# 의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2023.07.13.</td><td>접수번호</td><td>20230126358</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">희귀의약품, 자료제출의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">㈜안트로젠</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">타이바소흡입액0.6mg/mL(트레프로스티닐)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명<br>(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">트레프로스티닐</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">흡입제, 1앰플(2.9밀리리터) 중 트레프로스티닐 1.74밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종<br>허가<br>사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2024.07.05.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의<br>주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및<br>사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국('09.07.30.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>의약품허가총괄과</td><td>허가담당자</td><td>최지연 주무관, 우나리 주무관(승진예정자), 김영주 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>신속심사과<br>의약품안전평가과<br>정형재활기기과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 서지연 심사원(비임상), 엄소영 주무관(임상), 정주연 연구관, 박재현 과장<br>(기시) 윤나영 주무관, 김지현 연구관, 박재현 과장<br>(RMP) 김보라 심사원, 박선임 사무관, 최희정 과장<br>(첨부물) 박상명 주무관, 박해대 연구관, 이광문 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*<br>평가부서</td><td>의약품품질과<br>서울청 의료기기안전과</td><td>GMP<br>담당자</td><td>박수진 심사원, 정수경 주무관, 정명훈 사무관, 김정연 과장<br>(첨부물) 안영환 주무관, 이재근 사무관</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

### 1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

| |
|---|
| 간질성폐질환 연관 폐고혈압 (PH-ILD; WHO 그룹3)의 운동능력 개선 |

○ 용법·용량

| |
|---|
| 이 약은 반드시 이 약을 위한 전용 흡입기인 타이바소 흡입기를 이용하여 투여해야 한다(사용상의 주의사항 중 12. 적용상의 주의 참조).<br>이 약은 의사 또는 약사의 지시에 따라 정확한 용량(흡입횟수)으로 투여해야 하며, 의사의 지시가 없는 한 이 약을 임의로 중단해서는 안 된다.<br><br>이 약은 깨어 있는 시간 동안 각 치료 세션을 균등한 간격으로 1일 4회(최소 약 4시간 간격) 흡입한다.<br>초회용량: 이 약을 처음으로 투여할 때, 1회(치료세션)당 흡입 횟수는 3번(1번 흡입 시 분무량은 6 ug, 1회당 흡입되는 분무량은 18 ug)으로 시작한다. 만약 회(치료세션)당 3번 흡입이 어려울 경우, 1-2번 흡입으로 시작하여 3번 흡입으로 늘려야 한다.<br>유지용량: 각 치료 세션당 흡입 횟수를 추가적으로 3번씩, 약 1-2주 간격으로 증가시켜서 1회(치료세션)당 목표 흡입횟수인 9-12번에 도달하도록 한다. 이상반응으로 인해 목표 흡입횟수까지 도달하기 어려울 경우, 최대 내약흡입횟수로 투여한다.<br><br>이 약의 투여를 놓치거나 또는 중단된 경우, 가능한 신속히 유지용량으로 치료를 재개해야 한다. |

○ 사용상의 주의사항

| |
|---|
| 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것<br>이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자<br><br>2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것<br>1) 저혈압 환자<br>2) 간장애 환자<br>3) 출혈 위험이 특별히 높은 환자: 이 약은 혈소판 응집을 억제하여 출혈의 위험을 증가시킨다.<br>4) 천식 또는 만성폐쇄성폐질환 또는 기타 기관지 과민반응이 있는 환자: 모든 흡입성 프로스타글란딘과 마찬가지로, 천식, 만성폐쇄성폐질환 또는 기타 기관지 과민반응이 있는 환자에서는 기관지 연축 발생 위험이 증가된다. 이러한 환자는 이 약을 투여하기 전과 투여하는 동안 반응성 기도 질환에 대해 적절한 치료를 받아야 한다.<br><br>3. 이상반응<br>1) 이 약의 안전성은 326명의 간질성 폐질환으로 인한 폐고혈압 환자를 대상으로 실시한 16주 투여 위약대조 임상시험(RIN-PH-201)에 근거하였다. 이 약은 프로스타사이클린 유사체로 가장 흔하게 나타난 |

이상반응은 프로스타사이클린과 관련된 이상반응이었다. 임상시험에서 보고된 매우 흔한(≥10% 환자에서 발생) 약물이상반응을 기관계별 및 빈도별로 정리하여 표 1에 나타냈다.

표 1. 약물이상반응

| 기관 | 이 약 N=163<br>n (%) | 위약 N=163<br>n (%) |
|---|---|---|
| 신경계 장애 | | |
| 두통 | 37 (22.7) | 29 (17.8) |
| 현기증 | 22 (13.5) | 14 (8.6) |
| 호흡기, 흉곽 및 종격 장애 | | |
| 기침 | 67 (41.1) | 45 (27.6) |
| 호흡곤란 | 27 (16.6) | 26 (16.0) |
| 인후 자극 | 20 (12.3) | 5 (3.1) |
| 위장관 장애 | | |
| 설사 | 17 (10.4) | 12 (7.4) |
| 오심 | 16 (9.8) | 19 (11.7) |

중대한 이상반응은 이 약 투여군 38명(23.3%), 위약 투여군 42명(25.8%)에서 발생했으며, 이 약 투여군 13명(8.0%), 위약 투여군 10명(6.1%)에서 약물과 관련된 중대한 이상반응이 발생했다. 가장 흔한 중대한 이상반응은 급성 호흡부전으로, 이 약 투여군의 2.5%를 차지하였다. 이상반응으로 인한 투여중단 비율은 두 군 모두 28명(17.2%)으로 동일했다. 투여중단을 초래한 가장 흔한 이상반응은 호흡곤란으로, 이 약 투여군의 4.3%를 차지하였다. 사망에 이르는 이상반응은 이 약 투여군 10명(6.1%), 위약 투여군 12명(7.4%)로 유사했다. 사망 원인의 대부분은 질병의 진행으로 인한 것이었다.

4. 일반적 주의

1) 이 약은 반드시 전용 흡입기인 타이바소 흡입기를 사용하여 투여해야 한다.
2) 이 약이 운전 및 기계조작 능력에 미치는 영향에 대해서는 연구된 바 없다. 다만, 이 약을 투여한 환자에서 저혈압이나 어지러움이 보고되었으므로, 환자는 자동차 운전을 포함하여 위험한 기계를 작동할 때 주의해야 한다.
3) 이 약은 의사나 약사가 지시한 대로 정확한 용량으로 투여해야 한다. 의사의 지시가 없는 한 이 약의 복용을 임의로 중단해서는 안 된다.
4) 다른 약을 복용 중이거나 최근에 복용했거나 복용할 가능성이 있는 경우 의사나 약사에게 알려야 한다.

5. 상호작용

이 약의 약물상호작용 연구는 별도로 수행되지 않았다. 다만, 트레프로스티닐 주사 제형으로 수행된 약물상호작용 시험결과는 다음과 같다.

1) 이뇨제, 항고혈압제 또는 기타 혈관확장제

이뇨제, 항고혈압제 또는 기타 혈관확장제와 이 약을 동시에 투여하는 경우 저혈압의 위험이 증가한다.

2) 항혈소판제, 비스테로이드소염제(NSAIDs) 및 항응고제

이 약은 혈소판 기능 억제 작용이 있다. 따라서 이 약과 NSAIDs를 포함한 항혈소판제, 또는 항응고제를 병용하는 경우 출혈 위험이 증가할 수 있으므로, 이들 약물을 복용하는 환자들은 일반적인 의료 관리에 의한 모니터링이 진행되어야 한다.

3) 사이토크롬 P450(CYP450) 억제제 및 유도제
인간 간 마이크로솜을 이용한 시험관내(in vitro) 시험에서 이 약은 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 및 CYP3A4을 억제하지 않는 것으로 나타났다. 또한, 이 약은 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 및 CYP3A4와 관련된 효소활성을 유도하지 않는다.
이 약의 흡입 경로에 따른 CYP2C8의 억제제 또는 유도제에 의한 노출 변화는 연구된 바 없다. 트레프로스티닐 경구 제형에서 실시된 임상약동학시험에서 CYP2C8 효소 억제제인 겜피브로질과의 병용투여는 이 약의 노출량(Cmax 및 AUC)를 증가시켰고, CYP2C8 효소 유도제인 리팜핀과의 병용투여는 노출량을 감소시켰다. 트레프로스티닐과 CYP2C8 저해제의 병용투여시 트레프로스티닐의 노출 증가로 인하여 이상반응이 증가될 수 있으며, CYP2C8 유도제와 병용투여시 트레프로스티닐의 노출 감소로 인하여 효과가 감소될 수 있다.
4) 트레프로스티닐 경구 제형에서 실시된 임상약동학시험에서 보센탄 또는 실데나필과의 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부
임부에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 이 약을 임신한 랫드에게 5-20 mg/kg/day의 용량(AUC에 근거시 임상치의 1316배)으로 경구 투여하였을 때 모든 투여군에서 태자 생존/성장, 발달 및 출산 후 발달에 대한 영향은 없었다. 이 약을 임신한 토끼에게 0.5-3.0 mg/kg/day 용량으로 경구 투여하였을 때 1.5 및 3.0 mg/kg/day 용량 투여군에서 외부태자(external fetus) 및 연조직기형 및 태자골격기형이 관찰되었다. 0.5 mg/kg/day(AUC에 근거시 임상치의 129배)의 용량에서는 독성이 관찰되지 않았다. 동물시험에서 출산이나 운동능력에 대한 영향은 없었다. 사람에 대한 잠재적 위험성이 알려지지 않았으므로, 이 약은 태아에 대한 잠재적 위험성보다 임부에 대해 예측되는 유익성이 더 큰 경우에만 임신 중에 사용되어야 한다.
2) 수유부
이 약이 모유로 분비되는지 또는 섭취 후에 전신으로 흡수되는지는 알려져 있지 않으므로, 이 약을 투여받는 동안 수유를 중단하는 것을 권장한다.
3) 수태능
이 약이 사람의 수태능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 동물시험에서 이 약은 수컷이나 암컷의 수태능에 영향을 미치지 않았다.

7. 소아 및 청소년에 대한 투여
18세 미만의 소아 및 청소년에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여
일반적으로 고령자에서의 용량 선택은 고령자에서 간기능, 신기능, 심장기능 장애 또는 동반 질환 또는 다른 약물 치료 등이 빈번하다는 것을 고려하여 신중하게 결정되어야 한다. 간질성 폐질환으로 인한 폐고혈압 환자에서 이 약의 유효성을 평가한 RIN-PH-201 임상시험에 등록된 65세 이상의 고령자 214명(65.6%)에서 관찰된 유효성과 안전성은 젊은 성인 환자와 유사하였다.

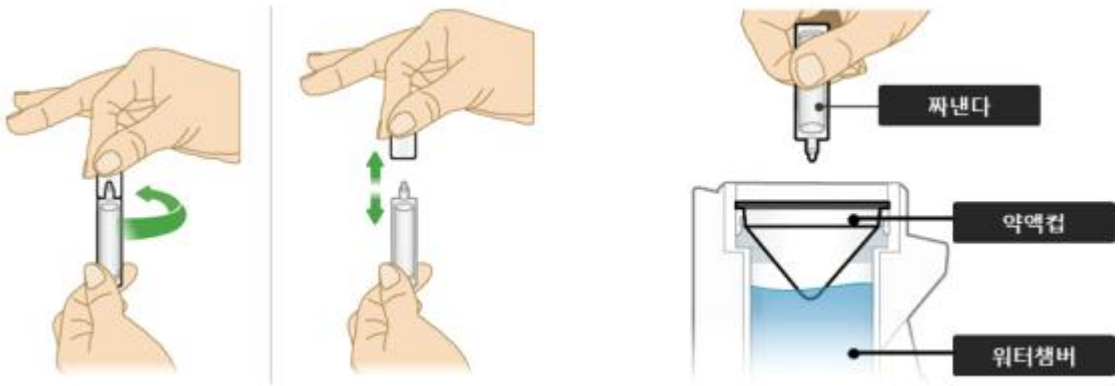
9. 간장애 환자에 대한 투여
이 약의 간장애 환자에 대한 연구는 진행된 바 없다. 경증 및 중등도 간장애 환자를 대상으로 트레프로스티닐을 피하 투여한 임상시험에서 혈장 청소율은 건강한 성인에 비해 80%까지 감소하였다. 이 약을 간장애 환자에게 투여할 때 혈중 농도가 상승할 수 있으므로 천천히 증량해야 한다. 이 약은 중증

의 간장애 환자에 대해서는 연구된 바 없다.

10. 신장애 환자에 대한 투여
이 약의 신장애 환자에 대한 연구는 진행된 바 없다. 문헌에 따르면 투석이 필요한 중증 신장애 환자(n=8)에게 투석 전 또는 후에 트레프로스티닐 1 mg을 단회 경구 투여한 결과, 건강한 시험대상자와 비교하여 AUCinf의 유의한 차이는 나타나지 않았다.

11. 과량 투여시의 처치
임상시험에서 이 약을 과량투여한 사례는 보고되지 않았다. 이 약의 과량 투여로 인해 일반적으로 나타날 수 있는 증상은 홍조, 두통, 저혈압, 오심, 구토 및 설사이다. 이러한 경우에는 증상이 완화될 때까지 대증요법을 실시해야 한다.

12. 적용상의 주의
1) 이 약은 반드시 전용 흡입기인 타이바소 흡입기를 사용하여 투여해야 한다. 전용 흡입기의 사용설명서에 따라 사용하고 매일 마지막 투여 후 흡입기의 부품을 세척해야 한다. 장비 고장으로 인한 투약 중단을 예방하기 위해 여분의 흡입기를 보유해야 한다.
2) 이 약은 전용 흡입기 내에서 다른 약과 혼합해서는 안 된다. 다른 약과의 배합 적합성은 연구되지 않았다.
3) 이 약은 사용법에 따라 매일 흡입기에 준비하여야 한다. 이 약 앰플 한 개는 1일 4회 투여에 충분한 용량이다. 매일 초회 투여 전에, 이 약의 앰플을 약액컵에 채운다.
① 흡입기의 워터 챔버에 표시선까지 증류수를 따라 넣는다.
② 앰플 1개를 꺼내 한손으로는 앰플 아래를 잡고 한손으로는 상단의 캡을 잡은 후 비틀어 캡을 제거한다.
③ 앰플을 눌러 전체 내용물을 약액컵으로 옮긴다.




④ 흡입기를 조립한 후 똑바로 세운다.
⑤ 처방량에 따라 치료 세션당 흡입횟수를 설정한 후, 디스플레이 화면을 보면서 마우스피스를 통해 약액을 흡입한다.



4) 1일 4회 진행되는 각 투여 사이에는 흡입기의 오픈홀은 마개로 닫고 내부에 남아 있는 약물이 흐르지 않도록 똑바로 세워 보관해야 한다.
5) 매일 마지막 투여 후 약액컵과 남은 약물은 버려야 한다. 흡입기는 사용설명서에 따라 매일 세척 해야 한다.







6) 피부 또는 눈과의 접촉을 피하고 경구로 섭취해서는 안 된다.

13. 보관 및 취급상의 주의
1) 이 약의 앰플은 미개봉한 상태에서 15-30℃의 온도에서 보관한다.
2) 호일 파우치 개봉 후에는 7일 이내에 사용해야 한다.
3) 이 약은 빛에 민감하기 때문에 사용하지 않은 앰플은 호일 파우치에 보관해야 한다.
4) 매일 한 개의 새로운 앰플을 사용해야 한다.
5) 한 개의 앰플을 개봉하여 약액컵으로 옮겨서 전용 흡입기를 통해 투여하고 흡입기에 남은 용액은 1일(24시간) 이상 보관하지 않아야 한다.
6) 매일 마지막 투여가 끝나면 남은 용액은 모두 폐기해야 한다.

14. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용
트레프로스티닐은 프로스타사이클린 유사체이다. 폐 및 전신 동맥 순환에 직접적인 혈관 확장 효과를 나타내며 혈소판 응집을 억제한다.
2) 약동학적 정보
이 약의 약동학 정보는 건강한 시험대상자를 대상으로 단회 흡입투여한 3건의 임상시험에서 얻었다. 이 약의 전신 노출값(AUC 및 Cmax)은 투여된 용량(18 ug-90 ug)에 비례하였다.
(1) 흡수
건강한 시험대상자 18명을 대상으로 한 3주기 교차 비교 연구에서, 이 약 18 ug 또는 36 ug을 단회 흡입투여 후 정맥 투여에 대한 트레프로스티닐의 절대 생체이용률은 약 64%(18 ug)와 72%(36 ug)였다.
이 약의 혈장노출값은 목표 유지용량인 54 ug으로 실시한 2건의 임상시험에서 얻었다. 목표 유지용량에서 Cmax는 각각 0.91 및 1.32 ng/mL이었으며, Tmax는 각각 0.25시간 및 0.12시간, AUC는 각각 0.81 및 1.01 hr·ng/mL였다.
(2) 분포
트레프로스티닐의 비경구 주입 후 정상상태에서의 겉보기 분포용적은 일반 성인체중 기준 약 14 L/70 kg였다. 사람 혈장에서의 in vitro 혈장단백결합은 트레프로스티닐 330-10,000 ug/L 농도 범위에서 91%였다.

(3) 대사 및 배설

피하 투여된 트레프로스티닐 중 4%는 대사되지 않고 소변으로 배설되었다. 트레프로스티닐은 주로 CYP2C8에 의해 대사되며, 대사산물은 10일에 걸쳐 소변(79%)과 대변(13%)으로 배설되었다. 소변에서 5개의 비활성 대사산물이 검출되었으며, 각각은 투여 용량의 10-15%를 차지하였다. 대사산물 중 4개는 3-하이드록시옥틸 측쇄의 산화 산물이며 1개는 글루쿠로 접합 유도체(트레프로스티닐 글루쿠로니드)였다.

피하 투여된 트레프로스티닐은 biphasic 양상으로 배설되고, 2-구획 모델에서 구한 최종 소실 반감기는 약 4시간이었다.

건강한 시험대상자에게 이 약 흡입 후 트레프로스티닐의 반감기는 약 0.5-0.8 시간이었다.

(4) 특수집단

간장애: 경증 및 중등도 간장애 환자를 대상으로 트레프로스티닐을 피하 투여한 임상시험에서 혈장 청소율은 건강한 성인에 비해 80%까지 감소하였다. 경증(n=4) 및 중등도(n=5) 간장애 환자는 건강한 시험대상자에 비해 Cmax는 각각 2배 및 4배로 증가하였고 AUCinf는 각각 3배 및 5배 증가하였다.

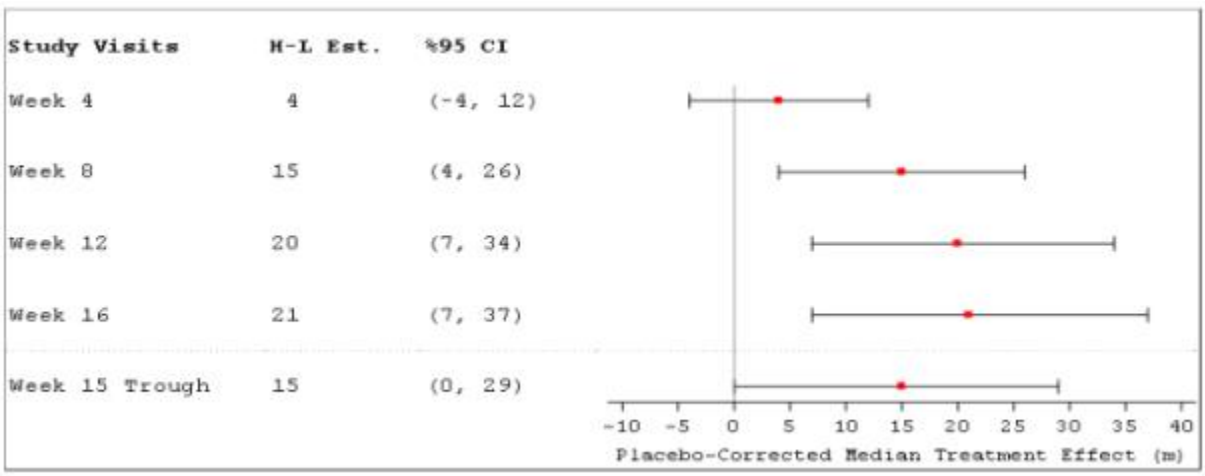
신장애: 문헌에 따르면 투석이 필요한 중증 신장애 환자(n=8)에게 투석 전 또는 후에 트레프로스티닐 1 mg을 단회 경구 투여한 결과, 건강한 시험대상자와 비교하여 AUCinf의 유의한 차이는 나타나지 않았다.

3) 임상시험 정보

이 약의 안전성과 유효성은 간질성 폐질환으로 인한 폐고혈압 환자를 대상으로 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조, 다기관 임상시험(RIN-PH-201, INCREASE)에서 평가하였다. 등록된 환자들의 주요 병인은 특발성 간질성 폐렴(45%), 복합 폐 섬유증 및 폐기종(25%), WHO 그룹3 결합 조직 질환(22%)이었다. 환자들은 이 약 투여군 또는 위약 투여군으로 1:1로 무작위 배정되었고, 16주 동안 이 약 또는 위약을 1일 4회(치료세션) 흡입하였다. 1회(치료세션)당 목표 흡입횟수인 9번(54 ug)에서 12번(72 ug)에 도달할 때까지 회(치료세션)당 흡입 횟수를 증가시켰다. 연구기간동안 이 약에 무작위 배정된 환자의 약 75%가 회(치료세션)당 9번 이상의 최대 흡입 용량에 도달하였으며, 약 48%는 회(치료세션)당 12번의 최대 흡입 용량에 도달했다.

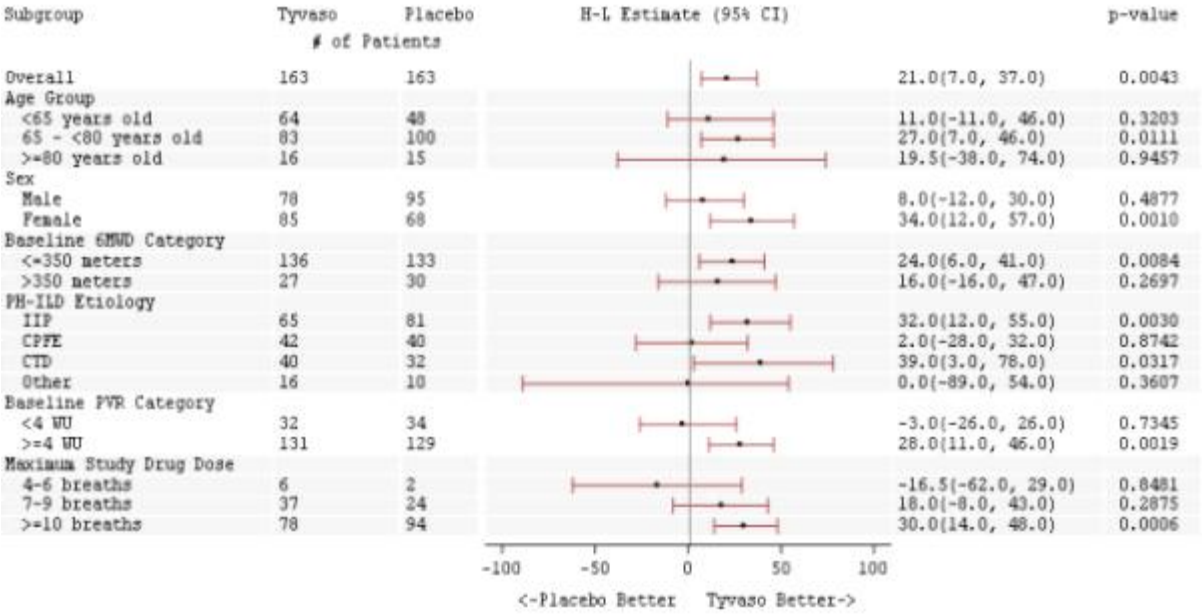
1차 유효성 평가변수는 투여 후 16주차에 최대 노출용량(흡입후 10-60분 사이)에서 측정한 6분보행거리(6 Minute Walking Distance; 6MWD)의 기저치 대비 변화량으로, Hodges-Lehmann 추정법을 사용하여 위약 투여군과 이 약 투여군을 비교했을 때, 위약 투여군으로 보정된 이 약 투여군의 변화량 추정 중간값(95% 신뢰구간)은 21.0(7.0, 37.0)m였다(p=0.004, 그림 1).

그림 1. 방문일별 최대 노출용량에서 측정한 6MWD 변화량의 Hodges-Lehmann 추정값



투여 후 16주차에 6MWD의 변화량은 간질성 폐질환으로 인한 폐고혈압의 원인, 질병의 기저상태 [6MWD, 폐혈관저항(PVR)], 연령, 성별, 흡입횟수에 따른 하위 분석 결과는 다음과 같았다(그림2).

그림 2. 투여 후 16주차 6MWD 변화량의 하위군 분석 결과

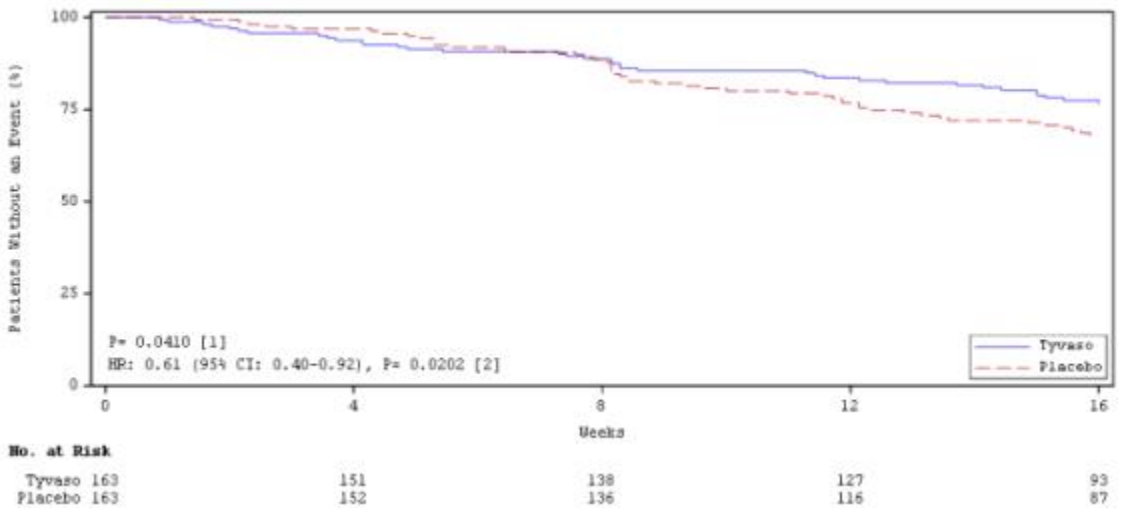



2차 유효성 평가변수 중 임상적 악화 사건은 다음의 기준 중 한 가지라도 해당될 때로 정의하였다: 심폐 증상으로 인한 입원, 최소 24시간 간격의 2회 연속 방문에서 간질성 폐질환으로 인한 폐고혈압과 직접적으로 관련되어 6MWD가 기준치 대비 15% 초과 감소, 사망(모든 원인) 또는 폐 이식. 이 약 투여 후 최초로 발생한 임상적 악화 사건과 발생 시간은 다음과 같았다(표 2, 그림 3).

표 2. 임상적 악화 사건(PH-ILD)

| | 이 약<br>N= 163<br>n (%) | 위약<br>N=163<br>n % | HR<br>(95% CI) |
|---|---|---|---|
| 모든 사건 | 37<br>(22.7%) | 54<br>(33.1%) | 0.61<br>(0.40, 0.92) |
| 심폐 증상으로 인한 입원 | 18 (11.0%) | 24<br>(14.7%) | |
| 간질성 폐질환으로 인한 폐고혈압(PH-ILD)과 직접적으로 관련되어 6MWD가 기준치 대비 15% 초과 감소 | 13 (8.0%) | 26<br>(16.0%) | |
| 사망(모든 원인) | 4 (2.5%) | 4 (2.5%) | |
| 폐 이식 | 2 (1.2%) | 0 | |

그림 3. 임상적 악화 사건 발생 시간에 대한 카플란-마이어 곡선(PH-ILD)




4) 비임상시험 정보

(1) 비임상시험에서의 독성 및 약리

이 약을 2.60, 5.26, 10.6, 34.1, 77.1, 237 ug/kg/day 용량으로 13주 동안 랫드에 투여한 시험에서, 시험기간 동안 총 13례의 사망이 발생했다. 저용량인 5.26, 10.6, 34.1 ug/kg/day 투여군에서 각 1례씩, 고용량인 77.1 및 237 ug/kg/day 투여군에서 각각 3례, 7례가 발생하였다. 저용량 투여군에서의 사망률은 매우 낮고 독성학적 의미는 없었다.

