의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2022.05.02.</td><td>접수번호</td><td>20220083391
20220083903
20220084259</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">(주)한독</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">페마자이레정4.5밀리그램(페미가티닙)
페마자이레정9밀리그램(페미가티닙)
페마자이레정13.5밀리그램(페미가티닙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">페미가티닙</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">정제
1정(80mg) 중 페미가티닙 4.5mg
1정(160mg) 중 페미가티닙 9mg
1정(240mg) 중 페미가티닙 13.5mg</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2023.04.25.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국허가(2020.4.17.), 유럽허가(2021.3.26.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>허가총괄담당관</td><td>허가담당자</td><td>김남윤, 이근아, 김은주, 강석연, 권오상</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>신속심사과(혁신제품심사팀)
의약품안전평가과</td><td>심사담당자</td><td>(안유, 기시) 김지예, 윤나영, 김지현, 박재현, 박윤주, 서경원
(위해성) 김보라, 박선임, 이인선</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>의약품품질과</td><td>GMP 담당자</td><td>이혜민, 정명훈, 김춘래</td></tr>
</table>

* 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

1회 이상의 전신치료를 받은 성인에서 FGFR2(fibroblast growth factor receptor 2, 섬유아세포 성장인자 수용체2) 융합 또는 재배열이 존재하는 국소진행성 또는 전이성 담관암

○ 용법·용량

이 약의 치료를 시작하기 전, 자격을 갖춘 임상적 실험실 검사를 통해 종양 검체에서 FGFR2의 융합 또는 재배열 양성을 반드시 확인하여야 한다. 임상시험 시 사용한 진단방법은 ‘사용상의 주의사항 항 5. 일반적 주의’를 참고한다. 1) 용법용량 이 약 13.5 mg을 1일 1회 14일간 경구투여후 7일간 휴약한다. 이 약은 가급적 매일 같은 시간에 복용하여야 한다. 이 약은 통째로 삼켜야하며 부수거나 잘라서 복용해서는 안된다. 이 약은 식사여부와 무관하게 복용할 수 있다. 이 약 복용을 4시간 이상 놓치거나 복용 후 구토한 경우, 추가 용량을 복용해서는 안 되며 다음 복용 스케줄에 복용하여야 한다. 질병이 진행되거나 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 투여한다. 혈청 인산 농도가 5.5 mg/dL 초과되면 저인산식이를 시작하여야 하며, 7 mg/dL 초과되면 인산 저하 요법을 고려하여야 한다. 인산 저하 요법의 용량조절은 혈청 인산 농도가 7 mg/dL 미만으로 회복될 때까지 지속한다. 고인산혈증이 지속되면 인산-칼슘 결정이 생성될 수 있으며 이로 인해 저칼슘 혈증, 연조직 무기질 침착, 근육 경련, 발작 활동, QT 간격 연장, 부정맥 등이 유발될 수 있다. 이 약을 휴약하거나 혈청 인산 농도가 정상 범위 아래로 감소한 경우에는 저인산식이 및 인산 저하 요법의 중단을 고려하여야 한다. 중증의 저인산혈증은 혼돈, 발작, 국소 신경학적 증상, 심부전, 호흡부전, 근육 쇠약, 횡문근 융해, 용혈성 빈혈 등을 동반할 수 있다. 2) 약물상호작용에 따른 용량 조절 강력한 CYP3A4 억제제와 병용하는 경우

이 약의 치료 동안 자몽 주스 등의 강력한 CYP3A4 억제제를 병용해서는 안 된다. 강력한 CYP3A4 억제제와 병용해야만 하는 경우에는 이 약 13.5 mg을 1일 1회 투여하는 환자는 용량을 9 mg 1일 1회로 감량하여야 하며, 이 약 9 mg을 1일 1회 복용 중인 환자는 4.5 mg 1일 1회로 감량하여야 한다.

3) 약물 이상 반응에 따른 용량 조절

약물 이상 반응을 관리하기 위해 용량 조절이나 투여 중지를 고려하여야 한다.

이 약의 용량 감량 단계는 표 1과 같다.

표 1: 권장 용량 감량 단계

용량	용량 감량 단계	
	첫 번째	두 번째
13.5 mg을 1일 1회 14일간 경구 투약한 후 7일간 휴약	9 mg을 1일 1회 14일간 경구 투약한 후 7일간 휴약	4.5 mg을 1일 1회 14일간 경구 투약한 후 7일간 휴약

이 약 4.5 mg 1일 1회 용량을 견디지 못하는 환자는 이 약의 투여를 영구 중단하여야 한다.

고인산혈증이 있는 경우의 용량 조절 방법은 표2와 같다.

표 2: 고인산혈증이 있는 경우의 용량 조절

약물이상반응(혈청 인산염 농도)	이 약의 용량 조절
5.5 mg/dL 초과 7 mg/dL 이하	이 약을 현재 용량으로 유지한다.
7 mg/dL 초과 10 mg/dL 이하	• 이 약을 현재 용량 대로 유지하며 인산 저하 요법을 개시하여야 한다. 혈청 인산 농도를 매주 모니터링 하여, 7 mg/dL 미만으로 회복될 때까지 필요에 따라 인산 저하 요법의 용량을 조절하여야 한다. • 인산 저하 요법 개시 후 2주 이내에 혈청 인산 농도가 7 mg/dL 미만으로 회복되지 않으면 투여를 보류하고, 7 mg/dL 미만으로 회복되었을 때 이 약과 인산 저하 요법을 이전과 동일한 용량으로 재개한다. • 인산 저하 요법에도 불구하고 혈청 인산 농도가 다시 7 mg/dL 초과로 상승하면, 이 약 용량을 한 단계 감량해야 한다.
10 mg/dL 초과	• 이 약을 현재 용량대로 유지하며 인산 저하 요법을 개시하여야 한다. 혈청 인산 농도를 매주 모니터링하여, 7 mg/dL 미만으로 회복될 때까지 필요에 따라 인산 저하 요법의 용량을 조절하여야 한다. • 인산 저하 요법 개시 후 1주간 혈청 인산 농도가 10 mg/dL 초과된 상태가 유지되는 경우 투여를 보류해야 한다. 혈청 인산 농도가 7 mg/dL 미만으로 회복되었을 때 이 약과 인산 저하 요법을 1단계 감량하여 재개한다. • 이 약 용량을 두 단계 감량하였음에도 혈청 인산 농도가 다시 10 mg/dL 초과하면, 이 약 투여를 영구 중단하여야 한다.

장액성 망막박리가 있는 경우 용량 조절 방법은 표3과 같다.

표 3: 장액성 망막박리가 있는 경우의 용량 조절

약물 이상 반응	이 약의 용량 조절
무증상	• 이 약을 현재 용량 대로 유지하고 모니터링을 해야 한다. (‘사용상의 주의사항 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 항’ 참조)
중등도의 시력 저하(최대 교정 시력이 20/40 이상이거나, 시력 감소가 베이스라인 대비 세 줄 이하); 도구적 일상생활수행능력의 제한	• 증상이 사라질 때까지 이 약 투여를 보류해야 한다. 검사후 증상개선이 확인되면, 한 단계 아래 용량으로 투여를 재개한다. • 증상이 재발 또는 지속되거나 개선되지 않으면, 임상 상태에 따라 이 약의 영구 중단을 고려해야 한다.
현저한 시력 저하(최대 교정 시력이 20/40 미만이거나, 시력 감소가 베이스라인에 비해 세 줄을 넘어 20/200까지); 일상생활수행능력의 제한	• 증상이 사라질 때까지 이 약 투여를 보류해야 한다. 검사후 증상개선이 확인되면, 두 단계 아래 용량으로 투여를 재개할 수 있다. • 증상이 재발 또는 지속되거나 개선되지 않으면, 임상 상태에 따라 이 약의 영구 중단을 고려해야 한다.
영향을 받은 눈의 시력이 20/200 미만; 일상생활수행능력의 제한	• 증상이 사라질 때까지 이 약 투여를 보류해야 한다. 검사후 증상개선이 확인되면, 두 단계 아래 용량으로 투여를 재개할 수 있다. • 증상이 재발 또는 지속되거나 개선되지 않으면, 임상 상태에 따라 이 약의 영구 중단을 고려해야 한다.

* “스넬렌 시력표”에 의함

4) 특수집단에 대한 용량

신장애

경증, 중등도의 신장애가 있거나 혈액투석 중인 말기신장병(ESRD) 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 신장애 환자에 투여하는경우에는 이 약 투여 용량을 13.5 mg 1일 1회에서 9 mg 1일 1회로 감량하여야 하며, 9 mg 1일 1회 복용중인 환자는 4.5 mg 1일 1회로 감량하여야 한다.

간장애

경증, 중등도의 간장애가 있는 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간장애 환자에 투여하는 경우에는 이 약 투여 용량을 13.5 mg 1일 1회에서 9 mg 1일 1회로 감량하여야 하며, 9 mg 1일 1회 복용중인 환자는 4.5 mg 1일 1회로 감량하여야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 배・태자 독성

이 약의 작용 기전 및 동물시험 결과 고려시, 이 약은 임부 투여시 태아에 유해할 수 있다. 따라서 임부에게는 태아에 미칠 수 있는 잠재적 위험성을 알려야 한다. 가임기 여성은 이 약 투여

기간 및 최종 투여 후 1주까지 효과적인 피임법을 사용하도록 한다. 파트너가 임신할 수 있는 남성 환자도 이 약 투여 기간 및 최종 투여 후 최소 1주까지 효과적인 피임법을 사용하도록 권고하여야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자
세인트존스워트와 병용하는 경우

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 고인산혈증

이 약을 투여하면 약력학적 효과로 고인산혈증이 나타날 수 있다. 고인산혈증이 지속되면 인산-칼슘 결정이 생성될 수 있으며 이로 인해 저칼슘혈증, 연조직 무기질침착, 빈혈, 2차성 부갑상선항진증, 근육 경련, 발작 활동, QT 간격 연장, 부정맥 등이 유발될 수 있다. 이 약 투여 후 피부 석회화, 석회증 및 비-요독성 칼시필락시스 등 연조직 무기질침착이 나타난 바 있다.
고인산혈증을 관리하기 위해 인산 제한 식이, 인산 저하 요법 시행 그리고 필요한 경우 용량 조절 등을 권장한다. 이 약을 투여하는 동안 19%의 환자가 인산 저하 요법을 사용하였다.

2) 저인산혈증

이 약 휴약기나 혈청 인산 농도가 정상 범위 아래로 감소한 경우에는 저인산 식이와 인산 저하 요법의 중단을 고려하여야 한다. 중증의 저인산혈증은 혼돈, 발작, 국소 신경학적 소견, 심부전, 호흡 부전, 근육 쇠약, 횡문근 융해, 용혈성 빈혈 등을 동반할 수 있다. 저인산혈증은 14.3%의 환자에서 3등급 이상이었다. 심각하거나 이 약의 투여 중단이나 용량 감량을 초래한 사례는 없었다. 이 약 투여를 중지한 환자는 1.4%였다.
고인산혈증이나 저인산혈증이 나타난 환자는 뼈의 무기질화 조절 장애를 추가적으로 면밀히 모니터링 하고 추적관찰할 것을 권장한다.

3) 장액성 망막박리

이 약은 장액성 망막박리를 유발할 수 있으며, 증상은 시야흐림, 비문증, 광시증 등이 나타날 수 있다. 이것은 운전이나 기계 조작 능력에 중간 정도의 영향을 미칠 수 있다.
광 간섭성 단층촬영술(OCT)을 포함한 안과 검사는 이약의 치료개시전, 치료개시후 6개월까지는 2개월마다, 6개월이후에는 3개월마다 실시해야하며, 시각이상징후가 발생된 경우에는 즉시 안과검사를 실시한다. 장액성 망막박리가 있으면 용량 조절 가이드라인을 따라야 한다. ('용법 용량' 항 참조)
임상시험 수행 중에 무증상 장액성 망막박리를 확인하기 위한 광 간섭 단층 촬영술(OCT) 등의 모니터링을 정기적으로 실시하지 않았기 때문에, 이 약 투여 후 무증상 장액성 망막박리의 발생률은 아직 알려져 있지 않다.
중심 장액성 망막병증, 황반/망막 변성, 당뇨성 망막병증, 망막박리 이력 등의 망막 장애와 같이 임상적으로 유의한 안과 질환이 있는 환자는 특히 주의가 요구된다.

4. 약물 이상 반응

안전성 프로파일 요약

이 약의 안전성은 FIGHT-202에서 평가되었으며, 이전에 치료를 받았거나, 진행성 또는 전이성 담관암 환자 147명이 포함되었다. 환자들은 이 약 13.5mg을 1일 1회 14일간 복용 후 7일간 휴약하는 일정으로 질병이 진행되거나 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 이 약을 투여받았다. 치료 기간 중앙값은 181일(범위 : 7일부터 1554일)이었다. 이 약으로 치료 받은 환자의 평균 연령은 59세(범위: 26세에서 78세)였으며, 58%는 여성이었고, 71%는 백인이었다. 이 약을 투여 받은 환자의 46%에서 중대한 이상 사례가 발생했다. 환자의 2% 이상에서 나타난 중대한 이상 사례는 복통, 발열, 담관염, 흉막 삼출, 급성 신부전, 감염성 담관염, 성장부전, 고칼슘혈증, 저나트륨혈증, 소장 폐색, 폐렴, 패혈증, 요로 감염 등이었다. 환자의 4.1%에서 성장부전, 담관 폐색, 담관염, 패혈증, 흉막 삼출 등의 치명적인 이상 사례가 발생했다.

이 약을 투여받은 환자의 10%에서 이상 사례로 인한 영구 투여 중단이 발생했다. 환자의 1% 이상에서 나타난 영구 투여 중단이 필요한 이상 사례는 장폐색과 급성 신부전이었다.

투여 중단으로 이어진 이상 사례는 이 약을 투여받은 환자의 42%에서 발생했다. 환자의 1% 이상에서 나타난 투여 중단을 필요로 하는 이상 사례에는 구내염, 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군, 관절통, 피로, 복통, 아스파테이트 아미노전이효소(AST) 증가, 무력증, 발열, 알라닌 아미노전이효소(ALT) 증가, 담관염, 소장 폐색, 알칼리 인산 분해 효소 증가, 설사, 고빌리루빈혈증, 심전도 QT 연장, 식욕 감소, 탈수, 고칼슘혈증, 고인산혈증, 저인산혈증, 등허리 통증, 사지 통증, 실신, 급성 신부전, 손발톱 탈락, 오한, 폐렴, 건성 피부, 저혈압 등이었다.

이 약 감량을 초래한 이상사례는 이 약을 투여받은 환자의 14%에서 발생했다. 환자의 1% 이상에서 나타난 감량이 필요한 이상사례에는 구내염, 관절통, 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군, 무력증, 손발톱 탈락 등이었다.

표 4에 FIGHT-202 시험에서 나타난 이상사례를 요약하였다

표 4: FIGHT-202 시험에서 이 약을 투여 받은 환자의 ≥15% 에서 발생하는 이상 사례

이상 사례	페마자이레 N=147	
	모든 등급[a] (%)	≥3 등급 (%)
대사 및 영양 장애		
고인산혈증[b]	60.5	0.0
식욕감소	34.0	2.0
저인산혈증[c]	23.8	14.3
고칼슘혈증	15.6	2.0
탈수	15.0	0.7
피부 및 피하조직 장애		
탈모	49.7	0.0
손발톱 독성[d]	44.9	2.0
건성 피부	21.8	0.7
손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상	16.3	4.8

증후군		
각종 위장관 장애		
설사	47.6	3.4
오심	41.5	2.0
변비	36.7	0.7
구내염	38.1	6.8
입 건조	34.0	0.0
구토	29.3	1.4
복통	23.1	5.4
일반적 장애		
피로	43.5	5.4
말초 부종	17.7	0.7
발열	15.0	0.7
각종 신경계 장애		
미각이상	36.1	0.0
두통	15.6	0.0
각종 눈 장애		
안구 건조[e]	44.2	1.4
근골격 및 결합조직 장애		
관절통	29.9	6.1
허리 통증	21.8	2.7
사지 통증	19.7	2.0
감염증		
요로 감염	18.4	2.7
임상 검사		
체중 감소	17.7	2.0

a NCI CTCAE 4.03에 따른 등급

b 고인산혈증과 혈액 인 증가를 포함함; NCI CTCAE 4.03의 "Investigations-other, specify" 범주에 따라 취한 임상적 중증도 및 의료적 중재를 기반으로 등급을 책정함.

c 저인산혈증과 혈액 인 감소를 포함함.

d 손발톱 독성, 손발톱 장애, 손발톱 변색, 손발톱 이영양증(dystrophy), 손발톱 비대(hypertrophy), 손발톱 능선 형성(ridging), 손발톱 감염, 손발톱 통증 (Onychalgia), 손발톱 파손(Onychoclasis), 손발톱 박리증(Onycholysis), 손발톱 탈락(Onychomadesis), 손발톱 진균증(Onychomycosis), 손발톱 주위염(Paronychia)을 포함함.

e 안구건조증, 각막염(keratitis), 눈물 분비 증가 (lacrimation increased), 검열반 (pinguecula), 점상 각막염 (punctate keratitis)을 포함함.

10% 이하의 환자에서 발생된 임상적으로 관련된 이상사례에는 골절(2.7%)이 포함되었다. 이 약을 투여받은 환자의 1.3%가 병리학적 골절을 경험했다(담관암이 있거나 없는 환자 포함 [N=466]).

표 5: FIGHT-202 시험에서 이 약을 투여 받은 환자의 ≥ 10% 에서 발생한Baseline 대비 악화된 특정 검사실 수치 이상

	페마자이레 N=147	
검사실 수치 이상	**모든 등급[a](%)**	**3등급 또는 4 등급 (%)**

혈액학적 수치 이상		
헤모글로빈 감소	43.5	6.1
림프구 감소	37.4	8.8
혈소판 감소	29.3	4.1
백혈구 증가	29.3	1.4
백혈구 감소	17.7	1.4
화학적 수치 이상		
인산염증가[b]	93.8	0
인산염 감소	70.7	40.8
알라닌아미노전이효소 증가	45.6	4.1
아스파테이트아미노전이효소 증가	44.2	6.1
칼슘 증가	42.9	4.1
알칼리인산분해효소 증가	42.2	10.9
크레아티닌 증가 [c]	98.0	1.4
나트륨 감소	42.2	13.6
포도당 증가	38.1	0.7
알부민 감소	35.4	1.4
요산염 증가	30.6	9.5
빌리루빈 증가	28.6	8.2
칼륨 감소	27.9	6.1
칼슘 감소	21.1	3.4
칼륨 증가	15.0	4.1
포도당 감소	11.6	1.4

참고 : Baseline 이후 최악의 CTC 등급이 요약되었습니다. baseline 등급이 없는 경우는 baseline 이후 비정상(등급 1-4))은 baseline대비 악화된 것으로 간주됩니다.

a NCI CTCAE 4.03에 따른 등급

b CTCAE 5.0에 따른 등급

c 정상 상한 수치와의 비교를 기준으로 한 등급

일부 약물 이상 반응에 관한 추가 설명

고인산혈증

고인산혈증은 이 약을 투여받은 환자의 60.5% 에서 나타났다. 혈중 인산 농도가 7 mg/dL 초과한 환자는 27.2%였으며, 10 mg/dL 초과한 환자는 0.7%였다. 고인산혈증은 치료 시작 후 첫 15일 이내에 주로 발생한다.

중증도가 3등급 이상이거나, 중대하거나, 또는 이 약 투여 중단을 초래한 약물 이상 반응은 없었다. 이 약 투여를 중지한 환자는 1.4%였으며, 용량을 감량한 환자는 0.7%였다. 이러한 결과는 인산 제한 식이 및/또는 인산 저하 요법과 1주일간의 휴약기가 이 약의 표적 효과(on-target

effect)인 고인산혈증 관리하기 위한 유효한 전략임을 제시한다.
고인산혈증의 관리를 위한 권장 사항은 표 2에 제시되어 있다.

장액성 망막박리
장액성 망막박리는 이 약을 투여받은 환자의 4.8%에서 나타났다. 중증도는 대부분 1등급 또는 2등급이었으며 (4.1%), 3등급 이상 및 중대한 약물 이상 반응은 1명(0.7%)의 환자에서 발생하였다. 이 약의 투여 중지를 초래한 약물 이상 반응은 망막박리(0.7%) 및 망막색소상피 박리(0.7%)였다. 용량 감량이나 투여 중단을 초래한 약물 이상 반응은 없었다.
장액성 망막박리의 관리를 위한 권장 사항은 표 3에 제시되어 있다.

5. 일반적 주의
1) 안구 건조
이 약은 안구 건조를 유발할 수 있다. 환자는 안구 건조의 예방 또는 치료를 위해, 필요한 경우 안구 윤활제를 사용할 수 있다.

2) 양성자 펌프 억제제(proton pump inhibitor, PPI)와의 병용
이 약과 양성자 펌프 억제제(PPI)의 병용은 피해야 한다.

3) 강력한 CYP3A4 억제제와의 병용
이 약을 강력한 CYP3A4 억제제와 병용투여 하는 경우, 이 약의 용량을 조절하여야 한다. 이 약을 복용할 때 자몽 또는 자몽주스 섭취를 피하도록 환자에게 권고하여야 한다.

4) 강력한 또는 중등도의 CYP3A4 유도제와의 병용
이 약과 강력한 또는 중등도의 CYP3A4 유도제의 병용은 권장하지 않는다.

5) 혈액 크레아티닌 증가
이 약은 신세뇨관의 크레아티닌 분비를 감소시켜 혈청 크레아티닌 수치를 증가시킬 수 있다. 이는 신장에 존재하는 수송체인 OCT2과 MATE1이 억제되어 발생할 수 있으나 사구체 기능에는 영향을 미치지 않을 수 있다. 혈청 크레아티닌은 투여 첫 주기에 증가하여(평균 0.2 mg/dL 증가) Day 8에는 항정 상태(steady state)에 도달하며, 이후 7일간의 휴약기에는 감소한다. 혈청 크레아티닌 증가가 지속될 경우에는 신기능 대체 지표를 고려해야 한다.

6) 뇌/중추신경계 전이
뇌/중추신경계 전이가 진행되고 있거나 치료되지 않은 환자는 임상시험에 참여하지 않아 유효성이 평가되지 않았다. 따라서, 권장 용량은 설정되지 않았으나, 이 약의 혈액뇌장벽 통과 가능성은 낮을것으로 예측된다.

7) 피임
이 약의 작용 기전 및 동물시험 결과 고려시, 이 약은 임부 투여시 태아에 유해할 수 있다. 따라

서 임부에게는 태아에 미칠 수 있는 잠재적 위험성을 알려야 한다. 가임기 여성은 이 약 투여 기간 및 최종 투여 후 1주까지 효과적인 피임법을 사용하도록 한다. 파트너가 임신할 수 있는 남성 환자도 이 약 투여 기간 및 최종 투여 후 최소 1주까지 효과적인 피임법을 사용하도록 권고하여야 한다.

8) 임신 테스트
치료 개시 전, 임부를 배제하기 위해 임신 테스트를 실시하여야 한다.

9) 임상시험 시 사용한 진단방법
이 약은 FGFR2 유전자 융합 또는 재배열 양성의 국소 진행성 또는 전이성 담관암 환자에서만 치료 이익을 보였으므로, 치료대상자 선정을 위해서는 FGFR2 유전자 융합 또는 재배열 양성인 담관암의 진단이 필요하다. 임상시험(FIGHT-202) 에서는 FGFR2 유전자 융합 또는 재배열 양성인 담관암을 진단하기 위해, Foundation Medicine, Inc.사의 FoundationOne Clinical Trial Assay (차세대염기서열 분석방법, NGS)를 이용하였다.

6. 상호작용
1) 다른 약물이 이 약에 미치는 영향
강력한 CYP3A4 억제제
강력한 CYP3A4 억제제(이트라코나졸 200 mg 1일 1회)는 이 약의 AUC를 (기하)평균 88%(90% CI 75%, 103%) 증가시키며, 이로 인해 이 약 약물 이상 반응의 발생률과 중증도가 증가할 수 있다. 이 약을 13.5 mg 1일 1회 복용 중인 환자는 9 mg 1일 1회로 감량하여야 하며, 9 mg 1일 1회 복용 중인 환자는 4.5 mg 1일 1회로 감량하여야 한다.

CYP3A4 유도제
강력한 CYP3A4 유도제(리팜핀 600 mg 1일 1회)는 이 약의 AUC를 (기하)평균 85%(90% CI 84%, 86%) 감소시키며, 이로 인해 이 약의 효능이 감소할 수 있다. 이 약 치료 중 카바마제핀, 페니토인, 페노바르비탈, 리팜피신 등 강력한 CYP3A4 유도제의 병용은 피해야 한다. 이 약과 세인트존스워트의 병용은 금기이다. 다른 효소 유도제 (에파비렌즈등) 를 병용해야 하는 경우, 면밀히 관찰하며 투여해야 한다.

양성자 펌프 억제제(PPI)
건강한 시험대상자에게 에소메프라졸을 이 약과 병용했을 때 이 약의 Cmax와 AUC의 기하평균 비율(90% CI)은 이 약 단독 투여에 비해 각각 65.3%(54.7, 78.0) 및 92.1%(88.6, 95.8)였다. 즉, 이 약을 PPI(에소메프라졸)와 병용하여도 이 약 노출이 임상적으로 중요하게 바뀌지 않았다.
그러나 PPI를 병용한 환자의 1/3 이상은 이 약 노출이 유의하게 감소하였다. 따라서 이 약 치료 중인 환자는 PPI 병용을 피해야 한다.

H2 수용체 길항제
이 약을 라니티딘(ranitidine)과 병용하여도 이 약 노출이 임상적으로 중요하게 바뀌지 않았다.

2) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향
이 약이 CYP2B6 기질에 미치는 영향
In vitro 시험에서 이 약은 CYP2B6를 유도한다. 이 약을 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 메타돈, 에파비렌즈 등의 CYP2B6 기질과 병용하면 이 약물들의 노출이 감소할 수 있다. 이 약을 이러한 약물이나 치료역이 좁은 P-gp 기질과 병용할 때는 임상적으로 면밀히 관찰할 것을 권장한다.

이 약이 P-gp 기질에 미치는 영향
In vitro에서 이 약은 P-gp 억제제이다. 이 약을 디곡신, 다비가트란, 콜키신 등의 P-gp 기질과 병용하면 이 약물들이 노출이 증가하여 독성이 증가할 수 있다. 따라서 이 약과 치료역이 좁은 P-gp 기질은 최소 6시간 전후의 시간차를 두고 투여해야한다.

7. 임부, 수유부 및 가임 환자에 대한 투여
남성과 여성 및 가임기 여성의 피임
이 약의 작용 기전 및 동물시험 결과 고려시, 이 약은 임부 투여시 태아에 유해할 수 있다.이 약으로 치료하는 가임기 여성에게는 치료 동안 임신하지 않도록 권고해야 하며, 이 약을 복용하는 남성도 치료 동안 파트너가 임신하지 않도록 권고해야 한다. 가임기 여성 및 파트너가 임신 가능한 남성은 이 약 투여 기간 및 투여 완료 후 1주까지 효과적인 피임법을 사용하도록 권고하여야 한다. 이 약이 피임약의 효능과 대사에 미치는 영향에 관해서는 아직 연구한 바가 없으므로, 임신을 피하기 위해 장벽 피임법을 2차적 피임법으로 함께 사용해야 한다.

임신
이 약의 임부 투여에 관한 자료는 없으나, 동물시험시 생식독성이 나타났다. 이 약의 약리와 동물시험 자료에 근거하여, 이 약의 치료가 반드시 필요한 경우가 아니라면 임부에 이 약을 투여해서는 안 된다. 치료 개시 전, 임부를 배제하기 위해 임신 테스트를 실시하여야 한다.

수유
이 약 또는 그 대사체가 사람의 모유로 분비되는지는 알려져 있지 않다. 모유 수유시 영아에 미칠 위험을 배제할 수 없음에 따라, 이 약 투여 기간 및 투여 완료 후 1주까지 모유 수유를 중단하여야 한다

수태능
사람의 수태능에 대해 이 약의 영향에 대한 임상시험 자료는 없다. 수태능에 관한 동물시험은 실시되지 않았다. 그러나 이 약의 약리기전 고려시, 남녀 수태능에 대한 영향을 완전히 배제할 수 없다.

8. 운전이나 기계 조작 능력에 미치는 영향
이 약은 운전이나 기계 조작 능력에 중간 정도의 영향을 미칠 수 있다. 또한 이 약에 의해 피로 및 시각 장애 등의 약물 이상 반응이 나타날 수 있다. 따라서 운전이나 기계 조작 시에는 주의

하도록 권고해야 한다

9. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다. 현재, 이 약의 영향에 대한 소아 임상시험 자료는 없다.

10. 고령자에 대한 투여

노인 환자에 대한 이 약 용량은 성인 환자의 용량과 동일하다.

11. 과량 투여시의 처치

이 약의 과량 투여에 관한 정보는 없다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 직사광선을 피하기 위해 원래의 종이박스 안에 보관하도록 한다.
2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하여야 한다.
3) 유효기간이 경과한 의약품은 사용하지 않는다. 유효기간은 의약품 종이박스 및 블리스터에 EXP. 뒤에 기재되어 있으며, 유효기간 종료일은 해당 월의 마지막날이다.
4) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않다.

13. 보건의료 전문가를 위한 정보

1) 약리학적 특성

(1) 작용기전

이 약은 FGFR1, 2, 3의 인산화효소(kinase) 억제제로, FGFR의 인산화와 그에 따른 신호전달을 억제하여, 점돌연변이, 증폭, 융합, 또는 재배열 등에 의해 FGFR 유전자가 변형된 세포의 생존력을 감소시킨다. FGFR2 융합/재배열은 강력한 암 유발 인자이며, 대부분 간내 담관암의 10~16%에서 나타나는 가장 흔한 FGFR 변이이다.

(2) 약력학

혈청 인산

이 약은 FGFR 억제의 결과로 혈청 인산 수치를 증가 시켰다. 이 약의 임상 연구에서 고인산혈증을 관리하기 위해 인산 저하 요법과 용량 조절이 허용되었다

2) 약동학적 특성

이 약은 1-20 mg 용량 범위에서 선형 약동학을 보인다. 13.5 mg을 1일 1회 경구 투여하면 4일째에 항정 상태에 도달하였으며, 축적율의 기하평균은 1.6이었다. 또한 13.5mg 1일 1회 투여 시 항정 상태에서 AUC0-24h의 기하평균은 2620 nM・h(54% CV)였으며 Cmax의 기하평균은 236 nM(56% CV)였다

흡수

최고 혈장 농도 도달 시간(tmax)의 중앙값은 1에서 2 시간이었다.
암 환자가 고지방-고열량 식이(식사 총 열량의 약 50%를 지방으로 섭취하는 800-1,000 kcal 식이)를 한 후에도 이 약의 약동학은 임상적으로 유의한 변화가 없었다.

분포
이 약의 사람 혈장단백질 결합률은 90.6%이며, 주로 알부민에 결합한다. 암환자에서 겉보기 분포용적은 235 L(60.8%)로 추정되었다.

생체내 변환
이 약은 In vitro에서 주로 CYP3A4에 의해 대사된다. 방사성 표지한 이 약 13.5 mg 을 경구로 단회 투여하였을 때, 혈장에 존재하는 약물의 대부분은 미변화 약물이었으며, 총 순환 방사성 약물의 10%를 초과하는 대사체는 없었다.

제거
암환자에 이 약 13.5 mg을 1일 1회 경구 투여하면, 제거 반감기(t½)의 기하평균은 15.4시간(51.6% CV)이었으며 겉보기 청소율(CL/F)의 기하평균은 10.6 L/h(54% CV)였다.

배설
이 약을 방사성 표지하여 단회 경구 투여 시, 투여 용량의 82.4%와 12.6%가 각각 대변(1.4%는 미변화 약물)과 소변(1%가 미변화 약물)에서 회수되었다.

신장애 환자
이 약의 약동학에 미치는 신장애 영향을 신기능이 정상인 환자(GFR ≥90 mL/min), 중증 신장애 환자 (GFR <30 mL/min 이지만 혈액투석을 하지 않음), 말기신질환(End Stage Renal Disease, ESRD) 환자 (GFR <30 mL/min 이며 혈액투석 중)를 대상으로 평가하였다. 신기능 정상 대조군 대비 중증신장애 환자에서 Cmax 와 AUC0-∞의 기하평균비율(90% CI)은 각각 64.6%(44.1%, 94.4%)와 159%(95.4%, 264%)로 나타났다. ESRD 환자에서 혈액투석 전 Cmax 와 AUC0-∞의 기하평균비율 (90% CI)은 각각 77.5%(51.2%, 118%)와 76.8% (54.0%, 109%)였다. 그밖에 ESRD 환자에서 혈액투석 후 Cmax 와 AUC0-∞의 기하평균비율(90% CI)은 각각 90.0%(59.3%, 137%)와 91.3%(64.1%, 130%) 였다. 이러한 결과들로 보아, 중증 신장애 환자에서는 이 약의 용량을 감량해야 한다.

간장애 환자
간장애가 이 약 약동학에 미치는 영향을 간기능이 정상인 환자, 간장애가 중등도(Child-Pugh B등급) 및 중증(Child-Pugh C등급)인 환자를 대상으로 하는 간장애 시험에서 평가하였다. 중증도 간장애 환자의 Cmax와 AUC0-∞의 기하평균(90% CI)은 간기능이 정상인 대조군과 비교하여 96.7%(59.4%, 157%)와 146%(100%, 212%)로 나타났다. 중증 간장애 환자의 Cmax와 AUC0-∞의 기하평균비율(90% CI)은 각각 94.2%(68.9%, 129%)와 174%(116%, 261%)였다. 이러한 결과들로 보아, 경증 및 중등증의 간장애가 있는 환자에서 용량 조절은 권장하지 않는다. 그러나 중증

간장애 환자에서는 이 약의 용량을 감량해야 한다

상호작용
CYP 기질
임상 용량에서 이 약은 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4을 억제하지 않으며, CYP1A2, CYP3A4 를 유도하지 않는다.

수송체
이 약은 P-gp 와 BCRP의 기질이다. 임상 용량에서 P-gp 억제제나 BCRP 억제제는 이 약의 노출에 영향을 주지 않을 것으로 예상된다.

이 약은 in vitro에서 OATP1B3, OCT2, MATE1의 억제제이다. OCT2를 억제하면 혈청 크레아티닌이 증가할 수 있다.

3) 임상시험 정보
임상시험
FIGHT-202 시험은 국소 진행성/전이성 또는 수술로 절제 불가능한 담관암이 있으며 이전에 치료받은 경험이 있는 환자에서 이 약의 효능과 안전성을 평가하는 다기관, 공개 라벨, 단일군 시험이었다. 효능 분석대상군은 중앙 실험실 검사 결과 FGFR2 융합 또는 재배열이 있으며 최소 1차 이상 요법 이후에도 질병이 진행된 환자 108명(간내 담관암은 107명)으로 구성되었다

임상시험에서는 중앙실험실에서 Foundation Medicine, Inc.사의 FoundationOne Clinical Trial Assay(차세대염기서열분석방법, NGS)를 이용하여 FGFR2 유전자 융합 또는 재배열 양성인 담관암을 전향적으로 확인하였다.

환자에게는 이 약 13.5 mg을 14일간 경구로 1일 1회 투여하고 이후 7일간 휴약하는 21일 주기로 실시되었다. 이 약은 질병이 진행하거나 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 투여하였다. 주요 유효성 평가항목은 독립심사위원회(IRC)가 RECIST v1.1에 따라 평가한 객관적 반응률(objective response rate, ORR)과 반응지속기간(duration of response, DoR)이었다.

연령 중앙값은 55.5세(범위: 26-77세)였으며, 65세 이상은 23.1%, 여성이 61.1%, 백인이 73.1%였다. 대부분(95.4%)의 환자들의 베이스라인 ECOG 활동도(Eastern Cooperative Oncology Group performance status)는 0(42.6%) 또는 1(52.8%)이었다. 모든 환자는 최소 1차 이상의 전신요법을 받은 경험이 있으며, 27.8%는 2차 요법을 받았었고, 3차 이상의 치료를 받은 경험이 있는 환자는 12.0%였다. 95%의 환자가 이전에 백금기반 요법을 받은 적이 있었으며, 78%는 그 중 젬시타빈/시스플라틴 요법을 받았던 환자들이었다

유효성 결과가 표 6에 요약되어 있다.

