의약품 품목허가 보고서

접수일자		2025. 4. 1.	접수번호	20250046413, 20250046291
신청구분		희귀의약품		
신 청 인 (회사명)		한국세르비에(주)		
제 품 명		보라니고정10밀리그램(보라시데닙시트르산) 보라니고정40밀리그램(보라시데닙시트르산)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		보라시데닙시트르산		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		필름코팅정/ (10mg)1정(103mg) 중 보라시데닙시트르산 12.5mg(보라시데닙으로서 10mg) (40mg)1정(412mg) 중 보라시데닙시트르산 50.1mg(보라시데닙으로서 40mg)		
최종 허가 사항	허가일자	2026.1.13.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		미국('24.8.6.), 캐나다('24.8.27.)		
허가부서		의약품허가총괄과	허가담당자	신나예 주무관, 이인선 사무관, 김영주 과장
심사부서		종양항생약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 박지원 주무관, 송 현 연구관, 안미령 과장 (기시) 장세연 심사원, 이찬미 심사전문관, 고용석 과장 (RMP) 정희금 심사원, 주진영 사무관, 최희정 과장
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	정인식 심사원, 조경진 사무관, 김정연 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

생검(biopsy), 대부분 절제(sub-total resection) 또는 완전 절제(gross total resection)를 포함하는 수술 후 40kg 이상의 12세 이상 소아 및 성인의 IDH1 변이 혹은 IDH2 변이가 있는 2등급의 성상세포종 또는 희돌기교종의 치료

○ 용법·용량

이 약을 투여하기 전 혈액화학 검사 및 실험실적 간 검사를 수행하는 것이 권고된다.

이 약을 투여하기 전에, 환자는 적절한 진단 검사를 통해 IDH1 혹은 IDH2 변이를 확인해야 한다. 임상시험시 사용한 진단방법은 '사용상의 주의사항 3. 일반적 주의 3)항 및 11. 전문가를 위한 정보 3) 임상시험정보'항을 참조한다.

1. 권장 용법・용량
이 약의 권장 용량은 1일 1회 40mg이다.
이 약은 질병이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 투여한다.

이 약은 식사 유무와 관계 없이 물과 함께 정제를 삼켜서 복용한다. 쪼개거나, 부수거나, 씹어서 복용해서는 안된다.

이 약은 매일 일정한 시간에 복용한다. 만약 복용을 잊었을 경우, 복용을 잊은 시간이 6시간 이내인 경우 가능한 빨리 해당 용량을 복용한다. 만약 복용을 잊은 시간이 6시간을 넘은 경우 해당 용량은 건너 뛰고 다음 용량을 기존 복용 시간에 복용한다.

복용 후 구토하였을 경우 다시 복용해서는 안되며 다음 용량을 다음날 기존 복용시간에 복용한다.

2. 용량 조절, 이상반응에 대한 관리 및 모니터링
이상반응에 따른 이 약의 권장 감소 용량은 아래 표 1과 같다.
표1. 이상반응에 따른 권장 감소 용량

용량 감소	**권장 용량 및 일정**
1차	1일 1회 20mg
2차	1일 1회 10mg

권장되는 이상반응의 관리 및 이상반응에 따른 용량 조절은 아래 표2와 같다.
표2. 이상반응에 따른 용량 조절 및 관리 권장사항

이상반응	**중증도**[a]	**관리 및 용량 조절**
간독성(ALT 혹은 AST 증가)	1등급 ALT 혹은 AST 증가가 ULN의 1배 초과, 3배 이하이며 총 빌리	현재 용량으로 투약을 지속한다. 1등급 미만으로 회복될 때까지 매주 간효소를 모니터링한다.

	루빈이 ULN의 2배 이하이다.	
	2등급 ALT 혹은 AST가 ULN의 3배 초과, 5배 이하이며 총 빌리루빈이 ULN의 2배 이하이다.	처음 발생시 : 이 약을 1등급 이하 혹은 베이스라인으로 회복할 때까지 중단한다. • 28일 이내에 회복된다면, 이 약을 기존 용량으로 다시 시작한다. • 28일 이후 회복된다면, 표1에 기재된 감량된 용량으로 다시 시작한다. 재발시 : 이 약을 1등급 이하 혹은 베이스라인으로 회복할 때까지 중단하고, 표1에 기재된 감량된 용량으로 다시 시작한다.
('3. 일반적 주의' 항 참조)	3등급 ALT 혹은 AST가 ULN의 5배 초과, 20배 이하이며 총 빌리루빈이 ULN의 2배 이하이다.	처음 발생시 : 이 약을 1등급 이하 혹은 베이스라인으로 회복될 때까지 중단한다. • 28일 이내에 회복된다면, 표1에 기재된 감량된 용량으로 다시 시작한다. • 28일 이내에 회복되지 않는다면 영구적으로 복용을 중단한다. 재발시 : 영구적으로 복용을 중단한다.
	2등급 혹은 3등급 ALT 혹은 AST 중 하나라도 ULN의 3배 초과, 20배 이하이며 총 빌리루빈이 ULN의 2배 초과이다.	처음 발생시 : 이 약을 1등급 이하 혹은 베이스라인으로 회복될 때까지 중단한다. • 표1에 기재된 감량된 용량으로 다시 시작한다. 재발시 : 이 약을 영구적으로 중단한다.
	4등급 ALT 혹은 AST 중 하나라도 ULN의 20배 초과	이 약을 영구적으로 중단한다.
기타 이상반응 ('2. 이상반응' 항 참조)	3등급	처음 발생시 : 이 약을 1등급 이하 혹은 베이스라인으로 회복될 때까지 중단한다. • 표1에 기재된 감량된 용량으로 다시 시작한다. 재발시 : 이 약을 영구적으로 중단한다.
	4등급	이 약을 영구적으로 중단한다.

약어 : ALT = 알라닌 아미노 전이효소(Alanine aminotransferase) ; AST = 아스파르트산 아미노 전이효소(Aspartate aminotransferase); ULN = 정상상한치(Upper limit of normal)

a 이상반응은 미국 국립암연구소 공통용어기준(NCI-CTCAE) 버전 5.0으로 분류됨

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에게는 투여하지 말 것
1) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption)등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하지 말 것.

2. 이상반응

이상반응 중 임상적으로 유의한 간독성의 결과는 3. 일반적주의' 항에 별도로 기술되어 있다.

1) 임상시험에서의 경험
임상시험은 매우 다양한 조건에서 수행되므로 의약품의 임상시험에서 관찰된 이상 반응 발생률은 다른 의약품의 임상시험에서의 발생률과 직접 비교될 수 없으며 실제 임상에서 관찰된 발생률을 반영하지 않을 수 있다.
'3. 일반적주의' 항에 기재된 이상반응(간독성)은 AG881-C-002 (NCT02481154, n=11), AG120-881-001 (NCT03343197, n=14) 및 INDIGO (NCT04164901, 무작위배정 n=167 교차투여 n=52)에서 IDH1 혹은 IDH2 변이가 있는 성상세포종 혹은 희돌기교종 환자 244명에게 이 약 40mg 1일 1회 경구투여의 노출 결과를 반영한 것이다.

이 약을 투여받은 244명의 환자 중 78%가 6개월 이상 노출되었고, 44%는 1년 이상 노출되었다. 통합 안전성 분석군에서 가장 흔한(15% 이상) 이상반응은 피로(33%), 두통(28%), COVID-19(28%), 근골격 통증(24%), 설사(21%), 구역(20%) 및 발작(16%)이었다. 통합 안전성 분석군에서 가장 흔한(2% 이상) 3등급 혹은 4등급의 실험실적 이상은 ALT 증가(9%), AST 증가(4.5%), GGT 증가(2.1%) 그리고 중성구 감소(2.0%)였다.

INDIGO 임상시험
INDIGO 임상시험에서 이 약의 안전성은 IDH1 혹은 IDH2 변이가 있는 2등급의 성상세포종 혹은 희돌기교종이 있는 330명의 환자에게서 평가되었으며, 이들은 최소 1회 이상 이 약 40mg(N=167)을 1일 1회 투여받거나 위약(N=163)을 투여받았다.('11. 전문가를 위한 정보 3) 임상시험정보 '항 참조) 환자들은 이 약 40mg 혹은 위약을 질병이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 1일 1회 경구로 투여 받았다. 무작위로 배정되어 이 약을 투여받은 167명의 환자들이 이 약에 노출된 기간의 중앙값은 12.7개월(범위:1~30개월)이
었으며 이 중 153명(92%)의 환자는 이 약에 6개월 이상, 89명(53%)의 환자는 1년 이상 동안 노출되었다.
무작위 배정되어 이 약을 투여받은 환자의 인구통계학적 특성은 다음과 같다. 연령 중앙값은 41세(범위: 21~71), 남성 60%, 백인 74%, 인종이 보고되지 않은 경우 20%, 아시아인 3%, 흑인 또는 아프리카계 미국인 1.2%, 히스패닉 또는 라틴계가 5%였다.

이 약을 투여받은 환자의 7%에서 중대한 이상반응이 발생했다. 이 약을 투여받은 환자의 2% 이상에서 발생한 중대한 이상반응 중 가장 흔한 것은 발작(3%)이었다.
이상반응으로 인해 영구적으로 이 약을 중단한 환자는 3.6%였다. 2% 이상의 환자에서 이 약의 영구적인 복용중단을 초래한 이상 반응은 ALT 증가(3%)이었다.
이상반응으로 인해 이 약을 일시적으로 중단한 환자는 30%였다. 5% 이상의 환자에서 이 약의 일시 중단을 초래한 이상반응은 ALT 증가(14%), COVID-19(9%) 그리고 AST 증가(6%)였다.
이상반응으로 인해 용량 감소가 필요한 경우는 환자의 11%였다. 5% 이상의 환자에게 이 약의 용량 감소를 초래한 이상반응은 ALT 증가(8%)였다.

가장 흔한(15% 이상) 이상반응은 피로(37%), COVID-19(33%), 근골격통증(26%), 설사(25%) 그리고 발작(16%)이었다.
3등급 혹은 4등급(2% 이상)의 실험실적 이상은 ALT 증가(10%), AST 증가(4.8%), GGT 증가(3%) 그리고 중성구 감소(2.4%)였다.

INDIGO 임상시험에서 보고된 이상반응 및 선별된 실험실적 이상소견은 표3 및 표4와 같다.

표3. INDIGO 시험에서 위약과 이 약을 투여받은 2등급 IDH1/2 변이 신경교종 환자에서의 이상반응(5% 이상)

	매일 이 약 40mg (n=167)		위약 (n=163)	
이상반응[a]	모든 등급(%)	3 또는 4등급(%)	모든 등급(%)	3 또는 4등급(%)
전신 장애				
피로[b]	37	0.6	36	1.2
감염 및 기생충 감염				
COVID-19	33	0	29	0
신경계 장애				
발작[c]	16	4.2	15	3.7
근골격 및 결합 조직 장애				
근골격 통증[d]	26	0	25	1.8
위장관 장애				
설사[e]	25	0.6	17	0.6
변비	13	0	12	0
복통[f]	13	0	12	0
식욕 감소	9	0	3.7	0

a NCI CTCAE 버전 5.0을 기준

b 무력증을 포함한 그룹 용어군

c 부분 발작, 전신 긴장-간대 발작, 뇌전증, 간대성 경련, 단순 부분발작을 포함한 그룹 용어군

d 관절통, 등허리 통증, 비-심장성 흉통, 사지 통증, 근육통, 경부 통증, 근골격성 흉부 통증, 관절염 및 근골격 경직을 포함한 그룹 용어군

e 부드러운 대변 및 배변 잦음을 포함한 그룹 용어군

f 상복부 통증, 복부 불편감, 하복부 통증, 복부 압통 및 상복부의 불편감을 포함한 그룹 용어군

표3. INDIGO 시험에서 위약과 이 약을 투여받은 2등급 IDH1/2 변이 신경교종 환자에서 베이스라인 대비 악화된 선별된 실험실적 이상 소견(5% 이상)

	매일 이 약 40mg (n=167)		위약 (n=163)	
검사항목	모든 등급[a](%[b])	3 혹은 4등급[a](%[b])	모든 등급[a](%[b])	3 혹은 4등급[a](%[b])
화학				
ALT 증가	59	10	25	0
AST 증가	46	4.8	20	0
크레아티닌 증가	11	0.6	7	0
칼슘 감소	10	0	7	0
포도당 증가[c]	10	0	4.3	0
GGT 증가	38	3	10	1.8
인산염 감소[d]	8	0.6	4.9	0
칼륨 증가	23	0.6	20	0
ALP 증가	10	1.2	7	0.6
혈액학				
헤모글로빈 증가	13	0	3.1	0
림프구 감소	11	1.8	8	0.6
백혈구 감소	13	0.6	12	0.6
중성구 감소	14	2.4	12	1.8

혈소판 감소	12	0	4.3	0

약어 : AST = 아스파르트산 아미노 전이효소(Aspartate aminotransferase); ALT = 알라닌 아미노 전이효소(Alanine aminotransferase) ; GGT = 감마 글루타밀 전이효소(Gamma-Glutamyl Transferase); ALP = 알칼리 인산분해효소(Alkaline Phosphatase)

a NCI CTCAE 버전 5.0 기준

b 백분율 산출에 사용된 분모는 각 치료군 내 안전성 분석군의 시험대상자 수(N)임

c 이상반응 용어인 고혈당증 포함

d 이상반응 용어인 저인산혈증 및 혈중 인 감소 포함

3. 일반적 주의

1) 간독성

이 약은 간 트랜스아미나제의 증가를 유발할 수 있으며 이는 간부전, 간괴사, 자가면역성 간염으로 이어질 수 있다. 통합 안전성 분석군에서('2. 이상반응' 항 참조) 이 약을 투여받은 환자의 57%가 ALT 증가를 경험했고, 43%의 환자가 AST증가를 경험했다. 3등급 혹은 4등급의 ALT 혹은 AST 증가는 각 9%, 4.5%의 환자에게서 발생했다. 이 환자 중에서 4.1%(10/244)의 환자는 3등급에서 4등급의 ALT 혹은 AST 증가를 동시에 보였다. 이 약으로 치료받은 환자의 34%가 GGT 증가를 보였으며, 이 중 2.1%는 3등급 혹은 4등급이었다. 이 약을 투여받은 환자의 4.5%에서 빌리루빈이 증가했고, 0.4%가 3등급 혹은 4등급이었다. 이 약을 투여받은 환자의 9%에서 ALP가 증가했고, 0.8%가 3등급 혹은 4등급이었다.

두 명의 환자가 하이 법칙(Hy 's Law)의 실험실 기준을 충족하였으며 정상 상한치의 3배를 초과하는 ALT 혹은 AST 상승과 정상 상한치의 2배를 초과하는 총 빌리루빈 상승이 동시에 관찰되었다. 이는 자가면역성 간염 및 간부전 사례와 연관이 있었다. ALT 또는 AST 증가의 최초 발생까지의 중앙값은 57일이었다.(범위: 1~1049)

통합 안전성 분석군에서 ALT의 상승으로 2.9%, AST의 상승으로 1.6%, GGT의 상승으로 0.4%가 이 약을 영구적으로 중단했다. ALT의 상승으로 7%, AST의 상승으로 1.2%, GGT의 상승으로 0.4%가 이 약의 용량 감량이 필요했다. ALT의 상승으로 14%, AST의 상승으로 6%, GGT의 상승으로 1.6%가 이 약 투여 일시 중단이 필요했다.

이 약 투여를 시작하기 전, 치료 첫 2개월 동안은 2주마다, 치료 첫 2년 동안은 매월, 그 이후는 임상적으로 지시된 대로, 트랜스아미나제가 상승한 환자의 경우 더 빈번하게 실험실적 간수치 검사(AST, ALT, GGT, 총 빌리루빈 및 ALP)를 모니터링한다.

중증도에 따라 이 약의 용량을 줄이거나, 일시 중단하거나, 영구적으로 중단한다.('용법용량' , 및 ' 2. 이상반응' 항 참조)

2) 배태자 독성

임산부나 가임기 여성에게 태아에 대한 이 약의 잠재적인 위험을 알려야 한다.

동물시험 결과에 따르면 이 약은 임부에게 투여시 태아에 해를 끼칠 수 있다. 동물 배태자 발생 시험에서, 임신한 랫드에게 기관형성기 동안 이 약을 경구투여 했을 때, 사람 노출의 45배 이상(최대 권장 용량에서의 AUC 기준)의 용량에서 배태자 독성이 나타났다. 임신한 토끼에게 기관형성기 동안 이 약을 경구투여 했을 때, 사람 노출의 8배 이상(최대 권장 용량에서의 AUC 기준)의 용량에서 배태자 독성이 나타났다.

가임기 여성에서는 이 약 투여 시작 전에 임신 여부를 확인해야 하며, 이 약이 일부 호르몬 피임제의 효과를 감소시킬 수 있기 때문에 가임기 여성에게 이 약을 치료하는 동안과 마지막 복용 후 3개월 동안 효과적인 비호르몬피임법을 사용하도록 알려야 한다.('4.상호작용' 항 참조) 가임기 여성 파트너가 있는 남성 환자에게 이 약으로 치료하는 동안과 마지막 복용 후 3개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 알려야 한다.('5. 임부 및 수유부에 대한 투여' 항 참조)

3) 이 약은 IDH(이소시트르산탈수소효소, isocitrate dehydrogenase) 1 혹은 2 유전자 변이가 있는 2등급 성상세

포종 혹은 희돌기교종 환자에서만 치료 이익을 보였으므로, 이 약의 치료를 받을 환자를 선택하기 위해서는 IDH1 혹은 IDH2 유전자 변이 양성인 2등급 성상세포종 혹은 희돌기교종의 진단이 필요하다. 핵심 임상시험(AG881-C-004)에서는 IDH1 혹은 IDH2 유전자 변이 양성을 진단하기 위해 Life Technologies Corporation Oncomine Dx 표적 테스트를 이용하였다.

4. 상호작용
1) 다른 의약품이 이 약에 미치는 영향
① 중등도 혹은 강력한 CYP1A2 저해제
중등도 혹은 강력한 CYP1A2 저해제는 이 약의 혈중 농도('11. 전문가를 위한 정보 '항 참조)를 높일 수 있어 이상반응이 증가할 수 있다.
이 약과 중등도 혹은 강력한 CYP1A2 저해제 동시 복용을 피한다. 중등도 CYP1A2 저해제와의 병용 투여를 피할 수 없다면 이상반응의 증가를 모니터하고 권고된 대로 이상반응에 따라 복용량을 조절한다.('용법용량' 항 참조)

② 중등도 CYP1A2 유도제
중등도 CYP1A2 유도제와 이 약의 병용 및 흡연은 이 약의 혈중 농도를 낮출 수 있어 이 약의 항종양효과를 감소시킬 수 있다.
이 약을 복용하는 동안 중등도 CYP1A2 유도제 병용 및 흡연을 피한다.

2) 이 약이 다른 의약품에 미치는 영향
① 특정 CYP3A 기질
이 약은 CYP3A 기질과 병용할 경우 CYP3A 기질의 혈중 농도를 감소시킬 수 있으므로 이 약과 CYP3A 기질의 병용을 피한다. 농도의 변화가 미미해도 임상적인 효과가 감소할 수 있다.

② 호르몬 피임제
이 약과 병용할 경우 호르몬 피임제의 농도를 감소시킬 수 있으며 이는 피임 실패 및/또는 돌발 출혈을 증가시킬 수 있다.
병용 투여를 피할 수 없을 경우 비호르몬적인 피임법과 함께 사용한다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부
임부에게 태아에 대한 이 약의 잠재적 위험에 대해 알려야 한다.

임부에서 이 약 투여 시 약물과 관련된 위험성을 알 수 있는 알 수 있는 데이터는 없으나 동물시험 결과와 작용기전('11. 전문가를 위한 정보 '항 참조)에 따르면 이 약은 임산부에게 투여시 태아에 해를 끼질 수 있다.
동물의 배태자 발생시험에서, 기관형성기 동안 임신한 랫드와 토끼에게 이 약을 경구투여한 결과 사람 노출의 8배 이상(최대 권장 용량에서의 AUC 기준)의 용량에서 배태자 독성이 나타났다(아래 관련 정보 참조).

배태자 발생시험에서 임신한 랫드에게 기관형성기(임신 6 ~ 17일) 동안 10, 25, 75mg/kg/일을 경구투여하였다. 랫드에서 배태자 독성(조기 재흡수 및 신장과 고환의 내장 기형 발생률 증가)은 모체 독성 용량인 75mg/kg/일(최대 권장 용량에서의 AUC 기준으로 사람 노출의 약 170배)에서 발생했다. 랫드에서 심장 기형은 25mg/kg/일(최대 권장 용량에서의 AUC 기준으로 사람 노출의 약 97배)에서 발생했다. 용량과 관련된 지연된 뼈의 골화 및 태자 몸무게 감소와 연관된 짧은 갈비뼈는 모체 독성이 없는 10, 25mg/kg/일 및 75mg/kg/일에서 발생하였다. 10mg/kg/일은 최대 권장 용량의 AUC를 기준으로 사람 노출의 45배 이상이다.

배태자 발생시험에서 임신한 토끼에게 기관형성기(임신 6~19일) 동안 2, 6, 18mg/kg/일을 경구투여하였다. 모든 용량(최대 권장 용량에서의 AUC 기준으로 사람 노출의 1.5배 이상)에서 모체 독성을 보였으며, 6mg/kg/일 이상의 용량(최대 권장 용량에서의 AUC 기준으로 사람 노출의 8배 이상)에서 태아 무게 감소 및 지연된 골화를 보

였고, 18mg/kg/일의 용량에서는 후기 흡수 발생 빈도가 증가하였다.

2) 수유부
이 약이나 대사체가 모유에 존재하는지 여부, 수유아 또는 모유 생성에 미치는 영향에 대한 데이터는 없다. 수유아에게 이 약에 의한 이상반응이 발생할 수 있으므로, 이 약을 투여하는 동안 및 마지막 복용 후 2개월 동안 모유를 수유하지 않도록 한다.

3) 가임기 여성 및 남성
동물 배태자 독성 연구에 따르면 이 약은 임부에게 투여 시 태아에게 해를 끼칠 수 있다.
① 임신테스트
가임기 여성에서는 이 약 투여를 시작하기 전에 임신 여부를 확인해야 한다
② 피임
가. 여성
가임기 여성은 이 약을 투여하는 동안 및 마지막 투여 후 3개월동안 효과적인 비호르몬 피임법을 사용하도록 한다. 이 약은 일부 호르몬 피임제의 효과를 감소시킬 수 있다('4. 상호작용' 항 참조).
나. 남성
가임기 여성 파트너가 있는 남성 환자는 이 약 투여 기간 중 및 마지막 투여 후 3개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 한다.
③ 불임
동물시험 결과에 따르면, 이 약은 생식 기능이 있는 암컷 및 수컷의 생식 능력을 손상시킬 수 있다. 랫드에서 암컷 및 수컷 생식 능력에 대한 영향은 비가역적이었다. ('11. 전문가를 위한 정보 '항 참조)

6. 소아에 대한 투여
12세 미만 소아를 대상으로 한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여
INDIGO 임상시험에서 무작위 배정되어 이 약 40mg 1일 1회 투여 받은 환자 167명 중, 65세 이상은 1.2%(2명)이었다. 이 약의 임상시험에서는 65세 이상의 환자가 충분한 수로 포함되지 않았으므로 고령 환자가 젊은 환자와 다르게 반응하는지 여부를 확인할 수 없다.

8. 신장애 환자에 대한 투여
크레아티닌 청소율이 40mL/min을 초과하는 환자에서는 용량 조절이 필요하지 않다.
크레아티닌 청소율이 40mL/min 이하인 환자 혹은 투석을 필요로 하는 신장애가 있는 환자에 대한 이 약의 약동학 및 안전성은 연구되지 않았다.('11. 전문가를 위한 정보 '항 참조) 크레아티닌 청소율이 40mL/min 이하 혹은 투석을 필요로 하는 환자에서는 이상반응 증가를 모니터링하고 이상반응 발생 시 권장사항에 따라 용량 조절을 한다('용법용량' , '11. 전문가를 위한 정보 '항 참조).

9. 간장애 환자에 대한 투여
경증 또는 중등도 간장애 환자(Child-Pugh A 또는 B등급)에서는 용량 조절이 필요하지 않다('11. 전문가를 위한 정보 '항 참조) .중증 간장애 환자(Child-Pugh C등급)에 대한 이 약의 약동학 및 안전성은 연구되지 않았다. 투여 전 중증 간장애가 있는 환자에게는 이 약을 사용하지 않는다('용법용량' , '11. 전문가를 위한 정보 '항 참조).

10. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.
11. 전문가를 위한 정보
1) 약력학적 특성

(1) 작용기전

이 약은 이소시트르산탈수소효소-1 및 2(IDH1 및 IDH2)의 저분자 억제제이다. 시험관 내에서, 이 약은 R132H를 포함한 IDH1의 야생형 및 변이체를 억제하였으며 IDH2의 야생형 및 변이체를 억제하였다. IDH1 혹은 IDH2 변이 단백질을 발현하는 세포 기반 생체 내 종양 모델에서, 이 약은 2-하이드록시글루타레이트(2-HG)의 생성을 감소시켰으며 세포 분화를 일부 회복시켰다.

(2) 약력학

① 노출-반응 관계

이 약은 IDH1 혹은 IDH2 변이 신경 아교종 환자에게서 2-HG 종양 농도를 감소시킨다. 이 약을 투여하지 않은 군과 비교하여, 권장 용량의 노출 대비 0.3에서 0.8배에 해당하는 노출 수준으로 이 약을 투여받은 환자는 종양내 2-HG의 감소 중앙값(95% 신뢰구간)이 64%(22%, 88%) 에서 93%(76%, 98%)였다.

이 약의 안전성과 유효성에 대한 노출-반응 관계 및 시간 경과에 따른 약력학적 반응은 충분히 규명되지 않았다.

② 심장전기생리학

이 약의 권장 용량을 식사 1시간 전에 투여할 경우 QTc 간격이 평균 증가가 20msec를 초과할 가능성은 낮다. 식사와 함께 투여하거나 중등도 CYP1A2 저해제와 병용 투여하는 경우와 같이 이 약의 농도가 더 높아지는 상황에서 이 약의 QTc 영향에 대해서는 이를 규명하기에 충분한 정보가 없다

2) 약동학 특성

이 약의 최고 혈장 농도(Cmax)와 AUC는 1일 1회 단회투여 혹은 다회 투여 후 10~200mg(최대 권장 용량 노출의 0.2 ~ 4배) 범위에서 대략 비례적으로 증가했다. 최대 권장 용량에서 정상상태 평균(CV%) Cmax는 133ng/mL(73%)이며, AUC는 1,988h·ng/mL(95%)였다. 1일 1회 투여시 28일 이내에 정상상태에 도달하였으며, AUC의 평균 누적비는 4.4였다.

① 흡수

정상상태에서 최대 혈장 농도(tmax)에 도달하는 시간 중앙값(최소, 최대)은 2시간(0.5~4시간)이다.

이 약의 평균 절대 생체이용률은 34%이다.

고지방 고열량 식이(총 800~1,00칼로리, 이 중 지방 500~600칼로리)은 공복 상태와 비교하여 이 약의 Cmax를 3.1배, AUC를 1.4배 증가시켰다.

저지방 저칼로리 식이(총 400~500칼로리, 이 중 지방 100~125칼로리)은 공복 상태와 비교하여 이 약의 Cmax를 2.3배, AUC를 1.4배 증가시켰다.

② 분포

이 약의 정상상태에서 분포 용적의 평균(CV%)은 3,930L(40%)이다.

시험관 내에서 사람 혈장에 대한 단백질 결합은 이 약의 농도와 관계없이 97%이다.

뇌 종양 대 혈장 농도비는 1.6이다.

③ 제거

정상상태에서 평균(CV%) 최종 반감기는 10일(57%)이며, 경구 청소율은 14 L/h(56%)이다.

④ 대사

이 약은 주로 CYP1A2으로 대사되며 CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP3A도 일부 기여한다. CYP이외 경로를 통해서는 최대 30%까지 대사된다.

⑤ 배설

이 약을 1회 방사선으로 표지하여 경구 투여한 결과 투여량의 85%가 대변에서 회수되었고(56%는 미변화체)

4.5%는 소변에서 회수되었다.

⑥ 특정 집단

연령(16~75세), 성별, 인종(백인, 흑인 또는 아프리카계 미국인, 아시아인, 아메리카 인디언/알래스카 원주민, 하와이 원주민 또는 기타 태평양 섬 주민), 민족(히스패닉 및 비히스패닉), 체중(43.5~168kg), 경증 또는 중등도 간장애(Child-Pugh A 또는 B등급) 또는 CLcr>40 mL/min(Cockcroft-Gault 기준)은 이 약의 약동학에 임상적으로 유의하게 영향을 주지 않는 것으로 관찰되었다. 중증 간장애환자(Child-Pugh C 등급), CLcr≤40 mL/min의 환자 또는 투석이 필요한 신장애 환자에서 이 약의 약동학은 연구되지 않았다.

40kg 이상의 12세 이상 소아 환자에 대한 이 약의 노출은 허가된 권장 용량에서 성인에게 관찰된 범위 내로 예측된다.

⑦ 약물 상호작용 연구

가. 다른 의약품이 이 약에 미치는 영향

• 강력하거나 중등도의 CYP1A2 저해제

시프로플록사신(중등도 CYP1A2 저해제)과 병용시 이 약의 혈장 Cmax를 1.3배, AUC를 2.5배 증가시켰다. 플루복사민(강력한 CYP1A2 저해제)와 병용할 경우 이 약의 혈장 Cmax 및 AUC를 5배 이상 증가시킬 것으로 예상된다.

• 중등도의 CYP1A2 유도제

페니토인이나 리팜피신(중등도의 CYP1A2 유도제)는 이 약의 정상상태 Cmax를 30%, AUC를 40% 감소시킬 것으로 예상된다.

• 위산억제제

오메프라졸(위산억제제)과 병용 후 이 약의 약동학은 임상적으로 유의한 변화를 보이지 않았다.

나. 이 약이 다른 의약품에 미치는 영향

• CYP3A 기질

CYP3A기질과 병용하여 이 약을 다회투여할 경우 이러한 기질의 농도가 감소할 것으로 예측된다.

• UGT1A4 기질

라모트리진과 병용하여 이 약을 다회투여할 경우 라모트리진에 임상적으로 유의한 약동학 변화는 관찰되지 않았다.

• P-gp 및 BCRP 기질

디곡신(P-gp 기질)이나 로수바스타틴(BCRP 기질)을 이 약과 병용투여할 경우 임상적으로 유의한 약동학 변화는 예상되지 않았다.

• 시험관 내 연구

이 약은 CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 및 CYP3A 및 UGT1A4의 유도제이다.

이 약은 P-gp, BCRP, 혹은 OATP1B1 그리고 OATP1B3의 기질이 아니다.

이 약은 BCRP의 억제제이다. 이 약은 P-gp and OATP1B1를 저해하지 않는다.

3) 임상시험 정보

이 약의 유효성은 331명의 환자를 대상으로 한 무작위배정, 다기관, 이중눈가림, 위약 대조연구인 INDIGO 임상시험(AG881-C-004)에서 평가되었다(NCT04164901). 대상자는 생검, 대부분 절제 또는 완전 절제를 포함하는 수술 경험이 있는 IDH1 혹은 IDH2 변이 2등급 성상세포종 혹은 희돌기교종 환자였다. 시험대상자는 측정 가능하고 비증강성 병변을 가지고 있는 자로 하였으며, 중앙에서 확인된 최소, 비결절, 측정 불가능한 증강이 있는 환자도 시험 참여가 허용되었다.

화학요법이나 방사선요법을 포함한 이전의 항종양 치료를 받은 환자는 제외되었다. 환자는 이 약 40mg 1일 1회 경구투여 혹은 위약 1일 1회 경구투여로 무작위 배정되어 질병이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 투여하였다. IDH1 혹은 IDH2 변이 상태는 Life Technologies Corporation Oncomine Dx 표적 테스트를 통해 전향적으로 확인되었다.

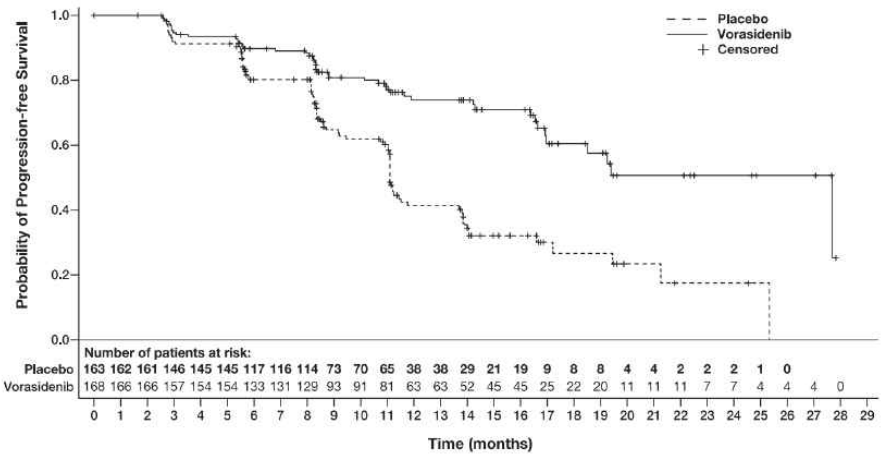
국소 1p19q 상태(co-deleted 혹은 not co-deleted) 및 베이스라인 종양 크기(지름 2cm 이상 혹은 미만)에 따라 층화하여 무작위배정하였다. 위약으로 무작위 배정된 환자는 문서화된 방사선적인 질병 진행이 있을 경우 이 약을 투여받는 군으로 교차될 수 있었다. 12주마다 종양 평가를 수행했다.
총 331명의 환자가 무작위배정되었으며, 이 약에 168명, 위약에 163명이 배정되었다. 연령 중앙값은 40세(범위:16~71), 57%는 남성, 78%는 백인, 4%는 아시아인, 1%는 흑인 또는 아프리카계 미국인이었고 16%는 인종이 보고되지 않았다. 78%는 히스패닉이나 라틴계가 아니었다. 52%는 희돌기교종, 48%는 성상세포종이었다. 79%는 이전에 한 번 수술을 받았고 21%는 이전에 두 번 이상 수술을 받았다. 이 약을 투여받은 군에서 14%가 생검, 48%가 대부분 절제, 51%가 완전 절제를 받았다. IDH1 변이의 대부분은 R132H(87%)이었다. 다른 유전자로는 R132C(5%), R132G(3%), R132L(1%), R132S(1%)가 보고되었다. IDH2 변이는 R172K(2%)와 R172G(1%)로 구성되었다.
주요 유효성 결과는 수정된 저등급 신경 아교종에 대한 신경종양학 반응 평가(RANO-LGG) 기준에 따라 눈가림 상태의 독립 검토 위원회(BIRC)가 평가한 무진행 생존 기간(PFS)이었다.

유효성 결과는 아래 표5 및 그림1과 같다.
표5 INDIGO 임상시험의 유효성 결과(AG881-C-004)

유효성 평가항목	매일 이 약 40mg (n=168)	위약(n=163)
무진행 생존 기간(PFS)		
발생 건수, n(%)		
질병 진행	47(28)	88(54)
사망	0	0
위험비(95% CI)[a]	0.39 (0.27, 0.56)	
p-값[b]	<0.0001	

CI=신뢰구간
a Cox 비례 위험 모델을 사용하여 층화되며, 1p19q상태 및 베이스라인 종양 크기에 따라 층화된다.
b 사전지정된 0.000359 α 값(단측)과 비교한 단측 층화 로그 순위법 기준

그림1 INDIGO 임상시험에서 BIRC에 따른 무진행 생존 기간의-Kaplan Meier Curve



주요 유효성 분석은 사전에 지정된 주요 이차 평가변수인 다음 개입까지의 시간(무작위배정에서 어떤 원인으로 인한 첫 번째 후속 항암 요법 혹은 사망까지의 시간으로 정의)으로 뒷받침된다. 다음 개입까지의 시간 중앙값은 이 약 투여군의 경우 도달하지 않았고, 위약군 환자의 경우 17.8개월이었다.(HR=0.26; 95% CI : [0.15, 0.43], p<0.0001)

4) 독성시험 정보
① 발암, 돌연변이, 생식장애
이 약에 대한 발암성 연구는 수행되지 않았다. 이 약과 주요 순환 대사체인 AGI-69460은 시험관내 박테리아

복귀 돌연변이 시험(Ames)에서 변이원성이 나타나지 않았다. 이 약은 체외 사람 림프구 소핵시험이나 체내 랫드 골수 소핵시험에서 염색체이상을 일으키지 않았다.
이 약에 대해 동물에서 수태능 연구는 수행되지 않았다. 랫드에서 이 약을 경구투여한 13주 반복투여 독성시험에서 암컷의 생식기관의 이상 반응으로 위축, 황체 감소/부재, 폐쇄 난포 증가, 난소 간질 세포 공포화, 자궁의 위축, 비대 및 화생, 자궁 경부 과형성, 질 위축, 비대 및 점액화, 발정주기 변화가 3mg/kg/일 이상(최대 권장 용량에서의 AUC 기준으로 사람 노출의 12배 이상)의 용량에서 관찰되었다. 랫드에서 수컷 생식 기관에 대한 이상 반응은 고환의 세관 변성 및 위축, 정세관 변성, 부고환의 세포 파편, 전립선 상피 위축 및 염증, 정낭 위축이 3mg/kg/일 이상(최대권장 용량에서의 AUC 기준으로 사람 노출의 12배 이상)의 용량에서 관찰되었다. 수컷 랫드에서 이와 같은 변화는 가역적이지 않았다. 원숭이 4주 반복투여 독성시험에서 이 약을 경구투여하였을 때 수컷의 경우 10mg/kg/일 이상(최대권장 용량에서의 AUC 기준으로 사람 노출의 약 17배 이상)의 용량에서 고환의 섬유성 저형성증이, 암컷의 경우 10mg/kg/일 이상(최대 권장 용량에서의 AUC 기준으로 사람 노출의 약 22배 이상)의 용량에서 자궁 무게 감소가 발생하여 암컷 및 수컷에서 생식기관의 이상반응을 보였다. 수컷 및 암컷 원숭이에서 이와 같은 변화는 가역적이었다.

