의약품 품목허가 보고서

접수일자		2024. 8. 29.	접수번호	20240086558, 20240104363
신청구분		신약		
신 청 인 (회사명)		한국다이이찌산쿄(주)		
제 품 명		반플리타정17.7밀리그램(퀴자티닙염산염) 반플리타정26.5밀리그램(퀴자티닙염산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		퀴자티닙염산염(수256-7-ND)		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		필름코팅정 / <17.7mg> 이 약 1정(247.0밀리그램) 중 퀴자티닙염산염 20.0밀리그램(퀴자티닙으로서 17.7밀리그램) <26.5mg> 이 약 1정(370밀리그램) 중 퀴자티닙염산염 30.0밀리그램(퀴자티닙으로서 26.5밀리그램)		
최종 허가 사항	허가일자	2026.1.26.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		미국('23.7.20.), 유럽('23.11.6.), 일본('19.6.18.)		
허가부서		의약품허가총괄과	허가담당자	신나예 주무관, 이인선 사무관, 김영주 과장
심사부서		종양항생약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 전정희 주무관, 박소라 연구관, 안미령 과장 (기시) 최란 주무관, 최정윤 연구관, 고용석 과장 (RMP) 정희금 심사원, 주진영 사무관, 최희정 과장
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	이승학 주무관, 조경진 사무관, 김정연 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

FLT3-ITD 변이 양성인 새로 진단받은 급성 골수성 백혈병 성인 환자의 표준 시타라빈 및 안트라사이클린 유도요법과 표준 시타라빈 공고요법과의 병용 및 공고요법 후 단독 유지요법 동종 조혈모세포 이식 후 이 약의 단독 유지요법에 대하여 유효성은 확립되지 않았다.

○ 용법·용량

이 약의 치료 시작 전에 FLT3-ITD 변이 상태를 평가하여야 한다. FLT3-ITD 변이 상태는 충분히 검증된 신뢰성 있는 시험방법을 사용하여 확인하여야 한다. 임상시험 시 사용한 진단방법은 '사용상의 주의사항 5. 일반적 주의 1)항 및 14. 전문가를 위한 정보 3)항 '을 참조한다.

1. 용량

이 약은 표준 화학요법과 병용하여 각 유도요법 주기마다 2주간 35.4 mg 용량으로 1일 1회 투여한다. 완전관해(CR) 또는 불완전한 혈액학적 회복을 동반한 완전관해(CRi)에 도달한 환자의 경우, 이 약은 각 공고 화학요법 주기마다 2주간 35.4 mg을 1일 1회 투여한다. 이 약의 유지요법은 공고 화학요법 후 절대 중성구 수 >500/㎣ 및 혈소판 수 >50,000/㎣ 이상으로 회복되면 1일 1회 26.5 mg으로 시작한다. 2주 후, 프리데리시아 공식으로 보정한 QT 간격(QT interval corrected by Fridericia' s formula, QTcF)이 450 ms 이하인 경우, 유지 용량을 1일 1회 53 mg으로 증가한다(표 2 및 '3. 신중투여' 항 참고). 유지 요법은 최대 36주기까지 계속할 수 있다.

추가적인 용량 및 용법에 대한 내용은 표 1 - 3을 참고한다.

표 1: 이 약의 용법용량

	유도[a]	공고[b]	유지
이 약 시작	제8일에 시작 (7+3 용법)[c]	제6일에 시작	유지요법 제1일
용량	1일 1회 35.4mg	1일 1회 35.4mg	• QTcF가 450 ms 이하인 경우 2주간 시작용량으로 1일 1회 26.5 mg 투여 • 2주 후, QTcF가 450 ms 이하인 경우, 1일 1회 53 mg 투여로 용량을 증가한다.
기간 (28일 주기)	각 주기마다 2주	각 주기마다 2주	최대 36주기 동안 주기 간에 휴약기간 없이 1일 1회 투여

a 환자는 최대 2주기의 유도요법을 받을 수 있다.

b 환자는 최대 4주기의 공고요법을 받을 수 있다.
c 두 번째 유도 주기로서 투여되는 5 + 2 용법의 경우, 이 약은 제6일에 시작한다.

조혈모세포 이식(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)이 계획되어 있는 환자의 경우, 이 약은 전처치 7일 전에 중단하여야 한다. 임상시험 중 이 약의 투약에 관한 내용은 '14. 전문가를 위한 정보' 항을 참고한다.

이 약은 매일 거의 같은 시간에 경구 복용해야 하며 음식과 함께 또는 공복 상태에서 복용할 수 있다.
이 약은 통째로 삼켜야 하며, 씹거나 부수거나 분할해서는 안 된다.

2. 이상반응에 대한 모니터링 및 용량 조절

QTcF가 450 ms 이하인 경우에만 이 약 투여를 시작해야 한다('3. 신중투여' 항 참고).

유도 및 공고요법 중, 치료 시작 전에 심전도(ECGs) 검사를 수행하고, 이후에는 이 약의 치료 중 주 1회 또는 임상적 증상에 따라 더 자주 수행해야 한다('3. 신중투여' 항 참고).

유지요법 중, 치료 시작 전에 ECGs 검사를 수행하고, 투여 시작 및 용량 증가 후 처음 1개월 동안에는 주 1회 수행해야 하며, 그 후에는 임상적 증상에 따라 수행해야 한다. QTcF 간격이 450 ms 이하인 경우에만 용량을 증가해야 한다 (표 1 및 '3. 신중투여' 항 참고).

전해질 이상(저칼륨혈증 및 저마그네슘혈증)은 교정해야 하며, 가능한 경우 QT 간격을 연장하는 약물의 병용투여를 피해야 한다 ('3. 신중투여' 항 참고).

이상반응에 따라 권장되는 용량 조절은 표 2를 참고한다. 이상반응 및/또는 강력한 CYP3A 억제제와 병용투여에 따른 용량 조절은 표 3을 참고한다.

표 2: 이상반응에 따른 용량 조절

이상반응	권장 조치
QTcF 450 - 480 ms (1등급)	• 용량을 유지한다.
QTcF 480 ms 초과 및 500 ms 이하 (2등급)	• 투여를 일시 중단하지 않고 용량을 감소한다(표 3 참고). • QTcF가 450 ms 미만으로 회복되면 다음 주기에서 이전 용량으로 투여를 재개한다. 용량 증가 시 첫 주기 동안 QT 연장에 대해 면밀하게 모니터링한다.
QTcF가 500 ms를 초과한 경우(3등급)	• 이 약의 투여를 일시 중단한다. • QTcF가 450 ms 미만으로 회복되면 용량을 감소하여 투여를 재개한다 (표 3 참고). • 유도 및/또는 공고요법 중 QTcF의 500 ms 초과가 관찰되고 이 약과 관련 있는 것으로 의심되면, 유지 요법 중 1일 1회 53 mg 투여로 용량을 증가해서는 안 된다. 1일 1회 26.5 mg 용량을 유지한다.
QTcF가 500 ms를 초과한 경우가 재발한	• 적절한 용량 감소 및 다른 위험 요인(예: 혈청 전해질 이상, QT 간격을 연장시키는 약물 병용)의 교정/제거 조치를

경우(3등급)	취하였음에도 불구하고, QTcF가 500 ms를 초과한 경우가 재발한 경우, 이 약의 투여를 영구 중단한다.
염전성 심실 빈맥 (Torsades de pointes), 여러 형태 심실 빈맥, 생명을 위협하는 부정맥의 징후/증상(4등급)	• 이 약의 투여를 영구 중단한다.
3등급 또는 4등급의 비-혈액학적 이상반응	• 이 약의 투여를 일시 중단한다. • 이상반응이 1등급 이하로 개선되면, 이전 용량으로 투여를 재개한다. • 이상반응이 3등급 미만으로 개선되면, 용량을 감소하여 투여를 재개한다(표 3 참고). • 3등급 또는 4등급 이상반응이 28일 이상 지속되고 이 약과 관련 있는 것으로 의심되는 경우, 투여를 중단한다.
활동성 골수 질환이 없는 지속성 4등급 중성구 감소증 또는 혈소판 감소증	• 용량을 감소한다(표 3 참고).

이상반응은 National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03(NCI CTCAE v4.03)에 따른다.

3. 이상반응 및/또는 강력한 CYP3A 억제제와 병용투여에 따른 용량 조절

표 3: 이 약으로 치료하는 동안 이상반응 및/또는 강력한 CYP3A 억제제와 병용투여에 따른 단계별 용량 조절

치료 단계	전체 용량	용량 감소		
		이상반응 발생	강력한 CYP3A 억제제와 병용투여	이상반응 발생 및 강력한 CYP3A 억제제와 병용투여
유도 또는 공고	35.4 mg	26.5 mg	17.7 mg	투여 일시 중단
유지 (처음 2주)	26.5 mg	투여 일시 중단	17.7 mg	투여 일시 중단
유지 (2주 후)	53 mg	35.4 mg	26.5 mg	17.7 mg

강력한 CYP3A 억제제와 병용투여 시, 퀴자티닙의 노출이 증가할 수 있다. 강력한 CYP3A 억제제와의 병용투여가 불가피한 경우, 표 3에 제시된 대로 이 약의 용량을 감소하도록 한다. 이 약의 용량을 17.7 mg으로 투여하고 있는 경우, 강력한 CYP3A 억제제를 투여하는 동안 이 약의 투여를 중단하고, 강력한 CYP3A 억제제를 중단한 후(반감기의 5배 이상 이후), 이전 용량으로 이 약 투여를 재개한다(‘6. 약물 상호작용’ 항 참고).

4. 복용 누락 또는 구토

이 약의 복용을 누락하였거나 예정 시간에 복용을 하지 못한 경우, 가능한 빨리 같은 날에 복용하여야 하고, 다음 복용일에 원래의 일정대로 복용하여야 한다. 하루에 2회 용량을 복용하지 않아야 한다.

이 약 복용 후 구토가 있는 경우, 당일 추가 용량을 복용하지 않아야 한다. 다음 복용일에 원래의 일정대로 복용해야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고 ('3. 신중투여' 항 참고)

1) QT 간격 연장

이 약으로 치료받은 환자에서 염전성 심실 빈맥(torsades de pointes), 심실세동, 심정지 및 급사가 발생했다.

임상시험에서 이 약으로 치료받은 급성 골수성 백혈병 환자 1,081명 중 약 0.1 %에서 염전성 심실 빈맥(torsades de pointes)이 발생했고, 0.6 %에서 심정지가 발생했으며 그 중 0.4 %는 치명적인 결과를 나타냈고, 0.1 %의 환자에서 심실세동이 발생했다. 이러한 중증 부정맥은 주로 유도 단계에서 발생했다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 구성성분에 과민증이 있는 환자

2) QT 연장 증후군, 심실성 부정맥 또는 염전성 심실 빈맥(torsades de pointes) 병력, 중증 저칼륨혈증, 중증 저마그네슘혈증이 있는 환자('3. 신중투여' 항 참고).

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) QT 간격 연장

이 약은 QT 간격 연장과 관련이 있다. QT 간격 연장은 심실성 부정맥 또는 염전성 심실 빈맥(torsades de pointes)의 위험성을 증가시킬 수 있다. 선천성 QT 연장 증후군 및/또는 염전성 심실 빈맥(torsades de pointes)의 병력이 있는 환자는 퀴자티닙의 개발 프로그램에서 제외되었다. QT 연장 증후군, 심실성 부정맥 또는 염전성 심실 빈맥(torsades de pointes) 병력, 중증 저칼륨혈증, 중증 저마그네슘혈증이 있는 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다.

이 약은 QT 간격 연장이 발생할 유의한 위험이 있는 환자에게 주의해서 사용해야 한다. 이는 조절되지 않거나 유의한 심혈관 질환(예. 2도 또는 3도 심장차단(박동조율기 없이), 6개월 이내 심근경색, 조절되지 않는 협심증, 조절되지 않는 고혈압), 울혈성 심부전 병력이 있는 환자 및 QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물을 병용 투여한 환자를 포함한다. 전해질은 정상 범위로 유지되어야 한다 ('용법·용량' 참조).

이 약의 치료 시작 전 ECGs 검사를 수행해야 하고, 전해질 이상이 있는 경우 투여 시작 전 교정하여야 한다. QTcF 간격이 450 ms 초과인 경우, 이 약 투여를 시작해서는 안 된다.

유도 및 공고요법 중, ECGs 검사는 투여 시작 전 수행하고, 이후에는 이 약 투여 중 주 1회 또는 임상적 증상에 따라 더 자주 수행해야 한다.

유지요법 중, ECGs 검사는 투여 시작 전 수행하고, 투여 시작 및 용량 증가 후 처음 1개월 동안에는 주 1회 수행해야 하며, 그 후에는 임상적 증상에 따라 수행해야 한다. QTcF 간격이 450 ms 초과인 경우 유지 시작 용량을 증가해서는 안 된다(표 1 참고).

생명을 위협하는 부정맥의 징후 또는 증상과 함께 QT 간격 연장이 나타난 환자에 대해서는 이 약을 영구 중단한다('용법·용량' 참고).

QT 간격의 ECG 모니터링은 QT 간격 연장 및 염전성 심실 빈맥(torsades de pointes)이 발생할 위험이 유의하게 있는 환자에서 더 자주 수행되어야 한다.

이 약의 치료 시작 전 및 치료 중에 저칼륨혈증 및 저마그네슘혈증의 모니터링 및 교정을 수행해야 한다. 설사나 구토를 경험한 환자에서는 전해질 및 심전도를 더 자주 모니터링해야 한다.

① QT 간격을 연장하는 약물 투여 시 ECG 모니터링

이 약과 QT 간격을 연장하는 것으로 알려진 약물을 함께 투여하는 경우, 환자의 ECG를 더 자주 모니터링해야

한다. QT 간격을 연장하는 약물의 예는 아졸계 항진균제, 온단세트론, 그라니세트론, 아지스로마이신, 펜타미딘, 독시사이클린, 목시플록사신, 아토바쿠온, 프로클로르페라진 및 타크로리무스가 포함되지만 이에 국한되지 않는다.

② 강력한 CYP3A 억제제와 병용 투여
이 약과 강력한 CYP3A 억제제를 병용 투여하는 경우, 퀴자티닙의 노출을 증가시킬 수도 있으므로 이 약의 용량을 감소해야 한다 ('용법·용량' 참고).

2) 배·태아 독성
동물 시험 결과에 근거하여, 이 약은 임부에게 투여 시 배·태아에 위해할 수 있다. 임부에게 태아에 대한 잠재적 위험에 대해 알린다. 임신 가능성이 있는 여성에게 이 약 투여 중 및 마지막 투여 이후 최소 7개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다. 임신 가능성이 있는 배우자가 있는 남성은 이 약 투여 중 및 마지막 투여 이후 최소 4개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다('7. 임부 및 수유부에 대한 투여' 항 참고).

4. 이상반응
1) 안전성 프로파일 요약
이 약의 안전성은 FLT3-ITD 변이 양성인 새로 진단받은 급성 골수성 백혈병 성인 환자를 대상으로 한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험(QuANTUM-First)에서 조사되었다. 환자들은 이 약(N=265) 또는 위약(N=268)을 표준 화학요법과 병용 투여받거나 단독 유지요법으로 투여받았다('14. 전문가를 위한 정보' 항 참고). 전체 치료기간의 중앙값은 이 약 치료군의 환자에 대해서는 10.7주(범위: 0.1 ~ 184.1)였고 위약 치료군의 환자에 대해서는 9.5주(범위: 0.4 ~ 181.9)였다.
전체 시험기간 중, 이 약 치료군에서 가장 흔하게 보고된 이상반응(발생률 >20%)은 알라닌 아미노 전이 효소 증가(58.9%), 혈소판 수 감소(40.0%), 헤모글로빈 감소(37.4%), 설사(37.0%), 구역(34.0%), 복통(29.4%), 두통(27.5%), 구토(24.5%) 및 중성구 수 감소(21.9%)였다. 가장 흔하게 보고된 3등급 또는 4등급 이상반응(발생률 ≥5%)은 혈소판 수 감소(40.0%), 헤모글로빈 감소(35.5%), 중성구 수 감소(21.5%), 알라닌 아미노 전이 효소 증가(12.1%), 균혈증(7.2%) 및 진균 감염(5.7%)이었다.
이 약 치료군에서 가장 흔하게 보고된 중대한 이상반응(발생률 ≥2%)은 중성구 감소증(3.0%), 진균 감염(2.3%) 및 헤르페스 감염(2.3%)이었다. 치명적인 결과를 나타낸 이상반응은 진균 감염(0.8%) 및 심정지(0.4%)였다.
이 약의 투여 일시 중단과 연관된 가장 흔하게 보고된 이상반응(발생률 ≥2%)은 중성구 감소증(10.6%), 혈소판 감소증(4.5%) 및 심전도 QT 연장(2.6%)이었다. 이 약의 용량 감소와 연관된 가장 흔하게 보고된 이상반응(발생률 ≥ 2%)은 중성구 감소증(9.1%), 혈소판 감소증(4.5%) 및 심전도 QT 연장(3.8%)이었다.

이 약의 영구 중단과 연관된 가장 흔하게 보고된 이상반응(발생률 ≥1%)은 혈소판 감소증(1.1%)이었다.
단독 유지요법 중 안전성 프로파일
유지 단계에 진입한 208명(39%)의 환자는 이 약(116명) 또는 위약(92명)을 투여받았다. 유지 요법을 위한 치료기간의 중앙값은 이 약 치료군의 환자에 대해서는 67.4주(범위: 0.4 ~ 167.0)였고 위약 치료군의 환자에 대해서는 67.7주(범위: 0.3 ~ 167.4)였다.
이 약 치료군에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 중성구 수 감소(87.9%), 혈소판 수 감소(72.4%), 헤모글로빈 감소(55.2%), 알라닌 아미노 전이 효소 증가(49.1%), 상기도 감염(27.6%), 구역(23.3%) 및 설사(20.7%)였다. 이 약 투여 시 가장 빈번하게 보고된 3등급 또는 4등급 이상반응은 중성구 수 감소(71.6%), 혈소판 수 감소(24.1%) 및 헤모글로빈 감소(18.1%)였다.
이 약 치료군에서 가장 흔하게 보고된 중대한 이상반응은 헤르페스 감염(3.4%), 중성구 감소증(2.6%), 상기도 감염(1.7%) 및 구토(1.7%)였다. 유지 요법 중 치명적인 이상반응은 발생하지 않았다.

이 약의 투여 일시 중단과 연관된 가장 흔하게 보고된 이상반응은 중성구 감소증(24.1%), 혈소판 감소증(10.3%) 및 심전도 QT 연장(4.3%)이었다. 이 약의 용량 감소와 연관된 가장 흔하게 보고된 이상반응은 중성구 감소증(20.7%), 혈소판 감소증(10.3%) 및 심전도 QT 연장(5.2%)이었다. 이 약의 영구 중단과 연관된 가장 흔하게 보고된 이상반응은 혈소판 감소증(2.6%), 구역, 중성구 감소증 및 식욕 감소(각각 1.7%)였다.

2) 이상반응 표

이상반응은 MedDRA 기관계 대분류(SOC)에 따라 기재되었다. 각 기관계 내에서, 이상반응은 다음의 통상의 규칙(CIOMS III)을 이용하여 가장 빈도가 높은 반응 순으로 빈도별로 정렬하였다: 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100 ~ <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000 ~ <1/100), 드물게(≥1/10,000 ~ <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000). 각 빈도 범주 내에서 이상반응은 중증도가 감소하는 순서대로 기재하였다.

표 4: 이 약의 임상시험(QuANTUM-First)에서 관찰된 이상반응

약물이상반응	이 약 + 표준 화학요법 N=265		위약 + 표준 화학요법 N=268	
	모든 등급 (%)	3등급 또는 4등급 (%)	모든 등급 (%)	3등급 또는 4등급 (%)
감염 및 침습				
매우 흔하게				
상기도 감염[a]	18.1	1.9	10.1	2.2
진균 감염[b]	15.1	5.7	9.7	3.0
헤르페스 감염[c]	14.0	3.0	8.2	1.5
균혈증[d]	11.3	7.2	4.1	3.7
혈액 및 림프계 이상				
흔하게				
범혈구 감소증	2.6	2.3	0.4	0.4
매우 흔하게				
혈소판 감소증[e]	40.0	40.0	44.0	44.0
빈혈[e]	37.4	35.5	45.5	42.5
중성구 감소증[e]	21.9	21.5	21.6	20.1
대사 및 영양 이상				
매우 흔하게				
식욕 감소	17.4	4.9	13.4	1.9
신경계 이상				
매우 흔하게				
두통[f]	27.5	0	19.8	0.7
심장 이상				
흔하지 않게				
심정지[g]	0.8	0.4	0	0
심실세동[g]	0.4	0.4	0	0
호흡기, 흉곽 및 종격 이상				
매우 흔하게				
비출혈	15.1	1.1	10.8	0.4
위장관 이상				
매우 흔하게				
설사[h]	37.0	3.8	35.1	3.7
구역	34.0	1.5	31.3	1.9

복통[i]	29.4	2.3	22.0	1.1
구토	24.5	0	19.8	1.5
소화 불량	11.3	0.4	8.6	0.7
간담도계 이상				
매우 흔하게				
알라닌 아미노 전이 효소 증가[e]	58.9	12.1	60.1	10.4
전신 이상 및 투여 부위 상태				
매우 흔하게				
부종[j]	18.9	0.4	19.0	1.5
임상 검사				
매우 흔하게				
심전도 QT 연장[k]	14.0	3.0	4.1	1.1

표준 화학요법 = 시타라빈(사이토신 아라비노시드) 및 안트라사이클린(다우노루비신 또는 이다루비신)

a 상기도 감염은 상기도 감염, 비인두염, 부비동염, 비염, 편도염, 인후두염, 세균성 인두염, 인두 편도염, 바이러스 인두염 및 급성 부비동염을 포함함.

b 진균 감염은 구강 칸디다증, 기관지 폐 아스페르길루스증, 진균 감염, 외음질 칸디다증, 아스페르길루스 감염, 진균성 하기도 감염, 진균성 구강 감염, 칸디다 감염, 진균성 피부 감염, 털곰팡이증, 구강 인두 칸디다증, 구강 아스페르길루스증, 진균성 간 감염, 간 비장 칸디다증, 손발톱 진균증, 진균 혈증, 전신 칸디다 및 전신 진균증을 포함함.

c 헤르페스 감염은 구강 헤르페스, 대상 포진, 헤르페스 바이러스 감염, 단순 포진, 사람 헤르페스 바이러스 6형 감염, 생식기 헤르페스 및 헤르페스 피부염을 포함함.

d 균혈증은 균혈증, 클레브시엘라 균혈증, 포도상 구균 균혈증, 장구균성 균혈증, 연쇄구균 균혈증, 기기 관련 균혈증, 대장균 균혈증, 코리네박테륨 균혈증 및 슈도모나스 균혈증을 포함함.

e 용어들은 실험실 데이터를 기반으로 한다.

f 두통은 두통, 긴장성 두통 및 편두통을 포함함.

g 1명이 2건의 사례(심실세동 및 심정지)를 경험하였다.

h 설사는 설사 및 출혈성 설사를 포함함.

i 복통은 복통, 상복부 통증, 복부 불편감, 하복부 통증 및 위장관 통증을 포함함.

j 부종은 말초 부종, 안면 부종, 부종, 체액 과부하, 전신 부종, 말초 종창, 국소 부종 및 얼굴 종창을 포함함.

k 심전도 QT 연장은 심전도 QT 연장 및 심전도 QT 간격 이상을 포함함.

3) 심장 장애

이 약은 ECG에서 QT 간격을 연장한다. 등급에 관계없이, 치료 후 발생한 이상반응으로써 QT 간격 연장은 이 약을 투여한 환자의 14.0%에서 보고되었고, 환자의 3.0%가 3등급 이상의 이상반응을 경험하였다. QT 연장은 환자 10명(3.8%)에서는 용량 감소, 7명(2.6%)에서는 투여 일시 중단, 2명(0.8%)에서는 영구 중단을 초래하였다. 중앙에서 검토된 ECG 데이터에 근거하여, QTcF >500 ms는 환자의 2.3%에서 발생하였다. 이 약을 투여한 환자 2명(0.8%)이 심실세동 기록과 함께 심정지를 경험하였고, 1명은 치명적인 결과를 나타냈으며, 이들 모두 중증 저칼륨혈증이 있는 상황에서 발생하였다. 이 약 투여 전 및 투여 중 심전도 검사 및 모니터링, 저칼륨혈증 및 저마그네슘혈증 교정을 실시해야 한다. QT 간격 연장이 있는 환자에 대한 이 약의 용량 조절은 '용법·용량' 항을 참고한다.

5. 일반적 주의

1) FLT3-ITD 변이 검사

이 약은 FLT3-ITD 변이 양성인 급성 골수성 백혈병 환자에서만 치료 이익을 보였으므로, 이 약의 치료를 받을 환자를 선택하기 위해서는 FLT3-ITD 변이 양성인 급성 골수성 백혈병의 진단이 필요하다. FLT3-ITD 상태는 임상시험 분석법(PCR과 모세관 전기영동법)을 사용하여 전향적으로 확인되었고, FDA에서 승인받은 분석법인 LeukoStrat ® CDx FLT3 분석 동반진단기기를 사용하여 후향적으로 검증되었다.

6. 약물 상호작용

1) 강력한 CYP3A 억제제

건강한 대상자에게 이 약과 강력한 CYP3A 억제제와 병용투여 시, 이 약 단독 투여와 비교하여 퀴자티닙의 노출이 증가하였다. 이 약의 1회 투여 용량(26.5 mg)과 케토코나졸(200 mg씩 1일 2회)을 병용투여 시 퀴자티닙의 Cmax는 17 %, AUCinf는 94 % 증가하였다. 활성 대사체인 AC886의 AUCinf는 15 %, Cmax는 60 % 감소했다. 정상 상태에서 퀴자티닙의 노출(Cmax 및 AUC0-24h)은 각각 86 %, 96 % 증가할 것으로 추정되었다. 퀴자티닙의 노출 증가로 독성의 위험성이 증가할 수도 있다.

강력한 CYP3A 억제제와의 병용투여가 불가피한 경우, 이 약의 용량을 감소해야 한다('용법·용량' 참고). 강력한 CYP3A 억제제의 예로 케토코나졸, 이트라코나졸, 포사코나졸, 보리코나졸, 클래리스로마이신, 네파조돈, 텔리스로마이신 및 항레트로바이러스제가 있다.

2) 강력한 및 중등도의 CYP3A 유도제

건강한 대상자에게 이 약과 중등도의 CYP3A 유도제의 병용투여 시, 이 약 단독 투여(총 53 mg)와 비교하여 퀴자티닙 및 활성 대사체 AC886의 노출이 감소하였다. 중등도의 CYP3A 유도제인 에파비렌즈(600 mg 씩 1일 1회)와 병용투여 시 퀴자티닙 Cmax 및 AUCinf는 각각 약 45 %와 90 % 감소하였다. AC886의 Cmax 및 AUCinf는 각각 약 68 % 및 96 % 감소하였다 ('14. 전문가용 정보' 항 참고).

퀴자티닙 노출 감소는 유효성 감소로 이어질 수 있다. 이 약과 강력한 또는 중등도의 CYP3A 유도제와의 병용투여를 피해야 한다.

강력한 CYP3A4 유도제의 예로는 아팔루타마이드, 카르바마제핀, 엔잘루타마이드, 미토탄, 페니토인, 리팜피신, 세인트 존스 워트(Hypericum perforatum 라고도 함) 등 특정 생약 제제가 있다. 중등도의 CYP3A4 유도제의 예로는 에파비렌즈, 보젠탄, 에트라비린, 페노바르비탈 및 프리미돈이 있다.

3) 수송체

① P-당단백(P-gp) 기질

퀴자티닙과 다비가트란 에텍실레이트(P-gp 기질)를 병용투여하였을 때, 총 및 유리 다비가트란의 Cmax는 각각 12% 및 13% 증가하였고, AUCinf는 각각 13% 및 11% 증가하였다('14. 전문가용 정보' 항 참고). 퀴자티닙은 약한 P-gp 억제제이며, 이 약과 P-gp 기질을 병용투여 시 용량 조절은 권장되지 않는다.

② 유방암 내성 단백질(BCRP) 기질

퀴자티닙은 in vitro IC50 추정값 0.813 μM에서 유방암 내성 단백질을 저해한다. 생리학적 기반 약동학(PBPK) 분석에 따르면 퀴자티닙 53mg은 로수바스타틴의 AUC0-48h를 2.44배, 설파살라진은 2.66배 증가시킬 것으로 예측되었다. 퀴자티닙을 BCRP 기질 약물과 병용투여할 경우 주의해야 한다. BCRP 기질 약물의 용량 감소를 고려해야 한다.

③ Uridine Diphosphate Glucuronosyltransferases(UGT) 1A1 기질

퀴자티닙은 in vitro Ki 추정값 0.78 μM에서 UGT1A1을 저해한다. PBPK 분석에 근거하여, 퀴자티닙은 랄테그라비르(UGT1A1 기질)의 Cmax와 AUCinf를 3% 증가시킬 것으로 예상되었다. UGT1A1 기질과 이 약의 병용투여 시 용량 조절은 권장되지 않는다.

④ QT 간격을 연장시키는 약물
이 약과 QT 간격을 연장하는 기타 약물의 병용투여는 QT 연장의 발생률을 더욱 증가시킬 수 있다. 이 약과 QT 간격을 연장하는 약물을 병용투여 시 주의해야 한다('3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 중' '1) QT 간격 연장' 항 참고).

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 남성 및 여성의 피임
이 약은 임부에게 투여 시 배·태아에 해를 끼칠 수 있다('14. 전문가용 정보' 항 참고). 잠재적인 임신 가능성이 있는 여성은 이 약 투여 중 및 마지막 투여 후 최소 7개월 동안 효과적인 피임법을 사용하여야 한다. 임신 가능성이 있는 여성 배우자가 있는 남성은 이 약 투여 중 및 마지막 투여 후 최소 4개월 동안 효과적인 피임법을 사용하여야 한다.

2) 임부
임부에게 퀴자티닙을 투여한 자료는 없다. 동물시험 결과에 근거하여, 이 약은 임부에게 투여 시 배·태아 독성을 초래할 수 있다 ('14. 전문가용 정보' 항 참고).
이 약을 임신 중 투여해서는 안 된다. 임부에게 태아에 대한 잠재적 위험에 대해 알린다.

3) 수유부
퀴자티닙 또는 활성 대사체가 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 모유 수유 중인 소아에서 중대한 이상반응이 발생할 가능성이 있기 때문에, 이 약 투여 중 및 마지막 투여 후 최소 5주 동안 모유 수유를 해서는 안 된다.

4) 임신 가능성이 있는 여성
임신 가능성이 있는 여성은 이 약으로 치료를 시작하기 전 임신 검사를 받아야 한다.

5) 생식능
이 약이 사람의 생식능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 동물 시험 결과에 근거할 때, 이 약 투여로 인해 여성 및 남성 생식능이 손상될 수 있다('14. 전문가를 위한 정보' 항 참고).

8. 소아에 대한 투여
이 약은 18세 미만의 소아 및 청소년에서 안전성 및 유효성이 확립되지 않았다. 가용할 수 있는 데이터가 없다.

9. 고령자에 대한 투여
65세 이상 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.
임상시험(QuANTUM-First)에서 이 약을 투여받은 새로 진단받은 급성 골수성 백혈병 환자 265명 중 69명(26%)이 65세 이상이었고 1명(0.4%)이 75세였다. 65세 이상 환자와 젊은 성인 환자 간에 안전성에서 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.
이 약의 임상시험에는 젊은 성인 환자와 다르게 반응을 보이는지를 확인하기에 충분한 수의 65세 이상 환자가 포함되지 않았다.
이 약은 특히 치료 초기 단계에서 젊은 환자에 비해 고령 환자(즉, 65세 이상)에서 치명적인 감염 발생 빈도가 더 높았다. 65세 이상 환자는 유도 요법 기간 동안 중증 감염 발생 여부를 면밀히 모니터링해야 한다.

10. 신 장애 환자에 대한 투여

경증 또는 중등도 신 장애 환자에서 용량 조절은 권장되지 않는다.

이 약은 중증 신 장애(Cockcroft-Gault 식으로 추정한 CLcr <30 mL/min) 환자에서 안전성 및 유효성이 평가되지 않았기 때문에, 중증 신 장애 환자에게는 권장되지 않는다.

11. 간 장애 환자에 대한 투여

경증 또는 중등도 간 장애 환자에서 용량 조절은 권장되지 않는다.

이 약은 중증 간 장애(Child-Pugh Class C 또는 총 빌리루빈 >3 x ULN 및 모든 수치의 AST) 환자에서 안전성 및 유효성이 평가되지 않았기 때문에, 중증 간 장애 환자에게는 권장되지 않는다.

12. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여에 대한 해독제는 알려지지 않았다. 과량투여 시 투여를 일시 중단하고, QT 간격 연장을 측정하기 위한 ECG를 수행하며, 적절한 보조 조치를 한다('용법용량' 및 '3. 신중투여' 항 참고).

13. 보관 및 취급 시 주의사항

1) 이 약은 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관해야 한다.

2) 이 약을 다른 용기에 옮겨 담지 않는다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 작용 기전

퀴자티닙은 티로신 키나아제 FLT3 수용체의 저분자 억제제다. 퀴자티닙 및 그 주요 순환 활성 대사체 AC886은 FLT3의 아데노신삼인산(ATP) 결합 부위에 높은 친화성(각각 Kd = 1.3 nM 및 0.54 nM)으로 경쟁적으로 결합한다. 퀴자티닙 및 AC886은 수용체의 자가인산화를 방지하여 FLT3 키나아제 활성을 억제하며, 이후 다운스트림 FLT3 수용체 신호전달을 억제하고 FLT3-ITD 의존적인 세포 증식을 차단한다.

