의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2020.11.27.</td><td>접수번호</td><td>20200148887
20200149869</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">한국노바티스(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">타브렉타정150밀리그램(카프마티닙염산염일수화물)
타브렉타정200밀리그램(카프마티닙염산염일수화물)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">카프마티닙염산염일수화물</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">(150mg) 1정(770mg) 중 카프마티닙염산염일수화물 183.000mg(카프마티닙으로서150mg)
(200mg) 1정(1026mg) 중 카프마티닙염산염일수화물 244.000mg(카프마티닙으로서200mg)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">MET 엑손 14 결손이 확인된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포 폐암 환자의 치료</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">이 약을 투여받기 전에 환자들은 검증된 시험법을 통하여 MET 엑손 14 결손을 확인 받아야 한다.
권장 용량 : 이 약의 권장용량은 식사와 함께 또는 따로 1 일 2 회, 1회 400mg 이다.
이 약의 치료는 임상적 이익을 얻는 한 개인별 안전성 및 내약성에 근거하여 지속되어야 한다.
약물이상반응에 대한 용량 변경: 개인별 안전성 및 내약성에 근거한 약물이상반응 관리에 대해 권장되는 용량 감량 일정이 표 1에 제시되어 있다.
표 1 이 약의 용량 감량 일정
<table>
<tr><td>용량 수준</td><td>용량 및 일정</td></tr>
<tr><td>시작 용량</td><td>1 일 2 회, 1회 400 mg</td></tr>
<tr><td>1차 감량</td><td>1 일 2 회, 1회 300 mg</td></tr>
<tr><td>2차 감량</td><td>1 일 2 회, 1회 200 mg</td></tr>
</table>
이 약 1 일 2 회, 1회 200 mg 투여에 내약성을 나타내지 못하는 경우 투여를 중단한다.
약물이상반응에 대한 이 약의 용량 조절 권고사항이 표 2에 제시되어 있다.
표 2 약물이상반응의 관리를 위한 이 약 용량 조절
<table>
<tr><td>약물이상반응</td><td>용량 조절</td></tr>
<tr><td colspan="2">ILD/간질성 폐렴</td></tr>
<tr><td>모든 등급의 치료관련 ILD/간질성 폐렴</td><td>영구 중단</td></tr>
<tr><td colspan="2">간에 대한 영향</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

치료 시작 시점 대비, 총 빌리루빈 증가를 동반하지 않는, ALT 및/또는 AST 단독 상승	3등급 (ULN의 5.0 배 초과, 20.0배 이하): ALT/AST가 치료 시작 시점 등급으로 회복될 때까지 이 약을 일시중지한다. 7 일 이내에 치료 시작 시점 수준으로 회복된 경우, 동일한 용량으로 이 약을 재개하고, 그렇지 않으면 표 1에 따라 감량된 용량으로 이 약을 재개한다.
	4등급 (ULN의 20.0배 초과): 영구 중단
담즙정체 또는 용혈이 일어나지 않은, 총 빌리루빈 증가를 동반하는, ALT 및/또는 AST 복합 상승	환자의 치료 시작 시점 등급에 관계 없이, 총 빌리루빈이 ULN의 2.0배 초과이며 ALT 및/또는 AST가 ULN의 3.0배 초과하는 경우, 이 약을 영구 중단한다.
ALT 및/또는 AST 상승을 동반하지 않는, 치료 시작 시점 대비 총 빌리루빈 단독 상승	2등급 (ULN의 1.5배 초과, 3.0배 이하): 빌리루빈이 치료 시작 시점 등급으로 회복될 때까지 이 약을 일시중지한다. 7 일 이내에 치료 시작 시점 수준으로 회복된 경우, 동일한 용량으로 이 약을 재개하고, 그렇지 않으면 표 1에 따라 감량된 용량으로 이 약을 재개한다.
	3등급 (ULN의 3.0 배 초과, 10.0배 이하): 빌리루빈이 치료 시작 시점 등급으로 회복될 때까지 이 약을 일시중단한다. 7 일 이내에 치료 시작 시점 수준으로 회복된 경우, 표 1에 따라 감량된 용량으로 이 약을 재개하고, 그렇지 않으면 이 약을 영구 중단한다.
	4등급 (ULN의 10.0 배 초과): 영구 중단
그 밖의 약물이상반응	
	2등급: 현재 용량 수준을 유지한다. 견딜 수 없는 경우, 해결될 때까지 이 약의 일시중지를 고려하고, 이어 표 1에 따라 감량된 용량으로 이 약을 재개한다.
	3등급: 해결될 때까지 이 약을 일시중지하고, 이어 표 1에 따라 감량된 용량으로 이 약을 재개한다.
	4등급: 영구 중단
약어: ALT, 알라닌 아미노전이효소; AST, 아스파라진산 아미노전이효소; ILD, 간질성 폐 질환; ULN, 정상 상한. 등급 결정은 CTCAE 버전 4.03 (CTCAE = 이상반응에 대한 일반 용어 기준)에 따른다.	

		투여 방법 이 약은 식사와 함께 또는 따로 1 일 2 회 경구로 투여되어야 한다. 이 약은 통째로 삼켜야 하고 부수거나, 씹거나, 또는 으깰 수 없다. 이 약의 투여를 잊거나 구토가 발생하는 경우, 환자는 해당 투여분을 보충투여하지 않도록 하고, 예정된 시간에 다음 투여분을 복용한다.		
최종 허가 사항	허가일자	2021.11.23.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		미국(2020.5.6.), 일본(2020.6.29.)		
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자	김남윤, 김지선, 이수정, 강석연, 김진석
심사부서		종양항생약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 전설희, 백주현, 김영림, 박윤주 (기시) 이희진, 손경훈 (위해성) 김보라, 문성은, 오정원
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	안창수, 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

MET 엑손 14 결손(skipping)이 확인된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료 이 약의 유효성은 반응률 및 반응기간에 근거하였으며, 생존기간의 개선을 입증한 자료는 없다

○ 용법·용량

이 약을 투여받기 전에 환자들은 검증된 시험법을 통하여 MET 엑손 14 결손(skipping)을 확인 받아야 한다.
권장 용량 : 이 약의 권장용량은 식사와 함께 또는 따로 1 일 2 회, 1회 400mg 이다.
이 약의 치료는 임상적 이익을 얻는 한 개인별 안전성 및 내약성에 근거하여 지속되어야 한다.
약물이상반응에 대한 용량 변경: 개인별 안전성 및 내약성에 근거한 약물이상반응 관리에 대해 권장되는 용량 감량 일정이 표 1에 제시되어 있다.
표 1 이 약의 용량 감량 일정

용량 수준	용량 및 일정
시작 용량	1 일 2 회, 1회 400 mg
1차 감량	1 일 2 회, 1회 300 mg
2차 감량	1 일 2 회, 1회 200 mg

이 약 1 일 2 회, 1회 200 mg 투여에 내약성을 나타내지 못하는 경우 투여를 중단한다.
약물이상반응에 대한 이 약의 용량 조절 권고사항이 표 2에 제시되어 있다.
표 2 약물이상반응의 관리를7 위한 이 약 용량 조절

약물이상반응	용량 조절
ILD/간질성 폐렴	
모든 등급의 치료관련 ILD/간질성 폐렴	영구 중단
간에 대한 영향	
치료 시작 시점 대비, 총 빌리루빈 증가를 동반하지 않는, ALT 및/또는 AST 단독 상승	3등급 (ULN의 5.0 배 초과, 20.0배 이하): ALT/AST가 치료 시작 시점 등급으로 회복될 때까지 이 약을 일시중지한다. 7 일 이내에 치료 시작 시점 수준으로 회복된 경우, 동일한 용량으로 이 약을 재개하고, 그렇지 않으면 표 1에 따라 감량된 용량으로 이 약을 재개한다.
	4등급 (ULN의 20.0배 초과): 영구 중단
담즙정체 또는 용혈이 일어나지 않은, 총 빌리루빈 증가를 동반하는, ALT 및/또는 AST 복합 상승	환자의 치료 시작 시점 등급에 관계 없이, 총 빌리루빈이 ULN의 2.0배 초과이며 ALT 및/또는 AST가 ULN의 3.0배 초과하는 경우, 이 약을 영구 중단한다.
ALT 및/또는 AST 상승을 동반하	2등급 (ULN의 1.5배 초과, 3.0배 이하):

지 않는, 치료 시작 시점 대비 총 빌리루빈 단독상승	빌리루빈이 치료 시작 시점 등급으로 회복될 때까지 이 약을 일시중지한다. 7 일 이내에 치료 시작 시점 수준으로 회복된 경우, 동일한 용량으로 이 약을 재개하고, 그렇지 않으면 표 1에 따라 감량된 용량으로 이 약을 재개한다.
	3등급 (ULN의 3.0 배 초과, 10.0배 이하): 빌리루빈이 치료 시작 시점 등급으로 회복될 때까지 이 약을 일시중단한다. 7 일 이내에 치료 시작 시점 수준으로 회복된 경우, 표 1에 따라 감량된 용량으로 이 약을 재개하고, 그렇지 않으면 이 약을 영구 중단한다.
	4등급 (ULN의 10.0 배 초과): 영구 중단
그 밖의 약물이상반응	
	2등급: 현재 용량 수준을 유지한다. 견딜 수 없는 경우, 해결될 때까지 이 약의 일시중지를 고려하고, 이어 표 1에 따라 감량된 용량으로 이 약을 재개한다.
	3등급: 해결될 때까지 이 약을 일시중지하고, 이어 표 1에 따라 감량된 용량으로 이 약을 재개한다.
	4등급: 영구 중단
약어: ALT, 알라닌 아미노전이효소; AST, 아스파라진산 아미노전이효소; ILD, 간질성 폐 질환; ULN, 정상 상한. 등급 결정은 CTCAE 버전 4.03 (CTCAE = 이상반응에 대한 일반 용어 기준)에 따른다.	

투여 방법

이 약은 식사와 함께 또는 따로 1 일 2 회 경구로 투여되어야 한다. 이 약은 통째로 삼켜야 하고 부수거나, 씹거나, 또는 으깰 수 없다.

이 약의 투여를 잊거나 구토가 발생하는 경우, 환자는 해당 투여분을 보충투여하지 않도록 하고, 예정된 시간에 다음 투여분을 복용한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

(1) 간질성 폐 질환 (ILD)/간질성 폐렴

치명적일 수 있는 ILD/간질성 폐렴이 이 약으로 치료 받은 환자에서 발생했다 (3. 이상반응 항 참조). ILD/간질성 폐렴을 나타내는 폐 증상의 악화를 보이는 모든 환자를 즉시 조사한다 (예를 들어, 호흡곤란, 기침, 발열). 이 약은 ILD/간질성 폐렴이 의심되는 환자에서 즉시 보류되어야 하고 ILD/간질성 폐렴의 다른 잠재적 원인이 확인되지 않는 경우 영구 중단되어야 한다 (용법용량 항 참조).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
이 약의 주성분 및 다른 성분에 대해 과민반응이 있는 환자

3. 이상반응
안전성 프로파일 요약
이 약의 안전성이 이전 치료 여부 또는 MET 조절장애 (돌연변이 및/또는 증폭)에 관계 없이, 전 코호트에 걸쳐 (N=334) 중추적, 다국가, 전향적, 다중코호트, 비무작위배정, 공개 제 II 상 시험 A2201 (GEOMETRY-mono 1)에서 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자를 대상으로 평가되었다.
전 코호트에 걸쳐 이 약에 대한 노출 기간의 중앙값은 14.9 주였다 (범위: 0.4에서 177.0 주). 인과관계에 상관 없이 이상사례로 인한 용량 감량이 102 명의 환자 (30.5 %)에서 발생했고, 인과관계에 상관 없이 이상사례에 기인한 투여 일시중지는 163 명의 환자 (48.8 %)에서 발생했다. 인과관계에 상관 없이 이상사례에 기인한 이 약의 영구 중단이 54 명의 환자 (16.2 %)에서 보고되었다. 이 약의 영구 중단으로 이어진 가장 빈번한 이상사례 (≥ 0.5 %)는 말초 부종 (1.8 %), 간질성 폐렴 (1.8 %), 피로 (1.5 %), ALT 증가 (0.9 %), AST 증가 (0.9 %), 오심 (0.9 %), 구토 (0.9 %), 혈중 빌리루빈 증가 (0.6 %), 혈중 크레아티닌 증가 (0.6 %), 일반 신체 건강 악화 (0.6 %), ILD (0.6 %), 기질화 폐렴 (0.6 %), 및 폐렴 (0.6 %)이었다.
의심되는 중대한 이상사례가 이 약으로 치료 받은 43 명의 환자 (12.9 %)에서 보고되었다. 이 약으로 치료 받은 환자에서 보고된 가장 빈번한 의심되는 중대한 이상사례 (≥ 1.0 %)는 오심과 구토였다 (각 1.5 %).
10 명의 환자 (3.0 %)가 이 약으로 치료 받는 동안 기저 악성종양을 제외한 원인으로 사망했다. 이들 사망 중 1 건(간질성 폐렴)은 치료와 관련된 것으로 확인되었다.
이 약으로 치료 받은 환자에서 20 % 이상의 발생률로 보고된 가장 흔한 약물이상반응(모든 등급)은 말초 부종, 오심, 피로, 구토, 혈중 크레아티닌 증가, 호흡곤란 및 식욕 감소였다. 이 약으로 치료 받은 환자에서 5.0 % 이상의 발생률로 보고된 가장 흔한 3등급의 약물이상반응은 말초 부종, 피로, 호흡곤란, 및 알라닌 아미노전이효소 증가였다.
임상시험의 약물이상반응 (표 1)이 MedDRA 기관계 분류에 따라 제시되어 있다. 각 기관계 분류 내에서, 약물이상반응은 가장 빈번한 반응이 먼저 오도록, 빈도에 따라 순위가 매겨진다. 또한, 각 약물이상반응에 상응하는 빈도 범주는 다음과 같은 기준에 근거한다 (CIOMS III): 매우 흔하게 (≥ 1/10); 흔하게 (≥ 1/100에서 <1/10); 흔하지 않게 (≥ 1/1,000에서 <1/100); 드물게 (≥ 1/10,000에서 <1/1,000); 매우 드물게 (< 1/10,000).
표 1. 시험 A2201 (GEOMETRY-mono 1)에서 이 약으로 치료 받은 환자 (N = 334)의 약물이상반응

약물이상반응	모든 등급 n (%)	빈도 범주	3/4등급 n (%)	빈도 범주
감염				
연조직염	9 (2.7)	흔하게	3 (0.9)*	흔하지 않게

대사 및 영양 이상				
식욕 감소	69 (20.7)	매우 흔하게	3 (0.9)*	흔하지 않게
저인산혈증	21 (6.3)	흔하게	8 (2.4)	흔하게
저나트륨혈증	18 (5.4)	흔하게	11 (3.3)	흔하게
호흡기, 흉부, 및 종격동 이상				
호흡곤란	81 (24.3)	매우 흔하게	23 (6.9)	흔하게
기침	54 (16.2)	매우 흔하게	2 (0.6)*	흔하지 않게
ILD/간질성 폐렴	15 (4.5)	흔하게	6 (1.8)*	흔하게
위장관 이상				
오심	147 (44.0)	매우 흔하게	9 (2.7)*	흔하게
구토	94 (28.1)	매우 흔하게	8 (2.4)*	흔하게
설사	61 (18.3)	매우 흔하게	1 (0.3)*	흔하지 않게
변비	60 (18.0)	매우 흔하게	3 (0.9)*	흔하지 않게
아밀라아제 증가	29 (8.7)	흔하게	12 (3.6)	흔하게
리파아제 증가	26 (7.8)	흔하게	18 (5.4)	흔하게
급성 췌장염	1 (0.3)	흔하지 않게	1 (0.3)*	흔하지 않게
간담도 이상				
알라닌 아미노전이효소 증가	42 (12.6)	매우 흔하게	19 (5.7)	흔하게
저알부민혈증	38 (11.4)	매우 흔하게	4 (1.2)*	흔하게
아스파라진산 아미노전이효소 증가	29 (8.7)	흔하게	10 (3.0)*	흔하게
혈중 빌리루빈 증가	11 (3.3)	흔하게	2 (0.6)*	흔하지 않게
피부 및 피하 조직 이상				
소양증[1]	33 (9.9)	흔하게	1 (0.3)*	흔하지 않게
두드러기	4 (1.2)	흔하게	2 (0.6)*	흔하지 않게
신장 및 요로 이상				
혈중 크레아티닌 증가	85 (25.4)	매우 흔하게	0	
급성 신장 손상[2]	5 (1.5)	흔하게	1 (0.3)*	흔하지 않게
전신 이상 및 투여-부위 상태				
말초 부종[3]	173 (51.8)	매우 흔하게	29 (8.7)*	흔하게
피로[4]	108 (32.3)	매우 흔하게	28 (8.4)*	흔하게
비-심장 흉통[5]	50 (15.0)	매우 흔하게	7 (2.1)*	흔하게
발열[6]	48 (14.4)	매우 흔하게	2 (0.6)*	흔하지 않게
요통	47 (14.1)	매우 흔하게	3 (0.9)*	흔하지 않게
체중 감소	34 (10.2)	매우 흔하게	2 (0.6)*	흔하지 않게

[1] 소양증은 소양증, 알레르기성 소양증, 및 전신 소양증을 포함한다.

