의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2020.12.21.</td><td>접수번호</td><td>20200235006</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">희귀의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국다이이찌산쿄(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">투랄리오캡슐200밀리그램(펙시다티닙염산염)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">펙시다티닙염산염</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">1캡슐(425.0밀리그램) 중 펙시다티닙염산염 217.5mg(펙시다티닙으로서200mg)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">증상을 동반하고 수술로는 개선이 어려운, 중증 이환 상태이거나 기능적 제한이 있는 건활막 거대세포종(Tenosynovial Giant Cell Tumor, TGCT)을 가지고 있는 성인 환자의 치료</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">이 약의 권장 용량 400mg을(200mg 경질캡슐 X 2캡슐) 공복상태(최소 식전 1시간 또는 식후 2시간)에서 1일 2회 투여하며, 질환이 진행되거나 허용할 수 없는 독성이 발생하기 전까지 투여한다(‘다음 환자에는 신중히 투여할 것’ 및 ‘전문가를 위한 정보’ 참조).
이 약은 한번에 통째로 삼켜야 하며, 캡슐을 개봉하거나, 부수거나, 씹어서 복용하지 않는다.
만약 환자가 구토하거나 이 약의 복용을 누락한 경우, 예정된 시간에 다음 용량을 복용하도록 환자에게 주의를 주어야 한다.
이상반응에 대한 용량 조절
이상반응에 대한 권장 용량 감량을 표1에 제시하였다.
표1. 이상반응에 대한 이 약의 권장 용량 감량
<table>
<tr><th>용량 감량</th><th>1일 총 투여량</th><th>1일 총 투여량의 투여방법</th></tr>
<tr><td>시작용량</td><td>800mg</td><td>400mg 1일 2회</td></tr>
<tr><td>1차</td><td>600mg</td><td>아침 200mg, 저녁 400mg</td></tr>
<tr><td>2차</td><td>400mg</td><td>200mg 1일 2회</td></tr>
</table>
이 약을 투여한 환자에서 간독성이 발생하였으며, 간독성은 중대하거나 잠재적으로 치명적일 수 있다(‘다음 환자에는 신중히 투여할 것’ 및 ‘이상반응’ 참조). 표2에 정의된 이상반응의 경우에는 용량조절이 필요하다. 200mg 1일 2회 경구투여 시 내약성이 없는 환자에서는 이 약의 투여를 영구적으로 중단한다.

이상반응에 대한 권장 용량 조절을 표2에 요약하였다.
표2: 이상반응에 대한 이 약의 권장 용량 조절</td></tr>
</table>

이상반응	중증도	용량 조절
ALT 및/또는 AST 증가	> 3-5 x ULN	•투여를 중지하고, 주 1회 간기능 검사를 모니터링한다. •4주 이내에 AST 및 ALT가 ≤ 3 x ULN 인 경우, 표1에서 제시한 대로 200mg 경질캡슐 한개씩 감량한 용량으로 투여를 재개한다. •4주 내 AST 또는 ALT가 > 3 x ULN 인 경우, 이 약의 투여를 영구 중단한다.
	> 5-10 x ULN	•투여를 중지하고, 주 2회 간기능 검사를 모니터링한다. •4주 이내에 AST 및 ALT가 ≤ 3 x ULN 인 경우, 표1에서 제시한 대로 200mg 경질캡슐 한개씩 감량한 용량으로 투여를 재개한다. •4주 내 AST 또는 ALT가 > 3 x ULN인 경우, 이 약의 투여를 영구 중단한다.
	> 10 x ULN	•이 약의 투여를 영구 중단한다. •AST 또는 ALT가 ≤ 5 x ULN 가 될 때까지 주 2회 간기능 검사를 모니터링한 후, ≤ 3 x ULN 가 될 때까지 주 1회 간기능 검사를 모니터링한다.
ALP[a]및 GGT 증가	ALP 및 GGT > 2 x ULN	•이 약의 투여를 영구 중단한다. •ALP ≤ 5 x ULN 가 될 때까지 주 2회 간기능 검사를 모니터링한 후, ALP ≤ 2 ULN가 될 때까지 주 1회 간기능 검사를 모니터링한다.
빌리루빈 증가	TB > ULN 에서 TB < 2 x ULN 또는 DB > ULN 및 DB <1.5 x ULN	•투여를 중지하고, 주 2회 간 기능 검사를 모니터링한다. •빌리루빈 증가의 다른 원인이 규명되고 4주 이내에 빌리루빈이 < ULN 인 경우, 감량된 용량으로 투약을 재개한다. •4주 내 빌리루빈이 ≥ ULN인 경우, 이 약의 투여를 영구 중단한다.
	TB ≥ 2 x ULN 또는 DB > 1.5 x ULN	•이 약의 투여를 영구 중단한다. •빌리루빈이 ≤ ULN이 될 때까지 주 2회 간기능 검사를 모니터링한다.
이상반응 또는 기타 실험실 검사 이상	중증 또는 불내성	•개선 또는 해소 시까지 투여를 중지한다. •개선 또는 해소 시, 감량된 용량으로 투여를 재개한다.

ALT(alanine aminotransferase) 알라닌 아미노전이효소; ALP(alkaline

phosphatase) 알칼리 인산분해효소; AST(aspartate aminotransferase) 아스파르테이트 아미노전이효소; DB(direct bilirubin) 직접 빌리루빈; GGT(gamma-glutamyl transferase) 감마 글루타밀전이효소; TB(total bilirubin) 총 빌리루빈; ULN(upper limit of normal) 정상상한치
[a]ALP 상승은 간 동종효소 분획으로 확인함.

중등도 내지 강력한 CYP3A 억제제 또는 UGT 억제제의 병용
이 약 투여 중 중등도 내지 강력한 CYP3A 억제제 또는 UGT 억제제와 이 약을 병용하지 않는다. 만약 중등도 내지 강력한 CYP3A 억제제 또는 UGT 억제제와 병용을 피할 수 없는 경우, 이 약의 용량을 표3의 권장 사항에 따라 감량한다. 만약 중등도 내지 강력한 CYP3A 억제제 또는 UGT 억제제와 병용을 중단하는 경우, 억제제 투여 전에 사용한 용량으로 이 약의 용량을 증량한다(중증도 내지 강력한 CYP3A 억제제 또는 UGT 억제제의 혈장 반감기 3배 이후)('전문가를 위한 정보' 참조).

표3: 중등도 내지 강력한 CYP3A 억제제 또는 UGT 억제제의 병용 시 이 약의 권장 용량 감량

계획된 1일 총 투여량	조절된 1일 총 투여량	조절된 총 투여량의 투여 방법
800mg	400mg	200mg 1일 2회
600mg*	400mg	200mg 1일 2회
400mg*	200mg	1일 200mg 1일 1회

*계획된 1일 총 투여량은 표1의 복용량 권장사항에 따라 이상반응에 대한 이 약의 권장 용량 감량을 나타냄.

위산분비 억제제의 병용
이 약을 투여하는 동안 프로톤 펌프 억제제(PPI)는 병용하지 않는다. 프로톤 펌프 억제제(PPI)의 대체제로서 국소 작용 제산제를 투여하기 2시간 전 또는 투여 2시간 후에 이 약을 투여하거나, 또는 히스타민2(H2)-수용체 길항제를 사용하는 경우 H2-수용체 길항제를 투여하기 최소 2시간 전 또는 투여 10시간 후에 이 약을 투여한다('전문가를 위한 정보' 참조).

신장애 환자에 대한 용량 조절
경증에서 중증의 신장애 환자(실제 체중을 사용하여 Cockcroft-Gault로 계산한 크레아티닌 청소율 [CLcr] 15- 89mL/min)에 대한 이 약의 권장 용량은 아침 200mg, 저녁 400mg이다('전문가를 위한 정보' 참조).

최종 허가 사항		
	허가일자	2021.12.29.
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조

	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		미국 FDA(2019.08.02.)		
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자	김남윤, 김지선, 이수정, 강석연, 김진석
심사부서		종양항생약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 구민지, 최경숙, 김영림, 박윤주 (기시) 유지혜, 강진욱, 손경훈 (위해성) 김보라, 문성은, 김정연 구민지, 최경숙, 김영림
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	정인식, 박미자, 강영아

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

증상을 동반하고 수술로는 개선이 어려운, 중증 이환 상태이거나 기능적 제한이 있는 건활막 거대세포종(Tenosynovial Giant Cell Tumor, TGCT)을 가지고 있는 성인 환자의 치료

○ 용법·용량

이 약의 권장 용량 400mg을(200mg 경질캡슐 X 2캡슐) 공복상태(최소 식전 1시간 또는 식후 2시간)에서 1일 2회 투여하며, 질환이 진행되거나 허용할 수 없는 독성이 발생하기 전까지 투여한다('다음 환자에는 신중히 투여할 것' 및 '전문가를 위한 정보' 참조). 이 약은 간독성의 위험 때문에 위해성 관리계획에 따른 제한적인 프로그램을 통해서만 사용할 수 있다.('경고', '다음 환자에는 투여하지 말 것' 및 '다음 환자에는 신중히 투여할 것' 참조). 이 약은 한번에 통째로 삼켜야 하며, 캡슐을 개봉하거나, 부수거나, 씹어서 복용하지 않는다. 만약 환자가 구토하거나 이 약의 복용을 누락한 경우, 예정된 시간에 다음 용량을 복용하도록 환자에게 주의를 주어야 한다. 이 약을 음식과 함께 복용하면 약의 노출이 100%까지 높아지고 간독성 위험이 높아질 수 있다. 반드시 공복, 식사 1시간 전 또는 2시간 후에 이 약을 복용한다. 이상반응에 대한 용량 조절 이 약을 투여한 환자에서 간 독성이 발생하였으며, 간 독성은 중대하거나 잠재적으로 치명적일 수 있다('이상반응' 및 '전문가를 위한 정보' 참조). 이 약의 복용 시작 전, 처음 8주 동안은 주 1회, 다음 달에는 격주마다, 그 이후에는 매 3개월 마다 AST, ALT, 총 빌리루빈, 직접 빌리루빈, ALP 및 감마 글루타밀 전이효소(GGT)를 비롯하여 간기능 검사를 모니터링한다. 간 독성 중증도에 따라 이 약의 투여를 중지하고 용량을 감량하거나, 영구적으로 중단한다. 이 약을 감량된 용량으로 재개하는 경우 혈청 아미노전이효소, 빌리루빈 또는 ALP 증가가 재발할 수 있다. 투여 재개 이후 첫 번째 달에는 간기능 검사를 주 1회 모니터링한다. 이상반응에 대한 권장 용량 감량은 표 1에 제시하였다. 표 1. 이상반응에 대한 이 약의 권장 용량 감량

용량 감량	1일 총 투여량	1일 총 투여량의 투여방법
시작용량	800mg	400mg 1일 2회
1차	600mg	아침 200mg, 저녁 400mg
2차	400mg	200mg 1일 2회

표 2에 정의된 이상반응의 경우에는 용량조절이 필요하다. 200mg 1일 2회 경구투여 시 내약성이 없는 환자에서는 이 약의 투여를 영구적으로 중단한다.
이상반응에 대한 권장 용량조절을 표 2에 요약하였다.

표 2: 이상반응에 대한 이 약의 권장 용량조절

이상반응	중증도	용량 조절
ALT 및/또는 AST 증가	> 3-5 x ULN	• 투여를 중지하고, 주 1회 간기능 검사를 모니터링한다. • 4주 이내에 AST 및 ALT가 ≤ 3 x ULN 인 경우, 표1에서 제시한 대로 200mg 경질캡슐 한개씩 감량한 용량으로 투여를 재개한다. • 4주 내 AST 또는 ALT가 > 3 x ULN 인 경우, 이 약의 투여를 영구 중단한다.
	> 5-10 x ULN	• 투여를 중지하고, 주 2회 간기능 검사를 모니터링한다. • 4주 이내에 AST 및 ALT가 ≤ 3 x ULN 인 경우, 표1에서 제시한 대로 200mg 경질캡슐 한개씩 감량한 용량으로 투여를 재개한다. • 4주 내 AST 또는 ALT가 > 3 x ULN인 경우, 이 약의 투여를 영구 중단한다.
	> 10 x ULN	• 이 약의 투여를 영구 중단한다. • AST 또는 ALT가 ≤ 5 x ULN 가 될 때까지 주 2회 간기능 검사를 모니터링한 후, ≤ 3 x ULN 가 될 때까지 주 1회 간기능 검사를 모니터링한다.
ALP[a]및 GGT 증가	ALP 및 GGT > 2 x ULN	• 이 약의 투여를 영구 중단한다. • ALP ≤ 5 x ULN 가 될 때까지 주 2회 간기능 검사를 모니터링한 후, ALP ≤ 2 ULN가 될 때까지 주 1회 간기능 검사를 모니터링한다.
빌리루빈 증가	TB > ULN 에서 TB < 2 x ULN 또는 DB > ULN 및 DB <1.5 x ULN	• 투여를 중지하고, 주 2회 간 기능 검사를 모니터링한다. • 빌리루빈 증가의 다른 원인이 규명되고 4주 이내에 빌리루빈이 < ULN 인 경우, 감량된 용량으로 투약을 재개한다. • 4주 내 빌리루빈이 ≥ ULN인 경우, 이 약의 투여를 영구 중단한다.
	TB ≥ 2 x ULN 또는 DB > 1.5 x ULN	• 이 약의 투여를 영구 중단한다. • 빌리루빈이 ≤ ULN이 될 때까지 주 2회 간기능 검사를 모니터링한다.
이상반응 또는 기타 실험실 검사 이상	중증 또는 불내성	• 개선 또는 해소 시까지 투여를 중지한다. • 개선 또는 해소 시, 감량된 용량으로 투여를 재개한다.

