

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2023-10-11	접수번호	20230174799 20230174792 20230174565 20230174800
신청구분	희귀의약품		
신청인 (회사명)	입센코리아(주)		
제품명	빌베이캡슐200마이크로그램(오데빅시바트1.5수화물) 빌베이캡슐400마이크로그램(오데빅시바트1.5수화물) 빌베이캡슐600마이크로그램(오데빅시바트1.5수화물) 빌베이캡슐1200마이크로그램(오데빅시바트1.5수화물)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	오데빅시바트 1.5수화물 * DMF등록대상 성분 아님		
제조/수입 품목	☐ 제조 ☒ 수입	전문/일반	☒ 전문 ☐ 일반
제형/함량	1캡슐(138.0밀리그램) 중 오데빅시바트1.5수화물 0.207밀리그램(오데빅시바트(으)로서 200마이크로그램) 1캡슐(129.0밀리그램) 중 오데빅시바트1.5수화물 0.414밀리그램(오데빅시바트(으)로서 400마이크로그램) 1캡슐(138.0밀리그램) 중 오데빅시바트1.5수화물 0.622밀리그램(오데빅시바트(으)로서 600마이크로그램) 1캡슐(129.0밀리그램) 중 오데빅시바트1.5수화물 1.244밀리그램(오데빅시바트(으)로서 1200마이크로그램)		
최종 허가 사항	허가일자	2024-08-23	
	효능·효과	불임 참조	
	용법·용량	불임 참조	
	사용상의 주의사항	불임 참조	
	저장방법 및 사용기간	불임 참조	
	제조원	불임 참조	
	허가조건	불임 참조	
국외 허가현황	불임 참조		
허가부서	의약품허가총괄과	허가담당자	이지영 주무관, 우나리 연구사, 김영주 과장, 김상봉 국장
심사부서	혁신심사팀 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 임지윤 실무원, 김지예 주무관, 정주연 연구관, 박재현 과장, 김영립 부장, 박윤주 원장 (기시) 윤나영 연구사, 김지현 연구관, 박재현 과장 (RMP) 김보라 심사원, 박선임 사무관, 최희정 과장
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	이혜민 심사원, 정수경 주무관, 정명훈 사무관, 김정연 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

생후 3개월 이상인 진행성 가족성 간내 담즙 정체(Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis, PFIC) 환자의 소양증 치료

○ 용법·용량

1. 권장용량

이 약의 권장 용량은 40 mcg/kg이며, 매일 아침 1일 1회 식사와 함께 복용한다.

3 개월 후에 증상이 개선되지 않으면, 1일 총 투여량이 6 mg을 초과하지 않는 범위에서 1일 1회 40 mcg/kg씩 최대 120 mcg/kg까지 증량할 수 있다.

[표 1]은 1일 1회 40 mcg/kg의 권장 용량에 필요한 체중 기반 1일 총 권장 용량이다.

이 약 200 mcg과 600 mcg은 체중이 19.5 kg 미만인 환자에 사용하는 것을 목적으로 한다 [경구용 펠렛].

이 약 400 mcg과 1200 mcg은 체중이 19.5 kg 이상인 환자에 사용하는 것을 목적으로 한다 [캡슐].

[표 1] 40 mcg/kg/일의 권장용량

체중 (kg)	총 1일 용량(mcg)
7.4 이하	200
7.5 ~ 12.4	400
12.5 ~ 17.4	600
17.5 ~ 25.4	800
25.5 ~ 35.4	1200
35.5 ~ 45.4	1600
45.5 ~ 55.4	2000
55.5 이상	2400

2. 복용을 놓친 경우

이 약의 복용을 놓친 경우, 환자는 해당 복용량을 가능한 한 빨리 복용한다. 1일 1회 용량을 초과하지 않아야 한다.

3. 이상반응 관리를 위한 투여조절

간 손상의 잠재적 징후를 식별할 수 있도록, 이 약의 투여를 시작하기 전에 간 기능 검사에 대한 기저치의 변동 패턴을 확립한다. 이 약을 투여하는 동안 간 기능 검사(예: 알라닌 아미노 전이 효소[ALT], 아스파르트산 아미노 전이 효소[AST], 총 빌리루빈[TB], 직접 빌리루빈[DB] 및 국제 표준화 비율[INR])를 모니터링한다. 새로 간 검사 결과의 이상이 확인되는 경우 또는 임상적 간염과 일치하는 증상이 관찰되는 경우, 이 약의 투여를 일시 중지한다.

간 기능 검사 결과 이상이 기저치로 회복되거나, 새로운 기저치로 안정화되면, 최저 용량인 40mcg/kg에서 이 약을 다시 시작하는 것을 고려하고, 적절한 경우 내약성에 따라 증량한다. 간 기능 검사 결과 이상이 재발하는 경우, 이 약을 영구적으로 중단하는 것을 고려한다.

환자가 간 보상 기전 상실 이벤트(예, 정맥류 출혈, 복수, 간성 뇌 병증)를 겪는 경우 이 약을 영구적으로 중단한다.

4. 투여준비 및 투여 방법

담즙산 결합 수지(예: 콜레스티라민, 콜레세벨람, 또는 콜레스티폴)를 복용하는 환자의 경우, 담즙산 결합 수지를 복용하기 최소 4시간 전 또는 복용 4시간 후에 이 약을 복용한다. (사용상의 주의사항 중 '4. 약물상호작용' 항 참조)

캡슐을 부수거나 씹지 않는다.

<경구용 펠렛>

- 이 약의 내용물을 부드러운 음식이나 액체와 섞는다.(아래 설명참고)
- 캡슐의 빈 껍질은 폐기한다. 경구용 펠렛이 들어있는 캡슐을 어린이가 삼키지 않도록 한다.

부드러운 음식을 삼킬 수 있는 환자를 위한 투여방법

- ① 첫 번째 아침식사와 함께 이 약을 복용한다.
- ② 그릇에 부드러운 음식(사과소스,オート밀, 바나나 또는 당근 퓨레, 초콜릿 또는 라이스 푸딩)을 소량(최대 2 테이블 스푼[30mL]) 담는다. 부드러운 음식은 실온 또는 그보다 낮은 온도로 보관한다.
- ③ 경구용 펠렛이 들어있는 캡슐 껍질을 열고, 내용물을 부드러운 음식이 담긴 그릇에 옮긴다. 모든 내용물이 비워졌는지 확인하기 위해 캡슐의 껍질을 가볍게 두드린다.
- ④ 2개 이상의 캡슐이 필요하다면, ②단계와 ③단계를 반복한다.
- ⑤ 경구용 펠렛이 잘 분산되도록 부드럽게 섞은 후 즉시 전량을 복용한다.
- ⑥ 이어, 모유, 유아용 분유 또는 기타 연령에 적합한 액체를 마시도록 한다.
- ⑦ 추후 사용을 위해 혼합물을 보관하지 않는다.
- ⑧ 부드러운 음식을 삼킬 수 없는 환자의 경우는 다음의 투여 방법을 따른다.

액체와 함께 투여하는 방법 (경구용 투여 주사기 사용)

- ① 첫 번째 아침식사와 함께 이 약을 복용한다.
- ② 경구용 펠렛이 들어있는 캡슐을 열고, 내용물을 작은 혼합용 컵에 비운다. 모든 내용물이 작은 혼합용 컵에 비워졌는지 확인하기 위해 경구용 펠렛 캡슐의 겹질을 가볍게 두드린다.
- ③ 연령에 맞는 액체(예, 모유, 유아용 분유 또는 물) 1 티스푼 (5 mL)을 추가한다.
- ④ 2개 이상의 캡슐이 필요하다면, ②단계와 ③단계를 반복한다.
- ⑤ 펠렛이 완전히 잠기도록 약 5분 동안 액체에 담가 둔다.(참고: 캡슐의 펠렛은 액체에 녹지 않는다.)
- ⑥ 5분 후, 경구용 주사기 끝부분을 혼합용 컵에 완전히 넣고, 주사기의 플런저를 천천히 위로 당겨 액체/펠렛 혼합물을 주사기에 담는다. 플런저를 다시 부드럽게 아래로 눌러 액체/펠렛 혼합물을 혼합용 컵으로 다시 배출한다. 펠렛이 액체에 완전히 혼합될 수 있도록 이 단계를 2~3회 수행한다.
- ⑦ 주사기 끝에 있는 플런저를 당겨서 전량을 경구용 주사기에 담는다.
- ⑧ 주사기의 끝을 환자의 앞쪽 구강 내의 혀와 입 가장자리 사이에 놓고, 플런저를 부드럽게 아래로 눌러 액체/펠렛 혼합물을 혀와 입 가장자리 사이로 주입한다. 구역질 또는 기도 막힘 질식을 유발할 수 있으므로, 환자의 인후 뒤쪽으로 액체/펠렛 혼합물을 주입하지 않도록 한다.
- ⑨ 경구용 펠렛이 입구를 통과하지 못하므로 병이나 '빨대 컵'을 통해 투여하지 않도록 한다. 경구용 펠렛은 액체에 녹지 않는다.
- ⑩ 이어, 모유, 유아용 분유 또는 기타 연령에 적합한 액체를 먹인다.
- ⑪ 혼합용 컵에 액체/펠렛 혼합물이 남아있는 경우, 전량을 투여할 때 까지 ⑦단계와 ⑧단계를 반복한다.
- ⑫ 액체/펠렛 혼합물 모두를 삼켰는지 확인하기 위해 환자의 입안을 확인한다.

<캡슐>

투여방법

- ① 아침에 식사와 함께 이 약을 복용한다.
- ② 이 약을 물과 함께 통째로 삼켜 복용한다.
- ③ 또는 이 약을 통째로 삼킬 수 없는 환자의 경우 이 약의 캡슐을 개봉하여 소량의 부드러운 음식에 뿌려 섞거나 연령에 적합한 액체와 혼합할 수 있다. 이러한 혼합물의 준비 및 투여방법은 상단의 '<경구용 펠렛>'의 투여 방법을 따른다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약, 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자

2. 이상반응

1) 임상시험

A4250-005 임상시험은 두 가지 용량(40 mcg/kg 및 120 mcg/kg)의 1일 1회 투여에 대한 무작위, 이중맹검, 위약대조, 24주 시험이다. 26명의 환자가 다음 중 한 가지 용량을 투여받을 수 있도록 무작위 배정되었다.

이 약 40 mcg/kg/일 (n=23)

이 약 120 mcg/kg/일 (n=19)

위약 (n=20)

표1은 A4250-005 임상시험에서 2% 이상으로 보고된 이상반응 중 위약을 투여받은 환자보다 높은 빈도로 보고된 이상반응이 요약되어 있다. 가장 흔하게 보고된 이상반응은 설사, 간 기능 검사 이상, 구토, 복통 및 지용성 비타민 부족이었다.

[표 1] 진행성 가족성 간내 담즙 정체(PFIC) 환자에서 발생한 이상반응

이상반응	위약 N=20 n (%)	이 약 40 mcg/kg/day N=23 n (%)	이 약 120 mcg/kg/day N=19 n (%)
모든 이상반응	17 (85%)	19 (23%)	16 (84%)
설사	2 (10%)	9 (39%)	4 (21%)
아미노산 전이효소 증가 (ALT, AST)	1 (5%)	3 (13%)	4 (21%)
구토	0	4 (17%)	3 (16%)
복통	0	3 (13%)	3 (16%)
혈중 빌리루빈 증가	2 (10%)	3 (13%)	2 (11%)
지용성 비타민 부족(A, D, E)	1 (5%)	0	3 (16%)
비장 비대	0	0	2 (11%)
담석증	0	0	1 (5%)
탈수	0	0	1 (5%)
골절	0	1 (4%)	0

A4250-008 임상시험은 진행성 가족성 간내 담즙 정체(PFIC) 1형, 2형 및 3형 환자에서의 라벨 공개, 단일군, 72주 시험이다. 생후 4개월에서 25세 사이(중앙값 3년 7개월)의 진행성 가족성 간내 담즙 정체(PFIC) 환자를 대상으로 이 약을 1일 1회 120 mcg/kg 용량으로 투여하였다. 모두 79명의 진행성 가족성 간내 담즙 정체(PFIC) 환자가 등록되었으며, A4250-005 임상시험에서 56명이 재등록하였으며, 23명의 환자가 새로 등록하였다. 이상반응은 A4250-005 임상시험과 유사하였다. 이 약의 치료 일시 중지로 이어진 가장 흔하게 발생한 이상반응은 한 가장 흔한 간 기능 검사 이상(ALT, AST, 직접 및 총 빌리루빈 증가)이었다. A4250-008 임상시험에서 이 약의 치

료를 중단한 12명의 환자 중 1명이 담도 우회술을 받았으며, 다른 환자가 간 이식을 받았다. 두 환자 모두 이 약의 치료에 반응하지 않아 소양증을 견딜수 없어 외과적 중재를 수행하였다.

2) 선별된 이상반응에 대한 기술

위장관 이상반응 (약물관련 이상반응)

위장관 약물이상반응은 두 임상시험(A4250-005, A4250-008)에서 이 약을 투여받은 환자의 11%에서 발생하였다. 설사, 복통 및 부드러운 대변의 이상반응은 대부분의 사례가 5일 이하로 짧게 지속되었으며, 최초 발병까지의 시간 중앙값은 16일이었다. 모든 보고된 위장관 약물이상반응의 중증도는 경증에서 중등도였으며 심각하지 않았다. 임상적으로 유의한 설사는 다른 병인 없이 21일 이상 지속되는 설사를 의미하며, 2명의 환자가 경험하였다. 강도는 중증으로 입원이 필요하거나, 중요한 의학적 사건으로 간주하거나, 경구 또는 정맥 재수화 및/또는 기타 치료 개입을 통한 치료가 요구되는 탈수가 동시에 나타났다('3. 일반적 주의' 항 참조). 설사로 인한 치료 중단은 환자의 4%에서 보고되었으며, 1%에서 설사로 인한 이 약의 중단이 보고되었다.

간 기능 검사 이상

ALT, AST, GGT, 혈중 빌리루빈, 빌리루빈 포함, 간 효소 상승 및 간 기능 검사 이상을 포함한 치료 후 발생한 간 이상반응은 두 임상시험에서 이 약을 투여받은 환자에서 매우 흔하게 발생하였다.

대부분의 중증도는 경증 또는 중등도였고, 심각한 사례는 없었다.

3. 일반적 주의

1) 이 약의 작용 기전은 담즙산의 장간 순환과 담도관으로의 담즙염 수송을 유지하는 것이다. 담도관으로의 담즙염 수송을 포함하여, 위장관 운동 또는 담즙산의 장간 순환을 손상시키는 상태, 투약 또는 외과적 시술은 이 약의 효능을 감소시킬 가능성이 있다. 이러한 이유로, 예를 들어 담즙염 배출 펌프(BSEP) 단백질의 기능이 완전 결여 또는 부족한 진행성 가족성 간내 담즙 정체(PFIC) 2형 중 BSEP3 하위 유형을 가진 환자는 이 약에 반응하지 않을 것이다.

진행성 가족성 간내 담즙 정체(PFIC) 1형 및 2형을 제외한 다른 유형에 대한 이 약의 임상시험 자료는 제한적이거나 없다.

2) 중증 간 장애 환자(Child-Pugh C)에 대해 연구는 수행되지 않았다('9. 전문가를 위한 정보' 중 '2) 약동학적 특성' 항 참조). 중증 간 장애 환자의 경우 주기적인 간 기능 검사 실시를 고려하여야 한다.

3) 이 약을 복용할 때 흔한 약물이상반응으로 설사가 보고되었다. 설사는 탈수로 이어질 수 있기에, 설사 에피소드 동안 수분을 적절히 공급할 수 있도록 환자를 정기적으로 모니터링 하여야 한다('2. 이상반응' 항 참조).

4) 임상시험에서 이 약을 투여받은 일부 환자에서 간 기능 수치의 증가가 관찰되었다. 이 약의 투여를 개시하기 전에 표준 임상 진료 지침에 따라 모든 환자를 모니터링하고, 간 기능 검사(알라닌 아미노 전이 효소[ALT], 아스파르트산 아미노 전이 효소[AST], 감마-글루타밀 전이 효소[γ-GTP], 알칼리 인산 분해 효소[ALP] 및 총 빌리루빈[TB])의 평가를 권장한다.

간 기능 검사 수치가 상승한 환자의 경우, 보다 빈번한 모니터링을 고려하여야 한다.

5) 이 약의 치료를 시작하기 전, 모든 환자는 표준 임상 진료 지침에 따른 모니터링 및 지용성 비타민 수치(비타민 A, D 및 E)와 국제 표준화 비율(INR)의 평가가 권장된다.

이 약의 치료는 지용성 의약품의 흡수에 영향을 미칠 수 있다('4. 약물상호작용' 및 '5. 임부, 수유부 및 가임여성에 대한 투여' 항 참조).

4. 약물상호작용

1) 수송체 매개 상호작용

이 약은 배출 수송체 P-당단백질(P-gp)의 기질이다. 건강한 성인 시험대상자에서 강력한 P-당단백질(P-gp) 억제제인 이트라코나졸의 병용 투여는, 이 약 7,200 mcg 단위 용량의 혈장 노출을 약 50~60% 증가시켰다. 이 증가는 임상적으로 관련이 없는 것으로 간주된다. 잠재적으로 관련성이 있는 다른 수송체 매개 상호작용은 생체 외에서 확인되지 않았다('9. 전문가를 위한 정보' 중 '2) 약동학적 특성' 항 참조).

2) 시토크롬 P450 매개 상호작용

생체 외 시험에서 이 약은 CYP 효소를 유도하지 않았으나, CYP3A4/5의 억제제인 것으로 나타났다('9. 전문가를 위한 정보' 중 '2) 약동학적 특성' 항 참조).

건강한 성인 임상시험대상자에서 이 약의 병용 사용은 경구 미다졸람 (CYP3A4 기질)의 곡선하 면적(AUC)을 30% 감소시켰으며, 1-OH-미다졸람 노출을 20% 미만으로 감소시켰으나, 이는 임상적으로 관련이 없는 것으로 간주된다.

우르소데옥시콜산(UDCA) 및 리팜피신과의 상호작용 연구는 수행하지 않았다.

건강한 성인 여성을 대상으로 수행된 에티닐 에스트라디올(EE)(0.03 mg) 및 레보노르게스트렐(LVN)(0.15mg)이 포함된 친유성 복합 경구 피임약과의 상호작용 시험에서, 이 약과 병용투여는 레보노르게스트렐(LVN)의 곡선하면적(AUC)에 영향을 미치지 않았고 에티닐 에스트라디올(EE)의 곡선하면적(AUC)을 17% 감소시켰으나, 이는 임상적으로 유의미하지 않은 것으로 판단된다. 기타 친유성 제품과의 상호작용연구는 수행되지 않았다,

임상 시험에서 이 약을 투여받은 일부 환자에게서 지용성 비타민 수치 감소가 관찰되었다. 지용성 비타민 수치를 모니터링 하여야 한다('3. 일반적 주의' 항 참조).

3) 담즙산 결합 수치

이 약을 복용하기 4시간 전 또는 후에 담즙산 결합 수치(예, 콜레스티라민, 콜레세벨

람, 또는 콜레스티폴)를 복용한다. 담즙산 결합 수지는 장관 내에서 이 오데빅시바트와 결합하여 이 약의 효과를 감소시킬 수 있다.

4) 소아 집단

소아 환자에 대한 상호작용 연구는 수행되지 않았다. 성인과 소아 집단 사이의 차이는 예상되지 않는다.

5. 임부, 수유부 및 가임여성에 대한 투여

1) 임부

임부를 대상으로 한 이 약의 사용에 대한 자료는 제한적이거나 없다. 동물 시험에서 생식 독성이 나타났다('9. 전문가를 위한 정보' 중 '3) 비임상 안전성 자료' 항 참조). 이 약은 임부 및 피임을 하지 않는 가임여성에게 권장되지 않는다.

2) 수유부

이 약 또는 그 대사체가 모유로 분비되는지의 여부는 알려져 있지 않다. 이 약이 동물의 유즙으로 분비되는지는 정보가 충분하지 않다('9. 전문가를 위한 정보' 중 '3) 비임상 안전성 자료' 항 참조).

신생아/영아에 대한 위험을 배제할 수 없다. 소아에 대한 모유 수유의 유익성과 수유부에 대한 치료의 유익성을 고려하여, 모유 수유를 중단할 것인지 또는 이 약의 치료를 중단/중지할 것인지 결정하여야 한다.

3) 가임여성

가임여성은 이 약으로 치료받는 동안 효과적인 피임법을 사용하여야 한다. <삭제>

4) 생식능력

사람을 대상으로 한 생식능력 자료는 없다. 동물 시험에서는 수태능 또는 생식에 대하여 직접적 또는 간접적인 어떠한 영향을 나타내지 않았다('9. 전문가를 위한 정보' 중 '3) 비임상 안전성 자료'항 참조).

6. 소아에 대한 투여

생후 3개월 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

7. 과량 투여 시의 처치

과량 투여는 이 약의 알려진 약력학적 효과의 과잉으로 주로 설사 및 위장관 영향과 같은 증상이 나타날 수 있다.

임상 시험에서 건강한 시험대상자에게 투여한 이 약의 최대 용량은 단회 투여로 10,000 mcg 이었으며, 유해한 결과는 없었다.

과량투여한 경우, 환자는 증상에 따라 치료받아야 하고, 필요에 따라 지지 요법을 시작하여야 한다.

8. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 시야와 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 차광을 위해 원래의 용기에 보관하며, 30 °C 이상에서 보관하지 않는다.
- 3) 유효기간이 지난 약은 사용하지 않는다.
- 4) 이 약을 폐수 또는 생활 폐기물을 통해 버리지 않아야 한다. 더 이상 사용하지 않는 약의 폐기 방법은 약사에게 문의한다. 이러한 조치는 환경을 보호하는 데 도움이 된다.

9. 전문가를 위한 정보

1) 약력학적 특성

(1) 작용기전

이 약은 회장 담즙산 수송체(ileal bile acid transporter, IBAT)의 가역적이고 강력한 선택적 억제제이다.

(2) 약력학적 효과

이 약은 회장 원위부에서 국소적으로 작용하여 담즙산의 재흡수를 감소시키고 대장을 통한 담즙산 제거를 증가시켜 혈청 내 담즙산 농도를 감소시킨다. 혈청 담즙산의 감소 정도는 전신 PK와 상관관계가 없다.

(3) 임상적 유효성

2 건의 제 3상 임상시험(A4250-005 및 A4250-008 임상시험)을 통해 진행성 가족성 간내 담즙 정체(PFIC) 환자에 대한 이 약의 유효성을 평가하였다. A4250-005 임상시험은 진행성 가족성 간내 담즙 정체(PFIC) 1형 또는 진행성 가족성 간내 담즙 정체(PFIC) 2형으로 확진된 환자 62명을 대상으로 한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 24주 임상시험이었다. 환자는 위약 또는 이 약의 40 mcg/kg/일 또는 120 mcg/kg/일에 1:1:1로 무작위 배정되었으며, 진행성 가족성 간내 담즙 정체(PFIC) 유형(PFIC 1형 또는 PFIC 2형) 및 연령(6개월 ~ 5세, 6 ~ 12세 및 13 ~ 18세 이하)에 따라 층화했다. 담즙염 배출 펌프(BSEP) 단백질의 완전 결여가 예측되는 ABCB11 유전자의 병리학적 변이가 있는 환자 및 ALT 또는 빌리루빈이 각각 10 × ULN을 초과하는 환자는 제외하였다. 환자의 13%는 이전에 담도 전환 수술을 받았다. A4250-005 임상시험을 완료한 환자는 72주 공개 연장 임상시험인 A4250-008 임상시험에 등록할 자격이 있었다. A4250-005 임상시험의 1차 평가 변수는 관찰자 평가 결과(ObsRO) 도구를 기반으로 24주 치료 기간 동안 환자 수준에서 긍정적 소양증 평가의 비율이었다. 긍정적 소양증에 대한 평가는 점수가 1점 이하이거나 베이스라인 대비 최소 1점이 개선된 경우였다. 5점 척도(0-4)를 사용하여 아침과 저녁에 소양증 평가를 수행하였다.

2차 평가 변수는 공복 혈청 담즙산 수치가 최소 70% 감소하였거나 24주차에 70 μmol/L 이하의 수준에 도달한 환자의 비율이었다. 추가적인 2차 평가 변수는 베이

스라인 대비 치료 종료 시의 성장, 수면 매개변수(ObsRO에 따름) 및 ALT 변화가 포함되었다.

A250-005 임상시험에서 환자 연령의 중앙값(범위)은 3.2(0.5~15.9)세였다. 50%는 남성이었고 84%는 백인이었다. 환자의 27%는 진행성 가족성 간내 담즙 정체(PFIC) 1형이었고, 73%는 진행성 가족성 간내 담즙 정체(PFIC) 2형이었다. 베이스라인에서, 환자의 81%는 우르소데옥시콜산(UDCA), 66%는 리팜피신, 89%는 우르소데옥시콜산(UDCA) 및/또는 리팜피신으로 각각 치료받았다. 간 장애 분류(Child-Pugh Classification)에 따른 베이스라인에서의 간 장애는 환자의 66%에서 경증이었고 34%에서는 중등도였다. eGFR의 베이스라인 평균(SD)은 164(30.6)mL/분/1.73m²이었다. ALT, AST 및 빌리루빈 수치와 베이스라인 평균(SD)은 각각 99(116.8) U/L, 101(69.8) U/L 및 3.2(3.57) mg/dL이었다. 소양증 점수(범위: 0-4) 및 혈청 담즙산 수치의 베이스라인 평균(SD)은 이 약으로 치료 받은 환자(각각 2.9 [0.089] 및 252.1 [103.0] μ mol/L)와 위약으로 치료 받은 환자(각각 3.0 [0.143] 및 247.5 [101.1] μ mol/L)에서 유사하였다.

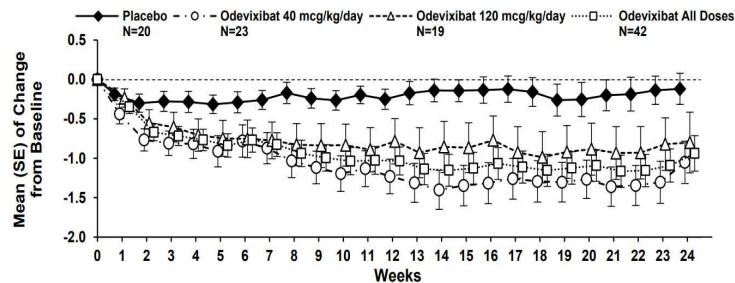
[표 2]에 A4250-005 임상시험의 주요 유효성 평가 결과인 긍정적 소양증 평가 비율에 대하여 이 약과 위약 간의 비교를 나타내었으며, [그림 1]에 24주 치료기간 경과 동안의 소양증 중증도 점수의 변화를 그래프로 표시하였다.

[표 2] 24주 치료기간 동안 진행성 가족성 간내 담즙 정체(PFIC) 환자를 대상으로 한 이 약 vs 위약의 주요 유효성 결과(긍정적 소양증 평가 비율) 비교(A4250-005 임상시험)

유효성 평가 변수	위약 (N=20)	이 약		
		40 mcg/kg/일 (N=23)	120 mcg/kg/일 (N=19)	총 (N=42)
비율	28.74	58.31	47.69	53.51
위약 대비 비율 차이(SE) (95% CI) ^a		28.23 (9.18) (9.83, 46.64)	21.71 (9.89) (1.87, 41.54)	24.97 (8.24) (8.45, 41.49)

a 공변량으로써 주간 및 야간의 베이스라인 소양증 점수, 고정 효과로써 치료군 및 층화 요인(진행성 가족성 간내 담즙 정체(PFIC) 유형 및 연령 범주)을 사용한 공분산 분석 모델의 최소 제곱 평균을 기반으로 한다.

[그림 1] 시간경과에 따른 소양증(굵음) 중증도 점수의 베이스라인 대비 평균 ($\pm$ SE)변화



Number of Patients

Placebo	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	18	18	17	17	16	15	15	15	13	12
40 mcg/kg/day	23	23	23	23	23	23	22	22	23	23	23	23	19	19	19	19	20	19	18	19	19	19	17
120 mcg/kg/day	19	19	19	19	19	19	19	18	18	18	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	15	14
All doses	42	42	42	42	42	42	41	41	41	41	41	41	35	35	35	35	36	35	34	35	35	34	31

소양증(구역) 감소 결과와 비슷하게, 이 약은 환자에게 진정이 필요한 일수의 비율을 줄였고, 환자가 잠들기 위한 도움이 필요한 빈도를 줄였으며, 간병인과 함께 잠을 자야 하는 일수를 줄였다. 이 약의 치료로 간 기능 검사 결과가 베이스라인 대비 개선되었다[표 3]. 24주 동안 성장 매개변수에 대한 이 약의 효과도 나타내었다.

[표 3] 24주 치료기간동안 진행성 가족성 간내 담즙 정체(PFIC) 환자를 대상으로 한 이 약 vs 위약의 성장 및 간의 생화학적 매개변수에 대한 유효성 결과 비교 (A4250-005 임상시험)

유효성 평가 변수	위약 (N=20)	이 약		
		40 mcg/kg/일 (N=23)	120 mcg/kg/일 (N=19)	총 (N=42)
치료 종료 시 혈청 담즙산에서 감소를 보인 환자의 비율				
n(%)	0	10 (43.5)	4 (21.1)	14 (33.3)
(95% CI)	(0.00, 16.84)	(23.19, 65.51)	(6.05, 45.57)	(19.57, 49.55)
위약 대비 비율 차이		0.44	0.21	0.33
(95% CI)		(0.22, 0.66)	(0.02, 0.46)	(0.09, 0.50)
알라닌 아미노 전이 효소(U/L)(평균[SE])				
베이스라인	76.9 (12.57)	127.7 (34.57)	89.1 (19.95)	110.2 (20.96)
24주차 변화	3.7 (4.95)	-27.9 (17.97)	-25.3 (22.47)	-26.7 (13.98)
위약 대비 평균 차이		-14.8 (16.63)	-14.9 (17.25)	-14.8 (15.05)
(95% CI)a		(-48.3, 18.7)	(-49.6, 19.9)	(-45.1, 15.4)
아스파르트산 아미노 전이 효소(U/L)(평균[SE])				
베이스라인	90.2 (11.59)	114.2 (17.24)	96.0 (16.13)	106.0 (11.87)
24주차 변화	4.7 (5.84)	-36.7 (12.21)	-27.0 (19.42)	-32.1 (11.02)
총 빌리루빈(U/L)(평균[SE])				
베이스라인	53.3 (12.97)	52.2 (10.13)	57.0 (18.05)	54.4 (9.75)
24주차 변화	-9.6 (15.16)	-23.7 (9.23)	-19.3 (13.62)	-21.7 (7.92)
신장 z-점수(평균[SE])				
베이스라인	-2.26 (0.34)	-1.45 (0.27)	-2.09 (0.37)	-1.74 (0.23)
24주차 변화	-0.16 (0.10)	0.05 (0.11)	0.00 (0.16)	0.03 (0.09)
위약 대비 평균 차이		0.32 (0.16)	0.15 (0.17)	0.24 (0.14)
(95% CI)a		(0.00, 0.65)	(-0.18, 0.48)	(-0.05, 0.53)

체중 z-점수(평균[SE])				
베이스라인	-1.52 (0.32)	-0.74 (0.27)	-1.19 (0.35)	-0.94 (0.21)
24주차 변화	0.10 (0.10)	0.27 (0.11)	0.15 (0.12)	0.22 (0.08)
위약 대비 평균 차이		0.28 (0.14)	0.08 (0.15)	0.18 (0.13)
(95% CI) ^a		(-0.01, 0.57)	(-0.22, 0.37)	(-0.08, 0.44)

a 공변량으로써 베이스라인 수치, 고정 효과로써 치료군, 방문(내원), 방문별 치료 상호작용, 베이스라인별 치료 상호작용 및 층화 요인(진행성 가족성 간내 담즙 정체(PFIC) 유형 및 연령 범주)을 사용한 반복 측정(MMRM)을 위한 혼합모델의 최소 제곱평균을 기반으로 한다.

A4250-008 임상시험은 이 약 120 mcg/kg/일로 치료받은 진행성 가족성 간내 담즙 정체(PFIC) 환자를 대상으로 진행 중인 72주 공개 연장 임상시험 자료의 중간 분석이다. 최대 48주 동안 120 mcg/kg/일로 치료받은 79명의 환자(진행성 가족성 간내 담즙 정체(PFIC) 1형 [22%], 진행성 가족성 간내 담즙 정체(PFIC) 2형 [51%], 진행성 가족성 간내 담즙 정체(PFIC) 3형 [5%] 또는 진행성 가족성 간내 담즙 정체(PFIC) 6형 [1%])는 혈청 담즙산 감소, 소양증 점수, ALT, AST 및 총 빌리루빈의 개선에 대하여 지속적인 효과를 보였다. 79명의 환자 중 45명(진행성 가족성 간내 담즙 정체(PFIC) 1형 13명, 진행성 가족성 간내 담즙 정체(PFIC) 2형 30명, 진행성 가족성 간내 담즙 정체(PFIC) 3형 1명 및 진행성 가족성 간내 담즙 정체(PFIC) 6형 1명)이 이 약으로 치료 48주 또는 그 이후에 평가를 받았다. 진행성 가족성 간내 담즙 정체(PFIC) 1형 9명, 진행성 가족성 간내 담즙 정체(PFIC) 2형 21명, 진행성 가족성 간내 담즙 정체(PFIC) 3형 4명 및 진행성 가족성 간내 담즙 정체(PFIC) 6형 0명의 환자는 치료 48주에 도달하지 않았고, 자료 분석 시점에서 치료가 진행 중이었다. 전체적으로, 7명의 진행성 가족성 간내 담즙 정체(PFIC) 2형 환자는 이 약의 치료 48주 전에 중단하였다. 신장과 체중에 대한 z-점수의 개선은 성장 속도의 개선과 활발하게 성장하는 소아에서의 성장을 따라잡을 가능성을 나타낸다.

2) 약동학적 특성

(1) 흡수

이 약은 경구 투여 후 최소한으로 흡수된다. 사람에서의 절대 생체이용률 자료는 없으며, 추정된 상대 생체이용률은 1% 미만이다. 이 약의 최고 혈장 농도(C_{max})는 1~5시간 이내에 도달한다. 40 mcg/kg/일 및 120 mcg/kg/일의 용량에 대한 소아 진행성 가족성 간내 담즙 정체(PFIC) 환자 집단에서 시뮬레이션 된 C_{max} 값은 각각 0.211 ng/mL 및 0.623 ng/mL이고, AUC 값은 각각 2.26 ng × h/mL 및 5.99 ng × h/mL이다. 이 약의 1일 1회 투여 후 최소한의 축적이 있다.

식이 영향

이 약의 전신 노출은 유효성을 예측하지 않는다. 따라서 식이 영향에 대한 용량 조절이 필요하지 않다. 고지방 식사(800~1,000 kcal, 식사의 총 열량의 약 50%가 지

방)와의 병용 투여는 공복 상태에서의 투여와 비교하여 C_{max} 와 $AUC_{0\sim24}$ 가 각각 약 72% 및 62% 감소하였다. 이 약을 사과 소스에 뿌려 투여하였을 때, 공복 상태에서의 투여보다 C_{max} 와 $AUC_{0\sim24}$ 가 각각 약 39% 및 36% 감소하였다. PK/PD의 연관성 부족 및 어린 소아에서 이 약의 캡슐 내용물을 음식에 뿌려야 하는 필요성을 고려하여, 이 약은 음식과 함께 투여할 수 있다.

(2) 분포

이 약은 사람의 혈장 단백질에 99%를 초과하여 결합한다. 40 mcg/kg/일 및 120 mcg/kg/일 투약 요법에 대하여 소아 환자의 평균 체중으로 조정된 겔보기 분포 용적(V/F)은 각각 40.3 L/kg 및 43.7 L/kg이다.

(3) 생체 내 변환

사람에서 이 약은 최소한으로 대사된다.

(4) 배설

건강한 성인에게 방사성 표지된 이 약 3,000 mcg을 단회 경구 투여하였을 때, 투여 용량의 평균 회수율은 대변에서 82.9% 이었으며, 소변에서 0.002% 미만이 회수되었다. 대변에서 회수된 방사능의 97% 초과가 미변화 오데빅시바트로 확인되었다.

40 mcg/kg/일 및 120 mcg/kg/일 투약 요법에 대하여 소아 환자의 평균 체중으로 정규화한 겔보기 총 청소율 CL/F은 각각 26.4 L/kg/h 및 23.0 L/kg/h이고 평균 반감기는 약 2.5시간이다.

(5) 선형성/비선형성

C_{max} 및 AUC_{0-t} 는 용량에 비례하여 증가하지만, 약 40%의 높은 개인 간 변동성으로 인해 용량 비례성을 정확하게 추정할 수 없다.

약동학적/약력학적 관계

위장관 내에서의 이 약의 작용기전 및 작용부위와 일관성 있게, 전신 노출과 임상적 효과 사이의 관계는 관찰되지 않았다. 또한, 10~200 mcg/kg/일의 연구 투여 용량 범위에서, PD 매개변수인 C4 및 FGF19와의 용량-반응 관계는 확립되지 않았다.

(6) 특수 환자군

이 약의 약동학에서 연령, 성별 또는 인종에 따른 임상적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

간 장애

질병으로 인하여 진행성 가족성 간내 담즙 정체(PFIC) 환자의 대다수는 어느 정도의 간 장애를 나타냈다. 이 약 배설에 간 대사는 주요한 요소가 아니다. 진행성 가족성 간내 담즙 정체(PFIC) 1형 및 2형 환자를 대상으로 한 위약 대조 연구의 자료 분석을 통해, 이 약의 약동학에 대한 경증 간 장애(Child-Pugh A)의 임상적 유의한 영향을 입증하지 못하였다. 중등도 간 장애(Child-Pugh B)를 가진 진행성 가족성 간내 담즙 정체(PFIC) 소아 환자는, 건강한 시험대상자에 비해 체중으로 조정된 CL/F 값은 낮았고 체중으로 조정된 V/F 값은 높았지만, 환자군 간에 안전성 프로파일은

유사하였다. 중증 간 장애 환자(Child-Pugh C)는 연구되지 않았다.

신 기능 장애

신 기능 장애 환자에 대한 임상 자료는 없으나, 전신 노출이 낮으며 이 약이 소변으로 배설되지 않으므로 신 기능 장애의 영향은 적을 것으로 예상된다.

(7) 생체 외(in vitro) 시험

생체 외 연구에서, 이 약은 임상적으로 관련된 농도에서 CYPs 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 또는 2D6을 억제하지 않았지만, CYP3A4/5의 억제제인 것으로 나타났다.

이 약은 수송체 P-gp, 유방암 저항성 단백질(BCRP), 유기 음이온 수송체(OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3), 유기 양이온 수송체 (OCT2), 다약제 및 독소 압출 수송체 (MATE1 또는 MATE2-K)를 억제하지 않는다.

