의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2025.6.20.</td><td>접수번호</td><td>20250048882</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">신약</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">에베레스트메디신코리아(유)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">벨시피티정2밀리그램(에트라시모드)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">에트라시모드-L-아르기닌(수6214-1-ND)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">필름코팅정 / 에트라시모드-L-아르기닌 2.762mg (에스라시모드 2mg)</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2026.5.20.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>의약품허가총괄과</td><td>허가담당자</td><td>이은희 주무관, 이인선 사무관, 김남수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>약효동등성과

첨단의약품품질심사2과

의약품안전평가과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 조광호 심사원, 최미섭 주무관, 정세희 주무관, 안충열 연구관, 도원임 과장
(기시) 임대곤 심사원, 김미소 심사원, 정인선 심사원, 권경진 연구관, 고용석 과장
(RMP) 정희금 심사원, 김지애 사무관, 최희정 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>의약품품질과</td><td>GMP
담당자</td><td>김종민 심사원,, 조경진 사무관, 김정연 과장</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

보편적인 치료제(코르티코스테로이드, 면역억제제 등의 치료) 또는 생물학적 제제에 적절히 반응하지 않거나, 반응이 소실되거나 또는 내약성이 없는 성인의 중등증에서 중증의 활동성 궤양성 대장염의 치료

○ 용법·용량

1. 용법 이 약의 권장 용량은 1일 1회 2 mg이다. 첫 3일 동안은 음식과 이 약을 함께 투여하는 것을 권장하며 그 이후는 음식과 관계없이 복용할 수 있다. 1) 약물 복용을 놓친 경우 이 약의 복용을 놓친 경우에는 다음 예정된 시간에 처방된 복용량을 복용해야 하며, 두 배로 늘려 복용하지 않는다. 2) 투여 중단 투여가 7일 이상 연속적으로 중단된 경우, 첫 3일 동안은 음식과 함께 다시 투여를 시작하는 것을 권장한다. **2. 특수 집단** 1) 간장애 경증 또는 중등증의 간장애 환자에게는 용량 조절이 필요하지 않다. 이 약은 중증 간장애가 있는 환자에게 사용해서는 안 된다. 2) 소아 만 18세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 아직 확립되지 않았다. **3. 투여 방법** 이 약은 경구 투여한다. 투여 시작과 관련된 잠재적인 일시적 심박수 저하 효과를 약화시키기 위해 첫 3일 동안 이 약을 음식과 함께 투여하는 것이 권장된다(4. 일반적 주의항 참고). 그 후 이 약은 음식물 섭취와 관계없이 복용할 수 있다(10. 전문가를 위한 정보의 2) 약동학적 정보 항 참고). 이 약을 분할하거나 부수거나 씹는 방법으로 임상 시험을 수행하지 않았기 때문에, 정제는 분할하거나 씹지 말고 물과 함께 통째로 삼켜야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 유효성분 또는 첨가제에 과민반응이 있는 환자

2) 면역결핍 상태의 환자 (4. 일반적 주의항 참고)

3) 최근 6 개월 이내 심근 경색, 불안정 협심증, 뇌졸중, 일과성 허혈발작, 입원 치료가 필요한 비대상성 심부전 또는 NYHA(New York Heart Association) 분류 Ⅲ/Ⅳ 심부전 병력이 있는 환자

4) 심장박동기를 착용하지 않은 모비츠 2형(Mobitz type Ⅱ)의 2도 방실차단 또는 3도 방실 차단, 동기능부전 증후군(sick sinus syndrome) 또는 동방차단(sino-atrial block)환자 또는 이력이 있는 환자

5) 중증의 활동성 감염, 간염 또는 결핵 등의 활동성 만성 감염 환자(4. 일반적 주의항 참고)

6) 활동성 악성 종양 환자

7) 중증 간장애 환자

8) 임부 및 효과적인 피임법을 사용하지 않는 임신 가능성이 있는 여성(4. 일반적 주의항 및 6. 임부 및 수유부에 대한 투여항 참고)

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 베타-차단제, 칼슘 채널 차단제, QT 연장 약물, Class Ia 및 Class Ⅲ 항-부정맥 약물 병용 환자

2) 항암제, 면역조절제 또는 면역억제 요법(코르티코스테로이드 포함) 병용 환자

3) 고령자

이 약은 이용 가능한 자료가 제한적이고 이 집단에서 이상반응 위험이 증가할 가능성이 있다는 점을 고려하여 65세 이상의 노인 환자에게는 주의해서 사용해야 한다.

4) 황색4호(타르트라진)

이 약은 황색4호(타르트라진)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

3. 이상반응

1) 이상반응 목록표

총 1,278명의 중등도에서 중증의 활동성 궤양성 대장염이 있는 성인을 대상으로 이 약을 투여하였으며, 이 약 2mg에 대한 노출은 757.9환자-년 노출을 나타냈으며, 이 중 281명이 1년 이상 이 약에 노출되었다.
이 약으로 치료받은 환자에서 관찰된 이상반응이 기관계 대분류(SOC) 및 빈도 범주 별로 아래에 열거되어 있다. 각 SOC 및 빈도 범주 내에서, 이상반응은 중등도가 감소하는 순으로 표시하였다.
빈도는 다음과 같이 정의된다: 매우 흔하게(≥ 1/10); 흔하게(≥ 1/100 ~ < 1/10); 흔하지 않게(≥ 1/1 000 ~ < 1/100); 드물게(≥ 1/10 000 ~ < 1/1 000).

표 1. 이상반응

기관계대분류(SOC)	매우 흔하게	흔하게	흔하지않게
감염 및 기생충 감염		요로 감염[a], 하기도 감염 [b]	
혈액 및 림프계 장애	림프구 감소증 [C]	호중구 감소증	
대사 및 영양 장애		고콜레스테롤혈증 [d]	
각종 신경계 장애		두통, 어지러움	
각종 눈 장애		시각장애	황반 부종
각종 심장 장애		서맥[e]	방실 차단 [f]
각종 혈관 장애		고혈압	
간담도 장애		간효소 증가	

[a] 요로 감염에는 요로 감염과 방광염을 포함
[b] 하기도 감염에는 기관지염과 폐렴을 포함
[c] 림프구 감소증에는 림프구 감소증, 림프구 수 감소 및 림프구 비율 감소를 포함
[d] 고콜레스테롤혈증에는 고콜레스테롤혈증과 혈중 콜레스테롤 증가를 포함
[e] 서맥에는 서맥과 동성서맥을 포함
[f] 방실 차단에는 1도 또는 2도 모비츠 1형을 포함

2) 특정 이상반응에 관한 기술

(1) 서맥 부정맥
2건의 궤양성대장염 임상시험(ELEVATE UC 52 및 ELEVATE UC 12)에서, 이 약을 투여받은 환자의 1.5%에서 치료 시작 당일에 서맥이 이상사례로 보고되었다. 2일차에, 이 약을 투여받은 환자의 0.4%에서 서맥이 이상사례로 보고되었다. 서맥은 심전도(ECG) 모니터링에서 더 빈번하게 기록되었다 (10. 전문가를 위한 정보의 1) 약리학적 작용항 참고).
2건의 궤양성대장염 임상시험(ELEVATE UC 52 및 ELEVATE UC 12)에서, 치료 시작 당일에 이 약으로 치료받은 환자 중 0.6%에서 1도 또는 2도 모비츠 1형 방실 차단(AV block) 사례가 이상사례로 보고되었다. 방실 차단 사례는 대부분 일과성이었고 무증상이었다. PR 간격 연장은 심전도(ECG) 모니터링에서 더 빈번하게 기록되었다(10. 전문가를 위한 정보의 1) 약리학적 작용 항 참고).

(2) 감염

2건의 궤양성대장염 임상시험(ELEVATE UC 52 및 ELEVATE UC 12)에서, 이 약으로 치료받은 환자의 전체 감염률과 중대한 감염률은 위약을 투여받은 환자의 감염률과 유사했다(각각 18.8% vs 17.7% 및 0.6% vs 1.9%). 이 약은 요로 감염 및 하기도 감염 위험을 증가시켰다(표 1 참조).

(3) 혈중 림프구 수 및 호중구 수 감소

이 약은 림프구가 림프 기관에서 빠져나가는 능력을 부분적으로 및 가역적으로 차단하여 말초 혈액 내 림프구 수를 감소시킨다(10. 전문가를 위한 정보의 1) 약리학적 작용항 참고). 2건의 궤양성대장염 임상시험(ELEVATE UC 52 및 ELEVATE UC 12)에서, 이 약으로 치료를 받은 환자 중 림프구 수가 0.2 × 10^9/L 미만으로 감소한 비율은 3.5%였으며, 이러한 사례는 치료 중단을 초래하지 않았다. 또한, 이 약은 가역적인 호중구 감소를 유발했으며, 호중구 수가 0.5 × 10^9/L 미만으로 감소한 환자의 비율은 0.2%였다. 이러한 사례는 치료 중단을 초래하지 않았다.

(4) 간 효소 상승

2건의 궤양성대장염 임상시험(ELEVATE UC 52 및 ELEVATE UC 12)에서, 이 약으로 치료를 받은 환자 중 ALT가 상한 기준(ULN)의 5배 및 3배 이상 증가한 비율은 각각 0.9% 및 4.0%였고, 위약을 투여받은 환자는 5배 및 3배 이상 증가한 비율이 각각 0.8% 및 1.2%였다.
ALT가 상한 기준(ULN)의 3배를 초과한 환자의 75%는 이 약 치료를 지속하는 동안 수치가 상한 기준(ULN)의 3배 미만으로 회복되었다.
전반적으로, 간 효소 상승으로 인해 이 약의 치료를 중단한 환자의 비율은 0.4%였다.
간 효소 증가에는 감마 글루타밀 전이효소(GGT) 증가, 알라닌 아미노 전이효소(ALT) 증가, 아스파르트산 아미노 전이효소(AST) 증가, 간 효소 증가, 간 기능 이상, 간장애, 간 기능 검사 이상, 및 아미노 전이 효소 증가가 포함된다(표1 참고).

(5) 혈압 증가

2건의 궤양성대장염 임상시험(ELEVATE UC 52 및 ELEVATE UC 12)에서, 이 약을 투여받은 환자들은 평균적으로 수축기 혈압이 약 1~4 mm Hg 증가했고, 확장기 혈압이 약 1~2 mm Hg 증가했다. 위약을 투여받은 환자는 수축기 혈압 및 확장기 혈압이 약 1mm Hg 증가했다. 이러한 혈압 증가는 치료 시작 후 2주째에 처음으로 감지되었으며, 치료 기간 전반에 걸쳐 명시된 평균 혈압상승 범위 이내로 유지되었다. 이 약을 투여받은 환자 중 2.1%에서 고혈압이 이상반응으로 보고되었으며 위약을 투여 받은 환자에서는 보고되지 않았다. 이러한 사례 모두가 경증 내지 중등증이었다.

(6) 황반 부종

2건의 궤양성대장염 임상시험(ELEVATE UC 52 및 ELEVATE UC 12)에서, 이 약을 투여받은 환자 중 0.4%에서 황반 부종이 보고되었으며, 위약을 투여 받은 환자에서는 보고되지 않았다.

4. 일반적 주의

1) 서맥 부정맥 및 방실 전도 지연

(1) 이 약으로 치료 시작

이 약으로의 치료를 시작하기 전에, 모든 환자에서 심전도(ECG)를 검사하여 기존의 심장 이상 여부를 평가해야 한다. 기왕력이 있는 환자의 경우, 첫 투여 시 모니터링을 권장한다(다음 (2)항 참

조). 7일 이상 연속으로 투여 중단 후 다시 투여하는 경우, 최초 평가 결과, 환자의 특성 변화, 및 중단 기간에 따라 베이스라인 ECG 및/또는 모니터링 반복 여부를 고려할 수 있다.
이 약 투여 시작 시 일시적인 심박수 감소 및 방실 전도 지연을 유발할 수 있다(3. 이상반응 및 10. 전문가를 위한 정보의 1) 약리학적 작용항 참고).
베타-차단제로 치료를 받고 있는 환자에게 이 약을 시작하는 경우, 심박수 감소에 대한 잠재적인 추가 영향이 발생할 수 있으므로 주의해야 한다. 칼슘 채널 차단제, QT 연장 의약품, Class Ia 및 Class III 항-부정맥 약물을 이 약과 병용 투여하는 경우 추가적인 영향이 나타날 수 있으므로, 환자가 이러한 약물을 투여받고 있는 경우에도 유사한 주의를 기울여야 한다(5. 상호작용항 참고).
이 약 시작 전의 안정기 심박수(Resting Heart Rate)에 따라, 이 약을 시작하기 전에 일시적인 베타-차단제 치료 중단이 필요할 수 있다 (다음 (2)항 및 5. 상호작용항 참고). 투여 중단이 필요하다고 판단되는 경우, 베이스라인 심박수에 도달하는 시기에 따라 베타-차단제 치료를 재개할 수 있다. 베타-차단제 치료는 이 약을 안정적인 용량으로 투여받는 환자에서 시작할 수 있다.

(2) 다음과 같은 병력을 가진 환자는 이 약으로 투여 시작 전 심장 전문의의 조언을 받아 투여에 따른 유익성-위해성 평가 및 가장 적절한 모니터링 전략을 결정해야 한다.

- 유의한 QT 연장(남성의 경우 QTcF ≥ 450 msec, 여성의 경우 ≥ 470 msec)

- Class Ia 및 Class III 항-부정맥 약물을 이용한 치료가 필요한 부정맥

- 불안정한 허혈성 심질환, 심정지 병력, 뇌혈관 질환(치료를 시작하기 6개월 이상 전에 발생), 또는 조절되지 않는 고혈압

- 증상성 서맥, 재발성 심인성 실신, 또는 치료되지 않은 중증 수면 무호흡증 병력

(3) 심장 질환의 기왕력이 있는 환자의 첫 투여 모니터링

이 약 투여 시작 시 심박수가 일시적으로 감소할 위험이 있기 때문에, 휴식시 심박수가 < 50 bpm이거나, 2도[모비츠 1형] 방실 차단이 있거나, 심근 경색 또는 심부전 병력이 있는 환자에서는 증상성 서맥의 징후와 증상에 대하여 4시간 동안 모니터링하는 것을 권장한다(1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 참고).
환자는 해당 4시간 동안 매시간 맥박 및 혈압을 측정하고, 모니터링해야 한다. 4시간 전후에 심전도(ECG) 검사를 실시하는 것을 권장한다.
4시간 모니터링 종료 후에도 다음과 같은 증상이 있는 경우 추가 모니터링을 권장한다.:

- 심박수가 < 45 bpm인 경우

- 투여 후 가장 낮은 심박수를 기록하여, 심박수 감소의 최대치에 아직 도달하지 않았을 가능성이 있는 경우

- 심전도가 새로운 2도 이상의 방실 차단 발생의 증거를 보이는 경우

• QTc 간격이 ≥ 500 msec인 경우

이러한 경우, 적절한 관리를 시작해야 하며, 증상/소견이 해결될 때까지 관찰을 계속해야 한다. 의학적 치료가 필요한 경우, 야간 모니터링을 계속하고 이 약 재투여 후 4시간 모니터링을 반복해야 한다.

2) 감염

(1) 감염 위험

이 약은 림프 조직 내에 림프구를 가역적으로 격리시켜 52주 동안 말초 혈액 림프구 수치를 베이스라인 수치 대비 평균 43~55% 감소시킨다(10. 전문가를 위한 정보의 1) 약리학적 작용항 참고). 따라서, 이 약은 감염에 취약할 수 있다(3. 이상반응 항 참고).
이 약으로 치료를 시작하기 전에, 림프구 수를 포함한 최근의(예, 6개월 이내 또는 이전 궤양성 대장염 치료 중단 이후) 전혈구 수(CBC)를 확인하여야 한다.
치료 중에도 정기적으로 전혈구 수(CBC)를 평가하는 것을 권장한다. 절대 림프구 수치가 < 0.2 x 10^9/L인 경우, 이 약 치료를 중지해야 하고, 이 수치가 > 0.5 x 10^9/L에 도달하면 이 약의 투여 재개를 고려할 수 있다 (용법・용량 항 참고).
활동성 감염이 있는 환자에서는 해당 감염이 해결될 때까지, 이 약의 투여를 중단해야 한다(1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 참고).
감염 증상을 의사에게 즉시 보고하도록 환자에게 주의를 주어야 한다. 치료 중 감염 증상이 있는 환자에게는 효과적인 진단 및 치료 전략을 수립 후 사용해야 한다.
환자에서 중대한 감염이 발생한 경우, 이 약 투여 중지를 고려해야 한다.

말초 림프구 수 감소 효과와 같은 약력학적 잔류 효과가 이 약 중단 후 최대 2주까지 지속될 수 있으므로, 이 기간 전반에 걸쳐 감염에 대한 관찰을 계속해야 한다 (10. 전문가를 위한 정보의 1) 약리학적 작용 항 참고).

(2) 진행 다초점 백색질 뇌증(Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)

존 커닝햄 바이러스(JCV)에 의해 유발되는 뇌의 기회성 바이러스 감염인 진행 다초점 백색질 뇌증은, 일반적으로 면역력이 약화된 환자에서 발생할 수 있으며, 사망이나 중증 장애를 초래할 수 있다. 진행 다초점 백색질 뇌증과 관련된 전형적인 증상은 다양하며, 며칠에서 몇 주에 걸쳐 진행되면서, 몸의 한쪽이 점점 쇠약해지거나 팔다리 둔함(clumsiness of limbs), 시각 장애, 사고(thinking), 기억 및 방향 감각의 변화로 인한 혼동 및 성격 변화 유발을 포함한다.
스핑고신-1-인산(S1P) 수용체 조절제로 투여받은 다발성 경화증 환자에서 진행 다초점 백색질 뇌증이 보고된 바 있으며, 이는 일부 위험 인자(예, 면역저하 환자, 면역억제제를 이용한 다제요법)와 관련이 있었다. 의사는 진행 다초점 백색질 뇌증을 암시할 수 있는 임상 증상이나 설명할 수 없는 신경학적 소견에 대해 주의해야 한다. 진행 다초점 백색질 뇌증이 의심되는 경우, 적절한 진단적 평가를 통해 진행 다초점 백색질 뇌증이 배제될 때까지 이 약 치료를 중지해야 한다.
진행 다초점 백색질 뇌증이 확인되면, 이 약 치료를 중단해야 한다.

(3) 항암제, 면역조절제 또는 비코르티코스테로이드 면역억제 요법의 이전 치료 및 병용 치료

임상시험에서, 이 약을 투여받은 환자들은 궤양성 대장염(UC) 치료를 위해 항암제 요법, 면역-조절 요법, 또는 비-코르티코스테로이드 면역억제 요법을 병용하지 않았다. 임상시험에서, 코르티코스테로이드 병용은 허용되었으나, 이 약과 코르티코스테로이드 병용에 대한 장기적인 자료는 제한적이다 (10. 전문가를 위한 정보의 1) 약리학적 작용 항 참고).
이 약과 항암제, 면역조절제 또는 면역억제 요법(코르티코스테로이드 포함)을 병용 투여하는 경우, 이 약의 치료가 면역 체계에 추가적인 영향을 미칠 위험이 있으므로 주의해야 한다(5. 상호작용 항 참고).
면역억제 요법에서 이 약으로 전환할 때는, 면역 체계에 미치는 의도하지 않은 추가적인 영향을 방지하기 위해 효과 지속 기간 및 작용 기전을 고려해야 한다. 적절한 약물 휴약 기간(washout period)이 필요할 수 있다.

(4) 백신 접종

이 약을 복용 중인 환자에서 백신 접종에 대한 안전성 및 유효성을 확인할 수 있는 이용 가능한 임상자료는 없다. 이 약을 투여하는 동안 백신을 접종하는 경우 백신 접종 효과가 떨어질 수 있다. 약독화 생백신 접종이 필요한 경우, 이 약 투여 최소 4주 전에 접종해야 한다. 이 약을 투여 하는 동안 및 이 약 투여 후 최소 2주 동안은 약독화 생백신 접종을 피해야 한다 (10. 전문가를 위한 정보의 1) 약리학적 작용 항 참고).
이 약으로 치료를 시작하기 전에 최신 예방 접종 가이드라인에 따라 예방 접종을 완료하는 것을 권장한다.

3) 간 손상

이 약을 투여받는 환자에서 아미노전이효소 상승이 발생할 수 있다(3. 이상반응 항 참고). 이 약을 투여하기 전에 최근의 아미노전이효소 및 빌리루빈 수치(예, 최근 6개월 이내)를 확인해야 한다.
임상 증상이 없는 경우, 치료 1, 3, 6, 9, 12개월째와 이후 정기적으로 간 아미노전이효소 수치와 빌리루빈 수치를 모니터링해야 한다.
원인을 알 수 없는 오심, 구토, 복통, 피로, 식욕부진 또는 황달 및/또는 진한 소변과 같은 간 기능 장애를 시사하는 증상이 나타난 환자는 간 효소 검사를 해야 한다. 유의한 간 손상이 확인되면(예, 알라닌아미노전이효소(ALT)가 정상 상한치의 3배 초과, 총 빌리루빈 수치가 정상 상한치의 2배 초과) 이 약을 중단해야 한다.
치료 재개는 간 손상의 다른 원인이 규명되었는지의 여부와 이 약 치료 재개가 환자에게 미치는 이점과 간 기능 장애 재발 위험을 비교하여 결정한다. 기존 간 질환 환자가 이 약을 복용하는 경우, 간 기능 검사 수치 상승의 발생 위험을 확인한 자료는 없지만, 유의한 간 질환 병력이 있는 환자에게는 주의해야 한다.

4) 혈압 증가

임상시험에서, 위약을 투여받은 환자에 비해 이 약을 투여받은 환자에서 고혈압이 더 빈번하게 보고되었다(3. 이상반응 항 참고). 이 약으로 치료하는 동안 혈압을 모니터링하고 적절하게 관리해야 한다.

5) 가임 여성

동물 연구에 따르면 이 약은 태아에게 영향을 미칠 수 있다(6. 임부 및 수유부에 대한 투여항 및 10. 전문가를 위한 정보의 4) 독성시험 자료 항 참고). 태아에 대한 위험성 때문에, 이 약은 임신 중 및 효과적인 피임법을 사용하지 않는 가임 여성에서 금기이다(1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 및 6. 임부 및 수유부에 대한 투여 항 참고). 치료를 시작하기 전에, 반드시 가임 여성에게 태아에 대한 위험성을 알려야 한다. 이 약을 투여하기 전 임신검사 결과는 음성이어야 하고, 치료하는 동안 및 치료 중단 후 최소 2주 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다(6. 임부 및 수유부에 대한 투여 항 참고).

6) 황반 부종

이 약을 포함한 S1P 수용체 조절제는 황반부종 위험 증가와 관련이 있다. 이 약으로 치료를 받은 환자의 0.3%에서 시각적 증상을 동반하거나 동반하지 않는 황반부종이 보고되었다.
당뇨병, 포도막염, 또는 망막 질환 병력이 있는 환자는 이 약 치료 중 황반부종 위험이 증가할 수 있다(3. 이상반응 항 참고). 이러한 환자는 이 약 투여 시작 전 안과진료를 받고, 치료 중에도 추적 관찰 평가를 받는 것을 권장한다.
위와 같은 위험 요인이 없는 환자의 경우에도, 이 약 치료 시작 후 3~4개월 이내(이 약과 관련한 황반부종 보고 사례는 이 시기에 발생함)에 황반을 포함한 안저에 대한 안과진료를 받는 것을 권장하며, 이 약 복용중 시력 변화가 발생하면 언제든지 안과진료를 권고한다.

황반부종의 시각적 증상을 보이는 환자는 검사를 받아야 하며, 황반부종이 확인되면 이 약 치료를 중단해야 한다. 증상이 해결된 후 이 약 투여를 다시 시작할지 여부는 개별 환자의 잠재적 이익과 위험을 고려해야 한다.

7) 암

S1P 수용체 조절제를 투여받은 환자에서 암(피부암 포함) 사례가 보고되었다. 의심스러운 피부 병변이 관찰되는 경우, 이를 신속하게 평가해야 한다.
악성 피부 증식의 잠재적인 위험이 있으므로, 이 약을 투여받은 환자들은 보호 없이 햇빛에 노출되지 않도록 주의해야 한다. 이러한 환자는 UV-B-조사 또는 PUVA-광화학 요법과 함께 광선 요법을 병행해서는 안된다.

8) 가역적 후뇌 병증 증후군(Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)

S1P 수용체 조절제를 투여받는 환자들에서 가역적 후뇌 병증 증후군(PRES) 증례가 드물게 보고되었다. 이 약을 투여받은 환자에서 신경학적 또는 정신적 증상/징후(예, 인지 결손, 행동 변화, 대뇌피질성 시각 장애 또는 다른 모든 신경학적 대뇌피질 증상/징후), 두개내압 증가를 시사하는 모든 증상/징후, 또는 신경학적 악화 가속이 발생한 경우, 의사는 신속하게 전체적인 신체 및 신경학적 검사 시행을 계획하고 자기공명영상(MRI)를 고려해야 한다. 가역적 후뇌 병증 증후군(PRES)의 증상은 일반적으로 가역적이지만, 허혈성 뇌졸중이나 뇌출혈로 진행할 수도 있다. 진단 및 치료 지연

시 영구적인 신경학적 후유증을 초래할 수 있다. 가역적 후뇌 병증 증후군(PRES)이 의심되는 경우, 이 약의 투여를 중단해야 한다.

9) 다른 의약품과의 상호작용, CYP2C9 다형성

이 약의 노출이 증가할 수 있으므로, 다음 CYP 효소 (CYP2C8, CYP2C9, 및 CYP3A4) 중 두 가지 이상 효소에 대해 중등도 내지 강력한 억제제로 작용하는 치료제 또는 복합제와 이 약을 함께 투여해서는 안된다(5. 상호작용 항 참고).
이 약의 노출이 감소할 수 있으므로, 다음 CYP 효소(CYP2C8, CYP2C9, 및 CYP3A4) 중 두 가지 이상 효소에 대해 중등도 내지 강력한 유도제로 작용하는 치료제 또는 복합제와 이 약을 함께 사용하는 것을 권장하지 않는다(5. 상호작용 항 참고).
이 약의 노출이 증가할 위험이 있으므로, CYP2C9 느린 대사자인 것으로 알려져 있거나 의심되는 환자(인구의 5% 미만) 또는 CYP2C8 및/또는 CYP3A4에 대한 중등도 또는 강력한 억제제인 의약품을 복용 중인 환자에게는 이 약의 사용을 권장하지 않는다(5. 상호작용 항 참고).

10) 호흡기계 영향

1초간 강제호기량(FEV1) 및 강제폐활량(FVC)의 절대값 감소가 이 약을 포함한 S1P 수용체 조절제를 투여받은 환자에서 관찰되었다. 이 약은 중증 호흡기 질환(예, 폐 섬유증, 천식, 및 만성폐쇄성 폐질환)이 있는 환자에게 주의하여 사용해야 한다.

11) 운전 및 기계 조작에 대한 영향

이 약은 운전 및 기계 사용 능력에 영향을 미치지 않거나 미미한 영향을 미친다.
그러나 이 약을 복용 후 어지럼증을 경험한 환자는 어지럼증이 해소될 때까지 운전이나 기계 사용을 자제해야 한다(3. 이상반응 항 참고).

5. 상호작용

1) 이 약에 대한 CYP2C8, CYP2C9, 및 CYP3A4 억제제의 영향

이 약을 정상 상태 플루코나졸(중등도 CYP2C9 및 CYP3A4 억제제)과 병용 투여한 경우, 이 약의 노출(AUC)이 84% 증가했다. 이 약을 다음 CYP 효소(CYP2C8, CYP2C9, 및 CYP3A4) 중 두 가지 이상에 대해 중등도 내지 강력한 억제(예, 플루코나졸)를 나타내는 치료제 또는 복합제와 함께 투여하면 이 약의 노출이 증가되므로 병용투여를 권장하지 않는다(4. 일반적 주의 항 참고).

2) 이 약에 대한 CYP2C8, CYP2C9, 및 CYP3A4 유도제의 영향

이 약을 리팜피신(강력한 CYP3A4 유도제, 중등도 CYP2C8, 및 CYP2C9 유도제)과 병용투여한 경우, 이 약의 노출(AUC)이 49% 감소했다. 이 약을 다음 CYP 효소(CYP2C8, CYP2C9, 및 CYP3A4) 중 두 가지 이상에 대해 중등도 내지 강력한 유도(예, 리팜피신, 엔잘루타미드)를 나타내는 치료제 또는 복합제와 함께 투여하면 이 약의 노출이 감소되므로 병용투여를 권장하지 않는다.

3) CYP2C9 다형성의 영향

이 약의 노출이 증가할 위험이 있으므로, CYP2C9 느린 대사자인 것으로 알려져 있거나 의심되는 환자(인구의 5% 미만)와 CYP2C8 및/또는 CYP3A4에 대해 중등도 또는 강력한 억제를 나타내는 치료제를 복용 중인 환자에게는 이 약의 사용을 권장하지 않는다.

4) 베타-차단제 및 칼슘 채널 차단제

이 약의 안정적으로 투여하고 있는 상태에서 베타 차단제 투여를 시작하는 것에 대한 연구는 수행되지 않았다.
이 약과 칼슘 채널 차단제의 병용 투여 시 영향에 대한 연구는 수행되지 않았다.
심박수 감소 또는 방실 전도 지연을 유발하는 의약품을 복용하는 환자에서는 심박수 감소에 대한 추가적인 영향이 나타날 가능성이 있으므로 주의가 필요하다.

5) 항-부정맥 의약품, QT 연장 의약품, 심박수를 감소시킬 수 있는 의약품

이 약은 QT 연장 의약품을 복용 중인 환자에서 연구되지 않았다.
Class Ia (예, 퀴니딘, 프로카인아미드) 및 Class Ⅲ (예, 아미오다론, 소탈롤) 항-부정맥 의약품은 서맥 환자에서 염전성 심실빈맥(Torsade de pointes) 증례와 관련이 있었다. Class Ia 또는 Class Ⅲ 항-부정맥 의약품을 복용 중인 환자에서 이 약 투여를 고려하는 경우, 심장 내과 전문의의 조언을 구해야 한다.
심박수에 대한 추가적인 영향 가능성이 있으므로, QT 연장 의약품을 복용 중인 환자에서 이 약 치료 시작을 고려하는 경우, 심장 내과 전문의의 조언을 구해야 한다.

6) 항암제 면역조절제 또는 비코르티코스테로이드 면역억제 요법

이 약과 항암제, 면역-조절제, 또는 비코르티코스테로이드 면역억제와의 병용에 대한 연구는 수행되지 않았다. 이러한 요법을 투여하는 동안 및 투여 후 몇 주 동안은 면역 체계에 추가적인 영향을 미칠 위험이 있으므로 병용 투여 시 주의해야 한다.

7) 백신 접종

이 약을 투여 하는 동안이나 이 약 투여 중단 후 최대 2주 동안에 백신을 접종하는 경우 백신 효과가 감소할 수 있다. 약독화 생백신의 사용은 감염 위험을 수반할 수 있으므로, 이 약을 투여 하는 동안 및 이 약 투여 중단 후 최소 2주 동안은 약독화 생백신 접종을 피해야 한다.

8) 경구용 피임약

이 약과 에티닐에스트라디올 및 레보노르게스트렐을 함유하는 경구용 피임약을 병용 투여하였을 때, 에티닐에스트라디올과 레보노르게스트렐의 AUC 값이 각각 약 24% 및 32% 증가하였으나, 해당 수치는 피임약의 약동학 및 약력학적 특성상 임상적으로 유의한 차이에 해당하지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 가임 여성/여성에서의 피임

이 약은 효과적인 피임법을 사용하지 않는 가임 여성에 투여하지 않는다(1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 참고). 따라서, 가임 여성의 경우 치료 시작 전에, 임신 검사 결과가 음성임을 확인하고 투여해야 하며, 태아에 대한 중대한 위해성에 대한 정보를 제공해야 한다. 치료 중단 후 이 약이 체내에서 완전히 제거되는 데 시간이 걸리므로, 태아에 대한 잠재적 위해성이 지속될 수 있다. 가임 여성은 이 약 치료 기간 동안 및 치료 중단 후 최소 2주 동안 반드시 효과적인 피임법을 사용해야 한다(4. 일반적 주의 항 참고).

2) 임부

이 약의 임부 사용에 대한 데이터는 제한적이다. 동물을 대상으로 한 시험에서는 생식 독성이 확인되었다 (10. 전문가를 위한 정보의 4) 독성시험 자료항 참고). 다른 스핑고신-1-인산 수용체 조절제에 대한 임상 경험에 따르면, 임신 중 투여 시 주요 선천성 기형 발생 위험이 일반 인구 집단보다 2배 높은 것으로 나타났다. 사람에서의 투여 경험에 근거하면, 이 약을 임신 1분기 동안 투여할 경우 선천성 기형을 유발할 가능성이 있고, 비정상적인 임신 결과의 위험 증가가 예상된다. 따라서 이 약은 임신 중 금기이다(1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 참고). 이 약은 임신 계획 최소 2주 전에 중단해야 한다(4. 일반적 주의 항 참고). 치료 중에 여성이 임신하게 된 경우, 이 약을 즉시 중단해야 한다. 치료와 관련된 태아에게 유해한 영향을 미칠 위험에 대한 의학적 조언을 제공하고 추적 관찰 검사를 실시해야 한다.

3) 수유부

이 약이 사람의 모유로 이행되는 지는 알려져 있지 않다. 수유 중인 랫드를 대상으로 한 시험에서 이 약이 유즙으로 배설되는 것으로 나타났으므로(10. 전문가를 위한 정보의 4) 독성시험 자료 항 참고) 신생아/유아에 대한 위험을 배제할 수 없다. 이 약을 모유 수유 중에 사용해서는 안된다.

4) 수태능

사람의 수태능에 대한 이 약의 영향을 평가하지 않았다. 동물 시험에서, 수태능에 대한 유해효과(adverse effect)는 관찰되지 않았다(10. 전문가를 위한 정보의 4) 독성시험 자료 항 참고).

7. 과량투여시의 처치

이 약을 과량투여한 환자는 서맥의 징후와 증상을 모니터링해야 하며, 야간에도 모니터링이 필요할 수 있다. 심박수, 혈압, 및 심전도(ECG) 측정을 정기적으로 실시해야 한다. 이 약에 대한 특정 해독제는 없다. 이 약에 의해 유발된 심박수 감소는 아트로핀 주사로 회복될 수 있다.

8. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의해야 한다.

9. 전문가를 위한 정보

1) 약리학적 작용

(1) 작용기전

이 약은 스핑고신-1-인산(S1P) 수용체 조절제로서, 스핑고신 1-인산 수용체 아형 1, 4, 5에 결합한다.
이 약은 S1P1에서 G-단백질 및 β-아레스틴을 모두 활성화 하는 작용제(agonist) 역할을 한다. 이 약은 S1P3에 대한 활성이 거의 없고 S1P2에는 활성이 없다.
이 약은 림프 기관에서 림프구가 유출되는 능력을 부분적이며 가역적으로 차단하여 말초 혈액 내 림프구 수를 감소시킴으로써 조직 내 활성화된 림프구 수를 낮춘다.

이 약이 궤양성 대장염에서 치료 효과를 나타내는 기전은 알려져 있지 않지만, 염증 부위로의 림프구 이동이 감소되는 것과 관련있을 것으로 보인다.
말초 순환에서 유도된 림프구 감소는 백혈구 하위 집단에 차등적인 영향을 미치며, 궤양성 대장염 병리를 유발하는데 관여하는 획득면역(adaptive immune response) 관련 세포가 더 크게 감소된다. 이 약은 면역감시를 담당하는 선천적인 면역반응에 관여하는 세포에 최소한의 영향을 미친다.

(2) 약력학적 효과

① 심박수 및 심장 리듬

이 약은 치료 시작 시 일시적인 심박수 및 방실 전도 감소를 유발할 수 있다(3. 이상반응 및 4. 일반적 주의 항 참고). ELEVATE UC 52 및 ELEVATE UC 12의 궤양성 대장염(UC) 환자에서, 1일차에, 시험대상자 중 33%가 서맥(첫 4시간 이내에 심박수 최저치가 60 bpm 미만)을, 또는 2.5%가 유의한 서맥(심박수 최저치가 50 bpm 미만)을 나타냈다.
첫 번째 투여 후 심박수가 40 bpm 미만인 환자는 없었다. 평균 심박수가 가장 크게 감소한 것은 투여 후 2시간 또는 3시간 시점에 관찰되었다. 1일 차에, 이 약 투여 전부터 투여 후 4시간 후까지의 평균(SD) PR 간격 변화는 5.5 msec(18.84)였다. 심전도(ECG)에서 PR 간격 연장이 200 msec을 초과한 경우는 시험대상자의 5.1%, 그 이상의 연장(230 msec 초과)은 시험대상자의 1.8%였다.

② 혈중 림프구 수 및 호중구 수 감소

대조 임상시험에서, 작용 기전과 일관되게 평균 림프구 수치가 2주차에 베이스라인 대비 약 50%로 감소했으며(대략적인 평균 혈중 림프구 수치 0.9 x 10^9/L), 이 약을 1일 1회 투여하는 동안 감소된 림프구 수치가 유지되었다. 이 약을 투여한 대조 임상시험에서 호중구 수치 감소가 관찰되었으며, 평균 호중구 수치는 이 약 치료 기간 동안 전반적으로 정상 범위 이내였다. 감소된 호중구 수는 이 약을 투여하는 동안 유지되었고 치료 중단 시 가역적으로 회복되었다.
말초 혈액 내 B 세포[CD19+] 및 T 세포[CD3+], T-조력 세포[CD3+CD4+], 및 T-세포독성 세포

[CD3+CD8+] 하위군이 모두 감소한 반면, 자연살해세포와 단핵구는 감소하지 않았다. T-조력 세포가 T-세포독성 세포보다 이 약의 영향에 더 민감했다.
집단 약동학/약력학 모델에 근거할 때, 치료 중단 후 1-2주 이내에 90%의 환자에서 말초 혈액 절대 림프구 수치가 정상 범위로 회복될 것으로 예상한다.

2) 약동학적 정보

이 약을 단회 경구 투여한 후, C_{max}와 AUC는 연구된 용량 범위(0.1 mg ~ 5 mg)에서 대략적으로 용량에 비례하여 증가했다. 다회 투여 후, 평균 C_{max}와 AUC는 0.7 mg ~ 2 mg 용량에서 용량 비례율보다 약간 더 많이 증가했다. 1일 1회 2mg 투여 시, 7일 이내에 정상 상태 혈장 농도에 도달하고, 평균 C_{max}는 113 ng/mL, AUC_{tau}는 2163 h*ng/mL이다. 이 약의 정상 상태 축적비는 약 2-3배 범위로 예상된다. 이 약의 약동학은 건강한 시험대상자와 궤양성 대장염 환자에서 유사하다.