반응까지 걸린 시간의 중앙값은 2.69개월(범위 0.7-16.6개월)이었다.

표 6: 유효성 결과

	코호트 A(FGFR2 융합 또는 재배열) 효능 분석대상군(N = 108)
ORR(95 % CI)	37.0 %(27.94, 46.86)
완전관해(N)	2.8 %(3)
부분관해(N)	34.3 %(37)
반응지속기간의 중앙값(개월)(95% CI)[a]	9.13(6.01, 14.49)
반응지속기간의 Kaplan -Meier 추정치(95% CI)	
3개월	100.0(100.0, 100.0)
6개월	67.8(50.4, 80.3)
9개월	50.5(33.3, 65.4)
12개월	41.2(24.8, 56.8)

ORR = CR(완전관해)+PR(부분관해)
CI= Confidence Interval 신뢰구간
참고: IRC가 RECIST v1.1에 따라 평가한 데이터이며 완전관해 및 부분관해를 확인한 것이다.
[a] 95 % CI는 Brookmeyer and Crowley 법으로 계산하였다
※ 해당 적응증은 종양의 객관적 반응률 및 반응기간 결과에 근거하여 신속심사하였음(FIGHT-202 관련)

노인 환자
임상시험에서 65세 이상 환자는 23.1%였으며 75세 이상은 4.6%였다. 노인 환자군과 65세 미만 환자군 간의 유효성 차이는 없었다.

4) 독성시험 정보
전신 독성
랫드와 원숭이에서 이 약 반복투여 후 가장 두드러진 증상은 고인산혈증, 성장판 형성이상, 연조직 무기질 침착 등 이며, FGFR1, FGFR2, FGFR3 억제에 의한 약리효과에서 기인한다. 이들 증상 중 일부는 치료역에 미치지 못하는 노출(AUC)에서도 관찰되었다. 무기질침착은 신장, 위장, 동맥, 난소(원숭이만), 안구(각막,랫드만) 등 여러 조직에서 나타났다. 연조직 무기질침착은 비가역적이었으나, 성장판과 연골 관련 소견은 가역적이었다. 또한 골수의 변화(랫드)와 신장 병변도 관찰되었다.

유전독성
이 약은 박테리아를 이용한 변이원성 시험에서 변이원성이 없었고, in vitro 염색체이상 시험에서도 염색체이상을 유발하지 않았으며, 래트에서의 in vivo 소핵시험에서도 골수 소핵을 형성하지 않았다.

발암성
이 약은 발암시험을 실시하지 않았다.

수태능 시험

이 약이 수태능에 미치는 영향을 평가하기 위한 동물실험은 실시하지 않았다. 이 약의 경구 반복투여 독성시험에서, 암수 생식기관에 용량과 관련된 약물 이상 반응은 관찰되지 않았다.

배태자 발생시험
래트에서 기관형성기 동안 이 약을 0.3 mg/kg/day 이상으로 투여하자 착상된 배아가 100% 소실되었다. 0.1 mg/kg/day 용량에서는 태자의 골격 형성 이상 및 주요 혈관 변이가 증가하였으며, 골화가 감소하고 태자의 체중이 감소하였다. 이 용량에서의 노출을 AUC로 비교하면 사람에 권장되는 최대 용량인 13.5 mg에서 임상 노출의 약 20%에 해당한다.

안전성 약리
In vitro에서 hERG 억제에 대한 이 약의 IC50은 8 μM(용해성을 토대로 했을 때 시험 가능한 최고 농도)을 초과하였는데, 이는 사람에 13.5 mg을 투여한 후, 임상적 항정 상태의 비결합 Cmax보다 360배 보다 높은 것이다. In vivo 시험으로, 랫드에서의 호흡기계 및 중추신경계 기능 시험과 원숭이에서의 심혈관계 시험이 실시되었으며, 유의한 영향은 관찰되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1-30° C)보관, 제조일로부터 36개월

○ 제조원

(원료칭량 ~ 1차 포장) Xcelience LLC, 미국
(라벨링 및 2차 포장) Tjoapack Netherlands B.V., 네덜란드

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음(희귀의약품)

1.4 허가조건

○ **(희귀의약품)**

○ **(위해성 관리계획)**「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제7조의2제1항제2호 <붙임2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	2022.05.02.	-	-	-	-
보완요청 일자	(1차)2022.07.05. (2차)2023.03.24.	(1차)2022.07.05. (2차)2023.03.24.	(1차)2022.07.05. (2차)2023.03.24.	2022.07.20.	(1차)2022.07.05. (2차)2023.03.24.
보완접수 일자	(1차)2023.02.28. (2차)2023.04.03.	(1차)2023.02.28. (2차)2023.04.03.	(1차)2023.02.28. (2차)2023.04.03.	2023.02.28.	(1차)2023.02.28. (2차)2023.04.03.
최종처리 일자	2023.04.25.	2023.04.10.	2023.04.10.	2023.03.28.	2023.04.17.

[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 주1) | | |

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 질환은 '이전에 적어도 한번의 전신 치료를 받은 섬유아세포성장인자 수용체 2(fibroblast growth factor receptor, FGFR2)의 융합 또는 재배열이 있는 성인의 국소 진행성 또는 전이성 담관암'임
- 제출된 핵심임상은 진행성/전이성 또는 수술로 절제 불가능한 담관암종에 FGFR2 전위가 있고 이전 요법에 실패한 시험대상자에서 INCB054828의 유효성과 안전성을 평가하는 제2상, 공개, 단일군, 다기관 임상시험임
- 3개 코호트로 나누어 진행하였으며, 코호트A (FGFR2-재배열 담관암) 시험대상자 108명에서, IRC가 평가 및 확인한 종양 반응에 근거한 ORR은 37.0% (95% CI: 27.94, 46.86), RECIST v1.1에 따른 CR은 3명(2.8%), PR은 37명(34.3%)이며, 통계적으로 설정한 기준(ORR의 95% CI 하한치가 15%를 넘음)을 만족하였음. FGFR2 재배열이 융합으로 분류된 시험대상자와 재배열로 분류된 시험대상자에서 하위 분석한 결과, FGFR2 재배열이 융합으로 분류된 시험대상자 93명에서, IRC가 평가 및 확인한 종양 반응에 근거한 ORR은 36.6% (95% CI: 26.81, 47.19)였음. CR은 2명(2.2%), PR은 32명(34.4%)이었음. FGFR2 재배열이 재배열로 분류된 시험대상자 15명에서, IRC가 평가 및 확인한 종양 반응에 근거한 ORR은 40.0%(95% CI: 16.34, 67.71)였다. CR은 1명(6.7%), PR은 5명(33.3%)이었음. 두 하위군 모두에서 95% CI의 하한치가 15%를 넘어, 페미가티닙은 FGFR2 재배열이 융합으로 분류되든 재배열로 분류되든 관계없이 FGFR2-재배열 담관암에는 동일한 표적 효과를 보이는 것으로 나타남.
- 제출된 비임상자료는 적합하다고 사료됨.

[약어 및 정의]

약어	정의
AUC	혈장 농도-시간 곡선하 면적
AUC_{ss}	평형 상태의 혈장 농도-시간 곡선하 면적
BCRP	유방암 저항 단백질
CHMP	약물사용자문위원회
CI	신뢰 구간
C_{max}	최고혈장농도 또는 최고혈청농도
$C_{max,ss}$	정상 상태에서 최고혈장농도
CSR	임상시험보고서
CTA	임상시험검사
CTC	공통용어기준
CTCAE	이상 반응 공통용어기준
CYP	시토크롬 P450
DCR	질병조절율
DDI	약물간 상호작용
dMMR	불일치 복구 결함
DNA	데옥시리보핵산
DOR	반응 기간
ECG	심전도
ECOG	미국 동부 종양 협력팀
EMA	유럽의약청
EOP2	2상 종료
EOT	치료 종결
ESMO	유럽의학종양학회
EU	유럽연합
FDA	미국 식품의약국
FGF	섬유아세포성장인자
FGFR	섬유아세포성장인자 수용체
FRS2	섬유아세포성장인자 수용체 기질 2
HR	위험비
IC_{50}	50% 억제를 보이는 농도
IND	연구신약
IRC	독립심사위원회
ISS	안전성 통합 요약
MATE1	다약제 및 독소 분출 1

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 페마자이레정13.5, 9, 4.5mg(페미가티닙)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 항악성종양제(421)
- 약리작용 기전 : FGFR1, 2 및 3의 저분자 kinase 억제제
- 동반진단기기 : 해당 의약품은 생명을 위협하는 질병의 치료를 위한 의약품으로, 「동반진단의료기기를 사용하는 의약품의 허가사항 기재 가이드라인」(2022.6.)에 따라 적절한 대체치료법이 존재하지 않고 의학적 미충족 수요가 있으며, 치료적 유익성이 크다고 판단되어 동반진단의료기기의 허가 없이 의약품이 허가됨. 동 가이드라인에 따라 동반진단의료기기에 대한 사항이 허가사항에 반영됨

1.2. 기원 및 개발경위

- 페미가티닙은 인간 FGFR1, FGFR2, FGFR3의 강력하고 선택적인 억제제임. INCB054828은 랫트 FGFR1 및 FGFR2 키나아제에 대해 유사한 역가를 보임. 추가적인 동력학 시험들의 결과는 INCB054828이 ATP 경쟁적이며 가역적인 억제제임을 시사함.
- 섬유아세포 성장인자 수용체(FGFR)는 배아발달, 조직재생 및 혈관신생을 포함한 많은 생물학적 과정에서 근본적인 역할을 하는 tyrosine kinase 신호전달 경로로, 초기 발달 동안에는 내부 세포덩어리의 표피 및 원시 내배엽 계통으로의 분화를 조절하고, 발달 후반부에는 전심장 및 이차 심장 장의 조절, 사지 및 폐 초기기관, 복부 간 및 췌장의 유도, 신장발달, 내이발달 및 뇌발달 등 기관형성에 중요한 역할을 함. 성인에서는 손상 및 조직복구에 대한 반응에서 중요한 역할을 담당함.
- 핵심 임상시험 INCB54828-202(이후 202 시험으로 기술)은 진행성/전이성 또는 수술로 절제 불가능한 담관암종에 FGFR2 전위가 있고 이전 요법에 실패한 시험대상자에서 INCB054828의 유효성과 안전성을 평가하는 제2상, 공개, 단일군, 다기관 임상시험임.
- Incyte사가 미국에서는 2020.4.17.에, 유럽에서는 2021.3.26.에 허가를 득함.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 담관암은 담도계의 상피 표면에서 유래한 악성 종양으로 모든 위장관 암의 대략 3%, 원발성 간암의 10%를 차지함. 해부학적인 위치에 따라 분류하면 간문부와 원위부를 포함하는 간외 담관암이 대부분을 차지하고 간내 담관암은 전체 증례의 10% 미만을 차지함. 담관암의 발병은 드물며 미국과 영국 등의 지역에서 100,000명당 1-2명으로 나타남. 그러나 간흡충과 다른 기생충 감염으로 인해 동남아시아에서는 훨씬 높은 발병률을 보임(남성 100,000명당 113명, 여성 100,000명당 50명). 최근의 역학적 연구는 간외 담관암종의 발병률이 안정적 또는 감소하고 있는 반면 간내 담관암종 및 관련 사망률이 증가하고 있음을 보임.
- 담관암의 예후는 질병의 공격적인 성질, 효과적인 치료법의 부족, 그리고 질병이 일반적으로 진단되는 늦은 병기로 인해 전반적으로 좋지 않음. 미국암연합회 병기에 따른 5년 생존률은 1기에서 50%, 2기에서 30%, 3기에서 10%, 그리고 4기에서 0%임. 담관암이 있는 환자의 대부분(> 65%)은 진단 시에 절제 불가능한 상태에 있으며, 완치 가능성이 있는 수술을 받을 수 있는 소수의 환자에서도 재발률이 높음. 대부분의 환자에서 완화적 항암화학요법이 유일한 치료적 선택임. 절제 불가능하고 전이가 된 환자에서 1차 표준 요법은 젬시타빈과 시스플라틴임. 이 병용요법에 대한 연구들에서 ORR은 19.5%(95% CI: 8.8, 34.9)~26.1%로 나타났으며, PFS 중앙값은 5.8(95% CI: 4.1,

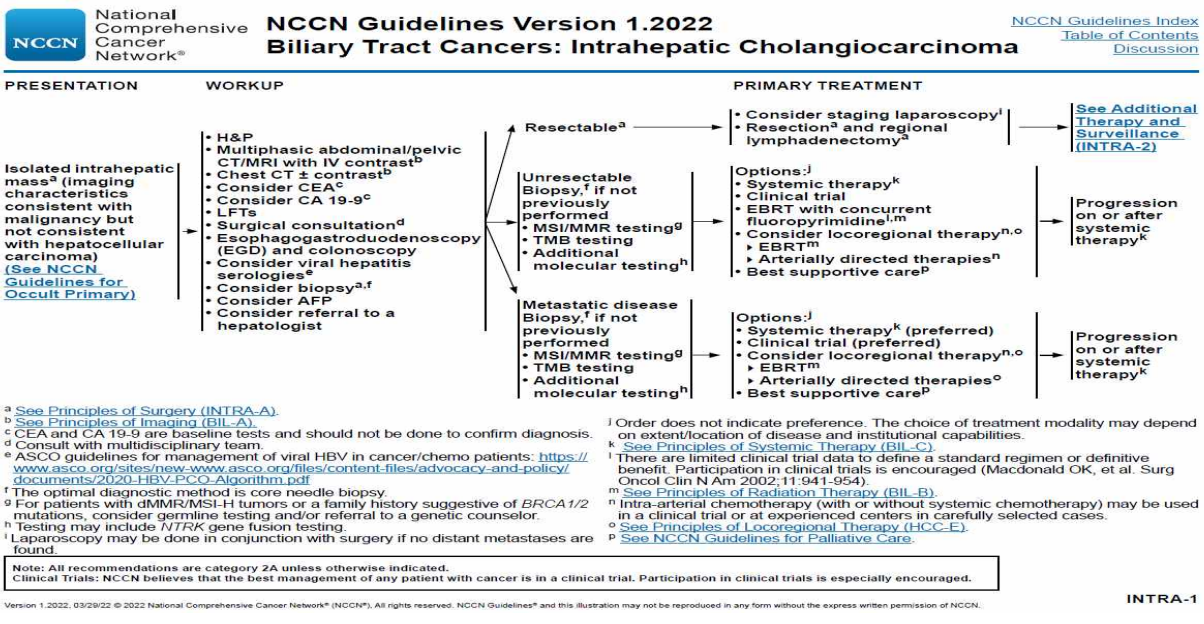
8.2)~8.0개월(95% CI: 6.6, 8.6), OS 중앙값은 11.2(95% CI: 9.1, 12.5)~11.7개월(95% CI: 9.5, 14.3)로 나타남. 1차 요법 후에 담관암이 더욱 진행한 경우, 현재 확립된 전신요법은 없음. 펨브롤리주맙은 이전 치료 이후 진행한 MSI-H/dMMR 고형암에 대한 암종 불문 항암제인데, 이는 진행성 담관암에서 MSI-H/dMMR이 드물기(≤ 1%) 때문에 대부분의 환자에서 사용할 수 없음. 경동맥 화학 색전술, 간동맥내 주입, 경피 절제술, 체외방사선요법, 및 방사선색전술 등의 국소 영역치료 방법은 전향적인 데이터가 부족하여 일상적으로 사용하는 것이 권장되지 않음.

- 2차 항암화학요법에 대한 연구로는 Lamarca 외(2014)가 진행성 담관암이 있으면서 분자적 결과에 관계 없이 모집된 761명의 환자에서 2차 항암화학요법 사용의 근거를 평가함. 이들의 체계적 문헌고찰에서 가중평균 반응률 및 질병조절률은 각각 7.7%(95% CI: 4.6, 10.9) 및 49.5%(95% CI: 41.4, 57.7)로 나타났으며, PFS 및 OS 중앙값은 각각 3.2개월(95% CI: 2.7, 3.7) 및 7.2개월(95% CI: 6.2, 8.2)로 나타남. 이러한 데이터는 Brieau 외(2015) 및 Schweitzer 외(2019)가 비슷한 환자 집단에서 수행한 2차 항암화학요법의 후향적 분석(ORR: 11.8% 및 9.7%, PFS 중앙값/종양진행시간: 3.2 및 3.6개월, OS 중앙값: 각각 6.7 및 9.9개월)과 최근 임상 3상 연구에서 진행성/전이성 담관암 환자들에게 2차 mFOLFOX와 적극적 증상 조절을 병행한 경우와 적극적 증상 조절만 한 경우의 OS 중앙값(각각 6.2 및 5.3개월)[Lamarca 외(2019a)]을 통해 뒷받침됨.
- 표적 요법 단일 제제 또는 항암화학요법과 병용한 표적 요법들도 평가함[Verlingue 외(2017)]. 전반적인 결과는 2차 항암화학요법 제제에 대해 보고된 결과들과 대부분 비슷하였고(ORR 0%에서 12%), 이는 부분적으로나마 연구에 포함된 (종양 분자적 변형에 대해) 선택되지 않은 환자군을 반영하는 것일 수 있음[Ahn 및 Bekaii-Saab(2017)]. 나아가, 분자적으로 선택되지 않은 난치성 담도암 환자 1391명에서 2차 단일제제 요법, 단일제제 항암화학요법, 플루오로피리미딘 기반, 젬시타빈 기반, 또는 탁산 기반 병용요법에 대한 메타분석 결과 ORR은 9.5%(95% CI: 7.2, 12.5)로 나타났으며 PFS 중앙값은 2.6개월(95% CI: 1.6, 8.0)[Ying 및 Chen (2019)]로 나타남.
- 요약하면, 담관암은 생명을 위협하는 질환으로서 새로운 치료에 대한 상당한 미충족 요구가 존재하고, 특히 2차 치료법으로는 현재 승인된 제제가 없고 다른 연구 중인 치료도 한계가 있음.

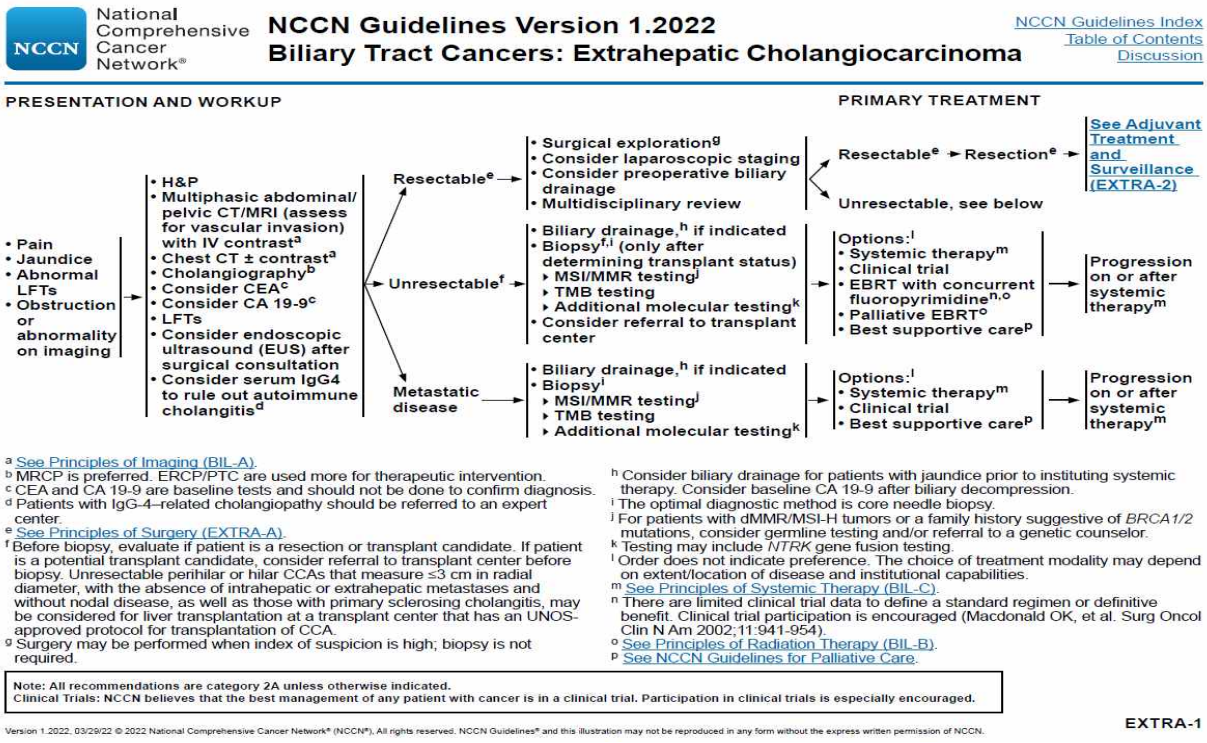
☞ NCCN 가이드라인에서도 담관암의 subsequent-line therapy의 primary treatment option으로 FOLFOX, 기허가 항암제 사용 후 페마자이레가 소개되어 있음

※ NCCN 가이드라인(hepatobiliary Cancers, 2022.3.29.)

1. Intrahepatic Cholangiocarcinoma



2. Extrahepatic Cholangiocarcinoma



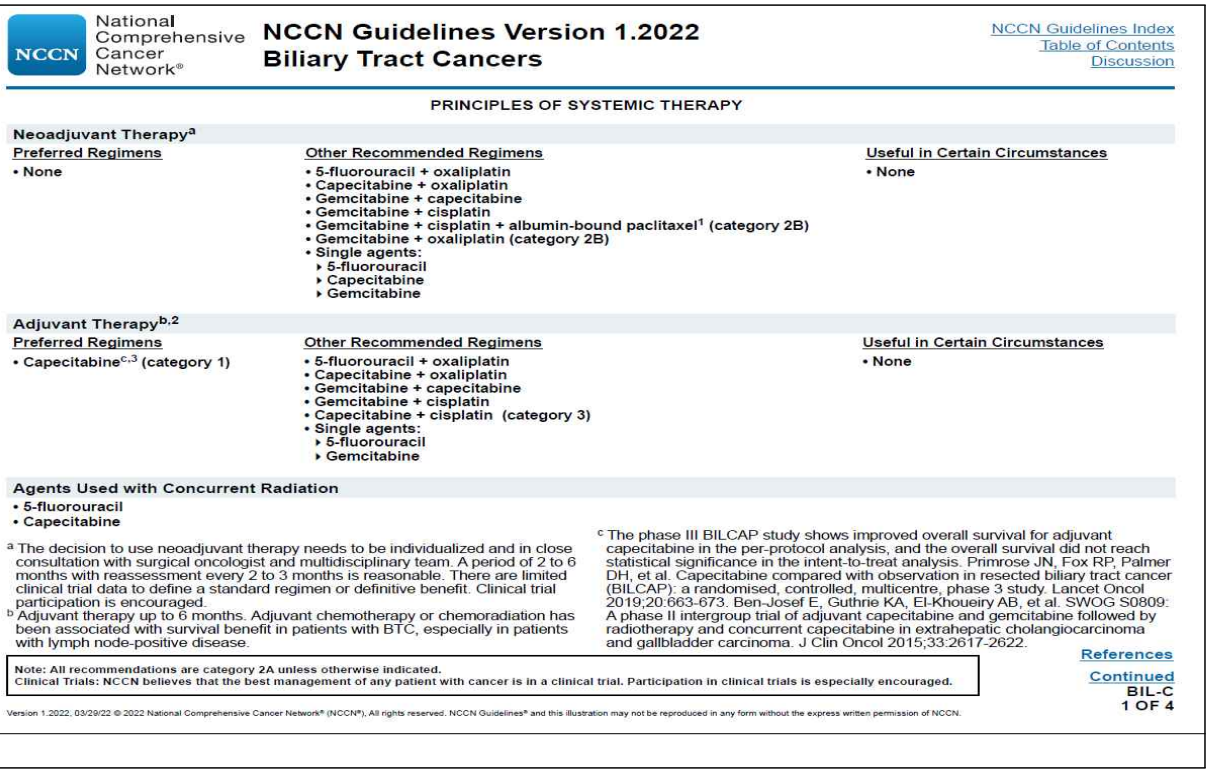
[a] See Principles of Imaging (BIL-A).
[b] MRCP is preferred. ERCP/PTC are used more for therapeutic intervention.
[c] CEA and CA 19-9 are baseline tests and should not be done to confirm diagnosis.
[d] Patients with IgG-4–related cholangiopathy should be referred to an expert center.
[e] See Principles of Surgery (EXTRA-A).
[f] Before biopsy, evaluate if patient is a resection or transplant candidate. If patient is a potential transplant candidate, consider referral to transplant center before biopsy. Unresectable perihilar or hilar CCAs that measure ≤3 cm in radial diameter, with the absence of intrahepatic or extrahepatic metastases and without nodal disease, as well as those with primary sclerosing cholangitis, may be considered for liver transplantation at a transplant center that has an UNOS-approved protocol for transplantation of CCA.
[g] Surgery may be performed when index of suspicion is high; biopsy is not required.
[h] Consider biliary drainage for patients with jaundice prior to instituting systemic therapy. Consider baseline CA 19-9 after biliary decompression.
[i] The optimal diagnostic method is core needle biopsy.
[j] For patients with dMMR/MSI-H tumors or a family history suggestive of *BRCA1/2* mutations, consider germline testing and/or referral to a genetic counselor.
[k] Testing may include *NTRK* gene fusion testing.
[l] Order does not indicate preference. The choice of treatment modality may depend on extent/location of disease and institutional capabilities.
[m] See Principles of Systemic Therapy (BIL-C).
[n] There are limited clinical trial data to define a standard regimen or definitive benefit. Clinical trial participation is encouraged (Macdonald OK, et al. Surg Oncol Clin N Am 2002;11:941-954).
[o] See Principles of Radiation Therapy (BIL-B).
[p] See NCCN Guidelines for Palliative Care.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 1.2022, 03/29/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

EXTRA-1

- 주석 k) Principles of Systemic Therapy(BIL-C)



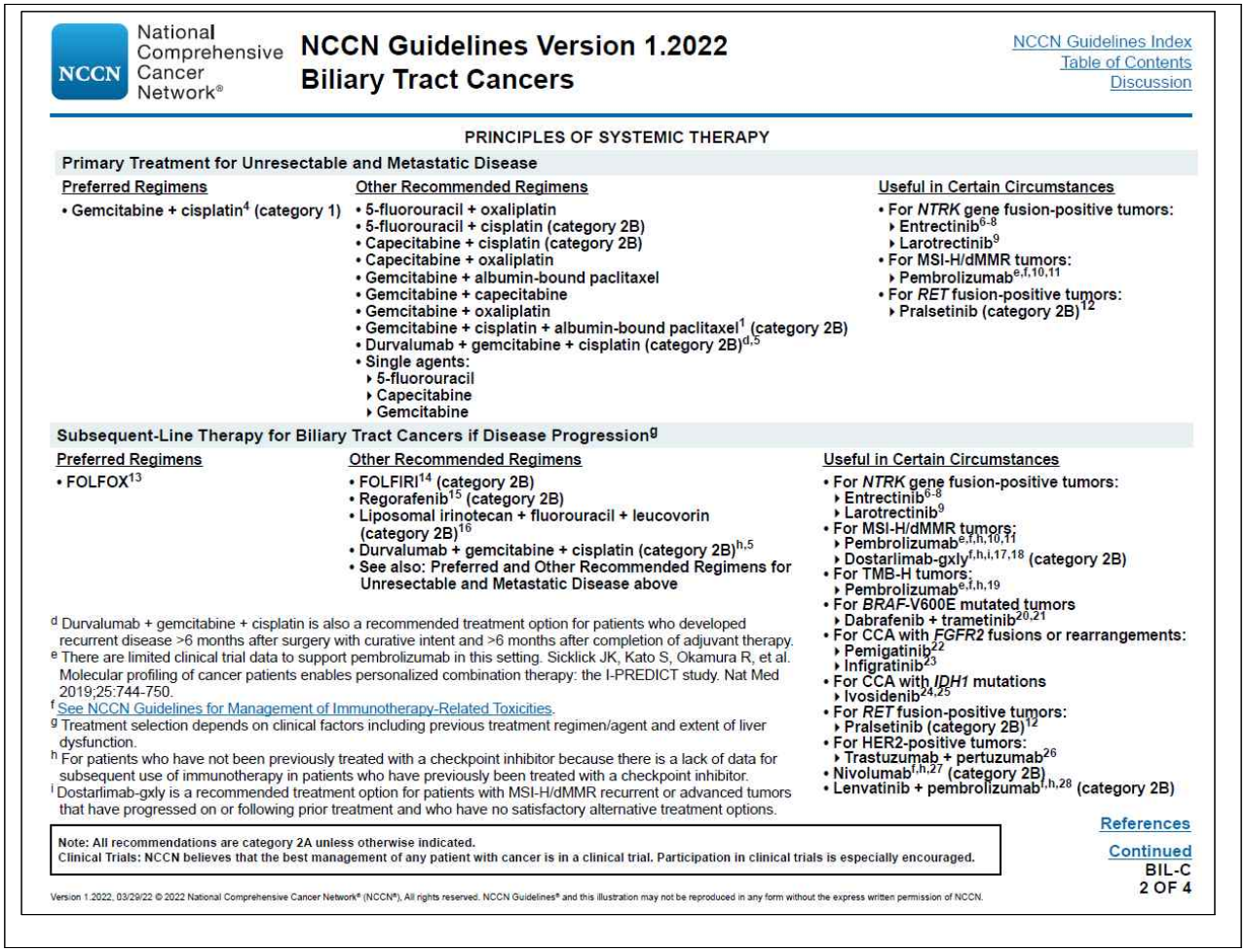
[a] The decision to use neoadjuvant therapy needs to be individualized and in close consultation with surgical oncologist and multidisciplinary team. A period of 2 to 6 months with reassessment every 2 to 3 months is reasonable. There are limited clinical trial data to define a standard regimen or definitive benefit. Clinical trial participation is encouraged.
[b] Adjuvant therapy up to 6 months. Adjuvant chemotherapy or chemoradiation has been associated with survival benefit in patients with BTC, especially in patients with lymph node-positive disease.
[c] The phase III BILCAP study shows improved overall survival for adjuvant capecitabine in the per-protocol analysis, and the overall survival did not reach statistical significance in the intent-to-treat analysis. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. Lancet Oncol 2019;20:663-673. Ben-Josef E, Guthrie KA, El-Khoueiry AB, et al. SWOG S0809: A phase II intergroup trial of adjuvant capecitabine and gemcitabine followed by radiotherapy and concurrent capecitabine in extrahepatic cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma. J Clin Oncol 2015;33:2617-2622.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

References
Continued

Version 1.2022, 03/29/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

BIL-C
1 OF 4



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 1.2022
Biliary Tract Cancers

NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Primary Treatment for Unresectable and Metastatic Disease

Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
• Gemcitabine + cisplatin[4] (category 1)	• 5-fluorouracil + oxaliplatin • 5-fluorouracil + cisplatin (category 2B) • Capecitabine + cisplatin (category 2B) • Capecitabine + oxaliplatin • Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel • Gemcitabine + capecitabine • Gemcitabine + oxaliplatin • Gemcitabine + cisplatin + albumin-bound paclitaxel[1] (category 2B) • Durvalumab + gemcitabine + cisplatin (category 2B)[d,5] • Single agents: ▸ 5-fluorouracil ▸ Capecitabine ▸ Gemcitabine	• For *NTRK* gene fusion-positive tumors: ▸ Entrectinib[6-8] ▸ Larotrectinib[9] • For MSI-H/dMMR tumors: ▸ Pembrolizumab[e,f,10,11] • For *RET* fusion-positive tumors: ▸ Pralsetinib (category 2B)[12]

Subsequent-Line Therapy for Biliary Tract Cancers if Disease Progression[g]

Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
• FOLFOX[13]	• FOLFIRI[14] (category 2B) • Regorafenib[15] (category 2B) • Liposomal irinotecan + fluorouracil + leucovorin (category 2B)[16] • Durvalumab + gemcitabine + cisplatin (category 2B)[h,5] • See also: Preferred and Other Recommended Regimens for Unresectable and Metastatic Disease above	• For *NTRK* gene fusion-positive tumors: ▸ Entrectinib[6-8] ▸ Larotrectinib[9] • For MSI-H/dMMR tumors: ▸ Pembrolizumab[e,f,h,10,11] ▸ Dostarlimab-gxly[f,h,i,17,18] (category 2B) • For TMB-H tumors: ▸ Pembrolizumab[e,f,h,19] • For *BRAF*-V600E mutated tumors ▸ Dabrafenib + trametinib[20,21] • For CCA with *FGFR2* fusions or rearrangements: ▸ Pemigatinib[22] ▸ Infigratinib[23] • For CCA with *IDH1* mutations ▸ Ivosidenib[24,25] • For *RET* fusion-positive tumors: ▸ Pralsetinib (category 2B)[12] • For HER2-positive tumors: ▸ Trastuzumab + pertuzumab[26] • Nivolumab[f,h,27] (category 2B) • Lenvatinib + pembrolizumab[f,h,28] (category 2B)

[d] Durvalumab + gemcitabine + cisplatin is also a recommended treatment option for patients who developed recurrent disease >6 months after surgery with curative intent and >6 months after completion of adjuvant therapy.
[e] There are limited clinical trial data to support pembrolizumab in this setting. Sicklick JK, Kato S, Okamura R, et al. Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study. Nat Med 2019;25:744-750.
[f] See NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities.
[g] Treatment selection depends on clinical factors including previous treatment regimen/agent and extent of liver dysfunction.
[h] For patients who have not been previously treated with a checkpoint inhibitor because there is a lack of data for subsequent use of immunotherapy in patients who have previously been treated with a checkpoint inhibitor.
[i] Dostarlimab-gxly is a recommended treatment option for patients with MSI-H/dMMR recurrent or advanced tumors that have progressed on or following prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment options.

