

의약품 품목허가 보고서

접수일자		2025.6.30.		접수번호		20250109679	
신청구분		신약					
신청인 (회사명)		한국노바티스(주)					
제품명		랩시도정25밀리그램(레미브루티닙)					
주성분명 (원료의약품등록 번호)		레미브루티닙(수196-35-ND)					
제조/수입 품목		☐ 제조 ☒ 수입		전문/일반		☒ 전문 ☐ 일반	
제형/함량		필름코팅정/레미브루티닙 25mg					
최종 허가 사항	허가일자	2026.4.14.					
	효능·효과	붙임 참조					
	용법·용량	붙임 참조					
	사용상의 주의사항	붙임 참조					
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조					
	제조원	붙임 참조					
	허가조건	붙임 참조					
국외 허가현황		붙임 참조					
허가부서		의약품허가총괄과		허가담당자		이은희 주무관, 이인선 사무관, 김남수 과장	
심사부서		종양항생약품과 사전상담과 첨단의약품품질심사2과 의약품안전평가과		심사담당자		(안유) 구민지 주무관, 이승현 심사원, 송 현 연구관, 안미령 과장 (임상통계) 김선희 심사원, 김문신 연구관, 김희성 과장 (기시) 이나영 심사원, 임대곤 심사원, 최 란 주무관, 이찬미 전문관, 고용석 과장 (RMP) 김보라 심사원, 김지애 사무관, 최희정 과장	
GMP* 평가부서		의약품품질과		GMP 담당자		김종민 심사원, 조정진 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

H1 항히스타민제 치료에 적절히 조절되지 않는 18세 이상의 성인 환자에서 만성 자발성 두드러기의 치료

○ 용법·용량

이 약의 권장 용량은 25mg 1일 2회이며 경구 복용한다.

환자가 이 약의 복용을 잊은 경우, 정기적으로 예정된 시간에 다음 약을 복용하도록 안내해야 한다. 누락된 용량을 보충하기 위해 이 약을 추가로 복용해서는 안 된다.

① 투여 일시중지

수술 유형 및 출혈 위험에 따라 수술 전 3~7일 동안과 수술 후 3~7일 동안 이 약의 중단을 고려해야 한다. (사용상의 주의사항 2. 이상반응, 3. 일반적 주의 및 4. 상호작용 참조)

② 투여 방법

이 약은 경구로 투여하며 음식과 관계없이 복용할 수 있다. 이 약은 물과 함께 통째로 삼켜야 한다. 이약을 쪼개거나 부수거나 씹어서는 안 된다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 임부 또는 임신 가능성이 있는 여성

동물시험 결과에 따르면 이 약은 임부에게 투여 시 태아에 해를 끼칠 수 있다. 동물 배태자 발생 시험에서, 임신한 토끼에게 기관형성기 동안 이 약을 경구투여 했을 때, 사람 노출의 141배(최대 권장 용량에서의 AUC 기준)에 해당하는 용량에서 배태자 독성이 나타났다.

임신 중 이 약을 투여하거나 이 약을 복용하는 동안 임신하는 경우 환자에게 태아에 대한 잠재적인 위험성을 알려야 한다.

임신할 가능성이 있는 여성은 이 약 투여 기간 동안과 마지막 투여 후 최소 1주일 동안 매우 효과적인 피임법(임신률 1% 미만인 방법)을 사용해야 한다(5. 임부 및 수유부에 대한 투여 참조).

2. 이상반응

안전성 프로파일

이 약의 안전성 프로파일은 성인 만성 자발성 두드러기 환자를 대상으로 한 2건의 3상 시험 REMIX-1(NCT05030311) 및 REMIX-2(NCT05032157)의 통합 데이터세트(N=912)에 기반한다. 환자들은 24주간 이 약 25 mg 1일 2회(N=606) 또는 위약(N=306)을 이중 눈가림으로 투여 받았으며, 이어서 28주 공개 투여 기간 동안 모든 환자가 이 약 25 mg을 1일 2회 투여 받았다.

성인 만성 자발성 두드러기 환자를 대상으로 한 3상 시험의 이중 눈가림, 위약 대조 기간 동안, 이 약 투여 시 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응(ADR)(보고된 빈도 $\geq 5\%$)은 상기도 감염(14.7%)이었다. 모든 약물이상반응의 중증도는 경증에서 중등증이었다. 중증 약물이상반응은 보고되지 않았다.

1) 임상시험에서 수집된 약물이상반응

임상시험 중 발생한 약물이상반응(표 1)은 MedDRA 기관계 분류별로 나열하였다. 각 기관계 분류 내에서, 약물이상반응은 가장 빈번한 반응부터 빈도 순서로 나열되어 있다. 또한, 각 약물이상반응에 대해 상응하는 빈도 범주는 다음 기준(CIOMS III)에 따라 구분한다: 매우 흔함($\geq 1/10$); 흔함($\geq 1/100 \sim < 1/10$); 흔하지 않음($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$); 드묾($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$); 매우 드묾($< 1/10,000$).

표 1. REMIX-1 및 REMIX-2 통합 임상 연구에서 24주차에 만성 자발성 두드러기 환자(N=912)에서 발생한 약물이상반응

약물이상반응	이 약 25 mg 1일 2회 N=606 n(%)	위약 N=306 n(%)	빈도 범주
감염 및 기생충 감염			
상기도 감염 ¹⁾	89 (14.7%)	36 (11.8%)	매우 흔함
피부 및 피하 조직 장애			
점상 출혈	23 (3.8%)	1 (0.3%)	흔함
타박상 ²⁾	14 (2.3%)	2 (0.7%)	흔함
반상 출혈	9 (1.5%)	1 (0.3%)	흔함
자색반	5 (0.8%)	0 (0.0%)	흔하지 않음
각종 혈관 장애			
비출혈	5 (0.8%)	1 (0.3%)	흔하지 않음
결막 출혈	2 (0.3%)	0 (0.0%)	흔하지 않음
치은 출혈	1 (0.2%)	0 (0.0%)	흔하지 않음

¹⁾상기도 감염, 급성 부비동염, 만성 부비동염, H1N1 인플루엔자, 인플루엔자, 후두염, 비인두염, 인두염, 연쇄상 구균 인두염, 인두 편도염, 비염, 부비동염, 편도염, 세균성 편도염, 세균성 상기도 감염, 바이러스 상기도 감염을 포함한다.

²⁾타박상, 타박상 경향 증가, 혈종을 포함한다.

최대 52주 동안 투여 받은 환자에서 이 약의 안전성 프로파일은 통합 REMIX-1 및 REMIX-2 시험에서 최대 24주차까지 관찰된 것과 일관되게 유지되었다.

2) 특정 약물이상반응

출혈 사례

통합 REMIX-1 및 REMIX-2 3상 시험의 24주 이중 눈가림, 위약 대조 기간 동안 관찰된 출혈 사례(표 1의 "피부 및 피하 조직 장애 및 각종 혈관 장애"에 포함됨)는 피부 출혈 또는 점막 출혈 사례였다. 이 약을 투여 받은 환자의 7.8%(100 환자-년 당 노출 보정 발생률[EAIR] 18.8)에서 발생했으며, 이와 비교하여 위약군의 경우 1.6%(100 환자-년 당 EAIR 3.8)에서 발생했다. 이 약을 투여 받은 환자에서, 이러한 사례의 92.0%는 경증이었고 8.0%는 중등증이었다. 이와 비교하여 위약군에서 경증 및 중등증은 각각 80.0% 및 20.0%였으며, 중증인 경우는 없었다. 출혈 사례와 낮은 혈소판 수 간의 연관성은 관찰되지 않았다. 이 약을 투여 받은 환자 중 0.5%(3/606)가 이 약 중단을 초래한 출혈 사례를 경험했고, 1%(6/606)가 이 약 일시중지를 초래한 사례를 경험한 반면, 위약군에서는 이러한 사례가 발생하지 않았다.

안전성 결과는 최대 52주 전체 시험 기간 동안 유사하게 관찰되었다.

3. 일반적 주의

1) 출혈

이 약을 투여받은 환자에서 발생한 출혈 사건은 중대하지 않고 중증도가 경증에서 중등도였으며 대

부분 자연적으로 회복된 피부 출혈이었다. 항응고제 또는 항혈소판제를 투여 중인 환자에서는 출혈 위험이 증가할 수 있다. 이 약과 항응고제의 병용 투여에 대한 데이터는 없다. 이 약과 항응고제의 병용은 임상시험에서 허용되지 않았다. 이 약 임상시험에서는 아세틸살리실산을 1일 최대 100mg 또는 클로피도그렐을 1일 최대 75mg까지 사용할 수 있었다. 항응고제 또는 항혈소판제 사용이 필요한 환자의 경우 이 약 병용 투여에 대한 유익성-위해성을 고려해야 하며 출혈의 증상 및 징후에 대해 환자를 모니터링해야 한다.

수술 유형 및 출혈 위험에 따라 수술 전후 3~7일 동안 이 약의 일시 중단을 고려해야 한다(용법·용량 참조).

4. 상호작용

1) 다른 의약품이 이 약에 미치는 영향

① CYP3A4 억제제

이 약과 강력한 또는 중등도 CYP3A4 억제제의 병용 투여는 피해야 한다. 강력한 CYP3A4 억제제인 리토나비르와 이 약을 병용 투여 시 이 약의 곡선하면적(AUC)이 4.3배 증가하였고 C_{max} 가 3.3배 증가하였다. 레미브루티닙은 CYP3A4의 기질이므로, 강력한 또는 중등도 CYP3A4 억제제와 병용 투여 시 레미브루티닙의 노출이 증가하여 약물 관련 이상반응 발생의 위험성이 증가할 수 있다.

② CYP3A4 유도제

이 약과 강력한 또는 중등도 CYP3A4 유도제의 병용 투여는 피해야 한다. 카르바마제핀(강력한 내지 중등도 CYP3A4 유도제)과 이 약의 병용 투여 시 이 약의 AUC 및 C_{max} 가 각각 77% 및 74% 감소하였다. 레미브루티닙은 CYP3A4의 기질이므로, 강력한 또는 중등도 CYP3A4 유도제와 병용 투여 시 레미브루티닙의 노출이 감소하여 유효성이 감소할 수 있다.

2) 이 약이 다른 의약품에 미치는 영향

① P-gp 또는 BCRP 기질

레미브루티닙은 P-gp 및 BCRP를 억제한다.

디곡신과 같이 치료지수가 좁은 P-gp 기질과 함께 이 약을 사용할 때는 주의가 필요하다. 이 약과 병용투여 시 디곡신 AUC의 1.4배 증가 및 C_{max} 의 2.1배 증가를 초래하였다.

치료지수가 좁은 유방암 내성 단백질(BCRP) 기질과 함께 이 약을 사용할 때는 주의가 필요하다. 로수바스타틴(치료지수가 좁지 않은 BCRP 기질)과 이 약의 병용 투여는 로수바스타틴 AUC의 1.7배 증가 및 C_{max} 의 1.6배 증가를 초래하였다.

② 경구 피임약

이 약과 에티닐에스트라디올 및 레보노르게스트렐(CYP3A4 기질)을 함유한 경구 피임약을 병용 투여 시 피임약의 노출이 감소하지 않았으므로(C_{max} 각각 1.28배 및 1.36배 증가, AUC 각각 1.16배 및 1.39배 증가), 이 약의 병용 투여가 이들의 유효성에 부정적인 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다.

③ 백신에 대한 면역 반응

이 약을 투여 받는 환자에서 생백신 또는 약독화 생백신의 영향에 대해 이용 가능한 자료는 없다. 이러한 백신을 이 약과 병용 투여해서는 안 된다.

이 약을 불활화백신(인플루엔자 백신 및 폐렴구균 다당류(PPV23) 백신)과 병용 투여한 경우, 각각의 백신 접종에 대한 면역 반응은 위약 대비 대체로 더 낮았다.

④ 항혈전제

이 약과 항응고제의 병용 투여에 대해 이용 가능한 자료는 없다. 임상시험에서 이 약과 항응고제의 병용 투여는 허용되지 않았다. 항혈소판제, 아세틸살리실산(최대 1일 100 mg) 또는 클로피도그렐(최대 1일 75 mg)의 사용은 이 약의 임상시험에서 허용되었다. 항혈전제와 이 약 병용 투여의 위험성과 유익성을 고려해야 한다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약과 연관된 위해성 정보를 제공하는 임신한 여성을 대상으로 한 적절하고 잘 통제된 시험은 없다. 동물 시험의 결과에 근거하여, 임신 중 이 약 투여 시 또는 이 약 복용 중 환자가 임신하게 되는 경우 태아에게 유해할 수 있음을 환자에게 알려야 한다.

배태자 발생 시험에서, 기관형성 중 토끼에게 레미브루티닙을 경구 투여한 결과 최기형성 및 모체 독성이 발생했다. 곡선하면적(AUC)을 기준으로 최대 권장 인체 용량(MRHD)인 1일 2회 25 mg의 141배에 해당하는 용량으로 출생 전 레미브루티닙에 노출된 토끼에서 열린/흔탁한 눈, 작은 턱, 그리고 앞다리의 과골골 발생률 증가가 관찰되었으며, 최대 무독성 용량(NOAE) 기반 안전역은 23배였다. 태아 소견은 모체 독성의 이차적 결과일 가능성이 낮은 것으로 간주되었다. 임신한 랫드를 대상으로 한 배태자 발생 시험에서, AUC 기준으로 MRHD의 126배에 해당하는 1000 mg/kg/day의 최고 시험 용량까지 유해 영향이 관찰되지 않았다.

2) 수유부

이 약 또는 그 대사물이 모유로 전달되는지 여부는 알려져 있지 않다. 이 약 또는 그 대사물이 모유 수유를 받는 아이 또는 모유 생성에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 모유 수유를 받는 아이에게 잠재적인 약물이상반응이 발생할 수 있으므로, 여성에게 이 약을 투여하는 동안과 마지막 투여 후 1 주 동안 모유 수유를 하지 않도록 권고한다.

3) 가임 여성 및 남성

(1) 피임

① 여성 : 성생활을 하는 가임기 여성은 이 약 투여 기간 동안 및 마지막 투여 후 최소 1주 동안 매우 효과적인 피임법(임신률이 1% 미만인 방법)을 사용해야 한다. 가임기 여성에게는 동물 시험에서 레미브루티닙이 발달 중인 태아에게 유해한 것으로 나타났음을 알려야 한다.

② 불임 : 이 약이 사람의 생식력에 미치는 영향에 대한 데이터는 없다. 랫드 수태능 시험에서, 레미브루티닙은 최대 1000 mg/kg/day 용량에서 암컷 또는 수컷 랫드의 수태능에 영향을 미치지 않았다. 레미브루티닙의 최대 노출은 300 mg/kg/day였으며, 이는 AUC를 기준으로 MRHD인 25 mg 1일 2회의 여성의 79배, 남성의 15배에 해당한다.

6. 소아에 대한 투여

18세 미만 소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여

전체 모집단과 비교하여 고령(65세 이상) 환자와 관련된 약동학적 차이는 관찰되지 않았다. 65세 이상 고령 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. (12. 전문가를 위한 정보 참조)

8. 신장장애 환자에 대한 투여

집단 약동학 분석에 근거했을 때, 경증, 중등증 및 중증 신장장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 신장을 통한 레미브루티닙 미변화체의 제거는 미미하다(<1%). 크레아티닌 청소율(CrCL)이 45mL/min 미만인 환자에서 이용 가능한 자료는 제한적이다. (12. 전문가를 위한 정보 참조)

9. 간장애 환자에 대한 투여

경증(Child-Pugh A), 중등증(Child-Pugh B) 또는 중증 간장애(Child-Pugh C) 환자에서 이 약의 투여는 권장되지 않는다. (12. 전문가를 위한 정보 참조)

10. 과량투여시의 처치

이 약을 사용한 주요 3상 임상시험에서 과량투여 경험은 없었다. 1상 임상시험에서 1일 최대 600 mg 용량은 내약성이 양호했으며, 용량 제한 이상사례의 증거는 없었다.

과량투여가 발생할 경우, 환자는 증상에 따라 치료를 받아야 하며, 필요한 경우 지원 조치를 취해야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

이 약은 어린이의 시야와 손이 닿지 않는 곳에 보관해야 한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 작용기전

브루톤 티로신 키나아제(BTK)는 비만 세포, 호염구, B 세포, 대식세포, 혈소판에서 선택적으로 발현되는 세포내 단백질이다. BTK는 Fc 엡실론 수용체-1(FcεRI), Fc 감마 수용체(FcγR), B 세포 항원 수용체(BCR)를 통한 세포내 신호전달의 중심점이다.

레미브루티닙은 고도로 선택적인 경구 BTK 억제제이다. 레미브루티닙은 FcεRI 또는 IgE를 표적으로 하는 병원성 IgE 또는 IgG에 의해 매개되는 비만 세포 및 호염구 탈과립화를 억제한다. 레미브루티닙은 비만 세포 및 호염구의 IgE 및 IgG 매개 FcεRI 활성화를 차단한다. 만성 자발성 두드러기 환자에서 레미브루티닙은 히스타민 및 가려움, 팽진 또는 혈관부종을 유발하는 기타 염증유발성 매개인자의 방출을 막는다.

(2) 약력학적 정보

레미브루티닙에 의한 비만 세포 및 호염구의 억제는 히스타민과 같은 비만 세포 매개인자의 분비 감소와 CD63 및 CD203c와 같은 탈과립화를 위한 혈액 호염구 표면 표지자의 감소를 초래한다. 또한, 레미브루티닙은 BCR을 통한 자가반응성 B 세포의 활성화를 억제하고 CD69 및 CD86과 같은 항원 제시 표지자를 감소시킨다.

임상 약동학 및 약력학(PK/PD) 자료에 따르면 이 약 25 mg 1일 2회 투여 시 12시간 동안 혈중 BTK 점유율이 96% 이상으로 유지되는 것으로 추정된다. 탐색적 중개 PK/PD 모델은 이 약 25 mg 1일 2회 투여가 말초 표적 조직에서 최저 BTK 점유율 80% 이상을 달성할 것으로 추정했다.

(3) 심장 전기생리학

심전도(ECG) 변수 및 형태에 대한 레미브루티닙의 영향은 2건의 1상 임상시험에서 조사되었다. 시험 1에는 총 231명의 건강한 시험대상자가 포함되어 레미브루티닙 최대 600 mg을 1일 1회 단회 및 다회 투여하였으며, 시험 2에는 265명의 만성 자발성 두드러기 환자가 포함되어 레미브루티닙 10mg 1일 1회~100 mg 1일 2회 범위의 용량으로 투여하였다.

이러한 시험의 농도 QTc 모델링 자료에 근거할 때, 임상 노출(이 약 25 mg 1일 2회)에서 QTc 간격에 대한 레미브루티닙의 임상적으로 관련 있는 영향은 없다(평균 증가 0.67 ms, 90% CI 상한 0.89 ms). PK 모델링에 따르면, 강력한 CYP3A4 억제제와 병용 투여 시(높은 임상 노출 시나리오) 레미브루티닙(이 약 25 mg 1일 2회)의 $C_{max,ss}$ 가 약 2.7배 증가했으며, 이는 마찬가지로 임상적으로 유의미한 QTc 증가와는 관련이 없었다(평균 증가 3.18 ms, 90% CI 상한 4.18 ms).

(4) 혈압에 미치는 영향

만성 자발성 두드러기 환자를 대상으로 한 다기관, 공개, 3상 임상시험(A2305)에서 베이스라인과 비교하여 안정기 상태(4주)에서 보행 혈압 모니터링(ABPM)에 의한 24시간 혈압 측정을 사용하여 레미브루티닙 투여가 혈압에 미치는 영향을 평가했다. 3상 임상시험에는 2세대 H1-항히스타민제로 적절히 조절되지 않는 만성 자발성 두드러기가 있는 144명의 환자가 등록되어 이 약 25 mg 1일 2회를

투여 받았다. 95% CI의 상한은 -0.3 mmHg였으며, 이는 사전에 정해진 증가 상한값인 3 mmHg보다 낮았다. 24시간 수축기 혈압(추정 평균 변화 -1.3 mmHg(95% CI: -2.3, -0.3)) 또는 이완기 혈압(추정 평균 변화 -0.1(95% CI: -0.8, 0.6))에서 베이스라인과 비교하여 4주에 임상적으로 유의미한 영향은 관찰되지 않았다. 또한, 심박수에 대한 임상적으로 유의미한 영향은 없었다.

2) 약동학적 정보

(1) 흡수

레미브루티닙은 시험된 모든 용량(0.5 mg~600 mg)에서 빠르게 흡수되어 투여 후 약 1시간 시점에 혈중 C_{max} 에 도달하였다. 절대 경구 생체이용률은 33.8%이다.

이 약 투여 후 공복 상태에 비해 고지방 식사 시, 레미브루티닙 AUC는 33% 증가했고 C_{max} 는 5% 감소했다. 이 약은 음식과 관계없이 복용할 수 있다.

(2) 분포

레미브루티닙은 혈액 대 혈장 비 0.813으로 혈액 세포에 쉽게 분포한다. 혈장 단백질 결합은 농도 의존성 없이 95.4%에 달한다. 집단 약동학 분석의 통합 자료에 기반하여, 항정상태 분포용적은 58 L (중심 구획) 및 1180 L(말초 구획)였다.

(3) 생체 내 변환/대사

레미브루티닙은 주로 CYP3A4에 의해 대사되어 18가지 비활성 대사물을 생성하며, 모두 순환계에 소량으로 존재한다. 레미브루티닙이 혈액 내 가장 풍부한 화합물(16.7%)이었다.

(4) 소실

레미브루티닙의 평균 소실 반감기는 항정상태에서 1~2시간 범위였다. 100 mg [^{14}C]레미브루티닙 투여 후, 방사능(레미브루티닙 및 대사물)은 투여된 용량의 약 70%가 대변으로, 30%가 소변으로 배설되었다. 경구 투여 후 레미브루티닙 미변화체의 신장 배설은 용량의 1% 미만이었다.

(5) 선형성/비선형성

항정상태에서 레미브루티닙의 약동학은 총 일일 용량 범위 10~200 mg에서 대략 선형이었다.

(6) 약물 상호작용 가능성에 대한 시험관 내(in vitro) 평가

시험관 내에서 레미브루티닙은 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5의 약한 가역적 억제제, CYP3A4/5의 시간 의존적 억제제, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4/5의 유도제로 규명되었다. 레미브루티닙은 이러한 효소를 임상적으로 유의미한 정도로 억제할 것으로 예상되지 않는다.

시험관 내에서 레미브루티닙은 P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1의 억제제로 규명되었다. P-gp 및 BCRP를 제외하고 레미브루티닙이 이러한 수송체를 임상적으로 유의미한 정도로 억제할 것으로 예상되지 않는다.

시험관 내 자료는 레미브루티닙이 P-gp의 기질임을 보여주었다. 시험관 내 CYP 대사는 주로 CYP3A4에 의해 주도된다.

(7) 특정 집단

1152명의 환자로부터 수집한 레미브루티닙 자료에 대한 집단 약동학(pop-PK) 분석은 연령(18~80세), 성별(여성 63.5% 및 남성 36.5%), 인종/민족(비아시아인 59.3%, 본토 중국인 8.8%, 일본인 12.2%, 기타 아시아인 19.7%), 체중(범위 39~162 kg), 그리고 신기능에 기반하여 레미브루티닙의 약동학에 임상적으로 유의미한 영향이 없음을 보여주었다.

① 고령 환자(65세 이상)

주요 임상시험에서 만성 자발성 두드러기 환자 912명 중 총 77명(8.4%)이 65~85세였으며, 85세를 초과하는 환자는 없었다. Pop-PK 분석 결과, 65세 이상의 환자 대 젊은 성인 환자에서 레미브루티닙의 약동학에 유의미한 차이는 관찰되지 않았다.

② 인종/민족

임상시험(REMIX-1 및 REMIX-2 제3상 시험 포함)의 자료와 pop-PK 및 노출-반응 분석에 기반하여, 인종/민족은 레미브루티닙 약동학에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않았으므로 용량 조절은 필요하지 않다.

③ 신장장애

이 약 1일 2회 25 mg 경구 투여 후, 경증 또는 중등증 신장장애 환자의 pop-PK 자료 및 중증 신장장애 환자의 약동학 모델링 자료에서 경증(추정 사구체 여과율(eGFR) 60~<90 mL/min/1.73 m²), 중등증(eGFR 45~<60 mL/min/1.73 m²) 또는 중증(eGFR 15~<45 mL/min/1.73 m²) 신장장애 환자에서 레미브루티닙의 약동학은 정상 신장 기능을 가진 환자와 비교 시 임상적으로 유의미한 차이가 없는 것으로 나타났다.

④ 간장애

이 약 1일 2회 25 mg 경구 투여 후 항정상상태에서 레미브루티닙의 C_{max} 및 AUC는 정상 간 기능을 가진 시험대상자와 비교하여 경증 간장애(Child-Pugh A등급) 시험 대상자에서 각각 1.85배 및 2.33배, 중등증 간장애(Child-Pugh B등급) 시험 대상자에서 각각 1.65배 및 2.3배, 중증 간장애(Child-Pugh C등급) 시험 대상자에서 각각 1.99배 및 3.49배 증가했다. 간 기능이 정상인 시험 대상자와 비교하여 간장애가 있는 시험 대상자에서 레미브루티닙의 단백질 결합에 변화가 없었다.

3) 임상시험 정보

이 약의 유효성 및 안전성은 2세대 H1 항히스타민제 치료에 적절히 조절되지 않는 성인 만성 자발성 두드러기 환자를 대상으로 한 2건의 동일한, 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 제3상 시험(REMIX-1 및 REMIX-2)에서 평가하였다.

REMIX-1 및 REMIX-2에서, 환자들은 이중 눈가림 투여 기간 24주간 경구 경로를 통해 1일 2회 이 약 25 mg 또는 위약을 투여 받도록 각각 2:1 비율로 무작위 배정되었으며, 이어 28주 공개 투여 기간에는 모든 환자들이 1일 2회 이 약 25 mg을 투여 받았다.

REMIX-1(NCT05030311) 및 REMIX-2(NCT05032157)는 2세대 H1 항히스타민제 치료에 적절히 조절되지 않는 만성 자발성 두드러기(6주 이상 연속으로 가려움 및 팽진이 나타나는 것으로 정의됨)를 진단받은 총 925명의 성인 환자를 등록했다. 모든 환자는 무작위 배정 전 7일 동안 주간 두드러기 활성도 점수(UAS7) ≥16(범위 0~42), 주간 가려움 중증도 점수(ISS7) ≥6(범위 0~21), 주간 팽진 중증도 점수(HSS7) ≥6(범위 0~21)가 있어야 했다.

인구통계 및 베이스라인 특성은 모든 군 전반에서 대체로 균형적이었다. REMIX-1 및 REMIX-2에서, 환자의 평균 UAS7은 각각 30.28 및 29.99, 평균 ISS7은 각각 14.59 및 14.15, 평균 HSS7은 각각 15.69 및 15.84였다. 베이스라인에서, 각각 환자의 63.4% 및 59.1%가 중증 질환(UAS7 ≥28)을 가지고 있었고, 35.1% 및 38.7%가 중등증 질환(UAS7 16~<28)을 가지고 있었다. REMIX-1 및 REMIX-2에서 각각 환자의 51.7% 및 46.6%가 이전에 혈관부종을 경험했다. REMIX-1 및 REMIX-2에서 각각 환자의 68.1% 및 69.2%가 항-IgE 생물학적 제제 미경험자였다.

투여군 전반에서 등록 시 보고된 평균 만성 자발성 두드러기(CSU) 지속기간은 REMIX-1 및 REMIX-2에서 각각 6.6년 및 5.2년이었으며, 환자의 39.4% 및 29.5%에서 CSU 지속기간이 5년을 초과했다.

주요 연구의 일차 평가변수는 다음과 같았다.

- 12주에 UAS7의 베이스라인 대비 절대 변화

주요 연구의 이차 평가변수는 다음과 같았다.

- 12주에 ISS7 및 HSS7의 베이스라인 대비 절대 변화

- 2주 및 12주에 잘 조절된 질병(UAS7 ≤6)을 달성한 환자의 비율

- 12주에 가려움 및 팽진의 완전한 부재(UAS7=0)를 달성한 환자의 비율

- 12주에 피부과 삶의 질 지수(DLQI) 점수 = 0~1(예/아니요)을 달성한 환자의 비율

- 12주까지 질병 활성도 조절(UAS7 ≤6)이 지속된 주 수

- 12주까지 혈관부종이 없는(주간 혈관부종 활성화도 점수[AAS7] = 0) 주 수

(1) 임상 반응

REMIX-1 및 REMIX-2 모두에서, 일차 및 모든 이차 평가변수를 만족하였으며, 위약을 투여 받은 환자와 비교하여 이 약을 투여 받은 환자에서 가려움 및 팽진 증상의 통계적으로 유의미한 개선을 보였다. 결과는 표 2에 제시되어 있다.

표 2. REMIX-1 및 REMIX-2의 12주 유효성 결과^{a,b}

	REMIX-1		REMIX-2	
	이 약 (N=309) ^c	위약 (N=153) ^c	이 약 (N=297) ^c	위약 (N=153) ^c
12주에 UAS7의 베이스라인 대비 변화				
LS 평균(SE) CFB	-20.02 (0.716)	-13.79 (0.980)	-19.41 (0.702)	-11.73 (0.948)
위약 대비 LS 평균(SE) 차이	-6.22 (1.136)		-7.68 (1.136)	
차이에 대한 95% CI	-8.45, -4.00		-9.91, -5.46	
p-값	<0.001		<0.001	
12주에 ISS7의 베이스라인 대비 변화				
LS 평균(SE) CFB	-9.52 (0.343)	-6.89 (0.470)	-8.95 (0.335)	-5.72 (0.454)
위약 대비 LS 평균(SE) 차이	-2.63 (0.544)		-3.23 (0.545)	
차이에 대한 95% CI	-3.70, -1.56		-4.29, -2.16	
p-값	<0.001		<0.001	
12주에 HSS7의 베이스라인 대비 변화				
LS 평균(SE) CFB	-10.47 (0.401)	-6.86 (0.548)	-10.47 (0.394)	-6.00 (0.531)
위약 대비 LS 평균(SE) 차이	-3.61 (0.635)		-4.47 (0.634)	
차이에 대한 95% CI	-4.85, -2.36		-5.71, -3.23	
p-값	<0.001		<0.001	
2주에 UAS7 ≤6인 환자의 비율				
n(%)	104 (33.7)	5 (3.3)	89 (30.0)	9 (5.9)
치료 차이	30.20		24.55	
95% CI	24.30, 36.10		18.31, 30.80	
p-값	<0.001		<0.001	
12주에 UAS7 ≤6인 환자의 비율				
n(%)	154 (49.8)	38 (24.8)	139 (46.8)	30 (19.6)
치료 차이	25.44		27.61	
95% CI	16.48, 34.39		19.14, 36.08	
p-값	<0.001		<0.001	
12주에 UAS7 = 0인 환자의 비율				
n(%)	96 (31.1)	16 (10.5)	83 (27.9)	10 (6.5)
치료 차이	20.55		21.60	
95% CI	13.35, 27.75		15.10, 28.10	
p-값	<0.001		<0.001	
12주에 DLQI = 0-1 반응을 보인 환자의 비율				
n(%)	120 (39.0)	34 (22.2)	106 (35.7)	28 (18.3)
치료 차이	17.65		18.21	
95% CI	9.14, 26.16		9.96, 26.45	
p-값	<0.001		<0.001	
베이스라인과 12주 사이에 AAS7 = 0인 누적 주 수				
LS 평균(SE)	8.43 (0.274)	6.72 (0.330)	8.81 (0.308)	6.68 (0.343)
비율 비	1.25		1.32	
95% CI	1.12, 1.41		1.17, 1.49	
p-값	<0.001		<0.001	
베이스라인과 12주 사이에 UAS7 ≤6인 누적 주 수				
LS 평균(SE)	5.17 (0.414)	1.92 (0.241)	4.50 (0.464)	1.38 (0.216)
비율 비	2.69		3.26	
95% CI	2.01, 3.61		2.26, 4.71	
p-값	<0.001		<0.001	

LS 평균: 최소 제곱 평균, SE: 표준 오차, CFB: 베이스라인 대비 변화, CI: 신뢰구간, p-value: 단측 p-값, UAS7: 주간 두드러기 활성화도 점수, ISS7 점수: 주간 가려움 중증도 점수, HSS7: 주간 팽진

중증도 점수, DLQI: 피부과 삶의 질 지수, AAS7: 주간 혈관부종 활성화도 점수.

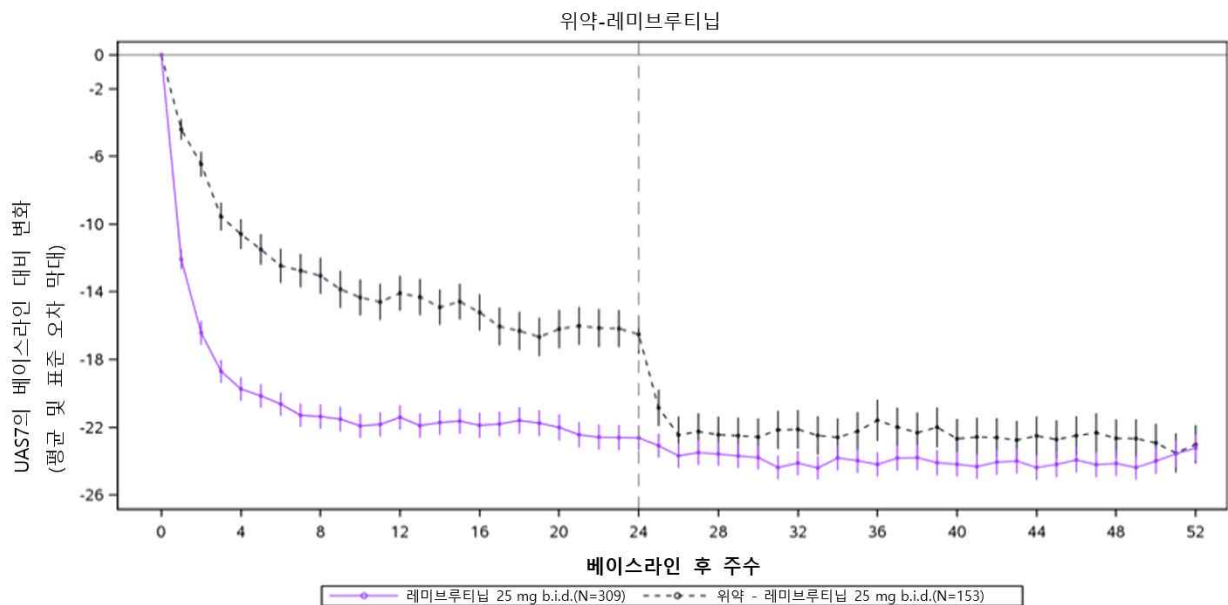
^a모든 평가변수에서 명목 단측 $p < 0.001$

^b한 평가변수에서 2주부터(다른 모든 평가변수는 12주부터)

^c누락된 자료에 대해 다중 대체 기법이 적용됨

표 2는 REMIX-1과 REMIX-2에서 12주 시점에 베이스라인 대비 UAS7 점수 평균 변화가 위약 대비 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 개선을 보였다. 그림 1과 그림 2는 각각 REMIX-1과 REMIX-2에서 빠르게는 1주차에 치료 효과가 관찰되었으며, 52주 동안 개선이 지속되었음을 보여준다.

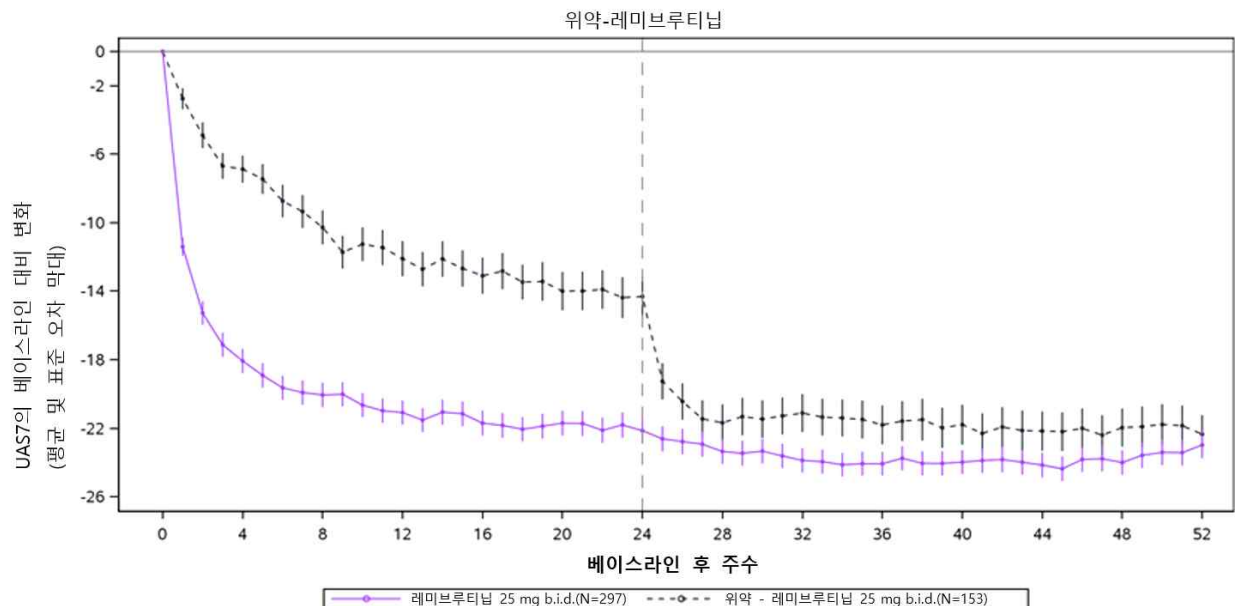
그림 1 REMIX-1에서 52주까지 시간 경과에 따른 주간 두드러기 활성화도 점수(UAS7)의 베이스라인 대비 평균 변화(관찰 자료)^{a,b}



a REMIX-1에서 베이스라인 시, 309명의 환자가 레미브루티닙군에 포함되었고 153명이 위약군에 포함되었다.

b 위약 환자는 24주부터 레미브루티닙 공개 투여로 전환했다.

그림 2 REMIX-2에서 52주까지 시간 경과에 따른 주간 두드러기 활성화도 점수(UAS7)의 베이스라인 대비 평균 변화(관찰 자료)^{a,b}



a REMIX-2에서 베이스라인 시, 297명의 환자가 레미브루티닙군에 포함되었고 153명이 위약군에 포함되었다.

b 위약 환자는 24주부터 레미브루티닙 공개 투여로 전환했다.

하위군 분석은 하위군(CSU 지속기간, 혈관부종의 이전 병력, CU 지수, 항-IgE 생물학적 제제에 대한 이전 노출 및 총 IgE 수치 포함) 전반에서 위약 대비 이 약의 일관된 치료 이익을 입증했다.

4) 독성시험 정보

안전성 약리, 반복투여독성, 유전독성, 발암 가능성, 광독성에 대한 비임상시험 결과 사람에 대한 특별한 위험을 보이지 않았다. 다만, 면역세포(일차 항체 반응의 억제) 및 지혈(특정 혈소판 기능의 억제)에 대한 영향을 나타냈다.

(1) 안전성 약리 및 반복투여독성

랫드를 대상으로 한 안전성 약리 시험에서 최고 용량 1000 mg/kg까지 투여시 호흡기 또는 CNS 기능에 대한 영향은 나타나지 않았다. 심혈관 안전성 약리학 평가는 시험관 내에서 IC₅₀ 1.4 μM 농도에서 hERG 억제를 보였다(25 mg 1일 2회 MRHD에서 비결합 혈장 C_{max}와 비교시 192배의 노출 배수). 또한, 레미브루티닙은 개를 대상으로 한 비-GLP 심혈관 평가 시험에서 높은 노출(25 mg 1일 2회 MRHD와 비교해 C_{max} 기반 노출 배수 24배[총 혈액] 또는 46배[비결합 혈장])에서 QTc 간격의 경미한 증가를 유도했으나, 개 대상 주요 시험에서는 이러한 영향이 나타나지 않았다.

26주 랫드 시험에서, 용량 수준 전반에서 유해한 체장 영향이 관찰되었으며, 이는 사람에게 중개될 가능성이 낮은 랫드 특이적 변화를 나타내는 것으로 보였다. 39주 개 시험에서, NOAEL은 시험된 최고 용량인 300 mg/kg/day로 확립되었다. 랫드와 개에서의 노출 배수는 25 mg 1일 2회 MRHD와 비교해 약 15~146배(AUC_{0-24h}) 또는 7.2~88배(C_{max})였다. 배수는 달성 가능한 최대 노출로 정의한다. 레미브루티닙은 설치류 약리학 시험에서 일차 항체 반응을 억제했고 지혈 평가에서 랫드 꼬리 출혈 시간을 증가시켰다. 이러한 관찰사항은 각각 특정 B 세포 및 혈소판 기능에 대한 레미브루티닙의 영향과 관련이 있는 것으로 보인다.

(2) 발암성 및 유전독성

레미브루티닙은 마우스 및 랫드 발암성 시험에서 발암 가능성의 증거를 보이지 않았다.

레미브루티닙은 일련의 표준 시험에서 유전독성 가능성을 보이지 않았다.

(3) 생식 독성 및 발생 독성

① 랫드 수태능 시험에서 최대 1000 mg/kg/day 용량은 암컷 또는 수컷 랫드의 수태능에 영향을 나타내지 않았다. 레미브루티닙의 최대 노출은 300 mg/kg/day에서 관찰되었으며, 이는 AUC를 기준으

로 MRHD인 25 mg 1일 2회의 여성에게는 79배, 남성에게는 15배에 해당한다.

② 임신한 동물을 대상으로 한 배태자 발생(EFD) 시험에서는 기관형성 기간 동안 랫드에게 최대 1000 mg/kg/day 용량, 토끼에게 100, 300, 450 mg/kg/day 용량으로 이 약을 경구 투여했다. 랫드와 토끼에서, 모체 및 배태자 NOAEL은 각각 1000 mg/kg/day 및 100 mg/kg/day로 확립되었으며, 이는 AUC 기준으로 MRHD인 25 mg 1일 2회의 126배 및 23배에 해당한다. 300 mg/kg/day(AUC 기준으로 MRHD의 141배) 투여 받은 토끼에서 태아의 외형적 기형(예: 열린/흔타한 눈, 작은 턱, 앞다리 과 굴곡) 및 모체 독성(일시적 사료 섭취량 감소 및 유해한 임상 징후) 증가가 발생했다. 태아 소견은 모체 독성의 이차적 결과일 가능성이 낮은 것으로 평가했다. 450 mg/kg/day 용량은 임신한 토끼에서 내약성이 없었다.

③ 출생 전후 발생(PPND) 시험에서, 이 약은 임신 6일차부터 수유일(LD) 21일차까지 최대 1000 mg/kg/day 용량으로 모체 랫드에게 경구 투여하였다. 이 약은 1000 mg/kg/day에서 유해한 영향을 유발했으며, 모체 동물(빈사상태 및 독성의 임상 징후, 임신 기간 약간 연장) 및 LD1까지 자손(평균 사산, 사망 또는 사라진 새끼 수 약간 증가, 평균 한배새끼 수 감소)에 영향을 미쳤다. 생존한 자손이 성인까지 성장하는 과정에서 최대 1000 mg/kg/day 용량까지 유해 효과는 관찰되지 않았다. 모체 동물 및 자손에 대한 NOAEL은 AUC 기준으로 MRHD인 25 mg 1일 2회의 67배에 해당하는 300 mg/kg/day로 확립되었다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 30°C 이하 보관, 제조일로부터 24개월

○ 제조원

- 수입(수입자), 한국노바티스(주), 대한민국, 서울특별시 영등포구 국제금융로 10 49층 (여의도동, 쓰리아이에프씨)
- 전공정위탁제조(제조의뢰자), Novartis Europharm Limited, 아일랜드, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Ireland
- 전공정위탁제조(제조자), Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC, 슬로베니아, Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana, Slovenia

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 주성분명: 레미브루티닙
- DMF 등록번호: 수196-35-ND
- 제조소명: Lianhe Aigen Pharma Co., Ltd.
- 소재지: No.3 Donghai 8th Avenue, Toumengang New District, Linhai, Taizhou, Zhejiang, 317016, China

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- (위해성 관리계획) 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항제11호, 「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)

- 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2025.06.30.	2025.06.30.	2025.06.30.	2025.06.30.	2025.06.30.	2025.06.30.
보완요청 일자	2025.09.16. 2026.03.25.	2025.09.16. 2026.03.25.	2025.09.16. 2026.03.25.	2025.09.16. 2026.03.25.	2025.10.22.	2025.09.16.
보완접수 일자	2026.02.20. 2026.04.06.	2026.02.20. 2026.04.06.	2026.02.20. 2026.04.06.	2026.02.20. 2026.04.06.	2025.12.19.	2026.02.20.
최종처리 일자	2026.04.14.	2026.04.14.	2026.04.14.	2026.04.14.	2026.04.14.	2026.04.14.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제2조제7호

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

구분 \ 제출자료		자 료 번 호 ^{주1)}																																			
		1	2														3				4				5				6		7	8	비 고				
			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)	가	나	다	라	마	바	가	나	다				라	가	나	
제출자료		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	○	주2	
제출여부		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
면제사유		단회투여 독성시험의 경우 반복투여 독성시험에서 적정용량 설정을 위한 예비시험으로 인정																																			

○ 제출자료 목록

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

가. 원료의약품에 관한 자료

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

나. 완제의약품에 관한 자료

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

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

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

[심사자 종합의견]

- 신청 품목은 성인 만성 자발성 두드러기 치료제로서, 비만세포, 호염기구, B세포, 대식세포 및 혈소판 내 발현되는 BTK와 공유결합 형성을 통해 BTK 의존성 신호 전달 경로를 억제함으로써 IgE 및 IgG 매개 피부 비만세포의 탈과립화를 억제하여 동 적응증에 효능을 나타냄. 비임상시험 자료로서 독성에 관한 자료는 반복투여독성(10건), 유전독성, 생식발생독성(발육기독성 포함 7건), 발암성(2건), 기타 독성시험(지혈 평가 등) 자료를 제출하였고, 약리작용에 관한 자료는 *in vitro* 효력(BTK에 대한 선택적 억제 활성 등), *in vivo* 효력(CSU 관련 질환 마우스 모델에서 피부 부종 억제 효과), 안전성 약리, 흡수·분포·대사·배설(ADME) 자료를 제출함.
- 임상시험 자료는 총 19건(1상 10건, 2상 5건, 3상 4건(핵심 임상 2건))을 제출하였으며, 주요 임상시험인 A2201(2상), A2301(3상) 및 A2302(3상)에서 신청 품목의 유효성 및 안전성이 확인되었음. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 민족적 감수성 평가 및 한국인이 참여하여 얻은 가교자료(치료적 확증시험 참여)를 제출하였음.
 - 한국인이 포함된 다국가 임상자료를 검토하였을 때, 한국인 모집단에서 관찰된 유효성 및 안전성 결과는 전체 모집단 및 동아시아인 통합 모집단에서 관찰된 결과와 유사하였으며 민족적 요인에 따른 차이는 확인되지 않았음.

[약어 및 정의]

- AAS : Angioedema Activity Score,
- BTK : Bruton's Tyrosine Kinase
- CSU : Chronic Spontaneous Urticaria, 만성 특발성 두드러기
- CU : Chronic Urticaria, 만성 두드러기
- DLQI : Dermatology Life Quality Index, 피부과 삶의 질 지수
- DRF : Dose range finding
- H1-AH : H1-Antihistamine, H1 항히스타민제
- UAS : Urticaria Activity Score, 두드러기 활성 점수
- UAS7 : Weekly urticaria Activity Score, 주간 두드러기 활성 점수의 총합
- HSS7 : Weekly hives Severity Score, 주간 팽진 점수의 총합
- ISS7 : Weekly itch Severity Score, 주간 가려움 점수의 총합

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 기타의 알레르기용약(149)
- 약리작용 기전: 브루톤 티로신 키나제* 억제제

*Bruton's tyrosine kinase(BTK), 사이토카인 수용체 경로의 신호 전달 단백질

1.2. 기원 및 개발경위

- 수입품목, 신약
- 국내·외 허가 현황 : 미국 허가('25.9.30.)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- (2021) 두드러기 정의, 분류, 진단 및 관리를 위한 국제 EAACI(유럽 알레르기 및 임상 면역 아카데미)/GA²LEN(글로벌 알레르기 및 천식 유럽 네트워크)/EuroGuiDerm(EDF, 유럽 피부과 포럼)/APAAACI(아시아 태평양 알레르기, 천식 및 임상 면역학 협회) 지침
- 현재 권장되는 두드러기 치료 옵션은 히스타민과 같은 비만세포 매개체나 자가항체와 같은 활성제를 표적으로 함. 모든 대증 치료의 전반적인 목표는 두드러기가 자연적으로 완화될 때까지 환자가 징후와 증상을 느끼지 않도록 돕는 것이며, 이를 위해 더 이상 필요하지 않을 때 까지 지속적으로 약물 치료가 이루어져야 함. 예를 들어 비진정성의 2세대 H1-항히스타민제는 필요에 따라 사용하는 것이 아니라 매일 사용하여 팽진과 혈관 부종의 발생을 예방해야 함
- H1-항히스타민제 치료
 - 기존의 1세대 H1-항히스타민제는 항콜린 작용과 진정 효과로 인해 더 사용이 권장되지 않음. 2세대 H1-항히스타민제는 진정 효과가 미미하거나 없고 항콜린성 효과가 없으나, 아스테미졸과 테르페나딘은 케토코나졸이나 에리스로마이신 등 p450(CYP)3A4 억제제로 치료받는 환자에서 심장 독성을 나타내는 것으로 대부분의 국가에서 판매되지 않음
 - 두드러기의 1차 증상 치료제로서 표준 용량의 2세대 H1-항히스타민의 사용이 권고됨(예: 빌라스틴, 세티리진, 데스로라타딘, 에바스틴, 펙소페나딘, 레보세티리진, 로라타딘, 루파타딘). 만약 표준 용량의 2세대 H1-항히스타민제에 반응하지 않는 CSU 환자의 경우 다른 치료법을 고려하기 전에 2세대 H1-항히스타민제를 최대 4배까지 증량하는 것이 권장됨(4배 이상의 투여는 권장되지 않음). 동시에 여러 가지 종류의 2세대 H1-항히스타민제를 사용하는 것은 권장되지 않음
- 오말리주맵 치료
 - 2세대 H1-항히스타민제 치료로 충분한 효과가 관찰되지 않는 환자를 위해 유일하게 허가된 두드러기 치료제로 알고리즘의 다음 단계에 해당함. 오말리주맵(항-IgE)은 CSU 치료에 매우 효과적이며 팽진 및 혈관 부종 발생을 예방하고, 삶의 질을 개선하며, 장기 치료에 적합하고 치료 중단 후 재발을 효과적으로 치료함. 권장되는 초기 용량은 4주 간격으로 300mg이며 총 혈청 IgE와 무관함(2세대 H1-항히스타민제에 오말리주맵의 add)
- 시클로스포린 치료
 - 오말리주맵 치료로 충분한 효과가 관찰되지 않는 환자는 하루 3.5~5mg/kg의 시클로스포린 치료를 받을 수 있음. 시클로스포린은 면역억제제이며 비만세포 매개체 방출에 직접적인 영향을 미침. 2세대 H1-항히스타민제와 시클로스포린의 병용에 대한 위약 대조 시험 결과, 이상반응의 빈도가 매우 높기 때문에 표준 요법으로는 권장되지 않음. 다만 스테로이드의 장기간 사용하는 것에 비해 위해성 대비 유익성이 높다고 판단됨

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 이 성분 또는 이 성분계열의 알려진 일반적인 부작용이나 특성: 감염, 백신 접종에 대한 반응, 혈소판 기능에 대한 영향(출혈), 골수 영향, 생식발생 독성 등

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명	구조식, 분자식	구조식
레미브루티닙	Remibrutinib	$C_{27}H_{27}F_2N_5O_3$ (507.54g/mol)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

☒ 성상 ☒ 확인시험 시정치 (☐ pH ☐ 비선광도 ☐ 굴절률 ☐ 융점 ☐ 기타) 순도시험 (☒ 유연물질 ☒ 잔류용매시험 ☐ 중금속 ☐ 기타) ☒ 건조감량/강열감량/수분 ☒ 강열잔분/회분/산불용성회분 ☐ 특수시험 ☒ 기타시험 (미생물한도, 인 함량, 입자도) ☒ 정량법 ☐ 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 ☒로 기재한다.</i>
--

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

☒ 성상 ☒ 확인시험 시정치 (☐ pH ☐ 비중 ☐ 기타) 순도시험 (☒ 유연물질 ☒ 기타 (니트로사민 불순물)) ☒ 건조감량/수분 ☐ 특수시험 ☐ 기타시험 ☒ 함량시험 ☐ 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 ☒로 기재한다.</i>
제제시험 ☒ 봉해/용출시험 ☒ 질량(용량)편차/제제균일성시험 ☒ 입도시험/입자도시험 ☐ 금속성이물시험 ☐ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 ☐ 무균시험 ☐ 미생물한도시험 ☐ 불용성미립자시험 ☐ 불용성이물시험 ☐ 알코올수시험 ☐ 엔도독신/발열성물질시험 ☐ 점착력시험 ☐ 형상시험 ☐ 기타시험 <i>*시험항목이 설정된 경우 ☒로 기재한다.</i>

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 안정성시험을 안정성 배치와 상용배치를 모두 제출하였음
- 신청 사용기한: 제시시험기간 제조일로부터 24개월 / 보관조건: 기밀용기, -15 ~ -25 ℃ 냉동 보관, 차광

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-20℃	LDPE 백/ 3층 호일백	기준 내 적합
가속시험	5℃, 25℃/60% RH	(PE-ALU-BOPP, polyethylene/aluminium /polypropylene)/ 드럼	기준 내 적합

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치는 신청품목과 원료약품 및 그 분량이 동일함.
- Primary 안정성 시험 장기 24개월 및 가속 6개월 안정성시험 자료를 제출하였으며, 실생산 크기의 장기 12개월 및 가속 6개월 안정성 시험을 제출하였음. 원료약품 및 그 분량, 포장용기는 동일함.