(1) 흡수

이 약의 속방형 경구 제형을 경구 투여한 후 최대 혈장 농도(C_{max}) 도달 시간(T_{max})은 약 4시간(2-8시간 범위)이다.
이 약의 높은 투과성 및 이 약으로서 대변으로 배설되는 양이 상대적으로 적은 점(미변화체는 방사성 동위원소로 표지된 용량의 11.2%)을 고려할 때, 이 약은 광범위한 흡수를 나타낸다.

① 음식의 영향

음식 섭취는 흡수를 약간 지연시킬 수 있으나(T_{max} 중앙값이 2시간 증가함), 이 약의 노출 관련 변수값(C_{max} 및 AUC)에 영향을 미치지 않는다. 따라서, 이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다.

(2) 분포

이 약은 평균 경구 분포 용적(Vz/F)은 66 L로 체내 조직에 분포한다. 이 약은 주로 알부민과 같은 인간 혈장 단백질(97.9%)에 강하게 결합하며, 혈액대혈장 비가 0.7로, 전혈 중 혈장 분획에 주로 분포한다.

(3) 생체 내 변환

이 약은 CYP2C8 (38%), CYP2C9 (37%), 및 CYP3A4 (22%)를 통해 광범위하게 대사되고 CYP2C19와 CYP2J2를 통해 미미하게 대사된다.
혈장 내 주요 순환 성분은 미변화체이며 주요 대사체는 M3와 M6이다. 모약물이 S1P 수용체 활성에 주로 기여한다(> 90%).
이 약은 산화, 탈수소화, UGT(uridine 5’-diphospho-glucuronosyltransferase) 및 황산기전이효소(sulfotransferase)에 의한 포합을 통해 광범위하게 대사된다.
이 약은 P-gp, BCRP, OATP1B1/3, OAT1/3, 또는 OCT1/2 수송체의 기질이 아니다. 이들 수송체에 대한 저해제는 이 약의 약동학에 영향을 미칠 가능성은 거의 없다.

(4) 소실

경구 투여 후, 겉보기 정상 상태 경구 청소율(CL/F)은 약 1 L/h였다. 이 약의 평균 혈장 유효 소실 반감기(t1/2)는 약 30시간이다.

① 배설

이 약은 주로 간으로 배설되고, 총 방사성 표지 용량의 82%가 대변에서, 4.89%가 소변에서 회수된다. 미변화체는 대변에서만 검출되었고, 소변에서는 검출되지 않았다.

(5) 다른 의약품에 대한 이 약의 영향

시험관 내 시험 결과, 이 약을 권장용량인 1일 1회 2mg 투여 시 cytochrome P450(CYP), 막 수송체에 대해 임상적으로 관련 있는 잠재적인 상호작용을 나타낼 가능성이 거의 없는 것으로 나타났다.

(6) 특수 환자집단에서의 약동학

① 신장애

중증 신장애가 있는 시험대상자와 정상 신 기능을 가진 시험대상자 간에 C_{max}와 AUC가 유사하게 나타났으므로, 신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 신장애 코호트에는 eGFR이 29 mL/min 이하인 시험대상자 2명(혈액 투석을 받고 있지 않음)과 이 약을 투여받기 전에 혈액투석을 받은 말기 신장질환 (ESRD) 시험대상자 6명이 포함되었다. 이 약 투여 후 수행된 혈액투석의 영향은 평가되지 않았다.

② 간장애

이 약은 중증 간장애 환자에게 투여하지 않는다. 경증 또는 중등증 간장애 환자에서 용량 조절이 필요하지 않다. 이 약 2 mg 단회 투여 용량에 대하여 정상 간기능을 가진 시험대상자에 비해 경증, 중등증, 및 중증 간장애가 있는 시험대상자에서 AUC는 각각 13%, 29%, 및 57% 더 높았다.

③ 고령자

집단 약동학 분석 결과, 65세 이상 환자(65세 이상 환자 n=40 (3.7%))에서 연령은 이 약의 약동학에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 젊은 환자와 비교했을 때 고령 환자에서 약동학 면에서 유의미한 차이는 없다.

④ 체중

체중이 40kg 이상인 환자에서 이 약 2mg의 전신 노출은 체중에 의해 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 체중이 40kg 미만인 환자에서는 노출이 약 1.5배 증가할 것으로 예상된다.

⑤ 성별, 인종 및 민족

집단 약동학 분석 결과, 성별, 인종 또는 민족이 이 약의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

⑥ 소아

집단 약동학 분석 결과, 성인 및 16세 이상 18세 미만의 청소년 궤양성 대장염 환자에서 이 약 노출은 유사한 것으로 예상된다.
16세 미만의 소아 또는 청소년 환자에게 이 약을 투여한 자료는 없다.

3) 임상시험자료

이 약의 유효성은 16~80세의 중등증에서 중증의 활동성 궤양성 대장염 환자를 대상으로 한 2건의 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상 시험 (ELEVATE UC 52 및 ELEVATE UC 12)을 통해 평가하였다.
두 임상시험 모두에는 경구용 아미노살리실레이트, 코르티코스테로이드, 티오퓨린, 야누스 키나제(JAK) 억제제 또는 생물학적 제제(예: TNF 차단제, 항-인테그린, 항-IL12/23) 중 하나 이상의 치료 옵션에 적절히 반응하지 않거나, 반응이 사라지거나 또는 내약성이 없는 환자를 포함하였다. 등록된 환자는 내시경 및 조직병리학적 검사로 궤양성 대장염을 확인하였으며, 병변 범위가 항문연(anal verge)에서 10cm 이상인 경우 포함되었다. 또한, 단독 직장염 환자들도 다른 모든 선정 기준을 충족하는 경우 임상시험에 포함하였다.
등록된 환자의 경우 개정 질병 활성도 점수(mMS, Modified Mayo Score)는 4~9점이고, 내시경 검사 점수(ES)는 ≥ 2점이며 직장 출혈(RB) 하위 점수가 ≥ 1점이었다. 일차 평가는 mMS가 5~9점인 모집단을 기반으로 했다. 두 임상시험에 등록된 환자의 평균 연령은 40세였으며, 18세 미만의 환자는 3명(0.4%), 65세 이상의 환자는 45명(6%), 57%는 남성, 82%는 백인, 13%는 아시아인이었다.
이 임상시험에 참여한 환자들은 다음과 같은 궤양성 대장염 병용 요법을 받았다.: 일정한 용량의 경구용 아미노살리실레이트 및/또는 경구용 코르티코스테로이드(프레드니손 20mg 이하, 부데소니드 9mg 이하 또는 이에 상응하는 스테로이드). 면역조절제, 생물학적 제제, 직장용 5-ASA 또는 직장용 코르티코스테로이드와의 병용 투여는 허용되지 않았다.

(1) ELEVATE UC 52

ELEVATE UC 52는 총 433명의 환자를 2:1 비율로 무작위로 배정하여, 이 약 2mg 또는 위약을 1일 1회 경구 투여하는 “투여 유지(treat-through)“ 임상시험 이었다. 환자들은 임상시험 기간 동안 배정된 치료를 계속 받았다.
베이스라인에서, 등록된 환자의 mMS 중앙값은 7점이었고, 등록된 환자의 8%가 단독 직장염을 나타냈다. 환자 중 총 30%가 이전에 생물학적제제/JAK 억제제에 노출된 적이 있었다; 환자 중 총 14%가 1개를 초과하여 생물학적제제/JAK 억제제에 노출되었고, 11%의 환자는 이전에 항-인테그린 제제에 노출된 적이 있었다. 베이스라인에서, 환자의 77%는 경구용 아미노살리실레이트를 투여 받고 있었고, 환자의 31%는 경구용 코르티코스테로이드를 투여 받고 있었다.
공동 일차 평가변수는 12주차와 52주차에 임상적 관해를 달성한 환자의 비율이었고, 임상적 관해는 대변 빈도(SF) 하위 점수 0점 (또는 베이스라인 대비 1점 이상이 감소하여 1점으로 된 경우), RB 하위점수 0점, 및 ES ≤ 1점(취약성(friability) 제외)로 정의했다. 이차 평가변수는 내시경적 개

선, 증상적 관해, 점막 치유, 임상 반응, 코르티코스테로이드 사용 없는 임상적 관해, 임상적 관해 유지를 달성한 환자의 비율이었다. 일차 분석은 mMS 5~9점으로 정의되는 중등증~중증 활동성 질환 환자를 대상으로 12주차와 52주차에 실시되었다 (표 2 참조).

무작위 배정된 433명의 환자 중, 이 약 투여군과 위약군에서 각각 91.7% 및 86.1%의 환자가 12주차를 완료했다. 12주차에 베이스라인 대비 개선이 없거나 질병 악화 기준에 해당하는 환자는 시험자의 재량에 따라 시험을 중단하고 공개 라벨 연장 임상시험으로 진행했다. 이 투여 유지 (treat-through) 임상시험에서는 이 약 투여군과 위약군에서 각각 55.7%와 31.9%가 52주차 치료를 완료했다.

위약 대비 이 약을 투여받은 환자에서 12주차 및 52주차에 임상적 관해, 내시경적 개선, 증상적 관해 및 점막 치유를 달성한 비율이 유의하게 높았으며, 52주차에는 코르티코스테로이드 사용 없는 임상적 관해 및 임상적 관해 유지 달성 비율이 유의하게 더 높았다(표 2 참조).

표 2: ELEVATE UC 52 에서 12주차 및 52주차에 유효성 평가변수를 만족한 환자의 비율

	이 약 2 mg (n=274)		위약 (n=135)		**치료 차이 (95% CI)[a]**
	n	%	n	%	%
12주차 평가변수					
임상적 관해[b]	**74**	**27%**	**10**	**7%**	**20% (13%, 27%)[l]**
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 없음	60/194	31%	9/93	10%	
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 있음	14/80	18%	1/42	2%	
내시경적 개선[c]	**96**	**35%**	**19**	**14%**	**21% (13%, 29%)[l]**
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 없음	76/194	39%	17/93	18%	
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 있음	20/80	25%	2/42	5%	
증상적 관해[d]	**126**	**46%**	**29**	**22%**	**25% (15%, 34%)[l]**
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 없음	101/194	52%	22/93	24%	
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 있음	25/80	31%	7/42	17%	
점막 치유[e]	**58**	**21%**	**6**	**4%**	**17% (11%, 23%)[l]**
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 없음	47/194	24%	6/93	7%	
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 있음	11/80	14%	0/42	0%	
임상반응[f]	**171**	**62%**	**46**	**34%**	**28% (19%, 38%)[l]**
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 없음	132/194	68%	35/93	38%	
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 있음	39/80	49%	11/42	26%	
52 주차 평가변수					

임상적 관해[b]	**88**	**32%**	**9**	**7%**	**25% (18%, 32%)[l]**
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 없음	71/194	37%	7/93	8%	
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 있음	17/80	21%	2/42	5%	
내시경적 개선[c]	**102**	**37%**	**14**	**10%**	**27% (19%, 34%)[l]**
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 없음	78/194	40%	12/93	13%	
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 있음	24/80	30%	2/42	5%	
증상적 관해[d]	**119**	**43%**	**25**	**19%**	**25% (16%, 34%)[l]**
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 없음	97/194	50%	19/93	20%	
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 있음	22/80	28%	6/42	14%	
점막 치유[e]	**73**	**27%**	**11**	**8%**	**18% (11%, 25%)[l]**
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 없음	55/194	28%	10/93	11%	
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 있음	18/80	23%	1/42	2%	
임상반응[f]	**132**	**48%**	**31**	**23%**	**25% (16%, 34%)[l]**
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 없음	103/194	53%	25/93	27%	
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 있음	29/80	36%	6/42	14%	
임상적 관해 유지[g]	**49**	**18%**	**3**	**2%**	**16% (11%, 21%)[l]**
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 없음	41/194	21%	2/93	2%	
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 있음	8/80	10%	1/42	2%	
코르티코스테로이드 사용 없는 임상적 관해[h]	**88**	**32%**	**9**	**7%**	**25% (18%, 32%)[l]**
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 없음	71/194	37%	7/93	8%	
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 있음	17/80	21%	2/42	5%	
베이스라인에서 코르티코스테로이드로 투여받은 환자 중 코르티코스테로이드 사용 없는 임상적 관해[i]	**27/87**	**31%**	**3/40**	**8%**	**23% (10%, 36%)[l]**
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 없음	22/59	37%	2/26	8%	
이전 생물학적 제제/ JAK	5/28	18%	1/14	7%	

억제제 실패 경험 있음					
코르티코스테로이드 사용 없는 증상적 관해[j]	**119**	**43%**	**25**	**19%**	**25% (16%, 34%)[l]**
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 없음	97/194	50%	19/93	20%	
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 있음	22/80	28%	6/42	14%	
코르티코스테로이드 사용 없는 내시경적 개선[k]	**101**	**37%**	**14**	**10%**	**26% (19%, 34%)[l]**
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 없음	78/194	40%	12/93	13%	
이전 생물학적 제제/ JAK 억제제 실패 경험 있음	23/80	29%	2/42	5%	

[a] 치료 차이 (이전 생물학적제제/JAK 억제제 노출, 베이스라인에서의 코르티코스테로이드 사용 및 베이스라인 mMS 군의 계층화 요인에 대해 조정됨)

[b] 임상적 관해는 SF 하위 점수 0점 (또는 베이스라인 대비 1점 이상 감소한 1점), RB 하위점수 0점, ES ≤ 1점 (취약성(friability) 제외)으로 정의

[c] 내시경적 개선은 ES ≤ 1점 (취약성(friability) 제외)으로 정의

[d] 증상적 관해는 SF 하위 점수 0점 (베이스라인 대비 1점 이상 감소한 1점) 및 RB 하위 점수 0점으로 정의

[e] 점막 치유는 조직학적 관해 (상피선와 또는 고유판에 호중구 없음, 호산구 증가 없음, 선와 파괴 없음, 미란, 궤양 또는 육아조직 없음을 나타내는 Geboes 지수 점수 < 2.0)와 함께, ES ≤ 1점(취약성(friability) 제외)으로 정의

[f] 임상 반응은 mMS가 베이스라인 대비 2점 이상 및 30% 이상 감소, 그리고 RB 하위점수가 베이스라인 대비 1점 이상 감소 또는 절대 RB 하위점수 1점 이하인 경우로 정의

[g] 임상적 관해유지는 12주차와 52주차 모두에서 임상적 관해가 있었던 경우로 정의

[h] 코르티코스테로이드 사용 없는 임상적 관해는 52주차 직전 최소 12주 동안 코르티코스테로이드를 투여하지 않은 상태에서, 52주차에 임상적 관해를 나타낸 것으로 정의

[i] 베이스라인에서 코르티코스테로이드로 투여받은 환자중 코르티코스테로이드 사용 없는 임상적 관해는 베이스라인에서 코르티코스테로이드 치료를 받은 환자 중 52주차 직전 최소 12주 동안 코르티코스테로이드를 투여받지 않은 상태에서, 52주차에 임상적 관해를 나타낸 것으로 정의

[j] 코르티코스테로이드 사용 없는 증상적 관해는 52주차 직전 최소 12주 동안 SF 하위 점수 0점 (또는 베이스라인 대비 1점 이상 감소한 1점) 및 RB 하위 점수 0점으로 정의

[k] 코르티코스테로이드 사용 없는 내시경적 개선은 52주차 직전 최소 12주 동안 ES ≤ 1점(취약성

(friability) 제외)으로 정의

[l] p < 0.001인 경우

(2) ELEVATE UC 12

ELEVATE UC 12 임상시험에서는 총 354명의 환자를 2:1 비율로 무작위 배정하여, 이 약 2mg 또는 위약을 1일 1회 경구 투여하였다.
베이스라인에서, 등록된 환자의 mMS 중앙값은 7점이었고, 환자의 5.6%는 mMS 4점, 67%는 mMS 5~7점(중등도 활성 질환), 27.4%는 mMS > 7점(중증 활성 질환) 이었다. 등록된 환자의 8%는 단독 직장염 이었다. 총 33%의 환자는 이전에 생물학적제제/JAK 억제제에 노출된 적이 있었다: 총 18%의 환자가 1개를 초과하여 생물학적 제제/JAK 억제제에 노출되었으며, 12%의 환자는 이전에 항-인테그린에 노출된 적이 있었다. 베이스라인에서, 환자의 83%는 경구용 아미노살리실레이트를 투여받고 있었고, 환자의 28%는 경구용 코르티코스테로이드를 투여 받고 있었다.
무작위 배정된 354명의 환자 중, 이 약 투여군과 위약군에서는 각각 89.5%와 88.8%의 환자가 12주차를 완료했다.
일차 평가변수는 12주차에 임상적 관해를 달성한 환자의 비율이었다. 이차 평가변수는 12주차에 내시경적 개선, 증상적 관해, 점막 치유 및 임상 반응을 달성한 환자의 비율이었다. 일차 분석은 mMS 5~9점으로 정의되는 중등증에서 중증의 활동성 질환이 있는 환자에서 12주차에 수행되었다(표 3 참조).
위약 대비 이 약을 투여받은 환자에서 12주차에 임상적 관해, 내시경적 개선, 증상적 관해 및 점막 치유를 달성한 비율이 유의하게 더 높았다(표 3 참조).

표 3: ELEVATE UC 12 에서 12주차에 유효성 평가변수를 만족한 환자의 비율

	이 약 2 mg (n=222)		위약 (n=112)		치료 차이 (95% CI)[a]
	n	%	n	%	%
임상적 관해[b]	55	25%	17	15%	10% (1%, 18%)[g]
이전 생물학적 제제/JAK억제제 실패 경험 없음	41/148	28%	12/74	16%	
이전 생물학적 제제/JAK억제제 실패 경험 있음	14/74	19%	5/38	13%	
내시경적 개선[c]	68	31%	21	19%	12% (3%, 21%)[g]
이전 생물학적 제제/JAK억제제 실패 경험 없음	51/148	35%	14/74	19%	
이전 생물학적 제제/JAK억제제 실패 경험 있음	17/74	23%	7/38	18%	
증상적 관해[d]	104	47%	33	30%	17% (7%, 28%)[g]
이전 생물학적 제제/JAK억제제 실패 경험 없음	73/148	49%	23/74	31%	
이전 생물학적 제제/JAK억제제 실패 경험 있음	31/74	42%	10/38	26%	
점막 치유[e]	36	16%	10	9%	7% (1%, 14%)[g]
이전 생물학적 제제/JAK억제제	28/148	19%	8/74	11%	

실패 경험 없음					
이전 생물학적 제제/JAK억제제 실패 경험 있음	8/74	11%	2/38	5%	
임상 반응[f]	138	62%	46	41%	21% (10%, 32%)[h]
이전 생물학적 제제/JAK억제제 실패 경험 없음	97/148	66%	32/74	43%	
이전 생물학적 제제/JAK억제제 실패 경험 있음	41/74	55%	14/38	37%	

[a] 치료 차이(이전 생물학적제제/JAK 억제제 노출, 베이스라인에서의 코르티코스테로이드 사용 및 베이스라인 mMS 군의 계층화 요인에 대해 조정됨)

[b] 임상적 관해는 SF 하위 점수 0점(또는 베이스라인 대비 1점 이상 감소한 1점), RB하위 점수 0점, ES ≤ 1점 (취약성(friability) 제외)으로 정의

[c] 내시경적 개선은 ES ≤ 1점(취약성(friability) 제외)으로 정의

[d] 증상적 관해는 SF 하위 점수 0점(베이스라인 대비 1점 이상 감소한 1점) 및 RB 하위 점수 0점으로 정의

[e] 점막 치유는 조직학적 관해(상피선와 또는 고유판에 호중구 없음, 호산구 증가 없음, 선와 파괴 없음, 미란, 궤양 또는 육아조직 없음을 나타내는 Geboes 지수 점수 < 2.0)와 함께, ES ≤ 1점 (취약성(friability) 제외)으로 정의

[f] 임상 반응은 mMS가 베이스라인 대비 2점 이상 및 30% 이상 감소, 그리고 RB 하위점수가 베이스라인 대비 1점 이상 감소 또는 절대 RB 하위점수 1점 이하인 경우로 정의

[g] $p < 0.05$인 경우

[h] $p < 0.001$인 경우

4) 독성시험 자료

비임상 시험 결과, 다음 사항을 제외하고, 사람에서 에트라시모드에 대한 특별한 위해성은 밝혀지지 않았다. 개를 대상으로 한 3개월 및 9개월 반복 투여 독성 시험에서 AUC 기준 최대 권장 인체 용량(MRHD, Maximum Recommended Human Dose) 노출의 24배 이상 노출시 좌심실 동맥의 변화(중막 비대/증식)가 관찰되었다. 이러한 결과와 사람에 대한 관련성은 불확실하다. 또한, 가장 많은 인체 대사체(M3 및 M6)에 대한 노출은 랫드에서만 조사되었다. 사람에 대한 관련성은 확실하지 않다.

(1) 발암성

에트라시모드의 경구 발암성 시험은 마우스와 랫드를 대상으로 수행되었다. 마우스에게 에트라시모드를 2, 6, 또는 20 mg/kg/일의 용량으로 최대 104주 동안 투여한 결과, 수컷과 암컷 모두에서 6

및 20 mg/kg/일 용량에서 혈관육종(hemangiosarcoma) 및 혈관종(hemangioma)의 발생이 증가하였다. 이는 AUC 비교 기준으로 인체에서 최대권장용량인 2 mg에서의 노출 대비 각각 약 42배 및 121배의 노출 수준에 해당한다. 반면, 랫드에게 에트라시모드를 2, 6, 또는 20 mg/kg/일의 용량으로 최대 91주 동안 경구 투여한 경우에는 종양 발생이 증가하지 않았다(수컷 및 암컷의 노출은 각각 최대 권장 인체 용량에서의 노출 대비 약 80배 및 179배 수준).

(2) 생식 · 발생독성

에트라시모드는 최고 시험 용량에서 랫드의 수컷 및 암컷 수태능에 영향을 미치지 않았다. 이 용량은 인체에서 최대 권장 용량에서 인체 노출 기준과 비교 시 수컷의 경우 약 467배, 암컷의 경우 약 21배 수준이다.
임신한 랫드와 토끼에 기관 형성기 동안 에트라시모드를 매일 투여한 결과, 모체에 대한 독성은 없었으나, 착상-후 소실이 유발되어 이에 따라 생존 태자 수가 감소하고, 태자의 외형, 내장, 및/또는 골격 기형 및 변형이 나타났다. 랫드를 대상으로 시험한 최저 용량에서 기형이 관찰되였는데, 이때 모체 혈장 AUC는 사람에서 최대 권장 인체 용량 투여와 비교 시 노출량의 약 5배에 해당했다. 토끼에서 최대무독성용량(NOAEL, No Observed Adverse Effect Level)(2 mg/kg/일)에서의 노출은 최대 권장 인체 용량인 2 mg/일에서의 인체 노출의 약 0.8배였다.
랫드의 임신 및 수유 기간 동안 에트라시모드를 매일 경구 투여한 결과, F1 새끼의 평균 새끼 체중 감소, 새끼 생존율 감소, 그리고 수태능 및 생식 능력 감소(착상 감소 및 착상 전 소실 증가)가 관찰되었다. 시험된 최저 용량에서의 모체 혈장 노출(AUC)은 최대 권장 인체 용량에서의 인체 노출과 동등했다(1.1배). 에트라시모드는 F1 새끼의 혈장에서 검출되었으며, 이는 수유중인 모체의 모유를 통해 노출되었음을 의미한다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온보관(1-30℃), 제조일로부터 36개월

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지	수행공정
전공정위탁제조 (제조의뢰자)	Pfizer Europe MA EEIG	벨기에	Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brussels	
일부공정위탁제조 (제조의뢰자)	Penn Pharmaceutical Services Limited	영국	Units 23-24, Tafarnaubach Industrial Estate, Tafarnaubach, Tredegar, NP22 3AA, United Kingdom	완제의약품 제조, 1차 포장
전공정위탁제조 (제조자)	Penn Pharmaceutical Services Limited	영국	Units 23-24, Tafarnaubach Industrial Estate, Tafarnaubach, Tredegar, NP22 3AA, United Kingdom	완제의약품 제조, 1차 포장 및 2차 포장
일부공정위탁제조 (제조자)	APEX PHARMA MARKETING PTE. LTD	싱가포르	4 Loyang Way 1 #03-03 SINGAPORE 508708	2차 포장
수입(수입자)	에베레스트메디신코리아(유)	대한민국	서울특별시 서초구 서초대로 396 16층 1609호, 1610호	

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

주성분명(DMF 등록번호)	제조국	제조원	소재지
에트라시모드•L-아르기닌 (수6214-1-ND)	미국	AMPAC Fine Chemicals, LLC	Highway 50 and Hazel Avenue Rancho Cordova, CA 95670 USA

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(위해성 관리계획)** '의약품의 품목허가·신고·심사 규정' 제7조의2제1항제1호 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	위해성관리계획 관련자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2025.6.20.	2025.6.20.	2025.6.20.	2025.6.20.	2025.6.20.	2025.6.20.
보완요청 일자	2025.9.8.	2025.8.27.	2025.9.2.	2025.9.4.	2025.9.22.	2025.8.27.
보완접수 일자	(안유·품질) 2026.2.6. (GMP) 2026.5.15.	2026.2.6.	2026.2.6.	2026.2.6.	2026.5.15.	2026.2.6.
최종처리 일자	2026.5.20.	2026.2.19.	2026.4.10.	2026.4.13.	2026.5.18.	2026.2.19.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																						
	1	2																3				4							5				6		7	8	비고
		가								나								가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	1)	2)																
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○		주2
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○		
면제사유																																					

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료
  가. 단회투여독성시험자료
  나. 반복투여독성시험자료
  다. 유전독성시험자료
  라. 생식발생독성시험자료
  마. 발암성시험자료
  바. 기타독성시험자료
    1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
    2) 의존성
    3) 항원성 및 면역독성
    4) 작용기전독성
    5) 대사물
    6) 불순물
    7) 기타
5. 약리작용에 관한 자료
  가. 효력시험자료
  나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
  다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
    1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
    2) 흡수
    3) 분포
    4) 대사
    5) 배설
  라. 약물상호작용 등에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
  가. 임상시험자료집
    1) 생물약제학 시험보고서
    2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
    3) 약동학(PK) 시험보고서
    4) 약력학(PD) 시험 보고서
    5) 유효성과 안전성 시험 보고서
    6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
    7) 증례기록서와 개별 환자 목록
  나. 가교자료
  다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목(벨시피티2밀리그램)의 주성분 에트라시모드는 스핑고신수용체((S1P1R, S1P4R, S1P5R)를 활성화하는 작용제(modulator)로서 말초 림프구 수를 감소시켜 면역기능을 억제하여 약리작용을 나타내는 신물질 의약품임.
- '보편적인 치료제(크로티코스테로이드, 면역억제제 등의 치료) 또는 생물학적 제제에 적절히 반응하지 않거나, 반응이 소실되거나 또는 내약성이 없는 성인의 중등증에서 증증의 활동성 궤양성 대장염의 치료'에 대한 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 핵심임상시험으로 치료적 확증임상시험 2편을 제출하였음.
  - 치료적 확증 임상시험에서 유도기간(12주) 및 유지기간(52주) 동안 에트라시모드 2mg 1일 1회 투여한 결과, 일차 유효성 평가변수인 임상적 관해에 대하여, 에트라시모드 투여군은 27.0% 위약은 7.4% 및 에트라시모드 투여군 24.8%, 위약군은 15.2%로 위약 대비 우월함을 입증하였고, 주요 이차 유효성 평가변수(임상반응, 내시경 개선, 점막 치유)에 대해서도 에트라시모드 투여군은 위약 대비 통계적으로 유의한 차이를 나타내었음. 유지기간인 52주차에 일차 유효성 평가변수인 임상적 관해에 대하여 에트라시모드 투여군은 32.1%, 위약군은 6.7%로 위약 대비 우월함을 입증하였음.
  - 가장 흔한 이상반응은 두통, 발열, 오심, 어지러움, 감마 글루타밀 전이효소 증가, 고혈압, 요로감염, 알라닌 아미노전이효소 증가, 구토, 혈액 크레아틴 포스포키나제 증가, 설사, 고창, 고콜레스테롤혈증, 서맥이었고 위약 대비 더 빈번하게 발생하였으나 대부분 경증 내지 중등증에 해당하였음. 특별관심이상반응(서맥, AV 전도 지연, 고혈압, 황반부종, 폐 장애, 감염(중증 감염, 기회 감염, 대상 포진), 간 손상, 가역적 후두부 뇌병증 증후군(PRES), 악성종양)에 대해 임상시험기간동안 평가되었고, 대부분 경도 내지 중등도였고 발생률은 유사기전의 기허가의약품과 유사하였음.
- 반복투여독성시험에서 표적장기는 간, 폐, 림프계였으며, 유전독성 및 발암성에서 추가적인 우려사항은 없었고, 생식독성에서 배태자 발생은 부정적인 영향이 확인되어 임부 및 수유부에서 제한하였음.

[약어 및 정의]

ALC	Absolute lymphocyte count
ALT	Alanine Aminotransferase
5-ASA	5-aminosalicylic acid
AZA	Azathioprine
AUC	Area Under the Curve
BCRP	Breast cancer resistance protein
Cmax	Maximum Concentration
EAIR	Exposure adjusted incidence rate
ECG	Electrocardiogram
HR	Heart rate
IBD	Inflammatory Bowel Disease
JAK	inhibitor janus kinase inhibitor
MAO	Monoamine oxidase
MMS	modified mayo score
NOAEL	No Observable Adverse Effect Level

PGA	Physician's Global Assessment
SIP	Sphingosine 1-phosphate
SFS	Stool frequency subscore
RBS	Rectal bleeding subscore
SAE	Serious adverse event
TEAE	Treatment-emergent AEs
UC	Ulcerative colitis

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 벨시피티필름코팅정2밀리그램
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 142. 자격요법제
- 약리작용 기전 : 스핑고신 1-인산 수용체 조절제

  S1P1 선택적 조절제(길항제)로, 세포 표면에서 발현되는 S1P1의 손실은 세포가 S1P의 구배에 따라 이동하는 것을 방지하고 림프조직 내에 림프구를 보유하게 함으로써 염증 부위로 모일 수 있는 말초 혈액 림프구의 양을 감소시킴. 순환하는 림프구 수의 감소는 조직 손상을 매개하는 전염증성 사이토카인 방출을 줄여줌.

1.2. 기원 및 개발경위

- 에트라시모드는 스핑고스핀 1-인산 수용체(S1P), 특히 S1P1, 4, 5를 표적으로 하는 면역조절제이다. 이 약물은 또한 G 단백질 활성화와 β-아레스틴 동원 사이에서 작용제 역할을 나타내고 림프절 내에서 특정 림프구 아형을 부분적으로 격리하여 조직 내에서 활성화된 림프구를 신속히 감소시킨다. 에트라시모드가 순환 자연 살해 세포나 단핵구 같은 선천 면역 체계의 주요 구성요소의 기능을 방해하지 않는다는 특징을 가진다.

- 에트라시모드 L-아르기닌(이하 에트라시모드)이 주성분인 수입 신약으로 현재 Pfizer Inc의 전액 출자 자회사인 Arena Pharmaceuticals Inc에 의해 개발되었다. '중등증 내지 중증의 활동성 궤양성 대장염(UC)의 치료' 복적으로 에트라시모드를 개발했으며, 기타 적응증(아토피 피부염, 크론병, 호산구성 식도염)에 대해서도 연구가 진행 중이다.

- 주성분 분자 자체는 전합성 물질이며, 시판용 제형은 에트라시모드로써 2 mg 단일 함량의 필름코팅정이다. 비임상시험 중 독성시험을 완료(단회, 반복, 생식, 유전, 발암성, 기타독성 시험(광독성))하였고, 성인을 대상으로 핵심 임상 시험 2건(가교자료 포함 3건)을 통해 중등증 내지 중증의 활동성 UC 치료에 대한 에트라시모드의 유효성과 안전성을 규명하였다.

- 국내 허가현황 : 해당사항 없음
- 국외 허가현황 : 미국(2023.10.12.), 유럽(2024.2.16.) 등

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증 : 중등증에서 중증의 활동성 궤양성 대장염의 치료

- 궤양성 대장염(UC, Ulcerative colitis) 환자의 치료는 일반적으로 임상적 관해를 유도 및 유지하고, 삶의 질을

개선하고, 치료하지 않으면 입원 및 외과적 중재가 요구되는 더 중증의 질병 발현 및 합병증을 예방하는 전반적인 임상적 관리를 목표로 증상 관리 및 점막 치유에 중점을 둔다.

- 약물 치료 방안들을 이용할 수 있음에도 불구하고, 많은 UC 환자가 이러한 치료법에 반응하지 않는 한편 불완전한 반응을 보이거나 지속적인 관해를 경험하지 못하는 환자도 있다. 궤양성 대장염에 이용가능한 다른 S1P가 있지만, 에트라시모드는 고립성 직장염 환자에서도 유익성·위해성 프로파일이 평가되었다.
- 발병률 및 유병률 : 1990년부터 2016년까지 전 세계 IBD의 발생률과 유병률에 대한 인구집단 연구의 고찰에 따르면, 북아메리카에서 150만 명 이상의 사람들과 유럽에서 200만 명 이상의 사람들이 크론병과 UC를 포함한 IBD를 겪는 것으로 확인되었다. UC의 유병률은 노르웨이와 독일에서 100,000명당 505.0 및 412.0명으로 추정되어, 각각 북유럽과 서유럽에서 가장 높은 것으로 확인되었다. 북아메리카에서 UC의 유병률이 가장 높은 곳은 미국으로, 100,000명당 286.3명으로 추정되었다. 북아메리카, 여러 유럽 국가, 호주와 뉴질랜드에서 IBD의 추정 유병률이 계속 증가하고 있다
- 신흥국들이 서구화 사회로 전환됨에 따라 IBD의 유병률도 증가하고 있는 것으로 보인다. 역학 연구는 남아메리카, 아시아, 아프리카에서 IBD가 빠르게 증가하는 중이었으며, 동아시아, 남아시아, 남아메리카에서 각각 100,000명당 57.3명, 44.3명, 44.3명으로 UC 유병률이 가장 높은 것으로 확인되었다.

- 해당 질환에 대한 일반적인 치료법 : 5- aminosalicylates [5-ASAs], 코르티코스테로이드, azathioprine [AZA] 및 6-mercaptopurine [6-MP], anti-TNF 또는 생물학적 요법 및 면역조절제(JAK억제제, S1P 수용체 조절제 등)

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 중요한 규명된 위해성으로 황반 부종, 배태아 독성이 있음.
- 주성분의 작용기전상 심장, 폐 및 안과 안전성 모니터링이 제안되었음.

- 해당 성분 계열의 대표적인 부작용인 투여초기 시 발생하는 서맥을 감소시키기 위해 첫 투여 3일간은 음식과 함께 투여하도록 용법·용량을 설정하였음.
- 사용상의 주의사항에 투여 전 기왕력이 있는 환자의 경우 심장 안전성에 대해 모니터링하고, 심장 질환의 기왕력이 있거나 유의한 QT연장, 약물 치료가 필요한 부정맥 등이 있는 환자에서는 모니터링을 실시하도록 권장하고 있음.
- 중증 호흡기 질환(폐섬유증, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환 등)중증 호흡기 질환이 있는 환자는 핵심 시험에서 제외되었고 경증 폐질환 병력이 있는 대상자, 투여기간 동안 호흡기 이상사례를 보고한 대상자에서는 임상적 필요성에 따라 추가 폐기능 검사를 실시하였음.
- 당뇨병, 포도막염, 또는 망막 질환 병력이 있는 환자는 치료 중 황반부종 위험이 증가할 수 있으므로, 투여 전 안과진료를 받고, 치료 중에도 추적관찰 평가를 받도록 권장하고 있음. 위험 요인이 없더라도 치료 시작 후 3~4개월 이내에 황반을 포함한 안저에 대한 안과진료를 받도록 권장함.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

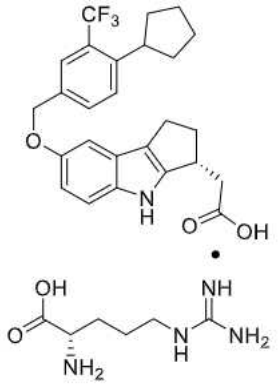
- 임상시험 승인 신청

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 • 일반명 • 분자식 • 구조식

명칭	일반명	구조식, 분자식	구조식
에트라시모드 L-아르기닌	ETRASIMOD L-ARGININE	$C_{32}H_{40}F_3N_5O_5$ (MW : 631.69)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타 (광학이성질체, L-아르기닌 함량))
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험 (입도) ■ 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)

- 첨가제의 종류를 기재한다 (양은 제외)

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

- 안정성시험을 안정성 배치와 상용배치를 모두 제출하였음
- 신청 사용기한: 재시험기간 제조일로부터 36개월 / 보관조건: 기밀용기, 15~25°C

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	Double LDPE anti-static bag / HDPE Container	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치는 신청품목과 원료약품 및 그 분량이 동일함.
- 실생산 크기의 장기 36개월 및 가속 6개월 안정성 시험 자료를 제출하였음. 원료약품 및 그 분량, 포장용기는 동일함.