ALT(alanine aminotransferase) 알라닌 아미노전이효소; ALP(alkaline phosphatase) 알칼리 인산분해효소; AST(aspartate aminotransferase) 아스파르테이트 아미노전이효소; DB(direct

bilirubin) 직접 빌리루빈; GGT(gamma-glutamyl transferase) 감마 글루타밀전이효소; TB(total bilirubin) 총 빌리루빈; ULN(upper limit of normal) 정상상한치

[a]ALP 상승은 간 동종효소 분획으로 확인함.

중등도 내지 강력한 CYP3A 억제제 또는 UGT 억제제의 병용

이 약 투여 중 중등도 내지 강력한 CYP3A 억제제 또는 UGT 억제제와 이 약을 병용하지 않는다. 만약 중등도 내지 강력한 CYP3A 억제제 또는 UGT 억제제와 병용을 피할 수 없는 경우, 이 약의 용량을 표3의 권장 사항에 따라 감량한다. 만약 중등도 내지 강력한 CYP3A 억제제 또는 UGT 억제제와 병용을 중단하는 경우, 억제제 투여 전에 사용한 용량으로 이 약의 용량을 증량한다(중증도 내지 강력한 CYP3A 억제제 또는 UGT 억제제의 혈장 반감기 3배 이후)('전문가를 위한 정보' 참조).

표 3: 중등도 내지 강력한 CYP3A 억제제 또는 UGT 억제제의 병용 시 이 약의 권장 용량 감량

계획된 1일 총 투여량	조절된 1일 총 투여량	조절된 1일 총 투여량의 투여 방법
800mg	400mg	200mg 1일 2회
600mg*	400mg	200mg 1일 2회
400mg*	200mg	200mg 1일 1회

* 계획된 1일 총 투여량은 표1의 복용량 권장사항에 따라 이상반응에 대한 이 약의 권장 용량 감량을 나타냄.

위산분비 억제제의 병용

이 약을 투여하는 동안 프로톤 펌프 억제제(PPI)는 병용하지 않는다. 프로톤 펌프 억제제(PPI)의 대체제로서 국소 작용 제산제를 투여하기 2시간 전 또는 투여 2시간 후에 이 약을 투여하거나, 또는 히스타민2(H2)-수용체 길항제를 사용하는 경우 H2-수용체 길항제를 투여하기 최소 2시간 전 또는 투여 10시간 후에 이 약을 투여한다('전문가를 위한 정보' 참조).

신장애 환자에 대한 용량 조절

경증에서 중증의 신장애 환자(실제 체중을 사용하여 Cockcroft-Gault로 계산한 크레아티닌 청소율 [CLcr] 15-89mL/min)에 대한 이 약의 권장 용량은 아침 200mg, 저녁 400mg이다('전문가를 위한 정보' 참조).

○ 사용상의 주의사항

1. 경고: 간 독성

- 이 약은 중대한 그리고 잠재적으로 치명적인 간 손상을 일으킬 수 있으므로 위해성 관리계획(RMP)에 따른 제한적인 프로그램을 통해서만 사용할 수 있다.
- 이 약의 투여를 시작하기 이전 및 투약 중 특정 주기로 간 기능 검사를 모니터링 해야 한다. 간 독성의 중증도에 따라 이 약의 투여를 중지하고 용량을 감량하거나 영구적으로 중단한다('용법·용량' 참조).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 중증 간장애 환자

2) 혈청 아미노전이효소 또는 빌리루빈의 지속적인 상승(> ULN)을 보이거나 조절되지 않는 활성 간 또는 담도 질환이 있는 환자

3) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성

4) 수유부

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 중등증 간장애 환자

4. 이상반응

1) 안전성 프로파일 요약

이 약의 안전성은 TGCT 환자 61명에게 2주간 1,000mg/일을 투여한 후 800mg/일을 투여한 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험(ENLIVEN)에서 평가되었다('전문가를 위한 정보' 참조).

이 약을 투여받은 환자의 13%에서 중대한 이상반응이 보고되었다. 가장 빈번한(>1명 환자에서 발생) 중대한 이상반응은 비정상적인 간 검사(3.3%) 및 간 독성(3.3%)를 포함한다. 이상반응으로 인한 이 약의 영구 중단은 13%의 환자에서 발생했으며, 영구 중단의 가장 빈번한 원인이 된 이상반응(>1명 환자에서 발생)에는 ALT 증가(4.9%), AST 증가(4.9%) 및 간 독성(3.3%)이 포함되었다. 이 약을 투여받은 환자의 38%에서 용량 감도 또는 투여 중단이 발생했으며, 가장 빈번한 이상반응(>1명 환자에서 발생)에는 ALT 증가(13%), AST 증가(13%), 오심(8%), ALP 증가(7%), 구토(4.9%), 빌리루빈 증가(3.3%), GGT 증가(3.3%), 현기증(3.3%) 및 복통(3.3%)이 포함되었다.

이 약을 투여받은 환자에서 실험실 이상을 포함한 가장 흔한(>20%) 이상반응은 젖산탈수소효소(LDH) 증가, AST 증가, 모발색 변화, 피로, ALT 증가, 호중구 감소, 콜레스테롤 증가, ALP 증가, 림프구 감소, 눈 부종, 헤모글로빈 감소, 발진, 미각 이상 및 인산염 감소이다.

2) 이상반응 목록표

펙시다티닙 요법과 관련한 이상반응 발생률을 표 1-3에 표로 나타내었다.

모든 이상반응은 기관계 대분류와 발현빈도 별로 나열되었다. [매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100 - <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000 - <1/100), 드물게(≥1/10,000 - < 1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000), 빈도불명(기존의 자료로 평가할 수 없음)] 각 발현빈도 별 그룹 내에서 중대성의 내림차순으로 이상반응을 제시하였다.

표 1: ENLIVEN 임상시험에서 25주까지 보고된 이상반응 (모든 등급의 경우 ≥10%, 3등급 이상의 경우 >2%) 중 위약 대비 5% 이상 차이가 발생한 이상반응

이상반응 (기관계 대분류)	이 약 N=61(%)	위약 N=59(%)

	모든등급	≥ 3등급	모든등급	≥ 3등급
피부 및 피하 조직 장애				
모발색 변화	67	0	3.4	0
발진[a]	28	1.6	7	0
소양증[b]	18	0	3.4	0
전신 장애				
피로[c]	64	0	41	0
말초 부종[d]	20	0	7	0
눈 장애				
눈 부종[e]	30	1.6	5	0
신경계 장애				
미각 이상[f]	26	0	1.7	0
신경병증[g]	10	0	5	0
위장관 장애				
구토	20	1.6	5	0
변비	12	0	5	0
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	16	0	10	0
혈관 장애				
고혈압	15	4.9	10	0

[a] 발진: 반구진 발진, 가려움증 발진, 두드러기, 홍반, 여드름형 피부염, 알레르기성 피부염 포함

[b] 소양증: 소양증, 전신 소양증 포함

[c] 피로: 피로, 무력감, 권태감 포함

[d] 말초 부종: 얼굴 부종, 국소 부종, 말초 부종, 말초 부종 포함

[e] 눈 부종: 눈 주위 부종, 눈 부종, 눈꺼풀 부종, 시신경 유두부종 포함

[f] 미각 이상: 미각 이상, 미각장애 포함

[g] 신경병증: 말초신경병증, 감각 이상, 감각저하, 작열감 포함

표 2: ENLIVEN 임상시험에서 25주까지 보고된 베이스라인 대비 악화된 간 실험실적 수치 이상반응(모든 등급의 경우 ≥10%, 3등급 이상의 경우 >2%) 중 위약 대비 5% 이상 차이가 발생한 이상반응

실험실적 수치 이상[b]	이 약 N=61(%)[a]			위약 N=59(%)[a]		
	1등급	2등급	≥ 3등급	1등급	2등급	≥ 3등급
간 검사						
AST 증가	61	15	12	15	0	0
ALT 증가	31	13	20	22	0	0
ALP 증가	31	3.3	4.9	1.7	0	0
빌리루빈 증가	3.3	3.3	3.3	0	0	0

ALT 알라닌 아미노전이효소; AST 아스파르테이트 아미노전이효소; ALP 알칼리 인산분해효소

[a] 발생률은 베이스라인 측정 결과와 임상시험 중 적어도 1회 이상의 측정 결과가 모두 있는 환자의 수를 기반으로 계산됨(이 약 n=61, 위약 n=59)

[b] NCI CTCAE v 4.03에 따른 등급

표 3: ENLIVEN 임상시험에서 25주까지 보고된 베이스라인 대비 악화된 기타 실험실적 수치 이상반응(모든 등급의 경우 ≥10%, 3등급 이상의 경우 >2%) 중 위약 대비 5% 이상 차이가 발생한 이상반응

실험실적 수치 이상[b]	이 약 N=61(%)[a]		위약 N=59(%)[a]	
	모든등급	≥ 3등급	모든등급	≥ 3등급
화학적 검사				
LDH 증가[c]	92	0	5	0
콜레스테롤 증가	44	4.9	25	0
인산염 감소	25	3.3	5	0
혈액학적 검사				
중성구 감소	44	3.3	9	0
림프구 감소	38	1.6	3.4	0
헤모글로빈 감소	30	0	14	1.7
혈소판 감소	15	0	5	0

LDH(lactate dehydrogenase) 젖산 탈수소효소

[a] 발생률은 베이스라인 측정 결과와 임상시험 중 적어도 1회 이상의 측정 결과가 모두 있는 환자의 수를 기반으로 계산됨(이 약 n=61, 위약 n=58-59)

[b] NCI CTCAE v 4.03에 따른 등급(LDH 제외)

[c] LDH: 1등급 >ULN 에서 ≤2.5 x ULN; 2등급 >2.5 에서 ≤5 x ULN; 3등급 >5 에서 ≤20 x ULN; 4등급 >20 xULN

3) 환자의 10% 미만에서 발생한 임상적으로 관련된 이상반응은 다음과 같다.

· 눈 : 시력저하, 광공포증, 복시, 시력저하
· 위장관계 : 구강건조, 구내염, 구강궤양
· 일반: 발열
· 간담도: 담관염, 간독성, 간장애
· 신경학적: 인지 장애(기억 장애, 기억상실, 혼란 상태, 주의력 장애, 주의력 결핍 과잉 행동 장애)
· 피부 및 피하 조직: 탈모, 피부 색소 변화(저색소침착, 탈색, 변색, 과다색소침착)

5. 일반적 주의

1) 신장애

경증에서 중증의 신장애 환자(CLcr 15 - 89 mL/min, Cockcroft-Gault[C-G]로 계산)에게 이 약을 투여할 때 용량을 감량한다('용법용량' 및 '전문가를 위한 정보' 참조).

2) 간장애

경증의 간장애(AST > 정상 상한치[ULN] 이면서 총 빌리루빈 ≤ ULN 또는 어떤 AST 수치에서건 총 빌리루빈 > 1-1.5 x ULN) 환자에게는 용량조절이 권장되지 않는다('전문가를 위한 정보' 참조).

3) 위해성 관리계획(RMP)

이 약은 간 독성의 위험 때문에 위해성 관리계획(RMP) 하에 제한적인 프로그램을 통해서만 사용 할 수 있다('경고', '다음 환자에는 투여하지 말 것' 및 '다음 환자에는 신중히 투여할 것' 참조).

투랄리오 RMP 프로그램에서 주요하게 요구되는 사항은 다음과 같다.

- 처방의사 및 약사는 교육 프로그램을 통해 인증받아야 한다.
- 투랄리오는 지정된 도매상을 통해서만 유통되어야 한다.
- 환자에게는 교육 자료 및 환자용 약물안전카드가 제공될 것이다.

6. 상호작용

1) 간 독성 제품과의 병용: 이 약은 간 독성을 일으킬 수 있다. 간 독성을 유발하는 것으로 알려진 다른 제품과 이 약을 병용하지 않는다('전문가를 위한 정보' 참조).
2) 중등도 또는 강력한 CYP3A 억제제: 중등도 또는 강력한 CYP3A 억제제(예: 이트라코나졸, 클래리스로마이신, 네파조돈, 플루코나졸 등)와 병용하는 경우 펙시다티닙 혈장 농도가 증가할 수 있으며, 이는 이 약의 이상반응 발생률과 중증도를 증가시킬 수 있다('전문가를 위한 정보' 참조). 펙시다티닙 농도가 증가하면 독성이 증가할 수 있다. 자몽이나 자몽주스를 비롯한 중등도 또는 강력한 CYP3A 억제제를 불가피하게 병용해야 하는 경우 이 약의 용량을 감량한다('용법·용량' 참조).
3) 강력한 CYP3A 유도제: 강력한 CYP3A 유도제(예: 리팜피신, 페니토인)를 병용하는 경우 펙시다티닙 농도가 감소하며('전문가를 위한 정보' 참조), 이는 이 약의 효과를 감소시킬 수 있다. 세인트 존스 워트(St John's wort)를 비롯한 강력한 CYP3A 유도제와 병용하지 않는다.
4) UGT 억제제: UGT 억제제(예: 프로베네시드)를 병용하는 경우 펙시다티닙 농도가 증가하며('전문가를 위한 정보' 참조), 이는 이 약의 이상반응 발생률과 중증도를 증가시킬 수 있다. UGT 억제제를 불가피하게 병용해야 하는 경우 이 약의 용량을 감량한다.
5) 위산 분비 억제제: 프로톤 펌프 억제제(PPI)를 병용하는 경우 펙시다티닙 농도가 감소하며('전문가를 위한 정보' 참조), 이는 이 약의 효과를 감소시킬 수 있다. 이 약과 PPI를 병용하지 않는다. PPI의 대체제로서 국소 작용 제산제 또는 H2-수용체 길항제를 사용한다.
6) CYP3A 기질: 이 약은 중등도의 CYP3A 유도제이다. 이 약을 병용하는 경우 CYP3A 기질의 농도가 감소하며('전문가를 위한 정보' 참조), 이는 이들 기질의 효과를 감소시킬 수 있다. 호르몬 피임제와 이 약을 병용하지 않는다. 미세한 농도 변화가 중대한 치료적 실패로 이어질 수 있는, 이러한 CYP3A 기질과 이 약을 병용하지 않는다. 불가피하게 병용해야 하는 경우에는 승인된 제품의 허가사항에 따라 CYP3A 기질의 용량을 증량한다.

