의약품 품목허가 보고서

접수일자		2022.07.29.	접수번호	20220129571
신청구분		희귀의약품		
신 청 인 (회사명)		한국엠에스디(주)		
제 품 명		웰리렉정(벨주티판)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		벨주티판		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		필름코팅정 / 1정(515.0mg) 중 벨주티판 40.00mg		
최종 허가 사항	허가일자	2023.05.23.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		미국허가(2021.08.13.), 영국허가(2022.05.31.), 캐나다허가(2022.07.11.)		
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자	김남윤, 이근아, 김은주, 강석연, 권오상
심사부서		종양항생약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 정혜선, 백주현, 홍정희, 박윤주 (기시) 이나영, 이경신, 박상애 (위해성) 김보라, 박선임, 이인선
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	이혜민, 정수경, 김춘래

* 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

폰히펠-린다우(von Hippel-Lindau, VHL)병 성인 환자에서 즉각적인 수술이 필요하지 않은 신세포암, 중추 신경계 혈관 모세포종, 췌장 신경 내분비 종양의 치료

○ 용법·용량

권장용량

이 약 권장용량은 식사 여부와 상관없이 매일 동일한 시간에 120 mg (40 mg 정제 3정)을 1일 1회 경구 투여하는 것이다.

복용 시 씹거나 부수거나 쪼개지 않고 정제 전체를 삼켜야 한다.

이 약의 복용을 잊은 경우, 당일에는 놓친 용량을 가능한 한 빨리 복용할 수 있다. 다음 날에는 이 약의 정해진 일일 투여 일정에 따라 정해진 용량만을 복용하며 놓친 용량을 보충하기 위해 추가 정제를 투여해서는 안 된다. 만약 이 약 복용 후 구토를 하는 경우에는 다시 복용하지 않는다. 다음 날에는 다음 용량을 복용해야 한다.

치료는 질병이 진행하거나 허용할 수 없는 독성이 발생하기 전까지 지속해야 한다.

용량조절

이상사례에 대한 이 약 용량 조절은 표 1에 요약되어 있다.
권장 용량 감량 단계는 다음과 같다.
· 첫번째 용량 감량: 이 약 80mg 1일 1회 경구투여
· 두번째 용량 감량: 이 약 40mg 1일 1회 경구투여
· 세 번째 용량 감량이 필요한 경우 영구 중단한다.

표 1. 용량 조절 권장사항

이상반응	중증도	용량 조절
적혈구 생성 인자 감소로 인한 빈혈 [사용상의 주의사항, 5. 일반적 주의 참고]	헤모글로빈 <9g/dL 또는 수혈이 필요한 경우	• 헤모글로빈≥9g/dL로 개선될 때까지 이 약의 투약을 보류한다. • 빈혈의 중증도에 따라 감량된 용량으로 재개하거나 이 약의 투여를 중단한다.

	생명을 위협하는 빈혈의 경우, 또는 긴급한 중재가 필요한 경우	• 헤모글로빈≥9g/dL로 개선될 때까지 이 약의 투약을 보류한다. • 감량된 용량으로 재개하거나 이 약의 투여를 영구 중단한다.
저산소증 [사용상의 주의사항, 5. 일반적 주의 참고]	운동 시 산소포화도 감소(예. 맥박산소포화도<88%)	• 회복될 때까지 이 약의 투약을 보류한다. • 저산소증의 중증도에 따라 동일한 용량 또는 감량된 용량으로 재개하거나 이 약의 투여를 중단한다.
	휴식 시 산소포화도 감소(예. 맥박 산소포화도 <88% 또는 PaO2≤55mmHg) 또는 긴급한 중재가 필요한 경우	• 회복될 때까지 이 약의 투약을 보류한다. • 저산소증의 중증도에 따라 감량된 용량으로 재개하거나 이 약의 투여를 중단한다.
	생명을 위협하는 저산소증의 경우, 또는 증상성 저산소증이 재발한 경우	• 이 약의 투여를 영구 중단한다.
기타이상반응 [사용상의 주의사항, 4.이상반응 참고]	3등급	• 2등급 이하로 회복될 때까지 투약을 보류한다. • 감량된 용량으로 투여 재개를 고려한다. • 3등급 이상반응이 재발하는 경우 이 약 투여를 영구적으로 중단한다.
	4등급	• 이 약의 투여를 영구 중단한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

임신 기간 중에 이 약에 노출되는 것은 배태자 독성을 야기할 수 있으므로 이 약의 치료를 시작하기 전에 임신 상태를 확인해야 한다. 환자에게 이러한 위험성과 효과적인 비-호르몬성 피임법의 필요성을 교육하여야 한다. 이 약은 호르몬성 피임법의 효과를 저해할 수 있다[5. 일반적 주의 및 7. 임부 및 수유부에 대한 투여, 3) 가임 여성 및 남성 참고].

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 구성성분에 대해 과민성이 있는 환자

2) 임부 및 임신 가능성이 있는 여성 [5. 일반적 주의 및 7. 임부 및 수유부에 대한 투여, 3) 가임 여성 및 남성 참고].

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 빈혈 위험이 있는 환자 [5. 일반적 주의 참고]

2) 심혈관 및 호흡기 질환 등을 포함한 저산소증 발생 위험이 높은 환자 [5. 일반적 주의 참고]

3) 중증의 신장애 및 간장애 환자 [10. 신장애 환자에 대한 투여, 11. 간장애 환자에 대한 투여 참고]

4. 이상반응

다음의 임상적으로 유의한 이상반응은 아래 항목에서도 다룬다. [5. 일반적 주의 참고]

· 빈혈
· 저산소증

임상시험에서 보고된 이상사례
임상시험은 매우 다양한 조건에서 수행되기 때문에 한 약물의 임상시험에서 관찰된 이상반응 비율을 다른 약물의 임상시험에서 관찰된 이상반응의 비율과 직접 비교할 수 없으며 실제 사용 환경에서 관찰되는 비율을 반영하지 않을 수 있다.

이 약의 안전성은 신장에 적어도 한 개 이상의 측정 가능한 고형암 병변이 있는 폰히펠-린다우병 환자 61명을 대상으로 한 공개 라벨 제2상 임상시험(Study 004)에서 평가되었다[15. 전문가를 위한 정보 2) 임상시험 정보 참고].
환자는 이 약 120mg을 하루에 한 번 복용하였다. 이 약에 대한 노출 기간 중앙값은 68주(범위 8.4주-104.7주)였다.
중대한 이상반응은 이 약을 투여받은 환자의 15%에서 발생하였고, 이는 빈혈, 저산소증, 아나필라시스 반응, 망막 박리 및 중심 망막 정맥 폐쇄(각 1명)였다. 이 약의 영구 중단을 초래한 이상반응은 3.3%의 환자에게서 발생하였다. 이 약의 영구 중단을 초래한 이상반응은 어지러움과 아편유사제 과량 투여(각 1.6%)였다.

이상반응으로 인한 이 약의 일시중단은 39%의 환자에게서 발생하였다. 환자에게서 일시 중단을 초래한 이상반응(>2%)은 피로, 헤모글로빈 감소, 빈혈, 오심, 복통, 두통 및 인플루엔자 양 병증이었다.

이상반응으로 인한 이 약의 감량은 13% 환자에서 발생하였다. 이 약의 용량 감량을 초래한 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 피로(7%)였다.

이 약을 투여 받은 환자에게서 나타난 임상 검사치 이상을 포함한 가장 흔한 이상반응(≥25%)은 헤모글로빈 감소, 빈혈, 피로, 크레아티닌 증가, 두통, 어지러움, 포도당 증가 및 오심이었다.

표 2는 Study 004에서 이 약으로 치료 받은 환자에게서 보고된 이상반응을 요약한 것이다.

표 2. Study 004에서 이 약으로 치료 받은 환자 중 10% 이상에서 발생한 이상반응

이상반응	이 약 N=61	
	모든 등급*(%)	3-4등급(%)
혈액 및 림프계 장애		
빈혈	90	7
전신		
피로†	64	5
신경계		
두통‡	39	0
어지러움§	38	0
위장관		
오심	31	0
변비	13	0
복통¶	13	0
눈 장애		
시각장애#	21	3.3

감염		
상기도 감염 P	21	0
호흡기, 흉곽 및 종격		
호흡곤란	20	1.6
근골격 및 결합조직		
관절통	18	0
근육통	16	0
혈관		
고혈압	13	3.3
대사 및 영양		
체중 증가	12	1.6
*NCI CTCAE v4.0에 의해 평가하였다. †피로와 무력증을 포함한다 ‡두통과 편두통을 포함한다 §어지러움과 현훈을 포함한다 ¶복부 불편감, 복통, 상복부 통증, 하복부 통증을 포함한다 #시각 장애, 시야 흐림, 중심 망막 정맥 폐색 및 망막 박리를 포함한다 P기관지염, 부비동염, 상기도 감염 및 바이러스 상기도 감염을 포함한다		

표 3은 Study 004에서 나타난 임상검사치 이상을 요약한 것이다.

표3. Study 004에서 이 약으로 치료 받은 환자 중 10% 이상에서 발생한 기저치 대비 악화된 임상검사치 이상

임상검사치 이상	이 약 N=61	
	1-4등급*(%)	3-4등급(%)
화학적 검사		
크레아티닌 증가	64	0
포도당 증가	34	4.9
ALT 증가	20	0
AST 증가	16	0
칼슘 감소(보정값)	10	0
인산염 감소	10	1.6
혈액학적 검사		
헤모글로빈 감소	93	7
백혈구 감소	11	0
*비율 계산에 사용된 분모는 안전성 분석 모집단의 모든 환자를 기준으로 한다.		

기타 임상시험에서 보고된 이상사례
Study 001 임상시험 대상자는 등록시점의 연령 중앙값 62.5세(범위:39-75) 및 이전 항암 치료 차수의 중앙값 3차(범위:1-9)인 진행성 고형암 환자(n=58)였으며, 권장용량으로 이 약을 투여한 이후 발생하였다고 보고된 추가적인 이상반응은 다음과 같다: 부종, 기침, 근골격 통증, 구토, 설사 및 탈수

5. 일반적 주의

이 약은 수혈이 필요한 중증 빈혈을 초래할 수 있다.
임상시험(Study 004)에서 빈혈은 90%의 환자에서 보고되었고, 7%는 3등급 빈혈이었다[4. 이상반응 참고]. 빈혈 발생까지의 시간의 중앙값은 31일(범위: 1일 – 8.4개월)이었다.
진행성 고형암 치료를 위해 동일한 용량의 이 약을 투여한 다른 임상시험[Study 001 (n=58)]에서 빈혈은 76%의 환자에서 보고되었고, 28%는 3등급 빈혈이었다.

이 약 투여 개시 전과 이 약 투여 기간 동안 주기적으로 빈혈을 모니터링한다. UGT2B17 및 CYP2C19

이중 불량 대사자는 이 약의 노출이 증가하여 빈혈 발생률이 증가하거나 중증도가 악화될 수 있으므로 면밀히 관찰한다[15. 전문가를 위한 정보 1) 임상 약리학 (2) 약력학적 정보 참고].

임상적으로 필요한 경우 수혈을 실시한다. 헤모글로빈이 9g/dL 미만인 경우 9g/dL 이상으로 개선될 때까지 이 약 투여를 보류하고 빈혈의 중증도에 따라 용량을 감량하여 치료를 재개하거나 영구 중단한다. 생명을 위협하는 빈혈 또는 긴급한 중재가 필요한 경우 헤모글로빈이 9g/dL 이상으로 개선될 때까지 이 약 투여를 보류하고 용량을 감량하여 치료를 재개하거나 영구 중단한다[용법용량, 용량 조절 참고].

이 약으로 치료받는 환자에서 빈혈 치료를 위해 적혈구생성촉진제(ESAs)를 투여하는 것은 권장되지 않는다. 이 약을 투여받고 빈혈이 발생한 환자에 대한 ESAs 사용의 안전성·유효성은 확립되지 않았다. 골수억제성 화학요법을 받는 암환자에 대한 무작위배정 연구에서 ESAs 투여 시 사망 및 중대한 심혈관계 반응 발생 위험이 증가되었고 질병의 진행 위험이 증가하거나 전체 생존율을 감소시켰다. 자세한 내용은 국내 적혈구생성촉진제의 허가사항을 참조한다.

2) 저산소증
이 약은 치료 중단, 보조 산소치료 또는 입원을 요하는 중증 저산소증을 초래할 수 있다.