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	HDPE Bottle / PP cap	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합
가혹시험	1,200,000 lux	Open dish	기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온보관(1-30℃), 제조일로부터 36개월, 30정/병 (HDPE병, PP캡)
- FDA: 20~25°C 보관(15~30°C 가능), 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 실생산 크기 배치를 바탕으로 장기 36개월 및 가속 6개월 안정성 시험을 제출하였음. 해당 시험 결과 기준 내에 적합하였으며, 제조일로부터 36개월의 사용기간 설정이 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수	결과
단회투여 독성시험	비글	경구	단회, 휴약 6일	100, 300, 1000	No	NOAEL 1000mg/kg/day
반복투여 독성시험	랫드 (SD)	경구	14일	30, 100, 300, 1000 (free acid)	No	NOAEL 300mg/kg/day
	랫드 (SD)	경구	4주 (4주회복기)	25, 150, 350/250, 500 (에트라시모드-L-아르기닌)	Yes	NOAEL: 150mg/kg/day
	랫드 (SD)	경구	13주 (4주 회복기)	25,100,200 (에트라시모드-L-아르기닌)	Yes	NOAEL: 200mg/kg/day
	랫드 (SD)	경구	26주 (4주 회복기)	25,75,150,250 (에트라시모드-L-아르기닌)	Yes	NOAEL 150mg/kg/day

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수	결과
		비글	경구	3일	300	No	NOAEL 1000mg/kg/day
		비글	경구	7일	30, 300	No	NOAEL 300mg/kg/day
		비글	경구	4주 (4주 회복기)	초기 : 20,100,500,1000 투여 용량 감소 후: 20,40, 80 (에트라시모드-L-아르기닌)	Yes	NOAEL 20mg/kg/day
		비글	경구	4주	0.02, 0.2, 2.0 (에트라시모드-L-아르기닌)	Yes	NOAEL 2.0mg/kg/day
		비글	경구	13주 (4주 회복기)	1, 5, 15 (에트라시모드-L-아르기닌)	Yes	NOAEL 15mg/kg/day
		비글	경구	39주 (4주 회복기)	2,5,10,15 (에트라시모드-L-아르기닌)	Yes	NOAEL 15mg/kg/day
발암성시험		ICR 마우스	경구	28일	30,100, 300/200 (에트라시모드-L-아르기닌)	No	NOAEL 200mg/kg/day
		ICR마우스	경구	91일	20, 60, 200 (에트라시모드-L-아르기닌)	Yes	NOAEL : 20mg/kg/day
		ICR마우스	경구	104주	2, 6, 20 (에트라시모드-L-아르기닌)	Yes	수컷과 암컷 모두에서 6mg/kg/day 이상 투여 군에서 혈관육종 및 혈관종 발생률 증가. NOAEL 2mg/kg/day 이상
		랫드 (SD)	경구	91주	2,6,20 (에트라시모드-L-아르기닌)	Yes	체중 감소 및 사료섭취량 감소가 2mg/kg/day 이상 용량 투여군에서 관찰됨 종양 유발 효과를 해당 용량 투여군에서 나타내지 않았음
유전독성시험	복귀돌연변이	S.typhimurium strains TA98, TA100, TA1535, 및 TA1537; E.coli strain WP2uvrA			initial assay : 25-5000μg (에트라시모드-L-아르기닌)	Yes	음성
	체외염색체이상시험	Human Peripheral Blood Lymphocytes (HPBL)			3시간 처리 (±S9): 10-350μg/mL), 22시간 처리 (±S9): 1-100μg/mL (에트라시모드-L-아르기닌)	Yes	음성
	체내소핵시험	랫드 (SD)	경구	3일	25, 150,300 (에트라시모드-L-아르기닌)	Yes	음성
생식·발생독성시험	Seg1	정자형성 시험 랫드 (SD)	경구	28일	25,100, 250/200 (에트라시모드-L-아르기닌)	No	NOAEL 200mg/kg/day
		수태능 및 초기배 발생시험	경구	수컷 : 교미전 28일 암컷: 합사 시작전 14일 간~임신7일차까지	수컷 : 25, 100, 200 암컷 : 1 、 2 、 4 (에트라시모드-L-아르기닌)	Yes	수컷 NOAEL은 25mg/kg/day 암컷의 NOAEL은 4mg/kg/day 생식 독성에 대한 NOAEL은 수컷 200mg/kg/day 암컷 4mg/kg/day

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수	결과
	Seg2	배태자 발생 독성시험을 위한 용량결정 시험 랫드 (SD)	경구	임신 6일차~17일차	2,5,10,20 (에트라시모드-L-아르기닌)	Yes	5,10,20mg/kg/day 투여군에서 태아 체중 평균무게 감소, 높은 착상 후 소실 비율, 낮은 생존 태아 비율이 나타남. 또한 태아 외형 기형이 관찰됨 이에 따라 배태자 발생 독성 시험의 경구 투여 용량을 1,2,4 mg/kg/day 로 결정
		배태자 발생 독성시험 SD랫드	경구	임신 6일차~17일차	1,2,4 (에트라시모드-L-아르기닌)	Yes	모체독성 NOAEL 4mg/kg/day 배태자 발생 독성 NOAEL < 1mg/kg/day
		배태자 발생 독성시험을 위한 임신 토끼에서 용량 결정시험	경구	임신 6일차~17일차	2,25,75,150 (에트라시모드-L-아르기닌)	Yes	150mg/kg/day 용량 전 개체에서 임신 7일부터 체중 감소, 체중증가량 감소, 사료섭취량 감소 관찰됨 75mg/kg/day 투여군에서 암컷 1마리에서 90.9% 착상 후 소실 발생 25mg/kg/day 투여군에서 대조군 대비 높은 착상 후 소실 비율, 생존태자 비율 및 생존 태자 수 감소. 이에 따라 본 배태자 발생 독성 시험의 용량은 2, 10, 20mg/kg/day 로 결정
		배태자발생 독성시험 (임신 토끼)	경구	임신 7일차부터 20일차까지	2,10,20 (에트라시모드-L-아르기닌)	Yes	모체 독성 NOAEL 20mg/kg/day 배태자 발생 독성 NOAEL 2mg/kg/day
	Seg3	출생 전후 발생 독성 시험 용량결정을 위한 시험 SD랫드	경구	임신 6일차부터 수유 20일차까지	0.05,0.20,1.0,2.0 (에트라시모드-L-아르기닌)	X	사산과 생존율 지수가 1.0, 2.0 mg/kg/day에서 약간 증가
		출생전후 발생 독성 시험 랫드 (SD)	경구		0.4,2.0,4.0 (에트라시모드-L-아르기닌)	Yes	- 모체 NOAEL 4mg/kg/day 출산 NOAEL 2mg/kg/day - 이유 전 NOAEL 결정할 수 없었음 - 이유 후 NOAEL 2mg/kg/day
		미성숙 개체에서의 독성 시험 용량 결정 시험 SD랫드	경구	생후 21일차부터 34일차까지	25,100,200 (에트라시모드-L-아르기닌)	Yes	- 200mg/kg/day 투여군에서 1마리 사망 - 시험 용량은 200mg/kg/day 미만으로 결정

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수	결과
	미성숙 개체 독성 시험 랫드 (SD)	경구	생후 21일후부터 7주동안 (회복기 4주)	10,30,100 (에트라시모드-L-아르기닌)	Yes	NOAEL 100mg/kg/day
광독성시험	마우스섬유아세포 BALB/c 3T3, clone 31, fibroblast cells	-	-	0.316, 0.562, 1.00, 1.78, 3.16, 5.62, 10.0, 17.8 (μg/mL) 에트라시모드-L-아르기닌	Yes	- 세포독성 관찰되지 않음.

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

• 마우스와 비글의 반복투여 독성시험으로 갈음하였음(TX15003, TX11007)

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

• SD 랫드 2주 경구 반복투여 독성시험(TX08036)

- SD 랫드에서 14일 동안 대조군 및 에트라시모드 30, 100, 300, 1000 mg/kg/day을 경구투여하였고, 4일차에 1000mg/kg 사망이 확인되었고 300mg/kg/day 군에서 약물관련 임상증상은 아주 경미하고 간헐적으로 나타났으며 30, 100mg/kg/day에서 임상적 발견은 없었음. 모든 개체에서 림프구와 백혈구 감소가 나타남. 1000mg/kg/day군에서 사망과 CNS 관련 증상, 체중과 관련된 사료 복용량 감소 및 시험약 관련 임상증상(머리 떨림, 구부정한 자세)으로 인해 NOAEL 300mg/kg/day이었음

• 랫드 4주 경구 반복투여 독성시험 (TX10010)

- 수컷과 암컷 SD 랫드에서 대조군 및 에트라시모드를 5, 150, 500 mg/kg/day 용량 별로 1일 1회 4주간 경구 투여하여 독성시험을 실시하였고, 500mg/kg/day 및 350mg/kg/day에서 일부 사망이 나타나 250mg/kg/day로 용량 변경하였고 사망은 추가 발생하지 않았음
- 체중증가 감소와 사료 소비량 감소가 모든 용량에서 나타났지만 350/250mg/kg/day군에서만 비가역적으로 나타남. 사망률과 임상적 징후(림프구 고갈, 림프절 괴사, 간헐적인 간괴사와 간세포 비대), 체중과 사료 섭취량 등에 영향 등을 고려하였을 때, NOAEL은 150mg/kg/day이었음

• 랫드 13주 경구 반복투여 독성시험 (TX14004)

- SD 랫드에 대해서 에트라시모드 25, 100, 200mg/kg/day 용량으로 1일1회 13주간 경구 투여 후 독성을 평가하고, 이후 4주간의 회복기간 이후 변화의 가역성을 평가하였음
- 평균 체중증가 감소가 암컷에선 25, 100, 200mg/kg/day에서 수컷에선 200mg/kg/day에서 나타났지만, 건강 상태에 이상은 없었고 4주 회복기의 회복됨에 따라 이상반응으로 판단하지 않았음. 모든 용량에서 중증도의 림프구 감소 나타남. 25, 100, 200mg/kg/day 13주간 투여에서 사망과 임상적 발견은 모든 용량에서 없었음. 해당 시험을 통해 얻은 NOAEL은 200mg/kg/day이었음

- 랫드 26주 경구 반복투여 독성시험(TX14009)
  - 수컷 및 암컷 SD랫드에 대해서 에트라시모드 25, 75, 150, 250 mg/kg/day 용량으로 6개월(26주)간 1일 1회 반복투여 시의 독성을 평가하고, 4주간의 회복기간 이후 변화의 가역성을 평가하였음
  - 모든 용량의 수컷과 암컷에서 주된 소견은 림프구의 중등도에서 현저한, 용량 의존적인 감소(최대 -78%)가 확인되었음. 암컷 저용량을 제외한 모든 투여군에서 간 중량 증가가 관찰되었고, 모든 시험물질 투여군에서 비장 중량 감소(림프구 감소와 상관성), 폐중량 증가가 관찰되었음
  - 250 mg/kg/day에서는 사망, 임상 증상(ALT가 경미하게 증가(+2.1배), 간세포 괴사), 응고 시간 연장 등을 포함한 유의한 유해 영향이 관찰되었음. 평균 체중 및 사료 섭취량의 감소는 모든 용량에서 관찰되었으나, 150 mg/kg/day 이하에서는 유해한 것으로 간주되지 않았음. 회복기에서 시험 소견의 가역성에 대한 증거가 확인되었음. 따라서 본 시험의 NOAEL은 150 mg/kg/day이었음.

- 비글견의 1주 경구 반복투여독성시험 (TX09008)
  - 비글에게 경구 투여 7일간의 독성 및 독성동태학 연구 군당 2마리/성별, 대조군, 에트라시모드 30mg/kg/day, 300mg/kg/day 용량으로 1일 1회 7일간 경구 투여한 독성시험에서 내약성을 보였고, 부검전까지 모든 동물이 생존하였음. 투여약물과 관련된 임상적 증상, 사료 섭취량 또는 체중 관련 명확한 변화는 없었음

- 비글견의 4주 경구 반복투여독성시험 (TX10008)
  - 비글에게 4주 간의 에트라시모드 를 20, 100, 500, 1000mg/kg/day 경구 투여한 후 가역성, 진행성 변화 또는 지연된 발현 등을 4주간의 회복기 동안 관찰함. 500, 1000mg/kg/day 투여 군에서 시험 중 관찰된 독성으로 인해 시험 9일차부터 200, 300mg/kg/day으로 용량을 감소 투여하였으나 독성이 지속되어 에트라시모드 0, 20, 40, 80mg/kg/day 군에서 4주간의 투여 후 4주간의 회복기를 관찰하였음
  - 평균 체중 감소, 사료 섭취량 감소, 총 단백질량, 알부민, 글로불린의 감소 등을 통해 NOAEL은 20mg/kg/day 이하였음

- 비글견의 4주 경구 반복투여독성시험(tx11007)
  - 비글에서 에트라시모드 0.02, 0.2, 2 mg/kg/day 로 대조군을 4주간 경구투여하여 반복투여시의 독성을 평가하였음
  - 림프구는 수컷 0.02mg/kg/day 투여군에서 감소하였으나, 수치는 예상 범위 안이었고, 0.2, 2.0mg/kg/day 투여군 수컷과 암컷에서 림프구가 유의미하게 감소. 이는 약물의 작용 기전에 의한 것으로 확인되었음
  - 본 시험에서는 2mg/kg/day 용량군 일부 개체에서 경도의 폐섬유화가 추가로 확인되었지만, 더 높은 용량을 투여했던 다른 실험에서는 일어나지 않았고 개체의 건강 상태에 영향을 주지 않았음. 이 실험에 따른 NOAEL은 2.0mg/kg/day이었음

- 비글견의 13주 경구 반복투여독성시험(tx14005)
  - 수컷과 암컷 비글에서 대조군을 포함하여 에트라시모드 1, 5, 15mg/kg/day를 3개월간(13주)의 경구 투여 후, 4주간의 회복기를 두고 관찰한 결과, 시험동물의 사망은 관찰되지 않았음.
  - 수컷과 암컷 모든 용량 (1, 5, 15mg/kg/day)에서 중등증의 림프구 감소가 나타났고, 이는 총 백혈구 수 감소를 나타났음. 이는 약물의 작용기전과 연관있는 것으로 확인하였음
  - 1일 1회 경구투여를 통한 13주간의 1, 5, 15mg/kg/day 용량의 투여는 내약성이 있는 것으로 보였음 또한 사망

은 관찰되지 않았고, 마름을 제외한 임상적 발견은 관찰되지 않았음. 모든 용량에서 체중 감소와 사료 섭취 감소가 나타났지만 이상반응으로 판단되지 않았음. 거의 모든 임상적 변화들이 회복기에 회복됨을 확인하였고, NOAEL은 15mg/kg/day 이상이었음

- 비글견의 39주 경구 반복투여독성시험(tx14008)
  - 비글에서 273일 (39주) 동안 1일 1회 에트라시모드 0, 2, 5, 10, 15mg/kg/day 투여 후 4주간의 회복기 관찰한 결과, 사망, 심전도, 소변 검사에서 시험 약물의 영향은 없었음
  - 에트라시모드 의 수컷과 암컷에서의 39주간 경구 투여 및 4주 회복기 관찰 시험에서 내약성을 보였고 질병 및 사망에 대한 관찰은 없었음. 림프구 감소증은 투여 약물의 약리 기전과 관련이 있는 효과로 판단됨. 안구 및 폐의 변화는 가역적이었으며 심근내 혈관 병변은 비가역적이었음. 하지만 이러한 효과는 해당 장기독성 시험에서 이상 반응으로 보이지 않았음. 따라서 수컷과 암컷 모두에서 이 시험의 NOAEL은 15mg/kg/day이었음

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험 (tx10011)
  - 본 시험은 1) TA100 에서 2.5, 5.0, 10, 25, 50과 100μg/plate S9 효소 대사 활성없이 2) TA1537에서 5.0, 10, 25, 50, 100과 250μg/plate S9 효소 대사 활성 없이 3) TA1535 10, 25, 50, 100, 250 과 500 μg/plate 에서 S9 효소 대사 활성 없이 4) TA1537, TA100, TA1535 에서 50, 100, 250, 500, 1000과 2500μg/plate S9 효소 대사 활성과 함께 5) TA98과 WP2uvrA에서 50, 100, 250, 500, 1000, 2500과 5000μg/plate S9 효소 대사활성이 있거나 없는 상태에서 해당 농도에 따라 시험하였음. 모든 시험균주에서 대사활성화 유무와 관계없이 음성이었음

- 포유류 배양세포를 이용한 염색체이상 시험 (tx10012)
  - 인간 말초혈 림프구 (HPBL)에서 3시간과 22시간의 처리 기간 동안 외인성 대사 활성화 효소인 S9의 유무에서 에트라시모드 투여시 염색체 이상을 유도하는지 평가하였음
  - S9 의 유무하에 10, 50, 100, 125, 175, 200, 250, 300 과 350 μg/mL 에서 3시간 처리, S9의 유무 하에 1.0, 10, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 μg/mL 에서 22시간 처리하였음.
  - 에트라시모드는 해당 시험에서 구조적 염색체 이상을 유도하지 않으므로 음성이었음

- 랫드를 이용한 소핵시험(tx10013)
  - 랫드에서 경구로 3일 동안 에트라시모드 25, 150, 300mg/kg/day 및 대조군 용매를 투여하였고, 양성 대조군은 60mg/kg 의 cyclophosphamide (CPS)를 예정된 안락사 전 날인 2일차에 단회 경구 투여 하였음.
  - 다염성 적혈구 (PCEs) 에서 에트라시모드가 랫드의 골수에서 소핵을 유도하는지를 3일 동안의 경구 투여로 알아보기 위한 유전독성시험을 실시한 결과, 음성이었음

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

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (tx15007, tx15008)

(tx15007)

- 수컷 및 암컷 랫드에 에트라시모드(수컷의 투여용량은 25, 100, 200 mg/kg/day, 암컷은 1, 2, 4 mg/kg/day)

를 경구 투여하여 교미 전부터 착상 시점까지의 생식 과정에 미치는 잠재적인 이상 영향 또는 장애를 평가하기 위해 실시하였음. 암컷에서의 생식능, 발정 주기, 난관 내 이송, 착상, 착상 전 배아 발생 단계의 이상 유무를 평가하였으며, 수컷에서는 성욕 변화 및 부고환 내 정자 성숙 등의 생식기능에 대한 영향을 평가하였음

- 모든 용량군에서 정자발생 지표, 발정 주기, 수컷 또는 암컷의 교미, 수정, 수태 지표에 대한 시험물질 관련 영향은 없었음. 모든 용량군에서 배내 생존율(intrauterine survival)에도 시험물질 관련 영향은 없었음
- 수컷의 전신독성에 대한 NOAEL은 25 mg/kg/day이고, 암컷은 NOAEL은 4 mg/kg/day이었음
- 수컷 및 암컷 모두에서 생식능에 대한 시험물질 관련 영향이 없었으므로, 생식독성에 대한 수컷 및 암컷의 NOAEL은 각각 평가된 최고 용량인 200 및 4 mg/kg/day이었음

(tx15008)

- 수컷 SD 랫드에서 1일 1회, 28일간 경구 투여 하여 정자생성 관련 지표 및 독성에 대하여 평가한 결과, 모든 용량군에서 정자 운동성, 부고환 및 고환 정자 농도, 정자 생성률, 정자 형태에 대한 시험물질 관련 영향은 관찰되지 않았음

4.2.4.2. 배태자 발생 독성시험

• 랫드의 배태자 발생시험(tx14016, tx14025, tx14017)

(tx14016, tx025) - 용량 결정 시험

- SD랫드를 대상으로 한 명확한 배아/태자 발생독성시험을 위한 에트라시모드의 용량 수준을 결정하기 위한 시험으로 각각 25, 75, 150, 250 mg/kg/day 용량으로 1일 1회 경구투여한 결과, 5, 10, 20mg/kg/day 투여군에서 태아 체중 평균무게 감소, 높은 착상 후 소실 비율, 낮은 생존 태아 비율이 나타내었음. 이에 따라 배태자 발생 독성 시험의 경구 투여 용량을 1, 2, 4mg/kg/day로 결정하였음.

(tx14017) - 본시험

- 교배된 SD 암컷 랫드에 대하여 임신 제6일부터 제17일까지 에트라시모드로써 1, 2 및 4 mg/kg/day 1일 1회 경구 위관투여 방식으로 투여한 결과, 대조군 및 투여군의 모든 암컷은 임신 제20일에 예정된 부검까지 생존. 모든 용량군에서 일일 관찰 또는 투여 후 약 5시간 시점의 관찰에서 시험물질과 관련된 임상학적 이상 소견은 관찰되지 않았음
- 4 mg/kg/day 투여군에서는 대조군에 비해 착상 후 소실(postimplantation loss), 주로 조기 흡수(early resorptions)의 비율이 유의하게 증가하였고, 이와 함께 생존 태자의 평균 수 및 비율이 감소하였음. 또한, 4 mg/kg/day 투여군에서는 태아 전신 부종(fetal anasarca) 및 국소 부종(localized fetal edema)을 포함한 시험물질 관련 외부 기형이 관찰되었음.
- 1, 2, 4mg/kg/day 투여군에서 폐동맥 및 팔머리 동맥 (brachiocephalic trunk) 기형이 관찰되었음.
- 모든 용량군에서 모체 독성은 관찰되지 않아 NOAEL은 4 mg/kg/day 이었고, 배·태자 발생 독성에 대한 NOAEL은 1 mg/kg/day 미만이었음.

• 토끼의 배태자 발생시험((tx14018, tx14019)

(tx14018) - 용량 결정 시험

- 교배확인된 NZW 암컷 토끼에서 임신 7일부터 20일까지 투여 용량 2, 25, 75, 150 mg/kg/day으로 1일 1회 경구 투여. 150 mg/kg/day 군의 모든 임신 암컷과 75 mg/kg/day 군의 대부분이 상태 악화 또는 유산이 관찰되었고, 25mg/kg/day 투여군에서 대조군 대비 높은 착상 후 소실 비율, 생존태자 비율 및 생존 태자 수 감소

를 나타내었음. 이에 따라 배태자 발생 독성 시험의 경구 투여 용량을 2, 10, 20 mg/kg/day으로 결정하였음

(tx14019) - 토끼의 배태자 발생시험

- 에트라시모드가 기관형성의 주요 시기에 모체가 노출되었을 때 발생 가능한 발생독성을 평가하고, 시험된 노출 수준에서의 모체 독성을 평가하며, 모체 독성과 발생독성에 대한 NOAEL을 설정하기 위해 수행하였음.
- 교배 확인된 암컷 NZW 토끼에게 임신 제7일부터 제20일까지 1일 1회 에트라시모드 2, 10, 20 mg/kg/day에 대하여 경구 투여 방식으로 투여한 결과, 모든 용량군에서 모체 독성은 관찰되지 않아 시험된 최고 용량인 20 mg/kg/day는 모체 독성에 대한 NOAEL이었음.
- 배아/태자 독성은 10 및 20 mg/kg/day 용량군에서 착상 후 손실(postimplantation loss) 비율 증가로 인한 생존 태자 비율 감소, 태자 기형 비율 증가, 발생 변이 비율 증가 등이 발생하여 배아/태자 발생에 대한 NOAEL은 2 mg/kg/day이었음.

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- **랫드의 출생전후의 발생 및 모체기능시험(APD-tox-012, APD-tox-011)**

(APD-tox-012) - 용량 결정 시험

- SD랫드에서 임신 6일차부터 수유 20일차까지 에트라시모드를 0.05, 0.20, 1.0, 2.0 mg/kg/day 1일 1회 경구투여한 결과, 모체에서의 사망은 없었고, 임상적 및 조직학적 관찰에서 에트라시모드와 관련된 반응은 관찰되지 않았음. 또한 체중, 체중 증가량, 사료 섭취량에도 영향이 없었음

(APD-tox-011) - 출생 전후 발생 및 모체 기능시험

- SD랫드에서 임신 6일차부터 수유 20일차까지 에트라시모드를 0.4, 2.0, 4.0 mg/kg/day 1일 1회 경구투여한 결과, F0세대에서 2, 4mg/kg/day 군에서 임신 기간 및 수유 기간 동안 사료 섭취량 감소 관찰되었고, 임신 기간의 연장, 사산된 새끼를 가진 수의 증가, 생존 출산 지수의 감소 등이 관찰되었음
- F1세대에서 2mg/kg/day 군에서 총 20마리, 4mg/kg/day 군에서 총 54마리의 사망이 관찰 되었으며, 대부분 출생 0-4일차에 발생함. 4mg/kg/day 군에서 생존율 지수 (출생 4일차 까지 생존율), 수유 지수 (출생 21일까지 생존율)가 대조군 대비 감소하였고, 교배 전 기간 및 임신 기간 동안 평균 사료 섭취량 감소는 없었음.
- 이유 기간 동안 4mg/kg/day 군의 이유 전부터 이어진 수컷에서 체중감소 관찰. 또한 암컷 자궁 검사에서 평균 착상 수 감소 및 착상 전 손실률 증가 관찰되었음.
- 모체 NOAEL 4mg/kg/day, 출산 NOAEL 2mg/kg/day, 이유 전 NOAEL 결정할 수 없었고, 이유 후 NOAEL 2mg/kg/day이었음.

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

(apd334-tox-008)-용량 결정 시험

- 미성숙 랫드에 대한 에트라시모드 25, 100, 200mg/kg/day을 출생 후 21일에서 34일 차 동안 1일 1회 경구 투여하여 독성을 평가한 결과, 모든 용량에서 림프구, 백혈구 숫자가 감소하였고, 200mg/kg/day에서 1마리의 사망이 발견되어 본시험 투여 용량은 200mg/kg/day 미만이었음

(apd334-tox-009)-발육기 동물시험

- 미성숙 랫드에 대한 에트라시모드 0, 10, 30, 100mg/kg/day을 출생 후 21일차부터 7주 동안 1일 1회 경구 투여하여 독성을 평가한 결과, 사망은 없었고, 모든 용량에서 체중, 체중 증가량, 사료 섭취량 감소, 림프구, 백혈구 숫자가 감소하였음. NOAEL은 100mg/kg/day이었음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

(tx15003) - ICR 마우스에서의 발암성 시험 (28일)

- ICR마우스에서 에트라시모드 30, 100, 300/200mg/kg/day 28일 동안 1일 1회 투여한 결과, 300mg/kg 군에서 수컷 1마리, 암컷 2마리 사망 발생하여 투여 용량을 7일차부터 200mg/kg/day로 변경하였음 (300/200mg/kg/day 군으로 표기)
- 300/200kg 군의 수컷과 암컷 모두에서 시험 1주차 에 체중감소 및 사료섭취량 감소가 관찰되었으며, 모든 용량군에서 백혈구 및 림프구 감소가 관찰되었음. NOAEL은 200mg/kg/day이었음.

(apd334-tox-001) - ICR 마우스에서의 발암성 시험 (91일)

- 수컷 및 암컷 ICR 마우스에서 에트라시모드 20, 60, 200mg/kg/day을 91일 연속하여 경구투여한 결과, 200mg/kg/day 군에서 2마리의 수컷이 사망. 20mg/kg/day 군에서 수컷 1마리와, 대조군에서 암컷 1마리가 사망 (이는 우발적 사망으로 추정)하였고, 200mg/kg/day 투여군에서 체중 증가량 감소 및 사료 섭취량 감소가 관찰되었음. 모든 용량군의 수컷 및 암컷에서 림프구, 총 백혈구 수 및 기타 세포수 감소하였음.
- 모든 용량군의 수컷 및 암컷에서 림프구 수, 총 백혈구 수, 기타 세포수 감소 관찰되었고, 시험물질 관련 장기 무게 변화는 모든 용량군에서 관찰되었으며, 평균 폐 및 간 무게 및 비율(장기/뇌 및 장기/체중 비율) 증가,평균 비장 무게 및 비율 감소하였음.

(apd-tox-002) - SD 랫드 발암성 시험 (91주)

- 에트라시모드의 수컷과 암컷 SD 랫드에서의 91주 동안의 경구투여를 통한 발암성 가능성을 평가하기 위해 수행한 결과, 사망은 발견되지 않았음.
- 대조군을 제외한 모든 용량 군의 수컷과 암컷에서 체중 감소 및 평균 사료 섭취량 감소 발생. 육안검사 또는 조직검사상 육안 병변 또는 신생물성 병변은 관찰되지 않음. 에트라시모드는 SD랫드에서 종양 유발 효과를 보이지 않았음.

(apd334-tox-003) - ICR 마우스에서의 발암성 시험 (104주)

- 수컷과 암컷 ICR 마우스에서의 에트라시모드 2, 6, 20.mg/kg/day 104주동안의 경구투여를 통한 발암성 시험을 수행한 결과, 6 mg/kg/day 이상 용량에서 수컷과 암컷 모두 혈관육종(hemangiosarcoma) 및/또는 혈관종(hemangioma)의 발생률 증가와 관련이 있었고, 수컷(20 mg/kg/day) 및 암컷(전 용량군)의 조기 투여 중단/종료로 이어졌음.
- 에트라시모드는 ICR 마우스에서 6 mg/kg/day 이상 용량에서 발암성을 나타내었음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- 광독성 시험 **(TX16001)**

- BALB/c 3T3 마우스 섬유아세포를 에트라시모드 및 자외선(+UVR)에 노출시켰을 때의 세포 생존율 감소를, 자외선(-UVR) 미노출 시의 세포 생존율을 비교한 결과, 에트라시모드는 광독성을 보이지 않았음. (광독성 판단

기준 PIF>5, MPE>0.15)

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 에트라시모드는 비글견의 단회 투여 독성시험, 반복 투여 독성(랫드에서 2주, 4주, 13주, 26주, 비글에서 7일, 4주, 13주 ,39주), 유전 독성(복귀돌연변이, 체외염색체이상, 체내소핵시험), 발암성(마우스 및 랫드에서 24개월), 생식 발생 독성, 광독성을 포함한 비임상 독성 시험에서 확인되었음. 마우스 랫드, 개(비글)에서 개략의 치사량은 20mg/kg, 150mg/kg, 15mg/kg 이었음
- 마우스, 랫드, 개에서 반복투여시험결과 주로 비장 중량 감소, 간 중량 증가(간 세포 비대, 간괴사, 간소엽 비대 등), 갑상선 중량 증가 (여포세포 비대), 폐 중량 증가 (폐 섬유화), 흉선 무게 증가, 전립선 중량 감소, 실험실적 검사치 이상(림프구, 백혈구 및 기타 세포수의 감소, 총단백, 알부민 감소 등)이 확인되었음.
- 개에서의 13주, 39주 반복독성 시험에서 에트라시모드 투여에 따른 좌심실 내 미세 혈관 생성, 근막 비대 등의 증상이 관찰됨. 임상적 영향을 보이지 않았지만, 비가역적으로 관찰되었음.
- 26주 랫드에 대한 반복독성에서의 NOAEL은 150mg/kg/day 였고, 사람에서의 투여 용량인 2mg/일에서 약물노출도와 비교하였을 때, 각각 약 666배, 1470배에 해당하였고, 39주 개에 대한 반복독성에서의 NOAEL은 15mg/kg/day 으로 사람에서의 투여 용량(2mg/일)과 노출도를 비교하였을 때, 각각 약 406배, 398배에 해당하였음
- 유전독성 시험 결과 에트라시모드는 모두 음성을 나타내었음
- 랫드와 토끼를 이용하여 에트라시모드의 생식·발생 독성을 평가한 결과, 랫드에서 배·태자 시험에서 생존 태자의 평균 수 및 한 배내 비율이 감소하는 등의 독성이 관찰되었고, 외부 및 내부 기형과 발생 변이가 관찰되었고 토끼에서의 배·태자 시험에서 또한 생존태자 비율 감소, 태자 기형 비율 증가 등이 관찰되었음. 해당 독성이 나타난 최저 투여 용량은 랫드에서는 1mg/kg/day, 토끼에서는 2mg/kg/day 로 사람에서의 투여 용량인 2mg/일에서의 노출도를 비교시 각각 랫드에서는 5배, 토끼에서는 0.8배에 해당하였음
- 랫드에서의 출생 전후 발생 및 모체 기능 시험에서 모체에 임신 및 수유 기간 동안 매일 투여하였을 때, F1 새끼의 체중감소, 생존율 감소, 수태능 및 생식 능력 감소가 관찰됨. 출생 후 발달에 대한 NOAEL은 2mg/kg/day 이었음
- 발암성에 대해서 마우스와 랫드를 통해 24개월 발암성 시험을 수행. 마우스 시험에서 6, 20mg /kg/day 투여군에서 혈관육종 및 혈관종이 관찰되었음. 마우스에서 발암성에 대한 NOAEL 은 2mg/kg/day 투여군이고, 해당 농도에서 약물노출도는 사람 투여량인 2mg/일에서의 약물 노출도와 비교시 19배에 해당하였음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

5.2. 효력시험

일차 약력학 시험						
(1) 생체 외 시험						
시험 항목		**시험계**	**동물종, 투여경로**	**study No.**	**투여기간, 투여량, 농도**	**시험성적**
S1P1	β-arrestin	HEK293 cells	In vitro	DBR-12	-	에트라시모드는 모든 종에서 강력하고 완전한 $S1P_1$ 작용

<table>
<tr><td rowspan="3">Funtional Activity Across Species</td><td>recruitment</td><td>expressing mouse, dog, monkey $S1P_1$</td><td></td><td>-002</td><td></td><td>제로 평가됨(EC50 3.65~8.70 nM, SIP에 대한 평균효능>80%)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">cAMP accumulation assay</td><td>HEK293 cells expressing rat $S1P_1$</td><td>In vitro</td><td>DBR-12-004</td><td>-</td><td>랫드 평균 EC_{50} : 0.319 nM
에트라시모드는 강력하고 완전한 $S1P_1$ 작용제로 평가됨</td></tr>
<tr><td>HEK293 cells expressing human $S1P_1$</td><td>In vitro</td><td>DBR-12-003</td><td>-</td><td>인간 평균 EC_{50} : 0.199 nM
에트라시모드는 완전한 $S1P_1$ 작용제로 평가됨</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Subtype selectivity and Functional Activity</td><td rowspan="2">β-arrestin recruitment</td><td>HEK293 cells expressing human $S1P_{1-5}$ (agonist) and $S1P_{2,3}$ (antagonist)</td><td>In vitro</td><td>DBR-12-001</td><td>-</td><td>[작용제 확증]
에트라시모드는 $S1P_1$ 에 대한 강력하고 완전한 작용제, $S1P_{4,\ 5}$ 에 대한 부분 작용제로 평가됨.<table><tr><th>수용체</th><th>EC50 (nM)</th><th>최대 S1P 반응(%)</th></tr><tr><td>$S1P_1$</td><td>6.10</td><td>110</td></tr><tr><td>$S1P_4$</td><td>147</td><td>63</td></tr><tr><td>$S1P_5$</td><td>24.4</td><td>73</td></tr></table>10 μM에서 $S1P_{2,\ 3}$ 에 대한 작용제 활성은 없었음.

[길항제 확증]
에트라시모드는 최대 10 μM에서 $S1P_{2,\ 3}$ 에 대한 길항제 활성은 없었음.</td></tr>
<tr><td>GTP γS binding assays in CHO cells expressing human $S1P_{1-5}$</td><td>In vitro</td><td>APD334.TS.020</td><td>-</td><td>다른 S1P 조절제(오자니모드, 오자니모드 케톤, 핀골리모드, 시포니모드, S1P)와 비교 시, 에트라시모드는 S1P1를 통한 β-아레스틴 동원 유도에 대해 유사한 효능을 보임.
단, 동일한 수용체를 통한 GTP γS 결합 유도는 효능이 상대적으로 유의하게 더 낮았음.
결론적으로, 에트라시모드의 S1P1 수용체 효능 프로파일은 다른 S1P 수용제 조절제보다 자연상태의 S1P와 더 근접하게 일치하였음.
게다가, 에트라시모드는 β-아레스틴 동원 시험에서 SIP4 부분 작용제였으나, GTP γS 결합 시험에서 이 수용체에 대한 활성이 없었음.
에트라시모드의 minor 대사체인 M3 및 M6은 S1P 수용체를 통한 β-아레스틴 및 G 단백질 신호전달 활성에서 효능이 낮았음.</td></tr>
<tr><td>Receptor Signaling</td><td>cAMP accumulation assay and $S1P_1$ internalization assay</td><td>CHO cells expressing human $S1P_1$</td><td>In vitro</td><td>APD334.TS.012</td><td>-</td><td>CHO 세포 및 일차 HUVEC 세포 둘다 에트라시모드는 다른 SIP 수용체 조절제와 비교시 수용체 내재화 효능 및 속도론 측면에서 동등함을 입증하였음.
그러나 cAMP 저해 측정에서 Gi 신호전달 유도에 대해 다른 SIP 수용체 조절제와 비교시 효능은 더 낮았음.</td></tr>
<tr><td>Funtional Activiity and Potency</td><td>Calcium release assay</td><td>CHO cells expressing $SIP_{2,3}$ and SIP_3</td><td>In vitro</td><td>DBR-12-005</td><td>-</td><td>에트라시모드 10 μM 단일농도
에트라시모드는 인간 SIP_2 또는 SIP_3를 통한 세포내 칼슘 방출을 유의하게 자극하지 않았으며, 동일 시험계에서 S1P 각각의 수용체에서 활성도 예방하지 않았음.</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">I_{KACh} Recordings</td><td rowspan="2">primary human atrial cardiomyocytes</td><td rowspan="2">In vitro</td><td>ARN-13-01</td><td>-</td><td>에트라시모드는 I_{KACh}의 활성에서 S1P보다 10배 더 낮았음.
- 에트라시모드 2.1 nM, S1P 29.9 nM
S1P 및 에트라시모드 둘다 I_{KACh}의 활성에서 유사한 속도론을 보였음.</td></tr>
<tr><td>APD334.TS.011</td><td>-</td><td>에트라시모드는 오자니모드 및 핀골리모드보다 I_{KACh}의 활성 정도가 더 낮았음.</td></tr>
<tr><td colspan="8">(2) 생체 내 시험</td></tr>
<tr><td colspan="2">시험 항목</td><td>시험계</td><td>동물종, 투여경로</td><td>study No.</td><td>투여기간, 투여량, 농도</td><td colspan="2">시험성적</td></tr>
<tr><td>Primary Efficacy</td><td>Periperal blood lymphocyte reduction</td><td>normal C57BL/6 mice</td><td>C57BL/6 mouse</td><td>DBR-11-018</td><td>oral, 단회
0.1, 0.3, 1.0 mg/kg</td><td colspan="2">부형제 대조군과 비교시, 에트라시모드 투여(0.1, 0.3, 1.0 mg/kg)은 단핵구, 과립구, NK세포 수에 영향을 주지 않고 CD4+, CD8+ T세포, B 림프구 수치를 용량의존적으로 유의하게 감소를 유도하였음.</td></tr>
</table>

	Ulcerative Colitis Model	Adoptive transfer of wild-type CD4+ CD45RBhigh T cells to SCID mouse	SCID mouse	APD334.TS.001	에트라시모드 oral, QD, 32일 1, 3, 10mg/kg/일 펀골리모드	부형제 대조군과 비교시, 에트라시모드의 예방적 투여(3mg/kg/일)은 SCID 마우스에서 실험적 대장염의 T 세포 수송 모델에서 장내 T세포 및 단핵구 마커 발현 감소, 전염증 사이토카인 감소, 항염증 IL-10 증가, 조직학적 점수 개선, 체중감소 예방을 보였음.
Efficacy	Liver Inflammation Model	Concanavalin A-induced liver inflammation in Mouse	mouse	APD334.TS.003	oral, 단회 1, 3mg/kg	부형제 대조군과 비교시, 에트라시모드 투여(1, 3mg/kg)는 간 단핵세포에서 oncanavalin A 유도 혈청 ALT 증가를 감소시키고, CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ 면역세포 백분율을 감소시켰으며, 말초혈액에서 CD4+ 면역세포의 백분율을 감소시켰음.
Efficacy	Multiple Sclerosis Model (Prophylactic Administration)	Experimental autommune encephalomyelitis in C57BL/6 mouse	C57BL/6 mouse	DBR-11-013	oral QD, 22일 0.3mg/kg/일	부형제 대조군과 비교시, 에트라시모드의 예방적 투여(0.3mg/kg/일 이상)는 용량의존적 방법으로 MOG 유도 EAE의 발현을 유의하게 억제하였음. 25일째 용량을 중단했을 때 모든 치료 동물에서 약물 유도 질병점수 감소가 중단되었고 EAE 질병 악화가 재개되었음.
Efficacy	Multiple Sclerosis Model (Therapeutic Administration)	Experimental autommune encephalomyelitis in C57BL/6 mice	C57BL/6 mouse	DBR-11-017	oral, QD, 19일 3 mg/kg/일	부형제 대조군과 비교시, 질병 정접에서의 에트라시모드(3mg/kg/일) 투여는 만성 MOG유도 EAE 마우스에서 유의하게 질병점수 향상 및 체중 증가시켰음. 질병 관해는 CD4+ T세포 침윤 감소와 관련되었음.
Efficacy	Contact Hypersensitivity Model	FITC-induced contact hypersensitivity in BALB/c mice	BALB/c mouse	APD334.TS.022	oral, QD, 6일(치료군) 또는 14일(예방군), 1, 3 mg/kg/일	접촉 과민성 마우스 모델에서, 에트라시모드의 예방적 및 치료적 투여(1, 3mg/kg일)에서 부형제 대조군과 비교시 림프절 내로 수상세포의 이동 감소 및 이후 T세포 활성을 통해 면역세포, 사이토카인 생산, 피부에서 피부염의 하위 감소를 나타냄. 에트라시모드는 일반적으로 치료적으로 투여했을 때보다 예방적으로 투여했을 때 효과가 더 크게 나타남.
Efficacy	Rheumatoid Arthritis Model	Collagen-induced arthritis in rats	Rat	DBR-11-016	oral, QD, 17일 0.3, 1, 3mg/kg/일	부형제 대조군과 비교시, 에트라시모드의 예방적 투여(0.3, 1, 3mg/kg/일)은 콜라겐을 주입한 랫드에서 유의하게 발목 지름의 용량 의존적 감소 및 조직학적 점수의 개선을 보였음.