7. 임부, 수유부, 가임 여성에 대한 투여

1) 임부를 대상으로 한 충분하고 적절하게 평가된 임상시험은 이루어지지 않았다. 동물실험 결과와 작용기전에 근거하여('전문가를 위한 정보' 참조) 이 약은 임부에게 투여 시 배태자 손상을 일으킬 수 있다. 기관형성기에 펙시다티닙 투여를 조사하는 배태자 발육 연구가 랫드와 토끼를 대상으로 수행되었다. 랫드에서 40mg/kg(800mg의 권장용량 투여 시

의 인간 노출과 거의 동일)의 펩시다티닙을 투여한 경우 착상 후 배자 손실 증가 및 국소 태아 부종, 신장 및 요관 결여, 생식관 이상을 비롯한 태아 기형 그리고 신장 기형, 감소된 골격 골화 및 경미하거나 중등증의 흉골분절 틀어짐의 높은 평균 비율을 포함한 발달 변이가 발생하였다. 토끼에서 60mg/kg(800mg의 권장용량 투여 시의 사람에서의 노출과 거의 동일)의 펩시다티닙을 투여한 경우 착상 후 배자 손실 증가, 유산 및 신장 또는 요관 결여, 흔적, 기형 또는 이상 위치 신장 및 늑골 이상 그리고 보조 두개골의 골격 변이를 비롯한 태아 기형이 발생하였다. 이 약은 임부에게 투여 시 태아 손상을 일으킬 수 있다. 이 약의 투여를 시작하기 전에 가임 여성의 임신 여부를 확인해야 한다. 가임 여성에게는 이 약의 투여 기간 및 마지막 복용 후 1개월 동안 효과적인 비호르몬 피임법을 사용해야 함을 알려야 한다. 만약 환자가 이 약을 복용하는 중에 임신하였다면, 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려야 한다. 이 약은 호르몬 피임법을 비효과적으로 만들 수 있으므로 비호르몬 피임법을 사용하도록 환자에게 알려야 한다('상호작용' 참조).

2) 가임 여성 파트너를 둔 남성 환자에게 이 약의 투여기간 동안 및 마지막 투여 후 1주 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 주의를 주어야 한다. 동물실험 결과에 근거했을 때, 이 약은 여성 및 남성 모두의 생식능력 손상을 일으킬 수 있다('전문가를 위한 정보' 참조).
3) 펙시다티닙 또는 그 대사체가 사람이나 동물의 모유에 존재하는지 여부 또는 모유 수유한 아동 또는 모유 생성에 미치는 효과에 대한 자료는 없다. 모유 수유한 아동에게 중대한 이상반응이 나타날 가능성이 있으므로 이 약의 투여기간 및 마지막 투여 후 최소 1주 동안 수유를 중단한다.

8. 소아에 대한 투여

소아에서의 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

이 약에 대한 임상시험은, 젊은 시험대상자와 다르게 반응하는지 여부를 확인할 수 있는 충분한 수의 65세 이상 시험대상자 수를 포함하지 않았다.

10. 과량투여시의 처치

높은 혈장 단백질 결합률에 의해 이 약은 투석이 불가능할 것으로 예상된다('전문가를 위한 정보' 참조). 심각한 과량 투여 시 보조적 치료가 필요하며 간 기능을 면밀히 모니터링 할 것이 권고된다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 습도, 열기, 직사광선을 피한다.
3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 의약품 오용에 따른 사고 발생 원인이 되거나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 이를 주의한다.
4) 용기를 꼭 닫아 보관하며 병에 들어 있는 건조제/제습제를 제거하지 않는다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약동학적 정보

표 4에 요약된 바와 같이, 건강한 시험대상자에게 단회 투여 그리고 환자에게 반복 투여한 후 이 약의 약물동태를 평가하였다.

표 4. 노출 및 약동학 파라미터

일반 정보		
정상상태 노출 [평균(SD)][a]	C_{max}	8625 (2746) ng/mL
	AUC_{0-12h}	77465 (24975) ng·h/mL
용량 비례성	펙시다티닙은 투여범위 200-400mg에서 전반적으로 선형 약동학을 나타내었다.	
정상상태까지 걸리는 시간[b]	약 7일	
누적 비율 (AUC) [중앙값][b]	3.6	
흡수		
T_{max}[중앙값]	2.5시간	
식이효과		
고지방 식단[c]	• 펙시다티닙 C_{max} 및 AUC_{0-INF}가 100% 까지 증가 • T_{max}가 2.5시간까지 지연	
저지방 식단[d]	• C_{max}가 56%, AUC_{0-INF}가 59%까지 증가 • T_{max} 1.5 시간까지 지연	
분포		
In vitro 혈장 단백질 결합률	• 99% 초과 • 사람 혈청 알부민: 99.9% • α-1 산 당단백질: 89.9%	
겉보기 분포용적(Vz/F) [중앙값 (CV%)][e]	• 187 L (27%)	
제거		
겉보기 클리어런스 [중앙값 (CV%)][e]	• 5.1 L/h (36%)	
$t_{1/2}$[중앙값 (SD)]	• 26.5 (6.5)시간	
대사		
1차 경로	• 산화: CYP3A4 • 글루쿠론산화: UGT1A4	
N-글루쿠로니드 대사체	• UGT1A4에 의해 형성된 주요 비활성 대사체 • 단회 투여 후 펩시다티닙보다 약 10% 높은 노출	
배설[f]		
	• 대변: 65% (미변화로써 44%) • 소변: 대사체로서 27%(N-글루쿠로니드로서 ≥ 10%)	

[a] 펙시다티닙 400mg 1일 2회

[b] 반감기를 기준으로 계산
[c] 지방이 총 칼로리 함량의 50%를 차지하는 800 - 1,000 칼로리의 고지방 식단; 대략적으로 단백질이 150 칼로리, 탄수화물이 250 칼로리, 지방이 500 - 600 칼로리를 차지함
[d] 대략적으로 지방이 총 칼로리 함량의 25%를 차지하는 387 칼로리의 저지방 식단
[e] 펙시다티닙 400mg 단회 경구 투여 후
[f] 방사성동위원소로 식별된 펙시다티닙 400mg 단회 경구 투여 후

특정 집단

- 연령(18-84세), 성별, 인종(백인 및 흑인) 또는 경증의 간장애(AST > ULN 이면서 총 빌리루빈 ≤ ULN 또는 어떤 AST 수치에서건 총 빌리루빈 > 1-1.5 × ULN)를 기준으로, 펙시다티닙의 약물동태에서 임상적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다.
- 신장애 환자: 경증(CLcr 60-89mL/min), 중등증(CLcr 30-59mL/min), 중증(CLcr 15-29mL/min) 신장애 환자는 신장 기능이 정상(CLcr ≥ 90mL/min)인 환자와 비교하여 펙시다티닙 노출(AUC)이 약 30%까지 증가하였다.
- 간장애 환자: 펙시다티닙의 약물동태는, 중등도(어떤 AST 수치에서건 총 빌리루빈 > 1.5-3 × ULN) 간장애 환자에서 적절히 특성이 밝혀진 바 없거나, 중증(어떤 AST 수치에서건 총 빌리루빈 > 3-10 × ULN) 간장애 환자에서 시험된 바 없다.

약물 상호작용 연구

- 강력한 CYP3A 유도제: 리팜피신(강력한 CYP3A 유도제)의 병용은 펙시다티닙 C_{max}를 33%까지, AUC_{0-INF}를 65%까지 감소시켰다.
- 중등도의 CYP3A 유도제: 에파비렌즈(중등도의 CYP3A 유도제)의 병용은 정상상태에서 펙시다티닙 C_{max}를 27%까지, AUC를 38%까지 감소시킬 것으로 예상된다.
- 강력한 CYP3A 억제제: 이트라코나졸(강력한 CYP3A 억제제)의 병용은 펙시다티닙 C_{max}를 48%까지, AUC_{0-INF}를 70%까지 증가시켰다.
- 중등도의 CYP3A 억제제: 플루코나졸(중등도의 CYP3A 억제제)의 병용은 정상상태에서 펩시다티닙 C_{max}를 41%까지, AUC를 67%까지 증가시킬 것으로 예상된다.
- UGT 억제제: 프로베네시드(UGT 억제제)의 병용은 펩시다티닙 C_{max}를 5%까지, AUC_{0-INF}를 60%까지 증가시켰다.
- 위산 분비 억제제: 에스오메프라졸(프로톤 펌프 억제제)의 병용은 펙시다티닙 C_{max}를 55%까지, AUC_{0-INF}를 50%까지 감소시켰다. 펙시다티닙 약물동태에 대한 H2 수용체 길항제와 국소 작용 제산제의 효과에 대한 연구는 수행되지 않았다.
- CYP2C19 기질: 이 약 1,800mg(승인된 권장 용량인 400mg의 4.5배) 단회 경구 투여의 병용은 오메프라졸(CYP2C19 기질) C_{max}를 37%까지, AUC_{0-INF}를 17%까지 감소시켰다.
- CYP3A 기질: 이 약 400mg 1일 2회 병용은 미다졸람(CYP3A 기질) C_{max}을 28%까지, AUC_{0-INF}를 59%까지 감소시켰다.
- CYP2C9 기질: 이 약 400mg 1일 2회 병용은 톨부타미드(CYP2C9 기질) AUC_{0-INF}를 28%까지 증가시켰다. CYP2C9 기질에 대한 펙시다티닙의 효과는 임상적으로 유의한 것으로

볼 수 없다.

- P-gp 기질: 이 약 1800mg 단회 경구 투여(승인된 권장 용량인 400mg의 4.5배)의 병용은 디곡신(P-gp 기질) C_{max}를 30%까지, AUC_{0-INF}를 9%까지 증가시켰다.
- CYP2C8 기질: CYP2C8 기질에 대한 펩시다티닙의 효과는 임상적으로 유의하지 않을 것으로 예상된다.
- CYP/UGT 효소: 펙시다티닙은 임상적으로 유의한 농도에서 CYP2B6을 억제하고 CYP2B6을 유도할 가능성이 있다. 펙시다티닙은 임상적으로 유의한 농도에서 UGT1A1을 억제할 가능성이 있다.
- 수송체 시스템: 펩시다티닙은 P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, BSEP에 대한 기질이 아니다. 펙시다티닙은 MATE1, MATE2-K, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1의 억제제이다.

2) 임상시험 정보

건활막 거대세포종

이 약의 유효성은, 종양의 수술적 제거가 기능적 제한 악화나 중증 이환 상태와 관련이 있는, 증상을 동반한 TGCT[건초 거대 세포종(GCT-TS) 또는 색소 융모결절성 활막염(PVNS)이라고도 함] 환자에서의 이중 눈가림, 무작위 배정(1:1), 위약 대조, 다기관의 임상시험인 ENLIVEN(NCT02371369)에서 평가되었다. 적합한 환자는 고형암 반응 평가기준(RECIST) 버전 1.1에 따라 측정 가능한 질환이 있어야 했다. 환자는 위약 또는 이 약을 아침에 400mg, 저녁에 600mg 2주간 투여한 다음 1일 2회 400mg 투여하도록 무작위 배정되었다. 투약은 허용할 수 없는 독성이나 질환 진행이 나타날 때까지 지속하였다. 지역(미국 대 미국 이외 국가) 및 질환 부위(상지 대 하지 침범)별로 무작위 배정을 층화하였다.

주요 유효성 결과 측정값은 RECIST 버전 1.1을 사용하여 25주차에 눈가림된 독립적 중앙 검토(BICR, blinded independent central review)에 의해 평가된 객관적 반응률(ORR, overall response rate)이었다. 추가적인 유효성 결과 측정값은 25주차에 해당 관절의 운동 범위의 기저시점으로부터의 평균 변화량 그리고 종양용적점수(TVS, tumor volume score)를 사용하여 25주차에 눈가림된 독립적 중앙 검토(BICR)로 평가한 ORR이었다. 운동 범위는 해당 관절의 정상 참조 범위에 대한 백분율로 측정되었다. 운동 범위 평가는 각도계를 사용하여 제3의 임상 평가자가 수행하였다. ENLIVEN 임상시험에서 TVS는, 10% 증가로 측정된, 최대로 팽창된 관련 윤활강 또는 건초의 부피 추정값으로 정의되었다. 임상계획서에 허용된 바에 따라, 위약군 환자에게 25주차에 이 약을 1일 2회 400mg로 투여 시작하였다.

총 120명의 환자가, 이 약 시험군으로 61명, 위약군으로 59명이 무작위 배정되었다. 연령 중앙값은 44세(범위: 18-79세)이었고, 59%는 여성이었으며, 88 %는 백인이었고, 53%는 수술 이력이 있었으며, 88%는 미만성 TGCT로 진단받았고, 9%는 이전에 전신 요법으로 치료받은 적이 있었다. 질병 부위는 무릎(61%), 발목(18%), 엉덩이(11%), 손목(3%), 발(3%) 그리고 기타(5%)이었다.

