의약품 품목허가 보고서

접수일자		2022.8.19.	접수번호	20220145051
신청구분		희귀의약품		
신 청 인 (회사명)		(주)메디팁		
제 품 명		타브너스캡슐10밀리그램(아바코판)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		아바코판		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1캡슐 중 10밀리그램(별규)		
최종 허가 사항	허가일자	2023.9.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		미국(2021.9.27.), 유럽(2022.1.11.)		
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자	박향 주무관, 이근아 사무관, 김은주 과장, 강석연 국장, 김유미 국장
심사부서		종양항생약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 서정원 주무관, 백주현 연구관, 홍정희 과장, 김영림 부장 (기시) 김윤경 심사원, 권오석 연구관, 박상애 과장
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	김혜민 심사원, 정수경 주무관, 김춘래 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

활동성의 중증 육아종증 다발혈관염(GPA), 현미경적 다발혈관염(MPA) 성인 환자치료로 리툭시맙 또는 시클로포스파미드와 병용투여

○ 용법·용량

1. 투여방법 이 약은 경구용으로 음식과 함께 복용해야 하고, 캡슐을 부수거나 씹거나 열지 말고 물과 함께 전체를 삼켜야 한다. 이 약으로 치료를 받는 기간에는 자몽 및 자몽 주스를 피해야 한다. 2. 용법・용량 용량 권장 용량은 이 약 30밀리그램(10밀리그램 경질캡슐 3개)을 1일 2회, 즉 아침과 저녁에 음식과 함께 경구 복용한다. 이 약은 다음과 같이 병용투여한다. • 리툭시맙 요법: 주 1회 정맥주사 4주간 투여, 또는 • 시클로포스파미드 요법: 정맥투여로 13주 또는 경구투여로 14주 투여 후 유지요법으로 아자티오프린이나 미코페놀레이트모페틸 경구투여 아울러, 부신 부전, 항-중성구 세포질 항체(Anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA) 관련 혈관염의 악화 또는 재발과 같은 임상적으로 글루코코르티코이드 사용이 필요한 경우, 글루코코르티코이드 요법을 추가할 수 있다. 글루코코르티코이드 용량이나 병용요법 및 유효성 및 안전성에 대한 자료의 자세한 내용은 사용상의 주의사항 중 ‘2. 약물이상반응’과 ‘13.1) 약리작용 정보’ 항을

참조한다.

임상시험에서는 이 약을 52주 동안 투여하여 제52주 관해유지율의 우월성을 확인하였으며, 장기 투여에 대한 안전성 및 유효성 정보는 없다.

투여 누락
투여를 놓친 경우, 다음의 계획된 정기적인 복용 시간까지 기다린다. 누락된 용량을 보충하기 위해 다음 복용시 두 배의 용량을 복용해서는 안 된다.

용량 관리
강한 CYP3A4 억제제와 병용해야만 하는 경우에는, 30mg을 1일 1회로 감량해야 한다(사용상의 주의사항 '4. 상호작용' 항 참조).

다음의 경우 치료를 임상적으로 재평가하고 일시 중단해야 한다.
- ALT 또는 AST가 ULN의 5배를 넘거나
- 환자가 백혈구감소증(2×10^9/L미만의 백혈구 수) 또는 호중구감소증 (1×10^9/L미만의 호중구) 또는 림프구감소증(0.2×10^9/L 미만의 림프구)을 나타내거나
- 입원이 필요하거나 입원을 연장할 정도의 활동성, 중증 감염 환자

다음의 경우 치료를 재개할 수 있다.
- 수치가 정상화 되었으며 개별 유익성/위해성 평가에 근거할 것.

치료를 재개하는 경우, 간 아미노전이효소와 총 빌리루빈을 면밀히 모니터링해야한다.

다음의 경우 치료의 영구적 중단을 고려해야 한다.
- ALT 또는 AST가 ULN의 8배를 넘거나,
- 2주 이상 ALT 또는 AST가 ULN의 5배를 넘거나,
- ALT 또는 AST가 ULN의 3배를 넘고 총 빌리루빈이 ULN의 2배를 넘거나, 또는 국제표준화비율(INR)이 1.5를 넘거나,
- 피로, 구역, 구토, 오른쪽 상복부통증이나 압통, 열, 발진 및/또는 호산구증가증(5%를 넘음)을 동반하여 ALT 또는 AST가 ULN의 3배를 넘거나,
- 이 약과 간 기능 장애 사이의 연관성이 확인되었을 경우.

간장애 및 신장애 환자

경증 또는 중등증 간장애 환자에게 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간장애(차일드-퍼 분류 C) 환자에 대한 안전성・유효성은 확립되지 않았다.

신장 기능에 따른 용량 조절은 필요하지 않다. 그러나 eGFR이 15mL/min/1.73m² 미만인 환자, 투석 중이거나 투석 또는 혈장 교환이 필요한 ANCA 관련 혈관염 환자에 대한 안전성・유효성은 확립되지 않았다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음환자에게는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 과민증이 있는 환자

2. 약물이상반응

1) 이상반응의 전반적 요약

가장 흔한 이상반응은 오심(23.5%), 두통(20.5%), 백혈구 수 감소(18.7%), 상기도 감염(14.5%), 설사(15.1%), 구토(15.1%), 그리고 비인두염(15.1%)이다.

가장 흔한 중대한 이상반응은 간 기능 이상(5.4%)과 폐렴(4.8%)이다.

2) 임상에서의 이상반응 요약

이 약으로 치료받은 환자를 대상으로 한 ANCA 관련 혈관염 3상 임상시험에서 관찰된 이상반응은 기관계 대분류(SOC) 및 빈도별로 표 1에 나열되어 있다.

표 1. 이 약을 투여받은 환자에서 발생한 약물이상반응

기관계 대분류	매우 흔함 (1/10 이상)	흔함 (1/100 이상 1/10 미만)	흔하지 않음 (1/1,000 이상 1/100 미만)

기관계 대분류	매우 흔함 (1/10 이상)	흔함 (1/100 이상 1/10 미만)	흔하지 않음 (1/1,000 이상 1/100 미만)
감염 및 기생충 감염	상기도 감염, 비인두염	폐렴, 하기도 감염, 인플루엔자, 기관지염, 연조직염, 요로 감염, 대상 포진, 부비동염, 구강 칸디다증, 구강 헤르페스, 중이염, 비염, 위장염	
혈액 및 림프계 장애		중성구감소증	
각종 신경계 장애	두통		
각종 위장관 장애	구토, 설사, 구역	상복부 통증	
간담도 장애	간 기능 검사 수치 증가*		
피부 및 피하 조직 장애			혈관부종
임상 검사	백혈구 수 감소**	혈중 크레아틴 인산활성효소 증가	

* 알라닌 아미노전이효소 증가, 총 혈중 빌리루빈 증가, 간 기능 비정상, 감마글루타밀전이효소 증가, 간 효소 증가, 아미노전이효소 증가.
** 백혈구감소증 포함.

추가적인 치료 없이 자발적으로 해소되었다.

크레아틴 인산활성효소 증가

3상 임상시험에서 이 약 투여군의 환자 6명(3.6%)과 프레드니손군의 환자 1명(0.6%)에서 크레아틴 인산활성효소(CPK) 증가가 보고되었다.

혈관부종을 포함한 과민성

3상 임상시험에서 이 약 투여군의 환자 2명(1.2%)에서 혈관부종 이상반응이 보고되었다. 환자 1명은 해당 이상반응으로 인하여 입원하였다. 이 약의 투여는 일시 중지되었으며 두 사건 모두 후유증 없이 해소되었다. 환자 1명에서 이 약의 투여를 다시 시작했지만 혈관부종은 재발하지 않았다.

각종 위장관 장애

3상 임상시험에서 각종 위장관 장애의 이상반응은 이 약 및 리툭시맙과의 병용요법으로 치료를 받은 환자 53.3%에서 보고되었고, 이 약 및 시클로포스파미드에 이은 아자티오프린과의 병용요법으로 치료를 받은 환자의 74.6%에서 관찰되었다.

3. 일반적 주의

1) 간 기능 검사 수치 증가

시클로포스파미드(에 이은 아자티오프린이나 미코페놀레이트) 또는 리툭시맙, 그리고 트리메토프림 및 설파메톡사졸과의 병용으로 이 약을 투여받은 환자에서 총 빌리루빈 상승과 함께 간 아미노전이효소 상승의 중대한 이상반응이 관찰되었다. 간 기능 검사(LFT) 수치 증가는 이상반응으로 간주된다. AST, ALT, 알칼리성 인산분해효소(ALP) 또는 총 빌리루빈이 ULN의 3배를 초과하여 상승하는 간 질환 징후가 있는 환자에게는 이 약의 사용을 피해야 한다. 이 약 투여 전 간 아미노전이효소와 총 빌리루빈이 반드시 측정되어야 한다.

임상적으로 필요한 경우 및 환자의 기저 상태에 대한 일상적인 추적관찰의 일환으로 간 아미노전이효소와 총 빌리루빈이 모니터링되어야 한다.

2) 혈액 및 면역계

백혈구(WBC) 수는 치료 시작 전에 측정해야 하며 임상적으로 필요한 경우 및 환자의 기저 질환에 대한 일상적인 추적관찰의 일환으로 환자를 모니터링해야 한다.

WBC 수가 3.5 × 10^9/L 미만이거나 중성구 수가 1.5 × 10^9/L 미만이거나 림프구 수가 0.5 × 10^9/L 미만인 경우 이 약 치료를 시작해서는 안 된다. 이 약을 투여받는 환자의 경우 감염, 예상치 못한 타박상, 출혈 및 골수 부전의 모든 증거를 즉시 보고해야 한다.

3) 중대한 감염

이 약을 리툭시맙이나 시클로포스파미드와 병용하여 GPA 또는 MPA 환자에게 투여하였을 때, 중대한 감염이 보고되었다. 모든 중대한 감염에 대해 환자를 평가해야 한다.

이 약은 B형 간염, C형 간염 또는 인간 면역 결핍 바이러스(HIV) 감염 환자에서 연구되지 않았다. 치료 전과 치료 중에 환자는 결핵, B형 간염, C형 간염 또는 HIV 감염으로 진단된 경우, 담당의사에게 알려야 한다.

결핵, B형 간염, C형 간염 또는 HIV 감염 병력이 있는 환자를 치료할 때는 주의해야 한다.

이 약은 막공격 복합체(C5b-9) 또는 말단보체복합체(TCC)의 형성을 감소시키지 않는다. 이 약의 임상 프로그램에서 수막염균(Neisseria meningitidis)의 증례가 확인되지 않았다. 나이세리아(Neisseria) 감염의 임상적인 징후 및 증상에 대해서는 표준 진료지침에 따라 ANCA 관련 혈관염 환자를 모니터링한다.

4) 주폐포자충(Pneumocystis jirovecii) 폐렴 예방법

이 약으로 GPA 또는 MPA 성인 환자를 치료하는 동안 현지 임상 진료 지침에 따라 적절하게 주폐포자충 폐렴 예방법 시행을 권장한다.

5) 예방접종

이 약 치료 이후 생백신을 사용하는 예방접종의 안전성은 연구되지 않았다. 가급적 이 약 치료를 시작하기 전 또는 해당 질환의 휴지기 동안 예방접종을 실시한다.

6) 혈관부종

이 약을 투여받은 환자에서 혈관부종이 보고되었다. 환자는 얼굴, 입술이나 혀의 부기, 인후의 조임 또는 호흡 곤란과 같은 어떤 증상이라도 나타나면 의사에게 알려야 한다. 혈관부종이 나타난 경우에는 이 약의 투여를 보류해야 한다.

7) 각종 심장 장애

GPA 또는 MPA를 나타낸 환자는 심근경색, 심부전 및 심장 혈관염과 같은 각종 심장 장애의 위험이 있다. 이 약으로 치료받은 환자에서 각종 심장 장애의 중대한 이상반응(SAE)이 보고되었다. 리툭시맙과의 병용요법에 비하여, 시클로포스파미드에 이은 아자티오프린과의 병용요법에서는 각종 심장 질환의 위험성이 더욱 높을 수 있다.

8) 악성 종양

면역조절 의약품은 악성 종양의 위험을 높일 수 있다. 해당 임상자료는 현재 제한적이다.

4. 상호작용

이 약은 CYP3A4의 기질이다. 이 효소의 유도제 또는 억제제와 함께 투여하면 이 약의 약동학에 영향을 미칠 수 있다.

1) 강력한 CYP3A4 유도제와의 상호작용

이 약을 강력한 CYP3A4 효소 유도제인 리팜피신과 함께 병용한 결과 이 약의 AUC 및 Cmax가 각각 약 93% 및 79% 감소하였다. 이러한 상호작용은 이 약의 효과를 감소시키므로 이 약은 카르바마제핀, 엔잘루타마이드, 미토탄, 페노바르비탈, 페니토인, 리팜피신 및 세인트존스워트 등의 강력한 CYP3A4 효소 유도제와 병용되어서는 안된다. 이들 의약품의 장기 투여가 필요할 것으로 예상되는 환자의 경우 이 약으로 치료받지 않아야 한다. 이미 이 약을 사용하고 있는 환자에게 단기간 함께 투여해야 한다면 질병 활동성이 재발하는 모든 경우에 대해 환자를 면밀히 모니터링해야 한다.

2) 이 약에 미치는 중등도 CYP3A4 유도제의 영향

이 약을 중등도의 CYP3A4 유도제(예컨대 보센탄, 에파비렌즈, 에트라비린 및 모다피닐)와 함께 사용할 때는 주의하고 이 약의 유익성 및 위해성을 주의 깊게 평가한다.

3) 이 약에 미치는 강력한 CYP3A4 억제제의 영향

이 약을 강력한 CYP3A4 효소 억제제인 이트라코나졸과 함께 투여한 결과 이 약의 AUC 및 Cmax가 각각 약 2.2배 및 1.9배만큼 증가하게 되었다. 따라서 이 약을 강력

한 CYP3A4 억제제와 병용투여할 때에는 이 약의 용법용량을 조절해야 한다(용법용량 중 용량관리 참조). 또한 이 약으로 치료받고 있는 환자에게는 강력한 CYP3A4 효소 억제제(예컨대 보세프레비르, 클래리트로마이신, 코니밥탄, 인디나비르, 이트라코나졸, 케토코나졸, 로피나비르/리토나비르, 미베프라딜, 네파조돈, 넬피나비르, 포사코나졸, 리토나비르, 사퀴나비르, 텔라프레비르, 텔리트로마이신 및 보리코나졸)를 주의해서 사용해야 한다. 이 약의 높아진 노출로 인한 잠재적 부작용 증가에 대해 환자를 모니터링해야 한다.

자몽 및 자몽 주스는 이 약의 농도를 높일 수 있기 때문에, 이 약으로 치료받는 환자의 경우 자몽 및 자몽 주스를 피해야 한다.

4) 다른 의약품에 미치는 이 약의 영향

이 약은 생체 내 CYP3A4의 약한 억제제로 CYP3A4 기질인 동반 의약품의 혈장 노출을 높일 수 있다. 약물 치료영역(therapeutic index)이 좁은 CYP3A4 기질(예컨대 알펜타닐, 시클로스포린, 디히드로에르고타민, 에르고타민, 펜타닐, 시롤리무스 및 타크롤리무스)을 이 약과 함께 사용할 때는 주의한다. 치료영역이 좁은 각 의약품의 첨부문서에 따라 환자를 관리해야 한다.

5) 민감성 P-당단백질(P-gp) 기질에 미치는 마크로골글리세롤히드록시스테아레이트의 영향

생체이용률이 상대적으로 낮은 민감성 P-gp 기질(예컨대 다비가트란에텍실레이트)에 미치는 첨가제인 마크로골글리세롤히드록시스테아레이트의 임상적으로 유의한 영향을 배제할 수 없다. 이 약으로 치료받고 있는 환자에게 생체이용률이 낮은 P-gp 기질을 사용할 때는 주의한다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에게 이 약을 사용한 자료는 없다. 동물 시험에서 생식 독성이 나타났다(13. 전문가를 위한 정보 4) 비임상시험 안전성 정보 참조). 임부 및 피임법을 사용하지 않는 가임 여성에게 이 약을 권장하지 않는다.

2) 수유부

이 약은 수유 중인 동물의 모유에서 측정되지 않았지만, 수유를 받은 새끼 동물의 혈장에서 이 약이 검출되었으며 새끼에 미치는 명백한 영향은 없었다.

신생아/유아에 대한 위험을 배제할 수 없다. 유아에 대한 수유의 유익성과 여성에 대한 치료의 유익성을 고려하여 수유를 중단할지 이 약 치료를 중단하거나 제한할지 결정해야 한다.

3) 생식능력

인간의 생식능력에 미치는 이 약의 영향과 관련된 자료는 없다. 동물 자료에서 수컷 또는 암컷 생식능력에 미치는 영향은 확인되지 않았다.

6. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

7. 고령자에 대한 투여

고령 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 임상시험에서 65세 이상의 환자와 65세 미만의 성인 환자 가운데 안전성 프로파일은 유사하였다.

8. 간장애 및 신장애 환자

경증(차일드-퍼 분류 A) 또는 중등증(차일드-퍼 분류 B) 간장애 환자에게 용량 조절은 필요하지 않다. 그러나, 중증 간장애(차일드-퍼 분류 C) 환자를 대상으로 한 임상시험은 실시되지 않았다.

신장 기능에 따른 용량 조절은 필요하지 않다. 그러나 eGFR이 15mL/min/1.73m^2 미만인 환자, 투석 중이거나 투석 또는 혈장 교환이 필요한 ANCA 관련 혈관염 환자는 임상시험에 포함되지 않았다.

9. 운전 및 기계조작능력에 대한 영향

이 약은 운전하는 능력과 기계를 사용하는 능력에 영향을 미치지 않는다.

10. 과량투여시의 처치

이 약은 용량 제한 독성의 증거 없이 7일 동안 200mg (1일 2회, 1회 100mg으로 투약함)의 최대 일일 총 용량으로 건강한 시험대상자에서 연구되었다. 과량투여의 경우에는 유해효과의 모든 징후나 증상에 대해 환자를 모니터링하도록 권장하며, 적절한 증상치료 및 지지요법을 제공한다.

11. 적용상의 주의

이 약에는 위장 장애와 설사를 유발할 수 있는 마크로골글리세롤히드록시스테아레이트(폴리에틸렌글리콜·글리세롤히드록시스테아레이트)가 들어 있다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

이 약은 인간 보체 5a 수용체(C5aR1또는 CD88)의 선택적 길항제이며 C5aR1과 아나필라톡신 C5a 간의 상호작용을 경쟁적으로 억제한다.

이 약에 의한 C5aR1의 특이적이고 선택적인 차단은 호중구 활성화, 이동, 그리고 소혈관 염증 부위에 대한 부착, 혈관 내피 세포 수축 및 투과성을 포함한 C5a의 전염증 효과를 감소시킨다.

이 약은 투여한 사람에서 채취된 호중구의 C5a-유도 CD11b(인테그린 알파 M) 상향 조절(upregulation)을 차단한다. CD11b는 혈관염 질환 과정의 한 단계인 혈관 내피 표면에 대한 호중구 부착을 촉진한다.

2) 약동학적 정보

(1) 흡수

음식 없이 투여할 때 이 약 최고 혈장 농도(Cmax)는 약 2시간의 중앙값 시간(Tmax)에서 나타난다. 이 약은 10~30mg의 용량 범위에서 전신 노출의 대략적인 용량 비례 증가를 보였다.

캡슐 제형 30mg을 고지방, 고칼로리 식사와 함께 투여하면 이 약의 혈장 노출(AUC)이 약 72%만큼 증가하고 Tmax가 약 3시간만큼 지연되지만, Cmax는 영향을 받지 않는다.

(2) 분포

이 약 및 대사물 M1의 (예컨대 알부민 및 α1-산 당단백질에 대한) 가역적인 혈장 단백 결합은 99.9%보다 더 크다. 겉보기 분포용적은 크며(Vz/F는 3,000~11,000 L), 이를 통해 주성분의 광범위한 조직 분포가 나타난다.

(3) 대사

이 약은 주로 I상 대사를 통해 제거된다. 방사성 표지된 이 약을 경구 투여한 후 주

성분 관련 물질의 대부분은 I상 대사물의 형태로 대변에서 회수되었다. 이 약의 일수산화 생성물인 주요 혈중 대사물 1종(M1)은 혈장 내 총 주성분 관련 물질의 12% 가량으로 존재하였다. 이 대사물은 모약물 노출의 30~50%를 구성하고 C5aR1에 대해서는 이 약과 거의 동일한 활성을 나타낸다. 사이토크롬 P450(CYP) 3A4는 이 약의 제거와 대사물 M1의 형성 및 제거를 담당하는 주요 효소이다.

이 약은 CYP3A4와 CYP2C9의 약한 억제제이기 때문에 이 효소들에 의해 대사되는 미다졸람(1.81배) 및 세레콕시브(1.15배)의 AUC가 약간 증가한 것으로 나타났다.

시험관 내에서 이 약은 다른 CYP 효소의 억제제 또는 유도제가 아니다.

이 약은 시험관 내에서 일반적인 수송체에 대한 억제는 무시할 만하거나 약한 수준으로 나타났다. 따라서 이 약이 이들 수송체의 기질 또는 억제제인 약물과 함께 투여될 때 임상적으로 유의한 상호작용이 일어날 가능성은 낮다.

(4) 배설

집단 약동학 분석에 따르면 이 약의 총 겉보기 체내 청소율(CL/F)은 16.3L/h(95% CI: 13.1~21.1L/h)이다. 집단 약동학 분석에 따르면 중앙값 최종 제거 반감기는 510시간(21일)이다. 항정상태에 도달한 후 이 약을 중단하면 이 약의 잔류 혈장 농도는 마지막 투여 후 각각 약 4주, 7주 및 10주차에 항정상태 최고 농도의 20%가량, 10% 미만 및 5% 미만으로 감소하리라 예상된다.

방사성 표지된 이 약을 경구 투여한 후 각각 대변과 소변에서 약 77% 및 10%의 방사능이 회수되었으며, 방사성 용량의 7% 및 0.1% 미만은 각각 대변 및 소변에서 미변화체로 회수되었다. 이러한 결과는 이 약의 주요 제거 경로가 대사 후 대사물이 대변으로 담즙 배설되는 것이며 담즙을 통해 이 약이 소변 또는 대변으로 직접 배설되는 것은 무시할 만함을 시사한다.

(5) 간장애 환자

이 약의 약동학적 특성은 경증(차일드-퍼 분류 A) 또는 중등증(차일드-퍼 분류 B) 간장애 시험대상자 16명에서 조사되었다. 정상 대조군과 비교했을 때 이 약 또는 주요 대사물 M1의 노출에서 약리학적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았기 때문에(Cmax 및 AUC의 평균비는 1.3 이하), 용량 조절은 필요하지 않다.

중증 간장애(차일드-퍼 분류 C) 시험대상자에서는 이 약을 연구하지 않았으므로 이러한 환자 집단 대상의 사용은 권장하지 않는다.

(6) 신장애 환자

집단 약동학 분석에 따르면 이 약의 혈장 노출은 신장애 환자와 건강한 시험대상자 간에 유사하다. 따라서 신장 기능에 따른 용량 조절은 필요하지 않다.

이 약은 eGFR이 15mL/min/1.73m² 미만인 환자, 투석 중이거나 투석 또는 혈장 교환이 필요한 ANCA 관련 혈관염 환자에서 연구되지 않았다.

(7) 고령 환자

집단 약동학 분석에서는 이 약의 혈장 노출에 미치는 연령(성인에서)의 유의한 영향을 발견하지 못했지만, 임상시험에서 75세를 넘는 환자에 대한 제한된 약동학적 자료가 있었다. 고령 환자에게는 용량 조절이 필요하지 않다.

3) 임상시험 정보

3상 임상시험(ADVOCATE)

3상 임상시험은 육아종증 다발혈관염(GPA) (54.8%) 또는 현미경적 다발혈관염(MPA) (45.2%)을 나타낸 13세 이상의 환자 총 330명을 대상으로 하여, 활성 대조약, 무작위 배정, 이중 눈가림, 이중 위약, 다기관에서 52주 동안 치료받았다. 3상 시험 설계는 아래와 같다.

환자는 다음 2개군 중 하나에 1:1 비율로 무작위 배정되었다:

• 아바코판 투여군(N=166) 환자는 이 약 30mg을 1일 2회 52주간 투여받았고 프레드니손에 대응하는 위약을 20주에 걸친 단계적 감량 요법으로 투여받았다.

• 대조군(N=164) 환자는 이 약에 대응하는 위약을 1일 2회 52주간 투여받았으며, 프레드니손을 20주간 60mg/day에서 0까지 단계적으로 감량하여 투여받았다.

2개군의 모든 환자는 다음 중 하나의 표준 면역억제요법을 받았다:

• 375mg/m² 용량으로 4회의 주 1회 리툭시맙 정맥 내 투여, 또는

• 13주 동안의 시클로포스파미드 정맥주사(15mg/kg 용량으로 2~3주마다 최대 1.2g까지), 이후 15주차에 아자티오프린 일일 1mg/kg 경구투여를 시작하여 최대 일일 2mg/kg까지 증량(단, 아자티오프린 대신 미코페놀레이트모페틸 일일 2g로 대체가 가능하였다. 만약 미코페놀레이트모페틸에 내약성이 없거나 사용할 수 없었던 경우,

미코페놀레이트나트륨 장용정을 1,440mg/day의 목표 용량으로 투여), 또는

• 14주 동안의 시클로포스파미드(일일 2mg/kg) 경구투여에 이어 15주차부터는 아자티오프린 또는 미코페놀레이트모페틸/나트륨 경구투여(시클로포스파미드 정맥주사와 동일한 용법・용량)

각 리툭시맙 주입 전에는 이상반응의 빈도 및 중증도 감소를 위해 투여 30분 전 정맥주사로 메틸프레드니솔론 100 mg 또는 이에 해당하는 약물의 사전투여가 허용되었다.

시클로포스파미드, 아자티오프린 및 미코페놀레이트의 용량 감량 또는 조절은 각 병용약물의 안전성을 최대로 확보하기 위하여 표준 접근 방식을 따르도록 허용되었다.

임상시험에 적용된 글루코코르티코이드 단계적 감량 일정은 아래의 표 2와 같다.

표 2: 글루코코르티코이드 단계적 감량 일정- 프레드니손 용량 (1 일당 mg)

시험일	1. 이 약	2. 대조약	
	전체	55kg 이상	55kg 미만
1일부터 7일	0	60	45
8일부터 14일	0	45	45
15일부터 21일	0	30	30
22일부터 42일	0	25	25
43일부터 56일	0	20	20
57일부터 70일	0	15	15
71일부터 98일	0	10	10
99일부터 140일	0	5	5
141일 이후	0	0	0

글루코코르티코이드를 사용해야 하는 상태(예: 부신 부전)로 인해 반드시 필요한 경우가 아니라면, 임상시험이 이루어진 기간 동안에는 시험 외에서 제공된 글루코코르티코이드 사용을 최대한 지양하는 것을 원칙으로 했다. 그러나 시험 기간 동안 ANCA 관련 혈관염의 악화 또는 재발을 경험했던 환자는 글루코코르티코이드를 제한적으로 적용하여 치료할 수 있었다.

3가지 요인에 따른 치료군 전반에서의 균형을 이루기 위해 무작위배정 시점에 다음과 같이 환자를 계층화하였다:

• ANCA 관련 혈관염의 신규 진단 또는 재발,

• 단백질분해효소-3(PR3) 양성 또는 골수세포형과산화효소 (MPO) 양성인 ANCA 관련 혈관염,

• 리툭시맙 정맥주사, 시클로포스파미드 정맥주사 또는 시클로포스파미드 경구투여를 받음

환자의 베이스라인 인구 통계 및 질병 특성을 고려했을 때 두 치료군은 균형을 잘 이루었다(표 3).

표 3: 3 상 임상시험에서의 선택된 베이스라인 특성(치료 의향 집단)

인구 통계 특성	3. 이 약 (N=166)	4. 대조약 (N=164)
스크리닝 시 연령		
평균 (SD), 세	61 (14.6)	61 (14.5)
범위, 세	13-83	15-88
ANCA 연관 혈관염 상태, n (%)		
신규 진단	115 (69.3)	114 (69.5)
재발	51 (30.7)	50 (30.5)
ANCA 양성, n (%)		
PR3	72 (43.4)	70 (42.7)
MPO	94 (56.6)	94 (57.3)
ANCA 연관 혈관염의 종류, n (%)		
육아종증 다발혈관염(GPA)	91 (54.8)	90 (54.9)
현미경적 다발혈관염(MPA)	75 (45.2)	74 (45.1)
BVAS 점수		
평균 (SD)	16.3 (5.87)	16.2 (5.69)
eGFR		
평균 (SD), mL/min/1.73m^2	50.7 (30.96)	52.9 (32.67)
이전 글루코코르티코이드 사용 (스크리닝 동안)		
n (%)	125 (75.3)	135 (82.3)
평균 (SD), 프레드니손에 해당하는 용량 (mg)	907 (1145.9)	978 (1157.5)

ANCA=항호중구세포질자가항체(antineutrophil cytoplasmic autoantibody),
BVAS=버밍엄혈관염활동점수(Birmingham Vasculitis Activity Score),
MPO=골수세포형과산화효소(myeloperoxidase), PR3=단백질분해효소-3(proteinase-3),
SD=표준 편차(standard deviation)

이 임상시험의 목표는 이 약을 통한 ANCA 관련 혈관염 환자에게 효과적인 치료법의 제공 가능성과, 안전성이나 유효성을 저해시키지 않으면서 글루코코르티코이드 사용을 감소시킬 수 있는 가능성을 확인하는 것이었다.

이 임상시험의 1차 목표는 아래의 2가지 일차 평가변수를 기반으로 ANCA 관련 혈관염 환자에서 관해를 유도 및 유지하기 위한 상기 치료 요법의 유효성을 평가하는 것이었다:

• 버밍엄혈관염활동점수(BVAS) 0의 달성 및 26주차 직전 4주 이내에 ANCA 관련 혈

관염에 대해 어떠한 글루코코르티코이드도 복용하지 않음으로 정의된 질병 관해 상태 환자의 비율

• 52주차까지 재발하지 않은 26주차의 관해, 그리고 BVAS 0점 및 52주차 직전 4주 이내에 ANCA 관련 혈관염 치료에 대한 어떠한 글루코코르티코이드도 복용하지 않음으로 정의된 관해 유지 상태의 환자 비율

이러한 2가지 일차 평가변수는 제I종 오류율을 0.05로 유지하도록 게이트키핑(gatekeeping) 절차를 사용하여 비열등성 및 우월성에 대해 순차적으로 검정되었다. 본 시험의 결과는 표 4에 나와 있다.

표 4: 3상 임상시험에서의 26주차 관해 및 52 주차 관해 유지(치료의향 집단)

	5. 이 약 N=166 n (%)	6. 대조약 N=164 n (%)	7. % 단위의 치료 차이 추정치[a]
26주차의 관해	120 (72.3)	115 (70.1)	3.4
95% CI	64.8, 78.9	62.5, 77.0	−6.0, 12.8
52주차의 관해 유지	109 (65.7)	90 (54.9)	12.5 [b]
95% CI	57.9, 72.8	46.9, 62.6	2.6, 22.3

CI=신뢰 구간(confidence interval)

[a] 양측 95% CI 는 무작위배정 층화 인자에 대해 보정하여 계산되어 있다.

[b] 우월성 p 값=0.013(양측)

관찰된 유효성은 관련 하위군, 즉 신규 진단 및 재발 질환을 나타낸 이들, PR3 및 MPO ANCA 양성, GPA 및 MPA, 그리고 남성과 여성에 걸쳐 일관적이었다. 배경 치료별 유효성 결과는 표 5에 나와있다.

표 5: 3상 임상시험에서의 배경 치료별 26주차 관해 및 52주차 관해 유지 (치료의향 집단)

	8. 이 약 9. n/N (%)	10. 대조약 11. n/N (%)	12. % 단위의 차이, 95% CI[a]
26주차의 관해			
리툭시맙 정맥주사를 받은 환자	83/107 (77.6)	81/107 (75.7)	1.9 (−9.5, 13.2)
시클로포스파미드 정맥 주사 또는 경구투여를 받은 환자	37/59 (62.7)	34/57 (59.6)	3.1 (−14.7, 20.8)
52주차의 관해 유지			
리툭시맙 정맥주사를 받은 환자	76/107 (71.0)	60/107 (56.1)	15.0 (2.2, 27.7)
시클로포스파미드 정맥주사 또는 경구투여를 받은 환자	33/59 (55.9)	30/57 (52.6)	3.3 (−14.8, 21.4)

[a] 비율의 차이(이 약-대조군)에 대한 양측 95% 신뢰 구간(CI)은 왈드(Wald) 방법으로 계산되어 있다.

글루코코르티코이드 독성

3상 임상시험에서 1일차부터 치료 종료까지의 평균 총 누적 프레드니손에 해당하는 용량은 대조약군(3846.9 mg)에서 이 약 투여군(1675.5mg)에 비해 약 2.3배 더 높았다.

글루코코르티코이드 독성 지수(GTI)는 체질량 지수, 포도당 내성, 지질, 스테로이드 근육병증, 피부독성, 신경정신독성 및 감염의 척도를 포함하여 글루코코르티코이드 관련 이환율을 평가한다. 더 높은 GTI는 더 큰 글루코코르티코이드 독성을 나타낸다. GTI에는 시간 경과에 따른 누적 독성을 포착하는 누적악화점수(CWS)와 시간 경과에 따른 독성의 개선 및 악화를 모두 포착하는 종합개선점수(AIS)가 포함된다.
이 약 투여군 대 대조약군의 2가지 GTI 점수(CWS 및 AIS)가 표 6에 요약되어 있다. GTI 척도는 이 시험의 이차 평가변수였으며, 다중성은 통제되지 않았다.

표 6: 3 상 임상시험에서의 글루코코르티코이드 독성 지수 결과(치료 의향 집단)

	13. 이 약 14. (N = 166)	15. 대조약 16. (N = 164)	17. 군 간 차이, 95% CI
누적악화점수(CWS)			
13주(최소 제곱 평균)	25.7	36.6	−11.0 (−19.7, −2.2)
26주(최소 제곱 평균)	39.7	56.6	−16.8 (−25.6, −8.0)
종합개선점수(AIS)			
13주(최소 제곱 평균)	9.9	23.2	−13.3 (−22.2, −4.4)
26주(최소 제곱 평균)	11.2	23.4	−12.1 (−21.1, −3.2)

4) 비임상시험 안전성 정보

안전성약리, 반복투여독성, 유전독성 및 발암성 시험 결과, 이 약의 비임상 자료는 인체에 특별한 위험이 없음을 보여주었다.

수태능 및 초기배 발생

이 약은 임상적 AUC의 최대 6.8배에 해당하는 경구투여 용량으로 햄스터의 수컷 또는 암컷에 투여되었을 때, 생식 능력(수태능) 또는 초기 발생에 영향을 미치지 않았다.

배태자 발생

이 약은 햄스터와 토끼에게 경구 투여했을 때 기형을 유발하지 않았다. 햄스터에서 임상적 AUC의 5.3배에 해당하는 노출 시 골격 변이(짧은 흉요추 과잉늑골)의 발생률 증가가 관찰되었다. 토끼에서 이 약은 임상적 AUC의 0.6배로 모체독성(유해한 임상적 징후 및 낙태)을 일으켰지만 태자독성은 일으키지 않았다.

출생 전후 발생

이 약은 임신 기간과 젖을 뗄 때까지의 수유 기간 동안 임상적 AUC의 최대 6.3배의 노출로 햄스터에게 투여했을 때 암컷 새끼에게 악영향을 일으키지 않았다. 수컷에서는 임상적 AUC의 3.7배로 음경 꺼풀 분리가 다소 지연되었다. 이 단독 소견은 독성학적 중요성이 낮은 것으로 여겨졌으며 어떠한 생식 능력의 손상과도 관련이 없었

다.

수유 중인 어미에서 이 약의 혈장 농도와 수유 중인 새끼에서의 혈장 농도를 분석한 결과 이 약이 존재하는 것으로 나타났으며, 이는 이 약이 수유 중인 햄스터의 모유로 분비될 가능성이 있음을 시사하였다.

발암성

이 약의 잠재적 발암성은 랫드와 햄스터를 대상으로 한 2년간의 시험으로 평가되었다. 수컷 랫드에서 <삭제> 약간 증가한 C세포 갑상선 선종의 발생률이 확인되었으나, <삭제> 통계적으로 유의하지 않았으며 그 발생률은 과거의 대조군 범위 내에 있었다. 약리학적으로 유의한 종인 햄스터에서는 이 약이 암을 유발하지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온보관(1～30℃), 제조일로부터 36개월

○ 제조원

수입자, ㈜메디팁, 대한민국, 서울특별시 강남구 개포로 619 10층(개포동, 서울강남우체국빌딩)
전공정위탁제조(제조의뢰자), Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France, 프랑스, 100-101 Terrasse Boieldieu Tour Fanklin La Defense 8 92042 Paris la Defense Cedex France
일부공정위탁제조(제조자), Patheon Pharmaceuticals Inc., 미국, 2110 East Galbraith Road, Cincinnati, Ohio, OH 45237, USA(완제품 제조)
일부공정위탁제조(제조자), Vifor SA (Vifor Pharma), 스위스, Route de Moncor 10, 1752 Villars-sur-Glane, Switzerland(1차포장 및 2차포장)
일부공정위탁제조(제조자), Vifor(International) Inc., 스위스, Rechenstrasse 37 9014 St. Gallen Switzerland(2차포장 및 완제품 출하)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제2호나목에 따라 재심사 부여

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

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2022.8.19.				
보완요청 일자	2022.11.4. 2023.9.8.	2022.11.4.	2022.11.4. 2023.9.8.	2023.1.20.	
보완접수 일자	2023.5.3. 2023.9.18.	2023.5.3.	2023.5.3. 2023.9.18.	2023.7.18.	
최종처리 일자	2023.9.				

[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·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

[별표1] I. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목은 ‘증상을 동반한 중증 육아종증 다발혈관염(GPA), 현미경적 다발혈관염(MPA) 성인 환자 치료로 리툭시맙 또는 시클로포스파미드 등과의 병용요법’에 대하여 새로운 신물질, 희귀의약품으로서 품목허가 신청하였음
- 국내 희귀의약품 지정되었음.(식약처 공고 제2022-263호(2022.6.3.), 문서번호: 의약품정책과-3470호(2022.5.24.))

연번	대상질환
322	증상을 동반한 중증 육아종증 다발혈관염(GPA), 현미경적 다발혈관염(MPA) 성인 환자 치료로 리툭시맙 또는 시클로포스파미드 등과의 병용요법

- 희귀지정은 pivotal 3상 임상시험에서 유효성 평가변수인 **‘52주차 관해 지속’으로 평가**되었으며, ‘프레드니손과 리툭시맙 또는 시클로포스파미드’ 투여 대비 ‘아바코판과 리툭시맙 또는 시클로포스파미드’ 투여의 우월성이 입증되었음.
- **독성, 약리에 관한 자료는 요건에 맞춰 모두 제출**되었고, 임상시험에 관한 자료 중 **가교에 관한 자료는 희귀의약품에 해당하므로 자료 제출이 면제**되며, 치료적 확증시험(3상) 자료가 제출되었음.
- 아바코판에 대한 독성시험자료는 「의약품 품목허가・신고・심사 규정」 제7조제4호 및 품목허가자료로서 적절하였음. **단회, 반복투여 시 독성이 나타나지 않았고**, 랫트 26주 및 원숭이 44주 투여 후 NOAEL에서의 노출은 RHD에서의 사람 노출량의 각각 53배와 16배에 해당하였음. 아바코판과 대사체, 공정 중간체에 대한 유전독성 시험 결과, **유전독성의 가능성은 낮을** 것으로 사료됨.
- 약리작용에 관한 시험자료가 제출되었고, **인간 보체 5a 수용체(C5aR1 또는 CD88)의 선택적 길항제로서 C5aR1의 특이적이고 선택적인 차단 효과를 입증**하였음. 여러 동물종에서 쉽게 흡수되어 광범위하게 분포되었고, 주요 배설 경로는 CYP3A4 매개 산화를 통한 대사로, 일차적으로 담즙을 통해 대변으로 배설됨. 안전성 약리 연구 결과 **core battery 기관 계통에 관련된 영향을 미치지 않았음.**
- 임상약리 연구 결과, **식사와의 병용투여가 권장**됨.
- 제출한 3상 임상시험자료에서 **리툭시맙 또는 시클로포스파미드와 글루코코르티코이드(프레드니손)의 병용투여와 비교하여 통계적으로 비열등한 26주차 관해된 환자 비율을 입증**하였고, **52주차에서 관해 유지에 대해서는 비열등성 및 우월성을 모두 입증**하였음. 다만, 국내의 경우 프레드니손은 허가가 모두 취하된 상태로 다발성 혈관염 적응증이 없으며, 시클로포스파미드에 대한 GPA/MPA 효능효과가 없음. 다발 혈관염에 허가된 의약품은 글루코코르티코이드와 병용투여하는 리툭시맙뿐이며, 핵심 임상시험에서 투여된 용법용량이 국내 기허가와 상이함. 리툭시맙의 경우 2018년도 이후 다발성 혈관염의 유지요법이 허가되었으나, 임상시험 프로토콜에 미반영됨. 핵심 임상시험(CL010_168)에서 국내에서 적응증이 없는 시클로포스파미드/아자티오프린 등의 의약품을 대조군으로 설정하였고, 국내 표준치료에 해당하는 리툭시맙의 경우, 병용투여되는 글루코코르티코이드의 용법용량이 국내 허가사항과 상이하므로, 핵심임상시험 대조군 설정의 타당성에 관한 자료가 보완자료로 제출되었음. 유효성과 관련하여 저용량 글루코코르티코이드 사용의 타당성에 대한 근거자료가 제출되어 인정가능하며, 신청사항 시정하였음.
- 또한 26주차에서 병용요법(리툭시맙 또는 시클로포스파미드) 하위계층 간 유효성이 유사하였으나, **52주차 관해 유지에서 시클로포스파미드 병용군에 비해 리툭시맙 병용투여군의 유효성이 훨씬 좋은 것으로 나타나** 52주차 우월성에 리툭시맙 병용군의 더 우월한 효과가 반영된 것으로 볼 수 있음. 보완 후 사용상의 주의사항 전문가용 정보 중 병용투여요법 하위군 분석자료 반영하여 내용 추가함
- 대조군에서 프레드니손 tapering 요법을 20주까지 적용하였고, 대조군과 시험군 모두에서 임상시험 외에 제공된 글루코코르티코이드 사용이 허용됨(리툭시맙 투여 전 전처리 요법으로 메틸프레드니솔론 등 투여, ANCA관련 혈관염의 재발 또는 악화, 부신 기능부전 등). 이차 유효성 평가변수로 사용된 GTI는 대조군의 고용량 글루코코르티코이드 대비 시험군에 허용된 저용량 글루코코르티코이드의

비교로 볼 수 있으며, **아바코판의 효능은 스테로이드 절약 효과로 활성대조군과 시험군 사이의 누적 스테로이드 용량 감소가 임상적인 의미가 있고, ANCA연관 혈관염의 제한된 치료 옵션을 고려할 때, 안전성 프로파일에 대한 유익성은 인정가능함.**

- 신청사항 관련
  - 효능효과: 문구 중 ‘active’를 ‘활동성’으로 수정하였고, 병용요법 관련하여 문구를 명확히 시정하였음
  - 용법용량: 임상시험 자료에 따르면 이 약과 병용투여되는 시클로포스포마이드 요법에 시클로포스포마이드 13주 또는 14주 투여 후 아자티오프린 또는 미코페놀레이트모페틸 유지요법이 포함되어 있어 근거자료에 따라 신청사항을 수정함. 아울러, 글루코코르티코이드 사용이 허용되는 경우(부신부전, 혈관염의 악화 또는 재발)를 명시하였음. 또한 투여를 놓친 경우에 대해서는 긴 반감기로 인해 1회 투여누락은 건너뛰고 다음 용량 복용의 타당성이 인정 가능함. CYP3A4 유도제/억제제와 병용투여시 용량조절 및 모니터링에 관하여 보완 후 강력한 CYP3A4 억제제와 병용 시 용량조절(BID→QD)을 시정함. 간장애 및 신장애 환자 관련해서는 일부 중증 환자군에 대해서는 임상경험이 없었음.
- 최신 안전성 정보(CTD 5.3.6) 제출됨

[약어 및 정의]

- 동 내용에 사용되는 약어에 대하여 설명하며 필요시 작성한다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 타브너스캡슐(아바코판), CCX168
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): C5a 수용체(C5aR, CD88로도 불림)에 대한 보체 5a(C5a)의 결합을 선택적으로 억제. ATC code L04AA59
- 약리작용 기전: 보체 5a 수용체 길항제
- 기타 약물의 간단한 설명 및 특장점: 항호중구 세포질 항체 연관 혈관염(ANCA)은 매우 다양하고 예측 불가능하며 잠재적으로 생명을 위협하는 질병이다. 치료는 보통 상당한 부작용이 있는 강력한 면역억제제를 포함한다. 완전한 무약물(drug-free) 관해를 달성할 수 있으나, 재발은 일반적이다. 장기간 질병 활동을 억제할 수 있고, 재발률을 줄이며, 신장 기능 및 삶의 질과 관련된 건강상태를 개선할 수 있는 새로운 안전한 치료법에 대한 미충족 수요가 있다. 경구 글루코코르티코이드 치료를 줄이거나 결국 제거 하는 것이 새로운 치료 접근법의 핵심 목표가 되어야 할 것이다. 아바코판(CCX168)은 선택적으로 보체 5a(C5a, 아나필라톡신과 보체 연쇄작용의 말단 보체)의 C5a수용체에 대한 결합을 억제한다. C5aR은 C5a에 대한 G단백질 연결 수용체이다. 아바코판은 C5a가 C5a에 결합하려는 것을 차단하고 C5a유도 세포 신호전달을 억제한다. 보체계는 ANCA연관 혈관염에서 관찰된 괴사성 염증에 기여하는 것으로 여겨진다. 아바코판은 보체 연쇄반응의 말단 부분에 작용하고, 나머지 보체계(C3a, C3b와 막공격 복합체C5b-9포함포함)는 영향을 받지 않는다. 아바코판은 사람에게 투여되었을 때 순환보체, 수용성막공격 복합체 또는 프로퍼딘 수치에 영향을 주지 않는 것으로 확인되었다. 아바코판은 ANCA연관 혈관염에 대해 새롭게 개발된 경구 투여의 최초의 C5aR길항제 치료 신약이다. C5a와 C5aR의 상호작용 중단은 호중구 모집과 활성화를 감소시켜 염증 반응을 줄이고 내피세포 활동을 감소시킬 것으로 예상된다. 혈관 내피에서 염증 반응의 억제가 질병 관해를 유도하는 핵심으로 생각된다. 아바코판이 C5a와 그 수용체의 상호작용을 방해하기 때문에, 보체 경로 후속 단계를 손상시키거나 막공격복합체의 조립을 방해하지 않는다. 이는 면역체계의 다른 보체

에 아바코판이 해로운 영향을 미칠 가능성을 최소화한다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 아바코판(Avacopan) (코드명 CCX168)은 C5a 수용체(C5aR, CD88로도 불림)에 대한 보체 5a (C5a)의 결합을 선택적으로 억제한다. C5a는 보체 연쇄반응의 말단 구성요소이다. 아바코판은 항호중구 세포질 항체(anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA) 연관 혈관염을 위한 새로운, 경구 투여용, 혁신 신약 C5aR 길항제 치료제로서 개발되고 있다.
- ANCA 연관 혈관염은 일군의 소혈관 혈관염으로 구성되며, 두 가지 주요 형태로는 육아종증 다발혈관염(granulomatosis with polyangiitis, GPA)과 현미경적 다발혈관염(microscopic polyangiitis, MPA)이 있다. 이 희귀 질병들은 호중구 발현 항원인 골수세포형과산화효소(myeloperoxidase, MPO)와 단백질가수분해효소 3(proteinase 3, PR3) 에 대항하는 순환하는 항체 생산을 특징으로 하고 보체 활성화와 C5a 생산에 관여한다. 임상적으로, ANCA 연관 혈관염은 피부 소견에서 사구체신염과 생명을 위협하는 폐출혈까지 일련의 광범위한 질병 민감도와 증상으로 나타날 수 있다.
- 치료하지 않은 상태로 방치되면, GPA 또는 MPA 환자의 80%는 질병 발현으로부터 2년 이내에 사망한다(Mukhtyar et al, 2008). 시클로포스파미드+글루코코르티코이드 또는 리툭시맙+글루코코르티코이드가 현재 ANCA 연관 혈관염에 대한 표준치료로 간주되고 있다(Yates et al, 2016; Jayne et al, 2003; Jones et al, 2010; Stone et al, 2010). 이 치료법들이 소개된 이후로 사망률은 감소했으나, GPA 환자들은 건강한 대조군에 비해 9배 높은 질병 첫 해 감염, 혈관염 및 신장병으로 인한 사망 위험을 가지고 있다(Luqmani et al, 2011). 환자의 11% 가 진단 후 첫 해 내에 사망하는 것으로 추정되고(Little et al, 2010; Flossmann et al, 2011) 대부분의 사망(59%)이 해당 질병 그 자체보다는 사용된 약물에 기인한 것이다(Little et al, 2010).
- 시클로포스파미드+글루코코르티코이드 또는 리툭시맙+글루코코르티코이드가 현재 ANCA 연관 혈관염에 대한 표준치료로 간주되고 있다(Yates et al., 2016; Jayne et al., 2003; Jones et al., 2010; Stone et al., 2010).
- ANCA 연관 혈관염 환자의 치료에 있어서 상당한 총족되지 않은 의학적 요구가 남아 있다. 이들은 다음을 포함한다:

  1. 관해가 달성된 후 ANCA 연관 혈관염의 낮은 지속된 관해율 및 높은 재발율
  2. 신장 기능에 대한 제한된 효능
  3. 글루코코르티코이드로 인한 부작용

  장기적인 질병 활성도 억제, 재발율 감소, 신기능 개선, 건강 관련 삶의 질 개선, 그리고 치료와 관련된 독성의 최소화에 초점을 맞춘 새로운 안전한 요법에 대한 충족되지 않은 요구가 있다. 경구 글루코코르티코이드 치료를 경감시키거나 제거하는 것이 새로운 치료 접근법의 중요한 목표가 되어야 한다.
- ANCA 연관 혈관염의 발병기전에서 C5a 와 그 수용체인 C5aR 의 중추적 역할은 분명하다(Halbwachs and Lesavre, 2012; Furuta and Jayne, 2013; Kettritz, 2014). C5a 는 호중구를 준비시켜 ANCA 유도 호중구 활성화를 강화시킨다(Schreiber et al, 2009). 호중구는 내인성 프로퍼딘(properdin) 분비를 통해 대안 보체 경로를 활성화시키고, 호중구는 또한 종양괴사인자 α 와 같은 염증성 사이토카인에 의해 자극되었을 때 C5a 를 방출한다(Camous et al, 2011). C5aR 에 대해 작용하는 C5a 는 강력한 호중구 화학유인물질이자 작용제로, 종양괴사인자 활성화 $\alpha M\beta 2$ (Mac-1)-인테그린과 방관자 호중구 상 세포간부착분자-3 또는 불활성화 보체 분획 3b 의 상호작용을 통한 동형성 호중구 응집을 촉발한다(Hammerschmidt et al, 1981). 비활성화된 호중구에 있어서 변형가능성은 사구체에서와 같이 작은 혈관을 통한 흔들리지 않는 이동을 하는데 중요하다. C5a 는 특히 ANCA 존재 시 호중구의 변형가능성을 감소시킨다(Tse et al, 2005). 내피 부착 호중구에 결합

된 ANCA 는 전통적인 보체 경로를 활성화시킨다(Huugen et al, 2007). 마지막으로, C5a 는 내피세포를 활성화시켜 수축을 촉진하고 투과성을 증가시킨다(Foreman et al, 1994; Schraufstatter et al, 2002).

- 쥣과 모델은 대안 보체 경로 활성화가 MPO ANCA 유도 사구체신염의 발생에 결정적임을 보여 주었다. 항C5 치료는 코브라 독액 인자를 사용한 보체 고갈(Xiao et al, 2007)과 마찬가지로 이 사구체신염을 예방할 수 있다(Huugen et al, 2007). 나아가, 보체 인자 B(대체 경로 활성화를 위한 필수 인자) 유전자 제거 마우스는 ANCA 유도 사구체신염 발생으로부터 보호된다. 중요한 것은, 아바코판에 의한 C5aR 차단은 항-MPO 쥣과 모델에서 ANCA 유도 사구체신염의 발생을 예방한다(모듈 2.6.2 섹션 2.2; Xiao et al, 2014).
- 혈장 C5a는 병세가 호전 중인 환자에 비해 활성 ANCA 혈관염 환자에서 유의하게 더 높았다(Gou et al, 2012). 또 다른 연구에서 활성 ANCA 혈관염 환자의 혈장과 소변에서 C5a 가 증가했다(Yuan et al, 2012). 선택적 C5aR 억제제로서, 아바코판은 ANCA 연관 혈관염 환자에서 잠재적으로 해로운 이러한 C5a 효과를 차단할 수 있다. 아바코판 임상 개발에 대한 주요 적응증은 ANCA 연관 혈관염이다. 아바코판은 보체 3사구체병증과 화농땀샘염 환자에서도 연구되고 있는 중이다.
- 국내・외 개발현황에 관한 자료 : 일본허가(2021.9.27.), 미국허가(2021.10.07.), 유럽허가(2022.01.11.)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

1.3.1 개요

- ANCA 연관 혈관염(AAV)은 **소혈관의 괴사와 염증세포 침투가 특징인 희귀 자가면역질환**임. 육아종증 다발혈관염(GPA) 및 현미경적 다발혈관염(MPA)은 ANCA 연관 혈관염의 가장 일반적인 하위유형임.
- **이러한 희귀질환들은 보체 활성화 및 C5a 생성을 포함**함. ANCA 연관 혈관염의 발병기전에서 C5a와 그 수용체인 C5aR 수용체의 중심 역할은 명백함. C5a는 호중구를 자극 및 유발하며 ANCA 유도 호중구 활성화를 강화함. 호중구는 내인성 프로페르딘 분비를 통해 스스로 보체 대체경로를 활성화할 수 있으며, TNF(Tumor Necrosis Factor, 종양괴사인자)-α와 같은 염증성 사이토카인에 의해 자극될 때에는 C5a를 생성하는 데에 기여함. C5aR에 작용하는 C5a는 강력한 호중구 화학유인물질이자 작용제임.
- 생물학에서의 유사성, 임상 특성과 질병의 경과, 호중구 성분을 표적으로 하는 자가항체(예: 항-호중구 세포질 항체(ANCA))의 공동 존재 및 치료법에 대한 반응의 유사성으로 인해, GPA와 MPA는 임상 연구와 임상 지침에 항상 함께 포함됨. ANCA 연관 혈관염의 세번째 형태인 호산구 육아종증(EGPA, 이전의 Churg-Strauss 증후군)는 별개의 병태생리학적 특성과 임상 경과를 지니고 있으며, 치료 패러다임이 상이함. 따라서, 호산구 육아종증(EGPA)는 아바코판 개발 프로그램에 포함되지 않았으며, 이번 신청 목적에서 ANCA 연관 혈관염은 GPA와 MPA를 의미함.
- GPA와 MPA의 임상 경과는 관련된 기관계, 중증도(생명 위협, 장기 위협 또는 국소적), 유도 요법에 대한 반응, 성공적인 유도 요법 이후 재발 빈도 등에 따라 다양함. 환자들은 활동성 혈관염과 치료 효과의 결과로 급성 및 장기 사망 위험이 높으며, 시간의 경과에 따라 장기 손상도 누적됨.
- ANCA 연관 혈관염 환자들은 질병과 치료로 인해 합병증의 위험이 있음. 활동성 질병과 치료의 결과로 인하여, 사망률이 시간에 따라 누적됨. 최근 추정치에 따르면 면역억제요법에도 불구하고 5년 생존율은 약 75%임. 사망률은 첫 해의 감염과 이후 활동성 혈관염의 결과로 인해 주로 발생함. 환자들은 일반 인구에 비하여 사망 위험이 2.7배 높음.
- 국내에서 최근 조사된 통계자료인 2020년 희귀질환자 통계 연보에 따르면, 2019년 신규발생자 중 당해년도 사망한 환자의 수는 GPA의 경우 64명중 7명(11%), MPA의 경우 163명중 30명(18%)으로 문헌자료에서 알려진 사망률에 비해 높은 사망율을 보임

1.3.2 증상

- **GPA**는 가장 일반적으로 proteinase 3 (PR3) 항원을 표적으로 하는 ANCA와 관련이 있음. GPA는 모든 장기나 조직에 영향을 미칠 수 있음. 그러나 GPA의 전형적인 임상적 특징은 하기도, 상기도 및 비강의 침범이며, 신장 침범 역시 흔하게 관찰됨
- **MPA**는 GPA와 많은 임상적, 병리학적 특징을 공유함. 그러나 MPA는 생검을 통해 육아종 형성의 부재, 괴사성 혈관염의 존재, 골수세포형과산화효소(MPO) 항원을 표적하는 ANCA의 높은 빈도로 구별될 수 있음. MPA은 종종 신장에 영향을 미치지만 하기도 침범도 종종 관찰됨
- GPA와 MPA는 여러 장기에 영향을 미치는 전신성 염증 상태이며, 생명을 위협하고 장기간 장애와 관련이 있음. 현재의 표준 치료법에도 불구하고 GPA와 MPA는 높은 초기 사망률, 말기 신부전, 질병의 재발, 누적된 만성적인 손상 및 글루코코르티코이드 이상반응과 같은 임상적 위험과 관련 있어, 삶의 질 저하, 피로, 기능 상태 저하를 보고하는 환자들에 기여함.
- 임상적으로 ANCA 연관 혈관염은 피부 증상에서 사구체신염, 치명적인 폐출혈에 이르기까지 질병의 다양한 중증도와 증상을 보일 수 있다. 치료하지 않고 방치되면 GPA와 MPA 환자의 80%는 발병 2년 이내에 사망함.

1.3.3 진단

- 2022년 미국 류마티스 학회/유럽 류마티스 학회 가이드라인에 따른 ANCA 연관 혈관염에 대한 분류 기준

<GPA와 MPA 분류 기준>

질병명	분류 기준(classification criteria)
육아종증 다발혈관염 (GPA)	혈관염의 모방을 제외하고, 중/소혈관 혈관염을 진단받은 환자는 10개 항목에 대한 누적 점수가 5점 이상일 때 GPA로 분류된다. <임상기준> - 피가 섞인 코 분비물, 코딱지 또는 비부비동 막힘(+3); 연골 침습(+2); 전도성 또는 감각신경성 난청(+1); <실험실 수치, 영상, 생검 기준> - ANCA 또는 항단백질분해효소 3 ANCA 양성(+5); 흉부 영상에서 폐 결절, 종괴 또는 공동 현상(+2); 생검에서 육아종 또는 거대 세포(+2); 영상에서 비강/부비동에서 염증 혹은 경화(+1); 무면역침착 사구체신염(+1); 핵 주위 ANCA 또는 항골수과산화효소 ANCA 양성(-1); 호산구 수 1×10^9/L 이상(−4)
현미경적 다발혈관염 (MPA)	혈관염의 모방을 제외하고, 중/소혈관 혈관염을 진단받은 환자는 누적 점수가 5점 이상일 때 MPA로 분류된다. <임상기준> - 비강의 증상 또는 징후(-3); <실험실 수치, 영상, 생검 기준> - 핵주변 ANCA 또는 항골수과산화효소-ANCA 양성(+6); 무면역 사구체신염(+3); 폐 섬유증 또는 간질성 폐질환(+3); 세포질 ANCA 또는 항단백질분해효소3 ANCA 양성(-1); 호산구 수1×10^9/L 이상 (−4)

출처: Joanna C Robson, 2022, Ravi Suppiah, 2022

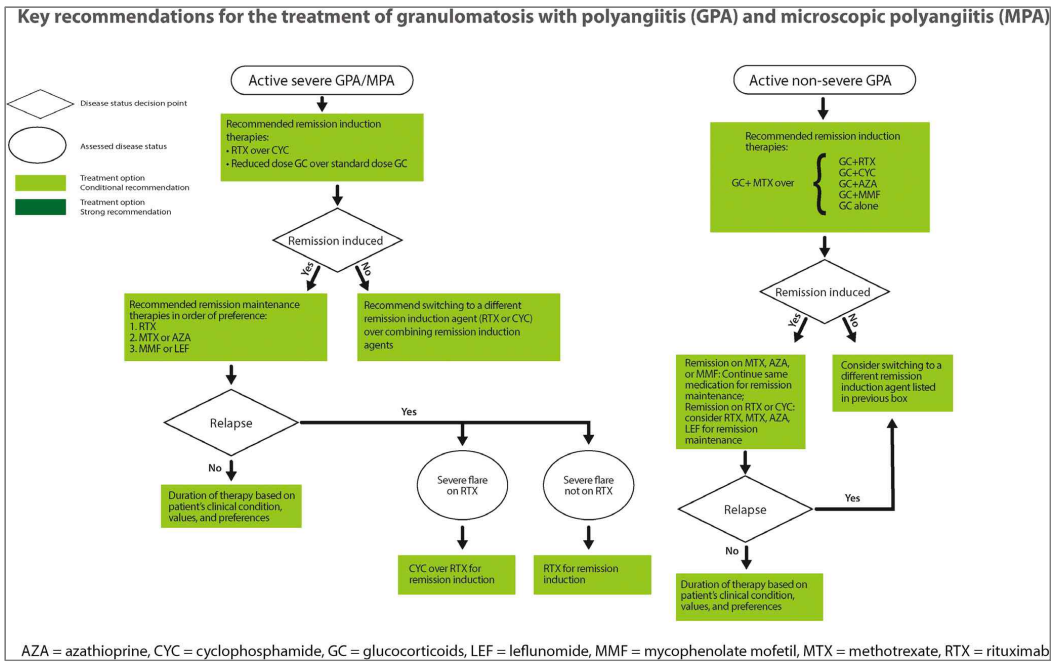
1.3.4 치료

- GPA와 MPA는 환자들이 휴지기와 악화 단계를 경험하는 재발 완화형 질환임. 두 질병에 대한 치료

는 악화 상태에 있는 환자의 관해를 유도하는 강력한 면역억제의 초기 단계와 이후의 악화를 예방할 수 있는 일반적으로 덜 강력한 유지 단계로 이루어져 있음. 이는 AAV 치료를 받는 환자가 감염을 포함한 잠재적인 결과와 악성 종양의 장기간 위험 증가와 함께 면역억제 요법에 장기간 노출된다는 것을 의미함.

- 2021년 미국 류마티스 학회(ACR)에서 발행한 ANCA 연관 혈관염 치료 가이드라인에 따르면, 치료는 중증도에 따라 구분하며 이에 따라 치료방법에 차이가 있음. 중증도는 아래의 기준에 따라 구분함
  - 중증 질환: 생명 위협 또는 장기 위협의 징후가 있음 (예: 폐포 출혈, 사구체신염, 중추신경계 혈관염, 다발성 단신경병증, 심장 침범, 장간막 허혈, 하지 허혈)
  - 비중증 질환: 생명 위협 또는 장기 위협의 징후가 없음 (예: 비부비동염, 천식, 가벼운 전신 증상, 단순한 피부 질환, 가벼운 염증성 관절염)

<미국 류마티스 학회(ACR)에서 발행한 ANCA 연관 혈관염 치료 가이드라인>



출처: Chung SA, 2021

- GPA와 MPA의 치료는 **유도 요법과 유지 요법의 두 단계**로 나뉘며, 환자는 질병의 활성도에 따라 두 단계 사이를 오가며 혈관염 전문 의사의 장기간 추적이 중요함
  - **유도 요법**: 유도 요법의 선택은 크게 질병의 활동성과 중증도에 따라서 결정
    - **비중증 질환**: 대부분 경구 메토트렉세이트(methotrexate, MTX) 또는 미코페놀레이트모페틸(mycophenolate mofetil, MMF) 로 치료.
    - **중증 활동성 질환**: 고용량 글루코코르티코이드의 정맥 주사와 함께 시클로포스파미드(cyclophosphamide, CYC) 또는 리툭시맙(rituximab, RTX)의 투여.
  - **유지 요법**: 일단 관해 상태에 도달하면 유도 요법에서 사용했던 면역억제제를 중단하고 아자티오프린(azathioprine, AZA) 또는 메토트렉세이트를 투여하는 것으로 전환하며, 시간의 경과에 따라 글루코코르티코이드의 투여량을 점진적으로 줄이는 것을 목표로 함. 적어도 18~24개월까지 유지 요법을 유지하며, 이후에는 아자티오프린 또는 메토트렉세이트 테이퍼링 요법을 적용. 관해 유지를 위한 리툭시맙의 사용도 확립됨.
- 현재 국내에는 ANCA 연관 혈관염 치료 가이드라인의 부재로 인하여, 치료 시 미국이나 유럽의 치료 가이드라인을 따르고 있음. **2016 EULAR 가이드라인에서는 ANCA 연관 혈관염의 표준 치료가 고용량의 글**

루코코르이코이드와 시클로포스파미드 또는 리툭시맙으로 정의하고 있음.

- 2010년부터 2018년 심평원 자료를 분석한 바에 따르면, ANCA 연관 혈관염 환자 2,097명 중 글루코코르티코이드를 1년 이상 사용한 환자는 1,037명(49.5%), 시클로포스파미드를 사용한 환자는 1,022명(48.7%)로 두 약제가 가장 널리 사용되는 것을 알 수 있음. 또한, 아자티오프린/미조리빈을 사용한 환자는 835명(39.8%), 리툭시맙을 사용한 환자는 250명으로 11.9%이었음.
- **국내**에서 **리툭시맙은 글루코코르티코이드와 결합하여 관해를 유도 및 유지요법으로 승인**되어 있음. 반면, **시클로포스파미드는 허가사항에 현재 신청하고자 하는 적응증에 대해 명시되어 있지는 않으나, 임상에서 글루코코르티코이드와 병용하여 사용**함. 두 가지 치료 요법 모두 글루코코르티코이드과 병용하여 사용되는데, 글루코코르티코이드는 감염 위험 증가, 당뇨병 발생 혹은 악화, 고지혈증, 고혈압, 심혈관 질환, 근병증, 골다공증, 무혈성 뼈 괴사, 녹내장, 백내장, 피부 질환, 근력 약화, 정신 장애 및 기타 쇠약해지는 이상반응과 연관되어 있음.

- 현재 널리 사용되고 있는 효과적인 치료법에도 불구하고 ANCA 연관 혈관염 환자 치료에는 충족되지 못한 다음과 같은 중요한 의학적 요구들이 남아있음
  - 관해에 도달한 뒤 ANCA 연관 혈관염 관해율의 낮은 지속성 및 높은 재발률
  - 신장 기능에 대한 제한된 효능
  - 글루코코르티코이드로 인한 부작용
- 본 신청품목인 Avacopan은 GPA 및 MPA 치료에 대한 리툭시맙 또는 시클로포스파미드 요법과의 병용으로 사용하기 위하여 개발된 새로운 **최초의 경구투여형 C5aR 길항제**임. 글로벌 핵심 3상 임상시험에서 활성 대조군인 프레드니손 투여군과 비교하여 52주차에 관해 유지, 재발율, 추정 사구체여과율(eGFR)의 개선에 있어 ANCA 연관 혈관염 환자에서 임상적으로 관련된 개선을 보임. 또한, 글루코코르티코이드 관련 부작용 감소와 글루코코르티코이드 독성 지수(GTI)를 통해 글루코코르티코이드 치료의 필요성에 있어 임상적으로 유의미한 감소를 보임.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- Fisrt in Class 의약품으로 유사품목 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

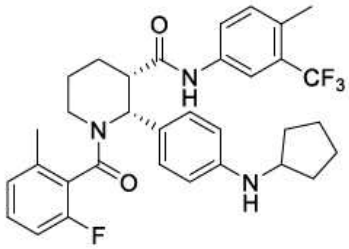
- 국내 승인된 임상시험계획: 해당사항 없음
- 희귀의약품 지정: 식약처 공고 제2022-263호(2022.6.3.), 문서번호: 의약품정책과-3470호(2022.5.24.)

연번	성분명 및 제형	대상질환
322	아바코판(캡슐제)	증상을 동반한 중증 육아종증 다발혈관염(GPA), 현미경적 다발혈관염(MPA) 성인 환자 치료로 리툭시맙 또는 시클로포스파미드 등과의 병용요법

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명	분자식	구조식
아바코판	Avacopan	$C_{33}H_{35}F_4N_3O_2$ (M.W 581.64)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 첨가제의 종류를 기재한다 (양은 제외)

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) ■ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 ■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 ■ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25±2℃/60±5% RH	이중 LDPE 백	적합
가속시험	40±2℃/75±5% RH		적합

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25±2℃/60±5% RH	HDPE병	적합
가속시험	40±2℃/75±5% RH	PP캡	적합

- 가혹시험: 제출(온도, 수분, 광 등)

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온보관(1~30℃)

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 36개월)은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 자료 면제인 경우 해당 사유, 관련 규정 및 조항을 기재한다.

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #
단회투여 독성시험	랫트 (SD)	PO	단회	5, 25, **100**	Yes	PC0381_168_a PC0381_168_b
반복투여 독성시험	랫트 (SD)	PO	7일	3, **100**	No	PC0374_168 PC0374_168_a
		PO	29일	5, 25, **100**	Yes	PC0384_168
		PO	13주 4주 회복	3, 15, **100**	Yes	PC0356_168
		PO	26주 6주 회복	5, 15, 100, **200**(100 BID)	Yes	PC0655_168
	햄스터 (Golden Syrian)	PO	7일	10, 100, **200** 50, 100, 300 BID	No	PC0657_168
		PO	13주 4주 회복	10, 30, 100, **1,000**(500 BID)	Yes	PC0677_168 PC0677_168_a
	원숭이 (cynomolgus)	PO (비위관)	Phases 1-3: 4일 Phase 4: 2일	Phases 1- 3: 3, 50, **65** Phase 4: 80, **120**	No	PC0383_168_a PC0383_168_b
		PO (비위관)	4주 2주 회복	5, 15, **50**	Yes	PC0385_168
		PO (gavage 및 비위관)	13/20주 6주차에 투여방법 변경	5, 15, **30**	Yes	PC0357_168 PC0357_168_a
		PO (gavage 및 비위관)	39/44주 5주차에 비위관투여에서 gavage로 투여방법 변경, 26주차에	5/7.25, 15/22.5, **30/45**(15/22.5 BID)	Yes	PC0654_168

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #
				투여용량 (부피) 변경			
유전독성 시험	복귀돌연변이	*Salmonella typhimurium*	*in vitro*	52±4hr ±S9	(S9 ±) (6.67, 10,) 33.3, 100, 333, 1000, 3330, 5000 ug/plate	Yes	PC0378_168
	염색체 이상	Mouse lymphoma L5178Y	*in vitro*	4h ±S9 24h -S9	(-S9) ~1000 ug/mL (+S9) ~1000 ug/mL	Yes	PC0379_168
	소핵	랫트 (SD)	PO	2일(M)	500, 1000, **2000**	Yes	PC0320_168
발암성 시험		랫트 (SD)	PO	M 97주 F 92주	10, 30, 100 QD	Yes	PC0675_168
		햄스터 (Golden Syrian)	PO	M 98주 F 92주	10, 30, 100 QD	Yes	PC0674_168
내약성 및 TK		햄스터 (Golden Syrian)	PO	비임신동물 1일 임신동물 Gestation days 6-12	50, 100, **300**(100, 200 BID); 0 (PEG-400/Kolliph or vehicle)	No	PC0648_168
생식·발생독성 시험	수태능 Seg I	햄스터 (Golden Syrian)	PO	M 28 F 15	10, 30, 100, **1000**(500 BID)	Yes	PC0670_168
	배태자 발생 Seg II	햄스터 (Golden Syrian)	PO 용량증량	임신 6-12일	10, 30, 100 (QD) 200, **1000** (100, 500 BID)	Yes	PC0667_168
		햄스터 (Golden Syrian)	PO	임신 6-12일	10, 30, 100 (QD) **1000** (500 BID)	Yes	PC0671_168
		토끼 (NZW)	PO 용량증량	임신 6-18일	10, 30, 100, **200**, 300, 1000 100 (50 BID)	Yes	PC0666_168
		토끼 (NZW)	PO	임신 6-18일	10, 30, **200**	Yes	PC0672_168
	출생 전후 발달 Seg III	햄스터 (Golden Syrian)	PO	임신6일~ 출생20일	10, 30, 100 (QD) **1000** (500 BID)	Yes	PC0673_168
면역독성 시험	항원성	랫드 (Fisher)	PO	28일	3, 15, **100**	Yes	PC0496_168
	기타면역독성	-	-	-	-	-	-
의존성 시험		-	-	-	-	-	-
국소독성시험 (국소내성시험)		-	-	-	-	-	-
광독성		BALB/c 3T3 mouse fibroblasts	*in vitro*	-	0.18-10.0 μg/mL	Yes	PC0663_168
		자외선 및 가시광선 흡수	-	-	-	No	PC0664_168

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #
	(290~700nm)					
출발물질, 중간체 및 불순물 등						
유전독성	The Derek Nexus System (Derek KB 2014 1.0 and Derek KB 2015 2.0) Leadscope Model Applier (Versions 2.0.3 and 2.0.4)	in silico	-	-	No	PC0678_168_b PC0679_168 PC0714_168 PC0730_168
	Salmonella typhimurium, E. coli WP2 uvrA	in vitro	±S9	[M1]	Yes	PC0488_168
	Salmonella typhimurium, E. coli WP2 uvrA	in vitro	-	[아닐린(C0332414), 대사체 M6] Preliminary toxicity assay 6.67~5000 ug/plate Mutagenicity assay 15.0, 50.0, 150, 500, 1500, 5000 ug/plate	Yes	PC0719_168
	Salmonella typhimurium, E. coli WP2 uvrA	in vitro	(±S9)	[공정 중간체 C0340809] Preliminary toxicity assay 6.67~5000 ug/plate Mutagenicity assay 5.00, 15.0, 50.0, 150, 500, 1500, 5000 ug/plate	Yes	PC0729_168

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 수컷 및 암컷 마우스에서 0(부형제: 70:30 PEG-400/Kolliphor HS-15), 5, 25, 100mg/kg의 아바코판을 단회 투여하였을 때, 14일 관찰기간 종료시점까지 모든 동물이 생존하였고, 약물로 인한 임상결과는 관찰되지 않았으며, 체중이나 음식물 소비에 대한 영향도 없었다. 모든 동물에서 수집된 혈액 샘플에서 임상화학, 혈액학, 소변검사 또는 응고검사 결과가 양호하였다. 부검 결과에서도 발견사항이 없었다. **NOAEL 100mg/kg** (투여 최대용량)

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 아바코판은 햄스터(최대 13주, 4주 회복), 랫트(최대 26주, 6주 회복) 및 원숭이(최대 44주, 6주 회복)에 대한 반복투여 독성연구에서 평가되었다. 만성 연구에서 용량제한 효과나 표적독성기관이 언

급되지 않았다. 사용된 최대 용량 수준은 용량 부피 및 제형 농도, 제형 내약성을 기반으로 하는 가능한 최대 용량 수준으로, 노출을 더욱 극대화하기 위하여 모든 만성 연구에서 1일 2회 투여가 사용되었다. 또한 햄스터와 원숭이에서 포화 흡수가 관찰되었다. 따라서 반복투여 독성 프로파일은 가능한 범위까지 탐구되었다. 아바코판은 햄스터에서 최대 1000mg/kg/day, 랫트에서 200mg/kg/day, 원숭이에서 45~50mg/kg/day의 용량에서 내약성이 우수하였다. 이러한 용량은 제형을 최적화한 후 각 종에서 경구투여 후 최대 전신노출과 관련이 있었다. 만성(26주 및 44주) 독성학 연구는 vehicle 관련 임상관찰(100mg/kg/day 이상의 용량에서 원숭이의 위장 효과 및 랫트에서의 경미한 임상 병리학 효과)로 제한되었으며, 그 크기, 변화의 방향, 가역성 및 기타 임상적 또는 미시적 상관관계의 부재에 근거할 때 유해한 것으로 간주되지 않았다.