임상시험(Study 004)에서 저산소증은 1.6%의 환자에서 발생하였다[4. 이상반응 참고]. 진행성 고형암 치료를 위해 동일한 용량의 이 약을 투여한 다른 임상시험[Study 001 (n=58)]에서 저산소증은 29%의 환자에서 발생하였고, 16%는 3등급 저산소증이었다.

이 약 투여 시작 전과 투여 기간 동안 주기적으로 맥박 산소포화도를 모니터링한다. 운동 시 산소포화도가 감소하는 경우(맥박 산소포화도<88% 또는 $PaO_2 \leq 55mmHg$), 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한 후 동량 또는 감량된 용량으로 재개한다. 휴식 시 산소포화도가 감소하는 경우(맥박 산소포화도<88% 또는 $PaO_2 \leq 55mmHg$) 또는 긴급한 중재가 필요한 경우, 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한 후 감량된 용량으로 재개하거나 영구 중단한다. 생명을 위협하는 저산소증의 경우 또는 증상성 저산소증이 재발하는 경우 이 약을 영구 중단한다[용법용량, 용량 조절 참고].
이 약을 투여받는 환자는 저산소증의 징후 및 증상이 나타나는 경우 즉시 담당의와 상의한다.

3) 배태자 독성
동물에서의 결과에 따르면 이 약은 사람에서 태아 손실을 포함하여 태아에게 해를 끼칠 수 있다. 랫트 대상 연구에서 이 약은 기관형성 기간 동안 권장용량인 1일 120 mg의 사람 노출보다 더 낮은 모체 노출(약 0.2배 이상) 시에 배태자 독성을 유발하였다.

태아에 대한 잠재적 위험을 고려하여 임부 및 가임여성은 이 약 투여 기간 동안 및 최종 투여 후 1주일 동안 매우 효과적인 비-호르몬성 피임법을 사용하여야 한다. 이 약은 호르몬성 피임법의 효과를 저해할 수 있다[6. 상호작용 참고]. 이 약 투여 기간 동안 및 최종 투여 후 1주일 동안 매우 효과적인 피임법을 사용하도록 가임 여성 배우자를 둔 남성에게 조언한다[7. 임부 및 수유부에 대한 투여, 1) 임부, 3) 가임 여성 및 남성, 15. 전문가를 위한 정보, 3) 동물 독성학, (5) 발달 참고].

6. 상호작용
시험관내(In vitro) 및 약물유전체학 연구에 따르면 이 약은 UGT2B17 및 CYP2C19에 의해 대사된다.

1) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향
호르몬 피임제를 포함하여 CYP3A4 기질 약물과의 병용투여는 CYP3A4 기질 약물의 농도를 감소시킴으로써 해당 약물의 유효성을 감소시킬 수 있다. 이러한 감소의 크기는 UGT2B17 및 CYP2C19 대사가 모두 불량한 환자에서 더 두드러질 수 있다[15. 전문가를 위한 정보 1) 임상 약리학 참고]. 민감한 CYP3A4 기질 약물과 이 약의 병용투여를 피하거나 불가피한 경우 해당 약물의 허가된 범위 내에서 용량을 조절하여야 한다. 이 약과 호르몬 피임제의 병용투여는 피임 실패 또는 돌발성 출혈의 증가를 초래할 수 있다.

2) 다른 약물이 이 약에 미치는 영향
UGT2B17 또는 CYP2C19 저해제와의 병용투여는 이 약의 혈장 노출을 증가시킬 것으로 예상되며, 이 약의 이상반응 발생률이 증가하거나 중증도가 악화될 수 있다. 빈혈, 저산소증에 대해 모니터링하고 용량 감량을 고려한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부
동물 대상 연구 결과에 따르면 임신한 여성에게 이 약을 투여하는 경우 태아 손실을 포함하여 태아에게 해를 끼칠 수 있다. 임신한 여성에서 이 약의 사용 시 약물-관련 위험을 평가할 수 있는 데이터는 존재하지 않는다. 랫트 대상 배태자 발달 연구에서 기관형성 기간 동안 권장용량인 1일 120 mg의 사람 노출과 비슷하거나 더 낮은 노출(약 0.2배 이상)에서 이 약을 투여하는 경우 배태자 치사, 태아 체중 감소 및 태아 골격 이상이 유발되었다. 임부 및 가임 여성에게 태아에 대한 잠재적 위험을 조언한다.

2) 수유부
이 약 또는 그 대사체가 사람 모유에 존재하는지, 수유받는 유아 혹은 모유생성에 미치는 영향에 대한 데이터는 존재하지 않는다. 모유수유한 유아에게 이 약으로 인한 중대한 이상반응이 발생할 가능성이 있으므로 여성에게는 이 약 투여기간 동안과 최종 투여 후 1주 동안 모유수유를 하지 말도록 조언한다.

3) 가임 여성과 남성
임신 검사
이 약 투여를 시작하기 전에 가임여성의 임신 상태를 확인해야 한다.

피임
이 약을 임부에게 투여 시 태아 손실을 포함한 배태자 손상을 유발할 수 있다[7. 임부 및 수유부에 대한 투여, 1) 임부 참고].

여성
가임 여성에게 이 약 투여기간 동안과 최종 투여 후 최소 1주일 동안 매우 효과적인 비-호르몬성 피임법을 사용하도록 조언해야 한다. 이 약을 사용하는 경우 호르몬 피임제의 유효성이 감소할 수 있다. [6. 상호작용, 1) 이 약이 다른 약물들에 미치는 영향 참고].

남성

가임 여성 배우자를 둔 남성 환자에게 이 약 투여기간과 최종 투여 후 최소 1주일 동안 매우 효과적인 피임법을 사용하도록 조언한다.

불임
동물에서의 결과에 따르면 이 약은 남성 및 여성의 생식 기능을 손상시킬 수 있다[15. 전문가를 위한 정보, 3) 동물 독성학, (4) 생식 참고]. 이 잠재적 위험을 환자에게 조언한다. 이 약이 생식 기능에 미치는 영향의 가역성은 알려지지 않았다.

8. 소아에 대한 투여
18세 이하 소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여
65세 이상 환자에 대해 활용 가능한 데이터는 제한적이다. 고령 환자에서 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다. 이 약을 투여 받은 폰히펠-린다우병 관련 신세포암(Study 004) 환자 61명 중에서 단 2명만 65세 이상이었다. 이 약의 임상시험에는 안전성 또는 유효성을 젊은 환자와 비교 평가할 만큼 충분한 수의 65세 이상 환자가 포함되지 않았다[15. 전문가를 위한 정보 1) 임상 약리학, (3) 약동학적 정보 및 2) 임상시험 정보 참고].

10. 신장애 환자에 대한 투여
경증, 혹은 중등증의 신장애가 있는 환자에게 이 약의 용량조절은 권장되지 않는다. 이 약은 중증 신장애가 있는 환자를 대상으로 연구되지 않았다[15. 전문가를 위한 정보, 1) 임상 약리학, (3) 약동학적 정보 참고].

11. 간장애 환자에 대한 투여
경증 간장애가 있는 환자에게 이 약의 용량조절은 권장되지 않는다. 이 약은 중등증 혹은 중증 간장애가 있는 환자를 대상으로 연구되지 않았다[15. 전문가를 위한 정보, 1) 임상 약리학, (3) 약동학적 정보 참고].

12. UGT2B17 및 CYP2C19 의 이중 불량 대사자에 대한 투여
UGT2B17과 CYP2C19의 이중 불량 대사자는 이 약 노출이 더 높았고 이는 이 약 이상반응의 발생률 및 중증도를 증가시킬 수 있기 때문에 면밀히 모니터링해야 한다[4. 이상반응, 5. 일반적 주의, 15. 전문가를 위한 정보, 1) 임상 약리학 참고].

13. 과량투여시의 처치
이 약 과량투여에 대한 특정 치료법은 존재하지 않는다. 과량투여가 의심되는 경우 필요하면 이 약 투여 보류 및 보조 요법 시행을 고려한다. 임상적으로 연구된 이 약의 용량은 최대 1일 240 mg이다 (120 mg 1일 2회 또는 240 mg 1일 1회). 3등급 저산소증이 120 mg 1일 2회 투여 시에 발생하였고 4등급 혈소판감소증은 240 mg 1일 1회 투여 시에 발생하였다.

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

15. 전문가를 위한 정보

1) 임상 약리학

(1) 작용 기전

이 약은 저산소증-유도인자-2 알파(HIF-2α) 저해제이다. HIF-2α는 저산소증에 대한 적응을 촉진하는 유전자를 조절함으로써 산소 감지에서 역할을 하는 전사인자이다. 정상 산소 농도에서 HIF-2α는 폰 히펠-린다우 단백질에 의한 유비퀴틴-프로테아좀 분해의 표적이 된다. 기능적 폰히펠-린다우 단백질이 결여되면 HIF-2α가 안정화되고 축적된다. 안정화되면 HIF-2α는 핵으로 전위되고 저산소증-유도인자-1 베타(HIF-1β)와 상호작용하여 세포 증식, 혈관 생성 및 종양 성장과 관련된 유전자(CCND1, VEGFA, SLC2A1 (GLUT1), IGFBP3, TGFa, AXL, CXCR4, IL6 포함)를 포함한 하류 유전자(downstream genes)의 발현을 조절하는 전사 복합체를 형성한다. 이 약은 HIF-2α와 결합하고 저산소증 또는 폰히펠-린다우 단백질 기능 장애 상태에서는 HIF-2α-HIF-1β 상호작용을 차단하여 HIF-2α 표적 유전자의 전사 및 발현을 감소시킨다. 생체 내에서 이 약은 신장 세포 암종의 마우스 이종이식 모델에서 항-종양 활성을 입증하였다.

(2) 약력학적 정보

이 약의 약력학적 효과는 폰히펠-린다우병 관련 신세포암(Study 004) 환자 및 폰 히펠-린다우병과 관련 없는 진행성 고형암 환자(Study 001)에서 평가되었다. 이들 환자에서 HIF-2α 억제의 약력학적 지표로서 적혈구 생성 인자(에리스로포이에틴(EPO))의 순환 혈장 농도를 모니터링하였다. 환자에게 이 약을 투여한 결과 모든 용량 수준에서 적혈구 생성 인자가 감소되었다. 적혈구 생성 인자 감소는 용량/노출 의존적인 것으로 관찰되었고 120 mg 1일 1회 이상 용량에서 달성된 노출에서 감소가 정체되는 효과(고원효과)를 나타내었다. 이 약 120 mg을 1일 1회 투여 받은 폰히펠-린다우병 관련 신세포암 환자에서 최고 적혈구 생성 인자 억제는 치료 2주째에 발생하였다(베이스라인 대비 감소율 평균 약 60%). 적혈구 생성 인자의 평균 농도는 치료 12주 후에 점차적으로 베이스라인 수치로 회복되었다.
베이스라인 헤모글로빈 농도가 12 g/dL 미만인 환자에서 3등급의 빈혈 발생률은 이 약 노출량이 높을수록 증가하였다.

심장 전기생리학

이 약에 대한 권장용량(120 mg 1일 1회)에서 QTc 간격에 임상적으로 관련된 영향은 없었다.

약물유전체학

이 약은 주로 UGT2B17과 CYP2C19에 의해 대사된다. 이러한 효소의 활성은 이 약 농도에 영향을 줄 수 있는 다양한 유전자 변이에 따라 다르다. 불량 대사자는 효소 활성이 없는 것으로 간주되는 사람이다. 백인의 약 15%, 라틴계의 11%, 아프리카계 미국인의 6%, 남아시아인의 38% 및 동아시아인의 70%가 UGT2B17 불량 대사자이다. 백인의 약 2%, 라틴계의 1%, 아프리카계 미국인의 5%, 남아시아인의 8% 및 동아시아인의 13%가 CYP2C19 불량 대사자이다. 백인의 약 0.3%, 라틴계의 0.1%, 아프리카계 미국인의 0.3%, 남아시아인의 3% 및 동아시아인의 9%가 UGT2B17과 CYP2C19 대사가 모두 불량한 대사자(이중 불량 대사자)이다.

CYP2C19 및 UGT2B17 불량 대사자가 이 약 노출에 미치는 영향은 집단 PK 분석에서 평가되었다. 분석 결과에 따르면 UGT2B17, CYP2C19 또는 UGT2B17과 CYP2C19 이중 불량 대사자인 폰히펠-린다우병 관련 신세포암 환자는 권장용량에 대한 전형적인 참조 환자(UGT2B17 중간 대사자, CYP2C19 양호 대사자)에 비해 각각 1.5배, 1.6배 또는 2.3배의 노출(항정상태 AUC0-24hr)을 가질 것으로 예상된다.