이 약은 BCRP의 기질이 아니다.

3) 비임상 안전성 자료

(1) 생식발생 독성

임신한 뉴질랜드 백색 토끼의 태자 기관 형성 기간 동안 임상 노출의 2.3배 이상의 노출(총 혈장 오데빅시바트 AUC₀₋₂₄에 근거하여 산출)에서 이 약을 투여받은 2 마리의 토끼에서 조기 분만/유산이 관찰되었다. 모체 체중과 사료 섭취의 감소는 모든 용량군에서 나타났다(예상 용량의 1.1 배 노출에서 일시적).

임상 용량 노출의 1.1배 이상 노출(총 혈장 오데빅시바트 AUC₀₋₂₄에 근거함)에서 모든 용량군의 7마리 태자(오데빅시바트에 노출된 모든 태자의 1.3%)에서 심혈관 결손(즉, 심실 결실, 소심실 및 확장된 대동맥활)이 발견되었다. 이 약을 수태한 랫드에게 투여하였을 때 이러한 기형은 관찰되지 않았다. 토끼에서의 소견으로 인해 심혈관 발달에 대한 이 약의 영향은 배제할 수 없다.

이 약은 어린 랫드를 대상으로 임상 용량의 약 63배(AUC₀₋₂₄ 기준) 및 임신한 랫드를 대상으로 약 133배(AUC₀₋₂₄ 기준) 노출 시 랫드의 생식 능력, 수태능, 배·태자 발생 또는 출생 전·후 발생 및 모체기능 시험에 영향을 미치지 않았다.

동물 시험에서 이 약이 유즙으로 이행되는지 여부는 평가되지 않았다. 랫드를 대상으로 한 출생 전·후 발생 및 모체기능시험에서 이 약에 대한 노출이 새끼 혈장에서 수유 중인 어미 혈장 농도의 3.2~52.1%로 확인되었다. 따라서 이 약은 모유에 존재할 가능성이 있다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 36개월

○ 제조원

1. 일부공정위탁제조(제조사) PATHEON FRANCE 프랑스 제조원 40 boulevard de Champaret, BOURGOIN JALLIEU, 38300, France 완제의약품 제조

2. 수입(수입자) 입센코리아(주) 대한민국 제조원 서울특별시 강남구 강남대로 262 11층(도곡동, 캄코양재타워)
3. 일부공정위탁제조(제조자) Almac Pharma Services Limited 영국 제조원 SEAGOE INDUSTRIAL ESTATE PORTADOWN CRAIGAVON BT63 5UA UNITED KINGDOM 완제의약품 포장
4. 일부공정위탁제조(제조의뢰자) Ipsen Pharma, 65 quaiGeorges Gorse, 92100Boulogne-Billancourt, France

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 주성분명 : 오데빅시바트 1.5수화물 * DMF 등록 대상 품목 아님
- 제조소 명칭 : Syngene International Limited.
- 소재지 : Biocon SEZ, Biocon Park, Plot No 2, 3 Bommasandra Industrial Area, Jigani Link Road, Bengaluru, Karnataka 560099 India

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- (재심사) 11년
 - * 「희귀질환관리법」 제19조제4호, 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처 고시) 제22조제5항
- (위해성 관리계획) <붙임 2 참조>
 - * ‘의약품의 품목허가·신고·심사 규정’(식약처 고시) 제7조의2제1항제2호

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	2023-10-11	2023-10-13	2023-10-13	2023-10-13	2023-10-13
1차보완 요청일자	2023-12-13	2023-12-08	2023-12-08	2024-04-24	2023-12-11
1차보완 접수일자	2023-05-03	2023-05-08	2023-05-08	2024-07-26	2023-05-08
2차보완 요청일자	2023-05-29	2023-05-20	2023-05-20	-	-
2차보완 접수일자	2024-06-10	2024-06-13	2024-06-13	-	-
최종처리 일자	2024-08-23	2024-06-17	2024-06-17	2024-08-07	2023-05-24

[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

제출자료 구분		자 료 번 호 ^{주1)}																																	
		1	2														3				4						5				6		7	8	비 고
			가								나						가		나		가	나	다	라	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)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가			
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	○	주2
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	○	○	
면제사유	▪ 제6호나목(가교자료)은 제7조 제6호 별표6에 해당하는 회귀의약품이므로 면제																																		

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 구조결정에 관한 자료
- 2) 물리화학적 성질에 관한 자료
- 3) 제조방법에 관한 자료
- 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 6) 시험성적에 관한 자료
- 7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
- 2) 제조방법에 관한 자료
- 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 5) 시험성적에 관한 자료
- 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

<1차 심사자(심사자)>

- 신청적응증은 생후 6개월 이상 환자의 진행성 가족성 간내 담즙 정체 치료로, 희귀질환 치료제로써 기존치료법 없음으로 신속심사대상 의약품으로 지정되었음
- 오데빅시바트는 회장 담즙산 수송체 (Ileal bile acid transporter, IBAT)의 강력한, 선택적 억제제로, 경구로 투여하여 장에서의 국소적 작용으로 IBAT와 가역적으로 결합하여 간으로의 담즙산 재흡수를 감소시키고 결장을 통한 담즙산 제거를 증가시키며 간 담즙산 부하 및 혈청 담즙산을 낮추어, 생후 6개월 이상의 진행성 가족성 간내 담즙 정체 환자의 치료로서 오데빅시바트 단일요법에 대해 희귀의약품 허가신청을 하였으며, 이를 뒷받침하기 위해 1상 4건, 2상 1건, 3상 2건의 임상시험 자료를 제출하였음
- 신청 적응증을 뒷받침하기 위한 임상자료는 3상 임상시험(A4250-005, A4250-008) 2편으로, 호주, 캐나다, 유럽, 중앙아시아, 미국의 33개 기관에서 각각 완료 및 진행 중임. 1차 유효성 평가변수는 24주 치료 후 혈청 담즙산 농도 감소 (70% 감소 또는 70 $\mu\text{mol/L}$ 이하 도달 환자 비율)와 소양증 개선 (Albireo ObsRO를 이용한 굵기 점수 1점 이하 또는 베이스라인 대비 최소 1점 감소한 환자 비율)이며, 2020.7.28.(완료), 2020.7.15.(중간) 자료 마감 시점에 분석한 결과를 제출하였음
- 독성 평가 결과,
 - 설치류(마우스, 랫드) 및 비설치류(비글견, 마모셋 원숭이) 대상으로 오데빅시바트 반복투여를 진행하였음. 전반적으로 내약성이 우수하였고, 일반적인 임상징후는 체중/증체량 감소 및 사료섭취량 감소, 묽은/부드러운 대변 또는 구토 발생이 관찰되었음. 또한, 임상병리학적으로 혈장 단백질, 알부민, 총 콜레스테롤 및/또는 지질단백질 감소, 망상적혈구 및/또는 적혈구 종괴의 수 감소가 있었으며, LDL 및 총 콜레스테롤 감소는 오데빅시바트의 약리학적 효과 결과임
 - 랫드를 이용한 수태능 평가(Segment I)에서 오데빅시바트 NOAEL 1000 mg/kg/day 투여까지 약물관련 부정적인 영향이 없었으며 해당 용량은 권장인간용량(MRHD)에 비해 AUC는 133배 Cmax는 124배 높은 안전역을 보임
 - 랫드 및 토끼 대상으로 배태자(Segment II) 평가 결과, 임신기간(약 첫 투여 3일간) 동안 체중 감소 및 사료섭취량 감소가 있었으며, 전반적으로 묽은/부드러운 대변이 관찰되었음. 랫드 및 토끼 모두 약물관련 배태자 생존, 평균 태자 체중에 부정적인 영향 없음. 다만, 임신한 토끼 GD6-19 동안 오데빅시바트 10, 30, 100 mg/kg/day 투여시, 태자에서 용량과 관련 없는 심혈관 기형이 관찰되었으며, 30 및 100 mg/kg/day 투여군에서는 조기 분만/유산이 관찰되었으므로, 모체 독성에 대한 NOAEL은 10 mg/kg/day임(조기 분만/유산이 관찰된 최소 30 mg/kg 용량은 임상 투여용량 대비 AUC0-24에 근거하여 2.3배에 해당하는 용량임). NOAEL은 권장인간용량(MRHD)에 비해 AUC는 1.05배 Cmax는 0.653배로 낮은 안전역을 보임. 따라서, 이 약은 임부 또는 가임기여성에 투여가 적절하지 않은 것으로 사료됨. 해당 시험 결과 바탕으로, 사용상주의사항 5. 임부, 수유부 및 가임여성에 대한 투여량 및 9. 전문가를 위한 정보 3) 비임상 안전성 자료 (1) 생식발생 독성항에 반영되어 있음
 - 또한, 랫드 대상으로 출생 전·후 발생 및 모체 기능(Segment III) 평가에서 F1 새끼의 출생 후 발달 및 생식 능력에 영향 없으며, 전신 노출은 어미에 약물 투여 1시간 시점에 노출되어 용량 및 투여시기와 상관 없이 어미노출의 3.29~52.14%가 태자에 노출되었음
 - 랫드 발육기(PND14~PND29/30) 기간동안 오데빅시바트 10, 100, 300 mg/kg/day 투여 후 간세포 괴사/세포자멸사가 확인되었으며, NOAEL 100 mg/kg/day 용량은 투여 권장인간용량(MRHD) 대비

마지막날(Day63) AUC는 58배, Cmax는 42배 높은 안적역을 보임

- 오데빅시바트에 의한 유전독성, 발암성 및 광독성 변화 없음

• 약리 평가 결과,

• 효력시험

- in vitro 시험에서 인간 간(기저측) 나트륨/담즙산 공동 수송체 및 인간, 마우스, 개 회장 나트륨/담즙산 공동 수송체(IBAT/ASBT)에 대해 선택성 평가 결과, 인간 회장 나트륨/담즙산 공동수송체에 IC50=0.13 nM로 강력한 선택성을 보임
- ApoE 유전자 결핍 마우스에 오데빅시바트 0.01 ~ 0.625 $\mu\text{mol/kg}$ 투여시 장내에서 담즙산 흡수 억제율 최대 86%(0.625 $\mu\text{mol/kg}$)였으며, 용량 의존적으로 억제하였음(ED50=0.073 $\mu\text{mol/kg}$). 또한, 투여 후 3시간까지 억제율이 81% 유지되었고 투여 10시간 후에는 28%로 감소되었음
- ApoE/LDL 수용체 유전자 결핍 마우스에 오데빅시바트 0.625 $\mu\text{mol/kg}$ 투여시 트라이글리세라이드(TG) 및 VLDL, LDL, HDL 수치가 감소되었음
- 간내담즙성정체 마우스 모델(Mdr 유전자 제거 마우스)에서 오데빅시바트 0.03% 투여시 간수치효소인 ALT, ALP 및 담즙산 모두 감소시켰으며 빌리루빈 수치는 대조군과 유사했음. 또한, 체중 대비 간 및 비장의 무게가 감소되었음
- 오데빅시바트 투여시 관찰되는 묽은 대변은 콜레스티라민 직장 투여 후 비정상적인 배변활동 증상을 완화시키는 것을 비글견에서 확인하였으며, 랫드를 이용한 목탄추진 연구에서 오데빅시바트 투여시 장관 길이 및 장통과에 부정적인 영향이 관찰되지 않음
- 오데빅시바트의 off-target 평가시 다른 체외 효소 패널 및 채널에 선택성이 없었으며, 인간 회장 나트륨/담즙산 공동 수송체(IBAT/ASBT)에 대해 IC50 0.13 nM로, 오데빅시바트는 장내 IBAT/ASBT 수송체 선택적으로 작용할것으로 사료됨

• 흡수 · 분포 · 대사 · 배설

- MDCK-2 세포에서 오데빅시바트의 in vitro 투과성 평가 결과, 낮은 투과율을 보이며 P-gp의 기질임
- 마우스, 랫드, 비글견, 마모셋에서 단회 및 반복 투여시 약물동태를 평가하였으며, 그 결과 전반적으로 성별차이 없으며 전신노출(AUC0-24) 및 Cmax의 증가는 용량 비례적으로 관찰되지 않음. 반복 투여시 약물의 큰 축적이 관찰되지 않음(3배이하)
- 원숭이에 오데빅시바트 정맥 투여시 t1/2 8.6h, CL 7.5 mL/min/kg, Vss 0.9 L/kg의 결과가 관찰되었으며, 경구 투여시 Tmax 4h, t1/2 3.3h, 생체이용률 0.9%로 경구 생체이용률이 낮음
- 오데빅시바트는 마우스, 랫드, 토끼, 개, 마모셋, 인간의 혈장에서 98.0% 이상의 높은 단백질 결합률을 보이나 혈액대 혈장 비율이 1이하로 주로 혈장 부분에 분포되어 있을 것으로 예상됨
- [14C]오데빅시바트 QWBA는 랫드에서 빠르게 분포되었으며 4시간 시점에 송과체에 0.030 nmol/g 수준(LLOQ 0.027 nmol/g)의 소량의 방사능이 검출되었으며, 임신 랫드(18일차)에서 약물 투여 후 4시간 지점에 태아 간에서 0.035 nmol/g 수준의(LLOQ 0.029 nmol/g) 방사능이 검출되었음. 전반적으로 방사능은 24시간 이내에 담즙을 통해 대부분 배출되었으며, 랫드에 경구 투여 후 BLQ 수준이었으나 위점막, 소장벽, 담즙, 신장피질, 간, 전립선, 피부에 한정하여 관찰되었음
- 오데빅시바트는 랫드, 마우스 및 인간 간에서 대부분 모체 상태로 존재하며, 대사체 M2, M3, M6가 확인되었으며 모두 산화반응의 산물임
- 오데빅시바트의 랫드에 경구 투여 후 생체이용률은 0.9%로 동물을 이용한 물질 균형 회수율, 대사체 프로파일링 분석을 미수행 하였으며, 건강한 남성(n=6)의 혈장, 소변, 분변 샘플에서 대사 산물을 분석하였음. 그 결과, 인간 분변 샘플에서 >96%가 모체였음.
- 오데빅시바트는 랫드에 경구 투여 후 분변으로 88.6%(총 회수율 88.8%)가 배출되었으며, 인간은

분변으로 82.9% 배출되었음(총 회수율 82.9%)

- 오데빅시바트는 인간 간마이크로솜 폴링 샘플에서 CYP3A4/5를 억제하였으며, 인간 간세포에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4 효소를 유도하지 않았음. 다만, HEK293 세포에서 OATP1B, OATP1B3, OAT3 수송체를 억제하였으며, P-gp 기질임

- 유효성 평가 결과,

- (A4250-005) 치료적확증, 무작위배정, 위약대조 연구로써 PFIC1 및 PFIC2 환자를 대상으로 오데빅시바트 40 ug/kg, 120 ug/kg 또는 위약을 1일 1회 경구로 23, 19, 20명 (총 62명)에게 투여하여 오데빅시바트의 유효성(혈청 담즙산 감소 및 소양증 개선)을 입증하는 일차 목적을 충족하였음
 - 위약군과 오데빅시바트 투여군 전체와 오데빅시바트 40 ug/kg/day, 120 ug/kg/day 투여군 간에 통계적 유의한 개선 확인됨
 - 1차 유효성 평가 변수 결과의 완전성은 사전 지정된 민감도 분석, 혈청 담즙산 수치 및 소양증에 대한 2차 및 탐색적 평가 변수 분석에 의해 입증되었으며, PFIC1 및 PFIC2 환자의 전반적 치료 유의성과 삶의 질 개선은 다수의 측정된 수면 매개변수의 개선, 그리고 환자와 가족 모두의 QoL 개선을 포함한 2차 및 탐색적 평가변수의 결과에 의해 입증되었음
- (A4250-008) 공개라벨, 72주의 연장 시험에서도 120 ug/kg QD 투여 시, A4250-005 시험과 일관된 결과를 얻었음
- 다만, 설정한 1차 유효성 평가변수 중 담즙산 농도 감소는 신청한 적응증과의 연관성을 입증하지 못하여 긍정적이 소양증 평가만 인정 가능하며, 이에 따라 신청 효능·효과를 생후 3개월 PFIC 소아환자의 소양증 개선으로 재신청하였음. A4250-008 시험에서 3개월 소아 2명이 포함되어 유효성을 입증하였으므로 변경신청한 사항이 타당하다 사료됨

- 안전성 평가결과,

- 안전성 평가를 위하여 A4250-005(42명)와 A4250-008(84명)의 3상 임상시험 2건과 보조자료로 A4250-003 2상(20명) 1건의 자료가 제출되었음
- (A4250-003) 24명 중 18명(75%)에서 1건 이상의 TEAE가 발생하였으며, 1 건(위장염, 중증, SAE)를 제외하고 모두 경증 또는 중증이었음. 위장염 외에 인플루엔자가 SAE였으며, 2건 모두 약물과 관련성 없었음
- (A4250-008) 오데빅시바트를 투여받은 84명 중 71명 (84.5%)의 환자에서 1건 이상의 TEAE가 발생했으며, 8명의 환자를 제외하고는 모두 경증 또는 중등증의 TEAE였으며, 중대한 TEAE는 10명에서 발생하였음. 1명을 초과하여 발생한 SAE에는 요로감염, 인플루엔자, 아데노바이러스/바이러스 위장염이었음
- (A4250-005) 위약군과 오데빅시바트 40 ug/kg/day군, 120 ug/kg/day군에서 TEAE 발생률은 각각 85%, 83%, 84%로 유사하였음
- A4250-008 통합자료에서 빈번하게 발생하는 TEAE에는 발열 (23명, 27.4%), 상기도 감염 (20명, 23.8%), 설사(17명, 20.2%), 총 빌리루빈 증가 (15명, 17.9%), 알라닌 아미노산 전이효소 증가와 기침 (13명, 15.5%), 구토(11명, 13.1%), 비인두염, INR 증가 및 소양증 (9명, 10.7%)이었음
- A4250-008 통합자료에서 약물 관련 TEAE는 35명(41.7%)에서 발생하였으며, A4250-005 시험에서 40 ug/kg/day와 120 ug/kg/day를 투여받은 환자에서도 각각 30.4%, 36.8%로 유사하였으며, 위약(3명, 15.0%)보다 높게 발생하였음. 가장 흔한 TEAE SOC (10% 이상)에는 실험실 검사(간 생화학적 파라미터)와 위장관 장애(설사)가 있었음.
- 오데빅시바트의 약리학적 기전에 의해 예상되는 관심대상 이상반응에는 설사, 지용성 비타민 부족, 간

이상반응이 있었으며, 각각 21.4% (18명), 16.7% (14명), 51.2% (43명)에서 발생하였음

- TEAE로 인한 용량 감량은 오데빅시바트 투여 환자 3명에서 발생하였으며, 72주 연장 치료에서 대부분 설사로 인하여 40 ug/kg/day로 용량을 감량하였다 AE 회복 후 용량 증량하였음
- TEAE로 인한 치료 일시 중단은 21명(25%)에서 발생하였으며, 대부분 약물 관련으로 평가되었고 경증에서 중등증이었음
- TEAE로 인한 치료 중단은 5명에서 발생하였음

• 신청서의 사항은 2차례 보완 및 시정을 통하여, 다음과 같이 확정하였음

- 효능효과

: A4250-008 시험에 근거하여 해당 의약품을 투여받을 수 있는 연령을 낮추고, 1차 유효성 평가 변수에 근거하여 소양증 치료로 적응증을 특정화함

: 제외기준에 해당하는 담즙산 배출 펌프 단백질의 비작용 또는 완전한 부재가 있는 PFIC2 환자(BSEP3)는 이 약에 반응하지 않을 것이라고 사용상주의사항 중 “3. 일반적 주의”에 작성하고, 전문가를 위한 정보에도 제외기준이었음을 기재하여 제출함

- 용법용량:

: A4250-005 임상시험을 근거로, 40 mcg/kg/일을 권장 용량으로 설정하였으며, 식이와의 영향을 평가한 임상시험 결과를 근거로 1일 1회 아침 식사와 함께 복용하도록 설정하였음

: 40 mcg/kg/일에 3개월까지 반응을 보이지 않은 환자의 경우, 이후에도 반응을 보이지 않았으며 고함량(120 mcg/kg/일)로 증량 시 효과를 보이는 환자가 있어, 희귀의약품임을 고려하여 치료의 기회를 줄수 있도록 ‘40mcg/kg/일로 3개월 간 지속적인 치료 후에도 충분한 임상반응이 나타나지 않는 경우, 용량을 120 mcg/kg/일까지 증량 가능’ 토록 설정하였음. 다만, 임상에 사용된 최대 용량 6 mg을 초과하지 않도록 설정함

- 사용상의 주의사항

: A4250-005 시험을 근거로 오데빅시바트를 투여 받은 환자에서 2% 이상 발생하면서, 위약군보다 높게 발생한 AE를 목록으로 작성하여 제출하였으며, 선별된 이상반응에 AESI인 위장관 이상반응과 간 기능 검사 이상에 대하여 상세 내용을 작성하여 제출하였음

- 전문가 정보

: 2차 보완 접수 시 재신청한 허가사항 중 작용기전, 약력학적 효과 등이 누락되어 삽입하였음

: 2차 보완 접수 시, 담즙산 감소와 적응증의 상관 관계를 설명하지 못하여 이에 따라 효능효과를 수정하여 제출하였으나, 전문가 정보에는 이에 대한 사항이 반영되지 않아 1차 유효성 평가변수로 긍정적 소양증 평가를 기재하고, 담즙산 수치 감소를 2차 유효성 평가변수로 변경하였음

<2차 심사자(검토자)>

- 제출 자료에 근거하여 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항이 타당하게 설정됨

<3차 심사자(결재자)>

- 제출 자료에 근거하여 적절히 검토되었으며, 검토의견에 동의함

[약어 및 정의]

⁷⁵ SeHCAT	Tauro-23-[⁷⁵ -Se]Seleno-25-homocholic acid
ADME	absorption, distribution, metabolism, and excretion
AE	Adverse event
AESI	Adverse event of Special Interest
AIB	aminoisobutyric acid
ALGS	Alagille syndrome
ALP	alkaline phosphatase
ALT	alanine aminotransferase
ANOVA	analysis of variance
ApoE	apolipoprotein E
ASBT	apical sodium-dependent bile transporter (also known as IBAT)
AST	aspartate aminotransferase
AUC	area under the concentration-time curve
BCRP	breast cancer resistance protein
BID	Twice daily
BSEP	bile salt export pump
BSFS	Bristol Stool Form Scale
CERB	Centre de Recherches Biologiques
C4	7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one
CI	Confidence interval
CL/F	Apparent clearance
C _{max}	observed maximum concentration
CNS	central nervous system
CP	cellulose propionate
CSR	clinical study report
CYP	cytochrome P450
DDI	drug-drug interaction
DEREK	Deductive Estimation of Risk from Existing Knowledge
ECG(s)	electrocardiogram(s)
ED ₅₀	dose required to produce 50% of the response
EMA	European Medicines Agency
ERK2	extracellular signal-regulated kinase 2
FGF15	fibroblast growth factor 15
FPLC	fast protein liquid chromatography
F	bioavailability fraction of dose-absorbed relative to intravenous dosing expressed as a percent
F0	parental generation
F1	first generation progeny
FDA	Food and Drug Administration
FGF19	Fibroblast growth factor 19
GD	gestational day
GCA	glycocholic acid
GGT	Gamma-glutamyl transferase
GI	gastrointestinal
GLP	Good Laboratory Practice
HDL	high-density lipoprotein
HEK	human embryonic kidney (cells)

hERG	human ether-a-go-go-related gene
HPLC	high-performance liquid chromatography
IBAT	ileal bile acid transporter (also known as ASBT)
IC50	concentration for 50% inhibition of the effect
ICH	International Conference on Harmonisation
INR	International normalized ratio
IP	intraperitoneal
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry
LDL	low-density lipoprotein
LOD	limit of detection
MAD	Mutual Acceptance of Data (programme)
MATE	multidrug and toxin extrusion protein
Mdr2	multidrug-resistant 2 protein
MRHD	maximum recommended human dosage
mRNA	messenger ribonucleic acid
MS	mass spectrometry
NA	not applicable
NOAEL	no-observed-adverse-effect-level
NOEL	no-observed-effect-level
norUDCA	norursodeoxycholic acid
NZW	New Zealand white (rabbits)
OAT	organic anion transporter
OCT	organic cation transporter
OECD	Organisation for Economic Co-Operation and Development
PBS	phosphate buffered saline
PD	pharmacodynamic(s)
PEG	polyethylene glycol
PFIC	progressive familial intrahepatic cholestasis
P-gp	P-glycoprotein
PK	pharmacokinetic(s)
PND	postnatal day
PO	orally
QD	Once daily
QoL	Quality of life
QWBA	quantitative whole-body autoradiography
rpm	revolutions per minute
SAE	Serious adverse event
SC	subcutaneously
SOC	System organ class
SPA	scintillation proximity assay
StdDev	standard deviation
TEAE	Treatment-emergent adverse event
TK	toxicokinetic(s)
Tmax	time to maximum plasma concentration
UVR	ultraviolet radiation
V/F	Volume of distribution
VLDL	very low-density lipoprotein

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

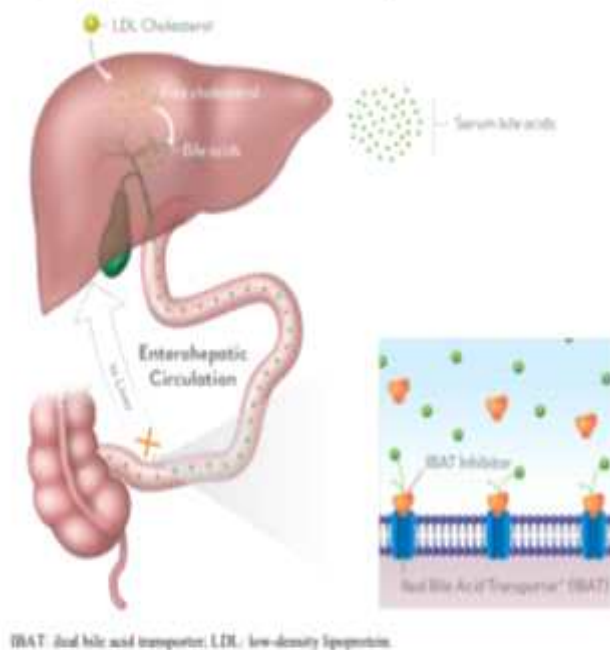
1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 간장질환용제(391)
- 약리작용 기전: 회장 담즙산 수송체(Ileal bile acid transporter, IBAT)의 강력한, 선택적 억제제
- 기타 약물의 간단한 설명
- 당해 의약품의 간단한 특징점

1.2. 기원 및 개발경위

- 오데빅시바트는 경구 투여되고 장에서 국소적으로 작용하여 IBAT*와 가역적으로 결합하여 간으로의 담즙산 재흡수를 감소시키고 결장을 통한 담즙산 제거를 증가시키며 간 담즙산 부하 및 혈청 담즙산을 낮춤 (그림 1)
- 오데빅시바트는 기저 특정 유전자 돌연변이가 아니라 상승한 혈청 담즙산과 소양증의 공통된 최종 경로를 표적으로 삼기 때문에, BSEP 단백질[BSEP3])의 기능이 완전히 부재/부족한 환자를 제외하고는 모든 PFIC 아형에서 임상적 유익성을 제공할 수 있음
- 오데빅시바트는 치료 용량 범위에서 전신 노출을 최소화함. 높은 선택성과 효능으로 IBAT를 억제함으로써 오데빅시바트는 담즙정체로 인한 담즙산의 전신 축적을 감소시키고 소양증을 완화하며 간 기능을 개선하고 수술적 개입 없이 PFIC 환자의 간 손상 진행을 수정할 수 있는 잠재력을 가지고 있음

Figure 1: Role of IBAT in the Enterohepatic Circulation of Bile Acids



* IBAT: 주로 나트륨과 담즙산을 공동 수송하는 원위 회장에서 발현되는 내강 상피 당단백질로, 꼭대기면 솔가장자리 막 (Apical brush border membrane)을 통과하여 소장 내강에서 담즙산을 효율적으로 이동시킴. 장간순환의 일환으로, 담즙산은 기저외막으로 이동하여 궁극적으로 문맥 정맥혈을 통해 간으로 돌아감. 담즙산의 최소 수동 재흡수는 장에서 발생하지만, IBAT를 통한 능동 수송은 담즙산 재흡수의 주요 메커니즘임. 순환하는 담즙산 풀의 95% 이상이 매일 간으로 되돌아감 [Hofmann 2009; Miethke 2016]. 따라서, IBAT는 담즙산 풀의 핵심 조절자이자 장간순환의 핵심 요소임 [Dawson 2003].

1.3. 신장 적응증 개요 및 치료법

- 진행성 가족성 간내 담즙정체(PFIC)는 상염색체 열성 유전 질환의 이중 그룹에 적용되는 임상 진단으로, 이들 모두는 담즙산 분비 및 수송 장애를 동반하는 담즙정체를 초래 [Alissa 2008 ; Bull 2018b]. 빌리루빈 및 담즙산을 포함하여 간 내 담즙 성분의 축적은 문맥 고혈압, 간부전, 간경변 및 간세포 암종을 유발 [Hori 2010]. 이러한 구성 요소의 간 수준이 증가함에 따라 전신 순환계로 배설되어 황달과 심각한 소양증이 발생 [Gunaydin 2018]
- PFIC는 전 세계적으로 태어난 어린이 50,000~100,000명당 1명에게 영향을 미치는 것으로 추정되는 희귀 질환임 [Davitt Spraul 2009]. PFIC의 역학에 관한 발표된 글로벌 연구 보고서는 없음. 따라서 이 질병의 실제 발생률과 유병률은 아직 알려지지 않았음. PFIC는 전 세계적으로 발생하는 것으로 생각되며, 유전적 혼잡이 적은 집단에서 이 질병의 발병률이 더 높은 것으로 보고되었음 [Nielsen 2004; Shagrani 2017]. 남녀 모두 똑같이 영향을 받는 것 같음 [Davitt Spraul 2010; Davitt Spraul 2009]. PFIC는 어린이 담즙 정체 사례의 10%~15%, 어린이 간이식 적응증의 10%~15%에서 나타남 [Davitt Spraul 2009]
- 발병 연령은 PFIC 아형에 따라 다르지만, 일반적으로 영아와 유아기에 발생. PFIC의 진단은 이전에는 임상 증상과 질병 경과, 실험실 소견 및 간 조직학을 기반으로 이루어졌음. 현재 근본적인 유전자 돌연변이에 대한 이해가 발전하고 유전자 검사의 가용성이 높아짐에 따라, 유전자 분석을 통해 PFIC를 진단하고 하위 유형을 식별함 [Bull 2018b]
- PFIC는 일반적으로 PFIC1, PFIC2 및 PFIC3의 3가지 주요 하위 유형으로 분류되지만, 문헌에 따르면 적어도 3개의 다른 하위 유형이 설명되어 있음 [Gunaydin 2018; Jacquemin 2000; Mehl 2016; Srivastava 2014]. PFIC1과 PFIC2는 PFIC 사례의 약 2/3를 차지하고, PFIC3은 약 1/3을 차지함 [Davitt Spraul 2009].
 - PFIC 1(FIC1 결핍) ATP8B1 유전자의 돌연변이로 인해 발생하며, PFIC1 단백질 결핍으로 이어짐. FIC1 단백질은 간세포의 세관막에 위치하며, 인지질의 혈장막의 내층에서 외층으로 이동하는 것을 촉진
 - PFIC2(담즙염 배출 펌프(BSEP) 결핍)는 ABCB11 유전자의 돌연변이로 발생하며, 이로 BSEP 결핍으로 이어짐. BSEP는 간세포의 세관막에서 발현되는 수송 단백질이며 담즙산의 주요 배출구 (exporter)임. PFIC2 내에서 환자는 예측되는 잔여 BSEP 수송 기능에 기초해 유전자형 심각도(BSEP1, BSEP2, BSEP3)에 따라 다시 분류되며, 여기서 BSEP3(또는 절단된 BSEP)는 비기능적 단백질이 있는 것으로 예상되는 돌연변이임
 - PFIC3는 ABCB4 유전자 돌연변이로 발생하며, 이로 multidrug resistance 3 protein (MDR 3) 결핍 발생. MDR3은 인지질 분비에 관여하는 인지질 전환효소임
 - PFIC4는 세포-세포 연결 복합체의 세포질 단백질(TJP2)을 인코딩하는 TJP2 유전자의 돌연변이에 의해 발생하며, 완전한 TJP2 결핍은, 주로 간세포의 세관막에 위치한 필수적인 밀착연접 단백질인 클라우딘-1(claudin-1)의 유의한 감소로 이어짐. TJP2 결핍이 담즙정체로 이어지는 정확한 기전과 PFIC의 임상적 양태는 알려지지 않음. 이러한 단백질의 기능이 감소되면 BSEP의 기능이 감소한다는 가설이 있음
 - PFIC5는 BSEP와 MDR3 모두의 발현에 직접 관여하는 담즙산에 의해 활성화되는 핵수용체인 파네소이드X 수용체(FXR)를 인코딩하는 NR1H4 유전자의 기능손실 돌연변이에 의해 발생하며, PFIC5 환자는 담세관에서 탐지할 수 없는 수준으로 BSEP가 발현됨
 - PFIC6은 간세포를 분극화하고, BSEP를 세관막에 국소화하는 데 필수적인 액틴 관련 분자모터 (molecular motor)MYO5B를 인코딩하는 Myo5B결핍에 기인함. 적절한 BSEP 국소화가 없으면 담즙산의 분비 기능이 손상되어 간세포 독성이 발생
- 참고로, PFIC 환자 중에 이러한 유전자 중 어떤 돌연변이도 없는 경우가 있음. 이 경우, 해당 질환의 원인을 알려져 있지 않음 [Goldberg 2020]
- PFIC 아형의 기저를 이루는 유전자 돌연변이가 다르긴 하지만, 6가지 아형 중 5가지는 BSEP가 담즙산을 간세포에서

세관 공간으로 수송하는 능력에 지장을 주는 공통된 특징을 공유함. 4가지 아형(PFIC1, PFIC5, PFIC6 및 PFIC4)에서는 세관막 변경에 의해 BSEP 활성을 감소시키거나 BSEP를 세관막에 국소화하지 못하게 하여, 그 영향이 간접적임. 공통된 기전인 BSEP 활성 감소에 대한 예외로서, PFIC3에서는 담즙 내 유리담즙산의 과도한 이상으로 인해 담관세포가 손상되어, 결국에는 간세포 손상으로 진행됨

- 대다수 환자에서, 환아와 그 가족의 삶의 질(QoL)에 큰 영향을 미치는 PFIC와 관련된 높은 수준의 쇠약 증상 및 이환율이 있음[Bergasa 2000 ; Cies 2007]. PFIC 진단 받은 어린이에게 심각한 소양증이 흔히 나타나며, 어떤 형태로든 완화의 필요성이 중요. 담즙정체 소양증의 정확한 기전은 불분명하나, 담즙산 증가는 가장 일반적으로 직접적 또는 간접적인 소양증 매개체로 간주됨 [Mehl 2016]. 리소포스파티딜콜린을 리소포스파티드산으로 전환시키는 혈청 효소인 오토탁신의 수치 증가도 담즙정체 소양증과 상관관계가 있는 것으로 나타남 [Kremer 2010]. 심각한 가려움증은 심각한 피부 손상(중증 피를 흘리는 현상), 수면 부족, 과민성, 주의력 저하, 학교 성적 저하로 이어질 수 있음 [Mehl 2016]. 증상은 초기에 발생하며, 증상 발병 시 평균 연령은 약 3개월임. 환자의 78%가 생후 12개월 이전에 황달을 경험함 [Pawlikowska 2010]
- 검사 결과 황달, 간비대, 찰과상을 동반한 긁힌 자국, 피부 과다색소침착, 반짝이는 손톱 등이 나타남. 간 생검을 통해 소관 담즙정체와 추후 문맥 섬유증이 나타남. 간 생화학은 고빌리루빈혈증과 상승된 알라닌 아미노 전이 효소(ALT) 및 아스파르트산 아미노 전이 효소 (AST)로 인한 담즙정체를 보여줌. 혈청 내 담즙산 농도가 일반적으로 매우 높은 반면, 혈청 감마 글루타밀 전이효소(GGT)는 정상이거나 낮음(PFIC3 제외). 콜레스테롤 농도는 일반적으로 정상임 [Hori 2010]
- 문맥 고혈압과 보상 기전 상실은 PFIC2에서는 생후 첫해에, PFIC1에서는 유아기에 분명하게 나타날 수 있음 [Davitt Spraul 2009; Srivastava 2014]. 다른 특징으로는 지방 흡수 장애로 인한 정상 백분위수 미만의 체중과 키, 지용성 비타민(A, D, E, K) 결핍이 발생
- 예후가 좋지 않음. 많은 PFIC 환자는 말기 간질환으로 진행하여 간이식이 필요함 [Mehl 2016]
- 주요 PFIC 하위 유형의 주요 특징은 아래 표와 같음.