- (랫트) 4주, 13주 및 26주 반복투여 GLP 시험에서 0(부형제), 3, 5, 15, 25 또는 100mg/kg/day QD 또는 200 mg/kg/day(100 mg/kg BID) 용량의 아바코판을 경구위관영양을 통해 투여하였을 때, 모든 용량에서 임상 징후, 체중, 음식물 소비, 안과학, 임상, 또는 해부 병리학 평가에 대해 아바코판 관련 변화는 발생하지 않았다.

: 4주 반복투여 시험의 100 mg/kg/day 그룹의 수컷 1 마리가 제9일에 죽은 채 발견되었으나, 위관영양투여 과실을 시사하는 식도와 폐 현미경 결과와 다른 고용량 동물에서 유사한 결과가 발생하지 않았기에 시험약과 관련된 것으로 간주되지 않았다. 회복기 종료시점에서 100mg/kg/day를 투여받은 암컷 랫트에서 망상적혈구 수가 증가하였고, ≥25mg/kg/day를 투여받은 수컷 랫트에서 프로트롬빈 시간 증가를 보였다. 13주 반복투여 시험에서는 유사사례가 관찰되지 않았고, 용량간 반응 불일치에 근거하여 치료와 관련성이 낮은 것으로 판단하였다. 4주 반복투여 시험의 100mg/kg/day 투여받은 암컷에서 ALT 활성의 미미한 증가가 투여기 종료 시점에 나타났으나, 시험약과 관련되지 않았고, 미미한 변화수준, 가역성 및 정상 변동성 범위 내에 속하는 평균/개별 수치로 독성학적으로 유의성 있는 것으로 간주되지 않았다. Cmax 및 AUC0-24hr는 5~25mg/kg/day 범위에서 대체로 용량에 비례하였고, 25~100mg/kg/day 범위에서는 용량비례 미만이었다. 노출의 성별 차이는 2배 미만이었으며, 1일 및 4주동안 대체로 유사하여 축적이 없음을 시사하였다. NOAEL 100mg/kg/day, 4주 혈장 AUC0-24hr 50,000 ng・hr/ml (수컷) 및 67,200 ng・hr/ml (암컷)

: 13주 반복투여 시험에서 중간 및 고용량 그룹에서 드문 침분비가 나타났다. 시험 종료시점에서 AST, ALT, 소르비톨 탈수소효소 활성이 100mg/kg/day 암컷 2마리에서 경도로 증가했다. 증가 정도가 작고, 낮은 발생률을 감안하여 부수적인 것으로 간주되었다. 종료 또는 회복 부검에서 대조그룹의 췌장에 미미한 현미경상 결과가 존재하였으나, 치료그룹에서는 용량반응을 보이지 않았고 과거 대조군 동물에서 관찰된 정도와 유사한 빈도로 발생하였다. 혈장 Cmax 및 AUC0-24hr의 증가는 대체로 용량 비례 정도 미만이었다. Cmax 및 AUC0-24hr 수치는 1일보다 91일에 약간 더 높았는데, 이는 랫드에서 반복 투여 이후 아바코판의 잠재적 축적을 가리켰다. 성별차이는 2배 이하였고, 대사체(M1)의 노출은 성별차이가 2배 미만이었다. NOAEL 100mg/kg/day, 13주 혈장 AUC0-24hr 56,637 ng・hr/ml (수컷) 및 113,993 ng・hr/ml (암컷), 대사체 M1 AUC0-24hr 9,540 ng・hr/ml (수컷) 및 16,700 ng・hr/ml (암컷)

: 26주 반복투여 시험에서는 200mg/kg/day 암컷에서 미미하게 낮은 평균 적혈구 용적 및 평균 적혈구 헤모글로빈, 미미하게 높은 ALT, ≥100mg/kg/day 수컷 및 200mg/kg/day 암컷에서 미미하거나 약간 높은 절대 림프구 수치, 200mg/kg/day 수컷에서 미미하게 낮은 콜레스테롤 농도와 약간 더 높은 소변 부피, ≥100mg/kg/day 암컷에서 미미하게 낮은 칼슘농도를 보였다. 아바코판 및 대사체 M1에 대한 노출은 5~100mg/kg/day 용량범위에서 비례정도 미만으로 증가했다. 26주에 아바코판의 노출이 경미하게 증가하였고, M1에 대한 노출은 100mg/kg/day 그룹 대비 200mg/kg/day 그룹에서 2배의 증가를 나타냈다. 성별차이는 없었고, 인간에서 부수적인 대사체인 M6 노출은 거의 용량비례적으로 증가했으며, 성별간 2배를 초과하는 차이를 보였다(암컷이 더 높음). 200mg/kg/day 그룹에서 1주 대비 26주에서 대사체 M1 및 M6에 대한 노출에서 약 2~3배 증가가 관찰되었고, 아바코판 및

M1에 대한 축적이 3주까지 발생하였다. NOAEL 200mg/kg/day. 200mg/kg/day를 26주 투여한 후 아바코판의 AUC0-24hr 및 Cmax 82,700 ng・hr/ml, 6,100 ng/ml (수컷) 및 106,000 ng・hr/ml, 7,370 ng/ml (암컷), M1의 AUC0-24hr 및 Cmax 7,090 ng・hr/ml, 545 ng/ml (수컷) 및 3,780 ng・hr/ml, 214 ng/ml (암컷), M6의 AUC0-24hr 및 Cmax 6,280 ng・hr/ml, 481 ng/ml (수컷) 및 14,600 ng・hr/ml, 697 ng/ml (암컷). 100 mg/kg/day BID 투여시 AUC0-24hr 및 Cmax 82,700 ng・hr/ml, 6,100 ng/ml (수컷) 및 106,000 ng・hr/ml, 7,370 ng/ml (암컷)

- (햄스터) 7일(non GLP) 및 13주(GLP) 시험에서, 0(부형제), 10, 30, 100 또는 200 mg/kg/day QD 또는 50, 100, 300, 500 mg/kg BID 용량의 아바코판을 경구위관영양을 통해 투여하였을 때, 모든 용량에서 임상 징후, 체중, 음식물 소비, 안과학, 임상, 또는 해부 병리학 평가에 대해 아바코판 관련 변화는 발생하지 않았다.

: 7일 반복투여 non-GLP 시험에서 1~100mg/kg 용량까지 용량비례적으로 증가하였고, 100 과 200mg/kg 용량군 사이에서는 노출의 차이가 관찰되지 않았다. 성별 차이는 없었고, 축적은 관찰되지 않았다. 최대 전신노출은 100mg/kg BID에서 달성되었다. NOAEL 200mg/kg/day

: 13주 반복투여 GLP 시험에서 16건의 사망이 발생하였으며, 우발적이거나 치료와 관련된 것으로 간주되었지만 아바코판에 기인하지 않았다. (대조군 2마리, 10mg/kg/day 5마리, 30mg/kg/day 4마리, 100mg/kg/day 4마리, 500mg/kg/dose 1마리) 평균 중성지방 농도가 100mg/kg/day 수컷에서 45.0%, 1000mg/kg/day(500mg/kg BID) 수컷에서 74.3% 더 높았다. ALT, AST, 인 수치가 1000mg/kg/day(500mg/kg BID) 투여군에서 각각 105%, 45.7%, 26.9% 더 높았다. 암컷에서는 이러한 증가가 관찰되지 않았다. 육안 또는 현미경상 병리학 변화는 없었기 때문에 이러한 영향은 부정적인 것으로 간주되지 않았다. 중성지방 수치는 4주 회복 후 정상화되었다. 고용량(500mg BID) 투여군에서 절대 및 상대 간중량이 QD 투여 대조군과 비교시 통계학적으로 유의할만하게 증가하였다. 대조군의 간중량 증가는 BID 투여 대조군에서 더 높았다. 100mg/kg QD 투여시 아바코판의 AUC0-24hr 40,600 및 39,200 ng・hr/ml, M1의 AUC0-24hr 2,600 및 2,350 ng・hr/ml, 500mg/kg BID 투여시 아바코판의 AUC0-24hr 31,700 및 33,400 ng・hr/ml (각각 수컷 및 암컷). NOAEL 1000mg/kg/day (500mg/kg BID)이었지만, 최고 노출은 100mg/kg/day에 달성되었다.

- (원숭이) 7일(non GLP) 및 29일, 20주, 44주(GLP) 시험에서, 0(부형제), 3, 50, 65 또는 80, 120 mg/kg/day QD 또는 5, 15, 30 또는 50 mg/kg/day QD, 5/7.25, 15/22.5 mg/kg/day QD 또는 30/45 mg/kg/day(15/22.5 BID) 용량의 아바코판을 비위관 또는 경구위관영양/비위관을 통해 투여하였을 때, 모든 용량에서 임상 징후, 체중, 음식물 소비, 안과학, 심전도, 임상 또는 해부 병리학, 소변검사 평가에 대해 아바코판 관련 변화는 발생하지 않았다.

: 용량결정을 위한 7일 반복투여 독성시험에서 3, 50, 65 mg/kg/day 용량에서 4일간 투여 후 80 및 120 mg/kg 2일 투여(3일 휴약기 포함) 시 내약성이 양호하였다. NOAEL 120mg/kg/day QD였고, 노출은 50mg/kg/day에서 최대였다.

: 4주 반복투여 시험에서 위관영양의 실수로 추정되는 원인으로 15mg/kg/day 수컷 1마리가 투여단계 3일째에 교체되었고 1마리가 추가로 사망하였다. 부형제에 기인한 형태가 없는/액상 대변으로 인해 모든 동물은 투여단계 11일째부터 Metamucil(식이섬유)을 투여받았다. 15mg/kg/day 암컷 1마리에서 8일째에 소적혈구 저색소성 빈혈(microcytic hypochromic anemia)이 발생하여 젖산 Ringer 용액 및 비타민B 복합제, 경구 전해질 보충제가 투여되었고, 이후 회복되었다. 이러한 관찰결과는 아바코판이 아닌 아바코판의 노출을 최대화하기 위해 사용된 부형제에 기인한 것으로 판정되었다. 어떤 시점에서 대조군과 시험군 사이의 특정 임상병리학 평가변수의 크지 않은 차이가 있었으나, 시험약과 관련된 것으로 판정된 경우는 없었다. 평균 간-대-체중비 증가가 50mg/kg/day 암컷에 대하여 통계학적으로 유의하게 관찰되었지만, 현미경 또는 육안상 연관성 또는 절대 간중량의 증가와 관련이 없었고, 회복 후 부검 시점에서 관찰되지 않았다. 아바코판의 노출은 5~15mg/kg/day 범위에서 용량에 대한 함수로 증가하였고, 15~50mg/kg/day 범위에서는 일관되지 않았으며 축적이 관찰되지 않았

다. NOAEL 50mg/kg/day. AUC0-24hr 6,830 ng・hr/ml(수컷 4주 50mg/kg/day), 8,970 ng・hr/ml(암컷 4주 15mg/kg/day)

: 20주 반복투여 시험에서 사망은 없었고, 부검에서 30mg/kg 그룹의 12마리 중 1마리의 뇌과 좌뇌에 불균일한 표면(경도)을 보였다. 이 육안 병소는 현미경상에서 속발성 심실 이완을 동반하는 국소 괴사부위와 연관성을 보였으며, 피질 표면 함몰 부위 아래의 외부 피질에 위치했다. 육안 및 현미경 병소는 비대칭(단측성)이고 국소였기 때문에, 시험약과 관련되었다기보다는 미확인 원인의 외상에 의한 것으로 해석되었다. 이렇게 판단한 근거는 원숭이 시험에서 행동, 호흡수, 신장 기능에 대한 영향이 없었고, 랫트에서 중추신경계(CNS), 폐 및 신장 안전성 약리시험에서 부정적인 발견사항이 없었다는 것이다. 선택적 임상화학, 기관 중량 파라미터의 일부 변화는 적은 변화량, 산발적 발생, 현미경 병리학 연관성이 부재, 용량 또는 점진적 반응 패턴의 부재의 이유로 아바코판과 관련된 것으로 간주되지 않았다. 소변검사에서는 치료그룹간 유의미한 차이가 관찰되지 않았고, 개체 및/또는 절차 관련 변동성에 의한 과거 범위 이내였다. 노출은 5~15 mg/kg/day 범위에서 증가하였으며, 용량 비례를 초과하였다. 15에서 30 mg/kg/day 용량 증가는 노출증가와 일관되지 않았다. 성별 차이는 2배 미만이었고, 6주차에 있었던 투여절차 변경 때문에 축적 NOAEL 30mg/kg/day. 20주에서 아바코판의 AUC0-24hr 15,500 ng・hr/ml(수컷30mg/kg/day), 18,400 ng・hr/ml(암컷 15mg/kg/day), M1의 AUC0-24hr 7,960 ng・hr/ml(수컷30mg/kg/day), 7,420 ng・hr/ml(암컷 30mg/kg/day)

: 44주 반복투여 시험에서는 QD 대조군 및 고용량군은 5주차에 투여방법을 비위삽관에서 경구 위관영양으로 변경하였으며, 26주차에 투여용량(부피)를 1mL/kg/day에서 1.5mL/kg/day로 변경하였다. 투여절차의 변경은 중간 독성동태 자료에 근거했고, 과도한 부형제 관련 위장관 영향을 유발하지 않고 가능한 최대 정도까지 노출을 증가시킬 목적으로 이루어졌다. 결론적으로 1~25주에는 5, 15, 30mg/kg/day를 투여하고, 26~44주에는 7.25, 22.5, 45mg/kg/day를 투여받았다. 투여절차로 인해 2건의 우발적인 위관영양 관련 사망이 발생했고, 해당 동물은 교체되었다. 임상 관찰결과, 체중, 신체검사, 활력징후, 맥박 산소측정, 안과학적 검사, 혈압 측정, ECG 검사, 신경학적 검사, 또는 임상 및 해부 병리학에 영향이 없었고, 림프구 하위군 분석은 총 T 림프구, 보조 T 림프구, 세포독성 T 림프구, B 림프구, 또는 자연 살해 세포에 대한 영향이 없음을 밝혔다. KLH 항원을 통한 면역접종(immunization) 이후 IgG 및 IgM 항체 생산에 대한 면역억제 효과는 알려지지 않았다. 구토 (emesis, vomitus), 형태가 없는 대변 및/또는 액상 대변 (암컷) 및 일시적인 체중 감소를 포함하는 임상 징후가 시험약의 투여 부피가 증가되었을 때(26주) 모든 용량 그룹 전반에 걸쳐 관찰되었다. 이러한 관찰결과는 부형제에 기인했다. NOAEL 30/45 mg/kg/day. AUC0-24h 및 Cmax는 수컷에서 26,400 ng・hr/ml 및 2,200 ng/ml, 암컷에서 각 32,200 ng・r/ml 및 2,470 ng/ml.

※ TK 요약

표 4: 랫드, 햄스터, 및 원숭이 대상 GLP 반복 투여 독성 시험에서 아바코판 (CCX168)의 독성동태 파라미터

Study Title (Report Number*)	Time	Dose (mg/kg)	C_{max} (ng/ml) M	C_{max} (ng/ml) F	T_{max} (hr) M	T_{max} (hr) F	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/ml) M	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/ml) F
4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study of CCX168 in Rats with a 2-Week Recovery Phase (PC0384_168)	Day 1	5	423	443	4.0	2.0	3,565	4,331
		25	1,527	2,113	4.0	2.0	18,503	20,702
		100	4,203	4,190	2.0	4.0	50,353	54,869
	Week 4	5	739	427	4.0	1.0	5,679	3,833
		25	2,517	2,637	4.0	4.0	26,301	24,592
		100[a]	**3,827**	**5,087**	**1.0**	**4.0**	**50,037**	**67,207**
4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study of CCX168 in Cynomolgus Monkeys with a 2-Week Recovery Phase (PC0385_168)	Day 1	5	165	115	5.4	2.7	1,623	860
		15	645	837	2.7	3.3	5,252	6,955
		50	939	1,310	3.6	4.0	5,254	6,826
	Week 4	5	444	151	2.7	3.3	2,349	1,022
		15[a]	**707**	**1,232**	**4.0**	**2.7**	**5,562**	**8,974**
		50	682	334	2.8	3.2	6,829	2,539
13-Week General Toxicology Study and 4-Week T-Cell Dependent Antibody Production Study of CCX168 in Sprague-Dawley Rats Following Daily Oral Administration (PC0356_168)	Day 1	3	340	371	4.0	2.0	2725	2912
		15	1,350	1,363	4.0	2.0	10,064	12,439
		100	4,397	3,927	1.0	2.0	43,822	52,348
	Week 13	3	320	402	4.0	2.0	3,703	3,795
		15	2,127	2,417	4.0	2.0	18,608	21,555
		100[a]	**3,867**	**10,073**	**1.0**	**2.0**	**56,637**	**113,993**
A 13-Week Toxicity and Toxicokinetic Study of CCX168 by Oral Gavage in Hamsters with a 4-Week Recovery Period (PC0677_168_a)	Day 1	10	893	632	2.0	1.0	5,220	4,240
		30	1,940	1,520	1.0	1.0	13,400	12,100
		100	4,340	3,500	1.0	2.0	25,400	29,800
		1,000	1,230	1,530	2.0	4.0	16,900	24,400
	Day 29	10	925	807	2.0	1.0	6,510	5,810
		30	4,100	3,170	2.0	1.0	21,400	16,200
		100	4,610	4,980	2.0	1.0	48,300	46,200
		1,000	2140	3,100	1.0	1.0	32,500	35,100
	Day 91	10	1,000	1,420	2.0	1.0	6,280	6,610
		30	3,060	4,700	2.0	2.0	18,000	21,400
		100	4,650	4,790	4.0	2.0	40,600	39,200
		1,000[a]	**1,800**	**1,890**	**1.0**	**2.0**	**31,700**	**33,400**

Study Title (Report Number*)	Time	Dose (mg/kg)	C_{max} (ng/ml) M	C_{max} (ng/ml) F	T_{max} (hr) M	T_{max} (hr) F	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/ml) M	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/ml) F
26-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with CCX168 in Rats with a 6-Week Recovery Phase (PC0655_168)	Day 1	5	515	672	4.0	2.0 2.0	5,270	5,450
		15	1,780	1,630	4.0	2.0	13,400	15,400
		100	4,980	3,870	4.0	2.0	53,200	52,600
		200	3,120	2,620	1.0		43,600	32,400
	Week 3	200	5,180	4,560	1.0	2.0	75,900	64,900
	Week 26	5	1,070	1,190	1.0	2.0 2.0	9,780	9,360
		15	4,000	3,650	2.0	2.0	29,800	32,300
		100	5,430	11,500	4.0	**1.0**	60400	85,900
		200[a]	**6,100**	**7,370**	**2.0**		**82,700**	**106,000**
20-Week General Toxicology Study of CCX168 in Cynomolgus Monkeys following Daily Oral Administration (PC0357_168)	Day 1	5	58.7	63.2	2.0	3.0 3.5	424	355
		15	244	478	4.0	3.3	1,770	3,448
		30	388	565	2.7		2,181	3,373
	Week 7	5	330	267	2.5	2.5	2,022	1,542
		15	1,763	1,401	3.0	4.0	13,056	13,611
		30	1,367	1,459	4.3	3.7	14,560	14,553
	Week 20	5	384	245	3.5	3.0	2,838	1,926
		15	1,533	1,845	4.0	4.0	13,440	18,432
		30[a]	**1,638**	**1,698**	**3.7**	**4.0**	**15,456**	**15,198**
44-Week Nasogastric Intubation (Weeks 1-5) and Oral Gavage (Weeks 6-44) Toxicity and Toxicokinetic Study with CCX168 in Cynomolgus Monkeys with a 6-Week Recovery Phase (PC0654_168)	Day 1	5	159	109	2.0	2.5 3.0	799	531
		15	537	456	2.5	1.8	3,240	2,980
		30	377	406	2.0		3,990	3,990
	Week 5	5	220	249	2.0	1.7 2.0	1,380	1,490
		15	704	905	2.5	9.0	5,740	7,610
		30	1,130	1,230	8.7		16,300	14,100
	Week 18	5	118	150	2.0	2.3	1,030	1,200
		15	387	608	3.0	3.0	3,920	6,310
		30	743	1,010	9.8	8.7	7,750	11,100
	Week 26	7.25 22.5	424	444	2.0	2.5 3.0	2,480	3,100
		45	999	400	3.0	6.7	9,630	10,900
			1,310	1,640	8.3		17,900	23,000
	Week 42	7.25 22.5	532	267	2.0	4.5 3.5	3,930	2,880
		45[a]	1,090	1,710	4.	**8.3**	13,700	19,700
			2,200	**2,470**	**10.7**		**26,400**	**32,200**

*마지막에 다른 문자가 지정된 복제 보고서 번호는 주요 시험 보고서 그리고 원본이나 개정된 TK 보고서 또는 개정된 병리학 보고서와 같은 보충 시험 정보를 참조한다. [a]NOAEL을 규정한다.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험 결과 음성, 포유류 세포 염색체이상시험 양성 및 소핵시험 음성

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

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 햄스터에서 통합 수태능 및 초기배 발생 독성시험 수행: 사망, 이상징후, 생식력 변화 없음
  - NOAEL 1000 mg/kg/day(500mg/kg BID), 수컷에서 노출은 Cmax = 4,140 ng/ml 및 AUC0-t = 47,340 ng・hr/ml

4.2.4.2. 배・태자발생시험 (신약만 해당)

- 햄스터에서 용량결정 및 핵심 배태자 발생 시험에서 모체의 체중증가, 음식물 소비, 부검소견은 특

이사항이 없었고, 제왕절개술 발견사항, 모든 한배새끼 파라미터는 아바코판 투여에 영향을 받지 않았다. 태아의 육안상 외부, 연조직 또는 골격이상을 유발하지 않았다.

- 용량증량 시험에서는 대조군 부형제(그룹 1) 및 100 mg/kg/day 용량 그룹의 햄스터 1 마리가 각각 함몰된 안구 돌출 또는 머리 수막탈출증 (meningocele)으로 외부 기형을 보였으나, 과거 대조 범위 이내로 판단하여 시험약과 관련된 것으로 간주되지 않았다.
- 핵심시험에서는 500 mg/kg/dose 그룹에서 골격 변형, 주로 짧은 과잉 늑골을 보이는 한배새끼 및 태아 수가 증가했으나, 이 증가는 부정적인 것으로 간주되지 않았고 부형제-치료 그룹에서도 상당한 발생이 관찰되었다.

- 토끼에 대한 확증적 배태자 발달 독성 시험에서, 200 mg/kg/day의 용량 수준까지 배태자 성장 또는 발달에 대한 영향은 나타나지 않았다.
  - 용량증량 시험에서 2.5/1.5 ml/kg/day로 투여된 부형제로 유발된 과도한 독성으로 인해 1000mg/day/day 그룹의 모든 동물 등 유의할 만한 수의 동물이 조기 안락사되었다. 음식물 소비는 GD6 및 GD14 사이에 80%를 초과하여 감소하였다. 모든 용량군에서 투여기간 이후 음식물 소비는 회복되지 않았고, 유의할만한 체중 감소가 있었다. 임상관찰결과는 액상 및 묽은 변을 포함하였고, 전 용량군에서 일부 동물이 조기 안락사 되었으며, 자연유산 건수가 증가하였고, GD23-24에 전 용량군의 종료 결정이 내려졌다. 이러한 영향은 부형제의 부피에 기인한 것으로 판단하였다. 부형제를 1mL/kg 부피로 투여한 용량군 9에서는 부정적인 임상 관찰결과가 없었고, 음식물 소비 감소가 있었다. 용량군 10~13에서 아바코판 10mg/kg/day를 투여한 암컷 1마리가 임신 6일째에 사망하였는데, 삽관 사고가 원인인 것으로 판단하였다. 각 용량군에서 대변 배출량 감소, 무른 변, 단정하지 않은 털이 발생하였고, 대조군에서 발생하지 않았기 때문에 아바코판과 관련된 것으로 보였다. 체중, 체중증가, 음식물 소비는 용량에 따른 영향이 없었다. 부검에서는 육안상 정상으로 보였으며, 제왕절개 발견사항 또는 모든 한배새끼 파라미터는 200mg/kg/day의 고용량까지 영향을 받지 않았다. 아바코판에 기인한 육안상 외부 또는 장기 이상(기형 또는 변형)은 없었다.
  - 핵심시험에서는 유산이 모든 용량군에서 관찰되었고, 고용량(200mg/kg/day)군 20마리 중 5마리에서 관찰되었는데, 유산건수 증가는 시험약과 관련되어 있었다. 200 mg/kg/day의 토끼에서 흔한 임상 징후는 대변 배출량 감소, 마른 신체 상태, 붉은 유산된 조직, 및 유산된 붉은 물질을 포함했다. 10 및 30 mg/kg/day 용량군에서 발생한 유산 및 조기 분만은 용량-의존적 방식으로 발생하지 않았기 때문에 약물과 관련된 것으로 간주되지 않았다. 체중, 체중증가, 음식물 소비, 육안 관찰결과, 태아의 육안 외부, 연조직 또는 골격 변형(기형 또는 변형)에서 이상이 없었다. 아바코판의 모체 NOAEL은 200 mg/kg/day에서 증가된 임상 징후뿐 아니라 증가된 유산 발생률에 근거하여 30 mg/kg/day였다(GD18 Cmax 729 ng/ml, AUC0-24hr 3,990 ng・hr/ml). 아바코판의 발달 NOAEL은 200 mg/kg/day였다 (GD18 Cmax 509 ng/ml, AUC0-24hr 4,180 ng・hr/ml). 200 mg/kg/day에 이르는 높은 용량에서 시험약-관련 태아 육안 외부, 연조직 또는 골격 변화 (기형 또는 변형)는 관찰된 바 없다. 이에 따라, 아바코판은 선택적 발달 독성물질 (toxicant)이 아닌 것으로 판단하였다.

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 임신한 햄스터에서 아바코판을 투여했을 때 모든 용량 수준에서 F0 세대 암컷 햄스터에서 평가된 모든 모체 또는 생식 파라미터, 또는 F1 세대 수컷 및 암컷 햄스터에서 평가된 발달 파라미터에서 아바코판 치료와 관련된 독성학적으로 중요한 발견사항은 존재하지 않았다.
  - 모체 NOAEL 1000mg/kg/day, F1 세대 햄스터에서 생존력, 성장, 및 생식에 대한 NOAEL 1000mg/kg/day

~~4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타~~ (신약만 해당)

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 랫트 수컷 97주, 암컷 92주, 햄스터 수컷 98주, 암컷 92주 투여 후 발암성 없음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- 국소내성: 미실시(경구투여)
- 면역독성: 반복투여독성시험에서 랫트의 면역계에 부정적인 영향을 주지 않았으며, 이는 최대 100 mg/kg/day의 용량까지 KLH로 유도된 T-세포 의존적 항체 반응에 영향을 미치지 않았다. 이러한 결과는 KLH 유도 T-세포 의존적 면역 반응 및 면역표현형 분석에 미치는 영향이 관찰되지 않은 44주 원숭이 독성 시험에서 얻어진 결과와 일치한다.
- 광독성(in vitro): 잠재적 광독성에 대한 평가로 BALB/c 3T3 세포주에 대하여 아바코판의 최고 농도(10 μg/ml)까지 광독성의 증거는 관찰되지 않았다.
- 불순물
  - 원료의약품의 배치 분석자료에서 잠재적 유전독성 불순물은 검출되지 않았다. 원료의약품 중 아닐린(C0332414, 대사체 M6), 아미딘(C0343845) 및 아바코판의 광학이성체(C0331683) 등 실제 불순물이 특정되었으며, 아닐린 불순물은 세균 복귀돌연변이(Ames) 분석에서 돌연변이를 유발하지 않는 것으로 확인되었다. 또한, 아닐린 C0332414는 ICH Q3A의 적격성 역치(0.15 %)를 초과하는 것으로 확인되었기 때문에, 햄스터 대상 13주 경구 위관영양 독성 시험을 위해 사용된 원료의약품에서 0.20 %까지 적격했고 1000 mg/kg/day까지 유해효과는 알려지지 않았다. 이러한 ICH Q3A 규정 적격성 시험의 결과는 C0332414에 대해 HPLC를 통해 제시된 0.4%w/w의 원료의약품 기준을 뒷받침한다. 그 밖의 아바코판 원료의약품 불순물은 비임상 안전성 시험에서 사용된 로트에서 예상 시판 수준 또는 그 이상으로 존재했고 이에 따라 충분히 평가되었다. 그 밖의 모든 잠재적 불순물, 중간체 및 출발 물질은 Class 4 또는 5의 위험성을 보이는 것으로 간주되었고 이에 따라 돌연변이유발성이 없는 것으로 취급되고 ICH Q3A/B 가이드라인에 따라 관리된다.
  - 잠재적 불순물에 대한 인 실리코 (In Silico) 돌연변이유발성 평가를 위하여 아바코판의 화학적 합성과 관련된 불순물, 출발 물질 및 중간체 평가가 FDA M7(R1) 지침에 따라 수행되었다. 보완적 인 실리코 (in silico) 방법은 규칙-기반 시스템(DEREK Nexus 및 Leadscope Expert Alerts) 및 통계-기반 시스템(Leadscope Model Applier 및 EPA T.E.S.T)으로 평가되었다. 1에서 10 년의 약물 치료에 대한 TTC에 근거하여 적합한 관리 전략이 확립되었다 (Section 3.2.S.3.2). 10 개 원료의약품 배치가 모든 Class 3 불순물이 일관되게 TTC(50 ppm)의 30 % 미만인지 확인하는 검증된 방법을 사용하여 시험되었고, 이에 따라 주기적 검증 시험에 대한 요건을 만족시켰다.
- 의존성: 미실시(CNS에 제한적 분포 및 관련 부작용 증거 없음)

※ NOAEL 용량에서 노출도 및 HRD 노출 비교

표 24: 아바코판 30 mg 을 b.i.d.로 투여 받은 시험대상자의 인간 노출 대비 한계를 보이는 만성 햄스터, 랫드, 및 원숭이 시험의 평균 아바코판 및 대사체 M1 AUC0-24hr 수치

Duration, Species (NOAEL, mg/kg)	Avacopan $AUC_{0\text{-}24h}$ (ng•hr/ml) Males / Females[a]	M1 $AUC_{0\text{-}24h}$ (ng•hr/ml) Males / Females[a]	Margin Relative to Avacopan in CCX1101 Day 7[b]	Margin Relative to M1 in CCX1101 Day 7[b]	Margin Relative to Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis Patients (projected)[c]	Margin Relative to M1 in ANCAAssociated Vasculitis Patients (projected)[c]
13-week, hamster (1000:500 b.i.d.)	31,700 / 33,400	2,630 / 2,240	≤17	≤2.7	≤4.8	≤1.0
26-week, rat (200:100 b.i.d.)	82,700 / 106,000	7,090 / 3,780	≤53	≤7.2	≤15	≤2.8
44-week, monkey (30/45:15/22.5 b.i.d)	26,400 / 32,200	9,330 / 9,840	≤16	≤10	≤4.6	≤3.8

[a] 치료 종료 시점의 AUC 수치

[b] 인간 및 동물 약동학 자료가 예상 노출 한계를 유도하기 위해 사용되었다. 임상 연구 CCX1101 의 30 mg b.i.d. 코호트 D 에서, 제 7 일 평균 $AUC_{0\text{-}24h}$는 건강한 코카서스인 시험대상자에서 아바코판의 경우 1,991 ng•hr/ml 그리고 M1 의 경우 978 ng•hr/ml 이었다. $AUC_{0\text{-}24h}$는 계산된 $AUC_{0\text{-}12hr}$ 수치의 2 배에서 유도되었다.

[c] 30 mg b.i.d.를 제공 받은 ANCA-연관 혈관염 환자에 대한 집단 PK 분석에 근거하여, $AUC_{0\text{-}12hr}$ 수치의 2 배에서 유도된 예정 아바코판 평균 항정 상태 $AUC_{0\text{-}24h}$는 아바코판의 경우 6,932 ng•hr/ml 그리고 M1 의 경우 2,566 ng•hr/ml 이었다 (CMR_168_Pop_PK2).

표 25: 아바코판 30 mg 을 b.i.d.로 투여 받은 시험대상자의 인간 노출 대비 한계를 보이는 생식 안전성 시험의 평균 아바코판 및 대사체 M1 AUC0-24hr 수치

Species (Developmental NOAEL, mg/kg)	Avacopan $AUC_{0\text{-}24h}$ in Females (ng•hr/ml)[a]	M1 $AUC_{0\text{-}24h}$ in Females (ng•hr/ml)[a]	Margin Relative to Avacopan in CCX1101 Day 7[b]	Margin Relative to M1 in CCX1101 Day 7[b]	Margin Relative to Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis Patients (projected)[c]	Margin Relative to M1 in ANCAAssociated Vasculitis Patients (projected)[c]
Hamster (1000: 500 b.i.d.)	36,400	1,680	≤18	≤1.7	≤5.3	≤0.66
Rabbit (200)	4,180	780	≤2.1	≤0.80	≤0.60	≤0.30

[a] 치료 종료 시점의 AUC 수치

[b] 인간 및 동물 약동학 자료가 예상 노출 한계를 유도하기 위해 사용되었다. 임상 연구 CCX1101 의 30 mg b.i.d. 코호트 D 에서 제 7 일 평균 $AUC_{0\text{-}24h}$는 건강한 코카서스인 시험대상자에서 아바코판의 경우 1,991 ng•hr/ml 그리고 M1 의 경우 978 ng•hr/ml 이었다. $AUC_{0\text{-}24h}$는 계산된 $AUC_{0\text{-}12hr}$ 수치의 2 배에서 유도되었다

[c] 30 mg b.i.d.를 제공 받은 ANCA-연관 혈관염 환자에 대한 집단 PK 분석에 근거하여, $AUC_{0\text{-}12hr}$ 수치의 2 배에서 유도된 예정 아바코판 평균 항정 상태 $AUC_{0\text{-}24h}$는 아바코판의 경우 6,932 ng•hr/ml 그리고 M1 의 경우 2,566 ng•hr/ml 이었다 (CMR_168_Pop_PK2).

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 아바코판은 마우스에서 100mg/kg/day까지 단회 투여하였을 때, 독성이 나타나지 않았음.
- 반복투여독성시험에서 햄스터에서 최대 13주, 랫트에서 최대 26주, 원숭이에서 최대 44주 동안 투여되었으며, 모든 종에서 용량제한 효과나 표적독성 기관은 발견되지 않았음. 노출을 극대화하기 위해 모든 만성 연구에서 1일 2회 투여가 사용되었고, 햄스터와 원숭이에서 NOAEL 수준 이하의 투여용량에서 흡수의 포화가 일어난 것으로 관찰됨. 따라서 반복투여 독성 프로파일은 가능한 범위까지 탐구되었음. 아바코판은 햄스터에서 최대 1000mg/kg/day, 랫트에서 200mg/kg/day, 원숭이에서 45~50mg/kg/day의 용량에서 내약성이 우수하였음. 랫트에서 26주 및 원숭이에서 44주 반복투여 후 NOAEL은 각각 200mg/kg/day(100mg/kg BID) 및 1000mg/kg/day(500mg BID)로 RHD에서의 사람 노출량의 각각 53배와 16배에 해당함. 사람에서 최대 52주 투여하므로 설치류 6개월 이상, 비설치류 9개월 이상 시험하여 타당함
- 아바코판과 대사체 M1, M6 및 공정 중간체는 세균 복귀 돌연변이 시험에서 돌연변이 유발 가능성에 대해 음성이었고, 포유류 세포 염색체 이상 시험에서 대사활성 유무에 상관없이 유전독성이 없었음. 생체 내 소핵 시험에서 음성으로 전반적으로 유의한 유전독성 가능성은 낮을 것으로 사료됨.
- 아바코판은 랫트와 햄스터에서 발암성 가능성이 확인되지 않음.
- 아바코판은 햄스터에서 임상적 AUC의 5.3배에 해당하는 노출로 골격 변이(짧은 흉요추 과잉늑골)의 발생률 증가가 관찰되었고, 토끼에서 임상적 AUC의 0.6배의 노출에서 모체독성(유해한 임상적 징후 및 낙태)을 일으켰지만 용량반응성은 없어서 유해한 것으로 판단하지 않았고, 태자독성은 일으키지 않았음. 이 약은 임신 기간과 젖을 뗄 때까지의 수유 기간 동안 임상적 AUC의 최대 6.3배인 노출로 햄스터에게 투여했을 때 암컷 새끼에게 악영향을 일으키지 않았으며, 수컷에서는 임상적 AUC의 3.7

배로 음경 꺼풀 분리가 다소 지연되었으나, 독성학적 중요성이 낮은 것으로 판단하였음. 생식독성은 없는 것으로 판단됨.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

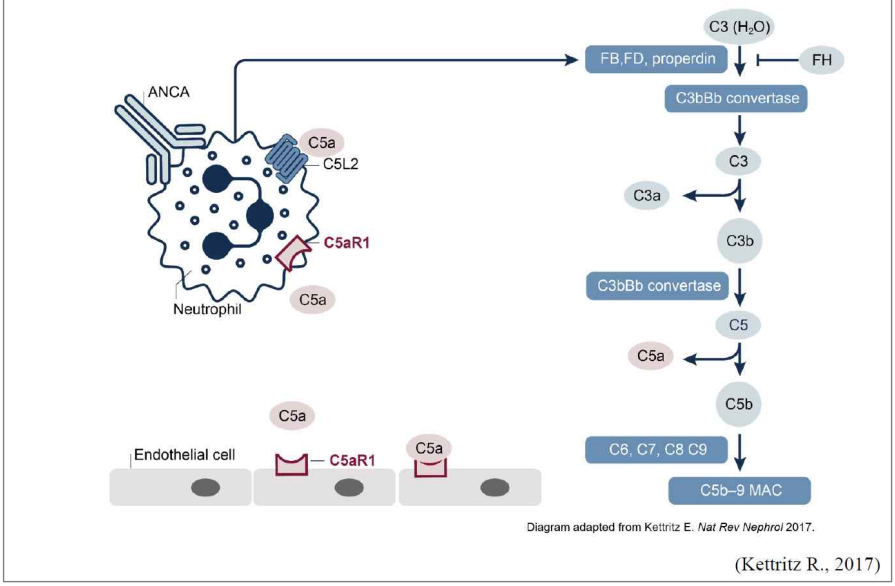
5.2. 효력시험

(1) 일차 효력시험

1) 작용 기전

아바코판은 C5aR1의 매우 강력하고 선택적인 길항제임. CD 88(분화 클러스터 88)로도 알려진 C5aR1은 아나필라톡신 C5a에 대한 G 단백질 결합 수용체이다. C5a는 보체연쇄반응의 활성화를 통해 C5로부터 만들어지는 보체연쇄반응의 종결적 요소이다(그림 2). 아바코판은 C5aR1과 아나필라톡신 C5a 간의 상호작용을 경쟁적으로 억제한다. 아바코판의 C5aR1에 대한 특이적이고 선택적인 차단은 C5a 유도세포 신호 전달을 억제하여 호중구의 활성화, 이동, 소혈관 염증 부위에의 부착과 혈관내피세포의 수축 및 투과를 포함하는 C5a의 전염증 효과를 감소시킨다. 아바코판은 C3a와 C3b를 포함한 나머지 보체 시스템을 손상시키지 않고 C5a의 핵심 활동만을 특이적으로 억제하는 C5aR1 억제제이다. 아바코판은 특이성을 통해 C5b-9(세포막 공격 복합체)의 생성을 차단하지 않으므로 숙주 방어 기전을 그대로 유지하며, C5aR2라고도 불리는 수용체 C5L2와 C5a의 상호 작용을 억제하지 않는다. C5L2는 항염증성으로 추정되며 항-MPO 유도 사구체신염 마우스 모델에서 보호 효과를 주는 것으로 보인다.

그림 2 C5a를 포함하여 고전, 렉틴 및 대체 경로(classical, alternative and lectin pathway)를 나타내는 보체연쇄반응



(Kettritz R., 2017)

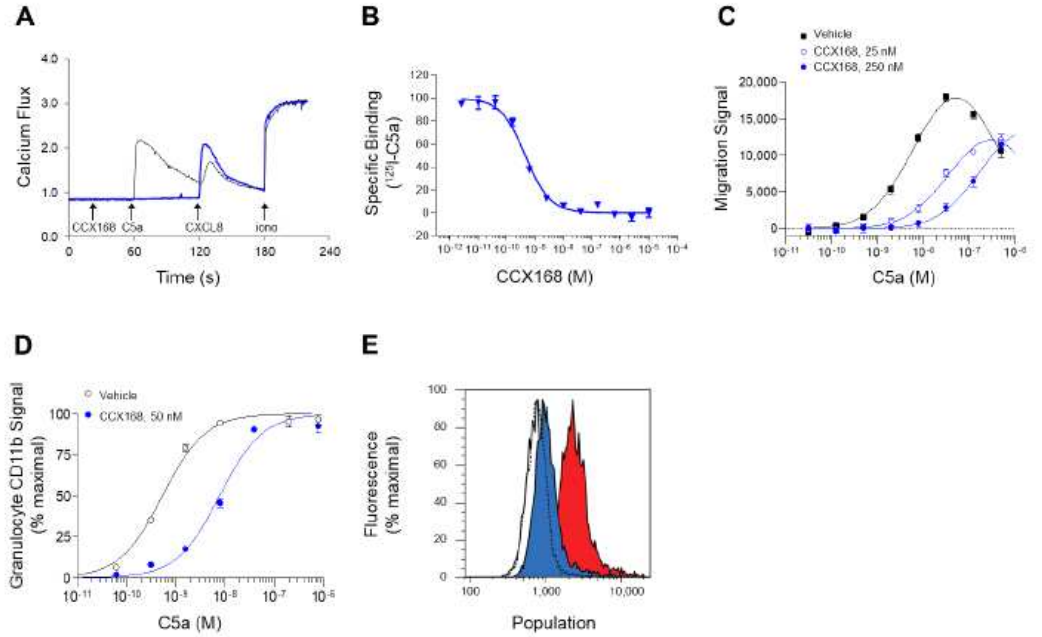
2) In Vitro 약리학

아바코판은 인간 C5a 수용체의 강력한 길항제이다 (hC5aR; PC0346_168_a). 골수 인간 세포주 U937로 측정한 in vitro에서와 같이, 아바코판은 IC50 0.92의 역가로 C5a 매개 화학주성을 기능적으로 억제하였다. 추가적으로, 아바코판 IC50 0.45 nM로 hC5aR로부터 [125I]-C5a를 전이시킨다.

새로 분리된 인간 호중구에 대한 시험에서, 아바코판은 IC50 0.2 nM로 C5a-a 매개 세포질 칼슘 농도 증가를 선택적으로 억제하였으나, CXCL8과 같은 다른 케모카인 리간드에 의한 것은 아니었다(그림

1A). 아바코판은 용량 의존적인 방식으로 새로 분리된 호중구의 hC5aR에서 [125I]-C5a를 억제하였다(그림 1B). 전혈에서 C5a 매개 호중구 이동 분석 결과, agonist 용량 반응 곡선을 2배 이동시키는데 필요한 antagonist 농도 A2(대략 IC50)는 1.7 nM였고, agonist 용량 반응 곡선을 10배 이동시키는데 필요한 antagonist 농도 A10(대략 IC90)은 15.4 nM이었다(그림 1C). 아바코판은 C0331683으로 지정된 거울상 이성질체를 가지며 이 이성질체는 10 μM에서 C5a 매개 칼슘 동원 분석에서 비활성이었다. 새로 분리된 전혈에서 과립구 표면의 부착 분자 CD11b의 C5a 매개 상향 조절 분석에서, 아바코판은 과립구를 4.8 nM의 농도에서 C5a 자극에 대해 2배 덜 민감하게 하였다(A2 값; 그림 1D). 아바코판은 분리된 인간 호중구에서 C5a 유도 산화 파열을 차단했으나, 처치되지 않은 호중구에는 영향을 주지 않았다(그림 1E).

그림 1: 인간 전혈에서 새로 분리된 인간 호중구를 사용한 *In Vitro* 아바코판의 특성



(A) 아바코판의 존재 (파란 선) 또는 부재 (검정 선) 시, C5a (100 nM), CXCL8 (100 nM) 또는 이오노마이신 (1 μg/mL)에 반응하여 인간 호중구에서 세포 내 칼슘이 순차적으로 방출된다. 아바코판은 C5a 에 의해 유도된 칼슘 방출을 차단했으나 CXCR1 리간드 CXCL8 에 의해 유도되지 않음. (B) 다양한 농도의 아바코판 존재 하에서 인간 호중구에 대한 [125I]-C5a 의 결합. 아바코판은 0.45 nM 의 효력 (IC_{50} 값)으로 [125I]-C5a 결합을 억제한다. 각 기준점(data point)은 4 회 반복의 평균 ± 표준 오차를 나타내며, 해당 실험은 개별적으로 2 회 반복되었다. (C) 부형제 대조군 (■), 및 25 nM (○) 또는 250 nM (●) 아바코판의 존재 하에, 인간 전혈에서 백혈구의 C5a-유도 화학주성. 아바코판은 용량-의존적 방식으로 백혈구 화학주성을 억제하였다. 각 기준점은 8 회 반복의 평균 ± 표준 오차를 나타내며, 해당 실험은 개별적으로 5 회 반복되었다. (D) 부형제 대조군 (○) 또는 50 nM 아바코판 (●)의 존재 하에 인간 전혈의 과립구 표면에서 CD11b 의 C5a-유도 상향 조절. 아바코판은 CD11b 상향조절을 억제하였다. 각 기준점은 4 회 반복의 평균 ± 표준 오차를 나타내며, 해당 실험은 개별적으로 4 회 반복되었다. (E) 부형제 대조군 (빨간 히스토그램) 또는 아바코판 (100 nM, 파란 히스토그램)의 존재 하에 분리된 인간 호중구에서 C5a-유도 산화 파열. 빈 히스토그램은 부형제 대조군 (검정 실선) 또는 아바코판 (검정 점선)의 존재 하에 처치되지 않은 호중구 (즉, C5a 없음)를 나타낸다. 아바코판은 C5a-유도 산화 파열을 차단했으나 처치되지 않은 호중구에는 영향을 미치지 않았다. 해당 실험은 3 회 반복되었다 **p<0.01 은 스튜던트 t-검정(Student's t-test)에 근거함.

출처: Bekker et al, 2016; PC0346_168_a.

아바코판은 또한 인간 전혈에서 관찰된 바와 유사한 효능으로 사이노몰거스 원숭이(A2값 18 nM) 및 햄스터(A2값 14 nM)에서 C5aR을 억제한다. 그러나 아바코판은 토끼 C5aR 에 대해 중등도에서 약한 효능을 가지며(A2~4.0 μM) 마우스 또는 랫드 C5aR에 대한 친화성은 없다(A2 >10 μM). 대상동물의 종은 독성시험(햄스터, 랫드, 사이노몰거스 원숭이) 또는 약리시험(마우스, 사이노몰거스 원숭이)와의 관련성을 고려하여 선정되었다.

주요 대사체 M1은 hC5aR에 대한 효능에 있어서 아바코판과 동등한 것으로 나타났고, C5a 매개 전혈 호중구 화학주성 억제에 대해 3 nM의 A2 및 전혈에서 C5a 매개 호중구 CD11b 상향조절 억제에 대해 7 nM의 효능을 가진다. 아바코판의 경미한 인간 대사체(M6, C0332414)는 IC50=0.6 μM으로 C5a 매개 화학주성을 억제하고, 아바코판보다 2,400배 덜 강력하다. 따라서, 이 경미한 인간 M6 대사체는 아바코판의 전반적인 약리학적 활성에 대해 영향이 없을 것으로 보인다.

아바코판과 같이 M1은 사이노몰거스 원숭이(A2 2.6 nM), 햄스터(A2 >500 nM) 및 인간 C5aR(A2 3 nM)에 대해 동등한 높은 효능을 가지며, 랫드 C5aR에 대해 중등도에서 약한 효능을 보이나(IC50~3.0 μM), 마우스 또는 랫f드 C5aR에 대한 친화성은 없다(IC50 >10 μM). 따라서, M1의 모든 약리학적 및 잠재적 독성 특성들이 다수의 종에서 수집되었다..

표 3: 다양한 *시험관내(in vitro)* 분석에서 아바코판의 역가

***In vitro* potency**		
Binding [^{125}I]-C5a displacement, U937 cell, IC_{50}		0.45 nM
Ca^{2+} Flux	U937 cell, A_2	0.1 nM
	Isolated human neutrophil, IC_{50}	0.2 nM
	Isolated human monocyte, IC_{50}	0.4 nM
Chemotaxis	U937 cell, IC_{50}	0.92 nM
	Neutrophil in human whole blood, A_2	1.7 nM
CD11b Upregulation, isolated human neutrophil, (A_2)		4.8 nM
Chemotaxis, neutrophil in cyno blood (A_2)		18 nM
Binding, murine neutrophil, IC_{50}		>10,000 nM

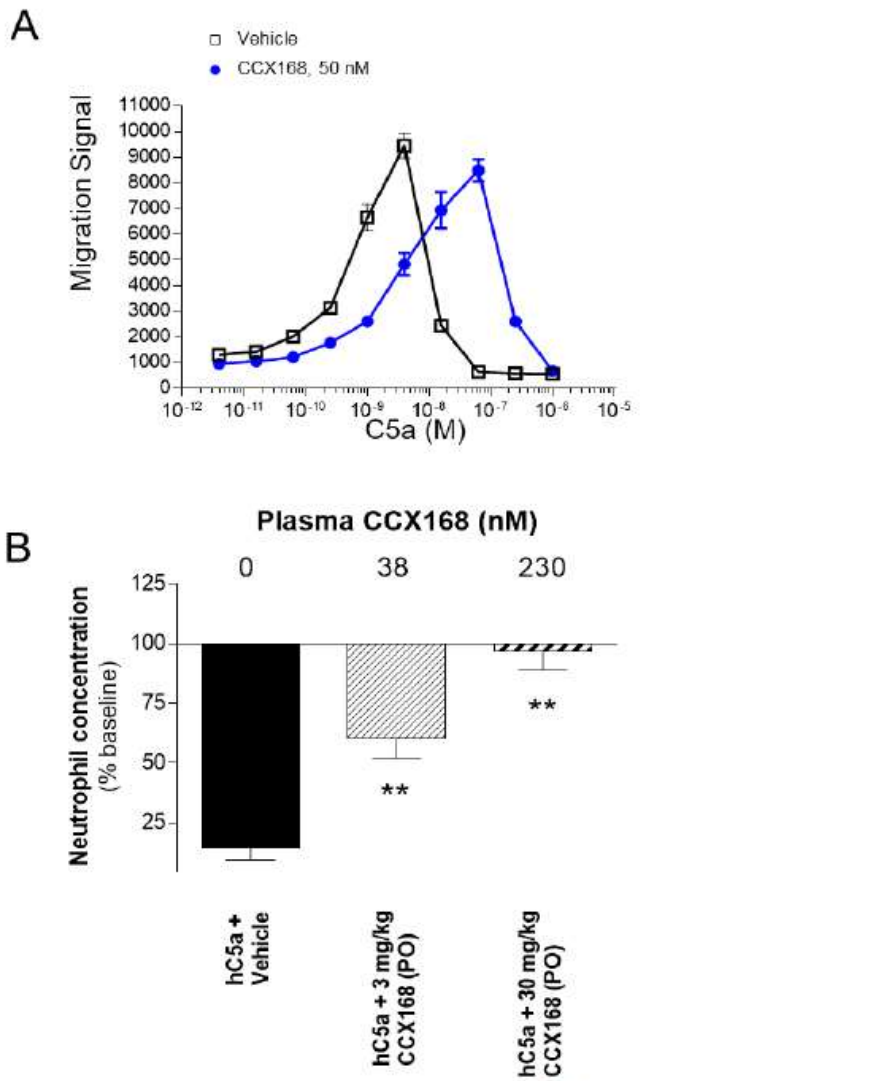
3) In vivo 약리학

① 혈관에 대한 C5a 매개 호중구성 부착을 관찰하는 기전 기반 시험을 사용하여 아바코판의 생물학적 유효 용량을 결정하였고, ② 인간 hC5aR KI 형질전환 마우스에서 항 MPO 항체 유발 사구체신염의 질병 모델을 사용하여 기전기반 분석에서 효과적인 것으로 확인된 아바코판 용량이 이러한 질병 모델에서도 유효한지 여부를 시험하였다.

아바코판은 사이노몰거스 원숭이 전혈에서 18 nM의 A2로 C5a 매개 호중구성 이동을 차단한다(그림 2A). 이러한 In vitro 활성은 아바코판이 원숭이의 C5a 유도 호중구감소증을 강력하게 억제한 In vivo 모델에서 확인되었다.

사이노몰거스 원숭이에서 30mg/kg 아바코판 경구투여 후 정맥내로 hC5a 10μg/kg 투여하였을 때, 일시적인 C5a 유도 호중구감소증을 완전히 차단하였다(그림2B). 이 hC5a 투여 후 혈액 호중구는 신속하게 거의 최대치(>85%)로 감소하였고, 약 230nM(134ng/mL)의 혈장 아바코판 농도는 이 C5a 유도 반응을 완전히 억제하였다. 아바코판을 3mg/kg로 투여하였을 때, 강건한 hC5a 투여에 대한 반응이 >50% 감소를 보였고, 이는 약 38nM 의 아바코판 혈장 농도와 관련된 효과이다(22 ng/mL).

그림 2: 사이노몰거스 원숭이에서 아바코판의 생물학적 효과



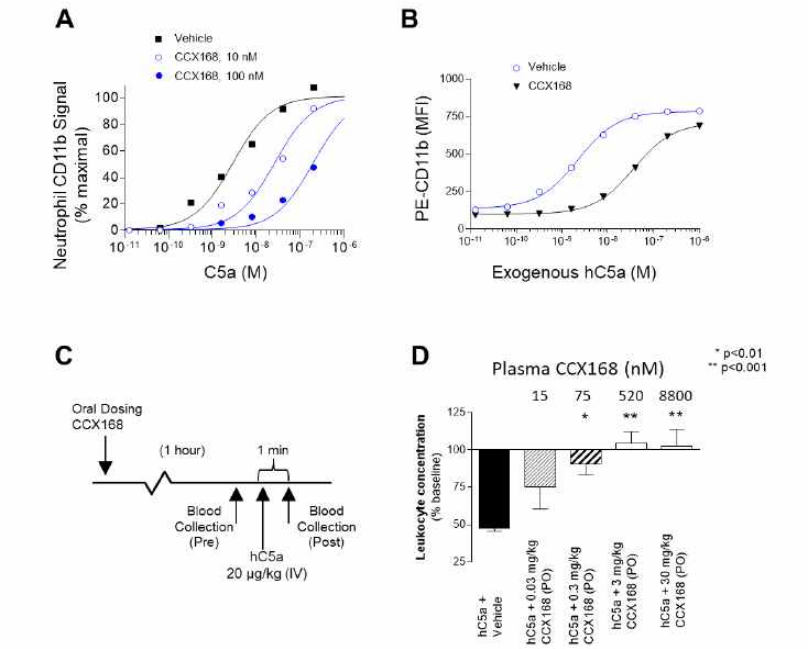
부형제 (□) 또는 50 nM 아바코판 (●)을 포함하는 100% 사이노몰거스 혈장에서 수행된, 사이노몰거스 원숭이로부터 새로 분리된 호중구의 *In vitro* C5a-유도 화학주성. 아바코판은 호중구성 화학주성을 억제하였다 (A_2 = 18nM. 각 기준점(data point)은 8 회 반복의 평균 ± 표준오차를 나타내고 해당 시험은 개별적으로 2 회 반복되었다. (B) 원숭이의 C5a-유도 호중구 감소증 모델에서 아바코판의 *In vivo* 효과. C5a 주사 전 수집된 검체에 대해, C5a 주사 후 수집된 혈액에서 호중구 수의 기저 변화 백분율이 표시된다 (군당 3 마리 원숭이). 각 막대 위에는 주입 전 혈액 검체의 평균 아바코판 농도를 표시한다. 아바코판은 C5a 의 정맥 투여로 혈액 호중구의 고갈을 용량-의존적인 방식으로 억제하였다. **p<0.01 은 스튜던트 t-검정(Student's t-test)에 근거함. 출처: PC0347_168_a; PC0351_168_a.

마우스 C5aR 유전자가 인간 C5aR 유전자로 대체된 인간 C5aR KI 형질전환 마우스가 생성되었는데, hC5aR KI 마우스의 고유 면역 세포는 아바코판 억제에 매우 민감한 방식으로 인간(또는 마우스) C5a에 정상적으로 반응한다. 아바코판에 의한 C5a 유도 CD11b 상향조절 또는 C5a 유도 백혈구감소증의 억제 결과는 그림 3과 같다.

In vitro에서, 아바코판은 100% 마우스 혈장에서 A2값은 13nM로 hC5aR KI 마우스에서 분리된 호중구의 hC5a 매개 화학주성을 차단하는데, 이는 hC5aR KI 마우스가 아바코판의 약력학 평가에 대해 적합하고 인간 C5aR이 형질전환 마우스에서 완전하게 작동했음을 의미한다. hC5aR KI 마우스에서 hC5a 20 μg/kg 정맥 내 투여 후, 주사 후 1 분 이내에 강하게(기저로부터 >50% 감소) 백혈구 감소증을 유도하였다(그림 3C 및 3D). 마우스에 0.03 mg/kg 아바코판을 경구로 투여하였을 때, 1시간에서 혈중농도는 15nM(9ng/mL)이었고, C5a 유도 백혈구감소 반응을 50% 억제하였다(그림 3D). 아바코판 0.3mg/kg

투여 1시간 후 혈중농도는 약 75nM(44ng/mL)이었고, C5a 유도 백혈구 감소증을 거의 완전히 차단하였다. 혈장 내 혈액 백혈구에 대한 C5a 매개 CD11b 상향조절을 저해하는데 필요한 아바코판의 양은 인간 혈액에서 수행된 바와 유사하지만, hC5aR KI 마우스를 이용하여 ex vivo 분석으로 추가로 평가하였다. 이들 마우스에서 혈액을 채취하고 다양한 농도의 아바코판을 가한 후, 호중구에 대한 CD11b 의 hC5a 매개 상향조절이 In vitro에서 시험되었다. 아바코판은 농도 의존적인 방식으로 CD11b 상향 조절을 차단하였다(그림 3A). 부형제 또는 아바코판의 경구 투여 후 , 혈액을 수집하고 ex vivo 에서 증가한 농도의 hC5a로 자극하여, 혈액 호중구에서 CD11b 발현의 증가를 가져왔다. 부형제 및 아바코판 처치 마우스의 CD11b 상향 조절에 대한 hC5a의 효능(EC50)은 측정된 아바코판 혈장 농도의 맥락에서 비교되었다. 21nM(12ng/mL)의 아바코판 혈장 농도는 C5a 효능에 있어 8.2배 감소를 가져왔다(그림 3B). 43nM(25ng/mL)의 아바코판 혈장 농도는 9.5배 감소하였다. 평균적으로, C5a EC50값을 10배 이동시키기 위해 38 nM(22ng/mL)의 혈장 농도가 필요하다.

그림 3: 형질전환 인간 C5aR 유전자 삽입 (Knock-in) 마우스의 생물학적 효과



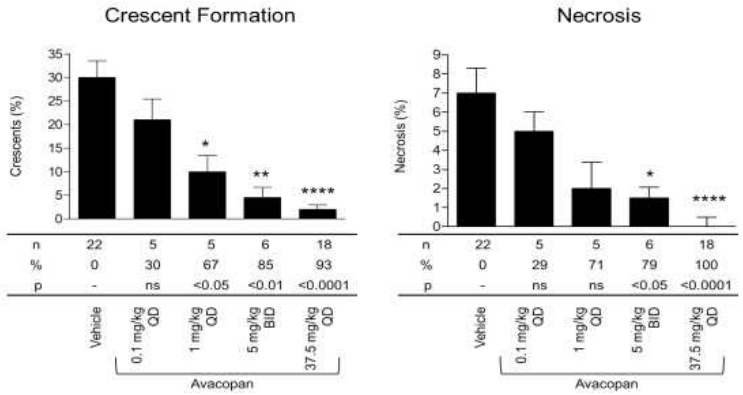
(A) 부형제 첨가 후, 인간 C5aR 유전자 삽입 마우스의 전혈에서 호중구 표면의 CD11b 의 *In vitro* C5a-유도 상향 조절 (■), 10 nM (○), 또는 100 nM (●) 아바코판. 아바코판은 용량-의존적인 방식으로 CD11b 상향 조절을 억제하였다. 각 기준점(data point)은 3 회 반복의 평균 ± 표준 오차를 나타낸다; 해당 시험은 개별적으로 3 회 반복되었다. (B) 부형제 (○) 또는 0.15 mg/kg (▼) 아바코판으로 경구 투여 1 시간 후 인간 C5aR 유전자 삽입 마우스의 전혈에서 호중구 표면의 CD11b 의 Ex vivo C5a 유도 상향 조절. 호중구 CD11b 상향조절은 아바코판-처치 마우스의 혈액에서 감소하였다. (C) 인간 C5aR 유전자 삽입 마우스에서 C5a-유도 백혈구감소증 시험의 도식. 아바코판 경구 투여 1 시간 후, C5a (20 µg/kg)를 정맥으로 투여하였고, C5a 주사 직전 및 1 분 후 혈액을 채취하였다. 혈액 검체는 백혈구 수에 대해 분석되었다. (D) hC5aR 유전자 삽입 마우스의 C5a-유도 백혈구 감소증 시험에서 아바코판의 효과. C5a 주사 전에 수집된 검체와 비교하여, C5a 주사 후 수집된 혈액 검체에서 백혈구 수의 기저 변화 백분율이 각 군에 대해 보여진다 (군 당 마우스 3 - 7 마리). 위의 각 막대는 주입 전 혈액 검체에서 평균 아바코판의 농도를 나타낸다. 아바코판은 C5a 의 정맥 내 투여로 혈액 백혈구의 고갈을 억제하였다. *p<0.05, **p<0.01 은 스튜던트 t-검정(Student's t-test)에 근거함.

출처: Bekker et al, 2016; PC0481_168_a; PC0350_168_a.

ANCA 연관 혈관염은 MPO 및 단백질가수분해효소 3(PR3)와 같은, 호중구 세포질 발현 단백질에 대한 자가항체로 특징 지어지는 소혈관염이다. 보체 C5a는 이러한 질병 진행에서 중요한 역할을 하고 C5a의 항체 매개 차단이 질병을 막는 마우스 모델에서 요약된다. 더욱이, C5a 수용체 유전자 제거 마우스는 MPO 유도 질병 모델에서 질병에 저항성이 있다. ANCA 관련 괴사성 반월상 사구체신염 마우스 모델에서, 항 MPO 항체를 제0일~10주령 암컷 hC5aR KI 마우스에 정맥 주사하였다. 제1일에 시작하여, 마우스에 0.1, 1, 또는 37.5 mg/kg 아바코판 또는 부형제를 1일 1회 경구 투여했다. 추가적인 hC5aR KI 마우스 군에 제1일부터 5 mg/kg 아바코판 또는 부형제를 1일 2회 경구 투여하였다. 제7일에, 마우스를 안락사시키고 신장에서 괴사 및 반월상을 포함 하여 사구체에 대해 조직학적으로 평가하였다. 5 mg/kg 1일 2회 아바코판 처치 마우스 및 37.5mg/kg 1일 1회 아바코판 처치 마우스 모두는 부형제 처

치 마우스 대비 질병의 주요한 특징인 사구체 반월상 형성 및 괴사의 발생률에 있어 유의한 감소를 나타냈다(그림 4).

그림 4: MPO-유도 사구체신염이 있는 인간 C5aR 유전자 삽입 (Knock-in) 마우스에서 아바코판이 반월상 및 괴사를 가진 사구체의 수를 감소시킨다는 것을 보여주는 신장 조직병리학

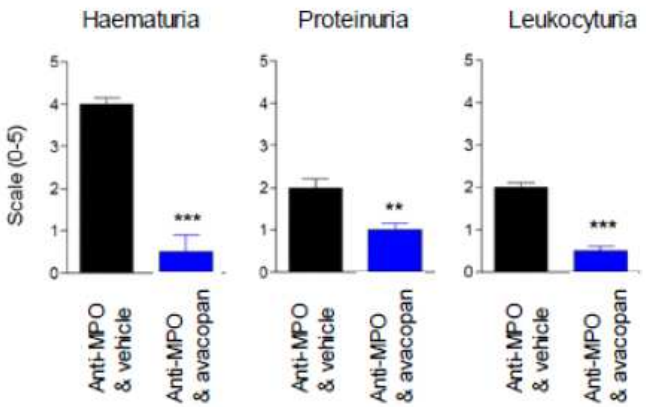


아바코판 (5mg/kg BID 또는 37.5mg/kg QD)은 hC5aR 유전자 삽입 마우스에서 항-MPO-유도 괴사 및 반월상 사구체신염의 중증도를 두드러지게 감소시켰다 (항-MPO 주입 7 일 후). 항-MPO 에 의해 유도된 사구체 반월상 형성은 부형제 단독 처치 시 30.4%에서 아바코판 처치 시 3.3%로 감소하였다 ($p<0.0001$). 괴사 형성은 아바코판을 처치한 동물에서도 유의하게 감소하였다. 자료는 Mann-Whitney 시험으로 분석되었다; **p<0.01 및 ***p<0.001. 자료는 SEM 으로 중앙값으로 표시된다. BID, 1 일 2 회; QD, 1 일 1 회. 출처: Xiao et al, 2014; PC0480_168_b

또한 혈청 및 소변 검체에서 신장 기능이상의 지표에 대해 분석되었다. 아바코판을 37.5mg/kg로 매일 투여하였을 때, 부형제 대비 항 MPO 처치 마우스에서 소변 혈뇨, 단백뇨 및 백혈구뇨증이 두드러지게 감소했다(그림 5).

520 nM의 아바코판 혈장 농도를 보인 37.5 mg/kg 아바코판 1일 1회 투여는 평균적으로 반월상을 가진 사구체의 비율을 93% 감소시켰고, 괴사를 보인 사구체의 비율을 100% 감소시켰다.

그림 5: MPO-유도 사구체신염이 있는 인간 C5aR 유전자 삽입 (Knock-in) 마우스에서 아바코판이 혈뇨, 단백뇨, 및 백혈구뇨증을 감소시킴을 보여주는 뇨 분석 결과



37.5mg/kg 아바코판 매일 투여는 부형제와 비교하여 항-MPO 처치 마우스에서 혈뇨, 단백뇨, 및 백혈구 증가증이 두드러지게 감소하였다 (요시험지 척도, 0–4+). 자료는 Mann-Whitney 시험으로 분석되었다; **p<0.01 및 ***p<0.001 vs 부형제 대조군
출처: Xiao et al, 2014; PC0480_168_b

(2) 이차 효력시험

1) 케모카인 수용체 및 광범위한 패널 표적 선택성

아바코판은 대부분의 다른 화학주성 수용체 대비 hC5aR에 대해 10,000배 또는 그 이상의 선택성을 보이고, CCR5에 대해 6,700배 및 CCR10에 대해 8,000배 이상의 선택성을 보인다. 이는 CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CCR12, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, CXCR6, CXCR7, C5L2(C5aR2), C3aR, 키메린 수용체 23(ChemR23), G 단백질 결합 수용체 1(GPR1), 및 포르밀 펩티드 수용체 1(FPR1)을 포함한다.

아바코판은 55개 관련 없는 수용체 및 막 관련 단백질 패널에 대해 추가로 평가되었다. hC5aR에 대한 선택성은 이들 단백질 대비 >10,000 배로 나타났다. 약한 활성 수준은 단 하나의 단백질인 나트륨 채널에 대해서만 측정되었다(부위 2, 10μM 아바코판으로 59% 억제).

대사체 M1은 17개 관련 화학주성 수용체의 패널과 56개 관련 없는 수용체 및 막 관련 단백질의 패널에 대해 시험되었다. 칸나비노이드 수용체 1형(CB1, 10μM M1에서 53% 억제), 나트륨 채널(부위 2, 10μM M1에서 64% 억제) 및 감마 아미노부티르산(GABA)-관문 염소 채널(10μM M1에서 51% 억제)에 대해 약한 활성만이 감지되었다.

표 4: 다양한 키모카인 및 관련 수용체 패널에 대한 아바코판의 선택성 요약

Human Receptor	**IC_{50} (nM)**	**Assay**	**Cells**
CCR1	>10,000	Migration	THP-1
CCR2	>10,000	Migration	THP-1
CCR3	>10,000	Calcium	293-CCR3
CCR4	>10,000	Calcium	Activated T-cells
CCR5	6,700	Migration	Baf3-CCR5
CCR6	>10,000	Calcium	Activated T-cells
CCR7	>10,000	Calcium	Activated T-cells
CCR8	>10,000	Calcium	Activated T-cells
CCR9	>10,000	Migration	MOLT-4
CCR10	8,000	Migration	L1.2-CCR10
CCR12	>10,000	Migration	U937
CXCR1	>10,000	Calcium	Neutrophils
CXCR2	>10,000	Calcium	Neutrophils
CXCR3	>10,000	Calcium	Activated T-cells
CXCR4	>10,000	Calcium	Activated T-cells
CXCR5	>10,000	Calcium	L1.2-CXCR5
CXCR6	>10,000	Calcium	Activated T-cells
CXCR7	>10,000	Binding	435-CXCR7
C5L2 (C5aR2)	>10,000	Binding	293-C5L2
C3aR	>10,000	Calcium	293-C3aR
ChemR23	>10,000	Migration	L1.2-ChemR23
GPR1	>10,000	Binding	293-GPR1
FPR1	>10,000	Migration	U937

2) 글루코코르티코이드 수용체 및 일반 세포 증식 선택성

글루코코르티코이드 및 시클로포스파미드는 자주 ANCA 연관 혈관염 치료에 사용된다. 따라서 글루코코르티코이드 수용체를 억제하는 아바코판 및 M1 의 능력은 방사성리간드 결합 분석을 사용하여 평가되었고, 두 화합물 모두 글루코코르티코이드 수용체에 대한 친화성이 관찰되지 않았다. 또한 아바코판 및 M1은 단독으로 또는 시클로포스파미드와 함께 림프구의 세포성 증식을 억제하는 능력에 대해 평가되었다. 아바코판 및 M1 모두 시클로포스파미드가 세포성 증식을 억제하는 능력에는 영향을 미치지 않았다. 그 자체로도, 아바코판 및 M1은 세포성 증식에 영향을 미치지 않았다. 아바코판 및 M1 모두 글루코코르티코이드의 대사에 관여 하는 효소인 11β-히드록시스테로이드 탈수소효소 1 및 2에 대해 어떠한 활성도 가지지 않았다. 따라서 두 화합물 모두 이들 분석에서 비활성인 것으로 확인되었고, 이는 글루코코르티코이드 또는 시클로포스파미드의 생물학적 효과에 대한 간섭 가능성이 낮음을 시사한다.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

시험 항목	세부항목	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용 경로	투여량(mg/kg)/ 적용농도(mole)	NOAEL (mg/kg)	시험결과	GLP 여부	study #
중추신경계	동물시험 육안관찰	랫트 (SD) M 6	PO	5, 25, 100	73[b]	영향 없음	Yes	PC0375_168
호흡기계	동물시험	랫트 (SD) M 8	PO	5, 25, 100	73[b]	영향 없음	Yes	PC0376_168_a
신장	동물시험	랫트 (SD) M 8	PO	5, 25, 100	100	영향 없음	Yes	PC0485_168
순환기계	in vivo (Telemetry)	사이노몰구스 원숭이 M 4	PO	5, 15, 50	50	영향 없음	Yes	PC0377_168
	in vitro (HERG assay)	HEK293 세포	in vitro	0.6, 1.2, 2.3, 6.9 μM	NA	용해도 제약으로 인해 시험 가능한 최대 농도인 2.3 μM의 농도에서 hERG 이온 전도도를 26% 억제하였음	Yes	PC0380_168
	in vitro (HERG assay)	HEK293 세포	in vitro	대사체 M1 1, 3, 10, 15.8[c] μM	NA	최대 농도인 3 μM에서 37% 억제	No	PC0490_168_a

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 동물종별, 단회 및 반복투여시, 투여경로, 투여형태, 흡수율, 속도, 초회통과 효과, 규명된 대사체, 대사경로, 대사체의 약물효과, 대사체의 배설경로 등이 포함된 체내동태 평가자료를 기재한다.