유효성 및 안전성에 대한 노출-반응 분석 및 위해성-유익성 프로파일에 따라 용량 조절이 권장되지 않는다.

(3) 약동학적 정보

개론

이 약의 약동학은 건강한 대상자 및 진행성 신세포암을 포함한 고형암 환자에서 비슷하다. 집단-PK 모델 분석에 따르면 폰히펠-린다우병 관련 신세포암 환자에서 120 mg 1일 1회 투여의 경우 Cmax 및 AUC0-24hr에 대한 항정상태 기하평균(GCV%)은 각각 1.3 μg/mL(42%) 및 16.7 μg·hr/mL(52.3%)일 것으로 예상된다. 항정상태는 이 약 1일 1회 투여 약 3일 후에 도달되었다. 이 약의 혈장 Cmax 및 AUC는 권장용량까지 용량 비례 방식으로 증가하였다.

흡수

이 약 120 mg 경구 단회 투여 이후 이 약의 최고 혈장 농도(Tmax 중앙값)는 투여 후 1시간 내지 2시간째에 발생하였다.

음식의 효과

고지방, 고칼로리 식사는 이 약의 최고 농도를 약 2시간까지 지연시켰지만 노출(AUC)에 미치는 영향은 없었다. 고지방, 고칼로리 식사 섭취 이후 Cmax가 35 %로 약간 감소하였지만 이는 임상적으로 의미가 없었다. 따라서 이 약은 음식과 상관없이 복용할 수 있다.

분포

경구 투여 이후 이 약의 항정상태 겉보기 분포용적 평균은 130L이다. 이 약의 혈장 단백질 결합은 45%이다. 이 약의 혈액 대 혈장 농도 비율은 0.88이다.

대사

이 약은 주로 UGT2B17 및 CYP2C19에 의해 대사되며, CYP3A4에 의해 적은 정도로 대사된다. UGT2B17과 CYP2C19는 모두 유전적 다형성을 나타낸다[1) 임상 약리학, (2) 약력학적 정보 참고].

배설

이 약의 겉보기 청소율 평균은 7.3 L/hr이고 배설 반감기 평균은 14시간이다.

특수 집단

신장애

경증 또는 중등증 신장애 시험대상자에서 의미있는 노출(AUC) 증가가 관찰되지 않았다. 신장애(eGFR로 평가됨)는 집단 약물동태학 분석에서 유의한 변수로 확인되지 않았다. 이 약의 약물동태학은 중증 신장애 환자에서 연구되지 않았다[10. 신장애 환자에 대한 투여 참고].

간장애

집단 약물동태학 분석에 따르면 경증 간장애(NCI 지수 활용) 시험대상자에서 의미있는 노출(AUC) 증가는 관찰되지 않았다. 이 약의 약물동태학은 중증등 또는 중증 간장애 환자에서 연구되지 않았다[11. 간장애 환자에 대한 투여 참고].

UGT2B17과 CYP2C19 이중 불량 대사자
UGT2B17 및 CYP2C19 대사가 불량한 환자는 이 약 노출도(AUC)가 더 높았다[1) 임상 약리학, (2) 약력학적 정보 참고].

소아
이 약은 소아 환자를 대상으로 연구되지 않았다.

나이, 성별, 민족성, 인종 및 체중의 효과
집단 약물동태학 분석에 따르면 나이, 성별, 민족성, 인종 및 체중은 이 약의 약물동태학에 임상적으로 의미 있는 영향을 미치지 않는다. 인종 간 노출의 잠재적 차이는 대사 효소의 빈도가 다르기 때문일 수 있다[1) 임상 약리학 참고].

(4) 약물 상호작용 연구
약물 상호작용의 in vitro 평가
Cytochrome P450(CYP) : 이 약은 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4를 저해하지 않으며 CYP1A2, CYP2B6를 유도하지 않는다.
수송체 : 이 약은 P-gp, OATP1B1, OATP1B3의 기질이고 BCRP의 기질에 해당되지 않는다. MATE2K를 저해하며 P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1는 저해하지 않는다.

약물 상호작용 임상 연구
CYP3A 기질 약물에 대한 영향 : CYP3A의 민감한 기질로서 미다졸람과 이 약 1일 120mg 용량 병용투여 시 미다졸람의 노출도는 각각 AUC 40%, Cmax 34% 감소하였다. 이 약은 이 약의 혈장 노출이 더 높은 환자(예. 이중 불량 대사자)에서 최대 70%까지 미다졸람의 AUC 감소가 나타날 수 있다[6. 상호작용, 15. 전문가를 위한 정보 1) 임상 약리학 (2) 약력학적 정보 참고].

2) 임상시험 정보
이 약의 유효성은 신장에 최소 한 개의 측정 가능한 고형암(RECIST v1.1에 따라 정의됨)을 가지고 있고 즉각적인 수술이 필요하지 않은 폰히펠-린다우병 환자 61명을 대상으로 한 공개-라벨 제2상 임상시험인 Study 004에서 조사되었다. 환자는 이 약을 120 mg 1일 1회 용량으로 투여 받았다. 환자는 치료 시작 후 약 12주째 및 이후에는 매 12주마다 방사선학적으로 평가되었다. 등록된 환자에서 관찰된 최소 하나 이상의 측정 가능한 병변(RECIST v1.1에 따라 정의되고, 중앙 독립검토위원회(IRC)에서 평가됨)이 있는 다른 폰히펠-린다우병 관련 종양으로는 중추신경계 혈관모세포종, 췌장신경내분비종양이 포함되었다. 질병이 진행하거나 허용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 치료가 지속되었다. 임상시험에는 신세포암 또는 기타 폰히펠-린다우병 관련 종양의 전이 증거가 있는 환자, 종양 치료를 위해 즉각적인 수술 중재가 필요한 환자, 임상시험 등록 4주 이내에 주요 수술 절차를 완료한 환자, 시험약 투여 전 6개월 이내에 주요 심혈관 사례를 경험한 환자 또는 폰히펠-린다우병 관련 신세포암 치료를 위해 이전에 전신 치료를 받은 환자는 제외되었다.

임상시험 집단의 특성은 다음과 같았다: 평균 연령 41세, 65세 이상 3.3%, 남성 52.5%, 백인 90.2%, ECOG 수행도 상태 0점 82.0%, ECOG 수행도 상태 1점 16.4%. IRC에서 평가한 신세포암 병변의 직경 중앙값은 2.2cm(범위 1-6.1)이었고 해당 병변의 최초 방사선학적 진단 시점으로부터 이 약의 투여까지의 기간 중앙값은 17.9개월(범위 2.8-96.7)이었다. 환자의 77%가 이전에 신세포암 수술 경험이 있었다.

폰히펠-린다우병 관련 신세포암 치료에 대한 1차 유효성 평가변수는 IRC에서 RECIST v1.1을 활용하여 방사선학적으로 평가한객관적 반응률(ORR)이었다. 추가 유효성 평가변수에는 반응지속기간(DoR), 무진행 생존기간(PFS), 반응까지의 시간(TTR) 및 수술까지의 시간(TTS) 등이 포함되었다.
표 4는 Study 004에서 폰히펠-린다우병 관련 신세포암 종양에 대한 유효성 결과를 요약한 것이다.

표4. 폰히펠-린다우병 관련 신세포암 종양에 대한 이 약의 유효성 결과

평가변수	이 약 1일 120mg n=61
객관적 반응률 % (n) (95% CI)	49% (30)* (36, 62)
완전 반응	0%
부분 반응	49%
반응지속기간*	
중앙값(개월) (범위)	도달하지 않음 (2.8+, 22+)
반응지속기간 ≥12개월 환자 % (n)	56%(17/30)

자료마감일 2020.12.1.
* 치료 시작 후 최소 18개월 추적관찰
+ 진행중인 반응

기타 폰히펠-린다우병 관련 종양 치료에 대한 유효성 평가변수에는 RECIST v1.1을 활용하여 독립검토위원회(IRC)가 평가한 객관적 반응률(ORR) 및 반응기간이 포함되었다. 이러한 결과는 표 5에 제시되어 있다.

표5. 기타 폰히펠-린다우병 관련 종양에 대한 이 약의 유효성 결과

이 약 1일 120mg (n=61)		
	평가 가능한 췌장 신경 내분비 종양이 있는 환자 n=12*	평가 가능한 CNS 혈관 모세포종이 있는 환자 n=24*
객관적 반응률 % (n) (95% CI)	83% (10) (52, 98)	63% (15) (41, 81)
완전 반응	17% (2)	4% (1)
부분 반응	67% (8)	58% (14)
반응지속기간		
중앙값(개월) (범위)	도달하지 않음 (11+, 19+)	도달하지 않음 (3.7+, 22+)
반응지속기간≥12개월 환자 % (n)	50% (5/10)	73% (11/15)

자료마감일 2020.12.1.
*IRC 평가 결과를 기반으로 측정 가능한 고형 병변이 있는 시험대상자
+ 진행중인 반응

3) 동물 독성학
(1) 만성 독성
반복투여 경구 독성시험이 랫트 및 개를 대상으로 최대 3개월 기간 동안 수행되었다. 랫트 및 개에서 적혈구 파라미터의 가역적 감소가 권장용량인 1일 120 mg의 사람 노출 보다 더 낮은 노출에서 관찰되었다. 이 약은 랫트에서 권장용량인 1일 120 mg의 사람 노출보다 더 낮은 노출에서 비가역적인 고환 위축/퇴화 및 정자부족증을 유발하였다. 개에서 권장용량인 1일 120 mg의 사람 노출과 유사한 노출까지 고환 독성은 관찰되지 않았다.

(2) 발암성
이 약에 대한 발암성 연구는 수행되지 않았다.

(3) 유전독성
이 약은 시험관내 박테리아 복귀돌연변이시험(Ames)에서 유전독성을 나타내지 않았고, 체외 소핵시험과 랫트 체내 소핵시험에서 염색체 이상을 나타내지 않았다.

(4) 생식
이 약에 대한 생식력 연구는 수행되지 않았다. 최대 3개월의 반복투여 독성 연구에서 약물과 관련된 랫트의 비가역적인 고환 위축/퇴화, 정액 감소, 부고환의 세포잔사가 2mg/kg/day(사람의 1일 120mg 노출량 대비 0.1배) 용량 이상에서 관찰되었다. 고환 및 부고환과 관련하여 6mg/kg/day(사람의 1일 120mg 노출량 대비 0.2배) 용량 이상에서 정자 수 및 운동성 감소, 정자의 형태 이상이 관찰되었으며 회복기가 종료될 때까지 비가역적이었다. 랫트 또는 개 대상 3개월 독성 연구에서 암컷 생식기관에 대한 결과는 없었다.

