의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2021-09-16</td><td>접수번호</td><td>20210231145</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">한국다케다제약(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">엑스키비티캡슐40밀리그램(모보서티닙숙신산염)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">모보서티닙숙신산염</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(109.06mg) 중 모보서티닙숙신산염 48.06mg(모보서티닙으로서40mg)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">이전에 백금기반 화학요법으로 치료받은 적이 있는 상피성장인자수용체(EGFR) 엑손 20 삽입 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암(NSCLC) 성인 환자의 치료

이 약의 유효성은 반응률 및 반응기간에 근거하였다.</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">이 약을 투여하는 경우, 치료 시작 전에 EGFR 변이 상태를 평가해야 한다. 정확하고 검증된 EGFR 검사가 EGFR 양성 비소세포폐암 환자의 선별을 위해 사용되어야 한다.

1. 권장 용량
이 약에 대해 권장되는 용량은 1일 1회 160mg이다. 질병이 진행되거나 허용할 수 없는 독성이 있을 때까지 투여를 지속한다
이 약은 음식과 상관없이 매일 같은 시각에 복용한다. 캡슐을 열거나 씹거나 내용물을 녹여서는 안 되고, 통째로 삼켜야 한다
6시간 이상 이 약의 투여를 잊은 경우, 복용하지 말고, 다음 날 계획된 다음 투여 시각에 정해진 용량을 복용해야 한다.
복용 후 구토하더라도 추가 복용하지 말고, 다음 날 정해진 용량을 복용해야 한다.

2. 용량조절
이상반응으로 인한 이 약의 용량 감량은 표 1에 요약되어 있다.
표 1: 권장 용량 조절 수준
<table>
<tr><td colspan="3">감량 단계</td></tr>
<tr><td>감량단계</td><td>1차 감량</td><td>2차 감량</td></tr>
<tr><td>용량</td><td>120 mg 1일 1회 투여</td><td>80 mg 1일 1회</td></tr>
</table>
이상반응 관리를 위한 이 약의 용량 조절 관련 권고사항은 표 2에 요약되어 있다.</td></tr>
</table>

표 2: 이상반응에 대한 권장 용량 조절에 대한 권고사항

이상반응	중증도*	용량 조절
QTc 간격 연장 및 염전성 심실빈맥(Torsades de Pointes	2등급 (QTc 간격 481~500 msec)	첫 번째 발생 시 • 1등급 이하 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 투여 보류 • 회복 후, 같은 용량으로 투여 재개 재발 시 • 1등급 이하 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 투여 보류 • 회복 후, 한단계 낮은 용량으로 투여 재개 또는 투약 영구 중단
	3등급 (501 msec를 이상의 QTc 간격 또는 60 msec를 초과하는 QTc 간격이 베이스라인으로부터 증가)	첫 번째 발생 시 • 1등급 이하 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 투여 보류 • 회복 후, 한단계 낮은 용량으로 투여 재개 또는 투약 영구 중단 재발 시 • 투약 영구 중단
	4등급 (염전성 심실빈맥; 다형 심실빈맥; 심각한 부정맥 증상/징후)	이 약의 투여를 영구 중단한다.
간질성 폐질환 (ILD, Interstitial Lung Disease) 및 폐렴	모든 등급	• 간질성 폐질환 및 폐렴이 의심되면 이 약의 투여를 보류한다. • 간질성 폐질환 및 폐렴이 확인되면 이 약의 투여를 영구 중단한다.
심박출률 감소 및 심부전	2등급의 심박출률 감소	• 1등급 이하 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 투여 보류 • 2주이내에 베이스라인으로 회복하면, 같은 용량 또는 한단계 낮은 용량으로 투여 재개 • 2주이내에 베이스라인으로 회복되지 않으면, 영구적으로 투여 중단
	2등급이상의 심부전 또는 3등급이나 4등급의 심박출률 감소	이 약 투여의 영구적 중단을 고려한다.
설사	불내약성이나 재발 2등급 또는 3등급	• 1등급 이하로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. • 같은 용량 또는 다음 단계의 낮은 용량으로 투여를 재개한다.
	4등급	첫 번째 발생시 • 1등급 이하로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. • 다음 단계의 낮은 용량으로 투여를 재개한다. 재발 시

<table>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><th>이상반응</th><th>중증도*</th><th>용량 조절</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>• 이 약 투여를 영구 중단한다.</td></tr>
<tr><td>기타 이상반응</td><td>불내약성이나 재발 2등급
또는 3등급</td><td>• 1등급 이하로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.
• 같은 용량 또는 다음 단계의 낮은 용량으로 투여를 재개한다.</td></tr>
<tr><td></td><td>4등급</td><td>첫 번째 발생 시
• 1등급 이하로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.
• 2주이내에 회복하면 다음 단계의 낮은 용량으로 투여를 재개한다.
• 2주이내에 회복하지 않으면 영구적으로 이 약의 투여를 중단한다.
재발 시
• 이 약의 투여를 영구 중단한다.</td></tr>
<tr><td colspan="3">ULN = 정상 범위 상한 값</td></tr>
</table>
* 이상반응 표준용어기준 버전 5.0 에 의거한 등급 분류 따름.

3. 중등도 CYP3A 억제제에 대한 용량변경
이 약으로 치료 중 중등도 CYP3A 억제제와의 병용 투여를 피해야 한다. 중등도 CYP3A 억제제의 병용투여가 불가피한 경우, 이 약의 1일 1회 투여 용량을 약 50%(160mg->80 mg, 120mg->40mg, 또는 80mg->40 mg) 감량하고, QTc 간격을 보다 빈번하게 모니터링한다. 소실반감기의 3~5배 기간동안 중등도 CYP3A 억제제를 중단 후, 중등도 CYP3A 억제제 투여 전 내약성을 보인 용량으로 투여를 재개한다.
</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종 허가 사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2022.07.19.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의 주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및 사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국(2021.10.29.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>허가총괄담당관</td><td>허가담당자</td><td>김남윤, 이근아, 이수정, 강석연, 김진석</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>종양항생약품과
첨단의약품품질심사과
의약품안전평가과</td><td>심사담당자</td><td>전설희, 정주연, 김영림, 박윤주
김윤경, 이경신, 손경훈
정희금, 김명미, 신경승</td></tr>
</table>

GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	이혜민, 박미자, 강영아

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

이전에 백금기반 화학요법으로 치료받은 적이 있는 상피성장인자수용체(EGFR) 엑손 20 삽입 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암(NSCLC) 성인 환자의 치료 이 약의 유효성은 반응률 및 반응기간에 근거하였으며 생존기간의 개선을 입증한 자료는 없다.

○ 용법·용량

이 약을 사용하기 전에 EGFR 엑손 20 삽입 변이 양성임을 확인한다. 임상시험 시 사용한 진단방법은 '사용상의 주의사항 항 4. 일반적 주의'를 참고한다.

1. 권장 용량

이 약에 대해 권장되는 용량은 1일 1회 160mg이다. 질병이 진행되거나 허용할 수 없는 독성이 있을 때까지 투여를 지속한다

이 약은 음식과 상관없이 매일 같은 시각에 복용한다. 캡슐을 열거나 씹거나 내용물을 녹여서는 안 되고, 통째로 삼켜야 한다

6시간 이상 이 약의 투여를 잊은 경우, 복용하지 말고, 다음 날 계획된 다음 투여 시각에 정해진 용량을 복용해야 한다.

복용 후 구토하더라도 추가 복용하지 말고, 다음 날 정해진 용량을 복용해야 한다.

2. 용량조절

이상반응으로 인한 이 약의 용량 감량은 표 1에 요약되어 있다.

표 1: 권장 용량 조절 수준

감량 단계		
감량단계	1차 감량	2차 감량
용량	120 mg 1일 1회 투여	80 mg 1일 1회

이상반응 관리를 위한 이 약의 용량 조절 관련 권고사항은 표 2에 요약되어 있다.

표 2: 이상반응에 대한 권장 용량 조절에 대한 권고사항

이상반응	**중증도***	**용량 조절**
QTc 간격 연장 및 염전성 심실빈맥(Torsades de Pointes	2등급 (QTc 간격 481~500 msec)	첫 번째 발생 시 ·1등급 이하 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 투여 보류 ·회복 후, 같은 용량으로 투여 재개

		재발 시 ·1등급 이하 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 투여 보류 ·회복 후, 한단계 낮은 용량으로 투여 재개 또는 투약 영구 중단
	3등급 (501 msec를 이상의 QTc 간격 또는 60 msec를 초과하는 QTc 간격이 베이스라인으로부터 증가)	첫 번째 발생 시 ·1등급 이하 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 투여 보류 ·회복 후, 한단계 낮은 용량으로 투여 재개 또는 투약 영구 중단 재발 시 ·투약 영구 중단
	4등급 (염전성 심실빈맥; 다형 심실빈맥; 심각한 부정맥 증상/징후)	이 약의 투여를 영구 중단한다.
간질성 폐질환 (ILD, Interstitial Lung Disease) 및 폐렴	모든 등급	·간질성 폐질환 및 폐렴이 의심되면 이 약의 투여를 보류한다. ·간질성 폐질환 및 폐렴이 확인되면 이 약의 투여를 영구 중단한다.
심박출률 감소 및 심부전	2등급의 심박출률 감소	·1등급 이하 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 투여 보류 ·2주이내에 베이스라인으로 회복하면, 같은 용량 또는 한단계 낮은 용량으로 투여 재개 ·2주이내에 베이스라인으로 회복되지 않으면, 영구적으로 투여 중단
	2등급이상의 심부전 또는 3등급이나 4등급의 심박출률 감소	이 약 투여의 영구적 중단을 고려한다.
설사	불내약성이나 재발 2등급 또는 3등급	·1등급 이하로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. ·같은 용량 또는 다음 단계의 낮은 용량으로 투여를 재개한다.
	4등급	첫 번째 발생시 · 1등급 이하로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. · 다음 단계의 낮은 용량으로 투여를 재개한다. 재발 시 · 이 약 투여를 영구 중단한다.
기타 이상반응	불내약성이나 재발 2등급 또는 3등급	·1등급 이하로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. ·같은 용량 또는 다음 단계의 낮은 용량으로 투여를

		재개한다.
	4등급	첫 번째 발생 시 ·1등급 이하로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. ·2주이내에 회복하면 다음 단계의 낮은 용량으로 투여를 재개한다. ·2주이내에 회복하지 않으면 영구적으로 이 약의 투여를 중단한다. 재발 시 ·이 약의 투여를 영구 중단한다.
ULN = 정상 범위 상한 값		

* 이상반응 표준용어기준 버전 5.0 에 의거한 등급 분류 따름.

3. 중등도 CYP3A 억제제에 대한 용량변경

이 약으로 치료 중 중등도 CYP3A 억제제와의 병용 투여를 피해야 한다. 중등도 CYP3A 억제제의 병용투여가 불가피한 경우, 이 약의 1일 1회 투여 용량을 약 50%(160mg->80 mg, 120mg->40mg, 또는 80mg->40 mg) 감량하고, QTc 간격을 보다 빈번하게 모니터링한다. 소실반감기의 3~5배 기간동안 중등도 CYP3A 억제제를 중단 후, 중등도 CYP3A 억제제 투여 전 내약성을 보인 용량으로 투여를 재개한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) QTc 연장 및 염전성 심실빈맥(Torsades de Pointes)

이 약은 치명적일 수 있는 염전성 심실빈맥(Torsades de Pointes)을 포함하여 생명을 위협하는 심장박동수를 기준으로 교정한 QTc 간격연장을 유발할 수 있다. 이 약을 투여 받은 환자 250명의 안전성 분석군 중, 환자의 1.2%는 QTc 간격이 >500msec였고, 환자의 11%는 QTc 간격의 베이스라인으로부터의 변화가 >60msec를 나타냈다. 4등급의 염전성 심실빈맥은 1명에서 발생했다(0.4%). 이 약의 임상시험에서는 베이스라인 QTc ≥ 470 msec인 환자는 등록하지 않았다. 이 약을 투여 받은 환자 290명의 안전성 분석군 중, 3등급 또는 이상의 QTc간격연장의 발생은 비아시아인 환자(1% [2/152]) 와 비교하여 아시아인 환자(9%[12/135]에서 높게 나타났다. 아시아인 환자에 대한 부분 분석에 따르면, 환자의 5% 는 QTc 간격이 >500msec이었고, 환자의 17%는 QTc 간격의 베이스라인으로부터의 변화가 >60msec를 나타냈다.

이 약을 투여하기 전에 베이스라인의 QTc와 전해질을 평가하고, 나트륨, 칼륨, 칼슘 및 마그네슘 수치 이상이 있는 경우 교정한다. 치료 중 QTc와 전해질은 주기적으로 모니터링하고, 선천성 QT 간격 연장 증후군, 심장질환 또는 전해질 이상 같은 QTc 연장의 위험요인을 가진 환자는 모니터링 횟수를 늘린다. QTc 간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물과의 병용을 금기한다. QTc 간격을 추가로 연장시킬 수 있는 강력한 또는 중등도의 CYP3A 억제제와의 병용을 금기한다.

QTc 간격 연장의 중증도에 따라 이 약의 투여를 보류, 감량 또는 영구 중단한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분 및 첨가제 성분에 과민증이 있는 환자

3. 이상반응

다음의 이상반응은 별도의 항목에 자세히 설명되어 있다.(1.경고 및 4. 일반적 주의 참조)

- 간질성폐질환/폐렴
- 심장독성
- QTc 간격 연장 및 염전성 심실빈맥
- 설사

1) 임상시험 결과

임상시험은 다양한 조건에 따라 실시되므로, 한 가지 약물의 임상시험에서 관찰된 이상반응 발생률을 다른 약물의 임상시험에서의 발생률과 직접적으로 비교할 수는 없으며, 실제 관찰되는 발생률을 반영하지 못할 수도 있다.

아래 기술된 안전성 자료는 Study AP32788-15-101에 참여한 EGFR exon20 삽입 변이 진행성 또는 전이성 NSCLC 환자 114명과 다른 고형 종양 환자를 포함하여 이 약 160 mg 1일 1회의 권장 용량으로 노출된 환자 256명로부터 반영되었다. 48%는 6개월 이상 노출되었고 12%는 1년 이상 노출되었다.

가장 흔한 이상반응 (>20%)은 설사, 발진, 오심, 구내염, 구토, 식욕 감퇴, 손발톱 주위염, 피로, 피부 건조 및 근골격계 통증이었다. 3등급 또는 4등급의 실험실적 검사 이상의 가장 흔한 이상반응(≥2%)은 림프구 감소, 아밀라아제 증가, 리파아제 증가, 칼륨 감소, 헤모글로빈 감소, 크레아티닌 증가, 마그네슘 감소였다.

이전에 백금기반 화학요법으로 치료받은 적이 있는 EGFR exon20 삽입 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC

이 약의 안전성은 Study AP32788-15-101에 참여한 이전에 백금기반 화학요법으로 치료받은 적이 있는 EGFR exon20 삽입 변이 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC 환자를 대상으로 평가되었다. 간질성 폐질환, 약물관련 폐렴, 스테로이드 치료를 필요로 한 방사선 폐렴, 또는 심각한, 조절되지 않는, 활성 심혈관질환, 또는 QTc 간격 연장 등의 과거력이 있는 환자들은 제외되었다. 총 114명의 환자가 질병 진행 또는 허용되지 않는 독성이 나타날 때까지 이 약 160mg을 1일 1회 투여 받았다. 60%의 환자에서 6개월 이상 노출되었고, 14%의 환자는 1년 이상 노출되었다.

중대한 이상반응은 이 약을 투여 받은 환자의 46%에서 발생했다. 2%이상에서 발생한 중대한 이상반응은 설사, 호흡곤란, 구토, 발열, 급성 신장손상, 오심, 흉막삼출, 심부전이었다. 치명적인 이상반응은 심부전(0.9%), 폐렴(0.9%)을 포함하여 이 약을 투여 받은 환자의 1.8%에서 발생하였다.

이 약을 투여 받은 환자의 17%에서 영구적인 투여중단이 발생했다. 2%이상의 환자에서 나타난 영구적인 투여중단으로 이어진 이상반응은 설사와 오심이었다.

이상반응으로 인한 이 약의 투여 중단은 환자의 51%에서 발생했다. 5%를 초과하는 환자에

서 발생한 투여 중단이 필요한 이상반응은 설사, 오심, 구토를 포함했다.
이상반응으로 인한 이 약의 감량은 환자의 25%에서 발생했다. 5%를 초과하는 환자에서 발생한 감량을 필요로 한 이상반응은 설사였다.