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

정맥내로 투여했을 때, 마우스(PC0366_168), 랫드(PC0365_168_a) 및 개(PC0367_168)에서 아바코판은 **중간 정도의 총 전신 클리어런스와 중간 정도 내지 높은 분포 용적**을 보였다. 말단 소실 반감기는 마우스와

랫드에서 약 2시간부터 개에서 14.2 시간까지였다. 아바코판은 **Caco-2 단층막을 통과하는 투과성이 매우 좋으며** 유출 수송체에 대한 기질이 아니다(PC0361_168_a). 현탁액으로서 수성 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(hydroxypropyl methylcellulose, HPMC) 상 2 mg/kg 으로 결정형 중성 형태를 경구 투여했을 때, 아바코판은 **마우스와 랫드에서 낮은 생체이용률(17% - 27%)과 함께 쉽게 흡수**된다(**Tmax = 1시간**). PEG-400/Kolliphor HS-15 (70:30, v/v) 상 용액으로서 경구 투여됐을 때, 랫드에서 최대 100 mg/kg 까지의 투여로부터 약 50% 내지 100% 의 생체이용률 결과가 나왔다(PC0365_168_a). 여러 용량 수준에서의 랫드, 토끼 및 햄스터 경구 약동학을 위해 여러 가지 유기 부형제가 탐색되었다; 단회 경구 투여 후 최대 노출은 PEG-400/Kolliphor HS-15 (70:30, v/v) 상 100 mg/kg 에서 도달했다. 만성 독성시험에서 원숭이에 대한 최대 노출은 위에 설명된 것과 동일한 제형의 1 mL/kg 에서 15-22.5 mg/kg b.i.d. 용량 범위에서 달성되었다(PC0647_168; PC0653_168; 및 모듈 2.6.7.3C). 랫드 질량수지 시험(PC0641_168; Pc0641_168_a)에서)에서 대변에 있는 흡수되지 않은 아바코판의 양을 바탕으로 했을 때, 아바코판의 흡수 분획은 약 80% 인 것으로 추정되었다.

장기 시험(13-44주)에서 도출된 아바코판의 독성동태학적 결과는 SD 랫드의 단기 독성시험(1-4주)에서 도출된 것과 대체로 일치했으나, 노출은 비슷한 용량으로 햄스터(1주) 및 시노몰구스 원숭이(4주 까지)의 단기 시험에서 나온 것보다 더 높았다. 아바코판으로 반복 투여했을 때, **Cmax 및 AUC 값은 대체로 용량 증가에 따른 비례보다 덜 증가했으며**(랫드, 햄스터 및 원숭이), 특히 30 mg/kg/day 보다 높은 용량에 대해서 그러했다. 대체로 랫드, 햄스터 또는 원숭이의 성별 사이에서 아바코판에 대한 전신 노출 차이가 2배가 넘는 주목할만한 차이는 없었다. 대사체 M1 이 분석된 경우, 대사체 M1 에 대해서도 비슷한 경향이 관찰되었다.

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

아바코판과 그 대사체 M1 은 2.5-50 μM 농도 범위에 걸쳐 마우스, 랫드, 햄스터, 토끼, 개, 원숭이 및 인간에서 **≥99.9% 로 가역적으로 단백질에 결합한다**(PC0632_168). 아바코판은 인간 알부민 및 α1-산성 당단백질(α1-acid glycoprotein, AAG)에 >99.9% 로 가역적으로 결합하는 반면, M1 은 인간 알부민 및 AAG 에 각각 99.9% 및 ~99% 로 가역적으로 결합한다(PC0681_168; PC0685_168). 두 화합물 모두 인간, 랫드 및 개의 적혈구 내에 축적되지 않는다(PC0364_168_a). 아바코판은 인간 P-당단백질(P-glycoprotein, P-gp) 또는 유방암 내성 단백질(breast cancer resistance protein, BCRP)의 기질이 아니다. 대사체 M1 은 BCRP 의 기질은 아니나, P-gp 의 기질이다. 아바코판이나 M1 중 어느 것도 간 수송체, OATP1B1 또는 OATP1B3 의 기질이 아니다(PC0712_168). 랫드에서 14C-아바코판 단회 경구 투여의 조직 분포 프로파일은 방사능이 빠르게 흡수되어 광범위하게 조직과 장기로 분포되었음을 보여 주었다. 분포 프로파일은 색소침착이 안된 랫드와 유색 랫드에서 유사했다(PC0641_168).

낮은 수준의 아바코판(0.05-2.8 ppm)이 SD 및 롱에반스(Long Evans) 랫드의 뇌와 척수에서 투여 후 최대 24시간 동안 검출되었다. 14C-아바코판으로 실시한 랫드 분포 시험에서, 조직 그램(g) 당 250 ng 당량 미만(<0.25 ppm)이 랫드의 네 개의 서로 다른 뇌 부위와 척수에서 투여 후 1시간부터 24시간까지 검출되었다(PC0641_168). 랫드의 맥락얼기에서 투여 후 2시간부터 8시간까지 더 높은 방사능이 검출되었다(조직 g 당 ≤ 2800 ng). 맥락얼기는 혈관분포가 잘 되어 있는 조직이므로 더 높은 아바코판 수준이 전체적으로 뇌 투과를 표시하는 것은 아니다. 사실, 혈장에 대한 뇌 맥락얼기의 방사능 비율은 수컷과 암컷 랫드에서 투여 후 1시간에서 8시간까지 0.532 에서 1.47 배 까지의 범위에 있었고 투여 후 72 시간 경과시점에는 검출 불가능했다.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

마우스, 랫드, 개, 원숭이 및 인간에서 나온 극저온으로 보존된 간세포와 배양했을 때, 아바코판은 이 분석들에서 낮은 내지 중간 정도의 내인성 클리어런스를 보였다.

아바코판을 여러 종(랫드, 햄스터, 토끼, 개, 원숭이 또는 인간)의 간세포 및 간 미세소체와 배양했을 때 아바코판의 제1상 생체내변환의 일차 산물인 여러 대사체가 생성되었다. 가장 풍부한 시험관내(in vitro) 대사체 중 하나는 아바코판의 메틸 수산화 산물로 확인된 M1 이었다.

14C-아바코판의 경구 용량으로 랫드, 원숭이 및 인간)에서 실시한 결정적 생체내(in vivo) 대사체 프로파일링 시험은 이들 종에 걸쳐 아바코판이 혈장에서 가장 풍부한 방사성 성분이었음을 보여 주었다. M1 은 인간에서 유일한 주요 순환 대사체(총 약물 관련 물질의 >10%)였고 랫드, 햄스터, 토끼 및 원숭이 독성시험에서 충분히 검증되었다.

간 미세소체에서와 재조합 CYP450 동종효소에서의 시험관내(in vitro) CYP450 반응 표현형 분석 조사 결과는 CYP3A4 가 아바코판 제거와 M1 의 형성 및 제거에서 중요한 역할을 한다는 것을 시사한다.

표 6: 아바코판 및 대사체 **M1** 에 의한 시토크롬 **P450** 동형의 직접적인 억제에 대한 평균 IC_{50} 값

		Avacopan (PC0360_168, Table 2)	
		IC_{50}[a] [μM]	**Positive Control: IC_{50} [μM]**
CYP[b]1A2		No inhibition	Furafylline: 2.10
CYP2B6		No inhibition	Thiotepa: 7.78
CYP2C8		No inhibition	Quercetin: 2.29
CYP2C9		No inhibition	Sulfaphenazole: 0.43
CYP2C19		No inhibition	Tranylcypromine: 4.67
CYP2D6		No inhibition	Quinidine: 0.05
CYP3A4	Midazolam	>30	Ketoconazole: 0.02
CYP3A4	Testosterone	No inhibition	Ketoconazole: 0.02
		Metabolite M1 (PC0489_168, Table 1)	
		IC_{50} [μM]	**Positive Control: IC_{50} [μM]**
CYP1A2		No inhibition	Furafylline: 1.80
CYP2B6		No inhibition	Thiotepa: 8.2
CYP2C8		>10	Quercetin: 1.9
CYP2C9		4.7	Sulfaphenazole: 1.1
CYP2C19		>10	Tranylcypromine: 15.7
CYP2D6		No inhibition	Quinidine: 0.04
CYP3A4	Midazolam	>10	Ketoconazole: 0.01
		Avacopan (PC0360_168, Table 2)	
CYP3A4	Testosterone	>10	Ketoconazole: 0.02

[a] IC_{50}=50% 억제와 관련된 농도
[b] 시토크롬 (cytochrome).

표 7: 인간 간 마이크로솜에서 아바코판 및 대사체 **M1** 에 대한 **CYP3A4** 시간-의존적 억제 분석의 결과

Avacopan (PC0622_168, Table 2)			
Probe Substrate	**Inhibitor**	**k_{inact} (min-1)**	**K_I (μM)**
Midazolam	Avacopan	0.0659	4.47
Midazolam	Troleandomycin	0.0656	0.81
Metabolite M1 (PC0634_168, Section 9)			
Probe Substrate	**Inhibitor**	**k_{inact} (min-1)**	**K_I (μM)**
Midazolam	M1	0.0402	11.7
Midazolam	Troleandomycin	0.0488	0. 511

CYP= 시토크롬 (cytochrome); k_{max}= 최대 불활성 속도 (rate of maximal inactivation).

표 8: 인간 간세포에서 아바코판에 의한 **CYP3A4** 유도 분석 결과

Treatment	**Fold Induction in Gene Expression**			**Fold Induction in Activity**		
	Donor 1	**Donor 2**	**Donor 3**	**Donor 1**	**Donor 2**	**Donor 3**
Solvent Control for Test Article (0.1 % DMSO)	1.00 ± 0.16	1.00 ± 0.05	1.00 ± 0.13	1.00 ± 0.20	1.00 ± 0.19	1.00 ± 0.29
Avacopan 0.03 μM	1.20 ± 0.10	1.11 ± 0.10	1.31 ± 0.21	0.93 ± 0.10	0.85 ± 0.11	0.74 ± 0.09
Avacopan 0.1 μM	1.33 ± 0.27	1.24 ± 0.18	1.66 ± 0.22	0.78 ± 0.13	0.63 ± 0.10	0.51 ± 0.16
Avacopan 0.3 μM	2.10 ± 0.30	1.48 ± 0.17	2.21 ± 0.25	0.55 ± 0.10	0.44 ± 0.10	0.44 ± 0.07
Avacopan 1 μM	4.07 ± 0.54	2.14 ± 0.24	4.43 ± 0.20	0.54 ± 0.10	0.34 ± 0.05	0.38 ± 0.04
Avacopan 3 μM	7.51 ± 0.19	3.42 ± 0.31	5.38 ± 0.13	0.67 ± 0.17	0.27 ± 0.06	0.33 ± 0.03
Avacopan 10 μM	6.56 ± 0.37	4.18 ± 0.26	5.15 ± 0.92	0.59 ± 0.11	0.31 ± 0.03	0.36 ± 0.09
Avacopan 30 μM	4.39 ± 0.28	3.33 ± 0.24	3.44 ± 0.25	0.44 ± 0.05	0.23 ± 0.05	0.29 ± 0.02
Solvent Control for Positive Controls (0.1% DMSO)	1.00 ± 0.12	1.00 ± 0.34	1.00 ± 0.20	1.00 ± 0.13	1.00 ± 0.13	1.00 ± 0.25
Rifampin 10 μM	17.83 ± 5.42	12.58 ± 1.59	13.25 ± 1.93	18.87 ± 3.96	8.13 ± 0.79	7.4 ± 1.20

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

14C-아바코판 경구 투여를 통한 질량 수지 시험이 랫드, 시노몰구스 원숭이 및 건강한 인간 시험대상자에서 실시되었다. 랫드와 인간 시험에서 도출된 결과는 총 방사능의 훌륭한 회복(랫드에서 >97% 및 인간에서 >86%)를 보였던 반면, 원숭이 질량 수지는 투여 부형제에 든 PEG-400 에 기인한 설사로 인한 합병증 때문에 약 72% 였다. 세 가지 종 모두에서, 방사성 용량의 대부분이 대변에서 회수된 반면 신장 배설은 매우 미미한 역할을 차지했다. 대변 및 소변 방사능 프로파일은 많은 제1상 대사체와 함께 아바코판의 광범위한 대사를 보여 주었고, 이는 아바코판이 매우 잘 흡수되었고 제1상 대사와 그에 따른 대사체의 담즙 배설이 흡수 후 아바코판의 주요 배설 경로였음을 시사했다. 미변화 아바코판의 직접 담즙 또는 신장 배설은 경미한 수준이었다.

표 9: 랫드, 사이노몰거스 원숭이 및 인간에서 ^{14}C-아바코판에 대한 물질 수지/배설 시험: 배설물에서 회수된 방사능 용량의 비율

Route	Intact Rats (PC0641_168)		Bile Duct-Cannulated Rats (PC0641_168)		Cynomolgus Monkey (PC0645_168)		Human (CL004_168)
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male
Urine	2.71	1.05	0.940	1.04	3.78	4.31[a]	9.5
Feces	92.6	96.1	62.7	70.9	29.1	24.8	77.2
Bile	-	-	27.2	24.6	-	-	-
Recovered in Cage[b]	1.83	0.588	2.73	0.615	38.1	35.5	-
Total Eliminated Radioactivity[c]	97.1	97.7	93.9	97.3	71.0	72.1	86.7

[a] 2 개 동물에서 평균; 세 번째 동물은 설사로 인한 오염으로 인해 이상치 (26.9%)를 보임. 이 이상치는 총 제거된 방사능의 계산에 포함됨.
[b] 투여 부형제에서 PEG-400 에 의한 사이노몰거스 원숭이에서의 설사로 인해, 상당한 양의 방사능이 대사 케이지에서 회수되었고 총 제거된 방사능의 계산에 통합됨.
[c] 동물의 경우 뇨 + 변 + 담즙 + 호기 + 케이지 회수; 사람의 경우 뇨 + 변.

5.4.5. 약동학적 약물 상호작용

아바코판과 대사체 M1 둘 다 여러 시험관내(in vitro) CYP 억제 시험에서 평가되었고 어느 정도의 시간 의존적 CYP3A4 억제와 약간의 CYP3A4 유도 로 인해 CYP 매개 약물간 상호작용에 대해 약간의 위험이 있는 것으로 밝혀졌다. 인간 내 결정적인 약물간 상호작용 시험에서 아바코판과 그 주요 대사체 M1 이 약한 CYP3A4 및 CYP2C9 억제제이고, 결과적으로 시토크롬 P450 동종효소의 억제나 유도를 통해 병용 약물의 노출을 변경시킬 유의한 약물간 상호작용의 위험이 없음을 보여 주었다. 다른 한 편으로는, 아바코판과 M1 의 노출이 강력한 CYP3A4 유도제에 의해 감소될 수 있었고, 강력한 CYP3A4 억제제에 의해 좀 더 낮은 정도로 증가될 수 있었다.
약물 수송체 억제 시험에서 도출된 결과는 중요한 약물 수송체와 아바코판 및 M1 의 상호작용 가능성이 낮을 것으로 간주됨을 시사한다.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 아바코판은 인간 보체 5a 수용체(C5aR1 또는 CD88)의 선택적 길항제이며, C5aR1과 아나필라톡신 C5a간의 상호작용을 경쟁적으로 억제함. 이 약에 의한 C5aR1의 특이적이고 선택적인 차단은 호중구 활성화, 이동, 그리고 소혈관 염증 부위에 대한 부착, 혈관 내피 세포 수축 및 투과성을 포함한 C5a의 전염증 효과를 감소시킴. 이 약을 투여한 사람에서 채취된 호중구의 C5a-유도 CD11b(인테그린 알파 M) 상향 조절(upregulation)을 차단하는데, CD11b는 혈관염 질환 과정의 한 단계인 혈관 내피 표면에 대한 호중구 부착을 촉진함.
- 아바코판은 여러 동물 종에 경구 투여했을 때 쉽게 흡수되어 광범위하게 분포되었고, 주요 배설 경로는 CYP3A4 매개 산화를 통한 광범위한 대사이며, 대사체는 일차적으로 담즙을 통해 대변으로 배설됨. 소변이나 담즙에서 미변화 아바코판의 직접 배설은 경미한 수준으로 일수산화 대사체인 대사체 M1이 유일한 주요 순환하는 대사체임. M1에 대해서는 원숭이, 랫드, 토끼 및 햄스터 독성시험에서 충분히 검증되었음.
- 아바코판은 병용 약물의 노출을 변경시킬 유의한 약물간 상호작용 위험을 가지고 있지 않으며, 강력한 CYP3A4 유도제에 의해 아바코판의 노출이 감소될 수 있고 그보다 덜한 정도로 강력한 CYP3A4 억제제에 의해 증가될 수 있음. 아바코판은 ANCA 연관 혈관염 환자에서 흔히 사용되는 병용 약물, 즉 프레드니손, 시클로포스파미드, 리툭시맙, 아자티오프린, 마이코페놀레이트, 안지오텐신 전환 효소(angiotensin converting enzyme, ACE) 억제제 또는 안지오텐신 II 수용체 차단제에 대하여 in-vitro 시험 및

시뮬레이션 연구에서 확인되어 약동학적 상호작용이 있을 것으로 예상되지 않음

- 동물 및 사람 연구에서 주로 대변으로 배설되며, 신장 배설은 매우 미미함. 아바코판은 1상 대사 후 그에 따른 대사체의 담즙 배설이 주요 배설경로였음.
- 안전성 약리 연구 결과 core battery 기관 계통에 관련된 영향을 미치지 않았음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 제출자료 증명서(ToC)-공증본 제출: 유럽, 2022.6.1.

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 10건 (치료제 1상 7건, 2상 2건, 3상 1건, 다른 적응증 2상 3건, 진행중 2상 2건)
  - 1상 시험으로 단회투여, 반복투여
  - 간장애 영향, TQT 평가
  - 음식물영향 1건, 약물상호작용시험 1건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 CL010_168 시험이고 기타 임상시험은 CL002_168 시험, CL003_168 시험임.

6.3. 생물약제학시험

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="6">BA & BE</td></tr>
<tr><td colspan="6">[CL001_168] 다양한 제형의 상대생체이용률</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>CL001_168</td><td>단회, 반복(1일 2회, 7일) 투여,
무작위배정,
이중눈가림, 위약대조</td><td>건강</td><td>48</td><td>단회투여 PK
표 5: 건강한 시험대상자에서 액상 제형을 이용하여 단회 투여한 후 아바코판의 평균 (SD) 약동학 파라미터 요약 (시험 CL001_168)
<table>
<tr><th>Parameter</th><th>1 mg [a] (N = 5)</th><th>3 mg[a] (N = 6)</th><th>10 mg[a] (N = 6)</th><th>30 mg[a] (N = 6) [b]</th><th>100 mg[a] (N = 6)</th></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/ml)</td><td>1.84 (0.889)</td><td>9.17 (1.98)</td><td>25.3 (5.71)</td><td>78.7 (35.6)</td><td>197 (157)</td></tr>
<tr><td>T_{max} (hr)</td><td>1.1 (0.22)</td><td>1.2 (0.26)</td><td>1.7 (0.26)</td><td>1.7 (0.41)</td><td>2.5 (1.8)</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-t} (ng•hr/ml)</td><td>5.15 (3.09)</td><td>23.4 (8.75)</td><td>122 (38.4)</td><td>557 (149)</td><td>1,880 (999)</td></tr>
<tr><td>AUC_{∞} (ng•hr/ml)</td><td>- [c]</td><td>-c</td><td>-c</td><td>628 (199)</td><td>2,030 (1,070)</td></tr>
</table>
[a] PEG-400/EtOH 또는 PEG-400/Kolliphor HS-15 에 든 용액으로서 아바코판 투여
[b] CL/F, Vz/F, AUC_{last}, 및 AUC_{∞}의 경우 N=5
[c] 더 낮은 아바코판 혈장 농도에서는 분석 민감성이 적절하지 않아 이 용량에 대한 최종 PK 프로파일이 충분하게 분석되지 않았기 때문에 이 표에 포함되지 않음.
출처: CL001_168_약동학 보고서, 표 16.

반복투여 PK
표 6: 건강한 시험대상자에서 액상 제형을 이용하여 7 일 동안 1 일 1 회 투여한 후 아바코판의 평균 (SD) 약동학 파라미터 요약 (시험 CL001_168)
<table>
<tr><th rowspan="2">Parameter</th><th colspan="2">1 mg once daily (N = 5) [a]</th><th colspan="2">3 mg[a] once daily (N = 4)</th><th colspan="2">10 mg[a] once daily (N = 6)</th></tr>
<tr><th>Day 1</th><th>Day 7</th><th>Day 1</th><th>Day 7</th><th>Day 1</th><th>Day 7</th></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/ml)</td><td>2.59 (1.12)</td><td>2.86 (1.09)</td><td>9.94 (3.69)</td><td>13.5 (4.30)</td><td>19.2 (8.46)</td><td>31.4 (9.49)</td></tr>
<tr><td>T_{max} (hr)</td><td>1.5 (0.50)</td><td>1.0 (0.0)</td><td>1.3 (0.42)</td><td>1.2 (0.26)</td><td>1.8 (0.69)</td><td>1.9 (0.59)</td></tr>
<tr><td>$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/ml)</td><td>8.72 (4.56)</td><td>11.2 (5.24)</td><td>32.4 (11.2)</td><td>49.1 (16.8)</td><td>104 (45.3)</td><td>178 (51.2)</td></tr>
</table>
[a] PEG-400/EtOH 에 든 용액으로서 아바코판 투여
출처: CL001_168_약동학 보고서, 표 18.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>
표 7: 건강한 시험대상자에서 젤라틴 캡슐을 이용하여 7 일 동안 1 일 2 회 투여한 후 아바코판의 평균 약동학 파라미터 요약 (시험 CL001_168)
<table>
<tr><th>Parameter</th><th colspan="2">30 mg twice daily, [a] Day 1 (N = 6)</th><th colspan="2">30 mg[a] twice daily, Day 7 (N = 6)</th><th colspan="2">50 mg[a] twice daily, Day 1 (N = 6)</th><th colspan="2">50 mg[a] twice daily, Day 7 (N = 6)</th></tr>
<tr><th>Formulation</th><th>F1</th><th>F2</th><th>F1</th><th>F2</th><th>F1</th><th>F2</th><th>F1</th><th>F2</th></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/ml)</td><td>190</td><td>182</td><td>179</td><td>173</td><td>290</td><td>335</td><td>409</td><td>376</td></tr>
<tr><td>T_{max} (hr)</td><td>1.9</td><td>2.0</td><td>2.5</td><td>2.0</td><td>2.2</td><td>2.2</td><td>2.3</td><td>2.8</td></tr>
<tr><td>$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng•hr/ml)</td><td>528</td><td>548</td><td>939</td><td>908</td><td>1,034</td><td>1,191</td><td>2,120</td><td>2,395</td></tr>
</table>
[a] 50:50 Cremophor RH40 / PEG-4000 (F1) 또는 100% Cremophor RH40 (F2)에 든 반고형 충진 젤라틴 캡슐로서 아바코판 투여. C_{max}, T_{max} 및 $AUC_{0\text{-}12hr}$는 출처 문서: CL001_168_약동학 보고서, 표 19 에 있는 자료에서 도출된 각 캡슐 제형에 대한 오전과 저녁 투여분 모두에 대한 평균값이다.

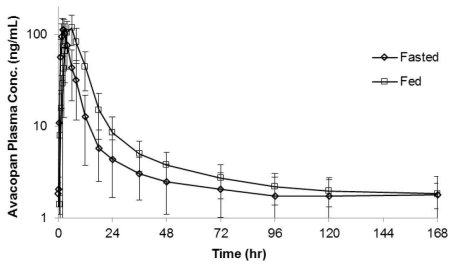
PEG-400/EtOH 또는 PEG-400/Kolliphor HS-15에 녹인 용액 형태로 단회 경구 투여한 후, 아바코판은 빠르게 흡수되어 공복 상태에서 약 2시간 후에 최고 혈장 농도에 도달했다. 아바코판의 평균 혈장 Cmax는 1~100mg 아바코판 용량 범위에서 1.84에서 197 ng/ml로, 대략적으로 용량에 비례하여 증가했고, AUC_{∞}는 30~100mg 용량 범위에서 628~2,030 ng・hr/ml로, 대략적으로 용량에 비례하여 증가했다.
1일 1회 및 1일 2회 반복투여 후 PK는 표6, 7에 요약되었으며, 노출은 용량에 대략적으로 비례하였다.
캡슐로 30mg BID로 투여 후 $AUC_{0\text{-}12h}$와 액상제형 30mg 단회 투여 후 AUC_{∞}는 범위 이내였다. 따라서 캡슐제형과 액상제형이 동등하였다.
경구용 캡슐을 다회 투여한 후 항정상태에서 PK 개별 변동성은 전반적으로 30~40% 범위였다.
</td></tr>
<tr><td colspan="6">음식물영향</td></tr>
<tr><td colspan="6">[CL007_168] 고지방 식사의 영향</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>CL007_168</td><td>crossover study</td><td>건강</td><td>16</td><td>
그림 2: 고지방, 고열량 식사를 병용하거나 병용하지 않고 젤라틴 캡슐 형태로 30 mg 을 단회 경구 투여한 후 아바코판의 약동학 프로파일(시험 CL007_168)


표 8: 고지방, 고열량 식사를 병용하거나 병용하지 않고 젤라틴 캡슐 형태로 30 mg 을 단회 경구 투여한 후 혈장 아바코판 약동학 에 대한 통계학적 비교(시험 CL007_168)
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">Fed (Test)</th><th colspan="2">Fasted (Reference)</th><th></th><th colspan="2">Confidence Intervals</th><th></th></tr>
<tr><th>Parameter</th><th>Geometric LSM</th><th>n</th><th>Geometric LSM</th><th>n</th><th>GMR (%)</th><th>90% Confidence</th><th>Intra-subject CV%</th></tr>
<tr><td>$AUC_{0\text{-}t}$ (ng•hr/ml)</td><td>1410.4</td><td>16</td><td>826.33</td><td>16</td><td>170.68</td><td>151.09 - 192.81</td><td>19.77</td></tr>
<tr><td>$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•hr/ml)</td><td>1646.0</td><td>16</td><td>959.23</td><td>14</td><td>171.60</td><td>147.12 - 200.15</td><td>23.23</td></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/ml)</td><td>128.1</td><td>16</td><td>118.6</td><td>16</td><td>107.98</td><td>92.05 - 126.67</td><td>26.06</td></tr>
<tr><td>T_{max} (hr)</td><td>5.379</td><td>16</td><td>2.286</td><td>16</td><td>235.29</td><td>208.37 - 262.21</td><td>25.79</td></tr>
</table>
$AUC_{0\text{-}t}$, $AUC_{0\text{-}inf}$ and C_{max} parameters were ln-transformed prior to analysis. T_{max} was untransformed.
For ln-transformed PK parameters, geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from ANOVA. For the untransformed parameter T_{max}, the LSMs are straight from the ANOVA.
T_{max} is presented as the untransformed LSM.
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100×(test/reference).
For ln-transformed PK parameters, intra-subject CV (CV%) = 100×(square root (exp[MSE]-1)).
For the untransformed parameter T_{max}, intra-subject CV (CV%) = 100×(square root [MSE])/(Average of the LSM).
MSE = Residual variance from ANOVA.
Source: CL007_168 Clinical Study Report, Table 11-4
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>고지방 고열량식과 동시 투여했을 때 AUC가 약 72% 증가하고 Tmax는 약 3시간 지연되었으나 Cmax에는 영향을 미치지 않았다. 최적 노출을 위해 음식물과 함께 투여하는 것이 권장된다.</td></tr>
<tr><td colspan="6">[CCX1101] 저지방 식사의 영향</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>CCX1101</td><td>crossover study</td><td>건강</td><td>16</td><td>표 9: 일본인 시험대상자(N = 8)에서 저지방 식사를 병용하거나 병용하지 않고 30 mg 을 단회 투여한 후 아바코판의 혈장 약동학 파라미터(시험 CCX1101)
<table>
<tr><th>PK Parameter[a]</th><th>30 mg (Fasted)</th><th>30 mg (Fed)</th><th>GMR (Fed/Fasted[b])</th></tr>
<tr><td>AUC∞ (ng•hr/ml)</td><td>607.3</td><td>1279.6</td><td>2.11</td></tr>
<tr><td>Cmax (ng/ml)</td><td>122.5</td><td>132.7</td><td>1.08</td></tr>
<tr><td>Tmax (hr)</td><td>1.50</td><td>2.50</td><td>N/A</td></tr>
</table>
[a] AUC 및 Cmax는 기하 평균으로 표시되어 있고 Tmax는 중앙값으로 제시되어 있다.
[b] GMR=기하 평균비; N/A= 해당 사항 없음.

일본인에서 경구용 캡슐을 저지방 식사와 동시 투여했을 때 AUC가 약 2.1배 증가하였고 Tmax는 1시간 미만으로 지연되었으며, Cmax는 8% 증가하여 영향을 미치지 않았다. 최적 노출을 위해 음식물과 함께 투여하는 것이 권장된다.</td></tr>
</table>

1) 흡수

- in-vitro에서 높은 투과성 보임(Caco-2 세포실험에서 $P_{app\ (A-B)}$ = 25.2 × 10^{-6} cm/s)
- ^{14}C-표지 질량 균형 시험에서 경구용 액제로 투여한 경우 거의 완전한 흡수(~93%)를 보임

2) in-vitro/in-vivo correlation

- IVIVC는 확립되지 않았으나, 안전성, 더 적은 불순물, 제조 규모의 확장 가능성, 액상제형과 비슷한 생체이용률에 근거하여 Cremophor RH40/PEG-4000 캡슐이 선정되었고, 향후 임상개발에 사용됨
- 낮은 용해도와 높은 투과성을 가지므로 BCS class 2로 구분

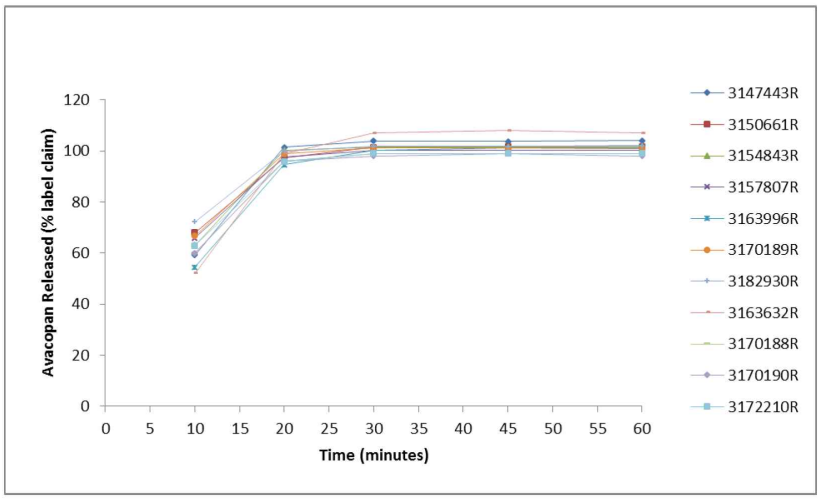
표 1: 약제학적 첨가제에서 아바코판의 용해도

Excipient	Temperature (°C)	Solubility (HPLC) (mg/ml)
PEG-400	Room Temperature (25) 40 50 65	19.8 21.3 24.4 29.7
PEG-1500	50 65	28.6 33.4
PEG-4000	65	35.1
Cremophor RH40	40	25.2
Labrasol	40	32.4
Gelucire 44/14	50	28.6
Kolliphor HS15	40	28.6
Vitamin E TPGS	40	16.5
Sesame Oil	40	Not available

출처: 모듈 3.2.P.2.2.1, 표 1

- 10mg 아바코판캡슐은 시험관내 용출에서 비교적 빠르게 용해됨(0.1 N HCl, 30분이내 ~100%).

그림 1: **50:50 Cremophor RH40 / PEG-4000 과 제형화된 3 상 임상 및 품목 허가용 로트(Patheon 에서 제조됨)의 용출 프로파일**



출처: 모듈 3.2.P.5.6 에 있는 그림 13.

3) 용량비례성

- 1일 1회 투여후 1~10mg 용량범위에서 노출(AUC 및 Cmax)은 대략적으로 용량에 비례하였고, 1일 2회 투여 후 30~50mg 용량범위에는 노출이 용량 비례율보다 약간 더 큰 것으로 나타남

4) intra-subject 및 inter-subject variability

- $AUC_{0-\infty}$ 및 Cmax에 대한 변동계수(%CVs)를 근거로 한 시험대상자 내 변동성은 약 20%, 시험대상자 간 변동성은 30~50%.

5) 상대생체이용률

- 여러 제형에 대한 시험에서 PK 결과를 비교하였을 때, 노출은 비슷함

표 10: 공복 상태의 건강한 시험대상자에 액제 또는 캡슐 제형으로 30 mg 을 단회 투여한 후 아바코판의 PK 노출

Study	CL001_168 (SAD and MAD) (N = 3)[a]	CCX1101 (Ethnobridging) (N = 8)[b]	CL007_168 (Food Effect) (N = 14-16)[c]
Formulation	PEG-400/Kolliphor HS-15 (Solution)	Cremophor RH 40/PEG-4000 (Capsule)	Cremophor RH 40 / PEG4000 (Capsule)
AUC_{∞} (ng•hr/ml)	765 ± 190	686 ± 234	1050 ± 621
C_{max} (ng/ml)	109 ± 17.6	119 ± 42.2	123 ± 35.5
T_{max} (hr)	1.7 ± 0.58	1.9 ± 0.32	2.3 ± 0.61

[a] PK 파라미터는 PEG-400/Kolliphor HS-15 용액 제형에 대한 자료로부터 도출되었다.
출처: CL001_168_약동학 보고서, 표 17; CSR CL007_168, 표 14.2.1.1.6.
[b] PK 파라미터는 코호트 C2, 백인 시험대상자로부터 도출되었다. 출처: CSR CCX1101, 표 14.2-7.
[c] PK 파라미터는 B 치료군(공복)으로부터 도출되었다. AUC 의 경우 N=14, C_{max} 및 T_{max} 의 경우 N=16.

6) 음식물 영향

- 고지방, 고열량 식사는 AUC 증가(식후/공복 AUC 비 = 1.72) 및 흡수 지연(평균 Tmax가 2.3시간에서 5.4시간으로 증가함)을 나타내는 중등도의 양의(positive) 영향을 미쳤으나, Cmax는 영향을 받지 않았음(표8). 노출(AUC_{0-t}) 면에서의 시험대상자-간 변동성 (GCV%)은 식사군에서 약 29%, 공복군에서 약 49%였음(CSR CL007_168, 표 11-2). 민족 간 가교 시험 CCX1101에서, 저지방 식사를 한 일본인 시험대상자에서 Tmax가 더 적은 정도로 변화된 것을 제외하고 아바코판 PK에 대하여 비슷한 음식의 영향이 관찰되었음(표9). 핵심 3상 시험시험(CL010_168)에서는 아바코판을 되도록이면 음식과 함께 투여하는 것이 권장됨.

<결론>

- 아바코판은 낮은 용해도와 높은 투과도를 나타내는 BCS Class II 물질인 것으로 고려된다.
- 50:50 Cremophor RH40 / PEG-4000 혼합물에 제형화된 10 mg 아바코판을 함유하는 크기 0 속방형 캡슐이

용해도, 시험관 내 용출, 제품 안정성, 제조 가능성 및 개에서의 약동학(PK) 자료뿐만 아니라, 1상 PK 자료에 근거하여 임상 개발 및 품목 허가를 위해 선정되었다.

- 이 캡슐은 시험관 내 용출 시험에서 pH 1.2에서 30분 이내에 완전한 용출(~100%)에 도달하여, 급속히 용출되었다.
- 이 캡슐은 건강한 시험대상자를 대상으로 한 여러 건의 1상 생물약제학 시험(CL001_168, 최초 인체 적용 적용(FIH); CL007_168, 음식의 영향; CCX1101, 일본인-백인 민족 간 가교)에서 사용되었다. 이러한 시험에서 아바코판의 노출은 밸리데이션된 생체분석법으로 측정되었다. 이 캡슐 제형으로 투여된 아바코판의 상대 생체이용률은 시험대상자에게 100% Cremophor RH40를 투여한 경우에 관찰된 것과 비슷했고 FIH 시험 CL001_168에서 사용된 액상 제형과 동등했다.
- 여러 로트의 50:50 Cremophor RH40 / PEG-4000 캡슐 제형이 제조되었고 3상 시험 CL010_168에서 성공적으로 사용되었다.
- 시험 CL007_168에 근거할 때 선정된 캡슐 제형의 PK 노출(AUC0-t)에 대한 시험대상자-내 및 시험대상자-간 변동성은 각각 약 20% 및 약 30~50%였다.
- 고지방, 고열량 식사를 하는 시험대상자에 캡슐에 제형화된 아바코판을 투여한 경우 곡선 하 면적(AUC)이 증가되었고(식후/공복 AUC 비=1.72) 흡수가 지연되었으나(평균 Tmax가 약 3시간 증가함), Cmax에는 영향을 미치지 않았다. 핵심 3상 시험시험(CL010_168)에서는 아바코판을 되도록이면 음식과 함께 투여하는 것이 권장되었다.

6.4. 임상약리시험

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

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
약동학/약력학시험					
[CL001_168] 건강한 성인에서 단회, 반복 용량증량, PK, 분포시험					
1상	CL001_168	단회, 반복(1일 2회, 7일) 투여, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조	건강	48	[약동학] • 1 mg ~ 100 mg 용량을 단회 경구 투여한 후, Tmax가 1 ~ 2.5시간으로 흡수가 빠르게 이루어졌고 아바코판의 혈장 노출은 용액 제형 투여 시 Cmax (1 – 100 mg) 및 AUC (30 – 100 mg)에 대하여 대략적으로 용량에 비례하여 증가했다. • 반복 경구 투여 후, 아바코판의 노출노출(Cmax 및 AUC)은 용액 제형제형(1 – 10 mg q.d.) 또는 캡슐 제형제형(30 – 50 mg b.i.d.) 투여 시 대략적으로 용량에 비례하여 증가했다. • 아바코판 30 mg b.i.d.는 투여 기간 전반에 걸쳐 적절하고 지속적인 C5a 수용체 억제를 제공했다. <단회투여>

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과

그림 1: 시험 CL001_168 에서 건강한 시험대상자에 단회 투여 후 아바코판의 평균 PK 프로파일

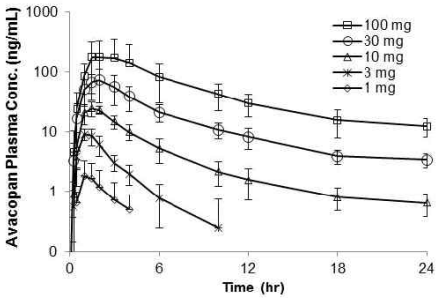


표 2: 시험 CL001_168 에서 건강한 시험대상자에 아바코판 단회 투여 후 아바코판에 대한 평균 (SD) PK 매개변수 요약

Parameter	1 mg[a] (N = 5)	3 mg[a] (N = 6)	10 mg[a] (N = 6)	30 mg[a] (N = 6[b])	100 mg[a] (N = 6)
C_{max} (ng/ml)	1.84 (0.889)	9.17 (1.98)	25.3 (5.71)	78.7 (35.6)	197 (157)
T_{max} (hr)	1.1 (0.22)	1.2 (0.26)	1.7 (0.26)	1.7 (0.41)	2.5 (1.8)
CL/F[c] (L/hr)	—	—	—	51.1 (16.6)	62.4 (34.0)
V_z/F[c] (L)	—	—	—	5,600 (1,610)	5,260 (2370)
AUC_{last} (ng•hr/ml)	5.15 (3.09)	23.4 (8.75)	122 (38.4)	564 (165)	1,880 (999)
AUC_{∞}[c] (ng•hr/ml)	—	—	—	643 (218)	2,030 (1,070)

[a] PEG-400/EtOH 또는 PEG-400/Kolliphor HS-15 에 든 용액으로서 아바코판 투여
[b] CL/F, Vz/F, AUC_{last}, 및 AUC_{∞}의 경우 N=5
[c] 혈장 농도 수치가 정량 하한 미만이었기 때문에 이러한 용량들에 대한 최종 PK 프로파일이 충분히 분석되지 않아 더 낮은 용량들에 대해서는 이 표에 포함되지 않음.
출처: CL001_168_약동학 보고서, 표 16

<반복투여>

그림 2: 시험 CL001_168 에서 건강한 시험대상자에 다회 투여 후 7 일차에서 아바코판에 대한 평균 PK 프로파일

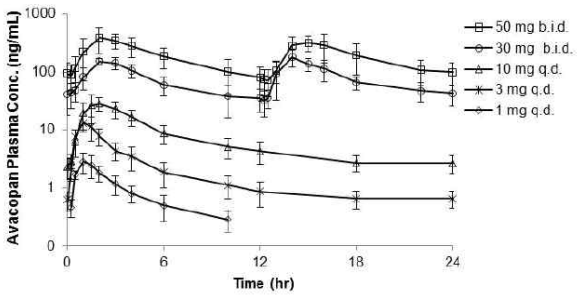


표 3: 시험 CL001_168 에서 건강한 시험대상자에 7 일 동안 1 일 1 회 투여한 후 아바코판에 대한 평균 (SD) PK 매개변수 요약

Parameter	1 mg[a] once daily (N = 5)		3 mg[a] once daily (N = 4)		10 mg[a] once daily (N = 6)	
	Day 1	Day 7	Day 1	Day 7	Day 1	Day 7
C_{max} (ng/ml)	2.59 (1.12)	2.86 (1.09)	11.6 (3.35)	15.7 (3.39)	19.2 (8.46)	31.4 (9.49)
T_{max} (hr)	1.5 (0.50)	1.0 (0.0)	1.0 (0.0)	1.1 (0.25)	1.8 (0.69)	1.9 (0.59)
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/ml)	8.72 (4.56)	11.2 (5.24)	37.7 (9.70)	58.0 (12.5)	104 (45.3)	178 (51.2)

[a] PEG-400/EtOH 에 든 용액으로서 아바코판 투여 출처: CL001_168_약동학 보고서, 표 18

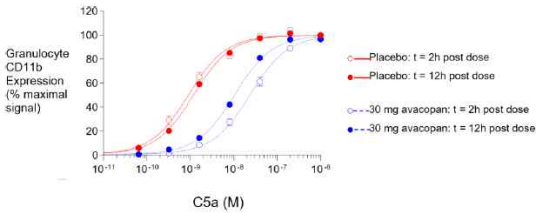
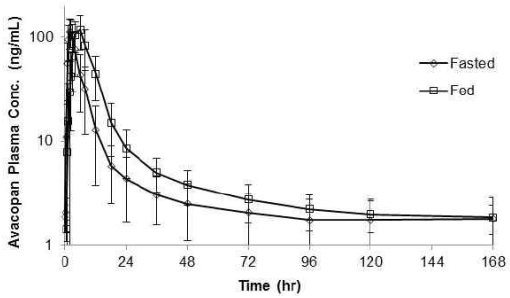
표 4: 시험 CL001_168 에서 건강한 시험대상자에 7 일 동안 1 일 2 회 투여한 후 아바코판에 대한 평균 (SD) PK 매개변수 요약

Parameter	30 mg[a] twice daily Day 1 (N = 6)		30 mg[a] twice daily Day 7 (N = 6)		50 mg[a] twice daily Day 1 (N = 6)		50 mg[a] twice daily Day 7 (N = 6)	
	AM Dose	PM Dose	AM Dose	PM Dose	AM Dose	PM Dose	AM Dose	PM Dose
C_{max} (ng/ml)	97.2 (16.4)	274 (69.9)	161 (22.9)	191 (60.2)	202 (66.1)	423 (204)	425 (156)	359 (139)
T_{max} (hr)	1.8 (0.41)	2.0 (0.0)	2.3 (0.52)	2.2 (0.98)	2.0 (0.0)	2.3 (0.52)	2.3 (0.52)	2.8 (0.98)
$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng•hr/ml)	380 (89.3)	695 (171)	880 (230)	966 (243)	820 (274)	1,400 (728)	2,340 (885)	2,180 (811)

[a] 100% Cremophor RH40 또는 50/50 Cremophor RH40 / PEG-4000 에 든 반고형 충진 젤라틴 캡슐로서 아바코판 투여.
출처: CL001_168_약동학 보고서, 표 18

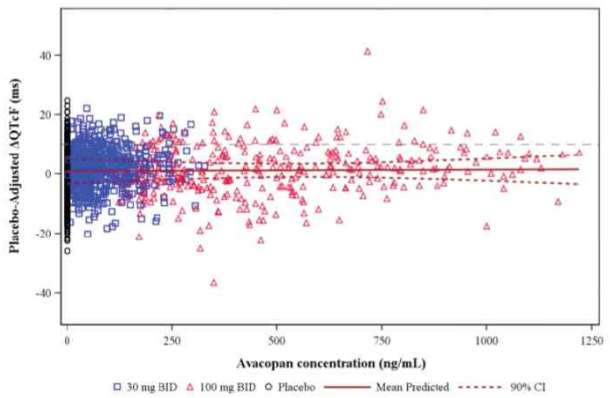
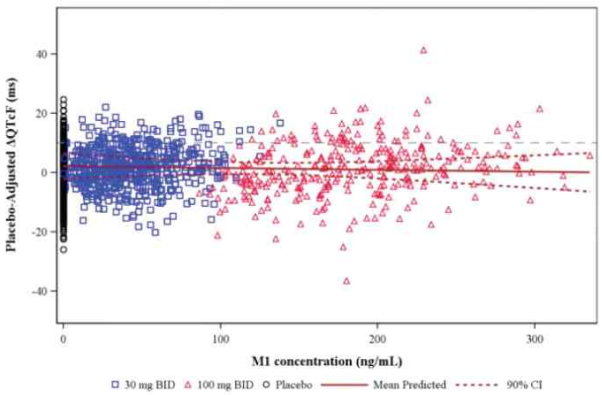
[약력학]

- 이 시험에 참여한 시험대상자에서 호중구 이동 및 C5a-유도 CD11b 상향 조절 분석을 위하여 혈액 검체가 채취되었으며, 아바코판으로 치료받은 시험대상자에서 외인적으로

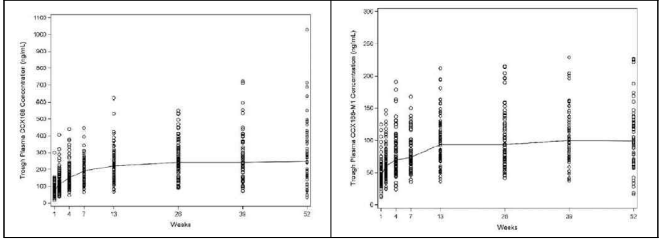
단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
					추가된 재조합 C5a에 대하여 기능적으로 반응하는 능력이 손상되었고, 차단 수준은 단회 및 반복투여 코호트에서 아바코판의 혈중농도와 강력한 상관관계가 있었다. 그림 3: 시험 CL001_168 에서 30 mg 아바코판 B.I.D. 또는 위약을 투여받은 건강한 시험대상자에서 얻은 *생체 외* 전혈 분석 결과  위약군(빨강색 실선)은 C5a 농도 대 과립구 CD11b 발현 곡선에서 아무런 이동을 보이지 않는 반면, 아바코판 30 mg b.i.d. 군(파랑색 실선)은 2시간 및 12시간(최저 농도) 시점 모두에서 >10배의 곡선 이동을 나타내며, 이는 30 mg b.i.d. 투여 시 아바코판에 의해 C5aR이 강력하고 지속적으로 억제됨을 시사한다.
[CL007_168] 고지방 식사의 영향					
1상	CL007_168	crossover study	건강	16	• 고지방, 고열량 식사와 함께 30 mg 아바코판을 투여한 경우경우, 공복 상태에 투여한 경우에 비해 혈장 아바코판 AUC가 약 70% 증가했으나 Cmax에는 영향을 미치지 않았다. • 식후 상태에서 Tmax가 약 3시간 지연되었다. • 대사체 M1의 AUC에 대한 음식의 유의한 영향은 관찰되지 않았으나않았으나, Cmax가 식후 상태에서 51% 더 낮았다. 그림 4: 시험 CL007_168 에서 고지방, 고열량 식사를 병용하거나 병용하지 않고 아바코판 30 mg 을 단회 경구 투여한 후 아바코판의 약동학 프로파일 

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>
표 5: 시험 CL007_168 에서 고지방, 고열량 식사를 병용하거나 병용하지 않고 아바코판 30 mg 을 단회 경구 투여한 후 혈장 아바코판 PK 매개변수에 대한 통계학적 비교
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">Fed (Test)</th><th colspan="2">Fasted (Reference)</th><th>GMR (%)</th><th>90% Confidence Interval</th><th>Intrasubject CV%</th></tr>
<tr><th>Parameter</th><th>Geometric LSM</th><th>n</th><th>Geometric LSM</th><th>n</th><th></th><th></th><th></th></tr>
<tr><td>$AUC_{0\text{-}168hr}$ (ng•hr/ml)</td><td>1410.4</td><td>16</td><td>826.33</td><td>16</td><td>170.68</td><td>151.09 - 192.81</td><td>19.77</td></tr>
<tr><td>AUC_{∞} (ng•hr/ml)</td><td>1646.0</td><td>16</td><td>959.23</td><td>14</td><td>171.60</td><td>147.12 - 200.15</td><td>23.23</td></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/ml)</td><td>128.1</td><td>16</td><td>118.6</td><td>16</td><td>107.98</td><td>92.05 - 126.67</td><td>26.06</td></tr>
<tr><td>T_{max} (hr)</td><td>5.379</td><td>16</td><td>2.286</td><td>16</td><td>235.29</td><td>208.37 - 262.21</td><td>25.79</td></tr>
</table>
$AUC_{0\text{-}t}$, AUC_{∞} 및 C_{max} 매개변수는 분석 전에 자연로그로 변환되었다. T_{max} 는 변환되지 않았다.
자연로그 변환된 PK 매개변수의 경우, ANOVA 로부터 LSM 을 지수화하여 최소 자승 기하 평균(LSM)이 계산되었다. 미변환 매개변수인 T_{max} 의 경우, ANOVA 로부터 LSM 을 바로 도출했다.
T_{max} 는 미변환 LSM 로서 제시된다.
ANOVA 로부터 LSM 을 지수화하여 최소 자승 기하 평균이 계산되었다.
기하 평균비(GMR) = 100×(시험약/대조약).
자연로그 변환된 PK 매개변수의 경우, 시험대상자-내 CV (CV%) = 100×(제곱근 (exp[MSE]-1)).
미변환 매개변수인 T_{max} 의 경우, 시험대상자-내 CV (CV%) = 100×(제곱근 [MSE])/(LSM 의 평균).
MSE=ANOVA 로부터의 잔차 분산
출처: CSR CL007_168, 표 11-4.
</td></tr>
<tr><td colspan="6">[CL007_168] [^{14}C]-mass balance</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>CL004_168</td><td>400 μCi 14C-아바코판을 함유하는 100 mg 아바코판을 단회 경구 투여받은 시험대상자에서 인체 질량 균형 시험</td><td>건강, 남성</td><td>6</td><td>
• 평균 총 방사능 회수율은 86.7%였고, 대부분 대사체의 형태였다. 대변 배설이 투여된 용량 중 대부분(77.2%)을 차지한 반면, 신장 배설은 주요하지 않은 경로였다(9.5%).
• 대변 중 미변화 아바코판이 총 방사능량의 약 7%를 차지하는 것으로 보였고, 이는 경구 용액 제형 투여 시 인체 내 아바코판에 대한 흡수 분율이 적어도 93%였음을 시사한다.
• 아바코판의 일-수산화 대사체인 대사체 M1이 유일한 주요 순환 대사체인 것으로 관찰되었다(혈장 내 총 방사능의 >10%).
• 혈액 세포와 방사능 간의 결합은 평균 혈액-대-혈장 비가 0.6으로 낮게 관찰되었다.
표 16: 시험 CL004_168 에서 100 mg ^{14}C-아바코판 단회 투여 후 혈장 아바코판의 PK 매개변수, 및 혈장 및 전혈 중 총 방사능에 대한 기하 평균(CV%)
<table>
<tr><th>Analyte (Matrix)</th><th>$AUC_{0\text{-}216hr}$ (ng•hr/ml)[a]</th><th>AUC_{∞} (ng•hr/ml)[a]</th><th>$AUC_{0\text{-}168hr}$ (ng•hr/ml)[a]</th><th>C_{max} (ng/ml)[a]</th><th>T_{max}[b] (hr)</th><th>$t_{1/2}$ (hr)</th><th>CL/F (L/hr)</th><th>V_z/F (L)</th><th>k_e (1/hr)</th><th>AUC_{∞} Ratio</th><th>C_{max} Ratio</th></tr>
<tr><td>Atazopan (Plasma) (N = 6)</td><td>4,240 (44.4)</td><td>5,170 (46.9)</td><td>2,980 (43.0)</td><td>415 (32.1)</td><td>2.50 (2.00, 3.00)</td><td>207 (46.9)</td><td>19.4 (46.9)</td><td>5,770 (59.3)</td><td>0.00336 (46.9)</td><td>0.18[c] (34.81)</td><td>0.42[c] (18.00)</td></tr>
<tr><td>Total Radioactivity (Plasma) (N = 6)</td><td>23,400 (21.3)</td><td>28,000 (19.5)</td><td>11,300 (21.0)</td><td>980 (20.6)</td><td>3.00 (2.00, 4.00)</td><td>124 (24.3)</td><td>3.57 (19.5)</td><td>636 (37.2)</td><td>0.00561 (24.3)</td><td>0.64[d] (13.87)</td><td>0.59[d] (3.17)</td></tr>
<tr><td>Total Radioactivity (Whole Blood) (N = 6)</td><td>14,500 (29.3)</td><td>18,100 (32.8)</td><td>7,020 (21.1)</td><td>577 (21.4)</td><td>3.00 (3.00, 4.00)</td><td>99.5 (54.5)</td><td>5.53 (32.8)</td><td>794 (30.4)</td><td>0.00697 (54.5)</td><td>N/A</td><td>N/A</td></tr>
</table>
[a] 총 방사능에 대한 단위는 ng 등가량/g 이다. AUC 수치의 경우 총 방사능에 대한 단위는 ng 등가량*hr/g 이다.
[b] T_{max} 에 대하여 제시된 중앙값 (최소, 최대)
[c] 혈장 아바코판/혈장 중 총 방사능 비
[d] 전혈 중 총 방사능/혈장 중 총 방사능 비
$AUC_{0\text{-}216hr}$ = 0 시간부터 24 시간까지의 혈장 농도-시간 곡선 하 면적; AUC_{∞} = 0 시간부터 무한대 시간까지의 혈장농도-시간 곡선 하 면적; $AUC_{0\text{-}168hr}$ = 0 시간부터 216 시간까지의 혈장 농도-시간 곡선 하 면적; CL/F = 겉보기 총 청소율; C_{max} = 최대 관찰 농도; N/A = 해당 사항 없음; $t_{1/2}$ = 최종 반감기; T_{max} = 최대 관찰 농도 도달 시간; V_z/F = 겉보기 분포 용적; k_e = 제거 속도 상수.
출처: CSR CL004_168, 표 11-1
</td></tr>
<tr><td colspan="6">[CL014_168] TQT</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>CL014_168</td><td>심장 안전성, 특히 심박수 보정 QT 간격에 대한 영향 평가를 위한 이중눈가림, 위약대조 시험

양성대조약: 목시플록사신 400mg 사용</td><td>건강</td><td>58</td><td>
• 시험된 용량(30 및 100mg BID)의 아바코판은 심장 재분극(즉, QT/QTc 간격) 또는 심장 전도(즉, PR 및 QRS 간격)에 임상적으로 관련있는 영향을 미치지 않았다.
• 농도-QTc 분석에 근거할 때, 아바코판 및 M1에 대하여 관찰된 최대 전체 혈장농도 범위(각 ~1220 ng/ml 및 ~335 ng/ml 까지) 내에서 10 ms를 초과하는 ΔQTcF에 대한 영향은 배제될 수 있다.
• 시험 CL014_168에서 100 mg b.i.d.를 7일 동안 투여한 후 14일차에서의 Cmax 수치(평균 수치 = 819.2 ng/ml, 최대 수치 = 1220 ng/ml)는 30 mg b.i.d.를 투여받는 ANCA-연관 혈관염
</td></tr>
</table>

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
					시험대상자를 대상으로 한 집단 PK 모델(표24)을 이용하여 예측된 항정 상태 Cmax 수치(349 ng/ml)의 두 배를 초과한다. 그림 7: 시험 CL014_168 에서 아바코판에 대하여 관찰된 혈장 농도와 추정 위약-보정 ΔQTcF (PK/QTc 집단)에 관한 스캐터 플롯  그림 8: 시험 CL014_168 에서 M1 에 대하여 관찰된 혈장 농도와 추정 위약-보정 ΔQTcF (PK/QTc 집단)에 관한 스캐터 플롯 
용량설정 및 PK(/PD)					
[CL002_168] ANCA 연관 혈관염 시험대상자에서의 제2상 용량범위설정					
2상	CL002_168	전체 용량의 프레드니손과 비교하여 프레드니손을 감량하거나 병용하지 않은 아바코판의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 임상시험 모든 환자가 사이클로포스파미드 또는 리툭시맙	ANCA 연관 혈관염 환자	67	약동학적 평가 • 아바코판 1일 2회 투여 시시, 57일차까지 아바코판 및 M1의 항정 상태 혈장 농도에 도달하는 것으로 보였고 57 – 85일차 평균 Ctrough는 아바코판의 경우 204 ng/ml, M1의 경우 83.3 ng/ml였다. • 아바코판 투여 후 0 – 6시간의 기간 동안 소량의 아바코판 및 M1 (투여량의 <0.01%)만이 소변으로 배설된 것으로 관찰되었고, 이는 신장 배설이 아바코판 또는 M1에 대한 무시할만한 정도의 배설 경로임을 확인하였다. • 이 시험에서 아바코판과 프레드니손, 사이클로포스파미드 또는 리툭시맙 간에 유의한 DDI는 관찰되지 않았다.

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>병용투여</td><td></td><td></td><td>표 10: 시험 CL002_168 에서 30 mg 아바코판 1 일 2 회 경구 투여 후 아바코판 및 대사체 M1 에 대한 평균 PK 매개변수 요약
<table>
<tr><th colspan="10">Avacopan</th></tr>
<tr><th>Treatment</th><th colspan="3">Avacopan + No Prednisone</th><th colspan="3">Avacopan + Low Dose Prednisone</th><th colspan="3">Avacopan with or without Prednisone</th></tr>
<tr><th>PK Parameters</th><th>Mean</th><th>SD</th><th>N</th><th>Mean</th><th>SD</th><th>N</th><th>Mean</th><th>SD</th><th>N</th></tr>
<tr><td>Day 1 C_{max} (ng/ml)</td><td>166</td><td>55.2</td><td>21</td><td>214</td><td>76.2</td><td>18</td><td>188</td><td>69.1</td><td>39</td></tr>
<tr><td>Day 1 T_{max} (hr)</td><td>2.85</td><td>1.19</td><td>21</td><td>2.35</td><td>1.02</td><td>18</td><td>2.62</td><td>1.13</td><td>39</td></tr>
<tr><th colspan="10">Avacopan</th></tr>
<tr><td>Day 1 AUC_{0-6hr} (ng•hr/ml)</td><td>526</td><td>174</td><td>21</td><td>643</td><td>253</td><td>18</td><td>580</td><td>219</td><td>39</td></tr>
<tr><td>Days 57-85 C_{min} (ng/ml)</td><td>177</td><td>44.8</td><td>5</td><td>219</td><td>96.8</td><td>9</td><td>204</td><td>82.6</td><td>14</td></tr>
<tr><th colspan="10">Metabolite M1</th></tr>
<tr><th>Treatment</th><th colspan="3">Avacopan + No prednisone</th><th colspan="3">Avacopan + Low Dose Prednisone</th><th colspan="3">Avacopan with or without Prednisone</th></tr>
<tr><th>PK Parameters</th><th>Mean</th><th>SD</th><th>N</th><th>Mean</th><th>SD</th><th>N</th><th>Mean</th><th>SD</th><th>N</th></tr>
<tr><td>Day 1 C_{max} (ng/ml)</td><td>33.5</td><td>13.1</td><td>21</td><td>37.3</td><td>9.63</td><td>18</td><td>35.3</td><td>11.6</td><td>39</td></tr>
<tr><td>Day 1 T_{max} (hr)</td><td>3.04</td><td>1.22</td><td>21</td><td>2.75</td><td>0.990</td><td>18</td><td>2.91</td><td>1.12</td><td>39</td></tr>
<tr><td>Day 1 AUC_{0-6hr} (ng•hr/ml)</td><td>119</td><td>44.0</td><td>21</td><td>137</td><td>42.7</td><td>18</td><td>127</td><td>43.8</td><td>39</td></tr>
<tr><td>Days 57-85 C_{min} (ng/ml)</td><td>63.0</td><td>17.1</td><td>5</td><td>94.5</td><td>31.6</td><td>9</td><td>83.3</td><td>30.8</td><td>14</td></tr>
</table>
Source: CL002_168 PK Report, Table 1 and Table 2</td></tr>
<tr><td colspan="6">[CL003_168] ANCA 연관 혈관염 시험대상자에서의 제2상 용량범위설정</td></tr>
<tr><td>2상</td><td>CL003_168</td><td>안전성 임상시험
새로 진단되거나 재발 된 ANCA연관 혈관염 시험 대상자에서 표준치료(시클로포스파미드 + 글루코코르티코이드 또는 리툭시맙 + 글루코코르티코이드)와 병용 투여 시 아바코판의 안전성, 내약성, 유효성 평가
무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조 임상 시험</td><td>ANCA 연관 혈관염 환자</td><td>42</td><td>약동학적 평가
• 아바코판 및 대사체 M1의 노출은 10 mg 및 30 mg BID 투여 후 항정 상태에서 대략적인 용량 비례성을 나타냈다.
표 11: 시험 CL003_168 에서 아바코판 및 대사체 M1 에 대한 평균 PK 매개변수 요약
<table>
<tr><th colspan="7">Avacopan</th></tr>
<tr><th>Treatment</th><th colspan="3">Avacopan 10 mg b.i.d.</th><th colspan="3">Avacopan 30 mg b.i.d.</th></tr>
<tr><th>PK Parameters</th><th>Mean</th><th>SD</th><th>N</th><th>Mean</th><th>SD</th><th>N</th></tr>
<tr><td>Day 1 C_{max} (ng/ml)</td><td>51.2</td><td>32.0</td><td>13</td><td>177</td><td>92.0</td><td>15</td></tr>
<tr><td>Day 1 T_{max} (hr)</td><td>2.31</td><td>0.855</td><td>13</td><td>1.81</td><td>0.687</td><td>15</td></tr>
<tr><td>Day 1 AUC_{0-6hr} (ng•hr/ml)</td><td>146</td><td>79.7</td><td>13</td><td>542</td><td>257</td><td>15</td></tr>
<tr><td>Days 57-85 C_{min} (ng/ml)</td><td>56.3</td><td>32.6</td><td>5</td><td>223</td><td>159</td><td>9</td></tr>
<tr><th colspan="7">Metabolite M1</th></tr>
<tr><th>Treatment</th><th colspan="3">Avacopan 10 mg b.i.d.</th><th colspan="3">Avacopan 30 mg b.i.d.</th></tr>
<tr><th>PK Parameters</th><th>Mean</th><th>SD</th><th>N</th><th>Mean</th><th>SD</th><th>N</th></tr>
<tr><td>Day 1 C_{max} (ng/ml)</td><td>12.1</td><td>6.12</td><td>13</td><td>31.6</td><td>17.7</td><td>15</td></tr>
<tr><td>Day 1 T_{max} (hr)</td><td>2.85</td><td>1.07</td><td>13</td><td>2.54</td><td>1.19</td><td>15</td></tr>
<tr><td>Day 1 AUC_{0-6hr} (ng•hr/ml)</td><td>41.2</td><td>18.9</td><td>13</td><td>112</td><td>46.1</td><td>15</td></tr>
<tr><td>Days 57-85 C_{min} (ng/ml)</td><td>27.4</td><td>8.42</td><td>5</td><td>76.1</td><td>45.5</td><td>9</td></tr>
</table>
Source: CL003_168 PK Report, Table 1 and Table 2
• 이 시험에서 아바코판과 프레드니손, 사이클로포스파미드 또는 리툭시맙 간에 유의한 DDI는 관찰되지 않았다.</td></tr>
<tr><td colspan="6">[CL010_168] ANCA 연관 혈관염 시험대상자에서의 안전성・유효성</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>CL010_168</td><td>표준 면역억제제, 시클로포스파미드 또는 리툭시맙의 병용투여 시 아바코판의 유효성, 안전성, 내약성 평가를 위한 무작위배정, 이중눈가림, 이중위약, 활성대조</td><td>ANCA 연관 혈관염 환자</td><td>330</td><td>PK 평가
• 아바코판 30mg을 BID로 경구투여한 후, 아바코판 및 대사체 M1의 평균 혈장 Ctrough는 단계적으로 증가하여 13주차까지 겉보기 항정 상태에 도달했다.
• 아바코판 및 M1에 대한 13주차부터 52주차까지의 전체적인 C_{min} 중앙값은 각각 236 ng/ml 및 91.3 ng/ml였고, 이는 시험 CL002_168에서 관찰된 수치와 비슷했다.
• 두 명의 청소년 시험대상자에서 아바코판 또는 M1의 1일차 노출은 시험 CL002_168의 성인 시험대상자에서 관찰된 것과 비슷했다(2배 이내).</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>임상시험</td><td></td><td></td><td>
• 아바코판 또는 대사체 M1의 항정 상태 Ctrough는 리툭시맙을 투여받는 시험대상자와 사이클로포스파미드를 투여받는 시험대상자 간에 비슷했다.
표 12: 시험 CL010_168 의 1 일차에 청소년 시험대상자에서 아바코판 및 대사체 M1 의 혈장 PK 매개변수 요약
<table>
<tr><th>Subject[1]</th><th>Concomitant Medication</th><th>Analyte</th><th>C_{max} (ng/ml)</th><th>T_{max} (hr)</th><th>$AUC_{0\text{-}6hr}$ (ng•hr/ml)</th></tr>
<tr><td>660-001[2]</td><td>Rituximab</td><td>Avacopan</td><td>202</td><td>2.0</td><td>573</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Metabolite M1</td><td>30.6</td><td>2.0</td><td>107</td></tr>
<tr><td>700-001</td><td>Cyclophosphamide</td><td>Avacopan</td><td>365</td><td>2.0</td><td>1060</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Metabolite M1</td><td>49.5</td><td>2.0</td><td>178</td></tr>
</table>
[1] 시험대상자 660-001 및 시험대상자 700-001 은 임상시험 계획서에 따라 체중에 근거하여 1 일차에 각각 20 mg 및 30 mg 아바코판을 투여받았다.
[2] 시험대상자 660-001 은 1 일차 투여 전에 굶지 않았다.
자료 출처: CL010_168 PK 보고서, 표 6
아바코판의 $C_{ss,trough}$ 대사체M1의 $C_{ss,trough}$

표 13: 시험 CL010_168 에서 아바코판 및 대사체 M1 의 항정 상태 최저 농도 전체 평균 및 중앙값 요약(13 주차부터 52 주차까지)
<table>
<tr><th>Analyte (Unit) Statistics</th><th colspan="3">Background Medication</th></tr>
<tr><th></th><th>Rituximab (N=92)</th><th>Cyclophosphamide (N=47)</th><th>Overall (rituximab and cyclophosphamide combined) (N=139)</th></tr>
<tr><td>Avacopan (ng/ml)</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>n*</td><td>34</td><td>21</td><td>55</td></tr>
<tr><td>Mean (SD)</td><td>272 (117)</td><td>228 (122)</td><td>255 (120)</td></tr>
<tr><td>Median</td><td>246</td><td>204</td><td>236</td></tr>
<tr><td>Geometric mean (CV%)</td><td>248 (45.3)</td><td>200 (56.4)</td><td>229 (50.5)</td></tr>
<tr><td>Metabolite M1 (ng/ml)</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>n*</td><td>34</td><td>21</td><td>55</td></tr>
<tr><td>Mean (SD)</td><td>106 (38.8)</td><td>88.8 (34.0)</td><td>99.6 (37.7)</td></tr>
<tr><td>Median</td><td>104</td><td>89.2</td><td>91.3</td></tr>
<tr><td>Geometric mean (CV%)</td><td>99.8 (37.6)</td><td>82.9 (40.1)</td><td>93.0 (39.4)</td></tr>
</table>
참고: 전체적인 평균 항정 상태 최저 농도는 개별 항정 상태 최저치로부터 도출되었다. 개별 항정 상태 최저치는 각 시험대상자에 대하여 13 주차부터 52 주차까지의 최저 농도를 이용하여 계산되었다. 정의된 혈액 채취 기간을 벗어난 농도, 80-120%의 적합 범위를 벗어난 농도, 또는 투여 시간이 없는 농도는 개별 평균 항정 상태 최저 온도 계산에서 제외되었다.
* 전체 평균 및 중앙값 최저 농도를 계산하기 위해서, 위의 참고에 있는 기준을 충족하는 시험대상자만이 포함되었다.
출처: CL010_168 PK 보고서, 표 7
</td></tr>
</table>

1) 노출-반응 분석 개요

아바코판 혈장 농도와 말초혈 중성구 내 CD11b의 C5aR-의존적 상향 조절 억제뿐만 아니라 C5aR-의존적 중성구 화학 주성 억제 간의 관계를 결정했다. 주요 결과는 아래와 같다:

- 수용체 차단 정도는 측정된 아바코판 혈장 농도와 강력한 상관관계가 있었다.
- 아바코판 30mg BID 투여는 장시간(>12시간)의 C5aR 억제를 유발했고, 이는 이러한 투여 용법이 오래 지속되는 수용체 차단을 제공했음을 나타낸다. 따라서, 30 mg 아바코판 BID 투여가 ANCA-연관 혈관염 시험대상자를 대상으로 한 후속 임상시험 CL002_168에서 시험될 투여 용법으로 선정되었고, 결과적으로 3상 시험시험(CL010_168)을 위해 선정되었다.
- 시험 CL010_168에서 최대 52주 동안 투여한 경우 아바코판의 항정 상태 최저농도(Ctrough)는 시험 CL001_168에서 관찰된 것보다 높았고, 시험 CL002_168에서 관찰된 것만큼 높았으며, 이는 시험 CL010_168에서 ANCA-연관 혈관염 환자에서 지속적인 수용체 차단이 달성되었음을 시사한다.

2) 전반적 결론

① 약동학

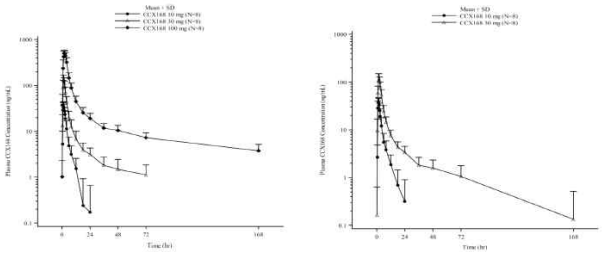
- 아바코판 및 M1의 혈장 PK 프로파일은 각각 0차 흡수 또는 생체전환이 있는 3-구획 모델을 통해 적절히 설명되었다 (표 22 및 표 23).
- 1 mg ~ 100 mg 용량을 단회 경구 투여한 후, Tmax가 1 ~ 2.5시간으로 흡수가 빠르게 이루어졌고 아바코판의 혈장 노출은 Cmax(1 – 100 mg) 및 AUC(30 – 100 mg)에 대하여 대략적으로 용량에 비례하여 증가했다. 아바코판은 또한 10 mg ~ 100 mg 범위의 용량으로 다회 투여 시 대략적으로 용량에 비례하는 노출을 나타냈다.
- 건강한 시험대상자와 ANCA-연관 혈관염 시험대상자 간에 비슷한 PK 프로파일 및 노출이 관찰되었다. 시험대상자-내 및 시험대상자-간 노출 변동성은 각각 약 20% 및 약 30 – 50%였다.
- ANCA-연관 혈관염 시험대상자에 아바코판 30 mg b.i.d. 투여 후, 13주차에 아바코판의 항정 상태에 도달했고 집단 PK 분석에 의해 4배 축적이 추정되었다.

