의약품 품목허가 보고서

접수일자		2022.07.01.	접수번호	20220119740 20220119757
신청구분		신약		
신 청 인 (회사명)		한국엠에스디(주)		
제 품 명		투키사정50밀리그램(투카티닙헤미에탄올레이트) 투키사정150밀리그램(투카티닙헤미에탄올레이트)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		투카티닙헤미에탄올레이트 (DMF 등록번호 : 수90-30-ND)		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		필름코팅정 (50mg) 1정(207mg) 중 투카티닙헤미에탄올레이트 52.40mg(투카티닙으로서 50mg) (150mg) 1정(618mg) 중 투카티닙헤미에탄올레이트 157.20mg(투카티닙으로서 150mg)		
최종 허가 사항	허가일자	2023.12.14.		
	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(2020.04.17.), 유럽허가(2021.02.11.), 캐나다허가(2020.06.05.)		
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자	김남윤, 이근아, 김은주, 강석연, 김유미
심사부서		종양항생약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 구민지, 정주연, 홍정희, 박윤주 (기시) 이나영, 이경신, 박상애 (위해성) 김보라, 박선임, 최희정
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	김종민, 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

이전에 최소 2회 이상의 항-HER2 요법으로 치료를 받은 적이 있는 HER2 양성인 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 유방암 성인 환자의 치료로서 트라스투주맙 및 카페시타빈과의 병용요법

○ 용법·용량

1. 권장 용법용량

이 약의 권장 용법용량은 표 1에 명시된 용량 수준으로 트라스투주맙 및 카페시타빈과 병용하여 300 mg (150밀리그램정 2정)을 매일 1일 2회 경구투여하는 것이다. 더 자세한 정보는 병용투여되는 트라스투주맙과 카페시타빈의 허가사항을 참고한다.

표 1. 권장 용법용량

투여 약제	용량	투여일	식사 기준 투약시점
이 약	300 mg 1일 2회 경구투여	매일	식사와 관계없이 투약
카페시타빈	1000 mg/㎡ 1일 2회 경구투여	매21일마다 제1-14일	식후 30분 이내에 투약
트라스투주맙 • 정맥투여시 최초 투여 이후 투여 또는 • 피하투여시	 8 mg/kg 정맥투여 6 mg/kg 정맥투여 600 mg 피하투여	 제1일 매21일마다 매21일마다	 해당 없음

질병진행이나 허용 불가능한 독성이 나타날 때까지 이 약 투여를 지속해야 한다.
이 약 정제를 통째로 삼켜 복용해야 한다. 삼키기 전에 정제를 씹거나, 으깨거나, 쪼개면 안 된다.
이 약은 매일 같은 시간대에 대략 12시간 간격으로 음식물 섭취와 상관없이 투약할 수 있다.
이 약을 카페시타빈과 동시에 복용할 수 있다. 투약을 놓친 경우, 놓친 정제를 복용하지 않고, 평소 투약 일정대로 다음 시점에 다음 투여분을 투약해야 한다.

2. 용량 조절

이상반응으로 인한 용량 조절

이상반응 발생 시 권장되는 이 약 용량조절 방법을 표 2부터 표 5까지에 제시하였다. 병용투여 약제들 때문이라 추측되는 독성으로 인한 용량조절 방법은 트라스투주맙과 카페시타빈의 허가사항을 참고한다.

표 2. 이 약의 용량조절 방법

용량 수준	이 약의 용량
권장 시작용량	300 mg 1일 2회
1차 용량감량	250 mg 1일 2회
2차 용량감량	200 mg 1일 2회
3차 용량감량	150 mg 1일 2회

150 mg 1일 2회 경구투여를 내약할 수 없는 환자는 이 약 투여를 영구중단해야 한다.

표 3. 이 약의 용량조절 - 간 독성

이상반응*	이 약의 용량조절
빌리루빈의 2등급 상승(>1.5 - ≤3 xULN)	1등급 이하로 회복될 때까지 이 약 투여를 연기한다. 이후 동일한 용량 수준에서 이 약 투여를 재개한다.
ALT나 AST의 3등급 상승(>5 - ≤20 xULN) 또는 빌리루빈의 3등급 상승(>3 - ≤10 xULN)	1등급 이하로 회복될 때까지 이 약 투여를 연기한다. 이후 한 단계 낮춘 용량 수준에서 이 약 투여를 재개한다.
ALT나 AST의 4등급 상승(>20 xULN) 또는 빌리루빈의 4등급 상승(>10 xULN)	이 약 투여를 영구중단한다.
ALT나 AST >3 xULN 그리고 빌리루빈 >2 xULN	이 약 투여를 영구중단한다.

ULN: upper limit of normal (정상 상한); ALT: alanine aminotransferase (알라닌 아미노전이효소); AST: aspartate aminotransferase (아스파테이트 아미노전이효소)

* 등급 분류는 CTCAE v4.03에 따름

표 4. 이 약의 용량조절 - 설사

이상반응*	이 약의 용량조절
설사 치료 없이 발생한 3등급	적절한 내과적 치료를 시작하거나 강화한다. 이 약 투여를 연기했다가 1등급 이하로 회복되고 나면 같은 용량 수준에서 이 약

	투여를 재개한다.
설사 치료 중에 발생한 3등급	적절한 내과적 치료를 시작하거나 강화한다. 이 약 투여를 연기했다가 1등급 이하로 회복되고 나면 한 단계 낮춘 용량 수준에서 이 약 투여를 재개한다.
4등급	이 약 투여를 영구중단한다.

* 등급 분류는 CTCAE v4.03에 따름

표 5. 그밖의 이상반응으로 인한 이 약의 용량조절

이상반응*	**이 약의 용량조절**
3등급	1등급 이하로 회복될 때까지 이 약 투여를 연기한다. 이후 한 단계 낮춘 용량 수준에서 이 약 투여를 재개한다.
4등급	이 약 투여를 영구중단한다.

* 등급 분류는 CTCAE v4.03에 따름

강력한 CYP2C8 저해제 병용으로 인한 용량 조절
강력한 CYP2C8 저해제와 이 약의 병용투여는 피해야 한다. 강력한 CYP2C8 저해제 병용을 피할 수 없다면. 이 약의 경구 용량을 100 mg 1일 2회로 낮춘다 [사용상의 주의사항 5. 약물상호작용 항; 14.3) 약동학적 정보 항 참고].

중증 간장애 환자에 대한 투여
중증 간장애 환자는 이 약의 경구 용량을 200 mg 1일 2회로 낮춘다 [4. 일반적 주의 항; 14.3) 약동학적 정보 항 참고].

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
이 약 또는 이 약 성분에 과민증이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 간 장애 환자 [용법·용량 2. 용량조절 항; 4. 일반적 주의 항 참고]
2) 설사 증상이 있는 환자 [4. 일반적 주의 항 참고]

3. 이상반응
HER2 양성 국소 진행성 또는 전이성 유방암
HER2CLIMB(ONT-380-206)
이 약의 안전성은 이 약과 트라스투주맙, 카페시타빈의 병용요법으로 HER2CLIMB 연구에서

평가되었다. 시험군(n=404)은 이 약 300mg을 1일 2회, 트라스트주맙 및 카페시타빈과 병용하고, 위약군(n=197)은 위약을 트라스트주맙 및 카페시타빈과 병용하여 투여하였다. 치료 기간의 중앙값은 시험군에서 5.8개월(범위: 3일-2.9년)이었다. 이 약을 투여받은 환자의 26%에서 중대한 이상반응이 보고되었다. 이 약을 투여받은 환자의 2% 이상에서 보고된 중대한 이상반응은 설사(4%), 구토(2.5%), 오심(2%), 복통(2%) 및 발작(2%)이었다. 이 약을 투여받은 환자의 2%에서 급사, 패혈증, 탈수 및 심인성 쇼크를 포함하는 치명적인 이상반응이 보고되었다. 이 약을 투여받은 환자의 6%에서 치료 중단의 원인이 된 이상반응이 보고되었다. 1% 이상에서 치료 중단의 원인이 된 이상반응은 간독성(1.5%) 및 설사(1%)이었다. 이 약을 투여받은 환자의 21%에서 용량 감량의 원인이 된 이상반응이 보고되었다. 2% 이상에서 용량 감량의 원인이 된 이상반응은 간독성(8%) 및 설사(6%)이었다. 이 약을 투여받은 환자에서 가장 흔하게 (≥20%) 보고된 이상반응은 설사, 손바닥-발바닥 홍반성 감각이상, 오심, 피로, 간독성, 구토, 구내염, 식욕감소, 복통, 두통, 빈혈, 발진이었다.

표 1: HER2CLIMB에서 이 약을 투여받은 환자에서 보고된 이상반응(≥10%) 및 위약과 비교하여 군 간 차이가 ≥5% 이상인 이상반응(모든 등급)

이상반응	**이 약 + 트라스투주맙 + 카페시타빈 N = 404**			**위약 + 트라스투주맙 + 카페시타빈 N = 197**		
	모든 등급 %	3 등급 %	4 등급 %	모든 등급 %	3 등급 %	4 등급 %
위장관 장애						
설사	81	12	0.5	53	9	0
오심	58	3.7	0	44	3	0
구토	36	3	0	25	3.6	0
구내염[1]	32	2.5	0	21	0.5	0
피부 및 피하조직 장애						
손바닥-발바닥 홍반 감각 이상 증후군	63	13	0	53	9	0
발진[2]	20	0.7	0	15	0.5	0
간담도 장애						
간독성[3]	42	9	0.2	24	3.6	0
대사 및 영양 장애						
식욕 감소	25	0.5	0	20	0	0
혈액 및 림프계 장애						
빈혈[4]	21	3.7	0	13	2.5	0
근골격 및 결합 조직 장애						
관절통	15	0.5	0	4.6	0.5	0
임상 검사						
크레아티닌 증가[5]	14	0	0	1.5	0	0
체중 감소	13	1	0	6	0.5	0
신경계 장애						
말초신경병증[6]	13	0.5	0	7	1	0
호흡기, 흉곽, 종격 장애						

비출혈	12	0	0	5	0	0

[1] 구내염, 구인두 통증, 구인두 불편감, 입 궤양 형성, 구강 통증, 입술 궤양 형성, 설통, 혀 물집 형성, 입술 물집, 구강 이상 감각, 혀 궤양 형성, 아프타성 궤양 포함

[2] 반상-구진 발진, 발진, 여드름양 피부염, 홍반, 반상 발진, 구진 발진, 농포성 발진, 소양성 발진, 홍반성 발진, 피부 탈락, 두드러기, 알레르기성 피부염, 손바닥 홍반, 발바닥 홍반, 피부 독성, 피부염 포함

[3] 고빌리루빈혈증, 혈액 빌리루빈 증가, 결합 빌리루빈 증가, 알라닌 아미노 전이 효소 증가, 아미노 전이 효소 증가, 간독성, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가, 간 기능 시험 증가, 간 손상 및 간세포 손상 포함

[4] 빈혈, 헤모글로빈 감소, 정상적혈구빈혈 포함

[5] 사구체 기능에 영향을 미치지 않으면서 크레아티닌의 신세뇨관 수송 억제로 인한 발생

[6] 말초감각신경병증, 말초신경병증, 운동 말초 신경 병증, 감각 운동 말초 신경 병증 포함

표 2: HER2CLIMB에서 이 약을 투여받은 환자에서 보고된 실험실 시험 이상(≥20%) 및 위약과 비교하여 군 간 차이가 ≥5% 이상인 이상반응(모든 등급)

	이 약 + 트라스투주맙 + 카페시타빈[1]		**위약 + 트라스투주맙 + 카페시타빈[1]**	
	모든 등급 %	≥3 등급 %	모든 등급 %	≥3 등급 %
혈액학				
헤모글로빈 감소	59	3.3	51	1.5
임상 검사				
인산염 감소	57	8	45	7
빌리루빈 증가	47	1.5	30	3.1
ALT 증가	46	8	27	0.5
AST 증가	43	6	25	1
마그네슘 감소	40	0.8	25	0.5
칼륨 감소[2]	36	6	31	5
크레아티닌 증가[3]	33	0	6	0
나트륨 감소[4]	28	2.5	23	2
ALP 증가	26	0.5	17	0

[1] 특정 실험실 파라미터별로 검사받은 환자 수는 다를 수 있다. 이에 따라 각 실험실 검사 이상의 발생률을 계산하였다. 크레아티닌 증가를 제외하고 실험실 검사 이상에 대한 등급은 NCI-CTCAE version. 4.03을 기반으로 평가했다. 크레아티닌 증가의 경우 1등급 사건에 대한 정상 상한치(ULN) 기준을 CTCAE 5.0을 기반으로 평가했다.

[2] 1등급의 검사 기준은 2등급의 검사 기준과 동일하다.

[3] 사구체 기능에 영향을 미치지 않으면서 크레아티닌의 신세뇨관 수송을 억제하기 때문이다.

[4] CTCAE version. 4.03에는 2등급에 대한 정의가 없다.

특별 관심 대상 이상반응

ALT, AST 또는 빌리루빈 증가

HER2CLIMB 임상시험 중 이 약을 투여받은 환자에서 ALT, AST, 또는 빌리루빈 증가(모든 등급)의 발현까지의 시간 중앙값은 36일이었으며, 사건의 84%가 해소되었고 해소까지의 시간 중앙값은 22일이었다.

설사
HER2CLIMB 임상시험 중 이 약을 투여받은 환자에서 설사(모든 등급)의 발현까지의 시간 중앙값은 12일이었으며, 사건의 80%가 해소되었고 해소까지의 시간 중앙값은 8일이었다. 지사제의 설사 예방조치는 필요하지 않았다. 지사제 약물은 설사 사례가 보고된 치료 주기의 절반 미만에서 사용되었다. 지사제 약물 사용 기간의 중앙값은 주기 당 3일이었다.

크레아티닌 증가
이 약을 투여받은 환자에서 혈청 크레아티닌의 증가는 사구체 기능에는 영향을 주지 않고 크레아티닌의 신세뇨관 수송의 억제로 인해 관찰되었다. 임상시험에서 혈청 크레아티닌의 증가(평균 30% 증가)는 이 약의 투여 첫 번째 주기에서 발생하고 상승된 상태가 치료 기간 동안 유지되었으나 안정적이었으며 치료 중단 시 가역적이었다. 신장기능 저하 여부를 결정하기 위해 크레아티닌 수치에 의존하지 않는 BUN, 시스타틴 C, GFR 계산치 등의 대리 지표들을 고려할 수 있다.

4. 일반적 주의
1) 간 독성
이 약 투여기간 동안 간 독성이 보고되었다 [3. 이상반응 항 참고]. ALT, AST, 빌리루빈 수치를 매 3 주마다 혹은 임상적 필요에 따라 모니터링해야 한다. 이상반응의 중증도에 따라 이 약 투여를 일시중단하고 이후 용량을 낮추거나 영구적으로 투여를 중단한다 [용법·용량 2. 용량조절 항 참고].

2) 설사
이 약 투여기간 동안 중증 사례를 포함한 설사가 보고되었다 [3. 이상반응 항 참고]. 설사가 발생하면 임상적 필요에 따라 지사제를 투여해야 한다. 설사의 중증도에 따라 이 약 투여를 일시적으로 중단하고 이후 용량을 낮추거나 영구적으로 투여를 중단한다 [용법·용량 2. 용량조절 항 참고]. 3-4등급 설사 또는 어느 등급에서든 합병증 양상(탈수, 열, 중성구 감소증)을 동반하는 설사에 대해 감염성 요인을 배제하기 위해 임상적 필요에 따라 진단검사를 실시한다.

3) 배태자 독성
비임상시험 결과와 투카티닙의 작용기전에 근거할 때, 이 약을 임부에게 투여 시 태아 독성의 가능성이 있다. 비임상 생식독성 연구들에서는 임신한 토끼의 기관형성기에 투카티닙을 투여했을 때 사람 권장 용량의 임상적 노출과 비슷한 토끼 모체 노출량 수준에서 태자 이상 소견이 나타났다 [14.5) 독성시험 정보 항 참고].
이 약을 투여받는 가임여성은 이 약을 투여하는 동안 임신을 피하고, 투여기간 동안과 마지

막 투여 후 적어도 1주 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다. 가임여성이 성파트너로 있는 남성은 이 약 투여기간 동안 및 마지막 투여 후 적어도 1주 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다 [6. 임부 및 수유부, 가임여성에 대한 투여 항 참고].

5. 약물 상호작용

1) 다른 약물이 이 약에 미치는 영향

표 3은 투카티닙의 약물동태학에 영향을 주는 약물 상호작용을 요약한 것이다.

표 3. 이 약에 영향을 주는 약물 상호작용

강력한 CYP3A 유도제나 중등도 CYP2C8 유도제	
임상적 영향	강력한 CYP3A 유도제나 중등도 CYP2C8 유도제를 병용하면 투카티닙의 AUC가 감소하므로 이 약의 유효성이 줄어들 수 있다 [14.3) 약동학적 정보 항 참고].
예방 또는 관리	강력한 CYP3A 유도제나 중등도 CYP2C8 유도제와 이 약의 병용투여를 피해야 한다.
강력한 또는 중등도 CYP2C8 저해제	
임상적 영향	강력한 CYP2C8 저해제를 병용하면 투카티닙의 AUC가 증가하므로 이 약의 독성 위험이 커질 수 있다 [14.3) 약동학적 정보 항 참고].
예방 또는 관리	강력한 CYP2C8 저해제와 이 약의 병용투여를 피해야 한다. 중등도 CYP2C8 저해제와 이 약의 병용투여 시 이 약의 독성에 대한 모니터링을 강화해야 한다.

2) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향

표 4는 이 약이 다른 약물에 미치는 영향을 요약한 것이다.