(2) 약력학적 효과

심장 전기생리학

임상시험(QuANTUM-First)의 노출-반응 분석에서 유지요법 중 퀴자티닙(53 mg)의 정상 상태 Cmax에서 연장된 QTcF 간격은 24.1 ms(양측 90% CI의 상한: 26.6 ms)였으며 농도-의존적인 QTcF 간격 연장이 예상되었다.

2) 약동학적 특성

퀴자티닙 및 주요 순환 활성 대사체(AC886)의 약동학은 건강한 성인과 성인 암 환자에서 분석되었으며, 달리 명시되지 않는 한 기하 평균(변동계수 [%CV])으로 제시되었다.

급성 골수성 백혈병 성인 환자에서 1일 1회 투여 후 15일 째에 퀴자티닙 농도가 정상 상태(steady state)에 도달했다. 건강한 성인의 경우 퀴자티닙 노출(AUC 및 Cmax)은 26.5 mg (권장 유도 용량 35.4 mg의 0.75배)에서 79.5 mg (권장 유도 용량 35.4 mg의 2.25배)까지, 급성 골수성 백혈병 성인 환자의 경우 17.7mg (권장 유도 용량 35.4mg의 0.5배)에서 53 mg (권장 유도 용량 35.4 mg의 1.5배)까지의 용량 범위에서 비례적으로 증가했다.

표 5. 퀴자티닙 및 AC886의 약동학적 특성

	퀴자티닙	AC886
새로 진단된 급성 골수성 백혈병 환자의 유도 요법 중 이 약 35.4mg을 1일 1회 투여한 후 정상 상태 노출도		
Cmax	140 ng/mL (71%)	163 ng/mL (52%)
AUC0-24h	2,680 ng · h/mL (85%)	3,590 ng · h/mL (51%)

새로 진단된 급성 골수성 백혈병 환자의 공고 요법 중 이 약 35.4mg을 1일 1회 투여한 후 정상 상태 노출도		
Cmax	204 ng/mL (64%)	172 ng/mL (47%)
AUC0-24h	3,930 ng・h/mL (78%)	3,800 ng・h/mL (46%)
새로 진단된 급성 골수성 백혈병 환자의 유지 요법 중 이 약 53mg을 1일 1회 투여한 후 정상 상태 노출도		
Cmax	529 ng/mL (60%)	262 ng/mL (48%)
AUC0-24h	10,200 ng・h/mL (75%)	5,790 ng・h/mL (46%)
축적비* (AUC0-24h)	5.4 (4.4)	8.7 (6.8)

*평균(±표준편차)(Mean (±SD))

(1) 흡수

정제 제형에서 퀴자티닙의 절대 생체이용률은 71 %였다. 건강한 성인에게 공복 상태에서 경구 투여 시 퀴자티닙 및 AC886의 최고 농도 도달 시간(Tmax 중앙값)은 각각 약 4시간(범위 2 – 8시간) 및 5 – 6시간(범위 4 – 120시간)이었다. 53 mg/일 용량으로 유지요법 중 정상 상태에서, 퀴자티닙 및 AC886의 기하평균(%CV) Cmax는 각각 529 ng/mL(60 %) 및 262 ng/mL(48 %)로 추정되었고, 기하평균(%CV) AUC0-24h는 각각 10,200 ng・h/mL (75 %) 및 5,790 ng・h/mL(46 %)였다.

음식과 함께 이 약 투여 시 퀴자티닙 Cmax는 8% 감소하였으며, AUCinf는 8% 증가하였다. Tmax는 2시간 지연되었다. 이 약은 음식 여부와 관계없이 투여 가능하다.

(2) 분포

퀴자티닙 및 AC886의 In vitro 사람 혈장 단백질 결합률은 각각 99% 이상이다.

10 – 1,000 ng/mL 농도 범위에서 in vitro 적혈구 내 퀴자티닙 및 AC886의 혈액 대 혈장 비율은 각각 0.79 – 1.30 및 1.36 – 3.19이다.

건강한 성인에서 퀴자티닙의 정상 상태에서 분포 용적(Vss)의 기하평균(%CV)은 275 L(17%)로 추정되었다.

(3) 생체 내 변환

퀴자티닙은 활성 대사체 AC886을 생성하는 산화 경로를 통해 in vitro에서 CYP3A4/5에 의해 주로 대사되며, 이후 CYP3A4/5에 의해 추가로 대사된다. 유지요법 중 정상 상태에서 퀴자티닙에 대한 AC886의 AUC0-24h비는 0.57이었다.

(4) 배설

퀴자티닙 및 AC886의 유효 반감기(t1/2)의 평균(표준편차)는 새로 진단된 급성 골수성 백혈병 환자에서 각각 81시간(±73) 및 136시간(±113)이다. 퀴자티닙 및 AC886의 축적비의 평균 AUC0-24h(표준편차)는 각각 5.4(±4.4) 및 8.7(±6.8)이었다.

퀴자티닙 및 그 대사체는 대부분이 일차적으로 간담도 경로를 통해 제거되어 대변으로 배설된다(경구 투여된 방사성 동위원소 표지 투여량의 76.3 %). 대변으로 배설되는 미변화체 퀴자티닙은 경구 투여된 방사성 동위원소 표지 투여량의 약 4 %였다. 신배설은 투여된 방사성 동위원소 표지량 제거의 부수적 경로이다(2 % 미만).

건강한 성인에서 퀴자티닙의 기하평균(%CV) 전신 청소율(CL)은 2.23 L/hour(29%)로 추정되었다.

(5) 선형성/비-선형성

퀴자티닙은 건강한 성인에서 26.5 mg ~ 79.5 mg 용량 범위에서, 급성 골수성 백혈병 환자에서 17.7 mg ~ 53 mg 용량 범위에서 용량 비례적 선형성을 보였다.

3) 임상시험 정보

이 약의 유효성과 안전성은 FLT3-ITD 변이 양성인 새로 진단받은 급성 골수성 백혈병 18 – 75세 성인 환자(539명)를 대상으로 한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 3상 임상시험(QuANTUM-First)에서 평가되었다. FLT3-ITD 상태는 임상시험 분석법(PCR과 모세관 전기영동법)을 사용하여 전향적으로 확인되었고, FDA에서 승인받은 분석법인 LeukoStrat® CDx FLT3 분석 동반진단기기를 사용하여 후향적으로 검증되었다. 환자들은 표준 화학요법과의

병용요법(반응을 보인 환자의 경우 유도요법 후 공고요법) 주기마다 2주간(유도요법 시 8-21일, 공고요법 시 6-19일) 이 약 35.4 mg(n=268) 또는 위약(n=271)을 1일 1회 투여한 후, 이 약(2주간 1일 1회 26.5 mg을 투여하고 이후에는 1일 1회 53 mg을 투여) 또는 위약 단독 유지요법을 최대 36주기(28일/1주기) 동안 투여받도록 무작위배정되었다 (1:1).

환자들은 최대 2주기의 유도 화학요법(다우노루비신 [제1일, 제2일, 제3일에 60 mg/m2/일 IV] 또는 이다루비신 [제1일, 제2일, 제3일에 12 mg/m2/일 IV]과 시타라빈 [7일 동안 100 mg/m2/일 또는 시험기관 또는 현지 표준에 따라 허용되는 경우 200 mg/m2/일, IV 주입]) 후, 최대 4주기의 공고 화학요법 및/또는 HSCT로 구성된 관해 후 치료를 받았다. 공고 화학요법은 60세 미만 환자에 대해 3.0 g/m2 및 60세 이상 환자에 대해 1.5 g/m2의 시타라빈을 제1일, 제3일, 제5일에 12시간마다 IV 주입으로 투여하였다. HSCT를 진행한 환자들은 전처치 시작 7일 전에 시험 치료를 중단하였다.

무작위배정된 두 치료군은 베이스라인 인구통계학적 특성, 질병 특성 및 층화 요인과 관련하여 적절하게 균형을 이루었다. 무작위배정된 539명의 연령 중앙값은 56세(범위 20-75세)였고, 54.5%는 여성, 45.5%는 남성, 59.7%는 백인, 29.3%는 아시아인, 1.3%는 흑인 또는 아프리카계 미국인, 9.7%는 기타 인종이었다. 84%에서 베이스라인 ECOG 전신수행상태(PS) 점수가 0 또는 1이었다. 대다수의 환자(72.4%)가 베이스라인에서 세포유전학적 위험이 중간 상태였다. FLT3-ITD 변이형 대립유전자 빈도(VAF)는 환자의 35.6%에서 3-25%였고, 환자의 52.1%에서는 >25-50%이었고, 환자의 12.1%에서 >50%이었다. 환자의 52%에서 NPM1 변이가 확인되었다.

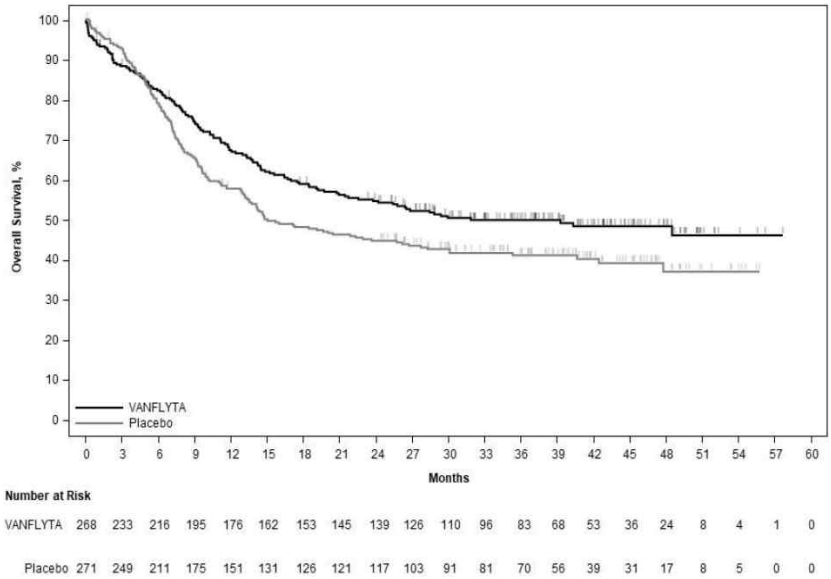
1차 유효성 평가변수는 무작위 배정일부터 모든 원인에 의한 사망까지의 전체 생존(OS)이었다.

1차 분석은 마지막 환자의 무작위 배정 후 최소 24개월의 추적 관찰 후 수행하였으며 이 약 투여군에서 위약 투여군 대비 전체 생존기간이 통계적으로 유의하게 개선되었다 [위험비(HR) 0.78; 95% CI: 0.62, 0.98; 양측 p=0.0324] (그림 1 참조). 추적관찰 기간의 중앙값은 39.2개월이었다.

이 약과 표준 화학요법과의 병용투여군에서는 유도요법과 공고요법을 각각 65 %, 44 %의 환자가 완료하였고, 위약과 표준 화학요법과의 병용투여군에서는 각각 65 %, 34 %의 환자가 완료하였다. 유지요법을 받은 환자는 208명(39%)이었고, 이 중 64%가 최소 12주기를 완료하였으며, 36%가 최소 24주기, 16%가 36주기를 완료하였다. 유지요법을 받은 208명 중 조혈모세포 이식 없이 공고요법 후 이 약 또는 위약으로 유지 요법을 받은 89명(43%)의 환자를 대상으로 한 탐색적 하위군 분석에서 전체 생존(OS) 위험비(HR)는 0.40 (95% CI: 0.19, 0.84)이었다. 208명 중 조혈모세포 이식 후 이 약 또는 위약으로 유지 요법을 받은 119명(57%)의 환자에서 OS 위험비는 1.62 (95% CI: 0.62, 4.22)이었다.

2차 평가변수인 무사건 생존은 통계적 유의성을 입증하지 못했다.

그림 1: QuANTUM-First에서 전체 생존에 대한 카플란-마이어 곡선



4) 독성시험 정보

퀴자티닙을 사용한 발암성 시험은 수행되지 않았다.

유전독성 시험에서, 퀴자티닙은 박테리아 복귀돌연변이 시험에서 변이원성이었으나, 포유류 세포 돌연변이 분석(마우스 림프종 티미딘 키나아제) 또는 생체 내 형질전환 설치류 돌연변이 분석에서는 변이원성이 아니었다. 퀴자티닙은 사람 림프구 염색체 이상 시험 또는 생체 내 랫드 골수 소핵 시험에서 유전독성을 나타내지 않았다.

배·태자 생식 독성 시험에서, 임신한 랫드에게 기관 형성 기간 동안 퀴자티닙을 경구 투여하였다. 6 mg/kg/일(AUC 기반 53 mg/일인 권장 인체투여량[RHD]의 약 3배)를 투여하였을 때 태자 독성(낮은 태자 체중, 골격 골화에 대한 영향) 및 기형 유발성(부종을 포함한 태자 이상)이 관찰되었다. 10 mg/kg/일 초과의 용량에서, 배-태자 치사성 및 착상 후 손실 증가가 관찰되었다. 모체 독성은 10 mg/kg/일 초과의 용량에서는 체중 증가 감소 및 사료 섭취량 감소로 나타났고, 20 mg/kg/일 용량에서는 이상 임상 징후로 나타났다.

퀴자티닙을 사용한 동물에서의 생식능 시험은 수행되지 않았다. 그러나, 랫드와 원숭이의 반복투여 독성시험에서 수컷 및 암컷 생식기관에 이상적 소견이 관찰되었다. 암컷 랫드의 경우, 10 mg/kg/일(AUC 기반 53 mg/일인 권장 인체투여량 [RHD]의 약 10배)에서 난소 낭종 및 질 점막 변형이 관찰되었다. 암컷 원숭이에서의 소견은 6 mg/kg/일(AUC 기반 RHD의 약 0.3배) 이상의 용량에서 자궁, 난소 및 질 위축이 관찰되었다. 수컷 랫드의 경우, 10 mg/kg/일(AUC 기반 RHD의 약 8배)의 용량에서 정소의 정세관 변성 및 정자 배출 장애가 관찰되었다. 수컷 원숭이에서의 소견은 6 mg/kg/일(AUC 기반 RHD의 약 0.5배) 이상의 용량에서 정소의 생식세포 감소가 관찰되었다. 4주 간의 회복기간 후, 암컷 랫드에서의 질 점막 변형을 제외한 모든 소견은 회복되었다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 60개월

○ 제조원

수입(수입자), 한국다이이찌산쿄(주), 대한민국, 서울특별시 중구 을지로5길 26 15층(수하동,센터원빌딩동관)

전공정위탁제조(제조의뢰자), Daiichi Sankyo Europe GmbH, 독일, Zielstattstrasse 48, 81379 Munich, Germany

일부공정위탁제조(제조자), Hovione FarmaCiencia, S.A., 포르투갈, Quinta Sao Pedro, Sete Casas, Loures, 2674-506, Portugal (원료칭량~SDD제조)

일부공정위탁제조(제조자), Patheon France, 프랑스, 40 Boulevard de Champaret Bourgoin Jallieu, 38300, France (SDD~벌크정제 제조)
일부공정위탁제조(제조자), Daiichi Sankyo Europe GmbH, 독일, Luitpoldstrasse 1, 85276 Pfaffenhofen, Germany (1차 및 2차 포장공정)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 퀴자티닙염산염(등록번호: 수256-7-ND)

- 제조소 명칭 : Hovione FarmaCiencia S.A.

- 제조소 소재지 : Sete Casas, 2674-506 Loures, Portugal

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(위해성 관리계획)** '의약품의 품목허가·신고·심사 규정'제7조의2 제1항제1호 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2024.8.29.	2024.8.29.	2024.8.29.	2024.8.29.	2024.8.29.
보완요청 일자	2025.4.1. 2026.1.5.	2025.4.1. 2025.12.24.	2025.4.1. 2025.12.29.	2025.7.22. 2026.1.5.	2025.4.1. 2025.12.29.
보완접수 일자	2025.11.24. 2026.1.15.	2025.11.24. 2026.1.15.	2025.11.24. 2026.1.15.	2025.11.21. 2026.1.8.	2025.11.24. 2026.1.8.
최종처리 일자	2026.1.26.	2026.1.20.	2026.1.23.	2026.1.9.	2026.1.20.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

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

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

○ 제출자료 목록

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

가. 원료의약품에 관한 자료

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

나. 완제의약품에 관한 자료

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

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

3) 항원성 및 면역독성

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목(퀴자티닙)은 III형 수용체 티로신 키나제(Receptor Tyrosine Kinase, RTK)에 속하는 FLT3을 강력하고 선택적으로 억제하는 새로운 경구용 티로신 키나제 수용체억제제로, 'FLT3-ITD 변이 양성인 새로 진단받은 급성 골수성 백혈병 성인 환자의 표준 시타라빈 및 안트라사이클린 유도요법과 표준 시타라빈 공고요법과의 병용 및 공고요법 후 단독 유지요법'에 대하여 품목허가 신청 하였음.
- 신청 효능효과에 대한 안전성 및 유효성을 입증하는 핵심 임상시험은 FLT3-ITD 변이 양성인 새로 진단받은 급성 골수성 백혈병 18~75세 성인 환자(539명)를 대상으로 한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 3상 임상시험임.
  - 대상자는 표준 시타라빈 및 안트라사이클린 기반 유도요법과 표준 시타라빈 기반 공고요법과의 병용 및 이후 단독요법을 받았음
  - 유효성과 관련하여, 1차 유효성 평가변수인 OS에 대하여 위약 대비 퀴자티닙 투여군에서 통계적 유의한 개선(HR 0.78, 95%CI 0.62, 0.98, p=0.0324)이 관찰되었음. CR 지속 기간이 위약 대비 상당 기간 연장되었으며, 재발률의 경우 퀴자티닙 대비 위약군에서 높은 점 등을 종합적으로 고려했을 때 유효성이 인정됨. 다만, 유지요법을 받은 환자를 대상으로 한 동종 HSCT 실시 유무에 따른 하위군 분석 결과, 공고 화학요법 후 이 약의 단독 유지요법을 받은 환자의 경우 OS 개선을 보였으나(HR 0.40, 95% 0.19, 0.84), 동종 HSCT 후 유지요법을 받은 환자의 경우 OS 개선을 보이지 않았음(HR 1.62, 95%CI 0.62, 4.22). 따라서 동종 HSCT 후 이 약의 단독 유지요법을 받는 환자에 대한 유효성은 확립되지 않았음.
  - 안전성과 관련하여, 비임상 및 임상시험 결과는 퀴자티닙이 QT 연장과 관련된 위해성 증가와 관련이 있음을 시시하였음. 따라서 신청사는 QTc 간격 연장에 대한 경고 및 관리방안을 허가사항 내 반영하였으며, 이 약의 투여 시작 전 QTcF 기준, 낮은 용량으로 시작하여 증량하는 요법 및 이상반응에 따른 용량조절 방법을 용법용량 내 타당하게 마련하였음. 아울러, 위해성 관리계획 내에 'QTc 간격 연장과 관련된 중대한 약물이상반응'을 중요한 규명된 위해성으로 설정하여 모니터링하도록 함. 이외 시험 전체 기간 동안 가장 흔한 이상반응으로 ALT 증가, 혈소판수 감소, 헤모글로빈 감소, 설사, 구역, 복통, 두통 등이 있었으며, 중대한 이상반응으로 중성구 감소증, 진균감염 등이 있었음.
  - 가교자료로서 핵심임상시험에 포함된 한국인에 대한 자료가 제출되었으며, 한국인에 대한 보충분석 결과를 통해 전체 유효성 결과와 전반적으로 일치함을 보여주었으며, 안전성 분석 결과는 비-한국인 및 전체 모집단과 유사하였음. 한국인을 포함한 동아시아인과 비-동아시인 및 아시아인 간 약동학 분석 결과는 전반적으로 중첩되었으므로, 한국인 대상 별도의 용량 조절은 필요하지 않을 것으로 사료됨
- 비임상시험자료로서, 랫드, 개, 원숭이 대상 최대 13주 반복투여독성시험, 유전독성시험, 랫드 대상 배태자발생독성시험 등을 포함하는 독성시험자료와 효력시험, 안전성약리시험 및 ADME에 대한 자료가 제출되었음.
  - 퀴자티닙 관련 독성의 주요 표적장기는 골수와 림프기관으로 나타났으며 시험한 모든 종에서 유사하였음. 신장의 변화는 랫드와 개에서만 국한되었고, 간 독성은 개와 원숭이에서 국한되어 나타났음.
  - 배태자발생 독성시험에서 최기형성이 관찰됨에 따라, 태아에 대한 잠재적 위해성을 고려, 사용상

의 주의사항에 해당 위해성을 알리고, 적절한 피임을 권고하도록 설정되어 있음.

- 유전독성시험에서 박테리아복귀돌연변이 시험 결과는 양성으로 나타났으나, 포유류 세포 돌연변이 시험 또는 형질전환 설치류 유전자 돌연변이 시험에서는 음성으로 변이원성이 아니었으며 체외 염색체이상시험 및 체내 소핵시험에서 음성으로 확인되어 사람에게 투여 시 유전독성 가능성은 낮을 것으로 판단됨.

- CYP3A4/5는 퀴자티닙과 활성 대사체인 AC886의 주요 대사 효소로 확인되었음. 강력한 CYP3A 억제제인 케토코나졸과의 병용투여 임상시험 및 PopPK 분석 결과, 강력한 CYP3A와 병용 시, 퀴자티닙의 노출이 증가할 수 있음에 따라 용량 감량 등의 용량 조절 권고사항이 허가사항 내 반영됨.
- 종합하면, FLT3-ITD 변이 양성인 새로 진단받은 AML 환자 대상 3상 임상시험에서 표준 시타라빈 및 안트라사이클린 기반 유도요법 및 표준 시타라빈 기반 공고요법과의 병용요법 및 이후 단독요법에 대하여 1차 평가변수인 전체 생존율 분석 결과 퀴자티닙군은 위약군 대비 유의한 개선을 보였고, HSCT 없이 이 약의 단독 유지요법을 받은 환자에서 OS 개선을 보였음. 비임상시험 및 임상시험 결과 QTc 연장 등의 안전성 프로파일이 확인되었으나, 용법용량 및 사용상의 주의사항, 위해성 관리계획을 통하여 관리방안을 마련하였음. 따라서 제출한 임상시험에서의 안전성 및 유효성 결과 등을 고려하였을 때 신청 효능효과에 대하여 퀴자티닙의 임상적 유익성이 위험성을 상회할 것으로 판단됨.

[약어 및 정의]

- allo-HSCT allogenic-hematopoietic stem cell transplantation
- AML acute myeloid leukemia
- BCRP breast cancer resistance protein
- CIR cumulative incidence of relapse
- CR complete remission
- CRc composite complete remission (CR + CRi)
- CRi complete remission with incomplete neutrophil or platelet recovery
- CTA clinical trial assay
- C-QTcF concentration-QT interval corrected with Fridericia’s formula
- ECG Electrocardiogram
- EFS event-free survival
- FLT3 FMS-like tyrosine kinase 3
- FLT3-ITD FMS-like tyrosine kinase 3-internal tandem duplication
- FLT3-TKD FMS-like tyrosine kinase 3-tyrosine kinase domain
- GVHD graft-versus-host disease
- HR hazard ratio
- MRD minimal or measurable residual disease
- NPM1 nucleophosmin 1
- OATP organic anion transporting polypeptide
- OS overall survival
- P-gp P-glycoprotein
- QTcF QT interval corrected with Fridericia’s formula
- RFS relapse-free survival
- R/R relapsed or refractory
- RTK receptor tyrosine kinase
- TdP Torsade de Pointes
- TEAE treatment-emergent adverse event

- TESAE treatment-emergent serious adverse event
- VAF variant allele frequency

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 반플리타정17.7밀리그램(퀴자티닙염산염), 반플리타정26.5밀리그램(퀴자티닙염산염)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 항악성종양제(421)
- 약리작용 기전 : III형 수용체 티로신 키나제(Receptor Tyrosine Kinase, RTK)에 속하는 FMS-유사 티로신 키나아제 3 (FLT3)을 매우 강력하고 선택적으로 억제하는 신규 경구용 수용체 티로신 키나제 억제제

1.2. 기원 및 개발경위

- 퀴자티닙은 III형 수용체 티로신 키나제에 속하는 FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3)를 매우 강력하고 선택적으로 억제하는 새로운 경구용 티로신 키나제 수용체(RTK) 억제제임. 퀴자티닙은 FLT3 수용체의 자가 인산화를 방지하여 FLT3 수용체 하위 신호전달(STAT5, Ras/MAPK 및 PI3K/Akt 경로)을 억제하고, FLT3-ITD 의존성 세포 증식을 차단하고, FLT3 돌연변이 줄기세포의 성숙 순환세포로의 분화 및 경우에 따라 백혈병 세포사를 증진함으로써 FLT3 키나제 활성을 억제함.
- 국외 허가현황: 일본 허가('19.06.), 미국 허가('23.07.), EMA 허가('23.11.)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 급성 골수성 백혈병
  - 전체적으로 AML 환자의 결과는 불량하며, 5년 생존율이 40%이고, 이는 진단 당시 연령이 증가함에 따라 급속하게 감소함. 결과는 질병 특이적 인자(예: FLT3, 뉴클레오포스민 1[NPM1]을 포함한 세포유전학 및/또는 분자 유전자 변화) 및 연령, 동부협력종양학그룹(ECOG) 전신 수행 상태, 장기 기능 및 기타 동반 이환과 같은 환자 특이적 인자 등 다중 인자의 영향을 받음. 연령은 가장 두드러진 환자 특이적 위험인자이며, 염색체이상/유전적 돌연변이가 가장 강력한 질병 특이적 위험인자로 간주됨. 예후인자로서 FLT3을 포함한 유전적 돌연변이 평가는 NCCN 가이드라인에서 권장하는 바와 같이 위험 평가 및 AML 치료에서 중요함.
  - FLT3은 RTKs의 3등급 분리 키나제 도메인 계열에 해당하는 막관통 티로신 키나제이며, 이는 일반적으로 미성숙 조혈 전구세포 뿐만 아니라 일부 성숙 골수세포 및 림프구 세포에서도 발현됨. 또한 FLT3은 조혈 전구세포의 생존, 증식 및 분화를 조절하는 역할을 함. FLT3 수용체의 과발현은 거의 모든 AML 증례에서 발생하며 FLT3의 돌연변이는 가장 흔한 유전자 변화 중 하나를 나타내는 것으로서, 새로 진단된 AML 성인 환자의 약 30%에서 발생함.
  - 두 가지 유형의 FLT3 돌연변이로 FLT3-ITD(Internal Tandem Duplication) 및 티로신 키나제 도메인(TKD)의 점돌연변이 또는 결실(FLT3-TKD)이 있음. FLT3-ITD 돌연변이는 TKD 돌연변이보다 더 흔하며, 이는 각각 전체 AML 증례의 20%~25% 및 7%~10%에서 나타남. FLT3-ITD 돌연변이는 뚜렷한 백혈구 증가증 및 더 높은 아세포 비율과 함께 더 높은 백혈병 부담과 관련이 있음.
- 급성 골수성 백혈병의 치료
  - 유도화학요법에 적합한 환자에서는 여전히 안트라사이클린과 시타라빈의 병용투여가 세포 유전 또는 분자 이상에 관계없이 새로 진단된 AML에 대한 표준요법임.
  - CR을 달성한 시험대상자의 경우, 현행 가이드라인은 잔존 질환을 근절하고 재발을 방지하기 위해 시험대상자에게 유도 후 요법을 제공해야 한다고 권장함. 공고에 이용할 수 있는 옵션에는 위험군에 따라 화학요법

및/또는 동종 조혈모세포 이식(allo-HSCT)이 포함됨. 동종 조혈모세포 이식은 AML 환자의 예후를 개선했지만, 재발률이 여전히 높으며 allo-HSCT와 관련된 비재발 사망률이 20%로 높음.

- 새로 진단된 FLT3-ITD(+) AML 환자에 대한 표준치료에는 표준 유도 및 공고 화학요법에 적합한 FLT3 돌연변이가 있는 AML 환자의 경우, 국외 가이드라인에서는 표준 화학요법에 퀴자티닙(FLT3-ITD만 해당) 또는 미도스타우린(FLT3-ITD 또는 TKD)을 1차 치료의 일부로 추가할 것을 권장함. 집중적인 화학요법을 견딜 수 없는 FLT3-ITD가 있는 AML 환자의 경우, azacitidine 또는 decitabine을 단독으로 사용하거나 sorafenib 또는 venetoclax와 저메틸화제를 병용하는 것이 권장됨. 아울러, 현재 NCCN 가이드라인은 유지요법으로 퀴자티닙을 사용할 것을 권장함.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 퀴자티닙은 QTcF 연장과 관련 있다고 알려져 있음. *in vitro* 이온 채널 시험으로부터의 결과 및 cynomolgus 원숭이에 대한 원격 모니터링으로부터의 결과는 퀴자티닙 용량-의존적 QT 연장의 가능성을 시사하였음. 또한 임상시험에서 염전성 심실 빈맥(torsades de pointes), 심실세동, 심정지 등이 보고되었음. 따라서 QT 연장을 동반한 심각한 부정맥의 잠재적 위험성이 있으므로 이에 대한 관리방안이 필요함.
- 비임상시험 결과 생식기관에서의 영향이 있었고 배태자독성이 있으므로 임부에 투여시 임신 검사가 필요하며 효과적인 피임이 필요함.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정

- FLT3-ITD 변이 양성인 재발 또는 불응성 급성 골수성 백혈병 환자의 치료

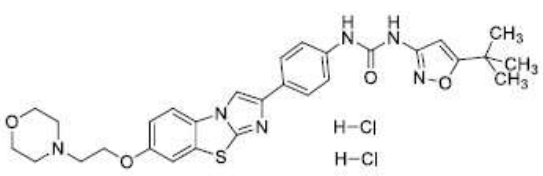
- 임상시험계획 승인

- 새로 진단받은 FLT3-ITD (+) 급성 골수성 백혈병을 가진 18세~75세 시험대상자에서 유도 및 공고 화학요법과 병용 투여, 그리고 연속 요법으로 투여한 퀴자티닙의 3상, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험 [AC220-A-U302](국내 최초 승인일: '16.8월)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

일반명	분자식	구조식
퀴자티닙염산염	$C_{29}H_{32}N_6O_4S \cdot 2HCl$ (633.59 g/mol)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	이중 LDPE 백/ Al laminated 백	기준에 적합함
가속시험	40℃/75% RH		

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	Alu/Alu 블리스터	기준에 적합함
가속시험	40℃/75% RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 60개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험 결과 유의적인 변화 없이 기준 내 적합함.