(5) 발달
랫트 배태자 발달 연구로서 임신한 랫드에게 기관형성 기간 동안의 이 약 투여는 권장용량인 1일 120 mg의 사람 노출과 비슷하거나 더 낮은 노출에서 최대 100%까지의 배태자 치사율, 태아 체중감소 및 태아 골격 이상을 유발하였다. 이 약을 투여한 랫트에서 관찰된 배태자 치사율에 근거하여 출생 전 및 출생 후 발달 독성 연구는 수행되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1-30° C)보관, 제조일로부터 36개월

○ 제조원

(원료칭량 ~ 필름코팅) MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Ballydine), 아일랜드
(포장) Merck Sharp & Dohme B.V. 네덜란드

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음(희귀의약품)

1.4 허가조건

○ **(희귀의약품)**

○ **(위해성 관리계획)**「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제7조의2제1항제2호 <붙임2 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	제조및품질관리 기준 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	2022.07.29.	-	-	-	-
보완요청 일자	(1차)2022.09.26. (2차)2023.04.17.	(1차)2022.09.26.	(1차)2022.09.26.	2022.11.09.	(1차)2022.09.26. (2차)2023.04.17.
보완접수 일자	(1차)2023.03.27. (2차)2023.04.27.	(1차)2023.03.27.	(1차)2023.03.27.	2023.04.07.	(1차)2023.03.27. (2차)2023.04.27.
최종처리 일자	2023.05.23.	2023.04.13.	2023.04.13.	2023.04.26.	2023.05.16.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

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

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

1) 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 품목은 희귀의약품으로서 제출자료 요건은 [별표1] 외 제7조제6호 및 [별표6], 제28조제1항에 따름.
  - (독성) 제28조제1항에 따라 희귀의약품으로서 단회투여독성시험, 1~3개월 반복투여독성시험으로 독성시험 자료를 갈음할 수 있고, 제28조제2항(개발국(미국) 이외의 사용국(캐나다, 영국)이 있는 품목으로 동조항 삭제 시행일(2022.11.12.) 이전 접수)에 따른 4호 및 5호 자료 면제 대상임.
    반복투여독성시험 및 배태자 발생 독성시험에서 관찰된 소견(RBC 감소, 배태자 독성)은 허가사항에 반영하였음. 랫드 및 토끼에서 뚜렷한 배태자 독성이 관찰되어 추가적인 생식발생독성시험은 실시하지 않았고 인정 가능함.
  - (약리) 제28조제1항에 따라 희귀의약품으로서 약리작용에 관한 자료를 효력시험자료 또는 임상시험자료로 갈음할 수 있고, 제28조제2항(개발국(미국) 이외의 사용국(캐나다, 영국)이 있는 품목으로 동조항 삭제 시행일(2022.11.12.) 이전 접수)에 따른 4호 및 5호 자료 면제 대상이며 항종양 활성에 대한 효력시험자료 및 안전성 약리 필수시험, ADME 자료 제출되었음.
  - 대체의약품 또는 치료법이 없는 질환에 대한 의약품으로서 제7조6호 바목에 근거하여 치료적 탐색 임상시험자료로서 치료적 확증 임상시험을 갈음함.
    (핵심 임상) 측정 가능한 신세포암 부위가 하나 이상 존재하는 VHL-RCC 환자 61명을 대상으로 하는 공개 2상 임상으로 벨주티판 120mg QD 투여에 따른 12주 간격 종양 평가를 실시하였음. 시험대상자의 연령 중앙값은 41세(범위 19~66세)이고 대부분 VHL I형 아형(83.6%, 크롬친화모세포종을 동반하지 않음)이며, 이전에 VHL 관련 수술 1회 이상 받은 이력이 있었음(96.7%). 시험대상자 대부분은 RCC 이외 기타 부위 신생물이 존재하였음.
    벨주티판 투여에 따른 객관적반응률(ORR)은 모두 부분반응(PR)으로서 49.2%(95% CI, 36.1~62.3; 자료마감일 2020.12.1.)로 임상적으로 의미있는 수치가 관찰되었음. 또한 질병조절율(DCR;CR+PR+SD) 98.4%, 표적 종양 크기 감소율 91.8%로 벨주티판의 유효성을 뒷받침하였음. 반응도달기간(TTR)은 35.8주로 비교적 느린 반응 역학을 시사하며, 반응지속기간(DOR) 중앙값은 자료마감일(2020.12.1.)까지 도달하지 않았음. ORR에 도달하지 않았더라도 선형성장률(LGR) 평가 시 종양 크기가 감소하는 대상자 비율이 높았으므로 종양 축소술을 예방하거나 연기하는 임상적 이익이 존재함. 전반적으로 임상시험에서 벨주티판의 내약성은 양호하였으며 약물이상반응으로 보고된 빈혈과 저산소증은 주기적인 모니터링과 용량 조절을 통해 관리 가능하였고 해당 내용은 허가사항(용법용량 및 사용상의 주의사항)에 반영되었음.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명/코드명: 웰리렉정(벨주티판) / MK-6482 또는 PT2977
- 약리기전: 벨주티판은 여러 암종에서 과다발현되어 종양세포를 촉진하는 HIF-2α에 결합하여 HIF-1β/ARNT 이중합체 형성 및 DNA 결합을 억제함으로써 HIF-2α를 발현하는 종양세포의 성장 및 생존을 저해함.

1.2. 기원 및 개발경위

- 폰히펠-린다우(VHL) 질환은 HIF-2α의 단백분해를 조절하는 VHL 유전자 결핍으로 활성 HIF-2α가 축적됨으로써 부신경절종, 크롬친화세포종, 신장암과의 상관관계를 나타냄.
  - VHL 결핍으로 인한 이들 신생물에서 HIF-2α의 안정화 및 활성화가 흔히 보고되며 HIF-2α는 VEGFA, CCDN1, TGF-α, C-X-C chemokine 수용체 4를 포함하여 여러 혈관신생 및 종양성장 관련 유전자의 전사를 활성화시키므로 HIF-2α가 질병 병리의 주요 요인일 것으로 추정되고 있음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- **(개요)** VHL 질환은 상염색체 우성으로 전달되는 유전성 희귀질환으로 VHL 유전자의 돌연변이 또는 결손이 발생하며 이에 따라 신장을 포함한 여러 장기에 종양 발생 위험이 증가함. 종양은 양성이거나 악성일 수 있고 청년기에 처음 발현하여 70세경에 거의 100% 발현되는 것으로 알려져 있음.
  - (VHL 관련 종양) VHL 환자는 신장 투명세포암(cc-RCC), 신장낭종, 크롬친화세포종, 췌장 신경내분비 종양(pNET), 췌장낭종, 뇌와 척수의 혈관모세포종, 망막 혈관모세포종, 내이 내림프낭 종양, 부고환낭샘종, 광인대낭샘종 발병의 위험성이 높음. 특히 신세포암은 많게는 VHL 환자의 70%에서 발병하며 사망으로 이어지는 경우가 많고, 작은 크롬친화세포종은 무증상일 수 있으나 방치하는 경우 악성 고혈압, 심근경색, 뇌졸중으로 이어질 수 있음. VHL 관련 pNET은 악성종양이며 낭종, 장액낭샘종과 같은 췌장병변은 내분비/외분비 부전을 초래할 수 있음. 내림프낭 종양은 전이 성향이 약하나 치료하지 않으면 청력 소실로 이어지며 부고환낭샘종은 대부분 무증상성임.
- **(진단)** VHL 가족력 또는 유전자 변이를 나타낸 환자에서 특징적인 VHL 증상(망막이나 소뇌의 혈관모세포종, 신세포암 등)이 1가지 이상 나타나면 임상적으로 진단됨. VHL 가족력이나 유전자 변이가 없는 환자는 △망막 혈관모세포종이나 소뇌 혈관모세포종 부위가 두 곳 이상이거나, △혈관모세포종 한 곳과 전체 인구집단에서 흔한 장관종양(부고환낭종, 신장낭종 제외) 한 곳이 관찰되었을 때 VHL로 진단됨.
  - (유전자 검사) Sanger 서열분석법이 VHL 유전자 분석의 표준 검사법이며 검출률 95~100%로 알려져 있음. 이외 형광동소보합법(FISH), 서던블롯, 차세대 서열분석법(NGS), 복합결찰의존탐침증폭법(MLPA) 등의 검사법이 부분 또는 완전 유전자 결속/중복을 감지하는 데 사용됨.
- **(VHL 신장종양)** VHL로 인한 신장 종양은 모두 투명세포 신세포암으로 악성종양이며 전이성임. VHL 국소 종양에 대해서는 전신요법제가 전무하며 현행 치료는 모니터링 및 수술에 한정됨. 신장 종양의 최대 직경이 3cm 이상일 때 전이 위험이 증가하므로 신기능을 보존하고 수술 횟수를 제한하기 위해 종양 크기 3cm를 절제 임계값으로 설정하여 그 이하는 수술 전 추적 관리함(3 cm rule). 임계값 3cm는 30년간 수집된 환자 데이터에 따르며, 3cm 미만인 상태에서는 전이 보고가 없었으며, 전이가 발생한 VHL-RCC 환자들은 예후가 불량하였음.
  - (수술) 장기 기능 보존을 위해 네프론 보존 수술(NSS)을 실시하며, VHL 관련 신장암 수술은 종양 병소 90개까지 절제 가능할 정도로 고강도임. 수술 후에도 현미경 소견 수준의 미세종양이 남아있을 수 있어 지속적인 모니터링이 필요함. 수술은 VHL 환자의 신세포암을 완치시키지 못하며 전이 위험을 낮추는 목적으로만 수행됨. 다만 2차 이상의 수술 이후 합병증 우려로 더 이상의 네프론 보존 수술을 실시하기 어려울 수 있고, 많은 환자가 부담이 큰 신장 수술로 인해 신기능이 빠르게 악화되며 신부전을 겪게 됨.
  - (약물치료) 항-VEGF 제제, 면역조절제, mTOR 저해제를 포함하여 산발적으로 진행성 cc-RCC의 처방을 따르나 이들 약제는 매우 제한적임. 전이 위험성과 수술 필요성을 감소시키는 측면에서, RCC 병변의 크기를 줄이거나 종양 성장 속도를 늦출 전신요법제의 임상적 유의성이 대두됨.
- **(VHL 췌장병변)** VHL 환자의 췌장 병변은 고형암(주로 pNET), 단순 췌장낭종 또는 췌장 장액낭샘종의 형태로 발생할 수 있음. pNET은 대부분 비기능성으로 호르몬 과다분비 관련 증상이 동반되지 않으며 췌장 증세가 있는 환자의 평균 15%에서 발생함. 악성종양은 불량한 예후를 나타내며 pNET이 드문 사망 원인이기는 하나 전이될 가능성도 존재함.
  - (치료) pNET의 관리방법은 병변의 크기가 외과적 중재술 실시 기준에 해당될 때까지 적극적으로 모니터링하는 것이며, 병변의 위치에 따라 췌장 중심부인 경우 직경 3cm, 췌장 상부일 경우 직경 2cm를 기준으로 함. 대부분의 연구에서 악성 비중이 20% 미만이나 VHL 환자의 고형 췌장 병변에 대한 수술률은 36~64%에 이르며 수술 후 상당한 이환과 사망이 보고되고 있음. VHL-RCC와 마찬가지로 VHL 관련 pNET 치료제로 승인된 전신요법제는 없음.

- **(VHL 중추신경계 혈관모세포종)** VHL 환자의 최대 80%는 일생동안 소뇌, 뇌간 또는 척수의 CNS 혈관모세포종이 발병하며 거의 대부분(90%)이 다발성 혈관모세포종으로 발전함. 이는 악성종양은 아니

나, 종양 크기, 위치에 따라 VHL 환자의 이환율과 사망률을 유의하게 높일 수 있어 신세포암과 함께 VHL 관련 사망의 주요 원인으로 지목되고 있음.

- (치료) 증상성 종양은 절제술을 실시하며, 무증상성 종양의 치료 전략은 주로 의료진의 판단에 따라 추적관찰 또는 선제적인 절제술을 실시할 수 있음. 수술이 적합하지 않은 환자는 방사선요법을 사용할 수 있으나 장기 추적조사 결과 지속적인 종양 성장이 관찰되기도 함.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 빈혈, 저산소증, 배태자 독성

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험계획승인
  - (MK-6482-005-04-16) 과거 PD-1/L1 및 VEGF 표적 요법 이후 질병진행을 경험한 진행성 신세포암종 환자를 대상으로 MK-6482를 Everolimus와 비교하는 라벨 공개, 무작위배정, 제3상 임상시험
  - (MK-6482-012-03) 진행성 투명세포 신세포암종(Clear Cell Renal Cell Carcinoma, ccRCC) 환자를 대상으로 1차 치료로서 Belzutifan(MK-6482) 및 Lenvatinib(MK-7902)과의 병합요법으로 투여한 Pembrolizumab (MK-3475)이나 Lenvatinib과의 병합요법으로 투여한 MK-1308A의 유효성과 안전성을 Pembrolizumab 및 Lenvatinib의 병합요법과 비교 평가하기 위한 라벨 공개, 무작위배정 제3상 임상시험
  - (MK-6482-022-00) 신장절제술 후 투명세포 신세포암종(Clear Cell Renal Cell Carcinoma, ccRCC)에 대한 보조 치료 환경에서 Belzutifan(MK-6482) + Pembrolizumab(MK-3475)의 유효성과 안전성을 위약 + Pembrolizumab과 비교하기 위한 다기관, 이중눈가림, 무작위배정 제3상 임상시험
  - (MK-6482-011-03) 과거 항PD-1/L1 요법 이후 질병진행을 경험한 진행성 신세포암종 환자에서 치료를 위해 Lenvatinib(MK-7902)과의 병합요법으로 투여되는 MK-6482를 Cabozantinib과 비교하는 라벨 공개, 무작위배정, 제3상 임상시험
  - (MK-6482-016-01) 여러 고형종양을 대상으로 Belzutifan과의 병합요법으로 투여되는 Pembrolizumab + Lenvatinib의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 라벨 공개, 다기관, 제2상 임상시험
- 희귀의약품 지정 공고(제2022-59호, 2022.2.3.)
  - 연번 315 벨주티판(정제) : 즉각적인 수술이 필요하지는 않으나 폰히펠-린다우(VHL) 관련 신세포암, 중추신경계 혈관 모세포종, 췌장 신경 내분비 종양에 대한 치료가 필요한 성인 VHL