표 4. 다른 약물에 영향을 미치는 이 약의 약물 상호작용

CYP3A 기질	
임상적 영향	CYP3A 기질과 병용하면 CYP3A 기질의 혈장 농도가 증가할 수 있다 [14.3) 약동학적 정보 항 참고]. CYP3A 기질의 혈장 농도 상승은 CYP3A 기질의 독성 증가로 이어질 수 있다.
예방 또는 관리	민감한 CYP3A 기질과 이 약의 병용투여를 피해야 한다. 민감한 CYP3A 기질 병용이 불가피할 경우는 해당 약제의 허가사항에 기술된 대로 치료적 계수가 좁은 CYP3A 기질의 용량조절 및/또는 잠재적 이상반응 모니터링의 강화를 고려한다.
P-당단백(P-gp) 기질	
임상적 영향	P-gp 기질과 병용하면 P-gp 기질의 혈장 농도가 증가할 수 있다. P-gp 기질인 디곡신과 병용했을 때 디곡신의 농도가 증가했다 [14.3) 약동학적 정보 항 참고]. 디곡신의 농도 상승은 심장독성을 포함한 이상반응의 위험 증가로 이어질 수 있다.
예방 또는 관리	디곡신처럼 치료적 계수가 좁은 P-gp 기질은 이 약과 병용투여 시 주의해야 한다. 약물 상호작용으로 인한 용량조절의 권장 방법은 민감한 P-gp 기질들의 허가사항을 참고한다.

6. 임부 및 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 임부 및 가임여성

이 약을 임부에게 투여한 자료는 없다. 비임상시험에서는 임신한 토끼의 기관형성기에 투카티닙을 투여했을 때 사람 권장 용량의 임상적 노출과 비슷한 토끼 모체 노출량 수준에서 태자 이상 소견이 관찰되었다 [14.5) 독성시험 정보 항 참고]. 가임여성의 경우 이 약의 투여를 시작하기 전에 임신 여부를 확인해야 한다.

2) 피임

가임여성은 이 약 투여기간 동안과 마지막 투여 후 적어도 1주 동안 임신을 피하고 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

가임여성이 성파트너로 있는 남성은 이 약 투여기간 동안과 마지막 투여 후 적어도 1주 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

3) 수유부

이 약 또는 대사체가 사람에서 모유로 분비되는지는 여부는 확인되지 않았다. 모유 수유한 신생아 또는 유아에 대한 위험은 배제할 수 없다. 이 약 투여기간 동안과 마지막 투여 후 적어도 1주 동안 수유를 중단한다.

4) 수태능

이 약과 남녀 수태능에 관한 연구는 수행되지 않았다. 비임상시험 결과에 근거할 때, 이 약은 남성 및 여성 모두의 수태능을 손상시킬 수 있다 [14.5) 독성시험 정보 항 참고].

7. 소아에 대한 투여

소아 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

HER2CLIMB 임상시험 중 이 약을 투여받은 환자 중 82명(20%)이 65세 이상이었으며 8명은 75세 이상이었다. 중대한 이상 반응의 발생률은 65세 이상 환자에서 34%였으며 65세 미만 환자에서 28%였다. 안전성 차이를 평가하기에 75세 이상 환자의 수는 매우 적었다. 65세 이상 환자에 대한 용량조절은 요구되지 않는다 [14.3) 약동학적 정보 항 참고].

9. 신장애 환자에 대한 투여

경증 또는 중등증 신장애가 있는 환자에 대한 용량조절은 요구되지 않는다. 이 약은 중증 신장애가 있는 환자를 대상으로는 연구되지 않았다 [14.3) 약동학적 정보 항 참고].

10. 간장애 환자에 대한 투여

경증 내지 중등증 간장애가 있는 환자에 대한 용량조절은 요구되지 않는다. 중증 간장애 환자는 이 약의 경구 용량을 200 mg 1일 2회로 낮춘다 [4. 일반적 주의 항; 14.3) 약동학적 정보 항 참고].

11. 운전 또는 기계작동 능력에 미치는 영향

환자의 판단력, 운동기능, 또는 인지력을 요구하는 업무수행 능력을 평가할 때는 환자의 임

상적 상태를 고려한다.

12. 과량투여 시의 처치

이 약에 대한 특별한 해독제는 없다. 이 약의 과량투여 시 혈액투석이 유익한지 여부는 확인되지 않았다. 과량투여한 경우, 이 약 투여를 일시중지하고 환자의 임상적 상태를 모니터링하면서 일반적인 보조조치를 실행한다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 유효기간이 지난 제품은 사용하지 않는다.
3) 사용하지 않은 의약품이나 폐기물질은 규정에 따라 폐기해야 한다.
4) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 원래의 용기에 넣어 보관해야 한다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

투카티닙은 HER2를 선택적으로 강력하게 억제하는 가역적인 티로신 키나아제 저해제이다. 세포신호전달 분석에 의하면, 투카티닙은 표피성장인자 수용체보다 HER2에 >1000배 더 선택적이다. In vitro 비임상시험에서 투카티닙은 HER2와 HER3의 인산화반응을 억제함으로써 세포신호전달 하류와 세포 증식을 억제하고 HER2 유도성 종양세포의 세포사를 유도한다. In vivo 비임상시험에서는 투카티닙이 HER2 유도성 종양의 성장을 억제하며, 투카티닙과 트라스투주맙을 병용투여했을 때 in vitro와 in vivo 모두 항-종양 활성이 각 약제 단독투여 시에 비해 향상된 것으로 나타났다.

2) 약력학적 정보

심장 전기생리학

건강한 지원자 대상의 TQT 임상시험에서 이 약 300 mg을 1일 2회 다회투여했을 때 QTc 간격에 미치는 영향은 없었다.

3) 약동학적 정보

투카티닙의 혈장 노출(AUC_{inf} 및 C_{max})은 경구 용량 50-300 mg 범위(권장 용량의 0.17-1배)에서 용량 비례적 증가를 나타냈다. 14일 동안 투카티닙 300 mg 1일 2회 투여 후 투카티닙 AUC는 1.7배 그리고 C_{max}는 1.5배 축적을 보였다. 정상상태까지의 시간은 약 4일이었다.

(1) 흡수

투카티닙 300 mg 단회 경구투여 후 최고 혈장농도까지의 시간 중앙값은 약 2.0 시간(범위: 1.0-4.0 시간)이었다.

음식의 영향

건강한 지원자 11명에게 고지방 식사(대략 지방 58%, 탄수화물 26%, 단백질 16%) 후 투카티닙을 단회 경구투여했을 때 AUCinf 평균은 1.5배 높아지고, T_{max}는 1.5시간에서 4.0시간

으로 미뤄지고, C_{max}에는 변화가 없었다. 이와 같은 약동학적 변화는 임상적인 의미가 적으며, 이 약은 음식섭취와 상관없이 투여할 수 있다.

(2) 분포

투카티닙의 겉보기 분포용적은 약 1670 L 였다. 임상적으로 의미 있는 농도에서 혈장 단백결합률은 97.1%였다.

(3) 대사

투카티닙은 주로 CYP2C8에 의해 대사되고 그보다 약하게 CYP3A를 통해서도 대사된다.

(4) 배설

투카티닙은 300 mg 단회 경구투여 후 평균 약 8.7 시간의 반감기와 148 L/h의 겉보기 청소율로 혈장에서 소실된다.

투카티닙은 주로 간담도 경로를 통해 소실되고 신장으로는 비중 있게 소실되지 않는다. [^{14}C]-투카티닙 300 mg 단회 경구투여 후 전체 방사성표지 용량의 약 85.8%가 대변으로(투여용량의 15.9%가 투카티닙 미변화 형태) 그리고 4.1%가 소변으로 회수되어, 투여 후 312 시간 동안 전체적인 총 회수율이 89.9%였다. 혈장에서는 방사성 활성의 약 75.6%가 미변화 형태였으며 19%는 밝혀진 대사체들에서 나온 것이었고 약 5%는 출처가 불분명했다.

(5) 약물상호작용

이 약과의 임상적으로 유의한 상호작용

표 5. 다른 약물이 이 약에 미치는 영향

병용약물(용량)	이 약 용량	병용/비-병용 투카티닙 노출 측정지표 비(90% CI)	
		Cmax	AUC
CYP3A 억제 이트라코나졸 (200 mg 1일 2회)	300 mg 단회투여	1.32 (1.23, 1.42)	1.34 (1.26, 1.43)
CYP3A/2C8 유도 리팜핀 (600 mg 1일 1회)		0.632 (0.531, 0.753)	0.520 (0.452, 0.597)
CYP2C8 억제 젬피브로질 (600 mg 1일 2회)		1.62 (1.47, 1.79)	3.04 (2.66, 3.46)

표 6. 이 약이 다른 약물에 미치는 영향

병용약물(용량)	이 약 용량	병용/비-병용 투카티닙 노출 측정지표 비(90% CI)	
		Cmax	AUC
레파글리니드 (CYP2C8) (0.5 mg 단회투여)	300 mg 1일 2회	1.69 (1.37, 2.10)	1.69 (1.51, 1.90)
미다졸람 (CYP3A) (2 mg 단회투여)		3.01 (2.63, 3.45)	5.74 (5.05, 6.53)
디곡신 (P-gp) (0.5 mg 단회투여)		2.35 (1.90, 2.90)	1.46 (1.29, 1.66)
메트포르민 (MATE1/2-K)* (850 mg 단회투여)		1.08 (0.95, 1.23)	1.39 (1.25, 1.54)

* 이 약은 이오헥솔 청소율 및 혈청 시스타틴 C로 측정한 GFR에 아무 영향 없이 메트포르민의 신장 청소율을 감소시켰다.

이 약과 임상적으로 유의한 상호작용이 없는 약물

이 약에 대해 수행된 약물 상호작용 연구들에 의하면, 이 약을 오메프라졸(프로톤 펌프 저해제) 또는 톨부타마이드(민감한 CYP2C9 기질)와 함께 투여했을 때 임상적으로 유의한 상호작용은 관찰되지 않았다.

In Vitro 연구
투카티닙은 CYP2C8과 CYP3A의 기질이다.
투카티닙은 임상적으로 의미 있는 농도에서 CYP2C8과 CYP3A의 가역적 저해제이고 CYP3A의 시간 의존적 저해제이다.
투카티닙이 임상적으로 의미 있는 농도에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1을 억제할 가능성은 낮다.
투카티닙은 P-gp와 BCRP의 기질이다. 투카티닙은 OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BSEP의 기질은 아니다.
투카티닙은 메트포르민의 MATE1/MATE2-K 매개 수송과 크레아티닌의 OCT2/MATE1 매개 수송을 억제한다. 투카티닙 임상시험들에서 관찰된 혈청 크레아티닌 상승은 OCT2와 MATE1을 통한 크레아티닌의 세뇨관 분비 억제 때문이다.

(6) 특수집단
연령, 알부민, 크레아티닌 청소율, 체중, 인종은 투카티닙의 노출에 임상적으로 의미 있는 영향을 주지 않았다.
신장애
신장애 환자를 대상으로 투카티닙의 PK를 평가한 별도의 연구는 없다.
간장애
경증(Child-Pugh A) 및 중등증(Child-Pugh B) 간장애는 투카티닙의 노출에 임상적으로 의미 있는 영향을 주지 않았다. 중증(Child-Pugh C) 간장애 환자에서 투카티닙의 AUC_{0-inf}는 정상 간기능 환자 대비 1.6배 증가했다.

4) 임상시험 정보
트라스투주맙 및 카페시타빈과 병용투여한 이 약의 유효성을 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 활성 대조 약, 글로벌 임상시험(HER2CLIMB, NCT02614794)에서 평가하였다. 등록된 환자들은 뇌 전이를 동반하거나 동반하지 않고 절제불가능한 국소 진행성 또는 전이성 HER2 양성 유방암을 앓고 있으면서, 이전에 선행 보조 치료, 보조 치료, 혹은 전이암에 대한 치료로 트라스투주맙, 퍼투주맙, 아도-트라스투주맙 엠탄신(T-DM1)의 치료를 따로 혹은 병용하여 최소 2회 이상 투여받은 경험이 있었다.
HER2 과다발현이나 증폭이 중앙 실험실 분석을 통해 확정되었다.
뇌 전이가 있는 환자들은 신경학적으로 안정하고 당장 방사선치료나 수술이 요구되지 않는다면 임상시험 참여가 가능했다. 당장 국소 중재술이 필요한 환자는 국소요법 치료를 받은 뒤에 추후 등록될 수 있었다. 치료 경험이 없는 뇌 전이가 존재하는 환자와 치료받았지만 가장 최근 치료 이후 안정적이거나 진행한 뇌 전이가 남은 환자들은 임상시험에 포함되었다. 연수막질환 환자는 임상시험에서 배제되었다.

총 612명의 환자가 이 약과 트라스투주맙 및 카페시타빈 병용투여 군(N=410) 또는 위약과 트라스투주맙 및 카페시타빈 병용투여 군(N=202)에 2:1로 무작위배정 되었다. 무작위배정은 뇌 전이의 기왕력이나 현재 병변(있음 vs. 없음), ECOG 활동도 상태(0 vs. 1), 지역(미국 캐나다, 기타)에 따라 층화되었다.

환자 인구통계학은 두 치료군 간 균형적이었다. 연령 중앙값은 54세(범위: 25-82세)였고 116명(19%)이 65세 이상이었다. 환자 대다수가 백인이고(73%) 여성이었으며(99%) 51%는 ECOG 활동도 상태 1이었다. 환자 60%는 에스트로겐 및/또는 프로게스테론 수용체 양성 암이었다. 환자 48%에게 뇌 전이의 기왕력이나 현재 병변이 존재했으며, 그 가운데 23%는 뇌 전이 치료 경험이 없고 40%는 치료 후 안정한 뇌 전이가 남았고 37%는 치료받았지만 방사선영상에서 진행 중인 뇌 전이가 있었다. 추가로, 환자 49%는 폐 전이, 35%는 간 전이, 14%는 피부 전이가 존재했다. 환자들의 이전 전신요법 치료 차수는 중앙값 4차(범위: 2-17차)였고 전이암에 대한 이전 전신요법 치료 차수 중앙값은 3차(범위: 1-14차)였다.

질병진행이나 허용불가한 독성이 발생할 때까지 이 약 300 mg이나 위약을 1일 2회 투여하였다. 트라스투주맙은 1차 주기 제1일에 로딩용량 8 mg/kg을 정맥투여하고 이후 21일 단위 주기들의 각 제1일마다 유지용량 6 mg/kg을 정맥투여하였다. 트라스투주맙의 다른 용법용량 옵션은 각 21일 단위 주기의 제1일마다 고정 용량 600 mg을 피하투여하는 것이었다. 카페시타빈은 각 21일 단위 주기의 제1일부터 제14일까지 1000 mg/㎡을 1일 2회 경구투여하였다.

1차 평가변수는 첫 무작위배정 환자 480명 대상의 눈가림된 독립적 중앙 검토(BICR) 평가에 근거한 무진행 생존(PFS)이었다. 이 약 노출기간 중앙값은 이 약+트라스투주맙+카페시타빈 군에서 7.3개월(범위: <0.1, 35.1개월)이고 위약+트라스투주맙+카페시타빈 군에서 4.4개월(범위: <0.1, 24.0개월)이었다. 트라스투주맙과 카페시타빈의 노출 차이는 비슷하게 관찰되었다.

2차 평가변수는 모든 무작위배정 환자(N=612)를 대상으로 평가되었으며 전체 생존(OS), 뇌 전이의 기왕력이나 현재 병변이 있는 환자들의 무진행 생존(PFS), 확증된 객관적 반응률(ORR)이었다.

유효성 결과는 표 7부터 표 10까지와 그림 1부터 그림 3까지에 요약되어 있다.

유효성 결과는 호르몬 수용체 상태, 뇌 전이의 유무나 기왕력, ECOG 상태, 지역을 비롯한 모든 환자 하위군에 걸쳐 일관적이었다.

표 7. BICR에 근거한 무진행생존(PFS)

무진행 생존(PFS)*,†	이 약+ 트라스투주맙+카페시타빈	위약+ 트라스투주맙+카페시타빈
	N=320	N=160
사건 수(%)	178 (56)	97 (61)
위험비 (95% CI)‡	0.54 (0.42, 0.71)	
P값§	<0.00001	
중앙값(개월) (95% CI)	7.8 (7.5, 9.6)	5.6 (4.2, 7.1)
6개월째 PFS(%) (95% CI)	62.9 (56.9, 68.4)	46.3 (37.2, 54.9)
12개월째 PFS(%) (95% CI)	33.1 (26.6, 39.7)	12.3 (6.0, 20.9)

BICR=blinded independent central review (눈가림된 독립적 중앙 검토); CI=confidence interval (신뢰 구간); PFS=progression-free survival (무진행생존).

* PFS 1차 분석은 첫 무작위배정 환자 480명을 대상으로 수행되었다. PFS는 Kaplan-Meier 분석에 따른다.

†시험자 평가에 근거한 PFS가 BICR 평가에 근거한 PFS와 일관된 결과를 보였다.

‡위험비와 95% CI는 층화인자(뇌 전이의 유무나 기왕력, ECOG 상태, 지역)를 통제하는 층화된 Cox 비례 위험 회귀모델에 따른다.

§층화인자를 통제하는 재-무작위배정 절차(Rosenberger and Lachin 2002)에 따른 양측 p값.