이차 약력학 시험

시험 항목		시험계	동물종, 투여경로	study No.	투여량, 농도	시험성적
Ligand Competition Profiling/ Enzyme Assays	Radioligand binding assays/ In vitro enzyme assays	membrane preparations from human, rat, or mouse cell lines	In vitro	DBR-12-005	-	에트라시모드의 잠재적 상호작용을 10㎛M에서 분석한 97개의 표적(S1P 수용체 제외) 패널에서 6개의 수용체(A2A, A3, CCK2[CCKB], CXCR2[IL-8B], 5-HT3, 글루카곤)에서 방사성 리간드 경쟁의 유의미한 억제가 관찰되었고, 3개의 수용체(D25, D3, 5-HT1A)에서는 중등도 억제가 관찰되었음. 이후 경쟁적 방사성 리간드 결합 분석을 사용하여 이 9개의 수용체 각각에서 Ki 계산했으며, 평가된 수용체에서 결합에 대한 유의미한 경쟁이 발견되지 않았음. **Ki값: 2.0~15.0 ㎛M 범위** 에트라시모드는 10㎛M에서 억제 활성을 분석한 13개의 효소와 중간에서 약한 상호작용을 보였으며, 추가 조사가 필요한 효소는 없었음.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

시험 종류		동물종	투여 방법	세부항목	용량 (mg/kg) 또는 시험농도 (㎛M)	GLP 준수	study #	결과
안전성 약리	심혈관계 영향	hERG stably transferred HEK293	In vitro	hERG current	1, 3 ㎛M	O	TX10025	부형제 처리 대조군에서 0.5±0.2% 억제된 것과 비교했을 때 에트라시모드는 인간 배아 신장 세포에서 hERG 채널 전류를 1㎛M에서 31.4±1.5%, 3㎛M에서 58.9±2.0% 증가시켰음. 에트라시모드는 hERG 전류만 증가시켰으므로(억제 없음) IC50은 결정되지 않음

시험 종류		동물종	투여 방법	세부항목	용량 (mg/kg) 또는 시험농도 (μM)	GLP 준수	study #	결과
		cell						
		Beagle dog ♂ n=4 ♀ n=4	Oral	Measurement of cardiovascular function	0, 10, 20, 40mg/kg PO	O	TX10015	40mg/kg에서 투여 후 4시간 후 수축기혈압(11.7%), 이완기혈압(14.2%), 평균 심방압력(12.4%)의 일시적이고 완만한 증가가 관찰되었으며 맥압 변화는 없었음. 어떤 용량 수준에서도 시험물질에서 기인된 심박수, 체온, ECG 파라미터 변화는 일어나지 않았음. NOAEL 40mg/kg
	중추신경계 영향	SD rat	Oral Gavage	Irwin test	0, 25, 150, 350 mg/kg PO	O	TX10016	350mg/kg에서 시험물질 관련된 경미하고 일시적인 안구돌출이 투여 후 30분에서 4/6마리, 90분에서 3/6마리로 각각 발생하였으며, 투여 후 150분에 해결되었음. 어떤 용량 수준에서도 다른 에트라시모드 관련 행동, 생리학적, 신경학적 효과나 체온 변화는 없었음. NOAEL 350mg/kg
	호흡기계 영향	SD rat	Oral Gavage	Measurement of respiratory funtions	0, 25, 150, 350 mg/kg PO	O	TX10017	평가된 어떤 용량 수준에서도 호흡기 기능(호흡빈도, 일회 호흡량, 그로 인한 미세호흡량)에 대한 영향은 관찰되지 않았음. NOAEL 350mg/kg

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 흡수, 분포, 대사, 배설 및 약물상호작용에 대한 In vitro 와 In vivo 시험들을 수행함

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

시험 항목	시험계	동물종, 투여경로	study No.	투여량, 농도	GLP
단회 투여 후 흡수					
Caco-2 세포 투과성	Caco-2 cell	In vitro	PDM-08-286	20 μM	X
Caco-2 세포에서의 투과성 및 P-gp와 BCRP 기질 잠재력	Caco-2 cell	In vitro	APD334.DMPK.007	0.5, 5.0 μM	X
단회용량 PK	Mouse	BALB/C 단회 IV/PO(관강내 투여)	MPR-11-014	1mg/kg	X
단회용량 PK	Rat	SD 단회 IV/PO(관강내 투여)	MPR-11-013	1mg/kg	X
단외 및 반복용량 ADME	Rat	SD, Long-Evans 단회, 반복(7일 QD) 경구투여	APD334.DMPK.002	10mg/kg/일	X
단회용량 PK	Dog	Beagle 단회 IV/PO(관강 내 투여)	MPR-11-015	1mg/kg(IV), 3mg/kg(PO)	X
단회 및 반복용량 TK	Dog	Beagle 단회 PO(관강 내 투여)	TX09007, AVA00130	100, 300, 1000mg/kg	X
단회용량 ADME	Dog	Beagle 단회 PO(관강 내 투여)	APD334.DMPK.001	2mg/kg	X
단회용량 PK	Monkey	Cynomolgus	MPR-11-016	1mg/kg(IV),	X

		단회 IV/PO(관강 내 투여)		3mg/kg(PO)	
반복용량 후 흡수					
단회 및 반복 용량 ADME	Rat	SD, Long-Evans 단회, 반복(7일 QD) 경구투여	APD334.DMPK.002	10mg/kg/일	X
반복용량 TK	Mouse	CD-1 28일 QD PO	TX15003, MPR-15-013	30, 100, 300/200 mg/kg/일	X
반복용량 TK	Mouse	CD-1 91일 QD PO	APD334.TOX.001 900-169	20, 60, 200mg/kg/일	O
반복용량 TK	Mouse	CD-1 104일 QD PO	APD334.TOX.003 900-174	2, 6, 20mg/kg/일	O
반복용량 TK	Rat	SD 28일, QD PO	TX10010, MPR-11-008	25, 150, 350/250, 500 mg/kg/일	O
반복용량 TK	Rat	SD 3개월, QD PO	TX14004, MPR-14-009	25, 100, 200 mg/kg/일	O
반복용량 TK	Rat	SD 6개월, QD PO	TX14009, MPR-15-007	25, 75, 150, 250 mg/kg/일	O
반복용량 TK	Rat	SD, 104주, QD PO	APD334.TOX.002, 900-173	2, 6, 20 mg/kg/일	O
반복용량 TK	Dog	Beagle 단회, 반복(3일 QD) PO	TX09007, AVA00130	100, 300, 1000 mg/kg/일	X
반복용량 TK	Dog	Beagle 반복(7일 QD) PO	TX09008, AVA00131	30, 300 mg/kg/일	X
반복용량 TK	Dog	Beagle 반복(28일 QD) PO	TX11007, MPR-11-012	0.02, 0.2, 20 mg/kg/일	O
반복용량 TK	Dog	Beagle 반복(28일 QD) PO	TX1008, MPR-11-011	20, 40, 80, 100, 500/200, 1000/300 mg/kg/일	O
반복용량 TK	Dog	Beagle 반복(3개월 QD) PO	TX14005, MPR-14-008	1, 5, 15 mg/kg/일	O
반복용량 TK	Dog	Beagle 반복(9개월 QD) PO	TX14008, MPR-15-011	2, 5, 10, 15 mg/kg/일	O
청소년 동물에서 반복용량 TK	Rat	SD 출생후 21일째부터 34일째까지 반복(QD) PO(관강내 투여)	APD334.TOX.008, 900-177	25, 100, 200 mg/kg/일	O
청소년 동물에서 반복용량 TK	Rat	SD 출생후 21째부터 7주까지 반복(QD) PO(관강내 투여)	APD334.TOX.009, 900-180	10, 30, 100 mg/kg/일	O
임신 또는 수유 동물 연구					
임신 동물에서 반복용량 TK	Rat	SD 임신 6일부터 17일까지 반복 QD PO(관강내 투여)	TX14017, MPR-15-008	1, 2, 4 mg/kg/일	O
임신 및 수유 동물에서 반복용량 TK	Rat	SD 임신 6일부터 수유 20일까지 반복 QD PO(관강내 투여)	APD334.TOX.012, 20271969	0.05, 0.2, 1.0, 2.0 mg/kg/일	X
임신 및 수유 동물에서	Rat	SD	APD334.TOX.01	0.4, 2.0, 4.0	O

반복용량 TK		임신 6일부터 수유 20일까지 반복 QD PO(관강내 투여)	1		
임신 동물에서 반복용량 TK	Rabbit	NZW 임신 7일부터 20일까지 반복 QD PO(관강내 투여)	TX14019, MPR-15-009	2, 10, 20 mg/kg/일	O

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

시험 항목	시험계	동물종, 투여경로	study No.	투여량, 농도
In vitro				
초원심분리 방법을 사용한 마우스, 랫드, 토끼, 개, 원숭이, 인간 혈장에서 APD 혈장 단백질 결합 결정	mouse(CD-1), rat(SD), rabbit(NZW), dog(beagle), monkey(cynomolgus), human	Ex vivo plasma	MPR-12-001	In vitro 10 μM
인간에서 [14C]APD334의 시험관 내 혈액-대-혈장 분배	rat(SD), dog(beagle), monkey(cynomolgus), human	Ex vivo whold blood	APD334.DMPK.003	In vitro 0.10, 0.25, 0.50, 1.0, 2.0 μM
APD334 미세소체 단백질 결합	Liver microsomes: human	In vitro	APD334.DMPK.004	In vitro 10 μM
인간 혈청 알부민, α1-산 당단백질 및 지질단백질에 APD334 결합 결정	Plasma protein (serum albumin, α1-acid glycoprotein, lipoproteins): human	In vitro	ARE-R10656	In vitro 0.020, 0.20 μM
APD334에 대한 비특이적 결합	Human embryonic kidney(HEK) 293 cells; human	In vitro	XT188101	In vitro 1, 10, 30 μM
In vivo				
랫드 경구투여 후 [14C]APD334의 약동학, 분포, 대사, 배설	Rat	SD(bile duct cannulated and bile duct intact), Long-evans,PO(관강내 투여)	APD334.DMPK.002	단회, 반복(7일) 10mg/kg/일
개에서 경구투여 후 [14C]APD334의 약동학, 분포, 대사, 배설	Dog	Beagle PO(관강내 투여)	APD334.DMPK.001	단회 2mg/kg

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

시험 항목	시험계	동물종, 투여경로	study No.	투여량, 농도
In vitro				
NADPH 존재 하에 마우스, 랫드, 토끼, 개, 원숭이, 인간 간미세소체에서 APD334의 대사 안정성에 대한 종간 비교	Liver Microsome: Mouse(CD-1), Rat(SD), Rabbit(NZW), Dog(beagle), Monkey(cynomolgus), human	In vitro	MPR-11-003	1.0 μM
마우스, 랫드, 토끼, 개, 원숭이, 인간 간미세소체에서 시험관 내 대사체 확인	Liver Microsome: Mouse(CD-1), Rat(SD), Rabbit(NZW), Dog(beagle), Monkey(cynomolgus), human	In vitro	MPR-11-005	100 μM

다양한 종의 간세포에서 14C-APD334 대사체의 시험관 내 확인	Hepatocyte: Rat(SD), Dog(beagle), Monkey(cynomolgus), human	In vitro	MPR-16-003	20 μM
재조합 CYP 이용 APD334 대사에 관여하는 인간 CYP 효소 확인	Recombinant human CYPs	in vitro	MPR-16-002	1.0, 10 μM
인간 간미세소체 및 재조합 인간 CYP 효소에서 APD334의 시험관 내 사이토크롬 P450 표현형	Recombinant human CYPs Liver Microsome: Human	in vitro	XT164054	1, 10 μM
APD334: 인간 간미세소체 및 재조합 CYP에서 에트라시모드 산화 대사체 확인	Recombinant human CYPs Liver Microsome: Human	in vitro	APD334.DMPK.005	10 μM
대사 분획 결정을 위한 에트라시모드(APD334)에 대한 재조합 CYP 표현형 분석	Recombinant human CYPs Liver Microsome: Human	in vitro	APD334.DMPK.010	0.25, 1.0 μM
에트라시모드(APD334) 대사체 M2에서 M6, M3에서 M6, M6에서 M2, M6에서 M3 변환 촉진 효소 확인	Liver Microsome: Human	in vitro	APD334.DMPK.009	0.250, 1.0 μM (대사체)
APD334 글루크론산화에 관여된 인간 UGT 효소 확인 및 APD-글루쿠로니드 형성에 대한 종간 비교	Liver Microsome: Mouse(CD-1), Rat(SD), Rabbit(NZW), Dog(beagle), Monkey(cynomolgus), human	in vitro	MPR-16-004	1.0 μM
인간 ABC 및 SLC 수송체의 저해제 및 기질로서 APD334 시험관 내 평가	Caco-2, MDCKII-BCRP, MDCKII-P-gp, HEK293 cells, and membrane vesicles	in vitro	XT168106	0.03~100 μM
인간 간미세소체 CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 촉진 활동에 대한 APD334의 잠재적 저해	Liver Microsome: Human	in vitro	MPR-11-004	0~50 μM
APD334: 인간 간미세소체에서 사이토크롬 P450(CYP2C8) 저해	Liver Microsome: Human	in vitro	APD334.DMPK.011	0.03~30 μM
인간 간미세소체에서 사이토크롬 P450(CYP) 및 UDP-글루쿠로노실트렌스페라지(UGT) 효소의 저해제로서 APD334의 시험관 내 평가	Liver Microsome: Human	in vitro	XT165088	1, 10 μM
배양된 인간 및 랫드 간세포내에서 사이토크롬 P450 표현 유도제로서 APD334의 시험관내 평가	Hepatocytes: Rat, human	in vitro	XT163079	1, 10 μM
In vivo				
랫드 경구투여 후 [14C]APD334의 약동학, 분포, 대사, 배설	Rat SD(bile duct cannulated and bile duct intact), Long-evans	SD(bile duct cannulated and bile duct intact), Long-evans,PO(관강내 투여)	APD334.DMPK.002	단회, 반복(7일) 10mg/kg/일
개에서 경구투여 후 [14C]APD334의 약동학, 분포, 대사, 배설	Dog(beagle)	Beagle PO(관강내 투여)	APD334.DMPK.001	단회 2mg/kg

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- **요약**

- 손상되지 않은 랫드 및 개에서 주요 배설경로는 대변이며,

- BDC 랫드 기반했을 때 [^{14}C]에트라시모드가 경구 투여 후 잘 흡수되었고, 간담도 배설이 대변 배설로 이어

지는 주요 제거경로였음.

- 건강한 남성 시험대상자에서 인간 질량 균형/배설 시험(시험 APD334-107) 결과에서도 방사능이 주로 대변으로 배설되고 소변에서 부차적으로 관찰됨에 따라 동물과 인간에서의 주요 제거 경로가 일치함을 나타내었음.

- **랫드에서의 배설 시험(시험 APD334.DMPK.002)**
  - 손상되지 않은(intact) 수컷 및 암컷 SD 랫드에 10mg/kg [^{14}C]에트라시모드 단회 경구투여 후 배설경로 확인 시,
    - 대변 배설이 제거의 지배적인 경로로 확인되었으며, 48시간 이내 방사능 약 87~89% 회수, 투여 후 168시간까지 평균적으로 투여량의 95% 초과
    - 소변배설은 수컷 및 암컷 모두에서 제거에 부차적으로 기여함(<1%)
    - 방사능의 전체 평균 회수는 >97%였음
  - 담관 삽관(Bile duct canulated, BDC) 동물에서 제거경로를 확인했을 때.
    - 방사능 제거는 신속했으며, BDC 동물에서 80% 초과 방사능이 투여 후 첫 24시간 이내 회수
    - 간담도 배설은 48시간 이내 방사능 회수의 평균 80.6%(♂), 64.8%(♀)이었으며, 투여량의 평균 총 83.0%(♂), 66.7%(♀)이었음
    - 소변배설은 수컷 및 암컷 모두에서 제거에 부차적으로 기여하였음(<1%)
  - 담즙 및 소변자료 결과 [14C]에트라시모드가 경구 투여 후 수컷 및 암컷에서 잘 흡수되었음을 제시, BDC 동물에서 방사능 전체 평균 회수는 투여 후 168시간까지 투여량이 거의 100% 회수, 제거에서 성별차이는 관찰되지 않았음
- **비글 개에서의 배설 시험(시험 APD334.DMPK.001)**
  - 수컷 및 암컷 비글 개에 2mg/kg [14C]에트라시모드 단회 경구투여 후 배설경로 확인 시,
    - 대변 배설이 제거의 지배적인 경로로 확인되었으며, 투여 후 168시간까지 투여된 방사능 양의 평균 >81%, 투여 후 96시간까지 68% 이상 회수되었음
    - 투여 후 96시간 후 대변에서 방사능 1일 평균 회수는 두 성별 모두 매일 약 2~7%였으며, 이는 방사능 배설이 투여 후 168시간까지 아직 미완료되었음
    - 소변배설은 제거에 부차적으로 기여하였음(<2%)
    - 수컷 및 암컷 모두에서 방사능 전체 평균 회수는 투여 방사성 탄소의 >83%으로, 성별 차이는 관찰되지 않았음

5.4.5. 약동학적 약물상호작용

- 동물에서 약물 상호작용 시험은 수행되지 않음
- 인간 ABC 및 SLC 전달체의 억제제 및 기질로 APD334에 대한 시험관 내 평가(시험 XT168106)
  - 인간 전달체(즉, P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K) 억제제 및 기질 평가
  - 시험농도(IC50 측정): (최초) 10, 100 µM, (필요시) 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30 µM
  - 분석방법: LC-MS/MS 방법
  - 시험결과:
    - P-gp, BCRP, OATP1B1 억제 유발(IC50 각각 100µM, 35.7µM, 10 µM)했으나, DDI지침(EMA 2012b, FDA 2020) 적용 시 임상적으로 유의할 것으로 예상되지 않음.

· 10μM에서 다른 전달체는 50% 미만 억제 유발

· P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 전달체의 기질이 아님

5.4.6. 기타 시험

- **약동학/약력학적 관련성(시험 MPR-12-011, MPR-12-012, MPR-12-013, MPR-12-014)**

  - 수컷 BALB/c 마우스, 스프라그 돌리 랫드, 비글 개, 사이노몰거스 원숭이에서 에트라시모드 혈장 농도(PK) 및 에트라시모드-유도 혈중 림프구 감소(PD) 간 관련성이 조사되었음
  - PK/PD 모델링은 에트라시모드의 수컷 마우스, 랫드, 개, 원숭이에 대한 경구투여가 용량-의존적 방식으로 혈중 림프구 수치를 감소시켰음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 에트라시모드의 주 작용기전은 S1P 수용체 중 S1P1,4,5에 선택적으로 결합하여 활성화시키며, S1P1의 완전 작용제, S1P4, 5의 부분 작용제 활성을 나타내었음

- 에트라시모드에 의해 S1P1이 활성화되면 β-아레스틴 동원 및 G단백질 결합 경로를 통한 신호 전달이 나타남. β-아레스틴 동원 이후 수용체 내재화되고 림프 조직으로부터 림프구 배출을 제한하는 기능적 길항작용(탈감작)에 따라 궤양성 대장염에 대해 유효성을 보일 것으로 예상되었음
- 심근세포에서 GIRK 채널 활성화를 통한 G단백질 관련 신호 전달은 SIP 수용체 조절제의 첫 투여 후 인간에서 관찰되는 심장에 대한 일시적 영향의 원인임. 에트라시모드는 다른 S1P 수용체 조절제에 비해 G-단백질 신호전달보다 β-아레스틴 동원을 더 우선적으로 활성화하였음

- 효력시험과 관련하여,

- 에트라시모드는 면역매개 염증질환의 설치류 모델에서 단핵구, NK세포, 과립구수에 영향을 주지 않고 순환 림프구(B세포, CD4+, CD8+ T세포) 수치의 용량의존적 감소를 유도하였음
- 실험적 대장염 SCID 마우스 모델에서 예방요법으로 투여했을 때 체중감소, 결장 염증, T세포 및 단핵구 침윤과 같은 주요 표지자가 유의하게 억제되었고, 결장에서의 염증 촉진 사이토카인 생성도 감소하였음

- 안전성약리시험과 관련하여,

- 심혈관계, 중추신경계, 호흡기계에 미치는 영향을 확인했을 때 심혈관계에서 이 약의 작용기전(G단백질 신호전달)에 따른 일시적인 영향이 관찰되었으나 치료범위 또는 그 이상 용량(궤양성 치료를 위해 제안된 인체 투여 시 총 Cmax 노출 대비 랫드에서 최대 858배 및 개에서 최대 380배)로 투여 시 심혈관계, 중추신경계, 호흡기계 기능에 영향을 주지 않는 것으로 나타내었음
- 최대 노출은 랫드 97.0㎍/mL 또는 개 43.1㎍/mL로, 궤양성 대장염 효능효과를 위한 임상 권장 용량(2mg)의 노출 Cmax(113 ng/mL) 대비 안전역(각각 858배 및 380베)가 확보되었음

- 흡수・분포・대사・배설과 관련하여,

- 마우스, 랫드, 개, 원숭이에서 절대 경구 생체이용률은 43.8~100 %이었으며, 단회 경구투여 후 개에서 300mg/kg 초과용량을 제외하고 모든 동물종에서 AUC와 Cmax가 용량비례적으로 증가하였으며, 성별에 따른 영향은 없었음
- 마우스, 랫드, 개, 원숭이에서 반복 경구투여 후 축적지수는 동물종 또는 성별에 따른 용량 관련 차이는 관찰되지 않았음
- 마우스, 랫드, 토끼, 개, 원숭이, 인간에서 혈장단백결합률은 95% 이상이며, 혈액 중 세포 외 구성요소로의 분배경향을 보였음

- 에트라시모드의 유즙으로의 배설 또는 분비 여부 평가시험은 생식발생독성시험 중 수유중인 랫드를 대상으로 한 시험에서 이 약이 유즙으로 배설됨이 확인되었으며 사용상의 주의사항(수유부) 및 전문가용 정보에 해당 내용이 반영되었음.
- 대사와 관련하여 간 대사 전환은 낮게 나타났으며 대사체는 시험관 내 시험에서 인간 간세포의 경우 케톤 대사체(M6), 하이드록실 대사체(M3)가 가장 많았으며, 생체 내 시험에서는 혈장 내 주요 순환 성분은 미변화 에트라시모드였고, 다양한 실험종에서 약물 관련 노출의 주요대사체는 M6, M3 순으로 많았으며, 이후 황산염을 통한 포합 및 글루쿠론산화 대사체를 포함했고 약물 관련 노출의 10% 초과 주요대사체는 없었음. 동물종 및 인간 전반에 걸친 간세포 대사체 프로파일이 유사함에 따라 사람에서 고유한 대사체는 별도 확인되지 않았음
- 에트라시모드의 대사경로는 일차적으로 CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4에 의해 주로 대사되며, 이보다 덜한 정도로 CYP2C19, CYP2J2에 의해 대사되었으며 이차적으로 UGT를 통한 포합체를 형성하였음
- 상호작용가능성을 확인했을 때 CYP2C8을 가역적으로 억제하고 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A6 활성 억제 또는 CYP2B1, CYP2C11, CYP1A2, CYP2B1, CYP2C11, CYP2B6, CYP3A4 활성 증가하는 것이 관찰되었으나, 제안된 용법용량(1일 1회 2mg) 후 계산된 에트라시모드의 항정-상태 간 농도(6.8~156 nM)에 기인했을 때 인간 간세포 유도 평가에 사용된 에트라시모드 보다 훨씬 더 작은 간 에트라시모드 농도를 야기함에 따라 CYP 효소의 유도제로서 위험성은 낮은 것으로 판단되었음
- 배설과 관련하여 간담도(대변) 배설이 주요 제거 경로였으며, 소변 제거는 부차적인 제거 경로였음.
- 에트라시모드는 인간ABC 전달체(P-gp, BCRP, 및BSEP), SLC 전달체(OATP1B1, OATP1B3, OAT1/3, OCT1, OCT2, 및 MATE1/2 K)의 기질 또는 억제제는 아닌 것으로 확인되었음

- 이상의 약리에 관한 자료를 통해 확인된 사항들이 신청한 허가사항의 사용상의 주의사항(이상반응, 전문가를 위한 정보 등)에 반영되었음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가당시 제출자료 증명서(EMA)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적에 관한 자료 : 총25건, 제1상 19건, 제2상 2건, 제3상 3건

6.3. 생물약제학시험

- 총 4건(시험 APD334-007, APD334-107, APD334-114, 및 APD334-115)

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적 /디자인/ 대상환자	투여용량 및 방법/ 투여기간	평가항목 결과
1상	APD334-007	공개, 무작위배정, 단회투여 3기간 교차 시험	FDA 표준 고지방, 고칼로리 아침식사 · 치료 A(공복 상태): 단회투여 에트라시모드 캡슐, 2 mg	**[시험목적]** 에트라시모드 2mg IR 임상 정제와 캡슐 제형 상대생체이용률 비교 **[평가항목]** - 혈장 PK, 에트라시모드 분석(생체시료 분석법 보고서 CA22008-01)

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적 /디자인/ 대상환자	투여용량 및 방법/ 투여기간	평가항목 결과
		건강한 성인 14명 A또는 B에 1:1 무작위배정, 7일간 휴약 기간 이후 치료 C	· 치료 B(공복 상태): 단회투여 에트라시모드 임상 정제, 2 mg · 치료 C(식후 상태): 단회투여 에트라시모드 임상 정제, 2 mg	**[결과]** - 공복 상태에서 2 mg 에트라시모드 임상 정제(치료 B) 대 2 mg 에트라시모드 캡슐(치료 A)의 상대 생체이용률 평가 결과는 Cmax 98.25(91.42 – 105.6), AUClast 99.05(94.90-103.4)로 로그 변환 노출 파라미터에 대한 90% CI는 80%~125% 범위 이내였음. - 식후(치료 C) 및 공복(치료 B) 상태에서의 임상 정제 제형에 대한 에트라시모드 노출에 미치는 음식 영향은 노출의 최소 제곱 기하 평균 비에 대한 90% CI는 유의한 음식 영향이 없음을 확립하는 80~125%의 동등성 범위 내에 포함되었으며 식후 및 공복 상태에서 정제로 투여된 에트라시모드 노출은 유사했음. - 각 코호트에 대한 Tmax 중앙값은 4.0시간이었으며, 개별 Tmax는 캡슐 투여 시 4~12시간, 공복 상태에서 정제 투여 시 2~4시간, 그리고 식후 상태에서 정제 투여 시 4~8시간 범위였다. 공복 캡슐에 대한 산술 평균(SD) t½은 36.7(12.9)시간이었고, 공복 및 식후 상태에서의 정제는 각각 29.3(4.28) 및 31.5(4.9)시간이었음.
1상	APD334-107	공개, 비무작위배정, 단회투여 건강한 성인 8명 (완료 5명)	[^{14}C]에트라시모드는 약 100 μCi의 [^{14}C] 방사능을 함유한 에트라시모드 2 mg(제형화된 부형제; 2 mg/mL)의 경구 용액(EPS)으로 투여	**[시험목적]** 인간 질량 균형 시험[^{14}C]에트라시모드의 흡수, 대사, 배설 확인 **[평가항목]** - [^{14}C]에트라시모드 방사능 측정 **[결과]** - 시험에서 대변으로 제거되는 온전한 에트라시모드가 상대적으로 적게 관찰되었고(투여된 방사능 선량의 11.2%) 장내에서 에트라시모드의 생체내 변환이 거의 또는 전혀 일어나지 않을 것이라는 가정에 근거하여, 전신 순환으로 흡수된 투여된 방사능의 흡수가 높은 것으로 나타났음. 또한, 에트라시모드와 총 방사능 Cmax 값의 비교에 따르면 에트라시모드는 주로 온전하게 흡수되는 것으로 확인되었음.
1상	APD334-114	공개, 무작위배정, 단회, 3치료, 3기간 교차 시험 건강한 성인 18명	고지방 식사 . 치료 A(공복 상태): 에트라시모드 2 mg 정제, 임상 제형 단회투여 . 치료 B(공복 상태): 에트라시모드 2 mg 정제, 상용 정제 제형 단회투여 . 치료 C(식후 상태): 에트라시모드 2 mg 정제, 상용 정제 제형 단회투여 휴약기 9일	**[시험목적]** 시판 정제 및 임상 제형의 생물학적 동등성 및 식이 영향 평가 **[평가항목]** - 혈장 PK, 에트라시모드 분석(CA22262-01) **[결과]** - 공복 상태에서 에트라시모드 2 mg 상용 정제 제형(치료 B; 시험) 및 에트라시모드 2 mg 임상 제형(치료 A; 대조)은 Cmax, AUC0-last, AUC0-∞의 GLSM 비율에 대한 90% CI가 정의된 80%~125% 범위 이내였음. - 식후(치료 C; 시험) 및 공복(치료 B; 대조) 상태에서의 상용 정제 제형에 대한 에트라시모드 노출에 미치는 음식 영향은 Cmax, AUC0-last, 및 AUC0-∞의 GLSM 비율에 대한 90% CI가 80%~125% 범위 이내였음. - Tmax 중앙값은 공복 상태에서 임상 및 상용 정제 제형 둘 모두 4시간이었고, 식후 상태에서 상용 정제 제형은 6시간이었으며 개별 Tmax는 임상 제형 투여 시 4~8시간 그리고 상용 정제의 경우 1~12시간 범위였음. 기하 평균 t½는 35.3~36.6시간 범위로 세 가지 조건 모두에 대해 거의 유사했으며 기하 %CV는 16.7~20.2% 범위였음. **●약력학 결과 : 심박수** - 활력징후 및 안전성 ECG. 심박수의 유사한 작은 변화(감소)는 모든 치료군의 두 척도 모두에서 관찰되었음. 본 시험에서 공복 상태 대비 식후 상태에서 에트라시모드의 상대적으로 더 작은 HR-저하 효과 (2 mg 상용 정제 제형의 경우)는 적어도 부분적으로 식후 상태에서 약간 더 긴 Tmax 그리고/또는 HR을 증가시키는 음식으로 인한 일시적인 효과로 인한 것으로 확인하였음.

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적 /디자인/ 대상환자	투여용량 및 방법/ 투여기간	평가항목 결과
1상	APD334-115	공개, 2파트 시험	2mg IR 임상 정제의 단일 용량, 또는 3가지 프로토타입 CR 제형 중 1가지 (2 mg)로 투여 14일 휴약기	**[시험목적]** 임상 IR 정제 제형(2 mg)과 에트라시모드 프로토타입 CR 제형(2 mg)의 상대 생체이용률을 평가, 식이영향평가 **[평가항목]** - 혈장 PK **[결과]** - 에트라시모드 2 mg IR 임상 정제 제형의 단회 경구 용량 투여 후, 에트라시모드는 빠르게 흡수되었으며 Tmax 중앙값은 4시간이었고, 평균(SD) Cmax, AUC0-last 및 AUC0-inf는 각각 45(9.94) ng/mL, 1470(347) ng.h/mL 및 1510(397) ng.h/mL, 평균 t½는 31.7(5.14)시간이었으며 25.1~42.8시간 범위였음. - 첫 번째 에트라시모드 2 mg CR 프로토타입, 제형 1 투여 시 전신 노출 측정은 예상보다 훨씬 낮았으며, 평균(SD) Cmax, AUC0-last 및 AUC0-inf 값은 각각 5.49(3.17) ng/mL, 308(194) ng.h/mL 및 342(182) ng.h/mL였음. 2 mg CR 프로토타입 제형 I 투여 시 Tmax 중앙값은 공복 상태에서 16시간이었음. - 이와 유사하게 기능성 코딩 변경 후 두 번째 에트라시모드 2 mg CR 프로토타입, "제형 1(수정된 코팅)"("F1 MC") 투여 시 전신 노출은 다시 예상보다 훨씬 낮았으며, 평균(SD) Cmax, AUC0-last 및 AUC0-inf 값은 각각 10.7(13.8) ng/mL, 481(411) ng.h/mL 및 539(447) ng.h/mL였음. 두 번째 에트라시모드 2 mg CR 프로토타입 제형 투여 시 Tmax 중앙값은 공복 상태에서 12.8시간이었음. **●약력학 결과 : 림프구** - IR 코호트에서, 베이스라인에 평균(%CV) 말초 ALC는 2.03 × 10^9/L(23%)였으며, 최저값은 1.39 × 10^9/L(25.8%)로, 이는 투여 후 6시간에 발생했고 베이스라인 대비 -0.64 × 10^9/L[.46.4%] 절대 변화, 그리고 -31.22(-39.2%) PCFB에 해당했음. **●약력학 결과: 심박수** - 심박수의 유사한 작은 변화(감소)는 모든 에트라시모드 치료군의 3가지 방식 모두에서 관찰되었고, 활력징후, 안전성 ECG, 및 연속 원격측정에 기반하여, IR 코호트에 대한 제1일 베이스라인 대비 최대 시점별 평균 HR(SD) 변화는 다음과 같았음.

