹에서 96.4%(90.7, 100.0), 항 C5 그룹에서 26.1%(12.4, 42.7)였고 치료 차이는 70.3%(52.6, 84.9)로 입타코판은 항 C5 치료제보다 통계적으로 유의하게 우월했음(조정되지 않은 양측 p-값 < 0.0001). 입타코판 그룹 환자 60/62명, 항 C5 그룹 환자 14/35명은 14일차와 168일차 사이에 적혈구 수혈이 필요하지 않았음.
- 입타코판 그룹 환자 2명 중 1명은 임신으로 인해 입타코판 투여를 중단했으며, 이 환자는 입타코판 용량 감량을 거쳐 항 C5 치료제(에쿨리주맙)로 전환했음. 이 환자는 용량 감량 종료 시 헤모글로빈이 3.8g/dL 감소하여 적혈구 수혈을 필요로 했음

Table 3-11 Analysis of transfusion avoidance between Day 14 and Day 168 in APPLY-PNH (FAS) – treatment policy estimand

					Unadjusted for multiplicity	
Response Criterion Treatment	n/M	Marginal proportion (95% CI)[1]	Diff. in marginal proportion (95% CI)[1]	Ratio of marginal proportion (95% CI)[1]	OR (95% CI)[2]	p-value[2]
Transfusion avoidance (#)						
LNP023 200mg b.i.d. N=62	60/62	96.4 (90.7, 100.0)	**70.3** (52.6, 84.9)	3.72 (2.24, 7.83)	133.53 (19.78, 901.44)	**<0.0001**
Anti-C5 antibody N=35	14/35	26.1 (12.4, 42.7)				

N = The total number of patients in the treatment group included in the model (without missing covariates).
n = The number of patients who did not receive transfusions nor meet protocol defined criteria between Day 14 and Day 168 per CRF page 'Transfusion during the study'
M = The number of patients in the treatment group with response variable defined based on non-missing data (evaluable patients)
[1] Logistic regression model with common intercept and randomization strata, sex, indicator variable of age >= 45 years, indicator variable of baseline hemoglobin >= 9 g/dL as factors. The 95% CI is computed using bootstrap.
[2] Conditional logistic regression model with randomization strata, sex, indicator variable of age >= 45 years, indicator variable of baseline hemoglobin >= 9 g/dL as factors.
Between Day 14 and Day 168. Requiring RBC transfusions refers to any patient receiving transfusions or meeting protocol defined criteria.
Source: [Study C12302-24w-Table 14.2-3.1]

- 무작위 배정 치료 기간 동안 수혈을 받은 환자에서 평균 수혈 횟수와 평균 적혈구 수혈 단위 수는 항 C5 그룹에 비해 입타코판 투여군에서 더 낮았음. 또한, 입타코판 그룹에서는 시험 참여 6개월 전에 비해 평균 수혈 횟수가 감소했음

(헤모글로빈 (g/dL)의 베이스라인 대비 변화)
- 입타코판은 126일차와 168일차 사이의 방문 평균으로 헤모글로빈 수치의 베이스라인 대비 변화 (95% CI)에서 조정된 평균 차이는 +3.63g/dL(3.18, 4.08)로 항C5 치료보다 통계적으로 유의한 차이를 보였음(조정되지 않은 양측 p-값 < 0.0001)

Table 3-12 Repeated measures analysis of change from baseline in hemoglobin levels (g/dL) – randomized treatment period in APPLY-PNH (FAS) – direct efficacy estimand

				LNP023 200mg b.i.d. vs. Anti-C5 antibody	
Visit	Treatment	n	Adjusted mean (95% CI)	Adjusted mean diff. (95% CI)	p-value
Day 126 - Day 168	LNP023 200mg b.i.d. N=62	62	3.59 (3.32, 3.86)	**3.63** (3.18, 4.08)	**<0.0001**
	Anti-C5 antibody N=35	30	-0.04 (-0.42, 0.35)		

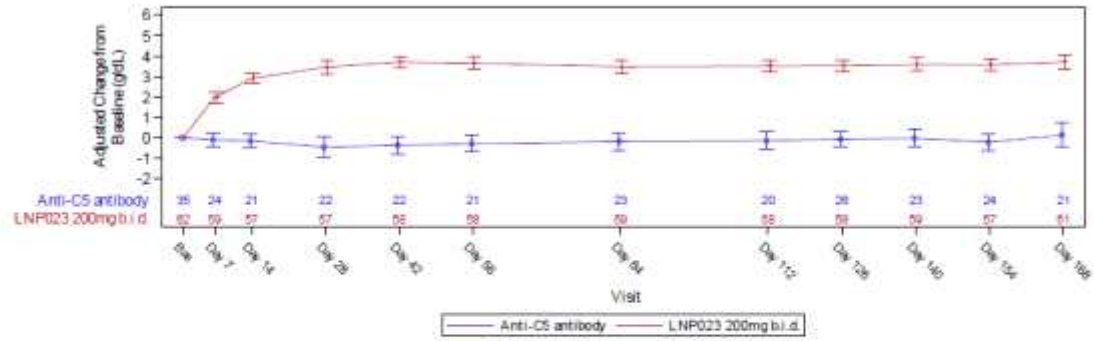
N = number of all patients included in the analysis (with no missing baseline or covariates).
n = number of patients with values non-missing/not imputed as per the intercurrent event handling strategy.
Change from baseline is analyzed using a Mixed Model of Repeated Measures (MMRM) which includes randomization strata, age indicator variable of age >= 45 years, sex, treatment, visit, baseline hemoglobin, timepoint as fixed effects, treatment*timepoint and timepoint*baseline hemoglobin as interaction terms. The correlations between visits within patients were modelled using an unstructured covariance matrix.
Note: for this analysis, in order to factor out the effect of transfusions, if a patient had a transfusion during the randomized treatment period, then the hemoglobin values 30 days following the transfusion were excluded and hemoglobin data were imputed.
Source: [Study C12302-24w-Table 14.2-4.1]

- 입타코판으로 치료 받은 환자에서 헤모글로빈 증가는 무작위배정 치료 기간 초기에 나타났으며, 7일차까지 베이스라인 대비 조정된 평균 변화(95% CI)는 1.96 g/dL(1.70, 2.22)이었음. 28일차부터 168일차까지 매 방문 시, 입타코판 그룹에서는 베이스라인 대비 헤모글로빈의 조정된 평균 변화가 >3 g/dL인 반면, 항 C5 그룹에서는 0

g/dL에 가까웠음

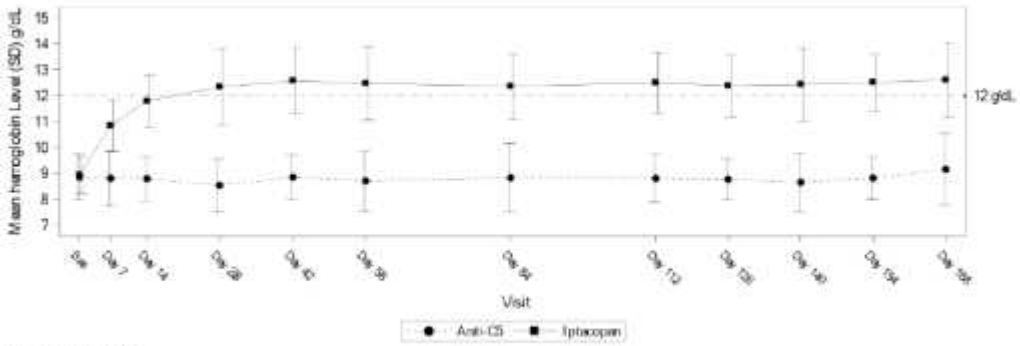
- 항 C5 그룹에서 적혈구 수혈이 필요하지 않은 환자 중 무작위배정 치료 기간 동안 헤모글로빈이 베이스라인 대비 ≥2 g/dL 개선되거나 헤모글로빈 수치가 ≥12 g/dL인 환자는 없었음. 베이스라인의 평균(SD) 헤모글로빈 수치는 입타코판 그룹에서 8.93(0.703)g/dL, 항 C5 그룹에서 8.85(0.898) g/dL였음. 168일차에 평균(SD) 헤모글로빈 수치는 입타코판 그룹에서 12.61 g/dL(1.432), 항 C5 그룹에서 9.15 g/dL(1.407)이었음.

Figure 3-2 **Least squares mean (95% CI) of change from baseline in hemoglobin (g/dL)– randomized treatment period in APPLY-PNH (FAS) – direct efficacy estimand**



Bas: Baseline
n = Number of patients with values non-missing and not imputed as per the intercurrent event handling strategy
Change from baseline is analyzed using a Mixed Model of Repeated Measures (MMRM) which includes randomization strata, age indicator variable of age >= 45 years, sex, treatment, visit, baseline hemoglobin, timepoint as fixed effects, treatment*timepoint and timepoint*baseline hemoglobin as interaction terms. The correlations between visits within patients were modelled using an unstructured covariance matrix.
Hemoglobin levels obtained 30 days after transfusion were considered missing and are imputed.
Error bars represent 95% confidence intervals.
Source: [Study C12302-24w-Figure 14.2-4.1]

Figure 3-3 **Mean (SD) hemoglobin values (g/dL) in randomized period, including post-transfusion data in APPLY-PNH (FAS)**



Bas: Baseline.
SD: standard deviation.
At each visit, only patients with a value at both Baseline and that visit are included.
The plot shows the mean(+/- SD) based on observed central lab hemoglobin data.

(망상적혈구 수(109/L) 베이스라인 대비 변화)

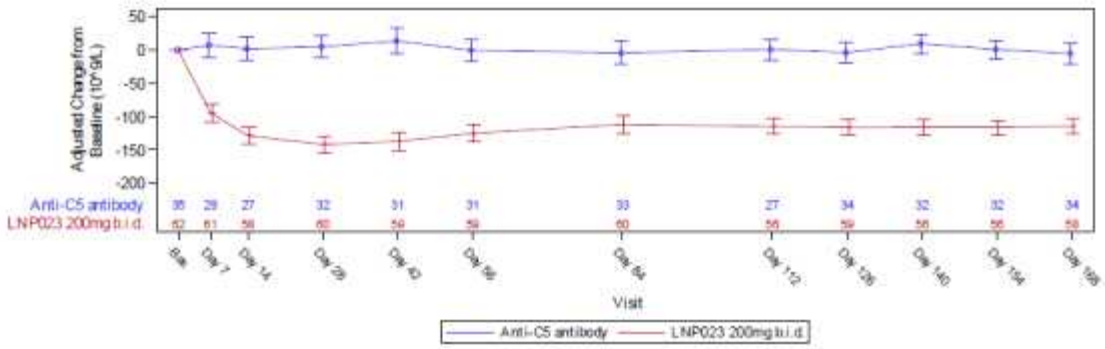
- 입타코판은 126일차와 168일차 사이의 방문 평균으로 ARC 수치의 베이스라인 대비 조정된 평균 (95% CI) 변화는 입타코판 그룹에서 -115.89×109/L(-126.49, -105.30), 항 C5 그룹에서 0.37 ×109/L(-13.03, 13.77)으로 조정된 평균 차이(95% CI)는 -116.26(-132.17, -100.36)×109/L로 항 C5 치료보다 통계적으로 유의하게 우월했음(조정되지 않은 양측 p-값 < 0.0001)
- 입타코판으로 치료받은 환자의 경우 시험 초기에 ARC 감소가 나타났으며, 이미 7일차까지 베이스라인 대비 조정된 평균 변화는 -94.01×109/L(95% CI -107.50, -80.52)였음. 28일차까지 추가 감소된 것이 관찰된 후 ARC는 42일차부터 유지되는 반면, 무작위배정 치료 기간 내내 항 C5 그룹의 ARC는 베이스라인 대비 거의 변화가 없었음

Table 3-13 **Repeated measures analysis of change from baseline in absolute reticulocyte count (10^9/L) – randomized treatment period in APPLY-PNH (FAS) – including-transfusion estimand**

				LNP023 200mg b.i.d. vs. Anti-C5 antibody	
Visit	Treatment	n	Adjusted mean (95% CI)	Adjusted mean diff. (95% CI)	p-value
Day 126 - Day 168	LNP023 200mg b.i.d. N=62	62	-115.89 (-126.49, -105.30)	**-116.26** (-132.17, -100.36)	**<0.0001**
	Anti-C5 antibody N=35	35	0.37 (-13.03, 13.77)		

N = number of all patients included in the analysis (with no missing baseline or covariates).
n = number of patients with values non-missing and not imputed as per the intercurrent event handling strategy.
Change from baseline is analyzed using a Mixed Model of Repeated Measures (MMRM) which includes randomization strata, age indicator variable of age >= 45 years, sex, treatment, visit, baseline reticulocyte counts, timepoint as fixed effects, treatment*timepoint and timepoint*baseline reticulocyte counts as interaction terms. The correlations between visits within patients were modelled using an unstructured covariance matrix.
Source: [Study C12302-24w-Table 14.2-6.1]

Figure 3-5 **Least squares means of change from baseline in absolute reticulocyte count (10^9/L) – randomized treatment period in APPLY-PNH (FAS) – including-transfusion estimand**



Bas: Baseline
n = number of patients with values non-missing and not imputed as per the intercurrent event handling strategy.
Change from baseline is analyzed using a Mixed Model of Repeated Measures (MMRM) which includes randomization strata, age indicator variable of age >= 45 years, sex, treatment, visit, baseline reticulocyte counts, timepoint as fixed effects, treatment*timepoint and timepoint*baseline reticulocyte counts as interaction terms.
The correlations between visits within patients were modelled using an unstructured covariance matrix.
Error bars represent 95% confidence intervals.
Source: [Study C12302-24w-Figure 14.2-6.1]

(LDH 수치의 베이스라인 대비 변화)

- LDH의 베이스라인 수치는 낮았고 중앙값 (범위)이 입타코판 그룹에서 267.5 U/L(150-539), 항 C5 그룹에서 261.0 U/L(133-562)로 250 U/L의 ULN에 근접했는데, 이는 이전에 항 C5 치료를 받은 환자 집단에서 IVH 조절 상태를 반영함. 입타코판은 126일차와 168일차 사이에 추정된 각 치료 그룹의 베이스라인으로부터의 로그 변환된 LDH의 베이스라인 대비 비율(95% CI)은 입타코판 그룹에서 0.96(0.90, 1.03), 항 C5 그룹에서는 0.98(0.89, 1.07)이었고, 조정된 평균 변화는 0.99(0.89, 1.10)로 LDH 감소율에서 항 C5 치료법보다 통계적으로 유의하게 우월하지 않았음(조정되지 않은 양측 p-값은 0.8345).

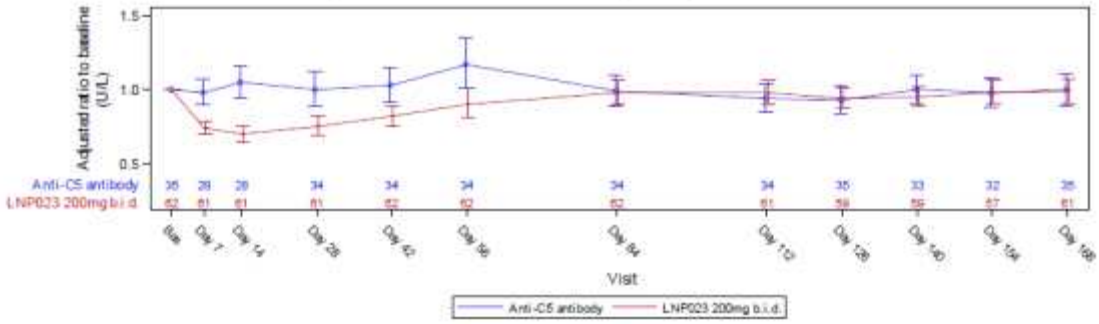
Table 3-14 **Repeated measures analysis of log-transformed LDH ratio to baseline (U/L) – randomized treatment period in APPLY-PNH (FAS) – including-transfusion estimand**

				LNP023 200mg b.i.d. vs. Anti-C5 antibody		
Visit	Treatment	n	Geometric adjusted mean (95% CI)	Geometric mean ratio (95% CI)	% Reduction (95% CI)	p-value
Day 126 - Day 168	LNP023 200mg b.i.d. N=62	62	0.96 (0.90, 1.03)	0.99 (0.89, 1.10)	1.15 (-10.18, 11.32)	0.8345
	Anti-C5 antibody N=35	35	0.98 (0.89, 1.07)			

N = number of all patients included in the analysis (with no missing baseline or covariates).
n = number of patients with values non-missing and not imputed as per the missing data handling strategy.
log transformed ratio to baseline is analyzed using a Mixed Model of Repeated Measures (MMRM) which is stratified by randomization strata, and includes age indicator variable of age >=45 years, sex, treatment, visit, log-transformed baseline LDH level, timepoint as fixed effects, treatment*timepoint and timepoint*log-transformed baseline LDH level as interaction terms. The correlations between visits within patients were modelled using an unstructured covariance matrix.
The log transformation used refers to the natural log (base of e). Results are back-transformed and expressed as geometric means.
Source: [Study C12302-24w-Table 14.2-7.1]

- 입타코판으로 치료받은 환자의 경우 LDH가 베이스라인 대비 초기에 감소했음. 가장 높은 감소율은 14일차에 나타났으며, 항 C5 그룹 대비 입타코판 그룹의 조정된 기하평균 비율은 0.67이었음. 84일차부터 168일차까지 치료군 간에 차이는 없었음. 두 치료 그룹에서 시간 경과에 따른 베이스라인에 대한 LDH 비율의 기하 평균이 중첩됨. 168일차에 LDH 중앙값(범위)은 입타코판 그룹에서 251.0 U/L(150 - 859), 항 C5 그룹에서 242.0 U/L(142 - 815)이었음. 베이스라인에서 유의한 잔존 IVH (즉, LDH>1.5×ULN)가 있는 환자는 극소수였으며 이는 168일차에도 그대로 유지되었음

Figure 3-7 **Least squares geometric means of LDH ratio to baseline – randomized treatment period in APPLY-PNH (FAS)**



Bas: Baseline
n = number of patients with values non-missing and not imputed as per the missing data handling strategy.
log transformed ratio to baseline is analyzed using a Mixed Model of Repeated Measures (MMRM) which is stratified by randomization strata, and includes age indicator variable of age >=45 years, sex, treatment, visit, log-transformed baseline LDH level, timepoint as fixed effects, treatment*timepoint and timepoint*log-transformed baseline LDH level as interaction terms. The correlations between visits within patients were modelled using an unstructured covariance matrix.
The log transformation used refers to the natural log (base of e). Results are back-transformed and expressed as geometric means. Error bars represent 95% confidence intervals.
Source: [Study C12302-24w-Figure 14.2-7.1]

(FACIT-피로)

- 입타코판은 126일차와 168일차 사이의 방문 평균인 FACIT-피로 점수의 베이스라인 대비 변화는 입타코판 그룹에서 +8.59점(6.72, 10.47), 항 C5 그룹에서 +0.31점(−2.20, 2.81)로 그룹 간 조정된 평균 차이(95% CI)는 +8.29점(5.28, 11.29)이었고 항 C5 요법보다 통계적으로 유의하게 우월했음(조정되지 않은 양측 p-값은 < 0.0001).

(돌발성 용혈(BTH) 발생 비율)

- 입타코판은 조정된 연간 BTH 비율은 입타코판 그룹에서 0.07(95% CI 0.02, 0.31), 항 C5 그룹에서는 0.67(95% CI 0.26, 1.72)로 연간 비율은 0.10 (95% CI: 0.02, 0.61)로 항 C5 치료보다 통계적으로 유의하게 우월했음(조정되지 않은 양측 p-값은 0.0118). 임상적 BTH는 입타코판 그룹 환자 2/62명(총 2건), 항 C5 그룹 환자 6/35명(총 11건)에서 보고되었음.
- 임상적 BTH 환자의 경우, 입타코판 그룹에서는 1/2명, 항 C5 그룹에서는 5/6명에서 적혈구 수혈이 필요했음. 입타코판 그룹의 환자는 2단위의 농축 적혈구를 투여 받았음. 항 C5 항체 그룹 환자 5명 내에서 환자당 평균 수혈 횟수(SD)는 1.4(0.89)회였으며, 환자당 평균 수혈된 농축 적혈구 단위 수 (SD)는 3.4(3.21)였음.
- 입타코판 그룹에서 보고된 2건의 사건 중 1건은 경증, 1건은 중등증이었음. 항 C5 그룹의 11건의 사건 중 2건은 경증, 8건은 중등증, 1건은 중증이었음(이 중증의 사건은 SAE였음). 항 C5 그룹에서는 6명 모두 BTH의 징후와 증상을 보인 반면, 입타코판 그룹에서는 2명 중 1명이 BTH 징후와 증상을 보였음
- 모든 환자가 입타코판을 투여 받은 진행 중인 연장 기간 동안 총 4명의 환자에서 임상적 BTH에 대한 4건의 추가 AE(경증 3건, 중등증 1건)가 보고되었음. 이 사건 중 단 하나에서만 2단위의 적혈구 수혈이 필요했음

(주요 혈관 이상반응(MAVE) 발생 비율)

- 무작위 배정 치료 기간 중 1일차와 168일차 사이에 MAVE 비율에 대해서는 입타코판이 항 C5 치료보다 통계적으로 유의하게 우월하지 않았음. 입타코판으로 치료 받은 환자 1명은 MAVE(일과성 허혈 발작)를 겪었으며 시험자는 약물관련성 없음으로 판단하여 이 환자는 입타코판 치료를 계속 받을 수 있었음. 항 C5 그룹에서는 어떤 사건도 발생하지 않았음

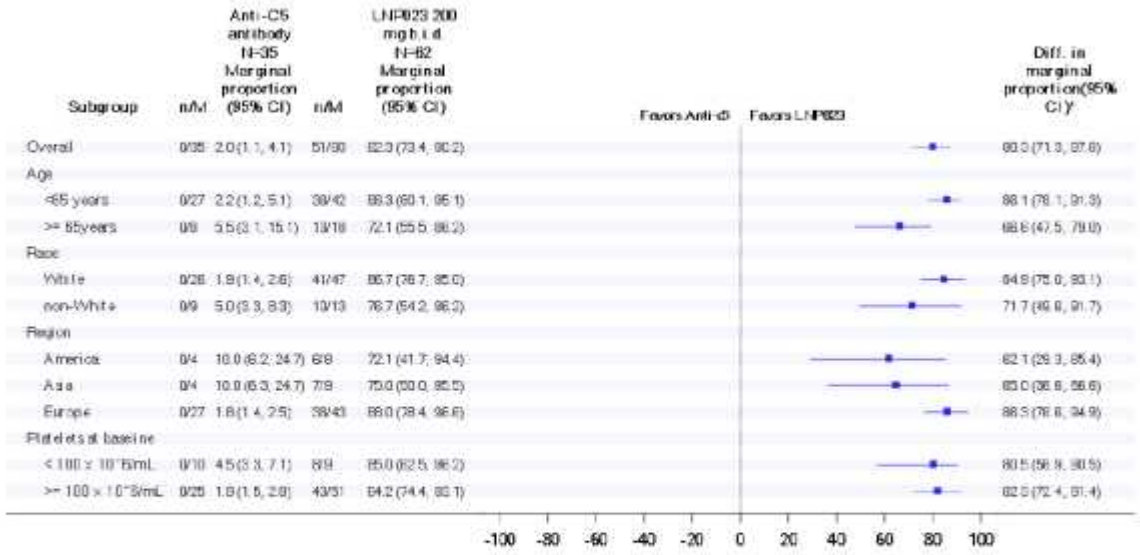
4) 하위군 분석

· 1차 분석과 동일한 모델을 각 하위군에 별도로 피팅하여 1차 평가변수에 대한 하위군 분석을 실시함. 하위군 변수가 공변량과 동일하지 않은 경우 다음과 같은 공변량이 있었음(성별, 연령 (≥45세 연령의 지표), ≥ 9 g/dL 베이스라인 헤모글로빈의 지표 변수, 무작위 배정 계층 (이전의 항 C5 항체 치료, 수혈 이력).

