의약품 품목허가 보고서

접수일자		2021.05.26.	접수번호	20210098379
신청구분		희귀의약품		
신 청 인 (회사명)		암젠코리아유한회사		
제 품 명		루마크라스정120밀리그램(소토라십)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		소토라십		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1정(618.0mg)중 소토라십 120.0mg		
신청 사항	효능효과	이전에 적어도 한번의 치료를 받은 적이 있는 KRAS G12C 변이 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암(NSCLC) 성인 환자의 치료		
	용법용량	1. KRAS G12C 검사 이 약을 투여하는 경우 치료 시작 전에 충분히 검증된 신뢰성 있는 시험방법을 사용하여 KRAS G12C 변이 상태를 평가해야 한다. 2. 권장 용량 이 약은 1일 1회 960 mg(120 mg 정제 8정) 용량으로 질병 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 경구 복용이 권장된다. 이 약은 매일 일정한 시간에 식사와 상관없이 복용한다. 정제를 있는 그대로 삼킨다. 정제를 씹거나 부수거나 쪼개서 복용하지 않는다. 6시간 넘게 이 약의 복용을 누락한 경우, 그 다음 날 처방대로 다음 용량을 복용한다. 누락된 용량을 만회하기 위해 2회 용량을 동시 복용하지 않는다. 이 약 복용 후 구토한 경우 추가 용량을 복용하지 않는다. 그 다음 날 처방대로 다음 용량을 복용한다. 3. 환자가 정제를 삼킬 수 없는 경우 정제를 부수지 않고 실온 비탄산수 120mL에 넣어 녹인다. 다른 용액은 사용하지 않는다. 정제가 작은 입자로 녹을 때까지 섞은 후(정제는 완전히 용해되지 않음) 즉시 또는 2시간 이내에 마신다. 혼합 용액의 성상은 옅은 노란색에서 밝은 노란색이다. 정제를 녹인 용액을 마신다. 정제 입자를 씹어서 복용하지 않는다. 물 120 mL을 추가하여 용기를 헹군 후 마신다. 혼합 용액을 즉시 마시지 못한 경우 혼합 용액을 다시 저어 정제를 녹인다. 4. 이상반응 발생 시 용량조절		

이 약의 용량 감소 수준은 표 1에 요약되어 있다. 이상반응 발생 시 용량 조절은 표 2를 참조한다.
이상반응이 나타날 경우 최대 2회의 용량 감소가 허용된다. 환자가 1일 1회 240 mg의 최소 용량도 견딜 수 없는 경우 이 약을 중단한다.

표 1. 이상반응 발생 시 이 약의 권장 용량감소 수준

투여량 감량 수준	투여량
최초 용량 감소	480 mg(4정) 1일 1회
2차 용량 감소	240 mg(2정) 1일 1회

표 2. 이상반응 발생 시 이 약의 권장 용량 조절

약물이상반응	중증도	용량 조절
간독성	증상이 있는 2등급 AST 또는 ALT 또는 3등급 이상 AST 또는 ALT	• 1등급 이하 또는 베이스라인 등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. • 그 다음 낮은 용량 수준으로 이 약의 투여를 재개한다.
	AST 또는 ALT > 3 × ULN 및 총 빌리루빈 > 2 × ULN(다른 원인이 없는 경우)	• 이 약을 영구 중단한다.
간질성 폐질환(ILD)/간질폐렴	모든 등급	• ILD/간질폐렴이 의심되는 경우 이 약의 투여를 중단한다. • ILD/간질폐렴이 확인될 경우 이 약을 영구 중단한다.
적절한 지지 요법(항구토제 포함)에도 불구하고 조절되지 않는 오심 또는 구토	3 ~ 4등급	• 1등급 이하 또는 베이스라인 등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. • 그 다음 낮은 용량 수준으로 이 약의 투여를 재개한다.
적절한 지지 요법(지사제 포함)에도 불구하고 조절되지 않는 설사	3 ~ 4등급	• 1등급 이하 또는 베이스라인 등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. • 그 다음 낮은 용량 수준으로 이 약의 투여를 재개한다.
기타 이상반응	3 ~ 4등급	• 1등급 이하 또는 베이스라인 등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. • 그 다음 낮은 용량 수준으로 이 약의 투여를 재개한다.

ALT = 알라닌 아미노전이효소; AST = 아스파테이트 아미노전이효소; ULN = 정상치 상한
a 등급은 미국국립암연구소 이상반응 표준용어기준(NCI CTCAE) 버전 5.0에 따라 정의됨

5. 제산제와 이 약의 병용투여

		위산분비억제제(PPI) 및 H2 수용체 길항제와 이 약의 병용투여는 피한다. 제산제 치료를 피할 수 없는 경우 국소 작용 제산제 투여 4시간 전 또는 10시간 후에 이 약을 투여한다.		
최종 허가 사항	허가일자	2022.2.14.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		미국(2021.5.), 유럽(2022.1.), 일본(2022.1.) 등		
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자	김남윤, 김지선, 이수정, 강석연, 김진석
심사부서		신속심사과 의약품안전평가과	심사담당자	윤나영, 유선애, 송영미, 김희성, 박윤주, 서경원
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	김종민, 박미자, 강영아

* 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

이전에 적어도 한 번의 치료를 받은 적이 있는 KRAS G12C 변이 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암(NSCLC) 성인 환자의 치료 이 약의 유효성은 반응률 및 반응기간에 근거하였으며, 치료적 확증 시험에서 생존기간의 개선을 입증한 자료는 없다.

○ 용법·용량

1. KRAS G12C 검사 이 약을 투여하는 경우 치료 시작 전에 충분히 검증된 신뢰성 있는 시험방법을 사용하여 KRAS G12C 변이 상태를 평가해야 한다. 2. 권장 용량 이 약은 1일 1회 960 mg(120 mg 정제 8정) 용량으로 질병 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 경구 투여 한다. 이 약은 매일 일정한 시간에 식사와 상관없이 복용한다. 정제를 있는 그대로 삼킨다. 정제를 씹거나 부수거나 쪼개서 복용하지 않는다. 6시간 넘게 이 약의 복용을 누락한 경우, 그 다음 날 처방대로 다음 용량을 복용한다. 누락된 용량을 만회하기 위해 2회 용량을 동시 복용하지 않는다. 이 약 복용 후 구토한 경우 추가 용량을 복용하지 않는다. 그 다음 날 처방대로 다음 용량을 복용한다. 3. 환자가 정제를 삼킬 수 없는 경우 정제를 부수지 않고 실온의 물 120mL에 넣어 분산시킨다. 다른 용액은 사용하지 않는다. 정제가 작은 입자로 될 때까지 섞은 후(정제는 완전히 용해되지 않음) 즉시 또는 2시간 이내에 마신다. 혼합 용액의 성상은 옅은 노란색에서 밝은 노란색이다. 정제를 분산시킨 용액을 마신다. 분산된 용액의 정제 조각을 씹지 않는다. 물 120 mL을 추가하여 용기를 헹군 후 마신다. 혼합 용액을 즉시 마시지 못한 경우 혼합 용액을 다시 저어 정제를 분산시킨다. 4. 이상반응 발생 시 용량조절 이 약의 용량 감소 수준은 표 1에 요약되어 있다. 이상반응 발생 시 용량 조절은 표 2를 참조한다. 이상반응이 나타날 경우 최대 2회의 용량 감소가 허용된다. 환자가 1일 1회 240 mg의 최소 용

량도 견딜 수 없는 경우 이 약을 중단한다.

표 1. 이상반응 발생 시 이 약의 권장 용량감소 수준

투여량 감량 수준	투여량
최초 용량 감소	480 mg(4정) 1일 1회
2차 용량 감소	240 mg(2정) 1일 1회

표 2. 이상반응 발생 시 이 약의 권장 용량 조절

약물이상반응	중증도[a]	용량 조절
간독성	증상이 있는 2등급 AST 또는 ALT 또는 3등급 이상 AST 또는 ALT	• 1등급 이하 또는 베이스라인 등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. • 그 다음 낮은 용량 수준으로 이 약의 투여를 재개한다.
	AST 또는 ALT > 3 × ULN 및 총 빌리루빈 > 2 × ULN(다른 원인이 없는 경우)	• 이 약을 영구 중단한다.
간질성 폐질환(ILD)/간질폐렴	모든 등급	• ILD/간질폐렴이 의심되는 경우 이 약의 투여를 중단한다. • ILD/간질폐렴이 확인될 경우 이 약을 영구 중단한다.
적절한 지지 요법(항구토제 포함)에도 불구하고 조절되지 않는 오심 또는 구토	3 ~ 4등급	• 1등급 이하 또는 베이스라인 등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. • 그 다음 낮은 용량 수준으로 이 약의 투여를 재개한다.
적절한 지지 요법(지사제 포함)에도 불구하고 조절되지 않는 설사	3 ~ 4등급	• 1등급 이하 또는 베이스라인 등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. • 그 다음 낮은 용량 수준으로 이 약의 투여를 재개한다.
기타 이상반응	3 ~ 4등급	• 1등급 이하 또는 베이스라인 등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. • 그 다음 낮은 용량 수준으로 이 약의 투여를 재개한다.

ALT = 알라닌 아미노전이효소; AST = 아스파테이트 아미노전이효소; ULN = 정상치 상한
a 등급은 미국국립암연구소 이상반응 표준용어기준(NCI CTCAE) 버전 5.0에 따라 정의됨

5. 제산제와 이 약의 병용투여
프로톤 펌프 억제제 및 H2 수용체 길항제와 이 약의 병용투여는 피한다. 제산제 치료를 피할

수 없는 경우 국소 작용 제산제 투여 4시간 전 또는 10시간 후에 이 약을 투여한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

간질성 폐질환(ILD)/간질폐렴

이 약은 치명적일 수 있는 간질성 폐질환/간질폐렴을 유발할 수 있다. 임상시험(CodeBreaK 100)에서 이 약을 투여 받은 357명의 환자 중 0.8%의 환자에서 간질성 폐질환/간질폐렴이 발생했으며, 모든 사례가 발병 시 3 또는 4등급이었고, 한 건의 사례는 치명적이었다. 간질성 폐질환/간질폐렴의 최초 발생까지 시간의 중앙값은 2주였다(범위: 2 ~ 18주). 이 약은 0.6%의 환자에서 간질성 폐질환/간질폐렴으로 인해 투여가 중단되었다. 간질성 폐질환/간질폐렴을 시사하는 새로운 또는 악화 중인 폐 증상(예: 호흡곤란, 기침, 발열)이 있는지 환자를 모니터링한다. 간질성 폐질환/간질폐렴이 의심되는 환자는 즉시 이 약의 투여를 중단하고 간질성 폐질환/간질폐렴의 다른 잠재적인 원인이 식별되지 않으면 이 약을 영구 중단한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 기타 구성성분에 대한 과민반응이 있는 환자

2) 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 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

간독성

이 약은 약인성 간손상 및 간염으로 이어질 수 있는 간독성을 유발할 수 있다. CodeBreaK 100에서 이 약을 투여 받은 357명의 환자 중 1.7%(모든 등급) 및 1.4%(3등급)에서 간독성이 발생했다. 이 약을 투여 받은 총 18%의 환자에서 알라닌 아미노전이효소(ALT)/아스파테이트 아미노전이효소(AST)가 상승했으며, 이 중 6%는 3등급이었고 0.6%는 4등급이었다. ALT/AST 상승의 최초 발생까지 시간의 중앙값은 9주였다(범위: 0.3 ~ 42주). 투여 중지 또는 감량으로 이어진 ALT/AST 상승은 7%의 환자에서 발생했다. 이 약은 ALT/AST 상승으로 인해 2.0%의 환자에서 투여가 중단되었다. 투여 중지 또는 감량 외에도 5%의 환자는 간독성 치료를 위해 코르티코스테로이드를 투여 받았다.

이 약의 투여를 시작하기 전, 처음 3개월 치료 기간 동안에는 3주마다, 그 이후부터는 매월 또는 임상적 징후가 있을 때 간기능 검사 결과(ALT, AST 및 총 빌리루빈)를 모니터링하고 아미노전이효소 및/또는 빌리루빈 상승이 나타나는 환자는 검사를 더 자주 실시한다. 이상반응의 중증도에 따라 이 약을 투여 중단, 용량 감소 또는 영구 중단한다.

4. 이상반응

이 약의 안전성은 CodeBreaK 100에서 KRAS G12C 변이 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암(NSCLC) 환자의 하위 그룹에서 평가되었다. 환자는 질병 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 이 약 960 mg을 1일 1회 경구 투여 받았다(n = 204). 이 약을 투여 받은 환자

중 39%는 6개월 이상 노출되었고 3%는 1년 넘게 노출되었다.
이 약을 투여 받은 환자의 연령 중앙값은 66세(범위: 37 ~ 86세)였고, 이 중 55%는 여성, 80%는 백인, 15%는 아시안, 3%는 흑인이었다.
중대한 이상반응은 이 약으로 치료받은 환자의 50%에서 발생했다. 2% 이상의 환자에서 발생한 중대한 이상반응은 폐렴(8%), 간독성(3.4%) 및 설사(2%)였다. 치명적 이상반응은 호흡부전(0.8%), 간질폐렴(0.4%), 심정지(0.4%), 심부전(0.4%), 위궤양(0.4%) 및 폐렴(0.4%)으로 인한 것이었으며 이 약을 투여 받은 환자의 3.4%에서 발생했다.
이상반응으로 인한 이 약의 영구 중단은 환자의 9%에서 발생했다. 2% 이상의 환자에서 이 약의 영구 중단으로 이어진 이상반응에는 간독성(4.9%)이 포함된다.
이상반응으로 인한 이 약의 투여 중지는 환자의 34%에서 발생했다. 용량 감소로 이어진 이상반응(≥ 2%)은 간독성(11%), 설사(8%), 근골격 통증(3.9%), 오심(2.9%) 및 폐렴(2.5%)이었다.
이상반응으로 인한 이 약의 용량 감소는 환자의 5%에서 발생했다. 2% 넘는 환자에서 용량 감소로 이어진 이상반응에는 ALT 상승(2.9%) 및 AST 상승(2.5%)이 포함된다.
가장 흔한 이상반응(≥ 20%)은 설사, 근골격 통증, 오심, 피로, 간독성 및 기침이었다. 가장 흔한 검사 결과 이상(≥ 25%)은 림프구 감소, 헤모글로빈 감소, 아스파테이트 아미노전이효소 상승, 알라닌 아미노전이효소 상승, 칼슘 감소, 알칼리 인산분해효소 상승, 요단백 상승 및 나트륨 감소였다.
표 3에는 CodeBreaK 100에서 관찰된 흔한 이상반응이 요약되어 있다.

표 3. CodeBreaK 100에서 이 약을 투여 받은 KRAS G12C 변이 NSCLC 환자에서 발생한 이상반응(≥ 10%)*

이상반응	이약 N=204	
	모든 등급(%)	3~4등급(%)
위장관 장애		
설사	42	5
오심	26	1
구토	17	1.5
변비	16	0.5
복통[a]	15	1.0
간담도 질환		
간독성[b]	25	12
호흡기		
기침[c]	20	1.5
호흡곤란[d]	16	2.9
근골격 및 결합조직 질환		

근골격 통증[e]	35	8
관절통	12	1.0
전신장애 및 투여부위 상태		
피로[f]	26	2.0
부종[g]	15	0
대사 및 영양 장애		
식욕 감소	13	1.0
감염 및 기생충 감염		
폐렴[h]	12	7
피부 및 피하 조직 질환		
발진[i]	12	0

* 등급은 NCI CTCAE 버전 5.0에 따라 정의됨

a 복통은 복통, 상부 복통 및 하부 복통 포함

b 간독성은 알라닌 아미노전이효소 상승, 아스파테이트 아미노전이효소 상승, 혈중 빌리루빈 상승, 약인성 간손상, 간염, 아미노전이효소 이상 및 아미노전이효소 상승 포함

c 기침은 기침, 객담 동반 기침 및 상기도 기침 증후군 포함

d 호흡곤란은 호흡곤란 및 운동호흡곤란 포함

e 근골격 통증은 요통, 뼈 통증, 근골격 흉통, 근골격 불편감, 근골격 통증, 근육통, 목 통증, 비심인성 흉통 및 사지 통증 포함

f 피로는 피로 및 무력증 포함

g 부종은 전신 부종, 국소 부종, 부종, 말초 부종, 안와 주위 부종 및 고환 부종 포함

h 폐렴은 폐렴, 흡인성 폐렴, 세균성 폐렴 및 포도상구균성 폐렴 포함

i 발진은 피부염, 여드름양 피부염, 발진, 반구진 발진 및 농포성 발진 포함

표 4에서는 CodeBreaK 100에서 관찰된 검사 결과 이상을 선별하여 요약하였다.

표 4. CodeBreaK 100에서 이 약을 투여 받은 KRAS G12C 변이 NSCLC 환자에서 베이스라인 대비 악화를 보인 선별된 검사 결과 이상(≥ 20%)

검사 결과 이상	이 약 N=204	
	1~4등급 (%)	3~4등급 (%)
화학		
아스파테이트 아미노전이효소 상승	39	9
알라닌 아미노전이효소 상승	38	11
칼슘 감소	35	0
알칼리 인산분해효소 상승	33	2.5
요단백 상승	29	3.9
나트륨 감소	28	1.0
알부민 감소	22	0.5
혈액학		
림프구 감소	48	2
헤모글로빈 감소	43	0.5
활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 증가	23	1.5

* N = 관심 매개변수에 대한 시험 중 평가를 최소 1회 이상 받은 환자 수

5. 일반적 주의

이 약을 투여할 환자 선택 시 KRAS G12C 변이 비소세포폐암 진단이 필요하다. KRAS G12C 변이 비소세포폐암의 평가는 이러한 기술의 사용이 능숙한 실험실에서 수행해야 한다.
임상시험(CodeBreak 100)에서는 KRAS G12C 변이 비소세포폐암을 진단하기 위해 Qiagen사의 therascreen® KRAS RGQ PCR을 사용하였다.

6. 약물 간 상호작용

1) 제산제

제산제와 이 약의 병용투여는 소토라십의 혈장 농도를 감소시키며 소토라십의 유효성을 저하시킬 수 있다. 프로톤 펌프 억제제, H2 수용체 길항제 및 국소 작용 제산제와 이 약의 병용투여는 피한다. 제산제 병용투여를 피할 수 없는 경우 국소 작용 제산제 투여 4시간 전 또는 10시간 후에 이 약을 투여한다.

2) 강력한 CYP3A4 유도제

강력한 CYP3A4 유도제와 이 약의 병용투여는 소토라십의 혈장 농도를 감소시키며 소토라십의 유효성을 저하시킬 수 있다. 강력한 CYP3A4 유도제와 이 약의 병용투여는 피한다.

3) CYP3A4 기질

CYP3A4 기질과 이 약의 병용투여는 기질의 혈장 농도를 감소시키며 기질의 유효성을 저하시킬 수 있다. 소량의 농도 변화로도 기질의 치료 실패로 이어질 수 있기 때문에 민감한 CYP3A4 기질과 이 약의 병용투여는 피한다. 병용투여를 피할 수 없는 경우 해당 제품 허가사

항에 따라 민감한 CYP3A4 기질의 용량을 증가한다.

4) P 당단백(P-gp) 기질
P-gp 기질(디곡신)과 이 약의 병용투여는 디곡신 혈장 농도를 증가시키며 디곡신의 이상반응을 증가시킬 수 있다. 소량의 농도 변화로도 중증 독성으로 이어질 수 있기 때문에 P-gp 기질과 이 약의 병용투여는 피한다. 병용투여를 피할 수 없는 경우 해당 제품 허가사항에 따라 P-gp 기질의 용량을 감소한다.

7. 임부, 수유부, 소아, 및 고령자에 대한 투여
1) 임부
임부를 대상으로 이 약을 사용한 데이터는 없다. 랫드와 토끼의 배아 태아 발달 시험에서 경구 소토라십은 960 mg 임상 용량에서 인체 노출의 최대 4.6배 노출 시 발달 상의 이상반응 또는 배아 치사를 유발하지 않았다.

2) 수유부
사람의 모유에서의 소토라십 또는 이 약 대사물의 존재 여부, 수유 받은 영아에의 영향 또는 모유 생성에 대한 영향과 관련된 정보는 없다. 수유 받는 영아에게 중대한 이상반응이 나타날 수 있는 잠재적인 위험성으로 인해 이 약 투여 기간 동안과 마지막 투여 후 1주일간은 수유하지 않는 것이 권고된다.

3) 소아에 대한 투여
소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 효과는 입증되지 않았다.

4) 고령자에 대한 투여
CodeBreaK 100에서 이 약 960 mg을 1일 1회 경구 투여 받은 모든 종양 유형의 환자 357명 중 46%는 65세 이상, 10%는 75세 이상이었다. 고령자와 젊은 환자들 간 안전성 또는 효과에 대한 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.

8. 신장애 환자에 대한 투여
경증 및 중증증의 신장애(추정 사구체 여과율(eGFR): ≥30mL/min/1.73m^2)환자에서 임상적으로 유의한 약동학적 차이는 없었다. 중증의 신장애(<30mL/min/1.73m^2) 환자에 대해서는 연구되지 않았다.

9. 간장애 환자에 대한 투여
경증의 간장애(AST 또는 ALT<2.5×정상상한치(ULN) 또는 총 빌리루빈<1.5×정상상한치(ULN)) 환자에서 임상적으로 유의한 약동학적 차이는 없었다. 이 약은 중등증 또는 중증의 간장애 환자에 대해서는 연구되지 않았다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

11. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용
작용기전
소토라십은 RAS GTPase 계열인 KRAS의 종양 제한적이고 변이 발암성 형태인 KRAS G12C의 억제제이다. 소토라십은 KRAS G12C의 고유한 시스테인에 비가역적인 공유 결합을 형성하여, 단백질을 비활성 상태로 잠가 야생형 KRAS에는 영향을 주지 않으면서 하향 신호 전달을 차단한다. 소토라십은 KRAS G12C 종양 세포주에서만 KRAS 신호 전달을 차단하고, 세포 성장을 억제하였으며, 세포자멸사를 촉진하였다. 소토라십은 체외 및 체내 시험에서 감지 가능한 비표적 활성을 최소화하면서 KRAS G12C를 억제하였다. 쥐 종양 이종 이식 모델에서 소토라십 치료는 종양 관해 및 생존 연장으로 이어졌으며, KRAS G12C 모델의 항종양 면역과 연관성이 있었다.

심장 전기생리학
권장 용량에서 이 약은 QTc 간격 평균값의 큰 폭의 증가(>20 msec)를 유발하지 않는다.

2) 약동학적 정보
소토라십의 약동학은 건강한 시험대상자와 NSCLC 포함 KRAS G12C 변이 고형 종양을 가진 환자를 대상으로 특성화되었다. 소토라십은 정상 상태의 전체 용량 범위에서 전신 노출(즉, AUC_{0-24h} 및 C_{max})과 유사한 1일 1회 180 mg ~ 960 mg의 용량 범위(권장 용량의 0.19 ~ 1배)에서 비선형, 시간 종속적 약동학을 보였다. 소토라십 전신 노출은 공복 상태에서 필름코팅정과물에 분산된 필름코팅정 간에 유사하였다. 소토라십의 혈장 농도는 22일 내에 정상 상태에 도달하였다. 이 약의 반복 투여 후 축적은 관찰되지 않았으며 평균 축적비는 0.56이었다(변동 계수(CV): 59%).

흡수
소토라십의 최고 혈중농도까지 시간 중앙값은 1시간이다.

음식물의 영향
환자에게 이 약 960 mg을 고지방 고칼로리 식사(약 800 ~ 1000 칼로리를 포함하며 단백질, 탄수화물 및 지방에서 각각 150, 250 및 500 ~ 600 칼로리 제공)와 함께 투여할 경우 공복 상태에서의 투여와 비교하여 소라토십 AUC_{0-24h}가 25% 증가하였다.

분포

정상 상태에서 소토라십의 평균 분포 용적(Vd)은 211 L(CV: 135%)이다. 체외 시험에서 소토라십의 혈장 단백질 결합률은 89%이다.

제거
소토라십 평균 말단 반감기는 5시간이다(표준 편차(SD): 2). 이 약의 960 mg 1일 1회 복용 시 소토라십 정상 상태 겉보기 청소율은 26.2 L/hr이다(CV: 76%).

대사
소토라십의 주 대사 경로는 비효소 포합 및 CYP3A를 통한 산화적 대사이다.

배설
방사성표지 소토라십을 단일 용량으로 투여한 후 용량의 74%(53%는 변화 없음)는 대변으로 회수되었고 6%(1%는 변화 없음)는 소변으로 회수되었다.

특수 집단
연령(28 ~ 86세), 성별, 인종(백인, 흑인 및 아시안), 체중(36.8 ~ 157.9 kg), 사용된 치료요법, ECOG 전신수행상태(0, 1)에 기반 하는 임상적으로 유의미한 소토라십의 약동학적 차이는 관찰되지 않았다.

약물 상호작용 시험
임상시험
제산제: 음식을 섭취한 상태에서 반복 용량의 오메프라졸(프로톤 펌프 억제제)과 이 약 단일 용량 병용투여 시 소토라십의 Cmax는 65%, AUC는 57% 감소하였고, 공복 상태에서는 소토라십의 C_{max}는 57%, AUC는 42% 감소하였다. 음식을 섭취한 상태에서 이 약 단일 용량 투여 10시간 전 및 2시간 후 단일 용량의 파모티딘(H2 수용체 길항제)의 병용투여 시 소토라십의 C_{max}는 35%, AUC는 38% 감소하였다.

강력한 CYP3A4 유도제: 반복 용량의 리팜핀(강력한 CYP3A4 유도제)과 이 약 단일 용량 병용투여 시 소토라십의 C_{max}는 35%, AUC는 51% 감소하였다.

기타 약물: 이트라코나졸(강력한 CYP3A4 및 P-gp 억제제), 단일 용량의 리팜핀(OATP1B1/1B3 억제제) 또는 메트포르민(MATE1/MATE2 K 기질)과 이 약의 병용투여 후 소토라십 노출에 대한 임상적으로 유의미한 영향은 관찰되지 않았다.

CYP3A4 기질: 미다졸람(민감한 CYP3A4 기질)과 이 약의 병용투여 시 미다졸람의 C_{max}는 48%, AUC는 53% 감소하였다.

P-gp 기질: 디곡신(P-gp 기질)과 이 약의 병용투여 시 디곡신의 C_{max}는 91%, AUC는 21% 증가

하였다.

MATE1/MATE2 K 기질: 이 약과 병용투여 후 메트포르민(MATE1/MATE2 K 기질)의 노출에 대한 임상적으로 유의미한 영향은 관찰되지 않았다.

체외 시험
사이토크롬 P450 (CYP) 효소: 소토라십은 CYP2C8, CYP2C9 및 CYP2B6을 유도할 수 있다.
소토라십은 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 또는 CYP2D6을 억제하지 않는다.
수송체 시스템: 소토라십은 BCRP를 억제할 수 있다.

3) 임상시험 정보
이 약의 유효성은 단일군, 공개, 다기관 임상시험(CodeBreaK 100)에 등록한 환자의 하위 그룹에서 입증되었다. 적격한 환자는 면역관문 억제제 및/또는 백금 기반 화학요법 투여 후 질병 진행, Eastern Cooperative Oncology Group 활동상태(ECOG PS) 0 또는 1, 고형 종양 반응 평가 기준(RECIST v1.1)에 따라 정의되는 최소한 1개 이상의 측정 가능한 병소 등이 포함된 국소 진행성 또는 전이성 KRAS G12C 변이 NSCLC를 가지고 있어야 했다.
모든 환자는 중앙 검사실에서 Qiagen therascreen® KRAS RGQ PCR 키트를 사용하여 전향적으로 종양 조직 검체에서 KRAS G12C 변이형 NSCLC 식별이 요구되었다. 등록 시험대상자 총 126명 중 2명(2%)의 환자가 베이스라인에서 방사선영상을 통해 측정가능한 병소의 부재로 인해 유효성 평가가 불가능하였다. 종양 조직에서 KRAS G12C 변이를 가진 것으로 확인된 124명의 환자 중 112명 환자의 혈장 검체를 Guardant360® CDx를 사용하여 후향적으로 검사하였다. 112명 중 78명의 환자(70%)가 혈장 검체에서 KRAS G12C 변이를 가진 것으로 식별되었고, 112명 중 31명의 환자(28%)는 혈장 검체에서 KRAS G12C 변이가 없는 것으로 식별되었으며, 112명 중 3명의 환자(2%)는 Guardant360® CDx 검사 실패로 인해 평가할 수 없었다.
총 124명의 환자가 베이스라인에서 RECIST v1.1에 따라 눈가림된 독립적 중앙 검토 위원회(BICR)에 의해 평가된 최소한 하나의 측정 가능한 병소를 가지고 있었고, 질병 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 이 약 960 mg을 1일 1회 경구 투여받았다. 주요 유효성 결과는 RECIST v1.1에 따라 BICR에서 평가되는 객관적 반응률(ORR) 및 반응 기간(DOR)을 통해 측정되었다.
시험 모집단의 베이스라인 인구학적 정보 및 질병 특성으로 연령 중앙값은 64세(범위: 37 ~ 80세)였고, 이 중 48%는 65세 이상, 8%는 75세 이상, 50%는 여성, 82%는 백인, 15%는 아시안, 2%는 흑인, 70%는 ECOG PS 1이었으며, 96%는 IV기 질병 보유자, 99%는 비편평세포암 병력 보유자였고, 81%는 과거 흡연자, 12%는 현재 흡연자, 5%는 비흡연자였다. 모든 환자는 이전에 최소한 1차례 이상의 전이성 NSCLC 치료를 위한 전신 요법을 받았고, 이 중 43%는 이전에 1회, 35%는 2회, 23%는 3회의 요법을 받았다. 91%는 이전에 항 PD-1/PD-L1 면역요법을 받았고, 90%는 이전에 백금 기반 항암요법, 81%는 백금 기반 항암요법과 항 PD-1/PD-L1 요법을 둘 다 받았다. 흉곽외 전이가 확인된 부위는 48%가 뼈, 21%가 뇌, 21%가 간이었다.
유효성 평가 결과는 표 5에 요약되어 있다.