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	PA/AL/PVC	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합
가속시험	1,200,000 lux	Open	기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 30℃ 이하 보관, 제조일로부터 24개월
- FDA: 20~25℃ 보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- Primary 안정성 시험 장기 24개월 및 가속 6개월 안정성시험 자료를 제출하였으며, 실생산 크기 배치를 포함한 Supportive 배치의 장기 12개월 및 가속 6개월 안정성 시험을 제출하였음. 해당 시험 결과 기준 내에 적합하였으며, 유연물질이나 함량을 외삽한 결과 신청한 사용기간을 만족할 수 있기 때문에 해당 자료를 바탕으로 제조일로부터 24개월의 사용기간 설정이 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 독성시험 요약표

시험종류	Study #	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg/day, NOAEL) 및 주요 결과	GLP 준수
단회투여 독성시험						
반복투여 독성시험	1800392	RasH2 마우스 (5M, 5F/군)	경구 (위관)	5일 DRF, QD	0, 150, 500, <u>1500</u> mg/kg/day ↳ 대체로 내약성 양호	X
	1870216	RasH2 마우스 (10M, 10F/군)	경구 (위관)	4주 DRF, QD	0, 250, 750, <u>1500</u> mg/kg/day ↳ ≥250에서 림프 조직(비장 및 장간막 림프절)과 간에서 제한적인 변화 관찰	X

시험종류		Study #	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg/day, NOAEL) 및 주요 결과	GLP 준수
		1370454	CrI:WI(한) 랫드 (5M, 5F/군)	경구 (위관)	2주 DRF, QD	0, 30, 100, 300 mg/kg/day ↳최고 용량까지 내약성 양호	X
		1470733	CrI:WI(한) 랫드 (10M, 10F/군)	경구 (위관)	2주, QD (2주 회복)	0, 30, 100, 300, 1000 mg/kg/day ↳모든 용량에서 출혈 시간 연장, ≥100에서 면역 표현형 변화 관찰됨 ↳NOAEL 결정 불가	O
		1570128	CrI:WI(한) 랫드 (10M, 10F/군)	경구 (위관)	13주, QD	0, 10, 100, 1000 mg/kg/day ↳100에서 수컷 1마리 채혈 중 사망 ↳림프조직, 간, 갑상선에서 유해하지 않은 변화 관찰됨	O
		1670372	CrI:WI(한) 랫드 (10M, 10F/군)	경구 (위관)	26주, QD (4주 회복)	0, 30, 300, 1000 mg/kg/day ↳모든 용량에서 췌장섬 내 섬유화, 출혈 및 색소 침착의 발생 빈도, 중증도 증가 관찰 (중 특이적) ↳췌장 독성으로 인해 NOAEL 결정 불가	O
		1370455	비글견 (3M/군)	경구 (위관)	MTD 탐색 및 10일 DRF, QD	MTD: 100 → 200 → 250 DRF: 0, 50, 250/200 mg/kg/day ↳DRF 3일차에 250에서 과도한 구토 나타나 200으로 감량	X
		1470732	비글견 (3M, 3F/군)	경구 (위관)	2주, QD (회복기×)	0, 50, 200, 450 mg/kg/day ↳림프 조직과 간에서 유해하지 않은 변화 관찰됨	O
		1570127	비글견 (3M, 3F/군)	경구 (위관)	13주, QD (회복기×)	0, 10, 50, 300 mg/kg/day ↳300에서 암컷 1마리 흡인성폐렴에서 기인한 사망 ↳림프 조직과 관련된 유해하지 않은 변화 관찰됨	O
		1670373 1670373-01	비글견 (4M, 4F/군)	경구 (위관)	39주, QD (회복기×)	0, 10, 50, 300 mg/kg/day ↳최고 용량까지 내약성 양호 ↳림프 조직과 간에서 유해하지 않은 경미한 변화 관찰됨	O
유전 독성 시험	복귀돌 연변이	1470739	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA97a, TA102)	-	-	5-5000 ug/plate (±S9) ↳음성	O
	체외 소핵	1470742	인간 말초 혈액 림프구	-	-	최대 286.7 ug/mL (±S9) ↳음성	O
	체내 소핵	1470733	CrI:WI(한) 랫드 (6M, 6F/군)	경구 (위관)	2주, QD	0, 30, 100, 300, 1000 mg/kg/day ↳음성	O
생식 · 발생 독성	Seg I	1770589	CrI:WI(한) 랫드 (24M, 24F/군)	경구 (위관)	M: 최소 9주(짝짓기 4주 전부터 시작)	0, 100, 300, 1000 mg/kg/day ↳최고 용량까지 사료 섭취나 교배능, 생식능력지표, 암컷의 발정 주기 및 GD13 임신 상태와 난소/자궁에 영향	O

시험종류		Study #	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg/day, NOAEL) 및 주요 결과	GLP 준수
시험					F: 3~5주 (교배 2주 전~GD 6), QD	없음	
	Seg II	1670380	CrI:WI(한) 랫드 (임신 18~22F/군)	경구 (위관)	GD 6~17, QD	0, 100, 300, <u>1000</u> mg/kg/day ↳ 전반적인 임상 증상이 임신 및 배-태아 발달에 영향 미치지 않음	O
	Seg II	1670381	NZ 흰 토끼 (임신 6F/군)	경구 (위관)	DRF, GD 7~20, QD	0, 100, 300, 450 mg/kg/day ↳ 450에서 증가된 착상 후 손실, 낮은 평균 태자 체중 및 태자 기형 관찰되어, 후속 시험에서 450을 최고 용량으로 설정함	X
	Seg II	1670382	NZ 흰 토끼 (임신 20F/군)	경구 (위관)	GD 7~20, QD	0, <u>100</u> , 300, 450 mg/kg/day ↳ ≥300에서 모체 독성, 300에서 태자 외부 기형 관찰	O
	Seg III	2070356	CrI:WI(한) 랫드 (모체: 임신 22F 또는 26F/군, F1: 20M, 20F/군)	경구 (위관)	GD 6 ~LD21, QD	0, 100, 300, 1000 mg/kg/day ↳ 1000에서 모체 및 F1 모두 독성 관찰	O
발육기 동물시험		2070383	CrI:WI(한) 랫드 (8M, 8F/군)	경구 (위관)	DRF, PND 21~42, QD	0, 30, 100, 300, 1000 mg/kg/day ↳ 최고 용량까지 유해 영향 관찰되지 않아, 후속 시험에서 1000을 최고 용량으로 설정함	X
		2070384	CrI:WI(한) 랫드 (독성: 10M, 10F/군, TDAR: 6M, 6F/군)	경구 (위관)	독성: PND 19~68 (4주 회복) TDAR: PND 19~73 (8주 회복), QD	0, 100, 300, 1000 mg/kg/day ↳ 모든 용량에서 단측성 눈 비대/돌출 등의 안구 독성 관찰 ↳ NOAEL 결정 불가 ↳ TDAR 관련 면역기능 발달에 장애 초래하지 않음	O
발암성시험		1870307-01	RasH2 마우스 (25M, 25F/군)	경구 (위관)	26주, QD	0, 150, 500, <u>1500</u> mg/kg/day ↳ 최고 용량까지 내약성 양호 및 신생물 소견 없음 ↳ 다양한 용량 수준에서 관찰된 비신생물성 소견은 림프 조직과 간 관련 낮은 수준의 변화였음	O
		1870308	CrI:WI(한) 랫드 (50M, 50~52F/군)	경구 (위관)	104주, QD	0, 30, 100, <u>300</u> mg/kg/day ↳ 최고 용량까지 내약성 양호 및 신생물 소견 없음 ↳ 다양한 용량 수준에서 관찰된 비신생물성 소견은 림프 조직, 갑상선, 췌장 관련 변화였으며, 이환율이나 사망률에 영향 없음	O
면역	항원성						

시험종류		Study #	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg/day, NOAEL) 및 주요 결과	GLP 준수
독성 시험	기타면 역독성						
의존성시험							
국소독성시험		20274615	인체 3D 표피 모델	-	-	피부 조직에 $\geq 10\text{mg}$, 5mL 물로 축축하게 적심 ↳상대적 평균 조직 생존율을 감소시키지 않아 피부 자극 잠재성 없음	O
		20274616	BALB/c 마우스(6F) 양쪽 귀 피부	-	3일 경피투여	0, 0.5, 5, 50% 농도로 $25\mu\text{L}/\text{귀}/\text{day}$ ↳최고 농도인 50%까지 림프절 무게 등 관련 변화 유발하지 않음	O
	광독성	1670379	BALB/c 3T3 마우스 섬유아세포	-	UVA $5\text{J}/\text{cm}^2$	최대 $84\mu\text{g}/\text{mL}$ ↳광독성 가능성 없음(PIF 1)	O
기타 독성	대사체	1313085-01	<i>Salmonella</i> <i>typhimurium</i> TA98, TA100	-	-	5-500 $\mu\text{g}/\text{well}$ ($\pm\text{S9}$) ↳아닐린 기를 포함하는 대사체 M2는 S9 유무와 관계없이 돌연변이원성을 보이지 않음	X
		2170320	<i>in silico</i>	-	-	↳아닐린 기를 포함하는 4차 대사산물 M68은 M2와 동일하게 비변이원성(non-mutagenic)으로 간주됨	X

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 미제출

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- (1800392) 001178-W (wild type) RasH2 마우스, 5일 DRF, 1일 1회, 경구 반복투여 독성시험 (0, 150, 500, 1500 mg/kg/day), non-GLP
 - 사망은 발생하지 않았으며, 임상 징후나 체중 감소 또는 사료 섭취에 대한 영향은 나타나지 않았고, 최고 용량(1500mg/kg/day)까지 대체로 내약성이 양호하였음
 - $\geq 150\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ 에서 암컷에 한하여 용량에 따른 체중 증가가 관찰됨
 - 사후 검사 소견으로서, $\geq 500\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ 투여 소수 동물에서 비장 끝의 붉은 변색이 관찰됨
 - TK: 모든 용량에서 암컷의 노출은 수컷 대비 높게 관찰됨. 4일차 전신 노출은 암컷이 150-1500mg/kg/day에서 용량 비례 미만으로 증가하였으며, 수컷은 150-500mg/kg/day 범위에서는 용량 비례를 초과하고 500-1500mg/kg/day 범위에서는 용량 비례 미만으로 증가함. 4일차의 1500mg/kg/day 평균 혈중 AUC_(0-24h)는 수컷 24000hr*ng/mL, 암컷 98700hr*ng/mL, C_{max}는 수컷 1980ng/mL, 암컷 6950ng/mL였음
- (1870216) 001178-W (wild type) RasH2 마우스, 4주 DRF, 1일 1회, 경구 반복투여 독성시험(0, 250, 750, 1500 mg/kg/day), non-GLP
 - 8일째에 250mg/kg/day 수컷 한 마리가 원인 불명의 혼수상태로 안락사되었으나, 750 및 1500mg/kg/day 투여한

- 모든 동물이 28일째까지 체중 변화나 임상 징후 없이 생존하였기 때문에 시험약에 의한 사망으로 판단하지 않음
- 체중, 사료 섭취, 안과학적 검사 또는 혈액학 관련 영향은 나타나지 않았으며, 림프 조직(비장 및 장간막 림프절)과 간에서 제한적인 변화 관찰됨
 - $\geq 250\text{mg/kg/day}$ 에서 비장 무게 감소와 비장 배중심(germinal centers)의 최소~약간 세포 충실도 감소가 관찰되었으며, $\geq 750\text{mg/kg/day}$ 에서 장간막 림프절 여포의 세포 충실도 감소가 최소한으로 나타남
 - $\geq 750\text{mg/kg/day}$ 에서 암컷은 경미한 간 효소(AST, ALT) 활성 증가가 나타났고, 성별과 무관하게 모든 용량($\geq 250\text{mg/kg/day}$)에서 간세포의 세포질 호산구 내포를 최소로 유도하였으며, $\geq 750\text{mg/kg/day}$ 에서 나타난 간 무게 증가와 관련 있었음. 이러한 모든 발견은 작은 변화였으며 이와 관련된 변성 또는 괴사의 형태학적 증거는 없었으므로 시험약에 의한 부작용으로 간주되지 않았음
 - TK: 투여 1일차 전신 노출은 $250\text{--}750\text{mg/kg/day}$ 범위에서 용량비례성이 관찰되었으며, $750\text{--}1500\text{mg/kg/day}$ 범위에서는 더 이상 증가하지 않았음. 전체적으로 노출도($C_{\max}$ 및 $AUC_{(0-24h)}$)의 증가는 용량 비례 수준에 미치지 못하였고, 암컷에서 노출은 수컷의 약 2배 더 높았음. 모든 용량에서 28일차 $C_{\max}$ 및 $AUC_{(0-24h)}$ 는 1일차 해당 값 대비 일반적으로 낮았음. 28일차 1500mg/kg/day 항정상태 평균 혈중 $AUC_{(0-24h)}$ 는 수컷 $12000\text{hr}\cdot\text{ng/mL}$, 암컷 $58100\text{hr}\cdot\text{ng/mL}$, $C_{\max}$ 는 수컷 1870ng/mL , 암컷 6730ng/mL 로 나타남
- **(1370454)** Wistar Han 랫드, 2주 DRF, 1일 1회, 경구 반복투여 독성시험(0, 30, 100, 300 mg/kg/day), non-GLP
- 사망 개체는 발생하지 않았음
 - 시험 최고 용량인 300mg/kg/day 까지 내약성 우수하였음. 임상 징후나 체중 또는 사료 섭취에 대한 영향, 혈액학 또는 임상화학적 변화도 나타나지 않았고, 장기 중량 변화 또는 육안 관찰 및 조직병리학적 이상 소견도 없었음
 - TK: 혈중 노출은 수컷보다 암컷에서 1.3~10배 더 높았음. 투여 14일차에서 평균 혈중 $AUC_{(0-24h)}$ 는 $30\text{--}100\text{mg/kg/day}$ 범위에서 용량 비례를 초과, $100\text{--}300\text{mg/kg/day}$ 범위에서 용량에 비례하여 증가함. 14일차에서의 노출은 30mg/kg/day 에서는 1일제와 유사했고, 100mg/kg/day 에서는 약 5배 높았으며, 300mg/kg/day 에서는 유사하거나(수컷) 4배 높았음(암컷). 14일차 300mg/kg/day 용량에서에서 항정상태 평균 혈중 $AUC_{(0-24h)}$ 는 수컷 $2820\text{hr}\cdot\text{ng/mL}$, 암컷 $21400\text{hr}\cdot\text{ng/mL}$, $C_{\max}$ 는 수컷 288ng/mL , 암컷 2020ng/mL 로 나타남
- **(1470733)** Wistar Han 랫드, 2주(+2주 회복기), 1일 1회, 경구 반복투여 독성시험(0, 30, 100, 300, 1000 mg/kg/day), GLP
- NOAEL은 모든 용량에서 나타난 출혈 시간 연장 및 $\geq 100\text{mg/kg/day}$ 에서 보인 면역 표현형 변화로 인해 결정 불가
 - 100mg/kg/day 에서 암컷 1마리가 12일째 꼬리 출혈 검사에서 허혈을 시사하는 현저한 급성 간세포 변성/괴사로 사망한 상태로 발견되었고, 이는 장기간 출혈에 의한 것으로 판단됨
 - $\geq 30\text{mg/kg/day}$ 에서 지혈을 평가한 결과, 꼬리 절개 후 출혈 시간 연장이 관찰되었으며, 콜라겐 유도 혈소판 응집을 억제하였고, 회전 혈전 탄성 측정(ROTEM)에서 용해 지수가 증가함. 지혈에 대한 효과는 2주 이내 회복되었음
 - $\geq 100\text{mg/kg/day}$ 에서 면역 표현형의 가역적인 변화(용량에 비의존적으로 B, T, helper T, 세포독성 T 세포 수 약간 증가)가 관찰되었고, 수컷에 한하여 갑상선 무게의 가역적 증가가 관찰됨
 - $\geq 300\text{mg/kg/day}$ (암컷), 1000mg/kg/day (수컷)에서 간 무게가 가역적으로 증가하였음
 - 1000mg/kg/day 에서 장간막 및 하악 림프절에서 low grade 림프 위축, 갑상선 여포 세포의 최소 비대, (수컷)장간막 림프절에서 sinusoidal 적혈구 증가 및 (수컷)환원/산화 글루타치온 비율의 변화 없이 경미한 간 글루타치온의 감소가 관찰되었으나 회복되었으므로 독성으로 간주하지 않았음. 아울러, 흉선이나 위장림프조직(GALT), 골수에 조직병리학적 변화는 관찰되지 않음
 - 유전독성(체내 소핵): 말초 혈액에서 망상 적혈구의 소핵 수를 증가시키지 않음 → 음성
 - TK: $T_{\max}$ 는 $0.5\text{--}2\text{hr}$ 로 나타났고, 혈중 노출은 수컷보다 암컷에서 더 높았음. 일반적으로 300mg/kg/day 까지

용량 비례성을 보였으며, 300-1000mg/kg/day 범위에서 노출은 더 증가하지 않았음. 축적은 나타나지 않았으며, $AUC_{(0-24h)}$ 의 경우 반복 투여 후 노출이 감소하는 경향을 보였음. 14일차 1000mg/kg/day 항정상태 평균 혈중 $AUC_{(0-24h)}$ 는 수컷 13000hr*ng/mL, 암컷 31900hr*ng/mL, C_{max} 는 수컷 4250ng/mL, 암컷 5460ng/mL로 나타남

- **(1570128)** Wistar Han 랫드, 13주, 1일 1회, 경구 반복투여 독성시험(0, 10, 100, 1000 mg/kg/day), GLP
 - NOAEL은 1000mg/kg/day(시험약에 의한 유해한 영향 관찰되지 않았다고 판단)
 - 100mg/kg/day에서 수컷 1마리가 89일째 채혈 중 사망하였으며, 이는 억제 절차에 따른 결과로 판단됨
 - ≥ 10 mg/kg/day에서 혈액 면역 표현형의 경미한 변화로서 미성숙 및 naive 성숙 B 세포 수의 경미한 감소가 나타났으나, 성숙 전환 B 세포에는 유의미한 변화가 없었음
 - 모든 용량 수준에서(수컷 ≥ 10 mg/kg/day, 암컷 ≥ 100 mg/kg/day) 콜라겐 유도 혈소판 응집을 억제하였고, 그 정도는 2주 랫드 연구(#1470733)와 유사하였음. 장간막 및 하악 림프절에서 sinusoidal 적혈구 증가가 나타났으며, 이는 사후 부검 결과 100mg/kg/day 및 1000mg/kg/day 일부 암컷에서 관찰된 적색 림프절과 연관이 있다고 보았음. 다만, 이는 자연 발생 가능한 것으로 판단하여 시험약에 의한 유해한 영향으로 분류되지 않았고, 시험약의 약리학적 효과인 혈소판 응집 억제에 의한 부차적인 결과로 판단함
 - ≥ 10 mg/kg/day 투여 소수의 암컷 난소에서 출혈성/황체 낭종 및/또는 정상적인 발정 주기 단계를 가져야 할 황체의 난포와 같은 소견이 용량과 무관하게 나타났으나, 경미한 변화였고 다른 생식기관에서 독성 소견 보이지 않아 유의미한 영향으로 판단하지 않았음
 - 모든 용량에서 체중, 사료 섭취, 안과학, 혈액학 또는 임상화학의 독성학적으로 관련된 유해 영향은 관찰되지 않았으며, 사후 부검에서 확인한 변화는 림프 조직, 간, 갑상선으로 제한되었음
 - Low grade 림프 위축이 장간막(1000mg/kg/day) 및 하악 림프절(≥ 100 mg/kg/day)에서 관찰되었고, 암컷에서는 비장의 세포충실도 감소를 보였음. 흉선이나 위장림프조직(GALT), 골수에서 조직병리학적 변화는 관찰되지 않음
 - 암컷에서 간 무게 증가(≥ 100 mg/kg/day)와 약간의 간세포 비대(1000mg/kg/day)가 관찰됨
 - ≥ 10 mg/kg/day에서 갑상선 여포 세포의 최소~경미한 비대, 수컷의 1000mg/kg/day에서 갑상선 무게가 증가함
 - TK: 혈중 노출은 수컷보다 암컷에서 더 높았음. $AUC_{(0-24h)}$ 의 경우 반복 투여 후 노출이 감소하는 경향을 보였음. 89일차 NOAEL 용량인 1000mg/kg/day 항정상태 평균 혈중 $AUC_{(0-24h)}$ 는 수컷 4780hr*ng/mL, 암컷 52800hr*ng/mL, C_{max} 는 수컷 386ng/mL, 암컷 4250ng/mL로 나타남
- **(1670372)** Wistar Han 랫드, 26주(+4주 회복기), 1일 1회, 경구 반복투여 독성시험(0, 30, 300, 1000 mg/kg/day), GLP
 - NOAEL 용량은 체장 독성으로 인해 결정 불가
 - 1000mg/kg/day에서 암컷 1마리가 169일째 경정맥에서 임상병리학 검사를 위한 채혈 중 현저한 출혈과 함께 사망하였으며, 이는 BTK 의존적 혈소판 기능 억제로 인한 것일 가능성 배제하기 어려움. 대조군(0mg)에서 암컷 1마리는 안구 돌출증으로 인해 118일차에 윤리적 이유로 조기 안락사하였음
 - 임상적 변화로 투여 직후 일시적인 타액 분비 증가, 투여 시 역류, 코/눈 분비물 등이 관찰되었으나, 역류성 증상으로 간주되지 않았음. 이외 체중, 사료 섭취, 안과학적 평가, 요검사 상의 영향은 관찰되지 않았으며, 혈액학·임상화학·면역 표현형 분석에서도 독성학적으로 유의미한 변화는 없었음
 - 모든 용량(≥ 30 mg/kg/day)에서 체장섬 내 섬유화, 출혈 및 색소 침착의 발생 빈도와 중증도 증가가 확인되었고, 암컷은 완전 가역적, 수컷은 1000mg/kg/day에서 섬 출혈만 가역적으로 회복되었음. 이러한 변화는 노화된 랫드에서 자연 발생적으로 관찰되는 변화로 BTK 억제제에 의해 악화되는 것으로 알려져 있으며, 다른 종에서는 보고되지 않은 랫드 종 특이적인 발견이므로 사람에서 발생할 우려는 적으나, 유해한 소견으로 판단함(Erickson et al 2017, Bhaskaran et al 2018)
 - 모든 용량(≥ 30 mg/kg/day)에서 림프소포 배중심(germinal centers)의 발달 감소를 동반한 하악 림프절의 경미한 림프조직 위축이 관찰되었으며, 유사한 변화가 암컷 GALT에서도 관찰되었고, 1000mg/kg/day에서 부분적으로

가역적이었음

- 장간막 림프절($\geq 30\text{mg/kg/day}$) 및 하악 림프절($\geq 300\text{mg/kg/day}$)에서 sinusoidal 적혈구 증가가 관찰되었는데, 이는 세포 변성 변화와 관련이 없고 시험약의 혈소판에 대한 영향과 연관된 변화로 간주되었음. 수컷 장간막림프절이 1000mg/kg/day 에서 진행 중인 가역성을 보인 것을 제외하고는 완전히 회복되었음
- 모든 용량($\geq 30\text{mg/kg/day}$)에서 2주 및 13주 반복투여 시험에서 관찰된 결과와 유사하게 콜라겐에 의한 혈소판 응집 억제에 관찰되었고, ADP에 의한 혈소판 응집은 관찰되지 않았음. 이는 콜라겐 유도(GPVI 매개)에만 작용하고 다른 혈소판 응집 경로에는 작용하지 않는 것으로 알려진 BTK의 역할과 일치함
- $\geq 300\text{mg/kg/day}$ 용량에서 간 무게 증가 및 (암컷)미미~경미한 간세포 비대가 추가로 관찰되었으며 수컷에서는 완전히 가역적, 암컷에서는 1000mg/kg/day 에서 부분 가역성을 보였음. 또한, $\geq 300\text{mg/kg/day}$ 에서 다핵 간세포의 발생 증가가 약하게 관찰되었으나, 화합물의 투여 후 발생하는 적응 반응으로서 때때로 관찰되는 현상으로 판단함. 그리고, 1000mg/kg/day 암컷에 한하여 간세포와 쿠퍼세포에서 리포푸신과 일치하는 세포질 갈색 색소가 가역적으로 관찰되었으나, 노화된 설치류에서 자연적으로 나타날 수 있는 변화로 간주함
- $\geq 300\text{mg/kg/day}$ 에서 갑상선 무게 증가와 갑상선 여포 세포의 최소~중등도 비대가 관찰되었고, 대체로 가역적이었음(간 미세소체 효소 유도를 나타내는 간 무게 증가 및 간세포 비대의 맥락에서 갑상선에서의 관찰은 갑상선 호르몬의 간 청소율 증가에 대한 적응 변화로 간주되며, 이는 대부분 랫드 특이적 기전으로 설명되어 왔음(Curran and DeGroot 1991))
- 암컷의 경우, $\geq 30\text{mg/kg/day}$ 에서 부신에서 단핵 염증 세포 침윤의 발생률 및 중증도가 증가하였는데, 이는 세포의 퇴행성 변화를 동반하지 않았으며 완전히 가역적이었음
- TK: $T_{\max}$ 는 0.5~4hr로 나타났고, 혈중 노출은 수컷보다 암컷에서 3~9배 가량 더 높았음. 여러 번 투여한 후에는 축적되지 않고 오히려 혈중 노출이 감소하였음. 일반적으로 300mg/kg/day 까지 용량 비례성을 보였으며, $300\text{--}1000\text{mg/kg/day}$ 범위에서 노출은 더 증가하지 않았고 1000mg/kg/day 보다 300mg/kg/day 에서 오히려 노출량이 더 높았음. 따라서, 300mg/kg/day 의 노출을 노출 배수 계산의 기준으로 고려하였으며, 182일차 300mg/kg/day 항정상태 평균 혈중 $AUC_{(0-24h)}$ 는 수컷 $5970\text{hr}\cdot\text{ng/mL}$, 암컷 $30900\text{hr}\cdot\text{ng/mL}$, $C_{\max}$ 는 수컷 470ng/mL , 암컷 2960ng/mL 로 나타남

• (1370455) 수컷 비글견, MTD 탐색 및 10일 DRF, 1일 1회, 경구 반복투여 독성시험, non-GLP

<MTD 탐색 단계>

- 수컷 3마리에서 $100 \rightarrow 200 \rightarrow 250\text{mg/kg/day}$ 의 상승 용량 투여함(용량 수준 사이 휴약 기간 가짐)
- 최고 용량인 250mg/kg/day 까지 내약성 양호했으며, ECG 검사에서 심박수, PR, QRS, QT 및 QTc에 대한 시험약의 명확한 영향은 관찰되지 않음

<10일 용량 단계 결정>

- 0, 50, $250/200\text{mg/kg/day}$ 의 용량 수준별로 수컷 3마리에 10일 동안 반복 투여하였으며, 투여 3일째 250mg/kg/day 용량군에서 과도한 구토 나타나, 200mg/kg/day 로 감량함
- 200mg/kg/day 은 일반적으로 내약성이 좋았으며, 3마리 중 2마리에서만 구토가 추가로 발생함. 체중이나 사료 섭취, 혈액학 및 임상 화학적 평가에서 이상 소견 나타나지 않았고, 장간막 림프절에서만 경미한 조직병리학적 소견이 관찰됨($\geq 50\text{mg/kg/day}$)
- TK: 반복 투여 후 축적은 관찰되지 않았고, 혈중 노출은 용량 비례 수준 미만으로 증가함. $250/200\text{mg/kg/day}$ 항정상태의 평균 혈중 $AUC_{(0-24h)}$ 는 $11500\text{hr}\cdot\text{ng/mL}$, $C_{\max}$ 는 3410ng/mL 이었음

• (1470732) 비글견, 2주, 1일 1회, 경구 반복투여 독성시험(0, 50, 200, 450 mg/kg/day), GLP

- NOAEL은 450mg/kg/day (최고 용량까지 양호한 내약성)
- 사망은 발생하지 않았음
- 모든 용량에서 체중, 사료 섭취, 안과학적 평가, 혈액학, 소변검사, 응고, 면역 표현형 그리고 심전도에 대한

이상 징후나 영향은 관찰되지 않았으며, 임상 화학에서 독성학적인 변화는 없었음. 사후 부검에서 나타난 소견은 림프 조직 및 간과 관련된 변화로 제한되었음

- 비장($\geq 50\text{mg/kg/day}$) 및 하악 림프절($\geq 200\text{mg/kg/day}$)에서 배중심(germinal center) 발달이 low-grade 감소가 용량이나 노출과 뚜렷한 상관관계 없이 나타났음. 흉선, GALT 및 골수에서 의미 있는 변화 또한 관찰되지 않았음. $\geq 50\text{mg/kg/day}$ 에서 장간막 림프절과 하악 림프절의 sinusoidal 적혈구 증가가 관찰되었으며, 해당 림프절의 적색 변색을 유도하였음
- $\geq 50\text{mg/kg/day}$ 에서 간 무게 증가가 확인되었고, 간 글루타치온 농도에는 변화가 없었음
- 지혈을 평가한 결과, 모든 용량($\geq 50\text{mg/kg/day}$)에서 콜라겐 및 ADP 유도 혈소판 응집을 억제하였음. 기술적인 문제로 제한된 수의 동물에서만 평가한 ROTEM 용해 지수에는 변화가 관찰되지 않음. 450mg/kg/day 투여 2마리에서만 구강 점막 출혈 시간 연장이 관찰되었으며, 출혈은 저절로 멈췄고 부작용으로 간주되지 않았음
- TK: 혈중 노출은 수컷보다 암컷에서 더 높았고, 반복 투여 후 축적은 없었음. 일반적으로 $AUC_{(0-24h)}$ 는 $50-200\text{mg/kg/day}$ 범위에서 용량에 비례하여 증가하다가, 투여 1일차와 13일차 모두 $200-450\text{mg/kg/day}$ 범위에서 감소하였음. 따라서, 200mg/kg/day 에서 최대 노출량을 달성하였으며, 13일차 200mg/kg/day 항정상상태 평균 혈중 $AUC_{(0-24h)}$ 는 수컷 $10400\text{hr}\cdot\text{ng/mL}$, 암컷 $56300\text{hr}\cdot\text{ng/mL}$, $C_{\max}$ 는 수컷 3550ng/mL , 암컷 6280ng/mL 로 나타남

• (1570127) 비글견, 13주, 1일 1회, 경구 반복투여 독성시험(0, 10, 50, 300 mg/kg/day), GLP

- NOAEL은 300mg/kg/day (최고 용량까지 양호한 내약성)
- 300mg/kg/day 암컷 1마리가 78일째에 사망하였으나, 사인은 구토 또는 역류로 인한 흡인성 폐렴이 의심되어, 시험약에 의한 직접적인 영향 적다고 판단하였음
- 모든 용량에서 체중, 사료 섭취, 안과학적 평가, 혈액학, 소변검사, 응고 그리고 심전도에 대한 이상 징후나 영향은 관찰되지 않았으며, 임상 화학에서 독성학적인 변화는 없었음. 사후 부검에서 나타난 소견은 림프 조직과 관련된 변화로 제한되었음
- $\geq 10\text{mg/kg/day}$ 에서 혈액 면역 표현형의 경미한 변화로서 총 및 활성화된 B세포의 경증~중등도 감소가 관찰되었으며, (암컷)장간막 림프절에서 배중심(germinal center) 발달의 low-grade 감소가 나타났음. 이와 유사한 경향은 하악 림프절(암컷, 모든 용량) 및 GALT(수컷 $\geq 50\text{mg/kg/day}$, 암컷 $\geq 300\text{mg/kg/day}$)에서도 관찰되었음
- $\geq 10\text{mg/kg/day}$ 에서 장간막 및 하악 림프절의 sinusoidal 적혈구 증가의 발생률 및 중등도가 용량과 상관성 있게 증가했으며, 일부 장간막 림프절의 적색 변색도 일으킴. 하악 림프절에서는 헤모시테린으로 추정되는 황금빛 갈색 색소의 약간의 증가가 관찰되었고, 이는 sinusoidal 적혈구의 분해로 나타난 소견으로 보았음. 이러한 변화는 시험약과 관련이 있다고 판단되었지만, 유해 영향으로 간주되지 않음
- 모든 용량($\geq 10\text{mg/kg/day}$)에서 콜라겐 및 ADP 유도 혈소판 응집을 억제하였음. PT, aPTT, fibrinogen으로 평가한 응고 검사에서 영향이 관찰되지 않음
- TK: $T_{\max}$ 는 0.5~1hr로 나타났으며, 1일차 300mg/kg/day 를 제외하고 $AUC_{(0-24h)}$ 에 있어 암수간 차이가 뚜렷하지 않았음. 축적되지 않았으며, 두 성별 모두에서 1일차 및 87(F)/89(M)일차 혈중 노출($AUC_{(0-24h)}$)은 용량 비례 미만으로 증가하였음. 87(F)/89(M)일차 항정상상태 NOAEL 용량인 300mg/kg/day 평균 혈중 $AUC_{(0-24h)}$ 는 수컷 $6350\text{hr}\cdot\text{ng/mL}$, 암컷 $9310\text{hr}\cdot\text{ng/mL}$, $C_{\max}$ 는 수컷 1900ng/mL , 암컷 3340ng/mL 로 나타남

• (1670373, 1670373-01) 비글견, 39주, 1일 1회, 경구 반복투여 독성시험(0, 10, 50, 300 mg/kg/day), GLP

- NOAEL은 300mg/kg/day (최고 용량까지 양호한 내약성)
- 사망 개체는 없었음
- 모든 용량에서 체중, 사료 섭취, 안과학적 평가, 혈액학, 임상 화학, 소변검사, 면역 표현형 분석, 혈소판 응집능 그리고 심전도에 대한 이상 징후나 영향은 관찰되지 않았음. 유의한 시험약 관련 임상병리 변화는 $\geq 50\text{mg/kg/day}$ 일부 동물에서 관찰된 정도의 혈장 피브리노겐 농도 상승이었음. 부검에서 나타난 소견은

림프 조직 및 간과 관련된 변화로 제한되었음

- $\geq 10\text{mg/kg/day}$ 용량에서 장간막 림프절의 배중심(germinal center) 발달을 경미하게 감소시켰으며, 이와 유사한 변화가 $\geq 50\text{mg/kg/day}$ 에서 수컷의 GALT에서도 관찰되었음. 또한, $\geq 10\text{mg/kg/day}$ 에서 장간막 및 하악 림프절의 sinusoidal 적혈구 증가가 관찰되었으며, 장간막 림프절의 적색 변색이 동반되었음. 이러한 변화는 세포 변성 변화와는 관련이 적었음
- 간과 관련된 소견으로서, (암컷) $\geq 10\text{mg/kg/day}$, (수컷) $\geq 50\text{mg/kg/day}$ 에서 간세포 및 쿠퍼세포 내 리포푸신과 일치하는 세포질 내 갈색 색소가 관찰되었으나, 개에서 나타나는 배경 소견의 악화로 간주되었으며, 유해하지 않은 것으로 평가됨
- TK: $T_{\max}$ 는 0.5~2hr로 나타났으며, 암컷과 수컷 간 혈중 노출에 뚜렷한 차이 관찰되지 않음. 반복 투여 후에도 축적되지 않았으며, 1일차, 182일차, 267일차에 혈중 노출($\text{AUC}_{(0-24h)}$)은 두 성별 모두에서 10~50mg/kg/day 범위에서 용량 비례 수준 미만으로 증가하다가, 50~300mg/kg/day 범위에서 용량 비례적으로 증가하였음. 267일차 항정상태 NOAEL 용량인 300mg/kg/day 평균 혈중 $\text{AUC}_{(0-24h)}$ 는 수컷 30000hr*ng/mL, 암컷 57100hr*ng/mL, $C_{\max}$ 는 수컷 3790ng/mL, 암컷 5680ng/mL로 나타남

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- (1470739) 복귀 돌연변이시험(Ames, *S. typhimurium* 5개 균주)
 - S9 대사 활성화 여부와 무관하게 시험약의 돌연변이 활성 음성을 확인함(5-5000 $\mu\text{g/plate}$)
- (1470742) 체외 소핵시험(인간 말초 혈액 림프구): 음성
- (1470733) 체내 소핵시험(Wistar Han 랫드): 음성

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

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- (1770589) Wistar Han 랫드, 0, 100, 300, 1000 mg/kg/day, 1일 1회, 경구(위관)투여, GLP
 - 수컷은 교배 4주 전부터 교배 동안, 사망까지 최소 9주 투여. 암컷은 교배 2주 전부터 교배 동안, GD 6까지 매일 투여
 - 사망 개체는 없었음
 - 1000mg/kg/day 수컷에서 일시적인 타액 분비 및 쟁기질 행동이 낮은 발생률로 나타났으며, 대조군 대비 낮은 체중 증가율을 보였음
 - 사료 섭취나 교배능, 생식 능력 지표, 암컷의 경우 발정 주기, GD 13에 임신 상태와 난소, 자궁의 관찰 소견에 시험약 관련 영향은 관찰되지 않음
 - NOAEL은 1000mg/kg/day

4.2.4.2. 배·태아발생시험 (신약만 해당)

- (1670380) Wistar Han 랫드, 0, 100, 300, 1000 mg/kg/day, 1일 1회, 경구(위관)투여, GLP
 - 임신한 랫드에서 투여 기간(GD 6-17) 동안 예상치 못한 사망 개체는 없었음
 - 임상 증상은 일시적 또는 낮은 발생률로 관찰되었으며, $\geq 100\text{mg/kg/day}$ 에서 쟁기질 행동, 100 및 1000mg/kg/day에서 씹는 행동, 1000mg/kg/day에서 창백한 분변, 깔짚 섭취, 불규칙 호흡이 포함됨. 체중에 대한 영향은 1000mg/kg/day에서 투여 기간 중 체중 증가가 약간 감소하는 것으로 제한되었으며, 이는 GD 9-15 사료 섭취량 감소와 관계가 있었음. GD 21에는 평균 체중 및 사료 섭취량이 대조군과 유사하였음
 - 육안 부검 소견상 독성 관찰되지 않았으며, 전반적인 임상 증상이 임신 및 배-태아 발달에 영향을 미치지 않았기 때문에 모체 및 배-태아 발달에 대한 NOAEL은 1000mg/kg/day
 - 모체 TK: $T_{\max}$ 는 1~2hr로 나타났으며, 반복 투여 후 혈중 노출($\text{AUC}_{(0-24h)}$)은 100~1000 mg/kg/day 범위에서 용량

비례 수준 미만으로 증가하였음. GD17 항정 상태에 NOAEL 용량인 1000mg/kg/day에서 평균 혈중 $AUC_{(0-24h)}$ 49200hr*ng/mL, C_{max} 4370ng/mL임

• (1670381) NZ 흰 토끼, 0, 100, 300, 450 mg/kg/day, 1일 1회, 경구(위관)투여, non-GLP

- (예비시험) 토끼에서 시험약의 내약성을 이해하고자 먼저 3마리의 비임신 토끼에게 증량 설계(10 → 30 → 100 → 1000mg/kg/day)로 용량 수준별 3일간 투여하였으며, 용량 수준 간 휴약기 없이 진행되었음. 100 mg/kg/day 용량까지 우수한 내약성과 1000 mg/kg/day에서 관찰된 경미한 체중 감소, 현저한 사료 섭취량 감소 및 분변량 감소를 바탕으로, 동일한 3마리 토끼에게 7일간의 치료 중단 및 회복 후 600mg/kg/day 용량으로 5일간 추가 투여하였음. 600mg/kg/day에서 1000mg/kg/day와 유사한 소견이 관찰되자, 9일간의 치료 중단 및 회복 후 동일한 3마리 토끼에게 450mg/kg/day 용량으로 3일간 투여하였으며, 이는 경미한 사료 섭취량 감소와 연관되었음. 450mg/kg/day 용량의 내약성을 확인하기 위해 다른 3마리의 비임신 토끼에게 동일한 용량으로 7일간 투여하였으며, 초기 3일간 경미한 체중 감소와 현저한 사료 섭취량 감소가 관찰되었으나 이후 개선됨
- 0, 100, 300, 450mg/kg/day를 임신한 암컷 토끼 6마리/용량군에게 GD7~GD20 14일간 경구위관 투여하였고, GD29에 부검함
- 사망은 관찰되지 않았으며, 450mg/kg/day까지 시험약 관련 임상 증상은 관찰되지 않음. 450mg/kg/day 용량에서 체중 감소 및 경미~중등도 사료 섭취량 감소가 일시적으로 관찰되었으며(체중: GD7-10; 사료 섭취량: GD8-11), 부검 시에도 육안적 소견은 관찰되지 않음. 450mg/kg/day에서 높은 평균(대부분 초기) 태자 흡수율(약 2배), 증가된 착상 후 손실(약 1.8배), 낮은 평균 태자 체중(약 -14%) 및 1새끼 군의 3개 태자에서 기형(눈 뜨임)이 관찰됨. 300mg/kg/day까지는 시험약 관련 변화가 관찰되지 않음. 이에 근거하여 토끼 후속 시험에서 450mg/kg/day를 최고 용량으로 설정함
- 모체 TK: T_{max} 는 1hr 또는 3hr이었고, 반복 투여 후 관찰한 혈중 노출($AUC_{(0-24h)}$)은 100-300mg/kg/day 범위에서 용량 비례적으로 증가, 300-450mg/kg/day에서 용량 비례 수준을 초과하여 증가함. GD20 항정 상태에 450mg/kg/day에서 평균 혈중 $AUC_{(0-24h)}$ 86600hr*ng/mL, C_{max} 7530ng/mL로 나타남

• (1670382) NZ 흰 토끼, 0, 100, 300, 450 mg/kg/day, 1일 1회, 경구(위관)투여, GLP

- NOAEL은 100mg/kg/day (≥ 300 mg/kg/day 모체 독성 및 300mg/kg/day 태자 외부 기형)
- 임신한 암컷 토끼 20마리/용량군에게 GD7~20 14일간 경구위관 투여하였고, GD29에 부검
- 450mg/kg/day에서 내약되지 않음: 모든 토끼는 임상 증상(무기력, 활동 감소, 차가운 체온, 불규칙 호흡, 분변량 감소, 창백한 귀, 부분적으로 감긴 눈, 적색 액체 물질), 체중 감소 및/또는 사료 섭취량 감소/식욕부진으로 인해 다양한 임신 일자에 조기 중단됨. 육안적 부검 소견에는 현저한 소엽 구조 및/또는 창백한 간, 신장 변색이 포함되었음. 이 용량군에 대해서는 임신 및배-태아 발달에 대한 의미 있는 평가/해석이 불가능했으며, TK 평가도 수행되지 않았음
- 300mg/kg/day 1마리 토끼에서 450mg/kg/day에서 관찰된 것과 유사한 독성 증상이 관찰, 해당 동물이 GD15에 조기 중단되었음. 또 다른 1마리 토끼는 시험약과 무관한 것으로 간주된 유산 증상으로 인해 GD27에 조기 중단됨. 다른 토끼에서는 모체 영향이 투여 기간 중 평균 사료 섭취량 감소로 제한되었음. 이 용량에서 관찰된 육안 부검 소견은 없었음. 300 mg/kg/day는 태자 외부 기형(눈 뜨임/불투명, 작은 턱, 전지 과굴곡) 발생률 증가를 유발했으며, 이 기형이 모체 독성의 2차적 영향일 가능성은 낮은 것으로 판단되었음
- 100mg/kg/day에서 시험약 관련 모체 또는 배-태아 변화가 관찰되지 않음. 1마리 토끼는 유산 증상으로 GD21에 조기 중단되었으나, 시험약과 무관한 증상으로 판단함
- 모체 TK: T_{max} 는 1hr (100 mg/kg/day) 또는 0.5hr (300 mg/kg/day)이었고, 반복 투여 후 혈중 노출($AUC_{(0-24h)}$)은 100-300 mg/kg/day 범위에서 용량 비례 수준을 초과하여 증가함(태자 독성이 관찰된 용량인 300 mg/kg/day에서 평균 혈중 $AUC_{(0-24h)}$ 는 55100 hr*ng/mL, C_{max} 는 4960 ng/mL). GD20 항정 상태에 NOAEL 용량인 100

mg/kg/day에서 평균 혈중 $AUC_{(0-24h)}$ 는 8990 hr*ng/mL, C_{max} 는 2360 ng/mL로 나타남

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- (2070356) Wistar Han 랫드, 0, 100, 300, 1000 mg/kg/day, 1일 1회, 경구(위관)투여, GLP
 - NOAEL은 300mg/kg/day(최고 용량에서 모체 및 F1 모두 독성 관찰)
 - 0, 100, 300mg/kg/day 용량으로 각 군 22마리, 1000mg/kg/day 용량으로 26마리의 암컷랫드에 GD6부터 수유 21일(LD21)까지 경구 위관 투여함. 투여기간 동안 임상 증상, 체중, 사료 섭취량, 임신 지표, 분만, 자손(F1) 발달이 조사되었으며, 새끼의 신체 발달은 컷바퀴 퍼짐, 절치 발육, 눈 뜨임으로 평가되었고, 기능 발달은 표면 바로 일으키기, 공중 바로 일으키기로 평가됨. 모체(및 미선정 새끼)의 부검은 생후 22일(PND22)에 실시. 이유 후(PND21), 모체 투여군 별로 F1 자손 암수 각 40마리를 세 코호트로 배정하여(임상 증상, 체중, 사료 섭취량 모니터링 포함) (i) 각 군 암수 20마리: 출생 후 발달(성숙, 동공반사, 청각놀람반응, 자발운동, 학습·기억), 이어서 생식능 평가(동일 투여군 내 10주령 교배, 임신 모니터링), 부검(수컷 PND 101-102, 암컷 임신 13일(PND 88-102)), (ii) 각 군 암수 10마리: T 세포 의존 항체반응(TDAR, PND56 및 70에 KLH 항원투여, PND56(1차 투여 전), PND63 및 70(2차 투여 전), PND77 및 84에 혈중 항-KLH IgM/IgG 측정), PND84 부검, (iii) 각 군 암수 10마리: 혈액학, 혈액·비장 T/B/NK 세포 면역 표현형 분석, PND70 부검 및 비장 무게·조직병리 평가 실시됨
 - 1000mg/kg/day에서 모체 랫드 2마리에서 독성 증상이 나타나 수유 1일차에 조기 중단. 이 중 1마리는 GD15부터 사료 섭취 감소, 소량의 체중 감소, GD18에 털 세움, 웅크림, 입 주위 갈색 착색, 외음부에서 진한 갈색 분비물 등 임상 증상이 관찰되었고, GD20부터 활동 감소, 체중·상태 저하가 진행됨. 임신 24일 후 10마리 새끼를 분만했으나 5마리는 사산, 5마리는 작고 차갑고 허약하여 PND0(3마리)·PND1(2마리)에 조기 중단됨. 다른 1마리는 임신 24일 후 모든 새끼 손실(사산 8마리, LD1 사망 1마리)이 있었고, 수유 1일에 웅크림, 사지 창백, 털색 변화 등 독성 증상이 나타났음. 나머지 모체에서는 임상 증상, 체중, 사료 섭취에 유의한 영향이 없었음. 임신 기간이 약간 길어졌으나, 16마리가 생존 새끼를 분만·유지했음. 다만, 사산·사망·실종 새끼 수가 세 군(위 2마리 포함)에서 약간 높았고, 출생 시 평균 새끼 수는 대조군 대비 약 12% 적었음. PND22 부검에서 모체와 미선정 새끼에서 관찰된 육안 소견은 없었으며, 생존 자손의 성체 발달에는 유해 영향이 없었음. 새끼의 눈 뜨임, 절치 발육, 컷바퀴 퍼짐이 평균적으로 약간 빨랐고, 수컷은 성숙 완료가 빨랐으나 교배·수태, 조기 임신에 영향은 없었음. TDAR, 면역 표현형, 비장 조직 병리에서 면역독성 반응은 없었음. 혈액학에서 적혈구 양, 림프구 및 백혈구 수가 약간 낮았으나 독성학적으로 의미 없었음
 - 300mg/kg/day는 자손에서 적혈구 양이 약간 감소한 것 외에 영향이 없었고, 이는 독성학적 의미는 없다고 판단됨. 모체와 자손 모두에서 그 외 영향은 관찰되지 않았으며, 100 mg/kg/day에서 모체와 자손 모두 시험약 관련 변화가 없었음
 - 모든 용량에서 생존 자손의 성체 발달에는 유해 영향이 없었으나, 1000 mg/kg/day에서 모체(빈사, 독성 증상)와 자손(사산·사망·실종 새끼 수 증가, 평균 새끼 수 감소)에 유해 영향이 관찰되어 NOAEL은 300mg/kg/day으로 평가됨

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- (2070383) Wistar Han 랫드, 0, 30, 100, 300, 1000 mg/kg/day, 1일 1회, 경구(위관)투여, non-GLP
 - PND21~42 경구위관 투여하였으며, PND43에 부검 시행함
 - 사망 사례가 발생하였으나 모두 시술/투여 사고로 인한 것으로 판단: 대조군 수컷 1마리 및 암컷 1마리가 PND21 투여 후 사망(대체 동물로 교체), 30mg/kg/day 수컷 1마리가 PND24에 투여 0.5 시간 후 사망, 300mg/kg/day 수컷 1마리가 투여 직후 사망
 - 임상 증상, 체중 또는 사료 섭취량에 대한 영향은 관찰되지 않았음. 부검 후 소견은 1,000 mg/kg/day에서 수컷 1마리의 창백한 신장 및 ≥ 30 mg/kg/day에서 소수 랫드에서 관찰된 용량 의존적이지 않은 흉선 적색 부위로 제한됨에

- 따라 유해하지 않은 것으로 판단함. 이를 근거로 후속 발육기동물시험에서 1000mg/kg/day를 최고 용량으로 설정함
- TK: 반복 투여 후 축적은 관찰되지 않았음. 혈중 노출($AUC_{(0-24h)}$)은 암수 모두에서 30-300mg/kg/day 범위에서 용량 비례적으로 증가했으나, 300-1000mg/kg/day 범위에서는 용량 비례 수준 미만으로 증가 또는 증가하지 않았음. PND21에는 성별 간 차이가 없었으나, PND38에는 암컷의 노출이 수컷보다 약 4-9배 높았음. PND38 항정 상태에 1000mg/kg/day에서 평균 혈중 $AUC_{(0-24h)}$ 는 수컷 7420 hr*ng/mL, 암컷 32000 hr*ng/mL, C_{max} 수컷 1590 ng/mL, 암컷 5830 ng/mL로 나타남

- (2070384) Wistar Han 랫드, 0, 100, 300, 1000 mg/kg/day, 1일 1회, 경구(위관)투여, GLP
 - PND19-68 경구위관 투여 후 4주 회복기 거친 뒤 독성 및 TK 분석하였으며, T-cell dependent antibody response (TDAR) 평가를 위한 다른 군을 두어 PND19-73 경구위관 투여 후 8주 회복기 거친 뒤 독성 TDAR 평가
 - 모든 개체를 통틀어 총 5마리가 사망하거나 조기 중단 및 대체되었으며, 사유는 (i) 시술 사고(위약 대조군과 300 mg/kg/day 군에서 각 1마리), (ii) 투여 초기 3일간의 체중감소(300 mg/kg/day 2마리[PND19 TK 샘플링으로 인한 스트레스 관련], 1,000 mg/kg/day 1마리[PND19 저체중 관련])으로, 시험약과 무관한 것으로 판단되었음
 - 모든 용량 수준(≥ 100 mg/kg/day)에서 일부 동물에서 조기 종료에 필요한 시험약 관련 일측 눈 비대/돌출이 관찰되었기 때문에 NOAEL은 설정되지 않았음. 관찰된 안구 독성 소견에는 단측성 안구 비대, 전방분절이형성증(지속성 동공막, 전방 유착, 비정상적 동공 모양 및/또는 얇은 전방), 안구 미성숙(지속성 유리체 혈관)이 포함됨. 랫드 고유의 발달 및 해부학적 상황, 즉 전방 분절 이형성 및 안구 미성숙, 방수의 배액 장애 및 자발적인 안구 내 출혈을 유발하기 쉬운 조건과 시험약의 알려진 지혈 효과 등이 이러한 안구 소견을 악화시키는 데 기여했을 가능성이 있다고 보았음
 - 눈 관련 관찰 이외에 최고 용량인 1000 mg/kg/day까지 대체로 내약성이 우수하였으며, 발달 지표, 발정 주기, 태퇴골 길이/밀도, 정자 분석 및 신경 행동 등에서 추가적인 부작용은 관찰되지 않았음
 - KLH에 대한 TDAR는 모든 용량(≥ 100 mg/kg/day)에서 투여 동안 억제 및 지연되었으며(이는 B세포의 BTK 억제와 관련된 것으로 판단됨), 투여종료 이후 회복기간 중에 시작된 경우는 관찰되지 않아 TDAR 관련 면역기능 발달에 장애가 없음을 시사했음
 - TK: PND19에 혈중 노출($AUC_{(0-24h)}$)은 암수 모두에서 100-1000mg/kg/day 범위에서 용량 비례 미만으로 증가했고, PND68에 암수 모두 100-300mg/kg/day는 대략 비례, 300-1000mg/kg/day 범위는 용량 비례 수준 미만으로 증가함. PND68 혈중 노출은 모든 용량에서 수컷의 경우 PND19 보다 낮았고, 암컷의 경우 비슷했음. PND68 항정 상태에 1000mg/kg/day에서 평균 혈중 $AUC_{(0-24h)}$ 는 수컷 8320 hr*ng/mL, 암컷 40900 hr*ng/mL, C_{max} 수컷 642 ng/mL, 암컷 8980 ng/mL로 나타남

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- (1870307-01) 001178-T RasH2 마우스, 26주, 0, 150, 500, 1500 mg/kg/day, 1일 1회, 경구(위관)투여, GLP
 - NOAEL은 1500mg/kg/day (최고 용량까지 양호한 내약성 및 신생물 소견 없음)
 - 총 6마리의 마우스가 사망하거나 조기 중단됨: 500 mg/kg/day에서 암컷 1마리(182일차), 1500 mg/kg/day에서 암컷 2마리(86일차 및 126일차)가 사망했고, 물 투여군 암컷 1마리(98일차), 0mg 투여군 암컷 1마리(114일차), 1500 mg/kg/day 수컷 1마리(115일차)가 조기 중단됨. 사망 또는 중단 원인은 투여 사고(1500 mg/kg/day 2마리), 발 신생물(0 mg/kg/day 1마리) 또는 미확인으로, 시험약과 관련된 사유 아니라고 판단함
 - 시험약 관련 임상 증상은 관찰되지 않았음. ≥ 150 mg/kg/day 수컷에서 체중 증가가 관찰되었으며, ≥ 500 mg/kg/day에서는 사료 섭취량 증가와 상관관계가 있었음. 시험약과 관련된 육안관찰 또는 신생물 소견은 없었음. 비신생물성 소견은 림프 조직 및 간과 관련된 변화를 포함했음
 - 1500mg/kg/day 암컷의 장간막 림프절 및 비장에서, 수컷 비장에서는 ≥ 150 mg/kg/day에서 germinal center의 세포충실도 감소를 유발했으며, 이는 BTK 억제제로서의 주요 약력학적 작용 결과로 간주됨

- $\geq 500\text{mg/kg/day}$ 간에서 간세포 내 호산성 봉입체 및 간세포 핵세포저대증/다핵 간세포가 관찰됨. 이와 관련된 염증 세포 침윤, 변성 또는 괴사의 증거는 나타나지 않음
- 종합하면, 다양한 용량 수준에서 림프 조직(장간막 림프절, 비장) 및 간과 관련된 비종양성 낮은 수준의 변화가 관찰되었으나, 최고 용량인 1500mg/kg/day 까지 내약성이 양호했으며, 시험약과 관련된 종양 변화는 없었음
- TK: $T_{\max}$ 는 0.5-3hr이었고, 성별 간 일관된 차이는 없었음. 반복 투여 후 축적 또는 감소 경향은 관찰되지 않았으며, 혈중 노출은 용량 비례 수준 미만으로 증가함. 148일차 1500 mg/kg/day 항정상태 평균 혈중 $AUC_{(0-24h)}$ 는 수컷 $22600\text{ hr}\cdot\text{ng/mL}$, 암컷 $56200\text{ hr}\cdot\text{ng/mL}$, $C_{\max}$ 는 수컷 3410 ng/mL , 암컷 4410 ng/mL 로 나타남

• (1870308) Wistar Han 랫드, 104주, 0, 30, 100, 300 mg/kg/day , 1일 1회, 경구(위관)투여, GLP

- NOAEL은 300mg/kg/day (최고 용량까지 양호한 내약성 및 신생물 소견 없음)
- 총 247마리의 랫드가 사망하거나 조기 중단되었으며, 사망 또는 임종은 대부분 뇌하수체, 피부, 유선, 자궁의 신생물과 관련이 있었고, 이는 모든 군(물 및 위약 대조군 포함)에서 유사하게 나타났으며, 일반적으로 흔히 나타나는 자발적 연령 관련 소견으로 간주되었음
- 시험약과 관련된 임상 증상 또는 안과학적 관찰의 발생률이나 중증도의 변화는 없었음. $\geq 30\text{mg/kg/day}$ 수컷에서 체중 증가가 다소 감소(5.2~5.9%)하였으나, 사료 섭취량의 변화는 없었음. 신생물 소견은 없었으며, 비신생물성 소견으로서 림프 조직, 갑상선, 췌장 관련 변화가 포함됨
- $\geq 30\text{mg/kg/day}$ 에서 장간막, 턱 밑, 액와, 슬와 및 서혜부 림프절 내 intrasinusoidal 적혈구 증가, sinusoidal 확장, 국소 혈관종성 과형성, 미만성 망상내피세포 비대/과형성 및/또는 색소성 대식세포 증가를 유발하였음. 이는 어둡고, 붉거나, 크기가 큰 림프절의 발생률 증가와 연관이 있었음
- 300mg/kg/day 에서 갑상선 여포 세포 과형성의 중증도를 미미하게 증가시켰음
- $\geq 30\text{mg/kg/day}$ 에서 췌장섬의 섬유화 증가를 유발하였음
- 종합적으로 다양한 용량 수준에서 림프 조직(장간막, 하악, 겨드랑이, 슬와, 사타구니 림프절)과 갑상선, 췌장에서 비종양성 변화가 관찰되었으나, 최고 용량인 300mg/kg/day 까지 이환율이나 사망률에 영향을 미치지 않았고, 시험약과 관련된 종양 변화는 없었음
- TK: $T_{\max}$ 는 (수컷)0.5-8hr, (암컷)0.5-2hr이었고, 반복 투여 후 축적 경향은 관찰되지 않음. 300 mg/kg/day 에서 169일차 항정상태 평균 혈중 $AUC_{(0-24h)}$ 는 수컷 $2990\text{ hr}\cdot\text{ng/mL}$, 암컷 $38200\text{ hr}\cdot\text{ng/mL}$, $C_{\max}$ 는 수컷 211 ng/mL , 암컷 4470 ng/mL 로 나타남

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

시험종류		Study #	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (NOAEL)	주요 결과	GLP 준수
국소독성시험		20274615	인체 3D 표피 모델	-	-	피부 조직에 $\geq 10\text{mg}$, 5mL 물로 축적하게 적심	• 상대적 평균 조직 생존율을 감소시키지 않아 피부 자극 잠재성 없음	O
		20274616	BALB/c 마우스(6F) 양쪽 귀 피부	-	3일 경피투여	0, 0.5, 5, 50% 농도로 $25\mu\text{L/귀/day}$	• 최고 농도인 50%까지 림프절 무게 등 관련 변화 유발하지 않음	O
기타 독성	광독성	1670379	BALB/c 3T3 마우스 섬유아세포	-	UVA 5J/cm^2	최대 $84\mu\text{g/mL}$	• 광독성 가능성 없음(PIF 1)	O
	대사체	1313085-01	<i>Salmonella</i>	-	-	5-500 $\mu\text{g/well}$	• 아닐린 기를	X

시험종류	Study #	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (NOAEL)	주요 결과	GLP 준수
		<i>typhimurium</i> TA98, TA100			(±S9)	포함하는 대사체 M2는 S9 유무와 관계없이 돌연변이원성을 보이지 않음	
	2170320	<i>in silico</i>	-	-	-	아닐린 기를 포함하는 4차 대사산물 M68은 M2와 마찬가지로 비변이원성(non-mutagenic)으로 간주됨	X

- (1570157) Wistar Han 암컷 랫드, 3일, 0, 0.15, 1.5, 10, 30 mg/kg/day, 1일 1회, 경구(위관) 투여, 지혈 평가, non-GLP
 - 모든 용량(≥ 0.15 mg/kg/day)에서 Day3 꼬리 출혈 시간 연장, 콜라겐 유도 혈소판 응집 경미한 억제, ROTEM 용해 지수 증가가 관찰됨. 30 mg/kg/day에서는 이 매개 변수들이 회복되지 않았으나, 1.5 mg/kg/day에서 3일 치료 중단 후 혈소판 응집 회복, 출혈 시간 개선 경향을 보였고, ROTEM 용해 지수는 회복되지 않음
- (1570150) Wistar Han 랫드 및 비글견 전혈, *in vitro*, 0, 0.01, 0.03, 0.1, 1 μ M, 지혈 평가, non-GLP
 - 랫드와 개의 전혈에서 농도 의존적으로 콜라겐 유도 혈소판 응집을 억제하고 ROTEM 용해 지수를 증가시켰으며, 효과는 0.01 또는 0.03 μ M에서 시작되었음
- (1520193) 인간 전혈, *in vitro*, 최대 1 μ M, 지혈 평가, non-GLP
 - 1 μ M 단일시험농도에서 콜라겐/에피네프린 관련 혈소판 기능을 방해했으나 콜라겐/ADP 관련 혈소판 기능은 방해하지 않았음
 - ≥ 0.1 μ M에서 농도 의존적으로 콜라겐 유도 혈소판 응집을 억제함(시험 농도 범위 0.01~1 μ M)
 - ≥ 0.1 μ M에서 콜라겐 유도 혈전 탄성도 검사의 용해 지수 파라미터를 증가시켰음(시험 농도 범위 0.01~1 μ M)
 - ≥ 0.1 μ M에서 ROTEM EXTEM(기능적 혈소판 포함)의 용해 지수 파라미터를 증가시켰으나 ROTEM FIBTEM(비활성화된 혈소판 포함)에서는 증가시키지 않음(농도 범위 0.03~1 μ M)
- (2120119-01) 인간 전혈, *in vitro*, 0, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10 μ M, 지혈 평가, non-GLP
 - 콜라겐 유도 혈소판 응집(IC₅₀ = 0.18 μ M)을 억제하고 ROTEM 용해 지수(LI60 EC₅₀ = 0.04 μ M)를 농도의존적으로 증가시켰으며, 이는 BTK 점유율(EC₅₀ = 0.02 μ M) 및 B 세포억제(IC₅₀ = 0.02 μ M)와 상관 관계가 있었음. 이 연구에는 동일한 농도 범위에서 다른 7가지 성분의 BTK 억제제(브레인브루티닙, 에보브루티닙, 페네브루티닙, 이브루티닙, 릴자브루티닙, 티라브루티닙, 톨레브루티닙)의 효과에 대한 유사한 평가가 포함되었고, 이러한 모든 BTK 억제제는 콜라겐 유도 혈소판 응집을 억제하고 ROTEM 용해 지수를 농도의존적으로 증가시켰으며, BTK 점유율(비공유결합 페네브루티닙에서는 평가 불가) 및/또는 B 세포 억제 정도에 비례했음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처 고시) 제7조 및 [별표 1]에서 요구하는 신약에 대한 독성시험자료 중 반복, 유전, 생식·발생(발육기 동물 포함), 발암성, 그리고 기타 독성 자료를 제출함. 모든 핵심 비임상시험은 GLP를 준수함

- 동 약물은 반복투여 독성시험 중 면역독성학적 조사를 포함하여 수행하였고, 면역 기능장애의 징후는 관찰되지 않았으므로 별도의 면역독성 시험자료 미제출은 인정 가능함

● 반복투여 독성시험

- 반복투여 독성시험은 설치류, 비설치류에서 모두 1일 1회 경구 투여로, 사람 권장 용법인 1일 2회 경구 투여와 상이함
- 랫드(최대 26주, 0, 30, 300, 1000mg/kg/day)와 개(최대 39주, 0, 10, 50, 300mg/kg/day)에서 반복투여 독성을 시험한 결과, 전반적으로 최대 노출량까지 내약성이 양호했음
 - * 랫드: 모든 용량 수준에서 체장 섬유증, 출혈 및 색소의 발생 및 중증도 증가 관찰 → NOAEL 미확립(체장 관련 소견은 노화 랫드에 국한되어 자연 발생하는 변화로서 다른 종에서도 발견될 가능성은 낮은 것으로 간주됨)
 - * 개: 최고 용량인 300mg/kg/day까지 양호한 내약성 → NOAEL 300mg/kg/day
- 반복투여 독성시험에서 수행된 TK 결과와 성인 인체 권장 용량 투여에서 노출을 비교한 결과 노출 배수는 항정 상태 AUC_{0-24h} 기준으로 (랫드)15배~79배, (개)77배~146배에 해당함(랫드의 경우 1000mg 보다 300mg/kg/day에서 더 높은 노출도 관찰되었으므로 노출 배수 계산에 300mg/kg/day를 사용함)
- 랫드와 개 모두에서 부작용으로 간주되지 않은 주목할 만한 변화는 주로 림프 조직과 간에서 나타났음. 모든 시험 용량에서 림프 조직에서 관찰된 변화로서 약리학과 관련된 것으로 간주되는 배중심 발달의 낮은 정도의 감소, 장간막 및 하악 림프절의 sinusoidal 적혈구 증가가 나타났음. 또한, 랫드와 개의 간세포와 쿠퍼 세포에서 리포푸신과 일치하는 세포질 갈색 색소가 관찰되었으나, 독성 소견에 해당하지 않았음

Table 4-8 Animal-to-human exposure multiples of 25 mg b.i.d. dose in humans

Animals					Exposure multiple to human 25 mg bid. ^a	
Species	NOAEL ^b (mg/kg/day)	Sex	AUC0-24h (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	Based on AUC0-24h	Based on Cmax
Rat – 26 week	1,000 (300) ^c	M	5,970	470	15	7.2
Rat – 26 week	1,000 (300) ^c	F	30,900	2,960	79	46
Dog – 39 week	300	M	30,000	3,790	77	58
Dog – 39 week	300	F	57,100	5,680	146	88
Tg mouse – carc	1,500 ^d	M	22,600	3,410	58	53
Tg mouse – carc	1,500 ^d	F	56,200	4,410	144	68
Rat – carc	300 ^d	M	2,990	211	7.7	3.3
Rat – carc	300 ^d	F	38,200	4,470	98	69
Rat – EFD	1,000	F	49,200	4,370	126	67
Rabbit – EFD	100	F	8,990	2,360	23	36

^a Based on mean steady-state exposure: human AUC_{0-24h} = 390 ng·h/mL; human C_{max} = 64.9 ng/mL. (Source: [Study A2201]. Note AUC_{0-24h} value was derived by multiplying the AUC_{0-12h} value of 195 ng·h/mL by 2).