표 3 에 Study AP32788-15-101 임상시험에서 확인된 이상반응이 요약되어 있다.
표 3. Study AP32788-15-101에서 백금 기반 항암화학요법 중 또는 이후 질병이 진행된 EGFR 엑손 20 삽입변이 양성 NSCLC 환자에서 보고된 이상반응(≥10%)

이상반응	이 약** (N = 114)	
	모든 등급* (%)	3등급 또는 4등급(%)
위장관계 이상		
설사	92	22
구내염[a]	46	4.4**
구토	40	2.6**
식욕감퇴	39	0.9**
오심	37	4.4**
체중감소	21	0
복통[b]	18	1.8**
위식도역류질환	15	0
소화불량	11	0
피부 및 피하조직 이상		
발진[c]	78	1.8**
손발톱주위염[d]	39	0.9**
피부 건조	32	0
가려움	24	0.9**
탈모	19	0
근골격 및 결합조직 이상		
근골격계 통증[e]	34	2.6**
전신 이상 및 투여부위 상태		
피로[f]	29	3.5**
호흡기계, 흉부 및 종격동 이상		
기침[g]	24	0
상기도감염[h]	16	0
호흡곤란[i]	15	4.4
콧물	13	0
눈 이상		
안구 독성[j]	11	0

심장 이상		
QTc 간격 연장[k]	10	3.5
고혈압[l]	10	4.4**
신경계 이상		
두통	10	0

* 미국 국립암연구소 이상반응 공통용어기준 (NCI CTCAE 5)에 따라 등급이 분류됨

** 3등급 사례만 발생됨 (4등급 사례는 발생하지 않음)

[a]구내염은 구순구각염, 아프타성 궤양, 구순염, 구내 궤양, 점막 염증, 연하통 및 구내염을 포함함.

[b]복통은 복부 불편감, 복통, 상복부 통증, 복부 압통 및 위장관계 통증을 포함함.

[c]발진은 여드름, 피부염, 여드름양 피부염, 발진, 반점상 발진, 반점 구진상 발진, 구진상 발진, 소양성 발진, 농포성 발진 및 두드러기를 포함함.

[d]손발톱주위염은 손톱밑 압통, 손톱 이상, 손톱 감염, 손발톱박리증 및 손발톱주위염을 포함함.

[e]근골격계 통증은 관절통, 등 통증, 근골격계 흉통, 근골격계 불편감, 근골격계 통증, 근육통, 목 통증, 비심인성 흉통, 사지 통증 및 척추 통증을 포함함.

[f]피로는 무력증과 피로를 포함함.

[g]기침은 기침, 습성 기침 및 상기도 기침 증후군을 포함함.

[h]상기도 감염은 비인두염, 인두염, 호흡기 감염, 비염, 부비동염 및 상기도 감염을 포함함.

[i]호흡곤란은 호흡곤란 및 운동성 호흡곤란을 포함함.

[j]안구 독성은 안구 건조, 눈 가려움증, 눈 감각 이상, 눈 분비물, 안검염, 첩모증, 결막 출혈, 유리체 부유물, 시야흐림 및 각막 부종을 포함함.

[k]QTc 간격 연장은 심전도 QT 간격 연장과 심실성 부정맥을 포함함.

[l]고혈압은 혈압 상승과 고혈압을 포함함.

이 약을 투여받은 환자의 <10%에서 보고된 임상적으로 유의미한 이상반응은 부종 (9%), 급성신장애 (8%), 말초 신경병증 (7%), 손발바닥 홍반성 감각이상 증후군 (4.4%), 폐렴 (2.6%) 및 심부전 (2.6%)이었다.

표 4에 Study AP32788-15-101에서 보고된 실험실 검사치 이상이 요약되어 있다.

표 4. Study AP32788-15-101에서 백금 기반 항암화학요법 이후 또는 질병이 진행된 EGFR 엑손 20 삽입 변이 양성 NSCLC 환자에서 보고된 베이스라인으로부터 특정 실험실적 검사결과의 이상(≥20%)

실험실적 검사결과의 이상	이 약 ** (N = 114)	
	모든 등급* (%)	3등급 또는 4등급 (%)
혈액학검사		
적혈구 감소	59	3.5

림프구 감소	52	15
혈소판 감소	26	0.9
백혈구 감소	25	0
혈액화학검사		
크레아티닌 증가	52	2.7
아밀라아제 증가	40	13
리파아제 증가	35	10
칼륨 감소	29	5.3
알칼리성 포스파타제 증가	25	1.8
알부민 감소	23	1.8
마그네슘 감소	23	2.7
알라닌 아미노전이효소 증가	22	2.7
아스파르트산 아미노전이효소 증가	21	1.8
나트륨 감소	20	0.9

* NCI CTCAE v5.0에 의거하여 분류된 등급

** 발생률 계산에 사용된 분모는 베이스라인 값과 최소 1개 이상의 치료 후 값을 제공한 환자 수에 근거하여 93 - 113이었다. 실험실적 검사치 이상은 베이스라인으로부터 악화를 나타내는 값이다.

4. 일반적 주의

1) 이 약은 EGFR 엑손 20 삽입 변이 양성 국소진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자에서만 치료이익을 보였으므로, 이 약의 치료를 받을 환자를 선택하기 위해서는 EGFR 엑손 20 삽입 변이 양성인 비소세포폐암의 진단이 필요하다. 임상시험(AP32788-15-101)에서는 차세대염기서열분석(NGS) 및 Sanger sequencing, 실시간 중합효소연쇄반응(PCR) 등을 이용하였다.

2) 간질성폐질환(ILD)/폐렴

이 약은 간질성폐질환(ILD)/폐렴을 유발할 수 있으며, 이는 치명적일 수 있다. 안전성 분석군에서, ILD/폐렴은 환자의 0.8%에서 발생한 3등급 사례와 1.2%에서 발생한 치명적 사례를 포함하여 환자의 4.3%에서 발생했다. ILD/폐렴이 나타날 수 있는 새로운 폐 증상 또는 기존 증상의 악화에 대해 환자를 모니터링한다. ILD/폐렴이 의심되면, 이 약의 투여를 즉시 일시 중단하고, ILD/폐렴이 확인되면 이 약의 투여를 영구적으로 중단한다[용법 용량 참조].

3) 심장독성

이 약은 심장독성 (심장 구출율 감소, 심근병증 및 울혈성 심부전 포함)을 초래할 수 있고 그에 따라 치명적일 수 있는 심부전이 발생할 수 있다. 안전성 분석군에서, 심부전은 환자의 1.2%에서 발생한 3등급 이상반응, 0.4%에서 발생한 4등급 이상반응, 1명 (0.4%)에서 발생한 치명적인 심부전 이상반응을 포함하여 환자의 2.7%에서 발생하였다.

이 약은 QTc 간격 연장을 유발하여 염전성 심실빈맥을 초래할 수 있다. 이 약을 투여받은 환

자에서 심방세동 (1.6%), 심실성 빈맥 (0.4%), 1도 방실차단 (0.4%), 2도 방실차단 (0.4%), 좌각차단 (0.4%), 심실상성 기외수축 (0.4%) 및 심실성 기외수축 (0.4%)도 발생하였다.
베이스라인에서 그리고 치료 중 좌심실 구출율 평가를 포함하여 심장 기능을 모니터링한다. 중증도에 근거하여 이 약을 일시 중단, 또는 용량을 감량하거나 영구 중단한다 [용법 용량 참조].

4) 설사
이 약은 설사를 유발할 수 있으며, 이는 중증으로 나타날 수 있다. 안전성 분석군에서, 설사는 3등급(20%)및 4등급(0.4%)을 포함하여 환자의 93%에서 발생했다. 설사 최초 발생까지 걸린 시간의 중앙값은 5일이었으나 이 약 투여 후 24시간 이내에 발생했다. 설사가 소실된 환자의 48%에서, 증상이 사라질 때까지 걸린 시간의 중앙값은 3일이었다. 이 약을 투여받은 290명의 안전성 분석군 중, 3등급 또는 4등급의 설사 발생은 65세 이상의 환자(26% [30/114])에서 그보다 낮은 연령의 환자(17% [30/176])보다 더 높게 나타났다. 또한, 3등급 또는 4등급의 설사 발생은 비아시아인(25%[38/152])이 아시아인(16%[22/135])에 비해 더 높게 나타났다.
설사는 신장애와 관계없이 탈수 또는 전해질 불균형을 유발할 수 있다. 설사는 즉시 치료해야 한다.
설사의 첫 징후가 나타나거나 배변 빈도가 증가하면 환자에게 지사제(예:로페라마이드) 사용을 시작하고, 수분과 전해질 섭취량을 증가시키도록 권고한다.
전해질을 모니터링하고, 중증도에 따라 이 약의 투여를 일시 중단 또는 용량을 감량하거나 영구 중단한다. [용법 용량 참조].

5) 배태자 독성
이 약은 작용기전 및 동물시험 자료에 근거하여 임부에게 투여 시 태자 손상이 발생시킬 수 있다. 기관형성기 중 임신한 랫드에게 모보서티닙을 경구 투여하였을 때, 160 mg 1일 1회 임상 용량 투여 시 얻은 곡선하면적 (AUC)에 근거하면 사람에서의 노출의 약 1.7배의 모체 노출에서 배자 치사성(embryolethality)이 나타났다.
임부에게 투여 시 태자에 대한 잠재적인 위험에 대해 알린다. 가임기 여성에게 이 약의 투여 기간 및 마지막 투여 후 1개월 동안 효과적인 비호르몬 피임법을 사용할 것을 알린다. 가임기 여성 파트너가 있는 남성에게 이 약의 투여 기간 그리고 마지막 투여 후 1주일 동안 효과적인 피임법을 사용할 것을 알린다[6. 임부 및 수유부에 대한 투여 참조].

5. 상호작용

1) 다른 약물이 이 약에 미치는 영향

강력한 또는 중등도의 CYP3A 억제제	
임상적 영향	이 약은 강력한 또는 중등도의 CYP3A 억제제와의 병용투여시 이 약의 혈중 농도를 증가시키고, QTc 간격 연장을 포함하여 이상반응의 위험을 증가시킬 수 있다.
예방 또는 관리	이 약은 강력한 또는 중등도의 CYP3A 억제제와의 병용투여를 피해야 하며, 중등도의 CYP3A 억제제와의 병용투여가 불가피한 경우, 이 약의 투여용량을 감

	량하고, ECG를 통해 QTc 간격을 보다 빈번하게 모니터링한다.
강력한 또는 중등도의 CYP3A 유도제	
임상적 영향	이 약은 강력한 또는 중등도의 CYP3A 억제제와 병용투여 시 이 약의 혈중 농도를 감소시켰고, 이는 이 약의 항종양 활성을 감소시킬 수 있다.
예방 또는 관리	이 약은 강력한 또는 중등도의 CYP3A 유도제와의 병용투여는 피해야 한다.

2) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향

CYP3A 기질	
임상적 영향	CYP3A 기질과 이 약과의 병용투여는 CYP3A 기질의 혈중 농도를 감소시킬 수 있고, 이러한 기질의 유효성 손실로 이어질 수 있다.
예방 또는 관리	이 약과 호르몬 피임약의 병용투여를 피한다. 이 약과 다른 CYP3A 기질의 병용투여를 피한다. 미미한 농도 변화로 인해 중대한 치료 실패가 발생할 수 있다. 병용투여가 불가피한 경우, 허가된 제품 처방정보에 따라 CYP3A기질의 투여량을 증량한다.

3) QTc 간격을 연장하는 약물

QTc 간격을 연장하는 약물	
임상적 영향	이 약은 QTc 간격 연장을 유발할 수 있다. QTc 간격을 연장하는 것으로 알려진 약물과의 병용투여시 QTc 간격 연장의 위험을 증가시킬 수 있다.
예방 또는 관리	QTc 간격을 연장하는 것으로 알려진 약물과의 병용투여를 피해야 한다. 병용투여가 불가피한 경우, ECG 를 통해 QTc 간격을 보다 빈번하게 모니터링을 실시한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

이 약의 작용기전 및 동물시험 자료에 근거하여, 이 약은 임부에 투여 시 태아손상을 발생시킬 수 있다. 임부에 대해 이 약의 투여와 관련된 자료는 없다. 기관형성기 중 임신한 랫드에게 모보서티닙을 경구 투여하였을 때, 160 mg 1일 1회 임상 용량 투여 시 얻은 곡선하면적(AUC)에 근거하면 사람에서의 노출의 약 1.7배의 혈중 노출에서 배자 치사성(embryolethality)과 모체 독성이 나타났다. 임부에게 태아에 잠재적인 위험에 대해 알린다.

배·태자 발달독성시험에서, 기관형성기 중 임신한 랫드에게 모보서티닙을 1일 1회 경구 투여하였을 때, (160 mg 1일 1회 임상 용량 투여 시 얻은 AUC에 근거하여 사람에서의 노출의 약 1.7배인) 10 mg/kg에서 모체 독성 (체중 증가 및 사료 섭취량 감소)이 나타났다. 이 용량 수준에서 확인된 배태자 발생에 대한 유해한 효과는 착상 후 손실로 인한 배자 치사성 (배태자 사망)과 태자 성장에 대한 효과 (태자 체중 감소)였다. 고용량 수준 (10 mg/kg)에서 태자 기형의 명백한 증거는 없었다.

2) 수유부에 대한 투여

모유에서 이 약 또는 그 대사체의 분비, 약물이 모유 수유 중인 유아에 미치는 영향, 또는 약물이 모유 생성에 미치는 영향에 대한 데이터는 없다. 모유 수유중인 유아에서 이 약에 의한 중대한 이상반응의 가능성이 있으므로, 수유부에게 이 약의 투여 기간 그리고 마지막 투여 후 1주간 모유수유를 하지 않도록 권고한다.

3) 가임기 여성 및 남성
이 약은 임부에게 투여할 경우 태아손상을 유발할 수 있다.
임신검사
이 약의 투여를 시작하기 전에 가임기 여성은 임신 상태를 확인한다.
피임법
여성: 가임기 여성에게 이 약의 투여 기간 중 및 마지막 투여 후 최소 1개월 동안 효과적인 비호르몬 피임법을 사용할 것을 권고한다. 이 약은 호르몬 피임약의 효과를 저하시키거나 효과가 없게 만들 수 있다.
남성: 가임기 여성 파트너가 있는 남성에게 이 약의 투여 기간 중 및 마지막 투여 후 최소 1주 동안 효과적인 피임법을 사용할 것을 권고한다.
불임
동물을 대상으로 한 독성시험 결과, 이 약은 가임 남성 및 여성에서 가임력을 손상시킬 수 있다.

7. 소아에 대한 투여
소아 환자에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여
임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자 114명 가운데 37%가 65세 이상이었으며 7%는 75세 이상이었다. 이 약에 대한 65세 이상의 환자와 65세 미만의 성인 환자간의 안전성 또는 유효성의 전체적인 차이는 확인되지 않았다. 탐색적 분석 결과에 따르면, 65세 미만 환자와 비교하여 65세 이상 환자에서 3등급 및 4등급 이상반응 (69% vs 47%) 및 중대한 이상반응 (64% vs 35%) 발생률이 더 높다.

9. 간 장애 환자
경증[정상 상한치 이하의 총 빌리루빈과 정상 상한치를 초과하는 AST] 또는 중등증[정상 상한치의 1~1.5배를 초과하는 총 빌리루빈과 모든 AST] 간장애 환자들에게 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다. 중증 간장애 [정상 상한치의 3배로 초과하는 빌리루빈 및 모든 AST]환자에 대한 권장용량은 확립되지 않았다.

10. 신 장애 환자
경증 또는 중등증의 신장애 (사구체 여과율 추정치 ≥30 mL/min/1.73 m^2)가 있는 환자들에게 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다. 중증 신장애 (사구체 여과율 추정치 <30 mL/min/1.73 m^2)가 있는 환자에 대한 권장용량은 확립되지 않았다.

11. 과량 투여시의 처치
이 약의 과량 투여에 대한 알려진 특수한 해독제는 없다. 과량 투여가 발생하는 경우, 이상반응을 관찰하고 적절한 대증치료를 실시한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 제품 포장에 표시된 사용기한이 지난 약을 복용해서는 안된다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약력학적 정보
모보서티닙 노출-반응 관계와 약력학적 반응의 시간 경과는 알려져 있지 않다.
심장 전기생리학
QTc의 최대 평균 증가는 이 약 160 mg을 1일 1회 투여한 후 23.0 msec (UCI: 25.5 msec)였다. QTc 간격 증가는 농도 의존적이었다. PR 간격의 최대 평균 증가는 12.4 msec (UCI: 15.0 msec)였다. PR 간격 연장 >220 msec는 이 약 160 mg을 1일 1회 투여한 환자의 5%에서 발생하였다.

2) 약동학적 정보
단회투여 및 반복투여 후, 모보서티닙(Mobocertinib)과 그 활성 대사체인 AP32960 및 AP32914의 통합 몰 Cmax 및 AUC0-24h는 5-180 mg 1일 1회 투여(허가된 권장용량의 0.03 ~ 1.1배)의 용량 범위에서 용량 비례적이었다. 모보서티닙의 AUC 비에 근거하여 이 약 160 mg을 1일 1회 투여한 후 임상적으로 유의미한 축적은 관찰되지 않았다.
흡수
이 약 160 mg 투여 후, 최고 혈중 농도 도달시간(T_{max})의 중앙값(최소,최대)은 4시간(1시간, 8시간)이었다. 이 약의 평균(%CV) 절대 생체이용률은 37% (50%)이다.
음식의 영향
야간 공복 후 투여에 비해, 고지방 식이(약 900 ~ 1000 칼로리; 단백질에서 150 칼로리, 탄수화물에서 250 칼로리, 지방에서 500-600 칼로리) 또는 저지방 식이 (약 336 칼로리; 단백질에서 37칼로리, 탄수화물에서 253 칼로리, 지방에서 46 칼로리) 투여 후 모보서티닙 및 AP32960, AP32914의 통합 몰 AUC 및 Cmax 에서 임상적으로 유의미한 차이는 관찰되지 않았다.
분포
모보서티닙은 0.5 ~ 5.0 μM에서 시험관내에서 농도 독립적으로 인간 혈장 단백질에 결합되었다. 평균 (표준편차) 결합 분율은 시험관내에서 모보서티닙에 대해 99.3% (0.11%), AP32960에 대해 99.5% (0.16%) 및 AP32914에 대해 98.6% (0.36%)였다.
혈액-혈장 비는 모보서티닙에 대해 0.76, AP32960에 대해 1.2 및 AP32914에 대해 0.71이었다.
모보서티닙의 평균 (%CV) 겉보기 분포용적 (Vss/F)은 항정상태에서 3,509 L (38%)였다.
소실
모보서티닙의 평균 (%CV) 혈장 제거 반감기는 항정상태에서 18시간 (21%)이었다. 모보서티닙의 평균 겉보기 경구 청소율 (CL/F) (%CV)은 항정상태에서 138 L/hr (47%)였다.