표 5. CodeBreaK 100에서 이 약을 투여 받은 KRAS G12C 변이 NSCLC 환자에 대한 유효성 평가 결과

유효성 매개변수	이 약 N=124
객관적 반응률(ORR)(95% CI)[a]	36(28, 45)
완전 반응률, %	2
부분 반응률, %	35
반응 기간(DOR)[a]	
중앙값[b], 개월(범위)	10.0(1.3+, 11.1)
기간이 6개월 이상인 환자[c], %	58%

CI = 신뢰 구간
a 눈가림된 독립적 중앙 검토 위원회(BICR)에서 평가됨
b Kaplan-Meier 방법을 사용하여 추정됨
c 지표 시간 이상 반응 기간 동안 관찰된 환자 비율

4) 독성시험 정보
(1) 발암성 및 유전독성
소토라십을 사용한 발암성 시험은 수행되지 않았다.
소토라십은 체외 세균 돌연변이유발성(Ames) 시험에서 돌연변이를 유발하지 않았으며, 체내 랫드 소핵 및 코멧 시험에서 유전독성이 나타나지 않았다.
(2) 생식 발달 독성
소토라십을 사용한 수태능/초기 배아 발생 시험은 수행되지 않았다. 개와 랫드 대상으로 수행된 일반 독성 시험에서 암컷 및 수컷 생식기에 대한 부정적 영향은 나타나지 않았다.
랫드의 배아 태아 발달 시험에서 임신한 랫드의 기관 발생 기간 중 소토라십의 1일 1회 경구 투여는 540 mg/kg 용량 수준[960 mg의 임상 용량에서 곡선하 면적(AUC)에 근거한 인체 노출의 약 4.6배]에서 모독성을 유발했다. 소토라십은 최대 540 mg/kg 용량에서 발달상의 부정적 영향을 유발하지 않았으며 배아 태아 생존에도 영향을 미치지 않았다.
토끼의 배아 태아 발달 시험에서 기관 발생 기간 중 소토라십의 1일 1회 경구 투여는 100 mg/kg 용량 수준(960 mg의 임상 용량에서 AUC에 근거한 인체 노출의 약 2.6배)에서 태아의 체중 저하와 골화된 중수골 개수 감소를 유발했다. 이는 투약 기간 중 체중 증가 감소 및 음식 섭취 감소를 포함한 모독성과 연관성이 있었다. 소토라십은 최대 100 mg/kg 용량에서 발달상의 부정적 영향을 유발하지 않았으며 배아 태아 생존에도 영향을 미치지 않았다.

(3) 일반 독성
랫드를 대상으로 960 mg의 임상 용량에서 인체 AUC의 약 0.5배 이상의 노출을 유발하는 용량에서 최소 수준에서 현저한 수준의 조직학적 요세관 퇴행/괴사를 포함하는 신독성 및 신장 무게, 요소 질소, 크레아티닌 및 신장 요세관 손상의 비뇨기 바이오마커 증가가 나타났다. 인체

와 비교하여 랫드의 신장에서 시스테인 S 포합 β 분해효소 경로 대사의 증가로 인해 랫드가 인간에 비해 황 추정물 함유 대사물의 국소적 형성 때문에 신독성에 더욱 취약해질 수 있다. 개를 대상으로 한 3개월 간의 독성 시험에서 960 mg의 임상 용량에서 AUC에 근거한 인체 노출의 약 0.4배 노출 시 소토라십은 간에서 소엽중심성 간세포 비대, 뇌하수체에서 호염기구의 비대 및 갑상선에서 현저한 수준의 여포세포 위축, 중등도에서 현저한 수준의 콜로이드 고갈 및 여포세포 비대 등의 소견을 유발했다. 이러한 소견은 간세포 효소 유도 및 후속적인 갑상선 호르몬 수치 감소(즉, 이차성 갑상선기능저하증)에 대한 적응 반응으로 인한 것일 수 있다. 개의 갑상선 수치를 측정하지는 않았지만 갑상선 호르몬 대사에 관여하는 것으로 알려진 이인산 유리딘 글루쿠론산전이효소의 유도가 체외 개 간세포 시험에서 확인되었다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온 보관 (1~30° C), 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(시판 후 임상시험)** 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식품의약품안전처 고시)」 제7조제6호마목에 의거 '이전에 적어도 한 번의 치료를 받은 적이 있는 KRAS G12C 변이 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암(NSCLC) 성인 환자의 치료'에 대한 치료적 확증 임상시험자료를 제출할 것

○ **(위해성 관리계획)** 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조의2제1항제2호<붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2021.05.26.	2021.05.26.	2021.05.26.	2021.05.26.	-
보완요청 일자	2021.07.23. 2021.12.17.	2021.07.23. 2021.12.17.	2021.07.23. 2021.12.17.	2021.06.16.	-
보완접수 일자	2021.11.22. 2021.12.24.	2021.11.22. 2021.12.24.	2021.11.22. 2021.12.24.	2021.11.30.	-
최종처리 일자	2022.2.14.	2022.01.03.	2022.01.03.	2022.01.28.	-

[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 : 의약품 등의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제5조 [별표1] I. 신약, 1. 화학구조 또는 본질 조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																					비고
	1	2																3				4						5				6		7	8				
		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	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	X	O	O	O	X	O	O	O	O	O	O	X	O	○				
면제사유	▪ 제4호가목. 단회투여독성시험은 반복투여독성시험에 관한 자료로서 갈음 ▪ 제출자료 제4호마목. 발암성시험은 ICH S9 가이드라인에 따라, 진행성 암환자를 치료하기 위한 항암제를 시판하고자 할 경우에는 발암성 시험 자료 필수 아님 ▪ 제6호나목(가교자료)은 제26조 제6호 별표9에 해당하는 희귀의약품이므로 변제																																					

○ 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

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

[심사자 종합의견 및 행정사항]

- 신청적응증은 이전에 적어도 한 번의 치료를 받은 적이 있는 KRAS G12C 변이 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암(NSCLC) 성인 환자의 치료제로서 희귀의약품 및 신속심사대상 의약품으로 지정되었음.
- 소토라십은 KRAS G12C단백질에 공유결합하여 구아닌 디포스포산염(GDP) 결합을 생성하여, 비활성 상태로 고정시키는 강력하고 선택성이 높은 소분자 억제제로, 이전에 적어도 한 번의 치료를 받은 적이 있는 KRAS G12C 변이 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암(NSCLC) 성인 환자의 치료제로서 소토라십 단일요법에 대해 품목허가 신청건으로 허가신청을 뒷받침하기 위한 핵심임상시험은 1/2상 임상시험(20170543, CodeBreak 100) 자료임.
- KRAS pG12C 돌연변이 검사를 위한 국내 허가 받은 동반진단 의료기기 없음. '동반진단 의료기기를 사용하는 의약품의 허가사항 기재 가이드라인(2018.06)'에 따라 허가시에 동반진단의료기기의 품목허가 없이 신청 품목의 허가 가능함.
- 신청 적응증을 뒷받침하기 위한 핵임 임상시험은 한국을 포함한 11개 국가에서 수행중인 공개, 단일군 시험인 1/2상 임상시험의 2상 부분임. 1차 분석(자료마감 2020.9.1.) 및 90일 업데이트 분석 자료(자료마감 : 2020.12.1.)를 제출하였음.
- 유효성 평가 결과,
  - 1차 유효성 평가변수는 독립적인 눈가림된 중앙평가자(BICR)에 의해 평가된 최적반응으로 완전반응(CR)과 부분반응(PR)을 나타낸 시험대상자 비율로, 1차분석시 124명중 45명이 반응자였으며, 중앙값 36.3%(95% CI 27.9, 45.4) 이었음. 90일 업데이트 분석시, 반응자 46명으로 1명 증가하였으며, ORR은 37.1%(95% CI 28.6, 46.2)이었음. ORR의 95% CI의 하한이 미리 설정한 기준치인 23%를 상회하여 유효성이 확인되었음.
  - 2차 평가변수로서 반응지속기간은 1차 분석시 8.4개월이었으며, 90일 업데이트 분석시점에서 10.0개월로 1.6개월 증가하였음. 90일 업데이트 분석 결과, 완전반응, 부분반응 및 5주 이상 안정적인 상태를 나타낸 시험대상자 비율인 질병조절율(DCR)은 80.6%이었으며, 반응까지의 시간(TTR)은 1.35개월(중앙값)이었으며, 무진행 생존 및 전체 생존율은 각각 6.8개월(95% CI 5.1, 8.2.) 및 12.5개월(95% CI 10.0, 평가불가) 이었음.
- 안전성 평가 결과,
  - 1/2상 임상시험(20170543)중 1상 및 2상 부분에서 KRAS p.G12C 돌연변이가 있는 NSCLC 환자 중 소토라십 960mg을 1일 1회 투여받은 공복 및 식후복용의 통합 분합 분석군(N=214명)에 대해 평가하였음(90일 업데이트 분석, 자료마감 2020.12.1.).
  - 노출기간은 중앙값 23.8주(3.4개월)이며, 치료기간 ≥6개월인 대상자 45.8%, 치료기간 ≥12개월 대상자 9.3% 포함되었음. 1차 분석시점 대비 1상 부분(자료마감 2020.7.1.)은 5개월, 2상 부분은 3개월의 추가적인 추적기간을 포함하는 자료임.
  - '사용상의 주의' 중 ' 이상반응 '항에 기재된 결과는 1차 분석 결과로서 공복과 식후투여를 통합한 KRAS p.G12C 돌연변이가 있는 NSCLC 대상자(n=204명)에 대한 안전성 분석 자료임. 90일 업데이트 자료에 1차 분석시점보다 더 긴 추적 관찰 기간과 더 많은 대상자에 대해 평가되었으므로, 해당 분석 결과에 기반하여 안전성 정보를 기재하는 것이 권장됨. 1차 분석 시점의 안전성 결과를 기재한 사유 및 타당성에 대한 고찰 필요함.
  - 대부분의 시험대상자(98.6%)에서 최소 1개 이상의 TEAE를 보고하였으며, 가장 흔한 TEAE (≥10%)는 설사(43.0%), 구역(26.6%), 피로(24.3%), AST 증가(19.6%), ALT 증가(19.2%), 관절통(19.2%), 요통(18.2%), 구토(17.3%), 변비(16.8%), 호흡곤란(15.4%), 빈혈(13.6%), 기침(13.6%), 혈액 ALP 증가(13.1%),

식욕감소(12.1%), 두통(12.1%), 말초 부종(12.1%), 복통(11.2%), 폐렴(10.7%)이었음.

- 3등급 이상 AE는 59.8%에서 보고되었으며, ALT 증가(7.5%), 폐렴(7.0%), AST 증가(6.5%), 흉막삼출(5.6%), 설사(5.1%)임
- 중대한 이상사례는 51.4%에서 보고되었으며, 폐렴(7.5%), NSCLC(4.7%), 흉막삼출(3.7%), 호흡부전(3.7%), 요통(2.85), 호흡곤란(2.3%)임
- 치료 중단을 초래한 이상사례는 19명(8.9%)에서 보고, ALT 증가(1.9%), AST 증가(1.9%), 약물유발 간손상(1.4%)
- 사망사례가 38명(17.8%)에서 보고됨. 2명 이상에서 발생한 치명적인 AE는 NSCLC(4.2%), 호흡부전(2.3%), 전이성 폐암(1.9%), 폐렴(1.4%), 심장정지(0.9%), 악성 폐신생물(0.9%), 시험약과 관련성이 있는 것으로 평가된 사망은 없었음.

• 관심대상 이상사례로서 간독성과 신독성이 포함되었으며, 간독성은 28.5%에서 발생하였고, 3등급 이상은 ALT 증가(7.5%), AST 증가(6.5%) 혈액 ALP 증가(3.7%), 감마-글루타밀전달효소 증가(2.3%)임. 신독성은 16.4%에서 발생, 3등급 이상은 저나트륨혈증(1.9%, 급성신손상(0.5%) 이었음.

• 임상시험에서 간질성 폐질환/폐렴을 특별관심대상 이상사례로 평가하지 않았으나, FDA의 NDA 심사중 독립적인 안전성 분석에서 IDL/폐렴의 사례가 0.3% 발생하였고, 그 중 1건은 치명적인 사례이었음.

• 생명을 위협하는 희귀한 질환이나 긴박한 상황 하에서 적용되는 희귀의약품의 경우에는 동 의약품의 특성에 적합한 치료적 확증 임상시험자료를 제출하는 것을 조건으로 하여 치료적 탐색 임상시험자료를 치료적 확증 임상시험자료로 갈음할 수 있음. 진행중인 1/2상 임상시험(CodeBreak 100)의 최종 결과보고서와 진행중인 대조군 3상 임상시험(20190009)의 결과보고서 자료 제출을 제출하는 조건으로 부과 필요함.

• 위해성관리계획

- 중요한 규명된 위해성으로 간독성과 간질성 폐질환/간질폐렴을 설정하였으며 부족정보로서 간기능 장애가 있는 환자에서의 사용 및 임부에서의 사용을 설정하였음.
- 추가적인 위해성 완화조치로서 환자용 설명서를 설정하였으며, 국내 시판후 조사계획으로 2년간 전수 대상자를 포함하여 최소 목표 대상자수 25명에 대해 사용성적조사를 실시할 계획임

[약어 및 정의]

BICR	눈가림된 독립적 중앙 검토 (Blinded Independent Central Review)
CR	완전반응(complete response)
CRC	결장직장암 (colorectal cancer)
DCR	질병 조절률 (disease control rate)
DOR	반응지속기간 (duration of response)
ECOG	동부종양학협력그룹 (Eastern Cooperative Oncology Group)
KRAS	커스틴 랫트 육종 바이러스 종양유전자 동족체(단백질) (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog)
NSCLC	비소세포폐암 (non-small cell lung cancer)
ORR	객관적 반응율 (overall response rate)
OS	전체 생존율 (overall survival)
PD	진행성 질병 (progressive disease)
PFS	무진행 생존 (progression-free survival)
PR	부분반응 (partial response)
SD	안정적인 질병 (stable disease)

TKI	티로신 인산화효소 억제제 (tyrosine kinase inhibitor)
TTR	반응까지의 시간 (time to response)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 루마크라스정(소토라십)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 항악성종양제(421)
- 신청사항
  - 효능효과 : 이전에 적어도 한 번의 치료를 받은 적이 있는 KRAS G12C 변이 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암(NSCLC) 성인 환자의 치료
  - 용법용량 : 소토라십 960 mg(120 mg 정제 8정) 1일 1회(QD) 경구
- 약리작용기전
  - 소토라십은 KRAS G12C단백질에 공유결합하여 구아닌 디포스포산염(GDP) 결합을 생성하여, 비활성 상태로 고정시키는 강력하고 선택성이 높은 소분자 억제제임. 소토라십이 KRAS G12C에 비가역적으로 공유결합하기 위해서는 반응성 티올기가 소토라십의 결합 포켓에 인접해야 하며, 이 티올은 KRAS 12 번째 위치(G12C)에 있는 시스테인에 의해 제공됨. 결과적으로 KRAS G12C에 특이적인 정밀한 상호작용이 발생하며, 이러한 작용은 급속 진행성 섬유육종(rapidly accelerated fibrosarcoma, RAF)과 같은 효과기와 KRAS의 상호작용을 차단함으로써 세포외 신호 조절 키나아제(extracellular signal regulated kinase, ERK)의 인산화를 포함하여 하위의 세포 증식 및 생존 신호전달을 억제함. 소토라십은 KRAS p.G12C 변이가 있는 단백질에 특이적으로 결합함으로써, KRAS p.G12C 변이가 있는 종양 세포주 및 이종 세포에서만 세포 성장을 저해하고 세포 사멸을 유도함. 또한 KRAS p.G12C 신호 차단은 종양에서 항원 발현 및 염증성 사이토카인 생성을 강화하여 종양의 미세 환경을 자극하고 영구적인 항종양 면역을 유도함.

1.2. 기원 및 개발경위

- 본 신청제품인 루마크라스정 120mg(소토라십)은 이전에 적어도 한 번의 치료를 받은 적이 있는 KRAS G12C 변이 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암(NSCLC) 환자의 치료를 적응증으로 개발된 경구용 정제로 이 약 1정당 소토라십 120mg을 함유한다.
  - 적응증 요약: 이전에 치료를 받은 KRAS G12C 변이 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암(NSCLC) 환자의 치료
  - 용법용량 요약: 소토라십 960mg(120mg 8정)을 경구 1일 1회(QD)
- Sotorasib은 KRAS p.G12C단백질에 공유결합하여 구아닌 디포스포산염(GDP) 결합을 생성하여, 비활성 상태로 고정시키는 새롭고, 계열 내 최초이며, 강력하고 선택성이 높은 소분자 억제제이다. 이를 통해 sotorasib은 KRAS p.G12C 변이 단백질을 특이적으로 결합하고 비가역적으로 억제한다. Sotorasib 치료는 KRAS p.G12C 변이가 있는 종양 세포주 및 이종 세포에서만 세포 성장을 저해하고 세포 사멸을 유도한다 (Canon et al, 2019). Sotorasib에 의한 KRAS p.G12C 신호 차단은 또한 종양에서 항원 발현 및 염증성 사이토카인 생성을 강화하여 종양의 미세 환경을 자극하고 영구적인 항종양 면역을 유도한다. 생리학적으로 관련된 농도에서 sotorasib은 KRAS p.G12C 단백질만 표적으로하며 KRAS p.G12C 변이가 있는 종양 세포의 신호 전달 및 성장에만 영향을 준다. 따라서 sotorasib은 KRAS p.G12C 변이가 있는 종양 환자의 치료에 중요한 진전을 나타낸다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 비소세포폐암(NSCLC)
  - 폐암은 암으로 인한 사망의 주요 원인이며, 전체 폐암 사례의 80% 이상이 NSCLC로 분류된다. 진행성 NSCLC(3B기 및 4기)는 중대하고 생명을 위협하는 질병으로, 5년 생존율은 5.2%에 이른다(Surveillance, Epidemiology, and End Results [SEER], 2019).
- 발암성 RAS 및 KRAS p.G12C 돌연변이
  - NSCLC 발생에 영향을 미치는 여러 종양유전자 돌연변이 중 RAS계 변이가 가장 유병률이 높다. RAS계 원종양유전자는 밀접한 관련이 있는 3가지 유전자로 구성되는데, 이들은 세포 증식 및 생존의 조절을 담당하는 구아노신 삼인산분해효소(guanosine triphosphatases, GTPase)를 암호화한다(Simanshu et al, 2017; Barbacid, 1987). 다양한 종양 유형들이 RAS의 특정 동형 돌연변이와 연관이 있으며, 커스틴 랫드 육종 바이러스 종양유전자 동족체(Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, KRAS)의 경우 대부분의 암에서 가장 빈번하게 돌연변이가 발생하는 동형에 해당한다(Prior et al, 2012).
  - KRAS 돌연변이 가운데 80%는 코돈 12에서 발생하는 것으로 추정된다. 코돈 12의 KRAS p.G12C 돌연변이는 하나의 구아닌이 티민으로 치환되는 것으로, 12번째 아미노산 위치에서 글리신이 시스테인으로 치환되는 결과를 가져온다. 이 단백질의 이러한 구조적 변화는 구아노신 삼인산분해효소 활성화 단백질(guanosine triphosphatase-activating proteins, GAP)의 결합에 결함을 야기하여 KRAS 단백질에 의한 구아노신 삼인산(guanosine triphosphate, GTP)의 가수분해를 감소시킨다. 결과적으로 활성 GTP 결합 KRAS가 축적되고, 이는 종양 세포에서의 증식 및 생존 신호전달로 이어진다(Jones et al, 2017).
  - KRAS p.G12C 돌연변이는 폐선암종의 약 13%에 존재하는 것으로 추정되며 이 종양 유형에서 잠정적인 발암 요인으로 식별되었다(AACR Project GENIE Consortium, 2017; Biernacka et al, 2016; Fernndez-Medarde and Santos, 2011).
  - NSCLC에서 KRAS p.G12C 돌연변이의 발생률 추정치(서구 지역의 경우 약 13%, 아시아의 경우 약 3%[Liu et al, 2020]; [Biernacka et al, 2016])와 2018년 전 세계 폐암 사례 건수 추정치에 근거했을 때, KRAS p.G12C 돌연변이 NSCLC의 연간 신규 진단 건수는 북미의 경우 약 33,000건, 유럽의 경우 61,000건, 아시아의 경우 37,000건일 것으로 예상된다.
  - NSCLC를 비롯하여 인간의 암에서 KRAS 돌연변이의 역할이 알려진 지는 수십 년에 이르지만, 특별히 KRAS p.G12C 돌연변이를 표적으로 하는 억제제는 없다.
- KRAS p.G12C 돌연변이 NSCLC 환자의 자연 경과
  - Amgen은 미국에서 3건의 실제 증거 연구를 수행하였다.
    - 시험 20200097(N = 743): Flatiron Health Foundation Medicine 임상유전체학 데이터베이스(Clinico-Genomic Database)에서 2011년과 2019년 사이에 진단된 KRAS p.G12C 돌연변이 진행성 NSCLC 환자에 대한 후향적 코호트 연구
    - 시험 20200132(N = 7069): 시험 20200097의 동반 시험으로, Flatiron Health Foundation Medicine 임상유전체학 데이터베이스에서 2011년과 2019년 사이에 진단된 진행성 NSCLC 환자(즉, KRAS p.G12C 돌연변이와 무관)에 대한 후향적 코호트 연구
    - 시험 20180277(N = 416): 미국암연구협회(American Association for Cancer Research, AACR) 유전체학 증거 신생물 정보 교환(Genomics Evidence Neoplasia Information Exchange, GENIE) 프로젝트 데이터베이스에서 2004년과 2019년 사이(99%가 2011~2019년 사이)에 진단된 KRAS p.G12C 돌연변이 전이성 NSCLC 환자에 대한 후향적 연구
  - *KRAS p.G12C* 돌연변이 진행성 NSCLC 환자들은 전체 진행성 NSCLC 환자군과 비교하여 유사한 인구통계학적 및 임상적 특징을 가지고 있었으나, *KRAS p.G12C* 돌연변이 진행성 NSCLC 환자에서 여

성, 과거 또는 현재 흡연자, 비편평세포암종(non-squamous cell carcinoma) 조직학의 비율이 더 높은 것으로 관찰되었다.

- *KRAS p.G12C* 돌연변이가 다른 치료 가능한 암 유발 돌연변이(EGFR 돌연변이, ALK 재배열, ROS1 재배열, BRAF 돌연변이)와 함께 발생하는 경우는 드물지만(≤ 1.2%), 세린/트레오닌 키나아제 11(serine/threonine kinase 11, STK11)가 높은 상태, 세포예정사 리간드 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)의 발현 수준이 높은 상태, 종양 돌연변이 부담이 높은 상태에서 관찰되는 것으로 입증되었다(시험 20200097 및 시험 20180277). *KRAS p.G12C* 돌연변이가 다른 치료 가능한 암 유발 돌연변이와 함께 발생하는 경우가 드물다는 점을 고려할 때, 현재 승인된 표적 요법들은 *KRAS p.G12C* 돌연변이가 있는 대부분의 환자에게 선택지가 아니다.
- *KRAS p.G12C* 돌연변이 진행성 NSCLC 환자와 전체 진행성 NSCLC 환자군의 치료 양상은 일반적으로 유사하다. 진행성 질병 진단 후 일차 및 이차 치료에서 가장 흔히 사용되는 요법은 백금 기반 항암화학요법과 관문 억제제를 포함한 요법이다.

• NSCLC에 대한 현재의 치료

- *KRAS p.G12C* 돌연변이를 포함하여 발암성 KRAS 돌연변이가 있는 환자의 대다수가 현재 승인된 표적 요법의 후보자가 아니며 결과적으로 표적화 가능한 돌연변이가 없는 환자와 같은 방식으로(즉, 항암화학요법, 면역요법 또는 항혈관신생 제제를 사용하여) 치료하는 것이 일반적이다(Planchard et al, 2018; Van Cutsem et al, 2014).
  - 일차 치료에서는 치료 가능한 암 유발 돌연변이가 없는 NSCLC 환자의 경우 일반적으로 시스플라틴/페메트렉시드와 같은 백금 포함 2 제 항암화학요법을 병용하거나 병용하지 않고 관문 억제제를 사용하여 치료한다.
  - 이후 이차 이상의 치료를 필요로 하는 환자는 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF) 억제제나 관문 억제제/백금 포함 2 제 항암화학요법(일차에서 아직 사용하지 않은 경우)을 병용하거나 병용하지 않고 탁산계 항암화학요법을 사용하여 치료하는 경우가 보통이다.