특징	PFIC1	PFIC2	PFIC3
발현 나이	영아	신생아 ~ 영아 초기	영아 후기(30%) ~ 성인 초기
말기 간질환	10대 이전	빠름, 첫 몇 년	0 - 10대
질병의 경과	약간 심함	매우 심함	서서히 진행
가려움증	심함	매우 심함	보통
간의 기능	있음	없음	없음
간 종양 발병 위험	보고되지 않음	높음	낮음
혈청 ALT	경도의 증가	중등도의 증가	경도의 증가
혈청 GGT	정상	정상	높음
혈청 담즙산	증가++	증가+++	증가+

- 현재 PFIC1 및 PFIC2에 사용하도록 허가된 의약품은 없음. 영양 지원, 비타민 결핍 예방, 소양증을 포함한 간의 증상의 대증 치료와 같이 질병의 임상 증상 및 징후에 대한 비특이적 치료로 치료 선택이 제한됨. 의학적 치료 옵션에는 우르소데옥시콜산(UDCA), 리팜피신, 아타락스, 항히스타민제 및 날트렉손의 허가와 사용이 있으나, 어느 것도 PFIC 환자의 장기 예후에 대한 이점이 입증되지 않았음 [European Association for the Study of the Liver 2009; Hori 2010]. 소수 환자가 이 치료에 명목상 및 일시적으로 반응 [Hori 2010]
- 대증 치료는 효과가 거의 없어 담도 전환(예: 부분 외부 담도 전환[PEBD] 또는 회장 배제) 및 간이식을 포함한 수술 옵션이 고려됨. 치료 내성 소양증은 수술적 담도 전환의 주요 징후이며, 특히 PFIC2 환자의 경우 89%의 환자에서

수술 적응증으로 나열되어 있음 [van Wessel 2019b]. 담즙 전환은 담낭에서 담즙을 전환시켜 담즙산의 장간 순환을 방해하여 장으로의 담즙산 전달과 소장에서 재흡수를 감소시키며, 결과적으로 담즙산 저류(pool)와 간 부하를 낮춰야 함. 외과적 담즙 전환은 종종 혈청 담즙산 및 소양증을 빠르고 극적으로 감소시킬 뿐만 아니라 수면 장애를 개선하며, 장기적으로는 섬유증이 적고 1~2년에 걸쳐 선형 성장을 따라잡음 [Arnell 2010; Melter 2000; Schukf도 2012; Yang 2009]. 최근, 장기 자연 간 생존에 대한 수술적 담즙 전환의 유익한 영향은 수술 후 관찰된 혈청 담즙산 감소와 상관관계가 있는 것으로 나타남 [van Wessel 2019a; van Wessel 2020]. 그러나 많은 환자에게 불응성 소양증이나 말기 간질환으로 인해 담도 전환이 영구적 해결책이 되지 못함 [Baker 2019; Bull 2018a]. 담즙 전환 수술 후 일부 환자에서는 혈청 담즙산의 지속적인 증가와 가려움증이 나타남

- 간이식은 환자가 말기 간질환, 간세포암종을 앓고 있거나 의학적 치료 및/또는 담도 전환 수술에 실패하고 불응성 소양증으로 인해 QoL이 좋지 않으면 고려함. PFIC1 및 PFIC2 환자의 간이식 비율은 40~100%로 보고되었음 [Baker 2019]. 최근의 대규모 사례 시리즈에서 PFIC2 환자 코호트의 30%가 수술적 담도 전환 후 중앙값 2.4년에 간이식을 받았고 18세까지 PFIC2 환자의 32%만이 원래의 간으로 살고 있는 것으로 보고함 [van Wessel 2020]. 해당 질환에서 간이식이 일반적임을 알 수 있음
- 수술적 담도 전환이나 간이식을 받지 않은 PFIC 환자의 생존율은 10세에 50%이고 20세에 10% 미만이며, 이는 생명을 위협하는 해당 질환이 빠른 속도로 진행함을 강조 [Pawlikowska 2010]
- 요약하면, PFIC는 심각한 이환율과 관련된 생명을 위협하는 질병임. 치료 옵션이 제한적이고 외과적 개입과 허가의 대요법으로 한정되어 있으므로 해당 질환 환자에게 충족되지 않은 수요가 높음. 소양증을 감소시키는 치료 옵션은 꼭 필요한 증상 완화 제공뿐 아니라, 소양증 감소는 담도 전환 수술이나 간이식의 필요성을 감소시킬 수 있을 정도의 질병 개선을 제공

※ 기존 치료법 추가 설명 (심사자)

- ✓ 의약품과 수술적 치료 포함하여 다양한 대체 치료법이 존재하나, 신청 적응증으로 허가된 의약품 없음
 - 1차 치료: UDCA (3가지 PFIC type에 모두 사용 가능, 담즙산 축적으로 인한 간독성 역전, 미토콘드리아 완전성 증가, 존재하는 담즙정체 정도 감소 등 이점 있음. 허가 외 사용)
 - 이외: 콜레스틸아민 (PFIC 관련 소양증 치료), 리팜피신 (특정 해독 효소 상향 조절을 위한 FXR 관련 메커니즘을 통해 작용), 페노바르비탈 (CYP 효소를 유도하여 신생아의 고빌리루빈혈증 치료에 사용), 증상 완화를 위하여 항히스타민, 스테로이드, 항구토제 같은 약물 사용하고 있으나, 모두 허가외사용임

※ 참고자료: NIH, Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (2023.7.3. 개정)

- ✓ 동일 작용기전으로 허가된 리브말리엑(2023.2.28. 허가)이 있으나, 만 1세 이상의 알라질증후군 (Alagille syndrome, ALGS) 환자의 담즙 정체성 소양증 치료로 허가되어 신청품목과 효능효과 상이

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 오데빅시바트를 투여받은 환자에서 발생하는 가장 흔하게 보고된 TEAE(빈도가 감소하는 순으로)는 다음과 같음: 발열, 상기도 감염, 설사, 총 빌리루빈 증가, 알라닌 아미노산 전이효소 증가, 기침, 구토, 비인두염, INR 증가 및 소양증 등이었음
- 중요한 잠재적 위해성으로 탈수 및 전해질 불균형을 초래한 임상적으로 유의한 또는 중증 설사, 간독성, 배태아 독성, 지용성 약물과의 상호작용, 장기 사용, 임부 및 수유부에 대한 투여가 있음. 이와 관련하여 중요한 잠재적 위해성은 RMP 또는 사용상 주의사항에 반영하였음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

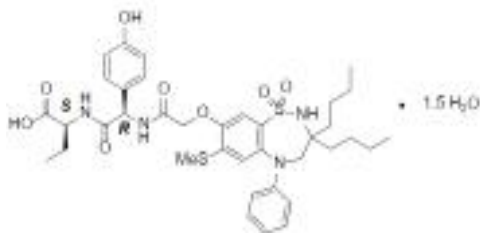
- 희귀의약품 지정
- 신속심사 대상 지정

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : Odevixibat sesquihydrate
- 일반명 : (2S)-2-[[[(2R)-2-(2-[[[3,3-dibutyl-7-(methylsulfanyl)-1,1-dioxo-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1λ^{6,2,5}-benzothiadiazepin-8-yl]oxy]acetamido)-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino}butanoic acid sesquihydrate
- 분자식 : C₃₇H₄₈N₄O₈S₂ · 1.5H₂O
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (☐ pH ☐ 비선광도 ☐ 굴절률 ☐ 융점 ☐ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 ☐ 중금속 ■ 기타(금속불순물))
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
☐ 특수시험 ■ 기타시험(입도, 결정다형) ■ 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)

- 해당없음

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

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

독성 시험	마우스 (n=5)	(gavage)			· 임상징후: 사망례없음, 모든 동물에서 투여 후 2~8시간에 물은 대변 및 Day1~2 사이에 일시적인 체중 감소	
	Wistar 랫드 (n=5/sex)	Oral (gavage)	단회	2000	· MTD > 2000 mg/kg · 임상징후: 사망례없음, 유해한 임상적 징후 관찰되지 않음. 모든 동물 체중 증가	○
반복 투여 독성 시험	CD-1 마우스 (n=3~5/sex/group)	Oral (gavage)	3일	500, 1000, 1500	· MTD > 1500 mg/kg · 임상징후: 사망례없음, 유해한 임상적 징후 관찰되지 않음. 체중 변화 없음	×
			14일	0, 100, 300, 750, 1500	· 1500 mg/kg/day까지 14일 동안 1일 1회 투여 시 내약성 우수 · 임상징후: 사망례없음, 유해한 임상적 징후 관찰되지 않음. 체중 변화 없음	
	CD-1 마우스 (n=12~18/group)	Oral (gavage)	13주	0, 10, 100, 300	· 수컷 NOAEL 100 mg/kg/day · 암컷 NOAEL 300 mg/kg/day · 임상징후: 300 mg/kg/day 투여한 수컷에서 약물 관련 사망 관찰 및 4주부터 수컷 증체량 감소 및 먹이 섭취량 감소와 연관. 암/수 모두 혈장 염화물 증가, 수컷에서 ALT 감소 · 조직 무게: 300 mg/kg/day 수컷에서 체중 대비 간 및 담낭 무게 감소	○
	Wistar 랫드 (n=4/group)	Oral (gavage)	5일	0, 2, 200	· 200 mg/kg/day 용량까지 임상징후 및 장 독성에 대한 조직병리학적 증거 없음	○
	Wistar 랫드 (n=5~7/group)	Oral (gavage)	7일	0, 10, 100, 1000	· NOAEL 1000 mg/kg/day · 임상징후: 약물 관련 변화 없음	×
	Wistar 랫드 (n=10/sex/group)	Oral (gavage)	28일 (+회복기 4주)	0, 20, 200, 2000	· NOAEL 20 mg/kg/day · 임상징후: 침분비 및 부드러운 대변. 고용량 수컷에서만 증체량 감소하였으나 회복됨. 200 및 2000 mg/kg/day 용량에서 적혈구 지수, 혈장 총 단백질, 알부민 감소와 소변량 감소 및 소변 조성 변화 관찰 · 200 mg/kg/day 용량에서 맹장과 결장의 경미한 점막 비대 관찰. 2000 mg/kg/day 용량 암컷에서 귀밑 침샘 선방세포의 경미한 미만성 호염기구증가 관찰	○
	Wistar 랫드 (n=12/sex/group)	Oral (gavage)	26주	0, 10, 100, 300	· NOAEL 300 mg/kg/day · 임상징후: 약물 관련 변화 없음 · 임상화학: 유해하지 않은 혈장 총 단백질 약간 감소 · 오데빅시바트는 용량 또는 노출기간과 관련 없는 흡수를 보임	○
	바글견 (n=2/sex/group)	Oral (gavage)	1일, 3/4일, 7일	(용량증가) 0, 50, 100, 200, 400, 1000 (고정용량) 1000	· 1000 mg/kg/day에서 내약성 우수 · (용량증가 단계) - 물은 및/또는 부드러운 대변 관찰. 망상적혈구의 경미한 감소. 암컷에서 체중 감소/증체량 감소 관찰 - 약간/보통의 짙은 색 맹장 관찰 및 약간 붉은 십이지장 관찰. 중등도의 두꺼운 흉선 관찰 · (고정용량 단계)	○

						- 모두 묽은 및/또는 부드러운 대변 관찰 및 구토 관찰. 투여 종료 시점에 망상적혈구 값의 경미한 감소 - 짙은색 맹장 관찰 및 경증 내지 중등증의 두꺼운 홍선 관찰	
		바글견 (n=3/sex/group)	Oral (gavage)	14일	0, 30, 300, 1000	· NOAEL 1000 mg/kg/day · 임상징후: 약물관련 사망례 없음. 모든 투여군에서 점액성/묽은/부드러운 대변 관찰 및 구토 관찰. 구토는 2주차에 감소	○
		바글견 (n=3/sex/group)	Oral (캡슐)	13주	0, 3, 30, 300	· NOAEL 300 mg/kg/day · 임상징후: 모든 투여군에서 부드러운 대변 또는 대변 변색 발생률 증가. 300 mg/kg/day 투여군에서 구토 발생률 증가 · 임상화학: 혈장 LDL 감소 및 총 콜레스테롤 수준 감소 · 현탁액 제제 보다 더 낮은 노출 보임	○
		바글견 (3-4/sex/group)	Oral (gavage)	39주 (+회복기 4주)	0, 3, 30, 150	· NOAEL 150 mg/kg/day · 임상징후: 주로 150 mg/kg/day 투여군에서 부드러운/묽은 대변 및 구토의 제한적인/드물게 관찰 · 임상화학: 150 mg/kg/day 투여군에서 고밀도 및 저밀도/비고밀도 감소 및 총 콜레스테롤 감소	○
		마모셋 (n=1/sex/group)	Oral (gavage)	7일	(용량증가) 50, 100, 259 (고정용량) 0, 259	· 100 mg/kg/day까지 내약성 우수 · 임상징후: 259 mg/kg/day 투여 후 수컷에서 구토와 침분비 증가 및 암/수 모두 묽은/부드러운 대변 증가. 약간의 체중 감소 관찰	○
유전 독성 시험	복귀 돌연 변이	<i>Salmonella typhimurium</i> 및 <i>Escherichia coli</i>	in vitro	-	(플레이트결합) 50.5~5050 μ g/plate (액체배양) 45.1~4510 μ g/plate	· 음성	○
	체외 소핵 시험	마우스 림프종 L5178Y tk $\pm$	in vitro	S9 $\pm$ 3h /S9+24h	30.0~177 μ g/mL	· 음성	○
	체내 소핵 시험	Wistar 랫드	Oral	2일	0, 2000	· 음성	○
생식 · 발 생독 성시 험	Segment I	암/수 Wistar 랫드 (n=3/sex/group)	Oral (gavage)	짝짓기 전 2주, 교배내내, 부검전날(수컷), GD7(암컷)	0, 100, 300, 1000	· NOAEL 1000 mg/kg/day · 약물 관련 교배 능력 또는 수태능 영향 없음	○
		임신 Wistar 랫드	Oral (gavage)	GD6-17	0, 100, 300, 1000	· 1000 mg/kg/day 투여군에서 옅은 색 대변 관찰 평균 증체량 감소 관찰	×

	(5-6/group)				· 임신 자궁 중량 대조군 대비 낮음. 착상 부위 평균 수 고용량 투여 군에서 감소 관찰 · 배태자 생존 또는 평균 태자 체중에 미치는 영향 없으며, 외관 기형 없음	
Segm ent II	임신 Wistar 랫드 (n=22/group)	Oral (gavage)	GD6-17	0, 100, 300, 1000	· NOAEL 1000 mg/kg/day · 투여 3일(GD6-9) 동안 약간 낮은 평균 증체량 및 사료 섭취량 일시적 감소 · 약물 관련 배태자 생존, 태자 체중, 성별 비율 영향 없음	○
	암컷 뉴질랜드화 이트 토끼 (n=3/group)	Oral (gavage)	1~2일 휴약기를 가지고 2일 동안 용량 증가/7일	(용량증가) 100→300→200 (고정용량) 100	· 100 mg/kg/day 투여군에서 대변 배설량 감소, 사료섭취량 감소, 체중 감소, 눈물분비 증가 관찰	×
	임신 뉴질랜드화 이트 토끼 (n=6/group)	Oral (gavage)	GD6-19	0, 50, 100, 150	· 모든 투여군에서 사료섭취량 감소 및 체중감소 관찰. 150 mg/kg/day 투여군에서 대변 배설량 감소/부재 관찰 · 모든 투여군은 생존 가능한 태자를 가짐. 대조군과 착상 전 차이 없음. 다만, 150 mg/kg/day 투여군에서 착상 후 손실 관찰 · 모든 투여군에서 용량 관련없는 앞발 과굴곡 태자 관찰되었으나, 이 종에서 나타나는 자발성 기형임	×
	임신 뉴질랜드화 이트 토끼 (n=22/grop)	Oral (gavage)	GD6-19	0, 10, 30, 100	· 모체의 NOAEL 10 mg/kg/day · 30 및 100 mg/kg/day 투여군에서 체중 감소와 사료섭취량 감소 및 각각 1마리씩 조기 분만/유산이 나타남 · 임신자궁 중량 또는 육안 관찰사항에 약물관련 영향 없음 · 말기 제왕절개시, 100 mg/kg/day 투여군 1마리 제외하고 모두 생존 가능한 태자를 가짐 · 착상 전 자료(황체 평균 수, 착상 부위, 착상 전 손실 백분율) 모든군에서 유사 · 태자 검사 결과, 10, 30, 100 mg/kg/day 투여군에서 용량과 관련 없는 심혈관 기형 관찰됨. 따라서, 배태자 발생에 대한 NOAEL 미확립	○
Segm ent III	임신한 Wistar 랫드 (n=6/group)	Oral (gavage)	GD6-PN D13/LD13	0, 100, 300, 1000	· NOAEL 1000 mg/kg/day · 임신기간(GD6-9)에 어미 증체량의 일시적인 감소 및 사료섭취량 감소 관찰. 말기 체중에는 영향 없음 · 1000 mg/kg/day 용량 까지 출생 전 또는 출생 후 독성 징후 없음 · 어미에 약물 투여 후 1시간 시점에 새끼에서 300 또는 1000 mg/kg/day 투여 후 각각 2%, 7% 노출됨	○
	임신한 Wistar 랫드 (n=20/sex/gr	Oral (gavage)	GD6-LD2 0(이유기)	0, 10, 100, 1000	· NOAEL 1000 mg/kg · 임신 및 수유중 랫드는 임신기간(첫 3일)동안 사료섭취량 최소 감소, 체중 영향 없음. 모든	○

		oup)				투여군에서 F1 새끼의 출생 후 발달 및 생식 능력에 영향 없음 · 새끼에 최대 혈장 농도는 어미 투여 1시간 후에 발생. 용량 및 투여시기와 상관없이 어미 농도의 3.29~52.1% 노출	
	발육기	SD랫드 (n=12/group)	Oral (gavage)	PND14 ~ PND29/30	0, 10, 100, 300	· NOAEL 100 mg/kg/day · 300 mg/kg/day 투여군에서 동물 대다수 묽은 대변 관찰. 최대 6일 동안 지속 · Cmax 및 전신노출(AUC0-24)은 용량 비례 수준보다 낮게 증가. 성체대비 발육기 동물에서 현저히 높음 · 300 mg/kg/day 투여군에서 암/수 모두 최소 내지 약간의 국소 간세포 괴사 관찰, 수컷 2마리에서 최소의 세포 자멸사 관찰. 몇몇 암컷의 경우, 회장 및/또는 결장 점막하/근육 벽에서 염증 관찰	×
		SD랫드 (n=44-56/sex/group)	Oral (gavage)	PND14 ~PND63	0, 10, 30, 100	· NOAEL 100 mg/kg/day · 약물 관련 발육기 동물 발달에 유해한 영향 없음	○
발암성		CD-1 마우스 (n=54/sex/group)	Oral (gavage)	104주	0(물), 0(vehicle), 10, 30, 100	· 사망률 및 시험물질 관련 임상 소견, 혈액학 파라미터 변화 없음 · 최대 100 mg/kg/day까지 신생물 병변의 형성을 초래하지 않음	○
		Wistar 랫드 (n=50/sex/group)	Oral (gavage)	104주	0(물), 0(vehicle), 10, 30, 100	· 사망률 및 시험물질 관련 임상 소견, 혈액학 파라미터 변화 없음 · 최대 100 mg/kg/day까지 신생물 병변의 형성을 초래하지 않음	○
국소내성		• 미수행					
기타독성시험							
광독성 (n=5/group)	암컷 LE 랫드	Oral (gavage)	3일	0, 100, 300, 1000	· UVR에 대한 눈 또는 피부 광독성 변화 없음		○

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 군당 3-5마리(주시험: 5마리, TK 시험: 3마리) 수컷 CD-1 마우스에 2000mg/kg(2699 μ mol/kg) 용량의 오데빅시바트(AZD8294) 또는 정제수로 경구 위관영양법으로 투여 후 14일 동안 임상 징후 및 평균 혈장 농도 측정함. 모든(5/5) 동물에서 투여 후 2-8시간에 묽은 대변 관찰. 모든 동물에서 Day 1~2 사이에 일시적인 감소(0.1-1.2g) 관찰되었으나 Day 3~4일경에 회복되었으며, 시험기간 동안 체중이 증가하였음. 투여 1시간 후 혈장농도는 745ng/mL(1005 nmol/L), 투여 2시간 후 혈장농도는 237ng/mL(320nmol/L)임. 최대내성용량(MTD)는 >2000 mg/kg.
- 군당 3-5마리(주시험: 암/수 5마리, TK 시험: 암/수 3마리) Han Wistar 랫드에 2000mg/kg(2699 μ mol/kg) 용량의 오데빅시바트(AZD8294) 또는 정제수로 경구 위관영양법으로 투여 후 14일 동안 임상징후 및 평균 혈장 농도 측정함. 유해한 임상 징후는 관찰되지 않았음. 투여 1시간 후 혈장농도는 수컷 359 nmol/L, 암컷 432 nmol/L, 투여 2시간 후 혈장농도는 수컷 401 nmol/L, 588 nmol/L임. 최대내성용량(MTD)는 >2000 mg/kg.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

4.2.2.1. 마우스 대상으로 예비 및 14일 경구 투여(용량 설정)

- CD-1 마우스(3-5/sex/group)에 오데빅시바트(A4250) 3회(Phase 1; 500, 1000, 1500 mg/kg/day 2일 간격으로 용량 증량) 또는 14회(Phase 2; 100, 300, 750, 1500 mg/kg/day) 투여. 대조군은 20% 프로필렌글리콜(PG) 투여. 3회 투여시 모든 투여군에서 사망례 없음. 약물관련 임상 징후 또는 체중 변화 없었으며, 부검에서 약물관련 소견 관찰되지 않음. 최대내성용량(MTD) ≥ 1500 mg/kg. 14회 투여시 300 mg/kg/day 암컷 3마리는 Day 8에 투약 오류로 사망하였음. 1500 mg/kg/day까지 14일 동안 1일 1회 투여시 내약성이 우수하였고, C_{max} 및 AUC₀₋₂₄ 전신 노출은 모든 용량 수준에서 비례 수준보다 낮았음. 300 mg/kg/day 용량으로 14일 반복 투여 후, 수컷 및 암컷에 대한 C_{max}는 각각 299 및 337 ng/mL, AUC₀₋₂₄는 2660 및 3450 ng·hr/mL.

4.2.2.2. 마우스 대상으로 13주 경구 투여(용량 설정)

- CD-1 마우스(독성평가 12/sex/group, TK 평가 18/sex/group, 대조군 6/sex)에 13주 동안 오데빅시바트(A4250) 0(20% PG), 10, 100, 300 mg/kg/day 경구(10 mL/kg) 투여. 300 mg/kg/day 투여한 독성평가 수컷 4마리가 52일~87일 사이에 사망. TK 평가 수컷 1마리는 Day 71에 사망. 이 동물들에서 삼관 오류와 관련된 육안 또는 현미경적 소견의 증거는 없었음. 임상상태의 악화(활동 감소, 차가운 체 표면, 털세움, 및/또는 느린/힘겨운 호흡)가 관찰. 수컷 4마리중 2마리에서 복부 팽창 관찰되었으며, 부검에서 4마리 모두에서 GI관 부위가 팽창되었음. 사망한 동물 5마리의 원인으로 확인된 구체적인 현미경적 병변은 없음. TK 평가 동물 4마리가(10 mg/kg/day 암컷 1마리, 100 mg/kg/day 암컷 2마리) 시험 기간 동안 사망. 이들의 사망은 혈액 검체 채취 절차 또는 투약 절차와 관련있는 것으로 간주됨. 300 mg/kg/day에서 4주부터 수컷 증체량이 감소하였고, 먹이 섭취량 감소 기간과 상관관계가 있었음. 대조군과 비교해 전체적으로 증체량이 약간 더 낮았음. 10 또는 100 mg/kg/day 투여 받은 수컷 또는 어느 용량 수준에서 암컷에 대한 증체량이나 먹이 섭취량에 미치는 영향은 없었음. 알라닌아미노전이효소(ALT) 수준은 300 mg/kg/day 투여 그룹 수컷에서 약간 증가($p < 0.05$)하였으며, 수컷에서 체중대비 간 및 담낭 무게가 대조군 대비 유의하게 낮았음($p < 0.01$), 암컷은 체중대비 비장 무게가 대조군 대비 유의하게 높았으나($p < 0.05$), 육안소견 및 현미경적 소견은 없음. NOAEL은 수컷 100 mg/kg/day, 암컷 300 mg/kg/day임.

4.2.2.3. 랫드 대상으로 5일 경구 투여 후 대장 내약성 평가

- Sparaque-Dawley 암컷 랫드(4/group)에 AZD7806(오데빅시바트 유사물질) 및 오데빅시바트(AZD8294) 0, 2, 200 mg/kg 용량으로 5일 경구 투여 후 대장 내약성 측정함. 암컷 랫드에게 5일 동안 최대 290 μ mol/kg/day AZD7806 또는 최대 270 μ mol/kg/day 오데빅시바트 투여한 결과 임상징후 및 장 독성에 대한 조직병리학적 증거가 없음.

4.2.2.4. 랫드 대상으로 7일 경구 투여 후 독성 평가

- 수컷/암컷 각각 4마리로 구성된 3개 군의 HanWistar 랫드에 오데빅시바트(AR-H064974XX; 10, 100, 1000 mg/kg) 및 AR-H064965XX(10, 88, 320 mg/kg)의 독성 평가. 대조군 수돗물 사용. AR-H064974XX는 정제수에 용해 및 AR-H064965XX Nanosuspension 0.07% aerosol OT, 0.9% HPMc, 5% mannitol에 용해함. 임상 징후, 체중, 병리학, CYP450 효소에서 약물관련 변화 없음. 약물 투여된 암컷과 AR-H064965XX 고용량 320 mg/kg(420 μ mol/kg) 투여된 수컷 그룹에서 전체 단백질 및 알부민의 평균 혈장 농도가 약간 감소하였으나 약물관련 변화는 아니었음. 최대 혈장 농도, C_{max}는 투여 후 1~8시간 사이에 관찰되었으며, C_{max} 및 AUC 값의 성별 차이는 없었음. 오데빅시바트(AR-H064974XX) 및 AR-H064965XX의 용량 증가에 비례하여 증가하지 않음. 7일 반복 투여 동안 오데빅시바트(AR-H064974XX)에 대한 노출에 뚜렷한 변화가 없었음. NOAEL 1000 mg/kg/day

4.2.2.5. 랫드 대상으로 1개월 경구 투여 후 독성 평가

- 수컷/암컷 각각 10마리로 구성된 4개 군의 HanWistar 랫드에 0, 20, 200, 2000 mg/kg/day(0, 27, 270, 2700 μ mol/kg/day) 용량으로 1개월(Day 28) 투여 후 4주 회복기를 가짐. 대조군 및 Vehicle 정제수 투여. 회복군 2000 mg/kg/day 암컷 1마리(동물번호 100)가 Day 23에 투약 오류로 조기 사망. 2000 mg/kg/day 수컷 1마리(동물번호 64) Day 1에 기도로 흡입되었으나 회복되어 Day 29에 부검 진행. 두 동물 대퇴부 및 흉골 골수 절편에서 혈장 망상적혈구 수 감소와 적혈구 감소가 나타남. 골수가 잠재적 독성 표적 장기임. 2000 mg/kg/day(2700 μ mol/kg/day) 투여한 모든 동물에서 Day 10~27까지 침분비 및 반사작용 침분비 증가와 지속적인 부드러운 대변 관찰. 200 mg/kg/day(270 μ mol/kg/day) 투여군에서 Day 1에 부드러운 대변 관찰됨. 고용량 2000 mg/kg/day(2700 μ mol/kg/day) 투여한 수컷에서 Day 1대비 Day 28에 평균 체중이 6.8% 감소하였으나, 회복기간동안 회복됨. 약물관련 사료섭취량 변화 없음. 물 섭취량은 Day 15~22 동안 고용량 수준에서 두 성별 모두 증가함. 2000 mg/kg/day 투여군에서 두 성별 모두에서 헤모글로빈, 적혈구용적률, 적혈구 수 및 망상적혈구 수가 약간 감소. 수컷의 경우 전체 백혈구, 호중구, 림프구 수와 APTT(Activated Partial Thromboplastin time; 혈액 응고 시간)가 약간 증가하였으며, 암수 모두 크레아티닌, 총 단백질 및 알부민이 약간 감소. 암컷은 포도당, 총 칼슘, 콜레스테롤 및 중성지방 약간 감소하고 ALP 및 AST가 약간 증가함. 200 mg/kg/day 투여군 수컷에서 망상적혈구 수가 약간 감소, 총 백혈구, 호중구, 림프구 수, APTT 약간 증가. 암컷에서 적혈구 수, 적혈구용적률 약간 감소하였으며, 암컷은 총 단백질, 알부민, 총 칼슘이 약간 감소함. 20 mg/kg/day 투여군 수컷에서 망상적혈구 수가 약간 감소, APTT 약간 증가하였으며, 암컷은 총 단백질, 알부민, 총 칼슘이 약간 감소함. Day 23차에 투여 후 6시간 동안 수집된 소변량은 2000 또는 200 mg/kg/day 투여군 수컷에서 통계적으로 유의하게 감소 및 단백질 및 케톤 증가되었으나 회복기간 동안 회복됨. 세가지 용량 투여된 암컷과 20 mg/kg/day 투여한 수컷에서는 변화 관찰되지 않음. NOAEL 20 mg/kg/day. 해당 용량에서 Cmax 및 AUC0-24는 수컷에서 43.1 nmol/L 및 206 nmol·hr/L, 암컷에 대해 28 nmol/L 및 203 nmol·hr/L. 성별 차이 없음. 고용량 2000 mg/kg/day에서 Day 1대비 Day 28에 더 높은 Cmax 값이 나타났으며, 오데빅시바트에 대한 전신 노출이 용량 증가에 비례하는 수준보다 낮게 증가하였음.

4.2.2.6. 랫드 대상으로 26주 경구 투여 후 독성 평가

- 수컷/암컷 각각 12마리로 구성된 4개 군의 HanWistar 랫드에 오데빅시바트(A4250) 0, 10, 100, 300 mg/kg/day 용량으로 26주 동안 1일 1회 경구 투여(5 mL/kg). 대조군 및 vehicle은 20% PG(propylene glycol) 투여 후 사망례 없음. 임상 징후, 체중, 사료 섭취량, 검안경검사, 혈액학, 소변검사에서 약물관련 변화 없음. 두 성별 모두 혈장 총 단백질의 약간의 감소 및 13주 및 26주 치료군에 속한 암컷에서 혈장 알부민 및 칼슘의 감소가 나타났으나, 약물에 의한 유해한 변화는 아니었음. 10, 100, 300 mg/kg/day 용량에서 용량 또는 노출기간과 관련이 없는 불량한 흡수를 보임. 항정상상태(13주 및 26주)에서 AUC 전신노출은 투여된 용량에 비례하는 수준보다 낮았음. NOAEL 300 mg/kg/day.

4.2.2.7. 비글견 대상으로 최대내성용량 및 그 후 7일 고정용량 경구 투여 후 독성 평가

- 2개 군의 비글견(2/sex/dose)에 오데빅시바트(A4250) 0, 50, 100, 200, 400, 400a, 1000a mg/kg/day 경구 (5mL/kg) 투여. 부형제는 정제수 pH8~10으로 조절된 정제수와 2% 에탄올이었음. 400 mg/kg 이상 용량 수준에서는 용해도 문제로 20% PG 투여 후 사망례 없음. MTD 및 고정용량 단계 동안 모든 용량 수준에서 투여 후 (일반적으로 투여 4시간 후) 묶은 및/또는 부드러운 대변 관찰. 고정용량 단계 동물에서 구토 관찰. 체중감소/증체량 감소는 MTD 단계 동안 암컷에서 관찰되었으며, 사료섭취량의 관련 변화는 없음. MTD 및 고정용량 단

계 종료 시점에 망상적혈구 값의 경미한 감소가 나타났으나 독성학적으로 유의하지 않음. MTD 단계 동물 3/4 마리에서 약간/중등도의 어두운 맹장 관찰, 2/4 마리에서 약간의 빨간 십이지장이 관찰됨. 3/4 마리에서 약간 내지 중간 정도의 두꺼운 흡선이 관찰되었음. 고정용량 단계에서 2/4마리에서 어두운 맹장, 3/4 마리에서 약간 내지 중간 정도의 두꺼운 흡선 관찰됨. 오데빅시바트에 대한 전신 노출(C_{max} 및 AUC_{0-24})은 MTD 단계 400 mg/kg ~ 고정용량 단계 Day 1(1000 mg/kg)에서 대략적으로 용량에 비례하였으며, 성별 차이는 2배 미만. 혈장 내 약물 축적은 고정용량 단계에서 관찰됨. MTD 단계 및 1000 mg/kg/day 7일동안 고정 투여시 비글견에서 내약성이 우수하였음.

4.2.2.8. 비글견 대상으로 14일 경구 투여 후 독성 평가

- 4개 군의 비글견(3/sex/dose)에 연속 14일 동안 오데빅시바트(A4250) 0, 30, 300, 1000 mg/kg/day 경구 (5mL/kg) 투여. 부형제는 20% PG 투여 후 사망례 없음. Day 1에 모든 치료군에서 점액성/묽은/부드러운 대변 및 구토 관찰됨. ≥ 300 mg/kg/day 용량에서 더 자주 발생. 콜레스테롤 수준은 300 및 1000 mg/kg/day 투여받은 동물에서 낮게 관찰됨. 체중, 먹이섭취량, 혈액학, 응고, 소변검사, 검안경검사, 심전도(ECG), 장기 중량, 조직 병리에서 약물관련 변화 없음. 오데빅시바트에 대한 노출은 30~1000 mg/kg/day에서 용량 증가에 따라 증가하였으나 비례하는 수준보다 낮았음. 성별 차이는 최소였음. 오데빅시바트 축적은 개에서 반복투여 후 관찰되었음. 모든 용량 수준에서 구토 및 점액성/묽은/부드러운 대변을 초래했지만 사료섭취량과 체중 증체량에는 영향을 미치지 않음. 콜레스테롤은 대조 동물과 비교해 300 및 1000 mg/kg/day를 투여받은 동물에서 약간 더 낮았음. NOAEL 1000 mg/kg/day

4.2.2.9. 비글견 대상으로 13주 경구 투여 후 독성 평가

- 4개 군의 비글견(3/sex/dose)에 13주 동안 0(빈 젤라틴 캡슐), 3, 30, 300 mg/kg/day 오데빅시바트(A4250) 투여 후 사망례 없음. 모든 치료군에서 부드러운 대변 또는 대변 변색의 발생률 증가와 300 mg/kg/day 투여군에서 구토 발생. 체중, 사료섭취량, 검안경검사, ECG 변화, 장기 중량, 육안 병리, 현미경적 소견에서 약물 관련 변화 없음. 모든 치료군에서 혈장 LDL 농도의 뚜렷한 감소, 이는 총 콜레스테롤 수준의 중간 정도의 감소를 나타냄. C_{max} 및 AUC_{0-24} 노출은 전체 용량 범위에 걸쳐 낮았고 비례 수준보다 낮게 증가하였음. 성별 차이 없음. NOAEL 300 mg/kg/day.

4.2.2.10. 비글견 대상으로 4주 회복기 있는 39주 경구 투여 후 독성 평가

- 4개 군의 비글견(투여군: 4/sex/dose, 회복군: 4/sex)에 39주 동안 오데빅시바트(A4250) 0(20% PG), 3, 30, 150 mg/kg/day 경구(5 mL/kg) 투여. 39주 종료 후 약물 투여 받지 않고 4주 회복기를 가짐. 시험기간 동안 동물 2 마리가 사망하였으나 약물관련 사망은 아님. 3 mg/kg/day 투여군 수컷 1마리(동물번호 0009)는 중증 임상 관찰 사항(이동성 감소, 무반응, 만졌을 때 차가움, 힘겨운 호흡, 침분비 및 피부에 노란 얼룩)으로 Day 236에 사망. 150 mg/kg/day 수컷 1마리(동물번호 0020)는 급성 감염 및/또는 현미경 검사에 기반한 흉부 결합조직, 비장, 척수(신경근 포함) 및 뇌막의 동맥을 중심으로 한 혈전증으로 구성된 전신 혈관 병변이 포함되어 Day 76일에 사망하였음. 주로 150 mg/kg/day에서 부드러운/묽은 대변 및 제한적인/드문 구토 관찰. 체중, 사료섭취량, 검안경검사, 조직병리, ECG에서 약물관련 변화 없음. 150 mg/kg/day에서 고밀도 및 저밀도/비고밀도 감소 및 총 콜레스테롤 감소. 3 및 30 mg/kg/day에서도 비HDL 감소됨. 오데빅시바트 매일 경구 투여 후 C_{max} 및 AUC_{0-24} 노출은 Day 1과 Week 13 및 39에 각 용량 증가에 대체로 비례하거나 비례 수준보다 낮음. 오데빅시바트 반복 투여 후 Day 1부터 거의 변화가 없고 축적비가 1.17 ~ 3.13 범위임. 성별차이 없음. 39주 동안 비글

건에 3, 30 또는 150 mg/kg/day 오데빅시바트 투여는 내약성이 우수했고, 150 mg/kg/day에서 생활 상의 소견(드문 부드러운/뭉은 대변 및 구토)과 임상병리학 검사 결과(HDL, LDL 및 총 콜레스테롤의 감소)는 시험물질의 약리활성 결과로 유해하지 않은 것으로 간주됨. NOAEL은 150 mg/kg/day.

4.2.2.11. 마모셋 대상으로 내약성 및 7일 경구 투여 후 독성 평가

- 오데빅시바트(AZD8294) 연속 3일 동안 50 mg/kg/day 또는 100 mg/kg/day 용량으로 경구 투여 후 이상반응 없어 250 mg/kg/day 용량으로 7일 연속 경구 투여함. 해당 용량에서 구토와 침분비 증가 및 두 성별 모두 뭉은/부드러운 대변 증가, 약간의 체중 감소가 관찰됨. 혈액학 및 혈장 화학 파라미터 변화는 없었음. 회복기 동안 유해한 징후는 없었고, 체중은 유지되었음. 부검시 오데빅시바트 투여와 관련된 육안 소견은 없었음. 최대 혈장 농도 Cmax는 단회 투여 후 및 반복 투여 후 모두 투여 후 1시간 ~ 3시간 시점에 관찰되었으며, AUC는 단회 투여 후와 7일 반복투여 후 같은 범위 내에 있었음.

4.2.3. 유전독성 시험 (CTD 2.6.6.4)

4.2.3.1. 세균을 이용한 복귀돌연변이 시험

- Salmonella typhimurium 및 Escherichia coli 지표 균주를 이용하여 플레이트 결합법(플레이트당 50.5~5050μg; 0.0682~6.82 μmol) 및 액체 전배양법(플레이트당 45.1~4510μg; 0.0609~6.09 μmol) 모두에 대하여, 오데빅시바트(AZD8294)는 활성화 및 비활성화 조건하에 최고 용량까지 모두 무독성이었음.

4.2.3.2. 마우스 림프종 tk⁺ 세포의 티미딘 키나제(tk) 유전자자리 분석을 이용한 변이원성 평가

- 오데빅시바트(AR-H064974XX)가 L5178Y 마우스 림프종 tk 세포의 티미딘 키나제 유전자자리에서 돌연변이를 유도하는 능력을 측정하였으며, 그 결과 랫드 간 S9 존재 유무에 따라 오데빅시바트는 변이원성이 아님.

4.2.3.3. 마우스 림프종 tk⁺ 세포의 티미딘 키나제(tk) 유전자자리 분석을 이용한 유전독성 평가

- 오데빅시바트(AZD8294)가 L5178Y 마우스 림프종 tk 세포의 티미딘 키나제 유전자자리에 돌연변이를 유도하는 능력을 측정하였으며, 그 결과, 랫드 간 S9 존재 유무에 따라 오데빅시바트는 유전독성을 유발하지 않음.

4.2.3.4. 소핵 시험

- HanWistar 수컷 랫드 3마리와 암컷 랫드 3마리에 2000 mg/kg/day 오데빅시바트(A4250) 경구 투여 후 염색체 이상유발성 또는 이수체유발성의 증거 없었음.