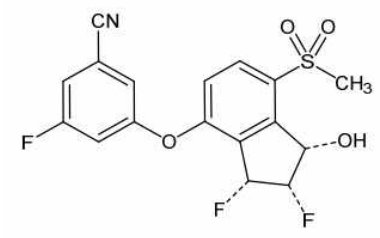
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

○ 벨주티판

- 명칭: Belzutifan
- 일반명: 3-{[(1S,2S,3R)-2,3-Difluoro-1-hydroxy-7-(methanesulfonyl)-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl]oxy}-5-fluorobenzonitrile
- 분자식: $C_{17}H_{12}F_3NO_4S$
- 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 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	이중 PE백 /HDPE 드럼	기준 내 적합함
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합함
가혹시험	온도, 습도, 광선 수용액(산, 염기, 산화)	노출	유의적인 변화 없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30℃/75% RH	HDPE병, Aluminum 블리스터	기준 내 적합함
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합함
가혹시험	광선	노출	유의적인 변화 없음

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30 ℃)보관
- 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 장기보존, 가속 조건의 안정성 시험 결과 유의적인 변화 없이 기준 내 적합함.
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류		종 및 계통	투여기간	투여경로	투여 용량
반복투여독성시험		랫드	4주	경구	3,10,30,100mg/kg BID
			4주(+26주)	경구	3,10,100mg/kg BID
			13주(+26주)	경구	3,10,100mg/kg BID
		비글견	4주(+13주)	경구	1,5,30mg/kg QD
			13주(+13주)	경구	1,5,30mg/kg QD
유전독성	복귀돌연변이	*S. typhi murium* *E. Coli*	-	-	1.5~5000ug/plate ±S9
					50~5000ug/plate ±S9
	체외소핵	TK6	-	-	92~383ug/mL(4h, +S9)
		사람말초혈액림프구	-	-	31.5~383ug/mL(24h, -S9)
	체내소핵	랫드	2일	경구	10,30,100mg/kg BID
생식발생	배태자발생	랫드	GD6~17	경구	3,30,100mg/kg BID
	배태자발생	토끼	8일	경구	3,30,100mg/kg/day 또는 100mg/kg BID
광독성		랫드	3일	경구	0, 100mg/kg BID

4.2. 독성시험자료 개별요약

• 반복투여독성

- 랫드 및 비글견의 4주, 13주 시험 결과 RBC의 가역적인 감소가 공통적으로 관찰되었음.
- 수컷 랫드에서 사람 용량(120mg/day)의 AUC_{0-24}와 상응하는 6mg/kg/day 이상 용량에서 정자 운동성 및 정자 수 감소, 생식세포 변성, 다핵거대세포, 정자부족증 등이 관찰되었음. 랫드의 수컷 고환/부고환의 비가역적 독성(≥6mg/kg/day)으로 수컷 랫드 NOAEL은 2mg/kg/day였고 암컷 랫드 NOAEL은 최대 용량인 200mg/kg/day였음.
- 비글견에서는 시험약에 의한 영향이 관찰되지 않아 최대 용량인 30mg/kg/day가 NOAEL이었음.

• 생식발생독성

- 임신한 랫드 대상 배태자독성을 예비적으로 평가한 비-GLP 시험에서 모든 용량(6~200mg/kg/day)이 발생 독성을 나타내었고(배태자 폐사 증가, 태자 체질량 감소, 골형성 감소 및 기형) NOAEL은 확

립되지 않았음. HIF-2α KO 마우스의 배자에서 유사한 기형 및 폐사가 보고되었으므로 MK-6482의 작용기전과 연관된 것으로 추정됨.
- 랫드의 예비시험에서 뚜렷한 배태자 독성이 관찰되어 토끼의 확증적 시험, 출생전후 발생 및 모체 기능시험은 실시하지 않았음.
- 반복투여독성시험에서 고환독성, 정자에 대한 영향을 고려하여 수컷 랫드의 생식능력에 영향을 줄 것으로 예상되며 암컷 생식기에 대한 영향은 없었으나 현저한 배태자 독성이 관찰되었으므로 암수 모두 수태능에 영향을 미칠 것으로 예측되며 별도의 수태능/초기배 발생시험은 실시하지 않았음.

• 유전독성 음성 / 광독성 음성

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

• 제28조제1항에 따라 희귀의약품으로서 단회투여독성시험, 1~3개월 반복투여독성시험으로 독성시험 자료를 갈음할 수 있고, 제28조제2항(개발국(미국) 이외의 사용국(캐나다, 영국)이 있는 품목으로 동조항 삭제 시행일(2022.11.12.) 이전 접수)에 따른 4호 및 5호 자료 면제 대상임.
- 반복투여독성시험 및 배태자 발생 독성시험에서 관찰된 소견(RBC 감소, 배태자 독성)은 허가사항에 반영하였음. 뚜렷한 배태자 독성이 관찰되었으므로 추가적인 생식발생독성시험은 실시하지 않았고 인정 가능함.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 개요

• 약리에 관한 자료로서 효력시험(시험관내/생체내), 안전성약리시험(필수시험) 및 ADME 자료 제출

5.2. 효력시험자료

• (*in vitro*) HIF-2α의 PAS-B 도메인과 결합, IC_{50} <0.005~0.015uM (vs 주요 대사체 PT3317, >100uM)
• (*in vivo*) VHL 결손 ccRCC 세포주(786-O) 이종이식 마우스에 MK-6482 0.1~3mg/kg BID 경구 투여 시 VHL 돌연변이 ccRCC에 대하여 용량의존적인 항암 활성을 나타냄.
• (2차 약력학) 수용체 76종+이온 채널 8종 패널에 대하여 12.5uM까지, 단백질 인산화 효소 40종+단백질 인산분해효소 2종 패널에서 10uM까지 억제 활성이 관찰되지 않았음.

5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험)

• (심혈관계) 비글 4주, 13주 반복투여 독성시험 및 in vitro hERG assay(IC_{50}>50uM)
• (중추신경계/호흡기계) 랫드 4주 반복투여 독성시험
→ 200mg/kg/day 용량에서 독성학적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았음. 사람에서 120mg/day 투여 시 AUC0-24에 해당하는 최대 용량에서 약물에 의한 영향은 없었고 노출 안전역은 항정상태 Cmax에 해당하는 최대 유리혈장 농도(1.95uM)를 크게 상회하였음(26배).

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험/ 5.5. 약물상호작용시험

• (흡수) 경구 생체이용률(랫드 18% < 개 33% < 원숭이 53% < 마우스 100%)
• (분포) 항정상태 분포용적(Vdss)은 여러 종에서 중간 수준이었음(1.81~4.94L/kg). 혈장단백결합은 중등도로 종 차이 없이 유사했으며 미결합 분율은 39~55%이고 사람에서 55%였음. 평형 상태의 혈액-혈장 농도 비는 0.88로 적혈구에 우선 분포하지 않음을 시사함.
• (대사) UGT2B17에 의한 글루쿠로니드 결합(대사체 PT3317; 비활성) 후 CYP2C19에 의한 산화가 주요

소실 경로이며 이 중 CYP2C19 보다 UGT2B17의 비중이 높음.

- (배설) 주로 담즙을 통해 대변으로 제거됨.
- (상호작용) 임상적 치료 농도(120mg, Cmax 4.7uM)에서 사람-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1를 억제할 것으로 예상되지 않음. MATE2K의 경우 연관성을 배제할 수는 없으나 발현 수준이 특이성이 중복되는 MATE1 또는 OCT2 보다 낮고, 이들 수송체가 MK-6482에 의한 억제 가능성이 없으므로 임상적으로 유의한 영향은 없을 것으로 예측됨.
  이외 CYP 관련 효소들에서 CYP2C19를 제외하면 모두 IC_{50}가 300uM를 상회하며 대사체(PT3317) 또한 유사하였음. 다만 CYP3A4는 MK-6482 최대 30uM 농도에서 발현수준이 16.1배까지 농도 의존적으로 증가하였고 PBPK 모델링 분석 결과 중등도의 CYP3A4 유도체로 예측됨(6.5.5. 참조).

5.6. 약리작용에 대한 심사자 의견

- 제28조제1항에 따라 희귀의약품으로서 약리작용에 관한 자료를 효력시험자료 또는 임상시험자료로 갈음할 수 있고, 제28조제2항(개발국(미국) 이외의 사용국(캐나다, 영국)이 있는 품목으로 동조항 삭제 시행일(2022.11.12.) 이전 접수)에 따른 4호 및 5호 자료 면제 대상임.

- 항종양 활성에 대한 효력시험자료 및 안전성 약리 필수시험, ADME 자료 제출되었음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성

- US FDA 자료제출 증명서 제출하였음.

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

구분	단계		시험번호	목적	설계	대상자
생물약제학	1상 (완료)		MK-6482-006	시판제제(FMF) ↔임상약(FFP) BA	공개, 무작위, 3주기, 단회투여	건강한 여성 또는 정관절제술을 받은 남성
임상약리	1상 (완료)		MK-6482-002	식이영향 평가 안전성·내약성	공개, 무작위, 2주기, 단회투여	건강한 여성 또는 정관절제술을 받은 남성
	1상 (진행중)		MK-6482-007	모약물 및 대사체 PK	공개, 비-무작위, 단회투여	건강한 일본인 또는 백인 여성(비가임)
	1상 (완료)		MK-6482-008	ADME	공개, 단회투여	건강한 여성 또는 정관절제술을 받은 남성
	1상 (완료)		MK-6482-009	약물상호작용	공개, 고정순서, 2주기, 반복투여	건강한 여성(비가임)
	계획중	1상	MK-6482-014	식이영향 평가 안전성·내약성	공개, 무작위, 2주기, 단회투여	건강한 여성 또는 정관절제술을 받은 남성
		1상	MK-6482-017	약물상호작용	공개, 고정순서, 2주기	건강한 여성 또는 정관절제술을 받은 남성
유효성·안전성	1상 (진행중)		MK-6482-001	FIH 임상 MTD/RP2D	용량 증량, 용량 확장	국소진행성/전이성 고형암 환자
	2상 (진행중, 등록완료)		MK-6482-004	핵심 임상 (ORR)	공개, 단일군	이전 전신요법 치료이력이 없는 VHL-RCC 성인 환자
	2상 (진행중)		MK-6482-003	카보잔티닙 병용 (ORR)	공개	진행성 RCC 환자
	3상 (진행중)		MK-6482-005	에베로리무스 대조 임상 (PFS, OS)	공개, 무작위	이전 치료(PD-1/L1, VEGF 표적)에 실패한 진행성 RCC 환자
	계획중	2상	MK-6482-013	용량탐색	공개, 무작위	진행성 RCC 환자
		1b/2상	MK-3475-03A	면역/표적 병용 안전성·유효성	공개, 다기관	이전 전신요법 치료이력이 없는 진행성 cc-RCC 환자

			MK-3475-03B			이전 치료(VEGF-TKI, 면역관문억제제)에 실패한 진행성 cc-RCC 환자
		3상	MK-6482-011	카보잔티닙 대조 임상 (PFS, OS)	공개, 무작위	이전 치료(VEGF-TKI, 면역관문억제제)에 실패한 진행성 cc-RCC 환자
		3상	MK-6482-012	면역/표적 병용 안전성·유효성	공개, 무작위	진행성 cc-RCC 환자

6.3. 생물약제학시험

- (제제 개발) 벨주티판은 BCS Ⅱ 등급으로 낮은 용해도, 높은 투과도를 나타내므로 용해도를 높이는 목적의 제제화를 실시하였음(임상용(FFP), 시판 정제(FMF)).
  - (FFP vs FMF) 경구투여 시 상대 생체이용률 평가 임상시험(006)을 통해 동등성 입증

단계	번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여방법	기간	평가항목	결과
건강한 지원자에서 PT2977 제형 A 및 제형 B의 생체이용률, 약동학, 안전성 비교 평가를 위한 1상 임상시험								
1상	MK-6482-006 (PT2977-104)	BA 안전성	무작위 공개 3-way 교차	건강한 성인으로서, 비가임 여성 또는 정관절제 남성 18명	공복 -A군(FFP): 120mg (제형A 40mg x3) -B군(FMF): 120mg (제형B 40mg x3) -C군(FMF): 200mg (제형B 40mg x5)	단회 (휴약 7일)	- PK : C_{max}, C_{max}/dose, T_{max}, AUC_{0-t}, AUC_{0-t}/dose, AUC_{0-inf}, AUC_{0-inf}/dose, $t_{1/2}$ 등 - 안전성	- PT2977 및 대사체 PT3317 모두 AUC(90% CI)는 0.8, 1.25 범위 내 동등함. Cmax의 90% CI 하한값은 임상적으로 유의한 수준은 아니었음. **PT2977** / GMR (90% CI) AUC_{0-t} 0.93 (0.88-0.98) AUC_{0-inf} 0.93 (0.88-0.98) C_{max} 0.87 (0.77-0.99) **PT3317** / GMR (90% CI) AUC_{0-t} 0.91 (0.84-1.00) AUC_{0-inf} 0.91 (0.85-0.97) C_{max} 0.91 (0.80-1.05) - FMF 120mg vs 200mg 용량비례적(1.4~1.6배) AUC, Cmax 증가 관찰됨.