References

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Continued
BIL-C
2 OF 4

Version 1.2022, 03/29/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 페미가티닙을 투여받은 환자에서 발생하는 가장 흔하게 보고된 AE는 고인산혈증, 탈모, 설사, 피로, 손발톱 독성, 미각이상, 오심, 변비, 구내염, 입 건조, 식욕감퇴, 구토, 안구건조, 관절통, 복통, 저인산혈증, 요통, 건성 피부 등임
- 페미가티닙과 관련있는 특별 관심대상 이상반응은 고인산혈증, 저인산혈증, 장액성 망막박리, 및 손발톱 독성임.
  · 고인산혈증: 고인산혈증 및 혈액 인 증가
  · 저인산혈증: 저인산혈증 및 혈액 인 감소
  · 장액성 망막박리: 맥락망막 주름, 맥락망막 반흔, 맥락망막병증, 망막색소상피박리, 황반부종, 황반병증, 망막박리, 망막장애, 망막부종, 망막삼출, 망막착색, 망막비후, 망막병증, 장액성 망막박리, 및 망막하액
  · 손발톱 독성: 진균 손발톱 주위염, 손발톱상 출혈, 손발톱상 압통, 손발톱 변색, 손발톱 불편감, 손발톱 장애, 손발톱 이영양증, 손발톱 비대, 손발톱 감염, 손발톱 능선 형성, 손발톱 독성, 손발톱 통증, 손발톱 파손, 손발톱 박리증, 손발톱 탈락증, 손발톱 진균증 및 손발톱 주위염

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정 (2021.11.5.)
- 신속심사 대상 지정 (2021.12.7.)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭

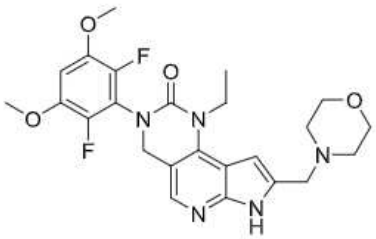
  페미가티닙

- 일반명

  페미가티닙

- 분자식 : $C_{24}H_{27}F_2N_5O$

- 구조식 :



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타(금속불순물)) ■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험 ■ 기타시험(결정형, 입자도) ■ 정량법 □ 표준품/시약·시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재*

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당 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 기재.*
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 기재.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치가 신청품목과 원료약품 및 그분량이 동일함

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	기밀용기/블리스터필름,호일	유의적인 변화 없음
가속시험	40℃/75% RH	기밀용기/블리스터필름,호일	유의적인 변화 없음
가혹시험	1,200,000 lux	직접노출	유의적인 변화 없음

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항: 기밀용기, 실온보관(1 ~ 30℃), 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출한 저장방법 및 사용기간 설정 근거자료와 기초자료를 제출하였으며, 검토한 결과 적합함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수
단회 투여 독성시험	랫드 (SD)	경구 (Oral)	단회	0, 30, 100, 300[1)]mg/kg	×
	랫드 (SD)	경구 (Oral)	단회	0, 1, 3, 10[1)]mg/kg	×
	원숭이 (Cynomolgus)	경구 (Oral)	단회	0, 4, 6, 8, 10[1)]mg/kg	×
반복 투여 독성 시험	랫드 (SD)	경구 (Oral)	9일 (1회/일)	0, 5, 10, 20mg/kg 내약성이 좋지 않아 조기 종료	×
	랫드 (SD)	경구 (Oral)	9일 (1회/일)	0, 0.3, 0.75[2)], 2mg/kg	×
	랫드 (SD)	경구 (Oral)	28일 (1회/일) 7일/28일 회복	0, 0.27, 0.54 1.05[2)]mg/kg 표적 장기 : 신장(세관), 위(위 선점막), 후두선(점막하), 눈(각막), 뼈(흉골)	○
	랫드 (SD)	경구 (Oral)	3개월 (1회/일) 42일 회복	0, 0.27, 0.54 1.05mg/kg	○

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수
		원숭이 (Cynomolgus)	경구 (Oral)	10일 (1회/일)	0, 1[2], 3mg/kg(표적 장기 : 신장(세뇨관), 심장, 위, 대동맥, 폐, 난소 및 골수	×
		원숭이 (Cynomolgus)	경구 (Oral)	28일 (1회/일) 28일 회복	0, 0.1, 0.33, 1[2]mg/kg	○
		원숭이 (Cynomolgus)	경구 (Oral)	3개월 (1회/일) 6주 회복	0, 0.1, 0.33, 1[2]mg/kg	○
유전독성 시험	in vitro	복귀돌연변이 시험	Ames	48~72시간	- 농도: 1.5 ~ 5,000 μg/plate 결과 : 음성	○
	in vitro	염색체 이상	CHL	4, 20시간	- 농도: 0.25 ~100 μg/ml 결과 : 음성	○
	in vivo	소핵시험 랫드 (SD)	경구 (Oral)	1회	0, 25, 50, 100mg/kg 결과 : 음성	○
생식발생 독성시험	배·태자	랫드 (SD)	경구 (Oral)	임신 6~17일 (1회/일)	0, 0.1[3], 0.3, 1mg/kg	○
광독성		-	in vitro		- 3T3 NRU-PT 광독성이 없음	○

[1] ALD(계략 치사량)

[2] NOAEL

[3] 태자 NOEL

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

4.2.1.1. 랫드에서의 단회 경구 투여 독성시험

- 암수컷 SD 랫드에 페미가티닙을 0, 1, 3, 10, 100, 300mg/kg의 용량으로 단회 경구투여 후 5일간 관찰한 결과, 300mg/kg군에서 2일째 암컷 1마리 및 5일째 수컷 2마리가 사망하였고, 나머지 동물은 생존함. 사망한 동물 부검 결과, 수컷 1마리에서 폐조직의 오른쪽 정단엽에서 1개의 진한 반점(4mm)이 관찰되었고, 암컷은 유의미한 임상적 관찰이 발견되지 않음. ≥30mg/kg군에서 저활동성, 야윔, 만지면 차가운 느낌 및 창백함, 호흡수 감소, 비정상적인 대소변, 부스스한 외관 용량 의존적 하체 무게 증가, 체중 감소 등이 관찰되었으며, 10mg/kg이하군에서는 변화 없음. ≥30mg/kg군에서 용량 의존적으로 체중 감소 및 낮은 사료섭취량이 관찰됨. ≥30mg/kg군에서 용량 의존적으로 ALT, AST 및 인의 변화가 관찰되었으며, 100 및 300mg/kg군에서 높은 SDH(sorbitol dehydrogenase), BUN 및 빌리불린이 관찰됨. ≤10mg/kg군에서는 변화 없음. 100, 300mg/kg의 암수컷에서 C_{max} 및 AUC 값이 증가했지만, 용량 비례는 아니며, T_{max}는 수컷에서 1~8시간으로 용량 비례적으로 증가하였으며, 암컷에서 1~4시간임. 1, 3, 10mg/kg의 암수컷에서 C_{max} 및 AUC 값이 용량 비례 이상으로 증가하였으며, T_{max}는 수컷에서 2~4시간, 암컷에서 1~4시간임. 전반적으로 수컷보다 암컷에서 전신 노출이 더 높음. 최대허용용량(Maximum tolerated dose, MTD)은 100mg/kg임.

4.2.1.2 원숭이에서의 단회 경구 투여 독성시험

- 암수컷 사이몰거스 원숭이에 페미가티닙을 0, 4, 6, 8mg/kg의 용량으로 단회 경구 투여후 7일간 관찰한 결과, 사망례, 임상증상 및 체중 변화는 없음. 모든 용량에서 인이 관찰되었으며, 투여후 24~48시간에 최고조에 달하고 72시간까지 감소하고

144시간째 회복함. 암수컷에서 C_{max} 및 AUC 값이 용량비례적으로 증가하며, T_{max}는 수컷에서 1.3~3.3시간으로 용량비례적으로 증가하였으며, 암컷에서는 1.7~2.7시간으로 빠른 흡수를 보임. 최종 반감기 값의 범위는 수컷에서 3.4~5.1시간이며, 암컷에서 3.8~5.2시간임. 전반적으로 수컷보다 암컷에서 약간 더 높음. 심각한 독성이 관찰되지 않아 MTD가 확인되지 않았음. 페미가티닙은 최대 10mg/kg의 단회 경구 투여 이후 원숭이에서 우수한 내약성을 보였으며, 이상반응은 관찰되지 않음.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

4.2.2.1. 랫드에서의 9일 반복 경구 투여 독성시험

- 암수컷 SD 랫드에 페미가티닙을 0, 5, 10, 20mg/kg의 용량으로 1일 1회 9일간 반복 경구 투여한 결과, 10 및 20mg/kg군에서 2일(암컷) 또는 3일(수컷), 대조군 및 5mg/kg군에서 3일(암컷), 4일(수컷)에 시험 종료됨. 페미가티닙을 투여한 모든군에서 용량 의존적으로 낮은 백혈구 및 림프구, 높은 RBC수, 헤마토크릿 및 헤모글로빈이 관찰됨. 페미가티닙을 투여한 모든 투여군에서 용량 의존적으로 높은 BUN, 크레아티닌, 글로불린, 인 및 낮은 알부민이 관찰됨. 페미가티닙을 투여한 모든군에서 증가된 부신 무게가 관찰됨. 흉선, 폐 및 장의 색과 모양이 용량 의존적인 변화와 함께 위의 선(glandular)부분 내의 융기된 적색 영역이 관찰되었으며, 수컷에 한해 심장의 흰색 반점이 관찰됨. C_{max} 및 AUC 값이 수컷에서는 1일에 대략 용량비례적으로 증가하였으나, 암컷에서는 항상 용량비례적으로 증가하는것은 아니며, T_{max}는 수컷에서 2시간이며, 암컷에서는 1~2시간임 최종 반감기 값의 범위는 수컷에서 2시간이며, 암컷에서 2.9~4.5시간임. 모든 용량에서 내약성이 좋지 않아 조기 종료되었으며, 모든 용량에서 MTD를 초과함.

4.2.2.2. 랫드에서의 9일 반복 경구 투여 독성시험

- 암수컷 SD 랫드에 페미가티닙을 0, 0.3, 0.75, 2mg/kg의 용량으로 1일 1회 9일간 반복 경구 투여한 결과, 임상 증상 및 사망례는 없음. 2mg/kg/day군에서 낮은 증체량이 관찰되었으며, 혈액학 변화 및 장기 무게는 변화 없음. 0.75mg/kg/day군에서 증가한 인, 낮은 알부민, 높은 글로불린이 관찰됨. 육안 검사에서 위의 선부분의 병소 및 장내 이물질 또는 가스가 관찰됨. 2mg/kg/day에서 많은 조직의 무기질화가 관찰되었으며, 여기에는 선상(grandular) 및 비선상(nonglandular)의 위장, 장간막, 위동맥 및 폐동맥, 대동맥, 신장의 원위세뇨관 및 피질수질 접합부의 점막층과 근층이 포함됨. 2mg/kg/day군의 수컷 모두에서 최소 수준에서 중등도 범위의 무기질화, 및 암컷 모두에서 최소 수준에서 눈에 띄는 수준까지 다양한 범위의 무기질화가 관찰됨. 본 용량에서 가장 흔하게 영향을 받은 조직은 위장(11/12마리), 신장(12/12마리) 및 대동맥(7/12마리)임. 신장 피질수질 접합부의 무기질화는 2mg/kg/day의 용량이 투여된 암컷에서만 관찰되었으며, 이는 암컷에서 일반적으로 관찰되는 배경 병변(피질수질 접합부의 최소 수준의 무기질화)의 악화를 나타내는 것으로 보임. 0.75mg/kg/day군의 선상(glandular) 위장 점막에서 최소 수준에서 경미한 수준의 무기질화만을 보였고, 이는 수컷 6마리 중 4마리에서만 발생함. FGFR 및 VEGF의 억제 후 일반적으로 발생하는 병변인 대퇴부 성장판의 비대(Rowe 2012)는 2.0mg/kg/day의 용량을 투여한 모든 암수컷, 및 0.75mg/kg/day의 용량을 투여한 모든 수컷과 1마리의 암컷에서 나타남. 8일째 암컷에서 수컷보다 높은 AUC 값을 나타내며, 암컷에서 평균 C_{max} 및 AUC 값은 1일과 8일 모두에서 용량 비례적으로 증가하였고, 수컷에서는 용량 비례 이상으로 증가함. NOEL은 0.3mg/kg/day이며, NOAEL은 0.75mg/kg/day임.

4.2.2.3. 랫드에서의 28일 반복 경구 투여 독성시험

- 암수컷 SD 랫드에 페미가티닙을 0, 0.27, 0.54, 1.05mg/kg의 용량으로 1일 1회 28일간 반복 경구 투여한 결과, 사망례, 일반증상, 사료섭취량, 혈액학 및 응고, 소변검사, 장기 무게, 육안관찰은 변화 없음. 수컷 1.05mg/kg군에서 대조군보다

낮은 체중 증체량이 관찰되었지만 28일 회복기간에 회복됨. 모든 투여 그룹에서 혈청 인(대조군의 1.27배)이 증가되었으며, ≥0.54mg/kg군에서 ALT, AST 및 콜레스테롤(대조군 대비 1.6배까지)의 증가, 암컷 투여 모든군, 수컷의 1.05mg/kg/day 군에서 알부민 및 총 단백질(대조군의 0.88배)의 감소가 관찰됨. 암수컷 모두에서 용량의존적으로 양측각막결정(각막 이영양증)이 관찰(32일째, 수컷의 각 그룹에서 25%, 45%, 60%, 60%이며, 암컷의 각그룹에서 5%, 15%, 50%, 75%임)되었으며, 회복되지 않음. 신장 수질 세뇨관 상피, 위점막, 후두 및 각막 상피의 점막하 땀샘의 최소~경미한 광물화, 흉골의 골단 두께 증가, 연조직 광물화 및 증가된 골 두께는 회복기간에 회복되지 않았음. 신장에서 광물 침전물은 외부 수질의 바깥쪽 2개 영역에서 가장 흔했으며, 무정형의 각진 모양 또는 보라색의 물질이 단일 세뇨관을 따라 이동됨. 그러나 같은 영역이나 수질의 다른 부분에 있는 다른 침전물들은 더 작고, 더 과립형이었으며, 색이 더 어두워서 거의 검은색처럼 보임. 동심원 모양으로 적층된 무기질 침전물이 때때로 내강에서 나타났으며, 피질에서 가장 흔하게 관찰되었음. 대조군의 무기질 침전물은 하나의 세포를 대체하는 경우가 가장 많았으나, 정상적인 대조군보다 큰 침전물은 예상할 수 없는 일은 아님. 그러나 무기질화는 신세뇨관 상피의 무기질화로 이어지는 동일한 과정의 일부로서 페미가티닙을 투여한 동물에서 발생률이 증가했을 가능성이 존재함. 위장의 무기질 침전물은 전위(forestomach)와 샘위(glandular stomach)의 경계부(limiting ridge) 근처의 기저 점막에서 발견되었지만 바로 인접하지는 않았으며, 신장에 대해 설명한 것과 매우 유사한 형태학적 특성을 나타냄. 후두의 무기질 침전물은 점막하선에 존재하였는데, 작은 침전물은 종종 이 위치에 정상적으로 존재하는 소량의 선 조직을 대체함. 각막의 무기질화는 대개 한쪽 눈에만 존재하였으며, 각막 기저막(각막 상피와 밑에 있는 기질의 경계면)의 세포 1~2개 크기의 침전물을 이루고 있음. 본 시험의 어떤 대조군 동물에서도 각막의 무기질화가 관찰되지는 않았지만, 페미가티닙을 투여한 동물의 안구에서 관찰된 형태학적 특징은 자연적으로 발생하는 각막 이영양증(Bruner et al 1992), 및 투여되지 않은 동물에서 각막의 경미한 외상 또는 기타 기저 질환과 관련된 각막의 탈수 증상 이후에 관찰된 것(Greaves 2012)과 일치함. 특히, 이전에 설명한 바와 같이 검안경 검사에서 대조군 및 페미가티닙 투여군 동물 모두에서 각막 결정이 관찰됨. 검안경 검사는 이러한 작은 국소 또는 다소성 각막 소견의 실제 발생률에 대한 보다 민감한 지표가 될 것으로 예상됨(Bruner et al 1992). 현미경상에서 각막 무기질화의 발생률 증가와 검안경상에서 각막 결정의 발생률 증가는 페미가티닙과 관련하여 자연적으로 발생하는 각막 변화의 악화가 있었음을 시사함. 투여 기간이 끝날 때 1.05mg/kg/day의 용량을 투여한 동물의 흉골에서 성장판 두께가 최소 수준으로 증가하였으며, 7일의 회복기가 종료되는 시점에서 낮은 발생률을 보였지만, 1개월의 회복기가 종료되는 시점에서는 분명하지 않았으므로 이는 가역적인 변화임을 나타냄. 모든 그룹에서 대퇴골의 조직학적 소견은 관찰되지 않음. 대조군 동물에서의 발생률과 대조군 동물에서 이러한 상태의 대부분이 자연적이라는 보고(Bruner et al 1992)에 따라, 다양한 조직에서 무기질화의 발생률 증가는 페미가티닙과 관련하여 자연적으로 발생하는 상태의 악화를 나타내는 것으로 보임. 평균 C_{max} 및 AUC 값은 0일차에서 대략 용량 비례방식으로 증가함. 암컷의 혈장 노출값은 31일차의 고용량을 제외하고 수컷의 해당 값보다 높음. 31일차의 전신 노출값은 0일차의 해당 값과 유사함. 결론적으로 표적장기는 신장(세관), 위(선 위점막), 후두선(점막하), 눈(각막) 및 뼈(흉골)이며, 뼈(흉골 성장판)을 제외한 모든 경우는 페미가티닙의 약리학에 기인한 조직 광물화(고인산혈증)였으며, 자연적으로 발생하는 광물화의 악화를 나타낼수 있음. 28일의 회복기가 종료되는 시점에서 조직의 무기질화가 회복되지는 않았지만, 이러한 소견은 소견이 최소 수준에서 경미한 수준이었다는 점과 정상 동물에서 유사한 소견이 존재하는 것으로 보아 부정적인 것으로 간주되지 않음. 흉골 성장판에 대한 영향은 완전히 회복되었으므로 부정적인 것으로 간주되지 않음. NOAEL은 최고용량인 1.05mg/kg/day임.

4.2.2.4. 랫드에서의 3개월 반복 경구 투여 후 42일 회복기간을 둔 독성시험 및 독성독태 시험

- 암수컷 SD 랫드에 페미가티닙을 0, 0.27, 0.54, 1.05mg/kg의 용량으로 1일 1회 3개월간 반복 경구 투여한 결과, 1.05mg/kg/day군의 수컷 1마리, 암컷 3마리가 사망하여 고용량군은 8주차에 조기 종료되었으며, 하위그룹은 6주 회복(14주)까지 연구가 수행됨. 마른 신체, 깔끔하지 못한 외모, 피부 이완증, 안구, 코, 입, 복부 목, 비뇨 생식기 부위, 항문

생식기 부위, 뒷다리, 앞다리 및 복부 몸통 주변의 적색/투명/황색 물질이 투여 기간 동안 0.54 및 1.05mg/kg/day군 모두에서 나타남. 이러한 소견은 1.05mg/kg/day군에서 훨씬 더 높은 발생률로 나타났고, 회복기에도 산발적으로 관찰됨. 1.05mg/kg/day군의 암컷에서 뒷다리의 손상이 관찰되었으며, 0.54mg/kg/day군의 수컷 1마리에서 누락된 상악앞니가 관찰되었으며, 0.2(수컷에 해당), 0.54, 1.05mg/kg/day군의 회복기 동안 하악 및 상악 앞니가 얇아지고, 하얗게 관찰됨. 또한, 회복기때 1.05mg/kg/day군에서 상악 앞니가 없거나 부러진 것이 관찰됨. 1.05mg/kg/day군에서 암수컷 모두 체중 증체량이 감소(대조군에 비해 14%)가 관찰됨. 1.05mg/kg/day군의 수컷은 투여 0~1주에, 암컷은 투여 4주~종료까지 사료섭취량이 감소됨. 수컷 0.54mg/kg/day군 및 암수컷의 1.05mg/kg/day군에서 프로트롬빈이 증가하였고, 암수컷 1.05mg/kg/day군에서 혈소판수 및 혈소판 부피가 증가됨. 프로트롬빈 값은 1.05mg/kg/day군의 암수컷의 조기 회복군에서 더 높았지만 다른군에서는 변화 없음. 0.54 및 1.05mg/kg/day군 수컷과 0.27, 0.54 및 1.05mg/kg/day군 암컷에서 용량과 관련하여 약리적으로 유도된 높은 평균 인 농도가 1차 부검에서 관찰됨. 또한 1.05mg/kg/day군 암수컷에서 더 높은 칼슘 및 트리글리세리드 수치; 1.05mg/kg/day군 수컷과 0.54 및 1.05mg/kg/day군 암컷에서 더 낮은 알부민 및 알부민/글로불린(A/G) 비율; 1.05mg/kg/day군 암컷에서 총 단백질의 감소; 1.05mg/kg/day군 암수컷에서 더 낮은 포도당 수치; 1.05mg/kg/day군 암컷에서 더 낮은 염화물 수치; 1.05mg/kg/day군 암수컷에서 경미하게 더 높은 알칼리성 포스파타제 수치; 및 1.05mg/kg/day군 암수컷에서 더 낮은 혈중 요소 질소 및 알라닌 아미노전이효소 수치가 관찰됨. 시험 14주차의 조기 회복 부검에서 1.05mg/kg/day군 암컷의 높은 칼슘 값을 제외하고, 모든 혈청 화학 검사 값은 정상으로 돌아왔으며, 이는 회복되었음을 나타냄. 단회 0.54mg/kg/day군 암컷의 높은 인 값을 제외하고, 시험 19주차의 회복 부검에서 혈청 화학 파라미터의 시험 물질 관련 변화는 관찰되지 않음. 시험 8주차의 1차 부검에서, 1.05mg/kg/day군의 암수컷에서 더 낮은 소변 비중 수치와 더 높은 소변 부피 수치가 나타났으며, 시험 14주차의 조기 회복 부검에서는 가역성을 나타내는 변화가 관찰되지 않음. 기타 시험군에서 뇨검사 소견은 관찰되지 않음. 수컷의 7주차 모든 투여군 및 암컷의 1.05mg/kg/day군의 4주차 및 7주차에 각막 결정이 증가됨. 시험 8주차 1차 부검에서, 1.05mg/kg/day군 수컷의 (전체 길이에 걸쳐 여러 개의 불규칙한 모양의 흰색 영역이 있는 단단한) 대동맥과 대정맥, 및 뼈(대퇴골, 경추, 흉추 및 두개골의 기저부에는 부드럽고 두꺼운 흰색 내용물, 결절, 흰색으로의 변색 중 하나 이상의 소견이 관찰됨)에서 소견이 관찰됨. 시험 8주차의 초기 1차 부검에서 1.05mg/kg/day군 암컷 및 시험 14주차의 조기 회복 부검에서 1.05mg/kg/day군의 앞니(치열부정, 얇음 및 흰색으로의 변색), 그리고 시험 19주차의 회복 부검에서 0.27, 0.54mg/kg/day군의 수컷 및 0.54mg/kg/day군 암컷의 앞니에서 소견이 관찰됨. 0.54 및 1.05mg/kg/day군에서 섬유증 및 대퇴골 골수의 세포 충실도 감소, 척추골의 성장판 형성이상 및 연골 변성, 신장의 무기질화 증가, 후두의 상피하 무기질화, 심장 및 장간막 림프절의 혈관 무기질화, 샘위와 혀의 혈관 무기질화가 관찰됨. 1.05mg/kg/day군에서만 관찰된 추가적인 현미경 소견에는 흉골의 형성이상과 샘위, 기관, 폐, 심장(심근), 안구, 대동맥, 결장, 십이지장, 췌장, 하악 침샘, 혀, 수컷의 인두, 골격근, 척수, 및 대정맥의 무기질화가 관찰됨. 시험 14주차 및 19주차의 회복 부검에서 앞니의 형성이상, 대퇴골의 성장판 형성이상 및 관절 연골의 형성이상 및 신장의 무기질화는 회복되지 않음. 회복 부검에서 평가된 조직의 기타 모든 시험 물질 관련 조직학적 소견은 부분적 또는 완전한 회복을 나타냄. 수컷에서 C_{max} 및 AUC 값은 일반적으로 시험 0일차에서 대략적으로 용량비례적인 방식으로 증가하였으며, 최종 반감기 값의 범위는 1.82~3.72시간임. T_{max} 값은 1~2시간으로, 용량이나 시간에 의존하지 않음. 암컷에서의 전신 노출은 수컷보다 더 높으며, 수컷과 유사하게, C_{max} 및 AUC 값은 일반적으로 시험 0일차에 대략 용량비례적인 방식으로 증가함. 최종 반감기 및 T_{max} 값은 각각 2.63~4.07시간 및 1~2시간임. 결론적으로 1.05mg/kg/day의 용량에서 사망이 관찰되었고, 페미가티닙 경구 투여는 내약성이 낮아 동물의 안락사, 임상 징후 및 체중 감소를 초래하여 조기 종결을 초래함. 모든 페미가티닙 투여군에서 성장판 형성 이상, 관절연골 형성이상, 앞니 치아 형성이상, 연조직 및 혈관 광물화의 조직학적 소견이 관찰됨. 연조직 및 혈관의 무기질화는 수컷의 0.54, 1.05mg/kg/day군과 암컷의 모든 투여군에서 더 높은 인(phosphorus) 수치, 암수컷의 1.05mg/kg/day군에서 더 높은 칼슘 수치와 상관관계가 있음. 성장판 형성이상은 암컷 1.05mg/kg/day군에서 연성(soft), 결절 및 뼈(대퇴골, 척추)의 흰색

변색에 관한 육안적 관찰과 상관관계가 있음. 앞니의 형성이상, 대퇴골의 성장판 형성이상 및 관절 연골 형성이상, 신장의 무기질화는 회복되지 않음. 본 시험에서 NOAEL은 결정되지 않음.

4.2.2.5. 원숭이에서의 10일 반복 경구 투여 독성시험

- 암수컷 원숭이에 페미가티닙을 0, 1, 3mg/kg의 용량으로 1일 1회 10일간 반복 경구 투여한 결과, 3mg/kg/day군에서 수컷 4마리가 사망하였으며, 이는 안면부종, 저활동성, 체온상승, 사료섭취량 및 체중 감소가 나타남. 10일차(투여 10일차)에 3mg/kg/day의 수컷 1마리가 투여 약 4시간 후에 얼굴이 약간 붓고 활동이 감소했으며 체온이 104.8°F로 나타남. 11일째에 상태가 호전되지 않아 안락사시킴. 21일째(투여 7일차)에 3mg/kg/day 수컷 1마리가 양쪽 눈 주위에 약간의 안면 부종, 활동성 감소, 상승되고 빠른 심박수 및 102.1°F의 체온을 보이는 증상을 보여 안락사시킴. 23일차(투여 9일차)에 3mg/kg/day의 수컷은 활동성 감소, 음식 섭취 감소, 입가에서 붉은색 액체, 22~23일에 0.5kg(10.9%)의 체중 감소를 나타냄. 예정된 부검일인 25일까지 상태의 개선은 나타나지 않았음. 24일차(투여 10일차)에, 해당 그룹의 마지막 수컷은 활동성 감소, 사료섭취량 감소 및 0.2kg의 1일 체중 감소를 나타냈고, 이 동물은 24일차에 안락사시킴. 1 및 3mg/kg/day군의 암컷에서 페미가티닙과 관련된 임상적 관찰, 체중 또는 사료섭취량의 변화는 관찰되지 않음. 1, 3mg/kg/day군의 모든 수컷과 3mg/kg/day군의 암컷 1마리에서 페미가티닙과 관련된 혈액학적 변화는 호중구 및 백혈구 수의 경미한 수준에서 중등도의 증가, 림프구의 감소가 관찰됨. 3mg/kg/day군에서 ALT, AST, LDH, 트리글리세리드, 인(검사 전 값의 최대 1.8배) 및 글로불린의 일시적인 경미한 수준에서 중등도의 증가가 관찰됨. 1mg/kg/day의 수컷에서도 인의 증가, 3mg/kg/day군에서 GGT와 알부민의 경미한 수준에서 중등도의 감소가 관찰됨. 3mg/kg/day군에서 간 및 신장 무게가 증가했으며, 수컷의 모든 페미가티닙 투여군에서 흉선 무게가 감소함. 3mg/kg/day군에서 수컷 2마리와 암컷 1마리에서 위저부에 붉은 반점으로 둘러싸인 핀포인트의 암갈색 궤양이 관찰됨. 신장, 위, 심장, 대동맥, 폐, 난소를 포함한 여러 장기에서 변화가 관찰됨. 3mg/kg/day군에서 수컷 4마리, 암컷 2마리에서 근위 및 집합관 상피의 다초점 반응성 증식/비대, 아급성 내지 육아종 증식성 신세뇨관 염증, 미만성 신세뇨관 퇴행 및 괴사, 신세뇨관 무기질화 등 다양한 변화를 특징으로 하는 신장 변병이 관찰됨. 일부 조직의 연조직 무기질화가 수컷 1마리에서 관찰되었으며, 골수 세포과다성(골막 염증포함 또는 미포함)도 몇몇 동물에서 관찰됨. 암수컷에서의 C_{max} 및 AUC 값은 1일째에 용량비례인 것보다 더 많이 증가함. 8일 또는 9일차에는 전신 노출이 1일차에 관찰된 것보다 더 높았고, 그 증가량은 수컷에서 더 두드러짐. 현재의 시험에서 원숭이에 대한 페미가티닙의 독성동태학적 프로파일에서 암수컷 차이는 없음. 결론적으로 원숭이에 1, 3mg/kg/day의 용량으로 10일 동안 경구 투여한 결과, 표적장기는 신장(세뇨관), 심장, 위, 대동맥, 폐, 난소 및 골수이며, 주요 페미가티닙의 약리학에 기인한 조직광물화임. 모든 페미가티닙 투여군에서 고인산혈증이 관찰되었으며, NOAEL은 1mg/kg/day임.

4.2.2.6. 원숭이에서의 28일 반복 경구 투여 독성시험

- 암수컷 원숭이에 페미가티닙을 0, 0.1, 0.33, 1mg/kg의 용량으로 1일 1회 28일간 반복 경구 투여한 결과, 모든 용량에서 내약성이 우수했으며, 임상적 관찰, 체중, 사료섭취량, 심전도, 혈액학, 응고 및 소변검사 파라미터, 육안병리학, 장기 무게는 변화 없음. 평균 ALT는 28일에 ≥0.33mg/kg/day군의 암수컷에서 경미~중등도로 더 높았으며(평균값은 동시 대조군의 암컷 평균의 3.05-7.22배, 수컷의 2.42-4.94배). ≥0.33mg/kg/day군에서 암컷의 평균 AST 값의 동시 증가가 관찰되었으며(평균값은 대조군 평균의 1.60-2.14배), 1mg/kg/day의 수컷 1마리에서 ALT 및 AST의 증가는 기타 간담도 파라미터의 변화 또는 간의 미세한 변화와 관련이 없었고 55일차에 회복됨. 따라서 이러한 변화는 부정적인 것으로 간주되지 않음. ≥0.33mg/kg/day군의 용량에서 가역적인 용량 의존성으로, 경미하게 증가된 인이 관찰되었으며 55일차에 완전히 회복됨. 수컷 2마리에서 4주차에 중등도의 수정체 혼탁(후낭)이 관찰되었음. 0.33mg/kg/day군의 수컷 1마리는 한쪽의 수정체 혼탁이 나타났으며, 이는 투여 기간이 끝날 때 부검하였기 때문에 회복에 대한 검사는 수행하지 않음. 1mg/kg/day군의 수컷 1마리는 회복 검사에서 지속되는 양측 수정체 혼탁을 나타냄. 1mg/kg/day군의 암컷은 투여 기간이

종료되는 시점에 망막 혈관이 경미하게 약화됨(회복기 동안 검사되지 않음). 망막 혈관 약화(망막 혈관의 얇아짐)는 필리핀원숭이의 정상적인 배경 소견이 아님. 시험 시설의 과거 대조군 데이터에 근거하여 비슷한 연령과 기원의 정상 원숭이에서는 수정체 혼탁이 때때로 관찰됨(시험 시설의 2012-2014년도 과거 대조군 데이터베이스에 따르면 256마리의 검사 동물 중 15마리가 수정체 혼탁을 나타냄). 그러나 투여 기간 종료 시의 성상으로 인해 안과적 소견과 페미가티닙 투여와의 관계를 무시할 수 없음. 4주차에 2마리의 대조군 동물, 0.1mg/kg/day군의 1마리 및 1mg/kg/day군의 2마리에서 양측 시신경 유두의 창백이 관찰됨. 소견은 8주차 회복기에 검사된 동물 5마리 중 1mg/kg/day군의 1마리에서 지속됨. 시신경 유두의 창백은 본 시험의 대조군에 존재하는 것으로 입증된 바와 같이 필리핀 원숭이에서 흔한 배경 소견이며, 따라서 페미가티닙과 관련된 것으로 간주되지 않음. 대퇴골 성장판 및 흉골 연골(연골 결합)의 변화가 관찰됨. 대퇴골 성장판의 변화에는 주로 ≥0.33 mg/kg/day군에서 용량의존적인 방식으로 발생하는, 증식, 비대 및 석회화 부위의 확대를 특징으로 하는 형성이상이 포함됨. 뼈의 골막에 대한 연골 결합의 접합부에서, 연골세포의 비대를 특징으로 하는 흉골 연골 형성이상은 1mg/kg/day군에서 관찰됨. 0.1mg/kg/day군의 1마리는 섬유 조직 띠와 고도로 형성된 뼈 침골(spicule)로 덮인 성장판의 만성 골절을 나타남. 성장판 골절은 간격(gap) 내의 뼈 형성이 완전히 재형성되었는데, 이것을 완료하려면 투여 기간보다 더 긴 시간이 필요할 수 있는 변화이므로, 페미가티닙과의 연관성이 거의 없는 것으로 간주됨. 이 용량군의 다른 동물은 조직학적으로 성장판의 변화가 관찰되지 않음. 주요 부검 및 회복 부검에서 안구의 현미경 소견은 관찰되지 않음. 회복 부검에서 페미가티닙과 관련된 현미경 소견은 관찰되지 않음. 페미가티닙을 투여한 동물의 대퇴골 성장판과 흉골 연골은 정상으로 간주되었으며 대조군과 유사함. 따라서 1차 부검에서 발견된 소견은 가역적임. 암수컷에서의 C_{max} 및 AUC 값은 용량 비례 이상으로 증가했으며, 암수컷 차이 없음. 28일 평균 C_{max} 및 AUC 값은 1일 해당 값보다 약간 더 높음. 결론적으로 표적 장기는 뼈(physis), 눈(수정체, 망막혈관)이며, 페미가티닙 관련 소견에는 ≥0.33mg/kg/day군에서 혈청 인, ALT 및 AST의 증가가 관찰되었으나, 간의 조직학적 소견은 관찰되지 않음. 또한, ≥0.33mg/kg/day 대퇴골 형성이상이 관찰되었으며, 흉골 연골 결합의 연골 형성 이상은 1mg/kg/day군에서만 관찰되었으나, 회복됨. NOEL은 0.1mg/kg/day이며, NOAEL은 최고용량인 1mg/kg/day임.

4.2.2.7. 원숭이에서의 3개월 반복 경구 투여 독성시험

- 암수컷 원숭이에 페미가티닙을 0, 0.1, 0.33, 1mg/kg의 용량으로 1일 1회 3개월간 반복 경구 투여한 결과, 체중, 사료섭취량, 안과학, 심전도, 혈액학, 응고 및 소변검사, 조직 병리학, 장기 무게 등 변화 없음. 40일 및 86일에 1mg/kg/day군에서 ALT 증가가 되었으나 133일째 회복됨. ALT의 증가는 다른 간담도 매개변수의 변화 또는 간의 미세한 현미경적 변화와 관련이 없었으므로 이상적인 것으로 보이지 않음. 1mg/kg/day군에서 평균 인의 증가가 수컷에서 관찰됨. 92일차에 대퇴골 성장판의 최소~경미한 변화가 0.1 및 1mg/kg/day의 수컷, 1mg/kg/day의 암컷에서 나타났으며, 수컷의 경우 ≥0.1mg/kg/day 및 암컷의 경우 ≥0.33mg/kg/day에서 흉골 연골 결합의 최소 또는 경미한 변화가 나타남. 대퇴골 성장판의 변화는 증식, 비대 및 석회화 부분의 확장을 특징으로 하는 성장판 형성이상이 주를 이룸. 흉골에서 연골 형성이상은 뼈의 골막에 대한 연골 결합의 접합부에서 연골 세포의 비대를 특징으로 함. 대퇴골 및 흉골의 변화는 섬유모세포 성장 인자 수용체(FGFR) 티로신 키나제 억제제 투여 이후 예상되는 이전에 보고된 약리학적 효과이며, 원숭이에서 페미가티닙에 대한 이전 28일 시험(T14-04-01)에서도 관찰됨. 136일차의 회복 안락사(회복 44일차)에서 회복이 명확했지만, 완료되지는 않음. 회복 안락사 시 0.1mg/kg/day에서는 변화가 없었고, 대퇴골 성장판의 성장판 형성이상과 흉골 연골 형성이상은 일반적으로 ≥0.33mg/kg/day에서 발생률과 심각도가 더 낮음. 기타 조직에서는 페미가티닙과 관련된 현미경적 소견이 관찰되지 않음. 암수컷에서의 C_{max} 및 AUC 값은 용량비례로 증가했으며, 정상 상태에서의 C_{max} 및 AUC 값은 1일 차의 해당 값과 비슷하였으며, 암수컷 차이 없음. 평균 최종 반감기 값의 범위는 2.04~4.61시간으로 빠른 제거를 시사함. 평균 T_{max} 값의 범위는 1.00~1.67시간을 빠른 흡수를 나타냄. 결론적으로 표적 장기는 뼈(성장판), 연골판이며, 페미가티닙 관련 소견에는 1.0mg/kg/day에서 ALT의 가역적 증가가 포함되었으며, 간과 관련된 조직학적

소견은 나타나지 않음. 136일차의 회복군에서 0.1mg/kg/day군에서 관찰되지 않았지만, 0.33 및 1.0mg/kg/day군에서 흉골의 연골 결합의 대퇴골 성장판 형성 이상 및 연골 형성이상이 관찰됨. 뼈와 연골 소견의 특성과 가역성에 기초하여 NOAEL은 0.1mg/kg/day임.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

4.2.3.1. 세균을 이용한 복귀돌연변이시험

- 페미가티닙은 in vitro 복귀돌연변이 시험에서 음성으로 변이원성을 나타내지 않음

4.2.3.2. 배양된 인간 말초 혈액 림프구(HPBL)의 염색체 이상 시험

- 페미가티닙은 대사활성화의 유무에 관계없이 인간 말초 혈액 림프구를 사용한 체외 포유류 염색체 이상 검사에서 구조적 및 수치적 염색체 이상 유도에 대해 음성으로 나타남.

