의약품 품목허가 보고서

접수일자		2023-03-10	접수번호	20230044833
신청구분		신약		
신 청 인 (회사명)		㈜한독		
제 품 명		도프텔렛정20밀리그램(아바트롬보팍말레산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		아바트롬보팍말레산염(수318-7-ND)		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		필름코팅정/23.6밀리그램(아바트롬보팍으로서 20밀리그램)		
최종 허가 사항	허가일자	2024.11.26.		
	효능·효과	1.2 최종 허가사항 참조		
	용법·용량	1.2 최종 허가사항 참조		
	사용상의 주의사항	1.2 최종 허가사항 참조		
	저장방법 및 사용기간	1.2 최종 허가사항 참조		
	제조원	1.2 최종 허가사항 참조		
	허가조건	1.4 허가조건 참조		
국외 허가현황		7. 외국의 사용현황 참조		
허가부서		의약품허가총괄과	허가담당자	박종숙 주무관, 이근아 사무관, 김영주 과장, 김상봉 국장
심사부서		순환신경계약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 김정현 주무관, 남지연 심사관, 서현옥 연구관, 김소희 과장, 김영림 부장 (품질) 허민회 심사원, 강나루 연구관, 고용석 과장 (RMP) 김보라 심사원, 박선임 사무관, 최희정 과장
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	손혜진 심사관, 조경진 사무관, 김정연 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

1. 시술 예정인 성인 만성 간질환 환자에서 혈소판감소증 치료(5. 일반적 주의 및 13. 전문가를 위한 정보 3)임상시험정보 참조)
2. 이전 치료(예. 코르티코스테로이드 또는 면역글로불린 또는 비장 절제술)에 불충분한 치료 반응을 보인 성인 만성 면역 혈소판 감소증 환자에서 혈소판 감소증 치료

○ 용법·용량

1. 만성 간질환 환자

이 약은 1일 1회 식사와 함께 환자의 혈소판 수에 따라 40mg(2정) 또는 60mg(3정)을 예정된 시술을 받기 10~13일 전에 5일간 복용한다(표 1). 이 약의 마지막 용량을 투여하고 5~8일 후에 예정된 시술을 받아야 한다.

복용을 잊은 경우 기억난 즉시 복용한다. 놓친 용량을 보충하기 위하여 한 번에 2회 용량을 복용해서는 안 된다. 5일간 복용을 모두 마쳐야 한다.

표 1. 시술 예정인 만성 간질환 환자에 대한 투여 용량과 투여 기간

혈소판 수 ($\times 10^9$/L)	1일 1회 투여 용량	투여 기간
40 미만	60mg (3정)	5일
40 이상 ~ 50 미만	40mg (2정)	5일

혈소판 수를 정상으로 만들기 위해 만성 간질환 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다.

모니터링

혈소판 수가 적절히 증가한 것을 확인하기 위하여 이 약으로 치료하기 전과 시술 당일에 혈소판 수를 측정한다.

2. 만성 면역 혈소판 감소증 환자

출혈 위험을 감소시키기 위해 필수적인 혈소판 수(50×10^9/L)에 도달 및 유지를 위한 이 약의 가장 낮은 용량을 투여한다. 혈소판 수 반응에 따라 용량을 조절해야 한다. 혈소판 수를 정상화시키기 위한 목적으로 이 약을 사용해서는 안 된다.

임상시험에서 일반적으로 이 약 투여 1주일 후에 혈소판 수가 증가하였고, 투여 중지 1~2주 내에 혈소판 수가 감소하였다.

초기 용량

이 약을 식사와 함께 1일 1회 20mg(1정) 투여한다(용량 단계 4).

모니터링

이 약 치료 시작 후, 혈소판 수가 50×10^9/L 이상의 안정적 수치가 될 때까지 매주 1회 이상 혈소판 수를 측정한다. 이 약을 매주 1~2회 투여받는 경우에는 치료 첫 주에 혈소판 수를 주 2회 모니터링한다. 치료 기간 중 용량 조절 후에도 매주 2회 혈소판 수를 측정하여야 한다. 치료 첫 주에 혈소판 수가 $400x10^9$/L를 초과할 잠재적 위험이 있으므로 혈소판 증가 증상이나 징후를 주의깊게 모니터링해야 한다.

혈소판 수가 안정화되면 최소 한달에 한번 혈소판 수를 측정한다.

이 약 투여를 중단한 후 최소 4주 동안 매주 혈소판 수를 측정한다.

용량 조절

혈소판 수 측정결과에 따라 용량을 조절한다 (표 2 및 표 3 참고). 하루에 40mg(2정)을 초과하지 않는다.

표 2. 만성 면역 혈소판 감소증 환자에 대한 이 약의 용량 조절

혈소판 수 ($\times10^9$/L)	용량 조절 또는 조치
최소 2주간 이 약 투여 후 50 미만	• 표 3에 따라 용량 한 단계를 증가시킨다. 이 용법 및 이후 용량 조절의 효과를 평가해 보기 위해 2주를 기다린다.
200 초과, 400 이하	• 표 3에 따라 용량 한 단계를 감소시킨다. 이 용법 및 이후 용량 조절의 효과를 평가해 보기 위해 2주를 기다린다.
400 초과	• 이 약 투여를 중지한다. • 혈소판 모니터링 주기를 주 2회로 늘린다. 혈소판 수가 150×10^9/L 미만으로 된 후, 현 투여 중인 용량 단계에서 표 3에 따라 한 단계를 낮추고 치료를 다시 시작한다.
4주간 이 약 40mg을 1일 1회 투여한 후 50 미만	이 약 투여를 중단한다.
2주간 이 약 20mg을 주 1회 투여한 후 400 초과	이 약 투여를 중단한다.

표 3. 만성 면역 혈소판 감소증 환자에서의 적정을 위한 이 약 용량 단계

투여 용량≠	용량 단계
40mg 1일 1회	6
40mg 주 3회 투여 및 같은 주의 남은 4일 동안에는 20mg 투여	5
20mg 1일 1회*	4
20mg 주 3회	3
20mg 주 2회 또는 40 mg 주 1회	2
20mg 주 1회	1
* CYP2C9 및 CYP3A4에 대한 중등도나 강력한 이중 유도제 또는 중등도나 강력한 이중 억제제를 복용하는 환자를 제외하고 모든 환자에 대한 초기 용량 용법.	

≠ 이 약을 하루에 한번 주기보다 길게 복용하는 환자는 매주 일관되게 이 약을 복용해야 한다.
용량 단계 3: 한 주에 3일 연속 복용하지 않는다. (예: 월, 수, 금 복용)
용량 단계 2: 한 주에 2일 연속 복용하지 않는다.. (예: 월, 금 복용)
용량 단계 1: 매주 같은 요일에 복용한다. (예: 매주 월요일 복용)

복용을 잊은 경우 기억난 즉시 복용한다. 놓친 용량을 보충하기 위하여 한 번에 2회 용량을 복용해서는 안 되고 해당하는 용량단계의 투여용량에 따라 다음 용량을 복용한다.

투여 중단

40mg 1일 1회의 최대 용량(용량 단계 6)으로 4주간 투여한 후에 혈소판 수가 50×10^9/L 이상으로 증가하지 않으면 이 약 투여를 중단한다. 20mg 주 1회(용량 단계 1)로 2주간 투여한 후 혈소판 수가 400×10^9/L를 초과하면 이 약 투여를 중단한다.

3. 만성 면역 혈소판 감소증 환자에서 CYP2C9 및 CYP3A4에 대한 중등도 또는 강력한 이중 유도제 또는 억제제와 병용 투여 시

병용약물을 투여 받는 만성 면역 혈소판 감소증 환자에서의 이 약 권장 초기 용량은 표 4에 요약 정리되어 있다.

표 4. 병용약물을 투여받는 만성 면역 혈소판 감소증 환자에 대한 이 약의 초기 용량

병용약물	권장 초기 용량
CYP2C9 및 CYP3A4에 대한 중등도 또는 강력한 이중 억제제 (예: 플루코나졸)	20mg (1정) 주 3회
CYP2C9 및 CYP3A4에 대한 중등도 또는 강력한 이중 유도제 (예: 리팜피신, 엔잘루타마이드)	40mg (2정) 1일 1회

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 혈전성/혈전 색전증 사건

만성 간질환이 있는 환자는 혈전색전성 사건의 위험이 높은 것으로 알려져 있다. 트롬보포이에틴 수용체 작용제를 투여받아 혈소판 수가 200×10^9/L를 초과하는 만성 간질환 환자에서 문맥 혈전증 발생 빈도가 증가하는 것으로 보고되었다(4. 이상반응 참조).

만성 면역 혈소판 감소증 환자에서 혈전색전성 사건(동맥 또는 정맥)은 아바트롬보팍을 투여받은 환자의 7%(9/128명)에서 발생하였다(4. 이상반응 참조).

이 약은 이전에 혈전 색전증 사건이 있었던 환자에 대해 연구되지 않았다.

이 약을 혈전 색전증에 대한 알려진 위험 인자*가 있는 환자에게 투여할 때 혈전증 위험이 증가할 가능성을 고려해야한다.

* 유전적 혈전생성 질환(예, 혈액응고인자 Factor Ⅴ Leiden, 프로트롬빈 20210A, 항 트롬빈 결핍이나 단백질 C 또는 S 결핍 등), 혈전 색전증에 대해 알려진 후천적 위험 인자(항인지질 항체 증후군 등), 고령, 장기간 동안 움직이지 못함, 악성 종양, 피임약 및 호르몬 대체 요법, 수술/외상, 비만, 흡연 등)

이 약을 만성 간질환 또는 만성 면역 혈소판 감소증 환자에게 혈소판 수를 정상화하기 위해 투여해서는 안 된다.

2) 만성 면역 혈소판 감소증 치료 중단 후 혈소판 감소증과 출혈 재발

만성 면역 혈소판 감소증 환자에서 이 약의 치료 중단 시 혈소판 감소증이 재발할 가능성이 있다. 이 약의 투여를 중단한 후 대부분의 환자에서 혈소판 수치가 2주 이내에 베이스라인 수치로 회복되어 출혈 위험이 증가하고 경우에 따라 출혈이 발생할 수 있다. 항응고제 또는 항혈소판제가 있는 상태에서 이 약 치료를 중단하면 출혈 위험이 증가한다.

이 약 치료 중단 시 출혈을 방지하도록 혈소판 수 감소에 대해 환자를 면밀히 모니터링하고 의학적으로 관리해야 한다. 이 약의 치료를 중단하면 현재 치료 지침에 따라 만성 면역 혈소판 감소증 치료를 다시 시작하는 것이 권장된다.

추가적인 의학적 관리에는 항응고제 및/또는 항혈소판 요법 중단, 항응고 역전 또는 혈소판 보충이 포함될 수 있다.

3) 골수 레티큘린의 증가

골수 레티큘린의 증가는 트롬보포이에틴 수용체 자극의 결과로 생각되며 이것으로 인하여 골수에서 거핵세포의 수가 증가하고 결과적으로 사이토카인이 유리될 수 있다. 레티큘린의 증가는 말초 혈액 세포의 형태학적 변화로 추측할 수 있으며 골수 생검을 통해 발견할 수 있다. 따라서, 이 약 치료 이전 및 도중에 말초 혈액 도말 및 전체 혈액 수를 사용한 세포형태학적 이상소견을 검사할 것을 권고한다.

환자에게 효과가 관찰되지 않고 도말 표본에서 비정상적 말초 혈액이 관찰된 경우, 이 약의 투여를 중단하고, 신체 검사를 실시하고, 레티큘린에 적절한 염색법을 사용한 골수 생검을 고려해야 한다. 가능하다면, 이전 골수 생검과의 비교를 실시하여야 한다. 유효성이 유지되고 도말 표본에서 비정상 말초 혈액이 관찰된 경우, 의사는 골수 생검의 고려를 포함하는 적절한 임상적 판단을 해야 하며 이 약과 다른 만성 면역 혈소판 감소증 치료법의 위해성 및 유익성을 재평가하여야 한다.

4) 존재하는 골수 형성 이상 증후군(MDS)의 진행

골수 형성 이상 증후군으로 인한 혈소판 감소증 치료에 대한 이 약의 유효성과 안전성은 확립

되지 않았다. 골수 형성 이상 증후군으로 인한 혈소판 감소증 치료에 이 약을 투여하지 않는다.

트롬보포이에틴 수용체 작용제가 골수 형성 이상 증후군(MDS)과 같은 기존에 존재하는 혈액암의 진행을 자극할 수 있다는 이론적인 우려가 있다. 트롬보포이에틴 수용체 작용제는 혈소판 생성 전구 세포의 확장, 분화 및 혈소판 생성을 유도하는 성장 인자이다. 트롬보포이에틴 수용체는 골수 계통 세포의 표면에 현저하게 발현되어 있다.

성인 및 노인 환자에서 만성 면역 혈소판 감소증은 혈소판 감소증을 동반하는 다른 질환이나, 약물을 배제함으로써 진단되어야 하며, 특히 골수 형성 이상 증후군이 배제되어야 한다. 특히 60세 이상의 환자에서 전신적인 증상 또는 말초 모세포 증가와 같은 비정상적인 징후가 있는 경우, 질환의 진행 및 치료 과정 동안 골수 흡인 및 생검을 고려해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency), 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

중증 간장애 환자(Child-Pugh 분류 C(투여 경험이 제한적임), MELD 점수 > 24(투여 경험이 없음))

4. 이상반응

안전성 프로파일의 요약

1) 시술 예정인 만성 간질환 환자의 혈소판 감소증

이 약의 안전성은 혈소판 감소증이 있는 만성 간질환 환자 430명이 포함된 2건 (ADAPT-1와 ADAPT-2)의 다국가, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 3상 시험에서 평가되었으며, 이 약(n=274) 또는 위약(n=156) 투여 후 1회 안전성을 평가하였다.

2) 만성 면역 혈소판 감소증

이 약의 안전성은 만성 면역 혈소판 감소증 환자 161명이 포함된 3건의 대조시험과 1건의 비대조 시험에서 평가되었다. 128명의 환자가 29주(중앙값) 동안 이 약에 노출되었다.

약물이상반응 목록

약물이상반응은 MedDRA 기관계 대분류에 따라 분류하였으며, 빈도는 다음과 같이 정의하였다: 매우 흔하게(≥1/10); 흔하게(≥1/100 - <1/10); 흔하지 않게(≥1/1,000 - <1/100); 드물게(≥1/10,000 - <1/1,000); 매우 드물게(<1/10,000); 빈도불명

표 1. 시술 예정인 만성 간질환 환자에서 발생한 약물이상반응

기관계대분류	흔하게	흔하지 않게	빈도불명
혈액 및 림프계 장애		빈혈	
면역계 장애			과민성
혈관 장애		간문맥 혈전증	
근골격 및 결합 조직 장애		골 통증, 근육통	
전신 장애 및 투여 부위 병태	피로	발열	

* MedDRA 19.1 버전 기준

표 2. 만성 면역 혈소판 감소증 환자에서 발생한 약물이상반응

기관계대분류	빈도	약물이상반응
감염 및 기생충 감염	흔하지 않게	종기, 패혈성 혈전 정맥염, 상기도 감염
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	흔하지 않게	골수 섬유증
혈액 및 림프계 장애	흔하게	혈소판 감소증, 빈혈, 비장 비대
	흔하지 않게	백혈구증
면역계 장애	빈도 불명	과민성
대사 및 영양 장애	흔하게	고지혈증, 식욕 감소
	흔하지 않게	탈수, 고중성지방혈증, 식욕 증가, 철 결핍
정신 장애	흔하지 않게	기분 요동
신경계 장애	빈도 불명	두통
	흔하게	어지러움, 머리 불편, 편두통, 지각 이상
	흔하지 않게	뇌혈관 사고, 인지 장애, 미각 이상, 감각 저하, 감각 장애, 일과성 허혈 발작
눈 장애	흔하지 않게	눈의 이상 감각, 눈 자극, 눈 소양증, 눈 종창, 눈물 분비 증가, 안 불편감, 광선 공포증, 망막 동맥 폐색, 시야 흐림, 시각 장애
귀 및 미로 장애	흔하지 않게	귀 통증, 청각 과민증
심장 장애	흔하지 않게	심근 경색
혈관 장애	흔하게	고혈압
	흔하지 않게	심부 정맥 혈전증, 경정맥 혈전증, 혈관 수축
호흡기, 흉관 및 종격 장애	흔하게	비출혈, 호흡 곤란
	흔하지 않게	객혈, 코 막힘, 폐 색전증
위장관 장애	흔하게	오심, 설사, 구토, 상복부 통증, 고창
	흔하지 않게	복부 불편감, 복부 팽창, 하복부 통증, 항문 직장 정맥류, 변비, 트림, 위 식도 역류 질환, 설통, 치핵, 구강 지각 이상, 혀 종창, 혀 장애
간담도 장애	흔하지 않게	간문맥 혈전증
피부 및 피하 조직 장애	흔하게	발진, 여드름, 점상 출혈, 소양증
	흔하지 않게	탈모, 건성 피부, 반상 출혈, 다한증, 색소 침착 장애,

기관계대분류	빈도	약물이상반응
		소양성 발진, 피부 출혈, 피부 자극
근골격 및 결합 조직 장애	흔하게	관절통, 등허리 통증, 사지 통증, 근육통, 근골격 통증
	흔하지 않게	관절 병증, 사지 불편감, 근육 연축, 근육 쇠약, 근골격성 흉부 통증
신장 및 요로 장애	흔하지 않게	혈뇨
생식계 및 유방 장애	흔하지 않게	월경 과다, 유두 통증
전신 장애 및 투여 부위 병태	매우 흔하게	피로
	흔하게	무력증
	흔하지 않게	흉부 불편감, 배고픔, 통증, 말초 종창
임상 검사	흔하게	혈당 증가, 혈소판 수 증가, 혈당 감소, 혈액 중성 지방 증가, 혈액 젖산 탈수소 효소 증가, 혈소판 수 감소, 알라닌 아미노 전이 효소 증가, 혈액 가스트린 증가
	흔하지 않게	아스파르트산 아미노 전이 효소 증가, 혈압 증가, 심박수 불규칙, 간 효소 증가

* MedDRA 19.1 버전 기준

특정 약물이상반응

혈전성/혈전 색전증 사건

시술 예정인 혈소판 감소증이 있는 만성 간질환 환자를 대상으로 한 ADAPT-1 및 ADAPT-2 임상시험에서, 이 약 치료가 끝난 후 14일째에 이 약 투여군 1명(n = 1/274)에서 문맥 혈전증이 발생하였다. 이 약물이상반응은 심각하지 않은 것으로 평가되었다.

만성 면역 혈소판 감소증 환자 대상 4건의 임상시험에서 혈전 색전증은 7%(9/128)에서 발생하였다. 1명 이상의 개별 환자에서 발생한 혈전 색전증 사건은 뇌혈관 사고로 1.6%(2/128)에서 발생하였다.

만성 면역 혈소판 감소증 환자의 치료 중단 후 혈소판감소증

만성 면역 혈소판 감소증 환자 대상 4건의 임상시험에서 이 약으로 치료한 환자의 8.6%(11/128)에서 치료 중단 후 혈소판 수가 일시적으로 베이스라인보다 낮은 수준으로 감소하였다.

과민 반응

소양증, 발진, 얼굴 종창, 혀 종창을 포함한 과민 반응.

5. 일반적 주의

1) 시술 예정인 만성 간질환 환자에서의 사용

이 약의 치료목적은 혈소판 수를 증가시키는 것이다. 개복술, 개흉술, 개심술, 개두술 또는 장기의 절제와 같은 주요 수술에서 이 약의 유효성 및 안전성은 확립되지 않았다.

2) 시술 예정인 만성 간질환 환자에서의 재투여

이전에 이 약에 노출된 환자에게 재투여하는 것에 대한 정보는 제한적이다.

3) 인터페론 제제와 병용투여
인터페론 제제는 혈소판 수를 감소시키는 것으로 알려져 있다. 따라서 이 약을 인터페론 제제와 병용투여하는 경우 이 점을 고려해야 한다.

4) 만성 면역 혈소판 감소증 환자가 인간 면역 결핍 바이러스(HIV), C형 간염 바이러스(HCV)를 보유한 경우, 전신 홍반성 루프스, 급성 간염, 활성 만성 간염, 간경화, 림프 세포 증식성 질환, 골수 증식성 질환, 백혈병, 골수 형성 이상 증후군(MDS), 동시에 발생한 악성 질환, 중대한 심혈관 질환(예: III/IV 등급의 울혈성 심부전, 심방세동, 관상동맥 우회술/스텐트 배치 등)을 동반하는 경우에서 이 약의 유효성 및 안전성은 확립되지 않았다.

5) 이 약의 운전 및 기계 사용 능력에 대한 영향은 없거나 무시할 만한 것으로 나타났다.

6. 상호작용

1) P-gp 억제제
이 약과 P-gp 억제제를 함께 투여했을 때 임상적으로 유의한 상호작용은 관찰되지 않았으므로, 용량 조절은 권장되지 않는다(13. 전문가를 위한 정보 참조).

2) CYP3A4/5 및 CYP2C9 억제제
이 약을 중등도 또는 강력한 CYP3A4/5 및 CYP2C9 이중 억제제(예: 플루코나졸)와 함께 투여했을 때 이 약의 노출이 증가하였다(13. 전문가를 위한 정보 참조). 이 약을 중등도 또는 강력한 CYP2C9 억제제와 함께 투여했을 때 이 약의 노출 증가가 예상된다.

만성 간질환 환자
만성 간질환 환자에서 이 약의 치료기간은 5일이므로, 이 약의 노출 증가가 혈소판 수에 미치는 영향은 임상적으로 중요하지 않을 것으로 예상되며 용량 조절은 권장되지 않는다. 그러나 시술 당일 예상치 못하게 환자의 혈소판 수치가 증가하는지 평가하여야 한다.

만성 면역 혈소판 감소증
이 약을 중등도 또는 강력한 CYP3A4/5 및 CYP2C9 이중 억제제와 병용 투여 시 이 약의 초회 용량을 감량한다(용법용량 3 참조). 이 약을 중등도 또는 강력한 CYP2C9 억제제와 병용 투여 시 이 약의 초회 용량 감량을 고려한다. 이 약을 투여받는 중 중등도 또는 강력한 CYP3A4/5 및 CYP2C9 이중 억제제나 중등도 또는 강력한 CYP2C9 억제제 투여를 시작하는 경우, 혈소판 수를 모니터링하고, 필요에 따라 이 약의 용량을 조절한다(용법용량 참조).

3) CYP3A4/5 및 CYP2C9 유도제
이 약을 중등도 또는 강력한 CYP3A4/5 및 CYP2C9 이중 유도제(예: 리팜핀, 엔잘루타마이드)와 함께 투여했을 때 이 약의 노출이 감소하였으며(13. 전문가를 위한 정보 참조), 혈소판 수 감소에 영향을 미칠 수 있다. 이 약을 중등도 또는 강력한 CYP2C9 유도제와 함께 투여했을 때 이 약의 노출 감소가 예상된다.

만성 간질환 환자
만성 간질환 환자에서 이 약의 치료기간은 5일이므로, 이 약의 노출 증가가 혈소판 수에 미치는 영향은 임상적으로 중요하지 않을 것으로 예상되며 용량 조절은 권장되지 않는다.

만성 면역 혈소판 감소증
이 약을 중등도 또는 강력한 CYP3A4/5 및 CYP2C9 이중 유도제와 병용 투여 시 이 약의 초회 용량을 증량한다(용법용량 3 참조). 이 약을 중등도 또는 강력한 CYP2C9 유도제와 병용 투여 시 이 약의 초회 용량 증량을 고려한다. 이 약을 투여받는 중 중등도 또는 강력한 CYP3A4/5 및 CYP2C9 이중 유도제나 중등도 또는 강력한 CYP2C9 유도제 투여를 시작하는 경우, 혈소판 수를 모니터링하고, 필요에 따라 이 약의 용량을 조절한다(용법용량 참조).

4) 만성 면역 혈소판 감소증 치료를 위한 약물
임상시험에서 이 약과 함께 투여한 약물은 코르티코스테로이드, 다나졸, 답손, 면역글로불린 주사이다. 만성 면역 혈소판 감소증 치료를 위해 이 약과 다른 약물을 함께 투여하는 경우 혈소판 수 범위가 권장 범위에서 벗어나지 않도록 혈소판 수를 모니터링 해야한다.

7. 임부, 수유부, 가임여성 및 남성의 생식 가능성에 대한 투여

1) 임부
이 약을 임부에게 사용한 자료는 없다. 이 약의 생식발생독성에 대한 동물실험자료는 불충분하다(13. 전문가를 위한 정보 참조). 임부, 가임 여성에게 이 약을 투여하지 않는 것이 권장된다.

2) 수유부
사람에서 이 약이 모유를 통해 배출되는지 여부, 모유를 수유 받은 소아 및 모유 생산에 미치는 영향은 확인되지 않았다. 이 약 또는 이 약의 대사물이 모유를 통해 배출되는 지 여부는 확인되지 않았다. 랫드를 대상으로 한 동물 실험에서는 이 약이 랫드의 유즙으로 배출되었다(13. 전문가를 위한 정보 참조). 수유 받은 소아에 대한 위험을 배제할 수 없으므로, 수유 혹은 이 약의 투여 중단 여부는 수유의 혜택과 이 약 치료의 혜택을 고려하여 결정해야 한다.

3) 수태능
이 약이 인간의 생식능력에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 랫드를 대상으로 한 동물실험에서 생식능력에 대한 영향은 관찰되지 않았다(13. 전문가를 위한 정보 참조).

8. 소아에 대한 투여

18세 미만의 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았으며, 소아 환자들을 대상으로 한 자료가 확보되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

65세 이상의 고령자에서 이 약의 용량 조절이 필요하지 않다.

10. 신장애 환자에 대한 투여

경증, 중등증 신장애 환자에서 용량 조절이 필요하지 않다. 이 약은 중증 신장애 환자에 대해 연구되지 않았다.

11. 간장애 환자에 대한 투여

이 약은 경증(Child-Pugh 분류 A), 중등증(Child-Pugh 분류 B) 간장애 환자에서 용량 조절이 필요하지 않다.

중증 간장애 환자(Child-Pugh 분류 C, MELD 점수 > 24)에 대한 이 약의 안전성과 유효성은

확립되지 않았다. 이 약 치료의 혜택이 예상되는 위험보다 큰 경우에 중증 간장애 환자에게 이 약을 투여한다(13. 전문가를 위한 정보 참조).

이 약을 중증 간장애 환자에게 투여하는 경우 간 기능 검사, 응고 상태 평가에 사용되는 검사, 필요 시 문맥 혈관계 조영을 통해 간성 뇌 병증, 복수, 혈전 또는 출혈 경향의 악화 또는 새로운 발병에 대한 초기 징후를 면밀히 모니터링한다.

이 약은 투여받은 Child-Pugh 분류 C 간장애 환자의 시술 당일 혈소판 수가 예기치 않게 높게 증가하였는지 평가한다.

12. 과량투여시의 처치

이 약의 과다 복용에 대한 특정한 해독제는 없다. 과다 복용이 발생하거나 의심되는 경우, 이 약은 용량 의존적으로 혈소판 수를 증가시키기 때문에 이 약의 투여를 중지하고 혈소판 수를 면밀히 모니터링한다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 작용기전

이 약은 경구로 투여하는 소분자 트롬보포이에틴(TPO) 수용체 작용제로, 골수 전구 세포에서 거대핵세포의 증식과 분화를 자극하여 혈소판 생성을 증가시킨다. 이 약은 TPO 수용체에 결합 시 TPO와 경쟁하지 않고 TPO의 혈소판 생성에 부가 효과를 나타낸다.

2) 약동학적 정보

(1) 흡수

이 약 경구 투여 시 짧은 lag time(0.5~0.75시간)이 나타나며, 투여 후 6~8시간에 최대 노출이 나타났다. 이 약을 건강한 성인에게 반복 투여 시 5일차에 정상 상태에 도달하였다.

건강한 성인 대상 공개, 무작위 배정, 교차, 반복투여하여 고지방 또는 저지방식이가 이 약의 생체이용률과 약동학적 변동성에 미치는 영향을 평가하였다. 식사의 종류(고지방 또는 저지방)가 이 약의 Cmax와 AUC에 미치는 임상적인 영향은 없었으나, 이 약을 식사와 함께 투여하는 경우 시험자 간 및 시험자 내 Cmax와 AUC의 변동성이 약 50% 감소하였다. 따라서 이 약은 식사와 함께 투여한다.

(2) 분포

In vitro 연구에서 이 약의 혈장 단백결합률은 매우 높았다(> 96%).

이 약의 겉보기 분포 용적은 혈소판감소증이 있는 만성 간장애 환자에서 약 180L, 만성 면역 혈소판 감소증 환자에서 약 235L였다.

(3) 대사

이 약은 주로 CYP2C9와 CYP3A4/5에 의해 대사된다.

이 약은 P-당단백질(P-gp) 매개 수송의 기질이지만, 이 약과 강력한 P-gp 억제제를 함께 투여했을 때 혈소판 수에 영향이 있는 임상적으로 유의한 상호작용은 관찰되지 않았다.

in vitro 연구에 따르면 다른 수송 단백질 (OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3)은 이 약의 대사에 임상적으로 유의미한 영향을 주지 않을 것으로 예상된다.

표 3. 약물 상호작용: 병용투여 약물 존재 시 이 약의 약동학의 변화

병용투여한 약물*	기하평균비 이 약 단독투여 대비 병용투여 시 PK (90% CI) [No Effect=1.00]	
	AUC0-inf	Cmax
강력한 CYP3A 억제제		
이트라코나졸	1.37 (1.10, 1.72)	1.07 (0.86, 1.35)
중등도 CYP3A 및 CYP2C9 억제제		
플루코나졸	2.16 (1.71, 2.72)	1.17 (0.96, 1.42)
중등도 CYP2C9 및 강력한 CYP3A 유도제		
리팜핀	0.57 (0.47, 0.62)	1.04 (0.88, 1.23)
P-gp 억제제		
사이클로스포린	0.83 (0.65, 1.04)	0.66 (0.54, 0.82)
P-gp 및 중등도 CYP3A 억제제		
베라파밀	1.61 (1.21, 2.15)	1.26 (0.96, 1.66)

* 사이클로스포린은 단회투여, 이외 모두 항정상태에서 투여

시험관 내(In vitro) 약물상호작용 평가
CYP 효소: 이 약은 CYP1A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 또는 CYP3A를 억제하지 않고, CYP1A, CYP2B6, CYP2C 또는 CYP3A를 유도하지 않으며, CYP2C8 및 CYP2C9를 약하게 유도한다.
이 약은 유기 음이온 수송체(OAT)1, OAT3과 유방암 내성 단백질(BCRP), 유기 음이온 수송체 폴리펩티드(OATP)1B3를 억제한다.
이 약은 유기 음이온 수송체 폴리펩티드 (OATP)1B1과 유기 양이온 수송체 (OCT)2에서 약한 억제를 나타내었다.
이 약은 P-당단백질(P-gp) 매개 수송(표 3 참고)의 기질이다.
이 약은 OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT2, OAT1 또는 OAT3의 기질이 아니다.

(4) 배설
이 약의 주요 배설 경로는 대변이다. 건강한 남성에게 14-C 아바트롬보팍 20mg을 단회 투여 시 88%가 대변으로, 6%가 소변으로 배설되었다.
대변으로 배설된 88%의 대부분은 모체(34%)와 4-히드록시 대사물(44%)로 확인되었다. 혈장에서 이 약의 대사물은 검출되지 않았다.
이 약의 평균 혈장 제거 반감기(%CV)는 약 19시간(19%)이며, 평균 청소율(%CV)은 약 6.9L/hr(29%)로 추정된다.

3) 임상시험 정보
(1) 시술 예정인 만성 간질환 환자에서의 혈소판 감소증
이 약의 유효성을 혈소판 수치가 < $50x10^9$/L이며 시술 예정인 만성 간질환 환자를 대상으로 한 동일하게 설계된 2건 (ADAPT-1와 ADAPT-2)의 다국가, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대

조 3상 시험에서 평가하였다.

각 임상시험에서 시험대상자는 베이스라인 혈소판 수에 따라 낮은 베이스라인 혈소판 수 코호트(< $40x10^9$/L) 또는 높은 베이스라인 혈소판 수 코호트(≥ 40, < $50x10^9$/L) 군에 배정되었다. 시험대상자는 이 약 투여군 또는 위약군에 2:1로 무작위 배정되었다.

낮은 베이스라인 혈소판 수 코호트(< $40x10^9$/L) 대상자는 5일 동안 1일 1회 이 약 60mg(3정) 또는 이에 해당하는 위약을, 높은 베이스라인 혈소판 수 코호트(≥ 40, < $50x10^9$/L) 대상자는 5일 동안 1일 1회 이 약 40mg(2정) 또는 이에 해당하는 위약을 투여받았다.

등록된 대상자는 마지막 치료 용량을 투여한 후 5~8일에 시술이 예정되어 있었다. 시술의 종류는 출혈 위험이 낮은 시술이 60.8%(내시경 검사, 결장 내시경 검사 등), 출혈 위험이 중간인 시술이 17.2%(간 생검, 간세포암(HCC)을 위한 화학 색전술 등), 출혈 위험이 높은 시술이 22.1%(치과 시술, 고주파 절제 등)였다.

낮은 베이스라인 혈소판 수 코호트와 높은 베이스라인 혈소판 수 코호트 간 인구통계학적 특성은 유사하였고, 남성이 66%, 여성이 35%였으며, 백인이 61%, 아시아인이 34%, 흑인이 3%였다. 연령 중앙값은 58세였고, 65세 이상이 24.8%, 75세 이상이 4.6%였으며, 85세 이상은 1명(0.2%)이었다. MELD 점수 10점 미만이 37.5%, 10점~14점이 46.3%, 14점 초과~24점 미만이 16.2%였으며, CTP 분류 A가 56.4%, 분류 B가 38.1%, 분류 C가 5.6%였다.

ADAPT-1 시험에는 총 231명이 무작위 배정되었으며, 이 약 투여군에 149명, 위약군에 82명 배정되었다. 낮은 베이스라인 혈소판 수 코호트의 베이스라인 혈소판 수는 이 약 투여군에서 $31.1x10^9$/L, 위약군에서 $30.7x10^9$/L이었다. 높은 베이스라인 혈소판 수 코호트의 베이스라인 혈소판 수는 이 약 투여군에서 $44.3x10^9$/L, 위약군에서 $44.9x10^9$/L이었다.

ADAPT-2 시험에는 총 204명이 무작위 배정되었으며, 이 약 투여군에 128명, 위약군에 76명 배정되었다. 낮은 베이스라인 혈소판 수 코호트의 베이스라인 혈소판 수는 이 약 투여군에서 $32.7x10^9$/L , 위약군에서 $32.5x10^9$/L이었다. 높은 베이스라인 혈소판 수 코호트의 베이스라인 혈소판 수는 이 약 투여군에서 $44.3x10^9$/L, 위약군에서 $44.5x10^9$/L이었다.

일차 평가변수는 무작위 배정 후부터 시술 후 최대 7일까지 출혈에 대한 혈소판 수혈 또는 구제요법을 필요로 하지 않은 시험대상자의 비율이었으며, 결과는 다음 표 4와 같다.

표 4. 베이스라인 코호트 및 투여군 별 출혈에 대한 혈소판 수혈 또는 구제요법을 필요로 하지 않은 시험대상자의 비율 (ADAPT-1, ADAPT-2)

낮은 베이스라인 혈소판 수 코호트(< $40x10^9$/L)				
분류	ADAPT-1		ADAPT-2	
	위약군 (n=48)	아바트롬보팍 60mg군 (n=90)	위약군 (n=43)	아바트롬보팍 40mg군 (n=70)
출혈에 대한 혈소판 수혈 또는 구제요법을 필요로 하지 않은 시험대상자의 비율				
반응자	23%	66%	35%	69%
95% CI[a]	(11,35)	(56,75)	(21,49)	(58,79)
P값b	< 0.0001		0.0006	
시술 당일 혈소판 수 $50x10^9$/L 이상을 달성한 시험대상자의 비율				
반응자	4%	69%	7%	67%
95% CI[a]	(0,10)	(59,79)	(0,15)	(56,78)
P값[b]	< 0.0001		< 0.0001	
베이스라인 대비 시술 당일 혈소판 수 변화량				
평균(SD) $x10^9$/L	0.8 (6.4)	32.0 (25.5)	3.0 (10.0)	31.3 (24.1)
중앙값 $x10^9$/L	0.5	28.3	0.5	28.0
P값[c]	< 0.0001		< 0.0001	

높은 베이스라인 혈소판 수 코호트(≥ 40, < $50x10^9$/L)				
분류	ADAPT-1		ADAPT-2	
	위약군 (n=34)	아바트롬보팍 60mg군 (n=59)	위약군 (n=33)	아바트롬보팍 40mg군 (n=58)
출혈에 대한 혈소판 수혈 또는 구제요법을 필요로 하지 않은 시험대상자의 비율				
반응자	38%	88%	33%	88%
95% CI[a]	(22,55)	(80,96)	(17,49)	(80,96)
P값[b]	< 0.0001		< 0.0001	
시술 당일 혈소판 수 50x1099/L 이상을 달성한 시험대상자의 비율				
반응자	21%	88%	39%	93%
95% CI[a]	(7,34)	(80,96)	(23,56)	(87,100)
P값[b]	< 0.0001		< 0.0001	
베이스라인 대비 시술 당일 혈소판 수 변화량				
평균(SD) $x10^9$/L	1.0 (9.3)	37.1 (27.4)	5.9 (14.9)	44.9 (33.0)
중앙값 $x10^9$/L	0.0	33.0	3.3	41.3
P값[c]	< 0.0001		< 0.0001	

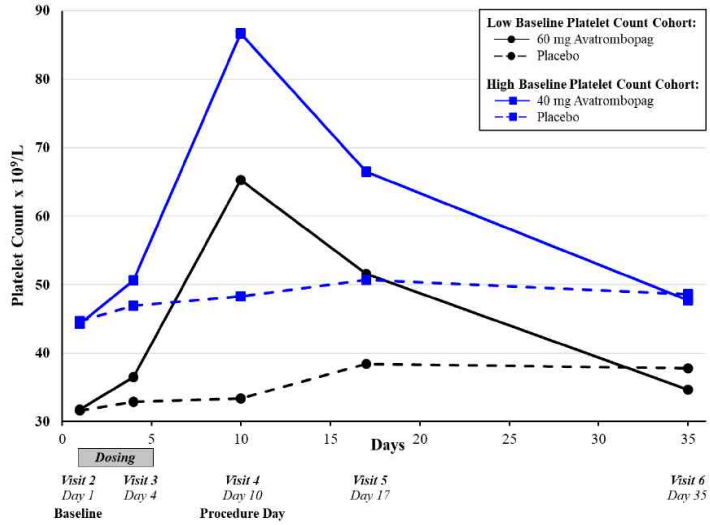
a 정규근사에 기반한 양측 95% 신뢰구간

b Cochran-Mantel-Haenszel Test.

c Wilcoxon Rank Sum Test

이 약 투여군 모두에서 투여 후 4일째부터 시간에 따라 혈소판 수가 증가하였으며, 10~13일째 최고로 증가한 후 35일째에 베이스라인 값에 가깝게 돌아왔다(그림 1). 17일째(방문 5) 평균 혈소판 수는 50×10^9/L 이상이었다.

그림 1 베이스라인 코호트 및 투여군 별 평균 혈소판 수(±SD)(ADAPT-1 및 ADAPT-2 통합분석)



임상 3상(통합분석) 하위군 분석 결과 무작위 배정 후부터 시술 후 최대 7일까지 출혈에 대한 혈소판 수혈 또는 구제요법을 필요로 하지 않은 시험대상자의 비율은 다양한 하위군에서 유사하였다.

(2) 만성 면역 혈소판 감소증 환자
이 약의 유효성을 만성 면역 혈소판 감소증 환자를 대상으로 한 다기관, 무작위 배정, 이중맹검, 위약 대조 3상 시험에서 평가하였다(302).

시험대상자는 이전에 만성 면역 혈소판 감소증 치료를 1회 이상 받은 경험이 있으며, 스크리닝 및 베이스라인 평균 혈소판 수가 $30x10^9/L$ 미만이었다.

시험대상자는 비장 절제 유무, 베이스라인 혈소판 수($\leq$ 15 또는 > $15x10^9/L$), 만성 면역 혈소판 감소증 병용 치료제의 종류에 따라 층화되었고, 무작위 배정(2:1)되어 이 약 또는 위약을 6개월 동안 투여받았다.

시험대상자는 1일 1회 20mg 초기 용량을 투여받았으며 이후 혈소판 수 측정 결과에 따라 용량을 조절하였다.

또한, 시험대상자는 만성 면역 혈소판 감소증 병용 약물을 줄이고, 표준 치료요법에 따라 구제요법을 받을 수 있었다. 전체 환자의 절반 이상이 이전에 3회 이상의 만성 면역 혈소판 감소증 치료를 받았으며, 위약군의 29%, 이 약 투여군의 34%가 비장절제술을 받았다.

49명의 시험대상자가 무작위 배정되었고, 이 약 투여군에 32명, 위약군에 17명 배정되었다. 두 군간 베이스라인 혈소판 수 평균(SD)은 유사하였다(각각 $14.1(8.6)\times10^9/L$, $12.7(7.8)\times10^9/L$). 여성이 63%였으며, 코카시아인이 94%, 아시아인이 4%, 흑인이 2%였다. 연령의 중앙값은 44세였고, 65세 이상이 8.2%였으며, 75세 이상은 포함되지 않았다. 노출기간의 중앙값은 이 약 투여군은 26주, 위약군은 6주였다.

일차 유효성 평가변수는 6개월 동안 구제요법 없이 혈소판 수 $50x10^9/L$ 이상인 누적 주수였다. 구제요법 없이 혈소판 수 50 x $10^9/L$ 이상인 기간은 이 약 투여군(중앙값 12.4주[0, 25])

이 위약군(0주[0, 2])보다 길었다($p < 0.0001$)(표 5).

표 5. 혈소판 반응의 누적 주수(302)

일차 유효성 평가변수	아바트롬보팍 투여군 (n=32)	위약군 (n=17)
6개월 동안 구제요법 없이 혈소판 수 $50x10^9/L$ 이상인 누적 주수		
평균(SD)	12.0 (8.75)	0.1 (0.49)
중앙값	12.4	0.0
최소값, 최대값	0, 25	0, 2
P값 (Wilcoxon Rank Sum Test)	$p < 0.0001$	

8일째 혈소판 수가 $\geq 50\times10^9/L$ 이상인 시험대상자의 비율은 이 약 투여군이 66%(21/32명)로 위약군 0.0%(0/17명) 보다 높았다(95% CI (47, 86), $p < 0.0001$).

베이스라인에서 만성 면역 혈소판 감소증 약물을 투여받은 시험대상자는 거의 없었으나, 위약군(0.0%, 0/7명) 대비 이 약 투여군(33%, 5/15명)에서 만성 면역 혈소판 감소증 치료 약물 사용이 감소하였다)95% CI (12, 62), $p = 0.1348$)

4) 비임상시험 정보

이 약은 TPO 수용체 특이성으로 인해 마우스, 랫드, 원숭이, 개에서 혈소판 생성을 자극하지 않는다. 따라서 사람에서 이 약의 혈소판 수 증가와 관련된 잠재적 이상사례를 동물실험에서 충분히 평가하지 못했다.

(1) 발암성 및 변이원성

마우스와 랫드를 대상으로 한 2년 발암성 시험에서 이 약 고용량(160mg/kg) 투여 시 위에서 신경 내분비 세포 (장크롬화 유사세포, ECL 세포) 위 종양(유암종)이 발생하였다. 위 종양(유암종)은 독성 연구에서 관찰된 장기간의 고가스트린혈증 때문일 가능성이 있는 것으로 여겨졌다. 설치류에서 나타나는 고가스트린혈증 관련 위 종양(유암종)은 일반적으로 위험도나 사람과의 관련성이 낮은 것으로 간주된다.

박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험(Ames)에서 돌연변이를 유발하지 않았으며, 사람 림프구 염색체이상시험이나 랫드 골수 소핵시험에서 염색체 이상을 유발하지 않았다.

(2) 반복투여독성

마우스, 랫드, 시노몰구스 원숭이를 대상으로 한 4주 이상의 반복투여독성시험에서 치료 관련 위 병변이 관찰되었다. 이 동물 종에서 이 약은 선위의 위 바닥 점막의 조직병리학적 변화와 관련이 있었으며, 성숙한 벽세포의 감소와 샘 상피의 변성을 특징으로 한다. 이 효과는 염증 반응이나 미란/궤양 형성의 증거와 관련이 없었다. 위 병변의 중등도는 이 약의 투여량과 투여기간에 의존적이었으며, 회복기간동안 가역적으로 회복되는 경향을 나타냈다. 동물 종 전체에서 위 병변이 발생하지 않는 용량에서의 노출(AUC)는 만성 간질환 환자의 최대 인체 권장 용량(MRHD)에서의 노출보다 3~33배 높았다.

(3) 생식 발생 독성

이 약은 만성 간질환 환자의 최대 권장 용량인 60mg 1일 1회 투여 시 관찰된 AUC의 22배

로 노출된 수컷 랫드와 114배로 노출된 암컷 랫드에서 수태능 또는 초기 배아 발달에 영향을 미치지 않았다.

배태자 발생시험에서 기관 형성기간 동안 랫드에 100, 300, 1000mg/kg/일 용량으로, 토끼에 100, 300, 600mg/kg/일 용량으로 이 약을 경구투여하였다. 만성 간질환 환자의 최대 권장 용량 60mg 1일 1회 투여 시 관찰되는 AUC 기준 190배에 해당하는 1000mg/kg/일의 용량을 투여한 랫드에서 태자 체중의 최소 감소가 관찰되었다. 모든 용량의 토끼에서 자연 유산이 관찰되었으며 이는 300 및 600mg/kg/일에서 관찰된 체중 및 사료섭취 감소와 관련이 있었다. 토끼 시험의 최저 용량 100mg/kg/일에서의 노출은 만성 간질환 환자의 최대 권장 용량인 60 mg 1일 1회 투여 시 AUC의 10배였다.

이 약을 최대 100mg/kg/일(만성 간질환 환자의 최대 권장 용량 60mg 1일 1회 투여 시 관찰되는 AUC 기준 53배)까지 투여 받은 랫드나 최대 600mg/kg (만성 간질환 환자의 최대 권장 용량 60mg 1일 1회 투여 시 관찰되는 AUC 기준 35배)까지 투여 받은 토끼에서 배-태자에 대한 영향은 없었다.

랫드를 대상으로 한 출생 전후 발생 및 모체기능시험에서 이 약은 기관형성기와 수유기 모두에 5~600mg/kg/일 범위의 용량으로 투여되었다. 100, 300, 600 mg/kg/일의 용량은 모체 독성을 유발하여 모든 출생자 사망 사례 발생, 출생자 체중 감소, 출생자 사망률 증가까지 초래하며 출생자 사망의 대부분은 출생 후 14-21일 사이에 발생하였다. 명확한 모체 독성을 나타내지 않은 50 mg/kg/일 용량에서 이 약은 출생 후 4일부터 21일까지 출생자 사망률을 증가시켰고 사망은 출생 후 25일까지 계속되었다. 50mg/kg/일 용량은 또한 출생자의 체중을 감소시켜 성적 성숙을 지연시켰다. 출생자의 행동 또는 생식기능에는 영향을 미치지 않았다. 50mg/kg/일 용량을 투여했을때, 모체 노출은 만성 간질환 환자의 최대 권장 용량인 60mg 1일 1회 투여 시 관찰된 AUC의 43배였고 출생자 노출은 3배였다.

수유 중인 랫드에게 이 약을 경구투여하였을 때 모유에 존재하였으며, 모체 혈장 대비 유즙의 방사능 AUC 비는 0.94였다.

랫드를 대상으로 한 10주간의 청소년기 독성 연구에서 이 약을 20~300mg/kg/일 용량으로 투여했다. 300mg/kg/일 용량까지 시험 항목 관련 사망이나 임상 징후가 관찰되지 않았다. 100 및 300mg/kg/일 투여 시 위에서는 용량 의존적 변성, 재생 증식 및 선 상피 위축이 발생하였다. 수컷 랫드에서 100mg/kg/일 노출은 만성 간질환 환자의 최대 권장 용량인 60 mg 1일 1회를 투여 받은 환자에서 나타난 AUC의 14배였다. 수컷 청소년기 랫드에서 만성 간질환 환자의 최대 권장 용량인 60mg 1일 1회를 투여 받은 환자에서 나타난 AUC의 7배에 해당하는 노출에서 위 변화를 유발하지 않았다. 300mg/kg/일 투여 시 암컷의 신장에서 배경 국소 무기질화 발생률 증가가 관찰되었다 (암컷 랫드 노출은 만성 간질환 환자의 최대 권장 용량인 60mg 1일 1회 투여 시 AUC의 50배였다).

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 60개월

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
전공정위탁제조(제조의뢰자)	Swedish Orphan Biovitrum AB	스웨덴	SE-112 76 Stockholm Sweden
일부공정위탁제조(제조자)	Alcami Carolinas Corporation	미국	1726 North 23rd Street, Wilmington, NC 28405,United States
일부공정위탁제조(제조자)	Almac Pharma Services Limited	영국	Seagoe Industrial Estate, Portadown, Craigavon,BT63 5UA, United Kingdom
일부공정위탁제조(제조자)	Almac Pharma Services(Ireland) Limited	아일랜드	Finnabair Industrial Estate, Dundalk, Co. Louth, A91 P9KD, Ireland
수입(수입자)	㈜한독	대한민국	서울특별시 강남구 테헤란로 132(역삼동)[영업소]

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명 : 아바트롬보팍말레산염 (DMF 등록번호 수318-7-ND)

○ 제조소 명칭 및 소재지 : Sterling Wisconsin LLC, W130 N10497 Washington Drive Germantown, WI, 53022, USA

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제1호가목에 따른 재심사(6년) 대상

- 재심사기간 : 2024.11.26. ~ 2030.11.25.(6년)

- 재심사신청기간: 2030.11.26. ~ 2031.2.25.(3개월 이내)

○ **(위해성 관리계획)** 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항제11호 및 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제7조의2, [별표 6의2] <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료
신청일자	2023.03.10				
보완요청일자	2023.06.07	2023.05.26	2023.06.01	2024.06.05	2023.12.27
보완접수일자	2023.11.07				2024.10.15
최종처리일자	2024.11.26.	2024.06.21	2024.08.30	2024.09.04	2024.11.15

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

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

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

○ 제출자료 목록

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

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조결정에 관한 자료

2) 물리화학적 성질에 관한 자료

3) 제조방법에 관한 자료

4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료

5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

6) 시험성적에 관한 자료

7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료

8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료

2) 제조방법에 관한 자료

3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료

4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

5) 시험성적에 관한 자료

6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료

7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 아바트롬보팍은 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품으로, 경구투여하는 저분자 트롬보포이에틴 수용체(c-Mpl) 작용제임. 신청품목은 식사와 함께 경구투여하는 아바트롬보팍 20mg 정제임
- 독성시험자료

- 「의약품의 품목허가・신고・심사규정」[별표 1]에서 요구하는 신약에 대한 독성시험자료로 단회투여, 반복투여, 유전독성, 생식발생, 발암성, 국소내성(안구, 피부자극), 기타 독성시험(항원성, 기전독성, 불순물, 광독성)자료를 제출함. 대부분의 핵심시험은 GLP를 준수함
- 아바트롬보팍의 약리작용은 사람과 침팬지에만 특이적으로 다른 종에는 존재하지 않는 신호전달을 경유하므로, 과다한 약리작용에 의한 잠재적 독성을 완전히 평가하였다고 할 수 없어 해석에 주의가 필요함
- 독성 표적기관은 위와 신장으로 확인되며 발암성시험에서 관찰된 결과는 사람과의 관련성이 없는 것으로 알려진 위산분비 감소 및 가스트린 증가에 의한 것으로 사료됨
- 생식발생독성시험 결과 성숙 지연, 골격 이상 등이 나타났으나 모체독성의 영향으로 판단됨. 동일 작용기전의 기허가 품목 허가사항 등 고려시 태자 및 유즙 이행을 포함하여 비임상시험에서 확인된 정보를 허가사항(사용상의주의사항)에 반영하였음
- 피부자극성시험과 피부감작시험 결과 음성이었으며, 안구자극시험 결과 실질적으로 자극성이 없었고, 광독성시험 결과 광독성을 유발할 가능성은 없었음

- 약리에 관한 자료

- 효력시험 : *in vitro, in vivo* 효력시험자료 제출하였음. 아바트롬보팍은 TPO 수용체 작용제로, 사람 태아 간 CD34+ 세포를 NOD/SCID 마우스에 이식한 모델에서 TPO와 유사한 생물학적 효과(혈소판 수 증가)를 나타냄. 아바트롬보팍은 혈소판 성능(응집, 활성화)에는 영향을 미치지 않았음. 아바트롬보팍은 종 특이적 활성을 갖고 있어 침팬지에서만 약리작용이 발생하고 다른 종에서는 나타나지 않았으며, c-Mpl의 아바트롬보팍 결합 부위는 rhTPO의 결합 부위와 다른 것으로 관찰됨
- 안전성약리시험 : 중추신경계, 호흡기계, 심혈관계에서는 이상 영향은 없었으며, 신장/비뇨기계에서 바람직하지 않을 가능성이 있는 약력학적 효과가 확인됨
- 흡수·분포·대사·배설 : 아바트롬보팍은 대부분 소장 상부부터 중간부에서 흡수되고, 혈액 대 혈장 농도비(RB)는 0.51~0.83이었으며, CYP2C9 및 3A4에 의해 아바트롬보팍의 4-OH 대사체로 대사되며 경구투여 시 주로 대변에서 미변화체와 함께 검출됨. 임신한 랫드에 아바트롬보팍을 경구투여 시 태자 및 태자 혈장에서 아바트롬보팍이 검출되었으며, 수유 중인 랫드의 유즙으로 아바트롬보팍이 배설됨

- 임상약리에 관한 자료

- 아바트롬보팍 흡수는 모든 종류의 음식(저지방식이 및 고지방식이)에 의해 영향을 받지 않았으나, 식사와 함께 투여하면 아바트롬보팍 Cmax와 AUC의 개인 간 및 개인 내 변동성이 약 50% 감소하였음. PK 변동성을 최소화하려면 아바트롬보팍은 식사와 함께 복용 필요. 3상 임상시험도 식사와 함께 복용하였으며 식사와 함께 투여하도록 용법·용량 설정하였음
- 아바트롬보팍의 Cmax와 AUC(0-inf)는 75mg 용량까지는 용량에 비례하여 증가하였음. 아바트롬보팍 반감기는 약 18-21시간이며, 1일 1회 투여 후 혈장의 아바트롬보팍 총 노출은 축적되고, AUC를 토대로 한 축적률은 약 1.8-2배였음. 투여 후 3~5일에 혈소판 수 증가가 나타났으며, 단회투여 시 6~10일에, 반복투여 시 13~16일에 최대 혈소판 수가 관찰되었음
- 아바트롬보팍의 대사경로는 대변(약 88% 배설) 및 소변(약 6% 배설)으로 호흡으로는 거의 대사되지 않았음. 혈장에서는 미변화 약물만 존재하고 대변에서 약 33.5%가 미변화체로 발견되었으며, 3종의 대사체가 대변에서 발견되었음. 대변에서 주요 대사체는 4-OH-아바트롬보팍으로 투여량의 약 43.8%였음
- 간에서 아바트롬보팍의 산화적 대사를 담당하는 것은 CYP3A4와 CYP2C9였으며, CYP3A4는 4-OH trans 대사체를, CYP2C9는 4-OH cis 대사체를 주로 생성하였음. 아바트롬보팍과 플루코나졸 병용 시 중등도, 이트라코나졸 병용 시

약한, 리팜핀 병용 시 약하거나 중등증의 상호작용이 발생하였음. 이를 토대로 만성 ITP 환자의 용법·용량에 CYP3A4/CYP2C9 중등도 또는 강력한 이중 억제제 또는 이중 유도제와 병용투여 시 용량을 조절하도록 설정하였음

- CLD 임상 2상 및 3상 시험의 통합 데이터세트를 이용한 집단약동학 분석 결과, 아바트롬보팍 CL/F와 CTP 점수 및 MELD 점수의 관계에서, 중증의 간장애 환자를 포함하는 간장애의 범위에서 건강한 사람과 CL/F가 유사하여 건강한 사람과 비교하여 간장애 환자에서 투여량을 조절할 필요가 없었음
- 아바트롬보팍은 소변으로 약 6% 배설되므로 전체 청소율 중 신장 경로가 차지하는 비율은 적으며, 집단약동학 분석 결과에서도 아바트롬보팍 청소율과 크레아티닌 청소율 및 eGFR 간의 상관관계는 없었음

• 안전성·유효성 시험

① 시술 예정인 성인 CLD 환자의 혈소판 감소증 치료

- 시술 예정인 성인 CLD 환자의 혈소판 감소증 치료제로서 아바트롬보팍을 평가하기 위해 동일한 디자인의 제 3상 핵심 임상시험 2건(310(ADAPT-1), 311(ADAPT-2))이 수행되었음
  · 시술 예정인 CLD 환자에서 위약 대비 아바트롬보팍의 시술 후 최대 7일까지 혈소판 수혈 또는 출혈에 대한 구제 요법이 필요하지 않은 시험대상자의 비율(%)에서 우월성을 입증하였음
  · 아바트롬보팍 치료 후 예정된 시술을 받고 최대 7일 후에 발생한 출혈로 인한 혈소판 수혈이나 구제 요법이 필요하지 않은 시험대상자의 비율이 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의하게 증가하였고, 시술일 혈소판 수가 50×10^9/L 이상인 시험대상자의 비율이 유의성 있게 증가하였으며, 이러한 효과는 하위군에 대해 일관된 결과를 나타내었음

표 2.7.3 - 16 확증적 효능 자료 – 3상 시험, 아바트롬보팍 60 mg/낮은 베이스라인 혈소판 수 코호트(FAS) 전반에서의 일차 효능 평가변수 결과의 비교

카테고리	낮은 베이스라인 혈소판 수 코호트(40×10⁹/L 미만)					
	310 시험		311 시험		종합 분석 310 시험 및 311 시험	
	위약군 (N=48)	아바트롬보팍 60 mg 군 (N=90)	위약군 (N=43)	아바트롬보팍 60 mg 군 (N=70)	위약군 (N=91)	아바트롬보팍 60 mg 군 (N=160)
반응자[a], n(%)						
예	11(22.9)	59(65.6)	15(34.9)	48(68.6)	26(28.6)	107(66.9)
아니오	32(66.7)	26(28.9)	25(58.1)	20(28.6)	57(62.6)	46(28.8)
누락[b]	5(10.4)	5(5.6)	3(7.0)	2(2.9)	8(8.8)	7(4.4)
반응자 비율에 대한 95% CI[c]	(11.0, 34.8)	(55.7, 75.4)	(20.6, 49.1)	(57.7, 79.4)	(19.3, 37.9)	(59.6, 74.2)
위약 대비 비율의 차이(95% CI[d])		42.6(27.2, 58.1)		33.7(15.8, 51.6)		38.3(26.5, 50.1)
CMH 검정에 따른 P-값(출혈 위험에 따라 조정됨[e])		<0.0001		0.0006		<0.0001
피셔 정확 검정에 따른 P-값[f]		<0.0001		0.0008		
CMH 검정에 따른 P-값(시험에 따라 조정됨[g])						<0.0001

CI = 신뢰구간(confidence interval), CMH = 코크란-멘텔-랜젤(Cochran-Mantel-Haenszel).
a: 반응자는 무작위배정 후, 그리고 예정된 시술을 실시하고 최대 7일 후까지 출혈로 인한 혈소판 수혈이나 구조 시술이 필요하지 않은 시험대상자로 정의되었다.
b: 시험의 조기 중단 또는 기타 이유로 정보가 누락된 시험대상자는 분석에서 보수적으로 무반응자로 간주되었다.
c: 양측 95% 신뢰구간은 정규 근사에 기반하였다.
d: 위약 대비 비율의 차이 = 아바트롬보팍에 대한 반응자의 비율 – 위약에 대한 반응자의 비율; 95% 신뢰구간은 정규 근사에 기반하였다.
e: P-값은 각 베이스라인 혈소판 수 코호트 내에서 예정된 시술과 관련된 출혈 위험으로 층화된 코크란-멘텔-랜젤 검정을 기반으로 한다.
f: P-값은 각각의 베이스라인 혈소판 수 코호트 내에서 피셔 정확 검정을 기반으로 한다.
g: P-값은 시험에 따라 층화된 코크란-멘텔-랜젤 검정을 기반으로 한다.
출처: 310 시험 CSR, 표 14.2.1.1; 311 시험 CSR, 표 14.2.1.1; ISE, 표 2.1.1.

표 2.7.3 - 17 확증적 효능 자료 – 3상 시험, 아바트롬보팍 40 mg/높은 베이스라인 혈소판 수 코호트(FAS) 전반에서의 일차 효능 평가변수 결과의 비교

카테고리	높은 베이스라인 혈소판 수 코호트(40 이상, 50×10⁹/L 미만)					
	310 시험		311 시험		종합 분석 310 시험 및 311 시험	
	위약군 (N=34)	아바트롬보팍 40 mg 군 (N=59)	위약군 (N=33)	아바트롬보팍 40 mg 군 (N=58)	위약군 (N=67)	아바트롬보팍 40 mg 군 (N=117)
반응자[a], n(%)						
예	13(38.2)	52(88.1)	11(33.3)	51(87.9)	24(35.8)	103(88.0)
아니오	19(55.9)	4(6.8)	21(63.6)	6(10.3)	40(59.7)	10(8.5)
누락[b]	2(5.9)	3(5.1)	1(3.0)	1(1.7)	3(4.5)	4(3.4)
반응자 비율에 대한 95% CI[c]	(21.9, 54.6)	(79.9, 96.4)	(17.2, 49.4)	(79.5, 96.3)	(24.3, 47.3)	(82.2, 93.9)
위약 대비 비율의 차이(95% CI[d])		49.9(31.6, 68.2)		54.6(36.5, 72.7)		52.2(39.3, 65.1)
CMH 검정에 따른 P-값(출혈 위험에 따라 조정됨[e])		<0.0001		<0.0001		<0.0001
피셔 정확 검정에 따른 P-값[f]		<0.0001		<0.0001		
CMH 검정에 따른 P-값(시험에 따라 조정됨[g])						<0.0001

CI = 신뢰구간(confidence interval), CMH = 코크란-멘텔-랜젤(Cochran-Mantel-Haenszel).
a: 반응자는 무작위배정 후, 그리고 예정된 시술을 실시하고 최대 7일 후까지 출혈로 인한 혈소판 수혈이나 구조 시술이 필요하지 않은 시험대상자로 정의되었다.
b: 시험의 조기 중단 또는 기타 이유로 정보가 누락된 시험대상자는 분석에서 보수적으로 무반응자로 간주되었다.
c: 양측 95% 신뢰구간은 정규 근사에 기반하였다.
d: 위약 대비 비율의 차이 = 아바트롬보팍에 대한 반응자의 비율 – 위약에 대한 반응자의 비율; 95% 신뢰구간은 정규 근사에 기반하였다.
e: P-값은 각 베이스라인 혈소판 수 코호트 내에서 예정된 시술과 관련된 출혈 위험으로 층화된 코크란-멘텔-랜젤 검정을 기반으로 한다.
f: P-값은 각각의 베이스라인 혈소판 수 코호트 내에서 피셔 정확 검정을 기반으로 한다.
g: P-값은 시험에 따라 층화된 코크란-멘텔-랜젤 검정을 기반으로 한다.
출처: 310 시험 CSR, 표 14.2.1.1; 311 시험 CSR, 표 14.2.1.1; ISE, 표 2.1.1.

- 시술 전 CLD 환자 대상 글로벌 핵심 3상 임상시험(310) 대상자 중 전체 아바트롬보팍 투여군 대비 한국인 아바트롬보팍 투여군에서 혈소판 수혈 또는 출혈에 대해 구조 시술을 필요로 하지 않은 시험대상자의 비율이 약간 낮은 결과를 나타내었음
  · 통계적 유의성을 평가하기에 한국인 시험대상자 수가 적은 점, 위약 투여군과의 차이가 전체 아바트롬보팍 투여군과 유사한 경향을 나타내는 점, 위약 투여군보다 아바트롬보팍 투여군에서 반응자가 명백히 많은 점, 환자 및 의료인 관점에서 신청품목이 수혈의 단점을 회피할 수 있는 경구 치료제인 점 고려 시 다국가 임상에서 관찰된 유익성과 유사하게 한국인 환자에서 유의미하고 임상적으로 의미있는 결과가 관찰된 것으로 사료됨
  · 또한 한국인에서 새롭게 발생한 약물이상반응은 없었으며, 전체 투여군 대비 한국인 투여군에서 이상사례 발생률, 중대한 이상사례 발생률이 낮았으며, 혈전증과 혈소판감소증 재발 등이 발생하지 않아 한국인에서의 위해성이 전체 투여군의 위해성과 치료적 유익성 대비 우려할 수준은 아닌 것으로 판단됨
- 2건의 핵심 3상 임상시험에서 임상시험용의약품을 1회 이상 투여받은 총 430명에 대한 안전성 분석이 수행되었음(아바트롬보팍 투여군 : 274명, 위약군 : 156명)
  · 아바트롬보팍 60mg 투여군과 40mg 투여군간 용량 관련 독성은 관찰되지 않았음
  · 아바트롬보팍 투여군에서 새롭거나 예상치 못한 안전성 실마리정보는 관찰되지 않았고, 보고된 AE의 발생빈도, 중증도 및 유형은 위약군과 유사하였음
  · 아바트롬보팍 투여군에서 간독성, 혈전색전증 또는 출혈 사건의 발생률이나 치료 중단 시 반동성 혈소판감

소증의 발생률은 증가하지 않았음

· 아바트롬보팍 투여군에서 3명(1%)이 시험 기간 동안 시점에 상관 없이 200×10^9/L 이상의 혈소판 수치를 나타냈으나, 모두 무증상이었음

② 만성 면역혈소판감소증(ITP, Immune Thrombocytopenia Purpura) 환자에서의 혈소판감소증 치료

- 기허가 된 TPO 수용체 작용제에서처럼 시간에 따라 질병 중등도의 변동이 예상되고 장기 투여 기간 동안 혈소판 수를 목표 범위(50~200×10^9/L)로 유지하기 위해서 혈소판 수에 기반한 용량 적정 용법을 선택하였음
- 환자의 혈소판 수를 기반으로 20mg 정제 용량 하나만 사용하는 용량 적정 알고리즘을 뒷받침하기 위한 PK/PD 시뮬레이션을 수행하였음(AVA-PKPD-ITP-001). 혈장 내 아바트롬보팍의 반감기(약 19시간), ITP 환자에서 평균 혈소판 수명(2.5(±1.9일)) 등을 고려하여 시간 경과에 따라 혈소판 수를 50~200×10^9/L로 달성하는 시험대상자의 비율을 최대화하는 용법·용량을 도출하였음
- 만성 면역혈소판감소증 환자에서 아바트롬보팍의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 제3상 핵심 임상시험 2건(302, 305)을 계획하였으나, 한국인이 포함된 305 시험은 스크리닝 문제로 조기종료되었음

· 확증적 효능 자료의 근거가 된 1건의 확증적 3상 시험(302 시험)에서 아바트롬보팍 20mg QD 시작 용량 및 용량 적정을 통해 구제요법이 없는 상태에서 6개월의 치료 기간 동안(즉, 방문 3~22 포함) 혈소판 수가 $50x10^9$/L 이상인 누적 주 수로 정의되는 혈소판 반응의 누적 주 수 및 8일차에의 혈소판 반응(50×10^9/L 이상)을 보인 시험대상자의 비율이 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의하게 증가하였음

표 2.7.3-9 혈소판 반응의 누적 주 수(일차 효능 평가변수) - 전체 분석대상군, 핵심 시험(302 시험)

일차 효능 분석	PBO (N=17)	AVA (N=32)
혈소판 반응이 있는 누적 주 수 [a]		
N	17	32
평균(SD), 주	0.1(0.49)	12.0(8.75)
중앙값, 주	0.0	12.4
최솟값, 최댓값	0, 2	0, 25
윌콕슨 순위합 검정의 *P-값*		<0.0001

AVA = 아바트롬보팍(avatrombopag), Max = 최댓값(maximum), Min = 최솟값(minimum), N = 표본 집단의 총 시험대상자 수(total number of subjects in sample group), n = 특정 집단의 시험대상자 수(number of subjects in specified group), PBO = 위약(placebo), SD = 표준편차(standard deviation).

[a] 누적 혈소판 반응 주 수는 구제 요법 없이 핵심 시험 치료 6개월 동안 혈소판 수가 50×10^9/L 이상인 총 주 수로 정의되었다.

출처: 302 시험 CSR, 표 14.2.1.1 및 목록 16.2.6.1.