② 독성시험
반복투여 독성시험에서 랫드에게 28일동안 이 약을 경구투여 했을 때 3mg/kg/일(최대 권장 용량에서의 AUC 기준으로 사람 노출의 약 12배)를 초과하는 용량에서 중이 및 유스타키오관의 상피 내벽에 가역적인 중성구 침윤과 같은 이독성 소견이 보였다. 28일 이독성 연구에서 30mg/kg/일 용량을 초과했을 때 고실 부종이 추가로 발견되었다. 또한 13주 동안 이 약을 원숭이에게 경구투여 했을 때 20mg/kg/일(최대 권장 용량에서의 AUC 기준으로 사람 노출의 약 105배)에서 확장심근병증 및 이차성 울혈성 심부전이 발생했다. 랫드 및 원숭이 반복투여 독성시험에서 사람 노출의 13배 이상에 해당하는 용량에서 골격근이 표적 장기였다. 뒷다리 근긴장 감소, 뒷다리 사용이 제한된 걸음걸이 이상, 낮은 운반이 발견되었으며, 이는 랫드의 경우 작은 근육 크기 및 위축과, 원숭이의 경우 근육의 괴사 및 단핵/혼합 세포 침윤과 관련되었다.

○ 저장방법 및 사용기간

제조일로부터 36개월, 기밀용기, 실온보관(1～30℃)

○ 제조원

수입(수입자), 한국세르비에(주), 대한민국, 서울특별시 영등포구 여의대로 24 23층 일부
전공정위탁제조(제조의뢰자), Servier Pharmaceuticals LLC, 미국, 200 Pier Four Blvd. Boston, MA 02210
일부공정위탁제조(제조자), Rottendorf Pharma GmbH, 독일, Ostenfelder Str. 51–61, 59320 Ennigerloh, North Rhine-Westphalia(완제(정제) 제조원)
일부공정위탁제조(제조자), Rottendorf Pharma GmbH, 독일, Am Fleigendahl 3, 59320 Ennigerloh, North Rhine-Westphalia, Germany(1차 포장 제조원)
일부공정위탁제조(제조자), Servier (Ireland) Industries Limited, 아일랜드, Gorey Road, Arklow, Co. Wicklow Y14 E284(2차 포장 제조원)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(시판 후 임상시험)** 'IDH1 또는 IDH2 돌연변이가 있고 잔류 또는 재발한 2등급의 신경교종 환자'에 대한 치료적 확증 임상시험의 최종 생존(OS) 분석을 포함한 임상시험 보고서 제출

* '의약품의 품목허가신고심사규정' 제7조(심사자료의 요건) 제6호마목

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

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료
신청일자	2025.4.1.	-	-	-	-
보완요청 일자	2025.7.15. 2025.12.10.	2025.7.11. 2025.11.19.	2025.7.11.	2025.7.14.	2025.6.12. 2025.11.26.
보완접수 일자	2025.10.17. 2025.12.22.	2025.10.17. 2025.12.22.	2025.10.17. 2025.12.22.	2025.10.17.	2025.10.10.
최종처리 일자	2026.1.13.	2025.12.29.	2026.1.12.	2025.12.9.	2025.1.5.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

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

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																						
	1	2																3				4							5				6		7	8	비고
		가								나								가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	1)	2)															
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○		주2
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○		
면제사유																																					

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품의 희귀의약품 품목허가 신청 건임
- 비임상시험자료는 의약품의 품목허가·신고·심사 규정 [별표1]에서 요구하는 신약에 대한 독성시험자료중 단회, 반복투여독성, 유전독성, 생식발생독성, 기타 독성 자료를 제출하였으며, 모든 핵심 비임상시험은 GLP를 준수함.
  - 반복투여독성시험에서 주요 표적기관은 간(랫드, 원숭이), 위장관, 피부, 신장, 골격근, 생식기관(랫드)으로 관찰었으며, 독성학적 용량에 대한 인체 환산 용량은 임상시험성적에 관한 자료를 뒷받침할 수 있었음.
  - 유전독성시험, 기타독성(광 독성)은 음성이었으며, 생식독성시험에서 최기형성 가능성 확인하였음.
- 안전성·유효성 시험으로 제출된 임상시험은 총 4편이었으며, 핵심 임상시험 1건은 INDIGO 시험임.
- INDIGO 시험은 다기관, 위약대조, 무작위배정, 이중 눈가림 시험임.
  - 1차 유효성 평가결과, 시험약은 위약 대비 BIRC가 RANO-LGG에 따라 평가한 PFS를 유의하게 개선하였음. HR은 0.39로서 질병의 진행 또는 사망의 위험을 61% 감소시킨 것으로 평가됨($p<0.001$). PFS 중앙값은 시험군에서 27.7개월, 위약군에서 11.1개월로 약 16.6개월의 군 간 차이가 관찰되었음. 이와 같은 결과는 민감도 분석 결과에서도 일치하였으며, 사전에 정의된 모든 하위군에서도 일관되게 시험군에 유리한 경향으로 관찰됨.
  - 현재 대상 환자 집단에서의 표준 요법은 수술적 절제 후 관찰이며, 추가로 선택할 수 있는 화학요법 및 방사선 요법은 완치의 가능성이 낮고 독성의 위험이 있음. 이를 고려할 때 해당 집단에서 관찰된 PFS 16.6개월의 지연은 임상적으로 의미있는 개선으로 판단됨.
  - 다만 동 시험은 현재 진행 중에 있어 충분한 기간 동안 시험약의 투여 및 시험 대상자들의 생존기간에 대한 추적이 이루어지지 않아 일부 코호트에서 OS 중앙값이 도달하지 못함. 따라서, 신청 품목의 전체 생존 기간 연장에 대한 정보는 불확실하다고 판단되는 바, 시험대상자의 장기 생존 정보에 대한 추적 결과를 포함하는 최종 결과를 추후 제출하도록 조건 부여 설정함.
  - 안전성 프로파일에서 대부분 주성분의 약리작용과 일치하는 이상반응 프로파일이 확인되며, 주로 경증-중등증으로 가역적으로 해소되었음. 높은 복약 순응도(전체 용량 강도 중앙값 99.4%)와 투여 중앙값(약 1년) 등을 근거로 내약성이 비교적 높은 것으로 판단됨. 대부분 환자에서 이상반응이 보고되었으나 해당 이상반응의 종류, 치료 관련 이상반응 비율, SAEs 빈도 등을 생명을 위협하는 대상 질환의 특성과 함께 고려할 때, 동 품목의 위해성-유익성 비율에 미치는 영향은 낮을 것으로 판단됨.

[약어 및 정의]

- 2-HG : 2-Hydroxyglutarate, 2-하이드록시글루타르산염
- α-KG : α-Ketoglutarate, α-케토글루타르산염
- AITL : Angioimmunoblastic T-cell lymphoma, 혈관면역모세포 T세포 림프종
- AML : Acute myelogenous leukemia, 급성 골수성 백혈병
- HSCT : Hematopoietic stem cell transplantation, 조혈모세포 이식
- IDH : Isocitrate dehydrogenase, 이소시트르산 탈수소효소
- KPS : Karnofsky Performance Status, 카노프스키 활동도 상태
- LGG : Low-grade glioma, 저등급 신경교종
- MDS : Myelodysplastic syndrome, 골수이형성증후군
- MM : Multiple Myeloma, 다발골수종
- MPN : Myeloproliferative neoplasm, 골수증식종양
- PML : Progressive multifocal leukoencephalopathy
- RANO-LGG : Response Assessment in Neuro-oncology for Low-grade Gliomas, 저등급 신경아교종에 대한 신경종양학 반응 평가
- TGR : Tumor growth rate, 종양 성장률
- TTNI : Time to next intervention, 다음 중재까지의 시간
- TTR : Time to response, 반응까지의 시간

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 보라니고정 10, 40밀리그램(보라시데닙시트르산)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 항악성종양제(분류번호 421)
- 신청 효능·효과 및 용법·용량

<효능·효과>
생검(biopsy), 대부분 절제(sub-total resection) 또는 완전 절제(gross total resection)를 포함하는 수술 후 40kg 이상의 12세 이상 소아 및 성인의 IDH1 변이 혹은 IDH2 변이가 있는 2등급의 성상세포종 또는 희돌기교종의 치료

<용법·용량(요약)>
이 약의 권장용량은 1일 1회 40 mg을 식사 여부와 상관 없이 경구 투여한다. 질병이 진행되거나 허용되지 않는 독성이 있을 때까지 투여한다.

- 약리작용 기전 : 이소시트르산탈수소효소-1 및 2(IDH1 및 IDH2)의 저분자 억제제

1.2. 기원 및 개발경위

- IDH1 돌연변이는 증례의 약 80%에서 발생하는 2등급 및 3등급 미만성 신경아교종에서 가장 빈번한 유전적 사례인 반면, IDH2 돌연변이는 약 4%에서 발생함(Cohen et al, 2013). 관찰된 IDH1 돌연변이의 90% 이상이 IDH1 R132H로, 보통 면역조직화학 검사를 사용하여 검출됨(Hartmann et al, 2009). IDH 돌연변이는 종양발생 초기에 발생하고, 미만성 신경아교종의 질병을 정의하는 특성임(Cohen et al, 2013). IDH 돌연변이는 신형 효소 활성을 부여하여 알파-케토글루타르산염(α-KG)을 환원시켜 2-하이드록시글루타르산염(2-HG)을 형성함(Dang et al, 2009). IDH 돌연변이는 암 유발 대사물질인 2-HG 축적을 초래하여 데옥시리보핵산(DNA) 하이드록시메틸화, 유전자 발현, 세포 분화, 종양 면역 미세환경에 광범위한 변화를 초래함(Bunse et al, 2018; Turcan et al, 2012).
- 질병 진행을 지연시키거나 예방하여 방사선치료 및 항암화학요법과 같은 독성이 더 많은 치료의 사용을 연기할 수 있도록 발생 초기에 IDH 돌연변이 신경아교종을 표적으로 하는 대체 요법에 대한 시급한 요구가 충족되지 않은 채로 남아 있는 상황에서 보라시데닙은 이소시트르산탈수소효소-1 및 2(IDH1 및 IDH2)의 저분자 억제제로서 질병의 진행을 지연하고 전체 기대 여명을 연장하는 기회를 제공할 것으로 기대함

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- IDH 돌연변이 미만성 신경아교종은 최대의 안전한 절제에도 불구하고 완치가 어렵다고 판단됨. 2등급 IDH 돌연변이 미만성 신경아교종에 대해 승인된 요법은 없으며, 사용되는 대부분의 치료는 고등급 환경에서 채택된 것임(Dietrich and Wen, 2022; van den Bent et al, 2021). 최초 진단 시 IDH 돌연변이 미만성 신경아교종에 대한 현행 치료 접근법에는 종양을 최대한 안전하게 절제한 후 방사성치료 및/또는 항암화학요법 또는 연속 자기공명영상(MRI)을 이용한 대안적인 적극적 모니터링 접근법이 포함됨(NCCN, 2021; Weller et al, 2021).
- 수술 후 적극적 관찰은 화학방사선요법이 즉시 필요하지 않은 2등급 IDH 돌연변이 신경아교종 환자에 대한 표준 치료 옵션임. 이러한 접근법의 목적은 질병 진행의 증거 및/또는 임상적 악화의 증거가 있을 때까지 독성이 더 많은 치료요법(예: 방사성치료 및 항암화학요법)의 필요성을 연기하는 것임

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 간독성, ALT 및 AST 증가, GGT 증가, 생식발생 독성

- 에나시데닙: 오심, 구토, 설사, 빌리루빈 증가, 식욕 감소, 생식독성, 분화증후군

- 이보시데닙: 발열성 호중구감소증, ALT/AST 증가, 대장염, 고혈압, 반구진성발진

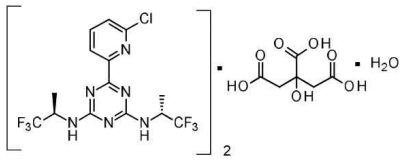
1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정 신청 및 최종 회신(관련: 의약품정책과-228호, 2024.04.02.)

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
보라시데닙시트르산	6-(6-chloropyridin-2-yl)-N2,N4-bis[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl]-1,3,5-triazine-2,4-diamine,2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylic acid, hydrate (2:1:1)	Free base : $C_{14}H_{13}ClF_6N_6$ 414.7 g/mol Vorasidenib, citrate : $C_{14}H_{13}ClF_6N_6 \cdot 1/2\ C_6H_8O_7 \cdot 1/2\ H_2O$ 519.8 g/mol	

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 보라시데닙시트르산 (별규)

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 보라시데닙시트르산

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃ 60% RH 30℃ 75% RH	이중 LDPE bag, HPDE drum	기준 내 적합
중간조건시험	30℃ 65% RH		
가속시험	40℃ 75% RH		
가혹시험	광(1.2 million lux.hour, 200 W/m2)	이중 LDPE bag, HPDE drum	
	온도, 습도, 광선, 산, 염기, 산화, 금속이온	노출	

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃ 60% RH 30℃ 75% RH	HDPE 병 PP 캡	기준 내 적합
중간조건시험	30℃ 65% RH		
가속시험	40℃ 75% RH		
가혹시험	광(1.2 million lux.hour, 200 W/m2)	노출	
	온도, 습도, 광선, 산, 염기, 산화, 금속이온	노출	

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

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

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요 *민원인 요청에 의해 일부 비공개

시험종류	study #	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg/d)	시험결과	GLP 준수
단회투여 독성시험	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
반복투여 독성시험	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	NP41973 AG881-N -012-R1	SD 랫드 (15M+15F)	경구	28일 (+회복기 14일)	0, 3, 10, 30, 100	STD10: 100mg/kg -100mg/kg 군에서 사망 개체 관찰 또는 안락사 발생. 주요 결과로서 체중 감소 및 위장관 궤양 및 미란, 간세포 비대 및 간 효소 증가, 발정 주기 소실 및 생시기기관 위축, 중이의 호중구 침윤물, 피부 표피 과형성 및 피지선	○

시험종류	study #	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg/d)	시험결과	GLP 준수
						비대 등 관찰 -≥10mg/kg에서 간세포 비대 관찰 -3mg/kg에서 중이 점막 및 점막하 호중구 침윤물 관찰, 가역적이었음	
	NP41974 AG881-N-056	SD 랫드 (15M+15F)	경구	13주 (+회복기 4주)	0, 5, 15, 50	NOAEL: - -50mg/kg 군에서 현저한 체중 감소, 골격근 위축 및/또는 신세뇨관 변성을 동반하는 빈사 상태의 개체가 관찰, 해당 용량은 조기 종료됨 -15mg/kg 군에서 현저한 체중 감소, 골격근 위축 및/또는 신세뇨관 변성 -모든 용량에서 골격근 관련 변화 및 간세포 비대를 포함, 시험약물 관련 소견이 관찰됨	○
	NP41977 AG881-N-010-R1	시노몰구스 원숭이 (3M)	경구	7일	0, 10, 50, 100	MTD: 50mg/kg -100mg/kg 군에서 운동실조, 중증 떨림, 동공 확장 등 증상을 동반하는 빈사 상태의 개체가 관찰, 해당 용량은 조기 종료됨 (Day ~10)	×
	NP41976 AG881-N-013-R1	시노몰구스 원숭이 (5M+5F)	경구	28일 (+회복기 28일)	0, 3, 10, 40	HNSTD: 10 mg/kg -40mg/kg 군에서 운동 실조, 떨림, 평형 장애 등 증상을 동반하는 빈사 상태의 개체가 관찰, 해당 용량은 조기 종료됨(Day ~14) -≤10mg/kg 군에서는 임상 관찰 소견 및 체중 변화 등 없었음	○
	NP41981 AG881-N-057	시노몰구스 원숭이 (4-6M+4-6F)	경구	13주 (+회복기 4주)	0, 2, 6, 20	MTD: 6mg/kg -20mg/kg 군의 수컷 1마리가 확장성 심금병증 및 이차 울혈성 심부전과 관련된 임상 상태 저하로 조기 안락사됨(Day 51)	○

시험종류		study #	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg/d)	시험결과	GLP 준수
							-≥6mg/kg에서 미미한 간 효소 증가와 가역적인 간세포 비대가 관찰됨	
유전독성 시험	복귀돌연변이	NP41979, AG881-N-017-R1	in vitro	-	-	50 - 5000 µg/plate	Negative	○
		NP42134, AG881-N-065	in vitro	-	-	1.58 - 5000 µg/plate	Negative	○
	체외 소핵	NP41980, AG881-N-054	in vitro	-	-	1 - 500 µg/mL	Negative	○
	체내 소핵	N42502, 8500632	SD 랫드 (5M)	경구	24, 48h	0, 500, 1000, 2000 mg/kg	Negative	○
발암성시험								
생식· 발생 독성시험	Seg I							
	Seg II	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		NP42429, 20360627	SD 랫드 (22F)	경구	GD 6~17	0, 10, 25, 75	NOAEL: (태아) 10mg/kg, (모체) 25mg/kg -75mg/kg 군에서 1마리가 먹이 섭취량 감소 및 체중 감소 등 임상 상태 저하로 인해 조기 안락사됨(GD 16) -≥25mg/kg 군에서 태아 독성으로 조기 재흡수, 내장 기형, 뼈 골화 지연 및 짧은 늑골 발생률 증가가 관찰	○
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		NP42503, 20360619	토끼 (22F)	경구	GD 6~19	0, 2, 6, 18	NOAEL: (태아) 6mg/kg, (모체) 6mg/kg -18mg/kg 군에서 1마리가 시험약물에 의한 유산이 관찰 -≥6mg/kg 군에서 평균	○

시험종류		study #	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg/d)	시험결과	GLP 준수
							태아 체중 감소, 18mg/kg 군에서 후기 재흡수 발생률 증가 관찰	
	Seg III							
발육기 독성시험								
면역독성 시험	항원성							
	기타면역							
의존성시험								
국소독성시험 (국소내성시험)								
기타독성	광 독성	NP42151, AG881-N-060	Balb/c 3T3 마우스 섬유모세포	*in vitro*	-	~5.62 µg/mL	-5 J/cm^{2}의 UVA 및 17~22 mJ/cm^{2}의 UVB에 노출, 광독성 소견은 관찰되지 않음	○
	귀 독성	NP41984, AG881-N-015-R1	SD 랫드 (16M)	경구	28일	0, 3, 10, 30, 100	-100mg/kg 군에서 2마리가 빈사 상태에서 관찰, 안락사됨(Day 32) -100mg/kg 군에서 임상관찰 결과 공격적 행동, 활동 감소, 불규칙한 보행, 복부 부종, 호흡 증가 등과 함께 유의적인 평균 체중 감소가 관찰 -≤30mg/kg에서는 유해한 임상 관찰 또는 체중의 감소가 관찰되지 않음 -≥30mg/kg 중 소수에서 중이와 달팽이관의 육안 소견이 관찰(갈색 병소, 난원창의 이물질, 고막강 부종 포함)되었으나, 유해하지 않고 회복됨. 현미경적 소견은 없었음 -≥3mg/kg에서 미미한 중이 상피 내벽의 호중구 침윤(중이염) 관찰, 육안 또는 현미경적 영향 없음	○

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- (NP41946, AG881-N-008-R1) 시노몰구스 원숭이의 모든 용량에서 사망은 없었으며 급성 경구 투여 시 LD는 >80 mg/kg으로 확인됨(3, 40, 80 mg/kg/day)

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

[redacted]

*민원인 요청에 의해 비공개

[redacted]

*민원인 요청에 의해 비공개

[redacted]

*민원인 요청에 의해 비공개

- (NP41973, AG881-N-012-R1) SD 랫드 4주 반복투여(2주 회복기 포함) 후 STD10 용량은 100 mg/kg/day로 결정됨(0, 3, 10, 30, 100 mg/kg/day) *GLP
  - 100mg/kg 군 대부분의 개체가 사망, 이후 내약성 부족으로 안락사됨(Day 12~13). 임상 관찰 소견에서 탈진, 피부 냉감, 호흡수 및 배변 감소, 운동 실조, 피부 무긴장증, 체중 감소 등이 관찰되었으며, 빈사 또는 사망의 원인은 시험약물의 독성으로 인해 발생한 선위/십이지장 궤양 및 복막염으로 인해 이차적으로 발생한 체중감소 및 영양실조로 판단됨. 추가로 간세포 비대, 발정 주기 소실/암컷 생식 기관 위축, 중이의 호중구 침윤물, 피부 표피 과형성 등이 관찰됨. 혈액학적 검사 결과 ALP 감소 및 총 빌리루빈 증가 등 동반
  - 3, 10, 30mg/kg 군에서는 임상 관찰 소견 및 체중 변화 등이 없었음

- 안과 검사에서 이상 소견은 관찰되지 않음
- 현미경적 검사 결과, ≥30mg/kg에서 십이지장의 호중구 침윤물, 100mg/kg에서 미란 및 점막 과형성이 관찰됨. 피부 관련하여 100mg/kg 군에서 표피 과형성 및 피지선 비대가 관찰되었음. 수컷 생식기관 관련하여 100mg/kg 군에서 고환의 관 변성 및 부고환 내강 세포 파편이 관찰되었고, 30mg/kg 군에서도 전립선 상피 위축 등 일부 조직학적 영향이 관찰되었으나 회복기 동안 부분적 도는 완전히 가역적으로 해소되었음
- TK 분석 결과, Tmax는 1~24h, 혈장 노출에서 성별 차이는 관찰되지 않았으며 용량 비례 미만으로 증가하였음. 반복투여 시 축적의 경향이 관찰되었으며, 반감기는 16~68h이었음. 28일 시점에 채취한 모든 뇌 검체에서 시험약물이 검출되었으며, 평균 뇌 농도는 혈장 농도 대비 약 0.935~1.13배 수준이었음

Table 2: Toxicokinetic Parameters for Vorasidenib in Rats After Oral Administration for 28 Days

Daily Dose (mg/kg)	3		10		30		100	
Sex: Number of Animals	M:9	F:9	M:9	F:9	M:9	F:9	M:9	F:9/9 [a]
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng.hr/mL)								
Day 0	5910	6900	21900	24400	67500	71200	119000	129000
Day 27	23400	23900	84800	83900	195000	195000	566000	527000
C_{max} (ng/mL)								
Day 0	439	479	1620	1650	3430	3500	6850	6020
Day 27	1360	1330	4400	4900	9930	10100	25800	24700
[redacted]								

[a] *Due to a large number of gavage error-related deaths in the 100 mg/kg/day toxicology and toxicokinetic group females, all surviving animals were terminated early, and additional females were added to the vehicle + HPMC-AS and 100 mg/kg/day toxicology and toxicokinetic groups. Data from the original females are not presented.*

*민원인 요청에 의해 비공개

- (NP41974, AG881-N-056) SD 랫드 13주 반복투여(4주 회복기 포함) 후 모든 용량에서 시험약물 관련 소견이 관찰되어 NOEL은 확인되지 않음(0, 5, 15, 50 mg/kg/day) *GLP
  - 50mg/kg 군에서 9마리가 내약성 부족으로 조기 중단됨(Day 49~90). 임상 관찰 소견에서 체중 감소, 피부 착색 및 변색, 호흡수 증가, 근긴장 감소, 굽은 자세, 활동 감소등이 관찰되었음. 4주 회복기 종료 시, 시험약물 관련 현미경적 변화가 신장, 간, 골격근, 수컷 및 암컷 생식관, 유선, 피부(표피 과형성)에서 관찰되었으며, 신장 신세뇨관 변성 및 갈색 색소 침착, 고환 세뇨관 변성은 가역적이지 않았음
  - 15mg/kg 군에서 체중 감소가 관찰되었으며, 회복기에 회복되었음
  - 안과 검사에서 이상 소견은 관찰되지 않음
  - 현미경적 검사 결과, 모든 용량에서 골격근(신경성 위축) 관련 변화, 세뇨관 변성, 간세포 공포 형성이 관찰되었으나 5mg/kg 군에서는 비교적 미미하였고 ≥15 mg/kg 군에서 경증 또는 중등증이었음(회복기에 일부만 회복). 생식기계 관련하여 모든 용량에서 고환 세뇨관 변성 및 위축, 전립선 및 정낭 위축, 자궁 상피 비대 및 자궁경부와 질 상피 과다형성과 관련된 발정 주기 변화가 관찰됨

Table 3: Toxicokinetic Parameters for Vorasidenib in Sprague Dawley Rats After Oral Administration for 13 Weeks

Daily Dose (mg/kg)	5		15		50	
Sex: Number of Animals	M:9	F:9	M:9	F:9	M:9	F:9
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng.hr/mL)						
Day 1	10300	11800	30700	36700	99700	108000
Day 91	87900	77200	214000	228000	518000	480000
C_{max} (ng/mL)						
Day 1	709	790	2120	2410	4320	4930
Day 91	4620	4330	10800	11900	24600	25400
[redacted]						

*민원인 요청에 의해 비공개

[redacted]

*민원인 요청에 의해 비공개

[redacted]

*민원인 요청에 의해 비공개

- (NP41976, AG881-N-013-R1) 원숭이 4주 반복투여(2주 회복기 포함) 후 HNSTD 용량은 10 mg/kg/day로 결정됨(0, 3, 10, 40 mg/kg/day) *GLP
  - 40mg/kg 군에서 내약성 부족으로 조기 중단됨(Day ~14). 임상 관찰 소견에서 운동 실조, 떨림, 피부 무긴장증, 평형 장애, 머리 기울어짐, 식욕 부진, 피부 착색 및 변색 등이 관찰됨. 시험약물 관련 조직병리학적 소견에는 중등도 간세포 비대, 미미한 내지 경미한 골수 고갈 또는 괴사, 경증 내지 중등도 흉선 림프구 고갈, 부신 피질 섬유층 공포화의 중등도 감소가 포함됨. ECG 평가에서 수컷 한 마리가 QT 간격 연장(+32 msec)이 관찰되었음
  - 3, 10mg/kg 군에서는 임상 관찰 소견 및 체중 변화 등이 없었음
  - 안과 검사에서 이상 소견은 관찰되지 않음
  - 10mg/kg 군에서 암컷 1마리가 사망한 상태로 발견되었으나, 사망 원인은 삽관 오류로서 시험약물 투여와의 연관성은 없었음
  - 부검 소견에서 간 무게 증가(≥10 mg/kg)와 흉선 무게 감소(40 mg/kg)가 관찰됨
  - 현미경적 소견에서 간 세포 비대(≥10 mg/kg), 골수 및 흉선 고갈(40 mg/kg), 부신 피질의 공포 형성 감소(40 mg/kg)가 관찰됨

[redacted]

*민원인 요청에 의해 비공개

Table 4: Toxicokinetic Parameters for Vorasidenib in Cynomolgus Monkeys After Oral Administration for 28 Days

Daily Dose (mg/kg)	3		10		40	
Sex: Number of Animals	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng.hr/mL)						
Day 0	4830	3370	12400	12700	50000	50700
Day 27	11400	7290	34600	43900	96300	87000
C_{max} (ng/mL)						
Day 0	599	468	1520	1260	2910	2820
Day 27	975	652	2580	3550	13400	12100

[redacted]

*민원인 요청에 의해 비공개

- (NP41981, AG881-N-057) 원숭이 13주 반복투여(4주 회복기 포함) 후 MTD 용량은 6 mg/kg/day로 결정됨(0, 2, 6, 20 mg/kg/day) *GLP
  - 20mg/kg 군의 수컷 1마리가 확장성 심근병증 및 이차 울혈성 심부전과 관련된 임상 상태 저하로 조기 안락사됨(Day 51). 시험약물에 의한 영향은 배제되지 않았음. 그 외 생존한 개체에서 시험약물 관련 임상 상태 결

과(체중, 먹이 섭취량, 안과 검사, ECG 등)에서의 변화는 관찰되지 않았음

- ≥6mg/kg에서 미미한 ALT/GGT의 증가, 20mg/kg에서 AST 증가가 관찰되었으며, 이는 간세포 비대 및 간 무게 증가의 조직병리학 소견과 상관관계가 있었음
- 현미경적 소견은 간에 국한되었으며, ≥6mg/kg에서 간세포 비대와 혼합 세포 침윤 증가, 쿠퍼 세포 과형성이 관찰되었으며, 간세포 비대 및 혼합 세포 침윤은 가역적이었음

[redacted]

*민원인 요청에 의해 비공개

Table 5: Toxicokinetic Parameters for Vorasidenib in Cynomolgus Monkeys After Oral Administration for 13 Weeks

Daily Dose (mg/kg)	2		6		20	
Sex: Number of Animals	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng.hr/mL)						
Day 1	3530	3850	14600	11800	44800	48400
Day 91	5240	8340	26400	26600	192000	221000
C_{max} (ng/mL)						
Day 1	419	419	1370	1180	3500	3580
Day 91	457	624	1800	1930	13500	13300
[redacted]						

*민원인 요청에 의해 비공개

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- (NP41979, AG881-N-017-R1) 복귀 돌연변이 시험(S. typhimurium 4개 균주, E. coli 1개 균주 포함): 음성 (50 - 5000 µg/plate 범위)
- (NP42134, AG881-N-065) 복귀 돌연변이 시험(S. typhimurium 4개 균주, E. coli 1개 균주 포함): 음성 (1.58-5000 µg/plate 범위)
- (NP41980, AG881-N-054) 체외 소핵시험(인간 말초 혈액 림프구): 음성
- (N42502, 8500632) 체내 소핵시험(SD 랫드): 음성

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험

- 해당 없음

4.2.4.2. 배・태자발생시험

[redacted]

*민원인 요청에 의해 비공개

- (NP42429, 20360627) 임신 암컷 SD 랫드(GD 6~17)에서 수행된 EFD 시험에서 배태아 발생 관련 NOAEL 용량

은 10 mg/kg/day로 결정됨(0, 10, 25, 75 mg/kg/day) *GLP

- 75mg/kg 군에서 1마리가 먹이 섭취량 감소 및 체중 감소 등 임상 상태 저하로 인해 조기 안락사됨(GD 16). 부검 결과 육안적 소견은 없었으나, 부검 결과 총 한배새끼 재흡수가 관찰되었음. 모체 독성의 NOAEL은 25mg/kg/day로 결정됨
- ≥10mg/kg에서 털이 곤두서는 현상이 관찰되었음(10 및 25mg/kg은 산발적, 75mg/kg은 투여 기간 내 지속). 모든 투여군에서 대조군 대비 평균 체증 증가량 감소가 관찰되었으며, ≥25mg/kg에서는 먹이 섭취량 감소가 관찰됨
- 생존 개체에서 관찰한 한배새끼 관련하여 75mg/kg 군에서 대조군 및 과거 대조군 대비 높은 조기 재흡수가 관찰되었으며, 내장 기형(신장 및 고환 위치 이상)의 발생률이 증가하였음. 모든 투여군에서 평균 태아 체중 감소가 관찰되었으나, ≥25mg/kg에서 여러 뼈의 골화 지연 및 짧은 늑골의 태아 발생률이 높게 관찰됨

[redacted]

*민원인 요청에 의해 비공개

- (NP42503, 20360619) 뉴질랜드 흰토끼(GD 6~19)에서 수행된 EFD 시험에서 배태아 발생 관련 NOAEL 용량은 6 mg/kg/day로 결정됨(0, 2, 6, 18 mg/kg/day) *GLP
  - 18mg/kg 군에서는 1마리가 유산하였으며 시험약물의 유해한 영향으로 간주됨
  - 0, 2, 6mg/kg 군에서도 각각 2마리, 1마리 및 1마리가 유산하였으나, 해당 시험 개체는 먹이 섭취량이 베이스라인 시점부터 미미했으며 투여 전 기간 동안 순환 불량으로 판단, 시험약물에 의한 영향이 아닌 것으로 판단함
  - 모든 용량 수준에서 평균 체중 증가 및 먹이 섭취량 감소가 관찰되었으나, 육안적 소견 또는 평균 임신 자궁 무게 변화는 관찰되지 않았음
  - ≥6mg/kg 군에서 평균 태아 체중 감소가 관찰되었으며, 18mg/kg 군에서는 후기 재흡수 발생률이 증가하였음

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험

- 해당 없음

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타

- 해당 없음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- 해당 없음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

- (NP41984, AG881-N-015-R1) 귀 독성 시험에서 청각 뇌간 반응, 이경 검사, 세포와우검사, 난형낭 유모 세포 밀도 및 달팽이 신경 또는 나선 신경절에 대한 검사 결과, 육안적 또는 현미경적 병리에 대한 시험약물 관련 관련 영향은 관찰되지 않음
- (NP42151, AG881-N-060) in vitro 광 독성 시험에서 IC50, 광자극인자(PIF), 평균 광효과(MPE) 등을 평가한 결과, 광독성 가능성은 관찰되지 않음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 동 규정 [별표 1]에서 요구하는 신약에 대한 독성시험자료 중 단회, 반복, 유전, 생식·발생, 기타 독성 자료를 제출함. 모든 핵심 비임상시험은 GLP를 준수하였음
- 반복투여 독성시험 결과, 주요 표적기관은 간(랫드, 원숭이), 위장관, 피부, 신장, 골격근, 생식기관(랫드)으로 관찰됨. 이와 같은 변화는 임상시험 중 안전성 프로파일에서도 관찰되는지 확인이 필요함
  - 독성학적 용량에 대한 인체 환산 용량은 아래와 같음
    * SD 랫드 4주 경구 STD10 100 mg/kg → HED 960 mg/60kg/day
    * 원숭이 4주 경구 HNSTD 10 mg/kg → HED 192 mg/60kg/day (⅙=32mg)
- 반복투여 독성시험에서 수행된 TK 결과와 성인 인체 권장 용량 투여에서 노출을 비교한 결과는 아래와 같음 (랫드의 경우 수컷보다 암컷에서 높은 노출도 관찰)
  - (간 관련) SD 랫드의 28일 및 13주 반복투여 독성시험에서 관찰된 간 효소 증가 및 용량 관련 간 무게 증가, 간세포 비대는 ≥5 mg/kg(13주 기준)에서 관찰되었음. 해당 비임상 결과는 성인 인체 권장 용량 투여에서의 노출(AUC0-24h)과 비교할 때, 26배 노출에 해당함. 원숭이의 28일 및 13주 반복투여 독성시험에서 관찰된 간 효소 증가 및 간세포 비대, 간 무게 증가, 현미경적 소견은 ≥6 mg/kg(13주 기준)에서 관찰되었음. 해당 비임상 결과는 성인 인체 권장 용량 투여에서의 노출(AUC0-24h)과 비교할 때, 8배 노출에 해당함.
  - (위장관 관련) SD 랫드의 28일 반복투여 독성시험에서 관찰된 미란, 궤양, 부종, 염증, 상피 변성 및 과형성을 포함하는 위장관 염증 소견은 ≥30 mg/kg 용량에서 관찰되었음. 해당 독성이 관찰되지 않은 용량인 10 mg/kg 용량을 성인 인체 권장 용량 투여에서의 노출(AUC0-24h)과 비교할 때, 27배 노출에 해당함(랫드 13주 반복투여 또는 원숭이 반복투여 시험에서는 관찰되지 않음)
  - (피부 관련) SD 랫드의 28일 및 13주 반복투여 독성시험에서 관찰된 표피 과형성은 ≥50 mg/kg(13주 기준) 용량에서 관찰되었음. 해당 독성이 관찰되지 않은 용량인 15 mg/kg 용량을 성인 인체 권장 용량 투여에서의 노출(AUC0-24h)과 비교할 때, 70배 노출에 해당함(원숭이 반복투여 시험에서는 관찰되지 않음)
  - (신장 관련) SD 랫드의 13주 반복투여 독성시험에서 관찰된 신장 세뇨관 변성 및 신우 상피의 혼합 세포 침윤은 50 mg/kg 용량에서 관찰되었음. 해당 독성이 관찰되지 않은 용량인 15 mg/kg 용량을 성인 인체 권장 용량 투여에서의 노출(AUC0-24h)과 비교할 때, 70배 노출에 해당함(원숭이 반복투여 시험에서는 관찰되지 않음)

- (골격근 관련) SD 랫드의 13주 반복투여 독성시험에서 관찰된 근육긴장 감소 또는 보행 이상(현미경 검사 결과 신경성 위축)은 ≥15 mg/kg 용량에서 관찰되었음. 해당 독성이 관찰되지 않은 용량인 5 mg/kg 용량을 성인 인체 권장 용량 투여에서의 노출(AUC0-24h)과 비교할 때, 26배 노출에 해당함(원숭이 반복투여 시험에서는 관찰되지 않음)
- (생식기관 관련) SD 랫드의 28일 및 13주 반복투여 독성시험에서 관찰된 생식기관 관련 영향은 모든 용량에서 관찰되었음. 시험된 최저 용량인 5 mg/kg 용량을 성인 인체 권장 용량 투여에서의 노출(AUC0-24h)과 비교할 때, 26배 노출에 해당함(원숭이 반복투여 시험에서는 관찰되지 않음)

Table 9: Margins of Exposure for Vorasidenib Animal to Human Plasma Exposure at 50 mg Daily Dose

Type of study/target organs (Repeat dose toxicity studies)	Species	No toxic or lowest toxic dose (mg/kg/day)	$AUC_{0\text{-}24hr}$[a] (ng.h/ml)	Animal to human exposure ratio
Liver	Rat Monkey	5 6	82600 26500	26 8
Gastro-intestinal tract	Rat	15	221000	70
Skin	Rat	15	221000	70
Kidneys	Rat	15	221000	70
Skeletal Muscle	Rat	5	82600	26
Reproductive organs	Rat	5	82600	26

a: $AUC_{0\text{-}24hr}$ sex-combined value
Sources data: Repeat-dose toxicity studies in rats and monkeys reports NP41973/AG881-N-012-R1; NP41974/AG881-N-056; NP41976/AG881-N-013-R1; NP41981/AG881-N-057

- 유전독성: 음성
- 생식·발생독성: 배태아 독성 가능성 확인, NOAEL (랫드) 10 mg/kg, (토끼) 6 mg/kg
- 광 독성: 음성