② ADME

- 여러 시험(예, CL001_168, CCX1101 및 CL002_168)에서 음식과 함께 투여하지 않은 경우, Tmax는 약 2시간으로, 아바코판의 흡수는 빨랐다. 인체 질량 균형 시험에 근거하면, 아바코판 100 mg 경구 용액 투여 후 경구 투여량 중 적어도 93%가 흡수되었다.
- 아바코판을 고지방, 고열량 식사와 함께 투여한 경우, AUC가 약 70% 증가하고 Tmax가 지연 되었으나, Cmax에 대한 유의한 영향은 없었다.
- 여러 시험에서 아바코판 30 mg 단회 투여 후 평균 Vz/F 수치가 약 3,000~11,000 L 범위로, 아바코판의 조직 분포는 광범위하다.
- 인체 혈장 내에서 아바코판 및 대사체 M1의 가역적인 혈장 결합률은 99.9% 보다 더 크다.
- C5aR에 대하여 아바코판과 비슷한 효력을 갖는 대사체 M1이 인체 혈장 내 유일한 주요 순환 대사체(총 약물 관련 물질의 >10%)였고, 이는 항정 상태에서 모약물 노출의 30~50%를 차지했다.
- CYP3A4는 아바코판의 제거 및 대사체 M1의 형성과 제거를 담당하는 주요 효소이다.
- 치료 용량인 30mg b.i.d.에서 아바코판의 일반적인 겉보기 경구 청소율(CL/F)은 13.1-21.1 L/h이다(표 22). 아바코판의 주요 제거 경로는 1차 대사 후 대사체의 담즙 배설이다. 모화합물 중 무시할만한 양이 소변 또는 담즙으로 배설된다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
내인성 인자					
[CL013_168] 간장애 영향 평가					
1상	CL013_168	간장애 영향 평가	건강, 간장애	20	• 경증 및 중등증 간 장애군과 건강한 군 간의 아바코판 또는 대사체 M1에 대한 AUC 및 Cmax 기하 평균 비는 0.8~1.25 범위 이내로, 경증 내지 중등증 간 장애 시험대상자에 대하여 아바코판 용량 조절은 필요하지 않다.

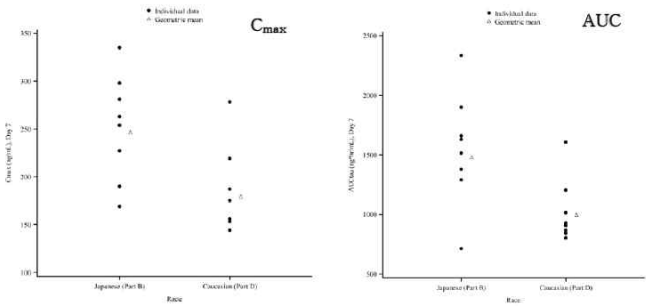
<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>
표 9: 시험 CL013_168 에서 혈장 아바코판 PK 매개변수의 기하 평균 요약
<table>
<tr><th rowspan="2">Group</th><th rowspan="2">N</th><th rowspan="2">Mean (SE)</th><th rowspan="2">Geometric LS Mean[a] (SE)</th><th colspan="2">Exposure Ratio: Hepatic Impairment / Healthy</th><th rowspan="2">CV%</th></tr>
<tr><th>Geometric LS Mean[a] (SE)</th><th>90% CI</th></tr>
<tr><td colspan="7">AUC∞ (ng•hr/ml)</td></tr>
<tr><td>Mild</td><td>4</td><td>1410 (207)</td><td>1370 (217)</td><td>1.12 (0.230)</td><td>0.769, 1.63</td><td>32.6</td></tr>
<tr><td>Moderate</td><td>2</td><td>1360 (3.53)</td><td>1360 (306)</td><td>1.12 (0.289)</td><td>0.693, 1.79</td><td></td></tr>
<tr><td>Healthy</td><td>6</td><td>1290 (182)</td><td>1220 (158)</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="7">AUClast (ng•hr/ml)[b]</td></tr>
<tr><td>Mild</td><td>7</td><td>1050 (90.3)</td><td>1030 (121)</td><td>1.09 (0.176)</td><td>0.829, 1.44</td><td>31.9</td></tr>
<tr><td>Moderate</td><td>8</td><td>1000 (112)</td><td>955 (105)</td><td>1.02 (0.158)</td><td>0.777, 1.33</td><td></td></tr>
<tr><td>Healthy</td><td>8</td><td>988 (112)</td><td>940 (103)</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="7">Cmax (ng/ml)</td></tr>
<tr><td>Mild</td><td>7</td><td>110 (9.12)</td><td>107 (10.4)</td><td>0.874 (0.116)</td><td>0.695, 1.10</td><td>26.1</td></tr>
<tr><td>Moderate</td><td>8</td><td>106 (11.2)</td><td>102 (9.25)</td><td>0.828 (0.106)</td><td>0.664, 1.03</td><td></td></tr>
<tr><td>Healthy</td><td>8</td><td>125 (8.76)</td><td>123 (11.2)</td><td></td><td></td><td></td></tr>
</table>
[a] 괄호 안에 표준 오차가 있는 최소 자승 기하 평균.
[b] 투여 후 408 시간까지 혈장 결체가 채취되었다.
경증 간 장애군 시험대상자 한 명이 이상값(outlier)이었고 따라서 분석에서 제외되었다. 이 이상값을 포함시킨 전체 분석은 결론에 영향을 미치지 않았다.
출처: CSR CL013_168, 섹션 11.6.1.2, 표 8.
</td></tr>
<tr><td colspan="6">[CCX1101] 일본인 대상 임상시험</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>CCX1101</td><td>신장애 영향 평가</td><td>건강</td><td>16</td><td>
• 아바코판을 단회 또는 반복 투여한 후 전반적으로 일본인 시험대상자와 백인 시험대상자 간에 혈장 PK 프로파일 면에서 현저한 차이는 없었다.
• 식후에 반복 경구 투여한 후 아바코판 및 대사체 M1의 혈장 노출은 용량에 비례하여 증가했다.
• 공복 상태와 비교한 식후 상태(저지방 식사)에서 Cmax 및 AUC∞의 비는 일본인 시험대상자에서 아바코판에 대하여 각각 1.08 및 2.11이었고, 식후 상태에서 Tmax가 한 시간 지연되었다.
• 일본인 시험대상자에서 아바코판 및 M1의 Cmax 및 AUC가 백인에 비해 약간 더 높기는 했지만(비 ~1.4), 두 민족군 간에 개인개인-간 변동성이 대부분 겹쳤고, 이는 아바코판을 30 mg b.i.d.로 다회 투여한 후 일본인 시험대상자와 백인 시험대상자 간에 아바코판 및 대사체 M1의 혈장 PK 프로파일 면에서 현저한 차이가 없음을 시사한다.
그림 5: 시험 CCX1101 에서 일본인(좌측) 및 백인(우측) 시험대상자에서 아바코판 10 ~ 100 mg 단회 경구 투여 후 아바코판의 평균 혈장 농도-시간 프로파일

</td></tr>
</table>

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
					표 8: 시험 CCX1101 에서 일본인 및 백인 시험대상자에서 아바코판 다회 경구 투여 후 평균 PK 매개변수

PK parameters	30 mg b.i.d.				50 mg b.i.d.	
	Japanese Subjects (n = 8)		Caucasian Subjects (n = 8)		Japanese Subjects (n = 8)	
	Day 1	Day 7	Day 1	Day 7	Day 1	Day 7
C_{max} (ng/ml)	136.3 (109.0, 195.0)	246.6 (169.0, 335.0)	101.8 (65.0, 172.0)	179.3 (144.0, 278.0)	200.6 (133.0, 263.0)	464.3 (331.0, 623.0)
T_{max} (hr)#	2.50 (2.00, 4.00)	2.75 (2.00, 4.00)	2.50 (1.50, 4.00)	2.50 (2.00, 3.00)	2.50 (2.00, 6.00)	2.50 (2.00, 4.00)
$AUC_{0\text{-}12hr}$ (ng•hr/ml)	624.4 (354.0, 858.2)	1479.3 (711.5, 2335.2)	467.0 (326.9, 842.7)	995.4 (803.2, 1604.7)	999.4 (835.6, 1066.1)	2717.5 (2032.9, 4423.9)
R_A for C_{max}	N/A	1.81 (1.35, 2.56)	N/A	1.76 (1.21, 2.35)	N/A	2.31 (1.28, 4.68)
R_A for AUC	N/A	2.37 (1.90, 2.74)	N/A	2.13 (1.82, 2.65)	N/A	2.72 (1.95, 4.37)

자료는 기하 평균(최소, 최대)으로 표시된다.
중앙값(최소, 최대); R_A = 축적비; N/A = 해당 사항 없음.

그림 6: 시험 CCX1101 에서 아바코판 30 mg 1 일 2 회 다회 경구 투여 시 일본인 시험대상자와 백인 시험대상자 간에 아바코판에 대한 7 일차 혈장 PK 매개변수 비교



특수 모집단: 내인성 인자의 영향

- 인종, 성별, 연령 및 체중: 집단 PK 분석에서 아바코판 및 대사체 M1의 노출이 성별, 인종, 성인 연령 또는 체중에 의해 유의하게 영향을 받지 않는 것으로 나타났다. 성별, 인종, 성인 연령 또는 체중에 근거한 용량 조절은 필요하지 않다(그림 12 및 그림 13).

그림 12: 30 mg b.i.d. 아바코판을 투여한 시험 CL010_168 에서 선정된 공변량 별로 26 주차에서 사후 베이즈 매개변수를 이용하여 유도된 아바코판 노출의 분포

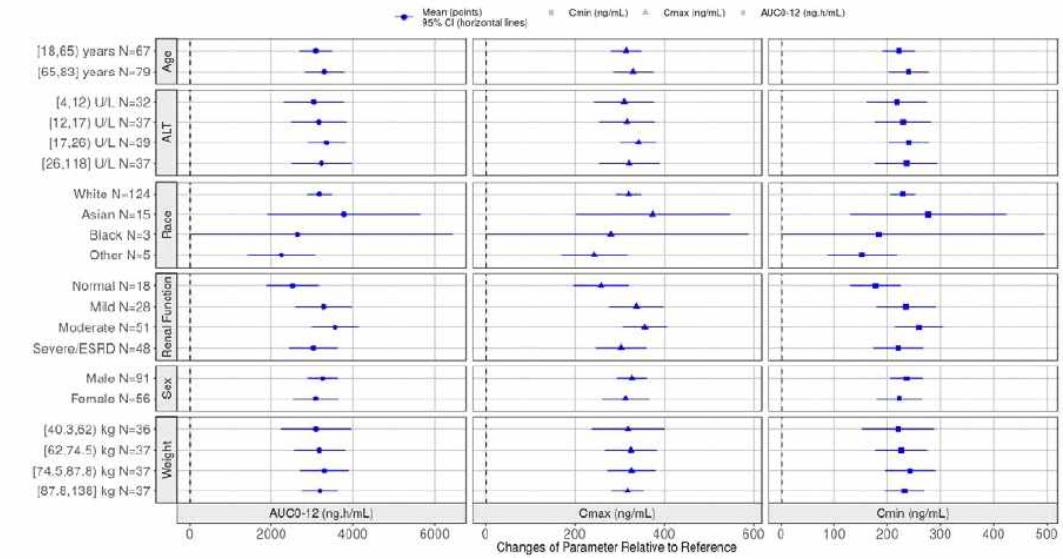
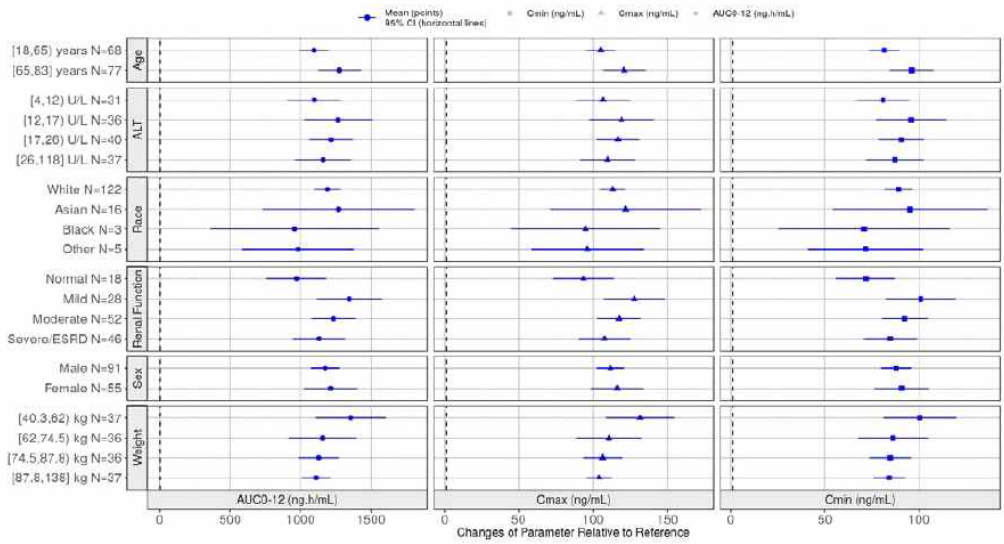


그림 13: **30 mg b.i.d. 아바코판을 투여한 시험 CL010_168 에서 선정된 공변량 별로 26 주차에서 사후 베이즈 매개변수를 이용하여 유도된 M1 노출의 분포**



- 간 장애: 경증 내지 중등증 간 장애는 아바코판 및 대사체 M1의 PK에 영향을 미치지 않았으며 아바코판의 용량 조절은 필요하지 않다.
- 신 기능 장애: ANCA-연관 혈관염 시험대상자에 대한 집단 PK 분석에 근거할 때 아바코판 또는 대사체 M1의 노출은 경증 내지 중증 신 기능 장애 시험대상자와 신 기능이 정상인 시험대상자 간에 비슷했다. 신 기능 상태에 근거한 용량 조절은 필요하지 않다(그림 12 및 그림 13).

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="6">외인성 인자</td></tr>
<tr><td colspan="6">[CL008_168] DDI: 미다졸람, 셀레콕시브, 이트라코나졸, 리팜핀</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>CL008_168</td><td>공개라벨,
약물상호작용시험</td><td>건강</td><td>32</td><td>• 아바코판은 CYP3A4 또는 CYP2C9에 대한 약한 억제제로, 이러한 CYP450 동종효소의 민감한 기질의 노출을 2배 미만으로 증가시킨다.
- 미다졸람(CYP3A4 기질)의 AUC∞ 및 Cmax는 각각 약 81% 및 55% 증가
- 셀레콕시브(CYP2C9 기질)의 AUC∞ 및 Cmax는 각각 약 15% 및 64% 증가
표 6: 시험 CL008_168 에서 아바코판 투여 전 및 투여 후 미다졸람 및 셀레콕시브에 대한 평균 PK 매개변수
<table>
<tr><th></th><th>Cmax (ng/ml)
Geometric LSM[a]</th><th>AUC∞ (ng•hr/ml)
Geometric LSM[a]</th><th>Cmax GMR[b]
(Day 13/Day 1)</th><th>AUC∞ GMR[b]
(Day 13/Day 1)</th></tr>
<tr><td colspan="5">Midazolam (2 mg single dose) Given Before and After Avacopan Dosing</td></tr>
<tr><td>Day 1 (N = 16)</td><td>10.2</td><td>26.7</td><td rowspan="2">1.55</td><td rowspan="2">1.81</td></tr>
<tr><td>Day 13 (N = 16)[c]</td><td>15.7</td><td>48.3</td></tr>
<tr><td colspan="5">Celecoxib (200 mg single dose) Given Before and After Avacopan Dosing</td></tr>
<tr><td>Day 1 (N = 15 or 16[d])</td><td>443</td><td>5,750</td><td rowspan="2">1.64</td><td rowspan="2">1.15</td></tr>
<tr><td>Day 13 (N = 16)</td><td>727</td><td>6,610</td></tr>
</table>
• 강력한 CYP3A4 억제제와 병용투여 시 아바코판 및 대사체 M1의 PK에 약한 내지 중등도의 DDI 영향만을 미칠 것으로 예상된다.
- 이트라코나졸 병용투여 시, 아바코판의 AUC0-tau 및 Cmax는 각각 약 119% 및 87% 증가, 대사체 M1의 경우</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>
각각 19% 및 3%로 약간 증가
• 강력한 CYP3A4 유도제와 병용 투여 시 아바코판 및 대사체 M1의 PK에 상당한 DDI 영향을 미칠 것으로 예상된다.
- 리팜피신과 병용투여 시, 아바코판의 AUC0-tau 및 Cmax는 각각 약 93% 및 79% 감소, 대사체 M1의 경우 각각 93% 및 73%로 비슷하게 감소
표 7: 시험 CL008_168 에서 이트라코나졸 또는 리팜핀 투여 전 및 투여 후 아바코판에 대한 평균 PK 매개변수
<table>
<tr><th></th><th>Cmax (ng/ml) Geometric LSM[a]</th><th>AUC (ng•hr/ml) Geometric LSM[a]</th><th>Cmax GMRb</th><th>AUC GMR</th></tr>
<tr><td colspan="5">Before and After Itraconazole Dosing[c]</td></tr>
<tr><td>Day 15 (N = 16)</td><td>257</td><td>1,770</td><td rowspan="2">1.87</td><td rowspan="2">2.19</td></tr>
<tr><td>Day 19 (N = 16)</td><td>480</td><td>3,880</td></tr>
<tr><td colspan="5">Before and After Rifampin Dosing[d]</td></tr>
<tr><td>Day 1 (N = 16)</td><td>122</td><td>769</td><td rowspan="2">0.21</td><td rowspan="2">0.074</td></tr>
<tr><td>Day 14 (N = 12-13)</td><td>25.4</td><td>57.0</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

약물상호작용 및 용량조절

- 음식: 고지방, 고열량 식사를 하는 시험대상자에 아바코판 캡슐을 투여한 경우 AUC가 증가되었고(식후/공복 AUC 비 = 1.72) 흡수가 지연되었으나(평균 Tmax가 약 3시간 증가함), Cmax는 변화 없이 유지되었다(CL007_168). 핵심 3상 시험(CL010_168)에서는 아바코판을 되도록이면 음식과 함께 투여하는 것이 권장되었다. 따라서, 신청 허가사항은 아바코판을 음식과 함께 투여해야 한다고 기술하고 있다.
- CYP3A4 억제제 및 유도제: 강력한 CYP3A4 억제제인 이트라코나졸과의 병용투여는 아바코판 노출을 약 2배 증가시킨 반면, 강력한 CYP3A4 유도제인 리팜피신과의 병용 투여는 아바코판의 노출을 93% 감소시켰다. 따라서, **강력한 CYP3A4 억제제는 주의하여 투여해야 하며 강력한 CYP3A4 유도제의 투여는 피해야 한다**. 중등도 CYP3A4 유도제는 주의하여 사용해야 한다. 약한 CYP3A4 유도제 및 중등도 내지 약한 CYP3A4 억제제는 아바코판 또는 대사체 M1의 약동학에 유의미한 영향을 미치지 않는다.
- 수소 펌프 억제제: 오메프라졸과 같은 수소 펌프 억제제는 아바코판 또는 대사체 M1의 약동학에 유의미한 영향을 미치지 않는다. (근거자료: popPK 자료)
- 기타 ANCA-연관 혈관염 약물: 프레드니손, 사이클로포스파미드 또는 리툭시맙은 아바코판의 PK에 유의한 영향을 미치지 않았으며 그 반대의 경우도 마찬가지였다. 아자티오프린과 미코페놀레이트 역시 아바코판과 상호작용할 것으로 예상되지 않는다. (근거자료: popPK 자료)

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

임상 PK 프로파일

① 흡수

- 건강한 시험대상자에 아바코판을 단회 경구 투여한 후, Tmax가 1-2.5시간으로 흡수가 빠르게 일어났다. 아바코판의 혈장 노출은 100 mg까지의 용량범위에 걸쳐 용량-의존적으로 증가했다.
  측정된 C_{trough}에 근거할 때, 아바코판은 ANCA-연관 혈관염 시험대상자에서 13주차까지 항정 상태에 도달하는 것으로 보였고, 약 4배가 축적되었다(핵심 3상CL010_168 PK 보고서; CMR_168_Pop_PK2). 건강한 대상자 1상시험과 ANCA-연관 혈관염 환자 대상 3상시험의 항정 상태 도달 시간 및 약물 축적 정도에 대한 명백한 차이의 원인은 투여 기간 차이(최대 7일 대 52주)와 지질 친화성이 매우 높은 아바코판이 중앙 구획과 조직 구획 간의 평형이 느리게 도달하기 때문일 수 있다.
- 건강한 남성에 14C-아바코판 경구 용액을 투여한 질량 균형 시험에서, 소변 및 대변 중 평균 전체 총 방사능 회수율은 86.7%였고, 대부분 대변 중 대사체 및 미변화 아바코판 형태로 관찰되었고, 이는 총 방사능 투여량의 약 7%를 차지했다. 이러한 결과는 **경구 용액의 흡수율이 적어도 93%**였음을 시사한다.

- 음식의 영향에 관한 시험에서, 고지방, 고열량 식사는 AUC를 증가시키고(식후/공복 AUC 비 = 1.72) 흡수를 지연시켰으나(Tmax가 3시간 지연), Cmax는 본질적으로 변화되지 않고 유지되어 음식에 의한 중간 정도의 양의 영향을 유발했다(그림 4, 표 5, 및 표 17). 저지방 식사 후 아바코판 30 mg을 단회 투여 받은 일본인 시험대상자를 대상으로 한 민족 간 가교 시험시험(CCX1101)에서도 식후 상태에서 Tmax가 겨우 1시간 미만으로 지연된 것을 제외하고 아바코판의 PK에 비슷한 음식의 영향이 관찰되었다(식후/공복 AUC 비 2.1). 시험 CCX1101에서 대사체 M1의 AUC는 식후 상태와 동일하게 유지되었으나, Cmax는 약 40% 감소했다.

표 17: 혈장 아바코판의 PK 매개변수: 시험 CL007_168 의 1 일차

	30 mg Avacopan Fed		30 mg Avacopan Fasted		3 mg Avacopan Fasted	
PK Parameters	Geometric Mean (CV%)	n	Geometric Mean (CV%)	n	Geometric Mean (CV%)	n
AUC_{0-t} (ng·hr/ml)	1,410 (28.4)	16	826 (43.6)	16	40.4 (56.3)	8
AUC_{∞} (ng·hr/ml)	1,650 (29.1)	16	934 (48.4)	14	53.2 (56.3)	8
AUC_{0-12hr} (ng·hr/ml)	799 (27.2)	16	560 (33.9)	16	37.2 (38.3)	8
$AUC_{\%extrap}$	14.1 ± 6.33	16	13.4 ± 4.92	14	23.9 ± 6.51	8
C_{max} (ng/ml)	128 (26.0)	16	119 (29.2)	16	7.84 (34.3)	8
T_{max} (hr)	6.00 (2.00, 8.01)	16	2.01 (1.50, 4.00)	16	2.00 (1.00, 4.00)	8
λ_z (1/hr)	0.00845 ± 0.00388	16	0.0118 ± 0.00566	14	N/A	
$t_{1/2}$ (hr)	97.6 ± 40.1	16	73.5 ± 35.5	14	N/A	
CL/F (L/hr)	18.9 ± 5.23	16	35.0 ± 14.1	14	65.4 ± 47.5	8
V_z/F (L)	2,580 ± 1,100	16	3,170 ± 961	14	588 ± 158	8

참고 1: T_{max}는 중앙값(최소, 최대)으로 제시되어 있다; N/A = 이용 가능하지 않음.
참고 2: $AUC_{\%extrap}$, λ_z, $t_{1/2}$, CL/F 및 V_z/F는 평균 ± SD 로 제시되어 있다.
출처: CSR CL007_168, 표 11-2

- 아바코판은 30mg 아바코판 용량을 투여받은 ANCA-연관 혈관염 시험대상자에서 건강한 시험대상자에서 관찰된 것(Tmax 중앙값 = 2.0시간) 과 마찬가지로 Tmax 중앙값이 2.5시간으로 빠르게 흡수되었다. ANCA-연관 혈관염 시험대상자를 대상으로 한 여러 건의 시험에서 얻은 집단 PK 분석에 근거하면, 30 mg 용량에서 1일차 아바코판 노출(Cmax = 136±24.6 ng/ml 및 AUC0-12hr = 684±118 ng・hr/ml)은 건강한 시험대상자에서의 노출(Cmax = 123±35.5 ng/ml 및 AUC0-12hr = 591±216 ng・hr/ml)과 비슷했으며, 이는 단회 경구 투여 후 노출 면에서 ANCA-연관 혈관염 시험대상자와 건강한 시험대상자 간에 유의미한 차이가 없음을 시사한다.

② 분포

- 아바코판 및 대사체 M1은 2.5~50 μM의 농도 범위에서 인체 혈장 단백질에 >99.9%로 가역적으로 결합한다. 아바코판은 인간 알부민 및 AAG에 >99.9%의 비율로 가역적으로 결합하는 반면, M1은 인간 알부민 및 AAG에 각각 99.9% 및 ~99%의 비율로 가역적으로 결합한다. **질량 균형 시험에서 혈액 세포와 방사능 간의 결합은 평균 혈액-대-혈장 비가 0.6으로 낮게** 관찰되었다. 마찬가지로, 아바코판 및 M1은 시험관 내에서 인간 적혈구 내로의 분배나 축적이 제한적이다.
- 랫드 조직 분포 시험에서, 14C-아바코판 단회 경구 투여는 조직 및 장기 내로 빠르고 광범위하게 분포되었고, 색소 침착 조직과 비-색소 침착 조직 모두에서 비슷한 분포가 관찰되었다. 최고 약물 관련 방사능은 지방 조직에서 관찰되었다.
- 건강한 시험대상자에 30 mg을 단회 경구 투여 후 평균 Vz/F 수치가 약 3,000~11,000 L 범위로, 아바코판은 인체 내에 광범위하게 분포된다.

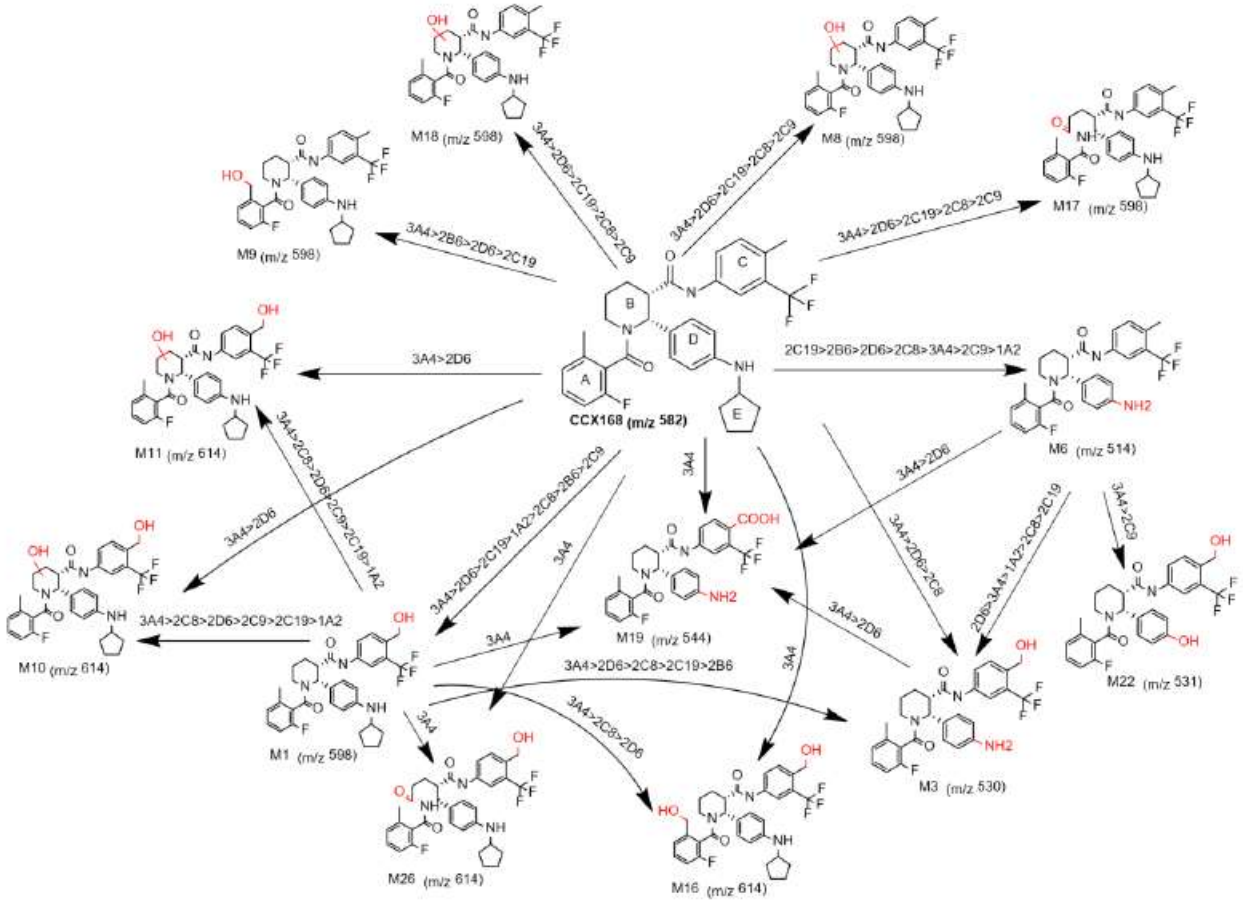
③ 대사

- 아바코판은 시험관 내 인간 간세포에서 낮거나 중등도의 내인적 제거를 나타냈다. 이러한 간세포는 아바코판의

메틸 수산화에 의해 만들어진 대사체 M1을 포함하여, 여러 가지 대사체를 생성했다.

- 건강한 시험대상자에 14C-아바코판을 경구 투여한 인체 질량 균형 시험시험에서 채취된 혈장 검체에 대한 대사체 프로파일링에서 대사체 M1이 인간 혈장에서 유일한 주요 순환 대사체(총 방사능의 >10%)인 것으로 관찰되었다. 아바코판 및 M1은 혈장 내 총 방사능 중 각각 ~18% 및 ~12%를 차지했다. 이 대사체는 C5aR에 대하여 아바코판과 대략적으로 동일한 활성을 갖는다. 이 대사체를 독성시험에서 동물에 투여하여 안전성도 평가했다.
- M1 및 대부분의 기타 대사체는 아바코판의 산화성 대사 산물이다.(그림 11) 인간 간 미세 소체 및 재조합 효소를 이용한 CYP 반응 표현형 조사 결과는 CYP3A4가 아바코판의 시험관 내 제거뿐만 아니라 M1의 생성 및 제거에도 주요한 역할을 함을 시사한다.

그림 1: 아바코판에 대한 제안된 대사 경로 (CCX168)



참고: 각 경로에서 CYP450 동종효소 순위는 아바코판, M1, M3 및 M6 를 포함한 각 기질로부터 각 대사체의 형성에 대한 *시험관 내* 배양에서 주어진 동종효소의 상대적 기여에 근거함 (PC0711_168).

- 건강한 시험대상자에 30 mg 아바코판 b.i.d.를 13일 동안 투여한 후, 대사체 M1에 대한 Cmax의 기하 평균은 90.1 ng/ml(15.4% CV)이었던 반면, AUC0-12hr은 819 ng・h/ml(14.3% CV)로, 이는 아바코판의 Cmax(257 ng/ml) 및 AUC0-12hr(1770 ng・h/ml)의 기하 평균의 각각 35% 및 46%에 해당했다. 30 mg 아바코판 b.i.d. 용량에서 M1에 대한 Tmax는 2 – 3시간이었다.
- 일본인 및 백인 시험대상자에서 아바코판 또는 M1에 대하여 비슷한 PK 프로파일이 관찰되었고, 아바코판 다회 투여 후 M1의 용량 비례성 및 누적 비는 모 화합 물과 비슷한 것으로 나타났다나타났다. 30 mg 또는 50 mg을 b.i.d.로 7일 동안 투여한 후 Cmax 및 AUC0-12hr의 대사비(M1/아바코판)는 30~50% 범위였다. 이러한 대사비는 일본인과 백인에서 비슷했다.
- 2상 임상시험에서 30 mg 아바코판 b.i.d. 투여 1일차에 대사체 M1의 평균 Cmax는 33.5 ng/ml였고 Tmax 중앙값은 3시간이었다. M1의 AUC0-6hr는 127 ng・hr/ml였고, 이는 아바코판 AUC0-6hr의 22%에 해당했다. 57-85

일차에 M1의 평균 최저 혈장 농도는 83.3 ± 30.8 ng/ml였고, 이러한 수치는 아바코판의 41%였다. 마찬가지로, 3상 시험에서, 13주차부터 52주차까지 M1의 평균 최저 혈장 농도는 99.6 ± 37.7 ng/ml였고, 이러한 농도는 아바코판의 39%였다. 따라서, ANCA-연관 혈관염 시험대상자에서의 대사체/모약물 노출 비 및 아바코판 대사는 건강한 시험대상자에서 관찰된 것과 비슷하였다.

④ 배설 및 제거

- 건강한 시험대상자에 14C-아바코판을 경구 투여한 인체 질량 균형 시험시험 결과는 높은 총 방사능 회수율(86.7%)을 나타냈다. 대변 배설이 투여된 용량 중 대부분(77.2%)을 차지한 반면, 신장 배설은 주요하지 않은 경로였다(9.5%). 질량 균형 검체에 대한 대사체 프로파일링 조사에서 대변 또는 소변 중 방사능 중 대부분이 1차 대사체 형태였던 것으로 관찰되었다. 이는 1차 대사 후 이 대사체의 담즙 배설이 흡수 후 아바코판에 대한 주요 배설 경로인 반면, 미변화 모약물의 담즙 및 신장 배설은 무시할만한 역할을 함을 시사한다.
- ANCA-연관 혈관염 시험 대상자에 아바코판 투여 후 0-6시간의 기간 동안 소량의 아바코판 및 M1(투여량의 <0.01%)만이 소변으로 배설된 것으로 관찰되었고, 이는 신장 배설이 모약물인 아바코판 또는 M1에 대한 무시할만한 정도의 배설 경로임을 확증한다.
- 건강한 시험대상자에 30 mg 아바코판 투여 후, 아바코판의 혈장 농도는 3상(triphasic) 형태로 감소하는 것으로 보였고 아바코판의 겉보기 경구 청소율(CL/F) 중앙값은 약 20 L/h이었다.
- 집단 PK 모델링에 근거할 때, 아바코판의 최종 제거 반감기 중앙값은 21일인 반면, 유효 반감기 중앙값은 1.5일로, 평균 축적 비인 4.09-배와 일치했다. 항정 상태에서 마지막 용량 투여 후 아바코판 혈장 농도는 2일 이내에 절반으로 감소할 것으로 예상된다. 이후, 이 약은 최종 반감기가 길기 때문에 약물 농도가 다소 천천히, 지속적으로 감소하여 4주 후에 마지막 용량 투여 시 Cmax 수치의 약 20%에, 약 7주 및 10주 후에 각각 Cmax의 <10% 및 <5%에 도달할 것으로 예상된다. 마찬가지로, 대사체 M1도 약 5주, 9주, 및 13주 후에 각각 <20%, <10%, 및 <5%로 제거될 것으로 예상된다.

⑤ 용량- 및 시간-의존적 약동학

- 건강한 시험대상자에 아바코판을 단회 경구 투여한 후, 아바코판의 Cmax는 1 mg ~ 100 mg 아바코판 용량 투여 시 1.84에서 197 ng/ml로 대략적으로 용량에 비례하여 증가했고 AUC∞ 수치는 30 및 100 mg 용량 투여 시 628에서 2,030 ng・hr/ml로 용량에 비례하여 증가했다. 더 낮은 아바코판 혈장 농도에서는 분석 민감성이 적절하지 않아 더 낮은 용량에서의 PK 프로파일은 충분히 특성을 분석할 수 없었다.
- 아바코판은 또한 10 mg ~ 100 mg 범위의 용량으로 다회 투여 시 대략적으로 용량에 비례하는 노출을 나타냈다. 백인에 30 mg 및 50 mg b.i.d. 용량으로 7일 동안 투여한 후 평균 Cmax는 176 및 392 ng/ml인 반면, 아바코판의 평균 AUC는 각각 923 및 2260 ng・h/ml였다. 마찬가지로, 일본인에 30 mg 및 50 mg b.i.d. 용량으로 7일 동안 투여한 후 Cmax는 247 및 464 ng/ml인 반면, 아바코판의 AUC는 각각 1479 및 2718 ng・h/ml였다. 추가적으로, 100 mg b.i.d. 용량으로 7일 동안 투여한 후 Cmax는 840 ng/ml인 반면, 아바코판의 AUC는 6080 ng・h/ml였다. 또한, 시험 CL003_168에서 1일차 및 항정 상태 모두에서 10 mg 및 30 mg b.i.d. 투여 후 아바코판 및 대사체 M1의 노출은 항정 상태에서 용량에 비례하는 것으로 나타났다.
- 항정 상태 AUC0-tau 대 단회-투여 AUC∞의 비는 1.5-2.2 범위이며, 이는 건강한 시험대상자를 대상으로 한 여러 건의 1상 시험에 근거할 때 PK의 시간-의존도가 적음을 시사한다. 그러나, 집단 PK 분석에서, 조건부 가중 잔차(conditional weighted residuals; CWRES) 대 시간에 대한 플롯은 0점 선 주변에서 상대적으로 무작위적인 패턴을 나타냈으며, 이는 아바코판의 PK가 시간에 의존적이지 않음을 시사한다.

표 14: 여러 건의 1 상 시험에서 식후 상태에서의 아바코판에 대한 단회 투여 및 다회 투여 평균 PK 노출 비교

PK Exposure	Study CL001_168 (30 mg)	Study CL007_168 (100 mg)	Study CL008_168 (30 mg)	Study CCX1101 (30 mg in Caucasians)
Single-Dose AUC_{∞} (ng•hr/ml)	643	3400	822	686
Multiple-Dose[a] AUC_{tau} (ng•hr/ml)	966	6080	1800	1021
Ratio of AUC_{tau} / AUC_{∞}	1.5	1.8	2.2	1.5

[a] b.i.d. 투여, AUC_{tau}는 다회 투여 후 투여 간격(12 시간)에 대한 AUC 를 의미한다.

- 30mg 또는 50mg의 아바코판을 다회 투여한 후 7일째에 0-12시간 동안의 노출 매개변수와 12-24시간 동안의 노출 매개변수를 비교함으로써 주간 영향을 평가했다. 전반적으로, 일관성 있는 주간 투여 영향은 없는 것으로 보였다. 52주 동안 30 mg 아바코판을 1일 2회 투여받은 ANCA-연관 혈관염 시험대상자에서, 13주차까지 아바코판 및 대사체 M1의 항정 상태 최저 혈장 농도에 도달하는 것으로 보인다. 아바코판 및 M1에 대한 13주차부터 52주차까지의 전체적인 Cmin 중앙값 수치는 각각 236 ng/ml 및 91.3 ng/ml였다. ANCA-연관 혈관염 시험대상자에서 항정 상태 도달 시간은 건강한 시험대상자에 비해 훨씬 더 긴 것으로 보였으며, 이는 투여 기간의 차이 때문일 가능성이 높다.

⑥ 인구 통계학 및 내인적 매개변수에 대한 의존성

1) 인종, 성별 및 연령

- 집단 PK 분석에서 아바코판 및 대사체 M1의 노출이 ANCA-연관 혈관염 시험대상자에서 인종, 성별 또는 성인 연령에 의해 유의하게 영향을 받지 않는 것으로 나타났다. 아바코판을 투여받은 시험대상자는 대부분 백인이었고, 이는 집단 PK 분석에 포함된 7건의 시험에서 79.3%를 차지한다. 나머지는 흑인 2.45%, 아시아인 15.8%, 및 기타 2.45%였다. 그럼에도 불구하고, 비-백인에서 아바코판 및 M1의 PK 노출(AUC)은 백인 시험대상자에 대한 전체 범위 이내였다. 따라서따라서, 아바코판 및 M1의 노출은 인종에 의해 유의한 영향을 받지 않았다. 집단 PK 분석은 남성 및 여성에서 아바코판 또는 M1의 노출이 서로 비슷했음을 나타냈다(10% 이내). 또한, 약물 노출은 더 젊은 성인 시험대상자(18-65세)와 나이가 더 많은 시험대상자(65-83세) 간의 차이가 20% 이내였다. 따라서, 인종, 성별 또는 성인 연령에 근거한 아바코판의 용량 조절은 필요하지 않다.
- 아바코판에 대한 경향 분석에 근거할 때때, 개인-간 PK 변동성과 민족이나 출신 국가와 같은 범주형 공변량 간에 잔류 경향은 관찰되지 않았다. 일본인-백인 간 가교 시험에서, 두 민족군 간에 Cmax 및 AUC의 개인-간 변동성이 겹쳤고, 이는 일본인 시험대상자와 백인 시험대상자 간에 아바코판 및 M1의 혈장 PK 프로파일 면에서 현저한 차이가 없음을 시사한다.
- 1상 및 2상 시험에는 18세 미만 시험대상자가 포함되지 않았다. 3상 시험 CL010_168에 12 – 17세인 청소년 시험대상자 세 명이 등록되었으며, 이러한 시험대상자 중 두 명이 아바코판 치료를 받았다. 이러한 두 명의 청소년 시험대상자(청소년 시험대상자에 대하여 임상시험 계획서에 명시된 최초 투여 일정에 따라 체중에 대하여 보정된 용량 투여)에서 아바코판 및 대사체 M1의 노출은 시험 CL002_168의 성인 시험대상자에서 관찰된 것과 비슷했다(2-배 이내, 표 10 및 표 12).

2) 체중

- 집단 PK 분석에 근거할 때, 체중은 아바코판의 겉보기 총 체내 청소율(CL/F) 및 겉보기 분포 용적(Vc/F) 매개변수에 중등도의 영향을 미쳤다. 집단 PK 모델에 근거할 때 총 CL/F는 체중이 높을수록 중등도로 증가했다. 즉, 체중이 138 kg인 시험대상자는 체중이 77 kg인 일반적인 시험대상자에 대한 CL/F 수치인 16.3 L/h보다 31% 더 높은 CL/F 수치(21.4 L/h)를 나타낼 것으로 예상된다. 총 Vc/F는 체중이 높을수록 중등도로 증가했다. 즉, 체중이 138 kg인 시험대상자는 체중이 77 kg인 일반적인 시험대상자에 대한 Vc/F 수치인 345 L보다 55% 더 높은 CL/F 수치(534 L)를 나타낼 것으로 예상된다. 그러나, ANCA-연관 혈관염 시험대상자를 대상으로 한

사후 베이즈 시뮬레이션 결과에 근거할 때, 아바코판 또는 대사체 M1의 항정 상태 평균 노출(AUC, Cmax 또는 Cmin)은 체중이 40 ~ 138 kg인 시험대상자에서 비슷했다(30% 이내) (그림 12 및 그림 13). 따라서, 체중 때문에 아바코판의 용량을 조절할 필요는 없다.

3) 신기능 장애

- 2상 시험 CL002_168 및 CL003_168과 3상 시험 CL010_168에는 다양한 정도의 신기능 장애(중증: eGFR <30 ml/min/1.73 m^2; 중등증: 30-60 ml/min/1.73 m^2; 정상 또는 경증: >60 ml/min/1.73 m^2)가 있는 ANCA-연관 혈관염 시험대상자가 포함되었다. 이러한 시험대상자에 대한 집단 PK 분석에서 신 기능(eGFR)이 아바코판 PK에 대한 공변량인 것으로 관찰되었다. 중등증(eGFR = 30-60 ml/min/1.73m^2) 및 중증(eGFR <30 ml/min/1.73m^2) 신 기능 장애는 아바코판의 청소율을 각각 15 - 34% 및 34 - 49% 감소시켰다.
- 3상 시험에 참여한 ANCA-연관 혈관염 시험대상자 중 대다수 (>85%)가 경증 내지 중증 신기능 장애를 앓고 있었다. 집단 PK 분석에서의 사후 베이즈 시뮬레이션에 근거할 때, 아바코판 또는 대사체 M1의 항정 상태 평균 혈장 노출(AUC, Cmax 또는 Cmin)은 이러한 신 기능 장애 시험대상자들에서 비슷했다 (<20%) (그림 12 및 그림 13). 3상 시험 시험대상자 중 적은 비율이 신 기능이 정상이었고 이들의 아바코판 노출은 약간 더 낮았으나, 신 기능 장애가 있는 시험대상자에서의 평균 수치와 비교했을 때 여전히 25% 이내였다. 따라서, 신 기능 상태에 근거한 아바코판 용량 조절은 필요하지 않다.

4) 간 장애

- 아바코판은 주로 대사를 통해 제거되기 때문에, 경증 내지 중등증 간 장애 시험대상자에서 아바코판의 안전성 및 PK를 시험하기 위한 1상 시험이 수행되었다. PK 결과는 경증 내지 중등증 간 장애가 아바코판의 노출에 유의미한 영향을 미치지 않았음을 시사한다(예, Cmax 및 AUClast 모두에 대한 기하 평균 비가 0.8 - 1.25 범위 이내였음). 따라서, 경증 내지 중등증 간 장애 시험대상자에 대하여 아바코판 용량 조절은 필요하지 않다.

⑦ 시험대상자-내 및 시험대상자-간 변동성

- 개인-내 변동성 분석에 근거할 때때, 아바코판 PK의 시험대상자-내 변동성은 건강한 시험대상자에서는 낮고, ANCA-연관 혈관염 시험대상자에서는 중등도이다. 건강한 시험대상자에서 평균 개인-내 변동성 CV%는 약 20 - 26%였다(표 5).
- 시험 CL001_168(표 4), 시험 CL002_168(표 10), 및 시험 CL010_168(표 13)의 PK 자료에 근거할 때때, 개인-간 변동 성은 최대 50%로, 전반적으로 중등도였다. 집단 PK 분석에 근거할 때때, CL/F 및 Vc/F에 대한 시험대상자-간 변동성은 각각 47% 및 32%였다.
- 개인-간 PK 변동성과 진단 시 연령, ANCA-연관 혈관염의 유병 기간, ANCA-연관 혈관염의 유형(다발 혈관염 동반 육아종증[GPA], 현미경학적 다발 혈관염[MPA], 항-골수세포형과산화효소 양성[MPO] 또는 항-단백분해효소 3 양성[PR3]), 베이스라인 BVAS 범주, 글루코코르티코이드를 투여 받은 시험대상자, BVAS 신장 점수에 근거할 때 활동성 신장 질환이 있는 시험대상자, 베이스라인에서 혈뇨가 있는 시험대상자, 뇨 알부민/크레아티닌 비(UACR) (<10 mg/g, ≥10-300 mg/g 및 >300 mg/g), 베이스라인 MCP-1/크레아티닌 비(< 771 pg/mg [CL010_168에서 전체 시험대상자에 대한 중앙값] 및 ≥ 771 pg/mg [전체 시험대상자에 대한 중앙값])과 같은 ANCA-연관 혈 관염 질환과 관련된 공변량뿐만 아니라 BVAS 및 혈관염 손상 지수(VDI)와 같은 연속 공변량 간에 잔류 경향성은 관찰되지 않았다.

⑧ PK DDI

1) CYP450효소

- DDI 시험시험(CL008_168)은 CYP450-매개 대사와 아바코판의 약물 상호작용 잠재성을 조사했다. 30 mg 아바코판을 1일 2회 투여한 후 탐침 약물의 노출이 중등도로 증가된 것을 통해 알 수 있는 것처럼, 아바코판 및 대사체 M1은 CYP3A4 및 CYP2C9에 대한 약한 억제제인 것으로 관찰되었다(CYP3A4: 미다졸람 AUC 비 = 1.81; Cmax 비 = 1.55; CYP2C9: 셀레콕시브 AUC 비 = 1.15; Cmax 비 = 1.64; 표 6). 따라서, 아바코판은 CYP450을 통해 제거되는 병용 투여 약물의 PK에 대하여 강력한 CYP450-매개 DDI 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다.
- 아바코판은 CYP3A4 대사를 통해 주로 제거된다. 따라서, 이 약의 PK는 CYP3A4 억제 또는 유도에 의해 영향

을 받을 수 있으며, 이는 강력한 CYP3A4 억제제인 이트라코나졸과 병용 투여한 경우 AUC가 중등도로 증가했고(2.19배) 강력한 CYP3A4 유도제인 리팜핀과 병용 투여한 경우 AUC가 크게 감소(93%)한 것에 의해 입증되었다(표 7). M1의 AUC는 이트라코나졸에 의해 약간 증가되었고(1.19배) 리팜핀에 의해 크게 감소되었다(93%). 이트라코나졸은 유출 펌프인 P-당단백(P-gp)에 대한 억제제이기 때문에, 이트라코나졸 억제 결과는 또한 M1이 시험관 내에서 P-gp에 대한 기질인 것으로 나타나긴 했지만, P-gp가 M1 노출에 영향을 미치는 데 유의한 역할을 하지 않음을 시사한다.

- 강력한 CYP3A4 억제제(예, 보세프레비르, 클라리스로마이신, 코니밥탄, 자몽 주스, 인디나비르, 이트라코나졸, 케토코나졸, 로피나비르/리토나비르, 미베프라딜, 네파조돈, 넬피나비르, 포사코나졸, 리토나비르, 사퀴나비르, 텔라프레비르, 텔리스로마이신 및 보리코나졸)를 ANCA-연관 혈관염 환자에 병용 약물로 투여할 경우 주의해야 한다. 반대로, 집단 PK 분석에 근거할 때 중등도 또는 약한 억제제는 아바코판 또는 M1의 PK에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.
- 강력한 CYP3A4 유도제(예, 페니토인, 리팜핀, 카바마제핀, 성요한풀)는 아바코판의 혈장 농도를 크게 감소시킬 수 있으므로, 이러한 약물의 병용은 피해야 한다. 시험대상자가 이미 아바코판으로 치료받고 있어 강력한 CYP3A4 유도제의 단기 병용 투여를 피할 수 없는 경우, 해당 시험대상자를 무반응 또는 질환 활성 재발에 대하여 면밀히 모니터해야 한다. 중등도 CYP3A4 유도제가 미치는 영향의 정도는 확립되지 않았다. 따라서, 중등도 CYP3A4 유도제(예, 보센탄, 에파비렌즈, 에트라비린 및 모다피닐)가 아바코판에 대한 병용 약물로서 처방되는 경우 주의해야 하며, 아바코판 유효성에 관한 유익성 및 위해성을 주의 깊게 평가해야 한다. 집단 PK 분석에 근거할 때 약한 CYP3A4 유도제는 아바코판 또는 M1의 PK에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

2) ANCA-연관 혈관염에 사용되는 기타 약물

- ANCA-연관 혈관염 시험대상자를 대상으로 한 2상 시험 결과에 근거할 때, 프레드니손, 사이클로포스파미드, 또는 리툭시맙과 아바코판 병용 투여는 이러한 약물들 또는 프레드니손 및 사이클로포스파미드의 대사체의 농도에 영향을 미치지 않았다. 이러한 약물들 역시 아바코판 및 대사체 M1의 농도에 영향을 미치지 않았다. 3상 시험에서, 아바코판 또는 M1의 항정 상태 최저 농도는 리툭시맙을 투여받는 시험대상자와 사이클로포스파미드를 투여받는 시험대상자 간에 비슷했다. 따라서, 아바코판과 프레드니손, 사이클로포스파미드 또는 리툭시맙 간에 유의한 DDI는 예상되지 않는다. 아자티오프린 및 미코페놀레이트와 아바코판은 각각의 제거 경로와 상호작용하지 않을 것으로 예상되기 때문에, 이러한 두 가지 약물과 같은 ANCA-연관 혈관염 시험대상자에 처방되는 다른 의약품 역시 아바코판과 상호작용할 것으로 예상되지 않는다(아자티오프린은 티오푸린 S-메틸 전이효소 및 잔틴 산화효소에 의해 대사되며, 미코페놀레이트는 우리딘 이인산염 글루쿠로노실 전이효소에 의해 대사된다 [Bullingham et al 1998; Moon et al 2016]).
- 흔하게 사용되는 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제 또는 안지오텐신 Ⅱ 수용체 차단제(ARB) 중 대부분은 주로 신장 및/또는 담즙 배설을 통해 제거되는 반면, CYP450은 이러한 약물들의 제거에 주요한 역할을 하지 않기 때문에, 아바코판은 이러한 약물들의 제거와 CYP450-매개 상호작용할 잠재성이 낮은 것으로 고려된다(Hoyer et al, 1993; Sabbah et al, 2013). 제거 또는 활성화를 위해 CYP450을 필요로 하는 이러한 약물들(예, 로사르탄은 CYP2C9에 의해 자신의 활성 대사체로 대사된다(Kaukonen et al, 1998)의 경우, 위에 논의된 아바코판의 약한 CYP450 억제 또는 유도 잠재성으로 인해 아바코판이 유의한 상호작용을 유발할 가능성은 거의 없다.

3) 칸나비노이드

- Δ(9)-테트라히드로칸나비놀(Δ(9)-THC), 칸나비디올(CBD), 및 칸나비놀(CBN)을 포함하는 주요 칸나비노이드는 아바코판의 PK 노출에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다. 대마초 흡연 투여 후 THC, CBN 및 CBD의 혈장 수치 Cmax 중앙값은 각각 242 nM, 12 nM 및 6 nM인 것으로 보고되었다(Schwope et al, 2011). 이러한 혈장 농도는 칸나비노이드에 대하여 보고된 Ki 또는 IC50 수치보다 유의하게 더 낮았다(100~1000배) (예, CYP3A4/5에 대한 CBD Ki는 ~6 μM인 반면, CYP3A4/5에 대한 THC 및 CBN IC50 수치는 >35 μM) (Yamaori et al, 2011; Stout et al, 2014). 따라서, 칸나비노이드가 아바코판의 PK 노출에 영향을 미칠 것으로는 예상되

지 않는다.

4) 수소 펌프 억제제

- 2상 및 3상 시험에서 수소 펌프 억제제를 투여받은 환자에 대한 아바코판 PK 자료를 이용한 집단 PK 분석 결과에 근거할 때, 오메프라졸, 란소프라졸 및 판토프라졸과 같은, 빈번하게 처방되는 수소 펌프 억제제는 아바코판의 PK 노출에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다.

⑨ 노출-반응 분석

- 시험 CL001_168에 참여한 시험대상자에서 채취한 혈액 검체를 시험하는 두 가지의 기능적 분석을 이용하여 인체 내 아바코판의 PK/PD 관계를 조사했다. 수용체 차단 수준은 단회-투여 기간(10, 30, 및 100 mg 아바코판)의 각 코호트에서 측정된 아바코판 혈장 농도뿐만 아니라 다회-투여 기간(30 mg 아바코판 1일 2회 투여)에서 측정된 혈장 농도와 강력한 상관관계가 있었다. 아바코판 30 mg 1일 2회 투여는 장시간(>12시간)의 C5aR 억제를 유발했고, 이는 이러한 투여 용법이 오래 지속되는 수용체 차단을 제공했음을 나타낸다.

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

[노출-반응 분석]

- 시험 CL001_168에서 아바코판 30 mg 1일 2회 투여는 장시간(>12시간)의 C5aR 억제를 유발했고, 이는 이러한 투여 용법이 오래 지속되는 수용체 차단을 제공했음을 나타낸다. 따라서, 30 mg 아바코판 BID 투여가 ANCA-연관 혈관염 시험대상자를 대상으로 한 후속 임상시험 CL002_168에서 시험될 투여용법으로 선정되었다. 이 투여 용법은 최종적으로 3상 시험(CL010_168)을 위한 투여 용법으로 선정되었다.
- 시험 CL010_168에서 최대 52주 동안 투여한 경우 아바코판의 항정 상태 C_{trough}는 시험 CL001_168에서 관찰된 것보다 높았고 시험 CL002_168에서 관찰된 것만큼 높았으며, 이는 시험 CL010_168에서 ANCA-연관 혈관염 환자에서 지속적인 수용체 차단이 달성되었음을 시사한다.
- TQT시험(CL014_168)에서 아바코판을 30 mg BID로 7일 동안 투여한 후 100 mg BID로 7일 동안 투여한 경우, 심장 재분극(즉즉, QT/QTc 간격) 또는 심장 전도(즉, PR 및 QRS 간격)에 임상적으로 관련 있는 영향을 미치지 않았다. 30 mg b.i.d.를 투여받는 ANCA-연관 혈관염 시험대상자에 대한 집단 PK 분석에 의해 예측된 항정 상태 Cmax 수치(349 ng/ml)보다 훨씬 높은 1220 ng/ml까지의 혈장 농도에서 10 ms를 초과하는 $\Delta\Delta$QTcF에 대한 영향은 배제될 수 있다.
- 노출-유효성 분석: 결과 미제출

<검토의견>

개발된 캡슐제는 제형평가, 안정성, 동물 PK에서 임상까지 전반적으로 동일하게 사용되었고, 선정된 캡슐제의 약동학적 특성이 충분히 설명되었음

CYP3A4 대사를 통해 주로 제거되는 아바코판의 PK 특성에 대해서는 용법용량 및 사용상의 주의사항에 보완 후 적절히 반영되었음

다만 2상 및 3상 시험에서 사이토카인, complement fragments, 다른 ANCA 연관 혈관염 관련 바이오마커의 분석 결과는 제출되지 않았으나 탐색적 평가이므로 인정 가능함.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

표 1: **ANCA 연관 혈관염에 대한 완료된 아바코판 임상 유효성과 안전성 시험 요약**

Study Phase	Study Sites/ Location	Study Start/End Enrolment	Design Type	Study Drug Regimen	Subjects Entered /Completed (by Study Arm)	Duration	Gender Median Age (range)	Diagnostic Inclusion Criteria	Primary Objectives/ Endpoints
CL010_168 Phase 3	239 sites; 143 sites enrolled subjects in North America, Europe, Australia, New Zealand, and Japan	15-Mar-2017 to 01-Nov2019 331 subjects enrolled	Randomised, doubleblind, doubledummy, activecontrolled	Avacopan and matching placebo: 30 mg avacopan twice daily, orally Prednisone and prednisone-matching placebo: 60 mg prednisone once daily, tapered to 0 by Week 21	Entered Control:165 Avacopan:166 Completed Control: 150 Avacopan: 151	52 weeks of treatment; 8 weeks of followup	187 males/ 144 females aged 64.0 (13 to 88) years	GPA, MPA	Safety and tolerability: AE incidence Efficacy: BVAS remission at Week 26; sustained remission to Week 52
CL003_168 Phase 2	47 sites in the USA and Canada	04-Feb-2015 to 19-Jul-2016 42 subjects enrolled	Randomised, doubleblind, placebocontrolled	Avacopan and matching placebo: 10 mg or 30 mg avacopan twice daily, orally Prednisone and matching placebo: all groups: 60 mg prednisone once daily, tapered to 0 by Week 21	Entered Control: 13 10 mg avacopan: 13 30 mg avacopan: 16 Completed Control: 13 10 mg avacopan: 12 30 mg avacopan: 15	12 weeks of treatment 12 weeks of followup	19 males/ 23 females aged 58.5 (26 to 83) years	GPA, MPA, or renal limited vasculitis	Safety and tolerability: AE incidence Efficacy: BVAS response at Week 12
CL002_168 Phase 2	60 sites in Austria, Belgium, the Czech Republic, Hungary, France, Germany, Ireland, the Netherlands, Poland, Sweden, and the United Kingdom	27-Sep-2011 to 18-Jan2016 67 subjects enrolled	Randomised, doubleblind, doubledummy, placebocontrolled	Avacopan and matching placebo: 30 mg avacopan twice daily, orally Prednisone and matching placebo: 60 mg prednisone once daily, tapered to 0 by Week 21	Entered Control: 23 Avacopan+low-dose prednisone: 22 Avacopan alone: 22 Completed Control: 18 Avacopan+low-dose prednisone: 19 Avacopan alone: 18	12 weeks of treatment 12 weeks of followup	47 males/ 20 females aged 59.3 (20 to 82) years	GPA, MPA, or renal limited vasculitis	Efficacy: BVAS response at Week 12 Safety and tolerability: AE incidence

ANCA = anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody; GPA = granulomatosis with polyangiitis; MPA = microscopic polyangiitis; AE = adverse event; BVAS = Birmingham Vasculitis Activity Score.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과
§ pivotal 시험(CL010_168) 2017.3.15.~2019.11.1.(모집마감일)				
새로 진단받거나 재발된 활동성 ANCA연관 혈관염 시험 대상자에서 표준 배경요법 시클로포스파미드 또는 리툭시맙 요법과 비교하여 투약하였을 때 아바코판의 유효성, 안전성과 내약성을 평가하기 위한 전향적, 무작위배정, 이중 눈가림, 이중 위약, 활성 대조 임상시험				
3상 (18개국 143개 시험기관)	활동성 ANCA 연관 혈관염 환자 331명 대조군 165명, 시험군 166명	• 프레드니손 군: 아바코판-대응 위약 + 시클로포스파미드/아자티오프린 또는 리툭시맙 + 최대 시작용량 프레드니손 • 아바코판 군: 아바코판 30 mg 1일 2회 + 시클로포스파미드/아자티오프린 또는 리툭시맙 +	1차 유효성 **1) 26주 에 질병 관해를 달성한 시험 대상자의 비율** ** 질병관해: ① BVAS 0점 달성 ② 26주 이전 4주 이내 글루코코르티코이드 비투여 ③ 26주 이전 4주 동안 BVAS점수 >0가 없음 **2) 제52주에 지속적으로 질병 관해를 달성한 시험 대**	1차 유효성 평가 - 26주 비열등성, 52주 비열등성, 52주 우월성, 26주 우월성 순서로 **1) 26주 에 질병 관해를 달성한 시험 대상자의 비율(비열등성)** • 사전 정의된 일차 ITT분석에서, 제26주에 아바코판군 166명 중 120명 대상자(72.3%)가 관해를 달성한 데 비해 프레드니손군은 총 164명 중 115명 대상자대상자(70.1%)가 관해를 달성하였다. • **치료효과의 차이 2.2%(95%CI −6.0, 12.8, p<0.0001)**

<table>
<tr><th>단계</th><th>대상환자</th><th>투여약물/투여용량/
투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>프레드니손-대응 위약</td><td>상자 비율
** 지속적 질병관해:
① 26주 질병 관해
② BVAS 0점과 4주 이내 글루코코르티코이드 비투여
③ 26주~52주 사이 재발 없음

<u>2차 유효성</u>
글루코코르티코이드 유도독성, 4주차 버밍엄 혈관염 활동 점수, 건강 관련 삶의 질 평가, 재발, 추정 사구체 여과율, 소변 알부민:크레아티닌 비, 소변 단핵구 화학주성단백-1:크레아티닌 비, 혈관염 손상 지수

<u>안전성</u>
AE, SAE, 혈청화학, 활력징후, 신체검사, ECG 변화, 병용약물 관련 AE 분석, AESI(감염, 간 관련 이상, WBC 감소, 과민증) 등</td><td>- 비열등성 마진 20%
표 10: 시험 CL010_168 의 제 26 주 질병 관해 시험대상자 비율의 층화 분석 (ITT 및 PP 집단)
<table><tr><th>Treatment</th><th>N</th><th>n</th><th>(%)</th><th>95% CI[a]</th><th>Difference in %</th><th>Estimate of common difference in %[b]</th><th>Two-sided 95% CI for difference in %[c]</th><th>Non-inferior P-value</th><th>Superior P-value</th></tr><tr><td colspan="10">Intent-to-treat population</td></tr><tr><td>Prednisone</td><td>164</td><td>115</td><td>70.1</td><td>62.5, 77.0</td><td>2.2</td><td>3.4</td><td>-6.0, 12.8</td><td><0.0001</td><td>0.2387</td></tr><tr><td>Avacopan</td><td>166</td><td>120</td><td>72.3</td><td>64.8, 78.9</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="10">Per-protocol population</td></tr><tr><td>Prednisone</td><td>161</td><td>109</td><td>67.7</td><td>59.9, 74.8</td><td>0.2</td><td>2.0</td><td>-7.6, 11.6</td><td><0.0001</td><td>0.3419</td></tr><tr><td>Avacopan</td><td>162</td><td>110</td><td>67.9</td><td>60.1, 75.0</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>N=number of subjects in the analysis population for the treatment group; n=number of subjects with disease remission
[a] Clopper and Pearson exact CI
b Summary score estimate of the common difference in remission rates (Agresti 2013) using inverse-variance stratum weights
c Miettinen-Nurminen (score) confidence limits for the common difference in remission rates
ITT = intent-to-treat; PP = Per Protocol; CI = confidence interval.
Source: CSR CL01 168, Tables 14.2.1.1 and 14.2.1.10
• PP, 비계층화 분석, 민감도 분석 결과는 ITT 분석결과와 일치함
• 층화 및 하위군 분석 결과는 ITT분석 결과와 대체로 일치함

2) 제52주에 지속적으로 질병 관해를 달성한 시험 대상자 비율(우월성)
• 사전 정의된 일차 ITT분석에서, 제52주에 아바코판군의 166명 중 109명 대상자(65.7%)에 비해 프레드니손군은 164명 중 90명 대상자(54.9%)가 지속적인 질병 관해에 도달하였다.
• 치료효과의 차이 <u>10.8%</u>(95%CI 2.6, 22.3, p=0.0066)
표 11: 시험 CL010_168 의 제 52 주 지속적인 질병 관해 시험대상자 비율의 층화 분석 (ITT 및 PP 집단)
<table><tr><th>Treatment</th><th>N</th><th>n</th><th>(%)</th><th>95% CI[a]</th><th>Difference in %</th><th>Estimate of common difference in %[b]</th><th>Two-sided 95% CI for difference in %[c]</th><th>Non-inferior P-value</th><th>Superior P-value</th></tr><tr><td colspan="10">Intent-to-treat population</td></tr><tr><td>Prednisone</td><td>164</td><td>90</td><td>54.9</td><td>46.9, 62.6</td><td>10.8</td><td>12.5</td><td>2.6, 22.3</td><td><0.0001</td><td>0.0066</td></tr><tr><td>Avacopan</td><td>166</td><td>109</td><td>65.7</td><td>57.9, 72.8</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="10">Per-protocol population</td></tr><tr><td>Prednisone</td><td>161</td><td>81</td><td>50.3</td><td>42.3, 58.3</td><td>8.3</td><td>11.0</td><td>1.0, 21.1</td><td><0.0001</td><td>0.0159</td></tr><tr><td>Avacopan</td><td>162</td><td>95</td><td>58.6</td><td>50.6 66.3</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>N=number of subjects in the analysis population for the specified treatment group; n=number of subjects with sustained disease remission
[a] Clopper and Pearson exact CI
[b] Summary score estimate of the common difference in remission rates (Agresti 2013) by using inverse-variance stratum weights
[c] Miettinen-Nurminen (score) confidence limits for the common difference in remission rates
ITT = intent-to-treat; PP = Per Protocol; CI = confidence interval.
Source: CSR CL010_168, Tables 14.2.2.1 and 14.2.2.10
• PP, 비계층화 분석, 민감도 분석 결과는 ITT 분석결과와 일치함
• 층화 및 하위군 분석 결과는 ITT분석 결과와 대체로 일치함

<u>2차 유효성 평가</u>
• 글루코코르티코이드 유도독성
13주 및 26주 모두 프레드니손군에 비해 글루코코르티코이드 독성이 상대적으로 감소함
• 4주차 버밍엄 혈관염 활동 점수</td></tr>
<tr><td colspan="4"><주요 선정/제외기준>
<u>선정기준</u>
1. Chapel-Hill Consensus Conference 정의와 일치하는 GPA(Wegener's) 또는 MPA의 임상 진단을 받은 사람
2. 18세 이상, 사이클로포스파미드 또는 리툭시맙 치료가 필요한 새로 진단되거나 재발한 ANCA 관련 혈관염 환자로 청소년(12-17세)도 등록 가능. <이하생략>
3. 항-PR3 또는 항-MPO(현재 또는 과거) 항체에 대해 양성인 환자
4. BVAS에서 하나 이상의 주요 항목 또는 최소 3개의 보조 항목 또는 최소 2개의 신장 항목 단백뇨 및 혈뇨가 있는 환자. 신장 항목이 월경 또는 사이클로포스파미드 관련 방광염과 같은 다른 요인이 아니라 혈관염 활동으로 인한 것인지 확인하기 위해 주의해야 한다. 피험자에게 BVAS에 명시되지 않은 "기타" 항목이 있는 경우 등록 전에 의료 모니터와 논의한다.
5. 스크리닝 시 eGFR≥15mL/분/1.73m^2 (성인의 경우 MDRD(Modification of Diet in Renal Disease) 방법을 사용하고 청소년의 경우 수정된 Schwartz 방정식 사용)</td></tr>
</table>

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과

6. 병력, 신체 검사(ECG 포함) 및 임상 실험실 평가를 기반으로 연구에 적합하다고 연구자가 판단한 경우. 정상 한계(제외 기준에 명시된 값 제외)를 벗어난 임상 실험실 값 및/또는 연구에 대한 피험자 참여를 손상시키지 않는 것으로 조사자가 판단한 기타 비정상적인 임상 소견을 가진 피험자는 참여 가능

제외기준

1. 임신 중이거나 수유 중인 경우
2. 연구의 스크리닝 기간을 넘어 지속될 것으로 예상되는 침습성 폐환기 지원을 필요로 하는 폐포 출혈을 경험한 적이 있음
3. 다발혈관염을 동반한 호산구성 육아종증(Churg-Strauss), 전신성 홍반성 루푸스, 면역글로불린(Ig)A 혈관염(Henoch-Schönlein), 류마티스성 혈관염, Sjögren' (GBM), 또는 한랭글로불린 혈증성 혈관염이 있는 경우
4. 스크리닝 전 12주 이내에 투석 또는 혈장 교환이 필요한 경우
5. 신장 이식을 받은 경우
6. 스크리닝 전 12주 이내에 사이클로포스파미드를 받은 경우; 스크리닝 시점에 아자티오프린, 미코페놀레이트 또는 메토트렉세이트를 사용 중인 경우, 1일째에 시클로포스파미드 또는 리툭시맙 용량을 받기 전에 이러한 약물을 중단해야 함

<병용투여의약품>

* 프레드니손군에서 프레드니손 시작용량은 성인(55kg 이상) 60mg/day, (55kg 미만) 45mg/day, 청소년(37kg 초과) 45mg/day, (37kg 이하) 30mg/day였고, 표의 일정에 따라 20주 종료시점(141일)까지 0mg으로 점감하였다.

표 3: 시험 CL010_168 의 프레드니손/대응 위약 용량 일정

Study Day	Avacopan	Prednisone			
		Adults		Adolescents	
		55 kg	<55 kg	>37 kg	≤37 kg
Daily Prednisone Dose					
Day 1 to 7	0	60 mg	45 mg	45 mg	30 mg
Day 8 to 14	0	45 mg	45 mg	45 mg	30 mg
Day 15 to 21	0	30 mg	30 mg	30 mg	30 mg
Day 22 to 42	0	25 mg	25 mg	25 mg	25 mg
Day 43 to 56	0	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
Day 57 to 70	0	15 mg	15 mg	15 mg	15 mg
Day 71 to 98	0	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg
Day 99 to 140	0	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg
≥ Day 141	0	0	0	0	0

* 리툭시맙은 375 mg/m2, 일주일에 한번, 4주동안 투여
* 시클로포스파미드는 IV로 0, 2, 4, 7, 10, 13주에 15mg/kg로 최대 1.2g 투여하였고, 15주부터 임상종료시까지 시클로포스파미드르 경구 아자티오프린 최대 2mg/kg/day, 마이코페놀레이트모페틸 최대 2g/day 또는 마이코페놀레이트나트륨 최대 1440mg/day로 전환하여 투여

- 4주의 BVAS=0 비율은 아바코판군 62.7%, 프레드니손군 68.9%

• 건강 관련 삶의 질 평가

- SF-36(환자 자기평가(PRO) 도구 사용)
- 2개 구성요소 점수 및 8개 범주점수에 대한 평균은 군간에 상대적으로 유사하였고, 범위는 39~69였다. MCS, PCS, 신체역할, 활력범주는 점수가 가장 낮았다.
- 26주 및/또는 52주에 PCS, 신체범주 점수에서 프레드니손 요법보다 크게 개선되었다.

• 재발

- 재발은 최소 1개의 주요한 BVAS 항목 및 최소 3개의 비주요 항목의 발생 또는 1~2개의 비주요 항목이 관해 도달 후 최소 2번의 연속 방문에서 발생한 경우로 정의
- 26주 재발률은 프레드니손군 12% (14/115명), 아바코판군 7.5%(9/120명), p=0.081
- 프레드니손군 대비 아바코판군에서 재발 위험의 추정된 감소는 54%였다.
- 8주의 추적관찰기간 동안 판정된 재발이 프레드니손군에서 7명, 아바코판군에서 6명이었다.

• 추정 사구체 여과율

- 신장 질환이 있는 시험대상자에서 프레드니손에 비해 아바코판 요법에서 통계적으로 유의한 개선이 있었다. 52주에 베이스라인 대비 LSM 변화는 각각 7.3mL/min/1.73m2 및 4.1mL/min/1.73m2이었다.(p=0.029)
- 아바코판의 유익한 효과는 4기 신장질환 시험대상자에게 특히 뚜렷하였다.

• 소변 알부민:크레아티닌 비

- 알부민뇨는 아바코판군에서 더 빠르게 개선되었지만, 52주까지 군간 개선은 유사하였다.

• 소변 단핵구 화학주성단백-1:크레아티닌 비

- 두 투여군 모두에서 신장 염증의 감소를 보였다.

• 혈관염 손상 지수

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
				- 베이스라인에서 52주까지 VDI의 LSM 변화는 두 투여군 모두에서 유사한 평균 증가를 보였다. 안전성 • 아바코판은 임상시험에서 대체로 내약성이 우수했고 안전했다. 핵심 임상시험에서 아바코판군에서 관찰된 TEAE 및 SAE의 수는 프레드니손군에 비해 더 낮았다. 프레드니손군에 비해 아바코판군에서 전반적인 감염, 중대한 기회감염, 생명을 위협하는 감염 및 치명적인 감염의 발생률이 더 낮았다. 프레드니손군에 비해 아바코판군에서 낮은 백혈구 수치(호중구감소증 및 림프구감소증)의 TEAE 발생률 또한 더 낮았다. 잠재적 약물이상반응에는 오심, 구토, 두통, 혈액 크레아틴 인산활성효소 증가, 간기능 검사 결과 상승 및 혈관부종이 포함된다. 아바코판군은 핵심 임상시험에서 보고된 것처럼 더 적은 글루코코르티코이드 이상반응을 보였다.