ENLIVEN 임상시험은 이 약에 무작위 배정된 환자에서 위약에 비해 통계적으로 유의한 ORR 개선을 입증하였다. 유효성 평가 결과를 표 5에 요약했다.

표 5: ENLIVEN 임상시험 25주차에 평가한 유효성 결과

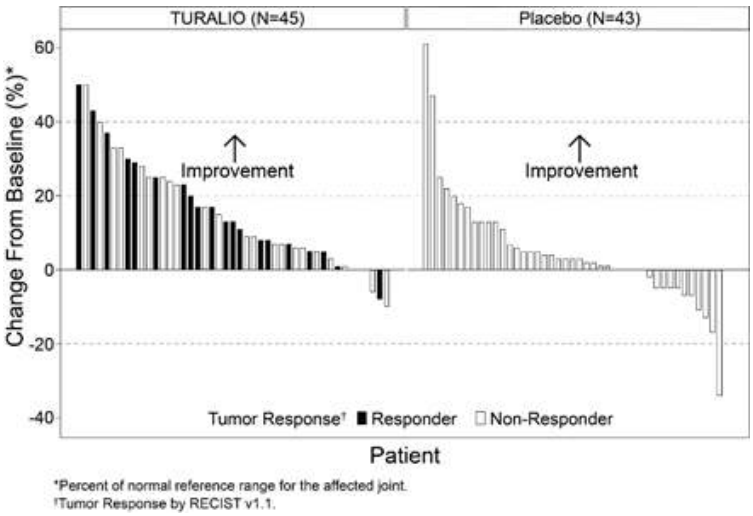
유효성 평가변수	**이 약** **N=61**	**위약** **N=59**
객관적 반응률(ORR)[a,b]		
ORR (95% CI)	38% (27%, 50%)	0 (0, 6%)
완전 반응(CR, Complete Response)	15%	0
부분 반응(PR, Partial Response)	23%	0
P-value[c]	<0.0001	
반응지속기간(DOR, Duration of Response)[b]		
범위(개월)	6.9+, 24.9+	NA

CI(confidence interval): 신뢰구간; NA(not applicable): 해당없음; SD(standard deviation): 표준편차; LS(least squares): 최소제곱; +: 마지막 평가에서 진행 중임을 나타냄

[a] 눈가림된 독립 중앙 검토
[b] 자료마감일 2018년 1월 31일
[c] Fisher's exact test

25주차에 운동 범위에 대한 기저시점으로부터의 평균 변화량 분석 결과는 이 약에 무작위 배정받은 환자에서 위약에 비해 통계적으로 유의한 개선을 입증하였다. 그림 1은 25주차에 각 환자의 운동 범위에 대한 기저시점으로부터 변화를 보여준다(이 약 N=45, 위약 N=43). 기저치가 누락된 환자 1명과 25주차에 운동 범위 평가가 누락된 환자 31명에 대한 결과는 제외되었다.

그림 1: ENLIVEN 임상시험 25주차에 운동 범위에 대한 기저시점으로부터 변화량



TVS로 평가한 ORR은 투랄리오군에 무작위 배정된 환자에서 56%(95% CI: 43%, 67%)이었고, 위약군에 무작위 배정된 환자에서는 0%이었다($p < 0.0001$).

간독성

이 약을 투여한 환자에서 담관감소증(ductopenia)과 담즙정체를 동반한 간독성이 나타났다. 임상시험에서 이 약을 투여받은 768명의 환자에서 비가역적 담즙정체성 간 손상이 2건 발생하였다. 1명의 환자는 진행성 암과 진행 중인 간 독성으로 인해 사망했고, 다른 1명은 간 이식이 필요하였다. 담즙정체성 간 독성의 작용기전은 알려져 있지 않으며 그 발생을 예측할 수 없다. 아미노전이효소가 증가하지 않은 상태에서 간 손상이 발생하는지 여부는 알려져 있지 않다.

TGCT 환자 대상의 치료적 확증 임상시험(ENLIVEN)에서 이 약을 투여받은 61명 환자 중 3명(5%)이 ALT 또는 AST ≥ 3 × ULN 이면서 총 빌리루빈 ≥ 2 × ULN으로 정의되는 중대한 간 손상 징후를 나타내었다. 이들 환자에서 ALT 최대치는 6-9 x ULN 이었고, 총 빌리루빈 최대치는 2.5-15 x ULN 였으며, 알칼리 인산분해효소 (ALP)는 ≥ 2 × ULN 이었다. 이들 환자의 ALT, AST 및 총 빌리루빈은 이 약을 중단하고 1-7개월 후 < 2 × ULN 으로 개선되었다.

3) 약리작용 정보

작용기전

펙시다티닙은 집락 자극 인자1 수용체(CSF1R, colony stimulating factor 1 receptor), KIT 원발암 유전자 수용체 티로신 키나제(KIT, KIT proto-oncogene receptor tyrosine kinase) 및 내부 순차중복(ITD, internal tandem duplication) 돌연변이가 있는 고양이 맥도너육종(FMS, feline McDonough sarcoma) 유사 티로신 키나제 3(FLT3, FMS-like tyrosine kinase 3)을 표적으로 하는 소분자 티로신 키나제 억제제이다. CSF1R 리간드의 과발현은 윤활막에서 세포 증식과 축적을 촉진한다. 생체 외(in vitro)에서, 펙시다티닙은 CSF1R 의존적 세포주 증식과 CSF1R의 리간드 유도 자가인산화를 억제하였다. 또한 펙시다티닙은 생체 내(in vivo)에서 CSF1R 의존적 세포주 증식 또한 억제하였다.

노출-반응 관계

펙시다티닙 정상상태 노출과 혈청 아미노전이효소 농도(ALT 및 AST)는 노출이 높을수록 혈청 아미노전이효소 증가 위험이 높아지는 노출-반응 관계가 있다. 또한 펙시다티닙 복용량이 높아질수록(1일 200-1200mg), 아미노전이효소 증가가 더 빈번히 발생하였다.

심장 전기생리학

1일 2회 400mg 복용의 평균 최대 노출의 2배에서, 이 약은 QTc 간격을 임상적으로 유의한 수준으로 연장하지 않는다.

4) 독성시험 정보

발암, 돌연변이 유발, 수태능 저하

마우스 및 랫드에서 발암성 시험이 수행되었다. 2건의 시험 모두는 1일 권장 복용량 800 mg 투여 시 AUC에 근거한 사람 노출량의 9배까지의 노출에서 발암성 결과 음성을 보였다.

펙시다티닙은 생체 외(in vitro) 박테리아를 이용한 복귀돌연변이 시험(AMES)에서 돌연변

이 유도성을 보이지 않고, 생체 외(in vitro) 인간 말초 혈액 림프구 염색체이상시험 또는 생체 내(in vivo) 마우스를 이용한 골수 소핵시험에서 염색체 이상 유발(clastogenic)이 나타나지 않았다.
비임상시험 결과에 근거할 때, 이 약은 남성 및 여성 생식능력을 저하시킬 수 있다. 수컷과 암컷 랫드에 펙시다티닙을 경구 투여한 수태능 시험에서 40mg/kg (권장 용량 800mg 투여 시 사람 노출의 약 1.3배에 해당) 투여 시, 생존 가능 배아의 감소와 상응하는 착상전/후 손실 증가뿐만 아니라 임신 감소가 나타났다. 이 투여량에서 수컷은 정자발생 매개변수의 감소를 나타냈고, 정자 농도, 생산량, 운동성, 형태학에 대한 유해효과도 보였다. 이 연구에서 10mg/kg/일(권장 용량 800mg 투여 시 사람 노출의 약 0.3배에 해당) 이상 투여 시, 고환 및 부고환 중량 감소가 나타났다. 이는 랫드 그리고 개에 각각 20 및 30mg/kg/일(권장 용량 800mg 투여 시 사람 노출의 약 0.6배 및 0.1배에 해당)의 낮은 용량 투여 시 랫드 그리고 개 모두의 수컷 생식 조직에서 부고환의 세포 조직파편, 정액저하증 및 고환의 생식세포 고갈이 나타난 만성 독성시험 결과와 일치한다. 랫드에서 이러한 변화는 60mg/kg/일(권장 용량 800mg 투여 시 사람 노출의 약 1.5배에 해당) 수준에서 16주의 회복기를 거친 후에도 지속되었다.
암컷 랫드에서 0.5mg/kg/일(권장 복용량 800mg 투여 시 인간 노출의 약 0.01배에 해당) 이상 투여 시 황체의 괴사가 발생했고, 60mg/kg(권장 용량 800mg 투여 시 사람 노출의 약 1.8배에 해당) 투여 시에는 난소 간질 내 색소 침착, 황체낭(luteal cysts) 발생률 증가 및 황체 출혈 발생률/심각도의 증가, 동난포(antral follicles) 유지량 감소, 황체 감소가 나타났다. 암컷 개에서 1mg/kg(권장 용량 800mg 투여 시 사람 노출의 약 0.01배에 해당)의 낮은 용량 투여 시 자궁관(oviduct), 자궁, 자궁경부의 중등증의 위축 및 여포 수 감소가 나타났다.

동물 독성학 및/또는 약리학
랫드에 대한 26주까지의 반복투여 독성시험에서, 20mg/kg/일(권장 용량 800mg 투여 시 사람 노출의 약 0.6배에 해당) 투여 시 피부/혀/위장관의 점액종 변화, 골수와 흉선의 림프구 고갈, 만성적 진행성 신장병증이 나타났다. 랫드에 대한 발암성 시험에서도 대동맥 내막(tunica intima) 변성과 더불어 유사한 변화가 발생했다. 수컷 랫드에 60mg/kg/일(권장 용량 800 mg 투여 시 사람 노출의 약 1.5배에 해당) 투여 시 결절성다발동맥염과 일치하는 혈관 염증이 발생했다. 또한 60mg/kg 용량 이상으로 투여 시 전신 인산염 농도 감소와 관련 있는 대퇴골 내 성장판(physeal) 비대 및 아성장판(subphyseal) 또는 피질 뼈과다증(hyperostosis)이 용량 의존적으로 최소수준에서 중등증 수준으로 나타났다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(희귀의약품)**

○ **(위해성 관리계획)** 의약품의 품목허가 신고 심사 규정 제7조의2 제1항 제2호<붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2020.12.21.	-	-	-	-
보완요청 일자	2021.03.03.	2021.03.03.	2021.03.03.	2021.01.27.	-
보완접수 일자	2021.09.30.	2021.09.30.	2021.09.30.	2021.09.23.	-
최종처리 일자	2021.12.29.	-	-	-	-

[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・심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제7호

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

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

※ 개발국(미국)외 사용국이 있어 독성, 약리 면제 가능(관련: 허가규정 제28조제2항)

○ 제출자료 목록

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

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 질환의 희귀성 : 건활막 거대세포종(Tenosynovial Giant Cell Tumor, TGCT)은 활막(synovium), 윤활낭(bursae), 건초(tendon sheath)에 발생하는 비악성(양성) 종양으로서, 크로모좀 1과 2에서의 chromosomal translocation[t(1;2)(p13;q37)]으로 인한 CSF-1의 과다 생성에 의해 발병하며, 유병률은 백만명 당 1.8명(US, 1980)
- 신청 허가사항: 전반적으로 희귀의약품 지정 공고 및 미국 허가사항을 바탕으로 작성함
- 작용기전: 집락 자극 인자-1 수용체(colony stimulating factor-1 receptor [CSF1R]), KIT 원발암 유전자 수용체 티로신 키나제(KIT proto-oncogene receptor tyrosine kinase [KIT]), 및 내부 순차 중복 돌연변이(internal tandem mutation [ITD])가 있는 FMS-유사 티로신 키나제 3(FLT3)를 표적으로 하는 새로운, 경구 활성, 소분자 티로신 키나제 억제제
- 독성시험자료 (희귀의약품, 단회/반복 독성자료로서 갈음 가능)

- 동 규정 [별표 1]에서 요구하는 신약에 대한 독성시험자료 중 단회, 반복, 유전, 생식·발생, 발암성, 광 독성 시험자료를 제출함. 대부분의 핵심 비임상을 포함하여 GLP를 준수함
  1) 반복투여독성시험: 주요 표적기관은 신장, 간, 생식기(고환/부고환, 난소), 흉선임
  2) 유전독성시험: 음성
  3) 생식독성: 양성, 최기형성 가능성 확인
  4) 기타독성(광독성): 음성

- 약리에 관한 자료 (희귀의약품, 임상시험자료로서 갈음 가능)
  1) 효력시험: *In vitro* 및 *in vivo* 효력 제출
  2) 안전성 약리시험: 중추신경계 및 호흡기계에서는 이상 영향은 관찰되지 않았으며, 심혈관계에서 바람직하지 않을 가능성이 있는 약력학적 효과가 확인됨
  3) 흡수·분포·대사·배설: 제출