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수
단회투여 독성시험		랫드	po	단회	100, 150, 200, 250, 300mg/kg	O
		개	po	단회	10, 20, 40, 80, 100, 150, 200mg/kg	O
		원숭이	po	단회	30, 100, 200, 300, 400mg/kg	X
반복투여 독성시험		랫드	po	7일	125/100mg/kg	O
				28일	0(부형제), 5, 15, 60/30mg/kg	O
				13주	0(부형제), 1, 3, 10mg/kg	O
		개	po	7일	200/250mg/kg	O
				28일	0(부형제), 10/5, 50/25, 150/40mg/kg	O
				13주	0(부형제), 1, 5, 15mg/kg	O
		원숭이	po	5일	200mg/kg	X
				14일	30, 100, 200mg/kg	X
				28일	0(부형제), 10, 30, 100/60mg/kg	O
				13주	0(부형제), 3, 10/6, 30/12mg/kg	O
유전독성 시험	복귀 돌연변이	-	*in vitro*	-	5000 μg/plate까지 (± S9)	O
	마우스 림포마 TK	마우스 림포마	*in vitro*	-	1.84~28.8 μg/mL (3 h, −S9) 3.32~20.2 μg/mL (3 h, +S9) 0.00894~0.143 μg/mL (24 h, −S9)	O
	염색체 이상	사람말초 림프구	*in vitro*	-	40~320 μg/mL (4 h, −S9) 160~1280 μg/mL (4 h, +S9) 5~20 μg/mL (21 h, −S9)	O
	소핵	랫드	po	단회	0(부형제), 15, 50, 100	O
				28일	0(부형제), 5, 15, 60/30	O
	유전자 돌연변이	형질전환 랫드	po	28일	0(부형제), 3.8, 7.5, 15	O
생식·발생 독성시험	Seg I	-	-	-	-	
	Seg II	랫드	po	GD 6~17	0(부형제), 1, 3, 10, 20mg/kg/day	X
		랫드	po	GD 6~17	0(부형제), 0.6, 2, 6mg/kg/day	O
	Seg III	-	-	-	-	
	juvenile	랫드	po	PND 10~70	0(부형제), 0.3, 3, 또는 10mg/kg/day	O
면역독성 시험	항원성	기니피크	intradermal	단회	100% (0.3 g/site)	O
	기타 면역독성	-	-	-	-	
발암성시험		-	-	-	-	
불순물		랫드	po	28일	0(부형제), 5, 5mg/kg/day 불순물: 0.1 (2%), 0.2 (4%) mg/kg/day	O
광독성		마우스 유래 3T3 섬유아세포	*in vitro*	-	0.00332~10.5 mg/L	O

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수
안점막자극	토끼	ocular	단회	0.0354 g/eye	O
피부자극	토끼	dermal	-	0.57 g/site	O

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 랫드에서 단회 경구 투여시 MTD는 100mg/kg이었고, ≥150mg/kg(F)에서 사망례 있었음.
- 개에서 단회 경구 투여시 MTD > 200mg/kg이었고 사망례는 발생하지 않았음.
- 원숭이에서 단회 경구 투여시 MTD 200mg/kg이었고 400 mg/kg까지의 용량에서 치사동물은 발견되지 않았음.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 랫드 대상 13주간 반복투여독성시험에서 퀴자티닙염산염을 0, 1, 3, 10mg/kg/day 용량으로 매일 경구 투여하였으며, 10mg/kg 용량까지 사망례는 없었음. 3mg/kg/day 이상의 용량에서 WBC, RBC, HGB, HCT, 혈소판, 절대망상적혈구의 수치에 있어 약리학적으로 예상되는 감소가 관찰되었음. 퀴자티닙 관련 육안소견은 골수, 신장, 비장, 흉선, 고환, 부고환, 난소, 질에서 관찰되었음. 1 mg/kg/day 이상 용량군의 경우, 암수 모두에서는 비장의 철색소 침착의 증가, 수컷에서는 흉선 림프성 위축/괴사, 암컷에서는 질 점막의 점액분비가 관찰되었음. 3 mg/kg/day 이상의 용량에서는, 암수에서 골수의 저세포충실도, 수컷에서 흉선 림프성 위축/괴사, 암컷에서 난소낭종이 관찰되었음. 10 mg/kg/day 용량의 경우, 암수 모두에서는 신세뇨관에서의 변화(호염기구 증가, 세뇨관 복굴절 결정생성, 신세뇨관 공포화 등), 수컷에서는 비장의 골수외 조혈, 정액수송관의 변성/괴사, 정자방출의 실패가 관찰되었음. 회복기간의 종료 시에 관찰된 소견에는 골수에서의 아주 약간의 저세포충실도(부분적 회복을 나타냄), 신장에서의 변화(암수 모두의 경우 세뇨관 호염기구 증가, 세뇨관 색소침착 및 확대, 수컷의 경우 세뇨관 복굴절 결정), 비장 색소침착의 증가, 질 점막의 점액분비를 포함하였음. NOAEL은 3 mg/kg/day이었음.
- 개 대상 13주 반복투여독성시험에서 퀴자티닙염산염을 0, 1, 5, 15mg/kg/day 용량으로 매일 경구 투여하였으며, 15mg/kg 용량까지 사망례는 없었음. WBC 파라미터에 있어 유의하지만 가역적인 감소가 15mg/kg/day 용량군의 암수 모두에게 관찰되었음. 수컷의 경우, 15mg/kg/day의 용량에서 4주째부터 RBC 파라미터에서의 감소가 관찰되었음. 15 mg/kg/day 용량에서 AST, ALT, ALP, TBIL, 결합빌리루빈은 증가되었으나, 회복기간 이후 가역적이었음. 퀴자티닙 관련 소견은 수컷의 경우 신장과 흉선에서, 암수 모두에서는 간과 비장에서 관찰되었음. 신장에 대한 치료관련 소견으로는 수컷의 경우 1 mg/kg/day 이상의 용량에서 세뇨관 호염기구 증가의 발생 증가, 15 mg/kg/day 용량에서 비복굴절 세뇨관 색소(철, 빌리루빈, 지방갈색소에 대해 음성)가 관찰되었음. 간에서의 치료관련 소견으로서, 5 mg/kg/day 이상의 용량에서 복굴절 색소의 침착(철, 빌리루빈, 지방갈색소에 대해 음성), 반응성 동양혈관 내벽세포, 담관 비후(암컷)가 관찰되었고, 15 mg/kg/day 용량에서 단일 간세포 괴사(수컷)와 간세포 공포화(암컷)가 관찰되었음. 간에서의 결정침착(복굴절 색소)의 발생과 중증도는 용량 의존적이었음. 비장의 색소침작의 증가(헤모시데린과 일치하지만, 철에 대해 음성반응)는 수컷의 경우 15 mg/kg/day 용량에서, 암컷의 경우 5 mg/kg/day 이상의 용량에서 관찰되었음. 수컷의 경우에 흉선 위축/괴사의 발생은 모든 용량수준에서 용량의존적으로 증가하였음. 회복기간 이후에 관찰된 소견은 15

mg/kg/day 용량군의 암컷 1마리에서 관찰된 신장의 비복굴절 세뇨관 색소침착 및 15 mg/kg/day 용량군의 모든 암수에서 관찰된 간의 복굴절 색소침착, 반응성 동양혈관 내벽세포, 염증이었음. NOAEL은 5 mg/kg/day이었음.

- 원숭이 대상 13주 반복투여독성시험에서 퀴자티닙염산염을 0, 3, 10, 30mg/kg/day 용량으로 매일 경구 투여하였으며, 30mg/kg/day 용량에서 6, 25, 32일째에 3 마리, 10 mg/kg/day의 용량에서 31일째와 36일째에 2 마리가 사망 또는 사망 전 안락사되었음. 2건의 사망은 빈혈, 1건의 사망은 골수에서의 현저한 저세포충실도에 따른 2차적으로 나타난 것으로 판단되었음. 나머지 2건의 사망은 원인을 알 수 없었음. 결과적으로 중간용량군과 고용량군에서는 투여량을 각각 6mg/kg/day와 12mg/kg/day로 감량하였음. 10 mg/kg/day 이상의 투여군에서 관찰된 퀴자티닙 관련 임상징후는 식욕감퇴, 신체활동 감소, 등을 구부린 자세, 중증 탈수, 부분적으로 감긴 눈, 중등도~중증의 운동실조, 연변 또는 액상의 변, 중증의 구토, 돌출된 등뼈 등이었음. 퀴자티닙 치료와 관련된 혈액학적 소견으로서 RBC, HGB, HCT 수치의 최소한~중간 정도의 감소가 3 mg/kg/day 이상의 용량에서 관찰되었으며, 망상적혈구 수치는 10/6 mg/kg/day의 용량에서 현저하게 감소되었음. RBC 파라미터와 망상적혈구 수치의 감소는 골수의 조혈 저세포충실도와 관련 있었음. 혈소판 수치는 10/6 mg/kg/day의 용량에서 중간 정도로 증가되었음. 4주간의 회복기간 이후에 혈액학적 파라미터는 부분적으로 회복되었음. AST, ALT, TBIL, 요소, 크레아티닌, 포도당, 중성지방 수치의 증가와 총단백질, 알부민, 글로불린, 인, 나트륨, 칼륨, 염화물 수치의 감소를 포함한 퀴자티닙 관련 혈청화학 검사치의 변화가 모든 용량에서 관찰되었음. 퀴자티닙 관련 소견은 림프 및 조혈계(3 mg/kg/day 이상의 용량에서 흉선, 림프절, 비장, 골수), 소화기계(10/6 mg/kg/day 이상의 용량에서 식도, 혀, 간), 생식기계(10/6 mg/kg/day 이상의 용량에서 고환, 자궁, 질, 난소)를 포함한 여러 기관계에서 관찰되었음. 3 mg/kg/day의 용량에서 조직소견은 암컷에서만 관찰되었고, 골수, 장간막 림프절, 비장에서 발생하였음. 대부분의 퀴자티닙 관련 소견은 가역적이었음. NOAEL은 3 mg/kg/day이었음.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 박테리아 복귀돌연변이 시험에서 양성반응을 보였으나, 마우스 림포마 L5178Y TK+/-세포를 이용한 체외 마우스 림포마 TK 시험에서는 유전독성 증거가 없었음. 퀴자티닙의 돌연변이 유발 가능성을 평가하기 위한 형질전환 랫드(Fischer 344 Big Blue®) 돌연변이 시험 결과, 퀴자티닙은 간, 골수, 샘위에서의 cII 돌연변이 유도에 대해 음성으로 결론내렸음.
- 사람 말초 림프구를 이용한 염색체 이상시험 및 in vivo 소핵시험(랫드) 결과는 음성이었음.

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

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 반복투여독성시험에서 평가

4.2.4.2. 배・태자발생시험 (신약만 해당)

- 랫드 대상 GD6~17일까지 0, 1, 3, 10, 20mg/kg/day로 경구 투여한 용량 범위 설정 시험 결과, 모체에 대해 10mg/kg/day에서 약간 감소된 체중증가와 낮은 사료섭취량, 20mg/kg/day에서 임상적 이상징후가 관찰되었음. 태아의 경우, 착상 후 유산의 증가, 태아기형 및 낮은 체중이 10 mg/kg/day에서 관찰되었으며, 배·태자

치사가 20 mg/kg/day에서 관찰되었음.

- 랫드 대상 GD6~17일까지 0, 0.6, 2, 6mg/kg/day로 경구 투여한 결과, 6mg/kg/day 용량까지 모체독성 및 퀴자티닙 관련 배아 치사의 증거는 보이지 않았음. 6mg/kg/day의 용량에서는 골격의 골화에 대한 영향으로 인해 주로 태아의 낮은 체중으로 나타나는 태아독성과 주로 태아기형(전신부종)으로 나타나는 최기형성이 뚜렷하였음. 모체에 대한 일반독성 및 생식독성 NOAEL 6mg/kg/day, 배태자 발생에 대한 NOAEL 2mg/kg/day이었음.

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- 발육기 랫드 대상 0, 0.3, 3, 10mg/kg/day 용량으로 PND 10~70일째 경구 투여 후 PND 113일까지 회복기를 포함한 확정적 시험에서 10mg/kg/day의 용량에서 사망 및 계획하지 않은 안락사가 관찰되었고, 이러한 부작용은 중증의 골수독성에 기인한 것이었음. 3 mg/kg/day의 용량에서 나타난 치료 관련 장기중량의 변화와 골수 및 수컷의 생식기에서의 조직병리학적 변화에 근거하여 암수 랫드에 대한 NOAEL은 0.3mg/kg/day이었음.

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- 항원성 평가에서 기니피그에 0.3g/site 3주간 주1회 국소 처리한 결과 감작물질은 아닌 것으로 나타남.
- 랫드 대상 28일간의 반복경구투여독성시험에서 5가지 불순물(AB200631, AC016678, AC016679, AC016928, AC012917)을 4% 농도까지 투여하여 잠재적 독성을 평가한 결과 임상징후, 체중, 사료섭취량, 안과학적 검사, 임상병리학적 검사에서 영향은 없었음.
- 시험관 내 시험 결과, 광독성을 나타내지 않았음.
- 안점막 자극 시험 및 피부 자극 시험에서 미약한 자극제로 확인되었음.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 반복투여독성시험, 생식발생독성시험, 유전독성시험이 제출되었으며 GLP에 따라 수행되었음.
- 단회 및 반복투여독성시험 결과 퀴자티닙 관련 독성의 주요 표적장기는 골수와 림프기관으로 나타났으며 시험한 모든 종에서 유사하였음. 신장의 변화는 랫드와 개에서만 국한되었고, 간 독성은 개와 원숭이에서 국한되어 나타났음.
- 생식발생독성 위험성과 관련하여 랫드 대상 배태자 발생시험에서 태아의 낮은 체중과 골격의 골화에 대한 영향을 포함한 태아 독성이 6mg/kg/day 용량에서 나타났고, 최기형성도 6mg/kg 용량에서 나타났음. 이와 관련하여 사용상 주의사항 중 임부 항에 해당 내용을 반영하였으며 투여 종료 후 효과적으로 피임(가임 여성의 경우 마지막 투여 후 7개월 및 남성의 경우 마지막 투여 후 4개월)하도록 설정하였음. 생식기관 독성과 관련하여 반복투여독성시험에서 랫드에서 고환의 정세관 변성, 정자방출 실패가 있었고, 난소, 자궁, 질의 위축 등이 있었음.
- 유전독성시험에서 사람 말초혈액림프구를 이용한 염색체이상시험 및 in vivo 소핵시험(단회투여)에서 음성이었음. 박테리아복귀돌연변이 시험 결과 양성으로 나타났으나, 포유류 세포 돌연변이 시험(마우스 림포마 TK) 또는 형질전환 설치류 유전자 돌연변이 시험에서는 음성으로 나타났음. 결과적으로, 사람에게 퀴자티닙 투여로 인한 유전독성 위해성은 낮을 것으로 사료됨.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 퀴자티닙과 그 대사체 AC886의 약리학적 특성은 in vitro 분석과 in vivo 모델계를 통해 광범위하게 평가되었음. III형 RTK인 FLT3를 표적으로 하는 억제제로서, 퀴자티닙 및 AC886의 생화학적 효력 및 선택성은 cell-free in vitro binding assay을 통해 확립되었음.
- 안전성약리시험은 GLP에 따라 수행되었음.
- 마우스, 랫드, 개에 퀴자티닙염산염을 경구 투여한 후의 혈장노출은 용량범위에서 대략적으로 용량에 비례하였음. 생체이용률은 랫드와 개에서 30~40%, 원숭이에서 13~15%이었음. AC886은 비임상시험 동물종 및 사람 모두에서 나타난 주요 혈장 대사체였으며, In vitro 결합시험과 전세포 분석시험에서 AC886은 퀴자티닙과 유사한 활성을 가지는 것으로 나타났음. 모든 시험동물 종(마우스, 랫드, 개, 원숭이, 사람)에서 퀴자티닙과 AC886 모두 혈장단백질과 매우 높은 비율(≥99%)로 결합하였음. 경구 투여 후 시험한 모든 종(랫드, 마우스, 개)에서 용량 비례적인 노출을 보였음. CYP3A4/5는 퀴자티닙과 AC886 모두의 대사를 담당하는 주요 효소였음. 랫드 대상 조직분포시험에서 소화관 내용물 및 간과 신장에서 가장 높은 농도를 보였음. 랫드 및 개 대상 [14C]퀴자티닙 투여시 총 방사능의 2% 미만은 소변으로, 87% 이상은 대변으로 회수되었음. In vitro 평가에서 퀴자티닙은 P-gp 기질 및 억제제로 시사되었지만, 주요 CYP 효소들을 유도하거나 유의하게 억제하지는 않는 것으로 나타났음.

5.2. 효력시험

- 퀴자티닙은 FLT3에 가장 높은 친화도(Kd =1.3nM)로 결합하고, KIT에 대한 친화도는 더 낮았음. 퀴자티닙은 FLT3의 해리상수값(Kd)의 약 10배 이내의 친화도로 CSF1R/FMS, PDGFR, 비 III형 RTK, RET에 결합하는 것으로 나타났음. AC886은 FLT3에 대해 가장 높은 친화도(Kd = 0.54nM)로 결합하고, KIT에 대한 결합친화도는 더 낮았음. AC886은 FLT3의 Kd값의 약 25배 이내의 친화도로 CSF1R/FMS, PDGFR, 비 III형 RTK, RET에 결합하는 것으로 나타났음.

<인산화효소 분석에서 퀴자티닙과 AC886의 선택성>

Table 2.1: Selectivity of Quizartinib and AC886 in kinase assays

Kinase	Quizartinib (K_d, nM)	AC886 (K_d, nM)
CSF1R/FMS	9.6	8.6
DDR1	81	510
FLT1	44	94
FLT3	1.3	0.54
FLT4	49	69
KIT	4.9	0.97
PDGFRα	14	3.6
PDGFRβ	8.4	1.8
RET	7.1	14
VEGFR2	100	110

- In vitro 효력시험

  - FLT3 ITD 변이를 가진 사람 MV4-11 세포주를 이용한 FLT3 활성 평가에서 퀴자티닙은 0.8~20nM의 농도에서 FLT3의 인산화를 유의하게 억제하였음.

- MV4-11 세포와 야생형 FLT3를 발현하고 세포의 증식이 FLT3 활성에 의존하지 않는 대조 세포주(RS4;11)를 이용한 IC50 확인시험에서 MV4-11 세포에 대한 IC50는 0.3nM였으며, 대조 세포주에서의 IC50는 990nM으로 야생형인 대조 세포주에서 FLT3 ITD 변이가 있는 세포주에 비하여 1000배 이상의 약한 활성을 보였음.

• In vivo 효력시험

- 고형암 세포주 MV4-11를 이용한 마우스 모델에서 인산화된 FLT3 (p-FLT3)와 총 FLT3 단백질의 발현에 대한 퀴자티닙의 시간에 따른 효과를 평가한 결과 퀴자티닙 염산염 10mg/kg을 단회 투여한 후의 p-FLT3 정도는 시간의존적 감소를 보였음.
- MV4-11 세포를 이용한 마우스 종양 이종이식 모델에서 용량 의존적 활성을 보였으며 퀴자티닙 염산염 10mg/kg/day를 투여 중단 후, 32일간의 추적관찰기간 동안 종양의 성장은 보이지 않았음.
- 파종성 MV4-11 생착모델에서 퀴자티닙은 용량 의존적 활성을 보였음. 모든 퀴자티닙 염산염 투여요법은 부형제 단독투여에 비해 생존율 향상을 보인 반면, 1mg/kg/day의 용량으로 150일간 연속 투여한 경우는 31일간 투여에 비해 생존율에 있어 이점을 보였음.
- 퀴자티닙의 항종양 활성은 사람 AML 세포가 피하이종이식된 마우스에서 AML을 치료하기 위해 흔히 사용되는 화학요법, cytarabine 및 daunorubicin과 병용하여 확인하였음. 퀴자티닙과 화학요법의 병용은 단독화학요법(48%), 퀴자티닙 단독요법(73%)의 항종양 활성에 비해 우수한 항종양 활성(제11일 종양 성장 억제, 96%)을 보였음. 화학요법에 더하여 퀴자티닙을 유지 투여할 경우 가장 강력한 항종양 반응이 나타났음.

• 2차 효력시험

- 퀴자티닙의 잠재적 비표적 활성(off-target activity)을 확인한 결과, 퀴자티닙은 모든 비-인산화 효소(IC50≤ 2 μM)에 대해 활성을 나타내지 않았고, 118개의 비-키나제 중 5개(IC50≤10 μM)에 대해서 활성이 관찰되었음.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

• 중추신경계 및 호흡기계

- 13주 반복투여독성시험에서 랫드, 개, 원숭이 대상을 평가되었으며 중추신경계 및 호흡기계에 대한 영향은 없었음.

• 심혈관계

- In vitro hERG assay 결과, 퀴자티닙은 hERG 전류를 0.1μM의 농도에서 1.8±1.6%, 0.3μM의 농도에서 3.8±0.5%, 1 μM의 농도에서 4.3±0.9%, 3μM의 농도에서 16.4±2.1%까지 억제하였음. AC886는 hERG 전류를 0.1μM의 농도에서 -0.4±0.8%, 0.3μM의 농도에서 3.3±0.1%, 1μM의 농도에서 3.9±1.6%, 3μM의 농도에서 12.0±2.0%까지 억제하였음. 퀴자티닙과 AC886 3μM의 농도에서 hERG 전류 억제는 Vehicle 대조군과 비교했을 때 통계적으로 유의하였음($p<0.05$).
- 개의 심실에서 제거되어 새로 분산된 심근세포 및 사람 KvLQT1/minK-CHO(IKs 발현 CHO) 세포에서 퀴자티닙과 AC886이 나트륨 전류(INa), 지연성 정류형 칼륨전류의 서서히 활성화되는 성분(IKs)과 L형 칼슘 전류(ICa-L)에 미치는 영향을 평가한 결과, 1~30μM의 농도범위에서 퀴자티닙은 INa와 ICa-L 전류에 영향을 미치지 않았지만, 1μM의 농도에서 IKs 전류를 37%까지 안정적으로 억제하였음. 10μM와 30μM의 농도에서 AC886은 ICa-L 전류를 각각 23.6%와 17.3%까지 억제하여 통계적으로 유의한 영향을 미쳤으며, 1~30μM의 농도에서 IKs 전류를 29%까지 안정적으로 억제했고, INa 전류((IC50: 24.4μM)에 대해 농도의

존적 억제를 보였음.

- 토끼의 심실조직을 이용한 고교류저항 세포내 미세전극법(high-impedance intracellular microelectrode recording technique)에서 퀴자티닙과 AC886이 활동전위에 미치는 영향을 평가한 결과, 1~30μM의 농도범위에서 퀴자티닙은 활동전위 파라미터에 통계적으로 유의한 영향을 미치지 않았음. 1~30μM의 농도범위에서 AC886는 APD30에 영향을 미치지 않은 반면, APD90와 APD90-30은 연장시켰음.
- 토끼의 적출된 심장을 이용한 랑겐도르프(Langendorff technique) 시험 결과, 1~30μM의 농도범위에서 퀴자티닙과 AC886은 MAP, RR, PR, QT간격의 연장을 초래하였음.
- IKs 전류에 미치는 영향을 hKvLQT1/mink 형질감염된 HEK293 세포에서 평가한 결과, 퀴자티닙은 IKs전류를 0.1μM의 농도에서 28.9±7.5%, 0.3μM의 농도에서 55.2±4.2%, 1μM의 농도에서 56.5±2.5%, 2.9μM의 농도에서 67.5±3.3%로 억제하였음. AC886의 IKs에 대한 억제효과에 대한 IC50는 계산되지 않았지만, 2.9μM 이상으로 추정되었음.
- 시노몰구스 원숭이를 이용한 telemetry 시험 phase 1에서 0, 30, 100, 200 mg/kg 용량으로 phase 2에서 0, 3, 10, 30 mg/kg 용량으로 경구 투여하였고 임상징후, 전신혈압(수축기 혈압, 이완기 혈압, 평균 동맥혈압, 맥압), 심박수, 심전도 파라미터(PR 간격, QRS 두께, QT간격, QTc간격), 혈중약물농도가 평가되었음. 전신혈압에 있어 용량관련 증가가 10mg/kg 이상의 용량에서 관찰되었음. 100mg/kg과 200mg/kg의 용량에서의 전신혈압의 변화는 일시적이었고, 투약 후 1~8시간 사이에 상승했으며 수축기 혈압, 이완기 혈압, 평균 동맥혈압, 맥압에서도 유사한 방식으로 영향을 미치는 것으로 나타났음. QTc에 있어 용량관련 증가는 10mg/kg 이상의 용량에서 관찰되었으며, 투약 후 1시간째에 시작된 이러한 증가는 모니터링 기간 내내 유지되었음. 10mg/kg, 30mg/kg(Phase 1), 30mg/kg(Phase 2), 100mg/kg, 200mg/kg 용량에서 측정된 평균 최고 QTc 증가치는 각각 33.4ms(13.4%), 87.9ms(36.1%, Phase 1), 74.5ms(29.3%, Phase 2), 118.1ms(43.8%), 135.2ms(53.1%)였음. 심전도 추적 결과 분석에서 두 개의 고용량 동물군에서 심실조기수축(ventricular premature complex)이 나타났고, 모두 추정된 최고혈장농도 도달시간(Tmax; 투여 후 약 4.5시간째)에 근접하여 발생하였음.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- P-당단백질(P-gp) 매개 수송에 대한 평가 결과, 퀴자티닙은 P-gp 기질로 확인되었음.
- 마우스 대상 경구 투여시 0.1~100mg/kg의 용량으로 경구투여 시 용량 비례적 노출도를 보였음.
- 랫드 대상 경구 투여시 3~30mg/kg에서 생체이용률은 36~47%였음. 랫드 대상 28일간 1mg/kg/day 또는 10mg/kg/day의 퀴자티닙염산염을 매일 경구투여하였을 때 최종 소실반감기(T1/2)값은 용량수준이나 성별에 의해 영향을 받지 않았으나, 반복투여로 인해 증가되는 경향을 보였으며, 랫드의 퀴자티닙에 대한 노출은 용량수준의 증가에 비례하는 이상이었고, 반복투여에 따라 증가되었음.
- 개 대상 약동학 평가에서 1~25mg/kg 용량 범위에서 용량 비례적인 노출도를 보였음. 경구투여의 경우, 생체이용률은 대략 30~40%이었음. 청소율은 암컷에서 4.4mL/min/kg, 수컷에서 6.6mL/min/kg로 암컷에서 더 낮았으며, 이것은 노출(경구투여 후의 AUCinf는 암컷에서 36.51μM·h, 수컷에서 17.11μM·h)은 더 길어지고, 최종 소실반감기(암컷에서 8.6시간, 수컷에서 5.9시간)는 더 길어지는 결과를 초래하였음.
- 원숭이에서의 생체이용률은 13~15%였으며 청소율은 30mL/min/kg이었음.

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- [14C]퀴자티닙 염산염을 30mg/kg의 농도로 경구 투여시 고환(24시간째)을 제외한 대부분의 조직에서 최고 조직농도는 투여 후 2~4시간째에 도달되었음. 혈장 Tmax에서 높은 농도를 보인 조직은 수컷의 경우, 부신, 뇌, 부고환, 신장, 간, 위장관 내용물, 위, 췌장이었고, 암컷의 경우, 비장, 장간막 림프절, 골수, 부신, 골격근, 뇌, 난소, 자궁, 신장, 간, 방광, 위장관(GI) 내용물, 폐였음. 모든 조직에서의 평균 농도는 혈액/혈장에서의 농도와 유사하게 감소되었음.
- 랫드에 단회 정맥 내 또는 경구투여 후 뇌/혈장 농도비(brain-to-plasma ratio)는 투여 10분 후 9.3%, 2시간 후 26.4%로 퀴자티닙의 뇌 침투 정도는 낮았음.
- 마우스, 랫드, 개, 원숭이, 사람에서 퀴자티닙과 AC886의 혈장 단백 결합률은 모든 종에서 99% 이상이었음.
- 10, 200, 1600, 4000ng/mL 농도에서 혈액/혈장 농도비의 값은 퀴자티닙의 경우 각각 0.97~1.48, AC886의 경우 1.30~3.40로 적혈구에 결합하거나 적혈구로 분배되는 것으로 나타났음.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- CYP3A4/5는 퀴자티닙과 AC886의 대사를 담당하는 주요 CYP 동위효소로 확인되었으며, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 동위효소는 퀴자티닙과 AC886의 대사에 거의 또는 전혀 유의하게 기여하지 않는 것으로 나타났음.
- 퀴자티닙으로부터 AC886의 생성은 CYP3A4와 CYP3A5에 의해 매개되는 것으로 나타났음.
- [14C]퀴자티닙염산염을 투여한 랫드의 혈장과 대변에서 확인된 대사체를 분석한 결과, AC886는 랫드의 혈장에서 확인된 주요 대사체였으며, 기타 순환 대사체는 모든 시점(투여 후 2, 4, 또는 24시간째)에서 회수된 방사능의 6.1% 이상의 비율로 존재하지 않았음. 퀴자티닙의 주요 대사경로는 이속사졸 잔기의 산화 및 접합, 모르폴리노기의 산화 및 분해를 포함하고, 이는 사람에서의 대사경로와 일치하였음.
- 개에 [14C]퀴자티닙염산염을 투여하였을 때 AC886은 투여 후 후반 시점에서 관찰된 주요 순환 대사체였고, 모르폴리노 산화생성물로 확인된 15% 이상의 비율로 존재하는 다른 대사체도 관찰되었음. 이 대사체는 랫드나 사람에서 주요 혈장성분으로 검출되지 않아 이는 모르폴리노시드쇄의 산화에서 종 간의 차이를 나타내었음. 기타 순환 대사체는 모든 시점(투여 후 2, 4, 또는 24시간째)에서 회수된 방사능의 8.2% 이상의 비율로 존재하지 않았음.

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 랫드 및 개 대상으로 한 [14C]퀴자티닙 염산염의 ADME 연구에서 퀴자티닙 관련 총 방사능의 2% 미만은 소변에서 회수되었고, 방사능의 87%는 대변에서 회수되었음.

5.4.5. 약물상호작용(CTD 4.2.2.6) (신약만 해당)

- In vitro 시험에서 퀴자티닙은 주요 사람 CYP효소에 대한 가역성 억제제(CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4; IC50>40 μM)이거나, 시간의존성 억제제(CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A)이거나, 또는 유도제(CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4)도 아닌 것으로 나타났음.
- AC886는 CYP2C19(Ki=10.4μM)의 약한 가역성 억제제인 것으로 나타났으나, 다른 6개의 동위효소에 대해서는 가역성 억제제가 아니었음(CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2C8, CYP3A4). AC886는 CYP 효소

의 시간의존성 억제제가 아니었음(CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A).

- 퀴자티닙은 uridine 5′-diphospho-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1(Ki=0.780μM)에 대해 경쟁적 억제를 나타냈음.
- MDCK-II 세포를 이용하여 실시된 in vitro 시험에서 10μM 농도의 퀴자티닙은 OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, BCRP을 억제하지 않고, MATE2-K를 약하게 억제하며, BSEP를 억제하는 것으로 나타났음. 10μM 농도의 AC886는 OAT1, OAT3, OCT1, OATP1B1, OATP1B3를 억제하지 않았고, OCT2, MATE1, MATE2-K, BCRP를 약하게 억제하였음. 단, 퀴자티닙와 AC886의 IC50값은 모든 수송체에 대해 >10μM이었음.
- In vitro 시험에서 P-gp 수송체에 대한 퀴자티닙와 AC886의 IC50값은 각각 9.55μM과 >30μM로 나타났음.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 퀴자티닙과 그 대사체 AC886의 약리학적 특성은 in vitro 분석과 in vivo 모델계를 통해 확인되었음. 퀴자티닙과 활성 대사체인 AC886은 FLT3에 높은 친화도로 결합하였음. 사람 백혈병 MV4-11 세포를 이종 이식한 마우스 모델에 1 mg/kg/day 이상의 용량으로 1일 1회 경구 투여 시 MV4-11 고형종양의 성장을 유의하게 지연시키고, 종양 퇴화를 야기하였으며, MV4-11 세포를 이용한 액상 종양/파종성 이식모델에서 퀴자티닙은 수명을 증가시켰음. 이러한 모델에서 효과의 정도는 용량과 관련 있고, 치료기간의 연장에 따라 증가하는 것으로 나타났음.
- 원숭이를 대상으로 한 심혈관계에 대한 안전성약리시험에서 퀴자티닙은 10 mg/kg 이상의 용량에서 QTc 연장, 100 mg/kg 이상의 용량에서 전신혈압 상승의 결과를 가져왔음. 원숭이(3mg/kg)에서 QT 연장에 대한 NOEL에서의 퀴자티닙, AC886, 퀴자티닙+AC886의 Cmax는 임상 권장용량인 60mg(free base 53mg)에서의 사람에서의 Cmax 이하였음.
- 생체이용률은 랫드(30%)와 개(40%)보다 원숭이(15%)에서 더 낮았으며, 비임상 동물종 모두에서 용량 비례적으로 노출도 보였음. 퀴자티닙과 AC886은 모든 시험종에서 99% 이상으로 높은 혈장 단백결합률을 보였음. 퀴자티닙과 AC886의 혈장/혈액 비율 결과는 이들 화합물이 혈액세포로 분포됨을 나타냈음.
- 랫드에 [14C]퀴자티닙염산염 단회 경구 투여시 조직으로 광범위하게 분포되었지만, 중추신경계(CNS)의 침투는 거의 일어나지 않은 것으로 나타났음. 최고조직농도는 대부분의 조직에서 투여 후 2시간째 또는 4시간째에서 관찰되었으며, 소화관 내용물과 대사와 배설과 관련된 장기(간과 신장)에서 가장 높은 농도의 방사능이 검출되었음.
- 퀴자티닙의 주요 대사체는 AC886이며 CYP3A4/5에 의해 매개된다는 것이 확인되었음. 퀴자티닙과 AC886 모두가 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, 또는 CYP2D6의 기여가 거의 또는 전혀 없는 CYP3A4/5에 대한 기질로 확인되었음. 랫드의 담즙에 대한 대사체 분석 결과, 퀴자티닙의 주요 대사경로에는 이속사졸 잔기의 산화와 접합, 모르폴리노기의 산화 및 분해가 포함되었고, 이것은 사람에서의 대사경로와 일치함.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- EMA 허가 당시 자료제출증명서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 26건 제출, 1상 21건(1/2상 1건 포함), 2상 3건, 3상 2건
  - 건강인 대상 12건
  - AML 환자 대상 13건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 핵심 임상시험은 AC220-A-U302임