4.2.3.3. 랫드의 골수 소핵시험

- 페미가티닙은 랫드의 골수세포에서 소핵을 유발하지 않음.

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

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- ICH S9에 따라 수태능 및 초기 배 발생에 대한 시험은 실시하지 않음 (ICH S9, 2009)

4.2.4.2. 랫드에서 페미가티닙의 배・태자발생시험 (신약만 해당)

- 임신한 랫드에 패미가티닙을 0, 0.1, 0.3, 1.0mg/kg으로 임신 6~17일에 1회/일로 경구투여한 결과, 사망례 없으며, 1.0mg/kg/day의 4마리가 임신 16일차부터 항문 생식기 부위에 붉은색의 물질 및 붉은 질 분비물이 관찰됨, 이는 태자 흡수와 관련된 것으로 간주됨. 1.0mg/kg/day군에서, 대조군과 비교하여 임신 후반기(임신 11일차부터)에 0.3mg/kg/day군에 낮은 체중 증체량이 관찰됨. 임신 후반기에 ≥0.3mg/kg/day군에서 상응하게 낮은 사료섭취량이 관찰됨. 그 결과 임신 21일차에 0.3, 1.0mg/kg/day군의 평균 절대 체중은 대조군에 비해 각각 29.3% 및 28.8% 낮음. 시험 전반에 걸쳐 0.1mg/kg/day군의 평균 체중, 체중 증체량 및 사료 섭취량과 모든 투여군의 평균 체중 및 체중 증체량은 대조군과 유사함. 0.3, 1.0mg/kg/day군에서 대조군과 비교하여 더 낮은 평균 자궁 무게와 더 낮은 평균 체중 증가 및 임신 후기 체중 감소는 이러한 용량에서 관찰된 100% 착상 후 손실에 기인한 것임. 0.1mg/kg/day군에서 더 낮은 평균 자궁 무게는 더 낮은 평균 태자 체중에 기인한 것임(대조군보다 14.5% 낮음). 0.1mg/kg/day군에서 자궁 내 생존과 태자 성비는 대조군과 유사함. 0.3, 1.0mg/kg/day군에서는 생존 가능한 태자가 없음. 0.1mg/kg/day군의 모체 3마리의 태자 중 4마리의 태자가 척추 기형을 보임. 흉부의 하반신 부위는 이 태자 모두 영향을 받음. 0.1mg/kg/day군의 태자 1마리는 12쌍의 갈비뼈만 가지고 있음. 0.1mg/kg/day군의 태자 여러 마리는 주요 혈관 변이, 13번째 늑골, 27개의 천골전 척추 및 7번째 경추의 골화 감소를 보였으며, 이러한 소견은 대조군에서는 관찰되지 않음. C_{max} 및 AUC 값은 투여량에 따라 증가하였으며, AUC 값은 일반적으로 6일과 17일 모두에 대해 용량 비례적으로 증가함. 임신 6일의 AUC 값은 임신 17일 값이 유사하였으며, T_{max} 값은 임신 6~17일 모두에서 1~2시간임. 최종 반감기는 2~4.2시간으로 용량 의존적으로 보이지 않음. 결론적으로 0.1mg/kg/day군에서 태자 형성에 대한 낮은 평균 체중 및 영향이 관찰되었으며, 0.3 및 1.0mg/kg/day군에서 총 태자 손실이 관찰되었고, NOEL은 0.1mg/kg/day 미만임.

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- ICH S9에 따라 출생전·후 독성시험은 실시하지 않음(ICH S9, 2009)

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당).

- 미수행

4.2.6. 국소내성

- 의약품의 비임상 국소 내성 시험에 관한 가이드라인(EMA, 2015)에 따라 국소 내성 평가가 일반 독성연구의 일부로 포함되었으며, 국소 반응에 대한 암시는 없었기에 독립적인 국소 내성 연구는 수행하지 않음

4.2.7. 기타 독성시험 (CTD 4.2.3.7)

4.2.7.1. Balb/c 3T3 마우스 섬유아세포에서 페미가티닙의 NRU 광독성 (T16-09-08, GLP)

- 시험관내 Balb/c 3T3 마우스 섬유모세포를 사용하여 페미가티닙의 잠재적 광독성을 평가한 결과, 광독성 가능성을 보이지 않음.

4.2.7.2. 항원성 시험

- 소분자는 항원 특성을 가질것으로 예상되지 않기에 항원성 연구는 수행하지 않음.

4.2.7.3. 면역 독성 시험

- ICH S9 "항암제에 대한 비임상 평가"에 따라 대부분의 항암제에 대해 일반 독성연구의 설계 요소는 면역 독성 가능성을 평가하고 마케팅을 지원하기에 충분한 것으로 간주하기에 항원성 연구는 수행하지 않음.

4.2.7.4. 기전 독성 시험

- 미수행

4.2.7.5. 의존성 시험

- 페미가티닙은 in vitro 결합 또는 효소 분석에서 평가됨. 70개의 수용체 채널 및 효소에 대해 유의한 교차 반응성이 없었으며, 전임상 GLP 독성연구에서 신경학적 및 심혈관 소견의 부재도 페미가티닙 의존의 낮은 위험을 확인함.

4.2.7.6. 대사체에 대한 독성 시험

- 확인된 주요 인간 대사산물(>10%)이 없었으므로, 모든 대사산물에 대한 전용 안전성 연구를 수행할 필요가 없음.

4.2.7.7. 불순물에 대한 독성 시험

- 총 40가지의 출발 물질, 공정 반제품 또는 잠재적인 공정 불순물을 잠재적 변이원성에 대하여 규칙 기반 전문가 시스템 Derek Nexus와 변이원성 예측을 위한 통계 기반 방법론 Sarah Nexus를 이용하여 평가한 결과, 총 40개중 38개 구조는 ICH M7 5등급(즉 변이원성이나 발암성의 결여를 입증하기에 충분한 데이터를 포함하는 경고 구조가 없음, 비변이원성 불순물로 취급)에 배정됨. 출발 물질 중 하나인 INCB072818은 ICH M7 3등급(화합물이 경고[alerting] 구조물인 경우에 해당. 이 경우 원료의약품의 구조와 관련이 없고 변이원성 데이터가 없음)에 배정됨. 이 화합물에 대해서는 변이원성 시험을

수행하지 않았으며, 따라서 유전독성 불순물로 취급됨. 추가적인 구조 INCB081503는 Nexus에서 ICH M7 5등급에 배정됨. 그러나 이 화합물은 Derek 내에서는 잘못 분류된 특성을 포함하고 있음. 잘못 분류된 특성이란 돌연변이원에서는 관찰되는 구조이지만 Derek의 변이원성 경고 구조와는 매칭되지 않는 구조를 말함. 잘못 분류된 특성에 대한 추가적인 평가 결과, 변이원성에 대한 잠재적 우려를 무효화할 만한 정보가 충분하지 않음. INCB081503에 대한 변이원성 시험은 수행하지 않았음. 따라서, INCB081503은 ICH M7 3등급으로 재분류되었으며 잠재적 유전독성 불순물로 취급될 것임. 결론적으로 in silico 평가를 기반으로 두 화합물(INCB072818 및 INCB081503)이 ICH M7 클래스 3으로 분류됨. 이 화합물에 대해서는 변이원성 시험을 수행하지 않았으며, 따라서 유전독성 불순물로 취급됨. 평가된 다른 모든 화합물은 ICH M7 클래스 4/5로 분류되었으며, 변이원성이 없는 불순물로 취급됨.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 랫드 및 원숭이에서 성장판 및 연골 형성이상 소견과 랫드에서 치아 형성이상은 3개월 시험의 모든 용량에서 관찰되었으며, 이 소견은 페미가티닙 13.5mg를 투여 받은 환자의 노출보다 낮은 노출에서 발생함. 골과 치아의 이상은 약리 작용에 의한 것으로 간주되었으며(Fletcher et al 2010), Balversa를 이용한 비임상 시험에서도 두 종 모두에서 관찰되었음(Balversa 2019).
- 랫드와 원숭이에서 관찰된 성장판 소견은 성장판이 닫힌 성인 환자에서는 위험이 낮을 가능성이 높다고 사료됨. 독성 시험에 사용한 랫드는 이 시험의 시작 시에도 빠른 성장을 보이고 있었으며 독성 시험에 사용된 원숭이는 성적으로 미성숙함. 마찬가지로, 랫드의 치아 소견도 랫드에서 앞니가 계속 자라고 있으므로 성인 환자와 관련이 없는 것으로 사료됨(Lin et al 2009). 그러나 이러한 골 및 치아 소견은 소아 환자에서는 유의미한 위험을 시사할 수도 있음. 페미가티닙의 제안된 적응증은 성인 환자로 한정함.
- 페미가티닙으로 투여 받은 동물에서 비표적 독성은 관찰되지 않았음.
- 동물 시험에서는 고인산혈증을 예측할 수 있었으나, 임상 환경에서 페미가티닙에 대하여 관찰되는 구내염, 망막 소견, 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군을 포함한 손발톱 및 피부 변화, 탈모증 등의 추가적인 독성은 랫드와 원숭이의 비임상 독성 평가에서 관찰되지 않았음.
- 전반적으로, 반복투여 및 배·태자 발생 시험의 결과는 FGFR 억제의 약리 효과에 기반하여 예상한 결과임.
- 페미가티닙은 변이원성, 염색체 이상 유발성, 광독성의 가능성을 보이지 않음
- 페미가티닙은 임신한 랫드에 투여했을 때 기형발생을 유발하였는데, 이는 배·태자 발생에서 FGF 리간드 및 수용체의 중요성과 일치하는 결과임.
- 독성동태학에서 페미가티닙은 랫드 및 원숭이 모두에서 빠르게 흡수됨. 반감기는 랫드에서 약 2~4시간, 원숭이에서 약 2~5시간이며, 일반적으로 용량과 투여기간에 비의존적임. 노출값은 일반적으로 랫드에서 암컷이 수컷보다 높았으며, 원숭이에서는 암수컷 차이 없음. 두 종 모두 C_{max} 및 AUC 값은 투여 첫날에 비하여 반복 투여후 비슷한 경우가 많았는데, 이는 페미가티닙이 자체 대사를 유도하지 않음을 암시함.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

[개요]

- 섬유아세포성장인자 수용체(fibroblast growth factor receptors, FGFR)는 조직 발달 및 재형성, 혈관신생, 대사 등의 중요한 생리 과정을 매개하는 수용체 티로신 인산화효소임
- FGF 리간드와 결합한 FGFR은 세포의 증식, 생존, 사망을 조절하는 세포외 신호전달 연쇄반응을 활성화함 (Dailey et al 2005).
- 그 결과, 다수의 암에서 FGFR 신호전달이 이상이 관찰되며 이는 발달이형성증과 관련이 있음.

- FGFR 신호 전달축의 비정상적 조절이 암의 발생과 진행뿐만 아니라 치료에 대한 저항성을 유발할 수 있다는 강력한 유전적 및 기능적 증거가 있음.
- FGFR1, FGFR2 및 FGFR3의 체세포 유전 변이는 다수의 종양 유형에서 설명되었음(Knights 및 Cook 2010, Turner 및 Grose 2010, Babina 및 Turner 2017).
- 여기에는 활성 변이, 염색체 재배열, 리간드 비의존적이며 수용체의 구성적 활성화 또는 FGFR을 통한 비정상적 리간드에 의한 의존적 FGFR 신호전달을 유발하는 유전자 증폭 등이 포함됨.
- 이러한 기전은, 발달 증후군에서의 생식세포 변이와 동일한 활성 변이 및 염색체 재배열에 의한 개체수 증가나 증폭보다는 종양 유전자에서 일관성 있게 더 높은 연관성을 나타냄(Gallo et al 2015, Babina and Turner 2017).
- 전임상 시험에서 FGFR 유전자의 유전 변이를 통해 FGFR 신호전달에 의존하는 암세포주는 선택적인 FGFR 표적화(targeting)에 민감하다는 사실이 입증되었음(Lamont et al 2011, Guagnano et al 2012).
- FGFR의 인산화와 그에 따른 신호전달을 억제하여 점 돌연변이, 증폭, 융합, 또는 재배열 등에 의한 FGFR 유전자 변이를 일으켜 해당 세포의 생존력을 감소시키므로, FGFR2 융합/재배열은 강력한 암 유발 인자라고 볼 수 있음
- 페미가티닙은 선택적인 FGFR1, FGFR2, FGFR3의 인산화효소(kinase) 억제제로서, 10~16% 정도만 FGFR 유전자 변이가 일어나는 특징을 가진 간 내 진행성 담관암의 경구 치료를 위해 개발됨.
- 페미가티닙의 약리학적 평가는, FGFR 및 관련 효소의 억제력, 효력 및 선택성을 측정하고 평가하기 위한 in vitro 분석과 FGFR 의존적 신호전달 및 암세포 증식에 FGFR 억제가 기능적으로 미치는 결과를 측정하기 위한 세포 기반 분석이 포함되어 있음.
- In vivo 시험에서는 페미가티닙이 FGFR 변이가 있는 종양을 이식한 마우스 모델에서 FGFR 인산화의 억제와 효능을 갖는지 평가하였음.
- 약리학적 선택성을 평가하기 위해, 70개 수용체, 채널, 수송단백질 및 효소로 이루어진 패널을 이용하여 다양한 in vitro 결합 분석을 수행하고, 2차 약리 평가를 위해 56개 또는 192개의 인산화효소 패널에 대하여 동일 분석을 수행하였음.
- 또한 페미가티닙의 평가를 위하여 래트의 CNS와 호흡기 연구가 포함된 안전성 약리학 필수 시험(core battery)과 원격계측기를 이용한 개의 심혈관 시험, in vitro hERG 채널 분석도 포함되었음.

5.2. 효력시험

5.2.1. 1차 약력학적 시험 (in vitro) (CTD 4.2.1.1)

보고 번호	시험항목	시험목적 / 시험 방법 / 시험결과
Test Articles : INCB054828		
IN VITRO -14.04.2	페미가티닙의 활성을 in vitro 차원에서 규명 (In Vitro Characterization)	(시험목적-1) - 페미가티닙의 효력, 선택성, 종 교차반응성 및 가역성을 확립하기 위하여 재조합 효소를 이용한 in vitro 분석, (시험결과-1: 표 1) - 인간 재조합 FGFR1, FGFR2, FGFR3에 대한 페미가티닙의 효소 활성 분석에서, IC50은 0.39~1.2 nM를 나타냈으며, 인산화효소 활성을 효과적으로 억제하였음 - FGFR4에 대해서는 약한 억제 효력을 나타냄(30nM) - non-FGFR kinase인 VEGFR2에 대해서는 선택적이었음 (FGFR3과 FGFR1에 비해 IC50가 각각 59배 및 182배 높음) - 래트 재조합 FGFR1와 FGFR2에 대한 페미가티닙의 효력은 인간의 효소와 비슷하였음 **IC50: 절반 최대 억제(half-maximal inhibition)에 필요한 농도

Table 1: Biochemical Activity of INCB54828

Protein	Type	Assay IC_{50} (nM)	N
FGFR1	Recombinant Human	0.39 ± 0.04	8
FGFR2	Recombinant Human	0.46 ± 0.09	8
FGFR3	Recombinant Human	1.2 ± 0.21	8
FGFR4	Recombinant Human	30 ± 16	6
VEGFR2	Recombinant Human	71 ± 10	8
FGRF1	Recombinant Rat	0.81 ± 0.12	3
FGFR2	Recombinant Rat	0.67 ± 0.08	3

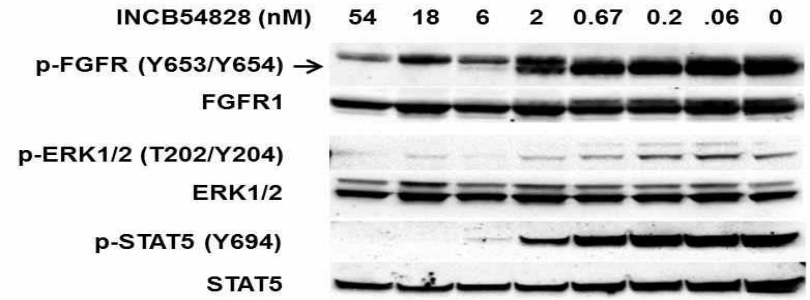
(시험목적-2)

- KG-1A 세포에서 페미가티닙의 FGFR 억제가 하위 신호전달에 미치는 영향 평가

(시험결과-2: 그림 1)

- 페미가티닙은 약 2 nM의 IC50 값에서 FGFR1, ERK 및 STAT5를 인산화 및 활성화시키는 신호전달 경로를 억제(차단)하였음(그림 1)

그림 1: KG-1A 세포에서 페미가티닙에 의한 FGFR1 및 FGFR 경로 신호전달의 억제



(시험목적-3)

- FGFR 인산화와 신호전달 단백질에 미치는 효과를 측정하기 위한 세포 기반 분석,

(시험결과-3: 표4)

- KATOIII 암세포주에서 FGFR2의 인산화를 차단하는 페미가티닙의 IC50값은 3.1 nM(N=10)이었음
- TEL-FGFR1와 TEL-FGFR3 융합 단백질을 안정적으로 발현하는 Ba/F3 세포에서 FGFR1과 FGFR3의 인산화를 차단하는 페미가티닙의 IC50 값은 각각 3.2와 3.7 nM (각각 N =3)이었음.
- IC50가 >1500nM인 FGFR 의존성이 없는 암세포나 정상세포에 비해 FGFR1, FGFR2, 및 FGFR3 유전 변이가 있는 암세포주는 페미가티닙에 의한 성장 억제에 대해 더욱 민감하게 반응하여 IC50값이 대부분 3-50nM 범위를 나타났음

Table 4: Activity of INCB054828 in Cellular Assays

Cell Name (Type)	FGFR Dependence	Assay Description	IC50 ± SD (nM)	N
Ba/F3-TEL-FGFR1 (Recombinant)	FGFR1	Phospho-FGFR1	3.2 ± 0.6	3
Ba/F3-TEL-FGFR3 (Recombinant)	FGFR3	Phospho-FGFR3	3.7 ± 1.8	3
KATOIII (Gastric Cancer)	FGFR2	Phospho-FGFR2	3.1 ± 2.1	10
KATOIII spiked into Human Whole Blood (WB)	FGFR2	WB Phospho-FGFR2	10.9 ± 3.6	11
b-FGF-stimulated HUVEC (Primary)	FGFR	Cellular Selectivity	7.9 ± 3.7	4
VEGF-stimulated HUVEC (Primary)	None	Cellular Selectivity	801 ± 166	4
H-1581 (Lung Cancer)	FGFR1	Functional	13.8 ± 9.2	38
KG-1A (AML)	FGFR1	Functional	2.9 ± 1.1	3
KATOIII (Gastric Cancer)	FGFR2	Functional	2.6 ± 1.3	38
AN3CA (Endometrial Cancer)	FGFR2	Functional	48.4 ± 27.9	10
RT-112 (Bladder Cancer)	FGFR3	Functional	7.1 ± 3.4	14
KMS-11 (Myeloma)	FGFR3	Functional	362 ± 282	3
OPM-2 (Myeloma)	FGFR3	Functional	18 ± 9	3
Human T- Cells (Primary)	None	Functional	> 1500	3
Non-FGFR dependent cancer cell lines (Multiple)	None	Functional	> 1500	NA[a]

[a] NA = N is not applicable because this represents a composite of multiple experiments using different cell lines.

(시험목적-4)

- 페미가티닙이 암세포 성장에 미치는 영향을 평가

(시험방법-4)

- pan-FGFR에 유전적 변이를 가진 여러 암 세포주에 페미가티닙을 3일간 처리하고 ATP 또는 MTS 분석법으로 생존력을 평가 결과

(시험결과-4: 표 3)

- 페미가티닙은 FGFR1(H1581, DMS114; 폐암) 및 FGFR2(KATOIII; 위암)의 유전적 증폭 및 FGFR2 변이(AN3CA; 자궁내막암), FGFR1(KG-1A; AML) 또는 FGFR3(RT-112; 방광암)의 염색체 전좌를 가지고 있는 세포주에 대한 강력한 억제를 나타냄(표3 참조)
- 8p11 골수증식성 신생물의 FGFR1-ZFN298 융합이나 담관암의 FGFR2-CCDC6 및 FGFR2-AHCYL의 융합이 발현하는 Ba/F3 세포에서 IC50 평균은 FGFR1-ZFN298, FGFR2-CCDC6, FGFR2-AHCYL-발현 Ba/F3 세포에서 각각 0.9, 1.2, 1.1 nM을 나타냈음.

표 3: FGFR 변이가 있는 세포의 생존력에 대한 페미가티닙의 In Vitro 효과

세포주(조직학)	FGFR 변이	IC_{50} ± SD (nM)	N
H1581(폐암)	FGFR1 증폭	13.8 ± 9.2[a]	38
DMS-114(폐암)	FGFR1 증폭	26.5	2
KG-1A(AML)	FGFR1OP2-FGFR1 융합	2.9 ± 1.1	3
KATOIII(위암)	FGFR2 증폭	2.6 ± 1.3	38
AN3CA(자궁내막암)	FGFR2 N310R/N549K 변이	48.4 ± 27.9	10
RT-112(방광암)	FGFR3-TACC3 융합	7.1 ± 3.4	14
RT-4(방광암)	FGFR3-TACC3 융합	12.4	2
Ba/F3-TEL-FGFR1-ZFN298 (재조합)	FGFR1-ZFN298 융합	0.9 ± 0.4	6
Ba/F3-FGFR2-CCDC6(재조합)	FGFR2-CCDC6 융합	1.2 ± 0.2	6
Ba/F3-FGFR2- AHCYL(재조합)	FGFR2- AHCYL 융합	1.1 ± 0.3	6

[a] 이 값은 N < 3에 대한 평균 ± SD 또는 단순 평균이다.

(시험목적-5)

- FGFR 변이가 있는 세포에 대하여 페미가티닙의 억제 효과가 선택적인지 생존력 분석을 통해 평가함

(시험결과-5: 표 4)

- FGF 또는 FGFR 유전 변이가 없는 세포주 패널을 사용한 결과, 정상 T 세포를 포함하여 FGFR 신호전달에 의존성이 없는 세포는 페미가티닙의 억제 효과에 덜 민감하였음(IC50값 1500 nM 초과)

표 4: FGFR 변이가 없는 세포의 생존력에 대한 페미가티닙의 In Vitro 효과

세포주(조직학)	암유발 단백질 또는 경로	IC_{50} ± SD (nM)	N
A549(폐암)	K-Ras	> 5000	3
HCC322(폐암)	EGFR	> 5000	3
INA-6(골수종)	JAK-STAT	1783 ± 68[a]	3
MM1.S(골수종)	c-MYC	6253 ± 3486	3
KMS12BM(골수종)	c-MYC	2887 ± 524	3
TF1-BCR-ABL(재조합)	BCR-ABL	6970 ± 1635	3
인간 T세포	없음, 정상 공여자	> 1500	3

[a] 값은 평균 ± SD이다.

(시험목적-6)

- FGFR 대비 VEGFR에 대한 페미가티닙의 세포 효력을 직접 비교(세포 선택성 비교)

(시험결과-6: 그림 4)

- 페미가티닙에 의한 인간 재조합 b-FGF나 인간 VEGF-121로 자극된 HUVEC 세포주의 증식을 평가한 결과, b-FGF 유도 성장에서의 IC50 값(7.9nM)은 VEGF 유도 성장에 대한 IC50값(801nM)보다 100배 낮았음.

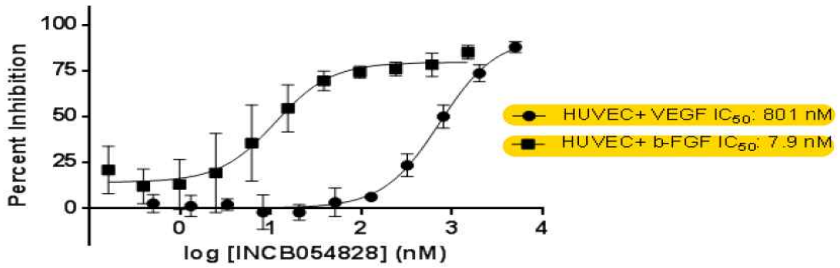
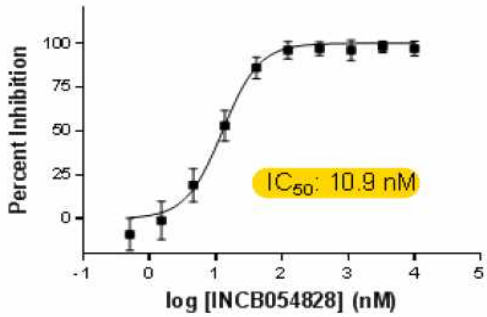
		Figure 4: Inhibition of VEGF- vs b-FGF-Stimulated HUVEC Cell Proliferation by INCB054828  (시험목적-7) - 인간 혈청 단백질에서 페미가티닙이 FGFR2 인산화에 미치는 영향을 추정하기 위하여 전혈 분석법(whole blood assay) 수행 (시험결과-7: 그림 2) - 인간 혈액으로 스파이크된 KATOIII 세포에서 페미가티닙은 FGFR2의 인산화를 차단하여 IC50 값은 10.9 ± 3.6 M를 나타냄(N=11) 그림 2: 전혈 분석에서 페미가티닙에 의한 FGFR2 인산화의 억제 
5.2.2. 1차 약력학적 시험 (in vivo, mice) (CTD 4.2.1.1)		
시험 번호	**시험항목**	**시험계 / 시험 방법 / 시험결과**
Test Articles : INCB054828		
PRECLIN-14.06.1	(시험목적) FGFR2가 증폭된 인간 고형암 이종이식 모델에서 페미가티닙의 약력학적 활성	
	FGFR2가 증폭된 KATOIII 위암 이식 면역저하 마우스에서 페미가티닙의 효능 (Efficacy in human tumor xenograft - KATOIII FGFR2-dependent gastric cancer)	Study: CAN042613B-Kato SCID (시험방법) - KATOIII 위암 이식 면역저하 마우스를 이용하여 5건의 독립적인 실험 수행. - 마우스(N=3~5/군)에 0mg/kg의 부형제(vehicle) ~ 10mg/kg의 페미가티닙을 단회 경구 투여함. - 단회 투여 4 ~ 24시간 후, 마우스를 살처분하고, pFGFR2 수치를 분석하기 위하여 부형제 투여 대조군과 페미가티닙 투여 실험군에서 종양을 채취함. - 약동학 분석을 위하여 혈장 시료를 채취함. (시험결과- 표5) - 투여 4시간 후 pFGFR2의 용량 의존적 억제가 나타남 - 혈장 수준이 KATOIII WB IC50(10.9nM)를 초과할 때 50% 이상의 억제를 보임. - 혈장 수준이 KATOIII WB IC90(51.5nM)를 초과할 때 최대 억제가 나타났음. * 표 5는 2번 로트를 이용한 1건의 대표적인 시험 결과임.

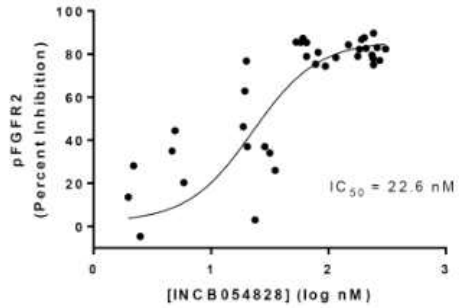
표 5: KATOIII 인간 위암 이종이식 모델에서 페미가티닙의 단회 경구 투여가 pFGFR2에 미치는 영향

치료군	부형제에 대한 pFGFR2의 억제(%)	투여 후 4시간 시점에서 평균 INCB054828 혈장 농도(nM)
0.01 mg/kg PO	2%	2.2
0.03 mg/kg PO	11%	5.1
0.1 mg/kg PO	55%	19.7
0.3 mg/kg PO	86%	59.2

(시험결과- 그림3)

- In vivo에서 관찰된 IC50(22.6nM)은 KATO WB IC50(10.9nM)와 유사함.
- pFGFR2는 페미기티닙 농도에 따른 용량 의존적 억제를 보여줌

그림 3: KATOIII 인간 위암 이종이식 모델에서 페미가티닙의 단일 경구 투여가 pFGFR2에 미치는 영향



Study: YZ.CAN070913B

(시험목적)

- FGFR2의 증폭을 보이는 KATOIII 인간 위암 이종이식 모델에서 페미가티닙을 경구 투여하거나 연속적으로 주입한 후 종양 성장 모니터링

(시험방법-2)

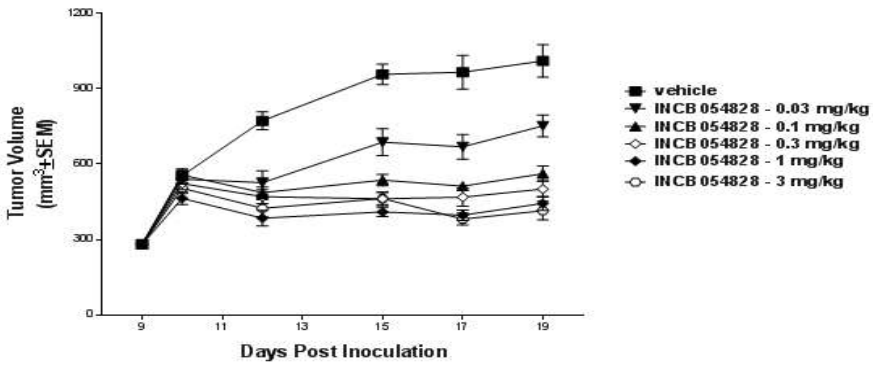
- KATOIII 종양이 있는 면역저하된 마우스에 페미가티닙 0(부형제), 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30 mg/kg을 1일 1회 경구(위관영양법) 투여

(시험결과 1- 그림 4)

- 페미가티닙 0(부형제), 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, mg/kg을 1일 1회 11일간 투여한 결과, 시험된 투여 용량 수준에서 내약성을 나타냄

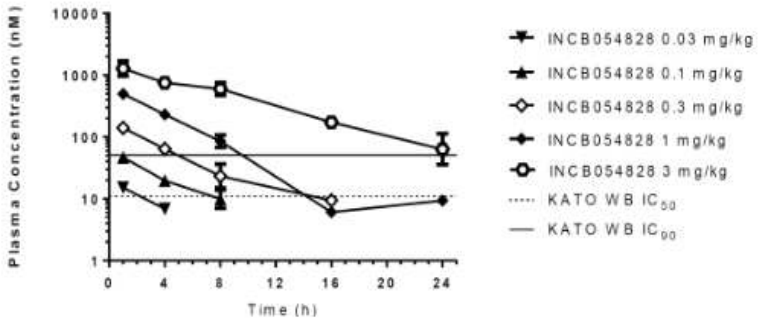
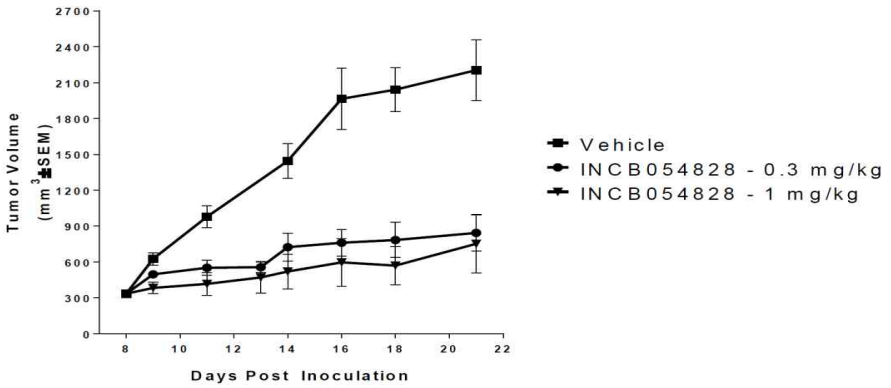
* 그림 4는 11일간 페미가티닙을 투여한 1건의 대표적인 실험 결과임

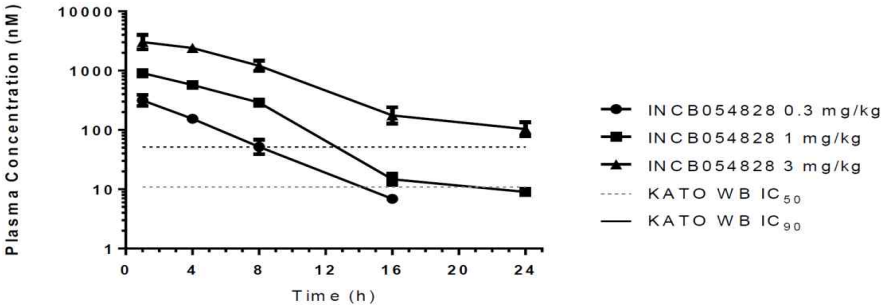
그림 4: KATO III 인간 위암 모델에서 페미가티닙 1일 1회 경구 투여의 영향



(시험결과 2- 표 6)

- 페미가티닙은 1일 0.3 mg/kg 이상의 용량에서 최대 효과가 관찰되었으며, 용량 의존적인 종양 성장 억제를 나타내었음.