- ITP 환자 대상 글로벌 핵심 3상 임상시험(302) 대상자 중 한국인 시험대상자는 없으나, 2023년 한국인 ITP 환자 수는 9,991명*으로 신청품목이 1차 치료법은 아니나 기존 요법에 불응하는 환자 관점에서 경구투여하는 치료제의 선택지가 확대될 수 있는 점, 약물의 특성 검토 결과 민족적 감수성이 낮을 것으로 예상되는 점, 면역혈소판 감소증이 있는 성인을 대상 2상 및 3상 시험 자료로 수행된 popPK 및 PK/PD 모델링에서 아바트롬보팍 PK 또는 PD에 인종 또는 민족이 미치는 영향이 관찰되지 않은 점 등 종합적으로 고려 시 한국인에서 아바트롬보팍의 치료적 유익성이 있는 것으로 판단됨

  * 건강보험심사평가원(HIRA) 보건의료빅데이터개방시스템 중 질병 세분류(4단 상병) 통계 ·

· 만성 ITP는 위장관과 두개 내 출혈을 포함한 치명적인 출혈을 발생시킬 수 있어 혈소판 수를 증가시켜 적절하게 유지하는 것이 중요한 질환으로 목표 혈소판 수 조절을 위해 혈소판 수를 모니터링하여 지속적인 용량 조절(titration)하도록 용법·용량을 설정한 것 고려 시 치료적 유익성 대비 위해성을 우려할 수준은 아닌 것으로 판단됨

- 총 4건(2상 2건(003, 004), 3상 2건(302, 305))의 임상시험에서 임상시험용의약품을 1회 이상 투여받은 총 161명에 대한 안전성 분석이 수행되었음(아바트롬보팍 투여군 : 128명, 위약군 : 22명, 엘트롬보팍 투여군 : 11명)

· 아바트롬보팍 투여군의 노출기간은 최대 2.5년, 중앙값 29주로 위약군 대비 5배, 엘트롬보팍 대비 4.3배 길어 노출-조정 발생률을 평가하였음

· TEAE 발생률은 위약군(64%)보다 아바트롬보팍 투여군(98%)에서 더 높았지만, person-year로 조정된 발생률은 위약군(4.233)보다 아바트롬보팍 투여군(1.1728)에서 더 낮았으며, 대부분 경증에서 중등증이었음

· 아바트롬보팍 투여군 새롭거나 예상치 못한 안전성 실마리정보는 관찰되지 않았으며, 보고된 AE의 빈도, 중증도 및 유형은 위약군과 유사하였음

· 아바트롬보팍 투여군에서 임상적으로 유의한 간독성, 위 위축, 혈전색전증 또는 출혈 사건의 발생률 증가를 시사하는 자료는 없었음

- 신청한 두 가지 적응증에 대한 치료적 확증 임상시험으로 안전성 및 유효성을 확인하였고, CLD 관련 다국가 임상시험의 하위분석 결과에서 아시아인 및 한국인의 결과가 전체 집단과 유사한 경향을 확인하였으므로 ICH E5 부록D에 따른 약물의 감수성 평가 결과와 함께 평가 시 별도의 용량 조절은 불필요할 것으로 사료됨
- CLD의 경우 침습적 처치인 수혈을 예방할 수 있다는 관점에서, ITP의 경우 이상반응 양상이 상이한 치료 옵션을 추가로 제공한다는 점에서 유익성이 더 크다고 판단됨

[약어 및 정의]

- CLD chronic liver disease
- cMp thrombopoietin receptor
- ITP immune thrombocytopenia purpura
- TPO thrombopoietin

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 트롬보포이에틴(TPO) 수용체(c-Mpl) 작용제
- 약리작용 기전 : 경구 투여하는 저분자 트롬보포이에틴(TPO) 수용체(c-Mpl) 작용제로, 골수 전구 세포로부터의 거대핵세포의 증식과 분화를 자극하여 혈소판 수를 증가시킴. TPO 수용체 결합 시 TPO와 경쟁하지 않으므로 혈소판 생성에 TPO와 함께 부가효과를 나타냄

1.2. 기원 및 개발경위

- 아바트롬보팍은 경구투여하는 저분자 트롬보포이에틴 수용체(c-Mpl) 작용제로, 혈소판 생성에 관한 생리적인 주요 조절자인 트롬보포이에틴(TPO)과 유사한 생물학적 효과를 나타냄. TPO는 조혈모세포, 거대핵세포 계열의 세포, 혈소판에 발현되는 c-Mpl에 결합하여 이를 활성화 시켜 거대핵세포 형성 및 혈소판 신생에 작용함
  - 아바트롬보팍은 TPO 결합과는 다른 기전으로 사람의 c-Mpl을 활성화 하지만 여전히 신호 전달을 자극할 수 있어 TPO와 유사한 생물학적 효과를 나타낼 수 있으며, 이에 따라 혈소판수가 증가함. 약리시험 결과, 아바트롬보팍은 활성화나 응집 등 혈소판 기능에 영향을 미치지 않으면서도 사람의 거대핵세포 증식과 분화를 자극하는 것으로 나타냄
  - 아바트롬보팍의 약리효과는 매우 종 특이적이라, 사람과 침팬지에서만 활성을 나타냄. 아바트롬보팍의 이러한 종 특이적 활성은 사람 c-Mpl의 막 관통 도메인의 499번째 히스티딘 아미노산 잔기(His499) 때문으로, His499는 사람과 침팬지에서 존재하며, 다른 종에는 나타나지 않음
  - 아바트롬보팍은 재조합 사람 트롬보포이에틴(recombinant human thrombopoietin, rhTPO) 존재 하에서도 거대핵세포의 수를 증가시켰음. 아바트롬보팍과 rhTPO의 이러한 상가(additive) 효과는 아바트롬보팍이 c-Mpl에서 rhTPO와는 다른 위치에 결합하기 때문임. 이러한 결과들은 아바트롬보팍이 내인성 TPO의 혈장농도가 정상이거나 높은 경우에도 혈소판감소증 치료에 유용 할 수 있음을 시사함
- 국외 허가현황
  - 미국(CLD : 2018.5.21., ITP : 2019.6.26.), 유럽(CLD : 2019.6.20., ITP : 2021.1.18.), 일본(CLD : 2023.3.27.)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 혈소판감소증
  - 혈소판은 정상적인 지혈을 유지하는 기능을 하는 혈액의 중요한 구성 요소로, 혈액응고인자와 함께 혈관 손상 시 덩어리를 형성하고 혈전 형성을 유도하여 출혈을 조절하는데 도움을 줌. 혈소판은 골수의 거대핵세포(megakaryocytes)에서 유래하며, 건강한 사람의 경우 혈소판의 평균 수명은 7~10일이고, 그 후에는 파괴되어 골수에서 새로 생성된 혈소판으로 대체됨
  - 혈중 혈소판 수는 혈소판 생성 속도와 혈소판 파괴 속도에 의해 결정됨. 혈소판 생성의 주요 생리학적 조절자인 트롬보포이에틴(TPO)은 간에서 생성되고 혈류를 통해 순환하며, 골수로 전달되고, 골수에서 거대핵세포 생성으로 이어지는 여러 조혈 계통의 초기 발달을 자극함. 이로 인해 골수에서 새로운 혈소판이 생성되는데, 이는 혈장 TPO 수치와 직접적인 상관관계가 있음

  - 정상적인 혈소판 수는 150×10^9/L ~ 450×10^9/L 범위이며, 혈소판 수가 50×10^9/L 미만인 환자는 혈소판감소증 상태로, 약한 자극에도 과도한 타박상이 발생하거나 출혈의 위험이 있음
  - 혈소판감소증은 골수의 혈소판 생산 감소, 혈액 내 혈소판 파괴 증가(예: 자가 항체), 비장 내 혈소판 격리 및/또는 여러 번의 수혈 후 혈소판 희석으로 인해 발생할 수 있음
- 면역혈소판감소증(ITP, Immune Thrombocytopenia Purpura)

- ITP는 혈소판감소증의 가장 흔한 원인이며, 면역 체계의 오류로 환자 자신의 혈소판에 대한 항체를 생성하여 비장에 의해 혈소판이 파괴 및 제거되는 자가면역질환임. 항혈소판 자가항체의 존재로 인해 혈소판의 말초 파괴가 가속화되고 항체 매개에 의한 거대핵세포의 손상으로 인해 혈소판 생성이 감소하는 것으로 추정됨
- 'New standardization of terminology, definition, and outcome criteria in immune thrombocytopenia (Rodegheira, et al., 2009)'에 따르면 ITP는 혈소판 감소(말초 혈액 혈소판 수$<100x10^9/L$)를 특징으로 하는 자가면역 질환으로, ITP를 정확하게 진단하는 임상적, 실험실적 평가지표는 확립되어 있지 않으며, 혈소판감소증과 관련될 수 있는 다른 원인이나 장애가 없는 경우로 정의함
- 동 가이드라인에서는 ITP를 질병기간에 따라 다음 3가지 하위 집단으로 분류함

· 새로 진단된 ITP (Newly diagnosed ITP) : 진단 후 3개월 이내의 ITP

· 지속성 ITP (Persistent ITP) : 진단 후 3~12개월 이내의 ITP

· 만성 ITP (Chronic ITP) : 진단 후 1년 이상 지속되는 ITP

- 만성 ITP에 대한 현재 1차 치료법은 혈소판 파괴를 감소시키는 제제(예: 코르티코스테로이드, 정맥 내 감마 글로불린 및 정맥 내 항-RHo[D]) 또는 항혈소판 항체 생성을 억제하는 제제(예: 면역억제제)를 사용함. 그러나 가변적이고 일시적인 효능을 나타내며 상당한 부작용을 유발하기 때문에, 치료를 계속하거나 치료 중단시 재발이 흔히 발생함
- 기존 요법으로 혈소판감소증을 조절하지 못하는 ITP 환자의 경우 TPO 수용체 활성화를 통해 새로운 혈소판 생성을 자극하는 제제를 사용함. 1세대 재조합 TPO는 내인성 TPO에 대한 항체 형성으로 반동성 혈소판감소증을 초래하였음. 현재 2세대 TPO 수용체 작용제(엘트롬보팍, 로미플로스팀)가 허가되어 있으며 신청품목인 아바트롬보팍도 2세대 TPO 수용체 작용제에 해당함

• 만성간질환(CLD, Chronic Liver Disease)에서의 혈소판감소증

- 혈소판감소증은 CLD 환자에서 흔한 합병증으로, 질환의 중증도에 따라 혈소판감소증의 정도가 주로 악화됨. 혈소판 생성의 주요 생리학적 조절자인 TPO는 간에서 생성되는데, CLD 환자에서 간손상의 결과로서, TPO 생성이 감소하면 결과적으로 혈소판 생성 감소 및 혈소판감소증이 발생함
- CLD 환자에서 질병이 진행 경과에 따라 일반적으로 연간 1~3회의 침습적 시술(간 생검, 흉강천자, 화학절제, 혈관 카테터 삽입 등)이 필요하고 각각의 시술마다 출혈의 위험이 있어 일반적으로 출혈 위험을 사전에 완화하기 위해 진단 또는 치료 시술 직전에 혈소판 수혈을 시행하고 있음
- CLD 환자의 혈소판감소증에 대한 비약물 치료 옵션으로는 비장절제술, 비장 동맥 색전술, 경경정맥 간내 문맥정맥 단락술 및 표준 치료인 혈소판 수혈로 제한되어 있음. 혈소판 수혈은 혈소판 수를 증가시키는데 일시적으로 효과적이지만, 발열, 알레르기성 수혈 반응, 감염원의 전파, 반복 수혈 시 불응성이 나타날 수 있음
- TPO 수용체 작용제가 혈소판 수혈의 대체제로 사용될 수 있으며, 미국과 유럽에는 루스트롬보팍(멀플레타®, Mulpleta(Lustrombopag) 3mg tablet, Shionogi Inc.)이 허가되어 있음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

• 혈전증, 혈전색전증

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

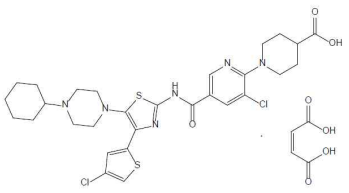
• 국내 임상시험승인 내역

연번	시험번호	임상시험 제목	승인일
1	E5501-G000-305	만성 면역성 혈소판 감소증(특발성 혈소판 감소성 자반병)을 가진 성인 환자에서 엘트롬보팍 대비 경구용 E5501의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 공개 연장 단계 포함 제3상, 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 활성약 대조, 평행군 임상시험	2012-05-25
2	E5501-G000-310	선택적 절차 전 간질환과 관련된 혈소판감소증을 앓고 있는 성인들의 치료제로 1일 1회 경구용 아바트롬보팍의 유효성과 안전성을 평가하는 무작위 배정, 글로벌, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군 시험	2014-06-11

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명	분자식	구조식
아바트롬보팍말레산염	Avatrombopag	$C_{33}H_{38}Cl_2N_6O_7S_2$ ($C_{29}H_{34}Cl_2N_6O_3S_2 \cdot C_4H_4O_4$) (MW 765.73, free base 649.65)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

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

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60%RH	double LDPE, aluminum laminated bag	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	Alu/Alu blister	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH	Alu/Alu blister	기준 내 적합
가혹시험	1,200,000 lux	-	기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 60개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성시험 결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 아바트롬보팍(E5501, AKR-501, YM477, YM-301477)은 저분자 트롬보포이에틴 수용체(c-Mpl) 작용제로 혈소판 생성에 관한 생리적인 주요 조절자인 TPO와 유사한 생물학적 효과를 나타냄
- TPO는 조혈모세포, 거대핵세포 계열의 세포, 혈소판에 발현되는 c-Mpl에 결합하여 이를 활성화시켜 거대핵세포형성 및 혈소판 신생에 작용함
- 아바트롬보팍은 TPO 결합과는 다른 기전으로 사람의 c-Mpl을 활성화하지만 여전히 신호전달을 자극할 수 있어 TPO와 유사한 생물학적 효과를 나타낼 수 있음

4.1. 독성시험자료 개요

- 아바트롬보팍의 약리작용은 매우 종 특이적이며, 사람과 침팬지에만 존재하고, 마우스, 랫드, 햄스터, 기니피그, 토끼, 개, 커먼마모셋(common marmoset), 다람쥐원숭이, 레서스원숭이(rhesus monkey), 필리핀원숭이, 개코원숭이(olive baboon), 돼지 등 시험한 다른 종에는 존재하지 않는 신호전달을 경유하기 때문임
- 단회투여, 반복투여, 유전독성, 생식발생, 발암성, 국소내성(안구, 피부자극), 기타 독성시험(항원성, 기전독성, 불순물, 광독성)을 수행함

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP	결과
단회투여독성시험	F344 랫드	경구	단회	30(M), 100, 300, 1000, 2000	○	≥1000mg/kg 1마리를 제외한 모든 수컷이 투여 다음날 사망한채 발견됨(보행실조, 보행저하, 무른변, 호흡저하가 관찰됨)
	원숭이	경구	단회 (용량 증량)	100, 300, 1000, 2000	○	2000mg/kg에서 무른변이 관찰됨
반복투여독성시험	CD-1 마우스	경구	5일	320, 640, 1280	○	≥320mg/kg에서 위바닥샘의 변성, 샘위축, 재생성 과다증식이 관찰됨
	CD-1 마우스	경구	2주	20, 40, 80, 160	○	≥160mg/kg 위바닥샘에서 재생성 과다증식이 관찰됨
	CD-1 마우스	경구	13주	80, 160, 320	○	≥160mg/kg 위바닥샘에서 용량 의존적인 변성과 재생성 과다증식이 관찰됨 NOAEL: 80mg/kg
	F344 랫드	경구	7일	100, 300, 500(M), 1000(F)	×	≥300mg/kg에서 신세뇨관의 변성/괴사, ≥500mg/kg에서 심근의 변성/괴사 관찰됨 ≥100mg/kg 위바닥샘 변성, 샘위축, 재생성 과다증식 관찰됨
	F344 랫드	경구	4주	3(M), 10, 30, 100, 300(F)	○	≥30mg/kg에서 골격근 변성/괴사, ≥100mg/kg에서 AST, ALT, ALD, CPK, LDH 상승, 위바닥샘 변성, 재생성 과다증식, 가스트린 상승(암컷)이 관찰됨 NOAEL: 10mg/kg
	SD 랫드	경구	13주	5, 20, 80	○	80mg/kg 위바닥샘 변성, 관내 무정형 침착물, 가스트린 상승이 관찰됨, NOAEL: 20mg/kg
	SD 랫드	경구	13주 (MTD 결정시험)	80, 160, 320	○	≥80mg/kg 위바닥샘의 변성, 재생성 과다증식, 샘위축, 관내 무정형 침착물, 가스트린 상승 관찰됨. MTD: 160mg/kg
	SD 랫드	경구	26주	20, 80, 160	○	≥80mg/kg 위바닥샘의 용량 의존적 변화(변성, 재생성 과다증식, 샘위축, 관내 무정형 침착물, (암컷)가스트린 상승)가 관찰됨 NOAEL: 20mg/kg
	비글견	경구	8일	10, 30, 100, 300	○	≥100mg/kg에서 구토, 대변 변색/점액변, 신장의 근위세뇨관 괴사 및 재생 등이 관찰됨
	비글견	경구	4주	10, 30, 100, 300	○	300mg/kg 1마리가 빈사상태로 사망, 사료섭취 및 체중감소, 탈수, 활동저하 ≥100mg/kg 구토, 대변색 변화, 신장 근위세뇨관 재생과 간질의 염증 관찰 NOAEL: 30mg/kg
	시노몰구스 원숭이	경구	7일	300, 600, 1000	○	1000mg/kg 구토, 설사 ≥600mg/kg 회백색 변, 사료섭취 감소 모든 용량투여군에서 위바닥샘 변성, 재생성

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP	결과
							과다증식, 샘위축 관찰
		시노몰구스 원숭이	경구	4주	3, 10, 100, 1000	○	1000mg/kg 구토, 무른변, 설사 100mg/kg 위바닥샘 변성, 재생성 과다 증식, 샘위축, 가스트린 상승(수컷) 관찰 NOAEL: 10mg/kg
		시노몰구스 원숭이	경구	13주	1, 5, 15	○	시험약물에 의한 변화 없음 NOAEL: 15mg/kg
		시노몰구스 원숭이	경구	52주	5, 15, 45	○	≥15mg/kg 위바닥샘의 용량 의존적 변성 45mg/kg 위바닥샘 점막위축, 가스트린 상승 NOAEL: 5mg/kg
유전독성 시험	복귀 돌연변이	*S typhimurium* *E. coli*	*in vitro*		살모넬라: 최대 313μg/plate 대장균: 최대 5000μg/plate	○	음성
	염색체 이상	사람 림프구	*in vitro*		6.25~200μg/mL	○	음성
	소핵	SD 랫드	경구	2일	25(M), 50(M), 70(F), 100(M), 200(F), 600(F)	○	음성
생식·발생 독성시험	Seg I	SD 랫드 암컷	경구	교배2주전~ 임신7일째	100, 300, 1000	○	1000mg/kg 1마리, 300mg/kg 2마리 사망 관찰 ≥300mg/kg 위장 조직변화 300mg/kg 골격근 및 신세뇨관 변성/괴사 관찰 모체 NOAEL: 100mg/kg 수태능 및 초기배발생 NOAEL: 1000mg/kg
		SD 랫드 수컷	경구	교배4주전~ 투여58일째	10, 30, 100	○	수태능 NOAEL: 100mg/kg
	Seg II	SD 랫드	경구	임신7~17일	100, 300, 1000	○	300 및 1000mg/kg에서 각 1마리씩 사망 관찰 1000mg/kg 초기 사료섭취 및 체중감소, 체중증가 둔화 1000mg/kg 태자 체중 감소, 태반 무게 감소 ≥300mg/kg 14번째 늑골 발생률 증가 NOAEL: 100mg/kg
		NZW 토끼	경구	임신6~18일	100, 300, 600	○	300mg/kg 4마리, 600mg/kg 3마리 유산 ≥300mg/kg 배변감소, 무배변 모체 NOAEL: 100mg/kg 배태자발생 NOAEL: 600mg/kg
	Seg III	SD 랫드	경구	임신6~ 수유20일	5, 15, 50	○	50mg/kg F1 암수컷의 체중 감소, 성적 성숙 지연 관찰 F1 발달 NOAEL: 15mg/kg F0, F1 행동/생식 NOAEL: 50mg/kg
	발육기	SD 랫드	경구	10주(PND7~)	20, 100, 300	○	300mg/kg 암컷 신장에서 국소 무기질 침착 발생률 증가 ≥100mg/kg 위장조직변화 NOAEL: 20mg/kg
발암성시험		CD-1 마우스	경구	104주	20, 60, 160	○	악성 신경내분비세포 종양이 160mg/kg 수컷 1마리 및 60mg/kg 암컷 1마리 관찰 NOAEL: 20mg/kg
		SD 랫드	경구	104주	20, 50, 160	○	160mg/kg 암수 각 1마리에서 악성 신경내분비세포 종양 관찰 NOAEL: 50mg/kg
국소내성 시험	피부자극	일본백색토끼	경피		말레산염으로 0.5g	○	음성
	눈자극	일본백색토끼	점안		말레산염으로 0.013g	○	Draize 총점 평균의 최고치 1.3
기타 독성시험	항원성 (피부감작)	기니픽	피내주사 (감작) 국소 (야기)		국소적용: 25% w/w 야기: 25%, 5% w/w*	○	음성
	기전독성	CD-1 마우스	경구	4주	160, 320	×	아바트롬보판: 혈청가스트린 상승, 위세포 변성, 재생성 과다증식 양성대조군 오메프라졸: 혈청가스트린 농도 증가, 벽세포 공포형성, 점액층 과다증식
		SD 랫드	경구	4주	160, 320	×	아바트롬보판: 위장 내 pH 증가, 위액량 감소, 혈청가스트린 농도 증가, 샘상피 변성 등 오메프라졸: 위장 내 pH 증가, 위액량

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP	결과
							감소, 혈청가스트린 농도 증가 등
		SD 랫드	경구 또는 intra duodenal	단회	경구: 20, 160, 600 ID: 600	×	십이지장 내 투여군에서 경구투여군과 유사한 위바닥샘 변성 관찰
	불순물 (AMES)	*S typhimurium* *E. coli*			최대 5000μg/plate	×	양성 또는 *in silico* 경고
	광독성	LE 랫드	경구	단회	3, 30, 300	○	광독성 유발 가능성 없음

* 바셀린 제제로 적용

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 랫드 단회투여시험 ≥1000mg/kg 1마리를 제외한 모든 수컷은 투여 다음 날 사망한 채 발견되었으며, 주요 임상징후로는 보행실조, 보행저하, 무른변, 호흡저하가 관찰됨
  - ≥300mg/kg에서도 비슷한 임상징후가 관찰되었으며, 300mg/kg 수컷은 투여 후 최대 7일까지, 2000mg/kg 암컷은 투여 다음 날 체중 감소가 관찰됨
- 원숭이 단회투여시험 2000mg/kg에서 구토와 무른변이 관찰되었으며, 노출은 100~300mg 범위에서 용량 의존적으로 나타났으나, 1000~2000mg 범위에서는 2000mg에서 더 낮게 나타남

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

4.2.2.1 마우스 반복투여독성시험

- 마우스 5일 반복투여시험에서 최대 1280mg/kg까지 투여하였을 때 사망 및 임상징후는 관찰되지 않았으나, ≥320mg/kg에서 위바닥샘(fundic gland)에서 변성 및 샘위축, 재생성 과다증식이 관찰됨
- 마우스 2주 반복투여시험에서 최대 160mg/kg까지 투여하였을 때 사망 및 임상징후는 관찰되지 않았으나, 160mg/kg 위바닥샘에서 재생성 과다증식이 관찰되어 NOAEL은 80mg/kg로 결정됨
- 마우스 13주 MTD 반복투여시험에서 최대 320mg/kg까지 사망 및 임상징후는 관찰되지 않았으나, ≥160mg/kg에서 위바닥샘의 조직변화에 국한되었으며, 용량 의존적인 변성과 재생성 과다증식이 관찰되어 NOAEL은 80mg/kg로 결정됨

4.2.2.2 랫드 반복투여독성시험

- 랫드 7일 반복투여시험 ≥300mg/kg 수컷과 1000mg/kg 암컷이 1일차 또는 2일차에 사망하였으며, 사망 전 보행실조, 호흡저하, 저체온증, 엎드린 자세 등이 관찰됨
  - ≥100mg/kg 위바닥샘에서 변성 및 샘위축, 재생성 과다증식이 관찰되었으며, 변성/괴사/재생 및 ALD 상승이 동반된 골격근의 조직 변화가 나타남
  - ≥300mg/kg에서 CPK, LDH, AST, ALT의 상승도 함께 나타났으며, 수컷에서 간과 신장 무게가 약간 증가함
  - ≥300mg/kg에서 신세뇨관의 변성/괴사 및 ≥500mg/kg에서 심근의 변성/괴사가 관찰됨
- 랫드 4주 반복투여시험 ≥30mg/kg에서 골격근 변성/괴사, ≥100mg/kg에서 AST, ALT, ALD, CPK, LDH 상승이 관찰되었으며, 위바닥샘 변성, 재생성 과다증식, 가스트린 상승(암컷)이 관찰됨
  - 위성군 100mg/kg 수컷 1마리가 사망하였으며 세뇨관의 변성/괴사 등 신장의 변화가 나타남
  - 300mg/kg에서 샘위축이 관찰되었으며 ≥100mg/kg에서 칼슘의 미미한 감소, 부신피질에서 지질 감소가 나타났으나, 회복기 후 모두 회복됨
  - NOAEL은 10mg/kg로 결정됨

- 랫드 13주 반복투여시험 80mg/kg에서 위바닥샘 변성 및 관내 무정형 침착물, 가스트린 상승(암컷)이 관찰되었으며 회복기간 후 회복됨
- NOAEL은 20mg/kg로 결정됨
- 랫드 두 번째 13주 시험 320mg/kg 수컷 1마리가 투여 53일차에 사망하였으나 관련된 임상 징후의 변화는 관찰되지 않음.
- ≥80mg/kg에서 위바닥샘의 변성, 재생성 과다증식, 샘위축, 관내 무정형 침착물, 가스트린 상승(암컷에서 현저함)이 관찰되었으며 이는 용량 의존적으로 나타나 NOAEL은 결정되지 못함
- 랫드 26주 반복투여시험 ≥80mg/kg에서 위바닥샘의 용량 의존적 변화(변성, 재생성 과다증식, 샘위축, 관내 무정형 침착물)가 관찰되었으며, 가스트린 상승(암컷만) 동반됨(가역적)
- NOAEL은 20mg/kg로 결정됨

4.2.2.3 개 반복투여독성시험

- 개 8일 용량범위 탐색 반복투여시험 ≥100mg/kg에서 체중이 약간 감소하였으며, 300mg/kg에서는 사료섭취 감소도 함께 나타남
- ≥100mg/kg에서 구토, 대변변색/점액변, 신장의 근위세뇨관 괴사 및 재생, 300mg/kg에서는 BUN, 크레아티닌, 무기인 증가, 혈장내 알부민, 칼슘, 칼륨 감소, 소변에서 포도당과 잠혈이 함께 관찰됨
- 개 4주 반복투여시험에서 300mg/kg 암컷 1마리가 6일차에 구토, 흑변, 활동저하, 드러누움, 경련 등의 징후를 나타낸 후 빈사상태로 사망함
- 300mg/kg 생존 개체는 사료섭취 및 체중 감소, 림프구 경미한 감소, 탈수 및 활동저하를 나타냄
- 300mg/kg에서 BUN, 크레아티닌, 요단백 증가, 4주차 말에 혈장의 총단백질 및 알부민 감소가 관찰됨
- ≥100mg/kg에서 구토, 대변색 변화, 신장 근위세뇨관의 재생과 간질의 염증이 관찰됨
- 100mg/kg 이상을 반복투여하였을 때 독성 표적기관은 신장이었고 4주 후에 대체로 회복됨
- NOAEL은 30mg/kg로 결정됨.

4.2.2.4 원숭이 반복투여독성시험

- 원숭이 7일 반복투여시험 ≥600mg/kg에서 회백색 변, 사료섭취 감소, 1000mg/kg에서 구토, 무른변, 설사가 나타남
- 모든 용량 투여군 위바닥샘에서 용량 의존적인 변성, 재생성 과다증식, 샘위축이 관찰됨
- 원숭이 4주 반복투여시험 1000mg/kg에서 구토, 무른변, 설사, 사료섭취 경미한 일시적 감소, 약간의 체중 감소가 관찰됨
- 100mg/kg에서 위바닥샘의 변성, 재생성 과다증식, 샘위축, 가스트린 상승(수컷)이 관찰되었으며 이들 변화는 4주 회복기 후에 회복됨
- NOAEL은 10mg/kg로 결정됨
- 원숭이 13주 반복투여시험에서 최대 15mg/kg까지 시험약물에 의한 변화는 관찰되지 않음
- NOAEL 15mg/kg에서의 노출(AUC 40,100ng · h/mL)은 CLD 환자에 권장되는 1일 최대 용량 60mg에서의 노출(AUC: 4820ng · h/mL, Section 2.7.2.4.2.1 참조)보다 약 8배 높았으며, ITP 환자에 권장되는 1일 최대 용량인 40mg에서의 노출(AUC: 6970ng · h/mL, Section 2.7.2.4.2.1 참조)보다 약 6배 높음
- 원숭이 52주 반복투여시험에서 최대 45mg/kg까지 내약성이 좋았으며, 주요 변화는 ≥15mg/kg에서 관찰된 위바닥샘의 용량 의존적인 변성, 45mg/kg에서 관찰된 점막위축 및 가스트린 상승에 국한됨
- 회복기간 종료시점에 45mg/kg 수컷 1마리에서만 경미한 잔여위축이 관찰됨
- NOAEL 5mg/kg에서의 전신 노출(암수 평균 AUC 15247ng·h/mL)은 CLD 환자에 권장되는 1일 최대 용량인 60mg에서의 노출(AUC 4820ng·h/mL)보다 약 3배 높았으며, ITP 환자에 권장되는 1일 최대 용량인 40mg에서의 노출(AUC 6970ng·h/mL)보다 약 2배 높음

4.2.2.5 핵심 반복투여독성시험에서의 위장 병변

- 아바트롬보팍의 반복투여독성을 CD-1 마우스(최대 13주), F344 랫드(최대 4주), SD 랫드(최대 26주), 비글견(최대 4주), 필리핀원숭이(최대 52주)에서 평가함
- 확증 시험은 미국과 일본의 여러 연구실에서 수행하였는데, 시험에 참여한 병리학자마다 위장에서의 표적 기관 독성에 대해 사용하는 진단 용어가 달라 종 간 비교, 용량 반응 관련성 평가, 이들 병변이 사람에서 가지는 의미의 해석이 어려워, 시험 및 종 간에 표준화된 비교 기준을 확보하기 위해, 미국과 일본의 3개 연구실에서 마우스, 랫드, 원숭이를 대상으로 실시한 확증 시험 8건(재검 6건, 동료심사 2건)의 위장 조직병리 자료를 독립적인 병리학자 1인이 평가함
- 동료심사를 맡은 독립적인 병리학자는 아바트롬보팍이 마우스, 랫드, 원숭이에서 위바닥샘에 용량 의존적, 시간 의존적, 가역적이라는 3가지 형태적 기본 특성을 공유하는 비슷한 병변을 유발한다고 결론지음
- 병변의 특징은 샘상피의 1차 변성 및 성숙한 벽세포(parietal cells)의 감소, 이에 동반되는 미분화 상피세포의 재생성 과다증식과 점액샘 위축 등의 반응임

- 종간 형태학적 차이는 경미하였으며, 샘상피의 변성은 관내 무정형 및/또는 결정형 침착물과 관련 있었으나, 원숭이에서는 덜 분명하였음
- 재생성 과다증식은 3가지 종 모두에서 나타났으나, 가장 현저하고 빈번한 것은 마우스임

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 요약표

Type of Study/Species/Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Dose (mg/kg) [a]	GLP [b]	Testing Facility	Study Number	Location
Genotoxicity							
Ames assay/Bacteria	In vitro	–	0.610 to 5000 µg/plate	Yes	MSI	B030544	4.2.3.3.1
Chromosomal aberration/Human Lymphocytes	In vitro	–	6.25 to 200 µg/mL	Yes	MSI	B030546	4.2.3.3.1
Micronucleus/ Rat/Sprague Dawley	Oral gavage	2 days	0, 25 (M), 50 (M), 70 (F), 100 (M), 200 (F), 600 (F)	Yes	MSI	B030545	4.2.3.3.2

- 박테리아를 이용한 복귀돌연변이 시험에서 아바트롬보팍은 살모넬라 균주에서 최대 313µg/ plate(침전으로 인한 제한), 대장균에서 최대 5000µg/plate까지 돌연변이를 유도하지 않음
- 사람 초대 배양세포 림프구를 이용한 염색체이상시험에서 아바트롬보팍은 염색체 이상을 유도하지 않음
- 랫드를 이용한 소핵시험에서 아바트롬보팍 2일 경구투여(수컷 최대 100mg/kg, 암컷 2000mg/kg) 후 최종 투여 24시간 시점에 골수를 수집하여 다염성적혈구에서 소핵의 존재를 평가하였으나, 대조군 대비 소핵의 증가를 나타내지 않음

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

- 요약표

Type of Study/Species/Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Dose (mg/kg) [a]	GLP [b]	Testing Facility	Study Number	Location
Reproduction Toxicity							
Rat/Sprague Dawley	Oral gavage	4 weeks before mating through mating period to day 58 of administration	0, 10, 30, 100	Yes	Bozo	R-886	4.2.3.5.1
Rat/Sprague Dawley	Oral gavage	2 weeks before cohabitation, through cohabitation and up to Day 7 of gestation	0, 100, 300, 1000	Yes	Yamanouchi	303102	4.2.3.5.1
Rat/Sprague Dawley	Oral gavage	GD7 to GD17	0, 100, 300, 1000	No	Bozo	C-R014	4.2.3.5.2
Rat/Sprague Dawley	Oral gavage	GD7 to GD17	0, 100, 300, 1000	Yes	Bozo	R-884	4.2.3.5.2
Rabbit/NZW	Oral gavage	GD6 to GD18	0, 30, 100, 300, 1000	No	Bozo	C-R015	4.2.3.5.2
Type of Study/Species/Strain	**Method of Administration**	**Duration of Dosing**	**Dose (mg/kg) [a]**	**GLP [b]**	**Testing Facility**	**Study Number**	**Location**
Rabbit/NZW	Oral gavage	GD6 to GD18	0, 100, 300, 600	Yes	Bozo	R-885	4.2.3.5.2
Rat/Sprague Dawley	Oral gavage	GD6 to LD20	0, 100, 300,600	Yes	WIL	WIL-617003	4.2.3.5.3
Rat/Sprague Dawley	Oral gavage	GD6 to LD20	0, 50, 75, 100	Yes	WIL	WIL-617008	4.2.3.5.3
Rat/Sprague Dawley	Oral gavage	GD6 to LD20	0, 5, 15, 50	Yes	WIL	WIL-779001	4.2.3.5.3
Rat/Sprague Dawley	Oral Gavage	4 weeks (PND7 to 34)	0, 10, 100, 300, 600, 1000 (as of maleate salt form)	No	WIL	WIL-779002	4.2.3.5.4
Rat/Sprague Dawley	Oral Gavage	10 weeks	0, 20, 100, 300	Yes	Ina	ES17145	4.2.3.5.4

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 랫드 수컷에 아바트롬보팍을 최대 100mg/kg 투여하였을 때, 임상징후, 체중, 사료섭취, 교미, 수태능, 임신상태, 육안상 병리, 또는 조직병리에 영향을 미치지 않아 전신독성 및 생식능력/초기배발생에 대한 NOAEL은 100mg/kg로 결정됨
- 랫드 암컷에 아바트롬보팍을 최대 1000mg/kg 투여하였을 때, 체중, 사료섭취, 발정주기, 교미, 수태능, 또는 임신상태, 육안상 병리에 영향을 미치지 않음

- 300 및 1000mg/kg에서 2~4일차에 사망한 개체가 각각 2마리 및 1마리 발생하였으며 이들은 보행저하, 느린호흡, 털세움과 같은 징후를 보인 후 사망함
- ≥300mg/kg에서 위장의 조직변화가 나타남
- 골격근(변성/괴사)과 신장(신세뇨관 변성/괴사)에서 4주 반복투여시험에서 관찰된 것과 유사한 변화가 나타났으나 300mg/kg에서만 관찰되어 용량 의존성이 없어 약물과의 관련성이 불명확한 것으로 간주됨
- 아바트롬보팍의 전신 독성 NOAEL은 100mg/kg, 생식 및 초기배 발생 NOAEL은 1000mg/kg로 결정되었으며 이는 CLD 환자에 권장되는 1일 최대 용량인 60mg에서의 노출(AUC 4820ng·h/mL)보다 약 114배 높았으며, ITP 환자에 권장되는 1일 최대 용량인 40mg에서의 노출(AUC 6970ng·h/mL)보다 약 79배 높음

4.2.4.2. 배・태자발생시험 (신약만 해당)

- 랫드 배·태자 발생시험 300mg/kg에서 GD8에 어미 1마리가 임상징후 없이 사망하였으며, 1000mg/kg에서 GD9에 어미 1마리가 자발활동 감소를 보인 후 사망함

- 1000mg/kg에서 초기에 사료섭취 및 체중 감소, 체중 증가 둔화가 관찰됨
- 1000mg/kg에서 태자 체중 및 태반무게가 감소하였으며, ≥300mg/kg에서 14번째 늑골 발생률이 증가함(→ 갈비뼈 수 과다 : 변이)
- 모체의 전신 독성 및 생식 능력, 그리고 초기 배발생(EFD)에 대한 아바트롬보팍의 NOAEL은 100mg/kg으로 결정됨
- 이 용량은 CLD 환자의 1일 최대 용량인 60mg 투여 시의 AUC 4820ng・h/mL에 해당하는 사람 노출의 53배

이며, ITP 환자의 1일 최대 용량인 40mg 투여 시의 AUC 6970ng · h/mL에 해당하는 사람 노출의 37배임

- 토끼 배태자 발생시험 300 및 600mg/kg에서 각각 어미 4마리 및 3마리가 아바트롬보팍과 관련하여 GD21-25 사이에 유산하였으며, 사료섭취 및 체중 감소가 주로 관찰됨
  - 이들 용량군의 어미나 태자에서 다른 유의한 변화는 없었으며, 유산의 발생은 배경 자료와 유사하여, 아바트롬보팍과 관련되지 않은 것으로 간주함
  - ≥300mg/kg에서 배변감소, 무배변 또는 황백색 배변 발생률 증가가 관찰됨
  - 모체 독성 NOAEL은 100mg/kg, 모체의 생식능 및 배태자 발생에 대한 NOAEL은 600mg/kg로 결정되었으며, 이 용량은 CLD 환자의 AUC에 해당하는 사람 노출의 35배이자, ITP 환자의 AUC에 해당하는 사람 노출의 24배임

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 첫 번째 랫드 용량범위 탐색시험 모든 용량군(100, 300, 600mg/kg)에서 대부분 GD21~LD2 사이에 어미가 사망하는(각각 1, 2, 5마리) 사례가 있었으며, ≥300mg/kg에서 창백한 몸/저체온증, 활동저하, 배변감소/황색변 징후를 나타낸 후 사망하였고, 100mg/kg에서는 난산에 빈사상태로 사망한 개체가 발생함
  - 생존 개체들은 모든 용량에서 임신 동안 체중이 감소하였고, ≥300mg/kg에서 분만 전 사망을 의미하는 변화가 관찰됨
  - 모든 용량군에서 주로 LD16~21 사이에 새끼가 사망하는 사례(각각 4, 5, 8마리)가 발생함
  - 모든 용량군에서 용량 의존적으로 출생 후 생존 및 체중증가 감소가 관찰되었으며 사망 또는 빈사한 새끼들은 간이 창백하였음
  - LD20에 모체의 아바트롬보팍 노출은 모든 용량군에서 유사하게 나타남
- 두 번째 랫드 용량범위 탐색시험 어미에서 최대 100mg/kg까지 아바트롬보팍 관련된 효과는 관찰되지 않음
  - 50, 75, 100mg/kg에서 각각 9, 21, 19마리의 새끼가 사망/빈사 상태로 발견되어 출생 후 생존이 감소함
  - 교차입양(cross-fostering)하여 새끼가 임신기나 수유기 중 하나에만 노출된 경우 출생 전후 사망률이 증가하지 않아, 임신 및 수유기 내내 노출되어야 새끼가 사망함을 시사함
  - 100mg/kg 어미가 교차입양한 새끼를 포함하여 모든 용량군에서 체중감소 및 복부팽만이 나타났으며, 100mg/kg에서 양육되지 않거나 교차입양된 새끼는 심장이 비대해짐
  - 50~75mg/kg 범위에서 어미의 아바트롬보팍 노출은 용량 비례하여 증가하였으나, 75 및100mg/kg 용량에서는 유사하게 나타남
  - 모든 용량에서 LD14에 새끼의 C4h는 모체 Cmax(C4h)의 약 10%로 나타남.
- 임신한 랫드에 아바트롬보팍 5, 15, 50mg/kg를 GD6~LD20까지 경구투여하였을 때, 모든 용량에서 임신 및 수유기 동안 어미의 사망률, 임상 관찰, 체중, 임신 기간, 분만, 새끼 수, 또는 육안상 병리에 아바트롬보팍과 관련된 영향은 없었음
  - 새끼의 생존은 50mg/kg 투여 시 PND4~25 사이에 감소하였으나, 모든 용량군의 태어난 새끼 수 및 생존한 새끼 수의 평균에는 영향이 없었음
  - 50mg/kg 투여 시 F1 체중 및 체중증가량은 수컷의 경우 PND7-63까지, 암컷은 PND56까지 유의하게 감소하였으며 2차적으로 성적 성숙이 지연됨
  - 임상 징후, 신경행동(청각적 놀람 반응, 보행 활동, 학습 및 기억 포함), 또는 F1 생식 및 자궁 내 배자 생존에 아바트롬보팍과 관련된 영향은 없었음
  - F1 새끼에서, LD10에 AUC(0-last)는 모든 아바트롬보팍 용량에서 모체 AUC의 약 6%이었음
  - F1 새끼의 발달/생후 독성 및 출생 초기 발달에 대한 아바트롬보팍의 NOAEL은 15mg/kg, F0 모체 독성, F1 수컷 및 암컷의 신경 행동, 생식독성에 대한 NOAEL은 50mg/kg로 결정됨

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- 발육기 랫드에 아바트롬보팍 10, 100, 300, 600, 1000mg/kg를 PND7부터 4주 동안 경구투여한 결과, ≥ 600mg/kg에서 체증증가 둔화 및 사료섭취 감소가 관찰됨
  - 1000mg/kg에서 기저 신세뇨관 호염기화 발생률 또는 중증도가 증가함
  - ≥300mg/kg에서 철결핍성 빈혈을 의미하는 적혈구 파라미터 변화가 용량 의존적으로 나타났으나, 이는 발육기 랫드에서 위장변화와 관련된 것으로 알려져 있음
  - ≥100mg/kg에서 성체에서 관찰된 바와 유사한 위점막 변화가 관찰됨
- 발육기 랫드에 아바트롬보팍 20, 100, 300mg/kg를 PND7부터 10주 동안 경구투여한 결과, 최대 300mg/kg까지 시험 물질과 관련된 사망이나 임상 징후는 없었으며, 체중, 사료 섭취, 성적 발달, 혈액학, 임상 화학, 기관 무게, 또는 육안검사상 변화도 없었음
  - 300mg/kg 암컷 신장에서 국소 무기질 침착 발생률이 증가하였으나, 4주 회복기 후 잔여 미네랄 침착이 있었지만 시험 물질과 관련된 변화는 가역적이었음
  - ≥100mg/kg에서 성체 랫드 시험에서 보고된 바와 동일하게 용량 의존적 위장 조직변화(변성, 재생성 과다증식, 샘상피 위축)가 관찰됨
  - NOAEL은 20mg/kg로 결정됨

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 요약표

Type of Study/Species/Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Dose (mg/kg) [a]	GLP [b]	Testing Facility	Study Number	Location
Carcinogenicity							
Mouse/CD-1	Oral gavage	104 weeks	0, 20, 60, 160	Yes	SNBL USA	SNBL.152.09	4.2.3.4.1
Rat/Sprague Dawley	Oral gavage	104 weeks	0, 20, 50, 160	Yes	SNBL USA	SNBL.152.10	4.2.3.4.1

- CD-1 마우스 2년 발암성시험 수컷에서 아바트롬보팍 투여군과 용매 대조군 사이에 생존율의 차이가 없었으나, 암컷은 아바트롬보팍 160mg/kg 투여군에서 생존율이 통계적으로 유의하게 낮아졌는데, 주된 원인은 만성 신병증의 증가에 기인함(대조군 2~8마리 사망 vs. 160mg/kg 13마리 사망)
  - ≥60mg/kg 암컷 및 160mg/kg 수컷에서 만성 신병증이 증가하였으며 이로 인하여 조기 사망도 관찰됨. 만성 신병증으로 인해 심방혈전, 폐포출혈, 부종, 폐에서 거품세포 축적과 같이 신장 기능부전에 가장 민감한 조직과 기관의 기저 변화가 종종 악화되기도 함
  - ≥60mg/kg 암컷 및 160mg/kg 수컷의 위바닥샘에서 용량 의존적인 비종양성 변화(샘상피 변성과 재생성 과다증식)가 관찰되었으며 이전 단기시험에서 관찰된 바와 유사하나 보다 현저함
  - 악성 신경내분비세포 종양이 160mg/kg 수컷 및 60mg/kg 암컷에서 각 1례씩 관찰되었으며 종양의 발생은 지속적인 고가스트린혈증과 관련될 수 있으나, 위장의 조직병리 소견이 비종양성인 것으로 나타나 아바트롬보팍의 직접적인 효과는 아님
  - NOAEL 20mg/kg 노출(AUC 66100ng·h/mL)은 CLD 환자에 권장되는 1일 최대 용량인 60mg에서의 노출(AUC 4820ng·h/mL)보다 약 14배 높았으며, ITP 환자에 권장되는 1일 최대 용량인 40mg에서의 노출(AUC 6970ng·h/mL)보다 약 9배 높음.
- 랫드 2년 발암성시험에서 수컷에서 아바트롬보팍 투여군과 용매 대조군 사이에 생존율의 차이가 없었으나, 암컷은 아바트롬보팍 160mg/kg 투여군에서 생존율이 통계적으로 유의하게 낮아졌는데, 주된 원인은 만성 신병증의 증가에 기인함(대조군 0마리 사망 vs. 160mg/kg 14마리 사망)
  - ≥50mg/kg 암컷 및 160mg/kg 수컷에서 만성 신병증이 증가하였으며 이로 인해 사망도 관찰되었으나, 수컷 생존율에는 영향을 미치지 않음
  - 160mg/kg 암컷에서 웅크린자세, 눈감음, 피부탄력 감소, 털세움, 체중증가량 감소(대조군의 85%), 사료섭취 감소가 관찰됨

- ≥50mg/kg 위바닥샘에서 용량 의존적인 비종양성 변화(샘상피의 변성, 점액샘 위축, 재생성 과다증식, 관내 침착물)가 관찰되었으며, 이전 단기 독성시험에서 관찰된 바와 유사함
- ≥50mg/kg에서 위바닥점막에서 신경내분비 세포가 용량 의존적으로 과다증식하여, 160mg/kg에서 양성 신경내분비 세포 종양이 수컷 1마리와 암컷 3마리에서 관찰되었으며, 악성 신경내분비 세포 종양도 암수 각각 1마리에서 발생함
- 이와 같은 위바닥 점막의 증식성 변화는 지속적인 고가스트린혈증에 의한 것으로 판단되었으며, 위장의 조직병리 소견이 비신생물(non-neoplastic)인 것으로 보아, 그리고 기전독성시험의 결과로 보아, 아바트롬보팍의 직접적인 효과는 아님
- 50mg/kg에서 종양의 증가는 관찰되지 않았으며 이때 노출은 CLD 환자의 AUC 4820ng·h/mL에 해당하는 사람 노출의 48배이자, ITP 환자의 AUC 6970ng·h/mL에 해당하는 사람 노출의 33배임

4.2.6. 국소내성시험 (CTD 4.2.3.6)

4.2.6.1 피부자극성 시험

- 일본 백색토끼에 아바트롬보팍말레산염 0.5g을 0.7mL 주사용수에 녹여 반밀봉붕대법으로 4시간 동안 피부에 적용하고 72시간 동안 관찰한 결과, 아바트롬보팍을 적용한 어떤 개체에서도 피부 반응이 관찰되지 않음

4.2.6.2 안구자극 시험

- 일본 백색토끼에 아바트롬보팍말레산염 0.013g(약 0.1mL)을 눈에 적용하고 4시간 동안 관찰한 결과, 비세척군의 2마리는 적용 1시간 후 약간의 결막충혈을 보였으나, 24시간내에 해소됨
- 안구세척군에서는 다른 안구 반응이 나타나지 않음.
- 비세척군의 Draize's method 총점 평균의 최고치는 1.3으로, 아바트롬보팍은 "실질적으로 자극성이 없는(practically nonirritating)" 것으로 분류됨

4.2.7. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

4.2.7.2.1 마우스에서 4주 위장독성시험

- CD-1 마우스에 아바트롬보팍말레산염 160 또는 320mg/kg을 4주간 경구투여하였으며, 양성 대조군에는 오메프라졸(프로톤펌프 억제제) 500mg/kg을 동일한 방식으로 투여한 결과,
- 아바트롬보팍 투여군에서 혈청 가스트린 농도가 증가하였으며, 벽세포를 포함한 샘상피가 용량 의존적으로 변성하였고, 성숙한 벽세포 및 주세포의 감소 및 재생성 상피 과다증식이 동반됨
- 오메프라졸 투여군에서 약물에 의해 산분비가 억제되어 혈청 가스트린 농도 증가가 관찰되었으며 벽세포의 공포형성 및 점액층 과다증식도 나타남
- 아바트롬보팍 투여에 의한 가스트린 농도 증가는 성숙한 벽세포 감소에 의한 것으로 간주됨

4.2.7.2.2 암컷 랫드에서 4주 위장독성시험

- 암컷 SD 랫드에 아바트롬보팍말레산염 160 또는 320mg/kg을 4주간 경구투여하였으며, 양성 대조군에는 오메프라졸 250mg/kg을 동일한 방식으로 투여한 결과,
- 아바트롬보팍 투여군에서 용량 의존적인 위장 변화가 관찰되었으며, 위장 내 pH 증가, 위액량 감소, 혈청 가스트린 농도 증가, 벽세포를 포함한 샘상피 변성, 재생성 상피 과다증식 또는 점액샘 위축이 동반됨
- 오메프라졸 투여군에서 약물에 의해 산분비가 억제되어 위장 내 pH 증가, 위액량 감소, 혈청 가스트린 농도 증가가 관찰되었으며 벽세포의 공포형성, 점액층 과다증식도 나타남
- 위산 분비 감소 및 위장 내 pH 증가, 그리고 이로 인한 보상성 고가스트린혈증의 주된 원인은 성숙한 벽세포의 감소 때문인 것으로 간주됨

4.2.7.2.3 암컷 랫드에서 단회 경구 또는 십이지장 내 투여 후의 위장독성시험

- 암컷 SD 랫드에 아바트롬보팍말레산염 20, 160, 600mg/kg을 경구로, 또는 600mg/kg을 십이지장 내로 단회투여하여 국소 효과와 전신 효과를 비교한 결과,

- 아바트롬보팍 600mg/kg을 십이지장 내 투여군에서 경구투여와 유사하게 위장 조직의 변화가 유도되었으며, 위바닥샘 상피의 변성과 벽세포의 세포자멸사 및 재생성 과다증식이 나타남
- 아바트롬보팍에 의한 위장 조직 변화는 국소 노출보다는 전신 노출에 의한 것으로 밝혀짐

4.2.7.3 불순물 독성시험

- 아바트롬보팍 출발물질, 중간체, 기타 물질을 포함하여 주성분에 존재할 수 있는 12가지 불순물의 돌연변이 유발 가능성을 평가한 결과, 이들 중 7가지는 *S. typhimurium*과 *E. coli* 시험 균주를 이용한 *in vitro* 변이원성시험에서 양성이었거나 *in silico* 평가에서 경고를 촉발함(DEREK 및 Multi-CASE software).

4.2.7.4 광독성시험

- 수컷 Long-Evans 랫드에 아바트롬보팍 3, 30, 300mg/kg 단회 경구투여한 후 가시광선, UVA, UVB를 조사한 결과, 시뮬레이션한 태양광에 최대 72시간 노출 후 모든 아바트롬보팍 투여군에서 색소있는 피부 부위나 눈의 안과적 및 조직학적 평가에서 피부반응은 관찰되지 않아 아바트롬보팍은 광독성을 유발할 가능성이 없는 것으로 평가됨

4.2.8. 독성동태

- 주요 핵심시험에서 NOAEL 노출 대비 임상 노출 안전역을 산출함.

Table 2.6.6 - 35 **Comparison between exposures in mice, rats, dogs, and cynomolgus monkeys at NOAEL for gastric changes and effective human plasma concentration**

Species	Dosing Period	Doses (mg/kg)	NOAEL (mg/kg)	$AUC_{(0\text{-}24)}$ (ng·h/mL) Steady State[a]	Animal-to-Human Ratio[b] 60 mg dose; CLD	Animal-to-Human Ratio[c] 40 mg dose; ITP
Mouse	13 weeks	80, 160, 320	80[d]	157000	33	23
	2 years	20, 60, 160	20	64500	13	9
Rat	4 weeks	(M) 3, 10, 30, 100 (F) 10, 30, 100, 300	30[e]	45075	9	6
	13 weeks	[5, 20, 80][f] [80, 160, 320][g]	20	43150	9	6
	26 weeks	20, 80, 160	20	60400	13	9
	2 years	20, 50, 160	20	73850	15	11
Dog	4 weeks	10, 30, 100, 300	30	34826	7	5
Monkey	4 weeks	3, 10, 100, 1000	10[h]	22320	5	3
	13 weeks	1, 5, 15	>15	40100	8	6
	52 weeks	5, 15, 45	5	15247	3	2

a: NOAEL에서의 암컷과 수컷의 평균값.

b: CLD 적응증의 최대 용량인 60mg/day에서, CLD 환자를 대상으로 한 3상 시험(E5501-G000-310, E5501-G000-311)의 사후(posthoc) PK 분석(CPMS-E5501-005R-v1.0)에서 얻은 개인 평균 AUC는 4820ng • h/mL 였음(Section 2.7.2.4.2.1). 이 노출값으로 사람 대비 동물의 비율을 산출하였음.

c: 만성 ITP 적응증의 최대 용량인 40mg/day에서, ITP 환자를 대상으로 한 2상 시험(501-CL-003, 501-CL-004) 및 3상 시험(E5501-G000-302, E5501-G000-305)의 사후 PK 분석(AVA-PKPD-ITP-001)에서 얻은 개인 평균 AUC는 6970ng • h/mL 였음(Section 2.7.2.4.2.1). 이 노출값으로 사람 대비 동물의 비율을 산출하였음.

d: 처음에는 80mg/kg 이하로 해석되었으나, 나중에 제3자 검토에서 80mg/kg로 해석됨(시험 번호 SNBL.152.04).

e: 처음에는 NOAEL이 골격근 변화를 토대로 10mg/kg으로 해석되었으나(사람 AUC [15642ng·h/mL]의 3.2배), 장기 시험에서는 이렇게 나타나지 않았음(시험 번호 B-5120).

f: 첫 13주 시험.

g: 두 번째 13주 시험.

h: 처음에는 NOAEL이 골격근 변화를 토대로 3mg/kg 이하로 해석되었으나 장기 시험(13주 이상)에서는 이렇게 나타나지 않았음. 3 mg/kg의 AUC는 7149ng·h/mL였음(시험 번호 SBL16-95).

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 개를 제외한 마우스, 랫드 및 원숭이에서 유사한 위병변(위바닥샘 변성, 재생성 과다증식, 혈청 가스트린 상승 등)이 유사하게 관찰되었으며, 랫드에서 십이지장 내로 투여한 경우에도 동일하게 병변이 관찰되어 아바트롬보팍의 국소독성이 아닌 전신독성에 의한 것으로 간주됨

- 상기 변화와 관련하여 마우스 및 랫드 발암성시험 위에서 신경내분비세포 종양이 관찰되었으며 종양 발생에 근거한 NOAEL에서의 임상 권장용량 안전역은 최소 9배로 산출됨
- 오메프라졸을 양성 대조군으로 마우스 및 랫드에서 기전독성시험을 수행한 결과, 오메프라졸과 유사한 병변이 관찰됨
- 아바트롬보팍에 의한 위 샘상피의 변성, 성숙한 벽세포 감소(위산분비 감소, 위 pH 상승), 가스트린 상승이 신경내분비세포종양 발생을 야기한 것으로 간주되었으며, 프로톤펌프억제제 등 위산분비 억제제 계열의 특성으로 알려져 있음
- 아바트롬보팍의 반복투여시험 및 발암성시험에서 관찰된 위병변 및 위 신경내분비세포 종양 발생은, 위 점막세포 변성, 위산분비 감소, 가스트린 증가에 의한 것으로, 프로톤펌프억제제 및 포타슘경쟁적위산분비 억제제의 알려진 계열약물 특성으로 문헌 및 허가사항에 사람과 관련성이 없는 것으로 알려져 있으며, 발암성 NOAEL 기준 임상 AUC 노출 안전역이 최소 9배이므로 아바트롬보팍의 경구투여로 인한 사람 발암 가능성은 예상되지

않음. 발암성시험의 결과를 전문가를 위한 정보 항에 기재함

- 그 외 개 4주 반복투여시험 신장에서 근위세뇨관 재생과 간질의 염증, BUN, 크레아티닌, 요단백 증가, 총단백질과 알부민 감소가 관찰되었으며, 마우스 및 랫드 발암성시험에서 만성 신장병증의 발생률 또는 중증도 증가 및 이로 인하여 사망이 관찰되었으므로 이와 관련하여 임상 안전성 프로파일 검토가 필요함
  - 랫드에서 만성 신장병증의 발생률이 주령 증가에 의해 증가하는 것으로 알려져 있으며, 발생원인은 알려져 있지 않으나 조직병리학적 측면에서 인간 신장 질환 중 어떤 것도 랫드에서 관찰된 만성 진행성 신장병증의 징후 및 조직병리와 동일한 스펙트럼을 가지고 있지 않음이 보고됨. 아울러, 미국 NTP에 공개된 자료에 의하면 'chronic progressive nephropathy'는 마우스 및 랫드에서 가장 흔한 자연발생적 신장 질환이며, 마우스보다 랫드에서 더 흔한 것으로 알려짐
  - 프로톤펌프억제제 및 포타슘경쟁적위산분비 억제제의 발암성시험에서도 유사한 결과가 관찰되었으며, 해당 동물종의 주령 증가에 따른 배경 발생률 증가에 따른 것으로 시험약물에 의한 것으로 간주되지 않음
- '표준조합 1'로 구성된 유전독성시험자료에 따르면 아보트롬보팍은 유전독성은 없으나, 발암성시험에서 신경내분비세포 종양이 관찰됨
- 랫드 수컷 수태능시험의 NOAEL은 100mg/kg로 결정되었으며, 암컷의 경우 ≥300mg/kg에서 모체 독성(위장조직변화, 골격근 및 신장 신세뇨관 변성/괴사)이 관찰되었으나, 최고 용량 1000mg/kg까지 교미 수태능, 임신상태에 영향을 미치지 않아 수태능 NOAEL은 1000mg/kg으로 결정되었으며 이때 전신노출 대비 임상 최대권장용량의 안전역을 산출하여 전문가를 위한 정보 항에 수태능시험 정보를 반영함
- 랫드 및 토끼 배·태자 발생시험, 출생 전·후 발생 및 모체기능시험에서 관찰된 생식독성정보를 전문가를 위한 정보 항에 반영함
  - 랫드 배·태자 발생시험에서 태자 체중 감소, 14번째 늑골(변이) 발생률 증가가 관찰됨
  - 토끼의 경우, 모체에서 유산을 포함한 독성이 관찰되었으나, 최고 600mg/kg까지 태자 변화는 관찰되지 않음
  - 랫드 출생 전·후 발생 및 모체기능시험 50mg/kg에서 F1의 체중 및 체중증가량 감소가 통계적으로 유의하게 관찰되었으며 이로 인한 성적 성숙 지연이 야기됨
  - (ADME) 수유 중인 랫드에 아바트롬보팍을 투여한 경우, 유즙과 새끼 혈장에서 검출됨

5. 약리작용에 관한 자료

- 혈소판은 정상적인 지혈을 유지하는 기능을 하는 혈액의 중요한 구성 요소로, 혈액 응고인자와 함께 혈관 손상 시 덩어리를 형성하고 혈전 형성을 유도하여 출혈을 조절하는 데 도움을 줌
- 혈소판은 골수의 거대핵세포에서 유래하며 건강한 사람에서 혈소판의 평균 수명은 7~10일이며 그 수명이 지나면 파괴되고 새로 생성된 혈소판으로 대체됨
- 정상적인 혈소판 수치는 150×10^9/L에서 450×10^9/L이고, 그 수치가 150×10^9/L 미만인 환자는 혈소판감소증으로 알려진 상태에 있거나 혈액 중의 혈소판 수치가 낮은 것으로 설명됨
- 혈소판 생성의 주요 생리학적 조절자인 TPO(Thrombopoietin)는 간에서 생성되고 골수로 전달되어 조혈모세포, 거대핵세포 계열의 세포, 혈소판에 발현되는 c-Mpl에 결합하여 이를 활성화시켜 거대핵 세포형성 및 혈소판 신생에 작용함
- 아바트롬보팍(E5501, AKR-501, YM477, YM-301477)은 경구투여하는 비펩티드성 사람 트롬보포이에틴(TPO) 수용체(MPL, 흔히 c-Mpl로 표시함) 작용제로 개발되었으며, *in vitro* 및 *in vivo*에서 TPO와 유사한 생물학적 효과를 나타내어 혈소판 수를 증가시킴

5.1. 약리작용시험 개요

- 사람의 c-Mpl을 발현하는 마우스 재조합 Ba/F3 pro-B 세포를 이용하여 아바트롬보팍과 사람 TPO의 효과를

비교 평가함

- 사람 태아 간 CD34+ 세포를 이식한 NOD/SCID 마우스 모델을 이용하여 사람 혈소판 수 증가에 대한 아바트롬보팍의 영향을 평가함

5.2. 효력시험

- 요약표

(1) 생체 외 시험					
시험항목	**시험계**	**동물종, 투여경로**	**투여기간**	**투여량, 농도**	**시험성적**
Ba/F3-사람 c-Mpl 세포의 증식	형질전환세포	*in vitro*		0.038~250nM	아바트롬보팍 EC50: 3.3nM rhTPO EC50: 0.065nM
사람 제대혈 CD34+ 세포의 거대핵세포로의 분화	사람 제대혈 CD34+ 세포	*in vitro*		3~3,000nM	아바트롬보팍 EC50: 25nM rhTPO EC50: 0.122nM
사람 제대혈 CD34+ 세포의 비-거대핵세포로의 분화	사람 제대혈 CD34+ 세포	*in vitro*		0.1~3μM	아바트롬보팍은 거대핵세포 분화 EC50의 100배에 달하는 3μM에서도 조혈전구세포의 분화에 영향을 미치지 않음
거대핵세포의 성숙	사람 말초 CD34+ 세포	*in vitro*		30~3,000nM	아바트롬보팍과 rhTPO 모두 사람 말초 CD34+ 세포가 거대핵세포로 분화되는 것을 농도 의존적으로 촉진하며 배수성에서 약물 간 차이는 없음
아바트롬보팍과 rhTPO 병용이 거대핵세포 분화에 미치는 영향	사람 말초 CD34+ 세포	*in vitro*		10~10,000nM	아바트롬보팍 3μmol/L와 rhTPO 3nmol/L을 함께 투여하면 거대핵세포의 수가 rhTPO 3nmol/L만 투여했을 때보다 약 2배 더 증가함($p<0.001$)
종 특이성	사람, 랫드, 기니픽, 토끼, 비글견, 원숭이, 햄스터, 돼지, 침팬지 전혈	*in vitro*		0.003~0.3μM	아바트롬보팍은 침팬지 혈소판에서 STAT5 티로신의 인산화를 유도함
(2) 생체 내 시험					
시험항목	**시험계**	**동물종 투여경로**	**투여기간**	**투여량, 농도**	**시험성적**
혈소판 생성	사람 CD34+ 줄기세포를 이식한 NOD/SCID 마우스	마우스 경구	14일	0.3, 1, 3mg/kg	최소 유효용량: 1mg/kg (혈소판수 2.7배 증가) (미결합 아바트롬보팍 농도: 5nM 추정)

5.2.1. 생체 외 시험

5.2.1.1 Ba/F3-사람 c-Mpl 세포의 증식

- Ba/F3-사람 c-Mpl 세포 및 Ba/F3 모세포를 아바트롬보팍 및 rhTPO와 함께 배양하여 이들 물질의 증식 촉진 효과를 조사한 결과, 아바트롬보팍과 rhTPO는 모두 Ba/F3-사람 c-Mpl 세포의 증식을 농도 의존적으로 촉진함
  - 아바트롬보팍의 EC50(평균±SEM, n=5)은 3.3±0.2nmol/L였으나 rhTPO는 0.065±0.005nmol/L로 나타나 아바트롬보팍과 50배 차이가 발생함
  - 아바트롬보팍과 rhTPO는 c-Mpl이 결핍된 Ba/F3 모세포의 증식은 촉진하지 않았으며, 이는 아바트롬보팍이 사람 c-Mpl에 작용하여 세포 증식을 촉진함을 의미함

5.2.1.2 사람 CB CD34+ 세포의 거대핵세포로의 분화

- 사람 제대혈(cord blood) CD34+ 세포를 아바트롬보팍 또는 rhTPO와 함께 배양한 후 혈소판이나 거대핵세포의 마커인 CD41+ 세포의 집락 형성에 미치는 영향을 평가한 결과,
- 아바트롬보팍은 사람 CB CD34+ 세포의 사람 거대핵세포로의 분화를 농도 의존적으로 촉진하였으며, 아바트롬보팍의 분화 촉진에 관한 EC50(평균±SEM, n=5)은 25.0±7.8nmol/L였으나 rhTPO는 0.122±0.014nmol/L로 나타나 아바트롬보팍과 200배 차이가 발생함
- 아바트롬보팍의 최대 활성은 rhTPO와 유사하였으며, 이는 아바트롬보팍이 사람 조혈전구세포가 rhTPO의 활성과 동일한 수준까지 거대핵세포로의 분화를 촉진함을 보여줌

5.2.1.3 사람 조혈전구세포의 비-거대핵세포 계열로의 분화

- 사람 제대혈(cord blood) CD34+ 세포를 아바트롬보팍 또는 사이토카인 혼합액(줄기세포인자, GM-CSF, IL-3, 에리트로포이에틴)이 함유된 배지에 처리하여 10~12일 배양 후 전형적인 외형을 갖춘 집락을 현미경으로 확인함
- *In situ*에서 확인된 집락 유형은 20개 이상의 과립구나 대식세포로 정의되는 CFU-GM, 3개 이상의 적혈구모세포(erythroblast) 군집이나 이와 동등한 수(200개 이상)의 적혈구모세포로 정의되는 BFU-E, 과립구/대식세포/거대핵세포가 포함된 적혈구 집락으로 정의되는 CFU-Mix임
- 아바트롬보팍은 사람 거대핵세포 집락 형성에 관한 아바트롬보팍 EC50의 100배에 달하는 3μmol/L의 농도에서도, 사람 조혈전구세포의 분화에 영향을 미치지 않았으며, 이는 아바트롬보팍이 사람 조혈전구세포의 거대핵세포로의 분화만 특이적으로 촉진함을 암시함
- 사이토카인 혼합액은 사람 조혈모세포 집락 형성을 촉진하였으며, CFU-GM, BFU-E, CFU-Mix의 수를 증가시킴

5.2.1.4 거대핵세포의 성숙

- 일반적으로 성숙한 거대핵세포는 증식은 하지 않으나, 유사분열의 후반부를 거치지 않으며 DNA 함량은 계속해서 증가하고, 거대핵세포의 배수성이 증가하면서 거대핵세포의 체적이 증가하는데, 이는 혈소판 생성에 필수적임. 세포질이 비대해지고 풍부해지면서 거대핵세포 하나가 수천 개의 혈소판을 생성할 수 있음
- 아바트롬보팍이 거대핵세포 성숙에 미치는 영향을 평가하기 위하여, G-CSF에 의해 이동하는 사람 PB CD34+ 세포를 아바트롬보팍(30-3000nmol/L) 또는 rhTPO(0.03-10nmol/L)와 함께 무혈청 배지에서 12일 동안 배양한 후 거대핵세포(CD41 및 CD45 모두 발현)의 수와 그 배수성 정도를 유세포분석기로 측정 한 결과,
- 아바트롬보팍과 rhTPO 모두 사람 PB CD34+ 세포가 CD41+CD45+ 세포로 분화되는 것을 농도 의존적으로 촉진함
- 배수성 분석 결과, 세포를 아바트롬보팍(3μmol/L) 또는 rhTPO(3nmol/L)와 함께 배양했을 때, 각 배수성 수준에서 약물 간 유의한 차이는 없었음
- 아바트롬보팍은 사람 조혈전구세포가 다배수체 거대핵세포로 분화하는 것을 촉진하며 또한 아바트롬보팍 농도가 증가함에 따라 생성된 거대핵세포와 혈소판의 수가 증가하는 것으로 밝혀짐
- 또한 아바트롬보팍의 자극에 의해 생성된 거대핵세포의 배수성 수준은 rhTPO 자극에 의해 생성된 수준과 다르지 않음

5.2.1.5 아바트롬보팍과 TPO의 병용이 거대핵세포 생성에 미치는 영향

- 아바트롬보팍과 rhTPO를 병용하면 거대핵세포 생성에 상가(additive) 효과를 보이는지 조사하기 위하여 G-CSF에 의해 이동하는 사람 PB CD34+ 세포를 아바트롬보팍(10-10,000nmol/L), rhTPO (0.01-10nmol/L), 또는 아바트롬보팍(10-10,000nmol/L)과 rhTPO(3nmol/L)를 병용하여 무혈청 배지에서 14일 동안 배양한 후 CD34+CD41－세포(조혈전구세포), CD34+CD41+세포(거대핵전구세포), CD34－CD41+세포(거대핵세포)의 수를 유세포분석기로 측정한 결과,
- 아바트롬보팍과 rhTPO 각각은 거대핵세포의 수를 농도 의존적으로 증가시켰으며 아바트롬보팍의 최대 활성은 rhTPO와 유사하게 나타남
- 아바트롬보팍은 3nmol/L의 rhTPO가 존재하여도 거대핵세포의 수를 증가시켰으며, 아바트롬보팍 3μmol/L와 rhTPO 3nmol/L을 함께 투여하면 거대핵세포의 수가 rhTPO 3nmol/L만 투여했을 때보다 약 2배 더 증가함

($p<0.001$)

- 또한 아바트롬보팍과 rhTPO 병용 시 조혈전구세포 및 거대핵전구세포의 수도 아바트롬보팍이나 rhTPO를 하나만 사용했을 때보다 더 많이 증가시킴
- 아바트롬보팍의 효과는 rhTPO의 효과에 최소한 상가적(additive)임을 보여줌

5.2.1.6 c-Mpl 활성화를 통한 신호전달

- 아바트롬보팍은 사람 혈액 혈소판 및 Ba/F3-사람 c-Mpl 세포에서 rhTPO와 유사하게 STAT3, STAT5, 또는 ERK의 인산화를 유도하였는데, 이는 아바트롬보팍이 사람 c-Mpl을 경유하여 JAK-STAT 신호전달경로와 SHC-Ras-Raf-ERK 신호전달경로를 모두 활성화할 수 있음을 나타냄

5.2.1.7 종 특이성

- 사람, 랫드, 기니픽, 토끼, 비글견, 원숭이, 햄스터, 돼지, 침팬지의 전혈을 원심분리하여 혈소판 풍부 혈장을 얻고, 여기에 아바트롬보팍 또는 rhTPO를 처리하여 배양한 후 phospho-STAT5(Tyr694)를 이용하여 STAT5 티로신의 인산화를 유도할 수 있는지 평가한 결과,

- rhTPO는 랫드, 기니픽, 토끼, 비글견, 마모셋, 원숭이의 혈소판에서 STAT5 티로신의 인산화를 유도하였으나, 아바트롬보팍은 이들 종의 혈소판에서 STAT5 티로신의 인산화를 유도하지 않음
- 아바트롬보팍(0.03μmol/L 및 그 이상)은 모든 침팬지 혈액 혈소판 검체(n=4; 수컷 1마리, 암컷 3마리)에서 5ng/mL rhTPO처럼 STAT5 티로신의 인산화를 유도함
- 아바트롬보팍의 활성은 매우 종특이적이어서 사람과 침팬지의 c-Mpl만 활성화시킬 수 있음을 암시함

5.2.1.8 결합 부위

- TPO가 사람 c-Mpl에 결합하는 것을 억제하는 것으로 알려진 TM41은 125I-rhTPO가 사람 혈소판에 결합하는 것을 농도 의존적으로 억제하였으며(IC50은 515±32μmol/L), 반면에 아바트롬보팍은 최대 100μmol/L 농도까지 125I-rhTPO의 결합을 억제하지 않음

- 아바트롬보팍의 사람 c-Mpl 결합 부위가 rhTPO의 결합 부위와는 다름을 의미함

5.2.2. 생체 내 시험

5.2.2.1 혈소판 생성

- 사람 태아 간 CD34+ 세포를 NOD/SCID 마우스에 이종 이식하면 사람의 거대핵세포 생성 및 혈소판 생성 연구를 위한 *in vivo* 모델을 얻을 수 있으며, 이 모델에 아바트롬보팍 0, 0.3, 1, 3mg/kg를 14일간 경구투여한 결과, 사람의 혈소판 수가 용량 의존적으로 증가함

- 1mg/kg 14일 경구투여는 약 2.7배 증가하며 3mg/kg 투여시에는 3배 증가함
- 최소 유효 용량 1mg/kg의 14일 반복투여한 후 혈장 내 미결합 아바트롬보팍의 농도는 약 5nmol/L(Cmax: 29.5ng/mL; 혈장단백결합률: 89.0~89.7%)로 추정됨

5.2.3. 2차 약력학시험

5.2.3.1 아바트롬보팍의 결합 패널 시험

- 86개의 수용체, 수송체, 이온채널에 대해 1 및 10μmol/L 농도에서 아바트롬보팍의 결합을 평가하였으며, 1 및 10μmol/L 농도에서 세크레틴 작용제 효과, 최대 10μmol/L까지의 5개 농도에서 CCK2 작용제/길항제 효과, 1 및 10μmol/L 농도에서 Na+/K+-ATPase, 그리고 최대 100μmol/L까지의 8개 농도에서 H+/K+-ATPase에 관한 효소 시험도 수행함

- 아바트롬보팍 1μmol/L에서 유의한 효과(50% 초과 억제 또는 활성화)는 없었으며, 10μmol/L에서 아데노신 A3(A3), 안지오텐신 II type 1(AT1), CCK2, 무스카린성4(M4), 뉴로키닌2 (NK2), 뉴로키닌3(NK3), 5-hydroxytryptamine

(세로토닌)5A(5-HT5a) 수용체, 그리고 N-type Ca2+ 채널에서 유의한 결합(50% 이상 억제)이 관찰됨
- 아바트롬보팍은 CCK2 수용체에 대해서 IC50는 7.0μmol/L으로 길항 효과를 나타냄
- 최대 10μmol/L 농도까지 Na+/K+-ATPase나 세크레틴 작용제 효과를 억제하지 않았으며, 또한 최대 100μmol/L 농도까지는 H+/K+-ATPase를 억제하지 않음

5.2.3.2 혈소판 응집

- 건강한 자원자로부터 얻은 혈소판풍부혈장(platelet rich plasma)에 아바트롬보팍(0.01, 0.1, 1, 10μmol/L), rhTPO (0.05, 0.5, 5, 50nmol/L), 또는 용매(0.35% BSA가 함유된 PBS)를 PRP에 가하고 상온에서 배양한 후 혈소판 응집을 측정한 결과,
- 아바트롬보팍은 ADP(혈소판응집 유도제)의 존재와 무관하게 혈소판 응집을 유도하거나 증가시키지 않은 반면 rhTPO(50nmol/L)는 ADP가 없을 때 혈소판 응집을 유의하게 유도하였으며, 또한 rhTPO(5 및 50nmol/L)는 ADP가 유도하는 혈소판 응집을 더욱 촉진시킴
- 아바트롬보팍은 rhTPO가 혈소판을 응집시키는 최소 유효 농도(5nmol/L)보다 2000배나 높은 10μmol/L 농도에서도 혈소판 응집을 촉진하거나 유도하지 않음

5.2.3.3 혈소판 활성화

- CD62P는 혈소판 활성화 마커로서 혈소판이 활성화되면 혈장쪽 세포막으로 빠르게 이동함
- PRP에 아바트롬보팍(0.01, 0.1, 1, 10μmol/L), rhTPO(0.05, 0.5, 5, 50nmol/L), 또는 용매(0.35% BSA가 함유된 PBS)를 처리하고 10분 후 ADP나 식염수를 처리하여 상온에서 10분간 배양시킨 후, ADP로 자극된 혈소판에서 발현되는 CD62P를 검출하여 혈소판 활성화를 측정함
- 아바트롬보팍은 ADP의 존재와 관계없이 사람 혈소판에서 CD62P의 발현을 유의하게 증가시키지 않았는데, 이는 아바트롬보팍이 혈소판 활성화에 영향을 미치지 않음을 암시함
- rhTPO는 ADP의 존재와 관계없이 사람 혈소판에서 CD62P의 발현을 유의하게 증가시킴. ADP가 존재할 때 rhTPO의 농도가 5nmol/L 이상이면 이러한 효과가 유의하였으며($P<0.001$), ADP 농도가 높을 때에는 rhTPO의 농도가 0.5 nmol/L에서도 유의함($P<0.01$). ADP가 없는 경우, rhTPO가 50nmol/L이면 CD62P의 발현을 유의하게 유도함
- 사람 태아 간 CD34+ 세포를 이식한 NOD/SCID 마우스에 아바트롬보팍(0 또는 3mg/kg)을 14일간 경구 투여한 후 15일차에 말초혈액을 수집하여, 트롬빈 수용체 작용제 펩티드(thrombin receptor agonist peptide, TRAP)을 처리하여 혈소판을 활성화시킴
- 아바트롬보팍을 경구 투여하면 사람 혈소판수가 증가하여, 투여 개시 후 15일차에는 혈소판수가 약 2배 증가함($p<0.05$)
- 반면에 사람 혈소판에서 TRAP으로 유도한 CD62P 발현은 아바트롬보팍 투여에도 바뀌지 않아, 용매군과 결과가 유사하게 나타남
- 이 결과들은 아바트롬보팍이 NOD/SCID 마우스에서의 사람 혈소판 증식을 촉진하지만 아바트롬보팍을 2주간 노출하여도 사람 혈소판 분획에는 영향이 없음을 나타냄