· 두 가지 일차 혈액학적 반응 평가변수에 대한 사전에 명시된 하위군 분석에서는 항 C5 치료에 비해 입타코판 단독요법의 치료 유익성이 분명했고 연령, 성별, 베이스라인 헤모글로빈, 이전의 항 C5 치료 (에쿨리주맙 또는 라불리주맙), 지난 6개월 내 수혈의 필요성, 지난 6개월 내 수혈 횟수, 베이스라인의 LDH 수치, 이전 항 C5 치료 기간, MAVE 병력과 같은 분석된 관심 대상 주요 하위군 모두에서 전반적으로 일관되게 나타났음. 인종(백인, 비백인) 및 지역(미주, 아시아, 유럽)을 포함하여 사전에 명시된 두 가지 평가변수 모두에 대해 일관된 치료 유익성이 관찰되었음

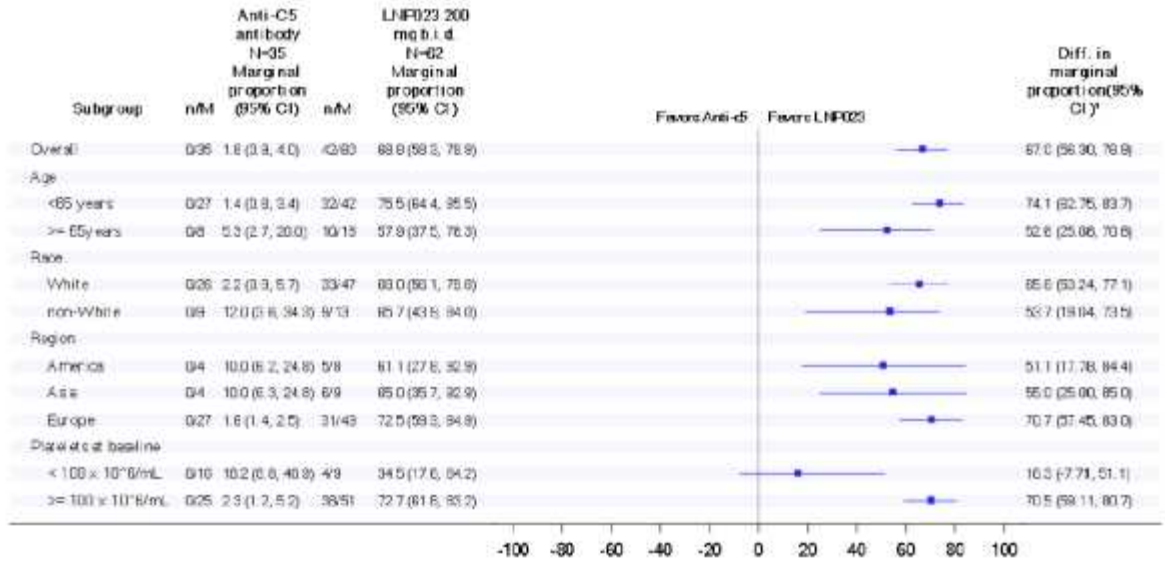
· 하위군 분석은 보수적인 추정치를 제공하는 Firth의 최대 벌점 가능도 방법을 기반으로 한 로지스틱 회귀를 사용하여 도출되었음. 이는 작은 표본 크기에서 더 두드러지므로 항 C5 그룹의 주변 비율은 작은 하위군 크기를 가진 일부 범주에서 관찰된 비율보다 높음

Figure 3-14 **Forest plot of subgroup analysis: response analysis based on sustained increase in hemoglobin levels ≥ 2 g/dL from baseline: between Day 126 and Day 168 in APPLY-PNH (FAS)**



N = The total number of patients in the treatment group included in the model (without missing covariates).
n = The number of patients who responded based on non-missing data.
M = The number of patients in the treatment group with response variable defined based on non-missing data (evaluable patients).
[1] Logistic regression model using Firth correction with common intercept and randomization strata, sex, indicator variable of age >= 45 years, indicator variable of baseline hemoglobin >= 9 g/dL as factors. The 95% CI is computed using bootstrap.
Source: [SCE Appendix 1-Figure 14.2-1.1]

Figure 3-15 **Forest plot of subgroup analyses based on sustained hemoglobin levels ≥ 12 g/dL between Day 126 and Day168 in APPLY-PNH (FAS)**



N = The total number of patients in the treatment group included in the model (without missing covariates).
n = The number of patients who responded based on non-missing data.
M = The number of patients in the treatment group with response variable defined based on non-missing data (evaluable patients).
[1] Logistic regression model using Firth correction with common intercept and randomization strata, sex, indicator variable of age >= 45 years, indicator variable of baseline hemoglobin >= 9 g/dL as factors. The 95% CI is computed using bootstrap.
Source: [SCE Appendix 1-Figure 14.2-1.2]

④ 안전성 결과

1) 노출도

· 시험 치료제에 대한 노출 기간의 중앙값은 두 치료 그룹 모두에 대해 동일했음. 입타코판 그룹의 경우에는 5.6개월(범위: 4.6~5.6개월), 항 C5 치료 그룹의 경우에는 5.6개월(범위: 5.5~6.2개월)이었음

2) 인구학적 특성

· 입타코판 200 mg b.i.d.와 항 C5 치료 그룹 사이에서 전반적으로 균형이 잘 잡혀 있었고, 잔존 빈혈이 있는 표준 치료인 항 C5 치료를 받는 PNH 환자를 대표했음. 평균 연령은 51.0세(입타코판 그룹: 51.7, 범위: 22-84세; 항 C5 그룹: 49.8, 범위: 20-82)였고, 67명(69.1%)은 여성이었으며 (입타코판 그룹: 69.4%, 항 C5 그룹: 68.6%), 74명(76.3%)은 백인이었음(입타코판 그룹: 77.4%, 항 C5 그룹 74.3%).

· 모든 환자는 시험 전이나 시험 중에 수막구균 혈청형 A, C, W-135, Y와 폐렴구균 백신을 접종 받았음. 특정 국가에서 해당 백신을 사용할 수 없어서, 그리고/또는 현지 관행/규정으로 인해 수막구균 혈청형 B(83명, 87.4%) 및 B형 헤모필루스 인플루엔자(86명, 90.5%) 백신을 접종 받은 환자 비율이 더 낮았음

· 베이스라인의 질환 특징은 두 치료군 간에 전반적으로 균형이 잘 맞았음. 등록된 시험 모집단은 항 C5의 표준 치료에도 불구하고 잔존 빈혈이 있는 PNH 환자로 구성되었으며, 평균 (SD) 베이스라인 헤모글로빈 수치는 입타코판 그룹에서 9.10(0.958)g/dL, 항 C 치료 그룹에서 8.65(0.985)g/dL였고, 대다수의 환자는 (입타코판 그룹: 56.5%, 항 C5 그룹: 60.0%) 무작위배정 전 6개월 이내에 수혈을 받았음. 이전 항 C5 치료의 평균(SD) 기간은 입타코판 그룹(3.79 (3.53)년)과 항 C5 치료 그룹(4.23 (3.87)년) 사이에서 균형 잡혀 있었음. 입타코판 그룹에서 베이스라인 LDH 수치의 중앙값은 267.5(150~539)U/L이었고, 항 C5 그룹에서는 263.0 (133~5204)U/L이었음. 입타코판 그룹에서 12명(19.4%), 항 C5 그룹에서 9명(25.7%)이 MAVE 병력을 갖고 있었음.

3) 이상반응 개요

· TEAE는 입타코판 그룹(51/62명, 82.3%) 항 C5 그룹(28/35명, 80.0%) 간에 비슷한 비율이었음

· SAE는 항 C5 그룹(5/35명, 14.3%)에 비해 입타코판 그룹(6/62명, 9.7%)에서 덜 자주 보고되었음.

· 사망은 없었고, 치료 중단이나 투여 중단을 초래한 TEAE도 없었음

Table 12-1 Overview of TEAEs (Safety analysis set)

Category	LNP023 200 mg b.i.d. N=62 n (%)	Anti-C5 N=35 n (%)
Adverse events	51 (82.3)	28 (80.0)
Suspected to be related to study medication	16 (25.8)	3 (8.6)
Severe AEs	3 (4.8)	3 (8.6)
Suspected to be related to study medication	0	0
SAEs	6 (9.7)	5 (14.3)
Suspected to be related to study medication	1 (1.6)	0
Fatal SAEs (Deaths)	0	0
Treatment-related	0	0
AEs leading to treatment discontinuation	0	0
Treatment-related	0	0
AEs leading to interruption	0	0
AEs requiring additional therapy	40 (64.5)	18 (51.4)

- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- Data collected on AE CRF pages is summarized.
- Serious events are those marked Yes for SAE.
- AEs causing study drug discontinuations refer to those with 'Action taken with study treatment' answered as 'Drug withdrawn'.
- AEs causing study drug interruptions refer to those with 'Action taken with study treatment' answered as 'Drug interrupted'.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period.
- On-treatment period for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- On-treatment period for Anti-C5 is from the first dose date until one day before the next planned dose.

Source: Table 14.3.1-1.1a,Table 14.3.1-1.2a,Table 14.3.1-1.3a,Table 14.3.1-1.5a,Table 14.3.1-1.7a,Table 14.3.1-1.8a,Table 14.3.1-1.12a, Table 12-8a

4) 가장 흔한 AE(≥5%)

· TEAE가 발생한 환자 비율이 가장 높은 SOC는 감염 및 기생충 감염으로, 입타코판 그룹(24/62명, 38.7%)보다 항 C5 그룹(17/35명, 48.6%)에서 더 자주 보고되었음

· 각종 위장관 장애 SOC에 대해서는 항 C5 그룹 7/35명(20.0%)에 비해 입타코판 그룹 20/62명 (32.3%)에서 TEAE 발생률이 더 높았음

· 각종 신경계 장애 TEAE의 빈도는 항 C5 그룹 1/35명(2.9%)에 비해 입타코판 그룹 16/62명(25.8%)에서 TEAE 발생률이 더 높았음

· 가장 흔히 발생한 PT는 입타코판 그룹은 두통, 설사, 비인두염, 오심이었으며 이는 모두 항 C5 그룹보다 입타코판 그룹에서 더 빈번하게 보고되었음. 두 치료 그룹 모두에서 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 코로나19(환자 14명, 사례 14건), 두통(환자 11명, 사례 18건), 설사(환자 11명, 사례 12건)였음.

· 돌발설 용혈이라는 TEAE는 입타코판을 투여 받은 환자보다 항 C5를 투여 받은 환자에서 더 빈번하게 보고되었으며 혈관 외 용혈도 마찬가지였음. 코로나19와 돌발성 용혈은 입타코판 그룹과 항 C5 그룹 사이에 위험도 차이가 가장 큰 PT였는데, 둘 다 환자 비율이 낮았음. 코로나19는 입타코판 그룹(5/62명 8.1%)보다 항 C5 그룹(9/35명, 25.7%)에서 더 빈번하게 보고되었음. 두통과 현기증의 PT는 항 C5 그룹에 비해 입타코판 그룹에서 환자의 비율이 더 높았고 큰 위험도 차이를 나타냈음

(돌발성 용혈)

· 입타코판 그룹: 전체적으로 2/62명(3.2%) 발생. 1/62명(1.6%)은 경증이었고 1/62명(1.6%)은 중등증이었음

· 항 C5 그룹: 전체적으로 6/35명(17.1%) 발생. 경증은 없었고, 5/35명(14.3%)은 중등증이었고, 1/35명(2.9%)은 중증이었음

(혈관 외 용혈)

· 입타코판 그룹: 없음

· 항 C5 그룹: 전체적으로 2/35(5.7%) 발생. 1/35명(2.9%)은 경증이었고, 중등증은 없었으며, 1/35명(2.9%)은 중증

이었음

Table 12-2 TEAEs by primary system organ class in the randomized treatment period (Safety Analysis Set)

Primary system organ class	LNP023 200 mg b.i.d. N=62 n (%)	Anti-C5 N=35 n (%)
Number of patients with at least one event	51 (82.3)	28 (80.0)
Infections and infestations	24 (38.7)	17 (48.6)
Gastrointestinal disorders	20 (32.3)	7 (20.0)
Nervous system disorders	16 (25.8)	1 (2.9)
Investigations	13 (21.0)	5 (14.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	11 (17.7)	5 (14.3)
General disorders and administration site conditions	9 (14.5)	4 (11.4)
Blood and lymphatic system disorders	8 (12.9)	8 (22.9)
Renal and urinary disorders	7 (11.3)	1 (2.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	7 (11.3)	2 (5.7)
Injury, poisoning and procedural complications	6 (9.7)	2 (5.7)
Psychiatric disorders	5 (8.1)	0
Vascular disorders	5 (8.1)	1 (2.9)
Cardiac disorders	4 (6.5)	1 (2.9)
Eye disorders	4 (6.5)	0
Metabolism and nutrition disorders	4 (6.5)	2 (5.7)
Reproductive system and breast disorders	4 (6.5)	0
Hepatobiliary disorders	3 (4.8)	2 (5.7)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	3 (4.8)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (4.8)	1 (2.9)
Ear and labyrinth disorders	2 (3.2)	0
Endocrine disorders	1 (1.6)	0
Immune system disorders	1 (1.6)	2 (5.7)

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in descending order of frequency of TEAEs.
- MedDRA Version 25.0 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period. On-treatment period for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered. On-treatment period for Anti-C5 is from the first dose date until the date of last dose administered.

Source: Table 14.3.1-1.1a

Table 12-3 Most common TEAEs (≥ 5% of patients in any treatment group) by preferred term in the randomized treatment period (Safety Analysis Set)

Preferred term	LNP023 200 mg b.i.d. N=62 n (%)	Anti-C5 N=35 n (%)	Risk Difference (95% CI)
Number of patients with at least one event	**51 (82.3)**	**28 (80.0)**	**2.26 (-14.05, 18.57)**
Headache	10 (16.1)	1 (2.9)	13.27 (2.58, 23.96)
Diarrhoea	9 (14.5)	2 (5.7)	8.80 (-2.86, 20.46)
Nasopharyngitis	7 (11.3)	2 (5.7)	5.58 (-5.43, 16.58)
Nausea	6 (9.7)	1 (2.9)	6.82 (-2.38, 16.02)
Arthralgia	5 (8.1)	1 (2.9)	5.21 (-3.53, 13.95)
COVID-19	5 (8.1)	9 (25.7)	-17.65 (-33.64, -1.66)
Urinary tract infection	5 (8.1)	1 (2.9)	5.21 (-3.53, 13.95)
Abdominal pain	4 (6.5)	1 (2.9)	3.59 (-4.64, 11.83)
Blood lactate dehydrogenase increased	4 (6.5)	3 (8.6)	-2.12 (-13.23, 8.99)
Dizziness	4 (6.5)	0	6.45 (0.34, 12.57)
Back pain	3 (4.8)	2 (5.7)	-0.88 (-10.24, 8.49)
Breakthrough haemolysis	2 (3.2)	6 (17.1)	-13.92 (-27.15, -0.68)
Pyrexia	2 (3.2)	3 (8.6)	-5.35 (-15.61, 4.92)
Sinusitis	2 (3.2)	3 (8.6)	-5.35 (-15.61, 4.92)
Upper respiratory tract infection	2 (3.2)	3 (8.6)	-5.35 (-15.61, 4.92)
Extravascular haemolysis	0	2 (5.7)	-5.71 (-13.40, 1.98)

- A patient with multiple adverse events (preferred terms) is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- Preferred terms are sorted in descending frequency of AEs in the LNP023 column.
- MedDRA Version 25.0 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period.
- On-treatment period for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- On-treatment period for Anti-C5 is from the first dose date until one day before the next planned dose.

Source: Table 14.3.1-1.17a

5) 약물이상반응(ADR)(≥2%)

· 시험자가 시험 치료제와 관련이 있다고 의심한 TEAE는 입타코판 그룹 16/62명(25.8%), 항 C5 그룹 3/35명(8.6%)에서 보고되었음

· 5% 이상의 환자에서 시험 치료와 관련이 있는 것으로 의심되는 유일한 TEAE는 두통이었고, 입타코판 그룹 4/62명(6.5%)에 비해 항 C5 그룹 1/35명(2.9%)에서 발생함. 2명 이상의 환자에서 보고된 기타 의심되는 AE는 구역 및 관절통(각각 3/62명(4.8%)), 설사, 혈소판 감소증 및 안면 홍조(각각 2/62명 (3.2%))였음

· 일반적으로, 입타코판에 대해 확인된 ADR은 경증 내지 중등증의 중대하지 않은 사건이었으며 입타코판 치료를 지속하는 동안 해소되었음

Table 12-4 Treatment-emergent adverse events related to study medication (≥2% patients in any treatment group) by preferred term in the randomized treatment period (Safety Analysis Set)

Preferred term	LNP023 200 mg b.i.d. N=62 n (%)	Anti-C5 N=35 n (%)
Number of patients with at least one event	**16 (25.8)**	**3 (8.6)**
Headache	4 (6.5)	1 (2.9)
Arthralgia	3 (4.8)	0
Nausea	3 (4.8)	1 (2.9)
Diarrhoea	2 (3.2)	0
Hot flush	2 (3.2)	0
Thrombocytopenia	2 (3.2)	0
Back pain	1 (1.6)	1 (2.9)
Pneumonia	1 (1.6)	1 (2.9)
Dyspepsia	0	1 (2.9)

- A patient with multiple adverse events within a preferred term is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- Preferred terms are sorted in descending frequency of AEs in the LNP023 column.
- MedDRA Version 25.0 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period.
- On-treatment period for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- On-treatment period for Anti-C5 is from the first dose date until one day before the next planned dose.

Source: Table 14.3.1-1.19a

Table 12-5 Exposure-adjusted incidence rate of treatment-emergent adverse events by system organ class in the randomized treatment period (Safety Analysis Set)

Primary system organ class	LNP023 200 mg b.i.d. N=62	Anti-C5 N=35
Total patient years [a]	**28.58**	**16.44**
Occurrence rate – Θ(n) [b] /95% CI [c]		
Blood and lymphatic system disorders	31.5 (9) / [15.9, 62.4]	85.2 (14) / [37.9, 191.3]
Cardiac disorders	14.0 (4) / [5.4, 36.4]	6.1 (1) / [0.9, 43.2]
Ear and labyrinth disorders	7.0 (2) / [1.8, 27.7]	0.0 (0) / [0.0, 22.4]
Endocrine disorders	3.5 (1) / [0.5, 24.8]	0.0 (0) / [0.0, 22.4]
Eye disorders	21.0 (6) / [7.6, 57.7]	0.0 (0) / [0.0, 22.4]
Gastrointestinal disorders	147.0 (42) / [93.7, 230.4]	54.8 (9) / [26.6, 112.9]
General disorders and administration site conditions	91.0 (26) / [25.0, 331.2]	42.6 (7) / [14.9, 121.5]
Hepatobiliary disorders	10.5 (3) / [3.4, 31.9]	12.2 (2) / [3.1, 47.5]
Immune system disorders	3.5 (1) / [0.5, 24.8]	12.2 (2) / [3.1, 47.7]
Infections and infestations	133.0 (38) / [91.8, 192.5]	164.3 (27) / [104.6, 258.1]
Injury, poisoning and procedural complications	21.0 (6) / [9.8, 45.2]	12.2 (2) / [3.1, 47.6]
Investigations	115.5 (33) / [38.9, 342.3]	30.4 (5) / [13.4, 69.3]
Metabolism and nutrition disorders	14.0 (4) / [5.4, 36.4]	12.2 (2) / [3.1, 47.7]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	63.0 (18) / [29.3, 135.6]	36.5 (6) / [15.2, 87.6]
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	10.5 (3) / [3.4, 31.9]	0.0 (0) / [0.0, 22.4]
Nervous system disorders	122.5 (35) / [71.0, 211.2]	6.1 (1) / [0.9, 43.2]
Psychiatric disorders	21.0 (6) / [8.6, 51.5]	0.0 (0) / [0.0, 22.4]
Renal and urinary disorders	28.0 (8) / [13.4, 58.6]	18.3 (3) / [2.6, 128.9]
Reproductive system and breast disorders	14.0 (4) / [5.4, 36.4]	0.0 (0) / [0.0, 22.4]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	24.5 (7) / [12.1, 49.5]	24.3 (4) / [6.2, 95.5]
Skin and subcutaneous tissue disorders	28.0 (8) / [6.2, 125.7]	6.1 (1) / [0.9, 43.2]
Vascular disorders	21.0 (6) / [8.6, 51.5]	6.1 (1) / [0.9, 43.0]

- n = number of adverse events in the specified category.
- [a] Total patient years value is computed as (sum of the duration of on-treatment periods over patients, in days)/365.25.
- [b] The occurrence rate θ = (number of episodes per 100 patient years) = 100*[n=the total number of adverse events from all patients in the treatment group]/
(the total number of patient-years). All occurrences are counted.
- [c] The 95% CIs are calculated with correction for overdispersion (Scosyrev 2016, Scosyrev and Pethe 2022).
-System organ classes are presented in alphabetical order
Source: Table 14.3.1-1.13a

6) 3등급 이상 AE

· 경증 TEAE는 입타코판 그룹 20/62명(32.3%), 항 C5 그룹 13/35명(37.1%)에서 보고됨.

· 중등증 TEAE의 경우는 입타코판 그룹 28/62명(45.2%), 항 C5 그룹 12/35명(34.3%)에서 보고됨

· 중증 TEAE는 입타코판 그룹 3/62명(4.8%), 항 C5 그룹 3/35명(8.6%)에서 보고됨

· SAE 발생 빈도는 항 C5 그룹(5/35명, 14.3%)에 비해 입타코판 그룹(6/62명, 9.7%)에서 더 낮았음

Table 12-6 Serious treatment emergent adverse events by primary system organ class and preferred term in the randomized treatment period (Safety Analysis Set)

Primary system organ class Preferred term	LNP023 200 mg b.i.d. N=62 n(%)	Anti-C5 N=35 n(%)
Number of patients with at least one event	6 (9.7)	5 (14.3)
Blood and lymphatic system disorders	0	2 (5.7)
Breakthrough haemolysis	0	1 (2.9)
Extravascular haemolysis	0	1 (2.9)
Cardiac disorders	1 (1.6)	0
Sinus node dysfunction	1 (1.6)	0
Hepatobiliary disorders	0	1 (2.9)
Jaundice	0	1 (2.9)
Infections and infestations	2 (3.2)	3 (8.6)
COVID-19	1 (1.6)	2 (5.7)
Pyelonephritis	1 (1.6)	0
Urinary tract infection	1 (1.6)	0
Arthritis bacterial	0	1 (2.9)
Intervertebral discitis	0	1 (2.9)
Sepsis	0	1 (2.9)
Investigations	1 (1.6)	1 (2.9)
Blood creatine phosphokinase increased	1 (1.6)	0
Influenza A virus test positive	0	1 (2.9)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (3.2)	0
Basal cell carcinoma	1 (1.6)	0
Myelodysplastic syndrome	1 (1.6)	0
Nervous system disorders	1 (1.6)	0
Transient ischaemic attack	1 (1.6)	0
Renal and urinary disorders	0	1 (2.9)
Acute kidney injury	0	1 (2.9)
Bilirubinuria	0	1 (2.9)

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the LNP023 column.
- MedDRA Version 25.0 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period.
- On-treatment period for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- On-treatment period for Anti-C5 is from the first dose date until one day before the next planned dose.

Source: Table 14.3.1-1.2a

7) 사망

· 없음

8) 치료 중단 유도 AE

· 없음

9) 투여 중단 유도 AE

· 없음

10) 관심대상 이상사례(AESI)

· 심각한 또는 중증 감염, 피막성 박테리아로 인한 감염, 용혈 및 혈전증, 혈소판 수 감소, 고환에 대한 영향, 갑상선 변화

· (피막성 박테리아로 인한 감염) 입타코판 그룹 1/62명(1.6%)은 헤모필루스 기관지염이었음. 항 C5 그룹은 없었음

· (용혈 및 혈전증)

-(혈전증) 입타코판 그룹에 속한 한 환자는 혈전증에 대한 SMQ 분석을 통해 일과성 허혈 발작과 편마비라는 두 가지 사건을 겪었음. 혈전색전성 병인보다는 동시에 보고된 동기능 부전 증후군의 맥락에서 낮은 심박출량과 불충분한 혈류로 인한 것으로 간주되었음

-(용혈) 이 그룹화에는 돌발성 용혈, 혈관 외 용혈 및 일반 용혈뿐만 아니라 혈중 젖산 탈수소효소 증가, 안구 황달, 혈중 크레아티닌 증가 및 황달과 같은 PT가 포함됨. 혈중 젖산 탈수소효소 증가, 혈중 크레아티닌 증가, 혈색소뇨증, 안구 황달 또는 혈색소 감소 등의 PT에 대한 중대하거나 중증인 사건은 없었음.

· (혈소판 수 감소) 입타코판 그룹에서는 혈소판 수가 감소한 TEAE가 발생한 환자가 4명(6.5%)인 반면, 항 C5 그룹에서는 없었음

· (고환에 대한 영향) 입타코판 그룹의 남성 환자 1명이 디하이드로테스토스테론이 감소하였음

· (갑상선 변화) 입타코판 그룹에서 PNH 환자 1명(1.6%)은 165일차에 고콜레스테롤혈증과 동시에 갑상선 기능 저하증을 진단 받았으며, 비정상적인 갑상선 호르몬 수치가 한 번 측정되었음. 사건은 중등증으로 평가되었고 약물관련 없었음

Table 12-7 Treatment-emergent adverse events of special interest by risk name and by preferred term in the randomized treatment period (Safety Analysis Set)

Risk Name Preferred term	LNP023 200 mg b.i.d. N=62	Anti-C5 N=35	Risk Difference (95% CI)
Number of patients with at least one event	**16 (25.8)**	**11 (31.4)**	**-5.62 (-24.47, 13.22)**
Serious or severe infections	2 (3.2)	3 (8.6)	-5.35 (-15.61, 4.92)
COVID-19	1 (1.6)	2 (5.7)	-4.10 (-12.41, 4.20)
Pyelonephritis	1 (1.6)	0	1.61 (-1.52, 4.75)
Urinary tract infection	1 (1.6)	0	1.61 (-1.52, 4.75)
Arthritis bacterial	0	1 (2.9)	-2.86 (-8.38, 2.66)
Intervertebral discitis	0	1 (2.9)	-2.86 (-8.38, 2.66)
Sepsis	0	1 (2.9)	-2.86 (-8.38, 2.66)
Infections caused by encapsulated bacteria	1 (1.6)	0	1.61 (-1.52, 4.75)
Bronchitis haemophilus	1 (1.6)	0	1.61 (-1.52, 4.75)
PNH Haemolysis and Thrombosis	10 (16.1)	10 (28.6)	-12.44 (-29.99, 5.10)
Blood lactate dehydrogenase increased	4 (6.5)	3 (8.6)	-2.12 (-13.23, 8.99)
Breakthrough haemolysis	2 (3.2)	6 (17.1)	-13.92 (-27.15, -0.68)
Blood creatinine increased	1 (1.6)	0	1.61 (-1.52, 4.75)
Haemoglobinuria	1 (1.6)	0	1.61 (-1.52, 4.75)
Hemiparesis	1 (1.6)	0	1.61 (-1.52, 4.75)
Ocular icterus	1 (1.6)	0	1.61 (-1.52, 4.75)
Transient ischaemic attack	1 (1.6)	0	1.61 (-1.52, 4.75)
Extravascular haemolysis	0	2 (5.7)	-5.71 (-13.40, 1.98)
Jaundice	0	1 (2.9)	-2.86 (-8.38, 2.66)
Testicular effects	1 (1.6)	0	1.61 (-1.52, 4.75)
Dihydrotestosterone decreased	1 (1.6)	0	1.61 (-1.52, 4.75)
Thyroid changes	1 (1.6)	0	1.61 (-1.52, 4.75)
Hypothyroidism	1 (1.6)	0	1.61 (-1.52, 4.75)
Decreased platelets	4 (6.5)	0	6.45 (0.34, 12.57)
Thrombocytopenia	3 (4.8)	0	4.84 (-0.50, 10.18)
Platelet count decreased	1 (1.6)	0	1.61 (-1.52, 4.75)

- A patient with multiple adverse events within risk is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- Preferred terms are sorted within risk in descending frequency of AEs in the LNP023 column.
- MedDRA Version 25.0 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period.
- On-treatment period for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- On-treatment period for Anti-C5 is from the first dose date until one day before the next planned dose.
- A patient with multiple occurrences of a risk under one treatment is counted only once for the same risk for that treatment.
- Compound Case Retrieval Strategy Sheet as of 2022-12-20.