AP32960의 평균 (%CV) 혈장 제거 반감기는 항정상태에서 24시간 (20%)이었다. AP32960의 평균 겉보기 경구 청소율 (CL/F) (%CV)은 항정상태에서 149 L/hr (36%)였다.
AP32914의 평균 (%CV) 혈장 제거 반감기는 항정상태에서 18시간 (21%)이었다. AP32914의 평균 겉보기 경구 청소율 (CL/F) (%CV)은 항정상태에서 159 L/hr (52%)였다.
대사
모보서티닙은 CYP3A4에 의해 일차적으로 대사된다. 활성 대사체 2개 AP32960 및 AP32914는 모보서티닙과 동등한 강도(equipotent)를 나타내며, 통합 몰 AUC의 각각 36% 및 4%에 해당된다.
배설
방사성동위원소로 표지된 이 약 160 mg의 단회 투여 후, 투여된 용량의 약 76%는 대변에서 회수되었으며(미변화체 이 약으로서 약 6%), 투여된 용량의 약 4%는 소변에서 회수되었다 (미변화체 이 약으로서 약 1%). AP32960에 대해 대변 및 소변에서 회수된 투여된 용량의 비율은 각각 대략 12% 및 1%였다. 대사체 AP32914는 소변과 대변에서 검출한계 이하였다.
특수환자군
연령 (18 ~ 86세), 인종 (백인, 흑인, 아시아인), 성별, 체중 (37.3 ~ 132 kg), 경증 내지 중등증 신장애 (MDRD에 의거하여 eGFR 30 ~ 89 mL/min/1.73 m^2), 또는 경증 (총 빌리루빈 ≤ ULN 및 AST > ULN 또는 총 빌리루빈 >1 ~ 1.5X ULN 및 모든 AST) 내지 중등증 (총 빌리루빈 ≥1.5 ~ 3X ULN 및 모든 AST) 간장애에 근거하여 모보서티닙의 약동학에서 임상적으로 유의미한 차이는 관찰되지 않았다. 모보서티닙의 약동학에 대한 중증 (eGFR <30 mL/min/1.73 m^2) 신장애 및 중증 (총 빌리루빈 >3X ULN 및 모든 AST) 간장애의 영향은 알려져 있지 않다.

약물 상호작용 시험
임상시험 및 모델 기반 접근법
모보서티닙에 대한 CYP3A 억제제의 효과: 이트라코나졸 또는 케토코나졸 (강한 CYP3A 억제제) 반복투여와 이 약을 병용 투여하면 모보서티닙과 그 활성 대사체의 항정상태 통합 몰 AUC가 374 - 419% 증가될 것으로 예상된다.
이 약을 중간 강도 CYP3A 억제제 반복투여와 병용 투여하면, 모보서티닙과 그 활성 대사체의 항정상태 통합 몰 AUC가 약 100-200% 증가될 것으로 예상된다.
모보서티닙에 대한 CYP3A 유도제의 효과: 리팜핀 (강한 CYP3A 유도제) 반복투여와 이 약을 병용 투여하면, 모보서티닙과 그 활성 대사체의 항정상태 통합 몰 AUC가 92% 감소될 것으로 예상된다.
에파비렌즈 (중간 강도 CYP3A 유도제) 반복투여와 이 약을 병용 투여하면, 모보서티닙과 그 활성 대사체의 항정상태 통합 몰 AUC가 58% 감소될 것으로 예상된다.
CYP3A 기질에 대한 모보서티닙의 효과: 경구 또는 IV 투여 미다졸람 (CYP3A 기질)과 이 약 160 mg 1일 1회 투여를 병용하였을 때 미다졸람의 AUC가 각각 32% 및 16% 감소되었다.
P-gp 기질에 대한 모보서티닙의 효과: 이 약 반복투여와 병용할 경우 디곡신 또는 다비가트란 에텍실레이트 (P-gp 기질)의 약동학에서 임상적으로 유의미한 차이가 발생할 것으로 예상

되지 않는다.
BCRP 기질에 대한 모보서티닙의 효과: 이 약 반복투여와 병용할 경우 설파살라진 (BCRP 기질)의 약물동태 변화의 임상적 중요성은 알려져 있지 않다.
시험관내 시험
CYP 효소: 모보서티닙, AP32960, 및 AP32914는 임상적으로 관련된 농도에서 CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 또는 2D6을 억제하지 않는다.
수송체 시스템: 모보서티닙은 P-gp 및 BCRP의 억제제이다. 임상적으로 관련된 농도에서, 모보서티닙은 BSEP, MATE1, MATE2-K, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, 또는 OCT2를 억제하지 않는다.
모보서티닙은 P-gp의 기질이다. 모보서티닙은 BCRP, OATP1B1, 및 OATP1B3의 기질이 아니다.

3) 임상시험 정보
이 약의 유효성은 다국가, 공개형, 다중 코호트 임상시험 (AP32788-15-101, NCT02716116)에서 백금기반항암화학요법 중 또는 이후 EGFR 엑손 20 삽입 돌연변이에 양성인 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암(NSCLC) 환자의 통합된 하위군에서 평가되었다. 환자들은 조직검사 또는 세포검사를 통해 확인된 국소 진행성 또는 전이성 질병 (Stage IIIB 또는 IV)이 있고 현지 검사를 통해 입증된 EGFR 엑손 20 삽입 변이가 있었다. 환자들은 질병이 진행될 때까지 또는 견딜 수 없는 독성이 나타날 때까지 160 mg용량으로 이 약을 1일 1회 투여 받았다.
유효성 분석군은 환자 114명으로 구성되었고, 다음과 같은 인구통계학적 특성을 나타냈다: 연령의 중앙값은 60세 (범위: 27-84세)였고, 66%는 여성이었고, 60%는 아시아인이었고, 37%는 백인이었으며, 3%는 흑인이었다. 71%는 비흡연자였고, 베이스라인에서 75%는 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 신체활동도(PS)가 1일이었다. 베이스라인에서 환자의 99%가 전이성 질병이 있었고, 환자의 98%는 선암종의 조직학적 특성이 있었고, 35%는 뇌전이가 있었다. 이전에 받은 치료 수의 중앙값은 2 (범위: 1-7)였고, 43%는 이전에 면역치료를 받았다.
주요 유효성 결과 평가척도는 눈가림된 독립 중앙 검토위위원회 (BICR)에서 평가한 고형종양 반응평가기준 (RECIST v1.1)에 의거한 객관적 반응률 (ORR)이었다. 추가적인 유효성 결과 평가척도로는 BICR에 의해 평가된 반응지속기간 (DOR)이 있었다.
이 시험의 유효성 결과는 표 5에 요약되어 있다.

표 5: Study AP32788-15-101에서 백금 기반 항암화학요법 중 또는 이후 질병이 진행된 EGFR 엑손 20 삽입 변이 양성 NSCLC 환자에서 얻은 유효성 결과

	이 약 (n=114)
객관적 반응률 (ORR)[a](95% CI)	28% (20, 37)[b]
반응지속기간 (DOR)	

중앙값 (개월)[c], (95% CI)	17.5 (7.4, 20.3)
DOR이 6개월 이상인 환자[d]	59%

a BICR의 평가에 따름, CI = 신뢰구간
b 모든 반응은 부분반응이었다
c 확인된 반응만을 사용하여 얻은 카플란-마이어 추정치
d 관찰된 반응지속기간에 근거함
시험자가 평가한 ORR은 35% (95% CI: 26, 45)였고 DOR의 중앙값은 11.2개월이었다 (이러한 환자의 63%는 관찰된 반응지속기간이 6개월 이상이었다).

4) 독성시험 정보
발암성, 유전독성, 생식독성
이 약을 사용한 발암성 시험은 실시되지 않았다.
이 약은 박테리아를 이용한 복귀 돌연변이(Ames) 시험에서 변이원성이 나타나지 않았으며, 말초혈액 림프구에 대한 체외 염색체이상시험에서 염색체 이상을 유발하지 않았다. 랫트를 대상으로 골수 체내 소핵시험에서 염색체 구조 이상을 유발하지 않았다.
이 약을 사용하여 수태능, 초기배 발생시험 및 출생 전후 발생시험은 실시되지 않았다. 그러나, 랫트와 개를 대상으로 한 4주 및 13주 반복투여 독성시험에서, 160 mg 1일 1회 투여의 권장되는 임상 용량에서 관찰된 AUC의 0.3배 이상의 노출에서 생식기관의 평가가 실시되었다. 대체로 가역적인 변화였으며 이는 랫트 및/또는 개에서 다수의 생식 기관(난소, 정낭/전립선, 부고환 및/또는 자궁을 포함)에 영향을 미치는 장기 무게의 감소가 나타났다. 그리고 랫트 및/또는 개에서 160 mg 1일 1회 투여의 임상 용량에서 얻은 AUC의 0.2배 이상의 노출에서 자궁 경관/질의 상피 두께/염증 감소와 자궁, 전립선, 또는 유선의 위축 등의 현미경적 변화가 나타났다. 이들 결과에 근거하여, 이 약은 가임기 수컷과 암컷에서 생식능을 저하시킬 수 있다. 이러한 영향은 가역적일 수 있다.
동물 독성시험 및/또는 약리시험
랫드에 대해 모보서티닙을 투여하였을 때, 160 m 1일 1회 임상 용량에서 얻은 인간 노출량(AUC)의 0.8배 용량에서 실시된 4주 및 13주 반복투여 독성시험에서 각막 상피 두께 감소의 조직학적 결과를 얻었다. 개에 대한 4주 반복투여 시험에서, 모보서티닙 투여 시 160 mg 1일 1회 임상 용량에서 얻은 AUC의 0.3배 이상의 용량에서 눈에서 분비물, 공막 충혈(sclera injection), 눈의 부분 또는 완전 닫힘, 각막 상피세포 위축의 조직학적 결과가 나타났다. 개에 대한 13주 반복투여 시험에서, 모보서티닙 투여 시, 160 mg 1일 1회 임상 용량에서 얻은 AUC의 0.2배 이상의 용량에서, 각막 상피세포 두께 감소와 조직학적으로 상관관계가 있는 분비물, 결막 충혈, 각막 혼탁이 나타났다. 이러한 결과의 임상적 관련성은 알려져 있지 않다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1-30℃) 보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(희귀의약품)**

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

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2021.09.16.	2021.09.16.	2021.09.16.	2021.09.16.	-
보완요청 일자	2021.12.10. 2022.06.20.	2021.12.10.	2021.12.10. 2022.06.20.	2021.12.20.	-
보완접수 일자	2022.05.23. 2022.06.27.	2022.05.23.	2022.05.23. 2022.06.27.	2022.04.20.	-
최종처리 일자	2022.07.19.	2022.07.12.	2022.07.12.	2022.05.11.	-

[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(식약처고시) 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	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○		
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	X	○	○	○	○	○	○	○	○	X		
면제사유																																							

○ 제출자료 목록

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

가. 원료의약품에 관한 자료

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

나. 완제의약품에 관한 자료

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

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료
 가. 단회투여독성시험자료
 나. 반복투여독성시험자료
 다. 유전독성시험자료
 라. 생식발생독성시험자료
 마. 발암성시험자료
 바. 기타독성
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
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

□ **비임상**

- 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제28조1항에 따라 희귀의약품의 경우, 최대 3개월의 반복투여독성시험으로 독성시험자료 제출을 갈음할 수 있음
- 반복투여독성시험에서 주요 표적기관은 위장관, 생식기, 피부 등이었으며 이는 EGFR 억제제의 기존에 알려진 것과 유사하였음
- 유전독성 음성, 생식독성시험에서 모체독성 및 배자치사 발생
- 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제28조1항에 따라 희귀의약품의 경우, 효력시험으로 약리시험자료 제출을 갈음할 수 있음
- TAK-788은 T790M 내성 돌연변이를 동반하거나 동반하지 않는 흔한 활성 돌연변이(엑손 19 결실 또는 L858R 엑손 21 돌연변이), 다른 흔하지 않은 활성 돌연변이, 엑손 20 활성 삽입 돌연변이를포함하여 EGFR의 모든 활성 형태를 강력하게 억제함. 또한 TAK-788은 엑손 20 삽입 돌연변이와 점돌연변이, 증폭에 의해 활성화된 HER2를 강력하게 억제함
- EGFR 엑손 20 NPH 활성화 삽입 돌연변이 환자 유래 이종이식편인 LU0387 세포, EGFR 엑손 20 ASV 활성화 삽입 돌연변이 Ba/F3 세포, H1975 NSCLC 세포주 이종이식 모델에서 TAK-788의 투여는 3개 모델 모두에서 종양 성장의 용량 의존적 억제를 보임
- TAK-788은 시험관 내에서 CYP3A4/5에 의해 주로 대사됨
  - 시험관 내에서 CYP3A4/5의 시간 의존적 억제, CYP3A4의 강력한 유도, CYP2C8 및 2C9, CYP2C19의 약한 유도를 나타냄

□ **임상**

- EGFR인 엑손 20 삽입 돌연변이가 있고 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC에 대해 이전에 적어도 1차 이상 요법을 받은 환자를 대상으로한 1/2상 임상시험에서 총 114명 환자 중 32명(28.1%)에서 ORR이 보고됨
  - 문헌보고와 메타분석에서 동일한 조건 환자의 보고된 ORR은 0-19%로 시험약물의 경우, 개선된 유효성이 기대됨
- 안전성 측면에서 EGFR 억제제의 일반적으로 보고된 이상반응인 간질성폐렴, 피부질환, 위장질환(설사), 심장질환이 나타났음
  - QT 간격연장의 경우, pk 모델링의 예측치가 10 msec을 넘어 임상적으로 의미있을 가능성이 크고 실제 임상시험에서 3등급 이상 이상반응이 2~4% 발생하였으며 그 중 1건은 심실빈맥으로 이 약과 관련있는 중대한 이상반응으로 보고되었음, 미국 허가사항에 블랙박스 경고하고 있음
- 아시아인 환자에서 3등급 이상 QT 연장이 비아시아인에 비해 높게 나타났으며 경고항에 위험을 명시하고 RMP 중 전문가용 및 환자용 설명서에 심전도 검사의 필요성을 알리는 등 위해성 저감조치를 수행하고자 함
  - 아시아인 환자의 분석에서 QT 연장의 발생시기가 일관되지 않고 이로인한 이상반응 중 4등급은 없었으며 이상반응 회복에 걸리는 시간도 범위가 넓어 예상하기 어렵고 1명의 약물 영구중단 환자를 제외하고 계획된 용량감량 등 조치로 이상반응이 해소되었음
  - 약물농도와 QT 연장간에는 양의 상관관계가 있지만 아시아인과 비아시아인 사이 혈중농도의 인종차이가 유의미하게 발생하지 않아 아시아인에서 상대적으로 높은 혈중농도로 인한 QT 연장 발생은 아닌 것으로 예상됨
  - QT 연장 관리를 위해 기존에 제출된 용법용량(감량기준), 사용상의주의사항의 경고항 명시 외에 RMP 중 전문가용 및 환자용 설명서를 작성하고 여기에 QT 연장 발생 위험에 대한 경고와 발생 전

후 취해야 하는 조치, 의료기관에서 받을 수 있는 검사 등을 구체적으로 명시하여 위해성을 저감시키려고 하였음

□ **기타**

- EGFR 엑손 20 삽입 돌연변이 비소세포폐암 환자 수는 담도암보다 낮은 수준으로 '의약품의 품목허가신고심사규정' 제7조제6호바목에 조건을 충족하는 것으로 보임
- 참고로, 해외 사례(FDA)에서 차수의 명시 없는 비교임상시험(3상으로 추정됨)을 필수 조건으로 설정하였음
- 국내 진행 중인 임상시험 : EGFR 엑손 20 삽입 돌연변이가 있는 비소세포폐암 환자에서의 1차 치료로서 TAK-788 대 백금 기반 항암화학요법의 유효성을 비교하는 무작위 배정, 제3상, 다기관, 공개 임상시험/TAK-788-3001

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 엑스키비티캡슐40밀리그램(모보서티닙숙신산염)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 항악성종양제 (421)
- 민원인이 신청한 효능효과, 용법용량, 대상환자 연령 등을 요약기재: 검토서 참조
- 약리작용 기전: EGFR 억제제