[2] 급성 신장 손상은 급성 신장 손상 및 신부전을 포함한다.

[3] 말초 부종은 말초 종창(swelling), 말초 부종, 및 체액 과부하를 포함한다.

[4] 피로는 피로 및 무력증을 포함한다.

[5] 비-심장 흉통은 가슴 불편감, 근골격 흉통, 비-심장 흉통, 및 흉통을 포함한다.

[6] 발열은 발열 및 체온 증가를 포함한다.

* 시험 A2201 (GEOMETRY-mono 1)에서 4등급의 약물이상반응은 보고된 바 없다.

선택된 약물이상반응에 대한 설명

· 간질성 폐질환 (ILD)/간질성 폐렴

시험 A2201 (GEOMETRY-mono 1)에서 이 약으로 치료 받은 334 명의 환자 중 15 명 (4.5 %)에서 모든 등급의 ILD/간질성 폐렴이 보고되었다. 3등급의 ILD/간질성 폐렴이 6 명의 환자 (1.8 %)에서 보고되었고, 간질성 폐렴의 치명적 사건이 1 명의 환자 (0.3 %)에서 보고되었다. ILD/간질성 폐렴이 이전의 방사선요법 이력이 있는 161 명의 환자 중 8 명 (5.0 %) 그리고 이전에 방사선요법을 받지 않은 173 명의 환자 중 7 명 (4.0 %)에서 발생했다.

8 명의 환자 (2.4 %)가 ILD/간질성 폐렴에 기인해 이 약을 중단했다. ILD/간질성 폐렴은 대부분 대략 치료의 첫 3 개월 이내에 발생했다. 3등급 이상의 ILD/간질성 폐렴 발생까지의 시간의 중앙값은 6.0 주였다 (범위: 0.7에서 64.4 주).

· 간에 대한 영향

시험 A2201 (GEOMETRY-mono 1)에서 이 약으로 치료 받은 334 명의 환자 중 43 명 (12.9 %)에서 모든 등급의 ALT/AST 상승이 보고되었다. 3/4등급의 ALT/AST 상승이 이 약으로 치료 받은 334 명의 환자 중 19 명 (5.7 %)에서 관찰되었다. 3 명의 환자 (0.9 %)가 ALT/AST 상승에 기인해 이 약을 중단했다. ALT/AST 상승은 대부분 대략 치료의 첫 3 개월 이내에 발생했다. 3등급 이상의 ALT/AST 상승 발생까지의 시간의 중앙값은 6.1 주였다 (범위: 2.1에서 17.9 주).

4. 일반적 주의

(1) 간에 대한 영향

아미노전이효소 상승이 이 약으로 치료 받은 환자에서 발생했다 (3. 이상반응항 참조). 치료 시작 이전, 치료의 첫 3 개월 동안 2 주마다, 이후 매달 1 회 또는 임상적 지시에 따라, 간 기능 검사 (ALT, AST, 및 총 빌리루빈 포함)가 모니터링되어야 하고, 아미노전이효소 또는 빌리루빈 상승이 발생한 환자에서 더 빈번한 검사가 이루어진다. 약물이상반응의 중증도에 근거하여, 용법용량 항 표 2에 기술된 바와 같이 이 약을 일시중지, 감량, 또는 영구 중단한다 (용법 용량항 참조).

(2) 배아-태아 독성

동물 시험에서 확인 된 사항 및 그 작용 기전에 근거하여, 이 약은 임신한 여성에게 투여되었을 때 태아에 해를 끼칠 수 있다. 기관형성 기간 동안 임신한 랫드 및 토끼에 대한 카프마티닙 경구 투여는 태아독성 및 최기형성을 야기했다. 임신한 여성 및 가임 여성은 이 약이 임신 기간 동안 사용되는 경우 또는 환자가 이 약을 투여하는 동안 임신하게 되는 경우 태아에 대한 잠재적 위험성에 대해 조언을 받아야 한다. 성생활을 하는 가임 여성은 이 약 치료 기간 및 마지막 투여 이후 최소 7 일 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다. 임신 상태이거나, 임신 가능성이 있거나, 또는 가임기의 배우자가 있는 남성 환자는 이 약 치료 기간 및 마지막 투여 이후 최소 7 일 동안 콘돔을 사용해야 한다.

(3) 광감수성

동물 시험 결과에 근거하여, 이 약에서 광감수성 반응의 잠재적 위험성이 존재한다. 이 약을 투여하는 동안 일광 및 인공 자외선 (UV) 노출을 최소화하도록 조언을 받아야 한다.

5. 상호작용

(1) 카프마티닙의 혈장 농도를 증가시킬 수 있는 약물

· 강력한 CYP3A 억제제

건강한 시험대상자에서, 카프마티닙 200 mg 단회 투여와 강력한 CYP3A 억제제인 이트라코나졸 (10 일 동안 1 일 1 회 200 mg)의 병용투여는 카프마티닙 단독 투여와 비교하여 카프마티닙의 AUCinf를 42 %까지 증가시켰고 카프마티닙의 Cmax 증가는 동반되지 않았

다. 이 약을 클래리스로마이신, 인디나비어, 이트라코나졸, 케토코나졸, 로피나비어/리토나비어, 네파조, 넬피나비어, 포사코나졸, 리토나비어, 사퀴나비어, 텔라프레비어, 텔리스로마이신, 베라파밀, 및 보리코나졸을 포함하는 강력한 CYP3A 억제제와 병용하는 동안 주의를 기울여야 한다.

(2) 카프마티닙의 혈장 농도를 감소시킬 수 있는 약물

· 강력한 CYP3A 유도제

건강한 시험대상자에서, 카프마티닙 400 mg 단회 투여와 강력한 CYP3A 유도제인 리팜피신 (9 일 동안 1 일 1 회 600 mg)의 병용투여는 카프마티닙 단독 투여와 비교하여 카프마티닙의 AUCinf를 67 %까지 그리고 Cmax를 56%까지 감소시켰다. 이 약을 카바마제핀, 페노바비탈, 페니토인, 리팜피신 및 세인트 존스 워트 (St. John's wort; Hypericum perforatum)를 포함하는 강력한 CYP3A 유도제와 병용하는 것은 피해야 한다. CYP3A를 유도할 가능성이 없거나 아주 적은 대체 병용 약물이 고려되어야 한다.

· 중등도 CYP3A 유도제

생리학-기반 약동학 (PBPK) 모델을 사용한 시뮬레이션은 카프마티닙 400 mg 투여와 중등도 CYP3A 유도제인 에파비렌즈(20 일 동안 1 일 1 회 600 mg)의 병용투여가 카프마티닙 단독 투여와 비교하여 항정상태에서 카프마티닙의 AUC0-12h 44 % 감소 그리고 Cmax 34 %의 감소를 야기할 것이라고 예측했다. 이 약과 중등도 CYP3A 유도제를 병용하는 동안 주의를 기울여야 한다.

· 위 pH를 증가시키는 약물

카프마티닙은 pH-의존적 용해도를 보여주고 시험관내에서 pH가 상승함에 따라 잘 녹지 않게 된다. 위산 감소 제제 (예를 들어, 프로톤 펌프 억제제, H2-수용체 길항제, 제산제)는 카프마티닙의 용해도를 변화시켜 그 생체이용률을 감소시킬 수 있다. 건강한 시험대상자에서, 카프마티닙 600 mg 단회 투여와 프로톤 펌프 억제제인 라베프라졸 (4 일 동안 1 일 1 회 20 mg)의 병용투여는 카프마티닙 단독 투여와 비교하여 카프마티닙의 AUCinf를 25 %까지 그리고 Cmax를 38 %까지 감소시켰다. 이 약을 프로톤 펌프 억제제와 병용하는 동안 주의를 기울여야 한다. 대안으로, H2-수용체 길항제 또는 제산제가 투여될 수 있다. 이 약은 H2-수용체 길항제 이전 최소 3 시간 또는 이후 6 시간에 투여되어야 한다. 이 약은 최소 제산제 투여 2 시간 전 또는 2시간 후에 투여되어야 한다.

(3) 카프마티닙에 의해 혈장 농도가 변화될 수 있는 약물

· CYP 효소의 기질

암 환자에서, 카페인 (CYP1A 탐색 기질)과 카프마티닙 반복 투여 (1 일 2 회 400 mg)의 병용투여는 카페인 단독 투여와 비교하여 카페인의 AUCinf를 134 %까지 증가시켰고 카페인의 Cmax는 증가되지 않았다. 이 약을 테오필린 및 티자니딘을 포함하는 치료역이 좁은 CYP1A2의 기질과 병용하는 동안 주의를 기울여야 한다.

암 환자에서, 미다졸람 (CYP3A 기질)과 카프마티닙 반복 투여 (1 일 2 회 400 mg)의 병용투여는 미다졸람 단독 투여와 비교하여 미다졸람 노출의 임상적으로 유의한 증가를 유발하지 않았다 (AUCinf 9 % 증가 그리고 Cmax 22 % 증가). 그러므로, 카프마티닙과 CYP3A 기질 간 임상적으로 관련 있는 약물 간 상호작용은 발생할 것으로 보이지 않는다.

· 수송체의 기질
암 환자에서, 디곡신 (P-gp 기질)과 카프마티닙 반복 투여 (1 일 2 회 400 mg)의 병용투여는 디곡신 단독 투여와 비교하여 디곡신의 AUCinf를 47 %까지 그리고 Cmax를 74 %까지 증가시켰다. 암 환자에서, 로수바스타틴 (BCRP 기질)과 카프마티닙 반복 투여 (1 일 2 회 400 mg)의 병용투여는 로수바스타틴 단독 투여와 비교하여 로수바스타틴의 AUCinf를 108 %까지 그리고 Cmax를 204 %까지 증가시켰다. 이 약을 P-gp 및 BCRP의 기질과 병용하는 동안 주의하야 한다.
· 음식/음료와의 상호작용
이 약은 음식물과 함께 또는 따로 투여될 수 있다.

6. 신장애 환자에 대한 투여
이 약이 신장애 환자를 대상으로 연구된 바 없기 때문에 중증 신장애 환자에게 투여시 주의를 기울여야 한다. 경증 또는 중등증 신 장애 환자에서 용량 조정은 필요치 않다.

7. 간장애 환자에 대한 투여
경증, 중등증, 또는 중증 간 장애 환자에서 용량 조정은 필요치 않다.

8. 임부, 수유부, 가임여성 및 남성에 대한 투여
(1) 임부
위험 요약: 동물 시험의 결과와 그 작용 기전에 근거하여, 이 약은 임신한 여성에게 투여되었을 때 태아에 해를 끼칠 수 있다. 이 약 관련 위험성을 알리는 적합하고 잘 관리된 임신한 여성 대상 시험은 없다. 임신한 랫드 및 토끼에게 기관형성 기간 동안 카프마티닙 경구 투여한 경우 태아독성 및 최기형성을 야기했다. 곡선 하 면적 (AUC)에 근거한 1 일 2 회 400 mg의 인간에서 권장되는 최대 용량(MRHD)에서의 인간 노출 이하의 카프마티닙에 출생 전 노출된 랫드와 토끼에서 감소된 태아 체중과 증가된 태아 기형 발생률이 관찰되었다. 임신한 여성 및 가임 여성은 이 약이 임신 기간 동안 사용되는 경우 또는 환자가 이 약을 투여하는 동안 임신하게 되는 경우 태아에 대한 잠재적 위험성에 대해 조언을 받아야 한다.
동물 자료: 랫드와 토끼를 대상으로 한 배아-태아 발달 시험에서, 임신한 동물은 기관이 형성되는 기간 동안 각각 카프마티닙 30 mg/kg/day 및 60 mg/kg/day를 경구 투여 받았다. 랫드의 경우 30 mg/kg/day 그리고 토끼의 경우 60 mg/kg/day에서, 모체 전신 노출 (AUC)은 1 일 2 회 400 mg의 MRHD에서의 인간 노출의 각각 약 1.4 및 1.5 배였다 랫드에서, 모체 독성 (체중 증가 둔화 및 사료 섭취 감소)이 30 mg/kg/day 용량에서 관찰되었다 태자에 대한 영향은 ≥ 10 mg/kg/day의 용량에서 (1일 2 회 400 mg의 MRHD에서의 인간 노출의 0.56 배에서 모체 전신 노출) 감소된 태아 체중, 불규칙/불완전한 골화, 및 증가된 태자 기형 (예를 들어, 뒷발/앞발의 비정상 만곡/내향적 회전이상, 얇은 앞다리, 상완골/척골 관절에서 부재/감소된 굽힘) 발생률을 포함했다. 토끼에서, 모체에 대한 영향은 60 mg/kg/day에 이르는 용량에서 발견되지 않았다. 태자에 대한 영향은 ≥ 5 mg/kg/day에서 (1일 2 회 400 mg의 MRHD에서의 인간 노출의 0.016 배에서 전신 노출) 작은 폐엽을

포함했고 60 mg/kg/day 용량에서 (1일 2 회 400 mg의 MRHD에서의 인간 노출의 1.5 배에서 전신 노출) 감소된 태자 체중, 불규칙/불완전한 골화, 및 증가된 태자 기형 (예를 들어, 뒷발/앞발의 비정상 만곡/회전이상, 얇은 앞다리/뒷다리, 상완골/척골 관절에서 부재/감소된 굽힘, 작은 폐엽, 좁거나 및/또는 작은 혀) 발생률을 포함했다.
(2)수유부
카프마티닙이 이 약 투여 이후 인간의 모유로 전달되는지 여부는 알려진 바 없다. 카프마티닙이 모유 수유 아동 또는 모유 생산에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 모유 수유 아동에서 중대한 약물이상반응이 발생할 가능성이 있어, 이 약 치료 기간 및 마지막 투여 이후 최소 7 일 동안 모유 수유는 권장되지 않는다.
(3) 가임여성 및 남성
· 임신 검사 : 이 약 치료를 시작하기 전에 가임 여성의 임신 여부가 확인되어야 한다.
· 피임법:
-여성 : 성생활을 하는 가임 여성은 이 약 치료 기간 및 마지막 투여 이후 최소 7 일 동안 효과적인 피임법 (1 % 미만의 피임실패율)을 사용해야 한다.
-남성 : 임신 상태이거나, 임신 가능성이 있거나, 또는 가임기의 배우자가 있는 남성 환자는 이 약 치료 기간 및 마지막 투여 이후 최소 7 일 동안 콘돔을 사용해야 한다.
· 불임 : 카프마티닙이 인간의 생식능력에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 카프마티닙을 통한 생식력 시험은 동물에서 수행되지 않았다.

9. 소아에 대한 투여
18세 미만 소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

10. 고령자에 대한 투여
65 세 이상인 환자에서 용량 조정은 필요치 않다.

11. 과량투여시의 처치
이 약을 통한 임상시험에서 과량투여의 제한적인 경험만이 존재한다. 환자의 약물이상반응의 징후나 증상은 면밀하게 모니터링되어야 하고, 과량투여가 의심되는 경우 일반 보조 조치와 대증치료가 시작되어야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항
(1) 원래의 포장 상태로 보관한다. 습기를 피한다.
(2) 이 약은 어린이의 시야를 피해 손이 닿지 않는 곳에 보관해야 한다.

13. 전문가를 위한 정보
(1) 약력학적 정보
1) 작용기전
카프마티닙은 MET 수용체 티로신 키나아제의 매우 강력한 선택적 억제제이다. 카프마티닙

의 높은 MET 선택성은 2 가지의 스크리닝 패널에서 입증되었고, 이는 400 가지를 초과하는 다른 키나아제 또는 돌연변이 키나아제 변종과 비교하였을 때 약 1000 배 이상의 선택성 인자를 나타냈다. 내약성이 있는 용량으로 카프마티닙 치료할 때, 특히 MET 엑손 14 결손 또는 MET 증폭을 보이는 폐암에서 유래된 종양 이종이식 모델의 퇴행을 야기한다. 카프마티닙은 MET-의존성 암 세포의 증식 및 생존과 더불어, MET 인산화 (자가인산화 및 리간드 간세포 성장 인자 [HGF]에 의해 촉발된 인산화 모두), 후속 신호전달 단백질의 MET-매개 인산화를 억제한다.

2) 약력학적 특성

카프마티닙은 엑손 14가 결손된 돌연변이 MET 변종이 발현된 폐암 이종이식 모델을 포함하는 다양한 암 이종이식 모델에서 퇴행을 유도했다. 약력학 및 유효성 사이의 관련성이 S114 마우스 종양 모델에서 연구되었는데, 여기에서 깊은 퇴행은 대부분의 투여 간격 동안 90 %를 초과하는 MET 인산화 억제와 관련되어 있었다.

3) 심장 전기생리학

카프마티닙은 임상적으로 관련 있는 정도까지 QT 간격을 연장하지 않았다. 임상시험에서 1일 2 회 400 mg 투여 이후, 500 msec을 초과하는 새로운 베이스라인 이후 QTcF 간격 수치를 보인 환자는 없었다. 농도-QT 분석은 베이스라인 대비 추정된 평균 QTcF 증가가 1일 2 회 400 mg 투여 이후 평균 항정상태 Cmax에서 1.33 msec이었고 90 % 신뢰 구간 (CI) 상한이 2.58 msec이었음을 보여주었다.