5. 약리작용에 관한 자료

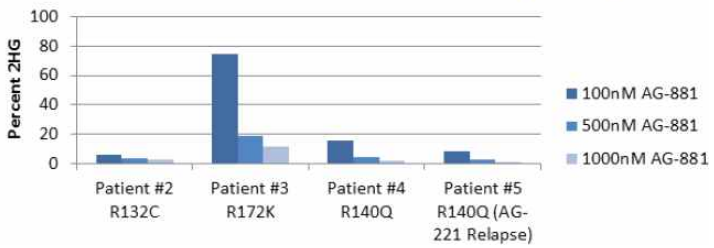
5.1. 약리작용시험 개요

- In vitro 시험에서 IDH1 및 IDH2 돌연변이에 대한 억제능을 평가함
- In vivo 마우스 이종이식 종양 모델에서 IDH1 및 IDH2 돌연변이를 발현하는 세포에서 유도된 종양의 성장과 2-HG 생성을 억제하였음
- 2차 약력학 in vitro 스크리닝 패널 분석을 통해 다양한 수용체, 이온 통로, 효소 패널에서 광범위한 결합 및 효소 활성을 관찰한 결과, 매우 선택적인 활성이 관찰됨 (유일한 표적 외 활성은 아데노신 A3 수용체, 1μM에서 75% 억제)
- 별도 안전성 약리 시험은 수행되지 않았으나, 반복투여 독성시험 결과에서 심혈관계(원숭이 28일 반복투여, QT 연장) 및 호흡기계(SD 랫드 28일 및 13주 반복투여, 호흡수 증가/감소, 얕은 호흡)에서의 바람직하지 않을 가능성이 있는 결과가 확인됨. hERG 평가에서 IC50은 >30μM으로 관찰됨

5.2. 효력시험

5.2.1. 생체 외 시험(in vitro)

study #	시험제목	시험목적/작용기전 및 시험결과	
AG881-N-042 [NP41940]	Inhibition and Characterization in IDH1 and IDH2 Biochemical Systems	시험목적	암세포에서 2-HG 생성을 억제하는지 여부를 확인하기 위하여 기질 α-KG에서 2-HG로의 전환을 측정하고 IC50을 측정
		시험결과	-IDH1 R132(H, C, G, L, S), IDH2 R140Q, IDH2 R172K 돌연변이 동종이량체 효소, IDH1 WT 및 IDH2 WT 효소, IDH1 WT/R132H, IDH2 WT/R140Q, IDH2WT/R172K 이종이량체 효소에 대해 낮은 나노몰 IC50의 역가 억제 관찰 -IDH1 돌연변이와 WT 효소, IDH2 돌연변이와 WT 효소의 강력한 억제제임
AG881-N-043-R1 [NP41860]	Inhibition of 2-HG in IDH1 and IDH2 Mutant Expressing Cells	시험목적	IDH1 및 IDH2 돌연변이에 대한 역가 시험
		시험결과	-IDH2R140Q 돌연변이 발현 인간 교모세포종 별아교세포종(U87MG) 세포 및 IDH1R132H 또는 IDH2R140Q 돌연변이 발현 인간 적혈구계 백혈병(TF-1) 세포, IDH1 및 IDH2 돌연변이 결장직장암종 동종 세포주(HCT-116), 인간 연골육종/섬유육종(HT1080), 인간 연골육종(JJ012), 폐 선암종(COR-L 105), 담관암종(HCCC-9810), 신경구(TS603) 등 내인성 IDH1 돌연변이가 있는 여러가지 인간 세포주 대상, 시험약물의 IC50 및 최대 2-HG 억제능 측정 -시험된 세포주 전반에서 나노몰 IC50의 역가 억제와 함께 강력한 2-HG 생성 억제 효과를 관찰(단, IDH2R172K 발현 HCT-116 세포주에서는 IC50 130nM로 비교적 낮은 활성 관찰)
AG881-N-068 [NP41865]	Inhibition of 2-HG production in 2 cell lines containing IDH1 mutations	시험목적	IDH1 돌연변이에 대한 시험약물 및 시험약물 대사체(AGI-69460)의 역가 시험
		시험결과	-IDH1 R132C 돌연변이 발현 HT1080 세포주에서 시험약물의 IC50은 46.97nM, AGI-69460의 IC50은 2464.0nM, IDH1 R132H 돌연변이 발현 TS603 세포주에서 시험약물의 IC50은 0.1171nM, AGI-69460의 IC50은 6.709nM로 관찰됨 -HT1080 및 TS603 세포주에서 2-HG 생성 억제능을 관찰한 결과, 시험약물은 AGI-69460 대비 시험약물 모체는 더욱 강력한 활성이 관찰됨
AG881-N-069 [NP41866]	Inhibition of wild- type IDH1/2 and	시험목적	WT 및 IDH1 돌연변이에 대한 시험약물 및 AGI-69460의 역가 시험
		시험	-시험약물 및 AGI-69460은 WT IDH 및 IDH1R132H 돌연변이 활성 HCT116 세

study #	시험제목	시험목적/작용기전 및 시험결과	
	IDH1R132H	결과	포주에서 억제제로서의 활성이 관찰되었으며, 시험약물은 AGI-69460 대비 시험약물 모체는 더욱 강력한 활성이 관찰됨
NP42942	Inhibition of 2-HG production in one cell line containing IDH2R172K	시험목적	IDH2 돌연변이에 대한 시험약물 및 AGI-69460의 역가 시험
		시험결과	-시험약물 및 AGI-69460은 IDH2R172K 돌연변이 활성 HCT116 세포주에서 억제제로서의 활성이 관찰되었으며, 시험약물의 IC50은 83nM, AGI-69460의 IC50은 585nM로 관찰됨. 세포 내 농도로서 환산한 시험약물의 IC50은 16.8nM, AGI-69460의 IC50은 21.8nM이었음 -시험약물은 AGI-69460 대비 시험약물 모체는 더욱 강력한 활성이 관찰됨
AG881-N-044-R1 [NP41862]	Reversal of Mutant IDH-Induced Differentiation Block in TF-1 IDH1R132H and TF-1 IDH2R140Q	시험목적	시험약물의 IDH 돌연변이 의존적 분화 차단의 역전
		시험결과	-시험약물이 IDH1 R132H 또는 IDH2 R140Q의 돌연변이에 의해 인간 적혈구계 백혈병(TF-1) 세포의 적혈구 생성인자(EPO) 유도 적혈구 분화 억제에 미치는 영향을 관찰한 결과, 세포 내 2-HG 감소와 함께 EPO 유도 발현 회복이 관찰됨
AG881-N-045-R1 [NP41864]	Induction of Myeloid Differentiation in Primary IDH1 and IDH2 Mutant AML Patient Samples	시험목적	인간 AML 종양 세포(말초혈액 또는 골수 흡인 검체)에서 IDH1 및 IDH2 돌연변이 억제 효과를 관찰
		시험결과	-시험약물은 IDH1R132C 및 IDH2R140Q 돌연변이 환자 검체에서 2-HG 수치를 최저 용량(0.1 μM)에서 >80%, 0.5~1 μM에서 >95% 감소시킴 -IDH2R172K 돌연변이 환자 검체에서 시험약물 1 μM은 2-HG 수치를 >88% 감소시켰으며, 이와 같은 결과는 IDH2R172K 돌연변이의 2-HG 생성을 억제하는 시험약물의 IC50와 일치함(AG881-N-042, AG881-N-043-R1) -WT인 환자 검체(환자 1)에서 측정 가능한 2-HG는 관찰되지 않음 **Figure 1: Percent Media 2-HG Remaining Relative to DMSO Control after 13 Days Treatment with AG-881 in IDH1 or IDH2 Mutant Patient Samples**  -시험약물 처리 후 세포의 분화 상태를 평가하기 위해 FACS 분석을 실시한 결과, IDH1 및 IDH2 돌연변이 환자의 검체(환자 2~5)에서 과립구로의 분화 유도로 판단되는 용량 의존적 증가가 관찰되었으며, WT인 환자 검체(환자 1)에서는 해당 변화가 관찰되지 않았음
AG120-881-N-001 [NP41288]	Inhibition of IDH1 and IDH2 wild-type activity in cell-based and in vivo mouse xenograft systems	시험목적	in vitro 및 in vivo 마우스 이종이식 모델에서 IDH1 및 IDH2 WT에 대한 시험약물 및 [redacted]의 역가시험 *민원인 요청에 의해 비공개
		시험결과	*민원인 요청에 의해 비공개 [redacted] [redacted] [redacted] 시험약물은 IDH1

study #	시험제목	시험목적/작용기전 및 시험결과	
			R132H 돌연변이 HCT116 세포주에 대해 나노몰 수준의 활성 농도가 관찰되었고, IDH 1/2 WT HCT116 세포주에 대해 시간 의존적 억제가 관찰되어 나노몰 수준의 활성 농도가 관찰됨 *민원인 요청에 의해 비공개 -in vivo 시험 결과, [redacted] 시험약물은 IDH 1/2 WT 이종이식 마우스 모델에서 IC90에 필요한 혈장 최소 약물 농도(Cmin)가 약 55 ng/mL 이상으로 추정됨. 인체 용량 예측에 따른 추정치와 비교할 때, 팁소보 500mg QD 용법은 WT 세포주 활성에 충분한 IC90에 도달하지 못할 것으로 판단되며, 시험약물의 50mg QD 용법은 충분한 혈장 노출에 도달할 것으로 판단됨

5.2.2. 생체 내 시험(in vivo)

- 마우스 이종이식 종양모델에서 생체 내 유효성을 확인함

<table>
<tr><th>study #</th><th>시험제목</th><th colspan="2">시험목적/작용기전 및 시험결과</th></tr>
<tr><td rowspan="2">AG881-N-033-R1 [NP41858]</td><td rowspan="2">PK/PD study in HT1080 IDH1R132C Xenograft Mouse Model</td><td>시험목적</td><td>HT1080 IDH1R132C 이종이식 마우스 모델에서 시험약물(0.3, 1, 3 또는 30 mg/kg으로 12시간 간격, 3회 경구 투여)의 PK/PD 시험</td></tr>
<tr><td>시험결과</td><td>-시험약물 노출과 종양 내 2-HG 감소 간의 PK/PD 관계를 평가한 결과, 시험약물의 투여는 투여한 용량 범위에서 용량 선형적 약동학이 관찰되었으며, 종양 내 2-HG의 감소는 0.3 mg/kg에서 41.7%, 30 mg/kg에서 96.6%, 종양 대 혈장 AUC 농도는 약 1.19~1.66 범위였음
AG-881 AUC in Plasma and Tumor and 2-HG AUC in Tumor
<table>
<tr><th rowspan="2">Groups</th><th colspan="2">AUC_{0-12hr} of AG-881 (hr•ng/mL or hr•ng/g)</th><th colspan="2">AUC_{0-24hr} of AG-881 (hr•ng/mL or hr•ng/g)</th><th>AUC_{0-12hr} of 2-HG (hr•ng/g)</th><th>AUC_{0-24hr} of 2-HG (hr•ng/g)</th></tr>
<tr><th>Plasma</th><th>Tumor</th><th>Plasma</th><th>Tumor</th><th>Tumor</th><th>Tumor</th></tr>
<tr><td>Vehicle</td><td>NA</td><td>NA</td><td>NA</td><td>NA</td><td>18300000</td><td>36500000</td></tr>
<tr><td>PO-0.3 mg/kg</td><td>474</td><td>785</td><td>653</td><td>1180</td><td>10700000</td><td>21200000</td></tr>
<tr><td>PO-1 mg/kg</td><td>1270</td><td>1510</td><td>1750</td><td>2420</td><td>6820000</td><td>14400000</td></tr>
<tr><td>PO-3 mg/kg</td><td>3750</td><td>6440</td><td>5440</td><td>8630</td><td>3090000</td><td>6250000</td></tr>
<tr><td>PO-30 mg/kg</td><td>41500</td><td>57900</td><td>60300</td><td>81500</td><td>597000</td><td>1200000</td></tr>
</table>
Abbreviations: 2-HG = 2-hydroxyglutarate, NA = not applicable, PO = per oral
-PK/PD 모델링에 기반하여 계산한 종양 내 최대 2-HG 백분율 감소(Emax)는 각각 97.6% 및 97.5%였음
-종양 2-HG의 50% 감소를 달성하는 데 필요한 혈장 AUC(EAUC50[0-12hr] 및 EAUC50[0-24hr])는 각각 694 hr·ng/mL 및 954 hr·ng/mL로, 모델 매개변수를 사용하여, 지속적인 97% 종양 2-HG 감소에 필요한 보라시데닙 혈장 농도 × 시간 곡선하 유효 면적(EAUC97[0-12hr])은 22400 hr·ng/mL, EAUC97[0-24hr]은 30800 hr·ng/mL로 추정됨
PKPD Correlation Between AG-881 Plasma Exposure and Tumor 2-HG Reduction
<table>
<tr><th>Parameter</th><th>2-HG decrease based on 2-HG AUC_{0-12hr}</th><th>2-HG decrease based on 2-HG AUC_{0-24hr}</th></tr>
<tr><td>E_{max} (% decrease of 2-HG)[1]</td><td>97.6 ± 2.04</td><td>97.5 ± 2.30</td></tr>
<tr><td>AG-881 $EAUC_{50}$ (hr•ng/mL)[1]</td><td>694 ± 60.0</td><td>954 ± 95.6</td></tr>
<tr><td>AG-881 $EAUC_{90}$ (hr•ng/mL)[2]</td><td>6250</td><td>8590</td></tr>
<tr><td>AG-881 $EAUC_{97}$ (hr•ng/mL)[2]</td><td>22400</td><td>30800</td></tr>
</table>
[1]model parameters; [2]derived from the model</td></tr>
<tr><td rowspan="2">AG881-N-034-R1 [NP41859] 및 AG881-N-</td><td rowspan="2">PK/PD study in U87IDH2R140Q Xenograft Mouse Model Following 3 Oral Doses of</td><td>시험목적</td><td>[NP41859] U87 IDH2 R140Q 이종이식 마우스 모델에서 시험약물(0.03, 0.1, 0.3, 1, 3 또는 30 mg/kg으로 12시간 간격, 3회 경구 투여)의 PK/PD 시험
[NP41861] U87 IDH2 R140Q 이종이식 마우스 모델에서 시험약물(5, 30 또는 150 mg/kg으로 12시간 간격, 3회 경구 투여)의 PK/PD 시험</td></tr>
<tr><td>시험</td><td>-시험약물 노출과 종양 내 2-HG 감소 간의 PK/PD 관계를 평가한 결과, 시험</td></tr>
</table>

study #	시험제목	시험목적/작용기전 및 시험결과
035-R1 [NP41861]	AG-881	결과

약물의 투여는 투여한 용량 범위에서 용량 선형적 약동학이 관찰되었으며, 종양 내 2-HG의 감소는 3 mg/kg에서 87.1%, 30 mg/kg에서 96.3%, 150 mg/kg에서 98.5%이고, 혈장 대비 종양의 노출 축적이 관찰됨

Table 9: Percent Decrease of 2-HG in Tumor in U87IDH2R140Q Xenograft Bearing Female Nude BALB/c Mice after Three PO Doses (12 Hour Intervals) of AG-881 at 0, 0.03, 0.1, 0.3, 3, 5, 30, and 150 mg/kg

Group	% 2-HG decrease based on $AUC_{0\text{-}12hr}$
Vehicle -3 doses	NA
PO-0.03 mg/kg-3 doses	17.7
PO-0.1 mg/kg-3 doses	16.0
PO-0.3 mg/kg-3 doses	38.4
PO-3 mg/kg-3 doses	87.1
PO-5 mg/kg-3 doses[1]	89.9
PO-30 mg/kg-3 doses	96.3
PO-30 mg/kg-3 doses[1]	97.4
PO-150 mg/kg-3 doses[1]	98.5

Abbreviation: NA = not applicable
[1] Data from the AG881-N-035 report

Table 8: AUC of AG-881 in Plasma and Tumor in U87IDH2R140Q Xenograft Bearing Female Nude BALB/c Mice after Three PO Doses (12 Hour Intervals) of AG-881 at 0, 0.03, 0.1, 0.3, 3, 5, 30, and 150 mg/kg

Group	$AUC_{0\text{-}12hr}$ of AG-881 (hr•ng/mL or hr•ng/g)		$AUC_{0\text{-}12hr}$ of 2-HG (hr•ng/g)
	Plasma	Tumor	Tumor
Vehicle -3 doses	NA	NA	24600000
Vehicle -3 doses[1]	NA	NA	26400000
PO-0.03 mg/kg-3 doses	58.5	1790	21000000
PO-0.1 mg/kg-3 doses	176	6550	21400000
PO-0.3 mg/kg-3 doses	465	11500	15700000
PO-3 mg/kg-3 doses	4840	27400	3280000
PO-5 mg/kg-3 doses[1]	5220	31700	2590000
PO-30 mg/kg-3 doses	40800	122000	934000
PO-30 mg/kg-3 doses[1]	34300	129000	662000
PO-150 mg/kg-3 doses[1]	121000	240000	382000

Abbreviations: NA = not applicable
[1] Data from the AG881-N-035 report

-PK/PD 모델링에 기반하여 계산한 종양 내 최대 2-HG 백분율 감소(E_{max})는 99.4%였음

-종양 2-HG의 50% 감소를 달성하는 데 필요한 혈장 AUC($EAUC_{50[0\text{-}12hr]}$)은 698 hr·ng/mL로, 모델 매개변수를 사용하여 지속적인 90% 및 97%의 종양 2-HG 감소에 필요한 보라시데닙 혈장 농도 × 시간 곡선하 유효 면적($EAUC_{97[0\text{-}12hr]}$)은 6280 hr·ng/mL, $EAUC_{97[0\text{-}24hr]}$은 22600 hr·ng/mL로 추정됨

Table 10: PKPD Correlation between AG-881 Plasma $AUC_{0\text{-}12hr}$ and 2-HG $AUC_{0\text{-}12hr}$ in Tumor in U87IDH2R140Q Xenograft Bearing Female Nude BALB/c Mice after Three PO Doses (12 Hour Intervals) of AG-881 at 0, 0.03, 0.1, 0.3, 3, 5, 30, and 150 mg/kg

Parameter	2-HG decrease based on $AUC_{0\text{-}12hr}$
E_{max} (% 2-HG decrease)[1]	99.4 ± 2.45
AG-881 $EAUC_{50}$ (ng•hr/mL)[1]	698 ± 111
AG-881 $EAUC_{90}$ (ng•hr/mL)[2]	6280
AG-881 $EAUC_{97}$ (ng•hr/mL)[2]	22600

Abbreviations: E_{max} = maximum reduction of 2-HG; $EAUC_{50}$ = efficacious area under the AG-881 plasma concentration × time curve that resulted in 50% reduction in 2-HG area under the curve in tumor; $EAUC_{90}$ = efficacious area under the AG-881 plasma concentration × time curve that resulted in 90% reduction in 2-HG area under the curve in tumor; $EAUC_{97}$ = efficacious area under the AG-881 plasma concentration × time curve that resulted in 97% reduction in 2-HG area under the curve in tumor
[1] model parameters
[2] derived from the model

<table>
<tr><th>study #</th><th>시험제목</th><th colspan="2">시험목적/작용기전 및 시험결과</th></tr>
<tr><td rowspan="2">AG881-N-046-R1 [NP41863]</td><td rowspan="2">PKPD Study of AG-881 Following Oral Administrations of AG-881 to Male ICR SCID Mice Bearing Orthotopic TS603 IDH1R132H Glioma Tumor Xenografts</td><td>시험목적</td><td>TS603 IDH1 R132H 신경아교종 종양 이종이식 마우스 모델에서 시험약물의 저용량(0.03, 0.1, 0.3 mg/kg) 및 고용량(0.3, 3, 10 mg/kg)의 투여(12시간 간격, 6회 경구 투여) 후 PK/PD 시험</td></tr>
<tr><td>시험결과</td><td>-시험약물 노출과 종양 내 2-HG 감소 간의 PK/PD 관계를 평가한 결과, 시험약물의 투여는 투여한 용량 범위에서 용량 선형적 약동학이 관찰되었으며, 종양 내 2-HG의 감소는 용량 의존적 감소로 관찰됨
Table 17: Percentage of 2-HG Reduction in Brain and Tumor of Male ICR SCID Mice Bearing Orthotopic TS603 IDH1R132H Glioma Tumor Xenografts after 6 PO Doses (12 Hour Intervals) of AG-881
<table>
<tr><th rowspan="2">Dose (mg/kg)</th><th colspan="2">% 2-HG decrease based on $AUC_{0\text{-}12hr}$ (hr.ng/g)</th></tr>
<tr><th>Brain</th><th>Tumor</th></tr>
<tr><td>0 (vehicle)</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>0.03</td><td>5.66</td><td>76.2</td></tr>
<tr><td>0.1</td><td>1.67</td><td>97.4</td></tr>
<tr><td>0.3</td><td>16.9</td><td>98.5</td></tr>
<tr><td>0.3[1]</td><td>31.1</td><td>98.9</td></tr>
<tr><td>3[1]</td><td>39.5</td><td>99.8</td></tr>
<tr><td>10[1]</td><td>52.0</td><td>99.98</td></tr>
</table>
[1]: from high dose study
--10 mg/kg 기준, 뇌의 최대 2-HG 감소는 52%, 뇌 종양의 최대 2-HG 감소는 99.98%로 관찰되었음. 단순 Emax 모델을 사용한 시험약물 노출 및 뇌 종양 내 2-HG 감소의 PK/PD 모델링에 기반하여 EAUC50[0-12hr]은 23.3 hr·ng/mL이었고, EAUC90 및 EAUC97은 각각 210 및 753 hr·ng/mL으로 추정됨
Table 18: PKPD Correlation between AG-881 Plasma Exposure and 2-HG Level in Brain Tumor in Male ICR SCID Mice Bearing Orthotopic TS603 IDH1R132H Glioma Tumor Xenografts after 6 PO Doses (12 Hour Intervals) of AG-881
<table>
<tr><th colspan="2">2-HG Reduction in Brain Tumor based on $AUC_{0\text{-}12hr}$</th></tr>
<tr><th>Parameter</th><th>Simple E_{max} model</th></tr>
<tr><td>E_{max} (% 2-HG reduction)[1]</td><td>102 ± 1.8</td></tr>
<tr><td>AG-881 $EAUC_{50}$ (ng•hr/mL)[1]</td><td>23.3 ± 4.9</td></tr>
<tr><td>AG-881 $EAUC_{90}$ (ng•hr/mL)[2]</td><td>210</td></tr>
<tr><td>AG-881 $EAUC_{97}$ (ng•hr/mL)[2]</td><td>753</td></tr>
</table>
Abbreviations: E_{max} = maximum reduction of 2-HG; $EAUC_{50}$ = efficacious area under the AG-881 plasma concentration × time curve that resulted in 50% reduction in 2-HG area under the curve in tumor; $EAUC_{90}$ = efficacious area under the AG-881 plasma concentration × time curve that resulted in 90% reduction in 2-HG area under the curve in tumor; $EAUC_{97}$ = efficacious area under the AG-881 plasma concentration × time curve that resulted in 97% reduction in 2-HG area under the curve in tumor
[1] Model parameters
[2] Derived from the model</td></tr>
</table>

5.2.3. 이차 약력학

study #	시험제목	시험목적/작용기전 및 시험결과
AG881-N-020-R1 [NP41856]	AG-881 Off-target Screening Panel: General	89개의 수용체, 이온 통로, 효소 패널에서 결합 및 효소 활성을 억제할 가능성에 대해 평가한 결과, 유의한 결과(결합 억제 백분율 ≥50%)는 아데노신 A3(92%)에 대해서만 관찰됨
AG881-N-021-R1 [NP41857]	AG-881 Off-target Screening Panel: Adenosine A3	아데노신 수용체 및 수송체에 대한 결합 선택성 외에 GTPγS(구아노신 5′-O-삼인산) 분석에서 기능적 활성에 대해 평가한 결과, 시험약물은 1.50 μM의 IC50으로 아데노신 A3 수용체에 결합하여 기능적 길항제로 작용하는 것이 관찰됨
NP42842	AGI-69460 Off-target Screening Panel:	시험약물의 대사체 AGI-69460에 대해 88개 중 2개가 제외된 86개, 이온 통로, 효소를 포함한 패널에서 표적 외 활성을 평가한 결과(제외된 2개인 안지오텐신 전환 효소(ACE)와 류코트리엔 B4의 경우 시험약물에 대해 비활성을 확인), 유의한 결과(결합

	General	억제 백분율 ≥50%)는 아데노신 A3(1 μM에서 75% 결합 억제)에 대해서만 관찰됨

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 반복투여 독성시험 중 CNS, 심혈관 및 호흡기 효과를 평가하기 위한 추가 평가변수 설정하여 관찰하였으며, 추가로 in vitro hERG 분석을 포함하는 이온 채널 평가를 수행함
  - (중추신경계) SD 랫드 28일 반복투여 독성시험(#AG881-N-012-R1)에서 제 0일 및 27일 시점에 평가한 수정 Irwin 시험 결과 시험약물 관련 영향은 관찰되지 않았음
  - (심혈관계) 원숭이 28일 반복투여 독성시험(#AG881-N-013-R1)에서 제 17일 및 제 25일 시점에 평가한 심전도 검사 결과, 투여된 최고 농도인 40 mg/kg/day 군에서 3마리 중 1마리의 QTc 연장이 관찰되었음(32msec). 해당 개체는 해당 용량에서 평가된 모든 개체 중 가장 높은 최대 혈장 농도(Cmax)를 보였음(제27일 기준, AUC0-24hr 및 Cmax 값은 각각 164,000 ng·h/mL 및 22,100 ng/mL). 해당 용량은 내약성이 없는 용량으로서 ECG 매개변수의 회복 여부를 평가하지 않았으며, 그 외 용량(3 또는 10 mg/kg/day 군)에서 시험약물 투여 후 관련 ECG 소견은 관찰되지 않았음. CHO 세포주 및 인간 배아 신장 세포에서 수행된 in vitro hERG 칼륨 채널 억제 시험 결과, IC50은 >30 μM으로(#AG881-N-018-R1, AG881-N-019-R1, AG881-N-066), 해당 농도는 성인 인체 권장 용량에서 비결합 최고 혈장농도인 평균 Cmax 0.072 μM 대비 약 250배에 해당함
  - (호흡기계) 랫드 및 원숭이에 대한 반복투여 독성시험에서 호흡기 관련 영향을 관찰한 결과, 랫드 28일의 고용량 및 13주의 고용량에 한하여 호흡(호흡 수 이상 또는 증가, 얕은 호흡) 등 변화가 관찰되었으나 이는 빈사 상태의 동물에만 한하였으며 폐의 조직병리학적 소견은 동반되지 않았음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 비임상 동물 혈장 내 방사선 표지/비표지 시험약물의 검체 분석법 밸리데이션 수행 결과 제출

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2)

study #	시험방법 요약	시험목적/작용기전 및 시험결과
RB-22-095032-007-DHAB [NP42279]	인간 결장 선암종(Caco-2) 세포에서 투과성 평가	단방향 투과성 분석에서 동시 투여한 고투과성 대조군(미녹시딜) 대비 높은 겉보기 투과 계수(Papp)가 관찰됨 양방향 투과성 분석에서 Papp은 A-B 방향에서 32.5 × 10-6 cm/sec, B-A 방향에서 31.1 × 10-6 cm/sec였고, 유출비는 0.955였음 시험약물은 고투과성 물질(BCS class 2)로 분류될 수 있음
AG881-N-023-R1 [NP41880]	BALB/c 누드 마우스 생체이용률 평가	암컷 BALB/c 누드 마우스에서 시험약물의 단회 iv(0.3 또는 1 mg/kg) 및 경구(0.3 또는 1 mg/kg) 투여 후 경구 생체이용률을 평가한 결과, 51.7%로 관찰됨
AG881-N-026-R1 [NP41882]	SD 랫드 생체이용률 평가	수컷 SD 랫드에서 단회 iv(1 mg/kg) 및 경구[redacted]투여 후 경구 생체이용률을 평가한 결과, 53.8%로 관찰됨 *민원인 요청에 의해 비공개
AG881-N-029-R1 [NP41883]	비글견 생체이용률 평가	수컷 비글견에서 단회 iv(1 mg/kg) 및 경구(10 mg/kg) 투여 후 경구 생체이용률을 평가한 결과, 6.42%로 관찰됨
AG881-N-030-R1 [NP41884]	시노몰구스 생체이용률 평가	수컷 시노몰구스 원숭이에서 단회 iv(0.3 mg/kg) 및 경구(0.5 mg/kg) 투여 후 경구 생체이용률을 평가한 결과, 109%로 관찰됨
AG881-N-	시노몰구스 정제	수컷 시노몰구스 원숭에서 공복 및 식후, 단회 정제 A(5 mg 정제), B(25 mg 정제),

<table>
<tr><th>study #</th><th>시험방법 요약</th><th>시험목적/작용기전 및 시험결과</th></tr>
<tr><td>049-R1
[NP41885]</td><td>및 현탁액 약동학</td><td>C(100 mg 정제) 또는 보라시데닙 [redacted](100 mg)를 경구 투여 후 약동학을 관찰한 결과는 아래와 같음 *민원인 요청에 의해 비공개
The PK parameters for each treatment group were listed below:
<table>
<tr><th rowspan="2">Treat-ment</th><th rowspan="2">Dose level (mg/ monkey)</th><th rowspan="2">Food status</th><th colspan="8">Parameter (Mean ± SD)</th></tr>
<tr><th>T_{max} (hr)</th><th>C_{max} (ng/mL)</th><th>$t_{1/2}$ (hr)</th><th>$AUC_{0\text{-}12\,hr}$ (hr•ng/mL)</th><th>$AUC_{0\text{-}24\,hr}$ (hr•ng/mL)</th><th>AUC_t (hr•ng/mL)</th><th>AUC_∞ (hr•ng/mL)</th><th>F (%)</th></tr>
<tr><td>Group 1 Tablet A</td><td>5</td><td>Fasted</td><td>2.8± 1.5</td><td>152± 57.2</td><td>17± 5.0</td><td>1020±220</td><td>1670±217</td><td>2590±416</td><td>2740±466</td><td>73.1</td></tr>
<tr><td>Group 2 Tablet B</td><td>25</td><td>Fasted</td><td>11± 8.9</td><td>143± 62.1</td><td>18± 8.3</td><td>1120±654</td><td>2340± 1050</td><td>4720±1310</td><td>4580±822</td><td>26.5</td></tr>
<tr><td>Group 3 Tablet C</td><td>100</td><td>Fasted</td><td>8.5± 10</td><td>477± 313</td><td>22± 4.1</td><td>3620± 2400</td><td>7830± 5080</td><td>17100± 9870</td><td>20900± 12100</td><td>31.0</td></tr>
<tr><td>Group 4 Tablet C</td><td>100</td><td>Fed</td><td>8.0± 3.3</td><td>1230± 510</td><td>18± 4.8</td><td>7580± 2320</td><td>17500± 7190</td><td>35200± 16500</td><td>41700± 19400</td><td>57.0</td></tr>
<tr><td>Group 5 AG-881 suspension</td><td>100</td><td>Fasted</td><td>7.0± 11</td><td>915± 272</td><td>27± 6.3</td><td>6580± 1840</td><td>13700± 3820</td><td>36100± 15600</td><td>46700± 25000</td><td>63.5</td></tr>
</table>
공복 대비 식후 투여에서 평균 Cmax 및 AUCt가 약 2~2.6배 증가한 것으로 관찰됨
정제 대비 [redacted] 투여 시 평균 Cmax 및 AUCt가 약 1.9~2.1배 증가한 것으로 관찰됨 *민원인 요청에 의해 비공개</td></tr>
<tr><td>AG881-N-009-R1
[NP41947]</td><td>SD 랫드, 7일 반복투여 TK</td><td>0.1~1 mg/kg을 BID로 투여한 경우는 용량 비례 미만으로 관찰되고, 1~5 mg/kg을 BID로 투여한 경우는 용량 비례 초과로 증가 경향이 관찰됨
7일 투여 이후 AUC에 기반한 축적 비는 약 4.05~5.12배로 관찰됨</td></tr>
<tr><td>AG881-N-014-R1
[NP41971]</td><td>SD 랫드, 7일 반복투여 TK</td><td>7일 투여 이후 AUC0-24h에 기반한 축적 비는 30 및 100 mg/kg/day에서 각각 5.10 및 10.10으로 관찰됨</td></tr>
<tr><td>AG881-N-012-R1
[NP41973]</td><td>SD 랫드, 28일 반복투여 TK</td><td>혈장 노출에서 성별 차이는 관찰되지 않았으며 용량 비례 미만으로 증가하였음. 반복투여 시 축적의 경향이 관찰됨(축적 비 약 2.81~4.41)</td></tr>
<tr><td>AG881-N-056
[NP41974]</td><td>SD 랫드, 13주 반복투여 TK</td><td>제 1일에는 용량 비례적으로 증가하는 경향이 관찰됨. 반복투여 시 축적의 경향이 관찰됨(축적 비 수컷 5.19, 암컷 3.39). 성별에 따른 노출은 유사하게 관찰됨</td></tr>
<tr><td>AG881-N-010-R1
[NP41977]</td><td>원숭이 7일 반복투여 TK</td><td>1~10 mg/kg을 QD로 투여한 경우는 용량 비례 미만으로 관찰되고, 10~100 mg/kg을 QD로 투여한 경우는 용량 비례 초과로 증가 경향이 관찰됨
7일 투여 이후 AUC에 기반한 축적 비는 약 2.6~3.1배로 관찰됨</td></tr>
<tr><td>AG881-N-013-R1
[NP41976]</td><td>원숭이 28일 반복투여 TK</td><td>성별에 따른 차이는 관찰되지 않았으며, 반복투여 시 축적의 경향이 관찰됨(축적 비 약 1.73~3.02)</td></tr>
<tr><td>AG881-N-057
[NP41981]</td><td>원숭이 13주 반복투여 TK</td><td>성별에 따른 차이는 관찰되지 않았으며, 반복투여 시 축적의 경향이 관찰됨(축적 비 약 4.53~4.89)</td></tr>
</table>

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3)

study #	시험방법 요약	시험목적/작용기전 및 시험결과
Report AG881-N-022-R1 [NP41886]	마우스 뇌 투과도 평가	Balb/C 마우스에서 50, 150 mg/kg을 단회, 경구투여한 결과, 뇌 대 혈장 AUC0-24hr 비는 50 mg/kg에서 0.624, 150 mg/kg에서 0.720이었음
AG881-N-025-R1	랫드 뇌 투과도 평가	SD 랫드에서 0.3, 3, 50mg/kg를 단회 경구투여하거나 12시간 간격으로 5회, 반복 경구투여한 후 혈장 및 뇌에서 시험약물의 농도를 관찰한 결과, 혈장 및 뇌에서의

study #	시험방법 요약	시험목적/작용기전 및 시험결과
[NP41889]		AUC0-24hr는 0.3~3 mg/kg 사이에서는 용량 비례적으로 증가하고 3~50 mg/kg 사이에서는 용량 비례 미만으로 증가함 뇌 대 혈장 AUC0-24hr 비는 0.3~50 mg/kg에서 유사했음(단회 투여의 경우 1.11~1.42, 반복 투여군의 경우 1.18~1.48)
AG881-N-009-R1 [NP41947]	랫드 뇌 투과도 평가	SD 랫드에서 0.2~10 mg/kg/day를 BID로 7일, 반복 경구투여한 결과, 최고 농도인 10mg/kg/day에서 뇌 대 혈장 농도 비는 1.36임
AG881-N-011-R1 [NP41948]	랫드 뇌 투과도 평가	SD 랫드에서 30~100 mg/kg/day를 BID로 7일, 반복 경구투여한 결과, 뇌 대 혈장 농도 비는 1.12~1.27임
AG881-N-012-R1 [NP41973]	랫드 뇌 투과도 평가	SD 랫드에서 30~100 mg/kg을 QD로 28일, 반복 경구투여한 결과, 뇌 대 혈장 농도 비는 0.935~1.13임
AG881-N-056 [NP41974]	랫드 뇌 투과도 평가	SD 랫드에서 0~50 mg/kg을 QD로 13주, 반복 경구투여한 결과, 뇌 대 혈장 농도 비는 0.431~1.12임
AG881-N-010-R1 [NP41977]	원숭이 뇌 투과도 평가	원숭이에서 1~100mg/kg을 QD로 7일, 반복 경구투여한 결과, 뇌 대 혈장 농도 비는 1.63~3.01임
AG881-N-013-R1 [NP41976]	원숭이 뇌 투과도 평가	원숭이에서 3~40mg/kg을 QD로 28일, 반복 경구투여한 결과, 뇌 대 혈장 농도 비는 1.3~2.4임
AG881-N-057 [NP41981]	원숭이 뇌 투과도 평가	원숭이에서 2~20mg/kg을 QD로 13주, 반복 경구투여한 결과, 뇌 대 혈장 농도 비는 0.711~2.12임
AG881-N-036-R1 [NP41893]	적혈구 분배 예비시험	인간, 원숭이, 개, 랫트, 마우스 혈액에서 in vitro 적혈구 분배를 시험한 결과, RBC 분배 계수(KRBC/PL) 값은 인간, 원숭이, 개, 랫트, 마우스에서 각각 0.23, 0.15, 0.13, 0.22, 0.22으로 비교적 낮은(KRBC/PL <0.5) 분배가 관찰됨
NP42891	적혈구 분배 시험	인간, 원숭이, 토끼, 랫트, 마우스 혈액에서 시험약물의 KRBC/PL은 각각 0.59, 0.99, 1.20, 0.95, 0.53 이었고, 혈액 대 혈장 비는 각각 0.87, 0.99, 1.09, 0.97, 0.81 이었음
NP42843	적혈구 분배 시험	인간 혈액에서 시험약물의 대사체 AGI-69460은 농도 비의존적 적혈구 분배를 보였으며, KRBC/PL은 1.78~2.60 범위, 혈액 대 혈장 비는 1.26~1.52 범위였음
AG881-N-037-R1 [NP41890]	혈장 단백질 결합 시험	인간, 원숭이, 개, 랫트, 마우스 혈장에서 시험약물의 혈장 단백질 결합을 측정한 결과, 모든 종에서 >94%의 평균 혈장 단백질 결합을 보였으며, 0.2~10 µM 범위에서 결합의 주목할 만한 종간 차이 또는 비선형성은 관찰되지 않음
AG881-N-067 [NP41894]	혈장 단백질 결합 시험	시험약물 및 대사체 AGI-69460은 인간 혈장 내 단백질에 높은 결합을 보였으며, 전체 평균 비결합 백분율 값은 시험약물의 경우 2.66 ± 0.182%, 대사체 AGI-69460의 경우 13.0 ± 1.07%였음. 시험 범위 내 농도 의존성은 관찰되지 않음
NP42869	혈장 단백질 결합 시험	시험약물 및 대사체 AGI-69460의 평균 혈장 유리 분율은 각각 4.14%, 16.5%로, 모두 농도 의존성은 관찰되지 않았으며, 알파-1 산 당단백질보다 인간 혈청 알부민에 우선적인 결합을 보임
NP42890	혈장 단백질 결합 시험	시험약물의 평균 비결합 백분율 값은 랫트, 토끼, 원숭이에서 각각 3.27%, 3.51%, 5.76%였으며, 농도 의존성은 관찰되지 않았음 대사체 AGI-69460의 평균 비결합 백분율 값은 마우스, 랫트, 토끼, 개, 원숭이, 인간에서 각각 8.84%, 11.6%, 13.7%, 19.1%, 25.4%, 16.9%였으며, 농도 의존성은 관찰되지

study #	시험방법 요약	시험목적/작용기전 및 시험결과
		않았음
NP42870	랫드 뇌 조직 결합 시험	시험약물 및 대사체 AGI-69460의 랫드 뇌 조직에 대한 평균 비결합 분율은 각각 0.78%~1.31%(결합 백분율 >98.7%), 2.79%~4.06%(결합 백분율 >95.9%)였으며, 농도 의존성은 관찰되지 않았음
S095032_A-R-00006829-DHPB [NP42856]	IDH1 발현 U87MG 세포주 결합 시험	시험약물 및 대사체 AGI-69460의 비결합 분율은 각각 60~73%, 69~96%였으며, 농도 의존성은 관찰되지 않았음
AG881-N-053 [NP41895]	[14C] 표지, 방사능 조직 분포 시험	수컷 롱 에반스 랫드에서 14C 표지 300 mg/kg(300 µCi/kg 해당)을 경구투여 후 분포를 확인한 결과, 빠르게 흡수되어 조직에 분포되었으며 천천히 제거됨. 대부분의 조직에서 504h 시점에 정량 하한을 초과하였음 방사능 분포가 높은 조직은 피부, 내분비, 위장관 등이었으며, 중추신경계는 낮은 수준으로 관찰됨. 뇌-혈장 방사능 비(AUC0-∞)는 0.76이었음 포도막 등 멜라닌 함유 조직으로의 방사능 노출 증가는 관찰되지 않았으며, 색소 침착 피부와 비색소 침착 피부 간의 방사능 노출도 유사하였음