Source: Table 14.3.1-2.1a

11) 실험실수치 이상

· (혈액학) 입타코판 그룹과 항 C5 그룹의 결과가 일반적으로 비슷했음

· (임상화학) 임상적으로 의미 있는 경향이 나타나지 않았음

· (활력징후) 임상적으로 의미있는 변화 없었음.

· (심전도) 시험 전반에서 심장 안전성 관련 평가 시에 임상적으로 의미 있는 이상에 대한 우려되는 추세는 없었음

12) 하위군 분석

· 연령, 성별, 인종에 따른 하위분석을 실시함

· 내인성 인자에는 연령, 성별, 인종에 따른 하위분석을 실시하였고 하위군 전반에서 일관되었고 전체 안전성 프로파일과 유사했음. 18세 미만의 환자는 포함되지 않았음. ≥75에 연령군은 조사되지 않았으며, 이 연령대의 환자는 8/170명(4.7%)에 불과했음

· 외인성 인자에는 면역억제제의 병용투여에 따른 감염 분석과 이전에 항 C5 치료 경험 유무에 따라 분석함. 면역억제제를 병용투여받지 않은 환자에 비해 면역억제제를 병용투여 받는 중인 환자에서 감염이 더 자주 보고되었지만 (100 환자-년당 발병 건수 기준), 이러한 분석으로부터 입타코판이 감염 보고율에 미치는 영향을 식별할 수 없었음. SAE는 보체 억제제 경험이 있는 환자와 보체 억제제 경험이 없는 환자의 하위군 전체에 걸쳐 비슷한 비율의 환자에서 보고되었음

13) 임부 및 수유부

· APPLY-PNH RTP에서는 입타코판군에서 1명의 환자가 임신을 하게 되었음. [PID C12302- 6001003]. 이 환자는 입타코판을 4개월 동안 복용했고 한 달 만에 마지막 월경을 하다가 임신 사실을 깨닫고 치료를 중단했음. 시험 프로토콜에 따라 입타코판 용량을 일주일 동안 30 mg 1일 1회로 줄인 후, 일주일 동안 10 mg 1일 1회를 투여한 후 141일차에 중단했음. 환자는 입타코판 용량 감량 기간 시작과 동시에 에쿨리주맙 치료를 재개했음. 2주간의 용량 감소 기간이 끝난 후 환자의 헤모글로빈은 3.8g/dL(7.5g/dL까지) 감소한 반면 LDH는 정상 범위 내에서 유지되었음

· APPLY-PNH 연장 치료기간 동안 입타코판 투여군에서 1명의 환자가 2차례 임신을 하게 됐음 [PID C12302-3003002]. 이 환자는 약 6개월 동안 입타코판을 복용했고 임신 테스트 결과는 양성이었음. 환자는 자발적으로 임신을 종결시키기로 결정했으며 210일째에 선택적 낙태를 실시했음. 환자는 입타코판 200 mg b.i.d를 계속 복용했고 287일차에는 마지막 월경을 했음. 정확하지 않은 어느 날에, 환자는 임신 양성 반응을 보였음. 327일차에는 의사의 결정에 따라 시험 약물을 1일 1회로 변경하여 투여했다. 328일차에는 시험 프로토콜에 따라 입타코판 용량을 일주일 동안 30 mg 1일 1회로 줄이고, 이어서 일주일 동안 10 mg 1일 1회를 투여한 후 342일차에 중단했음. 환자는 입타코판 용량 감소 기간이 시작되면서 에쿨리주맙 치료를 다시 시작했음. 복용량을 감소시키는 첫 주의 말에 이 환자의 헤모글로빈은 13.2에서 10.1 g/dL로 감소했음. 그 주 동안 환자는 입타코판과 관련이 있는 것으로 의심되지 않는 자연 유산을 경험했음. 2주간의 감량 기간이 끝나면 환자의 헤모글로빈은 5.7 g/dL (7.5 g/dL까지) 감소한 반면 LDH는 1.5×ULN 미만으로 유지되었음

· 입타코판이 모유 수유 중인 아이나 모유 생산에 미치는 영향에 대한 데이터는 없음

· 입타코판이 사람의 수태능에 미치는 영향에 대한 데이터는 없음

14) 과다복용

· 과다 복용 사례는 없었음.

- [CLNP023C12301] (APPOINT-PNH) 보체 억제제 치료 경험이 없는 성인 PNH 환자를 대상으로 입타코판 1일 2회 경구 투여의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 단일군, 라벨 공개 시험 (현재 진행 중)
  (자료마감일 2022.11.2.)

1) 시험설계

· 공개, 단일군, 다기관, 3상

· (대상자) 항-C5 항체를 포함한 보체 억제제 요법 투여 경험이 없는 PNH 환자에게 입타코판 200 mg b.i.d. 투여

그림 1-2 APPOINT-PNH 시험 설계



출처: [C12301 시험-24주-섹션 9], (섹션 1.1.2)에서 발췌됨

2) 목적

· (1차)

: 적혈구 수혈 없이 베이스라인 대비 ≥ 2 g/dL 의 지속적인 헤모글로빈 수준 증가를 달성한 입타코판 투여 참가자의 비율에 대한 입타코판의 효과를 평가

· (2차)

: 적혈구 수혈 없이 ≥ 12 g/dL 의 지속적인 헤모글로빈 수준을 달성한 참가자의 비율에 대한 입타코판의 효과를 평가.

: 계속 수혈을 받지 않는 참가자의 비율로 정의한 수혈 회피 (TA)에 대한 입타코판의 효과를 평가.

: 헤모글로빈의 평균 변화에 대한 입타코판의 효과를 평가.

: LDH 의 평균% 변화에 대한 입타코판의 효과를 평가.

: 돌발성 용혈 (BTH)의 비율에 대한 입타코판의 효과를 평가.

: 망상적혈구 수의 평균 변화에 대한 입타코판의 효과를 평가.

: FACIT-피로 설문지를 이용하여 피로 개선에 대한 입타코판의 효과를 평가.

: 주요 혈관 이상반응 (MAVE, 혈전증 포함)의 비율을 평가.

: 입타코판의 안전성 및 내약성을 평가

3) 유효성 평가변수

· (1차 평가변수)

: 제14일과 제168일 사이에 농축 적혈구(pRBC) 수혈 없이, 제126일과 제168일 사이에 평가하여, 베이스라인 대비 Hb≥2g/dL인 참가자 비율

* 유효성 데이터 컷오프: 2022.11.2

· (2차 평가변수)

: 제 14 일과 제 168 일 사이에 적혈구 수혈 없이, 제 126 일과 제 168 일 사이에 Hb 수준 ≥ 12 g/dL 로 정의한 반응

: 제 14 일과 제 168 일 사이에 농축 적혈구 수혈을 실시하지 않음

: 제 126 일과 제 168 일 사이 방문에서의 평균으로서 헤모글로빈 (g/dL)의 베이스라인 대비 변화

: 제 126 일과 제 168 일 사이 방문에서의 평균으로서 LDH 수준 (U/L)의 베이스라인 대비% 변화

: 제 1 일과 제 168 일 사이에 보고된 돌발성 용혈의 발생

: 제 126 일과 제 168 일 사이 방문에서의 평균으로서 망상적혈구 수 (109/L)의 베이스라인 대비 변화

: 제 126 일과 제 168 일 사이 방문에서의 평균으로서 FACIT-피로 점수의 베이스라인 대비 변화

· 하위군 분석

: 이전의 수혈 의존성, 이전의 항-C5 항체 투여, 진단 이후 기간, 연령 범주, 성별 및 베이스라인 헤모글로빈

4) 가설

· 본 핵심임상시험은 단일군 임상으로 가설검정 미실시

5) 분석군

· 전체 분석군(FAS): 적합성이 확인되어 임상시험 약물을 배정 받은 모든 참가자. (유효성 평가 분석 데이터 세트)

· 안전성 분석군: 최소 1 회 용량의 임상시험 약물을 투여 받은 모든 참가자. 참가자는 투여 받은 임상시험 약물에 따라 분석되며, 여기서 투여 받은 약물은 참가자가 해당 약물을 최소 1 회 용량 이상 투여 받은 경우 배정된 약물로 정의함

6) 대상환자

· 주요 선정기준

: RBC 를 이용한 고감도 유세포 분석을 통해 확인된 PNH 진단이 있고 백혈구 (WBC) (과립구/단핵구) 클론 크기가 ≥ 10%인 18 세 이상의 남녀

: 스크리닝 동안 및 임상시험 약물 투여 시작 전에 중앙 검사실 평가를 통해 확인된 평균 헤모글로빈 수준 <10 g/dL:

- 스크리닝 중에 RBC 수혈을 받지 않은 환자의 경우, 2-8 주 간격으로 헤모글로빈을 2 회 측정하여 (평균 < 10 g/dL).
- 적합하게 된 후 RBC 수혈을 받은 환자의 경우, 첫 번째 스크리닝 방문에서 헤모글로빈 측정을 1 회 실시하여 (<10 g/dL).

: 스크리닝 기간 동안 2-8 주 간격으로 최소 2 회 이상 중앙 검사실 측정에 대해 LDH > 1.5 x 정상치 상한 (ULN).

: 투여를 시작하기 전에 수막구균 (Neisseria meningitidis) 감염에 대한 백신접종이 필요하다. 환자가 이전에 백신접종을 받지 않았거나 추가접종이 필요하다면, 현지 규정에 따라, 최초 투여로부터 적어도 2 주 전에 백신을 접종해야 한다.

: 이전에 폐렴구균 (Streptococcus pneumoniae) 및 헤모필루스 인플루엔자균 (Haemophilus influenzae) 감염에 대한 백신접종을 받지 않았다면, 이용 가능할 경우 현지 규정에 따라 접종해야 한다. 최초 투여로부터 적어도 2 주 전에 백신을 접종해야 한다.

· 주요 제외기준

: 항-C5 항체를 포함하여 보체 억제제를 이용한 선행 요법.
: 스크리닝 시에 선천성 보체 결핍증이 알려져 있거나 의심되는 경우.
: 조혈모세포 이식의 과거력.
: 골수 부전의 임상검사실 검사 증거 (망상적혈구 <100x109/L; 혈소판 <30x109/L; 호중구 <500x106/L)가 있는 환자.
: 임상시험용 의약품 투여 전 14 일 이내에 활동성 전신 세균, 바이러스 (COVID-19 포함) 또는 진균 감염.
: 수막구균 또는 폐렴구균과 같은 피막성 유기체에 의해 발생한 재발성 침습적 감염의 과거력.
: 시험자가 판단하기에 참가자의 임상시험 참여를 방해하는 중증 신장 질환 (예: 투석), 진행성 심장 질환 (예: 뉴욕심장협회 (NYHA) class IV), 중증 폐질환 (예: 중증 폐 고혈압 (세계보건기구 (WHO) class IV)) 또는 간 질환 (예: 활동성 간염)을 포함하지만 이에 국한되지 않는 주요 동시 동반질환.
: 임상시험 과정 동안 임신 또는 모유 수유 중이거나 임신할 의지가 있는 여성 환자
: 시험약을 투여하는 동안 및 시험약 중단 후 1 주일 동안 효과적인 피임 방법을 사용하지 않는 한, 생리적으로 임신할 가능성이 있는 모든 여성으로 정의한 가임기 여성

7) 투여방법
・ 200mg b.i.d로 경구투여

8) 시험 결과
① 환자 참여 상태 및 중단
(노출기간)
- 입타코판을 투여받은 환자 40명 모두 핵심 치료 기간을 마쳤음다. 데이터 마감일(2022.11.2)를 기준으로 7명이 연장 치료 기간을 완료했으며, 나머지 32명은 진행 중이었음(나머지 환자는 데이터 마감일에 핵심 치료 기간을 완료하여 아직 연장 기간에 들어가지 않은 것으로 기록되었음)

Table 3-6 Patient disposition in APPOINT-PNH (FAS)

Disposition/Reason	LNP023 200mg b.i.d. N=40 n (%)
Core treatment period	
Completed treatment	40 (100)
Completed treatment period	40 (100)
Extension treatment period	
Treatment ongoing #	32 (80.0)
Completed treatment	7 (17.5)
Completed treatment period	7 (17.5)
Discontinued treatment period	0

N = number of patients in Full analysis set.
n is the number of non-missing observations in each row category.
One patient had the last visit in the core treatment period on the day of the data cut-off date and therefore did not enter the extension treatment period by the data cut-off date.
Percentages are based on no. of patients in Full analysis set.
Ongoing at the time of the data cut-off date 2022-11-02
Source: [Study C12301-24w-Table 10-2]

② 환자 특성
(베이스라인의 인구학적 및 질환 특성)
- 평균 연령은 42.1세였으며, 57.5%가 남성이었음. 아시아(65.0%)와 유럽(35.0%)에서 등록되었고, 20명(50%)은 중국에서 등록되었음. 환자의 총 67.5%는 아시아인이었고, 30.0%는 백인이었고, 1명 (2.5%)은 흑인 또는 아프리카계 미국인이었음.

- PNH의 평균 기간은 4.70년이었고, 환자의 55.0%가 3년 이상 진단을 받았음. 평균 (SD) 베이스라인 헤모글로빈 수치는 8.16 g/dL (1.087)였고, 베이스라인 LDH의 중앙값은 1581.5 U/L (범위: 522 – 3244)였으며 (상당한 IVH가 있는 환자를 나타냄), 환자의 대다수 (70.0%)가 시험약 치료 6개월 전에 수혈을 받았음. 평균 ARC는 154.33 (63.666) x109/L이었고, 베이스라인의 총 PNH 적혈구 클론 크기 비율의 평균은 42.71% (21.228)였음. 5명 (12.5%)이 최소 한 가지의 MAVE 병력을 가졌음

Table 3-4 Patient demographics and baseline disease characteristics for APPOINT-PNH (FAS)

Characteristic Categories/Statistics	LNP023 200mg b.i.d. N=40
Age (years)	
Mean (SD)	42.1 (15.85)
Age category (years) - n (%)	
18 - < 65 years	37 (92.5)
65 - < 75 years	2 (5.0)
≥ 75 years	1 (2.5)
Gender - n (%)	
Male	23 (57.5)
Female	17 (42.5)
Race - n (%)	
White	12 (30.0)
Black or African American	1 (2.5)
Asian	27 (67.5)
Disease duration (years)[a]	
Mean (SD)	4.699 (5.5379)
Baseline hemoglobin - n (%)	
< 8 g/dL	15 (37.5)
≥ 8 g/dL	25 (62.5)
Baseline hemoglobin - n (%)	
< 6 g/dL	2 (5.0)
≥ 6 g/dL	38 (95.0)
Baseline hemoglobin (g/dL)	
Mean (SD)	8.155 (1.0871)
Median (Min – Max)	8.050 (5.80 - 10.00)
Baseline LDH level (U/L)	
Mean (SD)	1698.8 (683.33)
Median (Min – Max)	1581.5 (522 – 3244)
Transfusion in the last 6 months prior to study treatment - n (%)	
Yes	28 (70.0)

No	12 (30.0)
Number of transfusions in the last 6 months prior to study treatment - n (%)	
< 2	19 (47.5)
≥ 2	21 (52.5)
Number of transfusions in the last 6 months prior to study treatment among patients who had a transfusion	
n	28
Mean (SD)	3.1 (2.09)
Median (Min – Max)	2.0 (1 – 8)
Platelets (10^9/L), blood	
Mean (SD)	159.4 (61.09)
Median (Min – Max)	150.5 (35 – 316)
Absolute reticulocyte count (10^9/L), blood	
Mean (SD)	154.33 (63.666)
Median (Min – Max)	139.20 (59.4 - 324.8)
Baseline FACIT - Fatigue total score	
Mean (SD)	32.78 (10.170)
Median (Min – Max)	34.25 (13.0 - 50.5)

SD = Standard Deviation
Percentages are based on no. of patients in Full analysis set and n is the number of non-missing observations in each row category. The baseline value is defined to be the last result obtained at or prior to start of study treatment (Day 1) but not for hemoglobin. The baseline value of hemoglobin is defined to be the mean of the two measurements taken during screening.
[a] Disease duration is derived from the start date of PNH in Medical History page up to the date of screening.
Source: [Study C12301-24w-Table 10-5, Table 10-6]

③ 유효성 평가 결과

1) 분석 대상자군:

· FAS 40명

2) 1차 유효성 평가변수

· 적혈구 수혈 없이 헤모글로빈 수치가 베이스라인 대비 ≥2g/dL 지속적으로 증가한 환자 비율(95% CI)은 92.2%(82.5, 100.0)였음. 양측 95% CI의 하한인 82.5%는 사전에 명시된 임계값인 15%를 5배 이상 초과했음. 평가 가능하고 누락되지 않은 관찰 데이터에 따르면, 31/33명 환자에서 헤모글로빈 수치가 베이스라인 대비 ≥ 2g/dL 지속적으로 증가했음

Table 11-2 Primary estimand - responder analysis of hemoglobin change from baseline between Day 126 and Day 168 in the absence of requirement of packed-red blood cell transfusions between Day 14 and Day 168 (Full Analysis Set) – treatment policy estimand

Responder Criterion	Treatment (N=40)	n/M	Marginal proportion (95% CI)[1]
Increase in hemoglobin levels ≥ 2 g/dL from baseline[$] without requiring RBC transfusions[#]	LNP023 200 mg b.i.d.	31/33	92.2 (82.5, 100.0)

N: Total number of patients included in the model (without missing covariates).
n: The number of patients who responded based on non-missing data.
M: The number of patients with response variable defined based on non-missing data (evaluable patients)
[1] The marginal proportion of responders was computed using simple proportion. The 95% CI was obtained using the bootstrap method.
[$] between Day 126 and 168 (at least 3 out of 4 scheduled measurements).
[#] between Day 14 and Day 168. Requiring RBC refers to any patient receiving transfusions or meeting protocol defined criteria or imputed hemoglobin values ≤ 9 g/dL (≤ 8 g/dL for Chinese population).
Source: Table 14.2-1.1

· 민감도 분석: 일차 분석의 강건성과 일관성(적혈구 수혈 없이 헤모글로빈 수치가 베이스라인 대비 ≥ 2g/dL 지속적으로 증가함)은 모든 민감도 분석 및 보충 분석의 일관된 결과를 나타냄

Table 3-10 Summary of sensitivity and supplementary analyses for the response analysis endpoints in APPOINT-PNH (FAS) – treatment policy estimand

Endpoints	Analysis description Source	n/m	Marginal proportion (95% CI)[1]
Primary endpoint			
≥ 2 g/dL increase in Hb from baseline($) in the absence of RBC transfusions(#)	**Primary analysis**	31/33	92.2% (82.5, 100.0)
	Sensitivity analysis including local labs Missing central lab hemoglobin data were replaced by available local lab data collected at the same visit	35/37	94.1% (85.0, 100.0)
	Sensitivity analysis where patients with multiple imputed hemoglobin values between ≥7 and ≤ 9 g/dL were considered as not meeting the criteria for transfusion (hence, only patients with hemoglobin ≤ 7g/dL or ≤ 6g/dL for Chinese patients were considered to have met the criteria)	31/33	94.6% (87.5, 100.0)
	Sensitivity analysis determining transfusion avoidance without imputation	31/33	94.6% (87.5, 100.0)
	Supplementary analysis Patients requiring rescue therapy were considered as failures for the primary hematological response endpoint [2].	31/33	92.2% (82.5, 100.0)
Secondary endpoint			
Hemoglobin levels ≥ 12 g/dL ($) without requiring RBC transfusions (#)	**Primary analysis**	19/33	62.8% (47.5, 77.5)
	Sensitivity analysis including local labs Missing central lab hemoglobin data were replaced by available local lab data collected at the same visit	23/38	62.5% (47.5, 77.5)
	Sensitivity analysis where patients with multiple imputed hemoglobin values between ≥7 and ≤ 9 g/dL were considered as not meeting the criteria for transfusion (hence, only patients with hemoglobin ≤ 7g/dL or ≤ 6g/dL for Chinese patients were considered to have met the criteria)	19/33	62.8% (47.5, 77.5)
	Sensitivity analysis determining transfusion avoidance without imputation	19/33	62.8% (47.5, 77.5)

n: The number of patients who responded based on non-missing data.
M: The number of patients with response variable defined based on non-missing data (evaluable patients)
$ between Day 126 and 168 (at least 3 out of 4 scheduled measurements).
# between Day 14 and Day 168. Requiring RBC refers to any patient receiving transfusions or meeting protocol defined criteria or imputed Hb values ≤9 g/dL (≤ 8 g/dL for Chinese population).
[1] The marginal proportion of responders was computed using simple proportion. The 95% CI was obtained using the bootstrap method.
[2] No patient received rescue therapy; hence the result is identical to the primary analysis.
Source: : ≥ 2 g/dL increase in hemoglobin from baseline: [Study C12301-24w-Table 11-3, Table 14.2-1.1, Table 14.2-1.1.2, Table 14.2-1.1.3, Table 14.2-1.1.4, Table 14.2-1.4]. Hemoglobin ≥12 g/dL: [Study C12301-24w-Table 11-4, Table 14.2-2.1, Table 14.2-2.1.1, Table 14.2-2.1.2, Table 14.2-2.1.3]

3) 2차 유효성 평가변수

(헤모글로빈 수치가 ≥12 g/dL로 지속된 환자 비율)

- 적혈구 수혈 없이 헤모글로빈 수치가 ≥12 g/dL로 지속된 환자 비율(95% CI)은 62.8%(47.5, 77.5)였음. 19/33명 환자에서 적혈구 수혈 없이 헤모글로빈 수치가 ≥ 12 g/dL로 지속되었음

Table 11-4 Responder analysis of absolute hemoglobin values between Day 126 and Day 168 in the absence of requirement of packed-red blood cell transfusions between Day 14 and Day 168 (Full Analysis Set): treatment policy estimand

Responder Criterion	Treatment	n/M	Marginal proportion (95% CI)[1]
Having hemoglobin levels ≥ 12 g/dL[$] without requiring RBC transfusions[#]	LNP023 200mg b.i.d. N=40	19/33	62.8 (47.5, 77.5)

N: Total number of patients included in the model (without missing covariates).
n: The number of patients who responded based on non-missing data.
M: The number of patients with response variable defined based on non-missing data (evaluable patients)
[1] The marginal proportion of responders was computed using simple proportion. The 95% CI was obtained using the bootstrap method.
[$] between Day 126 and 168 (at least 3 out of 4 scheduled measurements).
[#] between Day 14 and Day 168. Requiring RBC refers to any patient receiving transfusions or meeting protocol defined criteria or imputed HGB values ≤ 9 g/dL (≤ 8 g/dL for Chinese population).
Source: Table 14.2-2.1

(적혈구 수혈 회피)

- 14일차와 168일차 사이에 수혈을 회피한 환자 비율(95% CI)은 97.6%(92.5, 100.0)였음. 40명의 모든 환자는 14일차와 168일차 사이에 적혈구 수혈을 필요로 하지 않았음

Table 11-5 Analysis of transfusion avoidance (Full Analysis Set): treatment policy estimand

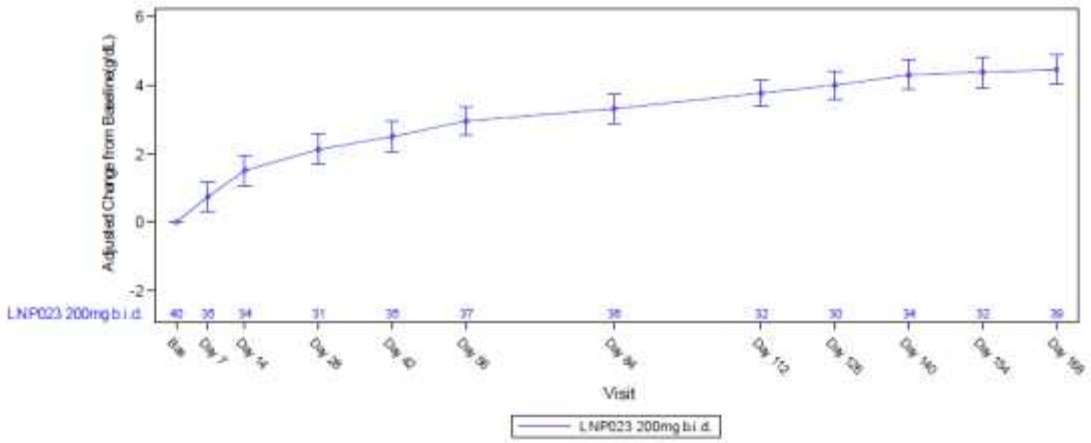
Responder Criterion	Treatment	n/M	Marginal proportion (95% CI)[1]
Transfusion avoidance[#]	LNP023 200mg b.i.d. N=40	40/40	97.6 (92.5, 100.0)

N: Total number of patients included in the model (without missing covariates).
n: The number of patients who did not receive transfusions nor meet protocol defined criteria between Day 14 and Day 168 per CRF page 'Transfusion during the study'.
M: The number of patients with response variable defined based on non-missing data (evaluable patients)
[1] The marginal proportion of responders was computed using simple proportion. The 95% CI was obtained using the bootstrap method.
[#] between Day 14 and Day 168. Requiring RBC refers to any patient receiving transfusions or meeting protocol defined criteria or imputed Hb values ≤ 9 g/dL (≤ 8 g/dL for Chinese population).
Source: Table 14.2-3.1

(헤모글로빈 (g/dL)의 베이스라인 대비 변화)

- 126일차와 168일차 사이의 방문 평균으로서 헤모글로빈 수치의 베이스라인 대비 조정된 평균 변화는 +4.28g/dL(95% CI: 3.87, 4.70)이었음. 베이스라인에서 조정된 변화를 기반으로 헤모글로빈 수치가 증가하는 것은 빠르면 7일차에 관찰되었고, 헤모글로빈 수치(조정된 평균)는 140일차까지 계속 증가했으며 168일차까지 유지되었음. 평균(SD) 헤모글로빈 수치는 일관되었음. 베이스라인의 평균 (SD) 헤모글로빈 수치는 8.16(1.09) g/dL이었고, 168일차에 헤모글로빈 수치가 눈에 띄게 증가하여 평균(SD)은 12.56(1.486) g/dL이었음.