그림 1. BICR에 근거한 무진행 생존(PFS)

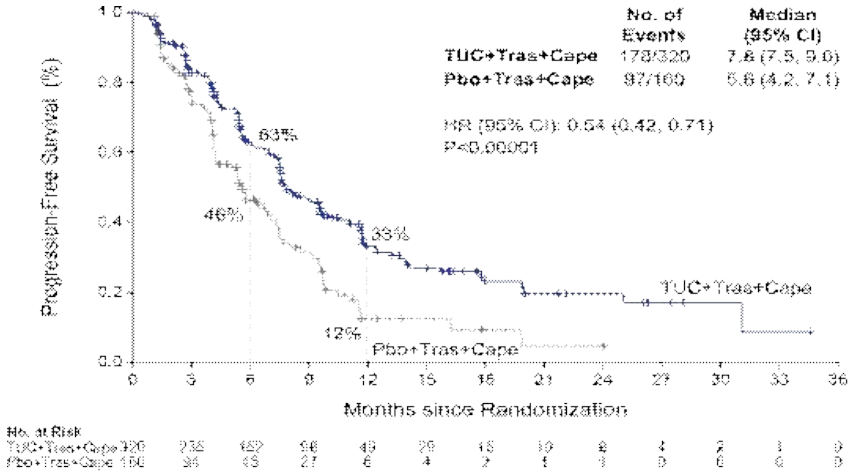


표 8. 전체 생존(OS)

	이 약+ 트라스투주맙+카페시타빈	위약+ 트라스투주맙+카페시타빈
전체생존(OS)	N=410	N=202
사망 건수, n (%)	130 (32)	85 (42)
위험비 (95% CI)*	0.66 (0.50, 0.87)	
P값†	0.00480	
중앙값(개월) (95% CI)	21.9 (18.3, 31.0)	17.4 (13.6, 19.9)
12개월째 전체 생존 (OS) (%)[95% CI]	75.5 (70.4, 79.9)	62.4 (54.1, 69.5)
24개월째 전체 생존 (OS) (%)[95% CI]	44.9 (36.6, 52.8)	26.6 (15.7, 38.7)

* 위험비와 95% CI는 층화인자(뇌 전이의 유무나 기왕력, ECOG 상태, 지역)를 통제하는 층화된 Cox 비례 위험 회귀모델에 따른다.

†층화인자를 통제하는 재-무작위배정 절차(Rosenberger and Lachin 2002)에 따른 양측 p값.

그림 2. 전체 생존(OS)

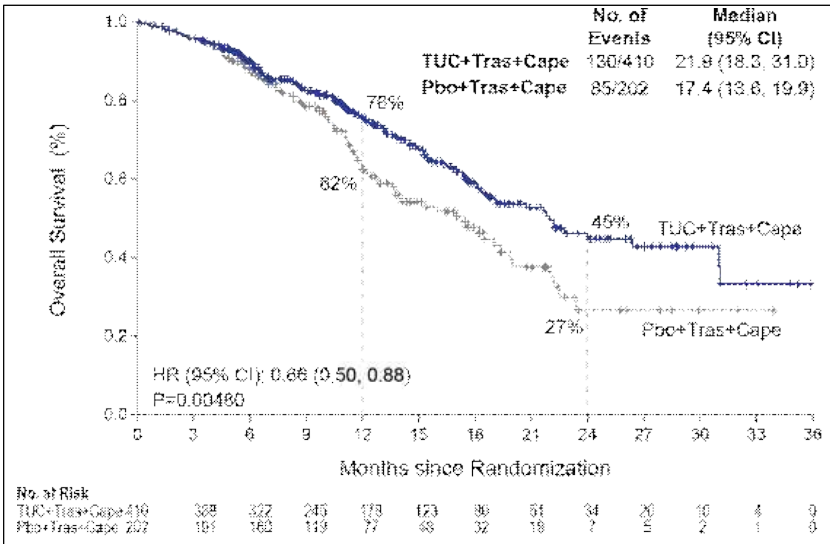


표 9. 뇌 전이가 있는 환자들의 BICR에 근거한 무진행 생존(PFS)

뇌 전이가 있는 환자들의 무진행 생존($PFS_{BrainMets}$)*	이 약+ 트라스투주맙+카페시타빈	위약+ 트라스투주맙+카페시타빈
	N=198	N=93
사건 수(%)	106 (53.5)	51 (54.8)
위험비 (95% CI)†	0.483 (0.339, 0.689)	
P값‡	<0.00001	
중앙값(개월) (95% CI)	7.6 (6.2, 9.5)	5.4 (4.1, 5.7)
6개월째 무진행 생존(PFS) (%) (95% CI)	60.4 (52.4, 67.5)	33.9 (21.0, 47.2)
12개월째 무진행 생존(PFS) (%) (95% CI)	24.9 (16.5, 34.3)	-

* 뇌 실질 전이의 기왕력이 있거나 베이스라인에 병변(표적 병변과 비-표적 병변 포함)이 존재하는 환자들이 분석에 포함되었다. 경막 병변만 있는 환자는 포함되지 않았다.

†위험비와 95% CI는 층화인자(뇌 전이의 유무나 기왕력, ECOG 상태, 지역)를 통제하는 층화된 Cox 비례 위험 회귀모델에 따른다.

‡층화인자를 통제하는 재-무작위배정 절차(Rosenberger and Lachin 2002)에 따른 양측 p값.

그림 3. 뇌 전이가 있는 환자들의 BICR에 근거한 무진행 생존(PFS)

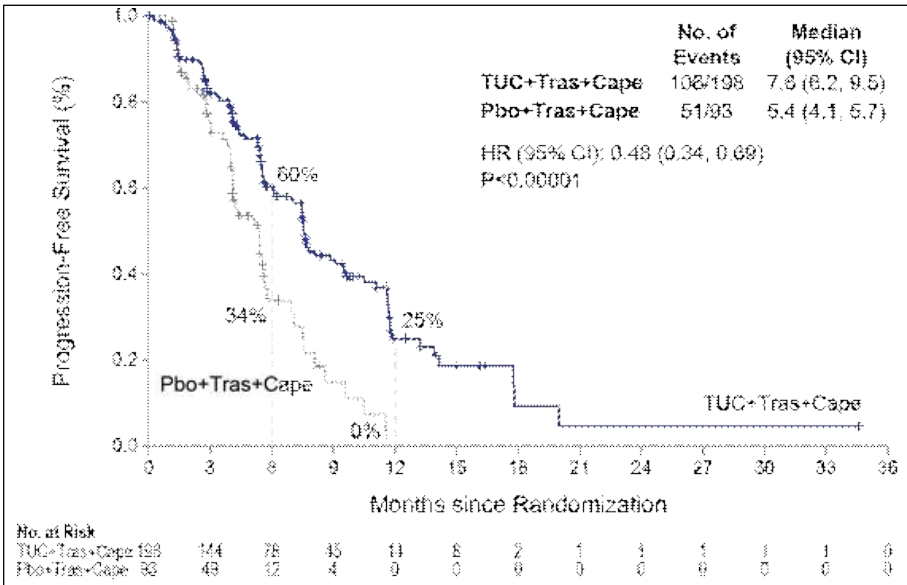


표 10. BICR에 근거한 확증된 객관적 반응률(ORR)

계측가능 질병부위가 있는 환자들의 객관적 반응률(ORR)	이 약 +트라스투주맙+카페시타빈	위약 +트라스투주맙+카페시타빈
	N=340	N=171
객관적 반응률(ORR) (95% CI)*	40.6 (35.3, 46.0)	22.8 (16.7, 29.8)
P값†	0.00008	
완전반응(CR)	3 (0.9)	2 (1.2)
부분반응(PR)	135 (39.7)	37 (21.6)
반응지속기간 (DOR)		
반응지속기간 (DOR) 중앙값(개월) (95% CI)‡	8.3 (6.2, 9.7)	6.3 (5.8, 8.9)

CR=complete response (완전 반응); ORR=objective response rate (객관적 반응률), 완전반응 또는 부분 반응을 보인 환자; PR=partial response (부분 반응)

* Clopper-Pearson 법(1934)으로 계산한 양측 95% exact CI.

†층화인자(뇌 전이의 유무나 기왕력, ECOG 상태, 지역)를 통제하는 Cochran-Mantel-Haenszel 검정.

‡log-log 변환법(Collett, 1994)으로 계산함.

HER2CLIMB 임상시험에서 건강 관련 삶의 질(HRQoL)은 전반적 건강 상태를 측정하는 질문지를 활용하여 평가되었다. 트라스투주맙+카페시타빈 처방에 투카티닙을 추가했을 때 HRQoL이 임상시험 내내 보존되었고 활성대조군과 비슷했다.

5) 독성시험 정보

투카티닙의 발암성 연구는 수행되지 않았다.

투카티닙은 in vitro 박테리아 역돌연변이 연구(Ames 시험)에서 변이원성을 나타내지도, 마우스 골수 염색체 이상 분석에서 염색체 이상을 유발하지도 않았다.

랫드 반복투여 독성시험에서 사람 권장 용량에서의 인체 노출(AUC_{0-12} 기반)의 약 9%에 해당하는 노출량을 유도하는 ≥6 mg/kg/day 1일 2회 용량 수준에서 황체/황체낭 감소, 난소 사이질 세포 증가, 자궁위축, 질 점액 분비가 관찰되었다. 사람 권장 용량에서의 인체 노출(AUC_{0-12} 기반)의 최대 8배(원숭이) 또는 13배(랫드)까지에 해당하는 노출량을 유도하는 용량을 투여했을 때 시노몰구스 원숭이의 암수 생식기관이나 랫드의 수컷 생식기관에서 조직학적 변화는 발견되지 않았다. 토끼와 랫드를 이용하여 배태자 발달독성 연구가 수행되었다. 임신한 토끼에서는 ≥90 mg/kg/day 용량 수준에서 재흡수 증가, 생존 태자 백분율 감소, 태자의 골격, 장관, 외모 기형이 관찰되었으며, 이 용량의 모체 노출은 사람 권장 용량에서의 인체 노출(AUC 기반)과 대략 동등하다. 임신한 랫드에서는 ≥90 mg/kg/day 용량 수준에서 모체 체중 감소와 체중 증가량 감소가 관찰되었다. 태자의 변화인 체중 감소와 골화 지연은 ≥120 mg/kg/day 용량 수준에서 관찰되었으며, 이 용량의 모체 노출은 사람 권장 용량에서의 인체 노출(AUC 기반)보다 약 6배 큰 것이다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 25° C 이하에서 보관, 제조일로부터 24개월

○ 제조원

(일부공정위탁제조자), Corden Pharma GmbH, Otto-Hahn-Straße, 68723 Plankstadt, 독일 (정제 제조)
(일부공정위탁제조자), Hovione FarmaCiencia S.A., Sete Casas, 2674-506 Loures, Portugal (분무건조중간체 제조)
(일부공정위탁제조자), Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, 네덜란드 (포장공정)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

- 주성분명 : 투카티닙헤미에탄올레이트
- 등록번호 : 수90-30-ND
- 제조소 명칭 및 소재지 : (명칭) Esteve Química, S.A.
  (소재지) C/Ter, 94. Poligon Industrial, 17460 Celra (Girona), Spain

1.4 허가조건

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제1호 가목에 의한 재심사 대상

○ **(위해성 관리계획)** 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조의2제1항제1호 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2022.07.01.	-	-	-	2022.07.01.
보완요청 일자	(1차)2022.09.27. (2차)2023.06.07.	(1차)2022.09.27.	(1차)2022.09.27. (2차)2023.06.07.	2023.05.24.	(1차)2022.09.27.
보완접수 일자	(1차)2023.03.28. (2차)2023.06.19.	(1차)2023.03.28.	(1차)2023.03.28. (2차)2023.06.19.	2023.11.20.	(1차)2023.03.28.
최종처리 일자	2023.12.14.	2023.05.17.	2023.08.01.	2023.11.23.	2023.05.17.

[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																																		
	1	2															3				4※						5※				6		7	8	비고
		가								나							가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)															
1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
면제사유	※ 미국, 유럽 허가되어 독성, 약리 면제 가능(관련: 동 규정 제28조제2항)																																		

○ 제출자료 목록

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

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 동 건은 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품의 품목허가 신청 건임
- 신청 허가사항: 전반적으로 미국 허가사항을 바탕으로 작성함
- 독성시험자료(동 규정 제28조제2항, 개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 면제 가능)

- 동 규정 [별표 1]에서 요구하는 신약에 대한 독성시험자료 중 반복, 유전, 생식(Seg II), 기타독성(광 독성) 자료를 제출함. 대부분의 핵심임상을 포함하여 GLP를 준수함
  1) 반복투여독성시험: 주요 표적기관은 위장관, 간, 생식기임
  2) 유전독성시험: 음성
  3) 생식독성: 양성, 최기형성 가능성 확인 (동 규정 [별표 1] 주9의 2에 의거, 현존하는 치료법으로 치료효과를 기대할 수 없는 암의 치료에 사용되는 의약품으로서 Seg I 및 III 생략 가능)
  4) 발암성: 미제출 (동 규정 제7조제4호다목의 1)에 의거, 생략 가능)
  5) 기타독성: 광독성시험 수행 결과, 음성 확인 (동 규정 제7조제4호다목의 2)에 의거, 기타독성 중 국소독성, 의존성, 항원성 및 면역독성 생략 가능)

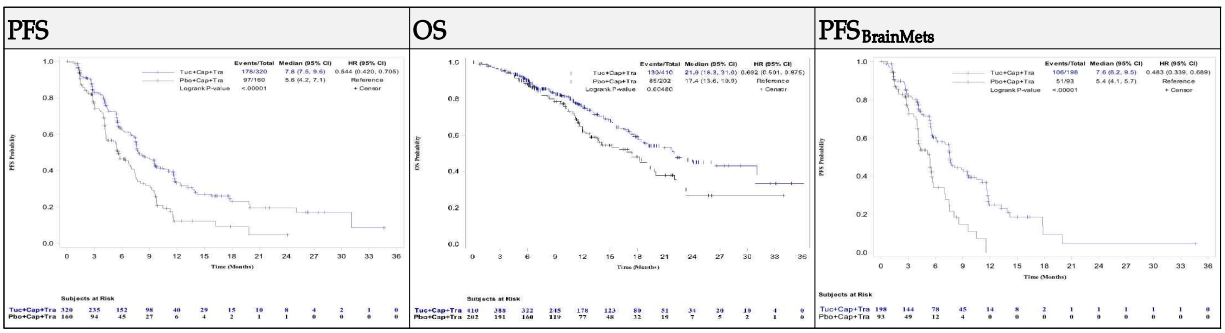
- 약리에 관한 자료(동 규정 제28조제2항, 개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 면제 가능)
  1) 효력시험: *In vitro* 및 *in vivo* 효력시험 자료 제출
  2) 안전성 약리시험: 중추신경계 및 호흡기계에서는 이상 영향은 관찰되지 않았으며, 심혈관계에서 바람직하지 않을 가능성이 있는 약력학적 효과가 확인됨
  3) 흡수·분포·대사·배설: 제출

- 임상약리시험

- 이 용량 수준의 단회 및 다회 투여 PK 특성은 건강한 시험대상자(단독요법)와 mBC 시험대상자(단독요법 및 트라스투주맙과 카페시타빈 또는 T-DM1과 병용하여)에서 규명됨
- 권장되는 투여 용법은 mBC 시험대상자에서 트라스투주맙과 카페시타빈과 병용하여 식사 여부와 관계없이 300 mg BID로 투여하는 것임
- 투카티닙은 주로 간 담도로 제거되며(86% 방사성 표지 용량이 대변에서 회수됨), 신장으로 제거는 경미하게 기여함(소변에서 4% 방사성 표지 용량이 회수됨)
- CYP2C8은 투카티닙 대사를 담당하는 주요 효소임
- 공복 상태와 비교하여 투카티닙을 고지방식 섭취 후 투여하면 투카티닙에 유의미한 영향을 미치지 않았고, AUC 증가는 <2배였으며 C_{max}에는 영향이 관찰되지 않음
- 간 장애 환자 대상으로 수행된 PK 시험 결과, 경증 및 중등증 환자의 경우 정상 간 기능 대비 PK 파라미터가 유사하였음. 중증 간장애 환자의 경우 C_{max} 1.2배, AUC_{0-t} 1.4배, $AUC_{0-\infty}$ 1.6배(전반적으로 <2배) 증가한 것으로 관찰됨. 해당 약동학 시험자료를 근거로 중증의 간 장애 환자에서는 용량을 2/3(300mg BID → 200mg BID) 수준으로 감량하도록 신청되었으며 제출된 근거자료로 해당 내용은 인정 가능함
- 신 장애 환자 대상으로 수행된 별도의 PK 시험은 없으나, 집단 약동학 분석 결과 경증 및 중등증 신 장애 (CRCL 범위 = 36.4~246.0 mL/min)는 투카티닙의 C_{trough}에 영향을 미치지 않는 것으로 관찰됨. 중증 신장애 환자에서 동 약물이 투여된 경험에 대한 자료는 제출되지 않았으며 해당 내용을 허가사항에 반영함