1.2 기원 및 개발경위 및 1.3 신청 적응증 개요 및 치료법

- 경구용 계열 최초 비가역 TKI인 모보서티닙(구 TAK-788 및 Ap32788)은 EGFR 및 인간 표피 성장 인자 수용체-2(HER2)를 표적으로 하는 기존 치료의 한계를 해결하기 위해 독특하게 설계되었다. WT EGFR에 대하여 엑손 20 삽입 돌연변이가 있는 EGFR의 친화력과 선택성을 최적화하고 그럼으로써 이용 가능한 TKI와 이를 구분 짓기 위해 반복적, 구조 안내식 설계 전략이 사용되었는데 EGFR 엑손 20 삽입 돌연변이가 이러한 약물에 전형적으로 무감하기 때문이다. 모보서티닙은 EGFR에서 시스테인 797과 공유 결합을 형성하여 EGFR 신호 전달을 지속적으로 억제한다. 모보서티닙의 융통성 있는 단주기 코어는 EGFR 엑손 20 삽입 돌연변이에 결합하고 억제할 수 있는 능력에 기여하는데 이는 ATP 결합 포켓 외부의 EGFR 구조적 구성요소인 C helix의 위치를 변경함으로써 EGFR의 활성 형태의 안정성을 강화하는 것으로 판단된다[53]. ATP 결합 포켓에 대해 원위에 있는 이 변경된 형태는 승인된 EGFR TKI와 EGFR 엑손 20 삽입 돌연변이가 효율적으로 결합하지 못하게 한다. 종합하면, 이러한 특성은 모보서티닙을 승인된 EGFR 억제제와 구분 짓는다. EGFR 엑손 20 삽입 돌연변이에서 EGFR 키나제 활성의 높은 친화력 결합과 지속적인 억제를 통해 효능을 증가시킨다. EGFR 엑손 20 삽입 돌연변이를 WT EGFR보다 강력하게 억제하는 독특한 작용 기전에 기초하여 모보서티닙은 EGFR 엑손 20 삽입 돌연변이를 품은 NSCLC 환자에게 치료 유익성을 제공할 것으로 예측된다.
- 복제라고도 언급되는 EGFR 엑손 20 삽입 돌연변이는 희귀한 돌연변이를 수반하는 생명에 위협적인 질환으로 간주되며 현재 승인되어 이용 가능한 적절한 치료는 없다. 현재 이용 가능한 치료(EGFR TKI, 화학요법 및 면역요법)는 2차 이후 상황에서 EGFR 엑손 20 삽입 돌연변이에 양성인 NSCLC 환자에 대한 임상적 유익성이 제한적일 뿐 아니라 약물이상반응(ADR)과 환자의 불편함에 대한 문제도 있다. 이 돌연변이를 품은 종양이 있는 환자의 대부분은 기존 EGFR TKI 또는 면역항암제 요법에 반응하지 않으며 라무시루맙과 도세탁셀의 병용요법은 흔히 사용되지 않는데 이 병용요법은 도세탁셀 단일요법에 비해 독성은 증가하고 유효성 면에서 미미하게만 개선되었기 때문이다. 따라서 이전의 백금 기반 화학요법 후 승인된 도세탁셀은 이전에 치료를 받은 EGFR 엑손 20 삽입 돌연변이를 품은 NSCLC 환자에게 가장 흔히 사용되는 표준 치료이다(비선택 분석군에서 ORR은 5.5% ~ 14%). 이러한 환자는 충족되지 않은 긴급한 의료 요구가 있는 뚜렷하고 잘 정의된 환자군을 구성한다.

1.4 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- (간질성)폐렴, QT연장, 심부전

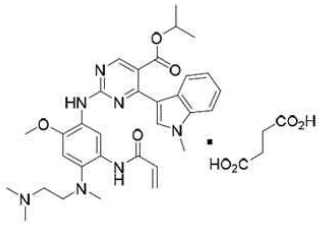
1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품지정(2020.06.01)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명	분자식	구조식
모보서티닙숙신산염	Mobocertinib Succinate	$C_{32}H_{39}N_7O_4 \cdot C_4H_6O_4$ (MW 703.80)	

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)

- 해당없음

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	LDPE 백	적합
가속시험	40℃/75% RH		적합
가혹시험	온도, 습도, 광 제출(수용액 상태에서의 시험조건 - 광선, 온도, pH 포함)		

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	PVC-PCTFE 블리스터	적합
가속시험	40℃/75% RH		적합
가혹시험	온도, 습도, 광 제출		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃ 이하)보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 24개월)은 타당함.

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3)

4.1. 독성시험자료 개요

Species and Strain	Admin Method	Duration of Dosing	Doses (mg/kg) [a]	GLP	Testing Facility	Report
Single-Dose Toxicity						
Rat/ Sprague-Dawley [b]	Oral gavage	Single dose	0, 20, 60, 100	Yes	Charles River Laboratories Montreal ULC [c]	8002337
Dog/ beagle [b]	Oral gavage	Single dose	0, 1, 5, 10	Yes	Charles River Laboratories Montreal ULC [c]	8002338
Repeat-Dose Toxicity						
Rat/ Sprague-Dawley [b]	Oral gavage	14 days	0, 10, 30, 60, 100, 300	No	ARIAD Pharmaceuticals, Inc. [d]	ARP524.0
Rat/ Sprague-Dawley [b]	Oral gavage	28 days	0, 10, 20, 30	Yes	WIL Research [e]	WIL-69512
Rat/ Sprague-Dawley [b]	Oral gavage	3 months	0, 2.5, 5, 10 (males); 0, 1.25, 2.5, 5 (females)	Yes	Charles River Laboratories Montreal ULC [c]	8002352 Amendment 1
Dog/ beagle [b]	Oral gavage	14 days	0, 5, 10, 20	No	WIL Research [e]	WIL-69508
Dog/ beagle [b]	Oral gavage	14 days	0, 0.3, 1, 3	No	WIL Research [e]	WIL-69510

Dog/ beagle [b]	Oral gavage	28 days	0, 0.5, 1, 2	Yes	WIL Research [e]	WIL-69513
Dog/ beagle [b]	Oral gavage	3 months	0, 0.25, 0.5, 1	Yes	Charles River Laboratories Montreal ULC [c]	8002353
Genotoxicity						
S. typhimurium and *E. Coli*	In vitro	NA	0 to 5000 µg/plate	Yes	Charles River Laboratories Montreal ULC [c]	9601435
HPBLs	In vitro	NA	0 to 32 µg/mL	Yes	Charles River Laboratories Montreal ULC [c]	9601436
Species and Strain	**Admin Method**	**Duration of Dosing**	**Doses (mg/kg) [a]**	**GLP**	**Testing Facility**	**Report**
Rat/ Sprague-Dawley (bone marrow)	Oral gavage	2 days	0, 60, 100, 300, 500	Yes	Charles River Laboratories Montreal ULC [c]	9800556
Reproductive and Developmental Toxicity						
Rat/ Sprague-Dawley	Oral gavage	15 days	0, 1.25, 2.5, 5, 10	Yes	Charles River Laboratories Montreal ULC [c]	9001361, 9001361 Amendment 1
Other						
Rat/ Sprague-Dawley [b]	Oral gavage	14 days	0; 10 mobocertinib; 10 mobocertinib and 0.165 ML00952187	Yes	Charles River Laboratories Montreal ULC [c]	8002394
Mouse/ BALB/c 3T3 fibroblasts	In vitro	NA	1.78 to 100 µg/mL	Yes	Charles River Laboratories, Inc.[f]	20165734

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.2. 반복투여독성시험

- 용량 제한 독성과 관련된 임상적 징후는 랫트와 개 간에 유사했으며, 대변 변화, 구토, 먹이섭취량 감소 및 체중 손실을 포함하여 흔히 위장계통에 미치는 영향과 관련이 있었다. 비-내성 용량에서 체중 손실은 두 종 모두에서 휴약으로 이어졌다. 또한, 랫트에서 평가된 최고 용량에서는 여러 기관계통에 영향을 미친 명백한 독성의 증거가 있었다. 체표면적으로 보정한 용량의 비교 및 노출별 비교에 근거하여, 개는 일반적으로 랫트보다 모보서티닙에 더 민감했다.
- 모보서티닙 투여와 관련된 주요 독성은 랫트와 개 간에 유사했고, 위장관(위축, 단세포 괴사, 단핵세포 침윤), 생식계통(위축 및 단세포 괴사), 혈액학계통(급성 위상 반응) 및 피부와 구강 같은 여러 기관의 편평상피(두께 감소)의 변화를 포함하였다. 이러한 소견은 일반적으로 용량 및/또는 노출과 관련이 있었고, EGFR 억제와 일치했으며, 다른 EGFR 억제제와 함께 나타났다. 이러한 영향은 회복기에 완전히 또는 부분적으로 가역적이었다.

4.2.3. 유전독성시험

- 음성

4.2.4. 생식발생독성시험

- 1.25, 2.5, 5 또는 10 mg/kg을 1일 1회 투여한 예비 GLP 준수 배태자 발생시험에서, 10 mg/kg 용

량은 먹이섭취량 감소와 체중 및 증체중 손실로 입증된 모체 독성을 유발하였다 (Tabulated Summary 2.6.7.13; Report 9001361 및 9001361 Amendment 1). 이 모체 독성 용량에서 태자 영향으로는 배자치사(조기 재흡수 및 착상 후 배자사망의 증가)와 태자 성장에 미치는 영향(태자 체중 손실)이 포함되었다. 어떤 용량에서도 최기형성(이상형태형성)에 대한 분명한 증거는 없었다. 인간에서 달성된 것보다 약 2배 더 높은 노출에서 임신한 랫트에서 배자치사가 관찰되었기 때문에 추가 배태자 발생시험은 수행되지 않았다.

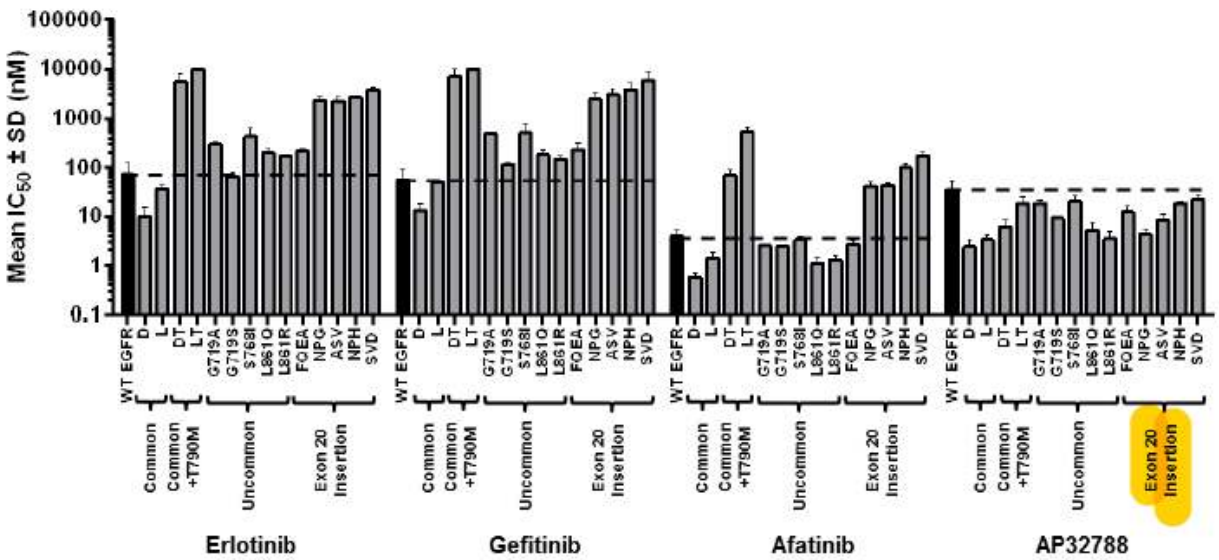
4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제28조1항에 따라 희귀의약품의 경우, 최대 3개월의 반복투여독성시험으로 독성시험자료 제출을 갈음할 수 있음
- 반복투여독성시험에서 주요 표적기관은 위장관, 생식기, 피부 등이었으며 이는 EGFR 억제제의 기존에 알려진 것과 유사하였음
- 유전독성 음성, 생식독성시험에서 모체독성 및 배자치사 발생

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

5.1. 효력시험자료

- in vitro
  - TAK-788의 EGFR 억제 프로파일: 14개의 서로 다른 EGFR 돌연변이 변종을 발현하도록 조작된 Ba/F3 세포주와 WT EGFR을 과발현하는 A431 세포를 사용하여 각각 돌연변이 EGFR과 WT EGFR에 대한 TAK-788의 억제 활성을 평가했다. TAK-788은 WT EGFR(IC50 35 nM)의 활성보다 14개 EGFR 돌연변이 변종 모두(IC50 2.4~22 nM)의 활성을 더 강력하게 억제했다(그림 4.a). EGFR의 돌연변이 변종에 대한 TAK-788의 역가와 이러한 변종에 대한 WT EGFR 대비 선택성은 14개 돌연변이 모두에 대해 엘로티닙과 게피티닙에서 관찰된 것보다 높았으며, 아파티닙에서 관찰된 것과 유사하거나 (흔한 및 흔하지 않은 돌연변이의 경우) 높았다(엑손 20 삽입 및 T790M 함유 돌연변이의 경우).

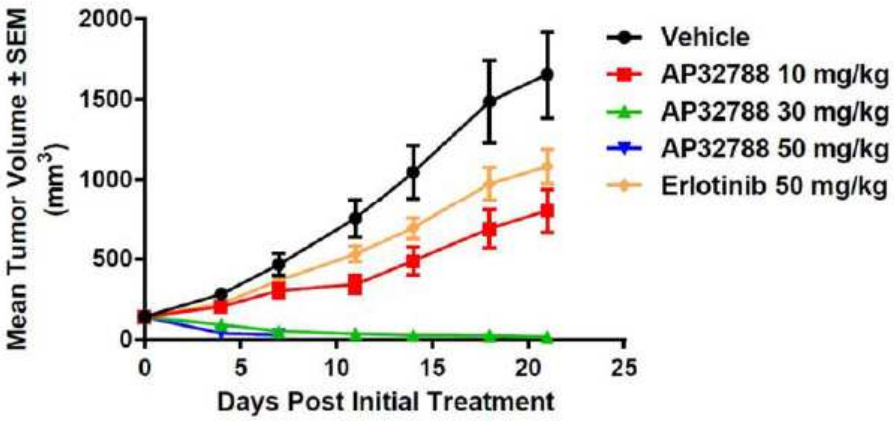


  - TAK-788의 HER2 억제 프로파일 : TAK-788의 HER2 억제 프로파일을 평가하기 위해 두 개의 세포 분석이 실시되었다. 첫 번째 분석에서, 6개의 서로 다른 HER2 발암 돌연변이 변종을 발현하도록 조작된 Ba/F3 세포주와 WT EGFR을 과발현하는 A431 세포를 사용하여 각각 돌연변이 HER2 및 WT

EGFR에 대한 TAK-788의 억제 활성을 평가했다. TAK-788은 WT EGFR(IC50 35 nM)의 활성보다 6개의 HER2 돌연변이 변종 모두의 활성을 더 강력하게 억제했다(IC50 <2.4~26 nM).

• **in vivo**

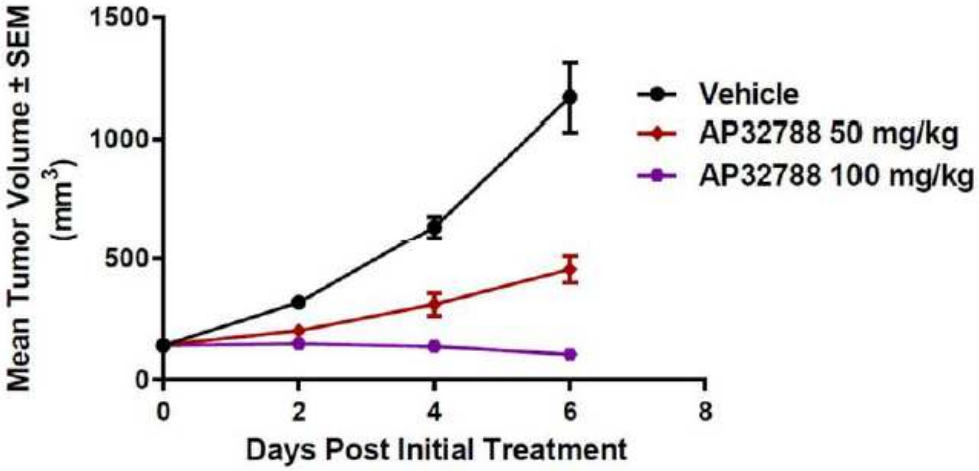
- 돌연변이 EGFR 유도 NSCLC에 대한 생체 내 유효성: 마우스에게 이식된 EGFR 돌연변이 변종을 발현하는 3개 세포주를 사용하여 TAK-788의 생체 내 활성을 평가했다: 1) EGFR 엑손 20 NPH 활성화 삽입 돌연변이를 발현하는 환자 유래 이종이식편인 LU0387 세포(10, 30, 50 mg/kg TAK-788 투여); 2) EGFR 엑손 20 ASV 활성화 삽입 돌연변이를 발현하도록 조작된 Ba/F3 세포(30, 50, 100 mg/kg TAK-788 투여); 3) EGFR L858R 활성화 돌연변이 + T790M 내성 돌연변이를 발현하는 H1975 NSCLC 세포(3, 10, 30 mg/kg TAK-788 투여). TAK-788의 일일 PO 투여는 3개 모델 모두에서 종양 성장의 용량 의존적 억제를 초래했으며, 유효성 증가는 TAK-788과 그 활성 대사물인 AP32914 및 AP32960의 혈장 농도 증가와 관련이 있었다. TAK-788은 이들 3개 모델에서 30 및 50 mg/kg에서 종양 퇴화를 유도했다. LU0387 환자 유래 모델(그림 4.c)에서 50-mg/kg 엘로티닙은 30 mg/kg TAK-788보다 최소 10배 높은 혈장 농도에 도달하였음에도 종양 퇴화를 유도하지 못하였으며, 이는 세포 분석에서 엘로티닙의 역가가 TAK-788에 비해 현저히 낮았던 것과 일치한다. TAK-788에 의해 유도된 종양 퇴화는 종양 내 EGFR 신호전달의 상당한 억제와 관련이 있었다.