^b NOAEL = no-observed-adverse-effect-level. ^c AUC_{0-24h} at steady state (26 weeks) was higher at 300 mg/kg/day than at 1,000 mg/kg/day; therefore, the mid-dose TK data at 300 mg/kg/day is included in animal-to-human exposure multiples; this does not represent the NOAEL dose in rats due to adverse pancreas findings (at all tested dose levels) which are considered unlikely to translate to human; this dose is used for calculation of exposure multiples based on the 26-week rat study; similar exposure and related exposure multiples

- 약리학적으로 알려진 BTK 억제제의 역할과 연관되게, 생체 외 지혈 평가 연구에서 콜라겐 유도 혈소판 응집을 억제하고 ROTEM 용해 지수의 증가를 일으켰으며, 랫드 꼬리 절개 후 출혈 시간 연장이 관찰됨(개 점막 출혈 분석에서는 출혈 시간에 미치는 부정적 또는 일관된 영향 관찰되지 않음). 출혈 위험 증가에 대한 주의가 필요함

● 유전독성: 음성

● 생식·발생독성: 배태아 독성 가능성 확인

- 암수 생식능력 및 초기 배아 발달(Seg I)에 대한 영향을 랫드에서 관찰한 결과, 시험한 최고 용량까지 독성 관찰되지 않음(NOAEL 1000 mg/kg/day)
- (임신 랫드) 배태자 발생 시험(Seg II)에서, 시험한 최고 용량까지 유해한 영향 관찰되지 않아 NOAEL 1000 mg/kg/day로 확립되었으며, 성인 인체 권장 용량 투여에서의 노출(AUC_{0-24h})과 비교할 때, 126배에 해당함
- (임신 토끼) 배태자 발생 시험(Seg II)에서, 300 mg/kg/day 투여 받은 토끼에서 태아의 외형적 기형(열린/흔타한 눈, 작은 턱, 앞다리 과굴곡 등) 및 모체 독성(일시적 사료 섭취량 감소 및 유해한 임상 징후) 증가가 발생하여 NOAEL 100 mg/kg/day로 확립되었으며, 성인 인체 권장 용량 투여에서의 노출(AUC_{0-24h})과 비교할 때, 23배에 해당함

- (모체 및 자손 랫드) 출생 전후 발생 시험(Seg III)에서, 최고 용량인 1000 mg/kg/day에서 모체 동물(빈사상태 및 독성의 임상 징후, 임신 기간 약간 연장) 및 LD1까지 자손(평균 사산, 사망 또는 사라진 새끼 수 약간 증가, 평균 한배새끼 수 감소)에 유해 영향이 관찰됨. 생존한 자손이 성인까지 성장하는 과정에서 1000 mg/kg/day 용량까지 유해 효과는 관찰되지 않았음. 모체 및 자손에 대한 NOAEL은 300 mg/kg/day로 확립되었으며, 성인 인체 권장 용량 투여에서의 노출(AUC_{0-24h})과 비교할 때, 67배에 해당함(해당 연구에는 TK가 포함되지 않았으므로 임신 랫드 배태자 발생 시험의 TK 데이터 사용)

• 발암성: 음성

- RasH2 형질전환 마우스에서 26주까지, 랫드에서 104주까지 각각 1500 mg/kg/day 및 300 mg/kg/day의 시험한 최고 용량까지 발암 가능성의 증거를 보이지 않았으며, 이는 성인 인체 권장 용량 투여에서의 노출도(AUC_{0-24h})와 비교할 때, (마우스) 58배~144배, (랫드) 7.7배~98배 노출에 해당함
- 반복투여 독성시험 및 발암성 독성시험 중 관찰된 TK 평가 자료에서 반복투여 후 축적의 경향은 관찰되지 않았으며 랫드의 경우 수컷보다 암컷에서 높은 노출도가 관찰됨

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- *In vitro* 시험에서 인간 및 설치류 기원의 비만세포, 호염기구, B세포 및 대식세포 내 BTK 신호 전달을 비가역적으로 억제함
- *In vivo* 활성은 IgE 또는 IgG 가교에 의해 유도된 피부 비만세포 탈과립화의 CSU 관련 마우스 모델에서 확인됨
- 2차 약리학 *in vitro* 스크리닝 패널 분석을 통해 다양한 수용체, 이온 통로, 효소 패널에서 광범위한 결합 및 효소 활성을 관찰한 결과, 선택적인 활성이 관찰되어 표적 외 효과의 가능성이 낮음(BTK에 대한 선택성은 확인된 오프-타겟 대비 최소 200배 이상)
- 안전성 약리시험의 경우 GLP에 따라 수행되었으며, 심혈관계, 호흡기계 및 중추신경계, 남용에 대한 위험은 관찰되지 않았음
- 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 자료는 다양한 비임상 동물종에서 관찰된 결과가 제출됨

5.2. 효력시험

5.2.1. 생체 외 시험(*in vitro*)

study #	시험제목	시험목적/작용기전 및 시험결과	
RD-2014-00811	<i>In vitro</i> pharmacology summary of the BTK inhibitor LOU064	시험 목적	BTK에 대한 시험약물(LOU064)의 선택성 및 세포 억제 활성 측정과 표적 외 결합 및/또는 기능적 효능에 대한 광범위한 스크리닝 시험
		시험 결과	<Kinase inhibition assay> -BTK 효소 활성의 시험관 내 저해는 선택된 관련 키나아제와의 비교를 포함하여 캘리퍼 형식 분석에서 약물키나아제 전배양 없이 재조합 전장 인간 BTK 단백질(Novartis) 또는 15분 전 배양(Nanosyn)으로 시험하고, 시험약물은 노바티스 분석에서 화합물 BTK 전배양 없이도 인간 BTK를 매우 강력하게 억제하여 평균 IC₅₀ 1.3 ± 0.9 nM (n = 5)로 나타났음. 15분 전 배양(Nanosyn)을 통해 억제력을 직접 비교한 결과, BTK에 대한 IC₅₀ 0.6 nM로 TEC, BMX, ITK, TXK 대비 높은 선택성을 보였음 <B cell antigen receptor (BCR) responses 억제> -BCR signaling에 대한 시험약물의 약리활성을 B 세포주와 인간 및 설치류의 primary B cells에서 조사한 결과, BCR에 의한 B 세포 활성화를 강력하게 억제하였음(Table 3-3)

study #	시험제목	시험목적/작용기전 및 시험결과	
			<Fc-receptor signaling 억제> -CSU의 병리기전과 관련이 있는 호염기구 및 인간의 피부 유래 비만 세포에서 FcεRI (IgE Fc domain에 대한 Rc) 매개 탈과립 억제능을 평가하였음. CD63 표면 마커로 측정된 인간 혈액 호염기구 탈과립을 IC₅₀ 71.8 ± 59.1 nM, 히스타민 방출로 측정된 인간 피부 유래 비만 세포에서 FcεRI 매개 탈과립을 17.2 ± 2.7 nM로 강력하게 억제하였음 -이와 유사한 방식으로, 인간 단핵구 THP1 세포주에서 FcγRI (IgG Fc domain에 대한 Rc) 매개 IL-8 분비를 IC₅₀ 2.5 ± 0.7 nM로 강력하게 억제하였음 <콜라겐 유도 혈소판 응집 억제> -시험약물의 용량-의존적 혈소판 응집 억제를 확인하였음(IC₅₀ <1 μM) (참고: 1 μg/mL 콜라겐은 혈소판 응집을 최대로 유도하는 최저 농도임) <세포 증식 억제> -시험약물의 세포 증식 억제 활성은 미미하였음 : 인간 단핵구 백혈병 세포주 THP1(IC₅₀ 35±21.2 μM), murine pro-B cell BaF3 세포주(IC₅₀ > 11 μM), IL-3 유도 마우스 골수 세포(IC₅₀ 1.97±0.2 μM) <마우스 및 인간 혼합 림프구 반응(MLR)> -마우스 MLR은 IC₅₀ 3 nM, 인간 MLR은 IC₅₀ < 46 nM로 강한 억제 활성을 보임 <EGFR signaling> -cellular EGFR (BTK와 같이 Cys481 보유)을 억제하지 않음(IC₅₀ > 60 μM)

5.2.2. 생체 내 시험(*in vivo*)

study #	시험제목	시험목적/작용기전 및 시험결과	
RD-2014-00816	NVP-LOU064 -experimental rat BTK target occupancy and PK/PD modeling	시험 목적	BTK 표적 점유를 기반으로 PK/PD 모델링 구축
		시험 결과	-시험약물은 BTK와 공유결합을 형성하는 비가역적 억제제이며, 생체 내 PD 효과는 억제제에 의한 BTK 점유 정도와 지속 시간에 의해 결정됨 -암컷 랫드를 대상으로 한 단회 용량 PD 연구에서, 투여 후 5시간 시점에 비장에서 용량-의존적인 BTK 점유가 관찰됨. 시험약물 3mg/kg을 단회 경구 투여한 결과 비장 BTK 점유가 최대치에 도달했으며, 이 초기 시점에 혈액 중 BTK 점유는 비장에서 관찰된 양상과 유사하였음. 시험약물의 혈중 노출은 각각 71.7±4.8 nM (10mg/kg), 13.1±7.1 nM (3mg/kg), 2.4±0.4 nM (1mg/kg)이었음 -시험약물의 PD 효과는 BTK와의 공유 결합으로 인해 전신 순환혈에서 사라진 후에도 지속되므로, 여러 조직에서 free BTK recovery rate을 조사하였고, 단회 투여 후 비장 조직은 혈액에 비해 회전이 짧았음 -여러 유형의 조직에서 PK에 의존하여 BTK 점유 기간을 결정하는 매개변수를 계산하였으며, 랫드에서 BTK 점유는 혈액에서 약 87시간의 긴 BTK turnover half-life를

study #	시험제목	시험목적/작용기전 및 시험결과	
			보인 반면, 비장에서는 약 5시간으로 현저히 짧았음. 이는 말초 혈액에서 BTK를 발현하는 B 세포와 단핵구가 비장에 비해 대사적으로 비활성 상태임을 시사함 -피부 조직에 대한 BTK 점유 분석의 민감도가 충분하지 않았기 때문에 피부에서의 PD 효과 지속은 역 수동 아르투스(RPA) 모델에서 평가하였으며(RD-2014-00813), 피부 반응 억제제는 비장 및 기타 조직에서의 BTK 점유와 동일한 동역학 패턴을 따랐음
RD-2014-00858	The effect of the BTK inhibitor NVP-LOU064 on antibody formation specific for sheep red blood cells	시험 목적	보조제 없이 양 적혈구 (SRBC)를 접종한 암컷 OFA 랫드에 접종 당일부터 4일(Day 0-3)간 0.3, 1, 3 mg/kg 시험약물을 1일 1회 경구투여한 후 BTK 의존적 항체 생성 B 세포 반응을 정량적으로 평가
		시험 결과	-Day 3에 측정된 노출은 투여 후 0.5시간에 가장 높은 혈중 농도가 관찰되었으며, 투여 후 5시간 시점에는 10% 미만이 남아있는 것으로 나타났음. 0.5시간 시점의 시험약물의 혈중 농도는 11.5 ± 4.1 nM (0.3 mg/kg), 42.4 ± 16.3 nM (1 mg/kg), 145.7 ± 30.1 nM (3 mg/kg)로 대략 용량에 비례하였음 -항SRBC IgM을 분비하는 비장 세포의 감소가 용량-의존적으로 관찰되었으며, Day 4에 0.3 mg/kg에서 66%, 1 mg/kg에서 73%, 3 mg/kg에서 96% 각각 통계적으로 유의한 감소에 도달했음(기준 화합물: Cyclosporin A 6mg/kg po qd 85% 감소) -마지막 투여 24시간 후(Day 4) 비장 내 BTK 점유율은 각각 31.0%(0.3 mg/kg), 47.1%(1 mg/kg), 71.6%(3 mg/kg)로 용량 및 노출에 비례하여 나타났음. 이러한 BTK 점유 수준은 24시간 투여 간격 중 최저 점유량을 나타내므로, 본 시험을 통해 비장 B 세포를 억제하는 약리효과는 짧고, 낮은 노출 수준으로도 달성 가능함을 확인함. 또한, 24시간 내 free BTK 회복은 PK/PD 모델에 따라 새로운 BTK 단백질의 합성을 반영함
RD-2014-00912	Effect of NVP-LOU064 in the mouse Passive Cutaneous Anaphylaxis (PCA) model	시험 목적	CSU 관련 질환 모델인, 피부에서 IgE/Fc ϵ RI 매개 비만세포 탈과립화를 유도하는 수동 피부 아나필락시스(PCA) 마우스 모델에서 3, 10, 30 또는 100 mg/kg을 2회(항원 유발 피부 아나필락시스 14시간 및 2시간 전) 투여 후 효능을 평가
		시험 결과	-제1형 과민반응의 PCA 모델에서 시험약물에 의한 탈과립 억제를 측정한 결과, 용량의존적인 피부 부종 억제가 관찰됨 -피부 부종 억제율은 3 mg/kg에서 60.7%, 10 mg/kg에서 66.9%, 30 mg/kg에서 69.2%, 100 mg/kg에서 87.4%로 나타남. 최종 투여 2.5시간 후 측정된 비장 BTK 점유율은 89.1-99.7% 범위(최대 점유율 수준)를 보였음. 시험약물이 비만세포의 IgE/Fc ϵ RI에 의해 유발되는 급성 피부 아나필락시스를 빠르게 억제함을 시사함
RD-2014-00813	Effect of NVP-LOU064 in the mouse Reverse Passive Arthus (RPA) model	시험 목적	CSU 관련 질환 모델인, 피부에서 IgG/Fc γ RIII 매개 비만세포 탈과립화를 유도하는 역 수동 아르투스(RPA) 마우스 모델에서 3, 10, 30 또는 100 mg/kg을 단회(RPA 반응 유도 2시간 전) 투여 후 효능을 평가
		시험 결과	-RPA 모델에서는 다클론 IgG 항체를 진피에 국소적으로 주입하고 가용성 항원을 정맥주사 하여 피부의 국소 과민 반응을 유도함. 이 모델에서 IgG/Fc γ RIII 매개 면역 복합체 활성화는 BTK에 의존적이며, Fc γ RIII의 낮은 친화성으로 인해 RPA의 활성화 역치는 PCA보다 상당히 높고 염증 반응은 더 느린 특성이 있음 -RPA 반응 유도 2시간 전에 3 mg/kg, 10 mg/kg, 30 mg/kg 또는 100 mg/kg의 용량을 단회 경구투여한 결과, 용량과 관련된 방식으로 피부 부종이 감소함.

study #	시험제목	시험목적/작용기전 및 시험결과
		최대 효과는 30 mg/kg 및 100 mg/kg에서 나타났으며(각각 73.0% 및 61.2% 억제), 부분 효과는 3 mg/kg 및 10 mg/kg에서 관찰됨(각각 22.9% 및 29.2% 억제) -투여 5시간 후 최종적으로 비장 내 BTK 점유량은 68.1%(3 mg/kg), 82.1%(10 mg/kg), 91.3%(30 mg/kg), 99.3%(100 mg/kg)로 관찰되었으며, 피부 반응의 억제는 비장 및 폐 조직에서의 BTK 점유와 동일한 kinetics를 보여, 비장 내 BTK 점유가 피부 부종에 대한 유효성과 상관관계가 있는 것으로 나타났음

5.2.3. 이차 약력학

study #	시험제목	시험목적/작용기전 및 시험결과
RD-2014-00811	<i>In vitro</i> pharmacology summary of the BTK inhibitor LOU064	(<i>in vitro</i>) 광범위한 수용체, 채널, 수송체 및 효소(키나아제 포함) 패널에서 조사하였음 -선택된 BTK 관련 키나아제 TEC, BMX, ITK 및 TXK에 초점을 맞춘 소규모 오프-타겟 패널에서 시험약물은 각각 0.124 μM 및 0.141 μM의 IC₅₀으로 TEC와 BMX를 억제했으며, ITK와 TXK는 최대 10 μM 농도에서는 억제되지 않았음. 64개의 다른 키나아제를 포함한 추가 패널에서 시험약물은 IC₅₀ = 3.1 μM으로 PI4Kb를 억제했지만 다른 어떤 키나아제(즉, IC₅₀ > 10 μM)도 억제하지 못했음. -따라서, 가장 강력하게 영향을 받는 오프-타겟은 키나아제 TEC (IC₅₀ 0.124 μM)와 BMX(IC₅₀ 0.141 μM)였으며, BTK(IC₅₀ 0.0006 μM)에 대한 시험약물의 선택성은 오프-타겟 대비 최소 200배 이상임 -DiscoverX KinomeScan 패널에서 395개의 비돌연변이 및 61개의 돌연변이 인간 키나아제에 대해 시험약물을 1 μM에서 추가로 체외 프로파일링한 결과, 표적을 벗어난 다른 키나아제는 발견되지 않았음. 1 μM에서 시험약물은 BTK에 대한 프로브 결합의 완전 경쟁과 TEC의 부분적 억제를 보였으며, 프로브 결합 억제가 컷오프인 65%보다 높은 유일한 두 개의 키나아제였음 -또한, 총 85개의 비키나아제 효소, 이온 채널(심장 이온 채널 Nav1.5, Cav1.2, KCNQ1 포함), 수송체 및 수송체에 대한 선택성을 조사했음. 심장 이온 채널 Nav1.5, Cav1.2 및 KCNQ1의 IC₅₀ 값은 각각 > 50, > 50 및 48 μM이었음. 확인된 오프-타겟은 인간 BSEP (IC₅₀ 6.4 μM), 랫드 VMAT2 (IC₅₀ 13 μM), 인간 카텡신S (IC₅₀ 21 μM)로 표적 외 효과의 가능성이 낮았음
RD-2022-00063	BTK histology report for human tissues	(<i>in vitro</i>) BTK 발현이 특정 면역세포와 조직에 한정되어 있음을 확인함 -구체적으로, 질병이 없는 조직에서는 B 세포, 비만세포, 대식세포에서 BTK가 발현되었음. 질병이 있는 조직에서는 류마티스관절염, 기관지염, 궤양성대장염, 크론병 및 알레르기비염 등의 염증성 질환에서 염색 증가로 확인한 림프구, 형질세포 및 대식세포의 수 증가가 관찰됨. 비만세포도 이러한 질환에서 중간 정도의 염색을 자주 보였으며, 호중구는 균일하게 음성이었음. 중추신경계에서는 뉴런, 성상교세포, 희소돌기아교세포, 미세아교세포, 혈관, 혈관 내막 세포, 맥락막 신경총 상피 및 뇌하수체에서 음성이었음
1920027	Comparative profiling of BTK and B cell inhibitors on <i>Mycobacterium tuberculosis</i> dormancy in an <i>in vitro</i> human granuloma model	(<i>in vitro</i>) 면역계에 대한 약리 활성을 고려하여, 결핵균의 재활성화 및 휴면 상태를 평가 할 수 있는 결핵균 3D 체외 인간 육아종 모델에서, 기준 약물인 아달리무맙과 토파시티닙은 <i>M. tuberculosis</i>의 재활성화를 유발하고 휴면을 감소시키는 반면, 시험약물은 <i>M. tuberculosis</i>의 재활성화를 유발하지 않고 오히려 휴면을 촉진하는 것으로 나타남
RD-2020-	LOU064: Effects in	(<i>in vivo</i>) 마우스의 모델 항원 2,4-디니트로페닐-결합 키홀 림프 헤모시아닌(DNP-KLH)에 대한

00385	a model of T-dependent (TD) humoral responses	1차 항체 반응(B세포 반응)에 미치는 영향을 평가하기 위하여 접종 첫날부터 30 mg/kg BID 경구투여한 결과, 접종 후 8일째에 혈청 항-DNP-KLH IgM($76 \pm 8\%$) 및 IgG($70 \pm 14\%$) 수치가 현저히 감소함 -레미브루티닙이 BTK 의존성 1차 항체반응을 억제할 수 있음을 확인
RD-2015-00608	Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor LOU064 in experimental autoimmune encephalomyelitis	(<i>in vivo</i>) 다발성 경화증(MS) 질환 모델 -B세포 의존성 HumanMOG (미엘린 회돌기아교세포 당단백질) 면역 마우스 실험적 자가면역성 뇌척수염(EAE) 모델에서 3 또는 30mg/kg BID 경구투여한 결과, 30mg/kg BID에서 더 높은 점유율이 관찰되었으며, 투여 간격인 12시간까지 높은 수준을 유지함. 이 B세포 의존성 EAE 모델에서 용량 의존적으로 유의미한 예방효과를 나타냄
RD-2020-00543	Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor LOU064 in RatMOG-induced experimental autoimmune encephalomyelitis	(<i>in vivo</i>) 다발성 경화증(MS) 질환 모델 -B세포 비의존성 RatMOG 면역 마우스 EAE 모델에서 30mg/kg BID 경구 투여는 RatMOG EAE 억제에 매우 효과적이었음. 이 EAE 모델에서 30mg/kg BID 투여는 면역 후 특이적 IgG 및 IgM 반응에 영향이 거의 없었음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- *In vitro* hERG 채널에 영향이 관찰되지 않았으며, *in vivo* 시험에서 심혈관계, 호흡기계 및 중추신경계, 남용에 미치는 영향이 관찰되지 않음

시험항목	세부종류	종 및 계통	투여방법	투여량(mg/kg)/ 적용농도(mole)	GLP 여부	study #	주요 결과
심혈관계	<i>in vitro</i> (2차 약력학 off-target)	-	-	-	X	RD-2014-00811	• 심장 이온 채널 Nav1.5, Cav1.2 및 KCNQ1의 IC ₅₀ 값은 각 >50, >50 및 48 μ M
심혈관계	<i>in vitro</i> (hERG assay)	인간 배아 신장 세포(HEK293)	-	1, 3, 10, 30 μ M	X	1314548	• 1 μ M에서 7.3%, 3 μ M에서 14.5%, 10 μ M에서 46.7%, 30 μ M에서 57.8% 억제 • IC ₅₀ : 11.7 μ M
	<i>in vitro</i> (hERG assay)	인간 배아 신장 세포(HEK293)	-	0.3, 1, 3, 10 μ M	O	1470740	• 0.3 μ M에서 15.6%, 1 μ M에서 42.6%, 3 μ M에서 69.6%, 10 μ M에서 88.9% 억제 • IC ₅₀ : 1.4 μ M
	<i>in vivo</i> (Telemetry)	비글견 (4M, 용량 교차투여)	단회	0, 50, 200, 450 mg/kg	O	1470741	• 사망 없음 • 체중에 영향 없음 • 심전도 지표,

시험항목	세부종류	종 및 계통	투여방법	투여량(mg/kg)/ 적용농도(mole)	GLP 여부	study #	주요 결과
							심박수, 동맥혈압, 체온에 영향 없음 · 부정맥 관찰되지 않음 · NOEL: 450mg/kg
	<i>in vivo</i> (Telemetry)	비글견 (4M)	3일, QD	0, 400 mg/kg/day	X	2070138	· 사망 없음 · 체중에 영향 없음 · 심박수, 동맥혈압 및 심부체온에 영향 미치지 않음 · 연구 2일차와 3일차에 400mg/kg/day 투여 후 QTc 간격이 최대 7ms(+ 3%)까지 연장 관찰되었으나, 모두 6시간 이내 정상으로 회복됨
중추신경계	<i>in vitro</i> (2차 약력학 off-target)	-	-	-	X	RD-2014 -00811	· 랫드 VMAT2의 IC ₅₀ 값은 13 μ M
중추신경계	Functional Observation Battery (FOB)	Wistar Han 랫드 (10F/군)	단회	0, 100, 1000 mg/kg	○	1470738	· 중추신경계 영향이 없음 · 체중에 변화 없음 · NOEL: 1000mg/kg
호흡기계	호흡 기능검사	Wistar Han 랫드 (8F, 용량 교차투여)	단회	0, 100, 1000 mg/kg	○	1470738	· 호흡 기능에 미치는 영향 없음 · NOEL: 1000mg/kg
남용	<i>in silico</i>	-	-	-	X	2220079	· 미국규제약물법 (CSA)에서 정하고 있는 남용 약물(2022년 3월 기준)과 구조적, 물리화학적, 또는 약리학적으로 유사하지 않음

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

study #	시험방법 요약	시험목적/작용기전 및 시험결과
RD-2014- 00866	C57BL/6 마우스(F) 생체이용률 평가	암컷 C57BL/6 마우스에서 시험약물의 단회 iv (1mg/kg) 및 경구(3mg/kg) 투여 후 경구 생체이용률을 평가한 결과, 16%로 관찰됨

study #	시험방법 요약	시험목적/작용기전 및 시험결과
DMPK R2200185	SD 랫드(M) 경구 또는 결장 내 투여 후 약동학 평가	수컷 SD 랫드에서 단회 경구 및 결장 내 투여 후 약동학을 비교 평가한 결과, 결장 내 투여 4시간 후 두 번째 peak이 관찰되어 흡수가 지연 및 노출이 지속됨을 시사하였음. 혈중 AUC _{last} 를 기준으로 한 노출량은 경구 투여에 비해 결장 내 투여 후 2배 이상 높았으며, DMPK R1400753 연구 결과를 참조값으로 하여 계산한 생체이용률은 경구 및 결장 내 투여 후 각각 약 5% 및 14%였음
RD-2014- 00867	Wistar Han 랫드(F) 생체이용률 평가	암컷 Wistar Han 랫드에서 단회 iv (1mg/kg) 및 경구(3mg/kg) 투여 후 경구 생체이용률을 평가한 결과, 29%로 관찰됨
RD-2014- 00865	Wistar Han 랫드(M) 생체이용률 평가	수컷 Wistar Han 랫드에서 단회 iv (1mg/kg) 및 경구(3mg/kg) 투여 후 경구 생체이용률을 평가한 결과, 7%로 관찰됨
DMPK R1400753, R1400753- 01a	Wistar Han 랫드(M) 약동학 평가	수컷 Wistar Han 랫드에서 단회 iv (3mg/kg) 및 경구(10mg/kg) 투여 후 경구 생체이용률을 평가한 결과, 12.6%로 관찰됨
DMPK R1701246	Wistar Han 랫드(F) 약동학 평가	암컷 Wistar Han 랫드에서 단회 경구(10mg/kg) 투여 후 DMPK R1400753 연구 결과를 참조값으로 하여 계산한 경구 생체이용률은 43.6%로 관찰됨
DMPK R2000058, R2000058- ba	Wistar Han 랫드(F) 약동학 평가	암컷 Wistar Han 랫드에서 단회 경구(1 및 10mg/kg) 투여 후 DMPK R1400753 연구 결과를 참조값으로 하여 계산한 경구 생체이용률은 각각 73.5%, 77.9%로 관찰됨
RD-2014- 00864	비글견(M) 생체이용률 평가	수컷 비글견에서 단회 iv (1mg/kg) 및 경구(3, 30mg/kg) 투여 후 경구 생체이용률을 평가한 결과, 5% (3mg/kg), 2% (30mg/kg)로 관찰됨
DMPK R2000056, R2000056- ba	비글견(M) 약동학 평가	수컷 비글견에서 단회 iv (3mg/kg) 및 경구(10mg/kg) 투여 후 경구 생체이용률을 평가한 결과, 13.5%로 관찰됨
DMPK R1900046	Wistar Han 랫드 제형(나노 및 마이크로 현탁액) 약동학 비교	암컷 Wistar Han 랫드에서 나노 현탁액 또는 첨가제에 최적화된 미분화 현탁액을 단회 경구(500mg/kg) 투여한 결과, AUC _{last} 및 AUC _{0-24h} 을 기준으로 한 전체 노출량은 나노 현탁액 제형에서 약 2배 더 높았음
DMPK R1400461	비글견(M) 제형 약동학 비교	수컷 비글견에서 고체 분산 제형(기준 제형)과 나노 현탁액 제형 B (콜리돈 VA64 2% / 0.1% SDS) 및 나노 현탁액 제형 C (VitE TPGS 2% / 0.1% SDS)로 단회 경구(30mg/kg) 투여한 결과, 용량을 정규화한 AUC _{last} 를 기준으로 상대 생체이용률이

study #	시험방법 요약	시험목적/작용기전 및 시험결과
		각각 90.8%, 111%로 나타나, 적절한 대체 제형임을 확인함
DMPK R1400726	비글건(M) 제형 약동학 비교	수컷 비글건에서 단회 경구(3mg/kg) 투여 시, 다양한 건조 기술(유동층 과립화, 분무 건조 및 동결 건조)로 제조된 나노 현탁액을 시험약의 물리적 혼합물과 용량을 정규화한 AUC _{last} 를 비교한 결과, 평가된 다양한 건조기술이 노출에 큰 영향을 미치지 않았음. 세 가지 나노 현탁액의 노출량은 모두 물리적 혼합물의 7.7~11.3배 더 높았음. 모든 제형의 용매는 2% Kollidon VA64 / 0.1% SDS(DI Water)였음
DMPK R1400857	비글건(M) GLP 독성학 연구에 사용된 나노 현탁액의 약동학 평가	수컷 비글건에서 2% Kollidon VA64 / 0.1% SDS의 나노 현탁액에 단회 경구(150mg/kg) 투여한 후 노출을 조사한 결과, 용량 정규화 C _{max} 및 AUC _{last} 값의 개체간 변동성(%CV)은 각각 40.8%와 55.9%로 관찰되었고, 평균 C _{max} 는 2990 ± 1230 ng/mL였음. Tmax는 0.5~2시간에 도달했으며, 평균 AUC _{last} 는 8180 ± 4510 h-ng/mL로 24시간(마지막 채혈 시점)에 측정 가능한 농도였음
DMPK R1500289	비글건(M) 다양한 담체와 첨가제의 양으로 제조된 나노 현탁액 약동학 비교	수컷 비글건에서 나노 현탁액 제형 1-5를 단회 경구(3mg/kg) 투여한 후 비교한 결과, 제형 4와 5에서 기준 제형(1)과 유사한 용량 정규화 AUC _{last} 가 관찰됨
약동학 파라미터 종합 결과	마우스, 랫드, 토끼, 비글건	-방사성 표지 레미브루티닙을 경구 투여한 후 랫드, 개, 토끼에서 흡수가 빨랐으며, T _{max} 는 0.25~2시간 범위였음 -정맥 투여 후 말단 소실 반감기는 마우스에서 1시간, 랫드에서 0.2-0.5시간, 개에서 0.9-7시간이었음. 경구 투여 후 사람에서의 반감기는 3.29시간이었음 -경구 생체이용률은 마우스(16%), 랫드(7~29%), 개(2~5%)에서 낮았음. 랫드와 개 ADME 연구에서 각각 12.6%와 13.5%의 생체이용률은 각각 37.4%와 42.2%의 흡수 추정치와 비교하면 상당한 소화 통과 효과를 나타냈음 *회사 제출 의견: 초기 단회 투여 PK 연구에서 관찰된 낮은 경구 생체이용률은 초기 제형(현탁액)의 불완전한 경구 약물 흡수(용해도 및 용해를 제한)로 설명됨. 모든 동물 중에 대한 후속 GLP 독성시험에서는 기능성 습식 매체 분쇄 현탁액을 사용하여 상당히 높은 노출량과 최대 50%의 높은 생체이용률(개에서)을 달성함

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

study #	시험방법 요약	시험목적/작용기전 및 시험결과
DMPK R1400753	[³ H] 표지, 방사능 조직 분포 시험	수컷 Wistar Han 및 롱 에반스(색소 침착) 랫드에서 ³ H 표지 시험약물 10mg/kg(5 MBq/mg 해당)을 경구투여 후 최대 168시간까지 분포를 확인한 결과, 대부분의 조직에 광범위하고 빠르게 분포함 C _{max} 를 기준으로 방사능 노출이 가장 높은 조직은 소장 장벽, 신장(CM 접합부), 간, 위 등이 관찰되었으며, 혈중 수치(1.58 nmol/g)보다 4.61~18.0배 높았음 AUC _{last} 를 기준으로 방사능 노출이 가장 높은 조직은 신장(CM 접합부 및 피질, 수질)과 간으로

study #	시험방법 요약	시험목적/작용기전 및 시험결과
		나타났으며, 이외 다른 조직에서는 혈액(42.5 h·nmol/g)에 비해 AUC_{last}가 낮았음 조사한 53개 조직 중 대다수가 투여 후 최대 24시간까지만 T_{last}가 관찰되어 일반적으로 빠르게 배설되었으며, 투여 후 168시간이 지난 시점에는 간과 신장에서만 방사능 검출됨. 신장 및 간의 추정된 반감기는 >70 hr였음 뇌 조직에서는 방사능이 검출되지 않아 BBB 투과성이 없음을 시사함 색소 침착 랫드에서 포도막/망막 등 안구의 멜라닌 함유 조직으로의 방사능 노출 증가가 관찰되었고, 부분적으로 가역적이었음
DMPK R1701246a	[¹⁴ C] 표지, 방사능 조직 분포 시험	암수 롱 에반스(색소 침착) 랫드에서 ¹⁴C 표지 10mg/kg(1 MBq/mg 해당)을 경구투여 후 최대 336시간까지 분포를 확인한 결과, 대부분의 조직에 광범위하고 빠르게 분포함 T_{max}는 일반적으로 암컷은 0.5시간, 수컷은 2시간에 도달했으며, 암컷은 수컷보다 평균 2.6배 더 오래 지속되는 C_{max}와 AUC를 보였음 AUC_{last}를 기준으로 방사능 노출이 가장 높은 조직은 신장 수질, 소장 점막, 피부(색소), 맹장 점막, 신장 피질(내부 및 외부), 간, 포도막/망막이었음 마지막 채혈 시점(336시간)에도 수컷 및/또는 암컷 랫드의 혈액, 신장피질(내부 및 외부), 피부(색소), 그리고 눈의 포도막에서 방사능 농도를 정량화할 수 있었음. 대부분 조직의 반감기는 10~97시간의 범위로 관찰되었고, 가장 긴 반감기는 하데리안 샘(수컷, 94.5시간) 또는 부신 수질(암컷, 96.9시간)에서 나타났으며, 이는 혈액 또는 혈장에서의 제거 반감기와 유사한 수치였음 뇌나 척수에서 방사능이 검출되지 않아 BBB 투과성이 없음을 시사함 포도막/망막에서 방사성 표지된 총 성분의 잔류가 관찰되었지만, 부분적으로 가역적이었음
DMPK R1400850	혈액 대 혈장 분포 및 혈장 단백질 결합 시험	사람, 랫드, 개에서 혈액 대 혈장 농도비는 모든 종에서 100-10000 ng/mL의 범위에서 농도와 무관했음. 모든 종에 걸쳐 가장 낮은 농도(10 ng/mL)에서 Cb/Cp의 증가가 관찰되었으며, 개에서 가장 두드러지게 나타났음 100-10000 ng/mL 범위에서 혈장 내 분율(fp %, 평균 ± SD): 사람(76.3 ± 3.02%) > 개(78.3 ± 2.71%) > 랫드(66.7 ± 1.47%) 100-10000 ng/mL 범위에서 혈액 대 혈장 농도비(평균 ± SD): 랫드(0.915 ± 0.0202) > 사람(0.813 ± 0.0321) > 개(0.668 ± 0.0235) 100-10000 ng/mL 범위에서 혈구 대 혈장 농도비(평균 ± SD): 랫드(0.781 ± 0.0519) > 사람(0.507 ± 0.0846) > 개(0.307 ± 0.0490) 10-10000 ng/mL 범위에서 혈장 단백질 결합은 모든 종에서 높게 관찰되었고, 농도 의존성이 없었음. 혈장 내 미결합 분획(fu, p %, 평균 ± SD)은 랫드(10.2 ± 1.01%), 개(7.19 ± 0.597%), 사람(4.65 ± 0.583%)였음
DMPK R2100372	임신한 NZ 흰 토끼(F) 태반 장벽 통과 평가	임신한 토끼에 ¹⁴C 표지 10mg/kg(0.4 MBq/mg 해당)을 단회 경구투여 후 방사능의 이동을 조사한 결과, 투여 후 168시간에 채취한 태아 조직의 방사능 농도는 토끼 3마리 중 2마리에서 검출 한계(0.0200 μM) 이하였으며, 3번째 토끼에서는 0.0325 μM이었음. 이는 어미 토끼에서 관찰된 평균 말기 혈중 농도의 대략 절반에 해당하는 수치로, 태아가 시험약물에 노출되었을 가능성이 있음을 시사함
DMPK R1400849	In vitro 멜라닌 결합 평가	L-Dopa 중합에서 유래한 합성 멜라닌을 사용하여 멜라닌에 대한 친화성을 in vitro 평가한 결과, 멜라닌에 대해 중간~높은 친화력이 확인됨

study #	시험방법 요약	시험목적/작용기전 및 시험결과
RD-2022-00247	야생형 및 P-gp KO 마우스 뇌 투과도 평가	<i>In vitro</i> 에서 시험약물이 P-gp의 기질로 밝혀짐에 따라, 야생형 및 P-gp knockout (KO) 마우스에 30mg/kg을 단회 경구투여 후 CSF 및 뇌에서 노출을 평가한 결과, 뇌 대 혈액 농도 비는 매우 낮은 수준(0.01-0.06)으로, 뇌 투과의 증거는 없는 것으로 간주하였음 P-gp의 기질이라는 점이 전신 노출에 미치는 영향이 크게 없는 반면, CSF 및 뇌 노출은 강력하게 제한됨
DMPK R1500395	마우스 피부 분포 평가	CD1 마우스에서 3mg/kg을 단회 iv 투여한 결과, 0.5시간과 1시간 시점에 계산된 피부 대 혈액 비율은 0.697에서 1.29로 피부 분포가 관찰되었으며, 시험약물의 농도는 혈액에서 2시간, 피부에서 1시간이 지나면서 빠르게 감소함

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

study #	시험방법 요약	시험목적/작용기전 및 시험결과
DMPK R1400836	<i>In vitro</i> 간세포 및 인간 간 마이크로솜 내 대사체 연구	마우스, 랫드, 개, 인간의 간세포와 인간 간 마이크로솜(HLM)에서 시험관 내 대사를 관찰한 결과, 31개 대사산물이 확인됨 간세포에서 6시간 배양 후 0.15%(마우스)에서 10.2%(인간)의 모체가 확인됨. 주요 대사 경로는 아크릴아마이드 부분의 글루타치온 접합(직접 또는 에폭사이드 중간체를 통한)과 글루타치온 모이티의 추가적인 대사였음. 다른 phase II 대사 경로로 N- 및 O-글루쿠로니드화, 황화 및 N-아세틸화가 산화적 대사와 함께 관찰됨. C-수산화(M25, 1.04%)와 C-수산화 및 N-수산화(M27, 0.84%)에 의해 형성된 두 가지 대사산물은 사람의 간세포에서만 검출됨 인간 간 마이크로솜에서 산화 대사는 주로 아크릴아마이드 부분에서 N-탈메틸화 및/또는 산화(디하이드로디올) 형성에 의해 주도되었고(M23, M24, M28 및 M31), 그 밖에 O-탈알킬화(M22), N-산화(M29), C-수산화(M15) 등의 산화 대사 경로가 확인됨. 아마이드 가수분해(M2)는 미량 수준으로 관찰됨
DMPK R1400730	<i>In vitro</i> 반응성 중간체 및 단백질 부가체 형성 평가	인간 간세포, HLM, 재조합 효소와 랫드, 개, 인간의 혈액 및 혈장과 방사능 ³ H 표지 시험약물 또는 비교물질(³ H-LTG751(아크릴아마이드 부분 이중결합이 감소됨))을 함께 배양한 결과, 약물-단백질 부가체의 형성은 HLM 및 인간 간세포 배양에서 관찰되었으며, 이는 대사 활성화의 결과로 나타남. 아크릴아마이드 부분의 고유한 반응성은 보조인자(NADPH)가 있는 경우와 없는 경우의 HLM 배양에서 발견되는 약물-단백질 부가체의 수준을 비교한 결과 미미한 영향을 미치는 것으로 밝혀짐. 인큐베이션에 글루타치온을 추가하면 HLM에서 부가체 형성이 55.1% 감소했음. 비교군인 ³ H-LTG751은 약물-단백질 부가체의 수준이 현저히 낮아 아크릴아마이드 모이티의 이중결합이 대사 활성화의 주요 부위임을 확인하였음. ³ H 표지 시험약물을 개별 효소와 배양한 결과, 검출된 대부분의 단백질 부가체는 CYP3A4에 의한 시험약물의 대사에 의해 형성된 반응성 대사산물에서 파생된 것으로 확인됨. CYP1A1, CYP2C19 및 CYP4F3A의 관여도 검출되었지만 정도는 훨씬 낮았음. ³ H 표지 시험약물을 랫드, 개, 인간의 혈장과 함께 배양한 결과, 대사 활성화가 없는 경우 아크릴아마이드 부분이 핵친수체에 직접 결합할 수 있기 때문에 시간 의존적으로 단백질에 결합하는 것으로 나타났음(대사 활성화보다 느린 과정이지만). 혈액은 세 종 모두에서 결합이 더 낮았고, 비교군인 ³ H-LTG751은 혈액과 혈장에서 미량 수준의 공유결합만 보임
DMPK R1870307-	<i>In vivo</i> 마우스 대사체 연구	26주간 경구 투여 발암성 및 TK 연구를 통해 얻은, 1500mg/kg/day 투여 001178-T(혈우병) RasH2 마우스의 혈액에서 총 24개의 대사산물이 확인되었고, 대사산물M24(DWC499),

study #	시험방법 요약	시험목적/작용기전 및 시험결과
metid		M19(N-아세틸시스테인 접합), M65(글루쿠로니데이션과 결합된 O-탈알킬화(M22, LTP763))만 혈액에서 유의미한 양으로 검출됨. 검출된 주요 대사산물 중 아크릴아미드 부분을 유지한 것은 없었으며, 마우스에서 검출된 모든 대사산물은 이전에 다른 종의 다른 연구에서 검출된 바 있음. M2(LSX574)와 그 후속 대사산물인 M32, M33, M68a/M68b, M69(EVT952), M70, M71 및 M72은 미량으로만 관찰됨
DMPK R1400753	<i>In vivo</i> 수컷 랫드 대사체 연구	(R1400753) 수컷 랫드에 방사능^[3H] 표지 시험약물을 단회 경구(10 mg/kg) 및 정맥(3 mg/kg) 투여 후 대사 프로파일을 관찰한 결과, (R1701246) 암컷 랫드에 방사능^[14C] 표지 시험약물을 단회 경구(10 mg/kg) 투여한 후 대사 프로파일을 관찰한 결과, -혈액 내 대사산물: 경구 및 정맥 투여 후 모체는 총 ^[3H]-AUC_{0-24h}의 2.37%와 6.94%로 확인됨. 수컷에서 확인된 주요 대사산물은 M22(O-탈알킬화, LTP763)와 후속 2상 접합체 M20(황화), M37(C-수산화 및 N-아세틸화), M7(글루쿠로니데이션)이었음. 투여 후 2시간 시점만 프로파일링한 암컷 랫드의 경우, M22(LTP763)와 M2(아미드가수분해-LSX574)가 총 방사능의 20.7%와 12.1%를 각각 차지하는 가장 풍부한 대사산물로 나타났음 -배설물의 대사산물: 수컷 랫드의 배설물에서 많은 대사산물이 확인되었으며, 전반적인 프로파일은 두 투여 경로에서 질적으로 유사하지만 양적으로 차이가 있었음. IV 투여 후 배설물에서 가장 많이 검출된 성분은 M20(투여량의 11.5%)이었으며, 경구 투여 후 M2(LSX574)와 M20이 가장 풍부했음(각각 투여량의 6.16%와 4.83%). 전반적으로 배설물의 대사산물은 세 가지 주요 경로로 나눌 수 있음:
DMPK R1701246-metid, R1701246-metid-01	<i>In vivo</i> 암컷 랫드 대사체 연구	1) 다른 1상 및 2상 대사(M22(LTP763), M4, M5, M7, M20, M30, M37 및 M42)와 결합한 O-탈알킬화 경로는 소변 및 대변에서 경구 및 정맥 투여 후 각각 11.5% 및 20.6%를 차지 2) 아크릴아마이드 모이티에서 글루타치온 접합(M19, M36, M41, M46, M48, M49, M51, M53, M54, M55 및 M56)은 경구 및 정맥 투여 후 투여량의 6% 및 7.4%를 차지 3) 아미드 가수분해(M2, LSX574)에 이은 글루쿠로니데이션(M32) 및 황화(M33)가 경구 및 정맥 투여 후 각각 9.8% 및 4.4%를 차지 암컷 랫드의 경우 수컷보다 대사가 덜 광범위한 것으로 나타났으나, 주요 대사경로는 공통적이었고, 소변에서 주요 대사산물은 M2(투여량의 1.93%), 대변에서 주요 대사산물은 M33 및 M2(각각 투여량의 6.06%, 2.78%)였음 정맥 투여 후 수컷 랫드의 담즙에서 글루타치온 경로가 가장 풍부했으며, 관련 대사산물(M8, M9, M12, M14, M17, M19, M34, M35, M39, M41, M43, M45 및 M48)이 전체 투여량의 48.8%를 차지했음
DMPK R2100372-metid	<i>In vivo</i> 임신 토끼 대사체 연구	임신한 암컷 랫드에 방사능^[14C] 표지 시험약물을 단회 경구(10 mg/kg) 투여한 후 대사 프로파일을 관찰한 결과, -혈액 내 대사산물: 혈액에서 모체는 ^[14C]-AUC_{0-24h}의 5.75%로 확인됨. ^[14C]-AUC_{0-24h} 측면에서 혈액에서 가장 풍부한 대사산물은 M2(LSX574: 13.6%), M1(9.36%), M33/M72(5.05%), M15(3.55%), M68a/M68b(3.25%)였으며, 다른 모든 대사산물은 미미한 수준이었음 -배설물의 대사산물:

study #	시험방법 요약	시험목적/작용기전 및 시험결과
		소변에서 가장 많이 검출된 대사산물(투여량의 %)은 M2(LSX574: ~4.5%)와 M68a/M68b(~1.6%)였고, 대변의 주요 대사산물은 M49(~5.6%)였음
DMPK R2000056- metid	<i>In vivo</i> 개 대사체 연구	수컷 개에 방사능[¹⁴ C] 표지 시험약물을 단회 경구(10 mg/kg) 투여한 후 대사 프로파일을 관찰한 결과, -혈액 내 대사산물: 혈액에서 모체는 [¹⁴ C]-AUC _{0-8h} 의 28.1%로 확인됨. [¹⁴ C]-AUC _{0-8h} 측면에서 혈액에서 가장 풍부한 대사산물은 M24(DWC499)와 M5로, 각각 전체 [¹⁴ C]-AUC _{0-8h} 의 약 8%를 차지했음. 대사산물 M15, M4, M6 및 M22(LTP763)는 각각 2-5%를 차지했고, 확인된 다른 모든 대사산물의 양은 미미했음 -배설물의 대사산물: 배설물에서 가장 많은 양의 대사산물은 M24(DWC499)로 투여량의 4.52%를 차지했음. 개 생체 내에서는 M2(LSX574) 및 관련 대사산물을 형성하는 아미드 가수분해 경로가 관찰되지 않았음
DMPK R1670372a	대사산물의 랫드:사람 전신 노출 비율	대사산물의 랫드:사람 노출 비율을 경구투여 176일차 랫드(300 및 1000 mg/kg/day)와 투여 12일차 사람(100 mg BID)에서 얻은 혈액을 분석하여 평가한 결과, 최고 랫드 용량(1000mg/kg/day)에서 대사산물 M18, M22(LTP763), M30, M31(LQT456) 및 M32는 랫드:사람 전신 노출 비율이 >2로 나타남. 대사체 M15, M24(DWC499) 및 M38은 랫드:사람 전신 노출 비율이 0.6~1.2였음. 대사산물 M23은 랫드:사람 전신 노출 비율이 0.4로 나타났음
DMPK R1670373- metid	대사산물의 개:사람 전신 노출 비율	대사산물의 개:사람 노출 비율을 경구투여 267일차 개(50 및 300 mg/kg/day)와 투여 12일차 건강한 성인(100 mg BID)에서 얻은 혈액을 분석하여 평가한 결과, 최고 개 용량(300mg/kg/day)에서 대사산물 M15, M18, M22(NVP-LTP763), M23, M24(NVP-DWC499), M30, M31(NVP-LQT456), M38 및 M57은 개:사람 전신 노출 비율 >2를 나타냈으며, M32는 개:사람 전신 노출 비율이 1.5로 나타났음
DMPK R1809087- metid	대사산물의 개:사람 전신 노출 비율	

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

study #	시험방법 요약	시험목적/작용기전 및 시험결과
DMPK R1400753	수컷 랫드에서 iv 및 po 투여 후 배설을 평가	수컷 Wistar Han 랫드에서 방사능[³ H] 표지된 시험약물을 단회 iv (3mg/kg) 및 경구(10mg/kg) 투여 후 방사능 회수를 측정한 결과, 총 97.5%(iv 투여)/98.2%(po 투여)가 회수됨. 투여 168시간 이내 투여된 용량의 89.7%가 대변으로, 4.01%가 소변으로 배설됨. 48시간 이내에는 투여량의 88.1%와 3.83%가 각각 대변과 소변으로 배설되는 등 배설이 빨랐음. 경구 투여 결과도 이와 비슷하게 나타났음
DMPK R1400753	담관 삽입 수컷 랫드에서 담즙으로의 배설 평가	담관 삽입 Wistar Han 랫드에 방사능[³ H] 표지된 시험약물 3 mg/kg을 단회, 경구 투여한 후 소변, 담즙 및 대변에서의 배설을 투여 후 48시간까지 관찰한 결과, 총 99.6%가 회수됨. 담즙은 총 약물 관련 물질의 주요 배설 경로로서 전체 용량의 74.1%가 회수되었으며, 대변에서는 10.4% 회수되고, 소변에서 9.89% 회수됨. 투여 용량의 0.378%, 2.3%, 0.0475%가 각각 담즙, 대변, 소변에서 미변화 모체로서 회수됨에 따라, 시험약물은 거의 완전히 대사를 거친 후 담즙/대변 경로를 통해 제거됨을 확인함
DMPK R1701246	암컷 랫드에서 경구 투여 후 배설 평가	암컷 Wistar Han 랫드에서 방사능[¹⁴ C] 표지된 시험약물 1 또는 10 mg/kg을 단회, 경구 투여 후 방사능 회수를 측정한 결과, 총 98.6~102%가 회수됨. 투여 168시간 이내 투여량의 84.2~92.0%가 대변으로, 6.36~12.6%가 소변으로 배설되어 수컷과

DMPK R2000058	암컷 랫드에서 경구 투여 후 배설 평가	유사한 결과를 보임. 48시간 이내에는 투여량의 77.9~90.9%와 6.21~12.2%가 각각 대변과 소변으로 배설됨
DMPK R2100372	토끼에서 경구 투여 후 배설 평가	암컷 NZ 흰 토끼에서 방사능[¹⁴ C] 표지된 시험약물 10 mg/kg을 단회, 경구 투여 후 방사능 회수를 측정한 결과, 총 97.1%가 회수됨. 투여 168시간 이내 투여량의 77.2%가 대변으로, 17%가 소변으로 배설됨(48시간 이내에는 투여량의 52.9%와 14.7%가 각각 대변과 소변으로 배설됨)
DMPK R2000056	수컷 비글견에서 iv 및 po 투여 후 배설을 평가	수컷 비글견에서 방사능[¹⁴ C] 표지된 시험약물을 단회 iv (3mg/kg) 및 경구(10mg/kg) 투여 후 방사능 회수를 측정한 결과, 총 89.6%(iv 투여)/84.9%(po 투여)가 회수됨. 투여 336시간 이내 투여량의 76.0%가 대변으로, 10.5%가 소변으로 배설됨(48시간 이내에는 투여량의 51.5%와 9.10%가 각각 대변과 소변에서 회수됨). 경구 투여 후 배설은 비슷하였고, 696시간 이내 대변과 소변에서 각각 73.6%와 5.56%(투여 48시간 후 각 65.6%와 3.97%)의 용량이 회수됨