(2) 발암성 및 유전독성

이 약을 5.26, 10.6, 34.1 ug/kg/day 용량으로 2년 동안 랫드에 투여하고 발암성 유무를 확인하였다. 고용량 암컷에서 방광염증과 요로상피 증식증 발생률의 증가가 관찰되었으나 이 약과의 관계는 불분명하였다. 임상목표용량(54 ug)의 최대 35배의 전신 노출 용량에서 랫드의 트레프로스티닐 흡입과 관련된 발암성의 증거는 없었다. 시험관내 및 생체내 유전독성시험에서 돌연변이 유발 또는 염색체 이상 유발의 증거는 없었다. 이 약은 랫드를 이용한 소핵시험에서 소핵다염성적혈구의 발생빈도를 증가시키지 않았다.

(3) 생식독성

이 약은 최대 450 ng/kg/분의 속도로 지속적으로 피하 주입된 수컷 또는 암컷 랫드의 번식력 또는 교미 능력에 영향을 미치지 않았다. 이 시험에서 수컷은 교배 10주 전부터 교배기간 2주 동안, 암컷은 교배 2주 전부터 임신 6일까지 이 약이 투여되었다.

## ○ 저장방법 및 사용기간

차광밀봉용기, 실온보관(15 ~ 30℃), 제조일로부터 36개월

## ○ 제조원

1. 수입(수입자), ㈜안트로젠, 서울특별시 금천구 디지털로 130 남성프라자 405호
2. 일부공정위탁제조(제조의뢰자), United Therapeutics Corporation, 미국, 55 T.W. Alexander Drive Research Triangle Park, NC 27709 USA
3. 일부공정위탁제조(제조자), Woodstock sterile solution, 미국, 2210 Lake Shore Drive, Woodstock, IL 60098, USA - 의약품의 제조 및 1차 (앰플 및 파우치) 포장)/라벨링
4. 일부공정위탁제조(제조자), United Therapeutics Corporation, 미국, 55 T.W. Alexander Drive Research Triangle Park, NC 27709 USA - 최종 포장/라벨링 및 키트 라벨링(2차 포장 제조소)

### 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

### 1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(위해성 관리계획) Ver 1.3** <붙임 2 참조>

- 위해성관리계획(ver 1.3)을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 관련 규정에 따라 정기적으로 보고할 것.

*「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제7조의2제1항제2호

### 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 | 위해성관리계획 관련 자료 |
|---|---|---|---|---|---|
| 신청일자 | 2023.07.13. | | | | |
| 보완요청일자 | 2023.11.03. | 2023.11.03. | 2023.11.03. | 2024.04.04. | 2023.11.03. |
| 보완접수일자 | 2024.04.30. | 2024.04.30. | 2024.04.30. | 2024.06.14. | 2024.04.30. |
| 최종처리일자 | 2024.07.05. | 2024.07.05. | 2024.07.05. | 2024.07.05. | 2024.07.05. |

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

# [붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

## 【제출자료 목록】

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

- 제2조제5호 희귀
- 희귀의약품 지정, 신속심사대상 지정
- 전문의약품 II. 자료제출의약품 2. 새로운 효능군 의약품, 5. 새로운 용법용량 의약품, 6. 새로운 투여경로 의약품

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | | | | | | | | | | | | | | | 3 | | | | 4 | | | | | | 5 | | | | 6 | | 7 | 8 | 비고 |
| | | 가 | | | | | | | | 나 | | | | | | | 가 | | 나 | | 가 | 나 | 다 | 라 | 마 | 바 | 가 | 나 | 다 | 라 | 가 | 나 | | | |
| | | 1) | 2) | 3) | 4) | 5) | 6) | 7) | 8) | 1) | 2) | 3) | 4) | 5) | 6) | 7) | 1) | 2) | 1) | 2) | | | | | | | | | | | | | | | |
| 제출자료 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ○ | ○ | x | △ | x | △ | ○ | × | ○ | x | ○ | x | ○ | ○ | 주2 |
| 제출여부 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | x | ○ | ○ | |
| 면제사유 | ■「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제28조제1항에 따라 단회투여독성, 1-3개월 반복투여독성시험자료, 효력시험자료 또는 임상시험자료로 제출가능하나, 단회독성, 반복독성, 발암성, 생식발생독성, 유전독성, 기타 독성시험, 효력시험 등 자료 제출함. 다만 해당 자료들은 기허가품목인 레모둘린주사 허가 시 제출된 자료와 동일하며, 흡입을 통해 단회 및 반복투여독성 및 발암성 시험을 실시하였으며 안전성 약리도 추가로 확인함<br>■ 제6호나목(가교자료)은 제2조제5호에 해당하는 희귀의약품이므로 면제 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

~~2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)~~

~~가. 원료의약품에 관한 자료~~

~~1) 구조결정에 관한 자료~~

~~2) 물리화학적 성질에 관한 자료~~

~~3) 제조방법에 관한 자료~~

~~4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료~~

~~5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료~~

~~6) 시험성적에 관한 자료~~

~~7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료~~

~~8) 용기 및 포장에 관한 자료~~

~~나. 완제의약품에 관한 자료~~

~~1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료~~

~~2) 제조방법에 관한 자료~~

~~3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료~~

~~4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료~~

~~5) 시험성적에 관한 자료~~

~~6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료~~

~~7) 용기 및 포장에 관한 자료~~

~~3. 안정성에 관한 자료~~

~~가. 원료의약품에 관한 자료~~

~~1) 장기보존시험 또는 가속시험자료~~

~~2) 가혹시험자료~~

~~나. 완제의약품에 관한 자료~~

~~1) 장기보존시험 또는 가속시험자료~~

~~2) 가혹시험자료~~

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

~~2) 의존성~~

3) 항원성 및 면역독성

~~4) 작용기전독성~~

~~5) 대사물~~

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

## [심사자 종합의견]

- 신청 질환은 '간질성폐질환 연관 폐고혈압 (PH-ILD; WHO 그룹3)의 운동능력 개선'임
- 폐고혈압은 WHO분류에 따라 5개군으로 구분되며, 간질성폐질환에 의한 폐고혈압(PH-ILD)은 폐 간질에 나타나는 염증과 섬유화를 특징으로 하는 약 200가지의 만성 폐질환을 포함하는 간질성폐질환의 심각한 합병증으로 발생하는 폐고혈압으로 WHO 3군에 해당함. 폐질환에 의한 폐고혈압의 특별한 치료제는 없고, 일차적으로 진료지침에 따라 기저 폐질환에 대한 치료가 적절하게 이루어져야 한다고 권고하고 있음. PH-ILD의 기저 질환인 간질성폐질환은 원인에 따라 항섬유화제, 항염제, 면역억제제 등을 사용하여 치료하고 있음. PH-ILD의 원인 질환이 되는 간질성폐질환(ILD)은 발생원인에 따라 크게 직업성 간질성폐질환(광부 등), 의인성 간질성폐질환(약물 유발성 폐렴 등), 결체조직질환 연관 간질성폐질환, 원인이 불분명한 특발성의 4가지로 분류할 수 있으며, 원인 질환에 따라 사용할 수 있는 치료제는 있으나, 폐고혈압에 직접적으로 작용하는 PH-ILD 치료제는 없음
- 신청 품목은 네뷸라이저를 이용한 흡입액으로, 자사 품목 중 동일 성분의 주사제 품목(레모둘린주사(트레프로스티닐)이 허가되어 있으나 신청 제형은 흡입제로 상이함. 따라서 자료제출의약품에 해당함. 이에 기존 제출된 자료에 기반하여 일부 항목들을 갈음함
- 비임상시험은 본 품목허가를 위하여 적합함. 독성 및 약력학적 효과는 Treprostinil의 약리학적 작용기전에 따른 것이었으며 가역적이었으며 내약성이 우수하였음. 제출 자료는 기허가품목인 레모둘린주사 허가 시 제출된 자료와 동일하며, 흡입을 통해 단회 및 반복투여독성 및 발암성 시험을 실시하였으며 안전성 약리도 추가로 확인함
- 신청품목의 핵심임상시험인 RIN-PH-201 시험은 2/3상 임상시험으로 흡입 Treprostinil의 유효성과 안전성을 평가하는 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조군 시험으로 투약 16주 후 타이바소를 투여한 환자들의 6MWD의 변화량은 Hodges-Lehmann 추정치로 계산한 결과, 21미터였음(p=0.004, 위약군 보정 중앙값). 또한, 16주 시점에 대조군과 타이바소군의 기저치 대비 평균 6분보행거리의 차이는 31.12 m 였으므로 통계적으로 유의한 개선을 나타내었음.
- 안전성과 관련하여, 흡입용 Treprostinil 그룹 152명(93.3%)과 위약 그룹 149명(91.4%)에서 최소 1 이상반응이 나타났음. Treprostinil 흡입군에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 기침(43.6%), 두통(27.6%), 호흡곤란(25.2%), 현기증(18.4%), 오심(15.3%), 피로감(14.1%), 설사(13.5%), 인후통(12.3%), 인두통(11.0%)이었음. 안전성 프로파일은 작용 기전에 따라 예상된 바와 유사하였음.
- RIN-PH-201 공개 연장 시험인 RIN-PH-202을 제출함. 안전성 프로파일은 RIN-PH-201의 결과와 유사했으며, 작용 기전에 따라 예상된 바와 유사하였음.
- Treprostinil의 약동학적 정보는 1상 4건을 통해 확인함.
- 약물이상반응에 따라 목표용량까지의 투여가 불가능한 경우, 최대 내약용량으로 계속 투여해야 하며 예정된 투여를 놓치거나 또는 중단된 경우, 평시 용량으로 가능한 빨리 치료를 재개해야 하도록 되어 있음. 즉, 환자의 상태에 따라 지속적으로 용량을 조절하고 특정한 권장용량이 없고 환자 개개인에 따라 용량이 달라지게 됨. 만성용량조절의 목적은 이 약의 과도한 약리효과를 최소화하고 증상이 개선되는 용량을 설정하게 됨
- 타이바소흡입액은 2009.7.30. 미국에서 폐동맥고혈압 치료용으로 판매허가 받았으며, 이후 이스라엘(2010.11.27.), 아르헨티나(2015.9.29.) 및 콜롬비아(2023.2.14.)에서도 허가를 받았음. 회사는 2021.5.22.-2022.5.21.자 PSUR을 제출함(IBD 2002.5.21. (US)). ADR은 임상시험에서 보고된 것과 유사했음
- 신청품목은 희귀의약품으로 신청되어 가교 면제 대상임

## [약어 및 정의]

| | |
|---|---|
| 6MWD | 6-Minute walk distance |
| 6MWT | 6-Minute walk test |
| ANCOVA | Analysis of covariance |
| AUC | Area under the curve |
| BPS | Breaths per session |
| CHM | Cochran-Mantel-Haenszel Pearson |
| CHP | Chronic hypersensitivity pneumonitis |
| Cl/F | Apparent clearance divided by absolute bioavailability |
| Cmax | Maximum plasma concentration |
| COPD | Chronic obstructive pulmonary disease |
| CPFE | Combined pulmonary fibrosis and emphysema |
| CT | Computed tomography |
| CTD | Connective tissue disease |
| CV | Coefficient of variation |
| CYP | Cytochrome P450 |
| DLCO | Diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide |
| DPI | Dry inhalation powder |
| DSP | Distance saturation product |
| ECG | Electrocardiogram |
| EEA | European Economic Area |
| EoS | End of study |
| ERS | European Respiratory Society |
| ESC | European Society of Cardiology |
| ESRD | End-stage renal disease |
| ET | Early termination |
| FEV1 | Forced expiratory volume in 1 second |
| FVC | Forced vital capacity |
| HR | Hazard ratio |
| IIP | Idiopathic interstitial pneumonia |
| ILD | Interstitial lung disease |
| IPF | Idiopathic pulmonary fibrosis |
| ITT | Intent-to-treat |
| LOCF | Last observation carried forward |
| LS | Least square |
| MMRM | Mixed model repeated measurement |
| NA | Not applicable or Not available |
| NC | Not calculable |
| NRF | Normal renal function |
| NSAID | Nonsteroidal anti-inflammatory drug |
| NT-proBNP | N-terminal pro-brain natriuretic peptide |
| NYHA | New York Heart Association |
| OLE | Open-label extension |
| PAH | Pulmonary arterial hypertension |
| PAPm | Pulmonary artery pressure mean |
| PBO | Placebo |
| PCWP | Pulmonary capillary wedge pressure |
| PDE-5i | Phosphodiesterase-5 inhibitor |
| PEFR | Peak expiratory flow rate |
| PFT | Pulmonary function test |
| PH | Pulmonary hypertension |
| pt-yr(s) | Patient-year(s) |

| | |
|---|---|
| PVR | Pulmonary vascular resistance |
| QID | 4 times daily |
| QOL | Quality of life |
| QTc | QT interval |
| RHC | Right heart catheterization |
| SaO2 | Arterial oxygen saturation |
| sC/P | Central-to-peripheral ratio |
| SGRQ | St. George's respiratory questionnaire |
| TDD | Total daily dose |
| TLC | Total lung capacity |
| TTCW | Time to clinical worsening |
| WU | Wood units |

# 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

## 1.1. 제품정보

- 제품명 : 타이바소흡입액0.6mg/mL(트레프로스티닐)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 혈압강하제(214)
- 신청 효능효과 : 간질성폐질환 연관 폐고혈압 (PH-ILD; WHO 그룹3)의 운동능력 개선
- 약리작용 기전 : 트레프로스티닐은 프로스타사이클린 유사체로, 폐동맥 및 전신 동맥 혈관의 직접적인 혈관확장 및 혈소판 응집억제를 일으킴

## 1.2. 기원 및 개발경위

- 폐고혈압(PH)은 폐동맥압과 폐혈관저항(PVR)의 상승으로 정의되며, 세계보건기구(WHO)는 폐질환 및/또는 저산소혈증으로 인한 폐고혈압을 WHO Group 3 폐고혈압으로 분류하고 있음. 이 분류에는 간질성 폐질환(ILD)으로 인한 폐고혈압도 포함됨. ILD는 폐 내 기관지와 폐포낭의 심각한 흉터 또는 섬유화로 특정지어지는 실질적인 폐질환을 포함함. ILD에서 나타나는 섬유 조직의 증가는 폐 모세혈관과 폐포낭 사이의 산소 공급과 자유로운 가스 교환을 저해함.
- ILD의 증상은 비특이적이며, 환자에 따라 중증도가 크게 다를 수 있는 광범위한 증상을 포함함. ILD에서 PH의 발생은 최대 86% 환자에게 보고되었으며, 예후 악화와 삶의 질(QOL) 저하와 관련이 있음.
- Treprostinil 은 프로스타이클린의 화학적으로 안정한 삼환식 유사체임. Treprostinil 의 약리학은 잘 알려져 있으며, 피하주사(SC), 정맥주사(IV), 흡입(Treprostinil 나트륨 형태로), 또는 경구(Treprostinil 디올아민 형태로) 경로를 통한 폐동맥고혈압(PAH) 치료로 승인되었음. 프로스타사이클린은 폐동맥압을 낮추고 심박출량을 증가시키면서 심박수에 영향을 주지 않으며, 전신 산소 운송을 개선하고 폐동맥 재구조화를 역전시킬 수 있는 것으로 알려져 있음. Treprostinil 은 폐 및 전신 동맥혈관, 혈소판 응집억제, 평활근 증식 억제를 통해 직접적인 혈관확장을 유발함으로써 작용함
- Tyvaso는 Remodulin 주사제에서 보존제 메타크레졸이 포함되지 않은 제품으로, 미국의 United Therapeutics Corp.에서 개발되었음. 이 제품은 New York Heart Association (NYHA)의 II-IV 기능 분류를 갖는 폐동맥고혈압(PAH) 환자의 증상 완화 및 운동과 관련된 증상을 개선함.
- 핵심임상시험 RIN-PH-201 (INCREASE)은 간질성폐질환으로 인한 폐고혈압 환자에서 흡입형 트레프로스티닐의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위 배정, 이중맹검, 위약 대조, 다기관 2/3상 임상 연구임
- 미국에 TYVASO(Treprostinil) inhalations solution, for oral inhalation use 품목으로 2021.03.31. PH-ILD(WHO Group 3) 치료제로 적응증 추가됨

### 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 현재까지 유럽 연합(EU)에서는 PH-ILD(WHO Group 3) 환자를 위한 승인된 치료 방법은 없음
- Treprostinil Nebuliser Solution 은 미국에서 2009 년 7 월에 폐동맥고혈압(PAH) 치료용으로 판매 허가를 받았으며, 이후 이스라엘과 아르헨티나에서도 승인을 받았음. Treprostinil Nebuliser Solution 은 이후 2021 년 3 월에 미국에서 운동 능력 향상을 위한 PHILD(WHO 3 군) 치료용으로 승인을 받았음
- (신청 질환) 간질성폐질환은 폐 간질에 나타나는 염증과 반흔을 특징으로 하는 약 200가지의 만성 폐질환 그룹을 말함. 가장 흔한 원인으로는 특발성폐섬유증, 폐기종을 동반한 폐섬유증, 결합조직질환 등이 포함됨. 흔히 호흡곤란, 기침, 피로와 같은 증상을 보이나 진단이 어렵고 뚜렷한 치료방법이 없음. 이들 간질성폐질환 환자에서 나타나는 가장 심각한 합병증은 폐고혈압인데, 간질성폐질환에 의한 폐고혈압 (PH-ILD)에 해당함. PH-ILD는 점차적으로 진행되는 만성적 희귀질환으로 특별한 치료가 없을 경우 3년에 약 30%의 생존율을 보이는 생명을 위협하는 매우 심각한 질환으로 현재 국내에서 PH-ILD로 허가된 제품은 없음
- (국내 치료법) 대한심장학회와 대한결핵 및 호흡기학회에서 발간한 2020년 폐고혈압 진료지침에 따르면, 현재는 PH-ILD 치료제나 PH-ILD의 특별한 치료법은 없고, 기저 폐질환의 원인에 따라 그에 대한 치료가 적절하게 이루어져야 한다고 권고하고 있음. 따라서, 항섬유화제, 항염제, 면역억제제 투여와 같은 대증요법적 치료가 이루어지고 있음. 또한, 기존 폐동맥고혈압 치료제의 효능과 안전성이 평가된 바 있으나, 유효성이 입증되지 않아서, 폐질환에 의한 폐고혈압 환자에서 폐동맥고혈압치료제의 사용은 권고되지 않음. 결론적으로, PH-ILD 치료제로 허가받은 의약품이나 치료법은 없음

### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 특이사항 없음

### 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

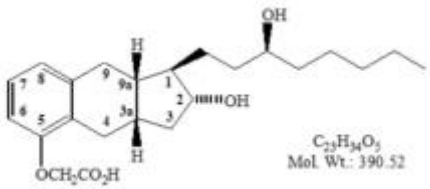
- 희귀의약품 지정(23.6.8)
- 신속심사 대상 지정(23.8.16)

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

### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

#### 2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 트레프로스티닐
- 일반명 : 트레프로스티닐
- 분자식 : $C_{23}H_{34}O_5$
- 구조식 :



### 2.1.2 원료의약품 시험항목

| |
|---|
| ■ 성상 ■ 확인시험 시성치 ( □ pH □ 비선광도 □ 굴절률 ■ 융점 □ 기타 )<br>순도시험 ( ■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타(팔라듐) )<br>■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분<br>□ 특수시험 ■ 기타시험(엔도톡신, 미생물한도) ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액<br>**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 )<br>순도시험 ( ■ 유연물질 □ 기타 ) □ 건조감량/수분<br>□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액<br>**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.* |
| 제제시험<br>□ 붕해/용출시험 □ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험<br>□ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험<br>■ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험<br>□ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 ■ 기타시험(충전량시험)<br>**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 | 5℃/ambient RH | 이중 PE백 | 유의성 있는 변화는 없음 |
| 가속시험 | 25℃/60%RH | 이중 PE백 | 유의성 있는 변화는 없음 |
| 가혹시험 | ICH Option 2 | - | 유의성 있는 변화는 없음 |

## 3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치가 신청품목과 원료약품 및 그분량이 동일한 지를 기재한다. 안정성시험이 안정성배치와 시판배치를 구분하여 실시한 경우 이를 기재한다.

| 시험종류 | 시험조건 | 용기형태/재질 | 결과 |
|---|---|---|---|
| 장기보존시험 | 25±2℃/40±5%RH | 완제의약품과 동일재질 | 유의성 있는 변화는 없음 |
| 가속시험 | 40±2℃/25±5%RH | | 유의성 있는 변화는 없음 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 광안정성 | ICH Q1B | | 유의성 있는 변화는 없음 |

### 3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 미국 FDA : 실온보관, 제조일로부터 36개월

### 3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 의약품의 품목허가신고심사 규정에 따라 검토한 결과 신청한 보관 조건 및 사용(유효)기간은 타당함

## 4. 독성에 관한 자료

- 일부 생식 및 발생 독성시험에서 원보고서는 제출되지 않고, 독성시험 요약표에만 관련 내용이 기술되어 있으나, 주로 생식 및 독성시험의 비탐색 연구에 해당하여 생식·독성 관련 이상반응의 경향을 확인하는데는 문제가 없음. 또한 신청 품목이 전문의약품 II. 자료제출의약품의 2, 3, 5에 해당하여 해당 자료 제출 면제가 가능하므로, 원보고서의 추가 자료 제출은 따로 요청하지 않았음

### 4.1. 독성시험자료 개요

**단회 투여 독성 시험**

| 시험 종류 | 종 및 계통 | 투여 방법 | 투여기간 | 농도, 달성용량 (mg/kg) | 군 당 마리 수 및 성별 | 결과 | GLP 준수 | 시험 번호 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 의도된 투여경로에 대한 연구 | | | | | | | | |
| 단회 투여 독성 시험 (의도된 투여 경로) | 랫드/ CD (SD) IGS BR | 비강 흡입 | 단회 | -에어로졸<br>농도= 10, 50 µg/L<br>-추정평균 달성용량= 65, 193, 333, 667, 1009 µg/kg | 6 마리 (3/sex) | - 전신 효과 없음<br>- 1009 µg/kg 미만의 용량에서 국소적 영향 없음<br>- ≥333 µg/kg에서 힘든 호흡<br>- ≥667 µg/kg에서 약화<br>- 1006 µg/kg에서 빠른호흡<br>- 최대 허용 용량: 667 µg/kg<br>(부형제) citrate-buffered water | No | CTBR 78654 |
| | 개/ Beagle | 구강 흡입 | 단회 | -에어로졸<br>농도= 30, 200 µg/L.<br>-추정평균 달성용량= 560, 840, 3190, 4800 µg/kg | 2 마리 (1/sex) | - 3190 µg/kg에서 활성 감소<br>- 4800 µg/kg에서 두 마리 모두 균형잡힌 동작을 할 수 없고, 암컷도 한쪽으로 누워 있음<br>- 최대 허용 용량: 3190 µg/kg<br>(부형제) citrate-buffered water | No | CTBR 78655 |

**반복 투여 독성 시험**

| 시험 종류 | 종 및 계통 | 투여 방법 | 투여기간 | 농도, 달성용량 (mg/kg) | 군 당 마리 수 및 성별 | 결과 | GLP 준수 | 시험 번호 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 비탐색 시험: 의도된 투여 경로에 대한 시험 | | | | | | | | |
| 반복 투여 독성 시험 (의도된 투여 경로) | 랫드/ CD (SD) IGS BR | 비강 흡입 | 7 일 | -에어로졸<br>농도= 45 µg/L<br>-추정평균 달성용량= 289, 415, 528 µg/kg/day | 10 마리 (5/sex) | - 모든 용량: 타액 분비, 체중 증가 감소, 흉선 림프구 위축, 붉은 피부 관찰됨<br>- ≥415 µg/kg/day: 혈소판 수 감소, 혈소판부피 증가, 암컷의 간 무게 증가<br>- 528 µg/kg/day: 수컷과 암컷의 간 무게 증가<br>- 투여량에 따라 비강 호흡기 상피의 과형성 또는 편평 화생, 때때로 급성 염증 및/또는 출혈의 발생률이 증가함<br>- 투여량에 따라 후두개의 각질화를 동반한 편평 상피 화생의 발생률이 증가함.<br>- 모든 용량: 최소 내지 경미한 폐출혈이 나타났고, 530 µg/kg/day에서 폐 용량에 따라 발생률이 증가함 | No | CTBR 78654 |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | - 출혈은 종종 혼합 염증 세포 침윤 및 적혈구 식균 작용을 동반하기 때문에 급성에서 아급성으로 간주됨<br>- NOAEL (mg/kg): 확인되지 않음<br><br>(부형제) citrate-buffered water | | |
| | 개/ Beagle | 구강 흡입 | 7 일 | -에어로졸 농도 = 30 또는 200 µg/L<br>-추정평균 달성용량= 530, 860, 2990/2280 µg/kg | 4 마리 (2/sex) | - 2990µg/kg/day에서 일반증상의 중증도 때문에 고용량을 4일째에 2280µg/kg/day로 줄임.<br>- 모든 추정 용량에서 체중증가 감소 및 평균 단핵구 수 증가가 관찰.<br>- 모든 추정 용량의 수컷에서 그리고 암컷의 경우 ≥860µg/kg/day에서 연질 액체 대변 관찰<br>- 추정 용량 ≥860µg/kg/day에서 심박수 증가(투여 후 2시간) 및 구토, 피부 발적, 타액 분비, 떨림 및/또는 협응력 저하.<br>- 추정 용량 ≥2990/2280µg/kg/day에서 쇠약 및 최소에서 경미한 심근 변성 관찰.<br>- 모든 추정 용량에서 비강 호흡 상피의 최소에서 경미한 재생이 특징인 호흡기관 자극 반응.<br>- 2990/2280 µg/kg/day의 개 한 마리도 비강에 아급성 염증, 국소 궤양 및 국소 편평상피화생 관찰<br>- Mean PDD (Phase I): Day 1 42.25, Day 3 63.58, Day 5 244.82, Day 7 367.28 µg/g lung<br>- Mean PDD (Phase II): 58.10, 88.43, 308.04 /234.38 µg/g lung<br>- NOAEL (mg/kg): 확인되지 않음<br>(부형제) citrate-buffered water | No | CTBR 78655 |
| 탐색 시험 | | | | | | | | |
| 반복 투여 독성 시험 | 랫드/ CD (SD) IGS BR | 비강 흡입 | 13주 간 하루 20, 30, 225분간 투여/ 4주 회복기 | -에어로졸 농도= 7, 44, 40 µg/L<br><br>-추정평균 달성용량= 7, 67, 464 µg/kg/day | 시험군: (15/sex/군)<br><br>회복군: (5/sex/ 군) | - NOAEL: 확인되지 않음<br>- LOAEL: 7 µg/kg/day 추정 달성 용량 (= PDD 1.5 ug/g)<br>- 상세결과 : CTD 2.6.7.7A p.46 ~ p.50<br><br>(부형제) citrate-buffered water | Yes | CTBR 78656 |
| | 랫드/ CD (SD) IGS BR | 비강 흡입 | 13주 간 1일1회, 55분간 투여/ 4주 휴약기 | -에어로졸 농도 = 1.34, 2.68, 8.92, 22.4, 67.1 및 추가용량 0,667µg/L<br>-추정평균 달성용량= 5.26, 10.6, 34.1, 77.1, 237.0 및 2.60, µg/kg/day | 시험군 (15/sex/군) 추가용량 군 (10/sex) 회복군 (5/sex/군) | - NOAEL: 34.1 µg/kg/day<br>- NOEL: 2.6 µg/kg/day<br>- 상세결과: CTD2.6.7.7B p.51 ~ p.56<br>- 드물게 관찰된 결과 변화는 털변화(털세움, 축축함, 칙칙함), 구부린 자세, 침 분비, 만지면 차가움, 식욕감소 포함<br>- 투여 종료 시, 관찰된 모든 변화는 회복기간 종료 후 더 이상 관찰되지 않음<br><br>☞ 이 시험에서 NOAEL의 농도는 2년 발암성 시험의 추천 농도로 사용되었음<br><br>(부형제) citrate-buffered water | Yes | ITR 75102 |
| | 개/ Beagle | 구강 흡입 | 13주 | 에어로졸 농도 = 25 or 224 µg/L<br>추정 평균 달성용량= 107, 322, 1558 µg/kg | 시험군 대조군 3/sex/군 추가 대조군 및 고용량군 2/sex/군 | - NOAEL: 107 µg/kg/day<br>- 상세결과:CTD2.6.7.7 p.71~ p.73<br><br>☞ 에어로졸 224ug/L 농도는 각각 6분, 30분으로 흡입시간을 다르게 함<br>☞ 원보고서에 의하면 225ug/L이 아닌 0.2238mg/L(224ug/L)로 표기되어있음.<br>(부형제) citrate-buffered water | Yes | CTBR 78657 |
| | | | | | | | | |
| **유전독성 시험** | | | | | | | | |

| 시험 종류 | 종 및 계통 | 투여 방법 | 투여기간 | 농도 (μg/kg) | 시험 균주 | 결과 / 독성관찰농도 | GLP 준수 | 시험 번호 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 유전 독성 | S.typhimurium | In vitro | - | Assays 1+2: 0, 5, 15.8, 50, 158, 500, 1580, 5000 μg/plate (both assays +/- activation) | TA98 TA100 TA1535 TA1537TA1538 | - 상세결과: CTD2.6.7.8A p.87 ~ p.90<br>- 세포 독성 효과: S9의 유무에 따라 > 158 μg/plate(첫 번째 분석) 및 > 500 μg/plate(두 번째 분석)<br>- 유전독성 영향없음 | Yes | DBAT 86-8 |
| | S.typhimurium, E.coli | In vitro | - | Assay1(불활성) 0, 100, 333, 1000, 3333, 5000 μg/plate Assay2 (활성) : 0, 100, 133, 1000, 3333, 5000 μg/plate | TA98 TA100 TA1535TA1537 WP2uvrA | - 상세결과: CTD2.6.7.8B p.91 ~ p.92<br>- 세포 독성 효과: S9 부재 시 TA100, TA1535 및 TA1537를 처리했을 때, 5000 μg/plate에서 독성이 관찰됨<br>- 유전독성 영향없음 | Yes | AA20YG.502.BTL |
| | L5178Y 마우스 림프종 | In vitro | - | Assay1(불활성) 0, 31.3, 62.5, 125, 250, 300, 400 μg/plate ; (활성) 0, 15.7, 31.3, 62.5, 125, 250, 300 μg/plate Assay2(불활성) 0, 37.5, 50, 62.5, 75, 87.5, 100, 125, 150 μg/plate ; (활성) 0, 15.6, 31.3, 62.5, 125, 200, 250, 300, 350 μg/plate | | - 상세결과:<br>분석1; CTD2.6.7.8B p.93~p.94<br>분석2; CTD2.6.7.8C p.94~p.95<br>- 세포독성 효과 : 시험한 용량 중 가장 높은 용량에서만 독성 발생<br>- 유전독성효과 없음 | Yes | 19159-0-431ICH |
| | 랫드/ SD | In vivo (소핵시험) | - | 0, 500, 1000, 1500 ng/kg/min | 다염성 적혈구 세포수 2000개 | - 상세결과: CTD2.6.7.9 p.96 ~ p.97<br>- 독성/세포 독성 효과: 펌프 이식 후 2일 이내에 1500 ng/kg/min에서 관찰되는 기면 및/또는 설사<br>- 유전독성효과 없음 | Yes | G98AZ30.125/ |