- 안전성 · 유효성 시험

- 진행성 HER2 양성 유방암 환자에 대한 잠재적인 새로운 치료제로서 투카티닙을 평가하기 위해 제 1상 임상시험 3건이 수행되었으며, 신청된 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 HER2CLIMB(ONT-380-206)임
- 핵심 임상시험인 HER2CLIMB(ONT-380-206)은 이전 치료 경험이 많은(heavily pretreated) HER2+ 국소 진행성 절제 불가능 또는 전이성 유방암 시험대상자를 대상으로 한 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 활성 대조군, 글로벌 임상시험임
- 동 임상의 1차 유효성 평가변수는 BICR에 의한 PFS이며, 2차 유효성 평가변수로서 OS, BICR에 따른 뇌 전이 시험대상자의 PFS($PFS_{BrianMets}$) 및 BICR에 의한 ORR과 함께 시험자에 의한 DOR, CBR 등이 포함되었음
- 동 시험은 초기 계획 당시 sample size를 180명(v1)으로 계획한 후 모집을 시작하였으나 FDA의 조언에 따라 2016.11.에 480명(v6), 2018.11.에 600명(v8)로 변경된 바 있음. 동 시험 제목에 2상으로 문구가 남아있는 사유는 초기 설계된 시험(v1)의 표현이 남아있는 것이며, 이후 계획서 변경을 통해 최종 OS 결과를 포함하여 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 유효성이 평가될 수 있는 시험대상자 수를 확보하였음. 따라서 동 시험은 신청 적응증을 입증하는 치료적 확증 임상시험에 해당한다고 판단됨
- 이전 치료로서 트라스트주맙, 퍼투주맙 및 T-DM1을 선행보조요법과 보조요법 및 전이상태를 포함하여 HER2+ 유방암 치료 목적으로 사용한 환자를 대상으로 수행하였으며 HER2+ mBC 환자에서 뇌전이 발생 시 치사율이 높은 점을 고려하여 뇌전이 환자를 함께 포함시킴
- 1차 유효성 평가 결과, PFS 추적관찰 중앙값 10.4개월의 BICR에 따른 PFS의 일차 분석을 통해 투카티닙군의 시험약 투여는 대조군에 비해 우월하여, 질병 진행이나 사망의 위험이 46% 감소한 것으로 확인됨(HR=0.54 [95% CI: 0.42, 0.71], P<0.00001). BICR에 따른 PFS의 중앙값은 투카티닙군에서 7.8개월이었고(95% CI: 7.5, 9.6) 대조군에서는 5.6개월이었음(95% CI: 4.2, 7.1). PFS의 2.2개월 연장은 약 45%의 환자가 뇌전이 상태로 예후가 좋지 않음을 고려하면 임상적으로 의미있는 수치로 판단됨
- 추적관찰 기간 중앙값 14개월에 의한 OS는 대조군에 비해 투카티닙군에서 유의하게 연장되어, 사망 위험은 34% 감소함(HR=0.66 [95% CI: 0.50, 0.88]; P=0.0048). OS 중앙값은 투카티닙군과 대조군에 각각 21.9개월(95% CI: 18.3, 31.0)과 17.4개월이었음(95% CI: 13.6, 19.9). OS 정보의 부분적으로 성숙된 데이터에도 불구하고 4.5개월의 연장은 임상적으로 의미있는 개선으로 판단됨
- 뇌 전이가 있는 시험대상자 하위군에서 BICR에 따른 PFS는 대조군 대비 우월하여, 뇌 전이 시험대상자의 질병 진행 또는 사망 위험은 52% 감소함(HR=0.48 [95% CI: 0.34, 0.69], P<0.00001). $PFS_{BrainMets}$ 중앙값은 투카티닙군에서 7.6개월(95% CI: 6.2, 9.5) 대조군에서는 5.4개월이었음(95% CI: 4.1, 5.7)



- 투카티닙 투여는 HER2+ 유방암 환자들에서 내약성이 양호했고 안전성 프로파일은 관리 가능했음. 중추적 임상시험 HER2CLIMB에서 병용요법에 투카티닙을 추가한 결과 안전성 프로파일은 트라스투주맙 및 카페시타빈 단독 투여와 유사했으며, 새로운 안전성 실마리 정보는 확인되지 않았음

[약어 및 정의]

- CBR : clinical benefit rate, 임상적 유익률
- CR : complete response, 완전 반응
- DFS : disease-free survival, 무질병 생존
- DOR : duration of response, 반응 지속기간
- HER2 : human epidermal growth factor receptor-2, 표피성장인자 수용체-2
- mBC : metastatic breast cancer, 전이성 유방암
- ORR : objective response rate, 객관적 반응률
- OS : overall survival, 전체 생존
- PD : progressive disease, 질병 진행
- PFS : progression-free survival, 무진행 생존
- PFSBrainMets : 뇌 전이 시험대상자들의 무진행 생존
- PiC : powder in capsule, 캡슐 내 분말

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용 기전: HER2를 선택적으로 강력하게 억제하는 가역적인 티로신 키나아제 저해제

- 투카티닙(코드명 : ARRY-380, ONT-380)은 경구 투여되는, 가역적인 HER2 표적 소분자 티로신 키나아제 억제제(tyrosine kinase inhibitor, TKI)로서 생체 외에서 HER2의 강력한 억제제이며, 세포 신호전달 분석에서 긴밀하게 관련된 키나아제 표피성장인자 수용체(epidermal growth factor receptor, EGFR) 대비 HER2에 대해 선택성이 >1000배 더 높음동 품목허가의 신청은 이전에 최소 3개의 HER2 표적 제제를 신보조, 보조 또는 전이성 환경에서 각각 또는 병용하여 투여받은 뇌 전이 환자를 포함한 국소 진행성 절제 불가능 또는 전이성 HER2 양성 유방암 환자의 치료용으로 트라스투주맙 및 카페시타빈과 병용하는 투카티닙의 사용을 뒷받침함(과거 뇌 전이로 정의되는 활성 뇌 전이가 있는 환자들은 예후가 좋지 않아 임상시험에서 배제되었으나[Ref. 5.4: 06D8JC] 동 시험에서는 포함되어 있음)
- HER2가 종양에서 과발현되면 자가 인산화되는 리간드 비의존적 동종 이합 복합체를 형성, 이를 통해 HER2의 인산화된 꼬리 도메인을 인식하고 MAP 키나아제 신호전달 경로를 활성화하는 Grb2 및 Shc 어댑터 단백질(adapter protein)의 결합이 허용됨. HER2의 과발현은 리간드-비의존적 HER2-HER3 이종 이량체의 형성도 유도하여 HER2의 키나아제 도메인에 의해 HER3의 인산전이작용을 유도함. 이에 따라 PI3 키나아제의 p85 조절 아단위 결합과 PI3 키나아제 신호전달 경로의 자극이 허용됨[Ref. 5.4: 06D6VQ, 06D6W9, 06D8J3, 06D9B4, 06D8QB]. 투카티닙은 그림 2에 나타난 대로 HER2 유도 MAP 및 PI3 키나아제 신호전달 경로를 억제하여 종양세포의 증식, 생존 및 전이를 억제함

1.2. 기원 및 개발경위

- 국내·외 허가현황: 미국('20.04.17.), 캐나다('20.06.05.), 유럽('21.02.11.) 등 품목 허가

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법(회사 제출자료 포함)

- 질병 배경 및 예후

- 유방암은 전 세계에서 여성에게 발병하는 가장 흔한 암으로, 2018년 유방암 진단을 받은 환자는 약 2백만 명이고 유방암으로 의한 사망은 600,000건이 넘음. 유방암 사례 중 약 1%는 남성에서 발생함. 유방암의 15%~30%에서는 인간 표피성장인자 수용체-2(human epidermal growth factor receptor-2, HER2)가 과발현하며 이는 HER2 양성 유방암으로 분류됨. HER2 양성 유방암은 HER2 음성 유방암 대비 더 공격적이고 재발 가능성이 높은 경향이 있음. HER2 양성 유방암이 전이되면, 추정되는 5년 전체 생존율(OS)의 범위는 15%~26%임. 뇌 전이가 있는 유방암 환자들의 예후는 뇌 전이가 없는 환자에 비해 더 나쁨. HER2 양성 전이성 유방암 환자에 대한 뇌 전이의 증거는 뇌 전이가 없는 환자 대비 생존 단축과 연관성이 있었고, 뇌 전이 환자 377명에서 최초 전이성 유방암 진단일로부터 OS 중앙값은 24.6개월인데 비해(범위: 1.2~51.0개월) CNS 전이가 없었던 환자 635명에서는 44.6개월이었음(범위: 0.5~126.3개월). CNS 전이의 첫 진단 후 OS 중앙값은 13.0개월이었음(범위: 0.1~55.5개월).

- 치료 옵션

- US NCCN 가이드라인에 따르면 수술 불가능한 재발성(local 또는 regional) 또는 전이성 유방암의 전신 요법은 아래와 같으며, 3rd line 요법으로서 투카티닙과 트라스투주맙 및 카페시타빈의 3제 병용요법을 category 1로 제안

하고 있음

- 대부분 HER2 양성 전이성 유방암 환자들의 일차 치료는 트라스투주맙 + 퍼투주맙 및 항암화학요법의 병용임. 그러나 2년 이내에 이 병용요법으로 치료받은 환자 중 대다수 질병은 진행하게 됨. 트라스투주맙, 퍼투주맙 및 항암화학요법을 사용하여 진행한 후 HER2 양성 전이성 유방암 환자의 표준 치료 요법은 T-DM1로, T-DM1은 종종 2차 전이성 치료제로 제공되지만, 환자가 신보조 또는 보조 환경에서 퍼투주맙 기반 요법을 투여받고 빠르게 재발하는 경우 T-DM1도 1차 전이성 제제로 제공할 수 있음
- 항체(트라스투주맙과 퍼투주맙), 항체-약물 접합체(아도 트라스투주맙 엠탄신[T-DM1]) 또는 소분자 티로신 키나아제 억제제(TKI, 라파티닙과 네라티닙)를 사용한 HER2의 억제에 기반하는 HER2 표적 요법이 도입되어 보조요법 및 전이성 환경에서 모두 무질환 생존(DFS), 무진행 생존(PFS) 및 OS가 유의미하고 지속적으로 개선되었음. 그러나 T-DM1을 사용한 후에도 진행된 환자의 치료는 여전히 임상적 과제로 남아있으며 이 환자들의 예후는 불량함. 하나의 확립된 표준 치료는 없고 PFS나 OS의 임상적으로 의미 있는 개선을 보인 승인된 요법도 없음. 카페시타빈과 같은 세포독성 항암화학요법과 병용하여 트라스투주맙이나 라파티닙을 사용하는 HER2 표적 요법을 지속하는 요법의 유효성은 크지 않아서, 보고된 PFS 중앙값은 3.3~4.9개월, OS 중앙값은 15.8~17.2개월임
- 이처럼 3개의 이전의 항-HER2 제제를 포함하여 현행 표준 치료 투여에도 불구하고 질병이 진행한 HER2+ 전이성 유방암 환자들에 대한 상당한 의학적 요구는 충족되지 않고 남아있고, 유효성과 내약성 개선을 위한 더 나은 치료 옵션이 이 환자들에게 시급하게 필요한 상황임

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 이 성분 또는 이 성분계열의 알려진 일반적인 부작용이나 특성: 설사, 간독성

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당 없음

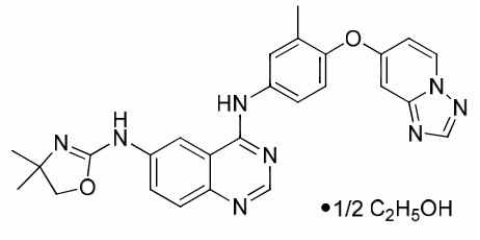
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

○ 투카티닙헤미에탄올레이트

- 명칭: Tucatinib hemiethanolate
- 국제일반명칭(INN): Tucatinib
- 화학명: Ethanol, compd. with N6-(4,5-dihydro-4,4-dimethyl-2-oxazolyl)-N4- [3-methyl -4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-7-yloxy)phenyl]-4,6-quinazolinediamine (1:2)
- 분자식: $C_{26}H_{24}N_8O_2 \cdot ½C_2H_5OH$
- 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 적합
중간조건시험	30℃/65% RH		
가속시험	40℃/75% RH		
가혹시험	습도, 빛, 온도, 강산, 강염기, 산화	노출	수용액 상태의 강산, 강염기, 산화조건에서 유연물질 증가

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	OPA/Alu/PVC blister	유연물질 증가경향 있으나 기준 내 적합
중간조건시험	30℃/65% RH		
가속시험	40℃/75% RH		
냉장조건	5℃/Ambient		
가혹시험	1,200,000 lux 이상 UV 200 w hr/m^2 이상	노출	빛에 민감하지 않음
	105℃		유연물질 증가
	80℃/75%RH		유연물질 증가

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 25 ℃이하에서 보관
- 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 장기보존, 가속 조건의 안정성 시험 결과 유의적인 변화 없이 기준 내 적합함
- 가혹시험에서 확인되는 분해산물은 기준을 설정하여 관리함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간 타당함

4. 독성에 관한 자료

- '허가규정' 제28조제2항, 개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 제4호 면제 가능

4.1. 독성시험자료 개요

- 요약표

시험종류		study #	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	시험결과	GLP 준수
반복투여 독성시험		#JAY00097/TT #06-7822	원숭이	PO	5일 (4일간 매일 2회, 5일째 1회)	0, 60, 120[1]	NOAEL 60 mg/kg -120 mg/kg: 구토, 굽은 자세, 간독성 등	×
		#1140-028/TT #06-7810	랫드	PO BID	28일 (회복기 4주)	0, 20, 60, 200/120[1,2]	NOAEL 20 mg/kg -60, 200/120 mg/kg: 생식기 이상 관찰	○
		#8369684/TT #17-7829	랫드	PO BID	90일 (회복기 4주)	0, 6, 20, 60[1]	NOAEL 60 mg/kg	○
		#JAY00093/TT #06-7811	원숭이	PO BID	28일 (회복기 4주)	0, 20, 60, 90[1]	NOAEL 20 mg/kg -60 mg/kg 이상에서 간 독성 관찰	○
		#8369685/TT #17-7830	원숭이	PO BID	90일 (회복기 4주)	0, 5, 20, 40[1]	NOAEL 20 mg/kg -40 mg/kg: 대변 이상 관찰	○
유전독성 시험	복귀돌연변이	#AB39LT.503.BTL/TT	*S. typhimurium*	*in vitro*	-	~5,000 µg/plate	음성	○

시험종류		study #	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg)	시험결과	GLP 준수
		#06-7812	*E. coli*					
	마우스 림포마	#AB39LT.704.BTL/TT #06-7813	L5178Y 마우스 림포마	*in vitro*	-	~50 µg/mL	음성	○
	소핵	#AB39LT.123.BTL/TT #06-7814	마우스	PO	단회	0, 500, 1000, 2000	음성	○
생식· 발생 독성시험	Seg II	#20160869/TT #18-7840	랫드	PO BID	GD 7~17	0, 90, 120, 150[1]	NOAEL (모체) - (태자) 90 mg/kg	○
	Seg II	#20144956/TT #18-7839	토끼	PO BID	GD 7~19	0, 60, 90, 120, 150[1]	NOAEL (모체) 90 mg/kg (태자) 60 mg/kg	○
기타독성	광 독성	#MB 16-24471.30/TT #16-7853	3T3 cell	*in vitro*	-	31.6 µg/mL (Tucatinib) 100 µg/mL (Tucatinib + ONT-993)		○
		#20129137/TT #17-7831	랫드	PO	-	0, 6, 20, 60		○
	불순물	#1451-008/TT #18-7841	랫드	PO BID	28일	SGD-8329 0, 0.620, 1.860, 6.2[1]		○
		#1019-066/TT #19-7831	랫드	PO BID	28일	SGD-8300 0, 0.186, 0.558, 1.86[1]		○

[1] 1일 동안 투여한 양, 하루에 2회씩 12시간 간격으로 투여함

[2] 첫 12일 동안 200 mg/kg/day 군에서 시험동물이 폐사하여 8일차부터 120 mg/kg/day로 줄임

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 해당 없음

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- (#06-7810) 4주간 1일 2회 경구투여 시 60 mg/kg/day까지 내약성이 있었음. 200 mg/kg/day 군에서 시험 초기에 위장 궤양에 의한 사망이 다수 발생하여 120 mg/kg/day로 줄임. 200/120 mg/kg/day 군에서 임상 관찰소견 (활동 감소, 호흡 곤란, 점액 분변) 등이 관찰됨. 60 mg/kg/day 및 200/120 mg/kg/day로 투여받은 암컷에서 생식기 이상이 관찰됨. 27일차 C_{max}는 암컷에서 약 1.71배 높게 나타남. NOAEL은 20 mg/kg/day이었고 상응하는 노출은 Cmax는 수컷과 암컷에서 각각 0.508 및 1.32 µg/mL, AUC는 수컷과 암컷에서 각각 2.32 및 4.35 µg·h/mL 이었음.
- (#17-7829) 13주간 1일 2회 경구투여 시 모든 투여군에서 투카티닙 관련 사망 및 이상소견 없음. NOAEL: 60 mg/kg/day이었고 상응하는 노출은 수컷에서 C_{max} 8250 ng/mL, AUC_{12h} 44700 ng·h/mL이고 암컷에서는

C_{max} 8010 ng/mL, AUC_{12h} 40800 ng·h/mL 이었음

- (#06-7822) 시노몰거스 원숭이에서 4일간 1일 2회 투여 후 5일 차에 1회 투여하여 5일간 용량 범위 확인 시험. 60 mg/kg/day에서 이상소견 없음. 120 mg/kg/day에서 구토, 굽은 자세, 먹이 섭취 감소 및 활동저하와 ALT 8배, AST 10배 증가 및 빌리루빈 증가가 관찰됨(간담도 손상). NOAEL은 60 mg/kg/day이었고 상응하는 노출은 C_{max} 4.46 µg/mL, AUC 30.2 µg·h/mL이었음
- (#06-7811) 4주간 1일 2회 경구투여 시 90 mg/kg/day 투여군 전체와 60 mg/kg/day 한 마리는 용량 제한 독성(식이 감소, 구토, 탈수, 분변의 변화)이 나타나 조기에 안락사됨. 안락사된 동물에서 간세포 팽창이 관찰되었고 60 mg/kg/day 군에서 간 무게가 대조군 대비 증가함. 20 mg/kg/day 군에서 이상소견 없었음. NOAEL은 20 mg/kg/day이었고 상응하는 노출은 C_{max} 1.17 µg/mL, AUC 5.22 µg·h/mL이었음
- (#17-7830) 13주간 1일 2회 경구투여 시 40 mg/kg/day 군에서 대변 이상으로 암수 세 마리에 대한 치료가 이뤄짐. NOAEL은 20 mg/kg/day이었고 상응하는 노출은 수컷에서 C_{max} 0-12h 161 ng/mL, AUC_{12h} 740 ng·h/mL이었고 암컷에서는 C_{max} 0-12h 122 ng/mL, AUC_{12h} 440 ng·h/mL이었음
- 표적기관 : 위장, 간, 생식기관 등