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

• 효력시험

- 비만세포, 호염기구, B세포, 대식세포 및 혈소판 등 적응성 및 선천성 면역 체계 세포 내 발현되는 BTK에 대한 선택적인 억제 활성을 다양한 *in vitro* 및 *in vivo* 모델에서 관찰함
- 시험약물은 BTK의 활성을 강력하게 억제하여 분석 형식에 따라 0.6~1.3 nM 범위의 IC₅₀가 관찰됨. BTK 의존성 신호 전달 경로를 억제하여 피부에서 유래한 일차 인간 비만세포(IC₅₀ 17.2 nM)와 혈액 내 일차 인간 호염기구(IC₅₀ 71.8 nM)의 FcεRI-매개 탈과립화를 *in vitro*에서 억제했으며, 혈액 내 인간 일차 B 세포의 BCR 신호(IC₅₀ 18.3 nM)와 인간 단핵구 세포주 THP1의 FcγR 신호(IC₅₀ 2.5 nM)도 억제함
- 시험약물은 공유결합 형성을 통해 BTK를 억제하며, 생체 내 약력학적 효과 및 지속 시간은 표적 BTK 점유 정도와 조직에서의 BTK turnover rate에 의해 결정됨. 짧은 전신 노출만으로도 여러 조직에서 BTK를 빠르게 점유하여 약효를 나타내는 것이 확인됨. 시험약물은 BTK 점유에 대해 혈액에서 약 87시간의 긴 turnover 반감기를 보였으나, 설치류 비장 조직에서는 약 5시간으로 짧은 BTK 점유를 보임. 이에 따라 최대 유효성에 도달하고 표적 조직(피부)에서 전체 투여 간격 동안 완전한 표적 점유에 도달하려면 짧은 투여 간격(BID 용법)이 필요함을 확인함
- *In vivo* CSU 관련 마우스 모델에서 시험약물은 IgG/FcγR 및 IgE/FcεRI 매개 피부 비만세포 탈과립화를 용량 의존적으로 억제하였고, 피부 부종에 신속한 효과를 나타냄. 피부 부종에 대한 효과는 비장 내 BTK 점유와 관계가 있었음
- 2차 약리학 *in vitro* 광범위 스크리닝을 통해 다양한 수용체, 이온 통로, 키나아제 포함 효소 패널에서 결합 및 효소 활성을 관찰한 결과, BTK에 대한 높은 선택성이 관찰되어(IC₅₀가 가장 강력한 영향을 받는 오프-타겟 키나아제 TEC 또는 BMX와 >200배 차이) 표적 외 활성의 가능성은 낮음
- 3D 인간 육아종 모델을 대상으로 한 *in vitro* 연구에서 시험약물에 의한 결핵균 재활성화 위험 증가는 관찰되지 않음
- 안전성 약리 중 심혈관계에 미치는 영향에 대하여, *in vitro* hERG 통로를 IC₅₀ 1.4 μM에서 억제하였으며, 이는 사람 권장 임상 용량(25mg BID)에서의 유리 혈장 C_{max} 기준 192배의 안전성 마진과 관련이 있음. Non-GLP 개 연구에서 400mg/kg/day의 고용량에서 약하게 가역적인 QTc 효과가 관찰되었으며, 이는 사람 권장 임상 용량(25mg BID) 대비 총 혈중노출 24배 또는 유리 혈장 노출 46배에 해당하여 약리학적 노출에서 QTc 연장을 유발할 가능성 낮은 것으로 판단됨

- 안전성 약리 중 중추신경계 또는 호흡기능에 미치는 영향과 남용/의존 가능성은 확인되지 않음

• ADME

- RasH2 마우스, Wistar Han 랫드, 토끼 및 비글견에서 시험약물의 ADME를 분석함
- 흡수 정도는 랫드(37-78%), 개(42%), 사람(75%-완전)에서 보통~높음으로 나타났음. 경구 생체이용률은 개에서는 낮았고, 랫드에서는 낮거나 중간 정도였으며, 이는 상당한 초회 통과효과를 나타냈음. 혈중 청소율은 수컷 랫드에서 간 혈류를 초과했고, 마우스와 개에서 간 혈류와 같았으며, 암컷 랫드에서는 간 혈류의 80% 수준이었음
- 레미브루티닙의 말기 반감기는 마우스, 랫드, 사람에서 짧았고(<3.3시간), 개에서는 짧거나 중간 정도(1~7시간)였음. 마우스와 랫드에서 성별에 따른 약동학 및 독성동태학이 관찰되었으며, 수컷에 비해 암컷의 클리어런스가 더 낮았음. 개와 사람에서는 성별 차이가 뚜렷하지 않았음
- 혈장 단백질 결합은 모든 종에서 높게 관찰되었고, 미결합 분획(fu,p)은 랫드, 개 및 인간에서 각각 10.2%, 7.19% 및 4.65%였음
- 랫드의 경우 시험약물 및 그 대사체는 대부분의 조직으로 빠르게 분포되었고 빠르게 제거되었음. 마지막 채혈 시점(336시간)에 수컷 및/또는 암컷 랫드의 혈액, 신장피질(내부 및 외부), 피부(색소), 그리고 눈의 포도막에서 잔류가 확인되었으며, 조직에서의 반감기는 최대 97시간 정도로 관찰됨
- BBB 투과의 증거는 없었음. 다만, 마우스 EAE 모델(염증 조건 하)에서 뇌 노출이 관찰됨(BTK 점유 측면)
- 시험약물 및 그 대사체는 토끼의 태반 장벽을 통과했음
- 시험약물을 대사하는 주요 효소는 CYP3A4로 예측되었음
- 모든 종에서 광범위한 대사를 거쳤으며 77개의 대사산물이 특정됨. 대사체 프로파일은 전반적으로 종 간에 유사하였으며, 인간 특이적 대사체는 관찰되지 않음
- 대부분의 대사는 N-메틸아크릴아미드 부분에서 일어나 비활성화 대사산물이 생성됨. 이는 에폭시화에 이어 i) 글루타치온 접합 또는 ii) 디하이드로디올로의 추가 산화 경로였음. 관찰된 다른 중요한 경로는 O-탈알킬화와 아미드 가수분해였음
- 인체 내 총순환 약물 관련 물질의 10%를 초과하는 개별 대사체는 없었으며, 혈중 노출량이 가장 높은 대사체 (M68a, M68b)는 대략 3:1의 비율로 두 개의 이성질체가 혼합된 것으로 확인되었고, 랫드와 토끼의 혈액 및 랫드의 소변에서도 관찰되었음
- 모든 종에서 시험약물은 투여량이 거의 완전히 대사된 후 주로 담즙/대변 경로를 통해 배설되는 제거를 보였음. 모든 종에서 신장 배설이 미미한 것으로 나타남

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 자료제출증명서(미국) 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 19건 (1상 10건, 2상 5건, 3상 4건)
- 건강한 성인에서 필름코팅정(FCT)과 경질 젤라틴 캡슐(HGC) 간의 생물약제학 평가: 1건 (CLOU064X2105)
- 건강한 성인 및 아토피 환자에서의 단회 및 반복투여 평가: 1건 (CLOU064X2101)
- 절대 생체이용률 평가: 1건 (CLOU064X2104)
- 약물 상호작용 시험: 3건 (CLOU064X2102, CLOU064X2103, CLOU064A02103)
- 간장애 영향 평가: 1건 (CLOU064A2101)
- 인종 영향 평가(일본, 중국(식이 영향 포함)): 2건 (CLOU064X1101, CLOU064A02104)
- 약력학적 영향 평가(백신 면역반응): 1건 (CLOU064F12101)

- 신청 적응증을 입증하는 안전성 및 유효성 임상시험: 3건 (CLOU064A2201, CLOU064A2301, CLOU064A2302)
- * 핵심 임상시험은 3상 2건임(CLOU064A2301, CLOU064A2302)
- 신청 적응증에 대한 비핵심 임상시험: 3건 (CLOU064A1301, CLOU064A2201E1, CLOU064A2305)
- 기타 임상시험(다른 적응증 대상): 3건 (천식-CLOU064D12201, 쇼그렌병-CLOU064E12201, 화농성 한선염-CCFZ533H12201BC Interim cohort D)

- 인간 생체 시료를 이용한 *in vitro*, *in vivo*, 및 *ex vivo* 시험자료 : 총 20건 (CTD 5.3.2)
- 혈장단백결합 시험 보고서: 1건 (DMPK R2300145)
- *in vitro* 대사 보고서: 3건 (DMPK R1300944, DMPK R1500124, DMPK R1600559)
- *in vitro* 흡수 보고서: 2건 (DMPK R1500096, DMPK R1500097)
- *in vitro* 약물 상호작용 시험 보고서: 6건 (DMPK R1400510, DMPK R1400817, DMPK R1400834, DMPK R1500083, DMPK R1600703, DMPK R1900718)
- *in vitro* 수송체 상호작용 시험 보고서: 8건 (DMPK R1500199-01, DMPK R1500200, DMPK R1500824, DMPK R1700782, DMPK R2000485, DMPK R2101283, DMPK R2200876, DMPK R2301196)

6.3. 생물약제학시험

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
생물약제학 시험								
1상	CLOU064 X2105 *FPFV 19.06.06. *LPLV 21.04.15.	필름코팅제 형(FCT) vs 경질 젤라틴 캡슐(HGC) 간의 생물 약제학 평가	무작위 배정, 라벨 공개, 교차 시험	건강한 성인	(코호트1: N=16) · A→B→C · B→A→C (코호트2: N=16) · A→B · B→A *A: 레미브루티닙 FCT(VS) 100mg을 단회 경구 투여 *B: 레미브루티닙 HGC 100mg을 단회 경구 투여 *C: 레미브루티닙 FCT(VA) 100mg을 단회 경구 투여	단회	<약동학> · 두 가지 제형(FCT와 HGC의 상대적 생체 이용률 조사 <안전성> · 안전성 및 내약성	· 레미브루티닙 FCT(VS) 제형의 경우, 레미브루티닙 HGC 제형 대비 C _{max} , AUC _{last} , AUC _{inf} 가 각각 약 28%, 16%, 20% 낮았음. · 2가지 새로운 제형(FCT [VS] 및 FCT [VA] 제형)의 경우, C _{max} 와 AUC _{last} 의 차이가 10% 미만이었음
<시험설계>								

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
			Figure 9-1 Study design -코호트 1과 코호트 2는 건강한 지원자(32명)를 대상으로 한 무작위 배정, 공개, 3단계(period) 임상시험임. -100mg LOU064 FCT(VS) (치료 A), 100mg LOU064 HGC (치료 B), 그리고 100mg LOU064 FCT(VA) (치료 C)을 각각 오전 단회 경구투여(공복) * LOU064 FCT (VS, Variant selected): 유효성분의 입자 크기를 HGC와 동일한 범위로 분쇄한 제형임 LOU064 FCT (VA, Variant alternative): 유효성분을 약간 더 넓은 입자 크기로 제분한 동일 조성의 제형 -(코호트 1) 16명의 참가자가 1단계와 2단계에서는 LOU064 FCT (VS, 100mg) 와 LOU064 HGC (100mg)두 제형을 2-시퀀스 교차 설계로 투여받고, 3단계에서는 LOU064 FCT (VA)를 단일 100mg 용량으로 경구 투여 -(코호트 2) 16명의 참가자가 1단계와 2단계에서 LOU064 FCT (VS, 100mg)와 LOU064 HGC (100mg)두 제형을 2-시퀀스 교차 설계로 투여받지만 3단계는 진행하지 않고 2단계 종료 후 연구 종료 <주요 선정 · 제외기준> -18세에서 55세의 성인 -임신 가능성이 없음 -체중이 최소 50kg이고, BMI가 18~30 kg/m² -스크리닝 시점에 과거 병력, 신체검사, 활력징후, 심전도, 임상검사 결과 건강한 상태 -심전도(ECG)에서 임상적으로 의미 있는 이상 병력(예: 룡 QT 증후군, 부정맥, 빈맥) 보유자 제외 -LOU064 또는 시험 약물 보조제에 대한 과민증 병력 보유자 및 기타 BTK 저해제 과민증 병력 보유자 제외 -혈전증 또는 색전증 발생 병력 또는 위험 증가 병력 보유자 제외 <시험대상자 베이스라인> -대부분의 대상자는 남성(26명, 81.3%)이었음. 가장 흔한 인종은 백인으로 18명(56.3%)이었음. 평균 연령은 38.5세(범위22세-55세)였음. 평균 체중은 78kg, 평균 신장은 172.1cm, 평균 체질량지수(BMI)는 26.29kg/m² 였음. 관련 의학적 및 외과적 병력 데이터는 대상자별로 별도로 기록됨. 의학적 혹은 외과적 병력 중 연구 참여를 제한하는 사항은 없었으며, 대상자의 물질 사용 현황도 개별 기록으로 관리되었음. 임신 검사 결과는 모두 음성으로 확인됨 <1차 평가변수> -LOU064의 주요 PK 파라미터인 C_{max}, AUC_{last}, AUC_{inf}를 HGC와 FCT VS 제형 간 비교 * 건강한 지원자를 대상으로 현행 HGC 제형과 선택된 FCT 변형제(FCT VS)의 약동학(PK)을 비교함. (FCT VS는 유효성분의 입자 크기를 HGC와 동일한 범위로 분쇄한 제형임) <2차 평가변수>					

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
-FCT VS와 FCT VA 제형의 LOU064 PK 파라미터 (C_{max}, AUC_{last}, AUC_{inf}) * 입자 크기에서만 약간 차이가 있는 두 가지 FCT 변형제(FCT VS와 FCT VA) -안전성 및 내약성 평가(이상반응, 활력징후, 심전도, 실험실적 검사 결과 등) <약동학 평가 결과> -(1차) LOU064 FCT (VS) (치료 A) Versus LOU064 HGC (치료 B) 100mg LOU064 FCT(VS)(치료 A) 단회 경구 투여 시의 평균 C_{max}와 AUC 값은 100mg LOU064 HGC(치료 B) 투여 시보다 낮았음. 두 투여군 모두 중앙값 T_{max}는 약 1.0시간으로 유사하였음. 평균 $T_{1/2}$는 치료 A에서 11.6시간으로, 치료 B(9.93시간)보다 약간 길었으나, 두 군 모두 $T_{1/2}$ 범위가 매우 넓었음. 평균 CL/F와 Vz/F 값은 치료 A에서 치료 B보다 높게 나타났음. C_{max}, AUC_{last}, AUC_{inf}, CL/F의 CV%로 측정된 LOU064의 약동학 파라미터 변동성은 두 제형 모두 높았으며, 특히 치료 A에서 치료 B보다 더 높았음 - LOU064 FCT(VS) 제형을 투여했을 때 C_{max}, AUC_{last}, AUC_{inf} 값은 LOU064 HGC 제형 대비 각각 약 28%, 16%, 20% 낮았음. 피험자 내 변동성은 AUC_{last}와 AUC_{inf}보다 C_{max}에서 더 크게 나타났음 -(2차) LOU064 FCT (VS) (치료 A) versus LOU064 FCT (VA) (치료C) - LOU064 FCT(VS)(치료 A)와 LOU064 FCT(VA)(치료 C)를 비교했을 때 평균 C_{max}는 두 제형 간 유사하였음. 평균 AUC_{last}와 AUC_{inf}는 치료 A에서 치료 C보다 큰 경향을 보였음. 다만, 치료 C의 AUC_{inf}는 6명의 피험자에 대해서만 산출이 가능하였음. 두 제형의 중앙값 T_{max}는 1.00시간으로 동일하였음. 평균 $T_{1/2}$는 치료 A가 11.6시간으로 치료 C의 10.7시간보다 약간 길었음. 평균 CL/F와 Vz/F는 치료 A에서 치료 C보다 낮았음 - LOU064 FCT(VS) 제형은 LOU064 FCT(VA) 제형과 비교했을 때 C_{max}와 AUC_{last} 차이가 10% 미만으로 나타났음. 반면, AUC_{inf}는 치료 A에서 치료 C보다 약 27% 높았음. 그러나 치료 C에서는 단 6명의 피험자만으로 소실단계(elimination phase)를 산출할 수 있었으므로, 이 결과 해석에는 주의가 필요함. 또한, C_{max}, AUC_{last}, AUC_{inf} 모두에서 피험자 내 변동계수(CV%)가 50%를 초과하는 높은 변동성이 관찰되었음 <안전성 평가 결과> -연구 기간 동안 사망, SAE, AEs으로 인한 중도탈락 사례는 보고되지 않았음. 다만, 한 명의 피험자가 제2기(Period 2) 투여 전일(Day -1) 약물 선별검사에서 양성 반응을 보여 시험자에 의해 중도탈락 처리되었음. 전체적으로, 4명(12.5%)의 피험자에서 총 6건의 AEs를 보고하였으며, 이들 모두 LOU064 FCT(VS)(치료 A) 투여 후 발생함. 가장 흔한 이상반응은 두통으로, 전체 피험자 중 2명(6.3%)에서 보고됨. AEs는 경증이었으며, 시험약과 무관한 것으로 평가되었음. 활력 징후 측정치, 임상검사실 검사 결과, ECG 자료에서는 임상적으로 의미있는 시험약 관련 경향이 관찰되지 않았음								

6.4. 임상약리시험

단 계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기 간	평가항목	결과
임상약리 시험								
1상	CLOU064 X2101, 파트 1~5 *FPFV	건강한 성인 및 아토피 소인이 있는	무작위 배정, 위약 대조, 교차	건강한 성인 및 증상이 없는 아토피	· 건강한 성인(n=168) 및 무증상의 아토피 성인 환자(n=64) · 파트 1: SAD	단회 또는 반복	<1차> · 안전성 및 내약성 <2차> · 파트 1, 2, 4:	· 시험약의 단회 및 반복 투여 시, 용량 선형성은 관찰되지 않음. 이는 표적 단백질에 대한 공유결합 영향으로 판단됨

단 계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기 간	평가항목	결과
								2) 파트 2(다회, MAD, QD 용법): 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다회 증량 (10mg, 25mg, 50mg, 100mg, 400mg, 600mg - 총 6개 용량) 연구 - 각 코호트에서, 8명의 대상자는 6:2 비율로 LOU064 또는 이에 상응하는 위약을 무작위 배정 → 무증상의 아토피 성인(N=48), 6개 코호트(100-600mg)에 배정 → 1일 1회 투약, 12일 반복 3) 파트 3(단회, FE): 건강한 성인, 단일 용량(60mg), 공개, 교차, 식이 영향 시험(1:1 비율 무작위 배정) 4) 파트 4(다회, MAD, BID 용법): 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다회 투여 연구 - 무증상의 아토피 성인(N=16), 각 코호트에서 8명이 6:2 비율로 LOU064 또는 위약을 무작위 배정 - 코호트 1: LOU064 100 mg 다회 경구투여 (bid 요법) 또는 위약 - 코호트 2: LOU064 200 mg 다회 경구투여 (bid 요법) 또는 위약 5) 파트 5(단회, BE): 건강한 성인, 무작위 배정(1:1 비율), 이중 눈가림, 단일 용량(50mg), 단회 투여, 교차 설계, 제형 효과(주성분의 Formulation Effect) 연구 - 제형 1: 시험약 50mg, 습식 분쇄 원료의약품 포함, 임상용 캡슐 제형 - 제형 2: 시험약 50mg, 미분화 원료의약품 포함, 임상용 캡슐 제형 <주요 선정기준> -건강한 남성과 여성, 연령 18세에서 65세(포함) 사이, 과거 병력, 신체검사, 활력징후, 심전도 및 검사실 검사 결과를 통해 건강하다고 판단된 자 -파트 2 또는 파트 4에 참여한 건강한 피험자 중, 검사 시점에 알려진 알레르겐에 대해 양성 반응을 보인 피부반응 검사 결과가 있으며(아토피 소인), 임상적으로 무증상이었고, 해당 시험 부분에서는 전신 약물 치료가 필요하지 않음 <평가변수> -1차: LOU064의 단일 및 반복 용량-증량, 경구 투여 후 안전성과 내약성 평가 -2차: · 파트 1, 2, 4: 건강한 성인 및 아토피 소인 성인에서 단일 및 반복 용량 투여 후 혈중 약동학 평가 · 파트 3: 건강한 성인에서 공복 및 식후, 단일 용량 투여 후 혈중 약동학 평가 · 파트 5: 건강한 성인에서 원료의약품의 제조방법에 따른 임상용 캡슐의 단일 경구 투여 후 혈중 약동학 비교 -탐색적 목표 · 파트 1, 2, 4, 5: 소변 약동학(파트 2, 4), 단일 및 반복 용량의 약력학 탐색 · 유전적 변이가 LOU064의 약물 분포 또는 반응에 차이를 유발하는지 평가 (모든 부분) · 파트 1, 2, 4, 5: 안전성 관련 평가에서 LOU064의 효과 탐색 · 파트 2, 4: 추가적인 효능 측정 지표를 제공할 수 있는 대체 바이오마커 탐색 · 약력학 마커(BTK 점유율, 시험관 내 세포 기반 약력학 바이오마커 등)와의 농도-효과 관계 설명 및 약동학 내 비선형성 특성화 (모든 부분) <시험대상자 베이스라인> -파트 1(SAD)에서는 치료군 간 인구통계학적 특성이 균형을 이루었음. 대상자의 평균 연령은 47.5세, 중앙값은 50.5세였으며

단 계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기 간	평가항목	결과
								범위는 18세에서 64세 사이였음. LOU064 0.5 mg군과 600 mg군의 평균연령은 각각 44.2세와 44.7세로 다른 군보다 다소 낮았으며, 군별 평균연령은 44.2세에서 52세 사이에 분포하였음. 총 대상자 중 남성은 73.8%(59/80)를 차지하였으며 군별로 50%에서 83.3% 사이였고, 모든 군에 최소 1명 이상의 여성이 포함되었음. 대부분의 시험대상자는 백인(97.5%)이었음. 평균 체중은 76.92 kg, 평균 BMI는 25.166 kg/m² 였으며 모두 30 kg/m² 미만이었음. 전반적으로 체중, 신장, BMI 모두 군 간에 잘 균형을 이루었음 -파트 2 및 4(MAD, qd와 bid 요법)에서도 치료군 간 특성이 전반적으로 균형을 이루었음. 대상자의 평균 연령은 41.3세, 중앙값은 38세였으며 범위는 23세에서 63세 사이였음. LOU064 투여군의 평균연령은 40.6세로 위약군의 평균연령 43.3세보다 다소 낮았음. LOU064 100 mg bid 코호트의 평균연령은 51.5세로 비교적 높았으며, 50 mg qd군(30.2세)과 100 mg qd군(30.7세)은 상대적으로 낮았음. 대부분은 남성(92.2%)이었으며, 여성 참여자는 5명으로 그중 4명은 위약군, 1명은 LOU064 400 mg qd군에 속하였음. 대부분의 대상자는 백인(98.4%)이었음. 평균 체중은 79.08 kg, 평균 BMI는 24.6 kg/m² 였으며 모두 30 kg/m² 미만이었음 -파트 3(식이 영향 시험)에서는 대상자의 평균 연령이 41.4세였음. 남성은 75%(9명), 여성은 25%(3명)였으며 대상자의 대부분은 백인(83.3%)이었음. fed/fasted 순서군의 평균 BMI는 27.3 kg/m² 로 fasted/fed 순서군의 평균 BMI인 24.6 kg/m² 보다 높았으며, 평균 체중 또한 fed/fasted 순서군이 더 높았음(86.68 kg vs 79.10 kg). 그러나 모든 대상자가 자기 자신을 대조군으로 사용하였으므로 이러한 차이는 임상적으로 의미있는 영향을 미치지 않을 것으로 예상됨 -파트 5의 대상자의 평균 연령은 45.2세였음. 남성은 10명(76.9%)으로 여성 3명(23.1%)보다 많았음. 모든 대상자는 백인이었음. 체중, 신장, BMI 및 성별 분포 면에서 군 간에 의미 있는 차이는 없었음 * 2018.2. 중간 분석 실시(파트 1(SAD) 72명, 파트 2, 4(MAD) 56명 포함, 파트 3(FE) 12명 포함) -중간 분석 결과, LOU064를 최대 400mg/일(400mg qd 또는 200mg bid)로 12일간 투여했을 때도 잘 내약성이 유지되었으며, 모든 시점에서 중단 기준을 충족하지 않았음 <약동학 평가 결과> 1) SAD (Part 1) -LOU064는 빠르게 흡수되어 지연시간(lag time)은 1.5mg 이상 모든 용량에서 0.5시간 이하였음. 중앙 T_{max}는 0.5~1.25시간으로 전체 용량 범위에서 빠른 흡수를 보였음. T_{max}는 용량과 무관하게 일정하게 나타났음. -T_{max} 이후 혈중 농도는 빠르게 감소하였으며, 중앙 반감기는 15~100mg에서 0.6~1.0시간으로 짧은 노출을 보였음. 농도가 정량한계(1ng/mL) 이하로 빠르게 감소하여 말기 소실기를 명확히 보인 것은 100mg 이상의 고용량에서였음. 600mg 용량에서는 약 12시간 이후에 말기 소실기가 확인되었고, 반감기는 최대 14.1시간임 -혈청 청소율(CL/F)은 280~560 L/h로, 일반적인 간 혈류량(90 L/h)을 크게 초과하였음. 분포용적은 400~15,000 L로 매우 높았음. 변동계수(CV%)는 C_{max} 51~97%, AUC_{last} 34~129%, AUC_{inf} 36~83%였음 -용량비례성(dose proportionality)은 30~600mg 범위에서 C_{max}, AUC 모두 입증되지 않았음. 20배 용량 증가(30mg→600mg)가 C_{max}에서는 7.6배 증가만 보였음. AUC 파라미터에서도 비례성이 부분적이었음. 낮은 용량에서는 프로파일의 불완전하고, 표적 단백질에 대한 공유결합(clearance time dependence) 영향이 있어 완전한 선형성은 기대되지 않음. 전반적으로 C_{max}와 AUC 모두 용량 증가에 따라 상승하는 경향을 보였음 2) MAD (Part 2 : qd (10~600mg), Part 4 : bid (100mg 및 200mg)) - Part 2 : qd (10~600mg) · LOU064 다회 투여 후에도 흡수는 빠르게 일어나 Lag time은 0.5시간 이하, T_{max}는 0.5~0.875시간으로 SAD 단계와 유사했음. 말기 소실기는 100mg 이상에서만 관찰되었고, C_{max} 이후 농도는 빠르게 감소하여 측정은 거의 없고 평형 도달까지 짧은 시간이 걸림을 시사했음 · Day 1 대비 Day 12에서 C_{max}와 AUC가 증가하였는데, 이는 LOU064의 표적 공유결합이 청소율에 기여하기 때문으로,

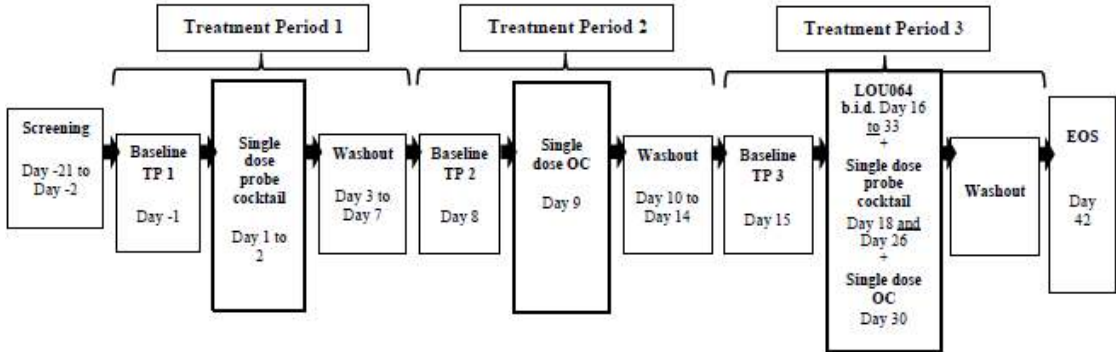
단 계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기 간	평가항목	결과
								저용량에서 그 영향이 크고 고용량에서는 비교적 작았음. 따라서 시간과 용량 의존적인 청소율 특성을 보였음. 변동계수(CV%)는 C_{max} 16~60%, AUC_{last} 15~75%, AUC_{inf} 15~72% 범위였음. C_{max} 및 AUC 모두 전 용량 범위에서 용량 비례성은 보이지 않았음 · 25mg QD 용법에서의 평균 항정 상태 분포량(V_{ss}/F)은 407L였음 - Part 4 : bid (100mg 및 200mg) · 흡수는 빠르게 일어나 T_{max}는 0.875~1.5시간을 보였음. Day 1과 Day 12에서 C_{max}와 AUC 모두 용량에 비례하지 않는(under-proportional) 증가를 보였음. 그러나 qd 대비 bid 투여에서 Day 12까지의 노출은 다소 더 높았음. · 평균 청소율(CL/F)은 bid 투여 시 약 250 L/h 수준임. LOU064의 신장 청소율은 전체 청소율의 약 1%로 미미한 수준이었으며, 따라서 전신 청소율에 거의 기여하지 않는 것으로 나타났음 *신장 청소율은 12일차, 100mg bid 투여 기준으로 0.22% 수준이며, 200mg bid 투여 기준 0.18% 수준임 · Day 1~12의 CV% 범위는 C_{max} 34~83%, AUC_{last} 51~76%, AUC_{0-12h} 48~75%, AUC_{inf}는 50~71%였음 3) FE (Part 3, 60 mg을 식후(fed) 및 공복(fasted) 상태에서 투여(12명)) -고지방 식사 후 투여 시, 평균 T_{max}가 약 2시간 지연되었음 (공복: 0.767시간, 식후: 2.78시간). AUC_{last}는 식후 투여 시 30% 증가(1.30배)으나, C_{max}는 식후 투여 시 20% 감소하였음(0.801배) 4) 제제 효과 (Part 4, 50 mg LOU064를 습식 분쇄 제형(wet-media milled) 또는 미분화 제형(micronized)으로 투여(13명)) -T_{max}(중양값)은 습식 분쇄 제형 투여 시(0.75시간)가 미분화 제형 투여 시(1.0시간)보다 다소 빨랐음 -C_{max}의 기하평균 변이계수(CV%)는 습식 분쇄 제형에서 117.3%였으나, 미분화 제형에서는 178.1%였음 -AUC_{last}의 기하평균 CV%는 습식 분쇄 제형에서 94.7%였고, 미분화 제형에서 212.5%였음 -미분화 제형은 습식 분쇄 제형의 AUC의 40.5%만 달성하였으며(기하평균비: 0.405, 90% 신뢰구간 [0.215, 0.763]), C_{max} 역시 40.9%만 달성하였으며(기하평균비: 0.409, 90% 신뢰구간 [0.233, 0.717]), 습식 분쇄 제형 대비 변동성이 현저히 컸음 *입자 크기가 흡수에 영향을 미치는 파라미터로 확인, 이후 FCT 제형에서의 유효성분은 습식 분쇄 방식으로 선택됨 <약력학 평가 결과> 1) BTK 점유 -파트 1(SAD): 레미브루티닙 30mg 이상부터 시작하여 완전한 BTK 점유(>95%)가 관찰되었고 4시간 이상 지속됨. 48시간 후 BTK 점유는 감소하기 시작하여 2주에 걸쳐 서서히 감소하여, 약 3주 제(504시간, 21일 시점)에 투여 전과 유사한 점유율 수준으로 회복됨 *혈액 내 주성분의 초기 제거 반감기는 매우 짧은 편임을 고려할 때(1~2시간 수준), BTK에 공유 결합 된 주성분의 제거는 표적 매개 제거에 의해 이뤄짐. 따라서 BTK 점유율은 시험약의 PK 대비 더 길게 유지됨 -파트 2(MAD, qd) · MAD 첫 투여 후의 BTK 점유율 추세는 SAD 투여에서의 양상과 유사하게 나타났음. 10mg 군에서는 투여 30분 만에 평균 84.56%의 점유율이 관찰되었으나, 4시간 후에는 57.16%로 감소했음. 이후 다음 투여가 이루어진 뒤에는 점유율이 다시 상승하여 95% 이상에 도달하였고, 마지막 투여 시점까지 이 수준이 유지되었음. 마지막 투여 후 48시간 시점에서는 점유율이 감소하였으며, 이는 SAD에서 관찰된 48시간 후의 점유율 추세와 유사한 결과였음. · 25mg 이상의 용량에서는 첫 투여부터 거의 완전한 BTK 점유율이 관찰되었고, 이후 반복 투여에서도 점유율이 지속적으로 유지되었음. 마지막 투여 48시간 이후에는 용량에 따라 점유율 감소 속도가 달랐으며, 고용량일수록 더 천천히 감소하는 경향을 보였음. 반면, 600mg 용량군의 경우에는 BTK 점유율 분석이 수행되지 않았는데, 이는 이미 100~400mg에서 충분히 확인된 결과와 유사할 것으로 예상되었기 때문임 -파트 4(MAD, bid)

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
								· 두 가지 용량 모두에서 완전한 BTK 점유율이 Day 14, 48시간 시점까지 관찰됨. 100 mg bid 용량에서 평균 점유율은 투여 시작 후 30분부터 98.52%, 200 mg bid 용량에서는 99.04%였음. · Day 14의 48시간 시점에서 평균 BTK 점유율은 100 mg bid에서 98.08%, 200 mg bid에서는 98.66%였음. -파트 5(제제 효과) · Part 5에서 수행된 제제 효과 비교 결과, 미분화 제형에서 관찰된 BTK 점유율은 습식 분쇄 제형에서의 결과와 유사하게 나타났음. 투여 30분 시점에서 습식 분쇄 제형의 평균 BTK 점유율은 99.0%였고, 미분화 제형은 97.83%로 거의 비슷한 수준이었음. 투여 168시간 시점에서는 습식 분쇄 제형에서 50.33%, 미분화 제형에서 49.58%의 평균 BTK 점유율이 관찰되어, 두 제형 간 차이가 크지 않았음 2) 호염기구 활성화 평가(Basophil activation assessment) -파트 1(SAD) · 단일 상승용량 투여 시, 항-IgE 자극에 따른 혈중 호염구 활성화는 용량 및 시간 의존적으로 억제되었으며, 억제 양상과 정도는 표지자 기준에 따라 다름. · CD203c 표지자 기준으로는 완전 억제에는 도달하지 못했음. 모든 용량에서 투여 8시간 후 억제 효과가 가장 컸으며, 60 mg 이상에서는 50% 이상 억제가 관찰되었고, 특히 200 mg 투여군에서 평균 79% 억제가 보고되었음 · 반면 CD63 표지자 기준 억제는 더 강하고 지속적이어서, 60 mg 단일투여 시점에서 이미 98% 이상 억제가 나타났고 24시간 시점에도 89% 수준이 유지되었으며, 100 mg 이상에서는 48시간 동안 88% 이상의 억제가 지속되었음 *CD63: 호염기구 활성화에 대한 가장 일반적인 표지자(호염기구 활성화 검사 등에 활용) -파트 2, 4(MAD) · 다회투여(MAD) 시험에서도 SAD와 유사한 경향이 관찰되었음. CD203c 기준 억제율은 400 mg qd 투여 시 84%, 200 mg bid 투여 시 81% 정도였고, Day 12의 최저 억제율은 100 mg bid에서 63%, 200 mg bid에서 67%를 기록했음 · CD63 기준에서는 훨씬 더 강력한 억제가 확인되어, 50 mg qd 이상부터 Day 2 시점에서 이미 95% 이상의 억제가 나타났고, 400 mg qd 또는 100 mg bid에서는 Day 12 시점에서 99% 이상의 억제가 관찰됨. 최저 농도 기준으로도 10 mg qd에서 이미 80% 억제가 보였고, 100 mg qd에서는 97% 이상의 억제가 지속됨 3) skin prick test 평가 -희석되지 않은 알레르겐 피부 단자 검사로 측정한 결과, 모든 코호트에서 100 mg q.d.(-2.85 mm)까지의 용량 의존성 경향이 관찰됨. 해당 용량을 넘어서면 용량 의존적 경향은 훨씬 덜 명확해졌지만, 가장 높은 용량에서 가장 높은 감소폭을 보였음(600 mg q.d. 그룹에서 -3.81 mm). -b.i.d 용량은 q.d 용량과 비교했을 때 휠 직경 감소에 거의 차이가 없었음 4) 바이오마커 결과 -LOU064의 혈소판 기능, 응고시간, 백혈구 아형, 6βOH-cortisol/cortisol 비율 등 바이오 마커에는 미미한 변화(혹은 일시적 변동)만 관찰되었으며, 뚜렷한 임상적 영향이나 일관된 용량-반응 경향성은 확인되지 않았음 <안전성 평가 결과> -LOU064는 건강한 성인 자원자에서 600mg qd까지 안전하고 내약성이 우수하였음. 중대한 이상반응이나 사망 사례가 없었으며, 어떠한 AE도 약물 중단을 초래하지 않았음. 두통과 설사가 약물과의 관련성이 의심된 가장 흔한 AE 였음. 혈액학, 생화학, 요검사, 활력징후, 심전도 모두에서 임상적으로 유의한 변화가 관찰되지 않았음

단 계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기 간	평가항목	결과																																	
1상	CLOU064 X2101, 파트 6 *FPFV 19.03.05. *LPLV 20.01.27. *DCO 20.08.14. (FA)	아토피 피부염이 있는 성인 환자에서 시험약의 단회 및 반복투여 평가 -파트 6: 아토피 성인 대상	무작위 배정, 위약 대조, 이중 눈가림 시험	아토피 피부염이 있는 성인 환자	• 무증상의 아토피 성인 환자(n=16) • 파트 6: MAD -시험약 100mg BID (n=16)	4주	<1차> • 안전성 및 내약성 <2차> • 아토피 환자에서 단회 및 반복투여 후 약동학	• 성인 아토피 환자에서 단회 및 반복 투여 시 관찰된 약동학, 약력학 및 안전성 평가 결과는 파트 1~5에서 관찰된 결과와 유사한 경향으로 관찰됨 • 시험약 100mg BID 투여의 아토피 피부염에 대한 치료 효과는 비교적 낮은 것으로 판단되며, NRS 지수에서만 위약 대비 개선된 결과였음																																	
<주요 선정 · 제외기준> -미국 피부과학회 합의 기준에 따라 베이스라인 이전에 최소 1년 이상 아토피 피부염을 앓고 있는 건강한 성인 -스크리닝 시점 및 베이스라인 시점의 EASI 점수 12점 이상이며 IGA 5점 척도를 기준으로 2점 이상인 환자 -스크리닝 시점 및 베이스라인 시점 기준으로 BSA의 8% 이상이 아토피 피부염 범위인 환자 -국소 코르티코스테로이드 및 국소 칼시뉴린 억제제는 무작위 배정 1주일 전 부터 휴약 -AD에 대한 다른 국소 치료 및 처방 보습제 등은 동 시험의 4주 치료 기간 동안 휴약 <약동학 평가 결과> -시험약은 100mg 투여 시 매우 빠른 흡수 속도가 관찰됨(T _{max} 0.5~4.23시간) -Day 1 대비 Day 29 시점의 C _{max} 및 AUC의 증가 경향이 확인됨 -항정상태(Day 29)에서 계산된 소실 반감기는 약 2.89시간임 Table 11-1 Summary statistics of PK parameter values – 4-week treatment cohort (Part 6) (PK analysis set) <table><tr><th colspan="3">Compound: LOU064 , Analyte: LOU064 , Matrix: Blood</th></tr><tr><th></th><th colspan="2">LOU064 100 mg bid N=12</th></tr><tr><th>PK parameter (unit)</th><th>Profile: Day 1</th><th>Profile: Day 29</th></tr><tr><td>C_{max} (ng/mL) Mean ± SD (CV%)</td><td>249 ± 152 (61.1)</td><td>396 ± 196 (49.5)</td></tr><tr><td>Median (Min-Max) [n]</td><td>209 (85.2-564) [12]</td><td>395 (119-675) [9]</td></tr><tr><td>T_{max} (h)</td><td>0.750 (0.750-4.23) [12]</td><td>1.00 (0.500-2.65) [9]</td></tr><tr><td>AUClast (h*ng/mL)</td><td>552 ± 372 (67.4)</td><td>877 ± 316 (36.0)</td></tr><tr><td></td><td>359 (167-1270) [12]</td><td>913 (373-1260) [9]</td></tr><tr><td>AUC0-12h (h*ng/mL)</td><td>552 ± 372 (67.3)</td><td>880 ± 313 (35.5)</td></tr><tr><td></td><td>359 (167-1270) [12]</td><td>913 (373-1260) [9]</td></tr><tr><td>T1/2 (h)</td><td>1.87 (1.13-5.70) [10]</td><td>2.89 (1.69-20.4) [6]</td></tr></table>									Compound: LOU064 , Analyte: LOU064 , Matrix: Blood				LOU064 100 mg bid N=12		PK parameter (unit)	Profile: Day 1	Profile: Day 29	C _{max} (ng/mL) Mean ± SD (CV%)	249 ± 152 (61.1)	396 ± 196 (49.5)	Median (Min-Max) [n]	209 (85.2-564) [12]	395 (119-675) [9]	T _{max} (h)	0.750 (0.750-4.23) [12]	1.00 (0.500-2.65) [9]	AUClast (h*ng/mL)	552 ± 372 (67.4)	877 ± 316 (36.0)		359 (167-1270) [12]	913 (373-1260) [9]	AUC0-12h (h*ng/mL)	552 ± 372 (67.3)	880 ± 313 (35.5)		359 (167-1270) [12]	913 (373-1260) [9]	T1/2 (h)	1.87 (1.13-5.70) [10]	2.89 (1.69-20.4) [6]
Compound: LOU064 , Analyte: LOU064 , Matrix: Blood																																									
	LOU064 100 mg bid N=12																																								
PK parameter (unit)	Profile: Day 1	Profile: Day 29																																							
C _{max} (ng/mL) Mean ± SD (CV%)	249 ± 152 (61.1)	396 ± 196 (49.5)																																							
Median (Min-Max) [n]	209 (85.2-564) [12]	395 (119-675) [9]																																							
T _{max} (h)	0.750 (0.750-4.23) [12]	1.00 (0.500-2.65) [9]																																							
AUClast (h*ng/mL)	552 ± 372 (67.4)	877 ± 316 (36.0)																																							
	359 (167-1270) [12]	913 (373-1260) [9]																																							
AUC0-12h (h*ng/mL)	552 ± 372 (67.3)	880 ± 313 (35.5)																																							
	359 (167-1270) [12]	913 (373-1260) [9]																																							
T1/2 (h)	1.87 (1.13-5.70) [10]	2.89 (1.69-20.4) [6]																																							

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기 간	평가항목	결과																																																																																																																																							
<약력학 평가 결과> 1) BTK 점유 -첫번째 투여 후 free BTK 수치는 0에 도달하였으며, 4주 반복투여 기간 동안과 마지막 투여 후 최대 24시간 시점까지 검출되지 않았음. EOS 방문 시점에 거의 베이스라인 시점 수준으로 상승한 점을 고려할 때, 투여 전 수준으로 회복된 것으로 판단됨 -위약군의 free BTK 수치는 영향이 없었음 Parameter: Free BTK (ng/mL) Profile: Day 1 (up to and including 24h post dose) Including subject 3001021 <table><caption>Free BTK (ng/mL) - Day 1</caption><thead><tr><th>Timepoint</th><th>LOU064 100 mg bid</th><th>Placebo</th></tr></thead><tbody><tr><td>Day 1, pre-dose</td><td>~210</td><td>~190</td></tr><tr><td>Day 1, 0.5 hrs</td><td>0</td><td>~200</td></tr><tr><td>Day 1, 2 hrs</td><td>0</td><td>~200</td></tr><tr><td>Day 1, 8 hrs</td><td>0</td><td>~210</td></tr><tr><td>Day 1, 12 hrs</td><td>0</td><td>~210</td></tr><tr><td>Day 2, pre-dose</td><td>0</td><td>~210</td></tr></tbody></table> Parameter: Free BTK (ng/mL) Profile: Predose Day 29 to End of study Including subject 3001021 <table><caption>Free BTK (ng/mL) - Day 29 to End of study</caption><thead><tr><th>Timepoint</th><th>LOU064 100 mg bid</th><th>Placebo</th></tr></thead><tbody><tr><td>Day 29, pre-dose</td><td>0</td><td>~200</td></tr><tr><td>Day 30, 24 hrs</td><td>0</td><td>~210</td></tr><tr><td>Day 36</td><td>~110</td><td>~210</td></tr><tr><td>Day 43</td><td>~240</td><td>~210</td></tr><tr><td>End of study</td><td>~240</td><td>~200</td></tr></tbody></table> 2) 호염기구 활성화 평가(Basophil activation assessment) -CD63 표지자로 모니터링한 호염기구 억제능은 Day 1의 8시간 시점부터 Day 30의 24시간 시점까지 거의 완전한 억제 결과가 확인됨 -위약군의 호염기구 수치는 영향이 없었음 -CD203c 표지자로 모니터링한 호염기구 억제능은 Day 1의 8시간 시점부터 Day 30의 24시간 시점까지 약 60% 수준의 억제 결과가 확인됨 Parameter: CD63-positive basophils stimulated (%), Blood Profile: Day 1 (up to and including 24h post dose) <table><caption>CD63-positive basophils stimulated (%) - Day 1</caption><thead><tr><th>Timepoint</th><th>LOU064 100 mg bid</th><th>Placebo</th></tr></thead><tbody><tr><td>Baseline</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Day 1, 8 hrs</td><td>100</td><td>~-10</td></tr><tr><td>Day 2, pre-dose</td><td>100</td><td>~-10</td></tr></tbody></table> Parameter: CD63-positive basophils stimulated (%), Blood Profile: All timepoints <table><caption>CD63-positive basophils stimulated (%) - All timepoints</caption><thead><tr><th>Timepoint</th><th>LOU064 100 mg bid</th><th>Placebo</th></tr></thead><tbody><tr><td>Baseline</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Day 1, 8 hrs</td><td>100</td><td>~-10</td></tr><tr><td>Day 2, pre-dose</td><td>100</td><td>~-10</td></tr><tr><td>Day 8, pre-dose</td><td>100</td><td>~-10</td></tr><tr><td>Day 15, pre-dose</td><td>100</td><td>~10</td></tr><tr><td>Day 22, pre-dose</td><td>100</td><td>~10</td></tr><tr><td>Day 29, pre-dose</td><td>100</td><td>~10</td></tr><tr><td>Day 30, 24 hrs</td><td>~50</td><td>~10</td></tr><tr><td>Day 36</td><td>~40</td><td>~10</td></tr><tr><td>Day 43</td><td>~20</td><td>~-10</td></tr><tr><td>End of study</td><td>~20</td><td>~-10</td></tr></tbody></table> Parameter: CD203c-positive basophils stimulated (%), Blood Profile: Day 1 (up to and including 24h post dose) <table><caption>CD203c-positive basophils stimulated (%) - Day 1</caption><thead><tr><th>Timepoint</th><th>LOU064 100 mg bid</th><th>Placebo</th></tr></thead><tbody><tr><td>Baseline</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Day 1, 8 hrs</td><td>~50</td><td>~-10</td></tr><tr><td>Day 2, pre-dose</td><td>~50</td><td>~-10</td></tr></tbody></table> Parameter: CD203c-positive basophils stimulated (%), Blood Profile: All timepoints <table><caption>CD203c-positive basophils stimulated (%) - All timepoints</caption><thead><tr><th>Timepoint</th><th>LOU064 100 mg bid</th><th>Placebo</th></tr></thead><tbody><tr><td>Baseline</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Day 1, 8 hrs</td><td>~50</td><td>~-10</td></tr><tr><td>Day 2, pre-dose</td><td>~50</td><td>~-10</td></tr><tr><td>Day 8, pre-dose</td><td>~50</td><td>~-10</td></tr><tr><td>Day 15, pre-dose</td><td>~50</td><td>~-10</td></tr><tr><td>Day 22, pre-dose</td><td>~50</td><td>~-10</td></tr><tr><td>Day 29, pre-dose</td><td>~50</td><td>~-10</td></tr><tr><td>Day 30, 24 hrs</td><td>~20</td><td>~-10</td></tr><tr><td>Day 36</td><td>~20</td><td>~-10</td></tr><tr><td>Day 43</td><td>~10</td><td>~-10</td></tr><tr><td>End of study</td><td>~10</td><td>~-10</td></tr></tbody></table> 3) EASI, IGA, SCORAD 점수 등 아토피 피부염 관련 유효성 평가변수의 베이스라인 대비 변화량 -시험군과 위약군에서 유사한 경향이 관찰되었음. 가려움증에 대한 증상의 경우 시험군에서 약간 감소한 경향임									Timepoint	LOU064 100 mg bid	Placebo	Day 1, pre-dose	~210	~190	Day 1, 0.5 hrs	0	~200	Day 1, 2 hrs	0	~200	Day 1, 8 hrs	0	~210	Day 1, 12 hrs	0	~210	Day 2, pre-dose	0	~210	Timepoint	LOU064 100 mg bid	Placebo	Day 29, pre-dose	0	~200	Day 30, 24 hrs	0	~210	Day 36	~110	~210	Day 43	~240	~210	End of study	~240	~200	Timepoint	LOU064 100 mg bid	Placebo	Baseline	0	0	Day 1, 8 hrs	100	~-10	Day 2, pre-dose	100	~-10	Timepoint	LOU064 100 mg bid	Placebo	Baseline	0	0	Day 1, 8 hrs	100	~-10	Day 2, pre-dose	100	~-10	Day 8, pre-dose	100	~-10	Day 15, pre-dose	100	~10	Day 22, pre-dose	100	~10	Day 29, pre-dose	100	~10	Day 30, 24 hrs	~50	~10	Day 36	~40	~10	Day 43	~20	~-10	End of study	~20	~-10	Timepoint	LOU064 100 mg bid	Placebo	Baseline	0	0	Day 1, 8 hrs	~50	~-10	Day 2, pre-dose	~50	~-10	Timepoint	LOU064 100 mg bid	Placebo	Baseline	0	0	Day 1, 8 hrs	~50	~-10	Day 2, pre-dose	~50	~-10	Day 8, pre-dose	~50	~-10	Day 15, pre-dose	~50	~-10	Day 22, pre-dose	~50	~-10	Day 29, pre-dose	~50	~-10	Day 30, 24 hrs	~20	~-10	Day 36	~20	~-10	Day 43	~10	~-10	End of study	~10	~-10
Timepoint	LOU064 100 mg bid	Placebo																																																																																																																																													
Day 1, pre-dose	~210	~190																																																																																																																																													
Day 1, 0.5 hrs	0	~200																																																																																																																																													
Day 1, 2 hrs	0	~200																																																																																																																																													
Day 1, 8 hrs	0	~210																																																																																																																																													
Day 1, 12 hrs	0	~210																																																																																																																																													
Day 2, pre-dose	0	~210																																																																																																																																													
Timepoint	LOU064 100 mg bid	Placebo																																																																																																																																													
Day 29, pre-dose	0	~200																																																																																																																																													
Day 30, 24 hrs	0	~210																																																																																																																																													
Day 36	~110	~210																																																																																																																																													
Day 43	~240	~210																																																																																																																																													
End of study	~240	~200																																																																																																																																													
Timepoint	LOU064 100 mg bid	Placebo																																																																																																																																													
Baseline	0	0																																																																																																																																													
Day 1, 8 hrs	100	~-10																																																																																																																																													
Day 2, pre-dose	100	~-10																																																																																																																																													
Timepoint	LOU064 100 mg bid	Placebo																																																																																																																																													
Baseline	0	0																																																																																																																																													
Day 1, 8 hrs	100	~-10																																																																																																																																													
Day 2, pre-dose	100	~-10																																																																																																																																													
Day 8, pre-dose	100	~-10																																																																																																																																													
Day 15, pre-dose	100	~10																																																																																																																																													
Day 22, pre-dose	100	~10																																																																																																																																													
Day 29, pre-dose	100	~10																																																																																																																																													
Day 30, 24 hrs	~50	~10																																																																																																																																													
Day 36	~40	~10																																																																																																																																													
Day 43	~20	~-10																																																																																																																																													
End of study	~20	~-10																																																																																																																																													
Timepoint	LOU064 100 mg bid	Placebo																																																																																																																																													
Baseline	0	0																																																																																																																																													
Day 1, 8 hrs	~50	~-10																																																																																																																																													
Day 2, pre-dose	~50	~-10																																																																																																																																													
Timepoint	LOU064 100 mg bid	Placebo																																																																																																																																													
Baseline	0	0																																																																																																																																													
Day 1, 8 hrs	~50	~-10																																																																																																																																													
Day 2, pre-dose	~50	~-10																																																																																																																																													
Day 8, pre-dose	~50	~-10																																																																																																																																													
Day 15, pre-dose	~50	~-10																																																																																																																																													
Day 22, pre-dose	~50	~-10																																																																																																																																													
Day 29, pre-dose	~50	~-10																																																																																																																																													
Day 30, 24 hrs	~20	~-10																																																																																																																																													
Day 36	~20	~-10																																																																																																																																													
Day 43	~10	~-10																																																																																																																																													
End of study	~10	~-10																																																																																																																																													

[illegible]

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
Figure 9-1 Study design								
 *Probe cocktail: 미다졸람 2mg(CYP3A probe), 카페인 200mg(CYP1A probe), 톨부타미드 500mg(CYP2C9 probe) **a single oral dose of the combined OC(에티닐에스트라디올 30 μg + 레보노르게스트렐 150 μg) -[기간 1] Day 1에 Probe cocktail(미다졸람 2mg(CYP3A probe), 카페인 200mg(CYP1A probe), 톨부타미드 500mg(CYP2C9 probe))을 단회 경구 투여한 뒤 24시간 동안 순차적으로 PK 채혈을 진행하였음. -[기간 2] Day 9에 경구피임약을 단회 투여하고 96시간 동안 PK 채혈을 실시하였음. -[기간 3] Day 16~33에 LOU064 100mg을 하루 2회(b.i.d.)로 총 18일간 반복 투여하였음. · Day 18과 Day 26: LOU064 투여 약 30분 후 Probe cocktail(미다졸람(2mg), 카페인(200mg), 톨부타미드(500mg))을 단회 투여한 뒤 24시간 PK 채혈을 진행 · Day 30에는 LOU064 투여 약 30분 후 경구피임약을 단회 투여한 뒤 96시간 PK 채혈을 수행								
1상	CLOU064 X2I03 *FPFV 17.06.27. *LPLV 18.08.02.	리토나비르 및 자몽 주스가 시험약의 약동학에 미치는 영향 및 시험약의 절대 생체 이용률 평가	라벨 공개	건강한 성인	· 시험약(HGC) 20mg 및 50mg 경구투여 · 시험약(주사제, SIL-LOU064) 100 μg 분말(주사용 용액 제조용)이 담긴 바이알 형태 · 리토나비르(RTV) 100mg · 자몽 주스(GFJ) 240ml	-	<약동학> · PK 프로파일 <안전성> · 안전성 및 내약성	· 시험약의 단독, 경구 투여 시 절대 생체 이용률은 33.8%이며, 리토나비르와 병용 시에는 80.9%로 증가하였음 · 리토나비르와 자몽 주스는 시험약의 C _{max} 및 AUC _{0-24h} 를 증가시킴 -리토나비르 병용 시 각각 3.3배 및 4.3배 증가 -자몽 주스 병용 시 각각 1.24배 및 1.29배 증가
<시험설계>								
-단일기관, 공개, 단일 서열, 교차 설계의 임상시험으로, 리토나비르(RTV)와 자몽주스(GFJ)가 정맥투여 및 경구투여 LOU064의 약물동태학(PK)에 미치는 영향을 평가하기 위해 수행되었음. 본 1상 연구는 18명의 건강한 성인 지원자를 모집하도록 계획되었음. 시험은 21일간의 사전검사(Screening) 기간, 3개의 연속 치료 기간(P1: 3일, P2: 2일, P3: 4일), P3 종료 후 4일(+3일)의 세척(washout) 기간, 그리고 최종 방문(EOS) 평가로 구성								

*Probe cocktail: 미다졸람 2mg(CYP3A probe), 카페인 200mg(CYP1A probe), 톨부타미드 500mg(CYP2C9 probe)

**a single oral dose of the combined OC(에티닐에스트라디올 30 μ g + 레보노르게스트렐 150 μ g)

(기간 1) Day 1에 Probe cocktail(미다졸람 2mg(CYP3A probe), 카페인 200mg(CYP1A probe), 톨부타미드 500mg(CYP2C9 probe))을 단회 경구 투여한 뒤 24시간 동안 순차적으로 PK 채혈을 진행하였음.

(기간 2) Day 9에 경구피임약을 단회 투여하고 96시간 동안 PK 채혈을 실시하였음.

(기간 3) Day 16~33에 LOU064 100mg을 하루 2회(b.i.d)로 총 18일간 반복 투여하였음.