Source: ARP555.
EGFR: epidermal growth factor receptor.
Note: AP32788 = TAK-788

- 돌연변이 HER2 유도 NSCLC에 대한 생체 내 유효성: TAK-788의 생체 내 활성은 1) HER2 엑손 20 YVMA 활성화 삽입 돌연변이; 2) 막관통 영역의 HER2 V659E 활성화 돌연변이(30 및 50 mg/kg TAK-788로 투여됨); 3) 세포외 영역의 HER2 S310F 활성화 돌연변이(30 및 50 mg/kg TAK-788로 투여됨); 4) HER2 엑손 20 G776>VC 활성화 삽입 돌연변이를 발현하도록 조작된 Ba/F3 세포를 사용한 마우스 종양 모델에서 검사되었다. HER2 엑손 20 YVMA 활성화 삽입 모델에서, 50 또는 100 mg/kg TAK-788의 일일 PO 투여는 종양 성장의 용량 의존적 억제를 초래했으며, 100 mg/kg은 종양 퇴화를 유도했다(그림 4.d). 유효성 증가는 TAK-788과 그 활성 대사물인 AP32914 및 AP32960의 혈장 농도 증가와 관련이 있었다.

5.2. 안전성약리시험자료



Source: ARP559.
HER2: human epidermal growth factor receptor 2.
Note: AP32788 = TAK-788.

- 환자에게 권장되는 160 mg 용량에서 혈장내 모보서티닙의 기하평균 항정상태 최대관찰농도(Cmax)는 70.4 ng/mL (120.2 nM과 등가)였다. 대사체 AP32960 및 AP32914에 대하여, 이 용량에서 항정상태 Cmax는 각각 40.6 ng/mL (71.0 nM과 등가) 및 4.96 ng/mL (8.7 nM과 등가)였다(Clinical Study AP32788-15-101).
- 개를 대상으로 한 최대 1 mg/kg까지(Cmax ≤69.0 ng/mL; 118 nM) 또는 랫트를 대상으로 한 최대 10 mg/kg까지(Cmax ≤101 ng/mL; 172 nM)의 3개월 반복투여 시험을 포함하여, 랫트와 개를 대상으로 한 GLP 시험에서 심혈관(개의 심전도[ECG] 평가 포함), 호흡기 또는 중추신경계에 미치는 모보서티닙 관련 영향은 없었다.

5.3. ADME시험자료

5.3.1. 흡수

- 암컷 CD-1 마우스(약리학 종), 수컷 스프라그 다우리 랫트, 수컷 비글 개(독성학 종)에게 IV 또는 PO 투여 후의 TAK-788, AP32960, AP32914의 단회 투여 PK 매개변수를 확인했고 이는 표 4.e에 요약되어 있다.

Table 4.e PK Parameters of TAK-788 and Its Active Metabolites (AP32960 and AP32914) in Mice, Rats, and Dogs After a Single Dose IV and PO Administration

		TAK-788							Metabolite AP32960				Metabolite AP32914			
Dose (mg/kg)	Route (n)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	CL (mL/min/kg)	V_{ss} (L/kg)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{∞} (hr·ng/mL)	F (%)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{∞} (hr·ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{∞} (hr·ng/mL)
Mouse (Females)																
3 (a)	IV (b)	–	–	97.8	6.13	1.11	511	–	–	–	1.95	438	–	–	3.22 (c)	32.8 (c)
10 (d)	PO (b)	189	2.00	–	–	1.68	699	41.0	233	2.00	1.87	851	21.9	2.00	1.44	83.5
Rat (Males)																
3 (e)	IV (3)	–	–	67.2	11.5	2.72	758	–	–	–	4.25	84.4	–	–	2.70	63.4
10 (d)	PO (3)	60.8	6.67	–	–	2.99	642	25.4	25.9	5.33	4.00	313	23.5	5.33	2.99	248
3 (f)	IV (5)	–	–	54.5	11.5	3.58	934	–	–	–	7.49 (c)	64.2 (c)	–	–	5.55 (c)	66.4 (c)
10 (g)	PO (3)	29.1	6.00	–	–	3.16	444	14.3	7.63	6.00	4.08	113	9.53	6.00	ND	ND
Dog (Males)																
3 (h)	IV (3)	–	–	9.47	13.2	19.0	5346	–	–	–	20.9	416	–	–	19.3	290
25 (d)	PO (3)	566	6.00	–	–	21.0	16,343	37.2	100	4.00	17.7	2438	32.1	6.00	25.2	1349
25 (i)	PO (3)	512	6.00	–	–	19.2	16,568	37.5	122	6.00	18.2	3400	25.4	9.33	23.5	1055
3 (j)	IV (3)	–	–	11.2	12.4	13.9	4482	–	–	–	15.6	303	–	–	14.1	215
25 (g)	PO (3)	565	6.00	–	–	14.9	14,022	37.6	89.7	8.00	11.7	1966	37.7	8.00	15.5	1030
25 (k)	PO (3)	536	6.00	–	–	16.0	14,682	38.9	66.7	4.00	13.2	1906	32.4	9.33	16.4	1170

Footnotes are on the following page

5.3.2. 분포

- 10 mg/kg [14C]모보서티닙(100 μCi/kg)을 경구로 투여받은 랫트를 대상으로 한 조직 분포 시험에서, 약물 유래 방사능은 롱 에반스(유색소) 및 스프래그 돌리(백색) 랫트의 신체 전체에 널리 분포되었다(Tabulated Summary 2.6.5.5; Report NCDS-02651_Report-313N-1733 Amendment 1). Cmax에서 조직 농도는 롱 에반스 랫트보다 스프래그 돌리 랫트에서 약 1.6배 더 높았다. 롱 에반스 랫트의 눈의 유색소 포도막에서 시간 경과에 따른 방사능 분포 및 [14C]모보서티닙의 PK는 약물 유래 방사능과 멜라닌의 부분적으로 가역적인 관계를 암시하였다.

5.3.3. 대사

- 마우스, 랫트, 개(비임상 약리 및 독성시험 종) 및 인간 간 마이크로솜과 간세포에서 [14C]모보서티닙의 1차 대사 경로에는 N-탈알킬화와 산화가 포함되었고, 확인된 고유의 인간 대사체는 없었다. 종 전체에 걸쳐 간 마이크로솜과 간세포의 주요 대사체는 AP32960 (M67)이었다. 시험관내 반응 표현형 시험 결과, 모보서티닙 대사가 주로 CYP3A4/5에 의해 매개되었고 CYP2C8, 2C9, 2C19 및 2D6의 기여는 미미한 것으로 나타났다. PK 자료와 유사하게, 모보서티닙 및 그 두 활성 대사체의 혈장 노출은 안전성 시험의 주요 비임상 종으로서 랫트와 개의 선택을 뒷받침한다.
- 시험관내 CYP 표현형 반응 시험 결과는 모보서티닙 노출이 CYP3A4/5를 유도하거나 억제하는 약물의 병용투여에 의해 변경될 수도 있고; 모보서티닙에 의한 CYP3A4/5의 시간 의존적 불활성 및/또는 유도 또는 CYP2C8의 가역적 억제가 CYP3A- 및/또는 CYP2C8-매개 대사가 청소의 주요 기전을 이루는 화합물과의 잠재적 PK 약물상호작용으로 이어질 수도 있음을 시사한다. 모보서티닙이 가해물질로 있는 장관벽에서 CYP2C 패밀리 유도-매개 DDI 및 P-gp 또는 BCRP 상호작용의 잠재적 위험도 약간 있다.

5.3.4. 배설

- 개에서 용액 또는 현탁액으로서 3 mg/kg IV 용량 또는 25 mg/kg 경구 용량의 모보서티닙 투여 후, 미변화 모보서티닙의 요중 배설은 무시해도 될 정도였다(0.54% ~ 7.9%) (Tabulated Summary 2.6.5.13 및 2.6.5.14; Report 00691098 및 00691073). 수컷 개에게 단회 경구 위관 용량의 [14C]모보서티닙 투여 후, 투여된 총 [14C]모보서티닙 유래 방사능의 9.40%(소변) 및 40.3%(대변)가 투여 후 168시간 동안 회수되었다; 투여된 용량의 대부분은 대변으로 배설되었다. 배설물에서 방사능의 대다수는 투여 후 96시간 동안 회수되었으며, 투여된 용량의 평균 약 65.2%는 투여 후 168시간 동안 회수되었다. 경구 위관을 통해 모보서티닙을 투여받은 무손상 및 담관 삽관 개에서 배설을 평가하는 2차 시험에서, 무손상 수컷 개에 대해 유사한 결과가 관찰되었다. 담즙 삽관 수컷 개에서, 총 [14C]모보서티닙 유래 방사능의 8.4%(소변과 우리 세척), 40.3%(담즙) 및 18.5%(대변)는 투여 후 168시간 동안 회수되었고, 투여된 용량의 대부분은 담즙으로 배설되었다.

5.4. 약리에 대한 심사자 의견

- 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제28조1항에 따라 희귀의약품의 경우, 효력시험으로 약리시험자료 제출을 갈음할 수 있음
- TAK-788은 T790M 내성 돌연변이를 동반하거나 동반하지 않는 흔한 활성 돌연변이(엑손 19 결실 또는 L858R 엑손 21 돌연변이), 다른 흔하지 않은 활성 돌연변이, 엑손 20 활성 삽입 돌연변이를포함하여 EGFR의 모든 활성 형태를 강력하게 억제함. 또한 TAK-788은 엑손 20 삽입 돌연변이와 점돌연변이, 증폭에 의해 활성화된 HER2를 강력하게 억제함

- EGFR 엑손 20 NPH 활성화 삽입 돌연변이 환자 유래 이종이식편인 LU0387 세포, EGFR 엑손 20 ASV 활성화 삽입 돌연변이 Ba/F3 세포, H1975 NSCLC 세포주 이종이식 모델에서 TAK-788의 투여는 3개 모델 모두에서 종양 성장의 용량 의존적 억제를 보임
- TAK-788은 시험관 내에서 CYP3A4/5에 의해 주로 대사됨
  - 시험관 내에서 CYP3A4/5의 시간 의존적 억제, CYP3A4의 강력한 유도, CYP2C8 및 2C9, CYP2C19의 약한 유도를 나타냄.

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 제출자료 증명(미국, 미제출)

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적자료 : 총 6건, 1상 4건, 1/2상 1건, 3상 0건, RWD 1건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 AP32788-15-101임

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- (식이영향평가)

이 약은 음식과 상관없이 복용할 수 있다.

<table>
<tr><th>시험번호</th><th>디자인</th><th>시험대상자</th><th>투여방법, 기간</th><th>평가변수</th><th>시험결과</th></tr>
<tr><td>TAK-788-1001</td><td>1상, 교차</td><td>건강한 사람, 10명</td><td>경구 단회 160mg 모보서티닙 투여, 저지방 식사 후 또는 공복상태</td><td>약동학</td><td>모보서티닙의 중앙값 tmax는 저지방 식사 유무와 관계없이 투여 후 6시간이었다. 모보서티닙, AP32960, 및 AP32914의 합계 몰 Cmax 및 AUC∞뿐만 아니라 모보서티닙 Cmax 및 AUC∞의 기하평균비는 저지방 식사에 따른 노출량을 공복 상태의 노출량과 비교했을 때 1에 가까웠다. 4가지 PK 파라미터에 대한 90% CI는 모두 80% 내지 125%의 동등성 한계 내에 완전히 포함되었다.
<table>
<tr><th>Dose</th><th>Parameter (unit)</th><th>Fasted [a] (Reference)</th><th>Low-fat meal [a] (Test)</th><th>LS Geometric Mean Ratio (90% CI) (Test/Reference)</th></tr>
<tr><td>120 mg</td><td>N</td><td>6</td><td>6</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>t_{max} (h)</td><td>4.00 (2.00-6.00)</td><td>6.00 (4.00-8.00)</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>31.2 (47.0)</td><td>27.5 (38.7)</td><td>0.881 (0.711-1.09)</td></tr>
<tr><td></td><td>AUC_∞ (h·ng/mL)</td><td>526 (51.4)</td><td>534 (47.1)</td><td>1.02 (0.898-1.15)</td></tr>
<tr><td></td><td>Combined molar C_{max} (nM)</td><td>88.0 (41.1)</td><td>77.3 (31.0)</td><td>0.878 (0.721-1.07)</td></tr>
<tr><td></td><td>Combined molar AUC_∞ (h·nM)</td><td>1520 (42.3)</td><td>1530 (38.0)</td><td>1.01 (0.904-1.12)</td></tr>
<tr><td>160 mg</td><td>N</td><td>10</td><td>10</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>t_{max} (h)</td><td>6.00 (2.00-12.0)</td><td>6.00 (2.00-8.00)</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>41.0 (47.9)</td><td>39.5 (40.0)</td><td>0.964 (0.836-1.11)</td></tr>
<tr><td></td><td>AUC_∞ (h·ng/mL)</td><td>743 (53.6)</td><td>706 (38.4)</td><td>0.951 (0.874-1.03)</td></tr>
<tr><td></td><td>Combined molar C_{max} (nM)</td><td>119 (40.8)</td><td>113 (33.1)</td><td>0.948 (0.835-1.08)</td></tr>
<tr><td></td><td>Combined molar AUC_∞ (h·nM)</td><td>2320 (45.0)</td><td>2110 (32.7)</td><td>0.943 (0.867-1.03)</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>TAK-788-1005</td><td>1상, 교차</td><td>건강한 사람, 14명</td><td>경구 단회 160mg 모보서티닙 투여, 고지방 식사 후 또는 공복상태</td><td>약동학</td><td>건강한 시험대상자에서 모보서티닙 PK 노출 및 통합 몰 혈장 모보서티닙, AP32960, 및 AP32914 PK 노출에 대한 고지방식 효과의 통계 평가 요약
<table>
<tr><th></th><th>Treatment B (Test)</th><th></th><th>Treatment A (Reference)</th><th></th><th></th></tr>
<tr><th>Parameter</th><th>Geometric LSM</th><th>n</th><th>Geometric LSM</th><th>n</th><th>GMR</th><th>90% Confidence Interval</th></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>56.6</td><td>14</td><td>55.4</td><td>13</td><td>1.02</td><td>0.960 - 1.09</td></tr>
<tr><td>AUC_∞ (ng·hr/mL)</td><td>1230</td><td>14</td><td>1000</td><td>13</td><td>1.22</td><td>1.14 - 1.31</td></tr>
<tr><td>Combined Molar C_{max} (nM)</td><td>153</td><td>14</td><td>158</td><td>13</td><td>0.970</td><td>0.910 - 1.05</td></tr>
<tr><td>Combined Molar AUC_∞ (hr·nM)</td><td>3730</td><td>11</td><td>3290</td><td>12</td><td>1.13</td><td>1.07 - 1.20</td></tr>
</table>
고지방, 고칼로리 식사는 GMR에 대한 90% CI가 0.80-1.25 동등성 한계 내에 있었으므</td></tr>
</table>

						로 모보서티닙, AP32960 및 AP32914의 통합 몰 노출(Cmax 및 AUC∞)에 영향을 미치지 않는 것으로 보인다. 야간 공복 후(치료 A) 또는 고지방식(치료 B)과 함께 투여된 모보서티닙의 단회 경구 투여는 본 연구의 건강한 시험대상자에서 일반적으로 안전하고 내약성이 우수한 것으로 나타났다.