Figure 3-4 **Least squares means (95% CI) of change from baseline in hemoglobin (g/dL) in the core treatment period in APPOINT-PNH (FAS)**



Bas: Baseline

Intercurrent events are handled with treatment policy strategy, except for RBC transfusions which is handled as hypothetical strategy.

In addition, hemoglobin values at visits in 30 days following transfusions are considered as missing and are imputed. Treatment discontinuation for any reason is handled with a treatment policy strategy.

Change from baseline was analyzed using a Mixed Model of Repeated Measures (MMRM) which includes age (indicator variable of age ≥ 45 years), sex, history of transfusion (yes/no) prior to study treatment, visit, baseline hemoglobin as fixed effects and the interaction between visit and baseline hemoglobin levels.

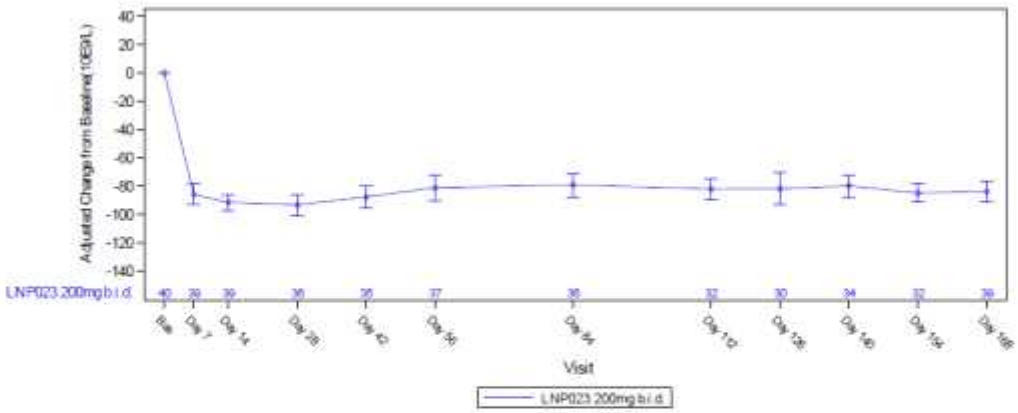
- Error bars represent 95% confidence intervals.

Source: [Study C12301-24w-Figure 14.2-4.1]

(망상적혈구 수(109/L) 베이스라인 대비 변화)

- 126일차와 168일차 사이 방문 평균으로서 ARC 수치의 베이스라인 대비 조정된 평균(95% CI) 변화는 -82.48×109/L(-89.33, -75.62)였음. APPLY-PNH와 마찬가지로, 입타코판이 ARC 감소에 미치는 현저한 영향은 이미 7일차에 관찰되었으며 (베이스라인 대비 조정된 평균 변화 -85.75×109/L) 감소된 수는 168일차까지 유지되었음

Figure 3-6 **Least squares means of change from baseline in absolute reticulocyte count (10^9/L) in the core treatment period in APPOINT-PNH (FAS)**



Bas: Baseline

Intercurrent events are handled with treatment policy strategy.

- The baseline value of reticulocyte counts is defined to be the last result obtained at or prior to start of study treatment (Day 1).

Change from baseline is analyzed using a Mixed Model of Repeated Measures (MMRM) which includes age (indicator variable of age ≥ 45 years), sex, history of transfusion (yes/no) prior to study treatment, visit, baseline reticulocyte counts as fixed effects and visit*baseline reticulocyte counts as interaction.

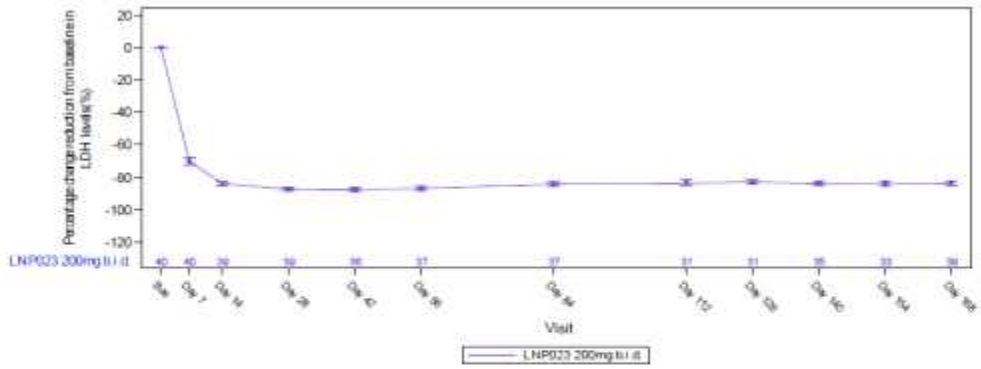
- Error bars represent 95% confidence intervals.

Source: [Study C12301-24w-Figure 14.2-6.1]

(LDH 수치의 베이스라인 대비 변화)

- 입타코판 치료로 인해 126일차와 168일차 사이의 방문 평균인 LDH 수치의 베이스라인 대비 조정된 평균 백분율 변화는 -83.55%(95% CI -84.90%, -82.08%)였음. 입타코판이 LDH 감소에 미치는 영향은 빠르게 나타났고, 이미 7일차에 베이스라인(95% CI) 대비 조정된 평균 백분율 변화는 -70.11%(-72.11, -67.97)였음. 조정된 평균 백분율 변화는 핵심 치료 기간 중 7일차 이후 모든 방문에서 -83%(-84.55, -86.37)보다 컸음

Figure 3-8 **Least squares means (95% CI) of percentage change from baseline in LDH levels (U/L) in the core treatment period in APPOINT-PNH (FAS)**



Bas: Baseline
Intercurrent events are handled with treatment policy strategy.
The baseline LDH is derived following SAP definition.
Percentage change from baseline is analyzed using a Mixed Model of Repeated Measures (MMRM) which includes age (indicator variable of age ≥ 45 years), sex, history of transfusion (yes/no) prior to study treatment, visit, baseline LDH as fixed effects and visit*baseline LDH as interaction.
The log transformation used refers to the natural log (base of e). Results are back-transformed and expressed as geometric means.
Error bars represent 95% confidence intervals.
Source: [Study C12301-24w-Figure 14.2-7.1]

(FACIT-피로)

- 7일차(+3.26점)부터 84일차(+10.30점)까지 FACIT-피로 점수의 베이스라인 대비 조정된 평균 변화가 증가했음. 126일차부터 168일차까지 베이스라인 대비 조정된 평균(95% CI) 점수 변화는 +10.75점(8.66, 12.84)이었음. 베이스라인의 평균 (SD) FACIT-피로 점수는 32.8점 (10.17)이었고 168일차에는 43.9점 (6.24)이었음

(돌발성 용혈(BTH) 발생 비율)

- 핵심 치료 기간 동안 임상적 BTH를 경험한 환자는 없었음
- 진행 중인 연장 치료 기간 동안 1명의 환자가 2건의 임상적 BTH 이상사례를 경험했음. 1건은 중증도가 중증(및 SAE)이었고 다른 1건은 중등증이었음. 해당 환자가 8단위의 적혈구 수혈을 받은 중증 사례는 그 환자가 코로나19에 감염된 지 5일 만에 발생했으며 약물관련성은 없었음. 또한 해당 환자에는 이 때 중등증의 한랭 응집소가 발생했음

(주요 혈관 이상반응(MAVE) 발생 비율)

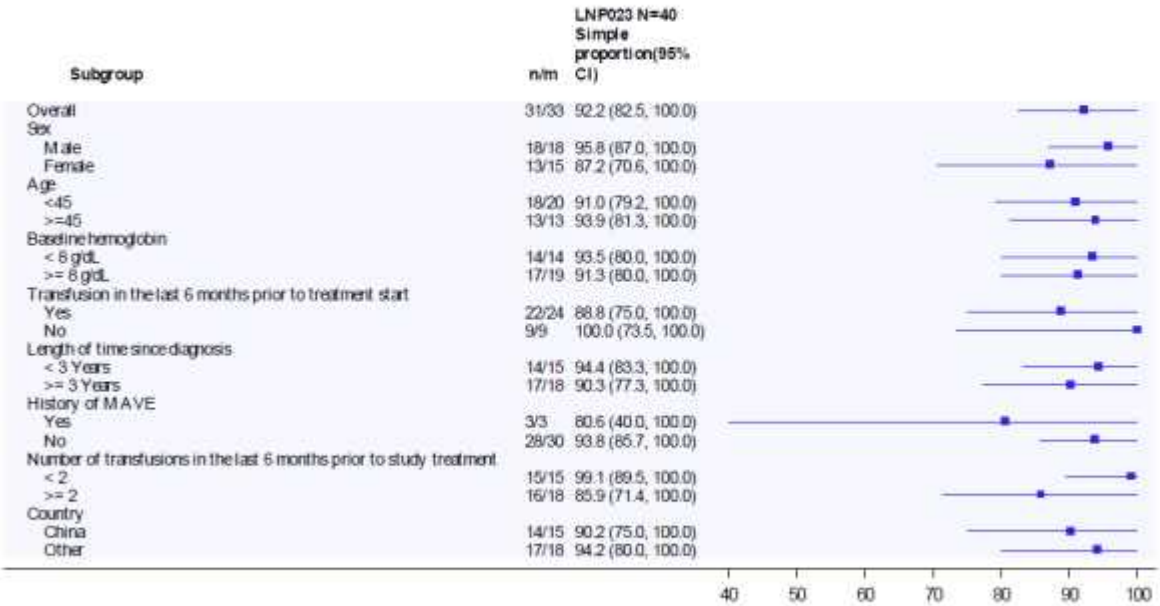
- 데이터 마감일까지 전체 시험 기간 동안 MAVE를 경험한 환자는 없었음

4) 하위군 분석

· 어떠한 공변량도 없이 단순 비율을 사용하여 1차 평가변수에 대한 하위군 분석을 실시함

· 하위군 분석 결과는 연령, 성별, 베이스라인 헤모글로빈, 수혈 (받음/받지 않음), 지난 6개월 내 수혈 횟수, 진단 후 시간, 국가 및 MAVE 병력 등의 평가된 하위군 전체의 일차 평가변수 결과와 전반적으로 일치했음. 국가별 하위군 분석에서 반응을 보인 환자 비율(95% CI)은 일관성이 관찰되었음(중국: 90.2(75.0,100.0), 기타 국가: 94.2(80.0, 100.0)).

Figure 11-1 **Forest plot of subgroup analysis of response based on change from baseline in hemoglobin (>/=2 g/dL) between Day 126 and Day 168 in the absence of requirement of packed-red blood cell transfusions between Day 14 and Day 168 (Full Analysis Set)**



Response is defined as change from baseline in hemoglobin ≥ 2 g/dL on three out of four measurements from Day 126 to Day 168 in patients who didn't meet any protocol defined transfusion criteria or did not receive transfusions between Day 14 and Day 168.

N: Total number of patients included in the model (without missing covariates).

④ 안전성 결과

1) 노출도

· 핵심 치료 기간에서 입타코판 200 mg b.i.d.에 대한 노출 기간의 중앙값은 5.55개월(범위: 5.5~5.8개월) 또는 (169.0일 (165~175개월))이었음

· 데이터 마감일 기준으로 등록한 환자 40명 전원이 핵심 치료 기간을 완료했고, 연장 기간에 들어간 환자는 39명이었음. 데이터 마감일 기준, 7명이 48주(핵심 및 연장 치료 기간) 전체를 완료했으며, 이상사례로 인해 시험 치료를 중단한 환자는 없었음

Table 1-4 Duration of exposure to study treatment in APPOINT-PNH (Safety Analysis Set)

	LNP023 200mg b.i.d. Core treatment period (24 weeks) N=40
Duration of exposure (days)	
N	40
Mean (SD)	169.1 (1.47)
Median (Min – Max)	169.0 (165 – 175)
Cumulative duration of exposure (weeks) – n (%)	
20 <- 24	11 (27.5)
24 <- 28	29 (72.5)

The duration of treatment in the core treatment period = duration from the date of first administration of study treatment to the maximum of the last administration in the core treatment period.
The overall duration of LNP023 200 mg b.i.d. treatment = Duration from the first date of administration to the date of last administration of LNP023 200 mg b.i.d. in the study
Duration of exposure for LNP023 200 mg b.i.d. = Date of last known dose of study drug – Date of first dose of study drug + 1 excluding interruptions.
- Tapering duration, if any, is included from the duration calculations.
Source: [Study C12301-24w-Table 14.3-1.1a]

2) 인구학적 특성

· APPOINT-PNH 시험의 환자의 평균 연령은 42.1세로 APPLY-PNH 시험의 환자(평균 연령: 입타코판 그룹에서 51.7세)보다 약간 더 어렸음. 남성(57.5%)이 더 많았고, 환자의 절반(20/40)이 중국에 등록되어 있어 환자 대다수(67.5%)가 아시아인이었음

· 핵심 치료 기간에는 모든 환자가 시험 전 또는 시험 도중 수막구균 혈청형 A, C, W-135 및 폐렴구균 백신을 접종 받았고, 39/40명(97.5%)의 환자는 시험 전에 또는 시험 도중에 수막구균 혈청형 Y를 접종 받았음. 그리고/또는 현지 관행/규정으로 인해 더 낮은 비율의 환자가 수막구균 혈청형 B(13/40명, 32.5%) 및 B형 헤모필루스 인플루엔자(20/40명, 50.0%) 백신을 접종 받았음

· 베이스라인의 질환 특징은 혈관 내 용혈(중앙값 (범위) 베이스라인 LDH 1581.5(522 – 3244) U/L) 및 빈혈 (평균 (SD) 베이스라인 헤모글로빈 8.16(1.087)g/dL)이 있는 보체 억제제 경험이 없는 PNH 환자를 대표함. PNH의 평균 기간은 4.69년이었으며, 22명(55.0%)의 환자에서 3년 이상 진단되었음. 환자의 대다수 (70.0%)가 시험 치료 6개월 전에 수혈을 받았고, 5명 (12.5%)의 환자에게는 MAVE 병력이 있었음.

3) 이상반응 개요

· 핵심 치료 기간에 TEAE가 발생한 환자의 비율은 37/40명(92.5%)이었음

· 4/40명(10.0%)의 환자에서 SAE가 발생했는데, 이는 APPLY-PNH RTP에서 나타난 비율과 비슷했음

· 사망은 없었고, 치료 중단이나 투여 중단을 초래한 TEAE도 없었음

Table 12-1 Overview of treatment-emergent adverse events (Safety Analysis Set)

Category	LNP023 200 mg b.i.d. N=40, n (%)	
	Core treatment period (24 weeks)	Overall (Core + Extension treatment period until cut-off date)
Adverse events	37 (92.5)	37 (92.5)
Suspected to be treatment related	14 (35.0)	16 (40.0)
Severe AEs	1 (2.5)	3 (7.5)
Suspected to be treatment related	0	1 (2.5)
SAEs	4 (10.0)	6 (15.0)
Suspected to be treatment related	0	1 (2.5)
Fatal SAEs	0	0
Suspected to be treatment related	0	0
AEs leading to treatment discontinuation	0	0
AEs leading to dose interruption	0	0
AEs requiring additional therapy	24 (60.0)	30 (75.0)

- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- Data collected on AE CRF pages is summarized.
- Serious events are those marked Yes for SAE.
- AEs causing study drug discontinuations refer to those with 'Action taken with iptacopan' answered as 'Drug withdrawn'.
- AEs causing study drug interruptions refer to those with 'Action taken with iptacopan' answered as 'Drug interrupted'.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period. On-treatment period for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.

Source: Table 14.3.1-1.1a, 14.3.1-1.2a, 14.3.1-1.3a, 14.3.1-1.5a, 14.3.1-1.7a, 14.3.1-1.8a, 14.3.1-1.12a

4) 가장 흔한 AE(≥5%)

· 감염 및 기생충 감염 TEAE가 16/40명(40.0%)으로 가장 높게 발생하였음

· 각종 위장관 장애 TEAE의 빈도(11/40명, 27.5%)는 APPLY-PNH보다 약간 더 낮았음

· 각종 신경계 장애 TEAE의 빈도(13/40명, 32.5%)는 APPLY-PNH보다 더 높았음

· 혈액 및 림프계 장애 SOC에 해당하는 TEAE는 단 한 명의 환자에서만 발생했음

· 가장 흔히 발생한 PT는 두통, 코로나 19, 상기도 감염이었음

Table 12-2 Treatment-emergent adverse events by primary system organ class (Safety Analysis Set)

	LNP023 200 mg b.i.d. N=40, n (%)	
Primary system organ class	**Core treatment period (24 weeks)**	**Overall (Core + Extension treatment period until cut-off date)**
Number of patients with at least one event	**37 (92.5)**	**37 (92.5)**
Blood and lymphatic system disorders	1 (2.5)	2 (5.0)
Cardiac disorders	2 (5.0)	2 (5.0)
Eye disorders	3 (7.5)	4 (10.0)
Gastrointestinal disorders	11 (27.5)	15 (37.5)
General disorders and administration site conditions	7 (17.5)	10 (25.0)
Hepatobiliary disorders	1 (2.5)	1 (2.5)
Infections and infestations	16 (40.0)	19 (47.5)
Injury, poisoning and procedural complications	3 (7.5)	6 (15.0)
Investigations	12 (30.0)	14 (35.0)
Metabolism and nutrition disorders	7 (17.5)	9 (22.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	4 (10.0)	4 (10.0)
Nervous system disorders	13 (32.5)	14 (35.0)
Psychiatric disorders	2 (5.0)	2 (5.0)
Renal and urinary disorders	5 (12.5)	7 (17.5)
Reproductive system and breast disorders	1 (2.5)	2 (5.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	6 (15.0)	8 (20.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	7 (17.5)	9 (22.5)

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in this AE category.
- System organ classes are presented in alphabetical order;
- MedDRA version 25.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period. On-treatment period is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.

Source: Table 14.3.1-1.1a and Table 14.3.1-1.1b

Table 12-3 Most common treatment-emergent adverse events (>/=5% of the patients in any treatment period) by preferred term (Safety Analysis Set)

Preferred term	LNP023 200 mg b.i.d. N=40, n (%)	
	Core treatment period (24 weeks)	**Overall (Core + Extension treatment period until cut-off date)**
Number of patients with at least one event	**37 (92.5)**	**37 (92.5)**
Headache	11 (27.5)	12 (30.0)
COVID-19	6 (15.0)	7 (17.5)
Upper respiratory tract infection	5 (12.5)	6 (15.0)
Diarrhoea	3 (7.5)	5 (12.5)

Iron deficiency	3 (7.5)	5 (12.5)
Vomiting	2 (5.0)	3 (7.5)
Pyrexia	2 (5.0)	3 (7.5)
Hyperlipidaemia	2 (5.0)	2 (5.0)
Cataract	2 (5.0)	2 (5.0)
Abdominal pain	2 (5.0)	2 (5.0)
Constipation	2 (5.0)	2 (5.0)
Nausea	2 (5.0)	2 (5.0)
Conjunctivitis	2 (5.0)	2 (5.0)
Blood glucose increased	2 (5.0)	2 (5.0)
Periarthritis	2 (5.0)	2 (5.0)
Renal impairment	2 (5.0)	2 (5.0)
Epistaxis	2 (5.0)	2 (5.0)
Nasal congestion	2 (5.0)	2 (5.0)
Dermatitis allergic	2 (5.0)	2 (5.0)
Vision blurred	1 (2.5)	2 (5.0)
Asthenia	1 (2.5)	2 (5.0)
Chest pain	1 (2.5)	2 (5.0)
Contusion	1 (2.5)	2 (5.0)
Amylase increased	1 (2.5)	2 (5.0)
C-reactive protein increased	1 (2.5)	2 (5.0)
Lipids abnormal	1 (2.5)	2 (5.0)
Ureterolithiasis	0	2 (5.0)
Heavy menstrual bleeding	1 (2.5)	2 (5.0)

- A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in this AE category.
- preferred terms are sorted in descending frequency of AEs in the core treatment period.
- MedDRA version 25.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period.
On-treatment period is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.

Source: Table 14.3.1-1.1a and Table 14.3.1-1.1b

5) 약물이상반응(ADR)(≥5%)

· ≥5% 환자에서 입타코판과 관련이 있는 것으로 의심된 유일한 TEAE는 두통 4/40명(10.0%), 구토 2/40명(5.0%)이었음

Table 12-4 Treatment-emergent adverse events suspected to be related to study medication by preferred term (Safety Analysis Set)

	LNP023 200 mg b.i.d. N=40, n (%)	
Preferred term	**Core treatment period (24 weeks)**	**Overall (Core + Extension treatment period until cut-off date)**
Number of patients with at least one event	**14 (35.0)**	**16 (40.0)**
Headache	4 (10.0)	4 (10.0)
Vomiting	2 (5.0)	2 (5.0)
Asthenia	1 (2.5)	1 (2.5)
Blood creatinine increased	1 (2.5)	1 (2.5)
Blood follicle stimulating hormone increased	1 (2.5)	1 (2.5)
Blood magnesium decreased	1 (2.5)	1 (2.5)
Blood triglycerides increased	1 (2.5)	1 (2.5)
Blood uric acid increased	1 (2.5)	1 (2.5)
Dihydrotestosterone decreased	1 (2.5)	1 (2.5)
Dizziness	1 (2.5)	1 (2.5)
Fatigue	1 (2.5)	1 (2.5)
Gastritis	1 (2.5)	1 (2.5)

Haemorrhoidal haemorrhage	1 (2.5)	1 (2.5)
Hepatic function abnormal	1 (2.5)	1 (2.5)
Mucosal infection	1 (2.5)	1 (2.5)
Reverse tri-iodothyronine increased	1 (2.5)	1 (2.5)
Weight increased	1 (2.5)	1 (2.5)
Pneumonia	0	1 (2.5)
Staphylococcal skin infection	0	1 (2.5)

- A patient with multiple adverse events within a preferred term is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in this AE category.
- MedDRA version 25.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period. On-treatment period is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.

Source: Table 14.3.1-1.19a and Table 14.3.1-1.19b

Table 12-5 Exposure-adjusted incidence rate of treatment-emergent adverse events by system organ class (Safety Analysis Set)

Primary system organ class	LNP023 200mg b.i.d. N=40	
	Core treatment period (24 weeks)	Overall (Core + Extension treatment period until cut-off date)
Total patient years [a]	**19.29**	**33.67**
Occurrence rate – θ(n) [b] /95% CI [c]		
Blood and lymphatic system disorders	5.2 (1) / [0.7, 36.8]	8.9 (3) / [2.1, 37.7]
Cardiac disorders	10.4 (2) / [2.6, 40.7]	5.9 (2) / [1.5, 23.2]
Eye disorders	15.6 (3) / [5.2, 46.8]	11.9 (4) / [4.6, 30.4]
Gastrointestinal disorders	88.1 (17) / [48.7, 159.4]	65.3 (22) / [40.1, 106.4]
General disorders and administration site conditions	36.3 (7) / [18.4, 71.7]	29.7 (10) / [17.3, 51.0]
Hepatobiliary disorders	5.2 (1) / [0.7, 36.8]	3.0 (1) / [0.4, 21.0]
Infections and infestations	103.7 (20) / [68.0, 158.0]	77.2 (26) / [53.2, 112.1]
Injury, poisoning and procedural complications	15.6 (3) / [5.2, 46.8]	17.8 (6) / [8.4, 37.6]
Investigations	93.3 (18) / [51.1, 170.5]	74.2 (25) / [42.9, 128.5]
Metabolism and nutrition disorders	46.7 (9) / [22.5, 96.9]	35.6 (12) / [19.1, 66.5]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	20.7 (4) / [8.1, 53.2]	11.9 (4) / [4.7, 30.3]
Nervous system disorders	72.6 (14) / [45.3, 116.4]	50.5 (17) / [31.1, 82.0]
Psychiatric disorders	10.4 (2) / [2.6, 40.7]	5.9 (2) / [1.5, 23.3]
Renal and urinary disorders	25.9 (5) / [11.3, 59.5]	29.7 (10) / [14.4, 61.3]
Reproductive system and breast disorders	15.6 (3) / [2.2, 110.5]	11.9 (4) / [2.6, 55.0]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	41.5 (8) / [18.6, 92.3]	29.7 (10) / [15.1, 58.4]
Skin and subcutaneous tissue disorders	41.5 (8) / [20.2, 85.2]	32.7 (11) / [17.7, 60.4]
Vascular disorders	0	3.0 (1) / [0.4, 21.0]

- n = number of adverse events in the specified category.
- a. Total patient years value is computed as (sum of the duration of on-treatment periods over patients, in days)/365.25.
- b. The occurrence rate θ= (number of episodes per 100 patient years) = 100*(n=the total number of adverse events from all patients in the treatment group)/(the total number of patient-years). All occurrences are counted.
- c. The 95% CIs are calculated with correction for over dispersion (Scosyrev 2016, Scosyrev, Pethe 2022).