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 요약표

시험항목	세부항목	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용경로	투여량(mg/kg)/ 적용농도(mole)	시험결과	GLP 여부	study #
중추신경계	어윈시험	랫드	경구	0, 1, 10, 100mg/kg	영향 없음	○	SP-0350
호흡기계	*in vivo* (telemetry)	비글견	경구	0, 3, 30, 300mg/kg	심혈관계 또는 호흡기계 기능에 영향을 미치지 않음	○	SP-0351
순환기계	*in vitro* (hERG assay)	hERG HEK293세포		0.1, 1, 3μM	IC50: 1.4μmol/L	○	SP-0358
	ex vivo 활동전위	기니픽 유두근 (papillary muscle)		0.1, 1, 3μM	활동전위 파라미터에 영향을 미치지 않음	○	SP-0372
	in vivo (telemetry)	비글견	경구	0, 3, 30, 300mg/kg	심혈관계 또는 호흡기계 기능에 영향을 미치지 않음	○	SP-0351
신장/비뇨기계	신장기능시험	비글견	단회	0, 3, 30, 300mg/kg	300mg/kg에서 혈청 BUN 및 크레아티닌 증가, 소변의 변화, 사구체여과율 및 유효신장혈장유량 감소, 그리고 이에 동반되는 신장 근위세뇨관의 가역적 병변 등이 관찰됨 NOAEL 30mg/kg	○	FBM 03-4108

5.3.1 중추신경계에 대한 영향

- 의식 있는 수컷 랫드에 아바트롬보팍 1, 10, 100mg/kg 단회 경구투여 후 CNS에 미치는 영향을 평가하기 위한 어윈시험을 수행하였으며, 최대 100mg/kg까지 CNS 파라미터에 영향을 미치지 않음

5.3.2 호흡기계에 대한 영향

- 원격측정장치를 부착한 마취하지 않은 비글견에 아바트롬보팍(0, 3, 30, 300mg/kg)을 단회 경구 투여하여, 호흡기계(호흡률 및 혈액가스)에 미치는 영향을 평가한 결과, 아바트롬보팍 최대 300mg/kg까지 호흡기계에 영향을 미치지 않음

- 30mg/kg 이상의 용량에서 tmax 즈음 구토가 발생함

5.3.3 심혈관계에 대한 영향

- hERG HEK293 세포를 이용하여 아바트롬보팍 0.1, 1, 3μmol/L이 hERG 전류에 미치는 영향을 평가한 결과, IC50 1.4μmol/L로 hERG 전류를 억제함
- 기니픽에서 분리한 유두근을 이용하여 아바트롬보팍 0.1, 1, 3μmol/L이 안정 시 막전위(resting membrane potential), 활동전위 크기, 최대 dV/dt, 활동전위 지속시간(30%, 60%, 90% 재분극 시 활동전위 지속시간; 각각 APD30, APD60, APD90)에 미치는 영향을 평가한 결과, 아바트롬보팍은 시험한 최고 농도(1.37μmol/L)까지도 활동전위 파라미터에 영향을 미치지 않음
- 원격측정장치를 부착한 마취하지 않은 비글견에 아바트롬보팍(0, 3, 30, 300mg/kg)을 단회 경구 투여하여, 심혈관계(혈압, 맥박수, 심전도) 및 임상적 징후, 체중, 사료 섭취, 체온, 독성동태학을 평가함

- 아바트롬보팍 최대 300mg/kg까지 심혈관계에 영향을 미치지 않음
- 30mg/kg 이상의 용량에서 tmax 즈음 구토가 발생함

5.3.4 신장/비뇨기계에 미치는 영향

- 수컷 비글견에 아바트롬보팍 3, 30, 300mg/kg 단회투여 후 임상징후, 체중, 사료섭취, 신장기능(사구체여과율, 유효신장혈장유량, 크레아티닌 청소율), 혈액화학, 독성동태학, 요검사, 신장조직검사를 평가함

- 300mg/kg에서 대변색깔 및 양의 변화, BUN 및 크레아티닌 증가, 혈청 내 무기인 감소, 소변 내 단백질, 포도당, 케톤체, 잠혈의 발생, 요량 증가, 요삼투압 감소, 사구체여과율 감소, 유효신장혈장유량 감소 등이 관찰됨
- 이들 파라미터는 투여 7일 후에 회복되었으며, 신세뇨관에서 원주(cast)와 피질 단핵세포 침윤이 동반된 재생 및 세뇨관 확장 등 가역적인 조직 병변도 관찰됨

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 아바트롬보팍은 CYP2C9 및 3A4에 의해 아바트롬보팍의 4-OH 대사체로 대사되며 경구투여 시 대변에서 미변화체와 함께 검출됨
- 아바트롬보팍은 P-gp 기질이며, CYP 억제제가 아니나, OATP1B3, OAT1, OAT3의 기질 수송은 중증도로 내지 강하게 억제하는 것으로 나타남

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 수컷 피셔 랫드와 수컷 필리핀원숭이에 아바트롬보팍(0.3~3mg/kg)을 단회 경구투여한 후 노출은 용량에 비례하여 증가하였으며 시험한 모든 종에서, 아바트롬보팍을 경구 투여한 후 2~5시간에 Cmax에 이르렀으며 t1/2은 3.9~7.2시간
- 절대적 생체이용률(F)는 마우스(1mg/kg)에서 91%, 피셔 랫드(0.3~3mg/kg)에서 89~94%, 개(1mg/kg)에서 52%, 필리핀원숭이(0.3~3mg/kg)에서 49~67%로 추정됨
- SD 랫드에서 경구 투여한 용액 및 현탁액 제형의 F는 각각 51% 및 37%
- 동물에서 식이영향 평가는 수행되지 않았으나, 임상에서 평가함
- 수컷 피셔 랫드에서 in situ GI tract ligated loop method로 [^{14}C]아바트롬보팍의 흡수를 측정한 결과, 가장 많이 흡수된 부위는 십이지장(투여량의 49.3%)이었으며, 이어 공장, 결장, 회장 순으로 나타나, 아바트롬보팍의 흡수는 대부분 소장 상부부터 중간부에서 일어나는 것으로 나타남
- [^{14}C]아바트롬보팍 1mg/kg을 수컷 피셔(알비노) 랫드에 경구투여한 후, 혈액 및 혈장의 방사능 농도는 투여 후 3시간에 최대였으며 이후 감소하여 t1/2은 각각 5.5시간 및 5.7시간, 혈장 방사능의 대부분은 미변화 아바트롬보팍이었음
- 사람 골수 세포를 이식한 NOD/SCID 마우스에 아바트롬보팍을 약리학적 유효 용량인 1mg/kg로 14일간 경구투여하여 아바트롬보팍 PK를 평가한 결과 14일차에 최종 투여 후 Cmax는 29.5 ng/mL, AUC(0-24)는 430.5ng·h/mL으로 나타남

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- 수컷 피셔(알비노) 랫드에 [14C]아바트롬보팍(1mg/kg)을 단회 경구투여한 후 조직의 방사능 농도는 고환을 제외한 모든 조직에서 투여 후 1~4시간에 최대였으며, 투여 1시간 후 방사능이 가장 높은 조직(위장관 제외)은 간(혈장의 약 11배)이었으며, 이어 부신, 신장, 심장, 악하선, 폐, 비장, 췌장, 골수 순으로 나타남

- 색소있는 수컷 롱에반스 랫드에서도 안구 방사능(방사능 반감기 351시간)을 제외하면 유사한 결과가 나타났으며, 전신의 자가조직방사선촬영술(autoradioluminography)에서도 동일한 조직 분포 결과가 확인됨

- 아바트롬보팍의 in vitro 혈장단백결합률은 B6C3F1 마우스에서 87.2~89.1%, 피셔 랫드에서 87.6~89.2%, 뉴질랜드 흰토끼에서 88.3~92.0%, 비글견에서 97.3~97.9%, 필리핀원숭이에서 97.0~97.6%, 사람에서 96.3~96.6%였으며, 시험한 모든 종에서 농도 의존적이지 않음
- 사람 혈청 알부민, 알파1-산 당단백질(α1-acid glycoprotein, AAG), 감마글로불린(γ-Globulin, GG)에 대한 아바트롬보팍의 *in vitro* 단백결합률은 모두 98.9% 또는 그 이상으로 나타남
- CD-1 마우스, SD 랫드, 뉴질랜드 흰토끼, 비글견, 필리핀원숭이, 사람에서 [^{14}C]아바트롬보팍의 *in vitro* 혈액 대 혈장 농도비(RB)는 0.51~0.83이었으며 농도 의존성은 없음
- 임신한 SD 랫드에 [^{14}C]아바트롬보팍 3mg/kg을 단회 경구투여하여 태반 통과를 평가한 결과, 임신 13일차 및 18일차 랫드에서 투여 후 최대 24시간에 모체 혈장 대비 태자의 방사능 비율은 각각 0.04~0.42 및 0.02~0.22으로 태자에 분포된 방사능은 투여량의 0.01% 이하로 나타남

- 태자, 태자 혈장(임신 18일차 랫드에서만), 모체 혈장에 주로 존재하는 성분은 아바트롬보팍이었는데, 이는 아

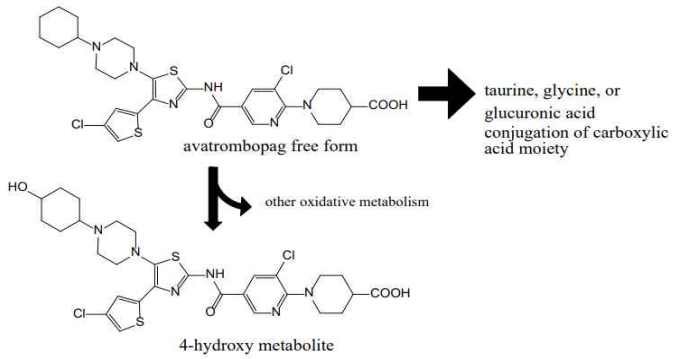
바트롬보팍이 태반을 통과하여 태자로 전달됨을 의미함

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 50 또는 200nmol/L의 아바트롬보팍을 마우스, 개, 또는 사람의 간 마이크로솜 0.2mg/mL와 함께 NADPH 존재하에 37°C에서 30분간 배양했을 때, 아바트롬보팍 농도는 감소하지 않음
- [^{14}C]아바트롬보팍 경구투여 후 대변으로 배설된 방사능은 미변화 아바트롬보팍 및 대사체 3종이었으며, 투여 후 48시간까지 대변에서 검출된 미변화 아바트롬보팍은 투여량의 68.0%로, 대변 방사능의 주된 출처로 나타남
- 랫드와 사람에 [^{14}C]아바트롬보팍을 경구투여했을 때 혈장 방사능은 주로 미변화 아바트롬보팍이었으며, 랫드 대변에서 검출된 방사능의 대부분 역시 미변화 아바트롬보팍으로 나타남
- 간세포를 이용한 *in vitro* 대사 시험의 결과는 아바트롬보팍이 대사되어 여러 OH 대사체를 CYP 의존적으로 생성하며 또한 글루쿠로나이드 에스테르 1종을 생성함을 의미함. 랫드의 *in vivo* 대사 시험의 결과를 통해 몇몇 산화적 대사 경로와 글리신 및 타우린 포합체가 확인됨

- 랫드에 [^{14}C]아바트롬보팍을 경구투여했을 때 대변 시료 방사능의 대부분은 미변화 아바트롬보팍이었는데, 그 일부는 아바트롬보팍 포합체의 장내 가수분해에 의한 것일 수 있으며, 사람의 대변에서 주된 성분 2종은 미변화 아바트롬보팍과 OH 대사체였으나, 여러 포합체가 장에서 가수분해되었을 가능성을 배제할 수 없음

Figure 2.6.4 - 4 Metabolic pathways of avatrombopag



- 간 마이크로솜 또는 간세포와 함께 아바트로보팍을 배양한 후에서 대부분의 아바트롬보팍이 잔존하여 사람에서의 초회통과 효과는 미미할 것으로 예상됨
- 아바트롬보팍을 대사하는 CYP 효소는 주로 CYP3A4와 CYP2C9로 평가되었으며, 아바트롬보팍의 4-OH cis 대사체를 주로(76.2%) 생성하는 CYP 효소는 CYP2C9, 아바트롬보팍의 4-OH trans 대사체를 주로(82.9%) 생성하는 CYP 효소는 CYP3A4였음

- 아바트롬보팍의 4-OH 대사체는 CYP2C9과 CYP3A4가 거의 같은 정도로 생성하였으며, 아바트롬보팍의 3-OH 대사체는 모든 배양 시험에서 미량으로 생성됨

- 아바트롬보팍의 CYP(mRNA) 유도 가능성을 평가한 결과, 아바트롬보팍은 CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19을 유도하지 않았으며, CYP2B6와 CYP3A4는 약하게 유도하는 것으로 나타남
- 사람의 간 마이크로솜을 아바트롬보팍(0-10μmol/L) 및 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A의 선택적 기질 각각과 함께 배양한 결과, 아바트롬보팍(0-10μmol/L)은 시험한 모든 CYP 효소를 유의하게 억제하지 않았으며, IC50는 모두 10μmol/L 이상임
- 아바트롬보팍은 CYP2C9, CYP2D6, CYP3A에 대한 시간 의존적 억제(TDI)를 나타내지 않음
- 아바트롬보팍의 UGT1A1 및 UGT2B7 억제능을 간 마이크로솜을 이용하여 평가한 결과, 아바트롬보팍은 UGT1A1에 가역적 억제 효과를 나타냈으며, IC50는 9.47μmol/L

- UGT2B7에 대해서는, 아바트롬보팍은 시험한 농도(30 및 100μM) 중 최고 농도에서만 억제 활성을 보였으며 IC50를 산출할 수 없었음

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 공복 상태의 수컷 랫드에 [^{14}C]아바트롬보팍 1mg/kg을 경구투여 후 24시간에 소변과 대변의 방사능 누적 배설은 각각 투여량의 3.0% 및 48.5%였으며, 투여 후 168시간에는 각각 4.7% 및 87.4%로, 168시간까지 총 누적 배설량은 투여량의 92.1%로 나타남
- 단회 정맥 투여 후 담즙 배설량은 투여량의 45.6%, 대변과 소변의 평균 회수율은 투여량의 각각 11.1% 및 3.66%, 정맥투여한 방사능의 주요 제거 경로는 담즙 배설로 나타남
- BDC 랫드에 경구 및 정맥 투여한 결과는 간에서의 제거와 담즙 배설이 흡수된 방사능의 주요 제거 경로임을 암시함
- 수유하는 SD 랫드에 [^{14}C]아바트롬보팍 3mg/kg를 단회 경구투여한 후 모유의 방사능 농도-시간 프로파일과 그 PK 파라미터는 혈장과 유사하여, 혈장 대비 모유의 방사능 AUC(0-inf)의 비는 0.94로, 모유와 혈장의 방사능의 주요 성분은 아바트롬보팍이었는데, 이는 아바트롬보팍이 모유로 분비됨을 시사함
- 랫드 담즙에서 미변화 아바트롬보팍과 아바트롬보팍 포합체가 발견되었으며, 랫드와 사람의 대변에서 검출된 방사능의 대부분은 미변화 아바트롬보팍이었음

- 이는 대부분의 포접체가 가수분해되어 위장관에 미변화 아바트롬보팍을 방출하였음을 암시함
- *in vivo*에서 미변화 아바트롬보팍이 장-간 순환을 거칠 가능성이 있었으나, 사람과 동물의 혈장 농도-시간 프로파일에서는 유의한 장-간 순환을 거치는 화합물에서 전형적으로 나타나는 복수의 피크가 나타나지 않았으므로 아바트롬보팍은 유의한 장-간 순환을 거치지 않음

5.4.5. 약동학적 약물상호작용

5.4.5.1 아바트롬보팍과 유출 수송체(P-gp, BCRP, BSEP, MRP2)의 상호작용에 관한 *in vitro* 평가

- 아바트롬보팍 농도가 1, 3, 10μmol/L일 때 P-gp의 CFR은 각각 8.3, 4.1, 2.7로 나타나, 아바트롬보팍은 P-gp의 기질인 것으로 나타났으며, 이는 P-gp 억제제인 elacridar 존재 하에 CFR이 각각 1.1, 0.9, 1.0로 감소한다는 것으로 다시 입증됨
- 아바트롬보팍 농도가 1, 3, 10μmol/L일 때 BCRP의 CFR은 각각 1.7, 1.4, 0.8로 나타났는데, 이 값들은 BCRP 억제제인 KO143이 존재하여도 유의하게 바뀌지 않아, 아바트롬보팍은 BCRP의 기질이 아님을 암시함
- 아바트롬보팍의 BSEP- 또는 MRP2-농축 소포막 내로의 흡수는 배양 시간이나 ATP의 존재에 의존적이지 않았으며 이는 아바트롬보팍이 BSEP나 MRP2의 기질이 아님을 시사함
- 아바트롬보팍은 약한 P-gp 억제제로, IC50는 30μmol/L 이상이었으며, BCRP, BSEP, MRP2에 대한 IC50는 각각 5.4, 2.7, 6.7μmol/L로 관찰됨

5.4.5.2 아바트롬보팍에 의한 흡수 수송체(OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3)의 억제 및 감수성

- 아바트롬보팍은 OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, 또는 OAT3의 기질이 아닐 것으로 예상되었으며, 아바트롬보팍은 OATP1B1의 기질 수송을 약하게 억제하였으며(IC50: 22.1μmol/L), OCT2도 유사함(IC50 >30μmol/L)

- OATP1B3(IC50: 2.8μmol/L), OAT1(IC50: 0.7μmol/L), OAT3(IC50: 0.2μmol/L)의 기질 수송은 중등도로 내지 강하게(moderate to potent) 억제하는 것으로 나타남

5.4.5.3 OATP2B1 및 OATP1A2의 기질 또는 OCT1, MATE1, MATE2-K의 억제제로서의 아바트롬보팍 *in vitro* 평가

- 아바트롬보팍은 OATP2B1 또는 OATP1A2의 기질이 아니며, IC50 2.09μmol/L으로 OCT1에 의한 [^{14}C]메트포르민 수송을 억제함

- 또한 아바트롬보팍은 MATE2-K에 의한 [^{14}C]메트포르민 수송을 약하게 억제하였는데, 시험한 최고 농도인 30μmol/L에서 대조군의 53.6%를 보였으며, MATE1에 대해서는 30μmol/L 농도에서 81.2%로 아바트롬보팍의 억제 효과는 미미하게 나타남

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 아바트롬보팍은 TPO 수용체 작용제로, 사람 태아 간 CD34+ 세포를 NOD/SCID 마우스에 이식한 모델에서 TPO와 유사한 생물학적 효과(혈소판수 증가)를 나타냄
- 아바트롬보팍은 종 특이적 활성을 갖고 있어 침팬지에서만 약리작용이 발생하고 다른 종에서는 나타나지 않았으며, c-Mpl의 아바트롬보팍 결합 부위가 rhTPO의 결합 부위와 다른 것으로 관찰됨
- 아바트롬보팍은 hERG 채널을 IC50 1.4μmol/L(0.91μg/mL)로 억제하였으나, 원격측정장치를 장착한 비글견에서 최대 300mg/kg(TK수행 Cmax 암수 평균: 9,227ng/mL 유리형 2.1% 0.194μg/mL)까지 심혈관계에 영향을 미치지 않음
  - CLD 임상 권장 최대용량인 60mg 노출(Cmax 352.2ng/mL의 유리형 12ng/mL)의 16배에 해당되어 임상에서의 안전성 우려는 미미할 것으로 예상됨(ITP 40mg 노출(Cmax가 없음)의 안전역은 산출하지 못함)
- 개 4주 반복투여시험에서 관찰된 신장 관련 징후가 신장/비뇨기계에 대한 영향 평가 300mg/kg에서 유사하게 관찰됨(독성에 대한 심사자 의견 참조)
- 아바트롬보팍은 주로 CYP2C9 및 3A4에 의해 대사되므로 2C9 및 3A4 저해제와의 상호작용 확인이 필요하여 임상에서 Fluconazole(CYP2C9 및 CYP3A의 moderate 저해제), Itraconazole (강력한 CYP3A 저해제), 또는 Rifampin(강력한 CYP3A 유도제 및 Moderate CYP2C9 유도제)과의 상호작용을 건강한 자원자를 대상으로 실시하였으며, 용법·용량 항에 반영됨
  - 아바트롬보팍의 대사체 4-OH는 혈장에서 검출되지 않고 대변에서 검출됨
- 임신한 랫드에 [^{14}C]아바트롬보팍을 경구투여한 결과, 태자 및 태자 혈장에서 아바트롬보팍 방사능이 검출되었으며, 수유 중인 랫드의 유즙으로 아바트롬보팍이 배설됨('임부 및 수유부' 항에 유즙 분비 안전성정보를 반영함)
- 아바트롬보팍은 *in vitro* P-gp 기질인 것으로 평가되어 임상에서 P-gp 억제제 사이클로스포린 또는 베라파밀과 병용투여시험을 수행하였으며 유의한 노출 증가가 관찰되지 않음(전문가를 위한 정보 항에 반영함)
- 아바트롬보팍은 *in vitro*에서 수송체 OATP1B3, OAT1, OAT3를 각각 IC50 2.8, 0.7 및 0.2μM로 억제하는 것으로 관찰되었으며 임상 최대 권장용량 60mg 노출(Cmax 352.2ng/mL의 유리형 12ng/mL) 대비 각각 152배, 38배 및 11배 안전역을 나타냄(CTD에 근거하여 전문가를 위한 정보 항에 상호작용 저해제 정보 타당하게 기재함)

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출한 임상시험은 GCP에 따라 수행되었음
- 임상 및 비임상시험자료에 대하여 호주 허가 신청 시 제출자료 증명서(공증) 제출
  - 2023.1.13 호주 허가(품목명: DOPTELET avatrombopag (as maleate) 20mg film-coated tablets, 허가권자: Swedish Orphan Biovitrum Pty Ltd, 적응증: CLD 및 ITP)
- 국내 임상시험기관에서 CLD 관련 3상 임상시험 1건(EE5501-G000-310), ITP 관련 3상 임상시험 1건(EE5501-G000-305) 수행 : 임상정책과 실태조사 대상 제외

6.2. 임상시험자료집 개요

- 총 24건의 임상시험 (1상 16건, 2상 4건(CLD 2건, ITP 2건), 3상 4건(CLD 2건, ITP 2건))
  - 1상 16건

Study Type	Study Number	Study Description
Single-Dose Studies	477-CL-001	Single ascending dose safety PK and PD study in healthy subjects
	501-PK-901	^{14}C-ADME study in healthy male subjects
Multiple-Dose Study	477-CL-002	Multiple ascending dose safety, PK and PD study in healthy subjects
Effect of Intrinsic Factors on PK and PD	E5501-A001-006	Japanese and Chinese PK, PD and safety bridging study of 10, 40, and 80 mg avatrombopag (fasted) in healthy Japanese, Chinese, and Caucasian subjects (completed in US)
	E5501-J081-015	Single-dose PK and PD study of avatrombopag in healthy Japanese male subjects (completed in Japan)
	E5501-A001-018	Confirmatory Japanese PK and PD bridging study of 40 and 60 mg avatrombopag (fed) in healthy Japanese and White subjects (completed in US)
Bioavailability and Food Effect	501-PK-902	Relative BA study of 1G tablet versus oral suspension formulation and food effect assessment for 1G tablet
	E5501-A001-005	Relative BA study of 2G tablet versus 1G tablet and food effect assessment for 2G tablet
	E5501-A001-007	Relative BA study for estimation of intra- and inter-subject PK variability for 2 manufacturing lots of 40-mg 2G tablet under fasted state
	E5501-G000-010	Food effect study to evaluate effect of high-fat meal on BA and PK variability of 2G tablet of avatrombopag
	E5501-A001-017	Food effect study to evaluate effect of low-fat meal on BA and PK variability of 2G tablet of avatrombopag
	E5501-G000-012	Relative BA study of 3G prototype formulations versus 2G tablet
	AVA-PED-101	Relative BA study of 2G tablet versus Tablet for oral suspension and food effect assessment
Drug-Drug Interaction Studies	E5501-G000-008	Drug-drug interaction study with strong P-gp inhibitors, verapamil and CsA
	E5501-A001-019	Drug-drug interaction study with CYP2C9 and CYP3A modulators, fluconazole, rifampin, and itraconazole
Thorough QT	E5501-A001-001	Thorough QT study of 100 mg avatrombopag (1G tablet) in healthy subjects

1G=first generation, 2G=second generation, 3G=third generation, ADME=absorption, distribution, metabolism, and excretion, BA=bioavailability, CsA=cyclosporine, CYP=cytochrome P450, PD=pharmacodynamic, P-gp=P-glycoprotein, PK=pharmacokinetic; US=United States.

- CLD : 2상 2건, 3상 2건

표 4 만성 간질환 적응증을 뒷받침하는 시험

Abbreviated as	Study Title and Formal Study Number
Pivotal Efficacy Data	
Study 310	Study E5501-G000-310: A Randomized, Global, Double-Blind, Placebo-Controlled,Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once-daily Oral Avatrombopag for the Treatment of Adults with Thrombocytopenia Associated with Liver Disease Prior to an Elective Procedure
Study 311	Study E5501-G000-311: A Randomized, Global, Double-Blind, Placebo-Controlled,Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once-daily Oral Avatrombopag for the Treatment of Adults with Thrombocytopenia Associated with Liver Disease Prior to an Elective Procedure
Supportive Efficacy Data	
Study 202	Study E5501-G000-202: A Phase 2, Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Population Pharmacokinetics of Once-Daily Oral E5501 Tablets Used Up to 7 Days in Subjects with Chronic Liver Diseases and Thrombocytopenia Prior to Elective Surgical or Diagnostic Procedures
Study 204	Study E5501-J081-204: A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled,Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Once-daily Oral Avatrombopag in Japanese Subjects with Chronic Liver Disease andThrombocytopenia

- ITP : 2상 2건, 3상 2건

표 3 면역성 혈소판감소증 적응증을 뒷받침하는 시험

Abbreviated as	Study Title and Formal Study Number
Pivotal Efficacy Data	
Study 302	Study E5501-G000-302: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Trial with an Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral E5501 Plus Standard Care for the Treatment of Thrombocytopenia in Adults with Chronic Immune Thrombocytopenia (Idiopathic Thrombocytopenia Purpura)
Supportive Efficacy Data	
ITP Studies	
Study 305	Study E5501-G000-305: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel-Group Trial with an Open-Label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral E5501 versus Eltrombopag in Adults with Chronic Immune Thrombocytopenia (Idiopathic Thrombocytopenia Purpura)
Study CL-003	Study 501-CL-003: A Phase 2, Double-Blind, Randomized, Dose-Ranging, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of AKR-501 Tablets Taken Orally Once Daily for 28 Days in Patients with Chronic Idiopathic Thrombocytopenia Purpura (ITP)
Study CL-004	Study 501-CL-004: A Phase 2, Parallel-Group, Rollover Study of AKR-501 in Patients with Chronic Idiopathic Thrombocytopenia Purpura (ITP) Who Completed 28 Days' of Study Treatment in Protocol AKR-501-CL-003

6.3. 생물약제학시험

- 3상 임상시험용의약품 제조원과 허가 신청 제조원이 상이하여 생물학적동등성시험 수행하여 두 제조원 제제 간 동등함을 입증하였음(AVA-BE-101)
- 개인 내 및 개인 간 변동성

- 공복 상태에서 투여한 2G 정제의 Cmax 및 AUC(0-inf) 파라미터는 개인 내 및 개인 간 변동성이 큰 것으로 나타남. 그러나 식후 조건에서는 개인 내 및 개인 간 변동성이 약 50% 감소하였음
- 식후 또는 식사와 함께 투여하도록 3상 임상시험을 수행하고, 용법·용량에 식사와 함께 투여하도록 설정

- 요약표

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
1상	AVA-BE-101 (미국)	제조원 간 BE 평가 (허가 신청 제조원 vs 3상 제조원)	단일기관, 3기, 2순서군, 무작위배정, 공개, 부분 반복,	건강한 남성 30명	아바트롬보팍 20mg정 식후(고지방)	단회	약동학 파라미터, 안전성	**<약동학>** AUC0-inf, AUC0-last, Cmax 동등 **<안전성>** 허가 신청 제조원 : 변비(1건), COVID-19(1건), 타박상(1건), 불수의 근육 협착(1건) 3상 제조원 : 변비(1건)
1상	501-PK-902 (미국)	· 공복 BA 평가 (1G 정제 vs 현탁액) · 식이영향평가 (1G 정제, 공복 vs 식후(고지방))	단일기관, 단일용량, 라벨공개, 무작위배정, 3개군 교차,	건강한 성인 17명	A군: 10mg 현탁액, 공복 B군: 10mg 1G 정제, 공복 C군: 10mg 1G 정제, 식후(고지방)	단회	약동학 파라미터, 안전성	허가신청 제형(2G 20mg 정제)으로 수행한 자료는 아니나, 1G 10mg 정제의 흡수 속도는 식이의 영향을 대체로 받지 않았음
1상	E5501-A001-005 (미국)	· BA 평가 (2G 40mg 정제 vs 1G 20mg 정제 2정) · 식이영향평가 (2G 40mg 정제, 공복 vs 식후(고지방))	단일기관, 라벨공개, 무작위배정, 3개군 교차	건강한 성인 남녀 16명	A군: 40mg 2G 정제, 공복 B군: 20mg 1G 정제 2정, 공복 C군: 40mg 2G 정제, 식후(고지방)	단회	약동학 파라미터, 안전성	허가신청 제형(2G 20mg 정제)으로 수행한 자료는 아니나, 1G 20mg 정제와 2G 40mg 정제의 공복 투여 대비 식후 투여 시 Cmax와 AUC의 변동성(%CV)이 적었음
1상	E5501-A001-007 (미국)	· 로트간 BA 평가 (40mg 2G 정제) · 개인 내 및 개인 간 변동성 평가 (40mg 2G 정제)	무작위배정, 라벨공개, 4개군 교차, 중복(복제)	건강한 남녀 성인 42명	공복, 40mg 2G 정제 2가지 로트(A, B) 투여	단회	약동학 파라미터, 안전성	허가 신청 제형(2G 20mg 정제)으로 수행한 자료는 아니나, 배수 처방인 2G 40mg 정제의 경우 공복 투여 시 로트간 생물학적 동등성에 영향을 미칠 정도로 개인 내 변동성이 크게 나타남을 확인
1상	E5501-G000-012 (영국)	· BA 평가 (3G 3가지 제형* vs 2G 정제) * 10mg 3G 사이클로덱스트린 경구용액, 10mg 3G P21% 분말경구현탁액, 10mg 3G 경구현탁액용 지질베이스 분말	무작위배정, 라벨공개, 단일기관, 2파트	건강한 성인 23명	(파트1) 공복, 3G 3가지 제형과 10mg 2G 정제 중 한가지 무작위 복용 (파트2) 식후(고지방) 3G 제형(P21% 분말 경구현탁액) 투여	단회	약동학 파라미터, 안전성	허가 신청 제형(2G 20mg 정제)으로 수행한 자료가 아님
1상	E5501-G000-010 (네덜란드)	· 로트간 BA 평가 (공복 vs 식후(고지방), 20mg 2G 정제 2정) · 개인 내 및 개인 간 변동성 평가 (20mg 2G 정제)	단일기관, 무작위배정, 라벨공개, 4개군, 2개 기간, 중복(복제)	건강한 성인 85명	A군: 20mg 2G 정제 2정, (로트A), 공복 B군: 20mg 2G 정제 2정, (로트A), 식후(고지방) C군: 20mg 2G 정제 2정, (로트B), 공복 D군: 20mg 2G 정제 2정, (로트B), 식후(고지방)	단회	약동학 파라미터, 안전성	허가 신청 제형(2G 20mg 정제)으로 수행, 공복 투여 시 개인 간 변동성과 로트 간 변동성이 크게 나타났으며, 식후 투여 시에만 로트 간 생물학적동등성을 입증하였음

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
1상	E5501-A001-017 (미국)	· 식이영향평가 (20mg 2G 정제 2정, 공복 vs 식후(저지방)) · 개인 내 및 개인 간 변동성 평가 (20mg 2G 정제 2정)	단회투여, 단일기관, 무작위배정, 라벨공개, 3개 기간, 부분 복제	건강한 성인 36명	식후(저지방)/식후(저지방)/공복, 식후(저지방)/공복/식후(저지방), 공복/식후(저지방)/식후(저지방)	단회	약동학 파라미터, 안전성	허가 신청 제형(2G 20mg 정제)으로 수행한 자료이며, 공복 투여 시 개인 내 및 개인 간 변동성이 크게 나타났으며, 공복 투여와 식후 투여 시의 생물학적동등성을 입증하지 못하였음
1상	AVA-PED-101 (미국)	· BA 평가 (식후, 20mg 현탁액용 정제 vs 20mg 정제) · 식이영향평가 (20mg 현탁액용 정제, 공복 vs 식후(고지방))	단회투여, 단일기관, 라벨공개, 6개 순서, 3개군 교차	건강한 성인 24명	20mg 현탁액, 공복 20mg 현탁액, 식후 20mg 정제, 식후	단회	약동학 파라미터, 안전성	20mg 현탁액은 허가 신청 제형(2G 20mg 정제)이 아님

6.4. 임상약리시험

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

- 흡수

- 아바트롬보팍은 물에 잘 녹지 않으며, pH 1~9에서는 거의 녹지 않음. 막투과성도 낮음
- 14C-아바트롬보팍을 이용한 흡수, 분포, 대사, 배설(ADME) 시험(501-PK-901)에서 아바트롬보팍 투여량의 44% 이상이 흡수되는 것으로 나타남
- 음식과 함께 아바트롬보팍 2G 정제 제형을 섭취했을 때 아바트롬보팍 PK의 변화를 평가하는 임상시험(E5501-G000-010 및 E5501-A001-017)에서, 음식(저지방식이 및 고지방식이)은 아바트롬보팍 흡수 속도나 정도에 영향을 미치지 않았으나 Cmax 및 AUC(0-inf)의 개인 내 변동성 및 개인 간 변동성(IIV)는 유의하게 낮아졌음(약 50%). 이러한 효과는 함께 섭취한 음식의 종류(즉, 저지방식이 및 고지방식이)에 무관하였음

- 분포

- 혈장 단백 결합률은 0.05~50μg/mL 범위에서는 농도와 무관하였으며, 사람에서는 비교적 높았음(96.3%-96.6%)
- 적혈구 분배율 평가 결과 1/3은 적혈구에, 2/3는 혈장에 존재하였고, 적혈구에서의 농도가 혈장 농도의 50%임을 의미
- 집단약동학 분석을 통해 추정한 아바트롬보팍 V/F는 180L로, 14C-ADME 시험에서 경구 BA가 44% 이상이었음을 고려하면, V/F가 높다는 것은 세포 내에 광범위하게 분포함을 의미함

- 대사 및 배설

- 건강한 성인 남성 대상 14C-ADME 시험 결과(501-PK-901), 대변으로 배설되는 아바트롬보팍은 투여량의 약 88%, 소변 배출량은 6%로 아바트롬보팍의 주요 배설 경로는 대변이었음. 대변에 존재하는 약물 관련 물질 88% 중 77.3%가 아바트롬보팍(33.5%)과 4-OH-아바트롬보팍(43.8%)이었음
- 간에서 산화적 대사를 담당하는 것은 CYP3A4와 CYP2C9였으며, CYP3A4는 4-OH trans 대사체를, CYP2C9는 4-OH cis 대사체를 주로 생성하였음
- 만성 ITP 환자의 용법용량에 CYP3A4/CYP2C9 중등도 또는 강력한 이중 억제제 또는 이중 유도제와 병용투여 시 용량조절 하도록 설정

- 요약표

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[477-CL-001] 건강한 시험대상자에서 용량을 증량하며 단회투여하는 안전성, PK, PD 시험								
1상	477-CL-001 (미국)	단회투여한 아바트롬보팍의 안전성, 내약성, PK 프로파일, PD 효과를 평가	단일기관, 이중눈가림, 위약대조, 용량증량	건강한 성인 63명 (남/여 40/23명)	아바트롬보팍; 1, 3, 10, 20, 50, 75, 100mg; 경구용 현탁액	단회	PK 파라미터, PD 파라미터 (혈소판 수와 평균 혈소판 용적), 안전성	**<약동학>** • 단회투여한 아바트롬보팍 현탁액의 Cmax와 AUC는 75mg까지는 용량에 비례하여 증가하였음. • 100mg 용량의 PK 파라미터는 75mg과 유사하였음 • 모든 시험대상자에서 약 0.5-1시간 후 아바트롬보팍 농도가 측정 가능하였으며, 모든 용량군에서 약물 흡수 지체가 확인됨. • 최고 농도에는 4~6.5시간 후 도달하였음 • t1/2은 용량에 무관하였으며 약 18~24시간이었음. **<약력학>** • 아바트롬보팍 현탁액 10mg 이상을 투여군부터 베이스라인 대비 혈소판 수 증가가 관찰됨. 혈소판 수 증가는 용량 및 농도에 의존적인 것으로 보였음. • 투여(10~100mg) 후 3-5일에 혈소판 수 증가가 분명히 나타났으며, 혈소판 수의 가장 큰 변화는 약 6-10일에 관찰되었음 • 혈소판 반응(베이스라인 대비 증가)의 변동성은 상대적으로 적어, 10~100mg 용량 코호트의 변동계수 (coefficient of variation, CV)는 40-60% 범위였음 • 혈소판 반응의 변동성은 낮았음 ☞ 아바트롬보팍의 Cmax와 AUC(0-inf)는 75mg 용량까지는 용량에 비례하여 증가하였음. 100mg 용량에서는 아바트롬보팍의 농도와 노출이 약간 낮아 용량 비례성이 나타나지 않았음
[477-CL-002] 건강한 시험대상자에서 용량을 증량하며 다회투여하는 안전성, PK, PD 시험								
1상	477-CL-002 (미국)	연속 14일간 QD 투여한 아바트롬보팍의 누적 PK 프로파일, PD 효과를 평가	단일기관, 이중눈가림, 위약대조, 용량증량	건강한 성인 29명	아바트롬보팍; 3, 10, 20, 50, 100mg; 경구용 현탁액	연속 14일간 QD 투여	PK 파라미터, PD 파라미터 (혈소판 수와 평균 혈소판 용적), 안전성	• 3, 10mg 코호트는 14일 간 투여하였으며, 20mg 코호트에서는 10일 또는 11일 후 모든 시험대상자가 혈소판 수의 PD 한계 (≥500,000/mL)에 도달하여 투여를 중단하였음 **<약동학>** • 20mg 투여 시 투여 0.25-1시간 후 혈장에서 측정 가능하였음 • 단회 또는 반복투여 시 아바트롬보팍의 최대 농도는 투여 후 4.5-6시간(중앙값) 후에 관찰되었으며, t1/2은 용량에 무관하였으며 약 18-21시간이었음 • 단회투여 및 반복투여 후 Cmax와 AUC는 용량에 비례하여 증가하였음 **<약력학>** • 투여 후 3-5일에 혈소판 수 증가가 분명히 나타났으며, 혈소판 수의 가장 큰 변화는 투여 후 약 13-16일에 관찰되었음 • 시험한 용량 범위인 3-20mg에서는 투여 용량 및 노출이 증가함에 따라 혈소판 수가 베이스라인 대비 선형으로 증가하였으며, 혈소판 수 최대 증가는 용량, 농도, 치료 기간에 의존적이었음 • 베이스라인 대비 최대 변화량은 10mg 14일 투여 시 227×10^9/L였으며, 20mg 10일 또는 11일 투여 시

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								372×10^9/L였음. 3~20mg 용량 범위에서는 베이스라인에 비해 평균 50-175% 증가가 뚜렷하게 나타났음 ☞ 1일 1회 투여 후 혈장의 아바트롬보팍 총 노출은 축적되며, AUC를 토대로 한 축적률은 약 1.8-2배였음. 반복투여 후의 축적률과 아바트롬보팍 반감기(약 18-21시간)를 고려하여 용법·용량을 1일 1회 투여로 설정한 것으로 사료됨
[501-PK-901] 건강한 남성 지원자에 AKR-501 20 mg 단회 경구 투여 후 14C-AKR-501의 PK를 평가하는 라벨공개 시험								
1상	501-PK-901 (미국)	건강한 남성에서 아바트롬보팍의 대사 및 배설의 경로와 정도를 평가	단회투여, 라벨공개	건강한 성인 6명	14C-아바트롬보팍 20mg 함유 현탁액	단회	혈장, 전혈, 소변, 대변, 호기(expired air)에서 총 방사능 측정	**<총 방사능의 혈장 PK 파라미터>** • 사람 혈장에서는 미변화 약물만 존재하였으며 대사체는 검출되지 않았음 • 평균 혈장 방사능은 투여 후 8시간에 최대에 도달하였으며, 이후 혈장 농도는 여러 단계를 거치며 감소하였음 • 총 방사능의 혈장 농도 당량은 모든 시험대상자에서 투여 후 192시간까지 베이스라인 수준으로 감소하였음 • 투여 후 4시간 및 36시간의 평균 ETR(적혈구 전달률(erythrocyte transfer ratio)은 각각 0.37 및 0.28이었는데, 이는 방사능의 1/3은 적혈구에, 2/3은 혈장에 존재함을 의미 • 투여 후 4시간 및 36시간의 EPPC(적혈구/혈장 분배 계수(erythrocyte/plasma partition coefficient,)는 각각 0.42 및 0.50이었는데, 이는 적혈구에서의 농도가 혈장 농도의 50%임을 의미 **<배설된 총 방사능의 물질 수지(mass balance)>** • 총 방사능 회수율의 평균은 95%(94-97% 범위)로 방사능 회수율은 높았음. 방사능의 약 88%는 대변에서, 약 6%는 소변에서 회수되었고, 호기에서는 방사능이 측정되지 않았음 • 대변에서 아바트롬보팍 투여량의 약 33.5%가 미변화체로 발견되었으며, 3종의 대사체가 대변에서 발견되었음. 주요 대사체는 4-OH-아바트롬보팍으로 투여량의 약 43.8%였음 • 소변 시료에서는 검출되는 방사능이 낮아 대사체 식별이 불가능하였음 ☞ 아바트롬보팍의 대사경로는 대변(약 88% 배설) 및 소변(약 6% 배설)으로 호흡으로는 거의 대사되지 않았음. 혈장에서는 미변화 약물만 존재하고 대변에서 약 33.5%가 미변화체로 발견되었으며, 3종의 대사체가 대변에서 발견되었음. 대변에서 주요 대사체는 4-OH-아바트롬보팍으로 투여량의 약 43.8%였음

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 내인성 인자 관련 집단 약동학 분석 2건 수행(세부내용은 6.4.4. 집단 약동학시험 참조)

① (CPMS-E5501-005R-v1.0) 건강한 성인 vs CLD 환자에서 Pop PK 분석보고서
(총 14건의 임상자료 통합 : 1상 10건, 2상 2건(202, 204), 3상 2건(310, 311))

- 총 787명(한국인 29명 포함), 연령, 체중, 인종, 성별, 간 기능이나 신 기능은 아바트롬보팍 PK에 유의한 영향을 미치지 않았음

② (AVA-PKPD-ITP-001) 건강한 성인 vs ITP 환자에서 Pop PK 분석보고서
(총 16건 임상자료 통합 : 1상 12건, 2상 2건(003, 004), 3상 2건(302, 305))

- 아바트롬보팍 PK는 집단(건강한 사람 vs. ITP 환자), 연령, 성별, 체중, 인종, 민족, 신기능, 또는 알부민에 유의한 영향을 받지 않았음

• 연령, 성별, 체중

① CLD 환자를 대상으로 수행한 2상 시험(202)의 집단약동학 분석 결과(CPMS-E5501- 001R-v3.0), 연령, 체중, 또는 성별은 아바트롬보팍 PK에 영향을 미치지 않았으며, 1상, 2상 및 3상 시험의 자료를 통합하여 수행한 최종적 집단약동학 분석(CPMS-E5501-005R-v1.0)에서도 유사한 결과가 확인됨

- 아바트롬보팍 V/F에 유의한 영향을 주는 것으로 보이는 공변량은 체중과 만성 간질환이었으나, CLD 환자에서의 시뮬레이션 결과에서는 체중이 2배가 되어도 아바트롬보팍 노출과 혈소판 수 증가에 미치는 영향은 미미한 것으로 나타남

② 건강한 시험대상자 및 ITP 환자의 아바트롬보팍 PK 모델에서, 연령과 성별은 아바트롬보팍의 PK에 영향을 미치지 않았음. 집단약동학 분석 결과(AVA-PKPD-ITP-001). 체중은 CL/F1 및 V/F1에 대해 유의한 공변량이었음. 체중(55kg, 110kg)이 혈소판 수에 미치는 영향을 시뮬레이션한 결과, 이 체중 범위에서는 체중이 혈소판 수에 미치는 영향이 매우 적었음. 따라서, 체중에 따라 시작 용량(20mg QD)를 조절할 필요가 없었음

• 인종

① CLD 환자에서의 집단약동학 및 PK/PD 분석의 일부로, 인종이 아바트롬보팍의 PK와 PD에 미치는 영향을 평가한 결과, 인종은 아바트롬보팍의 겉보기 청소율에 대해 통계적으로 유의한 공변량이 아니었음

- 통합 분석 자료에 787명 포함: 백인 522명, 흑인/아프리카계 미국인 59명, 중국인/일본인/한국인이 아닌 아시아인 13명, 일본인 74명, 중국인 34명, 한국인 29명, 미국계 인디언 1명, 기타 인종이 21명
- 확증적 3상 시험의 1차 및 2차 평가변수를 인종별로 분석한 결과, 통합된 효능 분석에서 백인과 동아시아인 간의 시술 당일 베이스라인 대비 혈소판 수의 평균 변화량은 40mg 용법과 60mg 용법에서 각각 유사하였음. 1차 평가변수 평가 또는 시술 당일 베이스라인 대비 혈소판 수 평균 변화량 분석에서, 인종은 유의한 영향을 미치지 않았음. 전체 인구 집단과 비교하여 동아시아인에서 용량을 조절할 필요는 없었음

② 건강한 시험대상자 및 ITP 환자의 집단약동학 분석 결과 아바트롬보팍 PK 모델에서 연령과 성별은 아바트롬 인종이 아바트롬보팍 PK에 유의한 영향을 미치지 않았음. 환자의 인종에 따라 아바트롬보팍 투여 용량을 조절할 필요는 없었음

• 유전적 다형성

- 아바트롬보팍의 대사에 영향을 미칠 수 있는 유전적 다형성이 있다고 알려져 있는 효소와 수송체는 P-gp, CYP2C9, CYP3A4였으며, 아바트롬보팍의 PK에 미치는 영향을 DDI 시험을 포함한 일부 1상 시험에서 평가하였음
- 008 시험에서 ABCB1 유전자의 7개 DNA 서열 변동성을 분석하여 P-gp의 유전적 다양성을 평가한 결과, 검사한 서열 변동성 중 아바트롬보팍 PK 파라미터와 유의한 관련이 있는 것은 없었음
- 018 시험과 019 시험의 시험대상자군에 대사 저하자가 적어서 CYP2C9 유전자형이 상호작용의 정도에 미치는 영향에 대해 결론을 내릴 수 없었음
- CYP3A4에서는 유전자형과 상호작용의 정도 사이에 관련성은 없는 것으로 보였음

• 간기능 장애

- CLD 개발 프로그램의 2상 및 3상 시험의 통합 데이터세트를 이용한 집단약동학 분석의일부로 간장애가 아바트롬보팍에 미치는 영향을 평가하였음

- 집단약동학 및 PK/PD 데이터세트에는 CTP(Child-turcotte-pugh) 점수가 5-12점(경증~중증)인 환자 394명이 포함되고, 이 환자군에서 이에 해당되는 MELD 점수는 4-23점이었음
- CLD 환자(Child-turcotte-pugh 점수가 5-12점(경증~중증))는 건강한 사람에 비해 V/F가 약 65% 더 높았으나, CL/F에는 영향이 없었으므로 아바트롬보팍의 총 혈장 노출은 CLD 환자와 건강한 사람 간에 유사하였음
- 아바트롬보팍 CL/F와 CTP 점수 및 MELD 점수의 관계에서, 중증의 간장애 환자를 포함하는 간장애의 범위에서 건강한 사람과 CL/F가 유사하였음
- 건강한 사람과 비교하여 간장애 환자에서 투여량을 조절할 필요 없는 것으로 사료됨

• 신기능 장애
- 방사성 표지물질을 이용한 14C-ADME 시험(501-PK-901)의 결과는 아바트롬보팍이 광범위하게 대사되지 않으며 투여량 중 6%만이 소변에서 회수된 것으로 보아 전체 청소율 중 신장 경로가 차지하는 상대적 비율이 그리 많지 않을 것으로 예상됨
- CLD 환자에서의 집단약동학 및 PK/PD 분석의 일부로, 혈청 크레아티닌과 추정 사구체여과율(eGFR; MDRD 공식으로 산출)로 신장애가 아바트롬보팍에 미치는 영향을 평가하였음
- 집단약동학 데이터세트에는 건강한 사람 391명과 CLD 환자 396명이 포함되었으며, 집단약동학 데이터세트에서 크레아티닌 청소율과 eGFR은 각각 25.6-509 mL/min 및 29.9-208 mL/min로 대부분은 경증 또는 중등증의 신장애가 있었음
- 아바트롬보팍 청소율과 크레아티닌 청소율 및 eGFR 간의 상관관계는 없었음
- 건강한 사람과 비교하여 신장애 환자에서 투여량을 조절할 필요 없는 것으로 사료됨

• 요약표

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[E5501-A001-006] 건강한 일본인, 중국인, 백인에 E5501 10, 40, 80 mg 단회투여 후 선택된 용량을 다회투여했을 때의 PK, PD, 안전성, 내약성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 3개군 교차 시험								
1상	E5501-A001-006 (미국)	건강한 일본인, 중국인, 백인 간 - 단회투여 후 PK, 선형성, 안전성 평가 - 다회투여 후 항정상태에서 PK, PD (혈소판 수), 선형성, 안전성 평가 - PK/PD 평가	무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 3개군 교차	건강한 성인 (일본인, 중국인, 백인) 36명	단회투여: 위약, 1×10mg 정제, 1×40mg 정제, 2×40mg 정제 다회투여: 7일간 1일 1회 위약, 1×10mg 정제	단회, 다회	PK 파라미터, PD 파라미터 (혈소판 수), 안전성	**<단회투여 PK>** • 10mg 및 40mg 단회투여 후의 PK는 인종 간에 전반적으로 유사하였으나, 80mg 투여 후의 평균 노출은 일본인이 백인보다 약 42% 낮았음 • 중국인과 백인에서 아바트롬보팍 단회투여 PK는 전반적으로 용량에 비례하였고, 일본인은 용량 비례에 약간 못 미쳤음 • 흡수는 느렸으며, 최대 농도에는 투여 후 약 7시간에 도달하였고, 다소 느린 속도로 감소하여 최종 t1/2는 약 18시간이었음 **<다회투여 PK>** • 7일간 투여 후 항정상태에 도달하였음. 모든 인종군에서 항정상태의 노출이 1일차에 비해 약 2배로 나타나, 아바트롬보팍 AUC의 축적률은 중간 정도였음. • 혈장 아바트롬보팍 농도의 최소값과 최대값을 평균값과 비교했을 때 변동폭은 인종 간에 유사하게 나타나 투여 간격(24시간) 동안 약 100%였음 • 다회 투여 시, 일본인과 백인의 항정상태 PK는 대체로 유사하였으나, 중국인의 평균 노출 (항정상태의 AUC [AUCss])은 백인보다 약 24% 낮았음. 항정상태 노출은 일본인과 백인이 유사하게 나타남

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								<다회투여 PD> • 모든 인종군에서 혈소판 수의 베이스라인 대비 평균 증가량은 11일차에 최대 368×10^9/L에 이르렀음. 혈소판 반응은 전체적으로 변동성이 크게 나타났으나 PK 변동성보다는 낮았음 • 휴약기는 PK에는 충분하였지만 PD에 대해서는 충분하지 않아 이후의 치료 기간에도 영향이 있어 PD 평가변수를 신뢰성있게 평가할 수 없었음 ☞ 각 군의 대상자수가 7~9명이며, 공복 상태에서 투여하여 PK 변동성이 크게 나타나 인종간 PK를 차이를 평가할 수 없었음
[E5501-J081-015] 건강한 일본인 성인 남자에서 E5501의 PK와 PD를 평가하기 위한 단회투여 시험								
1상	E5501-J081-015 (일본)	건강한 일본인에서 - 식후 단회투여 후 PK, PD, PK-선형성 평가 - 식후 투여 시 개인 내 및 개인 간 변동성 평가 - 식이영향평가 PK, PD - QT 간격 연장 위험 평가	단일 기관, 무작위배정, 라벨 공개, 교차	건강한 일본인 성인 남자 15명	치료기간 1~3교차 식후단회투여 1: 5mg (5mg 1정) 2: 20mg (5mg 4정) 3: 40mg (5mg 8정) 이후 모든 대상자 공복단회투여 4: 5mg (5mg 1정) 이후 모든 대상자 식후단회투여 5: 60mg (20mg 3정) 휴약기 27일 이상		PK 파라미터, PD 파라미터 (혈소판 수), 안전성	**<약동학>** • 식후 단회투여한 아바트롬보팍의 PK는 흡수가 느리고 최대 농도는 투여 후 6시간(중앙값)에 도달하였으며 반감기는 약 17시간임. • 5mg 및 20mg에서는 노출이 용량에 따라 증가하였으나 40mg 및 60mg에서는 용량 비례 이상으로 증가함. 따라서, 겉보기 CL/F이 용량이 증가함에 따라 감소함. **<약력학>** • 혈소판 수의 Emax와 AUEC(0-28d)는 용량에 따라 증가함 • 휴약기는 PK에는 충분하였지만 PD에 대해서는 충분하지 않아 이후의 치료 기간에도 영향이 있어 PD 평가변수를 신뢰성 있게 평가할 수 없었음 ☞ 모든 용량에서 이전의 1상 시험에 비해 노출이 더 높게 나타났으나, 5mg 정제는 시판 제형이 아니고, 일본인에서만 수행한 결과로 높은 노출이 인종 차이에서 기인한 것인지 평가할 수 없음
[E5501-A001-018] 건강한 일본인과 백인에서 아바트롬보팍 단회투여 후 PK 및 PD를 평가하기 위한 무작위배정, 라벨공개, 5개 치료 기간 시험								
1상	E5501-A001-018 (미국)	건강한 일본인, 백인 간 - 식전/식후 40mg 또는 60mg 투여 시 PK, PD 평가 - 식후 20mg, 40mg, 60mg 투여 시 PK 용량 비례성,	무작위배정, 라벨공개, 5개 치료 기간 시험	건강한 성인 (일본인, 백인) 48명	• 식후(고지방), 20mg (20mg 1정) • 식전/식후 (고지방), 40mg (20mg 2정) • 식전/식후 (고지방), 60mg		PK 파라미터, PD 파라미터 (혈소판 수), 안전성	**<약동학>** • 아바트롬보팍 40 mg 및 60 mg을 식후 투여한 일본인과 백인의 PK는 유사하였음 일본인과 백인에서 아바트롬보팍 20, 40, 60 mg을 식후 투여했을 때 아바트롬보팍 Cmax와 AUC 파라미터 값은 용량에 비례하여 증가하였음 **<약력학>** • 아바트롬보팍 40 mg 및 60 mg을 식후 또는 공복에 투여했을 때 일본인과 백인 간에

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
		안전성, 내약성 평가 - CYP2C9 유전적 다형성이 PK/PD에 미치는 영향 탐색			(20mg 3정)			임상적으로 중요한 PD 파라미터 차이는 없었음. <CYP2C9 유전자형이 아바트롬보팍 PK에 미치는 영향> • 표본의 크기, 지연 대사형소수 대사체 정보 부족으로 인해 이 시험에서 평가하기 어려웠음 ☞ 허가신청 제형(2G 20mg 정제)으로 식후에 투여한 자료로 일본인과 백인 간에 아바트롬보팍 혈장 노출이나 PD 파라미터에 임상적으로 중요한 차이가 없었음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 병용약물이 아바트롬보팍의 PK에 미치는 영향

- 아바트롬보팍은 광범위하게 대사되지 않고, 간에서 아바트롬보팍의 산화적 대사를 담당하는 것은 CYP3A4와 CYP2C9였음. MDR1을 과발현하는 MDCK II 세포를 이용한 in vitro 시험에서 아바트롬보팍은 P-gp 수송체의 기질으로 확인됨
- (E5501-G000-008) 강한 P-gp 억제제(항정상태의 베라파밀 240mg과 단회투여한 사이클로스포린 A 400mg)와 아바트롬보팍 2G 정제 병용투여 결과, 아바트롬보팍의 전신 노출에 상대적으로 약한 영향을 미쳤으며, 특히 사이클로스포린 A는 아바트롬보팍과 병용투여 시 임상적으로 중요한 영향이 없었음
- (E5501-A001-019) 아바트롬보팍과 CYP2C9 및 CYP3A 조절제의 병용투여 결과, 이트라코나졸보다 플루코나졸이나 리팜핀 병용 시 아바트롬보팍 전신 노출에 유의한 변화가 있었음. *in vivo*에서 아바트롬보팍의 대사에는 CYP3A4보다는 CYP2C9이 주된 역할을 나타냄을 의미함
- CLD 환자의 집단약동학 분석(CPMS-E5501-005R-v1.0)을 통해 공변량을 분석하여 양성자 펌프 억제제나 H2 차단제의 병용투여가 아바트롬보팍의 청소율이나 AUC에 미치는 영향을 평가하였음. 집단약동학 데이터세트에 포함된 787명의 시험대상자 중 173명은 양성자 펌프 억제제를, 18명은 H2 차단제를, 10명은 제산제를 병용하였음. 분석 결과, 위장 산도 저하제와 아바트롬보팍의 상대적 투여 시점에 관한 자료는 없지만, 위장 산도 저하제를 병용하여도 아바트롬보팍의 항정상태 PK에는 영향이 없는 것으로 나타남

- 약물-약물상호작용(DDI) 요약표

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[E5501-G000-008] 건강한 시험대상자에서 E5501과 잘 알려진 P-gp 억제제인 베라파밀 또는 시클로스포린 간의 PK 및 PD 상호작용을 평가하기 위한 라벨공개, 단일 순서, 4개 치료 기간의 임상시험								
1상	E5501-G000-008 (미국)	아바트롬보팍과 베라파밀 또는 시클로스포린(CsA) 병용투여 시 아바트롬보팍 단회투여 PK 및 PD 영향 평가 아바트롬보팍의 단회 단독 투여	단일기관, 라벨공개, 단일 순서, 4개 치료 기간	건강한 성인 36명	치료기간 1~4 1, 3: 아바트롬보팍 정 20mg 2: 아바트롬보팍 정 20mg+ 베라파밀정 240mg 4:	단회	PK 파라미터, PD 파라미터(혈소판 수), 안전성	• 베라파밀은 아바트롬보팍의 Cmax 증가(26.2%)보다 AUC(0-inf) 증가(60.9%)에 더 큰 영향을 미쳤으며 반감기도 5.44시간만큼 유의하게 증가시켰으므로(P<0.0001), 흡수보다는 청소율에 영향을 미치는 것으로 판단됨 • 시클로스포린과 병용 투여 시에는 아바트롬보팍의 Cmax가 감소(34%)하였으나 AUC는 단독투여와 동등하였으므로 병용에 따른 상호작용이 전신 노출에 미치는 영향이 없었음 • ABCB1 유전자의 7개 DNA 서열을 분석하여

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
		또는 CsA나 베라파밀과의 단회 병용투여의 안전성, 내약성 평가 P-gp의 유전적 다형성이 아바트롬보팍 PK에 미치는 영향 탐색			아바트롬보팍 정 20mg+ CsA 400mg (100mg 캡슐 4개)			P-gp의 유전적 다양성을 평가한 결과 검사한 서열 변동성 중 아바트롬보팍 PK 파라미터와 유의한 관련이 있는 것은 없었음 • 베라파밀은 CYP3A4 유도제이기도 하기 때문에 P-gp의 억제에만 기인한 것은 아닐 수도 있음을 시사함 • 아바트롬보팍을 단독투여하거나 CsA와 병용했을 때 PD 효과는 유사하였으므로 병용투여 시 임상적으로 중요한 영향이 없었음 • 결과적으로 베라파밀이나 CsA와 같은 강한 P-gp 억제제는 아바트롬보팍의 전신 노출에 상대적으로 약한 영향을 미쳤음 ☞ 베라파밀이나 CsA와 같은 강한 P-gp 억제제는 아바트롬보팍의 전신 노출에 상대적으로 약한 영향을 미쳤으며, 임상적으로 의미있는 약물상호작용은 없었음. 아바트롬보팍과 P-gp 억제제 병용 시 용량 조절 필요성은 없는 것으로 사료됨
[E5501-A001-019] 건강한 시험대상자에 플루코나졸(CYP2C9 및 CYP3A의 중등도 억제제), 이트라코나졸(강력한 CYP3A 억제제), 또는 리팜핀(강력한 CYP3A 유도제 및 중등도 CYP2C9 유도제)과 병용투여한 아바트롬보팍의 PK DDI를 평가하기 위한 3파트, 라벨공개 시험								
1상	E5501-A001-019 (미국)	건강한 사람에서 플루코나졸, 이트라코나졸, 또는 리팜핀의 병용투여 시 아바트롬보팍 단회투여 PK 및 PD 영향 평가 건강한 시험대상자에서 플루코나졸, 이트라코나졸, 또는 리팜핀과 병용하거나 병용하지 않은 아바트롬보팍 단회 경구 투여 시 안전성 및 내약성 평가 CYP2C9 및 CYP3A5 유전자형이 플루코나졸, 이트라코나졸, 또는 리팜핀과 병용하거나 병용하지 않은 아바트롬보팍	단일기관, 라벨공개, DDI 시험	건강한 성인 각 파트 16명	<u>모든 파트</u> 치료기간 1: 1일차 아바트롬보팍 20mg 식후 단회 투여 <u>파트 A</u> 치료기간 2: 1일~16일차 플루코나졸 400mg QD, 7일차에 아바트롬보팍 20mg 식후투여 <u>파트 B</u> 치료기간 2: 1일차 이트라코나졸 200mg BID, 2일~16일차 200mg QD, 7일차에 아바트롬보팍 20mg 식후투여	-	PK 파라미터, PD 파라미터 (혈소판 수), 안전성	**<파트 A>** • 플루코나졸과 병용 시 아바트롬보팍의 평균 Cmax는 1.17배, 평균 AUC(0-inf)는 약 2.2배, 평균 t1/2은 약 20시간 증가하였으며, tmax는 유사하였음 • 플루코나졸과 병용 시 아바트롬보팍의 평균 Emax는 1.1배, ΔEmax는 1.30배, AUEC(0-28d)는 1.5배 증가하였음 • 이러한 결과는 아바트롬보팍을 플루코나졸과 병용했을 때 아바트롬보팍 PK에 중등도의 상호작용이 있음을 시사 **<파트 B>** • 이트라코나졸과 병용 시 아바트롬보팍의 평균 Cmax는 1.07배, 평균 AUC(0-inf)는 약 1.4배, 평균 t1/2은 약 8.5시간 증가하였음 • 이트라코나졸과 병용 시 아바트롬보팍의 평균 Emax는 0.98배, ΔEmax는 0.95배, AUEC(0-28d)는 1.4배 증가하였음 **<파트 C>** • 리팜핀과 병용 시 아바트롬보팍의 Cmax와 tmax 영향을 미치지 않았으나, 평균 AUC(0-inf)는 약 2배 감소하였으며, 평균 t1/2은 약 10시간 감소하였음 • 리팜핀과 병용 시 아바트롬보팍의 평균 Emax는 0.97배, ΔEmax는 0.85배, AUEC(0-28d)는 0.22배로 감소하였음 **<탐색적>**

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
		단회 경구 투여 시 PK 및 PD에 미치는 영향 탐색			파트 C 치료기간 2: 1일~16일차 식전 리팜핀 600mg QD, 7일차 식전 리팜핀 600mg, 식후 아바트롬보팍 20mg 식후투여			• 아바트롬보팍 단독투여 시 CYP2C9 또는 CYP3A5 유전자형이 아바트롬보팍 PK에 미치는 영향은 관찰되지 않았음 • CYP3A5의 유전자형과 상호작용의 정도 사이에 관련성은 관찰되지 않았음 • CYP2C9의 유전자형이 아바트롬보팍 PK에 미치는 영향 및 상호작용의 정도는 대사 저하자(poor metabolizer)의 수가 불충분하여 평가할 수 없었음 ☞ 아바트롬보팍과 플루코나졸 병용 시 중등도, 이트라코나졸 병용 시 약한, 리팜핀 병용 시 약하거나 중등증의 상호작용이 발생하였음. 아바트롬보팍과 CYP2C9 및 CYP3A 조절제의 장기간 병용 시 용량 조절이 필요한 것으로 사료됨

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

① CLD와 혈소판감소증이 있는 시험대상자 : 2건

- [CPMS-E5501-001R-v3.0] CLD와 혈소판감소증이 있으며 예정된 수술이나 진단 절차를 시행하기 전인 시험대상자에서 아바트롬보팍 집단약동학 및 PK/PD 분석(E5501-G000-202 시험)

- 아바트롬보팍의 집단약동학 및 PK/PD는 비선형 혼합 효과 모델(NONMEM)로 분석하였다. 분석 및 보고는 미 FDA의 집단약동학 모델링 가이던스를 따랐다.
- 베이스라인 혈소판 수 모델에서의 개인 간 변동성(inter-individual variability, IIV) 조건/개인 간 무작위 변수-공변량 상관관계에 따라, 집단약동학 모델링에서 조사된 인구학적 공변량은 연령, 체중, 성별, 인종, 제형, 용량, 알라닌아미노전이효소(ALT), 알부민, 알칼리성 인산분해효소(alkaline phosphatase), 아스파르테이트 아미노전이효소(AST), 빌리루빈, 양성자 펌프 억제제 병용약물, 크레아티닌 청소율, CLD 병인(바이러스성 간염, 비알코올성 지방간염, 또는 알코올성 간질환)이었다.
- PK/PD 모델로 모델로 예측한 아바트롬보팍 혈장 농도와 혈소판 수의 상관관계를 평가하였다. 집단 PK/PD 모델은 2개의 PK 구획과 4개의 PD 구획으로 구성된 6-구획 PK/PD 수명 모델이었다. PD 구획은 1개의 전구체 생성 구획과 2개의 수송/성숙 구획, 1개의 혈소판(혈액) 구획으로 구성되었다. 분석한 공변량은 연령, 체중, 성별, 인종, 항-혈소판 요법, 말기 간질환 모델(MELD) 점수, Child-Turcotte-Pugh(CTP) 점수, CLD 병인이었다.
- 결과 : 아바트롬보팍 PK는 용량 의존적이지만, 연령, 체중, 인종, 성별, 간기능, 신기능, CLD 병인, 또는 양성자 펌프 억제제 병용은 유의한 영향을 미치지 않았다. V/F에 통계적으로 유의한 영향을 미치는 공변량은 혈청 알부민이 유일했다.

- [CPMS-E5501-005R-v1.0] CLD와 혈소판감소증이 있으며 예정된 수술 이전인 성인 환자에서 아바트롬보팍의 집단 PK/PD 분석(1상 : 10건, 2상 : 2건(202, 204), 3상 2건(301, 311)

- 모델 기반 분석은 아바트롬보팍 집단약동학 모델과 혈소판 수와 ddQTcF의 노출-반응 분석으로 이루어졌다. 모델은 모두 NONMEM으로 개발하였다.
- PK 모델은 1차 및 0차 흡수와 제거가 동시에 일어나는 1-구획 모델이었으며, 파라미터는 CL/F, V/F, 1차 Ka, D1, ALAG, 그리고 현탁액 제형과 비교한 1G 및 2G 정제 제형의 생체이용률 인자(F1)였다. 최종 집단약동학 모델로 개별적인 사후 PK 파라미터를 도출하였고, 이러한 파라미터들은 그 다음 PK/PD 분석에 사용될 PK/PD 데이터세트에 포함하였다.
- 모델로 예측한 아바트롬보팍 혈장 농도와 혈소판 수 간의 상관관계에 관한 PK/PD 모델은 6-구획 PK/PD 수명

모델이었는데, 2개의 PK 구획과 4개의 PD 구획으로 이루어져 있고, 아바트롬보팍이 혈소판 수에 미치는 영향에 관한 기울기는 선형을 나타냈다. PD 구획은 1개의 전구체 생성 구획과 2개의 수송/성숙 구획, 1개의 혈소판(혈액) 구획(즉 혈소판 구획)으로 구성되었다. ddQTcF의 PK/PD 모델은 아바트롬보팍 농도와 ddQTcF 측정치에 관한 선형 모델이었다.

- 집단약동학 분석결과 : 최종 NONMEM 데이터세트에는 787명에서 측정한 15,515개의 농도-시간 기록이 포함되었다.
  · PK 분석대상군은 787명이었는데, 그 중 391명은 건강한 시험대상자, 나머지 396명은 CLD 환자였다. 이들 중 백인이 522명, 흑인/아프리카계 미국인이 59명, 중국인과 일본인을 제외한 아시아인이 29명, 일본인 74명, 중국인 34명, 한국인 29명, 기타 인종이 35명이었다. 또한 남성은 524명, 여성은 263명이었다. 분석대상군의 연령은 18-84세(중앙값 47.0세) 범위였으며 체중은 38.5-175 kg(중앙값 75.3 kg) 범위였다.
  · 베이스라인 혈소판 수를 40×10^9/L로 하여 아바트롬보팍 40mg QD를 5일간 투여했을 때 체중(50kg vs. 100kg)이 아바트롬보팍 노출 및 혈소판 수에 미치는 영향을 시뮬레이션(N=500) 한 결과,
  체중과 CLD는 각각 아바트롬보팍 V/F에 유의한 영향을 미쳤으나, PK 및 PK/PD 시뮬레이션을 통해 체중이 아바트롬보팍 노출과 혈소판 수에 미치는 영향은 미미하며 임상적으로 중요치 않음이 밝혀졌다. 예측한 노출과 혈소판 수가 대부분 겹치는 것으로 보아, 체중이 노출이나 반응에 미치는 영향은 거의 없는 것으로 밝혀졌다.
  · 건강한 시험대상자 및 CLD 환자에서 CL/F는 유사하였으며, 동일한 용량에서 AUC로 본 아바트롬보팍 노출도 유사하였다.
  · 아바트롬보팍 PK는 연령(연속형 변수 또는 범주형 변수), 인종, 성별, 신기능(연속형 변수 또는 범주형 변수), 간기능, PT INR, 또는 제산제나 양성자 펌프 억제제나 히스타민(H2) 차단제의 병용투여에 유의한 영향을 받지 않았다.
- 집단 PK/PD 분석결과 : 혈소판 수는 202 시험, 204 시험, 310 시험, 311 시험에 참여하여 아바트롬보팍을 투여받은 시험대상자 394명으로부터 수집하였다. 최종 NONMEM 데이터세트에는 394명으로부터 수집한 1877건의 혈소판 수-시간 기록이 포함되었다.
  · PK/PD 분석대상군(PK/ddQTcF 분석대상군 포함)에는 394명이 포함되었는데, 그 중 백인이 239명, 흑인/아프리카계 미국인이 15명, 중국인과 일본인과 한국인을 제외한 아시아인이 3명, 일본인 61명, 중국인 17명, 한국인 29명, 기타 인종이 25명이었다. 또한 남성은 264명, 여성은 130명이었다. 분석대상군의 연령은 19-84세(중앙값 58세) 범위였으며 체중은 38.5-175 kg(중앙값 78.7 kg) 범위였다. 분석대상군의 베이스라인 혈소판 수는 $10.0\text{-}107\times10^9$/L(중앙값 39.0×10^9/L) 범위였다.
  · 202 시험, 204 시험, 310 시험, 311 시험의 CLD 환자에서 수집한 혈소판 수 자료에 2개의 PK 구획과 4개의 PD 구획이 있으며 약물 효과가 선형인 6-구획 PK/PD 수명 모델을 적용하였다. 모델의 파라미터는 베이스라인 혈소판 수 측정치, 약물 효과의 기울기(선형), Kout, 혈소판 전구체의 0차 생성 속도(Kin)였으며, 모든 파라미터에서 지수적 IIV를 추정하고, 혈소판 수에 대한 잔차 오차 총합을 나중에 단변량 분석을 위한 기본 PK/PD 모델로 선택하였다.
  · 아바트롬보팍의 최종 PK/PD 모델에는 동아시아인종(일본인, 중국인, 한국인), 혈장 TPO와 알부민이 약물 효과 기울기 파라미터에 미치는 효과가 포함되었다.
  · 반기계적(semi-mechanistic) 모델을 이용한 PK/PD 분석 결과, 동아시아인은 다른 인구집단에 비해 기울기가 32%(중앙값) 더 낮게 나타났다. 그러나 이러한 기울기 차이는 예정된 시술의 기간 동안 혈소판 수의 베이스라인 대비 전체적 변화량에 영향을 미치지 않았다. 그러므로, 이러한 차이는 임상적 중요성이 없는 것으로 여겨진다. 알부민과 TPO 수준이 증가함에 따라 혈소판 수로 본 약물 효과에서는 역의 상관관계가 나타났다. PK/PD 모델 시뮬레이션 결과, CLD 환자에서 관찰된 알부민과 TPO 범위에서는 이 공변량들이 혈소판 수에 미치는 영향이 미미하여 임상적 관련이 없었다.
  · 최종 PK/PD 모델을 시뮬레이션하여 알부민이 혈소판 수에 미치는 영향을 평가하였다. 동아시아인이 아닌 CLD 환자에서 시뮬레이션(N=500) 한 결과, 아바트롬보팍 투여 후 혈소판 수-시간 프로파일의 90% PI는 각

알부민 농도 및 각 투여량에서 혈소판 수가 비슷하게 증가함을 보여주었으므로, 알부민이 혈소판 수 증가에 미치는 영향은 거의 없으며 임상적으로 관련이 없다.