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4)

study #	시험방법 요약	시험목적/작용기전 및 시험결과
AG881-N-038 [NP41941]	*In Vitro* 대사 안정성 평가	마우스, 랫드, 개, 원숭이 및 인간 간세포에서 대사 안정성을 평가한 결과, 개 및 원숭이에서의 비교적 빠른 대사율($T_{½}$ 각각 70분, 126분)이 관찰되었으며, 그 외에는 느린 대사율이 관찰됨($T_{½}$ >240분)
AG881-N-007 [NP41944]	*In Vitro* 간세포 내 대사체 연구	랫트, 마우스, 개, 원숭이, 인간 간세포에서 시험약물의 대사 프로파일을 관찰한 결과, 종 간 유사한 결과로 관찰됨 [redacted] *민원인 요청에 의해 비공개

study #	시험방법 요약	시험목적/작용기전 및 시험결과
		[redacted] *민원인 요청에 의해 비공개
AG881-N-052 [NP41898]	*In Vitro* 간세포 내 대사체 연구	[redacted] 랫드 및 인간 유래 간세포에서 방사능[14C] 표지 시험약물의 대사 프로파일을 관찰한 결과, 인간 간세포에서는 미변화 모체를 제외하고 대사물과 관련된 방사능 피크는 관찰되지 않았으며, 랫드의 경우 5가지의 대사체 [redacted]가 관찰됨 *민원인 요청에 의해 비공개
RB-23-095032-001-DHIZ [NP42349]	*In Vitro* 간세포 내 대사체 연구	인간 유래 간세포에서 방사능[14C] 표지 및 방사능 미표지 시험약물의 대사 프로파일을 관찰한 결과, [redacted]*민원인 요청에 의해 비공개 선택적 또는 비선택적 CYP 효소 억제제의 존재 여부에 따라 인간 간세포에 의한 시험약물의 시험관 내 대사를 관찰한 결과, CYP1A2가 간 대사의 최소 50%에 기여하며, 그 외 CYP 2C8, 2C9, 2C19 및 3A4의 기여는 미미하였음 *민원인 요청에 의해 비공개
AG881-N-041-R1 [NP41954]	*In Vivo* 대사체 연구	마우스(7일, 10 mg/kg BID), 랫드(7일, 30~1000 mg/kg BID) 및 원숭이(9일, 1~100 mg/kg QD)에서의 혈장 검체에서 대사체 프로파일을 관찰한 결과, [redacted]

study #	시험방법 요약	시험목적/작용기전 및 시험결과
		[redacted] 용량 증량에 따른 대사체 프로파일은 관찰되지 않았음 [redacted] *민원인 요청에 의해 비공개
AG881-N-050 [NP41899]	*In Vivo* 대사체 연구	방사능[14C] 표지된 시험약물 30 mg/kg을 담관 무손상(300 µCi/kg 해당) 및 담관 삽관(250 µCi/kg 해당) 랫드에 경구투여 후 대사체 프로파일을 관찰한 결과, 총 11종 대사체가 담즙에서 관찰됨 미변화 모체는 미량으로 존재하였으며, 주요 대사체(투여 용량 대비 >5%)로 [redacted] [redacted] *민원인 요청에 의해 비공개

<table>
<tr><th>study #</th><th>시험방법 요약</th><th>시험목적/작용기전 및 시험결과</th></tr>
<tr><td>AG881-N-070 [NP41910], AG881-N-071 [NP41911]</td><td>랫드 및 원숭이 혈장에서 대사체 AGI-69460에 대한 약동학 평가</td><td>랫드(30 mg/kg QD) 및 원숭이(20 mg/kg QD)에서 7일간 경구투여 후 간 및 혈장에서 시험약물 및 대사체 AGI-69460을 관찰함
랫드 및 원숭이 검체에서 시험약물은 제 7일 및 제 7일 모든 시점에서 측정 가능했으나, 대사체 AGI-69460은 제 1일의 24h 까지는 관찰되지 않았으나, 제 7일 시점에는 관찰되었음
<table>
<tr><th>Species</th><th>Analyte</th><th>Dose Day</th><th>n</th><th>T_{max} (hr) (SD)</th><th>C_{max} (ng/mL) (SD)</th><th>$AUC_{0\text{-}10hr}$ (hr•ng/mL) (SD)</th><th>$AUC_{0\text{-}last}$ (hr•ng/mL) (SD)</th><th>$t_{½}$ (hr) (SD)</th></tr>
<tr><td>Rat</td><td>Vorasidenib</td><td>7</td><td>4</td><td>4 (0)</td><td>10,600 (1,840)</td><td>99,700 (13,800)</td><td>218,000 (28,600)</td><td>29.35 (5.12)</td></tr>
<tr><td>Rat</td><td>AGI-69460</td><td>7</td><td>4</td><td>1 (2)</td><td>34 (10.3)</td><td>302 (90)</td><td>691 (199)</td><td>113.63 (66.71)[a]</td></tr>
<tr><td>Monkey</td><td>Vorasidenib</td><td>7</td><td>4</td><td>5 (2)</td><td>5,340 (1,190)</td><td>45,400 (12,700)</td><td>97,700 (29,300)</td><td>23.6 (10.16)</td></tr>
<tr><td>Monkey</td><td>AGI-69460</td><td>7</td><td>4</td><td>2 (2.31)</td><td>198 (139)</td><td>1,900 (1,370)</td><td>4,370 (3,190)</td><td>102.24 (21.08)</td></tr>
</table>
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}10hr}$ = area under the concentration × time curve from 0 to 10 hours; $AUC_{0\text{-}last}$ = area under the concentration × time curve from 0 to the last measurable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; SD = standard deviation; $t_{½}$ = elimination half-life; T_{max} = time to maximum observed concentration.
[a] n=3 for $t_{½}$ (hr) determination
Source: Reports AG881-N-070 and AG881-N-071.</td></tr>
<tr><td>NP42429, 20360627</td><td>랫드 배태자 발생 시험 중 약동학 평가</td><td>GD 6~17에 시험약물 10~75 mg/kg/day을 투여받은 암컷 랫드에서 약동학을 관찰한 결과, 시험약물 및 대사체 AGI-69460의 Tmax는 각각 1~24h 및 1~7h이었으며, 축적비는 각각 2.72~3.54 및 4.72~10.2로 관찰됨</td></tr>
<tr><td>NP42503, 20360619</td><td>토끼 배태자 발생 시험 중 약동학 평가</td><td>GD 6~17에 시험약물 10~75 mg/kg/day을 투여받은 암컷 랫드에서 약동학을 관찰한 결과, 시험약물 및 대사체 AGI-69460의 T_{max}는 각각 1~2h 및 24h이었으며, 축적비는 각각 3.76~21.2 및 17.6~38.1로 관찰됨</td></tr>
</table>

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5)

study #	시험방법 요약	시험목적/작용기전 및 시험결과
AG881-N-027-R1 [NP41901]	랫드에서 iv 투여 후 담즙 배설을 평가	담관 삽입 SD 랫드에서 시험약물 1 mg/kg을 단회, iv 투여 후 ~24h 까지 담즙 배설을 관찰한 결과, 평균 회수율은 1% 미만(0.0875%)으로 담즙 배설은 미변화 모체의 주요 제거 경로가 아닌 것으로 판단됨
AG881-N-050 [NP41899]	랫드에서 배설 및 질량 균형 평가	담관 삽입 SD 랫드에서 방사능[14C] 표지된 시험약물 30 mg/kg을 단회, 경구 투여 후 소변, 담즙 및 대변에서의 배설을 관찰한 결과, 전체 평균 누적 회수율은 84.3% ±7.85였음. 담즙은 총 약물 관련 물질의 주요 배설 경로로서 전체 용량의 61.0% ±11.7이 회수되었으며, 대변에서는 21.4% ±10.2 회수되고, 소변에서 1.77% ±0.31만이 회수됨. 소변 배설은 시험약물의 주된 배설 경로는 아닌 것으로 판단됨

5.4.5. 약물 상호작용(DDI)

study #	시험방법 요약	시험목적/작용기전 및 시험결과
AG881-N-002 [NP41964]	인간 간 세포에서 CYP 유도 효과 평가	시험약물이 CYP mRNA 수준에 미치는 영향을 평가한 결과, CYP1A2 활성에 미치는 영향은 미미했으며(활성 2배 미만 증가), CYP2B6 및 CYP3A4 활성 및 mRNA 수준이 농도 의존적으로 증가하였음

study #	시험방법 요약	시험목적/작용기전 및 시험결과
		 *민원인 요청에 의해 비공개
AG881-N-003 [NP41965]	인간 간 세포에서 자가 유도 효과 평가	인간 간세포를 ~72h 까지 다양한 농도의 시험약물과 배양한 후, AGI-28187 (보라시데닙의 중양자화 유사체)의 내인성 청소율에 대한 영향을 측정한 결과, AGI-28187의 내인성 청소율은 최대 ~20 µM의 시험약물과의 배양에 의한 영향이 관찰되지 않았음. 따라서 시험약물이 자체 대사를 유도할 위험이 매우 낮다고 판단됨 AGI-28187의 내인성 청소율은 CYP3A4 유도제인 리팜피신과 함께 배양 시 약간의 영향만을 받았으며(모든 경우에 <2배), 농도 의존성이 없었으며, 이는 CYP3A4 유도의 영향을 받지 않았다고 판단함
AG881-N-005 [NP41966]	인간 간 마이크로솜에서 CYP 억제 효과 평가	시험약물이 CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 및 3A3/4에 대한 직접적인 억제 효과를 관찰한 결과, 모든 IC50은 10 µM 이상(용해도 한계)으로 관찰되었으며, 시간 의존적 또는 대사 의존적 억제제라는 증거는 관찰되지 않았음 시험약물이 CYP mRNA 수준에 미치는 영향을 평가한 결과, CYP1A2 활성에 미치는 영향은 미미했으며(활성 2배 미만 증가), CYP2B6 및 CYP3A4 활성 및 mRNA 수준이 농도 의존적으로 증가하였음  *민원인 요청에 의해 비공개
AG881-N-004	p-gp 및 BCRP 수송체 억제 효과	Caco-2 세포에서 디곡신의 유출비는 시험약물의 농도 증가에도 감소하지 않았으므로 시험약물은 p-gp 억제제가 아닌 것으로 판단됨. MDCKII-BCRP 세포에서 프라조신의

study #	시험방법 요약	시험목적/작용기전 및 시험결과
[NP41967]	평가	유출비는 8.78에서 3.66으로 70.2% 억제되었으며, IC50은 1.22 μM으로 관찰됨 MDCKII-MDR1 및 MDCKII-BCRP 기질 연구에서 시험약물의 유출비는 2 미만으로 해당 수송체의 기질이 아닌 것으로 판단됨
AG881-N-006 [NP41904]	인간 간 마이크로솜에서 UGT1A1 억제 효과 평가	시험약물이 UGT1A1에 대한 직접적인 억제 효과를 관찰한 결과, IC50은 8.0 μM으로 관찰됨
AG881-N-058 [NP41906]	MATE-1 및 MATE-2 억제 효과 및 OATP1B1 및 OATP1B3의 기질 여부 평가	시험약물은 최대 농도인 25 μM에서 MATE-1 및 MATE-2의 억제 효과가 각각 35.9% 및 22.3%로 IC50은 >25 μM으로 판단됨 시험약물은 시험된 조건에서 OATP1B1 및 OATP1B3의 기질이 아니었음
AG881-N-059 [NP41902]	인간 간 세포에서 P450 및 UGT 효소 유도 효과 평가	시험약물을 최대 ~10 μM 처리 시 CYP 2C8, 2C9, 2C19의 효소 활성이 농도 의존적으로 증가하였음(UGT1A4 효소 활성은 평가되지 않음). 증가된 비율은 각각 10.8배, 4.19배, 6.48배였으며, 양성 대조군인 리팜피신 대비 최대 유도율은 각각 63.3%, 75.8%, 51.2%였음. 시험약물을 최대 ~10 μM 처리 시 CYP 2C8, 2C9, UGT1A4의 mRNA 발현이 농도 의존적으로 증가하였음  *민원인 요청에 의해 비공개
AG881-N-072 [NP41912]	Caco-2 세포에서 대사체 AGI-69460의 BCRP 기질 여부 평가	Caco-2 세포에서 BCRP 억제제 여부에 따른 AGI-69460의 유출비 변화를 관찰한 결과, 유출비는 2 미만으로 억제제 처리 시 50% 이상 억제되지 않은 바, 해당 수송체의 기질이 아닌 것으로 판단됨
AG881-N-073 [NP41913]	Caco-2 세포에서 대사체 AGI-69460의 p-gp 기질 여부 평가	Caco-2 세포에서 p-gp 억제제 여부에 따른 AGI-69460의 유출비 변화를 관찰한 결과, 유출비는 2 미만으로 억제제 처리 시 50% 이상 억제되지 않은 바, 해당 수송체의 기질이 아닌 것으로 판단됨

study #	시험방법 요약	시험목적/작용기전 및 시험결과
AG881-N-074 [NP41914]	대사체 AGI-69460의 OATP1B1 및 OATP1B3 기질 여부 평가	SLC 수송체(OATP1B1 및 OATP1B3) 과발현 HEK293 세포에서 해당 수송체의 억제제 여부에 따른 AGI-69460의 유출비 변화를 관찰한 결과, 유출비는 2 미만으로 억제제 처리 시 50% 이상 억제되지 않은 바, 해당 수송체의 기질이 아닌 것으로 판단됨
AG881-N-075 [NP41915]	대사체 AGI-69460의 OATP1B1 및 OATP1B3 억제 효과 평가	AGI-69460은 0.03~5 μM 범위에서 OATP1B1 매개 기질 수송에 대한 억제 효과가 관찰되지 않았으나, 10 μM에서는 30.6%의 억제가 관찰되어 IC50은 >10 μM으로 판단됨. AGI-69460은 OATP1B3 매개 기질 수송을 억제하며, IC50은 2.97 μM으로 관찰됨
AG881-N-051 [NP41905]	인간 ABC (BSEP, MRP2, 3) 및 SLC (OATP1B1, 1B3, OAT1, 3, OCT2) 수송체 억제 효과 평가	시험약물은 최대 ~7.5 μM까지 BSEP, MRP2, MRP3, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2에 대한 억제 효과가 관찰되지 않음
S095032_A-R-00006525-DHIP [NP42813]	대사체 AGI-69460의 CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 및 3A4/5의 억제 효과 평가	대사체 AGI-69460은 최대 ~10 μM까지 CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 및 3A4/5에 대한 직접적 또는 시간 의존적 억제 효과가 관찰되지 않음
S095032_A-R-00006522-DHTI [NP42812]	대사체 AGI-69460의 BCRP and MDR1 efflux (ABC) 수송체 및 MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 및 OCT2 uptake 수송체와 상호 작용 평가	대사체 AGI-69460은 BCRP 수송체의 억제제이며, 8.23 μM에서 최대 59%의 억제를 보임. 계산된 IC50은 5.84 μM으로 판단됨 대사체 AGI-69460은 MRR1 수송체(~8.23 μM까지) 억제제가 아니며 MATE1, MATE2-K(~7.12 μM까지) , OAT1, OAT3(~5.75 μM까지) 억제제가 아님 대사체 AGI-69460은 OCT2 수송체의 억제제이며 5.75 μM에서 최대 24%의 억제를 보임. IC50은 계산되지 않음
S095032_A-R-00006521-DHIN [NP42841]	대사체 AGI-69460의 CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 및 3A4의 유도 효과 평가	대사체 AGI-69460은 최대 ~10.0 μM까지 인간 간세포에 독성을 나타내지 않았음. 대사체 AGI-69460은 CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9 및 3A4의 시험관 내 유도제였으며, 효소활성 분석 결과 2C19에 대한 유도 효과는 관찰되지 않음

study #	시험방법 요약	시험목적/작용기전 및 시험결과
		 *민원인 요청에 의해 비공개
S095032_A-R-00006524-DHIZ [NP42839]	대사체 AGI-69460의 CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 및 3A4/5 기질 여부 평가	대사체 AGI-69460은 NADPH의 동시 배양 여부와 상관 없이 대사적으로 안정하였으며, 인간 재조합 CYP 효소와 최대 ~120분 동안 동시 배양 시 유의미한 고갈이 관찰되지 않았음
S095032_A-R-00006898-DHTI [NP42853]	MDR1 efflux (ABC) 수송체 억제 효과 평가	Caco-2 세포에서 시험약물은 ~11.0 μM까지 MDR1 수송체의 시험관 내 억제제가 아니었음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 효력시험
  - IDH1 및 IDH2 돌연변이에 대한 억제능을 다양한 in vitro 및 in vivo 모델에서 관찰함. 시험약물은 IDH1R132(H, C, G, L, S), IDH2R140Q, IDH2R172K 돌연변이 효소와 IDH1 WT/R132H, IDH2 WT/R140Q, IDH2 WT/R172K 돌연변이 효소의 강력한 억제제로서 2-HG 억제에 대해 나노몰 범위의 IC50가 관찰됨
  - In vivo 이종이식 종양 모델 중 HT1080(섬유육종) 및 U87(교모세포종) 마우스 모델에서 시험약물의 반복 투여(BID) 시 ≥30 mg/kg 용량에서 종양 2-HG 수치가 >96% 감소함. TS603(뇌암) 정위 신경아교종 모델에서 뇌 종양 2-HG 수치는 ≥0.1 mg/kg 용량에서 >97% 감소함
  - 2차 약력학 in vitro 스크리닝 패널 분석을 통해 다양한 수용체, 이온 통로, 효소 패널에서 광범위한 결합 및 효소 활성을 관찰한 결과, 매우 선택적인 활성이 관찰됨. 유일한 표적 외 활성은 아데노신 A3 수용체였으나, 독성시험 중 아데노신 A3 수용체에 대한 작용으로 히스타민 및 비만세포 조절 또는 안압 변화의 영향은 관찰되지 않음
  - 안전성 약리 측면에서 중추신계 영향은 없거나 거의 없는 것으로 판단되며, 심혈관계 및 호흡기계의 영향 가능성이 반복투여 독성시험 중 관찰되었음
- ADME
  - BALB/c 마우스, SD 랫드, 비글견 및 시노몰구스 원숭이에서 시험약물의 ADME을 관찰하고, 시험관 내 대사 및 수송체 시험을 수행함
  - 다회 투여 시 성별에 관한 유의적인 차이는 관찰되지 않았으며, 축적이 경향이 모든 동물 종에서 관찰됨
  - 높은 혈장 단백질 결합(인간 혈장 기준, 비결합 비율 2.66%)이 관찰되었으며, 주로 인간 혈청 알부민에 결합하고, 혈액 대 혈장 비율이 0.87로 적혈구로 유의적인 분배는 관찰되지 않음

- 시험약물은 BBB를 통과하여 뇌로 분포하며, [14C] 표지, 방사능 조직 분포 시험 결과 경구 투여 시 빠르게 흡수되어 조직으로 분포되고 서서히 배설되었음. 포도막 등 멜라닌 함유 조직으로의 방사능 노출 증가는 관찰되지 않았으며, 색소 침착 피부와 비색소 침착 피부 간의 방사능 노출도 유사하였음
- 시험약물은 모체가 아닌 대사체로 주로 제거되며, 소변에서 미변화 모체로의 배설 비율은 미미한 수준으로 관찰됨
- 인간 주요 대사체 AGI-69460은 임상 1상(AG881-C-005)에서 혈장 내 주요 순환물로 확인, 단회 iv 또는 경구 투여 비임상시험에서는 관찰되지 않았으나 7일 반복투여된 랫드 및 토끼 혈장에서 관찰되었음
- 대사체 프로파일은 전반적으로 종 간에 유사하였으며, 인간 특이적 대사체는 관찰되지 않음
- 시험약물을 대사하는 주요 효소는 CYP1A2로 예측되었음
- 시험약물은 CYP 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A4/5 및 UGT1A4의 유도제이며, BCRP의 억제제임(IC50 1.22 μM). 인간 주요 대사체은 AGI-69460은 CYP 1A2, 2C8, 2C9, 3A4의 유도제이며, BCRP 및 OATP1B3의 억제제임 (IC50 각각 5.84 μM 및 2.97 μM)

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출(미국 품목허가 2024.08.06.)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 총 8건의 임상시험에 관한 자료 제출(임상 1상 9건 및 3상 1건 포함)
  - 생물약제학시험 및 식이영향에 대한 평가 2건(AG881-C-007, PKH95032-009)
  - 절대 생체이용률에 대한 평가 1건(AG881-C-005)
  - 약물상호작용에 대한 평가 3건(AG881-C-007, AG881-C-006, PKH95032-009)
  - 간장애(PKH-95032-008) 및 인종(AG881-C-008)에 의한 약동학 영향 평가 2건
  - 안전성·유효성 임상 4건(AG881-C-001, AG881-C-002, AG120-881-C-001, AG881-C-004)
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 수술 후 재발 또는 잔류한 IDH1 변이 혹은 IDH2 변이가 있는 2등급의 신경교종이 있는 12세 이상의 소아 및 성인 환자를 대상으로 수행된 AG881-C-004 시험임

6.3. 생물약제학시험

- 주성분 보라시데닙은 BCS Class II 약물로서 투과도가 높고 용해도가 낮음
  - 생리적 pH 범위에서 0.07 mg/mL 이하의 용해도가 관찰되는 극난용성 물질임
  - 인공위액(pH 1.2; 60분)과 인공장액(pH 6.5, 180분)에서 안정적인 상태로 관찰됨
  - Caco-2 모델에서 높은 시험관 내 투과도가 관찰되었음(고투과도 대조군 미녹시딜 대비 높은 투과도 관찰)

- 임상시험에서는 개발 초기단계에 사용된 F1[redacted]와 상업용 제제인 F2(코팅형 정제) 2개 종류를 사용하였으며, 주성분의 제조공정은 A1, 2, 3으로 공정이 변경됨. 개별 제제에 대한 PK 프로파일을 확인하기 위한 BA, BE 및 식이영향 평가 등이 수행됨 *민원인 요청에 의해 비공개

Study	완제 제형	원료 공정	투여 함량	단위제형 당 함량
AG881-C-007 Ph 1	F1[a]	A1	50 mg	25 mg
	F2[b]	A1	50 mg	50 mg
PKH-95032-009 Ph 1	F2	A3	10 mg, 40 mg	10 mg, 40 mg
AG881-C-004 Ph 3	F1	A1	50 mg	25 mg
	F2 F2	A2 A3[c]	40 mg	10 mg, 40 mg

[a] 초기 단계 개발 제형[redacted]

[b] 상업화 목적 개발 제형(코팅, F2)

[c] 임상 3상의 2차 중간 분석 시점(IA2 22.9.6.) 이후 도입된 시판용 제형(IA2 분석 이후 위약에서 시험약 전환)

[redacted]

*민원인 요청에 의해 비공개

- 제형에 따른 PK 비교
  - (AG881-C-007) 개발 초기 단계 제형인 F1 제제와 상업화 목적 제형인 F2 제제의 PK 비교

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
생물약제학 시험								
1상	AG881-C-007 [NP41876]	·제형 간 생체이용률 비교 - 공복에서 F1 제형과 F2 제형의 생체이용률 비교 (A vs B)	공개, 교차 시험	건강한 성인, 군당 12명	(A) 공복, F1 제형으로서 50mg (25mg×2개) (B) 공복, F2 제형으로서 50mg (50mg×1개) (C) 식후, F2 제형으로서 50mg (50mg×1개) (D) 공복, F2 제형으로서 50mg (50mg×1개)을 오메프라졸과의 병용투여 ·FE 및 DDI 결과는 하단에 별도로 기재	단회	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	-F1 대비 F2에서 전신 노출이 증가하였음. 해당 결과를 근거로 F1 50mg에서 관찰된 노출과 유사한 노출을 달성하기 위해 제3상 제형의 용량은 F2 40mg으로 선택함 -F1(대조) 대비 F2(시험) 기하 LSM비(90% CI)는 아래와 같음 F2/F1 AUC_{0-inf} [redacted] AUC_{0-t} [redacted] C_{max} [redacted] *민원인 요청에 의해 비공개 -F1 및 F2 단회투여 시 T_{max} 중앙값은 약 2h, 반감기는 각각 262.2h 및 302.6h임. T_{last}는 동일하게 503.9h임

6.4. 임상약리시험

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
임상약리시험								
1상	AG881-C-005 [NP41892]	·절대 생체이용률, 질량-균형 평가	공개, 비무작위 배정	건강한 성인 남성, 5명	캡슐제로서 50mg (14C-보라시데닙, 100μCi 해당) 경구투여 후 Tmax인 2h 시점에 주사제로서 0.1mg (13C315N3-보라시데닙) iv 주입	단회	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	-iv 투여 대비 경구 투여 후 산술 평균 절대 생체이용률은 34.1%(범위 14.2~58.5%) -경구 투여 후 혈장 및 전혈 내 총 방사능의 T_{max} 중앙값은 2.50h, T_{last} 중앙값은 144.00h임 -혈장 내 총 방사능의 반감기는 298h, 전혈 내 총 방사능의 반감기는

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								491h임 -전혈 및 혈장에 대한 노출도(AUC_{0-72hr} 및 AUC_{0-t})의 기하 평균비(GMR)는 각각 1.14 및 1.33으로, 적혈구 등 세포 성분으로의 방사능 분포를 확인함 -혈장 내 방사능 표지로 관찰된 주요 대사체로 AGI-69460이 확인됨. 혈장 내 보라시데닙 및 AGI-69460의 총 방사능 비율은 각각 AUC_{0-74h} 시점에 66.24% 및 9.10%이고, $AUC_{93-336h}$ 시점에 29.47% 및 43.92%임 -44일 시점까지 회수된 총 방사능은 89.2%으로 대변이 84.7%, 소변이 4.52% 포함됨. 방사능 대부분(78.8%)은 166h 이내에 회수되었음 -17일(~408h) 까지 대변 중 미변화 모체가 55.5%, 그 외 대사체가 각각 2~5% 수준으로 관찰됨 -17일(~408h) 까지 소변 중 미변화 모체는 관찰되지 않았으며, 대사체 M266이 약 2.54%로 가장 높게 관찰됨
1상	AG881-C-007 [NP41876]	·food-effect -식전 및 식후 (고지방)의 F2 제형의 생체이용률	공개, 교차 시험	건강한 성인, 군 당 12명	(A) 공복, F1 제형으로서 50mg (25mg×2개) (B) 공복, F2 제형으로서 50mg (50mg×1개)	단회	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·food-effect -공복 대비 고지방 식후 AUC_{0-t} 및 C_{max}는 더욱 높게 관찰됨 -공복 대비 식후 기하 LSM비(90% CI)는 아래

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
		비교 (B vs C) ·DDI -오메프라졸 (B vs D)			(C) 식후, F2 제형으로서 50mg (50mg×1개) (D) 공복, F2 제형으로서 50mg (50mg×1개)을 오메프라졸과 병용투여 -ABCD, BCAD 또는 CABD 순서로 투여 ·제형간 PK 결과는 상단에 별도로 기재			와 같음 식후/공복 AUC_{0-inf} [redacted] AUC_{0-t} [redacted] C_{max} [redacted] -공복 및 식후 단회투여 시 T_{max} 중앙값은 각각 2h 및 3h으로 1h 지연되었으며, 반감기는 각각 302.6h 및 264.7h임. T_{last}는 동일하게 503.9h임
								·DDI -단독 대비 오메프라졸 병용투여 시 AUC_{0-t}는 유사하고 C_{max}는 감소한 경향이 관찰됨 -단독 대비 오메프라졸 병용투여 시 기하 LSM 비(90% CI)는 아래와 같음 병용/단독 AUC_{0-inf} [redacted] AUC_{0-t} [redacted] C_{max} [redacted] -단독 및 오메프라졸과 병용투여 시 T_{max} 중앙값은 2h, 반감기는 각각 302.6h 및 260.2h임. T_{last}는 동일하게 약 504h임 *민원인 요청에 의해 비공개
1상	PKH95032-009 [NP42433]	·food-effect -식전 및 식후 (저지방)의 F2 제형의 생체이	공개, 교차 시험	건강한 성인 -A : 36명 -B	·하위시험 A (A) 공복, F2-A3 제형으로서 40mg×1개 (B) 식후, F2-A3	단회	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·food-effect -공복 대비 저지방 식후 AUC_{0-t} 및 C_{max}는 더욱 높게 관찰됨 -공복 대비 식후 기하

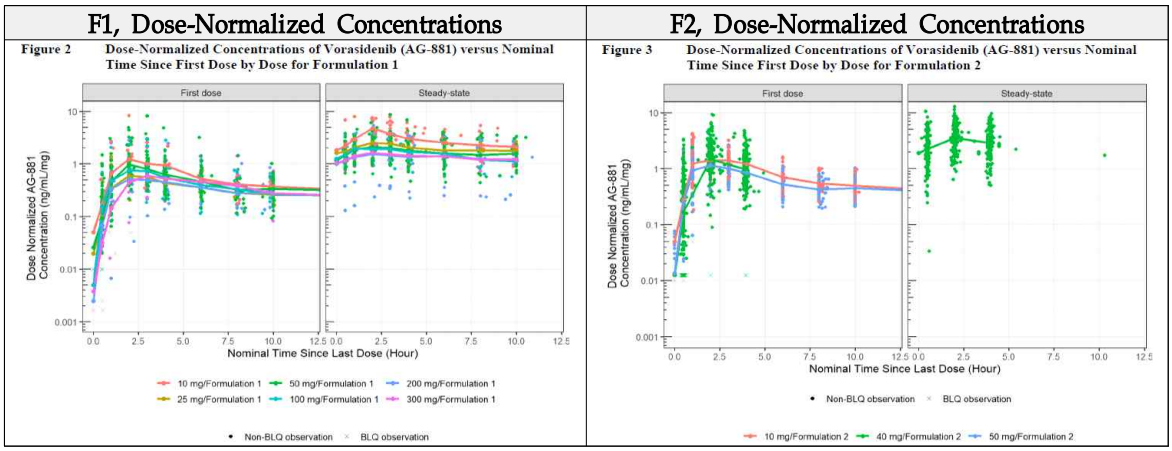
단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
		용률 비교 ·DDI -시프로플록사신 (CYP 1A2 억제제)		: 28명	제형으로서 40mg×1개 ·하위시험 B (A) 공복, F2-A3 제형으로서 10mg×2개 (B) 공복, F2-A3 제형으로서 10mg×2개을 시프로플록사신과 병용투여			LSM비(90% CI)는 아래와 같음 식후/공복 AUC_{0-inf} [redacted] AUC_{0-t} [redacted] C_{max} [redacted] -공복 및 식후 단회투여 시 T_{max} 중앙값은 2h, 반감기는 유사하게 238~h임. T_{last}는 유사하게 503~504h임
								·DDI -단독 대비 시프로플록사신 병용투여 시 AUC_{0-t} 및 C_{max}는 더욱 높게 관찰됨 -단독 대비 시프로플록사신 병용투여 시 기하 LSM비(90% CI)는 아래와 같음 병용/단독 AUC_{0-inf} [redacted] AUC_{0-t} [redacted] C_{max} [redacted] -중등도의 CYP 1A2 억제 효과(2~5배)가 관찰됨 -단독 및 시프로플록사신과 병용투여 시 T_{max} 중앙값은 2h로 동일함 *민원인 요청에 의해 비공개
1상	AG881-C-006 [NP4187	DDI (Lamotrigine)	공개, 2기, 고정 시퀀스	건강한 성인 22명	(A) 공복, 라모트리진 50mg (B) 공복, F1	단회	<약동학> PK 파라미터 <안전성>	-라모트리진 단독투여는 시험약물과의 병용 시 AUC_{0-t} 및 C_{max}는 유사

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 (번호)</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>투여 기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td>5]</td><td>*UGT1A4 기질 및 대상 질환인 신경교종 환자에서 다빈도로 투여됨을 고려함</td><td></td><td></td><td>제형으로서 25mg×2개, 15일간 투여 후 라모트리진 50mg</td><td></td><td>이상반응 및 내약성 등</td><td>한 수준으로 관찰됨
-단독투여(대조) 대비 병용투여(시험) 기하 LSM 비(90% CI)는 아래와 같음
<table><tr><th></th><th>병용/단독</th></tr><tr><td>AUC_{0-inf}</td><td>[redacted]</td></tr><tr><td>AUC_{0-t}</td><td>[redacted]</td></tr><tr><td>C_{max}</td><td>[redacted]</td></tr></table>
-단독 및 시험약물과 병용투여 시 T_{max} 중앙값은 각각 1.0h 및 1.5h임
-시험약물은 제1일 대비 제13일 시점에 약 3배의 노출도 증가가 관찰됨(AUC_{0-t} 3.9배, C_{max} 2.4배 증가). T_{max} 중앙값은 2.0h로 동일
*민원인 요청에 의해 비공개</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>AG881-C-008 [NP41878]</td><td>인종간 PK (일본인 vs 비아시아인)</td><td>공개, 교차 시험</td><td>건강한 일본인 16명, 비-아시아인 16명 (총 32명)</td><td>(A) 공복, F2 제형으로서 10mg×1개
(B) 공복, F2 제형으로서 50mg×1개</td><td>단회</td><td><약동학>
PK 파라미터
<안전성>
이상반응 및 내약성 등</td><td>-일본인과 비-아시아인 간의 AUC_{0-t} 및 C_{max}는 비교적 유사한 수준으로 관찰됨
-비-아시아인(대조) 대비 일본인(시험) 기하 평균 비율(90% CI)는 아래와 같음
<table><tr><th>10mg</th><th>일본인/비-A</th></tr><tr><td>AUC_{0-inf}</td><td>1.35 (0.87, 2.09)</td></tr><tr><td>AUC_{0-last}</td><td>1.38 (0.93, 2.04)</td></tr><tr><td>C_{max}</td><td>1.11 (0.83, 1.49)</td></tr></table></td></tr>
</table>

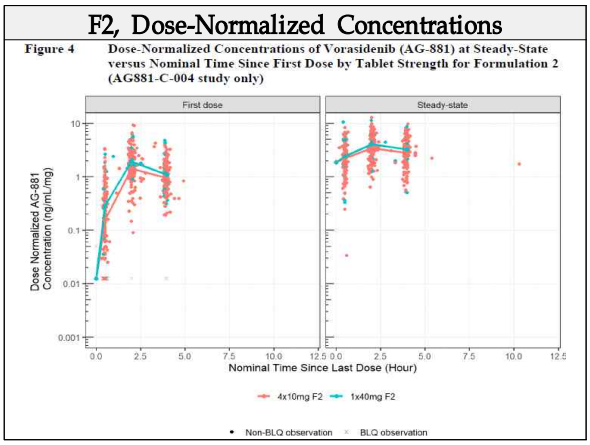
<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 (번호)</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>투여 기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td><table><tr><th>50mg</th><th>일본인/비-A</th></tr><tr><td>AUC_{0-inf}</td><td>1.00
(0.64, 1.56)</td></tr><tr><td>AUC_{0-last}</td><td>1.13
(0.76, 1.68)</td></tr><tr><td>C_{max}</td><td>1.00
(0.74, 1.34)</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>1상</td><td>PKH-95032-008 [NP42432]</td><td>간장애 환자 PK
(정상 vs 중등증 간장애)</td><td>공개</td><td>20명</td><td>공복, F2-A3으로 10mg×2개
(A) 정상
(B) 중등증 간장애 (Child-Pugh B)</td><td>단회</td><td><약동학>
PK 파라미터
<안전성>
이상반응 및 내약성 등</td><td>-정상과 중등증 간장애 환자 간의 AUC_{0-t} 및 C_{max}는 비교적 유사한 수준으로 관찰됨
-정상(대조) 대비 중등증 간장애(시험) 기하 평균 비(90% CI)는 아래와 같음
<table><tr><th></th><th>중등증/정상</th></tr><tr><td>AUC_{0-t}</td><td>[redacted]</td></tr><tr><td>C_{max}</td><td>[redacted]</td></tr></table>
*민원인 요청에 의해 비공개</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>AG881-C-004 [NP42601]</td><td>집단 약동학</td><td>-</td><td>IDH1 또는 IDH2 돌연변이가 있는 잔존 또는 재발성 신경아교종</td><td>-보라시데닙 40mg QD를 F2-A2 또는 F2-A3로 투여
-A2의 F2는 250명, IA2에 대한 DCO 시점(22.9.6.) 이후 DS A3의 F2가 25명 투여됨</td><td>단회 또는 반복</td><td><약동학>
PK 파라미터</td><td>-단회투여 시 (C1D1) F2-A2 투여와 F2-A3 투여의 노출도는 비교적 유사한 수준으로 관찰됨
<table><tr><th>C1D1</th><th>F2-A2</th><th>F2-A3</th></tr><tr><td>AUC_{0-4}</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr><tr><td>C_{max}</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr><tr><td>T_{max}</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr></table>
-반복투여 시 (C2D1) F2-A2 투여와 F2-A3 투여의 노출도는 비교적 유사한 수준으로 관찰됨
<table><tr><th>C2D1</th><th>F2-A2</th><th>F2-A3</th></tr><tr><td>AUC_{0-4}</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr><tr><td>C_{max}</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr><tr><td>T_{max}</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr></table>
*민원인 요청에 의해 비공개</td></tr>
</table>