6.3. 생물약제학시험

<table>
<tr><th>단계</th><th>대상환자</th><th>투여용량 및 방법
투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="5">[AC220-A-U107] 건강한 성인에서 방사성 표지 미세추적기를 사용하여 퀴자티닙의 절대 경구 생체이용률을 측정하기 위한 공개, 1상 임상시험</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>건강 성인
8명</td><td>퀴자티닙 60mg
(2x30mg 정제) 단회
경구투여, 경구투여
후 4시간 시점부터
15분 동안 50ug
^{14}C-퀴자티닙 용액
IV 주사
*공복</td><td>PK(BA),
안전성</td><td>-퀴자티닙의 평균±SD 절대 경구 생체이용률은 AUCinf에 기반하여 약 71±7%였으며 개별 수치는 58~79%였음.
Table 2.1 Summary of Absolute Bioavailability (F) of Quizartinib – PK Evaluable Population
<table>
<tr><th rowspan="2">Parameter</th><th colspan="2">Oral 60-mg Quizartinib</th></tr>
<tr><th>N</th><th>Value
Quizartinib</th></tr>
<tr><td>F(AUClast) (%)
Arithmetic Mean (SD)</td><td>8</td><td>72.12 (7.178)</td></tr>
<tr><td>F(AUCinf) (%)
Arithmetic Mean (SD)</td><td>8</td><td>71.47 (7.338)</td></tr>
</table>
^{14}C= carbon-14; AUCinf= AUC from the time of dosing extrapolated to infinity; AUClast = AUC from the time of dosing to time Tlast; F(AUCinf)= absolute bioavailability based on AUCinf; F(AUClast) = absolute bioavailability based on AUClast; IV= intravenous; min= minute(s); SD= standard deviation.
All subjects received a single oral dose of 60-mg quizartinib followed by a single IV dose of 50-μg ^{14}C-quizartinib over 15 minutes, at 4 hours after the oral dose</td></tr>
<tr><td colspan="5">[AC220-014] 건강한 성인에서 두 가지 퀴자티닙 제형에 대한 생체이용률 평가를 위한 공개, 무작위배정, 단회, 평행군 1상 임상시험</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>건강 성인
80명</td><td>퀴자티닙 60mg
(2x30mg 정제 혹은
용액) 혹은 30mg
(1x30mg 정제) 혹은
90mg (3x30mg
정제) 단회 경구투여
*공복</td><td>PK(rBA),
안전성</td><td>1. 60mg 용량 투여 시 정제와 용액의 BA 비교
-퀴자티닙의 정제/용액의 약동학 파라미터 비는 Cmax 1.1, AUClast 0.97, AUCinf 0.98로 두 제형에서 유사하였음. AUC, Cmax의 대상자 간 편차는 높았음.
-AC886의 정제/용액의 약동학 파라미터 비는 Cmax 1.19, AUClast 1.06, AUCinf 1.05로 두 제형에서 유사하였음. AUC, Cmax의 대상자 간 편차는 높았음.
-퀴자티닙+AC886의 정제/용액의 약동학 파라미터 비는 Cmax 1.14, AUClast 1.02, AUCinf 1.03로 두 제형에서 유사하였음.
-대사체인 AC886의 퀴자티닙에 대한 상대적 노출도는 두 제형에서 유사하였으며 AUCinf는 정제에서 퀴자티닙의 0.62, 용액에서 0.58에 해당하였음.
2. 퀴자티닙 30, 60, 90mg을 정제로 투여시 용량 비례
-퀴자티닙은 Tmax 4hr, T1/2 각 62.9, 64.9, 76.3hr이었으며, 30~90mg 범위에서 Cmax, AUClast, AUCinf는 용량 비례적으로 증가하였음.
-AC886은 Tmax 5~8hr, T1/2 각 60.2, 53.5, 70.7hr이었으며, 30~90mg 범위에서 Cmax, AUClast, AUCinf는 용량 비례적으로 증가하였음.
-퀴자티닙+AC886의 Cmax, AUClast, AUCinf는 용량 비례적으로 증가하였음.
3. 성별, 체중에 따른 노출도 비교
-퀴자티닙은 여성에서 남성에 비하여 Cmax, AUClast, AUCinf는 각각</td></tr>
</table>

				37%, 52%, 55% 높았으며, AC886은 두 성별에서 유사하였고, 퀴자티닙+AC886은 각각 24%, 29%, 31% 여성에서 높았음. -용량과 체중에 대한 normalized Cmax, AUClast, AUCinf 비교시 퀴자티닙에 대하여 여성에서 남성에 비하여 각각 15%, 27%, 30% 높았고, AC886은 여성에서 각각 26%, 22%, 20% 낮았으며, 퀴자티닙+AC886은 여성과 남성에서 유사하였음.
[AC220-019] 건강한 성인에서 퀴자티닙 및 활성 대사체 AC886의 약동학에 대한 식이영향 평가를 위한 공개, 무작위배정, 단회투여, 평행군 1상 임상시험				
1상	건강 성인 64명	퀴자티닙 30mg 최종 상업용 정제로 공복 또는 고지방 식이 후 투여	PK(식이영향), 안전성	1. 약동학 -퀴자티닙의 Cmax, AUClast, AUCinf는 식후투여시 공복시의 각각 0.92, 1.05, 1.08이었으며 Tmax는 2hr 지연되었음. -AC886의 Cmax, AUClast, AUCinf는 식후투여시 공복시의 각각 0.79, 1.04, 1.24이었음. Tmax는 공복시 5hr, 식후투여시 36hr으로 지연되었음. -퀴자티닙+AC886의 Cmax, AUClast, AUCinf는 식후투여시 공복시의 각각 0.88, 1.05, 1.11이었으며 Tmax는 2hr 지연되었음. 2. 안전성 -사망, SAE, AE로 인한 중단례 없었음. 모든 TEAE는 경도~중등도였음. 가장 흔한 TEAE는 두통이었으며 식후투여시 6.7%, 공복시 8.8%에서 발생하였음. 최대 QTcF 간격은 모든 대상자에서 ≤450ms 였으며 기저 대비 최대 변화량 ≤30ms 인 경우 98.4%, 30~60mg 인 경우 1.6%였음.
[AC220-018] 건강 성인에서 퀴자티닙과 AC886의 약동학에 대한 란소프라졸의 영향을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 평행군 1상 임상시험				
1상	건강 성인 64명	퀴자티닙 30mg 정제 단독 또는 란소프라졸 60mg과 병용	DDI, 안전성	1. 약동학 -란소프라졸과 병용시 퀴자티닙의 노출도는 퀴자티닙 단독투여시의 Cmax 0.86배, AUClast 0.94배, AUCinf 0.95배임 -AC886의 노출도는 퀴자티닙 단독투여시의 Cmax 0.77배, AUClast 0.75배, AUCinf 0.82배임 -퀴자티닙+AC886의 노출도는 퀴자티닙 단독투여시의 Cmax 0.85배, AUClast 0.92배, AUCinf 0.93배임 2. 안전성 -사망, SAE 없었음. -퀴자티닙 단독 또는 란소프라졸과 병용투여후 총 20명(31.7%)에서 39건의 TEAE 경험. 3명(4.8%)에서 10건의 TEAE는 퀴자티닙 관련이었음. -19명에서의 TEAE는 경증이었고, 1명에서 중등증의 두통이 있었음. -가장 흔한 TEAE의 SOC는 위장관계, 감염, 근골격계 및 연결조직질환, 신경계였음. -가장 흔한 TEAE는 두통, 상기도 감염, 근육 긴장 등이었음. -최대 QTcF 값은 ≤ 450ms이고, 기저 대비 최대 변화량은 ≤30ms였음. 2명(퀴자티닙 단독투여)은 450-480ms이었으며, >480ms은 없었음.

6.4. 임상약리시험

단계	대상환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과
[AC220-006] 건강 남성 성인에서 AC220의 흡수대사배설 평가를 위한 1상 임상시험				
1상	건강 성인	퀴자티닙 및	PK, 안전성	-최대 방사능활성은 투여후 4시간에 도달

	남성 6명	^{14}C-퀴자티닙 60mg 용액 제제로 단회 경구투여		-총 방사능활성의 주요 배설 경로는 대변으로 76.3%가 대변으로 회수되었음. 요는 미미한 배설 경로로 1.64%가 회수되었음. -방사성활성은 336시간까지 여전히 배설 중이었으며 336시간까지 78%가 회수되었음. -주요 순환체는 퀴자티닙과 산화대사체인 AC886이었음.
[2689-CL-0011] HSCT를 받은 AML 환자에서 유지요법에 대한 1상 임상시험				
1상	HSCT를 받은 AML 환자 30명	40mg 또는 60mg 28일 주기 (최대 24주기) 경구투여	PK, 안전성·유효성	1. 약동학 - 퀴자티닙 40mg 또는 60mg 투여 후, 1주기 제1일차와 제15일차에 측정한 퀴자티닙의 Tmax 중앙값은 2.00시간에서 3.21시간 사이었음. - 퀴자티닙의 기하평균 Cmax는 15일 연속 1일 1회 투여 중 약 4배 증가했으며, 동일기간동안 기하평균 AUC0-24는 약 5배 증가했음. 퀴자티닙 40mg와 60mg의 용량 정규화 Cmax 및 AUC0-24 수치는 제1일차에는 유사했으며, 제15일차에는 40mg이 비해 60mg이 약간 더 높았음. -C1D1에서 AC886 Tmax 중앙값은 40mg의 경우 23.67시간, 60mg의 경우 15.25시간이었고 C1D15에 AC886 Tmax 중앙값은 40mg의 경우 3.04시간, 60mg의 경우 5.96시간이었음. -AC886의 기하평균 Cmax는 15일 연속 1일 1회 투여 중 약 5~8배 증가했으며, 동일기간동안 기하평균 AUC0-24는 약 6~9배 증가했음. 제1일 및 제15일에 용량 정규화 Cmax 및 AUC0-24 수치는 40mg에 비해 60mg이 더 높았음. -기하평균 대사체 대 모약물 AUC0-24 비는 용량수준 및 시험일 간에 차이가 있었으며, 그 범위는 제1일 40mg 투여 시 0.171에서 제15일 60mg 투여 시 0.459까지였음. -혈중 퀴자티닙 및 AC886 농도는 대략 제15일까지 항정 상태에 도달했음. 2. 유효성 -ITT 분석군 13명 중 10명이 1년 이상(6명은 2년 이상) 투여를 지속하였으며 전체 생존은 13주~142주로 4명의 시험대상자가 2년 이상 생존하였고 1명(8%)의 시험대상자에서 재발하였음
[2689-CL-0005] 새로 진단받은 AML 환자에서 유도 및 공고요법의 항암화학요법과 병용한 AC220 다기관, 공개, 용량 증량 1상 임상시험				
1상	새로 진단받은 AML 18명	60mg QD x 7일 (5~6명) → 6명 중 ≤1명 혹은 5명 중 0명에서 DLT 경험할 경우 60mg QD x 14일/ 6명 중 >1명 혹은 5명 중 1명에서 DLT 경험할 경우 40mg QD x 14일 *표준 유도요법 (다우노루비신+시타라빈) 및 고용량 시타라빈의 공고요법과 병용	PK, PD, 안전성·유효성	1. 약동학 -퀴자티닙의 Tmax 중앙값은 투여 후 약 2시간 시점에 관찰되었음. 퀴자티닙 노출은 증가했으며, 7일간 투여 후 항정상태에 도달하지 못했음. 누적은 7일간 투여 후 약 2배였음. -대사체 AC886은 8시간의 Tmax 중앙값을 보였음. 7일간 투여 후 AC886에 대해 노출의 약 5배 누적이 관찰되었으며 항정상태는 도달하지 못했음. 2. 유효성 -대부분의 시험대상자(16/19명, 84.2%)가 CRc 혹은 형태학적 무백혈병 상태를 달성하였고, 그 중 9명에서 CR, 2명에서 CRp, 3명에서 CRi, 2명에서 형태학적 무백혈병 상태가 관찰되었음. * CRi: 불완전한 혈액학적 회복의 CR, CRp: 불완전한 혈소판 회복의 CR
[AC220-A-J102] 새로 진단받은 AML 일본인 환자에서 표준 유도요법 및 공고요법과 병용투여한 퀴자티닙의 안전성 및 약동학 평가를 위한 1b상 임상시험				
1b상	새로 진단된	20mg 또는 40mg	PK, 안전성	-유도단계에서 C1D8에 용량이 증가함에 따라 퀴자티닙 및 AC886의 평균 Cmax 및 AUCtau가 증가했음. 퀴자티닙의 Tmax 중앙값은 20mg에서 3.03시

<table>
<tr><td></td><td>AML
일본인
성인 환자
7명</td><td></td><td></td><td>간이었고 40mg에서는 2.17시간이었으며 AC886의 경우에는 20mg에서 5.01시간이었고 40mg에서는 6.08시간이었음.
-유도단계에서 C1D21에 용량이 증가함에 따라 퀴자티닙 및 AC886의 평균 Cmax 및 AUCtau가 증가했음. 40mg에 포함된 평가가능한 시험대상자는 2명뿐이었지만, 20mg과 40mg 간에 퀴자티닙과 AC886의 평균 AR(Cmax) 및 AR(AUCtau)은 유사했음.
-C1D21 퀴자티닙, AC886 약동학
<table>
<tr><th>PK Parameters</th><th colspan="2">20 mg/day Quizartinib (n = 4)</th><th colspan="2">40 mg/day Quizartinib (n = 2)</th></tr>
<tr><th></th><th>Geometric Mean</th><th>%CV</th><th>Geometric Mean</th><th>%CV</th></tr>
<tr><td>Quizartinib</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Cmax,ss (ng/mL)</td><td>64.2</td><td>64.0</td><td>212</td><td>47.4</td></tr>
<tr><td>AUCtau,ss (ng·h/mL)</td><td>991</td><td>87.7</td><td>2940</td><td>76.6</td></tr>
<tr><td>Tmax,ss (h)[a]</td><td>4.03</td><td>2.03, 4.13</td><td>4.08</td><td>4.05 ,4.12</td></tr>
<tr><td>AR (Cmax)</td><td>1.52</td><td>72.1</td><td>1.98</td><td>58.5</td></tr>
<tr><td>AR (AUCtau)</td><td>2.37</td><td>88.5</td><td>2.84</td><td>36.2</td></tr>
<tr><td>AC886</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Cmax,ss (ng/mL)</td><td>96.7</td><td>23.7</td><td>256</td><td>45.0</td></tr>
<tr><td>AUCtau,ss (ng·h/mL)</td><td>1940</td><td>25.4</td><td>5310</td><td>40.6</td></tr>
<tr><td>Tmax ss (h)[a]</td><td>5.02</td><td>2.08, 5.98</td><td>6.09</td><td>6.05, 6.13</td></tr>
<tr><td>AR (Cmax)</td><td>2.65</td><td>46.9</td><td>2.55</td><td>7.2</td></tr>
<tr><td>AR (AUCtau)</td><td>3.50</td><td>56.2</td><td>3.31</td><td>5.4</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td colspan="5">[AC220-016] 경증 또는 중등증 간장애 환자에서 퀴자티닙 및 대사체의 약동학 평가를 위한 공개, 단회투여, 병행군 1상 임상시험</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>정상
간기능
성인,
경증 또는
중등증
간장애
성인
30명</td><td>퀴자티닙 30mg</td><td>PK(간 장애),
안전성</td><td>1. 약동학
1) 퀴자티닙
-퀴자티닙의 Cmax, AUClast, AUCinf는 경증 간장애 환자에서 정상 성인보다 각각 1.13배, 1.10배, 1.30배 높았음.
-퀴자티닙의 Cmax, AUClast, AUCinf는 중등증 간장애 환자에서 정상 성인보다 각각 1.09~1.15배, 1.11~1.42배, 1.15~1.48배 높았음.
-30mg 1일 1회 투여시 예측된 항정상태에서 퀴자티닙의 Cmax 및 AUCtau는 경증 간장애 환자에서 정상 성인보다 각각 1.12배, 1.12배 높았고, 중등증 간장애 환자에서는 정상 성인보다 각각 1.19~1.43배, 1.14~1.47배 높았음.
2) AC886
-AC886의 Cmax, AUClast, AUCinf는 경증 간장애 환자에서 정상 성인보다 각각 1.20배, 1.06배, 1.20배 높았음.
-AC886의 Cmax, AUClast, AUCinf는 중등증 간장애 환자에서 정상 성인보다 각각 0.56~0.68배, 0.55~0.60배, 0.59~0.65 배 높았음.
-30mg 1일 1회 투여시 예측된 항정상태에서 AC886의 Cmax 및 AUCtau는 경증 간장애 환자에서 정상 성인보다 각각 1.10배, 1.08배 높았고, 중등증 간장애 환자에서는 정상 성인보다 각각 0.57~0.63배, 0.58~0.62배 높았음.
3) 퀴자티닙+AC886
-퀴자티닙+AC886의 Cmax, AUClast, AUCinf는 경증 간장애 환자에서 정상 성인보다 각각 1.13배, 1.09배, 1.17배 높았음.
-퀴자티닙+AC886의 Cmax, AUClast, AUCinf는 중등증 간장애 환자에서 정상 성인보다 각각 1.01~1.02배, 1.02~1.14배, 0.96~1.08배 높았음.
-30mg 1일 1회 투여시 예측된 항정상태에서 퀴자티닙+AC886의 Cmax 및 AUCtau는 경증 간장애 환자에서 정상 성인보다 각각 1.12배, 1.12배 높았고, 중등증 간장애 환자에서는 정상 성인보다 각각 1.06~1.17배, 1.05~1.18배 높았음.
2. 단백결합률</td></tr>
</table>

				-퀴자티닙 Fu<0.001, AC886 fu<0.003으로 높은 단백결합률 보임 3. 간기능(AST, ALT)과 약동학 상관성 -간장애 상태, 약동학 및 AST, ALT와의 상관성에 대한 선형 회귀분석에서 AC886의 AUCinf와 혈청 알부민을 제외하고 상관성 없었음. 4. 농도-QT 상관성 분석 -퀴자티닙 농도 1ng/mL 증가에 따라 QTcF 0.1085 증가하는 것으로 예측되었음. 5. 안전성 -사망 또는 SAE 사례 없었음. -23.3%(7명)에서 TEAE 경험. 가장 흔한 TEAE는 SOC 분류로 위장관계와 정신신경계였음. -임상적 의미있는 실험실 수치 이상은 없었음.
[AC220-A-U105] 국립 암 연구소-장기 기능부전 연구 그룹(NCI-ODWG Criteria)에서 정의한 중등증 간 장애 환자에서 퀴자티닙의 약동학, 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 공개, 단회투여 연구				
1상	정상 간기능 성인, 중등증 간장애 성인 12명	퀴자티닙 30mg	PK(간 장애), 안전성	1. 약동학 1) 퀴자티닙 -분산 분석(ANOVA) 결과를 토대로 볼 때, 중등증 간 장애는 총 퀴자티닙 노출에 영향을 미치지 않았음. 총 퀴자티닙 Cmax, AUClast 및 AUCinf는 중등증 간 장애 시험대상자와 정상 간 기능 시험대상자가 유사했으며, 기하평균 비는 각각 95.1%, 109% 및 109%였음. -투여 후 4시간 시점에 퀴자티닙의 평균 비결합 분획은 중등증 간 장애 시험대상자(평균 0.00452, 범위 0.00112~0.0108)가 대조군(평균 0.00900, 범위 0.00318~0.0180)에 비해 낮았음. ANOVA 결과, 비결합 퀴자티닙 Cmax, AUClast 및 AUCinf는 대조군에 비해 중등증 간 장애 시험대상자가 약 55%(90% CI: 18.0, 111), 49%(90% CI: 16.0, 165) 및 49%(90% CI: 15.8, 168) 더 낮았음. 2) AC886 -총 AC886 Cmax, AUClast 및 AUCinf는 대조군에 비해 중등증 간 장애 시험대상자가 각각 약 26%, 38% 및 30% 더 낮았음. ANOVA 결과를 토대로 볼 때, 중등증 간 장애는 총 퀴자티닙 + AC886 노출에 영향을 미치지 않았음. 총 퀴자티닙 + AC886 Cmax, AUClast 및 AUCinf는 중등증 간 장애 시험대상자와 정상 간 기능 시험대상자가 유사했으며, 기하평균 비는 각각 87.9%, 92.1% 및 92.3%였음.
[AC220-015] 건강 성인에서 퀴자티닙, AC886의 약동학에 대한 케토코나졸 및 플루코나졸의 영향 평가를 위한 공개라벨, 무작위배정, 위약대조 1상 임상시험				
1상	건강 성인 89명	퀴자티닙 30mg 또는 케토코나졸 또는 플루코나졸 또는 위약	DDI, 안전성	1.약동학 1) 케토코나졸과 병용시 -퀴자티닙의 노출도는 퀴자티닙 단독투여시의 Cmax 1.17배, AUCinf 1.94배, AUClast 1.86배임 -AC886의 노출도는 퀴자티닙 단독투여시의 Cmax 0.40배, AUCinf 0.85배, AUClast 0.67배임 -퀴자티닙+AC886의 노출도는 퀴자티닙 단독투여시의 Cmax 1.05배, AUCinf 1.82배, AUClast 1.59배임 -퀴자티닙의 항정상태 PK 시뮬레이션 시 퀴자티닙의 노출도는 퀴자티닙 단독투여시의 Cmax 1.86배, AUCtau 1.96배로 예측되었으며, AC886의 노출도는 퀴자티닙 단독투여시의 Cmax 0.83배, AUCtau 0.86배로 예측되었음. 퀴자티닙+AC886의 노출도는 퀴자티닙 단독투여시의 Cmax 1.76배, AUCtau 1.83배로 예측되었음. 2) 플루코나졸과 병용시

				-퀴자티닙의 노출도는 퀴자티닙 단독투여시의 Cmax 1.11배, AUCinf 1.20배, AUClast 1.20배임 -AC886의 노출도는 퀴자티닙 단독투여시의 Cmax 1.02배, AUCinf 1.14배, AUClast 1.16배임 -퀴자티닙+AC886의 노출도는 퀴자티닙 단독투여시의 Cmax 1.09배, AUCinf 1.20배, AUClast 1.17배임 2. 안전성 -사망, SAE 없었음. -가장 흔한 TEAE는 두통(7.5%), 설사(5.4%)였음. 대부분이 1 또는 2등급이었음. -총 5명(5.4%)(위약 3명, 케토코나졸 1명, 플루코나졸 1명)에서 퀴자티닙 관련 AE를 경험하였으며 가장 흔한 ADR SOC는 위장관계였음. -QTcF 간격은 퀴자티닙 30mg을 케토코나졸, 플루코나졸 및 위약과 병용시 퀴자티닙 최대 농도에서 ΔΔQTcF는 각각 8.36, 8.07, 7.20ms 이었음. AC886 농도는 ΔΔQTcF와 통계적 유의한 상관성은 없었음.
[AC220-A-U106] 건강 성인에서 퀴자티닙 약동학에 대한 에파비렌즈가 미치는 영향을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 평행군, 약물 상호작용 연구				
1상	건강 성인 32명	퀴자티닙 60mg(D15) 단독 또는 에파비렌즈 600mg(D1~D35)와 병용	DDI, 안전성	에파비렌즈와 병용시 -퀴자티닙의 노출도는 퀴자티닙 단독투여시의 Cmax 0.55배, AUCinf 0.10배, AUClast 0.11배임 -AC886의 노출도는 퀴자티닙 단독투여시의 Cmax 0.32배, AUCinf 0.04배, AUClast 0.04배임 -퀴자티닙+AC886의 노출도는 퀴자티닙 단독투여시의 Cmax 0.52배, AUCinf 0.09배, AUClast 0.10배임
[AC220-A-U104] 건강 성인에서 퀴자티닙의 장내 억제 효과에 대한 P-gp 기질 다비가트란이 미치는 영향을 평가하기 위한 1상, 공개, 고정 시퀀스, 약물 상호작용 연구				
1상	건강 성인 20명	다비가트란 150mg 단독 또는 퀴자티닙 60mg과 병용	DDI, 안전성	-다비가트란 노출(Cmax 및 AUCinf)은 단독투여에 비해 퀴자티닙과 병용투여 후 약간 더 높았음(각각 12% 및 13%). 유리 다비가트란의 PK 프로파일은 총 다비가트란과 유사했으며 유리 다비가트란 노출(Cmax 및 AUCinf)은 단독투여에 비해 퀴자티닙과 병용투여 후 약간 더 높았음(각각 13% 및 11%).

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

- 60mg(2 × 30mg 정제) 단회투여 후 퀴자티닙의 절대 경구 생체이용률은 약 71%이었음.
- 건강한 시험대상자에서 퀴자티닙의 Tmax 중앙값(최소, 최대)은 30mg 단회투여에 대해 약 4.0(2.0, 8.0)시간으로, 60mg에 대해서도 동일하였음. 30 및 60mg 퀴자티닙 단회투여 후 퀴자티닙의 기하평균(%CV) Cmax는 각각 100(25.0) 및 207(29.5)ng/mL, AUCinf는 각각 8290(44.8) 및 14900(71.0)ng·h/mL였음. 30mg 및 60mg 단회투여 후 기하평균(%CV) AC886/퀴자티닙 AUCinf 비는 각각 0.336(87.6) 및 0.372(104)였으며, 30~90mg 퀴자티닙 범위에서 퀴자티닙 노출(Cmax, AUClast 및 AUCinf) 증가는 용량에 비례하였음. 평균 소실 반감기(t1/2)는 약 99시간이었음.
- ADME 시험에서 약물 관련 물질의 주요 배설 경로는 간담도였으며, 748시간 후 대변에서 회수된 평균 추정치는 투여량의 88.5%였음. 신장 배설은 부차적 소실 경로였으며, 소변을 통한 회수율 평균은 1.64%였음. 주요 순환 물질은 미대사 퀴자티닙 및 산화 대사체인 AC886으로 이는 혈장 내 총 방사능 노출의 >10%를 차지하였음. 퀴자티닙은 광범위하게 대사되었으며, 4%만 주로 분변을 통해 미대사 퀴자티닙으로 배설되었음.
- 퀴자티닙의 기하평균(%CV) 총 전신 청소율(CL) 및 항정상태에서의 분포용적(Vss)은 50μg 14C-퀴자티닙 IV

투여 후 각각 2.23(28.7)L/h 및 275(16.5)L로 추정되었음.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 성별 : PopPK 분석에서 성별은 퀴자티닙 중심구획의 겉보기 분포용적(Vc,quiz)에서 통계적으로 유의한 공변량으로 확인되었으며, 이는 여성에서 17% 감소하였으나 여성에서 퀴자티닙 노출은 변하지 않았음. 폐경 전 여성은 남성보다 QTc가 더 높았으며 약물에 의해 유발된 QT 연장의 경향이 더 높을 수 있음. AC220-A-U302에 대한 C-QTc 분석에서는 성별이 최종 C-QTc 모델에서 베이스라인 QTcF 또는 다른 매개변수에 대해 통계적으로 유의한 공변량으로 확인되지 않았음.
- 연령 : PopPK 분석에서 18~91세(중앙값 50.0세) 범위에서 연령이 퀴자티닙 및 AC886의 PK에 미치는 영향을 평가하였음. 연령은 퀴자티닙 말초구획의 분포용적 1(Vp1,quiz)에서 통계적으로 유의한 공변량으로 확인되었지만, 퀴자티닙 노출에 영향을 미치지 않았음.
- 체중 : PopPK 분석에서 36.8~153kg(중앙값 72.0kg) 범위에서 연령이 퀴자티닙 및 AC886의 PK에 미치는 영향을 평가했으며 체중은 퀴자티닙 노출에 영향을 미치지 않았음.
- 인종 : PopPK 분석에서 인종이 퀴자티닙 및 AC886의 PK에 미치는 영향을 평가하였음. 이 분석대상군에 포함된 인종은 백인(64.7%), 아시아인(18.1%), 흑인/아프리카계 미국인(8.5%), 아메리카 원주민 또는 알래스카 원주민(0.6%), 하와이 원주민 또는 태평양섬 원주민(0.1%) 및 기타(4.8%)였음. 인종은 퀴자티닙 매개변수에 유의한 영향을 미치지 않았지만, 흑인/아프리카계 미국인 인종은 26% 감소한 퀴자티닙 겉보기 청소율(CLquiz) 및 49% 증가한 AC886 겉보기 청소율(CLAC886)에 대해 통계적으로 유의한 공변량으로 확인되었음. 전체(퀴자티닙 + AC886) 노출을 고려할 때, 흑인/아프리카계 미국인 인종이 총 활성성분(moiety) 노출에 미치는 영향은 10% 미만이었음.
- 간장애 : Child-Pugh 기준에 기반하여 경증 및 중등증 간장애가 퀴자티닙 PK에 미치는 영향을 평가한 결과, 경증 간장애(Cmax, AUCinf 각각 약 13%, 30% 증가) 및 중등증 간장애(Cmax, AUCinf 각각 약 9%, 15% 증가)에서 퀴자티닙 노출 증가는 간장애 시험대상자에서 미미하게 감소한 퀴자티닙의 청소율을 시사하였음. 경증 간장애 시험대상자에서는 총 노출, 즉 퀴자티닙 + AC886이 증가했으며, 경증 간장애 시험대상자에서 Cmax와 AUC가 각각 13% 및 17% 증가한 것은 임상적으로 의미있는 것으로 간주되지 않았음. 추가적으로 NCI-ODWG 기준에 기반하여 중등증 간장애가 퀴자티닙 PK에 미치는 영향을 평가한 결과, 총 퀴자티닙 Cmax, AUClast 및 AUCinf는 중등증 간장애 시험대상자와 정상 간기능 시험대상자가 유사했으며, 기하평균 비는 각각 95.1%, 109% 및 109%였음. 또한 총 퀴자티닙 + AC886 Cmax, AUClast 및 AUCinf는 중등증 간장애 시험대상자와 정상 간기능 시험대상자가 유사했으며, 기하평균 비는 각각 87.9%, 92.1% 및 92.3%였음. NC-IODWG 기준에 따라 간 기능 퀴자티닙 및 AC886 청소율에 미치는 영향을 PopPK 분석에서 평가 결과, 간 기능은 퀴자티닙 및 AC886 청소율에서 유의한 공변량으로 확인되지 않았음.
- 신장애 : ADME 시험에 따르면, 총 용량의 <2%가 신장으로 배설되므로 신장애가 퀴자티닙의 소실에 유의한 영향을 미칠 가능성은 없으며, 별도의 신장애 시험은 수행되지 않았음. 추가적으로, Cockcroft-Gault 공식으로 추정한 크레아티닌 청소율을 퀴자티닙 및 AC886 청소율에 대해 PopPK 분석에서 공변량으로 평가한 결과, 경증 및 중등증 신장애 시험대상자에서 크레아티닌 청소율은 퀴자티닙 및 AC886 청소율에 대해 통계적으로 유의한 공변량이 아니었음. 중증 신장애 시험대상자에서의 데이터는 제한적임.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 식이 영향 : 건강한 성인 시험대상자에서 음식물이 30mg 퀴자티닙 생체이용률에 미치는 영향을 평가한 결과,

음식물은 퀴자티닙 Cmax를 약 8%(90% CI: 82.15, 102.08) 감소시킨 반면, AUCinf는 약 8%(90% CI: 91.54, 128.34) 증가시켰음. 음식물은 퀴자티닙 흡수를 지연시켜 퀴자티닙 Tmax가 약 2시간 증가하였음(공복 4시간 vs 식후 6시간). 음식물이 생체이용률에 미치는 영향은 임상적으로 의미있는 것으로 간주되지 않음.

- 약물상호작용-CYP3A 억제제
  - 30mg 퀴자티닙을 건강 성인 대상으로 케토코나졸(강력한 CYP3A 억제제)과 병용시 30mg 퀴자티닙 단회 단독투여시에 비하여 퀴자티닙의 Cmax는 17%, AUClast는 86%, AUCinf는 94% 증가하였으며, AC886의 Cmax는 60% 감소, AUClast는 33% 감소, AUCinf는 15% 감소하였음. 30mg 퀴자티닙을 매일 경구투여하였을 때 예측된 항정상태에서의 약동학 파라미터는 퀴자티닙 단독투여시에 비하여 퀴자티닙의 Cmax는 86%, AUCtau는 96% 증가하는 것으로, AC886의 Cmax는 18% 감소, AUCtau는 14% 감소하는 것으로 예측되었음.
  - 60mg 퀴자티닙을 건강 성인 대상으로 케토코나졸과 병용시 퀴자티닙의 약동학은 60mg 퀴자티닙 단회 단독투여시 퀴자티닙의 Cmax 1.41배, AUClast 2.17배, AUCinf 2.09배였으며, AC886의 노출도는 60mg 퀴자티닙 단회 단독투여시 AC886의 Cmax 0.36배, AUClast 0.63배, AUCinf 0.68배였음.
  - 30mg 퀴자티닙을 건강 성인 대상으로 플루코나졸(중등도 CYP3A 억제제)과 병용시 30mg 퀴자티닙 단회 단독투여시에 비하여 퀴자티닙의 Cmax는 11%, AUClast는 20%, AUCinf는 20% 증가하였으며, AC886의 Cmax는 2%, AUClast는 16%, AUCinf는 14% 증가하였음. 30mg 퀴자티닙을 매일 경구투여하였을 때 예측된 항정상태에서의 약동학 파라미터는 퀴자티닙 단독투여시에 비하여 퀴자티닙의 Cmax는 20%, AUCtau는 20% 증가하는 것으로, AC886의 Cmax는 14% 증가, AUCtau는 15% 증가하는 것으로 예측되었음.
  - PopPK 분석에 따르면, 강력한 CYP3A 억제제를 병용하면 퀴자티닙에 대한 항정상태 AUCss 및 Cmax,ss가 약 1.8배 증가하였음.
- 약물상호작용-CYP3A 유도제
  - 60mg 퀴자티닙을 건강 성인 대상으로 리팜핀(강력한 CYP3A 유도제)과 병용시 퀴자티닙의 약동학은 60mg 퀴자티닙 단회 단독투여시 퀴자티닙의 Cmax 0.84배, AUClast 0.32배, AUCinf 0.31배였으며, AC886의 노출도는 60mg 퀴자티닙 단회 단독투여시 AC886의 Cmax 0.91배, AUClast 0.25배, AUCinf 0.25배였음.
  - 60mg 퀴자티닙을 건강 성인 대상으로 에파비렌즈(중등도 CYP3A 유도제)와 병용시 퀴자티닙의 약동학은 60mg 퀴자티닙 단회 단독투여시 퀴자티닙의 Cmax 0.55배, AUClast 0.11배, AUCinf 0.10배였으며, AC886의 노출도는 60mg 퀴자티닙 단회 단독투여시 AC886의 Cmax 0.32배, AUClast 0.04배, AUCinf 0.04배였음.
  - PopPK 분석에서 약한 CYP3A 유도제는 퀴자티닙에 대해 통계적으로 유의한 공변량이 아니었음.
- 약물상호작용-위산 환원제
  - 30mg 퀴자티닙을 건강 성인 대상으로 란소프라졸과 병용시 퀴자티닙의 약동학은 30mg 퀴자티닙 단회 단독투여시 퀴자티닙의 Cmax 0.86배, AUClast 0.94배, AUCinf 0.95배였으며, AC886의 노출도는 30mg 퀴자티닙 단회 단독투여시 AC886의 Cmax 0.77배, AUClast 0.75배, AUCinf 0.82배였음.
- 약물상호작용-P-gp 및 UGT1A1 기질
  - 60mg 퀴자티닙을 건강 성인 대상으로 P-gp 기질 다비가트란과 병용시 다비가트란의 약동학은 150mg 다비가트란 단회 단독투여시 다비가트란의 Cmax 12%, AUClast 11%, AUCinf 13% 증가하였음.
  - 퀴자티닙 PBPK 모델에서 퀴자티닙과 병용투여 시 UGT1A1 기질 랄테그라빌 Cmax 및 AUC은 각각 약 3% 증가할 것으로 예측되었음.