(2) 약동학적 정보

1) 흡수·분포·대사·배설

· 흡수

인간에서, 카프마티닙 경구 투여 이후 흡수는 빠르다. 암 환자에서 이 약 정제 400 mg의 경구 투여 이후 약 1에서 2 시간에 (Tmax) 카프마티닙의 최고 혈장 수준에 도달한다. 카프마티닙 정제의 경구 흡수는 70 %를 초과하는 것으로 추정된다. 카프마티닙은 시험된 용량 범위 전반에 걸친 (1 일 2 회 200에서 400 mg) 전신 노출에서 (AUCinf 및 Cmax) 용량-비례적 증가를 나타냈다.

음식물의 영향:

음식은 카프마티닙의 생체이용률을 임상적으로 유의미한 수준으로 변화시키지 않는다. 이 약은 음식물과 함께 또는 따로 투여될 수 있다 (용법용량항 참조).

건강한 시험대상자에서 카프마티닙이 음식물과 함께 투여되었을 때, 고지방 식사를 동반하는 600 mg 단회 경구 투여는 카프마티닙이 공복 상태에 투여되었을 때와 비교하여 카프마티닙의 AUCinf를 46 %까지 그리고 Cmax를 15 %까지 증가시켰다. 저지방 식사는 AUCinf를 20 %까지 그리고 Cmax를 11 %까지 증가시켰다.

카프마티닙이 1 일 2 회 400 mg으로 투여되었을 때 노출 (AUC0-12h)은 음식물과 함께 또는 공복 상태에서 유사했다.

· 분포

카프마티닙은 농도에 관계 없이, 인간 혈장 단백질에 96 % 결합한다. 항정상태의 겉보기

평균 분포 용적 (Vss/F)은 암 환자에서 164 L이다.
혈액-혈장 비율은 1.5 (10에서 1000 ng/mL의 농도 범위)였으나 더 높은 농도에서 0.9까지 감소되었고 (농도 10000 ng/mL), 이는 적혈구로의 분포가 포화되었음을 시사한다.
카프마티닙은 랫드에서 혈액-뇌 장벽을 통과했고 뇌-혈액 노출 (AUCinf) 비율은 약 9 %였다.
· 대사
시험관 내 및 생체 내 시험에서 카프마티닙이 사이토크롬 P450 (CYP) 3A4 및 알데히드 산화효소 (aldehyde oxidase)로 주도되는 대사를 통해 주로 제거됨을 보여주었다. 카프마티닙의 생체 내 변환은 본질적으로 C-히드록실화 (hydroxylation), 락탐 (lactam) 형성, N-산화, N-탈알킬화, 카복실산 형성, 및 이들의 조합을 포함하는 제 I 상 대사 반응을 통해 이루어진다. 제 II 상 반응은 산화 대사물의 글루쿠론산화를 포함한다. 혈장에 가장 풍부한 방사능 성분은 미변화 카프마티닙이다 (방사능 AUC0-12h의 42.9 %). 주요 순환 대사물인 M16 (CMN288)은 약리학적으로 비활성이고 혈장 AUC0-12h에서 방사능의 21.5 %를 차지한다.
· 배설/제거
암 환자에서 카프마티닙의 기하 평균 겉보기 혈장 최종 반감기 (T1/2)는 3.5에서 6.3 시간에 이르는 범위였다. 항정상태는 카프마티닙 1 일 2 회 400 mg 경구 투여 이후 대략 3 일 경에 달성될 것으로 예상되고, 기하 평균 축적비는 1.39였다 (변동 계수 [CV]: 42.9 %). 카프마티닙의 유효 반감기 (기하 평균 축적비에 근거하여 계산됨)는 6.54 시간이다. 카프마티닙의 기하 평균 항정상태 겉보기 경구 청소율 (CLss/F)은 19.8 L/hr였다.
카프마티닙은 주로 대사, 그리고 이후 대변 배설을 통해 제거된다. 건강한 시험대상자에 대한 [14C]-카프마티닙 단회 경구 투여 이후, 총 방사능의 78 %가 대변에서 회수되었고 소변에서 22 %가 회수되었다. 소변 내 미변화 카프마티닙의 배설은 무시해도 될 정도이다.

2) 약물 상호작용 가능성에 대한 시험관 내 평가
· 효소 약물간 상호작용
시험관 내 시험은 카프마티닙이 CYP2C8, CYP2C9, 및 CYP2C19의 억제제임을 보여주었다. 카프마티닙은 배양된 인간 간세포에서 CYP2C9의 약한 유도도 나타냈다. PBPK 모델을 사용한 시뮬레이션은 1 일 2 회 400 mg의 용량으로 제공된 카프마티닙이 CYP2C8, CYP2C9, 및 CYP2C19의 임상적으로 관련 있는 억제를 야기할 것 같지 않다고 예측했다.

· 수송체 약물간 상호작용
시험관 내 자료에 근거하여, 카프마티닙은 간 흡수 수송체 OATP1B1, OATP1B3, 및 OCT1의 가역적인 억제를 나타냈다. 그러나, 카프마티닙은 치료 용량에서 달성된 농도에 근거하여 OATP1B1, OATP1B3, 및 OCT1 흡수 수송체의 임상적으로 관련 있는 억제를 유발할 것으로 예상되지 않는다. 카프마티닙은 시험관 내에서 다약제 저항성-관련 단백질 (MRP2)의 억제제가 아니다.
시험관 내 자료에 근거하여, 카프마티닙은 신장 수송체 OAT1 또는 OAT3의 억제제가 아니나, 카프마티닙과 그 주요 대사물인 CMN288은 신장 수송체인 MATE1 및 MATE2K의 가역적인 억제를 나타냈다. 카프마티닙은 임상적으로 관련 있는 농도에서 MATE1 및 MATE2K

를 억제할 수 있다.
시험관 내 자료에 근거하여, 카프마티닙은 P-gp의 기질이고 BCRP 및 MRP2의 기질이 아니다. 카프마티닙은 일차 인간 간세포에서 활성 간 흡수에 포함된 수송체의 기질이 아니다.

3) 특별 환자군
· 고령자: 시험 A2201 (GEOMETRY-mono 1)에서, 334 명의 환자 중 57 %가 65 세 이상이었고, 16 %는 75 세 이상이었다. 이들과 더 젊은 환자 사이에 안전성 또는 유효성의 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.
연령/성별/인종/체중: 집단 약동학 분석은 연령/성별/인종/체중이 카프마티닙의 전신 노출에 임상적으로 관련 있는 영향을 미치지 않음을 보여주었다.
· 신장애 :정상 신기능 (크레아티닌 청소율 [CLcr] ≥ 90 mL/min)을 보이는 207 명의 환자, 경증 신 장애 (CLcr 60에서 89 mL/min)를 보이는 200 명의 환자, 그리고 중등증 신 장애 (CLcr 30에서 59 mL/min)를 보이는 94 명의 환자를 포함하는 집단 약동학 분석에 근거하여, 경증 또는 중등증 신 장애는 카프마티닙의 노출에 임상적으로 유의한 영향을 보이지 않았다. 이 약은 중증 신 장애를 보이는 환자에서 연구된 바 없다 (용법 용량항 참조).
· 간장애 : 카프마티닙 200 mg 단회-투여를 사용하여 Child-Pugh 분류에 근거한 다양한 정도의 간 장애를 보이는 암이 아닌 시험대상자를 대상으로 시험이 수행되었다. 카프마티닙의 기하 평균 전신 노출 (AUCinf)은 정상 (N = 9) 간 기능을 보이는 시험대상자와 비교하여 경증 (N = 6) 및 중등증 (N = 8) 간 장애 시험대상자에서 각각 약 23% 및 9 %까지 감소되었고 중증 (N = 6) 간 장애 시험대상자에서 약 24 %까지 증가되었다. Cmax는 정상 간 기능 시험대상자와 비교하여 경증 및 중등증 간 장애 시험대상자에서 각각 약 28 % 및 17 %까지 감소되었던 반면, Cmax는 정상 간 기능 시험대상자와 비교하여 중증 간 장애 시험대상자에서 유사했다 (2 % 차이) (용법 용량항 참조).

(3) 임상시험 정보
· MET 엑손 14 결손을 보이는 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC (치료 경험이 없는 경우 및 이전에 치료 받은 경우)
MET 엑손 14 결손을 보이는 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC 환자의 치료에 대한 이 약의 유효성이 중추적, 다국가, 전향적, 다중코호트, 비무작위배정, 공개 제 II 상 시험 A2201 (GEOMETRY-mono 1)에서 입증되었다. 환자 (N = 334)는 자신의 이전 치료 및 MET 조절 장애 (돌연변이 및/또는 증폭) 상태에 근거하여 시험 코호트에 등록되었다. MET 돌연변이를 보이는 환자 (N = 97)는 MET 증폭에 관계 없이 MET-돌연변이 코호트에 등록되었다. MET 돌연변이를 보이지 않는 환자는 이들의 MET 증폭 수준에 근거하여 MET-증폭 코호트에 등록되었다.
MET-돌연변이 코호트에서, 환자는 미국 동부 종양학 협력 그룹 (ECOG) 수행도 (PS) 0 또는 1과 함께, 고형 종양에 대한 반응 평가 기준 (RECIST) 버전 1.1에 규정된 바에 따라 적어도 1 개의 측정 가능한 병변이 있는, 표피 성장 인자 수용체 (EGFR) 야생형 상태 (엑손 19 결손 및 엑손 21 L858R 치환 돌연변이에 대해), 역형성 림프종 키나아제 (ALK)-음성

재배열, 및 MET-돌연변이를 보여야 했다. 신경학적으로 불안정하거나 중추신경계(CNS) 증상 관리를 위해 지난 2 주 이내에 스테로이드 용량 증량을 필요로 했던 증상성 CNS 전이를 보이는 환자, 임상적으로 유의한 조절되지 않는 심장 질환이 있는 환자, 그리고 MET 또는 HGF 억제제 전처치를 받은 환자는 시험에 적합하지 않았다.

이 임상시험에서는 중앙실험실에서 RNA-기반 RT-PCR 분석으로 MET 엑손 14 결손 또는 MET 증폭의 존재를 전향적으로 확인하였다. RT-PCR 방법을 통한 분석과 차세대 염기분석(NGS, Foundation Medicine, F1CDx)과의 가교 시험이 후향적으로 이루어졌으며 진단 결과가 일관됨을 확인하였다.

MET-돌연변이 코호트에서 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC가 있는 총 97 명의 성인 환자가 등록되었고 이 약으로 치료를 받았다. 치료 경험이 없는 코호트는 28 명의 환자를 등록했다. 이전에 치료 받은 코호트는 진행성 질병에 대해 이전의 1 또는 2 차 전신 요법을 받은 69 명의 환자를 등록했다.

해당 시험의 일차 평가변수는 RECIST 1.1에 따라 눈가림된 독립적 검토 위원회 (BIRC)가 결정한 전체 반응률 (ORR)이었다. 주요 이차 평가변수는 BIRC에 따른 반응 기간 (DOR)이었다. 추가적인 이차 평가변수는 반응까지의 시간 (TTR), 무진행 생존 (PFS), 전체 생존 (OS) 및 질병 통제율 (DCO)이었다. 치료 경험이 없는 환자 및 이전에 치료 받은 환자의 유효성 자료는 독립적으로 분석되었다.

환자는 문서화된 질병 진행, 요법에 대한 불내성, 또는 시험자가 환자가 더 이상 임상적 이익을 경험하지 못한다고 결정할 때까지 치료를 지속했다.

MET-돌연변이 시험 집단의 인구학적 특성은 60 %의 여성, 71 세의 연령 중앙값 (범위: 49 에서 90 세), 82 %의 연령 65 세 이상, 75 %의 백인, 24 %의 아시아인, 0 %의 흑인, 60 %의 흡연 경험이 없는 사람이었고, 80 %가 샘암종을 보였으며, 99 %가 ECOG 수행도 0 또는 1 이었고, 12 %가 CNS 전이를 보였다. 이전에 치료 받은 코호트에서 (N = 69), 94 %가 이전의 화학요법을 받았고, 28 %가 이전의 면역요법을 받았으며, 23 %가 2 회의 이전 전신 요법을 받았다.

치료 경험이 없고 이전에 치료 받은 MET-돌연변이 NSCLC 환자에 대한 시험 A2201 (GEOMETRY-mono 1)의 유효성 결과가 표 1 및 2에 제시되어 있다. BIRC에 의해 평가된 ORR의 일차 평가변수는 치료 차수에 관계 없이 만족되었기 때문에 이 약이 치료 경험이 없는 MET-돌연변이 NSCLC 환자 및 이전에 치료 받은 MET-돌연변이 NSCLC 환자 모두에서 효과적임을 입증했다. 치료 경험이 없는 MET-돌연변이 NSCLC 환자에서 반응은 오래 지속되었는데 BIRC의 평가에 의해 환자의 68.4 %가 6 개월 이상의 반응을 보였고 환자의 36.8 %는 12 개월 이상의 반응을 보였다 [11.14 개월의 DOR 중앙값 (95 % CI: 5.55, 추정 불가 [NE])]. 이전에 치료 받은 MET-돌연변이 NSCLC 환자에서도 반응은 오래 지속되었는데 BIRC의 평가에 의해 환자의 64.3 %가 6 개월 이상의 반응을 보였고 환자의 21.4 %가 12 개월 이상의 반응을 보였다 [9.72 개월의 DOR 중앙값 (95 % CI: 5.55, 12.98)]. 두 MET-돌연변이 코호트 모두에서, BIRC에 의한 평가에 따라 반응의 발생은 대부분의 환자에서 치료 7 주 이내에 발생했다 (치료 경험이 없는 환자의 68.4 % 그리고 이전에 치료 받은 환자의 82.1 %). BIRC 평가에 의한 분석은 시험자 평가에 의한 분석과 유사했다.

표 2. 치료 경험이 없는 MET-돌연변이 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC - 시험 A2201 (GEOMETRY-mono 1)에서 이 약으로 치료 받은 환자의 유효성 결과

유효성 파라미터	BIRC의 평가 N = 28	시험자의 평가 N = 28
전체 반응률[a], % (95% CI)[b]	67.9 (47.6, 84.1)	60.7 (40.6, 78.5)
완전 반응 (CR), n (%)	1 (3.6)	0 (0.0)
부분 반응 (PR), n (%)	18 (64.3)	17 (60.7)
반응 기간[a]		
반응자 수, n	19	17
중앙값, 개월 (95% CI)[c]	11.14 (5.55, NE)	13.96 (4.27, NE)
DOR ≥ 6 개월을 보이는 % 반응자	68.4	76.5
DOR ≥ 12 개월을 보이는 % 반응자	36.8	47.1
질병 통제율[a], % (95% CI)[b]	96.4 (81.7, 99.9)	96.4 (81.7, 99.9)
무진행 생존[a]		
사건 수, n (%)	17 (60.7)	17 (60.7)
질병 진행 (PD), n (%)	14 (50.0)	16 (57.1)
사망, n (%)	3 (10.7)	1 (3.6)
중앙값, 개월 (95% CI)[c]	9.69 (5.52, 13.86)	11.14 (5.52, 15.24)
전체 생존		
사건 수, n (%)	13 (46.4)	
중앙값, 개월 (95% CI)[c]	15.24 (12.22, NE)	

약어: BIRC, 눈가림된 독립적 검토 위원회; CI, 신뢰 구간; CR, 완전 반응; DCR, 질병 통제율; MET, 중간엽-상피 전이; NE, 추정 불가; NSCLC, 비소세포 폐암; PR, 부분 반응; RECIST, 고형 종양 대상 반응 평가 기준; SD, 안정 병변.

ORR: CR+PR.

DCR: CR+PR+SD.

[a]RECIST v1.1에 따라 결정됨.

[b]클로퍼 (Clopper) 및 피어슨 (Pearson)정확 이항 95 % CI.

[c]카플란-마이어 (Kaplan-Meier) 추정치에 근거함.

표 3. 이전에 치료 받은 MET-돌연변이 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC - 시험 A2201 (GEOMETRY-mono 1)에서 이 약으로 치료 받은 환자의 유효성 결과

유효성 파라미터	BIRC의 평가 N = 69	시험자의 평가 N = 69
전체 반응률[a], % (95% CI)[b]	40.6 (28.9, 53.1)	42.0 (30.2, 54.5)
완전 반응 (CR), n (%)	0 (0.0)	1 (1.4)
부분 반응 (PR), n (%)	28 (40.6)	28 (40.6)
반응 기간[a]		
반응자 수, n	28	29
중앙값, 개월 (95% CI)[c]	9.72 (5.55, 12.98)	8.31 (4.34, 12.06)
DOR ≥ 6 개월을 보이는 % 반응자	64.3	58.6
DOR ≥ 12 개월을 보이는 % 반응자	21.4	27.6
질병 통제율[a], % (95% CI)[b]	78.3 (66.7, 87.3)	76.8 (65.1, 86.1)
무진행 생존[a]		
사건 수, n (%)	55 (79.7)	57 (82.6)
질병 진행 (PD), n (%)	49 (71.0)	49 (71.0)
사망, n (%)	6 (8.7)	8 (11.6)
중앙값, 개월 (95% CI)[c]	5.42 (4.17, 6.97)	4.80 (4.11, 7.75)
전체 생존		

사건 수, n (%)	44 (63.8)
중앙값, 개월 (95% CI)[c]	13.57 (8.61, 21.19)

약어: BIRC, 눈가림된 독립적 검토 위원회; CI, 신뢰 구간; CR, 완전 반응; DCR, 질병 통제율; MET, 중간엽-상피 전이; NSCLC, 비소세포 폐암; PD, 질병 진행; PR, 부분 반응; RECIST, 고형 종양 대상 반응 평가 기준; SD, 안정 병변.