<시험설계>

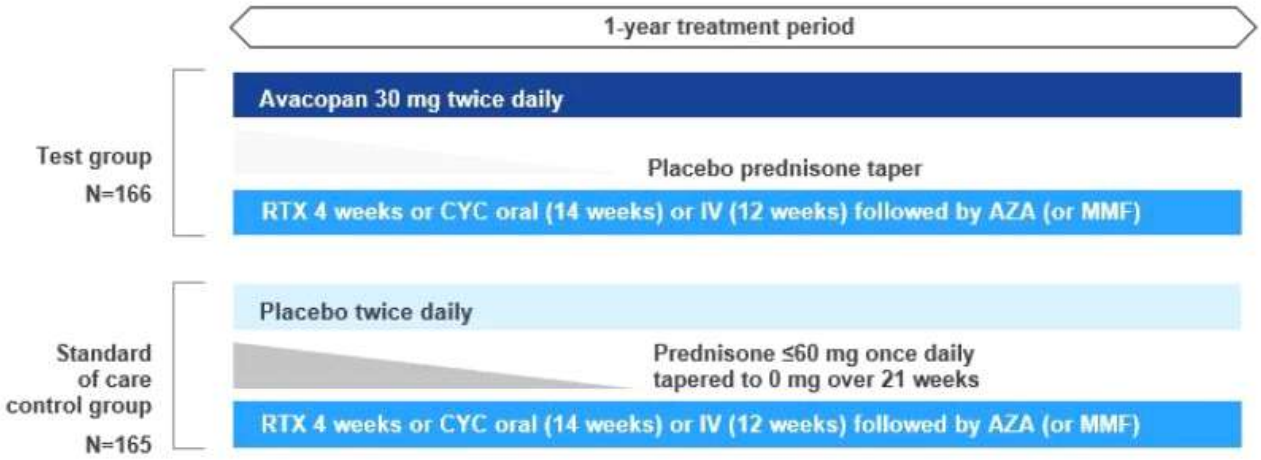
- 전향적, 무작위배정, 이중맹검, 이중 더미, 활성 대조 중추적 시험
- 새로 진단되거나, 재발한 활성 ANCA 관련 혈관염이 있는 피험자에서 표준배경요법인 시클로포스파미드/아자티오프린 또는 리툭시맙 요법과 병용 대비 아바코판 치료의 유효성을 평가
- 일차목적: 관해의 달성(BVAS 0점과 제26주 이전 4주 이내 ANCA 연관 혈관염 치료를 위한 글루코코르티코이드의 비복용으로 정의됨)과 관해의 유지(제26주에서 제52주 사이 재발이 없는 제26주와 제52주 [BVAS 0점과 제52주 이전 4주 이내 ANCA 연관 혈관염 치료를 위한 글루코코르티코이드의 비복용] 관해로 정의됨)에 대한 아바코판의 유효성을 평가
- 층화요인
  1. 리툭시맙 정맥주사(IV), 시클로포스파미드IV 또는시클로포스파미드의 경구투여
  2. PR3 또는 MPO ANCAs
  3. 새로 진단되거나 재발된 ANCA 연관 혈관염
- 무작위배정

프레드니손군	아바코판 위약+시클로포스파미드/아자티오프린 또는 리툭시맙+최대 시작용량 프레드니손
아바코판군	아바코판 30mg 1일 2회+시클로포스파미드/아자티오프린 또는 리툭시맙+프레드니손 위약

- 두 군 모두 병용요법 받았음

• 시클로포스파미드 IV 1일, 2주, 4주, 7주, 10주 및 13주에 15 mg/kg, 최대 1.2g까지
- 대상자 연령, eGFR, 백혈구 수치에 따라 용량조절(계획서 참고)
• 시클로포스파미드 PO 2 mg/kg/day (maximum 200 mg/day) 1일~15주까지 투여.
- 대상자 연령, eGFR, 백혈구 수치에 따라 용량조절(계획서 참고)
Note: 15주차에, 시클로포스파미드 투여환자는 시작용량 1mg/kg로 아자티오프린을 투여받았고, 2주까지 2mg/kg까지 적정하여 용량상승하였다. 아자티오프린에 내약하지 않는 경우, 미코페놀레이트 모페틸을 2g/day로 투여하거나, 장용코팅 미코페놀레이트 나트륨을 1440mg/day로 투여 가능
• 리툭시맙 IV 1일, 1주, 2주 및 3주에 375 mg/m2 투여하여 전체 4주 infusion
－글루코코르티코이드 전처리요법 인정

그림 3: 핵심 3상 시험 CL010_168 설계

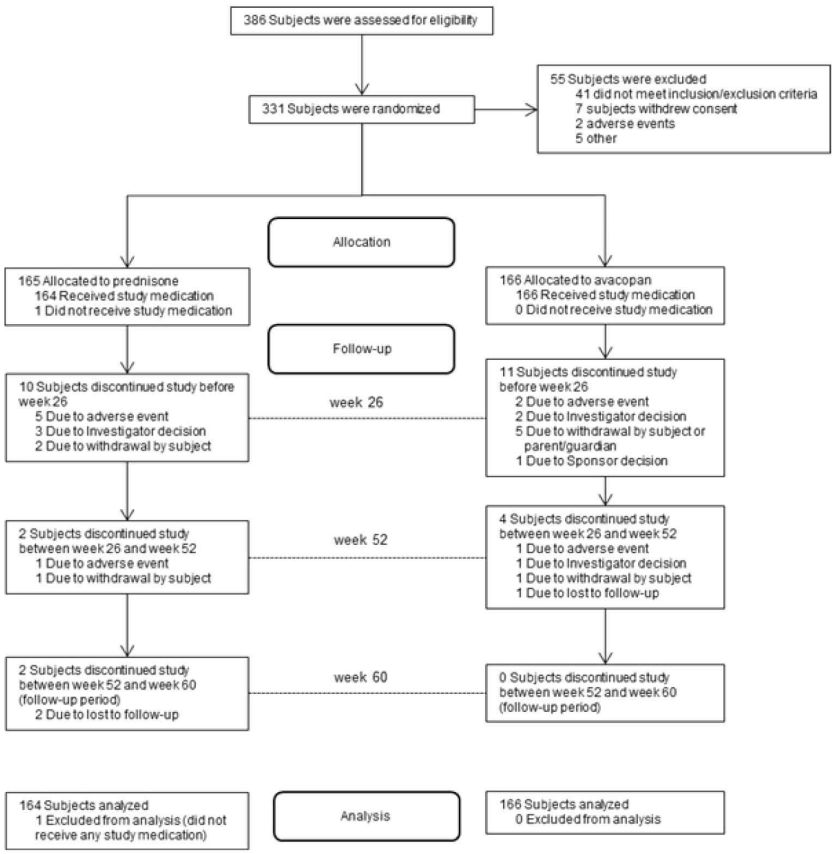


AZA, azathioprine; CYC, cyclophosphamide; GC: Glucocorticoids, MMF, mycophenolate mofetil; RTX, rituximab

IV = intravenous,
Source: Adapted from Merkel et al., 2020

<시험대상자 참여현황>

그림 4: 시험 CL010_168 Consort Diagram



Source: CSR CL010_168, Table 14.1.1

- 베이스라인 특성

- 평균 나이: 60.9세
- 남성: 187명(56.5%), 여성: 144명(43.5%)
- 아시아인: 32명(9.7%), 흑인 또는 아프리카계 미국인 5명(1.5%), 백인 279명(84.3%), 그 외 14명(4.2%), 혼혈 1명(0.3%)

Table 7: Summary of Subject Demographics (All Randomized Subjects)

Demographic Variable Statistic/Category	Prednisone (N=165)	Avacopan (N=166)	Total (N=331)
Age at screening			
n	165	166	331
Mean (SD)	60.6 (14.46)	61.2 (14.56)	60.9 (14.49)
Median	62.0	65.0	64.0
Minimum, Maximum	15, 88	13, 83	13, 88
Age category, n (%)			
12-17 years	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)
18-50 years	28 (17.0)	30 (18.1)	58 (17.5)
51-64 years	61 (37.0)	48 (28.9)	109 (32.9)
65-75 years	53 (32.1)	62 (37.3)	115 (34.7)
>75 years	22 (13.3)	24 (14.5)	46 (13.9)
Age at diagnosis of ANCA-associated Vasculitis			
n	165	166	331
Mean (SD)	59.4 (15.15)	59.8 (15.60)	59.6 (15.36)
Median	61.1	63.2	62.3
Minimum, Maximum	13, 88	8, 84	8, 88
Gender, n (%)			
Male	89 (53.9)	98 (59.0)	187 (56.5)
Female	76 (46.1)	68 (41.0)	144 (43.5)
Race, n (%)			
Asian	15 (9.1)	17 (10.2)	32 (9.7)
Black or African American	2 (1.2)	3 (1.8)	5 (1.5)
White	141 (85.5)	138 (83.1)	279 (84.3)
Other	6 (3.6)	8 (4.8)	14 (4.2)
Multiple	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	5 (3.0)	7 (4.2)	12 (3.6)
Not Hispanic or Latino	158 (95.8)	151 (91.0)	309 (93.4)
Unknown	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
Not Reported	1 (0.6)	7 (4.2)	8 (2.4)

• ITT 분석 군에서 주요 기초적 특징은 두 시험군간 유사함

Table 8: Summary of Subject Baseline Characteristics (ITT Population)

Baseline Characteristic Statistic	Prednisone (N=164)	Avacopan (N=166)	Total (N=330)
ANCA-associated vasculitis Status, n (%)			
Newly diagnosed	114 (69.5)	115 (69.3)	229 (69.4)
Relapsed	50 (30.5)	51 (30.7)	101 (30.6)
ANCA Positivity, n (%)			
PR3	70 (42.7)	72 (43.4)	142 (43.0)
MPO	94 (57.3)	94 (56.6)	188 (57.0)
Standard of Care Treatment, n (%)			
Rituximab	107 (65.2)	107 (64.5)	214 (64.8)
IV Cyclophosphamide	51 (31.1)	51 (30.7)	102 (30.9)
Oral Cyclophosphamide	6 (3.7)	8 (4.8)	14 (4.2)
IV or Oral Cyclophosphamide	57 (34.8)	59 (35.5)	116 (35.2)

Type of ANCA-associated vasculitis, n (%)			
Granulomatosis with polyangiitis (GPA)	90 (54.9)	91 (54.8)	181 (54.8)
Microscopic polyangiitis (MPA)	74 (45.1)	75 (45.2)	149 (45.2)
Duration of ANCA-Associated Vasculitis (Months)			
N	164	166	330
Mean (SD)	20.13 (40.473)	22.93 (52.464)	21.54 (46.840)
Median	0.25	0.23	0.23
Minimum, Maximum	0, 212.5	0, 362.3	0, 362.3
BVAS Entry Criteria[a], n (%)			
One or more major item	102 (62.2)	104 (62.7)	206 (62.4)
Three or more minor items	142 (86.6)	146 (88.0)	288 (87.3)
Two renal items of proteinuria and hematuria	57 (34.8)	60 (36.1)	117 (35.5)
BVAS Components[a], n (%)			
General	114 (69.5)	111 (66.9)	225 (68.2)
Cutaneous	23 (14.0)	24 (14.5)	47 (14.2)
Mucous Membranes/Eyes	40 (24.4)	26 (15.7)	66 (20.0)
Ear Nose and Throat	69 (42.1)	75 (45.2)	144 (43.6)
Chest	71 (43.3)	71 (42.8)	142 (43.0)
Cardiovascular	3 (1.8)	6 (3.6)	9 (2.7)
Abdominal	1 (0.6)	4 (2.4)	5 (1.5)
Renal + Other (RBC Casts and/or Glomerulonephritis)	134 (81.7)	134 (80.7)	268 (81.2)
Nervous System	31 (18.9)	38 (22.9)	69 (20.9)
Body Weight (kg)			
N	164	166	130
Mean (SD)	77.71 (19.335)	76.43 (20.254)	77.07 (19.783)
Median	76.10	74.10	75.10
Minimum, Maximum	41.9, 133.6	40.3, 138.0	40.3, 138.0
BMI (kg/m^2)			
N	163	165	328
Mean (SD)	26.78 (5.212)	26.72 (5.997)	26.75 (5.612)
Median	25.93	25.56	25.86
Minimum, Maximum	17.0, 41.7	16.5, 46.6	16.5, 46.6

BVAS Score			
N	164	166	330
Mean (SD)	16.2 (5.69)	16.3 (5.87)	16.2 (5.77)
Median	15.5	15.0	15.0
Minimum, Maximum	5, 33	5, 37	5, 37
VDI Score			
N	163	165	328
Mean (SD)	0.7 (1.39)	0.7 (1.54)	0.7 (1.47)
Median	0	0	0
Minimum, Maximum	0, 8	0, 9	0, 9

ANCA=anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody; BMI=Body Mass Index; BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score; ITT=intent to treat; IV=intravenous; MPO=myeloperoxidase; N=number of subjects randomized to treatment group in the ITT Population; n=number of subjects in specified category; PR3=proteinase 3; SD=standard deviation; VDI=Vasculitis Damage Index; %=100*n/N

[a] Subjects can appear in more than one category

Sources: Table 14.1.5.1 and Table 14.1.5.2

• 환자의 20% 이상 글루코코르티코이드(80.6%)를 이전에 사용하였으며, 이전에 사용한 면역억제제는 두 치료 군간 유사했음

Table 10: Prior Immunosuppressant Use (Safety Population)

Anatomic Therapeutic Class Preferred Term	Prednisone (N=164) n (%)	Avacopan (N=166) n (%)	Total (N=330) n (%)
Other immunosuppressants	22 (13.4)	22 (13.3)	44 (13.3)
Azathioprine	15 (9.1)	19 (11.4)	34 (10.3)
Methotrexate	8 (4.9)	4 (2.4)	12 (3.6)
Methotrexate sodium	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Selective immunosuppressants	6 (3.7)	6 (3.6)	12 (3.6)
Mycophenolate mofetil	3 (1.8)	3 (1.8)	6 (1.8)
Mycophenolate sodium	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (1.2)
Leflunomide	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
Myocophenolic acid	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
Nitrogen mustard analogues	2 (1.2)	4 (2.4)	6 (1.8)
Cyclophosphamide	2 (1.2)	4 (2.4)	6 (1.8)
Monoclonal antibodies	4 (2.4)	1 (0.6)	5 (1.5)
Rituximab	4 (2.4)	1 (0.5)	5 (1.5)
Calcineurin inhibitors	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
Ciclosporin	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Tacrolimus	0	1 (0.6)	1 (0.3)

N=number of subjects randomized to treatment group in the Safety Population, n=number of subjects in specified category
Note: Prior medications were defined as any medication taken within 1 year prior to the first dose of study drug. A medication could be classified as both prior and concomitant if the medication started prior to the first dose of study drug and continued into the treatment period. Medications are coded using the World Health Organization (WHO) Drug Dictionary (Sep 2016E B2).
Source: Table 14.1.7

• 글루코코르티코이드은 사전 스크린 기간 동안 82.3%의 프레드니손 피험자군, 75.3%의 아바코판 피험자군에서 투여됨.

표 6: 시험 **CL010_168** 에서 **ANCA** 연관 혈관염을 위한 사전 및 병용 글루코코르티코이드 사용과 기타 시험계획서에서 지정하지 않은 면역억제제 또는 다른 치료의 사용 **(ITT 집단)**

Category	Prednisone (N=164) n (%)	Avacopan (N=166) n (%)	Total (N=330) n (%)
Subjects with prior glucocorticoid use (during Screening)	135 (82.3)	125 (75.3)	260 (78.8)
Subjects with concomitant non-study supplied glucocorticoid use[a]			
Day 1 to 29	141 (86.0)	138 (83.1)	279 (84.5)
Day 30 to 183	56 (34.1)	52 (31.3)	108 (32.7)
Day 184 to End of Treatment[b]	64 (39.0)	45 (27.1)	109 (33.0)
Day 1 to 183	149 (90.9)	143 (86.1)	292 (88.5)
Day 1 to End of Treatment[b]	149 (90.9)	145 (87.3)	294 (89.1)
Day 1 to End of 60-week study period	151 (92.1)	146 (88.0)	297 (90.0)
End of Treatment[b] to Week 60	57 (34.8)	49 (29.5)	106 (32.1)
Concomitant other non-protocol specified immunosuppressant drugs or other treatments for ANCA-associated vasculitis[c]			
Day 1 to 183	16 (9.8)	14 (8.4)	30 (9.1)
Day 184 to End of Treatment	25 (15.2)	19 (11.4)	44 (13.3)
Day 1 to End of Treatment	36 (22.0)	29 (17.5)	65 (19.7)
Day 1 to End of 60-week study period	55 (33.5)	45 (27.1)	100 (30.3)
End of Treatment to Week 60	26 (15.9)	20 (12.0)	46 (13.9)

a Concomitant IV or oral glucocorticoids other than the prednisone study medication.
b End of Treatment - Day 365 or early termination visit.
c Included non-protocol specified rituximab, azathioprine, cyclophosphamide, mycophenolate, methotrexate, methotrexate sodium, cyclosporine, tacrolimus, alemtuzumab, belimumab, abatacept or other immunosuppressants.
ANCA = anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody.
Source: CSR CL010_168, Table 14.1.9

- 전체적으로, 제1일에서 투여 종료까지 평균 총 누적 프레드니손 등가 용량(프레드니손 시험약과 기타 글루코코르티코이드 포함)은 프레드니손군에서 ~2.7배가 아바코판군보다 높았다(각 3654.5 mg 대 1348.9 mg; 표 7). 프레드니손 시험 약제를 빼면, 평균 총 누적 글루코코르티코이드 용량은 두 군 간에 유사하였다. 글루코코르티코이드 사용의 약 30%는 시험 첫 4주 동안으로, 시험 대상자가 IV 리툭시맙 (그리고 전처치 약물로 글루코코르티코이드)를 투여 받을 때 및/또는 스크리닝 기간 동안 경구 글루코코르티코이드를 점감하고 있을 때였다.
- 사전 스크리닝과 제-14일 및 제-1일사이 글루코코르티코이드 사용은 누적 용량이 제1일까지 ≤20mg 프레드니손 등가로 점감이 필요한 경구 글루코코르티코이드와 함께 3g 메틸프레드니솔론 등가를 초과하지 않는 한 허용되었다. 14일의 스크리닝 기간동안 평균 누적 총 글루코코르티코이드 사용은 두 투여 군 간 유사하였다 (프레드니손군 727.8 mg 및 아바코판군 654.0 mg).
- 시험대상자는 제1일에 ≤20 mg 프레드니손 등가를 투여 받았고, 4주 기간에 걸쳐 글루코코르티코이드 사용을 하지 않는 방향으로 점감하였다. 제1일부터 프레드니손군의 시험대상자는 시험 제공 프레드니손을 투여하였고, 표 3에 따라 용량은 투여 기간에 걸쳐 점감 및 중단되었다.
- **제1일에서 제183일에 투여된, 시험에서 제공하지 않은 글루코코르티코이드는 여러 이유로 허용**되었다: **부신기능부전**의 경우, 글루코코르티코이드를 하루 ≤10 mg 프레드니손 등가 용량을 투여할 수 있었다; **재발**을 경험한 시험 대상자는 IV 글루코코르티코이드(일반적으로 3일 에 걸쳐 하루 0.5 ~ 1 g 메틸프레드니솔론) 및/또는 경구 글루코코르티코이드를 투여받을 수 있고, 건강상태에 따라 점감 되었다; **리툭시맙 주입 전 글루코코르티코이드 전처치** 약물은 일반적으로 100mg 메틸프레드니솔론 등가 IV가 허용되었다. 제1일에서 제183일까지, 평균 누적 총 글루코코르티코이드 용량(시험 제공 및 시험 비제공)은 아바코판군(1072.9 mg)에 비해 프레드니손군(3192.5 mg)이 약 3배 높았다. 프레드니손 시험약을 제외한 평균 누적 글루코코르티코이드 용량은 아바코판군 1072.9 mg에 비해 프레드니손군은 803.3 mg이었다.
  ☞ 보완 후 근거자료 추가제출되었고, 분석 결과 오류 수정하여 신청사항 재작성됨. 대조약군(3846.9 mg)에서 이 약 투여군(1675.5 mg)에 비해 약 2.3배 더 높았음.
- 제183일 이후 시험에서 제공되지 않는 글루코코르티코이드 사용은 ANCA연관 혈관염 증상의 재발 관리를 위해 투여되었다. **제184일부터 임상 시험 종료까지 평균 누적 글루코코르티코이드 용량은 아바코판군(295.6**

mg)에 비해 프레드니손군(489.0 mg)이 65.4% 높았다(그림 6).

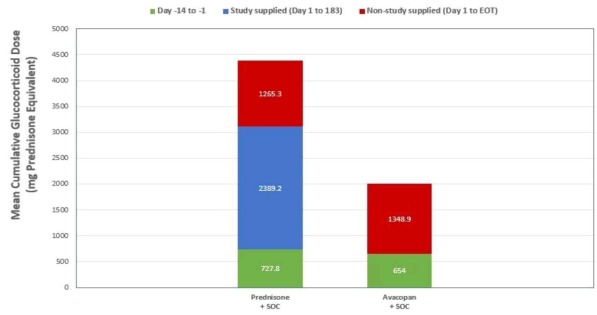
표 7: 시험 CL010_168 의 시험 제공 및 시험 비제공 글루코코르티코이드 (ITT 집단)

Category	Prednisone-equivalent dose (mg)	
	Prednisone (N=164)	Avacopan (N=166)
Pre-Screening 1-Year Period (Total)		
Mean (SD)	457.3 (1072.43)	305.6 (734.74)
Median (range)	0.0 (0, 7020)	0.0 (0, 6465)
Screening 14-day period (total)		
Mean (SD)	727.8 (787.83)	654.0 (744.41)
Median (range)	430 (0, 3255)	415.0 (0, 3780)
Day 1 to End of Treatment[a]		
Study supplied, oral		
Mean (SD)	2389.2 (624.31)	N/A
Median (range)	2447.5 (360, 6545)	N/A
Non-study supplied, oral or IV		
Mean (SD)	1265.3 (1650.64)	1348.9 (2040.29)
Median (range)	482.5 (0, 8488)	400.0 (0, 9612)
Total (study supplied and non-study supplied)		
Mean (SD)	3654.5 (1709.83)	1348.9 (2040.29)
Median (range)	2939.4 (760, 12033)	400.0 (0, 9612)
Days 1 to 183 (Week 26)		
Study supplied, oral		
Mean (SD)	2389.2 (624.31)	N/A
Median (range)	2447.5 (360, 6545)	N/A
Non-study supplied, oral or IV		
Mean (SD)	803.3 (1082.64)	1072.9 (1668.51)
Median (range)	400.0 (0, 6098)	400.0 (0, 8555)
Total (study supplied and non-study supplied)		
Mean (SD)	3192.5 (1173.76)	1072.9 (1668.51)
Median (range)	2846.9 (760, 10465)	400.0 (0, 8555)
Day 184 (Week 26) to End of Treatment		
Study supplied, oral		
Mean (SD)	N/A	N/A
Median (range)	N/A	N/A
Non-study supplied, oral or IV		
Mean (SD)	489.0 (896.89)	295.6 (672.01)
Median (range)	0.0 (0, 5208)	0.0 (0, 3890)
Total (study supplied and non-study supplied)		
Mean (SD)	489.0 (896.89)	295.6 (672.01)
Median (range)	0.0 (0, 5208)	0.0 (0, 3890)

All glucocorticoid doses were converted to prednisone equivalent (mg) and are calculated as total dose.
[a] End of Treatment – Week 52 or early termination visit.
ITT = intent-to-treat; SD = standard deviation; IV = intravenous.
Source: CSR CL010 168, Tables 14.1.10

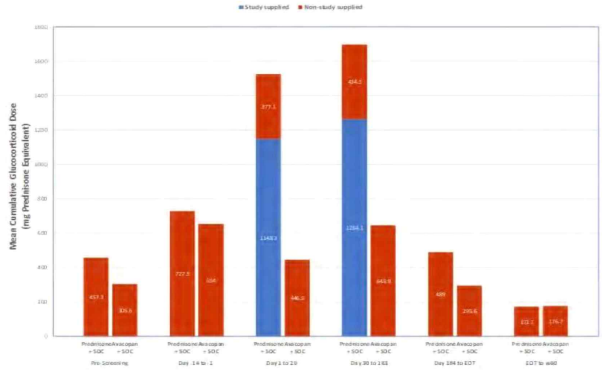
- 전체 글루코코르티코이드 사용(밀리그램 단위의 평균 누적 글루코코르티코이드 용량으로 표기됨)은 아바코판군에서 현저히 낮았으며, 그 차이는 제1일과 제183일 사이에서 가장 뚜렷하였다(그림 6).

그림 5: 시험 CL010_168 의 투여 기간 동안 전체 글루코코르티코이드 사용 (ITT 집단)



ITT = intent-to-treat.
Source: CSR CL010_168 Table 14.1.10

그림 6: 시험 CL010_168 의 시간에 따른 글루코코르티코이드 사용(ITT 집단)



ITT = intent-to-treat. Source: CSR CL010_168 Table 14.1.10

<유효성>

- 일차 평가변수: [1]제26주 시점에 관해 및 [2]제52주 시점에 지속된 관해

1) 제26주 시점에서 아바코판군의 경우 72.3%(120명/166명), 프레드니손군의 경우 70.1%(115명/164명)의 시험대상자가 관해를 달성했음(비열등성에 대한 P<0.0001).

2) 제52주 시점에서 아바코판군의 경우 65.7%(109명/166명), 프레드니손군의 경우 54.9%(90명/164명)의 시험대상자가 지속된 관해를 달성했음(우월성에 대한 P=0.0066).

* 질병의 관해: 버밍엄 혈관염 활동 점수(BVAS)가 0을 달성하고 제26주 직전 4주 이내에 ANCA 연관 혈관염에 대해 글루코코르티코이드를 투여받지 않아야 함.

지속된 관해: 제26주와 제52주 사이에 재발 없이 제26주 시점의 관해 및 제52주 시점의 관해. 제52주 시점의 관해: BVAS가 0이고 제52주 직전 4주 이내에 ANCA 연관 혈관염에 대해 글루코코르티코이드를 투여받지 않아야 함.

표 10: 시험 CL010_168 의 제 26 주 질병 관해 시험대상자 비율의 층화 분석 (ITT 및 PP 집단)

Treatment	N	n	(%)	95% CI[a]	Difference in %	Estimate of common difference in %[b]	Two-sided 95% CI for difference in %[c]	Non-inferior P-value	Superior P-value
Intent-to-treat population									
Prednisone	164	115	70.1	62.5, 77.0	2.2	3.4	-6.0, 12.8	<0.0001	0.2387
Avacopan	166	120	72.3	64.8, 78.9					
Per-protocol population									
Prednisone	161	109	67.7	59.9, 74.8	0.2	2.0	-7.6, 11.6	<0.0001	0.3419
Avacopan	162	110	67.9	60.1, 75.0					

N=number of subjects in the analysis population for the treatment group; n=number of subjects with disease remission
[a] Clopper and Pearson exact CI
b Summary score estimate of the common difference in remission rates (Agresti 2013) using inverse-variance stratum weights
c Miettinen-Nurminen (score) confidence limits for the common difference in remission rates
ITT = intent-to-treat; PP = Per Protocol; CI = confidence interval.
Source: CSR CL01_168, Tables 14.2.1.1 and 14.2.1.10

표 11: 시험 **CL010_168** 의 제 **52** 주 지속적인 질병 관해 시험대상자 비율의 층화 분석 **(ITT** 및 **PP** 집단**)**

Treatment	N	n	(%)	95% CI[a]	Difference in %	Estimate of common difference in %[b]	Two-sided 95% CI for difference in %[c]	Non-inferior P-value	Superior P-value
Intent-to-treat population									
Prednisone	164	90	54.9	46.9, 62.6	10.8	12.5	2.6, 22.3	<0.0001	0.0066
Avacopan	166	109	65.7	57.9, 72.8					
Per-protocol population									
Prednisone	161	81	50.3	42.3, 58.3	8.3	11.0	1.0, 21.1	<0.0001	0.0159
Avacopan	162	95	58.6	50.6 66.3					

N=number of subjects in the analysis population for the specified treatment group; n=number of subjects with sustained disease remission
[a] Clopper and Pearson exact CI
[b] Summary score estimate of the common difference in remission rates (Agresti 2013) by using inverse-variance stratum weights
[c] Miettinen-Nurminen (score) confidence limits for the common difference in remission rates
ITT = intent-to-treat; PP = Per Protocol; CI = confidence interval.
Source: CSR CL010_168, Tables 14.2.2.1 and 14.2.2.10

• 일차 평가변수의 주요 민감도 분석 및 하위군 분석

<민감도 분석>

1. 비계층화 분석(일차 분석에 다음 층[strata]을 고려한다, 즉. 새로 진단된 vs 재발된 질병; IV 시클로포스파미드 대 경구 시클로포스파미드 대 IV 리툭시맙; 그리고 PR3 대 MPO ANCA)
2. 높은 글루코코르티코이드(프레드니손 시험약 제외) 사용에 대한 민감도 분석
3. 관해는 제26주 방문 이전 4주 이 내 글루코코르티코이드의 사용과 관계없이, 제26주의 BVAS=0으로 정의 하고 지속적인 관해는 제26주 또는 제52주 방문 이전 4주 이내 글루코코이드 사용과 관계없이 제26주 및 제52주에서 BVAS=0으로 정의함
4. 비-판정된 결과, 즉, 시험자 평가를 기반으로 한 제26주와 제52주의 BVAS=0
5. 일본이 본 시험에 늦게 포함된 관계로 일본에서 등록된 시험 대상자를 제외한 분석

<하위군 분석>

• IV 리툭시맙 면역억제제 요법 투여
• IV 또는 경구 시클로포스파미드 요법 투여
• PR3 ANCA 양성
• MPO ANCA 양성
• 새로 진단된 ANCA연관 혈관염
• 재발된 ANCA연관 혈관염
• 베이스라인 시점의 신장 질환 (BVAS 신장 구성 요소 기반)
• 베이스라인 시점의 활동성 신장 질환
• GPA
• MPA
• 북 아메리카
• 유럽 및 일본을 제외한 나머지 국가

• 유럽
• 일본

<추가 하위군 분석> 시험 대상자별로 시행
• 성별 (남성 또는 여성)
• 체질량 지수 (BMI <30 kg/m2 또는 ≥30 kg/m2)
• ANCA연관 혈관염을 진단받은 시점의 나이(≤50 또는 >50 세)
• ANCA연관 혈관염 기간 (<1 년 또는 ≥1년)
• 나이 (12-17, 18-50, 51-64, 65-74, 또는 ≥75세)
• 인종 (아시아인, 흑인/아프리카계 미국인, 백인/코카시안 또는 기타)
• 민족 (히스패닉, 비히스패닉 또는 알 수 없음/보고되지 않음)
• 베이스라인 BVAS (<15 또는또는≥15)
• 베이스라인 VDI (0 또는 >0)
• 베이스라인 eGFR (<30, 30-59, 또는 >59 ml/min/1.73 m2)
• 베이스라인 혈뇨(<10 RBCs/hpf 또는 ≥10 RBCs/hpf)
• 베이스라인 UACR (<10 mg/g, 10-300 mg/g, 또는 >300 mg/g creatinine)
• 베이스라인 소변 단핵구 화학주성단백-1 (MCP-1):크레아티닌 비율
(<본 시험 모든 시험 대상자 중앙값 또는 ≥ 본 시험 모든 시험 대상자 중앙값)

표 33: 시험 CL010_168 의 층화 인자 및 하위군별 제 26 주 질병 관해 시험대상자 비율 (ITT 집단)

Stratification Factor/Subgroup Treatment	N	n (%)	95% CI	Difference in percentages	Two-sided 95% CI for the difference
Subjects receiving IV rituximab					
Prednisone	107	81 (75.7)	(66.5, 83.5)		
Avacopan	107	83 (77.6)	(68.5, 85.1)	1.9	(-9.5, 13.2)
Subjects receiving IV or oral cyclophosphamide					
Prednisone	57	34 (59.6)	(45.8, 72.4)		
Avacopan	59	37 (62.7)	(49.1, 75.0)	3.1	(-14.7, 20.8)
Subjects with PR3 ANCA positivity					
Prednisone	70	50 (71.4)	(59.4, 81.6)		
Avacopan	72	51 (70.8)	(58.9, 81.0)	-0.6	(-15.5, 14.3)
Subjects with MPO ANCA positivity					
Prednisone	94	65 (69.1)	(58.8, 78.3)		
Avacopan	94	69 (73.4)	(63.3, 82.0)	4.3	(-8.7, 17.2)
Subjects with newly-diagnosed ANCA-associated vasculitis					
Prednisone	114	76 (66.7)	(57.2, 75.2)		
Avacopan	115	76 (66.1)	(56.7, 74.7)	-0.6	(-12.8, 11.7)
Subjects with relapsed ANCA-associated vasculitis					
Prednisone	50	39 (78.0)	(64.0, 88.5)		
Avacopan	51	44 (86.3)	(73.7, 94.3)	8.3	(-6.6, 23.1)
Subjects with granulomatosis with polyangiitis					
Prednisone	90	65 (72.2)	(61.8, 81.1)		
Avacopan	91	65 (71.4)	(61.0, 80.4)	-0.8	(-13.9, 12.3)
Subjects with microscopic polyangiitis					
Prednisone	74	50 (67.6)	(55.7, 78.0)		
Avacopan	75	55 (73.3)	(61.9, 82.9)	5.8	(-8.9, 20.4)

95% CIs for treatment proportions were calculated using the Clopper and Pearson Method. Two-sided 95% CIs were calculated for the difference in proportions (avacopan minus prednisone) using the Wald Method.
ANCA = anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody; MPO = myeloperoxidase; PR3 = proteinase 3; IV = intravenous; ITT = intent-to-treat; CI = confidence interval.
Source: CSR CL010_168, Tables 14.2.1.8 and 14.2.1.9

표 34: 시험 CL010_168 의 층화 인자 및 하위군별 제 52 주 지속적인 관해 시험대상자 비율 (ITT 집단)

Stratification Factor/Subgroup Treatment	N	n (%)	95% CI	Difference in percentages	Two-sided 95% CI for Difference
Subjects receiving IV rituximab background therapy					
Prednisone	107	60 (56.1)	(46.1, 65.7)		
Avacopan	107	76 (71.0)	(61.5, 79.4)	15.0	(2.2, 27.7)
Subjects receiving IV or oral cyclophosphamide					
Prednisone	57	30 (52.6)	(39.0, 66.0)		
Avacopan	59	33 (55.9)	(42.4, 68.8)	3.3	(-14.8, 21.4)
Subjects with PR3 ANCA positivity					
Prednisone	70	40 (57.1)	(44.7, 68.9)		
Avacopan	72	43 (59.7)	(47.5, 71.1)	2.6	(-13.6, 18.8)
Subjects with MPO ANCA positivity					
Prednisone	94	50 (53.2)	(42.6, 63.6)		
Avacopan	94	66 (70.2)	(59.9, 79.2)	17.0	(3.3, 30.7)
Subjects with newly-diagnosed ANCA-associated vasculitis					
Prednisone	114	66 (57.9)	(48.3, 67.1)		
Avacopan	115	70 (60.9)	(51.3, 69.8)	3.0	(-9.7, 15.7)
Subjects with relapsed ANCA-associated vasculitis					
Prednisone	50	24 (48.0)	(33.7, 62.6)		
Avacopan	51	39 (76.5)	(62.5, 87.2)	28.5	(10.4, 46.6)
Subjects with granulomatosis with polyangiitis					
Prednisone	90	52 (57.8)	(46.9, 68.1)		
Avacopan	91	56 (61.5)	(50.8, 71.6)	3.8	(-10.5, 18.0)
Subjects with microscopic polyangiitis					
Prednisone	74	38 (51.4)	(39.4, 63.1)		
Avacopan	75	53 (70.7)	(59.0, 80.6)	19.3	(4.0, 34.7)

95% CIs for treatment proportions were calculated using the Clopper and Pearson Method. Two-sided 95% CIs were calculated for the difference in proportions (avacopan minus prednisone) using the Wald Method.
ANCA = anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody; MPO = myeloperoxidase; PR3 = proteinase 3; IV = intravenous; ITT = intent-to-treat; CI = confidence interval.
Source: CSR CL010_168, Tables 14.2.2.8 and 14.2.2.9

: 모든 관계 하위군에 걸쳐 아바코판의 효능이 나타났다. 제52주에 아바코판을 이용한 지속적인 관해는 리툭시맙을 투여받고 MPO ANCA 양성, MPA가 있고, 질병이 재발된 시험 대상자에서 더 자주 발생하였다.

☞ 26주차에서 병용요법(리툭시맙 또는 시클로포스파미드) 하위계층 간 유효성이 유사하였으나, 52주차 관해 유지에서 시클로포스파미드 병용군에 비해 리툭시맙 병용투여군의 유효성이 훨씬 좋은 것으로 나타나 52주차 우월성에 리툭시맙 병용군의 더 우월한 효과가 반영된 것으로 볼 수 있음. 우월성이 입증되지 않았으므로 결과 정보 제공이 필요함. 동 결과를 포함하여 신청사항 재작성 제출함(공문제출)

• 이차 평가변수:

① 글루코코르티코이드 독성 지수(GTI)

: 제13주 시점에 GTI-CWS의 최소제곱평균(LSM)은 아바코판군에서 25.7임에 비해 프레드니손군에서 36.6이었음(P=0.014). 제 26주 시점에 GTI-CWS의 LSM은 각각 39.7과 56.6이었음(P=0.0002).

: 제13주 시점에 GTI-AIS의 LSM은 아바코판군과 프레드니손군에서 각각 9.9와 23.2이었음(P=0.003). 제26주 시점에 GTI-AIS의 LSM은 각각 11.2와 23.4이었음(P=0.008). GTI-CWS 및 **GTI-AIS에 대하여 아바코판군은 프레드니손군에 비해 독성이 통계적으로 유의하게 더 낮았음**

* **GTI는** 체질량지수, 포도당 내성, 지질, 스테로이드 근육병증, 피부 독성, 신경정신병적 독성 및 감염 요소의 측정을 포함하여 **글루코코르티코이드 관련 이환율을 평가**함. **높은 GTI는** 글루코코르티코이드 **독성이 더 크다는 것을 의미**함. GTI에는 시간에 따른 누적 독성을 나타내는 누적악화점수(CWS)와 시간에 따른 독성 개선과 악화를 모두 나타내는 종합개선점수(AIS)가 있으며, CWS와 AIS는 제13주 와 제26주의 두 시점 모두에서 판단되었음.

(GTI-CWS) if an investigational agent is effective at decreasing glucocorticoid toxicity over time, the GTI-CWS will be lower in the investigational treatment arm.

(GTI-AIS) If an investigational agent is effective at decreasing glucocorticoid toxicity over time, the GTI-AIS will decrease over the course of the clinical study in the investigational treatment arm.

표 13: 시험 CL010_168 의 글루코코르티코이드 독성 지수 분석 (ITT 집단)

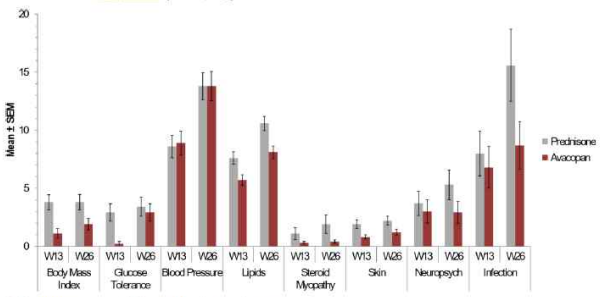
	Prednisone (N=164)	Avacopan (N=166)	Difference Between Groups[a]
Cumulative Worsening Score			
Week 13, LSM±SEM (n)	36.6±3.41 (n=161)	25.7±3.40 (n=160)	P=0.014
Week 26, LSM±SEM (n)	56.6±3.45 (n=153)	39.7±3.43 (n=154)	P=0.0002
Aggregate Improvement Score			
Week 13, LSM±SEM (n)	23.2±3.46 (n=161)	9.9±3.45 (n=160)	P=0.003
Week 26, LSM±SEM (n)	23.4±3.50 (n=153)	11.2±3.48 (n=154)	P=0.008

[a] Two-sided P-values

ITT = intent-to-treat; LSM = least squares mean; SEM = standard error of mean.

Source: CSR CL010 168, Tables 14.2.4.1 to 14.2.4.4

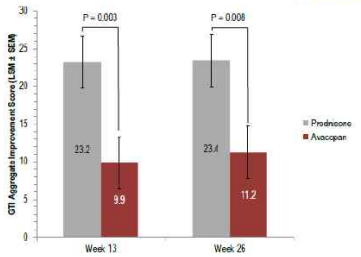
그림 8: 시험 CL010_168 의 글루코코르티코이드 독성 지수 누적 악화점수 개별 구성요소 (ITT 집단)



ITT = intent-to-treat; SEM = standard error of mean.

Source: CSR CL010_168, Table 14.2.4.2

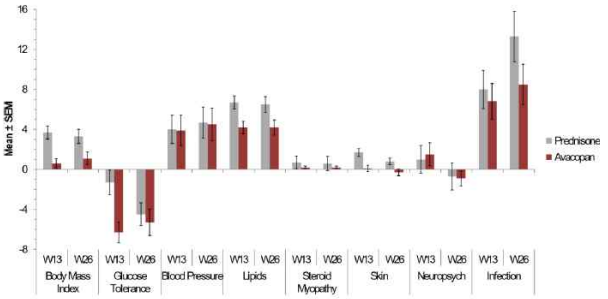
그림 9: 시험 CL010_168 의 글루코코르티코이드 독성 지수 총 개선점수 (ITT 집단



ITT = intent-to-treat; LSM = least squares mean; SEM = standard error of mean.

Source: CSR CL010_168, Table 14.2.4.3

그림 10: 시험 CL010_168 의 글루코코르티코이드 독성 지수 총 개선점수 개별 구성요소 (ITT 집단)



ITT = intent-to-treat; SEM = standard error of mean.

Source: CSR CL010_168, Table 14.2.4.4

② 제4주 버밍엄 혈관염 활동 점수

: 아바코판군 62.7%, 프레드니손군 68.9%로 크게 다르지 않았다.

③ 삶의 질 평가

: 프레드니손군에 비해 아바코판군에서 제26주 및/또는 제52주 시점에 신체적 요소 점수와 SF-36v2 건강 관련 삶의 질 평가의 여러 신체 영역에서 통계적 및 임상적으로 유의하게 더 큰 개선이 있었음 ☞ SF-36v2관련 신체적 구성요소 점수에 대해서 **제26주와 제52주에 통계적으로 유의한 차이**를 보임

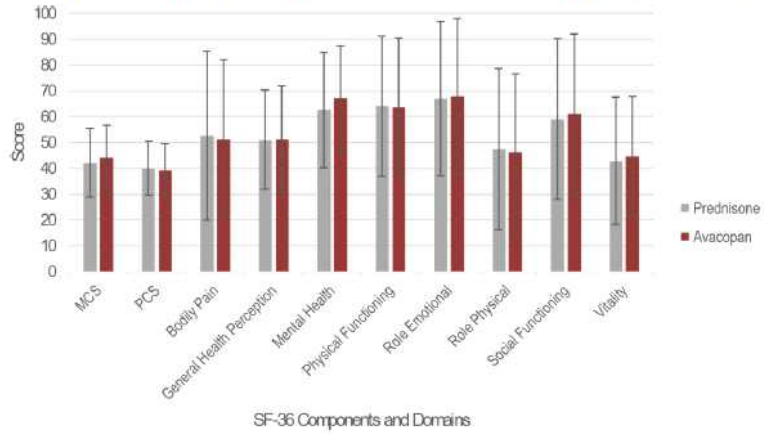
* 건강 관련 삶의 질 변화는 'Medical Outcome Survey Short Form-36 ver 2 (SF-36v2)' 및 'EuroQuality of Life-5-Domains-5 Levels (EQ-5D-5L)'을 기반으로 평가함

표 14: 시험 CL010_168 의 건강 관련 삶의 질 Short Form-36 Version 2 분석 (ITT 집단)

	Prednisone (N=164)	Avacopan (N=166)	Difference Between Groups[a]
Physical Component Score			
Baseline, mean±SEM (n)	40.1±0.83 (n=160)	39.2±0.80 (n=165)	
Change from baseline to Week 26, LSM±SEM (n)	1.34±0.74 (n=147)	4.45±0.73 (n=153)	P=0.002
Change from baseline to Week 52, LSM±SEM (n)	2.63±0.75 (n=144)	4.98±0.74 (n=147)	P=0.018
Mental Component Score			
Baseline, mean±SEM (n)	42.1±1.05 (n=160)	44.2±0.98 (n=166)	
Change from baseline to Week 26, LSM±SEM (n)	3.27±0.84 (n=147)	4.85±0.83 (n=154)	P=0.16
Change from baseline to Week 52, LSM±SEM (n)	4.69±0.85 (n=144)	6.39±0.84 (n=148)	P=0.13

[a] Two-sided P-values.
ITT = intent-to-treat; LSM = least squares mean; SEM = standard error of mean.
Source: CSR CL010_168, Table 14.2.5

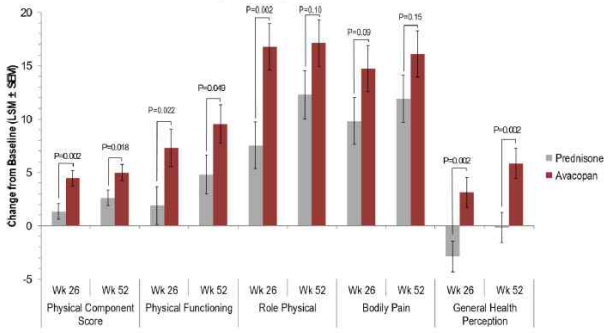
그림 11: 시험 CL010_168 의 평균 베이스라인 SF-36 구성요소 및 점수 (ITT 집단)



ITT = intent-to-treat.
Source: CSR CL010_168, Table 14.2.5

Physical Component SF-36v2 변화

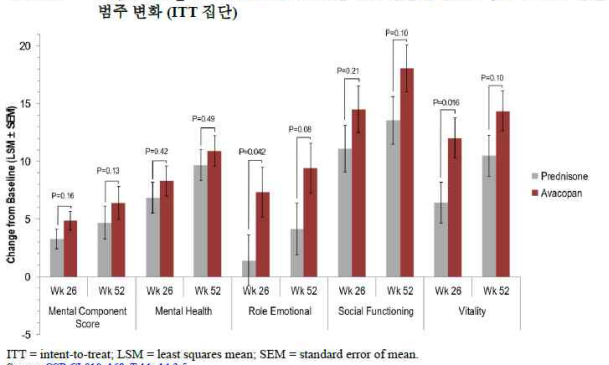
그림 12: 시험 CL010_168 의 SF-36 베이스라인 대비 신체 구성요소 점수 및 기타 신체적 측면 변화(ITT 집단)



ITT = intent-to-treat; LSM = least squares mean; SEM = standard error of mean.
Source: CSR CL010_168, Table 14.2.5

Mental Component SF-36v2 변화

그림 13: 시험 CL010_168 의 SF-36 베이스라인 대비 정신 구성요소 점수 및 기타 정신 범주 변화 (ITT 집단)



ITT = intent-to-treat; LSM = least squares mean; SEM = standard error of mean.
Source: CSR CL010_168, Table 14.2.5

: EQ-5D-5L의 시각아날로그 척도(VAS)가 **제52주** 시점에서 프레드니손군에 비해 아바코판군에서 베이스라인 대비 더 **유의하게 개선**되었고, EQ-5D-5L 지수 점수 또한 제52주 시점에 프레드니손군에 비해 아바코판군에서 더 **유의하게 개선**되었음

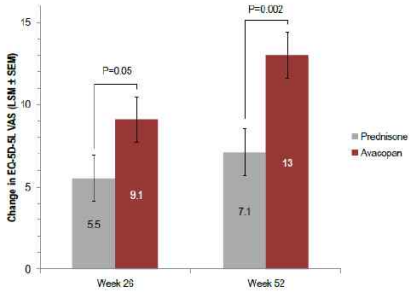
표 15: 시험 CL010_168 의 건강관련 삶의 질 EQ-5D-5L 지수 분석 (ITT 집단)

	Prednisone (N=164)	Avacopan (N=166)	Difference Between Groups[a]
Visual Analogue Scale			
Baseline, mean±SEM (n)	63.4±1.78 (n=162)	65.8±1.51 (n=166)	
Change from baseline to Week 26, LSM±SEM (n)	5.5±1.39 (n=150)	9.1±1.38 (n=153)	P=0.053
Change from baseline to Week 52, LSM±SEM (n)	7.1±1.41 (n=146)	13.0±1.39 (n=149)	P=0.002
Index			
Baseline, mean±SEM (n)	0.774±0.018 (n=160)	0.752±0.018 (n=166)	
Change from baseline to Week 26, LSM±SEM (n)	-0.0010±0.0146 (n=146)	0.0229±0.0144 (n=152)	P=0.217
Change from baseline to Week 52, LSM±SEM (n)	-0.0038±0.0147 (n=145)	0.0474±0.0145 (n=149)	P=0.009

[a] Two-sided P-values
EQ-5D-5L = EuroQuality of Life-5 Domains-5 Levels; ITT = intent-to-treat; LSM = least squares mean; SEM = standard error of mean.
Source: CSR CL010_168, Table 14.2.6

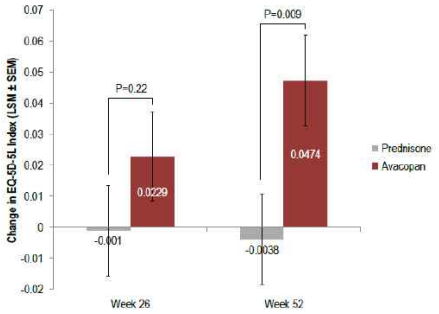
제 26, 52주의 EQ-5D-5L 건강 척도 VAS 점수 차이	제 26, 52주 EQ-5D-5L 건강 척도 지수 점수 차이

그림 14: 시험 CL010_168 의 EQ-5D-5L 베이스라인 대비 건강 척도 시각적 아날로그 척도 점수 변화 (ITT 집단)



EQ-5D-5L = EuroQuality of Life-5 Domains-5 Levels; ITT = intent-to-treat; LSM = least squares mean; SEM = standard error of mean.
Source: CSR CL010_168, Table 14.2.6

그림 15: 시험 CL010_168 의 EQ-5D-5L 베이스라인 대비 건강 척도 지수 점수 변화 (ITT 집단)



EQ-5D-5L = EuroQuality of Life-5 Domains-5 Levels; ITT = intent-to-treat; LSM = least squares mean; SEM = standard error of mean.
Source: CSR CL010_168, Table 14.2.6

④ 재발률

: 제26주에 관해가 달성된 후 재발률은 프레드니손군에서 12.2%, 아바코판군에서 7.5%였음(P=0.081). BVAS=0이 달성된 후 시험 기간 중 어느 시점에서든 재발률은 프레드니손군(21.0%)에 비해 아바코판군(10.1%)에서 유의하게 감소했음(재발까지의 시간 분석에 대한 P=0.009).

* 재발은 혈관염 환자에게 생명 또는 장기를 위협하는 사건임. 재발할 때마다 신부전, 폐 흉터 또는 신경학적 손상과 같은 영구적인 손상 및/또는 기능 상실을 초래할 수 있음. 따라서 아바코판에 의한 재발의 잠재적 예방은 장기적으로 환자들에게 주요한 임상적 이점을 제공할 수 있음. 장기 치료 독성을 피하고 재발의 조기 예방은 삶의 질을 향상시키고 장기 손상을 줄이는 열쇠임. 따라서 재발률을 절반으로 줄이는 것은 아바코판 치료에 의해 잠재적으로 전달되는 매우 중요한 임상적 이점임.

표 10 재발률

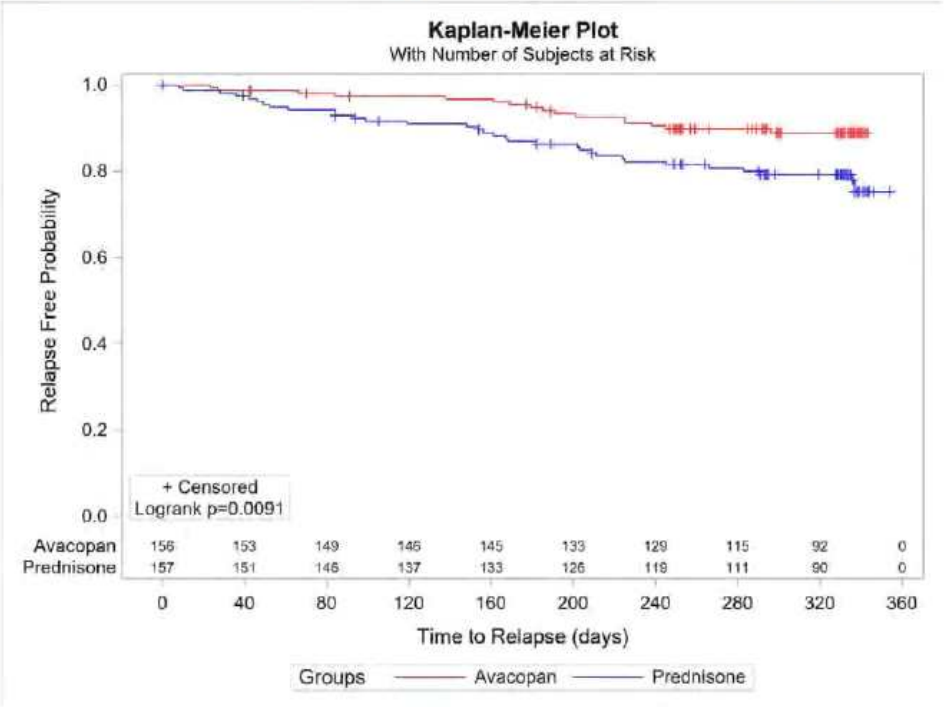
	Prednisone Group (N=164)	Avacopan Group (N=166)	P-value for Difference Between Groups[a]
Relapses			
Relapses[b] during the treatment period after remission has been achieved at Week 26	14 of 115 (12.2)	9 of 120 (7.5)	0.081
Relapses during the treatment period after BVAS=0 has been achieved at any time prior to the relapse	33 of 157 (21.0)	16 of 158 (10.1)	0.009 (for time to relapse analysis)

[a] 양측 P 값

[b] 재발은 이전에 관해를 달성한(BVAS = 0) 후, BVAS 상에서 최소 하나의 주요 항목, 또는 최소 3 개의 비주요 항목, 또는 연속한 최소 2 번의 시험 방문에 대해 하나 이상의 비주요 항목이 관여한 질병의 악화로 정의되었다.

: 재발 시간을 Kaplan-Meier plot으로 나타낸 그림을 보면 임상 과정에서 재발하는 환자가 적을 뿐만 아니라 아바코판 군에서 재발하는 시간이 길어진 것이 분명함

그림 16: 시험 CL010_168 의 재발까지 시간에 대한 Kaplan-Meier Plot (ITT 집단)



ITT = intent-to-treat.
Source: CSR CL010_168, Figure 9

⑤ 추정 사구체 여과율

: eGFR로 측정된 신장 기능은 프레드니손군 대비 아바코판군에서 통계적으로 유의한 개선이 있었다. 장기간 신장 개선을 뒷받침하는 근거로, 26주와 52주 모두 아바코판군에서 프레드니손군에 비하여 eGFR 수치가 대략 3 mL/min/1.73 m^2 높았다. 아바코판은 특히 베이스라인 시점에서 4기 신장질환이 있는 시험대상자(eGFR of <30 ml/min/1.73m^2)에서 이점이 뚜렷하였다.

* 평균 eGFR이 대략 3 mL/min/1.73 m^2 높은 것의 이점(과 잠재적으로 의미할 수 있는 신장보호 효과)은 GPA와 MPA 환자, 특히 낮은 베이스라인 eGFR을 갖는 환자에서 큰 임상적 관련성을 가짐. eGFR의 감소 속도는 만성 실장 질환의 증상 및 합병증의 시작을 지연시키고, 말기 신장 질환과 투석을 지연시킬 것으로 예상됨. 또한, 3 mL/min/1.73 m^2가 연구에서 관찰된 평균 차이였다는 것을 강조해야 함. 개별 수준에서 일부 환자는 아바코판 치료를 통해 얻는 것이 적었지만 다른 환자는 이보다 더 많은 혜택을 누릴 것임

: 낮은 베이스라인 eGFR을 가진 환자는 잠재적으로 아바코판의 신장 보호 효과와 관련하여 가장 많은 이점을 얻을 수 있으므로, 베이스라인 값이 30 mL/min/1.73 m 미만인 환자에서 사전 지정된 부분군 분석이 수행되었음. 베이스라인에서 30 mL/min/1.73 m^2 미만인 환자 중 52주 시점에서 eGFR은 아바코판군과 프레드니손군에서 각각 35.2 mL/min/1.73 m^2과 30.8 mL/min/1.73 m^2으로 가장 높은 요구가 있는 환자도 아바코판으로부터 가장 많은 이익을 얻을 수 있음을 시사한다고 회사가 주장함.

표 16: 시험 CL010_168 의 추정 사구체 여과율 변화 (ITT 집단)

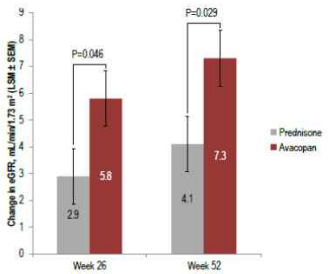
	Prednisone (N=164)	Avacopan (N=166)	Difference Between Groups[a]
eGFR (ml/min/1.73 m²) in subjects with renal disease at baseline based on BVAS			
Baseline, mean±SEM (n)	45.6±2.36 (n=134)	44.6±2.42 (n=131)	
Change from baseline to Week 26, LSM±SEM (n)	2.9±1.03 (n=127)	5.8±1.04 (n=121)	P=0.046
Change from baseline to Week 52, LSM±SEM (n)	4.1±1.03 (n=125)	7.3±1.05 (n=119)	P=0.029

[a] Two-sided P-values

ITT = intent-to-treat; LSM = least squares mean; SEM = standard error of mean; eGFR = estimated glomerular filtration rate; BVAS = Birmingham Vasculitis Activity Score.

Source: CSR CL010_168, Table 14.2.7.1.1

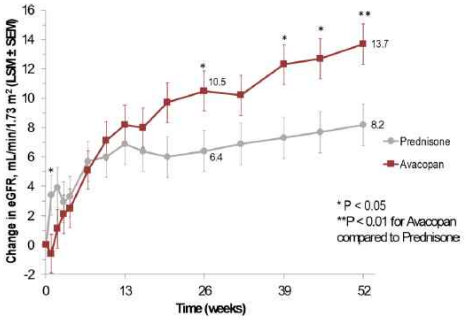
그림 17: 시험 CL010_168 의 베이스라인 시점에 신장 질환이 있는 시험대상자에서 eGFR 의 베이스라인 대비 변화(ITT 집단)



ITT = intent-to-treat; LSM = least squares mean; SEM = standard error of mean; eGFR = estimated glomerular filtration rate.

Source: CSR CL010_168, Table 14.2.7.1.1

그림 18: 시험 CL010_168 의 베이스라인 시점에 신장 질환 및 eGFR 이 <30 ml/min/1.73 m² 인 시험대상자에서 eGFR 의 베이스라인 대비 변화 (ITT 집단)



ITT = intent-to-treat; LSM = least squares mean; SEM = standard error of mean; eGFR = estimated glomerular filtration rate.

Source: CSR CL010_168, Table 14.2.7.1.2

⑥ 신기능 변화(베이스라인으로부터 크레아티닌에 대한 소변 알부민 비(UACR)의 변화)

: 아바코판군에서 UACR수치가 빠르게 감소한 것은 대조군에 비하여 활동성 신장 염증이 더 빠르게 개선되었음을 의미할 수 있음. 최고 혈청 크레아티닌(예: 신장 침범의 중증도)과 이 결과 사이의 명료한 연관성을 고려할 때, 효과가 더 빠른 시점에 시작되었다는 점은 장기간에 걸친 신기능 개선의 결과로 해석될 것으로 예상됨

* 신장 침범이 일어난 GPA 및 MPA 환자에서 UACR은 활동성 신장 염증의 대체 표지자임.

표 17: 시험 CL010_168 의 소변 알부민:크레아티닌 비 변화 (ITT 집단)

	Prednisone (N=164)	Avacopan (N=166)	Difference Between Groups[a]
UACR (mg/g) in subjects with renal disease (based on BVAS) and UACR of at least 10 mg/g creatinine at baseline[b]			
Baseline, geometric mean, range (n)	312.2, 11-5367 (n=128)	432.9, 20-6461 (n=125)	
Change from baseline to Week 4, LSM±SEM (n)	0±9.3 (n=124)	-40±9.5 (n=121)	P<0.0001
Change from baseline to Week 13, LSM±SEM (n)	-49±9.4 (n=121)	-55±9.6 (n=116)	P=0.30
Change from baseline to Week 26, LSM±SEM (n)	-70±9.5 (n=118)	-63±9.7 (n=113)	P=0.09
Change from baseline to Week 52, LSM±SEM (n)	-77±9.6 (n=114)	-74±9.8 (n=109)	P=0.40

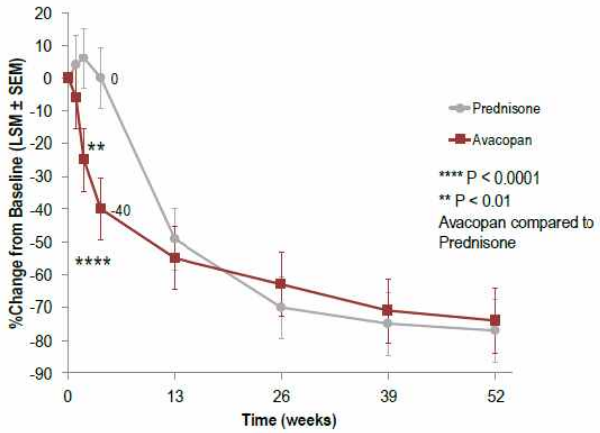
Two-sided P-values with analysis

Based on ratios of geometric means of visit over baseline

ITT = intent-to-treat; LSM = least squares mean; SEM = standard error of mean; BVAS = Birmingham Vasculitis Activity Score; UACR = urinary albumin:creatinine ratio.

Source: CSR CL010_168, Table 14.2.9.1.1

그림 19: 시험 CL010_168 의 베이스라인 시점에 신장 질환 및 알부민뇨가 있는 시험대상자에서 소변 알부민:크레아티닌 비의 베이스라인과의 비교 (ITT 집단)



ITT = intent-to-treat; LSM = least squares mean; SEM = standard error of mean.
Source: CSR CL010_168, Table 14.2.9.1.1

: 알부민뇨증은 프레드니손군에 비해 아바코판군에서 더 빨리 개선되었음. 제4주 시점에서 UACR의 베이스라인 대비 LSM 변화는 프레드니손군에서 없었던 것에 비해 아바코판군에서 -40%이었음(P<0.0001). 제52주 시점에서 UACR의 개선 정도는 두 치료군 사이에서 유사했음.

⑦ 소변 단핵구 화학주성단백-1 : 크레아티닌 비

: 신장 염증의 표지자인 소변 단핵구 화학주성 단백질-1(MCP-1) 배설이 제13주 시점에 프레드니손군에 비해 아바코판군에서 통계적으로 더 많이 감소했으나, 제52주 시점에는 두 치료군 사이에 유사한 감소가 있었음

표 18: 시험 CL010_168 의 소변 단핵구 화학주성단백-1:크레아티닌 비 변화 (ITT 집단)

	Prednisone (N=164)	Avacopan (N=166)	Difference Between Groups[a]
Urinary MCP-1:creatinine ratio (pg/mg) in subjects with renal disease (based on BVAS) at baseline[b]			
Baseline, geometric mean, range (n)	947.8, 160-6525 (n=130)	983.8, 138-6145 (n=127)	
Percent change from baseline to Week 4, LSM±SEM (n)	-22±5.6 (n=124)	-25±5.7 (n=120)	P=0.63
Percent change from baseline to Week 13, LSM±SEM (n)	-52±5.7 (n=120)	-59±5.8 (n=113)	P=0.03
Percent change from baseline to Week 26, LSM±SEM (n)	-64±5.7 (n=117)	-67±5.9 (n=106)	P=0.25
Percent change from baseline to Week 52, LSM±SEM (n)	-71±5.9 (n=108)	-73±6.0 (n=106)	P=0.22

Two-sided P-values with analysis
Based on ratios of geometric means of visit over baseline
ITT = intent-to-treat; LSM = least squares mean; SEM = standard error of mean; BVAS = Birmingham Vasculitis Activity Score; MCP-1 = monocyte chemoattractant protein-1.
Source: CSR CL010_168, Table 14.2.10

⑧ 혈관염 손상 지수(VDI)

: 누적된 장기손상을 평가하는 검증된 도구인 VDI를 측정하였을 때, 베이스라인 시점에서 VDI 평균점수는 아바코판군은 0.66점, 프레드니손군은 0.72점이었고, 52주까지 두 투여군 모두에서 유사한 평균 증가를 보였다(p=0.8660).

표 19: 시험 CL010_168 의 추정 VDI 변화 (ITT 집단)

	Prednisone (N=164)	Avacopan (N=166)	Difference Between Groups[a]
Baseline, mean±SEM (n)	0.72±0.109 (n=163)	0.66±0.120 (n=165)	
Change from baseline to Week 26, LSM±SEM (n)	0.97±0.092 (n=155)	1.06±0.090 (n=161)	P=0.46
Change from baseline to Week 52, LSM±SEM (n)	1.15±0.093 (n=151)	1.17±0.091 (n=150)	P=0.87

[a] Two-sided P-values
ITT = intent-to-treat; LSM = least squares mean; SEM = standard error of mean; VDI = Vasculitis Damage Index.
Source: CSR CL010_168, Table 14.2..11.1a

<안전성>

① 이상사례

아바코판군 시험대상자 164명(98.8%)가 총 1779건의 TEAE를 보고하였다(표 12). 시험자는 TEAE의 최대 중증도를 33명은 경증으로(19.9%), 82명은 중등증으로(49.4%) 그리고 39명은 중증으로(23.5%) 평가하였다(표 9).

프레드니손군 시험대상자 161명(98.2%)은 총 2139건의 TEAE(아바코판군보다 20.2% 더 높음)를 보고하였다. 시험자는 TEAE의 최대 중증도를 34명은 경증으로(20.7%), 68명은 중등증으로(41.5%) 그리고 41명은 중증으로(25.0%) 평가하였다(표 9).

중대한 이상반응은 프레드니손군 시험대상자 74명(45.1%), 그리고 아바코판군 시험대상자 70명(42.2%)에서 보고되었다(표 9).

생명을 위협하는 TEAE는 프레드니손군 시험대상자 14명(8.5%) 그리고 아바코판군 시험대상자 8명(4.8%)에서 관찰되었다. 프레드니손군 시험대상자 4명에게는 생명을 위협하는 림프구 감소증이 있었고 이에 비해 아바코판군에서는 없었다. 프레드니손군 시험대상자 2명에게는 생명을 위협하는 심근 경색이 있었고 이에 비해 아바코판군에서는 1명이었다. 프레드니손군 시험대상자 2명에게는 생명을 위협하는 감염이 있었고 이에 비해 아바코판군에서는 1명이었다. 각 치료군의 시험대상자 3명에게는 생명을 위협하는 ANCA-연관 혈관염-관련 AE가 있었다.

6명의 시험대상자가 시험 중 사망했으며, 이 중 2명(1.2%)은 아바코판군이었고 4명(2.4%)은 프레드니손군이었다. 1건의 추가 사망이 스크리닝 기간 중 발생했다. 아바코판군에서, 사망의 원인은 시험대상자 1명의 경우 GPA였고 다른 시험대상자의 경우 폐렴이었다. 이러한 시험대상자는 사망 시점에 아바코판을 투여받고 있지 않았다. 프레드니손군에서 사망 원인은 설사, 구토, 및 진균 감염(1명), 감염성 흉막 삼출, 원인이 알려지지 않은 사망, 및 급성 심근 경색이었다.

표 9: 시험 CL010_168 의 치료 후 발생한 이상반응에 대한 개요(안전성 집단)

Category	Prednisone (N=164) n (%)	Avacopan (N=166) n (%)
TEAE	161 (98.2)	164 (98.8)
Maximum severity of TEAE		
Mild	34 (20.7)	33 (19.9)
Moderate	68 (41.5)	82 (49.4)
Severe	41 (25.0)	39 (23.5)
Life-threatening	14 (8.5)	8 (4.8)
Death	4 (2.4)	2 (1.2)
SAE	74 (45.1)	70 (42.2)
TEAEs leading to study medication discontinuation	28 (17.1)	27 (16.3)

Source: CSR CL010_168 Table 14.3.1

② 용어 수준별 이상반응

[SOC]

두 치료군 모두 시험대상자 발생률이 가장 큰 TEAE가 있는 SOC는 감염 및 기생충 감염이었으나, 그 발생률은 아바코판군(68.1% vs. 프레드니손군 75.6%)에서 더 낮았다.

아바코판군에서 ≥5% 더 높은 발생률이 있는 SOC는 오로지 각종 위장관 장애였으며, 아바코판군 시험대상자 101명(60.8%)은 223건의 TEAE를, 그리고 프레드니손군 시험대상자 83명(50.6%)은 220건을 보고하였다. 치료군 간 <5% 차이가 있으나 프레드니손군 대비 아바코판군에서 빈도가 >2% 더 높은 기관계 대분류는 간담도 장애, 각종 심장 장애, 및 귀 및 미로 장애였다.

치료군 간 ≥5% 차이가 있으며 프레드니손군 대비 아바코판군에서 발생률이 더 낮은 기관계 대분류는 감염 및 기생충 감염; 전신 장애 및 투여 부위 병태; 피부 및 피하 조직 장애; 호흡기, 흉곽 및 종격 장애; 혈액 및 림프계 장애; 손상, 중독 및 시술 합병증; 각종 정신 장애; 각종 면역계 장애; 각종 눈 장애; 양성, 악성 및 상세 불명의 신생물; 및 각종 내분비 장애

표 11: 시험 CL010_168 의 기관계 대분류별 치료 후 발생한 이상반응(안전성 집단)

System Organ Class	Prednisone (N=164) n (%)	Avacopan (N=166) n (%)
Infections and Infestations	124 (75.6)	113 (68.1)
Gastrointestinal Disorders	83 (50.6)	101 (60.8)
Musculoskeletal and Connective Tissue disorders	93 (56.7)	92 (55.4)
General Disorders and Administrative Site Conditions	87 (53.0)	76 (45.8)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	85 (51.8)	73 (44.0)
Nervous System Disorders	73 (44.5)	71 (42.8)
Investigations	67 (40.9)	69 (41.6)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	80 (48.8)	68 (41.0)
Metabolism and Nutrition Disorders	62 (37.8)	55 (33.1)
Vascular Disorders	48 (29.3)	48 (28.9)
Blood and Lymphatic System Disorders	54 (32.9)	45 (27.1)
Injury, Poisoning and Procedural Complications	48 (29.3)	37 (22.3)
Psychiatric Disorders	44 (26.8)	32 (19.3)
Immune System Disorders	41 (25.0)	30 (18.1)
Renal and Urinary disorders	28 (17.1)	27 (16.3)
Cardiac Disorders	21 (12.8)	26 (15.7)
Eye Disorders	43 (26.2)	25 (15.1)
Ear and Labyrinth Disorders	16 (9.8)	20 (12.0)
Hepatobiliary Disorders	3 (1.8)	10 (6.0)
Reproductive System and Breast Disorders	6 (3.7)	8 (4.8)
Neoplasm Benign Malignant and Unspecified	16 (9.8)	6 (3.6)
Endocrine Disorders	22 (13.4)	5 (3.0)
Surgical and Medical Procedures	0 (0.0)	1 (0.6)
Product Issues	1 (0.6)	0 (0.0)

Source: CSR CL010_168 Table 14.3.1.1.1.

[PT]

전체 TEAE 수는 아바코판군에 비해 프레드니손군에서 약 20% 더 높았고, 프레드니손군 시험대상자 161명(98.2%)은 2139건을 아바코판군 시험대상자 164명(98.8%)은 1779건을 보고하였다.

아바코판군에서 가장 흔히 보고된 TEAE는 오심(시험대상자의 23.5% vs. 프레드니손군 20.7%), 말초 부종(21.1% vs. 24.4%), 및 두통(20.5% vs. 14.0%). 프레드니손군 대비 아바코판에서 시험대상자 발생률이 ≥2% 더 높은 기타 사건에는 구토(15.1% vs. 12.8%), 및 발진(11.4% vs. 7.9%)이 포함되었다. 오심과 구토는 주로 시클로포스파미드 층의 시험대상자에서 보고되었다.

어느 치료군이든 시험대상자의 ≥5%이 보고한 모든 기타 TEAE는 두 치료군 모두 비슷한 발생률로 발생했거나 프레드니손군에서 더 높은 시험대상자 발생률로 발생하였다.
아바코판군 대비 프레드니손군에서 시험대상자 발생률이 ≥2% 더 높은 TEAE는 말초 부종, 관절통, ANCA 양성 혈관염(혈관염 악화), 비인두염, 근 연축, 등허리 통증, 근육통, 발열, 비출혈, 빈혈, 불면증, 고콜레스테롤 혈증, 요로 감염, 탈모, 림프구 감소증, 구인두 통증, 기관지염, 소화 불량, 쿠싱 증후군, 진전, 및 체중 증가였다. 이러한 TEAE중 몇몇은 글루코코르티코이드 사용과 관련 가능성이 있다.
아바코판군(26명[15.7%]에서 30건) 대비 프레드니손군(34명[20.7%]에서 46건)에서 더 높은 ANCA 양성 혈관염(혈관염 악화) 사건 수는 아바코판의 유효성을 뒷받침한다.