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

- ADME 및 용량 비례성
  - 경구 단회 투여 후 빠르게 흡수됨. 신경교종 환자에서 10mg부터 200mg 까지 QD, 단회 및 반복투여 할 때, 용량 비례적 약동학이 관찰됨. 항정상태 혈장농도는 QD 용법으로 약 2주 시점에 도달하였으며, F1 제형으로 50mg을 QD 투여 후 관찰한 Cmax 및 AUC에 대해 평균 축적비(Racc)는 각각 3.83-4.43배 범위였음 (AG881-C-002)
  - 혈장 내 주요 대사체로 AGI-69460(데스클로로-메틸 술폰산물)이 관찰되었으며, 주요 배설 경로는 대변으로 소변에서는 미량(<5%) 미만이 회수되었음(AG881-C-005)
  - 건강한 환자 대상(AG881-C-006, AG881-C-007, AG881-C008 중 78명 포함) 및 환자 대상(AG881-C-002, AG120-881-C-001, AG881-C-004 중 255명 포함) 임상시험의 결과를 통합 분석하였음(NP42598, 총 333명 포함).
    · 집단 약동학 분석 결과 두 개 제형(F1 및 F2)의 상대 생체이용률(F)는 서로 상이하였으며, F1 50mg 투여 대비 F2 40mg 투여 시 F는 약 33.4% 증가하였음(0.666 : 1). F1의 경우 투여된 용량 범위(10~300mg)에서 용량 증가에 따라 생체이용률이 감소하는 것으로 관찰되었으며, 이와 같은 비선형성의 특성으로 인해 F1 제제로 50mg에서 100mg으로 용량을 증량할 경우 F가 11.4% 감소하였음(0.590 : 0.666). F2 제형의 경우 투여된 용량의 범위(10~50mg)가 비교적 좁기 때문에 선형성에 대한 분석은 수행되지 않았으며, 단위제형당 함량의 변화에 따른 노출도의 영향은 관찰되지 않았음(40mg×1정 vs 10mg×4정)



· AG881-C-004에서 관찰된 약동학 자료로서 F2-A2와 F2-A3(시판용) 제제간의 노출도를 비교한 결과, 두 제제간의 노출도는 유사한 것으로 관찰되었음(IA2 분석 이후 위약에서 F2-A3 시험약으로 전환된 25명 환자에서의 단독 투여(C1D1) 및 반복 투여 후 정상상태(C2D1)의 혈장 농도는 F2-A2 시험약으로 투여받은 환자의 시뮬레이션 백분위 수의 예측 95% 신뢰구간 이내에서 관찰)



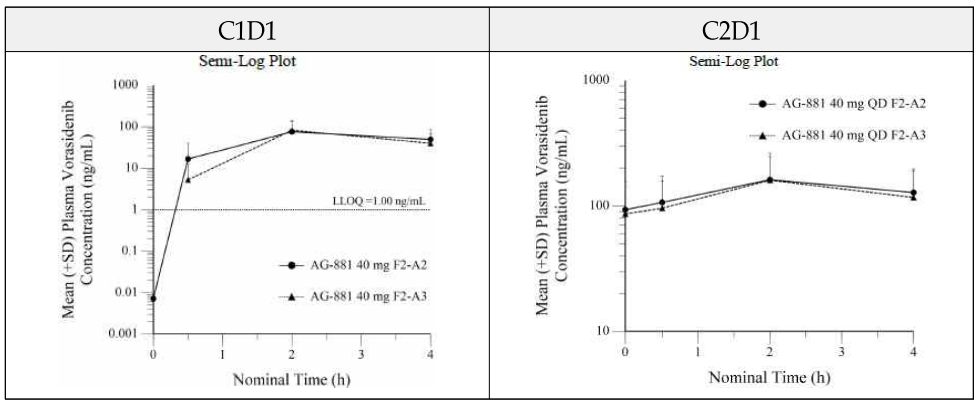
· 최종 모델링 결과 경구 투여 시 빠르게 흡수율 상수(KA, 1/h)는 1.09로 빠르게 흡수되며 약 23분의 지연 시간이 있었음. 겉보기 청소율(CL/F) 및 분포 용적(V2/F)은 각각 14.5 L/h 및 318 L로 추정되었음. F1 제제에서 관찰된 용량에 따른 노출 비선형성은 시험약물의 낮은 용해도로 인한 흡수의 제한으로 판단됨

· 시험자 내 변동성(IIV)의 경우 KA, CL/F, V2/F에서 각각 105%, 61.7%, 38.8%로 비교적 높은 변동성 범위가 관찰됨

· 건강한 시험대상자(n=78)와 신경교종 환자(n=255) 사이에 약동학 프로파일을 비교한 결과, 전반적으로 유사한 경향으로 관찰됨

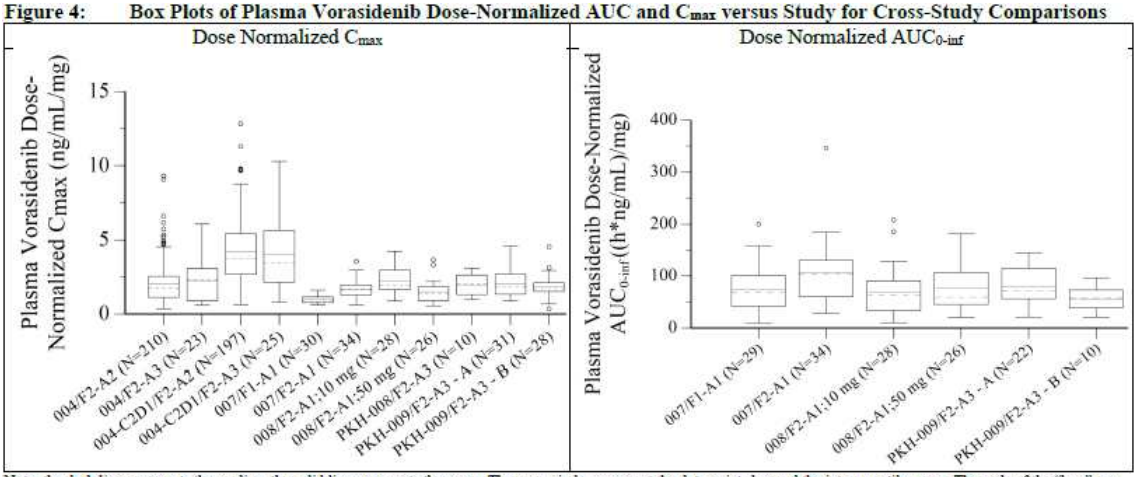
- AG881-C-004 시험에서 제형의 변화에 따른 약동학 파라미터 분석과 함께, 건강한 시험대상자에서 수행된 약동학 시험(AG881-C-007, AG881-C-008, PKH-95032-008, PKH-95032-009) 결과를 다시 비교함(NP42601)

· AG881-C-004 시험에서 F2-A2 제제와 F2-A3 제제의 투여 후 노출도를 비교한 결과, 단회 투여(C1D1) 및 반복 투여(C2D1) 모두에서 유사한 수준으로 관찰되었음



· 다른 시험 결과와의 비교로서 용량-표준화에 따른 노출도(AUC, Cmax)를 비교한 결과, 전반적으로 유사하게 관찰되었음(Cmax에서 C2D1의 경우 반복투여에 의한 축적임)

Figure 4: Box Plots of Plasma Vorasidenib Dose-Normalized AUC and C_{max} versus Study for Cross-Study Comparisons



Note: the dash line represents the median, the solid line represents the mean. The open circles represent the data points beyond the inter-quartile range. The ends of the "box" are the 25th and 75th percentiles. The whiskers show the lowest data value still within 1.5 interquartile range (IQR) of the lower quartile, and the highest value still within 1.5 IQR of the upper quartile.
004 = Study AG881-C-004,
007 = Study AG881-C-007,
008 = Study AG881-C-008,
PKH-008 = Study PKH-95032-008,
PKH-009/F2-A3-A= Study PKH-95032-009 F2-A3 (1 x 40 mg).
PKH-009/F2-A3-B= Study PKH-95032-009 F2-A3 (2 x 10 mg).

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 연령(12세~<18세 청소년 vs 성인)

- 별도 임상자료 없음. 청소년(12세~<18세)에서 시험약물의 약동학을 예측하기 위해 NP42598를 바탕으로 AG881-C-004에서 관찰된 성인 노출 대비 청소년의 약동학 파라미터(Cmax,ss, AUCss 및 Ctrough,ss)를 추정한 결과, 유사한 경향이 관찰되었음

- [redacted]

- [redacted]

$C_{max,ss}$	AUC_{ss}	$C_{trough,ss}$
[redacted]		

- 성별(남성, 여성)

- 별도 임상자료 없음. 집단 약동학 분석 결과에서 남성 대비 여성에서 V2/F 및 CL/F가 각각 33.1% 및 33.7% 낮게 관찰되었음. 기하평균 AUCss의 비율은 1.60(95% CI 1.36-1.87)로 관찰됨. 성별은 다양한 공변량 중 유일하게 임상적으로 의미있는 차이로 관찰됨. 다만 남성 대비 여성에서 CYP1A2의 활성도가 낮다는 문헌의 근거를 바탕으로 여성에서 CL/F가 낮아 높은 노출도가 관찰된 것으로 판단함

[redacted]

- 인종

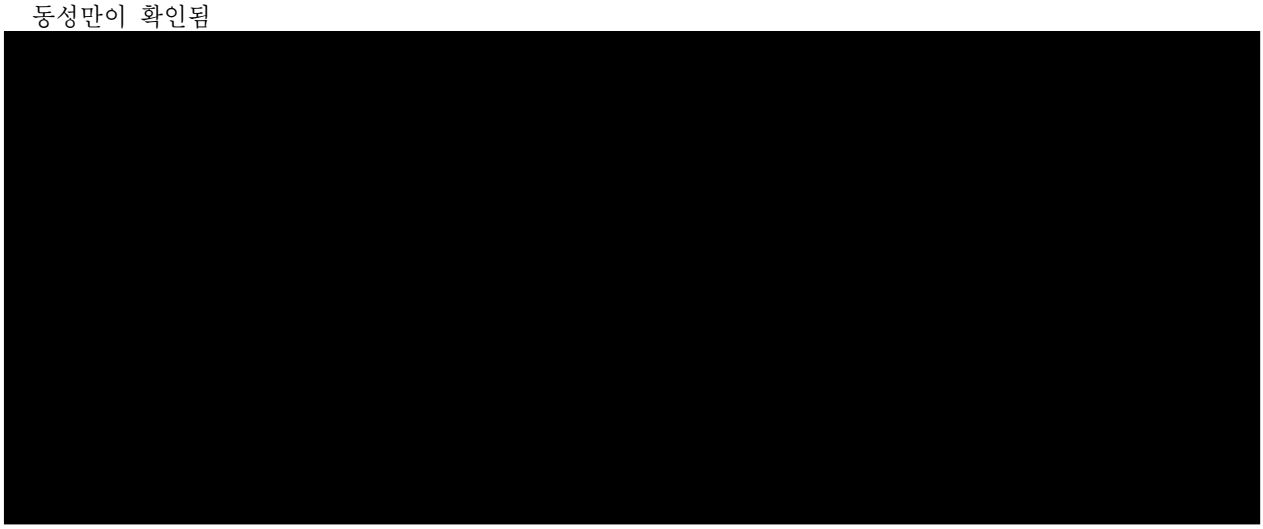
- 일본인과 비-아시아인 간의 노출도(AUC0-t 및 Cmax)는 비교적 유사한 수준으로 관찰됨(AG881-C-008)

- 집단 약동학 분석 결과에서 히스패닉 또는 라틴계 인종은 그 외 인종 대비 CL/F가 28.8% 낮은 것으로 관찰되었으나, 소수(n=13)의 환자만이 포함되어 있어 해석에 제한점이 있음. 아시아인의 노출도가 약 1.5배 증가한 것으로 관찰되었으나, 소수(n=8)의 환자만이 포함되어 있어 해석에 제한점이 있음. 다만, 백인 집단 대비 아시아인 집단에서 CYP1A2 활성도가 낮다는 문헌의 근거를 바탕으로 아시아인에서 CL/F가 낮아 높은 노출도가 관찰된 것으로 판단함



- 체중

- 별도 임상자료 없음. 집단 약동학 분석 결과에서 체중에 따른 CL/F의 영향은 없는 것으로 관찰됨(약간의 경향은 관찰되었으나, CL/F가 매우 낮은 두명의 시험대상자가 전체 결과를 주도한 것으로 판단되며, 성별에 대한 효과를 고려해야 체중에 의한 효과가 유의미한 것이 관찰). 체중에 대한 CL/F의 IIV는 2.3%로서 매우 낮은 변동성만이 확인됨



- 간 장애 환자

- 정상과 중등증 간장애 환자 간의 노출도(AUC_{0-t} 및 C_{max})는 비교적 유사한 수준으로 관찰됨(PKH-95032-008)
- 집단 약동학 분석 결과에서 간 기능(NCI에 따른 ≤ULN 정상, >ULN~1.5×ULN 경증, >1.5~3×ULN 중등증, >3×ULN 중증)에 따라 약동학적 차이는 관찰되지 않았으나, 소수의 환자(n=17)만이 경증의 간장애 환자로서 포함되어 있어 해석에 제한점이 있음



- 신 장애 환자
  - 별도 임상자료 없음. 집단 약동학 분석 결과에서 신장 기능(eGFR 결과에 따라 ≥90 정상, 60~<90 경증, 30~<60 중등증, 15~<30 중증, <15 신부전)에 따라 약동학적 차이는 관찰되지 않았으나, 소수의 환자만이 포함되어 있어 해석에 제한점이 있음. 또한 경증 신장애 환자의 GMR 비율이 1.36 및 1.42로 비교적 불균형하게 관찰된 결과는 해당 신기능 장애 환자의 성비 불균형(여성 61% 포함) 영향을 배제할 수 없었음. 시험약물의 경우 신장 배설이 매우 적은 점을 고려할 때(<5%) 신기능에 의한 PK 변동은 비교적 적을 것으로 예상됨.



6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 식이영향
  - 2편의 식전/식후 생체이용률을 평가한 결과, 비교적 일관된 결과가 관찰됨
  - 고지방 식이 조건에서 식전/식후 생체이용률을 비교한 시험 결과(AG881-C-007), 공복 대비 고지방 식후 Cmax는 더욱 높게 관찰되었으나 AUC0-t는 비교적 유사한 수준이었음[redacted]

*민원인 요청에 의해 비공개

  - 저지방 식이 조건에서 식전/식후 생체이용률을 비교한 시험 결과(PKH95032-009), 공복 대비 저지방 식후 식후 Cmax는 더욱 높게 관찰되었으나 AUC0-t는 비교적 유사한 수준이었음[redacted]

*민원인 요청에 의해 비공개

  - 관찰된 식이 영향에 의한 결과와 함께 임상시험 중 전반적으로 시험대상자는 공복 상태로 시험약을 투여받았음을 고려할 때 동 품목은 공복에 투여하는 것이 적절할 것으로 판단됨
- 위 내 pH 영향
  - 오메프라졸과의 DDI 시험을 통해 위 내 pH 의존적 약물 상호작용 영향을 평가한 결과(AG881-C-007), 단독 대비 오메프라졸 병용투여 시 Cmax 및 AUC0-t는 비교적 유사한 수준이었음(각각 0.7158배 및 0.9783배)

- 약물-약물 상호작용(DDI)
  - in vitro 시험 결과에 따르면 시험약물의 대사에 영향을 주는 P450 효소는 CYP1A2임
  - CYP1A2 억제제인 시프로플록사신과의 약물 상호작용 영향을 평가한 결과(PKH95032-009), 단독 투여 대비 시프로플록사신과 병용투여 시 Cmax 및 AUC0-t는 증가하는 경향이 관찰됨(각각 1.2863배 및 1.9443배)
  - UGT1A4 기질이며 대상 질환에서 다빈도로 투여되는 약물인 라모트리진과의 약물 상호작용 영향을 평가한 결과(AG881-C-006), Cmax 및 AUC0-t는 비교적 유사한 수준이었음(각각 0.9518배 및 0.9267배)
  - 집단 약동학 분석 결과에서 CYP1A2 및 CYP3A에 영향을 미칠 수 있는 약물과의 병용이 관찰되었음. 병용약물에 따른 약동학적 차이는 관찰되지 않았으나, 소수의 환자만이 포함되어 있어 해석에 제한점이 있음. 특히 시험약물은 CYP1A2에 의해 주로(최소 50%) 대사되는 것이 in vitro 간세포 내 대사체 연구에서 관찰된 점을 고려할 때(NP42349), CYP1A2 약한 유도제의 투여가 시험약물의 청소율에 유의한 영향을 미치지 않았다는 점이 관찰됨
  - 생리학 기반 약동학(PBPK) 모델에서 관찰된 결과(AG881-C-META-PBPK), 강력한 CYP1A2 억제제(플루복사민 및 시프로플록사신), 중등도의 CYP1A2 유도제(페니토인 및 리팜피신)가 CYP1A2의 기질인 시험약물에 미치는 영향을 평가한 결과, AUC를 기준으로 플루복사빈은 7.18배, 시프로플록사신은 1.78배 증가시키며, 페니토인 및 리팜피신은 Cmax 및 AUC를 각각 30% 및 40% 감소시킬 것으로 예측됨. 시험약물이 미치는 영향으로서 P-gp 기질(디곡신), BCRP 기질(로수바스타틴), CYP2C8 기질(레파글리니드)에 의한 영향은 미미한 것으로 예측되었고, CYP2C9 기질(S-와파린), CYP2B6 기질(부프로피온) 및 CYP2C19 기질(S-메페니토인)에 대한 영향은 약 20~30% 수준의 감소가 예측되었으며, CYP3A4 기질(미다졸람)에는 강력한 상호작용이 예측됨(미다졸람의 AUC 및 Cmax 각각 82% 및 79% 감소)

6.4.4. 집단 약동학시험

- 건강한 환자 대상(AG881-C-006, AG881-C-007, AG881-C008 중 78명 포함) 및 환자 대상(AG881-C-002, AG120-881-C-001, AG881-C-004 중 255명 포함) 임상시험의 결과를 통합 분석하였음(NP42598)(집단 약동학 분석 결과는 개별 항목별로 요약하여 기재하였음)

6.4.5. 약력학시험(PD)

- QT 시험
  - 별도의 TQT 시험은 수행되지 않았으나, 3건의 임상시험(AG881-C-001, AG881-C-002, AG120-881-C-001)에서 총

154명의 시험대상자에서 수집된 12-유도 ECG 분석 결과를 시험약물의 10~1100mg QD 범위 투여에서 평가함. Fridericia 공식에 따른 심박수 보정 QT 간격의 베이스라인 대비 변화(ΔQTcF) vs 시험약물 혈장 농도의 관계에서 통계적으로 유의한 기울기는 관찰되지 않았음 (치료 용량(50mg QD F1) 및 과치료 용량(200mg QD F1)에서 90% CI 상한이 1msec 미만)



*민원인 요청에 의해 비공개

- 환자 약동학/약력학(NP42597)

- IDH1 또는 IDH2 돌연변이가 있는 잔류 또는 재발성 2등급의 신경교종 환자를 대상으로 AG881-C-004에서 시험약물의 정상상태 노출(AUC_{eot}, 치료 종료(EOT)까지의 평균 복용량을 기준으로 한 정상상태 AUC)과 유효성 평가변수 간의 관계를 평가하고, AG881-C-002, AG120-881-C-001, AG881-C-004 시험에서 시험약물을 투여받은 신경교종 환자에서 시험약물 정상상태 노출(AUC_{avg}, C_{maxavg}) 대비 AEs간의 관계를 평가함
- E-R 분석에는 총 167명의 시험대상자가 포함되었으며 연령은 21-71세, 체중은 48-155kg, 대부분 백인으로 남성이 다수 포함됨(60.5%). 시험대상자는 주로 F2 제제로서 40mg을 QD로 복용함. 18명(10.8%)이 객관적 반응(OR)에 도달하였으나 CR 또는 PR 반응이 관찰된 환자는 2명(1.2%)으로, E-R 관계에 대한 해석에 제한점이 있음. PFS 및 TTNI에서 사건 발생이 관찰된 시험대상자의 비율은 노출 사분위 수 전반에서 유사하게 관찰되어 평평한(Flat) E-R 관계가 관찰됨. OR 및 CR+PR에 대한 평가에서도 Flat E-R 관계가 관찰됨



*민원인 요청에 의해 비공개

- E-S 분석에는 총 255명의 시험대상자가 포함되었으며 연령은 16-75세, 체중은 43.5-168kg, 대부분 백인으로 남성이 다수 포함됨(58.8%). 시험대상자는 대부분(70.2%) F2 제제로서 40mg을 QD로 복용함. 모든 등급의 발진(3등급 이상의 발진은 관찰되지 않았음), 2등급 이상의 위장관 사례, 3등급 이상의 호중구/백혈구감소증, 모든 등급의 ALT/AST/빌리루빈 사례 또는 악화에서 사건 발생이 관찰된 시험대상자의 비율은 노출 사분위 수 전반에

서 유사하게 관찰되어 평평한(Flat) E-S 관계가 관찰됨. 모든 등급의 피로와 호중구/백혈구감소증의 경우 노출 사분위 수 전반에서 감소 경향이 관찰됨. 로지스틱 회기 분석에서도 전반적으로 Flat E-S 관계가 관찰됨. 모든 등급의 피로에서 성별은 통계적으로 유의미한 공변량으로 관찰되었으며, 남녀 모두 AUC_{avg}가 증가함에 따라 감소하는 추세가 관찰되었음(여성의 경우 남성 대비 AUC_{avg}가 높기 때문에 남성 피험자에서 발생률이 낮게 관찰된 결과로 판단됨)

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 총 4편의 임상시험이 제출되었으며, 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 수술 후 재발 또는 잔류한 IDH1 변이 혹은 IDH2 변이가 있는 2등급의 신경교종이 있는 12세 이상의 소아 및 성인 환자를 대상으로 수행된 AG881-C-004 시험임

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
유효성 및 안전성 시험								
1상	AG881-C-001 [NP41873]	시험약물의 MTD 및/또는 RP2D를 결정하고 안전성 및 내약성을 관찰	다기관, 공개, 용량 증량, 임상 1상	IDH1, IDH2 돌연변이가 있는 진행성 혈액암 환자 46명	F1 제형 보라시데닙 25mg →50mg →100mg →200mg →400mg →600mg →1100mg (QD)	반복 (28일 주기)	<유효성> MTD, RP2D <안전성> 이상반응 및 내약성 등 <약동학> AUC 및 Cmax 등	-최대 용량 코호트인 1100mg 까지 DLT는 관찰되지 않았음 -노출도(Cmax, AUC)는 용량 비례 미만으로 증가되며 약 3~4배 축적의 경향 관찰
<주요 선정기준> 1) 18세 이상 성인 2) 지역 검사를 통해 IDH1 및/또는 IDH2 유전자의 돌연변이가 문서화된 것이 확인 3) 다음을 포함하는 진행성 혈액암 [redacted] *민원인 요청에 의해 비공개								

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

<주요 제외기준>

1) AG-881 첫 투여 이전 60일 이내에 HSCT를 받았거나, 스크리닝 시점에 HSCT 후 면역억제 치료를 받고 있거나, 임상적으로 유의미하고 조절되지 않는 이식편대숙주병(GVHD)이 있는 경우 (HSCT 후 안정적인 용량의 경구 스테로이드 및/또는 진행 중인 피부 GVHD에 대한 국소 스테로이드 사용은 허용)
2) AG-881 첫 투여 이전 14일 이내에 전신 항암 치료 또는 방사선 치료를 받은 경우 (백혈구 증가증이 있는 환자(예: 백혈구 수 >30,000/uL)의 말초 백혈병 모세포를 조절하기 위해 AG-881 투여 시작 전후 히드록시우레아 투여는 허용)
3) AG-881 첫 투여 이전 14일 이내에 임상시험용 의약품(AG-120 또는 AG-221 포함)을 투여받은 경우. AG-881 첫 투여는 임상시험용 의약품(AG-120 또는 AG-221 제외)의 반감기 5배 이상이 경과한 후에 투여 가능
4) 치료역이 좁은 CYP3A4, CYP2B6 및/또는 CYP2C9 기질 약물을 복용 중이었던 환자 (등록 전에 다른 약물로 전환할 수 있었던 경우는 제외). 민감한 CYP3A4, CYP2B6 및/또는 CYP2C9 기질 약물을 복용 중인 환자는 반감기 5배 이상 이내에 다른 약물로 전환할 수 있거나 모니터링이 가능한 경우 시험 기간 동안 용량 조절이 요구될 수 있음
5) 잠재적으로 완치 가능한 치료법이 가능한 환자
6) 임부 또는 수유부
7) 감염 치료의 선행이 필요한 활성 중증 감염이 있거나 스크리닝 방문 중 또는 첫 투여일에 설명할 수 없는 발열이 38.5℃ 이상인 경우
8) AG-881 성분 중 하나 이상에 과민증이 있는 환자
9) C1D1의 28일 이내에 측정한 ECHO 또는 MUGA 스캔에서 NYHA 클래스 3 또는 4의 울혈성 심부전이 있거나 LVEF가 40% 미만인 환자
10) 지난 6개월 이내에 심근경색의 병력이 있는 경우
11) 불안정하거나 조절되지 않는 협심증이 있는 경우
12) 중증 또는 조절되지 않는 심실 부정맥의 병력이 있는 경우
13) QTc 간격 ≥450msec 또는 QT 연장 또는 부정맥 발생 위험을 증가시키는 다른 요인(예: 심부전, 저칼륨혈증, 긴 QT 간격 증후군의 가족력)이 있는 경우
14) QT 간격을 연장하는 것으로 알려진 약물을 복용 중인 경우. 첫 투여 전 반감기 5배 이상 이내에 다른 약물로 전환할 수 있거나 모니터링이 가능한 경우는 제외 가능
15) HIV 또는 활성 B형 또는 C형 간염 감염자
16) 동의 서명, 연구 협조 또는 참여 능력을 방해할 가능성이 있다고 판단되는 기타 의학적 또는 심리적 상태
17) 삼킴 곤란, 단장 증후군, 위장 마비 또는 경구 투여 약물의 섭취 또는 위장 흡수를 제한하는 기타 질환
18) 임상 증상이 활동성 중추신경계 백혈병 또는 이미 알려진 중추신경계 백혈병을 의심되는 경우
19) 통제되지 않는 출혈, 저산소증이나 쇼크를 동반한 폐렴, DIC 등 혈액암이 즉각적인 생명 위협을 동반한 심각한 합병증이 있는 경우

<투여 방법>

-28일 주기로 1일 1회, 공복, 경구투여
-시작 용량은 25mg/일로 원숭이 4주 반복투여 독성시험에서의 HNSTD 용량을 근거로 설정
-용량 단계: 25mg→50mg→100mg→200mg→400mg→600mg→1100mg
-EWOC 기준 베이지안 모델에 따라 용량 증량, MTD는 DLT 발생 <33%

<베이스라인 특성>

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

-총 46명의 환자가 7개의 코호트에 포함되어 최소 1회 이상 시험약물을 투여받음

-영구 중단의 가장 흔한 이유는 질병의 진행(56.5%)이고, 그 다음은 AEs(26.1%)임

-연구 중단의 가장 흔한 이유는 사망(58.7%)이며, 그 다음은 질병의 진행 및 중도 탈락(각각 13.0%)임

-AML 환자는 34명 포함되었으며, 영구 중단 또는 연구 중단의 이유는 전체 군과 유사하였음. AML 환자 외에 MDS 11명(23.9%), AITL 1명(2.2%)이 포함되었음

-남성이 65.2%(30명) 포함되었으며, 연령 중앙값은 68세(범위 26-86세)로 60.9%(28명)가 65세 이상이었음. 대부분 백인(73.9%)이었음. AML 환자의 인구학적 특성은 전체 집단과 유사하였음

-IDH 지역 검사 결과, 67.4%(31명)가 IDH2 돌연변이 만을 단독으로 가지고 있었으며, 19.6%(9명)가 IDH1 돌연변이 만을 단독으로 가지고 있었음. IDH 1과 2를 동시에 가진 환자는 8.7%(4명)이었음. 가장 빈번하게 관찰된 IDH2 돌연변이는 Q140R 유전자좌(52.2%)이었으며, 그다음이 R172K 유전자좌(17.4%)였음. 가장 빈번하게 관찰된 IDH1 돌연변이는 R132C 유전자좌(17.4%)이었으며, 그다음이 R132H 유전자좌(6.5%)였음

-AML 환자 중 54.3%(25명)은 신생 AML이었으며, 19.6%(9명)은 이차성 AML 이었음

-대부분의 환자(95.7%, 44명)가 이전 전신 치료 경험이 있었으며, 그 중 3회 이상이 69.6%(32명), 2회 이상이 8.7%(4명), 1회 이상이 17.4%(8명)이었음. 이전 치료 요법의 중앙값은 3.5회(범위 1-7회)였음. AML 환자의 경우 전체 분석군 대비 더 많은 이전 요법을 받았으며, 85.3%가 3회 이상이었음.

-52.2%(24명)과 23.9%(11명)에서 각각 이전에 IDH 억제제인 에나시데닙과 이보니시데닙 투여를 받았으며 모두 AML 환자였음. MDS 환자 중 에나시데닙을 투여받은 환자가 1명 포함되었음

Table 8: Summary of Analysis Datasets by Disease Type and Received Treatment (Safety Analysis Set)

	25 mg QD n (%)	50 mg QD n (%)	100 mg QD n (%)	200 mg QD n (%)	400 mg QD n (%)	600 mg QD n (%)	1,100 mg QD n (%)	Total n (%)
AML	**N=9**	**N=6**	**N=4**	**N=6**	**N=2**	**N=3**	**N=4**	**N=34**
Safety Analysis Set[1]	9	6	4	6	2	3	4	34
Full Analysis Set[2]	9 (100)	6 (100)	4 (100)	6 (100)	2 (100)	3 (100)	4 (100)	34 (100)
Dose Determining Set[3]	8 (88.9)	5 (83.3)	3 (75.0)	4 (66.7)	2 (100)	3 (100)	3 (75.0)	28 (82.4)
Efficacy Analysis Set[4]	6 (66.7)	5 (83.3)	2 (50.0)	3 (50.0)	1 (50.0)	2 (66.7)	3 (75.0)	22 (64.7)
All Disease Types	**N=9**	**N=7**	**N=6**	**N=7**	**N=5**	**N=6**	**N=6**	**N=46**
Safety Analysis Set[1]	9	7	6	7	5	6	6	46
Full Analysis Set[2]	9 (100)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	5 (100)	6 (100)	6 (100)	46 (100)
Dose Determining Set[3]	8 (88.9)	6 (85.7)	4 (66.7)	5 (71.4)	4 (80.0)	6 (100)	4 (66.7)	37 (80.4)
Efficacy Analysis Set[4]	6 (66.7)	6 (85.7)	4 (66.7)	3 (42.9)	3 (60.0)	5 (83.3)	5 (83.3)	32 (69.6)

Source: Table 14.1.1.
Abbreviations: AML = acute myeloid leukemia; QD = once daily.
Notes: All Disease Types includes AML, myelodysplastic syndrome, and angioimmunoblastic T-cell lymphoma.

<유효성 평가>

-AML 환자 중 CR 또는 CRh를 달성한 환자는 0%였으며, MLFS를 달성한 환자가 2명(5.9%)으로 관찰됨. 대부분의 환자에서 SD(64.7%)가 평가됨

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



*민원인 요청에 의해 비공개

*CR: 완전 관해. 골수(골수 모세포 <5%)와 혈구(호중구 ≥1000/uL 및 혈소판 ≥100,000/uL) 수치가 정상으로 회복

*CRi: 골수(골수 모세포 <5%) 수치는 정상으로 회복되었으나, 혈액학적 수치(호중구 및/또는 혈소판) 수치가 정상으로 회복되지 않은 상태

*CRp: CRi 중 특히 혈소판 수치가 정상으로 회복되지 않은 상태

*CRh: CRi 중 호중구와 혈소판 수치가 불완전한 회복인 상태(호중구 ≥500/uL 및 혈소판 ≥50,000/uL)

*MLFS(Morphologic leukemia-free state): 골수(골수 모세포 <5%) 수치는 정상으로 회복되었으나, 혈액 수치가 완전히 회복되지 않아(호중구 <500/uL 및 혈소판 <50,000/uL) CR의 기준을 충족하지 못한 상태

*PR: 부분 관해. 골수가 부분적으로 회복(골수 모세포 2-25% 및 베이스라인 대비 50% 이상 감소)되고 혈구(호중구 ≥1000/uL 및 혈소판 ≥100,000/uL) 수치가 정상으로 회복

<안전성 평가>

-상대 용량 강도는 95.3%(범위 34.0-100%)로 전반적으로 높은 복약 순응도가 관찰되었으며 최대 치료 기간은 22.6개월, AML 환자에서의 최대 치료 기간은 11.2개월이었음



*민원인 요청에 의해 비공개

-투여 중앙값은 2.15개월(범위 0-22.6개월)이고 17.4%(8명)에서 6개월 이상, 10.9%(5명)에서 12개월 투여가 지속됨. AML 환자에서의 투여 중앙값 및 상대 용량 강도는 전체 집단과 유사하였으며 5.9%(2명)이 6개월 이상 노출되었고 12개월 이상 투여가 지속된 환자는 없었음

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

-최대 용량인 1100mg 까지 DLT는 관찰되지 않았음. 1100mg을 투여받은 6명 중 3명에서 2등급의 ALT 증가가 관찰됨에 따라 다음 단계로의 증량은 고려되지 않음

-46명 중 모든(100%) 환자가 최소 1회 이상의 AEs를 보고하였으며, 그 중 시험자가 AG-881과 연관성이 있다고 판단한 경우는 56.5%(26명)였음. 대부분(89.1%, 41명)의 환자가 최소 1회 이상 3등급 이상의 AEs를 보고하였으며, 그 중 시험자가 AG-881과 연관성이 있다고 판단한 경우는 17.4%(8명)였음

-총 39명(84.8%)에서 SAEs가 보고되었으며, 그 중 시험자가 AG-881과 연관성이 있다고 판단한 경우는 4명(8.7%)이었음. AEs로 인한 용량 감량은 4.3%(2명), 투여 중단은 43.5%(20명), 영구 중단은 21.7%(10명)임

-AEs의 발생률이나 3등급 이상의 AEs, SAEs 등에서 용량 증량에 따른 유의미한 경향성은 관찰되지 않았음

-가장 빈번하게(≥25%) 보고된 AEs는 피로(15명, 32.6%), ALT 증가(14명, 30.4%), ALP 증가 및 설사(각 13명, 28.3%), 구토(12명, 26.1%)임. AML 환자 중 가장 빈번하게(≥25%) 보고된 AEs는 ALT 증가, ALP 증가, 발열성 호중구감소증 및 백혈병(각 10명, 29.4%)과 AST 증가, 설사, 코피, 피로 및 구토(각 9명, 26.5%)임

-치료와 관련된 AEs로 가장 빈번하게(≥10%) 보고된 AEs는 IDH 분화 증후군(8명, 17.4%), ALT 증가 및 피로(각 6명, 13.0%), 오심(5명, 10.9%)이었으며, 가장 빈번하게 보고된 3등급 이상의 치료 관련 AEs는 IDH 분화 증후군(3명, 6.5%), 혈중 빌리루빈 증가(2명, 4.3%)였음. IDH 분화 증후군 사례 중 사망, 영구 중단, 용량 감량의 원인이 된 경우는 없었으며, 3명은 투여를 중단했음

-5명(10.9%)에서 최소 1회의 QT 연장 사건을 경험했으며, 25, 50, 1100mg 코호트에 각 1명씩, 100mg 코호트에 2명이 포함되었음. 그 중 2명(4.3%)은 치료와 관련있는 것으로 판단되었음. 사망, 영구 중단, 용량 감소 또는 투여 중단의 원인이 된 QT 연장 AEs는 관찰되지 않았음. 3등급 이상의 QT 연장은 50mg 코호트에서 관찰되었으며, 해당 환자는 QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 3종의 약물을 병용하고 있었음

-시험 전반에서 광독성 사례는 관찰되지 않았음

-총 9명(19.6%)에서 사망 사례가 발생하였으나, 치료와 관련된 AEs 사례는 없었음

<약동학 평가>

1) 단회투여

-용량 수준에 따라 T_{max}는 1.92-3.01h으로 빠르게 흡수, 반감기는 59.533-97.230h(CV% 49.1-97.0, n=22) 범위었음

-용량 증가에 따른 C_{max}의 증가 경향이 관찰되었으며, AUC 증가 경향으로 총 노출도 증가가 관찰됨

-용량 정규화 결과, 3일 시점에 C_{max} 및 AUC는 용량 비례 미만으로 증가하는 것으로 관찰됨



*민원인 요청에 의해 비공개

2) 반복투여

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	-C1D15 및 C2D1 간의 유사한 노출이 관찰되어, 모든 용량 수준에서 15일 시점에 항정상태에 도달하였음 -1100mg QD는 600mg QD 대비 낮은 노출도가 관찰되었음(두 용량 모두 변동성이 매우 높으며, 이는 CYP3A4 자가 유도에 의한 것으로 추정) [redacted] *민원인 요청에 의해 비공개							
1상	AG881-C-002 [NP42430]	시험약물의 MTD 및/또는 RP2D를 결정하고 안전성 및 내약성을 관찰	다기관, 공개, 용량 증량, 임상 1상	IDH1, IDH2 돌연변이가 있는 진행성 고형암 환자 93명	F1 제형 -비-신경교종 환자: 25mg →50mg →100mg →200mg →400mg (QD) -신경교종 환자: 10mg →25mg →50mg →100mg →200mg →300mg (QD), 총 52명	반복 (28일 주기)	<유효성> MTD, RP2D <안전성> 이상반응 및 내약성 등 <약동학> <약동학> AUC 및 Cmax 등	-신경교종 환자에서 최대 용량인 300mg 까지 MTD 용량은 결정되지 않았음. DLT의 경우 5명(6.3%) 모두 100mg 이상 용량에서만 관찰되었 *중간분석 결과 제출, 비-신경교종 환자에 대한 결과는 최종 CSR에서 포함 예정
	<주요 선정기준> 1) 18세 이상 성인 2) [redacted] 3) [redacted] 4) [redacted] 5) [redacted] *민원인 요청에 의해 비공개							