ORR: CR+PR.

DCR: CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD.

[a]RECIST v1.1에 따라 결정됨.

[b]클로퍼 및 피어슨 정확 이항 95 % CI.

[c]카플란-마이어 추정치에 근거함.

(4) 비임상시험 정보

1) 반복 투여 독성

랫드와 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 수행된 반복 투여 독성시험을 통해 췌장, 뇌/중추신경계 (CNS), 간, 및 잠재적으로 신장과 같은 표적 기관 또는 계(system)을 밝혀 냈다.

때때로 아밀라아제 또는 리파아제 증가를 동반하는, 췌장 세엽 세포 공포형성 및/또는 염증을 동반하지 않는 세포자멸사를 포함하는 췌장의 가역적인 소견이 28일 및 13주 시험의 랫드와 원숭이에서 관찰되었다. 랫드에서, 수컷의 경우 60 mg/kg/day 이상 그리고 암컷의 경우 30 mg/kg/day 이상의 용량은 28일 및/또는 13주 시험에서 가역적인 낮은 등급의 췌장 변화를 나타냈다. 원숭이에서, 췌장 소견은 모든 그룹에서 가역적인 낮은 등급의 세엽 세포 세포자멸사를 포함했고 28일 시험의 150 mg/kg/day의 높은 용량에서 더 높은 혈청 아밀라아제 그리고 13주 시험의 75 mg/kg/day에서 소수의 동물을 대상으로 아밀라아제와 리파아제 증가를 보였다.

28일 독성시험에서 암컷의 경우 60 mg/kg/day 그리고 수컷의 경우 120 mg/kg/day의 용량에서 랫드를 대상으로 떨림 및/또는 경련과 같은 CNS 독성을 나타내는 징후와 시상에서 백색질 공포형성의 조직병리학적 소견이 관찰되었다. 추가적으로, 13주 랫드 독성시험의 결과는 뇌에서 CNS에 대한 영향과 조직병리학적 소견을 재현했고, CNS에 대한 영향과 뇌 병변이 가역적이었음도 입증했다. 사이노몰거스 원숭이 시험에서 CNS 독성이나 뇌 이상의 징후는 관찰되지 않았다.

랫드 및 원숭이를 대상으로 하는 일련의 상이한 시험에서 혈청 간 효소 (ALT, AST, 및/또는 SDH)의 경미한 변화가 관찰되었다. 이러한 변화는 분명한 용량 반응이 부재한 매우 가변적으로 최소한도 내지 경도의 상승에 국한되었다. 이러한 간 효소 상승은 75 mg/kg/day의 수컷에서 단일 세포 괴사와 관련된 가역적이고 최소한도 내지 경도의 피막 하 호중구 침윤을 보인 13주 원숭이 시험을 제외하고, 대부분 간의 조직학적 상관관계 없이 관찰되었다.

28일 원숭이 시험의 신장에서 조직병리학적 변화가 관찰되었는데, 여기에서 신장 간질 및/또는 세뇨관 내강의 다핵 거대 세포로 둘러싸인 경도 내지 중등도의 양염색성 결정 유사 물질 침착물이 75 mg/kg/day 이상의 용량에서 존재했다. 그러나, 13주 원숭이 시험에서, 시험된 어느 용량에서도 신장 침전물 또는 신장 독성은 관찰되지 않았다 (75 mg/kg/day까지). 결정 유사 물질의 정체에 대한 추적조사 연구는 해당 물질이 카프마티닙이나 그 대사

물이 아니라 칼슘 인산염 침전물임을 보여주었다.
2) 안전성약리
카프마티닙을 통한 안전성 약리시험은 랫드에서 CNS 및 호흡기 기능에 대한 유의한 영향이 없고, 원숭이에서 심혈관 기능에 대한 영향이 없음을 보여주었다. 카프마티닙은 18.7 microM에서 hERG 칼륨 전류를 50 %까지 억제했다.
3) 발암성 및 돌연변이 유발성
카프마티닙에서 발암성 시험은 수행되지 않았다.
카프마티닙은 시험관 내 세균 복귀 돌연변이 분석 (에임스 [Ames] 검사)에서 돌연변이를 유발하지 않았고 인간 말초 혈액 림프구를 대상으로 하는 시험관 내 염색체 이상 분석에서 염색체 이상을 유발하지 않았다. 카프마티닙은 랫드를 대상으로 하는 생체 내 골수 소핵 검사에서 염색체 이상을 유발하지 않았다.
4) 광감수성
카프마티닙을 통한 시험관 내 및 생체 내 광감작 분석은 카프마티닙이 광감작 가능성이 있다고 제시했다. 생체 내 광감작에 대한 NOAEL은 30 mg/kg/day으로 (14000 ng/mL의 Cmax), 1 일 2 회 400 mg에서 인간 Cmax의 약 2.9 배이다.
5) 생식 독성
생식 독성에 대한 정보의 경우, 7.임부, 수유부, 가임여성 및 남성에 대한 투여항을 참조한다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀폐용기, 25℃ 이하에서 습기를 피해 보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건

○ **(희귀의약품)**

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

○ **(최종결과보고서 제출)** 의약품의 품목허가 신고 심사 규정 제28조제1항

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	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2020.11.27.	-	-	-	-
보완요청 일자	(1차)2021.02.15. (2차)2021.09.27.	(1차)2021.02.15. (2차)2021.09.27.	(1차)2021.02.15. (2차)2021.09.27.	2021.01.19.	-
보완접수 일자	(1차)2021.06.15. (2차)2021.10.06.	(1차)2021.06.15. (2차)2021.10.06.	(1차)2021.06.15. (2차)2021.10.06.	2021.08.24.	-
최종처리 일자	2021.11.23.	-	-	-	-

[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																																			
	1	2																3				4							5						6		7	8
		가								나								가		나																	
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	○	○	○	○	○	○	X	○	○

○ 제출자료 목록

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

4. 독성에 관한 자료
  가. 단회투여독성시험자료
  나. 반복투여독성시험자료
  다. 유전독성시험자료
  라. 생식발생독성시험자료
  마. 발암성시험자료
  바. 기타독성시험자료
    1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
    2) 의존성
    3) 항원성 및 면역독성
    4) 작용기전독성
    5) 대사물
    6) 불순물
    7) 기타
5. 약리작용에 관한 자료
  가. 효력시험자료
  나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
  다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
    1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
    2) 흡수
    3) 분포
    4) 대사
    5) 배설
  라. 약물상호작용 등에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
  가. 임상시험자료집
    1) 생물약제학 시험보고서
    2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
    3) 약동학(PK) 시험보고서
    4) 약력학(PD) 시험 보고서
    5) 유효성과 안전성 시험 보고서
    6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
    7) 증례기록서와 개별 환자 목록
  나. 가교자료
  다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제28조1항에 따라 희귀의약품의 경우, 최대 3개월의 반복투여독성 시험으로 독성시험자료 제출을 갈음할 수 있음
  - 반복투여독성시험에서 동물 종에 상관없이 공통적으로 간, 췌장의 독성변화가 관찰되었으며 원숭이에서 신장독성 가능성이 있음이 관찰됨
  - 생식발생독성시험에서 이 약은 인체 동등용량 환산 시 치료용량과 거의 유사한 용량 수준에서 배태자 독성(최기형성) 유발가능성이 있으므로 이에 대한 주의가 요구됨
  - 광감작 활성이 보고됨, 사용상의주의사항에 이를 명시함
- 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제28조1항에 따라 희귀의약품의 경우, 효력시험으로 약리시험자료 제출을 갈음할 수 있음
  - 효력시험에서 시험약은 MET kinase를 억제하며 마우스 폐암 이종이식 모델에서 항종양활성을 나타냄
  - 안전성약리시험에서 시험약은 심혈관계, 호흡기계, 중추신경계에 영향을 미칠 가능성이 낮은 것으로 나타남
- MET 돌연변이가 있는 1차 비소세포폐암 치료제로서 유효성이 인정됨
  - 미국 허가조건 이행을 위해 새롭게 열린 코호트 6,7의 결과가 기 제출된 코호트 4, 5b의 결과와 일치하며 일관된 유효성을 나타냄
  - MET돌연변이가 있는 1차 환자에서 면역관문억제제의 효과가 제한적임에 대한 근거를 제출하였으며 변이가 있는 경우, 면역관문억제제보다 변이 표적 치료가 우선적으로 고려될 수 있음이 타당하다고 판단됨
  - 안전성 측면에서 간질성 폐질환, 간독성, 췌장염 등이 발생하였으며 이는 사용상의주의사항 및 RMP를 통해 관리함
  → 중증도가 심하며 이 약과의 인과관계가 의심되는 간질성폐질환/폐렴에 대해 다른 약물의 사례 등을 고려하여 경고항에 명시하는 것이 타당하다고 생각됨(시정)
- 대체치료가 없는 희귀의약품이며 2상으로 허가되는 경우에 해당하기 때문에 동반진단 의무대상이 아닌 것으로 판단됨

※ 동반진단 의료기기를 사용하는 의약품의 허가사항 기재 가이드라인(2018.06)

> 2. 동반진단 의료기기의 허가 없이 의약품이 허가되는 경우
> 다음과 같은 경우 동반진단 의료기기의 허가없이 의약품이 허가될 수 있다.
> 1) 생명을 위협하는 질병의 치료를 위한 의약품
> 심각하게 생명을 위협하는 질병의 치료를 위한 의약품의 경우, 적절한 대체치료법이 존재하지 않고 의학적 미충족 수요(medical unmet need)가 있으며, 치료적 유익성이 아주 크다고 판단될 때는 동반진단 의료기기가 없는 경우에도 허가될 수 있다. 이 경우 동반진단 의료기기가 추후 허가되어 향후 의약품의 허가사항에 반영되어야 한다.

- RMP 중, 확인된 이상반응은 간독성이며 간질성 폐질환, 췌장염, 배타자독성 등 잠재적인 위험성을 관리하도록 계획하였음
  - 시판후조사를 계획하고 있으며 전수조사 예정
  - 시판후조사 중, 탐색적 목적으로 국내 진단법과 F1CDx 결과 비교를 설정함

[약어 및 정의]

- 동 내용에 사용되는 약어에 대하여 설명하며 필요시 작성한다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 타브렉타정150밀리그램, 200밀리그램(카프마티닙)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 항악성종양제 (421)
- 민원인이 신청한 효능효과, 용법용량, 대상환자 연령 등을 요약기재: 검토서 참조
- 약리작용 기전: ATP 경쟁적 및 비가역적 MET 수용체 티로신키나아제 억제제

1.2. 기원 및 개발경위

-. 원발암 유전자인 cMET (c-mesenchymal-epithelial transition factor)은 내인성 리간드인 간세포성장인자 (hepatocyte growth factor; HGF)에 의해 활성화되며, 세포의 분화, 증식, 세포주기, 이동성 및 세포 사멸의 과정을 조절함. 비소세포폐암 (non-small cell lung cancer, NSCLC)에서 MET 신호체계의 비정상적인 활성화는 신호 전달을 연장하거나 종양 유발 활성을 높이는 다양한 작용 기전을 통해 일어남.

-. MET 변이는 진행성 비소세포폐암의 확립된 독립적인 종양 유발 인자로, 기타 분자적 조절인자들과 상호 배타적으로 작용하기도 하고 MET 증폭과도 겹치는 부분이 있음. 따라서, 엑손 14이 생략된 MET 변이는 비소세포폐암에서의 항암 타겟으로 확인되었고, 다수 MET 억제제가 비임상 및 임상시험에서 연구 중임.

-. 카프마티닙은 MET 변이 비소세포폐암의 치료제로 개발 중인 강력한 ATP 경쟁적 및 비가역적 MET 수용체 티로신키나아제 억제제임. 신청품목은 미국에서 ‘MET 엑손 14 결손의 전이성 NSCLC 성인환자 치료제’로 2020년 5월 6일에 품목허가승인을 받았으며, 일본 및 스위스에서 ‘MET 변이 NSCLC 치료제’로 희귀의약품으로 지정됨.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

-. 폐암은 한국 남성에게는 첫 번째로, 여성에게는 다섯 번째로 흔한 암으로 성별을 종합하면 2019년 가장 흔하게 발생한 암이고 암 관련 사망의 주된 원인(Jung 2019). 한국에서 2017 년 폐암의 새 증례가 23,779건 발생하였으며, 사망자에 대한 통계는 없지만 사망/발생비(Mortality/Incidence ratio, M/I ratio)가 66.6%에 달하여 2017년 폐암으로 인한 사망이 15,837건 예상됨. 폐암 환자의 5년 상대생존율은 2013-2017 기간동안 30.2%임.

-. 조직학적 형태에 따른 비소세포폐암 (non-small cell lung cancer, NSCLC)은 폐암의 약 85 %를 차지하며 대부분(55~80%)은 예후가 나쁜 진행성/ 전이성 질환으로 진단됨. 표준 치료로 백금 기반 이중요법이 사용되지만, 분자 표적화된 치료제 (EGFR, ALK, BRAF 그리고 ROS-1 표적)의 사용은 변이가 확인된 일부 NSCLC subset의 치료 결과를 개선함. 이 결과는 와 같은 특수 유전자 변이 진단법의 발전했으며 이를 통해 중증 부작용을 피하면서 기존의 세포 독성 화학 요법보다 우월한 유효성을 입증함.

-. MET 발암유전자는 1980년대 초기에 융합 유전자의 일부분으로 최초 발견됐으며 (Cooper 1984). 세포의 성장과 증식, 생존과 사멸, 상피-중간엽 전이 및 침입을 조절하는 데 핵심적인 생리적 역할을 수행하여 잠재적으로 발암 과정의 개발과 진행을 조절하는 것으로 알려짐. (Pilotto 2017, Sacco 2015). 이 중, 엑손 14 생략을 가져오는 MET mRNA의 비정상적인 절단을 유발하는 일련의 돌연변이가 진행성 NSCLC에서 가장 강력한 분자적 조절인자임. 이러한 MET 엑손 14 결손의 결과로 막곁(juxtamembrane) 영역이 제거되어 단백질 안정화, 신호전달의 지속 및 이로 인해 발암 활성화가 이루

어지는 MET 단백질이 생성됨 (Kong-Beltran 2006, Togashi 2015, Lu 2017).

-. MET-조절 이상 (MET 변이 포함)을 나타내는 종양을 지닌 환자들은 비선별NSCLC 환자 집단에 비교하였을 때 좋지 않은 예후를 보임 (Dimou et al 2014, Guo et al 2014, Landi et al 2017, Awad et al 2019). 어느 정도 진행된 단계의 진행성 MET-변이 NSCLC의 가장 최근 사례들 (n=148)에서 MET 대상 치료를 받지 않은 환자들의 경우 4 기 진단부터 측정된 전체 생존률 (OS)은 8.1 개월임 (Awad et al 2019).