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 박테리아를 이용한 복귀 돌연변이 시험에서 돌연변이 유발능은 음성이었으며, 체외 마우스 림포마 TK 시험에서 돌연변이 유발능은 음성이었고, *in vivo* 마우스 소핵 시험에서 염색체 이상 유발 가능성 또한 음성이었음

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

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 해당 없음

4.2.4.2. 배・태자발생시험 (신약만 해당)

- (#18-7840) 1일 2회 경구투여 시 90 mg/kg/day 이상에서 모체의 체중 및 먹이 섭취 감소가 관측되었고 평균 착상 수, 총 태자 수, 평균 생존 태자 수가 감소함. 120 mg/kg/day 용량 이상에서 평균 태자 체중이 감소하고 뒷다리의 지골 수가 감소함. 모체 NOAEL은 확인할 수 없었고 발생 NOAEL은 90 mg/kg/day이었음
- (#18-7839) 1일 2회 경구투여 시 120 mg/kg/day 이상에서 모체의 체중 감소가 관측되었고 90 mg/kg/day 이상에서 착상 후 손실율이 증가하고 생존 태자 수가 감소함. 90 mg/kg/day 이상에서 태자의 내장 이상 및 골격 이상이 관찰됨. 모체 NOAEL은 90 mg/kg/day이었고, 발생 NOAEL은 60 mg/kg/day이었음

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 해당 없음

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- 해당 없음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 해당 없음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- 대사체에 대한 독성시험을 추가로 수행함. 랫드에서 투카티닙의 카바메이트 분해물 SGD-8329 및 아닐린 불순물 SGD-8300을 4주 간 인체 등가용량의 1배, 3배, 10배 투여하였을 때 이상소견은 나타나지 않음
- 광 독성: 음성

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- '허가규정' [별표 1]에서 요구하는 신약에 대한 독성시험자료 중 반복, 유전, 생식(Seg II), 기타독성(대사체, 광독성) 자료를 제출함. 대부분의 핵심임상을 포함하여 GLP를 준수함
- 반복투여독성 시험 결과, 위장 독성 및 배태자 발생에 대한 독성이 나타남
- 유전독성, 광 독성: 음성
- 생식·발생독성: 양성, NOAEL 60mg/kg/day(모체 및 태자), 최기형성 가능성 확인

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- '허가규정' 제28조제2항, 개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 제4호 면제 가능
- HER2의 과발현 또는 유전자 증폭에 의한 비정상적 활성화는 HER2 이합체 및 HER2/HER3 이합체의 형성을 통해 MAPK/PI3K 신호전달 경로를 활성화하여 종양의 성장과 전이를 촉진함
- 투카티닙은 HER2를 선택적으로 억제하는 저분자 티로신 키나아제 저해제(TKI)로, HER2의 인산화를 억제하여 MAPK 및 PI3K 신호전달 경로를 차단하여 HER2가 과발현된 BT-474 세포주 및 이종이식 마우스 모델에서 암세포의 증식을 억제함
- 또한 HER2가 과발현된 환자-유래 암조직 이종이식 마우스 모델에서 투카티닙 투여 시 항종양 효과를 나타내고 트라스투주맙과 병용투여 시 투카티닙 또는 트라스투주맙 단독 투여보다 효율적으로 종양의 성장을 억제함

5.2. 효력시험

5.2.1. 생체 외 시험(*in vitro*)

- 투카티닙의 HER2 IC_{50} 값은 6.9 nM, 22 nM이었고, 저해 상수(Ki)로 구한 HER2에 대한 억제 활성은 EGFR 및 HER4에 비해 각각 28~88배, 92~105배 더 높았음
- HER+ 유방암 BT-474 세포주에서 투카티닙은 HER2의 키나아제 활성을 강하게 억제함(IC_{50} 12 nM). EGFR이 과발현된 A-431 세포주에서는 EGFR의 활성을 약하게 억제함(IC_{50} 13,800 nM)
- HER+ 유방암 BT-474 세포주에서 투카티닙은 HER2의 하위 신호전달 경로인 HER3, MEK1, ERK1/2, AKT의 인산화를 억제함(pHER2 EC_{50} 1.63 nM, pHER3 EC50 4.9 nM, pMEK1 EC50 0.63 nM, pERK1/2 EC50 0.24 nM, pAKT EC50 0.68 nM)
- BT-474 세포주에서 투카티닙을 트라스투주맙 1 μM과 병용 투여하였을 때, HER3와 AKT의 인산화를 감소시켰고, 트라스투주맙에 의해 증가한 MEK1와 ERK1/2의 인산화는 투카티닙에 의해 억제됨. 또한, 투카티닙 단독 투여에 비해 세포사멸이 증가함
- 여러 유방암 세포주를 비교하였을 때, HER2의 발현이 많은 (≥700,000 HER2 receptors/cell) 세포주에서만

효율적인 증식 억제 효과(EC_{50} <100 nM)를 나타냄

- BT-474 및 A431 세포주에서 투카티닙과 도세탁셀을 비교하였을 때, 투카티닙은 HER2가 과발현된 BT-474 세포주에서 선택적으로 종양의 증식을 억제함(BT-474 IC_{50} 15.45 nM, A431 IC_{50} 2981 nM)
- 투카티닙의 대사체인 ONT-993의 HER2 IC_{50} 값은 6.5 nM으로 HER2를 선택적으로 억제함 (EGFR IC_{50} 46.6 nM)
- 투카티닙의 대사체 ONT-993의 광학 이성질체는 HER2에 대해 거의 같은 IC_{50} 값을 나타냄((R)-ONT-993 53 nM, (S)-ONT-993 55 nM). 또한, HER2 양성 암세포의 증식을 선택적으로 억제함(BT-474 EC_{50} 60~87 nM, A431 EC_{50} >25000 nM)

5.2.2. 생체 내 시험(*in vivo*)

- ErbB2 V664E 돌연변이가 형질 도입된 3T3-rErbB2를 동종이식한 마우스 모델에 투카티닙 75 mg/kg 또는 50 mg/kg BID 경구투여 시 9일 시점에 50% 이상의 종양 성장 억제 효과를 나타냄. 150 mg/kg 투여 시 80%의 종양 성장 억제 효과를 나타냄. 또한, ErbB2의 인산화 억제 효과가 관찰됨
- BT-474 이종이식 마우스 모델에 투카티닙 50 mg/kg 또는 100 mg/kg 경구투여 시 23일 시점에 80% 이상의 종양 성장 억제 효과를 나타냄
- BT-474 유래 종양을 마우스의 뇌에 이식한 이종이식 마우스 모델에 투카티닙 75 mg/kg BID 경구투여 하였을 때, 8주 후 vehicle을 투여한 그룹의 생존율은 23%였으며 투카티닙을 투여한 그룹의 생존율은 69%였음. HER2의 인산화 억제 효과도 관찰되었음
- BT-474 이종이식 마우스 모델에 투카티닙 52.7 mg/kg 및 105.4 mg/kg QD 경구투여 시 종양억제 효과는 각각 62%, 93%였음. 트라스투주맙 20 mg/kg 3주간 주 1회 복강주사 시 종양 억제 효과는 45% 이였고, 투카티닙 52.7 mg/kg, 105.4 mg/kg와 병용 투여하였을 때는 95%, 100%의 억제 효과를 나타냄. 도세탁셀 10 mg/kg를 3주간 주 1회 정맥주사 하였을 때 종양 억제 효과는 49%였고, 투카티닙 52.7 mg/kg와 병용 투여하였을 때는 81%의 억제 효과를 나타냄
- HER2가 과발현된 세포 유래 이종이식 마우스 모델 및 환자 유래 암조직 이종이식 마우스 모델에 투카티닙 및 트라스투주맙을 병용 투여했을 때 종양 억제 효과가 단일 투여에 비해 증가함

5.2.3. 이차 약력학

- 투카티닙의 키놈 분석을 위해 223종의 키나아제에 대하여 투카티닙 1 μM과 10 μM 조건에서 억제 정도를 분석하였음. 75% 이상 억제된 6종의 효소는 EGFR과 ErbB4, 그리고 4종의 EGFR 돌연변이였음
- ONT-993의 키놈 분석을 위해 257종의 키나아제에 대하여 ONT-993 1 μM 조건에서 억제 정도를 분석하였음. 50% 이상의 억제 효과가 나타난 5종의 효소는 EGFR과 ErbB4, 그리고 3종의 EGFR 돌연변이였음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 심혈관계(GLP)
  - hERG assay에서 투카티닙은 0.3 μM에서 hERG를 0.3% 억제하였고, 1 μM 조건에서 2.9% 억제함. hERG에 대한 IC_{50}은 13.51 μM이었음
  - 원숭이 대상 0, 10, 30, 45 mg/kg BID 경구 위관 투여 시 30 mg/kg부터 복부 팽창이 관찰되었으나 일시적이었고, 심전도, 심박수, 혈압, 체온 등에는 변화가 없었음
- 소화기(GLP)
  - 랫드에서 투카티닙 0, 10, 30, 100 mg/kg 단회 경구투여 시 100 mg/kg 투여 후 위액 분비량과 산도가 증가함.

위액의 pH에는 영향이 없었음

- 랫드 대상 투카티닙 0, 10, 30, 100 mg/kg 단회 경구투여 후 활성탄 이동 검사에서 장 통과에 대한 영향 관찰되지 않음
- 랫드 대상 투카티닙 0, 10, 30, 100 mg/kg 단회 경구투여 시 30 mg/kg까지는 위 자극을 유발하지 않았음. 100 mg/kg 수준에서는 위 자극이 대조군에 비해 유의미하게 증가함

- 호흡기(GLP)
  - 랫드 대상 0, 10, 30, 100 mg/kg 단회 경구투여 시 호흡에 대한 영향이 관찰되지 않음
- 신경계(GLP)
  - 랫드 대상 0, 10, 30, 100 mg/kg 단회 경구투여 시 다차원관찰법에서 행동, 중추신경계, 말초신경계, 감각, 운동, 자율신경계의 변화가 관찰되지 않았음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 1 mg/kg 정맥 투여 시 청소율은 랫드 46.9 mL/min/kg, 원숭이 105 mL/min/kg이었음. Vss는 랫드 5.04 L/kg, 원숭이 4.07 L/kg이었음
- 랫드에 10 mg/kg 경구투여 시 생체이용률은 용액 23.8%, 현탁액 21.9%이었음. 원숭이의 생체이용률은 모든 용량에 대해 >100%이었음
- 소실 반감기: 2~4시간
- 랫드에 반복 투여 시 노출도가 용량 비례보다 크게 증가하였고 축적은 약 2~4배였음. 암수 노출 차이는 암컷에서 2배 미만으로 높게 나타남. 원숭이의 노출도는 용량에 비례하여 증가하였고 축적과 암수 노출 차이는 유의미하지 않았음

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- 혈장 단백질 결합률: 마우스, 랫드, 원숭이, 사람에서 각각 98.7% 98.4%, 96.5%, 97.1%
- 혈액/혈장 농도비는 사람에서 투카티닙 0.2, 2.0, 20 μM 일때 각각 1.02, 1.00, 0.98로 혈액과 혈장에 비슷하게 분포함
- 뇌에 BT-474 종양이 이종이식된 마우스에서 [^{14}C]-투카티닙을 70 mg/kg 경구 투여하면 신장이나 혈장에 비해 간에서 [^{14}C] 방사능이 높게 나타남. 또한 뇌절편 분석결과, 뇌에 종양이 이식된 부위에서 [^{14}C] 방사능이 다른 부위보다 높게 나타남
- 랫드에서 [^{14}C]-투카티닙을 26.8 mg/kg 1회 경구투여 시 혈액과 혈장의 T_{max}는 1시간이었고 혈액 및 혈장보다 대부분의 조직에서 C_{max}가 더 높게 나타남. [^{14}C]-투카티닙 유래 방사능의 제거는 암컷에서 72시간, 수컷에서 168시간 후 완료됨

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 투카티닙은 CYP2C8에 의해 주로 ONT-993으로 대사되고, CYP3A에 의해 M5 및 M9, M10으로 대사됨. 주요 대사경로는 산화임
- 주요 대사체 ONT-993은 거울상 이성질체로 (R)/(S) 비율은 인간과 원숭이에서 3.2~4.85로 관찰됨

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- ^{14}C-투카티닙을 단회 경구투여시 회수율: 랫드 91.4%, 원숭이 82.8%, 사람 89.9%
- 대부분 대변으로 배출됨(랫드 90.9%, 원숭이 76.6%, 사람 85.8%)
- 랫드는 모약물이 대변에서 검출되는 방사능의 62%였고 ONT-993은 12% 였음. 원숭이는 약 50%가 대사물이었고, 사람의 경우 대사물이 약 59%를 차지

5.4.5. 약물 상호작용(CTD 4.2.2.6) (신약만 해당)

- CYP3A4나 CYP1A2의 효소 활성을 유도하지 않음.
- CYP2C8(Ki 0.170μM), CYP2C9(Ki 4.57μM), CYP3A(Ki 0.805μM)의 경쟁적 저해제로 작용함
- 투카티닙의 대사체 ONT-993은 CYP3A를 억제함(Ki 1.6 μM)
- 카페시타빈을 5-플루오로우라실(5-FU)로 이화하는 효소의 활성 및 5-FU의 대사를 억제하지 않음
- BCRP와 P-gp의 기질이며, P-gp, OCT, MATE1, MATE2-K를 억제함

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 투카티닙은 HER2를 선택적으로 억제하여(IC_{50} 6.9~22 nM) 하위 신호전달경로를 차단하고 이를 통해 *in vitro*, *in vivo* 모두에서 HER2가 과발현된 종양을 대상으로 종양의 성장을 줄이고 세포사멸을 유도하여 전이를 억제함. 또한 트라스투주맙과의 병용투여 시 단독 투여 대비 항암효과가 증가함
- 투카티닙의 심혈관, 소화기, 호흡기, 중추신경계에 대한 영향에 대하여 평가한 결과, 소화기를 제외하면 유의미한 변화가 나타나지 않았음. 랫드에서 100 mg/kg 투여 시 소화액 분비 및 위 자극이 증가하였고 원숭이에서 30 mg/kg 이상 투여 시 일시적인 복부 팽창이 나타남
- 랫드에 비해 원숭이에서 높은 생체이용률이 나타남. 혈액과 혈장에 비슷하게 분포하고 중추신경계에는 제한적으로 분포함. 대부분은 간담도를 거쳐 대변으로 배설되었고 랫드에서는 모약물이 배설되는 비중이 높았으나 원숭이 및 사람에서는 대사체의 비중이 더 높았음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 자로제출증명서 제출(EMA, 공증)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 총 12건 제출
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 HER2CLIMB(ONT-380-206)임
  - 중추적 HER2CLIMB 임상시험(N=612)의 자료는 동일한 환자 모집단을 대상으로 수행된 제1b상 시험 ONT-380-005에서 투카티닙, 트라스투주맙 및 카페시타빈을 병용하여 투여된 시험대상자 27명에서 얻은 유효성 자료로서 지지됨
  - 안전성은 투카티닙 최소 1회 용량이 투여된 임상시험 12건 전체 시험대상자 총 863명에서 평가되었으며, 이는 암 환자 571명과 건강한 시험대상자 292명이 포함됨. HER2CLIMB의 자료가 일차 안전성 자료이며, HER2CLIMB

및 제1상 ARRAY-380-101 및 ONT-380-005의 통합 안전성 분석이 수행되어 평가됨

6.3. 생물약제학시험

- 제형 간 PK 비교
- (ARRAY-380-101) HER2+ 고형암 환자에서 경질 캡슐(PiC) 제형의 생체이용률 관찰
- (ARRAY-380-102) 경질 캡슐(PiC, µPiC), 현탁액 및 용액 간 비교
- (ARRAY-380-103) PiC/공복, 정제/공복, 정제/식후, 정제/오메프라졸 투여 후 공복 간 비교
- 시험 요약
- 초기 1상 단독요법 시험(ARRAY-380-101)에서는 tucatinib 분말 충전된 캡슐(PiC) 제형으로 처음 투여되었으나, 시험자 간 CV가 높은 이유로 micronized-원료를 사용한 경질 캡슐(µPiC), 현탁액 및 용액을 제형화 하여 상대 생체이용률을 비교함(ARRAY-380-102)
- 상대 생체이용률 시험 결과 µPiC 제형과 현탁액이 기존 Pic 제형 대비 AUC 및 Cmax가 높았고, 용액은 낮게 확인됨. 시험자 내 CV는 3개 제형은 유사하였으며 기존 PiC 제형보다 낮았음
- 후속 상대 생체이용률 시험(ARRAY-380-103)에서는 PiC 제형을 비결정형 정제와 비교한 결과(PiC/공복, 정제/공복, 정제/식후, 정제/오메프라졸 전처치 후 공복), PK 프로파일이 유사하였음. 정제의 식이영향 관찰 결과 AUC는 증가하고 흡수가 지연되었으나 Cmax는 유사하였으며, 오메프라졸에 의한 영향은 관찰되지 않았음
- 이후 임상시험 연구에는 비결정형 정제가 사용되었음