• NSCLC에 대한 현재의 치료미충족 의학적 요구

- 치료 가능한 돌연변이가 없는 환자에서 관문 억제제가 새로운 일차 치료로 부상하였으며, 항혈관신생 제제를 병용하거나 병용하지 않는 항암화학요법은 이차 이상에 대한 표준 치료이다(Ettinger et al, 2019; Planchard et al, 2018). NSCLC 환자들의 경우 이차 이상의 치료에서 항암화학요법에 대한 반응률이 낮고 생존 결과가 좋지 않다는 점을 고려해 볼 때, 이 환자 집단에는 새로운 생체표지자 중심 항암 요법이 필요하다.
- 일차 백금 포함 항암화학요법 2제(일반적으로 시스플라틴/페메트렉시드)를 받은 후 2차 이상의 요법을 받은 진행성/전이성 NSCLC 환자(현재 승인된 표적 요법의 후보자가 아닌 환자)의 표준 치료 결과는 객관적 반응률은 항암화학요법(일반적으로 탁산계)의 경우 5.5% ~ 13%이고, 항암화학요법 + 혈관내피성장인자 수용체(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 억제제의 경우 9.7% ~ 22.5%인 것으로 나타났다(Gridelli et al, 2018; Rittmeyer et al, 2017; Herbst et al, 2016; Borghaei et al, 2015; Herbst et al, 2007). 또한 이러한 연구에서 무진행 생존(progression-free survival, PFS)과 전체 생존(overall survival, OS)은 항암화학요법 단독 투여 시 각각 2.8 ~ 4.2개월 및 6 ~ 11.4개월이고, 항암화학요법과 VEGFR 억제제 병용 시 각각 4.8 ~ 5.4개월 및 9.9 ~ 12.6개월인 것으로 확인되었다. 이러한 생존 결과로 볼 때, 현재의 치료는 여전히 불충분하다.
- Amgen 이 수행한 3 건의 실제 증거 자연 경과 연구에서 나타난 바에 따르면, *KRAS p.G12C* 돌연변이 진행성 NSCLC 환자의 경우 이차 이상 치료의 결과는 전체 진행성 NSCLC 환자 집단과 유사하

다. *KRAS p.G12C* 돌연변이 진행성 NSCLC 환자와 전체 진행성 NSCLC 환자 집단의 경우 이차 치료에 따른 OS 중앙값(95% CI)은 각각 9.5(8.1, 13.1)개월과 10.2(9.5, 11.3)개월이었다. 실제 PFS 중앙값(95% CI)은 각각 4.0(2.8, 5.3)개월과 4.0(3.7, 4.4)개월이었다. 각 후속 차수 치료에 따른 전체 생존과 실제 PFS 는 3 건의 시험 모두에서 감소했다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정신청
  - 2021.01.15. 희귀의약품 지정신청(접수번호 20210010919) 및 지정(2021.2.24.)
  * 검토의견(종양항생약품과)

국내에 'KRAS p.G12C 변이 국소 진행성 및 전이성 비소세포폐암'으로 허가된 의약품은 없음

- 신속심사대상 지정신청
  - 2021.3.22. 신속심사지정 신청(접수번호 202100054607) 및 지정(2021.4.28.)
  * 검토의견(신속심사과)

지정 타당: 생명을 위협하거나 중대한 질환의 치료제 (기존 치료법 없음)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

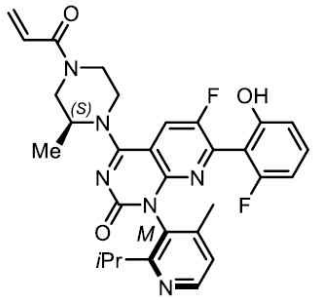
2.1.1. 일반정보

- 명칭

  소토라십
- 일반명

  소토라십
- 분자식

  $C_{30}H_{30}F_2N_6O_3$
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 ■ 중금속 ■ 기타(금속불순물))
□ 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)

- 해당사항 없음(정제)

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

포장용기: LDPE백

보관온도: 30℃미만

사용기간: 제조일로부터 84개월

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치가 신청품목과 원료약품 및 그분량이 동일함

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30℃/65% RH	블리스터 2종류(PVC, Aclar 블리스터) HDPE병	적합
가속시험	40℃/75% RH		적합
광안정성	전체 120만 룩스시 이상 UV 200 와트시/m^2 이상 10℃	직접노출	적합
가혹시험	40~75℃	직접노출	0, 1, 2, 4 주
	33~75% RH	직접노출	0, 1, 2, 4 주

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온보관(1 ~ 30℃), 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 기밀용기, 실온보관(1 ~ 30℃), 제조일로부터 24개월

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

<table>
<tr><th>시험종류</th><th>종 및 계통</th><th>투여방법</th><th>투여기간</th><th>용량 (mg/kg)</th><th>GLP 준수</th></tr>
<tr><td rowspan="3">반복투여 독성시험</td><td>랫드 (Sprague Dawely)</td><td>경구</td><td>7일</td><td>
<table>
<tr><td></td><td>Group (mg/kg)</td><td>M</td><td>F</td></tr>
<tr><td rowspan="4">AMG 510</td><td>0</td><td>5</td><td>5</td></tr>
<tr><td>30</td><td>5</td><td>5</td></tr>
<tr><td>100</td><td>5</td><td>5</td></tr>
<tr><td>300</td><td>5</td><td>5</td></tr>
</table>
</td><td>N</td></tr>
<tr><td>랫드 (Sprague Dawely)</td><td>경구</td><td>28일 투여후 28일 회복</td><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td colspan="2">실험군</td><td colspan="2">회복군</td><td colspan="2">TK</td></tr>
<tr><td></td><td>Group (mg/kg)</td><td>M</td><td>F</td><td>M</td><td>F</td><td>M</td><td>F</td></tr>
<tr><td rowspan="4">AMG 510</td><td>0</td><td>10</td><td>10</td><td>5</td><td>5</td><td>4</td><td>4</td></tr>
<tr><td>30</td><td>10</td><td>10</td><td>-</td><td>-</td><td>4</td><td>4</td></tr>
<tr><td>100</td><td>10</td><td>10</td><td>-</td><td>-</td><td>4</td><td>4</td></tr>
<tr><td>200</td><td>10</td><td>10</td><td>5</td><td>5</td><td>4</td><td>4</td></tr>
</table>
</td><td>Y</td></tr>
<tr><td>랫드 (Sprague Dawely)</td><td>경구</td><td>3개월 투여후 2개월 회복</td><td>
<table>
<tr><td></td><td>Group (mg/kg)</td><td>M</td><td>F</td></tr>
</table>
</td><td>Y</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th colspan="2">시험종류</th><th>종 및 계통</th><th>투여방법</th><th>투여기간</th><th>용량 (mg/kg)</th><th>GLP 준수</th></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="5"></td><td></td><td></td><td></td><td><table><tr><td rowspan="4">AMG 510</td><td>0</td><td>15</td><td>15</td></tr><tr><td>60</td><td>15</td><td>15</td></tr><tr><td>180</td><td>15</td><td>15</td></tr><tr><td>750</td><td>15</td><td>15</td></tr></table></td><td></td></tr>
<tr><td>비글견</td><td>경구</td><td>7일</td><td><table><tr><td></td><td>Group (mg/kg)</td><td>M</td><td>F</td></tr><tr><td rowspan="3">AMG 510</td><td>0</td><td>-</td><td>3</td></tr><tr><td>30</td><td>-</td><td>3</td></tr><tr><td>300</td><td>-</td><td>3</td></tr></table></td><td>N</td></tr>
<tr><td>비글견</td><td>경구</td><td>7일</td><td><table><tr><td></td><td>Group (mg/kg)</td><td>M</td><td>F</td><td></td></tr><tr><td>AMG 510</td><td>1,000</td><td>3</td><td>3</td><td>1회 500 mg/kg씩 2회</td></tr></table></td><td>N</td></tr>
<tr><td>비글견</td><td>경구</td><td>28일</td><td><table><tr><td></td><td>Group (mg/kg)</td><td>M</td><td>F</td></tr><tr><td rowspan="4">AMG 510</td><td>0</td><td>3</td><td>3</td></tr><tr><td>30</td><td>3</td><td>3</td></tr><tr><td>100</td><td>3</td><td>3</td></tr><tr><td>300</td><td>3</td><td>3</td></tr></table></td><td>Y</td></tr>
<tr><td>비글견</td><td>경구</td><td>3개월</td><td><table><tr><td></td><td>Group (mg/kg/day)</td><td>M</td><td>F</td><td>비고</td></tr><tr><td rowspan="3">AMG 510</td><td>0</td><td>3</td><td>3</td><td></td></tr><tr><td>200</td><td>3</td><td>3</td><td>1회 100 mg/kg씩 2회</td></tr><tr><td>1,000</td><td>3</td><td>3</td><td>1회 500mg/kg 씩 2회</td></tr></table></td><td>Y</td></tr>
<tr><td rowspan="5">유전독성시험</td><td>in vitro Reverse Mutation</td><td>복귀돌연변이 시험</td><td>in vitro culture</td><td>64시간 56분</td><td>- 시험물질 : AMG510
- 농도: 1.58, 5.0, 15.8, 50, 158, 500, 1,581, 5,000 μg/plate</td><td>Y</td></tr>
<tr><td>HPBL</td><td>소핵</td><td>in vitro culture</td><td>4, 24시간</td><td>- 시험물질 : AMG510
- 농도: 8.41~500 μg/plate</td><td>N</td></tr>
<tr><td>in vivo</td><td>소핵, 코멧</td><td>경구 (Oral)</td><td>4일 동안 매일</td><td><table><tr><td></td><td>Group (mg/kg/day)</td><td>M</td><td>F</td></tr><tr><td rowspan="4">AMG 510</td><td>0</td><td>5</td><td>5</td></tr><tr><td>200</td><td>5</td><td>5</td></tr><tr><td>600</td><td>5</td><td>5</td></tr><tr><td>2,000</td><td>5</td><td>5</td></tr></table></td><td>Y</td></tr>
<tr><td>in vitro Reverse Mutation</td><td>살모넬라 균주 및 대장균</td><td>in vitro culture</td><td>-</td><td>- 시험 물질 : M24
- 농도 : 1.5, 5.0, 15, 50, 150, 500, 1,500, 5,000 μg/plate</td><td>N</td></tr>
<tr><td>HPBL</td><td>소핵</td><td>in vitro culture</td><td>4, 24시간</td><td>- 시험물질 : M24
- 농도 : 8.41, 16.8, 33.6, 67.3, 80.8, 96.9, 116, 140, 167, 201, 242, 289, 347, 417, 500μg/plate</td><td>N</td></tr>
<tr><td>in</td><td>박테리아</td><td>in vitro</td><td></td><td>- 시험물질 : M18</td><td>N</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th colspan="2">시험종류</th><th>종 및 계통</th><th>투여방법</th><th>투여기간</th><th>용량 (mg/kg)</th><th>GLP 준수</th></tr>
<tr><td rowspan="2"></td><td>vitro Reverse Mutation</td><td></td><td>culture</td><td></td><td>* in Silico로 가상 시뮬레이션 시험</td><td></td></tr>
<tr><td>in vitro Reverse Mutation</td><td>박테리아</td><td>in vitro culture</td><td></td><td>- 시험물질 : M10
* in Silico로 가상 시뮬레이션 시험</td><td>N</td></tr>
<tr><td rowspan="3">생식·발생독성시험</td><td rowspan="3">배·태자</td><td>SD 랫드</td><td>경구 (Oral)</td><td>16일 (임신7일~17일까지) 매일</td><td><table><tr><th></th><th>Group (mg/kg/day)</th><th>M</th><th>F</th></tr><tr><td rowspan="4">AMG 510</td><td>0</td><td>-</td><td>20(3)*</td></tr><tr><td>60</td><td>-</td><td>20(3)*</td></tr><tr><td>180</td><td>-</td><td>20(3)*</td></tr><tr><td>540</td><td>-</td><td>20(3)*</td></tr></table></td><td>Y</td></tr>
<tr><td>NZW 토끼 (모체내약성)</td><td>경구 (Oral)</td><td>임신 7일~19일</td><td><table><tr><th></th><th>Group (mg/kg/day)</th><th>M</th><th>F</th></tr><tr><td rowspan="2">AMG 510</td><td>300</td><td>-</td><td>4</td></tr><tr><td>1,000</td><td>-</td><td>4</td></tr></table></td><td>N</td></tr>
<tr><td>NZW 토끼</td><td>경구 (Oral)</td><td>임신 7일~19일</td><td><table><tr><th></th><th>Group (mg/kg/day)</th><th>M</th><th>F</th></tr><tr><td rowspan="4">AMG 510</td><td>0</td><td>-</td><td>20(4)*</td></tr><tr><td>10</td><td>-</td><td>20(4)*</td></tr><tr><td>30</td><td>-</td><td>20(4)*</td></tr><tr><td>100</td><td>-</td><td>20(4)*</td></tr></table></td><td>Y</td></tr>
<tr><td rowspan="2">기타 독성 시험</td><td rowspan="2">기전적 시험</td><td>랫드 (SD)</td><td>경구 (Oral)</td><td>-Part1은 1,3,7일 투여
-Part2는 1회 투여</td><td><table><tr><th rowspan="2">Part</th><th rowspan="2">Group</th><th rowspan="2">mg/kg</th><th colspan="4">동물수</th></tr><tr><th>1일</th><th>3일</th><th>7일</th><th>1회</th></tr><tr><td rowspan="3">1</td><td>1</td><td>0</td><td>5</td><td>5</td><td>5</td><td>-</td></tr><tr><td>2</td><td>60</td><td>5</td><td>5</td><td>5</td><td>-</td></tr><tr><td>3</td><td>750</td><td>5</td><td>5</td><td>5</td><td>-</td></tr><tr><td rowspan="2">2</td><td>4</td><td>0</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>9*</td></tr><tr><td>5</td><td>750</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>9*</td></tr></table>* 3*3 timepoint</td><td>N</td></tr>
<tr><td>비글견 간세포</td><td>in vitro</td><td>72시간</td><td><table><tr><th></th><th>시험 물질</th><th>μM</th></tr><tr><td rowspan="2">대조군</td><td>3-Methylchloranthrene</td><td>1</td></tr><tr><td>β-Naphthoflavone</td><td>50</td></tr></table></td><td>N</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th colspan="2">시험종류</th><th>종 및 계통</th><th>투여방법</th><th>투여기간</th><th>용량 (mg/kg)</th><th>GLP 준수</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td rowspan="5"></td><td>Phenobarbital</td><td>1,000</td></tr>
<tr><td>Dexamethasone</td><td>50</td></tr>
<tr><td>Pregnenolone-16α-carbonitrile</td><td>100</td></tr>
<tr><td>Rifampin</td><td>20</td></tr>
<tr><td rowspan="2">실험군</td><td>AMG 510</td><td>2, 20, 60, 200</td></tr>
<tr><td>AMG3368167(M24)</td><td>1, 3, 10, 30</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="2">불순물에 대한 시험</td><td>랫드 (SD)</td><td>경구 (Oral)</td><td>28일 동안 매일</td><td>
<table>
<tr><td></td><td>Group (mg/kg/day)</td><td>M</td><td>F</td></tr>
<tr><td rowspan="3">AMG 510 +(2가지) 불순물</td><td>0</td><td>10</td><td>10</td></tr>
<tr><td>100</td><td>10</td><td>10</td></tr>
<tr><td>200</td><td>10</td><td>10</td></tr>
</table>
-불순물 : 3396902(m/z913) 및 3414168(m/z 453)
</td><td>Y</td></tr>
<tr><td>랫드 (SD)</td><td>경구 (Oral)</td><td>28일 동안 매일</td><td>
<table>
<tr><td rowspan="2"></td><td rowspan="2">Group (mg/kg/day)</td><td colspan="2">실험군</td><td colspan="2">독성동태군</td></tr>
<tr><td>M</td><td>F</td><td>M</td><td>F</td></tr>
<tr><td rowspan="3">AMG 510 +(3가지) 불순물</td><td>0</td><td>10</td><td>10</td><td>4</td><td>4</td></tr>
<tr><td>100</td><td>10</td><td>10</td><td>4</td><td>4</td></tr>
<tr><td>200</td><td>10</td><td>10</td><td>4</td><td>4</td></tr>
</table>
-불순물 : 422551(m/z 955) 및 3422536(m/z 603), 3422547(m/z 715)
</td><td>Y</td></tr>
<tr><td>광독성</td><td>3T3 섬유모세포</td><td>in vitro</td><td>-</td><td>
<table>
<tr><td>Material</td><td>Promethazine</td><td>AMG 510</td></tr>
<tr><td rowspan="8">Concentration (μg/ml) in1% DMSO/DPBS</td><td>0.1</td><td>0.032</td></tr>
<tr><td>0.316</td><td>0.100</td></tr>
<tr><td>1.00</td><td>0.316</td></tr>
<tr><td>3.16</td><td>1.00</td></tr>
<tr><td>10.0</td><td>3.16</td></tr>
<tr><td>31.6</td><td>10.0</td></tr>
<tr><td>100</td><td>31.6</td></tr>
<tr><td>178</td><td>100</td></tr>
</table>
</td><td>N</td></tr>
</table>

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 미수행(의약품등 독성시험기준에 따라, 비설치류의 경우 반복투여독성시험의 적정용량 설정을 위하여 실시하는 예비실험을 단회 투여독성시험으로 인정할 수 있음)

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

4.2.2.1 AMG 510 : SD 랫드를 대상으로 한 7일간의 경구 독성시험 (non-GLP)

- (실험 디자인) AMG 510을 군당 5마리의 암수컷 SD 랫드에 **0, 30, 100, 300mg/kg/day**의 용량으로 7일 동안 경구 투여함.

☞ (검토의견) SD 랫드에서 7일간 반복투여시 용량의존적인 신장독성(신장의 변성 또는 괴사 및 신장의 옅은 변색과 절대/상대 신장무게가 증가)이 관찰되었음.

4.2.2.2 AMG 510: SD 랫드 대상 28일간의 회복기가 있는 28일간의 경구 독성시험 (GLP)

- (실험디자인) AMG 510을 군당 10마리의 암수컷 랫드에 0, 30, 100, 200mg/kg/day의 용량으로 28일 동안 경구 투여한 후 28일 동안 회복 기간을 둠

☞ (검토의견) 혈액학적 변화, 수컷의 비장 무게 증가, 비장 및 간에서의 최소의 조혈 증가가 관찰되었으며, 신장손상을 보였지만 회복기에 회복되었음. STD_{10}는 200mg/kg 이상임.

4.2.2.3 AMG 510: SD 랫드 대상 2개월간의 회복기가 있는 3개월간의 경구 독성시험 (GLP)

- (실험디자인) AMG 510을 각 15마리의 암수컷 랫드에 **0, 60, 180, 750mg/kg/day**의 용량으로 3개월 동안 경구 투여한 후 2개월 동안 회복 기간을 둠

☞ (검토의견) 전체적으로 신장손상이 심한 것으로 관찰되었으며 회복기에도 일부 회복되지 않았음. **STD_{10}는 180mg/kg**임.

4.2.2.4 AMG 510: 암컷 비글견 대상 탐색적인 7일간의 경구 독성시험 (Non-GLP)

- (실험 디자인) 군당 3마리의 암컷 비글견에 **30, 300mg/kg**의 농도로 7일 동안 경구투여하여 독성 및 독성동태를 평가함

☞ (검토의견) AMG3368167(M24)의 체내 노출이 증가하였으나, 이 물질은 활성이 없는 대사체임

4.2.2.5 AMG510: 비글견 대상 탐색적인 7일간의 경구 독성시험 (Non-GLP)

- (실험 디자인) 그룹당 3마리의 암수컷 비글견에 500mg/kg의 농도로 7일 동안 1일 2회 경구 투여하여 독성 및 독성동태를 평가함

- (결과) 사망례, 체중, 심전도, 응고, 임상화학, 소변검사, 소변화학, 소변 신장 생물표지자, 육안 관찰, 현미경관찰 결과 AMG 510 관련 영향은 관찰되지 않았으나, 암컷에 한하여 설사, 사료섭취량의 일시적인 감소가 관찰되었으며, 8일째 중등증의 망상적혈구수가 감소됨

4.2.2.6 AMG510: 비글견 대상 28일간의 경구 독성시험 (GLP)

- (실험 디자인) 그룹당 3마리의 암수컷 비글견에 0, 30, 100, 300mg/kg로 28일 동안 경구 투여한 후 독성 및 독성동태를 평가함

☞ (검토의견) 혈액학적 변화로서 빈혈 증상이 나타났으나, **전체적으로 뚜렷한 독성은 보이지 않았음.** RBC 감소시 빈혈, 망상적혈구 감소는 골수부전이나 재생불량성빈혈, 평균혈구용적 증가는 비타민 B12 결핍시 빈혈, 평균 적혈구 혈색소농도 감소시 저색소성 빈혈, 철분결핍성 빈혈, 지중해성 빈혈 등이 의심됨

4.2.2.7 AMG510: 비글견 대상 3개월간의 BID 경구 독성시험 (GLP)

- (실험 디자인) 그룹당 3마리의 암수컷 비글견에 **0, 200, 1,000mg/kg/day**(100mg/kg 또는 500mg/kg BID)로 경구투여한 후 독성 및 독성동태를 평가함

☞ (검토의견)

- **혈액학 및 임상화학 매개변수**에 있어 변화가 관찰되었음.
- **뇌하수체 무게 증가 및 갑상선 무게 감소**는 갑상선기능저하증과 갑상선을 조절하는 호르몬을 분비하

는 **뇌하수체의 이상**으로 인한 **이차성 갑상선 기능 저하증이 원인**임

- 비글견에서 신장의 현미경적 이상 소견이 관찰되지 않아 랫드에서 나타난 신장독성은 비글견에서는 나타나지 않은 것으로 보임

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

4.2.3.1. AMG 510의 세균성 복귀돌연변이시험(GLP)

- (시험디자인) **살모넬라 균주(S. typimurium) 4종(TA98, TA100, TA1535, TA1537) 과 대장균(E. coli) 1종 (WP2 *uvrA*)의 박테리아**를 이용하여 AMG 510(1.58~5,000μg/plate, 8개 농도)과 음성대조군(DMSO), 양성대조군(NaAz, 9AC, 2NF, NQO, 2AA, BaP, 총 6종)을 사용하여 S9을 첨가한 대사활성화법을 병행하여 65시간 동안 유지하여 배양함

☞ (검토의견) ICH 가이드라인에 제시한 최고농도 5,000 μg까지 실험하였으며, 복귀돌연변이시험의 변이원성 결과 음성이었음.

4.2.3.2. AMG 510: 시험관내 Micro HPBL 소핵시험 (Non-GLP)

- (시험 개요) Micro HPBL 소핵분석은 최소량의 화합물을 사용하여 테스트 항목의 유전독성을 평가하는데 사용함
  - (시험 디자인) 건강한 성인 남성(18-35세)의 말초혈액을 수집하여 음성/양성대조군 및 실험물질을 8.41~500μg/plate의 농도로 대사활성계의 유무에 따라 4시간 또는 24시간 동안 노출함
  - (결과) 67.3, 80.8, 96.9μg/ml 농도의 24시간에 미세핵화된 이핵 세포의 발생률이 통계적으로 유의한 증가가 관찰되었으며, 80.8, 96.9μg/ml에서의 증가는 음성대조군 범위를 초과하였으며, **양성**으로 나타남.

4.2.3.3. AMG 510: 랫드 대상 통합된 생체 내 적혈구 소핵시험 및 알칼리성 유전자 코멧 시험(GLP)

- (시험 개요) 말초혈액 소핵시험 및 간 대상의 유전자 코멧(Comet)시험을 사용하여 랫드에 4일 동안 경구로 매일 투여하여 AMG 510의 잠재적인 유전 독성을 평가함
  - (시험 디자인) AMG 510을 군당 5마리의 암컷 SD 랫드에 **0, 200, 600, 2,000mg/kg**의 농도로 매일 **4일 동안 경구** 투여함

☞ (검토의견) ***in vitro*** 소핵 시험에서 **양성**이었으나, **랫드**에서 소핵시험 및 코멧시험결과 **음성**으로 변이원성을 나타내지 않았으므로 통합적으로 고려했을 때 유전독성의 우려는 없는 것으로 판단됨.

4.2.3.3. 대사체 M24, M18 및 M10의 유전독성시험

4.2.3.3.1. (대사체 M24) 세균성 복귀돌연변이시험(Non-GLP)

- (시험디자인) **살모넬라 균주(S. typimurium) 4종(TA98, TA100, TA1535, TA97a) 과 대장균(E. coli) 1종 (WP2 *uvrA*)의 박테리아**를 이용하여 M24(1.5~5,000μg/plate, 8개 농도)과 음성대조군(DMSO), 양성대조군(NaAz, 9AC, 2NF, NQO, 2AA, 총 5종)을 사용하여 S9을 첨가한 대사활성화법을 병행하여 배양함
  - (결과) S9 존재 유무와 관계없이 모든 시험군(1.58~5,000 μg/plate)에서 M24 처리에 따른 복귀돌연변이 집락 수의 유의한 증가가 관찰되지 않았음
  - (결론) M24은 in vitro 복귀돌연변이 시험에서 **음성**으로 **변이원성을 나타내지 않음**

4.2.3.3.2. (대사체 M24) 시험관 내 Micro HPBL 소핵시험 (Non-GLP)

- Micro HPBL 소핵 분석은 최소량의 화합물을 사용하여 유전독성을 평가하는데 사용되며, 8.41~500μg/ml의 농도로 대사활성체가 유무에 따라 4시간 또는 대사활성체의 부재에 따라 24시간 처

리한 결과, 세포독성이 관찰되었고, 농도 의존적으로 유의하게 소핵이핵세포(micronucleated binuclear cell) 발생률의 증가가 관찰되었으며, **양성으로 변이원성**을 나타냄

☞ (검토의견) M24에 대해 복귀돌연변이 시험에서 음성이었으나, in-vitro 소핵시험 결과 **양성**을 나타냈음. 두 시험 모두 Non-GLP 시험임.

4.2.3.3.3. (대사체 M18) (Non-GLP)

- 박테리아에서 돌연변이를 유도하는 시험 화합물의 잠재력은 Multicase의 case ultra를 사용하여 ICH M7(R1)가이드라인에 따라 in silico(가상 실험)로 평가한 결과 **음성**으로 비변이원성으로 나타냄

4.2.3.3.4. (대사체 M10) (Non-GLP)

- 박테리아에서 돌연변이를 유도하는 시험 화합물의 잠재력은 Multicase의 case ultra를 사용하여 ICH M7(R1)가이드라인에 따라 in silico(가상 실험)로 평가한 결과 **음성**으로 비변이원성으로 나타냄

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

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

4.2.4.1. 수태능 및 초기 배발생 독성 시험

- ICH S9에 따라 수태능 및 초기 배 발생에 대한 시험은 실시하지 않음 (ICH S9, 2009)

☞ (검토의견) ICH S9에 따라 진행성 암 환자를 치료하기 위한 의약품의 경우 수태능 및 초기 배 발생 또는 출생전후 독성시험 면제 가능

4.2.4.2. 배 · 태자발생시험 (신약만 해당)

4.2.4.2.1. AMG 510 : SD 랫드를 대상으로 한 배・태자 발생 독성시험(GLP)

- (시험 개요) 착상부터 경구개가 폐쇄되기까지 어미에게 AMG 510을 투여한 결과로서 임신한 **SD 랫드**의 배・태자의 발생에 미치는 AMG 510의 잠재적인 영향을 평가함
  - (시험 디자인) AMG 510을 군당 20마리의 랫드(독성동태군은 군당 3마리임)의 **임신7일~17일**까지 **0, 60, 180, 540mg/kg**의 용량으로 매일 1회 **경구** 투여한 후 **임신 13일 또는 21일**에 부검함

☞ (검토의견) 사람 용량의 3.9배의 용량에서 모체의 사료섭취 및 체중감소 외에 태자에 미치는 영향은 없었음.

4.2.4.2.2. AMG 510 : 임신한 NZW 토끼를 대상으로한 모체 내약성 시험(Non-GLP)

- (시험 개요) 착상부터 경구개가 폐쇄되기까지 임신한 **NZW 토끼**에게 AMG 510의 내약성을 평가함
  - (시험 디자인) 군당 4마리의 임신한 토끼에 임신7일~19일에 **300, 1,000mg/kg**의 농도로 매일 경구 투여함

☞ (검토의견) 모체의 사료섭취 및 체중 감소가 관찰되었으나, 배・태자의 생존에 미치는 영향은 없었음. 다만 대조군이 없는 예비시험 결과임.

4.2.4.2.3. AMG 510 : NZW 토끼를 대상으로한 배・태자 발생 독성시험(GLP)

- (시험 개요) 착상부터 경구개가 폐쇄되기까지 AMG 510을 경구투여한 후 임신한 토끼의 배・태자의 발생에 미치는 잠재적인 영향을 평가함

☞ (검토의견) 사람 용량의 2.2배에 해당하는 최고농도에서는 모체독성으로 인한 태자의 골화된 손허리뼈의 평균수 감소가 관찰되었으나 다른 태자 관련 이상 증상은 관찰되지 않았음.
- ICH S5(R2) 가이드라인에 따라 배・태자 발생 시험시 설치류(랫드), 비설치류(토끼)의 2종으로 수행되었음.

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

• ICH S9에 따라 출생전・후 독성시험은 실시하지 않음(ICH S9, 2009)

☞ (검토의견) ICH S9에 따라 진행성 암 환자를 치료하기 위한 의약품의 경우 수태능 및 초기 배 발생 또는 출생전후 독성시험 면제 가능

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

• 미수행. 비소세포폐암(NSCLC)은 대부분 성인 집단에서 발생하는 질환이고 *KRAS p.G12C* 돌연변이가 있는 소아 종양이 매우 희귀하며 특이적인 의약품 AMG 510을 대상으로 하는 병 또는 질환의 경우 이러한 특정 소아집단에서 발생하지 않는 것으로 미수행 사유 제출함.

☞ (검토의견) 신청 적응증에 소아가 포함되지 않으므로 발육기 독성 시험 면제 가능.

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

• 미수행

☞ (검토의견) ICH S9 가이드라인에 따라, 진행성 암환자를 치료하기 위한 항암제를 시판하고자 할 경우에는 발암성 시험 자료가 필수적인 것은 아님

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

• 반복투여시험에서 경구 투여한 후 AMG 510의 국소내성에 대해 평가하였으며, 소화관에서 국소적인 자극성 영향의 증거는 관찰되지 않음

☞ (검토의견) 별도의 국소내성 시험은 실시하지 않았으며, 경구 반복투여 독성시험에서 평가하였음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 랫드 7일 반복독성 시험(0, 30, 100, 300mg/kg/day) 결과, 임상화학변화, 혈액학적 변화, 현미경적 변화의 신장의 변성 및 괴사, 신장의 옅은 변색 및 신장무게의 증가와 같은 신장독성이 관찰됨
- 랫드 28일 반복독성 후 28일 회복기 실험(0, 30, 100, 200mg/kg/day) 결과, 혈액학적 변화, 신장의 변성 및 괴사 등 신장독성, 수컷의 비장 무게 증가, 비장 및 간에서의 최소의 조혈 증가가 있었지만, 28일후 회복기간에 회복됨
- 랫드 2개월 반복독성 후 3개월의 회복기 실험(0, 60, 180, 750mg/kg/day) 결과, 최고농도에서는 탈수, 구부린 자세 등 좋지 않은 상태가 일관성 있게 유지되었고, 체중변화, 혈액학적 변화, 임상화학 변화, 장기무게 변화, 신장의 만성 세뇨관 변성 및 괴사 등 신장독성이 관찰되었으며, 일부 회복기에 회복되지 않았음. 또한, STD_{10}값은 180mg/kg으로 결정됨
- 비글견 7일 반복독성 시험(30, 300mg/kg/day) 결과, 300mg/kg에서 설사, 침분비, 토사물이 관찰되었으며, 30mg/kg 이상에서 망상적혈구 감소하였음.
- 비글견 7일 반복독성 시험(500mg/kg, 1일2회 투여, =1,000mg/kg/day) 결과, 암컷에 한하여 설사 사료

섭취량의 일시적인 감소가 관찰되었으며, 망상적혈구수가 감소됨

- 비글견 28일간 반복독성 시험(0, 30, 100, 300mg/kg/day) 결과, 혈액학적 변화, 임상화학적 매개변수 변화가 관찰되었으나, 조직병리결과 연관성은 없음. 따라서, HNSTD는 300mg/kg이상으로 결정됨
- 비글견 3개월간 반복독성시험(0, 200, 1,000mg/kg/day) 결과, 혈액적 변화, 임상화학 변화, 간, 뇌하수체, 갑상선 무게 변화 등이 관찰되었으며, 이는 갑상선기능저하증과 갑상선을 조절하는 호르몬을 분비하는 뇌하수체의 이상으로 인한 이차성 갑상선 기능 저하증으로 판단됨. 또한 간, 뇌하수체, 갑상선의 변화는 간세포 효소에 대한 적응성 변화로 시토크롬 P450등의 변화가 관찰됨.
- 비글견을 대상으로한 3개월 시험에서는 간세포 효소 유도에 다른 간, 뇌하수체, 갑상선의 적응적 변화가 관찰되었는데, 갑상선에 대한 영향이 발생할 경우, 이는 임상적으로 모니터링이 필요함. 랫드에서 나타난 신장독성이 비글견에서는 나타지 않았음
- 유전독성 시험 결과, AMG510은 유전독성 우려가 없는 것으로 나타났으나, 대사체 M24의 복귀돌연변이시험에서 음성이었으나, 시험관내 소핵시험에서 양성이었으며, 두 시험 모두 Non-GLP 시험임.
- 랫드의 배・태자 발생독성시험(0, 60, 180, 540mg/kg/day) 결과, 모체의 평균 체중증체율 감소 및 사료섭취량이 감소되었으나, 황체수, 생존 태자수, 사망 배・태자수 등 다른 이상 증상은 관찰되지 않음.
- 토끼의 배・태자 독성시험(0, 10, 30, 100mg/kg) 결과, 황체수, 착상부위, 생존 또는 사망한 태자, 초기 또는 후기 흡수, 태자의 성별에 미치는 영향은 없었으나, 100mg/kg에서 태자의 골화된 손허리뼈의 평균수 감소가 되었으나 이는 모체독성에 의한 것으로 해석됨.
- 랫드의 경구 7일간 기전적 독성시험(0, 60, 750mg/kg) 결과, 구부린 자세, 털세움, 연한대변, 불규칙한 호흡수, 체중 변화, BUN, 크레아티닌 및 칼륨의 증가, 감소된 소변량, 신장 및 간 무게 증가, 선위의 짙은 병소, 위의 확장, 양쪽 신장의 변색, 신세뇨관 세포 재생 또는 괴사 등 관찰됨.
- 비글견의 간세포에서의 기전적 시험(*in vitro,* 20, 200μM) 결과, 20μM에서 세포독성을 시사하는 간세포 형태변화가 관찰되었으며, 200μM에서 완전한 간세포 손실이 관찰되었음. CYP1A1, CYP2B11, CYP3A12, UGT1A6, UGT2B31의 mRNA발현이 농도 의존적으로 증가함에 따라 간, 뇌하수체 및 갑상선의 변화에 의한 적응성 변화로 여겨짐(Houle et al, 2014, Zabka et al, 2011, Mesich et al, 2009, Laurberig, 1989).
- AMG 510과 불순물에 대한 시험 결과, 혈액학적 변화가 관찰되었지만 현미경적 관찰한 결과, 골수에 이상이 관찰되지 않아 독성학적으로 유의한 변화가 없다고 판단함.
- 3T3 섬유아세포에 0.032~100μg/ml으로 광독성 시험한 결과, 음성으로 나타남

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

(1) 1차 약력학적 특성 (In vitro)				
시험 항목	**시험계**	**투여 경로 및 기간**	**GLP 준수**	**시험성적**
SOS1에 의한 뉴클레오티드 교환 활성(GDP→GTP)	· KRASG12C/C118A · KRASC118A (KRAS-WT)단백질	In vitro	×	- AMG510은 KRASG12C의 시스테인과 선택적으로 반응하여 SOS1의 뉴클레오티드 교환 활성을 억제함.