**발암성**

| 시험 종류 | 종 및 계통 | 투여 방법 | 투여 기간 | 평균 추정 일일용량 (μg/kg) | 군 당 마리 수 및 성별 | 결과 | GLP 준수 | 시험 번호 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 발암성 | 랫드/ SD | 비강 흡입 | 104주 | 0, 0, 5.93, 12.28, 36.90 μg/kg/day | 60/sex/군 | - 상세결과: CTD2.6.7.10 p.98 ~ p.101<br>- 고용량 선택의 근거가 되는 시험 ITR75102<br>- 시험물질 관련 거시적 소견은 없었음. 초기 사망 개체에서 나타난 거시적 소견은 급성 변화에 의한 것으로, 예상가능한 유형 및 발생률이었음<br><br>(부형제) citrate-buffered water | Yes | ITR 75176 |

**생식 및 발생 독성**

| 시험 종류 | 종 및 계통 | 투여방법 | 투여 기간 | 일일 복용량 | 군 당 마리 수 및 성별 | 결과 | GLP 준수 | 시험 번호 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Segment I. 생식 및 발생 독성: 수정 능력 및 초기 배 발달에서 착상까지 | | | | | | | | |
| 생식 및 발생 독성 | 랫드/ Crl:CD (SD) | 경구 투여 | - 수컷과 암컷 투여기간이 서로 다름(결과 부분 | 0, 2.5, 5, 10 mg/kg/day | 대조군 시험군25/sex/군<br><br>추가 독성 동태군 12M | - 수컷: 교배 28일 전, 교배 단계 전체 및 종료 전날까지. 부검 전 적어도 10주 동안 (70일) 투여함<br>- 암컷: 교배 14일 전, 교배 전체 및 임신 7일까지 투여함<br>- NOAEL: 10 mg/kg/day | Yes | Covance 7049-130 |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 참고): | | | - 상세결과: CTD2.6.7.12 p.105 ~ p.107<br><br>(부형제) 주시용 멸균수 | | |
| | 랫드/ SD | 연속 피하 주입 | - 수컷: 교배 전 10주<br>- 암컷: 교배 전 2주 + 임신 6일 | 0, 50, 150, 450 ng/kg/min | 25/sex/군 | - NOAEL:<br>F0 수컷: 50 ng/kg/min<br>F0 암컷: 50 ng/kg/min<br>F1 새끼 450 ng/kg/min<br>- 상세결과 CTD2.6.7.12 p.108 ~ p.110<br><br>(부형제) sodium citrate, citric acid, NaCl, NAOH, meta-cresol, water | Yes | 65C-7019-500 |
| Segment II. 생식 및 발생 독성: (탐색) 수정능력 및 초기 배 발달에서 착상까지: 태아 발달에 대한 영향 | | | | | | | | |
| 생식 및 발생 독성 | 랫드/ CD (SD) IGS BR | 경구 투여 | 임신 6일~18일 | 0, 2.5, 5, 10, 20 mg/kg/day | 25/F/군 | - NOAEL:<br>F0: 5 mg/kg/day<br>F1: 20 mg/kg/day<br><br>(부형제) 주사용 멸균수 | Yes | Covance 7049-120<br><br>☞ 원 보고서 미제출 |
| | 토끼/ Hra: NZW | 경구 투여 | 임신 7일 ~ 20일 | 0, 0.5, 1.5, 3.0 mg/kg/day | 20/F/군 | -모체독성 NOAEL <0.5 mg/kg/day<br>- 태아 생존력 및 성장 NOAEL: 1.5 mg/kg/day (3.0 mg/kg/day에서 관찰된 착상 후 소실률 증가가 기준임)<br>- 태아발달(최기형성) NOAEL: 0.5 mg/kg/day<br>- Cmax 및 AUCss 값 모두에서 용량 의존적 증가가 있었으나, 시간이 지날수록 0.5~3.0 mg/kg/day의 용량 범위에서 흡수가 제한된 독성동태를 나타냈음<br><br>(부형제) 주사용 멸균수 | Yes | Covance 7049-121<br><br>☞ 원 보고 서 미제출 |
| **국소 내약성** | | | | | | | | |
| 국소 내약성 | 개/ Beagle | 연속 피하 투여 | 4일 | 5개 군: 100 또는 200 (버퍼 제외), 200 (tris, phosphate 또는 citrate buffer 포함) | 1/sex | - 종종 홍조와/또는 통증과 함께 발생하는 종종 종묘 및/또는 종기가 있었다. 모든 용량 그룹에서 주입 부위 변화가 관찰되었음.<br>- 서로 다른 부형제(+/- 버퍼)을 사용할 때 병변의 시작, 심각도 및 지속 시간에는 명확한 차이가 없었음 | No | ITR 2155-98 |
| **사람 및 개 혈장과 50% 적혈구 혼합물을 사용한 in vitro 용혈 및 단백질 응집 연구** | | | | | | | | |
| 기타 독성 시험 | 사람 및 개 혈장, 50 % RBC 부유액 | In vitro | - | 0, 20 µg/mL 15AU81<br><br>대조군: 0.9% saline | - | - 용혈작용: 인체 및 개의 적혈구 용액 모두, 약물과 양성 대조군 및 음성 대조군 모두에 대해 약간의 시각적 혈색소 용해가 관찰되었음. 인체 용액의 경우, 약물, 생리식염수 대조군 및 부형제 대조군의 자유 혈색소 평균값은 각각 86, 88.5 및 79 mg/dL이었고, 개 용액의 경우 170, 164.5 및 182 mg/dL이었음. 단백질<br>- 응집: 인체 및 개 혈장에서는 단백질 응집이 관찰되지 않았음. 약물, 부형제 대조군 또는 생리식염수 대조군 간에는 네펠로메트릭 결과(Nephelometric result) 에 차이가 없었음.<br>- 15AU81은 혈색소 용해 또는 혈장 단백질 침전을 유발하지 않았음. | Yes | TTEP/90/0077 |
| | 사람 전혈 | In vitro | - | 0, 0.05, 0.25, 0.50, 1.00 mg/mL<br>- 음 성 대 조 군 0.9% 살린<br>-용혈양성 대조군(20% 사포 | - | - 용혈작용: 분석 결과에 따르면, 검사된 농도에서 Treprostinil에 의한 용혈작용은 관찰되지 않았음. 수컷의 경우 그룹 평균 용혈율이 1.3% 이하이며, 암컷의 경우 1.2% 이하임<br>- 단백질 응집: 탁도 지수와 시각적 응집 평가에 따르면, Treprostinil 농도에 관계없 | Yes | CTBR 600057 |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 닌)<br>-flocculation 양성 (20% intralipid) | | 이 어떠한 응집도 관찰되지 않았음.<br>- 15AU81은 혈소판 파괴나 혈장 단백질 응집을 유발하지 않았음 | | |

## 4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

### 4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 랫드를 대상으로 단회 흡입시험(study# CTBR 78654) 결과, 1.009μg/kg/day를 투여받은 동물에서 호흡곤란, 호흡수 증가 및 쇠약과 같은 투여와 관련된 증상이 관찰되어, 최대 내약 용량은 667μg/kg/day로 간주되었음. 혈장 내 Treprostinil 농도는 투여량 증가와 함께 증가하였고, 수컷과 암컷 간에는 뚜렷한 차이는 없었음.
- 개에 대한 단회 흡입시험(study# CTBR 78655) 결과, 최대 3,190μg/kg 추정 용량까지 Treprostinil sodium을 흡입하였을 때 내약성을 나타내었으나, 해당 용량에서의 활동성이 감소하였음. 4,800 μg/kg의 추정 용량에서는 균형잡힌 동작을 할 수 없었고, 암컷은 감촉이 차갑고, 케이지에 부분적으로 소화된 음식이 있는 채로 한쪽으로 누워 있었음. 이러한 결과를 바탕으로, 최대 내성용량(MTD)은 3,190μg/kg의 추정 용량으로 간주하였음.

### 4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 13주 반복 투여 흡입 독성 시험에서의 이상반응 요약

  랫드 및 개 대상 13주 흡입시험의 최고 일일 용량(랫드의 달성 용량 ≥5.26 μg/kg; PDD ≥1.3μg/g lung, 개의 달성 용량 1,558μg/kg; PDD 133μg/g lung에 해당)에서 상기도 자극, 경미한 폐 출혈, 심근 변성/섬유증, 폐의 대식세포 축적 및 랫드의 고환 세뇨관 변성이 나타났음
- 흡입독성시험에 대한 결론

  이러한 폐 침착 용량(PDD)은 권장 임상 용량에서 환자에게 추정된 국소 노출의 10배 및 1000배임. 흡입 시험에서 호흡기 자극은 원하는 용량의 Treprostinil을 전달하는 데 필요한 긴 흡입 시간의 결과로, 투여를 중단하면 자극이 부분적 또는 완전히 회복되었음. -> Tyvaso를 지시대로 사용하면 흡입 시간이 훨씬 짧아지기 때문에 사람에 대한 호흡기 자극의 중요성은 불분명함

### 4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- Treprostinil은 돌연변이 유발성 또는 염색체 이상 유발성이 없음

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

- 최대 450 ng/kg/min을 연속 피하주입한 랫드에서 성체 생식능 및 초기 배아발달 및 성장에 영향을 평가한 결과, F0 수컷 및 암컷에서 생식능에 미치지 않았음.
- 최대 900 ng/kg/min을 지속적인 피하주입한 임신한 랫드에서 모체 독성은 나타났지만, 기형을 유발하지 않았음
- 50, 150 및 300 ng/kg/min을 피하투여한 임신한 토끼에서 태아 골격 변이/영향을 받은 새끼의 총 수 등 발달 독성 관찰됨. 이는 모체 독성과 관련이 있었음.
- 50, 150 또는 450 ng/kg/min을 지속적으로 피하주입한 랫드에서 출생 전후 발달 시험에서 F1 교배 지수는 450 ng/kg/min에서 감소했음(통계적으로 유의하지 않음).

### 4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- SD 랫드를 대상으로 2년 발암성 시험을 평가한 결과, 흡입 노출은 일반적으로 내약성이 양호했음. Treprostinil

투여와 명백하게 관련된 것으로 간주되는 종양성 또는 비종양성 거시적 또는 현미경적 소견은 없었음. Treprostinil이 발암 가능성 징후는 없었음

### 4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- 랫드와 개에서 흡입 반복투여 독성시험의 일부로 평가된 흡입으로 인한 Treprostinil Sodium의 국소 내성 시험에서 나타난 이상반응은 상기도 자극, 폐출혈 및 심근 변성/섬유증으로 현미경으로 확인되었음
- 사람 및 개의 혈장과 50% RBC 현탁액을 사용한 UT-15의 Iin Vitro 용혈 및 단백질 응집시험 결과, Treprostinil은 용혈이나 혈장 단백질 침전을 일으키지 않는 것으로 판단됨
- Treprostinil Sodium이 사람 전혈 용혈 및 단백질 응집에 미치는 영향에 대한 In Vitro 평가 결과, 시험된 임의의 Treprostinil 농도에서 응집이 없었음
- Treprostinil Sodium의 8가지 지정된 불순물은 ICH 가이드라인 Q3A에 따라 랫드 및 개를 대상으로 한 최종 반복투여 피하 연속 주입 독성시험 및 유전 독성시험에서 테스트하여 안전한 것으로 간주되었음

## 4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- Treprostinil의 비임상 독성학은 (1) 흡입, 경구, 정맥 및 피하 경로로 투여된 랫드와 개에 대한 단일 및 반복투여 독성시험 (2) 랫드 및 토끼에 대한 in vitro 및 in vivo 유전 독성시험 및 생식 독성시험, (3) 원발성 폐고혈압 및 폐동맥고혈압의 처치에서 Treprostinil의 의도된 임상 경로를 지원하기 위해 랫드에서 흡입에 의한 발암성 시험으로 구성되었음
- 최대 13주 동안 Treprostinil을 매일 흡입한 랫드와 개를 대상으로 흡입 독성시험 실시하고, 경구, 정맥 또는 피하 경로를 통해 랫드에서 최대 26주, 개에서 최대 39주까지 반복투여 독성시험을 하여, 흡입에 의해 달성된 노출을 초과하는 전신 노출로 전신 독성에 대해 충분히 시험하여 흡입 독성 시험을 보완하였음
- 비임상 독성시험을 통해 사람의 MTD (84μg) 및 권장 임상 용량 (54μg)에서 각각 치료 세션에 대한 AUC 27-38 및 Cmax 26-36의 안전역이 추정되었음.
- 흡입 독성시험을 포함하여 Treprostinil에 대한 광범위한 비임상 독성시험 프로그램은 18년 동안 연속 주입을 통해 전달된 Treprostinil의 시판 경험에서 관찰된 바와 같이 사람에 대한 이상반응이 있음을 시사하며, 이는 Treprostinil의 약력학적 활성과 관련이 있을 가능성이 있음
- 흡입 독성시험에서 나타난 효과의 대부분은 Treprostinil의 알려진 혈관 확장 효과 (랫드와 개에서 폐출혈 및 심근 변성/섬유증) 또는 Treprostinil의 알려진 국소 자극 가능성과 관련이 있었음
- Treprostinil의 일일 노출 수준이 독성시험의 일일 노출 수준보다 훨씬 적기 때문에 이러한 특정 결과와 인체 안전에 대한 관련성은 불분명함

# 5. 약리작용에 관한 자료

## 5.1. 약리작용시험 개요

## 5.2. 효력시험

- 효력시험의 내용 및 결과는 아래 요약표에 참고

**1차 효력시험 (In vitro)**

시험물질 Treprostinil Sodium 트레프로스티닐

| 시험항목 | 시험계 | 투여 경로 | 용량 (mg/kg) | 시험성적 | GLP 준수 | 시험번호 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 심혈관계-15AU81 (화학적으로 안정한 Prostacyclin | 인간 (혈소판이 풍부한 혈장) | In vitro | 1-100 ng/ml (2.56-256 nM) | - ADP 유도 응집의 농도 의존적 억제<br>- IC50 11±3 ng/ml (28.2±7.7 nM)<br>- Prostacyclin보다 20배 낮은 활성 | Not stated | BPHP 90-26 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 유사체)의 약리 활성 요약 | 랫드 (혈소판이 풍부한 혈장) | In vitro | 5.1-102.4 nM | - ADP 유도 혈소판 응집의 농도 의존적 억제<br>- IC50 34.6±3.1 nM<br>- Prostacyclin보다 10배 낮은 활성 | Not stated | BPHP 90-26 |
| | 토끼(장간막 동맥 분리) | In vitro | 1-1000 nM | - 농도 의존적인 이완<br>- Carbacyclin이나 PGE2보다 각각 8배, 45배 강력한 혈관확장능력을 나타냄 | Not stated | BPHP 90-26 |
| 심혈관계-인간 폐동맥 평활근 세포 항증식 작용 | 인간 세포 (HPASMC: 인간 폐동맥 평활근 세포의 초대 배양) | In vitro | 48 시간 동안 30 nM | - 눈가림 세포 활성(91.6+2.1%, n=50) 및 [3H]-thymidine 결합(60.5+3.9%, n=28)에 의해 측정된 HPASMC의 증식감소.<br>- 세포 내 cAMP 수치가 크게(~20배) 상승하였고, Treprostinil 추가 후 72시간에도 여전히 상승(~6배). | Not stated | Clappet al. 2002 |

**1차 효력시험 (In vivo)**

시험물질 Treprostinil Sodium 트레프로스티닐

| 시험 항목 | 시험계 | 투여 경로 | 용량 (mg/kg) | 성별, 군당 개체수 | 시험성적 | GLP 준수 | 시험 번호 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 마취된 동물 - In vivo studies | | | | | | | |
| 심혈관계 및 항-혈소판 응집 | 랫드 (pentobarbital anaesthetised) | 경구 | 1, 5 mg/kg | - | -Treprostinil을 경구 투여로 1, 5 mg/kg 투여하였을 때, 각각 27%, 58%로 응고 억제.<br>-Treprostinil의 항응고 작용은 평균 동맥혈압을 각각 35, 55 mmHG만큼 유의하게 감소시킴. | Not stated | BPHP 90-26 |
| | 토끼 (pentobarbital anaesthetised) | 정맥 주입 | 50-500 ng/kg/min (10분) | - | -용량 의존적으로 ex vivo ADP 유도 혈소판 응집을 억제.<br>-Prostacyclin의 200ng/kg/min에 비해 ID50이 140 ng/kg/min 임.<br>-Treprostinil과 Prostacyclin의 동량은 각각 MBP를 10, 16 mmHG 감소시킴. | Not stated | BPHP 90-26 |
| 혈관확장제 및 혈역학적 활성 - 마취된 동물 | 랫트 (Pentobarbital anaesthetised) | 정맥 투여, 피하 투여, 경구 투여 | 25, 50, 100 µg/kg (s.c.), 0.4 µg/kg/min (i.v.), 1, 5 mg/kg (p.o) | 6 - 3/군 | -Treprostinil을 정맥투여(31mmHg at 0.4 µg/kg/ min), 피하투여(29-60mmHg at 25-100µg/kg) 및 경구투여(35-55mmHg at 1-5 mg/kg) 하였을 때, 용량에 비례하여 MBP 감소를 보임.이는 Prostacyclin보다 약 10배 덜 강력한 효과임. | Not stated | BPHP 90-26 |
| | 토끼 (Pentobarbital anaesthetised) | 정맥 주입 | 0.05, 0.1, 0.2, 0.4, 0.5 µg/kg/min | 3/군 | - 용량에 비례하여 MBP (7-54mmHg)가 감소함. 이는 prostacyclin의 효능과 거의 차이가 없었음. | Not stated | BPHP 90-26 |
| | 개 (pentobarbital anaesthetised) | 정맥 주입 | 0.32, 1, 3.2 µg/kg | 5/군 | -용량에 비례하여 MBP의 상당한 감소 (8-36mmHg)가 관찰됨. 혈압감소 효과의 지속시간은 저용량에서는 30초, 고용량에서는 몇 분까지 다양했음. 동일한 용량을 동맥 내 주사했을 때, MBP의 감소 (8-28mmHg)를 유사하게 유발함. | Not stated | BPHP 90-26 |
| 혈관확장제 활성- 저산소증 유발 폐혈관 수축에 대한 영향 | 마취된 고양이 | 정맥 주입 (bolus injection) | 0, 0.1, 0.3, 1.0, 3.0 µg/kg/min, 20분 간 | N=5 for each of the 3 groups | -Treprostinil은 저산소성 폐혈관수축을 용량에 비례하여 상당히 감소시키고, 휴지기 폐동맥 압력을 감소시키고, 폐혈관 저항성을 감소시킴.<br>-낮은 용량일 때, 폐혈관수축은 전체적인 동맥혈압을 감소시키지 않음. | Not stated | TPZZ/90/0072 |
| 혈관확장제 활성- Treprostinil이 | 마취된 비글견 | 정맥 주입 (bolus | 0.1, 0.3, 1.0, 3.0 µg/kg | 10M/ 10F | -전체적이고 폐혈관에 대한 강력한 혈관 확장 작용을 가짐<br>-혈관 확장 효과의 시작은 빠르며, 치료 | Not stated | TPZZ/90/0069 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 개의 심혈관에 미치는 영향 | | injection) | /min 240분 간 | | 가 중단되면 동일하게 빠른 회복이 이루어짐.<br>-혈관 확장 효과는 5-10분 내에 최대치에 도달함. | | |
| 혈관확장제 활성- PGI2이 개의 심혈관에 미치는 영향 | 마취된 비글견 | 정맥 주입 (bolus injection) | PGI2 0.01, 0.03, 1.0, 3.0 μg/kg /min 300분 간 | 10M/ 10F | -PGI2는 용량에 비례한 혈관확장 작용을 통해 총 말초 혈관 저항을 유의하게 감소시킴. 각각 0.01, 0.03, 0.1 및 0.3 μg/kg/min에서 27%, 40%, 53%, 61%의 감소가 관찰됨. 또한 PGI2는 폐혈관 저항에 대한 용량과 시간에 비례한 효과를 나타냄. | Not stated | TPZZ/90/0081 |
| 혈관확장제 활성- 폐 혈류역학에 대한 Treprostinil의 영향 | 마취된 갓태어난 돼지 (Chloralose-anaesthetised) | 정맥 주입 (bolus injection) | 6, 12 μg/kg | 대조군 N=7<br>6μg/kg N=3<br>12μg/kg N=7 | -Treprostinil은 저산소 상태 이후 6μg/kg 및 12μg/kg 용량에서 각각 휴지기 폐혈관 저항을 각각 20%, 25% 감소시킴.<br>-6μg/kg 용량은 저산소에 의해 유발된 폐혈관 저항 증가를 없애고, 12μg/kg 용량은 폐혈관 저항을 낮춤. | Not stated | TMD-146 |
| 의식이 있는 동물 - In vivo studies | | | | | | | |
| 혈역학적 및 심전도 효과 | 의식있는 랫트 | 경구 투여 | 0.15, 1, 5 mg/kg | 6/군 (DBP) 4/군 (MBP) | -13-28mmHg의 DBP 감소가 관찰되었고, 수축기 혈압 (SBP)에는 거의 영향을 주지 않음. 반응은 10분 이내에 나타나며, 완전한 회복은 30- 60분 이내에 이루어짐. 심박수는 유의하게 증가했으며 (53-183 bpm), 투약 후 10분부터 4시간까지 계속됨. 1-5mg/kg 농도에서 MBP는 용량에 비례하여 10-19 mmHg 정도 감소함. | Not stated | BPHP 90-26 |
| | 의식있는 개 | 정맥 투여 | 0.3, 1, 3 μg/kg/min | 6/군 | -용량에 비례한 SBP와 DBP의 감소(각각 8-40mmHg 및 13 -45mmHg)와 함께 심박수가 약간 증가 (13-30bpm) 함. 이러한 현상은 빠르게 시작되지만, 투여를 중단한 후 5-10분 내에 완전히 회복됨. | Not stated | BPHP 90-26 |
| 랫드의 심혈관에 미치는 영향 | 의식있는 자발성 고혈압 랫트/ Charles River | 경구 투여 | 0, 0.1, 0.3, 1.0, 3.0 mg/kg | 3/군, 3.0 mg/kg 군의 경우 N=4 | -Treprostinil은 동맥혈압을 감소시키고 심박수를 증가시킴. 대조군 동물에서는 동맥혈압에 유의한 변화가 없는 상태에서 심박수가 증가하는 것을 관찰함. | Not stated | TPZZ/90/0085 |
| In vivo metabolism studies | | | | | | | |
| Treprostinil의 혈역학 활성 시험 및 4개의 소변 대사물 | Rat/ Wistar (thiopentone sodium-anaesthetised) | 정맥 투여(bolus injection) | 0.13, 1.27, 12.7, 127 μg/kg 각 대사체 = 10, 100, 1000, 10000 μg/kg | 5M | -최소 용량에서 Treprostinil과 그 대사물질은 혈압 (BP)이나 심박수(HR)에 영향을 주지 않음.<br>-Treprostinil의 대사체 6가지는 모두 Treprostinil보다 효과가 미미했음. | No | Patel and Thiemermann, 2008 |
| 비고: 별도의 언급이 없을 시 단회투여한 시험이다. | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| **2차 효력시험** | | | | | | | |
| 시험물질: Treprostinil Sodium | | | | | | | |
| 시험 항목 | 시험계 | 투여 경로 | 용량 (mg/kg) | 성별, 군당 개체수 | 시험성적 | GLP 준수 | 시험 번호 |
| 15AU81(화학적으로 안정한 Prostacyclin 유사체)의 약리활성 요약 | | | | | | | |
| 호흡기 - In vivo | 기니아 피그 (isolated trachea) | In vitro | 10-100 nM | - | -Treprostinil은 약한 수축 반응을 유발함. 최대 반응은 PGE2(10nM)을 투여한 것에 비해 약 20%에 불과함. 반면, 기도를 10μM의 베타네콜로 미리 수축시킨 경우, Treprostinil(ED50 | Not stated | BPHP 90-26 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 270nM)이 훨씬 효과적으로 이완시킴. 이 관점에서 Treprostinil은 PGE2와 비슷한 효과를 가지며, 카바사이클린보다 400배 더 강한 효능을 나타냄. | | |
| PAF 매개 염증에 대한 보호/ 마우스 항원 유발 기관지 폐포 호산구 증가증에 대한 보호 | | | | | | | |
| 면역 반응 (Immune response) - In vivo | Mice / CD-1 | 경구 | 1, 2, 5 mg/kg (50 또는 60 µ/kg PAF 처리에 앞서 30 또는 60분) | 10 M | -모든 시험동물(부형제만 처리한 동물 포함)은 30분 동안 전처리한 경우, PAF의 정맥투여 후 사망함. 1 시간 동안 전처리한 경우, Treprostinil은 1 및 5mg/kg에서 약간의 보호 효과를 나타냄. 그러나 2 mg/kg 용량에서는 어떠한 보호 효과도 나타내지 않았음. | Not stated | TPZZ/90/0073 |
| | 기니아 피그/ Hartley | 경구 | ovalbumin 전처리 후, pyrilamine(항히스타민) 0.3, 3 mg/kg 1시간. 에어로졸 노출 후 2차 처리 7시간 | 3 M/군 | -부형제를 처리한 군과 비교하여, Treprostinil을 0.3 mg/kg 경구 투여한 경우, 항원 주입 후 24시간이 경과한 감작된 기니피그에서 얻은 기관지 폐포 액에서 백혈구의 총 수, 호산구 및 단핵구의 비율에 유의한 변화는 없었음.<br>-기관지 폐포 액에서 중성구 비율은 Treprostinil로 처리된 군에서 42% 감소하였음. 3 mg/kg로 처리된 군의 평가는 불가능하였으며, Treprostinil 두 번째 투여 후 17시간 동안 3마리 중 2마리가 사망하였음. | Not stated | TPZZ/90/0073 |