· 최종 PK/PD 모델을 시뮬레이션하여 TPO 증가가 혈소판 수에 미치는 영향을 평가하였다. 동아시아인이 아닌 CLD 환자에서 시뮬레이션 한 결과, 아바트롬보팍 투여 후 혈소판 수-시간 프로파일의 90% PI는 각 TPO 농도 및 각 투여량에서 혈소판 수가 비슷하게 증가함을 보여주었으므로, TPO가 혈소판 수 증가에 미치는 영향은 거의 없다.

· 연령, 성별, MELD 점수, CTP 점수, CLD 병인, HCC, 비장비대, 그리고 스테로이드 병용은 어떤 PD 파라미터에도 통계적으로 유의한 영향을 미치지 않았다.

② 만성 ITP 환자 : 1건

• [AVA-PKPD-ITP-001] 면역혈소판감소증(ITP) 환자에서의 아바트롬보팍의 집단약동학 및 PK/PD 분석

- 건강한 사람을 대상으로 한 12건의 1상 시험과 ITP 환자를 대상으로 4건(2상 2건(501-CL-003 시험 및 501-CL-004 시험), 3상 2건(E5501-G000-302 시험 및 E5501-G000-305 시험)의 시험의 혈장 농도-시간 자료를 통합하였다.
- 순차적 모델 구축 방법을 이용하였다. 단계적인 전진 추가(forward addition)/후진 제거(backward elimination) 방법으로 공변량 모델을 선택하였다.
- 최종적인 집단 PK/PD 모델을 이용하여 2차례 시뮬레이션을 수행하였다. 첫 번째 시뮬레이션(용량 적정 없이)은 아바트롬보팍의 시작 용량(20mg QD)을 확인하기 위한 것이었다. 시뮬레이션에서는 집단약동학 및 PK/PD 분석에서 밝혀진 유의한 공변량이 혈소판 수에 어떻게 영향을 미치는지, 그리고 혈소판 수 목표 범위인 $50\text{-}200\times10^9$/L를 달성하려면 아바트롬보팍 용량을 어떻게 조정해야 하는지를 평가하였다.
- 두 번째 시뮬레이션은 시간 경과에 따라 50-200×109/L 기준을 달성하는 환자의 비율을 극대화하는 알고리즘에 기반한 용량 적정에 관한 것이었다.
- 결과 : 건강한 사람 및 ITP 환자 577명에서 관찰한 17067개의 관찰 기록(아바트롬보팍 농도)이 집단약동학 분석에 포함되었다. ITP 환자 97명에서 관찰한 1724개의 관찰 기록(혈소판 수)이 집단 PK/PD 분석에 포함되었다.

· PK 모델의 구조는 1-구획 모델로, 저장구획(예. 장)으로의 0차 투입 및 이후 중심구획(예. 혈장 및 혈장과 빠르게 평형을 이루는 조직)에서의 1차 흡수 및 제거로 이루어졌다.

· 통계적으로 유의한 상관관계를 보인 PK 파라미터와 공변량은 다음과 같으며, 최종 모델에 포함되었다.

CL/F1: CYP2C9 및 CYP3A4의 중등도 또는 강력한 이중 유도제(moderate or strong dual inducer)
중등도 또는 강력한 CYP2C9 억제제(moderate or strong inhibitor),
중등도 또는 강력한 CYP3A4 억제제(moderate or strong inhibitor),
건강한 또는 ITP 환자 집단(patient population(healthy or ITP)),
베이스라인 체중(Baseline weight),

V/F1: 베이스라인 체중(Baseline weight),

Ka, F1: 제형(formulation)

· PK/PD 모델은 1개의 전구체 생성 구획(BM1 구획)과 2개의 수송/성숙 구획(BM2 및 BM3 구획), 1개의 혈소판(혈액) 구획(혈소판 구획)으로 구성되었다.

· 공변량 분석에서는 ETA(IIV) vs. 공변량의 그래프를 생성하여 경향성이 있는지를 파악하였다. 정규 검증한 상관관계는 다음과 같았다.

SLOPE: 비장절제술(splenectomy 여부), 베이스라인 혈소판 수(Baseline platelet count), ITP 요법으로 전신 사용한 코르티코스테로이드 여부

Kin: 비장절제술(splenectom 여부), 베이스라인 혈소판 수(Baseline platelet count)

Kout: 베이스라인 혈소판 수(Baseline platelet count)

· 검증한 상관관계 중 다음의 PD 파라미터와 공변량의 관계만 통계적으로 유의하여 이것만 최종 모델에 포함

하였다.

SLOPE: 베이스라인 혈소판 수(Baseline platelet count)

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- QT 시험 요약표

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[E5501-A001-001] 건강한 시험대상자에서 단회 경구 투여한 E5501 100 mg이 QTc 간격에 미치는 영향을 경구용 목시플록사신 염산염(Moxifloxacin Hydrochloride) 400 mg 및 위약과 비교하는 단일기관, 무작위배정, 이중눈가림, 3개 치료 교차 시험								
1상	E5501-A001-001 (미국)	단회투여한 아바트롬보팍 100mg이 QTc 간격에 미치는 영향 평가 혈장 아바트롬보팍 농도와 QTc 간격의 상관관계 평가	단일기관, 무작위배정, 이중눈가림, 단회투여, 3개 치료 기간	건강한 성인 45명	치료기간 1~4 위약, 아바트롬보팍 100 mg: 20mg×5정 목시플록사신 염산염정 400mg 정	단회	PK 파라미터, PD 파라미터 (혈소판 수), 안전성	• 목시플록사신 400 mg 투여 시 QTcF 간격에 미치는 영향은 투여 후의 모든 시점에 명확하게 드러났으며, 동일한 시점의 위약에 비해 평균 5~14ms 차이가 있었음 • 아바트롬보팍과 위약 간의 LS 평균 차이의 95% CI 상한은 모든 시점에서 3.3ms 이하로 100mg 용량에서 QTcF 간격이 증가하지는 않았음 ☞ 아바트롬보팍은 심장 재분극에 영향을 미치지 않는 것으로 확인됨

- CLD 환자의 3상 시험의 자료를 포함하여 202 시험, 204 시험, 310 시험, 311 시험의 시험대상자 395명으로부터 확보한 ddQTcF(msec) 자료로 통합적인 PK-QTcF 간격 분석을 시행하였음. 아바트롬보팍 농도 증가에 따른 ddQTcF 간격의 회귀직선 기울기는 0.000964msec/μg/mL(95% CI: -0.00870~0.0106)로 회귀직선의 95%CI 상한은 10msec보다 낮은 값으로 아바트롬보팍이 QTc 간격을 연장시킬 위험은 확인되지 않았음
- 모델로 예측한 아바트롬보팍 농도와, 202 시험, 204 시험, 310 시험, 311 시험에서 CLD 환자에 아바트롬보팍 투여 후 ddQTcF 간격의 상관관계에서도 기울기 파라미터의 95% CI가 1을 포함하였는데, 이는 아바트롬보팍 농도가 증가에 따른 ddQTcF 간격의 유의한 변화가 없음을 의미함

6.5. 유효성 및 안전성

- 2상 4건(CLD 2건, ITP 2건), 3상 4건(CLD 2건, ITP 2건))

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

① 시술 예정인 성인 CLD 환자의 혈소판 감소증 치료 : 2상 2건, 3상 2건

- 보조적 2상 시험 2건 : E5501-G000-202(이하 202) 및 E5501-J081-204(이하 204)
- 글로벌 확증적 3상 시험 2건(핵심) : E5501-G000-310(이하 310) 및 E5501-G000-311(이하 311)

- 310 시험 : 아바트롬보팍 투여군에 한국인 29명 포함

② 이전 치료에 불충분한 치료 반응을 보인 성인 만성 ITP 환자의 혈소판감소증 치료 : 2상 2건, 3상 2건

- 보조적 2상 시험 2건 : CL-003 시험 및 CL-004
- 글로벌 확증적 3상 시험 1건(핵심) : E5501-G000-302(이하 302)
- 보조적 3상 시험 1건 : E5501-G000-305(이하 305)

- 305 시험 : 한국인 포함하여 수행하도록 계획하였으나 스크리닝 문제로 조기 종료됨

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

① 시술 예정인 성인 CLD 환자의 혈소판 감소증 치료

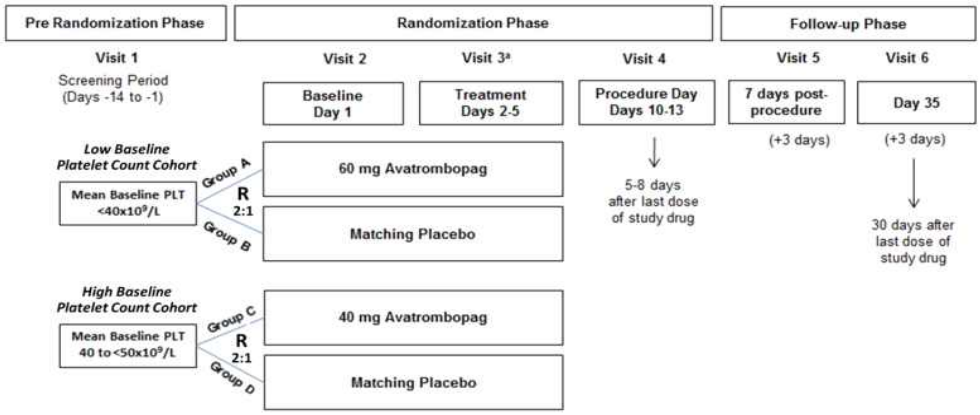
- 미국, 유럽, 일본 허가 시 안전성·유효성을 평가한 3상 임상시험 2건

- 310(ADAPT-1) : 다국가, 231명의 대상자(한국인 47명 포함)
- 311(ADAPT-2) : 다국가, 204명의 대상자

[E5501-G000-310] 예정된 시술 전 간 질환과 관련된 혈소판감소증이 있는 성인의 치료를 위한 1일 1회 경구용 아바트롬보팍 사용의 효능 및 안전성을 평가하는 무작위배정, 글로벌, 이중눈가림, 위약대조, 평행군 시험 (2014.2.27~2017.1.26)

- 시험목적 (301, 311 모두 동일)
  - 혈소판감소증이 있는 만성 간질환 시험대상자들에서 무작위 배정 후부터 선택적 절차 후 최고 7일까지 혈소판 수혈 또는 출혈에 대한 일체의 구제 절차를 받아야 할 필요를 없애는데 있어, 아바트롬보팍 60mg(혈소판수 <40×10^9/L) 또는 40mg(혈소판수 ≥40에서 <50×10^9/L) 투여가 위약보다 우월함을 평가

- 시험설계 (301, 311 모두 동일)



- 평균 베이스라인 혈소판 수에 따라 낮은 베이스라인 혈소판 수 코호트(40×10^9/L 미만) 또는 높은 베이스라인 혈소판 수 코호트(40 이상, 50×10^9/L 미만)의 2개 코호트 중 1개에 배정
- 각 베이스라인 혈소판 수 코호트 내에서 시험대상자는 예정된 시술과 관련된 출혈 위험성(저, 중 또는 고) 및 간세포 암종(HCC) 상태(예 또는 아니오)의 진단에 따라 추가로 층화함
- 각 코호트를 아바트롬보팍 또는 위약 투여군에 2:1의 비율로 배정
- 5일 동안 식사와 함께 아바트롬보팍 또는 위약을 1일 1회 투여

낮은 베이스라인 혈소판 수 코호트(40×10^9/L 미만)
아바트롬보팍 60mg(20mg×3정) 또는 위약(20mg×3정에 상응하는 위약)
높은 베이스라인 혈소판 수 코호트(40~50×10^9/L)
아바트롬보팍 40mg(20mg×2정) 또는 위약(20mg×2정에 상응하는 위약)

- 시험약의 마지막 투여 이후 5~8일 이내 각 시험대상자는 예정된 시술을 받았음

- 주요 선정기준 (301, 311 모두 동일)

- 만성 간질환을 앓고 있으며 스크리닝 시 만 18 세 이상인 시험대상자
- 평균 베이스라인 혈소판 수가 <50 × 10^9/L 인 시험대상자
- 베이스라인에서 혈소판 수가 임상적으로 유의하게 증가하지 않는 한, 허용된 예정된 시술을 받을 예정이고 시험자의 의견에 따라 시술과 관련된 출혈 위험을 해결하기 위해 혈소판 수혈이 필요한 시험대상자
- 스크리닝에서 말기 간질환 모델(MELD) 점수가 ≤24
- 베라파밀을 제외한 P-당단백(P-gp) 억제제를 복용하는 경우 스크리닝 전 7일 동안 안정적인 용량을 사용 중인 자

• 주요 제외기준 (301, 311 모두 동일)

- 부분 또는 완전 혈전증을 포함한 일체의 동맥 또는 정맥 혈전증병
- 스크리닝에서 주간 문맥, 문맥지 또는 일체의 비장 장간막계 일부에서의 혈전증(부분 또는 완전) 증거
- 스크리닝에서 문맥 혈류 속도율이 <10 cm/초임
- 효과적으로 치료할 수 없는 간성 뇌병증
- 바르셀로나 클리닉 간암(Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC) 병기 분류 C 또는 D기의 HCC 시험대상자들
- 스크리닝 7 일 내에 혈소판 수혈 또는 혈소판을 포함하는 혈액 제제 투여. 그러나 농축 적혈구는 허용
- 스크리닝으로부터 7일 이내에 사용된 헤파린, 와파린, 비스테로이드성 소염제(NSAID), 아스피린®, 베라파밀, 및 티클로피딘 또는 당단백질(GP) IIb/IIIa 길항제(예: 티로피반)를 사용한 항혈소판 요법

• 인구통계학적 특성 및 베이스라인 특성

- 전체 평균 연령은 56.3±10.3세이고, 여성(31.6%[73명])에 비해 남성(68.4%[158명])의 비율이 더 높았으며, 대다수는 백인이었고, 베이스라인 혈소판 수 코호트 모두에서 아바트롬보팍 및 위약 치료군 간에 인구통계학적 특성은 유사하였음
- 아바트롬보팍 투약군과 위약 투여군 간에 각각의 출혈 위험 카테고리에서 시술을 받은 시험대상자의 분포가 유사하였음
- 혈소판 수 베이스라인 (FAS)

베이스라인 혈소판 수 ($\times10^9$/L)	낮은 베이스라인 혈소판 수 <40×10^9/L		높은 베이스라인 혈소판 수 ≥40, <50×10^9/L		총		총 (N=231)
	위약 (N=48)	아바트롬보팍 60mg(N=90)	위약 (N=34)	아바트롬보팍 40mg(N=59)	위약 (N=82)	아바트롬보팍 (N=149)	
n	48	89	34	58	82	147	229
평균(SD)	30.7 (7.12)	31.1 (7.30)	44.9 (3.11)	44.3 (2.76)	36.6 (9.10)	36.3 (8.76)	36.4 (8.87)
중간값	32.3	33.0	44.3	44.0	37.5	38.0	38.0
최소값,최대값	11.5, 44.5	10, 40	40.5, 50.5	40, 49.5	11.5, 50.5	10, 49.5	10, 50.5

- 분석대상군 (SS 중 한국인 47명, FAS 중 한국인 43명 포함)

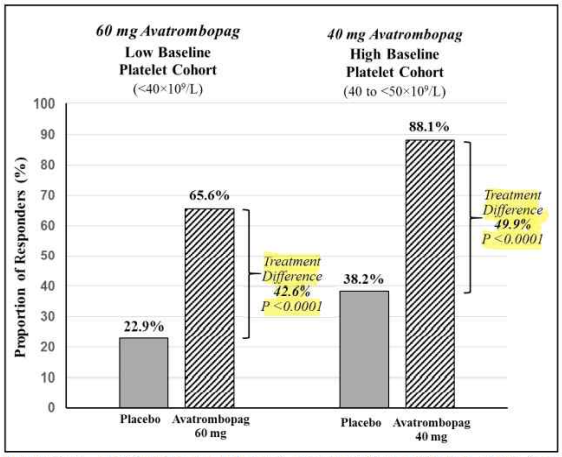
분석대상	낮은 베이스라인 혈소판 수 <40×10^9/L		높은 베이스라인 혈소판 수 ≥40, <50×10^9/L		총		총 (N=231)
	위약 (N=48)	아바트롬보팍 60mg(N=90)	위약 (N=34)	아바트롬보팍 40mg(N=59)	위약 (N=82)	아바트롬보팍 (N=149)	
Safety Set	48 (100)	89 (98.9)	32 (94.1)	58 (98.3)	80 (97.6)	147 (98.7)	227 (98.3)
Full Analysis Set	48 (100)	90 (100)	34 (100)	59 (100)	82 (100)	149 (100)	231 (100)
Per Protocol Analysis Set	36 (75.0)	77 (85.6)	26 (76.5)	55 (93.2)	62 (75.6)	132 (88.6)	194 (84.0)

• 1차 유효성 평가 결과 (FAS)

- 무작위 배정 후부터 선택적 절차 후 최고 7일까지 혈소판 수혈 또는 출혈에 대한 일체의 구제 절차를 필요로

하지 않은 시험대상자 비율

그림 2.7.3 - 3 310 시험의 일차 효능 분석: 출혈에 대해 혈소판 수혈 또는 구조 시술이 필요하지 않은 시험대상자의 비율(FAS)



치료 반응자는 무작위배정 후 및 예정된 시술 후 최대 7일까지 출혈에 대해 혈소판 수혈 또는 구조 시술이 필요하지 않은 시험대상자로 정의되었다.
표시된 값은 위약 대비 비율의 차이, 즉 아바트롬보팍에 대한 반응자의 비율 - 위약에 대한 반응자의 비율을 나타낸다.
*P-값*은 각 베이스라인 혈소판 수 코호트 내에서 예정된 시술과 관련된 출혈 위험으로 층화된 코크란-멘텔-헨젤 검정에 기반하였다.

출혈에 대해 혈소판 수혈 또는 구조 시술이 필요하지 않은 시험대상자	낮은 베이스라인 혈소판 수 <40×10⁹/L		높은 베이스라인 혈소판 수 ≥40, <50×10⁹/L	
	위약 (N=48)	아바트롬보팍 60mg(N=90)	위약 (N=34)	아바트롬보팍 40mg(N=59)
치료 반응자[a], n(%)	11(22.9)	59(65.6)	13(38.2)	52(88.1)
치료 반응자의 비율에 대한 95% CI[b]	(11.0, 34.8)	(55.7, 75.4)	(21.9, 54.6)	(79.9, 96.4)
위약 대비 비율의 차이(95% CI)[c]		42.6(27.2, 58.1)		49.9(31.6, 68.2)
CMH 검정에 따른 P-값[d]		<0.0001		<0.0001
피셔 정확 검정에 따른 P-값[e]		<0.0001		<0.0001

a: 치료 반응자는 무작위배정 후 및 예정된 시술 후 최대 7일까지 출혈에 대해 혈소판 수혈 또는 구조 시술이 필요하지 않은 시험대상자, 조기 중단 또는 기타 이유로 인해 정보가 누락된 시험대상자는 분석에서 수혈을 받은 자, 즉, 무반응자인 것으로 간주하였다.
b: 양측 95% 신뢰 구간은 정규 근사에 기반하였다.
c: 위약 대비 비율의 차이, 즉 아바트롬보팍에 대한 반응자의 비율 – 위약에 대한 반응자의 비율; 95% CI는 정규 근사를 기반으로 계산되었다.
d: P-값은 각 베이스라인 혈소판 수 코호트 내에서 예정된 시술과 관련된 출혈 위험으로 층화된 코크란-멘텔-헨젤 검정에 기반하였다.
e: P-값은 각 베이스라인 혈소판 수 코호트 내에서 피셔 정확 검정을 기반하였다.

- 2차 유효성 평가 결과 (FAS)

- 시술 당일 혈소판 수가 50×10^9/L 이상인 시험대상자의 비율

시술 당일 혈소판 수가 50×10^9/L 이상인 시험대상자	낮은 베이스라인 혈소판 수 $<40\times10^9$/L		높은 베이스라인 혈소판 수 $\geq40, <50\times10^9$/L	
	위약 (N=48)	아바트롬보팍 60mg(N=90)	위약 (N=34)	아바트롬보팍 40mg(N=59)
치료 반응자[a], n(%)	2(4.2)	62(68.9)	7(20.6)	52(88.1)
치료 반응자의 비율에 대한 95% CI[b]	(0.0, 9.8)	(59.3, 78.5)	(7.0, 34.2)	(79.9, 96.4)
위약 대비 비율의 차이(95% CI)[c]		64.7(53.6, 75.8)		67.5(51.6, 83.4)
CMH 검정에 따른 P-값[d]		<0.0001		<0.0001

a: 치료 반응자는 시술 당일에 50×10^9/L 이상의 혈소판 수를 달성한 시험대상자로 정의되었다. 시술 당일 혈소판 수가 누락된 시험대상자는 분석에서 50×109/L의 혈소판 수를 달성하지 못한 자, 즉, 무반응자인 것으로 간주하였다.
b: 양측 95% 신뢰 구간은 정규 근사에 기반하였다.
c: 위약 대비 비율의 차이, 즉 아바트롬보팍에 대한 반응자의 비율 – 위약에 대한 반응자의 비율; 95% CI는 정규 근사를 기반으로 계산되었다.
d: P-값은 각 베이스라인 혈소판 수 코호트 내에서 예정된 시술과 관련된 출혈 위험으로 층화된 코크란-멘텔-헨젤 검정에 기반하였다.

- 시술 당일 혈소판 수의 베이스라인 대비 변화량

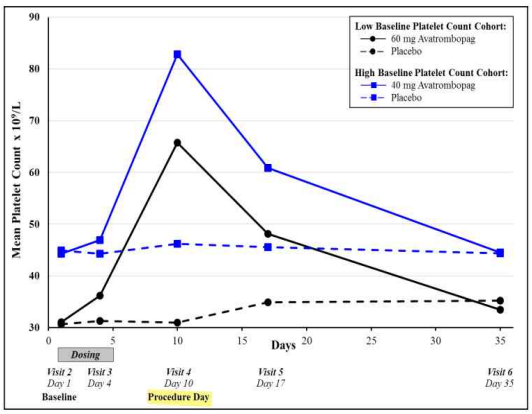
시술 당일에 혈소판 수의 베이스라인 대비 변화량[a] ($\times10^9$/L)	낮은 베이스라인 혈소판 수 $<40\times10^9$/L		높은 베이스라인 혈소판 수 $\geq40, <50\times10^9$/L	
	위약 (N=48)	아바트롬보팍 60mg(N=90)	위약 (N=34)	아바트롬보팍 40mg(N=59)
N	48	88	32	58
평균(SD)	0.8(6.36)	32.0(25.53)	1.0(9.30)	37.1(27.41)
중간값	0.5	28.3	0.0	33.0
최소값, 최대값	-13, 17	-8, 139	-17, 33	-8, 131
혈소판 수의 베이스라인 대비 변화량의 차이(95% CI)[b]		27.5(22.5, 32.5)		33.0(25.5, 41.5)
윌콕슨 순위합 검정에 따른 P-값[c]		<0.0001		<0.0001

a: 시술 당일에 혈소판 수가 누락된 시험대상자 대해서는 LOCF법을 사용했다.
b: 각 혈소판 수 코호트 내에서 위약 대비 아바트롬보팍에 대한 혈소판 수의 베이스라인 대비 변화량의 차이는 호지스 레만 추정치를 기반으로 했고, 95% CI는 점근적(Moses) CI였다.
c: P-값은 각 혈소판 수 코호트 내에서 위약 대비 각 아바트롬보팍 투여군에 대한 윌콕슨 순위합 검정에 기반하였다.

- 기타 탐색적 유효성 평가 결과 (FAS)

- 각 방문 시 혈소판 수 및 베이스라인 대비 혈소판 수 및 변화량

그림 2.7.3 - 4 310 시험: 투여군 및 방문일별 평균 혈소판 수(FAS)



[E5501-G000-311] 예정된 시술 전 간 질환과 관련된 혈소판감소증이 있는 성인의 치료를 위한 1일 1회 경구용 아바트롬보팍 사용의 효능 및 안전성을 평가하는 무작위배정, 글로벌, 이중눈가림, 위약대조, 평행군 시험 (2013.12.5~2017.1.30)

• 시험목적, 시험설계, 주요 선정기준, 주요 제외기준은 310 시험과 동일

• 인구통계학적 특성 및 베이스라인 특성

- 전체 평균 연령은 58.2±12.2세이고, 여성(37.7%[77명])에 비해 남성(62.3%[127명])의 비율이 더 높았으며, 대다수는 백인이었고, 베이스라인 혈소판 수 코호트 모두에서 아바트롬보팍 및 위약 치료군 간에 인구통계학적 특성은 유사하였음
- 아바트롬보팍 투약군과 위약 투여군 간에 각각의 출혈 위험 카테고리에서 시술을 받은 시험대상자의 분포가 유사하였음
- 혈소판 수 베이스라인 (FAS)

베이스라인 혈소판 수 ($\times10^9$/L)	낮은 베이스라인 혈소판 수 $<40\times10^9$/L		높은 베이스라인 혈소판 수 $\geq40, <50\times10^9$/L		총		총 (N=204)
	위약 (N=43)	아바트롬보팍 60mg(N=70)	위약 (N=33)	아바트롬보팍 40mg(N=58)	위약 (N=76)	아바트롬보팍 (N=128)	
n	43	70	33	58	76	128	204
평균(SD)	32.5 (6.22)	32.7 (5.24)	44.5 (3.10)	44.3 (3.58)	37.7 (7.83)	38.0 (7.35)	37.9 (7.51)
중간값	33.5	33.5	45.0	44.3	39.0	38.8	39.0
최소값,최대값	12, 39.7	18, 39.5	36, 49	36.5, 50	12, 49	18, 50	12, 50

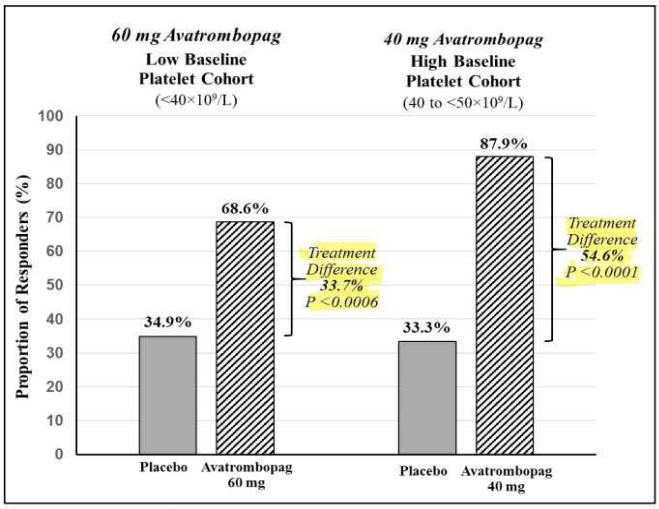
- 분석대상군

분석대상	낮은 베이스라인 혈소판 수 $<40\times10^9$/L		높은 베이스라인 혈소판 수 $\geq40, <50\times10^9$/L		총		총 (N=204)
	위약 (N=43)	아바트롬보팍 60mg(N=70)	위약 (N=33)	아바트롬보팍 40mg(N=58)	위약 (N=76)	아바트롬보팍 (N=128)	
Safety Set	43 (100)	70 (100)	33 (100)	57 (98.3)	76 (100)	127 (99.2)	203 (99.5)
Full Analysis Set	43 (100)	70 (100)	33 (100)	58 (100)	76 (100)	128 (100)	204 (100)
Per Protocol Analysis Set	34 (79.1)	61 (87.1)	27 (81.8)	50 (86.2)	61 (80.3)	111 (86.7)	172 (84.3)

• 1차 유효성 평가 결과 (FAS)

- 무작위 배정 후부터 선택적 절차 후 최고 7일까지 혈소판 수혈 또는 출혈에 대한 일체의 구제 절차를 필요로 하지 않은 시험대상자 비율

그림 2.7.3 - 5 311 시험 일차 효능 분석: 출혈에 대해 혈소판 수혈이나 구조 시술이 필요한 시험대상자의 비율(FAS)



치료 반응자는 무작위배정 후 및 예정된 시술 후 최대 7일까지 출혈에 대해 혈소판 수혈 또는 구조 시술이 필요하지 않은 시험대상자로 정의되었다.
표시된 값은 위약 대비 비율의 차이, 즉 아바트롬보팍에 대한 반응자의 비율 - 위약에 대한 반응자의 비율을 나타낸다.
*P-값*은 각 베이스라인 혈소판 수 코호트 내에서 예정된 시술과 관련된 출혈 위험으로 층화된 코크란-멘텔-핸젤 검정에 기반하였다.

출혈에 대해 혈소판 수혈 또는 구조 시술이 필요하지 않은 시험대상자	낮은 베이스라인 혈소판 수 <40×10⁹/L		높은 베이스라인 혈소판 수 ≥40, <50×10⁹/L	
	위약 (N=43)	아바트롬보팍 60mg(N=70)	위약 (N=33)	아바트롬보팍 40mg(N=58)
치료 반응자[a], n(%)	15(34.9)	48(68.6)	11(33.3)	51(87.9)
치료 반응자의 비율에 대한 95% CI[b]	(20.6, 49.1)	(57.7, 79.4)	(17.2, 49.4)	(79.5, 96.3)
위약 대비 비율의 차이(95% CI)[c]		33.7 (15.8, 51.6)		54.6 (36.5, 72.7)
CMH 검정에 따른 P-값[d]		0.0006		<0.0001
피셔 정확 검정에 따른 P-값[e]		0.0008		<0.0001

a: 치료 반응자는 무작위배정 후 및 예정된 시술 후 최대 7일까지 출혈에 대해 혈소판 수혈 또는 구조 시술이 필요하지 않은 시험대상자, 조기 중단 또는 기타 이유로 인해 정보가 누락된 시험대상자는 분석에서 수혈을 받은 자, 즉, 무반응자인 것으로 간주하였다.
b: 양측 95% 신뢰 구간은 정규 근사에 기반하였다.
c: 위약 대비 비율의 차이, 즉 아바트롬보팍에 대한 반응자의 비율 – 위약에 대한 반응자의 비율; 95% CI는 정규 근사를 기반으로 계산되었다.
d: P-값은 각 베이스라인 혈소판 수 코호트 내에서 예정된 시술과 관련된 출혈 위험으로 층화된 코크란-멘텔-헨젤 검정에 기반하였다.
e: P-값은 각 베이스라인 혈소판 수 코호트 내에서 피셔 정확 검정을 기반하였다.

- 2차 유효성 평가 결과 (FAS)

- 시술 당일 혈소판 수가 50×10^9/L 이상인 시험대상자의 비율

시술 당일 혈소판 수가 50×10⁹/L 이상인 시험대상자	낮은 베이스라인 혈소판 수 <40×10⁹/L		높은 베이스라인 혈소판 수 ≥40, <50×10⁹/L	
	위약 (N=43)	아바트롬보팍 60mg(N=70)	위약 (N=33)	아바트롬보팍 40mg(N=58)
치료 반응자[a], n(%)	3(7.0)	47(67.1)	13(39.4)	54(93.1)
치료 반응자의 비율에 대한 95% CI[b]	(0.0, 14.6)	(56.1, 78.1)	(22.7, 56.1)	(86.6, 99.6)
위약 대비 비율의 차이(95% CI)[c]		60.2 (46.8, 73.5)		53.7 (35.8, 71.6)
CMH 검정에 따른 P-값[d]		<0.0001		<0.0001

a: 치료 반응자는 시술 당일에 50×10^9/L 이상의 혈소판 수를 달성한 시험대상자로 정의되었다. 시술 당일 혈소판 수가 누락된 시험대상자는 분석에서 50×109/L의 혈소판 수를 달성하지 못한 자, 즉, 무반응자인 것으로 간주하였다.
b: 양측 95% 신뢰 구간은 정규 근사에 기반하였다.
c: 위약 대비 비율의 차이, 즉 아바트롬보팍에 대한 반응자의 비율 – 위약에 대한 반응자의 비율; 95% CI는 정규 근사를 기반으로 계산되었다.

d: P-값은 각 베이스라인 혈소판 수 코호트 내에서 예정된 시술과 관련된 출혈 위험으로 층화된 코크란-멘텔-헨젤 검정에 기반하였다.

- 시술 당일 혈소판 수의 베이스라인 대비 변화량

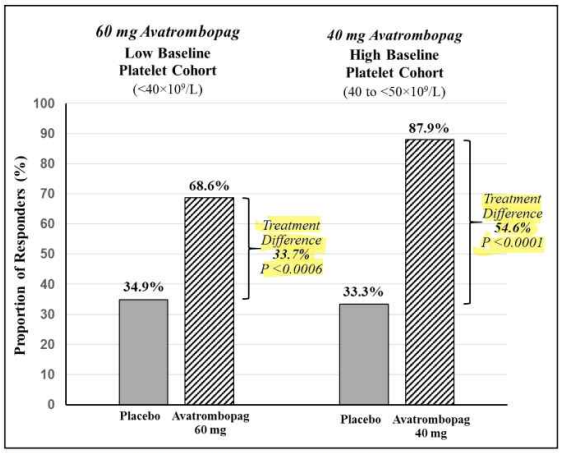
시술 당일에 혈소판 수의 베이스라인 대비 변화량[a] ($\times10^9$/L)	낮은 베이스라인 혈소판 수 <40×10^9/L		높은 베이스라인 혈소판 수 ≥40, <50×10^9/L	
	위약 (N=43)	아바트롬보팍 60mg(N=70)	위약 (N=33)	아바트롬보팍 40mg(N=58)
N	43	69	33	58
평균(SD)	3.0(10.01)	31.3(24.09)	5.9(14.89)	44.9(32.96)
중간값	0.5	28.0	3.3	41.3
최소값, 최대값	-10, 52	-12, 118	-12, 53	0, 173
혈소판 수의 베이스라인 대비 변화량의 차이(95% CI)[b]		25.4 (19.5, 32.0)		36.3 (25.5, 45.5)
윌콕슨 순위합 검정에 따른 P-값[c]		<0.0001		<0.0001

a: 시술 당일에 혈소판 수가 누락된 시험대상자 대해서는 LOCF법을 사용했다.
b: 각 혈소판 수 코호트 내에서 위약 대비 아바트롬보팍에 대한 혈소판 수의 베이스라인 대비 변화량의 차이는 호지스 레만 추정치를 기반으로 했고, 95% CI는 점근적(Moses) CI였다.
c: P-값은 각 혈소판 수 코호트 내에서 위약 대비 각 아바트롬보팍 투여군에 대한 윌콕슨 순위합 검정에 기반하였다.

- 기타 탐색적 유효성 평가 결과 (FAS)

- 각 방문 시 혈소판 수 및 베이스라인 대비 혈소판 수 및 변화량

그림 2.7.3 - 5 311 시험 일차 효능 분석: 출혈에 대해 혈소판 수혈이나 구조 시술이 필요한 시험대상자의 비율(FAS)



치료 반응자는 무작위배정 후 및 예정된 시술 후 최대 7일까지 출혈에 대해 혈소판 수혈 또는 구조 시술이 필요하지 않은 시험대상자로 정의되었다.
표시된 값은 위약 대비 비율의 차이, 즉 아바트롬보팍에 대한 반응자의 비율 - 위약에 대한 반응자의 비율을 나타낸다.
*P-값*은 각 베이스라인 혈소판 수 코호트 내에서 예정된 시술과 관련된 출혈 위험으로 층화된 코크란-멘텔-헨젤 검정에 기반하였다.

② 이전 치료에 불충분한 치료 반응을 보인 성인 만성 ITP 환자의 혈소판감소증 치료

- 미국, 유럽 허가 시 안전성·유효성을 평가한 3상 임상시험 1건

- 302 : 다국가, 49명의 대상자

[E5501-G000-302] 만성 면역성 혈소판감소증(특발성 혈소판감소 자색반증)이 있는 성인의 혈소판감소증 치료를 위한 경구용 E5501과 표준 치료의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 라벨공개 연장 단계를 포함하는 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행군의 3상 시험(2012.2.6~2015.4.9)

- 시험목적
  - 이전에 ITP 요법을 1회 이상 받은 성인 시험대상자에 6개월 동안 1일 1회 치료를 제공하고 혈소판 반응을 측정하여 만성 ITP 치료에서의 아바트롬보팍(표준 치료 외)의 효능이 위약(표준 치료 외)보다 우월함을 입증하기 위함

- 시험설계 : 다기관, 무작위 배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행, 제3상 임상시험
- 스크리닝 방문과 1일차 베이스라인/무작위배정 방문에서 얻은 혈소판 수의 평균을 산출하여 적격성 평가에 필요한 베이스라인 혈소판 수 값 산출
- 비장절제술 상태, 베이스라인 혈소판 수(15×10^9/L 이하 또는 15×10^9/L 초과 및 30×10^9/L 미만), 베이스라인에서의 ITP 병용약물 사용(예 또는 아니오)에 따라 층화함
- 각 코호트를 아바트롬보팍 또는 위약 투여군에 2:1의 비율로 배정
- 1일 1회 식사와 함께 20mg 아바트롬보팍 또는 위약을 시작 용량으로 투여하고, 시험대상자는 시험약에 대한 개별 반응(측정한 혈소판 수)에 따라 혈소판수를 50×10^9/L 이상, 150×10^9/L 이하로 유지하기 위해 2주 주기로 용량 적정을 통해 5, 10, 20, 30 또는 40mg에 상응하는 아바트롬보팍 또는 위약 용량을 6개월간 투여

  * 혈소판 수가 $<50\times10^9$/L 또는 $>250\times10^9$/L인 경우는 1주마다 용량 조정

Table 2 Avatrombopag Dose-Adjustment Guidelines (Core Study and Extension Phase)

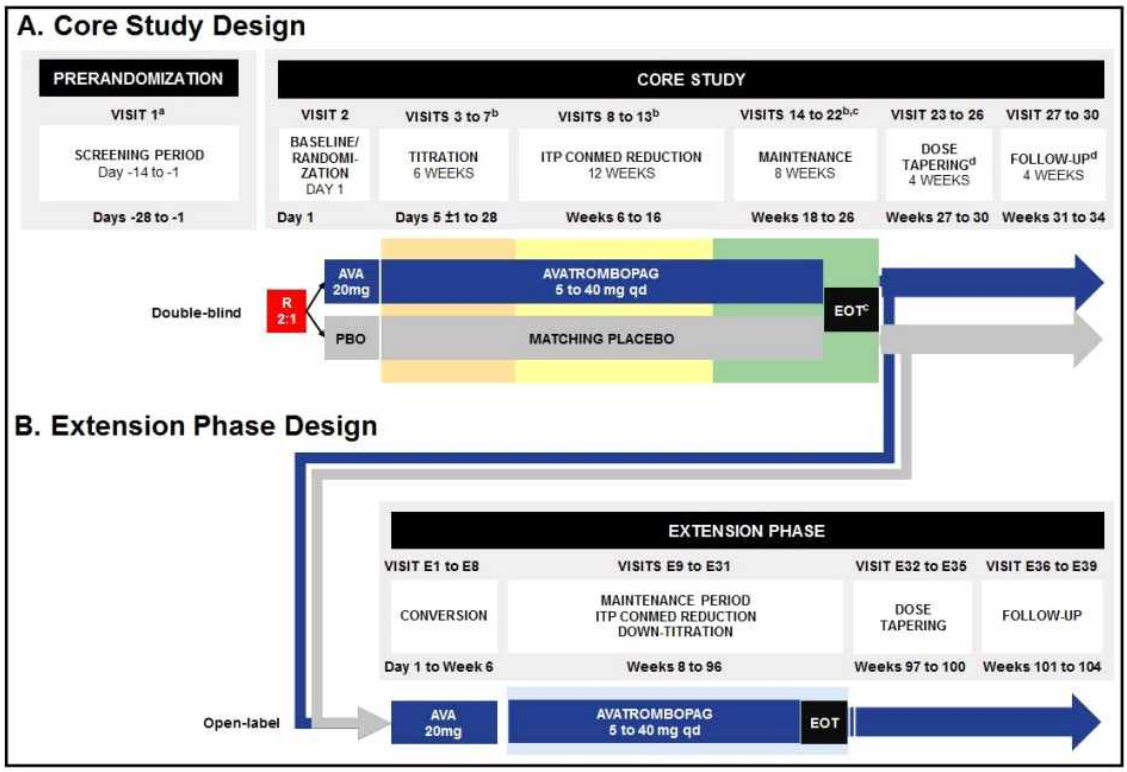
Platelet Counts	Avatrombopag Dose Adjustment
$<50\times10^9$/L	Up titrate 1 dose level: 5 mg to 10 mg 10 mg to 20 mg 20 mg to 30 mg 30 mg to 40 mg
$\geq50\times10^9$/L to $\leq 150\times10^9$/L	Keep on the current dose
$>150\times10^9$/L to $\leq 250\times10^9$/L	Down titrate 1 dose level: 10 mg to 5 mg 20 mg to 10 mg 30 mg to 20 mg 40 mg to 30 mg
$>250\times10^9$/L	Stop dose, return for twice weekly platelet counts, then down titrate study drug 1 dose level when platelet count is $\leq 150\times10^9$/L 10 mg to 5 mg 20 mg to 10 mg 30 mg to 20 mg 40 mg to 30 mg

Note: The study was blind to treatment only, not to dose level.

- 구제요법
  · 혈소판 수가 $<10\times10^9$/L 인 생명을 위협하는 혈소판감소증, 주요 출혈, 피하 출혈(wet perpura) 등 출혈 가능성을 암시하는 임상 소견 또는 증상이 발생한 경우,
  · 코르티코스테로이드, 아자티오프린, 다나졸, 답손, 시클로스포린 A 등을 투여하거나, IVIg 요법, Anti-D 요법, MMF, 혈소판 수혈 등을 수행

- 시험설계단계

그림 2.7.3-4 시험 설계(302 시험)



AVA = 아바트롬보팍(avatrombopag), CONMED = 병용약물(concomitant medication), E = 연장(Extension), EOT = 치료 종료(end of treatment), ITP = 면역성 혈소판감소증(immune thrombocytopenia), PBO = 위약(placebo), qd = 1일1회(once daily), R = 무작위배정(randomized).

a a 스크리닝 방문 및 1일차 베이스라인/무작위배정 방문의 혈소판 수는 베이스라인 혈소판 수 값을 얻기 위해 평균값을 계산하였다. 검체 두 개를 48시간 이상 2주 이하의 간격으로 채취하고 결과는 무작위배정 전에 확보하였다. 따라서 일정 문제로 인해 추가적인 스크리닝 혈소판 수가 필요했을 수 있다.

- (사전 무작위배정) 1회의 스크리닝 기간(최대 4주) 포함
- (무작위배정, 핵심 시험)
  · 베이스라인/무작위배정(1일)
  · 적정(6주; 시험대상자는 5, 8, 14, 21 및 28일에 재방문)
  · ITP 병용약물 감소 기간(12주; 시험대상자는 2주마다 재방문)
  · 유지(치료 종료[EOT] 방문을 포함하여 8주) : 시험대상자는 매주 재방문했으며, 이 기간 동안 일차 평가변수 평가
  · 용량 테이퍼링(최대 4주) : 시험대상자는 매주 재방문

Table 1 Dose-tapering Algorithm for Subjects Who Did Not Enter the Extension Phase

EOT/Visit 22 Dose dispensed	Visit 23 Dose dispensed	Visit 24 Dose dispensed	Visit 25 Dose dispensed	Visit 26 Dose dispensed
30 mg/PBO	20 mg/PBO	10 mg/PBO	5 mg/PBO	0 mg/PBO[a]
20 mg/PBO	10 mg/PBO	5 mg/PBO	0 mg/PBO[a]	
10 mg/PBO	5 mg/PBO	0 mg/PBO[a]		
5 mg/PBO	0 mg/PBO[a]			
0 mg/PBO[a]				

PBO = placebo

a: Once a subject had been at 0 mg/PBO for 1 week, they went directly to the Follow-up Visit (Visit 27).

· 추적관찰(30일) : 시험대상자는 매주 재방문

- (종료) 연장 단계로 시험을 지속하지 않는 시험대상자의 경우 핵심 시험 종료 시
  · 용량 테이퍼링(최대 4주)
  · 추적관찰(30일)
- (연장 단계) 핵심 시험에서 위약을 투여받은 적격한 시험대상자, 치료 효과 부족으로 인해 핵심 시험을 조기에 중단하고 연장 단계에 진입한 시험대상자
  · 전환(6주)
  · 유지 기간/ITP 병용약물 감소 기간(90주)
  · 용량 점감(최대 4주)
  · 추적관찰(30일)

• 주요 선정기준(핵심 시험)

- 만 18세 이상의 남성 혹은 여성
- 미국혈액학회/영국혈액학표준위원회(ASH/BCSH)의 가이드라인에 따라 만성 ITP(12개월 이상)를 진단받은 사람(평균 2차례의 혈소판 수가 30×10^9/L 미만(2회 중 한 번이라도 35×10^9/L를 초과하는 수치 없음). 또한 말초혈액도말검사는 혈소판감소증의 다른 원인(예: 가성혈소판감소증 및 골수 섬유증)에 대한 증거없이 ITP 진단을 뒷받침하였다. 신체 검사에서는 ITP 이외의 혈소판감소증을 유발할 수 있는 어떠한 질병도 확인되어서는 안 된다.
- 이전에 1회 이상의 ITP 요법(코르티코스테로이드, 면역글로불린, 아자티오프린, 다나졸, 시클로포스파미드 및/또는 리툭시맙을 포함하되 이에 국한되지 않음)을 받은 경우
- 이전 ITP 요법에 초기 반응(혈소판 수 50×10^9/L 초과)이 있었거나 골수이형성증후군(MDS) 또는 혈소판감소증의 다른 원인을 배제하기 위해 3년 이내에 ITP와 일치하는 골수 검사 결과가 있음
- 프로트롬빈시간(PT)/국제정상화비율(INR) 및 활성부분트롬보플라스틴시간(aPTT)이 과응고 상태의 병력 없이 정상 범위의 80~120% 이내에 있음
- 전체 검사(혈소판 수 제외)가 기준 범위 내(백혈구 감별 검사가 중대한 혈액학적장애를 나타내지 않음)에 있음. 다음의 경우는 예외로 한다:
  - 헤모글로빈: 헤모글로빈 수치가 10g/dL(100g/L) ~ 정상 하한(LLN)에 있는 시험대상자는 빈혈이 명백히 ITP(과도한 혈액 손실)에 기인한 것이 분명한 경우, 자격이 있는 것으로 간주함
  - 절대호중구수(ANC) 1500/μL(1.5×10^9/L) 이상
  - WBC 또는 ANC 상승(예: 코르티코스테로이드 치료로 인해)이 의료 모니터 요원과 논의된 경우

• 주요 제외기준(핵심 시험)

- 알려진 이차 면역성 혈소판감소증이 있는 시험대상자(예: 알려진 인간 면역결핍 바이러스[HIV] 또는 HCV에 감염되었으며 알려진 헬리코박터 파일로리 유발 ITP가 있는 시험대상자 또는 알려진 전신성 홍반성 루푸스[SLE]가 있는 시험대상자)
- 시험대상자의 안전 또는 시험 결과의 해석에 영향을 미칠 수 있는 중요한 의학적 질환이 있는 시험대상자(예: 급성 간염, 활동성 만성 간염, 림프증식성 질환 골수증식성 장애, 백혈병)
- 골수이형성증후군(MDS)의 병력
- 위 위축의 병력
- 악성 빈혈의 병력, 또는 악성 빈혈 원인 가능성을 배제할 수 없는 비타민 B12 결핍(LLN 미만으로 정의)이 있는 시험대상자
- 동맥 혈전증 또는 정맥 혈전증(뇌졸중, 일과성 허혈 발작, 심근경색, 심부정맥혈전증 또는 폐색전증)의 이전 병력 및 다음 위험 요인 중 2개 이상에 해당(에스트로겐 함유 호르몬 대체 또는 피임 요법, 흡연, 당뇨병, 고콜레스테롤혈증, 고혈압 치료제, 암, 유전성 혈전성 장애(예: 인자 V 라이덴, 항트롬빈 III 결핍증 등) 또는 동맥 혈전증이나 정맥 혈전증의 다른 가족력
- 중대한 심혈관 질환(예: 울혈성 심부전[CHF] 뉴욕 심장학회 등급 III/IV, 혈전색전증 이상반응의 위험을 증가시키는 것으로 알려진 부정맥[예: 심방세동]의 병력이 있는 시험대상자, 심박수 보정 QT 간격이 450 msec 초과, 협심증, 관상동맥 스텐트 삽입, 혈관성형술 또는 관상동맥 우회술)
- 간경화, 문맥고혈압, 만성 활동성 간염의 병력이 있는 시험대상자
- 악성 질환이 병발한 시험대상자
- 무작위배정 4주 이내에 로미플로스팀 또는 엘트롬보팍을 사용한 경우

- 연장단계

<선정기준>
- 무작위배정 단계에서 6개월의 시험 치료를 완료한 경우. 단, 라벨공개 연장 단계가 계속 진행 중이어야 함
- 치료 효과 부족으로 핵심 시험을 조기 중단한 경우. 단, 라벨공개 연장 단계가 계속 진행 중이어야 함
- 시험자의 판단에 의해 무작위배정 단계에서 시험대상자의 참여와 관련된 중대한 안전성 또는 내약성 문제가 발견되지 않은 경우

<제외기준>
- 시험자의 판단에 따라 연장 단계에 참여하는 것이 안전하지 않다고 간주되는 시험대상자
- 시험자에 의해 시험계획서의 요구 사항을 준수하거나 또는 동의서를 제출할 수 있는 능력이나 의지가 없다고 판단된 시험대상자
- 연장 단계 등록 시점에 다음의 약물 또는 치료가 필요한 시험대상자:
  - 리툭시맙
  - 비장절제술
  - 기타 TPO 수용체 작용제

- 일차 유효성 평가변수(핵심 시험)

- 구제요법이 없는 상태에서 6개월의 치료 기간 동안(즉, 방문 3~22 포함) 혈소판 수가 $50x10^9/L$ 이상인 누적 주 수로 정의되는 혈소판 반응의 누적 주수

- 이차 유효성 평가변수(핵심 시험)

1) 8일차 혈소판 반응률(8일차 혈소판 수가 50×10^9/L 이상인 시험대상자의 비율)
2) 베이스라인 대비 ITP 병용약물 사용이 감소한 시험대상자의 비율

- 기타 유효성 평가변수(핵심 시험)

1) 지속적 혈소판 반응(구제 요법 없이 6개월의 치료 기간 중 치료 마지막 8주 동안(방문 15~22) 매주 혈소판 수가 8회 중 최소 6번(75% 이상) 50×10^9/L 이상을 보인 시험대상자의 비율로 정의된 지속적 혈소판 반응률)
2) 방문별 혈소판 수
3) 전반적 혈소판 반응
4) 6개월 이상의 출혈 사건(WHO 출혈 1등급 이상)
5) 구제 요법 사용
6) ITP 병용약물 사용 중단
7) 기타

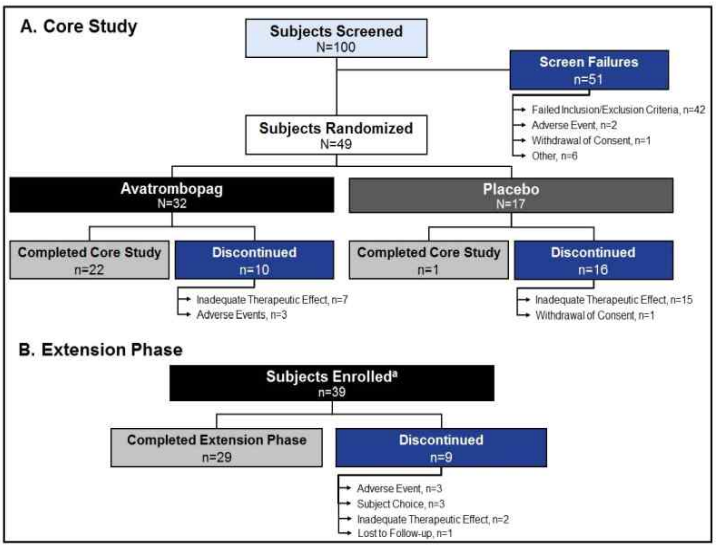
- 기타 유효성 평가변수(연장 단계)

- 선택된 시점에서 모든 시험대상자의 혈소판 수 중앙값(월별)

- 시험대상자수 : 49명의 시험대상자가 핵심 시험(n=49)에서 무작위배정(2:1)되어 6개월 동안 매일 20mg의 시작 용량으로 개별 시험대상자 용량 적정(5~40mg)을 통해 아바트롬보팍(n=32)을 경구 투여받거나 이에 상응하는 위약(n=17)을 투여받았음. 두 투여군의 적격 시험대상자(n=39)는 연장 단계에 진입하여 최대 추가 2년 동안 적정된 용량의 아바트롬보팍을 투여받았음

- 시험대상자 참여현황

그림 2.7.3-8 시험대상자 배치(302 시험)



N = 표본 집단의 총 시험대상자 수(total number of subjects in sample group), n= 특정 집단의 시험대상자 수(number of subjects in specified group).

a: 핵심 시험의 아바트롬보팍 투여군의 시험대상자 24명과 위약 투여군의 시험대상자 15명을 포함한다. 1명의 아바트롬보팍 치료 시험대상자는 자료베이스 마감 시 연장 단계에서 치료를 유지하고 그 후 시험을 완료했다.

출처: 302 시험 CSR, 표 14.1.1.1, 표 14.1.1.2.1 및 표 14.1.1.2.4.

- 분석군(핵심 시험) : FAS(Full Analysis Set)와 SS(Safety Set) 모두 49명으로 동일하였음

- 무작위 배정 이후 임상시험용 의약품을 한번이라도 투여 받은 모든 시험대상자

- 분석군(연장 시험) : mFAS(Modified Full Analysis Set)와 SS(Safety Set) 모두 39명으로 동일하였음(핵심시험 아바트롬보팍 투여군 24명, 핵심시험 위약 투여군 15명)

- 시험약을 투여받고 최소 1회의 효능 평가에 참여하여 최소 1회 유효성 평가를 가능하게 한 모든 시험대상자

- 인구통계학적 특성 및 베이스라인 특성

- 전체 평균 연령은 44.6세이고, 45명(91.8%)이 65세 미만이었음. 대다수는 백인이었고(46명, 93.9%), 남성(36.7%)에 비해 여성(63.3%)의 비율이 더 높았음

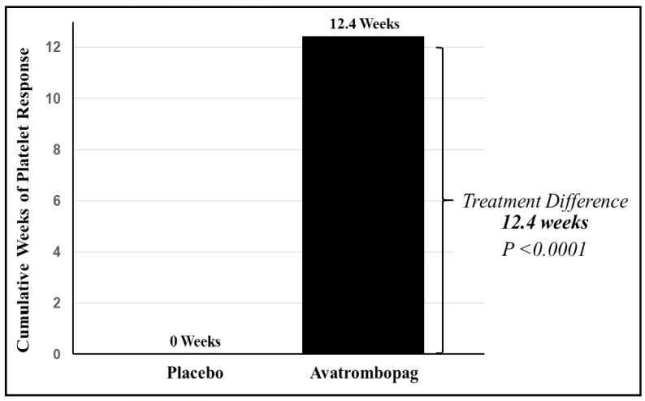
- 평균(SD) 베이스라인 혈소판 수는 위약군 및 아바트롬보팍 투여군에서 각각 12.71 (7.84)×10^9/L 및 14.06(8.64)×10^9/L로 두 투여군에서 유사하였음. 베이스라인에서 ITP 병용약물을 사용한 시험대상자는 위약군 및 아바트롬보팍 투여군에서 각각 41.2% 및 46.9%로 유사하였으며, 이전에 5회 이상 ITP 약물을 투여받은 대상자도 위약군 및 아바트롬보팍 투여군 각각에서 29.4% 및 31.3%로 유사하였음

- **1차 유효성 평가 결과(구제요법 없이 6개월의 치료 기간 동안(즉, 방문 3~22) 혈소판 수가 50x10^9/L 이상인 누적 주 수로 정의되는 혈소판 반응의 누적 주 수)**

- 아바트롬보팍은 중앙값[최소, 최대] 혈소판 반응 누적 주 수에서 위약보다 우월하였으며, 통계적으로 매우 유의하였음(P<0.0001)

- 구제 요법 없이 아바트롬보팍을 사용한 경우 위약에 비해 혈소판 수 50×10^9/L 이상이 지속된 시간이 더 길었음(각각 중앙값 12.4[0, 25]주 vs 0[0, 2]주)

그림 2.7.3-9 일차 효능 평가변수 - 혈소판 반응의 평균 누적 주 수- 전체 분석대상군, 핵심 시험(302 시험)



출처: 302 시험 CSR, 표 14.2.1.1.

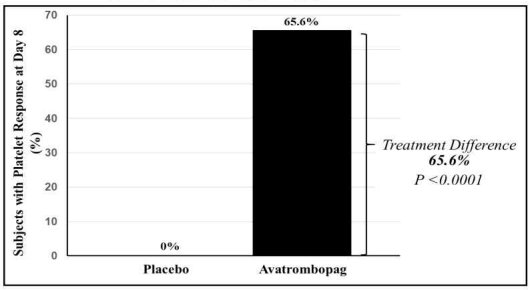
혈소판 반응의 누적 주 수 (구제 요법 없이 핵심 시험 치료 6개월 동안 혈소판 수가 50×10^9/L 이상인 총 주 수)	위약 (N=17)	아바트롬보팍 (N=32)
N	17	32
평균(SD), 주	0.1(0.49)	12.0(8.75)
중앙값, 주	0.0	12.4
최소값, 최대값	0, 2	0, 25
윌콕슨 순위합 검정의 P-값		<0.0001

- **2차 유효성 평가 결과**

1) 8일차 혈소판 반응률(8일차 혈소판 수가 50×10^9/L 이상인 시험대상자의 비율)

- 아바트롬보팍은 8일차에 혈소판 반응이 있는 시험대상자의 비율에서 위약보다 우월하였으며(각각 21/32명, 65.6% vs 0/17명, 0.0%), 치료 차이(65.6%(95% 신뢰구간 [CI]: 49.17, 82.08))는 통계적으로 매우 유의하였음(P<0.0001)

그림 2.7.3-10 이차 효능 평가변수 - 8일차에 혈소판 반응을 보인 시험대상자의 비율 - 전체 분석대상군, 핵심 시험(302 시험)



출처: 302 시험 CSR, 표 14.2.2.1

8일차 혈소판 반응률 (8일차에 혈소판 수가 50×10^9/L 이상인 시험대상자의 비율)	위약 (N=17)	아바트롬보팍 (N=32)
N[a]	17	32
예, n(%)	0(0)	21(65.63)
95% CI	-,-	49.17, 82.08
아니오, n(%)	17(100.0)	11(34.38)
누락[b]	0	0
반응률의 차이[c], %	65.63	
95% CI	49.17, 82.08	
피셔 정확 검정의 P-값	<0.0001	

a: 8일차에 혈소판 반응을 보인 시험대상자는 8일차 또는 그 이전에 구제 요법을 받지 않고 8일차에 혈소판 수치가 50×10^9/L 이상인 시험대상자로 정의되었다.

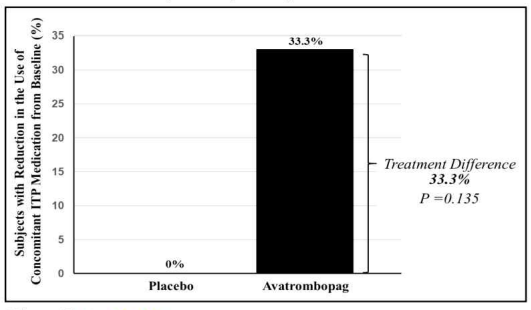
b: 결측값은 P-값 계산에서 무반응으로 간주되었다.

c: 반응률의 차이 = 아바트롬보팍의 8일차 혈소판 반응률 - 위약의 8일차 혈소판 반응률, 95% CI는 정규 근사를 기반으로 계산되었다.

2) 베이스라인 대비 ITP 병용약물 사용이 감소한 시험대상자의 비율

- 베이스라인에서 ITP 병용약물을 사용한 시험대상자의 비율은 위약 및 아바트롬보팍 투여군에서 각각 41.2% 및 46.9%였음
- 아바트롬보팍 투여군의 시험대상자 15명 중 5명(33.3%)에서 베이스라인 대비 ITP 병용약물 사용이 감소한 반면, 위약 치료 환자는 0/7명(각각 33.33% vs 0%; 95% CI, 9.48, 57.19)이었음
- 치료 차이(33.33%)는 아바트롬보팍이 우월했지만, 통계적으로 유의하지는 않았음(P=0.1348)

그림 2.7.3-11 이차 효능 평가변수- 베이스라인 대비 ITP 병용약물 사용 감소 - 전체 분석대상군, 핵심 시험(302 시험)



출처: 302 시험 CSR, 표 14.2.2.2

베이스라인 대비 ITP 병용약물 사용이 감소한 시험대상자의 비율	위약 (N=17)	아바트롬보팍 (N=32)
N[a]	7	15
예, n(%)	0(0)	5(33.33)
95% CI	-,-	9.48, 57.19
아니오, n(%)	7(100.0)	10(66.67)
감소율의 차이[b], %	33.33	
95% CI	9.48, 57.19	
피셔 정확 검정의 P-값	0.1348	

a: 베이스라인에서 ITP 병용약물을 사용하는 시험대상자만 분석에 포함되었다. 이 숫자가 백분율을 계산하는 데 사용되었다.

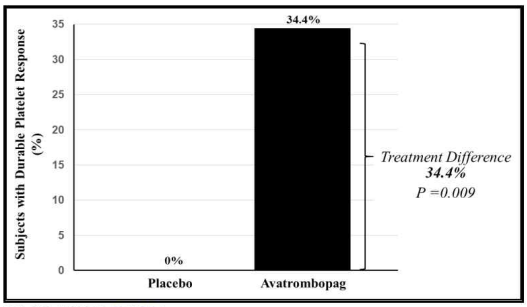
b: 감소율의 차이 = 아바트롬보팍의 베이스라인 대비 ITP 병용약물 사용 감소율 - 위약의 베이스라인 대비 ITP 병용약물 사용 감소율, 95% CI는 정규 근사를 기반으로 계산되었다.

• 기타 유효성 평가 결과(핵심 시험)

1) 지속적 혈소판 반응(구제 요법 없이 6개월의 치료 기간 중 치료 마지막 8주 동안(방문 15~22) 매주 혈소판 수가 8회 중 최소 6번(75% 이상) 50×10^9/L 이상을 보인 시험대상자의 비율로 정의된 지속적 혈소판 반응률)

- 아바트롬보팍은 위약보다 우월한 것으로 나타났으며(각각 34.4% vs 0.0%, 95% CI, 17.92, 50.83), 치료 차이(34.4%)가 통계적으로 유의하였음(P=0.009)

그림 2.7.3-12 탐색적 효능 평가변수 - 지속적 혈소판 반응을 보인 시험의 비율 - 전체 분석대상군, 핵심 시험(302 시험)



출처: 302 시험 CSR, 표 14.2.3.1.

지속적 혈소판 반응 (구제 요법 없이 6개월의 치료 기간 중 치료의 마지막 8주 동안 매주 8회 중 최소 6회 이상 혈소판 반응 (50×10^9/L 이상)을 보인 시험대상자)	위약 (N=17)	아바트롬보팍 (N=32)
예, n(%)	0(0)	11(34.38)
95% CI [a]	-,-	17.92, 50.83
아니오, n(%)	2(11.76)	14(43.75)
누락[b], n(%)	15(88.24)	7(21.88)
반응률의 차이[c], %	34.38	
95% CI	17.92, 50.83	
피셔 정확 검정의 P-값	0.0090	

a: 95% CI는 정규 근사를 기반으로 계산되었다.

b: 결측값은 P-값 계산에서 비반응자로 간주되었다.

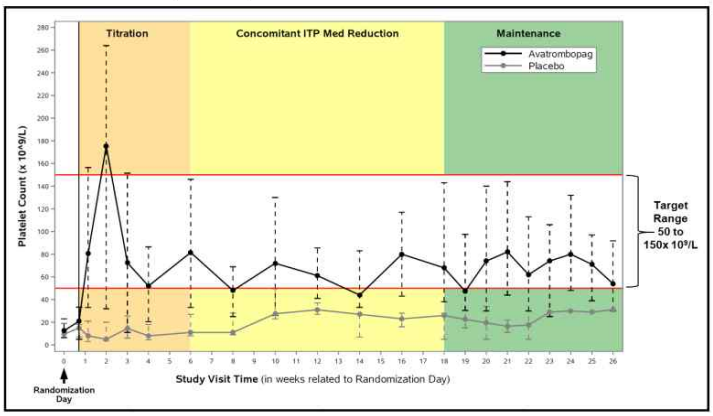
c: 반응률의 차이 = 아바트롬보팍의 지속적 혈소판 반응률 - 위약의 지속적 혈소판 반응률, 95% CI는 정규 근사를 기반으로 계산되었다.

2) 방문별 혈소판 수

- 아바트롬보팍 투여군과(14.06×10^9/L) 위약 투여군(12.71×10^9/L)의 평균 베이스라인 혈소판 수는 유사하였음
- 치료 5일차(방문 3)부터 아바트롬보팍 투여군에서 혈소판 수 증가가 관찰되었으며 베이스라인 대비 평균 혈소판 수의 변화량은 아바트롬보팍 투여군에서 16×10^9/L, 위약 투여군에서는 1.0×10^9/L이었음

- 평균 혈소판 수는 아바트롬보팍 투여군에서 2주차(방문 5)에 $205.4x10^9$/L로 최고조에 달했지만, 위약 투여군에서는 베이스라인과 유시한 수치를 유지하였음 ($11.7x10^9$/L)
- 핵심 시험 과정에서 아바트롬보팍 투여군의 방문별 혈소판 수 중앙값은 8일차부터 위약 투여군보다 지속적으로 높게 나타났음(80.5×10^9/L vs 8×10^9/L).
- 위약 투여군에 대한 혈소판 수 중앙값은 시험 전반에 걸쳐 대체적으로 변함이 없었음
- 아바트롬보팍 투여군의 대부분의 혈소판 수는 26주의 핵심 시험 과정동안 50×10^9/L 이상 150×10^9/L 이하로 설정된 목표 혈소판 수 범위 내에서 유지되었음

그림 2.7.3-13 시간 경과에 따른 국소 혈소판 수 중앙값 - 전체 분석대상군, 핵심 시험(302 시험)



ITP = 면역성 혈소판감소증(immune thrombocytopenia), Med = 약물(medication).
출처: 302 시험 CSR, 표 14.2.3.6.

3) 전반적 혈소판 반응(기타 유효성 평가변수, 연장 단계)
- 전체 혈소판 반응은 대체적으로 연장 단계를 포함하여 36주차까지 유지되었고, 38주차를 넘어서는 혈소판 반응이 낮아지고 변동성이 커졌음

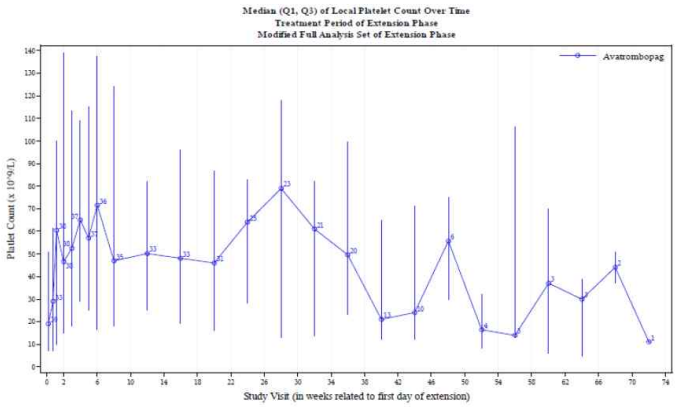


Figure 4 Median (Q1, Q3) Platelet count Over Time for Treatment Period of Extension Phase – mFAS of Extension Phase

mFAS = modified full analysis set

4) 6개월 이상의 출혈 사건(WHO 출혈 1등급 이상)
- 아바트롬보팍 투여군과 위약 투여군 간에 통계적으로 차이가 없었음(각각 43.8%, 52.9%; P=0.5394)
- 아바트롬보팍 투여군에서 WHO 3등급 출혈 사건(코피)이 1건 보고되었음(특별관심 AE(AESI)

6개월의 치료 기간 동안의 모든 출혈 사건 발생률 [a]	위약 (N=17)	아바트롬보팍 (N=32)
예, n(%)	9(52.9)	14(43.8)
아니오, n(%)	8(47.1)	18(56.3)

카이 제곱 검정의 P-값 [b]	0.5394	
WHO 출혈 척도에 따른 6개월의 치료 기간 동안의 출혈 사건 발생률 [c]		
1등급	9(52.9)	11(34.4)
2등급	0	2(6.3)
3등급	0	1(3.1)
4등급	0	0

a: 복수의 출혈 사건이 있는 시험대상자는 한 번만 계수되었다.

b: P-값은 카이 제곱 검정을 기반으로 계산되었다.

c: 복수의 출혈 사건이 있는 시험대상자는 가장 높은 등급 범주에서 한 번만 계수되었다.

5) 구제 요법 사용

- 구제 요법은 아바트롬보팍 치료 환자의 21.9%와 위약을 받은 환자의 11.8%에서 필요했지만, 투여군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었음 (P=0.4668, 피셔 정확 검정 사용)

6개월의 치료 기간 동안의 구제 요법	**위약 (N=17)**	**아바트롬보팍 (N=32)**
예, n(%)	2(11.76)	7(21.88)
95% CI [a]	0.00, 27.08	7.55, 36.20
아니오, n(%)	15(88.24)	25(78.13)
구제 요법률의 차이 [b]	**10.11**	
95% CI	-10.86, 31.08	
피셔 정확 검정의 P-값	0.4668	

a: 95% CI는 정규 근사를 기반으로 계산되었다.

b: 구제 요법률의 차이 = 아바트롬보팍의 지속적 혈소판 반응률 - 위약의 지속적 반응률, 95% CI는 정규 근사를 기반으로 계산되었다.