				- 3가지 AMG510 대사체 중, AMG3413829 (M18)은 SOS1의 뉴클레오티드 교환 활성을 AMG510과 유사하게 억제함.
세포 활성(p-ERK, 세포생존율)	22가지 세포주			- AMG510은 *KRAS p.G12C* 변이 세포주에서만 특이적으로 p-ERK를 억제하고 세포생존율을 낮춤. - AMG510의 p-ERK 억제에 대한 동역학 반응 (kinetic reaction)을 통해, AMG510이 높은 속도로 p-ERK를 억제함을 확인함.
암세포에서 KRAS 신호전달(MAPK, PI3K) 억제	· 사람 비소세포폐암(NCI-H358) 세포주 · 사람 췌장암(MIA PaCa-2) 세포주			- *KRAS p.G12C* 변이 동형·이형 접합 세포주에서 AMG510에 의한 cleaved caspase-3 발현의 증가를 통해 AMG510의 암세포 apoptosis 유도를 확인함.
항종양 효과	*KRAS p.G12C* 세포			- AMG510을 다양한 MAPK 억제제와 병용 시, 암세포 사멸 효과가 더욱 상승함.

(2) 1차 약력학적 특성 (In vivo, mice)

시험 항목	시험계	투여 경로 및 기간	GLP 준수	시험성적
p-ERK 억제	*KRAS p.G12C* 사람 췌장암/비소세포폐암 종양 이종이식 무흉선 누드마우스	PO	×	- AMG510이 *KRAS p.G12C* 변이 사람 췌장암/비소세포폐암 종양에서 p-ERK를 억제함.
종양 성장 억제	*KRAS p.G12C* 사람 췌장암/비소세포폐암 종양 이종이식 무흉선 누드마우스	PO		- *KRAS p.G12C* 변이 사람 췌장암/비소세포폐암 종양에서 AMG510에 의해 종양의 성장이 억제됨.
종양 성장 억제	*KRAS p.G12V* 사람 결장직장암 종양 이종이식 무흉선 누드마우스	PO		- *KRAS p.G12V* 변이 사람 결장직장암 종양에서 AMG510에 의해 종양의 성장이 억제되지 않음. - AMG510은 *KRAS p.G12C* 변이가 있는 종양의 성장만 선택적으로 억제함.
p-ERK 및 종양 성장 억제	*KRAS p.G12C* 사람 결장직장암 환자 유래 이종이식(PDX) NOD/SCID IL2rg (NGS) 마우스	PO		- *KRAS p.G12C* 변이 사람 결장직장암 종양에서 AMG510이 용량 및 시간 의존적으로 종양 내 p-ERK를 억제함. - AMG510은 종양의 성장을 억제 및 퇴화시킴. - PDX 형질전환 마우스 모델에서도 이전 시험과(CDX 마우스 모델) 유사한 결과를 확인함.
AMG510과 표적 억제제의 병용투여에 의한 종양 성장 억제	*KRAS p.G12C* 사람 비소세포폐암 종양 이종이식 무흉선 누드마우스	PO		- AMG510과 MEK, EGFR kinase, SHP2 억제제와의 병용투여 시, *KRAS p.G12C* 변이 사람 비소세포폐암 종양의 성장이 퇴화됨.
AMG510과 항암제(카보플라틴)의 병용투여에 의한 종양 성장 억제	*KRAS p.G12C* 사람 비소세포폐암 종양 이종이식 무흉선 누드마우스	PO, IP		- AMG510과 카보플라틴 병용 시, *KRAS p.G12C* 변이 사람 비소세포폐암 종양이 퇴화됨.
p-ERK 및 종양 성장 억제, 항종양 면역 확인	*KRAS p.G12C* 결장직장암 종양 동종이식 BALB/c 마우스	PO		- *KRAS p.G12C* 변이 마우스 결장직장암 종양에서 AMG510에 의한 p-ERK 억제가 확인됨. - AMG510은 *KRAS p.G12D* 변이 마우스 결장직장암 종양의 성장을 억제하지 못함. - AMG510은 종양의 미세 환경에서 항종양

				염증 및 면역반응을 활성화함.
AMG510과 항PD-1 항체(항체 항암제)의 병용투여에 의한 종양 성장 억제 및 항종양 면역	*KRAS p.G12C* 결장직장암 종양 동종이식 BALB/c 마우스	PO, IP		- AMG510 단독 및 AMG510과 항PD-1 항체 병용투여에 의해 *KRAS p.G12C* 변이 마우스 결장직장암 종양의 성장이 억제됨. - 종양 치료 후 종양 세포의 재감염 시, AMG510과 항PD-1 항체 병용투여 그룹에서 INF-γ(T세포 마커) 가 증가함. - AMG510과 항PD-1 항체의 병용투여는 종양 미세 환경에서 면역세포를 향상시킴.

(3) 2차 약력학적 특성 (In vitro, mice)

시험 항목	시험계	투여 경로 및 기간	GLP 준수	시험성적
KRAS의 mRNA 발현 평가	사람, 사이노몰거스(cynomolgus) 원숭이, 개, 마우스 및 랫드의 조직 및 세포	In vitro	×	- 사람의 조직 및 세포 대부분에서 야생형 KRAS mRNA가 높게 발현됨.
표적과의 결합 및 효소 활성 측정 (AMG510, 대사체 3종)	· 방사성 리간드 (결합측정) · 키나아제 스크리닝 패널(KINOME scanMax, 흡수측정)			- AMG510 및 대사체 M10은 다양한 표적과의 결합을 50% 초과하여 억제하지 않았고, 50%를 초과하여 조절 효소의 활성을 억제하거나 자극하지 않았음. 사람 키나아제의 어느 것과도 강력한 상호작용을 보이지 않았음. - 대사체 M24는 NK1, NK2 수용체에 결합 억제율을 보임. - 대사체 M18은 ET_A 수용체에 대한 EC_{50}값으로 10 μM가 확인됨.
KRAS p.G12C 표적외 시스테인 공유결합	사람 비소세포폐암 (NCI-H358) 세포			- 사람 비소세포폐암 세포에서 AMG510은 *KRAS p.G12C*의 펩티드에서 12번째 아미노산 위치에 있는 시스테인(Cys12)에만 선택적으로 결합하는 것으로 확인됨.

5.2. 효력시험

5.2.1. 1차 약력학적 시험 (in vitro)

- **KRASG12C/C118A 및 KRASC118A 뉴클레오티드 교환 측정법에서 AMG510 및 대사체의 생화학적 특징 규명**

시험항목	동물종 /계통	시험물질	비고
뉴클레오티드 교환 측정	KRASG12C/C118A또는 KRASC118A 단백질	· AMG510 · AMG3413829 · AMG3368167 · AMG3375854	

*** 시험물질의 특징**

- KRASG12C: KRAS 12번째 아미노산 위치의 글리신을 시스테인으로 치환함.
- KRASC118A: KRAS 18번째 아미노산 위치의 시스테인을 알라닌으로 치환함. KRAS-WT 단백질
- SOS1: Son-of-sevenless homolog 1, GEF(구아닌 뉴클레오티드 교환 factor) 중 하나임.

5. 결론

· AMG510은 KRASG12C의 시스테인과 선택적으로 반응하여 SOS1의 뉴클레오티드 교환 활성을 억제
· 3가지 AMG510 대사체 중, AMG3413829 (M18)은 SOS1의 뉴클레오티드 교환 활성을 AMG510과 유사하게 억제함.

☞ **(검토의견)**

- AMG510은 KRASG12C의 시스테인과 선택적으로 반응하여 SOS1의 뉴클레오티드 교환 활성을 억제함.
- AMG510의 대사체 M18이 SOS1의 뉴클레오티드 교환 활성을 AMG510과 유사하게 억제함.

- **AMG510에 의한 세포 활성(p-ERK, 세포생존율) 규명**

시험항목	동물종 /계통	시험물질	비고
- MSD luminescence 분석 (p-ERK) - 세포생존율 분석 - p-ERK 억제에 대한 동역학 반응	22가지 세포주	· AMG510	

*** 시험물질의 특징**

- 사람 췌장암 세포주(MIA PaCa-2): *KRAS p.G12C* 변이 동형접합 세포주
- 사람 비소세포폐암 세포주(SW1573): *KRAS p.G12C* 변이 동형접합 세포주
- 사람 비소세포폐암 세포주: NCI-H2030, NCI-H2122, SW1573, Calu-1, NCI-H1792, NCI-H23, NCI-H358

5. 결론

· AMG510은 *KRAS p.G12C* 변이 세포주에서만 특이적으로 p-ERK 신호전달을 억제하고 세포생존율을 낮춤.
· AMG510 대사체인 AMG3413829 (M18)은 p-ERK와 세포생존율 측정에서 AMG510보다 낮은 효과를 보임.
· AMG510의 p-ERK 억제에 대한 동역학 반응 (kinetic reaction)을 통해, AMG510이 높은 속도로 p-ERK를 억제함을 확인함.

☞ **(검토의견)**

- AMG510이 KRASG12C 특이적으로 p-ERK 신호전달을 억제하고 암세포생존율을 낮춤.
- *KRAS p.G12C* 변이 이형 세포주 가운데, NCI-H358(사람 비소세포폐암 세포주)에서 AMG510에 의한 p-ERK 억제 및 세포생존율 저해가 확인됨.
- 세포생존율 측정 결과, *KRAS p.G12C* 변이 동형 세포주 중에서 사람 비소세포폐암 세포주인 SW1573만 세포생존율이 감소하지 않았음.
- AMG510의 p-ERK 억제에 대한 동역학 반응 (kinetic reaction)을 통해, AMG510이 높은 속도로 p-ERK를 억제함을 확인함.

- **AMG510이 NCI-H358 및 MIA PaCa-2 세포에서 KRAS 신호전달(MAPK, PI3K)에 미치는 영향**

시험항목	동물종 /계통	시험물질	비고
- Immunoblot 분석	· 사람 비소세포폐암 세포주(NCI-H358) · 사람 췌장암 세포주(MIA PaCa-2)	· AMG510	

5. 결론

· AMG510은 *KRAS p.G12C* 변이 동형·이형 접합 세포주에서 용량 및 시간 의존적으로 MAPK 및 PI3K 신호를 경유함.

☞ (검토의견)

• *KRAS p.G12C* 변이 동형·이형 접합 세포주에서 AMG510에 의한 cleaved caspase-3 발현의 증가를 통해 AMG510의 암세포 apoptosis 유도를 확인함.

• **시험관 내에서 AMG510과 다양한 표적 억제제의 병용 시 항종양 효과 확인**

시험항목	동물종 /계통	시험물질	비고
- 세포생존율 분석	· *KRAS p.G12C* 세포주 - CT-26 *KRAS p.G12C* - MIA PaCa-2 - NCI-H1373 NCI-H2030 - NCI-H2122 - NCI-H23 - NCI-H358 - SW1573	· AMG510 · afatinib · RMC-4550 · BI-3406 · trametinib · binimetinib · AMG 511 · vistusertib · rapamycin · palbociclib	

*** 시험물질의 특징**

- 아파티닙 (afatinib): pan-EGFR kinase 억제제 (유방암, 비소세포폐암)
- RMC-4550: SHP2 억제제
- 트라메티닙 (trametinib): MEK 억제제
- 비니메티닙 (binimetinib): MEK 억제제
- BI-3406: SOS1 억제제
- AMG511: PI3K/mTOR 억제제
- 비스투세르팁 (vistusertib): PI3K/mTOR 억제제
- 라파마이신 (rapamycin): PI3K/mTOR 억제제
- 팔보시클립 (palbociclib): CDK4/6 억제제

5. 결론

· *KRAS p.G12C* 세포주에서 AMG510과 다양한 표적억제제와의 병용 시 세포사멸 효과가 더욱 상승함.

☞ (검토의견)

• AMG510을 다양한 MAPK 억제제와 병용 시, 암세포 사멸 효과가 더욱 상승함.

5.2.2. 1차 약력학적 시험 (in vivo, mice)

• ***KRAS p.G12C* 사람 췌장암 종양 이종이식 누드마우스에서 AMG510 투여에 의한 p-ERK 확인**

시험항목	동물종 /계통	시험물질	대조물질
- MSD assay (p-ERK) - Mass spectrometry: KRASG12C의 공유결합 (biotinylated-Ab-hRAS, magnetic bead, cell lysates:)	*KRAS p.G12C* 사람 췌장암 종양 이종이식 누드마우스	· AMG510 · 3365987 · 3165464	· Vehicle: 2% HPMC, 1% Tween 80 no pH adjustment

성별 및 그룹 당 동물 수	투여용량/투여경로	실험계획
24마리 암컷(n=3) 종양 이식 후 8주령	· AMG510: 1, 3, 10, 30 또는 100 mg/kg · 3365987: 100 mg/kg · 3165464: 100 mg/kg · PO	암컷 무흉선 누드마우스에 사람 췌장암 종양 세포(MIA PaCa-2 T2)를 피하로 주사하고, 종양 용적이 약 400 mm^3에 도달했을 때 AMG510을 1, 3, 10, 30 또는 100 mg/kg 용량으로 경구 단회 투여하였음. 투여 2 시간 후에 혈장과 종양을 채취함.

*** 시험물질의 특징**

- 3365987: $KRAS^{G12C}$ 억제제 (양성대조군)
- 3165464: $KRAS^{G12C}$ 억제제 (양성대조군)

5. 결론

· AMG510 용량 의존적으로 종양 및 혈장 내 AMG510 농도와 혈장 내 비결합 형태가 증가함.
· AMG510 용량 의존적으로 종양 내 p-ERK가 억제됨.
· AMG510 용량 의존적으로 MIA PaCa-2 T2 종양에서 KRASG12C의 공유결합 점유가 증가함.
· AMG510 용량 의존적으로 MIA PaCa-2 T2 종양에서 AMG510-KRASG12C 결합 중합체가 증가함.

☞ (검토의견)

- AMG510이 *KRAS p.G12C* 변이 사람 췌장암 종양에서 p-ERK 신호전달을 억제함.
- *KRAS p.G12C* 변이 사람 췌장암 종양에서 AMG510에 의한 AMG510-KRASG12C 결합 중합체 및 KRASG12C의 공유결합 점유율의 증가를 통해 AMG510의 KRASG12C 선택적 공유 결합함을 확인함.
- *KRAS p.G12C* 변이 사람 췌장암 종양에서 AMG510에 의한 KRASG12C의 공유결합 점유는 p-ERK 억제와 밀접한 관련이 있음을 보임.

- ***KRAS p.G12C* 사람 췌장암 종양 이종이식 누드마우스에서 초기 시점(0.25~2시간)에 AMG510 투여에 의한 p-ERK 확인**

시험항목		동물종 /계통	시험물질	대조물질
- MSD assay (p-ERK) - Mass spectrometry: KRASG12C의 공유결합		*KRAS p.G12C* 사람 췌장암 종양 이종이식 누드마우스	· AMG510 · 3165464	· Vehicle: 2% HPMC, 1% Tween 80 no pH adjustment
성별 및 그룹 당 동물 수	**투여용량/투여경로**	**실험계획**		
18마리 암컷(n=3) 종양 이식 후 8주령	· AMG510: 10 mg/kg · 3165464: 100 mg/kg · PO	암컷 무흉선 누드마우스에 사람 췌장암 종양 세포(MIA PaCa-2 T2)를 피하로 주사하고, 종양 용적이 약 350~630 mm^3에 도달했을 때 AMG510을 10 mg/kg 용량으로 경구 단회 투여하였음. AMG510 투여 후 0.25, 0.5, 1, 2시간에 혈장과 종양을 채취함.		

*** 시험물질의 특징**

- 3165464: $KRAS^{G12C}$ 억제제 (양성대조군)

5. 결론

· AMG510 10 mg/kg 용량에서는 투여 2시간 안에 종양 및 혈장 내 비결합 형태가 높게 분포하지 않음.
· AMG510 투여 초기 시점(0.25~2시간)에서의 시간 경과에 따라 종양 내 p-ERK가 억제됨.
· AMG510 투여 후 시간 경과에 따라 KRASG12C의 공유결합 점유와 AMG510-KRASG12C 결합 중합체가 증가함.

☞ (검토의견)

- AMG510 투여 초기 시점(0.25~2시간)에 *KRAS p.G12C* 변이 사람 췌장암 종양에서 p-ERK와 KRASG12C의 공유결합 점유를 확인한 결과, 약 1~2시간에서 최대치를 보임.

- ***KRAS p.G12C* 사람 비소세포폐암 종양 이종이식 누드마우스에서 AMG510 투여에 의한 p-ERK 확인**

시험항목	동물종 /계통	시험물질	대조물질
- MSD assay (p-ERK) - Mass spectrometry: KRASG12C의	*KRAS p.G12C* 사람 비소세포폐암 종양 이종	· AMG510 · 3366172	· Vehicle: 30% Captisol pH 2.2

공유결합		이식 누드마우스		
성별 및 그룹 당 동물 수	**투여용량/투여경로**	**실험계획**		
39마리 암컷(n=3) 종양 이식 후 7주령	· AMG510: 1, 3, 10, 30 또는 100 mg/kg · 3366172: 100 mg/kg · PO	암컷 무흉선 누드마우스에 사람 비소세포폐암 종양 세포(NCI-H358)를 피하로 주사하고, 종양 용적이 약 400 mm^3에 도달했을 때 AMG510을 1, 3, 10, 30 또는 100 mg/kg 용량으로 경구 단회 투여하였음. 투여 2시간 후 혈장과 종양을 채취함.		

*** 시험물질의 특징**

- 3366172: $KRAS^{G12C}$ 억제제 (양성대조군)

5. 결론

· AMG510는 *KRAS p.G12C* 변이 사람 비소세포폐암 종양에서 용량 의존적으로 p-ERK를 억제함.

· AMG510 투여 2시간에 종양 및 혈장 내 AMG510의 농도가 최대로 분포함. 투여 8시간부터 감소하여, 24시간에는 검출되지 않음.

· *KRAS p.G12C* 변이 사람 비소세포폐암 종양에서 AMG510 투여 시간 경과에 따라 AMG510과 KRASG12C와의 공유결합 점유가 증가함.

☞ (검토의견)

- AMG510는 *KRAS p.G12C* 변이 사람 비소세포폐암 종양에서 용량 의존적으로 p-ERK를 억제함.
- AMG510의 장시간 동안(>48시간) 지속적인 KRASG12C 의 억제가 예상됨.
- *KRAS p.G12C* 변이 사람 비소세포폐암 종양에서 AMG510에 의한 KRASG12C의 공유결합 점유는 종양 내 p-ERK 억제와 밀접한 관련이 있음을 보임.

- ***KRAS p.G12C* 사람 췌장암 종양 이종이식 누드마우스에서 AMG510의 1일 1회 투여가 종양 성장에 미치는 영향**

시험항목		**동물종 /계통**	**시험물질**	**대조물질**
- 종양 크기 및 체중 확인 - 종양 및 혈장 내 AMG510 분포 확인		*KRAS p.G12C* 사람 췌장암 종양 이종이식 누드마우스	· AMG510	· Vehicle: 2% HPMC, 1% Tween 80 no pH adjustment
성별 및 그룹 당 동물 수	**투여용량/투여경로**	**실험계획**		
40마리 암컷(n=10) 종양 이식 후 약 8주령	· AMG510: 10, 30, 100 mg/kg · PO	암컷 무흉선 누드마우스에 사람 비소세포폐암 종양 세포(MIA PaCa-2 T2)를 피하로 주사하고, 종양 용적이 약 170 mm^3에 도달했을 때 AMG510을 10, 30, 100 mg/kg 용량으로 24일까지 1일 1회 경구 투여하였음. 마지막 투여 0.5, 1, 2, 4, 8시간 후 혈장과 종양을 채취함.		

5. 결론

· AMG510 투여로 *KRAS p.G12C* 사람 췌장암 종양 이종이식 누드마우스 모델에서 종양의 성장을 억제하고, 고용량에서는 종양이 퇴화함.

· AMG510 투여에 의한 체중 변화는 없었으며, AMG510 용량이 높을수록 혈장과 종양 내 노출이 증가함.

☞ (검토의견)

- *KRAS p.G12C* 사람 췌장암 종양 이종이식 누드마우스에서 AMG510 용량 의존적으로 종양의 성장이 억제됨.

- ***KRAS p.G12C* 사람 비소세포폐암 종양 이종이식 누드마우스에서 AMG510의 1일 1회 투여가 종양 성장에 미치는 영향**

시험항목		동물종 /계통	시험물질	대조물질
- 종양 크기 및 체중 확인 - 종양 및 혈장 내 AMG510 분포 확인		*KRAS p.G12C* 사람 비소세포폐암 종양 이종이식 누드마우스	· AMG510	· Vehicle: 2% HPMC, 1% Tween 80 no pH adjustment
성별 및 그룹 당 동물 수	**투여용량/투여경로**	**실험계획**		
50마리 암컷(n=10) 종양 이식 후 약 9주령	· AMG510: 3, 10, 30, 100 mg/kg · PO	암컷 무흉선 누드마우스에 사람 비소세포폐암 종양 세포(NCI-H358)를 피하로 주사하고, 종양 용적이 약 170 mm^3에 도달했을 때 AMG510을 3, 10, 30, 100 mg/kg 용량으로 21일까지 1일 1회 경구 투여하였음. 마지막 투여 0.25, 0.5, 1, 2, 8시간 후 혈장과 종양을 채취함.		
5. 결론 · AMG510 투여로 *KRAS p.G12C* 사람 비소세포폐암 종양 이종이식 누드마우스 모델에서 종양의 성장을 억제하고, 고용량에서는 종양이 퇴화함. · AMG510 투여에 의한 체중 변화는 없었으며, AMG510 용량이 높을수록 혈장과 종양 내 노출이 증가함.				
☞ (검토의견) • *KRAS p.G12C* 사람 비소세포폐암 종양 이종이식 누드마우스에서 AMG510에 의해 종양의 성장이 억제됨.				

- ***KRAS p.G12V* 사람 결장직장암 종양 이종이식 누드마우스에서 AMG510의 1일 1회 투여가 종양 성장에 미치는 영향**

시험항목		동물종 /계통	시험물질	대조물질
- 종양 크기 및 체중 확인 - 종양 및 혈장 내 AMG510 분포 확인		*KRAS p.G12C* 사람 비소세포폐암 종양 이종이식 누드마우스	· AMG510	· Vehicle: 2% HPMC, 1% Tween 80 no pH adjustment
성별 및 그룹 당 동물 수	**투여용량/투여경로**	**실험계획**		
30마리 암컷(n=10) 종양 이식 후 약 7주령	· AMG510: 30, 100 mg/kg · PO	암컷 무흉선 누드마우스에 사람 결장직장암 종양 세포(SW480-1AC)를 피하로 주사하고, 종양 용적이 약 197 mm^3에 도달했을 때 AMG510을 30, 100 mg/kg 용량으로 24일까지 1일 1회 경구 투여하였음. 마지막 투여 0.25, 0.5, 1, 2, 8시간 후 혈장과 종양을 채취함.		
5. 결론 · AMG510 투여로 *KRAS p.G12V* 사람 결정직장암 종양 이종이식 누드마우스 모델에서 종양의 성장을 억제하지 않음. · AMG510 투여에 의한 체중 변화는 없었으며, AMG510 용량이 높을수록 혈장과 종양 내 노출이 증가함.				
☞ (검토의견) • *KRAS p.G12V* 사람 결정직장암 종양 이종이식 누드마우스에서 AMG510에 의해 종양의 성장이 억제되지				

않음.
- AMG510에 의한 마우스의 체중변화와 혈장 및 종양 내 노출도는 *KRAS p.G12C* 변이 마우스 결과와 유사함. 마우스 체중변화는 거의 없으며, 혈장 및 종양 내 노출도는 AMG510의 용량이 높을수록 증가함.
- AMG510은 *KRAS p.G12C* 변이가 있는 종양의 성장만 선택적으로 억제함.

- ***KRAS p.G12C* 사람 결정직장암 환자 유래 이종이식(PDX) NOD/SCID IL2rg (NSG) 마우스에서 AMG510 투여에 의한 p-ERK 확인**

시험항목		동물종 /계통	시험물질	대조물질
- MSD assay (p-ERK)		*KRAS p.G12C* 사람 결정직장암 환자 유래 이종이식(PDX) NOD/SCID IL2rg (NSG) 마우스	· AMG510 · 3366172	· Vehicle: 30% Captisol pH 2.2
성별 및 그룹 당 동물 수	**투여용량/투여경로**	**실험계획**		
24마리 암컷(n=3) 종양 이식 후 약 9주령	· AMG510: 10, 30, 100 mg/kg · 3366172: 100 mg/kg · PO	암컷 NGS마우스에 *KRAS p.G12C* 사람 결정직장암 종양 조직을 피하로 주사하고, 종양 용적이 약 687 mm^3에 도달했을 때 AMG510을 10, 30, 100 mg/kg 용량으로 경구 투여함.		

*** 시험물질의 특징**

- 3366172: $KRAS^{G12C}$ 억제제 (양성대조군)

5. 결론

· AMG510은 용량 및 시간 의존적으로 종양 내 p-ERK를 억제함. AMG510 투여 48시간 동안 p-ERK 억제가 지속됨.

☞ (검토의견)

- AMG510은 용량 및 시간 의존적으로 종양 내 p-ERK를 억제함. 본 시험의 PDX 형질전환 마우스 모델에서도 이전 시험과(CDX 마우스 모델) 유사한 결과를 확인함.

- ***KRAS p.G12C* 사람 결정직장암 환자 유래 이종이식(PDX) NOD/SCID IL2rg (NSG) 마우스에서 AMG510의 1일 1회 투여가 종양 성장에 미치는 영향**

시험항목		동물종 /계통	시험물질	대조물질
- 종양 크기 확인		*KRAS p.G12C* 사람 결정직장암 환자 유래 이종이식(PDX) NOD/SCID IL2rg (NSG) 마우스	· AMG510	· Vehicle: 30% Captisol, pH 2.2
성별 및 그룹 당 동물 수	**투여용량/투여경로**	**실험계획**		
50마리 암컷(n=10) 종양 이식 후	· AMG510: 3, 10, 30, 100 mg/kg · PO	암컷 NGS마우스에서 *KRAS p.G12C* 사람 결정직장암 종양 조직을 피하로 주사하고, 종양 용적이 약 178 mm^3에 도달했을 때 AMG510을 3, 10, 30, 100 mg/kg 용량으로 58일까지 1일 1		

약 8주령		회 경구 투여함. 마지막 투여 0.25, 0.5, 1, 2, 8시간 후에 혈장과 종양을 채취함.

5. 결론

· AMG510 투여로 *KRAS p.G12C* 사람 결정직장암 환자 유래 이종이식 NGS마우스 모델에서 종양의 성장을 억제하고, 고용량에서는 종양이 퇴화함.

· AMG510 투여에 의한 체중 변화는 없었으며, AMG510 용량이 높을수록 혈장과 종양 내 노출이 증가함.

☞ **(검토의견)**

- *KRAS p.G12C* 사람 결정직장암 환자 유래 이종이식(PDX) NSG 마우스에서 AMG510에 의해 종양의 성장이 억제됨.
- AMG510에 의한 마우스의 체중변화는 거의 없었으며, 혈장 및 종양 내 노출도는 AMG510의 용량이 높을수록 증가함.
- *KRAS p.G12C* 변이 종양 세포주 이식(CDX) 마우스뿐만 아니라, *KRAS p.G12C* 변이 환자 유래 종양 이식(PDX) 마우스에서도 AMG510 투여 시 종양 성장이 억제됨을 보임.