Day 18과 Day 26: LOU064 투여 약 30분 후 Probe cocktail(미다졸람(2mg), 카페인(200mg), 톨부타미드(500mg))을 단회 투여한 뒤 24시간 PK 채혈을 진행

· Day 30에는 LOU064 투여 약 30분 후 경구피임약을 단회 투여한 뒤 96시간 PK 채혈을 수행

1상	CLOU064 X2I03 *FPFV 17.06.27. *LPLV 18.08.02.	리토나비르 및 자몽 주스가 시험약의 약동학에 미치는 영향 및 시험약의 절대 생체 이용률 평가	라벨 공개	건강한 성인	· 시험약(HGC) 20mg 및 50mg 경구투여 · 시험약(주사제, SIL-LOU064) 100 μg 분말(주사용 용액 제조용)이 담긴 바이알 형태 · 리토나비르(RTV) 100mg · 자몽 주스(GFJ) 240ml	-	〈약동학〉 · PK 프로파일 〈안전성〉 · 안전성 및 내약성	· 시험약의 단독, 경구 투여 시 절대 생체 이용률은 33.8%이며, 리토나비르와 병용 시에는 80.9%로 증가하였음 · 리토나비르와 자몽 주스는 시험약의 C_{max} 및 AUC_{0-24h}를 증가시킴 -리토나비르 병용 시 각각 3.3배 및 4.3배 증가 -자몽 주스 병용 시 각각 1.24배 및 1.29배 증가
----	--	---	----------	-----------	---	---	---	---

〈시험설계〉

단일기관, 공개, 단일 서열, 교차 설계의 임상시험으로, 리토나비르(RTV)와 자몽주스(GFJ)가 정맥투여 및 경구투여 LOU064의 약물동태학(PK)에 미치는 영향을 평가하기 위해 수행되었음. 본 1상 연구는 18명의 건강한 성인 지원자를 모집하도록 계획되었음. 시험은 21일간의 사전점사(Screening) 기간, 3개의 연속 치료 기간(P1: 3일, P2: 2일, P3: 4일), P3 종료 후 4일(+3일)의 세척(washout) 기간, 그리고 최종 방문(EOS) 평가로 구성

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기 간	평가항목	결과
Figure 9-1 Study design Inhouse: Period 1 Day-1 to morning Day 9 1) 치료 기간 1(P1, 참조 기간: 시험약 단독) -P1 Day 1과 Day 2(리드인): 아침 공복에 50 mg 경구 LOU064를 24시간 간격으로 단회 투여했음. -Day 3 : 아침 공복에 약 240 mL의 10% 포도당 용액(자몽주스 칼로리 함량 모사)을 섭취 →1시간 후 50 mg 경구 시험약 단일용량을 투여하였음. →2시간 후 100 µg SIL-LOU064를 정맥 주사 볼루스로 투여 →경구 및 정맥투여 후 24시간 동안 혈액을 채취하여 시험약 및 SIL-LOU064 농도를 측정 2) 치료 기간 2(P2, 자몽주스 기간) -Day 4(리드인): 아침 공복 50 mg 경구 시험약을 복용하였음. 같은 날 저녁(15시간 후), 자몽주스 경구 투여 -Day 5 아침 공복에 240 mL 자몽주스를 먼저 섭취 → 1시간 뒤 20 mg 경구 시험약을 단회 투여 → 24시간 동안 혈액을 채취하여 시험약 농도를 측정 3) 치료 기간 3(P3, 리토나비르 기간) -Day 6(리드인): 아침 공복에 50 mg 경구 LOU064를 복용. 같은 날 저녁(15시간 후), 경구 RTV를 1회 투여 -Day 7: 아침 공복에 RTV 100 mg을 투여 → 1시간 후 20 mg 경구 시험약을 투여 → 2시간 뒤 100 µg SIL-LOU064를 정맥 투여→저녁(아침 RTV 투여 12시간 후)에 RTV 100 mg을 추가 투여 -Day 8: RTV 100 mg을 아침과 저녁에 각각 1회 투여								
1상	CLOU064A 02103 *FPFV 21.11.15. *LPLV 22.05.20.	강력한 CYP3A4 유도제가 시험약의 노출에 미치는 영향과 시험약이 BCRP, OATP1B1, OAT3, P-gp 수송체에 대한 억제	라벨 공개	건강한 성인	- 파트1(n=24) -시험약 50mg bid (HGC), 카바마제핀 병용 - 파트2(n=22) -시험약 50mg bid (HGC), 디곡신 및 로수바스타틴 병용	-	<약동학> • PK 프로파일 <안전성> • 안전성 및 내약성	• 시험약을 강력한 CYP3A4 유도제인 카바마제핀과 병용투여 시, 시험약의 노출은 C_{max} 기준 74%, AUC 기준 약 77~78% 감소하였음 • 디곡신과 로수바스타틴은 시험약과 병용투여 시 혈장 노출이 증가함 -디곡신의 경우 C_{max} 는 108% 증가하고 AUC는 약 40~45% 증가함 -로수바스타틴의 경우 C_{max} 및 AUC 모두 약 56~65%

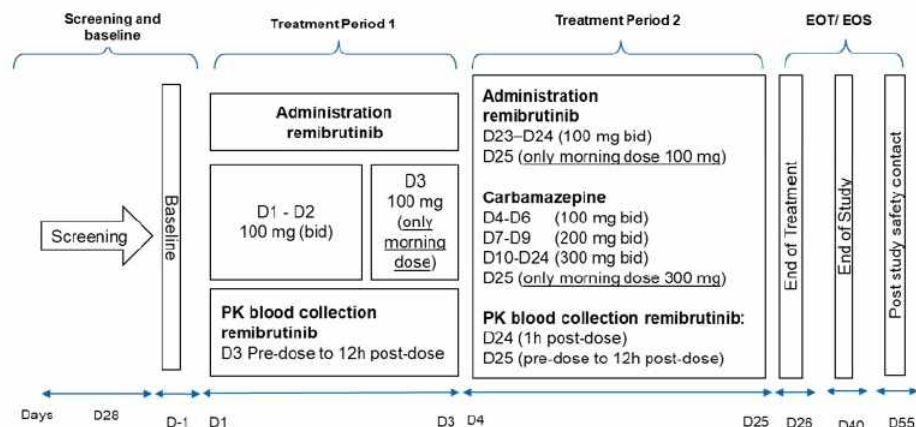
단계	시험번호	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
		가능성평가						증가하였으며, 이는 시험약의 BCRP 억제 효과에 의한 것으로 판단됨

<시험설계>

-건강한 성인에서 강력한 CYP3A4 유도제인 카바마제핀이 시험약의 노출에 미치는 영향과, 시험약이 P-gp, BCRP, OATP1B1, OAT3의 기질인 디곡신 및 로수바스타틴의 노출에 미치는 영향을 각테일 접근법으로 평가

1) (Part 1)

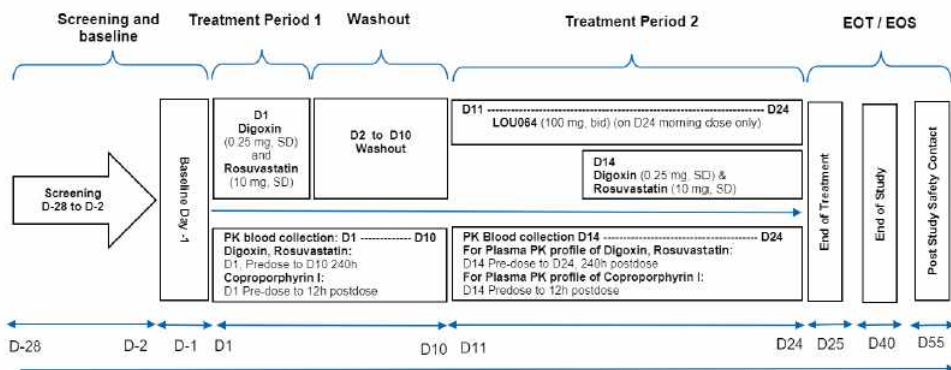
Figure 9-1 Part 1: Single-sequence design of remibrutinib administration, followed by co-administration of remibrutinib with carbamazepine as interacting agent



- Period 1(Day 1~3): 시험약 100mg 1일 2회를 1일차와 2일차에, 3일차에는 오전 1회 투여
- Period 2(Day 4~25): 카바마제핀을 1일 2회 100mg(Day 4~6)→200mg(Day 7~9)→300mg(Day 10~25, 단, 25일에 오전 1회 투여)로 증량 투여
- Day 23~24에 remibrutinib(100mg bid)을 재투여하고 Day 25에는 오전 1회만 투여
- * 24명의 참여자 중 1명은 2기(Period 2) 6일차에 연구 치료 비순응(non-compliance)을 이유로 의사의 결정에 따라 중단되었고, 또 다른 1명은 2기 10일차에 본인 의사로 연구를 중단하였음.

2) (Part 2)

Figure 9-2 Part 2: Single-sequence design of remibrutinib administration, followed by co-administration of remibrutinib with digoxin and rosuvastatin as interacting agent



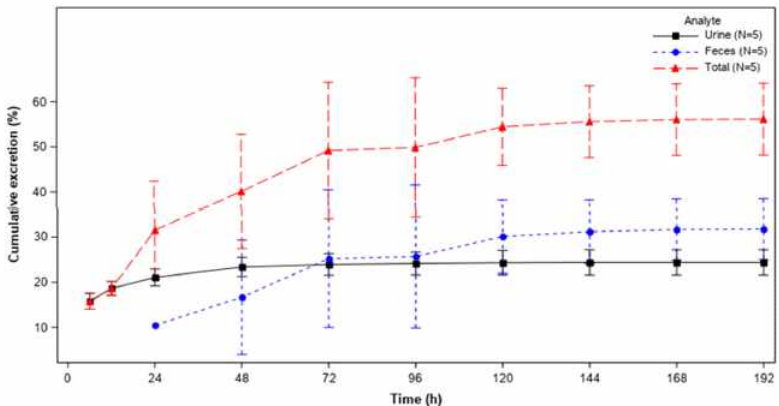
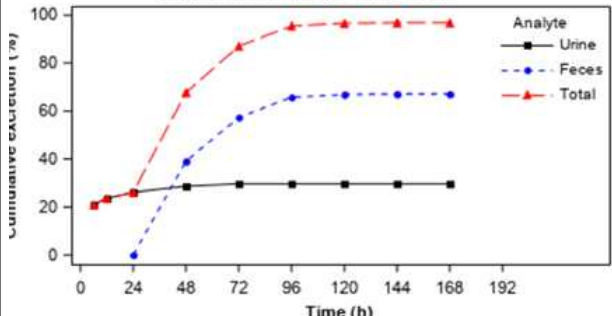
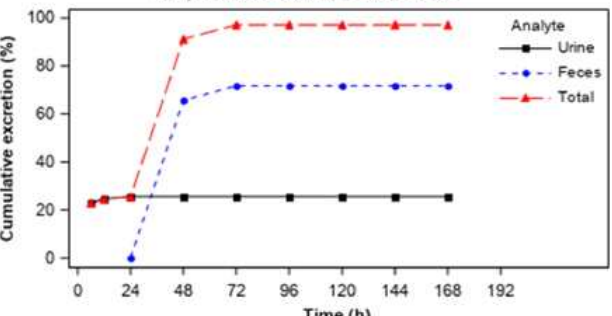
- Period 1(Day 1): 디곡신 0.25mg과 로수바스타틴 10mg을 단독 투여
- Period 2(Day 11~24): 시험약 100mg 1일 2회를 투여하고, 24일차에는 오전 1회만 투여
- Day 14에 디곡신(0.25mg)과 로수바스타틴(10mg)을 단회 경구 투여

단 계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기 간	평가항목	결과
								<주요 선정·제외기준> -18~55세(포함), 임신 가능성이 없는 건강한 남녀 -임신 가능성이 없음 -체중 $\geq 50\text{kg}$, BMI 18~29.9 kg/m^2 -스크리닝 시점에 문진, 신체검사, 활력징후, 심전도(ECG), 검사실 검사 결과가 건강한 상태 -임상적으로 의미 있는 ECG 이상 또는 QT 연장 가족력(조부모·부모·형제자매) 제외 -Torsade de Pointes 위험 요인(심부전, 저칼륨혈증 등) 또는 유의한 부정맥 제외 -Part 1 카바마제핀, Part 2 디곡신·로수바스타틴 또는 동종계 약물·첨가제 과민증이나 금기 -기저선 2주 전까지 회복되지 않은 중대한 질환(감염성 질환 포함)제외 ※ Part 1 추가 제외기준 -free T3 또는 T4 비정상 -아시아권(중국인, 남아시아 인도인 포함) 혈통: 카바마제핀 과민증, SJS, TEN 위험 -페니토인, 프리미돈, 페노바르비탈 등 항경련제 과민반응 경험자 -HLA(Human leucocyte antigen)-A*3101 대립유전자 보유자 또는 가족력 -Columbia Suicide Severity Rating Scale(C-SSRS)에서 최근 2년 내 자살사고 점수 4 또는 5, 또는 자살행동 문항에서 “예” 응답 <평가변수> 1) (Part 1) -1차: 혈중 remibrutinib PK 파라미터($C_{\text{max,ss}}$, $AUC_{\text{last,ss}}$, AUC_{tau}) -2차: 활력징후, ECG, C-SSRS, 안전성 검사실 수치, 이상반응(AE) 포함 모든 안전성 지표 등 2) (Part 2) -1차: Digoxin, Rosuvastatin의 혈장 PK 파라미터(C_{max}, AUC_{last}, AUC_{inf}) - 내인성 OATP1B1 기질인 coproporphyrin I 혈장 PK (기저농도(baseline), C_{max}, AUC_{last}(가능한 경우)) Rosuvastatin 신장 청소율(CLR) = 배설된 절대량(Ae)/AUC -2차: 활력징후, ECG, 안전성 검사실 수치, 이상반응(AE) 포함 모든 안전성 지표 등 <시험대상자 베이스라인> -이 연구에서 Part 1 참여자의 중앙 연령은 38.5세(범위: 28~53세)였으며, Part 2 참여자의 중앙 연령은 44세(범위: 30~54세)였음 -전체적으로 남성 참여자의 비율이 높았으며, Part 1에서는 95.8%, Part 2에서는 81.8%가 남성이었고, 여성은 모두 비가임(non-childbearing) 상태였음 -두 단계의 모든 참여자는 백인이었음 -연구 인구의 중앙 BMI는 Part 1에서 23.90 kg/m^2, Part 2에서 25.75 kg/m^2 였음 <약동학 평가 결과> 1) (Part 1) -강력한 CYP3A4 유도제인 카바마제핀 병용 시, 시험약의 정상 상태(steady state) 혈중 노출은 C_{max} 기준 74%(125ng/mL→33.7ng/mL), AUC_{tau} 및 $AUC_{\text{last,ss}}$ 기준 각각 77%, 78% 감소하였음

[illegible]

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기 간	평가항목	결과																																	
	Table 11-8 Statistical analysis to assess the effect of remibrutinib on the pharmacokinetics of urine rosuvastatin (Part 2) (Pharmacokinetic analysis set)																																								
	<table><thead><tr><th rowspan="2">PK Parameter (unit)</th><th rowspan="2">Treatment</th><th rowspan="2">n*</th><th rowspan="2">Adjusted geo-mean (90% CI)</th><th colspan="3">Treatment Comparison</th><th rowspan="2">Intra-Participant CV%</th></tr><tr><th>Comparison</th><th>Geo-mean ratio (Test/Reference)</th><th>(90% CI)</th></tr></thead><tbody><tr><td rowspan="2">CLr (L/h)</td><td>Rosuvastatin alone (Reference)</td><td>22</td><td>10.00 (8.78, 11.40)</td><td rowspan="2">Test vs Reference</td><td rowspan="2">1.06</td><td rowspan="2">(1.00, 1.12)</td><td rowspan="2">10.84</td></tr><tr><td>Remibrutinib + Rosuvastatin (Test)</td><td>22</td><td>10.63 (9.32, 12.11)</td></tr></tbody></table>								PK Parameter (unit)	Treatment	n*	Adjusted geo-mean (90% CI)	Treatment Comparison			Intra-Participant CV%	Comparison	Geo-mean ratio (Test/Reference)	(90% CI)	CLr (L/h)	Rosuvastatin alone (Reference)	22	10.00 (8.78, 11.40)	Test vs Reference	1.06	(1.00, 1.12)	10.84	Remibrutinib + Rosuvastatin (Test)	22	10.63 (9.32, 12.11)											
	PK Parameter (unit)	Treatment	n*	Adjusted geo-mean (90% CI)	Treatment Comparison			Intra-Participant CV%																																	
					Comparison	Geo-mean ratio (Test/Reference)	(90% CI)																																		
	CLr (L/h)	Rosuvastatin alone (Reference)	22	10.00 (8.78, 11.40)	Test vs Reference	1.06	(1.00, 1.12)	10.84																																	
		Remibrutinib + Rosuvastatin (Test)	22	10.63 (9.32, 12.11)																																					
	-OATP1B1 내인성 기질인 코프로포르피린 I(coproporphyrin I)의 혈장 노출은 레미브루티닙 병용 시 변화가 없었으며, 이는 레미브루티닙의 OATP1B1 억제 기여가 미미함을 시사함. 따라서 로수바스타틴에서 관찰된 혈장 노출 증가 현상은 주로 레미브루티닙의 BCRP 억제 작용에 기인한 것으로 판단됨																																								
	Table 11-10 Statistical analysis to assess the effect of remibrutinib on the pharmacokinetics of baseline uncorrected plasma coproporphyrin I (Part 2) (Pharmacokinetic analysis set)																																								
	<table><thead><tr><th rowspan="2">PK Parameter (unit)</th><th rowspan="2">Treatment</th><th rowspan="2">n*</th><th rowspan="2">Adjusted geo-mean (90% CI)</th><th colspan="3">Treatment Comparison</th><th rowspan="2">Intra-Participant CV%</th></tr><tr><th>Comparison</th><th>Geo-mean ratio (Test/Reference)</th><th>(90% CI)</th></tr></thead><tbody><tr><td rowspan="2">Cmax (pg/mL)</td><td>Digoxin + Rosuvastatin alone (Reference)</td><td>22</td><td>413.54 (386.83, 442.10)</td><td rowspan="2">Test vs Reference</td><td rowspan="2">1.02</td><td rowspan="2">(0.95, 1.09)</td><td rowspan="2">13.46</td></tr><tr><td>Remibrutinib + Digoxin + Rosuvastatin (Test)</td><td>22</td><td>420.88 (393.70, 449.95)</td></tr><tr><td rowspan="2">AUClast (h*pg/mL)</td><td>Digoxin + Rosuvastatin alone (Reference)</td><td>22</td><td>4370.54 (4075.29, 4687.19)</td><td rowspan="2">Test vs Reference</td><td rowspan="2">0.98</td><td rowspan="2">(0.93, 1.04)</td><td rowspan="2">11.61</td></tr><tr><td>Remibrutinib + Digoxin + Rosuvastatin (Test)</td><td>22</td><td>4293.61 (4003.55, 4604.69)</td></tr></tbody></table>								PK Parameter (unit)	Treatment	n*	Adjusted geo-mean (90% CI)	Treatment Comparison			Intra-Participant CV%	Comparison	Geo-mean ratio (Test/Reference)	(90% CI)	Cmax (pg/mL)	Digoxin + Rosuvastatin alone (Reference)	22	413.54 (386.83, 442.10)	Test vs Reference	1.02	(0.95, 1.09)	13.46	Remibrutinib + Digoxin + Rosuvastatin (Test)	22	420.88 (393.70, 449.95)	AUClast (h*pg/mL)	Digoxin + Rosuvastatin alone (Reference)	22	4370.54 (4075.29, 4687.19)	Test vs Reference	0.98	(0.93, 1.04)	11.61	Remibrutinib + Digoxin + Rosuvastatin (Test)	22	4293.61 (4003.55, 4604.69)
	PK Parameter (unit)	Treatment	n*	Adjusted geo-mean (90% CI)	Treatment Comparison			Intra-Participant CV%																																	
Comparison					Geo-mean ratio (Test/Reference)	(90% CI)																																			
Cmax (pg/mL)	Digoxin + Rosuvastatin alone (Reference)	22	413.54 (386.83, 442.10)	Test vs Reference	1.02	(0.95, 1.09)	13.46																																		
	Remibrutinib + Digoxin + Rosuvastatin (Test)	22	420.88 (393.70, 449.95)																																						
AUClast (h*pg/mL)	Digoxin + Rosuvastatin alone (Reference)	22	4370.54 (4075.29, 4687.19)	Test vs Reference	0.98	(0.93, 1.04)	11.61																																		
	Remibrutinib + Digoxin + Rosuvastatin (Test)	22	4293.61 (4003.55, 4604.69)																																						
<안전성 평가 결과>																																									
-Part 1과 Part 2 모두에서 사망, 중대한 이상반응(SAEs), 또는 치료 중단으로 이어진 이상반응(AEs)은 보고되지 않았음. 또한 모든 검사 항목에서 임상적으로 유의한 이상이나 시간 경과에 따른 특이 경향은 관찰되지 않았으며, 이는 실험실 검사 지표, 심전도(ECG) 매개변수, 활력징후 모두에 해당하였음																																									
절대 생체이용률 평가																																									
1상	CLOU064 X2104 *FPFV 19.08.29. *LPLV 21.01.06.	항정 상태에서 단일 용량의 [¹⁴ C] 표지 시험약을 경구 또는 정맥 내 투여 후 ADME 및 PK 평가	라벨 공개	건강한 성인	• (경구군) 100mg bid (HGC)를 5일간 투여, 2일차 아침 용량은 [¹⁴ C]레미브루티닙 100mg 단일용량으로 대체 • (IV군) 100mg의 레미브루티닙 매일 경구 투여 (100 μg [¹⁴ C]레미브루티닙을(2일 혹은 9일차에))	5일 또는 9일	<약동학> • PK 프로파일 <안전성> • 안전성 및 내약성	• 경구 투여시 투여된 ¹⁴ C-시험약의 총 회수율은 56.2%로 낮았으며, 대변과 소변이 각각 31.8% 및 24.4%에 해당하였음 • iv 투여 시 총 회수율은 약 97% 수준으로 관찰된 점을 고려할 때, 경구 투여 시 관찰된 낮은 회수율 원인은 명확하지 않으나 장내에서의 손실 가능성이 있음																																	

단 계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기 간	평가항목	결과
					단일용량으로 대체)			
<시험설계>								
-18-55세의 건강한 성인 7명 대상(경구 투여 5명, IV 투여 2명). 100 mg 비방사성 시험약 캡슐을 1일 2회(b.i.d.) 다회 복용하는 조건에서 시험약의 단회 경구 용액(100 mg/0.074 MBq [2 μCi]의 [¹⁴ C]LOU064) 투여 후, 시험약의 ADME을 평가하고, 100 μg/0.074 MBq [¹⁴ C]LOU064 단일 정맥(IV) 투여 후 동일한 다회 경구 복용 조건에서 ADME를 평가								
Table 10-4 Overall exposure (Safety set)								
Cohort	Treatment	Number of doses	Total dose					
Oral arm (n=5)	100 mg LOU064 (oral, b.i.d.)	10	1000 mg					
IV arm-A (n=1)	100 mg LOU064 (oral, b.i.d.)	10	1000.1 mg					
	100 μg LOU064 (IV, q.d.)	1						
IV arm-B (n=1)	100 mg LOU064 (oral, b.i.d.)	18	1800.1 mg					
	100 μg LOU064 (IV, q.d.)	1						
1) 경구 투여군								
-Day 1 아침에 비방사성 LOU064 100 mg을 1일 2회 투여(항정 상태(steady-state)에 도달)								
-Day 2 아침에 [¹⁴ C]LOU064 100 mg(0.074 MBq)을 단회 경구 투여								
-Day 2 저녁부터 Day 5 저녁까지 비방사성 LOU064를 b.i.d.로 투여 유지(항정 상태 유지)								
2) 주사제 군-A								
-Day 1에 경구 비방사성 LOU064 100 mg을 b.i.d. 투여(항정 상태(steady-state)에 도달)								
-Day 2 아침에 경구 비방사성 LOU064 100 mg 투여, 1시간 이후 [¹⁴ C]LOU064 100 μg IV 투여.								
-Day 2 저녁~Day 5 저녁까지 경구 비방사성 LOU064 b.i.d. 유지(·항정 상태 유지).								
3) 주사제 군-B								
-Day 1~Day 5까지 경구 비방사성 LOU064 100 mg을 b.i.d.								
-Day 6 아침에 경구 비방사성 LOU064 100 mg 투여, 1시간 이후 [¹⁴ C]LOU064 100 μg IV 투여.								
-Day 6 저녁~Day 9 저녁까지 경구 비방사성 LOU064 100 mg b.i.d. 유지(·항정 상태 유지).								
<평가변수>								
-1차:								
· 투여된 용량 대비 배설물(소변, 대변) 및 가능할 경우 호기에서 회수된 [¹⁴ C]-방사능의 배설/질량수지 백분율(%)								
· 전혈과 혈장에서의 [¹⁴ C]-방사능 농도-시간 데이터로부터 관찰한 약동학(PK) 매개변수								
· LOU064와 해당되는 경우 알려진 대사물질의 농도-간 데이터로부터 관찰한 약동학(PK) 매개변수								
-2차:								
· 실험실 검사 수치, 활력징후, 심전도(ECG) 간격 변화 등을 포함한 이상반응(AEs) 등								
<주요 선정 · 제외기준>								
-18세에서 55세의 건강한 남성 및 비가임 여성(WONCBP)								
-스크리닝 시점에 병력, 신체검사 및 실험실적 검사 결과 건강한 상태								
-임신 또는 수유 중인 여성은 제외								
시험약 또는 동종 화합물(BTK 억제제)에 알레르기 · 과민증 병력자 제외								
<시험대상자 베이스라인>								
-18세에서 50세 사이의 남성 6명과 여성 1명, 총 7명이 참여하였음. 체질량지수(BMI)는 19.3~28.6 kg/m ² 범위였음. 인종은 Caucasian 6명, 기타 1명이었으며, 민족(Ethnicity)은 6명이 비히스패닉/비라틴계였고, 1명은 히스패닉 또는 라틴계였음.								

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기 간	평가항목	결과
								의학적 병력 및 현재 의학적 상태와 관련하여 임상적으로 유의한 소견은 없었음. 모든 대상자의 약물 및 알코올 스크리닝 결과는 모두 음성이었음 <약동학 평가 결과> -경구 투여 후 관찰한 총 방사능의 변화는 아래와 같음 Figure 11-1 Arithmetic mean (SD) total radioactivity recovery in urine, feces and total (oral arm)  -정맥 투여 후 배설된 총 방사능량은 군-A에서 투여량의 96.8%, 군-B에서 97.2%였음. 방사능은 주로 대변으로 배설되었으며(각각 67.1% 및 71.7%), 소변 배설은 각각 29.7% 및 25.5% 수준이었음 -대변을 통한 배설은 비교적 빠른 편이었음. 군-A에서 72시간 시점에 57.4%(총 대변 배설량인 67.1%), 군-B에서 48시간 시점에 65.7%(총 대변 배설량인 71.1% 중) 배설됨 -소변을 통한 배설은 비교적 빠른 편이었음. 군-A에서 24시간 시점에 26.1%(총 소변 배설량인 29.7% 중), 군-B에서 12시간 시점에 24.6%(총 소변 배설량인 25.5% 중) 배설됨 -군-A 및 군-B에서 모두 호기 방사능은 관찰되지 않았음 Figure 11-2 Total radioactivity recovery in urine, feces and total Subject 1001022 (IV A) - Linear Scale  Subject 1001020 (IV B) - Linear Scale  -100mg [¹⁴C]LOU064를 단회, 경구 투여한 후 관찰한 방사능은 전혈(AUC_{inf} 평균 12700 h*ng-dq/mL) 대비 혈장(AUC_{inf} 평균 14900 h*ng-dq/mL)에서 높게 관찰되었음. 전혈에서 측정된 총 방사능의 AUC_{inf}이 혈장에서 측정된 총 방사능의 AUC_{inf} 대비 85% 수준이었음. 경구 투여 시 혈장과 전혈에서 총 방사능의 기하 평균 겹보기 제거 T_{1/2}는 각각 272시간 및 257시간으로 유사하였음 -총 방사능 T_{max} 중앙값은 0.5시간이고 혈장과 전혈은 각각 0.5시간 및 0.75시간 수준으로 유사하였음

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기 간	평가항목	결과																																																																																																																																																						
	Figure 11-3 Arithmetic mean (SD) total radioactivity in plasma and whole blood concentration-time profiles (oral arm)																																																																																																																																																													
	-군-A에서 100mg [¹⁴C]LOU064를 단회, 경구 투여한 후 1시간 시점에 100ug [¹⁴C]LOU064를 단회, 정맥 투여한 후 관찰한 방사능은 전혈(AUC_{inf} 평균 16.9 h*ng-dq/mL) 대비 혈장(AUC_{inf} 평균 18.5 h*ng-dq/mL)에서 높게 관찰되었음. 반면, 군-B에서는 혈장 대비 전혈에서 약간 높게 관찰되었으나 유사하였음(각각 12.8 h*ng-dq/mL 및 13.2 h*ng-dq/mL)(군-A에서는 91%, 군-B에서는 103% 수준)																																																																																																																																																													
	Figure 11-4 Individual plasma and whole blood radioactivity PK concentration-time profiles – IV arm-A																																																																																																																																																													
	-총 방사능의 평균 반감기는 전혈에서 혈장보다 약간 길게 관찰됨(군-A: 374h vs 291h, 군-B: 435h vs 363h)																																																																																																																																																													
Table 11-2 Summary statistics of total radioactivity whole blood PK parameter values																																																																																																																																																														
<table><tr><th>Statistic</th><th>Cmax (ng-eq/mL)</th><th>Tmax (h)</th><th>AUClast (h.ng-eq/mL)</th><th>AUCinf (h.ng-eq/mL)</th><th>T1/2 (h)</th></tr><tr><td colspan="6">Treatment arm: 100 mg LOU064 + 100 mg [¹⁴C]LOU064 Oral arm</td></tr><tr><td>n</td><td>5</td><td>5</td><td>5</td><td>5</td><td>5</td></tr><tr><td>Mean (SD)</td><td>1140 (403)</td><td></td><td>8040 (2330)</td><td>12700 (7000)</td><td>366 (377)</td></tr><tr><td>CV (%) mean</td><td>35.3</td><td></td><td>28.9</td><td>55.3</td><td>103.0</td></tr><tr><td>Geo-mean</td><td>1090</td><td></td><td>7700</td><td>11200</td><td>257</td></tr><tr><td>CV (%) geo-mean</td><td>35.6</td><td></td><td>36.4</td><td>59.7</td><td>110.2</td></tr><tr><td>Median</td><td>1040</td><td>0.50</td><td>8190</td><td>11100</td><td>250</td></tr><tr><td>[Min, Max]</td><td>[712, 1750]</td><td>[0.50, 0.75]</td><td>[4200, 10000]</td><td>[5130, 24100]</td><td>[117, 1020]</td></tr><tr><td colspan="6">Treatment arm: 100 mg LOU064 + 100 µg [¹⁴C]LOU064 IV arm-A</td></tr><tr><td>n</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>Mean (SD)</td><td>1.37 (-)</td><td></td><td>10.2 (-)</td><td>16.9 (-)</td><td>374 (-)</td></tr><tr><td>CV (%) mean</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Geo-mean</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>CV (%) geo-mean</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Median</td><td></td><td>0.08</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>[Min, Max]</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="6">Treatment arm: 100 mg LOU064 + 100 µg [¹⁴C]LOU064 IV arm-B</td></tr><tr><td>n</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>Mean (SD)</td><td>1.03 (-)</td><td></td><td>7.37 (-)</td><td>13.2 (-)</td><td>435 (-)</td></tr><tr><td>CV (%) mean</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Geo-mean</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>CV (%) geo-mean</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Median</td><td></td><td>0.13</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>[Min, Max]</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>									Statistic	Cmax (ng-eq/mL)	Tmax (h)	AUClast (h.ng-eq/mL)	AUCinf (h.ng-eq/mL)	T1/2 (h)	Treatment arm: 100 mg LOU064 + 100 mg [¹⁴ C]LOU064 Oral arm						n	5	5	5	5	5	Mean (SD)	1140 (403)		8040 (2330)	12700 (7000)	366 (377)	CV (%) mean	35.3		28.9	55.3	103.0	Geo-mean	1090		7700	11200	257	CV (%) geo-mean	35.6		36.4	59.7	110.2	Median	1040	0.50	8190	11100	250	[Min, Max]	[712, 1750]	[0.50, 0.75]	[4200, 10000]	[5130, 24100]	[117, 1020]	Treatment arm: 100 mg LOU064 + 100 µg [¹⁴ C]LOU064 IV arm-A						n	1	1	1	1	1	Mean (SD)	1.37 (-)		10.2 (-)	16.9 (-)	374 (-)	CV (%) mean						Geo-mean						CV (%) geo-mean						Median		0.08				[Min, Max]						Treatment arm: 100 mg LOU064 + 100 µg [¹⁴ C]LOU064 IV arm-B						n	1	1	1	1	1	Mean (SD)	1.03 (-)		7.37 (-)	13.2 (-)	435 (-)	CV (%) mean						Geo-mean						CV (%) geo-mean						Median		0.13				[Min, Max]					
Statistic	Cmax (ng-eq/mL)	Tmax (h)	AUClast (h.ng-eq/mL)	AUCinf (h.ng-eq/mL)	T1/2 (h)																																																																																																																																																									
Treatment arm: 100 mg LOU064 + 100 mg [¹⁴ C]LOU064 Oral arm																																																																																																																																																														
n	5	5	5	5	5																																																																																																																																																									
Mean (SD)	1140 (403)		8040 (2330)	12700 (7000)	366 (377)																																																																																																																																																									
CV (%) mean	35.3		28.9	55.3	103.0																																																																																																																																																									
Geo-mean	1090		7700	11200	257																																																																																																																																																									
CV (%) geo-mean	35.6		36.4	59.7	110.2																																																																																																																																																									
Median	1040	0.50	8190	11100	250																																																																																																																																																									
[Min, Max]	[712, 1750]	[0.50, 0.75]	[4200, 10000]	[5130, 24100]	[117, 1020]																																																																																																																																																									
Treatment arm: 100 mg LOU064 + 100 µg [¹⁴ C]LOU064 IV arm-A																																																																																																																																																														
n	1	1	1	1	1																																																																																																																																																									
Mean (SD)	1.37 (-)		10.2 (-)	16.9 (-)	374 (-)																																																																																																																																																									
CV (%) mean																																																																																																																																																														
Geo-mean																																																																																																																																																														
CV (%) geo-mean																																																																																																																																																														
Median		0.08																																																																																																																																																												
[Min, Max]																																																																																																																																																														
Treatment arm: 100 mg LOU064 + 100 µg [¹⁴ C]LOU064 IV arm-B																																																																																																																																																														
n	1	1	1	1	1																																																																																																																																																									
Mean (SD)	1.03 (-)		7.37 (-)	13.2 (-)	435 (-)																																																																																																																																																									
CV (%) mean																																																																																																																																																														
Geo-mean																																																																																																																																																														
CV (%) geo-mean																																																																																																																																																														
Median		0.13																																																																																																																																																												
[Min, Max]																																																																																																																																																														

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기 간	평가항목	결과	
	Table 11-3 Summary statistics of total radioactivity plasma PK parameter values								
	Statistic	Cmax (ng-eq/mL)	Tmax (h)	AUClast (h.ng-eq/mL)	AUCinf (h.ng-eq/mL)	T1/2 (h)			
	Treatment arm: 100 mg LOU064 + 100 mg [¹⁴ C]LOU064 Oral arm								
	n	5	5	5	5	5			
	Mean (SD)	1600 (507)		11400 (3380)	14900 (3820)	275 (42.8)			
	CV (%) mean	31.7		29.6	25.7	15.6			
	Geo-mean	1540		11000	14500	272			
	CV (%) geo-mean	32.1		31.3	27.2	17.4			
	Median	1430	0.50	11400	15500	288			
	[Min, Max]	[1070, 2290]	[0.50, 0.75]	[7590, 15400]	[10100, 19600]	[201, 311]			
	Treatment arm: 100 mg LOU064 + 100 µg [¹⁴ C]LOU064 IV arm-A								
	n	1	1	1	1	1			
	Mean (SD)	2.24 (-)		13.2 (-)	18.5 (-)	291 (-)			
	CV (%) mean								
	Geo-mean								
	CV (%) geo-mean								
	Median		0.08						
	[Min, Max]								
	Treatment arm: 100 mg LOU064 + 100 µg [¹⁴ C]LOU064 IV arm-B								
	n	1	1	1	1	1			
	Mean (SD)	1.62 (-)		8.29 (-)	12.8 (-)	363 (-)			
	CV (%) mean								
	Geo-mean								
	CV (%) geo-mean								
	Median		0.13						
	[Min, Max]								
-시험약의 5일 또는 9일 bid 경구 투여 후 관찰한 CLss/F 값은 각각 376 L/h 및 713 L/h였으며, 겔보기 T _{1/2} 는 각각 1.85시간 및 2.06시간이었음									
Table 11-4 Summary statistics of LOU064 blood PK parameter values									
Statistic	Cmax,ss (ng/mL)	Tmax,ss (h)	Cmin,ss (ng/mL)	Ctrough (ng/mL)	AUCtau (h.ng/mL)	T1/2 (h)	CLss/F (L/h)	Vz/F (L)	CLr (L/h)
Treatment arm: 100 mg LOU064 + 100 mg [¹⁴ C]LOU064 Oral									
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Mean (SD)	745 (116)		3.42 (1.10)	3.42 (1.10)	901 (258)	3.29 (1.02)	118 (33.9)	576 (264)	0.917 (0.416)
CV (%) mean	15.5		32.0	32.0	28.6	31.0	28.6	45.7	45.3
Geo-mean	739		3.27	3.27	872	3.17	115	524	0.841
CV (%) geo-mean	14.4		34.5	34.5	29.4	30.4	29.4	53.5	49.8
Median	700	0.50	3.55	3.55	926	3.00	108	590	0.846
[Min, Max]	[662, 947]	[0.25, 0.50]	[2.17, 4.78]	[2.17, 4.78]	[600, 1280]	[2.42, 4.82]	[78.3, 167]	[274, 906]	[0.479, 1.47]
Treatment arm: 100 mg LOU064 + 100 µg [¹⁴ C]LOU064 IV arm-A									
n	1	1	1		1	1	1	1	1
Mean (SD)	89.5 (-)		3.88 (-)		266 (-)	1.85 (-)	376 (-)	1000 (-)	2.05 (-)
Geo-mean									
Median		1.33							
[Min, Max]									
Treatment arm: 100 mg LOU064 + 100 µg [¹⁴ C]LOU064 IV arm-B									
n	1	1	1		1	1	1	1	1
Mean (SD)	59.3 (-)		1.65 (-)		140 (-)	2.06 (-)	713 (-)	2120 (-)	6.66 (-)
Geo-mean									
Median		1.13							
[Min, Max]									
<안전성 평가 결과>									
-정맥 투여군에서는 AEs가 관찰되지 않았으며, 경구 투여군 5명은 모두 최소 1회 이상의 AEs를 보고함									
-두통을 제외한 모든 AEs는 각 1회 보고되었음(두통은 2회 보고)									
-모든 AEs는 경증이었으며 이명을 제외하고 모두 연구 종료 시점에 해소되었음. 이명의 경우 마지막 투여 후 14일 시점에 보고되었음									
<ADME 평가> *별도 보고서, dmpk-rciou064x2104-metid-03 해당									
-100mg [¹⁴ C]LOU064를 단회, 경구 투여한 후 관찰한 혈액 및 혈장 검체에서 LOU064 및 TRA는 아래와 같음									

단계

시험
번호

시험목적

디자인

대상
환자

투여용량 및 방법

투여기
간

평가항목

결과

Table 9-1

Pharmacokinetic parameters of LOU064 concentrations in the blood of healthy volunteers after a single oral dose of 100 mg [¹⁴C]LOU064, and a single i.v dose of 100 µg [¹⁴C]LOU064, following repeated oral dosing of 100 mg b.i.d. unlabeled LOU064.

Matrix	Analyte	Parameter	unit	1001007	1001012	1001014	1001016	1001018	Mean (SD) (* median)	CV(%) Mean	geo-mean geo-mean	N	
Treatment arm: 100 mg [¹⁴ C]LOU064 Oral													
Blood	LOU064	Cmax, ss	ng/mL	700	686	947	662	731	745 (116)	15.5	739	14.4	5
		Tmax, ss	h	0.50	0.50	0.25	0.50	0.27	0.50*	-	-	-	5
		Cmin, ss	ng/mL	3.55	2.48	4.12	2.17	4.78	3.42 (1.10)	32.0	3.27	34.5	5
		Ctrough, ss	ng/mL	3.55	2.48	4.12	2.17	4.78	3.42 (1.10)	32.0	3.27	34.5	5
		AUCtau	h*ng/mL	970	600	1278	733	926	901 (258)	28.6	872	29.4	5
		T1/2	h	2.42	3.77	2.42	3.00	4.82	3.29 (1.02)	31.0	3.17	30.4	5
		CLss/F	L/h	103	167	78.3	136	108	118 (33.9)	28.6	115	29.4	5
		Vz/F	L	361	906	274	590	751	576 (264)	45.7	524	53.5	5
		CLr	L/h	0.846	1.47	0.587	1.21	0.479	0.917 (0.416)	45.3	0.841	49.8	5

Table 9-2

Pharmacokinetic parameters of total radioactivity concentrations in the plasma of five healthy volunteers after a single oral dose of 100 mg [¹⁴C]LOU064, and a single i.v dose of 100 µg [¹⁴C]LOU064, following repeated oral dosing of 100 mg b.i.d. unlabeled LOU064

Matrix	Analyte	Parameter	unit	1001007	1001012	1001014	1001016	1001018	Mean (SD) (* median)	CV(%) Mean	geo-mean geo-mean	N	
Treatment arm: 100 mg [¹⁴ C]LOU064 Oral													
Plasma	TRA	Cmax	ng-eq/mL	1250	1428	2288	1957	1074	1600 (507)	31.7	1540	32.1	5
		Tmax	h	0.75	0.50	0.50	0.50	0.75	0.50*	-	-	-	5
		AUClast	h*ng-eq/mL	8623	7588	15366	11411	14181	11400 (3380)	29.6	11000	31.3	5
		AUCinf	h*ng-eq/mL	12002	10127	19575	15489	17111	14900 (3820)	25.7	14500	27.2	5
		AUCinf extrapolated	%	28.2	25.1	21.5	26.3	17.1	23.6 (4.4)	18.6	23.3	20.1	5
		T1/2	h	311	296	201	288	277	275 (42.8)	15.6	272	17.4	5

Table 9-3

Pharmacokinetic parameters of total radioactivity concentrations in the blood of five healthy volunteers after a single oral dose of 100 mg [¹⁴C]LOU064, and a single i.v dose of 100 µg [¹⁴C]LOU064, following repeated oral dosing of 100 mg b.i.d. unlabeled LOU064

Matrix	Analyte	Parameter	unit	1001007	1001012	1001014	1001016	1001018	Mean (SD) (* median)	CV(%) Mean	geo-mean geo-mean	N	
Treatment arm: 100 mg [¹⁴ C]LOU064 Oral													
Blood	TRA	Cmax	ng-eq/mL	902	1043	1749	1311	712	1140 (403)	35.3	1090	35.6	5
		Tmax	h	0.75	0.50	0.50	0.50	0.75	0.50*	-	-	-	5
		AUClast	h*ng-eq/mL	8046	4201	9775	8190	10009	8040 (2330)	28.9	7700	36.4	5
		AUCinf	h*ng-eq/mL	24126	5129	11136	10337	12523	12700 (7000)	55.3	11200	59.7	5
		AUCinf extrapolated	%	66.7	18.1	12.2	20.8	20.1	27.6 (22.1)	80.2	22.8	70.7	5
		T1/2	h	1022	118	117	250	321	366 (377)	103	257	110	5

-총 방사능에 대한 노출도(Cmax 및 AUC) 대비 LOU064에 대한 노출도가 더 낮았음

Table 9-4

Summary of LOU064 and total radioactivity PK parameters derived after a single oral dose of 100 mg [¹⁴C]LOU064 to five healthy volunteers, following repeated oral dosing of 100 mg b.i.d. unlabeled LOU064

PK Parameter	Unit	LOU064 Blood	Total radioactivity Blood
Tmax ^{a)}	h	0.50 [0.25, 0.50]	0.50 [0.50, 0.75]
Cmax	ng/mL ^{b,d)}	745 (15.5)	1140 (35.3)
AUCtau	h*ng/mL ^{c,d)}	901 (28.6)	2543 (32.7) *
	% of ¹⁴ C-AUClast blood	35.4	**
T1/2	h	3.29 (31.0)	366 (103)
AUCinf	h*ng/mL ^{c,d)}	nc	12700 (55.3)
	% of ¹⁴ C-AUCinf blood	-	**
Vz/F	L ^{d)}	576 (45.7)	-
CLss/F	L/h ^{d)}	118 (28.6)	-

*혈중 LOU064 AUCtau(0-12h)는 혈액 중 TRA의 ¹⁴C-AUC0-12h 대비 35.4%에 해당함. 이와 같은 수치는 아래 표 6-5에서 LOU064가 TRA의 ¹⁴C-AUC0-24h를 기준으로 전체 대사체 중 LOU064가 차지하는 비율인 16.7%와 상이한 수준임. 이는 LOU064의 빠른 청소율과 대사를 의미하며, 대사체에 대한 노출이 상대적으로 높은 것으로 판단됨

[illegible]

단 계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기 간	평가항목	결과																					
82.1% 및 86.4%로 관찰됨. 이는 약물 관련 방사능 물질이 혈장에 우선적으로 분포하였음을 의미함 *경구투여 후 전혈에서 관찰된 총 방사능이 혈장에서 관찰된 총 방사능의 85% 수준인 부분을 일부 해석할 수 있음 -경구 투여 후 총 방사능의 누적 회복률은 투여량의 56.2%로 낮은 반면, 정맥 투여 후 96.8%와 97.2%로 높았음. 경구 투여 후 회수율이 낮은 이유는 알려지지 않았으나, 경구 및 정맥 투여 후 혈액, 소변 및 대변에서 얻은 대사 프로필이 유사하였고, 경구 투여와 정맥 투여의 클리어런스 경로의 상대적 기여도에서도 유사한 것 등을 근거로 검출 과정에서 발생한 기술적 문제로 판단하였음 Table 2-1 Contributions of the various metabolic pathways to elimination of LOU064 <table><tr><th>Route of administration</th><th>p.o.</th><th>i.v.</th></tr><tr><td>% of administered dose analyzed in the combined urine and feces samples</td><td>53.1</td><td>95.8</td></tr><tr><th>Metabolic pathway</th><th colspan="2">Fraction of the % of dose analyzed (%)</th></tr><tr><td>Oxidative pathways</td><td>65.7</td><td>64.2</td></tr><tr><td>GSH pathway</td><td>15.6</td><td>12.7</td></tr><tr><td>Unchanged LOU064</td><td>3.50</td><td>3.06</td></tr><tr><td>Unknown ¹⁾</td><td>15.3</td><td>20.2</td></tr></table> ¹⁾ Includes unidentified components and losses due to sample preparation, extraction and reconstitution.									Route of administration	p.o.	i.v.	% of administered dose analyzed in the combined urine and feces samples	53.1	95.8	Metabolic pathway	Fraction of the % of dose analyzed (%)		Oxidative pathways	65.7	64.2	GSH pathway	15.6	12.7	Unchanged LOU064	3.50	3.06	Unknown ¹⁾	15.3	20.2
Route of administration	p.o.	i.v.																											
% of administered dose analyzed in the combined urine and feces samples	53.1	95.8																											
Metabolic pathway	Fraction of the % of dose analyzed (%)																												
Oxidative pathways	65.7	64.2																											
GSH pathway	15.6	12.7																											
Unchanged LOU064	3.50	3.06																											
Unknown ¹⁾	15.3	20.2																											
간장애 영향 평가																													
1상	CLOU064A 2101 *FPFV 22.10.31. *LPLV 23.12.14.	Child-Pugh 분류에 따른 경증-중증 간장애 환자와 정상 간기능 상태에서 시험약의 약동학	라벨 공개	다양한 간기능 상태인 건강한 성인	• 시험약(필름코팅정) 25mg bid	5회	<약동학> • PK 프로파일 <안전성> • 안전성 및 내약성	-약동학(Blood) <table><tr><td>GMR (95%CI)</td><td>C_{max,ss}</td><td>AUC_{last,ss}</td></tr><tr><td>경증</td><td>1.85 (1.22-2.80)</td><td>2.33 (1.56-3.48)</td></tr><tr><td>중등증</td><td>1.65 (0.93-2.92)</td><td>2.30 (1.53-3.46)</td></tr><tr><td>중증</td><td>1.99 (1.24-3.19)</td><td>3.49 (2.27-5.37)</td></tr></table> -비결합-혈장 약동학	GMR (95%CI)	C _{max,ss}	AUC _{last,ss}	경증	1.85 (1.22-2.80)	2.33 (1.56-3.48)	중등증	1.65 (0.93-2.92)	2.30 (1.53-3.46)	중증	1.99 (1.24-3.19)	3.49 (2.27-5.37)									
GMR (95%CI)	C _{max,ss}	AUC _{last,ss}																											
경증	1.85 (1.22-2.80)	2.33 (1.56-3.48)																											
중등증	1.65 (0.93-2.92)	2.30 (1.53-3.46)																											
중증	1.99 (1.24-3.19)	3.49 (2.27-5.37)																											

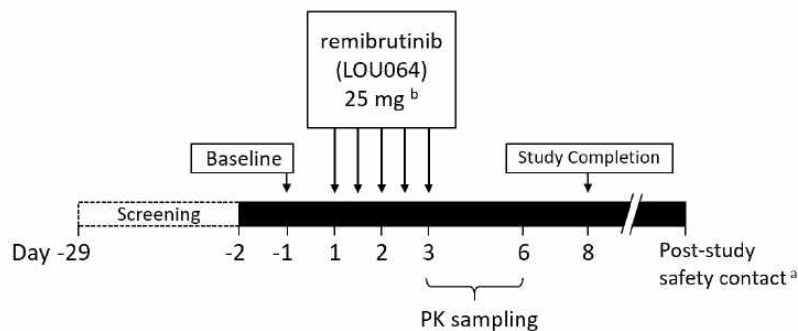
단 계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기 간	평가항목	결과		
		특성을 비교						GMR (95%CI)	C _{max,ss}	AUC _{last,ss}
								경증	1.90 (1.20-3.00)	2.29 (1.46-3.57)
								중등증	1.63 (1.05-2.55)	2.20 (1.47-3.29)
								중증	1.76 (1.13-2.75)	3.09 (1.93-4.96)

<시험설계>

-경·중·중증 간장애(hepatic impairment, HI)를 가진 참여자와 정상 간 기능을 가진 인구통계학적으로 매칭된 건강한 대조군에서 시험약의 반복투여 후 약동학(PK), 안전성, 내약성을 평가하기 위한 제1상, 공개 임상

-Part 1에는 경증 HI(Child-Pugh A; Group 1), 중등증 HI(Child-Pugh B; Group 2)와 이들과 매칭된 정상 간 기능 대조군(Group 4)이 포함되었고, Group 1과 Group 2는 병행 등록되었음. Part 2에는 중증 HI(Child-Pugh C; Group 3)와 이와 매칭된 정상 간 기능 대조군(Group 4)이 포함되었으며, 건강한 대조군은 Part 1과 Part 2에 병행하여 등록되었음

Figure 9-1 Study design



-(Part 1) 공복 상태에서 Day 1-2 동안 레미브루티닙 25mg을 하루 2회(b.i.d.) 경구투여 받고, Day 3에는 오전 1회만 투여하였음. Day 3 아침 전·후부터 72시간 동안 PK 시료를 채혈함

-(Part 2) Part 2 시작 전 Part 1에서 경증·중등증 HI군(각 4명)과 매칭 대조군의 Day 6까지 PK·안전성 자료를 검토한 결과 안전성과 내약성이 확보되어 중증 HI군(Part 2)에서도 같은 25mg 용량을 사용하기로 결정됨. Part 2에서는 sentinel dosing 절차를 적용하여, 중증 HI군 첫 번째 참여자에게만 선 투여 후 1주 이상 안전성 경과를 확인한 뒤 이상이 없을 경우 나머지 Group 3 참여자 투여를 시작함

<주요 선정기준>

-18세~70세 남성 또는 임신 가능성 없는 여성

※ 간장애군(경·중·중증 HI, Group 1-3)

-체중 ≥ 50 kg, BMI 18.0~35.0 kg/m² 범위

-앉은 상태의 활력징후가 다음 범위 내: 체온 35.0~37.5℃, 수축기혈압 90~160mmHg, 이완기혈압 50~100mmHg, 맥박수 50~110bpm

-Child-Pugh 기준에 적합: 경증(Class A): 5-6점, 중등증(Class B): 7-9점, 중증(Class C): 10-15점

-Child-Pugh 점수가 투여 전 28일 내에 1점 이상 악화되지 않고 안정적이어야 함.