## 5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 안전성 약리시험과 약력학적 약물 상호작용의 내용 및 결과는 아래 요약표로 참고

| **안전성 약리시험** | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 시험물질: Treprostinil Sodium | | | | | | | |
| 시험항목 | 종 및 계통 | 투여 방법 | 용량a (mg/kg) | 성별, 군당 개체수 | 시험성적 | GLP 준수 | 시험 번호 |
| Cardiovascular in vitro 평가 시험 | | | | | | | |
| HEK293 세포에서 in vitro hERG 분석 | HEK293 세포 | In vitro | 0, 5, 10, 50, 100 µM (0, 1953, 3905, 19526, 39052 ng/mL) | - | -어떠한 농도에서도 hERG에 의한 심전도를 억제하지 않았음. | Yes | ChanTest 060213.MSY |
| 토끼의 Purkinje fiber를 사용한 활동전위 분석 | 토끼의 Purkinje fibres | Ex vivo | 3, 30, 300 µM (1172, 11716, 117156 ng/mL) | - | -어떠한 농도에서도 작용전위 지속시간에 영향을 미치지 않았음. | Yes | ChanTest 060214.MSY |
| 반복흡입독성 시험에서 CV 평가 | | | | | | | |
| 개에 대한 7일 시험: 임상 관찰, ECG, BP | 비글견 | 구강 비강 흡입<br><br>Phase I: 단회 투여 | Phase I: 0.56, 0.84, 3.19, 4.80 mg/kg/day<br>Phase II: 0.53, 0.86, 2.99 mg/kg/d | Phase I: 1M/1F (1군)<br><br>Phase II: 2M/2F (4군) | -Phase I: 이 연구에서 관찰된 심혈관 기능 변화의 유일한 임상적 징후는 고용량의 Treprostinil 투여로 인한 혈관확장과 이에 따른 피부 홍조 또는 붉은 피부, 쇠약감 및 반사성 빠른 맥박이 있음.<br>-Phase II: 어떤 용량에서도 1차 투여 및 7차 투여 후 ECG 또는 혈압에 대해 임상적으로 유의한 영향을 보지 | No | CTBR 78655 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Phase II: 7일 투여 | ay. 2.99 mg/kg/day 용량은 4~7일에 2.28 mg/kg/day로 감량 | | 못했음. Treprostinil과 관련된 유일한 효과는 Treprostinil의 0.86 및 2.99/2.28 mg/kg/day 용량에서 1일차와 7일차의 투여 후 2시간 뒤에 심박수의 증가였음.<br>-다른 비-심혈관적 소견은 표 2.6.7.6에서 제시되었음. | | |
| 개에 대한 13주 시험: 임상 관찰, ECG, BP | 비글견 | 구강 비강 흡입<br><br>13주 | 0, 107, 322, 1558 µg/kg/day | 대조군:3M/2F 회복군: 2M/2F 낮은 용량: 2M/3F 중간 용량: 2M/2F 고용량: 2M/2F 회복군: 2M/2F | -임상적으로 유의한 ECG나 혈압에 대한 영향은 1회, 30회 및 80회 투여 후 어떤 용량에서도 관찰되지 않았음.<br>-Treprostinil과 관련된 유일한 효과는 연구 초기에 투여 용량이 322µg/kg/day 이상인 경우에만 나타난 동정맥 반응에 의한 부정맥이었음.<br>- 투약 기간 종료 시점에서는 동정맥 부정맥은 투여 용량이 1558µg/kg/day인 경우에만 관찰되었음.<br>- 다른 비-심혈관적 소견은 표 2.6.7.7H에 제시되었음. | No | CTBR 78657 |
| 단회 흡입독성시험에서 호흡기 평가 | | | | | | | |
| 수컷 랫드에서 단회흡입 헤드-아웃 혈량측정 시험 (Respiratory head-out plethysmography0 | Rats/CD® IGS (Crl: CD®(SD) IGS BR) | 비강 흡입 2-4 시간 동안 | 에어로졸 농도 = 50 µg/L 추정된 용량 = 299.2, 415.7, 568.9 µg/kg (64, 94, 133 µg/g lung) | 8 males | -1회 호흡량은 변화하지 않았으나, 호흡 속도가 감소하여 분당 호기량이 감소하였음.<br>-Treprostinil을 흡입한 후 15분 이후에 효과가 나타났으며, 투여가 종료된 후 24시간 이후에는 효과가 사라졌음. | Yes | CTBR 690478 |
| 반복 흡입독성시험에서 호흡기 평가 | | | | | | | |
| 13주 랫드시험-임상관찰, 1분 호흡용적 | 랫드/ Crl: CD® (SD) IGS BR | 비강 흡입, 13주 | 0, 7, 67, 464 µg/kg/day | 시험군 (30/군; 15M/15F)<br><br>회복군 (8/군; 4M/4F) | -464µg/kg/day: 호흡곤란 유발<br>-호흡 이외의 결과: 표 2.6.7.7A | Yes | CTBR 78656 |
| 7-일 개 시험: 임상관찰, 1분 호흡용적 | 개 (비글) | 구강 비강 흡입<br><br>Phase I: 단회<br><br>Phase II: 7일 | Phase I: 0.56, 0.84, 3.19, 4.80 mg/kg/day<br><br>Phase II: 0.53, 0.86, 2.99 mg/kg/day | Phase I: 1M/1F<br><br>Phase II: 2M/2F | -Phase I: 어떤 용량에서도 호흡 기능에 관련된 변화는 관찰되지 않았음.<br>-Phase II: 어떤 용량에서도 호흡 기능에 관련된 변화는 관찰되지 않았음.<br>-호흡 이외의 다른 결과는 표 2.6.7.6에 제시되었음<br><br>(참고) 2.99 mg/kg/day은 4~7일에 2.28 mg/kg/day로 감량 | No | CTBR 78655 |
| 13-주 개 시험: 임상관찰, 1분 호흡용적 | 개 (비글) | 구강 비강 흡입 | 0, 107, 322, 1558 µg/kg/day/ 13주 | 대조군: 3M/2F 회복군: 2M/2F 저용량: 2M/3F 중용량: 2M/2F 고용량: | -1558 µg/kg/day 처리한 군에서 호흡곤란과 비정상적인 숨소리가 관찰되었음.<br>-호흡 이외의 다른 결과는 표 2.6.7.7H에 나타냈음. | Yes | CTBR 78657 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 2M/2F<br>회복군:<br>2M/2F | | | |
| 13-주 랫드 시험:<br>임상관찰, 1분 호흡용적 | 랫트 | 비강 흡입 | 0, 5.26, 10.6, 34.1, 77.1, 237.0, 2.60 µg/kg/day<br>13주 | 시험군15/sex/군, 추가 저용량군(2.6 µg/kg/day)<br>10/sex,<br>회복군 5/sex | -Treprostinil을 77.1µg/kg/day 이상 처리한 군에서 호흡곤란이 관찰되었음. 호흡 이외에 다른 결과는 표 2.6.7.7B에 나타냈음. | Yes | ITR 75102 |
| | | | | | | | |
| **약력학적 약물상호작용** | | | | | | | |
| 시험물질: Treprostinil Sodium, Enalapril, Digoxin, Furosemide | | | | | | | |
| 약물 상호작용 | 개 (비글) (pentobarbital anaesthetised) | 정맥 투여 | 0.1, 0.3, 1.0, 3.0 µg/kg/min | 8M/8F | - Eenalapril, Digoxin 및 Furosemide를 전처리하는 것은 Treprostinil이 전신 혈관 및 폐혈관 저항력을 감소시키는 능력을 약화시키지 않고, 강화시킴.<br>- Furosemide와 Treprostinil을 병용할 때는 혈장 내 Angiotensin II 농도를 더하는 효과가 있으므로 주의가 필요함. | Not stated | TPZZ/90/0082 |
| | | | | | | | |

## 5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

### 5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- SD 랫드에서 수행된 두 개의 예비 용량 범위 약동학시험(ITR75051 및 ITR75086)
  7.0, 20.5 및 72.0 µg/kg (0.40, 1.167 및 4.10 µg/L)의 용량에서 27분 동안 Cmax 및 AUC0-inf가 용량에 비례하여 증가했음.
- 랫드에서 Nebulized Treprostinil과 비교한 흡입용 건조분말 Treprostinil의 통기 투여(insufflated administration) 약동학 시험(MKC-PC-2018-004):
  Nebulisation의 경우 5분에 혈장에서 최대농도를 나타냈으며, 이후 감소하여 T1/2는 9시간 미만이었음. 목표용량 41㎍/kg을 Nebulizer로 투여 시, Cmax는 1.33 ng/mL으로 낮게 나타났음 (추정 침착된 투여량 10㎍/kg, 25%). 통기 투여한 Treprostinil은 18, 19 및 41µg/kg 용량에서 측정가능한 혈장농도로 명확한 용량-반응을 나타냈음. 약동학 특성 프로파일을 보면 5분에서 Tmax를 나타냈고, 이후 감소하여 T1/2 <50분으로 나타났음. 41µg/kg을 투여 시, Cmax는 30.37ng/mL로 관찰되었음.
- Remodulin에서 수행된 흡수시험은 정맥투여 및 경구투여 후 약동학 결과를 뒷받침함

### 5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- 이하 이전에 Remodulin으로 수행한 랫드에서 방사성 표지된 Treprostinil의 조직 분포 시험임
- [3H]-Treprostinil 경구 투여 시험 (BPAT87/8):
  24시간 후에 대부분 대장과 관련된 랫드의 조직에서 소량의 방사능만 잔류하였고, 간과 신장을 포함한 다른 장기나 조직에는 방사능이 잔류하지 않았음을 정성적인 전신자가방사선촬영시험을 통해 확인함
- [14C]-Treprostinil 피하투여 시험 (Covance7049-103):
  조직에서의 방사능을 정량 분석한 결과, [14C] 유래 방사능이 조직에 광범위하게 분포하였음. 투여종료 후 8시간 이상 혈액이 많이 흐르는 중심 구획(central compartment)에 우선적으로 분포하였고, 투여종료 후 72시간까지 여전히 방사능이 대부분의 조직에서 검출가능한 정도로 분포하였음.
- [14C]-Treprostinil의 단백질 결합 (Covance7049-106):

인간 여성 혈장에서 [14C]-Treprostinil의 단백질 결합 정도를 결정하고, 인간 혈장에서 단백질 결합 상호작용에 대한 Treprostinil과 digoxin 및 warfarin의 조합의 가능성을 in vitro에서 평가한 결과, 인간 혈장에서 0.33 및 10μg/mL 농도에서의 Treprostinil의 평균 단백질 결합은 91%였음. Digoxin과 warfarin의 단백질 결합은 Treprostinil에 의해 영향을 받지 않았음

### 5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 이전에 Remodulin으로 수행한 다양한 in vitro 및 in vivo 시험에서 확보한 정보를 기반으로 Treprostinil은 랫드, 개 및 인간에서 광범위하게 대사되는 것으로 나타났음
- 간 미세소체를 사용한 in vitro 시험 (XBL04640 – RPT 01064):
  대부분의 대사를 설명하는 5가지 대사산물이 존재하는 것으로 나타났으며, 랫드, 개 및 인간 유래 간 미세소체 배양물에서 모두 검출되었음.
- 랫드에서의 in vivo 시험과 피하 및 경구 투여 후 인간 소변에서의 대사 프로파일링을 통해 Treprostinil이 광범위하게 대사된다는 증거를 제시하였음.
- Treprostinil의 대사를 평가하기 위해 약물대사 효소인 CYP450를 이용한 in vitro 시험(ABC49251)
  Treprostinil은 CYP2C8을 발현하는 마이크로솜과 함께 배양한 결과 약 95%가 소실되었으며, 이는 CYP2C8이 주 대사 효소임을 나타냄. CYP2C9 마이크로솜과 배양했을 때는 Treprostinil의 약 22%가 소실되었으며, 이는 CYP2C9 효소에 의해서는 미미하게 대사됨을 나타냄. 다른 표현형을 가진 CYP는 Treprostinil의 대사에 있어 유의한 결과를 나타내지 않았음.
- Treprostinil의 대사 효소 억제 가능성 시험 (ABC49252):
  인간 간 마이크로솜을 이용하여 시험한 결과, 최대 10,000ng/mL의 Treprostinil 농도에서 인간 간 미세소체 사이토크롬 P450 이소형인 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 및 CYP3A4에 대한 억제 가능성이 없음을 나타냈음.
- Treprostinil의 대사 효소 유도 가능성 시험 (Covance7049-122):
  인간 유래 간세포를 2μM 또는 10μM(1-5μg/mL)의 Treprostinil에 노출시켰을 때, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 또는 CYP3A4 이소형과 관련된 효소 활성의 현저한 유도를 초래하지 않았으므로 Treprostinil이 다른 약물의 대사를 유도할 것으로 예상되지 않음

### 5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- [14C]-Treprostinil을 랫드, 개 및 인간에서 피하(랫드, 인간) 및 정맥 투여하여 배설 시험을 수행한 결과, 랫드와 개에서 각각 투여 용량의 약 80%와 70%가 대변으로 제거되었고 나머지는 소변으로 배설됨을 확인하였음

## 5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- Treprostinil sodium의 주요 약력학적 효과
  - PGI2와 같이 체내에서 생합성되는 Eicosanoids의 효력과 유사함. PGI2는 혈관 및 폐 평활근에서 만들어지며, 혈관 긴장도를 조절하고 혈소판 응집을 억제하므로, 심혈관 및 기타 장기에 대한 Treprostinil sodium의 약리작용은 PGI2와 동일하다고 짐작할 수 있음
  - 전신 투여경로로 투여된 Treprostinil이 여러 종에서 혈압을 감소시키고 반사성 빈맥을 동반한다는 것을 보여줌.
  - 마취한 랫드의 혈류 동태 시험에서 동일한 효과가 관찰되었음.
  - 사람에서 발견된 6가지 대사체물의 혈류 동태 활성을 시험한 결과, Treprostinil보다 훨씬 덜 활성이었음 (즉, 테스트된 가장 높은 용량에서 혈압이나 심박수에 영향을 미치지 않음) (Patel et al., 2008; Whittle, 2008).
- 안전성 약리학
  - 심혈관계 안전성약리시험

의식이 있는 개에서 저혈압을 유발했지만(WIL-583001), 체표면적 기준으로 권장 치료 용량을 크게 초과하는 용량에서도 심실 재분극에 영향을 미치거나 QT 간격을 연장할 수 있는 위험을 나타내지 않았음. 이러한 결과는, Tyvaso가 권고대로 사용될 때 환자의 심혈관 기능에 악영향을 미칠 가능성이 매우 낮음을 시사하며, 사람 지원자에 대한 철저한 QTc 시험(RIN-PH-103)과 일치함, 이는 Tyvaso가 심장 재분극에 영향을 미치지 않음을 입증함

- 호흡 안전약리시험

수컷 랫드에서 헤드-아웃 혈량 측정 호흡 안전약리시험(CTBR 690478)에서 50μg/L의 에어로졸 농도의 Treprostinil sodium을 흡입하면 가역적인 느린 호흡이 나타났음. 이 효과는 15분 동안 흡입된 누적 폐 용량이 약 35μg/kg에 도달했을 시작되었음. 단회 및 반복투여 독성시험에서도, 랫드의 경우 ≥77.1 μg/kg bw 및 개의 경우 1558μg/kg bw의 폐 침착 용량에서 변화된 호흡 패턴이 관찰되었음. 랫드와 개의 호흡 기능에 대한 영향은 Tyvaso를 최대 권장 용량으로 사용하는 환자에서 발생할 수 있는 것보다 수백 배 더 큰 국소 호흡기 노출(μg/g 폐 기준)에서 발생했음. 이러한 결과는, Tyvaso가 권장한 대로 사용될 때 환자의 호흡 기능에 악영향을 미칠 가능성이 없음을 시사함.

- 약동학
  - Treprostinil은 모 화합물에 대한 민감 분석 방법을 사용하면, 혈장 반감기가 동물에서는 30분 이하로 짧고 인체에서는 약 4시간 정도로 흡수됨
  - 방사성 표지된 Treprostinil을 사용하여 조직으로의 광범위한 분포 및 반감기가 연장되는 것이 관찰되었음. 이는 화합물의 광범위한 대사로 인한 대사물질이 존재함으로 설명될 수 있음
  - Treprostinil이 전신 순환으로 효과적으로 전달되었음
  - 평균 혈장 농도는 일반적으로 용량에 따라 비례해서 증가하지만, 수집 시간별로 큰 변동성이 관찰되었음.
  - Treprostinil은 랫드의 담즙에서는 거의 모 화합물이 발견되지 않았으며, 주요 배출 경로로 확인됨. 배출 경로는 종에 따라 차이가 있으며, 랫드와 개에서는 대변(담즙)이 주요 경로이지만 사람에서는 소변이 주요 경로로 확인됨
  - 흡입용 Treprostinil의 약물 간 상호작용연구는 시행되지 않았으며, 기준제품인 Remodulin과 같은 잠재적 상호작용이 예상됨. 인간 간 마이크로솜을 이용한 in vitro 연구 결과에 따르면, Treprostinil은 간 미세소체 효소의 억제 가능성 또는 유도 효과를 나타내지 않았음. 또한 개에서 진행된 약물 상호작용 연구에 따르면, Enalapril, Digoxin 또는 Furosemide 전처리는 Treprostinil의 심혈관 효과를 강화시킬 수 있으므로 용량 조절이 필요할 수 있음을 나타냄.

# 6. 임상시험성적에 관한 자료

## 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 자료제출증명서 제출(FDA 2021.3.31. 적응증 추가)

## 6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 6건, 1상 4건, 2/3상 2건
  - (1상) RD 602/24483, LRX-TRIUMPH BA.001, RIN-PH-102, RIN-PH-103
  - (2/3상)간질성폐질환으로 인한 폐고혈압 환자에서 흡입형 트레프로스티닐의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위 배정, 이중맹검, 위약 대조, 다기관 임상시험(INCREASE)[RIN-PH-201]
  - (2/3상)간질성폐질환으로 인한 폐고혈압 환자에서 흡입형 트레프로스티닐의 오픈 라벨 확장시험(RIN-PH-201 공개연장 시험)[RIN-PH-202]
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 RIN-PH-201임

## 6.3. 생물약제학시험

### 6.3.1. 생물약제학시험

- 임상 연구에서는 세 가지 다른 전달 디바이스(장치)가 사용되었음. Tyvaso 0.6 mg/ml 흡입용 용액을 투여하기 위한 시판용 디바이스는 TD-300/A 이며, 이는 원래 United Therapeutics Corp.에서 Treprostinil(Tyvaso)과 특정 조합을 위해 개발한 장치의 3 세대 흡입기에 해당함
- 특정한 추가 사항을 제외하고 2 세대인 TD-100/A 는 기본적으로 1 세대인 옵티네브와 동일한 장치였음. 또한, 3 세대인 TD-300/A 의 약물 전달을 위한 작동 원리는 변경되지 않았음. Treprostinil 흡입용 용액의 약물 전달과 현재 세대인 TD-300/A 의 약물 전달 사양은 용량 및 에어로졸 성능에 대한 일련의 설계 검증 테스트 데이터를 기반으로 동등성이 확인되었음. 다른 버전 간에는 중요한 변경 사항이 없음
- 생물약제학 연구로 1상 2건이 포함되어 있음(LRX-TRIUMPH BA.001 및 RIN-PH-102)

- (LRX-TRIUMPH BA.001) 흡입용 Treprostinil 나트륨 (18 μg 또는 36 μg 의 단일 투여량)과 기준 제품인 Remodulin (유나이티드 테라퓨틱스 주식회사, 미국)의 지속적인 정맥 주입을 비교하기 위해 건강한 지원자에게 수행됨. 용액 형태와 고체 상태는 생체이용률에 영향을 미치지 않았음
- (RIN-PH-102) 두 가지 다른 흡입 장치인 AERx Essence System과 Nebu-Tec Optineb® Nebuliser 를 사용하여 Treprostinil 나트륨의 약동학 및 폐내 침착을 비교하기 위해 건강한 지원자를 대상으로 실시한 연구로, 흡입용 Treprostinil Sodium은 약동학 파라미터인 AUCinf, AUC0-t, Cmax에 대해 용량에 비례하는 것으로 나타남

- 임상 개발 과정에서 제형의 변화(메타크레졸 제거)가 이루어졌음. 모든 임상시험은 메타크레졸을 제거한 Treprostinil 농도 0.6mg/ml인 3ml 앰플 제형으로 실시됨
- 초음파 Nebuliser를 통해 흡입되므로 다른 생체이용률 연구는 미실시함

### 6.3.2. 생체시료분석법

- 핵심임상시험에서 사용된 분석법은 검증되었으며 밸리데이션보고서가 제출되었음.

## 6.4. 임상약리시험

| 단계 | 대상환자 | 투여약물/투여용량/투여기간 | 평가항목 | 결과 |
|---|---|---|---|---|
| 1. [RD 602/24483] 건강한 성인 지원자에서 AERx ® 에센스시스템과 Nebu-Tec Optineb ® 네뷸라이저를 사용하여 방사선표지된 Treprostinil Sodium 제제의 약동학 및 폐 내 침착 정도를 비교하기 위한 오픈라벨, 무작위배정, 양방향 교차연구 (약물분포 연구) | | | | |
| 1상 | 건강한 성인 (14명 남성) | - 28.5 μg (Nebu-Tec Optineb nebuliser) 6회 흡입<br>- 28.5 μg (AERx Essence system) 2회 흡입 | PK, 폐 내 침착 정도, 안전성, 내약성 | 감마선 섬광법을 사용하여 AERx 에센스 시스템을 통해 전달된 방사선 표지 Treprostinil 나트륨의 방출 용량, 전달된 폐 용량 및 정규화된 중앙-말초(sC/P) 폐 축적 정도를 Nebu-Tec Optineb Nebuliser와 비교함<br><br>섬광조영술 분석(Scintigraphic analysis) 결과, 두 전달장치 (Aerx® Essence System 및 Nebu-Tec Optineb® 네 뷸라이저) 모두에 대해 방출된 Treprostinil Sodium 용량의 대부분은 폐 내에 축적되었음. 폐 내 Treprostinil의 침착 패턴은 전신이용률 속도에 영향을 미쳤지만, 상대적인 흡수정도에는 영향을 미치지 않았음<br><br>Inhaled Treprostinil Sodium (28.5 μg) via Nebu-Tec Optineb nebulizer<br>Cmax (ng/ml) = 0.762 +/- 0.319<br>Tmax (h) = 0.15 +/- 0.06<br>VZ/F (L) = 35.99 +/- 18.67<br>T1/2 (h) = 0.67 +/- 0.21<br>AUCinf (ng*h/ml) = 0.553 +/- 0.154 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | Inhaled Treprostinil Sodium (28.5 µg) via AERx Essence system<br>Cmax (ng/ml) = 0.640 +/- 0.292<br>Tmax (h) = 0.343 +/- 0.174<br>VZ/F (L) = 44.02 +/- 29.12<br>T1/2 (h) = 0.87 +/- 0.58<br>AUCinf (ng*h/ml) = 0.762 +/- 0.218<br><br>Nebu-Tec Optineb의 평균(SD) sC/P는 3.96 (±3.03)이었음. Nebu-Tec Optineb의 경우 평균(SD) 총 구강 인두 침착은 20.58%(9.57%), 마우스피스의 방사능 유지 평균(분무된 용량%) 값은 7.19%(9.31%)였음 |
| 2. [LRX-TRIUMPH BA.001] 정상적인 건강한 지원자에 대한 Treprostinil Sodium 흡입 및 Remodulin 연속 정맥 주입 투여를 위한 오픈라벨, 무작위 배정, 3주기 교차 비교약동학 및 항정상태 (Steady-State) 절대 생체이용률 (Absolute Bioavailability Study) 연구 | | | | |
| 1상 | 건강한 성인<br>(18명)<br>(남성 7명, 여성 11명) | - 15 ng/kg/min 60분간 IV 투여<br>- 18 $\mu$g 3회 흡입<br>- 36 $\mu$g 6회 흡입<br><br>* 미국 United Therapeutics Corporation에서 시판되는 Remodulin(1mg/ml, 2.5mg/ml, 5mg/ml 또는 10mg/ml)과 비교함. (EU에서 시판되는 주입용 Remodulin Solution과 동일 제조공정, 질적, 정량적 특성을 가지고 있음(Ferrer Internacional, S.L., 스페인). | 안전성, 내약성, PK | 흡입 후 Treprostinil의 절대 전신생체이용률은 평균 64.4% (18 $\mu$g, 3회 흡입) ~ 71.6% (36 $\mu$g, 6회 흡입) 였음<br><br>Inhaled Treprostinil Sodium (18 $\mu$g)<br>Cmax (ng/ml) = 0.354 +/- 0.137 (38.8%)<br>Tmax (h) = 0.15 +/- 0.11 (70.6%)<br>T1/2 (h) = 0.53 +/- 0.14 (26.9%)<br>AUCinf (ng*h/ml) = 0.2556 +/- 0.0843 (33%)<br>Abs F (%) = 64.4%<br><br>Inhaled Treprostinil Sodium (36 $\mu$g)<br>Cmax (ng/ml) = 0.698 +/- 0.141 (20.2%)<br>Tmax (h) = 0.15 +/- 0.07 (46.8%)<br>T1/2 (h) = 0.76 +/- 0.34 (44.8%)<br>AUCinf (ng*h/ml) = 0.6115 +/- 0.1751 (28.6%)<br>Abs F (%) = 71.6%<br><br>IV Remodulin<br>Cmax (ng/ml) = 1.46 +/- 0.284 (19.4%)<br>Tmax (h) = 0.81 +/- 0.26 (31.5%)<br>T1/2 (h) = 0.7 +/- 0.43 (61.4%)<br>AUCinf (ng*h/ml) = 1.427 +/- 0.2367 (16.6%)<br><br>18 $\mu$g (3 흡입) 및 36 $\mu$g (6 흡입) 투여 후 Treprostinil에 대한 Cmax와 AUCinf이 용량에 비례하여 증가함을 보여줌 |
| 3. [RIN-PH-102] 건강한 지원자에서 흡입용 Treprostinil Sodium의 최대 내약용량을 결정하기 위한 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 단일용량, 용량증가 임상 1상 연구 | | | | |
| 1상 | 건강한 성인<br>(30명)<br>(40 total) | - 54 $\mu$g 9회 흡입<br>- 72 $\mu$g 12회 흡입<br>- 78 $\mu$g 13회 흡입<br>- 84 $\mu$g 14회 흡입<br>- 90 $\mu$g 15회 흡입 | 안전성, 내약성, PK | 54, 72, 78, 84, 90 µg 투여 후 AUCinf은 각각 0.812, 0.661, 1.206, 1.182, 1.579 ng · hr/mL였으며, Cmax는 914.67, 789.67, 1284.00, 1582.17, 1708.33 pg/mL이었음. 체질량에 따라 정규화된 Treprostinil의 total body clearance는 용량에 따라 크게 변화하지 않았으며, 평균 1.69 L/hr/kg이었음. 체질량에 따라 정규화된 Treprostinil 의 분포부피도 용량에 따라 유의하게 변화하지 않았으며, 평균 1.19 L/kg이었음. Treprostinil의 소실반감기(elimination half-life)는 평균 0.54시간으로 코호트 간 일치했음. Cmax는 915~1708 pg/mL이며, Tmax 값은 0.18~0.25시간이었음. 통계분석 결과 AUCinf, AUCt, Cmax에 대해 54~90µg까지 용량에 비례하는 것으로 나타남.<br><br>대부분의 이상사례는 신경계에 대한 영향이었으며, 모든 이상사례는 경증이거나 중등증이었으며 연구가 종료될 때까지 모든 이상사례가 해결되었음. 연구 중 사망이나 심각한 이상사례는 나타나지 않았음.<br>90 $\mu$g 코호트에서 발생하는 이상사례(흉통, 흉부 불편함, |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 메스꺼움, 구토)는 견딜 수 없는 것으로 판단되어 90μg 이상의 용량증량을 금지했음. 따라서, 건강한 지원자들에서 흡입용 Treprostinil Sodium의 최대내약용량은 84μg으로 결정되었음 |
| 4. [RIN-PH-103] 건강한 남성과 여성에서 위약 및 moxifloxacin (양성대조군)과 비교하여 임상용량 및 초고용량 (Supratherapeutic Dose)을 사용하여 흡입용 Treprostinil Sodium의 심전도 효과를 정의하기 위한 이중맹검, 무작위배정, 병렬그룹시험: 심전도 정밀평가시험 | | | | |
| 1상 | 건강한 성인 (120명) (240 total) | 241명 (3개 그룹 각각 60명, 1개 그룹 61명; 남성: 여성 약 1:1)<br><br>양성대조군 moxifloxacin (과캡슐화됨)을 투여.<br><br>• 9회 맥박 (9회 흡입)으로 투여된 흡입용 Treprostinil Sodium 54μg + moxifloxacin 위약<br>• 14회 맥박 (14회 흡입)으로 투여된 흡입용 Treprostinil Sodium 84μg + moxifloxacin 위약<br>• 14회 맥박 (14회 흡입)으로 투여된 흡입용 Treprostinil Sodium 위약 + moxifloxacin 위약<br>• 14회 맥박 (14회 흡입)으로 투여된 흡입용 Treprostinil Sodium 위약 + moxifloxacin 400 mg | QTc 간격에 의해 평가된 심장 재분극에 영향 평가<br>안전성, PK | 54μg 및 84μg 용량의 평균 Cmax는 각각 1315.83 pg/mL 및 1795.92 pg/mL이었으며, AUCinf는 각각 1005.14 hr*pg/mL 및 1795.92 hr*pg/mL이었음. Tmax는 0.12 시간이었음.<br><br>82명(34%)의 건강인에서 총 131건의 이상반응이 나타났음. Treatment A 위약군에서 4명(6.6%)이 최소 1건의 이상반응이 나타났고, Treatment B 목시플록사신 400mg 그룹에서 12명(20.0%)에서 적어도 1건 이상의 이상반응이 나타났음. Treatment C와 Treatement D(Treprostinil 그룹) 대상자중에서는 각각 31명(51.7%)과 34명(56.7%)의 대상자가 적어도 1개 이상의 이상반응이 나타났음. 이상반응은 경증이거나 중등증이었으며, 모든 코호트에 걸쳐 보고되었음. 호흡기, 흉부 및 종격동 질환이 가장 빈번하게 보고된 이상반응이었음. 사망, 다른 중대한 이상반응 또는 기타 유의한 이상반응은 발생하지 않았음<br><br>ECG 정밀 검사를 통해 흡입용 Treprostinil 나트륨의 투여는 평균 3 bpm의 심박수 증가를 초래했지만 PR 및 QRS 간격 지속 시간 또는 심장 형태에 영향을 미치지 않았음. moxifloxacin 양성대조군은 QTc 지속시간에서 예상된 약간의 변화(5 ms)를 보였음. 흡입용 Treprostinil 나트륨의 시간 평균분석(time averaged analysis)은 과캡슐형 Moxifloxacin 변화의 하한에 있었음. 임상적으로 관련된 새로운 형태학적 변화는 없었음. 주입 직후 심박수가 5-6 bpm 증가했고, 흡입용 Treprostinil Sodium 용량 그룹에 대해 위약 보정한 결과, 시간 평균 심박수 변화는 3bpm이었음. QTcI 간격 및 약동-약력학적 평가에 의하면 흡입된 Treprostinil Sodium의 임상용량 또는 고용량이 심장 재분극에 영향을 미쳤다는 증거는 없었음 |