		표 6: KATO III 인간 위암이 있는 마우스에서 페미가티닙 1일 1회 경구 투여의 효능 용량(mg/kg PO QD) / 종양 성장 억제(%) 3 / 59% 1 / 56% 0.3 / 50% 0.1 / 44% 0.03 / 26% (시험결과 3- 그림 5) - 시험 기간 동안 페미가티닙 농도에 따른 혈장 시료를 채취하였음 - 최저 용량 0.03 mg/kg에서 KATOIII WB IC50 유지시간은 4시간 미만이었음 - 0.1 mg/kg에서의 IC50 유지시간은 8시간이었음. - 0.3 mg/kg 및 1 mg/kg 용량의 IC50 유지시간은 약 16시간이었음 - 3 mg/kg 용량은 24시간 시점에서 KATOIII WB IC90 이상을 유지하였음 **그림 5: KATO III 인간 위암 모델에서 페미가티닙 1일 1회 경구 투여의 PK 분석** 
PRECLIN-14.07.1	FGFR3 전좌 인간 방광암 이종이식 모델 RT-112에서 페미가티닙의 효능 (Efficacy in human tumor xenograft - RT-112 FGFR3-dependent bladder cancer)	(시험목적) - FGFR3-TACC3 전좌를 가진 RT-112 인간 방광암 세포주를 이식한 래트에서 페미가티닙의 종양 성장 억제 능력을 평가함 (시험방법) - RT-112 인간 방광암 세포주를 이식한 면역력이 저하된 래트에게 페미가티닙 0(부형제), 0.3, 1, 3, 또는 10mg/kg을 14일 동안 1일 1회 경구(위관영양법) 투여 (시험결과 1- 그림 7) - 대조군에 비해 0.3, 3mg/kg의 페미가티닙을 투여한 래트에서 종양 성장이 억제되었음 그림 7: RT-112 이종이식 모델에서 페미가티닙 경구 1일 1회 용량 반응 
		(시험결과- 표 7) - 해당 투여 기간에 따라 종양 성장의 억제 효과를 평가한 결과, 유의한 종양 성장 억제가 관찰되었음

<table>
<tr><td></td><td></td><td>- 두 개의 저용량 단계에서는 내약성을 보였지만, 두 개의 고용량 단계에서는 내약성이 없음(20% 이상의 래트에서 20%를 초과하는 체중 감소를 보임)
표 7: RT-112가 있는 RNU 래트에서 페미가티닙 경구 1일 1회 투여의 효능 및 내약성
<table><tr><th>용량(mg/kg PO QD)</th><th>종양 성장 억제(%)</th><th>투여 기간(일)</th></tr><tr><td>10</td><td>NT</td><td>3-6</td></tr><tr><td>3</td><td>NT</td><td>6-12</td></tr><tr><td>1</td><td>66%</td><td>13</td></tr><tr><td>0.3</td><td>62%</td><td>13</td></tr></table>NT = 내약성 없음.</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>(시험결과-그림8)
- 시험 동안 혈장 시료를 채취하여 분석한 결과, 페미가티닙의 내약성이 없는 투여 용량 단계의 최저 농도인 3mg/kg에서 KATOIII WB IC90을 초과하였음
그림 8: RT-112 이종이식 모델에서 1일 1회 경구 투여된 페미가티닙의 약동학적 분석

</td></tr>
<tr><td>PRECLIN-14.08.1</td><td>naive C57BL/6 마우스에서 페미가티닙에 의한 약력학적 인산 유도 (In vivo pharmacodynamic measurement of phosphate induction)</td><td>(시험목적)
- 페미가티닙의 인산 수치에 대한 영향을 평가
(* FGFR 억제의 내인성 생체 표지자 중 하나는 신장에서의 FGF-23 신호전달의 억제를 통한 인산 유도임(Wöhrle et al 2011))
(시험방법)
- 2건의 독립적인 실험에서 3-4마리의 naive C57BL/6 마우스에 0.0137~30 mg/kg 용량 범위의 페미가티닙 또는 부형제를 투여함
- 혈장은 투여 24시간 후에 채취하고 인산 수치를 측정함
(시험결과- 그림 10)
- 인산 수치는 용량 의존적으로 유도됨
- 0.37 mg/kg 이상의 용량에서 통계적으로 유의한 증가가 관찰되었음
- 최대 증가는 대조군(부형제) 대비 98%를 나타냈음
- FGFR 이종이식 모델에서 내약성과 최대 효능을 보인 용량 단계에서 약 27%-44%의 인산을 유도하였음
(* 그림 10은 2번 로트를 이용한 1건의 대표적인 실험 결과임)
그림 10: 마우스에서 단회 경구 투여 후 인산 수치</td></tr>
</table>

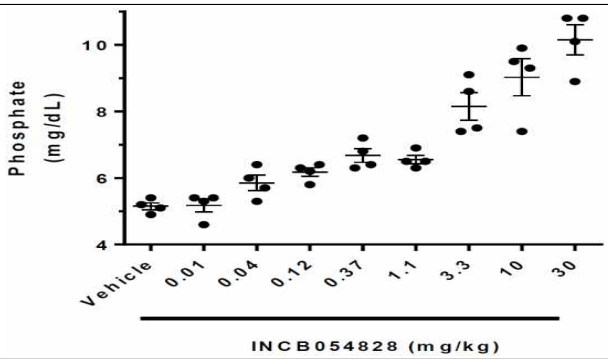
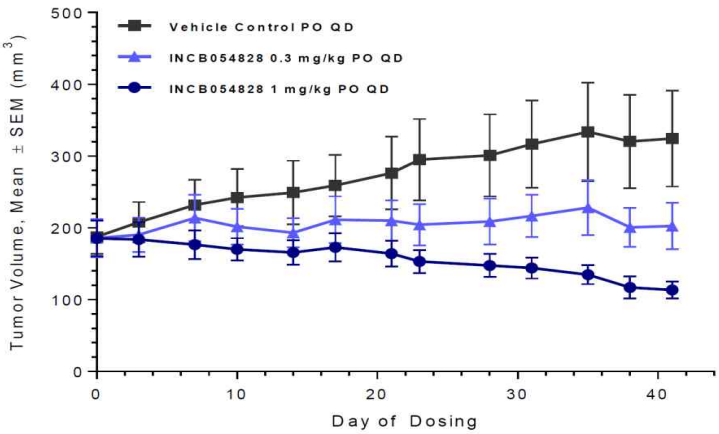
		
PRECLIN-17.18.1	FGFR2 전좌가 있는 담관암 1차 환자 유래 이종이식 모델에서의 효능	(시험목적) - FGFR2-TRA2B 융합이 일어난 환자 유래 저계대 담관암 이종이식 모델 CTG-0997에서 페미가티닙의 항암 활성 평가 (시험방법) - 모델 CTG-0997의 종양 단편을 면역저하된 마우스에 피하 이식함 - 페미가티닙을 42일 동안 0.3 및 1 mg/kg QD(1일 1회)로 투여함 - 대조 동물에는 부형제를 1일 1회 투여하였음 (시험결과- 그림 6) - CTG-0997 모델에서 종양 성장 억제가 관찰되었음 - 1 mg/kg QD군에서 65% 종양 성장 억제율을 보였음 ($p < 0.01$ 대비 부형제) - 12마리 중 10마리에서 종양 퇴행(tumor regression)이 관찰되었음 (41일차 대비 0일차에 종양 용적이 작아짐) 그림 6: FGFR2-TRA2B 융합이 있는 담관암 1차 환자 유래 이종이식 모델에서 페미가티닙의 효능  (시험결과- 그림 7) - 42일 동안 0.3, 1mg/kg을 투여한 결과, 두 용량 모두에서 체중 증가에 대한 유의한 영향은 없었음

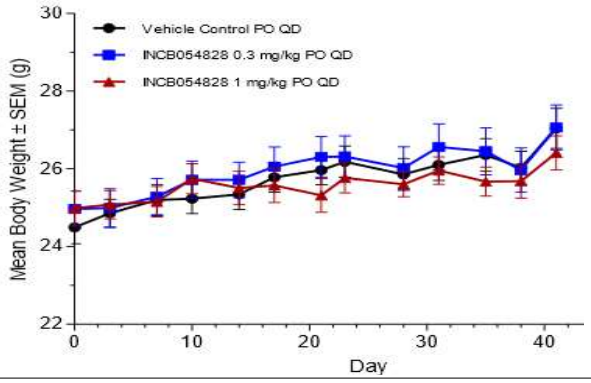
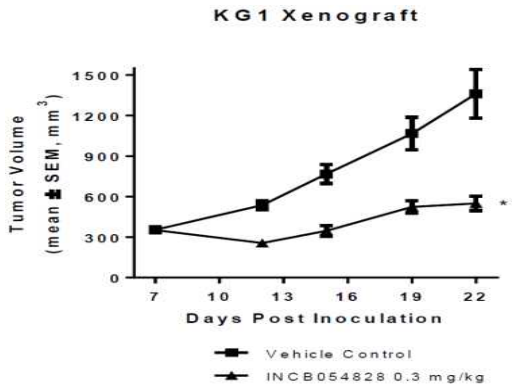
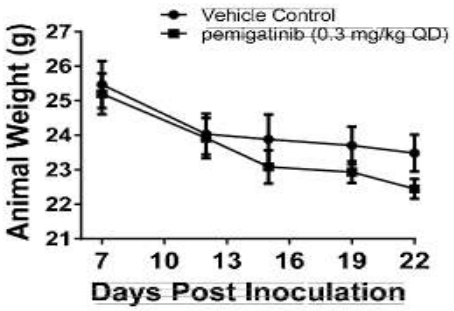
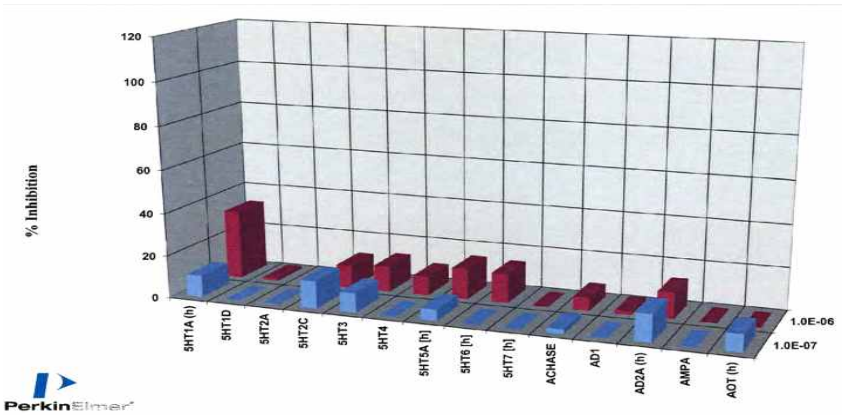
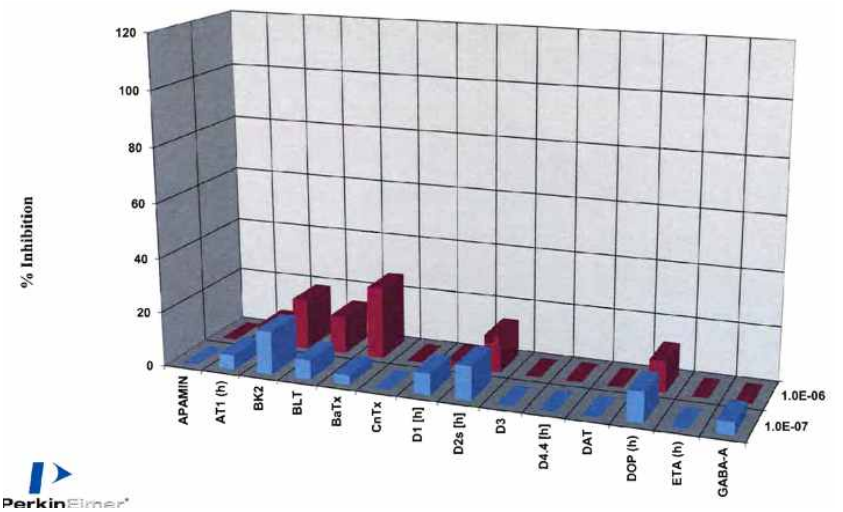
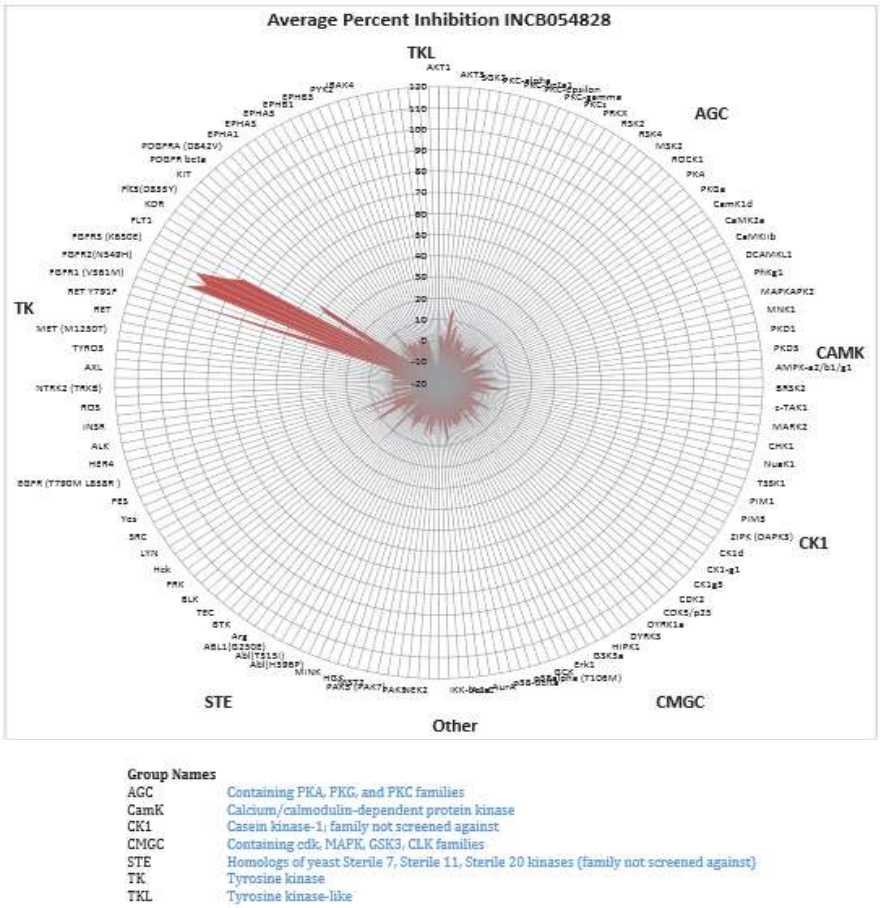
		Figure 7 Mean Body Weight Over Time in Model CTG-0997 
PRECLIN-18.29.1	FGFROP2-FGFR1 전좌가 있는 이종이식 인간 AML 모델에서 페미가티닙의 효능 Antitumor Efficacy of Pemigatinib in Humanized Mice Bearing KG-1 Tumors	(시험목적) - FGFR1의 전좌(FGFROP2-FGFR1)가 있는 골수/림프 종양 환자에서 유래한 KG1 적혈구백혈병 AML 세포주(KG1a의 모세포주)에서 페미가티닙의 효능 평가 (시험방법) - CD34+ 제대혈 세포가 이식된 암컷 NOD SCID 감마 마우스(26주, Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME)에 매트리겔과 PBS를 1:1(v/v)로 혼합한 용액을 이용하여 1 × 107 KG1 종양세포를 오른쪽 옆구리 피하에 접종하였음 - 치료군에 6마리를 무작위로 배정하였음 - 모든 군에서 시작 평균 종양 용적은 약 350 mm3였음. - KG1 종양세포를 접종한 7일 후부터 마우스의 치료를 시작함. (시험결과-그림 9) - 0.3 mg/kg의 1일 1회 투여한 결과, 종양 성장을 억제하는 유의한 효능($p < 0.05$)을 나타냈음 그림 9. KG1 이종이식 모델에서 1일 1회 경구 투여된 페미가티닙의 효능  (시험결과-그림2) - 7~22일 동안 0.3mg/kg을 투여한 결과, 대조군 그룹의 체중감소와 비교하여 최소로 체중감소만 있었음

		Figure 2: Animal Body Weights in the KG1 Tumor Model 

5.2.3. 2차 약력학적 시험 (in vitro) (CTD 4.2.1.2)

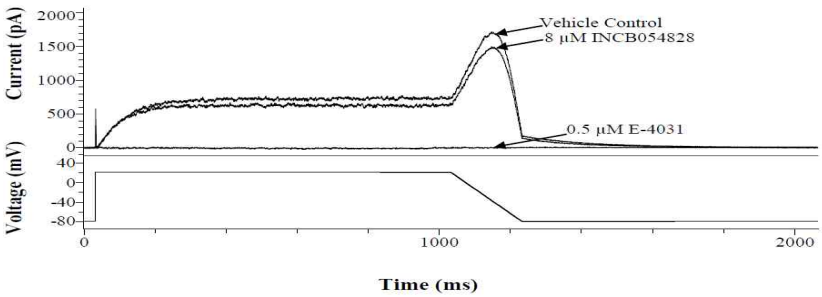
시험 번호	시험항목	시험계 / 시험 방법 / 시험결과
Test Articles : INCB054828		
T13-05-07	Receptor Binding Profile	(시험목적) - 0.1μM ~ 1μM의 페미가티닙의 효능을 70개 수용체, 효소, 이온 채널에서 평가 (시험방법) - non-GLP PerkinElmer 디스커버리 서비스 맞춤형 스크리닝 프로그램을 이용하여 0.1μM - 1μM의 페미가티닙(로트 2)에 대한 70개 수용체, 효소, 이온 채널에 대하여 효능 평가함 - 유의한 억제는 리간드의 특정 결합에 대하여 50% 이상의 억제로 정의하였음 (시험결과) - 페미가티닙을 평가한 70개 in vitro 결합력 또는 효소 분석에서 50% 이상의 억제를 나타내는 유의한 교차반응은 없었음  

<table>
<tr><td></td><td></td><td>* 해당 시험 자료에서 총 5개의 그래프 중 대표로 2개의 그래프를 해당 시험에서 가져옴</td></tr>
<tr><td>ATG
-14.03.1</td><td>Kinase
Selectivity
Profile</td><td>(시험목적)
- 1mM ATP 농도에서 인산화효소 프로파일링 분석을 사용하여 페미가티닙을 평가
(시험결과 - 아래 표 참고)
- 이 시험에서 평가된 56개의 non-FGFR 인산화효소에 대한 페미가티닙의 IC50값은 FGFR1에 비해 ≥ 467 배, FGFR2에 비해 ≥ 396 배, FGFR3에 비해 ≥ 152 배 높게 나타남
Table 1: IC_{50} values of INCB054828 against 56 non-FGFR kinases.
<table><tr><th>Corporate ID</th><th>Lot</th><th>KINASE_PROFILING</th><th>IC_{50} Value (nM)</th><th>Experiment Date</th></tr><tr><td>INCB054828</td><td>2</td><td>AKT1</td><td>>20000</td><td>5/1/2013</td></tr><tr><td>INCB054828</td><td>2</td><td>AURKA</td><td>12829</td><td>5/1/2013</td></tr><tr><td>INCB054828</td><td>2</td><td>AXL</td><td>>20000</td><td>5/1/2013</td></tr><tr><td>INCB054828</td><td>2</td><td>BRAF</td><td>>20000</td><td>5/1/2013</td></tr><tr><td>INCB054828</td><td>2</td><td>BTK</td><td>>20000</td><td>5/1/2013</td></tr><tr><td>INCB054828</td><td>2</td><td>CAMK2D</td><td>>20000</td><td>5/1/2013</td></tr><tr><td>INCB054828</td><td>2</td><td>CDK2</td><td>>20000</td><td>5/1/2013</td></tr><tr><td>INCB054828</td><td>2</td><td>CHEK1</td><td>>20000</td><td>5/1/2013</td></tr><tr><td>INCB054828</td><td>2</td><td>CHEK2</td><td>>20000</td><td>5/1/2013</td></tr><tr><td>INCB054828</td><td>2</td><td>CLK3</td><td>>20000</td><td>5/1/2013</td></tr><tr><td>INCB054828</td><td>2</td><td>DDR2</td><td>>20000</td><td>5/1/2013</td></tr><tr><td>INCB054828</td><td>2</td><td>DYRK2</td><td>>20000</td><td>5/1/2013</td></tr><tr><td>INCB054828</td><td>2</td><td>EGFR</td><td>>20000</td><td>5/1/2013</td></tr><tr><td>INCB054828</td><td>2</td><td>EPHA2</td><td>>20000</td><td>5/1/2013</td></tr><tr><td>INCB054828</td><td>2</td><td>EPHB4</td><td>>20000</td><td>5/1/2013</td></tr><tr><td>INCB054828</td><td>2</td><td>ERBB4</td><td>>20000</td><td>5/1/2013</td></tr><tr><td>INCB054828</td><td>2</td><td>FAK</td><td>>20000</td><td>5/1/2013</td></tr><tr><td>INCB054828</td><td>2</td><td>FLT3</td><td>>20000</td><td>5/1/2013</td></tr><tr><td>INCB054828</td><td>2</td><td>GSK3B</td><td>>20000</td><td>5/1/2013</td></tr><tr><td>INCB054828</td><td>2</td><td>HIPK3</td><td>>20000</td><td>5/1/2013</td></tr><tr><td>INCB054828</td><td>2</td><td>IGF1R</td><td>>20000</td><td>5/1/2013</td></tr><tr><td>INCB054828</td><td>2</td><td>IKKA</td><td>>20000</td><td>5/1/2013</td></tr><tr><td>INCB054828</td><td>2</td><td>IKKB</td><td>>20000</td><td>5/1/2013</td></tr><tr><td>INCB054828</td><td>2</td><td>JNK1</td><td>>20000</td><td>5/1/2013</td></tr><tr><td>INCB054828</td><td>2</td><td>KDR</td><td>182</td><td>5/1/2013</td></tr><tr><td>INCB054828</td><td>2</td><td>KIT</td><td>266</td><td>5/1/2013</td></tr><tr><td>INCB054828</td><td>2</td><td>LCK</td><td>>20000</td><td>5/1/2013</td></tr><tr><td>INCB054828</td><td>2</td><td>LOK</td><td>>20000</td><td>5/1/2013</td></tr><tr><td>INCB054828</td><td>2</td><td>LRRK2</td><td>>20000</td><td>5/1/2013</td></tr></table>* 해당 시험 자료에서 총 두 개의 표 중 대표로 하나의 표만 가져옴</td></tr>
<tr><td>T13-05-06</td><td>인산화효소
프로파일
Kinase
Selectivity
Profile</td><td>(시험목적)
- 각각의 개별적인 인산화효소의 ATP에 대한 Km 농도를 이용하여 in vitro 인산화 효소 분석을 통한 페미가티닙의 효과를 평가
(시험방법)
- 100nM 페미가티닙에서 non-GLP PerkinElmer 디스커버리 서비스 인산화효소 분석 스크리닝(192개 인산화효소, 로트 2)으로 분석
(시험결과)
- 이 조건에서 페미가티닙은 FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4를 각각 99%, 99%, 98%, 77%로 억제하였음
- FGFR1, FGFR2, FGFR3의 억제(각각 IC50 = 0.39, 0.46, 1.2 nM 농도로 낮은 ATP 농도에서 결정된 수치)가 일어나는 IC50 값보다 최소 83배 이상 높은 농도인 100nM 페미가티닙에서 다른 인산화효소에 대한 유의한 억제(<50% 억제)는 관찰되지 않았음</td></tr>
</table>

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

시험 번호	시험항목	GLP 준수 / 시험 방법 / 시험결과
Test Articles : INCB054828 (이하 시험항목에서 페미가티닙 lot 11234-153-S-1를 사용함)		
T14-04-09	포유류 세포에서 발현된 hERG 칼륨 채널에 대한 페미가티닙의 효과 (Effectes of Pemigatinib on Cloned hERG Potassium Channels (GLP) Expressed in Mammalian	(GLP 준수 시험) (시험목적) - HEK293*에서의 이온전류(ionic current)에 대한 페미가티닙의 in vitro 효과를 GLP 시험에서 결정. (*HEK293 cell: 인간 hERG를 안정적으로 발현하는 전압-고정(voltage-clamped) 인간 배아 신장 세포) (시험방법) - 용액으로서 달성 가능한 가장 높은 농도인 3 및 8μM에서 페미가티닙을 시험함 - 모든 실험은 생리적 온도 조건(35 ± 2°C)에서 수행 - 용량 제형 분석(관류 기구의 유출액에서 수집한 시험물질 제형 용액)은 농도 검증 및 동질성 허용 기준을 만족하였음 (시험결과) - 페미가티닙은 3μM에서 hERG 전류를 5.8±0.3%(평균 ±SEM; n=3), 8μM에서 14.1±0.2%로 억제하였음 - 대조군은 0.4 ± 0.2%(n=3)로 억제하였음.

	Cells)	**Table 2: INCB054828 Summary Statistics** Mean percent inhibition at each INCB054828 concentration (Mean), standard deviation (SD), standard error of the mean (SEM) and number of cells (N). <table><tr><th>Concentration (μM)</th><th>Mean</th><th>SD</th><th>SEM</th><th>N</th></tr><tr><td>0</td><td>0.4%</td><td>0.4%</td><td>0.2%</td><td>3</td></tr><tr><td>3</td><td>5.8%*</td><td>0.6%</td><td>0.3%</td><td>3</td></tr><tr><td>8</td><td>14.1%*</td><td>0.4%</td><td>0.2%</td><td>3</td></tr></table>* Value is statistically different from vehicle alone. - 시험한 두 농도에서의 hERG 억제는 부형제 대조값과 비교했을 때 통계적으로 유의하였음 (P <0.05) - hERG 칼륨 전류에서 페미가티닙의 억제 효과에 대한 IC50은 계산하지 않았지만 > 8μM 였음 **Figure 1: Typical hERG potassium current traces.**  - 동일한 조건에서 양성 대조군(60nM 테르페나딘)은 84.4±0.7% (평균 ± SD; n=2)로 hERG 칼륨 전류를 억제하였음. **Table 4: Terfenadine Summary Statistics** Mean percent inhibition after application of 60 nM terfenadine (Mean), standard deviation (SD) and number of cells (N). <table><tr><th>Terfenadine concentration (nM)</th><th>Mean</th><th>SD</th><th>N</th></tr><tr><td>60</td><td>84.4%</td><td>0.7%</td><td>2</td></tr></table>* 인간의 13.5 mg QD 임상 용량에서 평균 인간 항정상태(mean human steady-state) Cmax(22.2 nM 비결합)는 8μM(시험된 최고 농도로 14.1% hERG 억제를 유발함)보다 > 360배 낮음
T16-02-05	래트의 중추신경계에 대한 페미가티닙의 효과 (Effects of Pemigatinib on the Central Nervous System in the Rat)	(GLP 준수 시험) (시험목적) - 래트에서 페미가티닙의 신경 약리학적 효과를 평가 (시험방법) - SD 래트(6마리/성별당/군)에 0, 0.5, 1.5, 10mg/kg의 페미가티닙을 단회 경구 투여하고, 변형된 어윈시험(Irwin test) (Irwin 1968)을 통해 신경 약리학적 효과를 GLP 수준에서 평가함. - 제형 분석 결과(농도 검증 및 동질성 허용 기준)를 만족한 페미가티닙을 투여하기 전과 투여 후 약(± 10분) 60, 120, 240, 360분에 어윈 시험을 실시하였음. - 어윈 시험의 관찰 기간동안 체온을 측정, 기록하였음. (시험결과) - 모든 래트는 계획된 안락사 시점까지 생존하였음 - 10mg/kg이 투여된 수컷 1마리에서 털세움(piloerection)이 나타남 - 10mg/kg이 투여된 수컷 1마리와 암컷 1마리에서 증가된 접촉 반응이 있었음 - 페미가티닙의 중추신경계 영향에 대한 최대 무독성 용량(no-observed- adverse- effect level, NOAEL)은 시험된 최고 용량 단계인 10mg/kg임

		Summary of Male Individual Irwin Test Parameter Occurrences (INCB054828) Total Occurrence(s)/No. of Males (Observation Period[a]) Finding: / Group 1 Control / Group 2 0.5 mg/kg / Group 3 1.5 mg/kg / Group 4 10 mg/kg Passivity: 1/6 (Pre, 120, 360) 2/6 (60) 3/6 (240) / 1/6 (60, 120) 2/6 (240, 360) / 1/6 (120, 360) / 1/6 (60) 2/6 (120, 240) Piloerection: / / / 1/6 (120, 240, 360) Increased Touch Response: / / / 1/6 (60, 120) [a] = Observation periods include prior to dosing (Pre); 60, 120, 240, and 360 minutes post-dosing. **Summary of Female Individual Irwin Test Parameter Occurrences (INCB054828)** Total Occurrence(s)/No. of Females (Observation Period[a]) Finding: / Group 1 Control / Group 2 0.5 mg/kg / Group 3 1.5 mg/kg / Group 4 10 mg/kg Passivity: / 1/6 (Pre, 60, 120, 360) 2/6 (240) / 1/6 (240) / 1/6 (120, 360) Increased Touch Response: / / / 1/6 (60, 120, 240) [a] = Observation periods include prior to dosing (Pre); 60, 120, 240, and 360 minutes post-dosing.
T16-02-06	래트의 호흡기에 대한 페미가티닙의 효과 (Effects of Pemigatinib on the Respiratory System in Rat)	(GLP 준수 시험) (시험목적) - 래트에서 페미가티닙의 호흡계 미치는 영향을 평가 (시험방법) - 0, 0.5, 1.5, 10mg/kg의 페미가티닙을 SD 래트(8마리/성별당/군)에 단회 경구 투여하고 호흡수, 일회당 호흡량, 산출된 분당 호흡량에 미치는 효과를 헤드-아웃 넥-실드(head-out neck-sealed) 체적 기록 챔버를 이용하여 GLP 수준에서 평가하였음 - 데이터는 투여 전 60분 동안, 투여 후 6시간 동안 연속적으로 수집하였음 - 투여 전 마지막 15분에 수집된 데이터는 데이터 분석에서 베이스라인을 정의하는데 사용하였음 - 투여 후 데이터는 15분 간격으로 분석하고 3가지 분석 단계(1단계: 투여 후 0-60분; 2단계: 투여 후 61-180분; 3단계: 투여 후 181 - 360분)로 나누었음 - 투여 전(베이스라인)과 각각의 개별 투여 후 시간 간격에 대해서는 평균값만 산출하였음 - 용량 제형 분석 결과는 농도 검증 및 동질성 허용 기준을 만족하였음 (시험결과) - 모든 래트는 시험 종료 시점까지 생존하였음 - 1.5 및 10mg/kg 페미가티닙 투여 후 첫 0 - 15분 동안은 낮은 호흡의 빈도수가 관찰되었음 - 10mg/kg의 용량으로 페미가티닙을 투여했을 때는 투여 후 316 - 330분부터 높은 호흡 빈도수(14.6%)가 나타났음 - 페미가티닙을 투여받은 래트에서 통합 호흡 파라미터 분당 호흡량은 영향을 받지 않았음. - 페미가티닙 단회 경구(위관영양법) 투여 후 호흡 기능의 NOAEL은 시험된 최고 단계인 10 mg/kg이었음
T16-02-07	무선 원격 측정장치가 이식된 의식이 있는 사이노몰거스	(GLP 준수 시험) (시험목적) - 무선 원격 측정장치가 이식된 의식이 있는 사이노몰거스 원숭이에서 페미가티닙의 심혈관계에 대한 효과 (시험방법)

	원숭이에서 페미가티닙의 심혈관계에 대한 효과 (Effects of Pemigatinib on the Cardiovascular System in Conscious Radiotelemetry-Implanted Cynomolgus Monkeys)	- 수컷 사이노몰거스 원숭이(n = 4)에 0, 0.33, 1, 5mg/kg 페미가티닙을 단회 경구 투여한 후 심혈관계에 대한 효과를 평가하였음 - 페미가티닙과 부형제는 5mL/kg의 부피로 투여하였음 - 라틴정방설계(Latin Square Design) 방식을 따라 전파원격측정장치가 이식된 각각의 원숭이가 한 번씩 각각 투여를 받고, 투여 사이에 약 7일간의 휴약기를 두었음 - 각 치료군은 각각의 시험 당일에 설정하였음 - 심박수(동맥의 파형에서 도출), 동맥 혈압(수축기, 이완기, 산술평균 및 맥박압), 체온 및 ECG 데이터를 투여 전 1시간부터 투여 후 약 24시간까지 연속적으로 수집하였음 - 각 시험의 투여 기간은 투여 전 및 투여 후로 정의하였음 - 원격측정 데이터는 통계 분석을 위하여 다음 단계로 구성하였음 0단계: 투여 전 1시간 베이스라인 1단계: 1시간~6시간까지, 1시간씩 6개 하위 단계로 나눔 2단계: 7시간~18시간까지, 2시간씩 6개 하위 단계로 나눔 3단계: 19시간~24시간까지, 2시간씩 3개 하위 단계로 나눔 - 매일 투여 전(베이스라인 데이터 수집 시작 최소 2시간 전)과 투여 약 4 - 24시간 후에 임상적 관찰과 독성동태학적 채혈을 실시하였음 - 용량 제형 분석 결과는 농도 검증 및 동질성 허용 기준을 만족하였음 (시험결과) - 모든 동물은 시험 종료 시점까지 생존하였음 - 페미가티닙 투여 후 TA 관련 임상적 관찰 결과는 없었음 - 베이스라인에서 치료군 간의 심혈관 파라미터의 유의한 차이는 없었음 - 모든 베이스라인 판독값은 과거 대조군 데이터의 허용 범위 안에 있었음(Soloviev et al 2007) - 수컷 사이노몰거스 원숭이에 대한 페미가티닙 0.33, 1.0 또는 5.0 mg/kg 용량의 경구 투여의 결과, 심박수, 수축기, 이완기 또는 평균 동맥 혈압, 맥박압, 체온, ECG 간격(PR, QRS, RR, QT 또는 바젯 보정 공식(Bazett's correction formula)을 적용한 심박수 보정 QT 간격 [QTcB]), ECG 파형 조직학적 형태 또는 동물의 임상적 상태에 유의한 변화는 없었음 - 해당 시험에서 ECG의 질적 변화(심방조기 전도와 심실조기수축)는 원숭이 종에서 흔한 소견(Atterson et al 2009)일 수 있으므로, 페미가티닙 투여의 결과로 간주하지 않았음 - 전파원격측정장치를 장착한 수컷 사이노몰거스 원숭이에서 페미가티닙의 경구 투여의 심혈관 효과의 NOEL은 시험된 최대 용량인 5.0 mg/kg이었음.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