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 1상 임상시험 9편, AML 환자 대상 2상 임상시험 2편, AML 환자 대상 3상 임상시험 2편에서의 총 932명 데이터세트(AML 환자 659명 포함)로 popPK 분석을 수행하였음.
- 퀴자티닙에 대한 공변량 분석에서 퀴자티닙의 겉보기 CL(CLquiz)은 강력한 CYP3A 억제제로 30% 감소했고 흑인 또는 아프리카계 미국인 시험대상자에서 26% 감소하였음. 퀴자티닙의 중심구획의 겉보기 분포용적(Vc,quiz)은 여성에서 17% 감소했으며, 퀴자티닙의 말초구획 1에서의 겉보기 분포용적(Vp1,quiz)은 47세 시험대상자와 비교하여 60세 시험대상자에서 20% 증가하였음. 1차 흡수율 상수(ka)는 AML 시험대상자와 비교하여 비-AML 시험대상자에서 19% 감소하였음. 상대적 생체이용률(Frel)은 R/R 시험대상자 대비 비-AML 시험대상자에서 1.73이었고 강력 및 중등도 CYP3A 억제제로 각각 27% 및 12% 증가하였음. 새로 진단된 AML 시험대상자에서 퀴자티닙 PK는 치료단계 간에 차이가 있었으며, R/R AML 시험대상자에 비해 퀴자티닙 노출은 유도 및 공고단계에 각각 42% 및 19% 더 낮았고 지속단계에는 42% 더 높았음.
- AC886의 겉보기 CL(CLAC886)은 비-AML 시험대상자, 흑인 또는 아프리카계 미국인 시험대상자 및 강력한 CYP3A 억제제에서 각각 84%, 49% 및 30% 증가하였음. AC886의 중심분획의 겉보기 분포용적(Vc,AC886)은 강력한 CYP3A 억제제 병용 시 3.79배 더 높았음.
- 퀴자티닙과 AC886의 정상상태 노출에 대한 예측 영향은 임상 약물 상호작용연구(AC220-015) 결과와 유사하므로, 강력한 CYP3A 억제제와 병용투여하는 경우 퀴자티닙 용량 감량이 필요함.

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

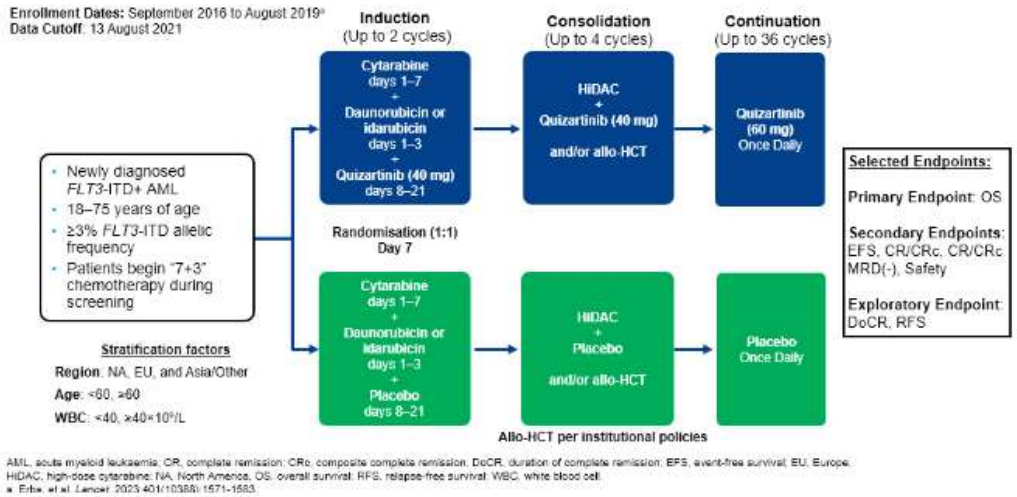
- C-QTcF 모델에서 평가한 공변량은 저칼륨혈증, 혈중 칼슘 및 마그네슘 농도, 연령, 체중, 성별, 인종, QT 연장약물, 베타차단제 약물 및 안트라사이클린 사용 등이었으며, 연령 및 저칼륨혈증은 베이스라인 QTcF에 영향을 미쳤음. QT 연장약물 병용투여는 베이스라인 QTcF 또는 Emax에서 통계적으로 유의한 공변량이 아닌 것으로 나타남.
- AC220-A-U302 시험의 새로 진단된 AML 환자에서 투여 일시 중단 또는 영구 중단이 없음을 가정할 때 유지단계에서 30mg 또는 60mg 투여시 Cmax,ss의 예측 ΔQTcF 중앙값은 각각 18.4ms(90% CI: 16.3, 20.5) 및 24.1ms(90% CI: 21.4, 26.6)였음.
- 연령은 OS에 대해 베이스라인 위험 요인에서 통계적으로 유의한 공변량이었으며, 시험대상자의 연령이 높을수록 위험도가 높았음. OS는 유도 단계에 40mg QD 투여 후 퀴자티닙 AUCss 예측치에 의해 정의되는 퀴자티닙 노출과 관련된 것으로 나타났음. ER 관계의 경사도는 크지 않고 비교적 불확실하였음.
- 유도요법 마지막 주기 시작 후 42일 이내에 CR을 달성하지 못하는 것이라는 유도치료 실패의 정의에 기반하여 관해율 및 EFS에 대해 규명된 ER 관계는 없었음. NPM1 돌연변이는 퀴자티닙 투여에 관계없이 유의하게 더 높은 CR 및 CRc와 관계가 있는 것으로 나타났음.
- TEAEs, ≥3등급 TEAEs, TESAEs, 용량감량/투여 일시중단을 초래한 TEAEs, 투여중단을 초래한 TEAEs, TdP/QT 연장 SMQ 사건, 감염, 출혈, 간 독성 및 골수억제의 최초 발생 확률에 대해서는 ER 관계가 규명된 바 없음. 시험약 용량감량/투여 일시중단과 관련된 TEAEs, 시험약 중단과 관련된 TEAEs, TdP/QT 연장 SMQ 검색 및 골수억제에 대해서는 퀴자티닙 투여 효과가 나타남.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 유효성은 새로 진단된 FLT3-ITD(+) AML 환자를 대상으로 수행된 3상 임상시험인 AC220-A-U302를 토대로 하며, 안전성은 핵심임상시험과 R/R AML 환자 대상 임상시험을 포함한 총 10건의 임상시험을 통합 분석하였음.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험
(번호)</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여용량
및 방법</th><th>투여
기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="9">[QuANTUM-First] 새로 진단받은 FLT3-ITD (+) 급성 골수성 백혈병을 가진 18세~75세 시험대상자에서 유도 및 공고 화학요법과 병용 투여, 그리고 연속 요법으로 투여한 퀴자티닙의 3상, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>QuANTUM-First
(AC220-A-U302)
*DCO '21.08.13.</td><td>안전성 및 유효성</td><td>무작위, 이중 맹검, 위약 대조</td><td>새로 진단된 FLT3-ITD(+) AML 환자(18~75세)</td><td>하단 참고</td><td>하단 참고</td><td>OS, EFS 등</td><td>하단 참고</td></tr>
<tr><td colspan="9"><시험설계>
-무작위, 이중 맹검, 위약 대조, 임상 3상


AML, acute myeloid leukaemia; CR, complete remission; CRc, composite complete remission; DoCR, duration of complete remission; EFS, event-free survival; EU, Europe; HiDAC, high-dose cytarabine; NA, North America; OS, overall survival; RFS, relapse-free survival; WBC, white blood cell.
a. Erba, et al. Lancet. 2023 401(10388): 1571-1583.
<시험목적>
-1차 목적
새로 진단받은 FLT3-ITD (+) AML 시험대상자에서 전체 생존 기간(OS)에 대한(표준 유도 및 공고 화학요법과 병용 투여 후 최대 36주기까지 유지 요법으로 투여한) 위약 대비 퀴자티닙의 효과 비교
-2차 목적
(표준 유도 및 공고 화학요법과 병용 투여 후 최대 36주기까지 유지 요법으로 투여한) 위약 대비 퀴자티닙으로 치료한 시험대상자에서 다음 사항 비교
· 무사건 생존(EFS)
· 유도요법 후 복합적 완전 관해율(CRc = CR + 불완전 호중구 혹은 혈소판 회복을 보인 CR [CRi])
· 유도요법 후 완전 관해(CR) 비율
· 유도요법 후 최소 잔류 질병(MRD) 증거가 없이 CRc 혹은 CR에 도달한 시험대상자 비율

<주요 선정기준>
-반드시 참여 능력이 있으며, 일체의 임상시험에 특정의 절차나 검사를 실시하기 전에 윤리 위원회(EC) 또는 임상시험 심사위원회(IRB)에서 승인한 시험대상자 동의서(ICF)를 이해하고, 서명하며, 날짜를 기재할 수 있어야 함
-≥18세 또는 최소 법적인 성인 연령(이 중 더 높은 연령) 그리고 ≤75세(스크리닝 시)
-세계보건기구(WHO) 2008 분류 기준(스크리닝 시)을 근거로, 새로 진단받은 형태학적으로 기록된 원발성 AML 또는 골수형성 이상증후군에 속발성인 AML이 있음
-미 동부 종양학 협력 그룹 수행 상태(ECOG) 0~2(스크리닝 시)
-골수 내 FLT3-ITD 활성화 돌연변이 존재(대립 유전자 비율 ≥3% FLT3-ITD/총 FLT3)</td></tr>
</table>

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

-시험대상자가 임상시험 계획서에서 명시된 대로 표준 "7+3" 유도 화학요법 투여를 받고 있음
-다음과 같이 정의되는 적절한 신기능이 있음:
a. 혈청 크레아티닌 ≤1.5 x 정상 상한치(ULN); 또는
b. 수정된 Cockcroft Gault 공식으로 산출 시, 사구체 여과율>50 mL/min/1.73m2
-다음과 같이 정의되는 적절한 간기능이 있음:
a. 총 혈청 빌리루빈(TBL) ≤1.5 × ULN
b. 혈청 알칼리 인산분해효소, 아스파르테이트 아미노전이효소(AST) 및 알라닌 아미노전이효소(ALT) ≤2.5 × ULN
-혈청 전해질(칼륨, 칼슘, 마그네슘)이 정상 한계치 이내임. 정상 한계치 밖에 있는 경우, 시험대상자는 전해질 수치가 교정되면 참여할 수 있다.

1) 공고 단계
공고 단계를 시작하여 공고 요법을 받기 위해서는 시험대상자가 반드시 다음 기준에 전부 부합해야 한다.
-유도 단계 후 현지 실험실 결과를 기준으로 CR 또는 CRi에 도달함
-마지막 유도 주기의 제1일 후 60일 이내에 공고 단계를 시작할 수 있음

2) 유지 단계
유지 단계를 시작하여 유지 요법을 받기 위해서는 시험대상자가 반드시 다음 기준에 전부 부합해야 한다.
-시험대상자에게 활성인 급성 또는 ≥ 등급 3의 GVHD가 없음
-21일 이내 활성 GVHD(예방 요법은 허용됨)에 대한 요법을 시작하지 않았음
-유지 요법 주기 1 제1일 전 28일 이내에 실시한 현지 실험실 결과를 기준으로 가장 최근의 골수 흡인검사에서 <5% 모세포가 확인됨
-유지 요법 주기 1 제1일 전 24시간 이내 혈소판 수혈 요법을 받지 않고 절대 호중구 수치(ANC) >500/mm3 및 혈소판 수치 >50,000/mm3임
-마지막 공고요법 주기 제1일 후 60일 이내 또는 동종 HSCT 후 180일 이내(즉, 이식 후 안정적) 유지 단계를 시작할 수 있음.

<주요 제외기준>
-급성 전골수성 백혈병(APL), FAB(French-American-British) 분류 M3 또는 WHO 분류상 t(15;17)(q22;q12) 전위가 포함된 APL, 또는 BCR-ABL 양성 백혈병(즉, 모세포발증(blast crisis)에서의 만성 골수성 백혈병) 진단을 받음
-다른 신생물에 대한 이전 화학요법이나 방사선요법에 속발성인 AML 진단을 받음
-AML에 대해 이전에 치료를 받음, 단 다음의 경우는 허용됨
a. 백혈구성분채집술
b. 수산화 요소를 사용한 백혈구 증가증 치료
c. 중추 신경계(CNS) 백혈구 정체증에 대한 두개 RT;
d. 예방적 척수강내 화학요법
e. 성장 인자/시토카인 지원
-퀴자티닙 또는 다른 FLT3-ITD 억제제로 이전에 치료를 받음
-무작위배정 전 30일 이내에 임상시험용 의약품이나 기기를 사용한 치료를 받았거나 기타 임상시험용 절차에 현재 참여 중임
-AML 모세포에 대해 양성인 뇌척수액을 포함한 알려진 CNS 백혈병 병력이 있음, 골수외 CNS 침윤을 배제하기 위하여, CNS 백혈병 증상이 있는 시험대상자에게는 요추 천자가 권장된다.;
-적절하게 치료된 비흑색종 피부암, 근치된 상피내암, 또는 최소 2년간 질병의 증거가 없이 근치된 기타 고형 종양을 제외한 다른 악성종양의 병력이 있음
-다음 중 어느 한 가지에라도 해당되는, 조절되지 않는 유의한 심혈관 질환이 있음:
a. 분당 50회 미만의 서맥(시험대상자에게 박동조율기가 있지 않다면);
b. QTcF 간격 >450 msec;
c. QT 연장 증후군 진단 또는 증후군이 의심됨(QT 연장 증후군 가족력 포함);
d. 수축기 혈압 ≥180 mmHg 또는 확장기 혈압 ≥110 mmHg;
e. 임상적 의의가 있는 심실 부정맥(예: 심실성 빈맥, 심실 세동, 또는 Torsade de Pointes)의 병력
f. 2도(Mobitz II) 또는 3도 심장 차단 병력(박동조율기가 있는 시험대상자는 박동조율기를 사용하는 동안 실신이나 임상적 의의가 있는 부정맥 병력이 없는 경우 참여 할 수 있음);
g. 스크리닝 전 6개월 이내 조절되지 않는 협심증 또는 심근경색증의 병력
h. 뉴욕심장학회 등급 3 또는 4 심부전 병력
I. 좌심실 박출계수(LVEF) ≤45% 또는 기관의 정상 하한치 미만의 병력이 알려져 있음
j. 완전 좌각 차단 또는 완전 우각 차단 병력

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

<투여방법 및 투약기간>

1) 유도 단계(최대 2주기)

-화학요법의 유도 단계에서 최대 2주기를 받는 것이 허용된다. 주기 1 제21일 현지 실험실 골수 검사 결과상 ≥5% 모세포가 있는 시험대상자의 경우, 두 번째 주기의 유도 화학요법을 투여한다.

-주기 1

시타라빈(시토신 아라비노시드) 100 mg/m2/day를 총 7일간 연속 IV 주입으로 투여한다.

다음 안트라사이클린 요법(시험자 선택) 중 한 가지를 투여한다.

·제1, 2, 3일에 다우노루비신 60 mg/m2/day IV 주입 또는

·제1, 2, 3일에 이다루비신 12 mg/m2/day IV 주입

-퀴자티닙/위약은 주기 1 제8일부터 시작하여 14일간 1일 1회 경구로 투약한다. 용량은 40 mg/day(2정 × 20 mg)이다. 시험대상자가 강력한 CYP3A4 억제제를 동시 투여받는 경우 용량을 40 mg/day에서 20 mg/day(1정 × 20 mg)로 감량한다.

-주기 2

시험자의 재량에 따라, 혈구 수치 회복이나 다른 이유로 첫 번째 유도 주기의 제1일로부터 최대 56일 후에 두 번째 유도 주기를 시작할 수 있다. 퀴자티닙의 소실 반감기가 길고 퀴자티닙 투여 후 7일 이내 안트라사이클린 투여 안전성에 대한 데이터가 없기 때문에, 주기 1의 퀴자티닙/위약의 마지막 투여 후 유도 주기 2를 시작하기 전에 7일을 기다리는 것이 권장된다.

-주기 2의 유도요법 동안, 시험자는 다음 중 한 가지 투여를 선택할 수 있다.

· "7+3" 화학요법 투여, 이는 표준 용량 시타라빈의 7일 연속 IV 주입 + 3일간의 안트라사이클린(유도 단계 동안 반드시 동일한 안트라사이클린을 사용해야 함)으로 정의함.; 또는

· "5+2" 화학요법 투여, 이는 표준 용량 시타라빈의 5일 연속 IV 주입 + 2일간의 안트라사이클린(유도 단계 동안 반드시 동일한 안트라사이클린을 사용해야 함)으로 정의함.

-퀴자티닙/위약은 시험자가 선택한 화학요법 투여(예: "7+3" 또는 "5+2" 각각)에 따라 주기 2 제8일 또는 주기 2 제6일부터 시작하여 14일간 1일 1회 경구 투약한다.

2) 공고 단계

-①공고 화학요법+퀴자티닙, ②동종 HSCT, ③공고 화학요법+퀴자티닙+동종 HSCT

-시타라빈을 제1, 3, 5일에 투여한다. 시타라빈 용법은 다음과 같다.

· <60세 시험대상자의 경우: 총 6회 용량을 매 12시간 시타라빈 3.0 g/m2 IV 주입

· ≥60세 시험대상자의 경우: 총 6회 용량을 매 12시간 시타라빈 1.5 g/m2 IV 주입

-③의 경우 퀴자티닙/위약은 전처리요법 시작 전 최소 7일 전에 투여를 중단하여야 한다.

-공고 단계의 어느 주기에서든지 공고 화학요법의 전체 주기를 견디지 못하는 시험대상자는 화학요법 전체 주기를 완료할 필요가 없다(견딜 수 있는 경우, 4주기).

-제6일부터 시작하여 14일간 퀴자티닙/위약을 1일 1회 경구 투약한다. 강력한 CYP3A4 억제제를 복용하지 않는 시험대상자의 경우 용량은 40 mg/day(2정 × 20 mg)이다. 시험대상자가 강력한 CYP3A4 억제제를 동시 투여받는 경우 용량을 40 mg/day에서 20 mg/day(1정 × 20 mg)로 감량한다.

3) 유지 단계(최대 36주기)

-퀴자티닙/위약 유지 요법은 공고 요법(동종 HSCT 포함) 후 혈구 수치 회복 시(혈액 샘플 수집 24시간 이내 혈소판 수혈 없이 절대 호중구 수치[ANC] >500/mm3 그리고 혈소판 수치 >50,000/mm3) 시작한다. 퀴자티닙/위약 유지 요법은 공고 요법 후 최대 12주기, 재발, 사망 또는 임상시험 종결 시까지 계속된다.

-강력한 CYP3A4 억제제를 동시 투여받지 않는 시험대상자의 경우, 제1일~15일까지

-퀴자티닙/위약 용량은 1일 1회 30mg(1정 x 30mg) 경구 투여이다. 제15일 또는 그 전에 3회 측정 ECG의 평균 QTcF가 ≤450 msec인 경우, 제16일에 용량을 30 mg/day에서 60 mg/day(2정 × 30mg)로 증량한다.

-강력한 CYP3A4 억제제를 동시 투여받는 시험대상자의 경우, 제1일~15일까지 퀴자티닙/위약 용량은 1일 1회 20mg(1정 x 20mg) 경구 투여이다. 제15일 또는 그 전에 3회 측정 ECG의 평균 QTcF가 ≤450 msec인 경우, 제16일에 용량을 30mg/day(1정 × 30mg)로 증량한다.

<평가변수>

-1차 유효성 평가변수: OS

-2차 유효성 평가변수

: EFS

· 치료 실패: 유도 단계에서 CR (혹은 CRi) 달성하지 못함. Auer-rod 양성인 경우 blast <5%, 골수외 질환 발생 혹은 악화

· CR (또는 CRi) 후 재발: 다른 요인 없이 골수 흡인물 및/또는 생검에서 blasts ≥5%, 말초혈액 내 leukemic blasts 재발, 골수외 백혈병 발생, Auer rods

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

: CR 혹은 CRi

Category	Neutrophils (cells/mm^3)	Platelets (plt/mm^3)	Bone Marrow Blasts (%)	Other Requirements
CR **Complete remission**	≥1000	≥100,000	<5	No extramedullary disease No Auer rods
CRi **CR with incomplete platelet recovery**	≥1000	<100,000	<5	Meets criteria for CR except for platelet or neutrophil count No Auer rods
or **CR with incomplete neutrophil recovery**	<1000	≥100,000		

Adapted from: Cheson B, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. 2003 and Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. 2017[45], [71]

· 사망

<가설>

-최대 36주기동안 퀴자티닙 투여 시 OS 증가

<결과>

• 베이스라인 특성

-총 539명의 환자가 등록됨(시험군 268명, 위약군 271명)

-총 208명(39.0%)의 피험자가 유지 단계에 진입하였으며[시험군 116명(43.8%), 위약군 92명(34.3%)] 이중 시험군에서 21명(7.9%), 위약군에서 23명(8.6%)의 시험대상자가 각각 36주기의 지속 단계를 완료했음. 데이터 마감일(2021년 8월 13일) 기준, 시험군에서 32명(11.9%)의 대상자와 위약군에서 26명(9.6%)의 대상자가 투여 중임

-시험군에서 212명(80.0%), 위약군에서 219명(81.7%)의 시험대상자는 약물 투여를 중단하였으며 가장 일반적인 원인은 난치성 질환 및 재발이었으며 위약군[70명(26.1%) 및 65명(24.3%)]에서 시험군[41명(15.5%) 및 44명(16.6%)]보다 더 흔했음. 시험군의 피험자(58명, 21.9%)는 위약군(23명, 8.6%)보다 이상반응으로 인해 연구 약물을 더 자주 중단했음

-시험군과 위약군에서 각각 총 148명(55.2%)과 168명(62.0%)이 연구를 중단했으며 연구 중단의 주요 이유는 사망(시험군, 49.6%; 위약군, 58.3%), 동의 철회(시험군, 4.9%, 위약군, 3.3%), 추적 관찰 실패(시험군, 0.7%; 위약군, 0.4%)이었음

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

Table 4.1: Subject Disposition (All Screened Subjects)

Evaluation	Quizartinib (N = 268) n (%)	Placebo (N = 271) n (%)	Total (N = 539) n (%)
Screened	—	—	3468
Screen failures	—	—	2929
Randomized	268 (100.0)	271 (100.0)	539 (100.0)
Randomized but not treated	3 (1.1)	3 (1.1)	6 (1.1)
Subject status[a]			
Entered Induction Phase	265 (100.0)	268 (100.0)	533 (100.0)
Received a second cycle of induction therapy	54 (20.4)	56 (20.9)	110 (20.6)
Discontinued study drug during Induction Phase	92 (34.7)	93 (34.7)	185 (34.7)
Entered Consolidation Phase	173 (65.3)	175 (65.3)	348 (65.3)
Study drug plus chemotherapy	75 (28.3)	86 (32.1)	161 (30.2)
HSCT only	6 (2.3)	6 (2.2)	12 (2.3)
Study drug plus chemotherapy followed by HSCT	92 (34.7)	83 (31.0)	175 (32.8)
Discontinued study drug during Consolidation Phase	57 (21.5)	83 (31.0)	140 (26.3)
Entered Continuation Phase	116 (43.8)	92 (34.3)	208 (39.0)
Completed Continuation Phase	21 (7.9)	23 (8.6)	44 (8.3)
Discontinued study drug during Continuation Phase	63 (23.8)	43 (16.0)	106 (19.9)
Ongoing in Continuation Phase	32 (12.1)	26 (9.7)	58 (10.9)
Entered Long-term Follow-up Phase	225 (84.9)	239 (89.2)	464 (87.1)
Discontinued from study drug during any phase	212 (80.0)	219 (81.7)	431 (80.9)
Primary reason for discontinuation of study drug[b]			
Refractory disease	41 (15.5)	70 (26.1)	111 (20.8)
Relapse	44 (16.6)	65 (24.3)	109 (20.5)
Adverse event	58 (21.9)	23 (8.6)	81 (15.2)
Subject decision to stop study drug	25 (9.4)	23 (8.6)	48 (9.0)
Other	16 (6.0)	11 (4.1)	27 (5.1)
Nonprotocol-specified AML therapy	12 (4.5)	6 (2.2)	18 (3.4)
Investigator decision	10 (3.8)	7 (2.6)	17 (3.2)
Failure to meet continuation criteria	5 (1.9)	12 (4.5)	17 (3.2)
Lost to follow-up	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Pregnancy	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Death	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Subjects having protocol-specified HSCT	102 (38.5)	91 (34.0)	193 (36.2)
Received protocol-specified HSCT in Consolidation Phase	98 (37.0)	89 (33.2)	187 (35.1)
Received protocol-specified HSCT in Continuation Phase	4 (1.5)	2 (0.7)	6 (1.1)
Study status[c]			
Ongoing with study drug	32 (11.9)	26 (9.6)	58 (10.8)
Alive, continuing in Long-term Follow-up	88 (32.8)	77 (28.4)	165 (30.6)
Discontinued from study	148 (55.2)	168 (62.0)	316 (58.6)
Primary reason for study discontinuation			
Death	133 (49.6)	158 (58.3)	291 (54.0)
Lost to follow-up	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.6)
Withdrawal of consent	13 (4.9)	9 (3.3)	22 (4.1)

AML = acute myeloid leukemia; CSR = clinical study report; DCO = data cutoff; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; ITT = Intent-to-Treat

[a] Percentages are based on the number of subjects in the Safety Analysis Set.

[b] The primary reasons for discontinuation from study drug are as follows: adverse events, death, refractory disease, relapse, nonprotocol-specified AML therapy, pregnancy, subject decision to stop study drug, study terminated by the Sponsor, protocol violation, lost to follow-up, investigator decision, subject does not meet 1 or more of the eligibility criteria for the Continuation Phase, and other. If the number of subjects who discontinued study drug due to a reason is >0, the reason and the corresponding number are presented in the table.

[c] Percentages are based on the number of subjects in the ITT Analysis Set at the time of the DCO date.

Notes: Percentages are based on the number of subjects randomized unless otherwise noted.

DCO date: 13 Aug 2021.

Source: AC220-A-U302 CSR Table 14.1.1.1.1

-연령 중앙값은 56.0세(범위 20-75세), 여성이 54.4%, 백인 59.7% 및 아시아인 29.3% 포함, 50.1%이 ECOG 점수 1임

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

Table 4.2: Demographic and Baseline Characteristics (ITT Analysis Set)

	Quizartinib (N = 268)	Placebo (N = 271)	Total (N = 539)
Age (years)[a]			
n	268	271	539
Mean (SD)	53.6 (13.07)	54.3 (12.81)	54.0 (12.93)
Median	56.0	56.0	56.0
Min, max	23, 75	20, 75	20, 75
Age, n (%)			
<60 years	161 (60.1)	162 (59.8)	323 (59.9)
≥60 years	107 (39.9)	109 (40.2)	216 (40.1)
≥60, <65 years	37 (13.8)	44 (16.2)	81 (15.0)
≥65 years	70 (26.1)	65 (24.0)	135 (25.0)
Sex, n (%)			
Male	124 (46.3)	121 (44.6)	245 (45.5)
Female	144 (53.7)	150 (55.4)	294 (54.5)
Race, n (%)			
Asian	80 (29.9)	78 (28.8)	158 (29.3)
Black or African American	2 (0.7)	5 (1.8)	7 (1.3)
American Indian or Alaska Native	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Native Hawaiian/Pacific Islander	0	0	0
White	159 (59.3)	163 (60.1)	322 (59.7)
Other	27 (10.1)	24 (8.9)	51 (9.5)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic/Latino	7 (2.6)	15 (5.5)	22 (4.1)
Non-Hispanic/Non-Latino	236 (88.1)	234 (86.3)	470 (87.2)
Not reported	25 (9.3)	22 (8.1)	47 (8.7)
Region, n (%)			
North America	16 (6.0)	18 (6.6)	34 (6.3)
Europe	163 (60.8)	163 (60.1)	326 (60.5)
Asia/Other Regions	89 (33.2)	90 (33.2)	179 (33.2)
ECOG score, n (%)			
0	87 (32.5)	98 (36.2)	185 (34.3)
1	134 (50.0)	136 (50.2)	270 (50.1)
2	47 (17.5)	36 (13.3)	83 (15.4)
Missing	0	1 (0.4)	1 (0.2)

CSR = clinical study report; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ITT = Intent-to-Treat; max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation
[a] Age in years is calculated using the birth date and informed consent date.
Notes: The baseline value is defined as the last nonmissing value before initial administration of study drug.
Data cutoff date: 13 Aug 2021.
Source: AC220-A-U302 CSR Table 14.1.2.1

Table 4.3: AML Disease History (ITT Analysis Set)

	Quizartinib (N = 268)	Placebo (N = 271)	Total (N = 539)
Time from diagnosis to Randomization (weeks)[a]			
n	268	271	539
Mean (SD)	1.98 (0.790)	1.96 (0.926)	1.97 (0.860)
Median	1.86	1.71	1.71
Min, max	0.9, 5.3	1.0, 9.1	0.9, 9.1
Antecedent hematological disorder, n (%)			
Yes	25 (9.3)	16 (5.9)	41 (7.6)
MDS	18 (6.7)	9 (3.3)	27 (5.0)
Other	7 (2.6)	7 (2.6)	14 (2.6)
No	243 (90.7)	255 (94.1)	498 (92.4)
WHO classification[b], n (%)			
AML with recurrent genetic abnormalities			
AML with t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1	8 (3.0)	9 (3.3)	17 (3.2)
AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBEB-MYH11	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (0.7)
AML with t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL	0	4 (1.5)	4 (0.7)
AML with t(6;9)(p23;q34);DEK-NUP214	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.7)
AML with inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1	1 (0.4)	0	1 (0.2)
AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1	0	0	0
AML with mutated *NPM1*[c]	142 (53.0)	140 (51.7)	282 (52.3)
AML with mutated *CEBPA*[c, d]	61 (22.8)	65 (24.0)	126 (23.4)
AML with myelodysplasia-related changes	23 (8.6)	16 (5.9)	39 (7.2)
Therapy-related myeloid neoplasms	0	0	0
AML not otherwise categorized			
AML minimally differentiated	24 (9.0)	23 (8.5)	47 (8.7)
AML without maturation	47 (17.5)	41 (15.1)	88 (16.3)
AML with maturation	37 (13.8)	48 (17.7)	85 (15.8)
Acute myelomonocytic leukemia	40 (14.9)	59 (21.8)	99 (18.4)
Acute monoblastic/monocytic leukemia	38 (14.2)	31 (11.4)	69 (12.8)
Acute erythroid leukemia			
Pure erythroid leukemia	0	2 (0.7)	2 (0.4)
Erythroleukemia, erythroid/myeloid	0	0	0
Acute megakaryoblastic leukemia	0	0	0
Acute basophilic leukemia	0	0	0
Acute panmyelosis with myelofibrosis	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Myeloid sarcoma	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Risk status with specific cytogenetic patterns[e], n (%)			
Favorable	14 (5.2)	19 (7.0)	33 (6.1)
Intermediate	197 (73.5)	193 (71.2)	390 (72.4)
Unfavorable	19 (7.1)	27 (10.0)	46 (8.5)
Unknown	38 (14.2)	31 (11.4)	69 (12.8)
Missing	0	1 (0.4)	1 (0.2)
***FLT3*-ITD mutation status by central laboratory testing, n (%)**			
Positive	267 (99.6)	271 (100)	538 (99.8)
Negative	0	0	0
Unknown	1 (0.4)	0	1 (0.2)
***FLT3*-ITD VAF by central laboratory testing[f] (*FLT3*-ITD/total *FLT3*), n (%)**			
0 to <3%	0	0	0
≥3% to ≤25%	94 (35.1)	98 (36.2)	192 (35.6)
>25% to ≤50%	143 (53.4)	138 (50.9)	281 (52.1)
>50%	30 (11.2)	35 (12.9)	65 (12.1)
>25%	173 (64.6)	173 (63.8)	346 (64.2)
Unknown	1 (0.4)	0	1 (0.2)
WBC count at diagnosis of AML, n (%)			
<40 × 10^9/L	135 (50.4)	137 (50.6)	272 (50.5)
≥40 × 10^9/L	133 (49.6)	134 (49.4)	267 (49.5)

AML = acute myeloid leukemia; *CEBPA* = CCAAT enhancer-binding protein alpha; CSR = clinical study report; *FLT3* = FMS-like tyrosine kinase 3; ITD = internal tandem duplication; ITT = Intent-to-Treat; MDS = myelodysplastic syndrome; max = maximum; min = minimum; MPN = myeloproliferative neoplasm; *NPM1* = nucleophosmin 1; SD = standard deviation; VAF = variant allele frequency; WBC = white blood cell; WHO = World Health Organization
[a] Duration of disease is defined as (Randomization date − disease diagnosis date + 1)/7.
[b] Some subjects were reported in more than 1 category.
[c] *NPM1* and *CEBPA* data are based on the Navigate central data.
[d] *CEBPA* mutation assessment as determined by all mutations present.
[e] Favorable: inv(16), t(16;16), t(8;21), t(15;17); Intermediate: normal, +8, +6, -y; Unfavorable: del5q, -5, del7q, -7, complex (Grimwade, 2001).
[f] *FLT3*-ITD VAF refers to *FLT3*-ITD/Total *FLT3*.
Note: Data cutoff date: 13 Aug 2021.
Source: AC220-A-U302 CSR Table 14.1.3.1.1

-시험군 25명(9.3%)과 위약군 16명(5.9%)은 선행 혈액학적 장애를 갖고 있었으며 이는 주로 MDS로, 위약군(9명, 3.3%)의 시험대상자와 비교 시 시험군(18명, 6.7%)에서 더 자주 보고되었음
-시험군과 위약군에서 각각 64.6%와 63.8%의 피험자는 FLT3-ITD VAF 값이 >25%였음
-초기 진단 당시 양군 피험자의 거의 50%가 백혈구 수치가 40 × 10^9/L 이상이었음
-대다수의 시험대상자는 불리한 세포유전학적 위험*을 가지고 있었으며[시험군 216명(80.6%) vs 대조군 220명(81.2%)] 그중 52.3%(시험군 53.0% vs 대조군 51.7%)의 NPM1 변이 및 23.4%(시험군 22.8% vs 대조군 24.0%)의 CEBPA 변이 포함

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

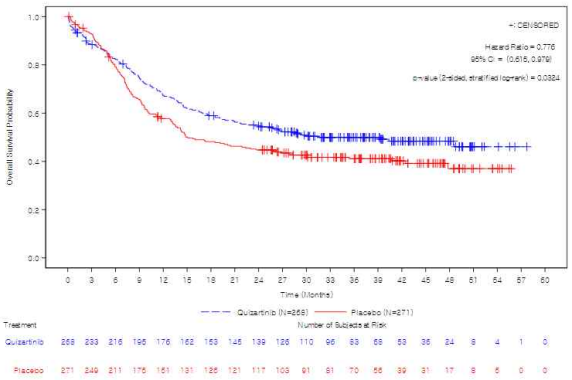
* Favorable: inv(16), t(16;16), t(8;21), t(15;17); Intermediate: normal, +8, +6, -y; Unfavorable: del5q, -5, del7q, -7, complex

• 유효성 평가 결과

1) OS

-FLT3-ITD(+) AML로 새로 진단된 시험대상자에서 퀴자티닙과 위약을 비교시, 퀴자티닙을 사용한 경우 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 OS 개선이 관찰되었음. 시험군은 위약군 대비 사망 위험이 22.4% 더 낮았음(HR=0.776, 95% CI=0.615, 0.979; 2-sided p=0.0324). 추적기간 중앙값은 39.2개월이었으며, 시험군에서는 37.2~41.5개월, 위약군에서는 36.6~41.2개월의 95% CI를 보였음.