4.2.4. 생식발생 독성 시험 (CTD 2.6.6.6)

4.2.4.1. 수태능 및 초기 배자 발달(Segment I)

- (수태능) HanWistar 랫드(20/sex/dose)에 오데빅시바트(A4250) 0(20% PG), 100, 300, 1000 mg/kg/day 용량으로, 짝짓기 전 2주 동안, 교배 내내 및 부검 전날(수컷) 또는 임신일(GD)7(암컷)까지 경구(10 또는 20 mL/kg) 투여 후 모든 투여 그룹 및 모든 성별에서 사망, 임상징후, 체중, 사료섭취량, 교배 능력, 수태능에 대한 약물관련 유해한 영향은 없었음.
- (배자) GD13(말기)에 제왕절개 시, 대조군, 100, 300, 1000 mg/kg/day 군에서 각각 20, 19, 19, 20 마리의 배자가 있었고, 모두 생존 가능했으며, 착상 전후, 정자 수, 정자 운동성, 장기중량(고환, 부고환, 및 난소), 육안소견에서 약물관련 유해한 영향은 없었음

4.2.4.2. 배·태자 발달

4.2.4.2.1. 임신한 랫드 대상으로 경구투여(용량설정시험)

- HanWistar 랫드(6/암컷/dose)에 오테빅시바트 0(20% PG), 100, 300, 1000 mg/kg/day 용량으로 GD 6 ~ GD 17동안 1일 1회 경구 투여(10 또는 20 mL/kg)후 사망례 없음. 1000 mg/kg/day 투여군에서 암컷 2마리에 대해 GD 12 ~ GD 18에 가끔 열은 색 대변 관찰됨. 투약기(GD6-18)와 치료 후 기간(GD18-20) 동안 평균 증체량의 약간의 감소가 있었으나, 말기 평균 체중은 영향받지 않음. 평균 임신자궁 중량은 대조군대비 모든 치료군에서 더 낮았음. 1000 mg/kg/day 군에서 살아있는 태자 수 감소 및 어미 체중 평균 증체량 감소. 착상 부위 평균 수는 -16% 감소함. 배태자 생존, 평균 태자 체중에 약물관련 영향은 관찰되지 않음. 태자 외관 기형 없었음.

4.2.4.2.2. 랫드 대상으로 경구 투여 후 배태자 독성시험(Segment II)

- HanWistar 랫드(22/dose)에 GD 6-17에 오테빅시바트(A4250) 0(20% PG), 100, 300, 1000 mg/kg/day 용량으로 경구 투여(10 또는 20 mL/kg) 후 약물 관련 사망, 임상징후, 체중, 사료섭취량 변화 없음. 첫 투여 3일 동안 (GD6-9)에 약간 더 낮은 평균 증체량 및 먹이 섭취량 관찰되었으나, 이후 GD18까지 1000 mg/kg/day 투여군에서 사료섭취량을 제외하고, 모든 군에서 회복되었음. 임신자궁 중량, 육안 관찰시 약물 관련 영향은 관찰되지 않음. 말기 제왕절개(GD20)시, 대조군, 100, 300, 1000 mg/kg/day 군에서 각각 21, 21, 21, 22 마리를 임신하였으며, 생존 가능한 태자였음. 어떤 군에서도 오테빅시바트에 의한 배태자 생존, 태자 체중 또는 성별 비율에 미치는 영향은 없었음. 대조군, 100, 1000 mg/kg/day 군에서 각각 1, 2, 1건의 태자 기형이 있었고, 300 mg/kg/day 군에서는 태자 기형이 없었음. 다만, 1000 mg/kg/day 군에서 여러 뼈와 늑골의 지연이 있는 태자 발생되었으나, 오테빅시바트에 의한 독성학적으로 유의한 변화는 아님. 최고 혈장농도 Cmax는 일반적으로 투여 후 2~8시간에 도달되었으며, GD 6에 Cmax 및 AUC 전신노출은 100~300 mg/kg/day 용량에 비례하게 증가하였고, 300~1000 mg/kg/day에서 정점상태였음. GD 17에 유사한 전신 노출이 관찰됨. 임신한 랫드에 대한 NOAEL은 1000 mg/kg/day.

4.2.4.2.3. 임신하지 않은 토끼 대상으로 경구 투여 후 최대내성용량 측정

- 뉴질랜드화이트(NZW) 암컷 토끼 3마리에게 오테빅시바트(A4250) 100, 300, 200 mg/kg/day 용량으로 2일 동안 단계적 경구(10 mL/kg) 투여하였고, 용량 증량 사이에 1~2일의 휴약기를 두었음(Phase 1). 이후, 토끼에게 7일 동안 100 mg/kg/day 용량으로 20% PG 현탁액으로 투여(10 mL/kg)(Phase 2) 후 사망, 임상징후, 사료섭취량, 체중에 약물 관련 변화 없음. Phase 1에서 치료와 관련된 임상 지구 관찰되지 않음. 100 또는 300 mg/kg/day 투여 후 사료섭취량이 감소하였고 체중이 감소함. Phase 2에서 100 mg/kg/day 투여한 암컷 1마리의 대변 배설량 감소는 사료 섭취량 및 체중 감소와 일치하였음. 해당 투여 군에서 암컷 2마리는 눈물 분비 증가가 관찰되었음.

4.2.4.2.4. 임신한 토끼 대상으로 경구 투여 후 용량범위설정

- 뉴질랜드화이트(NZW) 암컷 토끼 6마리에게 기관기형성기(GD6-19) 동안 오테빅시바트(A4250) 0(20% PG), 50, 100, 150 mg/kg/day 용량으로 투여함. 150 mg/kg/day 투여 후 투약기 동안 어미에서 먹이섭취량의 심한 감소, 체중 감소 및 대변 배설량 감소/부재 관찰. 이러한 감소는 투약기 종료 후에도 암컷 3마리에서 여전히 존재하였으며, 이들 동물에서 전신 약물 수준은 다른 암컷들보다 현저히 높았음. 부검시, 얼룩덜룩한 표면의 열은 색을 띤 간 이 육안으로 관찰되었음. 생존한 어미에서 착상 후 손실의 약간 증가도 있었고, 그 결과 살아있는 한 배 새끼 크기가 적어지고 태자 체중이 감소하였음. 100 mg/kg/day 투여 후 투약기 동안 먹이섭취량 감소와 체

중 감소가 관찰되었으나, 그 이후 대체로 회복되었음. 태자 체중의 감소도 있었음. 다만, 100 mg/kg/day 군에서 암컷 1마리의 높은 전신 노출이 태자 3마리의 조기 흡수(사산)와 연관이 있었음. 50 mg/kg/day 투여 후 투약 첫 며칠에만 모체 사료섭취량 및 증체량의 일시적인 감소가 있었음. GD29(말기)에 제왕절개시 0, 50, 100 및 150 mg/kg/day 군에 각각 5, 5, 6 및 3마리를 임신하였으며, 모두 생존 가능한 태자였음. 대조 암컷과 약물 투여 받은 암컷 간의 착상 전 차이는 없었음. 그러나, 150 mg/kg/day에 약물 노출 후 착상 후 손실의 증가가 있었음. 배태자 임상징후에서 100 및 150 mg/kg/day 투여군에서 태자의 체중에 최소한 영향을 미쳤으며, 용량과 관련 없는 앞발 과굴곡이 있는 태자 관찰됨. 50, 100, 150 mg/kg/day에서 태자(한 배 새끼) 2(2), 5(3), 2(2)마리 발견되었으며, 대조군에는 없었음. 이는 이 종에서 나타나는 자발성 기형이지만, 오데빅시바트와의 연관성을 배제할 수 없었음. 다만, 기 이후 GLP 시험에서 이러한 굴곡은 자발적으로 빈번하게 발생하였고, 기저 골격구조가 정상인 경우 보통 출생 후 해소되므로 오데빅시바트 치료와 관련있는 것으로 간주되지 않음. 혈장농도는 50 및 100 mg/kg/day 투여 후 최대 8시간 동안 그리고 150 mg/kg/day 투여 후 최대 24 시간 동안 정량 가능했음. 오데빅시바트 최대혈장농도는 투여 1또는 2시간 후에 관찰되었음. AUC 값이 용량과 함께 증가하였으나, 최고 Cmax는 100 mg/kg/day에서 관찰되었음.

4.2.4.2.5. 임신한 토끼 대상으로 경구 투여 후 배태자 독성시험(Segment II)

- 기관형성기(GD6-19)에 교배된 암컷 뉴질랜드화이트(NZW)(22/dose)에 오데빅시바트(A4250) 0(20% PG), 10, 30, 100 mg/kg/day 용량 수준으로 경구(10 mL/kg) 투여 후 30 및 100 mg/kg/day 군에서 각각 암컷 1마리에 대한 흡수/조기 분만, 대변 외관 및/또는 배설량의 임상적 변화 및 대조군과 비교해 모든 군에서(10 및 30 mg/kg/day에서는 일시적) 증체량 및 사료섭취량 감소함. 대조군, 10, 30 및 100 mg/kg/day 군에 각각 21, 17, 21 및 16마리의 임신, 100 mg/kg/day를 투여받은 암컷 1마리를 제외하고 모든 임신한 암컷은 생존 가능한 태자를 가짐. 착상 전 자료(황체의 평균 수, 착상 부위 및 착상 전 손실 백분율)는 모든 군에서 유사함.
- 모든 투여군에서 배태자 생존, 평균 태자 체중 또는 성별 비율에 미치는 시험물질 관련 영향 없음. 대조군, 10, 30, 100 mg/kg/day 투여된 배태자에서 각각 11(10), 9(5), 11(8), 8(5건)의 태자(한 배 새끼) 기형이 밝혀짐. 10, 30 및 100 mg/kg/day 투여된 배태자에서 심혈관 결함("5방 심장", 심실중격결손 (VSD), 작은 심실 및 대동맥 아치 이상)이 있는 태자(한 배 새끼)는 각각 2 (2), 3 (2) 및 2 (2)마리 관찰되었으며, 대조군 및 10 mg/kg/day 투여된 배태자에서 많은 한 배 새끼의 배쪽 및/또는 신경관 결함이 있는 태자는 2 및 1마리 관찰됨. 대조군, 10, 30 및 100 mg/kg/day 투여된 배태자에서 흉골분절 기형이 있는 태자(한 배 새끼)는 각각 4 (4), 6 (3), 4 (3) 및 3 (3)마리였다. 유사한 기형은 이 종의 토끼에서 관찰된 변화 배경의 일부이고, 부형제의 영향에 기인함. 모체독성에 대한 NOAEL 10 mg/kg/day(GD6-9에는 실제로 8.4 mg/kg/day). 배태자 발생에 대한 NOAEL은 확립되지 않음

4.2.4.3. 출생 전·후 발생 및 모체기능시험

4.2.4.3.1. 랫드 대상으로 경구 투여 후 출생 전·후 발생시험(용량범위설정)

- HanWistar 랫드(6 암컷/dose)에게 GD 6부터 부검 전날(PND 13/LD 13)까지 오데빅시바트(A4250) 0(20%PG), 100, 300, 1000 mg/kg/day 경구 투여 후 임신기간 GD6~9 사이에 어미의 증체량의 일시적인 감소를 유도하였으며, 사료섭취량 감소와 연관이 있었지만 말기 평균 체중에 영향을 미치지 않음. 최대 1000 mg/kg/day 용량까지 출생 전 또는 출생 후 독성의 징후는 없었음. 어미에서 혈장농도는 용량 수준 전체에 걸쳐 유사했고 투여 2시간 후에 혈장내 최대 농도가 관찰됨. 새끼에서 혈장농도는 100 mg/kg/day군에서 검출되지 않았으며, 300 또는 1000 mg/kg/day 투여받은 어미 새끼에서 1 또는 5시간에 달성되었음. 1시간 시점에, 새끼에 약물 노출은

300 또는 1000 mg/kg/day로 치료받은 어미 혈장 농도의 2% 또는 7%였음. NOAEL 1000 mg/kg/day. LD 4 (PND 4)에 투여 2시간 후 어미에 대한 Cmax는 94.6 ng/mL 및 투여 5시간 후 새끼에 대한 Cmax는 5.86 ng/mL.

4.2.4.3.2. 랫드 대상으로 경구 투여 후 출생 전·후 발생시험(용량범위설정)(Segment III)

- HanWistar 랫드(F0 세대)(22 암컷/dose)에게 GD 6부터 LD 20까지 오데빅시바트(A4250) 0(20%PG), 10, 100, 1000 mg/kg/day 경구 투여 후 사망, 약물관련 독성학적 임상징후 없음. 1000 mg/kg/day에서 임신기간 동안 (특히 투여 첫 3일) 먹이섭취량 최소 감소와 연관이 있었고, 체중에 미치는 영향 없었음. 수유, 분만, 임신 기간, 새끼 크기, 새끼 생존력 및 발달, 새끼 성비, 육안관찰시 약물관련 변화 없음. 오데빅시바트의 최대 혈장 농도는 투여 후 1~4시간 사이에 관찰되었으며, L4~L20 기간 동안 Cmax 및 AUC의 축적이 관찰되지 않음. 전신 노출 증가는 용량 비례보다 적었음
- (F1) 사망, 임상징후, 체중, 사료섭취량에서 약물관련 영향 없음. 보행 활동 및/또는 미세한 움직임은 대조군대비 모든 용량 그룹에서 더 좋았으나 약물관련 영향 아님. 청각반사반응, 교배, 번식력, 초기임신에 약물관련 영향 없음. 새끼의 혈장 평균 농도는 투여량과 관계없이 어미 농도로부터 3.29~52.1% 나타남. 10 mg/kg/day에서 5.89~37.1%, 100 mg/kg/day에서 3.67~14.4%, 1000 mg/kg/day 9.29~52.1%. 모체 독성과 F1 새끼의 출생 후 발달 및 추후 생식 능력에 대한 NOAEL은 1000 mg/kg/day.

4.2.4.4. 발육기 동물시험

4.2.4.4.1. 발육기 랫드 대상으로 경구 투여(용량범위설정)

- SD 랫드(약물투여군 12/sex/dose, 대조군 6/sex)에 PND 14 ~ PND 29/30(Day 14 ~ Day 29/30)에 오데빅시바트(A4250) 0(20% PG), 10, 100, 300 mg/kg/day 용량으로 경구 투여 후 조기 사망 없음. PND 15부터, 오데빅시바트의 알려진 작용기전과 일관되게, 300 mg/kg/day를 투여받은 동물의 대다수는 묶은 대변이 관찰됨. 이는 이유기(PND 21)까지 계속되었으며 최대 6일 동안 지속됨. 100 mg/kg/day 투여받은 두 성별 모두에서도 관찰되었지만 정도는 덜했음. PND 14 ~ PND 17까지 300 mg/kg/day 투여받은 두 성별 모두, 평균 증체량은 대조군 보다 낮았으며, PND 18 이후로는 모든 군에서 유사하였음, PND 29 즈음에는 대조군과 유사했음. 약물관련 장기 중량 변화 없음. 300 mg/kg/day 투여 받은 두 성별 모두에서 최소 내지 약간의 국소 간세포 괴사 관찰되었으며, 수컷 2마리에서는 최소의 세포사멸이 동반됨. 해당 용량에서 4마리의 암컷은 회장 점막하/근육 벽에서 염증이 관찰되었으며, 이 중 1마리는 결장 점막하층/근육벽에 최소한의 염증이 동반되었음. 단회투여 (PND14) 및 반복투여(PND 29) 후, 최고 Cmax 및 AUC0-24 전신 노출은 용량과 함께 증가했지만 용량 증가 비례 수준보다 낮았음. 단회투여 후 Tmax는 모든 군에서 3시간, 반복투여 후 Tmax는 1~8시간 후 발생. 모든 투여군은 평가된 24시간 동안 계속해서 노출되었고, 축적의 증거나 성별차이 없음. 발육기 노출은 성체와 비교했을 때 현저히 높았음. NOAEL은 100 mg/kg/day.

4.2.4.4.2. 발육기 랫드를 대상으로 경구 투여

- SD 랫드에 PND 14 부터 적어도 PND 63까지 1일 1회 오데빅시바트(A4250), 0(5 mL/kg), 10, 30, 100 mg/kg/day 경구(5 mL/kg) 투여 후 오데빅시바트 관련 사망 없음. PND 15부터 대략 이유기(PND 21)까지, 100 mg/kg/day 투여받은 대부분 동물에서 묶은 대변이 관찰됨. 추가적인 임상적 징후 없음. 오데빅시바트 관련 영향 없음. 100 mg/kg/day 투여 첫 4일은 조기 증체량 감소했으나, PND 18 부터 나머지 기간동안 증체량은 대조군과 유사했음. 따라서, 초기 영향은 독성학적으로 유의한 변화 아님. 모든 용량수준에서 체중, 증체량 및 장

골 길이에 영향을 받지 않음 행동발달, 생식능력, 혈액학 및 임상화학, 장기중량, 골밀도, 육안 또는 현미경적 소견에서 오데빅시바트 관련 영향 없음. 단회투여(PND 14) 및 반복투여(PND 63) 후, 최고 Cmax 및 AUC0-24 전신 노출은 용량 증가에 따라 증가했지만, 용량 비례 수준보다 낮았으며, 성별 차이 없음. 단회 투여후, Tmax는 투여 후 2~4시간에 관찰, 반복투여는 투여 후 1~6시간이 관찰됨. 최고 및 총 전신 노출은 반복투여 보다 단회 투여 후 현저히 높았음. 이는 GI계 미성숙때문으로 간주됨. NOAEL은 100 mg/kg/day.

4.2.5. 발암성 시험 (CTD 2.6.6.5)

4.2.5.1. 마우스 대상으로 104주 경구 투여

- 54/sex/group CD-1 마우스에 104주 동안 오데빅시바트(A4250) 0(물 대조), 0(부형제 대조, 20% PG), 10, 30, 100 mg/kg/day 용량으로 104주 동안 10 mL/kg 경구 투여 후 테빅시바트에 대한 노출은 투여 1시간 후 모든 용량 수준에서 검출되었고, 투여 24시간 후에는 30 및 100 mg/kg/day군에서 검출되었음. 노출은 대체로 용량 증가에 따라 증가하였으며, 성별 차이 없음. 증체량 감소는 30 및 100 mg/kg/day를 투여받은 암/수 모두 관찰됨(대조군 대비 13%~25%). 수컷에서 일관성 없는 사료섭취량과 상관관계가 있었고, 100 mg/kg 투여 받은 암컷에서 더 낮은 사료섭취량이 관찰됨. 눈 소견, 혈액학 파라미터 및 생존에서 오데빅시바트의 영향 없음. 모든 용량 수준에서 담낭에 유해하지 않은 비신생물 병변(낭성 과증식 및 호염기성 비정질 내용물) 관찰되었으나, 증식성 진행의 증거 없는 반응적 변화인 것 같았고, 유해하지 않은 것으로 간주됨. 종양 형성의 NOEL은 100 mg/kg/day 용량으로 간주됨. 26주 동안 투여 1시간 후 NOEL에서 확인된 혈장 노출은 수컷 및 암컷에 대해 각각 108 및 192 ng/mL이었음.

4.2.5.2. 랫드 대상으로 104주 경구 투여

- 50/sex/group HanWistar 랫드에 104주 동안 오데빅시바트(A4250) 0(물 대조), 0(부형제 대조, 20% PG), 10, 30, 100 mg/kg/day 용량으로 104주 동안 5 mL/kg 경구 투여 후 오데빅시바트에 대한 노출은 투여 1시간 및 24 시간 후 모든 용량 수준에서 검출되었으며, 대체로 용량 증가에 따라 증가하였으며, 성별 차이 없음. 임상징후, 체중, 사료섭취량, 눈 소견, 혈액학 파라미터, 생존에 시험물질 관련 독성학적 결과 없음. 다만, 혈장 콜레스테롤 및 지질단백질(HDL 및/또는 LDL)의 감소는 오데빅시바트로 치료받은 수컷에서 관찰되었으나 독성학적으로 유의한 것으로 간주되지 않음. 육안 소견, 신생물 변화에 오데빅시바트 투여와 관련있는 것으로 간주된 종괴의 발생률, 위치 또는 크기 없음. 다만, 신장(요로상피의 과증식 및 골반에서 관련 무기질화) 및 간(담즙 과증식 및 변화의 호염기성 병소)에서 비신생물 병변의 발생률의 노출 관련 증가가 있었으나, 이러한 변화는 증식성 병변으로의 진행 징후를 보이지 않았으며 유해하지 않은 것으로 간주됨. 종양 형성의 NOEL은 100 mg/kg/day 용량으로 간주됨. 26주 동안 투여 1시간 후 NOEL에서 확인된 혈장 노출은 수컷 및 암컷에 대해 각각 80.2 및 29.3 ng/mL이었음.

4.2.6. 기타 독성시험 (CTD 2.6.6.8)

4.2.6.1. 물흡광계수

- 오데빅시바트의 자외선가시광선분광(UV-Vis) 스펙트럼 기록 결과, 피크 최대값, 흡광도 및 물흡광계수(MEC)는 204.5 및 226.6 nm로 계산되었고 숄더(shoulder)는 248.6, 281.3 및 337.8 nm이었음. 오데빅시바트는 자연일광 [290-700 nm] 범위 내에서 빛을 흡수하고 이범위 내에서 1000 L/mol/cm 이상의 MEC를 가짐.

4.2.6.2. 광독성

- 연속 3일 동안 오데빅시바트(A4250) 0, 100, 300, 1000 mg/kg 3일 연속 1일 1회 경구(10 mL/kg) 투여 후 제논램프(xenon lamp)의 자외선 B, 자외선 A 및 가시광선에 노출되었을 때, 유색 랫드(암컷 5/dose)의 눈과 피부에 미치는 잠재적인 광독성 영향 평가. 생존능력, 임상적 징후, 피부 관찰사항, 체중, 증체량 그리고 안과학 및 눈의 조직병리학적 검사에서 오데빅시바트 관련 사망 및 유해한 임상 관찰사항 없음. 최대 1000 mg/kg/day 용량의 오데빅시바트 반복 경구 투여와 그 후(약 4시간 후) 자외선복사(UVR)/Sham UVR에 단회 노출 후 눈 또는 피부 광독성의 증거 없음.

4.2.6.3. 불순물

- 오데빅시바트의 원료의약품 공정과 관련된 유기 불순물(AS0032, AS0038, AS0054, AS0055, AS0058, AS0077, AS0119 및 AS0130)은 26주 랫드, 유년기 랫드 및 13주 비글견 독성 연구에 사용된 오데빅시바트(시험 TEA0001, TEA0010, TEA0002, 배치 S0413083)에 존재했고, 이러한 불순물의 적격성을 보완하기 위해 39주 비글견 독성시험(시험 8348308, 배치 GF15000233) 수행. 구조 기반의 변이원성 평가는 인실리코(in silico) 도구 DEREK(Deductive Estimate of Risk from Existing Knowledge) 및 Leadscape를 사용하여 평가. 오데빅시바트 유기 불순물에 대한 일반 독성 또는 유전독성 우려는 없음. 어떤 원료의약품 유기 불순물에 대해 구조적 변화는 확인되지 않음.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 설치류(마우스, 랫드) 및 비설치류(비글견, 마모셋 원숭이) 대상으로 오데빅시바트 반복투여를 진행하였음. 전반적으로 내약성이 우수하였고, 일반적인 임상징후는 체중/증체량 감소 및 사료섭취량 감소, 묽은/부드러운 대변 또는 구토 발생이 관찰되었음. 또한, 임상병리학적으로 혈장 단백질, 알부민, 총 콜레스테롤 및/또는 지질단백질 감소, 망상적혈구 및/또는 적혈구 종괴의 수 감소가 있었으며, LDL 및 총 콜레스테롤 감소는 오데빅시바트의 약리학적 효과 결과임
- 랫드를 이용한 수태능 평가(Segment I)에서 오데빅시바트 NOAEL 1000 mg/kg/day 투여까지 약물관련 부정적인 영향이 없었으며 해당 용량은 권장인간용량(MRHD)에 비해 AUC는 133배 Cmax는 124배 높은 안전역을 보임
- 랫드 및 토끼 대상으로 배태자(Segment II) 평가 결과, 임신기간(약 첫 투여 3일간) 동안 체중 감소 및 사료섭취량 감소가 있었으며, 전반적으로 묽은/부드러운 대변이 관찰되었음. 랫드 및 토끼 모두 약물관련 배태자 생존, 평균 태자 체중에 부정적인 영향 없음. 다만, 임신한 토끼 GD6-19 동안 오데빅시바트 10, 30, 100 mg/kg/day 투여시, 태자에서 용량과 관련 없는 심혈관 기형이 관찰되었으며, 30 및 100 mg/kg/day 투여군에서는 조기 분만/유산이 관찰되었으므로, 모체 독성에 대한 NOAEL은 10 mg/kg/day임. 이는 권장인간용량(MRHD)에 비해 AUC는 1.05배 Cmax는 0.653배로 낮은 안전역을 보임. 따라서, 이 약은 임부 또는 가임기여성에 투여가 적절하지 않은 것으로 사료됨
- 위 독성시험 결과 바탕으로, 사용상주의사항 5. 임부, 수유부 및 가임여성에 대한 투여항 및 9. 전문가를 위한 정보 3) 비임상 안전성 자료 (1) 생식발생 독성항에 반영되어 있음. 또한, 랫드 대상으로 출생 전·후 발생 및 모체 기능(Segment III) 평가에서 F1 새끼의 출생 후 발달 및 생식 능력에 영향 없으며, 전신 노출은 어미에 약물 투여 1시간 시점에 노출되어 용량 및 투여시기와 상관 없이 어미노출의 3.29~52.14%가 태자에 노출되었음
- 랫드 발육기(PND14~PND29/30) 기간동안 오데빅시바트 10, 100, 300 mg/kg/day 투여 후 간세포 괴사/세포자멸사가 확인되었으며, NOAEL 100 mg/kg/day 용량은 투여 권장인간용량(MRHD) 대비 마지막날(Day63) AUC는 58배, Cmax는 42배 높은 안전역을 보임
- 오데빅시바트에 의한 유전독성, 발암성 및 광독성 변화 없음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요 (CTD 2.6.2.2.)

(1) 1차 약력학				
시험 항목	시험제	투여 경로 및 기간	시험성적	GLP 준수
<i>In vitro</i>				
체외 역가 및 선택성	HEK293 세포	<i>In vitro</i>	· 인간, 마우스, 개 회장 담즙산 수송체에 대해 각각 오데빅시바트 IC50값은 0.13, 0.12, 0.14 nM, 인간 간 나트륨/담즙산 공동수송체에 대한 IC50값은 93nM	×
<i>In vivo</i>				
ApoE 유전자제거마우스에서 장내 담즙산 흡수 평가	ApoE 유전자결핍 마우스 (n=3/group)	<i>Oral</i>	· 오데빅시바트 0.01, 0.039, 0.156, 0.625 μ mol/kg 투여 30분 후 75SeHCAT 0.1 μ Ci 투여 후 24시간 동안 분변에 75SeHCAT 배출량은 오데빅시바트 0.625, 0.156, 0.039, 0.01 μ mol/kg 투여한 마우스에서 각각 37%, 91%, 85%, 56%, 42%. 흡수 억제율은 86%, 76%, 30% 8%(ED50=0.073 μ mol/kg)	×
ApoE/LDL 유전자제거마우스에서 체내 지질 저하 평가	ApoE/LDL receptor 유전자결핍 마우스 (n=7/group)	<i>Oral</i>	· 오데빅시바트 0.625 μ mol/kg(463.08 μ g/kg) 7일 투여 후 - 혈장 콜레스테롤: 40% 감소 - 초저밀도지질단백(VLDL): 45%-41% 감소 - 저밀도지질단백질(LDL): 7%-24% 감소 - 고밀도지질단백(HDL): 영향을 받지 않거나 약간 증가 - 알라닌아미노전달효소(ALT): 영향 없음 - 담즙산: 78% 증가	×
ApoE 유전자제거마우스에서 장내 담즙염 흡수 억제 지속 시간 평가	ApoE 유전자결핍 마우스 (n=3-4/group)	<i>Oral</i>	· 오데빅시바트 0.625 μ mol/kg(463.08 μ g/kg) 단회 투여 후 3시간까지 억제율이 약 81%로 유지 및 투여 10시간 후 28%로 감소	×
간내담즙정체성 마우스 모델에서 담즙산 고갈 평가	Mdr2 유전자결핍 마우스 (n=5-6/group)	<i>Feed</i>	· (시험1) 오데빅시바트 0.001%, 0.3% 1주 투여 후 Fgf15 유전자 발현 억제 및 간 CYP7A1 발현을 2.5~3배 유도함. 간수치효소 ALT, ALP, 담즙산, 총 빌리루빈 농도 변화 및 담즙염 배출 펌프(BSEP) 발현에 변화 없음 · (시험2) 오데빅시바트 0.03% 4주 투여 후 간수치효소 ALT, AST, ALP, 담즙산 및 빌리루빈 수치 유의하게 감소 및 간/체중 비율, 비장/체중 비율 감소시킴	×
개를 대상으로 콜레스티라민 현탁액으로 결장 내부 치료 평가	비글견 (n=1/group)	<i>Oral</i>	· 1일 및 4일차에 오데빅시바트 30 mg/kg 투여 후 즉시 직장 카테터 삽입으로 콜레스티라민 현탁액을 대장 근위 부분에 12 mL 또는 22 mL 투여 후 6시간 동안 배변 횟수 및 분변 양 브리스톨 분변 척도(BSFS) 사용하여 평가 - 오데빅시바트 투여 후 매우 물같은 분변(점수 6-7) 발생 - 콜레스티라민 투여 후 정상적 분변(점수 5 이하) 관찰	×
랫드에 오데빅시바트 투여 후 목탄 추진 연구	랫드 (n=10/group)	<i>Oral</i>	· 오데빅시바트 1, 10, 100 μ mol/kg(0.74, 7.41, 74.09 mg/kg) 투여 후 총 장 길이에 대한 영향 없으며, 오데빅시바트가 장을 통과하는데 지연되지 않음(모르핀 투여 군은 장 통과를 현저히 지연시킴)	○
(2) 2차 약력학				
시험 항목	시험제	투여 경로 및 기간	시험성적	GLP 준수
체외 선택성 (off-target)	17개 효소 패널, L-타입 칼슘 채널, 나트륨 채널 사이트 2, 단백질	<i>in vitro</i>	· 오데빅시바트 1 μ M에서 50% 이상 억제율을 보인 효소 및 채널 없음 - 단, 단백질 세린/트레오닌 키나아제, ERK를 66% 억제하였으나, 0.1~10 μ M 농도에서 재평가 결과 50% 이상 억제율을 보이지 않음	×

	세린/트레오닌 키나아제			
(3) 안전성 약리학				
시험항목	시험계	투여 경로 및 기간	시험성적	GLP 준수
중추신경계	HEK 세포 (hERG assay)	in vitro	· hERG 과발현된 HEK 세포에서 오데빅시바트 1 μ M(740.9 μ g/L) 용량 수준에서 hERG 채널 활성화에 영향을 미치지 않음	○
	수컷 Wistar 랫드 (open-field)	in vivo (Oral)	· 오데빅시바트 1, 10, 100 μ mol/kg 단회 투여 후 1, 2, 6, 30 시간 시점에 자발적 운동 활성화에 영향 없음 - NOAEL 100 μ mol/kg	○
	수컷 Wistar 랫드 (rota-rod)	in vivo (Oral)	· 오데빅시바트 1, 10, 100 μ mol/kg 단회 투여 후 모든 용량 수준에서 운동 협응에 영향 없음 - NOAEL $\geq$ 100 μ mol/kg	○
	수컷 Wistar 랫드 (Irwin test)	in vivo (Oral)	· 오데빅시바트 1, 10, 100 μ mol/kg 단회 투여 후, 1, 2, 4, 6, 24시간에 부정적인 신경-행동 및 체온변화 없음 - NOAEL $\geq$ 100 μ mol/kg	○
심혈관계	수컷 Wistar 랫드 (심박수, 혈압)	in vivo (Oral)	· 오데빅시바트 1, 10, 100 μ mol/kg 단회 투여 후, 24시간 동안 동맥 혈압 및 심박수 변화(ECG) 없음 - NOAEL $\geq$ 100 μ mol/kg	○
	암/수 비글견 (혈역학)	in vivo (IV)	· 오데빅시바트 0.001, 0.01, 0.1 μ mol/kg 30분 동안 정맥 투여 후, 모든 용량 수준에서 심혈관 기능(RP, QRS, QT 간격)에 영향 없으며, 부정맥(ECG) 변화 관찰되지 않음 - NOEL 0.1 μ mol/kg	○
호흡기계	수컷 Wistar 랫드	in vivo (Oral)	· 오데빅시바트 1, 10, 100 μ mol/kg 단회 투여 후, 4시간 동안 호흡수, 최대 흡기 및 최대 호기 유량, 흡기 및 호기 시간, 기도 저항, 일회 호흡량 및 분당 호흡량에 변화 없음 - NOEL 100 μ mol/kg	○
비뇨기계	수컷 Wistar 랫드	in vivo (Oral)	· 오데빅시바트 1, 10, 100 μ mol/kg 단회 투여 후, 소변 pH, 나트륨, 칼륨, 클로라이드 및 크레아티닌의 소변 및 혈장 수치, 소변과 혈장의 삼투압에 영향 없음 - NOEL $\geq$ 100 μ mol/kg	○
(4) 약력학적 약물간 상호작용				
시험항목	시험계	투여 경로 및 기간	시험성적	GLP 준수
- 미수행				

5.2. 효력시험(CTD 2.6.2.)

5.2.1. 1차 약력학(CTD 2.6.2.2)

5.2.1.1. In Vitro

- 오데빅시바트는 인간, 마우스, 개 회장 담즙산 수송체에 대해 각각 IC50값은 0.13, 0.12, 0.14 nM로 매우 특이적인 반면, 인간 간 나트륨/담즙산 공동수송체에 대한 IC50값은 93nM로 약 700배 더 높음. 오데빅시바트 3.125, 12.5, 50 μ M는 0.5mM의 14C- α -아미노이소부티르산(AIB)의 나트륨 자극 흡수를 각각 21%, 73%, 84% 억제했음.

5.2.1.2. In Vivo

- ApoE 유전자결핍 마우스에 오데빅시바트 0.01, 0.039, 0.156, 0.625 μ mol/kg 용량 및 대조물질(vehicle) 단회 경구 투여 후 30분 후, 0.1 μ Ci 75SeHCAT 각 마우스에 경구 투여 후 24시간동안 마우스의 체내에 잔류하는 75SeHCAT의 방사능 및 분변에 포함된 75SeHCAT 방사능 측정 결과, 0.625, 0.156, 0.039, 0.01 μ mol/kg 투여한 마우스에서 각각 37%, 91%, 85%, 56%, 42%였음. 75SeHCAT의 흡수 억제율은 각각 86%, 76%, 30% 8%였음.

ED50은 0.073 μ mol/kg(54.09 μ g/kg).

- ApoE/저밀도지질단백(LDL)-수용체 유전자결핍마우스에 0.625 /kg(463.08 μ g/kg) 농도의 오데빅시바트(AZD8294) 또는 대조물질(폴리에틸렌글리콜[PEG]:에탄올:물=7:1:2)를 위경관으로 7일 투여 후 오데빅시바트는 혈장 콜레스테롤 수치를 40% 감소($p=0.001$), 초저밀도지질단백(VLDL; 45%-41% 감소) 및 LDL(7%에서 24% 감소) 감소, 고밀도지질단백(HDL) 콜레스테롤 수치는 영향을 받지 않거나 약간 증가했지만(오데빅시바트, AR-H073582) 유의하게 증가하지 않았음(AR-H064965, AR-H073582). 알라닌아미노전달효소(ALT)의 혈장 수치는 약물 투여에 영향 받지 않고, 담즙산 분비는 모든 투여군에서 증가했음.
- ApoE 유전자결핍마우스에 오데빅시바트 0.625 μ mol/kg(463.08 μ g/kg) 또는 대조물질(폴리에틸렌글리콜[PEG]:에탄올:물=7:1:2)를 위경관 단회 투여 후 24시간 동안 ⁷⁵SeHCAT(0.25 μ Ci/mouse, PO)의 분변 배출량 측정 결과, 투여 후 3시간까지 억제율이 약 81%로 유지되었고, 투여 10시간 후 28%로 감소함.
- 수컷 Mdr-/- 마우스에 1주 동안 대조군 또는 A4250(오데빅시바트)(0.001%, 0.03%) 투여 후 체중, 생존율, 혈청 간 효소 또는 TNF- α 의 간 발현에서 약물 관련 변화 없음. 다만, 회장 FGF15 발현을 억제하였고 간 CYP7A1 발현을 2.5~3배 유도했음. 약물관련 혈청 총 담즙산 농도 변화가 관찰되지 않았으며, 대장에서 담즙염 배출 펌프(BSEP) 발현에 변화가 없었음.
- 수컷 Mdr-/- 마우스에 4주 동안 미처리, A4250(오데빅시바트) 0.03%, norUDCA(positive control) 0.5% 투여 후 사망률 없음. 간 중량/체중 비율은 norUDCA 투여 그룹(positive control)에서 약 33% 증가, 오데빅시바트 투여 그룹은 33% 감소($P < 0.05$). 혈청 ALT 수치는 norUDCA 투여(positive control) 및 오데빅시바트 투여 그룹 모두 유의하게 감소($P < 0.05$). AST 수치는 미치료군에서 2주에서 4주 사이에 5배 증가했지만 norUDCA 투여(positive control) 및 오데빅시바트 투여 그룹에서 2~3배 증가에 그침. ALP 수치도 오데빅시바트 투여군에서 유의하게 감소함. norUDCA 투여 그룹(positive control)에서 혈청 담즙산 농도가 약 9배 증가했으며, 빌리루빈 수치도 대조군 대비 약 3배 증가. 다만, 오데빅시바트 투여 그룹에서 담즙산과 빌리루빈 수치는 대조군과 유사했음. 조직병학적 분석 결과, norUDCA 투여 그룹에서 담낭 크기가 증가하였으나 대조군 및 오데빅시바트 투여 그룹에서는 증가하지 않음.
- 1일차 및 4일차에 오데빅시바트(30 mg/kg) 경구 투여 후 즉시 직장 카테터 삽입으로 콜레스티라민 현탁액(물질 B) 또는 위약(물질 C)을 대장 근위 부분에 12 또는 22 mL 투여 후 6시간동안 배변 횟수와 분변의 양을 브리스톨 분변 척도(BSFS)를 사용하여 분변 일관성을 평가하였음. 오데빅시바트 경구 투여 및 직장 투여로 placebo(위약) 투여 받은 그룹은 매우 물같은 분변(점수 6-7)의 여러 에피소드(동물당 1-6번)를 유발함. 콜레스티라민 현탁액을 직장 투여 후 정상적 분변(5 이하)이 관찰되었음.
- 랫드에 오데빅시바트 단회 경구 투여 후 약 70분 및 대조물질 투여 후 45분 후에 동물에게 5% 아라비아검 함유 멸균수 중 10% 목탄 현탁액(1 mL/체중100g)를 제공하여 장 통과 효과의 효과를 조사함. 모든 용량(1, 10, 100 μ mol/kg; 0.74, 7.41, 74.09 mg/kg)에서 총 장관 길이에 대한 유의한 영향은 관찰되지 않았으며, 장 통과에 큰 변화를 유발 시키지 않음. 모르핀 20mg/kg SC 투여는 목탄 식이 제공 20분 후에 랫드의 장 통과를 현저히 지연시켰음. 급성 사망률 없음.