-. NCCN 가이드라인 Ver. 5 2020(2020.5.27.)에 따르면 전이성 비소세포폐암의 경우 선암과 편평상피암으로 나누며, 변이 진단을 통해 분자표적화 치료를 수행함. MET 엑손 14 결손 변이인 경우 최초치료로 카프마티닙을 추천함. 다른 치료법을 수행했었다면, 투여를 유지하거나 도중에 카프마티닙 또는 크리조티닙을 투여하도록 권장함.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 간질성폐렴, 간독성, 췌장염, 광감작성

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

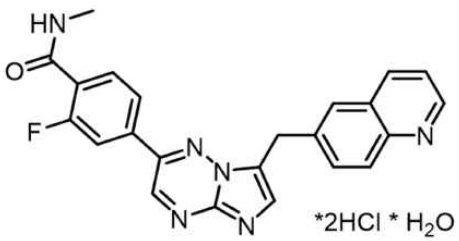
• 희귀의약품지정(2020.06.17.)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭: 카프마티닙 염산염 일수화물
- 일반명: Capmatinib Hydrochloride Hydrate
- 분자식: $C_{23}H_{17}FN_6O \cdot 2HCl \cdot H_2O$
- 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)

- 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	30℃/75% RH	2중 PE/Drum	기준에 적합함
가속시험	40℃/75% RH		

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

3.2. 완제의약품의 안정성

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

- 가혹시험: 제출(온도, 습도, 광)

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청 저장방법 및 사용기간:
  - 밀폐용기, 25℃ 이하에서 습기를 피해 보관, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 6개월 가속시험 및 36개월 장기보존시험 결과에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(36개월) 설정 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

Species (strain)	N° of animal	Route of administration	Dose (mg/kg)	LD_{50} (mg/kg)	MNLD (mg/kg)	Study number
Mouse (CD-1	10m 10f	Oral (gavage)	0, 100, 300, 600	>600	>600	Study T07-11-12
Rat (Wistar)	3-6 f 6f (50mg/kg)	Oral (gavage)	2000, 300, 50	Between 50 to 300 (cut off = 200)	> 50	Study 503089
Monkey (Cynomolgus)	2m, 2f	Oral (gavage)	20→150 50→600	>600	>600	Study T07-11-13

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- **마우스** : 간에서 간 효소 증가, 소엽 중심성 간 세포 비후가 관찰되었다. 또한 췌장 선포 세포의 공포 형성 및 세포 자살 (염증 없음), 림프 기관의 세포 자살 (스트레스 때문일 가능성이 있음)이 관찰되었다.
- **Rat** : 랫드에서 주요 표적 기관은 CNS/뇌, 췌장, 간을 포함하였다. 이러한 소견은 일반적으로 가역적인 것으로 나타났다. 28 일 및 13 주 랫드 연구에서 췌장 선포 세포 공포 형성 그리고/또는 염증없는 세포 자살, 그리고/ 또는 amylase 증가를 포함하는 췌장 소견이 관찰되었다. 췌장 소견은 가역적이었다. 간 효소의 혈청 화학 변화가 (ALT, AST, 그리고/또는 SDH) 28 일 및 13 주 랫드 독성 연구 포함, 랫드의 몇몇 다른 연구에서 관찰되었다. 이러한 변화는 매우 가변적인, 명확한 용량 반응이 부족한 미미-경도의 상승에 제한적이었다. 또한 200 mg/kg/day 투여시 9 일 연구의 수컷 랫드에서 미미-경도의 소엽 중심성 간 세포 비후가 관찰되었다. 간 효소의 변화는 가역적이었다.
- **원숭이** : 몽키의 주요 독성 표적 기관은 췌장, 간이었고 신장도 가능성이 있었다. 이러한 소견은 일반적으로 가역적인 것으로 나타났다. 28 일 연구의 75 또는 150 mg/kg/day 투여한 동물에서 신장 간질 그리고/또는 관 내강 내에 다핵 거대 세포에 의해 둘러싸인 양염성, 결정형 유사 물질의 경도에서 중등도의 침전, 이 관찰되었다. 28 일 회복기 후, 150 mg/kg/day 투여 동물에서 조직학적 소견은 다핵 거대 세포가 있는 경도의, 신장 간질 및 관상, 양염성 침전에 국한되었다. 13 주 연구에서 신장에 미치는 영향은 관찰되지 않았다 (75 mg/kg/day까지 용량에서).

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- in vitro 연구에서, capmatinib은 세균 복귀 돌연변이 분석 (Ames 검사)에서 돌연변이를 유발하지 않았고 인간 말초 혈액 림프구의 염색체 이상 분석에서 염색체 이상을 유발하지 않았다. 랫드의 in vivo 골수 미소핵 검사에서 (Table 2.6.7.9A-Study 1170161), capmatinib은 200 mg/kg/day (MTD 상회)까지 투여한 수컷 랫드 또는 70 mg/kg/day (추정치)까지 투여한 암컷의 골수의 다색 적

혈구에서 미소핵을 유도하지 않았다.

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

- Rat : ≥ 10 mg/kg/day 투여시 (400 mg BID 치료 용량에서 인간 노출의 0.56 배에서 모체 전신 노출) 태아 체중 감소와 기형 (주로 사지에)이 있는 새끼와 태아 발생률 증가가 나타났다.
- 토끼 : 어떤 용량 level (60 mg/kg/day까지)에서도 capmatinib-관련 이상 모체 영향은 없었다. 60 mg/kg/day 투여시 태아 체중 감소가 나타났다. 60 mg/kg/day 투여시 모든 태아는 capmatinib-관련 기형이 나타났다 (주로 사지). 5 mg/kg/day 투여시 (치료 용량 400 mg BID에서 인간의 노출 0.016 배에서 전신 노출) 1 명의 태아에서 소 폐엽 및 폐엽 융합이 관찰되었다. 1 mg/kg/day 투여시 기형은 없었다. 래빗의 모체 독성에 대한 NOAEL은 60 mg/kg/day이었고 래빗에서 배-태 발생에 대한 NOAEL은 1 mg/kg/day로 사료되었다.

Species	Study type	Route of administration	No. of animals /group	Dose (mg/kg/day)	Treatment	
Rats (Sprague Dawley)	Embryo-tox	Oral (gavage)	25 f Satellite: 3f or 5f	0, 1, 10, 30	D6-17 pc	Study 1170160
Rabbit	Embryo-tox DRF	Oral (gavage)	6 f	0, 5, 20, 60, 120	D7-20 pc	Study 1170158
Rabbit	Embryo-tox	Oral (gavage)	20 f	0, 1, 5, 60	D7-20 pc	Study 1170159

4.2.5. 광 안전성

- in vitro 분석에서, Neutral Red Uptake 분석을 사용하여 Balb/c 3T3 섬유아세포에 대한 capmatinib의 광 독성을 분석하였다 [Table 2.6.7.17A-Study 1170662]. 이러한 in vitro 시험 시스템에서 Capmatinib의 광 독성 가능성이 입증되었다 (두 개의 별도의 실험에서 이론적인 Fhoto-Irritation Factor [광- 자극 지수]는 17.6과 48.2이었다). in vivo 광민감도 연구에서, 암컷 BALB/c 마우스에서의 자외선 국소 림프절 분석에 의한 광민감도 가능성이 평가되었다. 광감작을 위해 시험한 용량은 0, 10, 30, 100 mg/kg/day이었다 [Table 2.6.7.17A-Study 1370074]. 연구 조건하에서, capmatinib은 100 mg/kg/day (Cmax 42400 ng/mL)에서 귀 중량, 림프절 중량, 림프절 세포 수의 용량-의존적인 증가를 유발하였고, 따라서 이 용량에서 광 독성으로 간주된다. 30 mg/kg/day 용량이 NOAEL로 간주되며, 연구에서 Cmax는 14000 ng/mL였다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

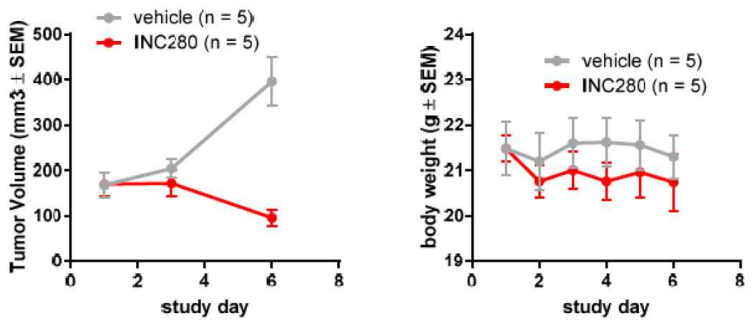
- 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제28조1항에 따라 희귀의약품의 경우, 최대 3개월의 반복투여독성시험으로 독성시험자료 제출을 갈음할 수 있음
- 반복투여독성시험에서 동물 종에 상관없이 공통적으로 간, 췌장의 독성변화가 관찰되었으며 원숭이에서 신장독성 가능성이 있음이 관찰됨
- 생식발생독성시험에서 이 약은 인체 동등용량 환산 시 치료용량과 거의 유사한 용량 수준에서 배태자 독성(최기형성) 유발가능성이 있으므로 이에 대한 주의가 요구됨
- 광감작 활성이 보고됨, 사용상의주의사항에 이를 명시함

5. 약리작용에 관한 자료

5.2. 효력시험

- Capmatinib은 MET kinase의 강력한 ATP 길항적, 가역적 저해제이다 (생화학 분석에서 저해 농도 [IC]50 = 0.13 ± 0.05 nM) (Liu et al 2011). capmatinib의 높은 MET 선택성이 두 다른 screening panels에서 입증되었는데, 400 개 이상의 다른 kinases 또는 돌연변이종 kinase 변이 대비 약 1000 이상의 선택성 인자를 나타냈다 [Table 2.6.3.3-Report T-07-07-08, Table 2.6.3.3-Report RD-2017- 00516, Table 2.6.3.3-Report RD-2018-00093]. Capmatinib은 MET-매개 신호 전도 또는 MET-의존성 세포 증식, 생존, 이동을 측정하는 세포-기반 분석에서 낮은 한 자리수 nanomolar 범위의 IC50 값을 가지면서 MET 를 저해한다 (Liu et al 2011, Baltschukat et al 2019). 고-level MET 증식이 특징인 위암 세포 라인 SNU-5 에서, capmatinib 치료는 ERK 및 AKT와 같은 downstream 신호 전달 단백질의 phosphorylation과 MET phosphorylation을 완전하게 저해하여, 결국 세포 자살을 유도할 수 있다 (Liu et al 2011).
- 다수의 마우스 이종 이식 모델에서 단일 제제로써 Capmatinib의 확연한 항종양 유효성이 입증되었다. 모두 매우 높은 level의 MET mRNA를 발현한 3 개의 폐 종양 PDX 모델에서 capmatinib 투여시 확연한 경감이 관찰되었다 [Table 2.6.3.2-Report RD-2013-00315]. 흥미롭게도, 이들 모델에서 MET 유전자 copy number는 광범위하게 분포되어, 그 중 하나는 ~3 정도로 측정값이 낮았다. MET 증폭은 없이 엑손 14 결손이 있는 폐암 PDX 모델 또한 capmatinib 투여시 경감되었다.

그림 1 **고수준의 MET 증폭이 없는 상태에서 MET 엑손 14 생략 돌연변이를 가진 폐암 PDX 모델에 대한 INC280의 항-종양 효능**



.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 전압-고정 인간 배태자 신장 세포 (voltage- clamped human embryonic kidney cells, HEK293)를 이용하여 hERG 채널과 INC280의 상호 작용 가능성을 평가하였다. INC280은 18.7 μM에서 hERG potassium 전류를 50 %까지 저해하였다 (400 mg BID 치료 용량에서 40 X 인간 유리-약물 Cmax).
- In vivo 안전성 약리 연구 결과 INC280은 랫드에서 CNS와 호흡기 기능에 유의한 영향을 미치지 않았고 몽키에서 원격 측정 심전도 (electrocardiography, ECG)로 측정한 심혈관 기능에 영향을 미치지 않는 것으로 입증되었다.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 경구 투여 후, 랫드, 도그, 몽키에서 capmatinib의 Tmax는 0.3 ~ 7 시간이었다. 자료는 정제의 경우 1 - 2 시간, 캡슐의 경우 1 - 4 시간 사이의 Tmax를 나타내는 인간에서의 자료와 일치한다 (Summary of Clinical Pharmacology). 수컷 랫드와 몽키의 흡수 정도는 전체 방사성 라벨된 성분의 혈장 AUC 비율을 토대로, 각각 51.1 % 내지 완전한 것으로 추정되었다. 마우스, 랫드, 도그, 몽키에서, capmatinib의 소실 반감기 (T1/2)는 0.7- 4.3 시간으로 혈장에서 분비되었다. 몽키 ADME 연구에서, capmatinib 혈장 농도 쇠퇴는 bi-exponential로 나타났다 [Pharmacokinetics Written Summary- Table 3-2]. 초기 혈장 반감기는 (T1/2, α) 0.66 시간으로 짧았다. 그러나 종말 상 반감기는 88 시간으로 (T1/2, β) 길었으며 이는 두 구획 분석을 토대로 전체 AUCinf에 대해 단 27%를 차지한다. 몽키 독성 연구에서 측정가능한 capmatinib 축적이 없다는 것은 (Section 4.2.3) 2 차 소실상의 낮은 관련성을 암시한다.

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- 도그를 제외한 모든 종에서 혈장 단백 결합이 높았다. 마우스, 랫드, 도그, Cynomolgus 몽키의 혈장에서 결합하지 않은 capmatinib의 평균 in vitro 분율은 각각 4.5 %, 4.5 %, 17.8 %, 3.0 %였다. [Table 2.6.5.6A-INCYTE-DMB-08.122.1]. 인간에서 INC280의 혈장 단백 결합 또한 농도 의존성없이 높았다 (4.0 %, 결합하지 않음) (농도 범위 100 - 10000 ng/mL, [DMPK R1400051] (Summary of Clinical Pharmacology).
- 유색 랫드에 [14C]INC280 단회 경구 투여 (10 mg/kg) 후 전체 방사선성 라벨된 성분이 신속하게 신체에 분포되었다 (Table 2.6.5.5B-DMPK R1100027- 01), (Table 2.6.5.5C-DMPK R1300834-01). 대부분의 조직에서, 투여 후 0.25 ~ 4 시간에 Cmax에 도달하였다. 분석된 조직의 반에서 혈액 대비 더 고농도의 전체 방사성 라벨된 성분이 감지되었다. Cmax와 AUClast를 토대로 눈 (맥락막) 및 눈 (모양체)과 같은 멜라닌 포함 조직에서 전체 방사성 라벨된 성분의 노출이 최고로 관찰되었고 다음 머리카락 모발 (모낭), 모발 (촉), 수막 및 포피선 (Table 2.6.5.5C-DMPK R1300834-01)에서 높게 관찰되었다. 조직 대부분에서 전체 방사성 라벨된 성분 대부분은 투여 4 시간에 유의하게 감소되었고 몇몇 조직에서만 투여 후 168 시간 (Table 2.6.5.5B-DMPK R1100027-01) 내지 그 이후에서도 (Table 2.6.5.5C-DMPK R1300834-01) 여전히 측정 가능한 농도를 나타내었다. 분석된 두 최종 시점인, 투여 후 168 시간 (Table 2.6.5.5B-DMPK R1100027-01) 또는 840 시간에 (Table 2.6.5.5C-DMPK R1300834-01) 전체 방사선 라벨된 성분 농도를 여전히 측정 가능하기 때문에 눈 (맥락막 및 모양체)과 같이 멜라닌을 포함하는 구조에서 약물의 특수 분포 및 유지와 관련된 방사능이 관찰되었다. 유색 피부이므로 그런 조직에서 전체 방사성 라벨된 성분의 존재는 적어도 부분적으로 가역적이었다.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- Capmatinib은 연구한 모든 종의 혈장에서 주요한 순환 성분이었다. 인간에 capmatinib 경구 투여 후, 대사체 M16 (lactam 대사체)이 주요 순환 대사체로 전체 약물-관련 노출의 10 % 이상을 차지하였다 [Pharmacokinetics Written Summary-Table 10-6]. 대사체 M16은 또한 랫드와 몽키 혈장에서도 주요 대사체였다 [Pharmacokinetics Written Summary-Table 3-4]. 따라서, 주요 인간 혈장 대사체에 대한 노출은 (> 10% 전체 약물 관련 노출) 독성학 종에 의해 통용되었다.

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

• 랫드 [Table 2.6.5.13A-DMPK R1100027-01], 몽키 [Table 2.6.5.13B-DMPK R1300820], 인간 [CINC280X2106], [Pharmacokinetics Written Summary-Table 6-1]의 ADME연구에서 소실 및 배설을 연구하였다. 모든 종에서 배설의 주 경로는 배변이었다. IV 투여 후 랫드와 몽키에서, 투여한 방사능 대부분은 (86 – 89 %) 변에서 회수되었고, 단지 소량만이 (8 – 9 %) 요에서 나타났다. 인간에서 경구 투여 후 유사한 양상이 나타났고, 방사능 라벨한 물질의 77.9 %가 변으로, 21.8 %가 요로 배설되었다.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

• 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제28조1항에 따라 희귀의약품의 경우, 효력시험으로 약리시험자료 제출을 갈음할 수 있음
• 효력시험에서 시험약은 MET kinase를 억제하며 마우스 폐암 이종이식 모델에서 항종양활성을 나타냄
• 안전성약리시험에서 시험약은 심혈관계, 호흡기계, 중추신경계에 영향을 미칠 가능성이 낮은 것으로 나타남

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

• 허가 당시 제출자료 증명(미국)

6.2. 임상시험자료집 개요

• 임상시험성적자료 : 총 14건, 1상 13건, 2상 1건, 3상 0건
• 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 A2201임

6.3. 생물약제학시험

• 제제의 개발과정에서 제제처방이나 제조방법이 변경되는 경우, 변경 전후 의약품을 비교하는 약동학(PK) 시험이나 비교용출시험(1016)
- Capmatinib은 임상 시험에 사용되는 두 가지 제형으로 개발되었다: 초기 임상 개발을 지원하기 위한 10 mg 및 50 mg 강도의 경질 젤라틴 캡슐 (HGC) 및 50 mg, 100 mg, 150 mg 및 200 mg의 필름 코팅 정제 (FCT).
- 600 mg b.i.d. 캡슐과 유사한 노출을 얻기 위한 시도에서, 임상 시험 X2103에서 보인 노출 비율에 따라서 정제 200 mg b.i.d.로 먼저 시작하였다. 이어서, 정제 용량을 400 mg b.i.d.로 상승시켜 600 mg 캡슐 bid에 필적하는 노출을 얻었다. 600 mg b.i.d. 캡슐에 대한 AUC기하 평균 (21200 ng*h/mL 임상 시험 X2102)은 400 mg b.i.d. 정제에 대한 노출 (20200 ng*h/mL 임상 시험 A2201)과 유사하였다. 따라서, 정제와 캡슐 제제 사이의 상대 생체 이용률은 환자에서 약 1.43인 것으로 추정된다. 대상 집단 PK 분석에서는 상대 생체 이용률이 1.54로 유사한 것으로 추정되었다.