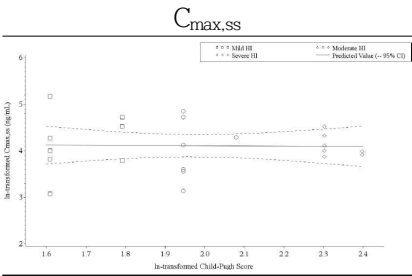
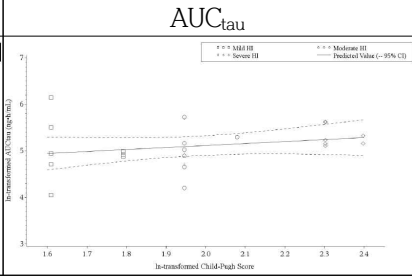
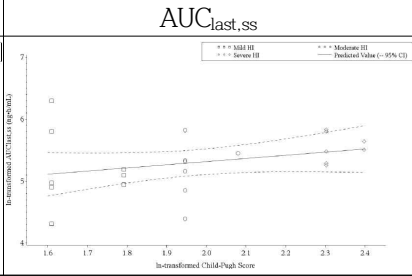
-당뇨, 고지혈증, 갑상선 기능저하증 등 안정적 만성질환은 허용되며, 과거력·신체검사·ECG·임상검사로 등록 적합성이 인정되어야 함

※ 건강 대조군(Group 4)

-동일 간장애군 피험자와 성별, 연령(± 10 년), 체중($\pm 20\%$)이 매칭되어야 함

-체중 ≥ 50 kg, BMI 18.0~30.0 kg/m² 범위, 의학적·신체검사·ECG·임상검사로 건강 판정

단 계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기 간	평가항목	결과
								-앓은 상태 활력징후 범위: 체온 35.0~37.5℃, 수축기 89~139mmHg, 이완기 50~89mmHg, 맥박수 45~90bpm <평가변수> · 1차 평가: 약동학 변수 · 2차 평가: -(안전성·내약성 평가) 경·중·중증 HI 및 대조군에 대한 25mg b.i.d. 반복투여 후 활력 징후, 심전도, 임상검사, 이상반응(AEs) 등 전 안전성 지표 평가 -(혈장 단백결합률(fu) 평가) 간장애 환자 vs 대조군에서 fu와 PK 파라미터를 비교하여 단백 결합 감소가 PK에 미치는 잠재적 영향 조사 <시험대상자 베이스라인> -총 38명이 연구에 등록되었으며, 이 중 경증 HI 8명, 중등증 HI 8명, 중증 HI 7명, 건강 대조군 15명이었음. 모든 38명(100.0%)의 참여자가 연구약을 투여받았고, 계획된 시험 절차를 완료함 -전체 38명 중 남성은 23명(60.5%), 여성은 15명(39.5%)이었으며, 모든 참여자는 백인이었음(100.0%). 평균 연령은 52.0세로 최소 24세, 최대 67세였음. 평균 체중은 74.758kg, 평균 신장은 170.55cm, 평균 BMI는 25.556 kg/m² 임. 연구자가 판단하기에 참여자의 연구 참여를 저해할 만큼 임상적으로 유의한 의학적 병력 이상은 없었음 <약동학 평가 결과> -전혈 기준으로 25mg bid 반복 투여 후 관찰한 결과, 정상 간 기능 건강 대조군에 비해 모든 간장애(HI) 그룹에서 산술평균 정상상태 최대혈중농도(C_{max,ss})가 더 높았음(경증 77.5ng/mL, 중등증 67.3ng/mL, 중증 62.3ng/mL vs 건강 대조군 36.7ng/mL). 3가지 간장애 군 간의 C_{max,ss} 평균치는 유사하였음. AUC_{last,ss}의 경우에도 정상(82.5ng·h/mL) 대비 간장애 그룹에서 높게 관찰됨(214, 195, and 261 ng·h/mL) -레미브루티닙의 비결합(unbound) 혈장 농도 및 파라미터는 투여 1시간 후 단일 시점에서 측정된 혈장 단백 비결합률(fu)을 기준으로 계산하였음. 투여 1시간 후 fu의 산술평균은 정상 간 기능 건강 대조군(0.0472), 경증 HI(0.0465), 중등증 HI(0.0474), 중증 HI(0.0438) 간에 유사하였음 -전혈 기준으로 정상 간 기능 건강 대조군 대비 혈중 레미브루티닙 노출(C_{max,ss}, AUC_{tau}, AUC_{last,ss})은 경증 간장애(mild HI) 환자에서 각각 1.85배, 2.15배, 2.33배이고, 중등증 간장애(moderate HI) 환자에서 각각 1.65배, 2.07배, 2.30배, 중증 간장애(severe HI) 환자에서 각각 1.99배, 3.12배, 3.49배였음 -비결합(unbound) 혈장 약동학으로서 평가한 결과, 정상 간 기능 건강 대조군 대비 비결합(unbound) 혈장 레미브루티닙 노출(C_{max,ss,u}, AUC_{tau,u}, AUC_{last,ss,u})은 경증 간장애(mild HI) 환자에서 각각 1.90배, 2.14배, 2.29배, 중등증 간장애(moderate HI) 환자에서 각각 1.63배, 2.00배, 2.20배, 중증 간장애(severe HI) 환자에서 각각 1.76배, 2.78배, 3.09배였음 -경증 HI군과 정상 간 기능 대조군 간 혈중 T_{max,ss} 중앙값 차이는 10% 유의수준에서 0과 통계적으로 유의한 차이가 없었음(중앙값 차이 = 0.00, 90% CI: -0.03-0.03). 중등증 HI군과 대조군 간(중앙값 차이 = -0.0330, 90% CI: -0.42-0.05), 중증 HI군과 대조군 간(중앙값 차이 = 0.0330, 90% CI: -0.47-0.98) 모두 유의한 차이가 없었음 -탐색적 평가변수로서 레미브루티닙의 혈중 약동학(PK) 파라미터와 간 기능 지표 간의 관계를 평가함. (다만 동 분석은 탐색적 분석이므로 별도 검증력은 부여받지 않았음) 약동학적 평가변수 중 C_{max,ss}, AUC_{tau} 및 AUC_{last,ss}와 시험대상자의 Child-pugh 점수 간에 통계적으로 유의적인 상관관계는 관찰되지 않았음(p값 각각 0.9359, 0.2525, 0.1700). 그 외 C_{max,ss}는 PT와 INR이 증가할수록 함께 증가하였으며, AUC_{tau}는 총 빌리루빈, PT, INR이 증가할수록 증가하였고 알부민 수치가

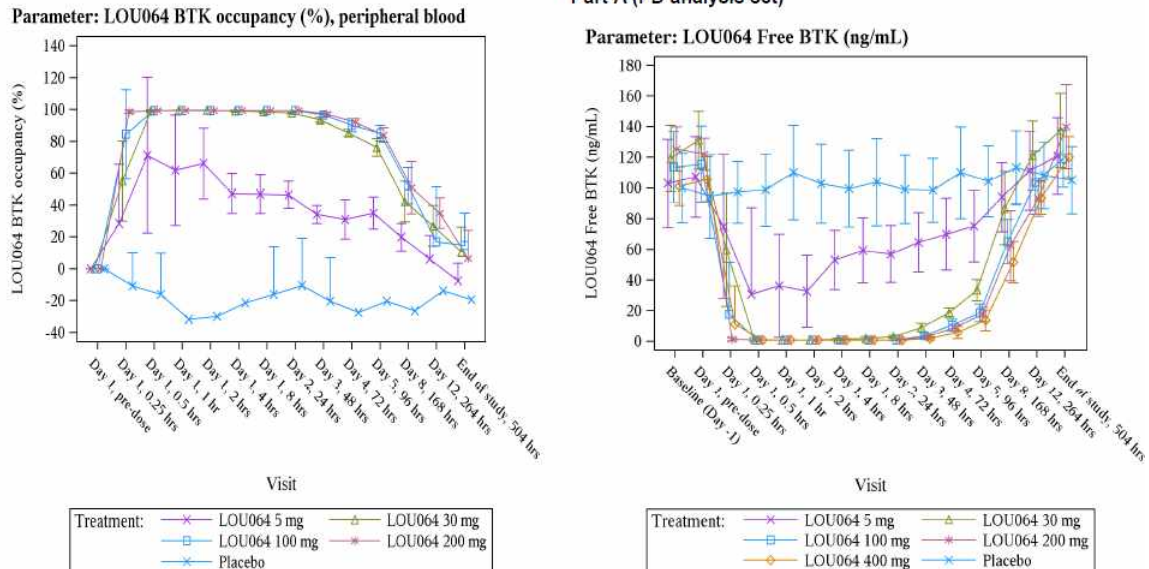
단계	시험번호	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
								높을수록 감소하였음. $AUC_{last,ss}$ 역시 총 빌리루빈, PT, INR, AST가 증가할수록 증가하였고, 알부민이 높을수록 감소하는 경향을 보였음 -Child-Pugh Score에 따른 $C_{max,ss}$, AUC_{tau} 및 $AUC_{last,ss}$ 경향은 아래와 같음    <안전성 결과> -사망 사례 또는 SAEs는 없었으며, AEs로 인해 중도 탈락한 참여자도 없었음. 전체적으로 총 15건의 AEs가 10명(26.3%)의 참여자에서 보고 되었으며, 이 중 경증 HI군에서 4명(50.0%), 중등증 HI군에서 2명(25.0%), 건강 대조군에서 4명(26.7%)이었음. 중증 HI군에서는 보고되지 않았음 -가장 흔한 AEs는 두통으로, 전체 참여자의 3명(7.9%)에서 발생했음. 이 중 경증 HI군 1명, 중등증 HI군 1명, 건강 대조군 1명이 각각 해당되었음. 모든 두통은 발현 후 3시간 이내에 해소되었고, 연구자 판단에 따라 모두 시험약과 무관한 것으로 평가되었음. 보고된 TEAE 중 12건은 경증이었고, 3건은 중등도로서 참가자 1명의 백혈구뇨와 건강 대조군 1명의 메스꺼움 및 구토였음 -두통 이외의 TEAE는 각 반응이 전체 참여자의 2명 이하($\leq 5.3\%$)에서만 보고되었음. 경증 HI군 1명에서 발생한 경증 빈혈은 연구 종료 시점까지 해소되지 않은 유일한 사례였으며, 이를 제외한 모든 TEAE는 연구 종료 전까지 해소되었음 -이번 연구에서 시험약과 연관성이 의심되는 AEs는 없었으며, 간 기능 손상 또는 악화를 시사하는 이상반응도 발생하지 않았음. 또한 간장에 정도나 투여 용량에 따른 이상반응의 수나 중증도에서 뚜렷한 경향은 관찰되지 않았으며, 임상 실험실 검사, 활력징후, ECG 결과에서 임상적으로 주목할 만한 경향은 관찰되지 않았음
인종 영향 평가								
1상	CLOU064 X1101 *FPFV 18.04.13. *LPLV 18.08.11.	건강한 일본 남성에서 시험약의 단회 및 반복 투여 후 안전성 및 내약성, PK 및 PD	무작위 배정, 환자 눈가림, 위약 대조, 교차 시험	임신 가능성이 없는 건강한 여성	• Part A(n=40) -시험약 5, 30, 100, 200, 400mg(HGC) 단회투여(n=30) -위약(n=10) • Part B(n=8) -시험약 100mg(HGC) BID 5일	단회 또는 반복 (5일)	<약동학> • PK 프로파일 <약력학> • PD 파라미터 <안전성> • 안전성 및 내약성	• 시험약을 건강한 일본인 성인에게 단회 최대 400mg 까지, 100mg을 BID로 5일 반복투여 한 결과 내약성이 관찰됨 • 시험약의 흡수는 매우 빠른 편이었으며, T_{max} 중앙값은 0.5~1.5시간임 • 일본인이 아닌 건강한

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
		평가			반복투여(n=6) -위약(n=2)			성인을 대상으로 기수행 된 X2101 결과와 유사한 경향으로 관찰됨
<시험설계> -Part A (SAD part, 5개 코호트)와 Part B(MD part)로 구성됨 * SAD: single ascending dose, MD: multiple dose * (용량증량기준) Part A에서는 각 코호트에서 최소 8명 중 7명의 피험자로부터 Day 4까지 확보된 안전성과 내약성 자료가 검토되었고, 그 결과가 수용 가능하다고 평가된 후에야 다음 코호트로의 투여가 진행됨 -(Part A → Part B) Cohort 4의 최소 7명 피험자로부터 Day 4까지 확보된 안전성과 내약성 자료가 검토되어 타당하다고 평가된 후에 Cohort 5와 Part B의 Cohort 6에서의 투여가 동시에 진행됨 -(Part A) 40명 피험자가 5개 코호트로(각 8명씩) 나뉘어 6:2 비율(LOU064: 위약) 단회 경구 투여 · LOU064를 증량(5 mg, 30 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg)투여 · LOU064 또는 위약을 공복 상태에서 단회 투여(Day 1). 안전성, 내약성, 약동학(PK), 약력학(PD) 평가를 투여 후 72시간까지 진행 후 연구자 판단하에 퇴원(Day 4) 가능 -(Part B) 단일 코호트(Cohort 6)에서 진행되었으며, LOU064 100 mg, 1일 2회(Day 1-4일 bid, Day 5 오전 1회만 투여), 총 5일간 투여 · 총 8명 피험자 무작위 배정(6:2 비율(LOU064: 위약)). 안전성, 내약성, 약동학(PK), 약력학(PD) 평가를 Day 5 투여 후 72시간까지 진행 후 연구자 판단하에 퇴원(Day 8) 가능 <주요 선정·제외기준> -일본인 건강한 남성 -연령 20~45세, 과거 병력, 신체검사, 활력징후, 심전도(ECG), 그리고 검사실 검사 결과로 건강하다고 판정된 자 -체중 ≥ 50 kg, 체질량지수(BMI) 18~29 kg/m² . -시험약 또는 유사 약물에 과민반응 병력 제외 -임상적으로 유의한 ECG 이상(PR >200 msec, QRS >120 msec, QTcF >450 msec 등) 제외 -Long QT 증후군 가족력 또는 병력 제외 <평가 변수> -1차 평가: LOU064 단회·반복 경구 투여 시 안전성·내약성(활력징후, ECG, 검사실 평가, AE/SAE) 평가 -2차 평가: 2가지 용법(SAD, MD)에서 주요 PK 지표(T_{max}, C_{max}, AUC, T_{1/2} 등) <시험대상자 베이스라인> -Part A에서는 총 40명의 피험자가 모두 일본인 남성으로 참여하였으며, 평균 연령은 29.1세(범위 21~45세), 평균 체중은 64.40kg(범위 50.3~87.1kg), 평균 BMI는 21.74kg/m² (범위 18.0~27.7kg/m²)였음 -Part B에서는 총 8명의 피험자가 모두 일본인 남성으로 참여하였으며, 평균 연령은 28.8세(범위 22~38세), 평균 체중은 71.74kg(범위 58.7~85.0kg), 평균 BMI는 23.99kg/m² (범위 19.7~28.5kg/m²)였음 <약동학 평가 결과> -LOU064는 빠르게 흡수되어 최대 혈중농도(C_{max})에 도달하는 중앙값 T_{max}는 0.5~1.5시간 범위이고, 30mg, 100mg, 200mg에서 반감기(T_{1/2})는 0.841~3.34시간 수준이었음. 다만, 400mg 단회투여에서는 T_{1/2}가 24.3시간으로 계산되었는데, 이는 투여 12시간 이후까지도 약물의 말기 소실기(apparent terminal elimination phase)가 명확히 도달하지 않았기 때문이었음								

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기 간	평가항목	결과
----	----------	------	-----	----------	-----------	----------	------	----

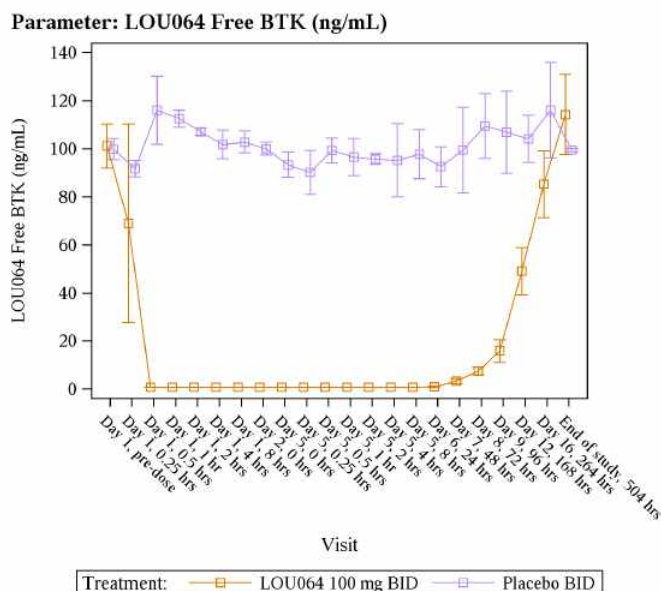
의존적으로 증가하였으며, 30mg 단회투여 시 0.5시간에 이미 포화(saturation)에 도달하였음. 30mg 1일 1회 투여 이후 24시간 이상 동안 혈액 내 BTK 점유율은 거의 완전한 수준을 유지하였으며, 30mg 이상 용량을 투여한 코호트에서는 평균 90% 이상의 BTK 점유율이 투여 48시간까지 유지되었음

Figure 11-5 Arithmetic mean (SD) LOU064 percent BTK occupancy and LOU064 free BTK in peripheral blood-time profiles - Part A (PD analysis set)



-Part B (MD, 다회투여)에서는 마지막 투여 24시간 후까지 자유 BTK가 정량한계 이하로 유지되었으며, 이는 곧 LOU064와 결합 가능한 자유 BTK가 존재하지 않음을 의미하였음. 이러한 결과는 SAD 데이터와 일치함. Day 1, 투여 30분 후 평균 자유 BTK 농도는 0.73 ng/mL로, SAD에서 동일 용량(100 mg)의 값과 유사했음. 100 mg bid 반복투여 시 평균 자유 BTK 7.41 ng/mL 수준에서 72시간까지 90% 이상의 BTK 점유율이 유지됨

Figure 11-6 Arithmetic mean (SD) LOU064 free BTK in peripheral blood-time profiles - Part B (PD analysis set)



*X2101 시험에서 관찰된 PD 결과와 유사함

2) B 세포 활성 억제(B cell activation inhibition)

-30mg 단회 투여부터 24시간 시점에서 $\geq 56\%$ 수준의 억제 효과가 관찰되었음. 최대 억제 효과는 200mg 단회투여에서 24시간 시점에 65.98%였음.

단 계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기 간	평가항목	결과
		-반복투여(100 mg bid) 시 Day 1 첫 투여후 24시간 시점에 최대 억제 효과는 65.3%로 나타났으며, 이는 단회투여 결과와 유사하였음. 억제 효과는 마지막 투여 이후 24시간 시점까지 일정하게 유지됨 <안전성 평가 결과> -일본인 건강 피험자에서 SAD(5, 30, 100, 200, 400 mg)와 MD(100 mg bid, 5일간) 모두 잘 내약됨. 보고된 이상반응은 모두 경도였으며, 안전성 프로파일은 선행 FIH 연구(CLOU064X2101, 비일본인 피험자 결과)와 차이가 없음. -(PartA, SAD) 전체 40명의 피험자 중 6명(15%)에서 총 9건의 이상반응(AEs)이 보고되었으며, 모두 경증이었음. 이 중 LOU064 투여군에서 5명, 위약군에서 1명이 경험하였음. 최고 용량(400 mg LOU064) 에서 단 1명에서만 AE가 보고됨. 시험 약과 관련된 AE는 단 1건(LOU064 5 mg 투여군의 기립성 어지럼증, postural dizziness)만 보고됨. SAE(중대한 이상반응)는 없었으며, AE로 인해 중도 중단된 피험자도 없었음 -(PartB, MD) 반복투여군(100 mg bid, n=6)에서 1명(16.7%)에게만 AE가 보고되었으며, 위약군에서는 발생하지 않았음. 해당 AE는 기립 전실신(presyncope) 으로, Day 1 아침 투여 2시간 후 발생하였으나 약 5분 만에 조치 없이 소실됨. SAE 없었고, AE로 인한 중단도 없었음. -임상 실험실적 검사, 활력 징후, ECG 같은 안전성 지표에서 임상적으로 의미 있는 변화는 관찰되지 않았음						
1상	CLOU064A 02104 *FPFV 22.08.15. *LPLV 22.11.18.	건강한 중국 성인에서 시험약의 반복 투여 후 안전성 및 내약성, PK 및 식이영양 평가	공개, 무작위 배정, 교차 시험	건강한 중국 성인	• 코호트 A(n=20) -공복 및 식사 후 시험약(FCT) 25mg bid, 반복 투여 • 코호트 B(n=20) -공복 및 식사 후 시험약(FCT) 100mg bid, 반복 투여	6일	<약동학> • PK 프로파일 <안전성> • 안전성 및 내약성	• 25mg와 100mg 모두에서 식후 T_{max}가 약간 지연됨(25mg: 1h → 2h, 100mg: 0.5h → 3h) • 25mg와 100mg 모두에서 C_{max}는 식후 약간 감소하고(25mg: 5%↓, 100mg: 15%↓), AUC_{0-12h}는 증가함(25mg: 33%↑, 100mg: 43%↑)

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
								· 식후 청소율 감소에 따른 노출도 증가 경향이 있음
백신에 대한 면역 반응 영향 평가								
1상	CLOU064F12101 *FPFV 22.11.14. *LPLV 23.05.11.	시험약과 병용 및 일시 중단 투여를 통해 세 가지 유형의 백신에 대한 면역 반응 영향 평가	무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군	건강한 성인	· 군 A(시험약 병용투여)(n=38) · 군 B(시험약 투여 중단)(n=35) · 군 C(위약)(n=34) -시험약(FCT) 100mg bid	42일	<약력학> · 시험약의 병용 또는 투여 중단이 백신의 면역 반응에 미치는 영향 <안전성> · 안전성 및 내약성	· 3가지 백신의 접종 7일 이전에 시험약을 투여 중단할 경우, 백신에 대한 면역 반응이 유도됨 · 시험약을 백신과 병용 투여할 경우, 백신에 대한 면역 반응이 감소하였음 · 시험약 100mg BID와 백신의 병용 투여 시 내약성이 관찰됨

<시험설계>

-건강한 성인을 대상으로 시험약과 백신의 병용 투여 또는 시험약의 투여 중단 투여 패턴이 3가지 백신의 면역 반응(Influenza, PPV-23, KLH)에 주는 영향을 평가한, 무작위 배정 · 이중 눈가림 · 위약 대조 임상시험

-Day 1부터 피험자들은 1:1:1 비율로 무작위 배정되어 세 개의 치료군(군 A, 군 B, 군 C) 중 하나에 참여하였으며, Day 15에 모든 대상자가 백신을 접종받았음

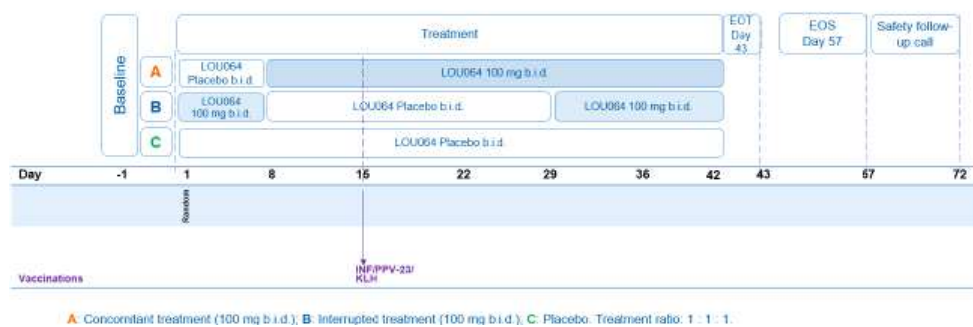
* 시험약: 100mg(FCT, film-coated tablets)

* 백신 1: Quadrivalent Seasonal Influenza vaccine (T 세포 의존성 백신, 4가 계절성 인플루엔자 백신)

* 백신 2: PPV-23 (T 세포 비의존성 백신, 23가 폐렴구균 다당류 백신)

* 백신 3: Keyhole Limpet Haemocyanin (T 세포 의존성, 신생항원(neoantigen) 백신)

Figure 9-1 Study design



1) 군 A(시험약 병용투여)(n=38)

-Day 1~7: 위약(placebo) 1일 2회(b.i.d.) 투여

-Day 8~15: 시험약 100 mg b.i.d. 투여하여 PK/PD 안정 상태(steady state) 도달

-Day 15: 3종 백신(인플루엔자, PPV-23, KLH) 접종, 이후 Day 42 까지 시험약의 100 mg b.i.d. 지속

2) 군 B(시험약 투여 중단)(n=35)

-Day 1~7: 시험약 100 mg b.i.d. 투여하여 steady state 도달

-Day 8~28: 위약(placebo) b.i.d. 투여

-Day 15: 위약 전환 후 1주일 시점에 3종 백신 접종

단 계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기 간	평가항목	결과
								-Day 29~42: 시험약 100 mg b.i.d.의 재투여 3) 군 C(위약)(n=34) -Day 1~42: 위약 b.i.d. 투여 -Day 15: 동일하게 3종 백신 접종 <주요 선정·제외기준> -18~55세 건강한 남성 또는 임신 가능성 없는 여성 -체중 ≥ 50 kg, BMI 18~29.9, 건강검진 정상 -최근 임상시험 참여, 심장 이상, 악성종양, 주요 질환 제외 -Remibrutinib 또는 유사 성분 약물/부형제에 과민반응 병력 제외 -백신(Influenza, PPV-23, KLH) 접종 금기 사항 및 알레르기 등이 있는 경우 제외 <평가변수> -(1차) 시험약의 치료를 중단한 후 백신을 접종한 경우, 면역 반응이 위약 대비 비열등한지 여부 -(2차) -시험약의 병용 투여 중 백신(계절성 인플루엔자 백신(4가), PPV-23)을 접종한 경우, 위약 대비 면역 반응 평가, 백신 접종에 따른 면역 반응 시간 경과 평가 등 -T 세포 의존성 신규 백신(KLH) 접종 후 면역 반응 평가 -모든 안전성 평가(활력징후, ECG, 안전성 검사실 수치, AE 모니터링 등) -시험약 100 mg bid 용량에서의 PK 프로파일 <시험대상자 베이스라인> -피험자의 인구통계학적 및 기초 특성은 무작위 배정된 치료군 간에 전반적으로 잘 비교 가능하게 균형을 이루고 있었음. 전체 참가자 중 대부분은 남성으로 구성되었으며(88.8%), 인종적으로는 대다수가 백인(83.2%)이었고, 민족적으로는 히스패닉 또는 라틴계가 아닌 경우가 95.3%를 차지하였음. 연령의 중앙값은 41세였고, 평균 체질량지수(BMI)는 24.9 kg/m^2 로 관찰되었음. 생활습관 측면에서는 비흡연자가 61.7%로 가장 많았고, 과거 흡연자가 28.0%, 현재 흡연자는 10.3%였으며, 모두 하루 10개비 이하 수준이었음 <약력학 평가 결과> -(1차) 중단 투여군(B) vs 위약군(C) 1) 인플루엔자 백신 항체 반응 -인플루엔자 A Darwin 항원 : 두 군의 반응자 비율은 유사했으나, 반응자의 비율 차이는 -6%(중단군(37.5%) vs 위약(43.3%), 95%CI: -0.30, 0.19, $p=0.0263$)로, 단측 p값이 유의수준 0.025를 약간 초과하여 비열등성 기준을 충족하지 못함 -인플루엔자 A Victoria 항원 : 중단 투여군이 위약군 대비 낮은 반응자 비율을 보임. 반응자의 비율 차이는 -17%였음(중단군(56.3%) vs 위약(73.3%), $p=0.1441$) -인플루엔자 B Austria 항원 : 반응자 비율이 위약군 대비 비열등 하였음(중단군(40.6%) vs 위약(36.7%), 비율 차이 4%, 95% CI: -0.20, .28, $p=0.0030$) -인플루엔자 B Phuket 항원 : 중단 투여군이 위약군 대비 낮은 반응자 비율을 보임. 반응자의 비율 차이는 -12%였음(중단군(25%) vs 위약(36.7%), $p=0.0588$)

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
		2) PPV-23 백신 항체 반응 -$\geq 50\%$ 혈청형(즉, 23개 중 12개 이상)에서 ≥ 2배 IgG 항체 반응을 보인 피험자의 비율은 위약 대비 비열등했음 (반응자의 비율 차이 -4.4%(중단군 65.6%, 위약군 70.0%), 95% CI: -0.28, 0.19, $p=0.0155$) -(2차) 1) 중단 투여군(B) vs 위약군(C)에서 KLH(신규 항원) 백신 항체 반응 -항-KLH IgG 반응 : 접종 28일 후 위약 대비 비열등함이 관찰됨(기하 평균비 1.09, 95% CI: 0.74, 1.60) -항-KLH IgM 반응 : 중단 투여군 기하평균 62.61 U/mL, 위약군은 81.68 U/mL $\rightarrow$ 비율 0.77 (95% CI: 0.56, 1.05). 단, 접종 28일 시점의 IgM 농도는 모든 군에서 접종 전 대비 소폭 증가에 그쳤음 2) 병용 투여군(A) vs 위약군 (C)에서 백신 항체 반응 -병용 투여군에서 인플루엔자, PPV-23, KLH 항체반응은 위약군 대비 전반적으로 낮게 관찰되었음 <약동학 평가 결과> -8일 시점부터 비교한 시험약의 노출도는 중단 투여군(B)과 병용 투여군(A) 간에 유사한 경향이었음 (중단 투여군의 경우, Day 8-28에 위약을 투여하고 Day 29부터 시험약을 투여) <안전성 평가 결과> -건강한 참가자들이 42일 동안 Remibrutinib 100 mg을 하루 두 번(b.i.d.) 병용 또는 중단 방식으로 투여받았을 때의 안전성 결과는, 이전 임상연구들과 일관되었고 위약군과도 유사하게 나타났음. 새로운 안전성 신호는 확인되지 않았으며, 세 가지 백신 접종과 관련된 주사부위 및 전신 반응도 예상 가능한 수준에서 발생하였음 -전체 AEs 발생률은 군 간(병용군 84.2%, 중단군 88.6%, 위약군 82.4%)에 유사하였고, 대부분은 등급 1(83.2%) 또는 등급 2(14.0%)의 경미한 수준이었음. 일부 등급 3(6명, 5.6%, 중단군 4명, 위약군 2명), 등급 4(병용군 1명에서 보고(혈중 CPK 증가, Day 8, 단 운동제한 규칙 위반에 따른 protocol deviation 사례)의 AE가 보고되었으나 모두 시험약과의 연관성은 없는 것으로 평가되었음. 연구 기간 동안 사망이나 SAEs 없었음 -임상 실험실적 검사, 활력 징후, ECG에서도 임상적으로 의미 있는 변화는 없었으며, 크레아틴 키나아제 일시적 상승이 세 군 모두에서 있었으나 2주 내에 정상 수준으로 회복되었음						

• 인간 생체 시료를 이용한 시험자료 요약표

시험번호	시험방법 및 결과
혈장단백결합 시험	
8514274	[[^{14}C]LOU064: <i>In vitro</i> human plasma protein binding] · 시험약([^{14}C]LOU064)의 단백 결합 정도를 건강한 남성 인간 혈장(3명 이상 샘플 풀)과 정제된 인간 α-1-산성 글리코프로테인, HSA, HDL, LDL, VLDL, γ-글로불린 사용하여 평가

시험번호	시험방법 및 결과
	· [^{14}C]LOU064의 인간 혈장, HSA, HDL, LDL, VLDL, γ-글로불린에 대한 평균 단백질 결합률은 5,000 ng/mL까지 농도 의존성이 없는 것으로 판단됨. 단, AGP는 5,000 ng/mL 농도에서 약한 농도 의존적 결합 효과를 나타냄 · [^{14}C]LOU064는 인간 혈장 및 HSA에 대해 높은 결합률을 보였고, AGP, HDL, VLDL, γ-글로불린에서는 중간 정도의 결합, LDL에서는 낮은 결합률을 나타냄
대사 시험	
1600559	[Identification of human enzymes involved in the oxidative metabolism of LOU064(part II, full CYP phenotyping)] · 인간 간 미세소체에서 LOU064의 산화 대사에 관여하는 인간 효소를 규명하기 위해 수행함 · 재조합 CYP 효소의 효소 동역학 데이터를 기반으로 CYP3A4는 인간 간 미세소체 내 총 무결합 고유 청소율에 주로 기여한 것으로 추정(fm: 97.8%)됨. 그밖에 CYP2C19(1.0%), CYP3A5(0.8%), CYP2B6(0.3%)가 소량 기여함 · 16명 개별 공여자의 인간 간 미세소체에서 LOU064의 대사 속도는 CYP3A4/5 촉매 활성과 강한 상관관계를 보였음
1500124	[Identification of human cytochromeP450 enzymes involved in the oxidative metabolism of LOU064 <i>in vitro</i>] · LOU064의 시험관 내 대사에서 개별 사이토크롬 P450 및 기타 대사 효소의 관여는 풀링된 인간 간 미세소체(HLM), S9 분획, 간 세포질, 인간 간세포를 이용해 조사함 · 간세포 및 세포 소기관 분획에서 확인된 모든 주요 대사체는 재조합 CYP3A4에 의해서도 생성되었음 · 선택적 CYP3A4 효소 억제제인 아자물린과 케토코나졸을 사용하여 CYP3A4가 LOU064 산화 대사에서 핵심 역할을 함을 확인했으며, 인간 간 미세소체에서 각각 최대 95.6%(IC₅₀=0.04 $\mu\text{mol/L}$)와 100%(IC₅₀=0.005 $\mu\text{mol/L}$)의 화학적 억제를 보였음 · 대사에 약간 관여하는 기타 효소는 CYP2C19와 간 외 효소인 CYP1A1으로, 주로 M15 대사체를 형성함 · 또한 CYP2C8, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9도 소량(<7%, 관찰된 전환율 기준)으로 M28 대사체를 형성하며 일부 대사체를 미량(<2%) 생성함 · 미세소체에서 생성된 대사체를 기반으로 CYP3A4의 대사분획(fm)을 0.95로 예비 추정했으며, 이는 화학적 억제 실험 결과와 일치함 · 다른 재조합 CYP 효소들은 LOU064를 대사하지 않았음
약물 상호작용 시험	
1300944	[Evaluation of LOU064 as inducer of drug metabolizing enzymes in human hepatocytes of a single donor] · 50 μM까지의 LOU064 처리 시 CYP1A2 mRNA와 활성이 유의미하게 유도되지 않았으나, LOU064는 CYP2B6, CYP2C9 및 CYP3A4 mRNA 유도를 농도 의존적으로 일으켰음 · LOU064는 CYP2B6, CYP2C9, CYP3A 기질 약물의 대사 청소율을 유도할 수 있으나, CYP1A2에 대한 유도는 예상되지 않음
1400510	[<i>In vitro</i> assessment of LOU064 as time-dependent inhibitor of major cytochrome P450 enzymes] · LOU064의 인간 CYP 효소에 대한 시간 의존적(비가역적) 억제 가능성은 풀링된 인간 간 미세소체에서 LOU064 농도를 점차 증가시키고 최대 48분 동안 전처리(pre-incubation)한 후 평가 · NADPH가 존재하는 전처리 조건에서 LOU064에 의한 CYP3A4/5의 시간 의존적(비가역적) 억제가 관찰되었으며, KI는 8.8 μM, kinact는 0.0102 분⁻¹ 임. 반면 NADPH가 없을 경우, 최대 100 μM의 농도에서도 CYP3A4/5 시간 의존적 억제는 나타나지 않았음. CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6에 대해서도 최대 100 μM 농도에서는 시간 의존적 억제가 관찰되지 않았음
1400817	[<i>In vitro</i> assessment of LTG751 as time-dependent inhibitor of cytochrome P450 3A4/5 enzyme] · LTG751(=공정 불순물이자 분해산물)의 인간 CYP 효소에 대한 시간 의존적(비가역적) 억제 가능성은

시험번호	시험방법 및 결과
	폴링된 인간 간 미세소체에서 LTG751 농도를 점차 증가시키고 최대 48분 동안 전처리(pre-incubation)한 후 평가함 · NADPH가 존재하는 전처리 조건에서 LTG751에 의한 CYP3A4/5의 시간 의존적(비가역적) 억제가 관찰되었으며, KI는 $6.4 \mu\text{M}$, k_{inact}는 0.0209 min^{-1} 임. 반면 NADPH가 없을 경우, $100 \mu\text{M}$ 농도까지 LTG751에 의한 시간 의존적 억제는 나타나지 않았음
1400834	[Evaluation of LTG751 as inducer of drug metabolizing enzymes in human hepatocytes of a single donor] · LTG751는 48시간 처리 후 단일 공여자의 1차 인간 간세포에서 사이토크롬 P450 효소 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4의 mRNA와 활성을 유도하는 잠재력이 평가함 · 간세포는 LTG751 농도 $30 \mu\text{M}$까지 생존율이 75% 이상으로 유지됨 · $30 \mu\text{M}$까지의 LTG751 처리 시 CYP1A2 mRNA 및 활성이 최대 양성 대조군의 20% 이상으로 유의미하게 유도되지 않았음. 그러나 LTG751는 CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4 mRNA를 농도 의존적으로 유도함
1600703	[Evaluation of LOU064 as inducer of drug metabolizing enzymes in human hepatocytes] · LOU064는 72시간 처리 후 세 명의 개별 공여자 1차 인간 간세포에서 사이토크롬 P450 효소 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 및 CYP3A4의 mRNA와 활성을 유도하는 잠재력이 평가함 · 세 명의 공여자 간세포에 최대 $10 \mu\text{M}$ LOU064를 처리한 결과, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4 mRNA 및 활성이 유의미하게 유도(대조군 대비 농도 의존적으로 2배 이상 증가)되었음
1500083	[<i>In vitro</i> assessment of cytochrome P450 enzyme inhibition by LOU064] · LOU064의 인간 CYP 효소 활성을 가역적으로 억제하는 잠재력은 폴링된 인간 간 미세소체에서 여러 CYP 선택적 탐침 기질의 대사에 미치는 LOU064 농도 의한 영향을 시험함으로써 평가함 · LOU064는 CYP1A2($\text{IC}_{50,u}=70.6 \mu\text{M}$), CYP2B6($K_{i,u}=23.7 \mu\text{M}$), CYP2C8($K_{i,u}=5.0 \mu\text{M}$), CYP2C9($K_{i,u}=7.7 \mu\text{M}$), CYP2C19($K_{i,u}=7.7 \mu\text{M}$), CYP2D6($\text{IC}_{50,u}=68.5 \mu\text{M}$), CYP3A4/5 매개 미다졸람 1'-하이드록실화($K_{i,u}=14.1 \mu\text{M}$) 및 CYP3A4/5 매개 테스토스테론 6β-하이드록실화($\text{IC}_{50,u}=26.1 \mu\text{M}$)를 가역적으로 억제하는 결과를 보였음. LOU064 농도 $100 \mu\text{M}$까지 CYP2A6와 CYP2E1의 가역적 억제는 거의 또는 전혀 관찰되지 않았음 · LOU064에 의한 CYP3A4/5의 시간 의존적(비가역적) 억제가 관찰되었으며($K_{i,u}=6.9 \mu\text{M}$, $k_{\text{inact}}=0.0102 \text{ min}^{-1}$), $\sim 100 \mu\text{M}$ 농도까지 CYP1A2, CYP2C9 및 CYP2D6에서는 시간 의존적 억제가 발견되지 않았음
수송체 상호작용 시험	
150096	[Assessment of the intestinal transport of LOU064 using the gastrointestinal Caco-2 cell line] · Caco-2 세포 단층을 통과하는 LOU064($0.5\text{--}100 \mu\text{M}$)의 투과 속도를 측정하기 위해 잘 정립된 표준 Caco-2 투과성 평가 프로토콜이 사용하여 평가함 · LOU064는 농도 의존적으로 AP-BL 투과성은 증가하고 BL-AP 투과성은 감소하는 양상을 보여, 정단측 방향으로의 능동적 유출 수송체 과정이 포화됨을 시사함 · P-gp 억제제 또는 유출 펌프 억제제 카테일을 적용했을 때 능동 유출 활성이 완전히 차단되어, LOU064는 P-gp에 의해서만 수송되고(BCRP 또는 MRP2의 관련 기여 없음) 있음을 나타냄
1500097	[Cellular uptake of LOU064 in suspensions of cryopreserved human hepatocytes] · 시험약이 시험관 내 세포 내 섭취가 농도(명목 농도: 0.5 및 $20 \mu\text{M}$) 및 온도(4°C 및 37°C)에 따라 달라지는지를 시험함으로써 평가하고, 후보 수송체인 OCT1, OAT2, OATP의 대표적인 섭취 수송체 억제제를 사용해 관여 여부를 조사함 · 인간 간세포로의 LOU064 섭취가 용질 운반체 시스템의 조절 없이 주로 수동 투과 과정을 통해 이루어짐이 관찰됨
1500200	[Assessment of uptake transporter (OATP1B1, OATP1B3) inhibition by LOU064 and LTG751]

시험번호	시험방법 및 결과
	· LOU064와 LTG751이 인간 유기 음이온 수송 폴리펩타이드 1B1 (OATP1B1)과 1B3 (OATP1B3) 수송기 활동을 억제하는 잠재력을 각각 OATP1B1 또는 OATP1B3를 과발현하는 재조합 HEK293 세포를 사용하여 평가함 · LOU064는 OATP1B1에 대해 IC₅₀이 2.9 μM이고 최대 억제율이 99.9%였으며, OATP1B3에 대해서는 IC₅₀ 9.0 μM, 최대 억제율 100.7%였음. 동일한 시험에서 LTG751은 OATP1B1에 대해 IC₅₀ 5.2 μM, 최대 억제율 99.4%, OATP1B3에 대해 IC₅₀ 8.4 μM, 최대 억제율 115.4%로 억제 효과를 나타냄. · LOU064 또는 LTG751은 충분히 높은 농도가 체내에 도달할 경우 OATP를 억제할 수 있음
1500199	[Assessment of LOU064 as an inhibitor of human breast cancer resistance protein (BCRP) and P-glycoprotein (P-gp)]/[Assessment of LTG751 as an inhibitor of human breast cancer protein (BCRP)] · LOU064가 인간 ATP 결합 카세트(ABC) 수송체 활성을 억제할 잠재력은 인간 유방암 내성 단백질(MXR, BCRP, ABCG2)과 인간 P-당단백질(MDR1, P-gp, ABCB1)을 과발현하는 재조합 MDCKII 및 LLC-PK1 세포를 이용해 평가함 · LOU064는 P-gp 억제제로 IC₅₀ 29.4 μM, 최대 억제율 101.7%를 나타냈고, BCRP 억제제로는 IC₅₀ 4.3 μM, 최대 억제율 118.3%를 보였음 · LTG751은 BCRP 억제제로 IC₅₀ 3.0 μM, 최대 억제율 106.6%를 보였음
1500824	[Assessment of uptake transporter (OAT1, OAT3) inhibition by LOU064] · LOU064가 인간 유기 음이온 수송체 1(OAT1)과 유기 음이온 수송체 3(OAT3) 활성을 억제할 잠재력은 각각 OAT1과 OAT3를 과발현하는 재조합 HEK293 세포를 이용해 평가함 · LOU064는 OAT1에 대해 Ki 38.6 μM, 최대 억제율 71%를 나타냈으며, OAT3에 대해서는 Ki 10.6 μM, 최대 억제율 85%를 보였음
1700782	[<i>In vitro</i> Interaction Studies of LOU064 with the human BSEP and MRP2 Efflux (ABC) Transporters and the human OCT1, OCT2, MATE1 and MATE2-K SLC Transporters] · 인간 ABC(유출) 수송체인 BSEP와 MRP2의 소포 기반 분석법에서의 LOU064 상호작용 및 안정적으로 형질감염된 MDCKII 또는 HEK293 세포주에서 발현된 인간 SLC(섭취) 수송체인 MATE1, MATE2-K, OCT1, OCT2와의 상호작용 평가함 <Vesicular transport inhibition assays> · LOU064는 BSEP 매개 타우로콜산 축적을 최대 97%까지 억제하였으며, 계산된 IC₅₀은 8.69 μM, K_i 값은 7.80 μM로서 LOU064가 BSEP의 경쟁적 억제제임을 가정함 · LOU064는 MRP2 매개 E217βG 소포 내 수송을 최대 29% 억제하였으나, IC₅₀은 계산되지 않았으며, 양성 대조군 실험에서 적용된 소포 내 수송체 기능이 확인됨 <Uptake transporter inhibition assays> · LOU064는 MATE1 매개 탐침 기질인 메트포민 축적을 농도 의존적으로 억제하였으며 최대 억제율은 88%, IC₅₀은 14.4 μM, K_i 값은 13.6 μM로 경쟁적 억제제로 추정됨 · MATE2-K 매개 메트포민 수송도 최대 56%까지 억제하였으며, IC₅₀은 68.8 μM, K_i 값은 68.3 μM임 · LOU064는 OCT1 매개 메트포민 축적을 농도 의존적으로 억제하였으며, 최대 억제율 97%, IC₅₀ 7.21 μM, K_i 7.19 μM로 경쟁적 억제자로 판단됨 · OCT2 매개 메트포민 수송 또한 최대 51%까지 억제하였고, IC₅₀은 68.9 μM, K_i는 68.7 μM임
1900718	[<i>In vitro</i> assessment of time-dependent inhibition of cytochrome P450 enzymes CYP2B6, CYP2C8 and CYP2C19 by LOU064] · LOU064가 MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 및 OCT2 섭취(SLC) 수송체를 억제할 잠재력을 평가함 · LOU064는 7.40 μM NSB 보정 농도에서 MATE1 매개 메트포민 섭취 수송을 최대 70% 억제하며,

시험번호	시험방법 및 결과
	IC₅₀과 Ki는 각각 1.71 μM, 1.61 μM임 · MATE2-K 매개 수송도 최대 32% 억제하며, IC₅₀과 Ki는 계산되지 않음 · OAT1 매개 테노포비어 섭취도 최대 41% 억제하며, 추정 IC₅₀과 Ki는 각각 9.97 μM, 9.87 μM임 · OAT3 매개 E3S 섭취 수송을 최대 90% 억제하며, IC₅₀과 Ki는 각각 1.12 μM, 1.09 μM임 · OATP1B1 매개 E217 β G 섭취도 최대 83% 억제하며, IC₅₀과 Ki는 각각 2.62 μM, 2.36 μM임 · OATP1B3 매개 CCK-8 섭취를 최대 44% 억제하며, 추정 IC₅₀과 Ki는 각각 7.81 μM, 7.55 μM임 · OCT1 매개 메트포민 섭취를 최대 88% 억제하며, IC₅₀과 Ki는 각각 1.10 μM, 1.09 μM임 · OCT2 매개 메트포민 섭취도 최대 44% 억제하며, 추정 IC₅₀과 Ki는 각각 9.41 μM임
2101283	[<i>In vitro</i> Transporter Phenotyping Study of EHT330 with the human MRP3 and MRP4 Efflux (ABC) Transporter] · 인간 MRP3와 MRP4 유출(ABC) 수송체에 대한 EHT330(TR6, TR7 및 두 엔안티오머)의 기질 특성을 평가함(EHT330은 LOU064의 디아스테레오머 대사체이며, TR6 및 TR7 엔안티오머는 LC/MS의 보존시간(retention time)에 따라 명명됨) · EHT330(트랜스레이션 TR6, TR7 및 두 엔안티오머 모두)은 본 연구 조건 하에서 MRP3 및 MRP4 유출(ABC) 수송체의 기질이 아님이 확인되었음
2200876	[<i>In vitro</i> Interaction Studies of LOU064 with the human MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 and OCT2 Uptake Transporters] · LOU064, HZB150 및 MTR479가 BCRP 인간 유출(ABC) 수송체와 NTCP 섭취(SLC) 수송체에 미치는 억제 잠재력을 평가함 · HZB150는 최대 20 μM 농도에서 BCRP 매개 프라조신 수송을 최대 24% 억제함 · MTR479는 최대 24.9 μM(NSB 보정) 농도에서 BCRP 매개 프라조신 수송을 최대 49% 억제하며, IC₅₀ 21.5 μM, Ki 20.5 μM를 보임 · LOU064는 최대 58.7 μM NSB 보정 농도에서 NTCP 매개 타우로콜산 축적을 최대 33% 억제함 · HZB150는 최대 5.03 μM NSB 보정 농도 내에서 NTCP 매개 기질 축적을 억제하지 않음 · MTR479는 최대 28.1 μM NSB 보정 농도에서 NTCP 매개 타우로콜산 축적을 최대 33% 억제함
231196	[<i>In vitro</i> Interaction Studies of LOU064 with human BCRP and MDR1 Efflux (ABC) Transporters] · LOU064가 인간 BCRP 및 MDR1 유출(ABC) 수송체를 억제할 잠재력에 대한 평가함 · LOU064는 17.2 μM NSB 보정 농도에서 BCRP 매개 탐침 기질(E3S) 축적을 최대 100% 억제하며, IC₅₀과 Ki는 각각 0.533 μM, 0.467 μM임 · LOU064는 34.5 μM NSB 보정 농도에서 MDR1 매개 탐침 기질(NMQ) 축적을 최대 91% 억제하며, IC₅₀과 Ki는 각각 0.513 μM, 0.382 μM임

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

- 건강한 성인 또는 증상이 없는 아토피 체질의 건강한 성인을 대상으로 단회 또는 반복 투여 후 관찰한 안전성 및 내약성 평가 결과(X2101, FIH 시험),
 - 시험약은 단독 투여 시 600mg QD 까지 안전하고 내약성이 관찰되었음. 사망, SAE, 약물 투여 중단을 유발한 AEs 등은 보고되지 않았음. 시험약 투여 후 임상적으로 유의한 검사수치 변화, 신체 검사 및 활력 징후 이상, 심전도(QTcF 포함) 이상도 관찰되지 않았음
 - 시험약의 경구 투여 시 전반적으로 빠른 흡수(T_{max} ~0.5시간)가 관찰되었으며, 표적 결합의 영향으로 약동학은 비선형성을 보였음. 축적의 경향은 관찰되지 않았음
- 건강한 성인에서 평가한 주성분의 경구 투여 시 절대 생체이용률은 33.8%임(X2103)

- (X2104) 100mg BID 반복, 경구 투여 후 대변 및 소변에서 관찰된 총 방사능의 전체 평균 회수율은 각각 31.8% 및 24.4%였음. iv 투여 후 총 회수율은 약 97% 수준으로 관찰됨
 - 주요 제거 경로는 대변 배설이었으며, 평균 회수율은 97.3%(범위 90.0-101.0%)였음. 소변 배설의 평균 회수율은 0.278%(범위 0.109-0.497%) 이었음
 - 주성분은 경구 투여 후 빠르게 흡수되었으며, t_{max} 중앙값은 2.00h(범위 1.00-3.00h), 평균 반감기는 33.4h(범위 24.0-65.3h)로 관찰됨
 - 총 방사능의 t_{max} 중앙값은 2.00h(범위 1.50-3.00h), 평균 반감기는 110h(범위 84.7-184h)로 모체 대비 긴 시간 정량 가능하였음
 - iv로 주입된 주성분(^{14}C , $\sim 1 \mu Ci$ 함유, ^{14}C -주성분으로서 44.55-45.95 μg 범위)의 C_{max} 는 주입 후 15분(t_{max} 중앙값 0.25h, 범위 0.08-0.32), 평균 반감기는 29.6h(범위 15.8-70.1h)로 관찰됨
- 개발 과정에서 다양한 제형이 사용되었음. 임상 초기 단계에 사용된 제형은 경질 젤라틴 캡슐(HGC)로서 초기 임상 1상~2상에서 투여되었으며, 핵심 임상시험을 포함하는 후기 임상에서는 필름 코팅 정제(FCT)가 투여됨
 - (X2105) HGC 제형과 FCT 제형 간 제제학적 동등성을 평가하기 위해 두 제제간의 상대적 생체이용률을 평가한 결과, 레미브루티닙 FCT 제형의 경우, 레미브루티닙 HGC 제형 대비 C_{max} , AUC_{last} , AUC_{inf} 가 각각 약 28%, 16%, 20% 낮았으나 임상적으로 유의미한 변화는 아닌 것으로 판단됨

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 간장애 환자(A2101)
 - 경증, 중등증, 중증 간장애 환자와 정상 기능 대조군에서 레미브루티닙의 약동학 시험 결과, 건강한 대조군 대비 시험약의 혈중 C_{max} 및 AUC는 경증에서 약 1.85~2.33배, 중등증에서 1.65~2.30배, 중증에서 1.99~3.49배 증가하였음
 - 혈장 단백질 결합률은 간 기능 장애 상태에 관계없이 변화가 없었음
- 인종에 관한 영향으로(X1101),
 - 일본인 건강한 남성 지원자에서 약동학을 평가한 결과, 단회 투여 400 mg까지, 반복 투여는 5일간 하루 2회 100 mg까지 안전하고 내약성이 관찰됨. 시험약의 흡수는 빠르며, 용량과 기간에 따른 중앙값 T_{max} 는 0.5~1.5시간 내에 일정하게 관찰됨. 단회 및 반복 투여 후 혈중 약동학은 일본인이 아닌 건강한 성인을 대상으로 기수행 된 X2101 임상시험 결과와 유사한 경향으로 관찰됨

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 개발 과정에서 다양한 제형이 사용되었음. 임상 초기 단계에 사용된 제형은 경질 젤라틴 캡슐(HGC)로서 초기 임상 1상~2상에서 투여되었으며, 핵심 임상시험을 포함하는 후기 임상에서는 필름 코팅 정제(FCT)가 투여됨
 - (X2105) HGC 제형과 FCT 제형 간 제제학적 동등성을 평가하기 위해 두 제제간의 상대적 생체이용률을 평가한 결과, 레미브루티닙 FCT 제형의 경우, 레미브루티닙 HGC 제형 대비 C_{max} , AUC_{last} , AUC_{inf} 가 각각 약 28%, 16%, 20% 낮았으나 임상적으로 유의미한 변화는 아닌 것으로 판단됨
- 다양한 약물과의 약물 상호작용을 평가하였음
 - *in vitro* 시험 결과,
 - 1) 시험약은 P-gp의 기질임
 - 2) 시험약의 대사에 영향을 미치는 효소는 CYP3A4임(97.8%)
 - 3) 시험약은 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 및 CYP2D6의 약한 가역적억제제, CYP3A4의 시간 의존적 억제제 및 CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4 및 CYP2C9의 유도제로 평가되었음
 - 4) 시험약은 P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 및 MATE1의 억제제로 평가

되었음

- 대사 효소와 관련하여(X2102, A2103),

- 1) 에티닐에스트라디올(EE)과 레보노르스트렐(LVG)의 혈장 순 노출도(AUC)는 시험약과 병용 투여 시 각각 16-18%와 39-41% 증가함. 시험약과 피임제의 병용 시 임상적으로 의미있는 피임제의 효능 변화는 없을 것으로 판단되며, 시험약은 CYP3A4에 대한 약한 억제 효과를 나타내는 것으로 판단됨
- 2) 민감한 CYP3A4 기질인 미다졸람의 혈장 순 노출도(AUC)는 시험약과 병용 투여 시 43-45% 증가하며, 시험약은 CYP3A4에 대한 약한 억제 효과를 나타내는 것으로 판단됨
- 3) CYP1A2의 기질인 카페인의 노출도(AUC)는 시험약과 병용 투여 시 영향이 없었으나, 대사체인 파라잔틴의 농도는 약간 감소하였음. 파라잔틴/카페인의 농도 비율의 경우 영향이 없었음을 고려할 때, 시험약은 CYP1A2를 억제하지 않는 것으로 판단됨
- 4) CYP2C9 기질인 톨부타마이드의 노출도(AUC)는 시험약과 병용 투여 시 27~30% 증가하였으며, 이는 시험약이 약한 CYP2C9 억제제인 영향으로 판단됨
- 5) 시험약의 절대 경구 생체이용률(F)은 단독 투여 시 33.8%(0.338), 리토나비르와의 병용 투여 시 80.9%(0.809)으로 증가함
- 6) 장관에서 중등도~강력 CYP3A 억제제에 해당하는 자몽주스(GFJ) 존재 시, 시험약의 혈중 노출도는 C_{max} 및 AUC_{0-24h} 기준으로 각각 약 1.24배 및 1.29배 증가하였음
- 7) 시험약의 장관 흡수율(F_{gut})을 시험약 단독 투여와 자몽 주스와의 병용 투여 시의 용량 보정 AUC_{0-24h} 값을 이용해 산출한 결과, 산술평균(CV%) F_{gut} 값은 0.789(19.8%)였음
- 8) 강력한 CYP3A4 유도제인 카바마제핀을 병용 투여 시, 시험약의 노출도는 C_{max} 기준 74%, AUC 기준 약 77~78% 감소하였음

- 수송체와 관련하여(X2103, A02103),

- 1) 강력한 CYP3A 및 P-gp 억제제인 리토나비르와 시험약의 병용 투여 시, 시험약의 혈중 노출은 C_{max} 및 AUC_{0-24h} 기준으로 각각 약 3.3배 및 4.3배 증가하였음
- 2) P-gp 기질인 디곡신은 시험약과 병용 투여 시, 디곡신의 혈장 노출이 C_{max} 기준 108%, AUC_{last} 기준 45%, AUC_{inf} 기준 40% 증가하였음
- 3) BCRP, OATP1B1, OAT3 기질인 로수바스타틴은 시험약과 병용 투여 시, 로수바스타틴의 혈장 노출이 C_{max} 기준 56%, AUC_{last} 65%, AUC_{inf} 56% 증가하였음. 로수바스타틴의 신장 배설 정도는 시험약과 병용 투여 시에도 변화하지 않은 점을 고려할 때, 시험약의 OAT3에 대한 억제 기여도는 미미한 것으로 판단됨. 또한, 시험약과 병용 투여 시 OATP1B1 기질인 코프로피린 I의 혈중 노출에도 변화가 없어 시험약의 OATP1B1에 대한 억제 기여도는 미미한 것으로 판단됨. 따라서 로수바스타틴의 혈중 노출도 증가는 BCRP 억제에 따른 결과로 판단됨

• 식이 영향에 대한 평가 결과(X2101, A02104),

- 식후 상태에서 전체 노출량(AUC)이 약간 증가하고 C_{max} 는 약간 감소하는 경향으로 관찰되었으나, 임상적으로 의미있는 변화는 아닌 것으로 판단됨

• 위 pH에의 영향 평가 결과(pop-PK),

- 위 pH의 상승은 시험약 25mg BID 투여 시 항정상상태 PK에 미치는 영향은 낮은 것으로 판단됨. 위 pH가 1.5에서 3으로 증가할 경우와 5로 증가할 경우를 각각 시뮬레이션 평가한 결과, 전체 노출량(AUC)은 16.7% 및 39.2% 감소하는 것으로 확인됨. 시험약은 용해도가 낮고 투과도가 높은 BCS class 2 약물로서 흡수에 제한적 영향을 주는 것은 용해도이며, 시험약은 pH의 변화에도 용해도의 차이가 없는 것으로 확인됨(CTD M3 관련)

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

• popPK 청소년 용량 시뮬레이션 보고서(2022.09.28.)

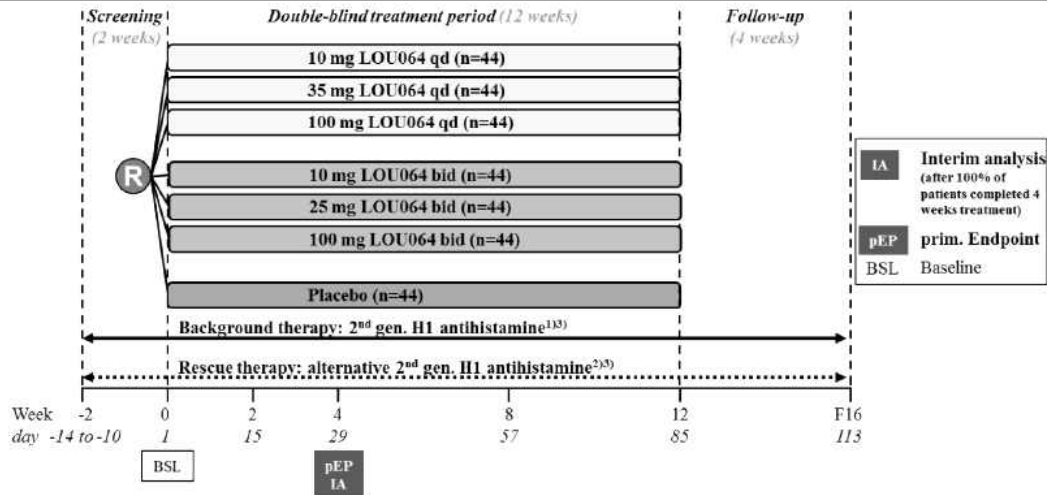
- X2101(건강한 성인 및 아토피 환자에서의 단회 및 반복투여 평가 목적의 임상 1상, FIH) 및 A2201(2b상) 자료를 근거로 CSU가 있는 청소년 환자의 용량 선택 목적의 분석임
- 1차 경구 흡수율과 지연 시간(lag time)을 갖는 2구획 모델을 개발하고, 항정 상태에서의 제거를 설명하기 위해 일정한 청소율을 적용하였음(모델 1). 다수의 약동학 검체는 BID 및 QD에서 모두 BLOQ 수준이었음에 따라 C_{max} 와 C_{avg} 를 노출 지표로 간주하였음
- 검정된 공변량(연령 및 체중) 중 통계적으로 유의미한 공변량은 관찰되지 않았으며, 아래 그림과 같이 체중에 대한 $C_{max,ss}$ 는 체중 범위에 걸쳐 비교적 완만한 경향으로 관찰됨. 그러나 50kg 미만의 환자에서의 자료는 거의 없었으며, 그래프의 위쪽에 위치하는 경향으로 확인됨
- 체중의 경우 청소년의 노출도 예측에 특히 중요하므로, EMA에서 권장하는 성인에서 소아 약동학을 예측할 때 적용하도록 권장하는 상대적 지수의 이론값(청소율 0.75, 분포용적 1.0, Modelling and simulation: QnA, EMA, 2018)을 적용한 CSU 청소년의 민감도 모델(S1)을 추가로 수행함
- 모델 1과 S1에서 예측한 90% 구간을 비교하면, 체중이 70kg 이상인 군에서는 두 모델이 유사한 결과로 관찰되나, 저체중 군에서는 두 모델의 체중 효과의 차이로 인해 차이가 관찰되었음
- 25mg bid 투여에서 항정상태 약동학(C_{max} 와 C_{avg})을 체중 기준과 인구(성인 vs 청소년)으로 계층화 한 결과는 아래와 같음. 두가지 모델 모두 시뮬레이션 결과는 유사한 분포가 관찰되었으며, 이와 같은 결과는 체중이 가벼운 (<40kg) 환자 수가 제한적이었기 때문으로 판단됨. 모델 1의 경우 성인과 청소년 간에 체중 범주 당 동일한 노출 범위가 예측되었으며, S1 모델에서는 60kg 이상의 성인과 청소년은 분포가 중복되나 <40kg 청소년의 경우 성인 대비 최소 50%가 증가하며, 25kg인 경우 약 2배로 예측되었음
- 추가로 <40kg 청소년에서 10mg BID를 투여를 예측하면 성인의 노출도와 유사한 범위로 관찰되었음
- 현재까지 수집된 약동학 결과에서는 연령 및 체중은 노출에 대한 공변량이 아닌 것으로 평가되었음. 만약 추가적인 약동학 자료가 수집된 이후 체중 관련 효과가 확인될 경우, <40kg 청소년의 경우 10mg BID 투여가 권장될 수 있음

• popPK 통합 보고서(2024.06.05.)