5.2.2. 2차 약력학(CTD 2.6.2.2)

5.2.2.1. 체외 선택성(off-target)

- 오데빅시바트 1 μ M 농도에서 17개 효소 패널 중, 단백질 세린/트레오닌 키나아제, ERK를 66% 억제함. 그 외 16개 효소/수용체에서 유의미한 변화(>50%) 없음. 더 낮은 농도와 더 높은 농도(0.1~10 μ M)에서 재시험했을 때 모두 50% 미만이었음. 오데빅시바트 1 μ M 처리된 L형 칼륨 채널 및 나트륨 채널 사이트에서 효과 없음.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

core battery	시험	내용 및 결과	GLP 준수
중추신경계	In vitro	- hERG 발현 인간 배아 신장 세포에 오데빅시바트 및 AR-H064965 1 μ M 농도에서 조사하였으며, 양성대조군은 시사프라이드 3 μ M 사용 - 오데빅시바트와 AR-H064965는 1 μ M 농도에서 hERG 채널 활성화에 영향을 미치지 않음	○
	In vivo (Oral)	- 수컷 Wistar 랫드(n=6-8/group)에 오데빅시바트(AZD8294) 1, 10, 100 μ mol/kg 또는 20mg/kg 용량의 클로르프로마진, 대조군(중탄산나트륨완충액) 경구 투여 - 클로르프로마진(양성 대조군)은 투여 후 1시간 시점에 자발적 운동 활성 및 탐색 행동의 감소를 유도하였음 - 오데빅시바트 1, 10, 100 μ mol/kg 단회 경구 투여 후 1, 2, 6, 30 시간 시점에 자발적 운동 활성에 부정적인 영향을 미치지 않음 - NOAEL(무독성용량) 100 μ mol/kg	○
	In vivo (Oral)	- 수컷 Wistar 랫드(n=10/group)에 오데빅시바트(AZD8294) 1, 10, 100 μ mol/kg 또는 10mg/kg 용량의 클로르프로마진, 대조군(중탄산나트륨완충액) 경구 투여 - 20rpm 속도 조건으로 3회 반복, 2분의 마감 시간별로 기록 - 클로르프로마진은 현저한 운동 불협응을 유발 - 오데빅시바트 모든 용량 수준에서 운동 협응에 통계적으로 유의한 영향을 미치지 않음 - NOAEL(무독성용량) $\geq$ 100 μ mol/kg	○
	In vivo (Oral)	- 수컷 Wistar 랫드(n=8/group)에 오데빅시바트(AZD8294) 1, 10, 100 μ mol/kg 또는 20mg/kg 용량의 클로르프로마진, 대조군(중탄산나트륨완충액) 경구 투여 - 투여 후 1, 2, 4, 6, 24시간에 Irwin 점수 및 체온 측정 - 클로르프로마진은 전형적인 진정, 근이완, 자율신경 및 저체온을 유도함 - 오데빅시바트 모든 용량 수준에서 부정적인 신경-행동 및 체온변화 관찰되지 않음 - NOAEL(무독성용량) $\geq$ 100 μ mol/kg	○
심혈관계	In vivo (Oral)	- 수컷 Wistar 랫드(n=6/group)에 오데빅시바트(AZD8294) 1, 10, 100 μ mol/kg 또는 10mg/kg 용량의 미녹시딜, 대조군(중탄산나트륨완충액) 경구 투여 - 미녹시딜은 현저한 빈맥과 오래 지속되는 저혈압을 유발함 - 투여 후 24시간 측정 기간 동안 통계적으로 유의한 동맥 혈압 및 심박수 변화(ECG 신호)를 유도하지 않음 - NOAEL(무독성용량) $\geq$ 100 μ mol/kg	○
	In vivo (IV)	- 암/수 비글견(n=6/group)에 오데빅시바트(0.001, 0.01, 0.1 μ mol/kg) 및 대조군(50mg/mL 만니톨) 30분 동안 0.033 mL/kg/min 정맥 투여 - 오데빅시바트 모든 용량 수준에서 심혈관 기능(RP, QRS, QT간격)에 어떠한 영향도 미치지 않았으며, 부정맥(ECG 변화)이 관찰되지 않음 - 다만, 0.01 μ mol/kg 용량에서 투여 시작 후 12.5분에서 27.5분간 지속되는 PQ 간격 지속 시간에서 통계적으로 유의한 감소를 유도했지만, PQ 간격 지속 시간 및 QT 간격 지속 시간에서 뚜렷한 용량 의존성이 관찰되지 않음 - NOEL(무영향용량) 0.1 μ mol/kg	○
호흡기계	In vivo (Oral)	- 수컷 Wistar 랫드(n=8/group)에 오데빅시바트(AZD8294) 1, 10, 100 μ mol/kg 또는 30mg/kg 용량의 카르바밀콜린클로라이드, 대조군(중탄산나트륨완충액) 경구 투여 - 투여 후 4시간 동안 호흡수, 최대 흡기 및 최대 호기 유량, 흡기 및 호기 시간, 기도 저항, 일회 호흡량 및 분당 호흡량 분석 - 카르바밀콜린클로라이드 투여 후 전형적인 기관지 수축(호흡수 증가와 관련된 기도 저항, 최대 흡기 및 최대 호기 유량, 일회 호브량 분당 호흡량의 현저한	○

		증가, 흡기 및 호기 시간의 감소 관찰)을 유도함 - 오데빅시바트 모든 용량 수준에서 관련 호흡기계 변화를 유도하지 않음 - NOEL(무영향용량) 100 μmol/kg	
비뇨기계	In vivo (Oral)	- 수컷 Wistar 랫드(n=8/group)에 오데빅시바트(AZD8294) 1, 10, 100 μmol/kg 또는 10mg/kg 용량의 라베탈롤, 대조군(중탄산나트륨완충액) 경구 투여 - 동물에게 40mL/kg의 식염수를 경구 투여 후 10분 후 대조물질, 오데빅시바트 또는 라베탈롤 경구 투여 후 2.5시간 및 5시간 시점에 소변량 측정 - 소변 pH, 나트륨, 칼륨, 클로라이드 및 크레아티닌의 소변 및 혈장 수치, 소변과 혈장의 삼투압 측정 - 라베탈롤은 전형적인 항이뇨, 항나트륨배설 및 항칼륨배설 효과와 염화물 제거 감소를 유도 - 오데빅시바트 모든 용량 수준에서 관련 영향을 미치지 않음 - NOEL(무영향용량) $\geq$100 μmol/kg	○

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수

- MDCKII-p-gp 세포에서 오데빅시바트(A4250)의 체외 투과성 결과 P-gp 억제제(발스포다르, 10 μ M) 부재 및 존재 모두 조건에서 정단에서 기저측으로의 챔버 및 기저에서 정단측으로의 챔버 모두에서 낮았음(<45%). 또한, 오데빅시바트는 pH 1~4의 수성 완충액에 불용성임.
- CD-1 마우스 수컷에 오데빅시바트(AZD8294) 2000 mg/kg/day 단회 경구 투여 후 1시간 시점에 혈장농도는 345 ~ 2100 nmol/L(약 256 ~ 1560 ng/mL), 2시간 시점에 188 ~ 490 nmol/L(약 139 ~ 363 ng/mL) 범위로 노출이 용량에 비례하지 않음.
- CD-1 마우스 암컷 및 수컷에 오데빅시바트(A4250) 10, 100, 300 mg/kg/day 용량으로 13주 반복 경구 투여 후, 전신 노출(AUC₀₋₂₄)은 성별 차이 없으며, C_{max} 증가와 용량 증가에 비례하지 않음. 다만, 88일차에 300 mg/kg/day 암컷에서 전신노출(AUC₀₋₂₄)은 1일차 대비 2.2배 높은 노출을 보이며, 88일차 동일 용량 투여한 수컷보다 약 3배 높은 노출을 보임.
- HanWistar 암컷 및 수컷 랫드에 오데빅시바트(AZD8294) 2000 mg/kg/day 단회 경구 투여 후 1시간 시점에 179 ~ 589 nmol/L(약 133 ~ 436 ng/mL), 2시간 시점에 163 ~ 820 nmol/L(약 121 ~ 608 ng/mL) 범위로 노출이 용량에 비례하지 않음.
- HanWistar 암컷 및 수컷 랫드에 오데빅시바트(A4250) 10, 100, 300 mg/kg/day 용량으로 26주 반복 경구 투여 후, 전신노출(AUC₀₋₂₄) 및 C_{max} 값은 성별과 무관했으며, 1일차, 89일차, 177일차에 용량 전범위에서 주로 용량 비례 미만으로 증가함(30배 용량 범위에서 3배 미만으로 변화). 반복 투여 후 1일차 값에서 177일차 데이터가 거의 변화가 없었으며 축적 비율은 0.8~3.0 범위였음.
- 비글견 암컷 및 수컷에 오데빅시바트(A4250) 3, 30, 150 mg/kg/day 용량으로 39주 반복 경구 투여 후, 전신 노출(AUC₀₋₂₄)은 성별과 무관하였으며, C_{max} 및 전신노출은 용량에 비례하는 수치 이하로 증가하였음. 13주차와 39주차에 오데빅시바트 전신 노출은 수컷과 암컷 모두에서 30 mg/kg 및 150 mg/kg 반복투여 후 1일차 값에서 거의 변화가 없었으며, 축적 비율은 1.17 ~ 3.13 범위였음.
- 마모셋 수컷 및 암컷에서 오데빅시바트(AZD8294) 단회 느린 정맥 주사(bolus) 10 μ mol/kg(약 7.4 mg/kg) 또는 단일 경구 25 μ mol/kg(약 18.5 mg/kg) 후, 정맥 투여는 2상성(biphasic) 제거를 보였으며, 경구 투여 후 빠르게 흡수 및 최대 혈장 농도는 4시간에 관찰되었으며, 이후 대략 1상성 방식으로 감소했음.
- 마모셋 수컷 및 암컷에서 오데빅시바트(AZD8294) 350 μ mol/kg(약 259 mg/kg) 7일간 경구 반복 투여 후 오데빅

시바트에 대한 전신 노출(AUC₀₋₂₄)은 성별 차이 없었으며, 최대 혈장 농도 C_{max}는 단회 투여 및 반복 투여 후 모두에서 1시간 또는 3시간 시점에 관찰되었음. AUC는 단회 투여 후와 7일 반복 투여 후 같은 범위내에 있었고, 축적이 관찰되지 않았음. 관찰한 결과는 전신 노출이 용량에 비례하는 수치 미만이었음.

5.4.2. 분포

5.4.2.1. 혈장 단백질 결합

- [¹⁴C] 오데빅시바트(4 μM 및 40 μM)를 사용하여 인간 혈장에서 방사능의 비특이적 결합은 1시간에서 4시간까지 증가했으며, 0.3% 오데빅시바트 유리율이 관찰되었음. 오데빅시바트(A4250) 1.35 nM 농도에서 마우스, 랫드, 토끼, 개, 마모셋 및 인간 혈장 단백질에 대해 99.6, 99.6, 98.0, 99.4, 99.2, 99.4%의 결합력을 보였으며, 혈구 내 오데빅시바트의 최소량의 축적이 관찰됨.

5.4.2.2. 조직 분포

- 수컷 Wistar 랫드에 오데빅시바트(AZD8294) 2.5 μmol/L(1.85 mg/kg) 용량으로 IV 투여 후, 5분 후 담즙(1100 nmol/g) > 간(34 nmol/g) > 혈액(10 nmol/g) 순으로 고농도가 관찰되었음. CNS에서 4시간 시점에 송과체(pineal body)에 여전히 방사능이 관찰(0.030 nmol/g) 되었으나, 뇌의 다른부분에서는 관찰되지 않음. 방사능은 대부분 담즙을 통해 배설되었으며 24시간 이내에 소장 벽, 담즙, 간, 피부 및 내장 내용물에서만 검출되었으며, 7일 후 방사능은 더 이상 체내에 잔류하지 않았음.
- 수컷 Lomg Evans black hooded 랫드에 오데빅시바트(AZD8294) 2.5 μmol/L(1.85 mg/kg) 용량으로 IV 투여 후, 4시간 후 맹장(56 nmol/g) > 결장(23 nmol/g) > 소장(9.9 nmol/g) 순으로 검출됨.
- 임신한 18일차 Wistar 랫드에 오데빅시바트(AZD8294) 2.5 μmol/L(1.85 mg/kg) 용량으로 IV 투여 후 방사능은 모체 전체에 빠르게 분포되었으며, 방사능은 태반을 통과하여 태아 간에서만 주입 후 4시간 시점에 낮은 농도로 검출되었음.
- 수컷 Wistar 랫드에 오데빅시바트(AZD8294) 5 μmol/L(3.7 mg/kg) 경구 투여 후, 전반에 걸쳐 BLQ이었음. 이는 낮은 생체이용률을 시사함. 방사능은 CNS에 잔류하지 않으며, 대부분 방사능은 위장관 내용물에서 발견됨. 경구 투여 1시간 후 소장(63 nmol/g), 담즙(1.8 nmol/g), 피부(0.069 nmol/g), 전립선(0.065 nmol/g), 간(0.059 nmol/g), 신장 피질(0.040 nmol/g) 순으로 최대 수치가 관찰되었음. 24시간 시점에는 소장벽과 장 내용물에서만 관찰되었음. 7일 후 체내에서 더 이상 방사능이 검출되지 않았음.

5.4.3. 대사

5.4.3.1. 랫드, 마우스, 개, 인간 간세포에서 대사(In vitro)

- 마우스, 랫드, 개, 인간 간세포에서 오데빅시바트 대사 회전율은 느렸으며, 모든 샘플에서 대부분 모체였으며, M2, M3, M6 대사체가 확인됨.

5.4.3.2. 대사체 프로파일 및 대사체 규명

- 랫드에 오데빅시바트 경구 투여 후 생체이용률(F: 0.9%)이 낮게 관찰 된 것은 오데빅시바트가 소화관을 통해 흡수되지 않고 변하지 않은 상태로 주로 대변으로 배설되는 것을 시사함. 따라서, 공식적인 방사능표시 체내 대사체 동물에서 수행되지 않음. 임상 연구에서 혈장, 소변 및 대변 샘플에서 오데빅시바트의 대사산물의 특징을 규명하였으며, 혈장에서 정량화할 수 있는 방사능이 검출되지 않았고 소변에서도 거의 또는 전혀 검출되지 않음.

인간(n=6) 분변 샘플에서 96% 이상이 모체였음

5.4.4. 배설

- 수컷 SD 랫드(n=3)에 [14C]오데빅시바트 4 mg/kg 경구 투여 후 120시간동안 소변, 대변, 케이지세척, 사체에서 방사능 농도 측정하였으며, 주요 배설 경로는 83.2~92.7%로 대변으로 배출됨

5.5. 약동학적 약물 상호작용

5.5.1. 인간 간 마이크로솜에서 CYP450 억제 평가

- 인간 간 마이크로솜(200명 개별 간 미세소체 풀링 샘플)에서 오데빅시바트(0.1 ~ 100 nM 또는 0.1 ~ 100 µM)는 CYP1A2(IC50=13 nM), CYP2B6(IC50=5.6 nM), CYP3A4/5(IC50=미다졸람 및 테스토스테론 각각에 대해 4 µM 및 14 µM)의 직접적인 억제제임. NADPH(니코틴 아마이드 아데닌 디뉴클레오티드 인산의 환원형) 존재 하에 IC50 값은 >8배 감소가 관찰되었으며, 오데빅시바트는 CYP3A4/5의 약한 대사 의존성 억제제이며 비가역적 방식으로 CYP3A4/5를 억제함.

5.5.2. 인간 간세포에서 사이토크롬 CYP450 유도 평가

- 인간 간 세포(기증자 3명)에 오데빅시바트 최대 20 µM로 처리하는 경우 CYP1A2(0.557~1.16배 변화 범위), CYP2B6(0.771~1.61배 변화 범위) 및 CYP3A4(0.621~1.56배 변화 범위) mRNA 양에 거의 또는 전혀 영향을 미치지 않음. 따라서 오데빅시바트는 CYP 이소형에 대해 임상적으로 유의한 유도제가 될 것으로 예상되지 않음

5.5.3. 인간 수송체 억제 및 기질 평가

- P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K 수송체 억제 평가: P-gp는 Caco-2 및 MDCK-2 세포에서 억제제가 아니었으며, HEK293 세포에서 OATP1B, OATP1B3, OAT3 수송체에 각각 IC50 = 0.308 µM, 0.697 µM, 0.504 µM 수준으로 억제하였음. P-gp 및 BCRP 기질 평가: MDCK-II 세포에서 오데빅시바트 양방향 투과성 평가하였음. 그 결과, 오데빅시바트는 P-gp 억제제 발스포다르(10 µM) 존재 하에 유출 비율은 3.07이었으며, 부재시 유출비율은 9.15로 P-gp의 기질이며, BCRP의 기질이 아님.

5.6. 약리에 대한 심사자 의견

- in vitro 시험에서 인간 간(기저측) 나트륨/담즙산 공동 수송체 및 인간, 마우스, 개 회장 나트륨/담즙산 공동 수송체(IBAT/ASBT)에 대해 선택성 평가 결과, 인간 회장 나트륨/담즙산 공동수송체에 IC50=0.13 nM로 강력한 선택성을 보임
- ApoE 유전자 결핍 마우스에 오데빅시바트 0.01 ~ 0.625 µmol/kg 투여시 장내에서 담즙산 흡수 억제율 최대 86%(0.625 µmol/kg)였으며, 용량 의존적으로 억제하였음(ED50=0.073µmol/kg). 또한, 투여 후 3시간까지 억제율이 81% 유지되었고 투여 10시간 후에는 28%로 감소되었음
- ApoE/LDL 수용체 유전자 결핍 마우스에 오데빅시바트 0.625 µmol/kg 투여시 트라이글리세라이드(TG) 및 VLDL, LDL, HDL 수치가 감소되었음
- 간내담즙정체 마우스 모델(Mdr 유전자 제거 마우스)에서 오데빅시바트 0.03% 투여시 간수치효소인 ALT, ALP 및 담즙산 모두 감소시켰으며 빌리루빈 수치는 대조군과 유사했음. 또한, 체중 대비 간 및 비장의 무게가 감소되었음
- 오데빅시바트 투여시 관찰되는 묽은 대변은 콜레스티라민 직장 투여 후 비정상적인 배변활동 증상을 완화시키는

것을 비글견에서 확인하였으며, 랫드를 이용한 목탄추진 연구에서 오데빅시바트 투여시 장관 길이 및 장통과에 부정적인 영향이 관찰되지 않음

- 오데빅시바트의 off-target 평가시 다른 체외 효소 패널 및 채널에 선택성이 없었으며, 인간 회장 나트륨/담즙산 공동 수송체(IBAT/ASBT)에 대해 IC50 0.13 nM로, 오데빅시바트는 장내 IBAT/ASBT 수송체 선택적으로 작용할 것으로 사료됨
- MDCK-2 세포에서 오데빅시바트의 in vitro 투과성 평가 결과, 낮은 투과율을 보이며 P-gp의 기질임
- 마우스, 랫드, 비글견, 마모셋에서 단회 및 반복 투여시 약물동태를 평가하였으며, 그 결과 전반적으로 성별차이 없으며 전신노출(AUC0-24) 및 Cmax의 증가는 용량 비례적으로 관찰되지 않음. 반복 투여시 약물의 큰 축적이 관찰되지 않음(3배이하)
- 원숭이에 오데빅시바트 정맥 투여시 t1/2 8.6h, CL 7.5 mL/min/kg, Vss 0.9 L/kg의 결과가 관찰되었으며, 경구 투여시 Tmax 4h, t1/2 3.3h, 생체이용률 0.9%로 경구 생체이용률이 낮음
- 오데빅시바트는 마우스, 랫드, 토끼, 개, 마모셋, 인간의 혈장에서 98.0% 이상의 높은 단백질 결합률을 보이나 혈액 대 혈장 비율이 1이하로 주로 혈장 부분에 분포되어 있을 것으로 예상됨
- [14C]오데빅시바트 QWBA는 랫드에서 빠르게 분포되었으며 4시간 시점에 송과체에 0.030 nmol/g 수준(LLOQ 0.027 nmol/g)의 소량의 방사능이 검출되었으며, 임신 랫드(18일차)에서 약물 투여 후 4시간 지점에 태아 간에서 0.035 nmol/g 수준의(LLOQ 0.029 nmol/g) 방사능이 검출되었음. 전반적으로 방사능은 24시간 이내에 담즙을 통해 대부분 배출되었으며, 랫드에 경구 투여 후 BLQ 수준이었으나 위점막, 소장벽, 담즙, 신장피질, 간, 전립선, 피부에 한정하여 관찰되었음
- 오데빅시바트는 랫드, 마우스 및 인간 간에서 대부분 모체 상태로 존재하며, 대사체 M2, M3, M6가 확인되었으며 모두 산화반응의 산물임
- 오데빅시바트의 랫드에 경구 투여 후 생체이용률은 0.9%로 동물을 이용한 물질 균형 회수율, 대사체 프로파일링 분석을 미수행 하였으며, 건강한 남성(n=6)의 혈장, 소변, 분변 샘플에서 대사 산물을 분석하였음. 그 결과, 인간 분변 샘플에서 >96%가 모체였음.
- 오데빅시바트는 랫드에 경구 투여 후 분변으로 88.6%(총 회수율 88.8%)가 배출되었으며, 인간은 분변으로 82.9% 배출되었음(총 회수율 82.9%)
- 오데빅시바트는 인간 간마이크로솜 폴링 샘플에서 CYP3A4/5를 억제하였으며, 인간 간세포에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4 효소를 유도하지 않았음. 다만, HEK293 세포에서 OATP1B, OATP1B3, OAT3 수송체를 억제하였으며, P-gp 기질임

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 임상시험자료: 총 7건 (1상 4건, 2상 1건, 3상 2건)
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 A4250-005 시험이고, 기타 임상시험은 A4250-008 시험임

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- GCP 준수
- 유럽과 미국 각각 21년에 허가되었음

6.2. 임상시험자료집 개요

단계	시험번호 (진행상태)	디자인	대상환자	대상환자수	투여용량 및 방법
3상	■■■■■ (완료) 18.5.16 - 20.7.28	이중맹검, 무작위배정, 위약대조 목적: 유효성 및 안전성 33개 기관 (호주, 캐나다, 유럽, 중앙아시아, 미국)	PFIC 1 또는 PFIC 2 소아환자 남아 31명/여아 31명 나이 중앙값: 3.2세 인종: 백인 52명, 흑인 2명, 아시아 2명, 그 외 6명	오데빅시바트: 40 ug/kg: 23명 120 ug/kg: 19명 위약: 20명	오데빅시바트 40 ug/kg/day, 120 ug/kg/day 및 위약 경구, 24주간 QD
3상	■■■■■ (진행중) 18.9.28 - (계속)	다기관, 공개라벨, 연장 시험 목적: 유효성 및 안전성 33개 기관 (호주, 캐나다, 유럽, 중앙아시아, 미국)	PFIC 소아환자 - 코호트 1: A4250-005 참여 PFIC 1 또는 PFIC 2 환자 - 코호트 2: 치료 경험 없는 PFIC 환자 남아 41명/여아 38명 나이 중앙값: 3.8세 인종: 백인 69명, 흑인 1명, 아시아 2명, 그 외 7명	코호트 1: 56명 코호트 2: 23명	오데빅시바트 120 ug/kg/day 경구, 연장 치료 허락을 포함한 72주간 QD
2상	■■■■■ (완료) 15.8.25 - 17.3.17	단일군, 다기관, 오픈라벨 목적: 유효성 및 안전성 6기관 (유럽)	담즙 정체성 소양증 소아 환자 남아 15명/여아 9명 나이 중앙값: 6세 인종: 보고되지 않음	20명 10 ug/kg/day: 4명 30 ug/kg/day: 6명 60 ug/kg/day: 4명 100 ug/kg/day: 6명 200 ug/kg/day: 4명	오데빅시바트 10, 30, 60, 10, 200 ug/kg/day 경구, 단회투여 후 14일의 휴약기 이후 4주간 QD 복용
2상	■■■■■ 소양증 (완료) 연구자 시작	공개라벨, 탐색적 임상 2a 연구 목적: 유효성, PD, 안전성 단일기관 (스웨덴)	원발성 담즙성 담관염 환자	9명	오데빅시바트 1.5 - 3 mg/day 경구, 28일 동안 QD
1상	■■■■■ (완료) 13.7.25 - 14.5.7	2 parts, 이중맹검, 위약군 대조, 단회 또는 다회 용량 증량 시험 목적: PK, PD, 안전성 단일기관 (영국)	건강한 지원자 Part 1: 남성 17명/여성 22명 나이 중앙값: 위약 28.0세/ 치료약 29.0세 인종: 백인 33명, 흑인 4명, 아시아 1명, 기타 1명 Part 2: 남성 33명/여성 22명 나이 중앙값 범위: 28.0 - 47.8세 인종: 백인 50명, 흑인 3명, 아시아 1명, 기타 1명	94명 Part 1: 39명 - 코호트 1, 2, 4, 5: 8명 - 코호트 3: 7명 - 오데빅시바트: 29명 - 위약 : 10명 - Part 2: 55명 - 코호트 1: 7명 - 코호트 2 - 7: 7명 - 오데빅시바트: 35명 - CRC: 6명 - 퀘스트란: 2명 - 위약 : 12명	Part 1: 코호트 1, 2, 3, 4, 5 - Day 1에 오데빅시바트 (0.1, 0.3, 1, 3, 또는 10 mg) 또는 이에 상응하는 위약 단회 투여 Part 2: 코호트 1 - 1 mg 오데빅시바트 또는 위약 QD 코호트 2 - 3 mg 오데빅시바트 또는 위약 QD 코호트 3 - 1.5 mg 오데빅시바트 또는 위약 BID 코호트 4 - 3 mg 오데빅시바트 또는 위약 QD & 1 g 퀘스트란 BID 코호트 5 - 1 g CRC & 오데빅시바트 QD 또는 이와 상응하는 위약

단계	시험번호 (진행상태)	디자인	대상환자	대상환자수	투여용량 및 방법
					코호트 6 - 1g CRC QD 또는 위약 코호트 7 - 1g CRC BID & 3mg 오데빅시바트 QD 또는 위약 Part 2 동안 오데빅시바트, 케스트란, CRC와 이에 상응하는 위약의 모든 투여는 Day 1에서 7까지 경구로 투여되었음
1상	■■■■■ (완료) 18.7.5 - 18.8.18	공개라벨, 무작위, 3-way crossover food effect & sprinkle 시험 목적: PK, PD, 안전성 단일기관 (미국)	건강한 지원자 남성 12명/여성 5명 나이 중앙값: 44.0세 모두 백인	17명	Treatment A: D1에 오데빅시바트 9.6 mg 단회 경구투여 Treatment B: D1에 고지방식이 아침식사 시작 후 30분에 오데빅시바트 9.6 mg 단회 경구투여 Treatment C: D1에 무가당 사과소스를 뿌린 오데빅시바트 9.6 mg 단회 경구투여
1상	■■■■■ (완료) 17.1.31 - 17.3.13	MS balance 회수율, 대사체 프로파일, 14C -오데빅시바트 대사체 확인 평가를 위한 공개 라벨, 단회투여 시험 목적: PK, 안전성 단일기관 (영국)	건강한 지원자 남성 6명 나이 중앙값: 44.0세 인종: 백인 5명/아시아 1명	6명	3 mg 단회 투여
1상	■■■■■ (완료) 19.10.16 - 20.1.6	2 Part, 공개-라벨, fixed-sequence, 미다졸람과 이트라코나졸과의 DDI 연구 목적: PK, 안전성 단일기관 (미국)	건강한 지원자 Part A: 남성 12명/여성 10명 나이 중앙값: 47.5세 인종: 백인 20명/흑인 1명, AI 1명 Part B: 남성 6명/여성 15명 나이 중앙값: 46.0세 인종: 백인 18명, 흑인 2명, BAA 1명	43명 Part A: 22명 Part B: 21명	Part A: Period 1, D1: 2mg 미다졸람 경구 단회투여 Period 2: D1 - D4에 7.2 mg 오데빅시바트 QD 경구 + D4에 2 mg 미다졸람 경구 단회투여 Part B: Period 1, D1: 7.2 mg 오데빅시바트 경구 단회투여 Period 2: D1 - D5에 200 mg 이트라코나졸 QD 경구 + D5에 7.2 mg 옥데빅시바트 경구 단회투여

6.3. 생물약제학시험

- POP PK 자료에 의하면 임상시험에 사용한 제형은 Formulation A (powder blend in capsule), Formulation B (Coated pellets), Formulation C (Oral and sprinkle capsule)로,
 - Formulation A가 Formulation B, C에 비해 Ka가 86.9% 감소하였음
 - Sprinkle dosage form은 캡슐 제형보다 상대적으로 상대적 생체이용률이 34.0% 감소하였음
 - Formulation A도 Formulation B, C보다 상대적 생체이용률이 43.2% 감소하였음

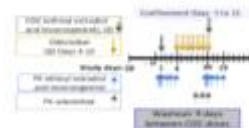
6.4. 임상약리시험

- 1상 건강한 사람 대상 임상시험 5건

단계	시험번호 (진행상태)	목적	디자인	대상환자	대상환자수	투여용량 및 방법	결과
1상	■-■ (완료) 13.7.25 - 14.5.7	1차: - 건강한 지원자에 공복 상태에서 단회 경구 투여 후 단독요법으로써의 A4250의 PK, PD, 내약성, 안전성 평가 (Part 1 - 단회 투여) - 건강한 지원자에 다회 경구투여 후 단독 요법으로써의 A4250의 PK, PD, 내약성, 안전성 평가 (Part 2 - 다회 투여) - 다회 경구 투여 후 획득한 A4250 단독요법의 MTD와 장용성 콜레스틸아민 (CRC) 또는 상용 가능한 콜레스틸아민 (퀘스트란) 병용에 대한 A4250의 PK, PD, 내약성 및 안전성 평가 (Part 2 - 다회 투여)	2 parts, 이중맹검, 위약 대조, 단회 또는 다회 용량 증량 시험 목적: 오데빅시바트 단독, 장용성 콜레스틸아민 복합제 또는 상용 콜레스틸아민(퀘스트란)의 PK, PD, 안전성 단일기관 (영국)	건강한 지원자 Part 1: 남성 17명/여성 22명 나이 중앙값: 위약 28.0세 / 치료약 29.0세 인종: 백인 33명, 흑인 4명, 아시아 1명, 기타 1명 Part 2: 남성 33명/여성 22명 나이 중앙값 범위: 28.0 - 47.8세 인종: 백인 50명, 흑인 3명, 아시아 1명, 기타 1명	94명 (각 코호트에서 오데빅시바트와 위약 3:1로 배정) Part 1: 39명 - 코호트 1, 2, 4, 5: 8명 - 코호트 3: 7명 - 오데빅시바트: 29명 - 위약 : 10명 Part 2: 55명 - 코호트 1: 7명 - 코호트 2 - 7: 7명 - 오데빅시바트: 35명 - CRC: 6명 - 퀘스트란: 2명 - 위약 : 12명	Part 1 (단회 용량 증량): 코호트 1, 2, 3, 4, 5 - Day 1에 오데빅시바트 (0.1, 0.3, 1, 3, 또는 10 mg) 또는 이에 상응하는 위약 단회 투여 Part 2 (다회 용량 증량): 코호트 1 - 1 mg 오데빅시바트 또는 위약 QD 코호트 2 - 3 mg 오데빅시바트 또는 위약 QD 코호트 3 - 1.5 mg 오데빅시바트 또는 위약 BID 코호트 4 - 3 mg 오데빅시바트 또는 위약 QD & 1 g 퀘스트란 BID 코호트 5 - 1 g CRC & 3 mg 오데빅시바트 QD 또는 위약 코호트 6 - 1g CRC QD 또는 위약 코호트 7 - 1g CRC BID & 3mg 오데빅시바트 QD 또는 위약 Part 2 동안 오데빅시바트, 퀘스트란, CRC 및 위약은 Day 1에서 7까지 모두 경구로 투여됨	Part 1 (단회 용량 증량): 코호트 1, 2, 3 - 정량 불가 코호트 4 - 2명에서 각 1 시점 정량 가능 코호트 5 - 5명에서 정량 - Tmax : 4.04 h - Cmax: 0.16 ng/mL - AUC(0-t): 0.58 ng·h/mL Part 2 (다회 용량 증량): 코호트 1 - 정량 불가 코호트 2 - 3명에서 정량 가능 코호트 3 - 3명에서 정량 가능 코호트 4 - 7 - 9명에서 정량 가능하였으며, Day 1과 7 모두 정량 가능한 지원자는 3명 → 0.1 - 10 mg 단회 투여 및 7일 동안의 1 mg QD, 1.5 mg bid, 3mg QD 및 퀘스트란 또는 CRC와 병용한 3mg QD 모두 투여 시 전신 노출량이 매우 적었음

1상	1차: - 건강한 성인에서 A4250 단회 투여 PK에 미치는 고지방식이의 영향 측정 - 건강한 성인에서 사과소스에 A4250 뿌려 단회 투여 시 PK에 미치는 영향 측정 2차: - 건강한 성인에서의 A4250의 안전성 및 내약성 측정	공개라벨, 무작위, 3-way crossover food effect & sprinkle 시험 목적: PK, PD, 안전성 단일기관 (미국)	건강한 지원자 남성 12명/여성 5명 나이 중앙값: 44.0세 모두 백인	17명 등록, 16명 완료	각 period의 D1에 오데빅시바트 9.6 mg 단회 경구투여 Treatment A: 공복 상태에 투여 Treatment B: 고지방식이 아침식사 시작 후 30분에 투여 Treatment C: 공복상태에서 무가당 사과소스를 뿌린 오데빅시바트 투여 7일 휴약기 있음	PK 검체: 18시간 동안 채취 - 고지방식이는 공복보다, - Cmax, AUC0-inf, AUC0-t 각각 72%, 43%, 62% 낮음 (두 식이 모두 평가가능 환자: 각각 72%, 40%, 62% 낮음) - Tmax 1.5시간 지연 - t1/2 약 3배 연장 - 사과소스는 공복보다, - Cmax, AUC0-inf, AUC0-t 각각 39%, 36%, 35% 낮음 (두 식이 모두 평가가능 환자: 각각 39%, 36%, 36% 낮음) - Tmax 1.5시간 지연 - t1/2 유사 PD: 24시간 동안 채취 - 고지방식이는 공복보다, - 오데빅시바트 복용 12시간 이후 AUE0-24h, Emax0-24h의 증가 편차 큼 (고지방식이가 AUE0-24h, Emax0-24h가 각각 35%, 50% 증가) - 사과소스는 공복과, - 오데빅시바트 복용 12시간 이후 AUE0-24h, Emax0-24h의 증가 편차 유사 (사과소스에서 AUE0-24h, Emax0-24h가 각각 17%, 4% 감소)
----	--	---	--	-----------------------	---	--

1상	(완료) 17.1.31 - 17.3.13	1차: - 캡슐로 [14C]-A4250 단회 투여 후 MS balance 회수율 평가 - 대사체 프로파일링 및 구조 확인을 위한 혈장, 대소변 제공 2차: [14C]-A4250의 배설 방법 및 배설율 측정 10% 이상 측정되는 대사체의 화학 구조 확인 [14C]-A4250 경구 PK 추가 탐색 - 혈구로의 총 방사능 분포 양 평가 - A4250의 추가 안전성 및 내약성 제공	MS balance 회수율, 대사체 프로파일, 14C-오데빅시바트 대사체 확인 평가를 위한 공개라벨, 비무작위, 단회투여 시험 목적: PK, 안전성 단일기관 (영국)	건강한 남성 지원자 남성 6명 나이 중앙값: 44.0세 인종: 백인 5명 / 아시아 1명	6명	공복에서 3 mg [14C]-A4250 단회 경구투여 (4.3 MBq (116 uCi) 이하)	투여 216시간 이후 소변 및 대변에서 82.889% 회수 되었음. 0.002%는 소변에서 82.886%는 대변에서 회수됨. 첫 24시간 후에는 소변과 대변에서 각각 0.002%, 26.070% 회수되었음 혈장 중 A4250이나 혈장 또는 전혈에서 총 방사능이 측정될 만큼 농도가 되지 않았음
1상	(완료) 19.10.16 - 20.1.6	Part A: 1차: 건강한 성인에서의 CYP3A4 기질인 미다졸람의 PK에 대한 오데빅시바트의 영향 측정 2차: 건강한 성인에서 미다졸람 병용 시 오데빅시바트의 내약성 및 안전성 측정 Part B: 1차: 건강한 성인에서의 오데빅시바트의 PK에 대한 P-gp 억제제인 이트라코나졸의 영향 측정 2차: 건강한 성인에서의 이트라코나졸 병용시 오데빅시바트의 내약성 및 안전성 측정	2 Part, 공개-라벨, fixed-sequence, 미다졸람과 이트라코나졸과의 DDI 연구 목적: PK, 안전성 단일기관 (미국)	건강한 지원자 Part A: 남성 12명/여성 10명 나이 중앙값: 47.5세 인종: 백인 20명/흑인 1명, AI 1명 Part B: 남성 6명/여성 15명 나이 중앙값: 46.0세 인종: 백인 18명, 흑인 2명, BAA 1명	43명 등록 (44명 계획) Part A: 22명 Part B: 21명	Part A: Treatment A (Period 1, D1): 2mg 미다졸람 경구 단회투여 Treatment B (Period 2): D1 - D4에 7.2 mg 오데빅시바트 QD 경구 + D4에 2 mg 미다졸람 경구 단회투여  Part B: Treatment C (Period 1, D1): 7.2 mg 오데빅시바트 경구 단회투여 Treatment D (Period 2): D1 - D5에 200 mg 이트라코나졸 QD 경구 + D5에 7.2 mg 오데빅시바트 경구 단회투여 	Part A: Treatment A: P1,D2 검체 채취 Treatment B: P2,D5 검체 채취 오데빅시바트와 미다졸람 병용 시, 미다졸람의 PK는 약 30%, 1-OH-미다졸람의 PK는 약 20%까지 감소 Part B: Period 1, D2 검체 채취 Period 2, D6 검체 채취 오데빅시바트와 이트라코나졸 병용 시, 오데빅시바트의 PK는 약 59 - 60% 증가