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

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

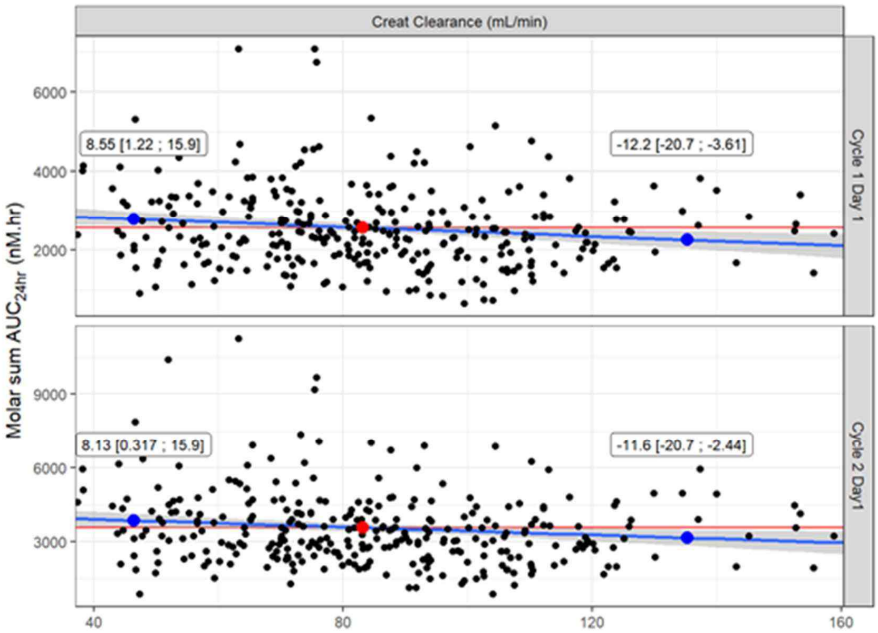
시험 번호	디자인	시험 대상자	투여방법, 기간	평가 변수	시험결과
TAK-788-1002	1상, 공개, 2기	건강한 시험대상자, 6명 Study Drugs / Product Dose Strength and Form / Study Dosage / Mode of Administration Mobocertinib succinate salt / 40 mg (free base) capsule / 160 mg (4 capsules) / Oral [14C]-Mobocertinib succinate salt / 10 µg free base/mL (~0.4 µCi/mL) IV solution* / 50 µg (~2 µCi) in 5 mL* / IV [14C]-Mobocertinib succinate salt / ~2.3 mg free base/mL (~1.4 µCi/mL) oral solution* / 160 mg (~100 µCi) in 70 mL* / Oral		생체이용율, ADME	건강한 남성 시험대상자에서 160 mg TAK-788의 단회 경구 투여 후 혈장 TAK-788, AP32960 및 AP32914 약동학 요약(제1기) Pharmacokinetic Parameter / TAK-788 N=6 / AP32960 N=6 / AP32914 N=6 tmax (hr) / 5.00 (4.00, 6.00) / 4.50 (4.00, 6.00) / 5.00 (4.00, 6.00) Cmax (ng/mL) / 56.7 (52.2) / 23.3 (21.2) / 4.09 (36.0) AUC∞ (ng*hr/mL) / 1050 (64.9) / 478 (30.6) / 73.0 (53.2) t1/2z (hr) / 22.9 (17.9) / 29.1 (18.2) / 12.5 (37.5) CL/F (L/hr) / 152 (64.9) / NA / NA Vz/F (L) / 5030 (53.6) / NA / NA Molar AUC∞ M:P Ratio / NA / 0.466 (33.9) / 0.0712 (23.1) 절대 생체이용률 160mg 모보서티닙의 경구 용량과 IV Microtracer의 단회 병용 투여 후, 모보서티닙의 %F(90% CI)는 36.7%(22.4% - 60.2%)로 중간 수준이었다. 모보서티닙의 기하평균(Geom CV%) CL 및 Vz는 각각 55.9 L/hr (30.0%) 및 1790 L (45.3%)였다. ADME 투여 후 432시간 이내에 경구 투여된 모보서티닙 관련 방사능의 충분한 회수(79.6%)가 달성되었으며, 배설은 주로 대변(76.0%)으로 이루어졌으며 소변(3.57%)으로의 배설은 훨씬 적었다. 모보서티닙과 그 활성 대사체인 AP32960 및 AP32914는 총 혈장 방사능의 0.275%만을 차지하는 혈장 내 미량 성분이었다. 이는 모보서티닙 관련 물질의 대부분이 혈장 단백질에 공유 결합되어 있기 때문이다. 모보서티닙, AP32960 및 AP32914는 혈장보다 사람 전혈에 우선적으로 분포하지 않았다. 소변에서 용량의 1.13%가 미변화체 모보서티닙, AP32960, 및 AP32914를 모두 합한 형태로 배설되었으며, 이는 신장 배설이 주요 제거 경로가 아님을 시사한다. 대변에서 용량의 76.0%가 모보서티닙 관련 방사능으로 배설되었고 용량의 5.9%가 모보서티닙으로서 배설되었다. 소변과 대변으로부터 얻은 통합 자료에 따르면 용량의 91.7%가 전신 순환으로 흡수되었으며, 간 대사는 모보서티닙 제거의 주요 기전이다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

• 신장애 환자

9. 신 장애 환자
경미한 또는 중등증의 신장애 (사구체 여과율 추정치 ≥30 mL/min/1.73 m2)가 있는 환자들에게 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다. 중증 신장애 (사구체 여과율 추정치 <30 mL/min/1.73 m2)가 있는 환자들을 대상으로 이 약의 약물동태와 안전성은 연구되지 않았다.

pop-PK 모델링 결과
신장애가 경증 또는 중등증인 환자는 모보서티닙 개발 동안 실시된 임상시험에 포함되었다. 집단 PK 분석에서 CrCL(26.3 ~ 251 mL/min)과 eGFR(33.6 ~ 304 mL/min/1.73 m2)은 유의한 공변량으로 식별되지 않았는데, 이는 모보서티닙과 활성 대사산물의 PK가 정상 신장 기능 환자, 경증 신장애 환자 또는 중등증 신장애 환자(즉, CrCL ≥30 mL/min; eGFR ≥30 mL/min/1.73 m2)에서 유사하다는 것을 보여준다. 그리고, NSCLC 환자에게 모보서티닙 160 mg QD를 투여한 후 모보서티닙, AP32960 및 AP32914의 예측된 개별 통합 몰 노출은 최종 모델을 사용해 주기 1의 1일째와 주기 2의 1일째에서 계산하였고, CrCL에 대비해 Figure 3.f 에 제시되어 있고, eGFR에 대비해 Figure 3.g에 제시되어 있다. 통합 몰 AUC24에 대비해 CrCL 크기는 주기 1의 1일째와 주기 2의 1일째 모두에서 <15%였다. 이 소견은 CrCL 또는 eGFR이 모보서티닙 PK에 임상적으로 의미있는 영향을 미치지 않는다는 사실과 일치한다. 결과적으로, 신장애가 경증 또는 중등증인 환자에게 용량 조절은 요구되지 않는다.

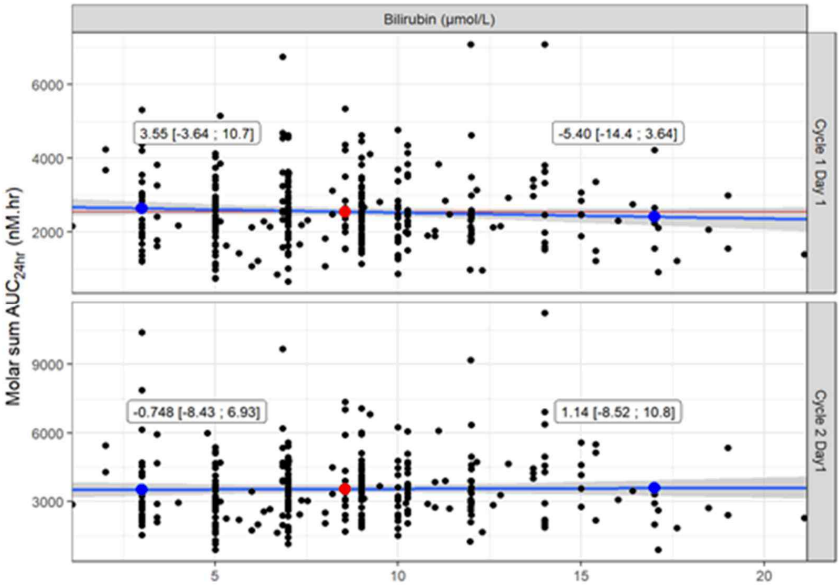


• 간장애 환자

8. 간 장애 환자

경미한 간장애 [정상 상한치 이하의 총 빌리루빈과 정상 상한치를 초과하는 AST'] 또는 [정상 상한치의 1~1.5배를 초과하는 총 빌리루빈과 모든 AST]가 있는 환자들에게 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다. 중등증 또는 중증의 간장애가 있는 환자들을 대상으로 이 약의 약물동태와 안전성은 연구되지 않았다.

pop-PK 모델링 결과



임상 개발 동안 총 빌리루빈이 ≤1.5 x ULN이거나 AST와 ALT가 ≤2.5 x ULN이면 해당 환자는 임상시험에 등록할 수 있었다. 미국 국립 암 연구소 기관 기능부전 연구그룹에서 정의한 경증 간장애 환자(즉, 총 빌리루빈 ≤ ULN과 AST 또는 ALT >ULN, 또는 총 빌리루빈 >1 ~ 1.5 x ULN, 그리고 일체의 AST 또는 ALT)는 임상시험에 포함되었다. 빌리루빈, ALT 및 AST는 집단 PK 분석에서 통계적으로 유의한 공변량으로 식별되지 않았다. NSCLC 환자에게 모보서티닙 160 mg QD를 투여한 후 모보서티닙, AP32960 및 AP32914의 예측된 개별 통합 몰 노출은 최종 모델을 사용해 주기 1의 1일째와 주기 2의 1일째에 계산하였으며, 빌리루빈에 대비해 Figure 3.h에 제시되어 있고, ALT에 대비해 Figure 3.i에 그리고 AST에 대비해 Figure 3.j에 제시되어 있다. 통합 몰 AUC24 중앙값에 대비해 빌리루빈, ALT 또는 AST의 5번째 또는 95번째 백분위수에서 통합 몰 AUC24의 % 차이의 크기는 주기 1의 1일째와 주기 2의 1일째 모두에서 <15%였는데, 이는 빌리루빈, ALT 또는 AST가 모보서티닙 PK에 임상적으로 의미있는 영향을 미치지 않는다는 것을 시사한다. 따라서, 경증 간장애 환자(즉, 총 빌리루빈 ≤ ULN과 AST 또는 ALT >ULN, 또는 총 빌리루빈 >1-1.5 x ULN, 그리고 일체의 AST 또는 ALT)에게 용량 조절은 필요치 않다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

• 약물-약물상호작용(DDI)

3. 중등도 CYP3A 억제제에 대한 용량변경
이 약으로 치료 중 중등도 CYP3A 억제제와의 병용 투여를 피해야 한다. 중등도 CYP3A 억제제의 병용투여가 불가피한 경우, 이 약의 1일 1회 투여 용량을 약 50%(160mg->80 mg, 120mg->40mg, 또는 80mg->40 mg) 감량한다. 중등도 CYP3A 억제제를 중단 후, 중등도 CYP3A 억제제 투여 전 내약성을 보인 용량으로 투여를 재개한다.

4. 중등도 CYP3A 유도제에 대한 용량변경
이 약의 치료 중 중등도 CYP3A 유도제와의 병용 투여를 피해야 한다. 중등도 CYP3A 유도제의 병용투여가 불가피한 경우, 이 약 및 내약성을 보인 중등도 CYP3A 유도제로 7일간 치료 후 40 mg씩 증량하면서, 이 약 1일 1회 용량을 점진적으로 증가시켜, 중등도 CYP3A 유도제 투여 전 내약성을 보인 용량의 최대 2배까지 증가시킨다. 중등도 CYP3A 유도제를 중단 후, 중등도 CYP3A 유도제 투여 전 내약성을 보인 용량으로 투여를 재개한다.

시험번호	디자인	시험대상자	투여방법, 기간	평가변수	시험결과
TAK-788-1006	1상, 공개	건강한 사람, 24명	Product Dose Strength and Form / Study Dosage Part 1: TAK-788 20 mg DiC / 20 mg Capsule / 20 mg Sporanox® (Itraconazole) Oral Solution 10 mg/mL / 10 mg/mL Solution / 200 mg QD Part 2: TAK-788 40 mg DiC / 40 mg Capsule / 160 mg Rifadin® Rifampin Capsules USP 300 mg / 300 mg Capsule / 600 mg QD	약동학	강력한 CYP3A 억제제인 이트라코나졸은 TAK-788과 2개의 활성 대사체인 AP32960 및 AP32914의 약동학에 유의하고 임상적으로 의미있는 변화를 유도했다. TAK-788,

시험 번호	디자인	시험 대상자	투여방법, 기간	평가 변수	시험결과
					AP32960, 및 AP32914의 통합 몰 Cmax 및 AUC∞에 대한 GMR(90% CI)은 각각 2.86(2.48-3.30) 및 6.27(5.20-7.56)이었다. TAK-788, AP32960 및 AP32914의 통합 몰 Cmax 및 AUC∞는 강력한 CYP3A 유도제인 리팜핀과 병용 시 약 92% 및 95% 유의하게 감소했으며, 이는 GMR (90% CI) 0.08 (0.07-0.11) 및 0.05 (0.04-0.07)에 해당한다.

pop-PK 모델링 결과
PBPK 분석(섹션 3.1.8)에 따르면 160 mg QD 모보서티닙을 다회투여한 후 모보서티닙, AP32960 및 AP32914의 통합 몰 노출에 대한 모델 예측 기하 평균 정상상태 AUC 비(강력한, 중간 수준 또는 약한 CYP3A 억제제의 병용 투여 vs. 부재)는 각각, 약 5(이트라코나졸, 5.19; 케토코나졸, 4.74), 약 2(플루코나졸, 2.35; 에리스로마이신, 2.16) 및 1.16(시메티딘)이었다. 따라서 강력한 및 중간 수준 CYP3A 억제제와 모보서티닙의 병용은 피해야 한다. 중간 수준의 CYP3A 억제제 병용을 피할 수 없다면 모보서티닙 용량을 약 50% 줄여야 한다(예를 들어, 이용 가능한 캡슐 함량에 기초해 160 mg에서 80 mg로, 120 mg에서 40 mg로, 또는 80 mg에서 40 mg로 감소시켜야 한다). 약한 CYP3A 억제제와 모보서티닙 병용 시에 용량 조절은 필요치 않다. PBPK 분석(섹션 3.1.8)에서 160 mg QD 모보서티닙 다회투여 후 이 모델을 통해 예측한 바에 따르면 강력한 CYP3A 유도제 리팜핀 투여 시 모보서티닙, AP32960 및 AP32914의 정상상태 통합 몰 AUC가 >90% 감소할 수 있다(기하 평균 비 0.08). 중간 수준의 CYP3A 억제제 에파비렌즈 존재 시에 모보서티닙, AP32960 및 AP32914의 정상상태 통합 몰 AUC가 약 60% 감소하는 것으로 예측되었다(기하 평균 AUC 비 0.42). 따라서, 강력한 및 중간 수준 CYP3A 억제제와 모보서티닙의 병용은 피해야 한다. 중간 수준의 CYP3A 유도제와의 병용을 피할 수 없다면, 모보서티닙 용량은 모보서티닙 치료 7일 후에 40 mg의 증분으로 점진적으로 증가시켜야 하고, 중간 수준의 CYP3A 유도제는 중간 수준의 CYP3A 유도제를 개시하기 전에 모보서티닙 내약 용량의 최대 2배까지 점진적으로 증가시켜야 한다.