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
생물약제학 시험								
1상	ARRAY-380-101	· 진행성 고형암 환자에서 안전성 및 내약성 확인, MTD 결정 · 주성분 및 대사체의 PK 확인	공개, 용량 증량 및 확장 시험	표준 치료가 없는 HER2 양성 고형암 환자, 50명 (mBC 43명)	경질 캡슐(PiC) 제형 25mg 또는 100mg를 BID (1주기 28일) -(용량 증량) 33명, 25→50→100→200→300→500→600→650→800mg (C1D1에 단회 후 C1D3부터 BID) -(용량 확장) 17명, 600mg BID	-	<안전성> 이상반응 및 내약성 등 <약동학> PK 파라미터 <유효성> RECIST v1.1	· MTD는 600mg BID로 결정, 800mg BID에서 4명 중 2명의 DLT 관찰 (ALT/AST 증가) · 전반적으로 용량-비례성이 관찰됨 · T_{max} 중앙값은 약 2h · 반감기 중앙값은 5.38h · PK 변동성이 높게 관찰됨
1상	ARRAY-380-102	· 제형 간 생체이용률 비교	공개, 무작위 배정, 4×4 교차 시험	건강한 성인 14명	- 8시간 이상 overnight 공복 후 (A) 경질 캡슐, 100mg×3(대조군) (B) 미분화 원료, 경질 캡슐, 100mg×3 (C) 미분화 현탁액, 300mg (D) 미분화 용액, 300mg	단회 (투여 간격 7일)	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	· 4개 군은 농도-시간 프로파일이 유사하며, T_{max}는 2-3h, 모약물 대비 대사체의 비율은 25% 미만임 · 모체 반감기는 5-7h, 대사체 반감기는 8-9h · 모든 제형이 건강한 성인에서 내약성이 확인됨
1상	ARRAY-380-103	· 제형 간 생체이용률 비교 · food-effect	공개, 무작위 배정, 4×4 교차 시험	건강한 성인 12명	(A) 경질 캡슐, 공복, 100mg×3(대조군) (B) 경질 캡슐, 공복, 150mg×2 (C) 경질 캡슐, 식후,	단회 (투여 간격 7일)	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	· 4개 군은 농도-시간 프로파일이 유사하며, 식후 T_{max}가 약간 지연되고(2h→4h) 노출이 48.5% 증가함

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
					150mg×2 (D) 경질 캡슐, 공복, 오메프라졸 40mg 투여 후 150mg×2			· 대사체의 프로파일은 제형과 식이 무관하게 모두 유사하였음 · 오메프라졸과 병용 시 노출이 12-13% 감소함 · 모든 제형에서 내약성이 확인됨

- 함량 간 PK 비교

- (SGNTUC- 015) 건강한 일본인 및 백인 시험대상자에서 50, 150, 300mg BID의 비교

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
생물약제학 시험								
1상	SGNTUC-015	· 건강한 일본인 및 백인에서 PK 프로파일 및 내약성 확인	공개 시험	건강한 성인 36명 (일본인 및 백인 1:1) -군 당 12명	정제 50mg 및 100mg (A) 50mg BID (B) 150mg BID (C) 300mg BID	2주	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등 <탐색적> PK/QT 간격	· 150 및 300mg에서 일본인과 백인 사이에 유의적인 PK 차이는 관찰되지 않았으나, 50mg 군에서는 일본인 AUC가 높은 것으로 관찰됨 · 전반적으로 용량-비례성이 관찰됨 · 투카티닙 농도에 따라 QTcF 간격 증가는 관찰되지 않음 · 내약성이 확인됨

6.4. 임상약리시험

- 건강한 성인, 진행성 암 및 mBC 환자에서 수행되었으며 단회 및 다회 투여로서 이 약의 단독요법 및 트라스투주맙/카페시타빈 또는 트라스투주맙 엠탄신(T-DM1)과 병용함

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
임상약리시험								
1상	ARRAY-380-101	· 진행성 고형암 환자에서 안전성 및 내약성 확인, MTD 결정 · 주성분 및 대사체의 PK 확인	공개, 용량 증량 및 확장 시험	표준 치료가 없는 HER2 양성 고형암 환자, 50명 (mBC 43명)	경질 캡슐(PiC) 제형 25mg 또는 100mg를 BID (1주기 28일) -(용량 증량) 33명, 25→50→100→200→300→500→600→650→800mg (C1D1에 단회 후 C1D3부터 BID) -(용량 확장) 17명, 600mg BID	-	<안전성> 이상반응 및 내약성 등 <약동학> PK 파라미터 <유효성> RECIST v1.1	· MTD는 600mg BID로 결정, 800mg BID에서 4명 중 2명의 DLT 관찰 (ALT/AST 증가) · 전반적으로 용량-비례성이 관찰됨 · T_{max} 중앙값은 약 2h · 반감기 중앙값은 5.38h · PK 변동성이 높게 관찰됨 · 반복투여에 의해 노출이 약 2배 증가함

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
1b상	ONT-380-004	· HER2+ mBC에서 T-DM1과 병용투여 시 안전성 및 내약성을 평가	다기관, 무대조군, 비무작위, 공개시험	HER2+ mBC 성인 환자, 57명 -베이스라인 시점 뇌전이 환자는 32명	(1) 투카티닙 300mg BID + T-DM1(50명) (2) 투카티닙 350mg BID + T-DM1(7명)	-	<1차> MTD 및 RP2D 결정 <2차> 안전성, 유효성, PK/PD 등	· 투카티닙 350mg BID 군 7명 중 3명이 DLT를 경험, MTD는 300mg BID로 결정 · (PFS) 중앙값 8.2개월(95% CI 4.8, 10.3, 범위 0.0~39.9). 뇌전이 병력이 없는 환자의 PFS가 약 1.5개월 길게 관찰됨 · T_{max} 중앙값은 약 2h · 반감기 중앙값은 약 4h · 반복투여에 의해 노출이 약 1.5배 증가함 · 시험 중 3명 환자가 사망하였으나, 약물 AEs 사망은 없음
1b상	ONT-380-005	· HER2+ mBC에서 카페시타빈 및 트라스트주맙 단독 및 병용투여 시 안전성 및 내약성을 평가	다기관, 무대조군, 비무작위, 공개시험	HER2+ mBC 성인 환자, 60명 -베이스라인 시점 뇌전이 환자는 33명	(1) 투카티닙 300mg BID + 카페시타빈 (7명) 및 투카티닙 350mg BID + 카페시타빈(8명) (2) 투카티닙 300mg BID + 트라스트주맙(18명) 및 투카티닙 350mg BID + 트라스트주맙(4명) (3) 투카티닙 300mg BID + 카페시타빈 + 트라스트주맙(27명)	-	<1차> MTD 및 RP2D 결정 <2차> 안전성, 유효성, PK/PD 등	· DLT는 관찰되지 않았으나 카페시타빈, 트라스트주맙과 병용하는 투카티닙 RP2D는 300mg BID임 · 투카티닙과 카페시타민 및 트라스트주맙과의 병용 시 노출도는 서로 유사함 · 시험 중 5명의 환자가 사망하였으나, 질병의 진행 외 약물 AEs 사망은 없음
1상	ONT-380-008	질량-균형 시험	단일기관, 비무작위, 공개시험	건강한 성인 8명	150 μCi의 [^{14}C]를 포함하는 [^{14}C]-투카티닙 300mg 경구용액, 단회투여 (실제 투여량 317mg)	단회	<1차> 질량균형 <2차> 혈장 PK, 안전성 등	· 총 방사능 Tmax 중앙값은 약 1.5h · 총 방사능 반감기 중앙값은 혈장에서 18.5h, 전혈에서 6.58h, 혈장 중 투카티닙 반감기는 7.13h, 대사체 (ONT-993) 반감기는 9.98h · 혈장 내 미변화 투카티닙은 총 방사능의

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								33-43% 수준 · 혈장 농도 CV는 모약물은 약 30-35%, 대사체는 약 21-28% 범위 · 모든 시험대상자에서 투여 후 24h에 전혈 방사능 BLQ · 혈장 및 전혈의 총 방사능 PK는 시험자 간 변동성이 높으며 CV% 24.3-46.2% · 혈장 중 총 11개의 대사체가 확인되었으며, 주요 순환 성분은 모약물임 · 평균 소변 배설 비율은 4.09%(대부분 대사체, 모약물은 0.867%), 대변 배설 비율은 85.8% · 모든 TEAE는 특별한 개입 없이 종료 시점 이내 해결
1상	ONT-380-009	간 장애	단일기관, 비무작위, 평행군, 공개시험	간장애 환자, 37명	투카티닙 정제 300mg (150mg ×2정) -건강한 성인 15명 -경증(CP-A) 8명 -중등증(CP-B) 8명 -중증(CP-C) 6명	단회	<1차> PK <2차> 안전성 및 내약성	· T_{max} 범위 1-2h(주성분 흡수는 간 기능의 영향을 받지 않음) · 정상 간 기능 대비 경증 간 장애 환자의 PK 결과는 유사하였음 · 정상 간 기능 대비 중등증 간 장애 환자의 C_{max}는 14% 감소, AUC 1.1배 증가, 반감기는 유사 · 정상 간 기능 대비 중증 간 장애 환자의 Cmax는 유사, AUC는 1.7배 증가, 반감기는 1.4배 지연됨 · 대사체(ONT-993)은 간 장애가 심해짐에 따라 C_{max}가 감소하고 반감기는 증가함 · 전반적으로 간 장애 환자에서 변동성이 높음 · 300mg 단회투여는 간장애 환자에서 내약성이 확인됨

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
1상	ONT-380-011	tQT 시험	무작위 배정, 부분 이중 눈가림, 위약 및 양성 대조군, 교차시험	건강한 성인 51명	(A) 투카티닙 300mg (150mgx2정) BID (B) 위약 (C) 400mg 목시플로사신	5일	ECG(PD), PK 및 안전성 등	· T_{max} 3.0h(범위 1-4.1h) · 반감기는 7.43h · 투카티닙 300mg 투여 이후 ECG 매개변수에 미치는 투여 효과가 관찰되지 않았음
1상	ONT-380-012	<파트 A> 이트라코나졸 (강력한 CYP3A 억제제)이 투카티닙에 미치는 영향	고정순서, 교차, 5-part, 공개, 약물 상호작용 시험	건강한 성인 28명	· 투카티닙 300mg (150mg 정제 ×2정) QD (D1, D6) · 이트라코나졸 200mg BID (D3), QD (D4-7)	단회	<1차> PK <2차> PD, 안전성 및 내약성	· 투카티닙 단독투여 대비 병용투여에서 AUC 및 C_{max}에 따른 혈장 노출은 약 1.3배 증가 · 임상적으로 유의적인 소견은 관찰되지 않음
		<파트 B> 리팜핀 (CYP3A4 및 CYP2C8 유도제)이 투카티닙에 미치는 영향		건강한 성인 28명	· 투카티닙 300mg (150mg 정제 ×2정 QD (D1, D10) · 리팜피신 600mg QD (D3-11)			· 투카티닙 단독투여 대비 병용투여에서 C_{max}는 37%, AUC는 48% 감소함. CYP3A/CYP2C8은 투카티닙 대사에 역할을 하는 것으로 판단됨 · 임상적으로 유의적인 소견은 관찰되지 않음
		<파트 C> 겜피프로질 (강력한 CYP2C8 억제제)이 투카티닙에 미치는 영향		건강한 성인 28명	· 투카티닙 300mg (150mg 정제 ×2정 QD (D1, D7) · 겜피브로질 600mg BID (D3-8)			· 투카티닙 단독투여 대비 병용투여에서 C_{max}는 1.64배, AUC는 3.04배 증가함. CYP2C8은 투카티닙 대사에 역할을 하는 것으로 판단됨 · 임상적으로 유의적인 소견은 관찰되지 않음
		<파트 D> CYP2C8(레파글리니드), CYP2C9(톨부타미드) 및 CYP3A4(미다졸람)의 기질에 미치는 투카티닙의		건강한 성인 17명	· D1: 레파글리니드 0.5mg 단회투여 · D2: 미다졸람 2mg + 톨부타미드 500mg 단회투여 · D4-13: 투카티닙 300mg (150mg 정제 ×2정) BID · D11: 레파글리니드 0.5mg 단회투여 · D12: 미다졸람 2mg			· 레파글리니드는 단독투여 대비 투카티닙과의 병용시 혈장 노출 1.7배 증가함. 투카티닙은 약한 CYP2C8 억제제인 것으로 판단됨 · 톨부타미드는 단독투여 대비 투카티닙과의 병용시 혈장 노출이 유의적인 변화가 관찰되지 않음 · 미다졸람은 단독투여 대비 투카티닙과의 병용시

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
		영향			+ 톨부타미드 500mg 단회투여			C_{max}는 약 3배, AUC는 5.3-5.7배 증가함. 투카티닙은 강력한 CYP3A4의 억제제인 것으로 판단됨
		<파트 E> P-gp 기질 디곡신에 미치는 투카티닙의 영향		건강한 성인 15명	· D1: 디곡신 0.5mg 단회투여 · D8-21: 투카티닙 300mg (150mg 정제 ×2정) BID · D15: 디곡신 0.5mg 단회투여			· 디곡신은 단독투여 대비 투카티닙과의 병용시 혈장 노출이 AUC 1.5배, C_{max} 2.3배 증가함. 투카티닙은 약한 P-gp 억제제인 것으로 판단됨
1상	SGNTU C-020	MATE1/MATE2-K의 기질 메트포르민에 미치는 투카티닙의 영향과 함께 신장기능에 대한 투카티닙의 효과 평가	고정순서, 교차, 공개, 약물 상호작용 시험	건강한 성인 18명	· D1-8: 메트포르민 850mg QD · D1-8: 메트포르민 투여 후 10시간 후 이오헥솔 3235mg (요오드 1500mg)을 iv로 5분간 주입 · D2-8: 투카티닙 300mg (150mg 정제 ×2정) BID			· 메트포르민은 단독투여 대비 투카티닙과의 병용시 C_{max}는 유사하나 AUC가 약 1.4배 증가함. 투카티닙은 MATE1/MATE2-K 신장 배출 수송체의 약한 억제제인 것으로 판단됨 · 투카티닙이 신기능에 미치는 유의적인 영향은 관찰되지 않았음

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

- ADME

- 투카티닙 300mg 경구투여 후 C_{max} 중앙값은 약 2시간(범위 1-4h)
- 투카티닙은 주로 간담도로 제거되며(86% 방사성 표지 용량이 대변에서 회수), 신장 제거는 투카티닙 제거에 경미하게 기여함(소변에서 4% 방사성 표지 용량이 회수)
- 투카티닙은 체내에서 광범위하게 대사되며 주요 순환 대사체는 ONT-933이나 총 약물 관련 노출의 10% 미만(약 9%)으로 관찰됨
- CYP2C8은 투카티닙 대사를 담당하는 주된 효소임

- 용량 비례성

- PiC 제형으로 25~800mg BID의 용량 비례성이 관찰되었으며, 정제 제형으로서 50~300mg BID의 용량 비례성이 관찰됨
- 다회 투여 후 AUC 기준 최대 1.7배까지 축적되며 5회 투여 후 항정 상태에 도달함

- 건강한 성인과 암 환자에서 PK

- 별도 임상자료 없음. 집단 약동학 분석 결과에서 건강한 시험대상자와 암환자에서의 투카티닙 노출도는 유사하였음(ARRAY-380-101, 캡슐제 기준, 건강한 참조 시험대상자 값의 15% 이내의 AUC 및 C_{max})

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 연령(소아, 노인)

- 별도 임상자료 없음. 집단 약동학 분석 결과에서 연령은 투카티닙 노출에 영향을 미치는 공변량이 아닌 것으로 판단됨

- 성별(남성, 여성)

- 별도 임상자료 없음. 집단 약동학 분석 결과에서 여성의 CL/F 13.1% 감소, AUC0-24,ss 15% 증가 확인되었으나 성별에 근거한 용량 조절은 권장되지 않음

- 인종

- 별도 임상자료 없음. 집단 약동학 분석 결과에서 인종은 투카티닙 노출에 영향을 미치는 공변량이 아닌 것으로 판단됨

- 체중

- 별도 임상자료 없음. 집단 약동학 분석 결과에서 체중은 투카티닙 노출에 영향을 미치는 공변량이 아닌 것으로 판단됨. 체중에 따른 용량 조절은 권장되지 않음

- 간 장애 환자

- 정상 간 기능 대비 경증 간 장애 환자의 PK 결과는 유사하였음. 정상 간 기능 대비 중등증 간 장애 환자의 C_{max}는 14% 감소, AUC 1.1배 증가, 반감기는 유사하였음
- 정상 간 기능 대비 중증 간 장애 환자의 PK 결과를 분석한 결과 C_{max} 1.2배, AUC_{0-t} 1.4배, $AUC_{0-\infty}$ 1.6배 증가한 것으로 관찰됨
- T_{max} 범위 1-2h(주성분 흡수는 간 기능의 영향을 받지 않음)

- 신 장애 환자

- 별도 자료 없음. 집단 약동학 분석 결과에서 경증 또는 중등증 신 장애(CRCL 범위 = 36.4~246.0 mL/min)는 투카티닙의 C_{trough}에 영향을 미치지 않는 것으로 관찰됨. 중증 신 장애 환자에서의 투카티닙에 대한 자료 없음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 식이영향

- 공복 조건에서 투여한 정제에 비해 식후에 정제를 투여한 후 기하 평균 AUC_{0-inf}가 48.5% 증가하여 음식물은 투카티닙 정제의 경구 생체이용률을 증가시킴. 음식물은 정제 제형의 투카티닙 흡수를 지연시켰고 C_{max}에는 경미한 영향만을 미침

- 위 내 pH 영향

- pH 조절제 오메프라졸과 투카티닙 정제 병용 시 AUC_{0-inf}와 C_{max}가 12%와 13% 감소했고 흡수 속도에는

변화가 없었으므로 위산 조절제는 투카티닙 정제의 생체이용률에 경미한 경향만을 미침

- 약물-약물 상호작용(DDI)

- 강력한 CYP2C8 억제제인 겜피브로질과 투카티닙을 병용투여할 때 투카티닙의 노출도가 약 3배 증가하였으며, 강력한 CTP3A4 억제제인 이트라코나졸과 병용투여할 때 투카티닙의 노출도가 약 1.3배 증가하였음
- 민감한 CYP3A4 기질인 미다졸람과 투카티닙 병용 시 미다졸람의 C_{max}는 약 3배, AUC는 5.3-5.7배 증가하였으며, 투카티닙은 강력한 CYP3A4의 억제제인 것으로 판단됨

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 5건의 임상시험(103, 012, 101, 044, 005)에 참여한 PK 결과를 통합하여 평가(건강한 성인 126명, 암 환자 112명 포함)