Figure 4.2: Kaplan-Meier Plot of Overall Survival (ITT Analysis Set)



CI = confidence interval; CSR = clinical study report; ITT = Intent-to-Treat; N = total number of subjects
Notes: Statistical model for hazard ratio and p-value: stratified Cox proportional hazard model and stratified log-rank test.
Data cutoff date: 13 Aug 2021.
Source: AC220-A-U302 CSR Figure 14.2.1

Table 4.4: Primary Analysis of Overall Survival (ITT Analysis Set)

Statistics	Quizartinib (N = 268)	Placebo (N = 271)	Analysis (Quizartinib versus Placebo)
Subjects (%) with events (deaths)	133 (49.6)	158 (58.3)	—
Subjects (%) without events (censored)	135 (50.4)	113 (41.7)	—
Alive at the time of data cutoff date	120 (44.8)	103 (38.0)	—
Withdrawal of consent	13 (4.9)	9 (3.3)	—
Lost to follow-up	2 (0.7)	1 (0.4)	—
Stratified log-rank test[a]			
p-value (2-sided)	—	—	0.0324
Stratified Cox regression analysis[a]			
Hazard ratio (relative to placebo)	—	—	0.776
95% CI	—	—	(0.615, 0.979)
Median OS (months)[b]	31.9	15.1	—
95% CI	(21.0, NE)	(13.2, 26.2)	—
OS rate (%) (95% CI)[c] at:			
6 months	82.3 (77.1, 86.4)	79.1 (73.7, 83.5)	—
12 months	67.4 (61.3, 72.7)	57.7 (51.6, 63.4)	—
24 months	54.7 (48.4, 60.5)	44.7 (38.7, 50.6)	—
36 months	49.9 (43.7, 55.9)	41.1 (35.0, 47.0)	—
48 months	48.4 (41.9, 54.5)	37.0 (29.8, 44.2)	—

AML = acute myeloid leukemia; CI = confidence interval; CSR = clinical study report; ITT = Intent-to-Treat; NE = not estimable; OS = overall survival; WBC = white blood cell
[a] Stratification factors include region (North America, Europe, and Asia/Other Regions), age (<60 and ≥60 years old), and WBC count at the time of diagnosis of AML (<40 × 10^9/L and ≥40 × 10^9/L).
[b] Median OS is from Kaplan-Meier analysis. CI for median is computed using the Brookmeyer-Crowley method.
[c] Estimated using the Kaplan-Meier method.
Notes: Denominator for percentages is the number of subjects in the ITT Analysis Set.
OS is defined as the time from the date of Randomization to the date of death from any cause.
Data cutoff date: 13 Aug 2021.
Source: AC220-A-U302 CSR Table 14.2.1

-위약군과 비교하여 퀴자티닙군에서 더 많은 조기 사망(즉, 투여 시작 후 60일 이내 사망)이 발생했음. 투여받은 시험대상자들 중 각각 총 20명(7.5%) 및 13명(4.9%)이 투여 시작 후 60일 이내에 사망했으며, 이 중 각각 15명(5.7%) 및 9명(3.4%)은 투여 시작 후 30일 이내에 사망했고 두 투여군에서 조기 사망 원인은 대부분 AE였음

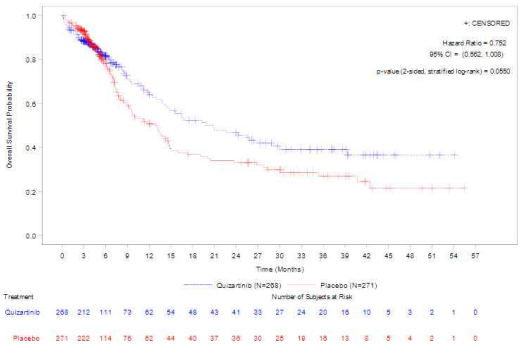
-사전 정의된 OS 추가분석 및 민감도분석 결과, 층화되지 않은 OS 분석의 경우 HR(95% CI)은 0.774(0.614, 0.975), HSCT를 위한 전처치요법(conditioning regimen) 시작일에 검열된 OS 분석의 경우 0.752(0.562, 1.008)이고, 명목(nominal) p-value는 각각 0.0290 및 0.0550이었음

Table 8.2: Comparison of Overall Survival Using Sensitivity and Supplementary Analyses (ITT Analysis Set)

Analysis	Median OS[a] (95% CI for Median)		Hazard Ratio Relative to Placebo (95% CI)	p-value (2-sided)
	Quizartinib	Placebo		
Primary	31.9 (21.0, NE)	15.1 (13.2, 26.2)	0.776 (0.615, 0.979)[b]	0.0324[b]
Unstratified	31.9 (21.0, NE)	15.1 (13.2, 26.2)	0.774 (0.614, 0.975)[c]	0.0290[c]
Censored at the start date of the conditioning regimen for HSCT	20.8 (14.3, 28.9)	12.9 (9.2, 14.7)	0.752 (0.562, 1.008)[b]	0.0550[b]

AML = acute myeloid leukemia; CI = confidence interval; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; ITT = intent-to-treat; OS = overall survival; NE = not estimable; WBC = white blood cell
[a] Median OS was from Kaplan-Meier analysis. CI for median was computed using the Brookmeyer-Crowley method.
[b] Stratification factors included region (North America, Europe, Asia/other regions), age (<60, ≥60 years), and WBC count at the time of diagnosis of AML (<40 × 10^9/L, ≥40 × 10^9/L).
[c] Log-rank test and Cox proportional hazards model were not adjusted for stratification factors.
Note: OS is defined as the time from the date of Randomization to the date of death from any cause.
Data cutoff date: 13 Aug 2021.
Source: Table 14.2.1 and Table 14.2.1.2

Figure 8.2: Kaplan-Meier Plot of Overall Survival Censored at the Start Date of Conditioning Regimen for HSCT – Sensitivity and Supplementary Analysis (ITT Analysis Set)

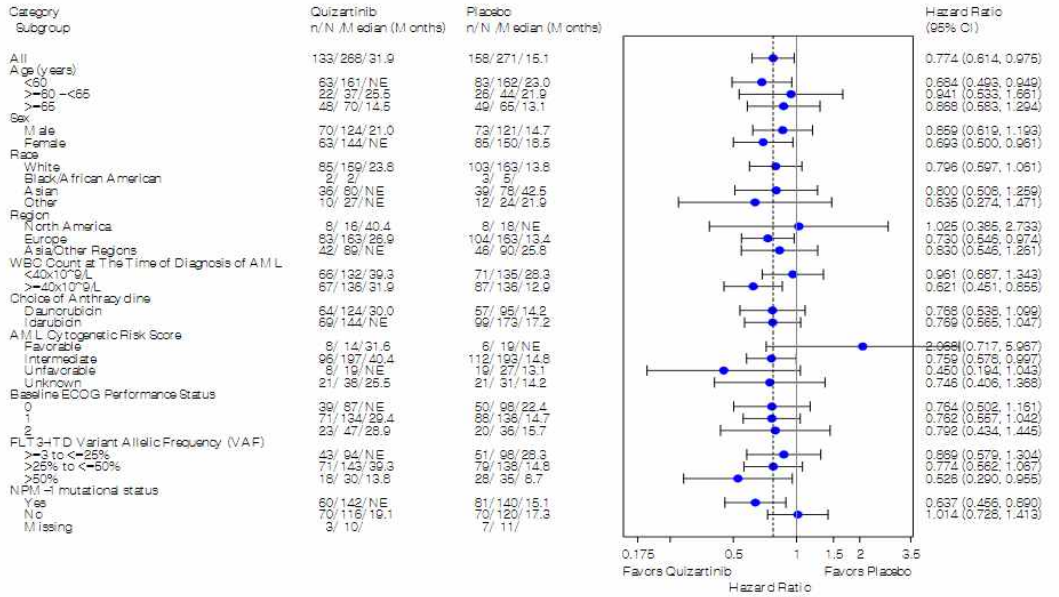


CI = confidence interval; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; ITT = intent-to-treat
Note: Statistical model for hazard ratio and p-value: stratified Cox proportional hazard model and stratified log-rank test.
Data cutoff date: 13 Aug 2021.
Source: Figure 14.2.1.2

-전반적인 치료의향분석과 일관되게, 인구통계([연령, 성별, 인종 및 지리적 지역] 및 기본 질병 특성[기본 ECOG 성능 상태, 진단 당시 WBC 수 기준, 유도단계에서 사용된 안트라사이클린의 종류, AML 세포유전학적 위험 점수, 무작위배정 시 FLT3-ITD VAF 및 NPM1 돌연변이 상태])을 기반으로 한 대부분의 사전 정의된 하위군의 OS 분석은 퀴자티닙에 유리한 치료효과를 보여주었음

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

Figure 4.4: Forest Plot of OS (ITT Analysis Set)

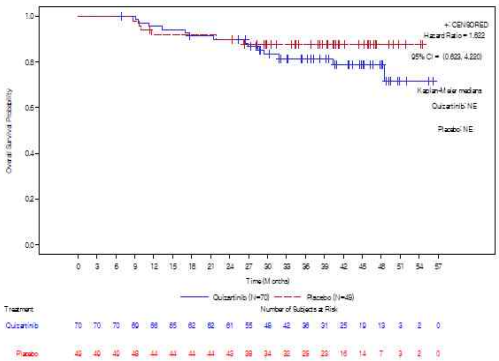


AML = acute myeloid leukemia; CI = confidence interval; CSR = clinical study report; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; *FLT3*-ITD = FMS-like tyrosine kinase 3-internal tandem duplication; ITT = Intent-to-Treat; N = total number of subjects; n = number of subjects in the category; NE = not estimable; *NPM1* = nucleophosmin 1; OS = overall survival; WBC = white blood cell
Notes: The hazard ratio was obtained from the unstratified Cox proportional hazard model. The dotted line indicates the hazard ratio for the overall OS analysis.
Median, median OS from Kaplan-Meier analysis.
Data cutoff date: 13 Aug 2021.
Source: AC220-A-U302 CSR Figure 14.2.1.3

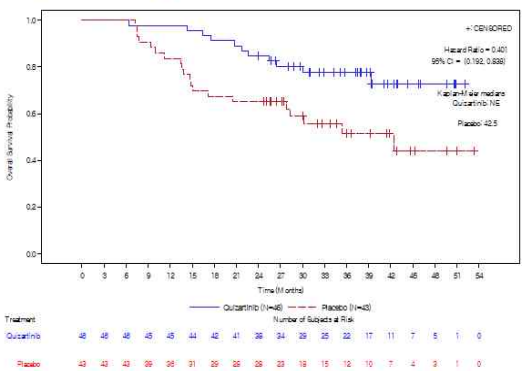
-유지 단계 이전에 allo-HSCT를 받은 대상자와 받지 않은 대상자 하위군을 대상으로 OS에 대한 분석 결과,
· 유지 요법 전 allo-HSCT를 받은 시험대상자 하위군에서 HR [95% CI] 1.622[0.623, 4.220]) 으로 위약군 대비 개선되지 않음
· 유지 요법 전 allo-HSCT를 받지 않은 시험대상자 하위군에서 퀴자티닙군에서는 OS 중앙값 (95% CI)에 도달하지 못했고, 위약군은 42.5 개월(20.5 개월, 추정 불가[NE])이었으며, HR [95% CI]은 0.401 [0.192, 0.838]

Figure 5: Kaplan-Meier Plot of Overall Survival for Subjects Who Entered the Continuation Phase by Allo-HSCT Prior to Continuation (AC220-A-U302 Study; Intent-to-Treat Analysis Set) – Post Hoc Analysis

With Allo-HSCT Prior to Continuation



Without Allo-HSCT Prior to Continuation



allo-HSCT = allogeneic haematopoietic stem cell transplantation; CI = confidence interval; NE = not estimable; Data cutoff date: 13 Aug 2021

2) EFS (베이스라인 시점부터 치료 실패, 재발 혹은 사망이 일어날 때까지의 기간)
-연구의 2차 평가변수인 무진행 생존(EFS)의 1차 분석은 FDA의 AML 지침에 따른 유도 치료 실패(ITF)의 정의에 따라, 유도 마지막 주기 시작 후 42일 이내에 CR 혹은 CRi에 달성하지 못한 것에 기초했음. 이 정의에 따르면, 두 치료군 간의 EFS 차이는 HR(95% CI)=0.916(0.754, 1.114; 2-sided p=0.2371)로 통계적으로 유의하지 않았음
-유도 단계(최대 56일)가 끝날 때까지 복합 CR(CRc, CR+CRi)을 달성하지 못하는 것으로 기존 프로토콜의 ITF의 정의를 사용하면, EFS 중앙값(95% CI)은 위약군에서는 5.7(4.0, 6.9)개월인 것과 비교하여 시험군에서는 11.9(8.1, 16.5)개월이었음(HR[95% CI]=0.729[0.592, 0.897]). 유도 단계가 끝날 때까지(최대 56일) CR을 달성하지 못하는 것으로

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

정의된 ITF를 사용한 EFS 분석의 경우, 위약 대비 HR(95% CI)은 0.818(0.669, 0.999)이었으며 EFS(95% CI) 중앙값은 시험군에서 5.0(1.8, 9.0)개월이었고 위약군에서는 3.4(1.7, 5.5)개월이었음

Table 4.6: Event-free Survival Primary and Sensitivity and Supplementary Analyses – IRC Assessment (ITT Analysis Set)

Analysis	Median EFS[b] (Months) (95% CI)		Hazard Ratio[a] Relative to Placebo (95% CI)	2-sided p-value (Stratified LR Test[a])
	Quizartinib (N = 268)	Placebo (N = 271)		
Primary analysis of EFS: ITF defined as not achieving CR by the end of the Induction Phase, using a 42-day window from the start of the last cycle of induction for CR evaluation	0.03 (0.03, 0.95)	0.71 (0.03, 3.42)	0.916 (0.754, 1.114)	0.2371
Sensitivity analysis: ITF defined as not achieving CR by the end of the Induction Phase (with the up to 56 day window)	5.0 (1.8, 9.0)	3.4 (1.7, 5.5)	0.818 (0.669, 0.999)	0.0323
Sensitivity analysis: ITF defined as not achieving CRc (CR or CRi) by the end of the Induction Phase (original protocol-defined primary endpoint with the up-to-Day 56 window)	11.9 (8.1, 16.5)	5.7 (4.0, 6.9)	0.729 (0.592, 0.897)	0.0031

AML = acute myeloid leukemia; CI = confidence interval; CR = complete remission; CRc = composite complete remission; CRi = complete remission with incomplete neutrophil or platelet recovery; CSR = clinical study report; EFS = event-free survival; IRC = Independent Review Committee; ITF = induction treatment failure; ITT = Intent-to-Treat; LR = log-rank; WBC = white blood cell

[a] Stratification factors include region (North America, Europe, and Asia/Other Regions), age (<60 and ≥60 years old), and WBC count at the time of diagnosis of AML (<40 × 10^9/L and ≥40 × 10^9/L)

[b] Median EFS is from Kaplan-Meier analysis. CI for median is computed using the Brookmeyer-Crowley method.

Notes: EFS was defined as the time from the date of Randomization to the date of refractory disease, relapse, or death from any cause, whichever occurred first.

Nominal p-values have been used for the sensitivity analyses.

Data cutoff date: 13 Aug 2021.

Source: AC220-A-U302 CSR Table 14.2.2 and Table 14.2.2.3

3) 기타 2차 유효성 평가변수

-유도요법 후 CR, FLT3-ITD MRD 음성인 CR, FLT3-ITD MRD 음성인 CRc의 비율은 치료군간 유사했음. 다만, 위약군(176명, 64.9%)에 비해 시험군(192명, 71.6%)에서 수치적으로 더 높은 CRc 비율이 관찰되었으며 이는 위약군(26명, 9.6%)과 비교 시, 주로 시험군(45명, 16.8%)에서 더 높은 CRi 비율에 의한 것으로 보임

Table 4.7: Analysis of Other Secondary Endpoints – IRC Assessment (ITT Analysis Set)

Statistics	Quizartinib (N = 268)	Placebo (N = 271)
CR		
n (%)	147 (54.9)	150 (55.4)
95% CI[a]	(48.7, 60.9)	(49.2, 61.4)
CR with *FLT3*-ITD MRD negativity[b]		
n (%)	54 (20.1)	51 (18.8)
95% CI[a]	(15.5, 25.5)	(14.3, 24.0)
CRc (CR + CRi)		
n (%)	192 (71.6)	176 (64.9)
95% CI[a]	(65.8, 77.0)	(58.9, 70.6)
CRc with *FLT3*-ITD MRD negativity[b]		
n (%)	66 (24.6)	58 (21.4)
95% CI[a]	(19.6, 30.2)	(16.7, 26.8)
CRi[c]		
n (%)	45 (16.8)	26 (9.6)
95% CI[a]	(12.5, 21.8)	(6.4, 13.7)
CRi with *FLT3*-ITD MRD negativity[b, c]		
n (%)	12 (4.5)	7 (2.6)
95% CI[a]	(2.3, 7.7)	(1.0, 5.2)

AML = acute myeloid leukemia; CI = confidence interval; CR = complete remission; CRc = composite complete remission; CRi = complete remission with incomplete neutrophil or platelet recovery; CSR = clinical study report; *FLT3*-ITD = FMS-like tyrosine kinase 3-internal tandem duplication; IRC = Independent Review Committee; ITT = Intent-to-Treat; MRD = minimal or measurable residual disease; WBC = white blood cell

[a] Based on the Clopper-Pearson method.

[b] MRD negativity based on assessments by the end of induction on all clones and cutoff of 0.0001.

[c] CRi was not specified as a secondary endpoint but is included for completeness.

Notes: Denominator for percentages is the number of subjects in the ITT Analysis Set.

Data cutoff date: 13 Aug 2021.

Source: AC220-A-U302 CSR Table 14.2.3

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

4) RFS

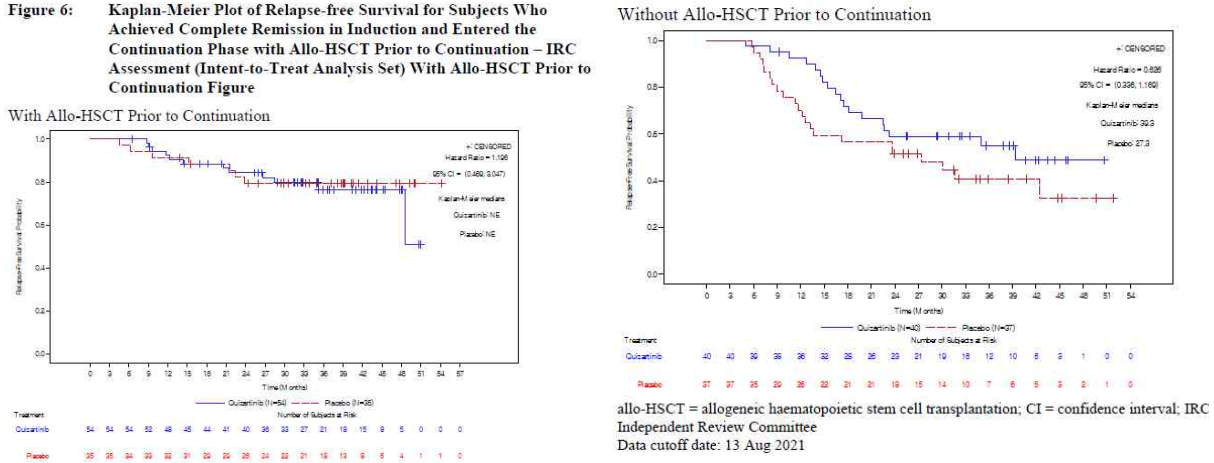
-유도 단계에서 완전 관해 반응(CR)을 달성한 시험대상자에서 퀴자티닙이 재발 또는 사망을 지연시키는 것으로 나타났음. 실제로 시험군(39.3개월)은 위약군(13.6개월)보다 RFS 중앙값이 3배 더 길어, 재발 또는 사망의 상대 위험이 38.7% 감소했음(HR[95% CI]=0.613[0.444, 0.845]). RFS의 이러한 이점은 시간이 지나도 유지되었으며, 위약군에 비해 시험군에서 RFS 비율이 더 높았음(12개월 73.4% vs 52.4%; 24개월 57.8% vs 40.9%; 36개월 51.7% vs 38.2%)

-유도 단계에서 CRc를 달성한 시험대상자의 경우 RFS 중앙값(95% CI)은 위약군보다 퀴자티닙군에서 더 길었음: 층화되지 않은 Cox 모델을 사용한 HR(95% CI)=0.733(0.554, 0.969)로, 28.5(18.5, NE)개월 vs 12.6(9.7, 23.7)개월

-유지 단계(continuation phase)에 진입한 CR이 있는 시험대상자(시험군 94명, 위약군 72명)의 경우, RFS 분석에서는 층화되지 않은 Cox 모델을 사용하여 위약 대비 HR(95% CI)이 0.738(0.442, 1.230)로 나타났음. 또한 사후분석 결과 유도 단계에서 CR을 달성한 퀴자티닙군 시험대상자는 위약군보다 24개월(31.2%[23.5%, 39.2%] vs 43.3%[34.9%, 51.3%]) 및 36개월(33.8%[25.5%, 42.2%] vs 45.1%[36.5%, 53.2%])에 축적 재발률(CIR)[95% CI] 비율이 수치적으로 더 낮았음

- 유지 단계 이전에 allo-HSCT를 받은 대상자와 받지 않은 대상자 하위군을 대상으로 RFS 분석 결과,
  · 유지 요법 전 allo-HSCT를 받은 시험대상자 하위군에서 HR [95% CI]: 1.196 [0.469, 3.047]으로 위약군 대비 개선되지 않음
  · 유지 요법 전 allo-HSCT를 받지 않은 시험대상자 하위군에서 RFS 중앙값(95% CI)은 퀴자티닙군에서 39.3 개월(19.8 개월, NE)이었고 위약군에서 27.3 개월(12.6 개월, NE) (HR [95% CI]: 0.626 [0.336, 1.169])로 개선 확인됨.

Figure 6: Kaplan-Meier Plot of Relapse-free Survival for Subjects Who Achieved Complete Remission in Induction and Entered the Continuation Phase with Allo-HSCT Prior to Continuation – IRC Assessment (Intent-to-Treat Analysis Set) With Allo-HSCT Prior to Continuation Figure



allo-HSCT = allogeneic haematopoietic stem cell transplantation; CI = confidence interval; IRC Independent Review Committee
Data cutoff date: 13 Aug 2021

5) CR 기간

-독립검토위원회 평가에 따른 CR 기간의 중앙값[95% CI] (즉, 처음 문서화된 CR부터 문서화된 재발 또는 어떤 원인으로 인한 사망까지의 시간 중 먼저 발생한 기간)은 시험군(38.6[21.9, NE]개월)에서 위약군(12.4[8.8, 22.7]개월) 대비 약 3배 더 길었음.

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

Table 4.8: Exploratory Analyses of Relapse-free Survival and Duration of Complete Remission – IRC Assessment (ITT Analysis Set)

Parameter	Quizartinib (N = 268)	Placebo (N = 271)	Analysis (Quizartinib versus Placebo)
RFS – subjects with CR in Induction, n[a]	147	150	—
Subjects (%) with events	65 (44.2)	88 (58.7)	—
Subjects (%) without events (censored)	82 (55.8)	62 (41.3)	—
Hazard ratio (relative to placebo)	—	—	0.613
95% CI	—	—	(0.444, 0.845)
Median (months) (95% CI)[b]	39.3 (22.6, NE)	13.6 (9.7, 23.7)	—
RFS rate (%)[c] (95% CI) at:			
6 months	88.1 (81.6, 92.5)	71.8 (63.8, 78.4)	—
12 months	73.4 (65.2, 80.0)	52.4 (43.9, 60.2)	—
18 months	65.0 (56.4, 72.4)	46.4 (37.9, 54.4)	—
24 months	57.8 (48.9, 65.7)	40.9 (32.7, 49.0)	—
30 months	54.3 (45.3, 62.4)	40.1 (31.8, 48.2)	—
36 months	51.7 (42.5, 60.1)	38.2 (30.0, 46.4)	—
RFS – subjects with CR in Induction who entered the Continuation Phase, n[a]	94	72	—
Subjects (%) with events	30 (31.9)	29 (40.3)	—
Subjects (%) without events (censored)	64 (68.1)	43 (59.7)	—
Hazard ratio (relative to placebo)	—	—	0.738
95% CI	—	—	(0.442, 1.230)
Median (months) (95% CI)[b]	48.6 (48.6, NE)	NE (30.1, NE)	—
RFS – subjects with CRc (CR + CRi) in Induction, n[c]	192	176	—
Subjects (%) with events	95 (49.5)	102 (58.0)	—
Subjects (%) without events (censored)	97 (50.5)	74 (42.0)	—
Hazard ratio (relative to placebo)	—	—	0.733
95% CI	—	—	(0.554, 0.969)
Duration of CR – subjects with CR, n[d]	147	150	—
Hazard ratio (relative to placebo)	—	—	0.621
95% CI	—	—	(0.451, 0.857)
Median (months) (95% CI)[e]	38.6 (21.9, NE)	12.4 (8.8, 22.7)	—

CI = confidence interval; CR = complete remission; CRc = composite complete remission; CRi = complete remission with incomplete neutrophil or platelet recovery; CSR = clinical study report; IRC = Independent Review Committee; ITT = Intent-to-Treat; NE = not estimable; RFS = relapse-free survival

[a] Used as denominator for percentage calculation. Subjects without a documented response of CR are excluded from the analysis.

[b] Median RFS is from Kaplan-Meier analysis. CI for median is computed using the Brookmeyer-Crowley method.

[c] Used as denominator for percentage calculation. Subjects without a documented response of CRc are excluded from the analysis.

[d] Subjects without a documented response of CR are excluded from the analysis.

[e] Median duration of CR is from Kaplan-Meier analysis. CI for median is computed using the Brookmeyer-Crowley method.

Source: AC220-A-U302 CSR Table 14.2.4, Table 14.2.4.1, and Table 14.2.5

• 안전성 평가 결과

-전체 치료 기간 중앙값(최소, 최대)은 퀴자티닙의 경우 75.0(1, 1289)일이었고 총 노출 기간은 208.2년이었음. 약 44.0%의 피험자가 지속 단계에서 단독요법으로 퀴자티닙을 투여받았으며 치료 기간은 중앙값은 67주였음. 퀴자티닙군의 약 30.0%가 >365일 동안 치료를 받았음

-시험기간동안 대부분은 최소 1번의 TEAE를 경험했으며[시험군과 위약군에서 각각 264명(99.6%) 및 265명(98.9%)], 중증(3등급 이상) TEAE의 발생률은 시험군과 위약군(244명, 92.1% vs 240명, 89.6%) 사이에서 비슷했음. TESAE, 약물 중단 및 약물 관련 TEAE가 있는 피험자의 비율은 위약군보다 시험군에서 더 높았음. 시험군과 위약군에서 각각 30명(11.3%)과 26명(9.7%)의 시험대상자는 사망과 관련된 TEAE를 보고하였으며, 이는 대부분 감염으로 인한 것이었고 유도 및 강화 단계에서 주로 발생했음

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

Table 5.2: Overview of Treatment-emergent Adverse Events (Safety Analysis Set)

	Study AC220-A-U302		All AML Pool
	Quizartinib N = 265 n (%)	Placebo N = 268 n (%)	Quizartinib 30 to 60 mg N = 669 n (%)
Any TEAE	**264 (99.6)**	**265 (98.9)**	**664 (99.3)**
Grade ≥3 (including Grade 5)	244 (92.1)	240 (89.6)	598 (89.4)
Associated with death as outcome	30 (11.3)	26 (9.7)	104 (15.5)
Associated with study drug discontinuation	54 (20.4)	23 (8.6)	135 (20.2)
Associated with study drug dose interruption	90 (34.0)	54 (20.1)	213 (31.8)
Study drug-related TEAEs[a]	160 (60.4)	97 (36.2)	501 (74.9)
TESAEs	143 (54.0)	123 (45.9)	412 (61.6)
Study drug-related TESAE[a]	41 (15.5)	29 (10.8)	150 (22.4)

AE = adverse event; AML = acute myeloid leukemia; ISS = Integrated Summary of Safety; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of subjects; n = number of subjects in the category; TEAE = treatment-emergent adverse event; TESAE = treatment-emergent serious adverse event
[a] Causality assessments were based on investigator-reported causality.
Notes: Percentage is calculated using number of subjects in the column heading as denominator.
AEs were coded using MedDRA Version 24.0.
Source: ISS Table 4.1.1

1) 흔한 이상사례
-가장 자주 보고된 TEAE는 두 치료군 모두에서 위장 장애, 감염, 전신 장애 및 혈액 장애였음. 감염, 혈액 장애, 대사 장애 및 조사는 위약보다 퀴자티닙에서 더 자주 발생했음(5% percent point[pp] 이상). 전체 시험군에서 가장 자주 보고된 PT(>30%)는 집중 화학요법을 받는 대상에서 발생할 것으로 예상되는 사건이었으며 열성 호중구 감소증, 발열, 설사, 저칼륨혈증 및 메스꺼움이 포함되었으며 모두 위약군과 비슷한 빈도로 발생했음. 알려진 퀴자티닙의 QT 간격 연장 효과와 일치하게, ECG QT 연장의 TEAE는 위약군보다 시험군에서 더 자주 발생했음(5pp 이상)
-시험자에 의해 시험약과 유관한 것으로 평가된 TEAE를 경험한 시험대상자의 비율은 퀴자티닙 군(160명[60.4%])이 위약군(97명[36.2%])에 비해 더 높았음. 시험자에 의해 가장 빈번하게(시험대상자의 ≥5%) 퀴자티닙 투여와 유관한 것으로 평가된 TEAE는 혈구감소증(중성구감소증, 혈소판감소증, 중성구 수 감소, 열성 중성구감소증, 빈혈), ECG QT 연장, 위장장애(구역 및 설사), ALT 증가, 발열 등이었음. 중성구감소증, 중성구 수 감소 및 ECG QT 연장은 위약보다 퀴자티닙으로 발생한 빈도가 ≥5pp 더 높았음

2) 중증 TEAE
-3/4등급 사건이 발생한 피험자의 비율은 치료군 간에 유사했으며 가장 빈번한 TEAE와 일관되게, 시험군에서 가장 자주 보고된 3/4등급 TEAE에는 혈구감소증(열성 호중구 감소증, 호중구 감소증, 호중구 수 감소 및 혈소판감소증), 저칼륨혈증 및 감염(폐렴)이 포함되었음. 호중구 감소증 및 호중구 수 감소는 위약군보다 시험군에서 5pp 이상 더 높은 발생률로 발생했음. 혈구감소증은 유지 단계 중 퀴자티닙 단독 투여 중에도 발생했음. 위장 장애(메스꺼움, 구토 및 설사)가 전반적으로 빈번하게 발생했지만, 모든 치료군에서 이를 3/4등급 TEAE로 보고한 대상자는 상대적으로 적었음

3) 사망
-퀴자티닙 투여군에서 32명(12.1%)의 대상자와 위약군에서 25명(9.3%)의 대상자가 치료 중 사망했으며 대부분의 피험자의 경우, 주요 사망 원인은 AE였음. 사망과 관련된 TEAE는 시험군에서 30명(11.3%) 및 위약군에서 26명(9.7%)의 대상자에서 발생했음. 연구자는 이들 중 대부분이 연구 약물과 관련이 있는 것으로 간주하지 않았음. 두 치료군 모두 사망으로 이어지는 가장 빈번하게 보고된 TEAE 유형은 감염(패혈성 쇼크 및 패혈증)이었는데, 이는 피험자가 집중 화학요법을 받고있는 유도 및 강화 단계에서 주로 발생했음. 이러한 사건은 위약군보다 시험군에서 더 흔했음

4) SAE
-각 치료군 피험자의 약 절반이 TESAE를 경험했으며, 퀴자티닙군에서는 143명(54.0%)명의 피험자, 위약군에서는 123명(45.9%)의 피험자가 최소 1회의 TESAE를 경험했음. 중증 TEAE와 마찬가지로 감염(폐렴, 패혈성 쇼크, 패혈증) 및 혈액 질환(열성 호중구감소증)이 가장 흔하게 보고된 TESAE였음. 심각한 감염 및 혈구감소증의 발생률은 치료군간 유사하였으며 이는 주로 유도 및 강화 단계에서 발생했음
-대다수의 TESAE는 시험자에 의해 시험약과 유관한 것으로 간주되지 않았음. 전체적으로, 퀴자티닙군 41명(15.5%) 및 위약군 29명(10.8%)은 1건 이상의 시험약 관련 TESAE가 있었음. 퀴자티닙군에서 가장 빈번하게 보고된(≥1% 발생률) 시험약 관련 TESAE는 열성 중성구감소증, 폐렴, 중성구감소증, 골수억제였음

5) 약물 중단과 관련된 이상사례
-전체적으로 시험약 중단과 관련된 TEAE가 있는 시험대상자의 비율은 퀴자티닙군이 위약군보다 더 높았으며(각각

54명[20.4%] 및 23명[8.6%]) 이러한 차이는 모든 단계에서 관찰되었고 유지 단계에서 발생률이 가장 높았음(각각 18명[15.5%] 및 7명[7.6%]). 시험약 중단과 관련된 가장 빈번한 사건은 감염과 혈구감소증이었음: 패혈성 쇼크(9명[3.4%]) 및 혈소판감소증(3명[1.1%]). 유지 단계에는 혈구감소증(혈소판감소증, 중성구감소증, 빈혈) 및 위장 장애(구역, 설사, 구토)가 시험약 중단과 관련하여 가장 빈번한 사건이었으며 퀴자티닙군에서만 보고되었음.