Source: Table 14.3.1-1.13a and Table 14.3.1-1.13b

6) 3등급 이상 AE

· 시험군 36.3%, 대조군 27.8%가 중증의 TEAE를 경험함.

· 핵심 치료 기간에 SAE는 APPLY-PNH RTP의 입타코판 그룹에서와 유사한 빈도(4/40명, 10%)였음

Table 12-6 Serious adverse events by preferred term (Safety Analysis Set)

System organ class Preferred term	LNP023 200mg b.i.d. N=40, n (%) Core treatment period (24 weeks)	Overall (Core + Extension treatment period until cut-off date)
Number of patients with at least one event	**4 (10.0)**	**6 (15.0)**
Blood and lymphatic system disorders	0	1 (2.5)
Breakthrough hemolysis	0	1 (2.5)
Eye disorders	1 (2.5)	1 (2.5)
Cataract	1 (2.5)	1 (2.5)
Infections and infestations	2 (5.0)	4 (10.0)
COVID-19	1 (2.5)	2 (5.0)
Pneumonia bacterial	1 (2.5)	1 (2.5)
Pneumonia	0	1 (2.5)
Metabolism and nutrition disorders	1 (2.5)	1 (2.5)
Type 2 diabetes mellitus	1 (2.5)	1 (2.5)

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in this AE category.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs..
- MedDRA version 25.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period. On-treatment period is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.

Source: Table 14.3.1-1.2a and Table 14.3.1-1.2b

7) 치료 중단 유도 AE

· 없음

8) 투여 중단 유도 AE

· 없음

9) 관심대상 이상사례(AESI)

· (피막성 박테리아로 인한 감염) 핵심 치료 기간 동안 1/40명(2.5%)의 환자가 세균성 폐렴을 겪었음

· (용혈) APPOINT-PNH 시험 [PID C12301-1202001]의 연장 기간 동안 입타코판 치료 중에 발생한 돌발성 용혈(BTH)이라는 중대한 사건은 코로나19 감염 및 한랭 응집소병과 관련되어 보고되었고, 후자는 코로나19 감염에 의해 유발될 가능성이 있으며, 두 가지 병발 질환 모두 BTH에 대한 교란 요인일 수 있었으며 입타코판과 관련 없었음. 이 환자는 적혈구 수혈을 받았고 입타코판 치료를 계속하는 동안 BTH가 해결되었음

· (갑상선 변화) APPOINT-PNH 핵심 치료 기간 중 한 명의 PNH 환자에서 경미한 역삼요오드티로닌 증가가 나타났는데, 이는 입타코판 치료와 관련이 있는 것으로 의심되었으며, 26일 후에 해소되었음

Table 12-7 Treatment-emergent adverse events of special interest by risk level terms and preferred term (Safety Analysis Set)

Risk name / Preferred term	LNP023 200 mg b.i.d. N=40, n (%)	
	Core treatment period (24 weeks)	Overall (Core + Extension treatment period until cut-off date)
Severe or serious infections	**2 (5.0)**	**4 (10.0)**
COVID-19 infections	1 (2.5)	2 (5.0)
Pneumonia bacterial	1 (2.5)	1 (2.5)
Pneumonia	0	1 (2.5)
Infections capsular bacteria	**1 (2.5)**	**2 (5.0)**
Pneumonia bacterial	1 (2.5)	1 (2.5)
Staphylococcal skin infection	0	1 (2.5)
PNH Haemolysis and Thrombosis	**1 (2.5)**	**2 (5.0)**
Blood creatinine increased	1 (2.5)	1 (2.5)
Breakthrough hemolysis	0	1 (2.5)
Testicular effects	**1 (2.5)**	**1 (2.5)**
Blood follicle stimulating hormone increased	1 (2.5)	1 (2.5)
Dihydrotestosterone decreased	1 (2.5)	1 (2.5)
Thyroid changes	**1 (2.5)**	**1 (2.5)**
Reverse tri-iodothyronine increased	1 (2.5)	1 (2.5)

- - A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- Preferred terms are sorted within risk in descending frequency of AEs in the LNP023 column.
- MedDRA version 25.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period. On-treatment period for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- A patient with multiple occurrences of a risk under one treatment is counted only once for the same risk for that treatment.
- Compound Case Retrieval Strategy Sheet as of 20-Dec-2022.

Source: Table 14.3.1-2.1a and Table 14.3.1-2.1b

10) 실험실수치 이상

· (혈액학) 입타코판 그룹과 항 C5 그룹의 결과가 일반적으로 비슷했음

· (임상화학) 임상적으로 의미 있는 경향이 나타나지 않았음

· (활력징후) 임상적으로 의미있는 변화 없었음.

· (심전도) 시험 전반에서 심장 안전성 관련 평가 시에 임상적으로 의미 있는 이상에 대한 우려되는 추세는 없었음

11) 하위군 분석

· 안전성 분석에서 하위분석은 사전계획되지 않았음

12) 과다복용

· 과다 복용 사례는 없었음.

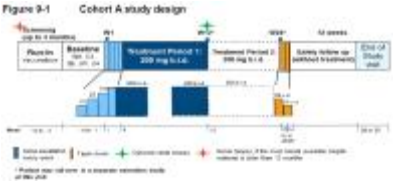
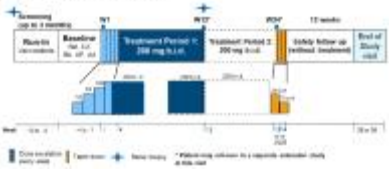
6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

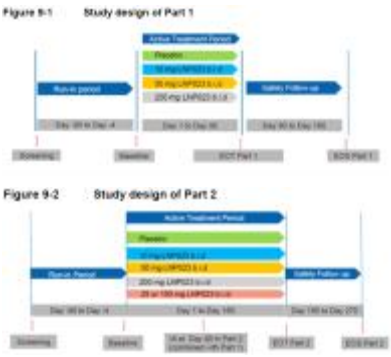
단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
1. [CLNP023X2201] 활성 용혈의 징후가 있는 발작성 야간 혈색소뇨증 (PNH) 환자 대상으로 최소 3개월 동안 표준 치료법 (SoC) (항 C5 단클론항체)과 함께 투여 시 LNP023의 유효성, 안전성, 약동학 및 약력학을 평가하기 위한 13주간의 (이후 치료 연장 단계) 라벨 공개, 단일군, 다회 투여 시험				
2상	PNH 환자 (16명)	5, 25, 100 mg 입타코판 경질 젤라틴 캡슐 CSF	유효성, 안전성, 약동학, 약력학	<유효성> (1차) 92일차(13주차)의 LDH 수준 · SoC에 추가로 입타코판을 투여했을 때 13주차에 두 코

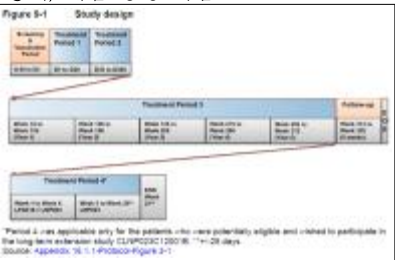
	코호트 1: (N=10) 코호트 2: (N=6)	-코호트 1: N=10 입타코판 200 mg b.i.d.+ 에쿨리주맙 -코호트 2: N=6 입타코판 50 mg b.i.d.+ 입타코판으로 전환할 옵션이 있는 에쿨리주맙 치료 *최소 2주 동안 입타코판 50 mg bid 투여 후 LDH를 기준으로 200 mg bid로 용량 증가 *코호트 1 및 2 연장 시험에 참여하지 않는 사람들의 경우 7일 동안 25 mg을 사용한 다음 10 mg qd를 사용하여 점차 감량		호트 모두에서 LDH가 베이스라인 대비 빠르고 지속적으로 감소했음. 92일까지, 코호트 1의 환자 6/10명이, 코호트 2의 환자 1/6명이 LDH 수준(<250 U/L)의 완전한 정상화를 달성함. 92일차에 코호트 1에 대한 LDH 수준(95% CI)의 최소제곱평균값은 189(-15.8, 394.7) U/L이었고, 코호트 2는 391(106.4, 674.8) U/L이었음. 두 코호트의 베이스라인 대비 평균 감소율은 43.6%였으며 코호트 1의 감소폭이 더 컸음 (2차) · 평균 헤모글로빈이 베이스라인에 +3.20g/dL이었던 것에서 13주차에 12.66g/dL로 임상적으로 의미 있게 증가했음. 9명(60%)는 13주차에 정상 범위의 헤모글로빈 수치 내에서 수혈을 받지 않았음. 대다수(87.5%)는 13주차까지 수혈을 받지 않았으며, 이는 ARC 및 빌리루빈을 포함한 다른 용혈 지표의 개선을 나타냄. PNH 적혈구 상에서의 C3 단편 침착은 베이스라인 대비 급격히 감소하여 PNH 적혈구의 총 클론 크기가 현저하게 증가했고 이는 지속적으로 지속되어 PNH 적혈구의 생존 기간이 연장되고 용혈이 전반적으로 조절되었음. FACIT-피로 점수의 경우 환자가 보고한 피로는 베이스라인부터 13주까지 임상적으로 개선되었으며, 두 코호트 모두 평균(SD) 변화는 +8.14(13.114)였음. 입타코판을 200 mg b.i.d. 용량으로 투여했을 때 용혈(IVH 및 EVH)이 수치적으로 더 우수하고 더 완전하게 억제되었음. (탐색적) · PD 분석을 위해 AP 활성(Wieslab), CP 활성(CH50) 및 가용성 바이오마커(보체 인자 B, 단편 Bb 및 sC5b-9)의 바이오마커 분석이 포함되었음 <안전성> 총 16명 모두 적어도 1건의 TEAE를 경험했으며, 연구기간동안 총 180건의 TEAE가 보고되었음. 약물관련으로 의심되는 AE가 발생한 환자의 비율은 37.5%(6명)였음. 1명에서 치료 중단 SAE(B세포 림프증식성 장애)가 있었고, 1명은 치료 중단되었지만 환자가 사망하기 전에 재개되지 않은 SAE(편평 세포 암종)가 있었음. 코호트 1의 환자 2명은 TEAE로 인해 사망했음. 2001002번 환자는 대동맥궤양 수술 후 대장균 패혈증에 따른 전반적인 신체건강 악화로 사망하였고, 3001005번 환자는 구강 편평세포암종으로 사망하였음
2. [CLNP023X2204] 투여 시작 전 3개월 이내에 보체 억제제 요법으로 치료받지 않은 발작성 야간 혈색소뇨증 및 활성 용혈이 있는 성인 시험대상자를 대상으로 여러 LNP023 투여량을 평가하는 다기관, 무작위 배정, 라벨 공개, 유효성, 안전성, 약동학 및 약력학 시험				
2상	PNH 환자 (13명) 코호트 1: N=7 코호트 2: N=6	5, 25, 100 mg 입타코판 경질 젤라틴 캡슐 CSF -코호트 1: N=7 입타코판 25 mg b.i.d. (4주) 투여 후 입타코판 100 mg b.i.d. (8주) -코호트 2: N=6 입타코판 50 mg b.i.d., 4주 투여 (N=6) 후 입타코판 200 mg b.i.d. (N=5) -2년간의 연장 기간: N=5 입타코판 200 mg b.i.d.	유효성, 안전성, 약동학, 약력학	<유효성> (1차) 12주까지 LDH가 60% 이상 감소하거나 ULN 미만의 LDH가 감소한 환자의 비율 · 1차 평가변수는 두 코호트 모두에서 충족되었음. 13명 중 유효성이 평가된 12명 모두(코호트 1에서 7명, 코호트 2에서 5명) 베이스라인 또는 ULN 미만의 LDH 수준과 비교하여 12주차까지 혈청 LDH 수준이 60% 이상 감소하는 1차 평가변수를 달성하였음. · 코호트 1에서 처음 12주 이내에 7명 모두 베이스라인과 비교하여 LDH 수준이 60% 이상 감소하였음. LDH 반응은 단 1주 만에 1명의 환자를 제외한 모든 환자가 이 역치에 도달하였음. 나머지 1명도 4주차까지 반응을 보였음. 환자 5/7명은 치료 12주까지 언제든지 ULN 미만의 LDH 수치를 보였음 · 코호트 2에서 처음 12주 이내에 5명에서 베이스라인과 비교하여 LDH 수준이 60% 이상 감소하였음. 1명은 심각하지 않은 AE로 인해 투여 중단하하여 1차 분석에 포함되지 않았음. LDH 반응은 빨랐고 5명의 환자 모두 입타

				코판 치료 1주 만에 이 역치에 도달했음 <안전성> 입타코판을 투여받은 9/13명(69.2%)가 연구 기간 동안 80건의 AE를 경험했으며 대부분의 AE는 경증(74/80)이었음. 약물관련된 것으로 의심되는 AE는 5명(38.5%)에서 보고되었으며, 1명(7.7%)은 치료 관련으로 의심되는 AE로 인해 치료를 중단하였음. 전체적으로 AE는 기간 1, 2, 3에서 각각 6/13(46.2%), 4/12(33.3%), 8/12(66.7%)명에서 보고되었으며, 대부분은 경증이었음. 기간 3에서 2명(16.7%)과 기간 1에서 1명(7.7%)이 중등증의 AE이었으나 중증은 없었음. 약물 관련으로 의심되는 AE는 기간 1, 2, 3에서 각각 3/13(23.1%), 1/12(8.3%), 3/12(25.0%)명에서 보고되었음. 단 1명(기간 1의 7.7%)만이 치료 중단으로 이어지는 AE(중등증의 두통)를 겪었음. 중단으로 이어진 AE는 50mg bid 용량에서 발생했음. 치료로 인한 SAE는 없었으며 AE의 빈도와 유형은 용량 의존적이지 않았음.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
1. [CLNP023X2202] C3 사구체병증(C3G)이 있는 두 개의 환자 집단을 대상으로 입타코판의 유효성, 약동학, 약력학, 안전성 및 내약성을 알아보는 12주 (이후 최대 26주까지 선택적 치료 연장)간의 라벨 공개, 비무작위 배정 시험				
2상	C3G 환자 코호트 A: 입타코판 200 mg bid 본래의 신장 (n=16) 코호트 B: 입타코판 200 mg bid 이식 신장 (n=11)	5, 25, 100 mg 입타코판 경질 젤라틴 캡슐 CSF 매주 용량을 10 mg에서 200 mg bid로 증량하고, 11주 동안 200 mg bid로 유지한 후 매주 200 mg bid에서 10 mg qd로 감량한 후 중단한다 (연장 시험에 참여하지 않는 환자의 경우). Figure 9-1 Cohort A study design  Figure 9-2 Cohort B study design 		<안전성> • 입타코판 단독요법은 예상치 못한 또는 새로운 안전성 발견 없이 내약성이 양호했음. • 코호트 A: 14/16명(87.5%)이 총 44건의 AE를 경험했으며 대부분은 경증(37/44)이었음. 치료기간 동안 사망이나 심각한 부작용은 보고되지 않았음. 도입 기간 동안(즉, 입타코판 치료 전) 1명에서 1건의 SAE가 관찰되었음. AE로 인한 중단은 보고되지 않았음. 혈액학, 생화학, 소변검사, 활력징후 또는 ECG 매개변수에서는 눈에 띄는 변화는 없었음 • 코호트 B: 8/11명(72.7%)이 총 36건의 AE를 경험했으며 대부분은 경증(21/36)이었음. 사망자는 보고되지 않았음. SAE는 3명에서 보고되었으나 치료와 관련없었음. AE로 인한 중단은 없었음. 혈액학, 생화학, 소변검사, 활력징후 또는 ECG 매개변수에서는 눈에 띄는 변화는 없었음 Table 12-1 Overall incidence of AEs – number of events and number of patients Cohort A (Safety analysis set) Run-in phase N=16 nE, n$ (%) | Dose-escalation Phase ° N=16 nE, n$ (%) | LNP023 200mg b.i.d. N=16 nE, n$ (%) | Overall N=16 nE, n$ (%) AEs, Patients with AEs: 20, 7 (43.8) | 9, 6 (37.5) | 15, 8 (50.0) | 44, 14 (87.5) AEs of mild intensity: 15, 6 (37.5) | 8, 6 (37.5) | 14, 8 (50.0) | 37, 14 (87.5) AEs of moderate intensity: 4, 2 (12.5) | 1, 1 (6.3) | 1, 1 (6.3) | 6, 3 (18.8) AEs of severe intensity: 1, 1 (6.3) | 0 | 0 | 1, 1 (6.3) SAEs: 1, 1 (6.3) | 0 | 0 | 1, 1 (6.3) Study drug-related AEs: 0 | 0 | 2, 2 (12.5) | 2, 2 (12.5) SAEs drug related: 0 | 0 | 0 | 0 AEs leading to study drug interruption: 0 | 0 | 0 | 0 AEs leading to study drug discontinuation: 0 | 0 | 0 | 0 SAEs leading to study drug discontinuation: 0 | 0 | 0 | 0 Non-SAEs leading to study drug discontinuation: 0 | 0 | 0 | 0 Table 12-3 Incidence of AEs by preferred term by Cohort (≥ 2 patients)- n (percent) of patient Cohort A (Safety analysis set) Preferred term | Run-in phase N=16 n (%) | Dose-escalation Phase ° N=16 n (%) | LNP023 200mg b.i.d. N=16 n (%) | Overall N=16 n (%) Patients with at least one AE Preferred term: 7 (43.8) | 6 (37.5) | 8 (50.0) | 14 (87.5) Abdominal Pain Upper: 0 | 1 (6.3) | 1 (6.3) | 2 (12.5) Anaemia: 1 (6.3) | 1 (6.3) | 0 | 2 (12.5) Blood Creatine Phosphokinase Increased: 1 (6.3) | 1 (6.3) | 1 (6.3) | 2 (12.5) Nausea: 2 (12.5) | 0 | 0 | 2 (12.5)

				Upper Respiratory Tract Infection 2 (12.5) 0 0 2 (12.5) Table 12-6 Incidence of AEs by preferred term by Cohort (≥ 2 patients) - n (percent) of patients Cohort B (Safety analysis set) Preferred term / Run-in phase N=11 n (%) / Dose-escalation Phase * N=11 n (%) / LNP023 200mg b.i.d. N=11 n (%) / Overall N=11 n (%) Patients with at least one AE 2 (18.2) 5 (45.5) 6 (54.5) 8 (72.7) Preferred term Headache 0 2 (18.2) 0 2 (18.2) Hyperkalaemia 0 0 2 (18.2) 2 (18.2) Table 12-7 AEs of Special Interest by Cohort - n (percent) of patients- Cohort A (Safety analysis set) Risk name / Preferred term / Run-in phase N=16 n (%) / Dose-escalation Phase * N=16 n (%) / LNP023 200mg b.i.d. N=16 n (%) / Overall N=16 n (%) Bone Marrow Toxicity And Severe Anemia 1 (6.3) 1 (6.3) 1 (6.3) 3 (18.8) Anaemia 1 (6.3) 1 (6.3) 0 2 (12.5) Normochromic normocytic anaemia 0 0 1 (6.3) 1 (6.3) Hepatotoxicity Std Adr 1 (6.3) 0 0 1 (6.3) Aspartate aminotransferase increased 1 (6.3) 0 0 1 (6.3) Proteinuria 0 0 1 (6.3) 1 (6.3) Proteinuria 0 0 1 (6.3) 1 (6.3) Testicular Effects 0 1 (6.3) 0 1 (6.3) Blood luteinising hormone increased 0 1 (6.3) 0 1 (6.3) Thyroid Changes 1 (6.3) 1 (6.3) 0 1 (6.3) Hypothyroidism 1 (6.3) 1 (6.3) 0 1 (6.3) Table 12-8 AEs of Special Interest by Cohort - n (percent) of patients – Cohort B (Safety analysis set) Risk name / Preferred term / Run-in phase N=11 n (%) / Dose-escalation Phase * N=11 n (%) / LNP023 200mg b.i.d. N=11 n (%) / Overall N=11 n (%) QTc Prolongation 0 0 1 (9.1) 1 (9.1) Syncope 0 0 1 (9.1) 1 (9.1)
2. [CLNP023X2203] 원발성 IgA 신병증 환자 (IgAN)를 대상으로 LNP023의 유효성과 안전성을 조사하기 위한 90일간의 적응형, 연속성, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 용량 결정 시험				
2상	IgAN 환자 (파트 1 N=32, 파트 2 N=55) 파트 1: 위약 (N=14) 입타코판 10 mg (N=9), 50 mg (N=8) 또는 200 mg (N=15) bid 파트 2: 위약 (N=11) 입타코판 10 mg (N=11), 50 mg (N=11), 100 mg (N=22) 또는 200 mg (N=11) bid	5, 25, 100 mg 입타코판 경질 젤라틴 캡슐 CSF  		<안전성> • 90일차까지의 파트 1과 2 결합 분석 입타코판 10~200mg b.i.d.에서 예상치 못한 또는 새로운 안전성 이슈는 없었음. 전체 TEAE 발생률은 63.4% (n=71)였으며, 뚜렷한 용량 효과나 위약과의 차이는 없었음. TEAE 발생률은 위약군(n=16) 64.0%, 입타코판 투여군은 용량에 따라 53.8%(n=14, 200mg)~70.0%(n=14, 10mg) 범위이었음. 약물 관련 TEAE의 발생률은 입타코판 200mg 투여군 7.7%(n=2), 위약군 20.0%(n=5)로 전반적으로 낮았음. 약물 관련 TEAE 중 어느 것도 연구 치료 중단으로 이어지지 않았음. 위약군에서 90일까지 보고된 심각한 TEAE(염소 캡슐을 청소하는 동안 염소 가스 흡입)는 단 1건이었음. 2개의 TEAE(본질적혈소판증가증 및 진성적혈구증가증)로 인해 위약군 1명이 치료 중단되었음. 감염 및 감염 SOC의 TEAE는 명백한 용량 효과나 위약과의 차이 없이 모든 치료군에서 관찰되었음. 저혈압(5), 빈혈(2), 실신(1) 및 혈액 테스토스테론 감소(1)의 AESI가 관찰되었으며, 뚜렷한 용량 효과나 위약과의 차이가 없었음. 생식 및 갑상선 호르몬 수치를 포함하여 일관된 실험실적 이상이 없었음. • 180일 동안 무작위 치료된 파트 2 180일까지 파트 2의 안전성 프로필은 90일까지 결합된 파트 1과 2의 전체 안전성 프로필과 유사했음. 입타코판 10~200mg b.i.d. 180일까지 예상치 못한 또는 새로운 안전성 발견 없이 내약성이 좋았음. 180일 동안 무작위 배정된 환자 하위 집합에서 TEAE의 전체 발생률은 66.7%(n=40)였으며 뚜렷한 용량 효과나 위약과의 차이는 없었음. TEAE 발생률은 위약군 72.7%(n=8), 입타코판은 용량에 따라 45.5%(n=5, 200mg)~80.0%(n=8, 50mg) 범위였음. 약물 관련 TEAE의 발생률은 위약군 18.2%(n=2), 입타코판 용량군에서는 0%(10 및 200mg)~30.0%(n=3, 50mg)로 그룹 전체에서 낮았음. 약물 관련 TEAE 중 어느 것도 연구 치료 중단으로 이어지지 않았음.

				입타코판 50mg 용량 그룹에서는 90일 이후에 심각한 TEAE(COVID-19 감염)가 1건만 보고되었으나 약물 관련 없었음. 90일차 이후 파트 2에서는 위약군 중 1명이 치료 중단으로 이어지는 1건(COVID-19 감염)이 있었음. 90일차 이후 파트 2의 모든 그룹에서 개별적인 감염 사례가 관찰되었으며, 뚜렷한 용량 효과나 위약과의 차이는 없었음. 코로나19 감염 외에 심각하거나 치료 중단으로 이어진 감염은 없었음. 90일차 이후 파트 2에서는 AESI가 보고되지 않았음. 90일차 이후 파트 2에서는 생식 및 갑상선 호르몬 수치를 포함하여 일관된 실험실적 이상이 없었음. • 전체적으로, 입타코판 10~200mg b.i.d. 180일까지 예상치 못한 또는 새로운 안전성 발견 없었고 안전성 프로필은 위약과 유사하였으며 용량 의존적 변화는 관찰되지 않았음. 180일까지 연구 파트 2의 안전성 프로필은 90일까지 결합된 파트 1과 2의 전체 안전성 프로필과 유사했음. 보고된 TEAE의 빈도는 위약에 비해 복용량 효과가 없거나 빈도가 증가한 것으로 나타났음. 대부분의 TEAE는 경증 또는 중등증이었음. 약물 관련으로 의심되는 TEAE 중 치료를 중단한 사례는 없었음. 사망은 보고되지 않았음. 2건의 치료 관련 SAE가 보고되었으며, 입타코판 50mg 용량(COVID-19 감염)에서 1건, 위약군(가스 흡입)에서 1건이 보고되었으나 약물 관련없었음. 코로나19 SAE로 인해 치료 중단되었음. AESI는 그룹 전체에 걸쳐 균형을 이루었으며, 뚜렷한 용량 효과나 위약과의 차이는 없었음. 입타코판으로 인한 감염 증가는 관찰되지 않았음. 혈액학, 생화학(생식 및 갑상선 호르몬 수준 포함), 소변 검사, 활력 징후 또는 ECG 매개변수에서 임상적으로 관련된 변화는 관찰되지 않았음.
3. [CLFG316X2201] 발작성 야간 혈색소뇨증 (PNH) 환자를 대상으로 항C5 단클론항체인 LFG316의 효능, 안전성 및 약동학을 평가하기 위한 라벨 공개, 개념 증명 시험				
2상				<유효성> (1차 평가변수) • PNH 환자의 혈관 내 용혈 감소에 대한 LFG316의 효과를 평가함. (1) 치료 첫 4주 이내에 혈청 LDH 수치 감소, (2) 전체 치료 기간에 걸쳐 혈청 LDH 수치 감소를 평가함. • 치료 첫 4주 동안 LFG316의 효과를 평가하기 위한 1차 효능 변수는 반응률이었으며, 혈청 LDH의 기준선 대비 백분율 감소가 최대 60% 이상인 경우를 반응으로 평가함. 베이지안 분석은 처음 4주 동안 혈청 LDH 농도의 일차 효능 분석에 대한 개념 증명으로 수행되었음. LFG316 치료는 치료 첫 4주 동안 혈청 LDH 농도의 초기 및 임상적으로 의미 있는 감소를 나타냄. 전체적으로 기준선부터 4주차까지의 치료 기간에서 10명 모두 반응자였으며 60.0%가 기간 내에서 LDH 농도에 도달했음. LFG316 치료 첫 4주 동안 발생한 평균 혈청 LDH 농도의 초기 및 임상적으로 의미 있는 기준선 감소는 치료 기간에 걸쳐 지속되었으며, 치료 기간 동안 LFG316 치료에서 LNP023 치료로 전환하는 동안 및 그 후에도 지속되었음. <안전성> • 치료 기간 1~3 LFG316은 안전하고 내약성이 확인됨. 일반적으로 임상검사실, 활력 징후 및 ECG에 대한 소견은 PNH 환자에서 예상한 것과 같았음. 사망이나 중단을 초래한 AE가 보고되지 않았음. 10명(100.0%)은 총 215건의 AE를 경험했으며, 그 중 대부분(190건)은 경증이었음. 가장 빈번하게 발생한 AE는 비인두염(8명, 80.0%), 두통(5명, 50.