- ***KRAS p.G12C* 사람 비소세포폐암 종양 이종이식 누드마우스에서 AMG510과 MEK 억제제 (PD-0325901)의 병용투여가 종양 성장에 미치는 영향(시험 R20180033)**

시험항목	동물종 /계통	시험물질	대조물질
- 종양 크기 및 체중 확인	*KRAS p.G12C* 사람 비소세포폐암 종양 이종이식 누드마우스	· AMG510 · PD-0325901 (1009089)	· Vehicle: 2% HPMC, 1% Tween 80 no pH adjustment

성별 및 그룹 당 동물 수	투여용량/투여경로	실험계획
40마리 암컷(n=10) 종양 이식 후 약 8주령	· AMG510: 10 mg/kg · PD-0325901: 1 mg/kg · PO	암컷 무흉선 누드마우스에 사람 비소세포폐암 종양 세포(NCI-H358)를 피하로 주사하고, 종양 용적이 약 176 mm^3에 도달했을 때 AMG510을 10 mg/kg, PD-0325901을 1 mg/kg 용량으로 24일까지 1일 1회 경구 투여하였음.

*** 시험물질의 특징**

- PD-0325901(1009089): MEK 억제제

5. 결론

· AMG510과 MEK 억제제인 PD-0325901를 각각 단독투여 시, *KRAS p.G12C* 사람 비소세포폐암 종양 이종이식 누드마우스 모델에서 각각 종양의 성장을 유의하게 억제함.

· AMG510과 PD-0325901 병용투여 시, 항종양 활성이 유의하게 향상되어 49%의 종양 퇴화가 나타남.

· 병용투여로 인한 마우스의 체중 감소나, 사망 징후 및 기타 임상 징후는 관찰되지 않음.

☞ (검토의견)

- AMG510과 MEK 억제제인 PD-0325901 병용 시, *KRAS p.G12C* 사람 비소세포폐암 종양이 퇴화됨.
- AMG510과 MEK 억제제의 병용을 통하여, *KRAS p.G12C* 변이에 대한 항종양 활성을 향상 시키고, 내성을 극복할 수 있을 것으로 판단됨.

- ***KRAS p.G12C* 사람 비소세포폐암 종양 이종이식 누드마우스에서 AMG510과 아파티닙 (Afatinib)의 병용투여가 종양 성장에 미치는 영향**

시험항목	동물종 /계통	시험물질	대조물질
- 종양 크기 및 체중 확인	*KRAS p.G12C* 사람 비소세포폐암 종양 이종이식 누드마우스	· AMG510 · 아파티닙	· AMG510 vehicle: 30% Captisol, pH 2.2 · 아파티닙 vehicle: 2%HPMC,1% Tween 80, pH 4 with MSA adjustment

성별 및 그룹 당 동물 수	투여용량/투여경로	실험계획
80마리 암컷(n=10) 종양 이식 후 약 6주령	· AMG510: 10 mg/kg · 아파티닙: 10 mg/kg · PO	암컷 무흉선 누드마우스에 사람 비소세포폐암 종양 세포(NCI-H358)를 피하로 주사하고, 종양 용적이 약 190 mm^3에 도달했을 때 AMG510을 10 mg/kg, 아파티닙을 10 mg/kg 용량으로 22일까지 1일 1회 경구 투여하였음. 마지막 투여 0.25, 0.5, 1, 2, 8시간 후에 혈장과 종양을 채취함.

*** 시험물질의 특징**

- 아파티닙(Afatinib): pan-EGFR kinase 억제제 (유방암, 비소세포폐암)

5. 결론

· AMG510과 pan-EGFR kinase 억제제인 아파티닙을 각각 단독투여 시, *KRAS p.G12C* 사람 비소세포폐암 종양 이종이식 누드마우스 모델에서 각각 종양의 성장을 유의하게 억제함.

· AMG510과 아파티닙 병용투여 시, 항종양 활성이 유의하게 향상되어 38%의 종양 퇴화가 나타남.

· 병용투여로 인한 마우스의 체중 감소나, 사망 징후 및 기타 임상 징후는 관찰되지 않음.

☞ (검토의견)
- AMG510과 pan-EGFR kinase 억제제인 아파티닙 병용 시, *KRAS p.G12C* 사람 비소세포폐암 종양이 퇴화됨.
- AMG510과 pan-EGFR kinase 억제제의 병용을 통하여, *KRAS p.G12C* 변이에 대한 항종양 활성을 향상 시키고 내성을 극복할 수 있을 것으로 판단됨.

- ***KRAS p.G12C* 사람 비소세포폐암 종양 이종이식 누드마우스에서 AMG510과 RMC-4550 (SHP2 억제제)의 병용투여가 종양 성장에 미치는 영향**

시험항목		동물종 /계통	시험물질	대조물질
- 종양 크기 및 체중 확인		*KRAS p.G12C* 사람 비소세포폐암 종양 이종이식 누드마우스	· AMG510 · RMC-4550 (3388052; SHP2i)	· AMG510 vehicle: 30% Captisol pH 2.2 with MSA · RMC-4550 vehicle: 2%HPMC,1% Tween 80, pH 2 with MSA
성별 및 그룹 당 동물 수	**투여용량/투여경로**	**실험계획**		
80마리 암컷(n=10) 종양 이식 후 약 6주령	· AMG510: 10 mg/kg · RMC-4550: 30 mg/kg · PO	암컷 무흉선 누드마우스에 사람 비소세포폐암 종양 세포(NCI-H358)를 피하로 주사하고, 종양 용적이 약 170 mm^3에 도달했을 때 AMG510을 10 mg/kg, RMC-4550을 30 mg/kg 용량으로 24일까지 1일 1회 경구 투여하였음. 마지막 투여 0.25, 0.5, 1, 2, 8시간 후에 혈장과 종양을 채취함.		

*** 시험물질의 특징**

- RMC-4550(3388052): SHP2 억제제

5. 결론

· AMG510과 SHP2 억제제인 RMC-4550을 각각 단독투여 시, *KRAS p.G12C* 사람 비소세포폐암 종양 이종이식 누드마우스 모델에서 각각 종양의 성장을 유의하게 억제함.

· AMG510과 RMC-4550 병용투여 시, 항종양 활성이 유의하게 향상되어 62%의 종양 퇴화가 나타남.

· 병용투여로 인한 마우스의 체중 감소나, 사망 징후 및 기타 임상 징후는 관찰되지 않음.

☞ (검토의견)
- AMG510과 SHP2 억제제인 RMC-4550 병용 시, *KRAS p.G12C* 사람 비소세포폐암 종양이 퇴화됨.
- AMG510과 SHP2 억제제의 병용을 통하여, *KRAS p.G12C* 변이에 대한 항종양 활성을 향상 시키고 내성을 극복할 수 있을 것으로 판단됨.

- ***KRAS p.G12C* 사람 비소세포폐암 종양 이종이식 누드마우스에서 AMG510과 카보플라틴(Carboplatin)의 병용투여가 종양 성장에 미치는 영향**

시험항목		동물종 /계통	시험물질	대조물질
- 종양 크기 확인		*KRAS p.G12C* 사람 비소세포폐암 종양 이종이식 누드마우스	· AMG510 · 카보플라틴	· Vehicle: 2% HPMC, 1% Tween 80 no pH adjustment; or saline
성별 및 그룹 당 동물 수	**투여용량/투여경로**	**실험계획**		

80마리 암컷(n=10) 종양 이식 후 약 7주령	· AMG510: 10, 30 mg/kg · 카보플라틴: 50, 100 mg/kg · PO, IP	암컷 무흉선 누드마우스에 사람 비소세포폐암 종양 세포(NCI-H358)를 피하로 주사하고, 종양 용적이 약 195 mm^3에 도달했을 때 투여를 시작함. AMG510을 10, 30 mg/kg 용량으로 22일까지 1일 1회 경구 투여하였으며, 카보플라틴을 50, 100 mg/kg 용량으로 5, 12, 19일에 복강 투여하였음. 마지막 투여 0.25, 0.5, 1, 2, 8시간 후 혈장을 채취함.

*** 시험물질의 특징**

- 카보플라틴: 표준 치료 항암화학요법제 (화학항암제)

5. 결론

· AMG510과 카보플라틴 병용투여 시, 항종양 활성이 유의하게 향상되어 종양 퇴화가 나타남. (66~77%)

· 병용투여로 인한 마우스의 체중 감소나, 사망 징후 및 기타 임상 징후는 관찰되지 않음.

☞ (검토의견)

- AMG510과 카보플라틴 병용 시, *KRAS p.G12C* 사람 비소세포폐암 종양이 퇴화됨.
- AMG510 단독 투여 및 카보플라틴과 병용 투여를 중단 시, 종양이 소폭 재성장 하였으나 대조군과 비교 시에 종양이 감소된 상태는 유지됨.

- **CT-26 *KRAS p.G12C*-H10 마우스 결장직장암 종양 동종이식 마우스에서 AMG510 투여에 의한 p-ERK 확인**

시험항목		동물종 /계통	시험물질	대조물질
- MSD assay (p-ERK 확인)		CT-26 *KRAS p.G12C*-H10 마우스 결장직장암 종양 동종이식 BALB/c마우스	· AMG510 · 3366172	· Vehicle: 2% HPMC, 1% Tween 80 no pH adjustment, 3366172
성별 및 그룹 당 동물 수	**투여용량/투여경로**	**실험계획**		
24마리 암컷(n=3) 종양 이식 후 약 6주령	· AMG510: 0.3, 1, 3, 10, 30 or 100 mg/kg · 3366172: 100 mg/kg · PO	암컷 BALB/c 마우스에 동종 결장직장암 종양 세포(CT-26 *KRAS p.G12C*-H10)를 피하로 주사하고, 종양 용적이 약 486 mm^3에 도달했을 때 AMG510을 0.3, 1, 3, 10, 30 or 100 mg/kg, 3366172을 100 mg/kg 용량으로 경구 투여하였음. 종양 및 혈장은 투여 2시간 후 채취함.		

*** 시험물질의 특징**

- 3366172: $KRAS^{G12C}$ 억제제 (양성대조군)
- CT-26 세포주: 마우스 결장직장암 종양 세포주 (CT-26 parent cell = CT-26 *KRAS p.G12D*)
- CT-26 *KRAS p.G12C*-H10: *KRAS p.G12C* 변이 마우스 결장직장암 종양 세포

5. 결론

· *KRAS p.G12C* 마우스 결장직장암 종양 동종이식 마우스에서 AMG510을 30, 100 mg/kg 용량으로 투여 시 종양 내 p-ERK가 유의하게 억제됨.

· AMG510 용량이 증가함에 따라 종양 및 혈장 내 AMG510 노출도 증가함.

☞ (검토의견)

- 동종 결장직장암 종양 동종이식 마우스에서도 AMG510에 의한 p-ERK 억제가 확인됨.

- **CT-26 *KRAS p.G12C*-H10 결장직장암 종양 동종이식 마우스에서 AMG510을 100, 200 mg/kg 용량으로 투여했을 때 p-ERK 확인**

시험항목		동물종 /계통	시험물질	대조물질
- MSD assay (p-ERK 확인)		CT-26 *KRAS p.G12C*-H10 마우스 결장직장암 종양 동종이식 BALB/c마우스	· AMG510 · 3366172	· Vehicle: 30% Captisol, pH 2.2
성별 및 그룹 당 동물 수	**투여용량/투여경로**	**실험계획**		
15마리 암컷(n=3) 종양 이식 후 약 6주령	· AMG510: 0.3, 1, 3, 10, 30 or 100 mg/kg · 3366172: 100 mg/kg · PO	암컷 BALB/c 마우스에 동종 결장직장암 종양 세포(CT-26 *KRAS p.G12C*-H10)를 피하로 주사하고, 종양 용적이 약 486 mm^3에 도달했을 때 AMG510을 100, 200 mg/kg, 3366172을 100 mg/kg 용량으로 경구 투여하였음. 종양 및 혈장은 투여 2시간 후 채취함.		
*** 시험물질의 특징** - 3366172: KRASG12C 억제제 (양성대조군) **5. 결론** · *KRAS p.G12C* 결정직장암 종양 동종이식 BALB/c 마우스 모델에서 AMG510을 100, 200 mg/kg 용량으로 투여 시 종양 내 p-ERK가 유의하게 억제됨. · AMG510 200 mg/kg 1일 1회 투여에 비해, 100 mg/kg 1일 2회 투여 시 p-ERK가 약 2배가량 더 억제됨. · AMG510 용량이 증가하여도 종양 및 혈장 내 AMG510 노출도는 유사한 수준을 유지함.				
☞ (검토의견) • *KRAS p.G12C* 결정직장암 종양 동종이식 BALB/c 마우스 모델에서도 AMG510 투여 시 종양 내 p-ERK가 유의하게 억제됨. • *KRAS p.G12C* 결장직장암 종양 동종이식 마우스 모델에서 AMG510을 200 mg/kg 용량으로 1일 1회 투여하는 것에 비해, 100 mg/kg 용량으로 1일 2회 투여 시 p-ERK가 약 2배가량 더 억제됨.				

• **Parental CT-26(CT-26 *KRAS p.G12D)* 결장직장암 종양 동종이식 마우스에서 AMG510을 200 mg/kg 용량으로 투여했을 때 종양 성장에 미치는 영향**

시험항목		동물종 /계통	시험물질	대조물질
- 종양 크기 및 체중 확인		Parental CT-26(CT-26 *KRAS p.G12D)* 결장직장암 종양 동종이식 BALB/c 마우스	· AMG510	· Vehicle: 30% Captisol, pH 2.2
성별 및 그룹 당 동물 수	**투여용량/투여경로**	**실험계획**		
20마리 암컷(n=10) 종양 이식 후 약 6주령	· AMG510: 200 mg/kg · PO	암컷 BALB/c 마우스에 동종 결장직장암 종양 세포(CT-26 *KRAS p.G12D*)를 피하로 주사하고, 종양 용적이 약 80 mm^3에 도달했을 때 AMG510을 200 mg/kg 용량으로 24일까지 1일 1회 경구 투여하였음. 종양은 주 2회 측정하였으며, 종양 및 혈장은 마지막 투여 0.25, 0.5, 1, 2, 8시간 후 채취함.		
5. 결론 · AMG510은 *KRAS p.G12D* 결장직장암 종양 동종이식 마우스의 종양 성장을 억제하지 못함. · 마우스의 체중 감소나, 사망 징후 및 기타 임상 징후는 관찰되지 않음.				
☞ (검토의견) • AMG510은 *KRAS p.G12D* 결장직장암 종양 동종이식 마우스의 종양 성장을 억제하지 못함.				

• **CT-26 *KRAS p.G12C*-H10 결장직장암 종양 동종이식 마우스에서 AMG510에 의한 항종양 염증 및 면역**

시험항목		동물종 /계통	시험물질	대조물질
- 항종양 염증 및 면역관련 유전자 발현 확인		CT-26 *KRAS p.G12C*-H10 마우스 결장직장암 종양 동종이식 BALB/c마우스	· AMG510 · PD-325901	· Vehicle: 2% HPMC, 1% Tween 80; no pH adjustment
성별 및 그룹 당 동물 수	**투여용량/투여경로**	**실험계획**		
45마리 암컷(n=10) 종양 이식 후 약 6주령	· AMG510: 100 mg/kg · PD-325901: 10 mg/kg · PO	암컷 BALB/c 마우스에 동종 결장직장암 종양 세포(CT-26 *KRAS p.G12C*-H10)를 피하로 주사하고, 종양 용적이 약 157 ~ 283 mm^3에 도달했을 때 AMG510을 100 mg/kg, PD-325901을 10 mg/kg 용량으로 1일 1회 경구 투여하였음. 종양과 체중은 투여 20, 22, 24, 27일에 측정함. 종양은 투여 22, 24, 27일째, 비장은 투여 27일째 채취함.		

*** 시험물질의 특징**

- PD-0325901(1009089): MEK 억제제 (대조군)

5. 결론

· *KRAS p.G12C* 결정직장암 종양에서 분리한 RNA에서 AMG510에 의해 인터페론, 항원처리(antigen processing) 유전자의 발현이 유의하게 증가함.

· *KRAS p.G12C* 결정직장암 종양에서 분리한 비장세포에서 AMG510에 의해 선천면역계 자극의 표지자들의 발현이 유의하게 증가함.

· *KRAS p.G12C* 결정직장암 종양에서 분리한 비장세포에서 AMG510에 의한 바이러스 관련 종양 항원과 신생항원 반응성이 보이지 않음.

· CT-26 parent 세포에서 AMG510에 의한 면역세포의 반응성이 보이지 않음.

☞ (검토의견)

- AMG510의 투여는 *KRAS p.G12C* 결장직장암 종양의 미세 환경에서 항종양 염증 및 면역반응을 활성화함.
- AMG510 단독으로 바이러스 관련 종양 항원 및 신생항원과는 반응하지 않는 것으로 판단됨.

관련 유전자 발현 확인

- **CT-26 *KRAS p.G12C*-H10 결장직장암 종양 동종이식 마우스에서 AMG510과 항PD-1 항체의 병용투여가 종양 성장에 미치는 영향**

시험항목		동물종 /계통	시험물질	대조물질
- 종양 크기 및 체중 확인 - INF-γ 유도 확인		CT-26 *KRAS p.G12C*-H10 마우스 결장직장암 종양 동종이식 BALB/c마우스	· AMG510 · 항PD-1 항체	· Vehicle: 2% HPMC, 1% Tween 80 no pH adjustment
성별 및 그룹 당 동물 수	**투여용량/투여경로**	**실험계획**		
40마리 암컷(n=10) 종양 이식 후 약 7주령	· AMG510: 100 mg/kg, PO · 항PD-1 항체: 100 μg, IP	암컷 BALB/c 마우스에 동종 결장직장암 종양 세포(CT-26 *KRAS p.G12C*-H10)를 피하로 주사하고, 종양 용적이 약 400 mm^3에 도달했을 때 AMG510 100 mg/kg 용량을 43일까지 1일 1회 경구 투여, 항PD-1 항체를 100 μg 용량으로 3일마다 1회, 총 3회 복강 투여하였음. 112일까지 모니터링을 지속함. 종양은 주 2회 측정함. 혈장은 AMG510 투여 0.25, 0.5, 1, 2, 8시간 후, 혈청은 항PD-1 항체 3번째 투여 후 -1, 1, 6, 24, 96, 168, 336, 504, 672,		

		840시간에 채취함.

*** 시험물질의 특징**

- 항PD-1 항체: programmed cell death 1 (면역관문 세포 예정사) 억제제 (면역항암제)
- 4T1 세포주: 4기 사람 유방암을 모방한 마우스 종양 세포주

5. 결론

· AMG510과 항PD-1 항체의 병용투여는 종양의 퇴화를 보이고, 마우스의 생존율을 유의하게 개선시킴.

· 양측성 종양 및 종양세포 재감염 후, AMG510과 항PD-1 항체의 병용투여는 종양 성장 억제 및 INF-γ 유도를 통해 항종양 효과를 보임.

· 병용투여로 인한 마우스의 체중 감소나, 사망 징후 및 기타 임상 징후는 관찰되지 않음.

☞ (검토의견)

- **AMG510 단독** 및 AMG510과 항PD-1 항체 **병용**투여는 KRASG12C 변이 마우스 결장직장암 종양의 성장을 억제함.
- KRASG12C 변이 종양 치료 후, 재감염에도 AMG510과 항PD-1 항체 **병용**투여 그룹에서 INF-γ 유도를 통한 항종양 효과가 지속 가능한 것으로 판단됨.

- **CT-26 *KRAS p.G12C*-H10 결장직장암 종양 동종이식 마우스에서 AMG510과 항PD-1 항체의 병용투여가 종양 미세 환경에 미치는 영향**

시험항목		동물종 /계통	시험물질	대조물질
- FACS analysis: 면역세포 조성 확인		CT-26 *KRAS p.G12C*-H10 마우스 결장직장암 종양 동종이식 BALB/c마우스	· AMG510 · 항PD-1 항체 · PD-325901	· Vehicle: 2% HPMC, 1% Tween 80; no pH adjustment
성별 및 그룹 당 동물 수	**투여용량/투여경로**	**실험계획**		
40마리 암컷(n=8) 종양 이식 후 약 6주령	· AMG510: 100 mg/kg, PO · 항PD-1 항체: 100 μg, IP	암컷 BALB/c 마우스에 동종 결장직장암 종양 세포(CT-26 *KRAS p.G12C*-H10)를 피하로 주사하고, 종양 용적이 약 400 mm^3에 도달했을 때 AMG510을 100 mg/kg 1일 1회 경구 투여, 항PD-1 항체를 100 μg 용량으로 1회 복강 투여하였음. 종양은 마지막 투여 2시간 후 채취함.		

*** 시험물질의 특징**

- 항PD-1 항체: programmed cell death 1 (면역관문 세포 예정사) 억제제 (면역항암제)
- PD-325901 (1009089): MEK 억제제 (시험(R20180033)에서 종양 성장 억제를 보인 용량 사용: 10 mg/kg)

5. 결론

· AMG510 단독 및 AMG510과 항PD-1 항체의 병용투여에 의해 KRASG12C 변이 마우스 결장직장암 종양의 성장이 억제됨.

· AMG510과 항PD-1 항체의 병용투여는 종양 미세 환경에서 면역세포의 유의한 증가를 보임.
(CD4+ 및 CD8+ T세포, 대식세포, 수지상세포, CD103+ 수지상세포)

☞ (검토의견)

- AMG510 단독 및 AMG510과 항PD-1 항체의 병용투여는 KRASG12C 변이 마우스 결장직장암 종양 성장 억제를 통해 항종양 효과를 보임.
- AMG510과 항PD-1 항체의 병용투여는 KRASG12C 변이 마우스 결장직장암 종양의 미세 환경에서 면역세포를 향상시킴.

- **CT-26 *KRAS p.G12C*-H10 결장직장암 종양 동종이식 마우스에서 AMG510과 항PD-1 항체의 병용투여**

에 의한 면역조직분석(IHC) 결과

시험항목		동물종 /계통	시험물질	대조물질
- 종양 크기 및 체중 확인 - IHC 확인		CT-26 *KRAS p.G12C*-H10 마우스 결장직장암 종양 동종이식 BALB/c마우스	· AMG510 · 항PD-1 항체	· Vehicle: 2% HPMC, 1% Tween 80; no pH adjustment
성별 및 그룹 당 동물 수	**투여용량/투여경로**	**실험계획**		
40마리 암컷(n= 종양 이식 후 약 6주령	· AMG510: 100 mg/kg, PO · 항PD-1 항체: 100 μg, IP	암컷 BALB/c 마우스에 동종 결장직장암 종양 세포(CT-26 *KRAS p.G12C*-H10)를 피하로 주사하고, 종양 용적이 약 310 ~ 550 mm^3에 도달했을 때 AMG510을 100 mg/kg 1일 1회 경구 투여, 항PD-1 항체를 100 μg 용량으로 1회 복강 투여하였음. 종양은 마지막 투여 2시간 후 채취함.		

*** 시험물질의 특징**

- IHC 마커: CD3 (T세포), CD8 (독성T세포), Ki67 (증식세포), cleaved caspase-3 (apoptosis), F4/80 (대식세포)

5. 결론

· AMG510과 항PD-1 항체의 병용투여는 *KRAS p.G12C* 종양 내 T세포에서 CD3, CD8, F4/80, cleaved caspase-3 강한 염색을 나타냄.

· AMG510과 항PD-1 항체의 병용투여는 종양의 퇴화를 통해 항종양 효과를 보임.

· 병용투여로 인한 마우스의 체중 감소나, 사망 징후 및 기타 임상 징후는 관찰되지 않음.

☞ **(검토의견)**

- AMG510과 항PD-1 항체의 병용투여는 *KRAS p.G12C* 종양 내 CD3+, CD8+, F4/80+, cleaved cas-3+ T 세포의 수를 증가시킴.
- 본 시험을 통해 AMG510에 의해 유도되는 항종양 면역 반응의 세부 기전에 대해 확인 가능함.

5.2.3. 2차 약력학적 시험 (in vitro)

- 전암유전자인 KRAS의 mRNA 발현 평가
  - 사람, 사이노몰거스 원숭이, 개, 마우스 및 랫드의 조직 및 세포에서의 KRAS mRNA 발현을 NGS를 통해 평가함.
  - 사람의 조직 및 세포 대부분에서 야생형 KRAS mRNA가 높게 발현됨.
  - 마우스와 랫드는 intestinal 조직에서 야생형 KRAS mRNA가 높게 발현됨.

- AMG510 및 3365626에 대한 시험관 약리시험-결합 및 효소 활성 측정

* 3365626은 개발 초기 단계에 있는 또 다른 $KRAS^{G12C}$ 억제제로, 더 이상의 개발이 이루어지지 않았음.

* AMG510 및 3365626은 10 μM을 처리함.

- 시험관 내에서 수용체, 효소, 이온 채널, 수송체 등 다양한 표적에 대해 방사성 리간드 전위와 효소 활성을 분석하여 AMG510의 일반적인 표적 외의 선택성을 평가함.
- 초기 패널: 방사성 리간드와 경쟁적 결합 측정법으로 방사성 리간드와 표적간의 결합 억제율을 통해 AMG510 및 3365626와 다양한 표적과의 결합력을 측정함.
  41개 표적으로 평가함. 이 중, 3365626이 아데노신 수송체에 대해 52.3%의 결합 억제율을 보임.
- 후기 패널: AMG510 및 3365626와 다양한 표적과의 결합력과 AMG510 및 3365626의 결합력과 효소 패널을 이용한 조절 효소 활성을 측정함.
  105개 표적으로 평가함. 두 화합물은 다양한 표적과의 결합을 50% 초과하여 억제하지 않았고, 50%를 초과하여 조절 효소의 활성을 억제하거나 자극하지 않았음.

• AMG510에 대한 시험관 내 키나아제 선별검사 패널 시험

* AMG510은 10 μM을 처리함.

- AMG510과 키나아제 및 질병관련 변이사이의 상호작용을 정량적으로 측정함.
  (453가지 사람 키나아제, 3가지 병원체 키나아제, 56가지 질병관련 변이, 132가지 타이로신 키나아제, 20가지 지질 키나아제)
- 키나아제 스크리닝 패널(KINOME scanMAX)에서 활성 부위를 중심으로 경쟁하는 결합을 측정함.
- ATP를 사용하지 않으므로, Kd값을 결합력 정보로 나타냄. Kd값은 낮을수록 결합력이 높음.
- 모든 키나아제에 대한 AMG510 결합력은 대조군의 >35%였으며, 이는 평가한 사람 키나아제 가운데 어느 것과도 강력한 상호작용은 없음을 보임.
  (대조군과 비교 시, $0 \leq \chi < 0.1$ 값에서 강한 결합을, $\chi \geq 35$ 값에서 약한 결합을 나타냄.)

• 3368167(M24)에 대한 시험관 약리시험-결합 및 효소 활성 측정

* 3368167(M24)은 AMG510의 산화 N-탈알킬화 대사체임.

* 3368167(M24)은 10 μM을 처리함.

- 시험관 내에서 수용체, 효소, 이온 채널, 수송체 등 다양한 표적에 대해 방사성 리간드 전위와 효소 활성을 분석하여 AMG510의 일반적인 표적 외의 선택성을 평가함.
- 초기 패널: 방사성 리간드와 경쟁적 결합 측정법으로 방사성 리간드와 표적간의 결합 억제율을 통해 3368167(M24)와 다양한 표적과의 결합력을 측정함.
  41개 표적으로 평가함. 이 중, 3368167(M24)이 NK1, NK2(Neurokinin) 수용체에 대해 각각 61%, 52.3%의 결합 억제율을 보임. (예상되는 신경관련 부작용 등의 고찰은 없었음.)
- 후기 패널: 3368167(M24)와 다양한 표적과의 결합력과 효소 패널을 이용한 조절 효소 활성을 측정함.
  105개 표적으로 평가함. 3368167(M24)은 다양한 표적과의 결합을 50% 초과하여 억제하지 않았고, 50%를 초과하여 조절 효소의 활성을 억제하거나 자극하지 않았음.

• 3375854(M10) 및 3413829(M18)에 대한 시험관 약리시험-결합 및 효소 활성 측정

* 3375854(M10)은 AMG510의 글루타치온 접합 대사체이고, 3413829(M18)은 AMG510 산화 대사체임.