1상 (PMS)	1차: 건강한 여성 성인에서의 복합 경구 피임제 (COC)인 에티닐 에스트라디올(EE)과 레보노게스트렐 (LVN)의 PK에 대한 오테빅시바트의 영향 측정 2차: 건강한 여성 성인에서의 COC 병용시 오테빅시바트의 내약성 및 안전성 측정	공개-라벨, fixed-sequence, crossover 시험 EE와 LVN과의 DDI 연구 목적: PK, 안전성 단일기관 (미국)	건강한 여성 지원자 여성 25명 나이 중앙값: 36.0세 인종: 백인 12명/흑인 7명, 아시아 3명, 기타 3명	25명 등록, 22명 완료	Treatment A: D1에 COC (0.03mg EE와 0.15 mg LVN을 함유하고 있는 단일 경구용 정제) 투여 Treatment B: D4 - D9 (6일 연속)에 오테빅시바트 (3 mg) QD 경구 투여 Treatment C: D10에 오테빅시바트와 COC 병용 투여  투여 전 최소 10시간 공복, 가벼운 아침식사(초코렛 또는 쌀 푸딩, 사과소스, 바나나, 오트밀 또는 당근퓨레)와 함께 복용	오테빅시바트의 다회 투여는 - 에티닐 에스트라디올 AUC0-inf를 약간 감소 - 레보노게스트렐 단일 투여에 영향을 주지 않음
2상	첫 경구 투여와 4주 치료 기간 후의 PK 특성 평가 (기타 다른 목적은 28쪽 참조)	단일군, 다기관, 오픈라벨 목적: 유효성 및 안전성 6기관 (유럽)	담즙 정체성 소양증 소아 환자 남아 15명/여아 9명 나이 중앙값: 6세 인종: 보고되지 않음	20명	오테빅시바트 10, 30, 60, 10, 200 ug/kg/day 경구, 단회투여 후 14일의 휴약기 이후 4주간 QD 복용	(Cmax) 모든 용량에서 낮은 전신 노출(<7nmol). 0.01과 0.03 mg/kg은 Cmax가 유사하였으며, 0.06 mg/kg부터 증가 (AUC(0-t)) 용량에 따라 증가 (Tmax) 용량에 따라 증가. 0.2 mg/kg에서 가장 길었음
3상	두 투여용량에 대한 PK 특성 평가 (기타 다른 목적은 28쪽 참조)	이중맹검, 무작위배정, 위약대조 목적: 유효성 및 안전성 33개 기관 (호주, 캐나다, 유럽, 중앙아시아, 미국)	PFIC 1 또는 PFIC 2 소아환자 남아 31명/여아 31명 나이 중앙값: 3.2세 인종: 백인 52명, 흑인 2명, 아시아 2명, 그 외 6명	오테빅시바트: 40 ug/kg: 23명 120 ug/kg: 19명 위약: 20명	오테빅시바트 40 ug/kg/day, 120 ug/kg/day 및 위약 경구, 24주간 QD	(CL/F, V/F, t1/2) 40 ug/kg/day와 120 ug/kg/day 간 상관성 있음 (Cmax, AUC) 평균 용량-비례적으로 증가

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

<흡수>

- 낮은 생체이용률이 관찰되었음

- ■■■■■ 시험에서 경구 투여 시 216시간 이후 소변 및 대변에서 82.889% 회수 되었음

→ [14C]-A4250 3mg 단회 경구 투여에 따른 총 방사능의 누적 배설률 및 회수율

	소변		대변		소변 & 대변	
	CumAe (ng equiv)	Cum% Ae (%)	CumAe (ng equiv)	Cum% Ae (%)	CumAe (ng equiv)	Cum% Ae (%)
평균	73.2	0.002	2590000	82.886	2590000	82.889

→ 혈장 중 A4250이나 혈장 또는 전혈에서 총 방사능이 측정될 만큼 농도가 되지 않았음

- ■■■■■ 시험(DDI 시험)에서 건강한 성인에게 7.2 mg 단회 투여 시 PK는 아래와 같음

Plasma PK Parameter	N=21 (Treatment C)
AUC _{0-t} (h*ng/mL)	2.04 (42.8); 21
AUC _{0-inf} (h*ng/mL)	2.45 (30.4); 19
C _{max} (ng/mL)	0.435 (40.6); 21
T _{max} (h)	2.50 (1.00-5.00); 21
t _{1/2} (h)	2.36 (2.00); 19
CL/F (L/h)	3060 (955); 19
V _z /F (L)	9940 (7280); 19

- POP PK 모델을 이용하여 A4250-005 시험 (PFIC 1과 PFIC 2 소아 환자)에서 40 ug/kg/day와 120 ug/kg/day 용량에 대한 오테빅시바트 노출과 개별 post hoc PK 인자 계산 결과는 아래와 같음

Parameters	40 µg/kg/day (N=17)	120 µg/kg/day (N=16)
CL/F (L/h)		
Mean (CV%)	398 (70.0)	438 (85.8)
Median [Min, Max]	351 [29.0, 1130]	318 [46.0, 1240]
V/F (L)		
Mean (CV%)	614 (50.8)	799 (87.8)
Median [Min, Max]	576 [304, 1610]	536 [267, 3070]
Ka1 (h ⁻¹)		
Mean (CV%)	0.312 (19.6)	0.326 (9.2)
Median [Min, Max]	0.332 [0.186, 0.422]	0.333 [0.221, 0.346]
C _{max} (ng/mL)		
Mean (CV%)	0.211 (49.4)	0.623 (34.2)
Median [Min, Max]	0.165 [0.0912, 0.435]	0.526 [0.409, 1.06]
T _{max} (h)		
Mean (CV%)	4.66 (27.8)	4.79 (18.2)
Median [Min, Max]	4.40 [1.70, 8.50]	4.40 [4.40, 7.60]
AUC (ng.h/mL)		
Mean (CV%)	2.26 (155.9)	5.99 (96.9)

Median [Min, Max]	1.01 [0.530, 15.5]	3.10 [2.41, 25.0]
t1/2 (h)		
Mean (CV%)	2.44 (176.8)	2.73 (174.7)
Median [Min, Max]	0.798 [0.453, 18.4]	0.798 [0.796, 19.7]

- CL/F, V/F, t1/2는 일관성 있었음
- Cmax와 AUC 평균은 용량-비례적으로 증가하였음
- A4250-003 시험에서도 0.01, 0.03, 0.06, 0.1, 0.2 mg/kg 복용량에서 CL/F, t1/2가 일관성 있었음

<분포>

- 소아 PFIC 환자에서 40 ug/kg/day 투여 시, V/F가 614 L, 120 ug/kg/day 투여 시 799 L였음
- 건강한 성인에서 7.2 mg 투여 시, V/F는 9940 L이었음

<배설>

- 소아 PFIC 환자에서 40 ug/kg/day 투여 시, 반감기는 2.4 hr, 120 ug/kg/day 투여 시 2.7 hr였음
- 건강한 성인에서 7.2 mg 투여 시, 반감기는 2.4 hr 였음
- CL/F는 소아 환자에서는 각각 398, 438 L/h이었으며, 건강한 성인에서는 3060 L/h로 편차가 컸음. 이는 체중으로 인한 것으로 판단되며, 체중 보정 시, 일관된 결과 보였음

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

○ PopPK 분석 결과, 아래의 공변량이 PK에 의미있는 것으로 확인됨

Parameter	공변량	영향
CL/F	체중	체중에 따라 용량을 조절함으로써 상쇄
	간 장애	중증도 (Child-Pugh B) 60.6% ↓ < 경증 (Child-Pugh A) 또는 정상 환자
V/F	체중	체중에 따라 용량을 조절함으로써 상쇄

○ 오테빅시바트의 노출 인자 (A4250-005)

- POP PK 모델을 이용하여 ■■■■■ 시험(PFIC 1과 PFIC 2 소아 환자)에서 40 ug/kg/day와 120 ug/kg/day 투여 용량과 간 장애 정도에 따른 소아환자에서의 PK 인자

Parameters	40 µg/kg/day (N=17)		120 µg/kg/day (N=16)	
	Mild Liver Impairment (Child-Pugh A) (N=11)	Moderate Liver Impairment (Child-Pugh B) (N=6)	Mild Liver Impairment (Child-Pugh A) (N=11)	Moderate Liver Impairment (Child-Pugh B) (N=5)
CL/F (L/h)				
Mean (CV%)	521 (50.1)	172 (76.7)	571 (67.1)	144 (45.6)
Median [Min, Max]	468 [265, 1130]	141 [29.0, 413]	374 [81.9, 1240]	172 [46.0, 202]
V/F (L)				
Mean (CV%)	511 (29.2)	804 (55.7)	718 (56.3)	976 (120.2)
Median [Min, Max]	537 [304, 738]	691 [309, 1610]	555 [300, 1430]	516 [267, 3070]
Ka1 (h-1)				

Mean (CV%)	0.327 (16.3)	0.284 (24.5)	0.324 (10.6)	0.331 (6.2)
Median [Min, Max]	0.332 [0.188, 0.422]	0.303 [0.186, 0.357]	0.333 [0.221, 0.346]	0.340 [0.295, 0.343]
Cmax (ng/mL)				
Mean (CV%)	0.156 (17.0)	0.311 (38.7)	0.498 (14.8)	0.898 (15.5)
Median [Min, Max]	0.164 [0.0912, 0.192]	0.335 [0.154, 0.435]	0.476 [0.409, 0.656]	0.907 [0.688, 1.06]
Tmax (h)				
Mean (CV%)	4.15 (19.6)	5.60 (27.9)	4.55 (11.3)	5.30 (24.6)
Median [Min, Max]	4.40 [1.70, 4.40]	4.80 [4.60, 8.50]	4.40 [4.40, 6.10]	4.60 [4.60, 7.60]
AUC (ng·h/mL)				
Mean (CV%)	0.895 (18.6)	4.77 (111.1)	3.58 (69.2)	11.3 (68.6)
Median [Min, Max]	0.895 [0.530, 1.13]	2.71 [1.78, 15.5]	2.80 [2.41, 11.0]	7.86 [6.69, 25.0]
t1/2 (h)				
Mean (CV%)	0.736 (19.0)	5.57 (115.6)	1.29 (125.9)	5.89 (131.9)
Median [Min, Max]	0.798 [0.453, 0.804]	2.61 [1.99, 18.4]	0.798 [0.796, 6.19]	1.93 [1.89, 19.7]

- Cmax 평균: 중증도 간장애 소아 환자에서 약 2배 높음 (40 ug/kg/day: 2배, 120 ug/kg/day: 1.8배)
→ PK 검체의 각 82.8%(40 ug/kg/day 투여군), 80.0%(120 ug/kg/day 투여군)에서 오테빅시바트의 농도를 검출할 수 없을 정도로 매우 낮은 생체이용률을 보이는 의약품으로, 전신 노출과 유효성 간 상관관계 부재가 확인되었음. 간손상이 중등도인 소아환자에서 Cmax 및 AUC가 높으나 미미한 수준의 전신 노출에 기초해, 간손상에 따른 노출 증가는 오테빅시바트의 유효성 또는 안전성 프로파일에 영향을 미치지 않는 것으로 예상하여, 용량조절 권장하지 않음
- A4250-003 시험에서 PFIC 1, 2, 3형 환자와 다른 담즙 정체성 간 장애 환자간에는 CL/F, V/F, t1/2의 편차가 15% 이내였음

- 연령, 성별, 인종, 경증 신장장애는 PK에 임상적으로 유의한 의미 없었음
- 1살 미만의 소아 환자에 대하여 population model을 이용하여 PK를 시뮬레이션하였을 때, 대부분 환자가 120 ug/kg/day를 투여한 환자의 Cmax, AUC 최고값 (1.06 ng/mL, 25.0 ng·h/mL) 이하였으나, 실측치가 없으므로 적절성 판단이 어려움

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

❖ 임상시험 결과

<식이 영향>

- 고지방식이 (Treatment B, test)와 공복 (Treatment A, Reference)

Parameter	Treatment B		Treatment A				
	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% CI	Intra-subject CV%
AUC0-t (ng*hr/mL)	0.9878	15	2.624	17	37.65	30.33 - 46.74	36.44
AUC0-inf (ng*hr/mL)	1.649	9	2.912	16	56.63	47.01 - 68.23	23.70
Cmax (ng/mL)	0.1552	15	0.5465	17	28.40	23.39 - 34.49	32.55

- 고지방식이 후 오데빅시바트 복용 시 공복보다,
 - Cmax, AUC0-inf, AUC0-t는 각각 72%, 43%, 62% 낮음 (두 군 n수 일치시, 72%, 40%, 62% 낮음)
 - Tmax는 1.5시간 지연됨 (공복: 3.000시간 (n=17), 고지방식이: 4.499시간 (n=15))
 - Terminal elimination half-life는 약 3배 연장됨 (공복: 2.3시간 (n=16), 고지방식이: 6.4시간 (n=9))

○ 사과소스에 뿌려 복용 (Treatment C, test)와 공복 (Treatment A, Reference)

Parameter	Treatment C		Treatment A				
	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% CI	Intra-subject CV%
AUC0-t (ng*hr/mL)	1.692	17	2.624	17	64.51	52.48 - 79.30	36.44
AUC0-inf (ng*hr/mL)	1.875	17	2.912	16	64.37	55.83 - 74.22	23.70
Cmax (ng/mL)	0.3322	17	0.5465	17	60.79	50.50 - 73.18	32.55

- 사과소스에 오데빅시바트를 뿌려 복용 시 공복보다,
 - Cmax, AUC0-inf, AUC0-t는 각각 39%, 36%, 35% 낮음 (두 군 n수 일치시, 39%, 36%, 36% 낮음)
 - Tmax는 1.5시간 지연됨 (공복: 3.000시간 (n=17), 사과소스: 4.498시간 (n=17))
 - Terminal elimination half-life는 유사 (공복: 2.3시간 (n=16), 사과소스: 2.1시간 (n=17))

* PD 비교: PD 파라미터인 C4의 베이스라인으로부터의 농도 변화 확인

PD Parameters	Treatment A	Treatment B	Treatment C
AUE0-12h (hr*ng/mL)	160.3 ± 104.45 [n=17]	166.9 ± 83.359 [n=16]	170.2 ± 89.211 [n=17]
Emax0-12h (ng/mL)	31.21 ± 12.909 [n=17]	35.67 ± 17.518 [n=16]	34.60 ± 18.988 [n=17]
Tmax0-12h (hr)	8.034 (7.98, 12.08) [n=17]	12.011 (8.00, 12.05) [n=16]	11.998 (4.06, 12.04) [n=17]
AUE0-24h (hr*ng/mL)	514.0 ± 204.36 [n=17]	704.7 ± 370.04 [n=16]	514.5 ± 189.22 [n=17]
Emax0-24h (ng/mL)	38.12 ± 13.414 [n=17]	56.75 ± 32.697 [n=16]	42.02 ± 18.436 [n=17]
Tmax0-24h (hr)	24.000 (7.98, 24.14) [n=17]	24.005 (12.01, 24.12) [n=16]	12.013 (4.06, 24.03) [n=17]

- 오데빅시바트 복용 후 12시간 까지는 식이와 상관 없이 AUE0-12h, Emax0-12h 유사
- 12시간부터 24시간까지 C4의 증가가 식후 상태에서 크게 증가
- PK/PD 상관관계가 명확치 않음

<약물 상호작용>

○ 미다졸람 (CYP3A4)

- Treatment A (미다졸람 단독)와 Treatment B (미다졸람 + 오데빅시바트)의 미다졸람 생체이용률 비교

PK Parameter	Geometric Least Square mean		Geometric Mean Ratio (%)	90% CI	ISCV (%)
	Treatment A	Treatment B	Treatment B/ Treatment A		
AUCt (h*ng/mL)	34.424; 22	24.489; 20	0.71	0.66-0.76	13.3
AUCinf (h*ng/mL)	36.085; 22	25.808; 20	0.72	0.67-0.77	13.2
Cmax (ng/mL)	13.692; 22	9.746; 20	0.71	0.64-0.79	19.9

- 오데빅시바트와 병용 시, 미다졸람의 AUCt, AUCinf, Cmax가 약 30% 감소

- Treatment A (미다졸람 단독)와 Treatment B (미다졸람 + 오테빅시바트)의 1-OH-미다졸람 생체이용률 비교

PK Parameter	Geometric Least Square mean		Geometric Mean Ratio (%)	90% CI	ISCV (%)
	Treatment Aa	Treatment Ba	Treatment B/ Treatment A		
AUCt (h*ng/mL)	136.36; 22	118.242; 20	0.87	0.84-0.90	6.6
AUCinf (h*ng/mL)	145.682; 22	125.018; 20	0.86	0.82-0.89	7.4
Cmax (ng/mL)	60.709; 22	54.657; 20	0.90	0.84-0.97	12.9

- 오테빅시바트와 병용 시, 1-OH-미다졸람의 AUCt, AUCinf, Cmax가 약 20%까지 감소

○ 이트라코나졸 (P-gp Substrate에 민감)

- Treatment C (오테빅시바트 단독)와 Treatment D (이트라코나졸 + 오테빅시바트)의 이트라코나졸 생체이용률 비교

PK Parameter	Geometric Least Square mean		Geometric Mean Ratio (%)	90% CI	ISCV (%)
	Treatment C	Treatment D	Treatment D/ Treatment C		
AUCt (h*ng/mL)	2.037; 21	3.373; 21	1.66	1.38-1.99	35.1
AUCinf (h*ng/mL)	2.424; 19	3.659; 21	1.51	1.25-1.82	35.1
Cmax (ng/mL)	0.435; 21	0.662; 21	1.52	1.25-1.84	37.6

- 이트라코나졸과 병용 시, 오테빅시바트의 AUCt, AUCinf, Cmax는 약 50 - 60% 증가

○ 복합 경구 피임제 (에티닐 에스트라디올, 레보노게스트렐)

- 오테빅시바트 상호작용에 대한 PK 통계 분석

Analyte	Parameter (unit)	INTRA-CV%	Treatment C (n=23)		Treatment A (n=25)		Ratio (%)	Lower Limit 90% CI	Upper Limit 90%CI
			N	Geometric LSM	N	Geometric LSM			
EE	AUC0-last (pg*h/mL)	11.3	23	532.10	25	610.72	87.13	82.31	92.22
	AUC0-inf (pg*h/mL)	11.3	23	597.51	25	716.03	83.45	78.83	88.34
	Cmax (pg/mL)	15.6	23	68.83	25	70.20	98.04	90.70	105.98
LVN	AUC0-last (pg*h/mL)	14.7	23	36954.1	24	38352.4	96.35	89.47	103.77
	AUC0-inf (pg*h/mL)	14.3	22	46880.8	23	53104.6	88.28	81.87	95.20
	Cmax (pg/mL)	18.6	23	3762.2	25	3615.1	104.07	94.83	114.21

- 오테빅시바트의 다회 투여는 에티닐 에스트라디올의 AUC0-inf를 약간 감소시킴
- 오테빅시바트 다회 투여는 레보노게스트렐 단일 투여에 영향을 주지 않음

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 1상 (■■■■-■■■, ■■■■-■■■, ■■■■-■■■: 성인)과 2상 (■■■■-■■■: 소아), 3상 (■■■■-■■■: 소아) 연구 포함 (건강한 성인 지원자 105명과 소아 환자 53명 포함)
- NONMEM 사용하여 Pop PK 모델링과 시뮬레이션 실시
- Linear elimination을 이용한 1-compartment model 사용하였으며, 오데빅시바트의 낮은 흡수율과 농도가 측정되지 않는 검체수가 많음을 고려하여 likelihood method (M3), 흡수 프로파일의 2개 피크를 특성화하기 위하여 1차 및 2차 흡수 상수를 포함
- 최종 모델에 공변량으로 내인성 요인으로 CL/F와 V/F에 대하여 연령, 체중, 질병 상태, 신장장애, 간장애가, 외인성 요인으로 P-gp 억제제(이트라코나졸) 병용(CL/F), CYP 기질 (미다졸람) 병용, 조성(Frel, Ka1)과 제형(Frel)이 사용되었으며, CL/F에 P-gp 억제제(이트라코나졸), 간장애, Frel에 제형 및 처방(Formulation), Ka1에 처방이 공변량으로 통계적 유의성이 있었음

Parameter	공변량		영향
CL/F	체중	내인성	체중에 따라 용량을 조절함으로써 상쇄
	간 장애	내인성	중증도 (Child-Pugh B) 60.6% ↓ < 경증 (Child-Pugh A) 또는 정상 환자
CL/F	P-gp 억제제(예. 이트라코나졸)의 병용	외인성	36.9% 감소 (t1/2가 2.02 h로 예상)
V/F	체중	내인성	체중에 따라 용량을 조절함으로써 상쇄
Ka1	조성	외인성	Formulation A 86.9% 감소 < Formulation B & C
Frel	제형	외인성	Sprinkle 34.0% 감소 < Capsule
	조성	외인성	Formulation A 43.2% 감소 < Formulation B & C

- ### ○ 오테빅시바트의 POP PK 분석: Parameter Estimates

Parameter	Estimate	BSV	Shrinkage
CL/F (L/h)	2180 × (WT/70) ^{0.75} × (1 - 0.369) if Concomitant Administration of P-gp Inhibitors × (1 - 0.606) if Mild Liver Impairment (Child-Pugh B)	32.9%	16.9%
V/F (L)	2510 × (WT/70) ¹	32.6%	32.0%
Ka1 (h ⁻¹)	0.332 × (1 - 0.869) if Formulation A (powder blend in capsule)	33.1%	34.5%
Ka2 (h ⁻¹)	2.24	NA	NA
Lag1 (h)	0.586	NA	NA
Lag2 (h)	3.94	NA	NA
F1 (Ka1 and Ka2)	0.879	NA	NA
Frel	1, Fixed × (1 - 0.340) if Sprinkle dosage form × (1 - 0.432) if Formulation A (powder blend in capsule)	NA	NA
Error Model	Proportional: 0.261 Additive (ng/mL): 0.0242	NA	NA

- 70 kg 기준: CL/F 2180 L/h, V/F 2510 L, $t_{1/2}$ 0.798 h

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

❖ ■■■■(건강한 지원자)

○ Part 1 (단회 용량 증량)

- 위약과 비교 시, 오데빅시바트의 모든 투여 용량(0.1, 0.3, 1, 3, 10 mg)에서 투여 전·후(4시간, 24시간)에 FGF19 평균값 감소와 C4 평균값 증가가 일반적으로 관찰되었으나, 피험자 간 편차가 컸음. 투여용량에 대한 의미있는 경향성 관찰되지 않았음
- 혈장 중 총 담즙산의 농도는 위와 동일 경향 관찰됨

○ Part 2 (다회 용량 증량)

- 코호트 1-3 (7일간 1mg QDm 3 mg QD, 1.5 mg bid)
 - 혈장 중 FGF19 평균값이 Day 1 pre-dose 대비 Day 1, 7의 post-dose와 Day 7의 pre-dose의 모든 시점에서 감소하였음. C4 평균은 증가하였으며, 특히 Day 7에서 증가가 컸음. 위약과의 pairwise treatment comparisons에서 3 mg QD (두 시험일의 FGF19 및 C4)와 1.5 mg BID (두 시험일의 FGF19 및 Day 7의 C4)에서 adjusted arithmetic means가 통계적으로 유의하였음
 - 혈장 중 총 담즙산의 농도 평균값 감소가 모든 코호트에서 관찰되었으나, 편차가 컸음. 위약과의 pairwise treatment comparisons에서 3 mg QD와 1.5 mg BID가 isolated time points에서 통계적으로 유의하게 감소하였으며, 감소 정도가 유사하였음
 - 위약과 오데빅시바트 투여 모두에서 대변에서의 총 담즙산 농도 평균값 증가와 Day 7에서 투약 24시간 동안 배설되는 양의 증가가 관찰되었으나, 편차가 컸음. 그러나 위약 투여 환자보다 오데빅시바트 투여 환자에서 그 증가가 더 컸음
- 코호트 2, 4-7 (7일간 오데빅시바트/콜레스틸아민 vs 오데빅시바트 단독과 위약)
 - 오데빅시바트 단독(코호트 2), 퀘스트란 병용 (코호트 4), CRC 병용 (코호트 5, 7) 반복투여 후 FGF19 감소와 CR 증가가 지속적으로 관찰되었음. FGF19의 AUC0-12 평균 감소와 C4의 AUC0-12 평균 증가가 퀘스트란과 오데빅시바트 3 mg QD 병용에서 동량 오데빅시바트 단독 투여보다 더 크게 관찰됨
 - 오데빅시바트/퀘스트란과 오데빅시바트/CRC 병용은 오데빅시바트 투여와 관련하여 CRC 복용 시점과 상관없이 혈중 총 담즙산의 AUC(0-12) 추정치에 추가적 영향이 있는 것으로 보이지 않았음
 - 위약과 오데빅시바트/퀘스트란, 오데빅시바트/CRC 병용 투여 모두에서 대변에서의 총 담즙산 농도 및 양의 평균 증가가 모두 관찰되었으나, 편차가 컸음
 - 대변에서의 총 담즙산 농도의 가장 큰 평균 증가는 오데빅시바트/CRC + 4 h와 오데빅시바트/CRC - 0.5 h 코호트에서 관찰(pooling한 위약군의 5.2배 3.9배)되었으나, 절대 평균 농도는 유사하였음

※ PFIC 환자에 대한 PD 결과는 “6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) 참고

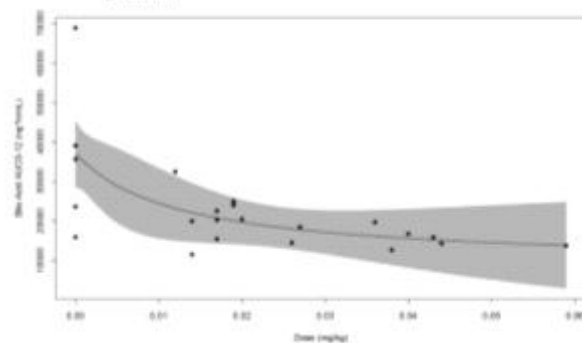
❖ 노출-효과 관계

< 건강한 성인에서의 오데빅시바트 용량-반응 분석 (■■■■) >

○ Bile Acids

- Emax model에 따른 bile acids의 Day 7, AUC0-12은 용량 의존적 감소를 보임

Figure 2. Study A4250-001 (MAD, Day 7) – Dose-Response Relationship of AUC₀₋₁₂ for Bile Acids

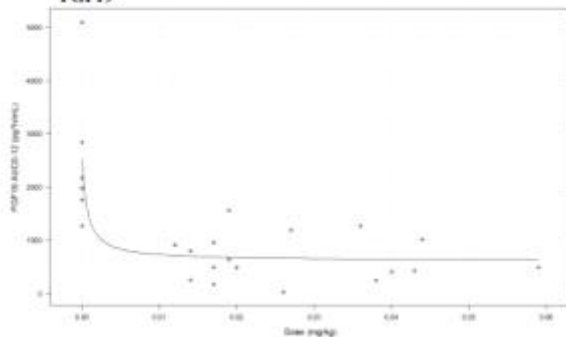


- 위 용량-반응 모델을 통해 예측한 ED50, ED90, ED95는 각각 0.0166, 0.111, 0.234 mg/kg로, A4250-003에서의 용량 범위가 ED90, ED95, ED50과 일관성 있음 (ED50은 관찰 수의 제한으로 불확실성이 높음)

○ FGF19

- FGF19: 담즙산의 흡수에 반응하여 회장에서 합성
- 담즙산 감소에 의해 FGF19 수준이 감소할 것으로 예측
- Emax model에 따른 FGF19의 Day 7, AUC0-12은 매우 급격한 감소를 보임

Figure 3. Study A4250-001 (MAD, Day 7) – Dose-Response Relationship of AUC₀₋₁₂ for FGF19

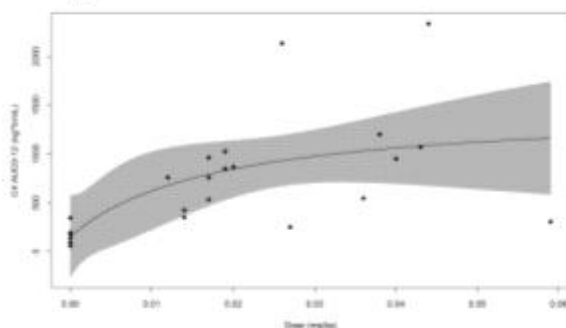


- 위 용량-반응 모델을 통해 예측한 ED50는 0.000649 mg/kg로, 0.01 mg/kg 이상의 용량에서 효과가 일정함(plateau)을 확인

○ C4 (7α-hydroxy-4-cholesten-3-one)

- C4: Cholic acid (CA)와 chenodeoxycholic acid (CDCA)의 공통적인 전구체로, 담즙산 합성의 속도에 대한 바이오마커로 사용됨
- 장에서 오데빅시바트 의존적 담즙산 흡수 억제에 따라 C4 수준이 증가할 것으로 예측
- Emax model에 따른 C4의 Day 7, AUC0-12는 용량 의존적 증가를 보임

Figure 4. Study A4250-001 (MAD, Day 7) – Dose-Response Relationship of AUC₀₋₁₂ for C4



- 위 용량-반응 모델을 통해 예측한 ED50, ED90, ED95는 각각 0.0181, 0.162, 0.344 mg/kg로, A4250-003의 용량 범위가 ED90, ED95, ED50과 일관성 있음

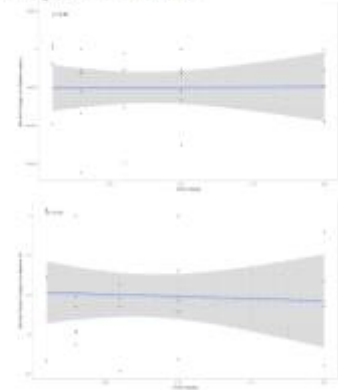
< 담즙 정체성 소양증 소아에서의 오데빅시바트 용량-반응 분석 () >

○ Bile Acids

- Linear model에 따른 bile acids의 Day 42, 베이스라인으로부터의 담즙산 농도 변화 및 담즙산 농도% 변화는 통계적으로 유의한 치료 효과(intercept)가 관찰되었으나, 용량과 변화에 대한 관계 (slope)는 통계적으로 유의하지 않았음

→ 오데빅시바트 높은 용량에서 더 큰 효과를 기대하기 어려움

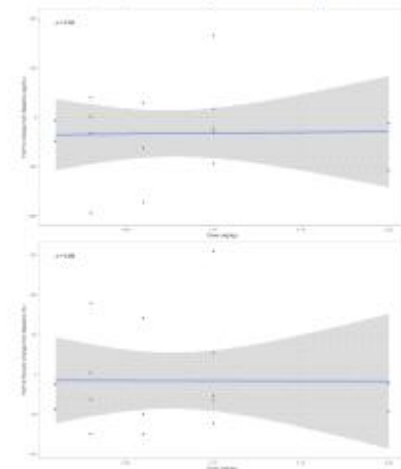
Figure 5. A4250-003 (Visit 5) – Dose-Response Relationship for Change and Percent Change from Baseline of Bile Acids



○ FGF19

- Linear model에 따른 FGF19의 Day 42, 베이스라인으로부터의 담즙산 농도 변화 및 담즙산 농도% 변화는 통계적으로 유의한 치료 효과(intercept) 및 용량과 변화에 대한 관계 (slope)가 없었음

Figure 6. A4250-003 (Visit 5) – Dose-Response Relationship for FGF19

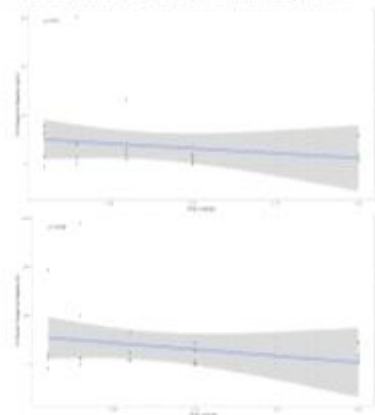


○ C4 (7α-hydroxy-4-cholesten-3-one)

- Linear model에 따른 C4의 Day 42, 베이스라인으로부터의 담즙산 농도 변화 및 담즙산 농도% 변화는 통계적으로 유의한 치료 효과(intercept)가 관찰되었으나, 용량과 변화에 대한 관계 (slope)는 통계적으로 유의하지 않았음

→ D45에 시험한 용량 범위에서 치료효과가 일정(plateau)함을 관찰

Figure 7. A4250-003 (Visit 5) – Dose-Response Relationship for C4



< 건강한 성인에서의 C4 PD 동등성 () >

○ C4 (7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one)

- 공복(Treatment A), 식후(고지방식이, Treatment B) 또는 사과소스에 뿌려 (Treatment C) 오데빅시바트를 복용하였을 때의 효과를 평가하기 위하여 C4를 측정함으로써 장에서의 국소 효과를 평가하였음
- ANCOVA model을 통하여 각 치료의 AUC0-24와 최고 효과를 비교하였을 때, 공복 시 복용과 사과 소스와 함께 복용하였을 때 동등하였음. 공복시와 식후 복용 시에는 AUC0-24와 최고 효과의 LSM 비율이 131.1%, 138.1%로 음식과 함께 복용하였을 때 C4 노출을 증가함을 보였음

(표) PD 동등성 평가: C4의 PD 파라미터에 대한 베이스라인으로부터의 변화

Comparison	Parameters	Geometric LSM		LSM Ratio (Test/Reference)	Lower 90% CI	Upper 90% CI	P-value
		Test	Reference				
C vs A	AUEC0-24	497	500	99.4	84.97	116.27	0.9477
	Maximum Effect	39.3	38.1	103.1	86.35	123.21	0.7694
B vs A	AUEC0-24	655	500	131.1	111.94	153.57	0.0070
	Maximum Effect	52.7	38.1	138.1	115.38	165.21	0.0048

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	결과
핵심 임상시험						
3상	■■■■-■■■ (완료) 18.5.16 - 20.7.28 33개 기관 유럽 17개 (벨기에, 프랑스, 독일, 이탈리아, 네덜란드, 폴란드, 스웨덴, UK), 미국 8개, 기타 8개 (호주, 캐나다, 이스라엘, 사우디아라비아, 터키)	1차: 유효성 증명 24주 치료 이후 환자 수준에서 소양증 평가가 긍정적인 비율 - 베이스라인으로부터 치료 마지막에 혈청 담즙산 농도가 최소 70% 감소하거나 ≤ 70 $\mu\text{mol/L}$ 이하로 도달한 환자 비율 2차: - 혈청 ALT 농도, 성장, 수면 방해, 수술적 치료(담관 전환 수술 또는 간이식) 필요에 오테빅시바트가 미치는 영향 평가 24주간 오테빅시바트 매일 반복 투여에 대한 내약성 및 안전성 평가	이중맹검, 무작위배정*, 위약대조 *층화: PFIC 종류 (Type 1 & 2), 연령 (6개월 - 5세, 6 - 12세, 13 - 18세)	PFIC 1 또는 PFIC 2 소아환자 62명 오테빅시바트: 40 ug/kg: 23명 120 ug/kg: 19명 위약: 20명	오테빅시바트 40 ug/kg/day, 120 ug/kg/day 및 위약 경구, 24주간 QD	- PFIC 1과 PFIC 2 환자에서 위약 투여군과 비교 시, 오테빅시바트 투여군 전체, 오테빅시바트 40 ug/kg/day, 120 ug/kg/day 투여군에서 소양증의 통계적 유의한 개선이 확인되었음 - 혈청 담즙산 농도의 통계적 유의한 감소가 확인되었음 (다만, 혈청 담즙산 농도와 PFIC 치료의 상관성에 대한 근거 부족)
3상	■■■■-■■■ (진행중) 18.9.28 - (계속) 자료마감일: 20.7.15. 33개 기관 유럽 18개 (벨기에, 프랑스, 독일, 이탈리아, 네덜란드, 폴란드, 스페인, UK), 미국 6개, 기타 9개 (호주, 캐나다, 이스라엘, 터키)	1차: - 코호트 1: 혈청 담즙산과 소양증에 대한 오테빅시바트의 지속적 효과 입증 - 코호트 2: (1) A4250-005를 위한 적합 기준을 충족하지 못하거나, (2) A4250-005 시험 모집 완료 후 해당 시험의 적합 기준을 충족하는 PFIC 환자에서 담즙산과 소양증에 대한 오테빅시바트의 효능 평가 2차: - 오테빅시바트 매일 반복 투여에 대한 장기간 안전성 및 내약성 평가 - 성장에 대한 오테빅시바트 효능 평가	다기관, 공개라벨, 연장 시험	코호트 1: A4250-005 참여 PFIC 1 또는 PFIC 2 환자 코호트 2: 치료 경험이 없는 PFIC 환자 코호트 1: 53명 코호트 2: 16명	오테빅시바트 120 ug/kg/day 경구, 연장 치료 허락을 포함한 72주간 QD	- 소양증 - 오테빅시바트 노출 경험이 있는 환자와 없는 환자 모두에서 24주까지 소양증이 개선되었음 - 오테빅시바트 노출 경험이 있는 환자에서 24주 이후 장기 치료 시 소양증이 개선되었음 - 오테빅시바트 노출 경험이 없는 환자군에서 소양증 개선 비율이 높았음 - 담즙산 농도

		• 담도 전환 수술 및/또는 간이식 필요에 대한 오데빅시바트 효능 평가 • 담즙 정체와 간질화의 생화학 마커에 대한 오데빅시바트의 효능 평가				- 오데빅시바트 노출 경험이 있는 환자와 없는 환자 모두에서 24주까지 담즙산 농도가 감소되었음 - 오데빅시바트 노출 경험이 있는 환자에서 24주 이후 장기 치료 시 담즙산 농도가 감소되었음
2상	■■■■■ (완료) 15.8.25 - 17.3.17 6기관 (스웨덴, 덴마크, 프랑스, 독일)	1차: 소양증 유도 담즙 정체증으로 A4250 치료 소아 환자에서의 • 단회 투여로써 첫 경구 투여 후 안전성 및 내약성 평가 후, 4주 치료기간동안 SAEs 발생 측정 • 4주 치료 기간 후 총 혈청 담즙산 변화 탐색 2차: • 4주 치료 기간 동안의 TEAEs 발생률 및 실험실 시험 및 활력징후를 포함한 안전성 파라미터 변화 • 4주 치료 기간동안 경구투여 시, 간 생화학적 변수와 소양증 파라미터에 대한 유효성 평가 • 단회 투여로 첫 경구 투여후와 4주 치료 기간 후의 PK 특성 평가 • 4주 치료 기간 후 VAS-값기 점수 변화 평가	단일군, 다기관, 오픈라벨 목적: 유효성 및 안전성	담즙 정체성 소양증 소아 환자 20명 (4명은 재등록) 10 ug/kg/day: 4명 30 ug/kg/day: 6명 60 ug/kg/day: 4명 100 ug/kg/day: 6명 200 ug/kg/day: 4명	오데빅시바트 10, 30, 60, 10, 200 ug/kg/day 경구, 단회투여 후 14일의 휴약기 이후 4주간 QD 복용	• 10 ug/kg - 200 ug/kg 용량에서, - 10 ug/kg와 200 ug/kg에서 소양증의 가장 큰 개선 효과를 보였음 - 60 ug/kg에서 담즙산 농도의 가장 큰 감소를 보였으며, 10 ug/kg에서 가장 작은 감소를 보였음

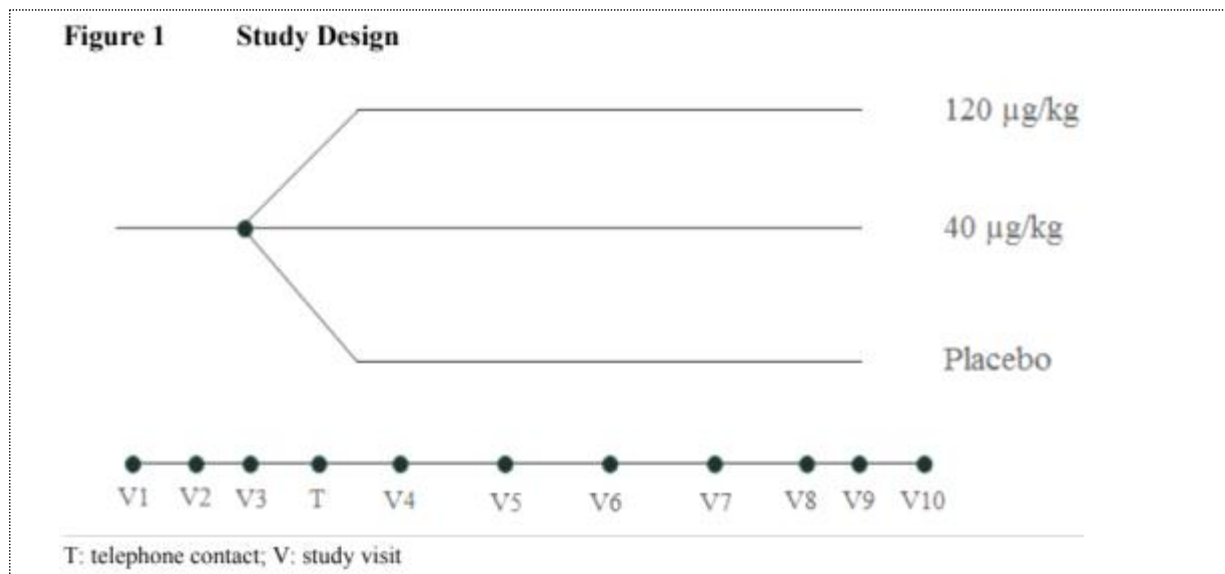
6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

① (시험 목적)

- 임상 유효성, 안전성과 내약성 평가
- Albireo ObsRO의 맹검 분석에 의한 소양증 개선을 측정함으로써, PFIC 1 및 PFIC 2 (BSEP 3 제외) 환자에서 단일제로서 오데빅시바트의 유효성 및 안전성을 평가

② (설계)

- 이중맹검, 무작위배정, 위약대조 제3상 시험



③ (통계분석 방법)

- ANCOVA를 이용하여 치료군 간에 LS mean(SE)와 LS mean 차이 (SE), 95% CI와 p-value를 계산하였을 때, 낮은 용량과 위약, 높은 용량과 위약군 모두 단측 유의수준 0.025 이하를 충족하면 두 용량 모두에서 유의한 치료 효과가 있는 것이며, 특정 용량에서만 단측 유의수준 0.025 이하를 충족하면 해당 용량에서만 유의한 치료 효과가 있음
- 유효성 분석은 최소 1회 의약품을 투여 받은 무작위 배정된 모든 환자에 대해 수행

④ (유효성 및 안전성 분석 대상자) 오데빅시바트 40 ug/kg/day 및 120 ug/kg/day QD PO와 위약을 투여받은 PFIC 1 및 PFIC 2 (BSEP 3 제외) 환자 62명 (분석시점 : 2020.7.28.)