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

- 건강한 자원자를 대상으로 한 1상 연구들에서의 약동학 파라미터를 확인함.
- 분포, 대사, 배설 등 약동학 정보는 동일 성분의 주사제인 레모둘린에서 확인됨(Remodulin 라벨 참고)

- (분포) 인체 혈장 단백질에 대한 결합율은 330-10,000 μg/L의 농도 범위에서 Treprostinil이 91% 결합함 (Remodulin 라벨 참고).
- (대사) Treprostinil은 간에서 CYP450 (CYP) 2C8에 의해 주로 대사됨. 피하로 투여된 Treprostinil은 다섯 가지의 대사체가 알려져 있음. 하나는 Treprostinil의 글루쿠로늄 결합물이며, 다른 대사체는 3-히드록시옥틸 측사슬의 산화 및 추가적인 산화 또는 탈수화로 형성됨
- (배설) 흡입용 Treprostinil의 단회투여 용량증량 연구(RIN-PH-102)에서 얻은 데이터를 분석한 결과, Treprostinil의 총 체내 청소율은 1.69 L/h/kg로 추정되었음. 또한 용량에 따라 PK 선형성을 나타내었음. 흡입 Treprostinil 나트륨의 절대생체이용률 (Cl/F)로 나눈 청소율은 1상 연구인 LRX-TRIUMPH BA-001, RIN-PH-102, RIN-PH-103에서 확인되었으며, 건강한 성인에서 평균 60-90 L/h이였음(CV 25-100%). 흡입 Treprostinil 나트륨의 소실 반감기(T1/2)는 건강한 성인에서 평균 0.46-0.76시간이었음(CV 범위 18-48%). 투여량의 약 79%가 모체(4%) 및 확인된 대사체(64%)로 소변으로 배설되며, 약 투여량의 13%는 24시간 동안 대변으로 배설됨

### 6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 흡입용 Treprostinil Sodium에 대한 특정 모집단에서의 연구는 시행되지 않았음
- 매일 2회 0.5~16 mg의 용량으로 장기치료 (최소 4주) 후 경구 Treprostinil을 투여받은 PAH 환자 70명을 대상으로 한 약동학연구에서 Treprostinil PK 프로파일은 환자 성별, 인종, 민족에 관계없이 일관된 것으로 나타났음.
- (성별) 건강한 지원자를 대상 연구에서 성별이 미치는 영향은 아직 발견되지 않았음.
- (인종) 1상 PK 연구 LRX-TRIMPH BA.001, RIN-PH-102 및 RIN-PH103 에서 대부분의 피험자는 백인이었음(범위 72.2% - 92.5%). 각 연구의 AUC0-∞항체에 대한 요약 (백인이 아닌 대상자의 결과와 비교하여 전체 평균 노출결과를 비교)은 인종이 흡입된 Treprostinil에 대한 다른 PK프로파일에 기여하지 않을 수 있음을 시사함. 그럼에도 불구하고 부분집합의 표본크기가 너무 작아서 관찰된 결과 이상의 결론을 내릴 수는 없음.
- (체중) 비만환자의 청소율은 더 낮음(체질량지수가 30kg/m2 이상, Remodulin 라벨).
- (연령) 장기치료 후 경구 Treprostinil을 투여받은 PAH 환자 70명을 대상으로 진행한 약동학 연구에서 Treprostinil PK 프로파일은 환자연령에 관계없이 일관된 것으로 나타났음(Kumar et al., 2016). 모집단에서의 약동학적 분석 결과 노인 대상자에서 Treprostinil의 혈장청소율이 20% 감소한 것으로 나타났음. 일반적으로 간기능, 신장기능 또는 심장기능의 저하, 병발성 질환 또는 관련 약물치료의 빈도로 인해 노인의 경우 투여 용량을 가장 주의깊게 조절해야 함(Remodulin 라벨).

[간장애]

- 간장애가 PK에 미치는 영향을 위한 임상시험은 미실시함.
- 한 연구(n=30)는 건강한 대상자와 경증, 중등도, 중증 간장애가 있는 시험대상자를 포함한 4개 코호트를 평가했음. 건강한 대상자와 비교했을 때, Child-Pug class A, B, C를 가진 피험자의 평균 경구 청소율 (CL/F)은 각각 약 57%, 76%, 89% 감소했음. 간손상 중증도 함수로서 CL/F의 감소는 Treprostinil의 노출 증가를 초래했음. 건강한 대상자와 비교하여 경증, 중등증, 중증 간장애 환자의 평균 AUCinf 값은 각각 2.2, 4.9, 7.6배 증가했음. 경증, 중등증, 중증 간장애가 있는 대상자의 평균 Cmax값도 각각 1.6, 4.0, 4.8배 증가하였음(Peterson et al., 2013). 이러한 데이터를 바탕으로, 간부전환자는 용량 의존적 부작용을 증가시킬 수 있는 전신 노출도의 증가 위험 때문에 서서히 상향 조정되어야 함. Treprostinil은 중증 간부전 (Child-Pug class C) 환자에게 투여가 금지됨.

[신장애]

- 신장애가 PK에 미치는 영향을 위한 임상시험은 미실시함.
- 평균적으로 피하투여 Treprostinil 용량의 5% 이하가 신장에 의해 변환되지 않은 약물로 배설됨.
- 한 연구 결과 말기신부전증(ESRD)이 경구 Treprostinil 투여 후 Treprostinil의 PK를 실질적으로 변화시키지 않는다는 것을 보여주었음. 8명의 말기 신부전 환자(일반 투석, 평균 크레아티닌청소율 = 11.5 ml/min)는 1mg의 지속방출 경구 Treprostinil diolamine (2주로 분리)의 단일 용량을 2회 투여 받았으며, 첫번째 용량은 투석 직후, 두번째 용량은 투석 시작 4시간 전에 투여되었음. 8명의 건강한 대상자는 동일 제제로 1mg의 단회투여 받았음. Treprostinil의 중앙값 Cmax, AUCinf, T1/2는 투석 후 투여한 말기 신부전 환자에서 각각 680 pg/ml, 3240 h · pg/ml, 2.35시간이었으며 투석 전 투여 한 말기 신부전 환자에서는 각각 551 pg/ml, 3152 h · pg/ml, 2.05시간이었음. 이에 비해 건강한 대상자의 경우 각각 730 pg/ml, 3726 h · pg/ml, 3.54시간이었음. 따라서 말기 신부전 환자의 Treprostinil에 대한 평균 혈중노출은 정상 신기능인 건강한 대상자보다 약 23% 낮았음. 혈액투석은 전신순환에서 Treprostinil을 제거하는데 크게 기여하지 않는 것으로 밝혀짐. 말기 신부전 환자의 Treprostinil PK는 투석 전 또는 후 4시간 동안 경구 Treprostinil을 투여했을 때 대체로 유사했으므로 신장애 환자에서 용량조정이 필요하지 않았음(Jenkins et al., 2013).

### 6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

[약물상호작용]

- 흡입용 Treprostinil Sodium의 약물 간 상호작용연구는 시행되지 않았음
- 체내에 흡수되면, 기준제품인 Remodulin과 같은 잠재적 상호작용이 예상됨
- (Remodulin)
  - (시험관내 연구) Human liver microsomes을 사용한 시험관 내 연구에 의하면 Treprostinil은 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 및 CYP3A4에 대한 저해 가능성을 보이지 않으며, Treprostinil의 투여는 간마이크로좀단백질, 총 CYP함량 또는 CYP1A, CYP2B 및 CYP3A4 이소효소 활성에 대하여 유도효과가 없었음 (Remodulin 라벨).
  - (임상 DDI) Treprostinil Sodium (2 mg/1일 경구용량)과 보센탄 (250 mg/day) 또는 sildenafil (60 mg/일) 간에 약동학적 상호작용이 관찰되지 않았음. 3방향 교차연구에서, 24명의 대상자들은 경구용 트레프로티닐 1mg 1일 2회, 보센탄 125mg 1일 2회, 또는 경구용 트레프로티닐 1mg 및 보센탄 125mg을 1일 2회 투여 그룹에 무작위 배정되었음. 항정상태 (steady-state) AUC0-12와 Cmax (병용/Treprostinil)에 대한 Treprostinil 기하평균비율 (GMRs) 90% 신뢰구간(CIs)은 각각 0.92 (0.83, 1.03)와 0.96 (0.83, 1.11)인 반면, 보센탄 GMRs (병용/보센탄)는 각각 1.02 (0.95, 1.10)와 1.04-15 (1.33, 48.33)이었음. 보센탄의 활성대사체인 Ro 48-5033 GMRs는 각각 0.99 (0.93, 1.06)와 1.03 (0.94, 1.13)이었음. GMR과 90% CI가 동등성 구간인 0.8-1.25 내에 있었기 때문에 경구 Treprostinil과 보센탄의 병용투여는 두 약제 모두에 대해 약동학적 상호작용을 일으키지 않았음(Gotzkowsky et al., 2010). 또 다른 오픈 라벨, 3-주기, 3-시퀀스 교차연구에서, 18명의 건강한 지원자를 무작위로 추출하여 각각 Treprostinil diolamine 단독, 실데나필 단독, Treprostinil diolamine과 실데나필 조합을 4.5일씩 투약했음. 항정상태 (steady-state) AUC와 Cmax의 병용/단독 GMR (90% CI)은 Treprostinil diolamine이 각각 0.972 (0.8241.145), 1.030 (0.900, 1.119)이었으며, 실데나필은 각각 0.881 (0.804-0.966), 0.910 (0.876-0.946)이었다. 결과는 GMR 90% CI가 동등구간인 0.8-1.25 내에 있었기때문에 Treprostinil diolamine과 실데나필간의 대사 상호작용이 없음을 시사함. 병용요법은 내약성이 양호했지만, 단일요법보다 메스꺼움, 두통, 사지통증의 비율이 약간 높았음(Gotzkowsky et al., 2013).
  - (Treprostinil diethanolamine 경구제제) CYP2C8 효소저해제 젬피브로질의 복합투여는 Treprostinil에 대한 노출을 2배 증가시킴. 또한 cytochrome CYP2C8 유도체인 rifampin의 복합요법은 Treprostinil의 전신노출도 를 약 20% 가량 감소시킴(Remodulin 라벨 참고).
  - (Treprostinil과 furosemide) 상호작용이 관찰됨. 이 상호작용은 아마 두 분자사이의 특정 대사공동체 (카복실레이트 그룹 수준에서의 glucuronidation)에 의해 발생했을 것임(Remodulin 라벨 참고). DDI 연구에서 paracetamol (4 g/day), warfarin (25 mg/day), fluconazole (200mg/day)과 함께 투여된 Treprostinil (경구 또는 피하)을 사용하여 진행되었음. 이러한 연구는 Treprostinil의 PK에 임상적으로 유의미한 영향을 나타내지 않았음 (Remodulin 라벨 참고).
  - (Treprostinil은 warfarin) 약동학 및 약력학 측면에 영향을 미치지 않았음. 단 25mg의 warfarin을 투여받은 건강한 피험자에서 R-와파린과 S-와파린의 PK 및 INR은 10ng/kg/min의 주입속도로 Treprostinil의 지속적인 피하주입에 영향을 받지 않았음. 특히 warfarin INR에 대한 전체 샘플링 단계에서 효과-시간 AUC와 최대효과는 Treprostinil이 219.58, 2.071, vehicle이 218.93, 2.041이었음. Treprostinil 및 vehicle(대조군) 존재시 R-와파린의 피크농도, 반감기 및 소실속도 상수는 각각 1.5시간, 52.579시간 및 시간당 0.0137시간이었음. S형도 결과는 비슷했음. 와파린 INR과 R 및 S-warfarin PK 파라미터(Cmax 및 AUCinf) 비율에 대한 90%신뢰구간은 Treprostinil 투여에 대한 효과없음 기준으로 설정된 0.80-1.25 내에 있었음. 중증 이상사례인 항응고 관련 사례나 임상적으로 유의한 신체적 또는 실험실적 소견은 없었음(Wade et al., 2003).

### 6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 미실시

### 6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

[PK-PD]

- PH-ILD 환자들을 대상으로 흡입용 Treprostinil 에 대한 약력학적 연구는 수행되지 않았음

[심장 영향 평가]

- RIN-PH-103 연구에서 건강한 지원자를 대상으로 흡입용 Treprostinil 의 심장 영향을 평가하였으며, 흡입용 Treprostinil 나트륨의 임상용량(54 $\mu$g) 및 과다용량(84 $\mu$g)은 심장 재분극에 영향을 미치지 않는 것으로 나타남. 흡입용 Treprostinil 은 혈관확장 작용에 대한 반사적인 반응으로 인해 위약 대조군 대비 심박수의 약간 증가가 있었으며, 이러한 결과는 Remodulin의 심장 안전성 보고 및 심장 재분극에 대한 비임상 데이터와 일치함
- (심전도) ECG 정밀 검사를 통해 흡입용 Treprostinil 나트륨의 투여는 평균 3 bpm의 심박수 증가를 초래했지만 PR 및 QRS 간격 지속 시간 또는 심장 형태에 영향을 미치지 않았음. moxifloxacin 양성대조군은 QTc 지속시간에서 예상된 약간의 변화(5 ms)를 보였음. 흡입용 Treprostinil 나트륨의 시간 평균분석(time averaged analysis)은 과캡슐형 Moxifloxacin 변화의 하한에 있었음. 임상적으로 관련된 새로운 형태학적 변화는 없었음. 주입 직후 심박수가 5-6 bpm 증가했고, 흡입용 Treprostinil Sodium 용량 그룹에 대해 위약 보정한 결과, 시간 평균 심박수 변화는 3bpm이었음. QTcI 간격 및 약동-약력학적 평가에 의하면 흡입된 Treprostinil Sodium의 임상용량 또는 고용량이 심장 재분극에 영향을 미쳤다는 증거는 없었음

## 6.5. 유효성 및 안전성

### 6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

| 단계 | 대상환자 | 투여약물/투여용량/투여기간 | 평가항목 | 결과 |
|---|---|---|---|---|
| § 유효성 및 안전성 | | | | |
| 1. 핵심임상시험 [RIN-PH-201] 간질성폐질환으로 인한 폐고혈압 환자에서 흡입형 트레프로스티닐의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위 배정, 이중맹검, 위약 대조, 다기관 임상시험(INCREASE) | | | | |
| 2 / 3 상 | 간질성폐질환으로 인한 폐고혈압 환자(PH-ILD)<br>- 326명<br>(TRE: 163<br>PBO: 163) | 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조 임상시험<br><br>-시험군:<br>흡입형 트레프로스티닐<br><br>-위약<br><br>-투여기간: 16주 | <1차 유효성 평가변수><br>-16주 시점의 최대 6MWD 변화<br><2차 유효성 평가변수><br>-16주 시점의 NT-proBNP 변화<br>-임상적 악화 시점<br>-12주 시점의 최대 6MWD 변화<br>-15주 시점의 최대 6MWD 변화<br><탐색 평가변수><br>-4주 시점의 최대 6MWD 변화<br>-8주 시점의 최대 6MWD 변화<br>-16주 시점의 SGRQ에 의해 평가<br>된 삶의 질 변화<br>-16주 시점의 DSP 변화 | <유효성><br>- 베이스라인 대비 16주에 타이바소흡입액 투여군과 위약투여군의 6MWD 변화의 비매개변수적 공변량분석(Hodges-Lehmann 위치 변위추정값: 21.0m; p=0.0043)과 혼합 모델 반복 측정법(31.12m; p<0.0001; 95% 신뢰구간: 16.85, 43.39)<br>- 베이스라인 대비 16주 방문 시점에 최대 6분 보행거리의 변화가 흡입 Treprostinil 군에서 위약군보다 유의하게 더 높았음<br>- 2차 평가변수에서도 위약 대비 타이바소흡입액에서 유의한 개선을 보였음<br><br><안전성><br>- 총 326명 중에 Treprostinil 흡입 그룹 130명(79.8%), 위약 그룹 128명(78.5%)이 16주 동안 연구를 완료했음<br>- 흡입용 Treprostinil 그룹 152명(93.3%)과 위약 그룹 149명(91.4%)에서 최소 1이상반응이 나타났음. Treprostinil 흡입군에서 가장 흔하게 보고된(대상자의 10% 이상) 이상반응은 기침(43.6%), 두통(27.6%), 호흡곤란(25.2%), 현기증(18.4%), 오심(15.3%), 피로감(14.1%), 설사(13.5%), 인후통(12.3%), 인두통(11.0%)이었음.<br>- Treprostinil 흡입 그룹과 위약군 그룹 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 에서 연구기간 동안 시험약에 기인한 것으로 간주되는 최소 1 이상반응을 경험한 대상자는 각각 125명(76.7%)과 103명(63.2%)이었음. Treprostinil 흡입 그룹에서 PT 수준의 시험약에 기인하는 것으로 간주되는 가장 일반적인 보고(대상자의 10% 이상) 이상반응은 기침(41.1%), 두통(22.7%), 호흡곤란(16.6%), 현기증(13.5%), 목구멍 자극(12.3%), 설사(10.4%)였음.<br>- Treprostinil 흡입 그룹의 38명(23.3%)에서 53건의 중대한 이상반응이 나타났고 위약 그룹의 42명(25.8%)이 89건의 중대한 이상반응이 나타났음. Treprostinil 흡입군의 경우 중대한 이상반응이 가장 많이 발생한 PT는 급성 호흡부전(4명), 사망, 호흡곤란, ILD(각 3명), 기관지염, 만성폐쇄성폐질환(COPD), 만성호흡부전, 호흡부전, 상부 호흡기 감염(각각 2명)이었음<br>- Treprostinil 흡입 그룹에서 10명, 위약 그룹에서 12명이 사망례가 있었음. 주요 사망 원인은 Treprostinil 흡입 그룹의 5명과 위약군 그룹 7명은 질병의 진행이었음<br>- Treprostinil 흡입 및 위약 그룹에서 각각에서 총 28명(17.2%)이 이상반응을 나타내어 시험약의 영구 중단을 초래했음. Treprostinil 흡입군의 경우 영구중단을 가장 흔하게 발생한 PT(대상자의 1% 이상)는 호흡곤란(7명), 기침(6명), 사망(3명), 급성 호흡부전 및 상기도 감염(각 2명)이었음<br>- 혈액학적 이상, 활력징후, 산소포화도는 군간 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았음 |

### 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- [RIN-PH-201 (INCREASE)] 핵심 임상시험은 간질성폐질환으로 인한 폐고혈압 환자에서 흡입형 트레프로스티닐의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위 배정, 이중맹검, 위약 대조, 다기관 임상시험 2/3상 연구

1) 시험설계

· 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조군, 2/3상

· (대상자) 흡입형 트레프로스티닐군과 위약군 1:1 비율로 무작위배정

2) 목적

· (1차) 흡입형 트레프로스티닐군과 위약군에서의 베이스라인 대비 16주 방문의 최대 투여량에서 측정된 6분 보행거리(6MWD) 변화 비교

· (2차) 베이스라인 대비 16주 방문에서 NT-proBNP 혈장 농도의 변화, 최초 임상적 악화 사건까지의 시간, 베이스라인 대비 12주 방문 및 15주 방문의 최소 6분 보행거리의 변화

3) 유효성 평가변수

- 1차 평가변수: 베이스라인 대비 16주 방문의 최대 투여량에서 측정된 6분 보행거리(6MWD) 변화 평가
- 주요 2차 평가변수

: 베이스라인 대비 16주 방문에서 NT-proBNP 혈장 농도의 변화

: 무작위배정 시점부터 다음의 기준 중 1가지라도 해당할 때까지의 임상적 악화 시간

  ○ 심폐 적응증으로 인한 입원
  ○ 2회 연속 방문에서 최소 24시간 이상 간격으로 측정한 6분보행거리(6MWD)가 기저치보다 >15% 감소
  ○ 사망 (모든 원인)
  ○ 폐 이식

: 베이스라인 대비 12주 방문의 최대 6분 보행거리의 변화

: 베이스라인 대비 15주 방문의 최소 6분 보행거리의 변화

- 탐색적 평가변수

: 베이스라인 대비 4주 방문의 최대 6분 보행거리의 변화

: 베이스라인 대비 8주 방문의 최대 6분 보행거리의 변화

: SGRQ 설문지를 통해 측정된 베이스라인 대비 16주 방문의 삶의 질 변화

: 베이스라인 대비 16주 방문의 거리와 포화도 곱 결과의 변화

- 하위군 분석

: ILD, 베이스라인 보행거리, 성별, PVR, 나이, 16주차 투여용량

4) 가설

- 본 핵심임상시험은 간질성폐질환 연관 폐고혈압 (PH-ILD) 환자에서 위약과 시험약을 흡입하여 16주 후 운동능력의 개선을 비교함

5) 분석군

- ITT: 무작위배정되어 임상시험용의약품을 최소 1회 이상 투여 받은 모든 시험대상자 (유효성 분석)
- PP: ITT군 중 1차 유효성 분석에 영향을 주는 중대한 계획서 위반 대상자 제외
- SAS: 임상시험용의약품을 최소 1회 이상 투여 받았던 시험대상자 (안전성 분석)
- 민감도분석 및 하위분석 : 성별, 연령, 호흡횟수별, 통계분석법 등

6) 통계분석방법

- (1차 유효성 평가분석)

: 16주 방문 시점에 최대 6분 보행 거리의 변화에 대한 위약 대비 흡입 Treprostinil의 유효성은 Cochran Mantel Haenszel 검정 틀 안에서 공분산분석(ANCOVA)으로 평가함. ANCOVA 모델에서 두 그룹간의 6MWD 변화량은 LSMean으로 계산하게 계획됨.

: 단, ANCOVA 가정에 위배될 경우 non-parametric ANCOVA 분석에 따르게 되며 두 그룹간의 6MWD 변화량은 Wilcoxon 순위합 검정과 Hodges-Lehmann 중앙값 차이에 대한 추정치(즉, 위약 대비 치료 효과는 두 그룹간의 이동된 위치값)로 제시하게 됨

: (민감도 분석 및 하위군 분석) 혼합모델반복측정(MMRM) 사용하여 16주 방문의 최대 6분 보행 거리를 중재군간(흡입 Treprostinil 군 - 위약군) 차이를 제시함

- (2차 유효성 평가분석)

: 16주 방문 시점의 NT-proBNP 변화는 베이스라인 대비 NTproBNP의 변화를 종속변수로, 중재를 고정 요인으로, 베이스라인의 NT-proBNP 값을 공변량으로 한 ANCOVA 분석 사용.

: 임상적 악화 시간은 Kaplan-Meier 곡선의 차트로 제시함. 베이스라인 6분 보행 거리 범주에 대해 조정된 로그순위법은 중재 차이에 대한 p-value를 계산하기 위해 사용됨. Cox 비례위험모형으로 위험비(HR)와 95% 신뢰구

간 산출함

7) 대상환자

· 주요 선정기준

: 18세~79세 남성 및 여성

○ 비임신 여성 및 수유중이지 않은 여성

○ 임상기간 및 임상시험용의약품 중단 후 최소 30일동안 피임에 동의하는 여성

○ 임상기간 및 임상시험용의약품 중단 후 최소 48시간동안 콘돔 사용

: 무작위배정 전 6개월 이내 CT 촬영에 근거하여 WHO Group 3 폐고혈압(PH) 진단을 받고, 간질 폐질환을 입증한 대상자로, 시험대상자는 모든 ILD(간질성 폐질환) 또는 CPFE(복합 폐섬유증 및 폐기종)을 앓았음

○ 특발성 간질성 폐렴(IIP) 에 다음 질환 포함(특발성 폐섬유증(IPF), 특발성 비특이성 간질성 폐렴, 호흡기 기관지염 연관 간질성 폐질환(RB-ILD), 데콰미티브 간질성 폐렴(DIP), 암호생성 조직성 폐렴(COP), 급성 간질성 폐렴(AIP), 특발성 림프간질성 폐렴, 특발성 흉막 섬유유연증, 분류 불가능한 특발성 간질성 폐렴)

○ Chronic hypersensitivity pneumonitis (CHP) 만성 과민성 폐렴(CHP)

○ Occupational lung disease (drug or radiation-induced) 직업성 폐질환(약물 또는 방사선 유발)

○ Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) 복합 폐섬유화 및 폐기종(CPFE)

: 시험대상자는 무작위 배정 전 1년 이내 우심도자술을 받고 아래의 기준을 충족했음

○ 폐혈관 저항(PVR, pulmonary vascular resistance) 〉 4 WU(Wood Units), 그리고

○ 폐모세혈관 쐐기압(PCWP, pulmonary capillary wedge pressure) <12 mmHg(PVR >4 WU - <6.25 WU일 때), <15 mmHg (PVR >6.25 WU)

○ 평균 폐동맥압(PAPm, pulmonary artery pressure mean) ≥ 30mm Hg

: 일산화탄소에 대한 폐의 보정되지 않은 확산 능력(DLCO) < 50%

: 베이스라인 6MWD(6-Minute Walk Distance) ≥ 100m

: 폐동맥고혈압(PAH) 경구치료제(endothelin receptor antagonist [ERA], phosphodiesterase type-5 inhibitor [PDE-5I], soluble guanylate cyclase stimulator [sGC]))를 받지 않거나, 최소 90일동안 만성약물(ERA, PDE-5I, sGC)을 복용중이면서 무작위배정 전 30일 이상 동안 안정적인 용량을 투여받고 있는 환자

: 기저 폐질환에 대한 만성 약물(예, 피르페니돈, 닌테타닙 등)을 무작위배정 전 30일 이상 동안 안정적인 용량을 투여받고 있는 환자

: 결합조직질환(CTD, connective tissue disease)이 있는 대상자는 베이스라인 FVC(폐기능) 〈 70%

· 주요 제외기준

: PAH나 WHO Group 3 PH-ILD가 아닌 PH로 진단받은 선정기준에 벗어난 자

: 무작위배정 60일 이내에 프로스타사이클린 치료제를 포함한 PAH로 허가된 치료를 받은 자

8) 투여방법

· 하루에 4번, 약 4시간의 간격으로 흡입장치를 사용하여 경구 흡입

- (투여방법) 초음파 전달장치 및 부속품으로 구성된 흡입장치를 사용하여, 동일한 시간 간격으로 하루에 총 4번 투여. 각각의 투여는 약 2~3분 소요
- (초회용량) 하루에 4번 투여하고 투여시마다 3회(1회 흡입 시 트레프로스티닐 6$\mu$g, 총 트레프로스티닐 18$\mu$g)로 시작함. 만약 3회 흡입이 어려울 경우 1~2회 흡입으로 줄이고 점차 3회로 늘려야 함
- (유지용량) 용량은 약 1-2주 간격으로, 투여시마다의 흡입횟수를 3회씩 증가시켜야 함. 이상반응으로 인해 목표 용량까지의 투여가 불가능한 경우, 타이바소를 최대 내약용량으로 계속 투여해야 함. 예정된 투여를 놓치거나 또는 중단된 경우, 평시 용량으로 가능한 빨리 치료를 재개해야 함.