- 공변량 효과를 확인한 결과, 식이 영향과 제형 간 생체이용률 차이가 관찰되었으며 이는 이전 임상 1상에서 확인된 결과와 일치함. 추가로 체중 증가에 따라 청소율이 증가함
- 항정상태 기준 체중 공변량 효과(최대 AUC 노출도 약 42% 증가로 임상적으로 유의미한 변화로 판단하기 어려우며, 상위 90%에 해당하는 시험대상자 기준 71-116% 범위)

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- QT 시험

- QT 정밀 평가시험 (TQTc) 결과 투카티닙 300mg, BID의 다회 투여 시 음성 (ICH E14)

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 진행성 HER2 양성 유방암 환자에 대한 잠재적인 새로운 치료제로서 투카티닙을 평가하기 위해 제1상 시험 3건이 수행됨

- ARRAY-380-101(완료)은 투카티닙 단일요법을 평가했고 진행 중인 제1b상 시험 두 건은 T-DM1(ONT-380-004)과 카페시타빈, 트라스투주맙 또는 카페시타빈과 트라스투주맙(-005)을 포함한 다른 암 치료제와의 병용요법으로 투카티닙을 평가함

단계	시험 (번호)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본요법	평가항목	결과
§ Efficacy : HER2 양성 고형암 환자								
A Phase I, Open-label, Multiple Dose Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of ARRY-380 Given on a Daily Oral Regimen in Subjects With Advanced Cancer								
1상	ARRAY-380-101	FIH 용량증가 +용량확장	표준 치료가 없는 HER2 양성 고형암 환자, 50명 (mBC 43명)	경질 캡슐(PiC) 제형 25mg 또는 100mg를 BID (1주기 28일) -(용량 증량) 33명, 25→50→100→200→300→500→600→650→800mg (C1D1에 단회	-	-	<안전성> 이상반응 및 내약성 등 <약동학> PK 파라미터 <유효성> RECIST v1.1	· MTD는 600mg BID로 결정, 800mg BID에서 4명 중 2명의 DLT 관찰 (ALT/AST 증가) · 유효성 집단 35명

단계	시험 (번호)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본요법	평가항목	결과
				후 C1D3부터 BID) -(용량 확장) 17명, 600mg BID				중 PR 5명(5%), SD 18명(51%) 관찰 · DOR 전체 중앙값은 12.3주
§ Efficacy : HER2 양성 mBC 환자								
Phase 1b, open-label study to assess the safety and tolerability of tucatinib (ONT-380) combined with ado-trastuzumab emtansine (trastuzumab emtansine; T-DM1)								
1b상	ONT-380-004	다기관, 무대조군, 비무작위, 공개시험	HER2+ mBC 성인 환자, 57명 -베이스라인 시점 뇌 전이 환자는 32명	(1) 투카티닙 300mg BID + T-DM1(50명) (2) 투카티닙 350mg BID + T-DM1(7명) * 계획서에 따르면 400mg BID까지 증량하도록 계획된 바 있으나 중단됨	-	-	<1차> MTD 및 RP2D 결정 <2차> 안전성, 유효성, PK/PD 등 및 RP2D 결정 <2차> 안전성, 유효성, PK/PD 등	· 투카티닙 350mg BID 군 7명 중 3명이 DLT를 경험, MTD는 300mg BID로 결정 · (PFS) 중앙값 8.2개월(95% CI 4.8, 10.3, 범위 0.0~39.9). 뇌전이 병력이 없는 환자의 PFS가 약 1.5개월 길게 관찰됨 · 시험 중 3명 환자가 사망하였으나, 시험 약물에 의한 사망은 없음
A phase 1b, open-label study to assess the safety and tolerability of ONT-380 combined with capecitabine and trastuzumab, alone and in combination in HER2+ metastatic breast cancer								
1b상	ONT-380-005	다기관, 무대조군, 비무작위, 공개시험	HER2+ mBC 성인 환자, 60명 - 베이스라인 시점 뇌 전이 환자는 33명	(1) 투카티닙 300mg BID + 카페시타빈 (7명) 및 투카티닙 350mg BID + 카페시타빈(8명) (2) 투카티닙 300mg BID + 트라스트주맙(18명) 및 투카티닙 350mg BID + 트라스트주맙(4명)	-	-	<1차> MTD 및 RP2D 결정 <2차> 안전성, 유효성, PK/PD 등	· DLT는 관찰되지 않았으나 카페시타빈, 트라스트주맙과 병용하는 투카티닙 RP2D는 300mg BID임 -(사유 1) 이전 시험(ONT-380-004)의 T-DM1과 병용하는 투카티닙의 MTD

단계	시험 (번호)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본요법	평가항목	결과
				(3) 투카티닙 300mg BID + 카페시타빈 + 트라스트주맙(27명)				용량와 유사한 PK 수준이 확인되고, -(사유 2) 350mg 코호트에서 등급 3 사건(설사, 오심, 구토)가 DLT 기간 이후 관찰됨 · (PFS) 중앙값 6.2개월 (95% CI 4.1, 8.8, 범위 0.7-28.9). 뇌 전이 여부와 PFS 결과 무관하였음. 코호트 3 27명의 중앙값은 7.8개월 (95% CI 4.1, 12.5, 범위 1.3-28.9)로 약간 연장됨 · 시험 중 5명 환자가 사망하였으나, 질병의 진행 외 약물에 의한 사망은 없음
Phase 2 Randomized, Double-Blinded, Controlled Study of Tucatinib vs. Placebo in Combination with Capecitabine and Trastuzumab in Patients with Pretreated Unresectable Locally Advanced or Metastatic HER2+ Breast Carcinoma								
2상 (핵심 임상)	ONT-380-206 ·DCO 19.9.4. (PFS 288건 시점)	다기관, 이중맹검, 무작위 배정, 위약 대조 시험 *대조군 교차투여 불가	HER2+, 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 유방암 성인 환자로서 이전 트라스투주맙, 퍼투주맙 및 T-DM1 치료 이력 있는 자 ·총 601명 (시험군 404, 대조군 197)	<시험군> · 이 약 300mg BID, 21일 주기, daily · 카페시타빈 1000 mg/㎡ BID, 21일 주기, 1-14일 투여 · 트라스투주맙 8 mg/kg IV → 6 mg/kg IV (또는 6 mg/kg sc), 21일 주기, 1일 <대조군> · 위약 + 카페시타빈 + 트라스투주맙	24주까지 6주 간격, 이후 9주 간격 평가	카페시타빈+ 트라스투주맙 병용	<1차> · PFS (BICR RESIST 1.1) <주요 2차> · OS · $PFS_{BrainMets}$ (BICR RESIST 1.1) · ORR <기타 2차> · DOR, CBR, QoL, PK 등	· PFS: HR 0.54 · OS: HR 0.66 · $PFS_{BrainMets}$: HR 0.48 · ORR: 40.9% vs 21.4%, p=0.00001 · DOR: 8.3개월 vs 6.3개월 · CBR: 59.8% vs 38.1%, p<0.00001 · HRQoL: 군 간 유의적인 차이는 관찰되지 않음

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 요약

- HER2CLIMB은 어느 환경에서나 트라스투주맙, 퍼투주맙 및 T-DM1로 이전에 치료받은 뇌 전이 시험대상자를 포함하여 국소 진행성 절제 불가능 또는 전이성 HER2 양성 유방암 시험대상자에서 트라투주맙 및 카페시타빈과 병용하는 투카티닙의 유효성과 안전성을 평가하는 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 활성 대조 시험으로서 시험대상자는 투카티닙(각 21일 주기의 BID, PO, 300mg) 또는 위약을 트라스투주맙 및 카페시타빈과 병용하여 투여받도록 2:1 비율로 무작위 배정되었음

- 투여용량 및 방법

- 시험군 : 이 약 300mg BID를 21일 주기로 매일 복용
- 대조군 : 위약 300mg BID를 21일 주기로 매일 복용
- 병용요법으로서 카페시타빈 1000 mg/㎡ BID를 21일 주기로 1-14일 투여하며 동시에 트라스투주맙을 부하용량 8 mg/kg iv 투여 후 21일 주기로 1일차에 6 mg/kg iv 투여(만약 sc 투여의 경우 별도 부하용량 없이 1일차에 6 mg/kg 투여 가능)

- 선정·제외기준

주요 선정기준	주요 제외기준
<공통> ① ISH, FISH 또는 IHC 방법으로 정의된 HER2+이며 조직학적으로 확인된 HER2 양성 유방암 환자 ② 이전에 트라스투주맙, 퍼투주맙 및 T-DM1 치료를 받은 이력이 있는 환자 ③ 가장 최근 전신요법에서 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 유방암이 진행되었거나 내약성 없음 ④ 18세 이상 성인 ⑤ ECOG PS 0 또는 1	<공통> ① 이전에 다음과 같은 치료를 받은 경우 - 시험약 투여 시작 후 12개월 이내 라파티닙을 투여받은 경우(다만 21일 이하로 투여했으며 투여 중단 이유가 질병의 진행 또는 중증 독성에 의하지 않은 경우 제외 가능) - 이전에 네라티닙, 아파티닙 또는 기타 시험용 HER2/EGFR 또는 HER2 티로신 키나아제 억제제(TKI)를 투여받은 경우 ② 이전에 전이성 질환으로 카페시타빈(또는 기타 플루오로피리미딘(예: 5-FU))를 투여한 경우(다만 21일 이하로 투여했으며 투여 중단 이유가 질병의 진행 또는 중증 독성에 의하지 않은 경우 제외 가능) ③ 이전에 다음과 같은 안트라사이클린 누적 투여 - 독소루비신 >360 mg/㎡ - 에피루비신 >720 mg/㎡ - 미톡산트론 >120 mg/㎡ - 아이다루비신 >90 mg/㎡ - 리포좀 독소루비신(예: Doxil, Caelyx, Myocet) >550 mg/㎡

	④ 첫 번째 시험 약물 투여일 3주 이내에 모든 전신 항암 요법(호르몬 요법 포함), CNS 비 방사선 또는 실험 제제로 치료를 받았거나 현재 다른 중재적 임상시험에 참여하고 있는 경우 ⑤ Grade 1 이하로 완전히 해결되지 않은, 이전의 암 치료과 관련된 독성이 있는 경우
<CNS 관련> 스크리닝 시 MRI에 따라 다음 중 하나에 해당 ① 뇌 전이의 증거 없음 ② 치료받지 않았으나 즉각적인 국소 치료가 필요하지 않은 뇌 전이(병변이 2.0cm 이상인 경우 별도 논의 필요)로서 표적 병변과 비표적 병변을 분류할 수 있는 CNS 치료 기록이 있는 경우	<CNS 관련> 스크리닝 시 MRI에 따라 다음 중 하나에 해당 ① 2.0cm를 초과하는 치료되지 않은 뇌 병변 ② 덱사메타손(또는 동급) 1일 총 투여량이 2mg 이상이며 뇌 전이 증상의 조절을 위한 전신 코르티코스테로이드를 지속적으로 사용한 경우 ③ 즉각적인 국소 치료가 필요한 뇌 병변

- 분석 계획

- 1차 분석: ITT 군에서 최초 480명 무작위 배정 후 발생한 288건의 PFS 사건 시점으로서 모든 시험대상자 모집은 종료된 경우로서 동 분석이 통계적 유의성이 있는 경우에 한해 이후 OS 및 PFS 분석을 수행함 (90% 검정력으로 HR 0.67 예상)
- 2차 분석: 1차 분석 시점에 PFS_{BM} 결과가 통계적으로 유의하지 않은 경우, 최종 PFS_{BM} 분석을 뇌 전이 하위군에서 220 PFS 사건 시점에 수행함. 1차 분석 시점에 OS 결과가 통계적으로 유의하지 않은 경우, 2차 OS 중간 분석을 PFS_{BM} 최종 분석 시점에 수행함. 만약 1차 분석 시점에서 PFS_{BM} 결과가 통계적으로 유의한 경우 추가적인 PFS_{BM} 분석은 수행되지 않으며, 2차 OS 중간 분석은 최종 OS 분석 기준인 361 OS 사건 대비 75% 시점(271 OS 사건) 시점에 수행함 (80% 검정력으로 PFS_{BM} HR 0.67, OS HR 0.70 예상)
- 3차 분석: 1차 및 2차 OS 중간 분석 시점에서 통계적으로 유의하지 않은 경우, 최종 OS 분석은 361 OS 사건 시점에 수행함

- 베이스라인 특성

- 전반적으로 군 간 베이스라인 균형이 맞았으며, 대부분의 환자는 백인으로 이전 전신 요법의 중앙값은 4회였음. 약 50% 환자가 뇌 전이의 이력 또는 뇌 전이가 있는 상태
- ITT-PFS 군에서 DCO 시점, 77명(16.0%, 시험군 66명 및 대조군 11명)의 환자가 시험 진행 중이었음. 대부분의 환자에서 투약 중단의 원인은 질병의 진행(시험군 182명(72.5%), 대조군 117명(80.1%))이었음. 장기 추적관찰에 해당하는 시험군 122명(38.1%), 대조군 64명(40.0%) 중 시험을 중단하는 주요 원인은 사망이었으며 주된 사망의 원인은 시험 질병의 진행이었음
- ITT-PFS 군의 연령 중앙값은 54세(범위 25-80), 96명(20.0%)은 65세 이상의 고령자로서 대부분의 시험대상자가 여성(99.0%, 남성은 총 5명으로 시험군 3명, 대조군 2명 포함), 백인(72.9%)이었음. 절반 정도의 환자가 ECOG PS 1(51%)이었음. ITT-PFS 군의 175명(36.5%)는 최초 진단 시 stage IV에 해당하였으며 289명(60.2%)이 호르몬 수용체 양성이었음. 이전 전신 요법의 중앙값은 4회며 최소 2회 이상(범위 2-17)의 치료 경험이 있음

- 노출도

- ITT-PFS 군의 투카티닙 투여 중앙값은 7.3개월(범위 <0.1, 35.1), 위약 투여 중앙값은 4.4개월(범위 <0.1, 24.0)이었으며, 카페시타빈과 트라스투주맙의 경우에도 시험군에서 노출도가 더 크게 관찰됨

• 유효성 평가

1) 1차 유효성 평가변수: BICR에 의한 RECIST 1.1 기준, 시험약은 대조군 대비 시험군에서 질병의 진행 또는 사망 위험을 46% 감소시킴(HR 0.544(95% CI: 0.420, 0.705), p<0.00001)

- 6개월 시점에 PFS는 시험군 62.9% (95% CI: 56.9, 68.4%), 대조군 46.3% (95% CI: 37.2, 54.9%), 12개월 시점에는 33.1% (95% CI: 26.6, 39.7%), 대조군 12.3% (95% CI: 6.0, 20.9%)으로 PFS 중앙값은 시험군 7.8개월 (95% CI: 7.5, 9.6), 대조군 5.6개월(95 CI: 4.2, 7.1)이었음
- 하위군 분석 결과, 모든 하위군에서 시험약의 일관된 치료적 이점이 확인됨

2) 주요 2차 유효성 평가변수:

① OS

- DCO 시점 기준, 계획된 최종 OS 분석 기준인 361 OS 사건 대비 60%에 해당하는 215 OS 사건이 발생함 (시험군 130/410명(31.7%), 대조군 85/202명(42.1%). 시험약은 대조군 대비 사망의 위험을 34% 낮춤 (HR=0.66 (95% CI: 0.50, 0.88), P=0.0048). OS 중앙값은 시험군 21.9개월(95% CI: 18.3, 31.0), 대조군 17.4개월 (95% CI: 13.6, 19.9)로 4.5개월 연장됨
- 하위군 분석 결과, 모든 하위군에서 시험약의 일관된 치료적 이점이 확인됨

② PFSBM

- DCO 시점 기준, 계획된 최종 PFSBM 분석 기준인 220 사건 대비 71%에 해당하는 157 사건이 발생함(시험군 106/198명(53.5%), 대조군 51/93명(54.8%). 시험약은 대조군 대비 질병의 진행 또는 사망 위험을 52% 감소시킴(HR=0.48 (95% CI: 0.34, 0.69), P<0.00001). PFSBM 중앙값은 시험군 7.6개월(95% CI: 6.2, 9.5), 대조군 5.4개월(95% CI: 4.1, 5.7)로 2.2개월 연장됨
- 하위군 분석 결과, 모든 하위군에서 시험약의 일관된 치료적 이점이 확인됨

• 안전성 평가

1) AEs

- 대부분 환자(시험군 99.3%, 대조군 97.0%)가 AEs를 경험하였으며, 3등급 이상의 AEs는 시험군에서 더 높았음 (시험군 55.2%, 대조군 48.7%)
- 시험군에서 빈번하게 보고(≥10%)된 AEs는 아래와 같음. 높은 빈도로 보고(≥20%)된 AEs은 설사, 수족 홍반감각이상(PPE) 증후군, 오심, 피로, 구토, 구내염, 식욕 감퇴, 두통, AST 증가, ALT 증가, 빈혈임(PPE는 카페시타빈의 규명된 이상반응으로 두 군에서 모두 보고되었으나 카페시타빈이 병용되지 않은 다른 임상(005)에서는 관찰되지 않은 바, 카페시타빈으로 인한 AEs로 추정됨)
- 투여 중단의 원인이 된 가장 높은 빈도의 AEs는 간수치 증가, 혈중 빌리루빈 증가 및 설사, 구토였음

2) 3등급 이상의 AEs

- 가장 빈번하게 보고된 3등급 이상의 AEs는 PPE 증후군(13.1% vs 9.1%), 설사(12.9% vs 8.6%), ALT 증가 (5.4% vs 0.5%), 피로(4.7% vs 4.1%), AST 증가(4.5% vs 0.5%)임
- 4등급 이상의 AEs는 시험군 12명(3.0%), 대조군 9명(4.6%)에서 보고되었으며, 사망의 원인이 된 5등급 AEs는 시험군 8명(2.0%), 대조군 6명(3.0%)이었음
- 빈번하게 보고된 3등급 이상의 AEs를 약물 노출도를 고려하여 조정한 결과, PPE(21 vs 19)와 설사(21 vs