< 환자군 정보>

- 인구학적 특성

Parameter	Placebo N=20	Odevixibat, Once Daily Dosing			Overall N=62
		40 µg/kg N=23	120 µg/kg N=19	All Doses N=42	
Sex, n (%)					
Female	8 (40.0)	12 (52.2)	11 (57.9)	23 (54.8)	31 (50.0)
Male	12 (60.0)	11 (47.8)	8 (42.1)	19 (45.2)	31 (50.0)

Age (years)					
n	20	23	19	42	62
Mean (SD)	3.75 (3.853)	3.86 (3.660)	5.24 (4.188)	4.48 (3.921)	4.25 (3.883)
Median	2.80	3.20	4.90	3.20	3.20
Min, Max	0.5, 15.0	0.6, 15.9	1.0, 13.2	0.6, 15.9	0.5, 15.9
Age Category 1, n (%)					
6 months to 5 years	16 (80.0)	17 (73.9)	14 (73.7)	31 (73.8)	47 (75.8)
6 to 12 years	3 (15.0)	5 (21.7)	4 (21.1)	9 (21.4)	12 (19.4)
13 to 18 years	1 (5.0)	1 (4.3)	1 (5.3)	2 (4.8)	3 (4.8)
Age Category 2, n (%)					
<8 years	18 (90.0)	20 (87.0)	14 (73.7)	34 (81.0)	52 (83.9)
≥8 years	2 (10.0)	3 (13.0)	5 (26.3)	8 (19.0)	10 (16.1)
Race, n (%)					
Whitea	17 (85.0)	18 (78.3)	17 (89.5)	35 (83.3)	52 (83.9)
Black/African American	0	2 (8.7)	0	2 (4.8)	2 (3.2)
Asian	1 (5.0)	0	1 (5.3)	1 (2.4)	2 (3.2)
Other	2 (10.0)	3 (13.0)	1 (5.3)	4 (9.5)	6 (9.7)

- 질병 특성

Parameter	Placebo N=20	Odevixibat, Once Daily Dosing			Overall N=62
		40 µg/kg N=23	120 µg/kg N=19	All Doses N=42	
Years Since PFIC Diagnosisa					
n	20	23	19	42	62
Mean (SD)	2.84 (3.627)	2.28 (2.605)	3.66 (3.824)	2.91 (3.247)	2.89 (3.344)
Median	1.05	1.50	1.60	1.55	1.45
Min, Max	-0.1, 13.3	0.0, 9.0	-0.1, 11.9	-0.1, 11.9	-0.1, 13.3
PFIC type, n (%)					
Type 1	5 (25.0)	7 (30.4)	5 (26.3)	12 (28.6)	17 (27.4)
Type 2	15 (75.0)	16 (69.6)	14 (73.7)	30 (71.4)	45 (72.6)
Pathologic Variants Identified for:					
ABCB11	15 (75.0)	16 (69.6)	14 (73.7)	30 (71.4)	45 (72.6)
ATP8B1	5 (25.0)	7 (31.8)	5 (26.3)	12 (29.3)	17 (27.4)
BSEP Subtype for PFIC2					
Type 1	6 (40.0)	2 (12.5)	4 (28.6)	6 (20.0)	12 (26.7)
Type 2	9 (60.0)	14 (87.5)	10 (71.4)	24 (80.0)	33 (73.3)
History of Significant Pruritus per Investigator Report, n (%)	19 (95.0)	22 (95.7)	19 (100.0)	41 (97.6)	60 (96.8)
Serum Bile Acid Level >100 µmol/L within 6 Months Prior to Screening, n (%)					
Yes	12 (60.0)	16 (69.6)	14 (73.7)	30 (71.4)	42 (67.7)
No	2 (10.0)	6 (26.1)	2 (10.5)	8 (19.0)	10 (16.1)
Not applicable	6 (30.0)	1 (4.3)	3 (15.8)	4 (9.5)	10 (16.1)
Baseline Use of:					
UDCA	18 (90.0)	19 (82.6)	13 (68.4)	32 (76.2)	50 (80.6)
Rifampicin	17 (85.0)	13 (56.5)	11 (57.9)	24 (57.1)	41 (66.1)
UDCA and/or rifampicin	19 (95.0)	21 (91.3)	15 (78.9)	36 (85.7)	55 (88.7)

< 치료 노출도 및 순응도 >

Category Statistic	Placebo N=20	Odevixibat, Once Daily Dosing		
		40 µg/kg N=23	120 µg/kg N=19	All Doses N=42
Duration of Exposure (weeks)				
n	20	23	19	42
Mean (SD)	21.57 (4.569)	21.65 (4.950)	21.74 (5.832)	21.69 (5.299)
Median	23.71	23.86	23.86	23.86
Min, Max	11.7, 29.1	10.7, 25.9	4, 27.6	4, 27.6
Duration Category, n (%)				
< 4 weeks	0	0	0	0
≥ 4 to < 8 weeks	0	0	1 (5.3)	1 (2.4)
≥ 8 to < 12 weeks	1 (5.0)	3 (13.0)	1 (5.3)	4 (9.5)
≥ 12 to < 16 weeks	2 (10.0)	1 (4.3)	1 (5.3)	2 (4.8)
≥ 16 to < 20 weeks	2 (10.0)	1 (4.3)	0	1 (2.4)
≥ 20 to < 24 weeks	11 (55.0)	12 (52.2)	10 (52.6)	22 (52.4)
≥ 24 weeks	4 (20.0)	6 (26.1)	6 (31.6)	12 (28.6)
Compliance rate (%)				
As calculated from the eDiary				
n	20	23	19	42
Mean (SD)	95.17 (8.549)	91.30 (8.806)	90.53 (8.243)	90.95 (8.461)
Median	98.63	94.01	91.52	92.86
Min, Max	64.9, 100	72.6, 100	64.3, 100	64.3, 100
Compliance Rate Category, n (%)				
< 80%	1 (5.0)	4 (17.4)	1 (5.3)	5 (11.9)
80% to 120%	19 (95.0)	19 (82.6)	18 (94.7)	37 (88.1)
As calculated from the CRF				
n	20	23	19	42
Mean (SD)	95.83 (10.761)	95.41 (9.229)	94.77 (10.457)	95.12 (9.686)
Median	100.00	99.27	96.95	98.89
Min, Max	67.3, 113.2	72.7, 105.4	64.3, 108.3	64.3, 108.3
Compliance Rate Category, n (%)				
< 80%	2 (10.0)	2 (8.7)	2 (10.5)	4 (9.5)
80% to 120%	18 (90.0)	21 (91.3)	17 (89.5)	38 (90.5)

[유효성 평가결과]

○ 1차 유효성 평가변수 : 긍정적 소양증 평가 비율(Albireo ObsRO 도구 근거)

Statistic	Placebo N=20	Odevixibat, Once Daily Dosing		
		40 µg/kg N=23	120 µg/kg N=19	All Doses N=42
n	20	23	19	42
Mean (SE)	28.74 (5.209)	58.31 (6.205)	47.69 (8.110)	53.51 (5.006)
Median	23.35	60.12	45.51	58.04
Min, Max	0.9, 79.2	1.8, 97	0, 91.3	0, 97
LS Mean (SE) ^a	30.10 (9.119)	58.34 (8.580)	51.81 (9.459)	55.08 (7.639)
LS Mean Difference (SE) (Odevixibat - Placebo) ^a		28.23 (9.182)	21.71 (9.892)	24.97 (8.240)
95% CI ^a		(9.83, 46.64)	(1.87, 41.54)	(8.45, 41.49)
One-sided Unadjusted p-value ^a		0.0016	0.0163	0.0019
One-sided Adjusted p-value ^b		0.0019	0.0163	
p-value for normality test ^c				0.0070
p-value for homogeneity test of variances ^d				0.3164

- The analysis was based on an ANCOVA model with rounded AM and PM baseline scores as covariates, and treatment group and stratification factors (PFIC type and age category) as fixed effects.
- For an individual dose, the adjusted p-value is calculated as the maximum value of the unadjusted p-value for odevixibat all doses and the unadjusted p-value for the individual dose.
- Shapiro-Wilk test is performed for each treatment arm to derive the p-value. Then 3 p-values are combined to obtain the overall p-value based on Fisher's combined probability test.
- Based on Levene's test.

* 긍정적 소양증 평가 : 24주 치료기간 이후 환자 수준에서 굵기 점수가 1점 이하 또는 베이스라인보다 최소 1점 감소한 비율

○ 2차 유효성 평가변수

① 혈청 담즙산 농도 감소 비율 등 생화학적 매개변수에 대한 유효성 결과

유효성 평가변수	위약 (N=20)	Odevixibat, Once Daily Dosing		
		40 mcg/kg/일 (N=23)	120 mcg/kg/일 (N=19)	총 (N=42)
치료 종료 시 혈청 담즙산에서 감소를 보인 환자의 비율				
n(%) (95% CI)	0 (0.00, 16.84)	10(43.5) (23.19, 65.51)	4(21.1) (6.05, 45.57)	14(33.3) (19.57, 49.55)
위약 대비 비율 차이 (95% CI)		0.44 (0.22, 0.66)	0.21 (0.02, 0.46)	0.33 (0.09, 0.50)
알라닌 아미노 전이 효소(U/L)(평균[SE])				
베이스라인	76.9(12.57)	127.7(34.57)	89.1(19.95)	110.2(20.96)
24주차 변화	3.7(4.95)	-27.9(17.97)	-25.3(22.47)	-26.7(13.98)
위약 대비 평균 차이 (95% CI) ^a		-14.8(16.63) (-48.3, 18.7)	-14.9(17.25) (-49.6, 19.9)	-14.8(15.05) (-45.1, 15.4)
아스파르트산 아미노 전이 효소(U/L)(평균[SE])				

베이스라인	90.2(11.59)	114.2(17.24)	96.0(16.13)	106.0(11.87)
24주차 변화	4.7(5.84)	-36.7(12.21)	-27.0(19.42)	-32.1(11.02)
총 빌리루빈(U/L)(평균[SE])				
베이스라인	53.3(12.97)	52.2(10.13)	57.0(18.05)	54.4(9.75)
24주차 변화	-9.6(15.16)	-23.7(9.23)	-19.3(13.62)	-21.7(7.92)

a 공변량으로써 베이스라인 수치, 고정 효과로써 치료군, 방문(내원), 방문별 치료 상호작용, 베이스라인별 치료 상호작용 및 층화 요인 (진행성 가족성 간내 담즙 정체(PFIC) 유형 및 연령 범주)을 사용한 반복 측정(MMRM)을 위한 혼합모델의 최소 제곱평균을 기반으로 함

② 성장에 대한 유효성 결과

유효성 평가변수	위약 (N=20)	Odevixibat, Once Daily Dosing		
		40 mcg/kg/일 (N=23)	120 mcg/kg/일 (N=19)	총 (N=42)
신장 z-점수 (평균[SE])				
베이스라인	-2.26(0.34)	-1.45(0.27)	-2.09(0.37)	-1.74(0.23)
24주차 변화	-0.16(0.10)	0.05(0.11)	0.00(0.16)	0.03(0.09)
위약 대비 평균 차이 (95% CI) ^a		0.32(0.16) (0.00, 0.65)	0.15(0.17) (-0.18, 0.48)	0.24(0.14) (-0.05, 0.53)
체중 z-점수 (평균[SE])				
베이스라인	-1.52(0.32)	-0.74(0.27)	-1.19(0.35)	-0.94(0.21)
24주차 변화	0.10(0.10)	0.27(0.11)	0.15(0.12)	0.22(0.08)
위약 대비 평균 차이 (95% CI) ^a		0.28(0.14) (-0.01, 0.57)	0.08(0.15) (-0.22, 0.37)	0.18(0.13) (-0.08, 0.44)

(안전성 평가결과)

○ 이상반응

이상반응	위약 (N=20) n (%)	Odevixibat, Once Daily Dosing	
		40 mcg/kg/일 (N=23) n (%)	120 mcg/kg/일 (N=19) n (%)
모든 이상반응	17 (85%)	19 (83%)	16 (84%)
설사	2 (10%)	9 (39%)	4 (21%)
아미노산 전이효소 증가 (ALT, AST)	1 (5%)	3 (13%)	4 (21%)
구토	0	4 (17%)	3 (16%)
복통	0	3 (13%)	3 (16%)
혈중 빌리루빈 증가	2 (10%)	3 (13%)	2 (11%)
지용성 비타민 부족(A, D, E)	1 (5%)	0	3 (16%)
비장 비대	0	0	2 (11%)
담석증	0	0	1 (5%)
탈수	0	0	1 (5%)
골절	0	1 (4%)	0

- 중대한 이상사례(SAE)는 오데빅시바트를 투여 받은 환자(N=42)의 7.1%에서 보고되었음(위약 투여군[N=20]에서는 25.0% 발생). 2명 이상에서 발생한 SAE는 요로감염, 인플루엔자/H1N1 인플루엔자가 있었음

- 사망으로 이어진 이상사례는 0명(0%)에서 보고되었음

- 이상사례로 인한 치료 일시 중지는 오데빅시바트 투여받은 환자 (N=42)의 21.4%에서 보고 [(40 ug/kg/day)

13.0%, (120 ug/kg/day) 31.6%, (위약) 5.0%] 되었으며, 치료중단은 2.4%에서 보고 [(위약 및 40 ug/kg/day) 0%, (120 ug/kg/day) 5.3%] 되었음

○ 특별관심 대상 이상사례

- 설사 : 오데빅시바트 투여군(N=42)의 31.0%에서 보고되었고, 의약품으로 인한 설사는 9.5%에서 보고되었음. 중증 또는 심각한 설사는 보고되지 않았으며, 설사로 인한 치료 중단 또는 일시 중지는 각각 2.4%, 4.8% 보고되었음. 이에 반해 위약을 투여받은 환자(N=20)에서는 5.0%에서 설사가 발생하였으며, 중증 또는 심각한 설사 및 치료를 중단하거나 일시 중지하는 사례는 없었음
- 지용성 비타민 부족 : 위약을 투여받은 환자(N=20)에서는 5.0%에서 보고되었으나, 오데빅시바트를 투여 받은 환자에서는 9.5%에서 보고되었음. 모두 120 ug/kg/day 용량을 투여 받은 환자였음. 심각하거나 의약품을 중단해야 하는 사례 및 추천받은 비타민 보충에 불응인 사례는 없었음
- 간 관련 이상반응 : 간 관련 이상반응은 오데빅시바트 투여 환자에서 흔하게 보고되는 TEAEs이었음. 간 관련 이상반응은 오데빅시바트 투여 환자에서 26%, 위약 투여 받은 환자에서 20% 보고되었으며, 간 생화학적 파라미터가 베이스라인에서 정상이었던 환자가 치료 후 비정상적으로 바뀐 환자 비율은 오데빅시바트 투여 환자와 위약 투약 환자에서 유사하였음

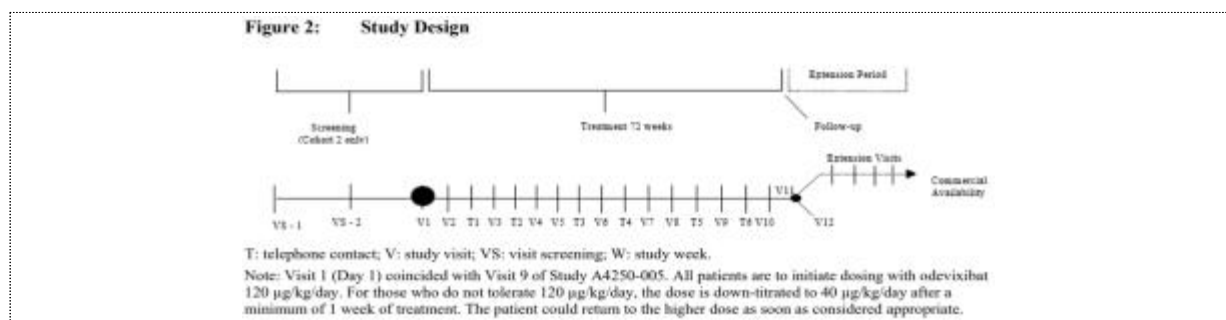
6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

① (시험 목적)

- 지속적 치료 및 A4250-005 시험에 참여하지 못했던 새로운 PFIC 환자에 대한 유효성, 안전성과 내약성 평가
- Albireo ObsRO 도구를 이용한 24주 치료 기간 이후 소양증 변화를 측정함으로써, PFIC 환자에서 단일제로서 오데빅시바트의 지속적 치료에 대한 유효성 및 안전성을 평가

② (설계)

- 다기관, 공개라벨, 제3상 연장 시험



③ (통계분석 방법)

- 긍정적 소양증 평가 비율 서술
- 유효성 분석은 최소 1회 의약품을 투여 받은 무작위 배정된 모든 환자에 대해 수행

④ (유효성 및 안전성 분석 대상자) 오데빅시바트 120 ug/kg/day QD PO를 투여 받은 모든 환자 69명 (분석시점 : 2020.7.15.)

< 환자군 정보>

- 인구학적 특성

Parameter CATEGORY/ Statistic	ODEVIXIBAT 120 $\mu\text{g/kg}$, ONCE DAILY DOSING						
	COHORT 1				COHORT 2 N=16	COHORT 2 + PLACEBO N=35	Overall N=69
	Odevixibat 40 $\mu\text{g/kg}$ N=19	Odevixibat 120 $\mu\text{g/kg}$ N=15	Odevixibat All Doses N=34	Placebo N=19			
Sex, n (%)							
Female	10 (52.6)	8 (53.3)	18 (52.9)	7 (36.8)	9 (56.3)	16 (45.7)	34 (49.3)
Male	9 (47.4)	7 (46.7)	16 (47.1)	12 (63.2)	7 (43.8)	19 (54.3)	35 (50.7)
Age (years)							
n	19	15	34	19	16	35	69
Mean (SD)	3.82 (2.500)	5.50 (4.569)	4.56 (3.603)	4.34 (3.962)	7.89 (4.898)	5.96 (4.702)	5.27 (4.225)
Median	3.60	3.40	3.55	3.50	6.30	4.60	4.10
Min, max	1.2, 10.5	1.6, 13.9	1.2, 13.9	1.0, 15.6	1.3, 19.5	1.0, 19.5	1.0, 19.5
Age Category 1, n (%)							
< 6 months	0	0	0	0	0	0	0
6 months to 5 years	15 (78.9)	10 (66.7)	25 (73.5)	15 (78.9)	7 (43.8)	22 (62.9)	47 (68.1)
6 to 12 years	4 (21.1)	3 (20.0)	7 (20.6)	3 (15.8)	7 (43.8)	10 (28.6)	17 (24.6)
13 to 18 years	0	2 (13.3)	2 (5.9)	1 (5.3)	1 (6.3)	2 (5.7)	4 (5.8)
> 18 years	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (2.9)	1 (1.4)
Age Category 2, n (%)							
<8 years	18 (94.7)	11 (73.3)	29 (85.3)	16 (84.2)	9 (56.3)	25 (71.4)	54 (78.3)
$\geq$ 8 years	1 (5.3)	4 (26.7)	5 (14.7)	3 (15.8)	7 (43.8)	10 (28.6)	15 (21.7)
Race, n (%)							
Whited	16 (84.2)	13 (86.7)	29 (85.3)	16 (84.2)	15 (93.8)	31 (88.6)	60 (87.0)
Black/African American	1 (5.3)	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (1.4)
Asian	0	1 (6.7)	1 (2.9)	1 (5.3)	0	1 (2.9)	2 (2.9)
Other	2 (10.5)	1 (6.7)	3 (8.8)	2 (10.5)	1 (6.3)	3 (8.6)	6 (8.7)

- 질병 특성

Parameter Statistic	ODEVIXIBAT 120 $\mu\text{g/kg}$, ONCE DAILY DOSING						
	COHORT 1				COHORT 2 N=16	COHORT 2 + PLACEBO N=35	Overall N=69
	Odevixibat 40 $\mu\text{g/kg}$ N=19	Odevixibat 120 $\mu\text{g/kg}$ N=15	Odevixibat All Doses N=34	Placebo N=19			
Years since PFIC diagnosis, n	19	15	34	19	16	35	69
Mean (SD)	2.69 (2.529)	4.36 (3.784)	3.43 (3.205)	3.52 (3.690)	3.84 (3.096)	3.67 (3.386)	3.55 (3.276)
Median	1.80	3.00	2.10	1.90	3.00	3.00	2.60
Min, max	0.4, 9.6	0.9, 12.5	0.4, 12.5	0.5, 13.9	0.2, 11.3	0.2, 13.9	0.2, 13.9

Type of PFIC, n (%)							
Type 1	6 (31.6)	4 (26.7)	10 (29.4)	5 (26.3)	3 (18.8)	8 (22.9)	18 (26.1)
Type 2	13 (68.4)	11 (73.3)	24 (70.6)	14 (73.7)	7 (43.8)	21 (60.0)	45 (65.2)
Type 3	NA	NA	NA	NA	5 (31.3)	5 (14.3)	5 (7.2)
Other	NA	NA	NA	NA	1 (6.3)	1 (2.9)	1 (1.4)
Pathologic variants identified for:							
ABCB11	13 (68.4)	11 (73.3)	24 (70.6)	14 (73.7)	7 (43.8)	21 (60.0)	45 (65.2)
ATP8B1	6 (33.3)	4 (26.7)	10 (30.3)	5 (26.3)	3 (18.8)	8 (22.9)	18 (26.5)
ABCB4	NA	NA	NA	NA	5 (31.3)	NA	NA
MYO5B	NA	NA	NA	NA	1 (6.3)	NA	NA
BSEP subtype for PFIC2, n	13	11	24	14	7	21	45
Subtype 1	1 (7.7)	4 (36.4)	5 (20.8)	6 (42.9)	1 (14.3)	7 (33.3)	12 (26.7)
Subtype 2	12 (92.3)	7 (63.6)	19 (79.2)	8 (57.1)	4 (57.1)	12 (57.1)	31 (68.9)
Subtype 3	NA	NA	NA	NA	2 (28.6)	2 (9.5)	2 (4.4)
History of significant pruritus per Investigator, n (%)	19 (100.0)	15 (100.0)	34 (100.0)	18 (94.7)	15 (93.8)	33 (94.3)	67 (97.1)
Serum bile acids level > 100 μ mol/L within 6 months before Screening, n (%)							
Yes	13 (68.4)	10 (66.7)	23 (67.6)	11 (57.9)	11 (68.8)	22 (62.9)	45 (65.2)
No	5 (26.3)	2 (13.3)	7 (20.6)	2 (10.5)	1 (6.3)	3 (8.6)	10 (14.5)
Not applicable	1 (5.3)	3 (20.0)	4 (11.8)	6 (31.6)	4 (25.0)	10 (28.6)	14 (20.3)
Baseline use of:							
UDCA	14 (73.7)	9 (60.0)	23 (67.6)	17 (89.5)	13 (81.3)	30 (85.7)	53 (76.8)
Rifampicin	8 (42.1)	7 (46.7)	15 (44.1)	17 (89.5)	7 (43.8)	24 (68.6)	39 (56.5)
UDCA and/or Rifampicin	16 (84.2)	11 (73.3)	27 (79.4)	18 (94.7)	13 (81.3)	31 (88.6)	58 (84.1)

< 치료 노출도 및 순응도 >

Category Statistic	ODEVIXIBAT 120 $\mu\text{g/kg}$, ONCE DAILY DOSING						
	COHORT 1				COHORT 2 N=16	COHORT 2 + PLACEBO N=35	Overall N=69
	Odevixibat 40 $\mu\text{g/kg}$ N=19	Odevixibat 120 $\mu\text{g/kg}$ N=15	Odevixibat All Doses N=34	Placebo N=19			
Duration of exposure (week)							
n	19	15	34	19	16	35	69
Mean (SD)	44.47 (24.207)	40.09 (26.310)	42.54 (24.863)	35.38 (23.634)	22.49 (10.725)	29.49 (19.720)	35.92 (23.187)
Median	45.00	36.86	43.07	36.14	19.43	21.00	36.14
Min, max	8, 93.9	0.3, 84	0.3, 93.9	1, 73.4	5.1, 39.9	1, 73.4	0.3, 93.9
Duration category, n (%)							
< 12 weeks	3 (15.8)	3 (20.0)	6 (17.6)	3 (15.8)	2 (12.5)	5 (14.3)	11 (15.9)
$\geq$ 12 - < 24 weeks	2 (10.5)	1 (6.7)	3 (8.8)	5 (26.3)	9 (56.3)	14 (40.0)	17 (24.6)
$\geq$ 24 - < 36 weeks	1 (5.3)	2 (13.3)	3 (8.8)	1 (5.3)	2 (12.5)	3 (8.6)	6 (8.7)
$\geq$ 36 - <48 weeks	6 (31.6)	4 (26.7)	10 (29.4)	4 (21.1)	3 (18.8)	7 (20.0)	17 (24.6)

≥ 48 - < 60 weeks	0	1 (6.7)	1 (2.9)	1 (5.3)	0	1 (2.9)	2 (2.9)
≥ 60 - < 72 weeks	6 (31.6)	2 (13.3)	8 (23.5)	3 (15.8)	0	3 (8.6)	11 (15.9)
≥ 72 - < 84 weeks	0	1 (6.7)	1 (2.9)	2 (10.5)	0	2 (5.7)	3 (4.3)
≥ 84 - < 96 weeks	1 (5.3)	1 (6.7)	2 (5.9)	0	0	0	2 (2.9)
Compliance rate (%)							
As calculated from eDiary							
n	19	15	34	19	16	35	69
Mean (SD)	92.57 (9.593)	95.13 (5.358)	93.70 (8.002)	92.71 (9.600)	90.67 (10.977)	91.78 (10.149)	92.72 (9.139)
Median	95.73	95.31	95.52	97.24	94.92	96.43	95.73
Min, max	59.5, 100	82.1, 100	59.5, 100	72.6, 100	62.9, 100	62.9, 100	59.5, 100
Compliance rate category, n (%)							
< 80%	2 (10.5)	0	2 (5.9)	3 (15.8)	2 (12.5)	5 (14.3)	7 (10.1)
80% - 120%	17 (89.5)	15 (100.0)	32 (94.1)	16 (84.2)	14 (87.5)	30 (85.7)	62 (89.9)
> 120%	0	0	0	0	0	0	0
As calculated from CRF							
n	19	14	33	16	15	31	64
Mean (SD)	93.04 (18.870)	85.95 (23.139)	90.03 (20.748)	101.65 (17.357)	91.01 (23.099)	96.50 (20.708)	93.17 (20.820)
Median	97.67	94.53	95.20	98.81	97.59	98.72	97.32
Min, max	47, 126.7	9.3, 99.6	9.3, 126.7	76.1, 143.8	30.9, 142	30.9, 143.8	9.3, 143.8c
Compliance rate categoryd, n (%)							
< 80%	4 (21.1)	2 (14.3)	6 (18.2)	1 (6.3)	2 (13.3)	3 (9.7)	9 (14.1)
80% - 120%	14 (73.7)	12 (85.7)	26 (78.8)	13 (81.3)	12 (80.0)	25 (80.6)	51 (79.7)
> 120%	1 (5.3)	0	1 (3.0)	2 (12.5)	1 (6.7)	3 (9.7)	4 (6.3)c

[유효성 평가결과]

○ 1차 유효성 평가변수 : 긍정적 소양증 평가 비율(Albireo ObsRO 도구 근거)

Statistic	ODEVIXIBAT 120 µg/kg, ONCE DAILY DOSING					
	COHORT 1				COHORT 2 N=16	COHORT 2 + PLACEBO N=35
	40 µg/kg N=19	120 µg/kg N=15	All Doses N=34	Placebo N=19		
n	15	11	26	11	5	16
Mean (SE)	37.03 (9.384)	26.60 (8.721)	32.62 (6.510)	56.26 (10.869)	61.63 (19.866)	57.94 (9.352)
Median	25.53	20.97	23.25	71.25	90.63	74.77
Min, max	0, 92.1	0, 85.6	0, 92.1	5.1, 98.8	10.1, 97.3	5.1, 98.8

a For patients in Cohort 1, dose indicated is dose administered during participation in Study A4250-005.

b Cohort 2 + Placebo = Patients enrolled in Cohort 2 and patients who were assigned to placebo during participation in Study A4250-005.

* 긍정적 소양증 평가 : 24주 치료기간 이후 환자 수준에서 굽기 점수가 1점 이하 또는 베이스라인보다 최소 1점 감소한 비율

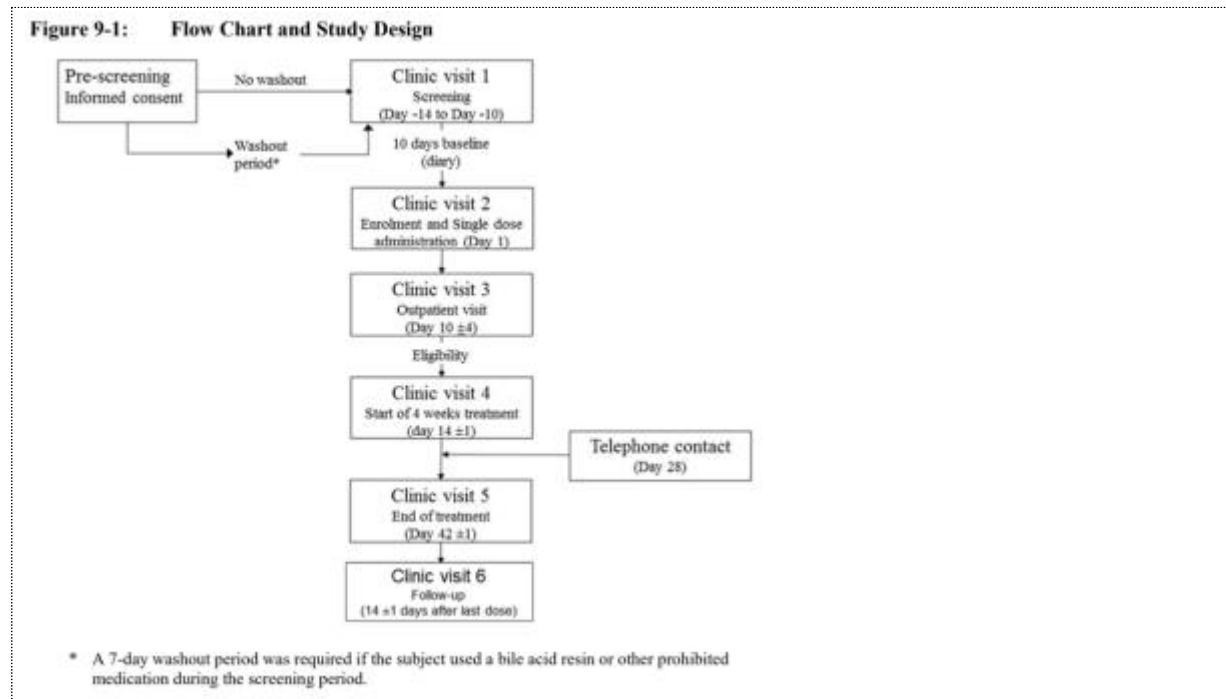
6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

① (시험 목적)

- 임상 유효성, 안전성과 내약성 평가
- 소양증 유도 담즙 정체증 환자에서의 단회 투여에 대한 안전성 및 내약성과 유효성 탐색

② (설계)

- 단일군, 다기관, 라벨공개 제2상 시험



③ (통계분석 방법)

- 유효성 평가 결과 서술
- 유효성 분석은 최소 1회 의약품을 투여 받은 무작위 배정된 모든 환자에 대해 수행

- ④ (유효성 및 안전성 분석 대상자) 오데빅시바트 0.01 mg/kg - 0.2 mg/kg PO를 투여받은 만성 담즙 정체성으로 인한 소양증을 진단 받은 환자 환자 24명 (분석시점 : 2017.3.17.)