· 적용상의 주의(투여 방법)

- 이 약은 반드시 타이바소 흡입장치만 사용해야 함. 사용설명서의 지침에 따라 흡입장치를 사용하고 매일 마지막 투여 후 흡입장치를 세척함

9) 평가방법

· 3회 호흡(18$\mu$g) QID 흡입용 Treprostinil 또는 위약으로 흡입을 시작하며 연구기간동안 시험약 투여량은 최대로 설정함. 목표 용량 9회 호흡(54$\mu$g) QID을 계획으로 3일마다 용량 증량(추가 1회 호흡 QID)하며, 최대 내약 용량은 12회 호흡(72$\mu$g) QID까지로 함.

· 스크리닝과 기저치 평가 및 총 5번(4주차, 8주차, 12주차, 15주차, 16주차) 방문함. 16주차 이전에 중단된 환자는 조기 종료(ET)되며, 16주차에 예정된 모든 평가는 ET 방문때 실시함.

· 임상적 악화를 경험하고 16주 전에 임상시험에서 탈락한 대상자와 그리고 모든 예정된 16주차까지 연구 방문(15주차 방문 제외)을 완료한 대상자는 오픈 라벨 연구(RIN-PH202)에 참여 가능하였음. 또한 시험약이 남은 대상자, 16주 치료 단계동안 모든 평가를 완료한 대상자, 모든 등록 기준을 충족한 대상자는 오픈 라벨 연장 연구의 대상이었음

· Treprostinil Nebuliser(0.6mg/mL)는 호흡당 약 6$\mu$g의 용량을 방출하는 초음파 분무기를 통해 전달되었음. 위약군은 동일한 초음파 분무기를 사용하여 동일한 Solution으로 제공되었으며, 모든 대상자는 TD-100 초음파 Nebuliser(타이바소 흡입 시스템®)를 사용하여 시험약(흡입용 Treprostinil 또는 위약군)을 투여받았음

· PFTs(FEV1, FVC, 총 폐활량[TLC], 폐 확산 용량 [DLCO])은 기저치에서 6분 보행 검사(6MWT)에서 회복된 후 8주차, 16주차, ET 방문에서 평가됨. 각 대상자는 이상반응의 발생, 기저 폐 질환의 악화(새로운 광범위한 폐포 이상의 증거로 특징지어지는 급성, 임상적으로 유의한, 호흡기 악화로 정의됨), 활력징후 측정, 임상실험실 평가(혈액화학 및 혈액학), 심전도 및 PFT 측정 포함한 기타 안전 평가의 치료-발생적 변화에 대해 모니터링되었음

10) 시험 결과

① 환자 참여 상태 및 중단

- 462명의 환자가 스크리닝되었고, 326명이 흡입형 트레프로스티닐 및 위약에 1:1 무작위 배정되어 투여받았음 (각 163명)
- 무작위배정된 326명 중 흡입 Treprostinil 군에 배정된 130명(79.8%) 대상자와 위약대조군에 배정된 128명(78.5%)이 16주에 걸쳐 연구 참여를 완료함. 연구중재를 조기에 중단한 대상자의 비율(전체 23.9%)과 연구 참여를 중단한 대상자의 비율(전체 20.9%)은 흡입된 Treprostinil군과 위약 대조군에서 유사하였음. 이상반응은 두 치료 그룹 모두에서 중단된 주요 원인이었음

| | 흡입 Treprostinil 군 | 위약대조군 | 전체 |
|---|---|---|---|
| | N(%) | N (%) | N(%) |
| 무작위배정 및 임상시험용의약품 투여 받은 대상자 수 | 163 | 163 | 326 |
| 4주 평가 완료한 대상자 | 154 (94.5) | 154 (94.5) | 308 (94.5) |
| 8주 평가 완료한 대상자 | 138 (84.7) | 138 (84.7) | 276 (84.7) |
| 12주 평가 완료한 대상자 | 133 (81.6) | 133 (81.6) | 266 (81.6) |
| 15주 평가 완료한 대상자 | 125 (76.7) | 126 (77.3) | 251 (77.0) |
| 16주 평가 완료한 대상자 | 130 (79.8) | 128 (78.5) | 258 (79.1) |
| 임상시험용의약품 조기 중단한 대상자 수 | 40 (24.5) | 38 (23.3) | 78 (23.9) |
| 사망 | 6 (3.7) | 5 (3.1) | 11 (3.4) |
| 질병 악화 | 6 (3.7) | 10 (6.1) | 16 (4.9) |
| 이상반응 | 16 (9.8) | 13 (8.0) | 29 (8.9) |
| 동의철회 | 7 (4.3) | 9 (5.5) | 16 (4.9) |
| 임상시험계획서 위반 | 3 (1.8) | 0 | 3 (0.9) |
| 기타 | 2 (1.2) | 1 (0.6) | 3 (0.9) |
| 연구 참여 조기 중단한 대상자 수 | 33 (20.2) | 35 (21.5) | 68 (20.9) |
| 사망 | 8 (4.9) | 10 (6.1) | 18 (5.5) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 질병 악화 | 4 (2.5) | 7 (4.3) | 11 (3.4) |
| 이상반응 | 7 (4.3) | 3 (1.8) | 10 (3.1) |
| 동의철회 | 10 (6.1) | 13 (8.0) | 23 (7.1) |
| 임상시험계획서 위반 | 2 (1.2) | 0 | 2 (0.6) |
| 추적관찰 실패 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| 기타 | 2 (1.2) | 1 (0.6) | 3 (0.9) |
| RIN-PH-202 확장 시험에 참여한 대상자 수 | 120 (73.6) | 121 (74.2) | 241 (73.9) |

② 환자 특성

(인구학적 정보)

- 연령 중앙값은 70.0세였으며 (흡입 Treprostinil 그룹과 위약 그룹에서 각각 69.0세와 71.0세), 연령 범위는 26~90세였음. 65.6%(214명)은 65세 이상이었음. 53.1%(173명)는 남성이었고, 73.0%(238명)는 백인이었으며, 21.8%(71명)는 흑인 또는 아프리카계 미국인이었음
- 베이스라인에서 6분 보행거리 중앙값은 259.6m(범위: 30~538m), NT-proBNP 중앙값은 59.91 pg/mL(범위: 2.54~2589.16pg/mL)이었음

| | Inhaled Treprostinil N=163 | Placebo N=163 | Overall N=326 |
|---|---|---|---|
| Age at Randomization (years) | | | |
| n | 163 | 163 | 326 |
| Mean (SD) | 65.6 (12.7) | 67.4 (11.2) | 66.5 (12.0) |
| Median | 69 | 71 | 70 |
| Min, Max | 26, 90 | 36, 85 | 26, 90 |
| Age Category (years), n (%) | | | |
| <65 years | 64 (39.3) | 48 (29.4) | 112 (34.4) |
| 65 to <80 years | 83 (50.9) | 100 (61.3) | 183 (56.1) |
| ≥80 years | 16 (9.8) | 15 (9.2) | 31 (9.5) |
| Sex, n (%) | | | |
| Male | 78 (47.9) | 95 (58.3) | 173 (53.1) |
| Female | 85 (52.1) | 68 (41.7) | 153 (46.9) |
| Ethnicity, n (%) | | | |
| Hispanic or Latino | 11 (6.7) | 16 (9.8) | 27 (8.3) |
| Not Hispanic or Latino | 152 (93.3) | 146 (89.6) | 298 (91.4) |
| Missing | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| Race, n (%) | | | |
| White | 112 (68.7) | 126 (77.3) | 238 (73.0) |
| Black or African American | 41 (25.2) | 30 (18.4) | 71 (21.8) |
| American Indian or Alaska Native | 2 (1.2) | 1 (0.6) | 3 (0.9) |
| Asian | 7 (4.3) | 5 (3.1) | 12 (3.7) |
| Multiple | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| Unknown | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| Baseline 6MWD (m) | | | |
| n | 163 | 163 | 326 |
| Mean (SD) | 254.1 (102.4) | 265.1 (93.1) | 259.6 (97.9) |
| Median | 256 | 260 | 259 |
| Min, Max | 100, 538 | 30, 505 | 30, 538 |
| Baseline NT-proBNP (pg/mL) | | | |
| n | 153 | 158 | 311 |
| Mean (SD) | 223.463 (378.450) | 210.886 (370.726) | 217.073 (373.994) |
| Median | 67.4 | 49.655 | 59.91 |
| Min, Max | 2.54, 2589.16 | 2.71, 1923.05 | 2.54, 2589.16 |
| Baseline PVR (WU) | | | |
| n | 163 | 163 | 326 |
| Mean (SD) | 6.369 (2.863) | 6.013 (2.718) | 6.191 (2.793) |
| Median | 5.57 | 5.06 | 5.275 |
| Min, Max | 3.11, 18.05 | 3.06, 17.62 | 3.06, 18.05 |
| Baseline PAPm (mmHg) | | | |
| n | 163 | 163 | 326 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Mean (SD) | 37.2 (8.6) | 36.0 (8.4) | 36.6 (8.5) |
| Median | 35 | 35 | 35 |
| Min, Max | 25, 74 | 25, 61 | 25, 74 |
| Baseline PCWP (mmHg) | | | |
| n | 163 | 163 | 326 |
| Mean (SD) | 10.1 (3.4) | 9.6 (3.5) | 9.8 (3.5) |
| Median | 10 | 10 | 10 |
| Min, Max | 2, 20 | 0, 15 | 0, 20 |
| Vasodilator Testing During Confirmatory RHC, n (%) | | | |
| Yes | 42 (25.8) | 45 (27.6) | 87 (26.7) |
| No | 121 (74.2) | 118 (72.4) | 239 (73.3) |
| 6MWD, 6-minute Walk Distance; ITT, intent-to-treat; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; PAPm, pulmonary artery pressure mean; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; PVR, pulmonary vascular resistance; RHC, right heart catheterization; SD, standard deviation; WU, Wood Units. | | | |

(베이스라인의 질병특성)

- PH-ILD 진단까지 시간은 약 6개월이었음
- 가장 흔한 병인은 특발성 간질성 폐렴(44.8%), 복합 폐 섬유증 및 폐기종(25.2%), 결합 조직 질환(22.1%)였음. 또한 만성과민성폐렴(5.8%), 직업성 폐질환(1.8%), 기타요인(0.3%)이 있었음
- 특발성 간질성 폐렴 중에는 특발성 폐 섬유증(IPF) (28.2%), 특발성 비특이성 간질성 폐렴(11.3%)에서 가장 흔했음
- 무작위배정된 시점과 간질성 폐질환과 관련된 폐고혈압 진단의 시점 중앙값은 0.21년(0.01~13.02 년 범위)이었음

| | Inhaled Treprostinil N=163 | Placebo N=163 | Overall N=326 |
|---|---|---|---|
| Aetiology of PH-ILD, n (%) | | | |
| Idiopathic interstitial pneumonia | 65 (39.9) | 81 (49.7) | 146 (44.8) |
| Chronic hypersensitivity pneumonitis | 10 (6.1) | 9 (5.5) | 19 (5.8) |
| Occupational lung disease | 5 (3.1) | 1 (0.6) | 6 (1.8) |
| Combined pulmonary fibrosis and emphysema | 42 (25.8) | 40 (24.5) | 82 (25.2) |
| Connective tissue disease | 40 (24.5) | 32 (19.6) | 72 (22.1) |
| Other | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| Idiopathic Interstitial Pneumonia Subcategory, n (%) | | | |
| Idiopathic pulmonary fibrosis | 37 (22.7) | 55 (33.7) | 92 (28.2) |
| Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia | 21 (12.9) | 16 (9.8) | 37 (11.3) |
| Respiratory bronchiolitis associated with ILD | 2 (1.2) | 0 | 2 (0.6) |
| Desquamative interstitial pneumonia | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| Acute interstitial pneumonia | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| Unclassified idiopathic interstitial pneumonia | 5 (3.1) | 8 (4.9) | 13 (4.0) |
| Time Since PH-ILD Diagnosis (years) | | | |
| Mean (SD) | 0.543 (1.157) | 0.539 (1.309) | 0.541 (1.233) |
| Median | 0.18 | 0.23 | 0.21 |
| Min, Max | 0.01, 8.37 | 0.01, 13.02 | 0.01, 13.02 |

③ 유효성 평가 결과

1) 분석 대상자군:

· ITT군 326명(시험군 163명, 대조군 163명)

2) 1차 유효성 평가변수

· 베이스라인 대비 투여 후 16주 후 6분 보행거리(6MWD) 변화는 비매개변수적 ANCOVA 분석(Hodges Lehmann 변위 추정치: 21.0m; p=0.0043)을 사용하여 분석하였을 때 임상적으로 유의하게 위약군보다 더 높았음. 흡입된 Treprostinil 군에서 베이스라인 대비 16 주 방문 시점의 최대 6 분 보행 거리 중앙값 변화는 위약군에서 9.0m 감소한 것 대비 6.0m 증가함.

| ANCOVA 분석을 사용한 16 주 방문 시 최대 6 분 보행 거리(m)의 요약 및 분석(RIN-PH-201 연구) | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Visit/Variable | Statistics or Category | Inhaled | Placebo | p-valuea |

| | | Treprostinil N=163 | N=163 | |
|---|---|---|---|---|
| Baseline | n | 163 | 163 | |
| | Mean (SD) | 254.1 (102.4) | 265.1 (93.1) | |
| | Median | 256 | 260 | |
| | Interquartile | 159.0, 317.0 | 195.0, 323.0 | |
| | Min, Max | 100, 538 | 30, 505 | |
| Week 16 | n | 163 | 163 | |
| | Mean (SD) | 238.2 (137.0) | 226.3 (137.9) | |
| | Median | 255 | 240 | |
| | Interquartile | 162.0, 327.0 | 122.0, 324.0 | |
| | Min, Max | 0, 521 | 0, 549 | |
| Change from Baseline | n | 163 | 163 | |
| | Mean (SD) | -15.9 (104.6) | -38.8 (105.7) | |
| | Median | 6 | -9 | |
| | Interquartile | -24.0, 44.0 | -73.0, 19.0 | |
| | Min, Max | -396, 183 | -426, 179 | |
| | Hodges-Lehmann estimation of location shift and its 95% CI | 21.0 (7.0, 37.0) | | 0.0043 |
| 6MWD, 6-minute walk distance; ANCOVA, analysis of covariance; CI, confidence interval; ITT, intent-to-treat; LOCF, last observation carried forward; SD, standard deviation.<br>a p-value는 베이스라인 6분 보행 거리 범주에 대해 조정된 비매개변수적 ANCOVA 분석을 통해 계산되었다. | | | | |

· 민감도 분석: 혼합모델반복측정(MMRM) 사용하여 16주 방문의 최대 6분 보행 거리를 중재군 간(흡입 Treprostinil 군 - 위약군) 차이가 임상적으로 유의했음(31.12m, p<0.0001, 95% 신뢰구간: 16.85, 45.39). PP 결과도 1차 평가변수 결과를 뒷받침함

3) 2차 유효성 평가변수

(주요 2차 평가변수) 베이스라인 대비 16주에 NT-proBNP 변화, 임상적 악화 사건(심폐질환으로 입원, 베이스라인 대비 16주에 6MWD ≥15% 감소, 모든 사망, 폐이식), 베이스라인에서 12주까지 최고 6MWD 변화, 15주까지 최저 6MWD 변화

- (NT-proBNP 혈장 농도 변화)

: 16주 방문에서 흡입 Treprostinil 군의 NT-proBNP 중앙값은 위약군에서 20.65pg/mL 증가한 것 대비 22.65 pg/mL 감소하였음. 16주 방문 시점의 NT-proBNP 값은 흡입 Treprostinil 군에서 위약군 대비 42% 증가했음 (혼합 모델 반복 측정법: p<0.0001; 95% 신뢰구간: 0.47, 0.72).

: 8주 방문에서의 NT-proBNP 중앙값은 위약군에서는 변화없음(0.00pg/mL) 대비 흡입 Treprostinil 군에서 11.25pgmL 감소하였음. 베이스라인의 NT-proBNP의 변화 비율은 위약군보다 흡입 Treprostinil 군에서 유의하게 낮았음(p=0.0005). 8주 방문 시점의 NT-proBNP 값은 흡입 Treprostinil 군에서 위약군 대비 26% 더 감소함 (혼합 모델 반복 측정법: p=0.0007; 95% 신뢰구간: 0.62, 0.88).

<8 주 방문과 16 주 방문의 NT-proBNP 결과값에 대한 요약 및 분석(RIN-PH-201 연구)>

| Visit and Statistics | Inhaled Treprostinil N=163 | | Placebo N=163 | | p-valuea |
|---|---|---|---|---|---|
| | Value | Change from baseline | Value | Change from baseline | |
| Baseline | | | | | |
| n | 156 | - | 160 | - | - |
| Mean (SD) | 1857.53 (3186.60) | - | 1808.86 (3150.52) | - | - |
| Geometric mean (geometric SD) | 579.48 (5.16) | - | 544.05 (4.95) | - | - |
| Median | 550.5 | - | 420.8 | - | - |
| Interquartile | 160.15, 2118.75 | - | 191.55, 2106.05 | - | - |
| Min, Max | 10.2, 21,942.0 | - | 23.0, 16,297.0 | - | - |
| Week 8 | | | | | |
| n | 156 | 156 | 160 | 160 | - |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Mean (SD) | 1376.72 (2099.32) | -480.81 (1659.28) | 2412.91 (4841.95) | 604.05 (3220.46) | - |
| Geometric mean (geometric SD) | 481.00 (4.86) | - | 601.23 (5.71) | - | - |
| Median | 485.65 | -11.25 | 528.4 | 0 | - |
| Interquartile | 118.70, 1915.35 | -469.95, 42.40 | 159.30, 2347.60 | -52.33, 317.40 | - |
| Min, Max | 10.2, 13,797.0 | -9704.2, 3757.0 | 10.2, 40,511.0 | -5483.3, 34,807.3 | - |
| LS mean (SE) | - | 0.8319 (1.05862) | - | 1.1027 (1.05786) | 0.0005 |
| LS mean difference (SE) | - | 0.7545 (1.08336) | - | - | - |
| 95% CI of LS mean difference | - | (0.6445, 0.8832) | - | - | - |
| Week 16 | | | | | |
| n | 156 | 156 | 160 | 160 | - |
| Mean (SD) | 1461.17 (2281.15) | -396.35 (1904.90) | 3262.81 (8515.80) | 1453.95 (7296.20) | - |
| Geometric mean (geometric SD) | 492.79 (4.86) | - | 752.52 (5.72) | - | - |
| Median | 454.25 | -22.65 | 590.3 | 20.65 | - |
| Interquartile | 144.90, 1957.75 | -366.55, 74.35 | 211.90, 2737.45 | -33.90, 829.70 | - |
| Min, Max | 10.2, 11,534.0 | -11,433.0, 5373.1 | 22.4, 92,852.0 | -5483.3, 87,148.3 | - |
| LS mean (SE) | - | 0.8532 (1.06754) | - | 1.3788 (1.06666) | <0.0001 |
| LS mean difference (SE) | - | 0.6188 (1.09621) | - | - | - |
| 95% CI of LS mean difference | - | (0.5165, 0.7414) | - | - | - |

CI, confidence interval; LOCF: last observation carried forward; LS, least square; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; SD, standard deviation; SE, standard error.
ap-value, LS mean, LS mean difference, and its 95% CI were obtained from the ANCOVA with change from Baseline in log-transformed data in NT-proBNP as the dependent variable, treatment as the fixed effect, and log-transformed Baseline NT-proBNP as a covariate.
Note: 오직 베이스라인의 NT-proBNP 값이 있는 대상자만 포함되었다. 8 주 방문과 16 주 방문의 측정값이 없는 대상자의 경우, LOCF 결측치 대치 방법이 사용되었다.

- (임상적 악화 사건) 타이바소흡입액 투여군 37명(22.7%), 위약군 54명(33.1%)에서 발생하였으며, 흡입 Treprostinil 군과 위약군 간 최초 임상적 악화 사건 발생 시간에 대한 Kaplan-Meier 추정치 비교는 통계적으로 유의하였음 (로그 순위법: p=0.0410). Cox 비례위험모형은 HR=0.61(95% CI 0.40-0.92, P=0.0202)로 흡입 Treprostinil 군에서 임상적 악화 사건 발생 위험이 39% 감소함

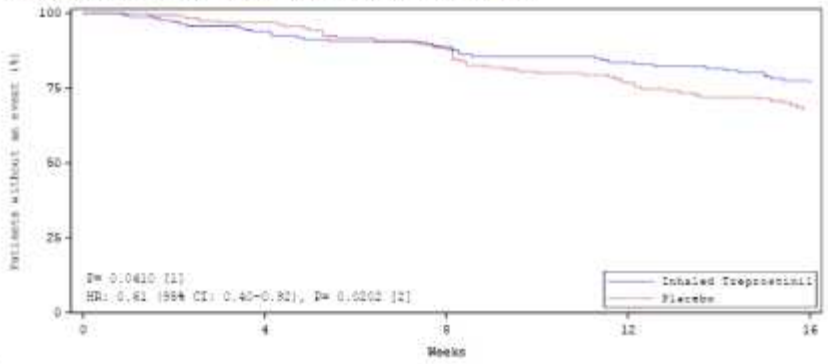
: 베이스라인 대비 6분보행거리가 15%를 초과하여 감소한 것으로 정의되는 최초 임상적 악화 사건의 발생은 위약군(26명, 16.0%) 대비 흡입 Treprostinil 군(13명, 8.0%)에서 현저히 감소함. 또한 심폐질환으로 인한 입원에 대한 최초 임상적 악화 사건의 발생률도 흡입 Treprostinil 군(18명, 11.0%)에서 위약군(24명, 14.7%) 대비 더 낮았음. 최초 임상적 악화 사건으로써 사망 사건 수는 흡입 Treprostinil 군과 위약군이 동일했고(각 군에서 4명, 2.5%), 흡입 Treprostinil 군에서 대상자 2 명(1.2%)이 최초 임상적 악화 사건으로 폐 이식을 받았음

| 임상적 악화 사례의 요약 및 분석(RIN-PH-201 연구) | | | |
|---|---|---|---|
| | Inhaled Treprostinil N=163 | Placebo N=163 | p-value |
| Clinical Worsening Event Category as the First Event, n (%) | | | |
| Any event | 37 (22.7) | 54 (33.1) | - |
| Hospitalization due to cardiopulmonary indication | 18 (11.0) | 24 (14.7) | - |
| Decrease in 6MWD >15% from Baseline | 13 (8.0) | 26 (16.0) | - |
| Death (all causes) | 4 (2.5) | 4 (2.5) | - |
| Lung transplantation | 2 (1.2) | 0 | - |
| Kaplan-Meier Estimates (weeks)a | | | 0.041 |
| Median | NC | NC | - |
| 95% CI of median | (NC, NC) | (16.7, NC) | - |
| Hazard ratio (95% CI) (Inhaled Treprostinil – Placebo)b | 0.61 (0.40, 0.92) | | 0.0202 |

a p-value 는 베이스라인 6 분 보행 거리 범주에 따라 층화되어 로그 순위법으로 계산되었다.
b 중재와 베이스라인 6분 보행 거리(지속적)에 대한 위험비, 95% 신뢰구간, p-value 는 탐색적 평가변수로써 비례위험모형으로 계산되었다.
Note: 조기 중단한 대상자는 마지막 방문에서 임상적으로 악화된 것이 확인되어 중단되었고 임상적 악화를 경험하지 않은

대상자는 연구 종료일에 임상적 악화에 의해 중단되었다.

**Figure 11-2 Kaplan-Meier Plot of Time to Clinical Worsening Events – ITT Population**




No. at Risk

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Inhaled Treprostinil | 163 | 151 | 138 | 127 | 93 |
| Placebo | 163 | 152 | 136 | 116 | 87 |

Abbreviations: 6MWD, 6-Minute Walk Distance; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; ITT, Intent-to-Treat
[1] p-value was calculated with a log-rank test stratified by Baseline 6MWD category.
[2] Hazard ratio, 95% CI, and p-values were calculated with a proportional hazards model with treatment and Baseline 6MWD (continuous) as explanatory variables.
Note: Subjects who did not experience a clinical worsening event had their time to clinical worsening censored at the study termination date.
Source: Figure 14.2.4

- (베이스라인에서 12주까지 최고 6MWD 변화) 베이스라인 대비 12주 방문의 최대 6분 보행 거리 변화의 중앙값은 위약군에서 3.0m 감소한 대비 흡입 Treprostinil 군에서는 8.0m 증가함. 12주 방문에서 흡입 Treprostinil 군에서 베이스라인 대비 최대 6분 보행 거리의 변화는 위약군보다 유의하게 더 높았음(Hodges Lehmann 변위 추정치: 20.0m; p=0.0041). 또한 치료군간(흡입 Treprostinil 군 – 위약군) 최대 6분 보행 거리에 대해 혼합 모델 반복 측정법을 사용하여 분석하였을 때 타이바소흡입액 투여군에서 31.29m 증가하였음(95%CI 17.37-45.21, P＜0.0001)

: 8주 방문에서의 6분 보행거리 자료에 대한 탐색적 분석도 실시함. 베이스라인 대비 8주 방문의 최대 6분 보행 거리 변화의 중앙값은 위약군에서 3.0m 감소한 것 대비 흡입 Treprostinil 군에서는 변화 없었음. 8주 방문에서 흡입 Treprostinil 군에서 베이스라인 대비 최대 6분 보행 거리의 변화는 위약군보다 유의하게 더 높았음(Hodges Lehmann 변위 추정치: 15.0m; p=0.0104). 또한 치료군간(흡입 Treprostinil 군 – 위약군) 최대 6분 보행 거리에 대해 혼합 모델 반복 측정법을 사용하여 분석하였을 때 타이바소흡입액 투여군에서 24.13m 증가하였음(95% CI 11.48- 36.79, p=0.0002)

| ANCOVA 분석을 사용한 12 주 방문의 최대 6 분 보행거리에 대한 분석 및 요약(RIN-PH-201 연구) | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Visit/Variable | Statistics or Category | Inhaled Treprostinil N=163 | Placebo N=163 | p-valuea |
| Baseline | n | 163 | 163 | - |
| | Mean (SD) | 254.1 (102.4) | 265.1 (93.1) | - |
| | Median | 256 | 260 | - |
| | Interquartile | 159.0, 317.0 | 195.0, 323.0 | - |
| | Min, Max | 100, 538 | 30, 505 | - |
| Week 8 | n | 163 | 163 | - |
| | Mean (SD) | 243.3 (124.5) | 237.2 (126.7) | - |
| | Median | 255 | 248 | - |
| | Interquartile | 164.0, 314.0 | 171.0, 315.0 | - |
| | Min, Max | 0, 548 | 0, 519 | - |
| Change from Baseline | n | 163 | 163 | - |
| | Mean (SD) | -10.7 (89.2) | -27.9 (85.6) | - |
| | Median | 0 | -3 | - |
| | Interquartile | -21.0, 36.0 | -42.0, 16.0 | - |
| | Min, Max | -361, 196 | -351, 170 | - |
| | Hodges-Lehmann estimation of location shift and its 95% CI | 15.0 (4.0, 26.0) | | 0.0104 |
| Week 12 | n | 163 | 163 | - |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Mean (SD) | 243.2 (133.4) | 231.0 (131.1) | - |
| | Median | 245 | 244 | - |
| | Interquartile | 168.0, 334.0 | 152.0, 309.0 | - |
| | Min, Max | 0, 538 | 0, 515 | - |
| Change from Baseline | n | 163 | 163 | - |
| | Mean (SD) | -10.9 (97.2) | -34.1 (93.6) | - |
| | Median | 8 | -3 | - |
| | Interquartile | -33.0, 37.0 | -54.0, 20.0 | - |
| | Min, Max | -360, 192 | -369, 152 | - |
| | Hodges-Lehmann estimation of location shift and its 95% CI | 20.0 (7.0, 34.0) | | 0.0041 |

6MWD, 6-minute walk distance; CI, confidence interval; SD, standard deviation
a p-value 는 베이스라인 6 분 보행 거리 범주에 대해 조정된 비매개변수적 ANCOVA 분석으로 계산되었다.
Note: 사망으로 인한 조기 중단, 상태가 악화되어 걷기 어려운 경우 또는 임상적 악화 사건으로 인해 6 분 보행 거리 측정할 수 없는 대상자에 대해 6 분 보행 거리는 0 으로 설정되었다; 8 주 또는 12 주 측정값이 없는 대상자의 경우, LOCF 대치법이 사용되었다.