6) 특별관심 이상사례

① QT 연장

-시험군에서 49명(18.5%) 및 위약군에서 30명(11.2%)이 TdP/QT 연장 SMQ의 사건을 경험했음. ECG QT 연장은 가장 흔한 사건이었으며 위약군(4.1%, 11명)보다 퀴자티닙군(13.6%, 36명)에서 더 높은 비율의 시험대상자에서 보고되었음. 이들 사건의 대부분은 경증 또는 중등도였으며, 어떠한 조치도 취하지 않고 해결되었거나 용량 중단 또는 용량 감량으로 관리되었음

-시험군 2명(위약군 0명)에서 ECG에 기록된 심실세동과 관련된 심정지의 TESAE(#10040030는 시험약 중단 후 회복하였으나 #38020016의 경우 그 결과로 사망하였음)를 경험했으며, 두 사건 모두 3등급 또는 4등급 저칼륨혈증 상태에서 발생했음

-중앙 실험실 판독 기반 심전도 평가: 중앙 판독에 기반한 3등급 QTcF 연장 발생률(QTcF >500ms)이 낮았음(시험군과 위약군에서 각각 6명[2.3%] 및 2명[0.7%]). 시험군은 위약군과 비교하여 베이스라인 대비 QTcF >30ms 또는 >60ms가 증가한 시험대상자의 비율이 더 높았음

Table 5.5: Treatment-emergent Adverse Events Identified by the Torsade de Pointes/QT Prolongation SMQ Search (Safety Analysis Set)

PT	Study AC220-A-U302		All AML Pool
	Quizartinib N = 265 n (%)	Placebo N = 268 n (%)	Quizartinib 30 to 60 mg N = 669 n (%)
Subjects with any identified events	**49 (18.5)**	**30 (11.2)**	**173 (25.9)**
Electrocardiogram QT prolonged	36 (13.6)	11 (4.1)	133 (19.9)
Fall	5 (1.9)	7 (2.6)	25 (3.7)
Syncope	7 (2.6)	5 (1.9)	20 (3.0)
Presyncope	4 (1.5)	7 (2.6)	10 (1.5)
Cardiac arrest	2 (0.8)	0	3 (0.4)
Ventricular tachycardia	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.4)
Loss of consciousness	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.3)
Arrhythmia	0	0	0
Death	1 (0.4)	0	1 (0.1)
Cardio-respiratory arrest	0	0	0
Electrocardiogram QT interval abnormal	1 (0.4)	0	1 (0.1)
Torsade de Pointes	0	0	0
Ventricular fibrillation	1 (0.4)	0	1 (0.1)
Ventricular arrhythmia	0	1 (0.4)	0

AE = adverse event; AML = acute myeloid leukemia; ISS = Integrated Summary of Safety; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of subjects; n = number of subjects in the category; QT = interval between the start of the Q wave and the end of the T wave; PT = preferred term; SMQ = standardized MedDRA query; TEAE = treatment-emergent adverse event
Percentage is calculated using number of subjects in the column heading as denominator.
AEs were coded using MedDRA Version 24.0.
Source: ISS Table 4.1.28

② 기타 심장 TEAEs

-심부전: 이 범주 내 TEAEs가 있는 시험대상자 수는 적었으며 시험군과 위약군 간에 유사했음(각각 7명[2.6%] 및 6명[2.2%]). ≥3등급 사건은 시험군과 위약군에서 각각 5명(1.9%) 및 2명(0.7%)의 시험대상자가 보고했으며, 치명적인 결과를 초래한 사건은 없었음. 1명의 시험대상자(퀴자티닙군)는 시험약을 중단했으며 투여를 일시적으로 중단한 시험대상자는 3명(시험군 1명 및 위약군 2명)이었음

-허혈성 심질환: 시험군과 위약군에서 각각 1명(0.4%) 및 6명(2.2%)의 시험대상자가 이 범주에 해당하는 TEAEs를 경험했다. 3/4등급 사건은 각각 1명(0.4%) 및 4명(1.5%)의 시험대상자가 보고했으며, TESAEs가 있는 시험대상자는 0명 및 3명(1.1%)이었음. 치명적인 결과를 초래한 사건은 없었음. 1명의 시험대상자(위약군)는 시험약을 중단했으며 투여를 일시적으로 중단한 시험대상자는 2명(위약군)이었음

③ 간 기능 이상

-시험군에서 91명(34.3%) 및 위약군에서 73명(27.2%)이 간 TEAE를 경험했음. 대부분의 사건은 심각하지 않았으며 치명적인 결과를 초래한 사건은 없었음. 두 치료군 모두에서 가장 흔한 TEAE(≥5%)에는 알라닌

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	아미노트랜스퍼라제(ALT) 증가, 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST) 증가, 감마-글루타밀 트랜스퍼라제 증가 및 혈액 빌리루빈 증가가 포함되었음. 퀴자티닙군에서 치료 후 발생한 SAEs는 주로 LFT 이상이었으며 대체/기여 인자가 있거나 지속적인 시험약 투여 시 개선되었거나, 재투여 시 재발이 없었음. 이 시험에서는 중대한 간 부전 또는 독성 간염 증례가 관찰된 바 없음. 시험군에서 1명의 시험대상자(#86200008)는 4등급 심부전 및 폐렴 상태에서 발생한 간 손상 TESAE가 있었으며, 이 증례에서 퀴자티닙으로 인한 간 손상의 증거는 규명된 바 없음 -아미노전이효소(AT) 상승은 대부분 ≥3~<10 ×정상상한치(ULN)로 제한되었으며 위약군보다 시험군에서 수치상 더 높은 비율의 시험대상자에서 발생했음. 총 빌리루빈(TBL) 상승 ≥2 × ULN은 두 치료군 모두 유사한 비율의 시험대상자에서 발생했음. 시험군과 위약군에서 유사한 비율의 시험대상자가 TBL ≥2 × ULN과 함께 AT ≥3 ×ULN을 동시에 보였음[각각 10명(3.8%) 및 11명(4.1%)]. 이중 각각 9명(3.4%)과 7명(2.6%)은 알칼리성 인산 분해효소(ALP) 수치가 <2× ULN이었음 -시험군에서 Hy's Law 기준에 충족하는 증례 또는 약물로 인한 간 손상의 중대한 사건이 보고되지 않았음. 대다수의 증례는 사건에 대한 대체/기여 요인이 있었거나 시험약을 지속적으로 투여 시 사건이 해소되었거나, 재투여 시 재발하지 않았음							

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

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

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

- AML 환자 대상 통합 안전성 평가 결과
  - 전체 치료기간 중앙값(최소, 최대)은 전체 AML 통합군의 30~60mg 투여군에서 84.0일(1, 1689)로 가장 높았으며 총 노출은 384.1 시험대상자-년이었음.
  - 전체 AML 통합군의 30~60mg 투여군 인구통계 및 베이스라인 특성은 시험 AC220-A-U302과 일관되었음. 전체 AML 통합군의 30~60mg 투여군 연령 중앙값은 56.0세(범위 19-91세), 여성이 52.3%, 백인 64.4% 및 아시아인 23.0% 포함, 51.9%이 ECOG 점수 1임.
  - 전체 AML 통합군의 30~60mg 투여군에서 664명(99.3%)의 시험대상자는 TEAE를 보고했고, 345명(90.3%)은 ≥3등급 TEAE를 보고했음. 일반적으로, 전체 AML 통합군의 30~60mg 투여군에서 나온 TEAE의 발생률은 AC220-A-U302 시험의 퀴자티닙군과 일관되었음.

1) 흔한 이상사례

- 전체 AML 통합군의 30~60mg 투여군에서 이식편대숙주질환 TEAE 발생률은 <30mg 및 >60mg 군에서 더 높았음. 이는 30~60mg 군에서 HSCT를 받은 시험대상자의 비율이 더 높기 때문이었음. 전체 AML 통합군의 <30mg 및 >60mg 군에 비해 30~60mg 군에서 발생률이 ≥5pp 높은 기타 TEAE는 발열, 두통, 발진, 중성구감소증, 중성구 수 감소 및 AST 증가였음.
- 다른 용량군에 비해 전체 AML 통합군의 >60mg 군에서 높은 위장장애 발생률이 관찰되었으며, 이는 주로 더 높은 구역, 구토 및 설사 발생률로 인한 것이었음. 전신 장애(피로, 말초부종 및 무력증) 및 ECG QT 연장 TEAE도 >60mg 군에서 더 빈번하게 관찰되었음. 신경계 장애(미각 장애), 피부 장애(점상 출혈) 및 호흡기 장애(호흡곤란 및 코피)에 대해서도 유사한 경향이 나타났음.
- 가장 빈번한 약물 관련 TEAE 중 위장장애(구역, 구토, 설사, 식욕감소, 소화불량) 및 ECG QT 연장, 미각장애, 빈혈, 열성 중성구감소증, 피로, 발열, 말초부종 TEAE 발생률은 전체 AML 통합군의 >60mg 군이 30~60mg 군보다 더 높았음.

2) 중증 TEAE

- 혈구감소증은 전체 AML 통합군에서 가장 빈번하게 보고된 3/4등급 TEAE이었으며 용량에 따른 일관된 경향은 없었음. 감염(폐렴 및 패혈증)은 두 번째로 가장 빈번하게 보고된 유형의 중증 TEAE였으며, 이들 TEAE에 대해서는 용량 의존적인 경향이 나타나지 않았음. 위장 장애(구역, 구토, 설사)는 전체적으로 빈번했지만, 어느 치료군에서도 3/4등급 TEAE를 보고한 시험대상자는 비교적 적었음. 이는 전신장애(피로, 무력증, 발열)의 증례에도 해당되었음. 3/4등급 ECG QT 연장 TEAE의 발생률은 전체 AML 통합군의 >60mg 군에서 가장 높았음.

3) 사망

- 전체 AML 통합군의 30~60mg 투여군에서 136명(23.4%)의 시험대상자는 치료 중에 사망했음. 일차 사망 원인은 주로 AE 또는 AML 질병 진행이었음. AC220-A-U302 시험과 일관되게 감염(폐렴, 패혈성 쇼크, 패혈증)이 사망과 관련하여 가장 빈번하게 보고된 유형의 TEAE였으며 AC220-A-U302 시험의 퀴자티닙군과 유사한 발생률로 보고되었음

4) SAE

- 전체 AML 통합군의 30~60mg 투여군에서 412명(61.6%)의 시험대상자는 1건 이상의 TESAE가 있었음. 일반적으로 전체 AML 통합군의 30~60mg 군에서 보고된 유형의 TESAE는 AC220-A-U302 시험에서 보고된 것과 일관됐음. TESAE의 발생률은 전체 AML 통합군의 >60mg 군에서 가장 높았으며(304명[79.6%]), 이는 주로 더 높은 비율의 열성 중성구감소증, AML/질병 진행, 폐렴 및 ECG QT 연장으로 인한 것이었음.
- 전체 AML 통합군의 30~60mg 투여군에서 150명(22.4%)의 시험대상자는 1건 이상의 약물 관련 TESAE가 있었음. 일반적으로 전체 AML 통합군의 30~60mg 군에서 보고된 유형의 약물 관련 TESAE는 AC220-A-U302 시험에서 보고된 것과 일관됐음. 전체 TESAE와 마찬가지로, 약물 관련 TESAE의 발생률은 전체 AML 통합군의 >60mg 군에서 가장 높았으며(183명[47.9%]), 이는 주로 더 높은 비율의 열성 중성구감소증, 폐렴 및 ECG QT 연장으로 인한 것이었음.

5) 약물 중단과 관련된 이상사례

- 전체 AML 통합군의 30~60mg 투여군에서 135명(20.2%)의 시험대상자는 1건 이상의 시험약 중단 관련 TEAE가 있었음. 일반적으로 전체 AML 통합군의 30~60mg 군에서 중단과 관련된 TEAE의 발생률 및 유형은 AC220-A-U302 시험에서 보고된 것과 일관되었음. 중단과 관련된 TEAE의 발생률은 전체 AML 통합군의 >60mg 군에서 가장 높았으며, 이는 주로 더 높은 AML 진행 발생률로 인한 것이었음. 중단과 관련된 ECG QT 연장 사건은 대부분 >60mg 군에서 관찰되었음.

6) 특별관심 이상사례

① QT 연장

- 전체 AML 통합군의 30~60mg 투여군에서 173명(25.9%)의 시험대상자는 TdP/QT 연장 SMQ의 사건을 경험하였음. 전체 AML 통합군의 30~60mg 군의 사건 유형은 시험 AC220-A-U302와 유사했으며, 대부분의 TEAE는 ECG QT 연장 사건이었음. ECG QT 연장 사건에서 용량의존적 경향이 관찰되었으며 전체 AML 통합군의 >60mg 군에서 발생률이 가장 높았음. 핵심임상시험에 참여한 시험대상자 3명을 제외하고 전체 AML 통합군에 7건의 주목할만한 사건이 있었음: 30~60mg 군에서 1건 및 >60mg 군에서 6건의 심실성 빈맥. TdP 사건 1건[>60mg 군 (퀴자티닙 90mg)], 사망 1건[>60mg 군(퀴자티닙 200mg), AC220-002], QTcF 연장 증거가 있는 심정지 사건 1건[>60mg 군(퀴자티닙 90mg)], 심장-호흡 정지 사건 1건[>60mg 군(퀴자티닙 300mg)], 심실성 빈맥의 중대한 사건 2건[30~60mg 군(퀴자티닙 30mg) 1건 및 >60mg 군(퀴자티닙 135mg) 1건]
- 중앙 실험실 판독 기반 심전도 평가: QTcF >500ms는 전체 AML 통합군의 30~60mg 투여군에서 낮았으며(17명[2.5%]), 이는 시험 AC220-A-U302의 결과와 일관되었음. 일반적으로 전체 AML 통합군에서는 퀴자티닙 용량과 QTcF 연장 간에 용량 반응이 있었음. QTcF >500ms는 전체 AML 통합군의 >60mg 군 시험대상자 66명(17.3%)에서 발생했고, 151명(39.5%)의 시험대상자는 QTcF가 베이스라인 대비 >60ms 증가한 데 비해, 30~60mg 군은 각각 17명(2.5%) 및 73명(10.9%)에서 증가하였음. 이 군에서 ≥3등급 QTcF 연장의

높은 발생률은 강력한 CYP3A 억제제에 대한 용량 감량 또는 QTcF 연장에 대한 용량 조절 요건이 없었던 이전 시험에 사용된 최대 450mg을 포함한 광범위한 고용량의 퀴자티닙 때문이었음. 참고로, 시험 AC220-A-U302의 시험대상자를 포함하여 전체 AML 통합군의 30~60mg 군 시험대상자 17명 중 중앙 ECG 실험실 판독을 토대로 >500ms의 QTcF가 재발하는 시험대상자는 없었음.

② 기타 심장 TEAEs

- 심부전 : 전체 AML 통합군의 30~60mg 투여군에서 나온 결과는 시험 AC220-A-U302과 유사하였음. 총 21명(3.1%)의 시험대상자가 이 범주에 해당하는 TEAEs를 보였으며, 이 중 11명(1.6%)은 ≥3등급 사건이 있었고 8명(1.2%)은 TESAEs가 있었음. 치명적인 사건은 없었음. 핵심임상시험에 포함된 시험대상자 1명은 시험약을 중단했으며, 상기와 같이 투여를 일시적으로 중단한 시험대상자는 3명(시험 AC220-A-U302에서 1명)이었음.
- 허혈성 심질환 : 전체 AML 통합군의 30~60mg 투여군에서 나온 결과는 시험 AC220-A-U302과 유사하였음. 총 10명(1.5%)의 시험대상자가 이 범주에 해당하는 TEAEs를 보였으며, 이 중 3명(0.4%)은 ≥3등급 사건이 있었고 3명(0.4%)은 TESAEs가 있었음. 사건으로 인해 시험약을 중단한 시험대상자는 없었으며, 투여를 일시적으로 중단한 시험대상자는 2명(0.3%)이었음. 1명의 시험대상자(#2406-0352)는 결과로서 사망과 관련된 사건(심근경색)이 있었음.

③ 간 기능 이상

- 전체 AML 통합군에서 1명의 시험대상자는 약물로 인한 간 손상 TESAE가 있었음. 추가적으로 3명의 시험대상자는 간 부전 또는 급성 간 부전 TESAEs를 보고했으며, 이 중 2명의 시험대상자는 확실한 대체 병인 및 위험인자가 있었음: 1명의 시험대상자는 AML 간 침윤이 의심되는 간 생검을 동반한 GVHD 및 AML 진행 세팅에서 간 부전이 있었으며, 다른 1명은 패혈증 및 AML 진행 세팅에서 5등급 급성 간 부전이 있었음. 5등급 간 부전이 있는 나머지 시험대상자에 대해서는 제한된 정보를 이용할 수 있었음. 시험대상자는 구내염을 동반한 간 부전을 진단받은 것으로 보고되었으며, 실험실 데이터는 보고된 발생 전 최대 2일까지 이용할 수 있었고 TBL은 상승했지만 ATs는 정상인 것으로 나왔음. 구체적인 원인은 규명되지 않았으며, 시험자는 이 사건을 퀴자티닙과 관련이 없는 것으로 평가함.

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

- PBRER의 첫 번째 보고기간(2023년 6월 18일~2023년 12월 17일) 중, 324명의 환자가 퀴자티닙을 투여받은 것으로 추정되며, 여기에는 일본 환자 253명과 미국 환자 71명이 포함됨. 해당 기간의 데이터 검토에 근거할 때, 시판 후 기간 중 자발적(문헌 포함) AEs에서 확인된 새로운 안전성 결과는 없었음. 보고된 사건들은 일반적으로 퀴자티닙의 알려진 안전성 프로파일과 일치하였음.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심 임상시험인 FLT3-ITD 변이 양성인 새로 진단받은 급성 골수성 백혈병 18~75세 성인 환자(539명)를 대상으로 한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 3상 임상시험에서,
  - 대상자는 표준 시타라빈 및 안트라사이클린 기반 유도요법과 표준 시타라빈 기반 공고요법과의 병용 및 이후 단독요법을 받았음
  - 유효성과 관련하여, 1차 유효성 평가변수인 OS에 대하여 위약 대비 퀴자티닙 투여군에서 통계적 유의한 개선(HR 0.78, 95%CI 0.62, 0.98, p=0.0324)이 관찰되었음. CR 지속 기간이 위약 대비 상당 기간 연장되었으며, 재발률의 경우 퀴자티닙 대비 위약군에서 높은 점 등을 종합적으로 고려했을 때 유효성이 인정됨. 다만, 유지요법을 받은 환자를 대상으로 한 동종 HSCT 실시 유무에 따른 하위군 분석 결과, 공고 화학요법 후 이

약의 단독 유지요법을 받은 환자의 경우 OS 개선을 보였으나(HR 0.40, 95% 0.19, 0.84), 동종 HSCT 후 유지요법을 받은 환자의 경우 OS 개선을 보이지 않았음(HR 1.62, 95%CI 0.62, 4.22). 따라서 동종 HSCT 후 이 약의 단독 유지요법을 받는 환자에 대한 유효성은 확립되지 않았음.

퀴자티닙군(39.3개월)은 위약군(13.6개월) 대비 무재발 생존(RFS) 중앙값이 약 3배 더 길어 퀴자티닙이 유도 단계에서 완전 관해 반응(CR)을 달성한 시험대상자의 재발 또는 사망을 지연시키는 것으로 나타났음. 사후분석 결과 유도 단계에서 CR을 달성한 퀴자티닙군 시험대상자는 위약군보다 24개월(31.2%[23.5%, 39.2%] vs 43.3%[34.9%, 51.3%]) 및 36개월(33.8%[25.5%, 42.2%] vs 45.1%[36.5%, 53.2%])에 축적 재발률(CIR)[95% CI] 비율이 수치적으로 더 낮았음. CR 기간의 중앙값[95% CI](즉, 처음 문서화된 CR부터 문서화된 재발 또는 어떤 원인으로 인한 사망까지의 시간 중 먼저 발생한 기간)은 퀴자티닙군(38.6[21.9, NE]개월)에서 위약군(12.4[8.8, 22.7]개월) 대비 약 3배 더 길었음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 안전성 데이터는 알려진 퀴자티닙의 안전성 프로파일과 일치했으며, 새로운 안전성 문제는 확인되지 않았음. 가장 흔한 유형의 TEAE는 표준 화학요법을 받는 새로 진단된 AML 환자에서 흔히 볼 수 있으며 일반적으로 퀴자티닙군과 위약군에서 비슷한 비율로 발생했음. 혈구감소증(호중구감소증, 혈소판감소증, 빈혈) 및 감염은 가장 흔한 중증 및 심각한 TEAE였으나 치명적인 결과와 관련된 TEAE의 발생률은 낮았음.
- 다만, 퀴자티닙은 용량의존적 및 노출 의존적으로 QT 간격 연장을 유발하며 임상시험 결과 위약군 대비 퀴자티닙군에서 흔하게 발생했음. 퀴자티닙군에서 두 명의 피험자는 심실세동과 관련된 심정지를 경험했으며 AC220-A-U302 연구 외에 퀴자티닙 투여 후 TdP 사례 1건과 심정지 사례 1건이 보고되었음.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 한국인이 포함된 핵심 임상시험(AC220-A-U302)에서의 가교자료 제출함.

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

Factor	Less Likely to be Subject to Ethnic Sensitivity	More Likely to be Subject to Ethnic Sensitivity	Comment
PK	Linear	Non-linear	퀴자티닙은 30~90mg의 용량을 평가하는 제1상 시험(AC220-014)에서 선형 PK를 입증했음
PD	Flat	Steep	퀴자티닙 권장 투여 요법의 범위에서 유효성 및 안전성 모두에 대해 가파른 반응 곡선을 나타내는 데이터는 없음
Therapeutic Dose Range	Broad	Narrow	-
Metabolism	Minimal or multiple pathways	Extensive, single pathway-genetic polymorphism	퀴자티닙 및 AC886 모두 주로 CYP3A4와 CYP3A5에 의해 대사되며, CYP2D6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 또는 CYP1A2는 대사에 거의 또는 전혀 관여하지 않음
Pro-drug Administration	Not administered as pro-drug	Administered as a pro-drug	퀴자티닙은 전구 약물이 아님
Bioavailability	High	Low	퀴자티닙은 낮은 생체이용률을 나타내지 않음. 퀴자티닙의 절대 경구 생체이용률은 약 71%였음
Protein Binding	Low	High	모든 시험 동물종(퀴자티닙의 경우는 마우스에서만, 랫드, 개, 원숭이, 사람)에서 퀴자티닙과 AC886 모두 혈장단백질과 매우 높은 비율(≥99%)로 결합했음
Drug-Drug Interaction	Low	High	퀴자티닙은 흔히 항생제, 항균제 및 항구토제와 병용될 것으로 예상됨
Inappropriate Use	Low	High	약물 남용을 평가하는 시험은 수행된 바 없음. 그러나, AML 치료의 특성과 퀴자티닙의 특성을 고려했을 때, 약물 남용은 예상되지 않음
Systemic Mode of Action	Low	High	퀴자티닙은 전신 작용기전을 가짐

6.6.3. 가교자료평가

- 핵심 임상시험(AC220-A-U302)에서 한국인 자료 분석

[AC220-A-U302: 베이스라인 특성]

- 한국인 총 70명(시험군 36명 및 위약군 34명) 중,
  - 68명(시험군 35명 및 위약군 33명)은 유도단계에, 41명(시험군 22명(62.9%) 및 위약군 19명(57.6%))은 공고단계에, 30명(시험군 17명(48.6%) 및 위약군 13명(39.4%))은 유지단계에 진입하였음.
  - 시험군 18명(51.4%) 및 위약군 13명(39.4%)은 공고단계에서 allo-HSCT를 받았음.
  - 48명(시험군 25명(71.4%) 및 위약군 23명(69.7%))의 시험대상자가 어느 한 단계에서 시험약 투여를 중단하였고, 시험약 중단의 가장 흔한 사유는 시험군과 위약군 모두에서 불응성 질환이었음.
  - 39명(시험군 20명(55.6%) 및 위약군 19명(55.9%))의 시험대상자가 임상시험 참여를 중단했음. 시험 참여 중단의 가장 흔한 사유는 시험군과 위약군 모두에서 사망이었음.
  - 연령 중앙값은 56.0세(범위 23-74세), 여성이 49.6%, ECOG 점수가 2인 시험대상자의 비율은 시험군(5명, 13.9%)이 위약군(2명, 5.9%)에 비해 더 높았음.

- 비-한국인 총 469명(시험군 232명 및 위약군 237명) 중,
  - 465명(시험군 230명 및 위약군 235명)은 유도단계에, 307명(시험군 151명(65.7%) 및 위약군 156명

(66.4%))은 공고단계에, 178명(시험군 99명(43.0%) 및 위약군 79명(33.6%)은 유지단계에 진입하였음.

· 시험군 84명(36.5%) 및 위약군 78명(33.2%)은 공고 혹은 유지단계에서 allo-HSCT를 받았음.

· 383명(시험군 187명(81.3%) 및 위약군 196명(83.4%))의 시험대상자가 어느 한 단계에서 시험약 투여를 중단했음. 시험약 중단의 가장 흔한 사유는 시험군에서 이상사례와위약군에서 불응성 질환 및 재발이었음.

· 277명(시험군 128명(55.2%) 및 위약군 149명(62.9%))의 시험대상자가 임상시험 참여를 중단했음. 시험 참여 중단의 가장 흔한 사유는 시험군과 위약군 모두에서 사망이었음.

· 연령 중앙값은 56.0세(범위 20-75세), 여성이 55.4%, 시험대상자의 대다수(392명, 83.6%)의 ECOG 점수는 0 또는 1이었음.

- 체질량 지수(BMI)와 안트라사이클린을 제외하고는, 한국인 모집단과 비한국인 모집단 간에 인구통계 및 베이스라인 특성과 AML 병력은 유사했음. BMI가 ≥30kg/m2인 시험대상자의 비율은 한국인 모집단이 비한국인 모집단보다 더 낮았음(각각 4명[5.7%] 및 92명[19.6%]의 시험대상자). 안트라사이클린 약물 중 이다루비신은 한국인 모집단에서 비한국인 모집단에 비해 더 흔하게 사용되었음(각각 57명[81.4%] 및 260명[55.4%]의 시험대상자).

[AC220-A-U302: 유효성]

1) OS

- (한국인)

· DCO 기준 시험군에서 18명(50.0%)의 시험대상자가 사망했으며, 18명(50.0%)의 시험대상자가 중도 절단되었음. 위약군에서는 18명(52.9%)의 시험대상자가 사망했으며, 16명(47.1%)의 시험대상자가 중도 절단되었음. OS 중앙값(95% CI)은 시험군의 경우 26.6(13.3, NE)개월이었고 위약군의 경우에는 25.8(8.2, NE)개월이었음[HR(95% CI) = 0.999(0.507, 1.969)]

· HSCT 전처치 요법 시작일을 기준으로 중도절단한 분석 및 연령(<65 vs ≥65)을 공변량으로 한 다변량 Cox 회귀 분석 결과, OS에 대하여 HSCT 중도절단 시 0.538로 감소하였고, 연령 조정 후 0.793으로 퀴자티닙 치료 효과의 긍정적 경향을 나타냈음.

- (비-한국인) DCO 기준 시험군에서 115명(49.6%)의 시험대상자가 사망했으며, 117명(50.4%)의 시험대상자가 중도 절단되었음. 위약군에서는 140명(59.1%)의 시험대상자가 사망했으며, 97명(40.9%)의 시험대상자가 중도 절단되었음. OS 중앙값(95% CI)은 시험군의 경우 31.9(21.5, NE)개월이었고 위약군의 경우에는 14.8(12.9, 23.7)개월이었음[HR(95% CI) = 0.754(0.588, 0.967)]

- (전체집단) 위약 대비 퀴자티닙 투여군에서 통계적 유의한 개선(HR 0.78, 95%CI 0.62, 0.98, p=0.0324)이 관찰되었음. 유지요법을 받은 환자를 대상으로 한 동종 HSCT 실시 유무에 따른 하위군 분석 결과, 공고 화학요법 후 이 약의 단독 유지요법을 받은 환자의 경우 OS 개선을 보였으나(HR 0.40, 95% 0.19, 0.84), 동종 HSCT 후 유지요법을 받은 환자의 경우 OS 개선을 보이지 않았음(HR 1.62, 95%CI 0.62, 4.22).

2) EFS

- (한국인)

· EFS 일차 분석에서 KM 방법으로 추정한 EFS 중앙값(95% CI)은 시험군의 경우 0.03(0.03, 8.31)개월이었고 위약군의 경우에는 0.03(0.03, 5.59)개월이었음[HR(95% CI) = 0.940(0.538, 1.643)]. 유도단계 종료 시점까지 CR을 달성하지 못하는 것으로 정의되는 ITF를 이용한 EFS 분석에서 EFS 중앙값(95% CI)은 시험군의 경우 0.0(0.0, 16.5)개월이었고 위약군의 경우에는 0.0(0.0, 5.6)개월이었음[HR(95% CI) = 0.800(0.453, 1.414)]. 유도단계 종료 시점까지 CRc를 달성하지 못하는 것이라는 ITF에 대한 기존 임상시험계획서 정의를 사용할 때, EFS 중앙값(95% CI)은 시험군의 경우 16.5(8.3, NE)개월인데 비해 위약군의 경우에는 6.2(0.0, 42.5)개월이었음[HR(95% CI) = 0.759(0.408, 1.411)]

· HSCT 전처치 요법 시작일을 기준으로 중도절단한 분석 및 연령(<65 vs ≥65)을 공변량으로 한 Cox 회귀 분석 결과, EFS는 유도 종료 시점까지 CR 미달 시 0.800, CRc 미달 시 0.759로 개선되었음. CRc 기준 EFS 보충 분석에서 HSCT 중도절단 시 HR 0.639, 연령 조정 시 0.686으로 긍정적 추세를 보였음.