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성.안전성시험 개요

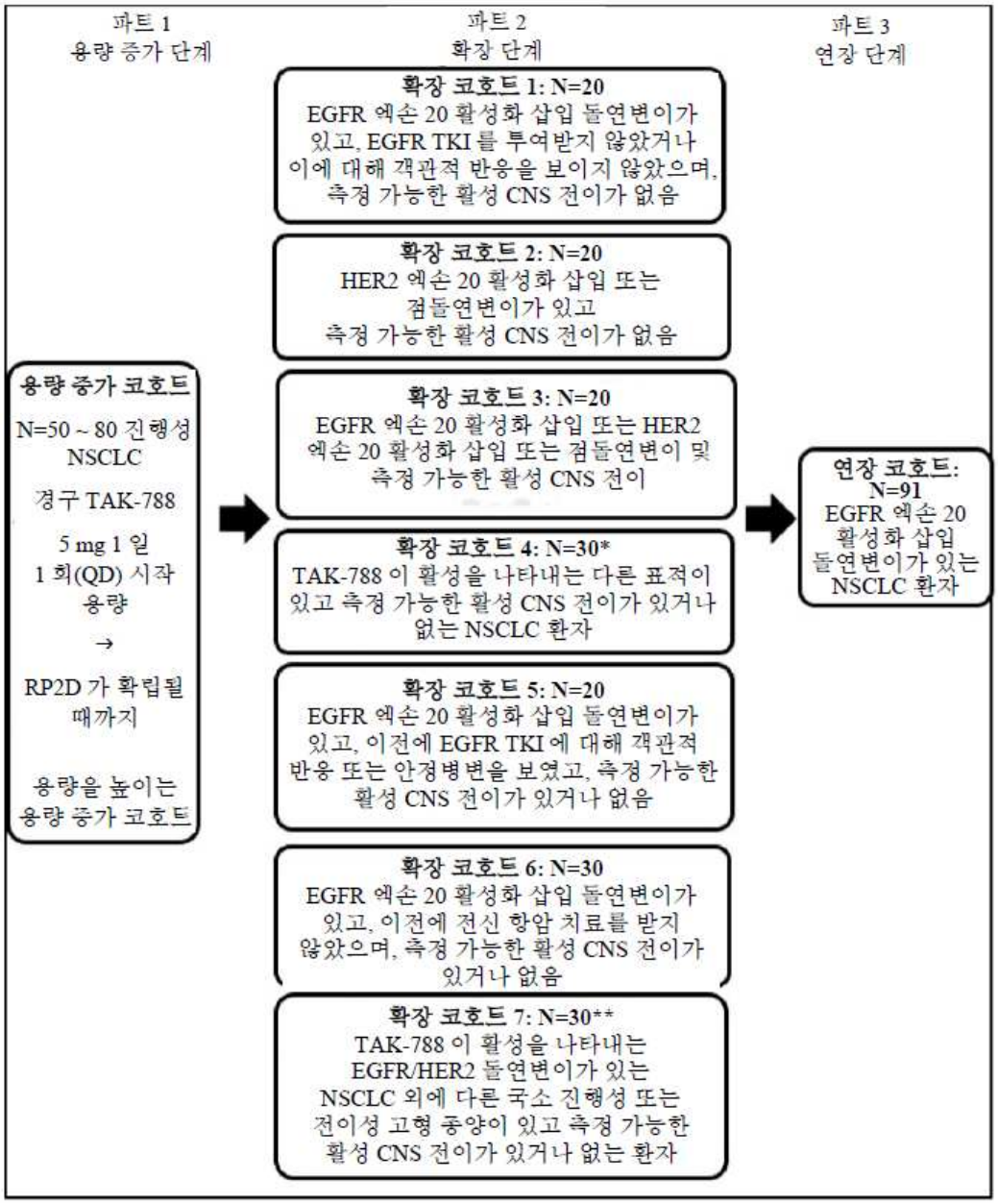
단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량 및 일정	평가항목	결과
1/2상	AP32788-15-101	공개, 다기관	EGFR 인프레임 엑손 20 삽입 돌연변이가 있고 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC에 대해 이전에 적어도 1차 이상 요법을 받은 환자,	160mg 모보서티닙 투여	ORR (IRC) DOR PFS OS	Part 3 전체 분석군에서 시험 기간의 중앙값은 8.1개월이었고 2020년 5월 29일 데이터 입력마감일에 IRC 평가에 의한 cORR은 22.9%였다. 이 IRC 평가 cORR은 표준 치료인 세포독성 화학요법 도세탁셀(시험자 평가에 의해 5.5% ~ 14%) 뿐만 아니라 면역 관문 단일요법(시험자 평가에 의해 3.5%, 2차 면역요법 백서 참조)보다도 높았다. 반응은 신속히 일어났고 2020년 5월 데이터 입력마감일에 DOR 중앙값(카플란-마이어 추정치)에 도달하지 않았을지라도 6개월 후에 반응이 지속된 확률(카플란-마이어 추정치)은 84.44%였다. DCR은 76.0%였으며 이는 PFS 중앙값 7.29개월에 기여한다. 6개월 후 및 12개월 후 환자의 생존 확률(카플란-마이어 추정치)은 각각 87.04% 및 68.36%였다.

단계	임상시험제목(번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량 및 일정	평가항목	결과
						통합 이전 백금 분석군에서 모보서티닙은 이전에 다른 표준 항암 요법을 받은 EGFR 엑손 20 삽입 돌연변이 NSCLC 환자에서 임상적으로 의미있는 유효성을 입증하였다. 2020년 5월 29일 데이터 입력마감일에 시험 기간의 중앙값은 8.76개월이었고 IRC 평가에 의한 cORR은 26.3%였다. 이것이 단일군 시험임을 고려하면 IRC 평가 cORR의 95% CI 하한(18.5%)은 도세탁셀의 최상의 전체 ORR보다 높았고(시험자 평가에 의해 5.5% ~ 14%) 이전에 백금 기반 화학요법을 받은 환자의 실제 상황에서 의사가 지시한 요법 사용시 cORR(14.0%)보다 높았다. 반응은 신속히 일어났으며 내구성이 있었다(카플란-마이어 방법에 의한 DOR 중앙값 17.48개월; 6개월 후 카플란-마이어 추정치 78.03%). 확인된 cORR은 IRC 평가에서 78.1%였다. 전체적인 유익성에 더하여 질병의 주목할 만한 관리도 PFS 연장에 기여하였다(PFS 중앙값 7.29개월). 시험자 평가에 의한 유효성 결과는 지지적이었다(cORR 35.1%, DCR 78.1%, 카플란-마이어에 의한 DOR 중앙값 13.90개월, PFS 중앙값 7.29개월).

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

: 비소세포폐암에서 경구용 EGFR/HER2 억제제인 TAK-788(AP32788)의 안전성, 약동학 및 항종양 활성을 평가하는 제1/2상 임상시험

① 시험 설계



- 주요 분석군

확장된 불응성 엑손 20 코호트	파트 1 및 파트 2의 확장 코호트 1에서 160mg QD로 치료된 *EGFR* 엑손 20 삽입 돌연변이가 있는 이전 치료경험이 있는 NSCLC 환자	일차(파트 1 및 2)	28명 (파트 1 6명 및 파트 2 22명)
파트 3 전체 분석대상군	파트 3에서 모보서티닙을 최소 1회 투여받은 모든 환자 파트 3 환자는 이전에 *EGFR* 엑손 20 삽입 돌연변이가 있는 NSCLC에 대해 치료를 받았다	일차(파트 3)	96명
플링된 이전 백금 치료 분석대상군	이전에 백금-기반 화학요법으로 치료받았으며 파트 1, 파트 2의 확장 코호트 1 및 파트 3에서 160mg QD의 RP2D 용량으로 모보서티닙을 투여 받은 *EGFR* 엑손 20 삽입 돌연변이가 있는 NSCLC 환자	일차(파트 1~3)	114명 (파트 1 6명, 파트 2 22명, 파트 3 86명)

② 유효성

	01 November 2020 (N = 114)		29 May 2020 (N = 114)	
	IRC	Investigator	IRC	Investigator
cORR, n (%) [95% CIs] [a]	32 (28.1) [a] [20.06, 37.26]	40 (35.1) [26.38, 44.59]	30 (26.3) [18.51, 35.39]	40 (35.1) [26.38, 44.59]
Complete response, n(%)	0	1 (<1)	0	0
Partial response, n (%)	32 (28.1) [a]	39 (34.2)	30 (26.3)	40 (35.1)
Confirmed DCR, n (%) [95% CIs] [b]	89 (78.1) [69.35, 85.28]	89 (78.1) [69.35, 85.28]	89 (78.1) [69.35, 85.28]	89 (78.1) [69.35, 85.28]
Duration of confirmed response (KM estimate), median (months) [95% CIs] [c]	17.48 [7.39, 20.30]	11.17 [5.55, NE]	17.48 [8.31, NE]	13.90 [5.55, NE]
KM estimates for duration of confirmed response, (95% CI)				
6 months	71.92 (51.55, 84.88)	66.41 (49.22, 78.95)	78.03 (57.27, 89.54)	65.76 (46.47, 79.52)
12 months	57.71 (35.52, 74.68)	49.68 (31.23, 65.66)	56.89 (26.26, 78.83)	59.79 (38.75, 75.65)
Descriptive duration of confirmed response [d]				
≥ 6 months, n (%)	19 (59.4)	25 (62.5)	10 (33.3)	13 (32.5)
≥ 12 months, n (%)	6 (18.8)	8 (20.0)	4 (13.3)	6 (15.0)
PFS, median (months) [95% CIs]	7.29 [5.52, 9.23]	7.33 [5.55, 8.84]	7.29 [5.52, 10.15]	7.29 [5.55, 8.11]
OS, median (months) [95% CIs]	23.95 [14.55, 28.81]		-	
Median follow-up time (months) [95% CIs]	14.16 [13.17, 14.62]		-	
Time on study, median (months) [min, max]	13.01 [1.2, 36.1]		8.76 [1.2, 31.2]	

③ 안전성

- 약물에 대한 노출

2020년 5월 29일 데이터 입력마감일 현재 Study 101 Part 3 분석군(N = 96), 160 mg 1일 1회 투여군(N = 256) 및 전체 안전성 분석군(N = 325)에서 노출 지속시간 6개월 미만은 각각 44%, 52% 및 57%였으며 6 ~ <12개월은 각각 54%, 36% 및 31%였고 12개월 이상은 Study 101 Part 3 분석군의 경우 2%였고 나머지 두 개의 안전성 분석군의 경우 12%였다(ISS Table 18.1.1.5.1). Study 101의 Part 3의 용량강도 중앙값은 158.35 mg/day(목표 160 mg/day)였으며 평균 상대용량강도는 93.02%였다. 160 mg 1일 1회 투여군의 경우 용량강도 중앙값과 평균 상대용량강도는 Study 101 Part 3 분석군과 비슷했다. 전체 안전성 분석군의 경우 용량강도 중앙값은 125.49 mg/day였으며 평균 상대용량강도는 나머지 두 안전성 분석군과 비슷했다.

- 안전성 요약

Study 101 Part 3 분석군(N = 96)에 대하여 MedDRA PT별로 가장 빈번하게 발생한(환자의 25% 이상에서 보고됨, ISS Table 18.1.1.13.2) 치료 관련 AE는 설사(92%), 발진(45%), 손발톱주위염(35%), 피부건조증(30%), 식욕감소(29%), 구역(28%), 혈중 크레아티닌 증가(27%), 구토(26%) 및 구내염(25%)이었다. 전체 안전성 분석군에서는 315명(97%)이 치료 관련 AE를 경험하였다. 일반적으로, 160 mg 1일 1회 투여 분석군 및 전체 안전성 분석군에 대한 치료 관련 AE는 Study 101 Part 3 분석군과 비교 동등하였다.
대부분의 TEAE는 1등급 또는 2등급 사건이었다. Study 101 Part 3 분석군 환자 96명 중
58명(60%)이 3등급 이상의 시험 약물 관련 TEAE를 적어도 1건 경험하였다(ISS, Table 18.1.1.10.1). 4등급 TEAE는 Study 101 Part 3 분석군 환자의 7%에서 발생하였다(ISS, Table 18.1.1.14.1A). 시험대상자의 1% 이상에서 발생한 4등급 사건은 없었다.

- 중대한 이상사례

치료 후 발생한 중대한 이상사례(SAE)는 Study 101 Part 3 분석군 환자의 41%에서 발생했는데 이는 160 mg 1일 1회 투여 분석군(41%)과 전체 안전성 분석군(43%)에서 발생한 사건 수와 일치한다(ISS Table 18.1.1.13.5). 가장 빈번하게 보고된 치료 후 발생한 SAE(즉 호흡곤란 및 설사)는 3개의 시험 분석군에서 일관되었다.
전체적으로, Study 101 Part 3 분석군에서 환자의 17%가 치료 관련 SAE를 경험하였다(ISS Table 18.1.1.13.6). 설사(4%)와 구토(3%)는 MedDRA PT별로 가장 빈번하게 보고된 치료 관련 SAE였다. 치료 관련 SAE의 비율은 160 mg 1일 1회 투여 분석군과 전체 안전성 분석군과 비슷했는데 각각 16% 및 15%였다.
통합 이전 백금 분석군에서 SAE는 52명(46%)에 대하여 보고되었다. 이 시험군에서 가장 흔하게 보고된(환자의 5% 이상) SAE에는 설사(8%)와 호흡곤란(7%)이 포함되었다(Study 101 Table 15.3.2.3D).

- 사망

시험중 사망은 Part 3 Study 101 분석군의 8%에서 발생하였고 이는 나머지 두 안전성 분석군의 시험중 사망자 수와 비슷하다(ISS Table 18.1.1.17.1). 시험 약물과 관련된 사망(즉, 호흡부전, 간질성폐렴 및 심부전 각각 1건)은 3개의 안전성 분석군에서 환자의 1% 이하에서 발생하였다. 잔존 시험중 사망은 시험 약물과 관련이 없었고 기저 질환(즉 신생물 진행 및 NSCLC)과 관련이 있었다.
통합 이전 백금 분석군에서는 12건(환자의 11%)의 시험중 사망이 있었다(Study 101 Table 15.3.1.1D). 여기에는 위에서 설명한 Part 3의 8건의 시험중 사망 중 7건이 포함되었다. 12건의 사망 중 10건(83%)은 기저 질환과 연관이 있었고 시험 약물과 관련이 없다고 간주되었다. Part 3에서 관찰된 2건의 추가 사망 중 1건은 시험 약물과 무관한 다기관 부전에 기인했고 1건은 심부전 악화에 기인했는데 이는 시험 약물과 관련이 있다고 간주되었다(Study 101 Listing 16.2.7.3.a 및 16.2.7.3.b).
시험 약물의 마지막 투여 후 30일이 지나 발생한 전체 안전성 분석군의 사망 대부분은 질병의 진행으로 보고되었다(ISS Listing 19.1.1.10.2 참조).

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

• 집단 약동학시험

집단 PK 모델은 4건의 임상시험 즉, 시험 AP32788-15-101(NSCLC 환자), 시험 TAK-788-1001(건강한 시험대상자), 시험 TAK-788-1003(NSCLC 일본인 환자) 및 시험 TAK-788-1006(건강한 시험대상자)에서 수집한 PK 데이터를 사용해 개발되었다. 모보서티닙과 두 활성 대사산물(AP32960과 AP32914)에 대한 혈장 농도-시간 데이터는 비선형 혼합 효과 모델링을 사용해 분석하였다. CentOS 7.7 Linux 서버 그리드와 GNU Fortran 컴파일러, 버전 4.8.5에서 비선형 혼합 효과 모델(NONMEM) 소프트웨어를 PsN(Perl-speaks-NONMEM, 버전 4.8.1)으로 실행하여 집단 PK 분석을 실시하였다. 데이터는 SAS®(버전 9.4, SAS-Institute, Cary, NC)를 사용해 관리하였다. 결과 분석과 시뮬레이션은 R(버전 3.6.0)을 사용해 실시하였다.

Table 1.c 집단PK 분석에서 조사한 베이스라인 공변량

Parameter	Covariates
Absorption parameters	□ *Demographics:* race, sex
	• *Disease-related*: cancer patient/healthy subject
	• *Drug-related*: formulation
Apparent oral clearance parameters	• *Demographics*: age, body weight, race, sex, smoking status
	• *Laboratory values*: albumin, ALT, AST, bilirubin, creatinine clearance, estimated glomerular filtration rate based on MDRD formula
	• *Disease-related*: cancer patient/healthy subject
Apparent volume of distribution parameters	• *Demographics*: age, body weight, race, sex
	• *Laboratory values*: albumin
	• *Disease-related*: cancer patient/healthy subject

• 용량 비례성 평가

건강한 시험대상자의 경구에 단회투여한 후 모보서티닙, AP32960 및 AP32914의 모보서티닙 AUC∞와 통합 몰 AUC∞의 용량 비례성은 시험 TAK-788-1001의 세 파트 모두에서 도출된 통합 노출 데이터를 사용한 거듭제곱 모델을 통해 40 ~ 160 mg의 용량 범위에서 평가하였다. 데이터 통합의 타당성은 저지방식이 모보서티닙의 PK에 영향을 주지 않고(파트 2), DiC-B의 상대적 생체이용률이 DiC-A과 유사하다는 사실(Part 3)로 뒷받침되었다(모듈 2.7.1 섹션 2.2.1).

로그변환 모델을 사용한 거듭제곱 모델에 기초해 계산한 선형 회귀선의 기울기(95% CIs)는 모보서티닙 AUC∞와 용량의 관계의 경우 1.20(0.928, 1.46)이었고, 통합 몰 AUC∞와 용량의 관계의 경우 1.14(0.835, 1.44)였다. 두 PK 매개변수 모두의 95% CIs에는 1이 포함되었는데, 이는 40 ~ 160 mg 모보서티닙의 용량 범위에서 용량 비례성에 가깝게 접근한다는 것을 의미한다.

• QT 분석

선형 혼합 효과 모델은 관찰된 데이터를 충분히 설명할 수 있었다. 농도와 QTcF 간 관계는 모보서티닙, AP32960 및 AP32914 농도의 추정된 가중 합으로 가장 잘 설명되었으며, 모델 개발 동안 인구통계 공변량은 식별되지 않았다. 최종 농도-QTcF 모델에 대한 방정식이 아래에 제시되어 있다.

$$QTcF = BQTcF + \eta_{BQTcF} + COVTIME_i + SLPE1 \cdot C_{TAK788} + (SLPE2 + \eta_{SLPE2}) \cdot C_{960} + SLPE3 \cdot C_{914} + \varepsilon$$

최종 농도-QTcF 모델과 관련된 매개변수 추정치, 표준오차 및 95% CIs가 Table 3.w에 제시되어 있다. 최종 농도-QTcF 모델 매개변수 추정치는 1000개의 복제에 기초한 부트스트랩 분석으로 결정된 95% CI 내에 포함되었다. 이 농도-QTcF 분석에서는, 약물 효과와 관련 IIV 제거 시에 목적 함수 값이 유의하게 증가하였다는 소견(OFV의 변화 = 164.569, P<0.0001)에 기초해 추정된 가중 합 농도와 QTcF 간격 연장 간에 통계적으로 유의한 관계를 발견하였다.