0%), 방광염(4명, 40.0%)이었음. 5명은 약물 관련으로 의심되는 19건의 AE를 경험했음. 3/10명은 SAE를 경험함.

- 치료기간 4

LFG316 및 LNP023은 안전하고 내약성이 뛰어났음. 일반적으로 임상 검사실, 활력 징후 및 ECG에 대한 소견은 PNH 환자에서 예상한 것과 같았음. 사망이나 치료로 인한 SAE, 중단을 초래한 AE가 보고되지 않았음. 6/9명(66.7%)은 두통, 관절통, 연조직염, 사지 통증, 단백뇨, 가려움증, 신산통 및 션트 협착증을 포함하여 총 12개의 AE를 경험했음. 치료와 관련없는 중등증의 봉와직염을 제외하고 치료 기간 4 동안 발생한 모든 AE는 경증이었음. 1건의 AE(두통)가 치료와 관련된 것으로 의심되었으며, 이는 1명(11.1%)에서 발생했으며, P4D2에서 시작되어 P4D6까지 계속되었음

Table 12.3 Overall incidence of AEs - number of events and number of patients (Safety analysis set)

	LFG316 Periods 1 to 3 N=10 nE, n$ (%)	LFG316 + LNP023 Period 4[a] N=9 nE, n$ (%)	Total N=10 nE, n$ (%)
AEs, Subjects with AEs	215, 10 (100.0)	12, 6 (66.7)	227, 10 (100.0)
AEs of Mild intensity	190, 10 (100.0)	11, 5 (55.6)	201, 10 (100.0)
AEs of Moderate intensity	20, 7 (70.0)	1, 1 (11.1)	21, 7 (70.0)
AEs of Severe intensity	5, 2 (20.0)	0	5, 2 (20.0)
Study-drug related AEs	19, 5 (50.0)	1, 1 (11.1)	20, 5 (50.0)
Serious AEs	6, 3 (30.0)	0	6, 3 (30.0)
Non-serious AEs	209, 10 (100.0)	12, 6 (66.7)	221, 10 (100.0)
AEs leading to discontinuation of study treatment	0	0	0
Study-drug related AEs leading to discontinuation of study treatment	0	0	0

Table 12.2 Incidence of AEs by preferred term - n (percent) of patients (Safety analysis set)

	LFG316 Periods 1 to 3 N=10 n (%)	LFG316 + LNP023 Period 4[a] N=9 n (%)	Total N=10 n (%)
Subjects with at least one AE	10 (100.0)	6 (66.7)	10 (100.0)
Preferred term			
Nasopharyngitis	6 (60.0)	0 (0.0)	6 (60.0)
Headache	5 (50.0)	1 (11.1)	5 (50.0)
Cystitis	4 (40.0)	0 (0.0)	4 (40.0)
Back pain	3 (30.0)	0 (0.0)	3 (30.0)
Gastroenteritis	3 (30.0)	0 (0.0)	3 (30.0)
Herpes zoster	3 (30.0)	0 (0.0)	3 (30.0)
Nausea	3 (30.0)	0 (0.0)	3 (30.0)
Abdominal pain upper	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (20.0)
Arthralgia	2 (20.0)	1 (11.1)	2 (20.0)
Blood creatine phosphokinase increased	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (20.0)
Conjunctival haemorrhage	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (20.0)
Contusion	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (20.0)
Dermatitis	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (20.0)
Diarrhoea	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (20.0)
Epistaxis	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (20.0)
Migraine	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (20.0)
Neutropenia	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (20.0)
Oedema peripheral	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (20.0)
Paronychia	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (20.0)
Pharyngitis	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (20.0)
Rash	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (20.0)
Toothache	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (20.0)
Abdominal pain	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
Anaemia	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
Angiolipoma	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
Arthropod bite	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
Atrioventricular block first degree	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
Bacteraemia	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (10.0)

Table 12.4 Serious adverse events by system organ class and preferred term (Safety analysis set)

	LFG316 Periods 1 to 3 N=10 n (%)	LFG316 + LNP023 Period 4[a] N=9 n (%)	Total N=10 n (%)
Subjects with at least one SAE	3 (30.0)	0 (0.0)	3 (30.0)
System organ class Preferred term			
Infections and infestations	3 (30.0)	0 (0.0)	3 (30.0)
Bacteraemia	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
Enterocolitis viral	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
Infection	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
Influenza	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
Nasopharyngitis	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
Renal and urinary disorders	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
Renal impairment	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (10.0)

4. [CLNP023B12001B] C3 사구체병증 환자를 대상으로 입타코판의 장기적인 효능, 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 공개, 비 무

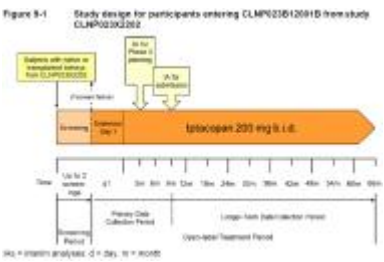
작위 배정 연장 시험 (9개월 중간 분석) (진행 중) (데이터 컷오프 2022.1.26)				
3상b		5, 25, 100 mg 입타코판 경질 젤라틴 캡슐 CSF 		<안전성> • 입타코판은 예상치 못한 또는 새로운 안전성 발견 없이 내약성이 확인됨 • 코호트 A: 15/16명(93.8%)은 총 81건의 AE를 경험했으며 대부분(74/81)은 경증이었음. 약물 관련없는 심부정맥으로 인한 사망이 1건 보고되었음. 한 참가자에게서 심각한 설사와 구토가 관찰되었는데, 이는 약물관련없었음. AE로 인한 중단은 없었음. 혈액학, 임상화학, 활력징후 또는 ECG 매개변수 등에서 눈에 띄는 변화가 관찰되지 않았음. • 코호트 B: 9/10명(90%)은 총 59건의 AE를 경험했으며 대부분(42/59)은 경증이었음. 사망은 없었음. SAE는 3명에게서 보고되었음. 참가자 FRA/1002006은 178일에 폐렴구균성 폐렴이 보고되었고 190일에 회복되었습니다. 그 사이에 참가자는 급성 호흡곤란 증후군(179일~181일) 및 패혈성 쇼크(179일~17일)의 SAE도 보고되었으나 회복되었음. 이 기간에는 입타코판의 투여를 중단하고 항생제 치료를 받고 회복되었음. 모든 사건은 입타코판 치료와 관련된 것으로 의심되었음. 다른 두 참가자는 알코올 중독 및 신우신염으로 인한 코카인 과다복용에 대한 SAE가 보고되었지만 이는 약물 관련없었음. 급성 신장 손상으로 인한 AE로 인해 약물 중단 사례가 1건 있었음. 혈액학, 임상화학, 활력징후 또는 ECG 매개변수 등에서 눈에 띄는 변화가 관찰되지 않았음. • 골수 독성 및 중증 빈혈 사건 검색에서 보고된 AESI는 코호트 A에서 2명과 코호트 B에서 1명(빈혈 및 정상색소성 정모구성 빈혈 AE)에서 보고되었음. 피막 박테리아 감염 및 QTc 연장 검색을 통해 코호트 B에서 각각 한 명에게서 AE(폐렴구균성 폐렴 및 패혈성 쇼크 및 실신)가 보고되었음. 고환 효과(황체형성 호르몬 증가)와 갑상선 변화(갑상선 기능 저하증)은 코호트 A에서 각각 한 명에서 보고되었음. Table 12-1 Overall summary of treatment-emergent adverse events (Safety analysis set) Cohort A N=16 nE, n$ (%) | Cohort B N=10 nE, n$ (%) | Overall N=26 nE, n$ (%) Participants with at least one TEAE: 81, 15 (93.8) | 59, 9 (90.0) | 140, 24 (92.3) Severity Mild: 74, 15 (93.8) | 42, 9 (90.0) | 116, 24 (92.3) Moderate: 6, 5 (31.3) | 12, 5 (50.0) | 18, 10 (38.5) Severe: 1, 1 (6.3) | 5, 3 (30.0) | 6, 4 (15.4) Serious TEAEs: 3, 2 (12.5) | 6, 3 (30.0) | 9, 5 (19.2) TEAEs suspected to be related to Study drug: 5, 3 (18.8) | 15, 5 (50.0) | 20, 8 (30.8) Serious TEAEs suspected to be related to Study drug: 0 | 3, 1 (10.0) | 3, 1 (3.8) TEAEs leading to study drug interruption: 0 | 5, 3 (30.0) | 5, 3 (11.5) TEAEs leading to study drug discontinuation: 0 | 1, 1 (10.0) | 1, 1 (3.8) Serious TEAEs leading to study drug discontinuation: 0 | 1, 1 (10.0) | 1, 1 (3.8) Table 12-2 Treatment-emergent AEs (reported in ≥2 participants) by preferred term (Safety analysis set) Preferred term | Cohort A N=16 n (%) | Cohort B N=10 n (%) | Overall N=26 n (%) Participants with at least one TEAE: 15 (93.8) | 9 (90.0) | 24 (92.3) Preferred term Covid-19: 4 (25.0) | 5 (50.0) | 9 (34.6) Headache: 2 (12.5) | 3 (30.0) | 5 (19.2) Hypertension: 2 (12.5) | 2 (20.0) | 4 (15.4) Vomiting: 2 (12.5) | 2 (20.0) | 4 (15.4) Blood Creatine Phosphokinase Increased: 2 (12.5) | 1 (10.0) | 3 (11.5) Nasopharyngitis: 2 (12.5) | 1 (10.0) | 3 (11.5) Proteinuria: 2 (12.5) | 1 (10.0) | 3 (11.5) Abdominal Pain Upper: 2 (12.5) | 0 | 2 (7.7) Anaemia: 1 (6.3) | 1 (10.0) | 2 (7.7) Hyperkalaemia: 1 (6.3) | 1 (10.0) | 2 (7.7) Influenza: 1 (6.3) | 1 (10.0) | 2 (7.7) Iron Deficiency: 2 (12.5) | 0 | 2 (7.7) Lipase Increased: 1 (6.3) | 1 (10.0) | 2 (7.7) Metabolic Acidosis: 1 (6.3) | 1 (10.0) | 2 (7.7) Pain in Extremity: 2 (12.5) | 0 | 2 (7.7) Renal Impairment: 2 (12.5) | 0 | 2 (7.7) Rhinorrhoea: 1 (6.3) | 1 (10.0) | 2 (7.7) Urinary Tract Infection: 1 (6.3) | 1 (10.0) | 2 (7.7)

				Table 12-4 Treatment-emergent adverse events of special interest by risk name, risk level and preferred term (Safety analysis set) Safety topic / Preferred Term / Cohort A N=16 n (%) / Cohort B N=10 n (%) / Overall N=26 n (%) Participants with at least one TEAE of special interest: 5 (31.3) / 3 (30.0) / 8 (30.8) Safety topic Bone marrow toxicity and severe anaemia: Total 2 (12.5) / 1 (10.0) / 3 (11.5) Anaemia 1 (6.3) / 1 (10.0) / 2 (7.7) Normochromic Normocytic Anaemia 1 (6.3) / 0 / 1 (3.8) Infections capsular bacteria: Total 0 / 1 (10.0) / 1 (3.8) Pneumonia Pneumococcal 0 / 1 (10.0) / 1 (3.8) QTc prolongation: Total 0 / 1 (10.0) / 1 (3.8) Syncope 0 / 1 (10.0) / 1 (3.8) Testicular effects: Total 1 (6.3) / 0 / 1 (3.8) Blood Luteinising Hormone Increased 1 (6.3) / 0 / 1 (3.8) Thyroid changes: Total 1 (6.3) / 0 / 1 (3.8) Hypothyroidism 1 (6.3) / 0 / 1 (3.8)

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

[안전성 통합 분석 보고서]

* PNH 적응증(n=170): CLNP023C12302(APPLY-PNH)(데이터 마감일 2022.9.26.)(n=95), CLNP023C12301 (APPOINT-PNH)(데이터 마감일 2022.2.28.)(n=40), CLNP023X2201(LPLV 2022.2.28.)(최초 15명, 연장 1명), CLNP023X2204(LPLV 2022.2.9.)(최초 5명, 연장 5명), CLFG316X2201(LPLV 2022.5.24.)(n=9)
* PNH 연장시험인 CLNP023C12001B(PNH-REP)(데이터 마감일 2022.9.26.)(n=94)은 (56명은 C12302 시험, 7명은 C12301 시험, 13명은 X2201 시험, 9명은 X2204 시험, 9명은 LGF316X2201 시험의 환자임)]
* IgAN 적응증(n=53): CLNP023X2203(LPLV 2021.6.22.), CLNP023X2202(LPLV 2021.4.23.), CLNP023B12001B (C3G-REP)(데이터 마감일 2022.1.26.)
* 원래 2상 또는 3상 모 임상시험에 등록된 환자는 REP에 들어갈 수 있음: PNH REP(C12001B 시험), C3G REP(B12001B 시험)
* 본 신청품목의 적응증은 PNH 환자 대상이므로 해당 환자에 대한 안전성 결과만 검토함

- PNH 풀과 신장 풀 모두에는 입타코판 200 mg b.i.d.를 투여 받은 환자에게서만 얻을 수 있는 안전성 데이터가 포함되어 있음. 200 mg b.i.d. 이외의 입타코판 용량 (다른 모든 용량은 200 mg b.i.d. 미만)에 대한 안전성 데이터는 포함되지 않았음.

- 통합 200 mg b.i.d. 안전성군: 핵심 및/또는 연장 기간과 해당되는 경우 REP 시험에서 입타코판 200 mg b.i.d.를 1회 이상 투여 받은 모든 환자의 데이터 포함
- 대조 안전성군: APPLY-PNH 시험에서 대조 기간 동안 입타코판 200 mg b.i.d. 또는 항 C5 (에쿨리주맙 또는 라불리주맙)를 1회 이상 투여 받고 X2203 (IgAN Ph2) 시험에서 위약을 투여 받은 모든 환자의 데이터 포함

1) 노출도

· 170명의 환자가 총 185.1년의 환자 치료 기간 동안 입타코판 200 mg b.i.d.를 투여 받았으며, 노출 기간 중앙값은 10.6개월(범위: 0.9~51.9개월)이었음. PNH 풀의 환자 57명(33.5%)은 최소 12개월 동안 입타코판 200 mg b.i.d.에 노출되었고, 18/170명(10.6%)의 환자는 24개월 이상 동안, 8/170명(4.7%)의 환자는 ≥36개월 동안 입타코판 200 mg b.i.d.에 노출되었음

· 시험 치료제에 대한 노출 기간의 중앙값은 통합 PNH 시험에서 10.6개월이었음

· 모 시험 치료를 완료하고 REP에 들어가지 않기로 결정했거나 현 데이터 마감 시에 REP 데이터가 없는 환자는 시험을 완료한 자로 간주되었음. 따라서 통합 PNH 시험에 참여한 환자 대부분은 여전히 진행 중이었고 X2204 시험의 1/170명(0.6%)의 환자는 시험 치료를 완료했지만 마감일 당시에 C12001B REP에 들어가지 않았음. 6명(3.5%)의 환자가 풀에서 입타코판 200 mg b.i.d. 치료를 중단했고, X2201 시험의 3명은 사망 때문에, APPLY-PNH 시험의 2명은 임신 때문에, 그리고 (PID C12302-5501002)의 다른 환자 한 명은 의사의 결정으로 치료를 중단했음

Table 1-5 Patient disposition for APPLY-PNH RTP, pooled PNH studies and pooled renal studies (200 mg b.i.d. Safety Set)

	APPLY-PNH RTP		PNH studies	Renal studies
Disposition reason	LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	Anti-C5 N=35 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=170 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=53 n (%)
Completed	61 (98.4)	35 (100)	*1 (0.6)	27 (50.9)
Discontinued treatment	1 (1.6)	0	6 (3.5)	4 (7.5)
Primary reason for discontinuing treatment				
Adverse event	0	0	0	1 (1.9)
Death	0	0	3 (1.8)	1 (1.9)
Physician decision	0	0	1 (0.6)	1 (1.9)
Pregnancy	1 (1.6)	0	2 (1.2)	0
Patient/guardian decision	0	0	0	1 (1.9)

*This patient completed the parent study (Study X2204) but did not enter the C12001B REP study.
The disposition status is based on the latest status in the data cut for the pooled data, i.e. a patient is a completer if completed the core/parent study and decided not to enter REP or has no REP data in the current data cut.
The **study** disposition information from studies X2201 and X2204 are used since the **treatment** disposition status was not collected. As a result, three deaths are the reason for early discontinuation from study reported in X2201.
Source: [SCS Appendix 1-Table 1.2-1]

2) 인구학적 특성

· APPLY-PNH 시험과 비슷하게 PNH 풀에서의 평균 연령은 47.6세(범위: 18-84세), 98/170명(57.6%)은 여성, 102/170명(60.0%)은 백인이었음.

· 통합 PNH 시험에서 모든 환자는 수막구균 혈청형 A, C, W-135와 폐렴구균에 대한 백신을 접종 받았고, 한 명을 제외한 모든 환자는 시험 치료 전이나 치료 중에 수막구균 혈청형 Y 백신을 접종 받았음. 전반적으로, 특정 국가에서는 그런 백신을 이용할 수 없기 때문에, 또는 현지 관행/규정으로 인해 수막구균 혈청형 B(117/170명, 68.8%) 및 B형 헤모필루스 인플루엔자(135/170명, 79.4%) 백신을 접종 받은 환자의 비율이 더 낮았음.

· 베이스라인의 질환 특징은 LDH 수치를 제외하고 APPLY-PNH 시험과 유사했음. 평균(SD) 베이스라인 헤모글로빈 수치는 APPLY-PNH RTP에서 PNH 풀(8.95 (1.470) g/dL)과 입타코판군 그룹 (9.10 (0.958) g/dL) 사이에 비슷했고, 103/170명(60.6%)의 환자가 PNH 풀에서 모 시험에 무작위배정되기 전 6개월 내에 수혈을 필요로 했음. PNH 풀에서 111/170명(65.3%)은 이전 항 C5 치료로 인해 보체 억제제에 대한 치료 경험이 없었던 한편, 50/170명(29.4%)의 환자는 보체 억제제 치료 경험이 없었으며, LFG316X2201 시험에서 9/170명(5.3%)은 보체 억제제의 이전 사용에 대한 정보가 누락되었음.

· 이전에 보체 억제제에 노출된 환자의 경우 항 C5 치료의 평균(SD) 기간은 3.44(3.613)년이었음. 베이스라인 LDH 수치의 중앙값(범위)은 APPLY-PNH 시험에 비해 통합 PNH 시험에서 312.0(141 - 3820) U/L 더 높았음. MAVE 병력은 3상 시험에서만 확인되어 26/170명(15.3%)은 MAVE 병력이 있었고 35/170명(20.6%)은 MAVE 병력에 대한 정보가 누락되었음

3) 이상반응 개요

· 144/170명(84.7%)의 환자에게 TEAE가 발생했음

· 29/170명(17.1%)의 환자에서 SAE가 발생했음. SAE 환자 비율은 풀에 있는 일부 환자의 노출 기간이 길기 때문에 더 높았을 가능성이 높으며 SAE에 대한 노출 조정 발생률은 APPLY-PNH RTP (100 PY당 28.0)에 비해 통합 PNH 시험(100 PY당 19.9)에서 더 낮음.

· 사망을 초래한 TEAE는 2/170명(1.2%), 사망을 초래한 비-TEAE는 한 건 발생했음

· 시험 치료를 중단하게 만든 TEAE는 1/170명(0.6%) 발생했고 시험약을 일시 중단하게 만든 TEAE는 2/170명(1.2%) 발생했음

Table 2-1 Overview of TEAEs in APPLY-PNH RTP, APPOINT-PNH core treatment period, pooled PNH studies and pooled renal studies (Controlled study and 200 mg b.i.d. Safety Set)

	APPLY-PNH RTP		APPOINT-PNH core treatment	Pooled PNH studies	Pooled renal studies
Adverse events	LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	Anti-C5 N=35 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=40 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=170 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=53 n (%)
Any TEAE	**51 (82.3)**	**28 (80.0)**	**37 (92.5)**	**144 (84.7)**	**38 (71.7)**
AEs leading to discontinuation of study treatment	0	0	0	1 (0.6)	1 (1.9)
AEs leading to study treatment interruption	0	0	0	2 (1.2)	5 (9.4)
SAEs	6 (9.7)	5 (14.3)	4 (10.0)	29 (17.1)	6 (11.3)
Deaths resulting from TEAEs*	0	0	0	2 (1.2)	1 (1.9)

n: number of patients with at least one event
*One additional death was reported; it was not a TEAE. Patient [PID X2201-2001002] in the pooled PNH studies died due to general physical health deterioration on Day 867 after last dose of iptacopan on Day 779, see Table 2-7.
Source: [SCS Appendix 1-Table 2.1-1a, Table 2.1-1b, Table 2.1-3a, Table 2.1-3b], [Study C12301-24w-Table 12-1]

4) 가장 흔한 AE(≥5%)

· TEAE가 발생한 환자 비율이 가장 높은 SOC는 감염 및 기생충 감염으로, 통합 PNH 시험에서는 APPLY-PNH 시험보다 환자의 비율이 더 높았음(86/170명, 50.6%).