- 임상약리시험

- pexidartinib 및 ZAAD-1006a (pexidartinib 주요 대사체)의 PK는 건강한 시험대상자 및 TGCT 환자에서 잘 확립되었음. 모성분과 대사체 모두 건강한 시험대상자 및 TGCT 환자 PK가 유사하였으며, 반복 투여 후 PK는 단회 투여 PK와 일치함. 노출 증가는 제안된 임상 용량 범위인 200-400mg에서 용량 비례적임
- pexidartinib은 주로 CYP3A4 및 UGT1A4에 의해 대사됨. UGT1A4는 N-glucuronide 대사체인 ZAAD-1006a의 형성을 담당, 이는 임상적으로 유일한 주요 대사체로 확인되었음. ZAAD-1006a는 약리학적으로 경미한 활성을 나타내며, 비임상 원숭이 독성시험에서 TGCT 환자에서의 정상 상태 노출보다 높은 노출에서 독성이 관찰되지 않았음
- 다양한 내인적 인자(인구학, 실험실 화학, 신장애 및 간장애, UGT1A4 다형)에 대한 통합 분석 결과 별도의 용량 조절이 필요한 것은 없음
- 외인적 인자 중 식이, pH, itraconazole 및 probenecid와 같은 강한 CYP3A4 및 UGT1A4 억제제의 병용 시 용량 조절이 필요하며, 다른 약물(CYP2B6, 3A4, 2C8, 2C9, 2C19, P-gp, OATP1B1/3, 및 MATE1/2-K의 기질)과 DDI를 일으킬 위험은 낮았음
- AE 집단 241명 분석 결과, 투여 후 처음 2주간 더 높은 pexidartinib 및 ZAAD-1006a 평균 농도는 ALT 상승(ULN의 3배 및 5배) 및 AST(ULN의 3배 및 5배)의 더 신속한 발현 및 높은 발생률과 관련 있었으나, TBIL과는 관련이 없었음 (ULN 초과, 베이스라인의 2배)

- 안전성 · 유효성 시험

- CSF-1 농도와 항종양 활성의 상관성은 확립되지 않음. 기타 관련된 또는 의미 있는 약력학 바이오마커는 확인되지 않았으며, 권장 용량/용법은 임상 경험적 시험 및 관찰에 따름
  1) 유효성: 일차 유효성 평가변수(ORR)를 만족하여 유효성을 입증하였으며, 핵심 임상에 설정된 투여방법과 신청된 용법·용량과의 추가적인 설명자료가 제출되었음
  2) 안전성: 동 약물은 간 효소 이상 또는 복합 및 담즙 정체성 간 독성을 포함한 간 약물 이상반응을 일으킬 수 있음. 간독성의 작용기전이 알려지지 않았으나, 그 발생을 최소화하기 위한 조치로서 위해성 관리 계획, 용량 조절, 간 수치 모니터링 등을 제출하였으며 인정 가능함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 신청 효능효과, 용법용량, 대상환자 연령

- 효능효과:

  증상을 동반하고 수술로는 개선이 어려운, 중증 이환 상태이거나 기능적 제한이 있는 건활막 거대세포종(Tenosynovial Giant Cell Tumor, TGCT)을 가지고 있는 성인 환자의 치료

- 용법용량: <요약>

  이 약 400mg을(200mg 경질캡슐 X 2캡슐) 공복상태(최소 식전 1시간 또는 식후 2시간)에서 1일 2회 투여

- 대상환자 연령: 성인 (소아 환자에서의 안전성·유효성은 미확립)

- 약리작용 기전 : 집락 자극 인자-1 수용체(colony stimulating factor-1 receptor [CSF1R]), KIT 원발암 유전자 수용체 티로신 키나제(KIT proto-oncogene receptor tyrosine kinase [KIT]), 및 내부 순차 중복 돌연변이(internal tandem mutation [ITD])가 있는 FMS-유사 티로신 키나제 3(FLT3)를 표적으로 하는 새로운, 경구 활성, 소분자 티로신 키나제 억제제

- CSF1R 리간드의 과발현은 윤활막에서 세포 증식과 축적을 촉진함. 생체 외(in vitro)에서, 펙시다티닙은 CSF1R 의존적 세포주 증식과 CSF1R의 리간드 유도 자가인산화를 억제함. 또한 펙시다티닙은 생체 내(in vivo)에서 CSF1R 의존적 세포주 증식 또한 억제함

- 현재 국내에 건활막 거대세포종(Tenosynovial Giant Cell Tumor, TGCT)의 치료제로서 허가받은 의약품은 없음. 다만 NCCN Guidelines for Soft Tissue Sarcoma(Version 1. 2021) 중 TGCT 치료제로 펙시다티닙(카테고리 1-높은 등급 권고)과 함께 이매티닙(카테고리 없음)이 언급되어 있음(이매티닙의 허가사항 중 TGCT은 미포함)

1.2. 기원 및 개발경위

- 국내·외 개발현황에 관한 자료 : 미국 FDA(2019.08.02.) 품목 허가

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 건활막 거대세포종(Tenosynovial Giant Cell Tumor; TGCT) (회사 제출자료)

  - 일반적으로 뼈, 연조직, 윤활막 또는 관절의 건초에 발생하는 신생물로서 대부분 비악성임. 활액막 세포에서 기원하며 발생 위치에 따라 관절강 내와 관절강 외로 나누고, 성장 양상에 따라 국소형과 미만형으로 나눔. 서서히 진행되는 특성이 있으나 종양 크기가 커지고, 관절강 내 및 주변 조직으로 서서히 확장되면서 해당 관절의 통증, 강직, 종창 및 운동 범위(range of motion [ROM]) 감소와 같은 증상들이 심해질 수 있어 일상적 기능 수행에 영향을 줄 수 있음

  - 주로 단핵 및 다핵 거대 세포로 구성, 종양의 확장은 종양 내 세포의 CSF-1(colony stimulating factor-1)의 과발현에 의해 유도되는 것으로 보임. 종양 종괴에서 세포의 대부분은 비-신생물 염증 세포로 CSF-1을 발현하지 않지만 수용체 CSF1R의 발현으로 인해 종양 부위에 이끌림. 피부 표면에 만져지는 종괴로 발견되며, 때로는 발열, 관절 주위 삼출, 부종과 관련이 있음

  - WHO 분류에 따르면 TGCT는 건초거대세포종양(GCT-TS, giant cell tumour of the tendon sheat)와 색소성 융모결절활막염(PVNS, pigmented xillonodular synovitis)인 두 가지 유형임

- NCCN 가이드라인(2021, Soft tissue sarcoma)

  - Principles of ancillary techniques useful in the diagnosis of sarcomas

PRINCIPLES OF ANCILLARY TECHNIQUES USEFUL IN THE DIAGNOSIS OF SARCOMAS		
TUMOR	ABERRATION	GENE(S) INVOLVED

  - Systemic therapy agents and regimens with activity in soft tissue sarcoma subtypes

Tenosynovial Giant Cell Tumor/ Pigmented Villonodular Synovitis

Preferred Regimens
• Pexidartinib (category 1)[69] • Imatinib[70]

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 간 독성

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- '희귀의약품 지정 공고' [별표 1](2020.04.01.)

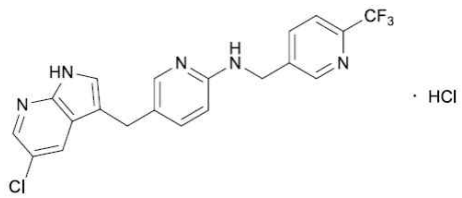
270	펙시다티닙 염산염 (경구제)	증상을 동반하고 수술로는 개선이 어려운 중증 이환상태이거나 기능적 제한이 있는 건활막거대세포종을 가지고 있는 성인 환자의 치료

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭: 펙시다티닙염산염(Pexidartinib Hydrochloride)
- 일반명: 5-[(5-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methyl]-N-{[6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]methyl}pyridin-2-amine monohydrochloride
- 분자식: $C_{20}H_{15}ClF_3N_5 \cdot HCl$ (454.28 g/mol)
- 구조식



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(입자도) ■ 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(캡슐제)

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 bag, HDPE drum	적합
가속시험	40℃/75%RH		적합

- 가혹시험: 제출(온도, 습도, 광)(수용액 상태에서의 시험조건-광선, 온도, pH 포함)

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60%RH	HDPE 병-PP캡	적합
가속시험	40℃/75%RH		적합

- 가혹시험: 제출(온도, 습도, 광)

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 36 개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 36 개월)은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 동 규정 [별표 1]에서 요구하는 신약에 대한 독성시험자료 중 단회, 반복, 유전, 생식·발생, 발암성, 광 독성 시험 자료를 제출함. 대부분의 핵심 비임상을 포함하여 GLP를 준수함

4.1. 독성시험 요약표

시험종류		study #	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg)	시험결과	GLP 준수
단회투여 독성시험		WIL-578158	SD 랫드	경구	단회	0, 20, 60, 200 mg/kg, BID	NOAEL: 200 mg/kg	○
		SW08-0166	비글견	경구	단회	100, 300, 600 mg/kg, BID	≥100 mg/kg BID에서 투여와 관련된 구토 관찰 MTD: 600 mg/kg BID	×
반복투여 독성시험		SW08-0166	비글견	경구	7일	600 mg/kg, BID	7일간 600 mg/kg BID은 내약성이 있음	×
		SW08-0088	SD 랫드	경구	14일	0, 50, 300, 1000 mg/kg →100 mg/kg	1000mg/kg은 3일째 시험동물의 임상적 증상에 따라(빈사상태) 100 mg/kg으로 감량	×
		WIL-578031	SD 랫드	경구	28일	0, 20, 60, 200 mg/kg	모든 용량에서 독성 관찰	○
		WIL-578045	SD 랫드	경구	28일	0, 0.5, 2, 10 mg/kg	NOAEL: 10 mg/kg	○
		WIL-578048	SD 랫드	경구	13주	0, 0.5, 4, 20 mg/kg	NOAEL: 4 mg/kg	○
		WIL-578139	SD 랫드	경구	6개월	0, 0.5, 4, 20, 60 mg/kg	NOAEL: (males) 0.5 mg/kg	○
		WIL-578032	비글견	경구	28일	0, 100, 300, 1000 mg/kg, BID →50, 100, 300 mg/kg BID	1000mg 및 300mg/kg 군에서 이상 신경 행동, 구토, 빈혈 등 내약성 감소로 5일째 이후 감량	○
		WIL-578046	비글견	경구	28일	0, 1, 6, 30 mg/kg	NOAEL: 6 mg/kg	○
		WIL-578049	비글견	경구	13주	0, 1, 6, 30 mg/kg	NOAEL: (males) 6 mg/kg (females) 30 mg/kg	○
		WIL-578140	비글견	경구	9개월	0, 1, 6, 30, 100 mg/kg	NOAEL: (males) 6 mg/kg (females) 100 mg/kg	○
유전독성 시험	복귀돌연변이	AC14GH.503.BTL	in vitro	-	-	1.5 - 5000 µg/plate	Negative	○
	염색체 이상	AC14GH.341.BTL	in vitro	-	-	5 - 175 µg/plate	Negative	○
	소핵	AC14GH.123.BTL	Mouse/ICR	경구	24, 48h	0, 500, 1000, 2000 mg/kg	Negative	○
생식·발생 독성시험	Seg I	WIL-147037	SD 랫드	경구	교미 전 63일 및 14일~	0, 4, 10, 40 mg/kg	NOAEL(general): (males) 10 mg/kg (females) 40 mg/kg	○

시험종류		study #	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg)	시험결과	GLP 준수
							NOAEL(생식발생기관): 10 mg/kg	
	Seg II	WIL-578054	SD 랫드	경구	GD 6 ~ GD 17	0, 4, 10, 40 mg/kg	NOAEL: 10 mg/kg	○
	Seg II	WIL-578135	NZW 토끼	경구	GD 6 ~ GD 20	0, 6, 20, 60 mg/kg	NOAEL(general): 60 mg/kg NOAEL(배태자): 20 mg/kg	○
	Seg III	WIL-147041	SD 랫드	경구	GD 6 ~ LD 20	0, 1, 4, 10 mg/kg	NOAEL: 10 mg/kg	○
면역독성 시험	항원성							
	기타면역							
발암성시험		WIL-578150	SD 랫드	경구	2년	0, 1, 3, 10 mg/kg	No carcinogenic	○
		AE23PN.7G 8R.BTL	Mouse /Tg.rasH2	경구	26주	0, 10, 30, 100 mg/kg	No carcinogenic	○
의존성시험								
국소독성시험 (국소내성시험)								
기타 독성	대사체	SBL315-576	시노몰구스 원숭이	경구	13주	0, 1, 10, 100 mg/kg	NOAEL: 100 mg/kg	○
	광 독성	SBL397-002	in vitro	-	-	0.949 μg/mL ~10 μg/mL	광독성 음성	○

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 반복투여 독성시험 결과, 주요 표적기관은 신장, 간, 생식기(고환/부고환, 난소), 흉선임
  - 주로 용량 및 시간 의존적이었으며 주성분 관련 영향은 간, 신장, 및 혈관계에서 발생함
  - CPN 악화는 시험약의 직접적인 독성 작용으로 판단됨
  - 시험약 유도 스트레스에 기인한 변화에는 흉선 중량 감소, 부신 중량 증가, 부신 피질 비대, 호중구 증가증, 림프구 감소증, 및 염증 반응 발생률이 증가하는 면역 훼손 상태가 포함
  - 동 약물은 CSF 및 IL-34를 리간드로 하며 대식세포 및 파골세포의 성장 및 증식을 조절하는 티로신 키나제 수용체 및 줄기세포인자(SCF)를 리간드로 하며, 조혈 작용에 기여하는 KIT 원암 유전자 수용체 티로신 키나제 (KIT)를 표적으로 함. 적혈구의 변화 및 그에 따른 빈혈은 KIT 저해에 의한 것으로 추정 가능함
  - 모든 용량 수준에서 시험 기간 동안 랫드 및 개의 고환 (생식세포 고갈) 및 부고환 (정액 과소증)에서 관찰되었으며, 난소의 변화도 일부 용량에서 확인됨 (정상적인 경우 SCF가 KIT를 통해 작용하고, CSF-1이 FMS를 통해 작용하여 정자 생성 및 난자 생성을 조절)
  - 랫드 및 비글견에서 전신 노출은 대체로 용량 증가에 따라 증가하였으며 성별의 차이 또는 축적은 관찰되지 않음
  - NOAEL은 아래와 같음
    * SD 랫드 6개월 경구 0.5 mg/kg → HED 4.8 mg/60kg/day
    * 비글견 9개월 경구 6 mg/kg → HED 194.4 mg/60kg/day