- (베이스라인에서 15주까지 최고 6MWD 변화) 베이스라인 대비 15주 방문의 최대 6분 보행 거리 변화의 중앙값은 위약군에서 9.0m 감소한 것 대비 흡입 Treprostinil 군에서는 변화 없었음. 15주 방문에서 흡입 Treprostinil 군에서 베이스라인 대비 최대 6분 보행 거리의 변화는 위약군보다 유의하게 더 높았음(Hodges Lehmann 변위 추정치: 15.0m; p=0.0432)

15 주 방문 최소 6 분 보행거리 자료의 요약 및 분석(RIN-PH-201 연구)

| Visit/Variable | Statistics or Category | Inhaled Treprostinil N=163 | Placebo N=163 | p-valuea |
|---|---|---|---|---|
| Baseline | n | 163 | 163 | - |
| | Mean (SD) | 254.1 (102.4) | 265.1 (93.1) | - |
| | Median | 256 | 260 | - |
| | Interquartile | 159.0, 317.0 | 195.0, 323.0 | - |
| | Min, Max | 100, 538 | 30, 505 | - |
| Week 15 (Trough) | n | 163 | 163 | - |
| | Mean (SD) | 225.4 (141.9) | 217.4 (135.8) | - |
| | Median | 238 | 240 | - |
| | Interquartile | 128.0, 324.0 | 120.0, 304.0 | - |
| | Min, Max | 0, 538 | 0, 524 | - |
| Change from baseline | n | 163 | 163 | - |
| | Mean (SD) | -28.7 (103.0) | -47.7 (104.1) | - |
| | Median | 0 | -9 | - |
| | Interquartile | -42.0, 24.0 | -81.0, 11.0 | - |
| | Min, Max | -396, 144 | -369, 180 | - |
| | Hodges-Lehmann estimation of location shift and its 95% CI | 15.0 (0.0, 29.0) | | 0.0432 |

6MWD, 6-minute walk distance; CI, confidence interval; SD, standard deviation.
*p-value 는 베이스라인 6 분 보행 거리 범주에 대해 조정된 비매개변수적 ANCOVA 분석으로 계산되었다.
Note: 사망으로 인한 조기 중단, 상태가 악화되어 걷기 어려운 경우 또는 임상적 악화 사건으로 인해 6 분 보행 거리 측정할 수 없는 대상자에 대해 6 분 보행 거리는 0 으로 설정되었다; 15 주 측정이 없는 모든 대상자에 대해 LOCF 대치법이 사용되었다.

3) 기타 탐색적 평가변수

· (16 주 방문에서 SGRQ 점수의 변화) 16 주 방문에서 환자가 작성한 SGRQ 설문에 대한 탐색적 분석 결과 흡입 Treprostinil 중재를 받은 대상자에서 삶의 질이 개선되는 경향을 보였음. 16주 SGRQ 총 점수가 위약군(47명)보다 흡입 Treprostinil 군 대상자(52명)에서 4점 이상 개선되었음. 흡입 Treprostinil 대상자에 대해 모든 SGRQ 영역 점수(증상, 활동, 영향)가 위약군보다 낮았으며, 임상적으로 유의한 차이는 없었음.

· (16주 방문의 거리 포화도 곱(DSP)의 변화) 베이스라인의 거리와 포화도의 곱(DSP)과 비교하여 변화에 대한 탐색적 분석 결과 8주부터 16주까지 지속하여 흡입 Treprostinil 군에서 개선됨. 흡입 Treprostinil 군에서 베이스라인으로부터의 중앙값 변화는 4m%와 17m% 사이였고, 8주차부터 16 주차까지 위약그룹의 -2m%와 -3m% 사이의 변화와 비교하였을 때, 12주차의 변화는 흡입 Treprostinil 그룹에서 ANCOVA 분석(p=0.0072)에 의해 통

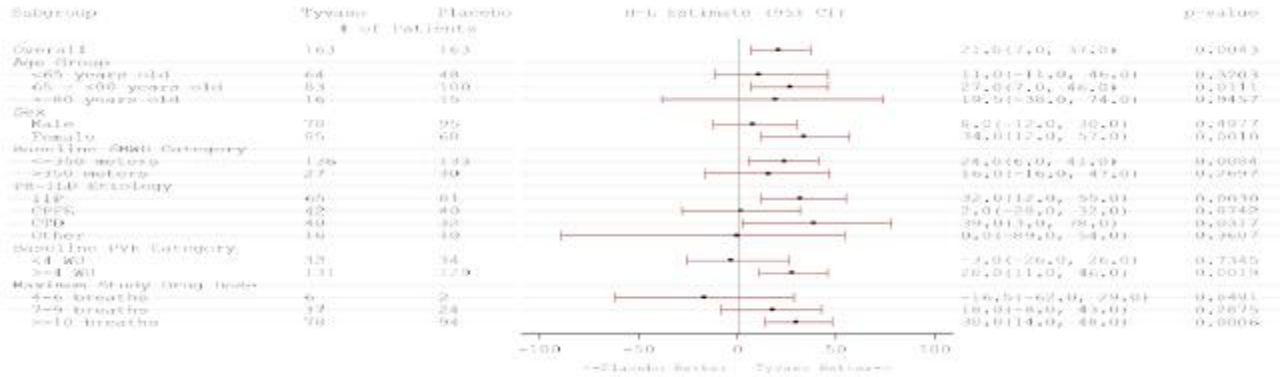
계적 유의성을 보였음

· (기저 폐질환의 악화 시점) 기저 질환의 악화는 안전성 평가변수로 고려되었으며, 급성, 임상적으로 유의하고 새로운 광범위한 폐포 비정상의 증거와 동반되는 호흡곤란으로 정의되었음. 위약군 63명(38.7%)이 기저 폐질환의 악화를 경험한 것 대비 흡입 Treprostinil 군에서 43 명(26.4%)이 연구기간동안 기저 폐질환의 악화를 경험함(p=0.0180). 흡입 Treprostinil 군과 위약군 간 기저 폐질환 악화를 최초로 경험한 시점에 대한 Kaplan Meier 추정치는 유의한 차이가 있었음(로그 순위법: p=0.0396). Cox 비례 위험 모형은 HR 0.66(95% CI 0.45, 0.97, p=0.0338)로 흡입 Treprostinil 군에서 연구기간동안 기저 폐질환의 악화 위험에 대해 전반적으로 34% 감소를 나타냄

· (폐기능검사(PFTs) 폐기능검사는 안전성 평가를 위해 실시되었고, 섬유성 폐질환의 평가에 대해 가장 널리 사용되는 폐기능 측정 방법인 강제폐활량(FVC)를 포함하였음. 대부분의 폐기능검사 지표가 안정적으로 유지되었지만, 흡입 Treprostinil 군에서 16주차에 강제폐활량(%예측)의 현저한 개선이 나타남(중앙값이 위약군에서 1.0% 감소한 것과 비교하여 1.0%의 개선됨). 혼합 모델 반복 측정법 분석결과, 흡입 Treprostinil 군에서 8주와 16주 방문 시 강제폐활량에 대해 위약군 대비 각각 28.47mL 와 44.40mL 개선된 것으로 나타났고, 8주 방문(1.79%, p=0.0139)과 16주 방문(1.80%, p=0.0277)에서 예측 %강제폐활량은 통계적으로 유의했음.

: 간질성 폐섬유증 병인요인을 가진 대상자(오직 ITT 분석군 중 특발성 간질성 폐렴 환자에 한함)에서 강제폐활량에 대한 추가 분석 결과 흡입 Treprostinil 중재군이 8주와 16주 방문 시 위약군 대비 각각 84.522mL 와 168.524mL (p=0.0108)로 개선됨을 나타남. 예측 %강제폐활량에 대한 두 군간 차이는 8주 방문(2.543%; p=0.0380)과 16주 방문(3.504%; p=0.0147)에서 통계적으로 유의했음

4) 하위군 분석




④ 안전성 결과

· SAS: 임상시험용의약품을 최소 1회 이상 투여 받았던 시험대상자(안전성 분석)

· 추가로, INCREASE 연구에 등록되어 임상시험을 완료한 환자들에게 108주 동안 타이바소를 투여하고 안전성을 평가하는 OLE 연구(RIN-PH-202)가 실시되었음

1) 노출도

· 총 326명의 대상자가 무작위배정되었음(군당 163명). Treprostinil 흡입 그룹 130명(79.8%), 위약 그룹 128명(78.5%)이 16주 동안 연구를 완료했음. 이상반응은 두 치료 그룹 모두에서 중단된 주요 원인이었음

· 대상자(두 그룹 모두 99.4%)는 세션 QID당 0~3회 흡입으로 연구를 시작함. 세션당 중앙 흡입 수는 4주(Treprostinil 흡입 그룹과 위약군 그룹에서 각각 8.0 과 9.0), 8주(각각 10.0과 11.0), 12주(각각 11.0과 12.0) 동안 증가했으며, 두 그룹 모두에서 15주와 16주에 세션당 허용 가능한 최대 12 흡입에 도달함. 전체적으로 4주차, 8주차, 12주차, 16주차에 각각 66.4%, 84.1%, 87.6%, 87.9%의 Treprostinil 흡입 대상자가 회당 ≥7회로 투여된 것

에 비해 위약군 대상자는 같은 시점에 각각 73.9%, 91.2%, 93.8%, 92.6%를 투여함. 16주차에 10~12회 흡입을 달성한 대상자의 비율은 Treprostinil 흡입 그룹과 위약군 그룹에서 각각 57.8%와 68.6%였음

· 연구 중 Treprostinil 흡입 그룹의 대상자 중 총 74.8%가 9회 흡입 QID 이상의 용량까지 적정되었으며, Treprostinil 흡입 그룹의 대상자 중 47.9%가 ≤12회 흡입 QID에 도달했음

| RIN-PH-201 의 약물 투여 및 노출 요약 - Safety Population | | |
|---|---|---|
| | Inhaled Treprostinil N=163 | Placebo N=163 |
| Initial Study Drug Dose (breaths/session) | | |
| n | 163 | 163 |
| Mean (SD) | 3.0 (0.1) | 3.0 (0.1) |
| Median | 3 | 3 |
| Min, Max | 2, 4 | 2, 4 |
| Initial Study Drug Dose (breaths/session), n (%) | | |
| n | 163 | 163 |
| 0-3 | 162 (99.4) | 162 (99.4) |
| 4-6 | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| Week 4 Study Drug Dose (breaths/session) | | |
| n | 143 | 153 |
| Mean (SD) | 8.1 (2.7) | 8.7 (2.8) |
| Median | 8 | 9 |
| Min, Max | 2, 12 | 3, 12 |
| Week 4 Study Drug Dose (breaths/session), n (%) | | |
| n | 143 | 153 |
| 0-3 | 3 (2.1) | 9 (5.9) |
| 4-6 | 45 (31.5) | 31 (20.3) |
| 7-9 | 58 (40.6) | 53 (34.6) |
| 10-12 | 37 (25.9) | 60 (39.2) |
| Week 8 Study Drug Dose (breaths/session) | | |
| n | 132 | 137 |
| Mean (SD) | 9.5 (2.6) | 10.2 (2.3) |
| Median | 10 | 11 |
| Min, Max | 3, 12 | 1, 12 |
| Week 8 Study Drug Dose (breaths/session), n (%) | | |
| n | 132 | 137 |
| 0-3 | 5 (3.8) | 3 (2.2) |
| 4-6 | 16 (12.1) | 9 (6.6) |
| 7-9 | 44 (33.3) | 39 (28.5) |
| 10-12 | 67 (50.8) | 86 (62.8) |
| Week 12 Study Drug Dose (breaths/session) | | |
| n | 121 | 129 |
| Mean (SD) | 9.9 (2.6) | 10.6 (2.0) |
| Median | 11 | 12 |
| Min, Max | 3, 12 | 3, 12 |
| Week 12 Study Drug Dose (breaths/session), n (%) | | |
| n | 121 | 129 |
| 0-3 | 5 (4.1) | 2 (1.6) |
| 4-6 | 10 (8.3) | 6 (4.7) |
| 7-9 | 37 (30.6) | 29 (22.5) |
| 10-12 | 69 (57.0) | 92 (71.3) |
| Week 15 Study Drug Dose (breaths/session) | | |
| n | 119 | 123 |
| Mean (SD) | 10.0 (2.6) | 10.7 (2.1) |
| Median | 12 | 12 |
| Min, Max | 3, 14 | 3, 13 |
| Week 15 Study Drug Dose (breaths/session), n (%) | | |
| n | 119 | 123 |
| 0-3 | 5 (4.2) | 2 (1.6) |
| 4-6 | 9 (7.6) | 7 (5.7) |
| 7-9 | 36 (30.3) | 27 (22.0) |
| 10-12 | 68 (57.1) | 86 (69.9) |

| | | |
|---|---|---|
| >12 | 1 (0.8) | 1 (0.8) |
| Week 16 Study Drug Dose (breaths/session) | | |
| n | 116 | 121 |
| Mean (SD) | 10.0 (2.6) | 10.7 (2.1) |
| Median | 12 | 12 |
| Min, Max | 3, 12 | 3, 13 |
| Week 16 Study Drug Dose (breaths/session), n (%) | | |
| n | 116 | 121 |
| 0-3 | 6 (5.2) | 2 (1.7) |
| 4-6 | 8 (6.9) | 7 (5.8) |
| 7-9 | 35 (30.2) | 28 (23.1) |
| 10-12 | 67 (57.8) | 83 (68.6) |
| >12 | 0 | 1 (0.8) |
| Final Study Drug Dose (breaths/session) | | |
| n | 163 | 163 |
| Mean (SD) | 9.0 (3.3) | 9.7 (3.1) |
| Median | 9 | 12 |
| Min, Max | 1, 12 | 2, 13 |
| Final Study Drug Dose (breaths/session), n (%) | | |
| n | 163 | 163 |
| 0-3 | 20 (12.3) | 14 (8.6) |
| 4-6 | 20 (12.3) | 16 (9.8) |
| 7-9 | 46 (28.2) | 35 (21.5) |
| 10-12 | 77 (47.2) | 97 (59.5) |
| >12 | 0 | 1 (0.6) |
| Maximum Study Drug Dose (breaths/session) | | |
| n | 163 | 163 |
| Mean (SD) | 9.8 (2.7) | 10.4 (2.6) |
| Median | 11 | 12 |
| Min, Max | 3, 14 | 3, 15 |
| Maximum Study Drug Dose (breaths/session), n (%) | | |
| n | 163 | 163 |
| 0-3 | 5 (3.1) | 8 (4.9) |
| 4-6 | 18 (11.0) | 5 (3.1) |
| 7-9 | 50 (30.7) | 37 (22.7) |
| 10-12 | 89 (54.6) | 111 (68.1) |
| >12 | 1 (0.6) | 2 (1.2) |
| Study Drug Exposure (weeks) | | |
| n | 163 | 163 |
| Mean (SD) | 13.9 (4.7) | 14.1 (4.6) |
| Median | 16.1 | 16.1 |
| Min, Max | 0, 19 | 0, 22 |

| RIN-PH-201 의 연구 치료 요약 - Safety Population | | |
|---|---|---|
| | Inhaled Treprostinil N=163 | Placebo N=163 |
| Number of Days Dosed >0 Breaths | | |
| n | 163 | 163 |
| Mean (SD) | 93.45 (35.20) | 97.29 (32.47) |
| Median | 112 | 112 |
| Min, Max | 3.0, 136.0 | 1.0, 126.0 |
| Percent of Days Dosed >0 Breaths | | |
| n | 163 | 163 |
| Mean (SD) | 95.96 (13.65) | 98.15 (8.09) |
| Median | 100 | 100 |
| Min, Max | 16.5, 100.0 | 16.3, 100.0 |
| Number of Subjects with Maximum Dose ≥9 Breaths/Session, n (%) | 122 (74.8) | 140 (85.9) |
| Number of Subjects with Maximum Dose ≥12 Breaths/Session, n (%) | 78 (47.9) | 100 (61.3) |

2) 인구학적 특성

· RIN-PH-201 대부분은 백인/코카시안(73.0%)이었음

| RIN-PH-201 및 RIN-PH-202 의 인구통계 요약 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | RIN-PH-201 | | | RIN-PH-202 | | |
| | Inhaled Treprostinil N=163 | Placebo N=163 | Overall N=326 | Inhaled treprostinil in RIN-PH-201 N=119 | Placebo in RIN-PH-201 N=121 | Overall N=242 |
| Age at Randomization (years) | | | | | | |
| n | 163 | 163 | 326 | 119 | 131 | 242 |
| Mean (SD) | 65.6 (12.7) | 67.4 (11.2) | 66.5 (12.0) | 65.8 (13.0) | 68.1 (11.2) | 67.0 (12.1) |
| Median | 69 | 71 | 70 | 70 | 71 | 70 |
| Min, Max | 26, 90 | 36, 85 | 26, 90 | 27, 90 | 36, 86 | 27, 90 |
| Age Category (years), n (%) | | | | | | |
| <65 years | 64 (39.3) | 48 (29.4) | 112 (34.4) | 46 (38.7) | 33 (27.3) | 79 (32.6) |
| 65 to <80 years | 83 (50.9) | 100 (61.3) | 183 (56.1) | 63 (52.9) | 75 (62.0) | 140 (57.9) |
| ≥80 years | 16 (9.8) | 15 (9.2) | 31 (9.5) | 10 (8.4) | 13 (10.7) | 23 (9.5) |
| Sex, n (%) | | | | | | |
| Male | 78 (47.9) | 95 (58.3) | 173 (53.1) | 56 (47.1) | 69 (57.0) | 126 (52.1) |
| Female | 85 (52.1) | 68 (41.7) | 153 (46.9) | 63 (52.9) | 52 (43.0) | 116 (47.9) |
| Ethnicity, n (%) | | | | | | |
| Hispanic or Latino | 11 (6.7) | 16 (9.8) | 27 (8.3) | 7 (5.9) | 10 (8.3) | 17 (7.0) |
| Not Hispanic or Latino | 152 (93.3) | 146 (89.6) | 298 (91.4) | 112 (94.1) | 110 (90.9) | 224 (92.6) |
| Missing | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.4) |
| Race, n (%) | | | | | | |
| White | 112 (68.7) | 126 (77.3) | 238 (73.0) | 78 (65.5) | 98 (81.0) | 178 (73.6) |
| Black or African American | 41 (25.2) | 30 (18.4) | 71 (21.8) | 33 (27.7) | 20 (16.5) | 53 (21.9) |
| American Indian or Alaska Native | 2 (1.2) | 1 (0.6) | 3 (0.9) | 2 (1.7) | 1 (0.8) | 3 (1.2) |
| Asian | 7 (4.3) | 5 (3.1) | 12 (3.7) | 6 (5.0) | 2 (1.7) | 8 (3.3) |
| Multiple | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) | NA | NA | NA |
| Unknown | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | NA | NA | NA |

| RIN-PH-201 및 RIN-PH-202 의 기저치 특성 요약 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | RIN-PH-201 | | | RIN-PH-202 | | |
| | Inhaled Treprostinil N=163 | Placebo N=163 | Overall N=326 | Inhaled treprostinil in RIN-PH-201 N=119 | Placebo in RIN-PH-201 N=121 | Overall N=242 |
| Baseline 6MWD (m) | | | | | | |
| n | 163 | 163 | 326 | 114 | 113 | 229 |
| Mean (SD) | 254.1 (102.4) | 265.1 (93.1) | 259.6 (97.9) | 281 (99.6) | 266.3 (113.2) | 274 (106.3) |
| Median | 256 | 260 | 259 | 274 | 268 | 270 |
| Min, Max | 100, 538 | 30, 505 | 30, 538 | 91, 518 | 24, 549 | 24, 549 |
| Baseline NT-proBNP (pg/mL) | | | | | | |
| n | 153 | 158 | 311 | 117 | 121 | 240 |
| Mean (SD) | 223.463 (378.450) | 210.886 (370.726) | 217.073 (373.994) | 1312.87 (2242.78) | 3115.19 (9461.40) | 2231.93 (6942.98) |
| Median | 67.4 | 49.655 | 59.91 | 429.7 | 511.9 | 465.7 |
| Min, Max | 2.54, 2589.16 | 2.71, 1923.05 | 2.54, 2589.16 | 10.2, 11,534 | 22.4, 92,852 | 10.2, 92,852 |
| Baseline PVR (WU) | | | | | | |
| n | 163 | 163 | 326 | 119 | 121 | 242 |
| Mean (SD) | 6.369 (2.863) | 6.013 (2.718) | 6.191 (2.793) | 6.178 (2.824) | 5.754 (2.533) | 5.967 (2.675) |
| Median | 5.57 | 5.06 | 5.275 | 5.4 | 4.99 | 5.1 |
| Min, Max | 3.11, 18.05 | 3.06, 17.62 | 3.06, 18.05 | 3.19, 18.05 | 3.06, 17.62 | 3.06, 18.05 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Baseline PAPm (mmHg) | | | | | | |
| n | 163 | 163 | 326 | 119 | 121 | 242 |
| Mean (SD) | 37.2 (8.6) | 36.0 (8.4) | 36.6 (8.5) | 37.4 (9.1) | 35.3 (8.0) | 36.4 (8.6) |
| Median | 35 | 35 | 35 | 35 | 34 | 34.5 |
| Min, Max | 25, 74 | 25, 61 | 25, 74 | 25, 74 | 25, 61 | 25, 74 |
| Baseline PCWP (mmHg) | | | | | | |
| n | 163 | 163 | 326 | 119 | 121 | 242 |
| Mean (SD) | 10.1 (3.4) | 9.6 (3.5) | 9.8 (3.5) | 10.1 (3.6) | 9.6 (3.4) | 9.9 (3.5) |
| Median | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Min, Max | 2, 20 | 0, 15 | 0, 20 | 2, 20 | 1, 15 | 1, 20 |
| Vasodilator Testing During Confirmatory RHC, n (%) | | | | | | |
| Yes | 42 (25.8) | 45 (27.6) | 87 (26.7) | NA | NA | NA |
| No | 121 (74.2) | 118 (72.4) | 239 (73.3) | NA | NA | NA |

3) 이상반응 개요

· Treprostinil 흡입군과 위약군에서 각각 총 152명(93.3%)과 149명(91.4%)의 대상자가 최소 하나의 이상반응이 나타났음. Treprostinil 흡입군과 위약군에서 연구 기간 동안 시험약에 기인한 것으로 간주되는 최소 하나의 이상반응을 경험한 대상자는 각각 125명(76.7%)과 103명(63.2%)이었음

| RIN-PH-201 의 이상반응 및 기저 폐질환 악화에 대한 전반적인 요약 | | | |
|---|---|---|---|
| | Inhaled Treprostinil N=163 n (%) | Placebo N=163 n (%) | Overall N=326 n (%) |
| Total number of AEs | 890 | 793 | 1683 |
| Number of subjects with at least 1 AE | 152 (93.3) | 149 (91.4) | 301 (92.3) |
| Total number of SAEs | 53 | 89 | 142 |
| Number of subjects with at least 1 SAE | 38 (23.3) | 42 (25.8) | 80 (24.5) |
| Total number of study-drug related AEs | 419 | 288 | 707 |
| Number of subjects with at least 1 study drug-related AE | 125 (76.7) | 103 (63.2) | 228 (69.9) |
| Total number of study-drug related SAEs | 16 | 12 | 28 |
| Number of subjects with at least 1 study drug-related SAE | 13 (8.0) | 10 (6.1) | 23 (7.1) |
| Total number of AEs leading to withdrawal of study drug | 47 | 38 | 85 |
| Number of subjects with at least 1 AE leading to withdrawal of study drug | 28 (17.2) | 28 (17.2) | 56 (17.2) |
| Total number of AEs leading to death | 12 | 17 | 29 |
| Number of subjects with at least 1 AE leading to death | 10 (6.1) | 11 (6.7) | 21 (6.4) |
| Total number of exacerbations of underlying lung disease | 75 | 124 | 199 |
| Number of subjects with at least 1 exacerbation of underlying lung disease | 43 (26.4) | 63 (38.7) | 106 (32.5) |

4) 가장 흔한 AE(≥10%)

· RIN-PH-201 연구기간 동안 Treprostinil 흡입 그룹과 위약 그룹에서 각각 총 152명(93.3%)과 149명(91.4%)에서 최소 하나의 이상반응이 나타났음

· Treprostinil 흡입군에서 가장 많이 보고된(대상자의 10% 이상) 이상반응은 기침(43.6%), 두통(27.6%), 호흡곤란(25.2%), 현기증(18.4%), 오심(15.3%), 피로감(14.1%), 설사(13.5%), 인후통(12.3%), 인두통(11.0%)이었음

· 위약군에서 가장 많이 보고된(대상자의 10% 이상) 이상반응은 기침(33.1%), 호흡곤란(31.3%), 두통(19.6%), 오심(16.0%), NTproBNP 증가(15.3%), 어지럼증 및 피로(각 14.1%), 설사(11.7%) 순이었음

**Table 12-4 Summary of Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Most Frequent Events (PT >10% of Subjects in Any Group) – Safety Population**

| System Organ Class<br>Preferred Term | Inhaled Treprostinil N=163 | | Placebo N=163 | |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | # of AEs (AE Rate[a]) | n (%) | # of AEs (AE Rate[a]) |
| **Any Event** | **152 (93.3)** | **890 (20.535)** | **149 (91.4)** | **793 (18.010)** |
| **Gastrointestinal disorders** | **65 (39.9)** | **88 (2.030)** | **62 (38.0)** | **100 (2.271)** |
| Nausea | 25 (15.3) | 26 (0.600) | 26 (16.0) | 27 (0.613) |
| Diarrhea | 22 (13.5) | 24 (0.554) | 19 (11.7) | 19 (0.432) |
| **General disorders and administration site conditions** | **63 (38.7)** | **93 (2.146)** | **50 (30.7)** | **71 (1.613)** |
| Fatigue | 23 (14.1) | 24 (0.554) | 23 (14.1) | 24 (0.545) |
| **Investigations** | **33 (20.2)** | **58 (1.338)** | **44 (27.0)** | **68 (1.544)** |
| N-terminal prohormone brain natriuretic peptide increased | 9 (5.5) | 9 (0.208) | 25 (15.3) | 25 (0.568) |
| **Nervous system disorders** | **77 (47.2)** | **120 (2.769)** | **61 (37.4)** | **82 (1.862)** |
| Headache | 45 (27.6) | 49 (1.131) | 32 (19.6) | 34 (0.772) |
| Dizziness | 30 (18.4) | 31 (0.715) | 23 (14.1) | 23 (0.522) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | **123 (75.5)** | **256 (5.907)** | **101 (62.0)** | **204 (4.633)** |
| Cough | 71 (43.6) | 76 (1.754) | 54 (33.1) | 56 (1.272) |
| Dyspnea | 41 (25.2) | 46 (1.061) | 51 (31.3) | 56 (1.272) |
| Throat irritation | 20 (12.3) | 20 (0.461) | 6 (3.7) | 6 (0.136) |
| Oropharyngeal pain | 18 (11.0) | 18 (0.415) | 4 (2.5) | 4 (0.091) |

Abbreviations: AE, adverse event; PT, Preferred Term

[a] AE rate was calculated as the number of AEs divided by the total patient years per treatment group. Total patient years were 43.34 years for the inhaled treprostinil group and 44.03 years for the placebo group.

Source: Table 14.3.1.2

5) 약물 관련 이상반응(≥10%)

· Treprostinil 흡입 그룹과 위약군 그룹에서 연구기간 동안 시험약에 기인한 것으로 간주되는 최소 하나의 이상반응을 경험한 대상자는 각각 125명(76.7%)과 103명(63.2%)이었음

· Treprostinil 흡입 그룹에서 PT 수준의 시험약에 기인하는 것으로 간주되는 가장 일반적인 보고(대상자의 10% 이상) 이상반응은 기침(41.1%), 두통(22.7%), 호흡곤란(16.6%), 현기증(13.5%), 목구멍 자극(12.3%), 설사(10.4%)였음.

· 위약군 그룹에서 시험약에 기인하는 것으로 간주되는 가장 일반적으로 보고된 (대상자의 10% 이상) 이상반응은 기침(27.6%), 두통(17.8%), 호흡곤란(16.0%), 오심(11.7%)이었음

RIN-PH-201 에서 시험약과 관련성이 있는(Probably or Possibly related) 이상반응 요약 - 가장 빈번한 반응(모든 그룹의 대상자 중 10% 이상)

| Preferred Term | Inhaled Treprostinil N=163 | | Placebo N=163 | |
|---|---|---|---|---|
| | n (%) | # of AEs (AE Ratea) | n (%) | # of AEs (AE Ratea) |
| Any Event Probably or Possibly Related to Study Drug | 125 (76.7) | 419 (9.668) | 103 (63.2) | 288 (6.541) |
| Cough | 67 (41.1) | 70 (1.615) | 45 (27.6) | 46 (1.045) |
| Headache | 37 (22.7) | 41 (0.946) | 29 (17.8) | 30 (0.681) |
| Dyspnoea | 27 (16.6) | 30 (0.692) | 26 (16.0) | 29 (0.659) |
| Dizziness | 22 (13.5) | 23 (0.531) | 14 (8.6) | 14 (0.318) |
| Throat irritation | 20 (12.3) | 20 (0.461) | 5 (3.1) | 5 (0.114) |
| Diarrhoea | 17 (10.4) | 18 (0.415) | 12 (7.4) | 12 (0.273) |
| Nausea | 16 (9.8) | 17 (0.392) | 19 (11.7) | 19 (0.432) |

a AE rate was calculated as the number of AEs divided by the total patient years per treatment group. Total patient years were 43.34 years for the inhaled treprostinil group and 44.03 years for the placebo group.