- X2101(part 6 제외), X1101(일본 1상), A2201(2b상), A1301(일본 CSU 3상), A02104(중국, 식이 영향 1상), A2301 및 A2302(핵심 임상 3상, 2편)에서 총 1152명 중 1일 복용량이 10mg에서 200mg 사이인 정상상태 약동학 자료를 분석하였음
- 2구획 집단 약동학 모델로서 베이스라인 시점의 후보 공변량의 영향을 전체 공변량 검색을 통해 노출에 대해 평가하고, 최종 모델을 기반으로 약동학 프로파일을 시뮬레이션 한 후 정상상태 약동학 지표를 도출함
- 추정된 약동학 결과는 성인 CSU 환자에서 빠른 청소율($CL/F=160L/h$, 환자간 CV 73%)과 큰 분포 용적(중앙 구획 용적 58L(CV 127%), 주변 구획 용적 1180L(CV 4386%))이 관찰됨
- 1일 복용량이 10mg에서 200mg 범위에서는 공복, 정상상태에서 거의 선형적으로 관찰되었으며, 시간 및 농도의존성 증거는 관찰되지 않음
- 검정된 공변량 중 연령, 크레아티닌 청소율, 치료기간 중 PPI/제산제 사용 등은 약동학에 유의미한 영향을 미치지 않는 것으로 평가됨. 다만 성별과 FFM(fat free mass)/FM(fat mass) 간의 상관성이 관찰되었음. FFM이 증가함에 따라 노출도가 감소하고, FM의 경우 반대의 효과가 관찰되었으며, 남성 환자의 경우 여성 대비 FFM이 높고 FM이 낮은 점을 고려하면, 남성에서의 청소율이 여성보다 증가할 것으로 예상됨
- 용량으로 정규화한 후 관찰한 $C_{max,ss}$ 농도(log scale)와 범주형 공변량(성별, 연령/지역, 치료 기간 동안 PPI/제산제의 사용) 간의 box plot을 비교한 결과 아래와 같이 겹치는 범위로 관찰되었음
- 성별과 FFM 간의 높은 상관관계로 인해 CL/F 에 대한 성별 및 FFM/FM 영향을 비교한 결과, FFM/FM 영향을 고려할 경우 성별에 따른 노출도 차이가 상쇄되었음
- 동아시아인에 대한 노출도는 비아시아인 집단 대비 CL/F 가 11% 감소하여 AUC가 약 12% 증가한 것으로 평가됨. 전반적으로 높은 개체 간 변동성을 고려할 때 해당 수준의 AUC 변화는 임상적으로 유의미하지 않을 것으로 판단됨. 최종 약동학 모델에서 FFM과 FM을 고정하고 비아시아인 집단과 동아시아인 집단에서 25mg bid 투여 후 항정상태 농도 경향은 아래와 같이 중첩되어 관찰됨(빨간색이 일본인, 초록색이 중국인 해당)

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
안전성·유효성 시험								
2b상	CLOU064 A2201 *FPFV 19.06.06. *LPLV 21.04.15.	시험약의 안전성 및 유효성의 탐색	다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 용량 탐색 임상	2세대 H1-AH에 의해 충분히 조절되지 않는 18세 이상의 성인 CSU 환자	• 10mg QD(n=44) • 35mg QD(n=44) • 100mg QD(n=47) • 10mg BID(n=44) • 25mg BID(n=44) • 100mg BID(n=45) • 위약(n=43) -10mg, 25mg, 50mg 함량의 젤라틴 캡슐제로 복용	12주	<1차> • 시험약을 QD 또는 BID 투여 시 베이스라인 대비 4주 시점에 UAS7 변화량으로 평가한 용량-반응 관계	• 전반적으로 시험약은 위약 대비 4주 시점에 통계적으로 유의적인 차이가 관찰되었으며, 베이스라인 대비 4주 시점과 12주 시점에 UAS7 점수가 가장 큰 감소가 관찰된 용량은 25mg BID 군이었음
<시험설계> -다국가, 무작위 배정, 무작위 배정, 임상 2b상								

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
----	----------	------	-----	----------	-----------	----------	------	----



- 1) Background therapy was a second generation H1-antihistamine at a locally approved licensed posology that was administered every day with a stable treatment regimen throughout the study (from Day -14 until Day 113).
- 2) Rescue therapy was a second generation H1-antihistamine at a locally approved licensed posology that was eliminated primarily via renal excretion (e.g. cetirizine, levocetirizine or bilastine). The rescue H1-antihistamine had to be different from the background H1-antihistamine and could be given to treat unbearable symptoms (itch) of CSU on a day-to-day basis throughout the study (from Day -14 until Day 113).
- 3) H1-antihistamines used for background therapy and rescue therapy was not be changed throughout the study.

-층화: ①이전 항-IgE 생물학적 제제(오말리주맙 및 리켈리주맙 포함) 투여 여부(투여 경험이 있는 시험대상자는 최대 40%로 제한), ②지리적 영역에 따라 층화 배정

<1차 목적 및 평가변수>

목적	평가변수
시험약을 QD 또는 BID 투여 후 베이스라인 대비 4주 시점에 UAS7의 변화량으로 평가하는 용량-반응 관계 특성화	베이스라인 대비 4주 시점에 UAS7의 변화량

<주요 선정기준>

- 18세 이상의 성인
- 스크리닝 이전 6개월 이상 CSU를 진단받은 환자
- 다음으로 정의하는 2세대 H1 항히스타민제에 의해 적절히 조절되지 않는 CSU 환자
 - 스크리닝 이전 6주 이상 연속으로 현지 치료 지침에 따라 비진정성 H1 항히스타민제를 사용했음에도 불구하고 가려움증 및 두드러기 증상이 있는 경우
 - 무작위 배정(Day1) 전 7일 동안 UAS7 점수(범위 0-42점) ≥ 16 점 및 HSS7 점수(범위 0-21점) ≥ 8 점인 경우
- 무작위 배정 3개월 이내에 두드러기(hives)가 발생한 적이 있는 환자(스크리닝 및/또는 무작위 배정 시점, 또는 환자의 병력 기록)

<주요 제외기준>

- 만성 두드러기의 주요 또는 유일한 유발 요인이 명확히 정의된 자(만성 유발성 두드러기)
- 두드러기(urticaria) 또는 혈관 부종 증상을 동반하는 기타 질환이 있는 자(두드러기성 혈관염, 색소성 두드러기, 다형 홍반, 비만세포증, 유전성 두드러기 또는 후천성/약물 유발 두드러기 등을 포함하되 이에

단
계

시험
번호

시험목적

디자인

대상
환자

투여용량 및 방법

투여
기간

평가항목

결과

국한되지 않음)

3) 만성 가려움증과 관련된 기타 피부 질환으로 인해 연구자가 판단할 때 연구의 평가 및 결과에 영향을 미칠 수 있는 질환이 있는 자(예: 아토피 피부염, 수포성 유천포창, 포진상 피부염, 노인성 소양증 또는 건선)

4) 시험대상자의 안전에 중대한 위험을 시사하는 심전도 이상 병력 또는 현재의 진단 상태

5) 중대한 출혈 위험 또는 응고 장애

6) 기회감염(예: 결핵, 비정형 항산균증, 리스테리아증 또는 아스페르길루스증), HIV, B형/C형 간염을 포함하되 이에 국한되지 않는 현재 진행 중, 만성 또는 재발성 감염성 질환의 병력이 있거나 의심되는 자

<투여 방법>

-시험대상자는 시험약의 6가지 용법·용량(10mg QD, 35mg QD, 100mg QD, 10mg BID, 25mg BID, 100mg BID) 또는 위약군에 1:1:1:1:1:1로 무작위 배정

-병용 약물로서 연구 기간 동안 시험대상자는 현지에서 허가된 용법·용량에 따라 2세대 H1 항히스타민제를 투여받음. 구제 약물로서 주로 신장 배설을 통해 제거되는 2세대 H1 항히스타민제(예: 세티리진, 레보세티리진, 빌라스틴)가 현지에서 허가된 용법·용량에 따라 투여될 수 있으며, 기존에 병용하고 있던 2세대 H1 항히스타민제와는 다른 성분이어야 함

<평가항목>

-모든 시험대상자에게 전자 다이어리를 제공하여 매일 개인의 증상을 평가

1) UPDD(두드러기 환자 1일 일기)

-가려움증의 심각도와 두드러기 수를 하루에 2회 평가하며, 약물의 사용, 수면 및 활동 방해, 혈관부종 발생 및 관리, 의료 전문가와의 통화 내용 등을 기록함

-HSS7(weekly hives severity scroe): 주간 두드러기 중증도 점수로서 없음(0점)부터 3점(>12개)까지의 척도로 아침과 저녁에 기록함. 방문 시점 전 7일간의 점수를 합산하여 HSS7을 산출함(총점 범위 0-21점)

점수	0	1	2	3
hives 증상	0개/12시간	1~6개/12시간	7~12개/12시간	12개/12시간

-ISS7(weekly itch severity scroe): 주간 가려움증 중증도 점수로서 없음(0점)부터 3점(>12개)까지의 척도로 아침과 저녁에 기록함. 방문 시점 전 7일간의 점수를 합산하여 ISS7을 산출함(총점 범위 0-21점)

점수	0	1	2	3
itch 증상	없음/12시간	경미함 (최소한 인지, 견디기 쉬움)/12시간	중등증 (분명한 인지, 견딜만함)/12시간	중증 (견디기 어려움)/12시간

-UAS7(weekly urticaria activity scroe): 주간 두드러기 활동도 점수로서 HSS7 점수와 ISS7 점수의 합으로 계산 (총점 범위 0-42점)

-주간 수면 방해 점수(weekly sleep interference score): 매일 아침, 수면 방해 정도를 0점에서 3점까지의 점수로 기록하여 주별 점수는 일주일 점수를 합산하여 산출함(총점 범위 0-21점)

점수	0	1	2	3
수면 방해	수면 방해 없음	경미, 수면 방해가 거의 없음	중간, 가끔 깨어남, 수면 방해가 있음	심각, 자주 깨어남, 수면 방해가 심함

-주간 활동 방해 점수(weekly activity interference score): 매일 저녁, 직장이나 학교, 스포츠, 취미, 친구 및 가족과의 활동에 방해 정도를 0점에서 3점까지의 점수로 기록하여 주별 점수는 일주일 점수를 합산하여 산출함(총점 범위 0-21점)

[illegible]

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								용량의 증량 또는 투여 빈도의 증가에도 변화의 경향은 관찰되지 않음. 가장 높은 LSM 차이는 25mg BID 군이었음(25mg BID 군에서 베이스라인 대비 LSM 평균 변화량 -14.58점) <2차 유효성 평가 결과> -베이스라인 대비 12주 시점의 UAS7 변화량은 모든 군에서 위약군 대비 시험군의 p-값은 <0.0001로 군 간 유의미한 차이가 관찰됨. 가장 높은 LSM 차이는 25mg BID 군이었음 -투여 시간에 따른 경향을 관찰한 결과, 모든 시험군은 위약군 대비 모든 시점에서 베이스라인 대비 UAS7 변화량이 감소한 것으로 관찰되었음 -완전 반응(UAS7 0점)에 도달한 시험대상자의 수는 위약군 대비 모든 시험군에서 높게 관찰되었으며, 2주차 부터 관찰되어 12주차 시점까지 유지되었음 -시험약의 6가지 용법·용량(10mg QD, 35mg QD, 100mg QD, 10mg BID, 25mg BID, 100mg BID) 또는 위약군을 투여받은 후 4주, 12주 시점에 UAS7 0점을 도달한 환자의 비율은 아래와 같음. 가장 높은 빈도로 관찰된 군은 25mg BID 군이었음 -질병 조절이 원활한(UAS7≤6점) 시험대상자의 수는 위약군 대비 모든 시험군에서 높게 관찰되었으며, 2주차 부터 관찰되어 12주차 시점까지 유지되었음 -시험약의 6가지 용법·용량(10mg QD, 35mg QD, 100mg QD, 10mg BID, 25mg BID, 100mg BID) 또는 위약군을 투여받은 후 4주, 12주 시점에 UAS7 ≤6점에 도달한 환자의 비율은 아래와 같음. 가장 높은 빈도로 관찰된 군은 25mg BID 군이었음 -12주 시점까지 AAS7=0 반응(혈관 부종 없음)인 시험대상자의 누적 비율은 위약군 대비 시험군에서 모두 높게 관찰됨. 가장 높은 빈도로 관찰된 군은 10mg BID 군이었음 -4주, 12주 시점에 DLQI 반응에 0 또는 1을 응답한 시험대상자의 비율은 위약군 대비 시험군에서 모두 높게 관찰됨. 가장 높은 빈도로 관찰된 군은 25mg BID 군이었음 <탐색적 유효성 평가 결과> -첫번째 UAS7=0 반응 도달까지의 시간 중앙값은 25mg BID 군에서 4주로 가장 짧았음. 그러나 일부 군에서 중앙값을 추정할 수 없었기 때문에 해석에 제한이 있음 -첫번째 UAS7≤6점 도달까지의 시간 중앙값은 25mg BID 군에서 2주로 가장 짧았음. 그 외 QD 투여군과 100mg BID 군은 3주, 10mg BID군은 4.5주로 관찰됨. 위약군 중앙값은 추정되지 않음 <약동학 평가 결과> -6가지 용량 수준에 따른 시험 약물의 노출도를 관찰함. 전반적으로 용량 및 용법과 관계 없이 모두 빠르게 흡수되었으며, Tmax 중앙값은 약 1h으로 관찰됨. 높은 시험자간 변동성이 관찰되었으며, 4주와 12주 시점에 노출도(AUC, Cmax)는 비교적 용량 비례적인 경향이 관찰됨 <안전성 평가 결과> -AEs는 위약군(42.9%) 대비 모든 시험군(58.1%)에서 높은 빈도로 관찰되었으며, 시험군 간 유의적인 AEs의 빈도 차이는 관찰되지 않았음. 가장 흔하게 보고된 AEs PT term은 두통, 비인두염, CSU, 오심, 상기도 감염, 설사 및 발열이었으며, 모든 시험군에서 <10%로 보고됨 -대부분의 AEs는 경증 또는 중등증이었으며, AEs의 중증도에 용량 의존적인 경향은 관찰되지 않았음 -시험군의 총 7명에서 중증 AEs가 보고되었으며, CSU가 3건, 신장 농양, 관절 손상, 두통, 신장 통증이 각각 1건 포함되었음

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								-치료약물과의 연관성이 의심되는 AEs는 위약군(14.3%) 대비 모든 시험군(18.4%)에서 높은 빈도로 관찰되었으며, 가장 빈번하게($\geq 2\%$) 보고된 치료 관련 AEs는 두통(3.4%), 비인두염(3.4%), 오심(2.6%)이었음. 용량 의존적인 경향은 관찰되지 않았음 -사망 사례는 없었으며, SAEs는 총 5건이었음. SAEs는 모두 시험군에서 관찰되었으며 CSU가 2건, 림프절 종대, 신장 농양, 요관 결석이 각각 1건 포함되었음. 이 중 10mg BID 군의 CSU와 25mg BID 군의 신장 농양은 치료와 연관성이 의심되고 연구 중단의 원인이 되었음 -투여 중단의 원인이 된 AEs는 모두 시험군에서 총 7명이 관찰되었음. 모든 대상자는 BID 투여를 받고 있었으며 CSU, COVID-19, 신장 통증, 서맥, 혈뇨, 점상 출혈, 요로감염/신장 농양이 포함됨 -일시 중단의 원인이 된 AEs는 모두 시험군에서 총 5명이 관찰되었음. 모든 사건은 경미하였음 -특별 관심대상 이상반응(AESI)로서 감염, 출혈, 골수 영향을 평가함. 감염의 경우 위약군(21.4%) 대비 모든 시험군(25.1%)에서 높게 관찰되었으며, 용량 의존적인 경향은 관찰되지 않았음. 가장 흔한 PT term은 비인두염으로 시험군 8.6%, 위약군 7.1%로 관찰됨. 출혈의 경우 위약군(2.4%) 대비 모든 시험군(6.7%)에서 높게 관찰되었으며, 용량 의존적인 경향은 관찰되지 않았음. 가장 흔한 PT term은 점상출혈(4명), 잇몸출혈(2명), 혈뇨(2명)으로, 해당 사례를 제외하고 모두 단일 시험대상자에서 관찰됨. 골수 영향은 위약군(2.4%)과 모든 시험군(3.0%)에서 유사한 수준으로 관찰되었으며, 용량 의존적인 경향도 관찰되지 않았음. 가장 흔한 PT term은 호중구감소증과 헤모글로빈 감소로, 해당 사례를 제외하고 모두 단일 시험대상자에서 관찰됨 -노출-반응 분석을 통해 시험약이 QTcF 간격에 미치는 영향을 평가한 결과, 시험약의 Cmax 90% CI 상한선에서 베이스라인 대비 QTcF 변화 추정치는 10msec 미만으로 관찰됨
3상	① CLOU064A2301 *FPFV 21.11.30. *LPLV 24.01.19. ② CLOU064A2302 *FPFV 21.12.01. *LPLV 24.01.05.	시험약의 안전성 및 유효성의 확증	다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조	2세대 H1-AH에 의해 충분히 조절되지 않는 18세 이상의 성인 CSU 환자	• 25mg BID(n=313) • 위약(n=157)	52주 (맹검 24주)	<1차 유효성> • 베이스라인 대비 12주 시점의 UAS7 변화량에서 위약군 대비 시험군의 우월성 평가	위약군 대비 시험군에서 베이스라인 대비 12주 시점의 UAS7 점수 변화량을 관찰한 결과, • 2301 시험에서, 군 간 차이는 -6.22점(95% CI -8.45, -4.00, 단측 p값 <0.001)으로 관찰됨 • 2302 시험에서, 군 간 차이는 -7.68점(95% CI -9.91, -5.46, 단측 p값 <0.001)으로 관찰됨
								<시험설계> -다국가, 무작위 배정, 이중 눈가림, 평행군, 위약 대조, 임상 3상

단 계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	1)	18세 이상의 성인						
	2)	스크리닝 이전 6개월 이상 CSU를 진단받은 환자						
	3)	다음으로 정의하는 2세대 H1 항히스타민제에 의해 적절히 조절되지 않는 CSU 환자						
		- 스크리닝 이전 6주 이상 연속으로 현지 치료 지침에 따라 비진정성 H1 항히스타민제를 사용했음에도 불구하고 가려움증 및 두드러기 증상이 있는 경우						
		- 무작위 배정(Day1) 전 7일 동안 UAS7 점수(범위 0-42점) ≥ 16 점 및 ISS7 및 HSS7 점수(범위 0-21점) 각각 ≥ 6 점인 경우						
	4)	무작위 배정 3개월 이내에 두드러기(hives)가 발생한 적이 있는 환자(스크리닝 및/또는 무작위 배정 시점, 또는 환자의 병력 기록)						
		<주요 제외기준>						
	1)	만성 두드러기의 주요 또는 유일한 유발 요인이 명확히 정의된 자(만성 유발성 두드러기)						
	2)	두드러기(urticaria) 또는 혈관 부종 증상을 동반하는 기타 질환이 있는 자(두드러기성 혈관염, 색소성 두드러기, 다형 홍반, 비만세포증, 유전성 두드러기 또는 후천성/약물 유발 두드러기 등을 포함하되 이에 국한되지 않음)						
	3)	만성 가려움증과 관련된 기타 피부 질환으로 인해 연구자가 판단할 때 연구의 평가 및 결과에 영향을 미칠 수 있는 질환이 있는 자(예: 아토피 피부염, 수포성 유천포창, 포진상 피부염, 노인성 소양증 또는 건선)						
	4)	시험대상자의 안전에 중대한 위협을 시사하는 심전도 이상 병력 또는 현재의 진단 상태						
	5)	중대한 출혈 위험 또는 응고 장애						
	6)	기회감염(예: 결핵, 비정형 항산균증, 리스테리아증 또는 아스페르길루스증), HIV, B형/C형 간염을 포함하되 이에 국한되지 않는 현재 진행 중, 만성 또는 재발성 감염성 질환의 병력이 있거나 의심되는 자						
	7)	임부 또는 수유부						
	8)	스크리닝 시에 현재 급성 또는 만성 간염, 간경변 또는 간부전을 포함하지만 이에 국한되지 않는 간질환이 있거나 그 과거력 또는 아스파르트산 아미노전이효소 (AST)/알라닌 아미노전이효소 (ALT) 수준이 정상치 상한 (ULN)의 1.5배를 초과하거나 국제 정상화 비율 (INR)이 1.5를 초과						
		<투여 방법>						
		-시험대상자는 시험약 25mg 또는 그에 해당하는 위약을 BID로 투여하며, 임상시험 중 안정적인 요법으로 기본 약물(현지 허가사항에 따른 2세대 H1 항히스타민제)을 복용함. 기본 요법은 제12주 방문 시점까지 변경할 수 없으며, 그 이후 의학적으로 필요한 경우(시험자의 판단에 따라 기본 요법으로 인한 ADRs)에만 변경 가능함						
		-시험대상자는 매일 거의 같은 시간에 12시간 간격으로 시험약 또는 위약을 복용하며, 식사와 관계 없이 복용할 수 있으나 임상시험 기간 내에 동일한 방법으로 투여하는 것이 권장됨(약동학 채혈 방문 시점에는 8시간 공복 후 시험기관에서 복용)						
		-투여 과정에서 구토가 발생한 경우 다음번 예정된 약물을 보충하여 투여하지 않도록 함						
		-임상시험 중 시험약 또는 위약의 용량 조절은 허용되지 않음						
		-24주 시점에 위약군은 시험약으로 전환되며, 52주 투여가 완료되면 2303B(연장 연구)로 전환할 수 있음						
		<병용 금기 약물>						
		-시험약은 BCRP 수송체를 억제함에 따라 BCRP 기질 약물은 병용이 금기되며, 그 외에 CSU 치료를 위한 생물학적 제제(오말리주맵, 리젤리주맵 포함)는 무작위 배정 4개월 전부터 투여 종료 까지, CSU 치료를 위해 투여하는 정기적인(5일 간 3회 이상으로 정의) 경구용 코르티코스테로이드는 스크리닝 30일 전부터 투여						

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
								종료까지 병용이 금기됨(비-CSU 적응증에 대해 전신 노출이 제한적인 다른 제제는 금기 제외, 예: 비강용) -출혈 위험의 증가로 인해 항응고제, 아세틸살리실산 최대 100mg/일 또는 클로피도그렐 최대 75mg/일을 제외한 항혈소판 제제, 이중 항혈소판 요법(예: 세틸살리실산+클로피도그렐)의 사용은 스크리닝부터 투여 종료까지 병용이 금기됨 <구제 약물> -2세대 H1 항히스타민제는 기본 약물로 사용되며 동시에 CSU의 전달 수 없는 증상 악화가 있는 시험대상자에 필요에 따라 구제 약물로서 허용됨. 다만 구제 약물로 사용되는 항히스타민제는 기본 약물로 사용된 제제와 반드시 달라야하며, 구제 약물의 1일 용량은 허가사항의 4배를 초과하지 않아야 함 -경구용 코르티코스테로이드의 경우 12주 시점 이후에 한하여 CSU에 대한 추가 구제요법으로서 허용이 가능함. 구제 약물로서 코르티코스테로이드의 종류는 개별 시험대상자에서 단 한번만 선택 가능하며, AEs를 제외하고 다른 코르티코스테로이드로의 교체는 허용되지 않음. 구제 약물로서 코르티코스테로이드의 사용은 30일 동안 3일, 총 최대 9일로 제한함 <평가항목> -모든 시험대상자에게 전자 다이어리를 제공하여 매일 개인의 증상을 평가 1) UPDD(두드러기 환자 1일 일기) -가려움증의 심각도와 두드러기 수를 하루에 2회 평가하며, 약물의 사용, 수면 및 활동 방해, 혈관부종 발생 및 관리, 의료 전문가와의 통화 내용 등을 기록함 -HSS7(weekly hives severity score): 주간 두드러기 중증도 점수로서 없음(0점)부터 3점(>12개)까지의 척도로 아침과 저녁에 기록함. 방문 시점 전 7일간의 점수를 합산하여 HSS7을 산출함(총점 범위 0-21점) -ISS7(weekly itch severity score): 주간 가려움증 중증도 점수로서 없음(0점)부터 3점(>12개)까지의 척도로 아침과 저녁에 기록함. 방문 시점 전 7일간의 점수를 합산하여 ISS7을 산출함(총점 범위 0-21점) -UAS7(weekly urticaria activity score): 주간 두드러기 활동도 점수로서 HSS7 점수와 ISS7 점수의 합으로 계산 (총점 범위 0-42점) -주간 수면 방해 점수(weekly sleep interference score): 매일 아침, 수면 방해 정도를 0점에서 3점까지의 점수로 기록하여 주별 점수는 일주일 점수를 합산하여 산출함(총점 범위 0-21점) -주간 활동 방해 점수(weekly activity interference score): 매일 저녁, 직장이나 학교, 스포츠, 취미, 친구 및 가족과의 활동에 방해 정도를 0점에서 3점까지의 점수로 기록하여 주별 점수는 일주일 점수를 합산하여 산출함(총점 범위 0-21점) -AAS7(angioedema activity score): 매일 저녁 혈관 부종의 발생, 지속 시간, 중증도, 일상생활에 미치는 영향 등을 0점에서 3점 사이로 기록하여, 주별 점수는 일주일 점수를 합산하여 산출함(총점 범위 0-105점) -구제 약물로서 H1 항히스타민제의 사용량을 매일 저녁에 기록함 -피부과 삶의 질 지수(DLQI): 10개 항목(증상, 감정, 일상, 활동, 여가, 직장 및 학교, 대인관계, 치료 등)으로 구성된 지표로서 지난 7일 동안 피부과 증상과 피부 상태가 삶의 질에 미치는 영향을 평가함. 10점을 초과하는 경우 환자의 삶에 영향이 매우 크다고 평가됨(총점 범위 0-30점) -EG-5D-5L(건강 결과 척도), UCT(두드러기 조절 검사), PGIS(중증도에 대한 환자의 전반적 인상), PGIC(변화에 대한 환자의 전반적 인상) 등 PRO 평가 2) 안전성 평가(AEs, SAEs, AESI, 활력 징후, 신체 검사, 임상 실험실적 검사, ECG 등) 3) 약동학 평가

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								<동시 발생(intercurrent) 사건의 처리 방법> -모든 이유로 발생한 조기 중단 시험대상자의 자료는 계속 추적 관찰을 유지하되 RDO(retrieved drop out)으로 간주함. 분석에는 다음과 같은 다양한 동시 발생 사건을 고려함 -12주 이전에 발생한 모든 원인(AEs, 효과 부족 등 포함, 별도 응급 상황은 아래에 별도로 정의)으로 인한 연구 중단의 경우, 사건을 무시하고 데이터 수집을 유지함. 따라서 치료 중단 후 이용 가능한 측정 결과가 있다면 분석에 사용하고, 결측치가 있는 경우는 다중 대입 방법을 적용함 -프로토콜에 따라 구제 약물을 복용했거나, 배경 약물을 변경하였거나, 다른 금지 약물을 복용한 경우(아래의 강력한 교란 요인이 있는 금지 약물 제외), 또는 12주 이전에 치료약물의 투여 미준수가 발생한 경우, 위와 같은 무시 방식을 적용했으며, 이와 같은 사건 이후에 수집된 데이터를 분석에 사용했음 -강력한 교란 요인이 있는 금지 약물은 12주차 이전에 어느 시점이든 생물학적 제제의 투여, 8주-12주 시점의 사이클로스포린의 투여, 8주-12주 시점의 전신 코르티코스테로이드의 투여로 정의함. 이와 같은 사건이 발생한 경우 측정값은 분석에서 제외하고 가장 가혹한 조건의 값(예: UAS7의 경우 42점, ISS7 또는 HSS7의 경우 21점 대입)을 적용하여 처리함 -8주차 이후 발생한 별도 응급 상황(예: COVID-19)으로 인해 치료 중단 또는 비순응이 발생하는 경우, 해당 사건 이후의 측정 값은 분석에서 제외되고 모델링 방식으로 결측치가 처리됨 -치료 중단 후 결측치가 발생할 경우, 시험군은 시험군의 자료를 활용하여, 위약군인 경우 위약군의 자료를 활용하여 무작위 결측 가정 하에 다중 대입 방법을 통해 데이터를 대체함 <동시 발생 사건과 관련 없는 결측치 처리 방법> 1) UAS7 점수는 HSS7 점수와 ISS7 점수의 합으로 산출하며, 일일 점수(HSS 및 ISS)는 각각 아침과 저녁 HSS 및 ISS 점수의 평균을 구해서 계산함. 아침 또는 저녁 점수 중 하나가 결측되면, 해당일(아침 또는 저녁)의 비결측 점수를 일일 점수로 사용함 2) HSS7 및 ISS7 점수의 경우 일일 점수 중 하나 이상이 결측되면 다음 원칙을 적용함 -주간 UAS7은 HSS7 점수와 ISS7 점수의 합이므로, 적어도 둘 중 하나가 결측되면 결측 처리함 -시험대상자가 7일 이내에 결측되지 않은 일일(아침 또는 저녁) 점수가 적어도 4개 이상이면, HSS 또는 ISS의 주간 점수는 해당 주의 이용 가능한 점수의 합을 비결측 일수로 나눈 후 7을 곱해서 계산함 -시험대상자가 7일 이내에 결측되지 않은 일일(아침 또는 저녁) 점수가 적어도 4개 미만이면, HSS 또는 ISS의 주간 점수는 해당 주에 결측으로 간주함(즉, UAS7 계산 불가) <일차 분석 계획> -모든 시험대상자가 24주 방문을 완료했거나 조기에 중단한 시점 및 2건의 핵심 임상시험(#2301, 2302) 전반에 걸쳐 최소 150명의 시험대상자가 전체 투여 기간을 완료한 시점에 1차 분석을 수행함 <표본 크기 계산> -12주 시점에 약 10%의 중도 탈락률을 고려하며, 시험군에 270명과 위약군에 135명을 무작위 배정 -제1종 오류 0.025(단측)을 가정하여 12주 시점까지 UAS7 평균 변화량이 시험약에 최소 10점 이상 유리하고 공통 표준편차가 약 12인 경우, 시험약과 위약 간의 차이에 대한 >99% 검정력을 제공함(2b상, 2201시험 근거) -2차 평가변수인 HSS7 점수와 ISS7 점수의 경우, 평균 변화량이 시험약에 최소 4점 이상 유리하고 공통 표준편차가 약 6인 경우, 시험약과 위약 간의 차이에 대한 >99% 검정력을 제공함

단 계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과																																																																																
<분석 시점>																																																																																								
① CLOU064A2301					② CLOU064A2302																																																																																			
-모든 환자가 24주 방문을 완료했거나 조기에 중단한 시점에 분석(DCO 2023.06.12.)					-모든 환자가 24주 방문을 완료했거나 조기에 중단한 시점에 분석(DCO 2023.05.25.)																																																																																			
<베이스라인 특성>																																																																																								
① CLOU064A2301					② CLOU064A2302																																																																																			
-총 654명이 스크리닝, 470명이 시험군(313명) 및 위약군(157명)으로 2:1 무작위 배정 되었음 -연구 종료 시점에 시험군의 270명(86.3%), 위약군의 134명(85.4%)가 24주 치료 기간을 완료하였으며, 24주 시점 이전에 조기 중단한 시험대상자는 시험군의 39명(12.5%) 및 위약군의 20명(12.7%)이었음. 눈가림 기간 중 치료 중단의 주요 원인($\geq 2\%$)은 환자의 결정(시험군 6.7%, 위약군 8.3%)과 AEs 발생(시험군 3.5%, 위약군 1.9%)임 -연구 종료 시점에 376명의 환자가 전체 치료 기간을 완료하였으며, 그 중 시험군은 252명(80.5%), 위약군에서 시험군으로 전환된 환자는 124명(79.0%)이었음. 전체 치료 기간 중 치료 중단의 주요 원인은 환자의 결정(시험군 9.9%, 위약군-전환 11.5%)과 AEs 발생(시험군 4.8%, 위약군-전환 3.2%)임 -눈가림 기간 중 위약군에 배정되었으나 24주 이후 시험약으로 전환된 환자는 133명임					-총 612명이 스크리닝, 455명이 시험군(300명) 및 위약군(155명)으로 2:1 무작위 배정 되었음 -연구 종료 시점에 시험군의 259명(86.3%), 위약군의 129명(83.2%)가 24주 치료 기간을 완료하였으며, 24주 시점 이전에 조기 중단한 시험대상자는 시험군의 38명(12.7%) 및 위약군의 24명(15.5%)이었음. 눈가림 기간 중 치료 중단의 주요 원인($\geq 2\%$)은 환자의 결정(시험군 7.7%, 위약군 5.2%)과 AEs 발생(시험군 1.7%, 위약군 3.9%), 불만족스러운 치료 효과(0% vs 3.2%)였음 -연구 종료 시점에 344명의 환자가 전체 치료 기간을 완료하였으며, 그 중 시험군은 323명(77.3%), 위약군에서 시험군으로 전환된 환자는 112명(72.3%)이었음. 전체 치료 기간 중 치료 중단의 주요 원인은 환자의 결정(시험군 12%, 위약군-전환 11.6%)과 AEs 발생(시험군 4.3%, 위약군-전환 5.2%)임 -눈가림 기간 중 위약군에 배정되었으나 24주 이후 시험약으로 전환된 환자는 129명임																																																																																			
<table><tr><th>n</th><th>시험군</th><th>위약군</th><th>위약-전환</th><th>전체</th></tr><tr><td>무작위 배정</td><td>313</td><td>157</td><td>-</td><td>470</td></tr><tr><td>눈가림 기간</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>FAS</td><td>309</td><td>153</td><td>-</td><td>462</td></tr><tr><td>SAS</td><td>309</td><td>153</td><td>-</td><td>462</td></tr><tr><td>전체 기간</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>FAS</td><td>309</td><td>-</td><td>-</td><td>462</td></tr><tr><td>SAS</td><td>309</td><td>153</td><td>133</td><td>462</td></tr></table>					n	시험군	위약군	위약-전환	전체	무작위 배정	313	157	-	470	눈가림 기간					FAS	309	153	-	462	SAS	309	153	-	462	전체 기간					FAS	309	-	-	462	SAS	309	153	133	462	<table><tr><th>n</th><th>시험군</th><th>위약군</th><th>위약-전환</th><th>전체</th></tr><tr><td>무작위 배정</td><td>300</td><td>155</td><td>-</td><td>455</td></tr><tr><td>눈가림 기간</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>FAS</td><td>297</td><td>153</td><td>-</td><td>450</td></tr><tr><td>SAS</td><td>297</td><td>153</td><td>-</td><td>450</td></tr><tr><td>전체 기간</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>FAS</td><td>297</td><td>-</td><td>-</td><td>450</td></tr><tr><td>SAS</td><td>297</td><td>153</td><td>129</td><td>450</td></tr></table>				n	시험군	위약군	위약-전환	전체	무작위 배정	300	155	-	455	눈가림 기간					FAS	297	153	-	450	SAS	297	153	-	450	전체 기간					FAS	297	-	-	450	SAS	297	153	129	450
n	시험군	위약군	위약-전환	전체																																																																																				
무작위 배정	313	157	-	470																																																																																				
눈가림 기간																																																																																								
FAS	309	153	-	462																																																																																				
SAS	309	153	-	462																																																																																				
전체 기간																																																																																								
FAS	309	-	-	462																																																																																				
SAS	309	153	133	462																																																																																				
n	시험군	위약군	위약-전환	전체																																																																																				
무작위 배정	300	155	-	455																																																																																				
눈가림 기간																																																																																								
FAS	297	153	-	450																																																																																				
SAS	297	153	-	450																																																																																				
전체 기간																																																																																								
FAS	297	-	-	450																																																																																				
SAS	297	153	129	450																																																																																				
-무작위 배정 집단 내 시험대상자의 인구학적 특징은 군 간 균형이 있었음 -평균 연령은 45세, 연령 중앙값도 45.0세였음. 대부분(90.4%)이 65세 미만이었으며 시험군 중 여성이 더 높게 포함됨(67.7-69.4%). 대부분(58.9%)은 백인이었고 그 다음으로 아시아인이 29.8% 포함됨(한국인 38명, 8.1% 포함) -대부분의 시험대상자는 중증(63.4%) 또는					-무작위 배정 집단 내 시험대상자의 인구학적 특징은 군 간 균형이 있었음 -평균 연령은 41.7세, 연령 중앙값은 41.0세였음. 대부분(92.3%)이 65세 미만이었으며 시험군 중 여성이 더 높게 포함됨(65.3%). 대부분(52.3%)은 백인이었고 그 다음으로 아시아인이 44.4% 포함됨(한국인 0명, 중국인 20.4%) -대부분의 시험대상자는 중증(59.1%) 또는																																																																																			

단 계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								중등증(35.1%)의 CSU로 진단되었으며(6명은 경증이나 프로토콜 위반), 유병 기간 중앙값은 3.8년, 평균 UAS7 점수는 30.28점, 평균 AAS7 점수는 26.44점이었음. 평균 DILI 점수는 13.98점이었음 *베이스라인 시점의 CSU의 중증도에 따른 하위군 분석은 2편의 통합 분석 데이터로서 제출함(분석 결과, 영향 없음) -시험군과 위약군에서 베이스라인 시점의 평균 AAS7 점수는 각각 27.94점 및 23.46점, 베이스라인 시점에 AAS7 점수가 0점인 환자의 비율은 각각 34.5% 및 40.8%로, 혈관부종에 대한 부담이 위약군 대비 시험군에서 높았음 -이전 치료 경험은 전반적으로 군 간 균형이 있었으며, 병용약물의 사용률도 시험군이 81.9%, 위약군이 83.0%로 유사하게 관찰됨 -눈가림 기간 동안 거의 대부분(시험군 98.7%, 위약군 97.5%)의 시험대상자는 임상시험계획서에 따라 베이스라인 H1 항히스타민제 투여를 지속하여 받았으며, 남은 8명의 환자는 분석에서 제외되었음. 시험군과 위약군에서 가장 빈번하게($\geq 10\%$) 사용된 배경 약물로는 빌라스틴(각각 12.8%, 9.6%), 펙소페나딘염산염(각각 8.6%, 14.6%), 세티리진(각각 14.7%, 8.9%), 세티리진염산염(각각 11.2%, 15.3%), 레보세티리진염산염(각각 10.2%, 10.2%)이 포함되었음 -전체 기간 동안 위약군에서 시험군으로 전환한 시험대상자 중 1명을 제외하고 모두 임상시험계획서에 따라 베이스라인 H1 항히스타민제 투여를 지속하여 받았음. 시험약으로 전환 후 가장 빈번하게($\geq 10\%$) 사용된 배경 약물로는 펙소페나딘(15.7%), 레보세티리진(10.4%), 세티리진염산염(12.7%), 레보세티리진염산염(10.4%)이 포함되었음 -눈가림 기간 및 전체 기간 동안 구제약물로 사용된 약물의 종류는 군 간 균형이 있었으며, 특히 경구용 코르티코스테로이드의 경우 눈가림 기간 동안 시험군의 1명(0.3%, 프레드니손), 위약군의 3명(2.0%, 프레드니솔론 1.3%, 프레드니손 0.7%)가 사용되었음. 눈가림 기간 동안 시험군과 위약군의 대부분(각각 99.0%, 100%) 시험대상자에서 배경 약물과 다른 H1 항히스타민제가 사용되었으며, 가장 빈번하게($\geq 10\%$) 사용된 구제 약물로는 펙소페나딘(18.1% 및 17.0%), 레보세티리진염산염(11.7% 및 9.8%), 중등증(38.7%)의 CSU로 진단되었으며(7명은 경증이나 프로토콜 위반), 유병 기간 중앙값은 2.78년, 평균 UAS7 점수는 29.99점, 평균 AAS7 점수는 23.28점이었음. 평균 DILI 점수는 13.86점이었음 *베이스라인 시점의 CSU의 중증도에 따른 하위군 분석은 2편의 통합 분석 데이터로서 제출함(분석 결과, 영향 없음) -시험군과 위약군에서 베이스라인 시점의 평균 AAS7 점수는 각각 25.18점 및 19.59점, 베이스라인 시점에 AAS7 점수가 0점인 환자의 비율은 각각 41.7% 및 48.4%로, 혈관부종에 대한 부담이 위약군 대비 시험군에서 높았음 -이전 치료 경험은 전반적으로 군 간 균형이 있었으며, 병용약물의 사용률도 시험군이 74.1%, 위약군이 80.4%로 유사하게 관찰됨 -눈가림 기간 동안 거의 대부분(시험군 99.0%, 위약군 98.7%)의 시험대상자는 임상시험계획서에 따라 베이스라인 H1 항히스타민제 투여를 지속하여 받았으며, 남은 5명의 환자는 분석에서 제외되었음. 시험군과 위약군에서 가장 빈번하게($\geq 10\%$) 사용된 배경 약물로는 빌라스틴(각각 17.7%, 14.8%), 세티리진(각각 12.0%, 9.7%), 펙소페나딘염산염(각각 9.7%, 11.0%)이 포함되었음 -전체 기간 동안 위약군에서 시험군으로 전환한 시험대상자 모두 임상시험계획서에 따라 베이스라인 H1 항히스타민제 투여를 지속하여 받았음. 시험약으로 전환 후 가장 빈번하게($\geq 10\%$) 사용된 배경 약물로는 빌라스틴(16.3%)과 펙소페나딘염산염(10.9%)이 포함되었음 -눈가림 기간 및 전체 기간 동안 구제약물로 사용된 약물의 종류는 군 간 균형이 있었으며, 특히 경구용 코르티코스테로이드의 경우 눈가림 기간 동안 시험군의 3명(1.0%, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론 및 프레드니손), 위약군의 3명(2.0%, 모두 프레드니솔론)가 사용되었음. 눈가림 기간 동안 시험군과 위약군의 대부분(99.3%) 시험대상자에서 배경 약물과 다른 H1 항히스타민제가 사용되었으며, 가장 빈번하게($\geq 10\%$) 사용된 구제 약물로는 펙소페나딘(14.5% 및 9.2%), 로라타딘(11.4% 및

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과																																																																																																																																												
		세티리진염산염(11.3% 및 7.8%), 세티리진(10.4% 및 17.0%), 펙소페나딘염산염(9.1% 및 11.1%), 빌라스틴(5.5% 및 10.5%)이 포함되었음				14.4%), 데스로라타딘(10.4% 및 8.5%), 빌라스틴(5.7% 및 10.5%)이 포함되었음																																																																																																																																														
〈노출도 및 복약 순응도〉																																																																																																																																																				
① CLOU064A2301					② CLOU064A2302																																																																																																																																															
-눈가림 기간 동안 두 군에서 70% 이상이 24주 이상 투여를 지속하였으며(24주 이상 투여를 지속한 환자가 시험군에서 72.2%, 위약군에서 71.2%였으며, 20주 이상 투여를 지속한 환자는 시험군에서 17.2%, 위약군에서 18.3%로 투여 유지 기간이 전반적으로 매우 높았음), 두 군 모두에서 투여 기간 중앙값은 24주였음(각각 범위 0.6-29주 및 0.3-30.3주) -전체 기간 동안 시험군의 투여 기간 중앙값은 52.14주(범위 0.6-60.6주)였으며, 위약에서 시험약으로 전환한 시험대상자의 경우 시험약 투여 기간 중앙값은 28.14주(범위 1.1-31.6주)였음					-눈가림 기간 동안 두 군에서 70% 이상이 24주 이상 투여를 지속하였으며(24주 이상 투여를 지속한 환자가 시험군에서 76.4%, 위약군에서 71.2%였으며, 20주 이상 투여를 지속한 환자는 시험군에서 12.8%, 위약군에서 17.0%로 투여 유지 기간이 전반적으로 매우 높았음), 두 군 모두에서 투여 기간 중앙값은 24주였음(각각 범위 0.1-29.4주 및 0.4-25.6주) -전체 기간 동안 시험군의 투여 기간 중앙값은 52.14주(범위 0.1-58.4주)였으며, 위약에서 시험약으로 전환한 시험대상자의 경우 시험약 투여 기간 중앙값은 28.14주(범위 4.1-32.9주)였음																																																																																																																																															
〈1차 유효성 평가 결과〉																																																																																																																																																				
① CLOU064A2301					② CLOU064A2302																																																																																																																																															
-베이스라인 대비 4주 시점의 UAS7 점수 변화량을 관찰한 결과, 위약군 대비 시험군에서 통계적으로 유의미한 치료 차이가 관찰되었음. 베이스라인 대비 LSM 평균 변화량은 시험군에서 -20.02, 위약군에서 -13.79점으로, 군 간 차이는 -6.22점(95% CI -8.45, -4.00, 단측 p값 <0.001)로 시험군에 유리한 결과가 확인됨					-베이스라인 대비 4주 시점의 UAS7 점수 변화량을 관찰한 결과, 위약군 대비 시험군에서 통계적으로 유의미한 치료 차이가 관찰되었음. 베이스라인 대비 LSM 평균 변화량은 시험군에서 -19.41, 위약군에서 -11.73점으로, 군 간 차이는 -7.68점(95% CI -9.91, -5.46, 단측 p값 <0.001)로 시험군에 유리한 결과가 확인됨																																																																																																																																															
Table 11-2 Change from baseline in UAS7 score at Week 12 (Estimand, MMRM) (FAS)					Table 11-2 Change from baseline in UAS7 score at Week 12 (Estimand, MMRM) (FAS)																																																																																																																																															
<table><thead><tr><th rowspan="2">Treatment arm</th><th rowspan="2">n</th><th colspan="2">Within treatment</th><th rowspan="2">Comparison</th><th colspan="4">Treatment contrast in LS mean (change)</th></tr><tr><th>LS mean</th><th>SE</th><th>LS mean</th><th>SE</th><th>95% CI</th><th>p-value</th></tr></thead><tbody><tr><td>LOU064 25 mg b.i.d.</td><td>309</td><td>-20.02</td><td>0.716</td><td>vs Placebo</td><td>-6.22</td><td>1.136</td><td>(-8.45, -4.00)</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Placebo</td><td>153</td><td>-13.79</td><td>0.980</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></tbody></table>					Treatment arm	n	Within treatment		Comparison	Treatment contrast in LS mean (change)				LS mean	SE	LS mean	SE	95% CI	p-value	LOU064 25 mg b.i.d.	309	-20.02	0.716	vs Placebo	-6.22	1.136	(-8.45, -4.00)	<0.001	Placebo	153	-13.79	0.980						<table><thead><tr><th rowspan="2">Treatment arm</th><th rowspan="2">n</th><th colspan="2">Within treatment</th><th rowspan="2">Comparison</th><th colspan="4">Treatment contrast in LS mean (change)</th></tr><tr><th>LS mean</th><th>SE</th><th>LS mean</th><th>SE</th><th>95% CI</th><th>p-value</th></tr></thead><tbody><tr><td>LOU064 25 mg b.i.d.</td><td>297</td><td>-19.41</td><td>0.702</td><td>vs Placebo</td><td>-7.68</td><td>1.136</td><td>(-9.91, -5.46)</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Placebo</td><td>153</td><td>-11.73</td><td>0.948</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></tbody></table>				Treatment arm	n	Within treatment		Comparison	Treatment contrast in LS mean (change)				LS mean	SE	LS mean	SE	95% CI	p-value	LOU064 25 mg b.i.d.	297	-19.41	0.702	vs Placebo	-7.68	1.136	(-9.91, -5.46)	<0.001	Placebo	153	-11.73	0.948																																																																															
Treatment arm	n	Within treatment		Comparison			Treatment contrast in LS mean (change)																																																																																																																																													
		LS mean	SE		LS mean	SE	95% CI	p-value																																																																																																																																												
LOU064 25 mg b.i.d.	309	-20.02	0.716	vs Placebo	-6.22	1.136	(-8.45, -4.00)	<0.001																																																																																																																																												
Placebo	153	-13.79	0.980																																																																																																																																																	
Treatment arm	n	Within treatment		Comparison	Treatment contrast in LS mean (change)																																																																																																																																															
		LS mean	SE		LS mean	SE	95% CI	p-value																																																																																																																																												
LOU064 25 mg b.i.d.	297	-19.41	0.702	vs Placebo	-7.68	1.136	(-9.91, -5.46)	<0.001																																																																																																																																												
Placebo	153	-11.73	0.948																																																																																																																																																	
Figure 11-1 Forest plot of the LS mean difference in change from baseline for UAS7, ISS7 and HSS7 at Week 12 (Estimand, MMRM) (FAS)					Figure 11-1 Forest plot of the LS mean difference in change from baseline for UAS7, ISS7 and HSS7 at Week 12 (Estimand, MMRM) (FAS)																																																																																																																																															
<table><thead><tr><th>Endpoint</th><th>n</th><th>LS mean</th><th>Treatment Contrast in LS mean (95% CI)</th><th>Favor Placebo</th><th>Favor LOU064</th><th>p-value</th></tr></thead><tbody><tr><td colspan="7">UAS7 change from baseline at Week 12</td></tr><tr><td>LOU064 25mg b.i.d.</td><td>309</td><td>-20.02</td><td>-6.22 (-8.45, -4.00)</td><td></td><td>■</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Placebo</td><td>153</td><td>-13.79</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="7">ISS7 change from baseline at Week 12</td></tr><tr><td>LOU064 25mg b.i.d.</td><td>309</td><td>-9.52</td><td>-2.63 (-3.78, -1.50)</td><td></td><td>■</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Placebo</td><td>153</td><td>-6.89</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="7">HSS7 change from baseline at Week 12</td></tr><tr><td>LOU064 25mg b.i.d.</td><td>309</td><td>-10.47</td><td>-3.61 (-4.85, -2.38)</td><td></td><td>■</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Placebo</td><td>153</td><td>-6.86</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></tbody></table>					Endpoint	n	LS mean	Treatment Contrast in LS mean (95% CI)	Favor Placebo	Favor LOU064	p-value	UAS7 change from baseline at Week 12							LOU064 25mg b.i.d.	309	-20.02	-6.22 (-8.45, -4.00)		■	<0.001	Placebo	153	-13.79					ISS7 change from baseline at Week 12							LOU064 25mg b.i.d.	309	-9.52	-2.63 (-3.78, -1.50)		■	<0.001	Placebo	153	-6.89					HSS7 change from baseline at Week 12							LOU064 25mg b.i.d.	309	-10.47	-3.61 (-4.85, -2.38)		■	<0.001	Placebo	153	-6.86					<table><thead><tr><th>Endpoint</th><th>n</th><th>LS mean</th><th>Treatment Contrast in LS mean (95% CI)</th><th>Favor Placebo</th><th>Favor LOU064</th><th>p-value</th></tr></thead><tbody><tr><td colspan="7">UAS7 change from baseline at Week 12</td></tr><tr><td>LOU064 25mg b.i.d.</td><td>297</td><td>-19.41</td><td>-7.68 (-9.91, -5.46)</td><td></td><td>■</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Placebo</td><td>153</td><td>-11.73</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="7">ISS7 change from baseline at Week 12</td></tr><tr><td>LOU064 25mg b.i.d.</td><td>297</td><td>-8.95</td><td>-3.23 (-4.29, -2.18)</td><td></td><td>■</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Placebo</td><td>153</td><td>-5.72</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="7">HSS7 change from baseline at Week 12</td></tr><tr><td>LOU064 25mg b.i.d.</td><td>297</td><td>-10.47</td><td>-4.47 (-5.71, -3.23)</td><td></td><td>■</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Placebo</td><td>153</td><td>-6.00</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></tbody></table>				Endpoint	n	LS mean	Treatment Contrast in LS mean (95% CI)	Favor Placebo	Favor LOU064	p-value	UAS7 change from baseline at Week 12							LOU064 25mg b.i.d.	297	-19.41	-7.68 (-9.91, -5.46)		■	<0.001	Placebo	153	-11.73					ISS7 change from baseline at Week 12							LOU064 25mg b.i.d.	297	-8.95	-3.23 (-4.29, -2.18)		■	<0.001	Placebo	153	-5.72					HSS7 change from baseline at Week 12							LOU064 25mg b.i.d.	297	-10.47	-4.47 (-5.71, -3.23)		■	<0.001	Placebo	153	-6.00				
Endpoint	n	LS mean	Treatment Contrast in LS mean (95% CI)	Favor Placebo	Favor LOU064	p-value																																																																																																																																														
UAS7 change from baseline at Week 12																																																																																																																																																				
LOU064 25mg b.i.d.	309	-20.02	-6.22 (-8.45, -4.00)		■	<0.001																																																																																																																																														
Placebo	153	-13.79																																																																																																																																																		
ISS7 change from baseline at Week 12																																																																																																																																																				
LOU064 25mg b.i.d.	309	-9.52	-2.63 (-3.78, -1.50)		■	<0.001																																																																																																																																														
Placebo	153	-6.89																																																																																																																																																		
HSS7 change from baseline at Week 12																																																																																																																																																				
LOU064 25mg b.i.d.	309	-10.47	-3.61 (-4.85, -2.38)		■	<0.001																																																																																																																																														
Placebo	153	-6.86																																																																																																																																																		
Endpoint	n	LS mean	Treatment Contrast in LS mean (95% CI)	Favor Placebo	Favor LOU064	p-value																																																																																																																																														
UAS7 change from baseline at Week 12																																																																																																																																																				
LOU064 25mg b.i.d.	297	-19.41	-7.68 (-9.91, -5.46)		■	<0.001																																																																																																																																														
Placebo	153	-11.73																																																																																																																																																		
ISS7 change from baseline at Week 12																																																																																																																																																				
LOU064 25mg b.i.d.	297	-8.95	-3.23 (-4.29, -2.18)		■	<0.001																																																																																																																																														
Placebo	153	-5.72																																																																																																																																																		
HSS7 change from baseline at Week 12																																																																																																																																																				
LOU064 25mg b.i.d.	297	-10.47	-4.47 (-5.71, -3.23)		■	<0.001																																																																																																																																														
Placebo	153	-6.00																																																																																																																																																		
-12주 시점까지 발생한 동시 발생 사건(구제 약물의 사용, 배경 약물의 변경, 다른 금지약물의 병용,					-12주 시점까지 발생한 동시 발생 사건(구제 약물의 사용, 배경 약물의 변경, 다른 금지약물의 병용,																																																																																																																																															

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	치료약물의 투여 미준수)의 발생 비율은 시험군 81.6%, 위약군 92.8%에서 관찰되었음. 이와 같은 사건 중 모든 원인으로 인한 투여 중단은 시험군에서 6.1%, 위약군에서 8.5%가 포함됨 -강력한 교란 요인이 있는 금지 약물의 복용은 시험군에서 0.3%, 위약군에서 0%로 관찰됨. 민감도 분석으로 이와 같은 사건에 대해 가혹 조건으로 평가한 분석 결과에서도 위약군 대비 시험군에서 통계적으로 유의미한 치료 차이가 관찰되었음. 베이스라인 대비 LSM 평균 변화량은 시험군에서 -20.07, 위약군에서 -13.79점으로, 군 간 차이는 -6.29점(95% CI -8.49, -4.08, 단측 p값 <0.001)로 시험군에 유리한 결과가 확인됨					치료약물의 투여 미준수)의 발생 비율은 시험군 81.1%, 위약군 88.9%에서 관찰되었음. 이와 같은 사건 중 모든 원인으로 인한 투여 중단은 시험군에서 8.4%, 위약군에서 11.1%가 포함됨 -강력한 교란 요인이 있는 금지 약물의 복용은 시험군에서 0.3%, 위약군에서 0.7%로 관찰됨. 민감도 분석으로 이와 같은 사건에 대해 가혹 조건으로 평가한 분석 결과에서도 위약군 대비 시험군에서 통계적으로 유의미한 치료 차이가 관찰되었음. 베이스라인 대비 LSM 평균 변화량은 시험군에서 -19.49, 위약군에서 -11.85점으로, 군 간 차이는 -7.64점(95% CI -9.83, -5.44, 단측 p값 <0.001)로 시험군에 유리한 결과가 확인됨		
	<2차 및 탐색적 유효성 평가 결과>							
	1) 12주 시점에 UAS7 ≤6점을 달성한 시험대상자의 비율, 12주 시점에 UAS7 0점 달성, 2주 시점에 UAS7 ≤6점 달성, 12주 시점에 DLQI 반응에 0 또는 1 달성한 시험대상자의 비율							
	① CLOU064A2301 -12주 시점에 UAS7 ≤6점을 달성한 시험대상자의 비율은 시험군에서 49.8%, 위약군에서 24.8%로 오즈비 3.11, 95% CI 2.00-4.84, 단측 p값 <0.001로 위약군 대비 시험군에서 통계적으로 유의미한 변화가 관찰됨 -총화 요인에 따른 하위군 분석에서도 전반적으로 위약군 대비 시험군에서 유리한 결과가 재현되었음 -아래의 포레스트 플롯에 따르면 그 외 12주 시점에 UAS7 0점 달성, 2주 시점에 UAS7 ≤6점 달성, 12주 시점에 DLQI 반응에 0 또는 1 달성한 시험대상자의 비율에서 오즈비가 각각 3.83, 15.67, 2.44로 시험군에 유리한 경향이 관찰되었음. 특히 투여를 시작한 2주 시점부터 위약군 대비 시험군에서 질병 조절(UAS7 ≤6점) 비율이 매우 높은 것으로 확인됨(모든 p값 <0.001)				② CLOU064A2302 -12주 시점에 UAS7 ≤6점을 달성한 시험대상자의 비율은 시험군에서 46.8%, 위약군에서 19.8%로 오즈비 3.84, 95% CI 2.39-6.18, 단측 p값 <0.001로 위약군 대비 시험군에서 통계적으로 유의미한 변화가 관찰됨 -총화 요인에 따른 하위군 분석에서도 전반적으로 위약군 대비 시험군에서 유리한 결과가 재현되었음 -아래의 포레스트 플롯에 따르면 그 외 12주 시점에 UAS7 0점 달성, 2주 시점에 UAS7 ≤6점 달성, 12주 시점에 DLQI 반응에 0 또는 1 달성한 시험대상자의 비율에서 오즈비가 각각 5.78, 7.92, 2.75로 시험군에 유리한 경향이 관찰되었음. 특히 투여를 시작한 2주 시점부터 위약군 대비 시험군에서 질병 조절(UAS7 ≤6점) 비율이 매우 높은 것으로 확인됨(모든 p값 <0.001)			
2) 베이스라인 대비 12주 시점에 ISS7의 변화량								
① CLOU064A2301 -위약군 대비 시험군에서 통계적으로 유의미한 치료 차이가 관찰되었음. 베이스라인 대비 LSM 평균 변화량은 시험군에서 -9.52, 위약군에서 -6.89점으로,				② CLOU064A2302 -위약군 대비 시험군에서 통계적으로 유의미한 치료 차이가 관찰되었음. 베이스라인 대비 LSM 평균 변화량은 시험군에서 -9.52, 위약군에서 -6.89점으로,				