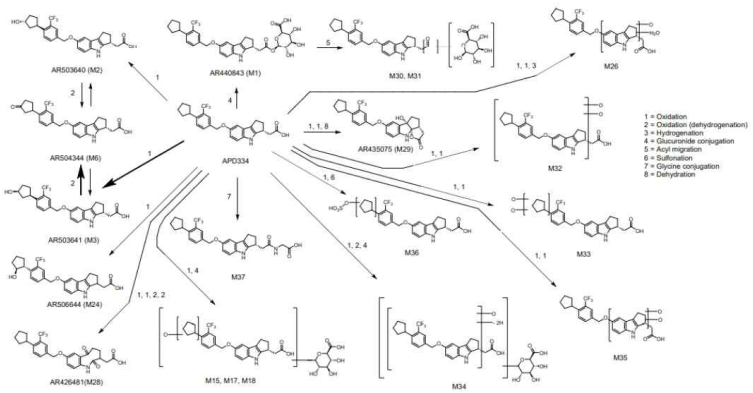
6.4. 임상약리시험

- 총 15건(건강한 성인 15건, 신장애 1건, 간장애 1건 포함)

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적 /디자인/ 대상환자	투여용량 및 방법/ 투여기간	평가항목 결과
1상	APD334-001	무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 단일용량 상승시험 건강한 성인 40명 치료군당 8명(6:2)	FDA 표준 고지방, 고칼로리 아침식사 ・에트라시모드의 단일 경구 용량 수준(0.1, 0.35, 1, 3, 또는 5 mg)을 나타내는 5가지 순차적인 치료군 중 1가지에 배정 ・ 위약	**[시험목적]** 공복의 건강한 성인 시험대상자에게 투여된 에트라시모드의 안전성, 내약성, 및 PK를 평가 **[평가항목]** - 혈장 PK, 144시간 측정 - HR측정(12-유도 ECG) **[결과]** ●약동학 에트라시모드의 Tmax 중앙값은 치료군 전반에서 3.5~7시간 범위였음. 에트라시모드의 평균 t½은 30.6~37.0시간 범위였고 CL/F 및 Vz/F 용량에 의존적

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적 /디자인/ 대상환자	투여용량 및 방법/ 투여기간	평가항목 결과
		무작위 배정되어 에트라시모드 또는 위약 투여		이지 않았음. Cmax, AUC0-144, 및 AUC0-∞ 척도는 에트라시모드 0.1~5 mg의 경우 거의 용량에 비례했음. Cmax 및 AUC 척도에 대한 시험대상자 간 변동성(%CV)은 낮거나 보통 정도였으며, 각각 5.7~35.4% 및 11.6~32.2% 범위였음. 어느 치료군에서도 온전한 에트라시모드의 소변 배설이 발견되지 않았음. ●약력학(림프구) 말초 절대 혈액 림프구 수는 모든 치료군에 대해 빠르게 감소했으며, 일반적으로 투여 후 단 몇 시간 이내에 베이스라인 대비 거의 피크에 해당하는 평균 백분율 감소가 관찰되었음. 림프구 감소 정도는 용량 의존적이었으며 따라서 에트라시모드 3 또는 5 mg 단회투여 시 더 두드러졌고, 최저값까지의 시간 중앙값은 각각 투여 후 16시간 및 6시간이었음. 림프구 최저값에서, 평균 림프구 수는 위약과 에트라시모드 0.1, 0.35, 및 1 mg의 경우 베이스라인의 약 80%(베이스라인 대비 -20% 변화)였으며 에트라시모드 3 mg 및 5 mg 용량의 경우에는 베이스라인의 52.5 및 35.9%(각각 베이스라인 대비 -47.5 및-.64.1%)였음. 제7일까지, 평균 림프구 수는 모든 치료군에 대해 거의 베이스라인으로 회복했으며, 회복 속도는 에트라시모드의 소실 반감기를 반영하는 혈장 노출 내 감소와 전반적으로 일치하는 것으로 나타났음. - 에트라시모드 3 mg 또는 5 mg 단회투여는 말초 혈액 B 세포, 총 T 세포, NK 세포, 및 모든 T 세포 아형의 절대 수의 베이스라인 대비 감소를 유도했으며, CD4, CD8 및 TN 세포에 가장 큰 영향을 미쳤고, CCR7을 발현하지 않고 S1P 수용체 발현에 독립적으로 재순환하는 TEM에는 덜 영향을 미쳤음. - 에트라시모드 5 mg는 TN > TH > TCYT> TCM 순서로 T 세포 아형(TCM, TEM, TH, TN 및 TCYT[TREG])의 백분율을 감소시켰다. 0.1, 0.35, 및 1 mg 에트라시모드 단회투여는 총 말초 림프구, 총 T 세포, B 세포, NK 세포, 또는 T 세포 아형에 거의 또는 전혀 영향을 미치지 않았음. ● 약력학 결과(심박수) - 에트라시모드 0.1~5 mg 단회투여 후, 활력징후, 안전성 ECG, 및 연속 원격측정(12-유도 ECG)을 통한 HR 측정 결과 각 치료군 내에서 시간 경과에 따른 베이스라인 대비 HR 감소는 유사한 정도로 나타났음. - HR의 평균 감소는 모든 에트라시모드 치료군에서 위약에 비해 더 큰 경향을 보였고, HR의 평균 감소는 더 높은 에트라시모드 용량인 1, 3, 및 5 mg에서 더 두드러졌다. - 안전성 ECG 척도에서 베이스라인 그리고 제1일에 투여 후 4시간 및 8시간의 평균(SD) HR 값을 측정한 결과, 에트라시모드 용량이 증가함에 따라 평균 HR 값은 점진적으로 낮아지며, 투여 후 4시간에 8시간 대비 일반적으로 더 낮은 평균 HR 값을 보였음. 평균 ⊿HR 값은 보통 투여 후 4시간과 8시간에 모두 에트라시모드 용량이 증가함에 따라 점진적으로 더 음의 값을 보였으며, 일반적으로 투여 후 4시간의 평균이 가장 음값으로 관찰되었음.
1상	APD334-002	다중 용량 상승, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 건강한 성인 60명 (5 개 치료군) 완료 59명	시험대상자는 5개 치료군 중 1가지에서 에트라시모드 또는 위약 캡슐 제형으로 5:1 무작위배정됨 ・치료군1: 0.7mg ・치료군2: 1.35mg ・치료군3: 2mg 21일동안 1일 1회 투여 ・치료군4: 1~7일에 0.35 mg을 투여한 뒤 8~21일에 2 mg을 투여	**[시험목적]** 공복의 건강한 남성 및 여성 시험대상자를 대상으로 에트라시모드의 다중용량 상승 시험시 안전성, 내약성, PK, 및 PD를 평가 **[평가항목]** - 혈장 에트라시모드 PK평가 - CBC검사 ALC 평가 - HR측정(활력징후, 12-유도 ECG, 연속 원격측정) **[결과]** **●약동학 결과** - 치료군별 평균 단회 및 반복투여 에트라시모드 혈장 PK에서 Cmax, AUC0-24, 및 AUC0-∞로 측정된 에트라시모드 노출은 0.7 mg부터 2.0 mg까지 단회 경구 투여 후 용량에 비례하였음. 반복투여 후, 노출(AUC0-24)은 약간 증가했으며 용량 비례적인 것보다 더 증가했음. Cmax 및 AUC 척도에

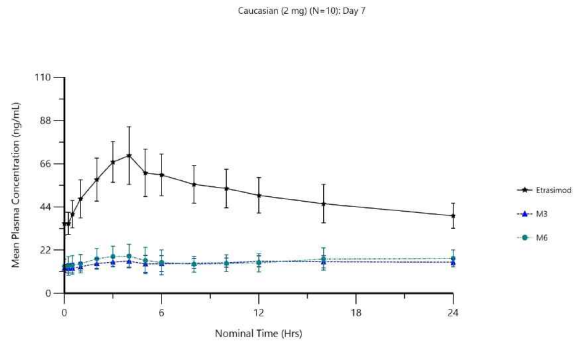
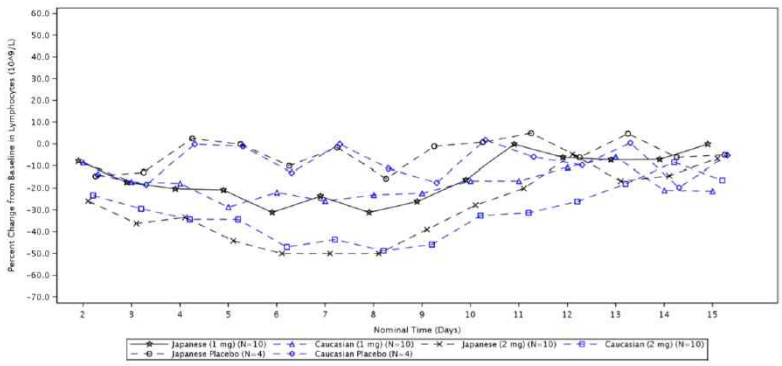
단계	시험 (번호/저널명)	시험목적 /디자인/ 대상환자	투여용량 및 방법/ 투여기간	평가항목 결과
			・치료군5: 1~7일에 0.5 mg을 투여한 뒤 제8~21일에 3 mg을 투여 음식은 투여 전 10시간 동안 그리고 시험치료(에트라시모드 또는 위약) 투여 후 1시간 동안 금지되었다.	대한 시험대상자 간 변동성(%CV)은 낮거나 중간 정도였으며, 각각 10~29% 및 22~41% 범위였음. 에트라시모드의 Tmax 중앙값은 6.0~8.0시간 범위였고 평균 t½은 42.6~46.4시간 범위였음. **●약력학 결과(림프구)** - 말초 ALC는 최저점이 아닌 투여 후 4~8시간에 평가되었음. 에트라시모드는 총 림프구 수의 용량 의존적이고 지속적인 감소를 초래했으며, 2 mg 1일 1회 투여 시 최대 저하 효과는 높은 안정상태를 유지했고 3 mg 1일 1회 투여 시 추가 효과는 나타나지 않았음 - 평균 림프구 수 PCFB 값은 위약 5.1% 대 0.7, 1.35, 2, 0.35/2 및 0.5/3 mg 에트라시모드 용량 요법 각각 -41.03%, -53.43%, -68.81%, -67.34%, 및 -66.16%였음. 모든 치료군의 평균 림프구 수는 치료 중단 7일 이내에 정상 범위(0.7 - 4.5 × $10^3/\mu L$)로 회복했고, 회복 속도는 에트라시모드의 소실 반감기를 반영하는 혈장 노출 내 감소와 전반적으로 일치하는 것으로 나타났음. - 말초 혈액 림프구 면역표현형(치료군 3에 대해서만 수행됨[에트라시모드 2 mg])에 따르면 에트라시모드는 T 세포 아형의 빈도(TH > TN > total > TCM > TCyt > TEM)에서 베이스라인 대비 감소를 유도하는 것으로 나타났음. B 세포 빈도의 베이스라인 감소는 에트라시모드 2 mg 및 위약군 모두에서 관찰되었음. NK 빈도의 베이스라인 대비 증가는 에트라시모드 2 mg 및 위약군 모두에서 관찰되었음. **●약력학 결과(심박수)** - HR 변화는 3가지 방식(활력징후, 안전성 ECG, 및 연속 원격측정(12-유도 ECG))으로 평가되었고, 모든 에트라시모드 치료군에서 모든 방식에서 유사한 작은 변화가 관찰되었음. - 안전성 ECG 척도에서, 제1일에 평균 최대 시점별 ⊿HR은 위약, 0.7, 1.35, 2.0, 0.35/2.0 및 0.5/3.0 mg 에트라시모드에 대해 투여 후 8시간에 관찰되었음. 일반적으로 비-적정 요법 시 보여지는 것과 달리, 용량 증량 시 제8일에 ⊿HR은 시작 용량의 제1일에 비해 감소하지 않았음. - 연속 원격측정(12-유도 ECG) 척도에서, 제1일에 최대 시점별 평균(SE) ⊿HR 값은 위약 및 모든 에트라시모드 치료군에 대해 안전성 ECG 척도와 유사했음. HR의 두 번째 감소는 수면 중 투여 후 약 20시간에 발생했으며, 이는 HR에 대한 알려진 일주기 리듬 영향과 일치하였음. - 2단계 용량 적정을 통해 에트라시모드의 HR 감소 효과를 방지할 수 있는지 확인하고자 하였으나, 더 낮은 시작 용량으로 투여를 시작했을 때 제1일에 예상되는 HR 감소 효과 외에, HR의 최대 ⊿HR(전체 적정 기간에서)에 대한 명확한 적정 효과는 없었음. 용량 적정을 받은 시험대상자는 평균적으로 최종 적정일(제8일)에 HR(전날 대비)에서 작은 무증상 감소를 경험했음. 적정을 받지 않았던 시험대상자는 제8일에 평균적으로 추가적인 HR 감소를 경험하지 않았음.
1상	APD334-007 생물약제학에 기재하였으나 약력학(심박수) 결과 추가함			**[시험목적]** - 건강한 성인 시험대상자를 대상으로 에트라시모드 정제(시험) 및 캡슐(대조) 제형의 상대 생체이용률을 확인하고, 음식이 에트라시모드 정제 제형에 미치는 영향을 평가 **[평가항목]** - 혈장 PK, 에트라시모드 분석 - HR측정(활력징후, 12-유도 ECG) **[결과]** **● 약동학 결과** - 음식은 에트라시모드 2 mg IR 임상 또는 상용 정제 제형의 노출에 임상적으로 의미있는 영향을 미치지 않았음. 본 시험의 에트라시모드 혈장 PK 결과에 대한 자세한 내용은 생물약제학 참조

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적 /디자인/ 대상환자	투여용량 및 방법/ 투여기간	평가항목 결과
				● 약력학(심박수) 결과 - 시험의 HR 변화는 2가지 방식(활력징후 및 안전성 ECG)으로 평가되었고, 모든 치료군에서 두 방식 모두 HR에서 유사한 작은 변화(감소)가 관찰되었음. 본 시험에서 공복 상태 대비 식후 상태에서 에트라시모드의 상대적으로 더 작은 심박수-저하 효과(2 mg 정제 제형의 경우)는 적어도 부분적으로 HR을 증가시키는 음식의 알려진 일시적인 효과로 인한 것일 수 있음.
1상	APD334-008 정 밀 QT/QTc 시험	무작위배정, 이중눈가림, 위약 및 양성 대조, 평행, 용량상승 시험 총60명, 2가지 눈가림된 치료군(A 또는 B)에 등록되어 58명 완료	. 치료 A는 14일 기간에 걸쳐 에트라시모드의 여러 치료 용량과 치료 범위를 초과하는 용량을 이용한 치료로 구성 . 치료 B는 제1일(치료 B1) 또는 제15일(치료 B2)에 400 mg MXF 단회투여로 구성. MXF는 작은 QT 영향을 감지하기 위해 양성 대조군으로 사용 - 투여는 7일간 2 mg의 1일 용량으로 시작한 후, 제7일에 1일 3 mg으로 증량하였고, 그 후 제13일 및 제14일에 1일 4 mg으로 증량했다	**[시험목적]** 공복의 건강한 시험대상자를 대상으로 에트라시모드(정제 제형; 1 및 2 mg 투여 함량) 반복투여가 QT/QTc 간격에 미치는 영향 **[평가항목]** - 혈장 PK(Covance 시험 보고서 8385954 참조). - CBC검사 - HR측정은 주로 연속 홀터 모니터링 기록으로 측정 **[결과]** **● 약동학 결과** - 9명의 시험대상자로부터 얻은 혈장 통합군(pool)의 대사물 프로파일링 및 피크 면적 측정에 따르면, 9명의 시험대상자 모두의 혈장 통합군에 에트라시모드가 존재했고, 평가된 통합 샘플에서 총 19가지 대사물 관찰되었음. 반정량적 접근법에 기반하여 평균적으로 가장 풍부한 분석물질은 에트라시모드(통합된 전체 피크 면적의 약 64%)였으며, 평균적으로 통합된 전체 피크 면적의 10%에 가깝거나 이를 초과하는 수준으로 대사물 M3(16.7%), 및 M6(9.92%)만 존재했음. 그림 1: 인간 혈장 내 에트라시모드의 제안된 생체내 변환 경로(시험 APD334-008)  Note: Pathways are proposed based on general knowledge of metabolism and do not imply definitive pathways. Direct experimentation was not performed. Source: Metabolite Profiling Report (Covance Study Report 8385954) Figure 32 **●약력학(림프구) 결과** - 시험 치료 후, 말초 ALC 내 PCFB는 제8일(2 mg) 및 제15일(4 mg)에 각각 -45.6 ± 9.3% 및 -64.6 ± 8.3%였음. 림프구 수에서 베이스라인 대비 의미있는 변화는 없었으며 B1 그룹(MXF-위약)의 경우, 제8일에 0.1 ± 22.3% 및 제15일에 1.9 ± 38.6%, 또는 B2 그룹(위약-MXF)의 경우 제8일에 -2.6 ± 8.9% 및 제15일에 -0.4 ± 13.1%였음. **●약력학(심박수) 결과** - 에트라시모드는 시험된 용량과 적정 계획으로 경미한 HR 감소를 유발했으며, 이 효과는 제1일(2 mg, 첫 번째 투여)에 가장 두드러졌음. 시점별 ΔΔHR에 대한 가장 큰 영향은 제1일 투여 후 3시간 시점의 -15.1 bpm이었으며 평균값은 2~6시간 및 8시간 투여 후 시점에 .10.0 bpm보다 크거나(더 음수) 같았다. 가장 큰 평균 ΔΔHR은 제7일(2 mg, 마지막 투여)에 -8.5 bpm(투여 후 3

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적 /디자인/ 대상환자	투여용량 및 방법/ 투여기간	평가항목 결과
				시간)이었으며, 제12일(3 mg, 마지막 투여)에는 -6.9 bpm(투여 후 2시간)이었고, 제14일(4 mg, 마지막 투여)에는 -6.0 bpm(투여 후 3시간)이었다. **•심장 전기생리학 결과** - 제1일에 첫 번째 2 mg 에트라시모드 투여 후 ΔΔQTcF는 4시간 시점에 5.7 ms로 피크였으며, 평균 값은 10시간(5.1 ms)을 제외한 다른 모든 시점에 5 ms 미만이었음. 제7일(2 mg, 마지막 투여)에 평균 ΔΔQTcF는 투여 후 처음 7시간 동안 3.5~6.4 ms로 다양했으며 가장 큰 값은 투여 후 2시간에 관찰되었음. 제12일(3 mg, 마지막 투여)에, 평균 ΔΔQTcF는 투여 전 시점에 5.2 ms였고 투여 수 5시간에 피크였으며 평균 값은 5.1 ms였다. 제14일에 에트라시모드 최고 용량(4 mg, 마지막 투여)에서는 평균 ΔΔQTcF가 투여 후 처음 5시간 동안 5.7~6.6 ms(90% CI: 3.54~9.71; 투여 후 0.5시간 시점)로 다양했으며 이후 값이 더 작아졌음. 모든 날(day)과 투여 후 평가된 시점에서 ΔΔQTcF의 90% CI 상한은 모두 10 ms 미만이었음.. - 심장 위험에 대한 에트라시모드의 영향을 더 평가하기 위해, 에트라시모드 농도 결과에 따른 노출 반응 관계를 개발했고, 이러한 모델로 QT 영향(ΔΔQTcF)은 3 mg(122 ng/mL), 및 4 mg(157 ng/mL) 용량에 대해 관찰된 기하 평균 피크 에트라시모드 혈장 농도에서 각각 4.13 ms(90% CI: 1.70~ 6.56 ms), 및 4.32 ms(90% CI: 1.47~7.18 ms)로 예측되었음. 또한 이 모델에 기반하여, 270 ng/mL까지 관찰된 에트라시모드 혈장 농도 범위 내에서 10 ms를 초과하는 QT 영향(ΔΔQTcF)를 제외할 수 있었음. - QRS 간격에 미치는 에트라시모드 영향은 작았음. ΔΔQRS는 일부를 제외하고 제7일 및 제12일에는 -2.0 ms보다 작았으며 제14일에 최고 용량(4 mg)에서는 -0.7~0.0 ms 이내로, 재분극에 미치는 영향이 미미하고 임상적으로 의미있는 수준이 아니었음. PR 간격에 미치는 첫 번째 투여 효과는 작았으며 가장 큰 ΔΔPR 영향은 제1일, 투여 후 7시간(6.6 ms)에 관찰되어, 전도에 미치는 영향이 미미하고 임상적으로 의미있는 수준이 아니었음.
1상	APD334-009 약물상호작용	공개, 평행군, 2-기간, 고정 순서 시험 총 56 명 건강한 성인 (완료 53 명)	치료군 A, 치료군 B 치료군 C 에트라시모드(그룹 A 및 B의 경우 1 mg 함량 정제 제형; 그룹 C의 경우 2 mg 함량 정제 제형)를 단독으로 투여한 후 7일 휴약기를 가지는 기간과 에트라시모드를 항정상태인 DDI 유발 약물(perpetrator)의 존재 하에 단일 용량으로 투여하는 또 다른 기간이 포함되었다. 각 그룹에서 사용된 DDI 유발 약물은 플루코나졸(그룹 A: 400 mg 부하 약물 이후 200 mg 매일), 겜피브로질(그룹 B: 600mg 1일 2회), 및 리팜핀(600 mg 매일)으로 제8~22일에 투여되었다.	**[시험목적]** - 약물상호작용, 건강한 시험대상자를 대상으로 플루코나졸, 겜피브로질, 또는 리팜핀의 존재 및 부재 하에서 에트라시모드의 PK, 안전성, 및 내약성을 평가 **[평가항목]** -에트라시모드와 대사물 M6, M3 혈장 PK분석 - HR 측정(활력징후 및 12-유도 ECG) **[결과]** **•약동학** - 치료군 A에서, **플루코나졸**은 에트라시모드의 단회투여 Cmax에 영향을 미치지 않았으나 최대 84%까지 AUC를 증가시켰으며, 플루코나졸은 또한 피크 혈장 노출을 중간 정도로 낮췄으나, 에트라시모드 대사물 M3 및 M6의 전체 혈장 노출 척도에서는 그렇지 않았음. - 치료군 B에서, **겜피브로질**은 단회투여 Cmax에 영향을 미치지 않았으며 AUC 척도를 최대 36%까지 중간 정도로만 증가시켰고. 겜피브로질은 M3 및 M6의 피크 혈장 노출 또는 M6의 전체 혈장 노출에 영향을 미치지 않았던 반면 M3의 전체 혈장 노출 척도는 약간 증가했음. - 치료군 C에서, **리팜핀**은 에트라시모드의 단회투여 Cmax를 약간만 증가시키는 것으로 나타지만, AUC는 49%까지 중간 정도로 감소시켰으며 리팜핀은 중간 정도로 Cmax를 증가시켰고 M3 및 M6의 AUC를 중간 정도로 감소시켰음. - 에트라시모드를 단독으로 투여한 경우, 에트라시모드 Cmax 및 AUC 척도에 대한 시험대상자 간 변동성(%CV)은 낮거나 중간 정도였으며 치료군 전반에서 각각 23~33% 및 20~32% 범위였음. DDI 유발 약물 중 하나와 병용 투여한 경우, 에트라시모드 Cmax 및 AUC 척도에 대한 시험대상자 간 변동성(%CV)은 낮거나 중간 정도였으며, 치료군 전반에서 각각 35~33% 및 23~36% 범위였음.

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적 /디자인/ 대상환자	투여용량 및 방법/ 투여기간	평가항목 결과
				●약력학(심박수) 결과 - 본 시험의 HR 변화는 2가지 방식(활력징후 및 안전성 ECG)로 평가하였고, 치료군 전반에서 두 가지 방식 모두 첫 번째 투여 심박수-저하 효과에서 유사하게 작고 일반적으로 용량 의존적인 변화(감소)가 관찰되었음. 안전성 ECG 척도에서, 치료군별 제1일에 투여 후 4시간의 평균(SD) ⊿HR 값은 치료군 순서대로 -0.89, -0.32, -3.3 이었음.
	APD334-107 생물약제학에 기재	공개, 비무작위배정, 단회투여 건강한 성인 8명(완료 5명)	[^{14}C]에트라시모드는 약 100 μCi의 [^{14}C] 방사능을 함유한 에트라시모드 2 mg(제형화된 부형제; 2 mg/mL)의 경구 용액(EPS)으로 투여	**[시험목적]** 인간 질량 균형 시험[^{14}C]에트라시모드의 흡수, 대사, 배설 확인 **[평가항목]** - [^{14}C]에트라시모드 방사능 측정 - CBC검사를 통한 ALC 평가 - HR 측정(활력징후, 12-유도 ECG, 및 연속 ECG 기록) **[결과]** ●약동학 결과 - 투여 후 총 방사능은 혈장에서 6.01시간 그리고 전혈에서 7.01시간의 Tmax 중앙값으로 전신 순환에서 나타났으며, 혈장 및 전혈 내 방사능의 기하 평균 t½는 각각 89.0 및 78.0시간이었음. - 투여 후, 에트라시모드 혈장 Tmax 중앙값은 4.00시간이었고, 혈장 에트라시모드는 뚜렷한 단산성 방식으로 감소했으며 기하 평균 t½는 37.8시간이었음. 혈장 에트라시모드 및 혈장 총 방사능 41.5 ng/mL 및 49.9 ng.eq/g에 대한 Cmax 비교 결과 에트라시모드는 거의 대부분 그대로(~83%) 흡수되어 낮은 초회 통과 대사를 나타냄. 대변으로 제거되는 온전한 에트라시모드가 적게 관찰되었음(11.2%) - [^{14}C]에트라시모드는 천천히 제거되었지만 산화, 탈수소화, 황산화, 및 글루쿠로니드화를 통해 인간에서 광범위하게 대사되었고 주요 순환 대사물은 관찰되지 않았음. - 산화 대사물 M3(AR503641) 및 M6(AR504344)은 2개의 가장 많은 부 순환 대사물로, 0시간부터 투여 후 312시간까지의 곡선하면적(AUC_{0-312})에 기반하여 각각 총 방사능의 < 10%를 차지했음. 에트라시모드에 비해 M3 및 M6은 S1P1에서 각각 10배 및 3배 낮은 역가를 보였고 S1P5 수용체에 대해서는 각각 91배 및 1.5배 낮은 역가를 보였음. - 질량-균형 평가에 따르면, 대변 배설이 에트라시모드 관련 물질에 대한 주요 제거 경로였으며, 대변 및 소변에서 투여된 총 방사능의 평균 회복은 336시간 시험에서 각각 82.0% 및 4.89%로 관찰되었다. - 대변에서, 미변화 에트라시모드, M3, 및 M36(에트라시모드-옥시황산)는 각각 투여된 방사선량의 평균 11.2%, 22.1%, 및 18.9%를 차지했고. 소변에서는 미변화 에트라시모드가 검출되지 않았고 소변에서 배출된 상대적으로 적은 양의 투여된 방사능은 여러 대사물로 나뉘었음. ●약력학 결과: 림프구 - 평균 값을 기준으로, 제1일 투여 전 베이스라인 대비 림프구 수의 백분율 변화는 제1일(투여 후 6시간), 제1일(투여 후 12시간), 제2일, 제3일, 및 병원 퇴원(제15일)/ET(제14일)에 각각 -47.4%, -31.6%, -15.8%, -10.5%, 및 +10.5% 였다 ●약력학 결과: 심박수 - 본 시험의 HR 변화는 3가지 방식(활력징후, 안전성 ECG, 및 연속 원격측정(12-유도 ECG))으로 평가되었음. HR의 유사한 작은 변화(감소)는 3가지 방식 모두에서 관찰되었다 12-유도 안전성 ECG 척도에서, 시점별 평가에 기반하여 베이스라인 대비 최대 평균(SD) HR 감소는 -10이었음.
	APD334-108	공개, 비무작위배	2 mg 용량의 에트라시모드(정제)를 투여	**[시험목적]** - 경증, 중등증, 또는 중증 간장애가 있는 남성과 여성 그리고 인구통계학적으

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적 /디자인/ 대상환자	투여용량 및 방법/ 투여기간	평가항목 결과
		정, 단일 기관, 단회 투여, 평행 군 시험 경증, 중등증 또는 중증 간장애가 있는 남성과 여성 36명 등록, 35명 완료	하기 전에 최소 10시간 동안 하룻밤 금식했고 투여 후 4시간부터 음식이 허용 그룹1 - 정상 간기능 그룹2 - 경증 간장애(CP Class A) 그룹3 - 중등증 간장애(CP Class B) 그룹4 - 중증 간장애(CP Class C)	로(연령, 성별 및 체중) 상응하는 정상 간기능을 보이는 대조군 남성과 여성을 대상으로 에트라시모드 2 mg의 PK와 더불어 안전성 및 내약성을 평가 **[평가항목]** - PK용 혈액 샘플과 에트라시모드 및 그에 대한 대사물 M3 및 M6 측정용 소변 샘플 - 말초 ALC 평가 - HR 측정(활력징후 및 12-유도 ECG) **[결과]** • 약동학 결과 - 단일 2 mg 경구 용량 투여 후, 에트라시모드는 정상 간기능과 경증, 중등증, 및 중증 간장애 그룹 전반에서 Tmax 중앙값은 4~8시간 범위였음.. 에트라시모드 산술 평균 추정 최종 t½는 간기능이 감소함에 따라 증가했으며, 정상 간기능 그룹에서는 43.9~59.5시간 그리고 모든 간장애 그룹에서는 55.7~76.5시간 범위였음. 각각의 상응하는 정상 간기능 그룹과 비교했을 때, 기하 평균 Cmax 값은 경증, 중등증, 및 중증 간장애 그룹에서 유사했음. - 간장애가 증가함에 따라, 기하 평균 AUC0-∞는 중증 간장애 그룹에서 상응하는 정상 간기능 그룹에 비해 약 1.6배까지 증가했음. 모든 간장애 그룹과 각각의 상응하는 정상 간기능 그룹 전반에서 에트라시모드 혈장 노출의 시험대상자 간 변동성은 낮거나 중간 정도였으며 기하 변동 계수는 에트라시모드 Cmax의 경우 15.2~30.5% 그리고 에트라시모드 AUC0-∞의 경우 20.1~34.1% 범위였음. - 에트라시모드에 대한 혈장 단백질 결합은 높았음. 상응하는 정상 간기능 그룹에서, 비결합 에트라시모드의 기하 평균 분획은 4.67~5.11% 범위였고, 경증, 중등증, 및 중증 간장애 그룹의 경우 각각 4.35%, 3.84%, 및 2.59%였음. - 각각의 상응하는 정상 간기능 그룹과 비교하여, 본 시험에서 평가된 부 순환 대사물(M3 및 M6) 둘 모두에 대한 기하 평균 노출(Cmax, AUC0-t 및 AUC0-∞) 및 대사율(MRAUC) 값은 모든 간장애 그룹에서 증가했음. • 약력학 결과: 림프구 에트라시모드의 2 mg 단회 투여 직후, 모든 그룹의 말초 절대 혈액 림프구 수가 감소했음. 평균 베이스라인 수와 베이스라인 림프구 수 대비 평균 변화 비율에 따라, 투여 후 6시간에 정상 간기능, 경증 간장애, 중등증 간장애 및 중증 간장애에 대해 상응하는 추정 최대 평균 PCFB 값은 각각 -33.3%, -23.5%, -35.7% 및 -27.8%였다. 제2일 또는 제3일까지, 평균 ALC는 모든 그룹에서 평균에 가까운 베이스라인 값으로 회복했음. • 약력학 결과: 심박수 본 시험의 HR 변화는 2가지 방식으로 평가되었다: 활력징후 및 안전성 ECG. HR의 유사한 작은 변화(감소)는 모든 간기능 그룹의 두 방식 모두에서 관찰되었다. HR 평균 변화량은 -7에서 -13 이었음.
	APD334-109	건강한 일본인 및 백인 남성 각 치료군 내 12명(5:1) 총 49명 등록, 46명 완료	에트라시모드 1mg, 2mg, 또는 위약(모든 정제 제형)을 7일간 1일 1회 투여받은 다음 무치료 기간 후 1주에 추가로 단회투여 . 치료군 1: 에트라시모드 1 mg 또는 위약 투여 일본인 . 치료군 2: 에트라시모드 1 mg 또는 위약 투여 백인 . 치료군 3: 에트라시	**[시험 목적]** - 에트라시모드를 반복투여(1일 1회) 받는 건강한 일본인 및 백인 남성 시험대상자를 대상으로 PK, PD, 안전성, 및 내약성을 평가 [평가 항목] - 에트라시모드와 대사물 M6 및 M3의 혈장 PK 분석 - 말초 ALC 평가용 혈액 - HR 측정(활력징후 및 12-유도 ECG) [결과] •약동학 결과 - 일본인과 백인 시험대상자 둘 모두에서 에트라시모드 단회 및 반복투여 후 용량 비례적인 에트라시모드 노출 척도(Cmax 및 AUC)가 관찰되었으며, 단회 및 반복투여 후 에트라시모드(Cmax 및 AUC) 노출은 일본인 시험대상자에서 백인 시험대상자에 비해 약간 내지 중간 정도로 더 높았음. 특히 일본

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적 /디자인/ 대상환자	투여용량 및 방법/ 투여기간	평가항목 결과
			모드 2 mg 또는 위약 투여 일본인 . 치료군 4: 에트라시모드 2 mg 또는 위약 투여 백인	인 시험대상자의 평균 체중은 66.03 kg이었던 반면, 백인 시험대상자의 평균 체중은 79.82 kg인 점을 고려하여 Cmax 및 AUC0-tau를 용량-체중으로 정규화 했을 때, 백인에 대한 일본인의 GMR 점 추정치는 거의 1이었음. - 에트라시모드 PK 노출 매개변수의 시험대상자 간 변동성(%CV)는 두 민족 그룹 모두에서 낮거나 중간 정도였으며, 두 그룹 모두의 Cmax 및 AUC는 각각 12~24% 및 13~28% 범위였음. 그림 16: 건강한 백인 자원자에서 에트라시모드, M3, 및 M6의 평균(SD) 항정상태 혈장 농도-시간 프로파일(시험 APD334-109)  Source: Study APD334-109 CSR Table 14.2.1.1 (Day 7) ● 약력학 결과: 림프구 두 민족 그룹 모두에서 제2일부터 제8일까지 림프구 수 중앙값에서 베이스라인 대비 용량 의존적이고 점진적인 감소가 관찰되었음. 베이스라인 값 대비 림프구 수의 평균 최대 백분율 변화는 각 위약군의 경우 -24%, 일본인 1 mg군에서 -36%, 백인 1 mg군에서 -31%, 일본인 2 mg군에서 -54% 및 백인 2 mg군에서 -54%였음. 에트라시모드 또는 위약 반복투여 시 계산된 림프구 PD 매개변수에서 일본인과 백인 시험대상자 간에 눈에 띄는 차이는 없었음. 모든 에트라시모드 치료군에서 7일 휴약 기간 후(제15일), 림프구 수에 대한 PCFB 중앙값은 보통 거의 베이스라인 수준으로 회복했음. 그림 19: 건강한 백인 및 일본인 시험대상자의 위약 및 에트라시모드 반복투여(1-2 mg 1일 1회 × 7일) 그룹에서 총 말초 림프구 수에 대한 베이스라인 대비 중앙값 백분율 변화 대 시간 프로파일(시험 APD334-109)  Source: Study APD334-109 CSR Figure 14.2.3.6b - 면역표현형은 말초 혈액 B 세포, DC, 단핵구, 대식세포, NK 세포 및 T 세포 아형을 평가한 결과, 일반적으로 에트라시모드를 투여받은 시험대상자는 제7일 투여 전에 피크였던 B 세포(BMEM 및 BN), CD4+ TCM, CD4+TN, Th17, Th2, TREG, CD8+TCM, 및 CD8+TN 세포 수 중앙값에서 용량 의존적 감소를 나타냈음. NK 세포, DCs, CD4+Tem 세포, CD4+TEM 세포, Th1 세포, C8+ TEM 세포, CD8+ TEM 세포, NK T 세포, 단핵구 및 대식세포에 대한 주목할 만한 치료 효과는 없었음. ●약력학 결과: 심박수 - HR의 유사한 작은 변화(감소)는 두 일본인 및 백인 시험대상자 모두의 두 방식 모두에서 관찰되었음. 치료군에 대한 제1일 베이스라인 대비 가장 큰 시점별 평균(SD) 변화(⊿HR)는 에트라시모드 투여시 -7.6 ~ -16이었음.