6) SAE

· Treprostinil 흡입 그룹의 38명(23.3%)에서 53건의 중대한 이상반응이 나타났고 위약 그룹의 42명(25.8%)이 89건의 중대한 이상반응이 나타났음.

· Treprostinil 흡입군의 경우 중대한 이상반응이 가장 많이 발생한 PT는 급성 호흡부전(4명), 사망, 호흡곤란, ILD(각 3명), 기관지염, 만성폐쇄성폐질환(COPD), 만성호흡부전, 호흡부전, 상부 호흡기 감염(각각 2명)이었음

· 위약군의 경우 중대한 이상반응이 가장 많이 발생한 PT는 폐렴(9명), 호흡곤란(7명), 급성 호흡부전 및 호흡부전(각 5명), 액체 과부하 및 IPF(각 4명), 만성폐쇄성폐질환(COPD), 급성 심근경색, 심정지, 심부전, 충혈성 폐질환(각 4명), 우심실 부전, 복통, 심부전, 질환 진행, 전실조, 패혈증(각 2명) 등이었음

| RIN-PH-201 에서 빈번한 SAE(모든 그룹의 대상자 중 1% 이상)별 가장 빈번한 중대한 이상반응 요약 | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Preferred Term | Inhaled Treprostinil N=163 | | Placebo N=163 | |
| | n (%) | # of AEs (AE Ratea) | n (%) | # of AEs (AE Ratea) |
| Any Serious Event | 38 (23.3) | 53 (1.223) | 42 (25.8) | 89 (2.021) |
| Acute respiratory failure | 4 (2.5) | 4 (0.092) | 5 (3.1) | 5 (0.114) |
| Death | 3 (1.8) | 3 (0.069) | 1 (0.6) | 1 (0.023) |
| Dyspnoea | 3 (1.8) | 3 (0.069) | 7 (4.3) | 7 (0.159) |
| Interstitial lung disease | 3 (1.8) | 3 (0.069) | 2 (1.2) | 2 (0.045) |
| Upper respiratory tract infection | 3 (1.8) | 3 (0.069) | 0 | 0 |
| Bronchitis | 2 (1.2) | 2 (0.046) | 1 (0.6) | 1 (0.023) |
| Chronic obstructive pulmonary disease | 2 (1.2) | 2 (0.046) | 2 (1.2) | 2 (0.045) |
| Chronic respiratory failure | 2 (1.2) | 2 (0.046) | 0 | 0 |
| Respiratory failure | 2 (1.2) | 2 (0.046) | 5 (3.1) | 5 (0.114) |
| Upper respiratory tract infection | 2 (1.2) | 2 (0.046) | 1 (0.6) | 1 (0.023) |
| Acute myocardial infarction | 1 (0.6) | 1 (0.023) | 2 (1.2) | 2 (0.045) |
| Cardiac arrest | 1 (0.6) | 1 (0.023) | 2 (1.2) | 2 (0.045) |
| Cardiac failure congestive | 1 (0.6) | 1 (0.023) | 2 (1.2) | 2 (0.045) |
| Idiopathic pulmonary fibrosis | 1 (0.6) | 1 (0.023) | 4 (2.5) | 4 (0.091) |
| Pneumonia | 1 (0.6) | 1 (0.023) | 9 (5.5) | 9 (0.204) |
| Right ventricular failure | 1 (0.6) | 1 (0.023) | 2 (1.2) | 2 (0.045) |
| Abdominal pain | 0 | 0 | 2 (1.2) | 2 (0.045) |
| Cardiac failure | 0 | 0 | 2 (1.2) | 2 (0.045) |
| Disease progression | 0 | 0 | 2 (1.2) | 2 (0.045) |
| Fluid overload | 0 | 0 | 4 (2.5) | 5 (0.114) |
| Presyncope | 0 | 0 | 2 (1.2) | 2 (0.045) |
| Sepsis | 0 | 0 | 2 (1.2) | 2 (0.045) |

7) 약물 관련성 있는 SAE

· 약물관련 SAE는 이 약 투여군 13명 (8.0%), 위약군 10명 (6.1%)에서 보고되었음

8) 사망

· Treprostinil 흡입 그룹에서 10명, 위약 그룹에서 12명이 사망례가 있었음.

· 주요 사망 원인은 Treprostinil 흡입 그룹의 5명과 위약군 그룹 7명은 질병의 진행이었음

· 다른 사망원인으로는 Treprostinil 흡입군에서 심정지 1명, 비ST세그먼트 상승 심근경색(Nstemi) 1명, 원인불명으로 인한 나머지 3명 총 5명이었음. 위약군의 경우 각각 심정지, 인플루엔자B 폐렴, 심폐정지, 호흡부전, V기 만성신장질환 등 5명이었음

9) 투여 중단 AE

· Treprostinil 흡입 및 위약 그룹에서 각각에서 총 28명(17.2%)이 이상반응을 나타내어 시험약의 영구 중단을 초래했음.

· Treprostinil 흡입군의 경우 영구중단을 가장 흔하게 발생한 PT(대상자의 1% 이상)는 호흡곤란(7명), 기침(6명), 사망(3명), 급성 호흡부전 및 상기도 감염(각 2명)이었음

· 위약군의 경우 영구중단을 가장 흔하게 발생한 PT(대상자의 1% 이상)는 불면증(4명), IPF 및 호흡부전(각 3명), 급성신장손상, 심정지, 폐렴(각 2명)이었음

10) 실험실수치 이상

· (혈액학) 몇 개의 실험실검사 파라미터에 변화가 있었지만, 어느 특정 그룹에서의 유의한 경향은 발견되지 않았음

· (활력징후) 활력징후에는 임상적으로 유의한 변화가 없었으며, 맥박, PR 간격, QRS 지속시간, QT 간격 및 QTc 간격과 비교했을 때 기저치대비 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았음

· (산소화) 두 그룹 모두에서 산소포화도 데이터나 보충 산소 사용에 대해 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았음

· (폐기능검사(PFT)) 흡입용 Treprostinil 그룹에서 FVC(% 예측치)에서 개선이 관찰되었음. 16주에 흡입용 Treprostinil 그룹에서는 1.0%의 중앙값 개선이 확인되었으며, 대조 그룹에서는 1.0%의 감소가 관찰되었음

11) 용량조절

· 이상반응으로 인해 목표용량까지의 투여가 불가능한 경우, 타이바소를 최대 내약용량으로 계속 투여해야 한다. 예정된 투여를 놓치거나 또는 중단된 경우, 평시 용량으로 가능한 빨리 치료를 재개해야 함

12) 하위군 분석

· (고령자) RIN-PH-201에서 65세 이상의 환자는 65.6%였음. 가장 흔하게 보고된 이상반응에 대한 탐색 분석결과 65세 미만의 환자에서 기침이 더 자주 발생하고, 80세 이상의 환자에서는 구토가 더 높은 비율로 관찰되었음

· (성별) 흡입형 Treprostinil에서 발생된 이상반응은 성별과 관련성이 없었음. 가장 흔하게 보고된 이상반응을 탐색 분석한 결과, 양쪽 치료군 모두 여성들이 두통과 오심의 발생률이 높았음. Treprostinil 그룹 내에서는 남성과 여성간에 보고된 이상 반응에 차이가 없었음

· (베이스라인 질병 원인과 병용 치료) RIN-PH-201에서 가장 흔하게 보고된 이상반응을 네 가지 가장 큰 질환 범주 (IPF를 포함한 IIP, 단독 IPF, CTD 및 CPFE)로 탐색 분석한 결과, CPFE를 가진 환자에서 기침, 두통 및 어지러움의 발생률이 더 높았음. 다른 이상반응의 발생률은 ILD 원인별로 유사했음. IPF 환자에서는 이상반응 발생률이 치료 그룹 간에 유사했으며, 항섬유성 치료 유무에 관계없이 유사했음

<RIN-PH-201 이외 신청사항 관련 안전성 하위분석 결과>

· (신장애) Treprostinil 약동학은 말기 신부전증 환자(ESRD)와 정상 신기능 환자(NRF)에서 동일한 조건에서 경구 Treprostinil(1 mg 정제)을 투여할 때 비슷한 양상을 보였음. 정상 신기능 환자(NRF)에서 말기 신부전증 환자(ESRD)보다 더 많은 이상반응이 보고되었음. 투석 전후 또는 투석 4시간에 투석 전달 약물로 투여할 경우 NRF 환자에서 더 많은 이상반응이 보고되었음. 양쪽 그룹에서 치료기간 동안 심박수와 혈압에 유의한 변화는 없었음. 가장 흔한 이상반응은 두통이었으며, 그 다음은 오심이었음

· (간장애) 이차성 폐고혈압, 간-폐고혈압, 경증 또는 중등도 간장애(Child-Pugh A 또는 B로 정의)를 가진 환자를 대상으로 하여 피하 Treprostinil의 혈장 청소율이 평가되었음. 경증(n=5) 또는 중등증(n=4) 간장애 환자에게 피하주사로 Treprostinil을 10 ng/kg/min의 용량으로 150분간 투여함. 경증 또는 중등증 간장애 환자들은 건강한 대상자와 비교하여 Cmax가 각각 127% 또는 340% 높고, AUC0inf가 각각 161% 또는 412% 높으며, 평균 청소율(CL/F)은 약 62% 또는 80% 감소되었음. 간장애 환자의 안전에 대한 우려 사항은 발견되지 않았음.

13) 임신 및 수유

· 임신 및 수유 중 사용 임신 중이거나 수유 중인 여성은 흡입 Treprostinil 임상시험에서 제외되었음. 출산 가능성이 있는 여성은 연구 기간 동안 성관계를 금하거나 매우 효과적인 두 가지 다른 피임 방법을 사용해야 했으며, 시험약 복용을 중단한 후 최소 30일 동안 계속 피임을 해야 했음. 임상시험 중 임신 사례는 보고되지 않았음

· 임산부를 대상으로 한 Treprostinil 사용에 대한 충분한 자료는 없음. 동물시험 자료는 임신에 대한 영향을 결정하기에 부족함. 인간에 대한 잠재적인 위험성은 알려지지 않았으므로 타이바소는 태아에 대한 잠재적 위험성보다 예상되는 이점이 더 큰 경우에만 임신 중에 사용되어야 함.

· Treprostinil이 수유에 미치는 영향에 대한 자료는 없음. Treprostinil이 모유로 전달되는 자료가 없으므로, 타이

바소를 투여받는 여성은 수유를 중단하는 것이 권장됨

14) 과다복용
· 흡입용 Treprostinil의 과량 투여로 인한 증상은 홍조, 두통, 저혈압, 오심, 구토 및 설사와 같은 다른 프로스탄오이드와 유사할 것으로 예상됨. 흡입용 Treprostinil의 임상 개발 과정에서 과량 투여 사례는 보고되지 않았음
· 7개의 폐동맥고혈압 센터에서 후향적 차트 리뷰를 통해 흡입형 Treprostinil에서 비경구 Treprostinil로 전환하는 환자에게 발생되는 이상반응을 평가하였음. 투여 경로가 겹쳤던 7명 중 3명 환자에게서 프로스타실릴 과투여 증상이 나타났으며, 이는 흡입용 Treprostinil을 빠르게 중단하거나 중단함으로써 증상이 소실되었음. 투여 경로가 겹치지 않았던 19명 중 6명 환자에게서 오심, 구토, 두통, 설사 및 턱 통증이 있었으며 부작용 관리를 위해 투여량을 일시적으로 감량하였음. 대부분의 이상반응은 자연 소실되었으며, 흡입용 Treprostinil Solution 투여량을 감소하거나 중단함으로써 호전되었음. 과량 투여 증상이 호전될 때까지 일반적인 지원 치료를 제공해야 함

15) 운전, 기계 작동 능력 또는 정신기능장애에 대한 영향
· 흡입용 Treprostinil 치료 중에는 정신 능력에 부정적인 영향을 미치는 것으로 알려진 바는 없음. 그러나 Treprostinil의 치료 시작 또는 용량 조절 단계에서 전신 저혈압이나 어지러움과 같은 부작용이 동반될 수 있으며, 이로 인해 운전이나 기계 작동 능력이 저하될 수 있음

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

- 해당사항 없음

### 6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 폐동맥고혈압 환자를 대상으로 흡입 ILO에서 전환된 후 장기 Treprostinil 흡입 투여의 안전성을 평가하는 것을 목표로 4상, 다기관, 전향적, 공개, 안전성 연구(RIN-PH-401)와 폐동맥고혈압 환자에서 Treprostinil 흡입의 호흡관련(또는 비인두 및 폐) 이상반응을 평가하는 것을 목표로 한 4상, 다기관, 전향적, 장기추적 관찰 연구(RIN-PH-403)의 안전성 결과를 제출함

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

- 해당사항 없음

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

- Treprostinil Nebuliser Solution은 2009.7.30. 미국에서 폐동맥고혈압 치료용으로 판매허가 받았으며, 이후 이스라엘, 아르헨티나 및 콜롬비아에서도 허가를 받았음. RIN-PH-201의 결과를 기반으로, 2021년 3월 31일에 미국에서 PH-ILD (WHO 3군) 운동 능력 향상을 위한 추가 적응증으로 허가되었음.
- 2022.4.1.까지 (PEBER 보고서의 data lock 시점(2021.5.21.)부터 약 7주 정도까지의 누적 사용 데이터 cut-off 날짜임) 출시 이후 타이바소의 세계적인 사용 추정치는 투약일기준 약 12,525,958 환자 (투약년 기준 약 34,318 환자)임
  -참고로, PH-ILD 환자들의 사용에 대한 별도의 데이터는 없음
- 신청사는 2021.5.22.-2022.5.21.까지의 PSUR을 제출함(IBD 2002.5.21. (US))
- 이러한 ADR은 임상시험에서 보고된 것과 유사했음
  -PH-ILD 환자들에 대한 별도의 데이터는 제공되지 않았음

### 6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 신청 질환은 '간질성폐질환 연관 폐고혈압 (PH-ILD; WHO 그룹3)의 운동능력 개선'임

- 신청 품목은 네뷸라이저를 이용한 흡입액으로, 자사 품목 중 동일 성분의 주사제 품목(레모둘린주사(트레프로스티닐)이 허가되어 있으나 신청 제형은 흡입제로 상이함. 따라서 자료제출의약품에 해당함
- 신청품목의 핵심임상시험인 RIN-PH-201 시험은 2/3상 임상시험으로 흡입 Treprostinil의 유효성과 안전성을 평가하는 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조군 시험으로 투약 16주 후 타이바소를 투여한 환자들의 6MWD의 변화량은 Hodges-Lehmann로 계산한 결과, 21미터였음(p=0.004, 위약군 보정 중앙값). 또한, 16주 시점에 대조군과 타이바소군의 기저치 대비 평균 6분보행거리의 차이는 31.12 m 였으므로 통계적으로 유의한 개선을 나타내었으므로 유효성 개선이 된 것으로 보임

### 6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심임상시험(RIN-PH-201, INCREASE 연구)의 안전성 분석을 실시하였으며, 흡입용 Treprostinil 그룹의 안전성 프로파일은 작용 기전에 따라 예상된 바와 유사하였음
- 총 326명 중에 Treprostinil 흡입 그룹 130명(79.8%), 위약 그룹 128명(78.5%)이 16주 동안 연구를 완료했음.
- 흡입용 Treprostinil 그룹 152명(93.3%)과 위약 그룹 149명(91.4%)에서 최소 1 이상반응이 나타났음. Treprostinil 흡입군에서 가장 흔하게 보고된(대상자의 10% 이상) 이상반응은 기침(43.6%), 두통(27.6%), 호흡곤란(25.2%), 현기증(18.4%), 오심(15.3%), 피로감(14.1%), 설사(13.5%), 인후통(12.3%), 인두통(11.0%)이었음.
- Treprostinil 흡입 그룹과 위약군 그룹에서 연구기간 동안 시험약에 기인한 것으로 간주되는 최소 1 이상반응을 경험한 대상자는 각각 125명(76.7%)과 103명(63.2%)이었음. Treprostinil 흡입 그룹에서 PT 수준의 시험약에 기인하는 것으로 간주되는 가장 일반적인 보고(대상자의 10% 이상) 이상반응은 기침(41.1%), 두통(22.7%), 호흡곤란(16.6%), 현기증(13.5%), 목구멍 자극(12.3%), 설사(10.4%)였음.
- Treprostinil 흡입 그룹의 38명(23.3%)에서 53건의 중대한 이상반응이 나타났고 위약 그룹의 42명(25.8%)이 89건의 중대한 이상반응이 나타났음. Treprostinil 흡입군의 경우 중대한 이상반응이 가장 많이 발생한 PT는 급성 호흡부전(4명), 사망, 호흡곤란, ILD(각 3명), 기관지염, 만성폐쇄성폐질환(COPD), 만성호흡부전, 호흡부전, 상부 호흡기 감염(각각 2명)이었음
- Treprostinil 흡입 그룹에서 10명, 위약 그룹에서 12명이 사망례가 있었음. 주요 사망 원인은 Treprostinil 흡입 그룹의 5명과 위약군 그룹 7명은 질병의 진행이었음
- Treprostinil 흡입 및 위약 그룹에서 각각에서 총 28명(17.2%)이 이상반응을 나타내어 시험약의 영구 중단을 초래했음. Treprostinil 흡입군의 경우 영구중단을 가장 흔하게 발생한 PT(대상자의 1% 이상)는 호흡곤란(7명), 기침(6명), 사망(3명), 급성 호흡부전 및 상기도 감염(각 2명)이었음
- 혈액학적 이상, 활력징후, 산소포화도는 군간 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았음

### 6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 2022년 최신 PBRER (보고기간: 2021년 5월 22일부터 2022년 5월 21일까지)에 따르면, 허가된 적응증으로 사용될 때 흡입 Treprostinil의 전반적인 이익-위험 평가를 변경할 수 있는 새로운 안전 정보는 발생하지 않았음. 과학적 문헌, 임상시험 및 자발적 보고 데이터를 포함한 시판 후 조사 데이터 누적 평가를 기반으로, Treprostinil의 전반적인 이익-위험 분석은 여전히 유리하다고 할 수 있음
- 타이바소는 간질성 폐질환 (ILD; WHO 3 군) 관련된 폐고혈압 (PH) 치료를 위해 개발되었으며, 운동 능력 향상을 위해 사용되며 타이바소는 휴대용 초음파 Nebuliser를 통해 투여됨.
- 폐동맥, 폐정맥 또는 폐 모세혈관의 혈압이 상승하는 폐고혈압은 특히 폐동맥압(PAPm) 이 안정 상태에서 20 mmHg 이상인 상태로 정의됨. 폐고혈압은 호흡곤란, 어지러움, 심박수 증가, 식욕 감소, 흉통 및 복통, 부종, 청색증 또는 조기사망과 관련된 쇠약 상태임. WHO는 폐질환 및/또는 저산소증에 기인한 폐고혈압을 WHO 3군 폐고혈압으로 분류하며, 이 분류에는 간질성폐질환과 관련된 폐고혈압이 포함됨
- 간질성 폐질환(ILD)은 내부 세기관지 및 폐포낭의 심각한 흉터 또는 폐 섬유증으로 특징되는 다양한 폐 실질조직 질환을 포괄하는 용어임. ILD에서 증가된 섬유화 조직은 폐혈관과 폐포간의 산소 공급과 자유 기체 교환을 방

해함. ILD의 증상은 비특이적이며 다양한 증상을 포함하며, 환자들 사이에 심각 도가 크게 다를 수 있음. ILD에서 PH의 발생률은 진행된 질환을 가진 환자의 약 86%까지 보고되었으며, 악화된 예후와 삶의 질 저하와 관련이 있음. PH-ILD의 발달은 산소 보충의 필요성 증가, 기동성 저하, 생존율 감소와 관련이 있음

- PH-ILD의 진행은 국제 심장 및 폐 이식 학회 합의문에 따라 폐이식 대상이 되는 질환으로 추천 및 목록에 등재될 정도로 심각한 예후를 가지고 있음. 현재까지 EU에서 ILD 환자의 PH에 대한 승인된 치료법은 없음. 한편, Treprostinil 네불라이저 용액(Tyvaso)은 PAH에 대한 최초 승인(2009년 7월) 이후 2021년 3월부터 미국에서 PH-ILD의 치료를 위해 승인되었으며 질병의 중증도(IIB, B)에 관계없이, PH-ILD 환자의 폐고혈압 진단 및 치료를 위한 유럽심장학회(ESC)/유럽호흡기학회(ERS) 지침에서 추천약물로 포함되어 있음.
- (유익성) RIN-PH-201 (INCREASE) 연구에서는 1차 평가변수와 모든 2차 평가변수를 충족하여 6분 보행거리(위약군 대비 통계적으로 유의한 우월성)의 31m 개선을 입증했으며 PH-ILD환자에 대한 상당한 임상적 이점을 명확하게 입증함. 성별, 연령, 질병 원인 및 심각도, 기저 혈역학, 용량 그룹으로 정의된 하위 그룹을 포함하여 6MWD에 대한 유사한 효과가 관찰되었으며, 이는 연구의 주요 목표를 입증함
- (위해성) 흡입용 Treprostinil의 허용가능한 안전성 프로파일 안전성 측면에서, 흡입용 Treprostinil의 임상 악화에 대한 효과는 RIN-PH-201에서 2차 평가변수로 평가되었으며, 사망은 안전성 평가의 일부로 평가되었음. Cox 비례위험 모델은 HR(95% CI) 0.61(0.40, 0.92) (p=0.0202)를 보여주었으며, 흡입용 Treprostinil 치료는 연구기간 동안 임상 악화 이벤트의 위험을 총 39% 감소시켰음. 흡입용 Treprostinil 및 위약군에서 사망을 첫 번째 임상 악화 이벤트로 겪은 사망자 수는 동일했음 (각 그룹에서 4명[전체 대상의 2.5%]). 전반적인 결과는 흡입용 Treprostinil 임상 악화나 사망에 부정적인 영향을 미치지 않음을 보여줌. 16주간의 치료 기간 동안 이전의 폐동맥고혈압 연구 및 흡입용 Treprostinil과 관련된 알려진 이상반응의 큰 차이는 없었고 잘 조절되었음. 전반적으로 약물은 내약성이 우수하며, 흡입용 Treprostinil과 관련된 이상반응은 관리될 수 있다는 것을 시사함
- (결론) 타이바소 (Treprostinil 나트륨) 0.6 mg/ml, Nebuliser Solution의 임상시험 결과는 간질성폐질환 (ILD; WHO 그룹 3)과 관련된 폐고혈압 (PH) 치료를 위한 운동 능력 향상 적응증에 대한 개선된 이익-위험 균형을 입증함. 위약군에 비해 우수한 효과와 PH-ILD 환자에게 입증된 임상적 이점, 그리고 허용가능한 안전성 프로파일을 고려할 때, 타이바소(Treprostinil 나트륨) 0.6 mg/ml, Nebuliser Solution은 이러한 미충족된 의료 필요에 대한 적합한 치료로 부각됨

## 6.6. 가교자료

- 해당없음

## 6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 질환은 '간질성폐질환 연관 폐고혈압 (PH-ILD; WHO 그룹3)의 운동능력 개선'임
- 폐고혈압은 WHO분류에 따라 5개군으로 구분되며, 간질성폐질환에 의한 폐고혈압(PH-ILD)은 폐 간질에 나타나는 염증과 섬유화를 특징으로 하는 약 200 가지의 만성 폐질환을 포함하는 간질성폐질환의 심각한 합병증으로 발생하는 폐고혈압으로 WHO 3군에 해당함. 폐질환에 의한 폐고혈압의 특별한 치료제는 없고, 일차적으로 진료지침에 따라 기저 폐질환에 대한 치료가 적절하게 이루어져야 한다고 권고하고 있음. PH-ILD의 기저 질환인 간질성폐질환은 원인에 따라 항섬유화제, 항염제, 면역억제제 등을 사용하여 치료하고 있음. PH-ILD의 원인 질환이 되는 간질성폐질환(ILD)은 발생원인에 따라 크게 직업성 간질성폐질환(광부 등), 의인성 간질성폐질환(약물 유발성 폐렴 등), 결체조직질환 연관 간질성폐질환, 원인이 불분명한 특발성의 4가지로 분류할 수 있으며, 원인 질환에 따라 사용할 수 있는 치료제는 있으나, 폐고혈압에 직접적으로 작용하는 PH-ILD 치료제는 없음
- 신청 품목은 네뷸라이저를 이용한 흡입액으로, 자사 품목 중 동일 성분의 주사제 품목(레모둘린주사(트레프로스티닐)이 허가되어 있으나 신청 제형은 흡입제로 상이함. 따라서 자료제출의약품에 해당함. 이에 기존 제출된 자료에 기반하여 일부 항목들을 갈음함

- 신청품목의 핵심임상시험인 RIN-PH-201 시험은 2/3상 임상시험으로 흡입 Treprostinil의 유효성과 안전성을 평가하는 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조군 시험으로 투약 16주 후 타이바소를 투여한 환자들의 6MWD의 변화량은 Hodges-Lehmann로 계산한 결과, 21미터였음(p=0.004, 위약군 보정 중앙값). 또한, 16주 시점에 대조군과 타이바소군의 기저치 대비 평균 6분보행거리의 차이는 31.12 m 였으므로 통계적으로 유의한 개선을 나타내었음.
- 안전성과 관련하여, 흡입용 Treprostinil 그룹 152명(93.3%)과 위약 그룹 149명(91.4%)에서 최소 1 이상반응이 나타났음. Treprostinil 흡입군에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 기침(43.6%), 두통(27.6%), 호흡곤란(25.2%), 현기증(18.4%), 오심(15.3%), 피로감(14.1%), 설사(13.5%), 인후통(12.3%), 인두통(11.0%)이었음. 안전성 프로파일은 작용기전에 따라 예상된 바와 유사하였음.
- RIN-PH-201 공개 연장 시험인 RIN-PH-202을 제출함. 안전성 프로파일은 RIN-PH-201의 결과와 유사했으며, 작용기전에 따라 예상된 바와 유사하였음.

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국에 TYVASO(Treprostinil) inhalations solution, for oral inhalation use 품목으로 2021.03.31. PH-ILD(WHO Group 3) 치료제로 적응증 추가됨

## 8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

## [붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

### □ 품목 개요

| 회사명 | (주)안트로젠 | 허가일 | 2024.07.05. |
|---|---|---|---|
| 제품명 | 타이바소흡입액0.6mg/mL(트레프로스티닐) | 위해성관리계획 번호 (버전, 날짜) | |
| 주성분 및 함량 | 1 앰플(2.9 mL) 중 트레프로스티닐 1.74 mg | | |
| 효능·효과 | 간질성폐질환 연관 폐고혈압 (PH-ILD; WHO 그룹3)의 운동능력 개선 | | |

### □ 안전성 검토항목 및 조치계획

| 안전성 검토항목 | 의약품 감시계획 | 위해성 완화 조치방법* |
|---|---|---|
| **1. 중요한 규명된 위해성** | | |
| · 간장애 환자에서의 안전성 | ·일반적인 의약품 감시활동 | ·첨부문서<br>·전문가용 설명자료<br>·환자용 사용설명서 |
| **2. 중요한 잠재적 위해성** | | |
| · CYP2C8 억제제 또는 유도제와의 병용투여 | ·일반적인 의약품 감시활동 | ·첨부문서<br>·전문가용 설명자료<br>·환자용 사용설명서 |
| · 출혈 위험 | ·일반적인 의약품 감시활동 | ·첨부문서<br>·전문가용 설명자료<br>·환자용 사용설명서 |
| · 저혈압 | ·일반적인 의약품 감시활동 | ·첨부문서<br>·전문가용 설명자료<br>·환자용 사용설명서 |
| · 기관지 경련 | ·일반적인 의약품 감시활동 | ·첨부문서<br>·전문가용 설명자료<br>·환자용 사용설명서 |
| · 인후 자극 | ·일반적인 의약품 감시활동 | ·첨부문서<br>·전문가용 설명자료<br>·환자용 사용설명서 |
| **3. 중요한 부족정보** | | |
| · 18세 미만 환자에서의 | ·일반적인 의약품 감시활동 | ·첨부문서 |

| | | |
|---|---|---|
| 안전성 | | ·전문가용 설명자료<br>·환자용 사용설명서 |
| · 임신, 수유 중 영향 | ·일반적인 의약품 감시활동 | ·첨부문서<br>·전문가용 설명자료<br>·환자용 사용설명서 |

* **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)**