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	군 간 차이는 -2.63점(95% CI -3.70, -1.56, 단측 p값 <0.001)로 시험군에 유리한 결과가 확인됨					군 간 차이는 -3.23점(95% CI -4.29, -2.16, 단측 p값 <0.001)로 시험군에 유리한 결과가 확인됨		
	3) 베이스라인 대비 12주 시점에 HSS7의 변화량							
	① CLOU064A2301					② CLOU064A2302		
	-위약군 대비 시험군에서 통계적으로 유의미한 치료 차이가 관찰되었음. 베이스라인 대비 LSM 평균 변화량은 시험군에서 -10.47, 위약군에서 -6.86점으로, 군 간 차이는 -3.61점(95% CI -4.85, -2.36, 단측 p값 <0.001)로 시험군에 유리한 결과가 확인됨					-위약군 대비 시험군에서 통계적으로 유의미한 치료 차이가 관찰되었음. 베이스라인 대비 LSM 평균 변화량은 시험군에서 -10.47, 위약군에서 -6.00점으로, 군 간 차이는 -4.47점(95% CI -5.71, -3.23, 단측 p값 <0.001)로 시험군에 유리한 결과가 확인됨		
	4) 12주 동안 UAS7 ≤6점을 보인 누적 주수							
	① CLOU064A2301					② CLOU064A2302		
	-위약군 대비 시험군에서 통계적으로 유의미한 치료 차이가 관찰되었음. 12주 동안 UAS7 ≤6점을 보인 누적 주수 LSM 평균은 시험군에서 5.17주, 위약군에서 1.92주로, 군 간 차이는 약 2.69배(95% CI 2.01, 3.61, 단측 p값 <0.001)로 시험군에 유리한 결과가 확인됨					-위약군 대비 시험군에서 통계적으로 유의미한 치료 차이가 관찰되었음. 12주 동안 UAS7 ≤6점을 보인 누적 주수 LSM 평균은 시험군에서 4.50주, 위약군에서 1.38주로, 군 간 차이는 약 3.26배(95% CI 2.26, 4.71, 단측 p값 <0.001)로 시험군에 유리한 결과가 확인됨		
	5) 12주 동안 AAS7 0점을 보인 누적 주수							
	① CLOU064A2301					② CLOU064A2302		
	-위약군 대비 시험군에서 통계적으로 유의미한 치료 차이가 관찰되었음. 12주 동안 AAS7 0점을 보인 누적 주수 LSM 평균은 시험군에서 8.43주, 위약군에서 6.72주로, 군 간 차이는 약 1.25배(95% CI 1.12, 1.41, 단측 p값 <0.001)로 시험군에 유리한 결과가 확인됨					-위약군 대비 시험군에서 통계적으로 유의미한 치료 차이가 관찰되었음. 12주 동안 AAS7 0점을 보인 누적 주수 LSM 평균은 시험군에서 8.81주, 위약군에서 6.68주로, 군 간 차이는 약 1.32배(95% CI 1.17, 1.49, 단측 p값 <0.001)로 시험군에 유리한 결과가 확인됨		
6) 52주 시점까지 UAS7 평균의 변화 경향을 관찰하면 아래와 같음. 투여 초기부터 위약군과의 차이가 관찰되며 12주 시점의 군 간 차이가 24주 시점까지 유지되는 경향으로 관찰됨(ISS7과 HSS7에 대한 그래프도 유사한 경향)								
7) UCT7(주간 두드러기 조절 검사)								
① CLOU064A2301					② CLOU064A2302			
-베이스라인 시점에는 시험군과 위약군이 4.72점 및 5.21점으로 유사한 수준이었으나, 시험약의 투여 시작 이후 2주 시점부터 빠르게 개선되어 베이스라인 대비 시험군은					-베이스라인 시점에는 시험군과 위약군이 5.14점 및 5.23점으로 유사한 수준이었으나, 시험약의 투여 시작 이후 2주 시점부터 빠르게 개선되어 베이스라인 대비 시험군은			

단 계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
				5.74점, 위약군은 1.95점 개선되었음. 시험군의 이와 같은 치료 반응은 52주 시점까지 유지되었음(위약군의 경우 24주 시점은 시험약으로 전환됨에 따라 UCT7 평균이 시험군과 유사한 수준으로 변화)				5.57점, 위약군은 2.27점 개선되었음. 시험군의 이와 같은 치료 반응은 52주 시점까지 유지되었음(위약군의 경우 24주 시점은 시험약으로 전환됨에 따라 UCT7 평균이 시험군과 유사한 수준으로 변화)
				8) EG-5D-5L(건강 결과 척도)				
				① CLOU064A2301				② CLOU064A2302
				-위약군 대비 시험군에서 환자의 삶의 질 개선이 전반적으로 관찰됨(위약군의 경우 24주 시점은 시험약으로 전환됨에 따라 시험군과 유사한 수준)				-위약군 대비 시험군에서 환자의 삶의 질 개선이 전반적으로 관찰됨(위약군의 경우 24주 시점은 시험약으로 전환됨에 따라 시험군과 유사한 수준)
				9) PGIS(중증도에 대한 환자의 전반적 인상, 0-4점 척도, 0: no symptoms, 4: very severe symptoms)				
				① CLOU064A2301				② CLOU064A2302
				-위약군 대비 시험군에서 개선된 경향이 관찰되었음(위약군의 경우 24주 시점은 시험약으로 전환됨에 따라 시험군과 유사한 수준으로 변화)				-위약군 대비 시험군에서 개선된 경향이 관찰되었음(위약군의 경우 24주 시점은 시험약으로 전환됨에 따라 시험군과 유사한 수준으로 변화)
				10) PGIC(변화에 대한 환자의 전반적 인상, 0-6점 척도, 0: very much better, 6: very much worse)				
				① CLOU064A2301				② CLOU064A2302
				-위약군 대비 시험군에서 개선된 경향이 관찰되었음(위약군의 경우 24주 시점은 시험약으로 전환됨에 따라 시험군과 유사한 수준으로 변화)				-위약군 대비 시험군에서 개선된 경향이 관찰되었음(위약군의 경우 24주 시점은 시험약으로 전환됨에 따라 시험군과 유사한 수준으로 변화)
				11) 주간 H1 항히스타민제(구제 약물) 사용 총 량				
				① CLOU064A2301				② CLOU064A2302
				-전반적으로 두 군에서 감소하는 경향이 관찰되었으나, 시험군에서의 감소 폭이 더욱 크게 관찰됨. 베이스라인 시점의 사용량은 시험군에서 532.21mg, 위약군에서 520.37mg이었으나, 12주차 시점의 베이스라인 대비 평균 변화량은 시험군에서 -34.65%, 위약군에서 -16.86%로 관찰됨. 24주차 시점에 위약에서 시험약으로 전환한 환자에서도 H1 항히스타민제 사용의 감소 경향이 관찰되었음				-전반적으로 두 군에서 감소하는 경향이 관찰되었으나, 시험군에서의 감소 폭이 더욱 크게 관찰됨. 베이스라인 시점의 사용량은 시험군에서 585.38mg, 위약군에서 324.69mg이었으나, 12주차 시점의 베이스라인 대비 평균 변화량은 시험군에서 -37.84%, 위약군에서 -7.14%로 관찰됨. 24주차 시점에 위약에서 시험약으로 전환한 환자에서도 H1 항히스타민제 사용의 감소 경향이 관찰되었음
				12) 바이오마커에 대한 변화로서 52주 까지 시간 경과에 따른 T세포, NK세포, 단핵구, B세포 및 B세포 하위 집단의 평균 수치를 관찰한 결과, 베이스라인 대비 유의적인 변화는 관찰되지 않았음				

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
<약동학 평가 결과> -경구 투여 후 45분 및 90분 시점의 혈중 농도를 52주 시점까지 관찰한 결과, 축적의 경향은 확인되지 않았음. 높은 변동성(CV)이 관찰되었음 <안전성 평가 결과> 1) 눈가림 기간(~24주)								
① CLOU064A2301					② CLOU064A2302			
-AEs는 시험군 60.8%, 위약군 56.2%에서 보고되었으며, SAEs는 시험군 3.2%, 위약군 0.7%에서 보고됨. AEs 또는 SAEs로 인한 연구 중단은 시험군 3.6%, 위약군 2.0%으로, 모두 각 한명의 시험대상자에서 하나의 PT term으로 보고됨 -시험군과 위약군에서 SOC에 따른 AEs 중 가장 흔하게($\geq 10\%$) 보고된 SOC로는 감염 및 기생충 감염(27.2% 및 26.8%), 피부 및 피하 조직 장애(15.2% 및 11.8%), 위장 장애(12.3% 및 13.7%)였음. 시험군과 위약군의 군 간 절대 차이가 가장 크게 관찰된 SOC는 피부 및 피하 조직 장애(3.4% 차이)로서 주로 점상출혈 및 반상출혈 AEs에 의해 발생하였음. 시험군과 위약군의 군 간 절대 차이($\geq 5\%$)가 관찰된 SOC는 관찰되지 않았음 -PT term으로 시험군과 위약군에서 가장 흔하게($\geq 5\%$) 보고된 이상반응은 COVID-19(7.1% 및 9.2%), 두통(6.8% 및 7.2%), 두드러기(2.6% 및 5.2%)였음. 시험군과 위약군의 군 간 절대 차이($\geq 3\%$)가 관찰된 PT term은 관찰되지 않았음 -AEs의 대부분(>94%)은 두 군 모두에서 경증 또는 중등증이었으며, 중증 AEs는 시험군에서 10명(3.2%), 위약군에서 2명(1.3%) 보고됨. 모든 중증 AEs는 해소되었음 -임상시험용의약품과의 연관성이 있다고 의심되는 AEs는 시험군에서 15.5%, 위약군에서 5.9%로 관찰되었음. 가장 큰 빈도의 차이가 발생한 항목은 점상출혈 AEs로 시험군이 2.9%(9명), 위약군이 0.7%(1명)으로 보고됨. 시험군에서 관찰된 점상출혈은 모두 약물과의 연관성이 의심되었음 -SAEs는 시험군(3.2%)과 위약군(0.7%)에서					-AEs는 시험군 69.0%, 위약군 73.2%에서 보고되었으며, SAEs는 시험군 3.4%, 위약군 3.9%에서 보고됨. AEs 또는 SAEs로 인한 연구 중단은 시험군 2.0%, 위약군 3.9%으로, 모두 각 한명의 시험대상자에서 하나의 PT term으로 보고됨 -시험군과 위약군에서 SOC에 따른 AEs 중 가장 흔하게($\geq 10\%$) 보고된 SOC로는 감염 및 기생충 감염(39.7% 및 41.2%), 피부 및 피하 조직 장애(17.8% 및 17.0%), 조사(15.5% 및 16.3%), 신경계 장애(11.1% 및 8.5%), 위장 장애(10.4% 및 7.2%)였음. 시험군과 위약군의 군 간 절대 차이($\geq 5\%$)가 관찰된 SOC는 근골격계 및 결합조직 질환(9.8% 및 3.9%), 손상, 중독 및 시술 합병증(7.1% 및 2.0%)이었음. 이와 같은 차이는 주로 관절통(2.0% 및 1.3%)과 타박상(2.7% 및 0.7%)에 의해 발생했으며, 임상적으로 유의미한 변화가 아닌 차이로 판단되었음 -PT term으로 시험군과 위약군에서 가장 흔하게($\geq 5\%$) 보고된 이상반응은 COVID-19(14.5% 및 13.7%), 비인두염(8.8% 및 5.9%), 두통(5.7% 및 5.2%)였음. 시험군과 위약군의 군 간 절대 차이($\geq 3\%$)가 관찰된 PT term은 점상 출혈(4.0% 및 0%) 및 여드름(0.3% 및 3.3%)이었음 -AEs의 대부분(>95%)은 두 군 모두에서 경증 또는 중등증이었으며, 중증 AEs는 시험군에서 7명(2.4%), 위약군에서 5명(3.3%) 보고됨. 모든 중증 AEs는 해소되었음 -임상시험용의약품과의 연관성이 있다고 의심되는 AEs는 시험군에서 22.6%, 위약군에서 19.6%로 관찰되었음. 가장 큰 빈도의 차이가 발생한 항목은 점상출혈 AEs로 시험군이 3.7%(11명), 위약군이 0%(0명)으로 보고됨. 시험군에서 관찰된 전체 점상출혈 AEs 12명 중 11명이 약물과의 연관성이 의심되었음 -SAEs는 시험군(3.4%)과 위약군(3.9%)에서			

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								관찰되었으며, 모두 각 한명의 시험대상자에서 하나의 PT term으로 보고됨 -치료 중단의 원인이 된 AEs는 시험군에서 3.6%, 위약군에서 2.0%로, 모두 각 한명의 시험대상자에서 하나의 PT term으로 보고됨. 시험군에서 혈소판 감소증, 혈압 상승, 간수치 증가, 알레르기성 피부염, 이상 피부 냄새, 점상 출혈, 두드러기는 시험약과의 연관성이 의심되었음 -일시 중단의 원인이 된 AEs는 시험군에서 5.5%, 위약군에서 5.9%로 관찰됨 -AEs를 MedDRA(v26.1)에 따라 SMQ를 통해 평가한 결과, 시험군과 위약군은 전반적으로 유사하였으나 출혈 SMQ만 예외였음(시험군 7.1%, 위약군 2.0%) -AESI로서 감염(시험군 27.2% vs 위약군 27.5%), 출혈(시험군 8.4% vs 위약군 2.6%), 혈구 감소증(시험군 3.9% vs 위약군 2.0%)이었음. 특히 시험군에서 출혈성 AESI는 모두 경증 또는 중등증으로 중증은 없었으며, 치료 첫 12주 동안 발생하는 경향이 있었고, 첫 발생까지의 중앙값은 44일(범위 5-166일), 지속 기간 중앙값은 24일(범위 1-164일)이었음. 연구 중단의 원인이 된 출혈성 AESI는 1건(점상출혈)이었음 -간 효소 관련 모니터링 결과, 시험군과 위약군에서 전반적으로 유사한 수준이 관찰되었으며, Hy's law에 충족하는 환자 또는 4등급 간 효소 증가는 관찰되지 않았음. 대부분 무증상이고 일시적이거나 가역적 사례였으며, 새롭게 발생한 1등급 및 2등급의 상승이 시험군과 위약군에서 각각 11.8% vs 17.7%, 0% vs 2.7%로 관찰됨 -신장 관련 사건으로서 혈청 크레아티닌의 증가, 덱스틱 적혈구 및 단백질을 관찰함. 대부분의 신장 검사 이상 소견은 시험군과 위약군이 유사한 경향이 관찰되었으나, 위약군 대비 시험군에서 새롭게 발생한 덱스틱 혈뇨 양성 환자의 비율이 높게 관찰됨(시험군 38명(21.2%) vs 위약군 8명(8.9%)). 새롭게 발생한 덱스틱 혈뇨 양성 환자 중 7명에서 혈뇨 또는 UTI가 동시에 보고되었으며, 이 중 시험군은 5명, 위약군 2명이 포함되었음. 시험군의 5명 환자 중 시험약과의
								관찰되었으며, 모두 각 한명의 시험대상자에서 하나의 PT term으로 보고됨 -치료 중단의 원인이 된 AEs는 시험군에서 2.0%, 위약군에서 3.9%로, 모두 각 한명의 시험대상자에서 하나의 PT term으로 보고됨. 시험군에서 빈맥, 고혈압, 갑상선 기능 항진증은 시험약과의 연관성이 의심되었음 -일시 중단의 원인이 된 AEs는 시험군에서 10.1%, 위약군에서 11.8%로 관찰됨 -AEs를 MedDRA(v26.1)에 따라 SMQ를 통해 평가한 결과, 시험군과 위약군은 전반적으로 유사하였으나 출혈(시험군 11.4%, 위약군 4.6%), 과민증(시험군 7.1%, 위약군 12.4%), 사고 및 부상(시험군 6.4%, 위약군 1.3%) SMQ만 예외였음. 과민증의 경우 대부분 두드러기에 의해 발생했으며, 사고 및 부상은 시험군에서 높게 발생한 타박상(2.7% vs 0.7%)에 의한 -AESI로서 감염(시험군 40.1% vs 위약군 41.2%), 출혈(시험군 12.8% vs 위약군 7.8%), 혈구 감소증(시험군 3.4% vs 위약군 2.0%)이었음. 특히 시험군에서 출혈성 AESI는 모두 경증 또는 중등증으로 중증은 없었으며, 치료 첫 12주 동안 발생하는 경향이 있었고, 첫 발생까지의 중앙값은 29일(범위 1-147일), 지속 기간 중앙값은 27일(범위 1-168일)이었음. 연구 중단의 원인이 된 출혈성 AESI는 2건(점상출혈, 타박상)이었음 -간 효소 관련 모니터링 결과, 시험군과 위약군에서 높은 비율의 간 효소 상승이 관찰되었으나, Hy's law에 충족하는 환자 또는 4등급 간 효소 증가는 관찰되지 않았음. 대부분은 2등급의 사례로 무증상이고 일시적이거나 가역적 사례였음. 시험군의 1명(0.3%) 환자에서 ALT의 >10×ULN(및 <20×ULN)이 보고되었으나, 시험약과의 연관성은 의심되지 않았음 -신장 관련 사건으로서 혈청 크레아티닌의 증가, 덱스틱 적혈구 및 단백질을 관찰함. 대부분의 신장 검사 이상 소견은 시험군과 위약군이 유사한 경향이 관찰되었으나, 시험군 대비 위약군에서 새롭게 발생한 덱스틱 혈뇨 양성 환자의 비율이 높게 관찰됨(시험군 33명(18.2%) vs 위약군 26명(27.4%)). 새롭게 발생한 덱스틱 혈뇨 양성 환자 중 혈뇨 관련 AEs를 보고한 환자는 시험군에서 4명이었으나, 이 중 시험약과의 연관성이 의심되는 경우는 없었음

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	연관성이 의심되는 경우는 없었음 -활력 징후, 신체 검사, 임상 실험실적 검사, ECG에서 새로운 안전성 문제는 관찰되지 않았음					-활력 징후, 신체 검사, 임상 실험실적 검사, ECG에서 새로운 안전성 문제는 관찰되지 않았음		
	2) 전체 기간(~52주)							
	① CLOU064A2301					② CLOU064A2302		
	-시험군의 70.6%에서 AEs가 보고되었으며, SAEs는 4.2%로 보고됨. 위약에서 시험약으로 전환한 환자에서는 46.6%의 AEs가 보고되었으며, SAEs는 0.8%로 보고됨					-시험군의 76.8%에서 AEs가 보고되었으며, SAEs는 4.0%로 보고됨. 위약에서 시험약으로 전환한 환자에서는 55.0%의 AEs가 보고되었으며, SAEs는 1.6%로 보고됨		
	-시험군에서 SOC에 따른 AEs 중 가장 흔하게(≥10%) 보고된 SOC로는 감염 및 기생충 감염(37.5%, 가장 흔한 PT는 COVID-19 10.4% 및 비인두염 7.1%, UTI 5.5%, 상기도 감염 3.9%, 인플루엔자 3.2%), 피부 및 피하 조직 장애(18.1%, 가장 흔한 PT는 점상출혈과 두드러기가 각각 3.6%), 위장 장애(14.9%, 가장 흔한 PT는 메스꺼움과 설사가 각각 3.6%), 신경계(12.3%, 가장 흔한 PT는 두통 8.1%)였음. 눈가림 기간에 비해 전체 연구 기간 동안의 SOC 및 PT의 EAIR은 증가하지 않았음					-시험군에서 SOC에 따른 AEs 중 가장 흔하게(≥10%) 보고된 SOC로는 감염 및 기생충 감염(53.5%, 가장 흔한 PT는 COVID-19 20.9%, 비인두염 11.1%, 상부 RTI 7.4%, COVID-19 의심 5.4%, UTI 3.7%), 피부 및 피하 조직 장애(21.2%, 가장 흔한 PT는 점상출혈 4.4% 및 두드러기 3.0%), 조사(19.9%, 가장 흔한 PT는 리파아제 증가 3.0%), 신경계 질환(14.1%, 가장 흔한 PT는 두통 7.4%), 위장 장애(13.8%, 모든 PT는 3% 미만), 근골격계 및 결합조직 장애(13.5%, 가장 흔한 PT는 관절통 3.0%), 대사 및 영양 장애(10.4%, 가장 흔한 PT는 고요산혈증 3.4%), 부상, 중독 및 시술 합병증(10.1%, 모든 PT는 3% 미만). 눈가림 기간에 비해 전체 연구 기간 동안의 SOC 및 PT의 EAIR은 증가하지 않았음		
	-위약-시험약 전환군에서 SOC에 따른 AEs 중 가장 흔하게(≥10%) 보고된 SOC로는 감염 및 기생충 감염(21.8%, 가장 흔한 PT는 COVID-19 4.5%, 비인두염 4.5%, 독감 3.0%), 피부 및 피하 조직 장애(10.5%, 모든 PT는 3% 미만)였음					-위약-시험약 전환군에서 SOC에 따른 AEs 중 가장 흔하게(≥10%) 보고된 SOC로는 감염 및 기생충 감염(31.0%, 가장 흔한 PT는 COVID-19 10.1%, 상부 RTI 6.2%, 독감 3.1%, COVID-19 의심 3.1%), 피부 및 피하 조직 장애(14.7%, 점상출혈과 두드러기가 각각 3.9%)였음		
	-PT term으로 시험군과 위약-시험약 전환군에서 가장 흔하게(≥5%) 보고된 이상반응은 COVID-19(10.4% 및 4.5%), 두통(8.1% 및 2.3%), 비인두염(7.1% 및 4.5%), 요로감염(5.5% 및 0.8%)였음					-PT term으로 시험군과 위약-시험약 전환군에서 가장 흔하게(≥5%) 보고된 이상반응은 COVID-19(20.9% 및 10.1%), 비인두염(11.1% 및 2.3%), 두통(7.4% 및 0.8%), 상부 RTI(7.4% 및 6.2%), COVID-19 의심(5.4% 및 3.1%)였음		
	-AEs의 대부분(>93%)은 눈가림 기간과 동일하게 경증 또는 중등증이었으며, 중증 AEs는 시험군에서 13명(4.2%), 위약-시험약 전환군에서 4명(3.0%)					-AEs의 대부분(>96%)은 눈가림 기간과 동일하게 경증 또는 중등증이었으며, 중증 AEs는 시험군에서 8명(2.7%), 위약-시험약 전환군에서 4명(3.1%) 보고됨.		

단 계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								보고됨. 모든 중증 AEs는 해소되었음. 시험군에서 눈가림 기간 대비 전체 기간에서 추가로 발생한 중증 AEs는 3건으로 각각 울혈성 심부전, 협심증, 상복부 통증으로 시험약과의 연관성은 없었음 -임상시험용의약품과의 연관성이 있다고 의심되는 AEs는 시험군에서 17.5%, 위약-시험약 전환군에서 3.0%로 관찰되었음. 위약-시험약 전환군에서 보고된 AEs 중 점상출혈은 1건(0.8%)이었음 -SAEs는 시험군에서 4.2%, 위약-시험약 전환군에서 0.8%로 관찰되었으며, 모두 각 한명의 시험대상자에서 하나의 PT term으로 보고됨. 눈가림 기간 대비 3명이 SAEs로 추가 보고되었으나 약물과의 연관성이 있는 SAEs는 없었음 -치료 중단된 원인이 된 AEs는 시험군에서 4.9%, 위약-시험약 전환군에서 1.5%로, 모두 각 한명의 시험대상자에서 하나의 PT term으로 보고됨. 시험군에서 눈가림 기간 이후 추가로 관찰된 AEs 중 벨라마비(안면마비)는 시험약과의 연관성이 의심되었음. 위약-시험약 전환군에서 관찰된 AEs 중 무력증은 시험약과의 연관성이 의심되었음 -일시 중단된 원인이 된 AEs는 시험군에서 5.8%, 위약-시험약 전환군에서 2.3%로 관찰됨 -간 효소 관련 모니터링 결과, 시험군에서 눈가림 기간 대비 전체 기간에서 유의적으로 증가한 수치 변화는 없었으며, Hy's law에 충족하는 환자는 관찰되지 않았음 -신장 관련 사건으로서 시험군 및 위약-시험약 전환군에서 새롭게 발생한 덱스틱 혈뇨 양성 환자의 비율은 각각 44명(23.0%) 및 8명(13.8%)로 관찰됨 -활력 징후, 신체 검사, 임상 실험실적 검사, ECG에서 새로운 안전성 문제는 관찰되지 않았음 시험군에서 눈가림 기간 대비 전체 기간에서 추가로 발생한 중증 AEs는 췌장암 1건으로 시험약과의 연관성은 없었음. 위약-시험약 전환군에서 1명의 환자가 중증 AEs로 혈관부종과 만성 두드러기를 보고하였으며, 해당 사건을 제외한 모든 중증 AEs는 해소되었음 -임상시험용의약품과의 연관성이 있다고 의심되는 AEs는 시험군에서 25.3%, 위약-시험약 전환군에서 10.1%로 관찰되었음. 위약-시험약 전환군에서 보고된 AEs 중 점상출혈은 3건(2.3%)이었음 -SAEs는 시험군에서 3.4%, 위약-시험약 전환군에서 0.8%로 관찰되었으며, 모두 각 한명의 시험대상자에서 하나의 PT term으로 보고됨. 눈가림 기간 대비 2명이 SAEs로 추가 보고되었으나 약물과의 연관성이 있는 SAEs는 없었음 -치료 중단된 원인이 된 AEs는 시험군에서 4.4%, 위약-시험약 전환군에서 1.6%로, 모두 각 한명의 시험대상자에서 하나의 PT term으로 보고됨. 시험군에서 눈가림 기간 이후 추가로 관찰된 AEs 중 멍 드는 경향 증가, 호중구 수 감소, 췌장암, 월경장애는 시험약과의 연관성이 의심되었음. 위약-시험약 전환군에서 관찰된 AEs 중 헤노흐-췌라인 자반증(전신성 혈관염의 일종) 및 두드러기는 시험약과의 연관성이 의심되었음 -일시 중단된 원인이 된 AEs는 시험군에서 12.1%, 위약-시험약 전환군에서 4.7%로 관찰됨 -간 효소 관련 모니터링 결과, 시험군에서 눈가림 기간 대비 전체 기간에서 유의적으로 증가한 수치 변화는 없었으며, Hy's law에 충족하는 환자는 관찰되지 않았음 -신장 관련 사건으로서 시험군 및 위약-시험약 전환군에서 새롭게 발생한 덱스틱 혈뇨 양성 환자의 비율은 각각 42명(21.6%) 및 7명(11.5%)로 관찰됨 -활력 징후, 신체 검사, 임상 실험실적 검사, ECG에서 새로운 안전성 문제는 관찰되지 않았음

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

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
안전성·유효성 시험								
3상	CLOU064 A1301 *FPFV 22.01.15. *LPLV 23.12.09. *DCO 23.12.09.	일본인 CSU 환자에서 시험약의 안전성 및 유효성 확인	다기관, 단일군, 라벨 공개 임상	2세대 H1-AH에 의해 충분히 조절되지 않는 18세 이상의 성인 CSU 환자	· 25mg BID(n=71) (단일군)	52주	<1차> · 안전성 <2차> · 12주 시점의 유효성	<유효성> · 베이스라인 대비 12주 시점의 UAS7, ISS7, HSS7 점수 변화량을 관찰한 결과, 각각 -18.14, -8.01, -10.12로 시험약 투여 전 대비 두드러기 및 팽진 감소가 관찰됨 · 0주, 2주, 12주 시점에 UAS7 ≤6점 환자의 비율은 0%, 40.8%, 42.3%임 · 0주 시점과 12주 시점에 UAS7 0점 환자의 비율은 0% → 21.1%임 · 0주 시점과 12주 시점에 DLQI 0 또는 1점 환자의 비율은 0% → 54.9%임 · 12주 시점까지 UAS7 ≤6점의 누적 기간 4.6주 · 12주 시점까지 AAS7 0점의 누적 기간 10주 <안전성> · 모든 AEs는 경증 또는 중등증이었음
2상	CLOU064 A2201E1 *FPFV 19.10.24. *LPLV 22.09.09.	A2201 시험에 참여한 환자의 장기 안전성 및 유효성 확인	다기관, 단일군, 라벨 공개 임상	A2201 시험에 참여한 성인 CSU 환자	· 100mg BID(n=230) -관찰 대상으로 68명, 시험약 투여 대상으로 194명이 등록(관찰 중 시험약 투여로 전환은 34명 발생) -A2201 연구 결과 UAS7 <16으로 동 시험에 전환된 환자는 ~12주 관찰, UAS7 ≥16이	52주	<1차> · 장기 안전성 <2차> · 4주 시점의 유효성	<유효성> · 0주 대비 4주, 12주, 28주, 52주 시점의 UAS7 점수 변화량은 -17.58, -19.37, -21.54, -21.82점 · 4주, 12주, 28주, 52주 시점에 UAS7 ≤6점 환자의 비율은 51.0%, 56.6%, 68.5%, 68.0% · 4주, 12주, 28주, 52주 시점에 UAS 0점 환자의 비율은 27.3%, 43.4%, 50.6%, 55.8% · 12주, 28주, 52주 시점에 DLQI 0 또는 1점 환자의 비율은 50.3%, 62.6%, 55.8%임 <안전성> · 시험약을 투여 받은 환자의

단 계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
					발생한 경우 시험약 투여를 시작하며, 12주 이내에 재발을 경험하지 않은 환자는 12주 관찰 후 시험 종료됨. -A2201 연구 결과 UAS7 ≥ 16 으로 동 시험에 전환된 환자는 바로 시험약 투여를 시작함			대부분은 52주 치료를 완료함 · 대부분 AEs는 경증(35.1%) 또는 중등증(32.5%)이었으며, 이전 임상시험에서의 관찰 결과와 일치하고 장기 투여로 인해 새롭게 관찰된 안전성 이슈는 확인되지 않았음 · 연구 기간 중 임신 및 분만이 1건 있었으나 12개월 추적 관찰 결과 발달 지연 없이 정상 소견이었음
3상	CLOU064 A2305 *FPFV 23.04.05. *LPLV 24.04.25.	4주차에 ABPM 평가 결과 24시간 가중 평균 SBP의 변화로 측정한 시험약의 영향 평가	다기관, 라벨 공개	2세대 H1-AH에 의해 충분히 조절되지 않는 18세 이상의 성인 CSU 환자	· 25mg BID(n=144)	12주	<유효성> · 4주 시점에 24h 가중 평균 SBP의 3mmHg 이상 변화 여부	· 4주 시점에 24h 가중 평균 SBP의 변화량 평균(95% CI)은 -1.3 mmHg(-2.3, -0.3) · 12주 시점에 UAS7, ISS7, HSS7 점수는 임상적으로 유의있게 개선되었음 · 12주 시점에 UAS7 ≤ 6 점 환자의 비율은 58.3% · 12주 시점에 UAS7 0점 환자의 비율은 39.6% · 12주 시점에 DLQI 0 또는 1점 환자의 비율은 50.7%

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

단 계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기 간	평가항목	결과
안전성·유효성 시험								
2상	CCFZ533H 12201BC *FPFV 22.05.05. *LPLV 23.05.23. *코호트 D DCO 23.05.23.	중등증 또는 중증의 화농성 한선염 환자에서 위약 대비 시험약의 안전성 및 유효성 탐색	다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다중 플랫폼 연구	중등증 또는 중증의 화농성 한선염 성인 환자	· 25mg BID(n=33) · 100mg BID(n=33) · 위약(n=11) -전체 임상은 다중 플랫폼 디자인으로 코호트 별 서로 다른 임상시험용 의약품 투여받음. 동 시험약의 투여는 코호트 D에 해당함	16주	<1차> · 16주 시점의 HiSCR (염증성 병변 평가) 반응률	· 위약 대비 시험약은 HiSCR의 평가 결과 개선이 관찰되었음. 각 군별 반응률은 시험약 25mg 군 72.7%, 100mg 군 48.5%이며, 위약군의 경우 34.7%로 관찰됨

단 계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기 간	평가항목	결과
2상	CLOU064D 12201 *FPFV 19.07.18. *LPLV 20.04.27.	적절히 조절되지 않는 천식 환자에서 시험약의 안전성 및 유효성 탐색	다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군 임상	적절히 조절되지 않는 성인 천식 환자	• 100mg QD(n=47) • 위약 QD(n=29) -기본 요법으로 부데소니드 80 μ g와 포르모테롤 4.5 μ g을 BID 흡입	12주	<1차> • 12주 시점에 시험약 투여 직전 FEV1의 변화량	<유효성> • 위약군 대비 시험군에서 수치적 개선 경향은 관찰되었으나, 사전에 계획된 군 간 차이는 관찰되지 않음 <안전성> • 시험군과 위약군에서 발생한 AEs는 군 간 유사한 경향임 • 모든 AEs는 경증 또는 중등증이었음 • 감염 및 기생충 감염 SOC는 위약에서 높게 관찰되었으며, 두 군 모두 출혈 관련 AEs는 관찰되지 않았음
2상	CLOU064E 12201 *FPFV 19.07.12. *LPLV 21.11.23.	4주차에 ABPM 평가 결과 24시간 가중 평균 SBP의 변화로 측정한 시험약의 영향 평가	다기관, 라벨 공개 공개	중등증 또는 중증의 성인 쇼그렌 증후군 (LOUISse) 환자	<part 1> • 100mg QD(n=25) • 100mg BID(n=24) • 위약(n=24) -이후 part 2에서 용법을 결정하는 계획이었으나, part 1에서 용량-반응이 관찰되지 않음에 따라 part 2 미수행	24주	<유효성> • 24주 시점에 쇼그렌 증후군 질병 활동도 점수 (ESSDAI) 변화량	• 군 간 용량-반응은 관찰되지 않았음 • 위약 대비 시험약은 ESSDAI의 평가 결과 개선이 관찰되었음. 100mg QD 군의 경우 -4.20, 100mg BID 군의 경우 -1.34

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

- 만성 자발성 두드러기 성인 환자에서 레미브루티닙의 유효성 및 안전성에 대한 노출-반응 평가 보고서

단계	시험 번호	시험목적	데이터	결과 요약
-	Pooled Studies CLOU06 4A	• CSU 성인 환자에서 특정 시점의 시험약 농도와 UAS7, ISS7 및 HSS7 간의 노출-반응 관계를 탐색 • CSU 성인 환자에서 특정 내인성 및 외인성 요인이 임상 결과(UAS7, ISS7 및 HSS7)에 미치는 영향 탐색 • CSU 성인 환자에서 시험약의 효능에 대한 노출-반응 관계를 평가하고, UAS7(및 ISS7/HSS7)의 종단적 변화를 설명하는 비선형 혼합 효과 모델을 개발	<노출-반응 평가> • A2201(n=309) • A2301(n=462) • A2302(n=450) <노출-QTcF 효과> • X1101(n=48) • X2101(n=183) • A2201(n=263) -베이스라인 시점에 QTcF 측정을 받았고	• 총 1221명의 CSU 환자가 노출-반응 평가에 포함됨. 연령 중앙값은 44세, 대부분(68%)이 여성이었음. 베이스라인 시점의 UAS7 중앙값은 30.1으로 51%가 혈관 부종의 병력이 있었으며, 30%가 이전에 항-IgE 치료를 받은 경험이 있었음. 유병 기간 중앙값은 5.7년이었음 <유효성> • 시험약 25mg BID 투여는 모든 평가변수에서 베이스라인의 인구통계학적 및 질병 분포 특성의 여부와 무관하게

단계	시험 번호	시험목적	데이터	결과 요약
		· CSU 환자와 건강한 시험대상자의 시험약 농도와 QTcF 간격 변화 간의 관계를 평가	후속 방문 시 PK 및 QTcF 측정이 일치하는 환자	유리한 치료 효과가 관찰되었음(연령, 체중, BMI, 질병 기간, 성별, 이전 항-IgE 치료 여부, H1-AH의 증량 병력 등 포함) <안전성> · 모든 데이터 풀에서 AE, SAE, 혈구감소증 AESI 및 감염 AESI의 발생 비율은 시험군과 위약군 노출 하위군 간 유사하게 관찰되었으며, 출혈 AESI의 발생 비율에는 수치적 불균형이 있었음 · AEs의 발생에서 통계적으로 유의미한 노출-반응 관계는 관찰되지 않았음 · 시험약의 노출과 혈액 화학 검사(ALT, ALP, AST, 빌리루빈, 크레아틴, 크레아티닌, GGT 등), 특정 혈구 수(적혈구, 백혈구, 림프구, 호중구, 혈소판), IgE 농도, 응고 패넬의 특정 검사 항목(APTT, INR, 프로트롬빈 시간), 이완기 및 수축기 혈압의 변화 사이에 연관성은 확인되지 않았음. A2301 및 A2302 연구에서 치료 중 림프구 수 중앙값의 증가와 및 혈소판 수 중앙값이 감소한 경향은 있었으나 정상 범위 내였으며 일시적이고 완전히 기준치로 회복되어 임상적 의미는 없었음 <QTcF> · 25mg의 BID 투여 시 기하 평균 C_{max}는 평균 ΔQTcF 0.67ms(양측 90% CI 상한이 0.89ms)로 예측되었음 · 최악의 시나리오로 강력한 CYP3A4 억제제 병용 시 및 임상 노출의 2배에 해당하는 노출을 기준으로 예측한 경우에도 평균 ΔQTcF는 각각 3.18ms 및 6.35ms로 예측됨

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

- 해당 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 2건의 핵심 임상시험(A2301 및 A2302)에서 모두 1차 유효성 평가변수인 베이스라인 대비 UAS7 점수의 변화량에서 위약군 대비 우월한 결과가 관찰되었으며, 통계적으로 의미있는 차이가 관찰됨. A2301 시험에서의 군 간 차이는 -6.22점(95% CI -8.45, -4.00, 단측 p값 <0.001)으로, A2302 시험에서의 군 간 차이는 -7.68점(95% CI -9.91, -5.46, 단측

p값 <0.001)으로 통계적으로 유의적인 차이가 관찰됨

- 12주 시점에 질병이 조절되는 환자(UAS7 ≤ 6)의 비율에서도 위약 대비 시험군이 더 높게 관찰되었으며(A2301: 49.8% vs 24.8%, A2302: 46.8% vs 19.6%), 군 간 차이는 A2301에서 25.44%(95% CI: 16.48, 34.39; 단측 p값 <0.001), A2302에서 27.61%(95% CI: 19.14, 36.08; 단측 p값 <0.001)으로 관찰됨
- 12주 시점에 가려움 및 두드러기가 완전히 소실된(UAS7=0) 환자의 비율에서도 위약군 대비 시험군에서 유리한 결과가 재현되었음
- 12주 시점에 피부 관련 삶의 질(DLQI = 0 또는 1점)에 영향을 미치지 않은 환자 비율은 위약 대비 레미브루티닙 치료군이 더 높게 관찰되었으며, 통계적으로도 유리하였음
- 2건의 핵심 임상시험을 통합하여 분석한 결과에서도 각각의 임상시험에서 관찰된 유효성 결과가 재현되었으며, 해당 분석을 통해 시험군에서 위약군 대비 가려움증 및 두드러기의 증상이 유의하게 개선되었음을 확인함
- 베이스라인 시점의 인구통계학적 및 질환 특성 등을 포함한 하위군 분석에서 위약 대비 시험군의 치료 효과는 일관된 경향으로 관찰되었으며, 12주차에 UAS7, ISS7, HSS7 점수, 12주차에 가려움과 두드러기가 완전히 없어진 환자 비율(UAS7=0), 질병 활성도 조절(UAS7 ≤ 6)(주요 2차 평가변수) 모두 군 간 차이가 관찰됨

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 2건의 핵심 임상시험에서 모두 52주까지 치료를 완료한 시험대상자에서 장기 안전성을 평가한 결과, AEs가 관찰된 시험대상자의 비율은 시험군과 위약군에서 유사한 수준으로 대부분은 경증 또는 중등증이었으며 시험약의 치료 중단 원인이 되지 않았음. 중증 AEs 빈도는 군 간 유사한 수준이었음
- 가장 빈번하게 관찰된 PT 중 비인두염(6.6% vs 4.6%)과 점상 출혈(3.8% vs 0.3%)은 위약 대비 시험군에서 더 높게 관찰되었음
- 사망 사례는 관찰되지 않았으며, SAEs에서도 특별한 발생 경향은 관찰되지 않았음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 유익성
 - CSU 증상의 현저한 감소(12주차에 UAS7, ISS7 및 HSS7 점수의 베이스라인 대비 변화의 큰 개선에 근거),
 - 2주차부터 빠른 질병 활성도 조절(UAS7 ≤ 6)을 달성(2주차에 UAS7 ≤ 6에 도달한 환자 비율이 더 높았음에 근거),
 - 12주차에 가려움증과 두드러기가 완전히 사라진 환자 비율(UAS7= 0)이 증가하고,
 - 12주차에 환자의 피부 관련 삶의 질(DLQI= 0-1)이 유의미하게 개선되었음
- 위해성
 - 특별 관심 대상 이상반응 중 출혈 SOC에서 위약 대비 시험군에서 유의적으로 높은 AEs 발생의 결과가 관찰되었고,
 - 관찰된 유효성의 결과는 배경요법으로서 H1-항히스타민제 복용에 시험약을 병용투여한 후 관찰된 결과로서, 동 품목의 단독 투여에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았음

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 국내에서 별도로 수행한 가교시험(약동학, 약동-약력학, 3상시험 등)은 없으며, 다국가 3상 시험(CLOU064A2301, 이하 A2301) 중 참여하였음

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

- 민족적 감수성에 대한 평가는 1상 임상시험 자료를 포함하여 시험 전반에서 관찰된 자료를 바탕으로 함

	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	<u>Linear</u>	Non-linear	· 일일 총 용량 10~200mg 용량 범위의 항정상태에서 대략적인 용량-선형적 증가 관찰
Pharmacodynamic	<u>Flat</u>	Steep	· 25mg BID 이상의 용량에서 거의 완전한 혈액 내 BTK 점유율이 관찰되었으며, 다회 투여로 지속되었음 · $UAS7 \leq 6$ 및 $UAS7=0$ 반응률을 고려할 때, 25mg BID에서 최대 효능을 달성하였음 · 노출-유효성 분석 결과, 25mg BID 투여 후 관찰된 노출 범위에서 노출도에 따른 유효성이 완만했음(모든 평가변수) · 노출-안전성 분석 결과에서도 노출 증가에 따른 AEs 경향은 관찰되지 않았음
Therapeutic range	<u>Wide</u>	Narrow	· 생물학적 활성 발현은 10mg QD부터 나타났으며, 100mg BID까지 시험된 모든 용량 수준에서 내약성이 양호했음
Metabolism	Minimal Multiple pathways	<u>Extensive</u> <u>Single pathway</u> <u>Genetic</u> <u>polymorphism</u>	· 주로 대사를 통해 제거되는 약물이며, 경구 투여 후 회수된 총 방사능의 약 70%가 대변으로, 30%가 소변으로 배설되었으며, 미변화 모체의 소변 중 배설은 투여 용량의 1% 미만이었음 · 주요 대사 경로는 CYP3A4에 의해 매개되는 산화였으며, 18개 대사산물이 확인됨. CYP3A4의 경우 민족적인 차이에 따른 변화가 알려지지 않은 대사 효소로서, CYP3A4에 의한 동 품목의 대사는 민족적 감수성 위험성이 낮을 것으로 기대함 · 경구 투여 후 혈중 방사능의 주된 성분은 모체(16.7%)와 약 3:1의 비율로 두 개의 이성질체가 혼합된 M68a,b (11.2%, 아마이드 가수분해, N-아세틸시스테인 접합체와 결합된 수소화 및 설폭사이드로의 산화와 결합)이었으며, M24(디하이드로디올) 및 M2(아마이드 가수분해)가 각각 6.33%, 4.95%로 관찰됨
Bioavailability	high	<u>Low</u>	· 단독, 경구 투여 시 절대 생체 이용률은 33.8%이며, CV는 34%로 높지 않았음
Protein binding	Low	<u>High</u>	· 인간 혈장 단백질에 대한 평균 결합률은 약 95.4%임

	Less	More likely	Comments
Drug interaction	Little	<u>High</u>	. 다양한 약물과의 약물 상호작용을 평가한 결과, 강력한 CYP3A4 억제제인 리토나비르, 강력한 CYP3A4 유도제인 카바마제핀, BCRP 기질인 로수바스타틴, P-gp 기질인 디곡신과 병용투여 시 약물 상호작용이 관찰됨
Mode of action	Non-systemic	<u>Systemic</u>	. 전신작용을 나타냄
Inappropriate use	<u>Little potential</u>	High	. 전문의약품으로 의사의 감독하에 사용됨
Multiple co-medication	Little	<u>High</u>	. 다양한 H1-항히스타민제와의 병용투여가 예상됨

6.6.3. 가교자료평가

- 한국인이 포함된 핵심 임상시험(A2301)에서 관찰된 결과를 바탕으로 전체 임상시험 결과와 인종 하위군 결과를 비교하였음(한국인 vs. 동아시아인 vs. A2301 전체 vs. 통합: A2301 및 A2302). A2302에는 한국인 대상자가 포함되지 않음
- 대상 환자 (한국인 vs A2301 전체)
 - 해당 임상시험에 포함되어 무작위 배정된 환자는 총 470명으로 시험군에 313명, 위약군에 157명 모집되었으며, 잘못 무작위 배정된 7명(사유: 선정/제외 기준 미충족) 및 GCP 미준수 프로토콜 이탈 1명(한국인)을 제외하고 임상시험용 의약품을 1회 이상 투여받은 환자는 시험군과 위약군이 각각 309명(98.7%) 및 153명(97.5%)이었음
 - 전체 중 무작위 배정된 한국인은 총 37명이었으며, 위약군에서 1명이 GCP 미준수 프로토콜 이탈로 분석에서 제외되어 FAS 및 SAS는 36명을 대상으로 하였음(시험군에 23명, 위약군에 13명이 포함)
 - (인구통계) 전체 모집단과 한국인 모집단 모두에서, 무작위배정 분석군의 인구통계 특성은 일반적으로 군 간 균형을 이루었음. 한국인 모집단에서 연령 중앙값은 47.0세(범위: 25-69세)였으며, 대다수의 환자(94.6%)는 18세 이상 65세 미만이었음. 평균 BMI는 25.20 kg/m²로, 전체 모집단과 비슷했음. 여성 환자의 백분율은 64.9%로, 전체 모집단에서 여성 환자의 백분율보다 약간 더 낮았음
 - (베이스라인 질병 특성) 한국인 모집단에서, 대부분의 환자가 중증(시험군 65.2% vs. 위약군 71.4%) 또는 중등증(시험군 34.8% vs. 위약군 28.6%) 질환에 해당하였음. 베이스라인 질병 특성은 시험군과 위약군 간에 대체로 균형을 이루었으며, 전체 모집단과 한국인 모집단 전반에서 유사하였음. 다만, 두 모집단 사이에 일부 차이가 항-IgE 생물학적 제제에 대한 이전 노출이 있는 환자 비율(한국인 모집단 62.2%, 전체 모집단 31.9%) 및 베이스라인에서 혈관부종이 없는(AAS7=0) 환자 비율(한국인 모집단 64.9%, 전체 모집단 36.6%)에 대하여 관찰되었음
 - 통합 동아시아인 모집단에는 시험 A2301 및 A2302의 무작위배정된 환자 156명(시험군 106명, 위약군 50명)이 포함되었음. 동아시아인에는 한국, 중국(대만 포함), 일본 사람이 포함되었고, 한국인 23.1%/중국인 59.6%/일본인 17.3%를 차지하였음
- PK - 한국인 vs. A2301 전체 vs A2302 전체의 비교
 - 시험 A2301 및 A2302(25mg BID 투여로 동일)에서, 시험약에 대한 노출 특성 분석을 위해 제2주, 제12주, 제52주 방문에서 시험약 투여 후 45분 및 90분 시점에 채혈하였음
 - 시험 A2301의 한국인 모집단에서 관찰된 시험약의 혈중농도는 시험 종료까지 모든 방문에서 일관적이고, 비슷하게

유지되었으며, 시험 A2301 및 A2302의 전체 모집단과 유사했음

• 유효성 - 시험약 vs. 위약

- ① 베이스라인 대비 12주 시점에 UAS7(1차 평가변수), ISS7, HSS7의 변화량

12주 시점에 베이스라인 대비 변화량 평균(SD)		한국인 모집단		동아시아인 모집단	
		시험약 (n=23)	위약 (n=13)	시험약 (n=106)	위약 (n=50)
UAS7		-20.89 (15.563)	-13.36 (8.855)	-17.37 (12.308)	-10.28 (10.737)
ISS7		-9.93 (7.533)	-7.09 (4.409)	-7.69 (5.618)	-4.77 (5.168)
HSS7		-10.96 (8.283)	-6.27 (5.279)	-9.68 (7.326)	-5.51 (6.312)

12주 시점에 베이스라인 대비 변화량 LS평균(SE)		A2301 전체		통합: A2301 및 A2302	
		시험약 (n=309)	위약 (n=153)	시험약 (n=606)	위약 (n=306)
UAS7	LS평균(SE)	-20.02 (0.716)	-13.79 (0.980)	-19.93 (0.490)	-12.98 (0.673)
	두 군 차이	-6.22 (1.136)		-6.95 (0.803)	
	LS평균(SE)(95%CI)	(-8.45, -4.00)		(-8.52, -5.38)	
ISS7	LS평균(SE)	-9.52 (0.343)	-6.89 (0.470)	-9.36 (0.234)	-6.44 (0.322)
	두 군 차이	-2.63 (0.544)		-2.92 (0.385)	
	LS평균(SE)(95%CI)	(-3.70, -1.56)		(-3.68, -2.17)	
HSS7	LS평균(SE)	-10.47 (0.401)	-6.86 (0.548)	-10.59 (0.274)	-6.55 (0.376)
	두 군 차이	-3.61 (0.635)		-4.04 (0.449)	
	LS평균(SE)(95%CI)	(-4.85, -2.36)		(-4.92, -3.16)	

• 안전성

- A2301 전체 모집단과 한국인 모집단 모두에서, 대부분의 환자가 24주 이중 눈가림 투여 기간을 완료했음(한국인: 시험군 91.3% vs. 위약군 85.7%; 전체: 시험군 86.3% vs. 위약군 85.4%). 노출기간 중앙값은 두 모집단 모두에서 시험군과 위약군 전부 24주로 비슷했음
- 시험 A2301 전체 모집단에서 눈가림 기간 중 위약군에 배정되었으나 24주 이후 시험약으로 전환된 환자는 133명임. 즉, 전체 시험 기간의 SAS 대상은 총 442명임(시험군 309명, 위약-전환군 133명)
- 한국인 모집단에서 눈가림 기간 중 위약군에 배정되었으나 24주 이후 시험약으로 전환된 환자는 11명임. 즉, 전체 시험 기간의 SAS 대상은 총 34명임(시험군 23명, 위약-전환군 11명)
- A2301 및 A2302 통합 동아시아인 모집단
 - 통합 동아시아인 모집단에서도 대다수의 환자가 24주 눈가림 투여 기간을 완료했음(시험군 78.3% vs. 위약군 82.0%). 노출기간 중앙값은 두 군 모두 24주로 유사하였음
 - 통합 동아시아인 모집단에서 눈가림 기간 중 위약군에 배정되었으나 24주 이후 시험약으로 전환된 환자는 47명임. 즉, 전체 시험 기간의 SAS 대상은 총 153명(시험군 106명, 위약-전환군 47명)

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- ICH E5 부록 D에 따른 약물 감수성을 평가한 결과가 제출되었음
- 한국인이 포함된 다국가 3상 임상시험에서 한국인 시험대상자의 수는 총 36명으로 A2301 study 전체 462명 중

약 8%에 해당함. 비교적 적은 레수로 통계적으로 의미 있는 평가에 한계가 있으나, 한국인 모집단에서 유효성 결과는 A2301 전체 집단에서 관찰된 결과와 일치하였으며, 동아시아 모집단 및 통합: A2301 및 A2302 집단에서 관찰된 결과와 유사하였음

- 용법용량 변경 없이 외국임상자료의 국내 적용이 가능하다고 사료됨
- 안전성 결과에 대한 비교의 경우 한국인이 비교적 적은 레수로 통계적으로 의미 있는 평가에 한계가 있으나, 양호한 내약성과 함께 전반적인 안전성 프로파일이 A2301 전체 집단과 유사하게 관찰되었음.
- 통합 동아시아인 모집단에서 ‘낭종 및 용종을 포함한 양성, 악성 및 상세 불명의 신생물’ SOC에 해당하는 SAEs가 52주의 전체 기간 동안 4명에서 총 5건 수집되었음. A2301 및 A2302 전체 집단과 비교하였을 때, 동아시아인 모집단에서 신생물 관련 SAEs의 비교적 높은 발현을 경향이 확인되었으나, 5건 모두 연구자는 시험 약과 인과 관계가 없다고 판단하였음
- 집단 약동학 분석 결과에서도 동 품목은 투여 용량 범위 내(1일 용량 10-200mg)에서의 PK는 비교적 선형성을 보이며, 인종에 따른 차이가 관찰되지 않았음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 3상 임상시험 2건(A2301 및 A2302)이 제출됨.
 - 해당 시험은 2세대 H1 항히스타민제 치료에 적절히 조절되지 않는 18세 이상의 성인 CSU 환자를 대상으로 수행되었으며, 24주 이중 눈가림 기간과 28주 공개시험으로 구성되어 있음
 - 동 시험의 목적인 베이스라인 대비 12주 시점의 UAS7 변화량에서 위약군 대비 시험군의 우월성을 평가한 결과, A2301 시험에서의 군 간 차이는 -6.22점(95% CI -8.45, -4.00, 단측 p값 <0.001)으로, A2302 시험에서의 군 간 차이는 -7.68점(95% CI -9.91, -5.46, 단측 p값 <0.001)으로 통계적으로 유의적인 차이가 관찰됨
 - 동 시험의 2차 유효성 평가변수에서도 전반적으로 위약군 대비 시험군에서 유리한 치료 효과가 재현되었으며, 군 간 통계적으로 유의적인 차이가 관찰되었음
- 2건의 핵심 임상시험을 통합하여 분석한 결과에서도 각각의 임상시험에서 관찰된 유효성 결과가 재현되었으며, 해당 분석을 통해 시험군에서 위약군 대비 가려움증 및 두드러기의 증상이 유의하게 개선되었음을 확인함
- 전반적인 안전성 프로파일을 고려할 때, 동 품목에서 관찰된 AEs는 대부분 경증-중등증 AEs이었으며, AEs가 관찰된 시험대상자의 비율은 시험군과 위약군에서 대체로 유사하였음
 - 가장 빈번하게 관찰된 PT 중 비인두염(6.6% vs 4.6%)과 점상 출혈(3.8% vs 0.3%)은 위약 대비 시험군에서 더 높은 빈도로 관찰되었음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 허가('25.9.30)

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당 없음

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국노바티스(주)	허가일	2026.4.14.
제품명	랩시도정(레미브루티닙)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v1.3 (2026.4.3.)
주성분 및 함량	이 약 1정(136.050mg) 중 레미브루티닙 25mg		
효능·효과	H1 항히스타민제 치료에 적절히 조절되지 않는 18세 이상의 성인 환자에서 만성 자발성 두드러기의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
없음	해당없음	해당없음
2. 중요한 잠재적 위해성		
중대한 출혈 사건	- 일반적인 감시활동 - 추가적인 감시활동: 연구 CLOU064A2303B, CLOU064F12301, CLOU064A2402	첨부분서
최기형성	- 일반적인 감시활동 - 추가적인 감시활동: 연구 CLOU064A2402	첨부분서
3. 중요한 부족정보		
장기 사용 안전성	- 일반적인 감시활동 - 추가적인 감시활동: 연구 CLOU064A2303B, CLOU064F12301, CLOU064A2402	-

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