· 각종 위장관 장애 TEAE의 빈도(57/170명, 33.5%)는 통합 PNH 시험에서도 APPLY-PNH와 보고 빈도가 유사했음

· 각종 신경계 장애 TEAE의 빈도(42/170명, 24.7%)는 APPLY-PNH와 유사하였음

· 혈액 및 림프계 장애 TEAE의 빈도(25/170명, 14.7%)는 APPLY-PNH와 유사하였음

· 가장 흔히 발생한 PT는 코로나 19(40/170명, 23.5%), 두통(29/170명, 17.1%), 설사(19/170명, 11.2%), 비인두염(15/170명, 8.8%)이었음

Table 2-2 TEAEs by primary SOC in APPLY-PNH RTP and pooled PNH studies (Controlled study and 200 mg b.i.d. Safety Set)

	APPLY-PNH RTP			Pooled PNH studies	
Primary system organ class	LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	Total exp=28.6 PY m (OccR) 95% CI	Anti-C5 N=35 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=170 n (%)	Total exp=185.5 PY m (OccR) 95% CI
Any TEAE	**51 (82.3)**	**270 (944.7) (602.8, 1480.6)***	**28 (80.0)**	**144 (84.7)**	**850 (458.2) (369.4, 568.3)**
Infections and infestations	24 (38.7)	38 (133.0) (91.8, 192.5)	17 (48.6)	86 (50.6)	157 (84.6) (69.5, 103.0)
Gastrointestinal disorders	20 (32.3)	42 (147.0) (93.7, 230.4)	7 (20.0)	57 (33.5)	105 (56.6) (42.1, 76.0)
Nervous system disorders	16 (25.8)	35 (122.5) (71.0, 211.2)	1 (2.9)	42 (24.7)	72 (38.8) (27.6, 54.6)
Investigations	13 (21.0)	33 (115.5) (38.9, 342.3)	5 (14.3)	36 (21.2)	84 (45.3) (26.1, 78.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	11 (17.7)	18 (63.0) (29.3, 135.6)	5 (14.3)	33 (19.4)	50 (27.0) (17.4, 41.6)
General disorders and administration site conditions	9 (14.5)	26 (91.0) (25.0, 331.2)	4 (11.4)	37 (21.8)	67 (36.1) (20.3, 64.4)
Blood and lymphatic system disorders	8 (12.9)	9 (31.5) (15.9, 62.4)	8 (22.9)	25 (14.7)	34 (18.3) (12.5, 27.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	7 (11.3)	7 (24.5) (12.1, 49.5)	2 (5.7)	26 (15.3)	35 (18.9) (12.7, 27.9)
Renal and urinary disorders	7 (11.3)	8 (28.0) (13.4, 58.6)	1 (2.9)	22 (12.9)	36 (19.4) (12.6, 29.9)
Injury, poisoning and procedural complications	6 (9.7)	6 (21.0) (9.8, 45.2)	2 (5.7)	21 (12.4)	32 (17.2) (10.0, 29.9)
Psychiatric disorders	5 (8.1)	6 (21.0) (8.6, 51.5)	0	13 (7.6)	17 (9.2) (5.2, 16.1)
Vascular disorders	5 (8.1)	6 (21.0) (8.6, 51.5)	1 (2.9)	13 (7.6)	19 (10.2) (5.3, 19.8)
Metabolism and nutrition disorders	4 (6.5)	4 (14.0) (5.4, 36.4)	2 (5.7)	22 (12.9)	30 (16.2) (10.7, 24.5)
Cardiac disorders	4 (6.5)	4 (14.0) (5.4, 36.4)	1 (2.9)	9 (5.3)	12 (6.5) (3.2, 13.3)
Eye disorders	4 (6.5)	6 (21.0) (7.6, 57.7)	0	9 (5.3)	11 (5.9) (3.0, 11.8)
Reproductive system and breast disorders	4 (6.5)	4 (14.0) (5.4, 36.4)	0	9 (5.3)	17 (9.2) (4.4, 19.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (4.8)	8 (28.0) (6.2, 125.7)	1 (2.9)	24 (14.1)	41 (22.1) (12.7, 38.5)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	3 (4.8)	3 (10.5) (3.4, 31.9)	0	11 (6.5)	12 (6.5) (3.6, 11.6)
Hepatobiliary disorders	3 (4.8)	3 (10.5) (3.4, 31.9)	2 (5.7)	6 (3.5)	8 (4.3) (1.8, 10.5)
Ear and labyrinth disorders	2 (3.2)	2 (7.0) (1.8, 27.7)	0	5 (2.9)	5 (2.7) (1.1, 6.4)

n: number of patients with at least one event; m: number of AE episodes; Total exposure in patient-years is computed as (sum of the duration of on-treatment periods over patients, in days)/365.25.
OccR = occurrence rate (number of episodes per 100 patient-years) is calculated as 100*(m divided by the total exposure in patient-years).
The 95% CIs for the risk difference calculated by the method of (Agresti and Caffo 2000), 95% CIs for the occurrence rate based on an approximate method with correction for overdispersion (Scosyrev 2016, Scosyrev and Pethe 2022).
The system organ classes are sorted by descending frequency in the LNP023 group of APPLY-PNH and then by descending frequency in LNP023 200mg b.i.d. PNH pooled studies.
MedDRA version 25.1
Source: [SCS Appendix 1-Table 2.1-3a]

Table 2-4 Most common TEAEs by PT (at least 5% patients in any treatment group) in APPLY-PNH RTP and pooled PNH studies (Controlled study and 200 mg b.i.d. Safety Set)

	APPLY-PNH RTP			Pooled PNH studies	
Preferred terms	LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	Total exp=28.6 PY m (OccR) 95% CI	Anti-C5 N=35 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=170 n (%)	Total exp=185.5 PY m (OccR) 95% CI
Any TEAE	**51 (82.3)**	**270 (944.7) (602.8, 1480.6)**	**28 (80.0)**	**144 (84.7)**	**850 (458.2) (369.4, 568.3)**
Headache	10 (16.1)	17 (59.5) (28.4, 124.4)	1 (2.9)	29 (17.1)	41 (22.1) (14.6, 33.5)
Diarrhoea	9 (14.5)	10 (35.0) (18.5, 66.1)	2 (5.7)	19 (11.2)	24 (12.9) (8.1, 20.5)
Nasopharyngitis	7 (11.3)	7 (24.5) (12.1, 49.5)	2 (5.7)	15 (8.8)	15 (8.1) (5.0, 13.1)
Nausea	6 (9.7)	8 (28.0) (12.4, 63.4)	1 (2.9)	12 (7.1)	14 (7.5) (4.2, 13.5)
COVID-19	5 (8.1)	5 (17.5) (7.5, 40.8)	9 (25.7)	40 (23.5)	42 (22.6) (16.8, 30.6)
Arthralgia	5 (8.1)	7 (24.5) (9.1, 65.7)	1 (2.9)	10 (5.9)	14 (7.5) (3.7, 15.6)
Urinary tract infection	5 (8.1)	5 (17.5) (7.5, 40.8)	1 (2.9)	7 (4.1)	7 (3.8) (1.8, 7.8)
Abdominal pain	4 (6.5)	5 (17.5) (6.3, 48.3)	1 (2.9)	10 (5.9)	11 (5.9) (3.1, 11.2)
Blood lactate dehydrogenase increased	4 (6.5)	4 (14.0) (5.4, 36.4)	3 (8.6)	6 (3.5)	7 (3.8) (1.6, 8.7)
Dizziness	4 (6.5)	5 (17.5) (6.3, 48.3)	0	6 (3.5)	7 (3.8) (1.7, 8.6)
Thrombocytopenia	3 (4.8)	4 (14.0) (4.3, 45.7)	0	9 (5.3)	10 (5.4) (2.8, 10.4)
Back pain	3 (4.8)	3 (10.5) (3.4, 31.9)	2 (5.7)	6 (3.5)	6 (3.2) (1.5, 7.0)
Pyrexia	2 (3.2)	3 (10.5) (2.5, 44.8)	3 (8.6)	11 (6.5)	15 (8.1) (4.4, 14.8)
Vomiting	2 (3.2)	2 (7.0) (1.8, 27.7)	1 (2.9)	10 (5.9)	10 (5.4) (2.9, 9.9)
Breakthrough haemolysis	2 (3.2)	2 (7.0) (1.8, 27.7)	6 (17.1)	8 (4.7)	11 (5.9) (2.9, 12.3)
Upper respiratory tract infection	2 (3.2)	3 (10.5) (2.5, 44.8)	3 (8.6)	8 (4.7)	13 (7.0) (3.4, 14.4)
Sinusitis	2 (3.2)	2 (7.0) (1.8, 27.7)	3 (8.6)	3 (1.8)	3 (1.6) (0.5, 5.0)
Extravascular haemolysis	0	0 (0.0) (0.0, 12.9)	2 (5.7)	1 (0.6)	1 (0.5) (0.1, 3.8)

n: number of patients with at least one event; m: number of AE episodes; Total exposure in patient-years is computed as (sum of the duration of on-treatment periods over patients, in days)/365.25.
OccR = occurrence rate (number of episodes per 100 patient-years) is calculated as 100*(m divided by the total exposure in patient-years).
The 95% CIs for the risk difference calculated by the method of (Agresti and Caffo 2000), 95% CIs for the occurrence rate based on an approximate method with correction for overdispersion (Scosyrev 2016, Scosyrev and Pethe 2022).
The preferred terms are sorted by descending frequency in the LNP023 group of study C12302 and then by descending frequency in LNP023 200mg b.i.d. PNH pooled studies.
MedDRA version 25.1
Source: [SCS Appendix 1-Table 2.1-2a]

Table 5-4 TEAEs by PT (at least 5% in either group) by previous experience with complement inhibitor (200 mg b.i.d. Safety Set, from Phase III studies)

Preferred terms	Complement-inhibitor experienced[a] LNP023 200mg b.i.d. N=95 n (%)	Total exp=79.8 PY m (OccR) 95% CI	Complement-inhibitor naive[b] LNP023 200mg b.i.d N=40 n (%)	Total exp=33.4 PY m (OccR) 95% CI
Any TEAE	78 (82.1)	471 (590.5) (431.7, 807.7)	37 (92.5)	173 (518.5) (415.5, 647.1)
COVID-19	28 (29.5)	30 (37.6) (27.3, 51.8)	7 (17.5)	7 (21.0) (10.4, 42.1)
Headache	12 (12.6)	23 (28.8) (15.5, 53.8)	12 (30.0)	13 (39.0) (23.7, 64.0)
Nasopharyngitis	12 (12.6)	12 (15.0) (8.8, 25.7)	0	0 (0.0) (0.0, 11.1)
Diarrhoea	11 (11.6)	15 (18.8) (10.3, 34.4)	5 (12.5)	6 (18.0) (7.5, 43.3)
Nausea	9 (9.5)	11 (13.8) (7.1, 26.6)	2 (5.0)	2 (6.0) (1.5, 23.5)
Arthralgia	8 (8.4)	11 (13.8) (6.0, 31.5)	0	0 (0.0) (0.0, 11.1)
Abdominal pain	6 (6.3)	7 (8.8) (3.9, 19.8)	2 (5.0)	2 (6.0) (1.5, 24.2)
Blood lactate dehydrogenase increased	6 (6.3)	7 (8.8) (3.9, 19.9)	0	0 (0.0) (0.0, 11.1)
Breakthrough haemolysis	6 (6.3)	8 (10.0) (4.4, 22.9)	1 (2.5)	2 (6.0) (0.8, 42.3)
Hypertension	6 (6.3)	6 (7.5) (3.4, 16.4)	1 (2.5)	1 (3.0) (0.4, 21.1)
Thrombocytopenia	6 (6.3)	7 (8.8) (3.8, 20.0)	0	0 (0.0) (0.0, 11.1)
Urinary tract infection	6 (6.3)	6 (7.5) (3.5, 16.3)	0	0 (0.0) (0.0, 11.1)
Vomiting	6 (6.3)	6 (7.5) (3.5, 16.3)	3 (7.5)	3 (9.0) (3.0, 26.9)
Amylase increased	2 (2.1)	3 (3.8) (0.9, 16.2)	2 (5.0)	2 (6.0) (1.5, 23.5)
Asthenia	2 (2.1)	2 (2.5) (0.6, 10.0)	2 (5.0)	2 (6.0) (1.6, 23.1)
C-reactive protein increased	2 (2.1)	2 (2.5) (0.6, 9.8)	2 (5.0)	2 (6.0) (1.5, 23.5)
Conjunctivitis	2 (2.1)	2 (2.5) (0.6, 9.9)	2 (5.0)	2 (6.0) (1.5, 23.5)
Pyrexia	2 (2.1)	3 (3.8) (0.9, 15.9)	3 (7.5)	3 (9.0) (3.0, 26.9)
Upper respiratory tract infection	2 (2.1)	4 (5.0) (1.3, 19.8)	6 (15.0)	9 (27.0) (12.2, 59.4)
Contusion	1 (1.1)	1 (1.3) (0.2, 8.8)	2 (5.0)	2 (6.0) (1.5, 23.7)
Dermatitis allergic	1 (1.1)	1 (1.3) (0.2, 8.8)	2 (5.0)	2 (6.0) (1.5, 23.4)
Epistaxis	1 (1.1)	1 (1.3) (0.2, 8.8)	2 (5.0)	3 (9.0) (2.1, 38.4)
Heavy menstrual bleeding	1 (1.1)	1 (1.3) (0.2, 8.9)	2 (5.0)	2 (6.0) (1.5, 23.2)
Nasal congestion	1 (1.1)	1 (1.3) (0.2, 9.0)	2 (5.0)	2 (6.0) (1.5, 23.5)
Renal impairment	1 (1.1)	1 (1.3) (0.2, 8.8)	2 (5.0)	3 (9.0) (2.1, 38.0)
Blood glucose increased	0	0 (0.0) (0.0, 4.6)	2 (5.0)	2 (6.0) (1.5, 23.5)
Cataract	0	0 (0.0) (0.0, 4.6)	2 (5.0)	2 (6.0) (1.5, 23.6)
Chest pain	0	0 (0.0) (0.0, 4.6)	2 (5.0)	2 (6.0) (1.5 23.7)
Constipation	0	0 (0.0) (0.0, 4.6)	2 (5.0)	2 (6.0) (1.5, 23.8)
Hyperlipidaemia	0	0 (0.0) (0.0, 4.6)	2 (5.0)	2 (6.0) (1.5, 23.4)
Iron deficiency	0	0 (0.0) (0.0, 4.6)	5 (12.5)	6 (18.0) (7.5, 43.4)
Lipids abnormal	0	0 (0.0) (0.0, 4.6)	2 (5.0)	2 (6.0) (1.5, 23.5)
Periarthritis	0	0 (0.0) (0.0, 4.6)	2 (5.0)	2 (6.0) (1.5, 23.5)
Ureterolithiasis	0	0 (0.0) (0.0, 4.6)	2 (5.0)	2 (6.0) (1.5, 23.6)
Vision blurred	0	0 (0.0) (0.0, 4.6)	2 (5.0)	2 (6.0) (1.5, 23.5)

[a] APPLY-PNH (beyond the RTP as available up to the cut-off date, including participation in Study C12001B)
[b] APPOINT-PNH (both core treatment period and extension period as available up to the cut-off date, including participation in Study C12001B)
n: number of patients with at least one event; m: number of AE episodes; Total exposure in patient-years is computed as (sum of the duration of on-treatment periods over patients, in days)/365.25.
OccR = occurrence rate (number of episodes per 100 patient-years) is calculated as 100*(m divided by the total exposure in patient-years).
The 95% CIs for the occurrence rate based on an approximate method with correction for overdispersion (Scosyrev 2016, Scosyrev and Pethe 2022)
The preferred terms are sorted by descending frequency in the Complement-inhibitor experienced subgroup.
MedDRA version 25.1
Source: [SCS Appendix 1-Table 2.1-2ci]

5) 약물이상반응(ADR)

· 통합 PNH 시험에서 시험자가 입타코판과 관련이 있다고 의심한 TEAE는 47/170명(27.6%)에서 보고되었음

· 통합 PNH 시험에서 ≥5%의 환자에서 입타코판과 관련이 있는 것으로 의심되는 유일한 TEAE는 11/170명(6.5%)의 환자에서 발생한 두통이었음.
· 일반적으로, 입타코판에 대해 확인된 ADR은 경증 내지 중등증의 중대하지 않은 사건이었으며 입타코판 치료를 지속하는 동안 해소되었음

6) 3등급 이상 AE
· 통합 PNH 시험 전반에서 중증 TEAE의 대다수는 SAE였음. PNH 시험 전반에서 29/170명(17.1%)의 환자가 SAE를 겪었음
· 시험 치료와 관련이 있는 것으로 의심되는 SAE는 통합 PNH 시험의 PNH 환자 4명이었음. APPOINT-PNH 연장 기간 동안 입타코판을 투여 받은 PNH 환자[PID C12301-2203005]에서 296일차에 감염성 폐렴이 발생했으나 동반성 질환이 있었음. APPLY-PNH 연장 기간 동안 입타코판을 투여 받은 PNH 환자[PID C12302-5501002]에서 투여 중단을 초래한 혈소판 수 감소라는 SAE가 발생했음. APPLY-RTP 시험 중 입타코판을 투여 받은 PNH 환자[PID C12302-7001003]에서 57일차에 혈중 크레아틴 포스포키나제 증가라는 SAE가 발생했으나 병용투여 약물 관련성을 의심함. X2201 시험 중 입타코판을 투여 받은 PNH 환자[PID X2201-1000007]에서 356일차에 림프증식성 장애라는 중증 SAE가 발생했고 같은 날 입타코판 치료를 중단했으며 이후 699일차에 림프증식성 장애 및 패혈증으로 사망함. 환자는 림프구감소증이라는 활성 의학적 상태로 시험에 참여했음. 시험자는 림프증식성 장애와 입타코판 사이의 관련성을 의심했음
· X2201 시험에서 한 명의 PNH 환자 [PID X2201-1000005]는 해결/회복된 빈혈(2건, 860일차에 한 건, 1012일차에 한 건)을 경험했음. X2201 시험에서 입타코판을 투여 받은 한 명의 PNH 환자 [PID X2201-1000006]는 해결/회복되지 않은 중증의 중대하지 않은 혈소판 감소증 AE를 경험했음

7) 관심대상 이상사례(AESI)
· 피막성 박테리아로 인한 감염, 용혈 및 혈전증, 혈소판 수 감소, 고환에 대한 영향, 갑상선 변화
· (피막성 박테리아로 인한 감염) 통합 PNH 시험에는 7/170명(4.1%)의 환자가 있었음
· (용혈 및 혈전증) 통합 PNH 시험에서 19/170명(11.2%)이 있었음.
-(혈전증) APPLY-PNH에서 입타코판 그룹에 속한 한 환자는 혈전증에 대한 SMQ 분석을 통해 일과성 허혈 발작과 편마비라는 두 가지 사건을 겪었음. 혈전색전성 병인보다는 동시에 보고된 동기능 부전 증후군의 맥락에서 낮은 심박출량과 불충분한 혈류로 인한 것으로 간주되었음
-(용혈) 이 그룹화에는 돌발성 용혈, 혈관 외 용혈 및 일반 용혈뿐만 아니라 혈중 젖산 탈수소효소 증가, 안구 황달, 혈중 크레아티닌 증가 및 황달과 같은 PT가 포함됨. 혈중 젖산 탈수소효소 증가, 혈중 크레아티닌 증가, 혈색소뇨증, 안구 황달 또는 혈색소 감소 등의 PT에 대한 중대하거나 중증인 사건은 없었음. 따라서 이 분석에서는 돌발성 용혈, 일반 용혈 및 혈관 외 용혈이라는 임상적으로 보다 관련성이 높은 PT에 초점을 맞춤. 입타코판 그룹의 9/170명(5.3%)의 환자에서 12건 및 APPLY-PNH RTP 중 항 C5 그룹의 8/35명(22.9%)의 환자에서 13건이 있었음. 통합 PNH 시험에서 입타코판 그룹 환자 중 9/170명(5.3%)에서 돌발성 용혈, 일반 용혈 또는 혈관 외 용혈이 1회 이상 발생했음. 입타코판 치료 중 발생한 모든 용혈 사건은 중증과 중대한 경우를 제외하고 중증도가 경증 또는 중등증이었음
· (혈소판 수 감소) 통합 PNH 시험 전반에서 13/170명(7.6%)의 환자가 혈소판 수치 감소를 경험했음. 모든 사건은 이전에 항 C5 치료를 받은 적이 있는 PNH 환자에서 발생했음(즉, 모두 APPLY-PNH 및 X2201 시험의 환자였음). 이상사례는 대부분 경증이고 일시적이었음. 항 C5 그룹에서는 없었음
· (고환에 대한 영향) 모든 환자에서 시간 경과에 따른 평균 FSH, LH, 테스토스테론 및 디하이드로테스토스테론의 임상적으로 의미 있는 변화는 없었음. APPOINT-PNH 한 환자는 비정상적인 생식 호르몬 수치라는 AE를 두 건 겪었음. 57세 남성 환자 1명이 경미한 난포 자극 호르몬(FSH)이 증가하고 디하이드로테스토스테론이 약간 감소한 것을 겪었으며 입타코판 치료와 관련된 것으로 의심되었음. 입타코판 치료는 계속되었고 병용약물은 투여되지 않았으며 디하이드로테스토스테론 감소는 29일만에 해결되었지만 FSH 증가는 데이터 마감일에도 진

행 중이었음.

· (갑상선 변화) APPLY-PNH에서 1명, APPOINT-PNH에서 1명 발생함. 시험 전반에서 임상적으로 관련된 AE 또는 갑상선 호르몬 수치에서의 추세가 없었음

8) 사망

· 통합 PNH 시험에서 3명, 통합 신장 시험에서 1명의 환자가 사망했음. 4명의 환자 모두 사망을 유발한 사건에 대한 병력 및/또는 교란 요인을 갖고 있었음

· APPLY-PNH RTP 또는 APPOINT-PNH 핵심 치료 기간에는 사망 사례가 없었음

9) 치료 중단 유도 AE

· 통합 PNH 시험의 환자 1명[PID X2201-1000007])에서 보고되었음. X2201 시험 중 입타코판을 투여 받은 PNH 환자로 림프증식성 장애라는 중증 SAE가 발생했고 같은 날 입타코판 치료를 중단했으며 이후 사망함

· APPLY-PNH RTP 또는 APPOINT-PNH에서 시험 치료를 중단하게 만든 SAE가 발생한 환자는 없었음

10) 투여 중단 유도 AE

· 통합 PNH 시험에서 2/170명(1.2%)이 AE 때문에 입타코판 투여를 중단했음.

- PNH 환자[PID C12302-5501002]에서 APPLY-PNH 연장 기간 동안 입타코판 투여를 시작한 후 55일차 (CSR에 따라 224일차)에 발병과 함께 혈소판 수 감소라는 SAE가 발생했음. C12001B 시험으로 연장되는 시점에 진행 중인 이 사건으로 인해 입타코판 투여가 중단되었음. 입타코판 용량을 일주일 동안 30 mg 1일 1회로 줄이고, 이어서 일주일 동안 10 mg 1일 1회를 투여했음. 환자는 C12001B 시험에서 295일차에 의사의 결정으로 인해 결국 입타코판 투여를 중단했음

- PNH 환자[PID X2201-3001005]는 구강 편평 세포 암종이라는 SAE로 인해 입타코판 투여를 중단했음. 입타코판 투여를 중단하고 52일 후 환자는 입타코판 투여를 다시 시작하기 전에 편평 세포 암으로 사망했음

11) 실험실수치 이상

· (혈액학) 입타코판 그룹과 항 C5 그룹의 결과가 일반적으로 비슷했음

· (임상화학) 임상적으로 의미 있는 경향이 나타나지 않았음

· (활력징후) 임상적으로 의미있는 변화 없었음. APPLY-PNH RTP 및 통합 PNH 시험에서 심박수 및 혈압에 임상적으로 의미 있는 추세는 나타나지 않았음.

· (심전도) 시험 전반에서 심장 안전성 관련 평가 시에 임상적으로 의미 있는 이상에 대한 우려되는 추세는 없었음. PNH 및 신장 시험에서 ECG 평균 심박수가 30 bpm 미만으로 감소하거나 >130 bpm 증가한 환자는 없었음. 일반적으로 빈혈 환자에서는 심박수가 상승하며, 이 약 투여 중에 빈혈이 해소되면 심박수가 감소할 수 있음

12) 하위군 분석

· 내인성 인자에는 연령, 성별, 인종에 따른 하위분석을 실시하였고 하위군 전반에서 일관되었고 전체 안전성 프로파일과 유사했음. 18세 미만의 환자는 포함되지 않았음. ≥75에 연령군은 조사되지 않았으며, 이 연령대의 환자는 8/170명(4.7%)에 불과했음

· 외인성 인자에는 면역억제제의 병용투여에 따른 감염 분석과 이전에 항 C5 치료 경험 유무에 따라 분석함. 면역억제제를 병용투여받지 않은 환자에 비해 면역억제제를 병용투여 받는 중인 환자에서 감염이 더 자주 보고되었지만 (100 환자-년당 발병 건수 기준), 이러한 분석으로부터 입타코판이 감염 보고율에 미치는 영향을 식별할 수 없었음

13) 임신

· APPLY-PNH에서 두 건의 임신이 보고되었음. APPLY-PNH RTP에서는 입타코판군에서 1명의 환자가 임신을

하게 되었음[PID C12302- 6001003]. APPLY-PNH 연장 치료기간 동안 입타코판 투여군에서 1명의 환자가 2차례 임신을 하게 됐음 [PID C12302-3003002]. APPOINT-PNH, X2201 시험 및 X2204 시험 환자에서는 임신이 보고되지 않았음. 다만 X2201 시험에서는 남성 환자 2명의 파트너가 입타코판에 5개월 및 15개월 노출된 후 임신하게 되었음

14) 과다복용

· 임상 시험 중에 입타코판을 과량 투여 받은 환자가 3명 있었음(1일 최대 800 mg, 기간은 1~92일). 통합 PNH 시험에서는 3/170명(1.8%)이 있었으며, 이러한 과량 투여는 의도된 것이 아니었으며 AE와 관련이 없었음.