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	6) 연구기간 동안 연속적인 말초 혈액 채취, 소변 채취 및 생검을 받을 수 있는 자 7) ECOG 0~2 8) 기대 여명이 3개월 이상인 자 9) 적절한 골수 기능의 환자(ANC ≥1.5×109/L, 혈소판 ≥75×109/L, 헤모글로빈 >9g/dL) 10) 적절한 간기능의 환자(TB ≤1.5×ULN, AST/ALT/ALP ≤2.5×ULN. 단, 뼈전이가 있거나 질환 관련 간 또는 담관 침범이 의심되는 경우 ALP ≤5×ULN) 11) 적절한 신기능의 환자(혈청 크레아티닌 ≤2.0×ULN 또는 eGFR >40mL/min) 12) 이전 수술, 방사선 치료 또는 암 치료 목적의 기타 치료의 임상적으로 관련된 독성에서 1등급 이하로 회복된 자(안정적인 2등급의 말초 신경병증은 허용) 13) 가임 여성 환자(자궁 적출술, 양측 난소적출술 또는 나팔관 폐색술을 받지 않았거나 최소 24개월 연속 자연 폐경되지 않은 성적으로 성숙한 여성으로 정의)의 경우 첫 투여 이전 7일 이내에 혈청 임신 검사에서 음성이 확인되어야 함. 가임 여성, 가임 남성과 가임 여성 파트너는 연구 참여 동의 시점부터 연구 기간 및 시험약 최종 투여 후 90일 동안 성관계를 금하거나 두 가지의 매우 효과적인 피임법을 사용하는데에 동의해야 함 <주요 제외기준> 1) AG-881 첫 투여 이전 21일 이내에 전신 항암 치료 또는 방사선 치료를 받은 경우 2) AG-881 첫 투여 이전 14일 이내에 임상시험용 의약품(AG-120 또는 AG-221 포함)을 투여받은 경우. AG-881 첫 투여는 임상시험용 의약품(AG-120 또는 AG-221 제외)의 반감기 5배 이상이 경과한 후에 투여 가능 3) 이전에 베바시주맙(아바스틴)으로 치료받은 이력이 있는 신경교종 환자 4) 치료역이 좁은 CYP3A4, CYP2B6 및/또는 CYP2C9 기질 약물을 복용 중이었던 환자 (등록 전에 다른 약물로 전환할 수 있었던 경우는 제외). 민감한 CYP3A4, CYP2B6 및/또는 CYP2C9 기질 약물을 복용 중인 환자는 반감기 5배 이상 이내에 다른 약물로 전환할 수 있거나 용량 조절이 요구될 수 있음 5) 잠재적으로 완치 가능한 치료법이 가능한 환자 6) 임부 또는 수유부 7) 감염 치료의 선행이 필요한 활성 중증 감염이 있거나 스크리닝 방문 중 또는 첫 투여일에 설명할 수 없는 발열이 38.5℃ 이상인 경우 8) AG-881 성분 중 하나 이상에 과민증이 있는 환자 9) C1D1의 28일 이내에 측정한 ECHO 또는 MUGA 스캔에서 NYHA 클래스 3 또는 4의 울혈성 심부전이 있거나 LVEF가 40% 미만인 환자 10) 지난 6개월 이내에 심근경색의 병력이 있는 경우 11) 불안정하거나 조절되지 않는 협심증이 있는 경우 12) 중증 또는 조절되지 않는 심실 부정맥의 병력이 있는 경우 13) 바제트 공식을 이용한 QTc 간격(QTcB) ≥450msec 또는 QT 연장 또는 부정맥 발생 위험을 증가시키는 다른 요인(예: 심부전, 저칼륨혈증, 긴 QT 간격 증후군의 가족력)이 있는 경우 14) QT 간격을 연장하는 것으로 알려진 약물을 복용 중인 경우. 첫 투여 전 반감기 5배 이상 이내에 다른 약물로 전환할 수 있거나 모니터링이 가능한 경우는 제외 가능 15) HIV 또는 활성 B형 또는 C형 간염 감염자 16) 동의 서명, 연구 협조 또는 참여 능력을 방해할 가능성이 있다고 판단되는 기타 의학적 또는 심리적 상태 17) 삼킴 곤란, 단장 증후군, 위장 마비 또는 경구 투여 약물의 섭취 또는 위장 흡수를 제한하는 기타 질환 18) 치료되지 않았거나, 증상이 있거나, 증상 조절을 위한 치료가 필요한 뇌전이 환자, 또는 첫 투여 2개월 이			

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

내에 방사선, 수술 또는 기타 치료(증상 조절 목적 치료 포함)를 받은 이력이 있는 환자. MRI 스크리닝 전 안정적인 용량의 스테로이드를 투여받고 있는 신경교종 환자는 등록 가능

19) MRI 또는 CT 검사에서 두개내 또는 종양내 출혈의 증거가 있는 신경교종 환자

<투여 방법>

-28일 주기로 1일 1회, 공복, 경구 투여

-시작 용량은 25mg/일로 원숭이 4주 반복투여 독성시험에서의 HNSTD 용량을 근거로 설정

-용량 단계: 25mg→50mg→100mg→200mg→400mg→600mg→800mg

-EWOC 기준 베이지안 모델에 따라 용량 증량, MTD는 DLT 발생 <33%

<베이스라인 특성>

-총 52명의 신경교종 환자가 등록되어 최소 1회 이상 시험약물을 투여받음

*동 CSR은 중간분석 결과, 비-신경교종 환자에 대한 결과는 최종 CSR에서 포함 예정

Table 8: Summary of Analysis Sets, Glioma Overall (All Subjects)

	10 mg QD	25 mg QD	50 mg QD	100 mg QD	200 mg QD	300 mg QD	Total
FAS, N	6	6	11	10	14	5	52
PPS, n (%)	6 (100)	4 (66.7)	11 (100)	10 (100)	14 (100)	5 (100)	50 (96.2)
SAS, N	6	6	11	10	14	5	52
DDS, n (%)	6 (100)	5 (83.3)	11 (100)	10 (100)	13 (92.9)	3 (60.0)	48 (92.3)

Source: Table 14.1.1.5; Listing 16.2.1.1.1. Data cutoff date: 17 October 2022.

-연령 중앙값은 42.5세(범위 16-73세)로 대부분은 18-45세 미만이 51.9%(27명), 45-55세 미만이 36.5%(19명)임

-남녀 비율은 50.0%로 대부분(80.8%)이 백인이었음

-IDH 지역 검사 결과, 가장 흔한 돌연변이 유형은 IDH1(92.3%, 48명)으로 가장 빈번하게 관찰된 IDH1 돌연변이는 R132H 유전자좌(84.6%)이었음. IDH2 돌연변이는 5.8%(3명)에서 관찰됨

-분자적 분류 측면에서 1p19q 유전자를 확인할 수 있는 환자 중 16명(30.8%)은 1p19q 공동 결실 종양을 가지고 있었음. 대부분의 환자에서 ATRX 돌연변이 상태, p53 돌연변이 상태 및 TERT 프로모터 돌연변이 상태는 확인되지 않았거나 평가되지 않음

-대부분의 환자(75.0%, 39명)가 이전 전신 치료 경험이 있었으며, 그 중 2회 이상이 48.1%(25명), 1회가 26.9%(14명) 및 투여 경험이 없는 환자가 25.0%(13명) 포함됨

-비증강성 신경교종이 22명, 증강성 신경교종이 30명 포함되었음

<유효성 평가>

-ORR은 9.6%(95% CI 3.2-21.03%)으로 2명(3.8%)에서 PR과 3명(5.8%)에서 mR이 관찰됨. 대부분의 환자에서 SD(61.5%)가 평가됨. 비증강성 환자에서의 ORR은 18.2%(4/22명), 증강성 환자에서의 ORR은 3.3%(1/30명)임. 반응을 보인 비증강성 환자 4명 중 1명은 2등급의 핍지교종 환자가 69.5개월의 치료 기간 동안 PR을 달성했으며, mR을 달성한 3명은 3등급의 성상세포종(치료기간 43.3개월), 3등급의 핍지교종(치료기간 40.8개월), 2등급의 과아성상세포종(치료기간 69.0개월)이 포함됨

*PR: 베이스라인 대비 ≥50% 이상의 감소 수준

*mR: 베이스라인 대비 ≥25%~<50%의 감소 수준

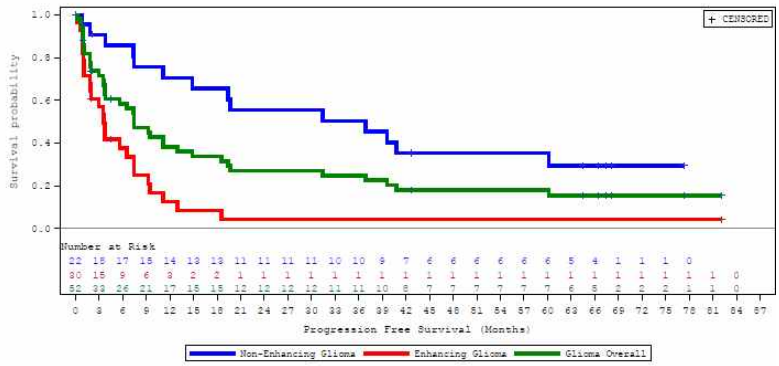
단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

[redacted]

*민원인 요청에 의해 비공개

-전체 PFS 중앙값은 7.5개월(95%CI 3.7-12.9개월)로 관찰됨. 비증강성 환자의 경우 PFS 중앙값이 36.8개월(95% CI 14.9-60.2개월), 증강성 환자의 경우 PFS 중앙값이 3.6개월(95% CI 1.9-7.5개월)이었음

Figure 6: Summary of PFS Kaplan-Meier Plot, Glioma (Full Analysis Set)



Source: Figure 14.2.3.1: Listing 16.2.6.2.3. Data cutoff date: 17 October 2022.

<안전성 평가>

-투여 중앙값은 6.34개월(범위 0.2-83.2개월)로 DCO 기준 6명(11.5%)이 60개월 이상 치료를 유지하였음. 비증강성 환자에서의 투여 중앙값은 29.96개월(범위 1.0-80.5개월), 증강성 환자에서의 투여 중앙값은 3.25개월(범위 0.2-83.2개월)이었음

-상대 용량 강도 중앙값은 100.0%(범위 22-100%)로 전반적으로 높은 복약 순응도가 관찰되었음

-최대 용량인 300mg 까지 MTD 용량은 결정되지 않았음

-52명 중 모든(100%) 환자가 최소 1회 이상의 AEs를 보고하였으며, 그 중 시험자가 AG-881과 연관성이 있다고 판단한 경우는 75.0%(39명)였음. 19.2%(10명)의 환자가 최소 1회 이상 3등급 이상의 AEs를 보고하였으며, 그 중 시험자가 AG-881과 연관성이 있다고 판단한 경우는 7.7%(4명)였음

-총 9명(17.3%)에서 SAEs가 보고되었으며, 그 중 시험자가 AG-881과 연관성이 있다고 판단한 경우는 4명(7.7%)이었음. AEs로 인한 영구 중단은 3.8%(2명)임

-3등급 이상의 치료 관련 AEs, 중대한 AEs, 치료 중단으로 이어진 AEs, DLT는 100mg 용량 이상에서만 관찰됨. 100mg 용량 이상에서 독성 양상에 따라 다음 300mg 이상 단계로의 증량은 고려되지 않음. 100mg 이상 용량에서 ALT/AST 증가를 근거로 50mg 단계에 추가로 6명을 모집하였으며, 10mg 단계를 추가로 모집하여 탐색함. DLT를 경험한 환자는 총 5명(10.4%)이나 300mg 군의 1명 환자에서 관찰된 DLT(300mg, 2등급의 치료

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

관련 ALT 증가)는 EDC의 오류로 인해 아래 요약표에 포함되지 않았음



*민원인 요청에 의해 비공개

-가장 빈번하게(≥20%) 보고된 AEs는 두통(25명, 48.1%), ALT 증가(23명, 44.2%), AST 증가(21명, 40.4%), 오심 및 피로(각각 17명, 32.7%), 발작(15명, 28.8%), 구토(11명, 21.2%)임

-가장 빈번하게 보고된 3등급 이상의 AEs는 발작(4명, 7.7%), ALT 증가(3명, 5.8%), AST 증가(2명, 3.8%)가 포함됨. 10mg 및 25mg에서는 3등급 이상의 AEs가 보고되지 않음. 3등급 이상의 ALT/AST 증가는 100mg 이상 투여에서만 관찰되었음

-치료와 관련된 AEs로 가장 빈번하게(≥20%) 보고된 AEs는 ALT 증가(3명, 5.8%), AST 증가(2명, 3.8%), 피로(1명, 1.9%)으로 관찰되었으며, 3등급 이상의 치료 관련 AEs는 100mg 이상 투여에서만 관찰되었음

-총 9명(17.3%)에서 SAEs가 보고되었으며, 그 중 치료와 관련된 SAEs는 4명이었음. 모두 ALT/AST 증가 사례였으며, 100mg 이상 투여에서만 관찰되었음

-총 15명(28.8%)에서 사망 사례가 발생하였으나, 14명은 치료 종료 28일 이후에 발생하였으며 300mg의 투여 중 1명의 사망이 발생함. 치료 중 AEs로 인한 사망 사례는 없었음

-DLT의 경우 100mg 이상 용량에서만 관찰되었으며, 모두 ALT/AST 증가 사례였음. EDC에서 오류가 발생한 사례(300mg, 2등급의 치료 관련 ALT 증가)를 포함하여 총 5명(6.3%)에서 DLT가 보고되었음

Table 30: Summary of Dose-Limiting Toxicities by System Organ Class and Preferred Term, Glioma Overall (Dose-Determining Set)

System Organ Class Preferred Term	10 mg QD (N=6) n (%)	25 mg QD (N=5) n (%)	50 mg QD (N=11) n (%)	100 mg QD (N=10) n (%)	200 mg QD (N=13) n (%)	300 mg QD (N=3) n (%)	Total (N=48) n (%)
Subjects with DLT[a]	0	0	0	2 (20.0)	1 (7.7)	1 (33.3)	4 (8.3)
ALT increased	0	0	0	1 (10.0)	1 (7.7)	1 (33.3)	3 (6.3)
AST increased	0	0	0	2 (20.0)	0	1 (33.3)	3 (6.3)

Source: Table 14.3.1.16.1; Listing 16.2.7.5.1. Data cutoff date: 17 October 2022.

-QT 연장의 사례가 100mg을 투여받은 1명(1.9%)의 환자에서 보고되었음. 1등급이었으며 시험약물과의 연관성은 없은 것으로 판단되었음

-Hy's law의 기준을 충족하는 환자는 없었음

<약동학 평가>

-신경교종 환자에서 단회투여 시 용량 수준에 따라 Tmax는 2.00-2.50h으로 빠르게 흡수, 반감기는 34.8-66.2h 범

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

위었음. 용량 증가에 따라 비례적인 Cmax 및 AUC의 증가가 10-200mg 범위에서 관찰되었음. 10-300mg 범위에서 평균 축적 비율은 AUC 및 Cmax에서 각각 3.19-4.64, 1.46-2.91이었음

-비-신경교종 환자에서 단회투여 시 용량 수준에 따라 Tmax는 2.08-3.48h으로 빠르게 흡수, 반감기는 42.3-69.3h 범위었음. 용량 증가에 따라 비례 미만의 Cmax 및 AUC의 증가가 25-400mg 범위에서 관찰되었음. 25-400mg 범위에서 평균 축적 비율은 AUC 및 Cmax에서 각각 4.35-5.84, 2.19-3.84이었음

<약력학 결과>

-Day -3 시점에 신경교종 환자에서 관찰된 평균 혈장 2-HG 농도는 베이스라인 시점에 59.9-76.1ng/mL 범위로서 AG-881 10-300mg을 단회투여 후 72h 동안 일반적으로 베이스라인 ±20% 범위에서 변동하였음. AUEC0-10(투여 전 시점부터 10h 시점까지 효과 농도 시간하 곡선 면적)에 근거한 혈장 2-HG의 초기 평균 억제율은 시험 용량 범위에서 -8.85%(베이스라인 대비 증가)에서 14.6%(베이스라인 대비 감소) 범위였음. 시험자 간 높은 RSD% 범위(82.8-564.4%)를 고려할 때, AG-881의 단회 투여 후 임상적으로 관련성 있는 2-HG의 감소는 관찰되지 않음

-C1D15 시점에 신경교종 환자에서 AUEC0-10에 근거한 혈장 2-HG의 억제율은 10mg 용량에서 8.6%, 300mg 용량에서 35.9%로 관찰됨. 10mg 및 50mg 용량을 제외하고, 시험자 간 변동성은 24.9-79.8%였음. 10mg 및 50mg 용량에서의 시험자 간 변동성은 각각 303.0%, 204.2%로 높게 관찰되었음

-C2D1 시점에 신경교종 환자에서 AUEC0-10에 근거한 혈장 2-HG의 억제율은 10mg 용량에서 19.26%, 300mg 용량에서 45.6%로 관찰됨. 다만, 50mg 용량에서는 10.2%로 관찰됨. 10mg 및 50mg 용량을 제외하고, 시험자 간 변동성은 20.8-53.7%였음. 10mg 및 50mg 용량에서의 시험자 간 변동성은 각각 159.1%, 243.5%로 높게 관찰되었음. 10mg 투여 군의 5명 중 2명(40%)의 시험자와 50mg 투여 군의 9명 중 1(11.1%)명의 시험자의 경우 혈장 2-HG 농도가 베이스라인 대비 증가한 결과로 관찰됨. 평균 혈장 2-HG 억제는 C1D15 수준과 C2D1 시점이 유사하였음(투여 2주차에 2-HG 억제가 최대치에 도달하여 C2D1 까지 유지)

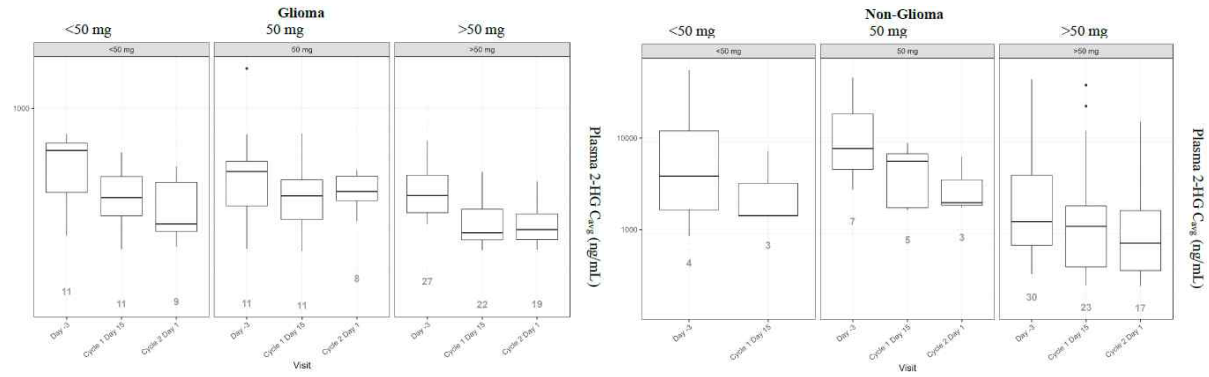
-AUEC0-10에 근거한 혈장 2-HG의 억제율을 용량에 따라 비교한 결과는 아래와 같음



*민원인 요청에 의해 비공개

-용량군(<50mg, 50mg, >50mg)에 따른 Cavg(투여 후 평균 2-HG 농도)에 기반한 혈장 2-HG의 box plot은 아래와 같음. 단회투여 시점에는 혈장 2-HG의 억제가 관찰되지 않는 경향이나 C1D15와 C2D1 시점에는 유사한 수준으로 억제되는 경향으로 관찰됨

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

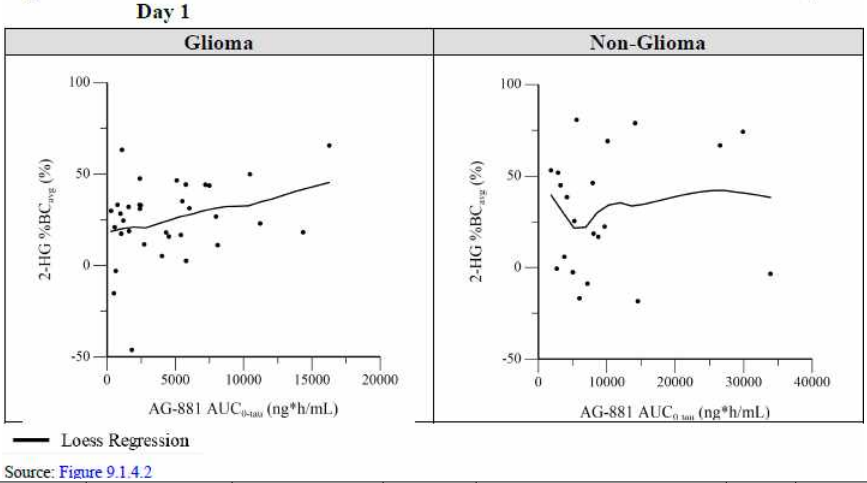


[redacted]

*민원인 요청에 의해 비공개

-노출-반응 상관관계를 평가한 결과, 신경교종 환자에서 AG-881을 10-300mg 투여 시 용량 증가에 따른 혈장 내 2-HG 억제 경향이 관찰되었으나, 비-신경교종 환자에서 AG-881을 25-400mg 투여 시 용량 증가에 따른 혈장 내 2-HG 억제 경향이 관찰되지 않음

Figure 19: Percent Inhibition of 2-HG in Plasma vs. Plasma AG-881 AUC0-tau - Cycle 2 Day 1



Source: Figure 9.1.4.2

1상	AG120-881-C-001 [NP42428]	수술 전 시험약물 투여 후 종양 내 농도 및 2-HG 억제 효과 평가	다기관, 무작위 배정, 대조, 공개, 수술전후 비교연구	수술적 절제가 필요한, 재발성, IDH1 R132H 돌연변이가	-보라시데닙 50mg, QD(10명) -보라시데닙 10mg, QD(10명) -대조군, 투여 약물 없음(5명)	수술 전 최소 28일 (수술 후 투여 유지	<유효성> 수술 후 종양 내 2-HG 농도, 치료 반응 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	<유효성> -수술 후 종양 내 2-HG 농도는 용량 의존적임

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험
(번호)</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상
환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>투여
기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>있는
재발성,
비증강,
2/3
등급
LGG</td><td></td><td>가능)</td><td></td><td><table><tr><td></td><td>종양 내 log10 2-HG 농도 (95% CI)</td></tr><tr><td>50mg</td><td>3.90 (3.58, 4.22)</td></tr><tr><td>10mg</td><td>4.59 (4.25, 4.94)</td></tr><tr><td>0mg</td><td>5.03 (4.63, 5.39)</td></tr></table>-ORR은 45.5%(95% CI 24.4, 67.8)로 관찰됨</td></tr>
<tr><td colspan="9"><주요 선정기준>
1) 18세 이상 성인
2) 조직학적 또는 세포학적으로 확인된 재발성 2등급 또는 3등급의 LGG(WHO 2016 분류 기준에 따른 희소돌기교종 또는 성상세포종)
3) 지역 검사를 통해 IDH1 R132H 유전자의 돌연변이가 문서화되고, 1p19q 또는 ATRX 돌연변이 상태가 확인
4) [redacted]
5) [redacted]
*민원인 요청에 의해 비공개
6) KPS 60% 이상인 자
7) 기대 수명이 12개월 이상인 자
8) 적절한 골수 기능 상태(절대 호중구 수 ≥1.5×109/L, 헤모글로빈 >9g/dL, 혈소판 ≥100×109/L)
9) 적절한 간 기능 상태(TB ≤1.5×ULN, AST/ALT ≤2.5×ULN)
10) 적절한 신장 기능 상태(혈청 크레아티닌 ≤2.0×ULN 또는 eGFR >40mL/min)

<주요 제외기준>
1) 이전에 IDH 억제제 또는 베바시주밥으로 치료 받은 경험이 있는 자
2) 6개월 이내에 NYHA 3등급 이상의 울혈성 심부전 또는 심장초음파나 다중 게이트 수집 검사에서 측정한 LVEF <40%, 심근경색, 불안정 협심증 및/또는 뇌졸중을 포함하여 심각한 활성 심장 질환이 있는 자
3) QTcF 간격 ≥450ms 또는 QT 연장이나 부정맥 사건의 위험을 증가시키는 다른 요인이 있는 자
4) QT 간격을 연장하는 것으로 알려진 약물을 복용 중인 자
5) 1개월 이내에 이전 전신 항암 치료 경험이 있거나 6개월 이내에 방사선 치료를 받은 경험이 있는 자

<베이스라인 특성>
-보라시데닙 50mg QD군에 14명, 10mg QD 군에 10명, 무치료 대조군에 5명이 포함되었음
-모든(100%) 시험대상자는 IDH1 R132H 돌연변이가 확인되었으며, 그 중 희소돌기교종 환자가 54.2%, 성상세포종 환자가 45.8% 포함됨

<유효성 결과>
1) 1차 유효성 평가변수로서 종양 내 2-HG 농도를 평가한 결과(2-HG 분석을 위한 종양의 양이 충분하고, 종양 함량을 평가할 수 있으며, 시험약을 1회 이상 놓치지 않았고 수술 전 2주 이내에 1회 이상 오용하지 않은 환자 대상), 농도 의존적 경향이 관찰되었음. 문헌을 활용한 참조군을 비교한 결과에서도 유의미한 경향이</td></tr>
</table>

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

관찰되었음





*민원인 요청에 의해 비공개

-대조군 대비 10mg QD 투여는 -0.43 차이, 50mg QD 투여는 -1.13 차이에 해당하며, 각각의 용량 투여는 대조군 대비 종양 2-HG 농도가 낮을 확률이 각각 100% 및 95%에 예측되었으며, 최소 -0.7의 차이가 발생할 확률로는 각각 15% 및 95%로 예측됨

-ANOVA 분석 결과, 대조군 대비 10mg QD 투여는 통계적으로 유의미한 차이가 관찰되지 않았으며(p=0.2157), 50mg QD 투여는 대조군 대비 통계적으로 유의미한 차이가 관찰됨(p=0.0005)



*민원인 요청에 의해 비공개

2) 2차 유효성 평가변수로서 치료에 대한 반응을 평가하였음. 수술 후 투여를 유지한 환자로서 10mg QD 투여 환자 중 1명이 PR, 2명이 mR로 관찰되었으며, 50mg QD 투여 환자 중 3명이 PR, 4명이 mR로 관찰되었음. ORR은 45.5%(95% CI 24.4, 67.8)로 관찰됨

-10mg QD 투여 군의 수술 후 투여 유지시간 중앙값은 39.61개월(0.9-46.1개월), 50mg QD 투여 군의 수술 후

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	투여 유지시간 중앙값은 36.83개월(4.5-38.7개월)이었음  *민원인 요청에 의해 비공개 <약동학 결과> -두 용량에서 혈장 tmax는 유사하게 관찰되었으며, 노출도(AUC, Cmax)는 용량 비례 미만으로 증가하였음. 22일 시점의 항정상태에서 청소율은 10mg QD 대비 50mg QD에서 약 2배 증가하였음 -수술 시점에 뇌 조직 내 시험약물의 평균 농도는 10mg QD 대비 50mg QD에서 약간 높게 관찰되었으나, 시험자 간의 편차가 넓어 중첩되는 경향으로 관찰됨 <안전성 결과> -모든(100%) 시험대상자가 최소 1회 이상의 AEs를 보고하였으며, 66.7%는 시험약물에 의한 AEs로 평가되었음 -3등급 이상의 AEs는 54.2%(13명, 10mg 군 4명, 50mg군 9명 포함)로, SAEs는 37.5%(9명, 10mg 군 2명, 50mg 군 7명 포함)로 보고되었음 -가장 빈번하게(≥25%) 보고된 AEs는 두통(50.0%), 피로 및 오심(각각 45.8%), ALT 증가(41.7%), 설사(33.3%), AST 증가 및 변비(각각 29.2%), 발작 및 빈혈(각각 25.0%)로 보고됨 -치료 중단의 원인이 된 AEs는 50mg 군에서 1건 보고되었으며, 4등급 AST 증가 및 3등급 ALT 증가였음. 투여 중단 이후 해소되었음 -치료 중 사망은 보고되지 않았으며, 사망의 원인이 된 SAE도 보고되지 않았음 -Hy's law에 충족하는 간기능 검사 이상이 관찰된 시험대상자는 없었음			

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies) - AG881-C-004 [INDIGO]

단계	시험 (번호)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[AG881-C-004(INDIGO)] A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study of AG-881 in Subjects With Residual or Recurrent Grade 2 Glioma With an IDH1 or IDH2 Mutation IDH1 또는 IDH2 돌연변이가 있는 잔류 또는 재발한 2등급의 신경교종 환자에서 AG-881을 평가하는 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 임상 3상 시험								
3상	AG881-C-004	안전성 및 유효성	다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조	IDH1 또는 IDH2 돌연변이가 있는 잔류 또는 재발한 2등급의 신경교종 환자 *층화: 1p19q 공동 결손 여부, 베이스라인 시점의 종양 크기 (≥ 2cm, <2cm)	시험약 40mg 또는 위약 (1:1), QD 경구투여, 1주기 28일 -총 331명 (시험약 168명 및 위약 163명)	DCO 23.3.7. 기준 투여 중앙값: 14.32개월 (범위 0.6-32.2)	<1차 유효성> -위약 대비 시험약의 BIRC에 따른 방사선학적 PFS 개선	• IA2, 1차 유효성 평가 결과 -HR은 0.39(95% CI 0.27-0.56, p<0.0001)이었음. PFS 중앙값은 시험군에서 27.7개월(95% CI 17.0, NE)이었고 위약군에서 11.1개월(95% CI 11.0, 13.7)으로 16.6개월의 PFS 지연이 관찰됨 • FA, 1차 유효성 평가 결과 -HR은 0.35(95% CI 0.25-0.49), PFS 중앙값은 시험군에서 NE(95% CI 22.1, NE)이었고 위약군에서 11.4개월(95% CI 11.1, 13.9)으로 IA2에서 관찰된 결과가 유지되었음

<시험목적>

-1차 목적: IDH1 또는 IDH2 돌연변이가 있는 잔류 또는 재발성 2등급 성상세포종 또는 희소돌기종 환자에서 유일한 치료법으로 수술을 받은 환자를 대상으로 BIRC에 따른 방사선학적 PFS를 기준으로 보라시데닙의 유효성을 위약 대비 비교하여 평가함

· 1차 평가변수: RANO-LGG에 따른 BIRC 평가 기준, 무작위배정일로부터 방사선학적 PD가 처음 발생한 날짜 또는 모든 원인으로 인한 사망일 중 먼저 발생하는 시점까지의 시간 (종양 평가 주기: 스크리닝 시점과 C4D1부터 평가를 시작하여 12주±7일, 37주기 이후 2년 동안은 6개월)

-주요 2차 목적: TTNI를 기준으로 보라시데닙의 유효성을 위약 대비 비교하여 평가함

· 주요 2차 평가변수: 무작위배정일로부터 첫 번째 후속 항암요법(위약에 무작위배정되고 이후 교차한 시험대상자의 경우 보라시데닙 포함) 개시 또는 모든 원인으로 인한 사망일 중 먼저 발생하는 시점까지의 시간

-2차 목적: 보라시데닙의 안전성 및 내약성, BIRC 평가에 따른 용적을 기준으로 보라시데닙과 위약의 종양 용적의 백분율 변화, 객관적 반응 및 반응 지속시간, 전체 생존, 환자의 삶의 질 평가 등

· 2차 평가변수:
(안전성) CTCAE v5.0 기준으로 평가된 AEs, SAEs, 중단 또는 사망을 초래한 AEs, AEs의 중증도, 실험실적 검사 결과, 활력징후, ECG 등, (유효성) TGR, ORR, TTR, DoR, OS(~5년), HRQoL 등

<주요 선정기준>

1) 12세 이상, 체중 40kg 이상
2) WHO 2016 기준에 따른 2등급의 성상세포종 또는 희소돌기종 환자
3) 이전에 신경교종 수술(생검, 일부 절제, 전체 절제)을 최소 1회 이상 받았고, 가장 최근의 수술은 무작위 배정 날짜 기준 최소 1년(-1개월)에서 최대 5년(+3개월) 전에 시행되었으며, 화학요법 및 방사선요법을 포함한 다른 항

단계	시험 (번호)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

암치료를 받은 적이 없고, 시험자가 판단할 때 즉각적인 화학요법 또는 방사선요법이 요구되지 않는 환자 (다만, 이전 수술에서 얻은 조직이 고갈되었거나 확보할 수 없어서 IDH 돌연변이 상태의 중앙 실험실 확인을 위해 조직 채취만을 목적으로 생검을 받는 경우는 예외로 간주하며, 생검 이후 1년을 더 기다릴 필요는 없음)

4) 스크리닝 기간 동안 중앙 실험실 검사를 통해 IDH1(R132H/C/G/S/L) 또는 IDH2(R172K/M/W/S/G) 유전자 돌연변이가 확인되고, 공인된 실험실에서 국소 검사를 통해 1p19q 상태가 확인된 자
5) 스크리닝 시점에 BIRC에서 MRI 평가 및 측정이 가능한 비증강 병변이 있는 자. 측정 가능한 비증강 병변은 이차원으로 1cm×1cm 크기의 표적 병변이 최소 1개 이상 있는 것으로 정의함
6) 16세 이상의 경우 카르노프스키 수행 척도(KPS) 점수로, 16세 미만의 경우 란스키 놀이 수행 척도(LPPS) 점수로 80% 이상인 자
7) 예상 기대 여명이 12개월 이상인 자
8) 적절한 골수 기능의 환자(ANC ≥1.5×109/L, 혈소판 ≥75×109/L, 헤모글로빈 >9g/dL)
9) 적절한 간기능의 환자(길버트병을 제외하고 TB ≤1.5×ULN, AST/ALT ≤ULN, ALP ≤5×ULN)
10) 적절한 신기능의 환자(혈청 크레아티닌 ≤2.0×ULN 또는 eGFR >40mL/min)
11) 신경교종 치료를 위한 이전 수술과 관련된 임상적으로 관련된 독성에서 회복된 자
12) 가임 여성 환자(자궁 적출술, 양측 난소적출술 또는 나팔관 폐색술을 받지 않았거나 최소 24개월 연속 자연 폐경되지 않은 성적으로 성숙한 여성으로 정의)의 경우 첫 투여 이전 7일 이내에 혈청 임신 검사에서 음성이 확인되어야 함. 가임 여성, 가임 남성과 가임 여성 파트너는 연구 참여 동의 시점부터 연구 기간 및 시험약 최종 투여 후 90일 동안 성관계를 금하거나 두 가지의 매우 효과적인 피임법을 사용하는데에 동의해야 함

<주요 제외기준>

1) 수술(생검, 일부 절제, 전체 절제) 외에 전신 화학요법, 방사선요법, 백신, 소분자 물질, IDH 억제제, 임상시험용의약품, 레이저 절제술 등 신경교종 치료를 위한 항암 치료를 받은 적이 있는 자
2) 시험자가 고위험으로 평가한 특징이 있는 경우(원발 부위 또는 종양 확산에 따른 뇌간 침범, 시험자가 판단할 때 종양으로 인해 임상적으로 관련있는 기능적 또는 신경인지적 결손(수술로 인한 결손은 허용), 또는 조절되지 않는 일상생활 활동을 방해하는 지속적인 발작으로서 최소 1가지 병용요법을 포함한 3가지 항경련제 요법이 모두 실패한 경우)
3) 다음을 제외한 활동성 악성 종양의 동시 상태. 이전에 악성 종양으로 치료받은 환자는 스크리닝 시점에 3년 동안 질병이 없는 경우에는 선정 가능함
   a) 완치 절제된 비흑색종 피부암 또는,
   b) 완치 치료된 상피내암(carcinoma in situ)
4) 임부 또는 수유부
5) 감염 치료의 선행이 필요한 활성 중증 감염이 있거나 C1D1의 7일 이내에 설명할 수 없는 발열이 38.5℃ 이상인 경우
6) 이 약의 성분 중 하나 이상에 과민증이 있는 경우
7) 지난 6개월 이내에 NYHA 클래스 3 또는 4의 울혈성 심부전, 심근경색, 불안정 협심증 및/또는 뇌졸중을 포함한 중대한 활동성 심장 질환이 있는 경우
8) 시험 시작 28일 이내에 측정한 심초음파(또는 기관에서 사용하는 방법)에서 LVEF가 40% 미만인 자
9) 프리데리시아 공식을 이용한 QTc 간격(QTcF) ≥450msec 또는 QT 연장 또는 부정맥 발생 위험을 증가시키는 다른 요인(예: 심부전, 저칼륨혈증, 긴 QT 간격 증후군의 가족력)이 있는 경우
10) 신경교종의 징후/증상에 대한 치료 용량의 스테로이드를 복용 중인 경우(신경교종과 관련없는 질환에 대해 생리적 용량인 프레드니손 1일 10mg 이하를 복용 중인 경우는 선정 가능)

단계	시험 (번호)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

11) 치료역이 좁은 CYP2C8, 2C9, 2C19 또는 3A4 기질 약물을 복용 중이었던 환자 (등록 전에 다른 약물로 전환할 수 있었던 경우는 제외)
12) 활성 B형 또는 C형 간염 감염, HIB 항체 양성 또는 AIDS 관련 질환이 있는 자. HCV 치료에 지속적인 바이러스 반응을 보이거나 이전 HBV 감염에 대한 면역이 있는 환자, 적절히 억제된 만성 HBV 환자는 선정 가능
13) 활동성 염증성 위장관 질환, 만성 설사, 이전의 위 절제술 또는 랩 밴드 연하 곤란, 단장 증후군, 위장 마비 또는 경구 투여 약물의 섭취 또는 위장 흡수를 제한하는 기타 질환(DDI 가능성이 없는 전제 하에 현재 치료 중인 위식도 역류 질환은 선정 가능)
14) 연구 협조 또는 참여 능력을 방해할 가능성이 있다고 판단되는 기타 의학적 또는 심리적 상태