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적 /디자인/ 대상환자	투여용량 및 방법/ 투여기간	평가항목 결과
	APD334-110	무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 건강한 시험대상자 총 90명 등록, 86명 완료	· **코호트 A;** 대조 치료, 일반적인 표준 2 mg IR 1일 1회 비-적정 투여 요법 · **코호트 C, D, 및 E** ; 처음 2일 동안 하루 2 mg을 천천히 지속적으로 약물(에트라시모드)을 투여한 후 제3일에 2 mg 단회투여를 모방하는 급속 탈감작 접근법 · **코호트 B**; 용량 적정 요법, 6일 동안 하루 0.25 mg에서 2 mg으로의 용량 증량을 이용하는 느린 탈감작 접근법	**[시험 목적]** - 5가지 서로 다른 에트라시모드 투여 요법의 심장역학 효과를 조사 **[평가 항목]** - 에트라시모드 혈장 PK 평가 - 말초 절대 림프구 평가 - HR측정(활력징후, 12 유도 안전성 ECG, 및 연속 ECG 기록) **[결과]** ●약동학 결과(코호트 A 및 B) - 전체 기하 평균 AUC0-∞(모든 치료일과 치료 후의 총 에트라시모드 혈장 노출을 반영함)는 코호트 A가 코호트 B보다 11.8% 더 높았으나, 이는 주로 코호트 A(3일간 총 6 mg)가 코호트 B(6일간 총 5 mg)에 비해 총 투여량이 20% 더 높았음. ●약력학 결과(림프구) 평균 베이스라인 수와 베이스라인 림프구 수 대비 평균 변화 비율은 코호트 A(에트라시모드 투여), 코호트 A(위약 투여), 코호트 B(에트라시모드 투여), 및 코호트 B(위약 투여)에 대해 추정된 최대 평균 PCFB 값은 각각 -48.9%(제4일), -11.2%(제3일 및 제4일), -37.9%(제7일), 및 -17.4%(제2일)였음. ●약력학 결과(심박수) - 전반적으로 HR의 유사한 작은 변화(감소)는 각 치료군에 대해 모든 방식에서 관찰되었음. 제1일 심박수- 저하 효과는 코호트 A(비-적정)가 코호트 B(적정)보다 더 컸지만, 6일 용량 적정 기간의 전체 과정을 살펴봤을 때(즉, 코호트 A의 제1일과 코호트 B의 제6일을 비교했을 때) 코호트 B에서 유사한(코호트 A와 비교하여) HR-저하 효과를 보였음. - 코호트 A(에트라시모드 투여 시험대상자만 해당)에서, 제1일(ΔhHR) 척도의 투여 전 베이스라인 대비 시점별 hHR 및 hHR 변화 평가에서, 평균 hHR-시간 및 ΔhHR-시간 프로파일은 3일 모두 유사했음. 종합적으로 이러한 hHR 효과 관찰은 제1~3일 동안 관찰된 에트라시모드 혈장 농도의 누적 평균(더 큰 hHR 감소를 초래하는 경향이 있음), 일주기 HR 변화와 유사하게 나타났으며, 예상되는 내성 발생을 시사하였고 전반적으로 유사한 평균 hHR 값을 보였음. - 코호트 B(에트라시모드 투여 시험대상자만 해당)에서, 제1일(ΔhHR) 척도의 투여 전 베이스라인 대비 시점별 hHR 및 hHR 변화 평가에서, 평균 hHR-시간 및 ΔhHR-시간 프로파일은 처음 3일에는 유사했고 마지막 3일 동안에는 점점 낮아졌음. - 에트라시모드 투여 시험대상자에 대하여 코호트 B의 제6일(2 mg, 적정 종료)을 코호트 A의 제1일(2 mg, 첫 번째 투여)과 비교했을 때, 용량 적정 후 코호트 B에서는 더 크거나 유사한 hHR-저하 효과를 보였음. - 용량 적정 요법(코호트 B)을 6일 용량 적정 기간의 전체 과정 동안 평가했을 때(즉, 코호트 A의 제1일과 코호트 B의 제6일을 비교했을 때) 이러한 용량 적정 요법은 비-적정 시(코호트 A) 보여진 에트라시모드의 경미한 hHR-저하 효과를 더 약화시키지 못하는 것으로 확인되었음.
	APD334-111 약물상호작용(경구 피임약)	단일 기관, 공개, 반복투여, 단일순서 건강한 폐경 전기 여성 총22명	최대 3회 OC 주기에서 동기화되어(-90 ~ -1일) 연장 또는 단축(한 주기에 최소 14일의 OC 사용)하여 시험대상자 모두에서 같은 시기에 생리가 발생하도록 함.	**[시험목적]** - 건강한 폐경 전기 여성 시험대상자를 대상으로 단산성(monophasic) OC(30 μg EE/150 μg LVG)의 PK 및 PD에 미치는 에트라시모드 2 mg IR 영향을 평가하고, 단산성 OC와 병용투여했을 때 에트라시모드(2 mg 1일 1회)의 항정상태 PK를 평가하며, 단산성 OC와 병용투여했을 때 에트라시모드의 안전성 및 내약성을 평가 **[평가항목]** - EE 및 LVG의 혈장 PK 분석(21일의 투여 전 후)

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적 /디자인/ 대상환자	투여용량 및 방법/ 투여기간	평가항목 결과
			21일간 단산성 경구 피임약을(OC) 1일 1회 투여받은 후(제1~21일; 대조 치료), 7일의 OC 무투여 기간(제22~28일) 에트라시모드 2 mg 1일 1회(정제 제형)는 제23~28일에 투여함.	- CBC(말초 혈액 림프구 수 포함), FSH, LH, 에스트라디올, 및 프로게스테론의 PD 평가용 혈액 샘플 - HR 측정은 기립 활력징후, 12-유도 안전성 ECG, 및 24시간 연속 ECG 기록(홀터 모니터링)을 통해 결정 **[결과]** ●약동학 결과 - 에트라시모드 : OC(EE 및 LVG) 존재 시 항정상태 에트라시모드(제49일)에 대한 요약 통계는 다음과 같고, 약물을 단독으로 투여한 경우와 본 시험에 등록된 여성 단독 집단을 고려했을 때에도 이전 에트라시모드 제1상 시험 소견에 따른 예상과 유사하게 나타났음 - 에티닐에스트라디올 및 레보노르게스트렐 : 에트라시모드는 EE 또는 LVG의 항정상태 Cmax 또는 AUC에 약간 또는 보통으로 영향을 미쳤으며, 임상적으로 관련된 변화는 없었음. **●약력학 결과(림프구)** - 기간 1(OC 단독; 대조 치료) 및 기간 2(에트라시모드 + OC; 시험 치료) 동안 말초 ALC에 대한 평균(±SD) 값은 기간 1에서 OC 치료 후안정적으로 유지되었으나, 기간 2에서 말초 림프구 수는 제29일~제49일 동안 감소했는데 이는 투여한 에트라시모드 2 mg 1일 1회 투여로 인한 것이었음. 제29일에 제23일 베이스라인 대비 평균 백분율 변화는 -49.4%였으며 제49일까지 감소를 유지했음(-56.7%, 제23일 베이스라인 대비 평균 백분율 변화 기준). 투여 중단 시, 림프구는 시험 치료 중단 후 7일에 베이스라인에 가깝게(즉, 평균 베이스라인(제23일) 수의 94% 이내) 회복했음. ●약력학 결과 : 심박수 - 심박수는 활력징후, 안전성 12-유도 ECG, 및 홀터 모니터링을 통한 연속 ECG로 평가되었다. HR의 유사한 작은 변화(감소)는 모든 에트라시모드 치료군의 세 방식 모두에서 관찰되었음. ●약력학 결과: 난소 활성 - 난소 활성에 대한 PD 척도는 FSH, LH, 에스트라디올, 프로게스테론, SHBG 및 TVUS/Hoogland 점수였음. 기간 1(OC 단독; 대조 치료) 및 기간 2(에트라시모드 + OC; 시험 치료) 동안 FSH, LH, 에스트라디올, 프로게스테론 및 SHBG에서 평균(SD) 농도-시간 프로파일의 주목할만한 차이는 관찰되지 않았음. 두 기간 모두, SHBG 수준은 전반적으로 17~124 nmol/L 범위로 유지되었으며 비임신 여성과 일치하는 수준을 보였음. - 점수 1(활성 없음), 점수 2(잠재적 활성), 및 점수 3(비활성 난포 유사 구조)에 대한 Hoogland 점수 사례는 두 기간에 대해 유사한 추세를 보였음. 두 기간 중 어느 시험일에서도 점수 5(황체화된 비파열 난포) 또는 점수 6(배란) 사례는 없었음. 종합적으로 에트라시모드 및 OC(단독 또는 병용 투여)는 폐경 전기 여성에서 전반적으로 안전했으며 내약성이 양호했음.
	APD334-112 신장애PK	다기관, 공개, 단회투여 중증 신장애가 있는 시험대상자 8명 (중증 신장애 3명, 투석이 필요한	단회 경구 2 mg 에트라시모드 임상 IR 정제 용량을 투여	**[시험 목적]** - 신장애가 있는 시험대상자를 대상으로 에트라시모드 2 mg의 PK, 안전성, 및 내약성을 평가 **[시험 항목]** - 에트라시모드와 대사물(M3와 M6)의 혈장 분석 - CBC를 통한 말초 ALC 평가 - HR측정(활력징후, 안전성 12-유도 ECG, 및 24시간 연속 ECG 기록) **[결과]** **●약동학 결과** - 에트라시모드는 중증 신장애가 있는 시험대상자에서 4시간 그리고 상응하는 정상 신기능 시험대상자에서 Tmax(중앙값)는 2시간 이었음. 반감기(t½)

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적 /디자인/ 대상환자	투여용량 및 방법/ 투여기간	평가항목 결과
		환자 5명)		는 중증 신장애가 있는 시험대상자와 정상 신기능 시험대상자에서 유사했으며, 47.8~53.1시간 범위였음. 기하 평균 Cmax 및 AUC∞ 값은 중증 신장애가 있는 시험대상자에서 정상 신기능 시험대상자에 비해 약간 더 낮았음. - 총 에트라시모드 혈장 노출 척도의 경우, 중증 신장애 그룹의 기하 평균 Cmax 및 AUC(AUClast 및 AUC∞ 모두) 값은 정상 신기능 그룹에 비해 각각 18% 및 12%만 더 낮았음. - 비결합 에트라시모드에 대한 혈장 단백질 결합은 중증 신장애 및 정상 신기능 그룹에서 유사했으며, 평균 fu는 두 그룹 모두에서 3.23~3.69% 범위였고 비결합 PK 매개변수는 중증 신장애 및 정상 신기능 그룹에서 유사했음. - 각각의 상응하는 정상 신기능 그룹과 비교하여, 본 시험에서 평가된 부 순환 대사물(M3 및 M6) 둘 모두에 대한 대사율(MRAUC) 값은 중증/ESRD 장애 그룹에서 약간 더 낮았음. ●약력학 결과 : 림프구 - 정상 신기능 그룹의 경우, 평균 절대 림프구 값은 베이스라인에 1.91 × 10^9/L에서 제1일, 투여 후 6시간에 1.23 × 10^9/L로 감소한 후(관련 평균 PCFB −31.99%), 제14일 ± 1까지 1.73 × 10^9/L로 회복했다(관련 평균 PCFB −5.25%). 중증 신장애 그룹의 경우, 평균 절대 림프구 값은 베이스라인에 1.53 × 10^9/L에서 제1일, 투여 후 6시간에 1.10 × 10^9/L로 감소한 후(관련 평균 PCFB −26.91%), 제14일 ± 1까지 1.61 × 10^9/L로 회복했음(관련 평균 PCFB +6.38%) ●약력학 결과 : 심박수 - 심박수(HR)의 유사한 작은 변화(감소)는 두 그룹의 3가지 방식 모두에서 찰었고, 평균 심박수 변화량은 정상신기능환자는 -7.0, 중증 신기능환자는 -13.6 이었음.
	APD334-114	공개, 무작위배정, 단회, 3치료, 3기간 교차 시험 건강한 성인 18명	고지방 식사 . 치료 A(공복 상태): 에트라시모드 2 mg 정제, 임상 제형 단회투여 . 치료 B(공복 상태): 에트라시모드 2 mg 정제, 상용 정제 제형 단회투여 . 치료 C(식후 상태): 에트라시모드 2 mg 정제, 상용 정제 제형 단회투여 휴약기 9일	**[시험목적]** 시판 정제 및 임상 제형의 생물학적 동등성 및 식이 영향 평가 **[평가항목]** - 혈장 PK, 에트라시모드 분석(CA22262-01) **[결과]** - 공복 상태에서 에트라시모드 2 mg 상용 정제 제형(치료 B; 시험) 및 에트라시모드 2 mg 임상 제형(치료 A; 대조)은 Cmax, AUC0-last, AUC0-∞의 GLSM 비율에 대한 90% CI가 정의된 80%~125% 범위 이내였음. - 식후(치료 C; 시험) 및 공복(치료 B; 대조) 상태에서의 상용 정제 제형에 대한 에트라시모드 노출에 미치는 음식 영향은 Cmax, AUC0-last, 및 AUC0-∞의 GLSM 비율에 대한 90% CI가 80%~125% 범위 이내였음. - 시험대상자 간(시험대상자 사이에) 변동성(기하 %CV)은 식후 또는 공복 상태에서 평가된 모든 제형 전반에서 Cmax 및 AUC에 대해 각각 24.4%~32.3% 범위로 낮거나 중간 정도였음. - 공복 상태에서 에트라시모드 2 mg 상용(시험)과 임상(대조) 제형 간에 비교 및 에트라시모드 2 mg 상용 정제 제형 투여 시 식후(시험)와 공복(대조)에서의 비교시 Cmax(8.0%), AUC0-last(5.1%), 및 AUC0-∞(5.4%)에 대한 시험대상자 내(시험대상자 안에서) 변동성(%CV)은 낮았음. - Tmax 중앙값은 공복 상태에서 임상 및 상용 정제 제형 둘 모두 4시간이었고, 식후 상태에서 상용 정제 제형은 6시간이었으며 개별 Tmax는 임상 제형 투여 시 4~8시간 그리고 상용 정제의 경우 1~12시간 범위였다. 기하 평균 t½는 35.3~36.6시간 범위로 세 가지 조건 모두에 대해 거의 유사했으며 기하 %CV는 16.7~20.2% 범위였음. **●약력학 결과 : 심박수** - 활력징후 및 안전성 ECG. 심박수의 유사한 작은 변화(감소)는 모든 치료군의

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적 /디자인/ 대상환자	투여용량 및 방법/ 투여기간	평가항목 결과
				두 척도 모두에서 관찰되었음. 공복 상태 대비 식후 상태에서 에트라시모드의 상대적으로 더 작은 HR-저하 효과(2 mg 상용 정제 제형의 경우)는 적어도 부분적으로 식후 상태에서 약간 더 긴 Tmax 그리고/또는 HR을 증가시키는 음식의 알려진 일시적인 효과로 인한 것으로 확인됨.
	APD334-116 약물간 상호작용	공개, 평행군, 2-기간, 고정 순서 시험 건강한 성인	제1일 경구 에트라시모드 1mg 투여 제10일~13일간 이트라코나졸 용액(10mg/ml) 200mg용량으로 1일1회 공복 상태에서 투여 제14일 에트라시모드 1mg을 이트라코나졸 투여 후 60분 이후에 투여	**[시험 목적]** - 건강한 시험대상자를 대상으로 이트라코나졸의 존재 및 부재 하에서 에트라시모드 1 mg 단일 용량의 PK, 안전성, 및 내약성을 평가 **[시험 항목]** - 혈장 PK 분석(에트라시모드와 대사물 M3, M6) - HR측정(활력징후 및 12-유도 ECG) **[결과]** **•약동학 결과** - 이트라코나졸은 에트라시모드의 Cmax는 변화가 없었으나 AUC는 32%까지 증가시켰음. 이트라코나졸은 또한 에트라시모드 대사물 M3의 Cmax 및 AUC를 각각 12% 및 48%까지 증가시켰으며, 대사물 M6의 경우 Cmax는 변화가 없었지만 AUC는 35%까지 증가했음. - 에트라시모드를 단독으로 투여시 시험대상자 간 변동성(%CV)은 낮거나 중간 정도였음. 이트라코나졸과 병용 투여된 에트라시모드의 경우에도 유사하였음. **• 약력학 결과: 심박수** - 활력징후 및 안전성 ECG. 시험 기간 동안 두 가지 방식 모두에서 첫 번째 투여 심박수-저하 효과의 유사한 작은 변화(감소)가 관찰되었음.(-6.8 ~ -8.4)
	ES101001	무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 용량증량시험 건강한 중국인 성인 36명, 시험완료 35명	**코호트 1, 코호트 2**에서 각 시험대상자는 제1일에 에트라시모드 1 또는 2 mg(또는 위약)을 각각 단회투여받은 후, 7일의 휴약 기간을 가진 다음, 제8일부터 제17일까지 10일의 1 또는 2 mg(또는 위약) 용량을 1일 1회 각각 투여 **코호트 3** : 제1~7일에 에트라시모드 2 mg(또는 위약)을 1일 1회 투여받은 후, 제8~14일에 3 mg(또는 위약)을 1일 1회 투여	**[시험 목적]** 중국인에서의 에트라시모드 안전성, 내약성, PK, 및 PD 특성을 평가 **[시험 항목]** - 혈장 PK분석(에트라시모드) - 말초 ALC 평가 - HR측정(활력징후, 12-유도 ECG, 연속 ECG) **[결과]** **•약동학 결과** - 에트라시모드는 흡수가 빨랐으며(첫 번째 시점(0.5시간)에 관찰) 단회투여 치료 후 에트라시모드 1 mg 및 2 mg 치료군(코호트 1 및 2)의 Tmax 중앙값은 각각 3.5시간 및 4.0시간이었음. 기하 평균 t½는 각각 30.1시간 및 28.1시간으로 두 군간 유사하였음. - 반복투여 후, 모든 용량 수준(1, 2, 및 3 mg)에서 Tmax 중앙값은 3.5~4.5시간이었고 반감기t½는 33.2~37.9시간 범위였음. 반복투여 기간에 관찰된 유사한 Ctrough(투여 전)를 근거로 빠르면 5일 반복투여 후 항정상태에 도달했고, 1 및 2 mg 반복투여 후 에트라시모드 혈장 노출 축적은 단회투여와 비교하여 2.42~2.48배였음. - 에트라시모드의 PK는 통합에 가까운 시간적 변화 매개변수 추정치에 기반하여 시간-의존적인 것으로 나타나지 않았음. 에트라시모드 노출은 Cmax,ss 및 AUC0-tau에 대해 1 mg부터 2 mg까지 그리고 2 mg부터 3 mg까지 용량에 비례하는 방식으로 증가했으며 1 mg부터 3 mg까지의 용량에 비례하는 방식보다 약간 더 컸음. **•약력학 결과 : 림프구** - 베이스라인 대비 림프구 수에 대하여 용량 의존적 평균 감소가 관찰되었으며 평균 림프구 수는 에트라시모드 1 및 2 mg 치료군의 경우 제24일(마지막 투여 후 7일)까지 거의 베이스라인으로 회복되었고, 2/3 mg군에서는 제21일

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적 /디자인/ 대상환자	투여용량 및 방법/ 투여기간	평가항목 결과
				(마지막 투여 후 7일)까지 베이스라인으로 회복하기 시작했음. 에트라시모드 1 mg, 2 mg, 2/3 mg, 및 위약 치료군의 항정상태에서, 10일(코호트 1 및 2) 또는 14일(코호트 3)간 투여 후 림프구 수의 베이스라인 대비 평균 백분율 변화는 각각 -41.22, -60.70, -70.33, 및 2.74~4.38%였음. 반복투여 기간에 에트라시모드 1, 2, 2/3 mg 및 위약 치료군에 대한 평균 최저 PCFB 값은 각각 -45.68, -65.93, -73.01, 및 -13.87%였음. - 코호트 2에서 말초 혈액 림프구 면역표현형의 경우, 제17일에 절대 수에 기반한 베이스라인 대비 평균 백분율 감소는 주로 TN, TH, 및 TCM에서 나타났으며, TCYT 및 TEM에서는 정도가 더 적었음. WBC, 림프구, 및 총 T 세포 대비 TH, TN, 및 TCM에서는 베이스라인 대비 평균 백분율 감소가 관찰되었던 반면 WBC, 림프구, 및 총 T 세포 대비 TCYT 및 TEM 세포에서는 베이스라인 대비 백분율 증가 관찰되었음. **•약력학 결과: 심박수** - 첫 번째 투여 HR 효과의 유사한 작은 용량 의존적 변화(감소)는 그룹의 3가지 방식 모두에서 관찰되었음.(1일차에서 -9.0~-13.8, 위약 -1.5, 8일차에서 -9.0~12.1, 위약 -2.6)

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

- 시험 APD334-001은 공복의 건강한 성인 시험대상자에게 투여된 에트라시모드의 안전성, 내약성, 및 PK를 평가하는 제1상, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 단일 용량 상승 시험으로, 시험대상자는 캡슐 제형으로 투여되는 에트라시모드의 단일 경구 용량 수준 0.1, 0.35, 1, 3, 또는 5 mg을 나타내는 용량 또는 위약을 투여받은 후 추가로 1시간 동안 음식을 금지했다.
- 약동학 결과, 에트라시모드의 Tmax 중앙값은 치료군 전반에서 3.5~7시간 범위였다. 에트라시모드의 평균 $t_{\frac{1}{2}}$은 모든 치료군에서 일치했으며, 30.6~37.0시간 범위였다. CL/F 및 Vz/F 용량에 의존적이지 않았다. Cmax, AUC0-144, 및 AUC0-∞ 척도는 에트라시모드 0.1~5 mg의 경우 거의 용량에 비례했다. Cmax 및 AUC 척도에 대한 시험대상자 간 변동성(%CV)은 낮거나 보통 정도였으며, 각각 5.7~35.4% 및 11.6~32.2% 범위였다.
- 약력학(림프구) 결과, 말초 절대 혈액 림프구 수는 모든 치료군에 대해 빠르게 감소했으며, 일반적으로 투여 후 단 몇 시간 이내에 베이스라인 대비 거의 피크에 해당하는 평균 백분율 감소가 관찰되었다. 림프구 감소 정도는 용량 의존적이었으며 따라서 에트라시모드 3 또는 5 mg 단회투여 시 더 두드러졌고, 최저값까지의 시간 중앙값은 각각 투여 후 16시간 및 6시간이었다(표 4). 림프구 최저값에서, 평균 림프구 수는 위약과 에트라시모드 0.1, 0.35, 및 1 mg의 경우 베이스라인의 약 80%(베이스라인 대비 .20% 변화)였으며 에트라시모드 3 mg 및 5 mg 용량의 경우에는 베이스라인의 52.5 및 35.9%(각각 베이스라인 대비 .47.5 및 .64.1%)였다. 제7일까지, 평균 림프구 수는 모든 치료군에 대해 거의 베이스라인으로 회복했으며, 회복 속도는 에트라시모드의 소실 반감기를 반영하는 혈장 노출 내 감소와 전반적으로 일치하는 것으로 나타났다.
- 에트라시모드 3 mg 또는 5 mg 단회투여는 말초 혈액 B 세포, 총 T 세포, NK 세포, 및 모든 T 세포 아형의 절대 수의 베이스라인 대비 감소를 유도했으며, CD4, CD8 및 TN 세포에 가장 큰 영향을 미쳤고, CCR7을 발현하지 않고 S1P 수용체 발현에 독립적으로 재순환하는 TEM에는 덜 영향을 미쳤다(시험 APD334-001 CSR 그림 3)(Baeyens 2015, Confidential Page 46 of 177 Sallusto 1999). 에트라시모드 5 mg는 TN > TH > TCYT> TCM 순서로 T 세포 아형(TCM, TEM, TH, TN 및 TCYT[TREG])의 백분율을 감소시켰다. 예상대로, 어느 용량 수준이든 TEM 세포 집단에 미치는 영향은 거의 없었다. 반면 0.1, 0.35, 및 1 mg 에트라시모드 단회투여는 총 말초 림프구, 총 T 세포, B 세포, NK 세포, 또는 T 세포 아형에 거의 또는 전혀 영향을 미치지 않았다.

- 약력학(심박수) 결과, 에트라시모드 0.1~5 mg 단회투여 후, 활력징후, 안전성 ECG, 및 연속 원격측정(12-유도 ECG)을 통한 HR 측정 결과 각 치료군 내에서 시간 경과에 따른 베이스라인 대비 HR 감소는 유사한 정도로 나타났다. 여기에는 안전성 ECG 결과만 제시된다. HR의 평균 감소는 모든 에트라시모드 치료군에서 위약에 비해 더 큰 경향을 보였다. HR의 평균 감소는 더 높은 에트라시모드 용량인 1, 3, 및 5 mg에서 더 두드러졌다.
- 안전성 ECG 척도에서, 베이스라인 그리고 제1일에 투여 후 4시간 및 8시간의 평균(SD) HR 값은 표 5에 제시되어 있다. 일반적으로 에트라시모드 용량이 증가함에 따라 평균 HR 값은 점진적으로 낮아지며, 투여 후 4시간에 8시간 대비 일반적으로 더 낮은 평균 HR 값을 보였다. 평균 ΔHR 값은 보통 투여 후 4시간과 8시간에 모두 에트라시모드 용량이 증가함에 따라 점진적으로 더 음의 값을 보였으며, 일반적으로 투여 후 4시간의 평균이 가장 낮은 음값으로 관찰되었다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- **신장애(APD334-112) :** 정상 신기능 대상자와 비교하여 중증 신장애가 있는 대상자에서 에트라시모드 노출의 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다. 다만, 중증 신장애/말기 신장 질환(eGFR, ≤ 29 mL/min)이 있는 대상자에서는 정상 신기능군(eGFR, ≥ 90 mL/min)에 비해 평균 Cmax 및 AUC 값이 각각 18% 및 12% 낮았다.
- **간장애(APD334-108) :** 건강한 대상자와 비교했을 때, 간장애가 있는 대상자에서 에트라시모드 노출의 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다. 정상 간기능 대상자에 비해 경증, 중등증 또는 중증 간장애가 있는 대상자에서 에트라시모드 노출량(AUC)이 각각 약 13, 29, 57% 증가했다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

(1) 약물상호작용

- APD334-009(플루코나졸, 겜피브로질, 리팜핀), APD334-111(경구피임약)
- 에트라시모드는 몇 가지 CYP(CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4)에 의해 대사된다. 소실 경로가 다양하기 때문에, 에트라시모드는 단일 효소 경로의 억제 또는 유도와 관련된 임상적으로 유의한 DDI 대상이 될 가능성이 낮다. 하지만 여러 CYP 동형이 억제되거나 유도되면 임상적으로 유의한 방식으로 노출이 증가하거나 감소할 수 있다.

. CYP2C9 및 CYP3A4의 중등도 억제제이자 CYP2C19의 강력한 억제제인 플루코나졸은 에트라시모드의 AUC를 84% 증가시켰다. 플루코나졸은 에트라시모드의 처리에 관여하는 여러 CYP를 억제하므로, 에트라시모드와 플루코나졸의 병용 투여는 권장되지 않는다

. CYP3A4 및 CYP2C19의 강력한 유도제이자 CYP2C8 및 CYPC9의 중등도 유도제인 리팜핀의 병용 시에 에트라시모드의 AUC가 49% 감소했다. 따라서 에트라시모드와 리팜핀 또는 여러 CYP에 영향을 미치는 다른 모든 중등도 내지 강력한 유도제를 병용 투여하는 것은 권장되지 않는다

. 에트라시모드는 건강한 폐경 전 여성을 대상으로 한 단일 성분 경구 피임제의 PK 및 PD 시험에서 평가되었다. 1일 1회 투여 후 항정상태의 에트라시모드는 임상적으로 의미 있는 방식으로 단일 성분 경구 피임제의 PK 및 PD를 변화시키지 않았다. 모든 알약의 호르몬용량이 동일한(monophasic) 경구용 피임제는 조직학적 항정상태 노출과 비교하여 에트라시모드의 항정상태 노출을 변화시키지 않았다.

(2) 위산 억제제의 영향

- 에트라시모드는 약산성 약물이며 IR 제형으로 투여된다. 약산성 약물에서는 대체로 pH 의존적 DDI의 정도가 심하지 않다. 인체 질량 균형 시험(APD334-107)에 따르면 에트라시모드의 흡수는 거의 온전하며, 이 시험에서 에트

라시모드의 Cmax 및 총 방사능의 혈장 Cmax는 거의 비슷했다. 에트라시모드는 미변화 상태로 광범위하게 흡수되는 것으로 보이기 때문에, 잠재적인 위산 억제제 상호작용으로 인해 에트라시모드의 안전성 프로필에 영향이 있을 것으로 예상되지 않는다.

(3) 약물 상호작용의 잠재적 요인 약물로서의 에트라시모드

- CYP 효소 및 약물 수송체

에트라시모드는 CYP 효소의 억제제나 유도제가 아니며 약물 수송체의 억제제가 아니다. 에트라시모드가 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, 또는 CYP3A4/5를 억제할 가능성을 평가하기 위해 2건의 in vitro 시험(시험 MPR-11-004; 시험 XT165088)을 수행했다. 평가된 CYP 효소와 에트라시모드에 의한 직접적인 또는 시간 의존적 억제는 거의 또는 전혀 없었으며, 예외로 CYP2C8은 4.4 μM의 IC50으로 직접적으로 억제되었다. 하지만 CYP2C8 억제에 대해 계산된 AUCR 값인 1.14는 임상 DDI 시험 수행을 필요로 하는 임계값인 1.25 미만이었다. 대사 또는 수송체와 관련하여 영향을 주는 약물로서 에트라시모드에 대한 DDI 시험은 수행되지 않았다.

(4) 식이 영향(임상약리 참조)

- 음식은 에트라시모드의 전신 노출에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않는다.

· 시판용 IR 정제 2 mg으로서 에트라시모드의 tmax 중앙값은 공복 상태에서 4시간이고 식후 상태에서 최대 6시간까지 증가한 것으로 나타났다. 음식은 임상시험용 또는 시판용 IR 정제 제형의 약물 노출량에 대해 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다. 핵심 및 보조 안전성 유효성 시험에서, 에트라시모드는 음식과 관계없이 투여되었다

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

(1) 집단 PK 분석

- 집단 PK 분석은 제1상, 제2상, 제3상 시험 15건의 데이터를 기반으로 에트라시모드 투여 대상자 1079명(UC 대상자 668명 및 건강한 자원자 411명)에서 입수된 16,205건의 혈장 농도를 NONMEM® v7.5(ICON PLC, Ireland를 사용하여 수행되었다.
- 분석된 데이터 세트에서 에트라시모드 투여 시험대상자는 56.1%가 남성, 72.8%가 백인이었고, 연령은 16~78세 그리고 체중은 41.4~138 kg 범위였다. 분석된 데이터 세트에는 에트라시모드 IR 캡슐, IR 정제(임상 및 상용), 또는 EPS(내용액제) 제형의 단회(0.1.5 mg) 및 반복(0.25.4 mg 1일 1회) 투여를 통한 에트라시모드 PK 자료가 포함되었다.
- 최종 집단 PK 모델은 관찰된 에트라시모드 데이터를 잘 설명했으며, 평가한 전체 용량 범위 전반에서 에트라시모드 노출 척도의 대략적인 용량 비례성에 부합했다. 집단 PK 모델은 내인성(질병 상태, 연령, 성별, 체중, 민족, 인종) 및 외인성(흡연 및 제형) 인자의 영향이 최소 수준 내지 중등도의 영향을 보였다.

(2) 집단 PK/PD 분석

- 첫 투여 시의 HR 감소, 림프구 감소, 유효성 반응에 대해 에트라시모드 노출과 반응을 평가하기 위해 집단 PK/PD 노출 반응 분석을 NONMEM® v7.4.4 또는 v7.5를 사용하여실시했다(제1상 시험 APD334-008 및 APD334-110의 HR 데이터, 제1상 시험 15건, 제2상 시험 2건, 제3상 시험 2건의 림프구 데이터, 제2상 시험 2건 및 제3상 시험 2건의 유효성 데이터)

· HR, 림프구 감소, 유효성 반응에 대한 노출 반응의 최종 집단 PK/PD 모델 3가지는 에트라시모드와 위약의 효과를 설명했다.

· HR의 경우, 모델은 평가한 용량 범위(0.25~4 mg 1일 1회 및 위약) 전반에서 용량/노출 의존적 및 시간 의존적 효과를 나타냈다.

. 림프구의 경우, 모델은 평가한 용량 범위(단회[0.1~5 mg] 및 반복[0.25~4 mg 1일 1회]) 전반에서 용량/노출 의존적 효과를 나타냈으며, 대상자의 90%가 약물 중단 후 1~2주 내에 정상 범위로 회복되었다.

. UC 유효성의 경우, 모델은 에트라시모드와 위약의 효과를 합리적으로 잘 설명했으며 평가한 용량 범위(1 및 2 mg 1일 1회 및 위약) 전반에서 용량/노출 의존적 효과를 나타냈다. 평가한 공변량 집단(체중, 성별, 민족, 연령, 코르티코스테로이드 병용, 이전의 생물학적 제제 또는 JAK 억제제 사용, 베이스라인 MMS, 베이스라인 흡연) 중 어떤 것에서도 평가 대상 유효성 평가변수에 대한 에트라시모드의 실질적 영향이 있는 것으로 확인되지 않았다.

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

(1) 말초 혈액 림프구 감소

· 에트라시모드는 순환 림프구의 부분적이고 가역적인 감소를 신속하게 유도하며, 이에 따라 면역 감시의 일부 구성요소를 유지하면서도 결장 내의 활성화된 림프구를 감소시키고 순환하는 염증성 단백질을 감소시킨다.

. 에트라시모드의 단회 및 반복 투여 후에 말초 혈액 ALC의 용량 의존적이고 신속한 감소가 관찰되었다. 에트라시모드 단회투여 후 말초 혈액 림프구 수에서 용량 의존적이고 상대적으로 빠른 감소가 관찰되었으며, 3 mg 및 5 mg 용량에 대한 평균 최저값은 각각 베이스라인 대비 47.5% 및 64.1% 감소했다. 에트라시모드 1일 1회 반복투여 시, 말초 림프구의 용량 의존적 감소 또한 관찰되었으며, 최저값까지의 시간은 치료 시작 후 4~11.5일 범위였다.

- 약물 중단 후, 말초 림프구 수는 에트라시모드 치료 중지 후 7일 이내에 거의 베이스라인으로 회복되었으며(시험 APD334-002; 시험 APD334- 109; 시험 ES101001) 이는 30시간의 에트라시모드 평균 유효 반감기와 전반적으로 유사하였다.

· 제3상 시험에서 에트라시모드 2 mg 1일 1회 투여는 제2주까지 말초 혈액 ALC에서 항정상태에 가까운 감소 반응을 나타냈으며, UC 대상자에서 베이스라인 대비 평균 변화율은 약 -47%였고 이는 나머지 투여 기간 동안 약간 더 감소한 상태로 유지되었다(시험 APD334-301 및 시험 APD334-302에서, 제2주에 최대에 가까운 겉보기 항정상태 평균 PCFB 감소는 각각 -46.7% 및 -47.5%) 베이스라인 후 림프구 수가 $< 0.5 \times 10^9$/L 또는 $< 0.2 \times 10^9$/L인 시험대상자 비율은 각각 32.3~45.8% 및 0.9~5.6% 범위였으며, 치료 종료 림프구 수가 $< 0.5 \times 10^9$/L 또는 $< 0.2 \times 10^9$/L인 시험대상자 비율은 이러한 시험의 에트라시모드 치료군에서 각각 21.8~23.7% 및 0.0~2.1% 범위였다. UC 시험대상자의 > 77%에서 에트라시모드 중단 후 2주 이내에 정상 범위로의 회복이 관찰되었으며, 이는 약물 중단 후 첫 번째 추적관찰 시점이었다.

· 에트라시모드는 약물 중단 후에 신속하게 림프구의 정상 범위 회복을 나타내어 건강한 자원자의 100% 및 UC 대상자의 > 77%에서 최종 투여 후 2주 내에 총 말초 림프구 수가 정상 범위로 회복되었으며, 이는 소실 반감기가 30시간이었다.

· 모델링을 이용했을 때, PK/PD 림프구 모델은 대상자의 90% 이상이 정상 범위로 회복되는 데 걸리는 시간이 약물 중단 후 1~2주 이내였다.

(2) 말초 혈액 면역표현형 분석

- 에트라시모드가 말초 혈액 면역세포 아형에 미치는 영향은 건강한 자원자에 대한 제1상 시험 4건(APD334-001, APD334-002, APD334-109, ES101001 시험)과 UC 대상자에 대한 제3상 시험 2건(APD334-301 및 APD334-302

시험)에서 평가되었다.

. 에트라시모드는 UC 발병기전과 관련된 말초 총 T 세포(Th2 및 Th17을 포함한 CD4 T 세포, CD8 T 세포, 미접촉 T 세포, 중앙 기억 T 세포) 및 B 세포(CD19+ B 세포와 CD4+및 CD8+ 세포)의 빈도에서 신속하고 용량 의존적이며 부분적인 가역적 감소를 유도했다.

· 말초 혈액 CD19+ B 세포와 CD4+ 및 CD8+ 세포가 감소했으며, 면역감시에서 중요한 역할을 하는 NK 세포와 단핵구에 미치는 영향은 미미했다.

· 에트라시모드는 세포독성 T세포(CD8+)보다 보조 T 세포(CD4+)를 더 크게 감소시켰다

(3) 심장역학적 영향

• 첫 투여 시의 심박수 감소

- 에트라시모드 임상시험 전반에서 3가지 방법을 통해 HR에 대한 영향을 측정했다: 활력징후(맥박수), 12-lead ECG, 연속 12-lead ECG 홀터/원격 계측. 3가지 방식 모두에서, 에트라시모드의 첫 투여 시 HR이 투여 전 베이스라인에 비해 비슷하고 대체로 경미하게 변화한 것으로 나타났다.

· 에트라시모드는 첫 투여 시에 예상되는 경미하고 일시적인 무증상 HR 감소를 유발하고 용량 의존적이며, 투여 후 2~4시간에 최대 감소가 관찰되고 생체 리듬으로 인해 수면 시간(즉, 투여 후 16~20시간) 동안 이차적인 최저치가 관찰된다.

· 제1상 시험에서 시점별 분석에 근거한 평균 HR의 베이스라인 대비 최대 변화는 에트라시모드 2 mg의 첫 투여 후 2~4시간 동안 -3.3 ~ -19.4 bpm의 범위였으며, 여러 시험 전반에서 투여 후 2~4시간 동안의 평균 HR 감소는 일반적으로 ≤ -10 bpm이었다. UC에 대한 제2상 및 3상 시험의 표준 투여 후 모니터링 기간 동안, 첫 투여 후 시점별 평균 HR의 베이스라인 대비 최대 변화는 -7.3 ~ -9.4 bpm의 범위였다.

· 제1상 임상시험 4건(APD334-002, APD334-008, APD334-110, ES101001) 전반에서 상이한 몇 가지 에트라시모드 용량 적정 요법을 평가하고 비적정 투여 요법과 비교했고, 적정 종료 시 에트라시모드 2 mg 용량의 경미한 HR 감소 효과는 비적정(제1일에 2 mg 투여 개시) 시에 관찰된 것과 유사한 것으로 나타났다

- 낮은 최초 시작 용량(이에 상응하는 낮은 혈장 노출)으로 시작하여 1주 이하의 기간 동안 2 mg으로 상향 적정하는 용량 적정 요법에서는 제한적인 내성만 발생했다. 이러한 투여는 적정 기간 내내 에트라시모드의 혈장 농도 축적으로 인한 상쇄작용으로 나타나는 HR 감소 효과를 극복하기에 불충분한 것으로 나타났다.

• 심장 QT 연장

· APD334-008 시험에서 C-QTc 분석을 통해 QT 간격 연장에 대한 에트라시모드의 위해성을 평가했고, 에트라시모드는 임상적으로 우려되는 QTc 연장을 유발하지 않는다.

· 항부정맥제 또는 QT 연장 약물과의 병용 투여(Class 1a(예, 퀴니딘, 프로카인아미드) 및 Class III(예, 아미오다론, 소타롤))에 대해 에트라시모드를 연구한 적은 없다.

• 베타 차단제와의 병용 투여

위약 대조 UC 통합군(제2상 시험 APD334-003과 제3상 시험 APD334-301 및 APD334-302)에서 베타 차단제 요법을 안정적으로 투여하는 UC 대상자의 경우에 에트라시모드 2 mg의 첫 투여가 HR 감소에 미치는 영향에 대한 탐색적 사후 분석이 평가되었다.

에트라시모드 2 mg의 첫 투여 후에 안정적인 베타 차단제 요법을 받고 있는 대상자 28명의 시점별 HR 감소는 베타 차단제를 투여하지 않은 대상자와 비교하여 비슷한 것으로 나타났다(-6.5 [SD: 7.15] bpm 대비 -7.2 [SD: 9.27] bpm)).