- 시험관 내에서 수용체, 효소, 이온 채널, 수송체 등 다양한 표적에 대해 방사성 리간드 전위와 효소 활성, 세포성 작용제 및 길항제를 분석하여 AMG510의 일반적인 표적 외의 선택성을 평가함.
- 새로운 초기 패널:
  ① 방사성 리간드와 경쟁적 결합 측정법으로 방사성 리간드와 표적간의 결합 억제율을 통해 3375854(M10) 및 3413829(M18)와 다양한 표적과의 결합력을 측정함.
  11개 표적으로 평가함. 3375854(M10) 및 3413829(M18)는 다양한 표적과의 결합을 50% 초과하여 억제하지 않았음.
  ② 3375854(M10) 및 3413829(M18)이 세포 및 핵 수용체에 대해 세포성 작용제 및 길항제의 역할로 작용하는지 측정함. 56개 표적으로 평가함. 3375854(M10) 및 3413829(M18)는 세포성 작용제 및 길항제로 작용하는 IC_{50}, EC_{50}값을 계산할 수 없었음.
  (3413829(M18)만 유일하게 ET_A(endothelin-1) 수용체에 대한 EC_{50}값으로 10 μM가 확인됨)
  ③ 효소 패널을 이용한 조절 효소 활성을 측정함. 13개 표적으로 평가함. 3375854(M10) 및 3413829(M18)는 50%를 초과하여 조절 효소의 활성을 억제하거나 자극하지 않았음.
- 새로운 후기 패널:

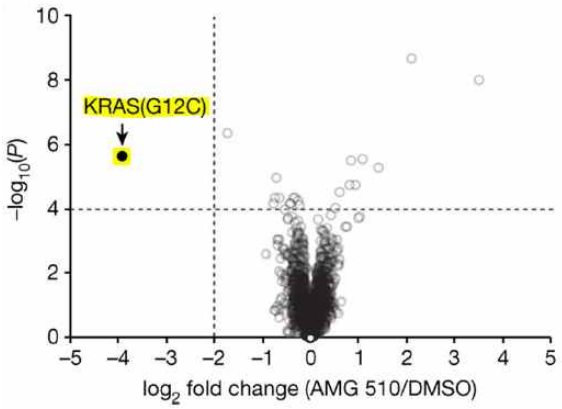
① 방사성 리간드와 경쟁적 결합 측정법으로 방사성 리간드와 표적간의 결합 억제율을 통해 3375854(M10) 및 3413829(M18)와 다양한 표적과의 결합력을 측정함.
1개 표적으로 평가함. 3375854(M10) 및 3413829(M18)은 다양한 표적과의 결합을 50% 초과하여 억제하지 않았음.
② 3375854(M10) 및 3413829(M18)이 세포 및 핵 수용체에 대해 세포성 작용제 및 길항제의 역할로 작용하는지 측정함. 56개 표적으로 평가함. 22개 표적으로 평가함. 3375854(M10) 및 3413829(M18)는 세포성 작용제 및 길항제로 작용하는 IC_{50}, EC_{50}값을 계산할 수 없었음.
③ 효소 패널을 이용한 조절 효소 활성을 측정함. 4개 표적으로 평가함. 3375854(M10) 및 3413829(M18)는 50%를 초과하여 조절 효소의 활성을 억제하거나 자극하지 않았음.

- 3375854(M10) 및 3413829(M18)에 대한 시험관 내 키나아제 선별검사 패널 시험
  - 3375854(M10) 및 3413829(M18)과 키나아제 및 질병관련 변이 사이의 상호작용을 정량적으로 측정함. (453가지 사람 키나아제, 3가지 병원체 키나아제, 56가지 질병관련 변이, 132가지 타이로신 키나아제, 20가지 지질 키나아제)
  - 키나아제 스크리닝 패널(KINOME scanMAX)에서 활성 부위를 중심으로 경쟁하는 결합을 측정함.
  - ATP를 사용하지 않으므로, Kd값을 결합력 정보로 나타냄. Kd값은 낮을수록 결합력이 높음.
  - 모든 키나아제에 대한 3375854(M10) 및 3413829(M18) 결합력은 대조군의 >35%였으며, 이는 평가한 사람 키나아제 가운데 어느 것과도 강력한 상호작용은 없음을 보임.
    (대조군과 비교 시, $0 \leq \chi < 0.1$ 값에서 강한 결합을, $\chi \geq 35$ 값에서 약한 결합을 나타냄.)

- AMG510의 $KRAS^{G12C}$ 표적 외 시스테인 함유 단백질과의 공유결합 상호작용 평가

* AMG510은 사람 비소세포폐암 NCI-H358 세포에 1 μM을 4시간 처리함.
(1차 효력시험 R20150199 시험에서 KRAS p.G12C 세포생존율을 유의하게 억제한 농도가 1 μM임)

  - 질량 분석법으로 NCI-H358 세포에서 AMG510과 $KRAS^{G12C}$ 또는 $KRAS^{G12C}$ 표적 외 시스테인 함유 단백질과의 공유 결합성 상호작용을 측정함.
  - 6451개의 고유한 시스테인 함유 펩티드에 대해 AMG510의 반응성을 조사함.
  - NCI-H358 세포에서 AMG510은 $KRAS^{G12C}$의 펩티드에서 12번째 아미노산 위치에 있는 시스테인(Cys12)에만 선택적으로 결합하는 것으로 확인됨.



5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 시험관 내 시험: AMG510이 hERG 칼륨 통로 기능에 미치는 영향
  - GLP 환경을 준수하였으며, hERG가 과발현되는 사람 배아 신장세포(HEK-293)를 이용함.
  - AMG510은 농도 의존적으로 hERG 전류를 억제함. AMG510 300 μM 용량에서 hERG 전류가 84% 억제됨. AMG510의 IC_{50}값은 54.8 μM으로 계산됨.

Concentration (μM)	Mean	SD	SEM	N
0	1.6%	1.2%	0.7%	3
10	15.1%*	2.0%	1.1%	3
30	38.3%*	1.6%	0.9%	3
100	62.2%*	2.0%	1.2%	3
300	84.0%*	1.1%	0.6%	3

  - AMG510 IC_{50}값이 54.8 μM이었으나, 이는 임상 대상자의 혈장에서 C_{max}(7650 ng/ml AMG510의 유리 분율: 약 1.5 μM)보다 약 36배 높은 수치로, AMG510은 임상 용량 범위에서 hERG 칼륨 통로와의 임상적으로 유의한 상호작용이 예상되지 않음.

- 생체 내 시험: 수컷 비글 개에 telemetry system을 삽입한 수컷 개에 AMG510을 단회 경구 투여 시 심혈관계에 미치는 영향
  - GLP 환경을 준수하였으며, telemetry system을 삽입한 수컷 비글 개를 이용함.
  - AMG510은 30, 100, 300 mg/kg 용량으로 1, 4, 8, 11일에 투여함.
  - 투여 전 최소 90분부터, 투여 후 최소 25시간 동안 측정함.
  - AMG510 300 mg/kg 용량까지 심혈관 기능에 변화가 없었음.
    (심전도-ECG영향, PR간격, QRS기간, QT간격, 보정QT간격, 심박수, 동맥압, 좌심실 확장기말압, 체온)

- 3368167(M24)이 hERG 칼륨 통로 기능에 미치는 영향
  - hERG가 과발현되는 사람 배아 신장세포(HEK-293)를 이용함.
  - 3368167(M24)은 농도 의존적으로 hERG 전류를 억제함. 3368167(M24)의 IC_{50}값은 30 μM 이상으로, 시험한 최고 용량보다 높았음.
  - 하지만, AMG510과 마찬가지로 임상적으로 유의한 상호작용은 예상되지 않음.

Table 1. % reduction of hERG current by the indicated compound

Compound	IC_{50} (μM)/ Hill value	1μM	3μM	10μM	30μM
AMG3368167	>30	3.6, 2.8, 2.1	9.3, 7.1, 4.2	16.0, 14.2, 8.1	29.9, 27.5, 14.5
X ± SEM		2.8 ± 0.4	6.9 ± 1.5	12.8 ± 2.4*	24.0 ± 4.8*

- 3413829(M18) 및 3375854(M10)이 hERG 칼륨 통로 기능에 미치는 영향
  - hERG가 과발현되는 사람 배아 신장세포(HEK-293)를 이용함.
  - hERG와 [3H]-dofetilide 결합 측정법: dofetilide와 경쟁적 결합 측정법으로 dofetilide와 hERG의 결합 억제율을 통해 3413829(M18) 및 3375854(M10)와 hERG의 결합력을 측정함.
    ([3H]-dofetilide는 hERG 칼륨 통로가 개방/비활성화 상태에 결합함)
  - 3413829(M18) 및 3375854(M10)은 defetilide와 경쟁적으로 hERG에 결합하지 않으며, hERG 전류의 억제가 관찰되지 않음. (50% 이상의 억제 효과를 보이는 결과가 유의미한 영향을 나타내는 것으로 간주하나, 대사체 M18 및 M10은 이러한 억제가 관찰되지 않음.)
  - 3413829(M18) 및 3375854(M10)은 임상적으로 hERG 칼륨 통로와의 유의한 상호작용은 예상되지 않음.

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

(1) 흡수

시험 항목	시험계	투여 경로 및 기간	GLP 준수	시험성적
AMG510 단회투여 약동학시험	개 (beagle)	PO	NO	- 청소율: 마우스 및 개 1.43~5.24 L/hr/kg, 랫드 및 원숭이에서 1.46~3.19 L/hr/kg - 항정상태 분포용적: 0.590~2.30 L/kg - 반감기: 모든 종에서 평균 반감기 약 0.25~1.2시간 - 경구 생체이용률: 원숭이 3.31%, 마우스, 랫드 및 개 22.2~46.8% - 개에서 AMG510의 액제가 다른 제형보다 3배 높은 AUC, 4~5배 높은 C_{max}를 보임.
	마우스, 랫드, 원숭이 (cynomolgus), 개	IV bolus, PO		

(2) 분포

시험 항목	시험계	투여 경로 및 기간	GLP 준수	시험성적
투과성시험	MDCK (Madin Darby Canine Kidney) 상피세포	In vitro	NO	- AMG510은 높은 평균 투과도를 나타냄. (5.67×10^{-6} cm/s 내지 11.2×10^{-6} cm/s)
AMG510과 대사체의 혈장에서 비결합분율 확인	마우스, 랫드, 원숭이, 개, 사람의 혈장	In vitro		AMG510의 농도별 평균 비결합분율은 0.054~0.21의 범위로 약 80%가 혈장단백질에 결합함.
HLM (human liver microsome)와 AMG510의 비특이적 결합 확인	사람 HLM	In vitro		- AMG510의 모든 농도에서(1, 5, 20, 50 μM) HLM에 대한 낮은 비특이적 결합이 나타남.
[^{14}C]-AMG510를 이용한 전신 분포 확인	랫드 (Lonv Evans, Sprague Dawley)	PO		- 두 종의 랫드는 모두 간, 신장, 갑상선, 췌장, 눈물샘에서 방사능 노출이 가장 높게 나타남. - 투여 후 336시간까지 대부분의 조직에 대한 방사능이 거의 소실됨. (투여 후 672시간까지 관류조직, 즉 혈액, 신장, 폐, 심근 및 비장에서만 측정 가능한 방사능 농도가 확인됨.)
AMG510이 BCRP(Breast cancer resistance protein) 및 P-gp(P-glycoprotein) 수송체의 기질로서 미치는 영향	BCRP, P-gp-transfected MDCK cell lines	In vitro		- AMG510 1.0 μM은 P-gp의 기질로서 작용하여 세포 밖으로의 Net flux ratio가 약 57.8이므로, AMG510의 P-gp 수송체 단백질을 유도하여 흡수 및 배설에 영향을 미칠 수 있다고 예상됨. - AMG510이 BCRP의 기질로는 작용하지 않음. (Net flux ration 약 1.26)

			NO	
(3) 대사				
시험 항목	시험계	투여 경로 및 기간	GLP 준수	시험성적
시험관 내 AMG510의 대사체 확인	마우스, 랫드, 원숭이, 개, 사람의 간 미세소체 및 간세포	In vitro	NO	- 대사체 M10, M18, M24는 사람의 간세포로 우세하게 형성됨.
	Human liver microsomal fractions (HLM), 재조합된 사람 효소 (cytochromes P450s)	In vitro		- 재조합된 CYP2C8, CYP3A4 및 CYP3A5 효소와 AMG510을 함께 배양 시, AMG510이 소모됨. - 재조합된 CYP3A4 및 CYP3A5 효소와 AMG510을 함께 배양 시, 대사체 M24가 주로 형성됨.
	재조합된 GST 효소, 사람의 간 세포질액, 사람의 간 S9 분획	In vitro		- GST M1 및 GST S1 효소에 의해 M12가 약 1% 생성됨.
	랫드, 개, 사람	PO		- 사람에서 검출된 모든 AMG510의 혈장 대사체는 랫드와 개의 혈장에서도 검출됨. - 종간 비교를 통해 사람에서 불균형하게 독특하고 두드러진(총 혈장 노출 중 10%를 초과하는) AMG 510의 대사체는 없는 것으로 나타남.
(4) 배설				
시험 항목	시험계	투여 경로 및 기간	GLP 준수	시험성적
단회투여 배설시험	담관 삽관 랫드 (Bile Duct Cannula: LE, SD)	IV bolus, PO	NO	- BDC 상태의 SD 랫드(수컷), 미삽관 SD 랫드(수컷, 암컷) 및 LE 랫드(수컷)에 AMG510을 PO로 단회 투여 시, 소변 및 대변경로로 소량 배설됨.
	개	PO		

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

• 1차 약력학적 시험

- AMG510은 KRASG12C의 시스테인과 선택적으로 반응하여 SOS1의 뉴클레오티드 교환 활성(GDP→GTP)을 억제하며, 3가지 대사체 중, AMG3413829 (M18)은 SOS1의 뉴클레오티드 교환 활성을 AMG510과 유사하게 억제함.
- AMG510은 ***KRAS p.G12C* 변이 세포주에서만 특이적으로 p-ERK를 억제**하고 cleaved caspase-3 발현의 증가를 통해 AMG510의 **암세포 apoptosis 유도**함.
- KRAS p.G12C 변이 세포주 중 **비소세포폐암 세포주인 SW1573**에서 **p-ERK 억제 효과가 관찰**되었으나, **세포 생존율은 감소하지 않았음**
- **AMG510이 KRASG12C 변이 사람 여러 종류의 고형암(췌장암, 비소세포폐암, 결장직장암)에 대해** CDX 마우스 모델(고형암 종양세포를 마우스에 이식한 모델)과 PDX 형질전환 마우스 모델(환자의 종양을 마우스에 이식한 모델)에서 **p-ERK를 억제함.**
- 종양의 미세 환경에서 항종양 염증 및 면역반응을 활성화함.

● **2차 약력학적 시험**

- AMG510 및 대사체 M10은 KRAS G12C를 제외한 다양한 표적과의 결합 및 조절 효소의 활성억제를 50% 초과하여 나타내지 않았으며, 사람 키나아제의 어느 것과도 강력한 상호작용을 보이지 않았음.
- 대사체 M24는 NK1, NK2 수용체에 결합 억제율을 보임. 대사체 M18은 ET_A 수용체에 대한 EC_{50}값으로 10 μM가 확인됨. (관련하여 예상되는 부작용 등의 고찰 내용은 없었음.)
- 사람 비소세포폐암 세포에서 AMG510은 KRASG12C의 펩티드에서 12번째 아미노산 위치에 있는 시스테인(Cys12)에만 선택적으로 결합하는 것으로 확인됨

● **안전성약리시험**

- 의약품 안전성약리시험 ICH 가이드라인(S7A, S7B)에 따라 GLP 환경을 준수하여 진행되었음.
- 시험관 내 시험에서 0, 10, 30, 100, 300 μM 농도에서 AMG510 농도 의존적으로 hERG 전류를 억제하였으나 생체 내 시험에서 telemetry system을 삽입한 수컷 비글 개에서 30, 100, 300 mg/kg 용량으로 투여했을 때 AMG510의 300 mg/kg 용량까지 심혈관 기능에 변화가 없었음.
- AMG510의 대사체인 M24 농도 의존적으로 hERG 전류를 억제하였으며, IC_{50}값이 54.8 μM이었으나 AMG510과 마찬가지로 임상용량 범위에서는 임상적으로 hERG 칼륨 통로와의 유의한 상호작용이 예상되지는 않음. M10 및 M18은 HEK-293 세포에서 hERG 전류를 억제하지 않음.

● **흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험**

(흡수)

- AMG510을 마우스, 랫드, 개, 원숭이에 정맥 투여 시, 모든 종에서 1.43~5.24 L/hr/kg 범위의 청소율을 나타냈으며, 항정상태 분포용적(V_{ss})은 0.590~2.30 L/kg 범위이었음.
- AMG510을 반감기는 정맥 투여 시약 0.41~0.71시간, 경구 투여시 약 0.25~1.2시간 이었으며, 경구 생체이용률(F_{oral})은 마우스, 랫드 및 개에서 22.2~46.8% 이었음.
- 개에서 AMG510의 제형에 따른 흡수 시험 결과, 액제가 현탁액 및 정제보다 3배 높은 혈중농도-무한시간 곡선하면적(AUC_{0-INF})를 나타냈으며, 최고혈중농도(C_{max})는 4~5배 높게 나타났음.

(분포)

- 개의 신장상피세포(MDCK)에서 AMG510과 대사체 M24은 높은 평균 투과도를 나타내며, 각각 약 80% 및 96%가 혈장단백질에 결합을 보였으며, M10 및 M18의 혈장단백결합율은 각각 약 84% 및 70%이었음.
- AMG510과 대사체 M10, M18 및 M24는 모든 농도에서 사람 간 미세소체(HLM)에 대한 낮은 비특이적 결합을 보임.
- 랫드에서 [^{14}C]-AMG510을 단회 경구 투여 후, 간, 신장, 갑상선, 췌장, 눈물샘에서 방사능 노출이 가장 높았으며, 혈액 및 혈장의 AUC 수치는 수컷보다 암컷이 약 1.5배 높게 나타남. 투여 후 336시간까지 대부분의 조직에 대한 방사능이 거의 소실됨.
- MDCK에서 AMG510이 P-gp의 기질이었으며, BCRP의 기질로는 작용하지 않음이 확인됨.

(대사)

- 시험관 내에서 마우스, 랫드, 개, 원숭이 및 사람의 간 미세소체와 간세포를 이용하여 AMG510의 대사체를 질량 분석법으로 확인함.
- AMG510의 대사체에는 M1, M2, M5, M6, M7, M8, M9, M10, M12, M13, M14, M16, M17, M18, M22,

M23, M24가 포함되며, 이 중, M12는 랫드 및 개의 간세포로 형성된 주요 대사체이며, M10, M18, M24는 사람의 간세포로 형성된 주요 대사체로 랫드 및 개의 간세포에서도 제한적으로 형성됨.

- AMG510을 다회 투여 후, 사람에서 검출된 모든 AMG510의 혈장 대사체는 랫드와 개의 혈장에서도 검출됨. 종간 비교 시 사람에서 불균형하게 두드러진 대사체는 없는 것으로 나타남.
- AMG510의 대사과정에서 CYP3A 효소가 대사체 M24 형성을 유도하는데 주된 효소로 작용함을 보임.

(배설)

- 개(암 · 수컷)에 AMG510을 PO로 단회 투여 시, 주로 대변을 통해 배설됨. 성별의 차이는 크게 없었음. ([^{14}C]-AMG510 유래 방사능: 수컷 99.5%, 암컷 103%)

- **약동학적 약물 상호작용**

(CYP450 효소와의 상호작용)

- AMG510는 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1을 억제하지 않았으며, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 mRNA를 증가시켜 이들 효소의 유도 가능성을 보였음. 해당 시험 결과에 대해 사용상의 주의사항에 추가 필요함.

(수송체와의 상호작용)

- AMG510은 OATP1B1, MATE1, MATE2-K, P-gp 수송체의 억제제로 작용함.
- 대사체 M24는 OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, P-gp 수송체의 억제제로 작용함.
- 대사체 M10는 OAT3, MATE2-K 수송체의 억제제로 작용함.
- 대사체 M18는 OAT3, OCT1, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 수송체의 억제제로 작용함.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 자료제출증명서 제출(FDA)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 총 13건(대조임상 1건, 비대조임상 1건, 임상약리 9건, 기타 2건)

구분	시험번호	단계	목적	대상자수 (등록/목표)	상태
임상 약리	20190316	1상	생체이용율(음식물 영향)	14/14	완료
	20190500		BE (정제 vs 물에 분산시킨 정제)	13/14	완료
	20190321		ADME (mass balance)	8/8	완료
	20190315		DDI (digoxin)	14/14	완료
	20190317		DDI (metformin)	13/14	완료
	20190318		DDI (itrazonazole)	14/14	완료
	20190319		DDI (rifampin)	14/14	완료
	20190320		DDI (omeprazole)	14/14	완료
	20200199		DDI (famotidine or omeprazole)	14/14	완료
안전성 유효성 (대조)	20190009	3상	1번 이상 사전요법에 실패한 KRAS p.G12C 변이 NSCLC 환자에서 도세탁셀과 비교하여 소토라십의 유효성과 안전성을 평가하는 확증적 3상 임상	122/650	진행중
안전성 유효성 (비대조)	20170543	1/2상	사전요법을 받은 적이 있고 KRAS p.G12C 변이 진행성 고형암 환자에서 소토라십의 안전성, 내약성, 유효성, PK, PD	1상: 214/283 2상: 224/250	진행중
기타	20190135	1b상	KRAS p.G12C 변이 진행성 고형암 환자에서 소토라십의 다양한 병용요법에 대한 평가	78/654	진행중
	20190147	1상	KRAS p.G12C 변이 진행성/전이성 고형암 중국계 환자에서 소토라십 단독요법	6/6-12	진행중

- 신청사항을 뒷받침하는 핵심 임상시험은 안전성 유효성 비대조임상시험(20170543) 2상 부분에 등록된 진행성 NSCLC 시험 대상자들로부터 자료임

6.3. 생물약제학시험

6.3.1 생물약제학 시험

- 임상 개발과정에서 사용된 제제는 나정과 필름코팅정제이며, 시판용 완제품은 임상시험중에 사용된 필름코팅정제와 동일함. 나정과 필름코팅정제간의 비교용출시험을 실시하여 동등성 확인하였음.
- 정제를 삼키기 어려운 환자에게 정제를 물에 분산시킨 형태로 투여한 후 약동학 특성을 비교하였으며, 음식물의 영향을 평가하였음.

단계	시험 번호	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	결과
정제와 물에 분산시킨 정제의 PK					
1상	20190500	공개, 무작위배정, 2x2, 교차투여	건강인 (N=13)	960mg (8x120mg 필름코팅정) 960mg (8x120mg 필름코팅정) 물에 분산시킨 액 *10시간 이상 금식후 물 240mL(투여용량 복용+용기 헹군용량, 실온의 물)	- 물에 분산시킨 액은 정제 투여시와 비교하여 전신노출 동등하였음 : AUC 1.049, Cmax 1.080 (기하평균비)
식이영향 평가					
1상	20190316	공개, 무작위배정, 2x2, 교차투여	건강인 (N=14)	360mg (3x120mg 필름코팅정) 공복 360mg (3x120mg 필름코팅정) 식후	- 고지방식사 후에 공복시와 비교하여 AUC는 증가, Cmax는 유사하였음 : AUC 1.376, Cmax 1.026 (기하평균비) - 고지방식사 후 tmax 1.25시간 지연
1상	20170543 (하위연구)	공개, 무작위배정	KRAS p.G12C 변이가 있는 고형암 환자 (N=10)	2주기 이상인 주기의 1일째에 공복 vs 고지방 고열량(800-1000kcal) 식사후 360mg 또는 960mg 복용	- 고지방 식이 후 AUC 증가 360mg 복용군 : AUC 1.75, Cmax 1.38 960mg 복용군 : AUC 1.25, Cmax 0.66

· 식이영향을 평가한 시험에서, 신청 용법용량과 동일한 용량(960mg)을 항정상태(2주기 이상) 투여시 고지방식이 후 전신노출(AUC)이 25% 증가하였으며, Cmax는 34% 감소하였음. 360mg 용량에서는 AUC와 Cmax가 각각 75%, 38% 증가하였음. 용량-반응 분석에서 투여용량간 유효성 평가 변수 및 안전성의 유의한 차이가 없었으며, 노출-반응간의 차이가 크지 않았으므로, 용법용량의 신청 사항인 ' 식사와 상관없이 복용한다 '는 인정 가능한 것으로 판단됨.

6.3.2 생체시료 분석법

- 사람의 혈장에 있는 소토라십 및 대사체 M10, M18과 M24, 사람의 소변에 있는 소토라십, 그리고 사람의 혈장에 있는 병용 약물의 측정을 위한 시험법의 밸리데이션 자료를 제출하였음.
  - 혈장 내 소토라십(AMG 510) 분석:
    :(시험 150636) LC-MS/MS (범위 0.5ng/mL~2,500ng/L) → (시험 151842) 임상시험 검체의 관찰 농도 범위를 고려하여 검량선 범위 조정 (10.0ng/mL ~ 10,000ng/mL) → (시험 150840) CRO 실험실 밸리데이션

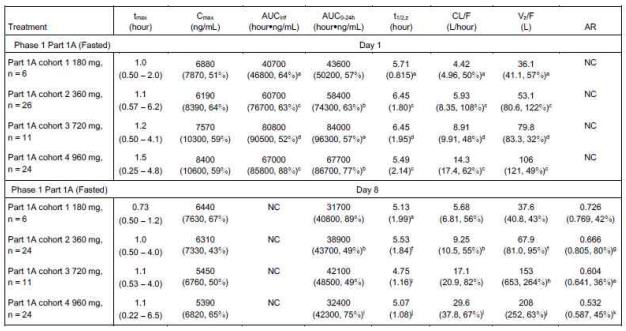
- 혈장 내 소토라십 대사체 3종(M10, M18, M24) 분석 : (시험153141)
- 소변에서 소토라십 분석 (시험 153140)
- 병용약물(메트포르민, 미다졸람, 이트라코나졸, 디곡신)의 생체시료 분석

6.4. 임상약리시험

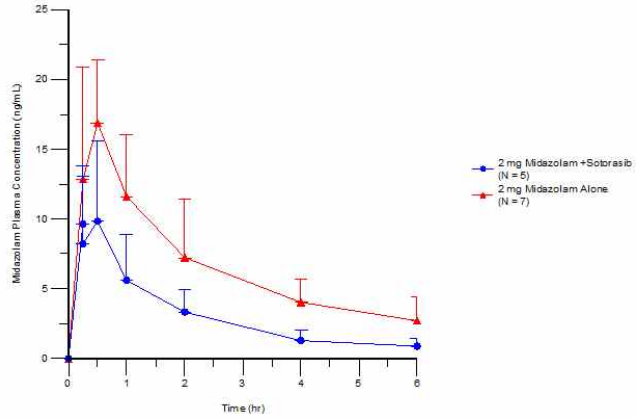
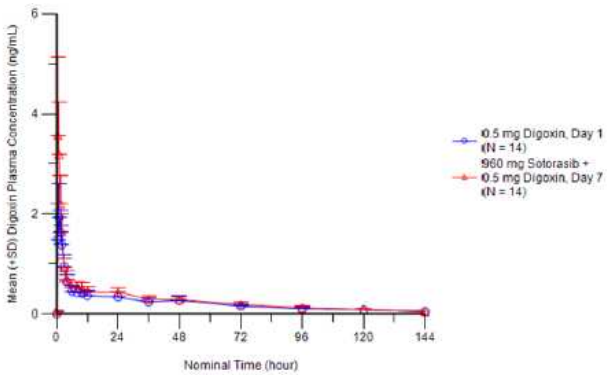
<table>
<tr><th>단계</th><th>시험번호</th><th>디자인</th><th>대상환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="6">환자에서의 PK</td></tr>
<tr><td>1/2상</td><td>20170543</td><td>공개 무작위배정</td><td>KRAS p.G12C 변이가 있는 고형암 환자 (1상=214) (2상=224)</td><td><u>Phase 1</u>
<u>진행성 고형암</u>
Part 1a, 2a : 180, 360, 720, 960mg, QD, mono

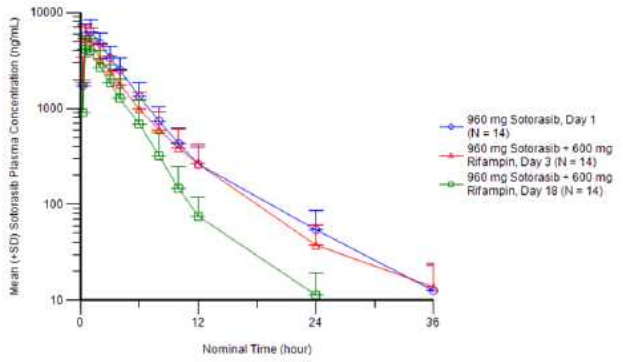
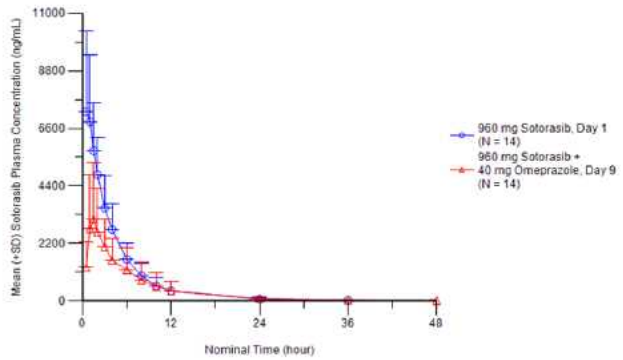
<u>진행성 NSCLC</u>
Part 1d, 2d : mono 960mg (식후)

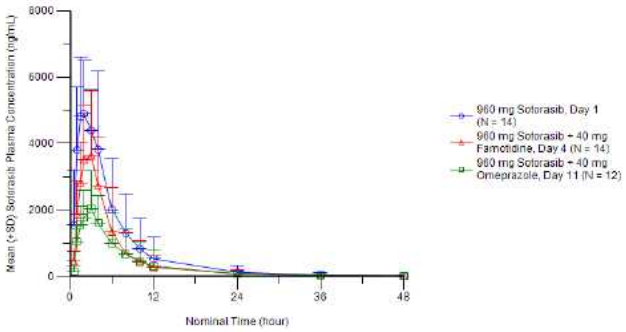
<u>사전 치료받지 않은 전이성 NSCLC</u>
Part 2e : mono 960mg QD