(1) 흡수				
시험 항목	**시험계**	**투여 경로**	**보고번호**	**시험성적**
Absorption: In Vitro Study				

<table>
<tr>
<td>Absorption - In Vitro Study</td>
<td>Caco-2/MDCKII cells</td>
<td>In Vitro</td>
<td>DMB-14.61.1</td>
<td>
3.1. Pemigatinib as Substrate and Inhibitor of Human P-gp and BCRP
<table>
<tr><th colspan="3">Test Article: pemigatinib</th></tr>
<tr><td>Report No.</td><td colspan="2">DMB-14.61.1</td></tr>
<tr><td>Study System</td><td>Caco-2</td><td>MDCKII</td></tr>
<tr><td>Transporter</td><td>P-gp</td><td>BCRP</td></tr>
<tr><td>pemigatinib Concentration (μM)</td><td>Efflux Ratio</td><td>Efflux Ratio</td></tr>
<tr><td>0.01</td><td>4.0[a]</td><td>ND</td></tr>
<tr><td>0.1</td><td>3.3[a]</td><td>ND</td></tr>
<tr><td>1</td><td>1.5</td><td>ND</td></tr>
<tr><td>2</td><td>ND</td><td>5.5</td></tr>
<tr><td>5</td><td>ND</td><td>2.5</td></tr>
<tr><td>10</td><td>0.89</td><td>1.5</td></tr>
<tr><td>30</td><td>0.64</td><td>0.87</td></tr>
<tr><td>Probe Substrate Concentration</td><td>Digoxin 5 μM</td><td>Prazosin 1 μM</td></tr>
<tr><td>IC_{70}</td><td>4.8 μM</td><td>> 30 μM</td></tr>
<tr><td colspan="3">Additional Information:
[a] reduced to unity in the presence of CSA
ND, not determined
pemigatinib is an inhibitor of P-gp with IC_{70} value of 4.8 μM
pemigatinib is a weak inhibitor of BCRP</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
<tr>
<td>M2 (INCB056632) as substrate of human P-gp</td>
<td>Caco-2 cells</td>
<td>In Vitro</td>
<td>DMB-19.77.1</td>
<td>
3.2. M2 (INCB056632) as Substrate of Human P-gp
<table>
<tr><th colspan="2">Test Article: M2 (INCB056632)</th></tr>
<tr><td>Report No.</td><td>DMB-19.77.1</td></tr>
<tr><td>Study System</td><td>Caco-2</td></tr>
<tr><td>Transporter</td><td>P-gp</td></tr>
<tr><td>M2 (INCB056632) Concentration (μM)</td><td>Efflux Ratio</td></tr>
<tr><td>3</td><td>25[a]</td></tr>
<tr><td>30</td><td>19[b]</td></tr>
<tr><td>300</td><td>1.7</td></tr>
<tr><td>Probe Substrate Concentration</td><td>Digoxin 5 μM</td></tr>
<tr><td colspan="2">Additional Information:
[a] reduced to 3.3 in the presence of CSA
[b] reduced to 1.5 in the presence of CSA</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
<tr>
<td colspan="5">Absorption: Pharmacokinetics and Toxicokinetics</td>
</tr>
<tr>
<td>Absorption and excretion</td>
<td>Rats</td>
<td>Gavage, iv</td>
<td>DMB-14.63.1</td>
<td>
4.1. Pharmacokinetics: Absorption After a Single Oral Dose
<table>
<tr><th colspan="4">Test Article: pemigatinib</th></tr>
<tr><td>Report No.</td><td>DMB-14.63.1</td><td>DMB-14.66.1</td><td>DMB-14.65.1</td></tr>
<tr><td>Species</td><td>Rat</td><td>Monkey</td><td>Dog</td></tr>
<tr><td>Gender (M/F)/Number of animals:</td><td>4M</td><td>2M</td><td>2M</td></tr>
<tr><td>Feeding condition:</td><td>Fasted</td><td>Fasted</td><td>Fasted</td></tr>
<tr><td>Vehicle/Formulation:</td><td>5% dimethylacetamide, 0.5% methylcellulose in water</td><td>5% dimethylacetamide, 0.5% methylcellulose in water</td><td>5% dimethylacetamide, 0.5% methylcellulose in water</td></tr>
<tr><td>Method of Administration:</td><td>Gavage</td><td>Gavage</td><td>Gavage</td></tr>
<tr><td>Dose (mg/kg):</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td></tr>
<tr><td>Lot Number</td><td>8, free base</td><td>2, TFA salt</td><td>11234-153-S-1, free base</td></tr>
<tr><td>Sample (eg, whole blood, plasma, serum):</td><td>Plasma</td><td>Plasma</td><td>Plasma</td></tr>
<tr><td>Analyte:</td><td>pemigatinib</td><td>pemigatinib</td><td>pemigatinib</td></tr>
<tr><td>Assay:</td><td>LC/MS/MS</td><td>LC/MS/MS</td><td>LC/MS/MS</td></tr>
<tr><td>PK parameters:</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>C_{max} (μM)</td><td>2.26 ± 0.55[a]</td><td>0.766</td><td>1.77</td></tr>
<tr><td>T_{max} (hr)</td><td>0.56 ± 0.3[a]</td><td>2.0</td><td>0.75</td></tr>
<tr><td>$AUC_{0-\infty}$ (μM*h)</td><td>7.67 ± 1.2[a]</td><td>6.19</td><td>22.1</td></tr>
<tr><td>T ½ (hr)[b]</td><td>2.2 ± 0.5[a]</td><td>5.3</td><td>15</td></tr>
<tr><td>%F</td><td>➢ 100</td><td>29</td><td>98</td></tr>
<tr><td colspan="4">Additional Information:
[a] Mean ± SD (4 rats)
[b] At least three data points in the terminal phase were used to calculate half-life</td></tr>
</table>
4.2. Absorption After a Single Intravenous (iv) Dose
<table>
<tr><th colspan="4">Test Article: pemigatinib</th></tr>
<tr><td>Report No.</td><td>DMB-14.63.1</td><td>DMB-14.66.1</td><td>DMB-14.65.1</td></tr>
<tr><td>Species</td><td>Rat</td><td>Monkey</td><td>Dog</td></tr>
<tr><td>Gender (M/F)/Number of animals:</td><td>4M</td><td>2M</td><td>2M</td></tr>
<tr><td>Feeding condition:</td><td>Fasted</td><td>Fasted</td><td>Fasted</td></tr>
<tr><td>Vehicle/Formulation:</td><td>Solution/ 5% dimethylacetamide, 25% Sulphobutyl ether β-cyclodextrin in acidified saline (pH 3)</td><td>Solution/ 5% dimethylacetamide, 20% Sulphobutyl ether β-cyclodextrin in acidified saline</td><td>Solution/ 5% dimethylacetamide, 20% Sulphobutyl ether β-cyclodextrin in saline</td></tr>
<tr><td>Method of Administration:</td><td>IV</td><td>IV</td><td>IV</td></tr>
<tr><td>Dose (mg/kg):</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr>
<tr><td>Lot Number</td><td>8, free base</td><td>2, TFA salt</td><td>11234-153-S-1, free base</td></tr>
<tr><td>Sample (eg, whole blood, plasma, serum):</td><td>Plasma</td><td>Plasma</td><td>Plasma</td></tr>
<tr><td>Analyte:</td><td>pemigatinib</td><td>pemigatinib</td><td>pemigatinib</td></tr>
<tr><td>Assay:</td><td>LC/MS/MS</td><td>LC/MS/MS</td><td>LC/MS/MS</td></tr>
<tr><td>PK parameters:</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>CL (L/h/kg)</td><td>1.03 ± 0.16[a]</td><td>0.198</td><td>0.183</td></tr>
<tr><td>V_{ss} (L/kg)</td><td>1.85 ± 0.13[a]</td><td>0.584</td><td>3.49</td></tr>
<tr><td>$AUC_{0-\infty}$ (μM*h)</td><td>2.03 ± 0.28[a]</td><td>10.6</td><td>11.3</td></tr>
<tr><td>T ½ (hr)[b]</td><td>4.0 ± 1[a]</td><td>10</td><td>16[c]</td></tr>
<tr><td>% dose in urine as unchanged parent</td><td>9</td><td>36</td><td>22</td></tr>
<tr><td colspan="4">Additional Information:
[a] Mean ± SD (4 rats)
[b] At least three data points in the terminal phase were used to calculate half-life
[c] Half-life (N=1)</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
<tr>
<td>Absorption and excretion - SD</td>
<td>Rats</td>
<td>Gavage</td>
<td>DMB-14.67.1</td>
<td>
4.3.1. Toxicokinetics in Rats Given Single Ascending Oral Doses at 1, 3 and 10 mg/kg
<table>
<tr><th colspan="7">Test Article: pemigatinib</th></tr>
<tr><td>Report No.</td><td colspan="6">DMB-14.67.1</td></tr>
<tr><td>Report No.</td><td colspan="6">T13-07-09</td></tr>
<tr><td>Gender (M/F)/Number of animals:</td><td>3M</td><td>3F</td><td>3M</td><td>3F</td><td>3M</td><td>3F</td></tr>
<tr><td>Feeding condition:</td><td colspan="2">Fed</td><td colspan="2">Fed</td><td colspan="2">Fed</td></tr>
<tr><td>Vehicle/Formulation:</td><td colspan="2">0.5% methylcellulose in water</td><td colspan="2">0.5% methylcellulose in water</td><td colspan="2">0.5% methylcellulose in water</td></tr>
<tr><td>Method of Administration:</td><td colspan="2">Gavage</td><td colspan="2">Gavage</td><td colspan="2">Gavage</td></tr>
<tr><td>Dose (mg/kg):</td><td colspan="2">1</td><td colspan="2">3</td><td colspan="2">10</td></tr>
<tr><td>Lot Number</td><td colspan="6">4, free base</td></tr>
<tr><td>Sample (eg, whole blood, plasma, serum):</td><td colspan="2">Plasma</td><td colspan="2">Plasma</td><td colspan="2">Plasma</td></tr>
<tr><td>Analyte:</td><td colspan="2">pemigatinib</td><td colspan="2">pemigatinib</td><td colspan="2">pemigatinib</td></tr>
<tr><td>Assay:</td><td colspan="2">LC/MS/MS</td><td colspan="2">LC/MS/MS</td><td colspan="2">LC/MS/MS</td></tr>
<tr><td>PK parameters[a]:</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>C_{max} (μM)</td><td>0.336</td><td>0.713</td><td>1.06</td><td>1.74</td><td>4.52</td><td>10.2</td></tr>
<tr><td>T_{max} (hr)</td><td>2.0</td><td>1.0</td><td>2.0</td><td>2.0</td><td>4.0</td><td>4.0</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-24h} (μM*h)</td><td>1.64</td><td>5.78</td><td>6.92</td><td>15.9</td><td>43.1</td><td>98.8</td></tr>
<tr><td>T ½ (hr)[b]</td><td>3.0</td><td>2.4</td><td>2.2</td><td>2.8</td><td>2.1</td><td>2.7</td></tr>
<tr><td colspan="7">Additional Information:
[a] Calculated from mean plasma concentration data (3 rats per sex per group)
[b] At least three data points in the terminal phase were used to calculate half-life</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr><td>Absorption and excretion - SD</td><td>Rats</td><td>Gavage</td><td>DMB-14.97.1</td><td>
4.3.2. Toxicokinetics in Rats Given Single Ascending Oral Doses at 30, 100 and 300 mg/kg
<table>
<tr><td colspan="7">Test Article: pemigatinib</td></tr>
<tr><td>Report No.</td><td colspan="6">DMB-14.97.1</td></tr>
<tr><td>Study No.</td><td colspan="6">T13-06-08</td></tr>
<tr><td>Gender (M/F)/Number of animals:</td><td>3M</td><td>3F</td><td>3M</td><td>3F</td><td>3M</td><td>3F</td></tr>
<tr><td>Feeding condition:</td><td colspan="2">Fed</td><td colspan="2">Fed</td><td colspan="2">Fed</td></tr>
<tr><td>Vehicle/Formulation:</td><td colspan="2">0.5% methylcellulose in citrate buffer (pH 3)</td><td colspan="2">0.5% methylcellulose in citrate buffer (pH 3)</td><td colspan="2">0.5% methylcellulose in citrate buffer (pH 3)</td></tr>
<tr><td>Method of Administration:</td><td colspan="2">Gavage</td><td colspan="2">Gavage</td><td colspan="2">Gavage</td></tr>
<tr><td>Dose (mg/kg):</td><td colspan="2">30</td><td colspan="2">100</td><td colspan="2">300</td></tr>
<tr><td>Lot Number</td><td colspan="6">4, free base</td></tr>
<tr><td>Sample (eg, whole blood, plasma, serum):</td><td colspan="2">Plasma</td><td colspan="2">Plasma</td><td colspan="2">Plasma</td></tr>
<tr><td>Analyte:</td><td colspan="2">pemigatinib</td><td colspan="2">pemigatinib</td><td colspan="2">pemigatinib</td></tr>
<tr><td>Assay:</td><td colspan="2">LC/MS/MS</td><td colspan="2">LC/MS/MS</td><td colspan="2">LC/MS/MS</td></tr>
<tr><td>PK parameters[a]:</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>C_{max} (µM)</td><td>17.2</td><td>15.9</td><td>45.6</td><td>34.1</td><td>53.4</td><td>41.8</td></tr>
<tr><td>T_{max} (hr)</td><td>1.0</td><td>4.0</td><td>2.0</td><td>1.0</td><td>8.0</td><td>2.0</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-24h} (µM*h)</td><td>174</td><td>207</td><td>724</td><td>706</td><td>1051</td><td>751</td></tr>
<tr><td>T ½ (hr)[b]</td><td>5.3</td><td>11.2</td><td>NC</td><td>NC</td><td>NC</td><td>91.6</td></tr>
<tr><td colspan="7">Additional Information:
[a] Calculated from mean plasma concentration data (3 rats per sex per group)
[b] At least three data points in the terminal phase were used to calculate half-life
NC, Not Calculable</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>Absorption and excretion – SDa,b,c</td><td>Rats</td><td>Gavage</td><td>DMB-16.14.1</td><td></td></tr>
<tr><td>Absorption and excretion - SDc,d</td><td>Rats</td><td>Gavage</td><td>DMB-16.17.1</td><td>
4.3.3. Toxicokinetics in Rats Given Single Ascending Oral Doses at 0.5, 1.5 and 10 mg/kg
<table>
<tr><td colspan="7">Test Article: pemigatinib</td></tr>
<tr><td>Report No.</td><td colspan="6">DMB-16.17.1</td></tr>
<tr><td>Study No.</td><td colspan="6">T16-02-05</td></tr>
<tr><td>Gender (M/F)/Number of animals:</td><td>3M</td><td>3F</td><td>3M</td><td>3F</td><td>3M</td><td>3F</td></tr>
<tr><td>Feeding condition:</td><td colspan="2">Fed</td><td colspan="2">Fed</td><td colspan="2">Fed</td></tr>
<tr><td>Vehicle/Formulation:</td><td colspan="6">0.5% methylcellulose in 50 mM citrate buffer (pH 3)</td></tr>
<tr><td>Method of Administration:</td><td colspan="2">Gavage</td><td colspan="2">Gavage</td><td colspan="2">Gavage</td></tr>
<tr><td>Dose (mg/kg):</td><td colspan="2">0.5</td><td colspan="2">1.5</td><td colspan="2">10</td></tr>
<tr><td>Lot Number</td><td colspan="6">1931-156-7-R</td></tr>
<tr><td>Sample (eg, whole blood, plasma, serum):</td><td colspan="2">Plasma</td><td colspan="2">Plasma</td><td colspan="2">Plasma</td></tr>
<tr><td>Analyte:</td><td colspan="2">pemigatinib</td><td colspan="2">pemigatinib</td><td colspan="2">pemigatinib</td></tr>
<tr><td>Assay:</td><td colspan="2">LC/MS/MS</td><td colspan="2">LC/MS/MS</td><td colspan="2">LC/MS/MS</td></tr>
<tr><td>PK parameters[a]:</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>C_{max} (µM)</td><td>0.110</td><td>0.333</td><td>0.461</td><td>1.13</td><td>5.02</td><td>10.4</td></tr>
<tr><td>T_{max} (hr)</td><td>1.00</td><td>1.00</td><td>2.00</td><td>2.00</td><td>1.00</td><td>1.00</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-24h} (µM*h)</td><td>0.618</td><td>2.44</td><td>2.83</td><td>7.90</td><td>27.6</td><td>74.8</td></tr>
<tr><td>T ½ (hr)[b]</td><td>1.42</td><td>2.46</td><td>2.56</td><td>2.35</td><td>5.69</td><td>2.40</td></tr>
<tr><td colspan="7">Additional Information:
[a] Calculated from mean plasma concentration data (3 rats per sex per group)
[b] At least three data points in the terminal phase were used to calculate half-life</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>Absorption and excretion - 9 Day MD</td><td>Rats</td><td>Gavage</td><td>DMB-14.119.1</td><td>
5.1. Pharmacokinetics: Absorption After Repeated Oral Doses in Rats – 9-Day TK
<table>
<tr><td colspan="7">Test Article: pemigatinib</td></tr>
<tr><td>Report No.</td><td colspan="6">DMB-14.119.1[a]</td></tr>
<tr><td>Study No.</td><td colspan="6">T13-07-10</td></tr>
<tr><td>Gender (M/F)/Number of animals:</td><td>3M</td><td>3M</td><td>3M</td><td>3F</td><td>3F</td><td>3F</td></tr>
<tr><td>Feeding condition:</td><td>Fed</td><td>Fed</td><td>Fed</td><td>Fed</td><td>Fed</td><td>Fed</td></tr>
<tr><td>Vehicle/Formulation:</td><td colspan="6">Suspension / 0.5% methylcellulose in 50 mM citrate buffer (pH 3.0)</td></tr>
<tr><td>Method of Administration:</td><td>Gavage</td><td>Gavage</td><td>Gavage</td><td>Gavage</td><td>Gavage</td><td>Gavage</td></tr>
<tr><td>Sample (eg, whole blood, plasma, serum):</td><td>Plasma</td><td>Plasma</td><td>Plasma</td><td>Plasma</td><td>Plasma</td><td>Plasma</td></tr>
<tr><td>Analyte:</td><td>pemigatinib</td><td>pemigatinib</td><td>pemigatinib</td><td>pemigatinib</td><td>pemigatinib</td><td>pemigatinib</td></tr>
<tr><td>Assay:</td><td>LC/MS/MS</td><td>LC/MS/MS</td><td>LC/MS/MS</td><td>LC/MS/MS</td><td>LC/MS/MS</td><td>LC/MS/MS</td></tr>
<tr><td>Dose (mg/kg):</td><td>5</td><td>10</td><td>20</td><td>5</td><td>10</td><td>20</td></tr>
<tr><td>Lot Number</td><td colspan="6">Lot 4, free base</td></tr>
<tr><td>PK parameters[b]:</td><td>Day 1</td><td>Day 1</td><td>Day 1</td><td>Day 1</td><td>Day 1</td><td>Day 1</td></tr>
<tr><td>C_{max} (µM)</td><td>2.68</td><td>7.65</td><td>14.1</td><td>5.26</td><td>8.77</td><td>13.9</td></tr>
<tr><td>T_{max} (hr)</td><td>2.0</td><td>2.0</td><td>2.0</td><td>1.0</td><td>2.0</td><td>1.0</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-24h} (µM*h)</td><td>24.7</td><td>65.4</td><td>132</td><td>36.6</td><td>93.4</td><td>128</td></tr>
<tr><td>T ½ (h)[c]</td><td>2.1</td><td>2.2</td><td>2.6</td><td>3.2</td><td>2.9</td><td>4.5</td></tr>
<tr><td colspan="7">Additional Information:
[a] Due to excessive weight loss, the study was terminated early and no Day 8 TK samples were collected
[b] Calculated from mean plasma concentration data (3 rats per sex per group)
[c] At least three data points in the terminal phase were used to calculate half-life</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>Absorption and excretion - 9 Day MD</td><td>Rats</td><td>Gavage</td><td>DMB-14.68.1</td><td>
5.2. Pharmacokinetics: Absorption After Repeated Oral Doses in Rats – 9-Day TK
<table>
<tr><td colspan="13">Test Article: pemigatinib</td></tr>
<tr><td>Report No.</td><td colspan="12">DMB-14.68.1</td></tr>
<tr><td>Study No.</td><td colspan="12">T13-07-12</td></tr>
<tr><td>Gender (M/F)/Number of animals:</td><td colspan="2">3M</td><td colspan="2">3M</td><td colspan="2">3M</td><td colspan="2">3F</td><td colspan="2">3F</td><td colspan="2">3F</td></tr>
<tr><td>Feeding condition:</td><td colspan="2">Fed</td><td colspan="2">Fed</td><td colspan="2">Fed</td><td colspan="2">Fed</td><td colspan="2">Fed</td><td colspan="2">Fed</td></tr>
<tr><td>Vehicle/Formulation:</td><td colspan="12">Suspension / 0.5% methylcellulose in 50 mM citrate buffer (pH 3.0)</td></tr>
<tr><td>Method of Administration:</td><td colspan="2">Gavage</td><td colspan="2">Gavage</td><td colspan="2">Gavage</td><td colspan="2">Gavage</td><td colspan="2">Gavage</td><td colspan="2">Gavage</td></tr>
<tr><td>Sample (eg, whole blood, plasma, serum):</td><td colspan="2">Plasma</td><td colspan="2">Plasma</td><td colspan="2">Plasma</td><td colspan="2">Plasma</td><td colspan="2">Plasma</td><td colspan="2">Plasma</td></tr>
<tr><td>Analyte:</td><td colspan="2">pemigatinib</td><td colspan="2">pemigatinib</td><td colspan="2">pemigatinib</td><td colspan="2">pemigatinib</td><td colspan="2">pemigatinib</td><td colspan="2">pemigatinib</td></tr>
<tr><td>Assay:</td><td colspan="2">LC/MS/MS</td><td colspan="2">LC/MS/MS</td><td colspan="2">LC/MS/MS</td><td colspan="2">LC/MS/MS</td><td colspan="2">LC/MS/MS</td><td colspan="2">LC/MS/MS</td></tr>
<tr><td>Dose (mg/kg):</td><td colspan="2">0.3</td><td colspan="2">0.75</td><td colspan="2">2</td><td colspan="2">0.3</td><td colspan="2">0.75</td><td colspan="2">2</td></tr>
<tr><td>Lot Number</td><td colspan="12">Lot 4, free base</td></tr>
<tr><td>PK parameters[a]:</td><td>Day 1</td><td>Day 8</td><td>Day 1</td><td>Day 8</td><td>Day 1</td><td>Day 8</td><td>Day 1</td><td>Day 8</td><td>Day 1</td><td>Day 8</td><td>Day 1</td><td>Day 8</td></tr>
<tr><td>C_{max} (µM)</td><td>0.0977</td><td>0.0751</td><td>0.338</td><td>0.302</td><td>0.810</td><td>0.829</td><td>0.290</td><td>0.202</td><td>0.342</td><td>0.414</td><td>1.40</td><td>1.41</td></tr>
<tr><td>T_{max} (hr)</td><td>2.0</td><td>2.0</td><td>2.0</td><td>4.0</td><td>2.0</td><td>4.0</td><td>2.0</td><td>2.0</td><td>1.0</td><td>4.0</td><td>2.0</td><td>2.0</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-24h} (µM*h)</td><td>0.395</td><td>0.377</td><td>1.44</td><td>2.24</td><td>7.24</td><td>7.94</td><td>2.00</td><td>1.38</td><td>3.88</td><td>3.59</td><td>12.4</td><td>10.2</td></tr>
<tr><td>T ½ (hr)[b]</td><td>1.8</td><td>2.2</td><td>2.7</td><td>2.9</td><td>1.8</td><td>2.5</td><td>2.7</td><td>2.5</td><td>2.8</td><td>3.7</td><td>2.4</td><td>2.6</td></tr>
<tr><td colspan="13">Additional Information:
[a] Calculated from mean plasma concentration data (3 rats per sex per group)
[b] At least three data points in the terminal phase were used to calculate half-life</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>Absorption and excretion - 12 Day MDe</td><td>Rats</td><td>Gavage</td><td>DMB-18.68.1</td><td>
Pharmacokinetics: Absorption After Repeated Oral Doses in Pregnant Female Rats – 12-Day TK
<table>
<tr><td>Report No</td><td colspan="6">DMB-18.68.1</td></tr>
<tr><td>Gender (M/F)/Number of animals:</td><td colspan="2">4F</td><td colspan="2">4F</td><td colspan="2">4F</td></tr>
<tr><td>Feeding condition:</td><td colspan="2">Fed</td><td colspan="2">Fed</td><td colspan="2">Fed</td></tr>
<tr><td>Vehicle/Formulation:</td><td colspan="6">0.5% Methylcellulose in 50 mM citrate buffer pH 3.0 ± 0.3</td></tr>
<tr><td>Method of Administration:</td><td colspan="2">Gavage</td><td colspan="2">Gavage</td><td colspan="2">Gavage</td></tr>
<tr><td>Sample (eg, whole blood, plasma, serum):</td><td colspan="2">Plasma</td><td colspan="2">Plasma</td><td colspan="2">Plasma</td></tr>
<tr><td>Analyte:</td><td colspan="2">pemigatinib</td><td colspan="2">pemigatinib</td><td colspan="2">pemigatinib</td></tr>
<tr><td>Assay:</td><td colspan="2">LC/MS/MS</td><td colspan="2">LC/MS/MS</td><td colspan="2">LC/MS/MS</td></tr>
<tr><td>Dose (mg/kg):</td><td colspan="2">0.1</td><td colspan="2">0.3</td><td colspan="2">1</td></tr>
<tr><td>Lot Number</td><td colspan="6">BPR-14-48-B5-22</td></tr>
<tr><td>PK parameters[a]:</td><td>Day 6</td><td>Day 17</td><td>Day 6</td><td>Day 17</td><td>Day 6</td><td>Day 17</td></tr>
<tr><td>C_{max} (µM)</td><td>0.0620</td><td>0.0637</td><td>0.181</td><td>0.188</td><td>0.695</td><td>0.744</td></tr>
<tr><td>T_{max} (hr)</td><td>1.0</td><td>1.0</td><td>2.0</td><td>1.0</td><td>2.0</td><td>2.0</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-24h} (µM*h)</td><td>0.461</td><td>0.558</td><td>1.34</td><td>1.54</td><td>6.22</td><td>6.25</td></tr>
<tr><td>T ½ (hr)[b]</td><td>3.4</td><td>4.2</td><td>NC</td><td>2.5</td><td>2.0</td><td>3.0</td></tr>
<tr><td colspan="7">Additional Information:
[a] Calculated from mean plasma concentration data (4 rats per group)
[b] At least three data points in the terminal phase were used to calculate half-life
GD: gestation day; NC: not calculable</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr>
<td>Absorption and excretion - 28 Day MDc</td>
<td>Rats</td>
<td>Gavage</td>
<td>DMB-14.77.1</td>
<td>
5.3. Pharmacokinetics: Absorption After Repeated Oral Doses in Male Rats – 28-Day TK
<table>
<tr><td colspan="7">Test Article: pemigatinib</td></tr>
<tr><td>Report No.</td><td colspan="6">DMB-14.77.1[a]</td></tr>
<tr><td>Study No.</td><td colspan="6">T14-02-06</td></tr>
<tr><td>Gender (M/F)/Number of animals:</td><td colspan="2">3M</td><td colspan="2">3M</td><td colspan="2">3M</td></tr>
<tr><td>Feeding condition:</td><td colspan="2">Fed</td><td colspan="2">Fed</td><td colspan="2">Fed</td></tr>
<tr><td>Vehicle/Formulation:</td><td colspan="6">Suspension / 0.5% methylcellulose in 50 mM citrate buffer pH 3.0</td></tr>
<tr><td>Method of Administration:</td><td colspan="2">Gavage</td><td colspan="2">Gavage</td><td colspan="2">Gavage</td></tr>
<tr><td>Sample (eg, whole blood, plasma, serum):</td><td colspan="2">Plasma</td><td colspan="2">Plasma</td><td colspan="2">Plasma</td></tr>
<tr><td>Analyte:</td><td colspan="2">pemigatinib</td><td colspan="2">pemigatinib</td><td colspan="2">pemigatinib</td></tr>
<tr><td>Assay:</td><td colspan="2">LC/MS/MS</td><td colspan="2">LC/MS/MS</td><td colspan="2">LC/MS/MS</td></tr>
<tr><td>Dose (mg/kg):</td><td colspan="2">0.27</td><td colspan="2">0.54</td><td colspan="2">1.05</td></tr>
<tr><td>Lot Number</td><td colspan="6">11234-153-S-1, free base</td></tr>
<tr><td>PK parameters[b]:</td><td>Day 0</td><td>Day 31</td><td>Day 0</td><td>Day 31</td><td>Day 0</td><td>Day 31</td></tr>
<tr><td>C_{max} (µM)</td><td>0.0905</td><td>0.125</td><td>0.191</td><td>0.260</td><td>0.565</td><td>0.876</td></tr>
<tr><td>T_{max} (hr)</td><td>1.00</td><td>1.00</td><td>1.00</td><td>1.00</td><td>1.00</td><td>1.00</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-24h} (µM*h)</td><td>0.339</td><td>0.414</td><td>0.794</td><td>0.961</td><td>2.09</td><td>2.88</td></tr>
<tr><td>T ½ (hr)[c]</td><td>1.66</td><td>1.74</td><td>1.21</td><td>1.37</td><td>1.27</td><td>2.76</td></tr>
<tr><td colspan="7">Additional Information:
[a] 2 cycles of 14 days of dosing with 7 days of nondosing period in between
[b] Calculated from mean plasma concentration data (3 rats per sex per group)
[c] At least three data points in the terminal phase were used to calculate half-life</td></tr>
</table>
5.4. Pharmacokinetics: Absorption After Repeated Oral Doses in Female Rats – 28-Day TK
<table>
<tr><td colspan="7">Test Article: pemigatinib</td></tr>
<tr><td>Report No.</td><td colspan="6">DMB-14.77.1 [a]</td></tr>
<tr><td>Study No.</td><td colspan="6">T14-02-06</td></tr>
<tr><td>Gender (M/F)/Number of animals:</td><td colspan="2">3F</td><td colspan="2">3F</td><td colspan="2">3F</td></tr>
<tr><td>Feeding condition:</td><td colspan="2">Fed</td><td colspan="2">Fed</td><td colspan="2">Fed</td></tr>
<tr><td>Vehicle/Formulation:</td><td colspan="6">Suspension / 0.5% methylcellulose in 50 mM citrate buffer pH 3.0</td></tr>
<tr><td>Method of Administration:</td><td colspan="2">Gavage</td><td colspan="2">Gavage</td><td colspan="2">Gavage</td></tr>
<tr><td>Sample (eg, whole blood, plasma, serum):</td><td colspan="2">Plasma</td><td colspan="2">Plasma</td><td colspan="2">Plasma</td></tr>
<tr><td>Analyte:</td><td colspan="2">pemigatinib</td><td colspan="2">pemigatinib</td><td colspan="2">pemigatinib</td></tr>
<tr><td>Assay:</td><td colspan="2">LC/MS/MS</td><td colspan="2">LC/MS/MS</td><td colspan="2">LC/MS/MS</td></tr>
<tr><td>Dose (mg/kg):</td><td colspan="2">0.27</td><td colspan="2">0.54</td><td colspan="2">1.05</td></tr>
<tr><td>Lot Number</td><td colspan="6">11234-153-S-1, free base</td></tr>
<tr><td>PK parameters[b]:</td><td>Day 0</td><td>Day 31</td><td>Day 0</td><td>Day 31</td><td>Day 0</td><td>Day 31</td></tr>
<tr><td>C_{max} (µM)</td><td>0.152</td><td>0.190</td><td>0.385</td><td>0.398</td><td>0.976</td><td>0.840</td></tr>
<tr><td>T_{max} (hr)</td><td>1.00</td><td>1.00</td><td>2.00</td><td>1.00</td><td>2.00</td><td>2.00</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-24h} (µM*h)</td><td>1.05</td><td>0.972</td><td>2.31</td><td>2.06</td><td>4.59</td><td>3.39</td></tr>
<tr><td>T ½ (hr)[c]</td><td>3.13</td><td>2.48</td><td>NC</td><td>2.70</td><td>3.35</td><td>2.62</td></tr>
<tr><td colspan="7">Additional Information:
[a] 2 cycles of 14 days of dosing with 7 days of nondosing period in between
[b] Calculated from mean plasma concentration data (3 rats per sex per group)
[c] At least three data points in the terminal phase were used to calculate half-life
NC, Not Calculable</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
<tr>
<td>Absorption and excretion - 3-month MDc</td>
<td>Rats</td>
<td>Gavage</td>
<td>DMB-16.06.1</td>
<td>
5.5. Pharmacokinetics: Absorption After Repeated Oral Doses in Male Rats – 3-Month TK
<table>
<tr><td colspan="10">Test Article: Pemigatinib</td></tr>
<tr><td>Report No.</td><td colspan="9">DMB-16.06.1</td></tr>
<tr><td>Study No.</td><td colspan="9">T15-12-01</td></tr>
<tr><td>Gender (M/F)/Number of animals:</td><td colspan="3">3M</td><td colspan="3">3M</td><td colspan="3">3M</td></tr>
<tr><td>Feeding condition:</td><td colspan="3">Fed</td><td colspan="3">Fed</td><td colspan="3">Fed</td></tr>
<tr><td>Vehicle/Formulation:</td><td colspan="9">Suspension / 0.5% methylcellulose in 50 mM citrate buffer pH 3.0</td></tr>
<tr><td>Method of Administration:</td><td colspan="3">Gavage</td><td colspan="3">Gavage</td><td colspan="3">Gavage</td></tr>
<tr><td>Sample (eg, whole blood, plasma, serum):</td><td colspan="3">Plasma</td><td colspan="3">Plasma</td><td colspan="3">Plasma</td></tr>
<tr><td>Analyte:</td><td colspan="3">pemigatinib</td><td colspan="3">pemigatinib</td><td colspan="3">pemigatinib</td></tr>
<tr><td>Assay:</td><td colspan="3">LC/MS/MS</td><td colspan="3">LC/MS/MS</td><td colspan="3">LC/MS/MS</td></tr>
<tr><td>Dose (mg/kg):</td><td colspan="3">0.27</td><td colspan="3">0.54</td><td colspan="3">1.05</td></tr>
<tr><td>Lot Number</td><td colspan="9">11234-153-S-1, free base</td></tr>
<tr><td>PK parameters[a]:</td><td>Day 0</td><td>Day 21</td><td>Day 90</td><td>Day 0</td><td>Day 21</td><td>Day 90</td><td>Day 0</td><td>Day 21</td><td>Day 61</td></tr>
<tr><td>C_{max} (µM)</td><td>0.0934</td><td>0.135</td><td>0.143</td><td>0.161</td><td>0.185</td><td>0.283</td><td>0.317</td><td>0.572</td><td>0.808</td></tr>
<tr><td>T_{max} (hr)</td><td>1.00</td><td>1.00</td><td>2.00</td><td>1.00</td><td>1.00</td><td>1.00</td><td>2.00</td><td>1.00</td><td>1.00</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-24h} (µM*h)</td><td>0.513</td><td>0.743</td><td>0.743</td><td>0.956</td><td>1.18</td><td>1.23</td><td>2.31</td><td>3.19</td><td>3.58</td></tr>
<tr><td>T ½ (hr)[b]</td><td>2.66</td><td>3.72</td><td>2.59</td><td>1.82</td><td>3.24</td><td>2.45</td><td>2.32</td><td>2.97</td><td>2.70</td></tr>
<tr><td colspan="10">Additional Information:
[a] Calculated from mean plasma concentration data (3 rats per sex per group)
[b] At least three data points in the terminal phase were used to calculate half-life</td></tr>
</table>
5.6. Pharmacokinetics: Absorption After Repeated Oral Doses in Female Rats – 3-Month TK
<table>
<tr><td colspan="10">Test Article: Pemigatinib</td></tr>
<tr><td>Report No.</td><td colspan="9">DMB-16.06.1</td></tr>
<tr><td>Study No.</td><td colspan="9">T15-12-01</td></tr>
<tr><td>Gender (M/F)/Number of animals:</td><td colspan="3">3F</td><td colspan="3">3F</td><td colspan="3">3F</td></tr>
<tr><td>Feeding condition:</td><td colspan="3">Fed</td><td colspan="3">Fed</td><td colspan="3">Fed</td></tr>
<tr><td>Vehicle/Formulation:</td><td colspan="9">Suspension / 0.5% methylcellulose in 50 mM citrate buffer pH 3.0</td></tr>
<tr><td>Method of Administration:</td><td colspan="3">Gavage</td><td colspan="3">Gavage</td><td colspan="3">Gavage</td></tr>
<tr><td>Sample (eg, whole blood, plasma, serum):</td><td colspan="3">Plasma</td><td colspan="3">Plasma</td><td colspan="3">Plasma</td></tr>
<tr><td>Analyte:</td><td colspan="3">pemigatinib</td><td colspan="3">pemigatinib</td><td colspan="3">pemigatinib</td></tr>
<tr><td>Assay:</td><td colspan="3">LC/MS/MS</td><td colspan="3">LC/MS/MS</td><td colspan="3">LC/MS/MS</td></tr>
<tr><td>Dose (mg/kg):</td><td colspan="3">0.27</td><td colspan="3">0.54</td><td colspan="3">1.05</td></tr>
<tr><td>Lot Number</td><td colspan="9">11234-153-S-1, free base</td></tr>
<tr><td>PK parameters[a]:</td><td>Day 0</td><td>Day 21</td><td>Day 90</td><td>Day 0</td><td>Day 21</td><td>Day 90</td><td>Day 0</td><td>Day 21</td><td>Day 61</td></tr>
<tr><td>C_{max} (µM)</td><td>0.129</td><td>0.217</td><td>0.298</td><td>0.275</td><td>0.363</td><td>0.418</td><td>0.676</td><td>0.698</td><td>0.894</td></tr>
<tr><td>T_{max} (hr)</td><td>1.00</td><td>1.00</td><td>1.00</td><td>1.00</td><td>1.00</td><td>2.00</td><td>2.00</td><td>1.00</td><td>2.00</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-24h} (µM*h)</td><td>0.964</td><td>1.08</td><td>1.21</td><td>1.85</td><td>2.00</td><td>2.77</td><td>5.04</td><td>4.45</td><td>4.44</td></tr>
<tr><td>T ½ (hr)[b]</td><td>4.07</td><td>3.56</td><td>2.63</td><td>3.02</td><td>3.86</td><td>3.14</td><td>2.74</td><td>3.48</td><td>3.15</td></tr>
<tr><td colspan="10">Additional Information:
[a] Calculated from mean plasma concentration data (3 rats per sex per group)
[b] At least three data points in the terminal phase were used to calculate half-life</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
<tr>
<td>Absorption and excretion</td>
<td>Monkeys</td>
<td>Gavage, iv</td>
<td>DMB-14.66.1</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Absorption and excretion - SD</td>
<td>Monkeys</td>
<td>Gavage</td>
<td>DMB-14.69.1</td>
<td>
4.4. Pharmacokinetics: Toxicokinetics in Monkeys Given Single Ascending Oral Doses
<table>
<tr><td colspan="9">Test Article: pemigatinib</td></tr>
<tr><td>Report No.</td><td colspan="8">DMB-14.69.1</td></tr>
<tr><td>Study No.</td><td colspan="8">T13-08-09</td></tr>
<tr><td>Gender (M/F)/Number of animals:</td><td>3M</td><td>3F</td><td>3M</td><td>3F</td><td>3M</td><td>3F</td><td>3M</td><td>3F</td></tr>
<tr><td>Feeding condition:</td><td colspan="2">Fed</td><td colspan="2">Fed</td><td colspan="2">Fed</td><td colspan="2">Fed</td></tr>
<tr><td>Vehicle/Formulation:</td><td colspan="2">Suspension / 0.5% methylcellulose in 50 mM citrate buffer (pH 3)</td><td colspan="2">Suspension / 0.5% methylcellulose in 50 mM citrate buffer (pH 3)</td><td colspan="2">Suspension / 0.5% methylcellulose in 50 mM citrate buffer (pH 3)</td><td colspan="2">Suspension / 0.5% methylcellulose in 50 mM citrate buffer (pH 3)</td></tr>
<tr><td>Method of Administration:</td><td colspan="2">Gavage</td><td colspan="2">Gavage</td><td colspan="2">Gavage</td><td colspan="2">Gavage</td></tr>
<tr><td>Dose (mg/kg):</td><td colspan="2">4</td><td colspan="2">6</td><td colspan="2">8</td><td colspan="2">10</td></tr>
<tr><td>Lot Number</td><td colspan="8">4, free base</td></tr>
<tr><td>Sample (eg, whole blood, plasma, serum):</td><td colspan="2">Plasma</td><td colspan="2">Plasma</td><td colspan="2">Plasma</td><td colspan="2">Plasma</td></tr>
<tr><td>Analyte:</td><td colspan="2">pemigatinib</td><td colspan="2">pemigatinib</td><td colspan="2">pemigatinib</td><td colspan="2">pemigatinib</td></tr>
<tr><td>Assay:</td><td colspan="2">LC/MS/MS</td><td colspan="2">LC/MS/MS</td><td colspan="2">LC/MS/MS</td><td colspan="2">LC/MS/MS</td></tr>
<tr><td>PK parameters[a]:</td><td colspan="8"></td></tr>
<tr><td>C_{max} (µM)</td><td>0.912 ± 0.33</td><td>0.915 ± 0.23</td><td>1.18 ± 0.57</td><td>2.00 ± 0.75</td><td>1.42 ± 0.31</td><td>1.67[b]</td><td>1.90 ± 1.2</td><td>2.10 ± 0.12</td></tr>
<tr><td>T_{max} (hr)</td><td>1.3 ± 0.6</td><td>2.7 ± 1</td><td>1.3 ± 0.6</td><td>1.7 ± 0.6</td><td>1.7 ± 0.6</td><td>2.5[b]</td><td>3.3 ± 1.2</td><td>2.3 ± 1.5</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-24h} (µM*h)</td><td>5.69 ± 0.99</td><td>7.46 ± 0.87</td><td>7.63 ± 3.2</td><td>12.6 ± 0.86</td><td>10.0 ± 2.3</td><td>16.2[b]</td><td>17.1 ± 4.2</td><td>22.6 ± 4.3</td></tr>
<tr><td>T ½ (h)[c]</td><td>3.7 ± 0.6</td><td>3.9 ± 0.9</td><td>3.4 ± 0.3</td><td>3.8 ± 0.7</td><td>4.7 ± 0.9</td><td>4.2[b]</td><td>5.1 ± 2.3</td><td>5.2 ± 0.7</td></tr>
<tr><td colspan="9">Additional Information:
[a] Mean ± SD (3 monkeys per sex per group)
[b] N=2
[c] At least three data points in the terminal phase were used to calculate half-life</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
</table>