표 12: 시험 CL010_168 에서 대표 용어별로 각 그룹 시험대상자의 ≥5%에서 보고된 치료 후 발생한 이상반응(안전성 집단)

Preferred Term	Prednisone (N=164)		Avacopan (N=166)	
	Subjects n (%)	Events n	Subjects n (%)	Events n
Any TEAE	161 (98.2)	2139	164 (98.8)	1779
Nausea	34 (20.7)	46	39 (23.5)	54
Oedema peripheral	40 (24.4)	56	35 (21.1)	39
Headache	23 (14.0)	30	34 (20.5)	43
Arthralgia	36 (22.0)	48	31 (18.7)	42
Hypertension	29 (17.7)	31	30 (18.1)	36
ANCA-positive vasculitis	34 (20.7)	46	26 (15.7)	30
Cough	26 (15.9)	29	26 (15.7)	31
Diarrhoea	24 (14.6)	31	25 (15.1)	33
Nasopharyngitis	30 (18.3)	46	25 (15.1)	38
Vomiting	21 (12.8)	27	25 (15.1)	29
Upper respiratory tract infection	24 (14.6)	33	24 (14.5)	28
Rash	13 (7.9)	17	19 (11.4)	26
Muscle spasms	37 (22.6)	47	18 (10.8)	23
Fatigue	15 (9.1)	15	17 (10.2)	19
Back pain	22 (13.4)	22	16 (9.6)	16
Myalgia	22 (13.4)	25	16 (9.6)	17
Pyrexia	19 (11.6)	25	15 (9.0)	18
Epistaxis	21 (12.8)	30	14 (8.4)	21
Anaemia	18 (11.0)	19	13 (7.8)	13
Insomnia	25 (15.2)	27	13 (7.8)	13
Pain in extremity	13 (7.9)	13	13 (7.8)	13
Hypercholesterolaemia	20 (12.2)	21	12 (7.2)	13
Leukopenia	14 (8.5)	20	12 (7.2)	15
Urinary tract infection	23 (14.0)	33	12 (7.2)	19
Abdominal pain upper	10 (6.1)	13	11 (6.6)	12
Constipation	11 (6.7)	11	11 (6.6)	11
Dizziness	10 (6.1)	10	11 (6.6)	14
Pneumonia	11 (6.7)	11	11 (6.6)	12
Blood creatinine increased	8 (4.9)	10	10 (6.0)	10
Pruritus	10 (6.1)	11	10 (6.0)	15
Sinusitis	12 (7.3)	12	10 (6.0)	10
Paraesthesia	7 (4.3)	8	9 (5.4)	10
Dyspnoea	11 (6.7)	14	8 (4.8)	11
Alopecia	12 (7.3)	12	7 (4.2)	7
Increased tendency to bruise	10 (6.1)	11	7 (4.2)	7
Lymphopenia	18 (11.0)	27	6 (3.6)	7
Oropharyngeal pain	12 (7.3)	12	6 (3.6)	7
Bronchitis	10 (6.1)	11	5 (3.0)	7
Dyspepsia	10 (6.1)	12	5 (3.0)	6
Cushingoid	9 (5.5)	9	3 (1.8)	3
Tremor	10 (6.1)	11	2 (1.2)	2
Weight increased	17 (10.4)	19	1 (0.6)	1

Source: CSR CL010_168 Table 14.3.1.1.2

③ ADR

생물학적 타당성, 작용 기전, 시간 및 임상적 관련성에 기반하여, 큰 비율의 사건들이 ADR로 고려되었다. 요로 및 기회 감염을 나타내는 개별 감염 사건의 검토 결과 교란 요인이 존재하고 제3상 시험의 아바코판 군에서는 더 낮은 빈도를 보였기 때문에 ADR로 간주되지 않는다.

표 14: 제안된 아바코판 약물이상반응

System Organ Class	Very Common (≥ 1/10)	Common (≥ 1/100 to < 1/10)	Uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100)
Infections and Infestations	Upper respiratory tract infection Nasopharyngitis	Pneumonia Rhinitis, Urinary Tract infections, Sinusitis, Bronchitis, Gastroenteritis, Lower respiratory tract infection, cellulitis, herpes zoster, influenza, oral candidiasis, oral herpes, and otitis media	
Blood and Lymphatic System Disorders		Neutropenia	
Nervous System Disorders	Headache		
Gastrointestinal Disorders	Nausea Diarrhoea Vomiting	Abdominal pain upper	
Hepatobiliary Disorders	Liver function test increased[1]		
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders			Angioedema
Investigations	White blood cell count decreased[2]	Blood creatine phosphokinase increased	

④ 사망

제3상 시험 중 7건의 사망이 있었으며, 사망 1건은 스크리닝 기간 중 발생했다. 사망한 시험대상자 6명 중, 2명은 아바코판군이었고 4명은 프레드니손군이었다.

프레드니손군에서 사망한 시험대상자 4명의 경우 사망을 초래한 치료 후 발생한 AE는 다음과 같았다: 설사, 구토, 및 진균 감염; 감염성 흉막 삼출; 원인이 알려지지 않은 사망; 급성 심근 경색.

아바코판군에서 사망한 시험대상자 2명의 경우 사망을 초래한 치료 후 발생한 AE는 GPA와 폐렴이었다. 두 시험대상자 모두 사망 전 아바코판 투여를 중단하였다(제315에 사망한 시험대상자 465-001는 제236일에; 제160일에 사망한 시험대상자 657-001은 제50일에). 아바코판의 악동학 프로파일은 아바코판 혈장 농도가 79일 이후 최대 혈장 농도(Cmax)의 <5%임을 나타내며(CMR_168_Pop_PK2), 따라서 이러한 사망은 아바코판 사용과 관련 가능성이 없다.

표 16: 아바코판 임상시험 프로그램 중 사망한 시험대상자

Subject Number	System Organ Class of TEAE Leading to Death	TEAE Leading to Death (Preferred Term)	Start/Stop Day of TEAE Leading to Death	Study Day of Last Dose of Study Drug	Study Day of Death
Prednisone					
378-009	Gastrointestinal	Diarrhoea	17/34	16	34
	Gastrointestinal	Vomiting	17/34	16	34
	Infections and Infestations	Fungal infection	24/34	16	34
453-004	Infections and Infestations	Infectious pleural infusion	108/108	94	108
468-001	General Disorders and Administration Site Conditions	Death	359/359	319	359
750-007	Cardiac Disorders	Acute myocardial infarction	111/160	113	160
Avacopan					
465-001	Vascular disorders	GPA	297/315	236	315
657-001	Infections and Infestations	Pneumonia	136/160	50	160

Source: CSR CL010_168 Tables 14.3.2.3 and 14.1.2.2

시험의 첫 20주 동안(프레드니손이 프레드니손 대조군에 투여된 기간) 발생한 사망은 3건의 사망이 프레드니손군에서 발생했고(시험대상자 378-009, 453-004, 및 750-007) 1건은 아바코판군이었다(시험대상자 657-001).

제21주부터 제3상 시험 CL010_168 종료 시까지(프레드니손이 프레드니손 대조군에 투여되지 않은 기간) 발생한 사망은 프레드니손군 시험대상자 1명(시험대상자 468-001)과 아바코판군 시험대상자 1명(시험대상자 465-001)이 제21주와 시험 종료 사이에 사망했다.

아바코판 치료 중 또는 아바코판-상응 위약 투여 중 발생한 사망(~90%의 아바코판 혈장 제거를 고려하여 아바코판 또는 상응하는 위약의 마지막 투여 후 + 56일)은 프레드니손군에서는 4건의 사망이 발생했고(시험대상자 378-009, 453-004, 468-001, 및 750-007) 아바코판군에서는 사망이 없었다.

⑤ 중대한 이상반응

총 166건의 SAE가 프레드니손군 시험대상자 74명(45.1%)에서 보고되었으며 116건의 SAE는 아바코판군 시험대상자 70명(42.2%)이 보고하였다(표 17). SOC 및 PT별 중대한 이상반응은 CSR CL010_168 표 14.3.1.3.1 및 14.3.1.3.2에 제시되어 있다. SOC별 가장 흔한 SAE는 감염 및 기생충 감염이었고, 프레드니손군 시험대상자 25명(15.2%)과 아바코판군 시험대상자 22명(13.3%)에서 발생했다. 대부분의 SOC에 대해 SAE 발생률은 아바코판군에 비해 프레드니손군에서 더 높았다. 프레드니손군 대비 아바코판군에서 SAE 발생률이 ≥ 2%인 SOC는 오로지 간담도 장애였다(프레드니손군 1명[0.6%] 대비 아바코판군 6명[3.6%]). 각 치료군 시험대상자의 ≥1%가 보고한 SAE는 표 17에 제시된다.

표 17: 시험 CL010_168에서 각 치료군 시험대상자의 ≥1%에서 발생한 대표 용어별 중대한 치료 후 발생한 이상반응(안전성 집단)

Preferred Term	Prednisone (N=164)		Avacopan (N=166)	
	Subjects n (%)	Events n	Subjects n (%)	Events n
Any SAE	74 (45.1)	166	70 (42.2)	116
ANCA-positive vasculitis	20 (12.2)	25	12 (7.2)	12
Pneumonia	6 (3.7)	6	8 (4.8)	9
GPA	1 (0.6)	1	5 (3.0)	5
Acute kidney injury	1 (0.6)	2	3 (1.8)	3
Urinary tract infection	2 (1.2)	2	3 (1.8)	3
Angina pectoris	0 (0.0)	0	2 (1.2)	2
Cardiac failure	0 (0.0)	0	2 (1.2)	2
Device-related infection	0 (0.0)	0	2 (1.2)	2
Drug hypersensitivity	2 (1.2)	3	2 (1.2)	2
Hepatic enzyme increased	3 (1.8)	3	2 (1.2)	2
Hepatic function abnormal	0 (0.0)	0	2 (1.2)	2
Hyperglycaemia	1 (0.6)	1	2 (1.2)	2
Influenza	1 (0.6)	1	2 (1.2)	2
Pyrexia	3 (1.8)	3	2 (1.2)	3
Acute myocardial infarction	2 (1.2)	2	1 (0.6)	1
Agranulocytosis	2 (1.2)	2	1 (0.6)	1
Blood creatinine increased	2 (1.2)	2	1 (0.6)	1
Lymphopenia	3 (1.8)	3	1 (0.6)	1
Pulmonary alveolar haemorrhage	2 (1.2)	2	1 (0.6)	1
Anaemia	2 (1.2)	2	0 (0.0)	0
Dehydration	2 (1.2)	2	0 (0.0)	0
Diarrhoea	3 (1.8)	3	0 (0.0)	0
Epistaxis	2 (1.2)	2	0 (0.0)	0
Glomerulonephritis	2 (1.2)	2	0 (0.0)	0
Herpes zoster	2 (1.2)	2	0 (0.0)	0
Infectious pleural effusion	2 (1.2)	2	0 (0.0)	0
Large intestine polyp	2 (1.2)	2	0 (0.0)	0
MPA	2 (1.2)	2	0 (0.0)	0
Mononeuropathy multiplex	2 (1.2)	2	0 (0.0)	0
Neutropenia	2 (1.2)	2	0 (0.0)	0
Pneumonia bacterial	2 (1.2)	2	0 (0.0)	0
Prostate cancer	2 (1.2)	2	0 (0.0)	0
Pulmonary embolism	3 (1.8)	3	0 (0.0)	0
Respiratory syncytial virus infection	2 (1.2)	2	0 (0.0)	0
Thrombocytopenia	2 (1.2)	2	0 (0.0)	0
Vomiting	2 (1.2)	2	0 (0.0)	0

Source: CSR CL010_168 Table 14.3.1.3.2

시험 CL010_168에서 아바코판 치료 및 아바코판-상응 위약으로 발생한(~90%의 아바코판 혈장 제거를 고려하여 아바코판 또는 상응하는 위약의 마지막 투여 후 + 56일) 모든 SAE의 전체 시험대상자 발생률은 프레드니손군에서 164명 중 74명(45.1%)이었고 아바코판군에서는 166명 중 68명(41.0%)이었다. SOC별 SAE의 분포는 전체 시험 대비 치료 중 기간과 비슷했다.

치료 중 기간에 발생하였고 시클로포스파미드 또는 리툭시맙 배경 치료에 따른 모든 SAE에 대하여 SOC별 SAE의 분포는 전체 시험과 비교하여 치료 중 분석에 대해 비슷했다(CSR CL010_168 표 14.3.1.3.1). 중대한 감염의 시험대상자 발생률은 전체 시험에 대해 보인 것과 같이, 치료 중 기간 동안 두 치료군 모두에 대해 리툭시맙 계층에 비해 시클로포스파미드에서 더 높았다.

치료 중 기간 동안 발생하였고 시험자에 의해 아바코판/위약과 관련 가능성이 있는 것으로 간주된 모든

SAE는 아바코판-관련 SAE의 전체 시험대상자 발생률은 프레드니손군에서 164명 중 25명(15.2%)이었고 아바코판군에서 166명 중 20명(12.0%)이었다. SOC별 SAE의 분포는 치료 중 기간과 전체 시험에 대해 동일했다.
치료 중 기간 동안 발생하였고 시험자에 의해 프레드니손/위약과 관련 가능성이 있는 것으로 간주된 모든 SAE는 프레드니손-관련 SAE의 전체 시험대상자 발생률은 프레드니손군에서 164명 중 24명(14.6%)이었고 아바코판군에서 166명 중 11명(6.6%)이었다. SOC별 SAE의 분포는 시험의 치료 중 기간과 전체 시험에 대해 동일했다.

⑥ 기타 유의한 이상사례

치료 중단을 초래한 이상사례

시험약 중단을 초래한 TEAE의 발생률은 치료군 간에 비슷했다. 하지만, 시험약 중단을 초래한 간담도 장애의 발생률은 166명 중 5명(3.0%)이었고 이에 비해 프레드니손군에서는 없었다(0.0%).
아바코판군에서만 보고되었고 임상적으로 중요한 것으로 간주되었던 시험약 중단을 초래한 기타 TEAE가 개별 시험대상자에서 발생하였고, 이는 다음과 같이 구성되었다: **혈관 부종 및 약물 발진, 혈중 크레아틴 인산 활성 효소 증가, 그리고 발열성 호중구 감소증 및 WBC 수 감소**
2건의 잠복 결핵이 아바코판군에서 보고되었고 제7일에 두 시험대상자 모두 시험약을 중지하였다(시험대상자 812-002 및 904-003); 스크리닝 결과 시험 제외 기준 13을 위반한 감염이 확인되었다.
시험약 중단을 초래한 혈액 및 림프계 장애 사건의 시험대상자 발생률은 프레드니손군에서 더 높았다(6명[3.7%] vs. 아바코판군 2명[1.2%]). 중단을 초래했고 프레드니손군에서만 보고되었던 이러한 SOC 내의 개별 TEAE는 림프구 감소증(3명), 혈소판 감소증(2명), 및 빈혈과 백혈구 감소증(각각 1명)이었다.
급성 심근 경색은 프레드니손군 시험대상자 2명과 아바코판군 0명에 대해 시험약 중단을 초래하였다.

20주까지 발생한 이상반응으로 인한 시험약 중단

프레드니손군 시험대상자 164명 중 19명(11.6%) 및 아바코판군 시험대상자 166명 중 22명(13.3%)이었다. SOC별 시험약 중단 사건의 분포는 시험의 첫 20주와 전체 시험에 대해 비슷했다.

20주~시험종료시까지 발생한 이상반응으로 인한 시험약 중단

프레드니손군 시험대상자 164명 중 9명(5.5%) 및 아바코판군 시험대상자 166명 중 5명(3.0%)이었다. 간담도, 심장, 신장 및 요로, 위장관, 대사 및 영양, 신경계, 혈관, 또는 각종 눈 장애의 결과로 이 기간 동안 시험약을 중단한 시험대상자는 없었다.

치료중 발생한 이상반응으로 인한 시험약 중단

프레드니손군 시험대상자 164명 중 28명(17.1%) 및 아바코판군 시험대상자 166명 중 27명(16.3%)이었다. SOC별 시험약 중단 사건의 분포는 치료 중 기간과 전체 시험에 대해 동일했다

표 19: 시험 CL010_168 의 기관계 대분류 및 대표 용어별 시험약 중단을 초래한 치료 후 발생한 이상반응(안전성 집단)

System Organ Class Preferred Term	Prednisone (N=164) n (%)	Avacopan (N=166) n (%)
Any TEAE leading to discontinuation of study medication	28 (17.1)	27 (16.3)
Hepatobiliary Disorders	0 (0.0)	5 (3.0)
Hepatic Function Abnormal	0 (0.0)	3 (1.8)
Hepatitis	0 (0.0)	1 (0.6)
Hepatitis Cholestatic	0 (0.0)	1 (0.6)
Hepatocellular Injury	0 (0.0)	1 (0.6)
Immune System Disorders	8 (4.9)	5 (3.0)
ANCA-Positive Vasculitis	8 (4.9)	4 (2.4)
Drug Hypersensitivity	0 (0.0)	1 (0.6)
Infections and Infestations	5 (3.0)	4 (2.4)
Latent Tuberculosis	0 (0.0)	2 (1.2)
Conjunctivitis	0 (0.0)	1 (0.6)
Pneumonia	0 (0.0)	1 (0.6)
Sepsis	1 (0.6)	1 (0.6)
Fungal Infection	1 (0.6)	0 (0.0)
Infectious Pleural Effusion	1 (0.6)	0 (0.0)
Laryngitis	1 (0.6)	0 (0.0)
Pneumonia Cytomegaloviral	1 (0.6)	0 (0.0)
Tracheitis	1 (0.6)	0 (0.0)
Investigations	2 (1.2)	4 (2.4)
Blood Creatine Phosphokinase Increased	0 (0.0)	1 (0.6)
Hepatic Enzyme Increased	2 (1.2)	1 (0.6)
Liver Function Test Increased	0 (0.0)	1 (0.6)
WBC Count Decreased	0 (0.0)	1 (0.6)
Blood And Lymphatic System Disorders	6 (3.7)	2 (1.2)
Febrile Neutropenia	0 (0.0)	1 (0.6)
Neutropenia	0 (0.0)	1 (0.6)
Anaemia	1 (0.6)	0 (0.0)
Leukopenia	1 (0.6)	0 (0.0)
Lymphopenia	3 (1.8)	0 (0.0)
Thrombocytopenia	2 (1.2)	0 (0.0)
Cardiac Disorders	2 (1.2)	2 (1.2)
Angina Pectoris	0 (0.0)	1 (0.6)
Tachycardia	0 (0.0)	1 (0.6)
Acute Myocardial Infarction	2 (1.2)	0 (0.0)

System Organ Class Preferred Term	Prednisone (N=164) n (%)	Avacopan (N=166) n (%)
Renal And Urinary Disorders	1 (0.6)	2 (1.2)
Acute Kidney Injury	0 (0.0)	1 (0.6)
Dysuria	0 (0.0)	1 (0.6)
Glomerulonephritis	1 (0.6)	0 (0.0)
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	3 (1.8)	2 (1.2)
Angioedema	0 (0.0)	1 (0.6)
Drug Eruption	0 (0.0)	1 (0.6)
Urticaria	0 (0.0)	1 (0.6)
Purpura	1 (0.6)	0 (0.0)
Rash Generalised	1 (0.6)	0 (0.0)
Skin Ulcer	1 (0.6)	0 (0.0)
Gastrointestinal Disorders	2 (1.2)	1 (0.6)
Nausea	0 (0.0)	1 (0.6)
Vomiting	0 (0.0)	1 (0.6)
Enterocolitis	1 (0.6)	0 (0.0)
Small Intestinal Haemorrhage	1 (0.6)	0 (0.0)
General Disorders and Administration Site Conditions	0 (0.0)	1 (0.6)
Pyrexia	0 (0.0)	1 (0.6)
Metabolism and Nutrition Disorders	0 (0.0)	1 (0.6)
Hyperglycaemia	0 (0.0)	1 (0.6)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	1 (0.6)	1 (0.6)
Arthralgia	1 (0.6)	1 (0.6)
Nervous System Disorders	0 (0.0)	1 (0.6)
Headache	0 (0.0)	1 (0.6)
Vascular Disorders	0 (0.0)	1 (0.6)
GPA	0 (0.0)	1 (0.6)
Eye Disorders	1 (0.6)	0 (0.0)
Retinal Vasculitis	1 (0.6)	0 (0.0)
Scleritis	1 (0.6)	0 (0.0)
Psychiatric Disorders	2 (1.2)	0 (0.0)
Anxiety	1 (0.6)	0 (0.0)
Confusional State	1 (0.6)	0 (0.0)
Major Depression	1 (0.6)	0 (0.0)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	1 (0.6)	0 (0.0)
Haemoptysis	1 (0.6)	0 (0.0)

Source: CSR CL010_168 Table 14.3.1.8

⑥ 특별 관심대상 이상사례: 감염, 간기능 검사수치, 백혈구(호중구 또는 림프구) 감소증, 과민성/혈관부종

- **감염**
  - 프레드니손 군에 비해 아바코판군에서 감염 발생률이 낮았다. 이러한 차이는 특히 하기도 및 상기도(세균성 및 바이러스성 모두) 감염과 요로 감염에 대해 특히 뚜렷했으며, 두 가지 모두 다른 임상시험과 실제(real world) 진료에서 확인된 높은 감염 위험의 주요 원인에 해당한다.

표 20: 시험 CL010_168 에서 치료 후 발생한 감염의 발생률(안전성 집단)

Category	Prednisone (N=164) n (%)	Avacopan (N=166) n (%)
Any treatment-emergent infection	124 (75.6) 291 events	113 (68.1) 233 events
Any serious treatment-emergent infection	25 (15.2) 31 events	22 (13.3) 25 events
Any severe treatment-emergent infection	10 (6.1)	12 (7.2)
Any treatment-emergent infection leading to study withdrawal	5 (3.0)	4 (2.4)
Any life-threatening treatment-emergent infection	2 (1.2)	1 (0.6)
Any treatment-emergent infection leading to death	2 (1.2)	1 (0.6)
Most common infection TEAEs (≥3% in any treatment group)		
Nasopharyngitis	30 (18.3)	25 (15.1)
Upper respiratory tract infection	24 (14.6)	24 (14.5)
Urinary tract infection	23 (14.0)	12 (7.2)
Pneumonia	11 (6.7)	11 (6.6)
Sinusitis	12 (7.3)	10 (6.0)
Bronchitis	10 (6.1)	5 (3.0)
Gastroenteritis	1 (0.6)	5 (3.0)
Lower respiratory tract infection	8 (4.9)	5 (3.0)
Rhinitis	2 (1.2)	5 (3.0)
Herpes zoster	6 (3.7)	4 (2.4)
Influenza	8 (4.9)	4 (2.4)
Oral candidiasis	7 (4.3)	4 (2.4)
Oral herpes	6 (3.7)	4 (2.4)
Viral upper respiratory tract infection	5 (3.0)	4 (2.4)
Viral infection	5 (3.0)	2 (1.2)
Most common serious infection TEAEs (≥1% in any treatment group)		
Pneumonia	6 (3.7)	8 (4.8)
Urinary tract infection	2 (1.2)	3 (1.8)
Device-related infection	0 (0)	2 (1.2)
Influenza	1 (0.6)	2 (1.2)
Herpes zoster	2 (1.2)	0 (0)
Infectious pleural effusion	2 (1.2)	0 (0)
Pneumonia bacterial	2 (1.2)	0 (0)
Respiratory syncytial virus infection	2 (1.2)	0 (0)

Source: CSR CL010_168 Tables 14.3.1.9, 14.3.1.3.1, and 14.3.2.4.1

- 두 치료군 모두 **가장 흔한 감염은 비인두염**이었다(프레드니손군 30명[18.3%] 및 아바코판군 25명[15.1%]). 요로 감염, 기관지염, 및 인플루엔자는 아바코판군에 비해 프레드니손에서 더 흔한(≥2% 차이) 것으로 나타났다. **위장염은 프레드니손군에 비해 아바코판군에서 더 흔히(≥2% 차이) 관찰되었다. 폐렴 PT의 발생률은 2가지 그룹에 대해 비슷했다**; 하지만, 폐렴, 세균성 폐렴, 비정형 폐렴, 거대세포바이러스 폐렴, 헤모필루스 폐렴, 및 하기도 감염 증례들을 통합했을 때, 그 빈도는 프레드니손군 시험대상자 22명(13.4%) 및 아바코판군 시험대상자 18명(10.8%)이었다
- **치료 관련 감염**: 상기도 감염 및 비염의 치료-관련 사건은 프레드니손군 대비 아바코판군에서 더 흔했다. 아바코판군의 감염 가능성은, 리툭시맙과 시클로포스파미드와 함께 배경 치료의 맥락에서 고려되어야 한다.

- **중대한 감염**: 프레드니손군 31건, 25명(15.2%), 아바코판군 25건, 22명(13.3%), 중대한 폐렴, 헤모필루스 폐렴, 하기도 감염, 세균성 폐렴, 또는 거대세포바이러스 폐렴은 프레드니손군 시험대상자 9명(5.5%) 및 아바코판군 시험대상자 9명(5.4%)
- **중대한 기회감염**: 프레드니손군 11명(6.7%), 아바코판군 6명(3.6%)
- 프레드니손군 2명이 감염성 흉막삼출 보고
- 3명이 감염으로 인해 사망했는데 2명은 프레드니손군(흉막농흉/거대세포바이러스 폐렴 1명, 전신 진균 감염(패혈증) 1명), 아바코판군(기관지폐렴/아스페르길루스 중복감염 1명)

- **간기능 매개변수 검사 평가**: 약물-유발 간 손상, 간 기능 이상, 간세포 손상, ALT 증가, AST 증가, 혈중 빌리루빈 증가, 혈중 비결합 빌리루빈 증가, 간 효소 증가, 간 기능 검사 이상, 간 기능 검사 증가, 아미노전이효소 증가, 및 담즙정체성 간염.
  - 간기능 매개변수 검사 이상반응: 프레드니손 시험대상자 19명(11.6%)과 아바코판군 시험대상자 22명(13.3%)에게 시험 중 간 검사 AE가 있었다. 프레드니손군 시험대상자 5명(3.0%) 및 아바코판군 시험대상자 9명(5.4%)의 경우 간 검사 이상으로 인해 시험약을 일시 중지하거나 영구 중단하였다.
  - 중대한 간기능 매개변수 검사 이상반응: **간 기능 SAE는 프레드니손 시험대사자 6명(3.7%) 및 아바코판군 시험대사자 9명(5.4%)에서 보고**되었다. 각 치료군에서 시험대상자 1명에게 베이스라인에 간 기능 검사 상승 소견이 있었다. 아바코판군 시험대상자 429-004는 시험약 일시 중지를 초래한 간세포 손상(간세포용해) SAE가 있었다; 아바코판 재투여(re-challenge) 후에는 간 효소의 유의한 증가가 있었다. 재투여 시점에, 시험대상자의 ALT, 알칼리성 인산분해효소 및 감마글루타밀 전이효소 수치는 감소했지만 베이스라인으로 회복하지 않았고 유의하게 상승된 상태로 남아있었다. 이 사건으로 인해 시험약은 영구 중단되었다.
  - 시험약은 프레드니손군 간 기능 검사 SAE 증례 6건 중 3건 및 아바코판군 증례 9건 중 6건에서 일시 중지 또는 중단되었다. 모든 사건은 해결되었다.
- **호중구 또는 림프구 감소증**
  - 프레드니손군 시험대상자 39명(23.8%)과 아바코판군 시험대상자 31명(18.7%)은 낮은 WBC 수와 연관된 TEAE가 있었다.
  - 림프구 감소증은 프레드니손군 시험대상자 18명(11.0%)과 아바코판군 시험대상자 6명(3.6%)에 대해 보고되었다; 림프구 수 감소는 프레드니손군 시험대상자 2명(1.2%)과 아바코판군 시험대상자 3명(1.8%)에 대해 보고되었다;
  - 호중구 감소증은 각 치료군의 시험대상자 4명(2.4%)에서 보고되었으며, 발열성 호중구 감소증은 각 그룹의 시험대상자 1명(0.6%), 호중구 수 감소는 프레드니손군 시험대상자 1명(0.6%)과 아바코판군 시험대상자 3명(1.8%)이었다. 호중구 감소성 패혈증 증례 1건은 아바코판군에서 보고되었으며 시험대상자 757-001에게 제59일에 해당 사건이 있었다; 호중구 수는 제50일에 $1.4x10^3/\mu L$였으며 시험대상자는 정맥 내 항생제를 투여받고 회복되었다. 시험약은 일시 중지되지 않았고, 해당 사건은 시험자에 의해 아바코판 치료와 관련된 것으로 간주되지 않았다.
  - 프레드니손군 시험대상자 총 8명(4.9%)에게 호중구 감소증 또는 림프구 감소증의 중대한 TEAE가 있었으며 이에 비해 아바코판군에서는 4명(2.4%)이었다.
  - 요약하면, 아바코판군 대비 프레드니손군에서 낮은 WBC 수와 연관된 TEAE 및 SAE의 발생률이 더 높았다; 4등급 림프구 감소증과 4등급 호중구 감소증은 프레드니손군에서 더 흔히 관측되었다.
- **과민성/혈관부종**
  - 프레드니손군 시험대상자 70명(42.7%) 및 아바코판군 시험대상자 68명(41.0%)에게 과민성 TEAE가 있었다.
  - 과민성 SMQ로 분류된 대부분의 TEAE는 피부 및 피하 조직 장애 SOC에서 발생했으며, 발생률은 프레드니손군 33.5% 및 아바코판군 30.7%였다. 발진(상세 불명)은 프레드니손군 13 명(7.9%) 및 아바코판군 19명(11.4%)에서 보고된 가장 흔한 TEAE였다. 피부 발진을 나타내는 모든 SMQ 과민성 용어를 포함한

분석에서 제2상 및 제3상 시험의 전체 시험대상자 발생률은 아바코판군 21.5% 및 프레드니손군 22.7%였다(ISS 표 17.1). 따라서, 발진은 아바코판의 잠재적인 ADR로 간주되지 않았다.

- **혈관 부종 증례 2건이 아바코판군에서 보고되었으며 프레드니손군에서는 없었다.**
- 약물 발진 TEAE 2건은 각 치료군에서 보고되었다; 각 그룹의 증례 1건은 다른 약물로 인해 유발된 것으로 나타났다(프레드니손군 시험대상자 379-001에서는 트리메토프림을 동반한 설파메톡사졸; 아바코판군 시험대상자 904-003에서는 아자티오프린). **아바코판군 시험대상자 1명(시험대상자 435-002)은 약물 발진 TEAE로 인해 시험약을 중단하였다**. 4건의 약물-발진 사건은 모두 경증으로 분류되었고 해결되었다.
- **SAE 2건**은 피부 및 피하 조직 장애 SOC에서 보고되었다: **아바코판군 시험대상자 104-002에서는 혈관 부종 사건,** 그리고 시험대상자 600-002에서는 아바코판 과민성으로 인한 것으로 간주되지 않는 피부 괴사(이차적인 자색반 감염으로 인한 왼쪽 발의 괴사성 궤양).
- 프레드니손군 시험대상자 3명과 아바코판군 시험대상자 6명에게는 과민성 SMQ로 분류된 SAE가 있었다. 아바코판군 시험대상자 2명만 실제 과민성 반응이 있는 것으로 나타났다: 혈관 부종 SAE를 동반한 시험대상자 104-002; 및 시험중 5건의 알레르기 사건을 경험한 시험대상자 657-001로, 모두 시클로포스파미드, IV 철분, 메스나, 트리메토프림/설파메톡사졸, 푸로세미드, 철분, 돔페리돈, 메로페넴, 이트라코나졸, 암로디핀, 세벨라머 탄산염 및 탄산수소 나트륨을 포함한 다른 약물들에 기인한 것이었다. **의심되는 원인 약물을 모두 제거했지만 아바코판만을 투여받는 동안 시험대상자는 계속 소양증, 발진, 및 부종을 경험하였다.** 아바코판은 제50일에 중지되었고, 시험대상자는 아자티오프린과 글루코코르티코이드를 시작하였으며, 사건은 제51일에 해결되었다. 알레르기 검사 결과는 확인할 수 없었다.
- 아바코판군의 다른 4명의 시험대상자에게는 과민성 SAE가 있었고 이는 실제 아바코판-관련 과민성 반응이라기보다 간질성 폐 질환(시험대상자 378-001), 피부 괴사(시험대상자 600-002), 아토바쿠온에 대한 과민성(시험대상자 701-002), 및 감염에 이차적인 것일 가능성이 있는 천식(시험대상자 804-001)인 것으로 나타났다.

⑦ 유해-효과, 용량-반응 정보에 대한 분석

• ANCA-연관 혈관염 임상시험에서의 용량 반응

- 아바코판 단회 투여 후 TEAE의 시험대상자 발생률은 1 mg 용량에서 60%, 3 mg에서 50%, 10 mg에서 16.7%, 30 mg에서 50%, 및 100 mg에서 33.3%였다. 아바코판 반복 투여 후 TEAE의 시험대상자 발생률은 매일 1 mg에서 60%, 매일 3 mg에서 33.3%, 매일 10 mg에서 83.3%, 30 mg 1일 2회에서 66.7%, 및 50 mg 1일 2회에서 50.0%였다. 이러한 소견은 단회 또는 반복 투여와 뚜렷한 아바코판 용량 관계가 없음을 나타내었다
- 제1상 시험 CCX1101은 80명의 건강한 자원자를 등록하였고, 이중 64명은 1회 이상 아바코판을 투여받았다. 5명의 시험대상자가 시험 중 TEAE를 경험했으며 여기에는 설사 (30 mg 1일 2회 2명), 위장염 (10 mg 단회 투여), 발진 (30 mg 1일 2회), 및 두통(30 mg 단회 투여)이 있었다. 이러한 사건에 대하여 아바코판 용량 관계는 뚜렷하지 않았다
- ANCA-연관 혈관염이 있는 환자에서의 시험에서는, 10 mg 및 30 mg 아바코판 1일 2회의 용량 요법이 투여되었다. 두 용량을 모두 사용한 시험에서, TEAE의 전체 시험대상자 발생률은 **10 mg에서 92.3%였고 30 mg 그룹에서 93.8%였다.** 전신 장애 및 투여 부위 병태(50.0% vs. 10 mg 그룹에서 38.5%) 및 근골격 및 결합 조직(43.8% vs. 23.1%), 피부 및 피하 조직(43.8% vs. 23.1%), 심장(25% vs. 0%), 눈(18.8% vs.7.7%), 및 내분비(6.3% vs. 0%) 장애의 경우 30 mg 용량으로 더 높은 TEAE 시험대상자 발생률(≥5%, SOC별) 을 보였다.
- 근골격 및 결합 조직 장애 사건들 중, 시험대상자 발생률의 차이는 근육통(30 mg 그룹 3명 대 10 mg 그룹 1명), 관절통(2명 대 0명), 및 등허리 통증 (30 mg 그룹 2명 대 0명) TEAE로 인한 것으로 나타났다(CSR CL003_168 표 14.3.1.4). 다른 SOC의 경우, PT별 TEAE는 전반적으로 시험대상자 1명 또는 2명

에서 발생했으며, 이는 용량-반응 효과의 추가적인 분석을 어렵게 했다.

- 이러한 결과에 기반하여, 아바코판으로 발생한 **TEAE에 대하여 임상적으로 유의한 용량-반응 관계는 규명되지 않았다.**

⑧ 활력징후, 신체검사 소견 및 기타 관측

- 활력징후에서 임상적으로 의미있는 변화는 없었으며 혈압, 맥박수, 및 체온에서 베이스라인 대비 변화는 시험 CL010_168에서 두 치료군에 대해 전반적으로 비슷했다. 아바코판은 혈역학적 매개변수에 미치는 뚜렷한 효과를 나타내지 않았다. 체중과 체질량 지수 (BMI)는 아바코판군에 비해 프레드니손에서 더 많이 증가하는 것으로 나타났으며, 이는 이러한 매개변수에 미치는 글루코코르티코이드의 유해한 효과과 일치한다.
- 심전도: 아바코판이 QTc 간격에 영향을 미치지 않음
- 신장 생검 자료: 활동성 신장 질환의 개선은 두 치료군 모두에서 관측되었다.

⑨ 특수집단

<내인성 요인> 성별, 연령, 인종, 신장 기능(eGFR), ANCA 상태(MPO vs. PR3 양성), 혈관염 단계(새로 진단됨 vs. 재발), 혈관염 유형(GPA vs. MPA), 및 간 기능

- 흔하게 보고된 TEAE는 연령, 성별과 무관하게 비슷하였으며, 감염발생률은 두 치료군 모두 연령이 증가함에 따라 증가하였다.
- 인종은 백인과 비백인 시험대상자 간 표본수 차이로 인해 제한적이었다.
- eGFR 층 전반에 걸친 TEAE 발생률의 추세는 대부분의 SOC에서 두 치료군 모두 비슷했다. 이러한 추세와 연관된 사건은 신장 기능 장애와 일치했다.
- ANCA 상태에 따른 PT별 TEAE의 경우, 대부분의 TEAE의 발생률은 아바코판군에서 ANCA 층간에 비슷했고 층 간에 차이가 있었던 경우, 프레드니손군에서 또한 비슷한 차이가 관측되었다. 아바코판군에서는 층 간 차이가 관측되었지만 프레드니손군에서는 비슷한 차이가 없었던 PT의 경우, 차이에 대한 생물학적 근거는 명확하지 않았다. 아바코판군에서는 항 MPO 양성과 항 PR3 양성 시험대상자 간에 ≥5% 차이가 있었다.
- SOC, PT 및 베이스라인에 혈관염 상태(새로 진단됨 vs. 재발)에 따른 TEAE 발생률의 비교는 이러한 하위군 간의 표본 수 차이로 인해 제한적이었으며, 시험대상자의 약 70%가 베이스라인에 새롭게 진단되었다. 대부분의 SOC는 비슷한 TEAE 분포가 있었다. 두 층에 대해 두 치료군의 TEAE 발생률에서 관측된 차이에 대하여 명백한 생물학적 근거가 있는 것으로 나타나지 않았다.
- 혈관염 유형(GPA vs. MPA)에 따른 TEAE는 비슷하였다. 두 층에 대해 치료군 간 관측된 차이에 대하여 명백한 생물학적 근거가 있는 것으로 나타나지 않았다.
- 간기능에 따른 치료 후 발생한 이상반응은 베이스라인에 ALT/AST/빌리루빈 상태에 따른 TEAE 발생률의 비교는 하위군 간의 표본 수 차이로 인해 제한적이었고, 두 치료군 모두 시험대상자의 ≥87%가 베이스라인에 ALT, AST, 및 빌리루빈 수치가 정상이었다.

<외인성 요인>

- 배경 면역억제 요법에 따라 대부분의 SOC에서 TEAE 발생률은 두 치료군 모두 리툭시맙층에 비해 시클로포스파미드에서 더 높게 나타났다. 아바코판군의 배경 요법 층에 대하여 대부분의 SOC는 비슷한 TEAE 발생률을 보였고 또는 층 간에 차이가 있었던 경우, 프레드니손군에서 동일한 추세가 관측되었다. 요약하면, 대부분의 TEAE는 두 치료군 모두 시클로포스파미드 층에서 더 흔히 발생했다. 층 간 차이가 아바코판군에서는 관측되었지만 프레드니손군에서는 관측되지 않은 PT의 경우, 생물학적 근거는 명백하지 않았다.

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

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

○ 시험 CL002_168

- 시험 디자인

• 유럽 11개국에서 수행된 전향적, 무작위, 이중 눈가림, 이중 위약, 위약 대조 임상시험.

• 본 임상시험은 활동성 ANCA 연관 혈관염 환자 67명을 대상으로 치료 시에 **경구 글루코코르티코이드(프레드니손)을 줄이거나 제거하는 조건에서 아바코판의 유효성과 안전성을 평가함.**

• 혈관염 전문가들은 아바코판이 글루코코르티코이드 테이퍼링을 대체할 수 있다는 임상적 증거 없이는 경구 글루코코르티코이드의 테이퍼링을 단순히 아바코판으로 대체할 수 없기 때문에, 2상 연구에서 글루코코르티코이드 용량을 단계적으로 줄일 것을 권장했음.

• 3개의 step으로 구성되어 있으며 Step 1, 2는 별도의 보고서로 제출함(미제출)

Step 1 (N=12): CCX168군: 2/3용량 프레드니손 vs 위약군: 온전한 용량의 프레드니손

Step 2 (N=14): CCX168군: 프레드니손 미투여 vs 위약군: 온전한 용량의 프레드니손

Step 3 (N=41): 치료군은 세가지로 구성됨:

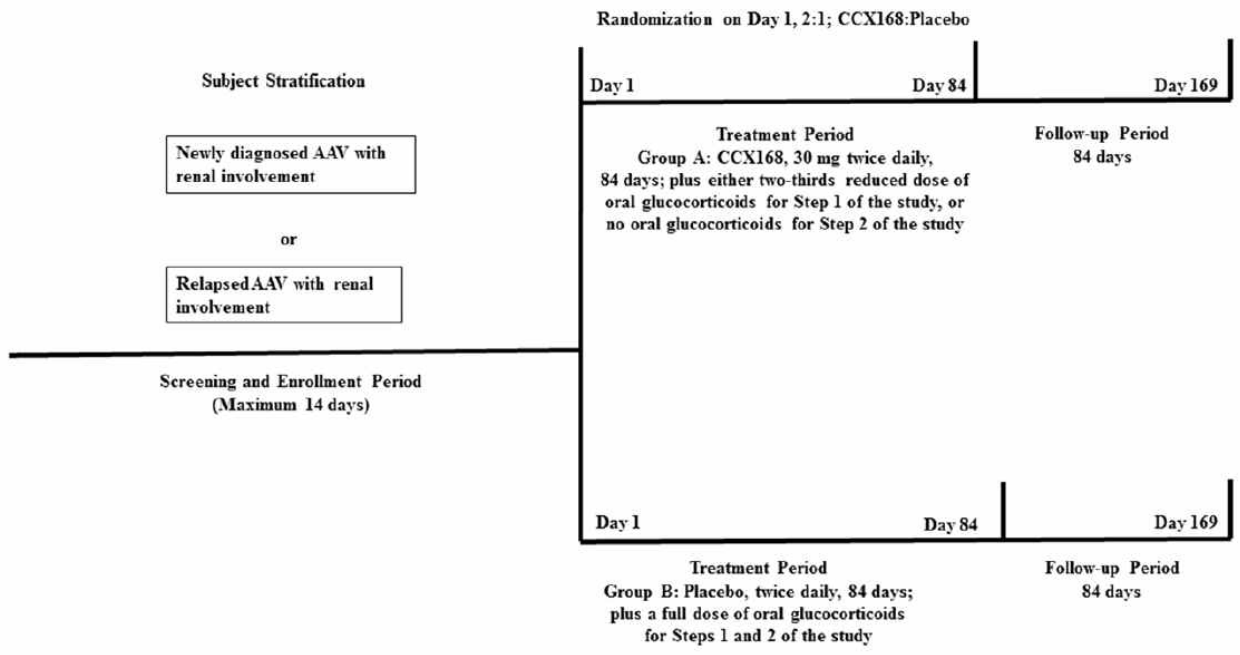
[1)]완전한 용량 프레드니손군은 60mg을 시작 용량으로 하여 21주 투여 용량이 0이 될 때까지 1일 1회 프레드니손을 투여;

[2)]아바코판과 저용량 프레드니손군은 20mg을 시작 용량으로 하여 21주 투여 용량이 0이 될 때까지 1일 1회 프레드니손과 12주 동안 1일 2회 30mg 아바코판을 투여;

[3)]아바코판과 프레드니손 비투여군은 1일 2회 30mg 아바코판을 투여.

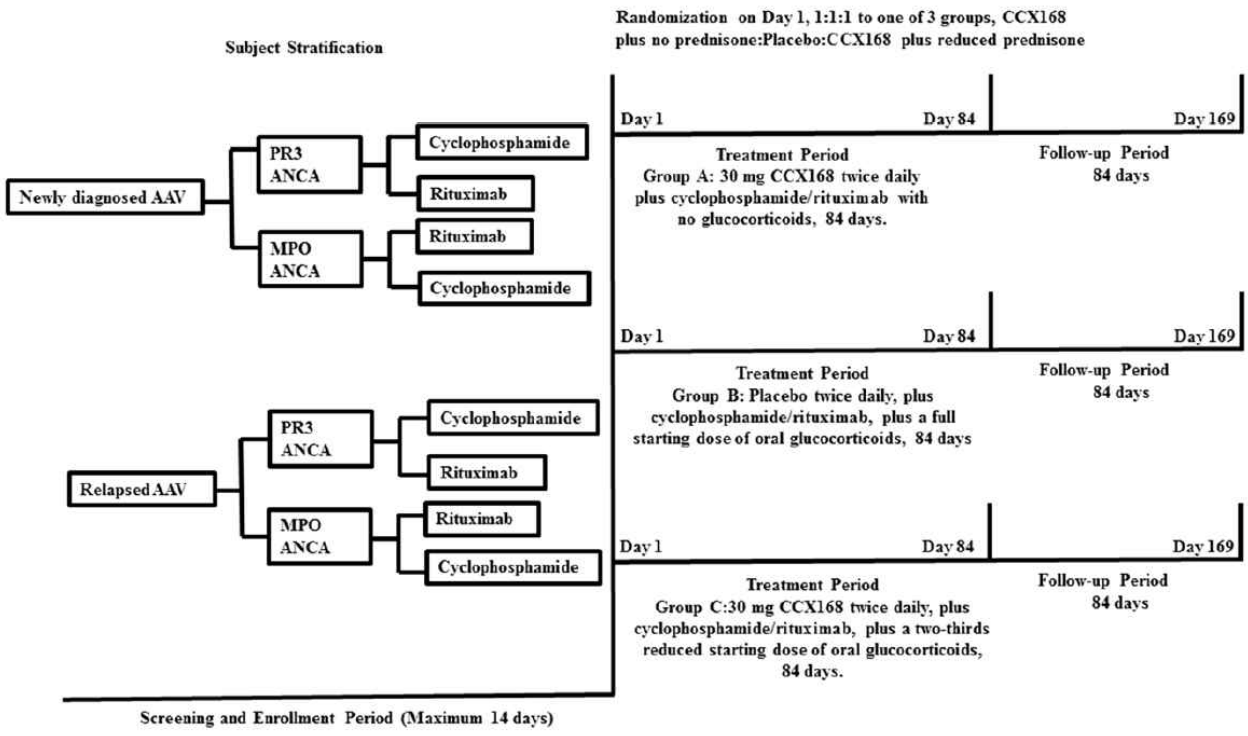
또한, 모든 투여군은 시클로포스파미드 15mg/kg(최대 1.2g까지) 2주에서 4주마다 1회 정맥 투여 또는 리툭시맙 375mg/m2 4주 동안 1주 1회 정맥투여의 표준치료를 받음.

Figure 1. Study Design for Steps 1 and 2



AAV = ANCA-associated vasculitis; ANCA = anti-neutrophil cytoplasmic antibody.
Source: Study Protocol version 4.0 (Appendix 16.1.1)

Figure 2. Study Design for Step 3



- 유효성 결과

• 일차 평가변수: 두 아바코판 치료군 모두 제12주 시점에 BVAS 반응 면에서 프레드니손군에 대해 통계적으로 비열등성을 만족하였음

표 24: 시험 CL002_168 의 제 12 주 버밍엄 혈관염 활동 점수 응답 (ITT 집단 및 모든 무작위배정 시험대상자)

	Full-Dose Prednisone Control	Avacopan + LowDose Prednisone	Avacopan + No Prednisone	All Avacopan
ITT population				
N	20	22	21	43
BVAS response, n (%)	14 (70.0)	19 (86.4)	17 (81.0)	36 (83.7)
Difference in percentage vs. control	-	16.4	11.0	13.7
Two-sided 90% CI for the difference, avacopan minus control	-	-4.3, 37.1	-11.0, 32.9	-5.5, 33.0
Non-inferiority P-value for avacopan vs. control	-	0.0019	0.0102	0.0020
Superiority P-value for avacopan vs. control	-	0.0969	0.2061	0.1203
All randomised subjects				
N	23	22	22	44
BVAS response, n (%)	14 (60.9)	19 (86.4)	17 (77.3)	36 (81.8)
Difference in percentage vs. control	-	25.5	16.4	20.9
Two-sided 90% CI for the difference, avacopan minus control	-	4.9, 46.1	-5.9, 38.7	1.7, 40.2
Non-inferiority P-value for avacopan vs. control	-	0.0001	0.0036	0.0002
Superiority P-value for avacopan vs. control	-	0.0210	0.1129	0.0369

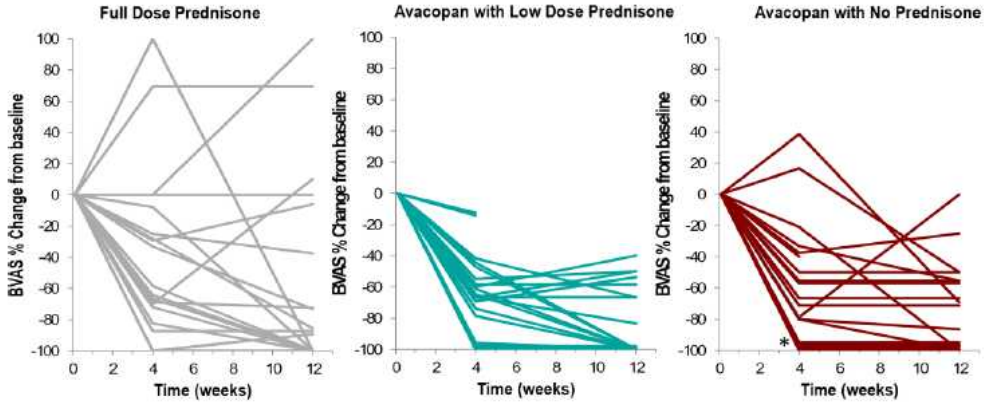
ITT = intent-to-treat; BVAS = Birmingham Vasculitis Activity Score; CI = confidence interval.
Source: CSR CL002_168, Tables 14.2.1.1 and 14.2.1.12

표 25: 시험 CL002_168 의 제 12 주 다양한 하위군의 BVAS 응답

	Full-Dose Prednisone Control	Avacopan + LowDose Prednisone	Avacopan + No Prednisone	All Avacopan
All subjects	14/20 (70.0)	19/22 (86.4)	17/21 (81.0)	36/43 (83.7)
Disease status, n/N (%)				
Newly-diagnosed patients	11/15 (73.3)	13/15 (86.7)	13/15 (86.7)	26/30 (86.7)
Relapsing disease	3/5 (60.0)	6/7 (85.7)	4/6 (66.7)	10/13 (76.9)
Type of ANCA-associated vasculitis, n/N (%)				
GPA	5/10 (50.0)	11/11 (100)	10/12 (83.3)	21/23 (91.3)
MPA	7/8 (87.5)	7/9 (77.8)	6/8 (75.0)	13/17 (76.5)
ANCA status, n/N (%)				
Anti-PR3 positive	6/10 (60.0)	10/10 (100)	6/8 (75.0)	16/18 (88.9)
Anti-MPO positive	7/10 (70.0)	9/12 (75.0)	11/13 (84.6)	20/25 (80.0)
Immunosuppressive treatment, n/N (%)				
Cyclophosphamide	11/17 (64.7)	14/17 (82.4)	14/16 (87.5)	28/33 (84.8)
Rituximab	3/3 (100)	5/5 (100)	3/5 (60.0)	8/10 (80.0)

ANCA = anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody; BVAS = Birmingham Vasculitis Activity Score; MPO = myeloperoxidase; PR3 = proteinase 3; GPA = granulomatosis with polyangiitis; MPA = microscopic polyangiitis.
Source: CSR CL002_168 Tables 14.2.1.4 to 14.2.1.11

그림 22: 시험 CL002_168 의 개별 시험대상자에 대한 12 주 투여 기간 동안 베이스라인 대비 버밍엄 혈관염 활동 점수의 백분율 변화 (ITT 집단)



* The line thickness indicates that 6 subjects achieved BVAS=0 at Week 4 that was sustained through Week 12. ITT = intent-to-treat; BVAS = Birmingham Vasculitis Activity Score.
Source: CSR CL002_168, Listing 16.2.6.1

• 이차유효성 평가: 아바코판군은 완전한 용량 프레드니손군에 비해 질병 활성도에서 더 빠른 개선을 보임

① 삶의 질 평가

: 프레드니손군에 비해 아바코판군은 SF-36v2 신체적 기능 수행 및 정신 건강을 포함한 건강 관련 삶의 질 평가에서 빠르면 4주에 통계적으로 더 큰 개선을 보임. 이는 제3상 임상시험 CL010_168 결과와 일치함.

② 신기능 변화

: 프레드니손군에 비해 아바코판군의 UACR에서 베이스라인 대비 더 빠른 개선이 있었음. 제 4주 시점에 프레드니손군의 UACR에서 15% 증가에 비해 모든 아바코판군에서 평균 43%의 감소가 있었음(아바코판 우월성에 대한P=0.0002). 이는 제3상 임상시험 CL010_168의 결과와 일치함. 신장 염증 표지자인 요 MCP-1:크레아티닌 비는 제12주 시점에 고용량 프레드니손군에서 43% 감소에 비해 모든 아바코판군에서 61% 감소되었음(프레드니손군 대비 P=0.02). 혈뇨 및 eGFR은 세 군 모두에 걸쳐 유사하게 개선되었는데, 이는 아바코판이 존재하는 경우 신기능을 정상화하기 위해 완전한 용량의 글루코코르티코이드가 필요하지 않았음을 시사한다고 회사가 주장함

③ 버밍엄 혈관염 활동 점수(BVAS)

: BVAS의 베이스라인 대비 평균 백분율 변화는 제4주 시점에 아바코판을 투여받은 시험대상자가 완전한 용량 프레드니손군에 비해 통계적으로 유의한 개선이 있었음을 보여주었음(P=0.04). 나아가, 아바코

판군의 제4주 시점에서 BVAS 개선은 프레드니손군의 제12주 시점에서의 개선과 유사했음. 제4주 시점에서의 BVAS점수 0점 달성이 제12주 시점에 지속되는 비율은 완전한 용량의 프레드니손군에서 5.0%에 비해 아바코판을 투여받은 시험대상자의 20.9%에서 관찰되었음(P=0.02).

: 시험대상자는 12주의 치료기를 완료한 후 12주 동안 추적관찰되었음. 12주의 추적관찰기 동안, 아바코판 치료 중단 후의 반동 효과는 보고되지 않았음. 제24주 시점에 BVAS의 베이스라인 대비 평균 백분율 변화는 고용량 프레드니손 대조군에서 -83%에 비해 모든 아바코판군에서 -86%였음.

○ **시험 CL003_168**

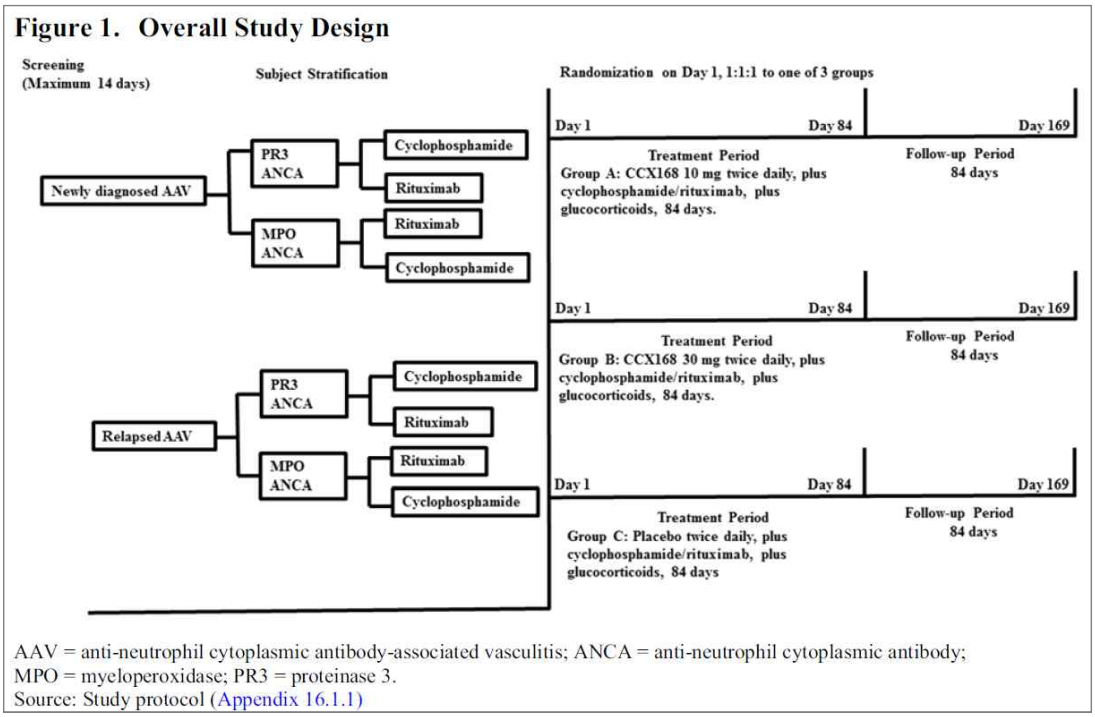
- 시험 디자인

• 미국과 캐나다에서 수행된 전향적, 무작위, 이중 눈가림, 이중 위약, 위약 대조 임상시험

• 본 임상시험은 ANCA 연관 혈관염 환자 42명을 대상으로 글루코코르티코이드와 시클로포스파미드 또는 리툭시맙으로 이루어진 표준 치료를 받을 경우 아바코판의 안전성을 평가했음

• 치료군은 세가지로 구성됨. 아바코판은 치료군별로 12주 동안 1일 2회 0 또는 10mg 또는 30mg이 투여.)프레드니손은 60mg을 시작 용량으로 하여 21주 투여 용량이 0이 될 때까지 1일 1회 투여. 모든 투여군은 시클로포스파미드 15mg/kg(최대 1.2g까지) 2주에서 4주마다 1회 정맥 투여 또는 리툭시맙 375mg/m2 4주 동안 1주 1회 정맥투여의 표준치료를 받음

Figure 1. Overall Study Design



AAV = anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis; ANCA = anti-neutrophil cytoplasmic antibody; MPO = myeloperoxidase; PR3 = proteinase 3.
Source: Study protocol (Appendix 16.1.1)

- 유효성 결과

- 임상시험 CL003_168은 유효성을 평가하기 위해 통계적으로 검정되지 않았음

• 일차 평가변수: 임상적 반응을 달성한 환자 비율은 세 치료군 모두에서 높았음

• 이차 유효성 평가

① 신기능 변화

: eGFR은 10mg 아바코판군에서 1.3 mL/min/1.73 m2 및 대조군에서 2.0 mL/min/1.73 m2 증가했음에 비해 12주의 투여기간에 걸쳐 평균적으로 30mg 아바코판군에서 가장 많이 증가했음(6.2 mL/min/1.73 m^2).

: 신장병이 있는 환자에서 베이스라인부터 제12주까지 eGFR, 혈뇨 및 알부민뇨증의 개선으로 정의된 신장 반응은 10mg 아바코판군에서 40%(2명/5명), 대조군에서 17%(1명/6명)에 비해 30mg 아바코판군에서

63%(5명/8명)에서 관찰되었음.

② 버밍엄 혈관염 활동 점수(BVAS)

: 제4주 시점의 BVAS 결과를 바탕으로 했을 때, 30mg 아바코판 BID 투여군은 10mg 아바코판 BID투여군에 비해 BVAS=0에 더 빨리 도달하는 것으로 보임. 10mg 아바코판 BID 투여군에서 8%(1명/13명), 그리고 대조군에서 15%(2명/13명)인데 비해 30mg 아바코판 BID 투여군에서 33%(5명/15명)가 제4주 시점에 BVAS=0에 도달했음. 제4주 시점에 BVAS 평균 백분율 감소는 30mg 아바코판군에서 -84%로, 10mg 아바코판군과 대조군(각각 -64%와 -70%)에 비해 수치적으로 더 컸음.

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

<제출한 3건의 임상시험 요약>

임상시험 번호	CL002_168	CL003_168	CL010_168
디자인	전향적, 무작위, 이중 눈가림, 이중 위약, 위약 대조, 2상 임상시험	전향적, 무작위, 이중 눈가림, 이중 위약, 위약 대조, 2상 임상시험	전향적, 무작위, 이중 눈가림, 이중 위약, 활성약 대조 3상 임상시험
목표	ANCA 연관 혈관염 환자를 대상으로 아바코판의 유효성과 안전성을 평가하는 동시에 경구 글루코코르티코이드(프레드니손)을 줄이거나 제거하는 것	ANCA 연관 혈관염 환자를 대상으로 글루코코르티코이드와 시클로포스파미드 또는 리툭시맙으로 이루어진 표준치료를 받을 경우 아바코판의 안전성을 평가	ANCA 연관 혈관염 환자를 대상으로 8주의 추적기간과 함께 52주에 걸쳐 아바코판의 유효성과 안전성을 평가하며 표준치료의 일부인 글루코코르티코이드 치료를 줄이는 것
용량	아바코판 및 상응하는 위약: 12주 동안 1일 2회 30mg 경구투여 프레드니손 및 상응하는 위약: 1일 1회 30mg 또는 60mg 용량으로 투여를 시작하여 21주에 걸쳐 0까지 줄이는 테이퍼링 요법 적용.	아바코판 및 상응하는 위약: 12주 동안 1일 2회 10mg 또는 30mg 경구투여 프레드니손 및 상응하는 위약: 1일 1회 60mg 용량으로 투여를 시작하여 21주에 걸쳐 0까지 줄이는 테이퍼링 요법 적용.	아바코판 및 상응하는 위약: 52주 동안 1일 2회 30mg 경구투여 프레드니손 및 상응하는 위약: 1일 1회 투여, 55kg 이상인 성인의 경우 용량을 60mg으로 시작하여 21주에 걸쳐 0까지 줄이는 테이퍼링 요법 적용.
유효성 평가변수	·일차: 어떠한 신체 체계에서도 악화 없이, 베이스라인부터 제12주까지 최소 50%의 BVAS 점수 감소로 정의된 임상적 반응을 달성한 환자 비율 ·이차: 삶의 질 평가, 신기능 변화, 버밍엄 혈관염 활동 지수	·일차: 어떠한 신체 체계에서도 악화 없이, 베이스라인부터 제12주까지 최소 50%의 BVAS 점수 감소로 정의된 임상적 반응을 달성한 환자 비율 ·이차: 신기능 변화, 버밍엄 혈관염 활동 지수	·일차: 제26주 시점에 관해 및 제52주 시점에 지속된 관해를 달성한 환자 비율 ·이차: 글루코코르티코이드 독성 지수(GTI), 삶의 질 평가(SF-36v2, EQ-5D-5L), 재발 발생률, 신기능 변화
인구학적 정보	·평균 나이: 57.9(SD: 13.88)세 ·남성: 47명(70.1%), 여성: 20명(29.9%)	·평균 나이: 57.7(SD: 13.18)세 ·남성: 19명(45.2%), 여성: 23명(54.8%)	·평균 나이: 60.9세 ·남성: 187명(56.5%), 여성: 144명(43.5%) ·아시아인: 32명(9.7%), 흑인

임상시험 번호	CL002_168	CL003_168	CL010_168
	·인종은 모두 백인	·흑인 또는 아프리카계 미국인은 3명(7.1%), 백인은 38명(90.5%), 그 외 1명(2.4%)	또는 아프리카계 미국인 5명(1.5%), 백인 279명(84.3%), 그 외 14명(4.2%), 혼혈 1명(0.3%)

• **유효성 결과 비교**

- 유효성 결과는 세 건의 임상시험간의 일차 유효성 평가변수, 치료요법 및 치료기간의 차이가 존재하므로 통합분석되지 않았음

1) 시험 CL010_168(pivotal)

- 시험 디자인

• 북미, 유럽, 호주, 뉴질랜드 및 일본의 18개국에서 수행된 전향적, 무작위, 이중 눈가림, 이중 위약, 활성약 대조 임상시험.

• 본 임상시험은 ANCA 연관 혈관염 환자 331명을 대상으로 표준치료의 일부인 글루코코르티코이드 치료를 줄이는 차원에서 8주의 추적기간과 함께 52주에 걸쳐 아바코판의 유효성과 안전성을 평가함.

• 주요 평가변수로는 제26주 시점에 관해와 52주 시점에 지속된 관해였으며, 이차 평가변수로는 글루코코르티코이드 독성 지수, 삶의 질 평가, 재발률, 신기능 변화, 버밍엄 혈관염 활동 점수, 혈관염 손상 지수를 관찰함.

• 52주 동안 **아바코판군은 1일 2회 아바코판 30mg**과 1일 1회 프레드니손에 상응하는 위약을 투여받았고, **프레드니손군은** 1일 2회 아바코판에 상응하는 위약과 **1일 1회 프레드니손 60mg(55kg이상인 성인의 시작 용량 기준)**을 투여받음. 프레드니손과 그에 상응하는 위약은 21주 투여 용량이 0이 될 때까지 줄이는 테이퍼링 요법을 적용함. **모든 치료군은 시클로포스파미드 IV 또는 경구에 이은 아자티오프린 경구, 또는 리툭시맙 IV를 병용 투여함**

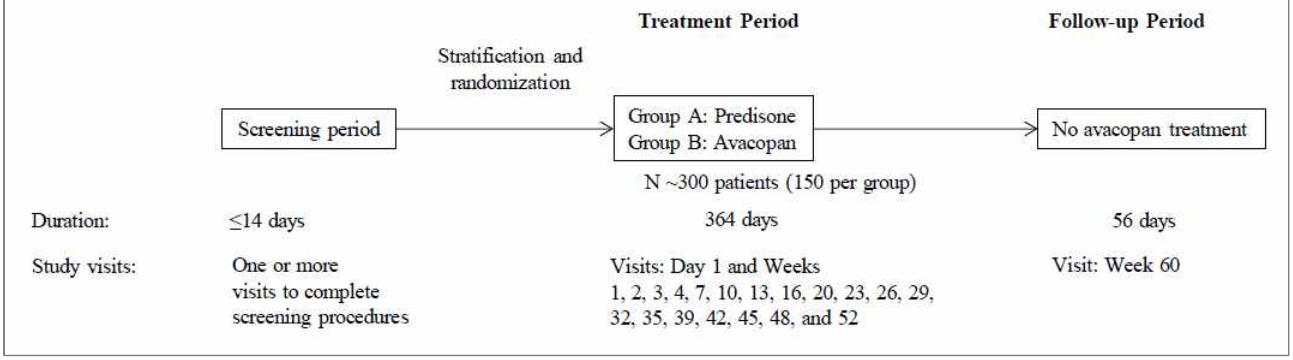
* 시클로포스파미드 IV 15 mg/kg (최대 1.2 g)를 1일차, 2, 4, 7, 10, 13주차 방문에 투여

* 시클로포스파미드 경구 2 mg/kg/day (최대 200 mg/day)를 1일차, 15주 차 전까지 매일 투여

- 시클로포스파미드 IV 또는 경구 투여군은 15주차에 아자티오프린 경구 1 mg/kg/day를 시작으로 2주차에 목표용량 최대 2 mg/kg/day까지 적정

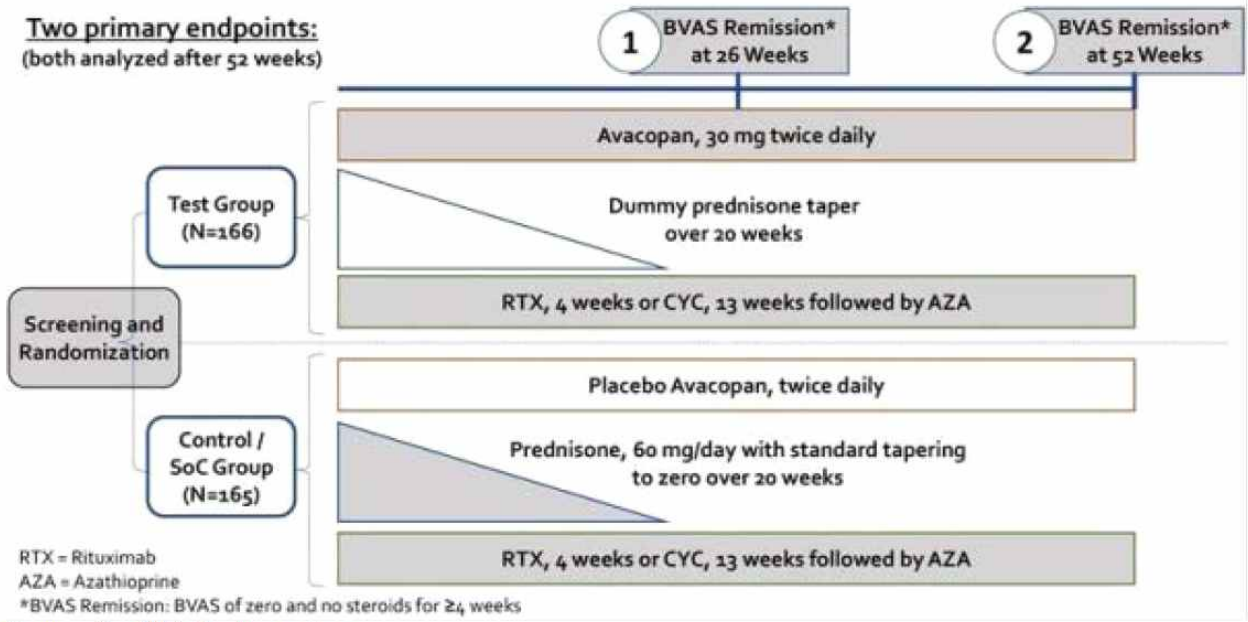
* 리툭시맙 IV 375 mg/m^{2}를 1일차, 1, 2, 3 주차에 총 4주간 주입

Figure 1: Study Schematic Overview



* 출처: CL010_168 CSR

Figure 6. Study CL010_168 Schematic



Sources: Pre-NDA Meeting package.

* 출처: FDA review report

☞ 임상시험에서 아바코판의 비교 시험군 또는 글루코코르티코이드로 프레드니손을 선택한 **근거 제출 필요** (CSR 9.7.1.4.1. 글루코코르티코이드 사용에 시험방법 내 프레드니손이 아닌 글루코르티코이드 사용이 허락되었음).

- 참고로, 2021 ACR/VF AAV 관리 가이드라인에 따르면 GPA, MPA의 관리 관련, 활동성 중증 질환의 관해 유도에 있어 초기 치료의 일부로 글루코코르티코이드 IV infusion(성인의 경우 IV 메틸프레드니솔론 500-1000mg/day) 또는 고용량 경구(성인의 경우 프레드니손 1mg/kg/day, 최대 80mg/day)를 투여할 수 있다고 안내되어 있으므로 가이드라인에 따른 것으로 보임.
- 국내에 '프레드니손' 성분으로 현재 허가된 품목은 없으며(5개 품목 취하), 프레드니손의 활성화 상태인 '프레드니솔론' 성분으로 허가된 품목이 존재함. 다만, GPA, MPA에 대한 적응증은 없으나 성인 1일 5-60mg을 1-4회 분할 경구투여하도록 하고 있음.

<소론도정(프레드니솔론), ㈜유한양행 허가사항 발췌>

효능효과	용법·용량
2. 류마티스성 장애 급성진행 또는 악화를 방지하기 위한 단기투여용 보조요법으로서 다음의 질환 : 류마티스양 관절염 (연소성 류마티스양 관절염을 포함), 강직성 척추염	프레드니솔론으로서 보통 성인 1일 5-60mg을 1-4회 분할 경구투여한다. 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.

☞ 미국 허가사항 보고서의 임상시험 디자인 그림 내 리툭시맙과 시클로포스파미드가 임상시험 기간 전반에 걸쳐 투여된 것처럼 보이므로 '시험방법(투여기간 등)', '실제 투여 정보(treatment compliance)'에 대한 **확인 필요** (appendix 16.1.1 protocol).

- 임상시험에서 병용요법으로 투여한 리툭시맙과 시클로포스파미드는 2021 ACR/VF AAV 관리 가이드라인에 따른 것으로 보임.
- 국내에 '리툭시맙' 성분이 GPA 및 MPA에 대해 글루코르티코이드와 병용하여 투여하도록 하고 있으며 임상시험 디자인내 투여방법과 국내 허가사항의 용법·용량에 따른 투여방법과 상이함(리툭시맙의 투여 용법·용량은 동일하나 병용투여하는 글루코코르티코이드의 투여 용법·용량이 상이함).

<맙테라주(리툭시맙)(단클론항체,유전자재조합), ㈜한국로슈 허가사항 발췌>

효능효과	용법·용량
O 베게너육아종증 및 현미경적 다발혈관염* ·성인의 베게너 육아종증(WG) 및 현미경적 다발혈관염(MPA)에서 글루코코르티코이드와 병용투여	**4. 베게너 육아종증 및 현미경적 다발혈관염** ○성인 유도요법: -중증 활동성 베게너 육아종증 및 현미경적 다발혈관염의 경우 이 약의 권장용량은 체표면적 m^2당 375mg이며, 매주 1회씩 4주에 걸쳐 정맥 점적주입한다. -중증 혈관염 증상 치료는 메틸프레드니솔론을 1일 1000mg 또는 이에 준하는 글루코코르티코이드 용량으로 1~3일간 정맥 투여한 후 경구 프레드니손 1mg/kg/day (1일 80mg을 초과하지 않으며 필요에 따라 빠르게 감량한다)을 경구 투여하는 것이 권장된다. 이 용법은 이 약 개시 전 14일 이내에 시작하거나 이 약의 투여와 함께 시작하며 이 약의 투여 중과 4주 유도요법 이후에도 투여할 수 있다. 유지요법: -이 약으로 관해 유도 후에는 이 약의 유도 요법 마지막 주입 후 16주 이내에 이 약으로 유지요법을 시작한다. -다른 표준 요법 면역억제제로 관해 유도 후에는 관해 후 4주 이내에 이 약으로 유지요법을 시작한다. -이 약은 1회 500mg씩 2주 간격을 두고 2회 정맥 점적 주입하고, 이후 6, 12, 18개월 시점에 500mg을 1회 정맥 점적 주입하고 그 후 6개월마다 임상평가에 근거하여 투여한다.