6) ITP 병용약물 사용 중단

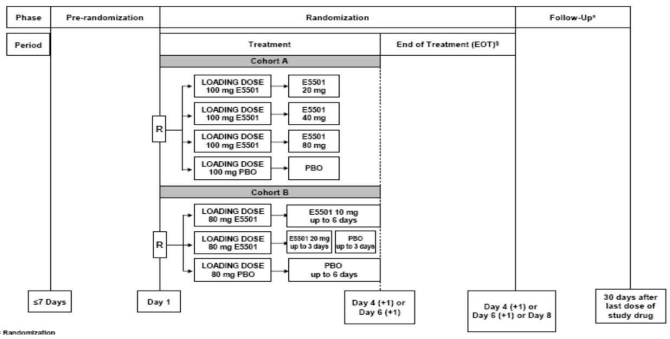
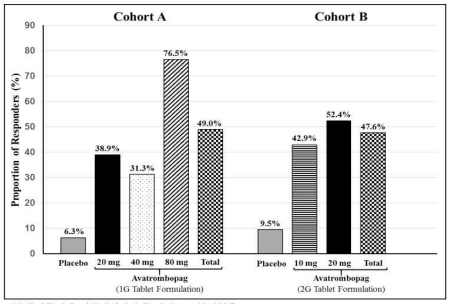
- 아바트롬보팍 투여군 및 위약 투여군에서 각각 15명 및 7명의 시험대상자 중 베이스라인에서 ITP 병용약물을 사용하고 있던 3명(20%) 및 0명(0%)의 시험대상자가 6개월의 치료 기간 동안 베이스라인 대비 ITP 병용약물 사용을 중단하였음
- 아바트롬보팍 투여군과 위약 투여군 사이의 ITP 병용약물 사용 중단 비율의 차이(20%)는 아바트롬보팍이 우세했지만 통계적 유의성을 달성하지는 못했음 (P=0.5227)

7) 기타

- 6개월의 치료 기간 동안 혈소판 반응의 연속된 주 수로 정의되는 평균 최대 반응 지속기간은 아바트롬보팍 투여군에서 6.5주(P<0.0001)인 반면 위약 투여군에서는 0.1주였음
- 혈소판 수 100×10^9/L 이상 및 출혈 없음으로 정의되는 IWG 기준에 따른 완전반응은 아바트롬보팍 투여군 시험대상자의 28.1%, 위약 투여군 시험대상자 없음(0%)에 의해 8일차까지 달성되었음
- IWG 기준에 따라 혈소판 반응은 혈소판 수가 30×109/L 이상이고 8일차에 베이스라인 혈소판 수에서의 2배 이상 및 출혈 없음으로 정의되었음. 이러한 혈소판 반응은 아바트롬보팍 투여군에서 시험대상자의 56.3%에 의해 달성되었고, 위약 투여군에서는 달성한 시험대상자가 없었음(0%)

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

① 시술 예정인 성인 CLD 환자의 혈소판 감소증 치료

단계	시험	디자인	대상환자	투여 용량	투여기간	기본요법	평가항목	결과
① 시술 예정인 성인 CLD 환자의 혈소판 감소증 치료								
E5501-G000-202(이하 202)								
예정된 수술 또는 진단 시술 전 만성 간질환 및 혈소판감소증이있는 시험대상자에서 최대 7일 동안 사용되는 1일1회 경구용 E5501 정제의 효능, 안전성, 집단 약동학을 평가하는 2상, 무작위배정, 다기관, 위약대조, 이중눈가림, 평행군 시험								
2상	다기관 공동, 무작위, 이중맹검, 위약대조, 평행군 (미국) 7일 동안 1일 1회 투여 <u>코호트 A(1G 정제)</u> • 1일차에 아바트롬보팍 100mg 부하 용량; 2~7일차에 20mg • 1일차에 아바트롬보팍 100mg 부하 용량; 2~7일차에 40mg • 1일차에 아바트롬보팍 100mg 부하 용량; 2~7일차에 80mg • 1일차에 위약 부하 용량; 2~7일차에 1일 용량 <u>코호트 B(2G 정제, 허가 신청 제형)</u> • 1일차에 아바트롬보팍 80mg 부하 용량; 2~7일차에 10mg(총 140mg) • 1일차에 아바트롬보팍 80mg 부하 용량; 2~4일차에 20mg; 5~7일차에 위약(총 140mg) • 1일차에 위약 부하 용량; 2~7일차에 1일 용량 시험약의 마지막 용량을 투여하고 1~4일 후 실시하는 비응급 수술 또는 진단 시술 무작위배정 된 시험대상자수 130명 <table><tr><td>코호트</td><td>A(n=67)</td><td>B(n=63)</td></tr><tr><td>아바트롬보팍군 (n=93)</td><td>51명</td><td>42명</td></tr><tr><td>위약군 (n=37)</td><td>16명</td><td>21명</td></tr></table>	(시험 설계)  (주요 선정기준) • CLD(만성 바이러스 간염, NASH(비알콜성 지방간염) 및 알코올성 간 질환)가 있고 예정된 시술을 받을 예정인 18세 이상의 시험대상자 • 혈소판감소증(혈소판 수 10×10^9/L 이상 ~ 50×10^9/L 미만 [+15%, 즉, 57.5×10^9/L]) • MELD 점수 24점 이하 • 충분한 신장 기능 • 코호트 B에서 PVT(간문맥 혈전증, portal vein thrombosis)를 배제하기 위한 도플러 초음파 검사 (주요평가) 베이스라인 대비 혈소판 수가 20×10^9/L 이상 증가하고, 4일차부터 8일차까지 최소 1회 혈소판 수가 최소 1회 50×10^9/L을 초과한 시험대상자로 정의되는 반응자의 비율 (유효성 평가결과) 전체 아바트롬보팍 투여군은 48.4%(45/93명), 전체 위약 투여군은 8.1%(3/37명) 치료차이(아바트롬보팍 - 위약)는 40.3%였고, 통계적 유의성이 있었음(p값 <0.0001) 코호트 B(아바트롬보팍 2G 정제)에서 아바트롬보팍 20mg군은 52.4%(11/21명), 위약 투여군에서는 9.5%(2/21명) 아바트롬보팍 10mg군은 42.9%(9/21명), 위약 투여군에서는 9.5%(2/21명) 아바트롬보팍 20mg 투여군과 위약군, 아바트롬보팍 10mg 투여군과 위약군 간의 차이는 통계적으로 유의하였음(각각 P=0.0024 및 P=0.0174) 그림 2.7.3 - 7 202 시험: 8일차까지 반응자 비율- 코호트 A 및 코호트 B(ITT 집단)  관련 투여군의 총 시험대상자 수를 기반으로 한 백분율. 1G = 1세대(1st generation), 2G = 2세대(2nd generation), ITT = 치료 의향(intent-to-treat). PK 분석에서 2G 정제의 생체이용률(67%)이 더 높음이 확인되어, 이 제형을 이후 2상			

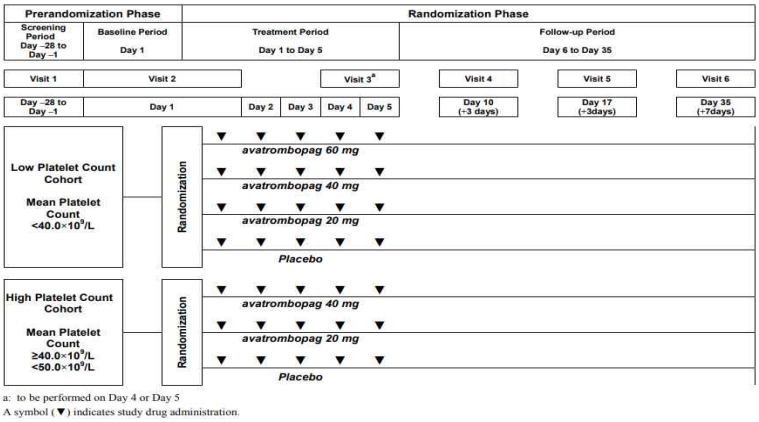
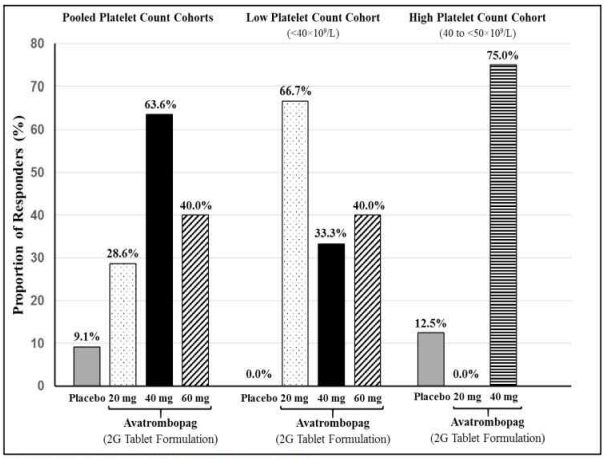
		시험인 204 시험, 두 건의 3상 시험에 사용하고 허가 신청 제형으로 선정하였음 시뮬레이션 결과, 투여 후 혈소판 수가 베이스라인 혈소판 수의 영향을 받았지만 부하용량에 대한 이점은 없는 것으로 나타났으며, 베이스라인 혈소판 수가 더 낮은 (40×10^9/L 미만) 시험대상자에서 더 낮은 반응률을 보여 3상 시험을 부하용량 없이 베이스라인 혈소판 수에 따라 차등 투여하는 디자인으로 설계하였음
E5501-J081-204(이하 204) 만성 간질환 및 혈소판감소증이 있는 일본인 시험대상자에서 경구용 아바트롬보팍 1일1회 용법의 효능, 안전성, 및 약동학을 평가하는 2상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행군 시험		
2상	다기관 공동, 무작위, 이중맹검, 위약대조, 평행군 (일본) 5일 동안 식사와 함께 1일 1회 투여 <u>낮은 혈소판수 코호트</u> • 아바트롬보팍 20mg 투여군: 아바트롬보팍 20mg 1정 및 위약 2정 • 아바트롬보팍 40mg 투여군: 아바트롬보팍 20mg 2정 및 위약 1정 • 아바트롬보팍 60mg 투여군: 아바트롬보팍 20mg 3정 • 위약군: 상응하는 위약 3정 <u>높은 혈소판수 코호트</u> • 아바트롬보팍 20mg 투여군: 아바트롬보팍 20mg 1정 및 위약 2정 • 아바트롬보팍 40mg 투여군: 아바트롬보팍 20mg 2정 및 위약 1정 • 위약군: 상응하는 위약 3정 시험대상자는 방문 4(10[+3]일)에서 효능 평가 후 혈소판 수가 200×10^9/L 이하인 경우 시험자의 재량에 따라 예정된 시술을 받도록 허용하였다. 무작위배정 된 시험대상자수 39명 <table><tr><th>코호트</th><th>낮은 혈소판수 (n=19)</th><th>높은 혈소판수 (n=20)</th></tr><tr><td>아바트롬보팍군 (n=28)</td><td>16명</td><td>12명</td></tr><tr><td>위약군 (n=11)</td><td>3명</td><td>8명</td></tr></table>	(시험설계)  a: to be performed on Day 4 or Day 5 A symbol (▼) indicates study drug administration. (주요 선정기준) • CLD(만성 간염, 간경화, HCC(간세포암종))가 있는 20세 이상의 일본인 시험대상자 • 평균 베이스라인 혈소판 수 50×10^9/L 미만 • MELD 점수 24점 이하 • PVT(간문맥 혈전증, portal vein thrombosis)의 증거 없음 (주요평가) – 1차: 혈소판 수가 50×10^9/L 이상이고 베이스라인 대비 변화량이 방문 4(10일차[+3])에서 최소 20×10^9/L 증가한 시험대상자의 비율 – 2차: • 각 방문 시 혈소판 수가 50×10^9/L, 75×10^9/L, 150×10^9/L, 200×10^9/L 이상인 시험대상자의 비율 • 각 방문 시 혈소판 수 및 베이스라인 대비 혈소판 수의 변화량 (1차 유효성 평가결과) – 혈소판 수가 50×10^9/L 이상이고 베이스라인 대비 변화량이 방문 4(10일차[+3])에서 최소 20×10^9/L 증가한 시험대상자의 비율 • 통합분석 위약 투여군 9.1%(1/11명), 아바트롬보팍 20mg투여군 28.6%(2/7명), 40mg투여군 63.6%(7/11명), 60mg투여군 40.0%(4/10명) 치료간 차이는 위약 투여군에 비해 40mg투여군(P=0.004) 및 60mg투여군(P=0.024)에서 유의성이 있었으며, 20mg투여군에서는 유의성이 없었음(P=0.146) • 낮은 베이스라인 혈소판 수 코호트(40×10^9/L 미만) 위약 투여군은 0%(0/3명), 아바트롬보팍 20mg투여군 66.7%(2/3명), 40mg투여군 33.3%(1/3명), 60mg투여군 40.0%(4/10명) • 높은 베이스라인 혈소판 수 코호트(40 이상, 50×10^9/L 미만) 위약 투여군은 12.5%(1/8명), 아바트롬보팍 20mg투여군 0%(0/4명), 40mg투여군 75.0%(6/8명)

그림 2.7.3 - 8 **204 시험: 50×10⁹/L 이상의 혈소판 수, 방문 4(10 [+3]일차)의 베이스라인 대비 변화량이 20×10⁹/L 이상을 달성한 시험대상자의 비율 – 통합된 및 개별적인 혈소판 수 코호트(FAS)**



관련 투여군의 총 시험대상자 수를 기반으로 한 백분율.
2G = 2세대(2nd generation).

(2차 유효성 평가결과)
– 각 방문 시 혈소판 수가 50×10⁹/L, 75×10⁹/L, 150×10⁹/L, 200×10⁹/L 이상인 시험대상자의 비율
• 50×10⁹/L 이상: 위약 투여군 9.1%(1/11명), 아바트롬보팍 20mg투여군 71.4%(5/7명), 40mg투여군 81.8%(9/11명), 60mg투여군 50.0%(5/10명)
• 75×10⁹/L 이상: 위약 투여군 0%(0/11명), 아바트롬보팍 20mg투여군 0%(0/7명), 40mg투여군 63.6%(7/11명), 60mg투여군 30.0%(3/10명)
• 150×10⁹/L, 200×10⁹/L 이상인 시험대상자는 없었음

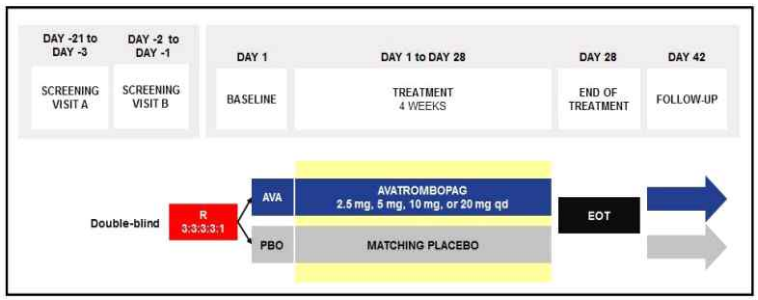
– 각 방문 시 혈소판 수 및 베이스라인 대비 혈소판 수의 변화량–평균(SD)
위약 투여군 3.3×10⁹/L(7.16), 아바트롬보팍 20mg투여군 12.7×10⁹/L(9.49), 40mg투여군 38.1×10⁹/L(22.78), 60mg투여군 27.1×10⁹/L(22.700)
낮은 혈소판 수 코호트와 높은 혈소판 수 코호트 모두에서 유사했고 아바트롬보팍 20 mg 투여군에서는 거의 변화가 관찰되지 않았음

투여군의 규모가 작아 해석에는 제한 있음
시술 당일(10일차, 방문 4)에 각각의 통합 투여군에서 베이스라인 혈소판 수 대비 약 1.3~1.9배에 이르는 최고 수치에 도달하였고, 이후 점진적으로 감소하여, 35일까지 베이스라인 수치로 되돌아갔음. 일반적으로 혈소판 수 증가 패턴은 낮은 혈소판 수 코호트와 높은 혈소판 수 코호트에서 유사하였음
시험 중 150 또는 200×10⁹/L 이상의 혈소판 수를 달성한 아바트롬보팍 투여군 시험대상자는 없었음

② 성인 만성 ITP 환자의 혈소판감소증 치료

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험</th><th>디자인</th><th>대상환자</th><th>투여
용량</th><th>투여기간</th><th>기본요법</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="9">② 이전 치료에 불충분한 치료 반응을 보인 성인 만성 ITP 환자의 혈소판감소증 치료</td></tr>
<tr><td colspan="9">[501-CL-003]
만성 특발성 혈소판감소성 자반증(ITP)이 있는 환자를 대상으로 28일 동안 매일 1회 경구 투여한 AKR-501 정제에 대한 이중눈가림, 무작위배정, 용량탐색, 위약대조, 평행군, 2상 시험</td></tr>
<tr><td>2상</td><td colspan="2">다기관, 무작위, 이중맹검, 용량탐색, 위약대조, 평행군 (미국)

28일 동안 1일 1회 투여
시험대상자를 각각 3:3:3:3:1의 비율로 무작위 배정하였음
• 아바트롬보팍 2.5mg, 5mg, 10mg 또는 20mg
• 위약

무작위배정 된 시험대상자수 64명
(남성 24명/여성 40명
아바트롬보팍 59명/위약5명)</td><td colspan="6">(시험 설계)
 

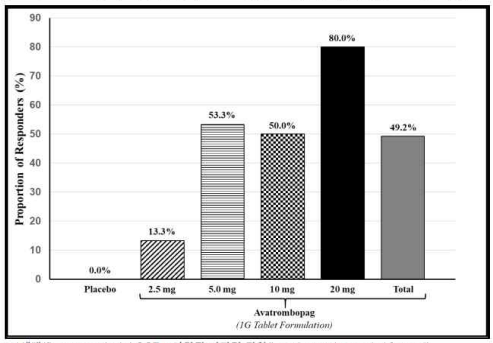
AVA = 아바트롬보팍(avatrombopag), EOT = 치료 종료(end of treatment), PBO = 위약(placebo), qd = 1일1회(once daily), R = 무작위배정(randomized).
출처: CL-003 시험 CSR, Section 9.

(주요 선정기준)
• ASH 지침에 따라, 만성 ITP 진단이 확인된 18세 이상의 남성 또는 여성 시험대상자, 본 시험의 1일차 이전에 3개월이 지난 상태
• 60세 이상인 시험대상자는 지난 3년 이내에 ITP와 일치하는 골수 생검을 받았거나 이전 ITP 치료에 대한 긍정적인 반응(즉, 혈소판 수 100×10^9/L 초과)이 있어야 함
• ITP는 최소 1회의 이전 ITP 요법 후에 난치성이거나 재발함
• 코르티코스테로이드, 사이클로스포린 A, 미코페놀레이트 모페틸, 아자티오프린 또는 다나졸의 안정적인 용량(프로토콜에 정의된 대로)을 복용했을 수도 있음
• 시험대상자의 베이스라인 혈소판 수치는 다음과 같아야 함:
– 스테로이드를 투여받지 않은 시험대상자(즉, 스크리닝 방문 A 전 2주 이상 스테로이드 치료를 받지 않음): 스크리닝 방문 A 및 1일차(스크리닝 방문 B) 이전 48시간 이내에 혈소판 수 30 $x10^9$/L 미만
– 스테로이드를 투여받은 시험대상자: 스크리닝 방문 A 및 스크리닝 방문 B 이전 48시간 이내 혈소판 수 50×10^9/L 미만

(주요평가)
– 1차: 위약 대비 아바트롬보팍의 28차 반응자 비율(스크리닝 방문 B(1일차) 시 혈소판 수가 30×10^9/L 미만이고 28일차 혈소판 수가 50×10^9/L 이상인 시험대상자와 1일차 혈소판 수가 30×10^9/L 이상 50×10^9 /L 미만이고 1일차보다 20×10^9/L 이상 높은 혈소판 수를 달성하였으며 스테로이드를 투여받은 시험대상자의 비율)
– 2차: • 베이스라인에서 28일차까지의 혈소판 수 변화량(기술 통계를 사용하여 계산), • 28일차 및 방문별로 50×10^9/L 이상 및 100×10^9/L 이상의 혈소판 수를 달성한 시험대상자의 비율, • 28일차 및 방문별로 베이스라인 대비 혈소판 수가 두 배로 증가한 시험대상자의 비율, • 방문별 반응자 비율, • 아바트롬보팍의 PK/PD 관계

(1차 유효성 평가결과)
전체 반응자 비율(LOCF 방법)은 위약 0%, 전체 아바트롬보팍 투여군 평균 49.2%
위약 대비 아바트롬보팍 20mg 투여군에서 28일차 반응자 비율이 통계적으로 유의하게 증가하였음(80.0% vs 0%; P=0.0036)
아바트롬보팍 20 mg 및 2.5 mg 투여군 간의 치료 차이도 통계적으로 유의하였음(P=0.0007)</td></tr>
</table>

그림 2.7.3-17 28일차 반응자 비율(LOCF 방법) – 전체 분석대상군(CL-003 시험)



1G = 1세대(first generation), LOCF = 이월된 마지막 관찰(last observation carried forward).
출처: CL-003 시험 CSR, 표 14.2.1.1.1.

표 2.7.3-22 28일차 반응자 비율(LOCF 방법) – 전체 분석대상군(CL-003 시험)

카테고리	PBO (N=5)	AVA 2.5 mg (N=15)	AVA 5 mg (N=15)	AVA 10 mg (N=14)	AVA 20 mg (N=15)	전체 AVA (N=59)
28일차 반응자 비율, n(%)	0	2(13.3)	8(53.3)	7(50.0)	12(80.0)	29(49.2)
P-값						
vs PBO	-	1.0000	0.0547	0.1060	0.0036	-
vs AVA 2.5 mg	-	-	0.0502	0.0502	0.0007	-
vs AVA 5 mg	-	-	-	1.0000	0.2451	-
vs AVA 10 mg	-	-	-	-	0.1281	-

AVA = 아바트롬보팍(avatrombopag), LOCF=이월된 마지막 관찰(last observation carried forward), N = 표본 집단의 총 시험대상자 수(total number of subjects in sample group), n = 특정 집단의 시험대상자 수(number of subjects in specified group), PBO = 위약(placebo).
*P-값*은 피셔 정확 검정을 사용하여 결정되었다.
출처: CL-003 시험 CSR, 표 14.2.1.1.1.

(2차 유효성 평가결과)

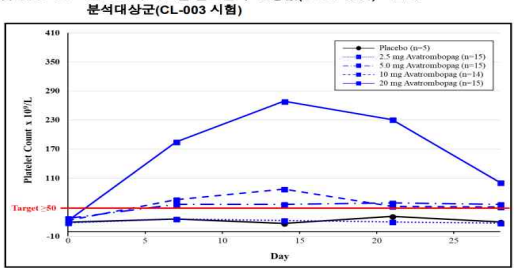
– 베이스라인에서 28일차까지의 혈소판 수 변화량

• 아바트롬보팍 5mg, 10mg 및 20mg 투여군의 경우 7일차부터 혈소판 수의 변화가 나타났으며, 10mg(3.9배) 및 20mg(12.2배) 군의 경우 14일차에 혈소판 수 중앙값이 최고조에 달했음

• 그 후 혈소판 수는 감소했지만 28일차까지 10mg 및 20mg 투여군에서 베이스라인 대비 증가된 상태를 유지하였음(각각 2.2배 및 4.6배)

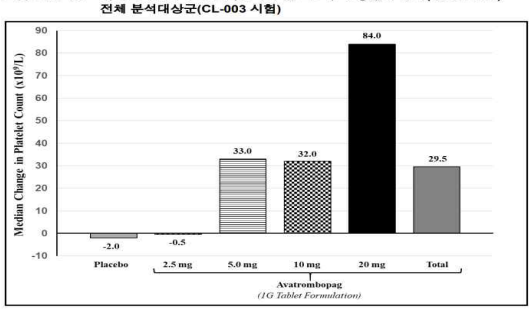
• 28일차에 위약 또는 아바트롬보팍 2.5mg 투여군에서 혈소판 수 증가는 없었음

그림 2.7.3-18 방문 및 투여군별 혈소판 수 중앙값(LOCF 방법) – 전체 분석대상군(CL-003 시험)



LOCF = 이월된 마지막 관찰(last observation carried forward).
출처: CL-003 시험 CSR, 표 14.2.2.1.1.

그림 2.7.3-19 베이스라인에서 28일차까지의 혈소판 수 중앙값의 변화(LOCF 방법) – 전체 분석대상군(CL-003 시험)

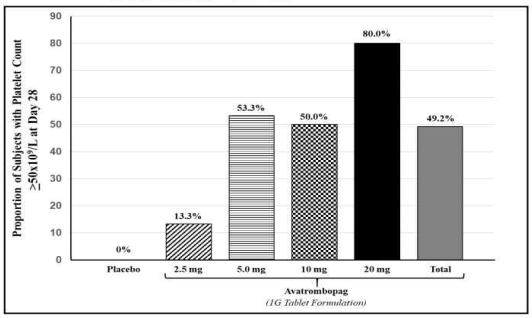


1G = 1세대(first generation), LOCF = 이월된 마지막 관찰(last observation carried forward).
출처: CL-003 시험 CSR, 표 14.2.2.1.1.

– 28일차에 혈소판 수 50×10^9/L 이상을 달성한 시험대상자의 비율

• 28일차 시점에서 위약 대비 아바트롬보팍 20mg 투여군(80.0%)에서 유의하게 높았음. 아바트롬보팍 2.5mg, 5mg 및 10mg 군에서도 혈소판 수가 50×10^9/L 이상을 달성한 시험대상자의 비율이 위약에 더 높았지만, 통계적 유의성은 없었음

그림 2.7.3-20 28일차에 혈소판 수가 50×10⁹/L 이상인 시험대상자의 비율(LOCF 방법) – 전체 분석대상군(CL-003 시험)



1G = 1세대(first generation), LOCF = 이월된 마지막 관찰(last observation carried forward).
출처: CL-003 시험 CSR, 표 14.2.4.1.1.1.

– 방문별 혈소판 수치가 50×10⁹/L 이상을 시험대상자의 비율

• 7일차 시점에서 위약 대비 2.5mg, 5mg, 10mg, 20mg 투여군에서 각각 6.7%, 66.7%, 64.3%, 93.3%로 나타남. 20mg 투여군은 7일차에서, 2.5mg 및 10mg 투여군은 14일차에 최고조를 나타냈으며, 5mg 투여군은 일정하게 유지되다 28일차에 약간 감소하였음

표 2.7.3-24 방문별 혈소판 수가 50×10⁹/L 이상인 시험대상자의 비율(LOCF 방법) – 전체 분석대상군(CL-003 시험)

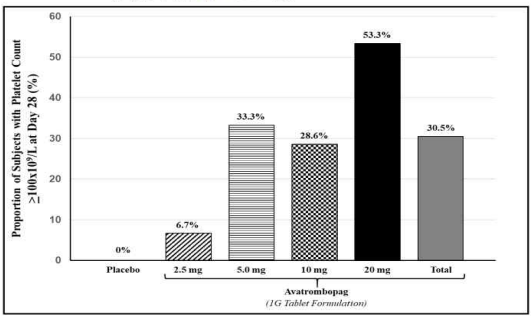
방문	PBO (N=5)	AVA 2.5 mg (N=15)	AVA 5 mg (N=15)	AVA 10 mg (N=14)	AVA 20 mg (N=15)	전체 AVA (N=59)
7일차, n(%) [a]	0	1(6.7)	10(66.7)	9(64.3)	14(93.3)	34(57.6)
14일차, n(%) [a]	0	3(20.0)	9(60.0)	11(78.6)	14(93.3)	37(62.7)
21일차, n(%) [a]	1(20.0)	2(13.3)	9(60.0)	7(50.0)	13(86.7)	31(52.5)
28일차, n(%) [a]	0	2(13.3)	8(53.3)	7(50.0)	12(80.0)	29(49.2)

AVA = 아바트롬보팍(avatrombopag), LOCF = 이월된 마지막 관찰(last observation carried forward), N = 표본 집단의 총 시험대상자 수(total number of subjects in sample group), n = 특정 집단의 시험대상자 수(number of subjects in specified group), PBO = 위약(placebo).
백분율은 해당 투여군에서 결측값이 없는 총 시험대상자 수를 기반으로 한다.
출처: CL-003 시험 CSR, 표 14.2.4.2.1.1.

– 28일차에 혈소판 수 100×10⁹/L 이상을 달성한 시험대상자의 비율

• 28일차 시점에서 위약보다 아바트롬보팍 2.5mg, 5mg,10mg 및 20mg 투여군에 혈소판 수가 100×10⁹/L 이상을 달성한 시험대상자의 비율 더 높았지만, 통계적 유의성은 없었음

그림 2.7.3-21 28일차에 혈소판 수가 100×10⁹/L 이상인 시험대상자의 비율(LOCF 방법) – 전체 분석대상군(CL-003 시험)



1G = 1세대(first generation), LOCF = 이월된 마지막 관찰(last observation carried forward).
출처: CL-003 시험 CSR, 표 14.2.5.1.1.1.

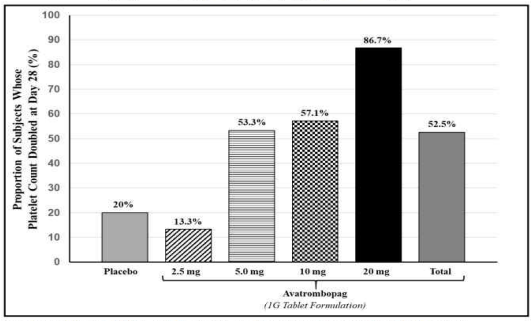
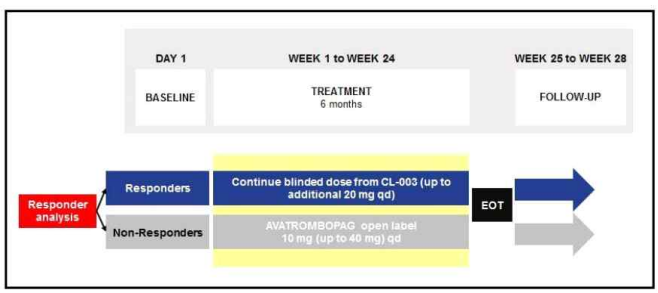
– 방문별 혈소판 수치가 100×10⁹/L 이상을 시험대상자의 비율

• 7일차 시점에서 위약 대비 2.5mg, 5mg, 10mg, 20mg 투여군에서 각각 6.7%, 33.3%, 28.6%, 53.3%로 나타남.

표 2.7.3-25 방문별 혈소판 수가 100×10⁹/L 이상인 시험대상자의 비율(LOCF 방법) – 전체 분석대상군(CL-003 시험)

방문	PBO (N=5)	AVA 2.5 mg (N=15)	AVA 5 mg (N=15)	AVA 10 mg (N=14)	AVA 20 mg (N=15)	전체 AVA (N=59)
7일차, n(%) [a]	0	1(6.7)	3(20.0)	4(28.6)	12(80.0)	20(33.9)
14일차, n(%) [a]	0	0	4(26.7)	6(42.9)	13(86.7)	23(39.0)
21일차, n(%) [a]	0	0	3(20.0)	3(21.4)	11(73.3)	17(28.8)
28일차, n(%) [a]	0	1(6.7)	5(33.3)	4(28.6)	8(53.3)	18(30.5)

AVA = 아바트롬보팍(avatrombopag), LOCF = 이월된 마지막 관찰(last observation carried forward), N = 표본 집단의 총 시험대상자 수(total number of subjects in sample group), n = 특정 집단의 시험대상자 수(number of subjects in specified group), PBO = 위약(placebo).
백분율은 해당 투여군에서 결측값이 없는 총 시험대상자 수를 기반으로 한다.
출처: CL-003 시험 CSR, 표 14.2.5.2.1.1.

		– 베이스라인 대비 28일차에 혈소판 수가 두 배로 증가한 시험대상자의 비율 • 위약(20%), 2.5mg(13.3%), 5mg(53.3%), 10mg(57.1%), 20mg(86.7%)로, 20 mg 투여군만 위약보다 유의하게 더 우월하였음 (P=0.0139) **그림 2.7.3-22 베이스라인 대비 28일차에 혈소판 수가 두 배로 증가한 시험대상자의 비율(LOCF 방법) – 전체 분석대상군(CL-003 시험)**  1G = 1세대(first generation), LOCF = 이월된 마지막 관찰(last observation carried forward). 출처: CL-003 시험 CSR, 표 14.2.6.1.1.1. – 방문별 혈소판 수가 두 배로 증가한 시험대상자의 비율 • 7일차 시점에서 방문별 혈소판 수가 두 배로 증가한 시험대상자의 비율은 위약(20%), 2.5mg(33.3%), 5mg(60.0%), 10mg(78.6%), 20mg(93.3%)였음 **표 2.7.3-26 방문별 혈소판 수가 두 배로 증가한 시험대상자 비율(LOCF 방법) – 전체 분석대상군(CL-003 시험)** 방문 / PBO (N=5) / AVA 2.5 mg (N=15) / AVA 5 mg (N=15) / AVA 10 mg (N=14) / AVA 20 mg (N=15) / 전체 AVA (N=59) 7일차, n(%) a: 1(20.0) / 5(33.3) / 9(60.0) / 11(78.6) / 14(93.3) / 39(66.1) 14일차, n(%) a: 0 / 4(26.7) / 9(60.0) / 10(71.4) / 14(93.3) / 37(62.7) 21일차, n(%) a: 1(20.0) / 1(6.7) / 9(60.0) / 9(64.3) / 13(86.7) / 32(54.2) 28일차, n(%) a: 1(20.0) / 2(13.3) / 8(53.3) / 8(57.1) / 13(86.7) / 31(52.5) AVA = 아바트롬보팍(avatrombopag), LOCF = 이월된 마지막 관찰(last observation carried forward), N = 표본 집단의 총 시험대상자 수(total number of subjects in sample group), n = 특정 집단의 시험대상자 수(number of subjects in specified group), PBO = 위약(placebo). 백분율은 해당 투여군에서 결측값이 없는 총 시험대상자 수를 기반으로 한다. 출처: CL-003 시험 CSR, 표 14.2.6.2.1.1. – 방문별 반응자 비율 • 위약 투여군에는 혈소판 반응을 보인 시험대상자가 없었음. 7일차에 20 mg 아바트롬보팍 투여군에서 가장 높은 반응률(93.3%)이 나타났으며, 모든 후속 방문에서 모든 하위 투여군(2.5 mg, 5 mg 및 10 mg)보다 지속적으로 높게 유지되었음 **표 2.7.3-27 방문별 반응자 비율(LOCF 방법) – 전체 분석대상군(CL-003 시험)** 방문 / PBO (N=5) / AVA 2.5 mg (N=15) / AVA 5 mg (N=15) / AVA 10 mg (N=14) / AVA 20 mg (N=15) / 전체 AVA (N=59) 7일차, n(%) a: 0 / 1(6.7) / 10(66.7) / 9(64.3) / 14(93.3) / 34(57.6) 14일차, n(%) a: 0 / 3(20.0) / 9(60.0) / 11(78.6) / 14(93.3) / 37(62.7) 21일차, n(%) a: 0 / 2(13.3) / 9(60.0) / 7(50.0) / 13(86.7) / 31(52.5) 28일차, n(%) a: 0 / 2(13.3) / 8(53.3) / 7(50.0) / 12(80.0) / 29(49.2) 반응자 비율은 스크리닝 방문 B 혈소판 수가 30 x 10^9/L 미만인데 50 x 10^9/L 이상을 달성한 시험대상자의 비율 및, 스크리닝 방문 B 혈소판 수가 30 x 10^9/L이상 50 x 10^9/L 미만인데 혈소판 수가 스크리닝 방문 B 혈소판 수보다 ≥20×10^9/L 이상 증가를 달성하고 스테로이드를 복용 중인 시험대상자의 비율로 정의되었다. AVA = 아바트롬보팍(avatrombopag), LOCF = 이월된 마지막 관찰(last observation carried forward), N = 표본 집단의 총 시험대상자 수(total number of subjects in sample group), n = 특정 집단의 시험대상자 수(number of subjects in specified group), PBO = 위약(placebo). 백분율은 해당 투여군에서 결측값이 없는 총 시험대상자 수를 기반으로 한다. 출처: CL-003 시험 CSR, 표 14.2.3.1.1.
501-CL-004 501-CL-003의 28일 시험 치료를 완료한 만성 특발성 혈소판감소성 자반증(ITP) 환자를 대상으로 한 AKR-501의 평행군, 롤오버, 2상 시험		
2상	글로벌, 무작위, 이중맹검, 위약 대조, 평행군, 용량적정 (미국) CL-003 완료 후 6개월 동안 1일1회 투여: <u>반응자(n=25)</u> • CL-003와 같은 이중 눈가림 시험 및 일일 용량(위약 또는 아바트롬보팍 2.5, 5.0, 10.0, 20mg) 지속 투여 <u>비반응자(n=28)</u> • 아바트롬보팍 10mg을 시작용량으로	(시험설계) **그림 2.7.3-7 시험 설계(CL-004 시험)**  EOT = 치료 종료(end of treatment), qd = 1일1회(once daily). 출처: CL-004 시험 CSR, Section 9.

	라벨공개 투여	(주요 선정기준) • CL-003 시험에서 28일간의 치료 완료 • 시험자가 판단했을 때 시험대상자의 CL-003 시험 참여로 인한 중대한 안전성 또는 내약성 문제 없음 • 시험대상자는 CL-003 시험에서 얻은 시험대상자에 대한 자료 검토 후에, 모니터 요원으로부터 이 시험에 등록할 수 있는 승인을 얻음 (주요평가) - 1차: 아바트롬보팍의 안전성과 내약성 - 2차: 아바트롬보팍의 유효성 • 베이스라인(즉, CL-003 시험의 1일차 이전)으로부터 이 시험의 각 방문까지 혈소판 수의 실제 값 및 변화량 • CL-004 시험의 1일차부터 각 후속 방문 시 혈소판 수의 실제 값, 변화량 및 변화율 • 혈소판 수가 반응 수준*에 도달한 분석 방문별 시험대상자의 수 및 비율 * 베이스라인 혈소판 수가 30×10^9/L 미만인 시험대상자의 경우, 50×10^9 /L 이상, 스테로이드를 투여받는 시험대상자의 경우에는 베이스라인 혈소판 수 값이 30 $\times10^9$/L 이상 50×10^9/L 미만에서 20×10^9/L를 초과 • CL-004 시험에서 24주의 치료 기간 중 마지막 14주 동안 최소 3회 혈소판 수가 측정되고 14주 동안 측정된 값의 최소 75% 이상에서 혈소판 수가 반응 수준에 있었던 시험대상자로 정의되는 지속적인 반응을 달성한 시험대상자의 비율. 시험대상자는 24주의 치료 기간 동안 구제 약물을 투여받을 수 없었다. • CL-004 시험에서 24주의 치료 기간 동안 지속적인 반응을 달성하지 못했지만, 2개 이상의 연속 분석 범위에서 혈소판 수가 반응 수준에 도달한 시험대상자로 정의되는 일시적 반응을 달성한 시험대상자의 비율. 시험대상자는 해당 기간 이전 또는 해당 기간 동안 구제 약물을 투여받을 수 없었다. 그러나 구제 약물을 투여받은 시험대상자는 구제 약물을 시작하기 전의 기간에 대해서 일시적인 반응으로 간주될 수 있다. • 전반적인 반응, 즉 일시적 반응 또는 지속적인 반응을 달성한 시험대상자의 비율 • 반응 수준에서 혈소판 수를 유지한 시험대상자의 비율. 이 범주의 시험대상자는 (1) CL-003 시험에서 28일차의 반응자였고,(2) CL-004 시험에서 지속적인 반응을 달성했으며,(3) CL-004 시험 동안 시험약 용량의 상향 적정이 없어야 했다. • 혈소판 수가 100×10^9/L 이상인 시험대상자의 수 및 비율 • 혈소판 수를 100×10^9/L 이상으로 유지한 시험대상자의 비율. 이 범주의 시험대상자는 (1) CL-003 시험에서 28일차에 반응자였고,(2) CL-004 시험 동안 시험약 용량의 상향 적정이 없었고,(3) CL-004 시험에서 24주간의 치료 기간 중 마지막 14주 동안 7개 분석 범위에서 측정된 혈소판 수치의 최소 75%가 100×10^9/L 이상이었고,(4) 치료 기간 동안 사용된 구제 약물이 없어야 했다. • 병용 스테로이드 약물의 사용을 영구적으로 중단할 수 있었던 시험대상자의 비율 • CL-004 시험 시작 전 스테로이드 약물의 마지막 용량과 비교하여 ITP 표적 스테로이드 병용약물의 사용을 최소 50%까지 줄일 수 있었던 시험대상자의 비율. • ITP 표적 병용약물을 복용하는 시험대상자의 수 및 백분율 및 구제 약물을 복용하는 시험대상자의 수 및 백분율 (1차 유효성 평가결과) 아바트롬보팍의 안전성과 내약성 (2차 유효성 평가결과) - 혈소판 수 반응 자료 • 베이스라인으로부터 24주차까지 아바트롬보팍 치료 기간 동안 혈소판 수 중앙값은 22×10^9/L에서 112.5×10^9/L로 증가하였음 • 전체 반응자 집단의 혈소판 수 중앙값은 24×10^9/L에서 154×10^9/L로, 전체 비반응자 집단의 혈소판 수 중앙값은 18×10^9/L에서 66×10^9/L로 증가하였음 • 치료 6개월 동안 모든 혈소판 수 중앙값이 $50\sim150\times10^9$ /L의 범위로 유지되었음 • 치료 종료(EOT) 후 4주간의 추적관찰 기간 동안 총 반응자군 및 비반응자군 모두에서

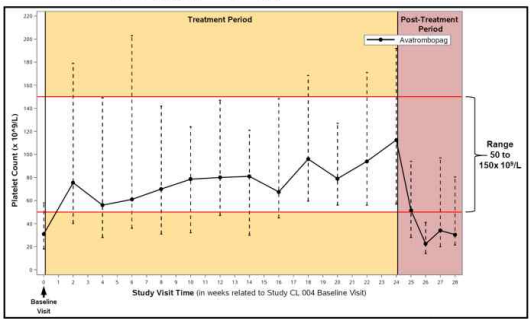
24주차부터 혈소판 수가 감소하였음

표 2.7.3-30 선택된 분석 시점에서의 혈소판 수 중앙값, CL-003 시험에서의 반응 상태별 관찰 사례법 – 전체 분석대상군(CL-004 시험)

시점	반응자 집단 전체 (N=25)	비반응자 집단 [a] 전체 (N=28)	AVA 전체 (N=53)
베이스라인 [b]	N=25 24.0	N=28 18.0	N=53 22.0
투여 기간			
2주차	N=22 126.0	N=28 54.5	N=50 75.5
4주차	N=24 113.0	N=27 38.0	N=51 56.0
8주차	N=21 137.0	N=26 45.5	N=47 70.0
12주차	N=14 88.0	N=20 72.0	N=34 80.0
16주차	N=11 143.0	N=17 46.0	N=28 67.5
20주차	N=10 92.0	N=12 68.0	N=22 79.0
24주차	N=21 154.0	N=17 66.0	N=38 112.5
투여 후 기간			
추적관찰 1주차	N=11 59.0	N=11 40.0	N=22 51.5
추적관찰 2주차	N=10 25.0	N=12 22.0	N=22 22.5
추적관찰 3주차	N=12 27.0	N=9 36.0	N=21 34.0
추적관찰 4주차	N=13 35.0	N=15 28.0	N=28 30.5

혈소판 수 중앙값은 K/ L로 표시된다.
투여군 분류 방법 B는 CL003 시험에서 투여받은 용량 및 CL003 시험에서 28일차의 시험약에 대한 혈소판 반응을 기반으로 했다.
AVA = 아바트롬보팍(avatrombopag), N = 해당 시점에 평가된 수(number assessed at that time point).
* CL-003 시험의 모든 비반응자는 CL-004 시험에서 10 mg의 시작 용량으로 라벨공개 아바트롬보팍을 받았다.
[B] 베이스라인은 CL-003 시험에서 시험약의 첫 투여 전 마지막 관찰이었다.
출처: CL-004 시험 CSR, 표 14.2.3.1.

그림 2.7.3-24 시간 경과에 따른 혈소판 수 중앙값, 관찰 사례법, 모든 시험대상자 결합 – 전체 분석대상군(CL-004 시험)



출처: CL-004 시험 CSR, 그림 14.2.1.1.

– 혈소판 수 100×10^9/L 이상을 달성한 시험대상자의 비율
- 모든 평가 시점에서 비반응자 집단의 시험대상자보다 반응자 집단에서 더 높은 비율의 시험대상자가 100 x 10^9/L 이상의 혈소판 수를 달성하였음
- 24주차에 반응자의 71.4%(15/21)와 이전 비반응자의 35.3%(6/17)가 100×10^9/L 이상의 혈소판 수를 보였음
- 반응자 용량군 중에서 100×10^9/L 이상의 혈소판 수를 달성한 대부분의 시험대상자는 아바트롬보팍 10 또는 20 mg을 투여 받았음
- 이전 비반응자 중에서 100×10^9/L 이상의 혈소판 수를 달성한 대부분의 시험대상자는 이전에 CL-003 시험에서 위약, 아바트롬보팍 2.5 또는 5 mg을 투여 받았음. 이는 일부 시험대상자의 경우, 혈소판 반응을 입증하기 위해 고용량의 아바트롬보팍이 필요함을 시사함

– 혈소판 수 100×10^9/L 이상을 유지한 시험대상자의 비율
- 이전 반응자 8명(32%)은 CL-004 시험에서 혈소판 수를 100×10^9/L 이상으로 유지하였음(정의에 따라 비반응자 불포함)
- 5 mg 이상의 아바트롬보팍 용량에서는 용량 관계가 없는 것으로 보였음

표 2.7.3-31 CL-003 시험 및 선택된 시험 방문, 관찰 사례법에서 100×10^9/L 이상의 혈소판 수를 달성하거나 유지한 반응 상태별 시험대상자의 비율 - 전체 분석대상군(CL-004 시험)

CL-004 시험의 혈소판 수 평가 시점	시험대상자 수(%) 반응자 집단 [a] 전체 (N=25)	비반응자 집단 [b] 전체 (N=28)	AVA 전체 (N=53)
혈소판 수가 100×10^9/L 이상인 시험대상자의 비율(n [%]):			
투여 기간			
2주차	13(59.1)	7(25.0)	20(40.0)
4주차	14(58.3)	5(18.5)	19(37.3)
8주차	11(52.4)	4(15.4)	15(31.9)
12주차	6(42.9)	7(35.0)	13(38.2)
16주차	7(63.6)	3(17.6)	10(35.7)
20주차	4(40.0)	3(25.0)	7(31.8)
24주차	15(71.4)	6(35.3)	21(55.3)
투여 후 기간			
추적관찰 1주차	2(18.2)	3(27.3)	5(22.7)
추적관찰 2주차	0	4(33.3)	4(18.2)
추적관찰 3주차	3(25.0)	1(11.1)	4(19.0)
추적관찰 4주차	3(23.1)	2(13.3)	5(17.9)
혈소판 수 100×10^9/L 이상을 유지한 시험대상자의 비율 [c]			
전체 시험대상자 n(%)	8(32.0)	NA	8(32.0)

투여군 분류 방법 B는 CL003 시험에서 투여받은 용량 및 CL003 시험에서 28일차의 시험약에 대한 혈소판 반응을 기반으로 했다.
시험대상자의 혈소판 수가 혈소판 반응 기준을 충족하지 못하는 경우 시험약의 용량을 상향 적정할 수 있었다.
백분율은 해당 방문 및 투여군에 대해 누락되지 않은 혈소판 수 값을 가진 총 시험대상자 수를 기반으로 하였다.
AVA = 아바트롬보팍(avatrombopag), N = 표본 집단의 총 시험대상자 수(total number of subjects in sample group), n = 특정 집단의 시험대상자 수(number of subjects in specified group), NA = 해당사항 없음(not applicable.)
[a] 반응자는 CL-003 시험에서와 동일한 이중눈가림 용량으로 CL-004 시험에서 시험약의 초기 용량을 투여받았다.
[b] CL-003 시험의 비반응자는 CL-004 시험에서 라벨공개 아바트롬보팍 10 mg 용량을 투여받았다.
[c] 시험대상자는 CL-003 시험에서 반응자이고, 상향 용량 적정이 없고, 치료 기간 동안 12주차부터 24주차까지 7개의 분석 범위에서 관찰된 사례의 최소 75%에서 혈소판 수가 100×10^9/L 이상이고, 7개의 분석 윈도우 중 3개 이상에서 반응 수준 혈소판 수를 가진 경우, 혈소판 수를 100×10^9/L 이상으로 유지한 것으로 간주되었다. 혈소판 수를 조절하기 위해 구제 약물을 복용한 시험대상자는 혈소판 수를 100×10^9/L 이상으로 유지하지 못한 것으로 간주되었다.
출처: CL-004 시험 CSR, 표 14.2.3.4 및 표 14.2.2.

– 반응 수준 혈소판 수를 달성하거나 유지한 시험대상자의 비율
• CL-003 시험의 25명의 반응자 중 14명(56.0%)이 혈소판 반응을 유지하였음
• 14명의 시험대상자 중 절반 이상(n=8, 57.1%)이 100×10^9/L 이상의 혈소판 반응을 유지함
• 24주차에 반응자의 71.4%(n=15/21)와 이전 비반응자의 35.3%(n=6/17)가 100×10^9/L 이상의 혈소판 수를 나타내었음

– 6개월의 치료 기간 동안 지속적 반응을 달성한 시험대상자의 비율
• 모든 시험대상자에서 52.8%, 반응자에서 72.0%, 비반응자에서 35.7%였음

– 전반적 반응을 달성한 시험대상자의 비율
• 모든 시험대상자의 경우 75.5%, 반응자의 경우 88.0%, 비반응자의 경우 64.3%였음
• CL-003 시험에서 위약, 아바트롬보팍 2.5 mg 또는 5 mg을 투여받고 CL-004 시험에서 라벨공개 아바트롬보팍 10 mg을 투여받은 비반응자의 전반적 혈소판 반응률은 각각 80%, 70%, 80%였음
– 상향 용량 적정 및 반응 분석
• 두 번 연속 혈소판 수가 반응 수준 미만일 때 상향 적정이 필요한 것으로 정의
• CL-003 시험의 반응자 중 아바트롬보팍 2.5 mg을 투여받도록 배정된 시험대상자를 제외하고 CL-004 시험에서 상향 용량 적정이 필요하지 않았음
• 반응자의 20%(5/25), 비반응자의 75%(21/28)가 상향 용량 적정이 필요하였으며, 13명의 시험대상자(상향 적정이 필요한 시험대상자의 50.0%)가 상향 용량 적정을 받았고, 그 중 10/13(76.9%)이 전반적 반응을 달성했으며 7/13(53.8%)이 지속적 반응을 달성하였음. CL-003 시험에서 상향 용량 적정을 받은 대부분의 비반응자는 더 높은 용량의 아바트롬보팍에 반응하였음

표 2.7.3-32 아바트롬보팍 상향 용량 적정 상태 - 전체 분석대상군(CL-004 시험)

카테고리	CL-003 반응자 [a] (N=25)	CL-003 비반응자 [a] (N=28)	전체 (N=53)
	다음에 해당하는 시험대상자 n(%):		
상향 적정 필요	5/25(20.0)	21/28(75.0)	26(49.0)
상향 적정 필요 및 실행 [b]	3/5(60.0)	10/21(47.6)	13/26(50.0)
상향 적정 필요 및 실행, 시험대상자가 전반적 반응 달성 [b]	3/3(100.0)	7/10(70.0)	10/13(76.9)
상향 적정 필요 및 구현, 시험대상자가 지속적 반응 달성 [b]	3/3(100.0)	4/10(40.0)	7/13(53.8)

전체 분석대상군에는 CL-004에서 최소 하나의 효능 평가를 도출하는 데 필요한 자료를 제공한 모든 시험대상자가 포함되었다.
N = 표본 집단의 총 시험대상자 수(total number of subjects in sample group).
[a] 투여군 분류 방법 B는 CL003 시험에서 투여받은 용량 및 CL003 시험에서 28일차의 시험약에 대한 혈소판 반응을 기반으로 했다.
[b] 분모는 상향 적정이 필요하고 적정이 실행된 시험대상자의 수를 기반으로 하였다.
출처: CL-004 시험 CSR, 목록 16.2.5.4.2 및 목록 16.2.6.1.

		– 스테로이드 사용 • 스테로이드를 병용하고 있는 시험대상자의 약 1/3(33.3%)은 반응자 상태에 관계없이 CL-004 시험의 치료 기간 동안 스테로이드 사용을 영구적으로 중단할 수 있었음 • 반응자 집단에서 스테로이드 사용을 영구적으로 중단한 시험대상자 4명 중 3명(75%)은 아바트롬보팍 10 또는 20 mg을 투여받았음 • 스테로이드를 병용하고 있는 시험대상자의 절반 이상(54.2%)이 반응자 상태에 관계없이 스테로이드 사용을 50% 이상 줄일 수 있었음 **표 2.7.3-33 스테로이드를 복용하고 있던 시험대상자에서의 스테로이드 병용투여의 변화, 관찰 사례법 - 전체 분석대상군(CL-004 시험)**

스테로이드 사용 카테고리	시험대상자 수(%)		
	반응자 [a]	비반응자 [b]	AVA 전체
전체 분석대상군, N	25	28	53
베이스라인 스테로이드 사용 시, 총 n(%)[c]	12/25(48.0)	12/28(42.9)	24/53(45.3)
영구 중단[d]	4/12(33.3)	4/12(33.3)	8/24(33.3)
50% 이상 감소[e]	7/12(58.3)	6/12(50.0)	13/24(54.2)

투여군 분류 방법 B는 CL003 시험에서 투여받은 용량 및 CL003 시험에서 28일차의 시험약에 대한 혈소판 반응을 기반으로 했다.
혈소판 수가 혈소판 반응 기준을 충족하지 못하는 경우 시험약의 용량을 상향 적정할 수 있었다.
AVA= 아바트롬보팍(avatrombopag), N = 표본 집단의 총 시험대상자 수(total number of subjects in sample group), n = 특정 집단의 시험대상자 수(number of subjects in specified group).
[a] 반응자는 CL-003 시험에서와 동일한 이중눈가림 용량으로 CL-004 시험에서 시험약의 초기 용량을 투여받았다.
[B] CL-003 시험의 비반응자는 CL-004 시험에서 라벨공개 아바트롬보팍 10 mg 용량을 투여받았다.
[c] CL-004 시험 진입 시, 스테로이드를 사용한 시험대상자는 CL-004 시험의 1일차 이전에 2주 동안 스테로이드를 사용한 자였다. CL-004 시험 진입 시, 스테로이드를 사용한 시험대상자의 수는 "영구 중단" 및 "50% 이상 감소" 행의 백분율을 계산할 때 분모로 사용되었다.
[d] CL-004 시험 진입 시, 스테로이드를 사용한 시험대상자 중 CL-004 시험의 치료 기간 중 마지막 8주 동안 스테로이드를 사용하지 않은 경우 스테로이드 사용을 영구적으로 중단한 것으로 간주되었다.
[e] CL-004 시험 진입 시 스테로이드를 사용한 시험대상자 중에 스테로이드를 영구적으로 중단한 경우, 또는 CL-004 시험의 치료 기간 중 마지막 8주 동안 사용한 스테로이드 용량이 베이스라인 스테로이드 용량의 50%보다 많지 않은 경우, 스테로이드 병용약물의 사용이 최소 50% 감소된 것으로 간주되었다.
출처: CL-004 시험 CSR, 표 14.1.3.2 및 표 14.2.4.

[E5501-G000-305] 만성 면역성 혈소판감소증(특발성 혈소판감소 자반증)이 있는 성인에서 엘트롬보팍 대비 경구용 E5501의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 라벨공개 연장 단계를 포함하는 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 평행군, 3상 시험 (2012.3.26~2013.9.13)

- 총 286명의 무작위배정된 시험대상자가 처음에 계획되었지만(한국인 포함), 중대한 등록 문제*로 인해 조기 종료되었음

  * 스크리닝에 실패한 시험대상자 1명이 실수로 아바트롬보팍군에 무작위배정됨

- 핵심 시험에는 24명의 시험대상자가 무작위배정되었고, 6명의 시험대상자가 연장 단계에 등록되었음

- 시험목적

- 만성 면역성 혈소판감소증(ITP)이 있는 성인 시험대상자의 치료에서 아바트롬보팍(표준 치료 외)과 엘트롬보팍(표준 치료 외)의 효능을 지속적 혈소판 반응으로 측정하여 비교하기 위함

- 시험설계 : 다기관, 무작위 배정, 이중눈가림, 활성대조(엘트롬보팍), 평행, 제3상 임상시험

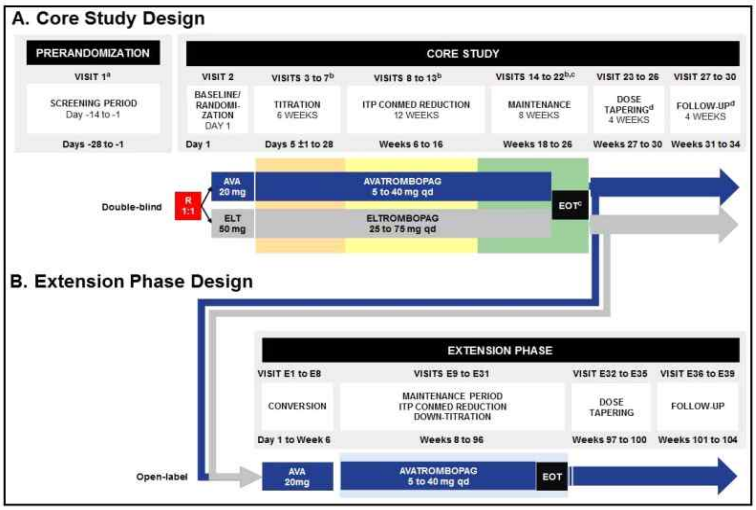
- 시험대상자는 무작위배정 시점에 비장절제술 상태, 베이스라인 혈소판 수(15×10^9/L 이하 또는 15 초과 및 30×10^9/L 미만), 베이스라인에서 ITP 병용약물 사용(즉, ITP 병용약물사용에 대해 예 또는 아니오)에 따라 중앙에서 층화되었으며, 이중눈가림 처리된 아바트롬보팍 또는 엘트롬보팍을 1:1 비율로 투여받도록 IxRS에 의해 무작위배정되었음
- 시험대상자는 1일 1회 아바트롬보팍 20mg 또는 1일 1회 엘트롬보팍 50mg을 시작 용량으로 눈가림 치료를 받았음
- 시험대상자는 시험약에 대한 개별 반응에 따라, 용량을 상향 적정하거나(아바트롬보팍의 최대 용량 40mg, 엘트롬보팍은 75mg) 하향 적정하였다 (아바트롬보팍의 최소 용량 5mg, 엘트롬보팍은 25mg)
- 용량 변경의 전반적인 목표는 혈소판 수를 50×10^9/L 이상 및 150×10^9/L 이하(목표 범위) 사이로 유지하고 ITP

병용약물의 필요성을 줄이는 것이었음

- 시험자는 2주마다 시험대상자의 혈소판 수에 따른 용량 조절을 고려하였음 (대부분의 시험대상자가 혈소판 수에 대한 아바트롬보팍/엘트롬보팍의 완전한 효과를 입증하는 데 약 10~14일이 소요되기 때문)
- 그러나 혈소판 수가 50×10^9/L 미만 또는 250×10^9/L 초과인 시험대상자의 경우 매주 용량 조절이 수행되었을 수 있음

- 시험설계단계

그림 2.7.3-5 시험 설계(305 시험)



AVA = 아바트롬보팍(avatrombopag), CONMED = 병용약물(concomitant medication), E = 연장(Extension), ELT = 엘트롬보팍(eltrombopag), EOT = 치료 종료(end of treatment), ITP = 면역성 혈소판감소증(immune thrombocytopenia), qd = 1일1회(once daily), R = 무작위배정(randomized).

e a 스크리닝 방문 및 1일차 베이스라인/무작위배정 방문의 혈소판 수는 베이스라인 혈소판 수 값을 얻기 위해 평균값을 계산하였다. 검체 두 개를 48시간 이상 2주 이하의 간격으로 채취하고 결과는 무작위배정 전에 확보하였다. 따라서 일정 문제로 인해 추가적인 스크리닝 혈소판 수가 필요했을 수 있다.

f 치료 효과 부족에 대한 기준을 충족하여 시험을 조기에 중단한 환자는 라벨공개 연장 단계로 바로 이동했을 수 있다.

g 환자는 EOT 방문(방문 22)에서 연장 단계에 진입하여 라벨공개된 아바트롬보팍 요법을 받을 수 있었다. 연장 단계로 계속 진행하지 않은 환자는 용량의 점진적 감량(tapering) 및 추적관찰 단계에 진입했다.

h 연장 단계에 진입하지 않은 환자에게만 해당된다.

출처: 305 시험 CSR.

- (사전 무작위배정) 1회의 스크리닝 기간(최대 4주) 포함
- (무작위배정, 핵심 시험)
  · 베이스라인/무작위배정(1일)
  · 적정(6주; 시험대상자는 5, 8, 14, 21 및 28일에 재방문)
  · ITP 병용약물 감소 기간(12주; 시험대상자는 2주마다 재방문)
  · 유지(치료 종료[EOT] 방문을 포함하여 8주) : 시험대상자는 매주 재방문했으며, 이 기간 동안 일차 평가변수 평가
  · 용량 테이퍼링(최대 4주) : 시험대상자는 매주 재방문
  · 추적관찰(30일) : 시험대상자는 매주 재방문
- (종료) 연장 단계로 시험을 지속하지 않는 시험대상자의 경우 핵심 시험 종료 시
  · 용량 테이퍼링(최대 4주)
  · 추적관찰(30일)
- (연장 단계) 핵심 시험에서 위약을 투여받은 적격한 시험대상자, 치료 효과 부족으로 인해 핵심 시험을 조기에 중단하고 연장 단계에 진입한 시험대상자
  · 전환(6주)
  · 유지 기간/ITP 병용약물 감소 기간(98주) : 안전성 우려가 없는 한, 유지 기간 동안 ITP 병용약물의 하향 적정은 허용되지 않았음
  · 용량 테이퍼(최대 4주)

· 추적관찰(30일)

- 주요 선정기준(핵심 시험)

- 18세 이상의 남성과 여성
- ASH/BCSH 가이드라인에 따라, 만성 ITP(12개월 이상 지속)로 진단받은 18세 이상의 남성 및 여성; 말초혈액도말검사에서도 혈소판감소증의 다른 원인의 증거 없이 ITP 진단을 뒷받침했어야 함.
- 2회 계수된 혈소판 수의 평균 30×10^9/L 미만(2회 중 한 번이라도 35×10^9/L를 초과하는 수치 없음)
- 이전에 1회 이상의 ITP 요법(코르티코스테로이드, 면역글로불린, 아자티오프린, 다나졸, 시클로포스파미드 및/또는 리툭시맙을 포함하되 이에 국한되지 않음)을 받은 경우
- 이전 ITP 요법에 초기 반응(혈소판 수 50×109/L 초과)이 있었거나 골수이형성증후군 또는 혈소판감소증의 다른 원인을 배제하기 위해 3년 이내에 ITP와 일치하는 골수 검사 결과가 있음
- 과다응고 상태의 이력 없이 정상 범위의 80~120% 이내의 PT/INR 및 aPTT
- 기준 범위 내의 CBC(ITP 이외의 다른 중대한 혈액학적 장애를 나타내지 않는 백혈구 감별 검사 포함), 예외 사항:
  · 헤모글로빈: 헤모글로빈 수치가 10 g/dL(100 g/L) ~ 정상 하한(LLN)에 있는 시험대상자는 빈혈이 명백히 ITP(과도한 혈액 손실)에 기인한 것이 분명한 경우, 자격이 있는 것으로 간주함.
  · 절대 호중구 수(ANC) 1500/μL(1.5×10^9/L) 이상(코르티코스테로이드 치료로 인해 상승한 WBC/ANC는 허용됨)

- 주요 제외기준(핵심 시험)

- 알려진 이차 면역성 혈소판감소증이 있는 시험대상자(예: 알려진 헬리코박터 파일로리 유발 ITP가 있는 시험대상자, 알려진 HIV 또는 C형 간염에 감염되었거나 알려진 SLE가 있는 시험대상자)
- 시험대상자의 안전 또는 시험 결과의 해석에 영향을 미칠 수 있는 중요한 의학적 질환이 있는 시험대상자(예: 급성 간염, 활동성 만성 간염, 림프증식성 질환 골수증식성 장애, 백혈병)
- MDS의 병력
- 위 위축의 병력(임상시험변경계획서 02에 따라 추가됨)
- 악성 빈혈의 병력, 또는 악성 빈혈의 원인 가능성을 배제할 수 없는 비타민 B12 결핍(LLN 미만으로 정의)이 있는 시험대상자
- 동맥 혈전증 또는 정맥 혈전증(뇌졸중, 일과성 허혈 발작, 심근경색, 심부정맥혈전증 또는 폐색전증)의 이전 병력 및 다음 위험 요인 중 2개 이상에 해당(에스트로겐 함유 호르몬 대체 또는 피임 요법, 흡연, 당뇨병, 고콜레스테롤혈증, 고혈압 치료제, 암, 유전성 혈전성 장애(예: 인자 V 라이덴, 항트롬빈 III 결핍증 등) 또는 동맥 혈전증이나 정맥 혈전증의 다른 가족력
- 중대한 심혈관 질환(예: CHF 뉴욕 심장학회 등급 III/IV, 혈전색전증 이상반응의 위험을 증가시키는 것으로 알려진 부정맥[예: 심방세동]의 병력이 있는 시험대상자, 심박수 보정 QT 간격이 450 msec 초과, 협심증, 관상동맥 스텐트 삽입, 혈관성형술 또는 관상동맥 우회술)
- 간경화, 문맥고혈압, 만성 활동성 간염의 병력이 있는 시험대상자
- 악성 질환이 병발한 시험대상자
- 무작위배정 4주 이내에 로미플로스팀 또는 엘트롬보팍을 사용한 경우

- 연장단계

<선정기준>
- 무작위배정 단계에서 6개월의 시험 치료를 완료한 경우
- 치료 효과 부족으로 핵심 시험을 조기 중단한 경우
- 시험자의 판단에 의해 무작위배정 단계에서 시험대상자의 참여와 관련된 중대한 안전성 또는 내약성 문제가 발견되지 않은 경우

<제외기준>
- 시험자의 판단에 따라 연장 단계에 참여하는 것이 안전하지 않다고 간주되는 시험대상자
- 시험자에 의해 시험계획서의 요구 사항을 준수하거나 또는 동의서를 제출할 수 있는 능력이나 의지가 없다고 판단된 시험대상자
- 연장 단계 등록 시점에 다음의 약물 또는 치료가 필요한 시험대상자:
  - 리툭시맙
  - 비장절제술
  - 기타 TPO 수용체 작용제

- 일차 유효성 평가변수(핵심 시험)

- 각 방문 시 혈소판 수, ITP 병용약물(구제 요법) 사용, 출현 사건의 발생례와 중증도

- 기타 유효성 평가변수(연장 단계)

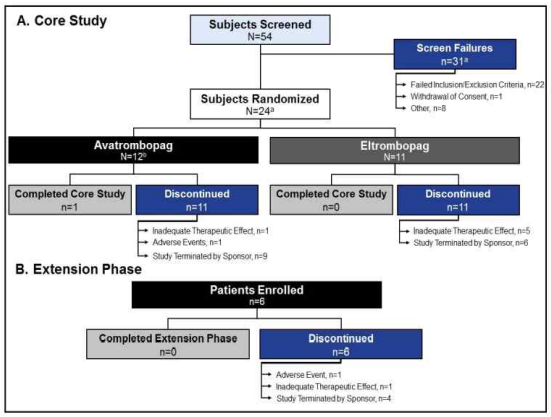
- 혈소판 수, ITP 병용약물 사용, 출혈 사건의 발생률 및 중증도

- 시험대상자수 : 54명의 시험대상자가 스크리닝을 받았고 31명의 시험대상자는 스크리닝에 실패하여 24명의 시험대상자가 핵심 시험에 참여하였음. 스크리닝에 실패한 시험대상자 한 명은 실수로 아바트롬보팍 투여군에 무작위 배정되었고 약물은 투여받지 않았기 때문에 스크리닝 실패 및 시험 지속 양쪽에 모두 계수되었음. 오류로 무작위 배정된 1명을 제외하고 핵심 시험에 포함된 23명의 시험대상자(엘트롬보팍 투여군 11명, 아바트롬보팍 투여군 12명) 모두 시험약을 1회 이상 투여받았음

- 아바트롬보팍 투여군 12명 중 11명이 시험을 중단하였으며, 1명은 불충분한 치료 효과, 1명은 AE 발생(시험대상자 10021027, 구역, 구토, 두통, 불면증), 9명은 시험 종료로 인한 사유였음
- 연장시험에는 6명(핵심시험 엘트롬보팍 투여군 5명, 아바트롬보팍 투여군 1명)이 모두 시험약의 효과 부족으로 일찍 연장 기간에 진입하여 아바트롬보팍을 투여받았음. 6명 모두 시험을 중단하였으며, 1명은 불충분한 치료 효과, 1명은 AE 발생(시험대상자 10021013, 불편감), 4명은 시험 종료로 인한 사유였음

- 시험대상자 참여현황

그림 2.7.3-14 시험대상자 배치(305 시험)



N = 표본 집단의 총 시험대상자 수(total number of subjects in sample group), n = 특정 집단의 시험대상자 수(number of subjects in specified group).

[a] 스크리닝에 실패한 환자 1명이 실수로 아바트롬보팍 투여군으로 무작위배정되었지만 약물은 투여받지 않았다. 이 시험대상자는 스크리닝 실패 및 시험 지속 모두에서 계수되었다.

[B] 실수로 무작위배정되어 치료를 받지 않은 1명의 환자는 제외한다.

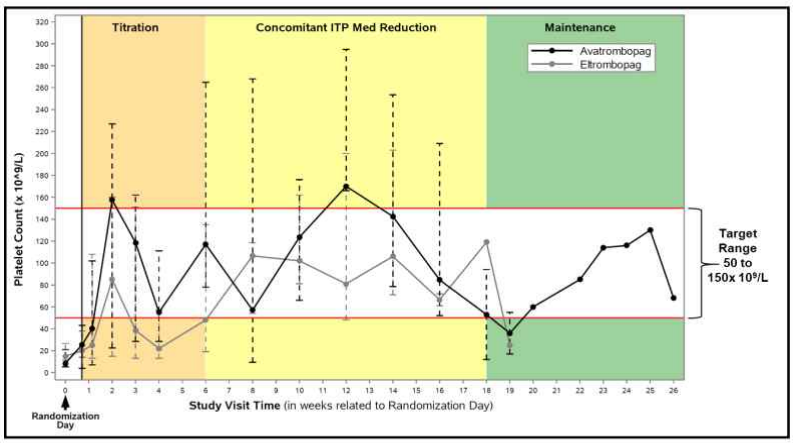
- 분석군(핵심 시험) : FAS(Full Analysis Set)와 SS(Safety Set) 모두 23명으로 동일하였음
- 무작위 배정 이후 임상시험용 의약품을 한번이라도 투여 받은 모든 시험대상자

- 분석군(연장 시험) : mFAS(Modified Full Analysis Set)와 SS(Safety Set) 모두 6명으로 동일하였음(핵심시험 엘트롬보팍 투여군 5명, 아바트롬보팍 투여군 1명)
- 시험약을 투여받고 최소 1회의 효능 평가에 참여하여 최소 1회 유효성 평가를 가능하게 한 모든 시험대상자

- 인구통계학적 특성 및 베이스라인 특성
- 대부분의 시험대상자는 여성(14명[60.9%])과 백인(19명[82.6%])이었음. 전체 평균 연령은 52.0세(19~88)이고, 엘트롬보팍군과 아바트롬보팍 투여군 모두에서 시험대상자의 약 1/3(각각 36.4% 및 33.3%)이 비장절제술을 받았으며, 엘트롬보팍군과 아바트롬보팍 투여군(각각 9.1% 및 16.7%)에서 베이스라인에서 ITP 병용약물을 사용하고 있었음
- 베이스라인 혈소판 수 중앙값은 엘트롬보팍 투여군보다 아바트롬보팍 투여군에서 더 낮았음(각각 $8.5x10^9$/L vs $15x10^9$/L)

- 1차 유효성 평가 결과(각 방문 시 혈소판 수)
- 평균 베이스라인 혈소판 수는 엘트롬보팍 투여군($18.2x10^9$/L), 아바트롬보팍 투여군($13.0x10^9$/L)이었으며, 베이스라인 대비 평균 혈소판 수의 변화량은 아바트롬보팍 투여군에서 12.9×10^9/L, 엘트롬보팍 투여군에서 8.6×10^9/L이었음
- 핵심 시험 치료 5일차(방문 3)에 아바트롬보팍과 엘트롬보팍 모두에서 혈소판 수가 증가하였으며, 2주차(방문 5)의 평균 혈소판 수는 아바트롬보팍 투여군에서 184.8×10^9/L, 엘트롬보팍 투여군에서는 91.6×10^9/L였음
- 6개월의 시험 기간 동안 두 투여군 모두에서 혈소판 수가 증가했으며 아바트롬보팍 투여군의 시험대상자에서 더 높은 혈소판 수 경향이 관찰되었으며, 두 군 모두 혈소판 수 목표 범위인 50×10^9/L 이상 150×10^9/L 이하의 범위를 유지하였음)

그림 2.7.3-15 시간 경과에 따른 국소 혈소판 수 중앙값, 핵심 시험의 6개월 치료 기간: 전체 분석대상군(305 시험)



19주차 이후의 자료는 한 명의 시험대상자(녹색 영역)에 대한 것이다.

- **1차 유효성 평가 결과(ITP 병용약물(구제 요법) 사용)**

- 베이스라인에서 ITP 약물 사용을 보고한 시험대상자는 엘트롬보팍 투여군 1명(9.1%) 및 아바트롬보팍 투여군 2명으로 ITP 병용약물 사용의 변화는 평가할 수 없었음

- **1차 유효성 평가 결과(출현 사건의 발생례와 중증도(WHO 출혈 척도 사용))**

- 엘트롬보팍 투여군 9명(81.8%), 아바트롬보팍 투여군 6명(46.2%)에서 출혈사건이 발생하였으며, 모든 출혈사건은 WHO 1등급 또는 2등급이었음

- **기타 유효성 평가변수(연장 시험)**

- 연장 시험에서 관찰된 혈소판 수 중앙값은 낮았으며, 연장 시험에 등록된 모든 시험대상자(6명; 엘트롬보팍 투여군 5명, 아바트롬보팍 투여군 1명)가 시험약의 효과 부족으로 조기에 핵심 시험을 중단하였음
- 아바트롬보팍 투여군 5명에서 출혈사건이 발생하였으며, 모든 출혈사건은 WHO 1등급 또는 2등급이었음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- (AVA-CLD-401) 미국, CLD 환자 대상 관찰적 코호트 연구(4상) 요약표

단계	임상시험	디자인	대상환자	투여 용량	투여기간	평가항목	결과
[AVA-CLD-401] An Observational Cohort Study of the Use of Avatrombopag in Patients with Thrombocytopenia Associated with Chronic Liver Disease (CLD) Undergoing a Procedure							
4상	**(디자인)** 관찰연구, 후향적, EDC 분석 **(대상환자)** 시술 예정인 18세 이상 CLD 환자 (50명) **(투여용량)** • 아바트롬보팍 20mg 정제를 허가사항에 따라 투여 – 혈소판수가 <40×10^9/L인 경우, 60mg(3정)을 5일간 투여 – 혈소판수가 ≥40×10^9/L, <50×10^9/L인 경우,				**(투여기간)** 5일 **(평가항목)** 베이스라인 대비 시술일의 혈소판 수 변화량 **(주요 평가)** 시술 후 7일 동안 혈소판 수혈을 받지 않은 환자의 비율(%) **(주요 유효성 평가 결과)** • 베이스라인 대비 시술일의 혈소판 수 변화량 : 평균(SD) 41.1×10^9/L (33.29×10^9/L)		

단계	임상시험	디자인	대상환자	투여 용량	투여기간	평가항목	결과

40mg(2정)을 5일간 투여

Table 12: Platelet Count (×10⁹/L) Values and Change from Baseline by Visit – All Enrolled Patients

	DOPTELET (N = 50)	
Visit	**Value**	**Change from Baseline**
Baseline (Day -222 to Day 1)		
n	50	
Mean (SD)	*46.9 (24.52)*	
Median	43.0	
Min, Max	14, 137	
Treatment (Day 3 to Day 13)		
n	18	18
Mean (SD)	*73.5 (33.09)*	***24.7 (28.14)***
Median	63.5	19.5
Min, Max	37, 167	-12, 120
Procedure (Day 8 to Day 15)		
n	38	38
Mean (SD)	*85.1 (41.63)*	***41.1 (33.29)***
Median	73.0	29.5
Min, Max	25, 178	-12, 109
Post-procedure Follow-Up (Day 11 to Day 56)		
n	11	11
Mean (SD)	*49.3 (22.66)*	***-1.9 (15.03)***
Median	42.0	2.0
Min, Max	24, 106	-31, 18

n = number of patients
Source: Table 14.2.1.1; Listing 16.2.6; Ad Hoc Table 2
Baseline is defined as the last non-missing value taken prior to the start of study treatment.
Treatment is defined as the day of start of study drug up to and including the day before Procedure Day. For patients who did not have a platelet count assessment on the day of the procedure, but rather had a platelet count assessed the day prior to the procedure, the platelet count assessed the day prior to the procedure was summarized as a Procedure platelet count.