<u>Phase 2</u>
<u>진행성 고형암</u>
960mg. mono</td><td><u>Phase 1</u>
180-960mg 용량범위에서 GM으로서 Cmax 1.4배 증가, AUC_{0-24} 1.9배 증가(Day 1), 1.0배, 1.3배 증가(Day 8)
Day 8에서 축적비(AUC) : 0.532~0.726
Cycle 2 day 1에 정상상태 도달
<1상 PK (투여용량: 180, 360, 720, 960mg), 1일, 8일>


<u>Phase 2</u>
960mg QD 투여시, 1상에서의 960mg 용량군과 Cmax, AUC 유사.
Day 8에서 축적비 : 0.557
Cycle 2 day 1에 정상상태 도달</td></tr>
<tr><td colspan="6">질량 균형(Mass balance) 연구</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>20190321</td><td>공개 단일용량</td><td>건강한 남성 N=8)</td><td>1일 : 720mg 단회 경구 투여 (1uCi of ^{14}[C]-sotorasib)</td><td>전체 방사능에 대한 혈장내 sotorasib AUC_{0-312} raito : 0.196 (32.5%)
혈액 대 혈장의 AUC_{0-312} ratio : 1.0 (17.1%)
반감기($T_{1/2}$) : 6.35시간(혈장 sotorasib), 174시간(전혈 전체 방사능), 128시간(혈장 전체 방사능)
투여 용량의 1.47%(기하평균)가 뇨를 통해 미변환체로 배설, 신장 청소율 0.41L/h
14일(312시간)동안 누적 회수율 : 80.6%
주요 배설 경로 : 대변(74.4%, 미변환체 52.97%), 소변(5.81%, 미변환체 1.39%)</td></tr>
<tr><td colspan="6">약물-약물 상호작용</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>20170543 (하위연구)</td><td>공개 무작위배정</td><td>이전에 치료받지 않은 전이성 NSCLC 환자</td><td>1일: 미다졸람(2mg) 단독
1~14일: 소토라십 960mg QD
15일: 미다졸람(2mg) + 소토라십 960mg</td><td>*미다졸람 : 민감한(sensitive) CYP3A4 기질
미다졸람 단독투여시(reference)와 비교하여, 소토라십과 동시투여시(test) 미다졸람의 AUC 및 Cmax의 비(시험약/대조약) : 0.47, 0.52
<미다졸람 혈장농도(제1일, 제15일)></td></tr>
</table>

단계	시험번호	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	결과
			(N=5)		 ⇒ 소토라십 병용 투여에 의해 CYP3A 기질의 노출 감소(AUC 53% 감소, Cmax 48% 감소)
1상	20190315	공개 고정순서 연구	건강인 (N=14)	1일: 디곡신(0.5mg) 단독 7일: 소토라십(960mg) + 디곡신(0.5mg)	*디곡신 : p-당단백질의 기질 소토라십 병용투여시 디곡신의 Cmax, AUC비 : 1.914, 1.214 <디곡신 혈중농도>  ⇒ 소토라십 병용 투여에 의해 p-당단백질의 기질인 디곡신의 전신 노출 증가(Cmax 91.4% 증가, AUC 21.4% 증가)
1상	20190317	공개	건강인 (N=13)	1일: Metformin (850mg) 단독 4일: 소토라십 (960mg) 단독 7일: 소토라십 (960mg) + Metformin(850mg)	*Metformin : MATE-1/-2K 기질 메트포르민 병용투여시 소토라십의 AUC, Cmax, 비 : 0.910, 0.812, 소토라십 병용투여시 매트포르민의 AUC, Cmax, 비 : 0.985, 0.996 ⇒ 소토라십 병용 투여에 의해 MATE-1/-2K 기질인 매트포르민의 노출에 영향을 미치지 않으며, 매트포르민에 의해 소토라십의 노출에 유의한 영향을 미치지 않았음
1상	20190318	공개 고정순서	건강인 (N=14)	1일: sotorasib(360mg) 단회 3~7일: Itraconazole (200mg) 단독 *6일째는 병용 6일: sotorasib(360mg) + Itraconazole(200mg)	*Itraconazole : CYP3A4 및 P-gP 억제제 Itraconazole 병용투여시 소토라십의 AUC, Cmax 비 : 1.261, 1.040 ⇒ Itraconazole 병용 투여에 의해 소토라십의 노출에 유의한 영향을 미치지 않았음
1상	20190319	공개 고정순서	건강인 (N=14)	1일: sotorasib (960mg) 단독 3일: Rifampin (600mg) +	*Rifampin : OATP1B1/1B3 강력한 억제제(단회투여), CYP3A4 강력한 유도제(반복투여) Rifampin 단회 병용투여시 소토라십의 AUC, Cmax 비 : 0.766,

단계	시험번호	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	결과
				sotorasib (960mg) 5일, 17일, 19일 : rifampin (600mg) 18일: sotorasib (960mg) + rifampin(600mg)	0.840 Rifampin 다회 병용투여시 소토라십의 AUC, Cmax 비 : 0.487, 0.647  ⇒ Rifampin 다회 병용 투여에 의해(CYP3A4 유도) 소토라십의 노출 감소 (AUC 51.3% 감소, Cmax 35.3% 감소) Rifampin 단회 병용 투여에 의해(OATP 억제) 소토라십의 노출은 약간 감소하였으나 (AUC 24% 감소, Cmax 16% 감소), 임상적으로 유의한 수준은 아닌 것으로 판단됨
1상	20190320	공개 고정순서	건강인 (N=14)	1일: sotorasib (960mg) 단독 (공복) 4~8일: Omeprazole (40mg) QD 9일: sotorasib (960mg) + omeprazole (40mg)	*omeprazole : PPI(proton-pump 억제제) omeprazole 병용투여시 소토라십의 AUC, Cmax 비 : 0.582, 0.431  ⇒ 공복조건에서 omeprazole 병용 투여에 의해 소토라십의 노출 감소 (AUC 41.8% 감소, Cmax 56.9% 감소)
1상	20200199	공개 고정순서, 교차투여	건강인 (N=14)	1일: 소토라십(960mg) 단독 3일: 파모티딘 (40mg) (소토라십 투여 10시간 전) + 소토라십 (960mg) 4일: 소토라십 (960mg) + 파모티딘 (40mg, 소토라십 투여 후 2시간 후) 6일, 10일: 오메프라졸 (40mg) 매일 11일: 오메프라졸 (40mg)	*omeprazole : PPI, famotidine : H2 수용체 차단제 식후조건에서 famotidine 병용투여시 소토라십의 AUC, Cmax 비 : 0.622, 0.654 식후조건에서 omeprazole 병용투여시 소토라십의 AUC, Cmax 비 : 0.430, 0.349

단계	시험 번호	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	결과
				+ 소토라십 (960mg) * 모든 소토라십 투여는 중등도의 지방식이 후 투여	 ⇒ 식후조건에서 famotidine 병용 투여에 의해 소토라십의 노출 감소 (AUC 38% 감소, Cmax 35% 감소) ⇒ 식후조건에서 omeprazole 병용 투여에 의해 소토라십의 노출 감소 (AUC 57% 감소, Cmax 65% 감소)

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

- KRAS p.G12C 변이가 있는 진행성 고형 종양(NSCLC, CRC 등)이 있는 시험대상자에서 소토라십을 단독요법으로 투여하는 공개, 2-파트, 1/2상 용량 임상시험에서 평가되었음
- 1일째 소토라십 180, 360, 720, 960mg 단독요법을 QD 투여 한후 소토라십의 평균 혈장 농도의 Cmax 및 AUC(0-24h) 비는 1.4, 및 1.9배 임. 8일째에는 각각 1.0배 및 1.3배 증가하였음.
- 960mg 용량 투여시, 최고혈중농도 도달시간(tmax) 1시간(1일째, 8일째), 반감기 5.56~5.19 시간, 8일째 AUC의 축적비 0.557, 분포용적(Vc/F) 211L, 겉보기 청소율(CL/F) 26.2L/hour 이었음.
- 960mg 용량 투여시 정상상태 혈장 농도 도달은 2주기 1일째 도달하였음
- 1상 임상시험의 하위 집단에서 1일째 및 8일째 소토라십 투여 후 대사체인 M10, M24, M18의 혈장 농도 측정하였음. 960mg 용량 투여시 8일째 모든 대사체의 Cmax는 소토라십의 1/3 수준 이하임.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- (성별) 성별에 의한 청소율 및 분포용적의 유의한 차이는 없었음
- (인종) 아시아인에서 비아시아인에 비해 노출은 더 낮았으나(항정상태에서 아시아인은 비아시아인에 비해 AUC 0.77배, Cmax 0.85배), 임상적으로 유의한 차이는 아님.
- (연령, 체중) 연령과 체중에 의한 유의한 차이는 없었음
- (신장애) 집단 약동학 분석에서 경증(n=255) 및 중등증(n=37) 신장에는 신기능 정상(n=199)인 환자와 기타 공변량 보정후 노출이 유사하였으나, 중증 신장애의 영향은 평가되지 않았음
- (간장애) 집단 약동학 분석에서 정상(n=413), 경증(n=83) 및 중등증(n=3)의 간장에 환자에서의 의미있는 차이는 없었음. 중증 간장애가 약동학에 미치는 영향은 평가되지 않았음.
- (질환상태) 건강인에 비해 진행성 고형 종양이 있는 대상자에서 겉보기 청소율 및 분포용적이 더 작았음. ECOG 상태와 베이스라인시 종양크기가 결합된 공변량인 질환 중증도가 감소할수록 청소율이 증가하였음. 베이스라인 시 알부민의 농도는 청소율과 관련 있었으며, 알부민 수치가 높을수록 청소율이 더 증가하였음.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- (식이영향) 고지방 식이(총 칼로리 :800~1000cal, 단백질, 탄수화물, 지방에서 각각 150, 250, 500~600cal) 후 960mg 또는 360mg 소토라십 경구 투여시, 공복 투여시에 비해 AUC는 각각 1.25배, 1.75배 증가하였고 Cmax는 각각 0.66배 감소 및 1.38배 증가하였음.
- (CYP3A4 기질) 소토라십 병용 투여에 의해 CYP3A4 기질인 미다졸람의 노출이 감소하였음(AUC 53%, Cmax 48%).
- (p-당단백질 기질) 소토라십 병용 투여에 의해 p-당단백질의 기질인 디곡신의 전신노출 증가(Cmax 91.4% 증가, AUC 21.4% 증가)
- (MATE-1/-2K 기질) 소토라십 병용 투여에 의해 MATE-1/-2K 기질인 메트포르민의 노출에 영향을 미치지 않으며, 메트포르민에 의해 소토라십의 노출에 유의한 영향을 미치지 않았음
- (CYP3A4 억제제) Itraconazole 병용 투여에 의해 소토라십의 노출에 유의한 영향을 미치지 않았음
- (OATP1B1/1B3 강력한 억제제) Rifampin 다회 병용 투여에 의해 소토라십의 노출 감소 (AUC 51.3% 감소, Cmax 35.3% 감소)
- (CYP3A4 강력한 유도제) Rifampin 단회 병용 투여에 의해 소토라십의 노출은 약간 감소하였으나 (AUC 24% 감소, Cmax 16% 감소), 임상적으로 유의한 수준은 아닌 것으로 판단됨
- (proton-pump 억제제) 공복조건에서 omeprazole 병용 투여에 의해 소토라십의 노출 감소 (AUC 41.8% 감소, Cmax 56.9% 감소)
- (위산 분비 억제제) 식후조건에서 famotidine 병용 투여에 의해 소토라십의 노출 감소 (AUC 37.8% 감소, Cmax 34.5% 감소). omeprazole 병용 투여에 의해 소토라십의 노출 감소 (AUC 57% 감소, Cmax 65% 감소)

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 건강한 시험대상자(69명) 및 KRAS p.G12C 변이가 있는 진행성 고형 종양(NSCLC, CRC, 그밖의 종양 유형)이 있는 환자(431명) 총 500명의 7,476개의 혈중 농도 자료를 이용하여 소토라십의 PK에 대한 특징을 규명하고 내인성 및 외인성 인자가 PK 매개변수에 미치는 효과를 평가하였음.

- 집단약동학 분석에 포함된 임상시험 : 1상 건강인 대상 임상 5건(20190316, 20190317, 20190318, 20190319, 20190320), 1/2상 환자 대상 임상시험 1건(20170543)

- 공변량 평가

・나이, 체중, 성별, 인종, 국가, ALT, AST, 빌리루빈, 사전 항암요법 횟수, 스크리닝시 질환 병기, 경증 신기능, 경증 간장애는 소토라십 PK에 유의한 영향을 나타내지 않았음.

・베이스라인시 질환 특성(환자 vs 건강인, 종양크기, ECOG 점수), 혈청 알부민이 유의한 공변량이었음.

・질환 부하가 낮거나 알부민수치가 높은 대상자의 경우 청소율이 더 크고, 노출이 더 낮았으나, 노출-반응 분석 결과 약물 반응에 미치는 영향은 없었음.

・고지방 식이는 생체이용율 및 흡수를 증가시켜 노출이 증가하였으며, PPI 병용 투여는 노출을 감소시켰음

- 노출-반응 관계

・유효성 E-R 분석은 1/2상 임상시험 (20170543)에서 치료 후 혈장 농도를 적어도 1회 측정하고 유효성 평가변수를 적어도 1회 평가한 NSCLC 환자 248명에 대해 노출-반응 평가

: 베이스라인 시 질환 부하가 더 낮은 대상자의 경우 청소율은 더 크고, 소토라십의 노출은 더 낮았으나, 유효성 결과는 더 좋았음.

: 용량-반응 분석에서 960mg QD 용량은 저용량(180, 360, 720mg QD)와 비교하여 ORR, BTSR, PFS, OS 가 수치적으로 증가했으나 통계적으로 유의하지 않았음

・안전성 E-R 분석은 1/2상 임상시험 (20170543)에서 치료 후 혈장 농도를 적어도 1회 측정한 환자 421명에 대해 노출-반응 평가

: ALT 증가, AST 증가, TBIL 증가와 관련된 유의한 ER 관계는 규명되지 않았음. Hy 법칙을 충족하는 중대한 간 손상의 징후와 관련된 ER 관계는 관찰되지 않았음

- PK-QTc 간격 분석

・소토라십은 QTc 간격에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았음. (기울기=0.00044ms/ng/mL, $p<0.05$)

- 성별, 베이스라인 질병 상태, 베이스라인 알부민 수치가 소토라십의 PK에 영향을 미치는 것으로 나타났으나, 노출-반응 분석결과 공변량에 의해 변화된 PK와 반응간 상관관계가 없었으므로, 이들 공변량에 의한 용량 조절은 필요하지 않을 것으로 판단됨. 소토라십의 노출과 간기능 척도 및 QTc와의 상관성이 나타나지 않았음.

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 별도의 약력학 시험은 수행되지 않았으며, QT 시험은 집단 약동학 분석에서 PK-QTc 분석을 수행하였음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	시험 번호	시험 목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	평가변수
핵심 임상시험						
1/2상 (2상)	20170543	단일요법의 안전성, 내약성, 유효성 평가	다기관, 공개, 비무작위배정, 단일군	KRAS p.G12C 변이가 있는, 사전치료를 받은 적이 있는 고형암 환자 (224/250) (NSCLC 126/105 CRC 62/60 Other 36/85)	960mg 경구 QD, 질병 진행시까지 투여	- 유효성 (1차) ORR (BICR 평가) (핵심2차) DoR (보조2차) 반응까지의 시간, 질환 조절률(DCR), PFS, OS (탐색적 평가변수) : 바이오마커 반응 및 sotorasib에 대한 내성, PRO - 안전성 : AE 빈도 및 중증도

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

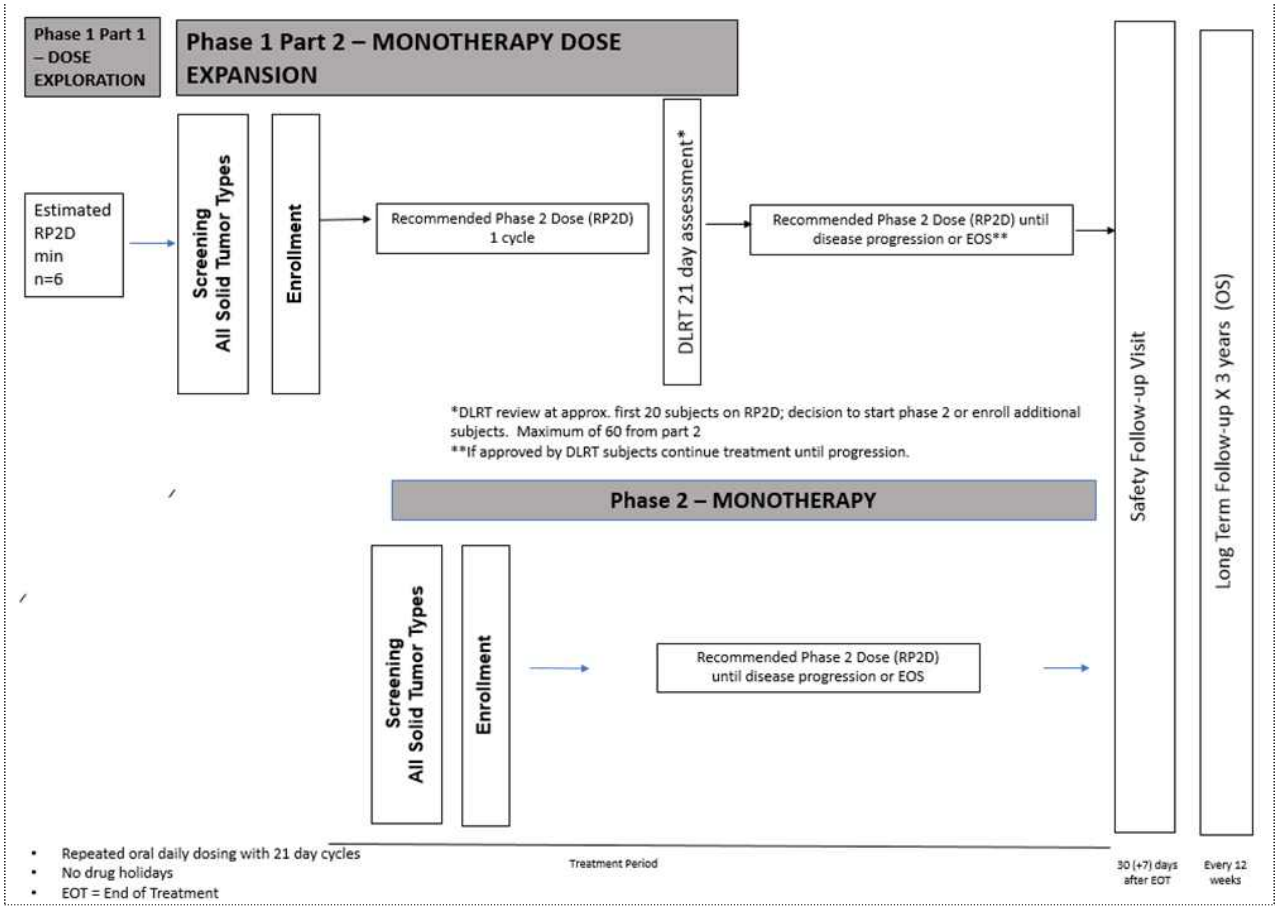
- 신청 적응증에 대한 핵심임상시험은 공개, 단일군, 비대조 임상시험인, KRAS p.G12C 돌연변이가 있는 진행성 고형 종양이 있는 시험대상자에서 AMG 510 단독요법 및 KRAS p.G12C 돌연변이가 있는 진행성 NSCLC 시험대상자에서 AMG 510 병용요법의 안전성, 내약성, 약동학, 약력학, 그리고 유효성을 평가하는 제1/2상 시험(CodeBreak 100)의 2상 부분에서 수행되었음

● 개요
- 임상시험번호 : 20170543(CodeBreak 100)
- 시험기간 : 2019.8.13. (2상 최초 대상자 등록일) ~ 2020.9.1. (2상 자료마감일, 진행중)
- 시험기관 : 11개국, 59개 시험기관에서 실시 (미국, 캐나다, 프랑스, 벨기에, 독일, 스위스, 오스트리아, 일본, 한국, 호주, 브라질)
  * 최초 자료 마감일 이후 90일의 추적관찰 기간이 포함된 90일 update 자료(자료마감 2020.12.1.)를 추가로 제출하였음

● 목적
- (1차) KRAS p.G12C 돌연변이 진행성 고형암이 있는 시험대상자에서 단독요법으로서 소토라십의 객관적 반응률 평가
- (2차) 소토라십의 유효성(반응 지속기간, 질병 조절률, 반응까지의 시간, 무진행 생존, 전체 생존), 안전성, 약동학에 대한 평가

● 시험디자인
- 2상, 공개, 비무작위배정, 단일군 시험

<임상시험 디자인>



● 시험대상자

- 주요선정기준

・18세 이상

・분자 검사를 통해 KRAS p.G12C 돌연변이가 확인되었고, 병리적으로 문서화된 국소 진행성 또는 전이성 악성 종양. 돌연변이는 NSCLC 및 CRC 종양 유형에 대해서만 등록 전에 중앙 검사를 통해 확인

* KRAS p,G12C 돌연변이 및 후속 탐색적 생체 표지자 분석을 위해 임상시험용 Qiagen therascreen® KRAS RGQ PCR 키트를 이용한 중앙 실험실 검사용으로 등록 전에 보관 종양 샘플 또는 종양 생검을 반드시 제출해야 하며, 중앙 실험실 검사 결과 KRAS pG12C 돌연변이가 입증될 때 까지 등록 될 수 없음.

・NSCLC 의 경우, 항 PD-1 또는 항PD-L1 면역요법(금기가 아닌 경우) 및 또는 백금-기반 병용 화학요법 및 치료할 수 있는 발암인자 돌연변이가 확인된 경우 표적 요법을 투여 받은 후 질병 진행

・RECIST v1.1에 따라 측정 가능한 질병

・ECOG 신체활동도 0 또는 1

* ECOG 등급 0: 아무런 제한없이 모든 활동 수행가능, 등급1 : 보행 가능하고 가벼운 작업 수행 가능

・시험자의 견해상 기대수명 >3개월

・QTc ≤ 470 msec

・혈액학 : 절대호중구수(ANC)≥1.5x10^9/L, 혈소판≥75x10^9/L, 헤모글로빈 ≥9g/dL

・신장 : 사구체여과율 ≥ 60ml/min/1.73m^2 (경증 해당)

・간 : AST 및 ALT < 2.5xULN (간 전이, ≤ 5xULN), 총 빌리루빈<1.5xULN

- 주요제외기준
  - 비-뇌 종양으로 인한 활동성 뇌 전이. 뇌 전이 절제술을 받았거나 시험 제1일을 기준으로 최소 주 전에 끝나는 방사선 요법을 받았던 대상자는 적합
  - 혈액학적 악성 종양의 이력이 있거나 현재 있는 경우, 근치적 치료를 받았고 2년 동안 질병의 증거가 없었던 경우 제외
  - 6개월 이내 심근 경색, 증상성 울혈성 심부전(뉴욕심장협회>class II), 불안정 협심증, 약물을 요하는 심부정맥
  - 위장 질환으로 경구용 약물을 복용학 우 없는 경우, 흡수장애 증후군, 정맥내 영양을 위한 요건, 조절되지 않는 염증성 GI 질환
  - 시험 등록 전 1주 이내의 IV 항생제를 필요로 하는 활동성 감염
  - B형, C형 간염, HIV
  - 시험 14일 이내 CYP3A4의 알려진 민감한 기질 또는 CYP3A4의 강력한 유도제
  - 지난 2년 이내 악성 종양 병력
  - 직접 $KRAS^{G12C}$ 억제제를 사용한 이전 치료

● 시험용량, 투여방법
- 1일 1회 경구 투여. 휴약일 없음. 질병 진행시까지 투여
- 독성 관리를 위해 2회의 용량감량 허용. 2회가 넘는 용량 감량 필요시 시험약 영구 중단.

<독성관리를 위한 용량 감량 수준>

AMG 510 용량 (mg QD)		
시작 용량	용량 -1	용량 -2
960	480	240

- 약인성 간손상(ILD)과 관련하여 AST, ALT, ALP 증가가 있는 시험대상자의 관리 및 모니터링 실시하였음.

<간 독성 지침에 의한 용량 조절>

- 영구 중단 조건을 충족하는 경우(아래): 시험대상자는 영구 중단되어야 한다
  AST/ALT 수치 상승에 대한 중요한 대체 원인이 존재하지 않는 경우에서 AST 또는 ALT >3x ULN 및 INR > 1.5x ULN (항응고요법을 사용하지 않는 시험대상자의 경우)
  또는
  AST/ALT 및/또는 TBL 수치 상승에 대한 중요한 대체 원인이 존재하지 않는 경우에서 AST 또는 ALT > 3x ULN 및 TBL > 2x ULN
- 조건을 충족하지 않는 경우: 다른 원인을 배제한다 [a]
- 다른 원인을 확인하지 못하고 LFT 증가와 AMG 510 의 관련성을 배제할 수 없는 경우, 아래 지침을 따른다:

CTCAE 등급	AMG 510 에 대한 조치	의학적 관리	모니터링 및 추적관찰
2 등급의 AST 또는 ALT 및 ALP ≤ 8xULN 이면서 간염과 일치하는 임상 증상 없음 (우상복부 통증/압통, 발열, 오심, 구토, 황달)	지속	스테로이드를 고려 [b]	• 간기능 검사를 면밀히 모니터링한다
증상을 동반한 2 등급 AST 또는 ALT 또는 3 또는 4 등급 AST 또는 ALT 또는 8x ULN ALP [d]	처음 발생 시 보류	스테로이드를 개시 [b]	• 간기능 검사를 면밀히 모니터링한다 • 베이스라인이나 1 등급으로 해결될 때까지 또는 간염 증상이 해결되거나 개선될 때까지 기다린다 • 1 단계 감량한 용량 수준에서 재개 [c,e,f]
	두 번째 발생 시 보류	스테로이드를 개시 [b]	• 간기능 검사를 면밀히 모니터링한다 • 베이스라인이나 1 등급으로 해결될 때까지 또는 간염 증상이 해결되거나 개선될 때까지 기다린다 • 메디컬 모니터가 승인한 경우에만 추가적으로 1 단계 감량한 용량 수준에서 재개 [c,e,f]
	세 번째 발생 시 AMG 510 을 영구 중단	해당 없음	

ALP = alkaline phosphatase(알칼리성 인산분해효소); ALT = alanine aminotransferase(알라닌 아미노전이효소); AST = aspartate aminotransferase(아스파라진산 아미노전이효소); CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events(이상반응에 대한 공통 용어 기준); INR = international normalized ratio(국제 정상화 비); LFT = liver function test(간기능검사); TBL = total bilirubin(총 빌리루빈); ULN = upper limit of normal(정상 상한)
[a] AST/ALT 증가가 다른 약제와 관련될 가능성이 높은 경우, 원인 약제를 중단하고 AMG 510을 재개하기 전에 베이스라인이나 1등급으로 해소될 때를 기다린다.

<혈액학적 및 비혈액학적 독성에 대한 용량 조절>

독성	권장 조치	
	다음까지 보류:	재개 용량:
≥3 등급의 혈소판감소증	1 등급 이하 또는 베이스라인 등급으로 회복됨(지난 7 일간 혈소판 수혈없이)	• 1 단계 용량 감량으로 투여 재개 [a,b]
7 일을 초과하여 지속되는 ≥3 등급 열성호중구감소증, 또는 ≥3 등급 호중구감소증	1 등급 이하 또는 베이스라인 등급으로 회복됨	• 1 단계 용량 감량으로 투여 재개 [a,b]
4 등급의 헤모글로빈 감소	1 등급 이하 또는 베이스라인 등급으로 회복됨	• 1 단계 용량 감량으로 투여 재개 [a,b]
최적의 의학적 지원에도 불구하고 3 일을 초과하여 지속되는 ≥3 등급의 오심, 구토, 또는 설사	1 등급 이하 또는 베이스라인 등급으로 회복됨	• 1 단계 용량 감량으로 투여 재개 [a,b]
다른 모든 약물 관련 독성 ≥3 등급 [c]	1 등급 이하 또는 베이스라인 등급으로 회복됨	• 1 단계 용량 감량으로 투여 재개 [a,b]

[a] 시험대상자는 메디컬 모니터와 상의 후에 권장 재시작 용량보다 낮은 용량에서 재개할 수 있다.
[b] **제 2 상 Part B 240 mg QD 군 시험대상자의 경우, 독성으로 인한 용량 수준 감량 없이 투여를 재개하는 것이 허용된다.**
[c] 간독성이 의심되는 경우, 6.3 항 및 부록 F 를 참고한다.