시험번호	디자인	시험대상자	투여방법, 기간	평가변수	시험결과
X21103	무작위, 공개, 2x2	건강한 성인, 24명	200mg 정제 또는 50mg 캡슐제, 단회투여	약동학	

<table>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>표 2-2 임상 시험 X2103에서 혈장 Capmatinib에 대한 일차 약동학 매개 변수의 통계 분석 요약 (약동학 분석 세트)
<table><tr><th rowspan="2">PK Parameter (unit)</th><th rowspan="2">Treatment</th><th rowspan="2">N[1]</th><th rowspan="2">Adjusted Geo-mean</th><th rowspan="2">Comparison</th><th colspan="3">Treatment Comparison
90% CI</th></tr><tr><th>Geo-mean Ratio</th><th>Lower</th><th>Upper</th></tr><tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>A</td><td>24</td><td>1680</td><td>B:A</td><td>3.01</td><td>2.29</td><td>3.95</td></tr><tr><td></td><td>B</td><td>24</td><td>5040</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>AUClast (ng·hr/mL)</td><td>A</td><td>24</td><td>6600</td><td>B:A</td><td>2.37</td><td>1.91</td><td>2.93</td></tr><tr><td></td><td>B</td><td>24</td><td>15600</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>AUCinf (ng·hr/mL)</td><td>A</td><td>21</td><td>6330</td><td>B:A</td><td>2.49</td><td>2.00</td><td>3.11</td></tr><tr><td></td><td>B</td><td>24</td><td>15800</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>치료제 A = 금식 조건에서 12 x 50 mg 경질 젤라틴 캡슐;
치료제 B = 금식 조건에서 3 x 200 mg FCT.
[1] N = 평가 가능한 PK 자료가 있는 대상자 수.
출처: [임상 시험 X2103 - 표 11-8]</td>
</tr>
<tr>
<td>X21
09</td>
<td>무작위, 공개, 3x3</td>
<td>건강한 성인, 78명</td>
<td>100 mg 정제 또는 150 mg 정제, 단회투여</td>
<td>약동학</td>
<td>표 2-3 임상 시험 A2109에서 대조 약물 제형 대 제1 시험제형의 혈장 Capmatinib에 대한 일차 PK 매개 변수의 통계 분석 요약 (약동학 분석 세트)
<table><tr><th rowspan="2">PK Parameter (unit)</th><th rowspan="2">Treatment</th><th rowspan="2">N[1]</th><th rowspan="2">Adjusted Geo-mean</th><th rowspan="2">Comparison</th><th colspan="3">Treatment Comparison
95% CI</th></tr><tr><th>Geo-mean Ratio</th><th>Lower</th><th>Upper</th></tr><tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>A</td><td>76</td><td>1920</td><td>B:A</td><td>0.971</td><td>0.887</td><td>1.06</td></tr><tr><td></td><td>B</td><td>76</td><td>1870</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>AUClast (ng·hr/mL)</td><td>A</td><td>76</td><td>6700</td><td>B:A</td><td>0.977</td><td>0.914</td><td>1.04</td></tr><tr><td></td><td>B</td><td>76</td><td>6550</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>AUCinf (ng·hr/mL)</td><td>A</td><td>75</td><td>6760</td><td>B:A</td><td>0.984</td><td>0.921</td><td>1.05</td></tr><tr><td></td><td>B</td><td>73</td><td>6650</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Tmax (hr)[2]</td><td>A</td><td>76</td><td>1.01</td><td>B-A</td><td>-0.00625</td><td>-2.47</td><td>3.98</td></tr><tr><td></td><td>B</td><td>76</td><td>1.01</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table></td>
</tr>
</table>

• (식이영향평가) BA 및 BE 판정에 대한 음식물의 영향(음식물의 종류 또는 음식물의 섭취시간에 의한 영향)에 대한 시험

이 약은 식사와 함께 또는 따로 1 일 2 회 경구로 투여되어야 한다.

<table>
<tr><th>시험 번호</th><th>디자인</th><th>시험 대상자</th><th>투여방법, 기간</th><th>평가 변수</th><th>시험결과</th></tr>
<tr>
<td>X21
07</td>
<td>1상, 음식물 - 효과 시험</td>
<td>건강한 성인, 24명</td>
<td>공복상태, 저, 고 지방 식사 후 카프마티닙 200 mg 단회투여</td>
<td>약동학, 안전성</td>
<td>표 2-5 임상 시험 X2107에서 혈장 Capmatinib에 대한 일차 PK 매개 변수의 통계 분석 요약 (약동학 분석 세트)
<table><tr><th rowspan="2">PK Parameter (unit)</th><th rowspan="2">Treatment</th><th rowspan="2">N[1]</th><th rowspan="2">Adjusted Geo-mean</th><th rowspan="2">Comparison</th><th colspan="3">Treatment Comparison
90% CI</th></tr><tr><th>Geo-mean Ratio</th><th>Lower</th><th>Upper</th></tr><tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>A</td><td>24</td><td>4330</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>B</td><td>22</td><td>4820</td><td>B/A</td><td>1.11</td><td>1.01</td><td>1.23</td></tr><tr><td></td><td>C</td><td>22</td><td>4970</td><td>C/A</td><td>1.15</td><td>1.04</td><td>1.27</td></tr><tr><td>AUClast (hr·ng/mL)</td><td>A</td><td>24</td><td>16200</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>B</td><td>22</td><td>19500</td><td>B/A</td><td>1.21</td><td>1.10</td><td>1.33</td></tr><tr><td></td><td>C</td><td>22</td><td>23700</td><td>C/A</td><td>1.47</td><td>1.34</td><td>1.62</td></tr><tr><td>AUCinf (hr·ng/mL)</td><td>A</td><td>24</td><td>16300</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>B</td><td>22</td><td>19500</td><td>B/A</td><td>1.20</td><td>1.09</td><td>1.31</td></tr><tr><td></td><td>C</td><td>22</td><td>23800</td><td>C/A</td><td>1.46</td><td>1.33</td><td>1.60</td></tr><tr><td>Tmax (hr)</td><td>A</td><td>24</td><td>1.50</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>B</td><td>22</td><td>2.00</td><td>B-A</td><td>0.75</td><td>-0.50</td><td>2.52</td></tr><tr><td></td><td>C</td><td>22</td><td>3.02</td><td>C-A</td><td>2.02</td><td>-0.50</td><td>3.02</td></tr></table></td>
</tr>
<tr>
<td>A21
08</td>
<td>1상, 음식물 - 효과 시험</td>
<td>고형암, 35명</td>
<td>음식과 함께 하루 2회 300 mg, 안전성 확인 후 400 mg 코호트 등록</td>
<td>약동학, 안전성</td>
<td>고지방 식사와 함께 투여한 후, capmatinib은 4.0 - 5.6 시간에 최고 혈장 농도 (중간값)에 도달하였다. 정상 상태 (C1D7)에서, 청소율의 기하 평균 (CLss/F)은 24에서 32 L/hr 범위였다. capmatinib의 축적은 낮았으며, 축적 비율의 기하 평균 (Racc)은 1.3에서 1.7 범위였다. 유효 반감기 (T1/2, eff)의 기하 평균은 6.0에서 11 시간 범위였다. AUClast와 Cmax의 기하 평균은 하루 2 회 300 mg에서 하루 2 회 400 mg으로 capmatinib 용량을 높이면서 함께 증가하였다. 정상 상태에서, AUClast 및 Cmax에 대한 변동성 (기하 평균 CV %)은 각각 28 - 33 % 및 23 - 40 % 범위였다</td>
</tr>
</table>

6.4. 임상약리시험

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

시험 번호	디자인	시험 대상자	투여방법, 기간	평가 변수	시험결과
X21 06	공개	건강한 성인, 6명 600 mg [14C]INC280 약 5.55MBq의 단회 경구 투여		약동학	• 이 임상 시험에서 안전성 문제는 확인되지 않았다. [단회 경구 투여는 건강한 남성 대상자에서 안전하고 내약성이 우수하였다. 14C] INC280 600 mg • 600 mg [경구 투여 후 INC280 및 총 방사성 표지 성분 (방사능)의 피크 농도는 INC280의 상당한 체내 이용율을 보여주었다. 14C] INC280 • 경구 흡수 정도는 투여 용량의 49.6 %를 차지하는 것으로 추정되었지만 상당한 변동성 (범위: 21.0 % - 81.7 %)을 보였다. 경구 투여 후 2 시간에 혈장 내 방사능 및 INC280의 최대 농도 (Cmax)에 도달하였다. • 혈장 내 총 방사성 표지 성분 (방사능) 및 INC280의 평균 겉보기 반감기는 각각 10.6 시간 및 7.84 시간이었다. • 혈장 내 가장 많은 방사성 성분은 변하지 않은 INC280 (방사능 AUC0-12h의 42.9 %)이었다. 대사체 M16 (imidazo-triazinone 형성)이 주요 대사체였으며 방사능 AUC0-12h의 21.5 %를 차지하였다. • 혈장 및 혈액 내 방사능 및 INC280의 약동학 매개 변수는 Cmax 및 AUC 측면에서 중간에서 높은 변동성을 보였다. • INC280의 겉보기 분포 용적은 중간에서 높은 정도 (Vz/F 144에서 1570 L)였다. • INC280과 그 대사체들은 혈장 구획보다 혈액 내에 약간 더 분포하였다. INC280 및/또는 이의 대사체들은 적혈구에 특별히 더 잘 결합하지는 않았다. • INC280의 생체 변형은 본질적으로 다음 경로로 발생하였다: lactam 형성, hydroxylation, N-dealkylation, 카로복실 산 형성, hydrogenation, N- oxygenation, glucuronidation 및 이들의 조합. • 배설물에서의 방사성 의약품의 회수율 평가는 투약 후 7 일에 완료되었다.
X11 01	공개, 용량 증량	고형암, 44명 100, 200, 400, 500, 600, 800 mg, 1일 1회 400, 600 mg, 1일 2회		약동학 안전성	MTD 결과: • 이 임상 시험에서 MTD는 확인되지 않았다. INC280 단일 약물로서 안전하다고 결정된 가장 높은 임상 시험 용량은 정제로 400 mg BID로 결정되었다. 약동학 결과: • 1 일에 캡슐 제형을 사용하여 INC280을 단회 경구 투여한 후, INC280은 100mg/QD를 제외하고는 1.5에서 2 시간의 Tmax 중간값으로 빠르게 흡수되었다. • 캡슐을 사용하여 QD 또는 BID 용법으로 15 일까지 매일 반복 투여한 후, Tmax 중간값은 1.0에서 4.0 시간 범위였으며, 정제를 사용한 투약 시 1 일 및 15 일 모두에 Tmax 중간값이 1.0 시간으로 투여 후 흡수가 더 빨랐다. • INC280의 평균 T1/2는 모든 코호트에서 2.0에서 6.4 시간 범위였다. 15 일의 평균 축적 비율은 각각의 용법/제형에서 최고 용량을 제외하고는 2까지였다. • 투여 전 농도는 일반적으로 15 일 후에 안정적이어서, 15 일까지는 정상 상태에 도달하는 것으로 나타났다.
X21 02	공개, 용량 증량	용량증량군 고형암 38명 용량확장군 NSCLC 55명, 전체 93명		약동학 안전성	• MTD에 도달하지 않았다. RP2D는 캡슐 제제에서 하루 2 회 600 mg 및 정제 제제에서 하루 2 회 400 mg으로 결정되었다. • Capmatinib은 시험된 투여량에서 대부분의 이상 반응이 경증 및 중등도로서 허용 가능한 안전성 프로파일을 보이는 안전하고 내약성이 있는 것으로 밝혀졌다. • MET 조절 이상이 있는 NSCLC 환자들에서 capmatinib에 의한 항암 활성이 주로 관찰되었다. 임상

시험 번호	디자인	시험 대상자	투여방법, 기간	평가 변수	시험결과
					시험 참여 자격에 대한 MET 조절 이상 기준은 capmatinib에 대한 반응 예측 바이오 마커로서의 MET에 지식의 발전을 반영하여 시간이 지남에 따라 바뀌어 왔다. NSCLC 환자의 대다수가 MET 과발현 상태에 기초하여 등록되었지만, 높은 MET 증폭 및 MET 엑손 14 결손 또한 capmatinib 치료에 대한 반응 예측 바이오 마커로서 규명되었다. • Capmatinib 400 mg b.i.d. 정제는 캡슐 Capmatinib 600 mg b.i.d와 비교할 때 비슷한 AUC0-12h, ss 기하평균 (0.98 배) 및 약간 더 높은 Cmax, ss (1.20 배)를 보여주었다. 임상 시험 X2102의 캡슐 및 정제 PK 자료를 사용하여 정제 RP2D를 400 mg b.i.d. (정제 제형의 경우)로 선택하였다.
X21 01t	공개, 용량 증량	고형암, 45명 10, 20, 50, 70, 1일1회 50, 150, 200, 300, 400, 1일 1회 50, 200, 300, 1일 2회		약동학 안전성	MTD는 결정되지 않았다. 최대 혈장 농도 및 정상 상태의 최저 농도에서 c-MET 억제가 포화 상태에 도달한 결과에 따라서 MTD에 도달하기 전에 용량 증량을 중지하였다. 3 등급의 AST 상승 1 건이 50 mg QD 용량에서 DLT로 주목되었다; 다른 DLT는 관찰되지 않았다. INCB028060은 모든 용량 및 용법에서 2 시간 이내에 최대 혈장 농도에 도달하였다. 또한, 일관된 용량 의존적 c-MET 억제는 INCB028060이 c-MET 활성화 억제에 대한 약리학적 활성이 있다는 점과 하루 1회 또는 2 회 용법 어느 경우나 c-MET 인산화의 ≥ 90 % 억제를 달성할 수 있다는 점을 시사한다. 이러한 데이터는 INCB028060의 추가적인 임상 개발을 지지한다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

• 신장애 환자

5. 신장애 환자에 대한 투여

이 약이 신장애 환자를 대상으로 연구된 바 없기 때문에 중증 신장애 환자에게 투여시 주의를 기울여야 한다. 경증 또는 중등증 신 장애 환자에서 용량 조정은 필요치 않다.

pop-PK 모델링 결과

암이 있는 대상자 501 명이 분석에 포함되었다. 기준선에서, 대상자 207 명은 정상적인 신장 기능 (CLcr ≥ 90 mL/분)을 보였고, 대상자 200 명은 경증의 손상 (CLcr 60에서 89 mL/분)을 보였으며, 대상자 94 명은 중등도의 손상 (CLcr 30에서 59 mL/분)을 보였다 [대상 집단 PK 보고서 - 표 5-5], (Food drug administration (FDA) draft renal guidance 2010). 임상 시험 계획서의 등록 기준에 따라서 임상 시험에서 제외되었기 때문에 대상자 중 어느 누구도 중증의 손상 (CLcr 15에서 29 mL/분)을 보이지는 않았다.

임상 시험의 대상자 특성을 나타내는, 서로 다른 신장 기능에 대한 400 mg b.i.d.의 시뮬레이션에서는 서로 다른 신장 기능 범주에 걸쳐서 Capmatinib의 PK가 변동성이 거의 없는 것으로 나타났다. 정상적인 신장 기능을 보이는 그룹과 비교하여 경증 또는 중등도의 신장 기능을 보이는 그룹에서 정상 상태 AUC0-12h에 대한 유의한 차이가 관찰되지 않았다. Cmax 및 AUC의 추정 비율 기하 평균은 경증 손상 군의 경우 1.00 (95 % CI: 0.91, 1.11) 및 0.99 (95 % CI: 0.88, 1.11)이었고, 중등도의 손상 군의 경우 0.98 (95 % CI: 0.87, 1.12) 및 0.96 (95 % CI: 0.82, 1.14)이었다 [대상 집단 PK 보고서 - 표 5-14].

표 3-4 신장 기능 별 정상 상태 AUC 및 Cmax의 시뮬레이션 결과

Renal function	AUCss (ng/mL*hr)	Cmax,ss (ng/mL)
Normal	21208.61 (6974.65, 64491.42)	4663.68 (1574.52, 13813.70)
Mild	23561.32 (8023.75, 69186.59)	5311.09 (1842.89, 15306.25)
Moderate	26821.37 (9077.82, 79246.57)	6231.83 (2178.65, 17825.59)

출처: [대상 집단 PK 보고서 - 표 5-13]

• 간장애 환자

6. 간장애 환자에 대한 투여
경증, 중등증, 또는 중증 간 장애 환자에서 용량 조정은 필요치 않다.