17)는 군 간 차이가 감소하였으나, ALT 증가(8 vs 1) 및 AST 증가(7 vs 1)의 경우 % 빈도와 유사하였음

3) 사망

- 총 14명(2.3%)의 사망이 보고되었으며, 이 중 3명의 환자는 질병의 진행으로 인했음
- 시험군의 경우 2명은 급성 사망이었으며, 그 외에 심정지, 심부전, 탈수, 다발성 장기 부전, 패혈증, 패혈성 쇼크가 1명씩이었음

4) 중대한 이상반응(SAEs)

- SAEs는 시험군의 104명(25.7%), 대조군의 53명(26.9%)에서 보고되었음. ≥1%에서 보고된 SAEs는 아래와 같으며 군 간 유의적인 차이는 관찰되지 않았음
- 약물과 관련된 SAEs는 시험군 중 28명(6.9%), 대조군 중 11명(5.6%)에서 보고되었으며, 가장 빈번한 SAEs는 설사(2.7% vs 2.0%)였음

5) 관심 대상 이상반응

- 설사 : 시험군의 80.9%가 설사를 경험했으나 대부분은 등급 1로서 약물처치 또는 시험약의 용량 조절로 해소되었음. 이상반응의 시작까지의 중앙값은 12일이었으며 79.6%가 해소되었음. 해소까지의 시간 중앙값은 8일이었음. GI 이상반응이 있다고 알려져있는 카페시타빈과의 병용으로 인해 설사는 예상 가능한 AEs였으며 이전 임상 1상에서도 보고된 바 있었음. 시험군과 대조군에서 3등급 이상은 12.9%와 8.6%, SAEs는 4.0%와 3.6% 보고되었음. 시험군의 2명의 경우 4등급이었음. 해당 2명은 사망하였으며 한명은 탈수, 나머지 한명은 다발성 장기부전으로 사망하였음. 두 AEs 모두 감염 의심과 동시에 설사가 발생하였음
- 간 기능 검사(LFTs = AST, ALT, and blood bilirubin) 수치의 증가 : LFTs는 시험약의 투여 초기에 발생하였으며 주로 등급 1 또는 2로서 용량 조절을 통해 해소되었음. 등급 1, 2 또는 3 이상이 각각 4.5%, 5.4% 및 0.7%로서 대조군의 0.5%, 0.5% 및 2.5% 대비 낮은 등급으로 관찰됨. 생명을 위협하는 수준의 사건은 없었으며 가역적이었음. Hy's 법칙에 적합한 시험대상자는 없었음
- 질환의 진행에 기인하지 않은 뇌 부종 : 시험군은 보고되지 않았으며, 대조군에서 2명(1.0%)이 보고됨
- LVEF : HER2에 직접적으로 작용하는 약물의 경우 심장독성의 가능성이 있음. 시험군 중 5명(1.2%)에서 ejection fraction의 감소가 보고되었고, 2명(0.5%)에서 심부전이 보고된 바 있으나 대조군의 수치와 유사하였음
- 크레아티닌 증가 : 시험군의 13.9%에서 관찰되었으며, 이는 신장의 크레아티닌 수송체 차단으로 인한 것으로서 약물 이상반응은 아닌 것으로 추정됨. 전반적으로 투카티닙의 투여 첫 cycle에 발생하였으며 투여기간 동안 안정적이며 투여 중단 시 가역적이었음

6) 노출-반응 분석

- 투카티닙 혈중 노출과 관심 대상 AEs에 대한 관련성을 평가하기 위해 노출-반응 분석을 수행한 결과, 관심 대상 AEs는 투카티닙 혈장 최저 농도의 4분위수 내에서 1.5-3.1%의 빈도로만 발생함

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

- ONT-380-005(제1b상)

1) 투여용량 및 방법

- 1군 : 투카티닙 + 카페시타빈 병용
- 2군 : 투카티닙 + 트라스트주맙 병용
- 3군 : 투카티닙 + 카페시타빈 + 트라스트주맙 병용 (27명 포함)

2) 시험대상자의 구성

- 전이성 질환에 대해 트라스투주맙과 T-DM1을 모두 사용한 이전 치료 이력이 있는 HER2+ 진행성 mBC 환자

(총 60명), 이전 전신 요법 차수의 중앙값은 5(범위 2-9)

3) 시험목적

- 3+3 설계를 사용하여 각 군의 병용에 대한 MTD/RP2D를 결정하기 위한 용량 증량

4) 유효성

- 투카티닙 3제 병용요법에 해당하는 3군의 27명 중 1명(4%)이 CR을 경험하였으며 13명(56.5%)가 PR을 경험함에 따라 전체 ORR은 60.9%(95% CI 38.5, 80.3)
- 뇌 전이 베이스라인 병력이 있는 시험대상자 11명 중 측정 가능한 질병이 있었던 9명 중 ORR은 55.6%(5/9명, 95% CI 21.2, 86.3)
- 3군의 PFS 중앙값은 7.8개월(95% CI 4.1, 12.5), 뇌 전이 베이스라인 병력이 있는 시험대상자에서 6.7개월(95% CI 1.4, 12.5), 뇌 전이 베이스라인 병력이 없는 시험대상자에서 9.2개월(95% CI 4.1, 19.1)이었음
- 3군의 DOR 중앙값은 11.1개월(95% CI 2.9, 18.7), 뇌 전이 베이스라인 병력이 있는 시험대상자에서 14.9개월(95% CI 4.9, 21.4), 뇌 전이 베이스라인 병력이 없는 시험대상자에서 8.9개월(95% CI 2.8, 19.4)이었음

5) 안전성

- 005 시험의 안전성 결과는 핵심 임상인 HER2CLIMB 결과와 통합하여 분석 후 비교한 결과, 핵심 임상에서의 결과와 유사한 빈도로 관찰됨

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- ONT-380-004(제1b상)

1) 투여용량 및 방법

- 1군 : 투카티닙(300mg BID) + T-DM1 병용
- 2군 : 투카티닙(350mg BID) + T-DM1 병용

2) 시험대상자의 구성

- 이전 트라스투주맙 및 탁산의 투여 이력이 있는 HER2+ 진행성 mBC 환자(총 57명)

3) 시험목적

- 3+3 설계를 사용하여 T-DM1의 승인된 용량(21일 주기, 3.6 mg/kg)과 투카티닙 병용에 대한 MTD/RP2D를 결정하기 위한 용량 증량

4) 유효성

- 투카티닙(300mg BID) + T-DM1 병용요법에 해당하는 1군의 측정 가능한 질병 분석군 34명 중 1명(2.9%)이 CR을 경험하였으며 15명(44.1%)가 PR을 경험함에 따라 전체 ORR은 47.1%(95% CI 29.8, 64.9). DOR은 7.0개월이었음(95% CI 2.8, 19.6)
- 뇌 전이 베이스라인 병력이 있는 시험대상자 30명 중 측정 가능한 질병이 있었던 21명 중 ORR은 47.6%(5/9명, 95% CI 25.7, 70.2). DOR은 7.0개월이었음(95% CI 1.5, NE)
- 뇌 전이 베이스라인 병력이 없는 시험대상자 20명 중 측정 가능한 질병이 있었던 13명 중 ORR은 46.2%(5/9명, 95% CI 19.2, 74.9). DOR은 19.6개월이었음(95% CI 2.8, NE)
- 1군의 PFS 중앙값은 8.2개월(95% CI 4.8, 10.3), 뇌 전이 베이스라인 병력이 있는 시험대상자에서 6.7개월(95% CI 4.8, 10.2), 뇌 전이 베이스라인 병력이 없는 시험대상자에서 8.2개월(95% CI 3.1, 21.2)이었음

5) 안전성

- 모든 등급으로 가장 흔하게 보고된 AEs는 오심(75%), 설사(60%), 피로(60%), 구토(49%), 혈소판감소증(47%), 비출혈(46%), 두통(46%), AST 증가(42%), 변비(40%), 식욕 감퇴(40%), 저칼륨혈증(40%)이었으며, PPE 증후군은

7%로 보고됨

- 모든 등급의 가장 흔한 투여 후 발생 실험실 독성은 ALT 증가, AST 증가, 혈소판 수 감소로서 대부분 등급 1 또는 2에 해당함. 3등급 이상의 실험실 독성으로는 혈소판 수 감소가 가장 빈번하였음

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

- 안전성 평가를 위해 005 임상의 결과와 핵심 임상시험인 206 임상(HER2CLIMB)을 통합 분석하여 아래와 같이 비교함

- A: HER2CLIMB의 안전성 모집단(총 601명, 시험군 404명 및 대조군 197명)
- 통합 1: HER2CLIMB과 005 임상 중 카페시타빈 및 트라스투주맙과 병용하여 투카티닙 300mg BID 용량 이상으로 투여받은 환자(총 431명, HER2CLIMB 시험군 404 + 005 군3 27명)
- 통합 2: HER2CLIMB과 005 임상 중 카페시타빈 또는 트라스투주맙과 병용하여 투카티닙 300mg BID 용량 이상으로 투여받은 환자(총 464명, HER2CLIMB 시험군 404 + 005 60명)

- 베이스라인 특성

- 전체적으로 통합 안전성 모집단은 균형을 이뤘음. 대부분 여성이며 백인으로 연령의 중앙값은 54.0세(범위 22-80)
- 이전 치료 요법의 중앙값은 4.0회(범위 2-14)로서 약 절반의 시험대상자가 뇌 전이의 이력 또는 진행이 관찰됨

- 이상반응 분석

- HER2CLIMB에서 시험대상자들의 투카티닙 투여 기간이 더 길었고, 많은 대상자들이 대조군의 대상자에 비해 상당히 더 오랫동안 노출됐음에도 불구하고, TEAEs, ≥3등급 TEAEs, SAEs, TEAEs에 의한 투여 중단은 유사한 발생률로 관찰됨

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

- 제출

- 새롭게 관찰된 안전성 정보는 수집되지 않았으며 동 품목에 대한 유익성-위해성 균형에 변경사항은 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심 임상시험인 HER2CLIMB을 통해 위약, 트라스투주맙 및 카페시타빈의 대조군 대비 투카티닙, 트라스투주맙 및 카페시타빈의 시험군에서 전체 OS를 포함하여 모든 유효성 평가변수가 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미하게 개선된 것으로 관찰됨

- 1차 유효성 평가변수인 BICR에 의한 RECIST 1.1 기준, PFS 평가 결과 시험약은 대조군 대비 시험군에서 질병의 진행 또는 사망 위험을 46% 감소시킴(HR 0.544(95% CI: 0.420, 0.705), p<0.00001). 이와 같은 결과는 투여 6개월 시점부터 PFS의 효과 차이가 관찰되었으며 12개월 투여 시점에는 그 차이가 더욱 증가함. 하위군 분석 결과, 모든 하위군에서 일관된 치료적 이점이 확인되었으며, 특히 베이스라인 시점에서 뇌 전이가 있었던 환자군에서는 더욱 큰 치료 효과가 관찰됨(HR 0.46(95 % CI: 0.31, 0.67)
- DCO 시점 기준, 계획된 최종 PFS_{BM} 분석 기준인 220 사건 대비 71%에 해당하는 157 사건이 발생함(시험군 106/198명(53.5%), 대조군 51/93명(54.8%). 시험약은 대조군 대비 질병의 진행 또는 사망 위험을 52% 감소시킴 (HR=0.48 (95% CI: 0.34, 0.69), P<0.00001)

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 투카티닙 투여는 HER2+ 국소 진행성 또는 전이성 유방암 환자들에서 내약성이 양호했고 전반적인 안전성 프로파일은 시험약의 용량 조절 또는 추가 약물로 관리 가능했음. 핵심 임상인 HER2CLIMB 중 카페시타빈과 트라스투주맙의 병용요법에 투카티닙을 추가한 결과 새로운 안전성 실마리 정보는 확인되지 않았음
- 가장 빈번하게 보고된 3등급 이상의 AEs는 PPE 증후군(13.1% vs 9.1%), 설사(12.9% vs 8.6%), ALT 증가(5.4% vs 0.5%), 피로(4.7% vs 4.1%), AST 증가(4.5% vs 0.5%)임. PPE는 카페시타빈의 규명된 이상반응으로 두 군에서 모두 보고되었으나 카페시타빈이 병용되지 않은 다른 임상(005)에서는 관찰되지 않은 바, 카페시타빈으로 인한 AEs로 추정됨. 또한 약물 노출도를 고려하여 조정한 결과, PPE(21 vs 19)와 설사(21 vs 17)는 군 간 차이가 감소하였으나, ALT 증가(8 vs 1) 및 AST 증가(7 vs 1)의 경우 % 빈도와 유사하였음
- 설사의 경우 대부분의 시험대상자(80.9%)가 경험하였으나, 다수가 등급 1로서 약물 처치 또는 시험약의 용량 조절로 해소되었음. 설사는 GI 독성이 있는 카페시타빈과의 병용으로 인해 예상 가능한 AEs였으며 이전 임상 1상에서도 보고된 바 있었음
- 간 기능 검사는 대조군 대비 시험군에서 높게 관찰되었으나 주로 등급 1 또는 2로서 용량 조절을 통해 해소되었음. 또한 가역적이었으며 Hy's 법칙에 적합한 시험대상자는 없었음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 유익성

- HER2CLIMB은 국소 진행성 절제 불가능 또는 전이성 HER2 양성 유방암 환자들이 등록했고, 이 중 약 절반은 뇌 전이 병력이 있거나 베이스라인 뇌 전이가 있고 이전에 다수의 트라스투주맙, 퍼투주맙 및 TDM1을 투여받았던 경험이 있는 환자였음. HER2CLIMB 시험 결과를 통해 트라스투주맙과 카페시타빈 병용에 투카티닙을 추가하여 나타나는 치료적 유익성을 확인하였으며, 질병 진행이나 사망의 위험이 투카티닙 투여군에서 대조군 대비 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 46% 감소가 나타났고, 뇌 전이가 있는 시험대상자에서 진행이나 사망 위험은 52% 감소한 것으로 관찰됨. 또한 생존 유익성이 나타난 제제가 없었던 치료적 환경에서 사망 위험이 대조군 대비 34% 감소하였음

- 위해성

- 전반적으로 투카티닙을 단독요법으로 투여하거나 트라스트주맙 및 카페시타빈과 병용하여 투여한 시험대상자들에서 내약성이 양호한 것으로 관찰됨. 트라스투주맙과 카페시타빈의 확립된 병용요법에 투카티닙을 추가한 결과 안전성 프로파일은 트라스투주맙 및 카페시타빈 단독 투여와 유사하였으며, 새로운 안전성 실마리정보는 확인되지 않았음. 투여 중단을 초래한 TEAE는 낮은 비율로 관찰되었으며 설사 및 간 기능 검사(AST, ALT, 빌리루빈) 상승의 TEAE는 HER2CLIMB에서 투카티닙군에서 대조군에 비해 더 높은 발생률로 관찰되었음. 이러한 TEAE의 빈도와 중증도는 투카티닙의 제1상 임상시험(ARRAY-380-101 및 ONT-380-005)에서 관찰된 결과와 일치하였음. 설사는 주로 1등급이었고 지사제 외 용량 조절로 관리가 가능했음. LFT 상승은 일반적으로 투여 초기에 발생했고, 주로 1등급과 2등급이었으며, 일과성이었고 용량 조절을 통해 관리 가능했음

6.6. 가교자료

- '의약품의 품목허가・신고・심가 규정' [별표 6] 제1조제2항 나목의 제2호에 따라 면제

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 제출된 임상시험은 이전 다수의 치료에서 실패한 국소 진행성 절제 불가능 또는 전이성 HER2 양성 유방암 환자에서 이 약을 투여한 시험군은 대조군 대비 질병의 진행과 사망 위험이 유의적으로 감소함. 또한 전반적으로 내약성이 양호했고 안전성 프로파일은 시험약의 용량 조절 또는 추가 약물로 관리 가능하였음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 제출

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국엠에스디㈜	허가일	2023.12.14.
제품명	투키사정50밀리그램(투카티닙헤미에탄올레이트) 투키사정150밀리그램(투카티닙헤미에탄올레이트)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	V 1.3(2023.07.28.)
주성분 및 함량	(50mg) 1정(207mg) 중 투카티닙헤미에탄올레이트 52.40mg(투카티닙으로서 50mg) (150mg) 1정(618mg) 중 투카티닙헤미에탄올레이트 157.20mg(투카티닙으로서 150mg)		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
· 설사	- 일반적인 의약품 감시활동 · 표준 이상사례 보고 양식 시판 후 조사(사용성적조사) - SGNTUC-016 시험	-첨부문서
· 간 독성	- 일반적인 의약품 감시활동 · 간 이상사례 질문 시판 후 조사(사용성적조사) - SGNTUC-016 시험	-첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 배-태아 독성	- 일반적인 의약품 감시활동 시판 후 조사(사용성적조사) - SGNTUC-016 시험	-첨부문서
3. 부족정보		
· 이전 투여한 anthracycline 누적 용량이 doxorubicin 360 mg/㎡ 동량을 초과하는 환자	- 일반적인 의약품 감시활동 · 표준 이상사례 보고 양식 시판 후 조사(사용성적조사) - SGNTUC-016 시험	-해당사항 없음

· B형 간염 및/또는 C형 간염 보균자 또는 자가-면역성 간염, 경화성 담관염, 또는 기타 알려진 만성 간 질환이 있는 환자	- 일반적인 의약품 감시활동 · 간 이상사례 질문 시판 후 조사(사용성적조사)	-첨부문서
· 장기간 안전성	- 일반적인 의약품 감시활동 시판 후 조사(사용성적조사) - SGNTUC-016 시험	-해당사항 없음

끝.