- 유전독성, 발암성, 광 독성: 음성
- 생식·발생독성: 양성, NOAEL 10mg/kg/day(모체 및 태자), 최기형성 가능성 확인

5. 약리작용에 관한 자료

- In vitro 시험에서 이 약은 CSF1R 및 KIT의 촉매 활성 및 FLT3-ITD를 강력하게 저해함
- 2차 약력학 in vitro 스크리닝 분석 결과 신경전달물질과 관련된 면역학적 인자, 스테로이드, 이온 채널, 2차 메신저, 프로스타글란딘, 성장인자/호르몬, 뇌/장 펩타이드, 효소를 포함한 9개 계열에 대한 pexidartinib에 의한 억제 활성의 스크리닝 시험에서 추가적인 표적 외 활성은 나타나지 않음
- 안전성 약리 시험 결과 중추신경계 및 호흡기계에서 이상 영향은 없었으나, 심혈관계에서는 바람직하지 않을 가능성이 있는 약력학적 효과가 확인됨
- 마우스, 랫드, 비글견 및 원숭이 단회 투여 결과 AUC는 투여 용량 대비 증가하였으며, 경구 생체 이용률은 90% 이상임. 최종 소실 반감기($T_{\frac{1}{2}}$)는 혈액 및 혈장에서 각각 28.6 시간 및 15.9 시간이며, 원숭이에서 식이에 의한 영향은 관찰되지 않음
- 단백질 결합 시험에서 마우스, 랫드, 개 및 사람의 혈장 단백질에 강하게 결합했음(약 99%). 혈액 대 혈장 비를 랫드, 개, 원숭이, 및 사람에서 측정하였으며 비율은 랫드 및 사람에서 농도에 따라 증가함
- 3개 종 모두 대사체가 관찰되었으며 4개 glucuronidation 대사체를 제외하면 인체 고유의 대사체는 관찰되지 않음
- In vivo 배설 시험에서 담관 보존 및 담관 삽관 수컷 랫드에 14C 표지 pexidartinib hydrochloride를 경구 투여한 결과 담관 보존 및 담관 삽관 랫드 모두 투여 후 48 시간 이내에 대부분의 방사능이 배설됨. 담관 보존 랫드에서 지배적인 pexidartinib 배설경로는 대변 배설, 담관 삽관 랫드에서 지배적인 배설경로는 담즙 배설이었음. 2차 배설경로는 소변 배설이었음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출 (미국)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상약리시험 14건(총 338명, 신장애 및 간장애 임상 2건 포함)
- 안전성·유효성 임상 13건(총 630명, TGCT 대상 임상 2건 포함)
- 연구자 주도 임상 8건(총 138명)
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 TGCT 환자를 대상으로 한 제3상, 무작위배정, 위약 대조, 교차 임상시험인 PLX108-10(N=120)이며, 제 1상 임상시험 PLX108-01(N=39) 중 TGCT 확대 코호트가 지지함

6.3. 생물약제학시험

- pexidartinib은 BCS Class II 약물로서 투과도가 높고 용해도가 낮음

- 전체 임상시험에서는 2개의 100 mg 캡슐제 및 4개의 200 mg 캡슐제를 사용함
- (100) J-3397-AA, J-3397-AB (캡슐 크기 및 색 상이, poloxamer 407 사용)
- (200) J-3397-AD (경질 젤라틴 캡슐, poloxamer 407 사용), J-3397-AE (히프로멜로스 캡슐, poloxamer 407 사용), pre-optimized J-3397-AF (부형제 추가), optimized J-3397-AF (미분화 API 사용)
  * PLX108-01: J-3397-AA, J-3397-AD, J-3397-AE, 및 pre-optimized J-3397-AF 제형 사용
  * PLX108-10: pre-optimized J-3397-AF 및 optimized J-3397-AF 제형 사용
- PK 비교
- (PL3397-A-U114) J-3397-AE 및 pre-optimized J-3397-AF 간 비교 (약 17% 차이)
- (PL3397-A-U116) pre-optimized J-3397-AF 및 optimized J-3397-AF 간 비교 (동등성 입증)

6.4. 임상약리시험

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

- ADME
- 2편 (PL3397-A-U115, PL3397-A-U117)
- (PL3397-A-U115) 400 mg 14C-pexidartinib 투여 후 미변화 pexidartinib으로 총 방사능의 44.0%이 배설 확인 (부분적 흡수). 경구 투여 후 소변에서 회수된 방사능은 주로 ZAAD-1006a가 주요 혈장 대사체 (10.3%)이며, 반감기는 27시간으로 모 약물과 유사함. 분변에서는 주로 모약물로 배설 (44%)
- (PL3397-A-U117) 200-600 mg 경구 투여 후 최대 노출은 약 2.5 h, pexidartinib은 전신에서 광범위하게 분포, 용량 증가 시 겉보기 분포 용적 증가 (용량 증가에 따라 생체 이용률 감소), 전신 청소율은 공복 400 mg 단회 투여 후 5.14 L/h, 반감기는 26.7시간
- 용량 비례성
- 2편 (PL3397-A-U117 및 PL3397-A-U121)
- (PL3397-A-U117) 금식 상태에서 200-400 mg 범위에서는 용량 비례성이 관찰되었으며, 400-600 mg 범위에서는 용량 비례보다 적게 증가함
- (PL3397-A-U121) 1200 mg에서 2400 mg까지 단회 경구투여 후 최대 노출은 3-3.5 시간, 용량 비례적 관계보다 적게 증가함
- 성인 환자(고형암 및 TGCT)에서 반복 투여 후 pexidartinib의 PK 제출
- 통합 집단 PK (PopPK) 분석 결과, 건강한 시험대상자와 TGCT 환자들에서 pexidartinib의 PK는 유사한 것으로 확인되었고(건강한 시험대상자는 환자에 비해 약 26% (95% CI: 19%, 33%) 더 높은 CL/F를 관찰, 임상적으로 의미있는 것으로 간주되지 않음), pexidartinib의 반복 투여 PK는 단회 투여 자료로부터 예측 가능한 것으로 확인되었음. 또한, pexidartinib 노출은 임상적으로 제안된 용량 범위인 200 mg 부터 400 mg 까지에서 용량 비례적으로 증가함

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 연령(소아, 노인)
- 별도 임상자료 없음. 집단약동학분석 결과에서 18-84세 연령 범위의 시험대상자들을 포함, 연령은 pexidartinib 노출에 영향을 미치는 공변량이 아닌 것으로 판단
- 성별(남성, 여성)
- 별도 임상자료 없음. 집단약동학분석 결과에서 여성의 CL/F 13.1% 감소, AUC0-24,ss 15% 증가 확인되었으나

성별에 근거한 용량 조절은 권장되지 않음

- 인종
- 별도 임상자료 없음. 집단약동학분석 결과에서 제한된 정보로 영향을 판단할 수 없음 (아시아인 2% 미만, 총 375명 중 8명)
- 체중
- 별도 임상자료 없음. 53 kg 이하의 체중에서 CL/F에서 20% 초과의 감소를 나타내었고, AUC0-24,ss는 약 36% 증가하였으나 체중에 근거한 용량 조절은 권장되지 않음
- 유전적 다형성
- (DSPI-PCS-109) 11개의 임상 약리 시험에서 수집된 자료를 근거로 수행한 탐색적 통합 분석 결과 UGT1A4 유전형 [야생형 대 UGT1A4*2 (poor metabolizer) 및 UGT1A4*3 (high metabolizer)] 간에 노출에서 약간의(최대 20%) 차이만 있으며, 이러한 변화는 임상적으로 의미가 없다고 판단함
- 간 장애 환자
- (PL3397-A-U123) pexidartinib PK는 경증 및 중등도 간 손상에 의해 영향을 받지 않았음 (중증 간장애의 영향은 평가되지 않음). (다만 잠재적인 간 독성 위험을 고려할 때, 지속적인 혈청 아미노전이효소 또는 빌리루빈 상승 (>정상범위 상한[ULN]), 활성 간 또는 담도 질환이 있는 TGCT 환자들에 대한 pexidartinib 투여금기 신청)
- 신 장애 환자
- (PL3397-A-U124) 경증, 중등도 및 중증 신장애 시험대상자 및 말기 신장병(ESRD; 투석 중 및 투석 중이지 않은 하위군 포함)을 가진 시험대상자에 대해 평가
- 경증, 중등도 및 중증 시험대상자, 투석 중인(on dialysis) ESRD 및 투석 중이지 않은(off dialysis) ESRD 시험대상자에서 AUClast는 정상 신기능을 가진 시험대상자에 비해 각각 약 160%, 130%, 150%, 90%, 및 110%임
- PopPK 모델을 이용하여 신장애의 영향을 분석한 결과(PLX3397-PMx003), 400mg 1일 2회(BID) pexidartinib 투여 후 정상 신기능 시험대상자에 비해 pexidartinib AUC24h-ss가 약 30% 증가하였음(평균 노출 증가 범위는 경증에서 중증 신장애 시험대상자들에서 16%에서 33%의 범위). 신장애 시험대상자에서 ZAAD-1006a 노출(AUClast)은 신장애 악화에 따라 증가함(정상 시험대상자 AUClast에 비해 최대 300% 증가). ZAAD-1006a는 주로 신장에서 소실됨에 따른 것으로 판단됨. 경증 내지 중증 신장애 시험대상자들에서 pexidartinib 노출 평균 증가는 약 30 % 였으므로, 경증에서 중증 신장애 시험대상자에 대하여 600mg/day의 감소된 용량(1일 용량 800mg/day에서 25% 감소)으로 아침에 200mg, 저녁에 400mg으로 분할 투여하도록 함. 혈액 투석을 받는 시험대상자들에서 혈액 투석은 pexidartinib PK에 영향을 미치지 않음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 식이영향
- 4편 (고지방: PLX108-11, PL3397-A-U114, PL3397-A-U121, 저지방: PL3397-A-U128)
- pexidartinib을 고지방 식사와 함께 투여 시 Tmax 연장, 노출도(AUC 및 Cmax 기준)가 약 2배 증가함
- pexidartinib을 저지방 식사와 함께 투여 시 노출(AUC 및 Cmax 기준)은 금식 상태 대비 약 60% 증가함
- 위 내 pH 영향
- 2편 (PLX108-11 및 PL3397-A-U120)
- pH 조절제 esomeprazole과 pexidartinib의 병용 시 제형에 관계 없이 pexidartinib의 노출이 약 50% 감소. 이는 용해도 감소로 인해 위 pH 증가에 따른 pexidartinib의 흡수 감소로 추정됨(대사체 ZAAD-1006a 노출도 약 50% 감소)

- 약물-약물 상호작용(DDI)

* in vitro 시험 결과를 근거로 할 때 CYP3A4는 pexidartinib의 대사를 담당하는 주요 CYP 효소이며, UGT1A4는 주요 glucuronosyltransferase로 확인되었으며, 이는 pexidartinib의 N-glucuronide 대사체인 주요 대사체, ZAAD-1006a의 형성을 담당하는 효소임. 따라서 이를 근거로 CYP3A4 억제/유도, UGT 억제가 pexidartinib PK에 미치는 영향을 평가하기 위해 임상 DDI 시험이 실시되었음

- (PL3397-A-U118) 강력한 CYP3A4 억제제 itraconazole과 병용 투여하였을 때, pexidartinib 평균 최대 노출(Cmax) 및 총 노출(AUClast 및 AUCinf)은 itraconazole과 병용 시 각각 약 50% 및 70% 증가, 대사체 ZAAD-1006a는 약 50% 및 97% 증가 (CYP3A4 활성의 억제는 glucuronidation 경로 대사 전환으로 인해 N-glucuronide 포함 ZAAD-1006a를 상대적으로 더 많이 생성)
- (PL3397-A-U119) CYP3A4 및 UGT 유도제인 rifampin과 pexidartinib을 병용 투여하였을 때, pexidartinib 최고 및 총 노출이 각각 약 33% 및 63% 감소, 대사체 ZAAD-1006a는 Cmax 36% 증가, AUCinf 45% 감소
- (PL3397-A-U122) UGT 억제제 probenecid를 pexidartinib와 병용 투여하였을 때, pexidartinib 총 노출이 약 60% 증가함 (Cmax는 동일). 대사체 ZAAD-1006a 노출은 pexidartinib을 probenecid와 병용 시 2배 초과 증가함 (Probenecid(OAT 억제제이기도 함)와 병용 시 ZAAD-1006a의 총 노출 증가는 신장에서 OAT를 통한 ZAAD-1006a의 신장 소실 감소에 의한 것일 수 있음)
- (PL3397-A-U126) pexidartinib과 midazolam(민감한 CYP3A4 기질) 병용에서 midazolam의 AUClast는 53% 감소 관찰. 대사체 1-hydroxy midazolam의 노출은 유사하였으나, pexidartinib 반복 투여 후 주기 1 제 11일에 1-hydroxy midazolam 대비 모성분 비는 두 배로 증가함. pexidartinib과 tolbutamide(CYP2C9 기질)의 병용투여에서는 tolbutamide AUClast는 36% 증가 관찰
- (PL3397-A-U127) pexidartinib과 omeprazole(CYP2C19 기질) 병용에서 omeprazole의 Cmax 및 AUClast를 각각 37% 및 23% 감소, 5-hydroxy omeprazole에 대한 Cmax 및 AUClast는 각각 36% 및 24% 감소. 그러나 대사체 5-hydroxy omeprazole 대 omeprazole의 M/P 몰비는 두 투여군 간에 유사하였음. pexidartinib과 digoxin(P-gp 기질) 병용에서 digoxin에 대한 Cmax는 32% 증가하였고, AUCinf가 9% 증가함