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

• 제2상 및 제3상 임상시험자료 총 5건

단계	시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
	§궤양성 대장염						
2상	APD334-003 ▪ 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 ▪ 20~73세 중등증 내지 중증 활동성 UC가 있는 시험대상자 총156명(완료141명) ▪ 위약(N = 54), 에트라시모드 1 mg(N = 52), 에트라시모드 2 mg(N = 50) 1일 1회 12주 투여 ▪ 층화요인 : (a) 현재 경구 코르티코스테로이드 사용 유무(예 또는 아니오) 및 (b) TNFα 억제제에 대한 이전 노출						[목적] 치료적 탐색 [유효성 평가 변수] ▪ 1차 평가변수 : 제12주에 MMS(SF, RB, 및 내시경 소견을 포함한 0~9 범위의 점수) 개선 ▪ 2차 평가변수 : · 제12주에 Mayo 내시경 하위 점수 ≤ 1점으로 정의된 내시경적 개선을 달성한 환자 비율 · 제12주에 2가지 요소의 MMS(RB 및 내시경 소견을 포함한 0~6 범위의 점수) 개선 · 제12주에 TMS(SF, RB, 및 내시경 소견을 포함한 0~12 범위의 점수) 개선. ▪ 기타 평가변수 · 다음과 같이 정의되는 임상적 관해가 탐색적 평가변수로 평가되었다: 내시경 점수 0 또는 1(취약성 제외), RB 점수 0 또는 1, 및 SF 점수 0 또는 1 그리고 제12주에 베이스라인 대비 ≥ 1점 감소. [유효성 분석 결과] ▪ 1차 평가변수 : 일차 평가변수인 베이스라인 대비 MMS 변화는 에트라시모드 2 mg군에서 위약에 비해 통계적으로 유의하게 더 컸음(LS 평균[SE] 차이: -0.99[0.42]) ▪ 이차 평가변수 : · 제12주에 내시경적 개선은 에트라시모드 2 mg 투여 시험대상자에서 위약에 비해 더 큰 비율로 달성했음(41.8% 대 17.8%) · 제12주에 MCS 2가지 요소(RB 및 내시경 소견)의 베이스라인 대비 변화는 에트라시모드 2 mg 시험대상자에서 위약에 비해 통계적으로 유의하게 더 컸음(LS 평균[SE] 차이: −0.84[0.29]) · 제12주에 TMS의 베이스라인 대비 변화는 에트라시모드 2 mg 시험대상자에서 위약에 비해 더 컸다(LS 평균[SE] 차이: −1.27[0.55])

단계	시험 (번호/ 저널 명)	디자 인	대상 환자	투여용 량 및 방법	투 여 기 간	평가항목	결과
							· 거의 모든 치료 유효성 측정에서 용량-반응 관계가 관찰되었다. 이러한 자료는 에트라시모드 2 mg이 에트라시모드 1 mg과 위약 모두에 비해 유효성이 개선되었음을 나타냈음. [안전성 결과] ▪ 전체 시험대상자 중 55.1%에서 최소 1번이라도 TEAE를 경험하였으며(에트라시모드 1mg에서 59.6%, 2mg에서 56.0%, 위약 50.0%) 2명이상 발생한 TEAE는 궤양성대장염 악화(5[9.6%], 2[4.0%], 4[7.4%]), 상기도감염(4[7.7%], 2[4.0%], 2[3.7%]) 급성비인두염(2[3.8%], 1[2.0%], 4[7.4%]) 빈혈(2[3.8%], 3[6.0%], 2[3.7%]), 두통 (0, 3[6.0%], 1[1.9%]) 순이었음. - 대부분의 TEAE는 경증 또는 중등증이었으나 9명이 중증(severe)(각각 2[3.8%], 2[4.0%], 5[9.3%]) 이중 에트라시모드 1mg 투여군에서 2명[3.8%]이 궤양성대장염 악화, 에트라시모드 2mg 투여군에서 2명[3.8%]에서 고지혈증(hyperlipasemia), 위약군에서 궤양성대장염 악화 2[3.7%], 대변 칼프로텍틴 증가, 빈혈 , 황달 각 1명(1.9%)씩 확인되었음. - SAE는 10건 보고되었고, 위약 대비 에트라시모드 군에서 발생률이 낮았음. 궤양성대장염의 악화가 에트라시모드 1mg에서 3.8%, 위약군에서 5.6% 이었음.
2상	APD334-005 ▪ 20~72세 중등증 내지 중증 활동성 UC가 있는 시험대상자 총118명(완료97명) ▪ 위약(N = 6), 에트라시모드 2 mg(N = 112) 최대 34주 투여						[목적] - 12주 치료 기간 완료 후 적합성 기준을 충족한 시험대상자 APD334-005 34주 OLE 시험 등록된 환자 유효성 및 안전성 평가 [유효성 평가 변수] ▪ 1차 평가변수 : · 시험약 중단 후 30일까지 투여 후 발생한 이상사례(AE) · 시험약 중단 후 30일까지 투여 후 발생한 중대한 이상사례(SAE) ▪ 2차 평가변수 : · APD334-003 베이스라인 대비 제46주에 임상 반응(MMS의 ≥ 2점 감소 그리고 RB ≥ 1점 감소 또는 RB 점수 0 또는 1을 동반한 MMS의 30% 이상 감소로 정의됨)을 달성했거나 유지한 환자 비율 · 다음과 같은 MMS의 개별 하위 점수로 정의된 임상적 관해를 달성했거나 유지한 환자 비율: 내시경 점수 0 또는 1, RB 점수 0 또는 1, 및 SF 점수 0 또는 1 그리고 APD334-003 베이스라인과 비교하여 제46주에 베이스라인 대비 ≥ 1점 감소 [유효성 분석 결과]

단계	시험 (번호/ 저널 명)	디자 인	대상 환자	투여용 량 및 방법	투 여 기 간	평가항목	결과
							▪ 시험 APD334-003을 완료한 중등증 내지 중증 활동성 UC 시험대상자에게 최대 34주(임상시험 변경계획서 2.0에 따라 등록된 시험대상자의 경우 40주) 동안 에트라시모드 2 mg을 1일 1회 투여했던 본 OLE 시험 결과는 UC 환자에서 에트라시모드 2 mg의 지속적인 유효성을 뒷받침하였음. ▪ 임상 반응(완료자 집단, 평가 가능 코호트)은 모 시험에서 투여받은 치료에 관계없이, 에트라시모드 2 mg을 투여 중인 시험대상자의 제12주(APD334-005 베이스라인)에 42.9%에서 EOT(이차 평가변수)에 78.6%로 증가했음. ▪ 임상적 관해(완료자 집단, 평가 가능 코호트)는 모 시험에서 투여받은 치료에 관계없이, 제12주(APD334-005 베이스라인)에 21.4%에서 EOT(이차 평가변수)에 39.3%로 개선되었음 ▪ 제12주에 임상 반응은 이중 눈가림 치료 기간에 투여받은 치료에 관계없이 시험대상자 대부분에 대해 EOT까지 지속되었음. - 임상 반응은 시험 APD334-003에서 에트라시모드 1 mg을 투여받은 시험대상자의 제12주에 41.9%에서 OLE를 위해 에트라시모드 2 mg으로 전환한 후 시험 APD334-005의 EOT에서 80.6%로 증가했음. - 임상 반응은 시험 APD334-003에서 위약을 투여받은 시험대상자의 제12주에 29.0%에서 OLE를 위해 에트라시모드 2 mg으로 전환한 후 시험 APD334-005의 EOT에서 74.2%로 증가했음. - 임상 반응은 시험 APD334-003에서 에트라시모드 2 mg을 투여받은 시험대상자의 제12주에 63.6%에서 OLE를 위해 에트라시모드 2 mg 투여를 유지한 후 시험 APD334-005의 EOT에서 81.8%로 증가했음 [안전성 결과] ▪ 이상반응은 에트라시모드 그룹에서 67(59.8%), 위약군에서 5(83.3%)발생하였고, 대부분의 이상반응은 경증 또는 중등증으로 약물과 연관된 이상반응은 없었으며 사망자는 없었음.
3상	APD334-301 ▪ 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 ▪ 중등증 내지 중증 활동성 UC가 있는 시험대상자 ▪ 에트라시모드 2mg 또는 위약 1일 1회 투여에 2:1						[목적] ▪ 에트라시모드 2mg 투여유지기간 유효성 및 안전성 평가 [유효성 평가변수] ▪ 공동 일차 평가변수는 제12주에 임상적 관해를 달성한 시험대상자 비율 및 제52주에 임상적 관해를 달성한 시험대상자 비율 * 임상적 관해 정의 : SF 하위 점수 = 0 (또는 = 1 및 베이스라인 대비 ≥ 1점 감소), RB 하위 점수 = 0, 및 ES ≤ 1(취약성 포함). ▪ 이차 유효성 평가변수

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 (번호/ 저널 명)</th><th>디자 인</th><th>대상 환자</th><th>투여용 량 및 방법</th><th>투 여 기 간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td colspan="5">로 무작위 배정

▪ 12주 유도기간 이후 투여 유지방식(treat-through) 40주 (총 52주)

▪ 층화요인 :
(a) 시험 등록시 생물학적 제제 또는 JAK억제제 요법 경험 여부
(b) 메이스라인 코르티코스테로이드 사용 및 베이스라인 질병 활성(MMS 4~6 또는 7~9)</td><td colspan="2">12주 및 52주에서,
· 내시경적 개선(ES ≤ 1로 정의)을 달성한 시험대상자 비율
· 증상적 관해(SF 하위 점수 = 0[또는 = 1 및 베이스라인 대비 1점이상 감소] 및 RB 하위 점수 = 0로 정의됨)를 달성한 시험대상자 비율
· 점막 치유(조직학적 관해 및 내시경적 개선을 의미하기도 함)(취약성을 제외하고, 지보스(Geboes) 지수 점수 < 2.0으로 측정된 조직학적 관해를 동반한 ES ≤ 1로 정의됨)를 보인 시험대상자 비율.
· 코르티코스테로이드 미사용 임상적 관해(제52주 직전 ≥ 12주 동안 코르티코스테로이드를 사용하지 않은 제52주에 임상적 관해로 정의됨)를 달성한 시험대상자 비율
· 지속적인 임상적 관해를 달성한 시험대상자 비율(제12주 및 제52주 모두에서 임상적 관해)
▪ 추가적인 평가변수
· 임상 반응(MMS의 베이스라인 대비 ≥ 2점 및 ≥ 30% 감소, 그리고 RB 하위 점수의 베이스라인 대비 ≥ 1점 감소 또는 절대 RB 하위 점수 ≤ 1로 정의됨)
· 내시경적 정상화(ES = 0으로 정의됨)
· 제2, 4, 8주에(시험 APD334-301 및 APD334-302), 그리고 제16, 20, 24, 32, 40, 및 48주에(시험 APD334-301만) 증상적 관해(SF 하위 점수 = 0 [또는 = 1 및 베이스라인 대비 ≥ 1점 감소] 및 RB 하위 점수 = 0)
· 제2, 4, 8주에(시험 APD334-301 및 APD334-302), 그리고 제16, 20, 24, 32, 40, 및 48주에(시험 APD334-301만) 완전한 증상적 관해(SF 하위 점수 = 0 및 RB 하위 점수 = 0)
· 건강 관련 삶의 질 측정 및 의료 자원 이용
· 유효성 관련 생체 표지자 평가(대변 칼프로텍틴)

[유효성 결과]
<table>
<tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">이 약
2 mg
(n=274)</th><th colspan="2">위약
(n=135)</th><th>치료 차이
(95% CI)</th></tr>
<tr><th>n</th><th>%</th><th>n</th><th>%</th><th>%</th></tr>
<tr><td colspan="6">12주차 평가변수</td></tr>
<tr><td>임상적 관해</td><td>74</td><td>27%</td><td>10</td><td>7%</td><td>20%
(13%, 27%)</td></tr>
<tr><td>내시경적 개선</td><td>96</td><td>35%</td><td>19</td><td>14%</td><td>21%
(13%, 29%)</td></tr>
<tr><td>증상적 관해</td><td>126</td><td>46%</td><td>29</td><td>22%</td><td>25%
(15%, 34%)</td></tr>
<tr><td>점막 치유</td><td>58</td><td>21%</td><td>6</td><td>4%</td><td>17%
(11%, 23%)</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

단계	시험(번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과

임상반응	171	62%	46	34%	28% (19%, 38%)
52 주차 평가변수					
임상적 관해	88	32%	9	7%	25% (18%, 32%)
내시경적 개선	102	37%	14	10%	27% (19%, 34%)
증상적 관해	119	43%	25	19%	25% (16%, 34%)
점막 치유	73	27%	11	8%	18% (11%, 25%)
임상반응[f]	132	48%	31	23%	25% (16%, 34%)
임상적 관해 유지	49	18%	3	2%	16% (11%, 21%)
코르티코스테로이드 사용 없는 임상적 관해	88	32%	9	7%	25% (18%, 32%)
베이스라인에서 코르티코스테로이드로 치료받은 환자중 코르티코스테로이드 사용 없는 임상적 관해	27/87	31%	3/40	8%	23% (10%, 36%)
코르티코스테로이드 사용 없는 증상적 관해	119	43%	25	19%	25% (16%, 34%)
코르티코스테로이드 사용 없는 내시경적 개선	101	37%	14	10%	26% (19%, 34%)

[안전성 결과]

▪ 임상 시험에서 관찰된 이상반응 (TEAEs)에 대한 요약:

- TEAE 발생률 : 에트라시모드 그룹(71.3%)이 위약 그룹(56.3%)에 비해 적어도 한 가지 TEAE를 보고한 대상자의 비율이 더 높았음.
- 심각도 : 대부분의 TEAEs는 경증(Grade 1) 또는 중등도(Grade 2)였고 Grade 3 TEAEs는 두 그룹 모두에서 낮고 균형 잡힌 비율(약 6.9%)로 나타났음.. Grade 4 TEAE는 이트라시모드 그룹에서 림프구 감소증, 위약 그룹에서 알라닌 아미노전달효소 증가로 각 1건씩 보고되었음.
- 가장 많은 TEAEs를 유발한 SOC는 소화기계, 감염 및 기생충, 검사, 신경계 장애였고, 신경계 장애 내의 두통이 주요 원인이었음.
- 가장 흔한 TEAE는 빈혈, 두통, 궤양성 대장염의 악화/재발, 코로나바이러스 질환 2019(COVID-19)가 가장 자주 보고된 TEAE였고, 두통과 어지러움은 에트라시모드군에서 위약 그룹에 비해 3% 이상 더 높은 비율로 보고되었음.
- 약물 연관 TEAE(1% 이상)는 어지러움(8/289, 10건, 2.8%), 두통(5/289, 5건, 1.7%) ALT 증가, 서맥, 감마-글루타밀 전이 효소 증가, 고콜레스테롤

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 (번호/ 저널 명)</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td colspan="4"></td><td></td><td>혈증(3명, 1.0%)으로 보고되었음.
- 궤양성 대장염(UC) 관련 TEAE: UC의 TEAEs는 전체적으로 낮았으며,에트라시모드 투여 대상자에서 위약에 비해 낮은 비율을 보였음.</td></tr>
<tr><td>3상</td><td colspan="5">APD334-302
▪ 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조

▪ 중등증 내지 중증 활동성 UC가 있는 시험대상자

▪ 에트라시모드 2mg 또는 위약 1일 1회 투여에 2:1로 무작위 배정

▪ 12주 유도기간

▪ 층화요인 :
(a) 시험 등록시 생물학적 제제 또는 JAK억제제 요법 경험 여부
(b) 메이스라인 코르티코스테로이드 사용 및 베이스라인 질병 활성(MMS 4~6 또는 7~9)</td><td>[목적]
▪ 에트라시모드 2mg 유도기간 유효성 및 안전성 평가

[유효성 평가변수]
▪ 일차 평가변수는 제12주에 임상적 관해를 달성한 시험대상자 비율
* 임상적 관해 정의 : SF 하위 점수 = 0 (또는 = 1 및 베이스라인 대비 ≥ 1점 감소), RB 하위 점수 = 0, 및 ES ≤ 1(취약성 포함).
▪ 이차평가변수
· 내시경적 개선(ES ≤ 1로 정의됨, 취약성 제외)을 달성한 시험대상자 비율
· 증상적 관해(SF 하위 점수 = 0[또는 = 1 및 베이스라인 대비 ≥ 1점 감소] 및 RB 하위 점수 = 0로 정의됨)를 달성한 시험대상자 비율
· 점막 치유(조직학적 관해 및 내시경적 개선을 의미하기도 함)(취약성을 제외하고, 지보스(Geboes) 지수 점수 < 2.0으로 측정된 조직학적 관해를 동반한 ES ≤ 1로 정의됨)를 보인 시험대상자 비율. 매우 보수적인 기준(즉, Geboes < 2.0로, 상피에 호중구가 없고 고유판에서 증가가 확인되지 않음을 나타냄)을 사용하여 조직학적 개선과 함께 독립적인 중앙 판독을 통해 내시경의 점막 염증을 평가하는 척도를 사용하는 것은 국제 합의(Ma 2021)와 포지션 페이퍼(Magro 2020)를 통해 뒷받침된다

[유효성 결과]
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">이 약 2 mg (n=222)</th><th colspan="2">위약 (n=112)</th><th>치료 차이 (95% CI)</th></tr>
<tr><th></th><th>n</th><th>%</th><th>n</th><th>%</th><th>%</th></tr>
<tr><td>임상적 관해</td><td>55</td><td>25%</td><td>17</td><td>15%</td><td>10%
(1, 18)</td></tr>
<tr><td>내시경적 개선</td><td>68</td><td>31%</td><td>21</td><td>19%</td><td>12%
(3, 21)</td></tr>
<tr><td>증상적 관해</td><td>104</td><td>47%</td><td>33</td><td>30%</td><td>17%
(7, 28)</td></tr>
<tr><td>점막 치유</td><td>36</td><td>16%</td><td>10</td><td>9%</td><td>7%
(1, 14)</td></tr>
<tr><td>임상 반응</td><td>138</td><td>62%</td><td>46</td><td>41%</td><td>21%
(10, 32)</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>3상</td><td colspan="5">APD334-303
▪ 공개 연장, 다기관

▪ 에트라시모드 2mg 또는</td><td>[목적]
▪ 중등증 내지 중증 활동성 궤양성 대장염 환자에서 에트라시모드 2mg의 장기간 투여시 유효성 및 안전성을 평가</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 (번호/ 저널 명)</th><th>디자 인</th><th>대상 환자</th><th>투여용 량 및 방법</th><th>투 여 기 간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td colspan="5">위약 1일 1회 투여

▪ 260주 투여(5년)

▪ 912명 계획, 636명 등록 632명 안전성 분석군

• ongoing</td><td colspan="2">[평가변수]
▪ 장기안전성 평가 : TEAEs와 SAEs 의 발생률

[결과]
- 인구대상자 정보 : 총 636명의 환자가 등록되었고, 에트라시모드 2mg을 26주 초과 투여군: 157명 (24.7%), 26주 이하 투여군 261명 (41.0%), 위약군: 209명 (32.9%), 맹검(Blinded)군: 9명 (1.4%) 이었음.
- 총 112명(17.6%)의 환자가 연구 치료를 중단했고, 특히 에트라시모드 2mg 26주 이상 투여한 그룹의 중단 비율은 8.3% 에트라시모드 26주 이하 투여군(20.7%) 및 위약 그룹(21.5%)에 비해 낮았음.
- 연구 치료 중단 이유 중 가장 흔한 것은 효능부족(42명, 37.5%) 자발적 중단(31명, 27.7%), 이상반응으로 인한 중단(16명, 14.3%)였음. 에트라시모드 투여군에서 효능 부족 및 이상 반응으로 인한 중단율(34.3, 13.4%)은 위약(42.2, 15.6%)대비 낮았음. 데이터 분석 시점 기준으로 연구 치료를 완료한 참여자는 없었음.</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="7">가교자료</td></tr>
<tr><td>3상</td><td colspan="5">ES101002
▪ 무작위배정, 위약 대조, 이중눈가림, 다기관

▪ 18-75세의 중등증 내지 중증 활동성 UC가 있고 mMS가 4-9점인 시험대상자

▪ 51개기관, 중국, 대만, 한국 총 66명 등록, 65명 Safety set</td><td colspan="2">[목적]
▪ 에트라시모드 공개 투여 치료를 받는 환자의 안전성과 내약성을 평가
• 에트라시모드가 시간에 따른 증상반응을 달성에 미치는 영향 평가
• 에트라시모드가 시간에 따른 증상관해를 달성에 미치는 영향 평가
• 에트라시모드가 시간 경과에 따른 완전 증상 완화 달성에 미치는 영향 평가

[유효성 결과]
<table><tr><td></td><td>위약
N=135</td><td>이 약 2mg
N=274</td></tr><tr><td></td><td>n (%)</td><td>n (%)</td></tr><tr><td>12주차 평가변수</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td>임상적 관해</td><td>17 (15)</td><td>55 (25)</td></tr><tr><td>내시경적 개선</td><td>21 (19)</td><td>68 (31)</td></tr><tr><td>증상적 관해</td><td>33 (30)</td><td>104 (47)</td></tr><tr><td>점막 치유</td><td>10 (9)</td><td>36 (16)</td></tr><tr><td>임상반응</td><td>46 (41)</td><td>138 (62)</td></tr><tr><td></td><td>위약
N=80</td><td>이 약 2mg
N=77</td></tr><tr><td>52주차 평가변수</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td>임상적 관해</td><td>10 (13)</td><td>37 (48)</td></tr><tr><td>내시경적 개선</td><td>12 (15)</td><td>47 (61)</td></tr><tr><td>증상적 관해</td><td>22 (28)</td><td>49 (61)</td></tr><tr><td>점막 치유</td><td>7 (9)</td><td>40 (52)</td></tr></table></td></tr>
</table>

단계	시험 (번호/ 저널 명)	디자 인	대상 환자	투여용 량 및 방법	투 여 기 간	평가항목	결과
							[안전성 결과] ▪ 유도기, 유지기 또는 OL기간 동안 치명적인 결과를 초래하는 이상반응은 보고되지 않았음. ▪ OL기간 동안 최소 1건의 TEAE를 보고한 시험대상자는 34명(52.3%)였고 2등급 이상의 TEAE를 보고한 피험자는 2명(3.1%, ALT증가, 궤양성대장염)이었고 ALT증가는 약물과 연관성이 있을 것으로 판단되었음. ▪ 가장 흔한 이상반응 TEAE는 감염 및 기생충(16.9% [11명]), 검사(16.9% [11명]), 소화기계 장애(10.8% [7명]), 심혈관 장애(6.2% [4명]) 및 신경계 장애(6.2% [4명])이었고, PT별로 가장 자주 보고된 TEAEs는 상기도 감염(7.7% [5명]) 및 알라닌 아미노전이효소(ALT) 증가(7.7% [5명])였으며, 이어 아스파르트산 아미노전이효소(AST) 증가(6.2% [4명]), 감마-글루타밀 전이효소(GGT) 증가(6.2% [4명]), 알칼리성 인산가수분해효소(ALP) 증가(4.6% [3명]) 순이었음. ▪ ADR 약물과의 연관성이 의심되는 환자는 15명(23.1%)였음. ▪ SAE는 2명의 시험대상자에서 심각한 TEAE가 관찰되었고 (심각한 궤양성대장염, type1 2도 방실 차단) 약물과의 연관성이 있다고 판단하여 치료중단하였음. ▪ 보고된 AESI는 1도 방실차단(1.5% [1명의 피험자]), 2도 방실차단(1.5% [1명의 피험자]), 대상 포진(1.5% [1명의 피험자]), 그리고 알라닌 아미노전이효소 증가(1.5% [1명의 피험자])였음.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 2건의 제3상 임상시험(APD334-301, APD334-302)을 실시하였음.
  이 중 APD334-301은 52주 treat-through 시험을 통해 유지기간까지의 유효성 및 안전성을 평가하였고 APD334-302는 유도요법 이후 유지기간은 공개연장(APD334-303)으로 현재 진행중임.

[시험 방법]

- 시험디자인 : 글로벌 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조
  시험 대상자가 2:1 비율로 무작위 배정되어 에트라시모드 2mg 또는 위약을 1일 1회 투여

층화요인 (a)시험 등록시 생물학적 제제 또는 JAK억제제 요법에 대한 경험 여부,
(b)베이스라인 코르티코스테로이드 사용
(c)베이스라인 질병 활성(MMS: 4~6 또는 7~9)

- 시험대상자 주요 선정기준
  - 16~80세로 중등증 내지 중증 활동성 UC가 있음

- 하나 이상의 기존 요법(즉, 경구 5-ASA, 코르티코스테로이드, 티오퓨린), 생물학적 제제 요법, 또는 JAK 억제제요법에 부적절한 반응, 반응 소실, 또는 불내성을 보인 과거력
- 스크리닝 ≥ 3개월 전 에 UC를 진단받았으며 내시경 및 조직학 증거로 확인됨
- 내시경을 통해 활동성 UC가 확인되었으며 ≥ 10 cm 직장 침범이 있음

o 중등증 내지 중증 질환에 대한 내시경 및 RB 기준을 포함하여, 선정에 대한 다른 적합성 기준을 충족하며 베이스라인에 직장염만 있는(즉, 고립성 직장염) 시험대상자는 등록된 전체 시험대상자의 15%로 제한되었다.

- ES ≥ 2 및 RB 점수 ≥ 1을 포함한 MMS 4~9로 정의되는 중등증 내지 중증 활동성 UC

• 시험대상자 수
- APD334-301(에트라시모드 N = 289, 위약 N = 144)
- APD334-302(에트라시모드 N = 238, 위약 N = 116)

• 투여방법 및 투약기간

○ 유도기
- APD334-301, APD334-302 모두 12주 이중 눈가림 유도 치료 기간으로 에트라시모드 2mg 또는 위약을 1일 1회 투여하였음.

○ 유지기
- APD334-301 12주 유도 후 추가적인 40주 이중 눈가림 치료기간으로 에트라시모드 2mg 또는 위약을 1일 1회 투여하였음. 12주에 반응자의 재무작위배정이 아닌 투여 유지 방식(treat-through)설계를 통해 에트라시모드에 지속적으로 노출된 환자에서의 임상 효과에 대해 평가하였음.

• 허용 약물
- 경구 AZA 또는 6-MP와 같은 면역억제제는 스크리닝 시점에 허용되었지만 무작위배정 ≥ 2주 전에 중단해야 했다.
- 경구 5-ASA 또는 의약용 프로바이오틱스를 투여받고 있는 시험대상자는 시험기간 동안 안정적인 용량을 유지해야 했다.
- 경구 코르티코스테로이드 요법(프레드니손의 안정적인 용량 ≤ 20 mg/day, 부데소니드의 안정적인 용량 ≤ 9 mg/day, 또는 스테로이드 등가량)은 해당 용량이 스크리닝 내시경 평가 직전 4주 동안 안정적이었다면 12주 치료 기간 동안 지속할 수 있었다.
- 시험대상자는 시험 APD334-301에서 제12주 이후 코르티코스테로이드를 점감해야 했다.
- 생물학적 제제 및 저분자 요법(예, JAK 억제제)은 금지되는 병용 약물이었다.

[평가 방법]

① 유효성 평가

	APD334-301		APD-302
	유도기간	유지기간	유도기간
일 차 유효성 평가변	·제12주에 임상적 관해를 달성한 시험대상자 비율	· 제52주에 임상적 관해를 달성한 시험대상자 비율	제12주에 임상적 관해를 달성한 시험대상자 비율
	·임상적 관해는 다음과 같은 MMS의 개별 하위 점수가 포함된 종합 점수로 정의했다: SF 하위		

수	점수 = 0 (또는 = 1 및 베이스라인 대비 ≥ 1점 감소), RB 하위 점수 = 0, 및 ES ≤ 1(취약성 포함).	
이 차 유효성 평가변수	제12주 및 제52주에 ● 내시경적 개선(ES ≤ 1로 정의됨)을 달성한 시험대상자 비율 ● 증상적 관해(SF 하위 점수 = 0[또는 = 1 및 베이스라인 대비 ≥ 1점 감소] 및 RB 하위 점수 = 0로 정의됨)를 달성한 시험대상자 비율 ● 점막 치유(조직학적 관해 및 내시경적 개선을 의미하기도 함)(취약성을 제외하고, 지보스(Geboes) 지수 점수 < 2.0으로 측정된 조직학적 관해를 동반한 ES ≤ 1로 정의됨)를 보인 시험대상자 비율. * 매우 보수적인 기준(즉, Geboes < 2.0로, 상피에 호중구가 없고 고유판에서 증가가 확인되지 않음을 나타냄)을 사용하여 조직학적 개선과 함께 독립적인 중앙 판독을 통해 내시경의 점막 염증을 평가하는 척도를 사용하는 것은 국제 합의(Ma 2021)와 포지션 페이퍼(Magro 2020)를 통해 뒷받침된다. ● 코르티코스테로이드 미사용 임상적 관해(제52주 직전 ≥ 12주 동안 코르티코스테로이드를 사용하지 않은 제52주에 임상적 관해로 정의됨)를 달성한 시험대상자 비율 ● 지속적인 임상적 관해를 달성한 시험대상자 비율(제12주 및 제52주 모두에서 임상적 관해)	제12주에 ● 내시경적 개선(ES ≤ 1로 정의됨)을 달성한 시험대상자 비율 ● 증상적 관해(SF 하위 점수 = 0[또는 = 1 및 베이스라인 대비 ≥ 1점 감소] 및 RB 하위 점수 = 0로 정의됨)를 달성한 시험대상자 비율 ● 점막 치유(조직학적 관해 및 내시경적 개선을 의미하기도 함)(지보스(Geboes) 지수 점수 < 2.0으로 측정된 조직학적 관해를 동반한 ES ≤ 1로 정의됨)를 보인 시험대상자 비율.

② 안전성 평가

- 치료관련 이상반응(TEAE), 중대한 AE (SAE), 시험약 중단을 초래한 TEAE, 특별 관심 대상 TEAE의 발생률, 중증도, 인과관계. 임상 실험실 척도, 활력징후, ECG, 폐기능검사, 신체검사, 광간섭단층촬영의 베이스라인 대비 임상적으로 유의한 변화
- 특별 관심대상 이상반응

S1P1R 조절의 결과일 수 있는 잠재적인 이상반응은 시험 기간 동안 면밀하게 모니터링한다. 이런 AE 에는 서맥, 심장전도이상(2 도 이상의 AV 차단), 황반부종, 악성종양, 심각한 감염 또는 기회성 감염, 폐 영향 및 간 영향 등이 포함된다. 본 시험의 독립적인 DSMB 가 첫 환자 투여 시작 시점부터 분기별로 안전성 검토를 실시한다. 이런 사건의 모니터링에 대한 특별 고려사항은 다음과 같다.

- 서맥 및 심장전도이상(예: 증상성 서맥, 2 도 AV 차단, QT 연장)
- 폐영향
- 간영향
- 황반부종
- 악성종양
- 심각한 감염 또는 기회성 감염

③ 통계분석방법

○ 분석군

- 통합 분석대상군(PAS)은 APD334-301 및 APD334-302 시험에서 시험 요법을 1회 이상 투여받은 모든 무작위배정 대상자로 구성되었다.
- 두 핵심 제3상 시험 모두, 기본 유의 수준은 0.05였으며, CI는 95%였고, 분석 설명에 달리 명시되지 않는 한 모든 검정은 양측이었다. 집단별(family-wise) 제1종 오류율은 일차 및 주요 이차 평가변수에 대한 고정 α 수준 0.05(양측)으로 통제되었다.
- 통합 분석(APD334-301 및 APD334-302 시험에서 위약과 에트라시모드 2 mg의 비교)의 보고 및 개별 시험 결과의 비교를 위해 베이스라인 MMS 5~9의 PAS('통합 분석'으로 지칭, PAS의 하위 집합)를 이용했다. 개별 핵심 시험 결과의 경우, 시험별 전체 분석대상군(FAS)은 시험 요법을 1회 이상 투여받은 모든 무작위배정 대상자로 구성되었다. 통합 분석과 마찬가지로, 베이스라인 MMS 5~9의 FAS가 일차 분석 집단으로 보고되었다. 통합 분석 및 개별 시험 결과 양측 각각에 대한 보완 분석으로써, NRI를 통해 결측 데이터를 처리한 베이스라인 MMS 4~9의 PAS 또는 FAS 내 모든 대상자에 대해 일차 및 주요 이차 유효성 분석을 반복했다.
- 안전성 분석대상군은 에트라시모드 시험에서 시험 요법을 1회 이상 투여받은 모든 대상자로 구성되었다. 통합 안전성 분석에서 안전성에 대한 일차 평가는 UC 시험대상자로 구성된 3개의 통합군(pool)에 기반한다: 핵심 UC 통합군, 위약-대조 UC 통합군, 모든 UC 통합군. UC 외 시험대상자를 포함하는 통합군(UC 외[AD 및 AA 시험대상자] 통합군 및 모든 적응증 통합군)은 보조 안전성 정보로서 포함된다.

[결과]

- 인구학적 정보 및 베이스라인 특성

- PAS의 베이스라인 특성은 중등증 내지 중증 UC 환자에서 전형적인 것들이었다. 대상자의 연령 중앙값은 38세(범위, 16~78세)로 주로 백인이었으며 절반 이상이 남성이었다(56.9%). 전체적으로 대상자의 7%에서 고립성 직장염(Proctitis), 32.8%에서 전대장염(pancolitis), 59.8%에서 좌측 결장염/직장에스상결장염이 있었다. 등록 당시, 대상자의 29.7%가 베이스라인 시점에 코르티코스테로이드를 사용했고 73.4%는 생물학적 제제 또는 JAK 억제제를 투여한 경험이 없었다. 모든 무작위배정 대상자가 ES ≥ 2 및 RB ≥ 1을 보고했다. 대다수의 대상자가 백인(82.5%) 및 남성(56.9%)이었고 히스패닉 또는 라틴계에 해당하지 않았다(94.5%). PAS에서 지역별 등록의 분포는 다음과 같았다: 북아메리카, 13.7%; 서유럽, 8.1%; 동유럽, 58.1%; 기타, 20.1%. APD334-302 시험에 일본이 포함되어 아시아인 대상자가 더 많이 등록된 점을 포함한 지역별 등록을 제외하면, 인구학적 정보 및 베이스라인 특성은 APD334-301 및 APD334-302 시험 간에 유사했다. 집단은 중등증 내지 중증의 활동성 UC 질병이 있는 환자를 대변했다. UC 지속기간의 중앙값은 4.7년이었다.
- (시험 치료 노출) 에트라시모드 치료 기간은 설계에 따라 시험 간에 달랐다. 시험 APD334-301 및 APD334-302 전반에서 총 527명의 시험대상자가 에트라시모드 2 mg을 투여받았으며 평균 치료 노출은 26.3주였다
- (병력 및 병용 약물) 통합 치료군에서 병용 약물로 보고된 가장 흔한 ATC 2 치료 계열에는 시험에서 필요한 대장내시경 절차와 관련된 약물(변비를 위한 약물[86%], 마취제[43.1%] 및 항정신병약[22.2%])과 더불어 UC 치료에 사용된 약물(지사제[79.5%] 및 전신용 코르티코스테로이드[27.3%])이 있었다. 다른 흔한 병용

약물 계열에는 철분 및 비타민 B12 요법(22.5%)과 같은 항빈혈제 의약품; 산 관련 장애 약물(17.5%); 기타 비타민(15.2%); COVID-19 백신을 포함한 백신(14.1%); 및 전신용 항균제(12.3%)가 있었다. 병용 약물 사용은 치료군 전반에서 유사했다. 보고된 가장 흔한 병력의 기관계 대분류는 UC가 포함된 위장관 장애(95.4%)였다. 병력 장애의 추가로 흔한 기관계 대분류는 외과적 및 내과적 시술(25.8%), 근골격 및 결합 조직 장애(24.1%), 및 대사 및 영양 장애(23.8%)였다. 병력은 치료군 전반에서 유사했다.

[유효성 평가 결과]

• 일차 유효성 평가 변수

- 시험대상자 수 산출시 군간 효과크기 : 12주 12.5%, 52주 13.5%로 설계하였음(위약 10%예상).
- 일차 평가변수인 제12주의 임상적 관해는 개별 시험과 통합 분석 모두 위약 대비 높은 관해율(통합 분석에서 에트라시모드 2mg 투여군 26.0%, 위약 10.7%). APD334-301 시험의 공동 일차 평가변수인 제52주의 임상적 관해도 위약 대비 높은 관해율을 나타내었다. (위약 6.7%, 에트라시모드2mg 투여군 32.1%)
- 에트라시모드군에서 제12주에 임상적 관해에 도달한 대상자의 비율이 비슷했다. APD334-302 시험에서 위약 반응자 비율이 더 높은 상황에서, 위약과 에트라시모드 간의 비율 차이는 APD334-302 시험(9.60%)보다 APD334-301 시험(19.60%)에서 더 컸다. 제12주에 임상적 관해의 민감도 및 보충 분석(MMS 4~9)은 일차분석 결과와 일치하였다.

• 이차 유효성 평가 변수

1) 제12주의 주요 이차 평가변수

- 내시경적 개선(에트라시모드 2mg군 33.1%, 위약군 16.2%), 증상적 관해(에트라시모드 2mg군 46.4%, 위약군 25.1%), 점막치유(에트라시모드 2mg군 19.0%, 위약군 6.5%)를 달성한 대상자의 비율은 모두 위약에 비해 에트라시모드 2 mg을 투여받은 대상자에서 유의하게 더 높았다. 전반적으로 민감도 및 보충 분석은 일차분석의 결과와 유사하였다.

2) 제52주의 주요 이차 평가변수

- 52주까지 임상시험은 APD334-301에서만 수행되었고, 해당 임상시험에서 제52주에 내시경적 개선, 증상적 관해, 점막 치유, 코르티코스테로이드를 사용하지 않은 임상적 관해를 달성한 대상자의 비율은 위약에 비해 에트라시모드 2 mg을 투여받은 대상자에서 유의하게 더 높았다. 내시경적 개선은 에트라시모드 37.2%, 위약군 10.4%였고, 점막 치유는 에트라시모드군 26.6%, 위약군 8.1%, 코르티코스테로이드를 사용하지 않은 임상적 관해는 에트라시모드군 32.1%, 위약군은 6.7%였다. 지속적으로 임상관해를 나타낸 비율은 에트라시모드군에서 17.9%(49/274) 위약군은 2.2%(3/135)으로 52주 동안 에트라시모드 투여군에서 위약 대비 안정적으로 유지됨을 확인하였다.

3) 추가 유효성 평가변수

가) APD334-301 시험의 추가 이차 평가변수

- 12주 및 52주차 모두 임상반응, 점막 치유, 내시경적 정상화를 나타낸 시험대상자의 비율)
- APD334-301 시험의 경우, 12주에서 52주차에 임상반응을 나타낸 대상자의 비율은 위약에 비해 에트라시모드 2 mg을 투여받은 대상자에서 유의하게 더 높았다(에트라시모드 44.9%, 위약군 18.5%). 뿐만 아니라, 12주 및 52주에서 점막 치유가 유지된 대상자의 비율은 에트라시모드군에서 13.5%, 위약군에서 2.2%였고, 내

시경적 정상화를 나타낸 대상자의 비율도 위약 대비 에트라시모드투여군에서 통계적으로 유의한 개선을 나타내었다(에트라시모드 14.6%, 위약군 4.4%)

나) 질병 활성도 평가변수

- RB(Rectal blood), SF(Stool frequency), 복통, 대변 절박을 포함한 임상적으로 중요한 질병 활성도 평가변수를 사용하여 평가했을 때, 에트라시모드는 초기 시점(대체로 제2주 또는 4주)에 그리고 제52주까지 지속적으로 위약에 비해 더 큰 질병 활성도를 나타냈다

① 수정된 Mayo 점수(modified Mayo score)

· modified mayo score는 객관적인 지표(ES 내시경 소견, RB 직장 출혈, SF 대변 횟수 만을 포함)에만 초점을 맞춘 질병 활성 평가변수로 0~9점으로 나타내었다

- 12주 통합 분석에서, 위약에 비해 에트라시모드 2 mg을 투여받은 대상자에서 제12주에 MMS의 베이스라인 대비 변화가 유의한 차이를 나타내었다. (LS 평균 차이: -1.34 [95% CI: -1.70, -0.99])
- 제52주 APD334-301 시험의 경우, 위약에 비해 에트라시모드 2 mg을 투여받은 대상자에서 제52주에 MMS의 베이스라인 대비 변화가 유의한 차이를 나타내었다(LS 평균 차이: -1.40 [95% CI: -2.09, -0.70])

② 방문별 증상적 관해(symptomatic remission)

- APD334-301 시험에서 위약에 비해 에트라시모드를 투여받은 대상자의 경우에 증상적 관해가 신속하게 발생했다.