- (식이영향) FFP 제제 120mg 단회 투여 시 공복 및 식후의 노출도를 비교 평가하는 002 임상에서 AUC는 동등 범위 내였으며 Cmax가 다소 감소하였으나 전체 노출량(AUC)이 보존되었음.

단계	번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여방법	기간	평가항목	결과
건강한 지원자 대상 PT2977 정제의 식이영향 평가 임상시험								
1상	MK-6482-002 (PT2977-103)	고지방식 PK 영향	공개 무작위 2주기 교차	건강한 성인으로서, 비가임 여성 또는 정관절제 남성 16명	공복 또는 고지방식이 후 120mg 경구투여	단회	- PK : C_{max}, T_{max}, AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, $t_{1/2}$ 등 - 안전성	- PT2977 및 대사체 PT3317 모두 혈장 AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}의 식이 영향은 관찰되지 않음 (0.8~1.25 범위 이내) - 공복 대비 식후 Cmax는 PT2977, PT3317 모두 약 35~39% 감소하였고 Tmax가 지연되었음(차이 2~4h)

단계	번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여방법	기간	평가항목	결과
								PT2977 GMR (90% CI) AUC_{0-t} 0.94 (0.88-1.00) AUC_{0-inf} 0.97 (0.91-1.02) C_{max} 0.65 (0.57-0.73) **PT3317** GMR (90% CI) AUC_{0-t} 0.93 (0.84-1.04) AUC_{0-inf} 0.98 (0.91-1.05) C_{max} 0.61 (0.51-0.74)

6.4. 임상약리시험

- **환자 대상 PK / PD***

  - 고형암 환자 20~240mg QD 또는 120mg BID 및 VHL-RCC 환자 120mg QD

  * HIF-2α는 신장/간에서 EPO(erythropoetin)를 생성하는 주요 전사인자로서 혈중 EPO 농도가 MK-6482 활성의 대표적 PD 마커

단계	번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여방법	기간	평가항목	결과
진행성 고형암 환자에서 HIF-2α 저해제인 PT2977의 용량 증량 및 용량 확장 임상시험								
1상	MK-6482-001 (PT2977-101)	MTD RP2D PK/PD	공개 용량증량 용량확장	Part 1A(용량증량) - 진행성 고형암 성인 환자 95명 Part 1B(용량확장) - 진행성 RCC 55명 Part 2 - 교모세포종 환자 21명	Part 1A 20mg QD 40mg QD 80mg QD 120mg QD 160mg QD 240mg QD 120mg BID Part 1B 120mg QD Part 2 120mg BID	until PD, 독성	- PK: AUC, Cmax, Tmax, t1/2, CL/F, Vz/F, R_{AC} - PD: plasma EPO , plasma VEGF - 유효성: ORR, PFS, DOR - 안전성: DLT, AEs	<PK> - Part 1A : $Cmax/AUC_{0-tau}$는 20~120mg QD 범위에서 용량 비례적으로 증가하였고 120~240mg QD 범위에서는 뚜렷한 증가 양상은 없었음 - 모든 용량에서 Tmax는 1~2시간 이내였고 항정상태(D15) 평균 반감기 12.9~21.5시간, AUC 축적비(D15/D1) 1.27~1.54, CL/F 5.3~14.4L/hr이었음 - 120mg BID의 항정상태(D15) Cmax는 120mg QD 보다 컸으나 240mg QD와 유사하였음 <PD> - 모든 용량에서 HIF-2α 저해 효과에 따른 EPO 감소가 관찰되었고 80~120mg QD 구간에서 평형에 도달함 - 120mg QD RCC 환자에서 EPO의 기저치 대비 평균 변화량은 -65.5%였음 - VEGF 감소가 일정한 양상 없이 일부 용량에서 관찰되었으나 MK-6482 혈중 농도 간 연관성 없었음
Von Hippel Lindau 관련 신세포암(RCC) 대상 PT2977 평가를 위한 공개 2상 임상시험								
2상	MK-6482-004	유효성 안전성 PK/PD	공개 다기관 단일군	1개 이상의 측정 가능한 RCC 종양이 있는 VHL 환자 - 종양크기<3.0cm - 전신요법(항VEGF 등) 치료이력 x - 6개월 이내	120mg QD	until PD, 독성	- PK: AUC, Cmax, Tmax, t1/2, CL/F, Vz/F, R_{AC} - PD: plasma EPO (erythropoetin)	<PK> - 3주 투여전 시점 항정상태 평균 Cmin 426.1ng/mL <PD> - EPO 측정 시 3주 투여전 시점 최대 감소(평균 -60%), 13주 투여전 시점 회복

단계	번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여방법	기간	평가항목	결과
				심혈관계 병력 x				(평균 +1.19%)

- **건강한 사람 대상 PK**

  - (내인적 인자; UGT2B17 및 CYP2C19) 유전적으로 각 효소 활성이 다른 건강인에서 PK를 비교 평가한 결과, 인체 내에서 UGT2B17 및 CYP2C19가 MK-6482 소실에 기여함을 확인하였음.

단계	번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여방법	기간	평가항목	결과
건강한 여성 지원자에서 MK-6482 단회투여 시 약동학적 특성 평가 임상시험								
1상	MK-6482-007	PK	공개 비무작위	20~64세 일본인 또는 백인 비가임 여성 *대사효소활성 : PM<IM<EM -패널 A: CYP2C19 EM 일본인 12명 (⊃UGT2B17 PM 10명) -패널 B: CYP2C19 IM 일본인 12명 (⊃UGT2B17 PM 11명) -패널 C: CYP2C19 PM 일본인 12명 (⊃UGT2B17 PM 9명) -패널 D: 백인 13명 (⊃UGT2B17 PM 3명)	40mg QD	단회	- PK: Cmax, Tmax, AUC_{0-last}, $AUC_{0-\infty}$ t1/2, CL/F, Vz/F 등 - 안전성: AEs, ECGs 등	- 패널 A,B,C 일본인에서 CYP2C19 활성이 높을수록 AUC, Cmax가 감소하였음 - UGT2B17 표현형의 효과를 보정했을 때의 AUC는 CYP2C19 EM 대비 IM 1.33배, PM 1.93배였음 - 전체 패널에서 Tmax 중앙값은 2~2.5hr이었고 t1/2은 CYP2C19 PM이 25.0hr로 가장 길었음(cf. CYP2C19 EM 14.1hr) - 일본인에서 UGT2B17 PM 비율이 높았으며 AUC는 백인 대비 각 패널 당 1.40배(EM)~2.71(PM)배였음

- (체내 약물동태) 대사 및 배설에 관한 연구

단계	번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여방법	기간	평가항목	결과
건강한 성인 대상 MK-6482의 흡수, 대사, 배설 및 질량균형 평가를 위한 임상시험								
1상	MK-6482-008	PK	공개	건강한 성인 6명 - UGT2B17 EM 4명 - UGT2B17 IM 2명 - CYP2C19 PM 1명 (UGT2B17 EM인 자) - UGT2B17과 CYP2C19 모두 PM인 자는 제외함	[^{14}C]MK-6482 200uCi (120mg) - 경구용 액제	단회	뇨/대변 방사선 회수율 평가(%), PK(AUC_{0-last}, AUC_{0-inf}, Cmax, C24, $t_{1/2}$, Tmax)	전체 방사선량은 288시간 동안 소변, 대변에서 101% 회수됨 - 투여 후 96시간 이내에 소변과 대변으로 대부분(93.3%) 배설됨 - 대변(51.7%), 소변(49.6%) - 48시간까지 혈장 방사선량 중 벨주티판으로서 73%, 미량의 대사체로서 M2, M4, M16이 순환하였으나 10% 초과하는 대사산물은 없었음 - 소변에서 검출된 대사체로서 M16(32%), M9(3%), M4(4%) - 대변에서 검출된 대사체로서 M9(42%) - CYP2C19 PM 대상자는 CYP3A4를 통한 산화가 주요 배설경로였으며 M9이 주요 대사체였음

- **약물상호작용**

단계	번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여방법	기간	평가항목	결과
건강한 여성 지원자에서 MK-6482 반복투여가 미다졸람의 약동학적 특성에 미치는 영향 평가 임상시험								
1상	MK-6482-009	DDI	2주기 고정순서 공개	임신가능성이 없는 성인 여성 14명	D1미다졸람 2mg D2-D8 MK-6482 120mg QD D8미다졸람 2mg	8일 투약	<PK sampling> D1-2(미다졸람), D2-3(MK-6482), D8-9(미다졸람,	MK-6482 120mg QD 투여 후 -미다졸람 AUC_{0-inf} 및 AUC_{0-24} 40% 감소 → 90% CI가 사전 지정된 GMR 간격(0.5, 2.0)

단계	번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여방법	기간	평가항목	결과
			비무작위				MK-6482)	범위 이내였음 -미다졸람 Cmax 34% 감소 -미다졸람 Tmax 중앙값 변화x -미다졸람 $t_{1/2}$ 5.12h(단독)→ 4.63h(병용) -미다졸람대사체의 AUC_{0-inf} 및 AUC_{0-24} GMR 0.84, Cmax GMR 0.96, Tmax 변화x, $t_{1/2}$ 3.52h(단독)→3.04h(병용)

- **심혈관계 영향(PD)**

  - 건강한 사람에게 치료적 수준을 상회하는 고용량 투여는 빈혈 우려로 실행되지 않았고 VHL-RCC 환자(004 임상) 대상 QTc 간격 영향 평가 시 20ms를 초과하는 증가는 관찰되지 않았음. 예측 Cmax 평균 1389.7ng/mL에서 ΔQTcF 예측값은 2.55ms(90% CI 0.67ms, 4.4ms)였고 조사된 노출 범위 내의 혈장 농도에서 20ms를 초과하는 영향은 관찰되지 않았음.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 핵심 임상(MK-6482-004) 및 보조 임상(MK-6482-001)에 따름.

단계	번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여방법	기간	평가항목	결과
Von Hippel Lindau 관련 신세포암(RCC) 대상 PT2977 평가를 위한 공개 2상 임상시험								
2상 (진행 중)	MK-6482 -004 (PT2977 -202)	유효성 안전성 PK/PD	공개 다기관 단일군	1개 이상의 측정 가능한 RCC 종양이 있는 VHL 환자 61명 - 종양크기<3.0cm - 전신요법(항VEGF 등) 치료이력 x - 6개월 이내 심혈관계 병력 x - 4주 이내 VHL 관련 또는 중대한 수술이력 x *<u>기타 non-RCC VHL 관련 종양</u> ⊃췌장병변 61명 ⊃CNS 혈관모세포종 50명 ⊃췌장 신경내분비 종양(pNET) 22명 ⊃망막 혈관모세포종 16명 ⊃부신병변 3명 ⊃내림프낭 종양 1명 ⊃부고환낭샘종 16명	120mg QD	until PD, 독성	**<1차>** **- RCC의 객관적 반응률 (ORR; CR+PR)** <2차> - RCC의 반응지속기간(DOR), 반응도달기간(TTR), 무진행 생존기간(PFS), 수술까지의 기간(TTS) 등 - non-RCC의 ORR, DOR, TTR, PFS, TTS 등 <안전성> AEs, AESIs(빈혈, 저산소증), 실험실검사 등	- CSR_2020.6.1. - CTD_2020.12.1. **자료 마감일** / **2020.6.1.** / **2020.12.1.** 노출기간 중앙값 / 68.0주 (8.4~104.7) / 94.1주 (8.4~130.9) 치료지속 / 56명 / 54명 추적관찰 중앙값 / 15.8개월 (4.2~24.1) / 21.8개월 (4.2~30.1) **<1차_ORR by IRC>** - 모든 반응자는 PR이었고 자료마감일 연장에 따라 ORR이 증가하였고 이는 TTR이 긴 특성과 연관됨 - 시험자 평가 ORR 또한 IRC 평가 결과와 일치하였음 자료 마감일 / 2020.6.1. / 2020.12.1. ORR (PR) / 36.1% (n=22) / 49.2% (n=30) 95% CI / 24.2~49.4 / 36.1~62.3 **<2차 by IRC>** - 반응지속기간(DOR): 중앙값 미도달, 범위 12.1~96.9주 - TTR: 반응자 30명에 대한 TTR 중앙값 35.8주(범위 11.6~82.9주) - PFS: 중앙값 미도달