모보서티닙, AP32960 및 AP32914 혈장 농도의 추정된 가중 합은 QTcF와 JTpeak의 통계적으로 유의한 예측 요인이었다. 160 mg QD 모보서티닙 투여 후 정상상태에서 베이스라인 대비 QTcF 간격 변화에 대한 모델 기반 예측값은 12.69 msec(90%CI: 8.686, 16.8)이었다. 베이스라인 대비 JTpeak 간격 변화에 대한 상응하는 예측값은 11.11 msec(90%CI: 3.118, 18.93)이었다. 통계적으로 유의한 관계는 농도와 RR 간격 간에 식별되지 않았는데, 이는 심박수에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않는다는 사실을 뒷받침해준다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

• 유사 계열 약물과의 비교

용량 감량을 유도하는 설사는 아파티닙을 투여받은 환자의 경우 20%에 비해 모보서티닙 전체 안전성 분석군 환자의 13%에서 발생하였다. Gi 독성, 특히 설사 면에서 모보서티닙 안전성 프로파일은 아파티닙과 비교 동등하거나 더 우수하였다.

모보서티닙의 심장 안전성 프로파일은 계열과 일치하고 오시머티닙 및 라파티닙과 비교 동등하다. 심근

증은 환자의 3.0%에서 오시머티닙 사용시 보고되었는데 여기에는 치명적인 증례의 0.1%가 포함되었으며 이는 모보서티닙에 대하여 이 보고서에 기술된 데이터와 일반적으로 일치한다. 모보서티닙과 오시머티닙 사용시 QT 증가는 환자의 각각 6% ~ 7% 및 10%에서 보고되었다.

모보서티닙 사용시 보고된 피부 독성은 다코미티닙, 엘로티닙 및 아파티닙 같은 계열 내 다른 약물에 비해 더 나았다. 스티븐스존슨증후군 및 다발성 홍반이 아파티닙과 오시머티닙 사용시 보고된 반면 모보서티닙에서는 중증의 피부 반응이 관찰되지 않았다.

모보서티닙 사용시 보고된 간질성폐렴/ILD은 빈도와 중증도 모두에서 이 계열의 다른 약물과 일치한다. 다코미티닙, 아파티닙, 오시머티닙 및 모보서티닙에 대하여 치명적인 간질성폐렴 발생률은 모두 1% 미만이었다.

아밀라제와 리파제 증가가 모보서티닙에서 보고되었으나 임상 췌장염 사건은 발생하지 않았다. 아파티닙과 라파티닙은 췌장염 보고서와 연관이 있었다.

• 특별 관심 이상반응

① 간질성폐렴

간질성폐렴/ILD의 AECI 발생률은 3개의 안전성 분석군에서 비슷했다(2% ~ 4%). 이 AECI 범주 내에서 가장 흔한 사건은 간질성폐렴(환자의 1% ~ 3%)이었다(ISS Table 18.1.1.16.1A, 18.1.1.16.1B 및 18.1.1.16.1C). 3개의 안전성 분석군에서 발병까지 시간의 중앙값은 48일 ~ 63일이었고(ISS Table 18.1.1.18.1) 소실까지 시간 중앙값은 2.29주 ~ 2.43주였다(ISS Table 18.1.1.18.2). 3등급 이상이거나 중대하거나 또는 시험 약물의 투여중단을 초래한 간질성폐렴/ILD 사건은 3개의 안전성 분석군에서 환자의 1% ~ 2%이 경험하였다. 간질성폐렴/ILD는 80 mg ~ 160 mg의 용량 수준에서 관찰되었다.
환자 1명은 간질성폐렴으로 인해 사망하였다(모보서티닙 120 mg 1일 1회 투여)(Module 2.7.4 요약 증례서술).

② 심장질환

심장 질환 AECI에 대한 검색 전략에는 심장 및 호흡 SOC 용어가 포함되었다. 모든 3개 분석군에서 환자의 약 30%가 심장 질환 내에서 TEAE를 보고하였다(ISS Table 18.1.1.16.1A, 18.1.1.16.1B 및 18.1.1.16.1C). Study 101 등록 당시 시험(Study 101 확장 분석군) 중에 모보서티닙 160 mg을 1일 1회 투여받은 환자의 약 54%는 베이스라인에서 호흡 병발질환을 보고했으며(Study 101 Table 15.1.11C) 특정 분석군에 따라 환자의 32% ~ 42%는 양쪽 폐를 침범한 암을 보고하였다(ISS Table 18.1.1.2.2).
심장 질환 AECI에서 발병까지 시간 중앙값은 3개 안전성 분석군에서 64일 ~ 73.5일이었으며 소실까지 시간 중앙값은 1.57주 ~ 1.71주였다(ISS Table 18.1.1.18.1, 18.1.1.18.2). 전체적으로, 모든 3개의 안전성 분석군에서 사건의 대부분은 1등급 또는 2등급(86% ~ 88%)이었으며 중대하지 않았고(90%), 약물과 관련이 없었으며(87% ~ 90%) 심장 질환으로 인한 환자의 시험 중단률은 낮았다(≤3%).
이 AECI에 대한 PT 별로 가장 빈번하게 발생한 TEAE는 호흡곤란(15% ~ 18%)이었으며 ECT QT 연장(6% ~ 7%)은 다음으로 가장 흔한 PT 였다(ISS Table 18.1.1.16.1A, 18.1.1.16.1B 및 18.1.1.16.1C). 중대하다고 간주되거나 시험 약물 중단을 초래한 QT 연장 TEAE는 없었으며 환자의 2% ~ 4%는 3등급 이상의 QT 연장 사건을 경험하였다. 심실성 부정맥 SAE 1건이 심실빈맥과 연관성이 있다고 보고되었으며 모보서티닙과 관련이 있고 중단을 초래했다고 평가되었다. 1건의 심부전은 치명적이었으며 모보서티닙과 관련이 있다고 평가되었다(ISS Listing 19.1.1.10.2).

③ GI독성

3개의 안전성 분석군 각각에서 환자의 대부분은 GI 독성의 AECI(즉 설사, 구역 및 구토)를 보고하였으며(ISS Table 18.1.1.16.1A, 18.1.1.16.1B 및 18.1.1.16.1C) 가장 흔한 사건은 설사였다. AECI GI 독성 사건에 대한 발병까지 시간 중앙값은 3개의 안전성 분석군 각각에서 5일이었으며 사건의 대부분은 1주일 이내에 소실되었다(즉 소실까지 시간 중앙값은 0.29주 ~ 0.57주)(ISS Table 18.1.1.18.1, 18.1.1.18.2). AECI GI 독성 사건의 대부분은 시

험 투여와 관련이 있다고 판단되었으며 2등급 이하였고 환자의 7% ~ 8%가 중대한 사건을 경험하였다(ISS Table 18.1.1.16.1A, 18.1.1.16.1B 및 18.1.1.16.1C). 시험 약물의 투여중단을 초래한 AECI GI 독성은 환자의 4% ~ 6%가 경험하였다.
설사, 구역 및 구토 같은 AECI GI 독성의 가능한 임상 후유증에는 탈수, 전해질 불균형 및 신장계에 대한 영향이 포함될 수 있다. 탈수는 환자의 8% ~ 12%에서 보고되었으며 전해질 불균형(무기질 및 전해질 분석)은 3개의 안전성 분석군에서 환자의 2% ~ 4%에서 관찰되었다(ISS Table 18.1.1.14.1A, 18.1.1.14.1B, 및 18.1.1.14.1C). 크레아티닌 상승은 각각의 안전성 분석군에서 환자의 25% ~ 34%에서 보고되었으며 가장 높은 발생률은 아시아인으로 확인된 환자에게서 관찰되었다. 이 차이의 이유는 시험자에 의해 보고된 차이를 나타낼 수도 있지만 완전히 분명한 것은 아니다(인종별 하위군 분석: ISS Table 18.1.1.12.3A, 18.1.1.12.3B 및 18.1.1.12.3C).
설사, 구토 및 구역을 포함한 GI 사건은 모보서티닙에 대하여 가장 빈번하게 보고된 TEAE였으며 다른 EGFR TKI와 비슷했는데 기전과 관련이 있기 때문이다. 환자의 대부분의 경우 표준 보조 치료(예를 들면 설사의 경우 지사제 및 구역 및/또는 구토의 경우 항구토제)를 사용했을 때 이러한 사건은 일반적으로 견딜 만했고 모니터링이 가능했으며 관리 가능했다.

④ 피부 관련 사건

발진, 피부건조증 및 손발톱주위염을 포함한 피부 관련 사건은 모보서티닙 사용시 빈번하게 보고된 다른 EGFR TKI의 흔하게 알려진 위험인데 이들은 기전 관련 사건이기 때문이다. 피부의 TEAE의 특성 규명에는 다양성이 있어서 이를 설명하기 위해 서로 다른 PT 가 필요하다(검색 전략은 Module 2.7.4 참조).
각각의 안전성 분석군 환자의 대부분은 피부와 관련된 TEAE를 보고하였다(ISS Table 18.1.1.16.1A, 18.1.1.16.1B, 및 18.1.1.16.1C 참조). 피부 관련 AECI 중 대부분은 시험 약물 투여와 관련이 있는 것으로 판단되었고 1등급 ~ 2등급이었다(3등급 이상: 4% ~ 6%). 시험 약물 투여중단을 초래한 사건은 거의 없었으며(≤1%) 1건은 중대하다고 판단되었다. 모보서티닙 임상 프로그램에서 중증의 피부 사건(즉, 스티븐스존슨증후군 또는 표피괴사용해)은 관찰되지 않았다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

• 유익성-위해성 균형에 대한 고찰

모보서티닙은 EGFR 엑손 20 활성화 삽입 돌연변이에 강력하게 결합하도록 개발된 계열 최초, 합성, 경구용 비가역 TKI이다. 동인 종양유전자의 발견과 그 후 NSCLC에서 표적 요법의 개발은 치료 패러다임을 극적으로 발전시켰고 환자의 결과를 유의하게 개선하였으나 이 뚜렷한 목표에 대하여 허가된 표적 요법은 없다. 이 환자군은 적절한 치료가 없고 충족되지 않은 의료 요구가 높은 분석군을 대표한다.
모보서티닙의 가속 승인을 뒷받침하기 위한 1차 유효성 및 안전성 증거가 EGFR 엑손 20 삽입 돌연변이를 갖고 있는 전이성 NSCLC 환자에 대한 단일군 글로벌 다기관 시험 Study 101에서 평가되었다. 결과는 통합 이전 백금 치료군을 조사하건 핵심 확장군(Part 3)을 조사하건, IRC에서 결정한 대로 임상 현장에서 의사들이 현재 처방하고 있는 것과 비교하여 모보서티닙이 cORR의 임상적으로 의미있고 내구성 있는 개선을 제공함을 입증한다. 2020년 11월 데이터 입력마감일에 통합 이전 백금 분석군의 cORR은 28.1%였으며 DOR 중앙값(카플란-마이어에 의한)은 17.48개월이었다. 모보서티닙은 전형적인 계열 기반 독성의 빈도 및 중증도 면에서 이미 승인된 EGFR TKI과 비교 동등한 안전성 프로파일을 나타낸다. 보고된 TEAE는 이 계열에서 예상된 기전 관련 안전성 프로파일과 일치하며 모니터링, 관리가 가능하고 일반적으로 가역적이며 표준 증상성 조치, 용량 변경 및/또는 시험 약물 중단으로 소실되었다. 이 새로운 요법은 질병 조절 및 내약성의 맥락에서뿐만 아니라 편리함의 측면에서도 해석되어야 할 것이다. 난치성 EGFR 엑손 20 삽입 돌연변이를 표적으로 한 최초의 경구 약물로서 모보서티닙은 1일 1회 자가투여 요법으로서 정맥내 투여에 의해 제공되는 다른 치료 옵션과 비교하여 병원 또는 진료소 방문 및 기타 보건 자원 활용 면에서 환자와 간병인에게 추가 부담이 없다. 환자 대부분의 QOL은 개선되었거나 적어도 안정 상태를 유지했다. 환자가 보고한 호흡곤란, 기침 및 흉통, 즉 종양 관련 증상의 개선은 조기에 관찰되었으며 치료 내내 유지되었다. 문헌에 따르면 종양 연관 증상의 감소는 항암 치료와 관련된 2가지 핵심 환자 관련 특성 중 하나이다[76]. 결론적으로, 이러한 유효성 및 안전성 데이터는 모보서티닙이 이전에 치료 경험이 있는 EGFR 엑손 20 삽입 돌연변이 NSCLC 환자를 위해 유리한 유익성-위해성 프로파일을 나타냄을 입증한다.

종합하면, Study 101의 Part 3, 통합 이전 백금 분석군 및 Study 101의 Part 1 및 Part 2에서 얻은 강력한 결과는 이전에 백금 기반 화학요법을 받은 EGFR 엑손 20 삽입 돌연변이-양성 전이성 NSCLC 환자를 위한 치료로서 160 mg 1일 1회 투여시 모보서티닙에 대한 긍정적인 유익성-위해성 평가를 뒷받침한다.

Table 1 활성 종양 유전자가 확인되지 않은 NSCLC 환자에서 기허가약제 및 EGFR Exon 20 삽입 변이가 있는 NSCLC 에서 모보서티닙(Study 101)의 2 차 이상 치료제로서 유효성 비교

유효성 평가 변수	항암화학요법 (표준 치료)[a]	EGFR TKI[b]	PD-1/PD-L1 억제제[c]		항암화학요법 + VEGF 억제제[d]	Study 101 모보서티닙 160 mg "통합된 이전 백금 기반 항암치료 분석군" (n=114)	
			Unselected	EGFR exon 20		IRC	Investigator
ORR (%) (95% CI)	4 - 15%[e]	3 - 9.1%[e]	14 - 20%[e]	3.5%[f]	12.5 - 23%[e]	28.1% (20.06, 37.26)	35.1% (26.38, 44.59)
Median PFS (months) (95% CI)	1.9 - 4.2 개월[e]	1.9 - 3.0 개월[e]	2.3 - 4.0 개월[e]	2.3-4.0 months[f]	4.5 - 4.8 개월[e]	7.29 개월 (5.52, 9.23)	7.33 개월 (5.55, 8.84)

a. 도세탁셀 등,
b. 게피티닙, 엘로티닙 등,
c. 펨브롤리주맙, 아테졸리주맙 등,
d. 베바시주맙, 라무시루맙 등,

Table 2.c EGFR Exon 20 삽입 변이가 있는 NSCLC 에서 기허가약제 (TAK-788-5002) 및 모보서티닙 (Study 101)의 2 차 이상 치료제로서 유효성 비교

유효성 평가 변수	TAK-788-5002 RWE			Study 101	
	이전에 치료받은 적이 있는 환자 (N=114)	Study 101 와 동일 환자 특성을 가진 환자 코호트 (N=63)	Study 101 와 동일 환자 특성 및 이전 백금 기반 항암치료 환자 코호트 (N=50)	모보서티닙 160 mg 통합된 이전 백금 기반 항암치료 분석군 (n=114)	
				IRC	Investigator
ORR, n (%) (95% CI)	11 (9.6) (4.9, 16.6)	7 (11.1) (4.6, 21.6)	7 (14.0) (5.8, 26.7)	32 (28.1) [20.06, 37.26]	40 (35.1) [26.38, 44.59]
DCR, n(%) (95% CI)	47 (41.2) (32.1, 50.8)	30 (47.6) (34.9, 60.6)	30 (47.6) (30.0, 58.7)	89 (78.1) [69.35, 85.28]	89 (78.1) [69.35, 85.28]
DOR, months Median (95% CI)	10.9 (3.3, 23.0)	6.1 (3.3, 23.0)	6.1 (3.3, 23.0)	17.48 [7.39, 20.30]	11.17 [5.55, NE]
Median PFS (months) (95% CI)	3.7 (2.7, 5.2)	3.4 (2.5, 6.4)	3.3 (2.3, 5.9)	7.29 [5.52, 9.23]	7.33 [5.55, 8.84]

7. 외국사용현황에 관한 자료

- 미국: EXKIVITY™(mobocertinib succinate) Capsules, 2021.9.15. 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료 : 해당없음

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국다케다제약(주)	**허가일**	2022.07.19.
제품명	엑스키비티캡슐40밀리그램(모보서티닙숙신산염)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	V1.2(2022.6.24.)
주성분 및 함량	1캡슐(109.06mg) 중 모보서티닙숙신산염 48.06mg(모보서티닙으로서40mg)		
효능·효과	이전에 백금기반 화학요법으로 치료받은 적이 있는 상피성장인자수용체(EGFR) 엑손 20 삽입 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암(NSCLC) 성인 환자의 치료 이 약의 유효성은 반응률 및 반응기간에 근거하였으며 생존기간의 개선을 입증한 자료는 없다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 폐렴/간질성 폐질환 - 심부전	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판후조사	- 첨부문서(안) - 환자용 사용설명서
- QTc 간격 연장	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판후조사	- 첨부문서(안) - 환자용 사용설명서 - 전문가용 설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 생식 및 발생 독성	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판후조사	- 첨부문서(안) - 환자용 사용설명서
3. 부족정보		
- 중증 신장애 환자에 대한 사용 - 중등도 또는 중증 간장애 환자에 대한 사용 - CYP3A 기질과의 약물-약물 상호작용 - 장기 사용	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판후조사	- 첨부문서(안)