• 시술 당일 혈소판 수 ≥50×10⁹/L를 달성한 환자의 비율(%)

Table 16: Responder Analysis of Patients Achieving a Platelet Count of ≥50×10⁹/L on Procedure Day – Patients who Had a Baseline Platelet Count <50×10⁹/L

Patients Achieving a Platelet Count of ≥50×10⁹/L on Procedure Day	DOPTELET (N = 50)		
	Baseline Platelet Count Cohort (×10⁹/L)		
	<40 n (%)	**≥40 to <50 n (%)**	**Total n (%)**
All Patients	**N = 20**	**N = 21**	**N = 41**
Yes	10 (10.0%)	17 (81.0%)	27 (65.9%)
No	5 (25.0%)	0	5 (12.2%)
Missing	5 (25.0%)	4 (19.0%)	9 (22.0%)
Patients Treated with the Correct Dose of DOPTELET per the US Prescribing Information[a]	**N = 18**	**N = 17**	**N = 35**
Yes	9 (50%)	14 (82.4%)	23 (65.7%)
No	5 (27.8%)	0	5 (14.3%)
Missing	4 (22.2%)	3 (17.6%)	7 (20%)
Patients Treated with the Correct Dose of DOPTELET per the US Prescribing Information[a] and Having a Baseline Platelet Count Drawn ≤30 Days Before the Start of DOPTELET	**N = 6**	**N = 5**	**N = 11**
Yes	4 (66.7%)	4 (80%)	8 (72.7%)
No	1 (16.7%)	0	1 (9.1%)
Missing	1 (16.7%)	1 (20%)	2 (18.2%)

• 시술 후 7일 동안 혈소판 수혈을 받지 않은 환자의 비율(%)
- 98% (95% CI 89.4%-99.9%), 49/50명

Table 13: Proportion of Patients who Received a Platelet Transfusion after the Baseline Visit and up to 7 Days Following Procedure Day – All Enrolled Patients

Patients receiving platelet transfusion(s) after Baseline and up to 7 calendar days following Procedure Day	**DOPTELET (N = 50) n (%) (95% CI)**
Yes	1 (2%) (0.1, 10.6)
No	49 (98%) (89.4, 99.9)

Source: Table 14.2.2.1; Listing 16.2.8
CI calculated using the Clopper-Pearson Exact method.

(안전성)

• TEAE : 14%, 7/50명

단계	임상시험	디자인	대상환자	투여 용량	투여기간	평가항목	결과

Table 22: Overview of Treatment-Emergent Adverse Events – All Enrolled Patients

System Organ Class Preferred Term	DOPTELET (N = 50) n (%)
Number of Patients with At Least 1 TEAE	7 (14%)
Gastrointestinal Disorders	4 (8%)
Abdominal Pain	2 (4%)
Dyspepsia	1 (2%)
Gastroesophageal Reflux Disease	1 (2%)
Mouth Haemorrhage	1 (2%)
Blood and Lymphatic System Disorders	2 (4%)
Anemia	1 (2%)
Thrombocytopenia	1 (2%)
General Disorders and Administration Site Conditions	2 (4%)
Localized Edema	1 (2%)
Edema Peripheral	1 (2%)
Pyrexia	1 (2%)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	1 (2%)
Arthralgia	1 (2%)
Nervous System Disorders	1 (2%)
Hepatic Encephalopathy	1 (2%)
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders	1 (2%)
Haemoptysis	1 (2%)

Source: Table 14.3.1.2; Listing 16.2.7
TEAEs are defined as AEs occurring after the first dose of study treatment.
AESIs are either 1) thromboembolic events or 2) bleeding events.

- ADR : 0%, 0/50명
- Serious TEAE : 4%, 2/50명

Table 27: Listing of Serious Adverse Events – All Enrolled Patients

Patient ID	Dose of DOPTELET	SAE – Preferred Term	Severity	Relationship to DOPTELET	Outcome
119-102	60 mg	Anemia	Moderate	Not Related	Recovered /Resolved
119-102	60 mg	Pyrexia	Severe	Not Related	Recovered /Resolved
119-102	60 mg	Abdominal Pain	Moderate	Not Related	Recovered /Resolved
119-102	60 mg	Pyrexia	Mild	Not Related	Recovered /Resolved
185-101	60 mg	Thrombocytopenia	Moderate	Not Related	Recovered /Resolved

Source: Table 14.3.2.5

- 약물중단으로 이어진 TEAE : 0%, 0/50명
- AESI(혈전, 출혈 사건) : 4%, 2/50명

Table 28: Adverse Events of Special Interest – All Enrolled Patients

Patient ID	Dose of DOPTELET	AESI – Preferred Term	Severity	Relationship to DOPTELET	Outcome
123-104	60 mg	Haemoptysis	Mild	Not Related	Recovered/ Resolved
158-101	40 mg	Mouth Haemorrhage	Mild	Not Related	Recovered/ Resolved

Source: Table 14.3.2.7

- 사망 : 0%, 0/50명

- (AVA-PST-320) 미국, 외과 수술 전 혈소판감소증 환자 대상 공개 연구(3b상) 요약표

단계	임상시험	디자인	대상환자	투여 용량	투여기간	평가항목	결과
[AVA-PST-320] An Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Avatrombopag for the Treatment of Subjects with Thrombocytopenia Scheduled for a Surgical Procedure							
3b상	**(디자인)** 공개, 다기관 **(대상환자)** 중요 부위 (눈, 신경) 시술 또는 출혈 위험이 큰 수술 (복부 수술) 예정인 18세 이상의 혈소판감소증 환자 (4명) • 혈소판수 ≥50×10^9/L, <100×10^9/L인 CLD로 진단받지 않은 환자 • 혈소판수 ≥50×10^9/L,				**(투여기간)** 5일 **(평가항목)** 시술 당일 혈소판 수혈 전 측정한 혈소판 수가 ≥100×10^9/L인 환자의 비율(%) **(주요 유효성 평가 결과)** • 4명이 등록했으나 1명*은 AE로 인해 계획된 수술을 진행하지 못했음 * 아바트롬보팍 투여 5일째 subcutaneous hematoma 발생 - 수술이 진행된 3명은 모두 혈소판 수 ≥100×10^9/L를 달성하였으며, 혈소판 수혈이나 구제절차를 진행하지 않았음 **(안전성)**		

<table>
<tr><th>단계</th><th>임상시험</th><th>디자인</th><th>대상환자</th><th>투여
용량</th><th>투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td colspan="4"><75×10^9/L인 CLD 환자

(투여용량)
아바트롬보팍20mg정 3정을
(60mg)을 5일간 투여하고,
수술 전 혈소판 수가
<100×10^9/L인 경우 혈소판 수혈
시행</td><td colspan="3">• TEAE : 100%, 4/4명
Table 3 Overview of Treatment-Emergent Adverse Events – All Enrolled Subjects
<table><tr><th>System Organ Class
Preferred Term</th><th>Avatrombopag
(N = 4)
n (%)</th></tr><tr><td>Number of Subjects with At Least 1 TEAE</td><td>4 (100%)</td></tr><tr><td></td><td></td></tr><tr><td>Infections and Infestations</td><td>2 (50%)</td></tr><tr><td>Influenza</td><td>1 (25%)</td></tr><tr><td>Urinary Tract Infection</td><td>1 (25%)</td></tr><tr><td>Renal and Urinary Disorders</td><td>1 (25%)</td></tr><tr><td>Urinary Retention</td><td>1 (25%)</td></tr><tr><td>Metabolism and Nutrition Disorders</td><td>1 (25%)</td></tr><tr><td>Gout</td><td>1 (25%)</td></tr><tr><td>Injury, poisoning and procedural complications</td><td>1 (25%)</td></tr><tr><td>Subcutaneous hematoma</td><td>1 (25%)</td></tr></table>Source: Listing 16.2.7
• ADR : 0%, 0/4명
• Serious TEAE : 0%, 0/4명
• 약물중단으로 이어진 TEAE : 0%, 0/4명
• AESI(혈전, 출혈 사건) : 0%, 0/4명
• 사망 : 0%, 0/4명</td></tr>
</table>

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

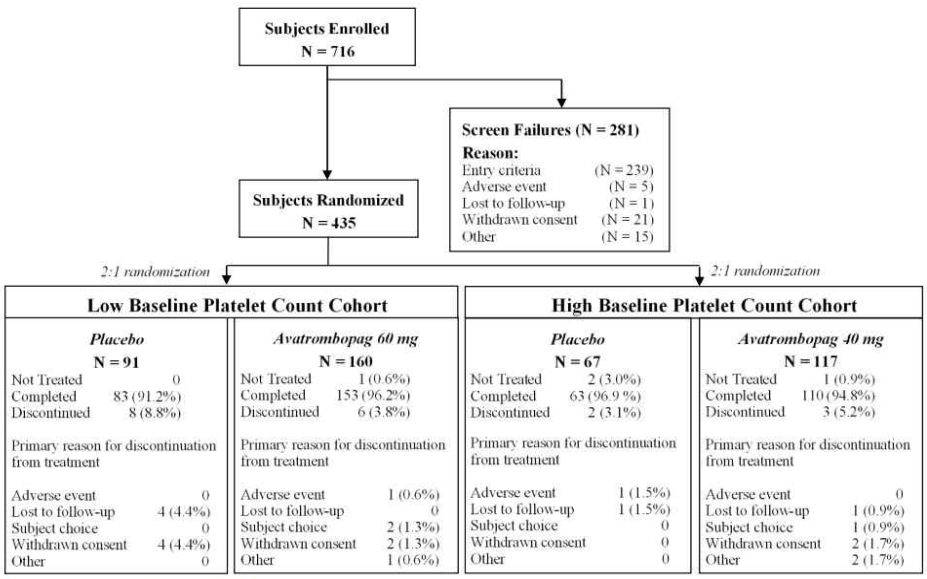
① 시술 예정인 성인 CLD 환자의 혈소판 감소증 치료

- **유효성 통합분석 : 핵심 임상 2건(310 및 311)**

- (분석군) 310 및 311 시험의 2개의 베이스라인 혈소판 수 코호트의 자료를 용량 및 투여군별로 통합하였음. 일차 효능 분석에는 모든 무작위배정된 시험대상자로 정의된 FAS를 사용했고 시험대상자들은 "무작위배정된 대로" 분석되었음

* FAS군 총 435명 : 아바트롬보팍 투여군 63.7%(277/435명), 위약 투여군 36.3%(158/435명)

그림 2.7.3 - 9 시험자 배치 및 주요 중단 이유(모든 무작위배정된 시험대상자)

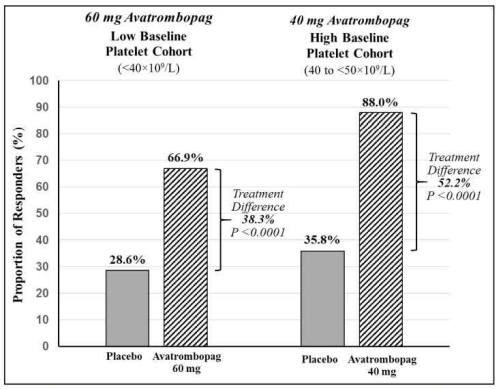


불충분한 치료 효과나 임신 때문에 시험을 중단한 시험대상자는 없었다.
N = 표본 집단 내 총 시험대상자 수(total number of subjects in sample group).
출처: ISE, 표 1.2; 310 시험 CSR, 표 14.1.1.1; 311 시험 CSR, 표 14.1.1.1.

- **(1차 유효성 평가변수)** 무작위배정 후부터 각종 시술 후 최대 7일까지 혈소판 수혈 또는 출혈에 대한 구조 시술이

필요하지 않은 시험대상자의 비율

그림 2.7.3 - 10 출혈로 인한 혈소판 수혈이나 구조 시술이 필요하지 않은 시험대상자의 비율 – 310 시험 및 311 시험의 통합 자료(FAS)



반응자는 무작위배정 후, 그리고 예정된 시술을 실시하고 최대 7일 후까지 출혈로 인한 혈소판 수혈이나 구조 시술이 필요하지 않은 시험대상자로 정의되었다.
표시된 값은 아바트롬보팍에 대한 반응자의 비율에서 위약에 대한 반응자의 비율을 뺀 위약 대비 비율의 차이를 나타낸다.
*P-값*은 각 베이스라인 혈소판 수 코호트 내에서 예정된 시술과 관련된 출혈 위험으로 층화된 코크란-멘텔-헨젤 검정을 기반으로 한다.
출처: ISE, 표 2.1.1.

표 2.7.3 - 16 확증적 효능 자료 – 3상 시험, 아바트롬보팍 60 mg/낮은 베이스라인 혈소판 수 코호트(FAS) 전반에서의 일차 효능 평가변수 결과의 비교

카테고리	낮은 베이스라인 혈소판 수 코호트(40×10⁹/L 미만)					
	310 시험		311 시험		통합 분석 310 시험 및 311 시험	
	위약군 (N=48)	아바트롬보팍 60 mg 군 (N=90)	위약군 (N=43)	아바트롬보팍 60 mg 군 (N=70)	위약군 (N=91)	아바트롬보팍 60 mg 군 (N=160)
반응자[a], n(%)						
예	11(22.9)	59(65.6)	15(34.9)	48(68.6)	26(28.6)	107(66.9)
아니오	32(66.7)	26(28.9)	25(58.1)	20(28.6)	57(62.6)	46(28.8)
누락[b]	5(10.4)	5(5.6)	3(7.0)	2(2.9)	8(8.8)	7(4.4)
반응자 비율에 대한 95% CI[c]	(11.0, 34.8)	(55.7, 75.4)	(20.6, 49.1)	(57.7, 79.4)	(19.3, 37.9)	(59.6, 74.2)
위약 대비 비율의 차이(95% CI[d])		42.6(27.2, 58.1)		33.7(15.8, 51.6)		38.3(26.5, 50.1)
CMH 검정에 따른 *P-값*(출혈 위험에 따라 조정됨[e])		<0.0001		0.0006		<0.0001
피셔 정확 검정에 따른 *P-값*[f]		<0.0001		0.0008		
CMH 검정에 따른 *P-값*(시험에 따라 조정됨[g])						<0.0001

CI = 신뢰구간(confidence interval), CMH = 코크란-멘텔-헨젤(Cochran-Mantel-Haenszel).
a: 반응자는 무작위배정 후, 그리고 예정된 시술을 실시하고 최대 7일 후까지 출혈로 인한 혈소판 수혈이나 구조 시술이 필요하지 않은 시험대상자로 정의되었다.
b: 시험의 조기 중단 또는 기타 이유로 정보가 누락된 시험대상자는 분석에서 보수적으로 무반응자로 간주되었다.
c: 양측 95% 신뢰구간은 정규 근사에 기반하였다.
d: 위약 대비 비율의 차이 = 아바트롬보팍에 대한 반응자의 비율 – 위약에 대한 반응자의 비율; 95% 신뢰구간은 정규 근사에 기반하였다.
e: *P-값*은 각 베이스라인 혈소판 수 코호트 내에서 예정된 시술과 관련된 출혈 위험으로 층화된 코크란-멘텔-헨젤 검정을 기반으로 한다.
f: *P-값*은 각각의 베이스라인 혈소판 수 코호트 내에서 피셔 정확 검정을 기반으로 한다.
g: *P-값*은 시험에 따라 층화된 코크란-멘텔-헨젤 검정을 기반으로 한다.
출처: 310 시험 CSR, 표 14.2.1.1; 311 시험 CSR, 표 14.2.1.1; ISE, 표 2.1.1.

표 2.7.3 - 17 확증적 효능 자료 – 3상 시험, 아바트롬보팍 40 mg/높은 베이스라인 혈소판 수 코호트(FAS) 전반에서의 일차 효능 평가변수 결과의 비교

카테고리	높은 베이스라인 혈소판 수 코호트(40 이상, 50×10⁹/L 미만)					
	310 시험		311 시험		통합 분석 310 시험 및 311 시험	
	위약군 (N=34)	아바트롬보팍 40 mg 군 (N=59)	위약군 (N=33)	아바트롬보팍 40 mg 군 (N=58)	위약군 (N=67)	아바트롬보팍 40 mg 군 (N=117)
반응자[a], n(%)						
예	13(38.2)	52(88.1)	11(33.3)	51(87.9)	24(35.8)	103(88.0)
아니오	19(55.9)	4(6.8)	21(63.6)	6(10.3)	40(59.7)	10(8.5)
누락[b]	2(5.9)	3(5.1)	1(3.0)	1(1.7)	3(4.5)	4(3.4)
반응자 비율에 대한 95% CI[c]	(21.9, 54.6)	(79.9, 96.4)	(17.2, 49.4)	(79.5, 96.3)	(24.3, 47.3)	(82.2, 93.9)
위약 대비 비율의 차이(95% CI[d])		49.9(31.6, 68.2)		54.6(36.5, 72.7)		52.2(39.3, 65.1)
CMH 검정에 따른 *P-값*(출혈 위험에 따라 조정됨[e])		<0.0001		<0.0001		<0.0001
피셔 정확 검정에 따른 *P-값*[f]		<0.0001		<0.0001		
CMH 검정에 따른 *P-값*(시험에 따라 조정됨[g])						<0.0001

CI = 신뢰구간(confidence interval), CMH = 코크란-멘텔-헨젤(Cochran-Mantel-Haenszel).
a: 반응자는 무작위배정 후, 그리고 예정된 시술을 실시하고 최대 7일 후까지 출혈로 인한 혈소판 수혈이나 구조 시술이 필요하지 않은 시험대상자로 정의되었다.
b: 시험의 조기 중단 또는 기타 이유로 정보가 누락된 시험대상자는 분석에서 보수적으로 무반응자로 간주되었다.
c: 양측 95% 신뢰구간은 정규 근사에 기반하였다.
d: 위약 대비 비율의 차이 = 아바트롬보팍에 대한 반응자의 비율 – 위약에 대한 반응자의 비율; 95% 신뢰구간은 정규 근사에 기반하였다.
e: *P-값*은 각 베이스라인 혈소판 수 코호트 내에서 예정된 시술과 관련된 출혈 위험으로 층화된 코크란-멘텔-헨젤 검정을 기반으로 한다.
f: *P-값*은 각각의 베이스라인 혈소판 수 코호트 내에서 피셔 정확 검정을 기반으로 한다.
g: *P-값*은 시험에 따라 층화된 코크란-멘텔-헨젤 검정을 기반으로 한다.
출처: 310 시험 CSR, 표 14.2.1.1; 311 시험 CSR, 표 14.2.1.1; ISE, 표 2.1.1.

- (2차 유효성 평가변수)

· 시술 당일에 최소 50×10^9/L의 혈소판 수를 달성한 시험대상자의 비율

표 2.7.3 - 20 **확증적 효능 자료 – 3상 시험 전반에서 첫 번째 이차 효능 평가변수 결과의 비교: 아바트롬보팍 60 mg/낮은 베이스라인 혈소판 수 코호트에서 시술 당일에 50×10^9/L 이상의 혈소판 수를 달성한 시험대상자의 비율(FAS)**

카테고리	낮은 베이스라인 혈소판 수 코호트(40×10^9/L 미만)					
	310 시험		311 시험		310 시험 및 311 시험의 통합 분석	
	위약군 (N=48)	아바트롬보팍 60 mg 군 (N=90)	위약군 (N=43)	아바트롬보팍 60 mg 군 (N=70)	위약군 (N=91)	아바트롬보팍 60 mg 군 (N=160)
반응자[a], n(%)						
예	2(4.2)	62(68.9)	3(7.0)	47(67.1)	5(5.5)	109(68.1)
아니오	40(83.3)	18(20.0)	37(86.0)	20(28.6)	77(84.6)	38(23.8)
누락[b]	6(12.5)	10(11.1)	3(7.0)	3(4.3)	9(9.9)	13(8.1)
반응자 비율에 대한 95% CI[c]	(0.0, 9.8)	(59.3, 78.5)	(0.0, 14.6)	(56.1, 78.1)	(0.8, 10.2)	(60.9, 75.3)
위약 대비 비율의 차이 (95% CI[d])		64.7(53.6, 75.8)		60.2(46.8, 73.5)		62.6(54.0, 71.2)
CMH 검정에 따른 *P-값*(출혈 위험에 따라 조정됨[e])		<0.0001		<0.0001		<0.0001
CMH 검정에 따른 *P-값*(시험에 따라 조정됨[f])						<0.0001

CI = 신뢰구간(confidence interval), CMH = 코크란-멘텔-헨젤(Cochran-Mantel-Haenszel).
a: 반응자는 시술 당일에 50×10^9/L 이상의 혈소판 수를 달성한 시험대상자로 정의되었다.
b: 시술 당일에 혈소판 수가 누락된 시험대상자는 분석에서 혈소판 수 50×10^9/L을 달성하지 못한 것으로 간주되었다.
c: 정규 근사값에 근거한 양측 95% CI.
d: 위약 대비 비율의 차이 = 아바트롬보팍에 대한 반응자 비율 — 위약에 대한 반응자 비율; 95% CI는 정규 근사값에 근거하여 계산된다.
e: *P-값*은 각 베이스라인 혈소판 수 코호트 내에서 예정된 시술과 관련된 출혈 위험으로 층화된 코크란-멘텔-헨젤 검정을 기반으로 한다.
f: *P-값*은 시험에 따라 층화된 CMH 검정을 기반으로 한다.
출처: 310 시험 CSR, 표 14.2.2.1; 311 시험 CSR, 표 14.2.2.1; ISE, 표 2.2.1.1.

표 2.7.3 - 21 **확증적 효능 자료 – 3상 시험 전반에서 첫 번째 이차 효능 평가변수 결과의 비교: 아바트롬보팍 40 mg/높은 베이스라인 혈소판 수 코호트에서 시술 당일에 50×10^9/L 이상의 혈소판 수를 달성한 시험대상자의 비율(FAS)**

카테고리	높은 베이스라인 혈소판 수 코호트(40 이상, 50×10^9/L 미만)					
	310 시험		311 시험		310 시험 및 311 시험의 통합 분석	
	위약군 (N=34)	아바트롬보팍 40 mg 군 (N=59)	위약군 (N=33)	아바트롬보팍 40 mg 군 (N=58)	위약군 (N=67)	아바트롬보팍 40 mg 군 (N=117)
반응자[a], n(%)						
예	7(20.6)	52(88.1)	13(39.4)	54(93.1)	20(29.9)	106(90.6)
아니오	24(70.6)	4(6.8)	17(51.5)	2(3.4)	41(61.2)	6(5.1)
누락[b]	3(8.8)	3(5.1)	3(9.1)	2(3.4)	6(9.0)	5(4.3)
반응자 비율에 대한 95% CI[c]	(7.0, 34.2)	(79.9, 96.4)	(22.7, 56.1)	(86.6, 99.6)	(18.9, 40.8)	(85.3, 95.9)
위약 대비 비율의 차이 (95% CI[d])		67.5(51.6, 83.4)		53.7(35.8, 71.6)		60.7(48.6, 72.9)
CMH 검정에 따른 *P-값*(출혈 위험에 따라 조정됨[e])		<0.0001		<0.0001		<0.0001
CMH 검정에 따른 *P-값*(시험에 따라 조정됨[f])						<0.0001

CI = 신뢰구간(confidence interval), CMH = 코크란-멘텔-헨젤(Cochran-Mantel-Haenszel), N = 표본 집단 내 총 시험대상자 수(total number of subjects in sample group), n = 특정 집단 내 시험대상자 수(number of subjects in specified group).
a: 반응자는 시술 당일에 50×109/L 이상의 혈소판 수를 달성한 시험대상자로 정의되었다.
b: 시술 당일에 혈소판 수가 누락된 시험대상자는 분석에서 혈소판 수 50×10^9/L을 달성하지 못한 것으로 간주되었다.
c: 정규 근사에 근거한 양측 95% CI.
d: 위약 대비 비율의 차이 = 아바트롬보팍에 대한 반응자 비율 — 위약에 대한 반응자 비율; 95% CI는 정규 근사에 기반하여 계산되었다.
e: *P-값*은 각 베이스라인 혈소판 수 코호트 내에서 예정된 시술과 관련된 출혈 위험으로 층화된 코크란-멘텔-헨젤 검정을 기반으로 한다.
f: *P-값*은 시험에 따라 층화된 CMH 검정을 기반으로 한다.
출처: 310 시험 CSR, 표 14.2.2.1; 311 시험 CSR, 표 14.2.2.1; ISE, 표 2.2.1.1.

· 시술 당일 혈소판 수의 베이스라인 대비 변화량

표 2.7.3 - 22 **확증적 효능 자료 – 3상 시험 전반에서 두 번째 이차 효능 평가변수의 비교: 아바트롬보팍 60 mg/낮은 베이스라인 혈소판 수 코호트에서 혈소판 수의($\times10^9$/L) 베이스라인 대비 변화량(FAS)**

카테고리	낮은 베이스라인 혈소판 수 코호트(40×10^9/L 미만)					
	310 시험		311 시험		310 시험 및 311 시험의 통합 분석	
	위약군 (N=48)	아바트롬보팍 60 mg 군 (N=90)	위약군 (N=43)	아바트롬보팍 60 mg 군 (N=70)	위약군 (N=91)	아바트롬보팍 60 mg 군 (N=160)
베이스라인 혈소판 수, 평균(SD)	30.7(7.12) n=48	31.1(7.30) n=89	32.5(6.22) n=43	32.7(5.24) n=70	31.6(6.73) n=91	31.8(6.51) n=159
시술 당일의 혈소판 수[a], 평균(SD)	31.5(10.23) n=48	63.2(27.53) n=88	35.5(12.36) n=43	64.1(24.56) n=69	33.4(11.40) n=91	63.6(26.19) n=157
시술 당일 혈소판 수의 베이스라인 대비 변화[a], 평균(SD)	0.8(6.36) n=48	32.0(25.53) n=88	3.0(10.01) n=43	31.3(24.09) n=69	1.8(8.31) n=91	31.7(24.83) n=157
혈소판 수의 베이스라인 대비 변화에서의 차이[b](95% CI)		27.5(22.5, 32.5)		25.4(19.5, 32.0)		26.5(23.0, 30.5)
윌콕슨 순위합 검정에 따른 *P-값*[c]		<0.0001		<0.0001		<0.0001

CI = 신뢰구간(confidence interval), SD = 표준편차(standard deviation), N = 표본 집단 내 총 시험대상자 수(total number of subjects in sample group), n=특정 집단 내 시험대상자 수(number of subjects in specified group).
a: 시술 당일에 혈소판 수가 누락된 시험대상자 대해서는 이월된 마지막 관측값(LOCF)을 사용했다.
b: 각 혈소판 수 코호트 내에서 위약 대비 아바트롬보팍에 대한 혈소판 수의 베이스라인 대비 변화량의 차이는 Hodges Lehmann 추정치를 기반으로 했고, 95% CI는 점근적(Moses) CI였다.
c: *P-값*은 각 베이스라인 혈소판 수 코호트 내에서 각 아바트롬보팍 투여군과 위약의 비교에서 윌콕슨 순위합 검정을 기반으로 했다.
출처: 310 시험 CSR, 표 14.2.2.2; 311 시험 CSR, 표 14.2.2.2; ISE, 표 2.2.2.1.

표 2.7.3 - 23 확증적 효능 자료 – 3상 시험 전반에서 두 번째 이차 효능 평가변수 결과의 비교: 아바트롬보팍 40 mg/높은 베이스라인 혈소판 수 코호트에서 혈소판 수의(×10^9/L) 베이스라인 대비 변화량(FAS)

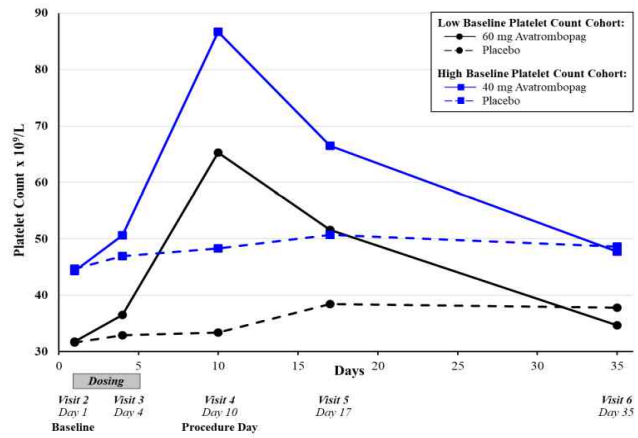
카테고리	높은 베이스라인 혈소판 수 코호트(40 이상, 50×10^9/L 미만)					
	310 시험		311 시험		310 시험 및 311 시험의 통합 분석	
	위약군 (N=34)	아바트롬보팍 40 mg 군 (N=59)	위약군 (N=33)	아바트롬보팍 40 mg 군 (N=58)	위약군 (N=67)	아바트롬보팍 40 mg 군 (N=117)
베이스라인 혈소판 수, 평균(SD)	44.9(3.11) n=34	44.3(2.76) n=58	44.5(3.10) n=33	44.3(3.58) n=58	44.7(3.09) n=67	44.3(3.18) n=116
시술 당일의 혈소판 수[a], 평균(SD)	45.7(10.15) n=32	81.4(27.50) n=58	50.4(15.88) n=33	89.2(33.24) n=58	48.1(13.48) n=65	85.3(30.62) n=116
시술 당일 혈소판 수의 베이스라인 대비 변화[a], 평균(SD)	1.0(9.30) n=32	37.1(27.41) n=58	5.9(14.89) n=33	44.9(32.96) n=58	3.5(12.60) n=65	41.0(30.43) n=116
혈소판 수의 베이스라인 대비 변화에서의 차이[b](95% CI)		33.0 (25.5, 41.5)		36.3 (25.5, 45.5)		34.5 (27.5, 41.0)
윌콕슨 순위합 검정에 따른 *P-값*[c]		<0.0001		<0.0001		<0.0001

CI = 신뢰구간(confidence interval), SD = 표준편차(standard deviation), N = 표본 집단 내 총 시험대상자 수(total number of subjects in sample group), n=특정 집단 내 시험대상자 수(number of subjects in specified group).
a: 시술 당일에 혈소판 수가 누락된 시험대상자에 대해 마지막 관측값 선행 대체법을 사용한다.
b: 각 혈소판 수 코호트 내에서 위약 대비 아바트롬보팍에 대한 혈소판 수의 베이스라인 대비 변화량의 차이는 Hodges Lehmann 추정치를 기반으로 했고, 95% CI는 점근적(Moses) CI였다.
c: *P-값*은 각 베이스라인 혈소판 수 코호트 내에서 각 아바트롬보팍 투여군과 위약의 비교에서 윌콕슨 순위합 검정을 기반으로 했다.
출처: 310 시험 CSR, 표 14.2.2.2; 311 시험 CSR, 표 14.2.2.2; ISE, 표 2.2.2.1.

- (기타 탐색적 유효성 평가변수)

· 각 방문 시 혈소판 수 및 베이스라인 대비 혈소판 수 및 변화량

그림 2.7.3 - 14 투여군 및 방문일별 평균 혈소판 수 – 310 시험 및 311 시험의 통합 자료(FAS)



출처: ISE, 표 2.3.1.

· 혈소판 기능

- 아바트롬보팍 투여군(n=20) 및 위약 투여군의 환자(n=10)로부터 베이스라인 및 시험 1일차, 4일차 및 10일차에 전혈 유세포분석을 위한 검체를 수집하여 혈소판 기능*을 평가하였음

  * 혈소판 표면 활성화 GPIIb-IIIa, 혈소판 표면 P-셀렉틴, 혈소판 표면 GPIb, 포스파티딜세린의 혈소판 표면 발현 및 혈소판 유래 소립자의 생성을 포함하여 특정 유세포분석 표지자 또는 혈소판 응집 측정장치를 사용하여 혈소판 기능을 평가하였음

- 평가 결과, CLD 환자에서 아바트롬보팍 치료가 혈소판 수를 증가시켰지만 생체 내에서 혈소판 활성화를 증가시키거나 시험관 내에서 혈소판 반응성을 증가시키지 않았음

  · 위약 투여군에서는 아니었지만, 아바트롬보팍 60mg 또는 40mg 투여군에서 방문 4(10일차)에 혈소판 수가 유의하고 예측 가능하게 증가하였음
  · 혈소판 표면 활성화 당단백질 IIb-IIIa 및 혈소판 표면 P-셀렉틴으로 측정한 순환 중인 활성화된 혈소판은 위약 투여군 대비 아바트롬보팍 투여군에서 증가하지 않았음
  · 저농도 및 고농도의 아데노신 이인산(ADP) 및 저농도 및 고농도의 트롬빈 수용체 활성화 펩티드(TRAP)에 대한 반응으로 평가되었듯이. 모든 평가변수로 측정된 혈소판 반응성은 위약 투여군에 비해 아바트롬보팍-투여군에서 증가하지 않았음

- **(하위군 분석)** 1차 유효성 평가변수(무작위배정 후부터 각종 시술 후 최대 7일까지 혈소판 수혈 또는 출혈에

대한 구조 시술이 필요하지 않은 시험대상자의 비율), 2차 유효성 평가변수(시술 당일에 최소 50×109/L의 혈소판 수를 달성한 시험대상자의 비율, 시술 당일 혈소판 수의 베이스라인 대비 변화량)

· 연령, 성별, 인종, 지리적 위치, 예정된 시술과 관련된 출혈 위험, MEDL 점수, CTP 등급, 간질환 병인이 아바트롬보팍의 효능에 영향을 미치는 중요한 인자가 아니었음

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

- 미국 FDA Information Request 보고서(hypersensitivity reactions 관련)

- 시판 후(2018.05.21.~2019.07.31.) 약물감시활동 결과 FDA FAERS에 과민반응(hypersensitivity reaction)으로 의심되는 5건의 사례가 보고
- 2상, 3상, 4상 시험에 참여한 CLD 또는 ITP 환자 649명, 1상시험에 참여한 건강한 성인 583명에게 아바트롬보팍 투여 7일 내에 보고된 이상사례를 대상으로 MedDRA SMQ 'hypersensitivity'에 대한 분석을 수행하였음
- 분석결과, 주로 발생한 과민반응은 발진, 소양증 등이며, 아나필락시스 등 중대한 과민반응은 발생하지 않았음. 사용상의 주의사항 중 '시판 후 경험 항'에 해당사항 추가하였으며, 국내 허가사항에도 기재

> 4. 이상반응
> 시판 후 경험
> 면역계 장애: 소양증, 발진, 질식감, 홍반, 인두 부종, 전신 소양증, 반상 발진, 얼굴 종창, 혀 종창과 같은 과민성 반응.

- FDA PADER(Periodic Adverse Drug Experience Report) 6건 제출

- 2018.05.21.~2018.08.20., 2018.05.21.~2018.11.20., 2018.11.21.~2019.02.20. 2019.02.21.~2019.05.20., 2019.05.21.~2019.08.20., 2019.08.21.~2019.11.20.
- 상기 기간 동안 보고된 이상사례 중 새로운 안전성 우려는 확인되지 않았음. 안전성 프로파일에 영향이 없었으며, 안전성 조치도 필요하지 않았음

- 유럽 PSUR(Periodic Safety Update Report) 5건 제출

- 2019.05.21.~2019.11.20., 2019.11.21.~2020.5.20., 2020.05.21.~2020.11.20., 2020.11.21.~2021.5.20., 2021.05.21.~2021.05.20.
- EMA PRAC(Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)에서 PSUR 2 preliminary assessment report 검토 결과, hypersensitivity-type reactions에 대하여 검토 요청 하였으며, 검토 결과 CCDS와 SmPC/환자사용설명서에 관련사항을 업데이트 하였음
- EMA PRAC(Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)에서 PSUR 3 preliminary assessment report 검토 결과, Angioedema(혈관 부종)에 대하여 검토 요청 하였음. 시판 후 보고된 이상사례에 대하여 MedDRA SMQ Angioedema 분석 결과 총 6건(Peripheral swelling 2건, Swelling 2건, Oedema peripheral 1건, Urticaria 1건) 발생하였으며, 약물과 관련성이 있는 이상사례는 1건(Peripheral swelling)이었음. 안전성 프로파일에 영향이 없다고 판단하여, 안전성 조치를 취하지 않았으며 지속적으로 모니터링 하기로 함

- 유럽 PASS(Postauthorisation Safety Study) protocol(Ver 1.1, 2020.09.22) 제출

- 목적 : CLD 환자에서 도프텔렛(아바트롬보팍)의 안전성을 평가하기 위함
- main outcome : worsening of hepatic function(아바트롬보팍 투여 후 30일 이내의 Child-Pugh score 또는 MELD score 증가)
- 수집자료 : European electronic health data(laboratory data, procedural codes, diagnosis codes, treatment with Doptelet and comparators(eltrombopag, romiplostim, lusutrombopag, covariates)

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 시술 예정인 성인 만성 간질환 환자에서 혈소판감소증 치료에서 아바트롬보팍(40mg 또는 60mg을 5일 동안 경구 투여)이 위약보다 우월함을 입증하였음

- 확증적 효능 자료의 근거가 된 2건의 확증적 3상 시험(310 시험 및 311 시험)에서,
  · 아바트롬보팍 치료 후 예정된 시술을 받고 최대 7일 후에 발생한 출혈로 인한 혈소판 수혈이나 구조 시술이 필요하지 않은 시험대상자의 비율이 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의하게 증가하였음
  · 시술일 혈소판 수가 50×109/L 이상인 시험대상자의 비율이 유의성 있게 증가하였음
  · 이러한 효과는 하위군에 대해 일관된 결과를 나타내었음

표 2.7.3 - 16 확증적 효능 자료 – 3상 시험, 아바트롬보팍 60 mg/낮은 베이스라인 혈소판 수 코호트(FAS) 전반에서의 일차 효능 평가변수 결과의 비교

카테고리	낮은 베이스라인 혈소판 수 코호트(40×10⁹/L 미만)					
	310 시험		311 시험		종합 분석 310 시험 및 311 시험	
	위약군 (N=48)	아바트롬보팍 60 mg 군 (N=90)	위약군 (N=43)	아바트롬보팍 60 mg 군 (N=70)	위약군 (N=91)	아바트롬보팍 60 mg 군 (N=160)
반응자[a], n(%)						
예	11(22.9)	59(65.6)	15(34.9)	48(68.6)	26(28.6)	107(66.9)
아니오	32(66.7)	26(28.9)	25(58.1)	20(28.6)	57(62.6)	46(28.8)
누락[b]	5(10.4)	5(5.6)	3(7.0)	2(2.9)	8(8.8)	7(4.4)
반응자 비율에 대한 95% CI[c]	(11.0, 34.8)	(55.7, 75.4)	(20.6, 49.1)	(57.7, 79.4)	(19.3, 37.9)	(59.6, 74.2)
위약 대비 비율의 차이(95% CI[d])		42.6(27.2, 58.1)		33.7(15.8, 51.6)		38.3(26.5, 50.1)
CMH 검정에 따른 *P*-값(층별 위험에 따라 조정됨[e])		<0.0001		0.0006		<0.0001
피셔 정확 검정에 따른 *P*-값[f]		<0.0001		0.0008		
CMH 검정에 따른 *P*-값(시험에 따라 조정됨[g])						<0.0001

CI = 신뢰구간(confidence interval), CMH = 코크란-멘텔-랜젤(Cochran-Mantel-Haenszel).
a: 반응자는 무작위배정 후, 그리고 예정된 시술을 실시하고 최대 7일 후까지 출혈로 인한 혈소판 수혈이나 구조 시술이 필요하지 않은 시험대상자로 정의되었다.
b: 시험의 조기 중단 또는 기타 이유로 정보가 누락된 시험대상자는 분석에서 보수적으로 무반응자로 간주되었다.
c: 양측 95% 신뢰구간은 정규 근사에 기반하였다.
d: 위약 대비 비율의 차이 = 아바트롬보팍에 대한 반응자의 비율 – 위약에 대한 반응자의 비율; 95% 신뢰구간은 정규 근사에 기반하였다.
e: *P*-값은 각 베이스라인 혈소판 수 코호트 내에서 예정된 시술과 관련된 출혈 위험으로 층화된 코크란-멘텔-랜젤 검정을 기반으로 한다.
f: *P*-값은 각각의 베이스라인 혈소판 수 코호트 내에서 피셔 정확 검정을 기반으로 한다.
g: *P*-값은 시험에 따라 층화된 코크란-멘텔-랜젤 검정을 기반으로 한다.
출처: 310 시험 CSR, 표 14.2.1.1; 311 시험 CSR, 표 14.2.1.1; ISE, 표 2.1.1.

표 2.7.3 - 17 확증적 효능 자료 – 3상 시험, 아바트롬보팍 40 mg/높은 베이스라인 혈소판 수 코호트(FAS) 전반에서의 일차 효능 평가변수 결과의 비교

카테고리	높은 베이스라인 혈소판 수 코호트(40 이상, 50×10⁹/L 미만)					
	310 시험		311 시험		종합 분석 310 시험 및 311 시험	
	위약군 (N=34)	아바트롬보팍 40 mg 군 (N=59)	위약군 (N=33)	아바트롬보팍 40 mg 군 (N=58)	위약군 (N=67)	아바트롬보팍 40 mg 군 (N=117)
반응자[a], n(%)						
예	13(38.2)	52(88.1)	11(33.3)	51(87.9)	24(35.8)	103(88.0)
아니오	19(55.9)	4(6.8)	21(63.6)	6(10.3)	40(59.7)	10(8.5)
누락[b]	2(5.9)	3(5.1)	1(3.0)	1(1.7)	3(4.5)	4(3.4)
반응자 비율에 대한 95% CI[c]	(21.9, 54.6)	(79.9, 96.4)	(17.2, 49.4)	(79.5, 96.3)	(24.3, 47.3)	(82.2, 93.9)
위약 대비 비율의 차이(95% CI[d])		49.9(31.6, 68.2)		54.6(36.5, 72.7)		52.2(39.3, 65.1)
CMH 검정에 따른 *P*-값(층별 위험에 따라 조정됨[e])		<0.0001		<0.0001		<0.0001
피셔 정확 검정에 따른 *P*-값[f]		<0.0001		<0.0001		
CMH 검정에 따른 *P*-값(시험에 따라 조정됨[g])						<0.0001

CI = 신뢰구간(confidence interval), CMH = 코크란-멘텔-랜젤(Cochran-Mantel-Haenszel).
a: 반응자는 무작위배정 후, 그리고 예정된 시술을 실시하고 최대 7일 후까지 출혈로 인한 혈소판 수혈이나 구조 시술이 필요하지 않은 시험대상자로 정의되었다.
b: 시험의 조기 중단 또는 기타 이유로 정보가 누락된 시험대상자는 분석에서 보수적으로 무반응자로 간주되었다.
c: 양측 95% 신뢰구간은 정규 근사에 기반하였다.
d: 위약 대비 비율의 차이 = 아바트롬보팍에 대한 반응자의 비율 – 위약에 대한 반응자의 비율; 95% 신뢰구간은 정규 근사에 기반하였다.
e: *P*-값은 각 베이스라인 혈소판 수 코호트 내에서 예정된 시술과 관련된 출혈 위험으로 층화된 코크란-멘텔-랜젤 검정을 기반으로 한다.
f: *P*-값은 각각의 베이스라인 혈소판 수 코호트 내에서 피셔 정확 검정을 기반으로 한다.
g: *P*-값은 시험에 따라 층화된 코크란-멘텔-랜젤 검정을 기반으로 한다.
출처: 310 시험 CSR, 표 14.2.1.1; 311 시험 CSR, 표 14.2.1.1; ISE, 표 2.1.1.

- 성인 만성 면역성 혈소판감소증 환자의 혈소판감소증 치료에서 아바트롬보팍이 위약보다 우월함을 입증하였음

- 확증적 효능 자료의 근거가 된 1건의 확증적 3상 시험(302 시험)에서
  · 아바트롬보팍 20 mg QD 시작 용량 및 용량 적정을 통해 구제요법이 없는 상태에서 6개월의 치료 기간 동안 (즉, 방문 3~22 포함) 혈소판 수가 50 x 10^9/L 이상인 누적 주 수로 정의되는 혈소판 반응의 누적 주 수 및 및 8일차에의 혈소판 반응(50×10^9/L 이상)을 보인 시험대상자의 비율이 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의하게 증가하였음

표 2.7.3-9 혈소판 반응의 누적 주 수(일차 효능 평가변수) - 전체 분석대상군, 핵심 시험(302 시험)

일차 효능 분석	PBO (N=17)	AVA (N=32)
혈소판 반응이 있는 누적 주 수 [a]		
N	17	32
평균(SD), 주	0.1(0.49)	12.0(8.75)
중앙값, 주	0.0	12.4
최솟값, 최댓값	0, 2	0, 25
윌콕슨 순위합 검정의 *P*-값		<0.0001

AVA = 아바트롬보팍(avatrombopag), Max = 최댓값(maximum), Min = 최솟값(minimum), N = 표본 집단의 총 시험대상자 수(total number of subjects in sample group), n = 특정 집단의 시험대상자 수(number of subjects in specified group), PBO = 위약(placebo), SD = 표준편차(standard deviation).
[a] 누적 혈소판 반응 주 수는 구제 요법 없이 핵심 시험 치료 6개월 동안 혈소판 수가 50×10^9/L 이상인 총 주 수로 정의되었다.
출처: 302 시험 CSR, 표 14.2.1.1 및 목록 16.2.6.1.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

① 시술 예정인 성인 CLD 환자의 혈소판 감소증 치료

- 핵심 3상 임상시험 2건(310 및 311)에 대한 안전성 통합분석(ISS Group 1)

표 2.7.4-3 통합된 분석 집단별 분석 인구에 대한 요약(완전성을 위해 하나 이상의 집단에 포함된 시험은 그 시험이 포함되었던 각 집단에 표시함)

시험 약칭	Group	공식 시험 번호 및 시험 제목
일차 안전성 자료		
Group 1- 만성 간질환에서의 혈소판감소증에 대한 확증적 시험		
310 시험	Group 1	**E5501-G000-310 시험**: 선택적 시술을 받기 전 간질환과 관련된 혈소판감소증이 있는 성인을 치료하기 위한 경구용 아바트롬보팍 1일1회의 효능 및 안전성을 평가하는 무작위배정, 글로벌, 이중눈가림, 위약대조, 평행군 시험
311 시험		**E5501-G000-311 시험**: 선택적 시술을 받기 전 간질환과 관련된 혈소판감소증이 있는 성인을 치료하기 위한 경구용 아바트롬보팍 1일1회의 효능 및 안전성을 평가하는 무작위배정, 글로벌, 이중눈가림, 위약대조, 평행군 시험

- 특별 관심 이상사례(AESI, adverse event of special interest)

- 혈소판감소증의 재발(혈소판 수가 10×10^9/L 미만이고, 치료를 중단하고 30일 내에 혈소판 수가 10×10^9/L 보다 적은 경우)
- 혈전색전증 사건(Medra SMQ 'Embolic and thrombotic events'에 포함되는 PT)
- 출혈 사건(WHO 2~4 등급, Medra SMQ 'Haemorrhage terms(laboratory terms 제외)'에 포함되는 PT)

- 주요 시험대상자 선정 기준

- CLD 스크리닝 시에 18세 이상인 시험대상자
- 평균 베이스라인 혈소판 수가 50×10^9/L 미만인 시험대상자
- 베이스라인에서 혈소판 수가 임상적으로 유의하게 증가하는 경우를 제외하고, 허용된 예정된 시술을 받을 예정이고 시험자의 의견에 따라 시술과 관련된 출혈 위험을 해결하기 위해 혈소판 수혈이 필요한 시험대상자
- 스크리닝 시점에 말기 간질환 모델 (MELD) 점수가 24 이하임

- 주요 시험대상자 제외 기준

- 부분 또는 전체 혈전증을 포함하여 동맥 또는 정맥 혈전증의 병력
- 스크리닝 시, 주문맥, 간문맥 분지 또는 비장 장간막계의 일부에서 혈전증의 증거 있음
- 스크리닝 시 문맥 혈류 속도가 10 cm/초 미만
- 간세포암종(HCC)이 있고 바르셀로나 임상 간암 평가지표(BCLC) 병기 분류 C 또는 D인 시험대상자
- 스크리닝 7일 이내에 혈소판 수혈이나 혈소판 함유 혈액제제를 투여받음. 농축적혈구 수혈이 허용됨
- 스크리닝 7일 이내에 헤파린, 와파린, 비스테로이드성 소염제(NSAID), 아스피린, 베라파밀 및 티클로피딘 또는 당단백질 IIb/IIIa 길항제(예: 티로피반)를 병용한 항혈소판 요법의 사용
- 임상적으로 유의한 급성 또는 활동성 출혈(위장관, 중추신경계 등)
- 원발성 혈액학적 질환의 알려진 병력(예: ITP, 골수이형성 증후군 등)
- 간 이식 시험대상자

- 안전성 평가 항목

- 혈소판 수혈 관련 합병증을 비롯하여 모든 AE 및 SAE에 대한 모니터링 및 기록, 혈액 검사, 응고, 혈청 화학검사 및 소변 수치에 대한 일반적인 실험실 평가, 활력징후 및 ECG의 주기적인 측정, 신체 검사 및 도플러 초음파 검사

- 안전성 분석대상군

- 핵심 3상 임상시험 2건(310 및 311)에 총 435명이 무작위배정되었고, 이 중 430명을 시험약을 최소 1회 투여받고 투여후 안전성 평가를 최소 1회 받은 안전성 분석대상군에 포함
- 안전성 분석대상군 430명 중 아바트롬보팍 투여군은 274명, 위약 투여군은 156명임

표 2.7.4-6 Group 1 베이스라인 혈소판 수 코호트 및 투여군별 시험대상자 배치: 확증적 3상 시험(310 및 311 시험; 모든 무작위배정된 시험대상자 및 안전성 분석대상군)

시험 집단	낮은 베이스라인 혈소판 수 코호트 40×10^9/L 미만		높은 베이스라인 혈소판 수 코호트 40 이상, 50×10^9/L 미만		결합된 투여군의 총합		전체 총합
	위약군	아바트롬보팍 60 mg 군	위약군	아바트롬보팍 40 mg 군	위약군	아바트롬보팍	
무작위배정됨, n	91	160	67	117	158	277	435
안전성 분석대상군[a], n	91	159	65	115	156	274	430

40×10^9/L 이상, 50×10^9/L 미만의 **높은 베이스라인 혈소판 수 코호트**에서 1명의 시험대상자가 아바트롬보팍 60 mg을 투여받았고, 따라서 모든 안전성 분석에서 40×10^9/L 미만의 **낮은 베이스라인 혈소판 수 코호트**에 포함되었다.

모든 안전성 분석의 시험대상자들은 투여받은 실제 시험약과 베이스라인 혈소판 수 코호트에 따라 보고되었다.

n = 개별 집단 내 시험대상자 수(number of subjects in individual group).

a: 시험약을 1회 이상 투여받았고 투여후 안전성 평가를 최소 1회 받은 모든 무작위배정된 시험대상자로 정의됨.

- 시험 완료 및 중지

- 아바트롬보팍 투여군에서는 4.4%(12/275명), 위약 투여군에서는 시험대상자의 6.4% (10/156명)이 시험을 중단하였음
- 아바트롬보팍 투여군에서 시험 중단 사유는 동의 철회 4명, 시험대상자에 의한 중단 3명, 추적관찰 실패 1명, AE 발생 1명, 기타 3명이었으며, AE 때문에 시험을 중단한 1건은 아바트롬보팍 60mg 투여군에서 발생하였음

표 2.7.4-7 Group 1 시험대상자 배치(310 및 311 시험)

시험 집단	낮은 베이스라인 혈소판 수 코호트 40×10^9/L 미만		높은 베이스라인 혈소판 수 코호트 40 이상, 50×10^9/L 미만		결합된 투여군의 총합	
	위약군	아바트롬보팍 60 mg 군	위약군	아바트롬보팍 40 mg 군	위약군	아바트롬보팍
무작위배정됨, n	91	160	67	117	158	277
치료 받지 않음, n	0	1	2	1	2	2
치료 받음, n(%)	91 (100)	159 (100)	65 (100)	116 (100)	156 (100)	275 (100)
시험을 완료함, n(%)	83 (91.2)	153 (96.2)	63 (96.9)	110 (94.8)	146 (93.6)	263 (95.6)
시험을 중단함,[a] n(%)	8 (8.8)	6 (3.8)	2 (3.1)	6 (5.2)	10 (6.4)	12 (4.4)
이상사례[b]	0	1 (0.6)	1 (1.5)	0	1 (0.6)	1 (0.4)
추적관찰 실패	4 (4.4)	0	1 (1.5)	1 (0.9)	5 (3.2)	1 (0.4)
시험대상자에 의한 중단	0	2 (1.3)	0	1 (0.9)	0	3 (1.1)
효능 부족	0	0	0	0	0	0
동의 철회	4 (4.4)	2 (1.3)	0	2 (1.7)	4 (2.6)	4 (1.5)
기타	0	1 (0.6)	0	2 (1.7)	0	3 (1.1)

40×10^9/L 이상, 50×10^9/L 미만의 **높은 베이스라인 혈소판 수 코호트**에서 1명의 시험대상자가 아바트롬보팍 60 mg을 투여받았고, 따라서 모든 안전성 분석에서 40×10^9/L 미만의 **낮은 베이스라인 혈소판 수 코호트**에 포함되었다.

백분율은 해당 집단에 무작위배정되어 투여받은 시험대상자의 수를 기준으로 하였다.

AE = 이상사례(adverse event), CRF = 증례기록서(case report form), n = 개별 집단 내 시험대상자 수(number of subjects in individual group).

a: 시험대상자 배치 CRF에 보고된 대로.

b: 시험/시험약 중단으로 이어진 해당 AE는 이상사례 CRF에 보고되었다.

- 투여기간

- 치료 노출 정도는 아바트롬보팍 투여군과 위약 투여군 사이에 비슷했고, 시험대상자의 대다수는 5일간 치료를 받았음(각각 98.2% [269/274명]; 98.7% [154/156명]).
- 평균(표준편차 [SD]) 노출 기간은 아바트롬보팍 투여군은 5.0(0.29)일, 위약 투여군은 5.0 (0.18)일이었음

- 인구통계학적 및 기타 특성

- 연령, 성별, 민족, 인종, 체중, 체질량 지수, 인종 등 주요 인구통계학적 특성에서 다양한 투여군 간 차이는 없었음
- 투여군 전반의 전체 평균(SD) 연령은 57.2(11.2)세였고 여성(34.7% [149/430명])에 비해 남성 (65.3% [281/430명])의 비율이 더 높았으며, 시험대상자의 대부분은 백인이었고(59.8% [257/430명]), 그 다음은 아시아인이었음(33.0% [142/430명])
- 아바트롬보팍 투여군과 위약 투여군의 평균 베이스라인 혈소판 수는 각각 37.1×10^9/L 및 37.0×10^9/L로 비슷하였으며, 베이스라인 혈소판 수의 범위도 아바트롬보팍 투여군은 10.0 ~ 50.0×10^9/L, 위약 투여군은 11.5 ~ 49.5×10^9/L로 유사하였음

표 2.7.4-8 Group 1 집단 인구통계(310 및 311 시험)

카테고리	낮은베이스라인 혈소판 수 코호트 40×10^9/L 미만		높은 베이스라인 혈소판 수 코호트 40 이상, 50×10^9/L 미만		결합된 투여군 총합		전체 총합 N=430
	위약군 N=91	아바트롬보팍 60 mg 군 N=159	위약군 N=65	아바트롬보팍 40 mg 군 N=115	위약군 N=156	아바트롬보팍군 N=274	
연령(세)[a]							
N	91	159	65	115	156	274	430
평균(SD)	56.1 (11.47)	56.8 (11.71)	58.3 (10.74)	58.0 (10.39)	57.0 (11.19)	57.3 (11.17)	57.2 (11.16)
중앙값	57.0	57.0	60.0	59.0	58.0	58.0	58.0
최솟값, 최댓값	25.0, 77.0	20.0, 86.0	30.0, 81.0	19.0, 77.0	25.0, 81.0	19.0, 86.0	19.0, 86.0
연령군, n(%)							
65세 미만	71 (78.0)	121 (76.1)	46 (70.8)	85 (73.9)	117 (75.0)	206 (75.2)	323 (75.1)
65 ~ 75세 미만	17 (18.7)	30 (18.9)	14 (21.5)	26 (22.6)	31 (19.9)	56 (20.4)	87 (20.2)
75세 이상	3 (3.3)	8 (5.0)	5 (7.7)	4 (3.5)	8 (5.1)	12 (4.4)	20 (4.7)
성별, n(%)							
남성	59 (64.8)	115 (72.3)	39 (60.0)	68 (59.1)	98 (62.8)	183 (66.8)	281 (65.3)
여성	32 (35.2)	44 (27.7)	26 (40.0)	47 (40.9)	58 (37.2)	91 (33.2)	149 (34.7)
인종, n(%)							
백인	55 (60.4)	90 (56.6)	43 (66.2)	69 (60.0)	98 (62.8)	159 (58.0)	257 (59.8)
흑인	2 (2.2)	5 (3.1)	0	4 (3.5)	2 (1.3)	9 (3.3)	11 (2.6)
아시아인	28 (30.8)	57 (35.8)	21 (32.3)	36 (31.3)	49 (31.4)	93 (33.9)	142 (33.0)
기타	6 (6.6)	7 (4.4)	1 (1.5)	6 (5.2)	7 (4.5)	13 (4.7)	20 (4.7)

베이스라인 혈소판 수($\times10^9$/L)							
N	91	159	65	115	156	274	430
평균(SD)	31.6 (6.73)	32.0 (6.65)	44.6 (3.04)	44.2 (3.16)	37.0 (8.46)	37.1 (8.17)	37.1 (8.27)
중앙값	33.0	33.5	44.5	44.0	38.5	38.5	38.5
최솟값, 최댓값	11.5, 44.5	10.0, 49.5	36.0, 49.5	36.5, 50.0	11.5, 49.5	10.0, 50.0	10.0, 50.0
베이스라인 혈소판 수 카테고리($\times10^9$/L), n(%)							
40 미만	90 (98.9)	157 (98.7)	1 (1.5)	2 (1.7)	91 (58.3)	159 (58.0)	250 (58.1)
40 이상, 50 미만	1 (1.1)	2 (1.3)	64 (98.5)	112 (97.4)	65 (41.7)	114 (41.6)	179 (41.6)
50 이상	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
HCC 상태, n(%)							
예	25 (27.5)	43 (27.0)	17 (26.2)	31 (27.0)	42 (26.9)	74 (27.0)	116 (27.0)
BCLC 0 병기	0	6 (3.8)	1 (1.5)	5 (4.3)	1 (0.6)	11 (4.0)	12 (2.8)
BCLC A 병기	11 (12.1)	25 (15.7)	5 (7.7)	15 (13.0)	16 (10.3)	40 (14.6)	56 (13.0)
BCLC B 병기	14 (15.4)	12 (7.5)	11 (16.9)	11 (9.6)	25 (16.0)	23 (8.4)	48 (11.2)
아니오	66 (72.5)	116 (73.0)	48 (73.8)	84 (73.0)	114 (73.1)	200 (73.0)	314 (73.0)
MELD 점수							
N	91	158	65	115	156	273	429
평균(SD)	11.3 (3.22)	11.1 (3.24)	10.4 (3.06)	11.2 (3.91)	10.9 (3.17)	11.1 (3.53)	11.1 (3.40)
중앙값	11.0	10.5	10.0	11.0	10.5	11.0	11.0
최솟값, 최댓값	6.0, 20.0	6.0, 22.0	6.0, 19.0	4.0, 23.0	6.0, 20.0	4.0, 23.0	4.0, 23.0
MELD 카테고리							
10 미만	33 (36.3)	56 (35.4)	28 (43.1)	44 (38.3)	61 (39.1)	100 (36.6)	161 (37.5)
10 이상, 14 이하	43 (47.3)	79 (50.0)	30 (46.2)	48 (41.7)	73 (46.8)	127 (46.5)	200 (46.6)
14 초과	15 (16.5)	23 (14.6)	7 (10.8)	23 (20.0)	22 (14.1)	46 (16.8)	68 (15.9)

누락	0	1	0	0	0	1	1
Child-Turcotte-Pugh 점수							
N	91	158	65	115	156	273	429
평균(SD)	6.5 (1.33)	6.5 (1.40)	6.6 (1.52)	6.7 (1.55)	6.6 (1.41)	6.6 (1.47)	6.6 (1.44)
중앙값	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
최솟값, 최댓값	5.0, 11.0	5.0, 11.0	5.0, 11.0	5.0, 12.0	5.0, 11.0	5.0, 12.0	5.0, 12.0
Child-Turcotte-Pugh 점수							
A	51 (56.0)	92 (58.2)	35 (54.7)	63 (54.8)	86 (55.5)	155 (56.8)	241 (56.3)
B	38 (41.8)	59 (37.3)	24 (37.5)	43 (37.4)	62 (40.0)	102 (37.4)	164 (38.3)
C	2 (2.2)	7 (4.4)	5 (7.8)	9 (7.8)	7 (4.5)	16 (5.9)	23 (5.4)
누락	0	1	1	0	1	1	2
질병의 병인							
알코올성 간질환	14 (15.4)	25 (15.7)	7 (10.8)	17 (14.9)	21 (13.5)	42 (15.4)	63 (14.7)
만성 바이러스성 간염	56 (61.5)	85 (53.5)	44 (67.7)	64 (56.1)	100 (64.1)	149 (54.6)	249 (58.0)
만성 B형 간염	16 (17.6)	18 (11.3)	10 (15.4)	16 (13.9)	26 (16.7)	34 (12.4)	60 (14.0)
만성 C형 간염	40 (44.0)	66 (41.5)	33 (50.8)	46 (40.0)	73 (46.8)	112 (40.9)	185 (43.0)
만성 B형 및 C형 간염	0	1 (0.6)	1 (1.5)	2 (1.7)	1 (0.6)	3 (1.1)	4 (0.9)
비알코올성 지방간염	9 (9.9)	15 (9.4)	5 (7.7)	10 (8.8)	14 (9.0)	25 (9.2)	39 (9.1)
기타	12 (13.2)	34 (21.4)	9 (13.8)	23 (20.2)	21 (13.5)	57 (20.9)	78 (18.2)
누락	0	0	0	1	0	1	1

40 이상, 50×10^9/L 미만의 **높은 베이스라인 혈소판 수 코호트** 에서 1명의 시험대상자가 아바트롬보팍 60 mg을 투여받았고, 따라서 모든 안전성 분석에서 40×10^9/L 미만의 **낮은 베이스라인 혈소판 수 코호트**에 포함되었다.

- 시험대상자 대다수는 출혈 위험이 낮은 시술을 받았고(60.8% [248/430명]), 출혈 위험이 중간인 시술은 17.2%(70/430명), 출혈 위험이 높은 시술은 22.1%(90/430명)이었으며, 시험약과 위약군간 대체로 균형을 이루었음
- 시험 기간 중에 병용약물을 복용한 비율은 아바트롬보팍 투여군에서 98.5%[270/274명], 위약 투여군에서 100%[156/156명])였으며, 병용약물의 대다수는 소화성 궤양 및 위식도 역류 질환 약물 및 칼륨 보존성 제제였음

- 이상사례(TEAE, Treatment-Emergent Adverse Events)

- TEAE의 발생률은 아바트롬보팍 투여군에서 54.0%[148/274명], 위약 투여군에서 55.1% [86/156명]로 유사하였으며, 치료가 필요한 TEAE 발생률은 아바트롬보팍 투여군에서 9.5%[26/274명]), 위약 투여군에서 12.8%[20/156명]로 아바트롬보팍 투여군이 더 낮았음
- TEAE의 대다수는 경증에서 중등증이었고, CTCAE 3등급 이상의 TEAE 발생률은 아바트롬보팍 투여군에서 10.9%[30/274명]), 위약 투여군에서 10.3%[16/156명])였음
- 치료 후 발생한 중대한 이상사례(TESAE) 발생률은 아바트롬보팍 투여군에서 7.3%[20/ 274명]), 위약 투여군에서 9.0%[14/156명])였음
- 총 3건의 사망의 TEAE가 발생하였으며, 2건은 아바트롬보팍 40mg 투여군에서, 1건은 위약 투여군에서 발생하였으며, 시험약과 관련된 사망사례는 없었음
- 시험약을 중단하게 만든 TEAE는 아바트롬보팍 60mg 투여군에서 2명 발생하였으며, 시험대상자 90021013에서 빈혈 및 근육통, 시험대상자 57071003에서 발열이 발생하였음

표 2.7.4-11 Group 1 치료 후 발생한 이상사례(310 및 311 시험)

카테고리	낮은베이스라인 혈소판 수 코호트 40×10⁹/L 미만		높은 베이스라인 혈소판 수 코호트 40 이상, 50×10⁹/L 미만		결합된 투여군의 총합	
	위약군 (N=91) n(%)	아바트롬보팍 60 mg 군 (N=159) n(%)	위약군 (N=65) n(%)	아바트롬보팍 40 mg 군 (N=115) n(%)	위약군 (N=156) n(%)	아바트롬보팍군 (N=274) n(%)
TEAE가 발생한 시험대상자	53 (58.2)	89 (56.0)	33 (50.8)	59 (51.3)	86 (55.1)	148 (54.0)
치료 관련 TEAE[a]	16 (17.6)	18 (11.3)	4 (6.2)	8 (7.0)	20 (12.8)	26 (9.5)
CTCAE 3등급 이상의 TEAE	12 (13.2)	13 (8.2)	4 (6.2)	17 (14.8)	16 (10.3)	30 (10.9)
중대한 TEAE	12 (13.2)	11 (6.9)	2 (3.1)	9 (7.8)	14 (9.0)	20 (7.3)
사망[b]	0	0	1 (1.5)	2 (1.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
기타 SAE[c]	12 (13.2)	11 (6.9)	1 (1.5)	7 (6.1)	13 (8.3)	18 (6.6)
생명을 위협함	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)
입원 또는 기존 입원 연장이 필요함	10 (11.0)	11 (6.9)	1 (1.5)	7 (6.1)	11 (7.1)	18 (6.6)
중요한 의학적 사건	3 (3.3)	0	0	0	3 (1.9)	0
시험약 용량 조정으로 이어진 TEAE	0	2 (1.3)	0	0	0	2 (0.7)
시험약 중단	0	2 (1.3)	0	0	0	2 (0.7)

40 이상, 50×10⁹/L 미만의 **높은 베이스라인 혈소판 수 코호트**에서 1명의 시험대상자가 아바트롬보팍 60 mg을 투여받았다, 따라서 모든 안전성 분석에서 40×10⁹/L 미만의 **낮은 베이스라인 혈소판 수 코호트**에 포함되었다.
TEAE는 시험약의 첫 번째 투여일이나 그 이후부터 마지막 투여 이후 30일 사이에 시작된 AE로 정의되었다.
각 열 카테고리에서, 2건 이상의 AE가 발생한 시험대상자는 한 번만 계수되었다.
모든 안전성 분석에서, 시험대상자는 투여받은 실제 약물을 기준으로 베이스라인 혈소판 수 코호트에 보고되었다.
MedDRA 버전 19.1이 사용되었다.
AE = 이상사례(adverse event), CTCAE = 이상사례에 관한 공통용어 기준(Common Terminology Criteria for Adverse Events), MedDRA = 국제의약용어(Medical Dictionary for Regulatory Activities), N = 표본 집단 내 시험대상자 수(total number of subjects in the sample group) , n = 개별 집단 내 시험대상자의 수(number of subjects in indivisual group), SAE = 중대한 이상사례(serious adverse event), TEAE = 치료 후 발생한 이상사례(treatment-emergent adverse event).
a: 시험자가 시험약과 관련된 것으로 간주하는 TEAE 또는 인과관계가 누락된 TEAE를 포함한다
b: 사망을 초래한 SAE가 발생한 모든 시험대상자를 포함한다.
c: 치명적이지 않은 SAE만 있는 시험대상자를 포함한다. 어떤 시험대상자에게 치명적 및 비치명적 SAE 모두가 발생했다면, 앞의 열에서 계수되었기 때문에 이 열에서는 계수되지 않았다.

- 가장 흔히 발생한 TEAE는(>3%)는 아바트롬보팍 투여군과 위약 투여군에서 발열(각각 9.9%[27/274명] vs 9.0%[14/156명]), 복통(각각 6.6%[18/274명] vs 6.4%[10/156명]), 구역(각각 6.6%[18/274] vs 7.1%[11/156명]), 두통(각각 5.5%[15/274명] vs 6.4%[10/156명]), 상복부 복통(각각 2.9%[8/274명] vs 5.1%[8/156명])이었음. 두 투여군에서 발생한 다른 모든 TEAE는 5% 미만에서 보고되었음

표 2.7.4-12 Group 1의 아바트롬보팍 투여군에서 시험대상자의 >3%에서 발생한 대표용어별 치료 후 발생한 이상사례(310 및 311 시험)

MedDRA 대표용어	낮은베이스라인 혈소판 수 코호트 40×10⁹/L 미만		높은 베이스라인 혈소판 수 코호트 40 이상, 50×10⁹/L 미만		결합된 투여군의 총합	
	위약군 (N=91) n(%)	아바트롬보팍 60 mg 군 (N=159) n(%)	위약군 (N=65) n(%)	아바트롬보팍 40 mg 군 (N=115) n(%)	위약군 (N=156) n(%)	아바트롬보팍군 (N=274) n(%)
TEAE가 발생한 시험대상자	53 (58.2)	89 (56.0)	33 (50.8)	59 (51.3)	86 (55.1)	148 (54.0)
발열	8 (8.8)	18 (11.3)	6 (9.2)	9 (7.8)	14 (9.0)	27 (9.9)
복통	6 (6.6)	10 (6.3)	4 (6.2)	8 (7.0)	10 (6.4)	18 (6.6)
구역	7 (7.7)	10 (6.3)	4 (6.2)	8 (7.0)	11 (7.1)	18 (6.6)
두통	7 (7.7)	7 (4.4)	3 (4.6)	8 (7.0)	10 (6.4)	15 (5.5)
설사	4 (4.4)	7 (4.4)	2 (3.1)	3 (2.6)	6 (3.8)	10 (3.6)
피로	4 (4.4)	7 (4.4)	1 (1.5)	3 (2.6)	5 (3.2)	10 (3.6)
말초 부종	2 (2.2)	5 (3.1)	1 (1.5)	4 (3.5)	3 (1.9)	9 (3.3)
상복부 통증	5 (5.5)	6 (3.8)	3 (4.6)	2 (1.7)	8 (5.1)	8 (2.9)
시술에 의한 통증	2 (2.2)	8 (5.0)	0	0	2 (1.3)	8 (2.9)
어지러움증	4 (4.4)	5 (3.1)	2 (3.1)	2 (1.7)	6 (3.8)	7 (2.6)

40 이상, 50×10⁹/L 미만의 **높은 베이스라인 혈소판 수 코호트**에서 1명의 시험대상자가 아바트롬보팍 60 mg을 투여받았다, 따라서 모든 안전성 분석에서 40×10⁹/L 미만의 **낮은 베이스라인 혈소판 수 코호트**에 포함되었다.
TEAE는 첫 시험약 투여 날짜 또는 그 이후부터 마지막 투여 이후 30일까지의 기간 동안 시작된 AE로 정의되었다.
동일한 PT에서 2건 이상의 AE가 발생한 시험대상자는 해당 PT에 대해 한 번만 계수되었다.
모든 안전성 분석에서, 시험대상자는 투여받은 실제 약물을 기준으로 베이스라인 혈소판 수 코호트에 보고되었다.
MedDRA 버전 19.1.
AE = 이상사례(adverse event), MedDRA = 국제의약용어(Medical Dictionary for Regulatory Activities), N =표본 집단 내 시험대상자 수(total number of subjects in the sample group), n = 개별 집단 내 시험대상자의 수(number of subjects in indivisual group), PT = 대표용어(preferred term), TEAE =치료 후 발생한 이상사례(treatment-emergent adverse event).