단계	번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여방법	기간	평가항목	결과
								*사건 : PD 2건, 사망 1건 (약물과 무관; 펜타닐 과량투여) <2차_자료마감일 비교 시 변동없음> - 질병조절율(DCR;CR+PR+SD: PR 30명, SD 30명으로 98.4%(91.2~100) - TTS: 신장절제술 1건 (365일째) - 병변크기 감소율: 91.8% *선형성장률(LGR) -신세포암 표적병변 직경 총합의 기저치 대비 변화 평가 시 치료 전 3.58mm/년(-3.06~+18.57) 대비 치료 후 -3.73mm/년(-12.76~+5.11) -PR 반응자: 4.12 → -5.55 -SD 대상자: 3.36 → -1.64 *non-RCC 종양 관련 하단 참조 <안전성_2020.12.1. 기준> - 주요 AEs: 빈혈, 피로, 두통, 어지럼증, 오심, 호흡곤란 - 3~5등급 AEs: 빈혈(8.2%), 고혈압(8.2%), 피로(4.9%) 등 노출-보정비율 2.68건/100인-월 - SAEs: 저산소증 1건, 빈혈 1건, 요로감염 1건(약물관련x) - AE로 인한 일시중단 26명 : 피로, 빈혈, 오심, 독감-유사 질환, 두통 - AE로 인한 용량 감량 9명 : 피로(8.2%), 빈혈, 관상동맥 박리, 관절통, 두통, 발작, 저산소증 및 저혈압 각 1명 - EPO 감소로 인한 빈혈은 54명(88.5%)이며 이 중 3등급 빈혈 5명이 포함되었음 (4-5등급 x) - 저산소증은 3등급의 SAEs로 1건 발생하였고 일시중단 및 용량감량으로 별도 치료 없이 회복되었음 - 남성 12명의 생식호르몬 관련 이상소견 없었음

• **췌장병변(pNET 및 낭성 병변/낭샘종, n=61)**
- **ORR by IRC :** 63.9%(2020.6.1.) → 77.0%(95%CI 64.5~86.8, CR 6명, PR 41명, SD 13명) (2020.12.1.)
- DCR : 98.4% (자료마감일 비교 시 변동없음)
- 병변 크기 감소율 91.8% : LGR 치료 전 1.59mm/년(-7.37~+10.64), 치료 후 -5.86mm/년(-27.44~-0.64)
- DOR : 중앙값 미도달, 반응자(47명) 모두 반응 지속
- TTR : 반응자 47명에 대한 TTR 중앙값 36.3주(범위 10.7~82.9주)
- PFS : 중앙값 미도달, 췌장 병변에 대한 수술 사례는 없었음

• **췌장 신경내분비종양(pNET, n=22)**
- **ORR by IRC :** 80.0%(2020.6.1.) → 90.9%(95%CI 70.8~98.9, CR 3명, PR 17명, SD 2명) (2020.12.1.)
- DCR : 98.4% (자료마감일 비교 시 변동없음)
- 병변 크기 감소율 100% : LGR 치료 전 1.44mm/년(-7.37~+11.90), 치료 후 -6.13mm/년(-14.45~-0.84)

단계	번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여방법	기간	평가항목	결과
- DOR : 중앙값 미도달, 반응자(20명) 모두 반응 지속 - TTR : 반응자 20명에 대한 TTR 중앙값 24.1주(범위 10.7~71.4주) - PFS : 중앙값 미도달, pNET에 대한 수술, 방사선요법 사례는 없었음 • **CNS 혈관모세포종(n=50)** **- ORR by IRC :** 32.0%(2020.6.1.) → 30.0%(95%CI 17.9~44.6, CR 3명, PR 12명, SD 31명) (2020.12.1.) ; 새로운 영상 획득에 따른 재판정 - DCR : 92.0% (자료마감일 비교 시 변동없음) - 병변 크기 감소율 52.0% : LGR 치료 전 1.44mm/년(-7.37~+11.90), 치료 후 -6.13mm/년(-14.45~-0.84) - DOR : 중앙값 미도달, 반응자(15명) 모두 반응 지속 - TTR : 반응자 20명에 대한 TTR 중앙값 14.1주(범위 9.9~72.3주) - PFS : 중앙값 미도달, CNS 혈관모세포종의 PD 4건, 사망 1건 발생함								

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

단계	번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여방법	기간	평가항목	결과
진행성 고형암 환자에서 HIF-2α 저해제인 PT2977의 용량 증량 및 용량 확장 임상시험								
1상	MK-6482-001 (PT2977-101)	MTD RP2D PK/PD	공개 용량증량 용량확장	Part 1A(용량증량) - 진행성 고형암 성인 환자 95명 Part 1B(용량확장) - 진행성 RCC 55명 Part 2 - 교모세포종 환자 21명	Part 1A 20mg QD 40mg QD 80mg QD 120mg QD 160mg QD 240mg QD 120mg BID Part 1B 120mg QD Part 2 120mg BID	until PD, 독성	- 유효성: ORR, PFS, DOR - 안전성: DLT, AEs - PK/PD(6.4 참조)	- 자료마감일 2020.6.1. 기준 등록 인원 및 치료 현황 <table><tr><th></th><th colspan="2">Part 1</th><th>Part 2</th></tr><tr><th></th><th>전체</th><th>RCC</th><th></th></tr><tr><td>등록</td><td>95명</td><td>55명</td><td>21명</td></tr><tr><td>치료 지속</td><td>16명 (16.8%)</td><td>11명 (20.0%)</td><td>1명 (4.8%)</td></tr></table><Part 1: 전체 95명> - RP2D : MTD에 도달하지 않았고 PK/PD 결과에 근거하여 RP2D를 120mg QD로 선정함 - DLT 2건: 240mg QD군의 4등급 혈소판감소증, 120mg BID군의 3등급 저산소증 - ORR : 95명 중 ORR은 20.7% 였으며 CNS 종양 1명을 제외하고 모두 RCC 환자였음 - PFS 중앙값 33.3주 - 주요 AEs: 빈혈(69.5%), 피로(55.8%), 호흡곤란(40.0%), 오심(32.6%), 저산소증(27.4%) - 3등급 AEs: 빈혈(22.1%), 저산소증(11.6%) <Part 1B: RCC 55명> - ORR 25.5%, DOR 중앙값 미도달(범위 13.3~106.7주) - PFS 중앙값 62.9주 - 55명 중 35명(63%)이 기저치 대비 영상학적으로 측정한 종양 크기가 감소하였음 - 주요 AEs: 빈혈(76.4%), 피로(70.9%), 호흡곤란(49.1%), 오심(36.4%), 저산소증(30.9%) - 3등급 AEs: 빈혈(27.3%), 저산소증(16.4%) → 대부분 약물요법, 수혈, 산소치료 및 용량 감량으로 관리되었음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- **VHL-RCC 환자의 자연력 연구**(CTD 5.3.5.4 05P4RP)
  - (분석집단) 북미 VHL 환자 776명 중 고형 RCC가 한 개 이상 존재하는 308명 모집단에서 004 임상 선정/제외기준과 상응하는 환자(n=247)의 자연적 종양 성장률 평가에 초점을 맞춰 하위분석을 실시하였음. *subgroup in LGR anaylsis : 3회 이상의 연속적인 종양 크기 측정 결과가 있는 하위군 분석
  - (목적) 004 임상과 유사한 환경에서 치료 없이 VHL-RCC 환자의 신장 고형 종양 선형성장률(LGR), 수술 비율, 수술까지의 시간 평가 및 신장기능을 평가하고자 함.
  - (결과) 추적조사 기간 중앙값은 107.2개월(약 9년, 범위 0.03-190.2개월)이었고 대상자의 87.7%가 최소 2년, 70.5%가 최소 5년의 추적조사를 실시하였음.
    - LGR : 3회 이상 연속 측정한 종양 평가 결과가 있는 하위군 및 개별 종양(n=201, n=173)에 대하여 LGR 분석 시 기존 문헌 보고된 범위 내로 관찰되었음. 대부분(99.4%) 개별 종양의 변화는 양수값으로 증가하였으며 환자 수준 분석에서도 결과는 일치하였음.
    - 종양 축소술 : 308명 중 232명(75.3%)이 1회 이상 종양 축소술을 받았고 2회 이상인 환자는 136명이며 횟수 중앙값 2회(범위 1~9)였음. 임상시험 집단 하위군(n=247)에서는 추적조사기간 2년 내에 71명(28.7%)이 1회 이상 종양 축소술을 받았고 2회 이상인 환자는 11명이었으며 횟수 중앙값은 1회(범위 1~3)였음. 추적조사기간 5년까지 수집된 자료에서 1회 이상 종양 축소술을 받은 환자는 138명(55.9%), 2회 이상인 환자 34명으로 증가하였음.

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- **집단 PK** : 1상(001, 002, 006, 007) 및 핵심 임상(004)에서 얻은 239명에 대한 5291건의 PK 결과를 취합하여 연령, 성별, 표현형(UGT2B17, CYP2C19), 체중/BMI, 인종, 민족성, 질병 상태/암 유형, 신장애, 간장애 등 주요 내인적 인자의 PK 영향을 비선형 혼합효과 모델을 이용하여 평가하였음.
  - (대사효소 표현형) UGT2B17, CYP2C19는 집단 PK 분석의 유의한 공변량이었음. 두 효소 모두 다형성이며 활성에 따라 UGT2B17 PM < IM < EM과 CYP2C19 PM < IM < EM < RM < UM으로 구분함. 이들 표현형은 CL/F에 유의한 영향을 미쳤으며 UGT2B17는 F에도 관여하였음. 집단 PK 분석을 활용하여 전형적인 VHL-RCC 환자(41세, 체중 74kg, UGT2B17 IM, CYP2C19 비-PM)를 가정하고, 이와 대조하여 각 표현형의 노출에 대한 영향을 시뮬레이션했을 때, PM인 경우 AUCss가 1.5~1.6배 증가됐고 두 효소 모두 PM인 경우에는 2.3배로 증가 경향은 더욱 뚜렷하였음. EM의 노출은 0.7배로 낮아졌음. 2가지 극단적 표현형 조합을 비교하는 경우, 즉 PM/PM vs EM/RM 또는 EM/UM인 경우를 가정하면 MK-6482 노출 평균은 약 6배 범위 구간에서 달라질 수 있음(AUC 평균 10.2~60.3μg·hr/mL).
  - (신장애) 집단 PK 범위 내에서 신기능 정상 80명, eGFR로 분류한 경증 신장애 104명, 중등증 신장애 52명, 중증 신장애 1명이 포함되었음. 체중, 연령, 대사효소의 표현형 등 다른 유의한 공변량들을 따로 고려했을 때 신기능은 MK-6482의 PK(CL/F, AUCss)에 영향을 주지 않았음.
  - (간장애) 집단 PK 범위 내에서 간기능 정상 226명, NCI 지수로 분류한 경증 간장애 12명, 중등증 간장애 1명이 포함되었음. 체중, 연령, 대사효소의 표현형 등 다른 유의한 공변량들을 따로 고려했을 때 간기능은 MK-6482의 PK(CL/F, AUCss)에 영향을 주지 않았음.

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서

- 해당없음.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- **핵심 임상(MK-6482-004)**
  - 측정 가능한 신세포암 부위가 하나 이상 존재하는 VHL-RCC 환자 61명을 대상으로 하는 공개 2상

임상으로 벨주티판 120mg QD 투여에 따른 12주 간격 종양 평가를 실시하였음. 시험대상자의 연령 중앙값은 41세(범위 19~66세)이고 대부분 VHL I형 아형(83.6%, 크롬친화모세포종을 동반하지 않음)이며, 이전에 VHL 관련 수술 1회 이상 받은 이력이 있었음(96.7%).