- 유효성 결과

• 일차 평가변수: [1]제26주 시점에 관해 및 [2]제52주 시점에 지속된 관해

1) 제26주 시점에서 아바코판군의 경우 72.3%(120명/166명), 프레드니손군의 경우 70.1%(115명/164명)의 시험대상자가 관해를 달성했음(비열등성에 대한 P<0.0001).

2) 제52주 시점에서 아바코판군의 경우 65.7%(109명/166명), 프레드니손군의 경우 54.9%(90명/164명)의 시험대상자가 지속된 관해를 달성했음(우월성에 대한 P=0.0066).

* 질병의 관해: 버밍엄 혈관염 활동 점수(BVAS)가 0을 달성하고 제26주 직전 4주 이내에 ANCA 연관 혈관염에 대해 글루코코르티코이드를 투여받지 않아야 함.

지속된 관해: 제26주와 제52주 사이에 재발 없이 제26주 시점의 관해 및 제52주 시점의 관해. 제52주 시점의 관해: BVAS가 0이고 제52주 직전 4주 이내에 ANCA 연관 혈관염에 대해 글루코코르티코이드를 투여받지 않아야 함.

표 6 3 상 임상시험 CL010_168: 일차 유효성 결과요약 – 일차 평가변수

	Prednisone Group (N=164)	Avacopan Group (N=166)	P-value for Difference Between Groups[a]
Primary Endpoints			
Remission[b] at Week 26, n (%)	115 (70.1)	120 (72.3)	<0.0001 (non-inferiority) 0.2387 (superiority)
Estimate of common difference in percentages	--	3.4	
Two-sided 95% confidence interval for common difference	--	-6.0, 12.8	
Sustained remission[c] at Week 52, n (%)	90 (54.9)	109 (65.7)	<0.0001 (non-inferiority) 0.0066 (superiority)
Estimate of common difference in percentages	--	12.5	
Two-sided 95% confidence interval for common difference	--	2.6, 22.3	

[a] 단측 P 값

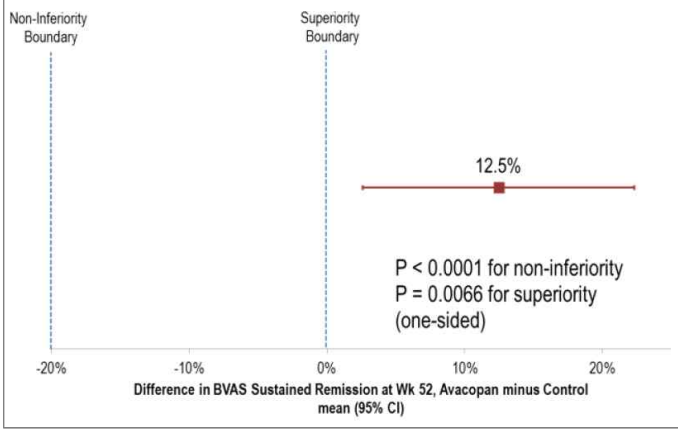
[b] 관해는 제 26 주 시점에 BVAS 가 0 이고 제 26 주 방문 이전 4 주 이내에 ANCA 연관 혈관염에 대해 어떠한 글루코코르티코이드도 투여받지 않은 것으로 정의되었다.

[c] 지속된 관해는 제 26 주 시점에 관해 및 제 52 주 시점에 관해(BVAS 가 0 이고 제 52 주 이전 4 주 이내에 ANCA 연관 혈관염 치료를 위해 글루코코르티코이드 치료를 투여받지 않았음)와 제 26 주와 제 52 주 사이에 재발이 없는 것으로 정의되었다.

n=평가가능한 자료가 있는 시험대상자 수; N=치료군(치료의향집단)의 시험대상자 수.

52주 시점에 관해를 유지하는 데 있어 아바코판군이 프레드니손군보다 우월함을 보임

그림 3 일차 평가변수: 52 주에 지속된 관해를 바탕으로 프레드니손군보다 우월한 아바코판군



• 이차 평가변수:

① 글루코코르티코이드 독성 지수(GTI)

: 제13주 시점에 GTI-CWS의 최소제곱평균(LSM)은 아바코판군에서 25.7임에 비해 프레드니손군에서 36.6이었음(P=0.014). 제 26주 시점에 GTI-CWS의 LSM은 각각 39.7과 56.6이었음(P=0.0002).

: 제13주 시점에 GTI-AIS의 LSM은 아바코판군과 프레드니손군에서 각각 9.9와 23.2이었음(P=0.003). 제26주 시점에 GTI-AIS의 LSM은 각각 11.2와 23.4이었음(P=0.008). GTI-CWS 및 **GTI-AIS에 대하여 아바코판군은 프레드니손군에 비해 독성이 통계적으로 유의하게 더 낮았음**

* **GTI는** 체질량지수, 포도당 내성, 지질, 스테로이드 근육병증, 피부 독성, 신경정신병적 독성 및 감염 요소의 측정을 포함하여 **글루코코르티코이드 관련 이환율을 평가**함. **높은 GTI는** 글루코코르티코이드 **독성이 더 크다는 것을 의미**함. GTI에는 시간에 따른 누적 독성을 나타내는 누적악화점수(CWS)와 시간에 따른 독성 개선과 악화를 모두 나타내는 종합개선점수(AIS)가 있으며, CWS와 AIS는 제13주 와 제26주의 두 시점 모두에서 판단되었음.

(GTI-CWS) if an investigational agent is effective at decreasing glucocorticoid toxicity over time, the GTI-CWS will be lower in the investigational treatment arm.

(GTI-AIS) If an investigational agent is effective at decreasing glucocorticoid toxicity over time, the GTI-AIS will decrease over the course of the clinical study in the investigational treatment arm.

표 7 글루코코르티코이드 독성 지수

	Prednisone Group (N=164)	Avacopan Group (N=166)	P-value for Difference Between Groups[a]
Glucocorticoid Toxicity Index Cumulative Worsening Score (GTI-CWS)			
Week 13 (LSM ± SEM)	36.6 ± 3.41 (n=161)	25.7 ± 3.40 (n=160)	0.014
Week 26 (LSM ± SEM)	56.6 ± 3.45 (n=153)	39.7 ± 3.43 (n=154)	0.0002
Glucocorticoid Toxicity Index Aggregate Improvement Score (GTI-AIS)			
Week 13 (LSM ± SEM)	23.2 ± 3.46 (n=161)	9.9 ± 3.45 (n=160)	0.003
Week 26 (LSM ± SEM)	23.4 ± 3.50 (n=153)	11.2 ± 3.48 (n=154)	0.008

[a] 양측 P 값

LSM=최소제곱평균(least squares mean); n=평가가능한 자료가 있는 시험대상자 수(number of subjects with evaluable data); N=치료군(치료의향집단)의 시험대상자 수; SEM=평균에 대한 표준오차(standard error of the mean).

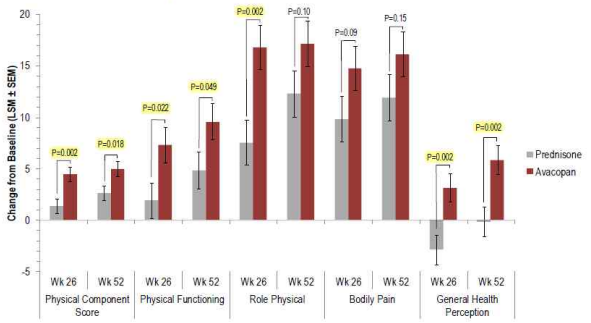
② 삶의 질 평가

: 프레드니손군에 비해 아바코판군에서 제26주 및/또는 제52주 시점에 신체적 요소 점수와 SF-36v2 건강 관련 삶의 질 평가의 여러 신체 영역에서 통계적 및 임상적으로 유의하게 더 큰 개선이 있었음 ☞ SF-36v2관련 신체적 구성요소 점수에 대해서 **제26주와 제52주에 통계적으로 유의한 차이**를 보임

* 건강 관련 삶의 질 변화는 'Medical Outcome Survey Short Form-36 ver 2 (SF-36v2)' 및 'EuroQuality of Life-5-Domains-5 Levels (EQ-5D-5L)'을 기반으로 평가함

Physical Component SF-36v2 변화

Figure 5: SF-36v2 Change from Baseline for Physical Component Score and Other Physical Aspects during the Study Period (ITT Population)

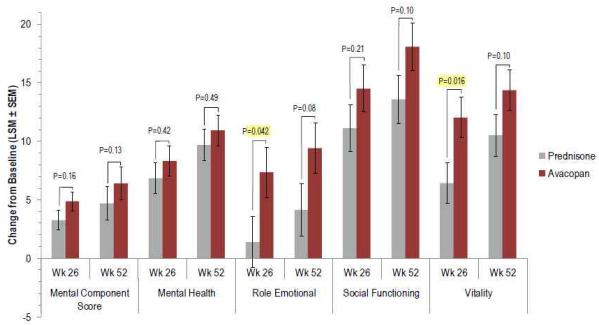


ITT=intent-to-treat; LSM=least squares mean; SEM=standard error of the mean; Wk=week

Source: Table 14.2.5

Mental Component SF-36v2 변화

Figure 6: SF-36v2 Change from Baseline for Mental Component Score and Other Mental Domains during the Study Period (ITT Population)



ITT=intent-to-treat; LSM=least squares mean; SEM=standard error of the mean; Wk=week

Source: Table 14.2.5

표 8 건강 관련 삶의 질, SF-36v2

	Prednisone Group (N=164)	Avacopan Group (N=166)	P-value for Difference Between Groups[a]
Physical Component Score			
Baseline (mean ± SEM)	40.1 ± 0.83 (n=160)	39.2 ± 0.80 (n=165)	
Change from baseline to Week 26 (LSM ± SEM)	1.34 ± 0.74 (n=147)	4.45 ± 0.73 (n=153)	0.002
Change from baseline to Week 52 (LSM ± SEM)	2.63 ± 0.75 (n=144)	4.98 ± 0.74 (n=147)	0.018
Mental Component Score			
Baseline (mean ± SEM)	42.1 ± 1.05 (n=160)	44.2 ± 0.98 (n=166)	
Change from baseline to Week 26 (LSM ± SEM)	3.27 ± 0.84 (n=147)	4.85 ± 0.83 (n=154)	0.16
Change from baseline to Week 52 (LSM ± SEM)	4.69 ± 0.85 (n=144)	6.39 ± 0.84 (n=148)	0.13

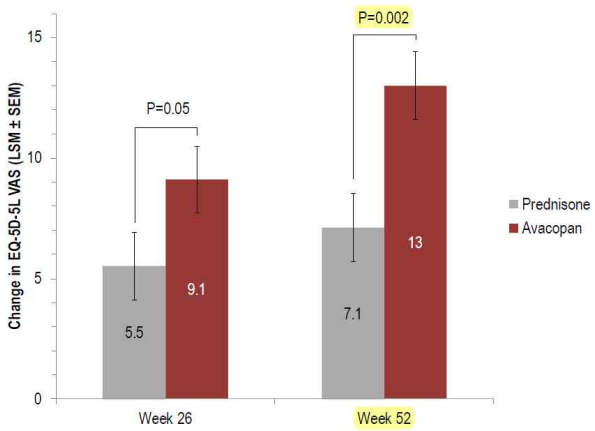
[a] 양측 P 값

LSM=최소제곱평균(least squares mean); n=평가가능한 자료가 있는 시험대상자 수(number of subjects with evaluable data); N=치료군(치료의향집단)의 시험대상자 수; SEM=평균에 대한 표준오차(standard error of the mean).

: EQ-5D-5L의 시각아날로그 척도(VAS)가 **제52주** 시점에서 프레드니손군에 비해 아바코판군에서 베이스라인 대비 더 **유의하게 개선**되었고, EQ-5D-5L 지수 점수 또한 제52주 시점에 프레드니손군에 비해 아바코판군에서 더 **유의하게 개선**되었음

제 26, 52주의 EQ-5D-5L 건강 척도 VAS 점수 차이

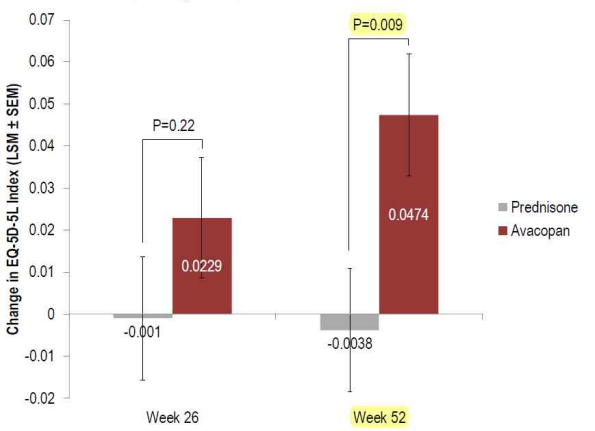
Figure 7: EQ-5D-5L Health Scale VAS Score Change from Baseline during the Study Period (ITT Population)



ITT=intent-to-treat; LSM=least squares mean; SEM=standard error of the mean; VAS=Visual Analogue Scale
Source: Table 14.2.6

제 26, 52주 EQ-5D-5L 건강 척도 지수 점수 차이

Figure 8: EQ-5D-5L Health Scale Index Score Change from Baseline during the Study Period (ITT Population)



ITT=intent-to-treat; LSM=least squares mean; SEM=standard error of the mean
Source: Table 14.2.6

표 9 건강 관련 삶의 질, EQ-5D-5L, 지수

	Prednisone Group (N=164)	Avacopan Group (N=166)	P-value for Difference Between Groups[a]
Visual Analogue Scale			
Baseline (mean ± SEM)	63.4 ± 1.78 (n=162)	65.8 ± 1.51 (n=166)	
Change from baseline to Week 26 (LSM ± SEM)	5.5 ± 1.39 (n=150)	9.1 ± 1.38 (n=153)	0.053
Change from baseline to Week 52 (LSM ± SEM)	7.1 ± 1.41 (n=146)	13.0 ± 1.39 (n=149)	0.002
Index			
Baseline (mean ± SEM)	0.774 ± 0.018 (n=160)	0.752 ± 0.018 (n=166)	
Change from baseline to Week 26 (LSM ± SEM)	-0.0010 ± 0.0146 (n=146)	0.0229 ± 0.0144 (n=152)	0.217
Change from baseline to Week 52 (LSM ± SEM)	-0.0038 ± 0.0147 (n=145)	0.0474 ± 0.0145 (n=149)	0.009

[a] 양측 P 값

LSM=최소제곱평균(least squares mean); n=평가가능한 자료가 있는 시험대상자 수(number of subjects with evaluable data); N=치료군(치료의향집단)의 시험대상자 수; SEM=평균에 대한 표준오차(standard error of the mean).

③ 재발률

: 제26주에 관해가 달성된 후 재발률은 프레드니손군에서 12.2%, 아바코판군에서 7.5%였음(P=0.081). BVAS=0이 달성된 후 시험 기간 중 어느 시점에서든 재발률은 프레드니손군(21.0%)에 비해 아바코판군(10.1%)에서 유의하게 감소했음(재발까지의 시간 분석에 대한 P=0.009).

* 재발은 혈관염 환자에게 생명 또는 장기를 위협하는 사건임. 재발할 때마다 신부전, 폐 흉터 또는 신경학적 손상과 같은 영구적인 손상 및/또는 기능 상실을 초래할 수 있음. 따라서 아바코판에 의한 재발의 잠재적 예방은 장기적으로 환자들에게 주요한 임상적 이점을 제공할 수 있음. 장기 치료 독성을 피하고 재발의 조기 예방은 삶의 질을 향상시키고 장기 손상을 줄이는 열쇠임. 따라서 재발률을 절반으로 줄이는 것은 아바코판 치료에 의해 잠재적으로 전달되는 매우 중요한 임상적 이점임.

표 10 재발률

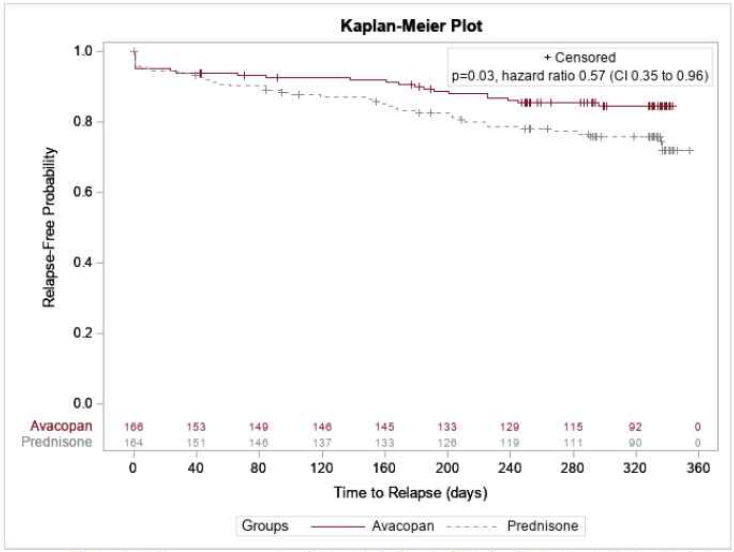
	Prednisone Group (N=164)	Avacopan Group (N=166)	P-value for Difference Between Groups[a]
Relapses			
Relapses[b] during the treatment period after remission has been achieved at Week 26	14 of 115 (12.2)	9 of 120 (7.5)	0.081
Relapses during the treatment period after BVAS=0 has been achieved at any time prior to the relapse	33 of 157 (21.0)	16 of 158 (10.1)	0.009 (for time to relapse analysis)

[a] 양측 P 값

[b] 재발은 이전에 관해를 달성한(BVAS = 0) 후, BVAS 상에서 최소 하나의 주요 항목, 또는 최소 3 개의 비주요 항목, 또는 연속한 최소 2 번의 시험 방문에 대해 하나 이상의 비주요 항목이 관여한 질병의 악화로 정의되었다.

: 재발 시간을 Kaplan-Meier plot으로 나타낸 그림을 보면 임상 과정에서 재발하는 환자가 적을 뿐만 아니라 아바코판 군에서 재발하는 시간이 길어진 것이 분명함

그림 4 3 상 임상시험 CL010_168 치료군의 모든 환자에서 재발 시간에 대한 Kaplan-Meier Plot



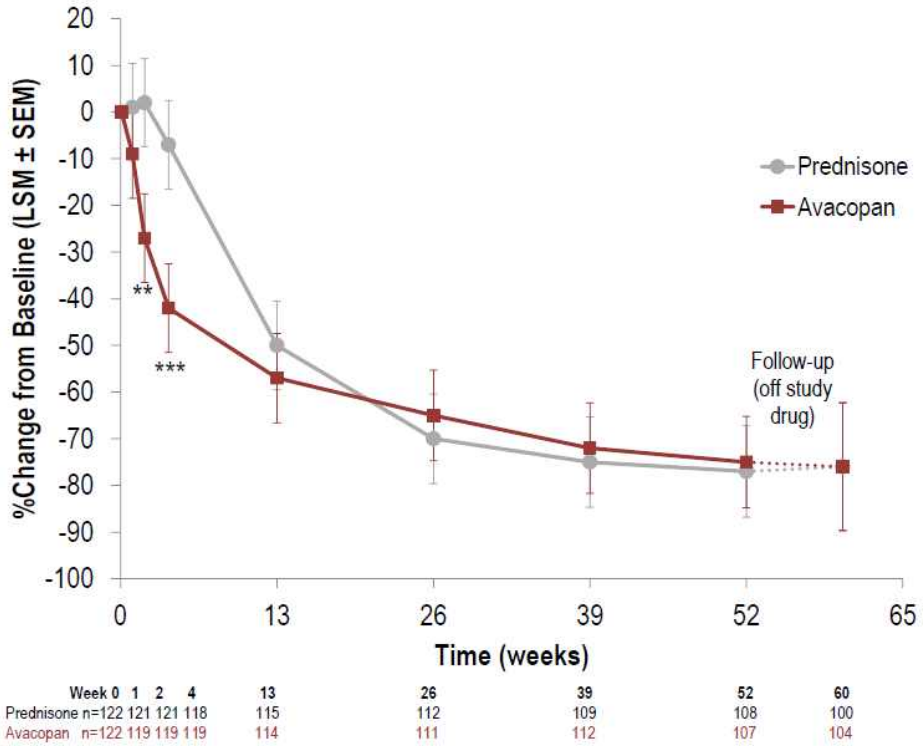
Notes: 재발 시간은 BVAS=0 이 처음 달성된 시점부터 재발이 발생할 때까지의 시간으로 정의되었다. BVAS=0 을 달성하지 않은 환자들의 재발 시간은 1 일이다.
BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score, 버밍엄 혈관염 활동 점수; ITT=Intent-to-treat, 치료군.

④ 신기능 변화(베이스라인으로부터 크레아티닌에 대한 소변 알부민 비(UACR)의 변화)

: 아바코판군에서 UACR수치가 빠르게 감소한 것은 대조군에 비하여 활동성 신장 염증이 더 빠르게 개선되었음을 의미할 수 있음. 최고 혈청 크레아티닌(예: 신장 침범의 중증도)과 이 결과 사이의 명료한 연관성을 고려할 때, 효과가 더 빠른 시점에 시작되었다는 점은 장기간에 걸친 신기능 개선의 결과로 해석될 것으로 예상됨

* 신장 침범이 일어난 GPA 및 MPA 환자에서 UACR은 활동성 신장 염증의 대체 표지자임.

그림 5 신장 질환을 가지고 있고 베이스라인에서 UACR 이 30mg/g 이상의 크레아티닌 수치를 보인 UACR 환자의 베이스라인으로부터의 변화율(3 상 임상시험 CL010_168)

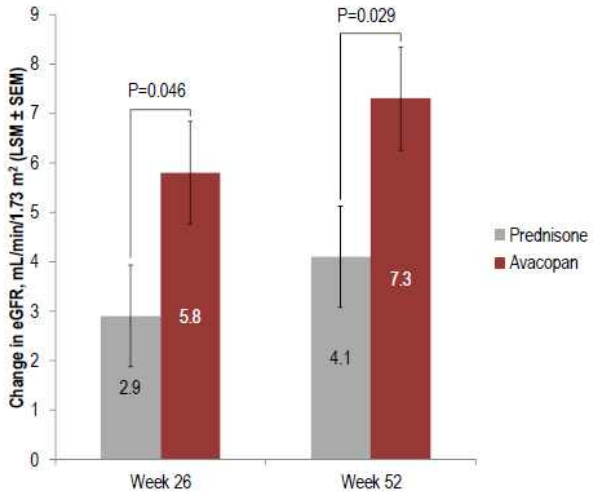


Notes: **p<0.01, ***p<0.001 아바코판 대비 프레드니손
UACR= 크레아티닌에 대한 소변 알부민 비(Urinary albumin to creatinine ratio)
출처: CSR CL010_168.

: 장기간 신장 개선을 뒷받침하는 근거로, 26주와 52주 모두 아바코판군에서 프레드니손군에 비하여 eGFR 수치가 대략 3 mL/min/1.73 m^2 높았음.

* 평균 eGFR이 대략 3 mL/min/1.73 m^2 높은 것의 이점(과 잠재적으로 의미할 수 있는 신장보호 효과)은 GPA와 MPA 환자, 특히 낮은 베이스라인 eGFR을 갖는 환자에서 큰 임상적 관련성을 가짐. eGFR의 감소 속도는 만성 실장 질환의 증상 및 합병증의 시작을 지연시키고, 말기 신장 질환과 투석을 지연시킬 것으로 예상됨. 또한, 3 mL/min/1.73 m^2가 연구에서 관찰된 평균 차이였다는 것을 강조해야 함. 개별 수준에서 일부 환자는 아바코판 치료를 통해 얻는 것이 적었지만 다른 환자는 이보다 더 많은 혜택을 누릴 것임

그림 6 3 상 임상시험 CL010_168 에서 베이스라인 대비 26, 52 주의 eGFR 변화



Notes: BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score; eGFR=Estimated glomerular filtration rate; LSM=Least squares mean;; SEM=Standard error of the mean.
출처: Study CSR CL010_168, Table 14.2.7.1.1

: 낮은 베이스라인 eGFR을 가진 환자는 잠재적으로 아바코판의 신장 보호 효과와 관련하여 가장 많은 이점을 얻을 수 있으므로, 베이스라인 값이 30 mL/min/1.73 m 미만인 환자에서 사전 지정된 부분군 분석이 수행되었음. 베이스라인에서 30 mL/min/1.73 m^2 미만인 환자 중 52주 시점에서 eGFR은 아바코판군과 프레드니손군에서 각각 35.2 mL/min/1.73 m^2과 30.8 mL/min/1.73 m^2으로 가장 높은 요구가 있는 환자도 아바코판으로부터 가장 많은 이익을 얻을 수 있음을 시사한다고 회사가 주장함.

: 알부민뇨증은 프레드니손군에 비해 아바코판군에서 더 빨리 개선되었음. 제4주 시점에서 UACR의 베이스라인 대비 LSM 변화는 프레드니손군에서 없었던 것에 비해 아바코판군에서 -40%이었음(P<0.0001). 제52주 시점에서 UACR의 개선 정도는 두 치료군 사이에서 유사했음.

: 신장 염증의 표지자인 요 단핵구 화학주성 단백질-1(MCP-1) 배설이 제13주 시점에 프레드니손군에 비해 아바코판군에서 통계적으로 더 많이 감소했으나, 제52주 시점에는 두 치료군 사이에 유사한 감소가 있었음

: eGFR로 측정된 신장 기능이 프레드니손군에 비해 아바코판군에서 통계적으로 임상적으로 더 유의하게 개선되었음. 제52주 시점에 베이스라인 대비 LSM 변화량는 프레드니손군에서 4.1 mL/min/1.73 m2였고, 아바코판군에서 7.3 mL/min/1.73 m2였음(P=0.029).

표 11 신기능

	Prednisone Group (N=164)	Avacopan Group (N=166)	P-value for Difference Between Groups[a]
eGFR (ml/min/1.73 m^2) in subjects with renal disease at baseline based on BVAS			
Baseline (mean ± SEM)	45.6 ± 2.36 (n=134)	44.6 ± 2.42 (n=131)	
Change from baseline to Week 26 (LSM ± SEM)	2.9 ± 1.03 (n=127)	5.8 ± 1.04 (n=121)	0.046
Change from baseline to Week 52 (LSM ± SEM)	4.1 ± 1.03 (n=125)	7.3 ± 1.05 (n=119)	0.029
UACR in subjects with renal disease (based on BVAS) and UACR of at least 10 mg/g creatinine at baseline[b]			
Baseline (geometric mean, range), mg/g	312.2 (11-5367) (n=128)	432.9 (20-6461) (n=125)	
Percent change from baseline to Week 4 (LSM ± SEM)	0 ± 9.3 (n=124)	-40 ± 9.5 (n=121)	<0.0001
Percent change from baseline to Week 13 (LSM ± SEM)	-49 ± 9.4 (n=121)	-55 ± 9.6 (n=116)	0.30
Percent change from baseline to Week 26 (LSM ± SEM)	-70 ± 9.5 (n=118)	-63 ± 9.7 (n=113)	0.09
Percent change from baseline to Week 52 (LSM ± SEM)	-77 ± 9.6 (n=114)	-74 ± 9.8 (n=109)	0.40
Urinary MCP-1:Creatinine ratio in subjects with renal disease (based on BVAS) at baseline[b]			
Baseline (geometric mean, range), pg/mg	947.8 (160-6525) (n=130)	983.8 (138-6145) (n=127)	
Percent change from baseline to Week 4 (LSM ± SEM)	-22 ± 5.6 (n=124)	-25 ± 5.7 (n=120)	0.63
Percent change from baseline to Week 13 (LSM ± SEM)	-52 ± 5.7 (n=120)	-59 ± 5.8 (n=113)	0.03
Percent change from baseline to Week 26 (LSM ± SEM)	-64 ± 5.7 (n=117)	-67 ± 5.9 (n=106)	0.25
Percent change from baseline to Week 52 (LSM ± SEM)	-71 ± 5.9 (n=108)	-73 ± 6.0 (n=106)	0.22

[a] 양측 P 값

[b] UACR 및 요 단핵구 화학주성 단백질-1:크레아티닌 비의 베이스라인 대비 백분율 변화는 베이스라인에 대한 방문의 기하평균의 비를 바탕으로 한다.

eGFR = 사구체 여과율 추정치(Estimated glomerular filtration rate); UACR=크레아티닌에 대한 소변 알부민 비(urine albumin to creatinine ratio); LSM=최소제곱평균(least squares mean); n=평가가능한 자료가 있는 시험대상자 수(number of subjects with evaluable data); N=치료군(치료의향집단)의 시험대상자 수; SEM=평균에 대한 표준오차(standard error of the mean); MCP-1=단핵구 화학유인 단백질-1(monocyte chemoattractant protein-1); eGFR = 사구체 여과율 추정치(Estimated glomerular filtration rate); BVAS = 버밍엄 혈관염 활동 점수(Birmingham Vasculitis Activity Score)

4.2.2 시험 CL002_168

- 시험 디자인

- 유럽 11개국에서 수행된 전향적, 무작위, 이중 눈가림, 이중 위약, 위약 대조 임상시험.
- 본 임상시험은 활동성 ANCA 연관 혈관염 환자 67명을 대상으로 치료 시에 경구 글루코코르티코이드(프레드니손)을 줄이거나 제거하는 조건에서 아바코판의 유효성과 안전성을 평가함.
- 혈관염 전문가들은 아바코판이 글루코코르티코이드 테이퍼링을 대체할 수 있다는 임상적 증거 없이는 경구 글루코코르티코이드의 테이퍼링을 단순히 아바코판으로 대체할 수 없기 때문에, 2상 연구에서 글루코코르티코이드 용량을 단계적으로 줄일 것을 권장했음.
- 3개의 step으로 구성되어 있으며 Step 1, 2는 별도의 보고서로 제출함(미제출)

Step 1 (N=12): CCX168군: 2/3용량 프레드니손 vs 위약군: 온전한 용량의 프레드니손

Step 2 (N=14): CCX168군: 프레드니손 미투여 vs 위약군: 온전한 용량의 프레드니손

Step 3 (N=41): 치료군은 세가지로 구성됨:

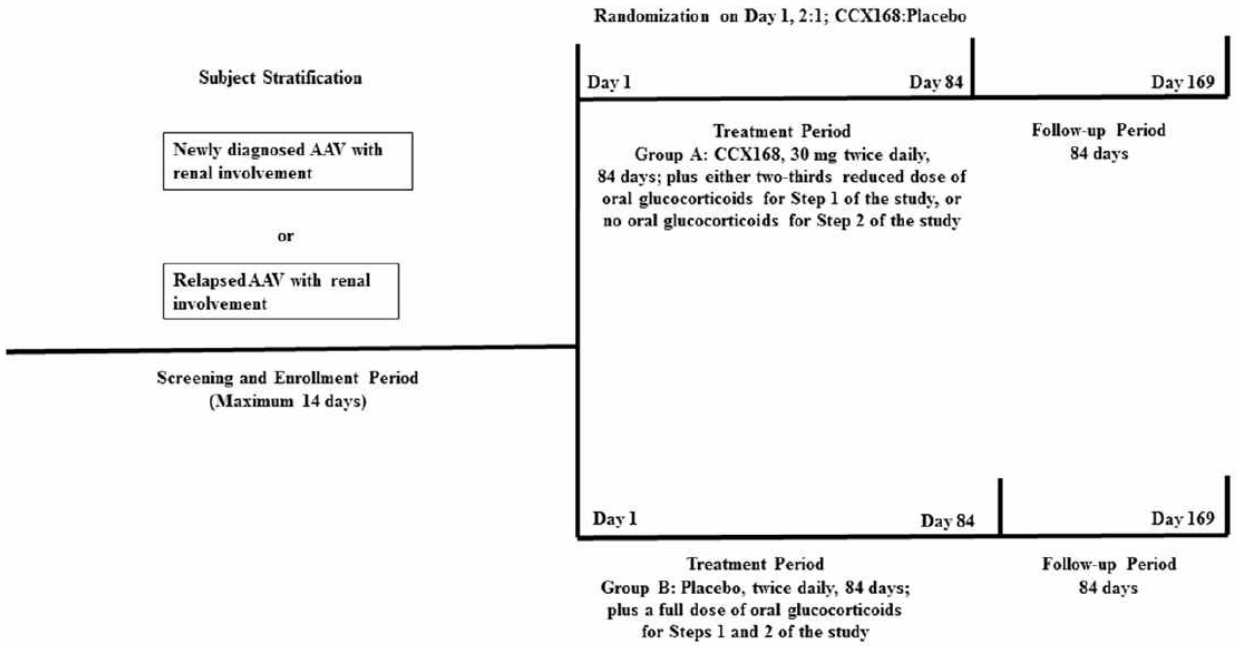
[1)]완전한 용량 프레드니손군은 60mg을 시작 용량으로 하여 21주 투여 용량이 0이 될 때까지 1일 1회 프레드니손을 투여;

[2)]아바코판과 저용량 프레드니손군은 20mg을 시작 용량으로 하여 21주 투여 용량이 0이 될 때까지 1일 1회 프레드니손과 12주 동안 1일 2회 30mg 아바코판을 투여;

[3)]아바코판과 프레드니손 비투여군은 1일 2회 30mg 아바코판을 투여.

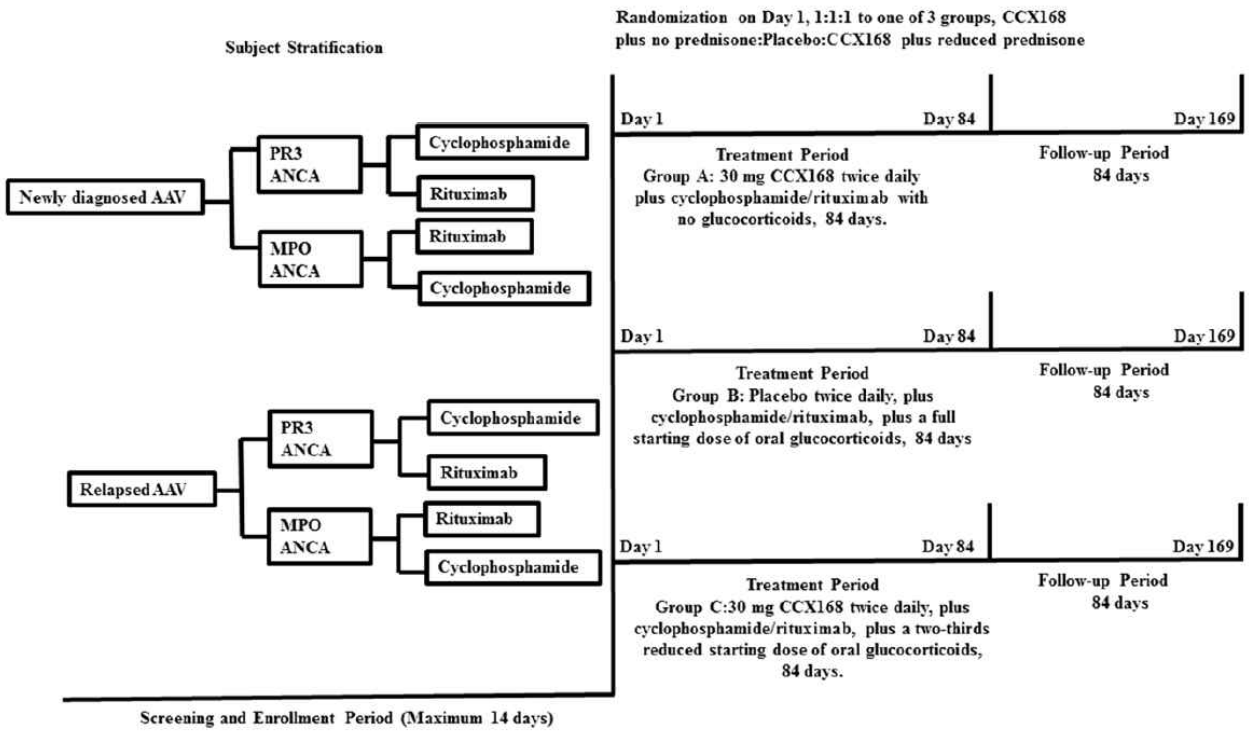
또한, 모든 투여군은 시클로포스파미드 15mg/kg(최대 1.2g까지) 2주에서 4주마다 1회 정맥 투여 또는 리툭시맙 375mg/m2 4주 동안 1주 1회 정맥투여의 표준치료를 받음.

Figure 1. Study Design for Steps 1 and 2



AAV = ANCA-associated vasculitis; ANCA = anti-neutrophil cytoplasmic antibody.
Source: Study Protocol version 4.0 (Appendix 16.1.1)

Figure 2. Study Design for Step 3



- 유효성 결과

• 일차 평가변수: 두 아바코판 치료군 모두 제12주 시점에 BVAS 반응 면에서 프레드니손군에 대해 통계적으로 비열등성을 만족하였음

표 12 제 12 주 시점에 아바코판 30mg BID 에 대한 임상적 반응을 달성한 환자 비율

Treatment group	Clinical response at 12 weeks Percent of subjects	Non-inferiority p value vs Prednisone only group
All avacopan [a]	83.7%	0.0020
Avacopan + low-dose prednisone (20 mg QD)	86.4%	0.0019
Avacopan + no prednisone	81.0%	0.0102
Full-dose prednisone (60 mg QD)	70%	N/A

• 이차유효성 평가: 아바코판군은 완전한 용량 프레드니손군에 비해 질병 활성도에서 더 빠른 개선을 보임

① 삶의 질 평가

: 프레드니손군에 비해 아바코판군은 SF-36v2 신체적 기능 수행 및 정신 건강을 포함한 건강 관련 삶의 질 평가에서 빠르면 4주에 통계적으로 더 큰 개선을 보임. 이는 제3상 임상시험 CL010_168 결과와 일치함.

② 신기능 변화

: 프레드니손군에 비해 아바코판군의 UACR에서 베이스라인 대비 더 빠른 개선이 있었음. 제 4주 시점에 프레드니손군의 UACR에서 15% 증가에 비해 모든 아바코판군에서 평균 43%의 감소가 있었음(아바코판 우월성에 대한P=0.0002). 이는 제3상 임상시험 CL010_168의 결과와 일치함. 신장 염증 표지자인 요 MCP-1:크레아티닌 비는 제12주 시점에 고용량 프레드니손군에서 43% 감소에 비해 모든 아바코판

군에서 61% 감소되었음(프레드니손군 대비 P=0.02). 혈뇨 및 eGFR은 세 군 모두에 걸쳐 유사하게 개선되었는데, 이는 아바코판이 존재하는 경우 신기능을 정상화하기 위해 완전한 용량의 글루코코르티코이드가 필요하지 않았음을 시사한다고 회사가 주장함

③ 버밍엄 혈관염 활동 점수(BVAS)

: BVAS의 베이스라인 대비 평균 백분율 변화는 제4주 시점에 아바코판을 투여받은 시험대상자가 완전한 용량 프레드니손군에 비해 통계적으로 유의한 개선이 있었음을 보여주었음(P=0.04). 나아가, 아바코판군의 제4주 시점에서 BVAS 개선은 프레드니손군의 제12주 시점에서의 개선과 유사했음. 제4주 시점에서의 BVAS점수 0점 달성이 제12주 시점에 지속되는 비율은 완전한 용량의 프레드니손군에서 5.0%에 비해 아바코판을 투여받은 시험대상자의 20.9%에서 관찰되었음(P=0.02).

: 시험대상자는 12주의 치료기를 완료한 후 12주 동안 추적관찰되었음. 12주의 추적관찰기 동안, 아바코판 치료 중단 후의 반동 효과는 보고되지 않았음. 제24주 시점에 BVAS의 베이스라인 대비 평균 백분율 변화는 고용량 프레드니손 대조군에서 -83%에 비해 모든 아바코판군에서 -86%였음.

4.2.3 시험 CL003_168

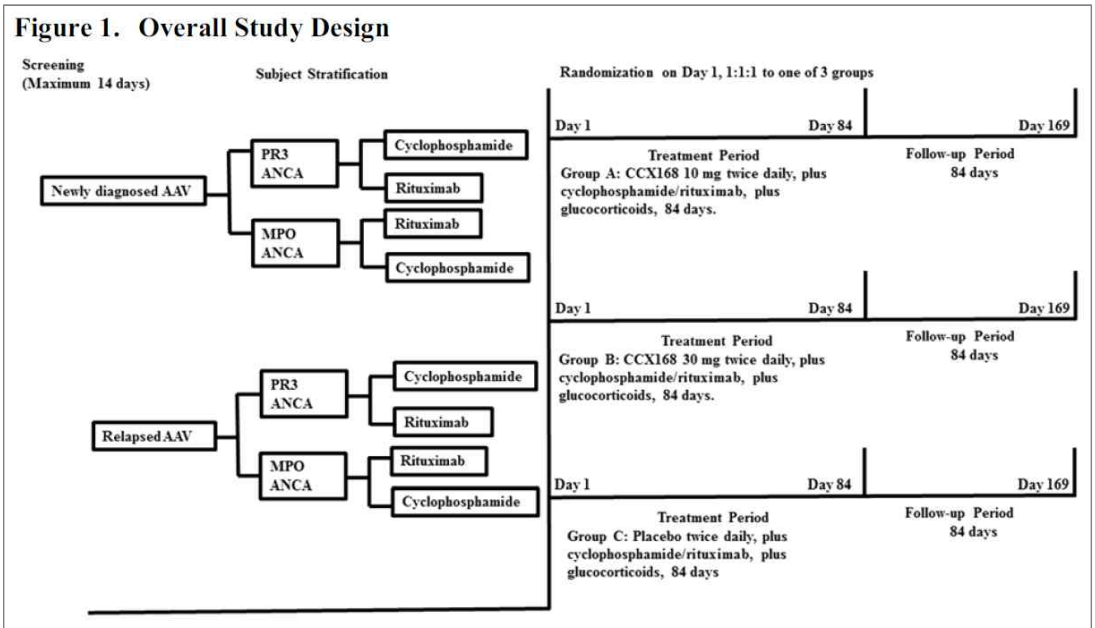
- 시험 디자인

• 미국과 캐나다에서 수행된 전향적, 무작위, 이중 눈가림, 이중 위약, 위약 대조 임상시험

• 본 임상시험은 ANCA 연관 혈관염 환자 42명을 대상으로 글루코코르티코이드와 시클로포스파미드 또는 리툭시맙으로 이루어진 표준 치료를 받을 경우 아바코판의 안전성을 평가했음

• 치료군은 세가지로 구성됨. 아바코판은 치료군별로 12주 동안 1일 2회 0 또는 10mg 또는 30mg이 투여.)프레드니손은 60mg을 시작 용량으로 하여 21주 투여 용량이 0이 될 때까지 1일 1회 투여. 모든 투여군은 시클로포스파미드 15mg/kg(최대 1.2g까지) 2주에서 4주마다 1회 정맥 투여 또는 리툭시맙 375mg/m2 4주 동안 1주 1회 정맥투여의 표준치료를 받음

Figure 1. Overall Study Design



AAV = anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis; ANCA = anti-neutrophil cytoplasmic antibody; MPO = myeloperoxidase; PR3 = proteinase 3.
Source: Study protocol (Appendix 16.1.1)

- 유효성 결과

- 임상시험 CL003_168은 유효성을 평가하기 위해 통계적으로 검정되지 않았음

• 일차 평가변수: 임상적 반응을 달성한 환자 비율은 세 치료군 모두에서 높았음

• 이차 유효성 평가

① 신기능 변화

: eGFR은 10mg 아바코판군에서 1.3 mL/min/1.73 m2 및 대조군에서 2.0 mL/min/1.73 m2 증가했음에 비해 12주의 투여기간에 걸쳐 평균적으로 30mg 아바코판군에서 가장 많이 증가했음(6.2 mL/min/1.73 m^2).

: 신장병이 있는 환자에서 베이스라인부터 제12주까지 eGFR, 혈뇨 및 알부민뇨증의 개선으로 정의된 신장 반응은 10mg 아바코판군에서 40%(2명/5명), 대조군에서 17%(1명/6명)에 비해 30mg 아바코판군에서 63%(5명/8명)에서 관찰되었음.

② 버밍엄 혈관염 활동 점수(BVAS)

: 제4주 시점의 BVAS 결과를 바탕으로 했을 때, 30mg 아바코판 BID 투여군은 10mg 아바코판 BID투여군에 비해 BVAS=0에 더 빨리 도달하는 것으로 보임. 10mg 아바코판 BID 투여군에서 8%(1명/13명), 그리고 대조군에서 15%(2명/13명)인데 비해 30mg 아바코판 BID 투여군에서 33%(5명/15명)가 제4주 시점에 BVAS=0에 도달했음. 제4주 시점에 BVAS 평균 백분율 감소는 30mg 아바코판군에서 -84%로, 10mg 아바코판군과 대조군(각각 -64%와 -70%)에 비해 수치적으로 더 컸음.

• 안전성 결과 비교

1) 시험분석군 인구학적 특성

시험 CL010_168 시험대상자의 인구통계학적 특성과 베이스라인 특성은 표 7에 요약된다. 시험대상자의 평균 연령은 60.9세였으며, 12~17세 범위의 시험대상자 비율은 적었고(3명, 0.9%) 대다수는 51~75세 범위였다(224명, 67.7%). 여성 시험대상자에 비해 더 높은 비율의 남성 시험대상자가 시험되었고, 시험대상자의 84.3%는 백인, 9.7%은 아시아인, 및 1.5%는 흑인/아프리카계 미국인이었다. 지리적으로, 대부분의 시험대상자는 유럽의 기관에서 등록되었다(70.1%); 북아메리카는 시험대상자의 18.1%였고 일본은 6.3%였다. 국가별 가장 높은 등록률은 독일(16.3%), USA(14.2%), 프랑스(12.1%) 및 UK(12.1%)였다(CSR CL010_168 표 14.1.4.1).

시험에 등록된 대다수의 시험대상자는 새롭게 진단된 ANCA-연관 혈관염이 있었고 질병 기간 중간값은 약 0.2개월이었다. MPA보다 더 많은 시험대상자에게 GPA가 있었으며 대다수의 시험대상자는 항 MPO 양성이었고 면역억제제로 IV 리툭시맙을 투여받고 있었다. ANCA-연관 혈관염이 침범된 가장 일반적인 기관계는 신장(81.2%), 전신(68.2%), 이비인후(ear nose and throat 43.6%), 및 흉부(43.0%)였다

표 7: 시험 **CL010_168** 의 인구통계학적 특성 및 주요 베이스라인 특성(무작위 배정된 시험대상자)

Demographic Variable/Category	**Prednisone (N=165)**	**Avacopan (N=166)**	**Total (N=331)**
Age at screening			
Mean ± SD	60.6 ± 14.46	61.2 ± 14.56	60.9 ± 14.49
Median (range)	62.0 (15, 88)	65.0 (13, 83)	64.0 (13, 88)
Gender, n (%)			
Male	89 (53.9)	98 (59.0)	187 (56.5)
Female	76 (46.1)	68 (41.0)	144 (43.5)
Age category, n (%)			
12-17 years	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)
18-50 years	28 (17.0)	30 (18.1)	58 (17.5)
51-64 years	61 (37.0)	48 (28.9)	109 (32.9)
65-75 years	53 (32.1)	62 (37.3)	115 (34.7)
>75 years	22 (13.3)	24 (14.5)	46 (13.9)
Race, n (%)			
Asian	15 (9.1)	17 (10.2)	32 (9.7)
Black or African American	2 (1.2)	3 (1.8)	5 (1.5)
White	141 (85.5)	138 (83.1)	279 (84.3)
Other	6 (3.6)	8 (4.8)	14 (4.2)
Multiple	1 (0.6)	0	1 (0.3)
BMI (kg/m^2)			
n	163	165	328
Mean ± SD	26.78 ± 5.212	26.72 ± 5.997	26.75 ± 5.612
Median (range)	25.93 (17.0, 41.7)	25.56 (16.5, 46.6)	25.86 (16.5, 46.6)
ANCA-associated vasculitis duration at screening (months)			
n	164	166	330
Mean ± SD	20.13 ± 40.473	22.93 ± 52.464	21.54 ± 46.840
Median (range)	0.25 (0, 212.5)	0.23 (0, 362.3)	0.23 (0, 362.3)
ANCA-associated vasculitis status, n (%)			
Newly diagnosed	114 (69.5)	115 (69.3)	229 (69.4)
Relapsed	50 (30.5)	51 (30.7)	101 (30.6)
ANCA type, n (%)			
Anti-PR3+	70 (42.7)	72 (43.4)	142 (43.0)
Anti-MPO+	94 (57.3)	94 (56.6)	188 (57.0)
Background treatment, n (%)			
IV rituximab	107 (65.2)	107 (64.5)	214 (64.8)
Oral cyclophosphamide	6 (3.7)	8 (4.8)	14 (4.2)
IV cyclophosphamide	51 (31.1)	51 (30.7)	102 (30.9)
Type of ANCA-associated vasculitis, n (%)			
GPA	90 (54.9)	91 (54.8)	181 (54.8)
MPA	74 (45.1)	75 (45.2)	149 (45.2)

Source: CSR CL010_168 Tables 14.1.4.1 and 14.1.5.1

시험 CL002_168 및 CL003_168 시험대상자의 인구통계학적 특성과 베이스라인 특성은 표 8에 제시된다. 통합된 시험대상자 집단의 평균 연령(58.1세)은 제3상 시험(60.9세)과 비슷했다. 대부분의 시험대상자(67%)

는 <65세 였다(제3상 시험의 ~51% 대비). 더 높은 비율의 남성 시험대상자가 시험에 등록되었고, 시험대상자의 96.3%는 백인이었고 2.8%는 흑인이었다. 지리적으로, 시험 CL002_168의 시험대상자 총 67명은 유럽에서 등록되었으며 시험 CL003_168의 시험대상자 총 42명은 북아메리카에서 등록되었다

통합 시험에 등록된 대다수의 시험대상자는 새롭게 진단된 ANCA-연관 혈관염이 있었고 질병 기간 중간값은 1개월이었다. MPA보다 더 많은 시험대상자에게 GPA가 있었으며, 절반 이상의 시험대상자는 항 MPO 양성이었다. 프레드니손군에서 시클로포스파미드 사용은 IV 리툭시맙보다 더 일반적이었다.

표 8: 제 2 상 ANCA-연관 혈관염 시험의 인구통계학적 특성 및 주요 베이스라인 특성(통합 안전성 집단)

Demographic Variable /Category	Prednisone (N=36)	Avacopan (N=73)	Total (N=109)
Age at screening			
Mean ± SD	59.2 ± 14.35	57.5 ± 13.21	58.1 ± 13.56
Median (range)	60.0 (20, 83)	59.0 (24, 83)	59.0 (20, 83)
Gender, n (%)			
Male	21 (58.3)	45 (61.6)	66 (60.6)
Female	15 (41.7)	28 (38.4)	43 (39.4)
Age category, n (%)			
<65 years	22 (61.1)	51 (69.9)	73 (67.0)
65 to 74 years	8 (22.2)	16 (21.9)	24 (22.0)
≥75 years	6 (16.7)	6 (8.2)	12 (11.0)
Race, n (%)			
Black or African American	0 (0.0)	3 (4.1)	3 (2.8)
White	36 (100.0)	69 (94.5)	105 (96.3)
Other	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
Non-White	0 (0.0)	4 (5.5)	4 (3.7)
Body mass index (kg/m^2)			
n	36	71	107
Mean ± SD	28.63 ± 9.412	27.39 ± 6.543	27.81 ± 7.607
Median (range)	25.58 (20.7, 68.2)	26.64 (16.6, 55.6)	26.27 (16.6, 68.2)
ANCA-associated vasculitis duration at screening (months)			
n	36	72	108
Mean ± SD	16.4 ± 34.35	27.1 ± 60.01	23.6 ± 52.92
Median (range)	0.0 (0, 162)	1.0 (0, 347)	1.0 (0, 347)
ANCA-associated vasculitis status, n (%)			
Newly diagnosed	26 (72.2)	50 (68.5)	76 (69.7)
Relapsed	10 (27.8)	23 (31.5)	33 (30.3)
ANCA type, n (%)			
Anti-MPO+	17 (47.2)	39 (53.4)	56 (51.4)
Anti-PR3+	17 (47.2)	33 (45.2)	50 (45.9)
Both anti-MPO+ and anti-PR3+	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
ANCA equivocal	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
ANCA negative	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
Type of ANCA-associated vasculitis, n (%)			
GPA	19 (52.8)	43 (58.9)	62 (56.9)
MPA	13 (36.1)	26 (35.6)	39 (35.8)
Renal limited vasculitis	3 (8.3)	4 (5.5)	7 (6.4)

Other	1 (2.8)	0 (0)	1 (0.9)
Background treatment, n (%)			
Rituximab	15 (41.7)	37 (50.7)	52 (47.7)
Cyclophosphamide	21 (58.3)	36 (49.3)	57 (52.3)

Source: ISS Tables 1.1 and 2.

2) 주요 안전성 소견

- Study CL002_168, CL003_168 및 CL010_168에서 30mg BID로 투여되는 아바코판의 안전성과 내약성이 평가되었음. 2020년 3월 24일 기준으로, 1회 이상 용량의 아바코판을 투여받은 482명을 포함한 총 1,202명이 아바코판 임상 개발 프로그램에 참여했음. 제3상 임상시험 및 두 건의 제2상 임상시험에서, 최대 52주 동안 약물을 투여받은 166명을 포함하여 제안된 용량인 30mg BID을 투여받은 226명을 포함하여 239명이(나머지 13명은 10mg BID를 투여받았다) 아바코판을 투여받았음.
- 제3상 임상시험과 두 건의 제2상 임상시험에서 환자들은 각각 52주와 12주 동안 투여받았음. 치료 기간 및 노출에 있어 상당한 차이를 감안하여 흔한 이상반응의 경우 제3상 임상시험에서 도출된 자료를 제2상 임상시험과 통합시키지 않았음. 제3상 임상시험과 두 건의 제2상 임상시험의 통합은 모든 사망, 중대한 이상반응, 이상반응으로 인한 시험약 중단 및 관심 대상 이상반응(감염, 간기능 검사 이상반응, 백혈구 수치 감소[호중구감소증 및 림프구감소증] 및 과민성)의 노출 보정 비율을 평가하기 위해 실시되었음

• 흔한 이상반응

- 치료유발이상반응(TEAE)은 아바코판군에 비해 프레드니손군에서 더 흔하게 보고됨
- 글루코코르티코이드 사용과 잠재적으로 관련된 임상적으로 유의미한 이상반응(예: 체중 증가, 쿠싱양, 말초 부종, 탈모, 림프구감소증, 고콜레스테롤혈증, 소화불량, 빈혈, 요통, 근육통, 근육 연축, 비출혈, 진전, 구인두 통증, 기관지염, 비인두염, 불면, 요로감염, ANCA 양성 등)은 예상과 같았음. 저용량의 프레드니손과 함께 또는 프레드니손 없이 아바코판에 대해 시험했던 제2상 임상시험 CL002_168뿐 아니라 제3상 임상시험에서 예상했던대로 아바코판군에 비해 프레드니손군에서 더 흔하게 앞선 이상반응이 관찰됨. 즉, TEAE 중 몇 가지는 글루코코르티코이드 사용과 관련되었을 수 있다고 회사가 주장함
- 제3상 임상시험에서 프레드니손군에 비해 아바코판군에서 감염(감염, 중대한 기회감염, 생명을 위협하는 감염 TEAE 및 사망을 초래한 감염)을 보고한 시험대상자의 비율이 더 낮았다. 간 기능 검사 증가와 관련된 TEAE 발생률은 프레드니손군(11.6%)에 비해 아바코판군(13.3%)에서 경미하게 더 높았음. 그러나, 인과성 평가는 코트리목사졸(co-trimoxazole), 아자티오프린 및 알코올 남용과 같은 잠재적으로 간독성인 다른 약물 사용에 의한 보고와 바이러스성 병인에 의해 교란되었다고 회사가 주장함
- 프레드니손군(23.8%)에 비해 아바코판군(18.7%)에서 백혈구 관련 TEAE (호중구감소증 또는 림프구감소증) 발생률이 더 낮았다. 과민반응의 발생률은 아바코판군(41.0%)과 프레드니손군(42.7%)에서 유사했다. 아바코판을 투여받은 두 명의 시험대상자에서 혈관부종이 있었으나 후유증 없이 해결되었음.
- 아바코판은 수막구균이 일으키는 것과 같은 피포성 세균 감염에 대항하여 보호하기 위해 필요한 C5b와 C5b-9(막 공격 복합체)의 형성을 방해하지 않음. 따라서, 수막구균 감염 사례가 어떠한 아바코판 임상시험에서도 관찰되지 않았기 때문에 수막구균 감염에 대한 특별한 예방접종이 필요하지 않음

- 제3상 임상시험 CL010_168에서 보고된 이상사례 비율

Table 22: Overview of Subject Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (Safety Population)

Category	Prednisone (N=164) n (%)	Avacopan (N=166) n (%)
Number of subjects with at least one treatment-emergent adverse event (TEAE) Number of TEAEs	161 (98.2) 2139 events	164 (98.8) 1779 events
Maximum severity of TEAE		
Mild	34 (20.7)	33 (19.9)
Moderate	68 (41.5)	82 (49.4)
Severe	41 (25.0)	39 (23.5)
Life-threatening	14 (8.5)	8 (4.8)
Death	4 (2.4)	2 (1.2)
Number of subjects with serious adverse events (SAEs) Number of SAEs	74 (45.1) 166 events	70 (42.2) 116 events
Number of subjects with TEAEs leading to study medication discontinuation	28 (17.1)	27 (16.3)

- 제3상 임상시험 CL010_168에서 가장 흔하게 보고된 TEAE

Table 23: Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term in Decreasing Order of Frequency Observed in the Avacopan Treatment Group (≥5% in Either Treatment Group) (Safety Population)

Preferred Term	Prednisone (N=164)		Avacopan (N=166)		Total (N=330)	
	Subjects n (%)	Events n	Subjects n (%)	Events n	Subjects n (%)	Events n
Any Treatment-Emergent Adverse Event	161 (98.2)	2139	164 (98.8)	1779	325 (98.5)	3918
Nausea	34 (20.7)	46	39 (23.5)	54	73 (22.1)	100
Oedema peripheral	40 (24.4)	56	35 (21.1)	39	75 (22.7)	95
Headache	23 (14.0)	30	34 (20.5)	43	57 (17.3)	73
Arthralgia	36 (22.0)	48	31 (18.7)	42	67 (20.3)	90
Hypertension	29 (17.7)	31	30 (18.1)	36	59 (17.9)	67
Anti-neutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis[a]	34 (20.7)	46	26 (15.7)	30	60 (18.2)	76
Cough	26 (15.9)	29	26 (15.7)	31	52 (15.8)	60
Diarrhoea	24 (14.6)	31	25 (15.1)	33	49 (14.8)	64
Nasopharyngitis	30 (18.3)	46	25 (15.1)	38	55 (16.7)	84
Vomiting	21 (12.8)	27	25 (15.1)	29	46 (13.9)	56
Upper respiratory tract infection	24 (14.6)	33	24 (14.5)	28	48 (14.5)	61
Rash	13 (7.9)	17	19 (11.4)	26	32 (9.7)	43
Muscle spasms	37 (22.6)	47	18 (10.8)	23	55 (16.7)	70
Fatigue	15 (9.1)	15	17 (10.2)	19	32 (9.7)	34
Back pain	22 (13.4)	22	16 (9.6)	16	38 (11.5)	38
Myalgia	22 (13.4)	25	16 (9.6)	17	38 (11.5)	42
Pyrexia	19 (11.6)	25	15 (9.0)	18	34 (10.3)	43
Epistaxis	21 (12.8)	30	14 (8.4)	21	35 (10.6)	51
Anaemia	18 (11.0)	19	13 (7.8)	13	31 (9.4)	32
Insomnia	25 (15.2)	27	13 (7.8)	13	38 (11.5)	40

Pain in extremity	13 (7.9)	13	13 (7.8)	13	26 (7.9)	26
Hypercholesterolaemia	20 (12.2)	21	12 (7.2)	13	32 (9.7)	34
Leukopenia	14 (8.5)	20	12 (7.2)	15	26 (7.9)	35
Urinary tract infection	23 (14.0)	33	12 (7.2)	19	35 (10.6)	52
Abdominal pain upper	10 (6.1)	13	11 (6.6)	12	21 (6.4)	25
Constipation	11 (6.7)	11	11 (6.6)	11	22 (6.7)	22
Dizziness	10 (6.1)	10	11 (6.6)	14	21 (6.4)	24
Pneumonia	11 (6.7)	11	11 (6.6)	12	22 (6.7)	23
Blood creatinine increased	8 (4.9)	10	10 (6.0)	10	18 (5.5)	20
Pruritus	10 (6.1)	11	10 (6.0)	15	20 (6.1)	26
Sinusitis	12 (7.3)	12	10 (6.0)	10	22 (6.7)	22
Paraesthesia	7 (4.3)	8	9 (5.4)	10	16 (4.8)	18
Dyspnoea	11 (6.7)	14	8 (4.8)	11	19 (5.8)	25
Alopecia	12 (7.3)	12	7 (4.2)	7	19 (5.8)	19
Increased tendency to bruise	10 (6.1)	11	7 (4.2)	7	17 (5.2)	18
Lymphopenia	18 (11.0)	27	6 (3.6)	7	24 (7.3)	34
Oropharyngeal pain	12 (7.3)	12	6 (3.6)	7	18 (5.5)	19
Bronchitis	10 (6.1)	11	5 (3.0)	7	15 (4.5)	18
Dyspepsia	10 (6.1)	12	5 (3.0)	6	15 (4.5)	18
Cushingoid	9 (5.5)	9	3 (1.8)	3	12 (3.6)	12
Tremor	10 (6.1)	11	2 (1.2)	2	12 (3.6)	13
Weight increased	17 (10.4)	19	1 (0.6)	1	18 (5.5)	20

N=number of subjects randomized to treatment group in the Safety Population; n=number of subjects in specified category.
Note: An adverse event was considered treatment-emergent if the start date/time of the event was on or after the date/time of first dose of study medication. Adverse events were coded using MedDRA (version 19.1).
[a] Worsening of vasculitis is reported as the Preferred Term of "anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis"
Source: Table 14.3.1.1.2.

- 제3상 임상시험 CL010_168의 관심 이상사례(Adverse events of interest) 발생 비율

① **(감염)** 발생 비율: 프레드니손 75.6%(124/164명, 291건), 아바코판 68.1%(113/166, 233건)

Category	**Prednisone (N=164) n (%)**	**Avacopan (N=166) n (%)**
Most common TEAEs of infection (≥3% in any treatment group)		
Nasopharyngitis	30 (18.3)	25 (15.1)
Upper respiratory tract infection	24 (14.6)	24 (14.5)
Urinary tract infection	23 (14.0)	12 (7.2)
Pneumonia	11 (6.7)	11 (6.6)
Sinusitis	12 (7.3)	10 (6.0)
Bronchitis	10 (6.1)	5 (3.0)
Gastroenteritis	1 (0.6)	5 (3.0)
Lower respiratory tract infection	8 (4.9)	5 (3.0)
Rhinitis	2 (1.2)	5 (3.0)
Herpes zoster	6 (3.7)	4 (2.4)
Influenza	8 (4.9)	4 (2.4)
Oral candidiasis	7 (4.3)	4 (2.4)
Oral herpes	6 (3.7)	4 (2.4)
Viral upper respiratory tract infection	5 (3.0)	4 (2.4)
Viral infection	5 (3.0)	2 (1.2)

② **(간 효소 상승)** 간 이상치 발생 비율: 프레드니손 11.6%(19/164명), 아바코판 13.3%(22/166명)

Table 29: Summary of Subject Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Associated with Elevated Hepatic Tests by System Organ Class and Preferred Term (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Prednisone (N=164) n (%)	Avacopan (N=166) n (%)
Any Treatment-Emergent Adverse Event Associated with Hepatic Abnormalities	19 (11.6)	22 (13.3)
Investigations	18 (11.0)	16 (9.6)
Hepatic enzyme increased	7 (4.3)	5 (3.0)
Alanine aminotransferase increased	6 (3.7)	3 (1.8)
Blood bilirubin increased	0 (0.0)	3 (1.8)
Liver function test increased	1 (0.6)	3 (1.8)
Aspartate aminotransferase increased	4 (2.4)	2 (1.2)
Transaminases increased	3 (1.8)	2 (1.2)
Liver function test abnormal	2 (1.2)	0 (0.0)
Hepatobiliary disorders	1 (0.6)	6 (3.6)
Hepatic function abnormal	0 (0.0)	3 (1.8)
Drug-induced liver injury[a]	0 (0.0)	1 (0.6)
Hepatitis cholestatic	0 (0.0)	1 (0.6)
Hepatocellular injury	1 (0.6)	1 (0.6)

③ **(중성구 감소증 및 림프구 감소증)**

Table 32: Summary of Subject Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Associated with Low White Blood Cell Counts by System Organ Class and Preferred Term (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Prednisone (N=164) n (%)	Avacopan (N=166) n (%)
Any Treatment-Emergent Adverse Event Associated with Low WBC Counts	39 (23.8)	31 (18.7)
Blood and lymphatic system disorders	36 (22.0)	20 (12.0)
Leukopenia	14 (8.5)	12 (7.2)
Lymphopenia	18 (11.0)	6 (3.6)
Neutropenia	4 (2.4)	4 (2.4)
Agranulocytosis	2 (1.2)	1 (0.6)
Febrile neutropenia	1 (0.6)	1 (0.6)
Bone marrow failure	2 (1.2)	0 (0.0)
Bone marrow toxicity	1 (0.6)	0 (0.0)
Pancytopenia	1 (0.6)	0 (0.0)
Investigations	5 (3.0)	11 (6.6)
White blood cell count decreased	2 (1.2)	8 (4.8)
Lymphocyte count decreased	2 (1.2)	3 (1.8)
Neutrophil count decreased	1 (0.6)	3 (1.8)
Infections and infestations	0 (0.0)	1 (0.6)
Neutropenic sepsis	0 (0.0)	1 (0.6)

④ **(과민성/혈관 부종)** 과민성과 관련된 TEAE 발행률: 프레드니손 42.7%(70/164명), 아바코판 41.0%(68/166명)

: 부종: 프레드니손 0명, 아바코판 1.2%(2/166명), 과민성: 0.6%(1/164명), 0.6%(1/166명)

• 규명된 약물이상반응

표 14: 제안된 아바코판 약물이상반응

System Organ Class	Very Common (≥ 1/10)	Common (≥ 1/100 to < 1/10)	Uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100)
Infections and Infestations	Upper respiratory tract infection Nasopharyngitis	Pneumonia Rhinitis, Urinary Tract infections, Sinusitis, Bronchitis, Gastroenteritis, Lower respiratory tract infection, cellulitis, herpes zoster, influenza, oral candidiasis, oral herpes, and otitis media	
Blood and Lymphatic System Disorders		Neutropenia	
Nervous System Disorders	Headache		
Gastrointestinal Disorders	Nausea Diarrhoea Vomiting	Abdominal pain upper	
Hepatobiliary Disorders	Liver function test increased[1]		
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders			Angioedema
Investigations	White blood cell count decreased[2]	Blood creatine phosphokinase increased	

[1] 포함됨: 무과립구증 – 환자 1 명, (429-007), 무과립구증을 진단받았고 치료 없이 자연스럽게 해결됨; 생검에서 중심 호중구 감소증을 보였고 중재없이 자연스럽게 해결됨.

[2] ALT 증가, 혈중 빌리루빈 증가, 간 기능 이상, 감마글루타밀 전이효소 증가, 간 효소 증가, 아미노전이효소 증가. 간염 포함(a): 제 3 상 임상시험에서 간 효소 이상이 보고되었고 여기에는 간염(1.2%), 간의 담즙 정체(0.6%)가 포함되었으며 환자 1 명(430-002)은 간염과 간의 담즙 정체가 모두 있었음; 간세포 손상이 있는 환자 1 명(429-004)은 세포용해를 동반한 무증상 간염, 그리고 간세포 부전이 없는 무황달성 담즙 정체가 있는 것으로 진단됨.

• 아바코판군에서 발생률이 더 높은 이상반응
잠재적인 ADR일 수 있는 다음 사건들이 아바코판군에서 더 높은 빈도로 발생.

- 입 궤양: TEAE의 시험대상자 발생률을 고려해 볼 때, 입 궤양(4.8% vs. 프레드니손군 2.4%)의 시험대상자 발생률은 아바코판군에서 ≥2% 더 높았다. 각각의 입 궤양 증례들을 고려해 볼 때 중대한 것은 없었고, 모두 경증이었으며, 시험대상자는 8건의 증례 중 3건에서 해당 사건 시점에 아바코판을 투여 중

이지 않았은 것으로 나타났고, 해당 사건은 보통 시험자에 의해 시험약과 관련된 것으로 간주되지 않았다. 입 궤양에 대하여 아바코판 사용과 연관지을 명백한 생물학적 타당성은 없었던 반면, 시클로포스파미드, 리툭시맙, 및 글루코코르티코이드와는 연관이 있다(처방 정보에 제시된 바와 같이).

- 발진: 발진을 규명하는데 여러 PT가 사용될 수 있기 때문에 피부 발진을 나타내는 과민성에 대한 표준 검색어 목록 (SMQ)의 모든 용어들을 결합하여 분석을 시행하였다. 이 분석에서 결합된 제2상 및 제3상 시험의 발진에 대한 전체 시험대상자 발생률은 아바코판군에서 21.5% 및 프레드니손군에서 22.7%인 것으로 나타났다. 따라서, 발진은 아바코판의 잠재적인 ADR로 간주되지 않았다
- C-반응 단백 증가는 비특이적 염증 표지자이며, ANCA-연관 혈관염은 염증성 질환이므로 대부분의 시험대상자는 베이스라인에 C-반응 단백 수치가 상승할 것으로 예상된다. C-반응 단백은 시험 CL010_168의 베이스라인에 측정되지 않았기 때문에, C-반응 단백 증가의 보고는 우연한 소견에 기반하였다. 모든 C-반응 단백 증가 사건을 평가하였다. 아바코판군 시험대상자 7명에게 C-반응 단백 증가의 TEAE가 있었다. 7명 중 5명은 시험의 첫 40일 내에 TEAE가 발생했고, 당시 ANCA-연관 혈관염 활성은 높게 유지되었다. 7건의 증례 중 4건은 다른 병발 염증 상태(시험대상자 375-003 윤활낭염 시험대상자 451-004 류마티스성 다발성 근육통 시험대상자 659-001 요로 감염 시험대상자 775-001 담석 및 중족골 종창)가 있었다. 이 분석에 따라, 그리고 유효성 결과의 맥락에서, C-반응 단백 증가는 잠재적인 ADR로 간주되지 않았다.
- 육아종증 다발혈관염은 ANCA-연관 혈관염 질병 활성을 수집하는 여러 PT 중 하나이다. 아바코판군(시험대상자 26명에서 30건, 15.7%)과 비교하여 더 많은 수의 ANCA 양성 혈관염 증례가 프레드니손군(시험대상자 34명에서 46건, 20.7%)에서 나타났으며, 이는 유효성 결과를 뒷받침한다. ANCA-연관 혈관염 악화 SAE의 발생률은 아바코판군(10.2%)에 비해 프레드니손군(14.0%)에서 더 높았다(2.5.2항). 이러한 소견들을 고려하여, GPA는 ADR로 간주되지 않았다.
- 관절염은 골관절염 및 척추 골관절염을 포함한 다른 사건들과 함께, 비슷한 그룹의 사건들을 수집하는 여러 PT 중 하나이다. 관절염 PT는 제3상 시험에서 프레드니손군 대비 아바코판에서 더 흔히 보고되었지만, 골관절염 PT는 프레드니손군에서 더 흔히 보고되었다(3.0% vs. 아바코판군 1.2%). 따라서, 관절염은 ADR로 간주되지 않았다.
- 지질 분해 효소 증가: 시험 CL010_168 동안 지질 분해 효소 수치의 요약 평가에 따르면 전체 혈청 지질 분해 효소 결과가 두 치료군에 대해 비슷했던 것으로 나타났다. 시험대상자 5명에서 보인 개별 지질 분해 효소 증가 TEAE에 대한 검토에서는 다음과 같이 나타났다: 상승은 전반적으로 경미했다(정상 상한 [ULN] ≤2.5배 초과); 증례 1건(시험대상자 429-001) 에서는 베이스라인에서만 상승했다 해당 사건은 임상적 AE와 연관이 없었다. 따라서, 혈청 지질 분해 효소의 증가는 ADR로 간주되지 않았다.
- 심부전 PT는 아바코판군 시험대상자 4명(2.4%)에서 보고되었으며 프레드니손군에서는 보고되지 않았다. 베이스라인 병력의 검토 결과 아바코판군에서 이전 병력으로 울혈성 심부전, 심부전, 급성 심부전, 또는 만성 심부전이 있는 시험대상자가 더 많았던 것으로 나타났다(5명[3.0%] vs. 프레드니손군 1명[0.6%]). 심부전 TEAE가 있는 시험대상자 4명은 모두 심혈관 질환 병력이 있었다(시험대상자 328-002,

428-002, 451-002, 및 461-005). 시험대상자 4명은 시험을 완료할 수 있었다. 사건들 중 2건은 SAE로 보고되었으며 2.5.2항에서 논의된다. 참고로, 중대한 주요 심혈관 사건(비치명적인 뇌졸중, 비치명적인 심근 경색, 및 심혈관 사망으로 정의됨)의 발생률은 아바코판군(1명)에 비해 프레드니손군(3명)에서 더 높았다. 또한, 가능한 심부전 발현인 말초 부종의 발생률은 프레드니손군에서 더 높았다(24.4% vs. 아바코판군 21.1%). QT/QTc 정밀평가 시험에 기반하여 아바코판이 심장 전기생리에 유해한 영향을 미친다는 근거는 없었다. 따라서, 심부전은 ADR로 간주되지 않았다.