<분석 계획>

-[redacted]

*민원인 요청에 의해 비공개

<투여방법 및 투약기간>

-보라시데닙 40mg 또는 위약을 QD, 1주기 28일로 공복, 경구투여
-AEs 발생 시 용량 감량은 1차 20mg QD, 2차 10mg QD까지 총 두차례 허용하며 시험자 판단에 따라 재증량이 허용. AEs에 의해 최대 28일 까지 투여 중단이 허용되며 28일 이내에 투여를 재개할 수 없는 경우 영구 중단함

이상반응	용량 조절 등
2등급의 오심 또는 구토 (인과관계와 무관)	28일 이내에 1등급 이하로 회복될 때 까지 일시 중지를 고려함. 지지 요법을 수행하며 동일 용량에서 투여를 재개함
3등급 이상의 이상반응 (인과관계 있음) *적절한 예방 조치가 없이 발생한 오심, 구토, 설사 제외	· 첫 번째 발생 시: 투여를 일시 중지하고 지지 요법을 수행함. 1등급 또는 베이스라인 수준으로 회복될 경우 1단계 감량하여 투여를 재개함 · 두 번째 발생 시: 투여를 중단함
적절한 예방 조치가 없이 발생한 3등급 이상의 오심, 구토, 설사	· 첫 번째 발생 시: 투여를 일시 중지하고 지지 요법을 수행함. 1등급 또는 베이스라인 수준으로 회복될 경우 동일 용량에서 투여를 재개함 · 두 번째 발생 시: 투여를 일시 중지하고 지지 요법을 수행함. 1등급 또는 베이스라인 수준으로 회복될 경우 1단계 감량하여 투여를 재개함 · 세 번째 발생 시: 투여를 중단함
4등급 이상의 이상반응 (인과관계 있음) *발열이 없는 호중구감소증, 출혈이 없는 혈소판감소증의 7일 이내 지속 제외	· 첫 번째 발생 시: 투여를 중단함

단계	시험 (번호)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

4등급 이상의 발열이 없는 호중구감소증, 출혈이 없는 혈소판감소증의 7일 이내 지속(인과관계 있음)	· 첫 번째 발생 시: 투여를 일시 중지하고 지지 요법을 수행함. 1등급 또는 베이스라인 수준으로 회복될 경우 1단계 감량하여 투여를 재개함 · 두 번째 발생 시: 투여를 중단함

-간수치(ALT/AST) 관련 용량 조절 기준

이상반응	용량 조절 등
1등급 (베이스라인이 정상인 경우 >ULN~<3.0×ULN, 베이스라인이 비정상인 경우 베이스라인×1.5~3.0)	투여를 유지하면서 간수치가 정상화 될 때 까지 모니터링
2등급 (베이스라인이 정상인 경우 >3.0~5.0×ULN, 베이스라인이 비정상인 경우 >베이스라인×3.0~5.0) *빌리루빈의 상승 없음	· 첫 번째 발생 시: 투여를 일시 중지하고 1등급 또는 베이스라인 수준으로 회복될 경우 동일 용량에서 투여를 재개함. 28일 이내에 회복되지 않는 경우 모니터 위원과 상담 필요 · 두 번째 발생 시: 투여를 일시 중지하고 1등급 또는 베이스라인 수준으로 회복될 경우 1단계 감량하여 용량에서 투여를 재개하며 모니터 위원과 상담 필요 · 세 번째 발생 시: 투여를 일시 중지하고 1등급 또는 베이스라인 수준으로 회복될 경우 동일단계 감량하여 용량에서 투여를 재개하며 모니터 위원과 상담 필요 · 네 번째 발생 시: 영구 중단을 고려
3등급 (베이스라인이 정상인 경우 >5.0~20.0×ULN, 베이스라인이 비정상인 경우 >베이스라인 ×5.0~20.0) *빌리루빈의 상승 없음	· 첫 번째 발생 시: 투여를 일시 중지하고 1등급 또는 베이스라인 수준으로 회복될 경우 1단계 감량하여 용량에서 투여를 재개하며 모니터 위원과 상담 필요 · 두 번째 발생 시: 투여를 일시 중지하고 모니터 위원과 상담 필요
2등급 또는 3등급 (베이스라인이 정상인 경우 >3.0~20.0×ULN, 베이스라인이 비정상인 경우 >베이스라인×5.0~20.0) *빌리루빈 ≥×ULN 동반	· 첫 번째 발생 시: 투여를 일시 중지하고 모니터 위원과 상담 필요. 다른 원인(패혈증, 담관 폐쇄, 담관 감염 등)이 확인되고 간수치 및 빌리루빈이 1등급 또는 베이스라인 수준으로 회복될 경우 1단계 감량하여 용량에서 투여를 재개를 고려함. 다른 원인이 확인되지 않거나 재투여 후 두 번째 발생이 있는 경우 영구 중단
4등급 (베이스라인이 정상인 경우 >20.0×ULN, 베이스라인이 비정상인 경우 >베이스라인×20.0)	· 첫 번째 발생 시: 영구 중단

-QT 관련 용량 조절 기준

단계	시험 (번호)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

이상반응	용량 조절 등
2등급 (평균 QTcF >480, ≤500msec)	· 일시 중지 없이 용량 감량 가능. 1등급 이하로 감소한 후 14일 이상 경과한 경우 이전 용량으로 재증량 가능
3등급 (평균 QTcF >500msec, 베이스라인 대비 >60msec 변화)	· 일시 중지하고 14일 이내에 베이스라인의 30msec 이내 또는 450msec 미만으로 회복될 경우 1단계 감량하여 용량에서 투여를 재개 가능. 전해질 이상 또는 병용 약물과 같은 명확한 연관성이 확인되지 않는 한 재증량 불가
4등급 (Torsade de Pointes, 다형성 심실 빈맥, 심각한 부정맥의 징후/증상)	· 영구 중단 및 입원 후 심장 모니터링

-BIRC에 의해 RANO-LGG 기준에 따른 방사선학적 기준에 PD가 발생할 경우, 눈가림을 해제하며 위약을 투여받던 환자에서 EOT 평가 후 적격성 기준을 충족하는 경우 보라시데닙으로 교차 투여 가능. PD 발생 후 눈가림 해제 시 보라시데닙을 투여받던 환자의 경우 보라시데닙 투여 유지 불가

<시험 결과 1>

• 베이스라인 특성

-총 331명이 무작위 배정, 보라시데닙에 168명 및 위약에 163명으로 1:1 배정됨. 보라시데닙 군의 1명이 투여 전 동의철회하여 시험약을 1회 이상 투여받은 환자는 총 330명임

-DCO 기준, 시험군에서 투여를 지속하고 있는 시험대상자는 78.0%(131명)이나 위약군에서 투여를 지속하고 있는 시험대상자는 58.3%(95명)였음. 투여 중단은 시험군에서 21.4%(36명), 위약군에서 41.7%(68명)였음. 투여 중단의 가장 흔한 원인을 비교할 때 질병의 진행이 시험군이 14.3%(24명), 위약군이 36.2%(59명)이고 AEs에 의한 것이 시험군이 3.6%(6명), 위약군이 1.2%(2명)였음

[redacted]

[redacted]*민원인 요청에 의해 비공개

-충화 요인에 따라 1p19q 공동 결손 상태를 확인한 결과 172명(52.0%)에서 공동 결손이 있었음. 공동 결손 여부는 시험군과 위약군에서 일관된 수준으로 관찰되었음

-연령 중앙값은 시험군에서 40.5세(범위 21-71세), 위약군에서 39.0세(범위 16-65세)로 등록 시점에 유일한 소아 환자는 1명으로 위약군에 무작위 배정되었음

단계	시험 (번호)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

Table 12 Summary of Demographic Characteristics and Physical Measurements at Baseline (Full Analysis Set)

	Placebo N=163	Vorasidenib N=168
Age (years)		
n	163	168
Mean (StD)	39.8 (9.53)	40.9 (10.51)
Median (Q1, Q3)	39.0 (34.0, 45.0)	40.5 (34.0, 46.5)
Min, max	16, 65	21, 71
Age category (years), n (%)		
<16[a]	0	0
16 - <18	1 (0.6)	0
18 - <40	87 (53.4)	76 (45.2)
40 - <65	74 (45.4)	90 (53.6)
≥65	1 (0.6)	2 (1.2)
Sex, n (%)		
Male	86 (52.8)	101 (60.1)
Female	77 (47.2)	67 (39.9)
Race, n (%)		
American Indian or Alaska Native	0	1 (0.6)
Asian	8 (4.9)	5 (3.0)
Black or African American	1 (0.6)	2 (1.2)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0
White	132 (81.0)	125 (74.4)
Other	1 (0.6)	2 (1.2)
Not reported	21 (12.9)	33 (19.6)

-베이스라인 시점의 질병 특성을 관찰한 결과, 성상세포종과 희소돌기종이 비교적 균등하게 시험군과 위약군에 무작위 배정되었음. 탐색적 바이오마커 분석에 따라 시험대상자 202명에 대해 CDKN2A 상태를 사후 분석한 결과, 결손 상태가 확인된 대상자는 2명(모두 위약군에 해당)이었음

-IDH1 돌연변이 중 가장 빈번하게 관찰된 돌연변이는 R132H으로 시험군에서 146명(86.9%), 위약군에서 138명(84.7%)가 관찰되었으며, IDH2 돌연변이 중에서는 R172K가 시험군에서 1.8%(3명), 위약군에서 6.1%(10명)이 관찰됨

-최초 진단부터 무작위 배정 시점까지의 시간 중앙값은 시험군에서 35.37개월(범위 11.9-233.9), 위약군에서 29.60개월(범위 19.15-50.23)이었으며, 평균은 각각 39.60개월 및 37.52개월로 유사하였음

-신경교종에 대한 이전 수술 횟수가 1회인 시험대상자의 비율은 시험군 및 위약군에서 각각 75.0%(126명) 및 82.2%(134명)였으며, 2회 이상인 경우가 각각 25.0%(42명) 및 17.8%(29명) 포함되었음. 이전 수술로부터 무작위 배정 시점까지의 중앙값은 시험군과 위약군에서 각각 2.52년(범위 0.2-5.2년) 및 2.21년(범위 0.9-5.0년)이었음

단계	시험 (번호)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

Table 13 Summary of Baseline Disease Characteristics and Prior Surgeries for Glioma (Full Analysis Set)

	Placebo N=163 n (%)	Vorasidenib N=168 n (%)
Histological subtype, n (%)		
Oligodendroglioma	84 (51.5)	88 (52.4)
Astrocytoma	79 (48.5)	80 (47.6)
Chromosome 1p19q co-deletion status (source: eCRF)		
Co-deleted	84 (51.5)	88 (52.4)
Not co-deleted	79 (48.5)	80 (47.6)
Not available	0	0
CDKN2A homozygous deletion	93 (57.1)	109 (64.9)
Present	2 (1.2)	0
Absent	91 (55.8)	109 (64.9)
IDH1 positive	152 (93.3)	163 (97.0)
R132C	7 (4.3)	8 (4.8)
R132G	1 (0.6)	5 (3.0)
R132H	138 (84.7)	146 (86.9)
R132L	4 (2.5)	2 (1.2)
R132S	2 (1.2)	2 (1.2)
IDH2 positive	11 (6.7)	5 (3.0)
R172G	0	2 (1.2)
R172K	10 (6.1)	3 (1.8)
R172M	0	0
R172S	0	0
R172W	1 (0.6)	0
MGMT promoter status, n (%)		
Methylated	52 (31.9)	39 (23.2)
Unmethylated	18 (11.0)	14 (8.3)
Unknown	3 (1.8)	3 (1.8)
Not reported	90 (55.2)	112 (66.7)
TERT promoter status, n (%)		
Yes	24 (14.7)	34 (20.2)
No	18 (11.0)	18 (10.7)
Unknown	0	1 (0.6)
Not reported	121 (74.2)	115 (68.5)
ATRX mutation status, n (%)		
Yes	64 (39.3)	60 (35.7)
No	51 (31.3)	61 (36.3)
Unknown	2 (1.2)	3 (1.8)
Not reported	46 (28.2)	44 (26.2)
P53 mutation status, n (%)		
Yes	65 (39.9)	58 (34.5)
No	46 (28.2)	47 (28.0)
Unknown	2 (1.2)	7 (4.2)
Not reported	50 (30.7)	56 (33.3)

Source: Table 14.1.2.1, Table 14.1.7, Table 14.1.7.1, and Table 14.1.9; Listing 16.2.1.4, Listing 16.2.4.2, and Listing 16.2.4.6; Data Cutoff Date: 06Sep2022

- 치료 기간 및 용량 조절

-시험군과 위약군의 치료 기간 중앙값은 각각 12.65개월(범위 1.0-29.9), 11.17개월(범위 0.6-26.2)이었음. 전반적으로 대부분의 시험대상자는 DCO 시점을 기준으로 6개월에서 18개월 사이의 치료를 받았음

-계획된 용량과 실제 투여된 용량 강도는 두 군 간에 유사하였으며 두 군 모두에서 99.4% 수준으로 높았음. 용량 조절이 발생한 시험대상자는 시험군 36.5%(61명), 위약군 28.8%(47명)이었으며, 최소 1회 이상 용량 중단을 경험한 시험대상자의 비율은 두 군에서 유사한 수준으로 관찰됨(31.7% vs 26.4%)

단계	시험 (번호)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

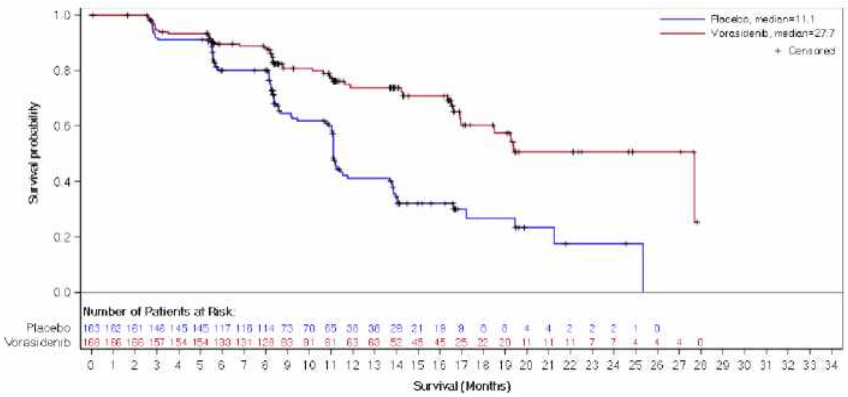
• 유효성 결과

1) DCO 기준, 135건의 PFS 사건이 발생하였음. 1차 유효성 평가변수인 BIRC에 따른 PFS 기간은 위약 대비 시험약에서 통계적으로 유의미하게 개선되었으며, HR은 0.39(95% CI 0.27-0.56, p<0.0001)이었음. PFS 중앙값은 시험군에서 27.7개월(95% CI 17.0, NE)이었고 위약군에서 11.1개월(95% CI 11.0, 13.7)으로 약 16.6개월의 PFS 지연이 관찰됨. 모든 PFS 사건은 PD였으며 사망 사건은 발생하지 않았음. 12개월 시점의 PFS 비율은 시험군에서 73.8%, 위약군에서 41.2%으로 30% 이상의 차이가 관찰됨

Table 19 Progression-Free Survival per the BIRC (FAS)

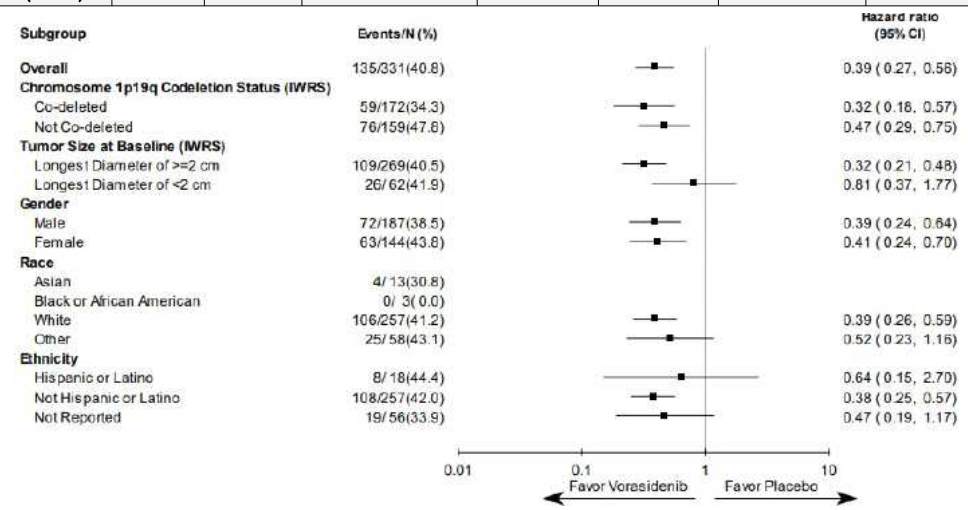
	Placebo N=163	Vorasidenib N=168
PFS (months)[a]		
Number of events, n (%)	88 (54.0)	47 (28.0)
PD	88 (54.0)	47 (28.0)
Death	0	0
Number censored, n (%)[b]	75 (46.0)	121 (72.0)
Start of subsequent anticancer therapy	1 (0.6)	1 (0.6)
No adequate baseline assessment	0	1 (0.6)
Withdrawal of consent	4 (2.5)	4 (2.4)
Ongoing without an event[c]	70 (42.9)	115 (68.5)
25th percentile (95% CI)[d]	8.2 (5.7, 8.5)	11.9 (8.8, 16.6)
Median (95% CI)	11.1 (11.0, 13.7)	27.7 (17.0, NE)
75th percentile (95% CI)	19.4 (14.1, 25.3)	NE (27.7, NE)
HR (95% CI)[e]		0.39 (0.27, 0.56)
(95% repeated CI)[f]		(0.21, 0.73)
P-value[g]		0.000000067
Kaplan-Meier survival rate (%) (95% CI)[h,i]		
3 months	91.8 (86.4, 95.2)	94.6 (89.8, 97.1)
6 months	80.1 (72.9, 85.6)	89.6 (83.8, 93.4)
12 months	41.2 (32.1, 50.1)	73.8 (65.3, 80.6)
18 months	26.7 (17.1, 37.4)	60.4 (48.3, 70.5)
24 months	17.6 (7.1, 31.9)	50.7 (36.2, 63.5)

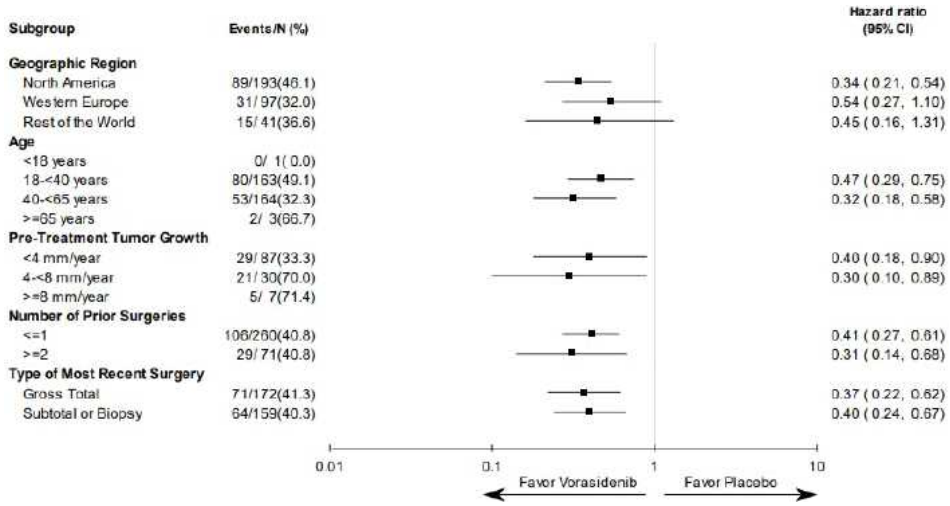
Source: Table 14.2.1.1, Listing 16.2.6.1; Data Cutoff Date: 06Sep2022

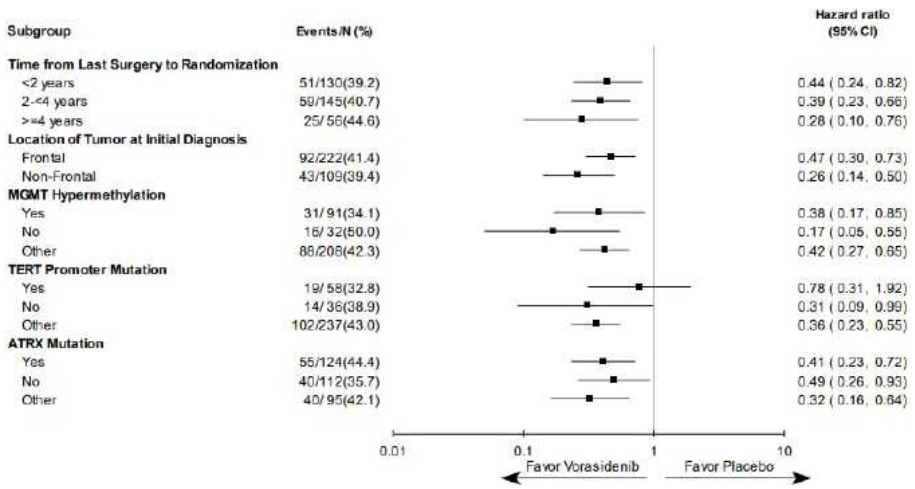


-하위군 분석 결과에서 1p19q의 공동 결손 상태 여부, 베이스라인 시점의 종양 크기, 이전 수술 횟수 및 수술의 종류에 따른 유의미한 경향은 관찰되지 않았음

단계	시험 (번호)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과







-1p19q의 공동 결손 상태에 대해 하위군 분석 결과를 비교하면 아래와 같음. 시험군에서 공동 결손이 있는 시험대상자의 PFS 중앙값은 공동 결손이 없는 시험대상자 대비 길게 관찰되었으며(27.7개월 vs 18.5개월), 위약군에서는 공동 결손 여부와 무관하게 일관된 경향으로 관찰됨(11.2개월 vs 11.1개월)

단계	시험 (번호)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

Table 20 Progression-Free Survival per the BIRC by Chromosome 1p19q Co-deletion Status (Full Analysis Set)

	Chromosome 1p19q Co-Deleted		Chromosome 1p19q Not Co-Deleted	
	Placebo N=84	Vorasidenib N=88	Placebo N=79	Vorasidenib N=80
PFS (months)[a]				
Number of events, n (%)	40 (47.6)	19 (21.6)	48 (60.8)	28 (35.0)
Median (95% CI)	11.2 (11.1, 13.9)	27.7 (19.3, 27.7)	11.1 (8.4, 11.5)	18.5 (16.4, NE)
HR (95% CI)[b]		0.32 (0.18, 0.57)		0.47 (0.29, 0.75)
Kaplan-Meier survival rate (%) (95% CI)[c]				
6 months	83.8 (73.8, 90.3)	94.1 (86.5, 97.5)	76.2 (64.8, 84.3)	84.6 (74.5, 91.0)
12 months	46.1 (32.7, 58.4)	80.4 (68.0, 88.4)	36.2 (24.0, 48.4)	66.0 (53.0, 76.3)
18 months	29.8 (16.8, 44.0)	69.8 (52.8, 81.7)	23.8 (11.3, 38.9)	50.2 (33.0, 65.2)
24 months	29.8 (16.8, 44.0)	57.1 (35.3, 74.0)	8.9 (0.9, 29.0)	44.6 (26.5, 61.2)

Source: Table 14.2.1.5; Listing 16.2.6.1; Data Cutoff Date: 06Sep2022

-민감도 분석 결과, PP군에서 분석한 결과는 FAS군에서 분석한 결과와 일치한 경향으로 HR 0.39(95% CI 0.21, 0.56, p<0.0001)으로 관찰되었음

2) 주요 2차 유효성 평가변수인 TTNI 분석 결과, HR 0.26(95% CI 0.15, 0.43, p<0.0001)으로 위약군 대비 시험군에서 유리한 결과가 관찰됨. 시험군의 19명(11.3%)이 TTNI 사건을 경험하였음. 위약군에서는 58명(35.6%)이 TTNI 사건을 경험하였으며, [redacted]*민원인 요청에 의해 비공개

-TTNI 사건의 중앙값은 시험군에서는 도달하지 않았으며, 위약군에서는 17.8개월이었음

-K-M plot에서 6개월 시점부터 군 간 차이가 관찰되기 시작하였으며, 18개월 시점의 TTNI 사건은 시험군과 위약군에서 각각 85.6% 및 47.4%로 군 간 약 38%의 차이가 관찰됨

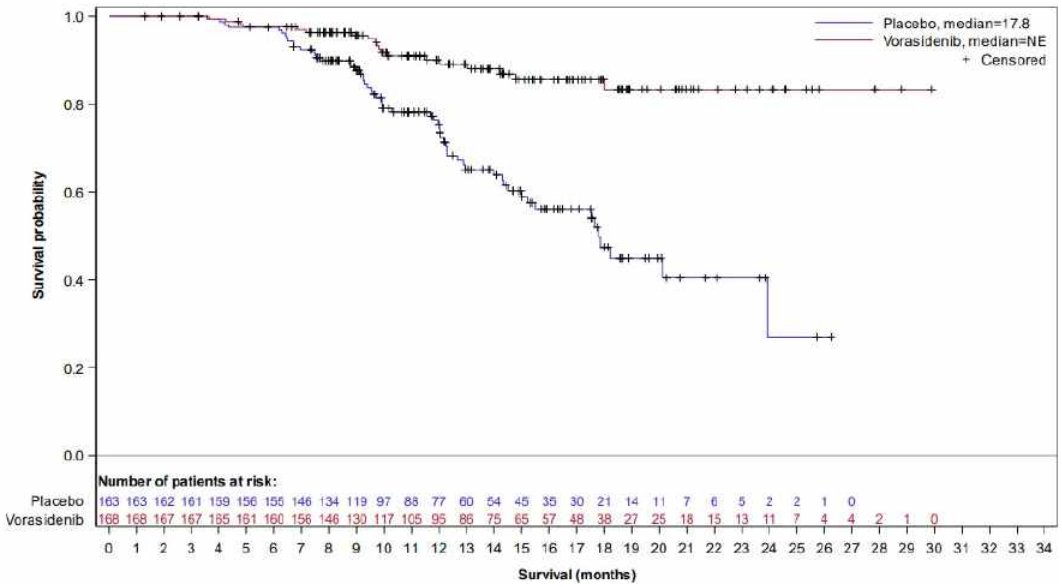
Table 21 Time to Next Intervention (Full Analysis Set)

	Placebo N=163	Vorasidenib N=168
TTNI (months)[a]		
Number of events, n (%)	58 (35.6)	19 (11.3)
First subsequent anticancer therapy (except crossover)	6 (3.7)	19 (11.3)
Crossover to vorasidenib	52 (31.9)	0
Death	0	0
Number censored, n (%)[b]	105 (64.4)	149 (88.7)
Ongoing without an event	101 (62.0)	145 (86.3)
Withdrawal of consent	4 (2.5)	4 (2.4)
25th percentile (95% CI)[c]	12.0 (9.6, 12.7)	NE (18.0, NE)
Median (95% CI)	17.8 (15.0, NE)	NE (NE, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (23.9, NE)	NE (NE, NE)
HR (95% CI)[d]		0.26 (0.15, 0.43)
(95% repeated CI)[e]		(0.07, 0.94)
P-value[f]		0.000000019
Kaplan-Meier survival rate (%) (95% CI)[g]		
3 months	100 (NE, NE)	100 (NE, NE)
6 months	97.5 (93.5, 99.1)	97.6 (93.7, 99.1)
12 months	75.4 (67.1, 81.8)	90.1 (83.7, 94.0)
18 months	47.4 (35.8, 58.2)	85.6 (77.8, 90.8)
24 months	27.0 (7.9, 50.8)	83.4 (74.0, 89.6)

Source: Table 14.2.2.1; Listing 16.2.6.2; Data Cutoff Date: 06Sep2022

단계	시험 (번호)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

Figure 5 **Kaplan-Meier Plot for Time to Next Intervention (Full Analysis Set)**



-하위군 분석 결과에서 1p19q의 공동 결손 상태 여부, 베이스라인 시점의 종양 크기, 이전 수술 횟수 및 수술의 종류에 따른 유의미한 경향은 관찰되지 않았음

3) 종양 성장률

-시험군의 치료 후 종양 부피는 6개월마다 평균 2.5% 감소(TGR －2.5%, 95% CI －4.7%., -0.2%)하였으나, 위약군에서는 평균 13.9% 증가(TGR 13.9%, 95% CI 11.1%., 16.8%)하였음

4) 시험자가 평가한 PFS

-위약군 대비 시험군에서 유의미한 개선이 관찰되었으며, HR 0.35(95% CI 0.23, 0.54, p<0.0001)으로 BIRC 평가 PFS의 결과와 유사하게 확인됨. 시험군의 중앙값은 확인되지 않았으며, 위약군의 중앙값은 14.1개월로 모든 PFS 사건은 PD였으며 사망 사건은 발생하지 않았음

5) 시험자와 BIRC 간의 일치도

-PFS 사건의 일치도는 시험군에서 84.0%, 위약군에서 77.3%로 확인됨. 전반적으로 불일치 사건의 빈도를 비교한 결과, 시험군 12.5%, 위약군 16.6%에서 시험자가 보고하지 않은 PFS 사건을 BIRC가 보고하였으며, 시험군 3.6%, 위약군 6.1%에서 BIRC가 보고하지 않은 PFS 사건을 시험자가 보고하였음

6) BICR와 시험자가 평가한 반응률(ORR)

-BIRC에 의한 ORR은 시험군에서 10.7%(2명의 PR, 16명의 mR 포함), 위약군은 2.5%(mR 4명)이었음. 오즈비는 4.88(95% CI 1.56, 15.25, p=0.003)으로 시험군에서 유리한 경향이 관찰됨

-시험자에 의한 ORR은 시험군에서 14.9%(4명의 PR, 21명의 mR 포함), 위약군은 1.2%(mR 2명)이었음. 오즈비는 14.49(95% CI 3.33, 63.12, p<0.001)으로 시험군에서 일관되게 유리한 경향이 관찰됨

-1p19q 공동 결손 상태인 시험대상자 중 BIRC가 평가한 ORR은 시험군에서 13.6%, 위약군은 1.2%이었음. 오즈비는 13.11(95% CI 1.66, 103.19, p=0.002)으로 시험군에 유리한 경향이 관찰됨

-1p19q 공동 결손 상태가 없는 시험대상자 중 BIRC가 평가한 ORR은 시험군에서 7.5%, 위약군은 3.8%이었음. 오즈비는 2.05(95% CI 0.42, 13.1, p=0.495)으로 시험군에 유리한 경향이 관찰됨

단계	시험 (번호)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

7) 반응 지속 기간(DoR)
-시험군에서 반응이 관찰된 18명에서 BIRC에 따른 DoR 중앙값은 16.6개월, 위약군에서 반응이 관찰된 4명에서 BIRC에 따른 DoR 중앙값은 NE였음

8) 전체 생존(OS)
-DCO 기준으로 추적 관찰 기간은 각각 14.3개월 및 14.0개월이었으며, 두 군 모두에서 사망 사례는 발생하지 않았음

9) 건강 관련 삶의 질(FACT-Br)
-총점, 신체 건강 및 뇌종양 하위척도 점수는 13주기 까지 모든 시점에서 두 군의 유의미한 개선 경향은 관찰되지 않았으며, EOT 시점에서 평가한 평균 총점에서도 두 군은 유사한 결과로 관찰됨
-시험군과 위약군에서 베이스라인 시점의 총점은 각각 158.2 및 158.8점이었으며, EOT 시점의 총점은 각각 150.8점 및 151.8점이었음

- 안전성 결과

1) AEs
-전반적으로 대부분의 환자에서 1건 이상의 AEs를 보고하였음(시험군 94.6%, 위약군 93.3% 해당)
-3등급 이상의 AEs는 시험군에서 22.8%, 위약군에서 13.5%으로 시험군에서 높게 관찰되었음
-SAEs는 시험군에서 6.6%, 위약군에서 4.9%로 관찰되었으며, 그 중 치료 관련 SAEs는 시험군에서만 1.8%가 해당하였음
-AESI는 시험군에서 18.6%, 위약군에서 2.5%로 시험군에서 높게 관찰되었음

Table 25 Overall Summary of TEAEs (Safety Analysis Set)

Number (%) of subjects with	Placebo N=163 n (%)	Vorasidenib N=167 n (%)
Any TEAE	152 (93.3)	158 (94.6)
Grade ≥3 TEAEs	22 (13.5)	38 (22.8)
Treatment-related TEAEs	95 (58.3)	109 (65.3)
Grade ≥3 treatment-related TEAEs	6 (3.7)	22 (13.2)
Serious TEAEs	8 (4.9)	11 (6.6)
Serious treatment-related TEAEs	0	3 (1.8)

-모든 등급에서 빈번하게(≥10%) 보고되었거나 3등급 이상으로 ≥5% 보고된 AEs을 비교한 결과, 모든 등급의 AEs를 기준으로 위약군 대비 시험군에서 5% 이상 높은 빈도로 관찰된 AEs는 ALT 증가(38.9% vs 14.7%), AST 증가(28.7% vs 8.0%), 설사(24.6% vs 16.6%), GGT 증가(15.6% vs 4.9%)임. 3등급 이상으로 ≥5% 보고된 AEs 중 위약군 대비 시험군에서 2배 이상 증가한 AEs는 ALT 증가(9.6% vs 0%) 및 AST 증가(4.2% vs 0%)이었음. 시험군 대비 위약군에서 높게 관찰된 AEs로는 두통, 오심 및 어지러움 이었음

단계	시험 (번호)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

Table 26 Most Common (Any Grade in ≥10% of Subjects or Grade ≥3 in ≥5% of Subjects) in Any Treatment Arm; TEAEs by Preferred Term and Worst CTCAE Grade (Safety Analysis Set)

	Placebo N=163		Vorasidenib N=167	
MedDRA Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)
Subjects with events	152 (93.3)	22 (13.5)	158 (94.6)	38 (22.8)
Alanine aminotransferase increased	24 (14.7)	0	65 (38.9)	16 (9.6)
COVID-19	47 (28.8)	0	55 (32.9)	0
Fatigue	52 (31.9)	2 (1.2)	54 (32.3)	1 (0.6)
Aspartate aminotransferase increased	13 (8.0)	0	48 (28.7)	7 (4.2)
Headache	44 (27.0)	1 (0.6)	45 (26.9)	0
Diarrhea	27 (16.6)	1 (0.6)	41 (24.6)	1 (0.6)
Nausea	37 (22.7)	0	36 (21.6)	0
Gamma-glutamyltransferase increased	8 (4.9)	2 (1.2)	26 (15.6)	5 (3.0)
Dizziness	26 (16.0)	0	25 (15.0)	0
Seizure	19 (11.7)	4 (2.5)	23 (13.8)	7 (4.2)
Constipation	20 (12.3)	0	21 (12.6)	0

Source: Table 14.3.1.3, Listing 16.2.7.1; Data Cutoff Date: 06Sep2022

2) 시험자가 평가한 치료 관련 AEs

-시험자가 평가한 치료 관련 AEs는 중 위약군 대비 시험군에서 5% 이상 높은 빈도로 관찰된 AEs는 ALT 증가(36.5% vs 11.0%), AST 증가(24.6% vs 5.5%)임. 치료 관련 AEs 중 시험군 대비 위약군에서 높게 관찰된 AEs로는 두통이 관찰되었음

Table 27 Summary of Treatment Related TEAEs of Any Grade Reported by ≥10% of Subjects in Either Treatment Arm (Safety Analysis Set)

	Placebo N=163		Vorasidenib N=167	
MedDRA Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)
Subjects with events	95 (58.3)	6 (3.7)	109 (65.3)	22 (13.2)
Alanine aminotransferase increased	18 (11.0)	0	61 (36.5)	16 (9.6)
Aspartate aminotransferase increased	9 (5.5)	0	41 (24.6)	7 (4.2)
Fatigue	29 (17.8)	1 (0.6)	35 (21.0)	1 (0.6)
Nausea	26 (16.0)	0	25 (15.0)	0
Gamma-glutamyltransferase increased	5 (3.1)	1 (0.6)	22 (13.2)	4 (2.4)
Diarrhoea	16 (9.8)	1 (0.6)	20 (12.0)	1 (0.6)
Headache	17 (10.4)	1 (0.6)	12 (7.2)	0

Source: Table 14.3.1.4, Listing 16.2.7.1; Data Cutoff Date: 06Sep2022

-치료 관련 AEs 중 4등급은 시험군에서만 5명(3.0%) 관찰되었으며, ALT 증가가 4명(2.4%), AST 증가가 2명(1.2%), 자가 면역성 간염 및 간괴사가 1명(각각 0.6%)으로 관찰됨

3) SAEs

-시험군의 6.6%(11명) 및 위약군의 4.9%(8명)에서 1건 이상의 SAEs가 보고되었음. 2명 이상에서 관찰된 SAEs는 발작(시험군 5명, 위약군 3명) 및 자살생각(시험군 0명, 위약군 2명)이었으며, 그 외 SAE는 모두 1건의 사례로 보고되었음. 다만 간 이상과 관련된 SAEs는 시험군에서만 3명으로 보고되었음

4) 치료 중단의 원인이 된 AEs

-시험군에서는 3.6%(6명), 위약군에서는 1.2%(2명)이 관찰되었으나, 군 간 차이는 모두 간 이상과 관련된 간 수치 상승 등에 의함. 시험군의 4명에서 4등급의 ALT 상승으로 인해 치료를 중단하였음

단계	시험 (번호)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

Table 30 Summary of TEAEs Leading to Discontinuation of Study Treatment by Preferred Term (Safety Analysis Set)