- CTCAE 3 또는 4등급의 TEAE는 아바트롬보팍 투여군에서 10.2%(28/274명), 위약 투여군에서는 9.6%(15/156명)였으며, 아바트롬보팍 투여군에서 2명 이상의 시험대상자에서 보고된 사례는 호중구 수 감소(1.5%[4/274명]), 상복부 통증(0.7%[2/274명]), 아스파르테이트 아미노전이효소(AST)의 증가(0.7%[2/274명]), 간성 뇌증

(0.7%[2/274명]), 저나트륨혈증(0.7%[2/274명]), 우울증(0.7%[2/274명])이었음

표 2.7.4-13 Group 1의 결합된 아바트롬보팍 투여군에서 어떤 집단에서든 최소 2명의 시험대상자에서 발생한 모든 인과관계의 치료 후 발생한 이상사례(3등급 또는 4등급)의 대표용어별 발생률 내림차순별 요약((310 및 311 시험)

시험 집단	낮은베이스라인 혈소판 수 코호트 40×10^9/L 미만		높은 베이스라인 혈소판 수 코호트 40 이상, 50×10^9/L 미만		결합된 투여군의 총합	
MedDRA 대표용어	위약군 (N=91) n(%)	아바트롬보팍 60 mg 군 (N=159) n(%)	위약군 (N=65) n(%)	아바트롬보팍 40 mg 군 (N=115) n(%)	위약군 (N=156) n(%)	아바트롬보팍군 (N=274) n(%)
3 또는 4등급의 TEAE가 발생한 시험대상자	12 (13.2)	13 (8.2)	3 (4.6)	15 (13.0)	15 (9.6)	28 (10.2)
호중구 수 감소	0	1 (0.6)	0	3 (2.6)	0	4 (1.5)
상복부 통증	0	2 (1.3)	1 (1.5)	0	1 (0.6)	2 (0.7)
AST 증가	1 (1.1)	1 (0.6)	0	1 (0.9)	1 (0.6)	2 (0.7)
저나트륨혈증	0	1 (0.6)	0	1 (0.9)	0	2 (0.7)
간성 뇌증	2 (2.2)	2 (1.3)	0	0	2 (1.3)	2 (0.7)
우울증	0	0	0	2 (1.7)	0	2 (0.7)

40 이상, 50×10^9/L 미만의 **높은 베이스라인 혈소판 수 코호트**에서 1명의 시험대상자가 아바트롬보팍 60 mg을 투여받았고, 따라서 모든 안전성 분석에서 40×10^9/L 미만의 **낮은 베이스라인 혈소판 수 코호트**에 포함되었다.

TEAE는 첫 시험약 투여 날짜 또는 그 이후부터 마지막 투여 이후 30일까지의 기간 동안 시작된 AE로 정의되었다.

동일한 SOC(또는 동일한 PT)에 속하는 AE가 2건 이상 발생한 시험대상자는 해당 SOC(또는 PT)에 대해 단 한 번만 계수되었다.

모든 안전성 분석에서, 시험대상자는 투여받은 실제 약물을 기준으로 베이스라인 혈소판 수 코호트에 보고되었다.

MedDRA 버전 19.1.

AE = 이상사례(adverse event), MedDRA = 국제의약용어(Medical Dictionary for Regulatory Activities), N = 표본 집단 내 시험대상자 수(total number of subjects in the sample group), n = 개별 집단 내 시험대상자의 수(number of subjects in indivisual group), PT = 대표용어(preferred term), TEAE =치료 후 발생한 이상사례(treatment-emergent adverse event).

- 중대한 TEAE는 아바트롬보팍 투여군에서 7.3%[20/274명], 위약 투여군에서 9.0%[14/156명] 발생하였음

표 2.7.4-15 Group 1 결합된 아바트롬보팍 투여군에서 결합된 투여군 내 1명이 넘는 시험대상자에서의 치료 후 발생한 중대한 이상사례의 대표용어별 및 발생률 내림차순별 요약(310 및 311 시험)

MedDRA 대표용어	낮은베이스라인 혈소판 수 코호트 40×10^9/L 미만		높은 베이스라인 혈소판 수 코호트 40 이상, 50×10^9/L 미만		결합된 투여군의 총합	
	위약군 (N=91) n(%)	아바트롬보팍 60 mg 군 (N=159) n(%)	위약군 (N=65) n(%)	아바트롬보팍 40 mg 군 (N=115) n(%)	위약군 (N=156) n(%)	아바트롬보팍군 (N=274) n(%)
SAE가 발생한 시험대상자	12 (13.2)	11 (6.9)	2 (3.1)	9 (7.8)	14 (9.0)	20 (7.3)
위장관 출혈	0	1 (0.6)	0	1 (0.9)	0	2 (0.7)
저나트륨혈증	0	1 (0.6)	0	1 (0.9)	0	2 (0.7)
간성 뇌증	2 (2.2)	1 (0.6)	0	0	2 (1.3)	1 (0.4)
발열	1 (1.1)	0	1 (1.5)	0	2 (1.3)	0
수혈 반응	3 (3.3)	0	0	0	3 (1.9)	0

40 이상, 50×10^9/L 미만의 **높은 베이스라인 혈소판 수 코호트**에서 1명의 시험대상자가 아바트롬보팍 60 mg을 투여받았고, 따라서 모든 안전성 분석에서 40×10^9/L 미만의 **낮은 베이스라인 혈소판 수 코호트**에 포함되었다.

TEAE는 시험약의 첫 번째 투여일이나 그 이후부터 마지막 투여 이후 30일 사이에 시작된 AE로 정의되었다.

동일한 PT에서 2건 이상의 AE가 발생한 시험대상자는 해당 PT에 대해 한 번만 계수되었다.

MedDRA 버전 19.1.

AE = 이상사례(adverse event), MedDRA = 국제의약용어(Medical Dictionary for Regulatory Activities), N = 표본 집단 내 시험대상자 수(total number of subjects in the sample group), n = 개별 집단 내 시험대상자의 수(number of subjects in indivisual group), PT = 대표용어(preferred term), SAE = 중대한 이상사례(serious adverse event).

- 약물이상반응(ADRs)

- 아바트롬보팍 투여군에서 9.5%[26/274명]), 위약 투여군에서 12.8%[20/156명]로 나타났으며, 낮은 베이스라인 혈소판 수 코호트의 위약 투여군에서 17.6%[16/91명], 아바트롬보팍 60mg 투여군에서 11.3%[18/159명]였으며, 높은 베이스라인 혈소판 수 코호트의 위약 투여군에서 6.2%[4/65명], 아바트롬보팍 40mg 투여군에서 7.0%[8/115명])였음
- 가장 빈번하게 보고된 사례는 아바트롬보팍 투여군과 위약 투여군에서 두통(각각 1.8% [5/274명] vs 4.5%[7/156명]), 오심(각각 1.8%[5/274명]vs 1.9% [3/156명]), 피로(각각 1.5% [4/274명] vs 1.3%[2/156명]), 어지러움(각각 1.1%[3/274명] vs 1.3% [2/156명])이었음
- 아바트롬보팍 투여군에서 보고된 사례는 뼈의 통증(아바트롬보팍- 0.7%[2/274명]; 위약- (0%[0/156명]), 설사(아바트롬보팍-0.7%[2/274명]; 위약-(1.9%[3/156명]), 발열(아바트롬보팍- 0.7%[2/274명]; 위약-(0.6%[1/156명])이었음
- CTCAE 3 또는 4등급 관련 사례는 아바트롬보팍 투여군 3명(4건)에서 빈혈, 간문맥혈전증, 근육통, 두통이 발생하였음
- 중대한 약물이상반응은 아바트롬보팍 60mg 투여군에서 0.4%[1/274명], 위약 투여군에서 1.3% [2/156명] 발생하였으며, 아바트롬보팍 투여군에서 발생한 사례는 빈혈이었음

표 2.7.4-16 Group 1의 결합된 아바트롬보팍 투여군에서 치료와 관련하여 치료 후 발생한 중대한 이상사례의 대표용어별 및 발생률 내림차순별 요약(310 및 311 시험)

MedDRA 대표용어	낮은베이스라인 혈소판 수 코호트 40×10^9/L 미만		높은 베이스라인 혈소판 수 코호트 40 이상, 50×10^9/L 미만		결합된 투여군의 총합	
	위약군 (N=91) n(%)	아바트롬보팍 60 mg 군 (N=159) n(%)	위약군 (N=65) n(%)	아바트롬보팍 40 mg 군 (N=115) n(%)	위약군 (N=156) n(%)	아바트롬보팍군 (N=274) n(%)
치료 관련 SAE가 발생한 시험대상자	1 (1.1)	1 (0.6)	1 (1.5)	0	2 (1.3)	1 (0.4)
빈혈	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)
근육통	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)
설사	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.6)	0
혈소판 수 감소	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.6)	0
발열	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.6)	0

40 이상, 50×10^9/L 미만의 **높은 베이스라인 혈소판 수 코호트**에서 1명의 시험대상자가 아바트롬보팍 60 mg을 투여받았고, 따라서 모든 안전성 분석에서 40×10^9/L 미만의 **낮은 베이스라인 혈소판 수 코호트**에 포함되었다.

TEAE는 첫 시험약 투여 날짜 또는 그 이후부터 마지막 투여 이후 30일까지의 기간 동안 시작된 AE로 정의되었다.

동일한 PT에서 2건 이상의 AE가 발생한 시험대상자는 해당 PT에 대해 한 번만 계수되었다.

MedDRA 버전 19.1.

AE = 이상사례(adverse event), MedDRA = 국제의약용어(Medical Dictionary for Regulatory Activities), N = 표본 집단 내 시험대상자 수(total number of subjects in the sample group), n = 개별 집단 내 시험대상자의 수(number of subjects in indivisual group), PT = 대표용어(preferred term), SAE = 중대한 이상사례(serious adverse event).

- 사망

- 아바트롬보팍 40mg 투여군에서 2건(다발성 장기부전, 간성 혼수), 위약 투여군에서 1건(급성 심근경색) 발생하였으며, 시험약과 관련된 사망사례는 없었음
- 아바트롬보팍 60mg 투여군에서 시험을 모두 완료하고 추가 침습성 시술을 받은 후에 시험대상자 10251003에서 TEAE가 아닌 사망이 보고되었음. 이 시험대상자에서는 비장 출혈이 발생했고, 사망은 아바트롬보팍의 마지막 용량을 투여하고 47일 후에 발생하여 아바트롬보팍과 관련이 없는 것으로 평가하였음

- 특별 관심 이상사례(AESI, adverse event of special interest)

- 아바트롬보팍 투여군에서 3.6%(10/274명), 위약 투여군에서 5.8%(9/156명) 발생하였으며, 아바트롬보팍 투여군에서 혈소판감소증의 재발은 발생하지 않았음
- 아바트롬보팍 60mg 투여군에서 출혈사건 6명(코피, 위장관 출혈, 토혈, 직장 출혈, 치조 출혈, 하지 정맥류 파열), 아바트롬보팍 40mg 투여군에서 혈전색전증(간문맥혈전증) 1명, 출혈사건 3명(위장관 출혈, 치은 출혈, 식도 정맥류 출혈) 발생하였음
- 이 중 약물과 관련된 이상사례는 아바트롬보팍 60mg 투여군에서 직장 출혈, 아바트롬보팍 40mg 투여군에서 혈전색전증(간문맥혈전증)이었음

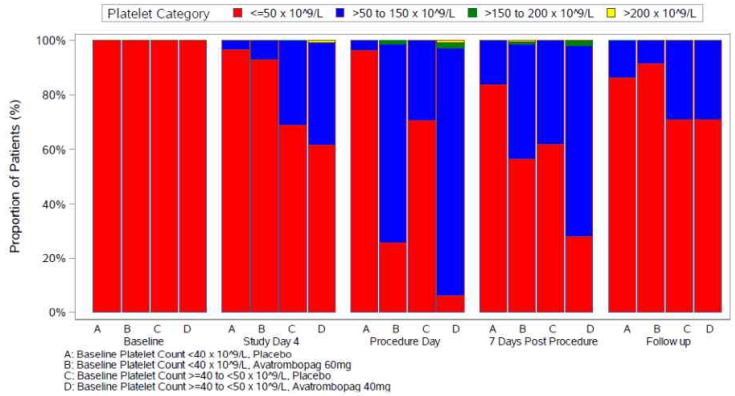
- 임상실험실 평가

- 혈소판 수

· 아바트롬보팍 투여군의 평균 혈소판 수는 치료 4일차(방문 3)에 증가하기 시작하여, 시험10~13일차(방문 4, 시술 당일)에 최고 수치에 달한 후 시술 후 7일까지(방문 5) 감소하기 시작하여 시험 35일경에(방문 6, 추적관찰) 베이스라인 수치로 돌아왔음

· 혈소판 수가 200×10^9/L 이상을 나타낸 아바트롬보팍 40mg 투여군의 시험대상자 2명의 경우, 1명은 4일차(방문 3)에, 다른 1명은 10~13일차(방문 4)에 발생하였음. 혈소판 수가 200×10^9/L 이상인 아바트롬보팍 60mg 투여군의 시험대상자 1명은 17일차(방문 5)에 발생하였음. 시험대상자 모두 그 다음 방문부터 혈소판 수가 감소했고 모두 무증상이었음

그림 2.7.4-4 Group 1: 카테고리 및 방문별 혈소판 수 막대 차트(310 시험 및 311 시험)



40×10^9/L 이상 ~ 50×10^9/L 미만인 **높은 베이스라인 혈소판 수 코호트**에서 1명의 시험대상자가 아바트롬보팍 60 mg을 투여받았고, 따라서 모든 안전성 분석에서 40×10^9/L 미만의 **낮은 베이스라인 혈소판 수 코호트**에 포함되었다.

- 혈액검사, 응고인자, 임상화학검사, 소변검사, 활력징후, 심전도 등 임상 실험실 검사 결과 아바트롬보팍 투여군과 위약 투여군 간 유사한 결과를 나타내었음

- 특수 집단 및 상황에서의 안전성

- (연령) 아바트롬보팍 투여군에서 65~75세 미만인 시험대상자(67.9% [38/56명])와 75세 이상인 시험대상자(66.7% [8/12명]) 간에 TEAE의 발생률이 비슷하였음. 연령 하위군별로 보고된 TEAE 유형의 경향성은 나타나지 않았으며 여러 연령군 간에 유사한 TEAE가 보고되었음
- (성별) TEAE를 보고한 시험대상자는 전체 아바트롬보팍 투여군(63.7%[58/91명])과 위약 투여군(60.3% [35/58명])에서 여성의 비율이 더 높았고, 이에 비해 두 집단에서 남성 시험대상자의 비율은 각각 49.2% [90/183명] 및 52.0% [51/98명]였음. 성별 하위군별로 보고된 TEAE 유형의 경향성은 나타나지 않았으며 두 성별 간에 유사한 TEAE가 보고되었음
- (인종) 아바트롬보팍 투여군과 위약 투여군에서 TEAE 발생률은 백인의 경우 49.7% (79/159명) vs 46.9%(46/98명), 아시아인의 경우 59.1%(55/93명) vs 67.3%, 기타 인종의 경우 61.5%(8/13명) vs 71.4%(5/7명), 흑인의 경우 66.7%(6/9명) vs 100%(2/2명)이었음. 인종 하위군별로 보고된 TEAE 유형의 경향성은 확인되지 않았음
- (지리적 위치) 아바트롬보팍 투여군과 위약 투여군에서 TEAE 발생률은 기타 지역의 경우 41.4%(12/29명) vs 43.8%(7/16명), 유럽의 경우 50.0%(45/90명) vs 48.1%(26/54명), 동아시아의 경우 58.4%(52/89명) vs 68.8%(33/48명), 북미의 경우 59.1%(39/66명) vs 52.6% (20/38명)이었음
- 베이스라인 질환 특성 하위군에 대해 투여군 간에 비슷하였고, 베이스라인 혈소판 수 하위군에 따른 TEAE 경향성은 관찰되지 않았음

② 이전 치료에 불충분한 치료 반응을 보인 성인 만성 ITP 환자의 혈소판감소증 치료 1건(302)

- 특별 관심 이상사례(AESI, adverse event of special interest)
- 혈소판감소증의 재발(혈소판 수가 10×10^9/L 미만이고, 치료를 중단하고 30일 내에 혈소판 수가 10×10^9/L 보다 적은 경우)
- 혈전색전증 사건(Medra SMQ 'Embolic and thrombotic events'에 포함되는 PT)
- 출혈 사건(WHO 2~4 등급, Medra SMQ 'Haemorrhage terms(laboratory terms 제외)'에 포함되는 PT)
- 위 위축
- 신생물 사건
- 골수 병리학(신생물 제외)
- 임상적으로 유의한 간 기능 검사 이상

- 안전성 분석대상군
- 핵심 시험에 총 49명이 무작위배정되었고, 아바트롬보팍 투여군은 32명, 위약 투여군은 17명이었음. 이 중 39명이 자격 기준을 충족하여 연장 시험에 참여하였음(핵심시험 아바트롬보팍 투여군 24명, 핵심시험 위약 투여군 15명)

- 시험 완료 및 중지
- 핵심 시험에 참여한 아바트롬보팍 투여군의 31.3%(10/32명), 위약 투여군의 94.1%(16/17명)가 시험을 중단하였으며, 아바트롬보팍 투여군에서 시험 중단 사유는 AE 발생 3명, 불충분한 치료 효과 7명이었음
- 연장 시험에 참여한 39명 중 9명(23.1%)이 시험을 중단하였으며, 중단 사유는 AE 발생 3명, 시험 대상자에 의한 중단 3명, 불충분한 치료 효과 2명, 추적관찰 실패 1명이었음

표 2.7.4-28 확증적 302 시험의 시험대상자 배치 및 시험의 핵심 단계 중단에 대한 주요 원인 – 전체 분석대상군

	PBO	AVA
시험 집단		
무작위배정, n	17	32
치료받지 않음, n	0	0
치료받음, n(%)	17 (100)	32 (100)
핵심 시험 완료, n(%)	1 (5.9)	22 (68.8)
핵심 시험 중단, n(%)	16 (94.1)	10 (31.3)
중단의 주요 원인 [a], n(%)		
이상사례[b]	0	3 (9.4)
추적관찰 실패	0	0
시험대상자의 선택	0	0
불충분한 치료 효과	15 (88.2)	7 (21.9)
동의 철회	1 (5.9)	0
임신	0	0
의뢰자에 의한 시험 종료	0	0
기타	0	0

백분율은 관련 투여군에서 무작위배정되고 치료받은 시험대상자의 수를 기반으로 한다.
AE = 이상사례(adverse event), AVA = 아바트롬보팍(avatrombopag), CRF = 증례기록서(case report form), n = 개별 집단의 시험대상자 수(number of subjects in individual group), PBO = 위약(placebo).
a: 시험대상자 배치 CRF에 보고된 바와 같다.
b: 시험/시험약의 중단으로 이어지는 해당 AE가 이상사례 CRF에 보고되었다.

표 2.7.4-29 확증적 302 시험의 시험대상자 배치 및 시험 연장 단계 중단의 주요 원인 – 수정된 전체 분석대상군

	AVA(N=39)
시험 집단*	
연장 단계 진입, n	39
치료받지 않음, n	0
치료받음, n(%)	39 (100)
연장 단계 완료, n(%)	29 (74.4)
연장 단계 중단, n(%)	9 (23.1)
중단의 주요 원인 [a], n(%)	
이상사례[b]	3 (7.7)
추적관찰 실패	1 (2.6)
시험대상자의 선택	3 (7.7)
불충분한 치료 효과	2 (5.1)
동의 철회	0
임신	0
의뢰자에 의한 시험 종료	0
기타	0

백분율은 연장 단계에서 치료받은 시험대상자의 수를 기반으로 한다.
AE = 이상사례(adverse event), AVA = 아바트롬보팍(avatrombopag), CRF = 증례기록서(case report form), n = 개별 집단의 시험대상자 수(number of subjects in individual group).
* 시험대상자 16001001은 데이터베이스 마감 시 연장 단계에서 치료를 유지했으며 나중에 시험을 완료했다. 이 시험대상자는 연장 단계의 배치 요약에서 완료 또는 중단 카테고리에서에 포함되지 않았다.
a: 시험대상자 배치 CRF에 보고된 바와 같다.
b: 시험/시험약의 중단으로 이어지는 해당 AE가 이상사례 CRF에 보고되었다.

- 투여기간
- 핵심 시험에서 아바트롬보팍 시험대상자의 대다수(53.1%)는 26주 이상 치료를 받은 반면 위약 시험대상자는 1명(5.9%)이 26주 이상 치료를 받았음
- 평균 노출 기간은 아바트롬보팍군은 22.78주, 위약군은 8.93주로 아바트롬보팍의 평균 노출 기간은 위약보다 약 2.6배 길었음
- 일일 평균 용량은 아바트롬보팍군과 위약군에서 각각 22.34 mg과 33.85 mg이었음
- 위약군의 총 82.4%가 30mg 초과의 시험약을 복용한 반면, 아바트롬보팍군의 경우 34.4%였음

- 아바트롬보팍군의 43.8%는 10mg 초과 20 mg 미만의 일일 평균 용량을 복용하였음
- 아바트롬보팍군에서 핵심 및 연장 시험 동안 평균 노출 기간은 43.9주였으며 가장 긴 치료 노출은 75.7주였으며, 일일 평균 용량 30mg 초과의 아바트롬보팍을 투여받았음

표 2.7.4-30 확증적 302 시험의 핵심 단계에서의 기간별 노출 정도 – 안전성 분석대상군

노출 정도	PBO (N=17)	AVA (N=32)
모든 노출 [a], n(%)	17 (100)	32 (100)
6주 이상	10 (58.8)	30 (93.8)
18주 이상	3 (17.6)	26 (81.3)
26주 이상	1 (5.9)	17 (53.1)
30주 이상	0	2 (6.3)
노출 기간 [b](주)		
N	17	32
평균(SD)	8.93 (7.356)	22.78 (7.435)
중앙값	6.00	26.00
최솟값, 최댓값	2.1, 29.9	3.7, 31.1
시험대상자-일(주) 수[c]	152	729

AVA = 아바트롬보팍(avatrombopag), Max = 최댓값(maximum), Min = 최솟값(minimum), N = 표본 집단의 총 시험대상자 수(total number of subjects in sample group), n = 특정 집단의 시험대상자 수(number of subjects in specified group), PBO = 위약(placebo), SD = 표준편차(standard deviation).
a: 시험대상자는 각 해당 노출 카테고리에서 계산되었다.
b: 노출 기간 = 시험약의 마지막 투여 날짜 – 시험약의 첫 번째 투여 날짜 + 1.
c: 시험대상자-일 수 = 모든 시험대상자의 노출 기간에 대한 합계.

표 2.7.4-31 확증적 302 시험 핵심 시험 및 시험의 연장 단계에서의 기간별 노출 정도 – 안전성 분석대상군

노출 정도	AVA (N=47)
모든 노출 [a], n(%)	47 (100)
6주 이상	47 (100)
18주 이상	43 (91.5)
26주 이상	41 (87.2)
32주 이상	34 (72.3)
52주 이상	14 (29.8)
122주 이상	0
126주 이상	0
노출 기간 [b](일)	
N	47
평균(SD)	43.90 (17.541)
중앙값	44.00
최솟값, 최댓값	7.9, 75.7
시험대상자-일(주) 수[c]	2063

AVA = 아바트롬보팍(avatrombopag), Max = 최댓값(maximum), Min = 최솟값(minimum), N = 표본 집단의 총 시험대상자 수(total number of subjects in sample group), n = 특정 집단의 시험대상자 수(number of subjects in specified group), SD = 표준편차(standard deviation).
a: 시험대상자는 각 해당 노출 카테고리에서 계산되었다.
b: 노출 기간 = 시험약의 마지막 투여 날짜 – 시험약의 첫 번째 투여 날짜 + 1.
c: 시험대상자-일 수 = 모든 시험대상자의 노출 기간에 대한 합계.

- 인구통계학적 특성
- 전체적으로 46명(93.9%)이 백인이었고, 평균 연령은 약 44.6세였으며 45명(91.8%)이 65세 미만이었음. 남성(36.7%)에 비해 여성(63.3%)의 비율이 더 높았으며, 시험대상자의 57.1%는 낮은 베이스라인 혈소판 수 카테고리에서(15×109/L 이하)에 속했고, 시험대상자의 67.3%는 비장절제술을 받지 않았으며, 시험대상자의 55.1%는 베이스라인에서 ITP 병용약물을 사용하지 않았음. 약 30%가 이전 ITP 약물을 5개 이상 투여받았음

- 병용약물
- 핵심 시험 동안 코르티코스테로이드의 사용(메틸프레드니솔론, 프레드니솔론 및 프레드니손)은 아바트롬보팍군에서 9명(28.1%)인 반면 위약군에서는 없었음
- 연장 시험에 등록된 39명 중 14명(35.9%)이 최소 1개의 ITP 병용약물을 복용했으며 그 중 12명(30.8%)은 전신 코르티코스테로이드를 복용하였음

- 이상사례(TEAE, Treatment-Emergent Adverse Events)
- 핵심 시험 동안 TEAE, ADR, 및 CTCAE 3등급 또는 4등급 TEAE의 발생률은 위약군에 비해 아바트롬보팍군에서 더 높았으며, 아바트롬보팍 노출이 위약보다 훨씬 더 길었기 때문으로 추정됨
- TEAE의 발생률은 아바트롬보팍 투여군에서 31명(96.9%), 위약군에서 10명(58.8%)이었음
- 노출 기간으로 조정한 TEAE 발생률은 아바트롬보팍 투여군에서 4.39%, 위약군에서 6.6%였으며, CTCAE 3등급 또는 4등급의 TEAE 발생률은 아바트롬보팍군 0.8%, 위약군 0%였고, SAE의 발생률은 아바트롬보팍군 1.2%, 위약군 0.7%였음
- 사망 사례는 발생하지 않았음
- 시험약을 중단하게 만든 TEAE는 핵심 시험에서 3명, 연장 시험에서 3명 발생하였음

표 2.7.4-32 확증적 302 시험의 핵심 시험에서의 치료 후 발생한 이상사례 개요 – 안전성 분석대상군

이상사례 카테고리	위약 (N=17) n(%)	아바트롬보팍 (N=32) n(%)
TEAE	10 (58.8)	31 (96.9)
치료 관련 TEAE[a]	3 (17.6)	20 (62.5)
CTCAE 3등급 또는 4등급의 TEAE	0	6 (18.8)
중대한 TEAE	1 (5.9)	9 (28.1)
사망	0	0
기타 SAE	1 (5.9)	9 (28.1)
생명을 위협함	1 (5.9)	1 (3.1)
입원 또는 기존 입원 연장이 필요함	1 (5.9)	8 (25.0)
지속적 또는 중요한 장애나 불능을 초래	0	2 (6.3)
선천적 이상 또는 출생 시 결함	0	0
중요한 의학적 사건	0	5 (15.6)
시험약 용량 조절로 이어진 TEAE	0	5 (15.6)
시험약 투여 중단으로 이어진 TEAE	0	3 (9.4)
시험약 용량 증량으로 이어진 TEAE	0	1 (3.1)
시험약 용량 감량으로 이어진 TEAE	0	1 (3.1)
시험약 투여 일시 중단으로 이어진 TEAE	0	0

CTCAE = 이상사례에 관한 공통용어기준(common terminology criteria – adverse events), SAE = 중대한 이상사례(serious adverse event), TEAE = 치료 후 발생한 이상사례(Treatment-emergent adverse event)
a: 시험자가 시험약과 관련이 있을 가능성이 있거나 아마도 관련이 있다고 판단한 TEAE 또는 인과관계가 누락된 TEAE를 포함한다.

표 2.7.4-33 확증적 302 시험의 결합된 핵심 시험 및 연장 단계에서의 치료 후 발생한 이상사례의 개요 – 안전성 분석대상군

이상사례 카테고리	아바트롬보팍 (N=47) n(%)
TEAE	45 (95.7)
치료 관련 TEAE[a]	31 (66.0)
CTCAE 3등급 또는 4등급의 TEAE	14 (29.8)
중대한 TEAE	15 (31.9)
사망	0
기타 SAE	15 (31.9)
생명을 위협함	3 (6.4)
입원 또는 기존 입원 연장이 필요함	12 (25.5)
지속적 또는 중요한 장애나 불능을 초래	2 (4.3)
선천적 이상 또는 출생 시 결함	0
중요한 의학적 사건	7 (14.9)
시험약 용량 조절로 이어진 TEAE	11 (23.4)
시험약 투여 중단으로 이어진 TEAE	6 (12.8)
시험약 용량 증량으로 이어진 TEAE	3 (6.4)
시험약 용량 감량으로 이어진 TEAE	2 (4.3)
시험약 투여 일시 중단으로 이어진 TEAE	0

CTCAE = 이상사례에 관한 공통용어기준(common terminology criteria – adverse events), SAE = 중대한 이상사례(serious adverse event), TEAE = 치료 후 발생한 이상사례(Treatment-emergent adverse event)
a: 시험자가 시험약과 관련이 있을 가능성이 있거나 아마도 관련이 있다고 판단한 TEAE 또는 인과관계가 누락된 TEAE를 포함한다.

- 핵심 시험 동안 아바트롬보팍군에서 가장 흔하게 보고된 TEAE(10% 이상)는 두통(아바트롬보팍군 37.5%, 위약군 11.8%), 타박상(아바트롬보팍군 31.3%, 위약군 23.5%), 상기도 감염(아바트롬보팍군 18.8%, 위약군 5.9%), 관절통(아바트롬보팍군 12.5%, 위약군 0%), 코피(아바트롬보팍군 12.5%, 위약군 17.6%), 피로(아바트롬보팍군 12.5%, 위약군 5.9%), 치은 출혈(아바트롬보팍군 12.5%, 위약군 0%), 점상 출혈(아바트롬보팍군 12.5%, 위약군 5.9%)이었음
- 핵심 및 연장 시험 동안 아바트롬보팍군에서 가장 흔하게 보고된 TEAE(10% 이상)는 타박상(40.4%), 두통(29.8%), 상기도 감염(23.4%), 혈소판감소증(19.1%), 코피(17.0%), 치은 출혈(17.0%), 피로(14.9%), 점상 출혈(14.9%), 인두염(12.8%), 관절통(10.6%), 고혈압(10.6%), 비인두염(10.6%)이었음

표 2.7.4-35 확증적 302 시험 결합된 핵심 시험 및 연장 단계에서의 치료 후 발생한 이상사례(높은 빈도순)(10% 이상) – 안전성 분석대상군

대표용어	아바트롬보팍 (N=47) n(%)
TEAE가 있는 시험대상자	45 (95.7)
타박상	19 (40.4)
두통	14 (29.8)
상기도 감염	11 (23.4)
저혈소판증	9 (19.1)
코피	8 (17.0)
치은 출혈	8 (17.0)
피로	7 (14.9)
점상 출혈	7 (14.9)
인두염	6 (12.8)
관절통	5 (10.6)
고혈압	5 (10.6)
코인두염	5 (10.6)

TEAE = 치료 후 발생한 이상사례(Treatment-emergent adverse event)
동일한 대표용어에 2개 이상의 이상사례가 있는 시험대상자는 해당 대표용어에 대해 한 번만 계수되었다.

- CTCAE 3 또는 4등급의 TEAE는 아바트롬보팍 투여군에서 6명, 위약 투여군에서 0명이었음
- 중대한 이상반응은 아바트롬보팍 투여군에서 핵심 시험 동안 9명, 핵심 및 연장 시험 동안 15명이었음

표 2.7.4-37 확증적 302 시험 핵심 시험에서의 기관계대분류(SOC) 및 대표용어(PT)별 치료 후 발생한 중대한 이상사례 – 안전성 분석대상군

MedDRA 기관계대분류 대표용어	위약 (N=17) n (%)	아바트롬보팍 (N=32) n (%)
TEAE가 있는 시험대상자	1 (5.9)	9 (28.1)
혈액 및 림프계 장애	1 (5.9)	1 (3.1)
특발성 혈소판감소성 자반증	1 (5.9)	0
저혈소판증	0	1 (3.1)
각종 위장관 장애	0	3 (9.4)
식중독	0	1 (3.1)
구강 출혈	0	1 (3.1)
구역	0	1 (3.1)
구토	0	2 (6.3)
전신 장애 및 투여 부위 병태	0	1 (3.1)
다발성 장막염	0	1 (3.1)
감염 및 기생충 감염	0	1 (3.1)
요로 감염	0	1 (3.1)
임상 검사	0	1 (3.1)
혈소판 수 감소	0	1 (3.1)
각종 신경계 장애	0	3 (9.4)
뇌혈관 사고	0	1 (3.1)
두통	0	2 (6.3)
생식계 및 유방 장애	0	1 (3.1)
자궁 출혈	0	1 (3.1)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	0	1 (3.1)
코피	0	1 (3.1)
피부 및 피하 조직 장애	0	1 (3.1)
점상 출혈	0	1 (3.1)
각종 혈관 장애	0	1 (3.1)
DVT	0	1 (3.1)

MedDRA = 국제의약용어(Medical Dictionary for Regulatory Activities), TEAE = 치료 후 발생한 이상사례(Treatment emergent Adverse Event)

표 2.7.4-38 확증적 302 시험 결합된 핵심 시험 및 연장 단계의 기관계대분류(SOC) 및 대표용어(PT)별 치료 후 발생한 중대한 이상사례 – 안전성 분석대상군

MedDRA 기관계대분류 대표용어	아바트롬보팍 (N=47) n (%)
TEAE가 있는 시험대상자	15 (31.9)
혈액 및 림프계 장애	3 (6.4)
저혈소판증	3 (6.4)
각종 위장관 장애	5 (10.6)
미란성 십이지장염	1 (2.1)
식중독	1 (2.1)
출혈성 위염	1 (2.1)
치은 출혈	1 (2.1)
구강 출혈	1 (2.1)
구역	1 (2.1)
구토	2 (4.3)
전신 장애 및 투여 부위 병태	1 (2.1)
다발성 장막염	1 (2.1)
감염 및 기생충 감염	1 (2.1)
요로 감염	1 (2.1)
임상 검사	3 (6.4)
ALT 증가	1 (2.1)
AST 증가	1 (2.1)
GGT 증가	1 (2.1)
혈소판수 감소	2 (4.3)
근골격 및 결합 조직 장애	1 (2.1)
추간판 장애	1 (2.1)
양성, 악성 및 불특정 신생물(낭종 및 용종 포함)	1 (2.1)
만성골수단핵구성백혈병(CMML)	1 (2.1)
각종 신경계 장애	4 (8.5)
뇌혈관 사고	1 (2.1)
어지러움증	1 (2.1)
두통	2 (4.3)
생식계 및 유방 장애	1 (2.1)
자궁 출혈	1 (2.1)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	1 (2.1)
코피	1 (2.1)
피부 및 피하 조직 장애	1 (2.1)
점상 출혈	1 (2.1)
각종 혈관 장애	2 (4.3)
DVT	1 (2.1)
경정맥 혈전증	1 (2.1)

MedDRA = 국제의약용어(Medical Dictionary for Regulatory Activities), TEAE = 치료 후 발생한 이상사례(Treatment emergent Adverse Event)

- 약물이상반응(ADRs)

- 핵심 시험 동안 아바트롬보팍 투여군에서 62.5%, 위약 투여군에서 17.6%로 아바트롬보팍군에서 더 높았음. 아바트롬보팍 투여군에서 위장 장애(구역, 구강 감각 이상, 구토 등)가 7명[21.9%]) 발생하였으며, 위약에서는 1명[5.9%] 발생하였음. 아바트롬보팍 투여군 위약 투여군보다 약물과 관련이 있다고 간주한 가장 흔한 AE는 두통(8명[25.0%])과 구역(3명[9.4%])이었으며, 위약 투여군(각각 1명[5.9%] 및 0%)보다 발생률이 눈에 띄게 높았음
- 핵심 및 연장 시험 동안 아바트롬보팍 투여군에서 31명(66.0%)이 발생하였으며, 가장 흔하게 보고된 사례는 두통 9명(19.1%), 구역 3명(6.4%)이었음
- 중대한 약물이상반응은 아바트롬보팍 투여군에서 핵심 및 연장 시험 동안 7명이었으며, 두통 4.3% [2/47명]), 심정맥 혈전증 2.1%[1/47명], 경정맥 혈전증 2.1%[1/47명] 등이었음(기전상 예상되는 부작용임)

- 특별 관심 이상사례(AESI, adverse event of special interest)

- 혈소판감소증 재발 : 총 7명(14.9%) 발생(핵심 시험 1명, 연장 시험 6명)하였으며, 7명 중 4명은 시험 등록 전 베이스라인 혈소판 수가 20×109/L 미만이었음
- 혈전색전증 : 4명(8.5%) 발생하였으며, 뇌혈관 사고, 심정맥 혈전증, 경정맥 혈전증, 무증상 폐색전증이었음

뇌혈관사고 60세의 폐경 후 백인 여성
- 녹내장, 골다공증, 테타니 및 간 협착증의 병력이 있었으며, 4등급의 뇌혈관 사고를 당했을 때 아바트롬보팍 40mg을 투여받았다.
- 사고 당시 혈소판 수는 39×10^9/L였다. 아바트롬보팍 치료는 영구적으로 중단되었고 재활 후 사건은 해결되었다.

경정맥 혈전증 37세 백인 여성

- 맹장 절제술, 제왕절개, 여성 불임술, 경부 원추 절제술의 병력이 있었다.
- 아바트롬보팍 요법을 중단한 지 2일 후에 2등급 경정맥 혈전증을 보고했다. 사고 당시 혈소판 수는 130×10^9/L였다.

심정맥 혈전증 64세 여성
- 시험 진입 시점에 자궁절제술 및 단클론성 감마병증 병력이 진행중이었으며, 시험 중에 만성골수단핵구성백혈병(CMML) 진단을 받았다.
- 20mg의 아바트롬보팍을 투여 받고 있던 중 오른쪽 하지에 2등급 심정맥 혈전증이 발생했다. 이 사건 발생 시 혈소판 수는 271×10^9/L였다.

무증상폐색전증 45세 여성
- 페니실린 알레르기, 간혈관종, 고혈압의 병력이 있었다.
- 10mg의 아바트롬보팍을 투여받고 있다가 2등급의 폐색전증을 보고했다.
- 이는 흉막삼출 및 다발성 장막염을 조사하는 동안 CT 스캔 및 혈관조영술에서 우연히 발견된 소견이었다. 폐색전증은 흉막삼출의 반대편에서 발견되었으며 무증상이었다.
- 사고 당시 혈소판 수는 316×10^9/L였다

- 출혈 : 3명의 시험대상자가 WHO 3등급의 출혈 사건(코피, 치은 출혈 및 위 출혈 등)을 보고하였음. 코피와 치은 출혈이 발생한 시험대상자는 모두 출혈 시점에 혈소판 수가 1×10^9/L였음. 위 출혈이 발생한 시험대상자의 경우 이상사례 발생 당시 혈소판 수가 보고되지 않았지만, 이상사례 발생 1주일 전 혈소판 수는 3.9×10^9/L였음
- 신생물 : 총 2명

만성골수단핵구성백혈병(CMML-1) 64세 백인 여성
- 미결정유의성의 단클론성 감마글로불린혈증이 있었으며, 267일 동안 아바트롬보팍을 투여받은 후 만성골수단핵구성백혈병(CMML-1)이 발병하였다.
- 베이스라인에서 상승된 림프구, 후골수구 및 단핵구는 CMML이 무작위배정 당시 잠복 상태였음을 시사한다.

골수 섬유증 61세 백인 여성
- 시험 진입 시점에 고혈압, 단클론성 감마글로불린혈증 및 만성 갑상선염이 진행 중이었으며, 시험 완료 8일 후에 골수 생검을 받았으며 콜라겐이 없는 레티쿨린 섬유증(MF-1)(골수 섬유증으로 보고됨)의 증가를 보고하였다.
- 약 202일 동안 시험약을 투여받았으며, 아바트롬보팍 투여 전에는 비교할 수 있는 베이스라인 생검이 없었으므로 베이스라인에서 레티쿨린 축적의 존재를 배제할 수 없다.

- 임상적으로 유의한 간 기능 검사 이상 : 2명의 시험대상자가 간 기능이 현저하게 저하되었다고 보고하였음. 1명은 지방간, C형 간염, 비만, 담석, 과거 ALT 및 GGT 상승의 병력이 있었고 간 기능 장애 당시 알코올 사용을 보고하였으며, 아바트롬보팍 치료 중 정상 범위로 회복되었음. 나머지 1명(시험대상자 14011001)은 중등증의 ALT 이상(134 IU/L(정상 범위: 6~34 IU/L))가 있었는데 치료를 받는 동안 감소하였으며 아바트롬보팍 치료를 중단한 지 3일 후에는 정상(38 IU/L)에 가까워졌음

- 임상실험실 평가

- 위약 투여군 및 아바트롬보팍 투여군 모두에서의 다른 화학검사 및 혈액검사 파라미터의 평균값은 시험대상자 인구 집단의 질병 상태와 일치하였음
- 시험대상자에게서 공통적으로 젖산탈수소효소(LDH) 수치 상승이 보고되었으며, 임상 증상과 연관되지 않았으며 임상 관련성이 낮은 것으로 보였음
- 핵심 시험의 아바트롬보팍군에서 베이스라인으로부터 방문 22(26주 차~치료 종료)까지의 평균 공복 가스트린-17 수치에는 유의한 변화가 없었으며, 생체표지자 상승에 기반하여 내시경 검사를 받은 시험대상자는 없었음

- 활력징후, 심전도 검사 등 임상 실험실 검사 결과 아바트롬보팍 투여군에서 베이스라인 대비 임상적으로 중요한 변화는 없었음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

① CLD

- 유익성-위해성 균형에 대한 고찰

- 예정된 시술을 받는 CLD 및 혈소판감소증 환자에서 긍정적인 유익성-위험성 프로파일을 보여 주고, 혈소판 수혈의 필요성과 잠재적인 관련 부작용 및 위험을 줄여줄 수 있는 표준 치료인 혈소판 수혈의 대체 치료 옵션에 대한 중요한 미충족 수요가 있는 상황임
- 아바트롬보팍은 출혈 및 안전성 위험을 완화하고 임상 관리를 개선하기 위한 시술을 받을 예정인 혈소판감소증 및 CLD 환자에서의 혈소판 수혈의 대체 치료 옵션으로 3상 시험은 모든 일차 및 이차 효능 평가변수를 일관되게 충족하였으며, 안전성 자료는 위약과 유사한 프로파일을 나타내었으며 보고된 AE의 빈도, 중증도 및 유형은 CLD 환자에서 예상되는 것과 일치하며 새롭거나 예상치 못한 안전성 실마리정보는 확인되지 않았음
- 모든 결과들을 종합하였을 때, 안전성 및 효능 자료는 시술을 받을 예정인 CLD 환자의 혈소판감소증 치료를 위한 아바트롬보팍의 긍정적인 유익성-위험성 평가를 뒷받침 함

② ITP

- 유익성-위해성 균형에 대한 고찰

- 만성 ITP는 혈소판감소증의 가장 흔한 원인이며 위장관 및 두개내 출혈을 포함하여 중대하고 잠재적으로 치명적일 수 있는 과도한 타박상 및 출혈과 관련이 있음
- 만성 ITP가 있는 시험대상자에 대한 확증적 3상 302 시험은 1차 및 첫 번째 주요 2차 효능 평가변수를 충족했으며 제안된 ITP 적응증을 뒷받침하는 확증적 효능 자료를 제공했음. 아바트롬보팍은 구제 요법 없이 6개월간의 치료 기간 동안 혈소판 반응의 누적 주 수(즉, 혈소판 수 50×109/L 이상)에서 위약에 비해 임상적으로 의미있고 통계적으로 유의한(P<0.0001) 증가와 함께 혈소판 수의 측정된 증가를 나타내었음. 2차 효능 평가변수 자료는 일관성이 있었으며, 8일차에 혈소판 반응을 보이는 아바트롬보팍 치료 시험대상자의 비율이 유의하게 더 높았음(P<0.0001). 중요한 것은 반응자들이 6개월간의 치료 기간 동안 만성 아바트롬보팍 투여로 목표 범위 내에서 혈소판 수 반응을 유지했다는 것임

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 국내에서 별도 가교시험(약동학, 약동약력학, 3상 시험 등)은 수행되지 않았음
- CLD 적응증으로 수행한 다국가 제3상 임상시험자료(310(ADAPT-1), 총 231명 중 한국인 47명 포함)를 바탕으로 가교자료 제출

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	**Linear**	Non-linear	• 아바트롬보팍은 경구 현탁액으로 최대 75mg, 정제 제제로 최대 80mg 까지 단회 투여 후 사람에서 선형적 PK를 보였다. - 경구 현탁액으로 최대 75mg (근거 : study No. 477-CL-001) - 정제 제제로 최대 80mg (근거 : study No. E5501-A001-006)
Pharmacodynamic	**Flat**	Steep	• PD 반응의 기울기는 완만했다. - CLD의 경우 0.0117mL/ng, - ITP 의 경우 0.0257mL/ng
Therapeutic range	**Wide**	Narrow	• ITP 의 용량 범위는 20mg/1주에서 280mg/1주로 치료 용량 범위가 넓다.
Metabolism	**Minimal** Multiple pathways	Extensive Single pathway Genetic polymorphism	• 아바트롬보팍은 마우스, 개, 사람의 간 미소체 효소와 함께 배양했을 때 안정했으며, 이는 최소 대사를 나타낸다. • 혈장에서 검출된 대사체는 없었다.
Bioavailability	Low	**High**	• 생체 이용률의 대상자 간 편차가 높기 때문에 아바트롬보팍이 민족적 요인에 더 민감해질 수 있다.
Protein binding	Low	**High**	• 아바트롬보팍은 주요 혈장 단백질에 ~99%의 높은 단백질 결합력을 가지고 있다.
Drug interaction	**Little**	High	• CYP3A4 및 CYP2C9 모두에 의한 이중 대사로 인해 전체 약물 상호작용 위험이 적다.
Mode of action	Non-systemic	**Systemic**	• 아바트롬보팍은 전신 순환계로 흡수된다.
Inappropriate use	**Little potential**	High	• 오용 가능성이 희박하다.
Multiple co-mediciation	**Little**	High	• 여러 병용 약물의 환경에서 사용할 가능성이 희박하다.

다양한 병용 투여(Multiple co-mediciation) 가능성을 낮음으로 제출하였으나, 적응증 대상자(만성 간질환 환자, ITP 환자) 고려 시 병용 투여 가능성이 높을 것으로 사료됨. BA의 개별 편차를 줄이기 위해 식사와 함께 투여하는 점, 전체 시험대상자 집단과 동아시아인을 비교한 집단약동학 분석자료에서 전체 집단과 동아시아인 간 유의한 차이가 없는 점 등 전체적으로 고려 시 민족적 감수성은 낮을 것으로 예상됨

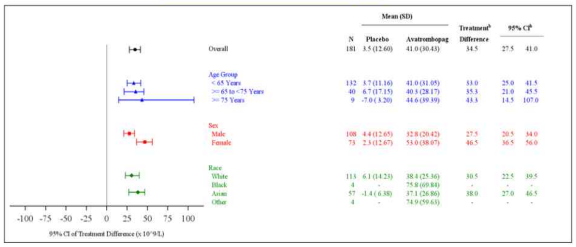
6.6.3. 가교자료평가

① CLD

- 백인과 동아시아인 간 비교

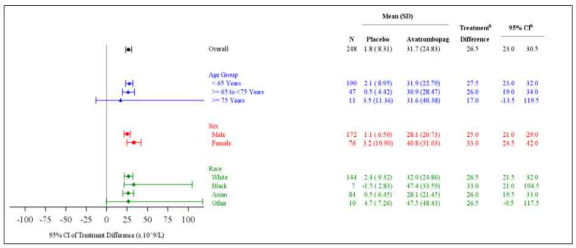
- CLD 적응증에 대한 통합 효능 분석의 일부로, 2건의 확증적 제3상 시험의 일차 및 이차 평가변수를 인종별로 분석하였음. 통합 효능 분석에서 백인과 동아시아인 간의 시술 당일 베이스라인 대비 혈소판 수의 평균 변화량은 40mg 용법과 60mg 용법에서 각각 유사하였음

그림 13 시술 당일 베이스라인 혈소판 수 대비 변화의 포레스트 플롯, 베이스라인 혈소판 수: 40×10^9/L 이상 ~ 50×10^9/L 미만(전체 분석대상군)



CI=confidence interval; SD=standard deviation.
[a] Last-observation-carried-forward is used for subjects with missing platelet count on the Procedure Day.
[b] Difference in change from Baseline of platelet count for avatrombopag versus placebo within each Baseline platelet count cohort is based on Hodges-Lehmmann estimation; 95% CI is the asymptotic (Moses) CI.
Source: ISE, Figure 3.9.3.2.

그림 14 시술 당일 베이스라인 혈소판 수 대비 변화의 포레스트 플롯, 베이스라인 혈소판 수: 40×10^9/L 미만(전체 분석대상군)



CI=confidence interval; SD=standard deviation.
[a] Last-observation-carried-forward is used for subjects with missing platelet count on the Procedure Day.
[b] Difference in change from Baseline of platelet count for avatrombopag versus placebo within each Baseline platelet count cohort is based on Hodges-Lehmmann estimation; 95% CI is the asymptotic (Moses) CI.
Source: ISE, Figure 3.9.3.1.

- 일차 평가변수 평가에서 또는 시술 당일 베이스라인 대비 혈소판 수 평균 변화량 분석에서, 인종은 유의한 영향을 미치지 않았음.

- PD 모델에서 기울기가 낮아도 예정된 시술 기간 동안 혈소판 수 반응에 임상적으로 의미 있는 변화가 초래되지 않았음. 따라서 전체 인구 집단과 비교하여 동아시아인에서 용량을 조절할 근거는 확인되지 않았음

- 한국인 환자가 포함되어 있는 글로벌 핵심 3상 임상시험 310 연구의 전체 집단 자료와 한국인 집단 결과를 비교하였음

<table>
<tr><th></th><th>E5501-G000-310 (다국가 231명)</th><th>E5501-G000-310 (한국인 47명)</th></tr>
<tr><td>시험 대상자 분포</td><td>
아바트롬보팍 투여군(149명)
투여 98.7%(147명/149명)
시험완료 95.2%(140명/147명)
투여중단 4.8%(7명/147명)

위약 투여군(82명)
투여 97.6%(80명/82명)
시험완료 97.5%(78명/80명)
투여중단 2.5%(2명/80명)

흔한 중단 이유
동의 철회(3명[2.0%]), 기타(2명[1.4%])
표 6 시험대상자 분포 및 시험 중단 주요 이유 - 모든 무작위배정 시험대상자(전체 시험)
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">Baseline Platelet Count <40×10⁹/L</th><th colspan="2">Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10⁹/L</th><th colspan="2">Total</th></tr>
<tr><th></th><th>Placebo</th><th>AVA 60 mg</th><th>Placebo</th><th>AVA 40mg</th><th>Placebo</th><th>AVA</th></tr>
<tr><td>Randomized, n</td><td>48</td><td>90</td><td>34</td><td>59</td><td>82</td><td>149</td></tr>
<tr><td>Not treated, n (%)</td><td>0</td><td>1 (1.1)</td><td>2 (5.9)</td><td>1 (1.7)</td><td>2 (2.4)</td><td>2 (1.3)</td></tr>
<tr><td>Treated, n (%)</td><td>48 (100)</td><td>89 (98.9)</td><td>32 (94.1)</td><td>58 (98.3)</td><td>80 (97.6)</td><td>147 (98.7)</td></tr>
<tr><td>Completed the study, n (%)</td><td>46 (95.8)</td><td>85 (95.5)</td><td>32 (100)</td><td>55 (94.8)</td><td>78 (97.5)</td><td>140 (95.2)</td></tr>
<tr><td>Discontinued from the study, n (%)</td><td>2 (4.2)</td><td>4 (4.5)</td><td>0</td><td>3 (5.2)</td><td>2 (2.5)</td><td>7 (4.8)</td></tr>
<tr><td>Primary reason(s) for discontinuation[a], n (%)</td><td>2 (4.2)</td><td>4 (4.5)</td><td>0</td><td>3 (5.2)</td><td>2 (2.5)</td><td>7 (4.8)</td></tr>
<tr><td>Adverse event[b]</td><td>0</td><td>1 (1.1)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (0.7)</td></tr>
<tr><td>Lost to follow-up</td><td>1 (2.1)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (1.3)</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Subject choice</td><td>0</td><td>1 (1.1)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (0.7)</td></tr>
<tr><td>Inadequate therapeutic effect</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Withdrawal of consent</td><td>1 (2.1)</td><td>2 (2.2)</td><td>0</td><td>1 (1.7)</td><td>1 (1.3)</td><td>3 (2.0)</td></tr>
<tr><td>Pregnancy</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Study terminated by sponsor</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Other</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>2 (3.4)</td><td>0</td><td>2 (1.4)</td></tr>
</table>
AVA=avatrombopag; CRF=case report form; n=number of subjects in specified group.
Percentages are based on the number of subjects randomized and treated in the relevant treatment group.
[a] As reported on the Subject Disposition CRF.
[b] Corresponding adverse event(s) leading to withdrawal from the study/study drug were reported on the Adverse Event CRF.
Source: Study E5501 G000-310 Clinical Study Report, Table 14.1.1.2.1.
</td><td>
아바트롬보팍 투여군(30명)
투여 100%(30명/30명)
시험완료 96.7%(29명/30명)
투여중단 3.3%(1명/30명)

위약 투여군(17명)
투여 94.1%(16명/17명)
시험완료 100%(16명/16명)
투여중단 0%(0명/16명)

중단 이유
동의 철회(1명)
표 7 시험대상자 분포 및 시험 중단 주요 이유 - 모든 무작위배정 시험대상자(한국인 하위군)
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">Baseline Platelet Count <40×10⁹/L</th><th colspan="2">Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10⁹/L</th><th colspan="2">Total</th></tr>
<tr><th></th><th>Placebo</th><th>AVA 60 mg</th><th>Placebo</th><th>AVA 40 mg</th><th>Placebo</th><th>AVA</th></tr>
<tr><td>Randomized, n</td><td>7</td><td>17</td><td>10</td><td>13</td><td>17</td><td>30</td></tr>
<tr><td>Not treated</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td><td>0</td><td>1</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Treated, n (%)</td><td>7 (100)</td><td>17 (100)</td><td>9 (100)</td><td>13 (100)</td><td>16 (100)</td><td>30 (100)</td></tr>
<tr><td>Completed the study, n (%)</td><td>7 (100)</td><td>16 (94.1)</td><td>9 (100)</td><td>13 (100)</td><td>16 (100)</td><td>29 (96.7)</td></tr>
<tr><td>Discontinued from the study, n (%)</td><td>0</td><td>1 (5.9)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (3.3)</td></tr>
<tr><td>Primary reason(s) for discontinuation[a], n (%)</td><td>0</td><td>1 (5.9)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (3.3)</td></tr>
<tr><td>Adverse event[b]</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Lost to follow-up</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Subject choice</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Inadequate therapeutic effect</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Withdrawal of consent</td><td>0</td><td>1 (5.9)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (3.3)</td></tr>
<tr><td>Pregnancy</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Study terminated by sponsor</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Other</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr>
</table>
AVA=avatrombopag; CRF=case report form; n=number of subjects in specified group.
Note: This report only contains data from subjects enrolled in Korea.
Percentages are based on the number of subjects randomized and treated in the relevant treatment group.
[a] As reported on the Subject Disposition CRF.
[b] Corresponding adverse event(s) leading to withdrawal from the study drug were reported on the Adverse Event CRF.
Source: Korean Subset Table 14.1.1.2.1.
</td></tr>
<tr><td>중대한 시험 계획서 위반</td><td>총 24.2%(56명/231명)가 중대한 시험계획서 위반 대부분은 모든 투여군에서 시험 절차에 속했음</td><td>총 12.8%(6명/47명)가 중대한 시험계획서 위반 대부분은 모든 투여군에서 시험 절차에 속했음</td></tr>
</table>

	E5501-G000-310 (다국가 231명)	E5501-G000-310 (한국인 47명)
	표 8 중대한 시험계획서 위반의 요약 - 전체 분석대상군(전체 시험)	표 9 중대한 시험계획서 위반의 요약 - 전체 분석대상군(한국인 하위군)

	Baseline Platelet Count <40×10⁹/L		Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10⁹/L		Total		Combined Total (N=231) n (%)
	Placebo (N=48) n (%)	AVA 60 mg (N=90) n (%)	Placebo (N=34) n (%)	AVA 40 mg (N=59) n (%)	Placebo (N=82) n (%)	AVA (N=149) n (%)	
Subjects with any major protocol deviations	19 (39.6)	20 (22.2)	9 (26.5)	8 (13.6)	28 (34.1)	28 (18.8)	56 (24.2)
Concomitant Medication	1 (2.1)	0	0	2 (3.4)	1 (1.2)	2 (1.3)	3 (1.3)
Criteria Eligibility and Entry	5 (10.4)	2 (2.2)	1 (2.9)	1 (1.7)	6 (7.3)	3 (2.0)	9 (3.9)
IP Compliance	1 (2.1)	2 (2.2)	0	0	1 (1.2)	2 (1.3)	3 (1.3)
Randomization	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Serious Adverse Event	5 (10.4)	3 (3.3)	1 (2.9)	1 (1.7)	6 (7.3)	4 (2.7)	10 (4.3)
Study Procedures	10 (20.8)	12 (13.3)	8 (23.5)	4 (6.8)	18 (22.0)	16 (10.7)	34 (14.7)

AVA=avatrombopag; IP=investigational product; N=total number of subjects in sample group; n=number of subjects in specified group.
Percentages are based on the number of randomized subjects in the relevant treatment group. Some subjects may have multiple major deviation reasons.
Source: Study E5501 G000-310 Clinical Study Report, Table 14.1.2.

	Baseline Platelet Count <40×10⁹/L		Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10⁹/L		Total		Combined Total (N=47) n (%)
	Placebo (N=7) n (%)	AVA 60 mg (N=17) n (%)	Placebo (N=10) n (%)	AVA 40 mg (N=13) n (%)	Placebo (N=17) n (%)	AVA (N=30) n (%)	
Subjects with any major protocol deviations	0	2 (11.8)	1 (10.0)	3 (23.1)	1 (5.9)	5 (16.7)	6 (12.8)
Concomitant Medication Criteria	0	0	0	1 (7.7)	0	1 (3.3)	1 (2.1)
Eligibility and Entry	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (3.3)	1 (2.1)
Study Procedures	0	1 (5.9)	1 (10.0)	2 (15.4)	1 (5.9)	3 (10.0)	4 (8.5)

AVA=avatrombopag; N=total number of subjects in sample group; n=number of subjects in specified group.
Note: This report only contains data from subjects enrolled in Korea.
Percentages are based on the number of randomized subjects in the relevant treatment group. Some subjects may have multiple major deviation reasons.
Source: Korean Subset Table 14.1.2.

분석 대상군

FAS: 무작위 배정된 231명(100%)
(아바트롬보팍군 149명[100%], 위약군 82명[100%])

표 10 분석대상군 - 무작위배정된 모든 시험대상자(전체 시험)

Analysis Set	Baseline Platelet Count <40×10⁹/L		Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10⁹/L		Total		Combined Total (N=231) n (%)
	Placebo (N=48) n (%)	AVA 60 mg (N=90) n (%)	Placebo (N=34) n (%)	AVA 40 mg (N=59) n (%)	Placebo (N=82) n (%)	AVA (N=149) n (%)	
Safety Analysis Set[a]	48 (100)	89 (98.9)	32 (94.1)	58 (98.3)	80 (97.6)	147 (98.7)	227 (98.3)
Full Analysis Set[b]	48 (100)	90 (100)	34 (100)	59 (100)	82 (100)	149 (100)	231 (100)
Per Protocol Analysis Set[c]	36 (75.0)	77 (85.6)	26 (76.5)	55 (93.2)	62 (75.6)	132 (88.6)	194 (84.0)

AVA=avatrombopag; N=total number of subjects in sample group; n=number of subjects in specified group.
Percentages are based on the number of randomized subjects in the relevant treatment group.
[a] All subjects who received at least 1 dose of study drug and have at least 1 postdose safety assessment.
[b] All subjects who were randomized into the study.
[c] All randomized subjects who received protocol-assigned study drug and do not meet any per protocol exclusion criteria.
Source: Study E5501-G000-310 Clinical Study Report, Table 14.1.3.1.

PPAS: 194명(37명 제외,
아바트롬보팍군 17명[11.4%] 및 위약군 20명[24.4%])

대부분은 예정된 선택적 시술이 없거나(14명[6.1%]), 베이스라인에서 시술 당일까지 혈소판 수가 유의하게 증가하지 않았지만 혈소판 수혈을 받지 않았거나(9명[3.9%]), 혈소판 수가 유의하게 증가했지만 혈소판 수혈을 받았기 때문(8명[3.5%])

표 11 계획서 순응 분석대상군의 제외 이유 요약 - 무작위배정된 모든 시험대상자(전체 시험)

	Baseline Platelet Count <40×10⁹/L		Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10⁹/L		Total		Combined Total (N=231) n (%)
	Placebo (N=48) n (%)	AVA 60 mg (N=90) n (%)	Placebo (N=34) n (%)	AVA 40 mg (N=59) n (%)	Placebo (N=82) n (%)	AVA (N=149) n (%)	
Subjects excluded from Per ProtocolAnalysis Set	12 (25.0)	13 (14.4)	8 (23.5)	4 (6.8)	20 (24.4)	17 (11.4)	37 (16.0)
Reason for exclusion from Per Protocol Analysis Set							
Baseline platelet count of >50×10⁹/L	0	0	1 (2.9)	1 (1.7)	1 (1.2)	1 (0.7)	2 (0.9)
No elective procedures	7 (14.6)	4 (4.4)	1 (2.9)	2 (3.4)	8 (9.8)	6 (4.0)	14 (6.1)
Received <80% of the total dose	0	2 (2.2)	0	0	0	2 (1.3)	2 (0.9)
Received >40% of total dose without food	1 (2.1)	0	1 (2.9)	0	2 (2.4)	0	2 (0.9)
Received platelet transfusion despite having a significantincrease in platelet count	0	7 (7.8)	0	1 (1.7)	0	8 (5.4)	8 (3.5)
Subject refused platelet transfusion	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)
Subjects who were enrolled in the study despite not being planned for transfusion even in the event of no significant increase of platelet count	3 (6.3)	0	6 (17.6)	0	9 (11.0)	0	9 (3.9)

AVA=avatrombopag; N=total number of subjects in sample group; n=number of subjects in specified group.
Percentages are based on the number of randomized subjects in the relevant treatment group. Some subjects may have multiple reasons.
Source: Study E5501-G000-310, Table 14.1.3.2.

FAS: 무작위 배정된 47명(100%)
(아바트롬보팍군 30명[100%], 위약군 17명[100%])

표 12 분석대상군 - 무작위배정된 모든 시험대상자(한국인 하위군)

Analysis Set	Baseline Platelet Count <40×10⁹/L		Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10⁹/L		Total		Combined Total (N=47) n (%)
	Placebo (N=7) n (%)	AVA 60 mg (N=17) n (%)	Placebo (N=10) n (%)	AVA 40 mg (N=13) n (%)	Placebo (N=17) n (%)	AVA (N=30) n (%)	
Safety Analysis Set[a]	7 (100)	17 (100)	9 (90.0)	13 (100)	16 (94.1)	30 (100)	46 (97.9)
Full Analysis Set[b]	7 (100)	17 (100)	10 (100)	13 (100)	17 (100)	30 (100)	47 (100)
Per Protocol Analysis Set[c]	7 (100)	16 (94.1)	9 (90.0)	11 (84.6)	16 (94.1)	27 (90.0)	43 (91.5)

AVA=avatrombopag; N=total number of subjects in sample group; n=number of subjects in specified group.
Note: This report only contains data from subjects enrolled in Korea.
Percentages are based on the number of randomized subjects in the relevant treatment group.
[a] All subjects who received at least 1 dose of study drug and have at least 1 postdose safety assessment.
[b] All subjects who were randomized into the study.
[c] All randomized subjects who received protocol-assigned study drug and do not meet any per protocol exclusion criteria.
Source: Korean Subset Table 14.1.3.1.

PPAS: 43명(4명 제외,
아바트롬보팍군 3명[10.0%] 및 위약군 1명[5.9%])

선택적 시술을 받지 않았거나(2명[4.3%]) 혈소판 수가 유의하게 증가했음에도 혈소판 수혈을 받았기(2명[4.3%]) 때문

표 13 계획서 순응 분석대상군의 제외 이유 요약 - 무작위배정된 모든 시험대상자(한국인 하위군)

	Baseline Platelet Count <40×10⁹/L		Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10⁹/L		Total		Combined Total (N=47) n (%)
	Placebo (N=7) n (%)	AVA 60 mg (N=17) n (%)	Placebo (N=10) n (%)	AVA 40 mg (N=13) n (%)	Placebo (N=17) n (%)	AVA (N=30) n (%)	
Subjects excluded from Per Protocol Analysis Set	0	1 (5.9)	1 (10.0)	2 (15.4)	1 (5.9)	3 (10.0)	4 (8.5)
Reason for exclusion from Per Protocol Analysis Set							
No elective procedures	0	0	1 (10.0)	1 (7.7)	1 (5.9)	1 (3.3)	2 (4.3)
Received platelet transfusion despite having a significant increase in platelet count	0	1 (5.9)	0	1 (7.7)	0	2 (6.7)	2 (4.3)

AVA=avatrombopag; N=total number of subjects in sample group; n=number of subjects in specified group.
Note: This report only contains data from subjects enrolled in Korea.
Percentages are based on the number of randomized subjects in the relevant treatment group. Some subjects may have multiple reasons.
Source: Korean Subset Table 14.1.3.2.