Absorption and excretion - 10 Day MD	Monkeys	Gavage	DMB-14.70.1	**5.7. Pharmacokinetics: Absorption After Repeated Oral Doses in Male and Female Monkeys – 10-Day TK** Test Article: pemigatinib Report No.: DMB-14.70.1 Study No.: T13-10-13 Gender (M/F)/Number of animals: 3M / 3M / 3M / 3F / 3F / 3F Feeding condition: Fed Vehicle/Formulation: Suspension / 0.5% methylcellulose in 50 mM citrate buffer (pH 3.0) Method of Administration: Gavage Sample (eg, whole blood, plasma, serum): Plasma Analyte: pemigatinib Assay: LC/MS/MS Dose (mg/kg): 1 / 3 / 3 / 1 / 3 / 3 Lot Number: Lot 6, free base PK parameters[a]: Day 1 / Day 8 / Day 1 / Day 8 / Day 1 / Day 9 / Day 1 / Day 8 / Day 1 / Day 8 / Day 1 / Day 9 C_{max} (µM): 0.170 ± 0.058 / 0.323 ± 0.11 / 0.548 ± 0.11 / 1.29 ± 0.27 / 0.757 ± 0.19 / 1.18[b] / 0.246 ± 0.084 / 0.286 ± 0.14 / 0.616 ± 0.092 / 1.00 ± 0.11 / 0.806 ± 0.35 / 0.755 ± 0.37 T_{max} (hr): 3.3 ± 1.2 / 1.3 ± 0.6 / 2.3 ± 1.5 / 1.3 ± 0.6 / 2 ± 0 / 1.5[b] / 1.0 ± 0 / 1.3 ± 0.6 / 1.7 ± 0.6 / 1.3 ± 0.6 / 1.0 ± 0 / 2.7 ± 1.2 AUC_{0-24h} (µM*h): 1.29 ± 0.26 / 2.00 ± 0.15 / 4.49 ± 0.14 / 7.75 ± 2.1 / 5.92 ± 1.3 / 12.0[b] / 1.31 ± 0.27 / 1.66 ± 0.61 / 4.11 ± 0.79 / 5.90 ± 0.70 / 4.51 ± 0.40 / 5.77 ± 0.62 T ½ (hr)[c]: 7.5 ± 0.8 / 6.9 ± 0.7 / 4.4 ± 1 / 4.9 ± 0.3 / 5.8 ± 2 / 4.9[b] / 5.7 ± 0.7 / 5 ± 0.5 / 3.9 ± 0.7 / 4.1 ± 0.4 / 4.1 ± 0.8 / 3.6 ± 0.3 **Additional Information:** [a] Mean ± SD (3 monkeys per sex per group) [b] N=2 [c] At least three data points in the terminal phase were used to calculate half-life
Absorption and excretion - 28 Day MDc	Monkeys	Gavage	DMB-14.78.1	**5.8. Pharmacokinetics: Absorption After Repeated Oral Doses in Male Monkeys – 28-Day TK** Test Article: pemigatinib Report No.: DMB-14.78.1 Study No.: T14-04-01 Gender (M/F)/Number of animals: 6M / 6M / 6M Feeding condition: Fed Vehicle/Formulation: Suspension / 0.5% methylcellulose in 50 mM citrate buffer (pH 3.0) Method of Administration: Gavage Sample (eg, whole blood, plasma, serum): Plasma Analyte: pemigatinib Assay: LC/MS/MS Dose (mg/kg): 0.11 / 0.33 / 1.0 Lot Number: 11234-153-S-1, free base PK parameters[a]: Day 1 / Day 28 / Day 1 / Day 28 / Day 1 / Day 28 C_{max} (µM): 0.0177 ± 0.0061 / 0.0339 ± 0.0057 / 0.102 ± 0.020 / 0.126 ± 0.031 / 0.270 ± 0.025 / 0.334 ± 0.091 T_{max} (hr): 1.67 ± 0.52 / 1.0 ± 0.0 / 1.17 ± 0.41 / 1.0 ± 0.0 / 1.5 ± 0.55 / 1.0 ± 0.0 AUC_{0-24h} (µM*h): 0.105 ± 0.025 / 0.135 ± 0.017 / 0.328 ± 0.042 / 0.433 ± 0.095 / 1.38 ± 0.16 / 1.78 ± 0.45 T ½ (hr)[b]: 2.74 ± 0.54 / 3.22 ± 1.5 / 2.11 ± 0.21 / 4.31 ± 0.97 / 3.88 ± 0.63 / 4.3 ± 0.78 **Additional Information:** [a] Mean ± SD (6 monkeys per group) [b] At least three data points in the terminal phase were used to calculate half-life **5.9. Pharmacokinetics: Absorption After Repeated Oral Doses in Female Monkeys – 28-Day TK** Test Article: pemigatinib Report No.: DMB-14.78.1 Study No.: T14-04-01 Gender (M/F)/Number of animals: 6F / 6F / 6F Feeding condition: Fed Vehicle/Formulation: Suspension / 0.5% methylcellulose in 50 mM citrate buffer (pH 3.0) Method of Administration: Gavage Sample (eg, whole blood, plasma, serum): Plasma Analyte: pemigatinib Assay: LC/MS/MS Dose (mg/kg): 0.11 / 0.33 / 1.0 Lot Number: 11234-153-S-1, free base PK parameters[a]: Day 1 / Day 28 / Day 1 / Day 28 / Day 1 / Day 28 C_{max} (µM): 0.0268 ± 0.0072 / 0.0352 ± 0.011 / 0.0968 ± 0.047 / 0.111 ± 0.042 / 0.331 ± 0.091 / 0.497 ± 0.17 T_{max} (hr): 1.0 ± 0.0 / 1.0 ± 0.0 / 1.5 ± 0.55 / 1.0 ± 0.0 / 1.0 ± 0.0 / 1.0 ± 0.0 AUC_{0-24h} (µM*h): 0.105 ± 0.020 / 0.127 ± 0.021 / 0.349 ± 0.083 / 0.403 ± 0.099 / 1.38 ± 0.34 / 1.65 ± 0.61 T ½ (hr)[b]: 2.3 ± 0.24 / 2.48 ± 0.43 / 2.67 ± 1.0 / 4.63 ± 1.5 / 3.84 ± 0.36 / 4.56 ± 0.45 **Additional Information:** [a] Mean ± SD (6 monkeys per group) [b] At least three data points in the terminal phase were used to calculate half-life
Absorption and excretion - 3-month MDc	Monkeys	Gavage	DMB-16.07.1	**5.10. Pharmacokinetics: Absorption After Repeated Oral Doses in Male Monkeys – 3-month TK** Test Article: pemigatinib Report No.: DMB-16.07.1 Study No.: T15-12-03 Gender (M/F)/Number of animals: 6M / 6M / 6M Feeding condition: Fed Vehicle/Formulation: Suspension / 0.5% methylcellulose in 50 mM citrate buffer (pH 3.0) Method of Administration: Gavage Sample (eg, whole blood, plasma, serum): Plasma Analyte: pemigatinib Assay: LC/MS/MS Dose (mg/kg): 0.1 / 0.33 / 1.0 Lot Number: 11234-153-S-1, free base PK parameters[a]: Day 1 / Day 30 / Day 86 / Day 1 / Day 30 / Day 86 / Day 1 / Day 30 / Day 86 C_{max} (µM): 0.0253 ± 0.0032 / 0.0232 ± 0.0079 / 0.0414 ± 0.0059 / 0.0820 ± 0.030 / 0.0682 ± 0.025 / 0.110 ± 0.031 / 0.367 ± 0.14 / 0.224 ± 0.059 / 0.379 ± 0.11 T_{max} (hr): 1.33 ± 0.52 / 1.17 ± 0.41 / 1.00 ± 0 / 1.17 ± 0.41 / 1.17 ± 0.41 / 1.00 ± 0 / 1.17 ± 0.41 / 1.33 ± 0.52 / 1.50 ± 1.2 AUC_{0-24h} (µM*h): 0.119 ± 0.021 / 0.103 ± 0.037 / 0.122 ± 0.022 / 0.300 ± 0.083 / 0.286 ± 0.075 / 0.317 ± 0.10 / 1.44 ± 0.26 / 1.21 ± 0.24 / 1.51 ± 0.27 T ½ (hr)[b]: 2.89 ± 0.82 / 3.12 ± 1.7 / 2.04 ± 0.31 / 2.77 ± 99 / 4.11 ± 1.7 / 2.38 ± 1.4 / 3.30 ± 0.26 / 4.61 ± 1.0 / 3.92 ± 0.83 **Additional Information:** [a] Mean ± SD (6 monkeys per group) [b] At least three data points in the terminal phase were used to calculate half-life
Absorption and excretion	Dogs	Gavage, iv	DMB-14.65.1	**5.11. Pharmacokinetics: Absorption After Repeated Oral Doses in Female Monkeys – 3-month TK** Test Article: pemigatinib Report No.: DMB-16.07.1 Study No.: T15-12-03 Gender (M/F)/Number of animals: 6F / 6F / 6F Feeding condition: Fed Vehicle/Formulation: Suspension / 0.5% methylcellulose in 50 mM citrate buffer (pH 3.0) Method of Administration: Gavage Sample (eg, whole blood, plasma, serum): Plasma Analyte: pemigatinib Assay: LC/MS/MS Dose (mg/kg): 0.1 / 0.33 / 1.0 Lot Number: 11234-153-S-1, free base PK parameters[a]: Day 1 / Day 30 / Day 86 / Day 1 / Day 30 / Day 86 / Day 1 / Day 30 / Day 86 C_{max} (µM): 0.0383 ± 0.013 / 0.0366 ± 0.0051 / 0.0333 ± 0.0094 / 0.114 ± 0.052 / 0.125 ± 0.036 / 0.124 ± 0.021 / 0.366 ± 0.15 / 0.463 ± 0.056 / 0.403 ± 0.11 T_{max} (hr): 1.00 ± 0 / 1.00 ± 0 / 1.17 ± 0.41 / 1.67 ± 1.2 / 1.00 ± 0 / 1.00 ± 0 / 1.33 ± 0.52 / 1.00 ± 0 / 1.00 ± 0 AUC_{0-24h} (µM*h): 0.130 ± 0.026 / 0.133 ± 0.0078 / 0.112 ± 0.021 / 0.403 ± 0.053 / 0.417 ± 0.069 / 0.358 ± 0.034 / 1.31 ± 0.26 / 1.33 ± 0.19 / 1.26 ± 0.28 T ½ (hr)[b]: 2. 08 ± 0.25 / 2.60 ± 0.30 / 2.49 ± 0.54 / 2.38 ± 0.69 / 4.04 ± 1.4 / 4.21 ± 1.2 / 4.00 ± 0.49 / 4.58 ± 0.26 / 3.89 ± 0.93 **Additional Information:** [a] Mean ± SD (6 monkeys per group) [b] At least three data points in the terminal phase were used to calculate half-life

(2) 분포

시험 항목	시험계	투여 경로	보고번호	시험성적
Brain and CSF partitioning	Rats	iv	DMB-14.64.1	**8. PHARMACOKINETICS: OTHER DISTRIBUTION STUDY – BRAIN AND CEREBROSPINAL FLUID PARTITIONING** **Test Article: pemigatinib** **Report No.**: DMB-14.64.1 **Species:** Rat **Gender (M/F)/Number of animals:** 3M **Vehicle/Formulation:** Solution/ 5% dimethylacetamide, 25% sulfobutyl ether - beta cyclodextrin in saline **Method of Administration:** Intravenous bolus, followed by iv infusion for 4 h **Dose (mg/kg):** 2 mg/kg bolus followed by 1 mg/kg/h infusion for 4 h **Lot Number:** Lot 6, free base **Sample** / **Concentration at 4 hr (µM)** / **T/P (%)** Plasma / 1.80 / - Brain / 0.159 / 9[a] Cerebrospinal Fluid / 0.00926[b] / 13[c] **Additional Information:** Limited penetration across the rat blood brain barrier [a] [Tissue]/[Total Plasma]*100 [b] N=2 [c] Calculated using rat *ex vivo* fraction unbound of 4% DMB-14.71.1
Plasma protein binding	Rats, dogs, humans	In vitro, gavage	DMB-14.71.1	**9.1. *In Vitro* Plasma Protein Binding** **Test Article: pemigatinib** **Study system: In vitro** **Target entity, Test system and method: Plasma, Equilibrium dialysis** **Species** / **Conc. Tested (µM)** / **% Unbound** / **Report No.** Rat / 1.0 to 10 / 3.2 / DMB-14.71.1 Monkey / 1.0 to 10 / 8.9 / DMB-14.71.1 Human / 1.0 to 10 / 11.2 / DMB-14.71.1 **9.2. *In Vitro* Serum Protein Binding** **Test Article: pemigatinib** **Study system: In vitro** **Target entity, Test system and method: Serum, Equilibrium dialysis** **Species** / **Conc. Tested (µM)** / **% Unbound** / **Report No.** Rat / 1.0 to 10 / 3.2 / DMB-14.71.1 Monkey / 1.0 to 10 / 10.4 / DMB-14.71.1 Human / 1.0 to 10 / 7.7 / DMB-14.71.1 **9.4. *Ex Vivo* Plasma Protein Binding** **Test Article: pemigatinib** **Study system: Ex vivo** **Target entity, Test system and method: Plasma, Equilibrium dialysis** **Species** / **Conc. Tested (µM)** / **% Unbound** / **Report No.** Rat / 0.5 to 3 / 4.0 / DMB-14.71.1 Monkey / 0.1 to 1 / 8.6 / DMB-14.71.1
In vitro binding with human serum albumin and α-1-acid glycoprotein	Human protein	In vitro	DMB-19.61.1	**9.3. *In Vitro* Binding to Human Serum Albumin and α-1-Acid Glycoprotein** **Test Article: pemigatinib** **Study system: In vitro** **Target entity, Test system and method: Purified proteins , Equilibrium dialysis** **Protein** / **Conc. Tested (µM)** / **% Unbound** / **Report No.** Human Serum Albumin / 1.0 and 10 / 8.6 / DMB-19.61.1 Human α-1-Acid Glycoprotein / 1.0 and 10 / 44.1 / DMB-19.61.1
In vitro uptake transporter inhibition	Human	In vitro	DMB-14.62.1	**10.1. Pharmacokinetics: *In Vitro* Human Uptake Transporter Inhibition** **Test Article: pemigatinib** **Report No.**: DMB-14.62.1 **Concentration:** 0 – 33 µM **Uptake Transporter** / OATP1B1 / OATP1B3 / OAT1 / OAT3 / OCT2 **Study System:** / Chinese Hamster Ovary (CHO) cells / Chinese Hamster Ovary (CHO) cells / Chinese Hamster Ovary (CHO) cells / Human Embryonic Kidney 293 cells / Chinese Hamster Ovary (CHO) cells **Probe substrate Concentration** / Estrone 3-sulfate 0.1 µM / Estradiol 17-β-glucuronide 0.2 µM / *p*-aminohippuric acid 1 µM / Estrone 3-sulfate 0.24 µM / Metformin 10 µM **IC_{50} (µM)** / NC / 3.0 / NC / > 33 / 0.075 **Positive Control Inhibitor % of Control** / Cenvastatin 6.7 / Cyclosporin A -1.8 / Benzbromarone 1.0 / Probenecid 13 / Verapamil 2.5 **Additional Information:** INCB054828 is not an inhibitor of OATP1B1 or OAT1, but is a weak inhibitor of OAT3 (IC50 value > 33 µM) and a potent inhibitor of OCT2 and OATP1B3 (IC50 values of 0.075 and 3.0 µM, respectively). Pemigatinib was not an inhibitor of uptake transporters OATP1B1 and OAT1, and it was a weak inhibitor of OAT3 with IC_{50} values > 33 µM, the highest concentration tested. Pemigatinib was a potent inhibitor of uptake transporter OCT2 with an IC_{50} value of 0.075 µM. Pemigatinib was a moderate inhibitor of uptake transporter OATP1B3 with an IC_{50} value of 3.0 µM
In vitro hepatic uptake transporter substrate	Human	In vitro	DMB-18.128.1	**10.3. Pharmacokinetics: *In Vitro* Human Hepatic Uptake Transporter Substrate** **Test Article: pemigatinib** **Report No.**: DMB-18.128.1 **Study System** / **CHO cells transfected with OATP1B1** / **CHO cells transfected with OATP1B3** **Transporter** / OATP1B1 / OATP1B3 Pemigatinib Concentration (µM) / 1 / 1 Incubation Time (min) / Uptake Ratio[a] / Uptake Ratio[a] 1 / 1.2 / 1.3 3 / 1.3 / 1.3 5 / 1.3 / 1.3 Positive control Pitavastatin Concentration (µM) / 0.5 / 0.5 Incubation Time (min) / Uptake Ratio[a] / Uptake Ratio[a] 1 / 5.0 / 8.0 1 (in the presense of 10 µM CsA) / 1.5 / 1.4 **Additional Information:** [a] Calculated by dividing the uptake in transporter-expressing cells by that in control cells Pemigatinib is not likely a substrate for human OATP1B1 or OATP1B3
In vitro OCT1 inhibition	Human	In vitro	DMB-19.204.1	**10.2. Pharmacokinetics: In Vitro Human Uptake Transporter OCT1 Inhibition** **Test Article: pemigatinib** **Report No.**: DMB-19.204.1 **Concentration:** 0.01 – 50 µM **Uptake Transporter**: OCT1 **Study System:** MDCK-II cells expressing human transporter OCT1 **Probe substrate Concentration**: [^{3}H]- 1-Methyl-4-Phenylpyridinium 2 µM **IC_{50} (µM)**: Not calculable **Positive Control Inhibitor % inhibition**: Quinidine at 1000 µM 99 **Additional Information:** Pemigatinib is not an inhibitor of OCT1 at a concentration up to 50 µM

In vitro interaction with BSEP as an inhibitor and a substrate	Human	In vitro	DMB-20.22.1	**Pemigatinib as Substrate and Inhibitor of Human BSEP** **Test Article: pemigatinib** **Report No.** DMB-20.22.1 Testing pemigatinib as a substrate of BSEP **Study System** HEK293-derived human BSEP vesicles **Pemigatinib Concentration (µM)** / **S/N ratio[a, b]** 1 / 1.5 10 / 0.89 **Taurocholic acid (Positive control) Concentration (µM)** / **S/N ratio[a, c]** 10 / 7.8 Testing pemigatinib as an inhibitor[d] **Study System** Primary human hepatocytes **Pemigatinib Concentration (µM)** 0.1-100 µM **Probe Substrate Concentration** Cholic acid 10 µM IC_{50} >100 µM **Additional Information:** [a] Calculated by dividing uptake activity with ATP by that with AMP [b] uptake activity with ATP did not change in the presence of known BSEP inhibitor cyclosporine [c] uptake activity with ATP was inhibited by approximately 90% by BSEP inhibitor cyclosporine. [d] positive control ketoconazole had an IC_{50} of 6.7 µM in the same experiment pemigatinib is not a substrate of BSEP pemigatinib is a weak inhibitor of BSEP
In vitro OCT1 substrate	Human	In vitro	DMB-20.23.1	**10.4. Pharmacokinetics: *In Vitro* Human Uptake Transporter OCT1 Substrate** **Test Article: pemigatinib** **Report No.** DMB-20.23.1 **Study System** MDCK-II cells expressing human transporter OCT1 Pemigatinib Concentrations (µM) / Fold of activity[a] 0.1 / 1.33 0.1 (in the presence of 100 µM of quinidine µM) / 0.956 1 / 0.944 1 (in the presence of 100 µM of quinidine µM) / 0.974 **Positive control** [^{3}H]- 1-Methyl-4-Phenylpyridinium Concentration (µM) / Fold of activity[a] 2 / 17.6 2 (in the presense of 100 µM of quinidine µM) / 1.4 **Additional Information:** [a] Calculated by dividing the uptake in transporter-expressing cells by that in control cells Pemigatinib is not likely a substrate for human OCT1.
In vitro MATE1 and MATE2K inhibition	Human	In vitro	DMB-18.141.1	**10.6. Pharmacokinetics: *In Vitro* Human Renal Efflux Transporter Inhibition** **Test Article: pemigatinib** **Report No.** DMB-18.141.1 **Concentration:** 0 – 33.3 µM **Efflux Transporter** / MATE1 / MATE2K **Study System:** / MDCKII cells transfected with MATE1 / MDCKII cells transfected with MATE2K **Probe substrate** / Metformin / Metformin **Concentration** / 10 µM / 10 µM **IC_{50} (µM)** / 1.1 / 15.3 **Positive Control Inhibitor** / Pyrimethamine (1 µM) / Pyrimethamine (10 µM) **% of Control** / 3.9 ± 2.6 / 3.9 ± 2.5 **Additional Information:** Pemigatinib is an inhibitor of MATE1 and MATE2K with IC50 values of 1.1 and 15.3 µM, respectively.
Bladder tissue MARG and QARL study	Rats	Gavage	DMB-15.106.1	**11. PHARMACOKINETICS: DISTRIBUTION STUDY– URINARY BLADDER TISSUE DISTRIBUTION IN RATS BY QUANTITATIVE AUTORADIOLUMINOGRAPHY** **Test Article:** pemigatinib **Report No** DMB-15.106.1 **Gender/Number of animals** 5M **Vehicle/Formulation:** Suspension / 0.5% methylcellulose in 50 mM citrate buffer (pH 3.0) **Method of Administration:** Gavage **Radioactive Dose** 200 µCi/kg **Compound Dose:** 10 mg/kg **Lot Number** 2103853 Tissue/Matrix / Rat 1, 1 h (µCi/g, µg equiv/g) / Rat 2, 2 h (µCi/g, µg equiv/g) / Rat 3, 4 h (µCi/g, µg equiv/g) / Rat 4, 8 h (µCi/g, µg equiv/g) / Rat 5, 24 h (µCi/g, µg equiv/g) Urothelium: 0.019, 0.893 / 0.097, 4.659 / 0.019, 0.931 / 0.091, 4.351 / 0.003, 0.128 Lamina Propria: 0.039, 1.861 / 0.091, 4.378 / 0.027, 1.319 / 0.048, 2.306 / 0.001, BQL Muscularis: 0.027, 1.299 / 0.065, 3.136 / 0.016, 0.784 / 0.032, 1.519 / 0.002, BQL Entire Bladder Section: 0.034, 1.651 / 0.086, 4.108 / 0.030, 1.418 / 0.059, 2.844 / 0.001, BQL Contents: 0.004, 0.183 / 0.021, 1.022 / 0.199, 9.537 / 0.015, 0.706 / 0.000, BQL **Additional Information:** BQL: Below quantification limit (<LLOQ=0.002 µCi/g=0.096 µg equiv/g) Specific Activity=20.8285 µCi/g **12.4. Concentration of ^{14}C-Peigatinib in Tissues of the Urinary Bladder of Male Sprague Dawley Rats After a Single Oral Administration** **Test Article: pemigatinib** **Report No. DMB-15.106.1** **Concentration (µg equivalents /g)** Tissue/Matrix / Rat 1, 1h (µCi/g, µg equiv/g) / Rat 2, 2h (µCi/g, µg equiv/g) / Rat 3, 4h (µCi/g, µg equiv/g) / Rat 4, 8h (µCi/g, µg equiv/g) / Rat 5, 24h (µCi/g, µg equiv/g) Urothelium: 0.019, 0.893 / 0.097, 4.659 / 0.019, 0.931 / 0.091, 4.351 / 0.003, 0.128 Lamina Propria: 0.039, 1.861 / 0.091, 4.378 / 0.027, 1.319 / 0.048, 2.306 / BQL, BQL Muscularis: 0.027, 1.299 / 0.065, 3.136 / 0.016, 0.784 / 0.032, 1.519 / 0.002, BQL Entire Bladder Section: 0.034, 1.651 / 0.086, 4.108 / 0.030, 1.418 / 0.059, 2.844 / BQL, BQL Contents: 0.004, 0.183 / 0.021, 1.022 / 0.199, 9.537 / 0.015, 0.706 / BQL, BQL BQL: value is below LLOQ; LLOQ = 0.002 µCi/g = 0.096 µg equiv/g
QWBA	Rats	Gavage	DMB-16.10.1	**12.1. Tissue Distribution in Male Sprague-Dawley Rats Using Quantitative Whole Body Autoradiography** **Test Article: pemigatinib** **Report Number:** DMB-16.10.1 **Species: Sprague-Dawley (Non-Pigmented)** **Gender (M/F)/Number of animals: 12 males** **Feeding condition: Fasted** **Vehicle/Formulation: Suspension, 0.5% methylcellulose in 50 mM citrate buffer, pH 3** **Method of Administration: Oral Gavage** **Dose (mg/kg): 10 mg/kg (250 µCi/kg)** **Radionuclide: ^{14}C- (batch 2103853)** **Specific Activity: 54.4 mCi/mmol (111.02 µCi/mg)** **Sampling time: 1, 4, 8, 24, 96 and 168 hr** Tissue Type / Tissues/Organs / Concentration (µg equivalents /g): 1h / 4h / 8h / 24h / 96h / 168h Vascular/ Lymphatic: Plasma 6.112 / 3.571 / 1.361 / 0.069 / BQL / BQL Blood 3.877 / 2.596 / 1.191 / 0.255 / 0.158 / 0.152 Aorta 10.952 / 5.263 / 3.905 / 0.548 / 0.338 / 0.381 Blood (cardiac) 3.595 / 2.401 / 1.186 / 0.259 / 0.128 / 0.130 Bone marrow 4.552 / 2.807 / 1.466 / 0.129 / 0.061 / 0.028 Lymph node 4.760 / 3.625 / 1.476 / 0.155 / BQL / 0.048 Spleen 4.621 / 3.186 / 1.789 / 0.214 / 0.067 / 0.073 Thymus 3.522 / 2.171 / 1.280 / 0.080 / BQL / BQL BQL: value is below LLOQ; LLOQ = 0.022 µg equivalents/g

12.1 Tissue Distribution in Male Sprague-Dawley Rats Using Quantitative Whole Body Autoradiography (Continued)

Test Article: pemigatinib							
Report No. DMB-16.10.1		Concentration (µg equivalents /g)					
Tissue Type	Tissues/organs	1h	4h	8h	24h	96h	168h
Excretory/ Metabolic	Bile (in duct)	149.470	134.437	38.515	7.783	0.417	0.090
	Kidney cortex	10.264	9.426	5.152	0.620	0.124	0.086
	Kidney medulla	5.845	10.167	5.247	0.203	0.039	0.054
	Liver	31.847	24.762	12.774	1.510	0.221	0.087
	Bladder	5.713	3.902	1.505	0.108	BQL	BQL
	Bladder contents	21.009	15.616	9.649	0.131	BQL	BQL
CNS	Brain cerebellum	0.358	0.152	0.126	0.027	BQL	BQL
	Brain cerebrum	0.254	0.162	0.121	BQL	BQL	BQL
	Brain medulla	0.309	0.154	0.114	BQL	BQL	BQL
	Spinal cord	0.356	0.146	0.104	BQL	BQL	BQL
Endocrine	Adrenal gland (cortex)	20.793	14.183	7.477	0.540	0.206	0.160
	Adrenal gland (medulla)	14.866	10.139	5.255	0.255	0.188	0.147
	Pituitary gland	6.946	6.617	3.350	0.204	BQL	BQL
	Thyroid gland	7.026	6.310	3.321	0.489	0.270	0.228
Secretory	Harderian gland	12.001	8.336	4.136	0.236	0.025	0.029
	Mammary gland tissue	5.721	2.971	1.337	0.066	BQL	BQL
	Pancreas	5.569	3.318	2.444	0.103	BQL	BQL
	Salivary Gland	6.057	3.824	2.394	0.128	0.022	BQL
Fatty	Adipose brown	10.486	7.962	2.840	0.132	0.054	0.043
	Adipose white	7.763	5.039	0.959	0.038	BQL	BQL

BQL: value is below LLOQ; LLOQ = 0.022 µg equivalents/g

12.1. Tissue Distribution in Male Sprague-Dawley Rats Using Quantitative Whole Body Autoradiography (Continued)

Test Article: pemigatinib							
Report No. DMB-16.10.1		Concentration (µg equivalents /g)					
Tissues/organs		1h	4h	8h	24h	96h	168h
Dermal	Skin (non-pigmented)	7.735	2.366	1.657	0.121	0.067	0.043
Reproductive	Epididymis	3.383	2.148	2.192	0.516	0.129	0.038
	Prostate gland	4.499	2.709	1.760	0.140	BQL	BQL
	Seminal vesicles	2.784	2.774	1.176	0.094	BQL	BQL
	Testis	1.113	0.833	0.515	0.147	0.049	0.034
Skeletal/Muscular	Bone	0.140	0.300	0.148	BQL	BQL	BQL
	Heart	5.132	3.068	1.988	0.097	0.033	0.025
	Skeletal muscle	2.949	1.710	1.016	0.046	BQL	BQL
Respiratory	Lung	5.011	3.282	2.136	0.217	0.084	0.059
Alimentary canal	Cecum	5.044	9.349	3.180	0.528	0.036	BQL
	Cecum contents	2.365	270.882	280.949	22.656	0.047	BQL
	Colon	5.164	2.033	2.469	0.330	0.067	0.024
	Colon contents	0.110	NI	19.392	33.984	0.101	BQL
	Esophagus	3.069	5.257	1.331	0.149	BQL	BQL
	Oral mucosa	3.686	4.637	5.356	0.757	0.046	BQL
	Small intestine	15.474	10.151	3.546	1.161	0.032	BQL
	Small intestine contents	578.033	213.615	197.828	14.968	0.052	BQL
	Stomach (gastric mucosa)	87.595	37.634	12.438	0.294	BQL	BQL
	Stomach contents	414.172	70.482	3.108	19.414	BQL	BQL
Ocular	Eye (lens)	0.100	0.249	0.328	0.075	0.028	BQL
	Eye (uveal tract)	1.429	1.652	0.477	0.030	0.037	0.029

BQL: value is below LLOQ; LLOQ = 0.022 µg equivalents/g; NI: not identified on sections

12.2. Tissue Distribution in Male Long Evans Rats Using Quantitative Whole Body Autoradiography

Test Article: pemigatinib									
Report No.	DMB-16.10.1								
Species: Long Evans (Pigmented)									
Gender (M/F)/Number of animals: 16 males									
Feeding condition: Fasted									
Vehicle/Formulation: Suspension, 0.5% methylcellulose in 50 mM citrate buffer, pH 3									
Method of Administration: Oral Gavage									
Dose (mg/kg): 10 mg/kg (250 µCi/kg)									
Radionuclide: ^{14}C- (batch 2103853)									
Specific Activity: 54.4 mCi/mmol (111.02 µCi/mg)									
Sampling time: 1, 4, 8, 24, 96, 168, 336 and 672 hr									
		Concentration (µg equivalents /g)							
Tissue Type	**Tissues/Organs**	**1h**	**4h**	**8h**	**24h**	**96h**	**168h**	**336h**	**672h**
Vascular/Lymphatic	Plasma	4.976	1.967	0.430	0.036	BQL	BQL	BQL	BQL
	Blood	3.441	1.581	0.474	0.116	0.066	0.064	0.040	0.012*
	Aorta	14.333	5.968	0.834	0.200	0.182	0.030	0.076	0.095
	Blood (cardiac)	4.475	1.681	0.417	0.124	0.072	0.070	0.039	BQL
	Bone marrow	3.911	1.739	0.327	0.072	0.032	BQL	BQL	BQL
	Lymph node	5.205	1.951	0.446	0.044	BQL	0.028	BQL	BQL
	Spleen	4.362	2.329	0.507	0.089	0.036	0.044	0.025	0.022
	Thymus	4.509	2.163	0.347	0.036	BQL	BQL	BQL	BQL
Excretory/Metabolic	Bile (in duct)	545.947	147.544	50.495	1.356	0.087	0.023	BQL	BQL
	Kidney cortex	9.834	6.951	1.556	0.283	0.085	0.048	0.037	0.025
	Kidney medulla	9.739	5.369	1.709	0.274	0.053	0.038	BQL	BQL

BQL: value is below LLOQ; LLOQ = 0.022 µg equivalents/g; *: value includes quantifiable and BQL aliquot values

12.2 Tissue Distribution in Male Long Evans Rats Using Quantitative Whole Body Autoradiography (Continued)

Test Article: pemigatinib									
Report No. DMB-16.10.1		Concentration (µg equivalents /g)							
Tissue Type	Tissues/organs	1h	4h	8h	24h	96h	168h	336h	672h
Excretory/Metabolic	Liver	38.386	21.363	8.854	1.463	0.289	0.185	0.041	BQL
	Bladder	7.921	5.311	1.285	0.055	BQL	BQL	BQL	BQL
	Bladder contents	10.251	14.763	11.659	0.131	BQL	BQL	BQL	BQL
CNS	Brain cerebellum	0.354	0.149	0.044	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
	Brain cerebrum	0.270	0.124	0.045	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
	Brain medulla	0.326	0.139	0.041	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
	Spinal cord	0.326	0.170	0.041	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
Endocrine	Adrenal gland (cortex)	19.037	11.098	2.018	0.196	0.098	0.079	0.074	0.022
	Adrenal gland (medulla)	17.003	9.563	1.551	0.167	0.051	0.044	0.047	0.031
	Pituitary gland	7.429	5.011	0.954	0.130	BQL	BQL	BQL	BQL
	Thyroid gland	8.979	2.910	2.549	0.505	0.083	0.093	0.073	BQL
Secretory	Harderian gland	14.934	8.758	1.658	0.102	0.033	BQL	BQL	BQL
	Mammary gland tissue	5.103	2.086	0.257	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
	Pancreas	5.498	2.557	0.513	0.026	0.025	BQL	BQL	BQL
	Salivary Gland	7.556	3.039	0.560	0.040	BQL	BQL	BQL	BQL
Fatty	Adipose brown	9.801	5.227	1.015	0.069	0.031	0.035	BQL	0.024
	Adipose white	4.654	3.068	0.369	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
Dermal	Skin (non-pigmented)	3.500	3.114	0.666	0.067	0.025	BQL	0.030	BQL
	Skin (pigmented)	5.012	19.613	10.161	7.022	2.277	0.434	1.333	BQL
Reproductive	Epididymis	3.808	2.295	0.615	0.113	BQL	0.035	BQL	BQL