Preferred Term	Placebo N=163 n (%)	Vorasidenib N=167 n (%)
Subjects with events	2 (1.2)	6 (3.6)
Alanine aminotransferase increased	0	5 (3.0)
Aspartate aminotransferase increased	0	3 (1.8)
Gamma-glutamyltransferase increased	0	1 (0.6)
Autoimmune hepatitis	0	1 (0.6)
Diarrhoea	1 (0.6)	0
Fatigue	1 (0.6)	0

Source Table 14.3.1.8, Listing 16.2.7.3; Data Cutoff Date: 06Sep2022

5) 일시 중단의 원인이 된 AEs

-시험군에서 29.9%(50명), 위약군에서 22.7%(37명)이 관찰되었으나, 군 간 차이는 모두 간 수치 상승에 의함

Table 31 Summary of TEAEs leading to Interruption of Study Treatment in ≥2% of Subjects by Preferred Term (Safety Analysis Set)

Preferred Term	Placebo N=163 n (%)	Vorasidenib N=167 n (%)
Subjects with events	37 (22.7)	50 (29.9)
Alanine aminotransferase increased	3 (1.8)	24 (14.4)
COVID-19	12 (7.4)	15 (9.0)
Aspartate aminotransferase increased	3 (1.8)	10 (6.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	0	4 (2.4)
Nausea	5 (3.1)	2 (1.2)

Source Table 14.3.1.9, Listing 16.2.7.1; Data Cutoff Date: 06Sep2022

6) 용량 감량의 원인이 된 AEs

-시험군에서 10.8%(18명), 위약군에서 3.1%(5명)이 관찰되었으나, 군 간 차이는 ALT 수치 상승에 의함

Table 32 Summary of TEAEs leading to Dose Reduction in ≥1% of Subjects in Either Treatment Arm by Preferred Term (Safety Analysis Set)

Preferred Term	Placebo N=163 n (%)	Vorasidenib N=167 n (%)
Subjects with events	5 (3.1)	18 (10.8)
Alanine aminotransferase increased	1 (0.6)	13 (7.8)
Aspartate aminotransferase increased	0	2 (1.2)
Abdominal pain	1 (0.6)	2 (1.2)
Diarrhea	1 (0.6)	2 (1.2)
Aphasia	0	2 (1.2)

Source Table 14.3.1.10, Listing 16.2.7.1; Data Cutoff Date: 06Sep2022

7) 특별 관심 대상 이상반응(AESI)

-간 기능 관련 수치의 비교 결과는 아래와 같이 시험군에서 유의적인 증가 경향으로 관찰됨

-간 수치 관련 AESI의 발병일 범위를 비교한 결과, 2등급의 ALT 증가 및 AST 증가는 각각 15-451일 및 40-446일 범위에서 발생함. 3등급의 ALT 증가 및 AST 증가는 각각 29-256일 및 30-256일에 발생함. 4등급의 ALT 증가 및 AST 증가는 각각 30-228일 및 40-233일 범위에서 발생함

단계	시험 (번호)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

Table 33 Adverse Events of Special Interest, Any Grade and Grade 3 or Higher (Safety Analysis Set)

	Placebo N=163		Vorasidenib N=167	
MedDRA Preferred Term	Any Grade[a] n (%)	Grade ≥3 n (%)	Any Grade[a] n (%)	Grade ≥3 n (%)
Subjects with events	4 (2.5)	0	31 (18.6)	17 (10.2)
Alanine aminotransferase increased	2 (1.2)	0	30 (18.0)	16 (9.6)
Aspartate aminotransferase increased	2 (1.2)	0	14 (8.4)	7 (4.2)

Source Table 14.3.1.13, Listing 16.2.7.4; Data Cutoff Date: 06Sep2022

Table 34 Summary of TEAEs of Special Interest, Grades 2, 3 and 4 (Safety Analysis Set) by Worst CTCAE Grade

	Placebo N=163			Vorasidenib N=167		
MedDRA Preferred Term	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Subjects with events	4 (2.5)	0	0	14 (8.4)	13 (7.8)	4 (2.4)
Alanine aminotransferase increased	2 (1.2)	0	0	14 (8.4)	12 (7.2)	4 (2.4)
Aspartate aminotransferase increased	2 (1.2)	0	0	7 (4.2)	5 (3.0)	2 (1.2)

Source Table 14.3.1.14, Listing 16.2.7.4; Data Cutoff Date: 06Sep2022

8) 실험실적 검사

-혈청 화학 검사에서 베이스라인 대비 최소 2등급 이상의 ALT 또는 AST 악화가 발생한 사례는 아래와 같음

Parameter	Grade Shift Baseline to worst on-treatment grade	Placebo N=163 n (%)	Vorasidenib N=167 n (%)
ALT (U/L), high	Grade 0 to Grade 2	2 (1.2)	14 (8.4)
	Grade 0 to Grade 3	0	8 (4.8)
	Grade 0 to Grade 4	0	5 (3.0)
	Grade 1 to Grade 3	0	3 (1.8)
AST (U/L), high	Grade 0 to Grade 2	2 (1.2)	6 (3.6)
	Grade 0 to Grade 3	0	5 (3.0)
	Grade 0 to Grade 4	0	3 (1.8)

-시간 경과에 따른 새로운 검사 결과 또는 악화 사건을 비교한 결과, 위약군 대비 시험군에서 시간 경과에 따라 ALT, AST, GGT 증가에서 더욱 흔하게 관찰되었음

	Placebo N=163		Vorasidenib N=167	
Parameter	Any Grade n (%)	Grades 3-4 n (%)	Any Grade n (%)	Grades 3-4 n (%)
ALT (U/L), High	41 (25.2)	0	99 (59.3)	16 (9.6)
AST (U/L), High	33 (20.2)	0	76 (45.5)	8 (4.8)
GGT (U/L), High	17 (10.4)	3 (1.8)	63 (37.7)	5 (3.0)

-간기능 검사 수치의 상승은 위약군 대비 시험군에서 유의적으로 높게 관찰됨. 2명의 시험대상자가 Hy's law 기준에 충족하였으며, 두 환자 모두 간 관련 SAE(자가면역성 간염, 간부전)을 보고하였음

단계	시험 (번호)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

Table 38 Summary of Subjects with Elevations in Liver Function Tests During the On-Treatment Period (Safety Analysis Set)

	Placebo N=163 n (%)	Vorasidenib N=167 n (%)
Alanine Aminotransferase		
>3×ULN	3 (1.8)	31 (18.6)
>5×ULN	0	16 (9.6)
>10×ULN	0	9 (5.4)
>20×ULN	0	6 (3.6)
Aspartate Aminotransferase		
>3×ULN	2 (1.2)	14 (8.4)
>5×ULN	0	8 (4.8)
>10×ULN	0	5 (3.0)
>20×ULN	0	3 (1.8)
Alanine aminotransferase or Aspartate aminotransferase		
>3×ULN	5 (3.1)	32 (19.2)
>5×ULN	0	17 (10.2)
>10×ULN	0	9 (5.4)
>20×ULN	0	6 (3.6)
Total bilirubin >2×ULN	2 (1.2)	2 (1.2)
Concurrent ALT >3×ULN and total bilirubin >2×ULN	0	2 (1.2)
Concurrent AST >3×ULN and total bilirubin >2×ULN	0	2 (1.2)
Concurrent (ALT or AST) >3×ULN and total bilirubin >2×ULN	0	2 (1.2)
Concurrent (ALT or AST) >3×ULN and total bilirubin >2×ULN and ALP >=2×ULN	0	0
Concurrent (ALT or AST) >3×ULN and total bilirubin >2×ULN and (ALP <2×ULN or missing).	0	2 (1.2)

Source Table 14.3.3.5, Listing 16.2.8.4; Data Cutoff Date: 06Sep2022

9) 심전도

-시험군과 위약군에서 각각 유사한 비율로 베이스라인 대비 증가가 관찰되었으며, 각 군에서 1명(0.6%)에서 QTcF >480msec를 보고하였고, >500msec인 시험대상자는 관찰되지 않았음

<시험 결과 2(addendum, +6개월 추적관찰)>

- 유효성 결과

1) DCO 기준, 168건의 PFS 사건이 발생하였음. 1차 유효성 평가변수인 BIRC에 따른 PFS 기간은 위약 대비 시험약에서 통계적으로 유의미하게 개선되었으며, HR은 0.35(95% CI 0.25-0.49)이었음. PFS 중앙값은 시험군에서 NE(95% CI 22.1, NE)이었고 위약군에서 11.4개월(95% CI 11.1, 13.9)으로 PFS 지연이 관찰됨. 모든 PFS 사건은 PD였으며 사망 사건은 발생하지 않았음. 12개월 시점의 PFS 비율은 시험군에서 77.3%, 위약군에서 47.3%으로 30%의 차이가 관찰되어 IA2에서 관찰된 결과가 유지됨

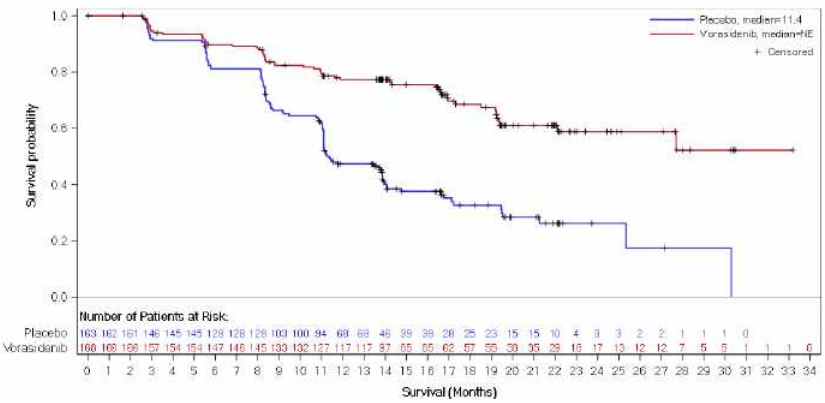
단계	시험 (번호)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

Table 7 Progression-Free Survival per the BIRC Until Study Unblinding (FAS)

	Placebo N=163	Vorasidenib N=168
PFS (months)[a]		
Number of events, n (%)	104 (63.8)	54 (32.1)
PD	104 (63.8)	54 (32.1)
Death[b]	0	0
Number censored, n (%)[c]	59 (36.2)	114 (67.9)
Start of subsequent anticancer therapy	2 (1.2)	4 (2.4)
No adequate baseline assessment	0	1 (0.6)
Withdrawal of consent	4 (2.5)	5 (3.0)
Ongoing without an event[d]	53 (32.5)	104 (61.9)
25th percentile (95% CI)[e]	8.3 (5.8, 8.6)	16.4 (10.2, 18.5)
Median (95% CI)	11.4 (11.1, 13.9)	NE (22.1, NE)
75th percentile (95% CI)	25.3 (17.2, 30.3)	NE (NE, NE)
HR (95% CI)[f]		0.35 (0.25, 0.49)
Kaplan-Meier survival rate (%) (95% CI)[g,h]		
3 months	91.8 (86.3, 95.2)	94.6 (89.8, 97.1)
6 months	81.1 (74.1, 86.4)	89.7 (84.0, 93.5)
12 months	47.3 (39.3, 54.9)	77.3 (70.1, 83.0)
18 months	32.6 (24.6, 41.0)	68.5 (59.9, 75.7)
24 months	26.2 (17.9, 35.3)	58.8 (48.4, 67.8)
30 months	17.5 (5.7, 34.6)	52.2 (36.6, 65.8)

Source: Table 14.2.1.1, Listing 16.2.6.1; Data Cutoff Date: 07 March 2023.

Figure 1 Kaplan-Meier Plot for PFS per the BIRC Until Study Unblinding (FAS)



-하위군 분석 결과에서 1p19q의 공동 결손 상태 여부, 베이스라인 시점의 종양 크기, 이전 수술 횟수 및 수술의 종류에 따른 유의미한 경향은 관찰되지 않았음

2) 주요 2차 유효성 평가변수인 TTNI 분석 결과, HR 0.25(95% CI 0.16, 0.40)으로 위약군 대비 시험군에서 유리한 결과가 관찰됨. 시험군의 28명(16.7%)이 TTNI 사건을 경험하였음. 위약군에서는 78명(47.9%)이 TTNI 사건을 경험하였으며, [redacted]

*민원인 요청에 의해 비공개

-TTNI 사건의 중앙값은 시험군에서는 도달하지 않았으며, 위약군에서는 20.1개월이었음

-K-M plot에서 6개월 시점부터 군 간 차이가 관찰되기 시작하였으며, 18개월 시점의 TTNI 사건은 시험군과 위약군에서 각각 86.8% 및 54.7%로 군 간 약 34.1%의 차이가 관찰됨

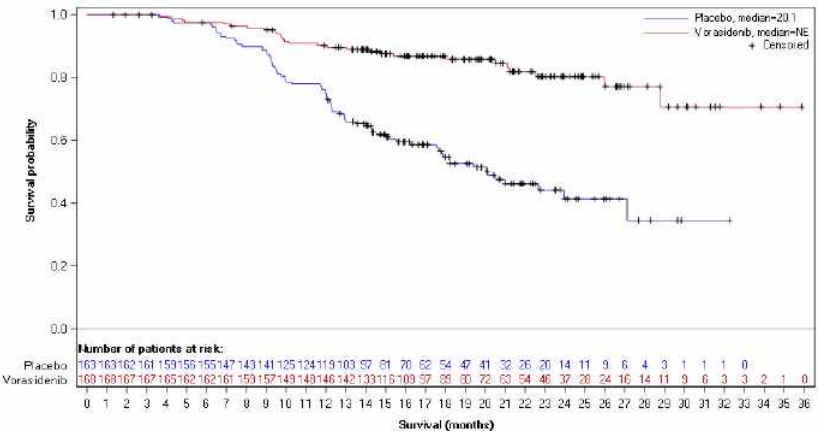
단계	시험 (번호)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

Table 8 Time to Next Intervention Until Study Unblinding (FAS)

	Placebo N=163	Vorasidenib N=168
TTNI (months)[a]		
Number of events, n (%)	78 (47.9)	28 (16.7)
First subsequent anticancer therapy (except crossover)	8 (4.9)	28 (16.7)
Crossover to vorasidenib	70 (42.9)	0
Death	0	0
Number censored, n (%)[b]	85 (52.1)	140 (83.3)
Ongoing without an event	81 (49.7)	135 (80.4)
Withdrawal of consent	4 (2.5)	5 (3.0)
25th percentile (95% CI)[c]	12.0 (9.5, 12.9)	28.8 (21.2, NE)
Median (95% CI)	20.1 (17.5, 27.1)	NE (NE, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (27.1, NE)	NE (NE, NE)
HR (95% CI)[d]		0.25 (0.16, 0.40)
Kaplan-Meier survival rate (%) (95% CI)[e,f]		
3 months	100 (NE, NE)	100 (NE, NE)
6 months	97.5 (93.5, 99.1)	97.6 (93.7, 99.1)
12 months	74.9 (67.3, 80.9)	90.3 (84.6, 93.9)
18 months	54.7 (46.1, 62.5)	86.8 (80.5, 91.2)
24 months	41.4 (31.0, 51.5)	80.3 (71.6, 86.6)
30 months	34.5 (20.1, 49.3)	70.7 (53.0, 82.7)

Source: Table 14.2.2.1. Listing 16.2.6.2: Data Cutoff Date: 07 March 2023.

Figure 3 Kaplan-Meier Plot for Time to Next Intervention Until Study Unblinding (FAS)



-하위군 분석 결과에서 1p19q의 공동 결손 상태 여부, 베이스라인 시점의 종양 크기, 이전 수술 횟수 및 수술의 종류에 따른 유의미한 경향은 관찰되지 않았음

3) 종양 성장률

-시험군의 치료 후 종양 부피는 6개월마다 평균 1.3% 감소(TGR －1.3%, 95% CI －3.2%., -0.7%)하였으나, 위약군에서는 평균 14.4% 증가(TGR 14.7%, 95% CI 12.0%., 16.8%)하였음. 군 간 차이는 IA2 분석 결과와 유사하였음

4) 시험자가 평가한 PFS

-위약군 대비 시험군에서 유의미한 개선이 관찰되었으며, HR 0.34(95% CI 0.23, 0.50)으로 BIRC 평가 PFS의 결과와 유사하게 확인됨. 시험군의 중앙값은 확인되지 않았으며, 위약군의 중앙값은 16.6개월로 모든 PFS 사건은 PD였으며 사망 사건은 발생하지 않았음

단계	시험 (번호)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

5) 전체 생존(OS)

-DCO 기준으로 추적 관찰기간은 각각 20.2개월 및 19.8개월이었으며, 위약군에서는 사망 사례가 없었고 시험군에서 1명이 PD로 인해 사망하였음

● 안전성 결과

-전반적으로 IA2 결과와 유사한 경향으로 관찰되었으며, IA2 DCO 이후 위약 대비 시험약에서 증가한 이상반응으로 지각이상(Paresthesia)이 관찰되었으나 2% 수준의 차이임(10.8% vs 8.6%)

Table 11 Most Common TEAEs (PTs of Any Grade in ≥10% of Subjects or Grade ≥3 in ≥5% of Subjects) in Any Treatment Arm Until Study Unblinding Presented by SOC, PT, and Worst CTCAE Grade (SAS)

	Placebo N=163		Vorasidenib N=167	
MedDRA System Organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)
Subjects with events	155 (95.1)	26 (16.0)	165 (98.8)	45 (26.9)
Nervous system disorders	**93 (57.1)**	**13 (8.0)**	**102 (61.1)**	**13 (7.8)**
Headache	46 (28.2)	1 (0.6)	48 (28.7)	0
Dizziness	29 (17.8)	0	30 (18.0)	0
Seizure	20 (12.3)	5 (3.1)	26 (15.6)	7 (4.2)
Paraesthesia	14 (8.6)	1 (0.6)	18 (10.8)	0
Investigations	**57 (35.0)**	**6 (3.7)**	**99 (59.3)**	**22 (13.2)**
Alanine aminotransferase increased	29 (17.8)	2 (1.2)	72 (43.1)	17 (10.2)
Aspartate aminotransferase increased	15 (9.2)	0	55 (32.9)	8 (4.8)
Gamma-glutamyltransferase increased	8 (4.9)	2 (1.2)	31 (18.6)	5 (3.0)
Gastrointestinal disorders	**85 (52.1)**	**1 (0.6)**	**94 (56.3)**	**1 (0.6)**
Diarrhea	31 (19.0)	1 (0.6)	45 (26.9)	1 (0.6)
Nausea	42 (25.8)	0	40 (24.0)	0
Constipation	20 (12.3)	0	22 (13.2)	0
Vomiting	19 (11.7)	0	16 (9.6)	0
Abdominal pain	17 (10.4)	0	15 (9.0)	0
Infections and infestations	**86 (52.8)**	**0**	**90 (53.9)**	**3 (1.8)**
COVID-19	54 (33.1)	0	58 (34.7)	0
General disorders and administration site conditions	**73 (44.8)**	**2 (1.2)**	**86 (51.5)**	**2 (1.2)**
Fatigue	57 (35.0)	2 (1.2)	61 (36.5)	1 (0.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**55 (33.7)**	**4 (2.5)**	**67 (40.1)**	**1 (0.6)**
Arthralgia	19 (11.7)	3 (1.8)	17 (10.2)	0
Psychiatric disorders	**50 (30.7)**	**1 (0.6)**	**46 (27.5)**	**1 (0.6)**
Insomnia	15 (9.2)	0	18 (10.8)	0
Anxiety	17 (10.4)	0	13 (7.8)	0

Source: Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.3, and Listing 16.2.7.1; Data Cutoff Date: 07 March 2023.

-시험군의 12.0%(20명) 및 위약군의 6.1%(20명)에서 1건 이상의 SAEs가 보고되었음. 2명 이상에서 관찰된 SAEs는 발작(시험군 6명, 위약군 4명) 및 자살생각(시험군 0명, 위약군 2명)이었으며, 그 외 SAE는 모두 1건의 사례로 보고되었음

-간 기능 관련 수치의 비교 결과는 아래와 같이 시험군에서 유의적인 증가 경향으로 관찰되었으며, IA2 이후 6개월의 추적관찰 추가에서 빈도의 유의미한 증가 경향은 관찰되지 않았음

단계	시험 (번호)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

Table 13 Adverse Events of Special Interest, Any Grade and Grade 3 or Higher Until Study Unblinding (SAS)

	Placebo N=163		Vorasidenib N=167	
MedDRA Preferred Term	Any Grade[a] n (%)	Grade ≥3 n (%)	Any Grade[a] n (%)	Grade ≥3 n (%)
Subjects with events	7 (4.3)	2 (1.2)	35 (21.0)	18 (10.8)
Alanine aminotransferase increased	5 (3.1)	2 (1.2)	33 (19.8)	17 (10.2)
Aspartate aminotransferase increased	3 (1.8)	0	16 (9.6)	8 (4.8)

Source Table 14.3.1.13, Listing 16.2.7.1; Data Cutoff Date: 07 March 2023.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 임상시험 요약기술표 참조

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 집단 약동학 시험 및 약력학 시험(PD) 기술 참조

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심 임상시험(INDIGO)에서 2등급, 비증강, IDH1 또는 IDH2 돌연변이가 있는 성상세포종 또는 희소돌기종 환자로서 이전에 유일한 치료로서 수술을 받은 시험대상자 중 시험약과 위약을 투여한 결과, 시험약은 위약 대비 BIRC가 RANO-LGG에 따라 평가한 PFS를 유의하게 개선하였음. HR은 0.39로서 질병의 진행 또는 사망의 위험을 61% 감소시킨 것으로 평가됨($p<0.001$). PFS 중앙값은 시험군에서 27.7개월, 위약군에서 11.1개월로 약 16.6개월의 군 간 차이가 관찰되었음. 이와 같은 결과는 민감도 분석 결과에서도 일치되었으며, 사전에 정의된 모든 하위군에서도 일관되게 시험군에 유리한 경향으로 관찰되었음
  - 이와 같은 결과는 6개월 연장된 DCO 결과에서도 유사한 경향으로 관찰되었으며, HR은 0.35로 시험군의 PFS 중앙값은 연장되었으며(NE) 위약군의 PFS는 IA2 결과와 유사하게 11.4개월로 관찰되어 이전 분석 결과를 지지하였음
  - 주요 2차 유효성 평가변수인 무작위 배정 후 첫 번째 후속 항암 요법의 시작 또는 모든 원인으로의 사망까지의 시간(TTNI)을 분석한 결과, 위약군 대비 시험군에서 유의적으로 개선되었음. HR은 0.26으로 시험군의 TTNI 중앙값은 도달되지 않았고 위약군의 중앙값은 17.8개월이었음. K-M plot에서 6개월 시점부터 군 간 차이가 관찰되기 시작하였으며, 18개월 시점의 TTNI 사건은 시험군과 위약군에서 각각 85.6% 및 47.4%로 군 간 약 38%의 차이가 관찰됨. 시험약 투여로 인해 발생한 질병의 지연이 후속 항암 요법의 치료 시작 지연으로 이어진 것으로 판단됨
- 지지 임상 1상인 AG881-C-002와 AG120-881-C-001 시험에서 IDH1 또는 IDH2 돌연변이가 있고 비증강 병변이 있는 신경교종 환자는 각각 22명, 24명 포함되었음. 핵심 임상에서의 시험군(167명)을 포함하여 총 213명이 시험약을 투여받았음. 다만 지지 임상 1상 2편의 경우 이중 눈가림되지 않고 BIRC에 의한 평가가 아니며 시험

의 목적 및 설계의 차이로 인해 베이스라인의 종양 병변 크기 및 유형, 종양 평가 시점 등이 서로 상이하여 유효성 결과에 대해 통합분석 되지 않았음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심 임상시험(INDIGO)에서 시험약을 투여한 환자에서 전반적으로 일관되고 관리 가능한 안전성 프로파일이 관찰되었으며, SAE 또는 치료 중단 원인이 된 AEs의 빈도도 비교적 낮은 수준으로 관찰됨. SAEs는 대부분 시험대상자의 대상 질환에 의한 병태와 유사하거나 또는 동 품목의 비임상시험 결과 등을 통해 예측된 AEs 범위에 해당하였음
  - 주요 안전성 소견으로 간독성이 확인된 위험으로 판단되었으며, 특정 용량 조절 지침의 시행과 함께 특별 관심대상 이상반응(AESI)에 포함되었음. 위약군 대비 시험군에서 높은 빈도로 ALT 및 AST 수치의 증가가 관찰되었음
- 지지 임상 1상인 AG881-C-001, AG881-C-002와 AG120-881-C-001 시험에서 시험약을 투여받은 신경교종 환자가 각각 46명, 93명 및 24명 포함되었으며, 해당 자료는 핵심 임상시험 자료와 통합 분석되었음. 개별 임상시험에서 동 품목의 권장용량(40mg QD) 수준을 투여받은 시험대상자는 총 244명임

Vorasidenib Dose [a]	Glioma [b] Population (N)	Description
<40 mg	22	Includes data from subjects with glioma treated with doses of vorasidenib <40 mg QD: 10 mg or 25 mg QD in Study AG881-C-002; 10 mg QD in Study AG120-881-C-001.
40 mg	244	Includes data from subjects with glioma treated with doses of vorasidenib 40 mg QD in Study AG881-C-004 and 50 mg QD uncoated in Studies AG881-C-002 and AG120-881-C-001.
>40 mg	29	Includes data from subjects with glioma treated with doses of vorasidenib >40 mg QD: 100 mg, 200 mg, or 300 mg QD in Study AG881-C-002.
Overall	295	Includes data from subjects with glioma treated with any dose of vorasidenib in Studies AG881-C-004, AG881-C-002 and AG120-881-C-001.

Source: SCS/ISS SAP, version 2.0 (28 June 2023), Table 1.

- 시험약 40mg QD 수준을 투여받은 신경교종 전체 모집단(n=244)에서의 투여기간 중앙값은 10.69개월(범위 0-80.5개월)이며, 상대 용량 강도 중앙값은 99.5%로 비교적 높은 편임

	Vorasidenib 40 mg QD [a]					Placebo
	AG881-C-004 without crossover [b] N=167	AG881-C-004 post-crossover [c] N=52	AG881-C-002 N=11	AG120-881-C-001 N=14	Overall [d] N=244	AG881-C-004 pre-crossover [e] N=163
Treatment duration (months)						
Mean (StD)	13.27 (6.083)	5.53 (4.129)	14.78 (25.243)	31.04 (18.038)	12.71 (10.162)	11.75 (4.977)
Median	12.65	4.93	2.60	40.59	10.69	11.17
Q1, Q3	8.67, 17.48	1.63, 8.03	1.08, 15.28	15.64, 44.58	6.70, 16.71	8.44, 14.95
Min, Max	1.0, 29.9	0.0, 16.6	1.0, 80.5	1.9, 48.4	0.0, 80.5	0.6, 26.2
Treatment duration category (months), n (%)						
>0 – 6	14 (8.4)	30 (57.7)	7 (63.6)	3 (21.4)	54 (22.1)	14 (8.6)
>6 – 12	64 (38.3)	18 (34.6)	1 (9.1)	0	83 (34.0)	85 (52.1)
>12 – 18	53 (31.7)	4 (7.7)	1 (9.1)	1 (7.1)	59 (24.2)	46 (28.2)
>18 – 24	25 (15.0)	0	0	0	25 (10.2)	16 (9.8)
>24 – 30	11 (6.6)	0	0	2 (14.3)	13 (5.3)	2 (1.2)
>30 – 36	0	0	0	0	0	0
>36 – 40	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.4)	0
>40	0	0	2 (18.2)	7 (50.0)	9 (3.7)	0

- 통합 안전성 분석 결과 빈번하게(≥20%) 관찰된 AEs는 ALT 증가(91명, 37.3%), 피로(74명, 30.3%), COVID-19(68명, 27.9%), AST 증가(65명, 26.6%), 두통(64명, 26.2%), 설사(51명, 20.9%), 오심(49명, 20.1%)이었음

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Vorasidenib 40 mg QD [a]					Placebo
	AG881-C-004 without crossover [b] N=167 n (%)	AG881-C-004 post-crossover [c] N=52 n (%)	AG881-C-002 N=11 n (%)	AG120-881-C-001 N=14 n (%)	Overall [d] N=244 n (%)	AG881-C-004 pre-crossover [e] N=163 n (%)
Subjects with any events	158 (94.6)	40 (76.9)	11 (100)	14 (100)	223 (91.4)	152 (93.3)
Nervous system disorders	93 (55.7)	15 (28.8)	10 (90.9)	10 (71.4)	128 (52.5)	84 (51.5)
Headache	45 (26.9)	5 (9.6)	8 (72.7)	6 (42.9)	64 (26.2)	44 (27.0)
Seizure	23 (13.8)	3 (5.8)	4 (36.4)	4 (28.6)	34 (13.9)	19 (11.7)
Dizziness	25 (15.0)	2 (3.8)	4 (36.4)	2 (14.3)	33 (13.5)	26 (16.0)
Investigations	85 (50.9)	18 (34.6)	6 (54.5)	9 (64.3)	118 (48.4)	49 (30.1)
Alanine aminotransferase increased	65 (38.9)	14 (26.9)	5 (45.5)	7 (50.0)	91 (37.3)	24 (14.7)
Aspartate aminotransferase increased	48 (28.7)	9 (17.3)	4 (36.4)	4 (28.6)	65 (26.6)	13 (8.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	26 (15.6)	4 (7.7)	1 (9.1)	2 (14.3)	33 (13.5)	8 (4.9)
Gastrointestinal disorders	85 (50.9)	11 (21.2)	9 (81.8)	11 (78.6)	116 (47.5)	79 (48.5)
Diarrhoea	41 (24.6)	2 (3.8)	2 (18.2)	6 (42.9)	51 (20.9)	27 (16.6)
Nausea	36 (21.6)	3 (5.8)	4 (36.4)	6 (42.9)	49 (20.1)	37 (22.7)
Constipation	21 (12.6)	1 (1.9)	1 (9.1)	4 (28.6)	27 (11.1)	20 (12.3)
Infections and infestations	79 (47.3)	10 (19.2)	2 (18.2)	10 (71.4)	101 (41.4)	76 (46.6)
COVID-19	55 (32.9)	9 (17.3)	1 (9.1)	3 (21.4)	68 (27.9)	47 (28.8)
General disorders and administration site conditions	71 (42.5)	10 (19.2)	5 (45.5)	9 (64.3)	95 (38.9)	69 (42.3)
Fatigue	54 (32.3)	9 (17.3)	4 (36.4)	7 (50.0)	74 (30.3)	52 (31.9)

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 18.5.1; Module 5.3.5.3, ISS Listing 19.20. Data Cutoff Dates: AG120-881-C-001 (30 May 2022); AG881-C-002

- 통합 안전성 분석 결과 빈번하게(≥2%) 관찰된 3등급 이상의 AEs로는 ALT 증가(21명, 8.6%), AST 증가(10명, 4.1%), GGT 증가(5명, 2.0%) 및 발작(11명, 4.5%)였음

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Vorasidenib 40 mg QD [a]					Placebo
	AG881-C-004 without crossover [b] N=167 n (%)	AG881-C-004 post-crossover [c] N=52 n (%)	AG881-C-002 N=11 n (%)	AG120-881-C-001 N=14 n (%)	Overall [d] N=244 n (%)	AG881-C-004 pre-crossover [e] N=163 n (%)
Subjects with any events	38 (22.8)	6 (11.5)	3 (27.3)	9 (64.3)	56 (23.0)	22 (13.5)
Investigations	21 (12.6)	3 (5.8)	0	2 (14.3)	26 (10.7)	3 (1.8)
Alanine aminotransferase increased	16 (9.6)	3 (5.8)	0	2 (14.3)	21 (8.6)	0
Aspartate aminotransferase increased	7 (4.2)	2 (3.8)	0	1 (7.1)	10 (4.1)	0
Gamma-glutamyltransferase increased	5 (3.0)	0	0	0	5 (2.0)	2 (1.2)
Nervous system disorders	11 (6.6)	2 (3.8)	2 (18.2)	3 (21.4)	18 (7.4)	11 (6.7)
Seizure	7 (4.2)	1 (1.9)	2 (18.2)	1 (7.1)	11 (4.5)	4 (2.5)

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 18.8.1; Module 5.3.5.3, ISS Listing 19.20. Data Cutoff Dates: AG120-881-C-001 (30 May 2022); AG881-C-002 (17 October 2022); AG881-C-004 (06 September 2022).

- 통합 안전성 분석 결과 빈번하게(≥10%) 관찰된 치료 관련 AEs는 ALT 증가(81명, 33.2%), AST 증가(55명, 22.5%), 피로(49명, 20.1%), 오심(31명, 12.7%), GGT 증가(27명, 11.1%)였음

Preferred Term (PT)	Vorasidenib 40 mg QD [a]					Placebo
	AG881-C-004 without crossover [b] N=167 n (%)	AG881-C-004 post-crossover [c] N=52 n (%)	AG881-C-002 N=11 n (%)	AG120-881-C-001 N=14 n (%)	Overall [d] N=244 n (%)	AG881-C-004 pre-crossover [e] N=163 n (%)
Subjects with any events	109 (65.3)	23 (44.2)	8 (72.7)	11 (78.6)	151 (61.9)	95 (58.3)
Alanine aminotransferase increased	61 (36.5)	10 (19.2)	5 (45.5)	5 (35.7)	81 (33.2)	18 (11.0)
Aspartate aminotransferase increased	41 (24.6)	7 (13.5)	4 (36.4)	3 (21.4)	55 (22.5)	9 (5.5)
Fatigue	35 (21.0)	6 (11.5)	4 (36.4)	4 (28.6)	49 (20.1)	29 (17.8)
Nausea	25 (15.0)	1 (1.9)	3 (27.3)	2 (14.3)	31 (12.7)	26 (16.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	22 (13.2)	3 (5.8)	1 (9.1)	1 (7.1)	27 (11.1)	5 (3.1)

Source: Module 5.3.5.3, ISS Table 18.22.1; Module 5.3.5.3, ISS Table 18.9.1; Module 5.3.5.3, ISS Listing 19.20. Data Cutoff Dates: AG120-881-C-001 (30 May 2022); AG881-C-002 (17 October 2022); AG881-C-004 (06 September 2022).

- 통합 안전성 분석 결과 빈번하게(≥2명) 관찰된 3등급 이상의 치료 관련 AEs로는 ALT 증가(20명, 8.2%), AST 증가(9명, 3.7%), GGT 증가(4명, 1.6%)였음

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Vorasidenib 40 mg QD [a]					Placebo
	AG881-C-004 without crossover [b] N=167 n (%)	AG881-C-004 post-crossover [c] N=52 n (%)	AG881-C-002 N=11 n (%)	AG120-881-C-001 N=14 n (%)	Overall [d] N=244 n (%)	AG881-C-004 pre-crossover [e] N=163 n (%)
Subjects with any events	22 (13.2)	4 (7.7)	0	1 (7.1)	27 (11.1)	6 (3.7)
Investigations	19 (11.4)	3 (5.8)	0	1 (7.1)	23 (9.4)	1 (0.6)
Alanine aminotransferase increased	16 (9.6)	3 (5.8)	0	1 (7.1)	20 (8.2)	0
Aspartate aminotransferase increased	7 (4.2)	2 (3.8)	0	0	9 (3.7)	0
Gamma-glutamyltransferase increased	4 (2.4)	0	0	0	4 (1.6)	1 (0.6)

- 전반적으로 통합 안전성 분석 결과는 핵심 임상시험에서 관찰된 결과와 유사한 경향으로 관찰되었으며, 새롭게 관찰되거나 가중된 안전성 이슈는 확인되지 않았음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 유익성
  - INDIGO 시험 결과, 위약군 대비 시험군에서 PFS가 통계적으로 유의미하게 증가하였고 HR은 0.39로 질병의 진행 또는 사망의 위험을 61% 감소하는 것으로 관찰됨. 대상 환자 집단에서의 현재의 표준 요법은 수술적 절제 후 관찰이며, 추가로 선택할 수 있는 화학요법 및 방사선 요법은 완치의 가능성이 낮고 상당한 독성의 위험이 있음. 해당 집단에서 관찰된 PFS 16.6개월의 지연은 임상적으로 의미있는 개선으로 판단됨
  - 다만 제출된 품목에 대한 핵심 임상시험은 현재 진행 중에 있음. [redacted]
- 위해성
  - 가장 빈번하게 보고된 이상반응으로서 간독성이 관찰되었으며 해당 독성으로 인해 비교적 높은 빈도로 치료 중단 및 일시 중단 또는 용량 감량이 발생하였음. 신청 질환은 완치가 어려운 것으로 간주되며 높은 비율에서 악성 전환을 통해 고등급의 신경교종으로 진행됨. 생명을 위협하는 질환의 맥락으로 판단할 때 전반적으로 수용 가능한 안전성 프로파일로 판단됨

6.6. 가교자료

- 해당 없음(희귀의약품)

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 동 품목은 의미있는 임상 유효성, 치료 반응의 지속과 함께 비교적 양호한 내약성이 관찰되었음. 현재 IDH1 또는 IDH2 돌연변이가 있는 2등급 신경교종 환자의 충족되지 않은 치료 요구를 함께 고려할 때 유리한 유익성-위해성 프로파일로 판단됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 : VORANIGO® (vorasidenib) tablets, for oral use, Servier, 2024.08.06. 허가
- 유럽 : Voranigo 10, 40mg film coated tablets, for oral use, Servier, 2025.11.17. 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- IDH 변이가 있는 성상세포종 또는 희돌기교종 적응증에 대한 기허가 품목 없음.

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국세르비에(주)	**허가일**	
제품명	보라니고정 10, 40밀리그램 (보라시데닙시트르산)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	ver1.1 2025.4.1.
주성분 및 함량	보라시데닙시트르산 보라시데닙으로서 10mg 및 40mg		
효능·효과	생검(biopsy), 대부분 절제(sub-total resection) 또는 완전 절제(gross total resection)를 포함하는 수술 후 40kg 이상의 12세 이상 소아 및 성인의 IDH1 변이 혹은 IDH2 변이가 있는 2등급의 성상세포종 또는 희돌기교종의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
간독성	- 일반적인 의약품 감시활동(간 이상 사례 관련 설문지 포함) - 시판 후 연구	첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
생식 능력 장애	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 연구	첨부문서
임신 중 사용(배태아 발생 독성)	- 일반적인 의약품 감시활동(임신 추적 관찰 설문지 포함) - 시판 후 연구	첨부문서
3. 중요한 부족정보		
모유 수유 중 사용	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 연구	첨부문서
12세 이상 소아 모집단에서의 사용	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 연구	첨부문서