인구 통계 및 베이스라인 특징

평균(SD) 연령은 56.3세(10.06세)
여성(73명[31.6%]), 남성(158명[68.4%])
백인(128명[56.9%]), 한국인(43명[19.1%]), 중국인(24명[10.7%]), 기타 아시아인(22명[9.8%])

평균(SD) 연령은 59.4세(7.73세)
여성(13명[27.7%]), 남성(34명[72.3%])
한국인(43명[91.5%]), 기타 아시아인(4명[8.5%])

<table>
<tr><th></th><th>E5501-G000-310 (다국가 231명)</th><th>E5501-G000-310 (한국인 47명)</th></tr>
<tr><td></td><td>
평균 베이스라인 혈소판 수
60mg 투여 코호트
아바트롬보팍군 30.7×10^9/L, 위약군 31.1×10^9/L
40mg 투여 코호트
아바트롬보팍군 44.3×10^9/L, 위약군 44.9×10^9/L
표 14 인구통계 및 베이스라인 특징 - 전체 분석대상자군(전체 시험)
<table>
<tr><th rowspan="2">Category</th><th colspan="2">Baseline Platelet Count <40×10^9/L</th><th colspan="2">Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10^9/L</th><th colspan="2">Total</th><th rowspan="2">Combined Total (N=231)</th></tr>
<tr><th>Placebo (N=48)</th><th>AVA 60 mg (N=90)</th><th>Placebo (N=34)</th><th>AVA 40 mg (N=59)</th><th>Placebo (N=82)</th><th>AVA (N=149)</th></tr>
<tr><td>Baseline platelet count (×10^9/L)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>n</td><td>48</td><td>89</td><td>34</td><td>58</td><td>82</td><td>147</td><td>229</td></tr>
<tr><td>Mean (SD)</td><td>30.7 (7.12)</td><td>31.1 (7.30)</td><td>44.9 (3.11)</td><td>44.3 (2.76)</td><td>36.6 (9.10)</td><td>36.3 (8.76)</td><td>36.4 (8.87)</td></tr>
<tr><td>Median</td><td>32.3</td><td>33.0</td><td>44.3</td><td>44.0</td><td>37.5</td><td>38.0</td><td>38.0</td></tr>
<tr><td>Min, Max</td><td>11.5,</td><td>10, 40</td><td>40.5, 50.5</td><td>40, 49.5</td><td>11.5, 50.5</td><td>10, 49.5</td><td>10, 50.5</td></tr>
<tr><td></td><td>44.5</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
</table>
시술 출혈 위험
출혈 위험이 낮은 시술(137명(64.6%))
출혈 위험이 중간인 시술(32명(15.1%))
출혈 위험이 높은 시술(43명(20.3%))
</td><td>
평균 베이스라인 혈소판 수
60mg 투여 코호트
아바트롬보팍군 32.7×10^9/L, 위약군 33.0×10^9
40mg 투여 코호트
아바트롬보팍군 44.6×10^9/L, 위약군 45.2×10^9/L
표 16 인구통계 및 베이스라인 특징 - 전체 분석대상자군(한국인 하위군)
<table>
<tr><th rowspan="2">Category</th><th colspan="2">Baseline Platelet Count <40×10^9/L</th><th colspan="2">Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10^9/L</th><th colspan="2">Total</th><th rowspan="2">Combined Total (N=47)</th></tr>
<tr><th>Placebo (N=7)</th><th>AVA 60 mg (N=17)</th><th>Placebo (N=10)</th><th>AVA 40 mg (N=13)</th><th>Placebo (N=17)</th><th>AVA (N=30)</th></tr>
<tr><td>Baseline platelet count (×10^9/L)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>N</td><td>7</td><td>17</td><td>10</td><td>13</td><td>17</td><td>30</td><td>47</td></tr>
<tr><td>Mean (SD)</td><td>33.0 (4.43)</td><td>32.7 (6.20)</td><td>45.2 (3.03)</td><td>44.6 (2.39)</td><td>40.2 (7.13)</td><td>37.9 (7.70)</td><td>38.7 (7.51)</td></tr>
<tr><td>Median</td><td>32.5</td><td>34.0</td><td>46.0</td><td>45.0</td><td>41.0</td><td>39.5</td><td>39.5</td></tr>
<tr><td>Min, Max</td><td>27.5, 38</td><td>21.5, 39.5</td><td>40.5, 49</td><td>40.5, 48</td><td>27.5, 49</td><td>21.5, 48</td><td>21.5, 49</td></tr>
</table>
시술 출혈 위험
출혈 위험이 낮은 시술(21명(47.7%))
출혈 위험이 중간인 시술(13명(29.5%))
출혈 위험이 높은 시술(10명(22.7%))
</td></tr>
<tr><td>병용 약물</td><td>
병용약물 복용
아바트롬보팍군의 98.0%(144명/147명)
위약군의 100%(80명/80명)

대부분 소화성 궤양 및 위식도 역류 질환 치료제, 베타 차단제, 칼륨 보존성 이뇨제
</td><td>
병용약물 복용
아바트롬보팍군(29명[96.7%])
위약군(16명[100%])

대부분 소화성 궤양 및 위식도 역류 질환 치료제, 직접 작용 항바이러스제, 정맥 수액제, 베타 차단제
</td></tr>
<tr><td>일차 유효성 평가</td><td>
표 20 혈소판 수혈 또는 출혈에 대해 구조 시술을 필요로 하지 않은 시험대상자 비율 요약 - 전체 분석대상군(전체 시험)
<table>
<tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">Baseline Platelet Count <40×10^9/L</th><th colspan="2">Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10^9/L</th></tr>
<tr><th>Placebo (N=48)</th><th>AVA 60 mg (N=90)</th><th>Placebo (N=34)</th><th>AVA 40 mg (N=59)</th></tr>
<tr><td>Responder[a], n (%)</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Yes</td><td>11 (22.9)</td><td>59 (65.6)</td><td>13 (38.2)</td><td>52 (88.1)</td></tr>
<tr><td>No</td><td>32 (66.7)</td><td>26 (28.9)</td><td>19 (55.9)</td><td>4 (6.8)</td></tr>
<tr><td>Missing[b]</td><td>5 (10.4)</td><td>5 (5.6)</td><td>2 (5.9)</td><td>3 (5.1)</td></tr>
<tr><td>95% CI for proportion of responders[c]</td><td>(11.0, 34.8)</td><td>(55.7, 75.4)</td><td>(21.9, 54.6)</td><td>(79.9, 96.4)</td></tr>
<tr><td>Difference of proportion vs. placebo(95% CI[d])</td><td></td><td>42.6 (27.2, 58.1)</td><td></td><td>49.9 (31.6, 68.2)</td></tr>
<tr><td>P-value by CMH test[e]</td><td></td><td><0.0001</td><td></td><td><0.0001</td></tr>
<tr><td>P-value by Fisher's exact test[f]</td><td></td><td><0.0001</td><td></td><td><0.0001</td></tr>
</table>
AVA=avatrombopag; CI=confidence interval; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; N=total number of subjects in sample group; n=number of subjects in specified group.
[a] Responders are defined as the subjects not requiring a platelet transfusion or any rescue procedure for bleeding after randomization and up to 7 days following a scheduled procedure.
[b] Subjects with missing information due to early withdrawal or other reasons were conservatively considered as having received a transfusion in the analysis, ie, a Nonresponder.
[c] Two-sided 95% CI based on normal approximation.
[d] Difference of proportion vs. placebo=proportion of Responders for AVA–proportion of Responders for placebo; 95% CI is calculated based on normal approximation.
[e] P-value is based on CMH test stratified by the risk of bleeding associated with the scheduled procedure within each Baseline platelet count cohort.
[f] P-value is based on Fisher's exact test within each Baseline platelet count cohort. Source: Table 14.2.1.1.
Source: Study E5501 G000-310 Clinical Study Report, Table 14.2.1.1.
</td><td>
표 23 혈소판 수혈 또는 출혈에 대해 구조 시술을 필요로 하지 않은 시험대상자 비율 요약 - 전체 분석대상군(한국인 하위군)
<table>
<tr><th rowspan="2">Category</th><th colspan="2">Baseline Platelet Count <40×10^9/L</th><th colspan="2">Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10^9/L</th></tr>
<tr><th>Placebo (N=7)</th><th>AVA 60 mg (N=17)</th><th>Placebo (N=10)</th><th>AVA 40 mg (N=13)</th></tr>
<tr><td>Responder[a], n (%)</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Yes</td><td>1 (14.3)</td><td>10 (58.8)</td><td>1 (10.0)</td><td>9 (69.2)</td></tr>
<tr><td>No</td><td>6 (85.7)</td><td>6 (35.3)</td><td>8 (80.0)</td><td>3 (23.1)</td></tr>
<tr><td>Missing[b]</td><td>0</td><td>1 (5.9)</td><td>1 (10.0)</td><td>1 (7.7)</td></tr>
<tr><td>95% CI for proportion of responders[c]</td><td>(0.0, 40.2)</td><td>(35.4, 82.2)</td><td>(0.0, 28.6)</td><td>(44.1, 94.3)</td></tr>
<tr><td>Difference of proportion vs. placebo (95% CI[d])</td><td></td><td>44.5 (9.6, 79.5)</td><td></td><td>59.2 (28.0, 90.5)</td></tr>
<tr><td>P-value by CMH test[e]</td><td></td><td>0.0589</td><td></td><td>0.0050</td></tr>
<tr><td>P-value by Fisher's exact test[f]</td><td></td><td>0.0778</td><td></td><td>0.0097</td></tr>
</table>
AVA=avatrombopag; CI=confidence interval; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; N=total number of subjects in sample group; n=number of subjects in specified group.
Note: This report only contains data from subjects enrolled in Korea.
[a] Responders are defined as the subjects not requiring a platelet transfusion or any rescue procedure for bleeding after randomization and up to 7 days following an elective procedure.
[b] Subjects with missing information due to early withdrawal or other reasons are considered as having received a transfusion in the analysis.
[c] Two-sided 95% CI based on normal approximation.
[d] Difference of proportion vs. placebo=proportion of Responders for avatrombopag – proportion of Responders for placebo; 95% CI is calculated based on normal approximation.
[e] P-value is based on CMH test stratified by the risk of bleeding associated with the elective procedure within each Baseline platelet count cohort.
[f] P-value is based on Fisher's exact test within each Baseline platelet count cohort.
Source: Korean Subset Table 14.2.1.1.
</td></tr>
<tr><td>일차 유효성 평가 (하위군)</td><td>
출혈 위험, 연령, 성별, 인종, 지역, MELD 점수 범주, Child-Turcotte-Pugh 등급, 질환 병인
위약보다 아바트롬보팍에 유리하게 반응자 비율이 우월하였음
하위군은 분석에서 유의한 공변량이 아니었음을 시사
</td><td>
출혈 위험, 연령, 성별, MELD 점수 범주, Child-Turcotte-Pugh 등급, 질환 병인
위약보다 아바트롬보팍에 유리하게 반응자 비율이 우월하였음
하위군은 분석에서 유의한 공변량이 아니었음을 시사
</td></tr>
</table>

	E5501-G000-310 (다국가 231명)	E5501-G000-310 (한국인 47명)
이차 효능 평가	**표 26 시술 당일 혈소판 수 50×10^9/L 이상을 달성한 시험대상자 비율 요약 - 전체 분석대상군(전체 시험)** Baseline Platelet Count <40×10⁹/L: Placebo (N=48); AVA 60 mg (N=90) Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10⁹/L: Placebo (N=34); AVA 40 mg (N=59) Responder[a], n (%): Yes 2 (4.2); 62 (68.9); 7 (20.6); 52 (88.1) / No 40 (83.3); 18 (20.0); 24 (70.6); 4 (6.8) / Missing[b] 6 (12.5); 10 (11.1); 3 (8.8); 3 (5.1) 95% CI for proportion of responders[c] (0.0, 9.8); (59.3, 78.5); (7.0, 34.2); (79.9, 96.4) Difference of proportion vs. placebo (95% CI[d]) 64.7 (53.6, 75.8); 67.5 (51.6, 83.4) P-value by CMH test[e] <0.0001; <0.0001 AVA=avatrombopag; CI=confidence interval; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; N=total number of subjects in sample group; n=number of subjects in specified group. [a] Responders are defined as the subjects who achieved platelet count ≥50×10^9/L on the Procedure Day. [b] Subjects with missing platelet count on the Procedure Day are conservatively considered as not achieving platelet count ≥50×10^9/L in the analysis, ie, Nonresponders. [c] Two-sided 95% CI based on normal approximation. [d] Difference of proportion vs. placebo=proportion of Responders for AVA–proportion of Responders for placebo; 95% CI is calculated based on normal approximation. [e] P-value is based on CMH test stratified by the risk of bleeding associated with the scheduled procedure within each Baseline platelet count cohort. Source: Study E5501 G000-310 Clinical Study Report, Table 14.2.2.1. **표 27 베이스라인부터 시술 당일까지 혈소판 수의 변화량 요약 - 전체 분석대상군(전체 시험)** Baseline Platelet Count <40×10⁹/L: Placebo (N=48); AVA 60 mg (N=90) Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10⁹/L: Placebo (N=34); AVA 40 mg (N=59) Baseline platelet count: n 48; 89; 34; 58 / Mean (SD) 30.7 (7.12); 31.1 (7.30); 44.9 (3.11); 44.3 (2.76) / Median 32.3; 33.0; 44.3; 44.0 / Min, Max 12, 45; 10, 40; 41, 51; 40, 50 Platelet count on Procedure Day[a]: n 48; 88; 32; 58 / Mean (SD) 31.5 (10.23); 63.2 (27.53); 45.7 (10.15); 81.4 (27.50) / Median 33.0; 60.0; 45.0; 77.5 / Min, Max 9, 55; 11, 175; 31, 82; 39, 180 Change from Baseline of platelet count on Procedure Day[a]: n 48; 88; 32; 58 / Mean (SD) 0.8 (6.36); 32.0 (25.53); 1.0 (9.30); 37.1 (27.41) / Median 0.5; 28.3; 0.0; 33.0 / Min, Max -13, 17; -8, 139; -17, 33; -8, 131 Difference in change from Baseline of plateletcount (95% CI[b]) 27.5 (22.5, 32.5); 33.0 (25.5, 41.5) P-value by Wilcoxon rank sum test[c] <0.0001; <0.0001 AVA=avatrombopag; CI=confidence interval; Max=maximum; Min=minimum; N=total number of subjects in sample group; n=number of subjects in specified group; SD=standard deviation. [a] Last-observation-carried-forward is used for subjects with missing platelet count on the Procedure Day. Platelet count was measured pre-procedure and before any platelet transfusion. [b] Difference in change from Baseline of platelet count for AVA vs. placebo within each Baseline platelet count cohort is based on Hodges-Lehmann estimation; 95% CI is the asymptotic (Moses) CI. [c] P-value is based on Wilcoxon rank sum test for each AVA treatment group vs. placebo within each Baseline platelet count cohort. Source: Study E5501 G000-310 Clinical Study Report, Table 14.2.2.2.	**표 28 시술 당일 혈소판 수 50×10^9/L 이상을 달성한 시험대상자 비율 요약 - 전체 분석대상군(한국인 하위군)** Baseline Platelet Count <40×10⁹/L: Placebo (N=7); AVA 60 mg (N=17) Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10⁹/L: Placebo (N=10); AVA 40 mg (N=13) Responder[a], n (%): Yes 1 (14.3); 10 (58.8); 2 (20.0); 11 (84.6) / No 6 (85.7); 6 (35.3); 7 (70.0); 2 (15.4) / Missing[b] 0; 1 (5.9); 1 (10.0); 0 95% CI for proportion of responders[c] (0.0, 40.2); (35.4, 82.2); (0.0, 44.8); (65.0, 100.0) Difference of proportion vs. placebo (95% CI[d]) 44.5 (9.6, 79.5); 64.6 (33.0, 96.2) P-value by CMH test[e] 0.0589; 0.0057 AVA=avatrombopag; CI=confidence interval; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; N=total number of subjects in sample group; n=number of subjects in specified group. Note: This report only contains data from subjects enrolled in Korea. [a] Responders are defined as the subjects who achieved platelet count ≥50×10^9/L on the Procedure Day. [b] Subjects with missing platelet count on the Procedure Day are considered as not achieving platelet count ≥50×10^9/L in the analysis. [c] Two-sided 95% CI based on normal approximation. [d] Difference of proportion vs. placebo=proportion of Responders for AVA–proportion of Responders for placebo; 95% CI is calculated based on normal approximation. [e] P-value is based on CMH test stratified by the risk of bleeding associated with the elective procedure within each Baseline platelet count cohort. Source: Korean Subset Table 14.2.2.1. **표 29 베이스라인부터 시술 당일까지 혈소판 수의 변화량 요약 - 전체 분석대상군(한국인 하위군)** Baseline Platelet Count <40×10⁹/L: Placebo (N=7); AVA 60 mg (N=17) Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10⁹/L: Placebo (N=10); AVA 40 mg (N=13) Baseline Platelet Count: n 7; 17; 10; 13 / Mean (SD) 33.0 (4.43); 32.7 (6.20); 45.2 (3.03); 44.6 (2.39) / Median 32.5; 34.0; 46.0; 45.0 / Min, Max 28, 38; 22, 40; 41, 49; 41, 48 Platelet count on Procedure Day[a]: n 7; 17; 9; 13 / Mean (SD) 34.0 (11.47); 55.1 (12.72); 44.4 (7.81); 75.5 (25.70) / Median 32.0; 55.0; 44.0; 77.0 / Min, Max 19, 55; 36, 72; 36, 60; 39, 133 Change from Baseline of platelet count on Procedure Day[a]: n 7; 17; 9; 13 / Mean (SD) 1.0 (7.82); 22.4 (13.67); -0.7 (7.56); 30.9 (24.09) / Median 0.0; 25.5; -0.5; 31.0 / Min, Max -9, 17; -4, 47; -11, 13; -4, 86 Difference in change from Baseline of platelet count (95% CI[b]) 23.5 (9.5, 32.0); 30.0 (13.0, 46.5) P-value by Wilcoxon rank sum test[c] 0.0023; 0.0013 AVA=avatrombopag; CI=confidence interval; Max=maximum; Min=minimum; N=total number of subjects in sample group; n=number of subjects in specified group; SD=standard deviation. Note: This report only contains data from subjects enrolled in Korea. [a] Last-observation-carried-forward is used for subjects with missing platelet count on the Procedure Day. [b] Difference in change from Baseline of platelet count for AVA vs. placebo within each Baseline platelet count cohort is based on Hodges-Lehmann estimation; 95% is the asymptotic (Moses) CI. [c] P-value is based on Wilcoxon rank sum test for each AVA group vs. placebo within each Baseline platelet count cohort. Source: Korean Subset Table 14.2.2.2.
탐색적 효능 결과	혈소판 수 50×10^9/L 이상, 75×10^9/L 이상 또는 200×10^9/L 이상을 달성한 시험대상자의 비율 아바트롬보팍군에서 혈소판 수 75×109/L 이상을 달성한 시험대상자 비율이 최고였던 것은 두 군 모두 10~13일차 (방문 4; 시술 당일)였음. 혈소판 수 200×10^9/L 초과를 달성한 시험대상자는 없었음 **표 31 시술 당일 혈소판 수 50×10^9/L 이상, 75×10^9/L 이상, 200×10^9/L 이상을 달성한 시험대상자 비율 요약 - 전체 분석대상군(전체 시험)** Baseline Platelet Count <40×10⁹/L: Placebo (N=43); AVA 60 mg (N=70) Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10⁹/L: Placebo(N=33); AVA 40 mg (N=58) Visit Category: No 48 (100); 84 (100); 31 (100); 55 (100) Visit 4 (Procedure Day) Platelet count ≥50×10^9/L: n 42; 80; 31; 56 / Yes 2 (4.8); 62 (77.5); 7 (22.6); 52 (92.9) / No 40 (95.2); 18 (22.5); 24 (77.4); 4 (7.1) Platelet count ≥75×10^9/L: n 42; 80; 31; 56 / Yes 0; 19 (23.8); 1 (3.2); 33 (58.9) / No 42 (100); 61 (76.3); 30 (96.8); 23 (41.1) Platelet count ≥200×10^9/L: n 42; 80; 31; 56 / Yes 0; 0; 0; 0 / No 42 (100); 80 (100); 31 (100); 56 (100) Visit 5 (Post Procedure Day) Platelet count ≥50×10^9/L: n 34; 78; 31; 55 / Yes 4 (11.8); 31 (39.7); 7 (22.6); 37 (67.3) / No 30 (88.2); 47 (60.3); 24 (77.4); 18 (32.7) Platelet count ≥75×10^9/L: n 34; 78; 31; 55 / Yes 1 (2.9); 8 (10.3); 1 (3.2); 9 (16.4) / No 33 (97.1); 70 (89.7); 30 (96.8); 46 (83.6) Platelet count ≥200×10^9/L: n 34; 78; 31; 55 / Yes 0; 0; 0; 0 / No 34 (100); 78 (100); 31 (100); 55 (100) 방문별 혈소판 수 및 베이스라인 대비 변화량 두 아바트롬보팍군에서 평균 혈소판 수는 10~13일차	혈소판 수 50×10^9/L 이상, 75×10^9/L 이상 또는 200×10^9/L 이상을 달성한 시험대상자의 비율 아바트롬보팍군에서 혈소판 수 75×109/L를 달성한 시험대상자 비율이 최고였던 것은 낮은 베이스라인 혈소판 수 코호트의 경우 시술 후 7일(방문 5), 높은 베이스라인 혈소판 수 코호트의 경우 시술 당일(방문 4)이었음. 혈소판 수 200×10^9/L 초과를 달성한 시험대상자는 없었음 **표 34 시술 당일 혈소판 수 50×10^9/L 이상, 75×10^9/L 이상, 200×10^9/L 이상을 달성한 시험대상자 비율 요약 - 전체 분석대상군(한국인 하위군)** Baseline Platelet Count <40×10⁹/L: Placebo (N=7); AVA 60 mg (N=17) Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10⁹/L: Placebo (N=10); AVA 40 mg (N=13) Visit Category Visit 4 (Procedure Day) Platelet count ≥50×10^9/L: n 7; 16; 9; 13 / Yes 1 (14.3); 10 (62.5); 2 (22.2); 11 (84.6) / No 6 (85.7); 6 (37.5); 7 (77.8); 2 (15.4) Platelet count ≥75×10^9/L: n 7; 16; 9; 13 / Yes 0; 0; 0; 7 (53.8) / No 7 (100); 16 (100); 9 (100); 6 (46.2) Platelet count ≥200×10^9/L: n 7; 16; 9; 13 / Yes 0; 0; 0; 0 / No 7 (100); 16 (100); 9 (100); 13 (100) Visit 5 (Post Procedure Day) Platelet count ≥50×10^9/L: n 4; 16; 8; 13 / Yes 1 (25.0); 5 (31.3); 3 (37.5); 11 (84.6) / No 3 (75.0); 11 (68.8); 5 (62.5); 2 (15.4) Platelet count ≥75×10^9/L: n 4; 16; 8; 13 / Yes 0; 3 (18.8); 0; 2 (15.4) / No 4 (100); 13 (81.3); 8 (100); 11 (84.6) Platelet count ≥200×10^9/L: n 4; 16; 8; 13 / Yes 0; 0; 0; 0 / No 4 (100); 16 (100); 8 (100); 13 (100) 방문별 혈소판 수 및 베이스라인 대비 변화량 두 아바트롬보팍군에서 평균 혈소판 수는 10~13일차

	E5501-G000-310 (다국가 231명)	E5501-G000-310 (한국인 47명)
	(방문 4, 시술 당일)에 최고 수치를 보이고 35일차(방문 6, 추적관찰)까지 베이스라인 수치로 돌아갔음 **표 30 방문별 베이스라인 대비 혈소판 수의 변화량 요약 - 전체 분석대상군(전체 시험)** Baseline Platelet Count <40×10⁹/L: Placebo (N=48), AVA 60 mg (N=90) Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10⁹/L: Placebo (N=34), AVA 60 mg (N=59) Baseline: n 48, 89, 34, 58; Mean (SD) 30.7 (7.12), 31.1 (7.30), 44.9 (3.11), 44.3 (2.76); Median 32.3, 33.0, 44.3, 44.0; Min, Max 12, 45, 10, 40, 41, 51, 40, 50 Visit 3 (Day 4): n 48, 84, 31, 55; Mean (SD) 31.3 (9.02), 36.2 (10.36), 44.3 (8.16), 46.9 (7.92); Median 33.5, 36.5, 43.0, 46.0; Min, Max 11, 54, 10, 61, 31, 63, 33, 63 Change from Baseline: n 48, 84, 31, 55; Mean (SD) 0.6 (5.85), 5.0 (6.43), -0.2 (6.71), 2.6 (7.64); Median 0.5, 4.3, -2.5, 2.0; Min, Max -12, 22, -8, 23, -11, 15, -10, 18; P-value by Wilcoxon rank sum test[a] 0.0002, 0.0890 Visit 4 (Procedure Day): n 42, 80, 31, 56; Mean (SD) 31.0 (10.72), 65.8 (27.29), 46.2 (9.95), 82.8 (26.95); Median 32.5, 61.0, 45.0, 78.5; Min, Max 9, 55, 11, 175, 32, 82, 39, 180 Change from Baseline: n 42, 80, 31, 56; Mean (SD) 1.1 (6.42), 34.5 (25.31), 1.4 (9.18), 38.5 (26.80); Median 0.5, 29.5, 0.5, 34.0; Min, Max -13, 17, -4, 139, -17, 33, -4, 131; P-value by Wilcoxon rank sum test[a] <.0.0001, <.0.0001 Visit 5 (Post Procedure Day): n 34, 78, 31, 55; Mean (SD) 34.9 (14.52), 48.1 (20.29), 45.6 (9.48), 60.9 (21.27); Median 34.5, 45.5, 44.0, 55.0; Min, Max 13, 89, 13, 122, 28, 78, 40, 146 Change from Baseline: n 34, 78, 31, 55; Mean (SD) 4.1 (14.52), 17.2 (18.16), 1.0 (8.86), 16.5 (21.16); Median 2.8, 13.8, 0.5, 10.0; Min, Max -22, 69, -12, 88, -20, 29, -7, 103; P-value by Wilcoxon rank sum test[a] <.0.0001, <.0.0001 Visit 6 (Follow-up): n 45, 83, 32, 53; Mean (SD) 35.2 (13.22), 33.5 (12.05), 44.4 (11.24), 44.5 (11.21); Median 34.0, 32.0, 44.0, 43.2; Min, Max 8, 77, 13, 93, 32, 95, 16, 76 Change from Baseline: n 45, 83, 32, 53; Mean (SD) 5.0 (11.71), 2.1 (11.79), -0.3 (12.15), 0.3 (11.35); Median 3.5, -0.5, -1.5, -1.5; Min, Max -11, 57, -14, 80, -15, 55, -25, 35; P-value by Wilcoxon rank sum test[a] 0.0247, 0.7681 AVA=avatrombopag; Max=maximum; Min=minimum; N=total number of subjects in sample group; n=number of subjects in specified group; SD=standard deviation. [a] P-value is based on Wilcoxon rank sum test for each AVA treatment group vs. placebo within each Baseline platelet count cohort. Source: Study E5501 G000-310, Table 14.2.3.1.	(방문 4, 시술 당일)에 최고 수치를 보이고 35일차(방문 6, 추적관찰)까지 베이스라인 수치로 돌아갔음 **표 33 방문별 베이스라인 대비 혈소판 수의 변화량 요약 - 전체 분석대상군(한국인 하위군)** Baseline Platelet Count <40×10⁹/L: Placebo (N=7), AVA 60 mg (N=17) Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10⁹/L: Placebo (N=10), AVA 40 mg (N=13) Baseline: N 7, 17, 10, 13; Mean (SD) 33.0 (4.43), 32.7 (6.20), 45.2 (3.03), 44.6 (2.39); Median 32.5, 34.0, 46.0, 45.0; Min, Max 28, 38, 22, 40, 41, 49, 41, 48 Visit 3 (Day 4): N 7, 17, 9, 13; Mean (SD) 30.4 (5.62), 36.2 (8.22), 45.4 (9.32), 49.6 (9.19); Median 30.0, 36.0, 43.0, 47.0; Min, Max 22, 37, 23, 53, 33, 63, 35, 63 Change from Baseline: N 7, 17, 9, 13; Mean (SD) -2.6 (3.13), 3.5 (5.16), 0.3 (7.47), 5.0 (7.82); Median -3.0, 1.5, -3.0, 3.0; Min, Max -6, 4, -4, 14, -10, 14, -8, 18; P-value by Wilcoxon rank sum test[a] 0.0056, 0.2163 Visit 4 (Procedure Day): N 7, 16, 9, 13; Mean (SD) 34.0 (11.47), 55.2 (13.12), 44.4 (7.81), 75.5 (25.70); Median 32.0, 56.0, 44.0, 77.0; Min, Max 19, 55, 36, 72, 36, 60, 39, 133 Change from Baseline: N 7, 16, 9, 13; Mean (SD) 1.0 (7.82), 22.9 (13.92), -0.7 (7.56), 30.9 (24.09); Median 0.0, 26.5, -0.5, 31.0; Min, Max -9, 17, -4, 47, -11, 13, -4, 86; P-value by Wilcoxon rank sum test[a] 0.0024, 0.0013 Visit 5 (Post Procedure Day): N 4, 16, 8, 13; Mean (SD) 29.0 (17.40), 46.6 (20.68), 43.8 (6.82), 61.5 (15.43); Median 24.0, 40.0, 41.0, 57.0; Min, Max 14, 54, 23, 85, 37, 54, 47, 106 Change from Baseline: N 4, 16, 8, 13; Mean (SD) -4.4 (15.43), 14.3 (19.77), -1.1 (4.72), 16.9 (13.85); Median -6.0, 4.3, -3.3, 12.5; Min, Max -22, 16, -12, 47, -6, 7, 6, 58; P-value by Wilcoxon rank sum test[a] 0.0976, 0.0003 Visit 6 (Follow-up): n 7, 16, 9, 13; Mean (SD) 41.7 (16.75), 32.8 (7.68), 44.3 (8.62), 43.8 (7.33); Median 38.0, 32.5, 46.0, 45.0; Min, Max 18, 65, 21, 46, 32, 54, 35, 63 Change from Baseline: n 7, 16, 9, 13; Mean (SD) 8.7 (13.49), 0.5 (7.27), -0.8 (9.19), -0.8 (6.44); Median 5.5, -0.5, 3.5, 0.5; Min, Max -10, 30, -10, 23, -13, 12, -12, 15; P-value by Wilcoxon rank sum test[a] 0.0523, 0.5929 AVA=avatrombopag; Max=maximum; Min=minimum; N=total number of subjects in sample group; n=number of subjects in specified group; SD=standard deviation. Note: This report only contains data from subjects enrolled in Korea. [a] P-value is based on Wilcoxon rank sum test for each AVA group vs. placebo within each Baseline platelet count cohort. Source: Korean Subset Table 14.2.3.1.
	무작위배정 이후 예정된 시술 후 7일까지 WHO 출혈 점수 2점 이상인 시험대상자의 비율 아바트롬보팍군 3.4%(5명/149명) 위약군 4.9%(4명/82명) **표 32 WHO 출혈 점수 2점 이상인 출혈 사건이 있는 시험대상자 비율 요약 – 전체 분석대상군(전체 시험)** Baseline Platelet Count <40×10⁹/L: Placebo (N=48), AVA 60 mg (N=90) Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10⁹/L: Placebo (N=34), AVA 40 mg (N=59) Total: Placebo (N=82), AVA (N=149) Subjects having bleeding events with WHO bleeding score ≥2[a], n (%): Yes 3 (6.3), 5 (5.6), 1 (2.9), 0, 4 (4.9), 5 (3.4); No 45 (93.8), 85 (94.4), 33 (97.1), 58 (98.3), 78 (95.1), 143 (96.0); Missing[b] 0, 0, 0, 1 (1.7), 0, 1 (0.7) Difference of proportion vs. placebo (95% CI[c]): -0.7 (-9.0, 7.6), -1.2 (-7.8, 5.3), -0.9 (-6.5, 4.8) AVA=avatrombopag; CI=confidence interval; N=total number of subjects in sample group; n=number of subjects in specified group; WHO=World Health Organization. [a] Subjects are considered having the events if they had any bleeding events with WHO bleeding score ≥2 after randomization and up to 7 days following an elective procedure. [b] Subjects with missing information are considered as having a WHO bleeding score ≥2 in the analysis. [c] Difference of proportion=proportion of subjects with event for AVA–proportion subjects with event for placebo; 95% CI is calculated based on normal approximation. Source: Study E5501 G000-310 Clinical Study Report, Table 14.2.3.5.	무작위배정 이후 예정된 시술 후 7일까지 WHO 출혈 점수 2점 이상인 시험대상자의 비율 아바트롬보팍군 0%(0명/30명) 위약군 0%(1명/17명) **표 35 WHO 출혈 점수 2점 이상인 출혈 사건이 있는 시험대상자 비율 요약 – 전체 분석대상군(한국인 하위군)** Baseline Platelet Count <40×10⁹/L: Placebo (N=7), AVA 60 mg (N=17) Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10⁹/L: Placebo (N=10), AVA 40 mg (N=13) Total: Placebo (N=17), AVA (N=30) Subjects having bleeding events with WHO bleeding score ≥2[a], n (%): Yes 0, 0, 1 (10.0), 0, 1 (5.9), 0; No 7 (100), 17 (100), 9 (90.0), 13 (100), 16 (94.1), 30 (100); Missing[b] 0, 0, 0, 0, 0, 0 Difference of proportion vs. placebo (95% CI[c]): -10.0 (-28.6, 8.6), -5.9 (-17.1, 5.3) AVA=avatrombopag; CI=confidence interval; N=total number of subjects in sample group; WHO=World Health Organization. Note: This report only contains data from subjects enrolled in Korea. [a] Subjects are considered having the events if they had any bleeding events with WHO bleeding score ≥2 after randomization and up to 7 days following an elective procedure. [b] Subjects with missing information are considered as having a WHO bleeding score ≥2 in the analysis. [c] Difference of proportion=proportion of subjects with event for AVA–proportion subjects with event for placebo; 95% CI is calculated based on normal approximation. Source: Korean Subset Table 14.2.3.5.
노출 정도	대다수 시험대상자는 5일 투여 아바트롬보팍: 96.6%[142명/147명] 위약군: 100%[80명/80명]	대다수 시험대상자는 5일 투여 아바트롬보팍 60mg 투여군 1명 제외(3일 투여)

<table>
<tr><th></th><th>E5501-G000-310 (다국가 231명)</th><th>E5501-G000-310 (한국인 47명)</th></tr>
<tr><td></td><td>
표 36 기간 범주별 노출 정도 - 안전성 분석대상군(전체 시험)
<table>
<tr><th rowspan="2">Extent of Exposure</th><th colspan="2">Baseline Platelet Count <40×10⁹/L</th><th colspan="2">Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10⁹/L</th><th colspan="2">Total</th></tr>
<tr><th>Placebo (N=48) n (%)</th><th>AVA 60 mg (N=89) n (%)</th><th>Placebo (N=32) n (%)</th><th>AVA 40mg (N=58) n (%)</th><th>Placebo (N=80) n (%)</th><th>AVA (N=147) n (%)</th></tr>
<tr><td>Any exposure[a], n (%)</td><td>48 (100)</td><td>89 (100)</td><td>32 (100)</td><td>58 (100)</td><td>80 (100)</td><td>147 (100)</td></tr>
<tr><td>=1 day</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>=2 days</td><td>0</td><td>1 (1.1)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (0.7)</td></tr>
<tr><td>=3 days</td><td>0</td><td>2 (2.2)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>2 (1.4)</td></tr>
<tr><td>=4 days</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>2 (3.4)</td><td>0</td><td>2 (1.4)</td></tr>
<tr><td>=5 days</td><td>48 (100)</td><td>86 (96.6)</td><td>32 (100)</td><td>56 (96.6)</td><td>80 (100)</td><td>142 (96.6)</td></tr>
<tr><td>>5 days</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Duration of exposure[b] (days)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>n</td><td>48</td><td>89</td><td>32</td><td>58</td><td>80</td><td>147</td></tr>
<tr><td>Mean (SD)</td><td>5.0 (0.00)</td><td>4.9 (0.43)</td><td>5.0 (0.00)</td><td>5.0 (0.18)</td><td>5.0 (0.00)</td><td>4.9 (0.36)</td></tr>
<tr><td>Median</td><td>5.0</td><td>5.0</td><td>5.0</td><td>5.0</td><td>5.0</td><td>5.0</td></tr>
<tr><td>Min, Max</td><td>5, 5</td><td>2, 5</td><td>5, 5</td><td>4, 5</td><td>5, 5</td><td>2, 5</td></tr>
<tr><td>Number of subject-days[c]</td><td>240</td><td>438</td><td>160</td><td>288</td><td>400</td><td>726</td></tr>
</table>
AVA=avatrombopag; Max=maximum; Min=minimum; N=total number of subjects in sample group; n=number of subjects in specified group; SD=standard deviation.
[a] Subjects were counted in each applicable exposure category.
[b] Duration of exposure=data of last dose of study drug–date of first dose of study drug+1.
[c] Number of subject-days=summation over all subjects' exposure durations.
Source: Study E5501-G000-310 CSR Table 14.3.1.1.
</td><td>
표 37 기간 범주별 노출 정도 - 안전성 분석대상군(한국인 하위군)
<table>
<tr><th rowspan="2">Extent of Exposure</th><th colspan="2">Baseline Platelet Count <40×10⁹/L</th><th colspan="2">Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10⁹/L</th><th colspan="2">Total</th></tr>
<tr><th>Placebo (N=7) n (%)</th><th>AVA 60 mg (N=17) n (%)</th><th>Placebo (N=9) n (%)</th><th>AVA 40 mg (N=13) n (%)</th><th>Placebo (N=16) n (%)</th><th>AVA (N=30) n (%)</th></tr>
<tr><td>Any exposure[a], n (%)</td><td>7 (100)</td><td>17 (100)</td><td>9 (100)</td><td>13 (100)</td><td>16 (100)</td><td>30 (100)</td></tr>
<tr><td>=1 day</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>=2 days</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>=3 days</td><td>0</td><td>1 (5.9)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (3.3)</td></tr>
<tr><td>=4 days</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>=5 days</td><td>7 (100)</td><td>16 (94.1)</td><td>9 (100)</td><td>13 (100)</td><td>16 (100)</td><td>29 (96.7)</td></tr>
<tr><td>>5 days</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Duration of exposure[b] (days)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>n</td><td>7</td><td>17</td><td>9</td><td>13</td><td>16</td><td>30</td></tr>
<tr><td>Mean (SD)</td><td>5.0 (0.00)</td><td>4.9 (0.49)</td><td>5.0 (0.00)</td><td>5.0 (0.00)</td><td>5.0 (0.00)</td><td>4.9 (0.37)</td></tr>
<tr><td>Median</td><td>5.0</td><td>5.0</td><td>5.0</td><td>5.0</td><td>5.0</td><td>5.0</td></tr>
<tr><td>Min, Max</td><td>5, 5</td><td>3, 5</td><td>5, 5</td><td>5, 5</td><td>5, 5</td><td>3, 5</td></tr>
<tr><td>Number of subject-days[c]</td><td>35</td><td>83</td><td>45</td><td>65</td><td>80</td><td>148</td></tr>
</table>
AVA=avatrombopag; Max=maximum; Min=minimum; N=total number of subjects in sample group; n=number of subjects in specified group; SD=standard deviation.
Note: This report only contains data from subjects enrolled in Korea.
[a] Subjects were counted in each applicable exposure category.
[b] Duration of exposure=data of last dose of study drug – date of first dose of study drug+1.
[c] Number of subject-days=summation over all subjects' exposure durations.
Source: Korean Subset Table 14.3.1.1.
</td></tr>
<tr><td>이상 사례 발생률</td><td>
TEAE의 발생률
아바트롬보팍군(57.1%[84명/147명])
아바트롬보팍 60mg군(59.6%[53명/89명])
아바트롬보팍 40mg군(53.4%[31명/58명])
위약군(61.3%[49명/80명])
</td><td>
TEAE의 발생률
아바트롬보팍군(40.0%[12명/30명])
아바트롬보팍 60mg군(47.1%[8명/17명])
아바트롬보팍 40mg군(30.8%[4명/13명])
위약군(62.5%[10명/16명])
</td></tr>
<tr><td></td><td>
CTCAE 3등급 이상 TEAE의 발생률
아바트롬보팍군(11.6%[17명/147명])
아바트롬보팍 60mg군(7.9%[7명/89명])
아바트롬보팍 40mg군(17.2%[10명/58명])
위약군(10.0%[8명/80명])
</td><td>
CTCAE 3등급 이상 TEAE의 발생률
아바트롬보팍군(3.3%[1명/30명])
아바트롬보팍 60mg군(5.9%[1명/17명])
</td></tr>
<tr><td></td><td>
사망 4명
투여 전 2명
아바트롬보팍 40mg 투여군 2명
다발성장기부전증후군 1명, 간성혼수 1명
</td><td>
사망: 발생하지 않았음
</td></tr>
<tr><td></td><td>
약물 관련 사망: 발생하지 않았음
</td><td>
약물 관련 사망: 발생하지 않았음
</td></tr>
<tr><td></td><td>
중대한 이상사례
아바트롬보팍군(12.2%[18명/147명])
위약군(15.0%[12명/80명])

낮은 베이스라인 혈소판 수 코호트
아바트롬보팍 60mg 투여군(11.2%[10명/89명])
위약군(22.9%[11명/48명])
높은 베이스라인 혈소판 수 코호트
아바트롬보팍 40mg 투여군(13.8%[8명/58명])
위약군(3.1%[1명/32명])
</td><td>
중대한 이상사례
아바트롬보팍군(6.7%[2명/30명])
위약군(0%[0명/16명])

낮은 베이스라인 혈소판 수 코호트
아바트롬보팍 60mg 투여군(11.8%[2명/17명])
</td></tr>
<tr><td></td><td>
약물 관련 중대한 이상사례
아바트롬보팍군 1명: 빈혈 및 근육통
위약군 2명: 설사, 발열, 혈소판 수 감소
</td><td>
약물 관련 중대한 이상사례: 발생하지 않았음
</td></tr>
<tr><td></td><td>
시험약 중단으로 이어진 TEAE
낮은 베이스라인 혈소판 수 코호트
아바트롬보팍 60mg군: 2명(1.4%)
</td><td>
시험약 중단으로 이어진 TEAE: 발생하지 않았음
</td></tr>
<tr><td></td><td>
시험약 용량 조절로 이어진 TEAE
낮은 베이스라인 혈소판 수 코호트
아바트롬보팍 60mg군: 2명(1.4%)
</td><td>
시험약 용량 조절로 이어진 TEAE: 발생하지 않았음
</td></tr>
<tr><td></td><td>
특별관심이상사례
혈전색전증: 발생하지 않았음
혈소판감소증 재발
: 낮은 베이스라인 혈소판 수 코호트 위약군 1명(2.1%)
WHO 2~4등급 출혈 사건
</td><td>
특별관심이상사례
혈전색전증: 발생하지 않았음
혈소판감소증 재발: 발생하지 않았음

WHO 2~4등급 출혈 사건
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th></th><th>E5501-G000-310 (다국가 231명)</th><th>E5501-G000-310 (한국인 47명)</th></tr>
<tr><td></td><td>아바트롬보팍군(4.8%[7명/147명])
위약군(5.0%[4명/80명])</td><td>아바트롬보팍군(3.3%[1명/30명])</td></tr>
<tr><td>이상
사례
빈도</td><td>SOC 기준
위장관 장애
아바트롬보팍군(31.3%[46명/147명])
위약군(25.0%[20명/80명])
전신 장애 및 투여 부위 병태
아바트롬보팍군(21.1%[31명/147명])
위약군(22.5%[18명/80명])

PT 기준
아바트롬보팍군
복통(9.5%[14명/147명])
발열(8.2%[12명/147명])
두통(7.5%[11명/147명])
구역(6.1%[9명/147명])
위약군
발열(10.0%[8명/80명])
복통(7.5%[6명/80명])
두통(6.3%[5명/80명])</td><td>SOC 기준
위장관 장애
아바트롬보팍군(26.7%[8명/30명])
위약군(50.0%[8명/16명]
전신 장애 및 투여 부위 병태
아바트롬보팍군(6.7%[2명/30명])
위약군(12.5%[2명/16명])

PT 기준
아바트롬보팍군
복통(16.7%[5명/30명])
발열(6.7%[2명/30명])
설사(6.7%[2명/30명])
기침(6.7%[2명/30명])
위약군
소화불량(18.8%[3명/16명])
복통(18.8%[3명/16명])
발열(12.5%[2명/16명]), 구역(12.5%[2명/16명])</td></tr>
</table>

표 39 기관계대분류별 및 대표 용어별 어느 투여군이든 5% 넘는 시험대상자에서 나타난 투여 후 발생 이상사례 - 안전성 분석대상군(전체 시험)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Baseline Platelet Count <40×10⁹/L		Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10⁹/L		Total	
	Placebo (N=48) n (%)	AVA 60 mg (N=89) n (%)	Placebo (N=32) n (%)	AVA 40 mg (N=58) n (%)	Placebo (N=80) n (%)	AVA (N=147) n (%)
Subjects with any TEAE	31 (64.6)	53 (59.6)	18 (56.3)	31 (53.4)	49 (61.3)	84 (57.1)
Gastrointestinal disorders	11 (22.9)	28 (31.5)	9 (28.1)	18 (31.0)	20 (25.0)	46 (31.3)
Abdominal pain	3 (6.3)	8 (9.0)	3 (9.4)	6 (10.3)	6 (7.5)	14 (9.5)
Diarrhoea	1 (2.1)	4 (4.5)	2 (6.3)	1 (1.7)	3 (3.8)	5 (3.4)
Dyspepsia	2 (4.2)	0	2 (6.3)	0	4 (5.0)	0
Nausea	2 (4.2)	4 (4.5)	2 (6.3)	5 (8.6)	4 (5.0)	9 (6.1)
General disorders and administration siteconditions	14 (29.2)	22 (24.7)	4 (12.5)	9 (15.5)	18 (22.5)	31 (21.1)
Fatigue	1 (2.1)	6 (6.7)	1 (3.1)	1 (1.7)	2 (2.5)	7 (4.8)
Oedema peripheral	2 (4.2)	3 (3.4)	1 (3.1)	3 (5.2)	3 (3.8)	6 (4.1)
Pyrexia	6 (12.5)	7 (7.9)	2 (6.3)	5 (8.6)	8 (10.0)	12 (8.2)
Infections and infestations	5 (10.4)	2 (2.2)	3 (9.4)	6 (10.3)	8 (10.0)	8 (5.4)
Gastroenteritis	0	0	2 (6.3)	0	2 (2.5)	0
Injury, poisoning and proceduralcomplications	7 (14.6)	15 (16.9)	1 (3.1)	2 (3.4)	8 (10.0)	17 (11.6)
Procedural pain	0	7 (7.9)	0	0	0	7 (4.8)
Transfusion reaction	3 (6.3)	0	0	0	3 (3.8)	0
Nervous system disorders	5 (10.4)	7 (7.9)	3 (9.4)	7 (12.1)	8 (10.0)	14 (9.5)
Headache	3 (6.3)	5 (5.6)	2 (6.3)	6 (10.3)	5 (6.3)	11 (7.5)

AVA=avatrombopag; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=total number of subjects in sample group; n=number of subjects in specified group; TEAE=treatment-emergent adverse event.
A subject with 2 or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) is counted only once for the system organ class (or preferred term).
A TEAE is defined as an adverse event that started on or after the date of first dose of study drug, up to 30 days after the last dose of study drug.
MedDRA Version 19.1.

표 43 기관계대분류별 및 대표 용어별 투여 후 발생 이상사례 - 안전성 분석대상군(한국인 하위군)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Baseline Platelet Count <40×10⁹/L		Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10⁹/L		Total	
	Placebo (N=7) n (%)	AVA 60 mg (N=17) n (%)	Placebo (N=9) n (%)	AVA 40 mg (N=13) n (%)	Placebo (N=16) n (%)	AVA (N=30) n (%)
Subjects with any TEAE	4 (57.1)	8 (47.1)	6 (66.7)	4 (30.8)	10 (62.5)	12 (40.0)
Blood and lymphatic system disorders	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (3.3)
Iron deficiency anaemia	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (3.3)
Congenital, familial and genetic disorders	0	0	1 (11.1)	0	1 (6.3)	0
Distichiasis	0	0	1 (11.1)	0	1 (6.3)	0
Gastrointestinal disorders	3 (42.9)	5 (29.4)	5 (55.6)	3 (23.1)	8 (50.0)	8 (26.7)
Abdominal pain	1 (14.3)	3 (17.6)	2 (22.2)	2 (15.4)	3 (18.8)	5 (16.7)
Anal haemorrhage	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (3.3)
Anorectal varices	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (3.3)
Ascites	1 (14.3)	1 (5.9)	0	0	1 (6.3)	1 (3.3)
Chronic gastritis	0	0	0	1 (7.7)	0	1 (3.3)
Constipation	1 (14.3)	0	0	0	1 (6.3)	0
Diarrhoea	0	2 (11.8)	0	0	0	2 (6.7)
Duodenal ulcer	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (3.3)
Dyspepsia	1 (14.3)	0	2 (22.2)	0	3 (18.8)	0
Gastric varices	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (3.3)
Gingival bleeding	0	0	1 (11.1)	0	1 (6.3)	0
Haemorrhoids	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (3.3)
Nausea	1 (14.3)	0	1 (11.1)	0	2 (12.5)	0
Oesophageal haemorrhage	0	0	1 (11.1)	0	1 (6.3)	0
Portal hypertensive gastropathy	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (3.3)
Proctitis	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (3.3)
Toothache	1 (14.3)	0	0	0	1 (6.3)	0
Varices oesophageal	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (3.3)
Vomiting	1 (14.3)	0	0	0	1 (6.3)	0
General disorders and administration site conditions	1 (14.3)	2 (11.8)	1 (11.1)	0	2 (12.5)	2 (6.7)

<table>
<tr><th></th><th>E5501-G000-310 (다국가 231명)</th><th>E5501-G000-310 (한국인 47명)</th></tr>
<tr><td></td><td>시술 관련 이상사례
아바트롬보팍군 16.3%(24명/147명)
아바트롬보팍 40mg군(12.1%[7명/58명])
아바트롬보팍 60mg군(19.1%[17명/89명])
위약군 16.3%(13명/80명)

가장 빈번하게 보고된 시술 관련 이상사례: 복통
아바트롬보팍군(5.4%[8명/147명])
위약군(3.8%[3명/80명])</td><td>
<table>
<tr><td>Pyrexia</td><td>1 (14.3)</td><td>2 (11.8)</td><td>1 (11.1)</td><td>0</td><td>2 (12.5)</td><td>2 (6.7)</td></tr>
<tr><td>Infections and infestations</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (11.1)</td><td>0</td><td>1 (6.3)</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Gastroenteritis</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (11.1)</td><td>0</td><td>1 (6.3)</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Injury, poisoning and procedural complications</td><td>0</td><td>2 (11.8)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>2 (6.7)</td></tr>
<tr><td>Allergic transfusion reaction</td><td>0</td><td>1 (5.9)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (3.3)</td></tr>
<tr><td>Post procedural discharge</td><td>0</td><td>1 (5.9)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (3.3)</td></tr>
<tr><td>Investigations</td><td>0</td><td>2 (11.8)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>2 (6.7)</td></tr>
<tr><td>Aspartate aminotransferase increased</td><td>0</td><td>1 (5.9)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (3.3)</td></tr>
<tr><td>Blood creatinine increased</td><td>0</td><td>1 (5.9)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (3.3)</td></tr>
<tr><td>Weight decreased</td><td>0</td><td>1 (5.9)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (3.3)</td></tr>
<tr><td>Metabolism and nutrition disorders</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (11.1)</td><td>1 (7.7)</td><td>1 (6.3)</td><td>1 (3.3)</td></tr>
<tr><td>Decreased appetite</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (7.7)</td><td>0</td><td>1 (3.3)</td></tr>
<tr><td>Hypophosphataemia</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (11.1)</td><td>0</td><td>1 (6.3)</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Nervous system disorders</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (11.1)</td><td>0</td><td>1 (6.3)</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Headache</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (11.1)</td><td>0</td><td>1 (6.3)</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Renal and urinary disorders</td><td>0</td><td>1 (5.9)</td><td>0</td><td>1 (7.7)</td><td>0</td><td>2 (6.7)</td></tr>
<tr><td>Azotaemia</td><td>0</td><td>1 (5.9)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (3.3)</td></tr>
<tr><td>Ureterolithiasis</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (7.7)</td><td>0</td><td>1 (3.3)</td></tr>
<tr><td>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</td><td>0</td><td>2 (11.8)</td><td>0</td><td>1 (7.7)</td><td>0</td><td>3 (10.0)</td></tr>
<tr><td>Cough</td><td>0</td><td>1 (5.9)</td><td>0</td><td>1 (7.7)</td><td>0</td><td>2 (6.7)</td></tr>
<tr><td>Dysphonia</td><td>0</td><td>1 (5.9)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (3.3)</td></tr>
<tr><td>Epistaxis</td><td>0</td><td>1 (5.9)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (3.3)</td></tr>
<tr><td>Productive cough</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (7.7)</td><td>0</td><td>1 (3.3)</td></tr>
<tr><td>Vascular disorders</td><td>0</td><td>1 (5.9)</td><td>0</td><td>1 (7.7)</td><td>0</td><td>2 (6.7)</td></tr>
<tr><td>Hypertension</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (7.7)</td><td>0</td><td>1 (3.3)</td></tr>
<tr><td>Hypotension</td><td>0</td><td>1 (5.9)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (3.3)</td></tr>
</table>

시술 관련 이상사례
아바트롬보팍군 20.0%[6명/30명]
아바트롬보팍 40mg군(15.4%[2명/13명])
아바트롬보팍 60mg군(23.5%[4명/17명])
위약군 37.5%[6명/16명]

가장 빈번하게 보고된 시술 관련 이상사례: 복통
아바트롬보팍군(13.3%[4명/30명])
위약군(12.5%[2명/16명])</td></tr>
</table>

- 집단 약동학 비교

- CLD 환자 대상 2건 수행하였으며, 상세 내용은 6.4.4. 집단 약동학시험 참조

[CPMS-E5501-001R-v3.0] CLD와 혈소판감소증이 있으며 예정된 수술이나 진단 절차를 시행하기 전인 시험대상자에서 아바트롬보팍 집단약동학 및 PK/PD 분석(E5501-G000-202 시험)
아바트롬보팍 PK는 용량 의존적이지만, 연령, 체중, **인종,** 성별, 간기능, 신기능, CLD 병인, 또는 양성자 펌프 억제제 병용은 유의한 영향을 미치지 않았다. **V/F에 통계적으로 유의한 영향을 미치는 공변량은 혈청 알부민이 유일했다.**
[CPMS-E5501-005R-v1.0] CLD와 혈소판감소증이 있으며 예정된 수술 이전인 성인 환자에서 아바트롬보팍의 집단 PK/PD 분석 (1상 10건, 2상 2건(202, 204), 3상 2건(310, 311))
PK 분석대상군 787명 중 **한국인 29명 포함** 건강한 시험대상자 및 CLD 환자에서 CL/F는 유사하였으며, 동일한 용량에서 AUC로 본 아바트롬보팍 노출도 유사하였다. 아바트롬보팍 PK는 연령, **인종,** 성별, 신기능(연속형 변수 또는 범주형 변수), 간기능, PT INR, 또는 제산제나 양성자 펌프 억제제나 히스타민(H2) 차단제의 병용투여에 유의한 영향을 받지 않았다. PK/PD 분석대상군 394명 중 **한국인 29명 포함** semi-mechanistic 모델에서 **동아시아인(일본인, 중국인, 한국인)**은 다른 인구집단에 비해 혈장 TPO PK/PD 기울기가 32%(중앙값) 더 낮게 나타났으나, 예정된 시술의 기간 동안 혈소판 수의 베이스라인 대비 전체적 변화량에 영향을 미치지 않아 **임상적 중요성 유의성은 없었다.**

② ITP

- ITP 환자를 대상으로 한 제2상 또는 제3상 시험에는 한국인 시험대상자가 등록되지 않았음
- '중국인', '기타 아시아인' 또는 '아시아인' 인종으로 보고한 시험대상자는 총 7명(5.5%)에 불과하여 효능에 대한 의미 있는 하위군 분석을 수행하는 것은 한계가 있었음
- ITP 환자의 popPK 및 PK/PD 분석에서 아바트롬보팍 PK 또는 PD에 대한 인종 또는 민족의 영향은 관찰되지 않았음
- 집단 약동학 비교

- ITP 환자 대상으로 수행한 1건은 아바트롬보팍의 시작 용량(20mg QD)을 확인하고, 50-200×109/L 기준을 달성하는 환자의 비율을 극대화하는 용량 적정 알고리즘을 개발하기 위해 수행한 자료로 인종 특성을 확인할 수 있는 자료는 아님

[AVA-PKPD-ITP-001] 면역혈소판감소증(ITP) 환자에서의 아바트롬보팍의 집단약동학 및 PK/PD 분석 (1상 12건, 2상 2건(003, 004), 3상 2건(302, 305))
1상 시험과 ITP 환자를 대상으로 4건(2상 2건(501-CL-003 시험 및 501-CL-004 시험), 3상 2건(E5501-G000-302 시험 및 E5501-G000-305 시험)

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 시술 전 CLD 환자 대상 글로벌 핵심 3상 임상시험 310 연구의 전체 집단 자료와 한국인 집단 결과 등을 비교·평가한 가교자료, 전체 시험대상자 집단과 아시아인과 비교한 집단 약동학 자료 등을 포함한 가교자료 설명서를 제출하였음

- 한국인이 포함된 다국가 임상시험자료에서 전체 시험대상자 집단과 한국인을 비교한 결과, PK/PD에서 전체 집단 vs 한국인 간 임상적 차이가 없는 것으로 사료되며, 아바트롬보팍의 전반적인 민족적 감수성은 낮은 것으로 판단됨

- 시술 전 CLD 환자 대상 글로벌 핵심 3상 임상시험(310) 대상자는 231명으로, 한국인 47명이 포함되어 있으며, 아바트롬보팍을 투여받은 한국인은 30명이었음. 한국인 하위군의 혈소판 수 변화량 차이가 전체 분석군과 차이가 있어 한국인에 대한 위해성 대비 유익성을 확인할 수 있는 고찰자료를 제출하도록 보완 요구하였음

- 전체 아바트롬보팍 투여군 대비 한국인 아바트롬보팍 투여군에서 혈소판 수혈 또는 출혈에 대해 구조 시술을 필요로 하지 않은 시험대상자의 비율이 약간 낮은 결과를 나타내었으나, 통계적 유의성을 평가하기에 한국인 시험대상자 수가 적은 점, 위약 투여군과의 차이가 전체 아바트롬보팍 투여군과 유사한 경향을 나타내는 점, 위약 투여군보다 아바트롬보팍 투여군에서 반응자가 명백히 많은 점, 환자 및 의료인 관점에서 신청품목이 수혈의 단점을 회피할 수 있는 경구 치료제인 점 고려 시 다국가 임상에서 관찰된 유익성과 유사하게 한국인 환자에서 유의미하고 임상적으로 의미있는 결과가 관찰된 것으로 사료됨

- 한국인에서 새롭게 발생한 약물이상반응은 없었으며, 전체 투여군 대비 한국인 투여군에서 이상사례 발생률, 중대한 이상사례 발생률이 낮았고, 혈전증과 혈소판감소증 재발 등이 발생하지 않았음

- ITP 환자 대상 글로벌 핵심 3상 임상시험(302) 대상자는 49명으로 한국인 시험대상자 없고, 중도탈락사유에 이상사례발생 및 불충분한 치료효과가 다수 존재하여 한국인에 대한 위해성 대비 유익성을 확인할 수 있는 고찰자료를 제출하도록 보완 요구하였음

- 제3상 임상시험(302)에 총 49명이 무작위 배정되었고, 아바트롬보팍 투여군 31.3%(10/32명), 위약 투여군 94.1%(16/17명)가 시험을 중단하였음. 위약 투여군의 대부분(15/17명)이 불충분한 치료효과로 시험을 중단한 반면 아바트롬보팍 투여군의 일부(7/32명)가 불충분한 치료효과로 시험을 중단하였음. 치료 중단이 있었음에도 아바트롬보팍 투여군의 혈소판 수가 50x109/L 이상인 전체 평균 누적 주 수는 12주였고 위약 투여군에서는 0.1주였음. 혈소판 수를 증가시켜 적절하게 유지·관리하는 것이 중요한 질병의 특성 고려 시 반응자에게 있어 임상적으로 의미있는 결과가 관찰된 것으로 사료됨

- 2023년 한국인 ITP 환자 수는 9,991명*으로 신청품목이 1차 치료법은 아니나 기존 요법에 불응하는 환자 관점

에서 경구투여하는 치료제의 선택지가 확대될 수 있는 점, 동일기전인 TPO 수용체 작용제인 기허가 엘트롬보팍(레볼레이드정)이 한국인에서 용량 조절 없이 투여하도록 허가된 점, 약물의 특성 검토 결과 민족적 감수성이 낮을 것으로 예상되는 점, 면역 혈소판 감소증이 있는 성인을 대상 2상 및 3상 시험 자료로 수행된 popPK 및 PK/PD 모델링에서 아바트롬보팍 PK 또는 PD에 인종 또는 민족에 미치는 영향이 관찰되지 않은 점 등 종합적으로 고려 시 용법·용량 변경 없이 외국임상자료의 국내 적용이 가능할 것으로 사료됨

* 건강보험심사평가원(HIRA) 보건의료빅데이터개방시스템 중 질병 세분류(4단 상병) 통계

- 만성 ITP는 위장관과 두개 내 출혈을 포함한 치명적인 출혈을 발생시킬 수 있어 혈소판 수를 증가시켜 적절하게 유지하는 것이 중요한 질환으로 목표 혈소판 수 조절을 위해 혈소판 수를 모니터링하여 지속적인 용량 조절(titration)하도록 용법·용량을 설정한 것 고려 시 치료적 유익성 대비 위해성을 우려할 수준은 아닌 것으로 판단되며 한국인 시험대상자 정보가 없음을 고려 시 시판 후 지속적인 약물감시활동을 통해 추가적인 정보를 수집하는 것이 타당할 것으로 사료됨

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 시술 예정인 CLD 환자에서 혈소판감소증에 대한 아바트롬보팍의 유효성을 2건의 치료적 확증 임상시험을 통해 확인하였음

(310, ADAPT-1) 시술 예정인 CLD 환자에서 위약 대비 아바트롬보팍의 시술 후 최대 7일까지 혈소판 수혈 또는 출혈에 대한 구조 시술이 필요하지 않은 시험대상자의 비율(%)에서 우월성 입증

(311, ADAPT-2) 시술 예정인 CLD 환자에서 위약 대비 아바트롬보팍의 시술 후 최대 7일까지 혈소판 수혈 또는 출혈에 대한 구조 시술이 필요하지 않은 시험대상자의 비율(%)에서 우월성 입증

- 시술 전 CLD 환자 대상 글로벌 핵심 3상 임상시험(310) 대상자 중 한국인 하위군의 혈소판 수 변화량 차이가 전체 분석군과 차이가 있어 한국인 만성간질환(CLD) 환자에서의 시술 전 혈소판감소증 치료 적응증에 대한 위해성·유익성 고찰 자료를 제출하도록 보완 요구하였음
- 제출자료 검토결과, 전체 아바트롬보팍 투여군 대비 한국인 아바트롬보팍 투여군에서 혈소판 수혈 또는 출혈에 대해 구조 시술을 필요로 하지 않은 시험대상자의 비율이 약간 낮은 결과를 나타내었으나, 통계적 유의성을 평가하기에 한국인 시험대상자 수가 적은 점, 위약 투여군과의 차이가 전체 아바트롬보팍 투여군과 유사한 경향을 나타내는 점, 위약 투여군보다 아바트롬보팍 투여군에서 반응자가 명백히 많은 점, 환자 및 의료인 관점에서 신청품목이 수혈의 단점을 회피할 수 있는 경구 치료제인 점 고려 시 다국가 임상에서 관찰된 유익성과 유사하게 한국인 환자에서 유의미하고 임상적으로 의미있는 결과가 관찰된 것으로 사료됨
- 또한 한국인에서 새롭게 발생한 약물이상반응은 없었으며, 전체 투여군 대비 한국인 투여군에서 이상사례 발생률, 중대한 이상사례 발생률이 낮았으며, 혈전증과 혈소판감소증 재발 등이 발생하지 않아 한국인에서의 위해성이 전체 투여군의 위해성과 치료적 유익성 대비 우려할 수준은 아닌 것으로 판단됨

- 만성 ITP 환자에서 혈소판감소증에 대한 아바트롬보팍의 유효성을 1건의 치료적 확증 임상시험을 통해 확인하였음

(302) 만성 ITP 환자에서 위약 대비 아바트롬보팍의 구제요법이 없는 상태에서 6개월 동안 혈소판 수가 $50x10^9/L$ 이상인 누적 주 수에서 우월성 입증

- ITP 환자 대상 글로벌 핵심 3상 임상시험(302) 대상자 중 한국인 시험대상자 없고, 중도탈락사유에 이상사례발생 및 불충분한 치료효과가 다수 존재하여 한국인에 대한 위해성 대비 유익성을 확인할 수 있는 고찰자료를 제출하도록 보완 요구하였음
- 제출자료 검토결과, 위약 투여군의 대부분(15/17명)이 불충분한 치료효과로 시험을 중단한 반면 아바트롬보팍 투여군의 일부(7/32명)가 불충분한 치료효과로 시험을 중단하였음. 치료 중단이 있었음에도 아바트롬보팍 투여군의 혈소판 수가 $50x10^9/L$ 이상인 전체 평균 누적 주 수는 12주였고 위약 투여군에서는 0.1주였음. 혈소판 수를 증가시켜 적절하게 유지·관리하는 것이 중요한 질병의 특성 고려 시 위약 대비 치료적 유익성이 있는 것으로 판단됨

- 2023년 한국인 ITP 환자 수는 9,991명*으로 신청품목이 1차 치료법은 아니나 기존 요법에 불응하는 환자 관점에서 경구투여하는 치료제의 선택지가 확대될 수 있는 점, 약물의 특성 검토 결과 민족적 감수성이 낮을 것으로 예상되는 점, 면역 혈소판 감소증이 있는 성인을 대상 2상 및 3상 시험 자료로 수행된 popPK 및 PK/PD 모델링에서 아바트롬보팍 PK 또는 PD에 인종 또는 민족이 미치는 영향이 관찰되지 않은 점 등 종합적으로 고려 시 한국인에서 아바트롬보팍의 치료적 유익성이 있는 것으로 판단됨

  * 건강보험심사평가원(HIRA) 보건의료빅데이터개방시스템 중 질병 세분류(4단 상병) 통계

- 만성 ITP는 위장관과 두개 내 출혈을 포함한 치명적인 출혈을 발생시킬 수 있어 혈소판 수를 증가시켜 적절하게 유지하는 것이 중요한 질환으로 목표 혈소판 수 조절을 위해 혈소판 수를 모니터링하여 지속적인 용량 조절(titration)하도록 용법·용량을 설정한 것 고려 시 치료적 유익성 대비 위해성을 우려할 수준은 아닌 것으로 판단됨

• 제출한 임상자료는 국외자료로 국외 허가당시 제출 자료임을 입증할 수 있는 자료 제출하였음

• 신청 허가사항(효능·효과)

- 시술 예정인 CLD 환자 대상 핵심 임상시험(310, 311)은 침습적인 일부 수술 대상으로 수행되었으며, 개복술, 개흉술, 개심술, 개두술 또는 뇌 절제술과 같은 주요 수술에서 평가된 바 없어 사용상의 주의사항에 해당사항 기재하였음
- 만성 ITP 환자 대상 핵심 임상시험(302)의 임상시험 대상자는 '만성 ITP(12개월 이상)를 진단받은 사람(평균 2차례의 혈소판 수가 30×10^9/L 미만(2회 중 한 번이라도 35×10^9/L를 초과하는 수치 없음).'이고, 선정기준은 '이전에 1회 이상의 ITP 요법(코르티코스테로이드, 면역글로불린, 아자티오프린, 다나졸, 시클로포스파미드 및/또는 리툭시맙을 포함하되 이에 국한되지 않음)을 받은 경우'로 대상자 설정 타당함

• 신청 허가사항(용법·용량)

- 아바트롬보팍은 주로 CYP2C9 및 CYP3A4를 통해 대사되어, CYP2C9 및 CYP3A4에 대한 중등도 또는 강력한 이중 유도제 또는 억제제와 병용 투여 시 약물상호작용이 발생하여 만성 ITP 환자에게 투여 시 초기 용량을 조절하도록 용법·용량 설정하였음

· 6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성, 501-PK-901 참조

아바트롬보팍의 주요 배설 경로는 대변으로, 주요 대사 효소인 CYP3A4는 4-OH trans 대사체를, CYP2C9는 4-OH cis 대사체를 주로 생성하였음

· 6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK, E5501-A001-019 등 참조

• 신청 허가사항(사용상의 주의사항)

- 1. 경고 항에 동일 기전 약물 허가사항 고려하여 TPO 수용체 작용제에서 발생할 수 있는 이상사례 설정하고 일부 문구 시정하였음

· 혈전성/혈전 색전증 사건, 만성 면역 혈소판 감소증 치료 중단 후 혈소판 감소증과 출혈 재발, 골수 레티큘린 증가, 존재하는 골수 형성 이상 증후군(MDS)의 진행은 동일 기전 약물인 TPO 수용체 작용제에서 발생할 수 있는 부작용임

- 2. 금기 항에 첨가제 유당수화물 관련 사항 타당하게 기재하였음
- 3. 신중투여 항에 중증 간장애 환자(Child-Pugh 분류 C (투여 경험이 제한적임), MELD 점수 > 24(투여 경험이 없음)) 신설하도록 시정하였음

· 중증 간장애 환자(Child-Pugh 분류 C (투여 경험이 제한적임), MELD 점수 > 24(투여 경험이 없음)) 임상시험에서 평가된 바 없으며, 유사 기전약물인 엘트롬보팍 허가사항(사용상의 주의사항 경고 항)에 간독성 포함되어 있으며, 백인보다 동아시아인에게서 간담즙성 장애(간독성)이 더 높게 발생하는 경향이 있어 신중투여 항으로 설정

- 4. 이상반응 항을 제출자료에 근거하여 문구 수정하였음
- 5. 일반적 주의 항에 만성 간질환 환자 임상시험 시 수행한 시술 정보와 재투여 관련 정보 항목을 설정하고 일부 문구 시정하였음

· 임상시험에서 수행한 시술은 내시경 검사, 결장 내시경 검사, 간 생검, 간세포암(HCC)을 위한 화학 색전술, 치과 시술, 고주파 절제 등 침습적 시술으로 개복술, 개흉술, 개심술, 개두술 또는 장기의 절제와 같이 다량의

출혈이 예상되는 주요 수술에서는 평가된 바 없음

- 6. 상호작용 항에 이 약의 대사에 영향을 줄 수 있는 CYP3A4/5 및 CYP2C9 억제제, CYP3A4/5 및 CYP2C9 유도제, 병용약물에 대한 정보를 기재하고 일부 문구 시정하였음
- 7. 임부 및 수유부에 대한 투여 및 8. 소아에 대한 투여 관련 비임상/임상 근거 및 국외 허가사항 등을 고려하여 타당하게 작성하였음
  · 아바트롬보팍의 약리작용이 발생독성시험에 사용된 동물 종에서 나타나지 않아(작용기전이 종(인간, 침팬지) 특이적) 아바트롬보팍 투여에 의한 혈소판 수 증가와 관련된 잠재적 독성을 완전히 평가하였다고 할 수 없음
- 9. 고령자, 10 신장애 환자, 11. 간장애 환자에 대한 투여는 임상시험 선정·제외기준, 하위군 분석 결과 및 국외 허가사항 등을 고려하여 일부 문구 시정하였음
- 12. 과량 투여 시의 처치는 이 약물의 작용기전 및 약리효과, 국외 허가사항 등을 고려하여 일부 문구 시정하였음
- 13. 전문가를 위한 정보는 비임상/임상 근거 및 국외 허가사항 등을 고려하여 일부 문구 시정하였음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

구분	일본	미국	유럽
제품명	ドプテレット®錠20mg Doptelet® tablets Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社 東京都中央区銀座六丁目10番1号GINZA・SIX sobi	DOPTELET® (avatrombopag) tablets, for oral use AKARX INC.	DOPTELET 20 mg film-coated tablets
허가일	(CLD) 2023-03-27	최초(CLD) 2018-05-21 적응증 추가(ITP) 2019-06-26	최초(CLD) 2019-06-20 적응증 추가(ITP) 2021-01-18
효능 효과	**4. 효능•효과** 시술 예정인 성인 만성 간질환 환자에서 혈소판감소증 치료 **5. 효능·효과에 관한 주의** 5.1 혈소판 수 등의 임상 검사치나 임상 증상, 관혈적 수술의 종류로부터 출혈의 위험이 높다고 생각되는 경우에 사용할 것. 5.2 개복, 개흉, 개심, 개두 또는 장기 절제를 수반하는 관혈적 수술의 경우, 이 약의 투여를 피할 것. 유효성 및 안전성이 확립되어 있지 않다. **25. 보험 급여상의 주의** 25.1 본 제제의 효능효과에 관한 주의 「개복, 개흉, 개심, 개두 또는 장기 절제를 수반하는 관혈적 수술의 경우, 이 약의 투여를 피할 것」에 따라 이 경우에는 사용하지 말 것. 또한 진료보수명세서의 적요란에 시술 절차의 명칭 및 실시 예정 연월일을 기재할 것	1.1 Treatment of Thrombocytopenia in Patients with Chronic Liver Disease (CLD) DOPTELET is indicated for the treatment of thrombocytopenia in adult patients with chronic liver disease who are scheduled to undergo a procedure. 1.2 Treatment of Thrombocytopenia in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP) DOPTELET is indicated for the treatment of thrombocytopenia in adult patients with chronic immune thrombocytopenia who have had an insufficient response to a previous treatment.	Doptelet is indicated for the treatment of severe thrombocytopenia in adult patients with chronic liver disease who are scheduled to undergo an invasive procedure. Doptelet is indicated for the treatment of primary chronic immune thrombocytopenia (ITP) in adult patients who are refractory to other treatments (e.g. corticosteroids, immunoglobulins).
용법 용량	통상, 성인에게는 아바트롬보팍으로서 다음 용량을 1일 1회, 5일간 식후에 경구 투여한다. - 투여 개시 전의 혈소판 수가 40,000/μL 이상 50,000/μL 미만 : 40mg - 투여 개시 전의 혈소판 수가 40,000/μL 미만 : 60mg 7. 용법·용량에 관한 주의 7.1 이 약의 투여는 시술 예정일 10~13일 전을 기준으로 투여할 것 7.2. 이 약을 재투여했을 경우 유효성 및 안전성은 검토되지 않았다. 특히 혈소판수가 50,000/uL 미만으로 떨어지지 않는 환자에서는 다른 치료법을 선택해야 한다.	**2.1 Recommended Dosage for Patients with Chronic Liver Disease** Begin DOPTELET dosing 10 to 13 days prior to the scheduled procedure. The recommended daily dose of DOPTELET is based on the patient's platelet count prior to the scheduled procedure (see Table 1). Patients should undergo their procedure 5 to 8 days after the last dose of DOPTELET. DOPTELET should be taken orally once daily for 5 consecutive days with food. In the case of a missed dose, patients should take the next dose of DOPTELET as soon as they remember. Patients should not take two doses at one time to make up for a missed dose, and should take the next dose at the usual time the next day; all 5 days of dosing should be completed. Table 1: Recommended Dose and	**4.2 Posology and method of administration** Posology Treatment should be initiated by and remain under the supervision of a physician who is experienced in the treatment of haematological diseases. Doptelet should be taken at the same time of day (e.g. in the morning or evening) with food, including when taking the dose less frequently than once daily. *Chronic Liver Disease* The recommended daily dose of avatrombopag is based on the patient's platelet count (see Table 1). Dosing should begin 10 to 13 days prior to the planned procedure. The patient should undergo their procedure 5 to 8 days after the last dose of avatrombopag.

<table>
<tr><th>구분</th><th>일본</th><th>미국</th><th>유럽</th></tr>
<tr><td>제품명</td><td>ドプテレット®錠20mg
Doptelet® tablets
Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社
東京都中央区銀座六丁目10番1号GINZA・SIX
sobi</td><td>DOPTELET® (avatrombopag) tablets, for oral use
AKARX INC.</td><td>DOPTELET 20 mg film-coated tablets</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Duration in Patients with Chronic Liver Disease Scheduled to Undergo a Procedure
<table><tr><th>Platelet Count (×10^9/L)</th><th>Once Daily Dose</th><th>Duration</th></tr><tr><td>Less than 40</td><td>60mg (3tablets)</td><td>5days</td></tr><tr><td>40 to less than 50</td><td>40mg (2tablets)</td><td>5days</td></tr></table>
DOPTELET has been investigated only as a single 5-day once daily dosing regimen in clinical trials in patients with chronic liver disease [see Clinical Studies (14.1)]. DOPTELET should not be administered to patients with chronic liver disease in an attempt to normalize platelet counts.

Monitoring: Obtain a platelet count prior to administration of DOPTELET therapy and on the day of a procedure to ensure an adequate increase in platelet count.</td><td>Method of administration
Doptelet is for oral use, and the tablets should be taken with food (see section 5.2).

Duration of treatment
Due to limited information, avatrombopag should not be taken for more than 5 days.

Missed doses
If a dose is missed, it should be taken as soon as it is remembered. Two doses should not be taken at one time to make up for a missed dose. The next dose should be taken at the usual time the next day.

Table 1: Daily dose recommendation for avatrombopag
<table><tr><th>Platelet count (×10^9/L)</th><th>Once-daily dose</th><th>Duration of dosing</th></tr><tr><td>< 40</td><td>60 mg (Three 20 mg tablets)</td><td>5 days</td></tr><tr><td>≥ 40 to < 50</td><td>40 mg (Two 20 mg tablets)</td><td>5 days</td></tr></table>
Obtain a platelet count prior to the administration of Doptelet therapy and on the day of a procedure to ensure an adequate increase in platelet count, and no unexpectedly high increase in platelet count in the patient populations specified in sections 4.4 and 4.5.</td></tr>
</table>

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

구분	신청품목	국내 기허가 유사품목	
제품명	도프텔렛정20밀리그램 (아바트롬보팍말레산염) (주)한독	레볼레이드정25,50밀리그램 (엘트롬보팍올라민) 한국노바티스(주)	로미플레이트주250마이크로그램 (로미플로스팀) 한국교와기린(주)
허가일	허가 신청 중	2010-03-12, 희귀	2011-06-01, 희귀, 생물의약품
효능 효과	1. 시술 예정인 성인 만성 간질환 환자에서 혈소판 감소증 치료 2. 이전 치료(예. 코르티코스테로이드 또는 면역글로불린 또는 비장절제술)에 불충분한 치료 반응을 보인 성인 만성 면역 혈소판 감소증 환자에서 혈소판 감소증 치료	1. 코르티코스테로이드 또는 면역글로불린 또는 비장절제술에 충분한 반응을 보이지 않은 만성 면역성(특발성) 혈소판 감소증 환자에서의 저혈소판증 치료. 이 약은 출혈의 위험이 증가하는 임상적 상태의 저혈소판증을 갖는 환자에서만 사용한다. 혈소판 수를 정상화시키기 위한 목적으로 사용하지 않는다. 2. 만성 C형 간염 환자에서 인터페론 기반 요법의 시작 및 유지를 위한 저혈소판증(투여 시작시 혈소판 수치가 75×10^9/L 미만) 치료. 이 약은 출혈의 위험이 증가하는 임상적 상태의 저혈소판증을 갖는 환자 또는 저혈소판증으로 인해 인터페론 기반 요법을 시작하지 못하거나 인터페론 기반 요법을 유지하는데 어려움이 있는 만성 C형 간염 환자에서만 사용한다. 혈소판 수를 정상화시키기 위한 목적으로 사용하지 않는다. 3. 면역억제요법과 병용하여, 2세 이상 소아 및 성인 중증 재생불량성 빈혈 환자의 1차 치료 또는 면역억제요법에 충분한 반응을 보이지 않은 중증 재생불량성 빈혈의 치료	1. 코르티코스테로이드 또는 면역글로불린 또는 비장절제술에 충분한 반응을 보이지 않은 만성 면역성(특발성) 혈소판 감소성 자반증 환자에서의 저혈소판증 치료. 이 약은 출혈의 위험이 증가하는 임상적 상태의 저혈소판증을 갖는 환자에서만 사용한다. 혈소판 수를 정상화시키기 위한 목적으로 사용하지 않는다. 2. 면역억제요법에 불응이거나 면역억제요법이 적용되지 않는 재생불량성 빈혈의 치료

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)한독	허가일	2024.11.26.
제품명	도프텔렛정20밀리그램 (아바트롬보팍말레산염)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	Ver 1.3, 2024.08.28
주성분 및 함량	1정 중 아바트롬보팍말레산염 23.6mg (아바트롬보팍으로서 20mg)		
효능·효과	1. 시술 예정인 성인 만성 간질환 환자에서 혈소판감소증 치료(5. 일반적 주의 및 13. 전문가를 위한 정보 3)임상시험정보 참조) 2. 이전 치료(예. 코르티코스테로이드 또는 면역글로불린 또는 비장 절제술)에 불충분한 치료 반응을 보인 성인 만성 면역성 혈소판 감소증 환자에서 혈소판 감소증 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
• 혈전성/혈전 색전증 사건 • 장기 및 반복 사용과 관련된 골수 섬유증	• 일반적인 의약품 감시활동 • 시판 후 조사	• 첨부문서 • 전문가용 안내서 • 환자용 안내서
2. 중요한 잠재적 위해성		
• Child-Pugh 분류 C 환자에서의 간 기능 악화 • 혈액암	• 일반적인 의약품 감시활동 • 시판 후 조사	• 첨부문서 • 전문가용 안내서 • 환자용 안내서
3. 중요한 부족정보		
• 비장 절제술을 받은 만성 간질환 환자에서의 사용 • 인터페론 제품을 투여 받는 환자에서의 사용 • 고도의 침습적 시술을 받는 환자에서의 안전성 • MELD 점수 24점 초과하는 환자에서의 사용 • 재투여 환자	• 일반적인 의약품 감시활동 • 시판 후 조사	• 첨부문서 • 전문가용 안내서 • 환자용 안내서
• 장기투여 환자		• 전문가용 안내서 • 환자용 안내서

* 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)