- 시험대상자의 연령 중앙값은 41세(범위 19~66세)이고 대부분 VHL I형 아형(83.6%, 크롬친화모세포종을 동반하지 않음)이며, 이전에 VHL 관련 수술 1회 이상 받은 이력이 있었음(96.7%). 시험대상자 대부분은 RCC 이외 기타 부위 신생물이 존재하였음.
- 벨주티판 투여에 따른 객관적반응률(ORR)은 모두 부분반응(PR)으로서 49.2%(95% CI, 36.1~62.3; 자료마감일 2020.12.1.)로 임상적으로 의미있는 수치가 관찰되었음. 또한 질병조절율(DCR;CR+PR+SD) 98.4%, 표적 종양 크기 감소율 91.8%로 벨주티판의 유효성을 뒷받침하였음. 반응도달기간(TTR)은 35.8주로 비교적 느린 반응 역학을 시사하며, 반응지속기간(DOR) 중앙값은 자료마감일(2020.12.1.)까지 도달하지 않았음. ORR에 도달하지 않았더라도 선형성장률(LGR) 평가 시 종양 크기가 감소하는 대상자 비율이 높았으므로 종양 축소술을 예방하거나 연기하는 임상적 이익이 존재함.

• **VHL-RCC 이외 종양에 대한 유효성**

- 004 임상은 RCC 이외 기타 VHL 관련 종양에 대한 선정기준이 확립되지 않은 상태로 실시되었으므로 베이스라인의 해당 종양 상태에 대한 검증이 이루어지지 않은 한계가 있음. 신청 효능효과 중 RCC 이외 종양으로서 임상시험 결과보고서 등 제출된 자료에 따른 췌장 신경내분비종양과 CNS 혈관모세포종에 대한 평가 결과는 아래와 같음.

ORR		췌장 신경내분비종양(pNET, n=22)	CNS 혈관모세포종(n=50)
자료마감일	2020.6.1.	80.0%	32.0%
	2020.12.1.	90.9%	30.0%

다만 연구 설계 시 확립되지 않은 각 종양의 진단 및 판정에 대한 한계를 고려하여 추가 검증을 실시하였을 때 그 결과는 아래와 같음.

· (췌장 신경내분비종양; pNET) IRC에서 해당자로 평가한 22명 중 최소 2인 이상의 IRC 위원이 pNET으로 분류한 대상자는 12명이며 이 중 10명이 반응하여 ORR은 83.3%.

· (CNS 혈관모세포종) IRC에서 해당자로 평가한 50명은 고형 및/또는 낭종으로 구성되어 있으며 베이스라인 시점에 측정 가능한 고형 병변은 24명으로 한정되었고 이 중 ORR은 62.5%.

→ pNET 및 CNS 혈관모세포종의 경우, 재구성된 군에서 임상적으로 의미있는 ORR이 관찰되어 벨주티판 투여에 의한 임상적 이점이 인정되었음.

· (췌장병변) pNET이 아닌 낭종 등의 췌장병변에 대한 진단 기준이나 질환 특성이 확립되어있지 않고 대부분 무증상이며 시술적 중재가 요구되지 않는 점을 감안하면 병변 크기에 따른 임상적 유익성이 확인된 바 없음.

· (망막 혈관모세포종) 망막 혈관모세포종에 대한 진단 및 반응 판정 기준이 명확하지 않아 벨주티판에 의한 치료효과는 인정되지 않았음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

• **(통합분석)** 120mg QD, 20~240mg/day 용량으로 투여받은 모든 임상시험 대상자에서의 누적 안전성 통합 분석 시 전반적인 내약성은 양호하였음.

- (자료마감일 2020.6.1.) 004 임상에서 20% 이상 발생한 AEs는 빈혈(90.2%), 피로(60.7%), 두통(37.7%), 어지러움(36.1%), 오심(31.1%)이었고 001 임상에서도 이와 유사하였음. 약물과의 인과관계가 인정된 AE는 빈혈, 피로, 어지러움이었고 약물과 관련된 3등급 이상의 AE는 빈혈, 피로, 저산소증이었음. 빈혈, 저산소증은 004 임상보다 001, pooled data, 누적 통합분석군에서 높게 관찰되었으며 이는 더욱 진행된 암, 이전 치료이력, 만성 동반이환, 낮은 기저치 헤모글로빈 수치에 기반한 결과로 추정됨. 004 임상에서 3등급 이상 AE 발생률은 투여 지속에 따라 증가하지 않았음.

· (빈혈) HIF-2α 억제로 인한 EPO 감소는 헤모글로빈 감소로 이어지므로 빈혈은 예상된 약물 이상

반응이었음. 일반적으로 대부분 경증~중등증이었고 EPO 자극요법, 수혈 또는 일시중단/용량 감량으로 관리가 가능하였음. 004 임상에서 관찰한 결과 EPO는 3주 시점에 최대 감소 후 9~13주 무렵에 회복되는 경향을 보였음.

· (저산소증) HIF-2α가 저산소성 폐혈관수축에 관여하는 것으로 시사되는 비임상 연구 및 문헌이 보고되었음. 맥박산소포화도 검사 시 산소포화도 88% 미만인 경우 저산소증으로 정의되며 004 임상에서는 3등급 1건 발생하였고 투여 일시중단 및 80mg QD로 감량으로 회복되었음. 001 임상에서는 17명(29.3%)이 저산소증을 경험하였고 이 중 10명(17.2%)이 약물과 인과관계가 있는 것으로 판정되었음. 저산소증 발생까지 소요된 기간 중앙값은 28일(1~841일)이었고 4~5등급 사건은 없었음.

· (기타 ADRs) 피로, 오심, 호흡곤란, 어지러움이 주요 약물이상반응이었고 투여 일시중단/용량 감량을 통해 효과적으로 관리되었으며 대부분 경증~중등증이었음.

- (자료마감일 2020.12.1.) 추적관찰 후 업데이트된 안전성 평가 결과는 2020.6.1. 결과와 마찬가지로 관리 가능한 수준의 안전성 프로파일을 나타내었음. 새로운 사망, 투여 영구중단 사례는 보고되지 않았으며 이전 관찰사항과 동일하게 빈혈, 피로, 두통, 어지럼증, 오심 및 호흡곤란이 주요 AEs였음.

6.5.9. 유익성-위해성 평가

- (현행 치료의 한계) VHL 질환은 의학적 미결과제가 존재하는 중대한 희귀질환이며 다발적으로 발생하는 종양은 환자의 이환과 사망의 주요 원인으로 작용함. 해당 국소 종양에 대한 전신요법제는 전무하므로 현행 치료는 주로 빈번한 모니터링과 수술에 머무르고 있고, 효과는 일시적이나 외과적 중재에 따른 합병증, 장기 부전이 동반됨에 따라 수술 필요성을 없애거나 늦출 수 있는 전신요법제의 필요성이 대두되었음.
- (유효성) 제출된 VHL 환자의 종양 성장률에 대한 자연력 연구 결과와 비교했을 때 004 임상에서 관찰된 VHL 관련 종양의 ORR 및 감소된 LGR 수치는 벨주티판의 유의미한 효과를 입증하였음. 자연력 연구에 의하면 기저치 종양 크기 중앙값이 유사한 환자들 중 25%가 17.5개월 이내 종양축소술을 받게 되나, 004 임상의 15.8개월 추적조사 시점에는 61명 중 1명만이 신세포암 병변 1곳의 절제술을 실시하였음.
- (안전성) VHL 환자에서 벨주티판의 안전성과 내약성은 양호하였고 이상반응 대부분이 경증~중등증이며 적절한 모니터링으로 관리가 가능하였음. 빈혈과 저산소증이 주요 ADR로 밝혀졌으나 관련 중재치료, 용량 감량/일시중단으로 회복 가능한 수준이었으며 대부분 첫 3개월 시점에 발생하고 투여 지속에 따라 증가되지 않았음.

6.6. 가교자료

- 희귀의약품으로서 규정 [별표6]에 따라 해당없음.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- **(임상적 유익성)** VHL-RCC 환자 61명 대상 공개, 단일군 2상을 핵심 임상으로 안전성·유효성을 평가하였음. 제한된 대상자 수의 단일군 임상이나, 국내 환자 수 약 40명 이내인 치료제가 없는 유전성 희귀질환임을 감안할 때 추적관찰기간 21.8개월 시점의 높은 반응률(ORR 49.2%)을 달성한 결과는 임상적으로 유의미하였음.

  VHL-RCC 특성상 3cm 이상의 종양은 전이 위험이 높아 제거술을 실시하며 이에 따른 부작용과 합병증이 환자의 이환율과 사망률에 깊은 연관이 있음. 이에 따라 종양을 3cm 미만으로 유지하는 것이 VHL 전신요법제의 치료 목표이며, 이러한 관점에서 자연력 연구로 관찰한 양수값의 VHL 종양의 선형성장률(LGR) 대비 벨주티판 투여에 따라 음수값으로 뚜렷하게 감소된 LGR은 임상적 유익성을 대변함.

- 췌장 신경내분비종양(pNET)과 CNS 혈관모세포종 또한 신세포암과 마찬가지로 지속적인 모니터링을 통해 종양 크기와 위치에 따라 외과적 절제술을 결정하며, VHL 환자의 불량한 예후와 관련되어 전신요법제가 필요한 종양임. 004 임상은 VHL-RCC에 대해서만 설계된 연구로 결과 해석의 한계가 있으나, RCC와 마찬가지로 높은 ORR에 도달하였으므로 치료 대안이 없는 VHL 관련 pNET, CNS 혈관모세포종에 대한 임상적 유익성을 인정할 수 있겠음.
- 001, 004 임상시험에서 전반적으로 벨주티판의 내약성은 양호하였으며 약물 이상반응으로 빈혈과 저산소증은 주기적인 모니터링과 용량 조절 등을 통해 관리 가능하였음. 해당 내용은 허가사항(용법용량 및 사용상의 주의사항)에 반영되었음.

• **(용량 선정)**

- 최초 사람 대상 연구인 001 임상에서 20~240mg/day 투여 시 최대 용량까지 MTD에 도달하지 않았고 고용량 구간에서 PD가 잠재적으로 plateau에 이르는 가능성이 관찰됨에 따라 VHL-RCC 환자 대상 핵심 2상(004)에서 120mg QD로 투여되었음.
- 001 및 004 임상에서 넓은 노출 범위에 걸쳐 노출-반응 분석 시, AUC와 유효성 평가변수(ORR, DCR, PFS, BOR, TTR, DOR) 간 유의한 상관관계가 관찰되지는 않았음. 비교적 긴 TTR을 감안할 때 현재까지의 자료에 근거하여 실시한 노출-반응 분석이 완벽하게 상관성을 반영하지 못했을 수 있고, 일부 ORR, DCR, BOR 등에서 유의성은 없으나 노출도와 반응의 약한 상관성은 확인할 수 있었으므로 안전성과 내약성이 확보된 경우라면 별도의 용량 조정은 필수적이지 않음. 안전성 분석에서 3등급 빈혈의 노출-반응 관계가 확인되었으나 환자의 기저치 헤모글로빈 수치에 의해 뚜렷하게 영향받았으며 발생한 빈혈이 임상적 처치로 적절히 관리되었음을 감안할 때 120mg QD 용량의 바람직한 유익성-위해성 프로파일이 뒷받침되었음.
- 벨주티판의 PK에 영향을 주는 인자로 효소 표현형(UGT2B17, CYP2C19)이 제시되었고 두 효소 모두 저활성인 경우는 AUC가 2.3배 증가할 것으로 예측되었음. 다만 이 경우에도 001 임상에서 120mg QD AUC 대비 7~8.5배 폭의 범위인 AUC_{0-24} 최대 42.4㎍·hr/mL(120mg BID)까지 MTD 또는 DLT가 관찰되지 않았고 004 임상에서도 UGT2B17 PM 5명에서 DLT가 관찰되지 않았으므로, 상기 노출-반응(안전성, 유효성) 결과에 근거하여 내인적 인자에 대한 용량 조정은 제안하지 않음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• 품목허가 : FDA(2021.8.), 영국(2022.5.), 캐나다(2022.7.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

• VHL 질환 관련 치료제 없음.

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국엠에스디(주)	**허가일**	2023.5.23.
제품명	웰리렉정(벨주티판)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	버전 1.3
주성분 및 함량	벨주티판 40.00mg		
효능·효과	폰히펠-린다우(von Hippel-Lindau, VHL)병 성인 환자에서 즉각적인 수술이 필요하지 않은 신세포암, 중추 신경계 혈관 모세포종, 췌장 신경내분비 종양의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
- 적혈구생성인자 감소로 인한 빈혈 - 저산소증	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서 - 전문가용 설명자료 - 환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 배태자 독성	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서 - 전문가용 설명자료 - 환자용 사용설명서
3. 부족정보		
- 장기 안전성	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 해당 없음

끝.