6.4.4. 집단 약동학시험

- 건강한 성인 대상 7개의 1상 시험(시험 PL3397-A-U114, PL3397-A-U116, PL3397-A-U117, PL3397-A-U118, PL3397-A-U119, PL3397-A-U120, and PL3397-A-U121), TGCT를 포함한 고형암 환자에 대한 1상 시험 1개 (Study PLX108-01), TGCT 환자에 대한 3상 시험 1개(Study PLX108-10)의 자료를 이용하여 평가(건강한 성인 159명, 환자 216명 포함)한 자료 제출

6.4.5. 약력학시험(PD)

- QT 시험

- (PL3397-A-U125) Fridericia 식을 이용한 보정 QT 간격(QTcF)에 대한 pexidartinib의 영향을 확인하기 위한 QT 정밀 평가시험 (TQTc) 결과 펙시다티닙 19,800 ng/mL 농도(권장 용량 정상상태에서의 약 2.5배)에서 음성 (ICH E14)

- 환자 약동학/약력학

- (PLX108-01) 혈장 약력학 생체 표지자 CSF-1 수준은 pexidartinib의 1 치료 주기 후 모든 시험 대상자들에서 증가함
- (PLX108-10) pexidartinib 투여 후 순환하는 CSF-1의 증가가 관찰됨

- 총 237명 환자에서 939건의 CSF-1 관찰 결과를 확보, pexidartinib 및 CSF-1에 대한 노출 반응 관계를 direct sigmoid Emax PK/PD 모델로 확인한 결과 정상 상태 CSF-1 수준은 pexidartinib 1일 용량 증가에 따라 증가하였음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 TGCT 환자를 대상으로 한 제3상, 무작위배정, 위약 대조, 교차 임상시험인 PLX108-10(N=120)이며, 제 1상 임상시험 PLX108-01(N=39) 중 TGCT 확대 코호트가 지지함

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies) - PLX108-10

- 투여용량 및 방법
  - 파트 1: 24주, 1:1 무작위배정, 최초 2주간 아침 2×200 mg 캡슐과 저녁 3×200 mg 캡슐 복용 → 이후 아침 2×200 mg 캡슐과 저녁 2×200 mg 캡슐로 감량
  - 파트 2: 파트 1 종료 후 25주차에 평가, 장기 투여 기간에 참여, 모든 시험대상자들은 공개 pexidartinib BID 투여로 전환(data lock 및 눈가림 해제 후, 파트 1의 위약군에서 파트 2에 공개 pexidartinib으로 교차한 30명은 모두 pexidartinib을 800 mg/day (400 mg BID) 용량으로 시작)
- 시험대상자의 구성
  - 파트 1: 수술적 절제술이 잠재적으로 기능적 제한을 악화시키거나 중증 이환상태와 관련될 수 있는 증상이 있는 TGCT 시험대상자 120명(시험군 61, 대조군 59)
  - 파트 2: 100명이 part 1을 완료(83.3%), 시험군 중 48명이 치료 지속, 위약군 중 30명이 시험약 투여로 전환(시험약 투약 환자 총 78명)
  - 제 3상 시험에서, 수술 후 이환상태의 위험은 62명(54%)의 시험대상자에서 중증으로 평가되었고, 63명(53%)가 시험대상자는 과거 수술을 받았으며, 통증·강직 점수의 중앙값은 각각 5.8 및 6.0이었으며, ROM 중앙값은 정상의 63%로, 이는 시험대상자들이 중증의 이환상태 또는 기능적 제한을 나타내었음 → 등록된 환자의 47%는 이전에 TGCT 수술적 절제술을 받은 경험이 없는데, 이는 전형적인 severe TGCT 환자(대부분 여러차례 수술을 수행)와 차이점이 있음. 그러나 임상시험에 참여한 환자의 대부분이 확산형 환자(105명, 87.5%)로서 통상적으로 확산형 TGCT 환자는 종양 모양이 넓게 퍼져 있기 때문에 수술이 어려움에 따른 것으로 판단됨
- 유효성 평가

  1) 1차 유효성 평가변수 (Part 1): 25주째 MRI 검사를 이용한 RECIST 1.1, CR 및 PR 비율

  - pexidartinib 군에서(n=24, 39.3%) 위약군에 비해(n=0, 0%) 통계적으로 유의함(P <0.0001)

  2) 2차 유효성 평가변수 (Part 1): ① 25주째 베이스라인 대비 해당 관절의 ROM(Range of motion: 운동범위) 평균 변화 ② 25주째 MRI 스캔 및 TVS(Tumor Volume Score, 종양용적점수)에 근거한 반응자 비율 ③ 25주째 일상 활동 수행 능력을 평가하는 PROMIS-PF의 베이스라인 대비 평균 변화 ④ 25주째 최악 강직의 베이스라인 점수로부터의 평균 변화(NRS) ⑤ 25주째 BPI 최악 통증에 근거한 반응자 비율

  - 5개 2차 평가변수들 중 초기 4개는 위약 대비 통계적으로 유의함. BPI-30 최악 통증의 반응자 분석은 2개군간 15.9 pp (95% CI: 0.7, 30.2)의 차이로 통계적 유의성 수준에 도달하지 않음 (p = 0.032). BPI-30는 자료 누락으로 인해 영향을 많이 받았음 (120명 ITT 시험대상자 중 68명만 유효한 베이스라인 및 제 25주 BPI

최악 통증 평가 확보)

* 많은 시험대상자들에서 파트 1의 제 25주 종료 시 PRO 평가, 특히 BPI 최악 통증 숫자 평가 척도(NRS), PROMIS 평가, 및 최악 강직 NRS 점수가 누락됨 (장비 고장 등 기술적 원인 및 시험대상자의 불순응에 의함)

- PRO 자료 누락의 영향을 평가하기 위해 탐색적 분석을 실시, 베이스라인으로부터의 평균 변화에 대한 혼합 모델을 사용한 결과 BPI 통증 개선은 9주부터 확인되었음

3) Part 2 교차 집단에서 유효성:

- RECIST 1.1에 의한 객관적 반응률(ORR) 30.0%(95% CI: 16.7, 47.9)은 pexidartinib 1000 mg/d 용량으로 시작한 시험대상자들에서의 ORR 39.3% (95% CI: 28.1, 51.9)와 유사함. TVS에 의한 ORR은 56.7% (95% CI: 39.2, 75.4)였고, 이는 pexidartinib 1000 mg/d의 용량으로 시작한 시험 대상자들에서의 ORR 55.7% (95% CI: 43.3, 67.5)과 유사하였음. 임상적 유익성 평가변수에서도 개선이 관찰

4) Part 1 및 2 통합 분석:

- pexidartinib에 무작위 배정된 시험대상자에 대한 파트 1과 파트 2 자료로 베이스라인 대비 종양 용적 변화는 -43.5% ± 34.9% 였음. 기능 및 증상 평가변수에서도 개선이 관찰되었으나, 이들은 비-비교 결과임

- 안전성 평가

  - 제 3상 시험의 무작위 배정 파트 1에서, 실험실 수치 이상의 악화를 포함한 가장 흔한 약물 이상반응(>20%)은 AST 증가(87%), 모발색 변화(67%), 피로(64%), ALT 증가(64%), ALP 증가(39%), 오심 (38%), 눈부종(30%), 발진 (28%) 및 미각 이상(26%)였음. Study PLX108-10으로부터 보고된 안전성 데이터는 Study PLX108-01의 결과와 대체로 일치함

  - pexidartinib 군 61명에서 8명(13.1%)이 11건의 치료 후 발생한 중대한 이상반응(SAEs)을 나타냄. 위약군 59명에서는 1명만(1.7%) 1건의 치료 후 발생한 SAE(자궁내막암)이 확인. pexidartinib 군 8명에서 발생한 중대한 이상반응 중에서, 6명이 CTCAE Grade 3으로 평가된 SAE(간 기능 검사 이상, 간 효소 검사치 이상, 간 독성, 간 장애, 편두통, 발진)를 나타내었고, 1명이 Grade 4의 SAE(아미노전이효소 상승)를 나타내었으며, 1명은 Grade 1의 SAE(A형 간염 및 E형 간염)를 나타냄

  - 투약 후 중단율 비교: part 1: 120명 (61명 시험약, 59명 위약군) → 100명 환자가 part 1을 완료, 두 개 군 간 중단율은 유사함

  * 시험군 8명(13.1%) 조기종료- AEs(이 중 7건이 간 관련 AEs(ALT, AST 또는 TB 증가, 1명은 고혈압)

  * 위약군 6명(10.2%) 조기종료- 동의철회

  - Study PLX108-10에서, 간독성으로 판단되는 AE는 담관염, 간세포 손상, 간 독성 및 간 장애를 포함하였음 (pexidartinib에 무작위 배정된 61명의 TGCT 환자 중 3명(4.9%)이 ALT 및 AST ≥3 × ULN과 함께 총 빌리루빈(TBIL) 및 alkaline phosphatase (ALP) ≥2 × ULN을 나타냄). Study PLX108-10에서 간 독성의 모든 증례들은 가역적이었고, 고빌리루빈혈증의 기간은 1-7개월 이었음. 복합 또는 담즙 정체성 간 독성의 모든 증례들은 치료의 첫 2개월 이내에 시작되었으며, ALT 또는 AST에 대하여 ≥3 × ULN 그리고 TBIL에 대하여 ≥1 × ULN의 시간 Kaplan-Meier plot도 대부분의 반응이 pexidartinib 치료의 첫 2개월 이내에 발생한다는 것을 보여줌. part 1 중 29명(47.5%)가 간독성 AEs, 12명(19.7%)가 3등급 이상이었음(5등급은 없음). 위약군은 1명만이 3등급 이상의 TB 증가가 있었음

  - pexidartinib으로 치료한 대부분의 시험대상자들은 간 효소 검사치 이상을 나타내었음. 61명 중에서, AST는 53명(87%)에서 악화되었고, ALT는 39명(64%)에서 증가하였으며, ALP는 24명(39%)에서 증가함. 이러한 효과는 용량 의존적이며, 일반적으로 계속 치료 시 지속되며 치료 중단 시 해소됨. 빌리루빈혈증을 동반하지 않은 간 효소 수치 증가는 일반적으로 낮은 등급이며, 증상이 없고, 투여 일시 중단 시 가역적이었음. 위험 인자는

확인할 수 없었음. 빌리루빈혈증을 동반하지 않은 간 효소의 상승은 일반적으로 낮은 등급, 무증상이며, 투여 일시 중단시 회복 가능하였음. ALP는 이 약을 중단하였을 때 감소하였으나, 정상화까지 걸리는 시간은 수주-수개월까지 연장됨

- pexidartinib 용량과 간 효소 상승과의 관련성을 평가하기 위한 노출-반응 분석 실시 결과, 더 높은 pexidartinib 노출을 나타낸 시험대상자들은 400 mg/day ~ 1000 mg/day 용량 범위에 걸쳐 ALT 및 AST 실험실 수치 이상 발생 및 비율이 더 높은 경향이 관찰됨

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) - PLX108-01

- 투여용량 및 방법
  - 파트 1: 초회 200 mg/day에서 1200 mg/day까지 용량 범위로 투여, 권장 2상 용량은 1000 mg/kg, BID로 결정됨
  - 파트 2: 권장된 제 2상 용량인 1000 mg/day, BID
- 시험대상자의 구성
  - 6개 코호트로 구성
  - ① 타액선의 점막 표피 모양 암종, ② PVNS/TGCT, ③ 위장관 기질 종양, ④ 역형성 갑상선암, ⑤ 기록된 악성 늑막 또는 복막 삼출이 있는 고형암, 및 ⑥ 기타 암 유형)
  - 코호트 ②의 경우 지난 12개월간 진행 병변이 입증되었을 뿐만 아니라, 수술 불가능한 진행성 또는 재발성 TGCT 또는 mutilating 수술을 필요로 하는 절제 가능한 종양의 조직학적 확진을 받아야만 한 시험대상자들을 포함(총 39명 포함) → data lock 시점에서 총 17명이 약 2-4년간 투여, 15명은 치료 진행 중이었음
- 유효성 평가
  - 코호트 ②의 39명 중 37명(94.4%)의 시험대상자가 유효성 평가가능 집단에 포함, 2명은 첫 주기에 투여 중단(AE 1명, 불순응 1명), 가장 우수한 반응으로 부분 반응(PR) 또는 완전 반응(CR)은 23명의 시험 대상자(62.2%)에서 보고되었으며(PR은 21명의 시험대상자[56.8%], CR은 2명의 시험대상자 [5.4%]), ORR은 62.2% (95% CI: 42.1, 75.2%)이었음. 17명의 시험대상자가(46%) 최장 종양 직경 50% 이상 감소를 보임
  - PRO 자료는 21명의 TGCT 시험대상자들에서 입수, 이 21명의 시험대상자에서 평균 통증 수준은 15일에 개선되었으며, 이러한 개선은 치료기간 동안 대체로 지속되었음
  - pexidartinib은 PD 생체 표지자인 혈장 CSF-1 농도에서 노출 의존적 증가로 입증된 바와 같이 CSF1R 표적의 용량 의존적 억제를 나타냄. 최대 CSF-1 증가는 거의 최대 내약 용량 근처에서 pexidartinib 용량을 요구함 (800mg/day 용량에서 Emax에 가까움)
- 안전성 평가
  - Grade 3, 4 TEAEs의 발생률은 43.6% (17명)였으며, 이 중 35.9% (14명)는 치료와 관련이 있었음 (Grade 5 TEAEs는 없었음). 치료 후 발생한 SAE를 나타낸 4명의 시험대상자 중(10.3%), 1명이(2.6%) 치료와 관련된 치료 후 발생한 SAE (저나트륨혈증)를 나타냄
  - TGCT 코호트에서 8명의 (20.5%) pexidartinib-치료 시험대상자가 간 TEAEs를 나타냄. 이들 중 7 명 (17.9%) 시험대상자가 치료와 관련된 간 TEAEs를 나타내었으며, 이 중 1명이 중단으로 이어진 치료 관련간 TEAEs로 확인됨. 1명(2.6%)에서 ALT 또는 AST의 ≥3 × ULN 상승 및 동시에 TBIL ≥2 × ULN의 상승을 포함한 간검사 수치가 상승함