[안전성 통합 분석-신청사항]

* PNH 적응증(n=164): CLNP023C12302(APPLY-PNH)(n=95), CLNP023C12301 (APPOINT-PNH)(n=40), CLNP023X2201(n=15), CLNP023X2204(n=5), CLFG316X2201)(n=9)

* PNH 연장시험에 포함된 CLNP023X2201 1명, CLNP023X2204 5명의 데이터가 제외됨

- CDS v1.0의 경우, 입타코판 200 mg을 1일 2회 투여 받은 PNH 환자 170명으로부터 나온 통합 안전성 데이터 분석(2023년 3월 10일자 원본 PNH SCS 1.2.1 절)을 기반으로 하였으나, CDS v1.1의 경우, PNH 임상시험 통합 자료에서 PNH-REP 데이터를 제외한 후 ADR 빈도 계산은 iptacopan 200 mg을 1일 2회 투여 받은 환자 164 명을 기준으로 하였음. 대부분의 ADR의 빈도에 작은 변화가 있었으나, 2개의 ADR에 대해서만 빈도 범주의 변화가 있었음

- 빈도 계산에 사용되는 PNH 통합군의 대상자수가 170명에서 164명으로 변경
- ADR 복통의 빈도 범주가 '매우 흔함'에서 '흔함'으로 변경
- ADR 세균성 폐렴의 빈도 범주가 '흔함'에서 '흔하지 않음'으로 변경
- ADR 상기도 감염에는 더 이상 PT 편도선염이 포함되지 않음
- PNH-REP 임상 시험에서 발생한 '세균성 폐렴' 사례 중 하나가 제거됨

- 빈도 계산에서 PNH-REP 데이터를 제거함에 따라, 상기도 감염, 두통 및 설사는 빈도에 약간의 변화가 있지만 가장 일반적으로 보고되는 ADR(≥10%)로 유지됨. 복통은 그 빈도가 10% 미만으로 떨어지기 때문에 더 이상 입타코판 투여를 받은 환자에서 가장 흔히 보고되는 이상반응이 아님. 또한, 빈도 계산에서 PNH-REP 데이터가 제외됨에 따라서, CDS v1.1의 ADR 섹션에 있는 "감염" 의 기술 내용이 업데이트되었음(세균성 폐렴 사례 수가 2에서 1로 감소하였기 때문에, 세균성 폐렴 사례에 대해 더 정확하게 설명하기 위해 '심각한'이라는 단어를 추가하기로 함)

표 6-1PNH 환자에 대한 임상 시험의 이상 약물 반응 비교

MedDRA 시스템 기관계 대분류	이상 반응	*CDS v1.0 PNH 통합 집단 (N=170) n (%)*	CDS v1.0 빈도 범주	CDS v1.1 PNH 통합 집단 (N=164) n (%)*	CDS v1.1 빈도 범주*
혈액 및 림프계 장애	혈소판 수 감소[1]	*13 (7.6)*	흔함	12 (7.3)	흔함
위장관 장애	설사	*19 (11.2)*	매우 흔함	18 (11.0)	매우 흔함
	구역 복통[2]	*12 (7.1)* *18 (10.6)*	흔함 매우 흔함	12 (7.3) 16 (9.8)	흔함 흔함
감염	상기도 감염[3]	*31 (18.2)*	매우 흔함	31 (18.9)	매우 흔함
	요로 감염[4] 기관지염[5]	*8 (4.7)* *4 (2.4)*	흔함	8 (4.9) 4 (2.4)	흔함
	세균성 폐렴	*2 (1.2)*	흔함	1 (0.6)	흔하지 않음
근골격계 및 결합 조직 장애	관절통	*10 (5.9)*	흔함	9 (5.5)	흔함
신경계 장애	두통[6]	*30 (17.6)*	매우 흔함	30 (18.3)	매우 흔함
	현기증	*6 (3.5)*	흔함	5 (3.0)	흔함
피부 및 피하 조직 장애	두드러기	*1 (0.6)*	흔하지 않음	1 (0.6)	흔하지 않음

[1] 혈소판 수 감소에는 혈소판 감소증 및 혈소판 수 감소라는 대표 용어가 포함된다.
[2] 복통에는 복통, 상복부 통증, 복부 압통, 복부 불쾌감이라는 대표 용어가 포함된다.
[3] 상기도 감염에는 인플루엔자, 비인두염, 인두염, 비염, 부비동염, 상기도 감염이라는 대표 용어가 포함된다.
[4] 요로 감염에는 요로 감염과 대장균성 방광염이라는 대표 용어가 포함된다.
[5] 기관지염에는 기관지염, 헤모필루스 기관지염 및 세균성 기관지염이라는 대표 용어가 포함된다.
[6] 두통에는 두통과 머리 불편함이라는 대표 용어가 포함된다.
* 자료 출처: SCS 표 3-5u

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

- 입타코판은 신청 시점에 어떤 국가에서도 시판 허가를 받지 않았음.
- 2022년 11월 30일까지 새로운 실마리 정보가 확인되지 않았음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 신청 질환은 '발작성 야간 혈색소뇨증(PNH: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria) 성인 환자의 치료'임
- 신청품목의 핵심임상시험은 3상 2건으로 정맥 항-C5 항체 치료에도 불구하고 PNH 및 잔류 빈혈이 있는 성인 환자를 대상으로 경구 LNP023 1일 2회 용법의 효능과 안전성을 평가하기 위한 무작위 배정, 다기관, 활성대조약 대조, 라벨 공개 시험[CLNP023C12302](APPLY-PNH)과 보체 억제제 치료 경험이 없는 성인 PNH 환자를 대상으로 경구 입타코판 1일 2회 용법의 효능과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 단일군, 라벨 공개 시험[CLNP023C12301](APPOINT-PNH)임
- APPLY-PNH 시험에서, 1차 유효성 평가결과, 입타코판은 수혈 없이 1) 헤모글로빈 수치의 ≥2g/dL 지속적인 증가 및 2) 헤모글로빈 수치가 ≥12g/dL로 지속되는 것을 평가하는 두 가지 일차 평가변수 모두에서 항 C5 요법보다 통계적으로 유의하게 우월하였음. 적혈구 수혈 없이 헤모글로빈 수치가 베이스라인 대비 ≥ 2 g/dL 지속적으로 증가한 환자 비율 (95% CI)은 입타코판 그룹에서 82.3%(73.4, 90.2)였고 항 C5 그룹에서는 2.0%(1.1, 4.1)로, 그 결과 80.3%(71.3, 87.6)의 치료 차이가 발생했으며 조정되지 않은 양측 p-값은 <0.0001이었음. 평가 가능한, 누락되지 않은 데이터에 따르면, 입타코판 그룹에서는 51/60명 환자에서, 이에 비해 항 C5 그룹에서는 0/35명 환자

에서 헤모글로빈 수치가 ≥ 2g/dL 지속적으로 증가했음. 또한 적혈구 수혈 없이 헤모글로빈 수치가 ≥12 g/dL로 지속된 환자 비율(95% CI)은 입타코판 그룹에서 68.8%(58.3, 78.9)였고 항 C5 그룹에서는 1.8%(0.9, 4.0)로, 그 결과 67.0%(56.3, 76.9)의 치료 차이가 발생했으며 조정되지 않은 양측 p-값은 <0.0001이었음. 평가 가능한, 누락되지 않은 데이터에 따르면, 입타코판 그룹에서는 42/60명 환자에서, 이에 비해 항 C5 그룹에서는 0/35명 환자에서 적혈구 수혈 없이 헤모글로빈 수치가 ≥ 12 g/dL로 지속되었음.

- APPOINT-PNH에서 입타코판으로 치료 받았고 보체 억제제 치료 경험이 없는 환자에서 일관된 결과가 관찰되었음. 적혈구 수혈 없이 헤모글로빈 수치가 베이스라인 대비 ≥2g/dL 지속적으로 증가한 환자 비율(95% CI)은 92.2%(82.5, 100.0)였음. 양측 95% CI의 하한인 82.5%는 사전에 명시된 임계값인 15%를 5배 이상 초과했음. 평가 가능하고 누락되지 않은 관찰 데이터에 따르면, 31/33명 환자에서 헤모글로빈 수치가 베이스라인 대비 ≥2g/dL 지속적으로 증가했음
- 두 시험 모두에서 하위군 분석 결과 일관된 결과를 나타내었음
- 입타코판 치료는 두 시험 모두에서 수혈 회피, 베이스라인 대비 헤모글로빈 수치 증가, 베이스라인 대비 ARC 감소라는 2차 평가변수에 대해 일관되고 임상적으로 의미 있는 개선을 나타냄
- APPLY-PNH 시험에서 수혈 회피에 대해 입타코판은 14일차와 168일차 사이에 수혈을 회피하는 환자의 주변 비율이 70.3%(95% CI: 52.6, 84.9)로 항 C5 치료법보다 통계적으로 유의하게 우월했음. 두 3상 시험 모두에서 입타코판을 투여 받은 환자 거의 모두가 수혈을 피할 수 있었으며, 수혈 회피 환자 비율은 APPLY-PNH에서 96.4%(95% CI: 90.7, 100.0), APPOINT-PNH에서 97.6%(95% CI: 92.5, 100.0)였음.
- 수혈 후 30일의 데이터를 제외한 헤모글로빈의 변화의 경우, APPLY-PNH에서 126일차와 168일차 사이 방문의 평균으로서 베이스라인 대비 헤모글로빈 변화에 대해 입타코판은 항 C5 요법보다 통계적으로 유의하게 우월했으며 조정된 평균 차이는 +3.63g/dL(95% CI: 3.18, 4.08)이었음. 두 시험 모두에서 입타코판을 투여받은 환자에게서 헤모글로빈 수치가 일관되게 증가하는 것이 관찰되었음. 베이스라인 대비 조정된 평균 변화는 APPLY- PNH에서 +3.59 g/dL(95% CI: 3.32, 3.86), APPOINT-PNH에서 +4.28 g/dL(95% CI 3.87, 4.70)이었음. 입타코판 치료 결과 24주 치료 기간이 끝날 때까지 시험 전반에 걸쳐 비슷한 평균 헤모글로빈 수치가 나타났음(APPLY-PNH: 12.61 g/dL (SD:1.432); APPOINT-PNH: 12.56 g/dL (SD: 1.486).
- 3상 시험에서 대다수의 환자는 진행 중인 용혈 및 보상적 적혈구 생성으로 인한 지속성 빈혈로 인해 베이스라인에서 망상적혈구 증가증 (즉, ARC > ULN)을 나타냈음. APPLY-PNH에서 126일차와 168일차 사이 방문의 평균으로서 ARC의 베이스라인 대비 변화에 대해 입타코판은 항 C5 치료보다 통계적으로 유의하게 우월했으며 조정된 평균 차이는 -116.26 x 109/L (95% CI: - 132.17, -100.36)이었음. 두 시험 모두에서 입타코판을 투여 받은 환자에서 ARC의 일관된 감소가 관찰되었음. 베이스라인 대비 조정된 평균 변화는 APPLY-PNH에서 -115.89 × 109/L (95% CI: -126.49, -105.30), APPOINT-PNH에서 -82.48 × 109/L (95% CI: -89.33, - 75.62)이었음.
- 베이스라인의 LDH 수치는 APPLY-PNH에서 입타코판은 LDH가 베이스라인보다 증가하지 않았으며 대다수의 환자는 168일차까지 LDH 수치를 1.5 x ULN 이내로 유지할 수 있었음. APPOINT-PNH에서는 7일차부터 LDH 수치가 상당히 많이 감소하였으며 시험 기간 내내 감소 상태가 지속되었음. 126일차와 168일차 사이에 LDH의 베이스라인 대비 평균 백분율 변화는 -83.5%였으며, 168일차에 LDH 중앙값은 APPOINT-PNH(255.0 U/L)와 APPLY-PNH(251.0 U/L)가 일치했음. 두 시험 모두 입타코판을 투여 받은 대부분의 환자는 168일차에 유의한 IVH(LDH > 1.5×ULN)를 나타내지 않았음 (APPLY-PNH에서 93.5%, APPOINT-PNH에서 95.0%).
- 전반적으로 임상적 BTH 발생률은 낮았으며, APPLY-PNH시험에서 연간 임상적 BTH 비율은 항 C5 그룹(6/35명, 11건(이 중 1건은 중증 및 SAE)보다 입타코판 그룹(2/62명, 2건, 중증도 아님)에서 유의하게 더 낮았음. APPOINT-PNH에서 핵심 치료 기간에 BTH가 발생한 환자는 보고되지 않았으나 APPOINT-PNH 연장 기간에는 중증 사례가 1건 있었음. BTH의 연간 비율은 두 시험 간에 매우 일관되었음.
- 전반적으로 MAVE의 발생률은 매우 낮았으며, APPLY-PNH에서 입타코판을 투여 받은 환자에서 보고된 치료와 관련이 없는 것으로 평가된 사례(일과성 허혈 발작)는 1건뿐이었음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 입타코판 200 mg b.i.d.의 안전성 프로파일은 PNH 환자 170명의 통합 안전성 분석군으로 분석함. 해당 통합 분석군에는 CLNP023C12302(APPLY-PNH)(데이터 마감일 2022.9.26.), CLNP023C12301(APPOINT-PNH)(데이터 마감일 2022.2.28.), CLNP023X2201(LPLV 2022.2.28.), CLNP023X2204(LPLV 2022.2.9.), CLFG316X2201(LPLV 2022.5.24.)이 포함됨
- 안전성 데이터의 대부분은 주요 핵심임상시험인 APPLY-PNH이었음.
- APPLY-PNH에서 입타코판은 내약성이 우수했으며, 이상사례로 인한 사망이나 중단은 없었음. TEAE의 전체 발생률은 입타코판과 항 C5 그룹에서 유사했으며, 항 C5에 비해 입타코판으로 치료받은 환자에서 SAE 발생률이 더 낮았음. 보고된 TEAE는 주로 경증~중등증이었으며, 중증 TEAE를 보고한 환자의 비율은 항 C5 그룹에 비해 입타코판 그룹에서 더 낮았음. TEAE 발생률이 가장 높은 SOC는 감염 및 기생충 감염이었는데, 이는 입타코판 그룹보다 항 C5 그룹에서 더 높은 비율로 나타났음. 입타코판 그룹에서 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 두통, 설사, 비인두염, 오심이었고 항 C5 그룹에서 가장 흔히 발생한 TEAE는 코로나19와 돌발성 용혈이었으며 치료 중단을 초래한 사례는 없었음.
- 통합 PNH 시험 전반에서 가장 빈번하게 발생하는 TEAE는 입타코판 200 mg b.i.d. 치료 그룹에 대해 유사했으며, 항 C5로 이전에 치료 받은 그룹(APPLY-PNH)과 보체 억제제 치료를 받은 경험이 없는 그룹(APPOINT-PNH) 모두 유사한 프로파일을 보였음. 가장 흔히 발생한 TEAE는 두통 및 감염(주로 코로나19, 비인두염 및 상기도 감염)이었는데, 이는 PNH 치료용으로 승인된 다른 보체 억제제의 알려진 안전성 프로파일과 일치하였음
- 통합 PNH 시험에서 3건의 사망이 보고되었음. APPLY-PNH RTP 또는 APPOINT-PNH 핵심 치료 기간에는 사망 사례가 없었음. 사망 사례는 모두 X2201 시험으로 기존 병력과 관련한 요인이 있어 시험약에 의한 사망으로 결론내리기 어려움. 심각한 중대한 TEAE(림프증식성 장애)로 인해 입타코판 치료를 중단한 사례가 1건 있었음
- 관심대상 이상사례(AESI) 중 피막성 박테리아로 인한 감염은 보체 억제제 치료요법의 주요 위해성으로 항 C5 치료 시 중대한 수막구균 감염 위험이 증가함. APPLY-PNH 시험에서 전체 감염(감염 및 기생충 감염 SOC의 TEAE)의 발생 빈도는 입타코판 그룹(38.7%)보다 항 C5 그룹(48.6%)에서 더 높았으며, 이는 또한 중대한 감염(항 C5 그룹 8.6%, 입타코판 그룹 3.2%)의 경우도 마찬가지였음. PNH 시험에서 수막구균 감염 사례는 보고되지 않았으나, 이러한 위해성을 줄이기 위해 폐렴구균 및 수막구균에 대한 백신 접종을 신청사항에 포함시킴
- 다른 보체 억제제와 마찬가지로, 입타코판 치료 중단 시 PNH 적혈구가 보체 활성화로부터 보호되지 않아 잠재적으로 용혈이 발생할 수 있음. 통합 PNH 시험 전반에서 3명만 입타코판 단독요법을 중단했음(임신 2명, 의사 결정 1명). 해당 환자 3명 모두 에쿨리주맙으로 전환하고 입타코판 용량 감량을 실시했으며 용혈 이상사례는 없었음. 중단 후 용혈 가능성 외에도 입타코판 치료 중 용혈과 관련될 수 있는 PT들(돌발성 용혈, 혈관 외 용혈 및 용혈의 PT)은 대부분은 중증도가 경증에서 중등증이었음. APPLY-PNH RTP에서는 해당 용혈 이상사례가 입타코판 그룹(2/62명, 3.2%)보다 항 C5 그룹 (8/35명, 22.9%)에서 더 많이 보고되었음. APPLY-PNH RTP 시험에서 입타코판 치료를 받은 환자에서는 중대한 용혈 사건이 보고되지 않았으나 항 C5 치료를 받은 환자에서는 2건(상기도 감염 및 수막구균 혈청형 B 백신 접종과 관련된 돌발성 용혈 1건, 코로나19와 관련된 혈관 외 용혈 사건 1건)이 보고되었음. APPOINT-PNH 시험 연장 기간에 입타코판을 투여 받은 환자에게서 코로나19 및 한랭 응집소병과 관련된 중대한 돌발성 용혈이 1건 발생했으나, 입타코판 치료를 계속하는 동안 모든 용혈 사건은 해소되었음
- 통합 PNH 시험에서 6명의 환자는 의도하지 않게 입타코판 투여를 놓쳤으며 관련 이상사례나 용혈을 암시하는 혈액학적 지표의 변화는 보고되지 않았음. 임상시험 지침에 따라, 입타코판 치료를 중단해야 하는 경우, 용혈의 징후와 증상이 있는지 환자를 면밀히 모니터링해야 함
- 통합 PNH 시험 전반에서 혈액학 매개변수는 일반적으로 PNH 환자의 예상 범위에 있었음
- 입타코판의 안전성 프로파일은 연령, 성별, 인종 하위군 전체에서 일관되었으며 전체 안전성 프로필과 유사하였음
- 장기 안전성 관련하여, 57/170명의 PNH 환자가 12개월 이상 노출되었고 12개월 이상에 발병된 것으로 관찰된 사례가 거의 없어서 PNH 환자의 장기투여에 따른 특별한 안전성 프로파일의 변화는 없었음.

- 전반적으로 입타코판의 안전성은 PNH에서 적절하게 평가되었고, 입타코판 200 mg b.i.d.가 PNH 환자에서 내약성이 있는 것으로 사료됨

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- (유익성) 항 C5 치료 경험이 있는 환자를 대상으로 한 무작위 배정, 활성 대조, 핵심 3상 시험인 APPLY-PNH의 결과와 보체 억제제 사용 경험이 없는 환자를 대상으로 한 APPOINTPNH 3상 시험에서 나온 뒷받침되는 증거, 두 건의 PNH 2상 시험에서 나온 추가 장기 유효성 및 기전 데이터가 PNH 환자에서 입타코판 200 mg b.i.d.의 임상적으로 의미 있는 유익성과 함께 효과에 대한 실질적인 증거를 제시함. APPLY-PNH의 항 C5 치료 경험이 있는 환자에서 입증된 유효성은 APPOINT-PNH의 보체 억제제 사용 경험이 없는 환자에서도 관찰되었으며, 이는 의도된 모집단 전반에 걸쳐 입타코판에 대한 치료 반응의 일관성을 보여줌. 입타코판의 주요 유익성은 헤모글로빈을 임상적으로 의미 있게 개선시킨다는 것으로서, 이는 수혈을 하지 않고 두 가지 일차 평가변수에서 APPLY-PNH의 항 C5 대조약에 비해 유효성이 우월한 것으로 입증되었음: 1) 헤모글로빈의 베이스라인 대비 ≥ 2g/dL만큼의 개선, 2) 거의 정상에 가까운 헤모글로빈 수치 (≥12g/dL) 및 거의 모든 환자의 수혈 독립성 (수혈 회피 이차 평가변수의 우월함으로 입증됨). LDH 및 ARC의 베이스라인 대비 변화율 (기타 주요 유익성, 이차 평가변수)로 입증되듯이, 이런 주요 유익성은 보체 매개 용혈 (혈관 내 및 혈관 외)을 완전히 제어하여 질병 활동을 완전히 억제함으로써 달성됨. 다른 주요 유익성은 환자가 보고한 피로의 증상 개선과 임상적 BTH의 연간 발생률의 감소임.

- (위해성) PNH 환자의 전반적인 유익성-위해성 균형을 종합적으로 평가하는 데 중요한 입타코판의 주요 위해성은 피막성 박테리아로 인한 감염, 치료 중단 후 발생한 중대한 용혈임. 이러한 주요 위해성은 입타코판의 작용 기전과 다른 보체 억제제에 대해 알려진 계열 효과를 기반으로 확인되었음. 주요 위해성에 대한 논의는 APPLY-PNH의 데이터에 초점을 맞추고 있으며 APPOINT-PNH 및 PNH 통합 데이터가 이를 보충함. 각각의 주요 위해성은 입타코판 200mg b.i.d.를 ≥12개월 동안 투여받은 57/170명(33.5%) 환자와 입타코판 200mg b.i.d.를 ≥24개월 동안 투여 받은 18/170명(10.6%) 환자를 포함하여 170명의 PNH 환자로 구성된 안전성 데이터베이스를 기반으로 논의함. 입타코판에 대해 관찰된 안전성 프로파일은 입타코판의 작용 기전을 기반으로 예상한 대로였으며 이 계열에서 승인된 다른 치료법의 알려진 안전성 프로파일과 일치했음
- (결론) APPLY-PNH에서 입타코판에 대해 관찰된 주요 유익성은 가능한 경우 PNH에 대한 현 표준 치료인 항-C5 치료법과 비교하여 평가한 결과 입타코판이 여러 임상적으로 의미 있는 평가변수에서 항 C5 치료법보다 우수하며 용혈성 PNH에 대한 입타코판의 효능을 보여줌. APPLY-PNH 결과로 인해 입타코판 사용이 의도된 PNH 환자에 대한 주요 유익성을 일반화할 수 있음. APPOINT-PNH의 강력하고 일관된 데이터가 APPLY-PNH에서 나타난 주요 유익성을 뒷받침해주었으며, 이는 C5 억제제 사용 경험이 있는 환자와 없는 환자 모두에서 입타코판의 유익성을 입증해주었음. 입타코판은 PNH에서 보체 매개 용혈을 효과적으로 제어함으로써 대다수 환자의 헤모글로빈 수치가 거의 정상에 가까워지고 수혈 독립성 및 환자 피로도 개선을 통해 더 나은 혈액학적 및 임상적 결과를 제공하는 것으로 나타났음. 또한, 입타코판은 경구 투여 제제로 기존 치료제에 비해 제형이 간편해 환자의 부담을 더욱 해소시켜줄 수 있음. PNH 관리를 위한 현 치료 옵션에 입타코판을 추가하면 이 환자 집단의 상당한 미충족 의료 수요 해결할 수 있음

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 질환은 '성인의 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria)의 치료'임
- 발작성 야간 혈색소뇨증 (PNH)은 생명을 위협할 수 있고 심각한 이환율과 사망률을 보이는 드문 만성 후천성 혈액 장애임. PNH는 용혈성 빈혈과 관련된 보체 매개 용혈, 혈전증에 대한 감수성 증가, 골수 기능 장애 및 말초 혈구 감소증을 특징으로 함. 항-C5 단클론항체와 좀 더 최근에는 C3 억제제인 페그세타코플란을 이용한 현 표준 치료에도 불구하고 미충족 의료 수요가 여전히 많음
- 신청품목의 핵심임상시험은 3상 2건으로 정맥 항-C5 항체 치료에도 불구하고 PNH 및 잔류 빈혈이 있는 성인 환자를 대상으로 경구 LNP023 1일 2회 용법의 효능과 안전성을 평가하기 위한 무작위 배정, 다기관, 활성대조약 대조, 라벨 공개 시험[CLNP023C12302](APPLY-PNH)과 보체 억제제 치료 경험이 없는 성인 PNH 환자를 대상으로 경구 입타코판 1일 2회 용법의 효능과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 단일군, 라벨 공개 시험[CLNP023C12301](APPOINT-PNH)임
- APPLY-PNH 시험에서, 1차 유효성 평가결과, 입타코판은 수혈 없이 1) 헤모글로빈 수치의 ≥2g/dL 지속적인 증가 및 2) 헤모글로빈 수치가 ≥12g/dL로 지속되는 것을 평가하는 두 가지 일차 평가변수 모두에서 항 C5 요법보다 통계적으로 유의하게 우월하였음. 적혈구 수혈 없이 헤모글로빈 수치가 베이스라인 대비 ≥ 2 g/dL 지속적으로 증가한 환자 비율 (95% CI)은 입타코판 그룹에서 82.3%(73.4, 90.2)였고 항 C5 그룹에서는 2.0%(1.1, 4.1)로, 그 결과 80.3%(71.3, 87.6)의 치료 차이가 발생했으며 조정되지 않은 양측 p-값은 <0.0001이었음. 평가 가능한, 누락되지 않은 데이터에 따르면, 입타코판 그룹에서는 51/60명 환자에서, 이에 비해 항 C5 그룹에서는 0/35명 환자에서 헤모글로빈 수치가 ≥ 2g/dL 지속적으로 증가했음. 또한 적혈구 수혈 없이 헤모글로빈 수치가 ≥12 g/dL로 지속된 환자 비율(95% CI)은 입타코판 그룹에서 68.8%(58.3, 78.9)였고 항 C5 그룹에서는 1.8%(0.9, 4.0)로, 그 결과 67.0%(56.3, 76.9)의 치료 차이가 발생했으며 조정되지 않은 양측 p-값은 <0.0001이었음. 평가 가능한, 누락되지 않은 데이터에 따르면, 입타코판 그룹에서는 42/60명 환자에서, 이에 비해 항 C5 그룹에서는 0/35명 환자에서 적혈구 수혈 없이 헤모글로빈 수치가 ≥ 12 g/dL로 지속되었음.
- APPOINT-PNH에서 입타코판으로 치료 받았고 보체 억제제 치료 경험이 없는 환자에서 일관된 결과가 관찰되었음. 적혈구 수혈 없이 헤모글로빈 수치가 베이스라인 대비 ≥2g/ㄹdL 지속적으로 증가한 환자 비율(95% CI)은 92.2%(82.5, 100.0)였음. 양측 95% CI의 하한인 82.5%는 사전에 명시된 임계값인 15%를 5배 이상 초과했음. 평가 가능하고 누락되지 않은 관찰 데이터에 따르면, 31/33명 환자에서 헤모글로빈 수치가 베이스라인 대비 ≥2g/dL 지속적으로 증가했음
- 따라서 신청품목의 안전성 및 유효성은 품목허가를 위하여 인정 가능할 것으로 사료됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국, 유럽 등 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국노바티스(주)	**허가일**	2024.8.29.
제품명	파발타캡슐200밀리그램 (입타코판염산염수화물)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	Ver.1.4
주성분 및 함량	1 캡슐(321.8 mg) 중, 입타코판염산염수화물(별규) 225.8 mg (입타코판으로서 200 mg)		
효능·효과	성인의 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria)의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
·피낭성 세균에 의한 감염	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서 ·환자용 사용설명서 ·전문가용 설명자료
2. 중요한 잠재적 위해성		
·입타코판 중단 후 중대한 용혈	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서 ·환자용 사용설명서 ·전문가용 설명자료
·악성 종양	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	해당없음
3. 중요한 부족정보		
·임신한 환자에서의 사용	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서
·장기 안전성 (>2년)	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	해당없음
·중증 간장애 환자에서의 사용	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서
·중증 신장애 환자에서의 사용	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서

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