- (비-한국인) EFS 일차 분석에서 KM 방법으로 추정한 EFS 중앙값(95% CI)은 시험군의경우 0.07(0.03, 2.37)개월이었고 위약군의 경우에는 1.94(0.03, 4.11)개월이었음[HR(95% CI) = 0.897(0.727, 1.106)]. 유도단계 종료 시점까지 CR을 달성하지 못하는 것으로 정의되는 ITF를 이용한 EFS 분석에서 EFS 중앙값(95% CI)은 시험군의 경우 6.6(2.7, 9.5)개월이었고 위약군의 경우에는 4.1(2.8, 5.9)개월이었음[HR(95% CI) = 0.804(0.649, 0.997)]. 유도단계 종료 시점까지 CRc를 달성하지 못하는 것이라는 ITF에 대한 기존 임상시험계획서 정의를 사용할 때, EFS 중앙값(95% CI)은 시험군의 경우 9.6(7.1, 15.4)개월인데 비해 위약군의 경우에는 5.6(4.0, 6.7)개월이었음[HR(95% CI) = 0.722(0.578, 0.901)]
- (전체집단) 전체집단에서 EFS 차이는 HR(95% CI)=0.916(0.754, 1.114; 2-sided p=0.2371)이었으며, 유도 단계(최대 56일)가 끝날 때까지 복합 CR(CRc, CR+CRi)을 달성하지 못하는 것으로 기존 프로토콜의 ITF의 정의를 사용하면, EFS 중앙값(95% CI)은 위약군에서는 5.7(4.0, 6.9)개월인 것과 비교하여 시험군에서는 11.9(8.1, 16.5)개월이었음(HR[95% CI]=0.729[0.592, 0.897]). 유도 단계가 끝날 때까지(최대 56일) CR을 달성하지 못하는 것으로 정의된 ITF를 사용한 EFS 분석의 경우, 위약 대비 HR(95% CI)은 0.818(0.669, 0.999)이었으며 EFS(95% CI) 중앙값은 시험군에서 5.0(1.8, 9.0)개월이었고 위약군에서는 3.4(1.7, 5.5)개월이었음. 유지 단계 이전에 allo-HSCT를 받은 대상자와 받지 않은 대상자 하위군을 대상으로 EFS 분석 결과, 유지 요법 전 allo-HSCT를 받은 시험대상자 하위군에서 HR [95% CI]: 1.196 [0.469, 3.047], 유지 요법 전 allo-HSCT를 받지 않은 시험대상자 하위군에서 RFS 중앙값(95% CI)은 퀴자티닙군에서 39.3 개월(19.8 개월, NE)이었고 위약군에서 27.3 개월(12.6 개월, NE) (HR [95% CI]: 0.626 [0.336, 1.169])로 개선 확인됨

3) 기타 2차 유효성 평가변수

- (한국인)
  · 유도단계 종료 시 CR(시험군 41.7% vs 대조군 35.3%), FLT3-ITD MRD 음성의 CR(시험군 13.9% vs 대조군 17.6%), FLT3-ITD MRD 음성의 CRc(시험군 19.4% vs 대조군 23.5%) 및 FLT3-ITD MRD 음성의 CRi(시험군 5.6% vs 대조군 5.9%)의 비율은 치료군 간에 유사했음. 그러나 위약군(18명, 52.9%)에 비해 시험군(25명, 69.4%)에서 수치상 더 높은 CRc 비율이 관찰되었으며, 이는 주로 위약군(6명, 17.6%)에 비해 시험군(10명, 27.8%)에서 더 높은 CRi 비율에 따른 것이었음.
  · HSCT 전처치 요법 시작일을 기준으로 중도절단한 분석 및 연령(<65 vs ≥65)을 공변량으로 한 다변량 Cox 회귀 분석 결과, IRC 평가 CR 달성 환자의 RFS는 HR 0.825였고, 연령 조정 후 0.801로 긍정적 경향을 유지하였음.
- (비-한국인) 유도단계 종료 시 CR, FLT3-ITD MRD 음성의 CR, FLT3-ITD MRD 음성의 CRc 및 FLT3-ITD MRD 음성의 CRi의 비율은 치료군 간에 유사했음. 그러나 위약군(158명, 66.7%)에 비해 시험군(167명, 72.0%)에서 수치상 더 높은 CRc 비율이 관찰되었으며, 이는 주로 위약군(20명, 8.4%)에 비해 시험군(35명, 15.1%)에서 더 높은 CRi 비율에 따른 것이었음.
- (전체집단) 유도 단계에서 완전 관해 반응(CR)을 달성한 시험대상자에서 재발 또는 사망의 상대 위험이 38.7% 감소했음(HR[95% CI]=0.613[0.444, 0.845]). RFS의 이러한 이점은 시간이 지나도 유지되었으며, 위약군에 비해 시험군에서 RFS 비율이 더 높았음(12개월 73.4% vs 52.4%; 24개월 57.8% vs 40.9%; 36개월 51.7% vs 38.2%)

- 전반적 유효성 결과는 한국인의 표본 크기가 작고 높은 HSCT 비율과 고령 환자의 불균형으로 인해 유효성 결과가 교란될 가능성이 있음. 이러한 다변량 Cox 회귀 분석 결과, 한국인에서의 1차 및 2차 유효성 평가 결과에서 한국인에서의 유효성은 비한국인 및 전체 집단과 유사한 결과를 보였으며 한국인에서 퀴자티닙 치료 효과는 긍정적인 경향을 보였음.

[AC220-A-U302: 안전성]

1) 노출

- (한국인) 총 시험대상자-년(subject-years)의 노출은 시험군이 위약군보다 더 높았음(각각 34.58 시험대상자-년 및 30.32 시험대상자-년. 전체 치료기간 중앙값(최소, 최대)은 퀴자티닙의 경우 13.14(0.1, 181.6)주였고 위약의 경우에는 8.43(0.6, 181.9)주였음.
- (비-한국인) 비-한국인 모집단 총 시험대상자-년의 노출은 시험군이 위약군보다 더 높았음(각각 173.59 시험대상자-년 및 144.06 시험대상자-년). 전체 치료기간 중앙값(최소, 최대)은 퀴자티닙의 경우 10.50(0.1, 184.1)주였고 위약의 경우에는 9.71(0.4, 181.6)주였음.
- (전체집단) 전체 치료 기간 중앙값(최소, 최대)은 퀴자티닙의 경우 75.0(1, 1289)일이었고 총 노출 기간은 208.2년이었음.

2) 이상사례

- (한국인) 전체 임상시험 기간동안 TEAEs는 시험군 34명(97.1%) 및 위약군 32명(97.0%)에서 보고되었음. 3등급 이상의 TEAE, 치료 후 발생한 중대한 이상사례(TESAEs), 시험약 중단, 일시 중단 및 용량 감량과 관련된 TEAEs, 시험약 관련 TEAEs의 발생률은 위약군보다 시험군에서 수치적으로 더 높았음(≥10pp). 총 2명(5.7%)의 시험군 시험대상자 및 1명(3.0%)의 위약군 시험대상자는 사망 결과와 관련된 TEAEs가 있었음.
- (비-한국인) 전체 임상시험기간동안 TEAEs는 시험군 230명(100.0%) 및 위약군 233명(99.1%)에서 보고되었음. 시험약 중단 및 용량 감량과 관련된 TEAEs와 시험약 관련 TEAEs의 발생률은 위약군보다 시험군에서 수치적으로 더 높았음(≥10pp). 총 28명(12.2%)의 시험군 시험대상자 및 25명(10.6%)의 위약군 시험대상자는 사망 결과와 관련된 TEAEs가 있었음.
- (전체집단) TEAE는 시험군과 위약군에서 각각 264명(99.6%) 및 265명(98.9%), 중증(3등급 이상) TEAE의 발생률은 시험군과 위약군(244명, 92.1% vs 240명, 89.6%) 사이에서 유하하였했음.
- 시험군에서 비한국인 모집단에 비해 한국인 모집단에서 수치적으로 더 높았던(≥10pp) 시험약 일시중단[한국인에서 시험군 17명(48.6%) 및 위약군 2명(6.1%)이었으나 비한국인에서 시험군 73명(31.7%) 및 위약군 52명(22.1%)이었음] 및 용량감량[한국인에서 시험군 10명(28.6%) 및 위약군 2명(6.1%)이었으나 비한국인에서 시험군 40명(17.4%) 및 위약군 15명(6.4%)이었음]과 관련된 TEAEs의 발생률을 제외하고는, 일반적으로 TEAEs 범주의 빈도와 한국인 모집단 내 군간 차이는 비한국인 및 전체 모집단과 유사하였음.

3) 흔한 이상사례

- (한국인) TEAEs는 시험군 34명(97.1%) 및 위약군 32명(97.0%)에서 보고되었음. 가장 빈번하게 보고된 TEAEs (≥30% 발생률)는 시험군의 경우 발열, 두통, 발진, 설사, 구역, 소양증, 열성 중성구감소증, 저칼륨혈증, 기침, 복부 통증 및 변비였고, 위약군의 경우에는 설사, 발열, 저칼륨혈증 및 두통이었음.
- (비-한국인) TEAEs는 시험군 230명(100.0%) 및 위약군 233명(99.1%)에서 보고되었음. 가장 빈번하게 보고된 TEAEs(≥30% 발생률)는 시험군의 경우 열성 중성구감소증, 발열, 설사, 저칼륨혈증 및 구역이었고, 위약군의 경우에는 열성 중성구감소증, 발열, 저칼륨혈증, 설사 및 구역이었음.
- (전체 집단) 가장 자주 보고된 TEAE는 두 치료군 모두에서 위장 장애, 감염, 전신 장애 및 혈액 장애였음. 감염, 혈액 장애, 대사 장애 및 조사는 위약보다 퀴자티닙에서 더 자주 발생했음(5% percent point[pp] 이상). 전체 시험군에서 가장 자주 보고된 PT(>30%)는 집중 화학요법을 받는 대상에서 발생할 것으로 예상되는 사건이었으며 열성 호중구 감소증, 발열, 설사, 저칼륨혈증 및 메스꺼움이 포함되었으며 모두 위약군과 비슷한 빈도로 발생했음. 알려진 퀴자티닙의 QT 간격 연장 효과와 일치하게, ECG QT 연장의 TEAE는 위약군보다 시험군에서 더 자주 발생했음.
- 시험군에서 보고된 TEAEs 중에서 발열, 두통, 발진, 소양증, 기침, 복부 통증, 변비, 식욕 감소, 불면증, 저

혈압, 두드러기, 알라닌 아미노전이효소 증가, 소화불량, 안구 건조, 중성구 수 감소, 콧물, 팔다리통증, 상기도감염, 균혈증, 현기증, 직장통증, 대상포진, 통증, 습성기침, 빈뇨, 안면부종 및 한랭감은 비한국인 모집단에 비해 한국인 모집단에서 더 빈번하게(≥10pp 더 높은 발생률) 발생했음.

4) ≥3등급 이상사례

- (한국인) 3등급 이상의 TEAEs는 시험군 31명(88.6%) 및 위약군 24명(72.7%)에서 보고되었음. 가장 빈번하게(≥10% 발생률) 보고된 3등급 이상의 TEAEs는 시험군의 경우 열성 중성구감소증, 저칼륨혈증, 중성구 수 감소, 저인산혈증, 저혈압 및 패혈성 쇼크였고, 위약군의 경우에는 열성 중성구감소증 및 저칼륨혈증이었음.
- (비-한국인) 비한국인 모집단 3등급 이상의 TEAEs는 시험군 213명(92.6%) 및 위약군 216명(91.9%)에서 보고되었음. 가장 빈번하게(≥10% 발생률) 보고된 3등급 이상의TEAEs는 시험군의 경우 열성 중성구감소증, 저칼륨혈증, 중성구감소증 및 폐렴이었고, 위약군의 경우에는 열성 중성구감소증, 저칼륨혈증, 폐렴, 패혈증 및 혈소판감소증이었음
- (전체 집단) 시험군에서 가장 자주 보고된 3/4등급 TEAE에는 혈구감소증(열성 호중구 감소증, 호중구 감소증, 호중구 수 감소 및 혈소판감소증), 저칼륨혈증 및 감염(폐렴)이 포함되었음. 호중구 감소증 및 호중구 수 감소는 위약군보다 시험군에서 5pp 이상 더 높은 발생률로 발생했음.
- 시험군에서 보고된 3등급 이상의 TEAEs 중에서 저칼륨혈증, 중성구감소증, 중성구 수 감소, 저인산혈증, 저혈압, 패혈성 쇼크, 균혈증 및 아스파르테이트 아미노전이효소 증가는 비한국인 모집단에 비해 한국인 모집단에서 더 빈번하게(≥5pp 더 높은 발생률) 발생했음.

5) 약물 관련 이상사례

- (한국인) 시험약 관련 TEAEs는 시험군 20명(57.1%) 및 위약군 4명(12.1%)에서 보고되었음. 가장 빈번하게 보고된 시험약 관련 TEAEs(≥10% 발생률)는 시험군의 경우 중성구감소증, 중성구 수 감소, 설사 및 구역이었고, 위약군의 경우에는 발생률이 ≥10%인 시험약 관련 TEAEs가 발생하지 않았음
- (비-한국인) 비한국인 모집단 시험약 관련 TEAEs는 시험군 140명(60.9%) 및 위약군 93명(39.6%)에서 보고되었음. 가장 빈번하게 보고된 시험약 관련 TEAEs(≥10% 발생률)는 시험군의 경우 중성구감소증, 심전도 QT 연장이었고, 위약군의 경우에는 발생률이≥10%인 시험약 관련 TEAEs가 발생하지 않았음
- (전체 집단) 시험약과 유관한 것으로 평가된 TEAE를 경험한 시험대상자의 비율은 퀴자티닙 군(160명[60.4%])이 위약군(97명[36.2%])에 비해 더 높았음. 시험자에 의해 가장 빈번하게(시험대상자의 ≥5%) 퀴자티닙 투여와 유관한 것으로 평가된 TEAE는 혈구감소증(중성구감소증, 혈소판감소증, 중성구 수 감소, 열성 중성구감소증, 빈혈), ECG QT 연장, 위장장애(구역 및 설사), ALT 증가, 발열 등이었음. 중성구감소증, 중성구 수 감소 및 ECG QT 연장은 위약보다 퀴자티닙으로 발생한 빈도가 ≥5pp 더 높았음
- 시험군에서 보고된 시험약 관련 TEAEs 중에서 중성구감소증, 중성구 수 감소, 설사 및 혈중 크레아틴포스포키나제 증가는 비한국인 모집단에 비해 한국인 모집단에서 더 빈번하게(≥5pp 더 높은 발생률) 발생했음 .

6) 사망(시험약의 첫 번째 투여일~마지막 투여 후 ≤30일에 발생한 사망으로 정의됨)

- (한국인) 총 2명(5.7%)의 시험군 시험대상자 및 2명(6.1%)의 위약군 시험대상자가 치료중 사망했음. 1명의 시험대상자를 제외한 모든 시험대상자에서 일차 사망 원인은 AE였음. 사망과 관련된 것으로 보고된 TEAEs는 시험군의 경우 패혈성 쇼크(2명, 5.7%)와위약군의 경우 뇌염(1명, 3.0%)으로 보고되었음. 1명의 시험대상자에서 발생한 패혈성 쇼크 사건은 시험자에 의해 시험약과 유관한 것으로 간주되었음.
- (비-한국인) 총 30명(13.0%)의 시험군 시험대상자 및 23명(9.8%)의 위약군 시험대상자가 투여 중 사망했음. 대부분의 시험대상자에서 일차 사망 원인은 AE였음. 시험군에서 가장 빈번하게 보고된 사건은 패혈성 쇼크(6명, 2.6%), 그다음이 패혈증(4명, 1.7%), 클렙시엘라 패혈증(3명, 1.3%), 털곰팡이증 및 뇌부종(각각 2명, 0.9%)이었음. 위약군에서 가장 빈번하게 보고된 사건은 폐렴 및 전신 신체건강 악화(각각 4명, 1.7%)였으며, 그다음이 패혈성 쇼크(3명, 1.3%), 패혈증, 뇌혈관 사고 및 호흡부전(각각 2명, 0.9%)이었음.
- (전체 집단) 퀴자티닙 투여군에서 32명(12.1%)의 대상자와 위약군에서 25명(9.3%)의 대상자가 치료 중 사망했으며 대부분의 피험자의 경우, 주요 사망 원인은 AE였음. 사망과 관련된 TEAE는 시험군에서 30명

(11.3%) 및 위약군에서 26명(9.7%)의 대상자에서 발생했음. 연구자는 이들 중 대부분이 연구 약물과 관련이 있는 것으로 간주하지 않았음. 두 치료군 모두 사망으로 이어지는 가장 빈번하게 보고된 TEAE 유형은 감염(패혈성 쇼크 및 패혈증)이었는데, 이는 피험자가 집중 화학요법을 받고있는 유도 및 강화 단계에서 주로 발생했음. 이러한 사건은 위약군보다 시험군에서 더 흔했음

- 사망 결과와 관련된 TEAEs 중 가장 빈번하게 보고된 유형은 지역과 상관없이 두 투여군 모두에서 감염있음.

7) SAE

- (한국인) 총 20명(57.1%)의 시험군 시험대상자 및 11명(33.3%)의 위약군 시험대상자가 1건 이상의 TESAE를 경험했음. 가장 빈번하게(≥5% 발생률) 보고된 TESAEs는 시험군의 경우 패혈성 쇼크, 열성 중성구감소증, 항문루, 위장관 내 이식편대숙주질환 및 발열이었고, 위약군의 경우에는 열성 중성구감소증이었음.
- (비-한국인) 비한국인 모집단 총 123명(53.5%)의 시험군 시험대상자 및 112명(47.7%)의 위약군 시험대상자가 1건 이상의 TESAE를 경험했음. 가장 빈번하게(≥5% 발생률) 보고된 TESAEs는 시험군의 경우 열성 중성구감소증 및 폐렴이었고, 위약군의 경우에는 열성 중성구감소증, 폐렴 및 패혈증이었음.
- (전체 집단) 퀴자티닙군에서는 143명(54.0%)명, 위약군에서는 123명(45.9%)이 최소 1회의 TESAE를 경험했음. 감염(폐렴, 패혈성 쇼크, 패혈증) 및 혈액 질환(열성 호중구감소증)이 가장 흔하게 보고된 TESAE였음.
- 시험군에서 보고된 TESAEs 중에서 패혈성 쇼크, 항문루, 위장관 내 이식편대숙주질환 및 발열 사건은 비한국인 모집단보다 한국인 모집단에서 더 빈번하게(≥3pp 더 높은 발생률) 발생했음.

8) TESAE

- (한국인) 시험약 관련 TESAEs는 시험군 3명(8.6%) 및 위약군 1명(3.0%)에서 보고되었음. 가장 빈번하게 보고된(≥5% 발생률) 시험약 관련 TESAE는 시험군의 경우 열성 중성구감소증이었고, 위약군에서는 발생률이 ≥5%인 사건이 발생하지 않았음.
- (비-한국인) 시험약 관련 TESAEs는 시험군 38명(16.5%) 및 위약군 28명(11.9%)에서 보고되었음. 가장 빈번하게 보고된(≥1% 발생률) 시험약 관련 TESAEs는 시험군의 경우 열성 중성구감소증, 폐렴, 골수억제 및 중성구감소증이었고, 위약군에서는 패혈증 및 열성 중성구감소증이었음.
- (전체 집단) 퀴자티닙군 41명(15.5%) 및 위약군 29명(10.8%)은 1건 이상의 시험약 관련 TESAE가 있었음. 퀴자티닙군에서 가장 빈번하게 보고된(≥1% 발생률) 시험약 관련 TESAE는 열성 중성구감소증, 폐렴, 중성구감소증, 골수억제였음.
- 시험군에서 보고된 시험약 관련 TESAEs 중에서 열성 중성구감소증은 비한국인 모집단에 비해 한국인 모집단에서 더 빈번하게(≥3pp 더 높은 발생률) 발생했음.

9) 시험약 중단과 관련된 이상사례

- (한국인) 시험약 중단과 관련된 TEAEs는 시험군 7명(20.0%) 및 위약군 1명(3.0%)에서보고되었음. 시험약 중단과 관련하여 가장 빈번하게(≥5% 발생률) 보고된 TEAE는 시험군의 경우 패혈성 쇼크였으며, 위약군에서는 발생률 ≥5%인 사건이 발생하지 않았음.
- (비-한국인) 시험약 중단과 관련된 TEAEs는 시험군 47명(20.4%) 및 위약군 22명(9.4%)에서 보고되었음. 시험약 중단과 관련하여 가장 빈번하게(≥1% 발생률) 보고된 TEAEs는 시험군의 경우 패혈성 쇼크였으며 위약군의 경우에는 폐렴이었음.
- (전체 집단) 시험약 중단과 관련된 TEAE가 있는 시험대상자의 비율은 퀴자티닙군이 위약군보다 더 높았으며(각각 54명[20.4%] 및 23명[8.6%]) 유지 단계에서 발생률이 가장 높았음(각각 18명[15.5%] 및 7명[7.6%]). 시험약 중단과 관련된 가장 빈번한 사건은 감염과 혈구감소증이었음:
- 시험군에서 보고된 시험약 중단과 관련된 TEAEs 중에서 패혈성 쇼크 사건은 비한국인 모집단에 비해 한국인 모집단에서 더 빈번하게(≥3pp 더 높은 발생률) 발생했음.

11) 관심대상 이상사례

① QT 연장 및 잠재적으로 관련된 임상 사건

- (한국인) 시험군 2명(5.7%) 및 위약군 0명은 'TdP/QT 연장' SMQ 및 추가 PTs에 해당하는 TEAEs를 경험했음. 두 사건 모두 중대하지 않은 심전도 QT 연장 사건으로 보고되었음. 시험군 또는 위약군에서 3등급 QTcF 연장(QTcF >500ms)은 보고되지 않았음. 시험군은 위약군과 비교하여 베이스라인 대비 QTcF >30ms 또는 >60ms가 증가한 시험대상자의 비율이 더 높았음.
- (비-한국인) 시험군 47명(20.4%) 및 위약군 30명(12.8%)은 'TdP/QT 연장' SMQ 및 추가PTs에 해당하는 TEAEs를 경험했음. 두 투여군 모두에서 심전도 QT 연장이 가장 흔한 사건이었으며, 시험군이 위약군보다 더 높은 비율로 보고되었음[각각 34명(14.8%) 및 11명(4.7%)]. 시험군에서 4명(1.7%)의 시험대상자와 위약군에서 2명(0.9%)의 시험대상자에서 중대한 사건이 발생했으며, 여기에는 시험군에서 발생한 2건의 치명적 사건(각 1명에서 보고된 심정지 및 사망 PTs)이 포함되었음. 3등급 QTcF 연장이 시험군 6명(2.6%) 및 위약군 2명(0.9%)에서 보고되었음. 시험군은 위약군과 비교하여 베이스라인 대비 QTcF >30ms가 증가한 시험대상자의 비율이 더 높았음.
- (전체 집단) 시험군에서 49명(18.5%) 및 위약군에서 30명(11.2%)이 TdP/QT 연장 SMQ의 사건을 경험했음. ECG QT 연장은 가장 흔한 사건이었으며 위약군(4.1%, 11명)보다 퀴자티닙군(13.6%, 36명)에서 더 높은 비율의 시험대상자에서 보고되었음.

② 기타 투여 후 발생한 심장 이상사례

- 심부전
  · (한국인) '심부전' SMQ 및 추가 PTs의 TEAEs는 시험군 또는 위약군에서 보고되지 않았음.
  · (비-한국인) 시험군 7명(3.0%) 및 위약군 6명(2.6%)은 '심부전' SMQ 및 추가 PTs에 해당하는 TEAEs를 경험했음. 중대한 사건이 시험군 5명(2.2%)과 위약군 2명(0.9%)에서보고되었으며, 치명적인 결과는 없었음.
  · (전체 집단) 시험군과 위약군 간에 유사했음(각각 7명[2.6%] 및 6명[2.2%]).
- 허혈성 심질환
  · (한국인) 시험군에서 '심근경색'과 '기타 허혈성 심질환' SMQ에 속하는 TEAEs는 발생하지 않았음. 위약군에서는 2명(6.1%)의 시험대상자가 이 범주에 속하는 TEAEs를 경험하였으며, 둘 다 중대하지 않은 협심증 사건으로 보고되었음.
  · (비-한국인) 시험군 1명(0.4%) 및 위약군 4명(1.7%)은 이 범주에 속하는 TEAEs를 경험했음. 중대한 사건이 시험군에서는 보고되지 않았고 위약군 3명(1.3%)에서 보고되었으며, 치명적인 결과는 없었음.
  · (전체 집단) 시험군과 위약군에서 각각 1명(0.4%) 및 6명(2.2%)에서 보고됨

③ 간 기능 이상

- (한국인) 시험군 15명(42.9%) 및 위약군 9명(27.3%)은 이러한 SMQs에 속하는 간 TEAEs를 경험했음. 가장 흔한(≥5% 발생률) 간 TEAEs는 시험군의 경우 알라닌 아미노 전이효소 증가, 아스파르테이트 아미노 전이효소 증가, 혈중 빌리루빈 증가, 감마 글루타밀 전이효소 증가 및 고빌리루빈혈증이었고, 위약군의 경우에는 아스파르테이트 아미노 전이효소 증가 및 알라닌 아미노 전이효소 증가였음. 중대한 사건은 보고되지 않았음. 총 빌리루빈(TBL) ≥2 x ULN과 함께 알라닌아미노 전이효소(ALT) 또는 아스파르테이트아미노 전이효소(AST) ≥3 x 정상 상한치[ULN]가 시험군 1명(2.9%)과 위약군 1명(3.0%)에서 발생했음. 이중 시험군의 1명(2.9%)은 알칼리성 인산 분해 효소(ALP) 수치가 <2 × ULN이었음.
- (비-한국인) 시험군 76명(33.0%) 및 위약군 64명(27.2%)은 이러한 SMQs에 속하는 간 TEAEs를 경험했음. 두 투여군 모두에서 가장 흔한 간 TEAEs(≥5% 발생률)는 알라닌 아미노 전이효소 증가, 아스파르테이트 아미노 전이효소 증가, 감마글루타밀 전이효소 증가, 혈중 빌리루빈 증가였음. 중대한 사건이 시험군의 시험대상자 7명(3.0%)과 위약군의 시험대상자 6명(2.6%)에서 보고되었으며, 치명적인 결과는 없었음. 시험군에

서 1명의 시험대상자(#86200008)는 4등급 심부전 및 폐렴 상태에서 발생한 약물로 인한 간 손상 TESAE가 있었으며, 이 증례에서 퀴자티닙으로 인한 간 손상의 증거는 규명된 바 없음. TBL ≥2 × ULN과 함께 ALT 또는 AST ≥3 × ULN이 시험군 9명(3.9%) 및 위약군 10명(4.3%)에서 발생했음. 이중 시험군 8명(3.5%) 및 위약군 7명(3.0%)은 ALP 수치가 <2 × ULN이었음.

- (전체 집단) 시험군에서 91명(34.3%) 및 위약군에서 73명(27.2%)이 간 TEAE를 경험했음. 대부분의 사건은 심각하지 않았으며 치명적인 결과를 초래한 사건은 없었음. 두 치료군 모두에서 가장 흔한 TEAE(≥5%)에는 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 증가, 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST) 증가, 감마-글루타밀 트랜스퍼라제 증가 및 혈액 빌리루빈 증가가 포함되었음.

[AC220-A-U302: PK]

- 시험 AC220-A-U302의 유도단계동안 CYP3A 억제제의 병용투여로 인한 용량조절이 없다고 가정하고 퀴자티닙 40mg QD 투여시 개별 노출지표를 시뮬레이션했을 때 동아시아인의 퀴자티닙, AC886 및 퀴자티닙 + AC886의 AUCss 및 Cmax,ss 분포는 높은 변동성으로 비동아시아인과 중첩되었음.

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 핵심 임상시험(AC220-A-U302)에 포함된 한국인 대상 가교자료로서 제출되었음. 전반적 유효성 결과는 한국인의 표본 크기가 작고 높은 HSCT 비율과 고령 환자의 불균형으로 인해 유효성 결과가 교란될 가능성이 있음. 이러한 다변량 Cox 회귀 분석 결과, 한국인에서의 1차 및 2차 유효성 평가 결과에서 한국인에서의 유효성은 비한국인 및 전체 집단과 유사한 결과를 보였으며 한국인에서 퀴자티닙치료 효과는 긍정적인 경향을 보였음. 안전성 분석 결과는 비-한국인 및 전체 집단과 유사하였음.
- 한국인을 포함한 동아시아인과 비-동아시인 및 아시아인 간 약동학 분석 결과는 전반적으로 중첩되었으므로, 한국인 대상 별도의 용량 조절은 필요하지 않을 것으로 사료됨

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 효능효과에 대한 안전성 및 유효성을 입증하는 핵심 임상시험은 FLT3-ITD 변이 양성인 새로 진단받은 급성 골수성 백혈병 18~75세 성인 환자(539명)를 대상으로 한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 3상 임상시험임.
  - 대상자는 표준 시타라빈 및 안트라사이클린 기반 유도요법과 표준 시타라빈 기반 공고요법과의 병용 및 이후 단독요법을 받았음
  - 유효성과 관련하여, 1차 유효성 평가변수인 OS에 대하여 위약 대비 퀴자티닙 투여군에서 통계적 유의한 개선(HR 0.78, 95%CI 0.62, 0.98, p=0.0324)이 관찰되었음. CR 지속 기간이 위약 대비 상당 기간 연장되었으며, 재발률의 경우 퀴자티닙 대비 위약군에서 높은 점 등을 종합적으로 고려했을 때 유효성이 인정됨. 다만, 유지요법을 받은 환자를 대상으로 한 동종 HSCT 실시 유무에 따른 하위군 분석 결과, 공고 화학요법 후 이 약의 단독 유지요법을 받은 환자의 경우 OS 개선을 보였으나(HR 0.40, 95% 0.19, 0.84), 동종 HSCT 후 유지요법을 받은 환자의 경우 OS 개선을 보이지 않았음(HR 1.62, 95%CI 0.62, 4.22). 따라서 동종 HSCT 후 이 약의 단독 유지요법을 받는 환자에 대한 유효성은 확립되지 않았음.
- 안전성과 관련하여, 퀴자티닙에 대한 특별관심 이상사례는 QTc 연장, 간기능 이상 등임. 퀴자티닙은 QTc를 연장시키는 것으로 알려져 있으며 실제 비임상시험 및 임상시험에서 관련 이상반응이 나타났음. 3상 임상시험에서 QT 연장은 위약 대비 퀴자티닙군에서 더 높은 빈도로 보고되었으며, 두 명의 시험대상자는 심실세동과 관련된 심정지(이 중 한 명은 사망함)를 경험했음. 임상 개발 프로그램에서 퀴자티닙은 용량의존적으로 QT 간

격 연장을 유발하였으며 >60mg 에서 TdP 및 QTc 연장이 있는 심정지 사례가 보고되었음. 노출-반응(QTc) 결과는 새로 진단된 AML 환자에서 투여 일시 중단 또는 영구 중단이 없음을 가정할 때 유지 단계에서 30mg 또는 60mg 투여시 Cmax,ss의 예측 ΔQTcF 중앙값은 용량 의존성을 보였음. 따라서 신청사는 QTc 간격 연장에 대한 경고 및 관리방안을 허가사항 내 반영하였으며, 이 약의 투여 시작 전 QTcF 기준, 낮은 용량으로 시작하여 증량하는 요법 및 이상반응에 따른 용량조절 방법을 용법용량 내 타당하게 마련하였음. 아울러, 위해성 관리계획 내에 'QTc 간격 연장과 관련된 중대한 약물이상반응'을 중요한 규명된 위해성으로 설정하여 모니터링하도록 함. 이외 시험 전체 기간 동안 가장 흔한 이상반응으로 ALT 증가, 혈소판수 감소, 헤모글로빈 감소, 설사, 구역, 복통, 두통 등이 있었으며, 중대한 이상반응으로 중성구 감소증, 진균감염 등이 있었음.

- 가교자료로서 핵심임상시험에 포함된 한국인에 대한 자료가 제출되었으며, 한국인에 대한 보충 분석 결과를 통해 전체 유효성 결과와 전반적으로 일치함을 보여주었으며, 안전성 분석 결과는 비-한국인 및 전체 모집단과 유사하였음. 한국인을 포함한 동아시아인과 비-동아시인 및 아시아인 간 약동학 분석 결과는 전반적으로 중첩되었으므로, 한국인 대상 별도의 용량 조절은 필요하지 않을 것으로 사료됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 일본(2019.06.18. 허가), 미국(2023.07.20. 허가), 유럽(2023.11.6. 허가)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 유사품목 허가 현황: 라이답연질캡슐(미도스타우린) 등

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국다이이찌산쿄(주)	**허가일**	2026.01.26
제품명	반플리타정17.7밀리그램(퀴자티닙염산염) 반플리타정26.5밀리그램(퀴자티닙염산염)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	RMP ver2.3 (2026.01.21)
주성분 및 함량	<17.7mg> 이 약 1정(247.0밀리그램) 중 퀴자티닙염산염 20.0밀리그램(퀴자티닙으로서 17.7밀리그램) <26.5mg> 이 약 1정(370밀리그램) 중 퀴자티닙염산염 30.0밀리그램(퀴자티닙으로서 26.5밀리그램)		
효능·효과	FLT3-ITD 변이 양성인 새로 진단받은 급성 골수성 백혈병 성인 환자의 표준 시타라빈 및 안트라사이클린 유도요법과 표준 시타라빈 공고요법과의 병용 및 공고요법 후 단독 유지요법 동종 조혈모세포 이식 후 이 약의 단독 유지요법에 대하여 유효성은 확립되지 않았다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
·QTc 간격 연장과 관련된 중대한 약물 이상반응 ·강력한 CYP3A 억제제와의 약물-약물상호작용	·일반적인 의약품 감시활동 -QTc 간격 연장/염전성 심실 빈맥 이상사례 추적조사 질문서 ·추가적인 의약품 감시활동 (시판 후 조사)	·첨부문서 ·의료전문가용 교육자료 ·환자 약물 안전카드를 포함한 환자용 교육자료
2. 중요한 잠재적 위해성		
·배태아 및 생식 독성	·일반적인 의약품 감시활동 ·추가적인 의약품 감시활동 (시판 후 조사)	·첨부문서 ·의료전문가용 교육자료 ·환자 약물 안전카드를

		포함한 환자용 교육자료
3. 중요한 부족정보		
없음	해당없음	해당없음

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