< 환자군 정보>

- 인구학적 특성

Variable	Category	0.01 MG/KG (N=4)	0.03 MG/KG (N=6)	0.06 MG/KG (N=4)	0.1 MG/KG (N=6)	0.2 MG/KG (N=4)	Total (n=24)
Gender	Male	3 (75.0%)	1 (16.7%)	3 (75.0%)	4 (66.7%)	4 (100.0%)	15 (62.5%)
	Female	1 (25.0%)	5 (83.3%)	1 (25.0%)	2 (33.3%)		9 (37.5%)
Age	Mean	9.8	6.5	6.3	4.7	6.3	6.5
	StDev	3.77	4.51	4.5	2.8	7.54	4.56
	Median	9	5.5	6	4	3.5	6

	Min	6	2	1	2	1	1
	Max	15	14	12	9	17	17
Height (cm)	Mean	128.4	116.7	112.5	96.5	104.8	110.9
	StDev	23.91	25.4	31.35	14.04	42.96	27.39
	Median	124.85	114	112.25	92.9	92.5	107.25
Weight (kg)	Mean	30.7	24.8	23	16.5	22.3	23
	StDev	15.33	14.87	11.91	6.05	23.77	14.18
	Median	26.8	20.55	21.6	14.07	12.2	17.8
BMI	Mean	17.6	16.7	17.4	17.2	16.2	17
	StDev	2.35	2.46	0.65	1.47	3.78	2.15
	Median	17.22	16.205	17.16	17.555	15.345	16.83

- 질병 특성

Diagnosis	0.01 MG/KG (N=4)	0.03 MG/KG (N=6)	0.06 MG/KG (N=4)	0.1 MG/KG (N=6)	0.2 MG/KG (N=4)	Total (n=24)
N	4 (100.0%)	6 (100.0%)	4 (100.0%)	6 (100.0%)	4 (100.0%)	24 (100.0%)
PFIC-1a			1 (25.0%)	1 (16.7%)		2 (8.3%)
PFIC-2b		2 (33.3%)	2 (50.0%)	3 (50.0%)	2 (50.0%)	9 (37.5%)
PFIC-3		1 (16.7%)		1 (16.7%)		2 (8.3%)
Alagille syndrome	3 (75.0%)		1 (25.0%)		2 (50.0%)	6 (25.0%)
Biliary atresia		3 (50.0%)				3 (12.5%)
Intrahepatic cholestasis associated with microvillous atrophy	1 (25.0%)			1 (16.7%)		2 (8.3%)

< 치료 노출도 및 순응도 >

- 치료 순응: 1명의 환자(0.03 mg/kg 투여, 80% 이상 순응)을 제외하고, 모두 치료 순응
- 치료 노출: 모든 환자가 단회 투여 및 4주간의 치료 모두 마침

[유효성 평가결과]

○ 1차 유효성 평가변수 : 소양증 및 수면 관련 환자 다이어리 자료 평가

MEASURE (SCALE)	0.01 MG/KG (N=4)	0.03 MG/KG (N=6)	0.06 MG/KG (N=4)	0.1 MG/KG (N=6)	0.2 MG/KG (N=4)
VAS-itch (0-10)	-1.5 ± 2.36	-2.0 ± 2.46	-1.9 ± 1.85	-2.8 ± 2.62	-2.3 ± 2.96
PO-SCORAD itching (0-10)	-1.0 ± 1.63	-2.1 ± 2.57	-1.2 ± 1.21	-2.7 ± 2.35	-2.4 ± 3.23
Whittington (0-4)	0 ± 0.72	-0.8 ± 0.71	-1.1 ± 1.0	-1.4 ± 1.24	-0.5 ± 0.8
PO-SCORAD sleep disturbance (0-10)	+0.1 ± 1.32	-1.8 ± 2.51	-1.4 ± 1.5	-2.9 ± 2.3	-2.1 ± 2.74

* clinic visit 2 이전에 7일간의 평균에서 4주 치료 기간의 마지막 7일 평균 차

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

- 자료마감일: 2020.12.4. (120-Day Data)
- A4250-005와 A4250-008 시험 통합

< 환자군 정보>

- 인구학적 특성

Category	Study A4250-005 (By Treatment)			STUDIES A4250-005/ A4250-008 POOLED	
	Placebo (N=20) N (%)	40 μG/KG/DAY (N=23) N (%)	120 μG/KG/DAY (N=19) N (%)	SCS Data Odevixibat All Doses (N=77) N (%)	120-Day Data Odevixibat All Doses (N=84) N (%)
Sex, n (%)					
Female	8 (40.0)	12 (52.2)	11 (57.9)	39 (50.6)	41 (48.8)
Male	12 (60.0)	11 (47.8)	8 (42.1)	38 (49.4)	43 (51.2)
Ageb (years)					
n	20	23	19	77	84
Mean (SD)	3.8 (3.85)	3.9 (3.66)	5.2 (4.19)	5.0 (4.36)	5.0 (4.8)
Median	2.8	3.2	4.9	4.0	3.6
Minimum, maximum	0.5, 15	0.6, 15.9	1, 13.2	0.5, 19.5	0.3, 25
Age category, n (%)					
≤ 5 years	16 (80.0)	17 (73.9)	14 (73.7)	53 (68.8)	59 (70.2)
6 to 12 years	3 (15.0)	5 (21.7)	4 (21.1)	19 (24.7)	19 (22.6)
≥ 13 years	1 (5.0)	1 (4.3)	1 (5.3)	5 (6.5)	6 (7.1)
Race, n (%)					
Whitec	17 (85.0)	18 (78.3)	17 (89.5)	66 (85.7)	73 (86.9)
Black or African American	0	2 (8.7)	0	2 (2.6)	2 (2.4)
Asian	1 (5.0)	0	1 (5.3)	2 (2.6)	2 (2.4)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0
Other	2 (10.0)	3 (13.0)	1 (5.3)	7 (9.1)	7 (8.3)

- 질병 특성

Category Statistic	Study A4250-005 (By Treatment)			STUDIES A4250-005/ A4250-008 POOLED	
	Placebo (N=20) N (%)	40 μG/KG/DAY (N=23) N (%)	120 μG/KG/DAY (N=19) N (%)	SCS Data Odevixibat All Doses (N=77) N (%)	120-Day Data Odevixibat All Doses (N=84) N (%)
Years since PFIC diagnosis					
n	20	23	19	77	83
Mean (SD)	2.8 (3.62)	2.3 (2.61)	3.7 (3.83)	3.3 (3.32)	3.2 (3.33)
Median	1.06	1.47	1.55	2.04	1.86
Minimum, maximum	-0.1, 13.3	0, 9	-0.1, 11.9	-0.1, 14	-0.1, 14

Hepatic cholestatic diseases, n (%)					
PFIC Type 1	5 (25.0)	7 (30.4)	5 (26.3)	20 (26.0)	22 (26.2)
PFIC Type 2	15 (75.0)	16 (69.6)	14 (73.7)	51 (66.2)	56 (66.7)
PFIC Type 3	N/A	N/A	N/A	5 (6.5)	5 (6.0)
Other	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.2)
BSEP Subtype for PFIC2					
n	15	16	14	51	56
Type 1	6 (40.0)	2 (12.5)	4 (28.6)	13 (25.5)	15 (27.3)
Type 2	9 (60.0)	14 (87.5)	10 (71.4)	36 (70.6)	38 (69.1)
Type 3	0	0	0	2 (3.9)	2 (3.6)
Missing	0	0	0	0	1
Pathologic variants identified:					
ABCB11	15 (75.0)	16 (69.6)	14 (73.7)	51 (66.2)	55 (66.3)
ATP8B1	5 (25.0)	7 (31.8)	5 (26.3)	20 (26.0)	22 (26.8)
ABCB4	N/A	N/A	N/A	5 (31.3)	5 (22.7)
MYO5B	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.2)
History of Significant Pruritus Present per Investigator, n (%)	19 (95.0)	22 (95.7)	19 (100.0)	74 (96.1)	81 (96.4)
Baseline Use of:					
UDCA	18 (90.0)	19 (82.6)	13 (68.4)	62 (80.5)	64 (76.2)
Rifampicin	17 (85.0)	13 (56.5)	11 (57.9)	48 (62.3)	51 (60.7)
UDCA or Rifampicin	19 (95.0)	21 (91.3)	15 (78.9)	67 (87.0)	70 (83.3)

< 치료 노출도 및 순응도 >

Category Statistic	Study A4250-005 (By Treatment)			STUDIES A4250-005/A4250-008 POOLED	
	Placebo (N=20) N (%)	40 μG/KG/DAY (N=23) N (%)	120 μG/KG/DAY (N=19) N (%)	SCS Data Odevixibat All Doses (N=77) N (%)	120-Day Data Odevixibat All Doses (N=84) N (%)
Duration of exposure (weeks)					
n	20	23	19	77	84
Mean (SD)	21.6 (4.57)	21.7 (4.95)	21.7 (5.83)	44.0 (27.37)	56.15 (32.58)
Median	23.7	23.9	23.9	37.4	53.4
Minimum, maximum	11.7, 29.1	10.7, 25.9	4, 27.6	1, 107.9	3.1, 128.1
Duration category, n (%)					
< 4 weeks	0	0	0	2 (2.6)	2 (2.4)
≥ 4 - < 8 weeks	0	0	1 (5.3)	2 (2.6)	4 (4.8)
≥ 8 - < 12 weeks	1 (5.0)	3 (13.0)	1 (5.3)	3 (3.9)	1 (1.2)
≥ 12 - < 16 weeks	2 (10.0)	1 (4.3)	1 (5.3)	5 (6.5)	2 (2.4)
≥ 16 - < 20 weeks	2 (10.0)	1 (4.3)	0	6 (7.8)	2 (2.4)
≥ 20 - < 24 weeks	11 (55.0)	12 (52.2)	10 (52.6)	6 (7.8)	3 (3.6)
≥ 24 - < 28 weeks	3 (15.0)	6 (26.1)	6 (31.6)	4 (5.2)	4 (4.8)
≥ 28 - < 32 weeks	1 (5.0)	0	0	2 (2.6)	2 (2.4)
≥ 32 - < 36 weeks	--	--	--	6 (7.8)	4 (4.8)
≥ 36 - < 40 weeks	--	--	--	6 (7.8)	7 (8.3)
≥ 40 - < 44 weeks	--	--	--	3 (3.9)	5 (6.0)
≥ 44 - < 48 weeks	--	--	--	1 (1.3)	3 (3.6)
≥ 48 - 52 weeks	--	--	--	2 (2.6)	1 (1.2)
≥ 52 weeks	--	--	--	29 (37.7)	44 (52.4)
≥ 76 weeks	--	--	--	ND	26 (31.0)
Category Statistic	Study A4250-005 (By Treatment)			STUDIES A4250-005/A4250-008 POOLED	
	Placebo	40	120	120-Day Data Odevixibat All	

	(N=20) N (%)	$\mu\text{G/KG/DAY}$ (N=23) N (%)	$\mu\text{G/KG/DAY}$ (N=19) N (%)	Doses (N=84) N (%)
Compliance Rate (%), Calculated -eDiary				
n	20	23	19	84
Mean (SD)	95.17 (8.549)	91.25 (8.885)	90.53 (8.243)	90.05 (11.245)
Median	98.63	94.01	91.52	93.89
Min, Max	64.9, 100	72.6, 100	64.3, 100	52.4, 100
Compliance Rate Category, Calculated -eDiary, n (%)				
<80%	1 (5.0)	4 (17.4)	1 (5.3)	15 (17.9)
80 - 120%	19 (95.0)	19 (82.6)	18 (94.7)	69 (82.1)
>120%	0	0	0	0

(안전성 평가결과)

- 통합 3상에서 5% 이상 보고되는 TEAE는 아래와 같음

Patients with Any:	Study A4250-005 (By Treatment)				Studies A4250-005/ A4250-008 POOLED	
	Placebo (N=20) N (%)	40 $\mu\text{G/KG/DAY}$ (N=23) N (%)	120 $\mu\text{G/KG/DAY}$ (N=19) N (%)	All Doses (N=42) N (%)	SCS Data Odevixibat All Doses (N=77) N (%)	120-Day Data Odevixibat All Doses (N=84) N (%)
Patients with any TEAEs	17 (85.0)	19 (82.6)	16 (84.2)	35 (83.3)	61 (79.2)	71 (84.5)
Gastrointestinal disorders	6 (30.0)	14 (60.9)	8 (42.1)	22 (52.4)	36 (46.8)	38 (45.2)
Diarrhoea	1 (5.0)	9 (39.1)	4 (21.1)	13 (31.0)	15 (19.5)	17 (20.2)
Vomiting	0	4 (17.4)	3 (15.8)	7 (16.7)	11 (14.3)	11 (13.1)
Abdominal pain	0	2 (8.7)	1 (5.3)	3 (7.1)	6 (7.8)	7 (8.3)
Constipation	4 (20.0)	0	0	0	6 (7.8)	7 (8.3)
Infections and infestations	12 (60.0)	11 (47.8)	11 (57.9)	22 (52.4)	36 (46.8)	41 (48.8)
Upper respiratory tract infection	3 (15.0)	3 (13.0)	5 (26.3)	8 (19.0)	19 (24.7)	20 (23.8)
Nasopharyngitis	1 (5.0)	1 (4.3)	2 (10.5)	3 (7.1)	6 (7.8)	9 (10.7)
Otitis media	0	0	2 (10.5)	2 (4.8)	5 (6.5)	6 (7.1)
Influenza	2 (10.0)	0	1 (5.3)	1 (2.4)	4 (5.2)	5 (6.0)
Gastroenteritis	0	1 (4.3)	0	1 (2.4)	3 (3.9)	5 (6.0)
Investigations	4 (20.0)	7 (30.4)	8 (42.1)	15 (35.7)	31 (40.3)	37 (44.0)
Blood bilirubin increased	2 (10.0)	3 (13.0)	2 (10.5)	5 (11.9)	12 (15.6)	15 (17.9)
Alanine aminotransferase increased	1 (5.0)	3 (13.0)	3 (15.8)	6 (14.3)	10 (13.0)	13 (15.5)
International normalised ratio increased	1 (5.0)	1 (4.3)	0	1 (2.4)	7 (9.1)	9 (10.7)
Aspartate aminotransferase increased	1 (5.0)	2 (8.7)	1 (5.3)	3 (7.1)	5 (6.5)	7 (8.3)
General disorders and administration site conditions	5 (25.0)	9 (39.1)	5 (26.3)	14 (33.3)	22 (28.6)	25 (29.8)
Pyrexia	5 (25.0)	7 (30.4)	5 (26.3)	12 (28.6)	20 (26.0)	23 (27.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (20.0)	3 (13.0)	4 (21.1)	7 (16.7)	21 (27.3)	25 (29.8)
Cough	3 (15.0)	0	2 (10.5)	2 (4.8)	12 (15.6)	13 (15.5)
Epistaxis	1 (5.0)	1 (4.3)	1 (5.3)	2 (4.8)	5 (6.5)	5 (6.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	6 (30.0)	3 (13.0)	2 (10.5)	5 (11.9)	17 (22.1)	19 (22.6)
Pruritus	1 (5.0)	2 (8.7)	1 (5.3)	3 (7.1)	9 (11.7)	9 (10.7)
Metabolism and nutrition	3 (15.0)	0	3 (15.8)	3 (7.1)	12 (15.6)	15 (17.9)

disorders						
Vitamin D deficiency	1 (5.0)	0	2 (10.5)	2 (4.8)	4 (5.2)	7 (8.3)
Blood and lymphatic system disorders	1 (5.0)	0	2 (10.5)	2 (4.8)	10 (13.0)	12 (14.3)
Splenomegaly	0	0	2 (10.5)	2 (4.8)	7 (9.1)	8 (9.5)
Hepatobiliary disorders	0	1 (4.3)	1 (5.3)	2 (4.8)	10 (13.0)	12 (14.3)
Jaundice	0	1 (4.3)	0	2 (4.8)	4 (5.2)	5 (6.0)

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

- 2021년 7월 16일에 해외에서 첫 허가 후 2023.7.15.까지의 시판 후 경험에 대한 보고서를 제출하였음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 이 품목의 희귀의약품으로, 보완을 통해 생후 3개월 이상 환자의 진행성 가족성 간내 담즙 정체 치료를 적응증으로 신청함
- 이를 뒷받침하기 위해 1상 4건, 2상 1건, 3상 2건의 임상시험 자료를 제출하였음
- 시험 A4250-003 (2상)에서 용량 반응에 대한 평가가 이루어졌으며, 0.01mg/kg/day - 0.2 mg/kg/day 투여 시, 0.03 - 0.1 mg/kg/day에서 용량 의존적으로 Cmax와 AUC가 증가함을 확인하였으며, 1차 유효성 평가변수 중 혈청 담즙산 농도감소는 0.06 mg/kg/day에서 소양증 감소는 0.03 mg/kg/day에서 가장 개선됨을 보였으며, 용량 증가에 따른 임상적 유의성이 관찰되지 않았음. 따라서, 핵심 임상 시험에서는 0.04 mg/kg/day와 1.2 mg/kg/day에 대하여 유효성과 안전성을 확인하였으며, 최종적으로 임상적 유의성을 토대로 0.04 mg/kg/day를 최종용량으로 설정하였음
- 치료적 확증시험인 A4250-005 (3상)에서 1차 평가변수로 혈청 담즙산 농도 감소와 소양증 개선을 선택하였음. 두 평가변수에서 모두 오데빅시바트를 투여한 군이 위약을 투여한 군에 비하여 개선됨을 확인하였으나, 혈청 담즙산 농도 감소와 담즙 정체증의 치료(사망, 담관 전환 수술, 간이식 감소 등)와의 관련성 입증되지 않아 최종 적응증을 PFIC 환자의 소양증 치료로 재신청함

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 안전성 평가를 위하여 A4250-005(42명)와 A4250-008(84명)의 3상 임상시험 2건과 보조자료로 A4250 -003 2상(20명) 1건의 자료가 제출되었음
- (A4250-003) 24명 중 18명(75%)에서 1건 이상의 TEAE가 발생하였으며, 1 건(위장염, 중증, SAE)를 제외하고 모두 경증 또는 중증이었음. 위장염 외에 인플루엔자가 SAE였으며, 2건 모두 약물과 관련성 없었음
- (A4250-008) 오데빅시바트를 투여받은 84명 중 71명 (84.5%)의 환자에서 1건 이상의 TEAE가 발생했으며, 8명의 환자를 제외하고는 모두 경증 또는 중등증의 TEAE였으며, 중대한 TEAE는 10명에서 발생하였음. 1명을 초과하여 발생한 SAE에는 요로감염, 인플루엔자, 아데노바이러스/바이러스 위장염이었음
- (A4250-005) 위약군과 오데빅시바트 40 ug/kg/day군, 120 ug/kg/day군에서 TEAE 발생률은 각각 85%, 83%, 84%로 유사하였음

- A4250-008 통합자료에서 빈번하게 발생하는 TEAE에는 발열 (23명, 27.4%), 상기도 감염 (20명, 23.8%), 설사(17명, 20.2%), 총 빌리루빈 증가 (15명, 17.9%), 알라닌 아미노산 전이효소 증가와 기침 (13명, 15.5%), 구토(11명, 13.1%), 비인두염, INR 증가 및 소양증 (9명, 10.7%)이었음
- A4250-008 통합자료에서 약물 관련 TEAE는 35명(41.7%)에서 발생하였으며, A4250-005 시험에서 40 ug/kg/day와 120 ug/kg/day를 투여받은 환자에서도 각각 30.4%, 36.8%로 유사하였으며, 위약(3명, 15.0%)보다 높게 발생하였음. 가장 흔한 TEAE SOC (10% 이상)에는 실험실 검사(간 생화학적 파라미터)와 위장관 장애(설사)가 있었음.
- 오테빅시바트의 약리학적 기전에 의해 예상되는 관심대상 이상반응에는 설사, 지용성 비타민 부족, 간 이상반응이 있었으며, 각각 21.4% (18명), 16.7% (14명), 51.2% (43명)에서 발생하였음
- TEAE로 인한 용량 감량은 오테빅시바트 투여 환자 3명에서 발생하였으며, 72주 연장 치료에서 대부분 설사로 인하여 40 ug/kg/day로 용량을 감량하였다 AE 회복 후 용량 증량하였음
- TEAE로 인한 치료 일시 중단은 21명(25%)에서 발생하였으며, 대부분 약물 관련으로 평가되었고 경증에서 중등증이었음
- TEAE로 인한 치료 중단은 5명에서 발생하였음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 유익성-위해성 평가

오테빅시바트의 임상적 유익성 및 잠재적인 위험성의 특성에 대해 아래와 같이 요약되어 있음.

차원	증거/불확실성	결론
병태 및 의학적 요구	PFIC 는 어린이 담즙정체의 원인 중 10% ~ 15%를 차지하고, 어린이 간이식 적응증 중 10% ~ 15%를 차지하는 열성 담즙 정체성 간질환임[Davit-Spraul 2009]. PFIC 의 가장 흔한 기저 병인은 간을 통한 담즙 수송의 방해인데 [Jacquemin 2000], 이는 혈청 담즙산 수치 상승, 담즙정체성 소양증, 수면장애, 간 기능부전 및 발육부진으로 이어짐.	PFIC 는 유의한 사망률과 관련된 생명을 위협하는 질환임. 치료 옵션이 수술 중재와 허가사항 외 대증 요법으로 한정되어 있는 환자에 대한 미충족 요구가 높음.
기존 요법 및 수술중재	PFIC1 또는 PFIC2 에서 사용하기 위해 승인된 의약품 치료는 현재 전무한 상태이며, PFIC3 치료를 위해 유일하게 프랑스만 승인된 약물(UDCA)을 보유하고 있음. 치료 옵션은 이 질환의 임상 증상 및 징후에 대한 비특정 요법으로 한정되었음. 대증요법은 거의 효과가 없어 담도전환술과 간이식을 포함한 수술 옵션이 고려됨. 이 수술 옵션에는 관련 이환과 합병증이 있으며, 다수의 환자의 경우 담도전환술은 불응성 소양증 또는 말기 간질환으로 인해 영구적인 해결책이 아님.	PFIC 환자의 담즙정체와 중증 소양증을 치료할 수 있는 의학적 요법에 대한 미충족 요구가 존재.
작용기전	• 오테빅시바트는 경구로 투여되며, 장에서 국소적으로 작용해 IBAT 에 가역적으로 결합함으로써 간으로의 담즙산 재흡수를 감소시킴. 이를 통해, 결장 내 담즙산의 농도가 증가하고, 혈청 담즙산 수치가 감소.	작용기전은 제대로 파악하지 못한 상태이며, 혈청 담즙산 상승과 관련된 PFIC 의 기저

	오데빅시바트의 작용기전은 담즙산의 장간 순환에서 어느 정도의 기능을 필요로 함. 따라서, 담즙산의 중간 순환과 GI 운동을 손상시키는 병태, 약물 또는 외과적 시술은 오데빅시바트의 유효성을 감소시킬 가능성이 있음.	병태생리를 표적으로 함. 제품 정보에는 사용 한계에 관한 적절한 정보가 포함되어 있음.
PK/PD 특성	- 오데빅시바트 경구 투여 후 전신 흡수는 미미한 수준인데, 이는 말단 회장의 내강 표면으로의 의도된 약물 전달과 일치. - 오데빅시바트 단회투여 ADME 시험에 기초해, 총 방사능의 82.9%가 대변으로 회수되었으며, 0.002%는 소변을 통해 회수되었음. 모든 시험대상자에서, 대변내 방사능의 >97%는 대사되지 않은 오데빅시바트로 식별되었는데, 이는 오데빅시바트의 대사가 미미한 수준임을 시사. - 음식 효과 시험의 결과에서 확인된 바에 따르면, 오데빅시바트를 음식(연질 음식에 약물을 뿌려야 하는 영유아에게 중요하게 고려되는 사항)과 함께 투여 시 임상적으로 관련성 있는 영향은 없었음. - 시험관내 시험과 임상적 DDI 시험의 결과에 따르면 병용 약물의 용량 조절은 필요치 않았음. - 집단 PK 모델링에 따르면 연구한 하위군에 걸쳐 용량 조절이 요구되지 않았음. - PD 지표 FGF19 및 C4 의 결과는 오데빅시바트가 혈청 담즙산 수치를 감소시키는 예상된 작용기전과 일치하였음. 그리고, 소양증과 관련성이 있었던 오토탁신 감소가 3 상 시험에서 관찰되었음.	오데빅시바트의 PK 및 PD 프로파일은 잘 규명되었으며, 비임상 모델과 작용기전에 기초해 예상한 것과 동일. 인구통계 또는 베이스라인 특성에 기초해 용량 조절은 요구되지 않으며, DDI 상호작용은 예상되지 않음. 간손상이 중증(Child-pung C)인 환자는 연구하지 않았음. 오데빅시바트의 간대사는 오데빅시바트 제거의 주요 구성요소가 아님. 신손상이 중등도 또는 중증인 환자, 또는 혈액 투석을 요하는 말기 신질환 환자는 등록되지 않았지만, 전신 노출 수준이 낮고, 오데빅시바트가 소변을 통해 배설되지 않으므로 신손상의 영향은 크지 않을 것으로 예상.
시험군/전체 노출	- 확증 3 상 시험 및 연장 시험에 속한 84 명의 환자를 포함해 2 상 및 3 상 시험에 걸쳐 총 94 명의 PFIC 환자가 오데빅시바트를 투여받았음. 3 상 시험: 연령 중앙값은 3.6 세(범위: 생후 4 개월 ~ 25 세)였음. 51%는 남성이었고, 87%는 백인이었음. 67%는 PFIC2 환자였고, 26%는 PFIC1 환자였고, 6%는 PFIC3 환자였으며, 1%는 PFIC6 환자였음. 모든 환자는 베이스라인에 어느 정도의 간손상이 있었음.	PFIC 시험군은 시판 후 환경에서 오데빅시바트 치료가 예상되는 환자군과 일치함. PFIC1 및 2 이외의 PFIC 아형 환자, 그리고 생후 <6 개월 환자에 대한 자료는 제한적이었음.
임상 유효성	제안된 적응증에서 오데빅시바트 치료의 유효성은 오데빅시바트 40 및 120 $\mu\text{g/kg/day}$ 를 투여받은 42 명의 환자와 위약을 투여받은 20 명의 환자를 포함해, 유전적으로 PFIC1 및 PFIC2 가 확인된 62 명의 환자에 걸쳐 3 상 Study A4250- 005 에서 주로 평가하였음. 이 시험은 3 가지 지역별 유효성 평가변수 모두를 충족하였음. 오데빅시바트 치료 시, 하기사항에 기초해 혈청 담즙산 수치와 소양증 증상이 유의하게 개선되었음. 제 24 주 시점에 베이스라인 대비 혈청 담즙산 수치 $\geq 70\%$ 감소 또는 $\leq 70 \mu\text{mol/L}$ 도달 측면에서 위약과 비교해	PFIC 환자 치료에서 오데빅시바트의 효과성은 임상적으로 의미있는 여러 평가변수에 걸친 전체 증거에 의해 입증되었음. 치료의 유효성은 48 ~ 60 주 동안 유지되었음.

	통계적으로 유의하게 더 높은 환자의 비율 • 24 주 치료 동안 환자 수준에서의 양성 소양증 평가 측면에서 위약보다 통계적으로 유의하게 더 높은 평균 비율 혈청 담즙산과 소양증 모두의 개선이 빠르게 즉, 치료 개시 후 4 주 내에 발생하였음. 혈청 담즙산 수치, 수면 매개변수, 성장 및 굵음 심각도의 베이스라인 대비 변화에 대한 이차 평가변수는 일차 평가변수에 대한 결과와 일치하였음. 오데빅시바트를 투여받은 환자는 혈청 담즙산과 소양증 증상 모두에서 임상적으로 의미있는 개선을 달성할 가능성이 더 높았음. • 연장된 자연간과 관련된 혈청 담즙산 수치의 증폭 측면에서, 위약을 투여받은 환자와 비교해 오데빅시바트를 투여받은 환자의 더 높은 비율(40 및 120 µg/kg/day 치료군에서 각각 46%와 28%, 그리고 위약 치료군에서 0%). • 눈가림 정신측정 분석에 기초해 임상적으로 의미있는 것으로 확인된 소양증 점수의 ≥ 1 점 하락 측면에서, 위약을 투여받은 환자와 비교해 오데빅시바트를 투여받은 환자의 더 높은 비율(40 및 120 µg/kg/day 치료군에서 각각, 52%와 42%, 그리고 위약 치료군에서 10%). Study A4250-008 의 자료에 기초해 48 ~ 60 주 오데빅시바트 치료 동안 장기간 유효성이 관찰되었음. 지속적인 치료 동안, 혈청 담즙산 목표치를 달성한 오데빅시바트 치료 환자의 비율은 제 46 주/제 48 주에서 59%였고, 양성 소양증 평가의 평균 비율은 68%였음. 그 결과는 제 60 주에서 일관적이었음(각각, 52%와 73%). 장기간 연장 시험 동안 상당한 성장 개선이 관찰되었는데, 평균 z- 점수가 베이스라인에 대비해 0.5 개선되었고, 평균이 0(50 번째 백분위수)에 근접하였음. 수면 매개변수의 개선은 48 ~ 60 주 동안 유지되었으며, 대부분의 매개변수에서 개선이 관찰되었음.	
임상 안전성	• 오데빅시바트 치료는 PFIC 환자에서 40 및 120 µg/kg 경구 일일 용량 투여 시 내약성이 전반적으로 우수하였음. • 3 상 시험에 걸쳐, 환자의 83%는 ≥ 6 개월 동안 치료를 받았고, 52%는 ≥ 12 개월 동안, 그리고 31%는 ≥ 18 개월 동안 치료를 받았다. 통합 3 상 시험군에 포함된 84 명의 PFIC 환자에 걸친 총 노출 환자-년은 90 년이었음. • 오데빅시바트 시험 동안 사망은 없었으며, 치료 관련 SAEs가 관찰되지 않았음. TEAEs 로 인한 중단은 5 명의 환자에서 발생하였음. 대부분의 TEAEs 는 강도가 경증 ~ 중등도였으며, 시험 치료와 관련성이 없는 것으로 평가되었음. • 가장 흔한 TEAEs 는 PFIC 어린이 환자군에서 전형적인 것이었으며, 이 사례에는 발열(27%), 상기도 감염(24%), 설사(20%), 혈중 빌리루빈 증가(18%), ALT 증가와 기침(16%), 구토(13%), 그리고 국제 정상화 비율 증가, 비인두염 및 소양증(각각 11%)이 포함되었음. • 위장관 장애(주로, 설사, 구토 및 복통이 보고됨)는	오데빅시바트는 48 주 이상 치료를 받은 다양한 PFIC 환자군에서 내약성이 우수하였음. 오데빅시바트의 안전성 프로파일은 2 상 및 3 상 시험에 걸쳐 일관적이었으며, 오데빅시바트의 알려진 효과와 일치하였음. 치료에 대한 전체 노출은 예상된 안전성 프로파일을 확증함. 의사는 제품 정보를 통해 오데빅시바트 치료의 잠재적인 위험성에 대한 정보를 충분히 얻었음.

	오데빅시바트를 투여받은 환자에서 더 자주 보고되었음. 이 흔한 GI 장애 모두는 강도가 경증 ~ 중등도였음. • 실험실 검사 자료와 TEAE 보고서에 대한 검토에 기초해 PFIC 환자에서 오데빅시바트가 비타민 결핍 악화로 이어진다는 소견은 관찰되지 않았음. 대부분의 환자는 보충제로, 또는 비타민 결핍 치료를 위해 비타민 요법을 받고 있었음. • 잠재적인 간독성에 대한 철저한 평가가 1, 2 및 3 상 시험에 걸쳐 수행되었음. 이 시험들의 자료는 간병리 전문가들로 구성된 DSMB 의 검토 받았음. 대부분의 ALT, AST 및 총 빌리루빈 수치 변동은 기저질환뿐만 아니라, 이 시험의 환자 연령에서 흔히 발생하는 간헐적인 바이러스성 또는 감염성 동반 질환과 관련성이 있는 것으로 간주되었음. 전반적으로, 환자는 무증상이었고, 임상적으로 안정적이었음. 오데빅시바트를 투여받은 1 명의 환자는 아미노전이효소 및 빌리루빈 수치가 상승하였는데, DSMB 는 이 사례를 치료와 관련성이 있는 것으로 간주하였음.	처방 정보에서는 설사하는 환자의 수화 상태를 평가하고, 필요시 간기능 검사와 지용성 비타민 수치를 모니터링할 것을 의사에게 권고하고 있음.
--	--	--

• 유익성-위해성 결론

오데빅시바트 치료는 통계적으로 유의하고 임상적으로 관련성 있는 혈청 담즙산 감소뿐만 아니라 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 소양증 개선으로 이어졌음. 소양증은 PFIC 어린이 환자에서 간이식을 위한 2가지 적응증 중 하나이며, 오데빅시바트는 소양증을 효과적으로 감소시켜 이 환자군에서 간이식을 지연하거나, 아니면 간이식 예방 가능성이 있음. 간이식의 두 번째 적응증은 이 환자들의 연장된 담즙정체에 기인하는 말기 간질환임. 담즙산이 지속적인 간손상에 영향을 주는 경우 오데빅시바트는 담즙산 수치를 감소시켜 간 건강을 개선시키고, 간이식을 지연할 수 있음. 이 가능성은 오데빅시바트를 투여받은 환자에서 관찰된 간생화학검사 매개변수의 개선으로 뒷받침됨. 오데빅시바트가 환자의 전반적인 건강과 웰빙에 미치는 영향은 성장 개선, 측정된 여러 수명 매개변수의 개선, 그리고 환자와 그 가족의 QoL 개선을 포함한 여러 평가변수의 전체 증거를 통해 입증되었음. 오데빅시바트는 내약성이 우수하였으며, 수용 가능한 안전성 프로파일을 보여주었음.

PFIC에 대한 오데빅시바트 임상 개발 프로그램에서 잠재적인 유의한 유익성, 가장 문제가 되는 증상인 소양증뿐만 아니라 PFIC와 관련된 지속적인 간질환을 줄일 가능성이 있는 혈청 담즙산 감소가 입증되었음. 오데빅시바트는 전반적으로 내약성이 우수하였으며, 안전성 프로파일이 수용 가능하였음. PFIC 환자에 대한 오데빅시바트 사용 측면에서 전체 위험성 프로파일은 긍정적이었음.

6.6. 가교자료

- 해당없음. 희귀의약품으로 가교 면제

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 오데빅시바트는 회장 담즙산 수송체 (Ileal bile acid transporter, IBAT)의 강력한, 선택적 억제제로, 경구로 투여하여 장에서의 국소적 작용으로 IBAT와 가역적으로 결합하여 간으로의 담즙산 재흡수를 감소시키고 결장을 통한 담즙산 제거를 증가시키며 간 담즙산 부하 및 혈청 담즙산을 낮추어, 생후 6개월 이상의 진행성 가족성 간내 담즙 정체 환자의 치료로서 오데빅시바트 단일요법에 대해

희귀의약품 허가신청을 하였으며, 이를 뒷받침하기 위해 1상 4건, 2상 1건, 3상 2건의 임상시험 자료를 제출하였음

- 신청 적응증을 뒷받침하기 위한 임상자료는 3상 임상시험(A4250-005, A4250-008) 2편으로, 호주, 캐나다, 유럽, 중아시아, 미국의 33개 기관에서 각각 완료 및 진행 중임. 1차 유효성 평가변수는 24주 치료 후 혈청 담즙산 농도 감소 (70% 감소 또는 70 $\mu\text{mol/L}$ 이하 도달 환자 비율)와 소양증 개선 (Albireo ObsRO를 이용한 굶기 점수 1점 이하 또는 베이스라인 대비 최소 1점 감소한 환자 비율)이며, 2020.7.28.(완료), 2020.7.15.(중간) 자료 마감 시점에 분석한 결과를 제출하였음
- 유효성 평가 결과,
 - (A4250-005) 치료적확증, 무작위배정, 위약대조 연구로써 PFIC1 및 PFIC2 환자를 대상으로 오데빅시바트 40 ug/kg , 120 ug/kg 또는 위약을 1일 1회 경구로 23, 19, 20명 (총 62명)에게 투여하여 오데빅시바트의 유효성(혈청 담즙산 감소 및 소양증 개선)을 입증하는 일차 목적을 충족하였음
 - 위약군과 오데빅시바트 투여군 전체와 오데빅시바트 40 ug/kg/day , 120 ug/kg/day 투여군 간에 통계적 유의한 개선 확인됨
 - 1차 유효성 평가 변수 결과의 완전성은 사전 지정된 민감도 분석, 혈청 담즙산 수치 및 소양증에 대한 2차 및 탐색적 평가 변수 분석에 의해 입증되었으며, PFIC1 및 PFIC2 환자의 전반적 치료 유익성과 삶의 질 개선은 다수의 측정된 수면 매개변수의 개선, 그리고 환자와 가족 모두의 QoL 개선을 포함한 2차 및 탐색적 평가변수의 결과에 의해 입증되었음
 - (A4250-008) 공개라벨, 72주의 연장 시험에서도 120 ug/kg QD 투여 시, A4250-005 시험과 일관된 결과를 얻었음
- 안전성 평가결과,
 - 안전성 평가를 위하여 A4250-005(42명)와 A4250-008(84명)의 3상 임상시험 2건과 보조자료로 A4250-003 2상(20명) 1건의 자료가 제출되었음
 - (A4250-003) 24명 중 18명(75%)에서 1건 이상의 TEAE가 발생하였으며, 1 건(위장염, 중증, SAE)을 제외하고 모두 경증 또는 중증이었음. 위장염 외에 인플루엔자가 SAE였으며, 2건 모두 약물과 관련성 없었음
 - (A4250-008) 오데빅시바트를 투여받은 84명 중 71명 (84.5%)의 환자에서 1건 이상의 TEAE가 발생했으며, 8명의 환자를 제외하고는 모두 경증 또는 중등증의 TEAE였으며, 중대한 TEAE는 10명에서 발생하였음. 1명을 초과하여 발생한 SAE에는 요로감염, 인플루엔자, 아데노바이러스/바이러스 위장염이었음
 - (A4250-005) 위약군과 오데빅시바트 40 ug/kg/day 군, 120 ug/kg/day 군에서 TEAE 발생률은 각각 85%, 83%, 84%로 유사하였음
 - A4250-008 통합자료에서 빈번하게 발생하는 TEAE에는 발열 (23명, 27.4%), 상기도 감염 (20명, 23.8%), 설사(17명, 20.2%), 총 빌리루빈 증가 (15명, 17.9%), 알라닌 아미노산 전이효소 증가와 기침 (13명, 15.5%), 구토(11명, 13.1%), 비인두염, INR 증가 및 소양증 (9명, 10.7%)이었음
 - A4250-008 통합자료에서 약물 관련 TEAE는 35명(41.7%)에서 발생하였으며, A4250-005 시험에서 40 ug/kg/day 와 120 ug/kg/day 를 투여받은 환자에서도 각각 30.4%, 36.8%로 유사하였으며, 위약(3명, 15.0%)보다 높게 발생하였음. 가장 흔한 TEAE SOC (10% 이상)에는 실험실 검사(간 생화학적 파라미터)와 위장관 장애(설사)가 있었음.
 - 오데빅시바트의 약리학적 기전에 의해 예상되는 관심대상 이상반응에는 설사, 지용성 비타민 부족, 간 이상반응이 있었으며, 각각 21.4% (18명), 16.7% (14명), 51.2% (43명)에서 발생하였음

- TEAE로 인한 용량 감량은 오데빅시바트 투여 환자 3명에서 발생하였으며, 72주 연장 치료에서 대부분 설사로 인하여 40 ug/kg/day로 용량을 감량하였다 AE 회복 후 용량 증량하였음
- TEAE로 인한 치료 일시 중단은 21명(25%)에서 발생하였으며, 대부분 약물 관련으로 평가되었고 경증에서 중등증이었음
- TEAE로 인한 치료 중단은 5명에서 발생하였음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- (FDA) 2021.7.01. 허가
- (EMA) 2021.7.16. 허가

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- PFIC 환자에 대한 소양증 치료제 없음

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	입센코리아(주)	허가일	2024-08-23
제품명	빌베이캡슐 200, 400, 600, 1200 마이크로그램 (오데빅시바트 1.5수화물)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	RMP-IK-BYL-2023 (1.0)
주성분 및 함량	오데빅시바트 1.5수화물 0.207 / 0.414 / 0.622 / 1.244 mg		
효능·효과	생후 3개월 이상인 진행성 가족성 간내 담즙 정체(Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis, PFIC) 환자의 소양증 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
탈수 및 전해질 불균형을 초래한 임상적으로 유의한 또는 중증 설사	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 이상사례 수집, 추적 및 보고 - 유익성 · 위해성 균형에 대한 지속적 모니터링 - 추가적 의약품 감시 활동: - 레지스트리 (유효성과 안전성 평가) - A4250-008 (3상 연장 시험) - 장기 안전성 시험에 대한 전향적 레지스트리 (A4250-019)	- 첨부분서 (안) - 환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 간 독성 - 지용성 약물과의 상호작용	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 이상사례 수집, 추적 및 보고 - 유익성 · 위해성 균형에 대한 지속적 모니터링 - 추가적 의약품 감시 활동: - 레지스트리 (유효성과 안전성 평가)	- 첨부분서 (안) - 환자용 사용설명서

	- A4250-008 (3상 연장 시험) - 장기 안전성 시험에 대한 전향적 레지스트리 (A4250-019)	
• 배태아 독성	• 일반적인 의약품 감시 활동 - 이상사례 수집, 추적 및 보고 - 유익성 · 위해성 균형에 대한 지속적 모니터링 • 추가적 의약품 감시 활동: - 레지스트리 (유효성과 안전성 평가)	• 첨부문서 (안) • 환자용 사용설명서
3. 중요한 부족정보		
• 장기 사용	• 일반적인 의약품 감시 활동 - 이상사례 수집, 추적 및 보고 - 유익성 · 위해성 균형에 대한 지속적 모니터링 • 추가적 의약품 감시 활동: - 레지스트리 연구 (유효성과 안전성 평가) - A4250-008 (3상 연장 시험) - 장기 안전성 시험에 대한 전향적 레지스트리(A4250-019)	• 첨부문서 (안) • 환자용 사용설명서
• 임부 및 수유부에 대한 투여	• 일반적인 의약품 감시 활동 - 이상사례 수집, 추적 및 보고 - 유익성 · 위해성 균형에 대한 지속적 모니터링 • 추가적 의약품 감시 활동: 레지스트리 연구	• 첨부문서 (안) • 환자용 사용설명서

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