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

- 추가적인 유효성 근거로서 핵심 임상시험(1/2상)의 1상 부분의 중간분석자료(자료마감 2021.7.6.)가 제출되었음.
  - (시험제목) KRAS p.G12C 변이가 있는 진행성 고형암 환자에서의 AGM510 단독요법 및 KRAS

p.G12C 변이가 있는 진행성 NSCLC 환자에서 AMG510의 병용요법의 안전성 내약성, 약동학, 약력학, 유효성 평가를 위한 공개, 1/2상 임상시험(20170543)의 1상 부분

- 인구학적 특성: NSCLC 단독요법 투여 환자(N=124명)
: 백인 81.5%, 여성 62.9%, 연령 중앙값 68세(범위 49, 86세), 65세 이상 84명.
: ECOG 0 21.8%, 1 73.4%, 병기 4가 98.4%, 이전 치료 차수 2개 18.5%,
: 사전 백금기반 화학요법 82.3%, 면역관문 치료제 72.6%, 두 종류 모두 71.8%
: 흡연이력 84.7%, 간전이 25.0%, 뇌전이 27.6%, 골전이 46.0%

- 유효성 결과

- 종양 반응은 CT 또는 MRI로 측정, RECIST 1.1에 따라 눈가림된 독립 중앙 검토자가 검토
- 객관적 반응율(ORR=CR+PR) : 47.1% (29.78, 64.87) (960mg QD fasted)
- 질병 통제율(DCR=CR+PR+SD) : 94.1% (80.32, 99.28) (960mg QD fasted)
- 반응 지속기간(DOR) : DOR 중간값은 계산되지 않았음
- 반응까지 시간(TTR) : 1.41 개월(0.8, 8.3) (960mg QD fasted)
- 무진행 생존율(PFS) : 5.3 개월(3.1, 8.1) (960mg QD fasted), 6개월 생존율 42.9%, 12개월 생존율 31.2% (KM 추정)
- 전체 생존율(OS) : 7.6 개월(6.3, NE) (960mg QD fasted)

- 안전성 결과

: 용량 제한 독성은 나타나지 않았으며, RP2D 용량은 시험한 최대 용량인 960mg QD로 결정되었음
: 치료 종료시 실험실 수치나 활력징후의 임상적으로 관련있는 변화는 없었음
: 전체 TEAE는 NSCLC환자의 64.5%에서 보고(3등급 이상 58.1%, 중대한 AE 47.6%)
: 치료중단을 초래한 AE 9.7%
: 용량 조절을 초래한 가장 흔한 AE는 AST증가, ALT 증가
: 관심대상 AE로서 간독성으로 인한 투여 일시중시 12.1%, 치료 중단 4.8%
: 치료관련 사망사례 없었음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- Synapse 데이터베이스에서 KRAS G12C 변이가 있는 고형암 환자의 분석 (20180277)
  - 목적 : KRAS G12C 변이가 있는 고형암 환자의 임상병리학적 특성 및 치료 패턴 분석
  - 방법 : AACR Project GENIE registry에 참여한 아카데미 센터중 KRAS p.G12C 변이 고형암 환자의 대규모 패널 시퀀싱을 수행한 센터 3곳의 자료에 대한 후향적 관찰 코호트 연구 수행(기간 2013.1.1.~2018.12.1.).
  - 결과
    :(인구학적 특성) KRAS p.G12C 변이가 있는 진행성 NSCLC 환자는 여성(64.4%), 흡연자(97.1%), 비-편평세포암종(선암종 85.8%)의 비율이 높았음.
    :(변이유형) KRAS p.G12C 변이는 EGFR, ALK, ROS1, BRAF과 동시에 나타나지 않았으며, STK11(23.6%) 및 PD-L1(50% 이상 발현 37.7%)의 동시 발현 빈도는 높았음
    :(치료양상) 1차 및 2차 치료제로서 백금기반 화학요법, PD-1. PD-L1 억제제 가장 많이 사용
    :(치료결과) 1차 치료요법을 받은 전이성 NSCLC 환자(N=150명)의 OS 14.9개월(95% CI 12.2, 24.3),

PFS 6.1개월(95% CI 4.4, 9.3)

- Flatiron Health-Foundation Medicine Clinico-Genomics 데이터베이스에서 KRAS G12C 변이 양성인 진행성 NSCLC 환자의 특성 및 치료 결과에 대한 후향적 코로트 연구 (20200097)
  - 목적 : KRAS G12C 변이 양성인 진행성 NSCLC 환자에서 질병의 자연경과 특성 분석
  - 방법 : 280개의 지역사회 항암치료 센터와 7개의 아카데믹 센터로 구성되어 있는 Flariton Health(FIH) 네트워크의 CGDB 데이터베이스에서 KRAS p.G12C 변이 양성 NSCLC 환자의 인구학적, 임상적, 유전학적 정보를 이용하여 후향적 관찰 코호트 연구 수행(기간 2011.1.1.~2019.9.30.).
  - 결과
    :(인구학적 특성) KRAS p.G12C 변이가 있는 진행성 NSCLC 환자는 여성(61.1%), 흡연자(96.8%), 비-편평세포암종(90.8%)의 비율이 높았음.
    :(변이유형) KRAS p.G12C 변이는 EGFR, ALK, ROS1, BRAF과 동시에 나타나지 않았으며, STK11(21.5%) 및 PD-L1(50% 이상 발현 38.8%), TMB의 동시 발현 빈도는 높았음
    :(치료양상) 1차 및 2차 치료제로서 백금기반 화학요법, PD-1. PD-L1 억제제 가장 많이 사용
    :(치료결과) 1차 치료요법을 받은 전이성 NSCLC 환자(N=288명)의 OS 12.0개월(95% CI 9.6, 15.3), PFS 5.0개월(95% CI 4.4, 5.8)

- Flatiron Health-Foundation Medicine Clinico-Genomics 데이터베이스에서 진행성 NSCLC 환자의 특성 및 치료 결과에 대한 후향적 코로트 연구 (20200132)
  - 목적 : 진행성 NSCLC 환자에서 질병의 자연경과 특성 분석
  - 방법 : 280개의 지역사회 항암치료 센터와 7개의 아카데믹 센터로 구성되어 있는 Flariton Health(FIH) 네트워크의 CGDB 데이터베이스에서 진행성 NSCLC 환자의 인구학적, 임상적, 유전학적 정보를 이용하여 후향적 관찰 코호트 연구 수행(기간 2011.1.1.~2019.9.30.).
  - 결과
    :(인구학적 특성) 진행성 NSCLC 환자의 특성은 예측되는 NSCLC 환자의 특성과 일관되었음.
    :(변이유형) 예측되는 NSCLC 환자의 변이 특성과 유사하였음(EGFR 13.6%, ALK 2.7%, ROS1 0.7%, BRAF 4.2%, STK11(12.4%), KEAP 6.4%, 및 PD-L1(50% 이상 발현 29.4%), TMB 35.8%)
    :(치료양상) 1차 및 2차 치료제로서 백금기반 화학요법, PD-1. PD-L1 억제제 가장 많이 사용됨
    :(치료결과) 1차 치료요법을 받은 전이성 NSCLC 환자(N=288명)의 OS 12.9개월(95% CI 11.9, 14.2), PFS 5.6개월(95% CI 5.3, 5.8). KRAS WT과 non-G12C KRAS 변이 상태에 따른 차이는 없었음.

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

- 해당없음

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

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

• 신청 적응증을 뒷받침하기 위한 핵심 임상시험은 한국을 포함한 11개 국가에서 수행중인 공개, 단일군

시험인 1/2상 임상시험(20170543)의 2상 부분임. 1차 유효성 평가변수는 독립적인 중앙평가기관(BICR)에 의해 평가된 객관적 반응율(CR+PR)이며, 계획된 시점에 분석된 일차분석 결과(자료마감 :2020.9.1.) 및 90일 업데이트 분석(자료마감 :2020.12.1.) 결과를 제출하였음.

- 유효성 평가 결과,
  - 18세 이상이며, 분자학적으로 KRAS p.G12C 돌연변이가 중앙 실험실 검사에 의해 확인되었고, PD-1 또는 PD-L1 면역요법 및 백금-기반 화학법 치료 후에 질병이 진행된 NSCLC 환자를 대상으로 최소 105명이 등록된 이후 8.5개월 이후에 일차 분석을 실시하였음.
  - 126명의 NSCLC 환자가 등록되어 소토라십을 투여 받았으며, RECIST 1.1에 따라 측정가능한 최소 1개 이상의 병변이 있었던 124명에 대해 유효성 분석이 실시되었음.
  - 여성 50.0%, 백인 81.7%, 연령 중앙값은 63.5세이었으며, 65세이상은 46.8%포함되었음. ECOG 상태는 0(30.2%) 또는 1(69.8%) 이었으며, 이전 항암 치료 차수는 1(42.9%), 2(34.9%), 3(22.2%)이었음. 선행요법으로는 백금기반 화학요법(89.7%), 항PD-1 또는 항PD-L1 (91.3%), 백금기반 화학요법+항PD-1 또는 항PD-L1 (81.0%)이었으며, 대부분(99.2%)가 비편평상피세포암이었고, 4기(96.0%) 이었음. 간전이 및 뇌전이는 각 20.6% 포함되었고, 현재 흡연자이거나 과거 흡연력이 있던 사람은 92.9% 이었음.
  - 노출은 1차 분석 자료마감 시점에 치료기간 24주 이었고, 치료기간이 6개월 이상인 대상자는 47.6%이었음.
  - 1차 유효성 평가변수는 BICR에 의해 평가된 최적반응으로 완전반응(CR)과 부분반응(PR)을 나타낸 시험대상자 비율로, 124명중 45명이 반응자였으며, 중앙값 36.3%(95% CI 27.9, 45.4) 이었음. 90일 업데이트 분석시, 완전반응을 나타낸 대상자 1명이 추가되어 반응자는 46명으로 ORR은 37.1%(95% CI 28.6, 46.2)이었음. ORR의 95% CI의 하한이 미리 설정한 기준치인 23%를 상회하였음.
  - 2차 평가변수로서 반응지속기간은 1차 분석시 8.4개월이었으며, 90일 업데이트 분석시점에서 10.0개월로 1.6개월 증가하였음. 90일 업데이트 분석 결과, 완전반응, 부분반응 및 5주 이상 안정적인 상태를 나타낸 시험대상자 비율인 질병조절율(DCR)은 80.6%이었으며, 반응까지의 시간(TTR)은 1.35개월(중앙값)이었으며, 무진행 생존 및 전체 생존율은 각각 6.8개월(95% CI 5.1, 8.2.) 및 12.5개월(95% CI 10.0, 평가불가) 이었음.
  - 1차 유효성 평가변수인 ORR의 하위분석 결과, 연령, 성별, 인종, 베이스라인 ECOG 상태, 흡연이력, 선행 면역요법, 뇌 및 간 전이여부에 따른 유의한 차이는 없었으나, 하위군 분석 대상자 수가 작아서 확정적인 결론을 내리기 어려움.

* 1차 및 2차 유효성 평가 결과 요약

	2상 NSCLC 960mg QD		
	1차분석 (자료마감:2020.9.1.)	1차분석 업데이트 (자료마감:2020.9.1.)	유효성 90일 업데이트 (자료마감:2020.12.1.)
반응자 수/대상자수	46/123	45/124	46/124
객관적 반응율 (ORR)	37.4% (28.8, 46.6)	36.3% (27.9, 45.4)	37.1% (28.6, 46.2)
반응지속기간 (DOR) 개월(범위)	8.4 (1.3+, 8.4)	8.4 (1.3+, 8.4)	10.0 (1.2+, 11.1)
질병조절율 (DCR)	80.5% (72.4, 87.1)	80.6% (72.6, 87.2)	80.6% (72.6, 87.1)
반응까지 시간 (TTR)	1.35	1.35	1.35

개월(범위)	(1.2, 6.1)	(1.2, 6.1)	(1.2, 10.1)
무진행생존기간 (PFS) 개월(95% CI)	6.7 (4.9, 8.1)	6.7 (5.1, 8.2)	6.8 (5.1, 8.2)
전체 생존기간 (OS) 개월(95% CI)	12.0 (9.5, NE)	12.0 (9.5, NE)	12.5 (10.0, NE)

- KRAS p.G12C 돌연변이가 있는 진행성 NSCLC 환자의 질병 특성 및 치료 성적에 관한 3편의 후향적 관찰연구를 수행하였음.
  - KRAS p.G12C 돌연변이가 있는 진행성 NSCLC 환자는 일반적인 진행성 NSCLC 환자와 인구학적 특성 및 치료요법은 유사하였으며, 기존 치료요법에 따른 2차 치료 성적 결과는 OS 9.5개월과 10.2개월이었으며 PFS는 각각 4.0개월로 치료 성적은 유사하였음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 1/2상 임상시험(20170543)의 자료마감 2020.12.1.기준 1상 및 2상 부분에서 KRAS p.G12C 돌연변이가 있는 NSCLC 환자 중 소토라십 960mg을 1일 1회 투여받은 공복 및 식후 복용의 통합 분합 분석군(N=214명)에 대해 평가하였음.
  - 노출기간은 중앙값 23.8주(3.4개월)이며, 치료기간 ≥6개월인 대상자 45.8%, 치료기간 ≥12개월 대상자 9.3% 포함되었음. 1차 분석시점 대비 1상 부분(자료마감 2020.7.1.)은 5개월, 2상 부분은 3개월의 추가적인 추적기간을 포함하는 자료임.
- 대부분(98.6%) 최소 1개의 TEAE를 보고하였으며, 3등급 이상의 TEAE는 59.8%, 중대한 TEAE는 51.4%에서 보고되었음. 치료와 관련된 TEAE는 전체 68.2%, 3등급 이상 20.1%, 중대한 6.5%임.
  - 가장 흔한 TEAE (≥10%) : 설사(43.0%), 구역(26.6%), 피로(24.3%), AST 증가(19.6%), ALT 증가(19.2%), 관절통(19.2%), 요통(18.2%), 구토(17.3%), 변비(16.8%), 호흡곤란(15.4%), 빈혈(13.6^), 기침(13.6%), 혈액 ALP 증가(13.1%), 식욕감소(12.1%), 두통(12.1%), 말초 부종(12.1%), 복통(11.2%), 폐렴(10.7%)
  - 3등급 이상 AE : 128명(59.8%)에서 보고됨, ALT 증가(7.5%), 폐렴(7.0%), AST 증가(6.5%), 흉막삼출(5.6%), 설사(5.1%)
  - 중대한 이상사례 : 110명(51.4%)에서 보고. 폐렴(7.5%), NSCLC(4.7%), 흉막삼출(3.7%), 호흡부전(3.7%), 요통(2.85), 호흡곤란(2.3%)
  - 용량감량 또는 일시 중지 초래한 AE : 75명(35.0%)에서 보고, 설사(8.4%), ALT 증가(7.9%), AST 증가(7.9%), 혈액 ALP 증가(3.3%), 구역(2.8%), 피로(2.3%)
  - 치료 중단을 초래한 이상사례 : 19명(8.9%)에서 보고, ALT 증가(1.9%), AST 증가(1.9%), 약물유발 간손상(1.4%)
  - 사망 : 38명(17.8%)에서 보고됨. 2명 이상에서 발생한 치명적인 AE는 NSCLC(4.2%), 호흡부전(2.3%), 전이성 폐암(1.9%), 폐렴(1.4%), 심장정지(0.9%), 악성 폐신생물(0.9%), 시험약과 관련성이 있는 것으로 평가된 사망은 없었음.
- 관심대상 이상사례로서 간독성과 신독성이 포함되었음.
  - 간독성은 28.5%에서 발생하였으며, AST 증가(19.6%), ALT 증가(19.2%), 혈액 ALP 증가(13.1%)이며, 3등급 이상은 14.5%에서 보고되었으며, ALT 증가(7.5%), AST 증가(6.5%) 혈액 ALP 증가(3.7%), 감마-글루타밀전달효소 증가(2.3%).
  - 신독성은 16.4%에서 발생, 저나트륨혈증(7.5%), 3등급 이상 2.8%(저나트륨혈증 1.9%, 급성신손상

0.5%), SAE 0.9%(저나트륨혈증 0.9%)

- 임상시험에서 간질성 폐질환/폐렴을 특별관심대상 이상사례로 평가하지 않았으나, FDA의 NDA 심사 중 독립적인 안전성 분석에서 IDL/폐렴의 사례가 0.3% 발생하였고, 그 중 1건은 치명적인 사례이었음.

- 약물이상반응은 위장관계(설사, 오심, 구토, 복통), 전신장애 및 투여 부위(피로), 실험실 수치(AST 증가, ALT 증가)
- 빈번하게 보고된(≥20%) 실험실 검사 수치 이상은 림프구 감소(49.1%), 헤모글로빈 감소(43.9%), ASP 증가(38.3%), ALT 증가(37.9%), 칼슘 감소(37.9%), ALP 증가(33.6%), 뇨 단백질 증가(30.4%), 나트륨 감소(29.0%), 활성 부분 트롬보플라스틴 시간 증가(23.4%), 알부민 감소(22.0%)
- 체중, 맥박수, 혈압, 체온에서 베이스라인 대비 활력징후의 의미있는 변화는 관찰되지 않았음
- 성별, 인종, 연령에 따른 이상반응 발생률 및 유형은 대체로 유사하였음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 유익성
  - 유익한 효과
    - 소토라십 단독요법을 진행성 NSCLC 시험대상자에서 임상적으로 의미 있는 객관적 반응(36.3%, 95% CI 27.9-45.4)을 보였염, 작용기간 중앙값은 10개월 이었음.
    - 예측 생체 표지자를 사용하여 소토라십 요법에서 이익을 얻을 가능성이 가장 높은 KRAS p.G12C 돌연변이가 있는 환자를 선별하고 치료에서 이익을 얻지 못할 환자를 배제함
    - 음식물 섭취와 관계없이 정제로 또는 물에 분산시켜 경구로 투여 가능
    - 핵심임상시험의 2상 부분에서 생존 기간은 중앙값 12개월, 무진행 생존 6.7개월이었으며, 관찰된 PFS 및 OS 중앙값은 무진행 및 생존 기간에 대한 치료 효과를 나타낼 가능성이 높음
  - 유익한 효과에 대한 정보의 불확실성
    - 핵심임상시험은 단일군, 비-무작위 배정 임상시험이므로, 유효성 평가 결과의 해석에 제한이 있으며, 환자 선정 등 편향 가능성을 배제할 수 없음
    - 추적관찰 기간이 비교적 짧고 생존율은 2차 유효성 평가 변수로 측정되었음. 치료적 확증 임상시험에서 생존기간에 대한 치료효과 확인 필요
- 위해성
  - 바람직하지 않은 효과
    - 주요 위해성은 간효소 증가로, ALT 및 AST 상승과 관련 있음. 간 효소 증가 위해성은 빈번한 검사, 용량 조절 또는 투여 일시 중지등으로 관리 가능
    - 약물이상반응으로 위장관계(설사, 오심, 구토, 복통), 전신장애 및 투여 부위(피로), 실험실 수치(AST 증가, ALT 증가)가 나타났음
  - 바람직하지 않은 효과에 대한 정보의 불확실성
    - 간 효소 증가의 위험이 있는 환자를 예측할 수 없음
    - 신장애, 간장애, 임신, 수유부를 대상으로 실시된 임상시험 자료 없음.

- 유익성-위해성 균형에 대한 고찰
  - 신청한 약물의 적응증은 이전에 적어도 한번의 치료를 받은 적이 있는 KRAS G12C 변이 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 성인 환자로, KRAS G12C 돌연변이를 표적으로 하는 허가된 치료제는 없으며, 사용 가능한 치료 옵션이 제한적임.
  - 제출된 1/2상 임상시험에서 신청 품목은 임상적으로 의미있는 객관적 반응을 보였으며, PFS 및

OS에서도 잠재적 유익성을 나타냈음.

- 신청 품목은 경구제로서 정제 또는 물에 분산시킨 형태로 복용 할 수 있음.
- 간독성 및 간질성 폐질환의 중대한 이상사례가 발생할 수 있으므로 정기적인 모니터링 및 용량 감량등의 관리가 필요하며, 허가사항의 용법용량 및 사용상의 주의사항과 위해성 관리계획을 통해 적절히 관리 할 수 있을 것으로 판단됨.
- 현재 허가된 치료방법이 없는 KRAS G12C 돌연변이가 있는 NSCLC 환자에서 보다 효과적이고 편리한 치료옵션을 제공할 수 있을 것으로 판단됨.

6.6. 가교자료

- 해당없음 (희귀의약품으로 '의약품의 품목허가 신고 심사 규정' [별첨1]에 따라 가교 면제)

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 소토라십은 KRAS G12C단백질에 공유결합하여 구아닌 디포스포산염(GDP) 결합을 생성하여, 비활성 상태로 고정시키는 강력하고 선택성이 높은 소분자 억제제로, 이전에 적어도 한번의 치료를 받은 적이 있는 KRAS G12C 변이 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암(NSCLC) 성인 환자의 치료제로서 소토라십 단일요법에 대해 희귀의약품 품목허가 신청하였으며, 허가신청을 뒷받침하기 위한 핵심임상시험은 1/2상 임상시험 1편임.
- 임상 개발과정에서 사용된 제제는 나정과 필름코팅정제이며, 시판용 완제품은 임상시험중에 사용된 필름코팅정제와 동일함. 나정과 필름코팅정제간의 비교용출시험을 실시하여 동등성 확인하였음.
- 정제를 물에 분산시킨 형태는 정제를 투여하였을 때와 비교하여 약동학적으로 동등하였음.
- 식이영향을 평가한 시험에서, 고지방식이 후 항정상태에서 960mg 투여시 전신노출(AUC)이 25% 증가하였으며, Cmax는 34% 감소하였음. 360mg 용량에서는 AUC와 Cmax가 각각 75%, 38% 증가하였음. 용량-반응 분석에서 투여용량간 유효성 평가 변수 및 안전성의 유의한 차이가 없었으며, 노출-반응간의 차이가 크지 않았으므로, 용법용량의 신청 사항인 ' 식사와 상관없이 복용한다 '는 인정 가능한 것으로 판단됨.
- 신청 적응증을 뒷받침하기 위한 핵임 임상시험은 한국을 포함한 11개 국가에서 수행중인 공개, 단일군 시험인 1/2상 임상시험(20170543)의 2상 부분임. 1차 유효성 평가변수는 독립적인 중앙평가기관(BICR)에 의해 평가된 객관적 반응율(CR+PR)이며, 2020.9.1.일 자료마감 시점에 분석한 일차분석 결과 및 90일 업데이트 시점(2020.12.1.)의 추가 분석 결과를 제출하였음.
- 유효성 평가 결과,
  - 1차 유효성 평가변수는 BICR에 의해 평가된 최적반응으로 완전반응(CR)과 부분반응(PR)을 나타낸 시험대상자 비율로, 124명중 45명이 반응자였으며, 중앙값 36.3%(95% CI 27.9, 45.4) 이었음. 90일 업데이트 분석시, 완전반응을 나타낸 대상자 1명이 추가되어 반응자는 46명으로 ORR은 37.1%(95% CI 28.6, 46.2)이었음. ORR의 95% CI의 하한이 미리 설정한 기준치인 23%를 상회하였음.
  - 2차 평가변수로서 반응지속기간은 1차 분석시 8.4개월이었으며, 90일 업데이트 분석시점에서 10.0개월로 1.6개월 증가하였음. 90일 업데이트 분석 결과, 완전반응, 부분반응 및 5주 이상 안정적인 상태를 나타낸 시험대상자 비율인 질병조절율(DCR)은 80.6%이었으며, 반응까지의 시간(TTR)은 1.35개월(중앙값)이었으며, 무진행 생존 및 전체 생존율은 각각 6.8개월(95% CI 5.1, 8.2.) 및 12.5개월(95% CI 10.0, 평가불가) 이었음.
  - 1차 유효성 평가변수인 ORR의 하위분석 결과, 연령, 성별, 인종, 베이스라인 ECOG 상태, 흡연이력,

선행 면역요법, 뇌 및 간 전이여부에 따른 유의한 차이는 없었으나, 하위군 분석 대상자 수가 작아서 확정적인 결론을 내리기 어려움.

- KRAS p.G12C 돌연변이가 있는 진행성 NSCLC 환자의 질병 특성 및 치료 성적에 관한 3편의 후향적 관찰연구를 수행하였음.
  - KRAS p.G12C 돌연변이가 있는 진행성 NSCLC 환자는 일반적인 진행성 NSCLC 환자와 인구학적 특성 및 치료요법은 유사하였으며, 기존 치료요법에 따른 2차 치료 성적 결과는 OS 9.5개월과 10.2개월이었으며 PFS는 각각 4.0개월로 치료 성적은 유사하였음.

<안전성>

- 1/2상 임상시험(20170543)중 1상 및 2상 부분에서 KRAS p.G12C 돌연변이가 있는 NSCLC 환자 중 소토라십 960mg을 1일 1회 투여받은 공복 및 식후복용의 통합 분합 분석군(N=214명)에 대해 평가하였음(자료마감 시점 2020.12.1.).
  - 노출기간은 중앙값 23.8주(3.4개월)이며, 치료기간 ≥6개월인 대상자 45.8%, 치료기간 ≥12개월 대상자 9.3% 포함되었음. 1차 분석시점 대비 1상 부분(자료마감 2020.7.1.)은 5개월, 2상 부분은 3개월의 추가적인 추적기간을 포함하는 자료임.
  - '사용상의 주의' 중 ' 이상반응 '항에 기재된 결과는 1차 분석 결과로서 공복과 식후투여를 통합한 KRAS p.G12C 돌연변이가 있는 NSCLC 대상자(n=204명)에 대한 안전성 분석 자료임.
- 대부분(98.6%) 최소 1개의 TEAE를 보고하였으며, 3등급 이상의 TEAE는 59.8%, 중대한 TEAE는 51.4%에서 보고되었음. 치료와 관련된 TEAE는 전체 68.2%, 3등급 이상 20.1%, 중대한 6.5%임.
  - 가장 흔한 TEAE (≥10%) : 설사(43.0%), 구역(26.6%), 피로(24.3%), AST 증가(19.6%), ALT 증가(19.2%), 관절통(19.2%), 요통(18.2%), 구토(17.3%), 변비(16.8%), 호흡곤란(15.4%), 빈혈(13.6^), 기침(13.6%), 혈액 ALP 증가(13.1%), 식욕감소(12.1%), 두통(12.1%), 말초 부종(12.1%), 복통(11.2%), 폐렴(10.7%)
  - 3등급 이상 AE : 128명(59.8%)에서 보고됨, ALT 증가(7.5%), 폐렴(7.0%), AST 증가(6.5%), 흉막삼출(5.6%), 설사(5.1%)
  - 중대한 이상사례 : 110명(51.4%)에서 보고. 폐렴(7.5%), NSCLC(4.7%), 흉막삼출(3.7%), 호흡부전(3.7%), 요통(2.85), 호흡곤란(2.3%)
  - 용량감량 또는 일시 중지 초래한 AE : 75명(35.0%)에서 보고, 설사(8.4%), ALT 증가(7.9%), AST 증가(7.9%), 혈액 ALP 증가(3.3%), 구역(2.8%), 피로(2.3%)
  - 치료 중단을 초래한 이상사례 : 19명(8.9%)에서 보고, ALT 증가(1.9%), AST 증가(1.9%), 약물유발 간손상(1.4%)
  - 사망 : 38명(17.8%)에서 보고됨. 2명 이상에서 발생한 치명적인 AE는 NSCLC(4.2%), 호흡부전(2.3%), 전이성 폐암(1.9%), 폐렴(1.4%), 심장정지(0.9%), 악성 폐신생물(0.9%), 시험약과 관련성이 있는 것으로 평가된 사망은 없었음.
- 관심대상 이상사례로서 간독성과 신독성이 포함되었음.
  - 간독성은 28.5%에서 발생하였으며, AST 증가(19.6%), ALT 증가(19.2%), 혈액 ALP 증가(13.1%)이며, 3등급 이상은 14.5%에서 보고되었으며, ALT 증가(7.5%), AST 증가(6.5%) 혈액 ALP 증가(3.7%), 감마-글루타밀전달효소 증가(2.3%).
  - 신독성은 16.4%에서 발생, 저나트륨혈증(7.5%), 3등급 이상 2.8%(저나트륨혈증 1.9%, 급성신손상 0.5%), SAE 0.9%(저나트륨혈증 0.9%)
  - 임상시험에서 간질성 폐질환/폐렴을 특별관심대상 이상사례로 평가하지 않았으나, FDA의 NDA 심사 중 독립적인 안전성 분석에서 IDL/폐렴의 사례가 0.3% 발생하였고, 그 중 1건은 치명적인 사례이었

음.

- 약물이상반응은 위장관계(설사, 오심, 구토, 복통), 전신장애 및 투여 부위(피로), 실험실 수치(AST 증가, ALT 증가)
- 빈번하게 보고된(≥20%) 실험실 검사 수치 이상은 림프구 감소(49.1%), 헤모글로빈 감소(43.9%), ASP 증가(38.3%), ALT 증가(37.9%), 칼슘 감소(37.9%), ALP 증가(33.6%), 뇨 단백질 증가(30.4%), 나트륨 감소(29.0%), 활성 부분 트롬보플라스틴 시간 증가(23.4%), 알부민 감소(22.0%)
- 체중, 맥박수, 혈압, 체온에서 베이스라인 대비 활력징후의 의미있는 변화는 관찰되지 않았음
- 성별, 인종, 연령에 따른 이상반응 발생률 및 유형은 대체로 유사하였음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 FDA : Lumakras (sotorasib) tablets 2021.5.28. NDA 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당없음

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	암젠코리아유한회사	**허가일**	2022.2.14.
제품명	루마크라스정120밀리그램(소토라십)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	버전 4.0 (2021.12.7.)
주성분 및 함량	1정(618.0mg)중 소토라십 120.0mg		
효능·효과	이전에 적어도 한 번의 치료를 받은 적이 있는 KRAS G12C 변이 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암(NSCLC) 성인 환자의 치료 이 약의 유효성은 반응률 및 반응기간에 근거하였으며, 치료적 확증 시험에서 생존기간의 개선을 입증한 자료는 없다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
· 간독성 · 간질성 폐질환/간질폐렴	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동 - 시판후 조사	· 첨부문서 · 환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
없음	- 해당없음	- 해당없음
3. 중요한 부족정보		
간장애가 있는 환자에서의 투여	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동 - 시판후 조사(20200009)	· 첨부문서
임신부에서의 사용	· 일반적인 의약품 감시활동	· 첨부문서 · 환자용 사용설명서