- 귀 통증 TEAE는 아바코판군 시험대상자 4명에 대해 보고되었다. 각각의 사건 검토에서 1건은 중이염(시험대상자 454-007)과 연관 가능성이 있고, 1건은 ANCA-연관 혈관염 악화(시험대상자 900-004)와 연관 가능성이 있는 것으로 나타났다. 중이염, 귀 감염, 진균성 귀 감염, 급성 중이염, 만성 중이염, 또는 외이도염 사건의 시험대상자 발생률은 비슷했으며, 프레드니손군 시험대상자 164명 중 6명(3.7%) 그리고 아바코판군 시험대상자 166명 중 7명(4.2%)에서 발생했다. 따라서, 귀 통증은 ADR로 고려되지 않았다.

• 중대한 이상반응

- 제3상 임상시험 CL010_168에서 아바코판군에 비해 프레드니손군에서 더 높은 빈도로 SAE가 발생음(프레드니손군: 74명(45.1%) 166건, 아바코판군: 70명(42.2%) 116건). 가장 흔한 기관계 대분류(SOC) SAE는 감염 및 기생충 감염임 (프레드니손군: 15.2%, 아바코판군: 13.3%). 대다수의 SOC에 의한 SAE 발생률은 아바코판군에 비해 프레드니손군에서 더 높았음. 프레드니손군과 비교했을 때 아바코판군에서 SAE 발생률이 2% 이상인 유일한 SOC는 간담도 장애였음(프레드니손군: 0.6%, 아바코판군: 3.6%). 간기능 검사 상승 관련 모든 SAE를 고려했을 때, SAE 발생률은 아바코판군에서 5.4%, 프레드니손군에서 3.7%임. 인과성 평가는 코트리목사졸, 아자티오프린 및 알코올 남용과 같은 간독성이 있는 다른 병용 약물과 바이러스성 병인에 의해 교란됨. 가장 흔한 SAE는 ANCA 양성 혈관염의 악화임 (프레드니손군: 12.2%, 아바코판군: 7.2%)

표 17: 시험 **CL010_168** 에서 각 치료군 시험대상자의 ≥1%에서 발생한 대표 용어별 중대한 치료 후 발생한 이상반응(안전성 집단)

Preferred Term	Prednisone (N=164)		Avacopan (N=166)	
	Subjects n (%)	Events n	Subjects n (%)	Events n
Any SAE	74 (45.1)	166	70 (42.2)	116
ANCA-positive vasculitis	20 (12.2)	25	12 (7.2)	12
Pneumonia	6 (3.7)	6	8 (4.8)	9
GPA	1 (0.6)	1	5 (3.0)	5
Acute kidney injury	1 (0.6)	2	3 (1.8)	3
Urinary tract infection	2 (1.2)	2	3 (1.8)	3
Angina pectoris	0 (0.0)	0	2 (1.2)	2
Cardiac failure	0 (0.0)	0	2 (1.2)	2
Device-related infection	0 (0.0)	0	2 (1.2)	2
Drug hypersensitivity	2 (1.2)	3	2 (1.2)	2
Hepatic enzyme increased	3 (1.8)	3	2 (1.2)	2
Hepatic function abnormal	0 (0.0)	0	2 (1.2)	2
Hyperglycaemia	1 (0.6)	1	2 (1.2)	2
Influenza	1 (0.6)	1	2 (1.2)	2
Pyrexia	3 (1.8)	3	2 (1.2)	3
Acute myocardial infarction	2 (1.2)	2	1 (0.6)	1
Agranulocytosis	2 (1.2)	2	1 (0.6)	1
Blood creatinine increased	2 (1.2)	2	1 (0.6)	1
Lymphopenia	3 (1.8)	3	1 (0.6)	1
Pulmonary alveolar haemorrhage	2 (1.2)	2	1 (0.6)	1
Anaemia	2 (1.2)	2	0 (0.0)	0
Dehydration	2 (1.2)	2	0 (0.0)	0
Diarrhoea	3 (1.8)	3	0 (0.0)	0
Epistaxis	2 (1.2)	2	0 (0.0)	0
Glomerulonephritis	2 (1.2)	2	0 (0.0)	0
Herpes zoster	2 (1.2)	2	0 (0.0)	0
Infectious pleural effusion	2 (1.2)	2	0 (0.0)	0
Large intestine polyp	2 (1.2)	2	0 (0.0)	0
MPA	2 (1.2)	2	0 (0.0)	0
Mononeuropathy multiplex	2 (1.2)	2	0 (0.0)	0
Neutropenia	2 (1.2)	2	0 (0.0)	0
Pneumonia bacterial	2 (1.2)	2	0 (0.0)	0
Prostate cancer	2 (1.2)	2	0 (0.0)	0
Pulmonary embolism	3 (1.8)	3	0 (0.0)	0
Respiratory syncytial virus infection	2 (1.2)	2	0 (0.0)	0
Thrombocytopenia	2 (1.2)	2	0 (0.0)	0
Vomiting	2 (1.2)	2	0 (0.0)	0

Source: CSR CL010_168 Table 14.3.1.3.2.

시험대상자 ≥2명에서 보고되었고 아바코판군의 발생률이 >1% 더 높은 중대한 TEAE는 폐렴, GPA, 급성 신 손상, 협심증, 심부전, 기기-관련 감염, 및 간 기능 이상이었다(표 17).

:: 폐렴은 프레드니손군에 비해 아바코판군에서 더 흔히 보고되었다. 하지만, 폐렴을 나타내는 모든 PT (폐렴, 헤모필루스 폐렴, 하기도 감염, 세균성 폐렴, 거대세포바이러스 폐렴)를 결합했을 때, 그 발생률은 두 군 모두 비슷했다: 프레드니손군 9명(5.5%) 및 아바코판군 9명(5.4%). 따라서, 아바코판 사용 시 폐렴의 위험을 증가시키는 것으로 나타나지 않았다.

:: 육아종증 다발혈관염은 프레드니손군에 비해 아바코판군에서 더 흔히 보고되었다. 하지만, ANCA 양성 혈관염(악화)은 프레드니손군의 더 많은 환자에서 보고되었다(20명[12.2%] vs. 아바코판군 12명[7.2%]). 결합된 혈관염(ANCA 양성 혈관염, GPA, MPA) 악화를 나타내는 모든 PT의 발생률은 프레드니손군의 경우 164명 중 23명(14.0%)이었고 이에 비해 아바코판군의 경우 166명 중 17명(10.2%)이었다. 시험 CL010_168의 이러한 소견과 유효성 자료를 고려하여, 아바코판 치료 동안 혈관염 악화 위험의 증가는 없는 것으로 간주되었다.

:: 급성 신 손상 또는 혈청 크레아티닌 증가의 모든 증례를 평가했을 때, 두 치료군에서 발생률은 비슷했으며, 사건은 프레드니손군의 3명(1.8%)과 아바코판군의 4명(2.4%)에서 발생했다. 모든 7건의 증례는 해결되었고 시험자에 의해 시험약과 관련된 것으로 간주된 건은 없었다 아바코판군 시험대상자 4명 모두, 사구체 여과율 추정치(eGFR)는 베이스라인에 비해 치료 종료 시 비슷하거나 더 높았다(CSR CL010_168 표 26). 아바코판 치료로 eGFR의 개선을 보이는 시험 CL010_168의 이러한 소견과 유효성 자료를 고려하여, 아바코판으로 신 손상의 위험 증가는 없는 것으로 간주되었다.

:: 아바코판군(1명)에 비해 프레드니손군(3명)에서 더 많은 주요 심장 AE(비치명적인 뇌졸중, 비치명적인 심근 경색, 및 심혈관 사망)가 있었다:

- 프레드니손군에서: 시험대상자 326-003은 제336일에 비치명적인 심근 경색이 있었고, 시험대상자 376-002는 제140일에 비치명적인 급성 심근 경색이 있었으며 이는 골수 억제로 유발된 빈혈에 따른 것으로 간주되었다 그리고 시험대상자 750-007는 제111일에 급성 신 손상과 동시에 발생한 치명적인 급성 심근 경색이 지속되었다
- 아바코판군에서: 빈혈과 간헐적인 빈맥의 병력이 있는 시험대상자는 시험의 제61일에 비치명적인 급성 심근 경색이 있었다

협심증과 심부전 2건의 SAE는 각각 아바코판군에서 관찰되었고, 프레드니손군에서는 관찰되지 않았다.

- 시험대상자 751-001은 허혈성 심장병, 고혈압, 관상 동맥 우회로 이식술, 만성 폐쇄성 폐 질환, 및 빈혈의 병력이 있었으며, 시험의 제265일에 중등증의 협심증이 있었다. 시험약은 일시 중지되었지만 재개되었고 시험대상자는 시험을 완료하였다
- 시험대상자 756-002는 제22일에 경증의 협심증 에피소드가 있었다. 시험약은 중단되었고 해당 사건은 해결되었다
- 시험대상자 328-002는 병적 비만, 고콜레스테롤혈증, 고혈압, 제2형 당뇨병, 경동맥 내막절제술, 심방세동, 심부전, 및 흉막심막염의 병력이 있었으며, 제225일에 울혈성 심부전의 악화가 있었다. 시험약은 일시 중단되었지만 재개되었고 시험대상자는 시험을 완료하였다
- 시험대상자 461-005는 고지혈증, 울혈성 심부전, 및 발작성 심방세동의 병력이 있었으며, 제327일에 울혈성 심부전의 중등증 악화가 있었다. 시험약은 일시 중지 없이 지속되었고 시험대상자는 시험을 완료하였다

QT/QTc 정밀평가 시험(CSR CL014_168)의 이러한 자료와 소견은 심장의 안전성 실마리 정보의 증거가 없음을 보여주었으며 아바코판 치료 시 심장 사건 위험의 증가가 없음을 나타낸다.

:: 아바코판군에서는 2건의 기기-관련 감염 SAE가 있었고 프레드니손군에서는 없었다:

- 시험대상자 302-001은 제156일에 중등증의 펌카테터(permcath) 감염이 있었고 이는 시험자에 의해 아바코판과 관련된 것으로 간주되지 않았으며, 시험약에 대해 취해진 조치 없이 해결되었다
- 시험대상자 661-003은 제188일에 중증의 중심 정맥 카테터-관련 감염이 있었고 이는 시험자에 의해

아바코판과 관련된 것으로 간주되지 않았으며, 시험약에 대해 취해진 조치 없이 해결되었다
시험자에 의해 치료와 관련 없는 것으로 간주된 이러한 사건들과 전체 감염 비율은 아바코판 치료 시기 -관련 감염 위험의 증가가 없음을 나타낸다.

- 제2상 임상시험에서 SAE 프로파일은 대체로 제3상 임상시험의 프로파일과 일치했다. 제2상 및 제3상 임상시험에 걸친 노출 보정 SAE 비율은 프레드니손군에 비해 아바코판군에서 통계적으로 더 낮았다.

• 임상시험 중단을 초래한 이상반응
- 아바코판군에서만 보고되었고 임상적으로 중요한 것으로 간주되었던 시험약 중단을 초래한 기타 TEAE는 혈관 부종 및 약물 발진, 혈중 크레아티닌 인산 활성 효소 증가, 발열성 호중구 감소증 및 WBC 감소였다. 2건의 잠복 결핵이 아바코판군에서 보고되었고 제7일에 두 시험대상자 모두 시험약을 중지하였다. 스크리닝 결과 시험 제외 기준 13을 위반한 감염이 확인되었다. 시험약 중단을 초래한 혈액 및 림프계 장애 사건의 시험대상자 발생률은 프레드니손군에서 더 높았다(6명[3.7%] vs. 아바코판군 2명[1.2%]). 중단을 초래했고 프레드니손군에서만 보고되었던 이러한 SOC 내의 개별 TEAE는 림프구 감소증(3명), 혈소판 감소증(2명), 및 빈혈과 백혈구 감소증(각각 1명)이었다. 급성 심근 경색은 프레드니손군 시험대상자 2명과 아바코판군 0명에 대해 시험약 중단을 초래하였다.

표 19: 시험 **CL010_168** 의 기관계 대분류 및 대표 용어별 시험약 중단을 초래한 치료 후 발생한 이상반응(안전성 집단)

System Organ Class Preferred Term	**Prednisone (N=164) n (%)**	**Avacopan (N=166) n (%)**
Any TEAE leading to discontinuation of study medication	28 (17.1)	27 (16.3)
Hepatobiliary Disorders	0 (0.0)	5 (3.0)
Hepatic Function Abnormal	0 (0.0)	3 (1.8)
Hepatitis	0 (0.0)	1 (0.6)
Hepatitis Cholestatic	0 (0.0)	1 (0.6)
Hepatocellular Injury	0 (0.0)	1 (0.6)
Immune System Disorders	8 (4.9)	5 (3.0)
ANCA-Positive Vasculitis	8 (4.9)	4 (2.4)
Drug Hypersensitivity	0 (0.0)	1 (0.6)
Infections and Infestations	5 (3.0)	4 (2.4)
Latent Tuberculosis	0 (0.0)	2 (1.2)
Conjunctivitis	0 (0.0)	1 (0.6)
Pneumonia	0 (0.0)	1 (0.6)
Sepsis	1 (0.6)	1 (0.6)
Fungal Infection	1 (0.6)	0 (0.0)
Infectious Pleural Effusion	1 (0.6)	0 (0.0)
Laryngitis	1 (0.6)	0 (0.0)
Pneumonia Cytomegaloviral	1 (0.6)	0 (0.0)
Tracheitis	1 (0.6)	0 (0.0)
Investigations	2 (1.2)	4 (2.4)
Blood Creatine Phosphokinase Increased	0 (0.0)	1 (0.6)
Hepatic Enzyme Increased	2 (1.2)	1 (0.6)
Liver Function Test Increased	0 (0.0)	1 (0.6)
WBC Count Decreased	0 (0.0)	1 (0.6)
Blood And Lymphatic System Disorders	6 (3.7)	2 (1.2)
Febrile Neutropenia	0 (0.0)	1 (0.6)
Neutropenia	0 (0.0)	1 (0.6)
Anaemia	1 (0.6)	0 (0.0)
Leukopenia	1 (0.6)	0 (0.0)
Lymphopenia	3 (1.8)	0 (0.0)
Thrombocytopenia	2 (1.2)	0 (0.0)
Cardiac Disorders	2 (1.2)	2 (1.2)
Angina Pectoris	0 (0.0)	1 (0.6)
Tachycardia	0 (0.0)	1 (0.6)
Acute Myocardial Infarction	2 (1.2)	0 (0.0)

표 19: 시험 CL010_168 의 기관계 대분류 및 대표 용어별 시험약 중단을 초래한 치료 후 발생한 이상반응(안전성 집단)(계속)

System Organ Class Preferred Term	Prednisone (N=164) n (%)	Avacopan (N=166) n (%)
Renal And Urinary Disorders	1 (0.6)	2 (1.2)
Acute Kidney Injury	0 (0.0)	1 (0.6)
Dysuria	0 (0.0)	1 (0.6)
Glomerulonephritis	1 (0.6)	0 (0.0)
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	3 (1.8)	2 (1.2)
Angioedema	0 (0.0)	1 (0.6)
Drug Eruption	0 (0.0)	1 (0.6)
Urticaria	0 (0.0)	1 (0.6)
Purpura	1 (0.6)	0 (0.0)
Rash Generalised	1 (0.6)	0 (0.0)
Skin Ulcer	1 (0.6)	0 (0.0)
Gastrointestinal Disorders	2 (1.2)	1 (0.6)
Nausea	0 (0.0)	1 (0.6)
Vomiting	0 (0.0)	1 (0.6)
Enterocolitis	1 (0.6)	0 (0.0)
Small Intestinal Haemorrhage	1 (0.6)	0 (0.0)
General Disorders and Administration Site Conditions	0 (0.0)	1 (0.6)
Pyrexia	0 (0.0)	1 (0.6)
Metabolism and Nutrition Disorders	0 (0.0)	1 (0.6)
Hyperglycaemia	0 (0.0)	1 (0.6)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	1 (0.6)	1 (0.6)
Arthralgia	1 (0.6)	1 (0.6)
Nervous System Disorders	0 (0.0)	1 (0.6)
Headache	0 (0.0)	1 (0.6)
Vascular Disorders	0 (0.0)	1 (0.6)
GPA	0 (0.0)	1 (0.6)
Eye Disorders	1 (0.6)	0 (0.0)
Retinal Vasculitis	1 (0.6)	0 (0.0)
Scleritis	1 (0.6)	0 (0.0)
Psychiatric Disorders	2 (1.2)	0 (0.0)
Anxiety	1 (0.6)	0 (0.0)
Confusional State	1 (0.6)	0 (0.0)
Major Depression	1 (0.6)	0 (0.0)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	1 (0.6)	0 (0.0)
Haemoptysis	1 (0.6)	0 (0.0)

Source: CSR CL010_168 Table 14.3.1.8

- 시험 CL010_168의 첫20주 동안(프레드니손이 프레드니손 대조군에 투여된 기간) TEAE로 인해 시험약을 중단한 비율은 프레드니손군 시험대상자 164명 중 19명(11.6%) 및 아바코판군 시험대상자 166명 중 22명(13.3%)이었다. SOC별 시험약 중단 사건의 분포는 시험의 첫20주와 전체 시험에 대해 비슷했다.
- 제21주부터 시험 CL010_168의 종료시까지(프레드니손이 프레드니손 대조군에 투여되지 않은 기간) TEAE로 인해 시험약을 중단한 비율은 프레드니손군 시험대상자 164명 중 9명(5.5%) 및 아바코판군 시

험대상자 166명 중 5명(3.0%)이었다. 간담도, 심장, 신장 및 요로, 위장관, 대사 및 영양, 신경계, 혈관, 또는 각종 눈 장애의 결과로 이 기간 동안 시험약을 중단한 시험대상자는 없었다.
- 제2상 임상시험에서 프레드니손 (11.1%) 및 아바코판 (11.0%) 치료군에서 TEAE로 인해 시험을 중단하였다. 제2상 시험에서 간담도 장애 중단은 없었다. 시험 CL002_168의 아바코판군 시험대상자 301-301은 간 및 췌장 효소 증가의 결과로 시험약을 중단하였다. 아바코판군 시험대상자 2명은 감염으로 인해, 1명은 심방세동으로 인해 시험약을 중단하였다

• 관심대상 이상반응(AESI)
- 감염 발생률은 프레드니손군에 비해 아바코판군에서 더 낮았다.
- WBC 수 감소는 호중구 감소증 및 림프구 감소증을 포함하여 아바코판 치료 중 사건의 위험 증가는 없는 것으로 나타났다.
- 혈관 부종은 제3상 시험 CL010_168의 프레드니손 시험대상자 164명 중 0명(0.0%) 그리고 아바코판군 시험대상자 166명 중 2명(1.2%)에서 발생했다(표 30).
- 간 기능 검사 상승은 제3상 시험 CL010_168의 프레드니손 시험대상자 164명 중 6명(3.7%) 그리고 아바코판군 시험대상자 166명 중 9명(5.4%)에서 발생했다(표 24).

세부 분석에 기반하여, 간 기능 검사 매개변수의 상승과 혈관 부종은 잠재적인 ADR로 간주되었고, 감염과 WBC 수 감소는 ADR로 간주되지 않았다.

요약하면, 오심, 구토, 두통, 간 기능 검사 매개변수의 상승, 크레아틴 인산 활성 효소 증가, 및 혈관 부종은 ANCA-연관 혈관염 환자의 아바코판 사용과 연관된 잠재적인 ADR로 간주되었다.

• 사망
- 제2상 임상시험에서는 어떠한 사망도 보고되지 않았다.
- 제3상 임상시험 CL010_168에서 아바코판을 투여받은 2명의 시험대상자를 포함하여 총 7명의 사망이 보고되었다. 아바코판을 투여받지 않은 5명의 기타 사망 중, 1명은 스크리닝기 동안 사망했고 4명은 프레드니손군에 있었다. 아바코판군에서 사망한 2명의 시험대상자는 사망 직전 각각 79일과 110일 동안 아바코판 치료를 받지 않고 있었다. 따라서, 아바코판의 약동학적 프로파일에 따라 79일 이후 아바코판 혈장 농도는 최대 혈장 농도(Cmax)의 5% 미만이므로, 아바코판 사용에 기인한 사망은 없었다.
- 시험의 첫 20주 동안 3건의 사망이 프레드니손군에서 발생했고 1건은 아바코판군이었다(제160일에 사망한 시험대상자 657-001은 제50일에 투여중단). 제21주부터 제3상 시험 CL010_168 종료 시까지 프레드니손군 시험대상자 1명과 아바코판군 시험대상자 1명이 제21주와 시험 종료 사이에 사망했다(제315에 사망한 시험대상자 465-001는 제236일에 투여중단).

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

• (보완후) 정기적인 최신 안전성정보 보고서(PSUR) 제출함
- PSUR Nr 1: 2021년 9월 27일 (전세계 최초 시판허가일)부터 2022년 3월 26일까지
- PSUR Nr 2는 2022년 3월 27일부터 2022년 9월 26일까지

☞ 추가적인 새로운 위해성은 없었고, 안전성 관련 조치사항은 없었음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

시험CL010_168은 ANCA연관 혈관염 시험 대상자에게 아바코판30 mg을 1일 2회 투여하면서 표준 경구 프레드니손 점감 요법을 비교하는 것이었다. 시험 대상자는 또한 IV 또는 경구 시클로포스파미드에 이은 아자티오프린이나 마이코페놀레이트 또는 IV 리툭시맙을 투여받았다. 통계 분석은 전체적으로 1종 오류 비율을 유지하기 위해 순차적, 게이트키핑 절차를 이용하였다. 본 임상 시험은 일관성 있게 아바코판의 유효성

을 입증하였다.

• 본 시험은 두 가지 사전 정의된 일차 평가변수 모두를 충족하였다:

- 제26주에 관해는 아바코판군의 72.3%에 비해 프레드니손군은 70.1%의 대상자가 도달하였다. (P<0.0001 프레드니손 대비 아바코판의 비열등성)
- 제52주 지속적인 관해에서 아바코판군의 65.7%에 비해 프레드니손군은 54.9%의 대상자가 도달하였다 (프레드니손 대비 아바코판의 비열등성 P <0.0001 및 우월성 P=0.0066)

• 아바코판을(ANCA연관 혈관염의 임상 시험 계획서에 지정된 면역억제 요법 병용 없이) 본 시험의 지난 26주에 걸쳐 위약과 비교하였을 때(리툭시맙계층), 제52주의 지속되는 관해는 프레드니손군의 56.1%의 대상자에 비해 아바코판군은 71.0%대상자에서 달성하였다(프레드니손 대비 아바코판 비열등성 P<0.0001 및 우월성 P=0.0040). 이러한 결과와 일관되게 리툭시맙계층에서 재발율은 프레드니손 군에 비해 아바코판 군에서 또한 더 낮았다. 이러한 결과는 전체 시험 집단의 것과 일치하였고 ANCA 연관 혈관염 환자에 대한 치료로 단독 투여 아바코판의 유효성을 입증하였다.

• 아바코판은 새롭게 진단받거나 재발한 ANCA연관 혈관염, PR3+ 또는 MPO+ ANCA연관 혈관염, 리툭시맙 또는 시클로포스파미드를 투여받은, GPA 또는 MPA 시험 대상자를 포함한 관계 하위군에 걸쳐 효능이 있는 것으로 나타났다. 제52주의 지속적인 관해에서 아바코판은 리툭시맙을 투여받고, MPO ANCA 양성, MPA가 있는, 그리고 질병의 재발이 있는 시험 대상자에서 가장 효능이 있는 것으로 나타났다.

대부분의 이차 유효성 평가변수는 프레드니손에 비해 아바코판이 우월성을 보여줌으로써 달성되었다:

- 글루코코르티코이드 독성 지수 누적악화 점수 및 글루코코르티코이드 독성 지수 총 개선점수로 측정된 글루코코르티코이드 독성은 제13주와 제26주에 프레드니손군에 비해 아바코판군에서 통계적으로 유의하게 감소하였다. 이러한 결과는 EULA권장 검색 기준 및 시험자 평가를 이용하여 평가된 글루코코르티코이드 관련 낮은 AE 발생률 로 입증되었다.
- Short Form-36 및 EQ-5D-5L도구로 측정한 건강관련 삶의 질은 프레드니손군에 비해 아바코판군에서 통계적으로 유의하게 큰 개선이 있었다. 이는 특히 신체요소에서 뚜렷하였지만, 전반적 건강 또한 아바코판군에서 더 나은 것으로 나타났고 프레드니손 군에서는 대체로 변화가 없었다.
- 프레드니손 군에 비해 아바코판 군 에서 ANCA연관 혈관염 재발이 더 적었다.
- eGFR에 근거한 신장 기능은 프레드니손군에 비해 아바코판군에서 통계적으로 더 유의한 개선이 있었다. 이러한 개선은 특히 4기 신장 질환 시험 대상자에서 뚜렷하였다(베이스라인 eGFR이 <30 ml/min/1.73 m^2)
- UACR에 근거한 알부민뇨는 프레드니손군에 비해 아바코판군에서 더 빠른 개선이 있었다. 알부민뇨 감소의 조기 달성은 신장 기능을 유지하는 데 도움이 될 수 있을 것이다.
- 제13주에 소변 MCP-1:크레아티닌 비는 프레드니손군에 비해 아바코판에서 더 유의한 개선이 있었고, 그 이후의 비율은 유사하였다.
- VDI는 두 투여 군 모두 유사하게 증가하였다.
- 제4주에 BVAS=0의 시험 대상자 비율은 투여군 간 통계적 차이가 없었다.

30mg 아바코판을 1일 2회 투여와 함께 최대용량 프레드니손과 비교하는 저용량 또는 프레드니손 비복용의 지원 시험CL002_168의 결과 또한 아바코판의 유효성을 입증하였다.

• 본 시험에서 제12주에 BVAS 반응에 근거한 일차 평가변수는 충족되었다. 두 아바코판 군 은 제12주의 BVAS 반응에서 최대용량 프레드니손군에 대해 통계적으로 비열등하였다: BVAS 반응율은 모든 아바코판군에서 83.7% (두 아바코판군의 합산 데이터; P=0.0020 최대 용량 프레드니손 대비)이었고, 아바코판 + 저용량 프레드니손군에서 86.4%(P=0.0019 최대용량 프레드니손 대비), 그리고 아바코판 + 프레드니손 비복용군에서 81.0%(P=0.0102 최대 용량 프레드니손 대비)인 반면, 최대 용량 프레드니손 군은 70.0%였

다. 모든 무작위배정 시험 대상자에 대한 분석은 제12주에 모든 아바코판군과 아바코판+저용량 프레드니손군이 최대용량 프레드니손군에 비해 BVAS 반응에서 우월하였음을 보였다.

• 아바코판군 시험 대상자는 최대용량 프레드니손을 받은 시험 대상자들에 비해 질병활성도 에서 더 빠른 개선을 보였다.

- 제4주 BVAS의 베이스라인 대비 평균 백분율 변화에서 아바코판을 투여받은 시험 대상자에서 최대용량 프레드니손군에 비해 통계적으로 유의한 개선이 있었다. 게다가, 아바코판군은 4주에 최대용량 프레드니손군이 제12주에 보여준 개선과 유사한 BVAS 개선을 달성하였다.
- 제12주까지 지속된 제4주 BVAS = 0은 최대용량 프레드니손군의 5.0%에 비해 아바코판을 투여하는 시험 대상자의 20.9%에서 관찰되었다. (P=0.0217 최대용량 프레드니손 대비 아바코판의 우월성)
- 아바코판 요법은 베이스라인 대비 UACR에서 빠른 개선 결과를 보였다.
- 아바코판을 투여받은 시험 대상자(특히 프레드니손 병용이 없는)는 최대용량 프레드니손을 투여받은 시험 대상자와 비교하여 SF-36v2와 EQ-5D-5L 도구로 측정한 신체 기능, 정신 건강, 정서적 건강상태, 신체 통증 및 활력을 포함한 건강관련 삶의 질에서 유의한 개선을 보였다. 유익한 효과는 아바코판 투여 시작 후 빠르면 4주에 나타났다. 아바코판을 투여받은 시험 대상자의 삶의 질은 일반 집단에 근접하였다.

• eGFR(혈청 크레아티닌 기반) 및 혈뇨(현미경 RBC수 기반)는 아바코판과 최대용량 프레드니손에서 유사한 정도의 개선이 있었다. 이러한 결과는 프레드니손이 아바코판을 복용한 시험 대상자에서 신장 기능의 안정이나 개선에 필요하지 않을 수 있음을 시사한다.

• 신장 염증 표지자인 크레아티닌-교정 소변 MCP-1 배설량은 최대용량 프레드니손보다 아바코판에서 더 개선되었다.

• 아바코판을 투여받은 시험 대상자는 최대용량 프레드니손과 비교하여 VDI를 바탕으로 수치적으로 적은 누적 장기 손상을 보였다.

• 최대용량 프레드니손에 비하여 아바코판을 투여받은 시험 대상자에서 글루코코르티코이드 사용(새로 발병된 당뇨, 정신 장애, 골절 및 백내장과 같은)과 관련된 것으로 간주되는 AE의 발생률이 낮았다.

• 12주 추적조사 기간 동안, 아바코판 투여 중단 시 평균 BVAS는 반등 효과의 증거 없이 낮은 점수를 유지하였다.

시험 CL003_168의 아바코판 10 mg 또는 30 mg 1일 2회는 최대 용량 프레드니손 + 리툭시맙 또는 시클로포스파미드와 병용 투여되었다. 해당 시험은 모든 세 투여군에 걸쳐 높은 임상 반응률(베이스라인에서 12주까지 최소 50% BVAS감소 및 다른 기관계의 악화가 없음으로 정의됨)을 보여주었다. 작은 임상 시험 규모와 최대용량 프레드니손군의 예상되는 높은 반응률 때문에, 투여는 통계적 차이를 보일 것으로 예상되지 않았다. 그럼에도 불구하고, 몇 가지 유효성 변수는 아바코판 투여의 유효성 증거를 보여주었다.

• 제4주의 BVAS 결과를 근거로 30 mg 아바코판 용량은 10mg 아바코판과 대조군에 비해 더 빠른 반응 효과를 보였다. 제4주에 BVAS = 0에 도달한 30mg 아바코판을 투여받은 시험 대상자는 33.3%에 반해, 10mg 아바코판군은 8.3% 그리고 프레드니손 대조군은 15.4%였다.

• BVAS 평균 백분율 향상은 제4주에 30 mg 아바코판군(-84.4%)이 10mg 아바코판(-64.0%)과 프레드니손 대조군(-70.0%)에 비해 수치상으로 더 높았다.

• 평균 eGFR 상승은 12주 투여 기간에 걸쳐 10mg 아바코판(1.2 ml/min/1.73 m2)과 프레드니손 대조군(2.0 ml/min/1.73 m2)에 비해 30mg 아바코판군(6.2 ml/min/1.73 m2)에서 더 높았다.

• 건강 관련 삶의 질(SF-36v2로 측정됨)은 대조군 대비 아바코판에서 신체 통증, 활력 및 사회적 기능에서 유의한 개선을 보였다.

요약하면, 핵심 3상 및 2상 임상시험의 유효성 결과는 아바코판이 ANCA연관 혈관염에 효과적 치료라는

것을 보여주었고, 30mg 아바코판 1일 2회 투여는 선호되는 용량이다. 아바코판은 관해를 달성하고 지속하는데 효과적이다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

아바코판은 임상시험에서 대체로 내약성이 우수했고 안전했다. 제3상 임상시험 CL010_168 에서, 아바코판군에서 관찰된 TEAE 및 SAE의 발생건수는 프레드니손군에 비해 더 낮았다. 프레드니손군에 비해 아바코판군에서 전반적인 감염, 중대한 기회감염, 생명을 위협하는 감염 및 치명적인 감염의 발생률이 더 낮았다. 프레드니손군에 비해 아바코판군에서 낮은 백혈구 수치(호중구감소증 및 림프구감소증)의 TEAE 발생률 또한 더 낮았다. 잠재적 약물이상반응에는 오심, 구토, 두통, 혈액 크레아틴 인산활성효소 증가, 간기능 검사 결과 상승 및 혈관부종이 포함된다. 아바코판군은 더 적은 글루코코르티코이드 이상반응을 보였다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

선택적 C5aR 길항제인 아바코판은 ANCA 연관 혈관염에 대한 경구 투여 치료제로서 제안된 용량은 경구로 투여되는 경질 젤라틴 캡슐로서 30 mg BID 이다. 이 투여 용법은 순환하는 호중구에 대한 C5aR을 매우 효과적으로 차단하는 아바코판 혈장 수준을 제공하는 것으로 나타났다.

1) 치료적 맥락 및 현행 치료의 한계

ANCA 연관 혈관염 환자의 치료에 대한 한계와 의학적 요구는 다음의 유효성 및 안전성 인자를 포함한다:

① 관해를 달성한 후 낮은 지속적 관해율 및 ANCA 연관 혈관염의 높은 재발율
② 신기능에 대한 제한된 유효성
③ 글루코코르티코이드와 같은 치료제의 건강 관련 삶의 질에 대한 해로운 효과
④ 글루코코르티코이드를 포함한 현행 치료에 따른 개략적인 독성

성공적인 대체 요법은 장기적인 질병 활성도 억제, 재발율 감소, 신기능 개선, 건강 관련 삶의 질 개선, 그리고 치료와 관련된 독성의 최소화에 초점을 맞춰야 한다.

2) 유익성

ANCA 연관 혈관염 환자에 대한 핵심 제3상 임상시험(CL010_168) 및 지지적 제2상 임상시험(CL002_168 및 CL003_168) 에서 도출된 유효성 결과는 아바코판이 이 환자들에서 효과적인 치료제임을 보여 주었다.

충족되지 않은 의학적 요구는 다음과 같이 해결되었다:

① 프레드니손에 비해 아바코판군에서 제52주에 지속적인 관해에 있어 우월한 유효성, 그리고 더 낮은 재발율:

- 프레드니손군에 비해 아바코판군에서 제52주에 더 높은 지속적인 관해 발생률
  - 제52주에 지속적인 관해가 프레드니손 대조군에서 164명의 시험대상자 중 90명(54.9%)과 아바코판군에서 166명의 시험대상자 중 109명(65.7%)에서 달성되었다(우월성에 대한 P = 0.0066).
- 마지막 26주 동안 계획서에 명시된 어떠한 추가적인 면역억제제 치료도 받지 않았던 시험대상자로 이루어진 리툭시맙 계층에서, 프레드니손군에 비해 아바코판군에서 제52주에 지속된 관해의 더 높은 발생률
  - 리툭시맙 계층에서, 제52주에 지속적인 관해가 아바코판군에서 107명의 시험대상자 중 76명(71.0%)에서 달성된 데 비해 프레드니손군에서 107명의 시험대상자 중 60명(56.1%)에서 달성되었다(우월성에 대한 P = 0.0040).
- 아바코판은 또한 제26주에 관해 달성에 있어서 프레드니손에 비해 열등하지 않았다.

- 제26주에 관해가 프레드니손 대조군에서 164명의 시험대상자 중 115명(70.1%)과 아바코판군에서 166명의 시험대상자 중 120명(72.3%)에서 달생되었다(비열등성에 대한 P < 0.0001).

• BVAS=0 을 달성한 후 모든 시점에서 재발률 감소는 프레드니손군에 비해 아바코판군에서 임상적으로 유의했다.

② 신기능이 프레드니손군에 비해 아바코판군에서 유의하게 더 많이 개선되었다.

• eGFR 로 측정한 신장 기능이 프레드니손군에 비해 아바코판군에서 유의하게 더 많이 개선되었다.

- 제52주에, eGFR 이 프레드니손군에서 (베이스라인의 45.6 mL/min/1.73 m2 로부터) 4.1 mL/min/1.73 m2 인데 비해 아바코판군에서 (베이스라인의 44.6 mL/min/1.73 m2 로부터) 7.3 mL/min/1.73 m2 으로 감소했다(P = 0.029).
- 군간 차이는 베이스라인 eGFR 이 30 mL/min/1.73 m2 미만인 즉, 말기 신장병 발생 위험이 가장 높은 시험대상자에서 특히 뚜렷했다. 제52주 시점에 eGFR 은 프레드니손군에서 (베이스라인의 21.6 mL/min/1.73 m2 로부터) 8.2 인데 비해 아바코판군에서 (베이스라인의 21.1 mL/min/1.73 m2 로부터) 13.7 mL/min/1.73 m2 로 개선되었다(P = 0.0050).

• UACR 이 프레드니손군에 비해 아바코판군에서 유의하게 더 빨리 감소했다. 알부민뇨증은 신장병 진행에 대한 독립적인 위험인자이므로 이 보다 유리한 알부민뇨증 개선은 보다 장기적으로 환자에게 이익이 될 수 있다.

③ SF-36v2 및 EQ-5D-5L 로 측정된 건강 관련 삶의 질은 프레드니손군의 시험대상자에 비해 아바코판군의 시험대상자에서 임상적 이익을 보여 주었다.

• 프레드니손군에 비해 아바코판군이 SF-36 신체 요소 점수와 해당 영역의 여러 요소에서 임상적 및 통계적으로 유의한 개선이 있었다.
• SF-36 의 정신적 요소인 '활력도'(피로의 척도)와 '정서적 역할' 또한 프레드니손군에 비해 아바코판군에서 유의하게 개선되었다.

④ 글루코코르티코이드 독성은 프레드니손군에 비해 아바코판군에서 유의하게 감소했다.

• 제13주 및 제26주에 '글루코코르티코이드 독성 지수'인 '누적 악화 점수'와 '총 개선 점수'가 프레드니손군에 비해 아바코판군에서 임상적 및 통계적으로 더 낮았다.

- 다음 GTI-CWS 요소에 대해 프레드니손군에 비해 아바코판군에서 더 낮은 독성이 관찰되었다: '체질량지수', '포도당 내성', '지질', '스테로이드 근육병증', '피부 독성', '신경정신병적 독성' 및 '감염 요소'(모듈 2.7.3 그림 8).

• GTI 에 의해 입증된 바에 따른 글루코코르티코이드 독성 감소는 프레드니손군에 비해 아바코판군에서 (시험자 평가에 따른) 글루코코르티코이드와 관련 가능성이 있는 SAE 및 TEAE 의 더 낮은 발생률과 일치했다(섹션 2.7.3.2.1.6.1.2).

두 건의 제2상 임상시험 CL002_168 및 CL003_168 에서 도출된 결과는 제3상 임상시험 CL010_168 에서 관찰된 유효성 프로파일을 뒷받침했다.

아바코판 치료를 중단했을 때, 혈관염 질병 활성도의 반동 효과에 대한 증거는 없었다.

3) 위험성

안전성 결과는 아바코판이 대체로 내약성이 우수했고 프레드니손군에 비해 우호적인 안전성 프로파일을 가졌다는 것을 보여 주었다. 제3상 임상시험에서, 아바코판군에 비해 프레드니손군에서 SAE 수가 43% 더 많았고 TEAE 수가 20% 더 많았다.

글루코코르티코이드+시클로포스파미드나 리툭시맙을 투여받은 ANCA 연관 혈관염 환자에서 흔히 관찰되는 감염과 같은 이상반응 발생률은 프레드니손군에 비해 아바코판군에서 더 낮았다. 특히, 프레드니손군에 비해 아바코판군에서 감염 TEAE, 감염 SAE, 중대한 기회 감염, 생명을 위협하는 감염 TEAE 및 사망을 초래한 감염이 있었던 시험대상자의 비율이 더 낮았다.

대다수의 SOC 에서 SAE 의 발생률은 아바코판군에 비해 프레드니손군에서 더 높았다. 프레드니손군에 비해 아바코판군에서 간 기능 검사 증가와 관련된 SAE 의 발생률이 경미하게 더 높았다. 이 사건들에

대한 인과성 배정은 코트리목사졸, 아자티오프린과 같은 다른 병용약물과 알콜 남용, 그리고 바이러스성 병인에 의해 교란되었다. 아바코판을 투여받는 동안 간기능검사를 모니터링해야 한다.

과민성의 시험대상자 발생률은 두 치료군 사이에 유사했다. 아바코판을 투여받은 두 명의 시험대상자에서 후유증 없이 해소된 혈관부종의 사건이 있었다. 프레드니손군(4명의 시험대상자)에서 아바코판군(2명의 시험대상자)에 비해 더 많은 사망이 있었고, 아바코판군에서 2명의 사망은 아바코판 치료를 받고 있는 중에 발생했다.

아바코판은 수막구균(Neisseria meningitidis)이 일으키는 것과 같은 피포성 세균 감염에 대항하여 보호하기 위해 필요한 C5b 와 C5b-9 막 공격 복합체의 형성을 방해하지 않는다. 그러므로, Neisseria 감염에 대한 특별한 예방 백신접종이 필요하지 않다.

4) 유익성-위험성 평가

요약하면, 아바코판은 활동성 ANCA 연관 혈관염 환자의 치료를 위해 효과적이고 안전성이 우호적인 것으로 나타났다. 추가로, 아바코판은 또한 더 적은 글루코코르티코이드 관련 이상반응과 더불어 글루코코르티코이드 치료에 대한 요구를 상당히 줄일 수 있었다. 현재까지 생성된 비임상 및 임상시험 결과를 바탕으로 했을 때, ANCA 연관 혈관염 환자에서 아바코판의 잠재적 유익성은 잠재적 위험성을 상회한다.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음: 동 규정 제7조제6호가목 및 별첨 1에 따라 가교자료 제출 면제(사유서 미제출)

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 핵심임상시험자료로 다발혈관염(베게너병)(GPA) 및 현미경적 다발혈관염(MPA)을 동반한 중증의 활동성 육아종증 성인 환자에서 52주까지 리툭시맙 또는 시클로포스파미드와 함께 투여된 아바코판의 유효성과 안전성을 비교, 평가하도록 설계된 3상 임상시험(CL010_168)의 결과를 제출하였으며, 공동 1차 유효성 평가변수인 26주의 관해율 및 52주의 관해 유지 비율에서 대조군 대비 비열등함을 입증하였음.
- 제출한 3상 임상시험자료에서 리툭시맙 또는 시클로포스파미드와 글루코코르티코이드(프레드니손)의 병용투여와 비교하여 통계적으로 **비열등한 26주차 관해된 환자 비율**을 입증하였고, **52주차에서 관해 유지에 대해서는 비열등성 및 우월성을 모두 입증**하였음. 다만, 국내의 경우 프레드니손은 허가가 모두 취하된 상태로 다발성 혈관염 적응증이 없으며, 시클로포스파미드에 대한 GPA/MPA 효능효과가 없음. 다발 혈관염에 허가된 의약품은 글루코코르티코이드와 병용투여하는 리툭시맙뿐이며, 핵심 임상시험에서 투여된 용법용량이 국내 기허가와 상이함. 리툭시맙의 경우 2018년도 이후 다발성 혈관염의 유지요법이 허가되었으나, 임상시험 프로토콜에 미반영됨. 핵심 임상시험(CL010_168)에서 국내에서 적응증이 없는 시클로포스파미드/아자티오프린 등의 의약품을 대조군으로 설정하였고, 국내 표준치료에 해당하는 리툭시맙의 경우, 병용투여되는 글루코코르티코이드의 용법용량이 국내 허가사항과 상이하므로, 핵심임상시험 대조군 설정의 타당성에 관한 자료가 보완자료로 제출되었음. 유효성과 관련하여 저용량 글루코코르티코이드 사용의 타당성에 대한 근거자료가 제출되어 인정가능하며, 신청사항 시정하였음.
- 또한 26주차에서 병용요법(리툭시맙 또는 시클로포스파미드) 하위계층 간 유효성이 유사하였으나, **52주차 관해 유지에서 시클로포스파미드 병용군에 비해 리툭시맙 병용투여군의 유효성이 훨씬 좋은 것으로 나타나** 52주차 우월성에 리툭시맙 병용군의 더 우월한 효과가 반영된 것으로 볼 수 있음. 보완 후 사용상의 주의사항 전문가용 정보 중 병용투여요법 하위군 분석자료 반영하여 내용 추가함
- 대조군에서 프레드니손 tapering 요법을 20주까지 적용하였고, 대조군과 시험군 모두에서 임상시험 외에 제공된 글루코코르티코이드 사용이 허용됨(리툭시맙 투여 전 전처리 요법으로 메틸프레드니솔론 등 투여, ANCA관련 혈관염의 재발 또는 악화, 부신 기능부전 등). 이차 유효성 평가변수로 사용

된 GTI는 대조군의 고용량 글루코코르티코이드 대비 시험군에 허용된 저용량 글루코코르티코이드의 비교로 볼 수 있으며, **아바코판의 효능은 스테로이드 절약 효과로 활성대조군과 시험군 사이의 누적 스테로이드 용량 감소가 임상적인 의미가 있고, ANCA연관 혈관염의 제한된 치료 옵션을 고려할 때, 안전성 프로파일에 대한 유익성은 인정가능함.**

- 신청사항 관련
  - 효능효과: 문구 중 'active'를 '활동성'으로 수정하였고, 병용요법 관련하여 문구를 명확히 시정하였음
  - 용법용량: 임상시험 자료에 따르면 이 약과 병용투여되는 시클로포스포마이드 요법에 시클로포스포마이드 13주 또는 14주 투여 후 아자티오프린 또는 미코페놀레이트모페틸 유지요법이 포함되어 있어 근거자료에 따라 신청사항을 수정함. 아울러, 글루코코르티코이드 사용이 허용되는 경우(부신부전, 혈관염의 악화 또는 재발)를 명시하였음. 또한 투여를 놓친 경우에 대해서는 긴 반감기로 인해 1회 투여누락은 건너뛰고 다음 용량 복용의 타당성이 인정 가능함. CYP3A4 유도제/억제제와 병용투여시 용량조절 및 모니터링에 관하여 보완 후 강력한 CYP3A4 억제제와 병용 시 용량조절(BID→QD)을 시정함. 간장애 및 신장애 환자 관련해서는 일부 중증 환자군에 대해서는 임상경험이 없었음.
- 최신 안전성 정보(CTD 5.3.6) 제출됨
- 희귀의약품으로 지정되어 가교에 관한 자료는 면제됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 일본 허가(2021.9.27.), 미국 허가(2021.10.07.), 유럽 허가(2022.01.11.), 유럽 ToC 제출

구분	신청품목	유럽 (2022.1.11.)	미국 (2021.10.7.)
제품명	타브너스캡슐10밀리그램(아바코판)	Tavneos 10 mg hard capsules	Tavneos 10 mg
회사명	㈜메디팁 *원개발사 ChemoCentryx, Inc.(미국)	Vifor	ChemoCentryx, Inc.
허가일자	-	2022.1.11.	2021.10.7.
분류	전문/희귀	희귀	희귀
주성분 및 그 분량	이 약 1캡슐(약 601 mg) 중 아바코판(별규) 10.0 mg	Each hard capsule contains 10 mg of avacopan.	Capsules: 10 mg, opaque, yellow and light orange with CCX168 printed in black.
효능·효과	활동성의 중증 육아종증 다발혈관염(GPA), 현미경적 다발혈관염(MPA) 성인 환자치료로 리툭시맙 또는 시클로포스파미드와 병용투여	Tavneos, in combination with a rituximab or cyclophosphamide regimen, is indicated for the treatment of adult patients with severe, active granulomatosis with polyangiitis (GPA) or microscopic polyangiitis (MPA) (see section 4.2).	**1 INDICATIONS AND USAGE** TAVNEOS is indicated as an adjunctive treatment of adult patients with severe active antineutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-associated vasculitis (granulomatosis with polyngiitis [GPA] and microscopic polyangiitis [MPA]) in combination with standard therapy including glucocorticoids. TAVNEOS does not eliminate glucocorticoid use.
용법·용량	1. 투여방법	**4.2 Posology and method of**	**2 DOSAGE AND**

구분	신청품목	유럽 (2022.1.11.)	미국 (2021.10.7.)
	이 약은 경구용으로 음식과 함께 복용해야 하고, 캡슐을 부수거나 씹거나 열지 말고 물과 함께 전체를 삼켜야 한다. 이 약으로 치료를 받는 기간에는 자몽 및 자몽 주스를 피해야 한다. 2. 용법·용량 용량 권장 용량은 이 약 30밀리그램(10밀리그램 경질캡슐 3개)을 1일 2회, 즉 아침과 저녁에 음식과 함께 경구 복용한다. 이 약은 다음과 같이 병용투여한다. ~~3상 임상시험은 다음 요법을 이용했다.~~<삭제> • 리툭시맙 요법: 주 1회 정맥주사 4주간 투여, 또는 • 시클로포스파미드 요법: 정맥투여로 13주 또는 경구투여로 14주 투여 후 유지요법으로 아자티오프린이나 미코페놀레이트모페틸 경구 투여 아울러, 부신 부전, ANCA 관련 혈관염의 악화 또는 재발과 같은 임상적으로 글루코코르티코이드 사용이 필요한 경우, 글루코코르티코이드 요법을 추가할 수 있다. 글루코코르티코이드 용량이나 병용요법 및 유효성 및 안전성에 대한 자료의 자세한 내용은 사용상의 주의사항 중 '2. 약물이상반응'과 '13.1) 약리작용 정보' 항을 참조한다. 임상시험에서는 이 약을 52주 동안 투여하여 제52주 관해유지율의 우월성을 확인하였으며, 장기 투여에 대한 안전성 및 유효성 정보는 없다.	**administration** Treatment should be initiated and monitored by healthcare professionals experienced in the diagnosis and treatment of GPA or MPA. Posology The recommended dose is 30 mg Tavneos (3 hard capsules of 10 mg each) taken orally twice daily, morning and evening, with food. Tavneos should be administered in combination with a rituximab or cyclophosphamide regimen as follows: • rituximab for 4 weekly intravenous doses or, • intravenous or oral cyclophosphamide for 13 or 14 weeks, followed by oral azathioprine or mycophenolate mofetil and, • glucocorticoids as clinically indicated. For details on doses, concomitant glucocorticoids and data on efficacy and safety for the combinations, please see sections 4.8 and 5.1.	**ADMINISTRATION** **2.1 Recommended Evaluations Prior to Treatment Initiation** Before initiating TAVNEOS, consider performing the following evaluations: Liver Function Tests: Obtain liver test panel (serum alanine aminotransferase [ALT], aspartate aminotransferase [AST], alkaline phosphatase, and total bilirubin) before initiating TAVNEOS. TAVNEOS is not recommended for use in patients with cirrhosis, especially those with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) *[see Warnings and Precautions (5.1) and Use in Specific Populations (8.7)]*. Hepatitis B (HBV) Serology: Screen patients for HBV infection by measuring HBsAg and anti-HBc. For patients with evidence of prior or current HBV infection, consult with a physician with expertise in managing hepatitis B regarding monitoring and consideration for HBV antiviral therapy before or during treatment with TAVNEOS *[see Warnings and Precautions (5.3)]*. **2.2 Recommended Dosage and Administration** The recommended dose of TAVNEOS is 30 mg (three 10 mg capsules) twice daily, with food. Advise patients that TAVNEOS capsules should not be crushed, chewed or opened. If a dose is missed, instruct the patient to wait until the usual scheduled time to take the next regular dose. Instruct the

구분	신청품목	유럽 (2022.1.11.)	미국 (2021.10.7.)
	투여 누락 투여를 놓친 경우, 다음의 계획된 정기적인 복용 시간까지 기다린다. 누락된 용량을 보충하기 위해 다음 복용시 두 배의 용량을 복용해서는 안 된다. 용량 관리 강한 CYP3A4 억제제와 병용해야만 하는 경우에는, 30mg을 1일 1회로 감량해야 한다(사용상의 주의사항 '4. 상호작용' 항 참조). 다음의 경우 치료를 임상적으로 재평가하고 일시 중단해야 한다. • 알라닌 아미노전이효소(ALT) 또는 아스파르테이트 아미노전달효소(AST)가 정상 상한치(ULN) 3배를 넘고 ULN의 5배를 넘지 않음. 다음의 경우 치료를 일시 중단해야 한다. • ALT 또는 AST가 ULN의 5배를 넘거나 • 환자가 백혈구감소증(2×10^9/L 미만의 백혈구 수) 또는 호중구감소증 (1×10^9/L미만의 호중구) 또는 림프구감소증(0.2×10^9/L 미만의 림프구)을 나타내거나 • 입원이 필요하거나 입원을 연장할 정도의 활동성, 중증 감염 환자 다음의 경우 치료를 재개할 수 있다. • 수치가 정상화되었으며 개별 유익성/위해성 평가에 근거할 것. 치료를 재개하는 경우, 간 아미노전이효소와 총 빌리루빈을 면밀히 모니터링해야한다. 다음의 경우 치료의 영구적 중단을 고려해야 한다. • ALT 또는 AST가 ULN의 8배를 넘거나, • 2주 이상 ALT 또는 AST가 ULN의 5배를 넘거나,	Clinical study data are limited to 52 weeks of exposure followed by 8 weeks of observation. *Missed doses* If a patient misses a dose, the missed dose is to be taken as soon as possible, unless within three hours of the next scheduled dose. If within three hours, then the missed dose is not to be taken. *Dose management* Treatment must be re-assessed clinically and temporarily stopped if: • alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST) is more than 3 times the upper limit of normal (ULN). Treatment must be temporarily stopped if: • ALT or AST > 5 × ULN, • a patient develops leukopenia (white blood cell count < 2 × 109/L) or neutropenia (neutrophils < 1 × 109/L), or lymphopenia (lymphocytes < 0.2 × 109/L), • a patient has an active, serious infection (i.e. requiring hospitalisation or prolonged hospitalisation). Treatment may be resumed: • upon normalisation of values and based on an individual benefit/risk assessment. If treatment is resumed, hepatic transaminases and total bilirubin	patient not to double the next dose. **2.3 Dosage Modifications Due to CYP3A4 Inhibitors** Reduce the dosage of TAVNEOS to 30 mg once daily when used concomitantly with strong CYP3A4 inhibitors.

구분	신청품목	유럽 (2022.1.11.)	미국 (2021.10.7.)
	• ALT 또는 AST가 ULN의 3배를 넘고 총 빌리루빈이 ULN의 2배를 넘거나, 또는 국제표준화비율(INR)이 1.5를 넘거나, • 피로, 구역, 구토, 오른쪽 상복부통증이나 압통, 열, 발진 및/또는 호산구증가증(5%를 넘음)을 동반하여 ALT 또는 AST가 ULN의 3배를 넘거나, • 이 약과 간 기능 장애 사이의 연관성이 확인되었을 경우. 간장애 및 신장애 환자 경증 또는 중등증 간장애 환자에게 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간장애(차일드-퍼 분류 C) 환자에 대한 안전성·유효성은 확립되지 않았다. 신장 기능에 따른 용량 조절은 필요하지 않다. 그러나 eGFR이 15mL/min/1.73m² 미만인 환자, 투석 중이거나 투석 또는 혈장 교환이 필요한 ANCA 관련 혈관염 환자에 대한 안전성·유효성은 확립되지 않았다.	are to be monitored closely. Permanent discontinuation of treatment must be considered if: • ALT or AST > 8 × ULN, • ALT or AST > 5 × ULN for more than 2 weeks, • ALT or AST > 3 × ULN and total bilirubin > 2 × ULN or international normalised ratio (INR) > 1.5, • ALT or AST > 3 × ULN with the appearance of fatigue, nausea, vomiting, right upper quadrant pain or tenderness, fever, rash, and/or eosinophilia (> 5%), • an association between avacopan and hepatic dysfunction has been established. Special populations *Elderly* No dose adjustment is required in elderly patients (see section 5.2). *Hepatic impairment* No dose adjustment is required for patients with mild or moderate hepatic impairment (see section 5.2). Avacopan has not been studied in subjects with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) and it is therefore not recommended for use in these patient populations. *Renal impairment* No dose adjustment is needed based on renal function (see section 5.2).	

구분	신청품목	유럽 (2022.1.11.)	미국 (2021.10.7.)
		Avacopan has not been studied in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) below 15 mL/min/1.73 m², who are on dialysis, in need of dialysis or plasma exchange. *Severe disease manifested as alveolar haemorrhage* Avacopan has not been studied in patients with severe disease manifested as alveolar haemorrhage. *Paediatric population* The safety and efficacy of avacopan in adolescents (12 to 17 years of age) have not yet been established. Currently available data are described in sections 4.8 and 5.1 but no recommendation on a posology can be made. The safety and efficacy of avacopan in children below 12 years of age have not yet been established. No data are available. Method of administration This medicinal product is for oral use. The hard capsules are to be taken with food and swallowed whole with water and must not be crushed, chewed, or opened. Grapefruit and grapefruit juice are to be avoided in patients treated with avacopan (see section 4.5).	

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

구분	기허가품목 1	기허가품목 2	신청품목
제품명	소론도정(프레드니솔론) / ㈜유한양행 1996.4.23. 신고	맙테라주(리툭시맙)(단클론항체, 유전자재조합)/ ㈜한국로슈 2003.11.21. 허가	타브너스캡슐10밀리그램 (아바코판)/(주)메디팁
효능효과	1. 내분비 장애 : 원발성 및 속발성 부신피질기능부전증, 선천성 부신이상증식, 암에 수반된 고칼슘혈증, 비화농성 갑상선염 2. 류마티스성 장애 급성진행 또는 악화를 방지하기 위한 단기투여용 보조요법으로서 다음의 질환 : 류마티스양 관절염(연소성 류마티스양 관절염을 포함), 강직성 척추염 3. 교원성 질환 악화 중에 있거나 유지요법이 필요한 다음의 질환 : 전신성 홍반성 루푸스, 전신성 피부근염(다발성 근염), 급성 류마티스성 심염 4. 피부 질환 : 천포창, 수포성 포진양 피부염, 중증 다형성 홍반(스티븐스-존슨 증후군), 중증 건선, 중증 지루성 피부염, 균상식육종 5. 알레르기성 질환 중증 알레르기성 질환으로서 일반적인 처치로는 반응이 없는 다음의 질환 : 기관지 천식, 접촉성 피부염, 아토피성 피부염, 계절성 알레르기성 비염, 혈청병, 약물 과민반응 6. 안과 질환 중증 급만성 알레르기성 또는 염증성인 눈 및 그 부속기관에 관련되는 다음의 질환 : 홍채모양체염, 맥락망막염, 후부의 산재성 포도막염, 시신경염, 알레르기성 결막염, 각막염 7. 위장관계 질환 결정적 위기를 넘기기 위한 다음의 질환 : 궤양성 대장염, 국한성 장염 8. 호흡기계 질환 : 증후성 사르코이드증, 전격성 또는 파종성 폐결핵(적절한 항결핵 화학요법제와 병용투여)	O 림프종 · 재발성 또는 화학요법 내성인 여포형 림프종(B세포 비호지킨 림프종 IWF분류중 B, C, D형) · 이전에 치료받은 적이 없는 여포형 림프종에서 화학요법과 병용투여 · 여포형 림프종에서 유도요법 실시 후 유지요법 · CD20 양성의 미만형 대형 B세포 비호지킨 림프종(DLCL) [CHOP 화학요법 (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone으로 구성, 8주기 투여)과 병용하여 투여해야 한다.] O 만성 림프구성 백혈병 · 이전에 치료받은 적이 없거나 재발성/불응성인 만성 림프구성 백혈병에서 화학요법과 병용투여 O 류마티스 관절염 · 1회 이상의 TNF길항제 요법에 대해 반응이 불충분한 중등도 내지 중증 활성형 류마티스 관절염에서 메토트렉세이트와 병용요법 · 메토트렉세이트와 병용하여, 관절손상 진행속도 감소 (X-ray 측정) 및 신체 기능 개선. **O 베게너육아종증 및 현미경적 다발혈관염** **· 성인의 베게너육아종증(WG)**	활동성의 중증 육아종증 다발혈관염(GPA), 현미경적 다발혈관염(MPA) 성인 환자치료로 리툭시맙 또는 시클로포스파미드와 병용투여

	9. 혈액 질환 : 후천성(자가면역성) 용혈성 빈혈, 성인의 특발성 중증 면역질환의 혈소판감소성 자반증, 적아구감소증 10. 종양성 질환 다음 질환의 고식적 관리 : 성인의 백혈병 및 림프종 11. 부종성 질환 : 홍반성 루푸스로 인한 신증후에 있어서 배뇨증가와 유도 및 단백뇨의 완화 12. 신경계 질환 : 다발성 경화증의 급성악화 13. 기타 : 결핵성 수막염(지주막하의 차단 상태 또는 차단이 우려되는 경우로서 적절한 항결핵 화학요법제와의 병용투여)	**및 현미경적 다발혈관염(MPA)에서 글루코코르티코이드와 병용투여**	
용법용량	프레드니솔론으로서 보통 성인 1일 5-60mg을 1-4회 분할 경구투여한다. 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.	○ 주입방법 이 약은 희석하여 별도의 전용관을 써서 정맥 점적주입하며, 외래환자의 치료에 적합하다. 투약 전 예방요법 매회 이 약 점적투여 30~60분 전에 해열진통제(아세트아미노펜 등) 및 항히스타민제(디펜히드라민 등)를 투여하여야 한다. - 림프종과 만성 림프구성 백혈병 환자에서 이 약이 스테로이드가 포함된 화학요법과 병용투여되지 않는다면, 글루코코르티코이드 전처리를 고려해야 한다. - 만성 림프구성 백혈병 환자에서 종양 용해 증후군의 위험을 감소시키기 위해 치료 시작 48시간 전 적절한 수분공급 및 요산생성억제제 투여를 통한 예방요법이 권장된다. 림프구수가 25x109/L 초과인 만성 림프구성 백혈병 환자의 경우 급성 주입반응 및/또는 사이토카인 분비 증후군의 발생률 및 그 정도를 감소시키기 위해 프레드니손/프레드니솔론 100 mg을 이 약 주입 직전에 투여하는 것이 권장된다.	1. 투여방법 이 약은 경구용으로 음식과 함께 복용해야 하고, 캡슐을 부수거나 씹거나 열지 말고 물과 함께 전체를 삼켜야 한다. 이 약으로 치료를 받는 기간에는 자몽 및 자몽 주스를 피해야 한다. 2. 용법·용량 용량 권장 용량은 이 약 30밀리그램(10밀리그램 경질캡슐 3개)을 1일 2회, 즉 아침과 저녁에 음식과 함께 경구 복용한다. 이 약은 다음과 같이 병용투여한다. ~~3상 임상시험은 다음 요법을 이용했다.~~<삭제> • 리툭시맙 요법: 주 1회 정맥주사 4주간 투여, 또는 • 시클로포스파미드 요법: 정맥투여로 13주 또는 경구투여로 14주 투여 후 유지요법으로 아자티오프린이나 미코페놀레이트모페틸 경구 투여 아울러, 부신 부전, ANCA 관련

		- 류마티스 관절염 및 베게너육아종증 및 현미경적 다발혈관염 유도요법에서 주입관련 이상반응의 빈도 및 중증도 감소를 위해 이 약 투여 30분 전에 메틸프레드니솔론 100 mg 정맥투여 또는 이에 준하는 글루코코르티코이드의 투여가 권장된다. - 성인 베게너육아종증 및 현미경적 다발혈관염 환자에서 이 약 투여기간 동안 및 투여 후 최소 6개월 간 국내 임상 지침에 따라 주폐포자충 폐렴(PJP)에 대한 적절한 예방이 권장된다. 치료기간 중 용량조정 감량은 바람직하지 않다. 이 약을 화학요법과 병용투여하는 경우 화학요법제의 감량지침을 적용하도록 한다. 주입 속도 1차 주입 초기 주입 속도는 시간 당 50 mg이 권장되며 30분 이후에는 30분마다 50 mg/h씩 속도를 높여 최고 시간 당 400 mg까지 증가할 수 있다. 류마티스 관절염의 경우 이 주입 속도로 투여할 경우 총 주입 시간은 4시간 15분이 소요된다. 이후 주입 이후 이 약의 주입 속도는 시간 당 100 mg에서 시작하여 30분마다 100 mg/h씩 증가시켜 최고 시간 당 400 mg까지 높일 수 있다. 류마티스 관절염의 경우 이 주입 속도로 투여할 경우 총 주입 시간은 3시간 15분이 소요된다. 류마티스 관절염에 한하여 이전 주입에서 심각한 주입관련반응이 발생하지 않았다면 이후 주입에	혈관염의 악화 또는 재발과 같은 임상적으로 글루코코르티코이드 사용이 필요한 경우, 글루코코르티코이드 요법을 추가할 수 있다. 글루코코르티코이드 용량이나 병용요법 및 유효성 및 안전성에 대한 자료의 자세한 내용은 사용상의 주의사항 중 '2. 약물이상반응'과 '13.1) 약리작용 정보' 항을 참조한다. 임상시험에서는 이 약을 52주 동안 투여하여 제52주 관해유지율의 우월성을 확인하였으며, 장기투여에 대한 안전성 및 유효성 정보는 없다. 투여 누락 투여를 놓친 경우, 다음의 계획된 정기적인 복용 시간까지 기다린다. 누락된 용량을 보충하기 위해 다음 복용시 두 배의 용량을 복용해서는 안 된다. 용량 관리 강한 CYP3A4 억제제와 병용해야만 하는 경우에는, 30mg을 1일 1회로 감량해야 한다(사용상의 주의사항 '4. 상호작용' 항 참조). 다음의 경우 치료를 임상적으로 재평가하고 일시 중단해야 한다. • 알라닌 아미노전이효소(ALT) 또는 아스파르테이트 아미노전달효소(AST)가 정상 상한치(ULN) 3배를 넘고 ULN의 5배를 넘지 않음. 다음의 경우 치료를 일시 중단해야 한다. • ALT 또는 AST가 ULN의 5배를 넘거나 • 환자가 백혈구감소증(2×10^9/L 미만의 백혈구 수) 또는 호중구감소증 (1×10^9/L미만의 호중구)

		서 4 mg/mL 농도로 이 약 250 mL를 120분간 주입할 수 있다. 처음 30분 동안 주입 속도는 시간 당 250 mg이고, 그 다음 90분 동안 주입 속도는 시간 당 600 mg이다. 120분 주입에 내약성을 보일 경우, 다음 주입 및 코스에 120분 주입을 적용할 수 있다. 부정맥을 포함하여 임상적으로 유의한 심혈관계 질환이 있는 환자 또는 이 약 또는 생물의약품 투여 후 심각한 주입관련반응이 발생한 경험이 있는 환자는 120분 주입을 해서는 안 된다. 1. 림프종 1) 여포형 비호지킨 림프종 ○ 병용요법 - 이전에 치료받은 적이 없거나 재발성/불응성인 여포형 비호지킨 림프종 환자에서 유도요법으로 화학요법과 병용할 경우 이 약의 권장용량은 체표면적 m2 당 375 mg이며 8주기까지 투여한다. - 이 약은 글루코코르티코이드 정맥 투여 후(해당되는 경우만), 매 화학요법 투여 주기 제1일에 투여한다. ○ 유지요법 - 이전에 치료받은 적이 없는 여포형 림프종 유도요법에 반응하는 환자에게 2개월에 한 번씩 체표면적 m2 당 375 mg을 질환 진행시까지 또는 최대 2년간 유지요법으로 투여한다(유도요법 최종 투여로부터 2개월 후 유지요법 시작, 최대 12회 주입). - 재발성/불응성 여포형 림프종 환자	또는 림프구감소증(0.2×10^9/L 미만의 림프구)을 나타내거나 • 입원이 필요하거나 입원을 연장할 정도의 활동성, 중증 감염 환자 다음의 경우 치료를 재개할 수 있다. • 수치가 정상화되었으며 개별 유익성/위해성 평가에 근거할 것. 치료를 재개하는 경우, 간 아미노전이효소와 총 빌리루빈을 면밀히 모니터링해야한다. 다음의 경우 치료의 영구적 중단을 고려해야 한다. • ALT 또는 AST가 ULN의 8배를 넘거나, • 2주 이상 ALT 또는 AST가 ULN의 5배를 넘거나, • ALT 또는 AST가 ULN의 3배를 넘고 총 빌리루빈이 ULN의 2배를 넘거나, 또는 국제표준화비율(INR)이 1.5를 넘거나, • 피로, 구역, 구토, 오른쪽 상복부통증이나 압통, 열, 발진 및/또는 호산구증가증(5%를 넘음)을 동반하여 ALT 또는 AST가 ULN의 3배를 넘거나, • 이 약과 간 기능 장애 사이의 연관성이 확인되었을 경우. <u>간장애 및 신장애 환자</u> <u>경증 또는 중등증 간장애 환자에게 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간장애(차일드-퍼 분류 C) 환자에 대한 안전성・유효성은 확립되지 않았다.</u> <u>신장 기능에 따른 용량 조절은 필요하지 않다. 그러나 eGFR이 15mL/min/1.73m² 미만인 환자, 투석 중이거나 투석 또는 혈장교환이 필요한 ANCA 관련 혈관염 환자에 대한 안전성・유효성은 확립되지 않았다.</u>

		유도요법에 반응하는 환자에게 3개월에 한 번씩 체표면적 m2 당 이 약 375 mg을 질환 진행시까지 또는 최대 2년간 유지요법으로 투여한다(유도요법 마지막 투여로부터 3개월 후 유지요법 시작, 최대 8회 주입). ○ 단독요법 - 재발성/불응성 여포형 림프종 • 화학요법 불응성 또는 화학요법 후 재발한 환자에서 유도요법으로 이 약을 단독 투여할 경우 성인 환자에 대한 이 약의 권장용량은 체표면적 m2 당 375 mg이며 매주 1회씩 4주에 걸쳐 정맥 점적주입한다. • 재투여 : 1차 치료 시 이 약에 반응했던 환자가 재발한 경우 체표면적 m2 당 375 mg으로 매주 1회씩 4주에 걸쳐 정맥 점적주입 한다. 2) 미만형 대형 B세포 비호지킨 림프종 미만형 대형 B세포 비호지킨 림프종 환자에게 CHOP 화학요법과 병용하여 투여한다[다른 화학요법과의 병용투여에 대한 안전성 및 유효성은 확인된 바 없다]. 권장용량은 체표면적 m2 당 375 mg이며 매 화학요법 투여 주기의 제1일에 투여한다. 화학요법 구성약물들은 이 약 주입 후에 투여해야 한다. 2. 만성 림프구성 백혈병 이전에 치료받은 적이 없거나 재발성/불응성인 만성 림프구성 백혈병 환자에서 화학요법과 병용 시 체표면적 m2 당 이 약 375 mg을 첫 번째 투여 주기의 0일에 투여하고 이 후 체표면적 m2 당 500 mg을 각 투여 주기 제1일에 총 6주기 동안 투여한다.	

		화학요법은 이 약 투여 후 실시해야 한다. 3. 류마티스 관절염 - 이 약은 1회 1000 mg 씩 2주 간격으로 2번 정맥 점적주입하며 이를 1코스로 한다. - 이전 코스 후 24주에 추가 코스 필요성을 평가해야 한다. 재투여는 잔류 질병의 활성이 남아 있는 시점에서 투여해야 하며, 그 이외의 경우에는 질병 활성이 있을 때까지 재투여를 연기해야 한다. - 대부분 첫 코스 16~24주 이내에 임상반응이 있는 것으로 나타났다. 이 기간 동안 치료학적 이점이 없는 환자는 치료의 지속 여부를 신중하게 재검토해야 한다. **4. 베게너육아종증 및 현미경적 다발혈관염** ○ 성인 유도요법: - 중증 활동성 베게너 육아종증 및 현미경적 다발혈관염의 경우 이 약의 권장용량은 체표면적 m2 당 375 mg이며, 매주 1회씩 4주에 걸쳐 정맥 점적주입한다. - 중증 혈관염 증상 치료는 메틸프레드니솔론을 1일 1000 mg 또는 이에 준하는 글루코코르티코이드 용량으로 1~3일간 정맥 투여한 후 경구 프레드니손 1 mg/kg/day(1일 80 mg을 초과하지 않으며 필요에 따라 빠르게 감량한다)을 경구 투여하는 것이 권장된다. 이 용법은 이 약 개시 전 14일 이내에 시작하거나 이 약의 투여와 함께 시작하며 이 약의 투여 중과 4주 유도요법 이후에도 투여할 수 있다.	

		유지요법: - 이 약으로 관해 유도 후에는 이 약의 유도요법 마지막 주입 후 16주 이내에 이 약으로 유지요법을 시작한다. - 다른 표준 요법 면역억제제로 관해 유도 후에는 관해 후 4주 이내에 이 약으로 유지요법을 시작한다. - 이 약은 1회 500mg씩 2주 간격을 두고 2회 정맥 점적주입하고, 이후 6, 12, 18개월 시점에 500mg을 1회 정맥 점적 주입하고 그 후 6개월마다 임상 평가에 근거하여 투여한다.	

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	㈜메디팁	**허가일**	2023.9.
제품명	타브너스캡슐10밀리그램(아바코판)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	1.0
주성분 및 함량	1캡슐 중 아바코판 10밀리그램		
효능·효과	활동성의 중증 육아종증 다발혈관염(GPA), 현미경적 다발혈관염(MPA) 성인 환자치료로 리툭시맙 또는 시클로포스파미드와 병용투여		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 간손상	- 일반적 의약품 감시 활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서 - 환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 심혈관계 안전성 - 중대한 감염 - 악성종양	- 일반적 의약품 감시 활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서 - 환자용 사용설명서
3. 중요한 부족정보		
해당 사항 없음	해당 사항 없음	해당 사항 없음

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