시험 번호	디자인	시험 대상자	투여방법, 기간	평가 변수	시험결과
A2106	공개, 다기관, 병행군	간기능 장애가 있는 정상인	정상 10명, 경증 7명, 중등증 8명, 중증 6명 카프마티닙 200 mg	약동학	• 정상 군과 비교하여, 경증 군에서 capmatinib의 Cmax는 27.6 % (GMR: 0.724; 90 % CI: 0.476-1.10), 중등도 군에서는 17.2 % (GMR: 0.828; 90 % CI: 0.563-1.22) 감소한 반면에, 중증 군에서는 서로 유사하였다 (GMR: 1.02; 90 % CI: 0.669-1.55). • 정상 군과 비교하여, Capmatinib의 AUCinf는 경증 군에서 23.3 % 감소하였고 (GMR: 0.767; 90 % CI: 0.532-1.11), 중등도 군에서는 8.6 % 감소한 반면에 (GMR: 0.914; 90 % CI: 0.652-1.28), 중증 군에서는 24 % 증가하였다 (GMR: 1.24; 90 % CI: 0.858-1.78). AUClast에 대해서도 유사한 결과가 관찰되었다. • Capmatinib의 결합하지 않은 약물 분획의 기하 평균은 정상 군에서 2.9 %, 경증 군에서 3.1 %, 중등도 군에서 3.2 %, 중증 군에서 4.2 % (정상 군에 비해 약 44.8 % 높음)로 더 높았다. 결합하지 않은 capmatinib의 PK 분석은 결합하지 않은 capmatinib의 농도가 중증 군에서 더 높았기 때문에 정상 군의 대상자들보다 중증 군의 대상자들에 대한 AUCinf가 78 % 그리고 Cmax가 46 % 증가한 것으로 나타났다.

pop-PK 모델링 결과
정상 (n = 425), 경증 (n = 72) 및 중등도 (n = 4) 간 기능 장애가 있는 대상자를 포함하였던 대상 집단 PK 분석에서는 결과가 일정하였다 [대상 집단 PK 보고서 - 표 5-5]. 정상 군과 비교하여 경증 및 중등도의 간 기능 장애는 Capmatinib의 PK에 통계적으로 유의한 영향을 미치지 않았다. Cmax 및 AUCss에 대한 추정 기하 평균 비율은 손상된 간 기능 군 vs 정상 군에 대해서 1.01 (95 % CI: 0.86, 1.19) 및 1.02 (95 % CI: 0.85, 1.21)였다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

• 약물-약물상호작용(DDI)

4. 상호작용
(1) 카프마티닙의 혈장 농도를 증가시킬 수 있는 약물
● 강력한 CYP3A 억제제
건강한 시험대상자에서, 카프마티닙 200 mg 단회 투여와 강력한 CYP3A 억제제인 이트라코나졸 (10 일 동안 1 일 1 회 200 mg)의 병용투여는 카프마티닙 단독 투여와 비교하여 카프마티닙의 AUCinf를 42 %까지 증가시켰고 카프마티닙의 Cmax 증가는 동반되지 않았다. 이 약을 클래리스로마이신, 인디나비어, 이트라코나졸, 케토코나졸, 로피나비어/리토나비어, 네파조, 넬피나비어, 포사코나졸, 리토나비어, 사퀴나비어, 텔라프레비어, 텔리스로마이신, 베라파밀, 및 보리코나졸을 포함하는 강력한 CYP3A 억제제와 병용하는 동안 주의를 기울여야 한다.
(2) 카프마티닙의 혈장 농도를 감소시킬 수 있는 약물
● 강력한 CYP3A 유도제
건강한 시험대상자에서, 카프마티닙 400 mg 단회 투여와 강력한 CYP3A 유도제인 리팜피신 (9 일 동안 1 일 1 회 600 mg)의 병용투여는 카프마티닙 단독 투여와 비교하여 카프마티닙의 AUCinf를 67 %까지 그리고 Cmax를 56%까지 감소시켰다. 이 약을 카바마제핀, 페노바비탈, 페니토인, 리팜피

신 및 세인트 존스 워트 (St. John's wort; Hypericum perforatum)를 포함하는 강력한 CYP3A 유도제와 병용하는 것은 피해야 한다. CYP3A를 유도할 가능성이 없거나 아주 적은 대체 병용 약물이 고려되어야 한다.

● 중등도 CYP3A 유도제

생리학-기반 약동학 (PBPK) 모델을 사용한 시뮬레이션은 카프마티닙 400 mg 투여와 중등도 CYP3A 유도제인 에파비렌즈(20 일 동안 1 일 1 회 600 mg)의 병용투여가 카프마티닙 단독 투여와 비교하여 항정상태에서 카프마티닙의 AUC0-12h 44 % 감소 그리고 Cmax 34 %의 감소를 야기할 것이라고 예측했다. 이 약과 중등도 CYP3A 유도제를 병용하는 동안 주의를 기울여야 한다.

● 위 pH를 증가시키는 약물

카프마티닙은 pH-의존적 용해도를 보여주고 시험관내에서 pH가 상승함에 따라 잘 녹지 않게 된다. 위산 감소 제제 (예를 들어, 프로톤 펌프 억제제, H2-수용체 길항제, 제산제)는 카프마티닙의 용해도를 변화시켜 그 생체이용률을 감소시킬 수 있다. 건강한 시험대상자에서, 카프마티닙 600 mg 단회 투여와 프로톤 펌프 억제제인 라베프라졸 (4 일 동안 1 일 1 회 20 mg)의 병용투여는 카프마티닙 단독 투여와 비교하여 카프마티닙의 AUCinf를 25 %까지 그리고 Cmax를 38 %까지 감소시켰다. 이 약을 프로톤 펌프 억제제와 병용하는 동안 주의를 기울여야 한다. 대안으로, H2-수용체 길항제 또는 제산제가 투여될 수 있다. 이 약은 H2-수용체 길항제 이전 최소 3 시간 또는 이후 6 시간에 투여되어야 한다. 이 약은 최소 제산제 투여 2 시간 전 또는 2시간 후에 투여되어야 한다.

(3) 카프마티닙에 의해 혈장 농도가 변화될 수 있는 약물

● CYP 효소의 기질

암 환자에서, 카페인 (CYP1A 탐색 기질)과 카프마티닙 반복 투여 (1 일 2 회 400 mg)의 병용투여는 카페인 단독 투여와 비교하여 카페인의 AUCinf를 134 %까지 증가시켰고 카페인의 Cmax는 증가되지 않았다. 이 약을 테오필린 및 티자니딘을 포함하는 치료역이 좁은 CYP1A2의 기질과 병용하는 동안 주의를 기울여야 한다.

암 환자에서, 미다졸람 (CYP3A 기질)과 카프마티닙 반복 투여 (1 일 2 회 400 mg)의 병용투여는 미다졸람 단독 투여와 비교하여 미다졸람 노출의 임상적으로 유의한 증가를 유발하지 않았다 (AUCinf 9 % 증가 그리고 Cmax 22 % 증가). 그러므로, 카프마티닙과 CYP3A 기질 간 임상적으로 관련 있는 약물 간 상호작용은 발생할 것으로 보이지 않는다.

● 수송체의 기질

암 환자에서, 디곡신 (P-gp 기질)과 카프마티닙 반복 투여 (1 일 2 회 400 mg)의 병용투여는 디곡신 단독 투여와 비교하여 디곡신의 AUCinf를 47 %까지 그리고 Cmax를 74 %까지 증가시켰다. 암 환자에서, 로수바스타틴 (BCRP 기질)과 카프마티닙 반복 투여 (1 일 2 회 400 mg)의 병용투여는 로수바스타틴 단독 투여와 비교하여 로수바스타틴의 AUCinf를 108 %까지 그리고 Cmax를 204 %까지 증가시켰다. 이 약을 P-gp 및 BCRP의 기질과 병용하는 동안 주의하야 한다.

● 음식/음료와의 상호작용

이 약은 음식물과 함께 또는 따로 투여될 수 있다.

시험번호	디자인	시험대상자	투여방법, 기간	평가변수	시험결과
A2101	1상, 공개	건강한 성인, 20명	카프마티닙 600 mg, 단회투여, 7-9일까지 라베프라졸 20 mg 투여 후 카프마티닙 투여	약동학	Capmatinib 단독 투여에 비해서 rabeprazole 투여 후 투약한 Capmatinib에서 AUCinf, AUClast, 및 Cmax에 대한 GMR 및 양측 90 % CI는 각각 0.748 (0.637, 0.878), 0.746 (0.660, 0.844), 그리고 0.625 (0.533, 0.734)이었다.
A2102	1상, 공개	건강한 성인, 27명,	카프마티닙 600 mg 억제 : 이트라코나졸 200 mg	약동학	Itraconazole과 함께 Capmatinib을 투여한 경우, AUCinf 및 AUClast의 기하 평균은 각각 42 % 및 41 % 증가하였다 (AUCinf의 GMR [90 % CI]: Capmatinib

시험 번호	디자인	시험 대상자	투여방법, 기간	평가 변수	시험결과
		26명	유도 : 리팜피신 600 mg		단독 투여와 비교하여 각각 1.42 [1.33, 1.52] 및 AUClast: 1.41 [1.29, 1.53]). Capmatinib을 Rifampicin과 함께 투여한 경우, AUCinf, AUClast 및 Cmax의 기하 평균은 Capmatinib 단독 투여 시와 비교하여 각각 66.5 %, 67.8 % 및 55.9 % 감소하였다 (AUCinf의 GMR [90 % CI]: 0.335 [0.300, 0.374], AUClast: 0.322 [0.294, 0.353] 및 Cmax: 0.441 [0.387, 0.502]). Tmax의 값은 Capmatinib 단독 투여 시와 비교하였을 때 Capmatinib을 Rifampicin과 함께 투여할 때 유사하였다.
A2103	1상. 공개	고형암, 37명	카프마티닙 400 mg 미다졸람 2.5 mg 카페인 100 mg	약동학	• 단독 투여 대비 capmatinib과 함께 투여해도 midazolam의 AUC에 실질적인 변화는 관찰되지 않았다. • midazolam 단독 대비 capmatinib과 함께 투여했을 때, midazolam의 Cmax는 22 % 증가하였다 (기하 평균 비율 [90 % CI]: 1.22 [1.07, 1.38]). • 단독 투여 대비 capmatinib과 함께 투여했을 때, 카페인의 AUCinf 및 AUClast는 134 % 및 122 % 증가하였다 (AUCinf의 경우의 기하 평균 비율 [90 % CI]가 2.34 [2.08, 2.63]이었고 AUClast의 경우 2.22 [1.95, 2.53]이었다). • 카페인의 Cmax 변화는 관찰되지 않았다.
A2105	1상, 공개	고형암, 32명	카프마티닙 400 mg 디곡신 0.25 mg 로수바스타틴 10 mg	약동학	• Digoxin을 capmatinib과 함께 투여한 경우, digoxin 단독 투여 대비 Cmax, AUClast 및 AUCinf 값이 각각 74 %, 63 % 및 47 % 증가하였다 (Cmax의 경우, 기하 평균 비율 [90 % CI]이 1.74 [1.43, 2.13]이었고, AUClast의 경우 1.63 [1.42, 1.89], AUCinf의 경우 1.47 [1.28, 1.68]이었다). • rosuvastatin을 capmatinib과 함께 투여한 경우, rosuvastatin 단독 투여 대비 Cmax, AUClast 및 AUCinf 값이 각각 204 %, 103 % 및 108 % 증가하였다 (Cmax의 경우, 기하 평균 비율 [90 % CI]이 3.04 [2.36, 3.92]이었고, AUClast의 경우 2.03 [1.61, 2.56], AUCinf의 경우 2.08 [1.56, 2.76]이었다). • 우리는 capmatinib이 임상적으로 관련성이 있는 DDI 가능성을 지닌 BCRP 수송체 뿐만 아니라 P-gp의 억제제라는 결론을 내린다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

<table>
<tr><th>단계</th><th>임상시험제목 (번호/저널명)</th><th>디자인</th><th>대상환자</th><th>투여용량 및 일정</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td>2상</td><td>(A2201) 정상(wt) EGFR 인 진행성 비소세포암 (NSCLC)을 가진 성인 환자를 대상으로 경구 cMET 억제제 INC280 를 투여하는 다기관, 2상 임상 시험</td><td>공 개 , 다기관, 다중 코호트</td><td>MET 증폭이 있는 진행 성 NSCLC 환자, 334명</td><td>400 mg, 1일 2회</td><td>안전성, ORR</td><td>• 유효성 요약
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">카프마티닙</th></tr>
<tr><td>치료경험</td><td>유</td><td>무</td></tr>
<tr><td>ORR</td><td>40.6%</td><td>67.9%</td></tr>
<tr><td>DOR (month)</td><td>9.72</td><td>11.14</td></tr>
<tr><td>PFS 중간값 (month)</td><td>5.42</td><td>9.69</td></tr>
<tr><td>OS 중간값 (month)</td><td>13.57</td><td>15.24</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

① 시험 설계

코호트	MET 증폭 (GCN)	MET 돌연변이 상태
사전 치료 상태: 치료 받음 (2차/3차)		
코호트 1a	≥ 10	음성
코호트 1b	≥ 6 및 < 10	음성
코호트 2	≥ 4 및 < 6	음성
코호트 3	< 4	음성
코호트 4	임의의 GCN	양성
사전 치료 상태: 치료 받음 (2차)		
코호트 6	≥ 10	음성
코호트 6	임의의 GCN	양성
사전 치료 상태: 치료 받은 적 없음 (1차)		
코호트 5a	≥ 10	음성
코호트 5b	임의의 GCN	양성
코호트 7	임의의 GCN	양성

.이 임상 시험에서는, Novartis가 지정한 중앙 실험실을 사용하여 MET 엑손 14 결손 또는 MET 증폭의 존재를 전향적으로 확인하였다. (엑손 14 결손 돌연변이로 이어지는) MET 엑손 14 결실의 확인은 Novartis가 개발한 RT-PCR 임상 시험 어세이 (CTA)를 사용하여 수행하였으며, 이는 Center for Devices and Radiological Health (CDRH)에 의해서 2015 년 10 월 29 일에 Investigational Device Exemption (IDE) G150211에 의해 승인되었다. 이러한 정성적인 RT-PCR 시험은 포르말린 고정 파라핀 포매 (FFPE) 인간 조직으로부터 유래된 엑손 14 결손 MET mRNA를 검출하도록 설계되었다. RT-PCR 임상시험 어세이는 NGS 테스트의 임상적 유효성 검증을 위해 DNA 기반 차세대 시퀀싱 (NGS) 테스트 (Foundation Medicine, F1CDx)와 가교 시험을 진행하였고 PMA 보충 자료로서 이번 신약 허가 심사신청 (NDA)과 동시에 제출되었다. Novartis는 MET 엑손 14 결손 RT-PCR CTA 및 NGS DNA 기반 테스트 동반 진단 (CDx) 플랫폼 간의 일관성을 확립하기 위해서 후향적 연결 전략을 사용하였다. RT-PCR CTA에 의해 검출된 MET 엑손 14 결손으로 등록된 대상자 97 명 중에서, 대상자 73 명의 샘플이 NGS 기반 CDx에 의해 후향적으로 분석하는데 이용 가능하였다. F1CDx는 전형적으로 pre-mRNA 스플라이싱 부위의 붕괴를 통한 것으로 예측되는 DNA 변형을 검출하며, 이는 mRNA의 엑손 14 결손을 야기하게 되는데, 이는 Novartis MET 엑손 14 결실 테스트에 의해서 검출될 수 있다.

- 환자분포

코호트	안전성 (N=334)	대상자 배치 & 기준선 특성 (N=334)	PK (N=300)	유효성 (N=97)
코호트 1b (N=42)	n=42	n=42	n=41	n=42[1]
코호트 2 (N=54)	n=54	n=54	n=53	n=54[1]
코호트 3 (N=30)	n=30	n=30	n=30	n=30[1]
코호트 4 (N=69)	n=69	n=69	n=67	n=69
코호트 5b (N=28)	n=28	n=28	n=26	n=28
코호트 1a (N=69)[2]	n=69	n=69	n=68	NA
코호트 5a (N=15)[2]	n=15	n=15	n=15	NA
코호트 6 (N=27)[2]	n=27	n=27	NA	NA

[1]중간 분석을 위한 유용성 기준을 충족한 코호트 1b, 2 및 3 에 대한 유효성 데이터는 CSR의 부록 14 에 제시되어 있음.

[2]2019년 4월 15일 데이터 마감일 현재 코호트가 진행중이었음

NA= 해당 없음

② 유효성

- BIRC에 의해 평가된 ORR

일차 목적인 BIRC에 의해 평가된 ORR이 치료 단계에 상관없이 MET 돌연변이 NSCLC가 있는 대상자에 대해서 충족되었다. 코호트 4에서, 95 % 신뢰 구간 하한을 25 % 초과로 하는 사전에 지정된 ORR ≥ 35 %는 임상적으로 의미 있는 것으로 간주되었다; 코호트 5b의 치료를 받은 적이 없는 대상자에 대해서, 95 % 신뢰 구간 하한이 35 % 초과로 하는 사전에 지정된 ORR ≥ 55 %는 임상적으로 의미 있는 것으로 간주되었다.