· 위약에 비해 에트라시모드 투여 시에 제2주까지 증상적 관해(SF 하위 점수 = 0 [또는 =1이고 베이스라인 대비 ≥ 1점 감소한 경우] 및 RB 하위 점수 = 0)에 도달한 대상자의 비율이 유의하게 더 높았으며(위약 8.9%, 에트라시모드군 15.3%), 각각의 후속 방문 시에 계속 증가했고 제52주까지 그러한 증가가 지속되었다. 마찬가지로, 위약에 비해 에트라시모드 투여 시에 제4주까지 증상적 완전 관해(SF 하위 점수 = 0 및 RB 하위 점수 = 0)를 달성한 대상자의 비율이 유의하게 더 높았다. 이러한 개선은 이후 몇 주 동안 더욱 증가했고 제52주까지 유지되었다.

- APD334-302 시험의 경우, 증상적 관해 및 증상적 완전 관해에 대해 유사한 결과가 관찰되었다. 증상적 관해에 대한 에트라시모드와 위약 간의 차이는 제2주에 수치상으로 더 컸고 제4주에 유의하게 더 컸으며 제12주까지 지속되었다. (위약 16.1%, 에트라시모드군 27.5%)

③ 직장 출혈 하위 점수

- 12주 통합 분석에서, 위약에 비해 에트라시모드 2 mg을 투여받은 대상자에서 제12주에 RB 하위 점수의 베이스라인 대비 변화가 더 컸다.(LS 평균 차이: -0.40 [95% CI: -0.53, -0.27])

④ 배변 빈도 하위 점수

- 12주 통합 분석에서, 위약에 비해 에트라시모드 2 mg을 투여받은 대상자에서 제12주에 SF 하위 점수의 베이스라인 대비 변화가 더 컸다.(LS 평균 차이: -0.52[95% CI: -0.68, -0.36])

⑤ 대변 절박 NRS

- 12주 통합 분석에서, 위약에 비해 에트라시모드 2 mg을 투여받은 대상자의 경우에 제12주에 대변 절박 NRS의 감소가 나타났다. (LS 평균 차이: -1.40[-1.91, -0.90])
- APD334-301 시험에서는 제52주에 대변 절박 NRS의 베이스라인 대비 변화를 통해 에트라시모드 2 mg의 52주 투여를 완료한 대상자가 위약과 유사하였다. (베이스라인 대비 평균 [SD] 변화: 에트라시모드: -4.3 [3.00]; 위약: -4.0 [3.10])

⑥ 복통 NRS

- 12주 통합 분석에서, 위약에 비해 에트라시모드 2 mg을 투여받은 대상자의 경우에 제12주의 복통 NRS 변화가 더 컸다.
- APD334-301 시험에서 제52주에 복통 NRS의 베이스라인 대비 변화는 위약에 비해 에트라시모드 2 mg의 52주 투여를 완료한 대상자에서 유의한 차이를 나타내었다(베이스라인 대비 평균 [SD] 변화: 에트라시모드: -3.3 [2.78]; 위약: -1.9 [2.46])

⑦ UC관련 입원

- 제12주까지 병용 UC 관련 입원 및 수술은 통합 분석 및 개별 시험의 치료군 전반에서 유사했다. 입원 발생은 통합 치료군 또는 개별 시험의 어느 치료군에서도 1.5%를 초과하지 않았다.

다) 삶의 질 평가변수 및 환자 보고 결과

- 제12주에 IBDQ, SF-36, WPAI-UC 점수의 개선은 위약에 비해 에트라시모드에서 유의한 차이를 나타내었다.

4) 하위 집단에서의 결과 비교

① 베이스라인 시점의 경구용 코르티코스테로이드 사용

- 제12주의 임상적 관해, 내시경적 개선, 증상적 관해, 점막 치유 결과와 관련하여, 에트라시모드는 베이스라인 시점의 경구용 코르티코스테로이드 사용에 대한 차이와 무관하게 유효했다. 제52주의 임상적 관해, 내시경적 개선, 증상적 관해, 점막 치유와 관련하여 에트라시모드는 베이스라인 시점의 경구용 코르티코스테로이드 사용에 대한 차이와 무관하게 유의한 차이를 나타내었다

12주 투여 후 임상관해율

· 경구 코르티코스테로이드 사용 : 핵심UC통합에서 위약 14/72(19.4%), 에트라시모드 44/147(29.6%)

· 경구 코르티코스테로이드 미사용 : 핵심UC통합에서 위약 13/175(7.4%), 에트라시모드군85/349(24.4%)

· 52주 투여 후 임상관해율 : 위약군 8/102(7.8%), 55/196(28.1%)

② 시험 참여 시의 이전 생물학적 제제/JAK 억제제 요법

- 핵심 시험 2건 모두에서 제12주의 임상적 관해, 내시경적 개선, 증상적 관해, 점막 치유 결과와 관련하여 에트라시모드는 시험 참여 시 생물학적 제제/JAK 억제제 요법에 대한 베이스라인 노출의 차이와 무관하게 유의한 차이를 나타내었다
- 베이스라인 시점에 생물학적 제제 또는 JAK 억제제 요법에 대한 이전 노출이 있었던 대상자(위약 n = 80, 에트라시모드 n = 154)에서 제12주의 임상적 관해는 위약에 비해 에트라시모드를 투여받은 대상자에서 유의한 차이를 나타내었다(이전에 노출된 경우의 % 차이 [95% CI]: 10.78 [2.37, 19.20])
- 제52주의 임상적 관해 (이전 노출이 없는 경우: % 차이: 28.97 [95% CI: 20.45, 37.49]; 이전 노출이 있는 경우: % 차이: 13.86 [95% CI: 2.30, 25.41]), 내시경적 개선, 증상적 관해, 점막 치유 결과와 관련하여 에트라시모드는 시험 참여 시 생물학적 제제/JAK 억제제 요법에 대한 노출 차이와 무관하게 유효했다. 이전에 1가지를 초과하는 생물학적 제제 또는 JAK 억제제 요법에 노출된 대상자의 경우, 이전에 1가지 생물학적 제제 또는 JAK 억제제에 노출된 대상자에 비해 반응자 비율이 대체로 더 낮았다.

· 52주 투여 후 임상관해율(1개 사용) : 위약군 2/25(8.0%), 13/44(29.5%)

· 52주 투여 후 임상관해율(1개 초과사용) : 위약군 1/20(5.0%), 6/40(15.0%)

③ TNFa억제제의 이전 치료 실패

- 이전에 TNFα 억제제에 실패한 하위군의 경우 임상적 관해, 내시경적 개선, 증상적 관해, 및 점막 치유에 대한 반응자 비율은 에트라시모드가 위약에 비해 수치적으로 더 컸다. 이전에 TNFα 억제제에 실패한 하위군에서 관찰된 에트라시모드 2 mg과 위약간 차이는 이전에 TNFα 억제제에 실패하지 않은 하위군보다 수치적으로 더 작았다. 에트라시모드는 제52주에 임상적 관해, 내시경적 개선, 증상적 관해, 및 점막 치유 결과에 관하여 시험대상자에게 TNFα 억제제의 이전 실패가 있었는지 여부에 관계없이 유의한 차이를 나타내었다.

12주 투여 후 임상관해율

· TNFa 이전치료 실패 : 핵심UC통합에서 위약 3/53(5.7%), 에트라시모드 10/94(10.6%)

· TNFa 이전치료 미사용 : 핵심UC통합에서 위약 24/194(12.4%), 에트라시모드군 119/402(29.6%)

· 52주 투여 후 임상관해율 TNFa 이전치료 실패 : 위약군 2/30(6.7%), 10/50(20.0%)

④ 경구 5-ASA 단독의 이전 UC 치료 실패

- 시험 등록 전 UC를 위한 이전 치료에서 경구 5-ASA에만 실패했던 시험대상자 하위군에서(경구 5-ASA 단독의 이전 UC 치료 실패 = 예) 그리고 이러한 시험대상자를 제외한 하위군에서(경구 5-ASA 단독의 이전 UC 치료 실패 = 아니요), 에트라시모드는 제12주에 임상적 관해, 내시경적 개선, 증상적 관해, 및 점막 치유 결과에 관하여 효과적이었다. 에트라시모드는 제52주에 임상적 관해, 내시경적 개선, 증상적 관해, 및 점막 치유 결과에 관하여 시험대상자에게 TNFα 억제제의 이전 실패가 있었는지 여부에 관계없이 유의한 차이를 나타내었다

12주 투여 후 임상관해율

· 5-ASA 이전치료 실패 : 핵심UC통합에서 위약 1/20(5.0%), 에트라시모드 16/48(33.3%)

· 5-ASA 이전치료 미사용 : 핵심UC통합에서 위약 26/227(11.5%), 에트라시모드군113/448(25.2%)

· 52주 투여 후 임상관해율 5-ASA 이전치료 실패 : 위약군 10/115(8.7%), 73/244(29.9%)

④ 베이스라인 MMS

- 핵심 시험 2건 모두에서, 제12주의 임상적 관해, 내시경적 개선, 증상적 관해, 점막 치유 결과와 관련하여 에트라시모드는 베이스라인 MMS의 차이와 관계없이 유익성을 수반한 유효성이 있었다. 제52주의 임상적 관해, 내시경적 개선, 증상적 관해, 점막 치유 결과와 관련하여, 에트라시모드는 베이스라인 MMS의 차이와 관계없이 유의한 차이를 나타내었다.

12주 투여 후

· MMS 4~6 임상관해율 : 핵심UC통합에서 위약 14/97(14.4%), 에트라시모드 69/191(36.1%)

· MMS 7~9 임상관해율 : 핵심UC통합에서 위약 46/150(8.7%), 에트라시모드군60/305(19.7%)

⑤ 고립성 직장염(proctitis)

- 핵심 시험 2건 모두에서 제12주의 임상적 관해, 내시경적 개선, 증상적 관해, 점막 치유 결과와 관련하여 에트라시모드는 대상자의 질병이 직장에 국한되었는지(고립성 직장염) 더 광범위했는지와 무관하게 유의한 차이를 나타내었다

- 제52주에 에트라시모드는 고립성 직장염이 있는 대상자에서 임상적 관해, 내시경적 개선, 증상적 관해 결과와 관련하여 유의한 차이를 나타내었다. 위약과 비교하여 에트라시모드 2 mg을 투여받은 고립성 직장염 대상자에서 제52주의 점막 치유 비율이 더 높지는 않았다. 이러한 결과는 고립성 직장염이 있는 대상자의 수가 적었다는 점을 고려할 필요가 있다.(등록 당시 전체 집단의 8.3%)

· Proctitis : 핵심UC통합에서 12주에 임상관해율 위약 3/19(15.8%), 에트라시모드 16/37(43.2%)
52주에 임상관해율 위약 1/9(11.1%), 에트라시모드 12/27(44.4%)

[안전성 평가 결과]

• 안전성 분석 집단

- 안전성 분석대상군은 에트라시모드 시험에서 시험 요법을 1회 이상 투여받은 모든 대상자로 구성되었다. 통합 안전성 분석에서 안전성에 대한 일차 평가는 UC 시험대상자로 구성된 3개의 통합군(pool)에 기반한다: 핵심 UC 통합군, 위약-대조 UC 통합군, 모든 UC 통합군.

• 전체 노출량

- 핵심 UC 통합군에서 527명의 대상자는 에트라시모드 2 mg을 1회 이상 투여받았고 위약을 1회 이상 투여받았으며, 이는 각각 총 265.6 및 103.0 대상자-년의 노출이었다. 위약군(20.68주)에 비해 에트라시모드 2 mg군(26.29주)에서 시험 요법에 대한 평균 노출이 더 컸다. 핵심 UC 통합군에서 ≥ 52주 동안 노출된 대상자는 에트라시모드 2 mg군에서 132명인 것에 비해 위약군에서 40명이었고, ≥ 26주 동안 노출된 대상자는 에트라시모드 2 mg군에서 185명인 것에 비해 위약군에서 56명이었다.

• 이상 반응 요약

- 위약 대조 UC 통합군에서 1건 이상의 TEAE를 경험한 대상자의 비율은 2가지 에트라시모드군 모두에서 비슷했으며(에트라시모드 2 mg: 346명, 60.0%, EAIR 2.34; 에트라시모드 < 2 mg 31명 59.6%, EAIR 4.06); 1건 이상의 TEAE를 경험한 대상자의 비율은 위약에 비해 2가지 에트라시모드군 모두에서 더 높았다(162명, 51.6%, EAIR 2.24)
- 에트라시모드 2 mg군 대상자의 ≥ 1%에서 발생했으며 위약에 비해 에트라시모드 2 mg에서 더 빈번하게(≥ 1%) 보고된 TEAE는 다음과 같았다: 두통, 발열, 오심, 어지러움, 감마 글루타밀 전이효소 증가, 고혈압, 요로감염, 알라닌 아미노전이효소 증가, 구토, 혈액 크레아틴 포스포키나제 증가, 설사, 고창, 고콜레스테롤혈증, 서맥
- TEAE를 경험한 대상자(모든 투여군) 중 ≥ 90%가 1 또는 2등급(경증 내지 중등증)에 해당하는 중증도의 TEAE를 경험했으나, 에트라시모드 2mg군과 위약군에서 각 2명이 4등급 TEAE를 겪었고, 에트라시모드 < 2mg군에서는 해당하는 시험대상자가 없었다.(에트라시모드 2 mg: 림프구감소증, 관상 동맥 질환, 위약: 알라닌 아미노전이효소 증가, 십이지장 궤양 천공)
- 사망은 없었고 SAE 또는 3등급 이상의 TEAE를 경험한 대상자의 비율은 에트라시모드 2 mg(각각 4.5% 및 5.4%의 대상자), 에트라시모드 < 2 mg(각각 5.8% 및 3.8%의 대상자), 위약(각각 5.4% 및 6.1%의 대상자) 간에 대체로 유사하였다. 대부분의 SAE PT는 1가지 이상의 투여군에서 단일 대상자에 의해 보고되었으며, 어느 투여군에서든 ≥ 2명의 대상자에 의해 보고된 SAE PT는 궤양성 대장염, 편두통, 빈혈이었다
- 영구 투여 중단 또는 투여 중지를 초래하는 TEAE를 경험한 대상자의 비율은 위약에 비해 2가지 에트라시

모드군(각각 에트라시모드 1 및 2 mg) 모두에서 더 높았다. 어느 투여군에서든 ≥ 2명의 대상자에서 영구 투여 중단을 초래한 TEAE는 궤양성 대장염, 서맥, 동성 서맥이었다.

- 위약 대조 UC 통합군의 하위 집합인 핵심 UC 통합군에서도 유사한 TEAE를 나타내었다.

- 관심 대상 사건(SDEI)
  - 관심 대상 사건(SDEI)에는 특히 첫 투여 이후의 서맥 및 AV 전도 지연; 고혈압; 황반부종; 폐 장애; 중증 감염; PML을 포함한 기회 감염; 단순포진 또는 대상포진의 감염 또는 발현(flare); 혈청 아미노전이효소 또는 빌리루빈 상승으로 확인된 간 손상; PRES; 악성 종양이 포함되었다. 핵심 UC 통합군과 모든 적응증 통합군에서 수행한 결과, 심혈관계, 황반부종, 감염, 간손상에서 위약 대비 발생률이 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

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

- 유효성·안전성 요약표 참조

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 유효성·안전성 요약표 참조

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

- 통합자료 ISE, ISS 제출

6.5.6. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- "보편적인 치료제(코르티코스테로이드, 면역억제제 등의 치료) 또는 생물학적 제제에 적절히 반응하지 않거나, 반응이 소실되거나 또는 내약성이 없는 성인의 중등증에서 중증의 활동성 궤양성 대장염의 치료"에 대한 안전성·유효성을 입증하는 자료로서 총 2건의 제3상 임상시험이 진행되었으며, 유도 요법 및 유지요법에서 에트라시모드의 유효성이 확인되었음.

- 12주 유도기간과 관련하여 에트라시모드 2mg 1일 1회 투여시 APD334-301 임상시험에서 일차 유효성 평가변수인 일차 유효성 평가변수인 12주 투여시 임상관해율은 에트라시모드군 27.0%, 위약은 7.4%이고, APD334-302 임상시험에서는 에트라시모드군 24.8%, 위약군은 15.2%로 위약군의 임상관해율은 다소 차이가 났으나 우월성을 입증하였음.
- 52주 유지 기간은 APD334-301 임상시험에서만 평가되었고, 일차 유효성 평가변수인 52주 시점에서의 임상관해율은 에트라시모드군에서 32.1%, 위약군에서 6.7%로 위약 대비 우월성을 입증하였음.
- 제 12주 유도 기간에서 주요 이차 평가변수는 증상적 관해와 내시경적 개선 및 점막 치유의 개선을 평가하였고, 제 52주의 유지요법에서는 중상적 관해와 내시경적 개선 및 점막 치유의 개선을 확인하고 추가적으로 코르티코스테로이드를 사용하지 않는 임상적 관해, 제 12주 및 52주 모두에서의 임상적 관해에 대해서 평가하였음.
- 이차 유효성 평가변수인 12주 또는 52주 시점에서의 내시경 개선, 증상적 관해, 점막 치유율은 모두 위약 대비 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다. 유지요법에서의 추가적인 2차 유효성 평가변수인 코르티코스테로이드 free 임상적 관해율은 에트라시모드군에서 32.1%, 위약군에서 6.7% 였고, 12주시점 및 52주 시점 모두에서의 임상 관해율은 에트라시모드군에서 17.9%, 위약군에서 2.2%로 통계적으로 유의미한 차이를 나타내었음.
- 탐색적으로 확인한 중요 증상 전반에 대한 건강 관련 삶의 질 평가(대변 절박 및 복통, IBDQ)에서도 위약 대비 유의한

차이를 보였음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 위약 대조 궤양성대장염 환자에서의 통합군에서 1건 이상의 TEAE를 경험한 대상자의 비율은 에트라시모드 2mg에서 346명(60%), 에트라시모드 2mg 미만 투여군에서 31명(59.6%), 위약군에서 162명(51.6%)로 유사하였음. 위약 대비 에트라시모드 2mg에서 더 빈번하게(1% 이상) 보고된 TEAE는 두통, 발열, 오심, 어지러움, 감마 글루타밀 전이효소 증가, 고혈압, 요로감염, 알라닌 아미노전이효소 증가, 구토, 혈액 크레아틴 포스포키나제 증가, 설사, 고창, 고콜레스테롤혈증, 서맥이었음.
- TEAE를 경험한 환자 중 90%이상이 경증 내지 중등증에 해당하였으나, 에트라시모드 2mg 및 위약군에서 각각 4등급 TEAE를 겪었다(림프구감소증, 관상 동맥 질환, ALT증가, 십이지장궤양 천공).
- SAE 또는 3등급 이상의 TEAE를 경험한 대상자의 비율은 에트라시모드 2mg에서 4.5% 및 5.4%, 위약군은 5.4% 및 6.1%로 군간 유사하였음. 3등급 TEAE를 경험한 29명의 시험대상자 중 15명이 각종 위장관 장애 SOC에 해당하였고, 혈액 및 림프계 장애, 감염 및 기생충 감염 순서로 확인되었다. 2명 이상 확인된 SAE는 궤양성 대장염, 편두통, 빈혈이었고, 투여 중단을 초래한 TEAE는 궤양성 대장염, 서맥, 동성 서맥이었음.
- 약물 관련 TEAE는 에트라시모드 2mg 투여군(14%)에서 위약 대비 빈번(7.7%)하였고 1%이상 확인된 약물 관련 TEAE는 어지러움, 두통, 오심이었음.
- 관심 대상 이상 반응인 서맥, AV 전도 지연, 고혈압, 황반부종, 폐 장애, 감염(중증 감염, 기회 감염, 대상 포진), 간 손상, 가역적 후두부 뇌병증 증후군(PRES), 악성종양에 대해서 평가한 결과, 기허가 제제(오자니모드, 핀골리모드) 대비 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았음.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

• 유익성

- 에트라시모드는 보편적인 치료제(코르티코스테로이드, 면역억제제 등의 치료) 또는 생물학적 제제에 적절히 반응하지 않거나, 반응이 소실되거나 또는 내약성이 없는 성인의 중등증에서 중증의 활동성 궤양성 대장염 환자에게서 에트라시모드 2mg 1일 1회 투여시 임상적, 내시경적, 조직학적이 측면에서 유의하게 개선하였으며 적절한 안전성 및 내약성 프로파일을 가진 효과적인 치료제로 확인되었음.
- 12주 및 52주간의 투여 후에 임상적 관해에 도달한 에트라시모드 2 mg 투여 대상자의 비율이 위약에 비해 유의하게 더 높았다. 제12주 및 제52주 시점에 내시경적 개선, 증상적 관해, 점막 치유의 주요 이차 평가변수도 모두 위약 대비 유의하게 개선되었음. 제52주에 코르티코스테로이드를 사용하지 않는 임상적 관해 및 지속적인 임상적 관해에서도 유의하게 개선되어 UC 대상자에서의 임상적으로 의미 있는 결과와 일관성이 있으며, 환자 보고 결과의 개선을 동반하였음
- 에트라시모드는 대상자가 이전에 생물학적 제제/JAK 억제제 요법을 받았는지 여부와 상관없이, 제12주에 임상적 관해, 내시경적 개선, 증상적 관해, 점막 치유와 관련하여 유효성을 나타내었음. 또한 코르티코스테로이드를 사용하지 않는 임상적 관해(즉, 직전 12주 이상 동안 코르티코스테로이드를 사용하지 않음)는 위약에 비해 통계적으로 유의했음
- 제12주의 임상적 관해, 내시경적 개선, 증상적 관해, 점막 치유 결과와 관련하여 에트라시모드 2 mg은 대상자의 질병이 직장에 국한되었는지(고립성 직장염) 더 광범위했는지와 무관하게 유효성을 나타내었음.

• 위해성 및 위해성 관리

- 중등증 내지 중증의 활동성 UC에 대한 유도 및 유지 요법 조건에서 에트라시모드 2 mg에 대한 노출은 우수한 내약성을 나타냈음. 임상 개발 프로그램에서 아래와 같은 위해성이 규명되었으며, 일반적인 위해성 완화 조치방법 및 추가적인 PV 활동을 통해 이를 완화하고 모니터링할 예정임

  중요한 규명된 위해성 : 황반 부종, 배태아 독성

  중요한 잠재적 위해성 : 중대한 간손상, 악성 종양, 중대한 기회 감염, PRES/경련의 신경학적 사건
- 에트라시모드2mg에서 위약보다 높은 빈도로 1%이상 발생한 약물이상반응(ADR)은 두통, 어지러움, 알라닌 아미노전이효소 증가, 감마 글루타밀 전이효소 증가, 고혈압, 요로 감염, 고콜레스테롤혈증, 서맥이었음.
- 에트라시모드2mg에서 위약보다 높은 빈도로 1%이하 발생한 약물이상반응은 방실차단(1도 또는 2도 mobitz1형), 황반 부종이었음
- 림프구 감소증, 알라닌 아미노전이효소 증가/감마 글루타밀 전이효소 증가, 서맥 및 방실 전도 지연, 고혈압/혈압 증가는 사용상의 주의사항을 참고하여 주기적으로 모니터링 하도록 권고하고 해당 이상반응과 적절하게 관리하도록 권고사항을 반영하였음

• 유익성-위해성 균형에 대한 고찰

- 에트라시모드는 우수한 유익성-위해성 프로파일을 나타내며, 이는 1일 1회 2mg 경구 투여시 중등도 내지 중증 궤양성대장염 성인 환자에서 통계적으로 우수한 유효성을 나타내었음. 이는 코르티코스테로이드 및/또는 6-MP, AZA, 또는 MTX와 같은 면역 조절제를 포함한 기존 요법에 불내성 또는 실패한 시험대상자 및 anti-TNF 또는 기타 생물학적 요법에 대한 1차 또는 2차 비반응자 또는 이러한 요법에 대해 불내성인 다양한 중등도 내지 중증 궤양성대장염 환자 집단에서 내시경 및 조직학적 파라미터에서 임상적으로 의미있는 개선의 유도 및 유지를 입증하였고 안전성도 충분하다고 판단되었음

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

• 별도 가교시험 미실시, 제출한 제3상 임상시험에서 한국인 결과 발췌

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	**Linear**	Non-linear	· 0.1~5 mg 에트라시모드의 단회 경구 용량 투여 후, 에트라시모드의 노출(Cmax 및 AUC)은 용량이 증가함에 따라 대략 비례적으로 증가했다.
Pharmacodynamic	**Flat**	Steep	· 에트라시모드는 건강한 시험대상자에서 1~4 mg/day, UC 환자에서 1~2 mg/day 투여 후 안전하고 내약성이 양호했다. 또한, 이상사례 발생률과 용량 수준 간에 현저한 상관관계는 없었다. 절대 림프구 수(absolute lymphocyte count, ALC)를 기반으로 한 약력학적 평가 결과, 권장 용량 범위 내에서 초기 감소 후 안정화가 관찰되었으며, 과도하거나 진행성인 약력학적 효과에 대한 증거는 확인되지 않았다. 이러한 결과는 권장 용량 범위 내에서 약력학적 효과.농도 관계가 평탄함(flat)을 시사하며, 우수한 내약성을 뒷받침한다
Therapeutic range	**Wide**	Narrow	· 다양한 임상시험의 안전성 결과에 따르면, 에트라시모드는 에

	Less	More likely	Comments
			트라시모드 1~4 mg/day를 투여받은 건강한 시험대상자 및 1~2 mg/day를 투여받은 UC 환자에서 안전하고 내약성이 양호했다. 궤양성 대장염(UC) 환자에서 제안된 임상 경구 투여 요법은 1일 1회 2 mg인 반면, 건강한 성인 대상 시험에서 용량 적정(dose titration)을 통해 평가된 최대 내약 용량이자 최고 반복 투여 용량은 4 mg이었다. 평가된 용량 범위 전반에 걸쳐 용량 제한 독성(dose-limiting toxicity)은 확인되지 않았다. 이는 넓은 치료 용량 범위(therapeutic dose window)를 입증하는 것으로, ICH E5 부록 D에서 우수한 내약성의 지표로 인정되고 있다. · 제출된 Velsipity NDA CTD를 기반으로 한 PopPK 분석에 따르면, 에트라시모드는 총 19건의 임상시험에서 평가되었으며, 여기에는 건강한 성인(간 또는 신장 기능 저하 대상자 포함)을 대상으로 한 제1상 시험과 중등도에서 중증의 활동성 UC 환자를 대상으로 한 제2상 및 제3상 시험이 포함된다. 이러한 임상시험 전반에서 에트라시모드의 단기 및 장기 투여 모두 양호한 내약성을 보였으며, 임상적 사용을 지지하는 우수한 안전성 프로파일이 확인되었다.
Metabolism	**Minimal Multiple pathways**	Extensive Single pathway Genetic polymorphism	· 에트라시모드는 주로 CYP2C8(38%), CYP2C9(37%), CYP3A4(22%)에 의해, 보다 덜한 정도로 CYP2C19(1%), CYP2J2(1%)에 의해 간에서 광범위하게 대사된다. 따라서, 에트라시모드의 대사는 여러 경로에 분포했다.
Bioavailability	**high**	Low	·전임상 시험에서 에트라시모드의 생체이용률은 44%(원숭이)~약 100%(마우스) 범위인 것으로 나타났다. ·또한, APD334-107의 결과는 투여된 [14C]에트라시모드의 흡수 정도가 건강한 시험대상자에서 > 88%임을 보여주었다. ·음식물 영향 임상시험(APD334-007 및 APD334-114)의 결과는 음식이 에트라시모드의 흡수에 영향을 미치지 않음을 입증했다.
Protein binding	Low	**High**	· 에트라시모드는 혈장 단백질(주로 알부민, 산성 당단백질, 지단백)에 결합률이 97.9%로 높은 정도로 결합한다. · 시험 APD334-112에서, 2 mg의 에트라시모드 IR(속방형) 정제를 투여받은 중증 신장애 환자에서 Cmax 및 AUC(AUC0-t 및 AUC0-inf)는 건강한 시험대상자보다 단 19% 및 12% 더 낮았으며, 90% 신뢰구간은 80%~125% 범위 내에 속하여, 신장애 환자에서 이 제품의 용량 조절이 필요하지 않음을 시사했다.

	Less	More likely	Comments
Drug interaction	Little	**High**	· 약물-약물 상호작용(DDI) 시험(APD334-009 및 APD334-116)의 결과는 플루코나졸, 겜피브로질 또는 이트라코나졸과 병용 투여 시 에트라시모드 AUC가 각각 84, 36 및 32% 증가했으며, 리팜핀과 병용 투여 시 에트라시모드 AUC는 49% 감소했음을 보여주었다. 이러한 CYP 효소 억제제/유도제는 에트라시모드 노출의 유의한 증가 또는 감소를 유발할 수 있다. 따라서, 반드시 다음 병용 약물에 주의를 기울여야 한다. · CYP2C9의 중등도 내지 강력한 억제제 및 CYP3A4의 중등도 내지 강력한 억제제인 약물과의 병용은 권장되지 않는다. CYP2C9 느린 대사자 환자에서 중등도 내지 강력한 CYP2C8 또는 CYP3A4 억제제와 함께 에트라시모드를 사용하는 것은 권장되지 않는다. CYP3A4(강력한), CYP2C8(중등도) 및 CYP2C9 (중등도) 병용 유도제(즉, 리팜핀)인 약물과 동시에 사용하는 것은 권장되지 않는다. · 에트라시모드는 막 수송체의 기질이 아니다. 따라서, 수송체 억제제는 에트라시모드의 PK에 영향을 미칠 가능성이 낮다. · 에트라시모드가 약산제이고 IR 제형으로 투여된다는 점을 고려할 때, 에트라시모드 노출은 병용투여된 제산제의 영향을 받을 것으로 예상되지 않는다. · Class Ia (예: 퀴니딘, 프로카인아미드), Class III 항부정맥제(예: 아미오다론, 소타롤), 또는 QT 간격을 연장시키는 기타 약물로 에트라시모드 투여를 시작하기 전에 심장전문의의 조언을 구한다. · 에트라시모드 투여 중 및 투여 후 몇 주 동안 항종양, 면역 조절 또는 비코르티코스테로이드 면역억제 요법의 병용 투여를 피한다.
Mode of action	Non-systemic	**Systemic**	· 에트라시모드는 경구 투여하여 위장관을 통해 흡수된 후 국소 효과보다는 전신 효과가 있다. 그러나, 안전성 및 내약성은 건강한 시험대상자에서 에트라시모드 1~4 mg/day, UC 환자에서 1~2 mg/day 투여 후 양호했다.
Inappropriate use	**Little potential**	High	· 이 제품은 의학적 조언을 엄격히 준수하여 사용되고, 남용 위험이 낮으며, 부적절한 사용 가능성이 낮다. 에트라시모드는 의도적인 과용, 남용 또는 환자에서의 규정을 위반한 사용을 유발할 것으로 알려진 특성이 없다
Multiple co-mediciation	Little	**High**	· 에트라시모드는 보편적인 치료제, 생물학적 제제 또는 JAK 억제제에 대한 반응 실패 후 중등증 내지 중증 UC의 치료에 사용한다. 에트라시모드 UC 임상시험에서, 경구 5-ASA 및 코르티코스테로이드는 병용 약물로 사용이 허용되었다. 임상 진료에서, 글루코코르티코이드는 유도 단계에서 사용할 수 있으나 유

	Less	More likely	Comments
			지 단계에서 장기 치료에는 권장되지 않는다. 처방의의 의학적 결정에 따라, 5-ASA를 병용 약물로 사용할 수 있다. 5-ASA는 주로 간 및 장 점막 세포에서 N-아세틸전이효소에 의해 대사된다. 5-ASA는 사이토크롬 P450 효소에 대해 에트라시모드와 경쟁하지 않는 것으로 간주된다. 에트라시모드와 5-ASA 간에 알려진 약물-약물 상호작용은 없다.

6.6.3. 가교자료평가

- 다국가 3상(APD334-301, APD334-302, ES101002)에 한국인 대상자 포함

임상시험번호	APD334-301, 302			ES01002(동아시아 3상)		
	위약 N=135	이 약 2mg N=274	한국인 이 약 2mg [redacted]	위약 N=135	이 약 2mg N=274	한국인 이 약 2mg [redacted]
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
12주차 평가변수						
임상적 관해	10 (7)	74 (27)	[redacted]	17 (15)	55 (25)	[redacted]
내시경적 개선	19 (14)	96 (35)	[redacted]	21 (19)	68 (31)	[redacted]
증상적 관해	29 (22)	126 (46)	[redacted]	33 (30)	104 (47)	[redacted]
점막 치유	6 (4)	58 (21)	[redacted]	10 (9)	36 (16)	[redacted]
임상반응	46 (34)	171 (62)		46 (41)	138 (62)	
52주차 평가변수	N=144	N=289	[redacted]	N=80	N=77	[redacted]
임상적 관해	9 (7)	88 (32)	[redacted]	10 (13)	37 (48)	[redacted]
내시경적 개선	14 (10)	102 (37)	[redacted]	12 (15)	47 (61)	[redacted]
증상적 관해	25 (19)	119 (43)	[redacted]	22 (28)	49 (61)	[redacted]
점막 치유	11 (8)	73 (27)	[redacted]	7 (9)	40 (52)	[redacted]

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- APD334-301 및 302 핵심임상시험에서 일부, 다국가 임상시험(ES101002) 동아시아 대상 임상시험에서 일부 한국인이 포함되어 수행한 임상시험에서 시험대상자에 대한 자료가 제시되었음. [redacted]한국인 집단은 전세계 집단에 비해 남성의 대상자수가 많았으나 연령, 체중, 베이스라인 질병특성, 노출범위는 전세계 집단과 유사하였음. 경구 코르티코스테로이드 치료에 해당하는 시험대상자는 전세계 집단 대비 한국인에서 더 낮았고, 평균 베이스라인 MMS는 한국인 집단이 더 높았음.
- 유도기간에 유효성 측면에서 동아시아 집단 대비 한국에서의 임상관해율이 낮았으나 위약 대비 유의적인 차이를 나타내었고. 유지기간에는 전체 모집단 및 동아시아 집단과 유사한 경향을 나타내었음. 약동학적 측면에서 동아시아인과 전체 집단 간의 에트라시모드 노출은 유사하였고, 약력학적 측면에서 절대 림프구 수 감소(ALC)는 전체집단과 한국인 집단간에 유사하였음.
- 안전성 측면에서 한국인은 전체 집단과 이상반응 발생빈도 및 종류에서 유사한 양상을 보였으며, 가장 빈번한 SAE는 궤양성 대장염으로 동일하였음.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 효능·효과 및 용법·용량에 대한 안전성 및 유효성을 입증하는 자료로서 치료적 탐색 임상시험 2편, 치료적 확증 임상시험 2편을 제출하였음. 일차유효성 평가변수인 12주 투여시 임상관해율은 APD334-301에서 에트라시모드군 27.0%, 위약은 7.4%이고, APD334-302에서 에트라시모드군 24.8%, 위약군은 15.2%로 위약군의 임상관해율은 다소 차이가 났으나 우월성을 입증하였음. 52주 유지 기간은 APD334-301 임상시험에서만 평가되었고, 일차 유효성 평가변수인 52주 시점에서의 임상관해율은 에트라시모드군에서 32.1%, 위약군에서 6.7%로 위약 대비 우월성을 입증하였음.

- 위약 대조 궤양성대장염 통합군에서 1%이상 보고된 이상반응은 두통, 발열, 오심, 어지러움, 감마 글루타밀 전이효소 증가, 고혈압, 요로감염, 알라닌 아미노전이효소 증가, 구토, 혈액 크레아틴 포스포키나제 증가, 설사, 고창, 고콜레스테롤혈증, 서맥이었고, 중대한 이상반응은 편두통, 빈혈, 궤양성 대장염이었음. 관심 대상 이상반응(서맥, AV 전도 지연, 고혈압, 황반부종, 폐 장애, 감염(중증 감염, 기회 감염, 대상 포진), 간 손상, 가역적 후두부 뇌병증 증후군(PRES), 악성종양)에 대해 평가한 결과 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

국가/지역	승인된 적응증
EU, 영국, 마카오, 이스라엘	보편적인 치료제 또는 생물학적 제제에 적절히 반응하지 않거나, 반응이 소실되거나 또는 내약성이 없는 16 세 이상 환자의 중등증에서 중증의 활동성 궤양성 대장염의 치료
미국	성인에서 중등증 내지 중증 활동성 UC 의 치료.
캐나다	보편적인 치료제 또는 첨단 치료에적절히 반응하지 않거나, 반응이 소실되거나 또는 내약성이 없는 중등증 내지 중증의 활동성 UC 가 있는 성인 환자의 치료.
호주	보편적인, 생물학적 또는 야누스 키나아제 억제제 요법에 적절히 반응하지 않거나, 반응이 소실되거나 또는 내약성이 없는 중등증 내지 중증의 활동성 UC 가 있는 성인의 치료.
싱가포르	UC 에 대한 최소 1 가지 요법에적절히 반응하지 않거나, 반응이 소실되거나 또는 내약성이 없는 성인 환자에서 중등증 내지 중증 활동성 UC 의 치료.
스위스	보편적인 치료제 또는 생물학적 제제에 적절히 반응하지 않거나, 반응이 소실되거나 또는 내약성이 없는 중등증 내지 중증의 활동성 UC 가 있는 성인 환자의 치료.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(제포시아캡슐)과의 허가사항 비교

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	에베레스트메디신코리아(유)	**허가일**	2026.5.20.
제품명	벨시피티정2밀리그램 (에트라시모드)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	ver 2.0(2026.01.20.)
주성분 및 함량	이 약 1정(104.000 mg) 중, 에트라시모드-L-아르기닌 2.762 mg(에트라시모드 2 mg)		
효능·효과	보편적인 치료제(코르티코스테로이드, 면역억제제 등의 치료) 또는 생물학적 제제에 적절히 반응하지 않거나, 반응이 소실되거나 또는 내약성이 없는 성인의 중등증에서 중증의 활동성 궤양성 대장염의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 황반 부종 - 배태아 독성	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동 · 시판 후 조사(사용성적조사)	- 첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 증상성 서맥(전도 장애 포함) - 중대한 기회 감염 - 악성 종양 - 중대한 간 손상 - 가역적 후뇌 병증 증후군(PRES) 또는 경련의 신경학적 사례	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동 · 시판 후 조사(사용성적조사)	- 첨부문서
3. 중요한 부족정보		
- ≥65세 고령 환자의 안전성, 특히 감염, 심혈관 질환 및 안구 질환에 대한 안전성	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동 · 시판 후 조사(사용성적조사)	- 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)