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 제안된 적응증에 대한 유효성 및 안전성 프로파일은 주로 pivital 3상(PLX108-01) 및 PLX108-01의 확장 코호트의 안전성 자료를 기반으로 함(TGCT 모집단). 추가로 암환자를 대상으로 한 6개의 단일요법 연구(비 TGCT 단일요법 군)에서는 안전성 자료가 평가되었음
  - 집단간 간 TEAEs를 확인한 결과, 그 빈도는 pexidartinib 단독 요법을 받은 TGCT, non-TGCT 고형암, 및 AML 집단 간에 대체로 유사하였으며(약 11.9-15.4% 빈도), 간 검사치 상승도 3개의 집단 간에 유사하였음 (ALT 또는 AST ≥3 및 TBIL ≥1인 시험대상자 빈도는 TGCT 집단 6.9%(9명), Non-TGCT 고형암 집단 4.3%(7명), AML 집단 5.6%(5명) 이었음)

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

- 제안된 적응증에 대한 2개의 임상시험(PLX108-10 및 PLX108-01)은 아래와 같이 요약됨
  A: PLX108-10에서 위약군(part 1 자료, N=59)
  B: PLX108-10에서 시험군(part 1 자료, N=61, 용량: 1000mg을 분할복용 2주, 400mg BID)
  C: PLX108-10에서 시험군(part 1 및 2 자료, N=61, B군과 동일한 피험자이나 part 2 포함)
  D: PLX108-10에서 cross-over(part 2 open label, N=30, 용량: 400mg BID)
  E: PLX108-01에서 TGCT 코호트(N=39, 1000mg을 분할복용, 초기 제형 사용)
  F: 통합 TGCT pexidartinib 군(C, D, E의 총 합, N=130)
- TGCT 집단에서 pexidartinib을 투여한 전체 시험대상자에 대한 통합 분석에서 (N=130), 총 50명의 시험대상자가 (38.5%) 간 TEAEs를 나타냄. 이 중에서, 20명의 시험대상자가(15.4%) CTCAE Grade ≥3의 간 TEAEs를 나타냄. 총 32명 (24.6%) 시험대상자가 AST ≥3 × ULN 또는 ALT ≥3 × ULN 상승의 기준을 만족, 간 효소 또는 TBIL 상승을 나타낸 시험대상자들에서 비정상적 간 효소 상승 (ALT 또는 AST ≥3 × ULN 및 TBIL ≥1 × ULN)의 발현까지 걸린 시간의 중앙값은 각각 36.0일 및 43.0일 이었음
  - TGCT 집단에서 베이스라인 후 최대 TBIL 대(vs) 베이스라인 후 최대 ALT에 대한 약물로 인해 유발된 중대한 간독성 평가(eDISH) plot의 평가 결과, 4명이 Hy's law quadrant에 위치하였으나, 모든 이들 시험대상자는 ALP ≥2 × ULN 상승을 나타내어, 아무도 Hy's law 기준에는 해당하지 않았음
- 통합 분석에서 간 기능 수치의 경향 정도
  - 집단간의 간 기능 TEAEs 요약: 간 TEAEs의 빈도는 pexidartinib 단독 요법을 받은 TGCT, non-TGCT 고형암, 및 AML 집단 간에 대체로 유사하였음

6.5.6. 시판 후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 제출

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- Pivotal studies PLX108-10 시험 결과, 동 품목은 1차 유효성 평가변수(제25주에 RECIST 1.1 기준 CR 및 PR을 보이는 환자 비율)에서 pexidartinib 군에서(n=24, 39.3%) 위약군에 비해(n=0, 0%) 더 높았으며, 통계적으로 유의하였음 (P <0.0001). 5개의 2차 평가변수 중 4개는 위약 대비 통계적으로 유의함을 확인하였고, 하나의 평가변수인 BPI-30 최악 통증의 반응자 분석은 자료의 누락으로 유의성 수준에는 도달하지 못하였으나(p = 0.032,) 탐색적 분석을 통해 베이스라인으로부터의 평균 변화에 대한 혼합 모델을 사용한 결과 BPI 통증 개선이 9주부터 발생함을 확인함
- PLX108-10 시험의 part 2 중 위약에서 시험약으로 전환한 경우에서도 RECIST 1.1에 의한 객관적 반응률은

(ORR) 30.0%로 part 1의 결과와 유사하였음

- Non-pivotal studie PLX108-01 시험 중 TGCT 코호트 결과에서도 ORR은 62.2% (95% CI: 42.1-75.2%)이었음
- ORR은 이 약으로 치료한 3개 코호트(PLX108-10에서 pexidartinib에 무작위 배정된 시험대상자, PLX108-10에서 pexidartinib으로 교차된 시험대상자, 제 1상 PLX108-01에서 pexidartinib으로 치료한 시험대상자)의 TGCT 시험대상자들 간에 일치함
  - 2차 평가변수 중 ROM은 관절 기능의 객관적 측정이며, 이는 개념적으로 일상 활동 수행 능력과 관련이 있음. 또한 PROMIS 평가변수는 일상생활 수행 능력에 대한 측정임. 따라서 ROM 및 PROMIS가 pexidartinib 치료 시 통계적으로 개선된 것은 신청 품목의 치료가 임상적으로 의미가 있다고 해석할 수 있음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 안전성 평가는 Study PLX108-10 시험 120명 중 시험약을 투약한 91명(part 1 61명, part 2 30명)과 Study PLX108-01 (N=39)에서의 TGCT 확대 코호트를 통합하여 분석함. 이 외에 non-TGCT 단독요법의 6개 임상 중 5개 시험이 통합됨 (Studies PLX108-01, PLX108-03, PLX108-04, PLX108-06, 및 PL3397-A-A103) 급성 골수성 백혈병(AML) 대상 PLX108-05 시험의 경우 질병 고유의 AE가 많고 투여 용량이 고용량(800-5000 mg/kg)임을 고려하여 별도로 제시함
- 가장 빈번하게 보고된 SOC는 피부 및 피하 조직 장애(90.0%), 일반 장애 및 투여 부위 상태(73.1%), 위장 장애(70.0%), 신경계 장애(65.4%)였음
- 동 약물에 대한 특별 관심 이상반응은 간 장애, 인지 장애, 심장기능 및 골수 억제 임

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- TGCT는 활액 세포에서 CSF-1 유전자 좌위 유전체 전위의 결과로, CSF-1 과분비가 특징임. 그 결과 윤활막에서 백혈구를 포함하는 표면에 CSF-1 수용체가 있는 대식세포의 축적을 촉진하여 종양을 형성함
- 유익성
  - 유익한 효과: 제 3상 시험 결과, pexidartinib은 종양 반응률을 25주에 39% 달성한 반면, 위약군에서는 0%임. 지속적인 pexidartinib 치료 시, 종양 반응률은 RECIST에 따라 53%까지 증가하였으며, 종양 크기는 환자의 64%에서 50%까지 감소함. 종양의 감소는 관련된 삶의 질 평가변수에 의해 평가 시 기능 및 질병 증상에서 임상적으로 의미있는 개선과 관련 있음
  - 유익한 효과에 대한 정보의 불확실성: 임상시험에 참여한 환자의 수가 많지 않고, 시험 대상자들에 대한 치료 기간이 충분히 길지 않기 때문에 약제에 따른 유효성 유지 여부 및 종양의 크기 감소가 환자의 장기적인 삶의 질 개선에 영향을 미치는지 여부 등에 대한 정보는 아직은 불확실한 측면임 (안전성의 문제로 평생 치료는 허용되기 어려울 수 있음)
- 위해성
  - 바람직하지 않은 효과: 제 3상 시험의 무작위 배정 파트 1에서, 실험실 수치 이상의 악화를 포함한 가장 흔한 약물이상반응(>20%)은 AST 증가(87%), 모발색 변화(67%), 피로(64%), ALT 증가 (64%), ALP 증가(39%), 오심(38%), 눈 부종(30%), 발진 (28%) 및 미각 이상(26%)임. Study PLX108-10으로부터 보고된 안전성 데이터는 Study PLX108-01의 결과와 대체로 일치하였음. 대부분의 약물이상반응은 투여의 일시 중단 및 용량 감소로 관리가 가능하였으나, 일부는 중단을 초래했다. 중요한 예외는 복합 또는 담즙정체성 간독성임. pexidartinib은 간 효소 이상 또는 복합 및 담즙정체성 간독성을 포함한 간 약물이상반응을 일으킬 수 있음. pexidartinib으로 치료를 한 환자들에서 담관감소증 및/또는 담즙정체를 동반한 중대하고 장기간 지속되는 간독성이 관찰되었음.

모든 증례들은 치료의 첫 2개월 이내에 시작되었으며, 담즙정체성 간 손상의 조건에서 (TGCT가 아닌) 암 시험대상자에서 1건의 사망이 관찰되었음. Paclitaxel과 병용으로 이 약을 투여한 또 다른 시험대상자가 20개월 후 회복되지 않은 담즙정체성 간 손상을 나타내었고, 그 결과 간 이식을 받았음

- 바람직하지 않은 효과에 대한 정보의 불확실성: 담즙정체성 간 독성의 기전은 알려지지 않았으며, 그 발생은 예측될 수 없음. 또한 적절한 조치(점진적 투약, 약물 모니터링, 빈도 및/또는 기간 단축 등)가 적절한지 여부는 불확실함

6.6. 가교자료 (신약만 해당)

- 해당 없음 (희귀의약품)

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 1개의 pivotal 임상 3상은 동 약물의 종양 수축 면에서 우수한 활성을 확인하였음
  - 기대 수명을 감소시키지 않는 대상 질환의 특성 및 질병의 과정과 함께 동 약물은 기존의 병적인 상태→수술→회복→재발을 반복하는 환자의 순환 치료 패턴에서 새로운 치료 옵션으로 임상적 이득을 제공할 수 있을 것으로 판단됨. 특히 신청된 효능·효과와 같이 광범위한 또는 재발된 환자에서 완전한 절제가 어려운 환자에서 치료적 유익성이 있을 것으로 예상됨
  - 시판 후 경험에서 유효성은 측정되지 않았으나 BOR은 RECIST 기준 60%, TVS 기준 68%로 반응 지속기간 중앙값에 도달하지 않았음. KM-분석에서 TGCT 환자군 대부분이 종양 반응이 지속된 것이 확인되었으며 최대 63개월(5.3년)까지 유지된 점을 근거로 판단할 때, 투여 이후 종양 크기의 감소 유효성은 지속될 것으로 기대함
- 동 약물의 이상 반응으로서 중증 간 독성 위험이 관찰되었으나, RPM 계획서 중 해당 내용을 반영하고 적극적인 방법으로서 위해성 관리계획을 작성하여 제출함(병원 및 약국 등록제)
  - 신청된 위해성 관리계획에 따라 투약 시작 후 처음 2개월 동안 매주 간 기능 모니터링을 수행하고, 모니터링 결과에 따라 영구 투약 중단을 포함한 즉각적인 용량 조절을 통해 동 약물의 간 독성 위해성을 관리하고자 함. 추가로 전문가용 교육 프로그램과 환자용 약물 안전 카드를 통해 초기 증상 보고의 중요성을 안내하고, 공급 제한 시스템을 통해 인증받은 약국에만 제공될 예정임. 또한 국내 의약품 감시 활동인 시판 후 조사를 통해 한국에서 허가 후 펙시다티닙의 간 안전성에 관한 추가 정보를 얻을 수 있을 것으로 기대함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 FDA(2019.08.02.) 품목 허가

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품 등의 특성에 관한 자료

- 기허가 품목(유사품목)과의 허가사항 비교표 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국다이이찌산쿄(주)	**허가일**	2021.12.29.
제품명	투랄리오캡슐200mg (펙시다티닙염산염)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	ver. 2.1 (2021년 9월 27일)
주성분 및 함량	이 약 1캡슐 중, 펙시다티닙염산염 217.5mg (펙시다티닙으로서 200mg)		
효능·효과	증상을 동반하고 수술로는 개선이 어려운, 중증 이환 상태이거나 기능적 제한이 있는 건활막 거대세포종(Tenosynovial Giant Cell Tumor, TGCT)을 가지고 있는 성인 환자의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
간독성	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 시판 후 조사(2년, 전수조사 포함) · 간담도 이상사례 추적조사 질문서	· 첨부문서 · 환자용사용설명서 · 의·약사 전문가용 설명자료 · 안전사용 보장조치 (환자 등록 프로그램)
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 배태자 독성, 생식독성	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 시판 후 조사(2년, 전수조사 포함)	· 첨부문서
3. 중요한 부족정보		
· 소아	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 시판 후 조사(2년, 전수조사 포함)	· 첨부문서