코호트 4에서, BIRC에 의한 ORR 평가는 40.6 % (95 % CI: 28.9, 53.1)이었으며, 대상자 28 명 (40.6 %)에서 PR이 확인되었다 (표 3-6).

코호트 5b에서, BIRC에 의한 ORR 평가는 67.9 % (95 % CI: 47.6, 84.1)로 결정되었으며, 대상자 1 명 (3.6 %)이 CR로 확인되었으며 대상자 18 명 (64.3 %)는 PR로 확인되었다 (표 3-6).

- BIRC에 의해 평가된 DOR

• 코호트 4에서, DOR 중간값은 9.72 개월 (95 % CI: 5.55, 12.98)이었다. 반응을 보인 대상자 28 명 중에서, 대상자 18 명 (64.3 %)는 그 반응이 6 개월 이상 유지되었으며, 대상자 6 명 (21.4 %)은 그 반응이 12 개월 이상 유지되었다. 6 개월 시점에서 카플란-마이어 무사건 비율은 64.3 % (95 % CI: 43.8, 78.9) 였고 12 개월 시점에는 31.8 % (95 % CI: 14.8, 50.3)였다.

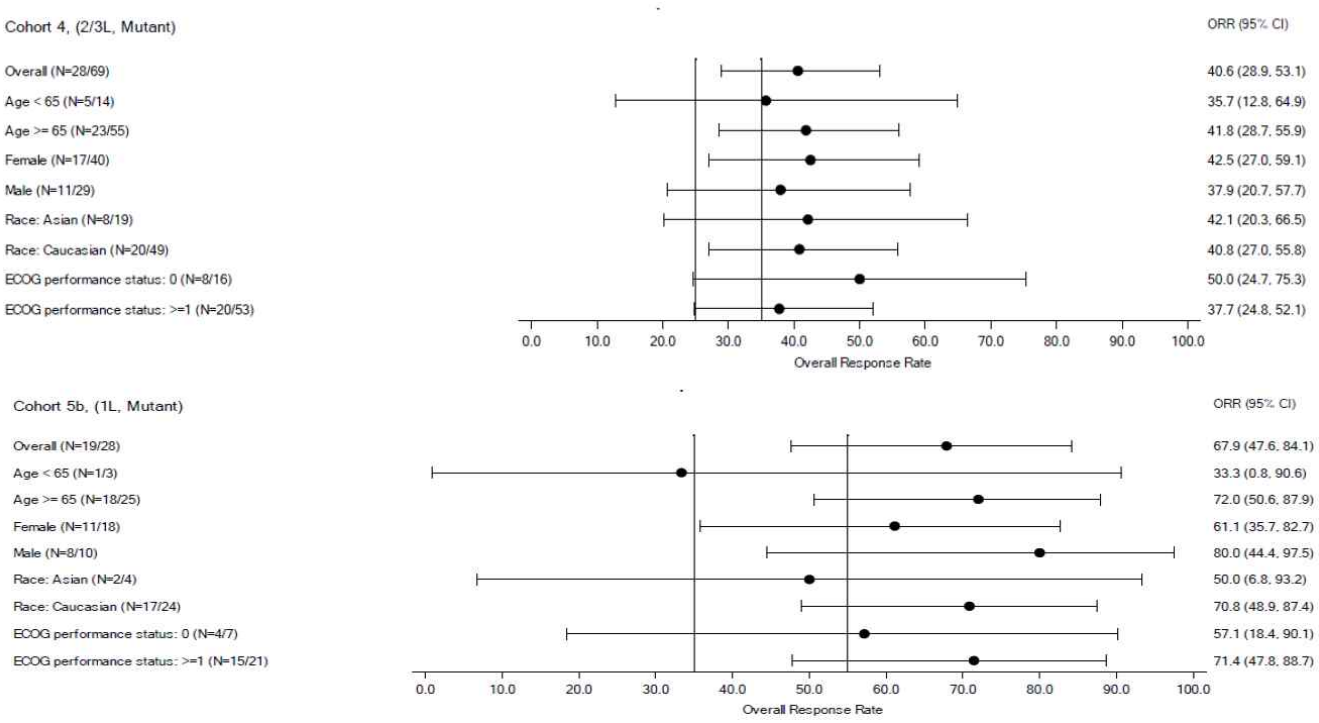
• 코호트 5b에서, DOR 중간값은 11.14 개월 (95 % CI: 5.55, NE)이었다. 반응을 보인 대상자 19 명 중에서, 대상자 13 명 (68.4 %)는 그 반응이 6 개월 이상 유지되었으며, 대상자 7 명 (36.8 %)은 그 반응이 12 개월 이상 유지되었다. 6 개월 시점에서 카플란-마이어 무사건 비율은 73.0 % (95 % CI: 46.7, 87.8)였으며 12 개월 시점에서는 47.3 % (95 % CI: 22.6, 68.6)였다.

Table 4-1 MET 변이를 지닌 피험자에 대한 핵심 효능 결과 개요 (관찰군 4 및 관찰군 5b) - 연구 A2201 (FAS)

	관찰군 4 ($2^{nd}/3^{rd}$ 치료제 MET 변이)		관찰군 5b (치료 경험 없음, MET 변이)	
	N = 69	N = 69	N = 28	N = 28
	BIRC 평가	연구자 평가	BIRC 평가	연구자 평가
1 차 유효 평가 변수				
ORR, n (%)	28 (40.6)	29 (42.0)	19 (67.9)	17 (60.7)
(95 % CI[1])	(28.9, 53.1)	(30.2, 54.5)	(47.6, 84.1)	(40.6, 78.5)
2 차 유효 평가 변수				
DOR				
DOR[2] 중간값, 개월 (95 % CI)	9.72	8.31	11.14	13.96
	(5.55, 12.98)	(4.34, 12.06)	(5.55, NE)	(4.27, NE)
DOR ≥ 6 개월인 응답자 %	64.3	58.6	68.4	76.5
DOR ≥ 12 개월인 응답자 %	21.4	27.6	36.8	47.1
TTR 중간값 (기술 통계학), 개월	1.4	1.4	1.4	1.4
(범위)	(1.2 to 3.8)	(1.2 to 3.3)	(1.3 to 6.9)	(1.2 to 4.0)
DCR, n (%) (95 % CI[1])	54 (78.3)	53 (76.8)	27 (96.4)	27 (96.4)
	(66.7, 87.3)	(65.1, 86.1)	(81.7, 99.9)	(81.7, 99.9)
PFS[2] 중간값, 개월 (95 % CI)	5.42	4.80	9.69	11.14
	(4.17; 6.97)	(4.11, 7.75)	(5.52, 13.86)	(5.52, 15.24)
OS[2] 중간값, 개월 (95 % CI)	13.57		15.24	
	(8.61, 21.19)		(12.22, NE)	

$2^{nd}/3^{rd}$ 치료 = 1 번 또는 2 번의 사전 전신 치료 경험이 있는 피험자들 (사전 치료 경험이 있는 피험자들), 치료 경험 없음 = 전신 치료 (1 차 치료) 경험이 없는 피험자들

[1] Clopper and Pearson exact binomial 95 % 신뢰 구간



③ 안전성

- 약물에 대한 노출

코호트 4 및 코호트 5b의 대상자에 대한 상대적인 용량 강도의 중간값은 각각 90.7 % (범위: 44.1에서 100) 및 95.6 % (범위: 50.4에서 100)였다. 실제 용량 강도 중간값은 코호트 4의 경우 725.9 mg/일 (범위: 353에서 800)이었고 코호트 5b의 경우 764.1 mg/일 (범위: 403.4에서 800)이었다 .

- 안전성 요약

-. 코호트 4의 68 명(98.6%)의 환자에게서 코호트 5b의 28 명(100%)의 환자에게서 적어도 한 가지 이상의 이상반응이 관측됨. 약물관련 대표적인 이상반응은 (≥ 20%) 말초부종(41.6%), 오심(33.2%) -. 3등급 이상의 이상사례는 35.6%에서 나타남; 말초부종(7.5%), 리파제 증가(5.1%), ALT 증가(4.8%), 피로(3.0%), 아밀라제 증가(3.0%), AST증가(2.4%). 약물 관련 3등급 이상의 이상사례 종류는 < 2% 이하임. -. 치명적인 중대한 이상사례는 4 명(4.1%)에서 발생: 간질성 폐렴 1 례, 호흡관련 1 례, 심방세동 1 례, 심부전 1 례, 패혈증 1 례, 호흡장애 1 례, 호흡부전 1 례. 이 중 약물관련 중대한 이상사례는 간질성 폐렴 1례임. -. 임상시험 기간 동안 총 18 명이 사망했음, 이 중 NSCLC 질병으로 사망한 경우는 14 명이며, 4 명은 다른 이유로 사망함. 사망 이유는 다음과 같음; 심방세동 1 명, 패혈증쇼크 1 명, 간질성 폐렴 1 명, 호흡장애 1 명. 이 중 간질성 폐렴은 약물에 의한 사망으로 확인이 되었으며, 3 경우는 확실치 않음. -. 임상시험 기간동안 이상사례로 인해 20 명의 환자가 투여를 중단함. 투여 중단을 야기한 이상사례는 간질성 폐렴 (3 명), 말초부종, ALT 증가, AST 증가, 간질성 폐질환, 혈중 빌리루빈 증가 (각 2 명), 피로, 혈중 크레아티닌 증가 (각 1 명).

- 전체군에서의 분석

-. 노출 기간 중간값은 14.9 주 (범위: 0.4 - 177.0). 대다수의 피험자들 (58.7 %) 은 12 주 이상의 노출, 34.1 %의 피험자들은 최소 24 주의 노출 기간을 나타냄. 용량 강도는 96.4% (범위: 13.0-100.6%), 시험자의 62.6% 는 > 90~110% 속함. -. 총 시험자의 328 명(98.2%)의 환자에게서 적어도 한 가지 이상의 이상반응이 관측됨; 가장 많이 보고된 이상반응은 전신 장애 및 투여 부위 병태 (73.7 %), 위장장애 (72.2 %), 임상 검사 (58.1 %), 호흡기, 흉곽 및 종격 장애 (53.0 %), 말초 부종 (49.7 %), 메스꺼움 (44.0 %), 구토 (28.1 %), 혈액 크레아티닌 증가 (25.4 %). -. 3등급 이상의 이상사례는 219 명(65.6%)에서 나타남. 피험자의 5% 이상 나타난 사례는 다음과 같음; 말초 부종 (8.4 %), 호흡 곤란 (6.9 %), ALT 증가 (5.7 %), 리파아제 증가 (5.4 %) -. 중대한 이상반응은 169 명의 피험자 (50.6 %)에서 나타남. 가장 흔한 SAE (피험자의 2 % 이상에서 발생)는 다음과 같음: 호흡 곤란 (23 명, 6.9 %), 폐렴 (16 명, 4.8 %), 흉막삼출 (12 명, 3.6 %), 일반적인 신체건강 악화 (10 명, 3.0 %), 구토 (8 명, 2.4 %), 메스꺼움 (7 명, 2.1 %) -. 334 명의 피험자 중 215 명의 피험자가 사망했으며, 치료 중 사망은 53 건 (14.9 %)임; 사망 중 43 건 (12.9 %)은 기저 질환(NSCLC)에 의한 것이며 10 건 (3.0 %)은 심각한 이상반응에 의해 나타남; 심장 정지 (2 명), 심방 세동, 간염, 박테리아 폐렴, 폐렴, 기질화 폐렴, 호흡곤란, 패혈증, 그리고 패혈성 쇼크 (각 1 건). 이 사망 사례 중 4 건 (심장 정지, 간염, 간질화 폐렴, 폐렴)은 연구자에 의해 치료와 관련된 것으로 보고되었으나, 자사의 검토 결과 치료와 관련된 것으로 확인된 사망은 폐렴 1 명임.

그러나 이 피험자는 연구 시작 37 일 전에 흉부 방사선 치료를 받았으며, 이는 교란 인자로 간주될 수 있음. 나머지 3 가지 경우, 인과 관계가 확실치 않음.

-. 용량 조절 또는 연구 약물의 중단이 필요한 AE (연구 약물 관계와 무관함)는 198 명의 피험자 (59.3 %)에서 나타남. 용량 조절 또는 중단이 필요한 가장 흔한 AE (피험자의 5 % 이상에서 발생)는 다음과 같음; 말초부종 (12.3 %), 혈중 크레아티닌 증가 (8.4 %, 28 명), 메스꺼움 (6.9 %, 23 명), 구토 (6.6 %, 22 명)

Table 12-4 Summary of adverse event categories by grade (Safety set)

	Cohort 4 (2nd/3rd line, MET mutated) N=69		Cohort 5b (treatment-naïve, MET mutated) N=28		All subjects N=334	
Category	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
Adverse events	68 (98.6)	50 (72.5)	28 (100)	20 (71.4)	328 (98.2)	219 (65.6)
Treatment-related	60 (87.0)	33 (47.8)	27 (96.4)	15 (53.6)	282 (84.4)	119 (35.6)
SAEs	35 (50.7)	29 (42.0)	13 (46.4)	11 (39.3)	169 (50.6)	139 (41.6)
Treatment-related	12 (17.4)	8 (11.6)	4 (14.3)	4 (14.3)	43 (12.9)	29 (8.7)
Fatal SAEs	2 (2.9)	2 (2.9)	2 (7.1)	2 (7.1)	11 (3.3)	11 (3.3)[1]
Treatment-related	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	4 (1.2)	4 (1.2)
AEs leading to discontinuation	14 (20.3)	8 (11.6)	6 (21.4)	5 (17.9)	54 (16.2)	33 (9.9)
Treatment-related	11 (15.9)	6 (8.7)	4 (14.3)	3 (10.7)	37 (11.1)	20 (6.0)

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

• 유익성-위해성 균형에 대한 고찰

Capmatinib은 치료 단계에 상관없이 MET 돌연변이 국소 진행성/전이성 NSCLC가 있는 대상자에서 높고 지속적이며 빠른 반응을 보이는 항암 활성을 나타냈다.

Capmatinib의 권장 용량은 음식과 함께 또는 음식 없이 경구로 투여하는 400 mg b.i.d.이다. 환자가 임상적 유익성을 보는 한 치료를 계속해야 한다.

개별적인 안전성 및 내약성에 의하여 약물 이상 반응을 관리하는데 용량 조정이 필요하다면, 용량을 100 mg b.i.d. 씩 감소시켜야 한다. (즉, 300 mg b.i.d.로 첫 번째 용량 감소, 200 mg b.i.d.로 두 번째 용량 감소). 환자가 200 mg b.i.d.를 견딜 수 없는 경우에는 Capmatinib 투약을 중단해야 한다. 제안된 라벨에는 특정 약물 이상 반응 (ILD/폐염증, 간 이상) 및 기타 일반적인 약물 이상 반응의 관리를 위한 용량 변경에 대한 권장 사항이 포함되어 있다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

미국 (2020.5.6 허가완료)

효능효과(원문)	효능효과(번역)
TABRECTA is indicated for the treatment of	FDA-승인된 시험법에 의해 MET 엑손14 결손이

adult patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors have a mutation that leads to mesenchymal-epithelial transition (MET) exon 14 skipping as detected by an FDA-approved test.	검출된 전이성 비소세포폐암(NSCLC) 성인 환자의 치료

일본 (2020.6.29 허가완료)

효능효과(원문)	효능효과(번역)
MET遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	MET 엑손14 결손의 절제 불가능한 진행 및 재발의 비소세포폐암

※ 허가조건(미국) : 조건부 허가

3828-1 Submit the final reports including datasets from clinical studies to confirm and further characterize the clinical benefit of capmatinib for the treatment of patients with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) whose tumors have a mutation that leads to MET exon 14 skipping who are treatment-naïve and who have previously received platinum-based chemotherapy, by providing a more precise estimation of the blinded independent central review-assessed overall response rate and duration of response. This report will contain data from NSCLC patients whose tumors have a mutation that leads to MET exon 14 skipping; data from at least 60 patients who are treatment naïve, after all responders have been followed for at least 12 months from the date of initial response (or until disease progression, whichever comes first); and from at least 85 patients who have been treated with platinum-based therapy, after all responders have been followed for at least 6 months from the date of initial response (or until disease progression, whichever comes first).

Final Protocol Submission: 03/2019 (completed)
Trial Completion: 08/2021
Final Report Submission: 02/2022

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당없음

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국노바티스(주)	**허가일**	2021.11.23.
제품명	타브렉타정150밀리그램 (카프마티닙염산염일수화물) 타브렉타정200밀리그램 (카프마티닙염산염일수화물)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	버전1.1 (2021.2.2.)
주성분 및 함량	(150mg) 1정(770mg) 중 카프마티닙염산염일수화물 183.000mg(카프마티닙으로서150mg) (200mg) 1정(1026mg) 중 카프마티닙염산염일수화물 244.000mg(카프마티닙으로서200mg)		
효능·효과	MET 엑손 14 결손(skipping)이 확인된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 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		
- 간독성	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 간질성 폐질환/폐렴 - 신장 기능이상 - 췌장염 - 광감수성 - 최기형성 - 강력한 CYP3A4 유도제와의 약물-약물 상호작용	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서
3. 중요한 부족정보		
- 장기사용	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	해당없음