BQL: value is below LLOQ; LLOQ = 0.022 µg equivalents/g

12.2 Tissue Distribution in Male Long Evans Rats Using Quantitative Whole Body Autoradiography (Continued)

Test Article: pemigatinib									
Report No. DMB-16.10.1		Concentration (µg equivalents /g)							
Tissues/organs		1h	4h	8h	24h	96h	168h	336h	672h
Reproductive	Prostate gland	4.608	2.211	0.572	0.041	BQL	BQL	BQL	BQL
	Seminal vesicles	3.187	2.440	0.472	0.052	0.022	BQL	BQL	BQL
	Testis	1.167	0.936	0.247	0.086	0.034	BQL	BQL	BQL
Skeletal/Muscular	Bone	0.142	0.082	0.070	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
	Heart	5.130	2.397	0.411	0.046	0.028	BQL	BQL	BQL
	Skeletal muscle	3.309	1.171	0.183	0.029	BQL	BQL	BQL	BQL
Respiratory	Lung	5.788	2.831	0.606	0.088	0.036	0.034	0.028	BQL
Alimentary canal	Cecum	10.586	2.564	14.389	0.671	BQL	BQL	BQL	BQL
	Cecum contents	0.540	125.501	758.554	2.511	0.036	BQL	BQL	BQL
	Colon	7.012	3.972	0.959	0.358	0.022	BQL	BQL	BQL
	Colon contents	BQL	220.417	1.868	6.976	0.053	0.026	BQL	BQL
	Esophagus	5.574	2.823	0.752	0.047	0.028	BQL	BQL	BQL
	Oral mucosa	4.358	4.720	2.536	0.261	BQL	BQL	BQL	BQL
	Small intestine	17.256	5.435	1.378	0.085	0.023	BQL	BQL	BQL
	Small intestine contents	357.962	406.508	50.948	0.533	0.040	BQL	BQL	BQL
	Stomach (gastric mucosa)	45.485	29.478	5.641	0.076	BQL	BQL	BQL	BQL
	Stomach contents	573.551	189.135	34.172	0.075	BQL	BQL	BQL	BQL
Ocular	Eye (lens)	0.314	0.573	0.466	0.243	0.107	0.163	0.028	BQL
	Eye (uveal tract)	39.871	109.662	88.180	57.842	25.264	19.249	11.914	8.684

BQL: value is below LLOQ; LLOQ = 0.022 µg equivalents/g

12.3. Tissue Distribution in Female Long Evans Rats Using Quantitative Whole Body Autoradiography

Test Article: pemigatinib									
Report Number:	DMB-16.10.1								
Species: Long Evans (Pigmented)									
Gender (M/F)/Number of animals: 16 females									
Feeding condition: Fasted									
Vehicle/Formulation: Suspension, 0.5% methylcellulose in 50 mM citrate buffer, pH 3									
Method of Administration: Oral Gavage									
Dose (mg/kg): 10 mg/kg (250 µCi/kg)									
Radionuclide: ^{14}C- (batch 2103853)									
Specific Activity: 54.4 mCi/mmol (111.02 µCi/mg)									
Sampling time: 1, 4, 8, 24, 96, 168, 336 and 672 hr									
		Concentration (µg equivalents /g)							
Tissue Type	**Tissues/Organs**	**1h**	**4h**	**8h**	**24h**	**96h**	**168h**	**336h**	**672h**
Vascular/Lymphatic	Plasma	5.883	4.271	1.648	0.060	BQL	BQL	BQL	BQL
	Blood	4.123	3.072	1.321	0.366	0.262	0.178	0.126	0.050
	Aorta	12.567	7.699	3.647	0.523	0.422	0.312	0.215	0.158
	Blood (cardiac)	5.837	3.678	1.265	0.403	0.243	0.162	0.164	0.047
	Bone marrow	4.886	3.984	1.379	0.184	0.067	0.029	0.049	BQL
	Lymph node	5.215	4.094	1.812	0.154	BQL	0.055	BQL	BQL
	Spleen	7.159	5.474	2.340	0.410	0.161	0.134	0.150	0.070
	Thymus	5.007	4.214	1.406	0.094	0.026	0.022	BQL	BQL
Excretory/Metabolic	Bile (in duct)	219.717	93.440	77.616	3.485	0.496	0.079	0.164	0.046
	Kidney cortex	14.210	11.351	4.312	0.576	0.176	0.125	0.123	0.044

BQL: value is below LLOQ; LLOQ = 0.022 µg equivalents/g

12.3 Tissue Distribution in Female Long Evans Rats Using Quantitative Whole Body Autoradiography (Continued)

Test Article: pemigatinib									
Report No. DMB-16.10.1		Concentration (µg equivalents /g)							
Tissue Type	Tissues/organs	1h	4h	8h	24h	96h	168h	336h	672h
Excretory/Metabolic	Kidney medulla	12.554	10.545	2.925	0.172	0.094	0.069	0.055	BQL
	Liver	43.797	23.323	10.269	1.551	0.441	0.304	0.332	0.133
	Bladder	10.666	4.063	1.429	0.153	0.033	BQL	BQL	BQL
	Bladder contents	4.788	8.562	7.246	0.465	BQL	BQL	BQL	BQL
CNS	Brain cerebellum	0.386	0.332	0.093	0.024	BQL	BQL	BQL	BQL
	Brain cerebrum	0.341	0.309	0.084	0.024	BQL	BQL	BQL	BQL
	Brain medulla	0.343	0.317	0.067	0.026	0.024	BQL	BQL	BQL
	Spinal cord	0.406	0.303	0.086	0.024	BQL	BQL	BQL	BQL
Endocrine	Adrenal gland (cortex)	22.814	17.318	6.836	0.791	0.384	0.211	0.181	0.188
	Adrenal gland (medulla)	16.551	9.835	6.464	0.499	0.202	0.066	0.079	0.042
	Pituitary gland	11.135	7.475	2.600	0.402	0.119	0.039	0.035	BQL
	Thyroid gland	11.537	8.668	3.983	1.182	0.591	0.363	0.459	0.104
Secretory	Harderian gland	16.546	12.883	4.862	0.327	0.045	0.055	BQL	BQL
	Mammary gland tissue	3.742	3.258	0.700	0.066	0.025	BQL	BQL	BQL
	Pancreas	6.865	5.435	2.168	0.102	0.027	0.023	0.025	BQL
	Salivary Gland	8.795	7.292	2.531	0.135	0.039	0.031	0.023	BQL
Fatty	Adipose brown	9.510	11.796	3.472	0.273	0.078	0.064	0.054	0.028
	Adipose white	5.051	5.828	1.275	0.050	BQL	BQL	BQL	BQL
Dermal	Skin (non-pigmented)	3.531	4.221	1.460	0.589	0.110	0.042	0.046	0.022
	Skin (pigmented)	5.890	14.472	13.513	16.315	3.315	1.095	0.643	3.853

BQL: value is below LLOQ; LLOQ = 0.022 µg equivalents/g

12.3 Tissue Distribution in Female Long Evans Rats Using Quantitative Whole Body Autoradiography (Continued)

Test Article: pemigatinib									
Report No. DMB-16.10.1		Concentration (µg equivalents /g)							
Tissues/organs		1h	4h	8h	24h	96h	168h	336h	672h
Reproductive	Ovary	9.114	6.578	2.164	0.312	0.072	0.065	0.064	0.038
	Uterus	6.572	5.391	1.607	0.209	0.039	0.032	BQL	BQL
	Vagina	4.165	4.936	1.630	0.179	0.023	BQL	0.045	0.022
Skeletal/Muscular	Bone	0.390	0.146	0.122	0.027	BQL	BQL	BQL	BQL
	Heart	6.827	5.432	1.556	0.130	0.037	0.028	0.025	BQL
	Skeletal muscle	3.673	2.808	1.031	0.062	BQL	BQL	BQL	BQL
Respiratory	Lung	5.536	6.433	1.828	0.312	0.128	0.062	0.065	0.040
Alimentary canal	Cecum	9.071	16.417	2.179	0.900	0.034	BQL	BQL	BQL
	Cecum contents	3.600	216.001	547.257	10.830	0.126	0.023	BQL	BQL
	Colon	8.254	3.877	3.578	0.108	0.046	0.029	BQL	BQL
	Colon contents	BQL	1.135	506.665	23.787	0.301	0.071	0.031	BQL
	Esophagus	6.782	4.336	1.540	0.183	BQL	0.066	BQL	BQL
	Oral mucosa	4.967	8.246	3.874	0.479	BQL	BQL	BQL	BQL
	Small intestine	12.801	7.200	5.897	0.637	0.039	BQL	BQL	BQL
	Small intestine contents	102.862	118.853	83.773	2.317	0.039	0.062	BQL	BQL
	Stomach (gastric mucosa)	103.013	66.318	12.227	0.426	0.051	0.029	BQL	BQL
	Stomach contents	270.078	107.361	31.092	0.031	BQL	BQL	BQL	BQL
Ocular	Eye (lens)	0.290	1.396	0.426	0.375	0.139	0.128	0.075	0.046
	Eye (uveal tract)	49.509	205.419	108.870	66.652	39.515	17.832	18.738	17.920

Excretion in Rats After A Single Dose

Test Article: ^{14}C-pemigatinib		
Report number	**DMB-16.10.1**	
Gender (M/F)/Number of animals:	**2M**	**2F**
Feeding condition:	**Fasted**	**Fasted**
Vehicle/Formulation:	**0.5% methylcellulose in 50 mM citrate buffer, pH 3**	
Method of Administration:	**Oral**	
Dose (mg/kg):	**10 mg/kg (250 µCi/kg)**	
Sample Collection Time (h):	**0-24**	
Analyte:	**TRA[a]**	
Assay:	**LSC**	
Sample:	**Percent Recovery**	
Urine	3.71	6.01
Feces	85.7	73.7
Total	89.4	79.7
Additional Information: * TRA = Total radioactivity; percent recovery, ^{14}C		

(3) 대사

시험 항목	시험계	투여 경로	보고번호	시험성적

In vitro CYP inhibition	Human CYPs	In vitro	DMB-14.72.1	**14.1. Inhibition of CYP Enzymes by pemigatinib Using Human Liver Microsomes** **Test Article: pemigatinib** **Report No.** DMB-14.72.1 **Study System:** Human liver microsomes **Concentration:** 0 – 25 µM **CYP** / **Probe substrate** / **Concentration** / **IC50 (µM)** / **Inhibitor IC50 (µM)**: 1A2 / 7-Ethoxyresorufin / 1 µM / > 25 / α-Naphthoflavone[a] 0.035 2B6 / Bupropion / 45 µM / > 25 / Ticlopidine[b] 0.418 2C8 / Amodiaquine / 3 µM / > 25 / Quercetin[c] 6.879 2C9 / Diclofenac / 10 µM / > 25 / Sulfaphenazole[d] 0.573 2C19 / s-Mephenytoin / 37.5 µM / > 25 / Tranylcypromine[e] 13.1 2D6 / Bufuralol / 5 µM / > 25 / Quinidine[f] 0.079 3A4 / Midazolam / 2 µM / > 25 / Ketoconazole[g] 0.067 3A4 / Testosterone / 50 µM / > 25 / Ketoconazole[g] 0.148 **Additional Information:** pemigatinib was not a potent inhibitor of microsomal CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 mediated midazolam hydroxylation, or CYP3A4 mediated testosterone hydroxylation activity with IC_{50} values > 25 µM. There was no evidence of metabolism-dependent inhibition of CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, or CYP3A4 [a] α-Naphthoflavone is a specific inhibitor of CYP1A2 [b] Ticlopidine is a specific inhibitor of CYP2B6 [c] Quercetin is a specific inhibitor of CYP2C8 [d] Sulfaphenazole is a specific inhibitor of CYP2C9 [e] Tranylcypromine is a specific inhibitor of CYP2C19 [f] Quinidine is a specific inhibitor of CYP2D6 [g] Ketoconazole is a specific inhibitor of CYP3A4 **14.2. The Effect of pemigatinib Metabolism on Human Microsomal CYP Activity After Pre-Incubation in the Presence (+N) or Absence (-N) of an NADPH Regenerating System** **Test Article: pemigatinib** **Report No.** DMB-14.72.1 **Study System:** Human liver microsomes **Concentration:** 0 – 25 µM **CYP** / **Probe substrate Concentration** / **pemigatinib Concentration** / % of Control Enzyme Activity Remaining (Mean ± SD, N=3): 2C9 (-N) / Diclofenac 10 µM 2C9 (+N) / Diclofenac 10 µM 2C19 (-N) / S-Mephenytoin 37.5 µM 2C19 (+N) / S-Mephenytoin 37.5 µM 2D6 (-N) / Bufuralol 5 µM 2D6 (+N) / Bufuralol 5 µM CYP3A4 (-N) / Midazolam 2 µM CYP3A4 (+N) / Midazolam 2 µM 25: 98 ± 1 / 98 ± 0.4 / 99 ± 1 / 99 ± 1 / 99 ± 1 / 100 ± 1 / 96 ± 2 / 80 ± 2 10: 98 ± 2 / 97 ± 1 / 103 ± 2 / 100 ± 2 / 98 ± 3 / 98 ± 3 / 97 ± 3 / 82 ± 1 5: 100 ±3 / 98 ± 2 / 102 ± 5 / 100 ± 1 / 100 ± 4 / 99 ± 1 / 99 ± 3 / 89 ± 1 2.5: 100 ± 3 / 97 ± 2 / 101 ± 3 / 97 ± 1 / 100 ± 2 / 100 ± 3 / 98 ± 2 / 90 ± 2 1: 99 ± 2 / 98 ± 2 / 101 ± 3 / 100 ± 1 / 99 ± 2 / 99 ± 2 / 99 ± 0.3 / 95 ± 2 0: 100 ± 1 / 100 ± 2 / 100 ± 1 / 100 ± 2 / 100 ± 1 / 100 ± 1 / 100 ± 3 / 100 ± 2 **Positive Control Inhibitor Concentration**: Tienilic Acid 2.5 µM / Tienilic Acid 2.5 µM / Ticlopidine 25 µM / Ticlopidine 25 µM / Paroxetine 10 µM / Paroxetine 10 µM / Troleandomycin 10 µM / Troleandomycin 10 µM **% of Control Enzyme Activity Remaining**: 81 / 9 / 39 / 11 / 55 / 15 / 92 / 24 **Additional Information:** The metabolism of 25 µM pemigatinib did not inhibit CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 or CYP3A4 following pre-incubation with NADPH compared to without NADPH pre-incubation.
In vitro CYP metabolism	Human CYPs	In vitro	DMB-14.73.1	**13.1. *In Vitro* Metabolism by Individual Human Recombinant CYP450s** **Test Article: pemigatinib** **Report No.** DMB-14.73.1 **Study System:** Human recombinant CYPs **Time:** 30 min **Concentration:** 1 µM **CYP** / 1A2 / 2B6 / 2C8 / 2C9 / 2C19 / 2D6 / 3A4 **% of control at 30 min**: 92 / 96 / 94 / 88 / 95 / 94 / 14 **Additional Information:** In humans, CYP3A4 is the predominant CYP involved in metabolism of pemigatinib. When co-incubated with ketoconazole, a potent 3A4 inhibitor, the metabolism of pemigatinib was inhibited.
In vitro formation of M2 (INCB056632)	Human CYPs	In vitro	DMB-19.78.1	**13.3. *In Vitro* Formation of M2 (INCB056632) from Pemigatinib in Pooled Human Liver and Intestin Microsomes** **Test Article: pemigatinib** **Report No.** DMB-19.78.1 **Study System:** Human liver microsomes and human intestinal microsomes **Time:** 60 min **pemigatinib Concentration:** 1 µM and 10 µM M2 Formation as % of Time Zero Parent Integrated Peak Area (Average of N=2) INCB054828 1 µM: Liver / Intestine INCB054828 10 µM: Liver / Intestine **Microsomes Source:** / **Protein (mg/mL):** / **Timepoint (minutes)** 0: 2 / 2 / 1 / 1 10: 40 / 47 / 18 / 17 20: 74 / 81 / 30 / 31 30: 93 / 109 / 37 / 38 45: 121 / 130 / 46 / 46 60: 131 / 142 / 47 / 54 **Additional Information:** M2 was formed substantially and to a similar extent in both human liver and intestinal microsomes. **13.2. *In Vitro* Formation of M2 (INCB056632) by Recombinant CYP450s** **Test Article: pemigatinib** **Report No.** DMB-19.78.1 **Study System:** Human recombinant CYPs **Time:** 60 min **Pemigatinib Concentration:** 1 µM **CYP** / Formed M2 concentration (nM) at different time points (average of N=2): 0 min / 10 min / 20 min / 30 min / 45 min / 60 min CYP1A2: BQL / BQL / BQL / BQL / BQL / BQL CYP2B6: BQL / BQL / BQL / BQL / BQL / BQL CYP2C8: BQL / BQL / BQL / BQL / BQL / BQL CYP2C9: BQL / BQL / BQL / BQL / BQL / BQL CYP2C19: BQL / BQL / BQL / BQL / BQL / BQL CYP2D6: BQL / BQL / BQL / BQL / BQL / BQL CYP3A4: BQL / 216 / 240 / 234 / 207 / 181 CYP3A5: BQL / BQL / BQL / BQL / BQL / BQL CTRL: BQL / BQL / BQL / BQL / BQL / BQL BQL: below quantitation limit of 62.5 nM **Additional Information:** M2 was mainly formed by CYP3A4
In vitro CYP induction	Human hepatocytes	In vitro	DMB-18.61.1	**14.3. Induction of CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4 by Pemigatinib Using Human Hepatocytes** **Test Article: pemigatinib** **Type of Study: CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4 activity in human hepatocytes** **Species: Human, in vitro** **Report No.** DMB-18.61.1 **Method:** Three preparations of cultured human hepatocytes (cryopreserved) from three separate livers were treated once daily for two consecutive days with DMSO (0.1% v/v, vehicle control), pemigatinib (0.3, 1 or 3 µM), or one of three known human CYP enzyme inducers, namely, omeprazole (50 µM), phenobarbital (1000 µM), and rifampicin (10 µM). After treatment, the cells were incubated in situ with the appropriate marker substrates for the analysis of phenacetin O-deallylation (marker for CYP1A2), bupropion hydroxylation (marker for CYP2B6), and testosterone 6β-hydroxylation (marker for CYP3A4/5) by LC-MS/MS. Following the in situ incubations, the same hepatocytes from the same treatment groups were harvested to isolate RNA which was analyzed by qRT-PCR to assess the effect of pemigatinib on CYP1A2, CYP2B6 and CYP3A4 mRNA levels. Each value is the mean of observation from three lots of hepatocytes. **Tabulated results:** / **CYP Activity[a]** **Substrates and Enzymes:** / Fold induction compared to vehicle control: Phenacetin O-deallylation (CYP1A2) / Bupropion hydroxylation (CYP2B6) / Testosterone 6β-hydroxylation (CYP3A4); Induction as % of positive control: Phenacetin O-deallylation (CYP1A2) / Bupropion hydroxylation (CYP2B6) / Testosterone 6β-hydroxylation (CYP3A4) **Vehicle control (0.1% DMSO)**: - / - / - / - / - / - **0.3 µM pemigatinib**: 1.1 / 1.1 / 1.1 / < 1.3 / 2.3 / < 1.7 **1 µM pemigatinib**: 0.93 / 1.1 / 0.8 / < 1 / < 1.7 / < 1 **3 µM pemigatinib**: 0.76 / 1.0 / 0.5 / < 1 / < 1.7 / < 1 **50 µM omeprazole[b]**: 14 / NA / NA / 100 / NA / NA **1000 µM phenobarbitol[c]**: NA / 7.3 / NA / NA / 100 / NA **10 µM rifampicin[d]**: NA / NA / 9.3 / NA / NA / 100 **14.3 Induction of CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4 by Pemigatinib Using Human Hepatocytes (Continued)** **Test Article: pemigatinib** **Type of Study: CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4 activity in human hepatocytes** **Species: Human, in vitro** **Report No. DMB-18.61.1** **mRNA Expression[a]** / Fold induction compared to vehicle control: Phenacetin O-deallylation (CYP1A2) / Bupropion hydroxylation (CYP2B6) / Testosterone 6β-hydroxylation (CYP3A4); Induction as % of positive control: Phenacetin O-deallylation (CYP1A2) / Bupropion hydroxylation (CYP2B6) / Testosterone 6β-hydroxylation (CYP3A4) **Substrates and Enzymes:** **Vehicle control (0.1% DMSO)**: 1.0 / 1.0 / 1.0 / - / - / - **0.3 µM pemigatinib**: 1.0 / 1.7 / 1.2 / ~ 1 / 8 / ~ 1 **1 µM pemigatinib**: 0.79 / 2.0 / 0.8 / ~ 1 / 12 / ~ 1 **3 µM pemigatinib**: 0.84 / 2.5 / 0.6 / ~ 1 / 20 / ~ 1 **50 µM omeprazole[b]**: 86 / NA / NA / 100 / NA / NA **1000 µM phenobarbitol[c]**: NA / 11 / NA / NA / 100 / NA **10 µM rifampicin[d]**: NA / NA / 28 / NA / NA / 100 **Additional Information:** DMSO = dimethylsulfoxide NA = Not applicable This in vitro data suggests that pemigatinib is not an inducer of CYP1A2 and CYP3A4 activity in human. For CYP2B6, at concentrations ≥ 1µM, pemigatinib induced CYP2B6 mRNA, greater than 2-fold and with > 20% of positive control in 1 of 3 human hepatocyte donors (see Table 14.4). [a] Values are the mean of three human hepatocyte preparations [b] Positive control for CYP1A2 [c] Positive control for CYP2B6 [d] Positive control for CYP3A4

				14.4. Effect of Pemigatinib on CYP2B6 mRNA Expression in Individual Lots of Human Hepatocytes **Test Article: pemigatinib** Type of Study: CYP2B6 mRNA expression in human hepatocytes Species: Human, in vitro Report No. DMB-18.61.1
				14.4. Effect of Pemigatinib on CYP2B6 mRNA Expression in Individual Lots of Human Hepatocytes **Test Article: pemigatinib** Type of Study: CYP2B6 mRNA expression in human hepatocytes Species: Human, in vitro Report No. DMB-18.61.1

Hepatocyte Lot No.	Treatment	Concentration (μM)	Fold Induction[a]	% of Positive Control[b]
Lot 336	0.1% DMSO	0	1.0 ± 0.12	-
	INCB054828	0.3	2.0 ± 0.32	14
	INCB054828	1	2.8 ± 0.54	26
	INCB054828	3	3.9 ± 0.96	42
	0.1% DMSO	0	1.0 ± 0.12	-
	phenobarbital	1000	8.0 ± 1.8	-
Lot 348B	0.1% DMSO	0	1.0 ± 0.12	-
	INCB054828	0.3	1.5 ± 0.21	3
	INCB054828	1	1.4 ± 0.21	3
	INCB054828	3	1.5 ± 0.16	4
	0.1% DMSO	0	1.0 ± 0.12	-
	phenobarbital	1000	15 ± 0.46	-
Lot 399	0.1% DMSO	0	1.0 ± 0.051	-
	INCB054828	0.3	1.7 ± 0.065	8
	INCB054828	1	1.7 ± 0.13	8
	INCB054828	3	2.1 ± 0.18	13
	0.1% DMSO	0	1.0 ± 0.28	-
	phenobarbital	1000	10 ± 1.4	-

Additional Information:
DMSO = dimethylsulfoxide
-: Not applicable
Data are the mean ± SD from 3 wells.
[a] Fold of vehicle control - the mean fold change of treated samples compared to vehicle control samples.
[b] % positive control response - the mean percent of induction relative to mean positive control samples

In vitro metabolite identification	Rat, dog, monkey, human	In vitro	DMB-13.49.1	**15. PHARMACOKINETICS: *IN VITRO* METABOLITES** **Test Article: pemigatinib** Report No. DMB-13.49.1 Study System: Hepatic Microsomes and S9 Fractions Concentration: 10 μM

		Major Metabolites[a]			Minor Metabolites[b]				Trace Metabolites[c]			
Hepatic Microsomes	Human	None			M2	M4	M6		M1	M3		M5
	Monkey	M4	M6		M1	M2				M3		M5
	Dog	M3	M4	M6	M2				M1			
	Rat	M6			M2	M4			M1	M3		M5
Hepatic S9 Fractions	Human	None			M2	M6					M4	M5
	Monkey	None			M2	M4	M5	M6	M1			
	Dog	M6			M2	M4				M3		
	Rat	None			M2	M4	M6		M1	M3		M5

[a] Metabolite ≥ 10% of pemigatinib integrated peak area
[b] Metabolite ≥ 1% and less than 10% of pemigatinib integrated peak area
[c] Metabolite less than 1% of pemigatinib integrated peak area
The relative abundance estimates of metabolites are tentative in the absence of authentic standards

In vivo metabolite identification	Rat	Gavage	DMB-14.75.1	**16.1. Summary of Metabolites of Pemigatinib Found in Male and Female Rat and Monkey Plasma** **Test Article: pemigatinib** Report No. DMB-14.75.1 and DMB-14.74.2

Matrix	Species	Gender	Major Metabolites[a]	Minor Metabolites[b]	Trace Metabolites[c]
Plasma	Rat	M	M2	None	M4, M5
		F	None	M2	M4
	Monkey	M	M5	M4	M2
		F	M5	M4	M2

[a] Metabolite ≥ 10% of pemigatinib integrated peak area
[b] Metabolite ≥ 1% and less than 10% of pemigatinib integrated peak area
[c] Metabolite less than 1% of pemigatinib integrated peak area
The relative abundance estimates of metabolites are tentative in the absence of authentic standards

In vivo metabolite identification	Monkey	Gavage	DMB-14.74.2	**16.2. Summary of Metabolites of Pemigatinib Found in Male and Female Rat and Money Urine** **Test Article: pemigatinib** Report No. DMB-14.75.1 and DMB-14.74.2

Matrix	Species	Gender	Most Abundant[a]	Also Observed
Urine	Rat	M	M6	M4, M5
		F	M6	M2, M3, M4, M5
	Monkey	M	M5	M2, M4, M6
		F	M5	M1, M2, M4, M6

[a] Relative abundance of metabolites in rats all dose groups and monkey high dose group (1 mg/kg)
The relative abundance estimates of metabolites are tentative in the absence of authentic standards

Metabolites in plasma, urine and feces	Rats	Gavage	DMB-18.82.1	**16.3. Summary of Metabolites of Pemigatinib Found in Plasma, Urine and Feces of Male Rats Following A Single Dose of ^{14}C-INCB054828** **Test Article: pemigatinib** Report No. DMB-18.82.1

Metabolite	Retention time (min)[a]	*m/z*	% Total Radioactivity in plasma: Pool of Hamilton Pools (0-24 h) Male SD	% Total Radioactivity in plasma: Pool of Hamilton Pools (0-24 h) Male LE	% of Administered Dose: Urine Male LE	% of Administered Dose: Feces Male LE
M7	6.5	650.2268	0.4	1.2	-	-
M9	10.1	554.1516	1.6	2.3	-	-
M10	11.3	504.2053	8.3	12.8	-	-
Unknown-1	12.3	unknown	ND	1.4	-	-
M2 (INCB056632)	13.9	474.1947	-	-	-	21.6
M18	17	506.1849	0.4	0.6	-	-
M4	17.3-17.5[a]	462.1947	1.6	1.7	0.5	6.5
Unknown-2	18	unknown	0.5	1.0	-	-
M19	18.5	504.2058	1.3	1.9	-	-
INCB054828	18.9	488.2104	66.4	50.4	0.1	3.1
M6 (INCB059898)	19.3	504.2053	-	-	1.1	-
M21	19.6	502.1898	2.3	2.8	-	-
M13	19.9	488.174	-	-	-	2.7
M22	19.9	490.1897	1.6	2.4	-	-
M24	20.4	460.1791	1.4	2.4	-	-
M25	21.3	433.1318	0.4	0.8	-	-
M15	21.5	502.1897	1.7	1.1	-	-
M26	22.5	433.1318	-	-	-	2.3
M27	23.5	417.1369	1.9	2.4	-	-

[a] slightly different retention times in different biological matrix; LE: Long Evans; SD: Sprague Dawley; ND: not detected.
- : not detected or detected but less than 1% total radioactivity (for plasma) or less than 1% total administrated dose (for urine and feces).

16.4. Summary of Metabolites of Pemigatinib Found in Plasma, Urine and Feces of Female Long Evans (LE) Rats Following A Single Dose of ^{14}C-INCB054828

Test Article: pemigatinib

Report No. DMB-18.82.1

Metabolite	Retention time (min)[a]	*m/z*	% Total Radioactivity in plasma: Pool of Hamilton Pools (0-24 h)	% of Administered Dose: Urine	% of Administered Dose: Feces
M7	6.5	650.2268	1.1	-	-
M9	10.1	554.1516	1.5	-	-
M10	11.3	504.2053	22	-	-
Unknown-1	12.3	unknown	ND	-	-
M2 (INCB056632)	13.9	474.1947	-	-	16.1
M18	17.0	506.1849	1.7	-	-
M4	17.3-17.5[a]	462.1947	1.2	1.1	7.2
Unknown-2	18.0	unknown	0.6	-	-
M19	18.5	504.2058	0.9	-	-
INCB054828	18.9	488.2104	37.6	0.2	5.7
M6 (INCB059898)	19.3	504.2053	-	2.3	-
M21	19.6	502.1898	6.8	-	-
M13	19.9	488.174	-	-	2.8
M22	19.9	490.1897	1.5	-	-
M24	20.4	460.1791	1.2	-	-
M25	21.3	433.1318	1.9	-	-
M15	21.5	502.1897	1.6	-	-
M26	22.5	433.1318	-	-	2
M27	23.5	417.1369	1.9	-	-

[a] slightly different retention times in different biological matrix; LE: Long Evans; SD: Sprague Dawley; ND: not detected.
- : not detected or detected but less than 1% total radioactivity (for plasma) or less than 1% total administrated dose (for urine and feces).

<table>
<tr>
<td>Metabolites in plasma, urine, bile and feces</td>
<td>Dogs</td>
<td>Gavage</td>
<td>DMB-18.83.1</td>
<td>
16.5. Summary of Metabolites of Pemigatinib Found in Plasma, Bile, Urine and Feces of Dogs Following A Single Oral Dose of ^{14}C-INCB054828
<table>
<tr><td colspan="7">Test Article: pemigatinib</td></tr>
<tr><td colspan="3">Report No.</td><td colspan="4">DMB-18.83.1</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Metabolite</td><td rowspan="2">Retention time* (min)</td><td rowspan="2">m/z</td><td>% Total Radioactivity in dog plasma</td><td colspan="3">% of Administered Dose</td></tr>
<tr><td>Pool of Hamilton Pools (0-24 h)</td><td>Urine</td><td>Feces</td><td>Bile</td></tr>
<tr><td>M7</td><td>6.3-6.5</td><td>650.22683</td><td>6.2</td><td>1.1</td><td>-</td><td>3.8</td></tr>
<tr><td>M9</td><td>9.9-10.1</td><td>554.15155</td><td>1.3</td><td>-</td><td>-</td><td>2.2</td></tr>
<tr><td>M10</td><td>10.9-11.3</td><td>504.20530</td><td>14.3</td><td>-</td><td>-</td><td>1.1</td></tr>
<tr><td>M17</td><td>13.1</td><td>520.20022</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>1.1</td></tr>
<tr><td>M2 (INCB056632)</td><td>13.3</td><td>474.19474</td><td>-</td><td>-</td><td>1.4</td><td>-</td></tr>
<tr><td>M4</td><td>16.7-17.5</td><td>462.19474</td><td>-</td><td>1.1</td><td>1.5</td><td>3.1</td></tr>
<tr><td>M5</td><td>18</td><td>520.20022</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>1.6</td></tr>
<tr><td>Unknown-1</td><td>18.3</td><td>unknown</td><td>1.0</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>M20</td><td>18.7</td><td>536.19513</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>0.9</td></tr>
<tr><td>INCB054828</td><td>18.6-19</td><td>488.21039</td><td>51.7</td><td>1.7</td><td>4.4</td><td>8.1</td></tr>
<tr><td>M6 (INCB059898)</td><td>19.3-19.5</td><td>504.20530</td><td>-</td><td>1.3</td><td>-</td><td>16.9</td></tr>
<tr><td>M21</td><td>19.5</td><td>502.18965</td><td>4.5</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>M22</td><td>19.9-20</td><td>490.18965</td><td>2.8</td><td>-</td><td>-</td><td>2.2</td></tr>
<tr><td>Unknown-2</td><td>20.4</td><td>unknown</td><td>1.0</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>M23</td><td>20.3</td><td>476.17400</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>0.8</td></tr>
<tr><td>M15</td><td>21.4-21.6</td><td>502.18965</td><td>1.3</td><td>-</td><td>-</td><td>1.2</td></tr>
<tr><td>M26</td><td>22.2-22.5</td><td>433.13180</td><td>1.4</td><td>-</td><td>-</td><td>1.6</td></tr>
<tr><td>M27</td><td>23.5-23.7</td><td>417.13689</td><td>2.6</td><td>-</td><td>-</td><td>1.4</td></tr>
<tr><td colspan="7">* retention times may be slightly different in different biological matrix;
- : not detected or detected but less than 1% total radioactivity (for plasma) or less than 1% total administrated dose (for urine and feces).</td></tr>
</table>
16.6. Summary of Metabolites of Pemigatinib Found in Plasma, Bile, Urine and Feces of Dogs Following A Single IV Dose of ^{14}C-INCB054828
<table>
<tr><td colspan="7">Test Article: pemigatinib</td></tr>
<tr><td colspan="3">Report No.</td><td colspan="4">DMB-18.83.1</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Metabolite</td><td rowspan="2">Retention time* (min)</td><td rowspan="2">m/z</td><td>% Total Radioactivity in dog plasma</td><td colspan="3">% of Administered Dose</td></tr>
<tr><td>Pool of Hamilton Pools (0-24 h)</td><td>Urine</td><td>Feces</td><td>Bile</td></tr>
<tr><td>M7</td><td>6.3-6.5</td><td>650.22683</td><td>0.7</td><td>0.4</td><td>-</td><td>3.6</td></tr>
<tr><td>M9</td><td>9.9-10.1</td><td>554.15155</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>2.1</td></tr>
<tr><td>M10</td><td>10.9-11.3</td><td>504.2053</td><td>15.7</td><td>-</td><td>-</td><td>2.1</td></tr>
<tr><td>M17</td><td>13.1</td><td>520.20022</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>3.9</td></tr>
<tr><td>M2 (INCB056632)</td><td>13.3</td><td>474.19474</td><td>-</td><td>-</td><td>1.7</td><td>-</td></tr>
<tr><td>M4</td><td>16.7-17.5</td><td>462.19474</td><td>-</td><td>0.7</td><td>1.7</td><td>1.5</td></tr>
<tr><td>M5</td><td>18</td><td>520.20022</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>0.9</td></tr>
<tr><td>Unknown-1</td><td>18.3</td><td>unknown</td><td>1.2</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>M20</td><td>18.7</td><td>536.19513</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>1.0</td></tr>
<tr><td>INCB054828</td><td>18.6-19</td><td>488.21039</td><td>59.7</td><td>1.7</td><td>4.5</td><td>7.0</td></tr>
<tr><td>M6 (INCB059898)</td><td>19.3-19.5</td><td>504.2053</td><td>-</td><td>0.2</td><td>-</td><td>17.7</td></tr>
<tr><td>M21</td><td>19.5</td><td>502.18965</td><td>3.7</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>M22</td><td>19.9-20</td><td>490.18965</td><td>4.2</td><td>-</td><td>-</td><td>3.1</td></tr>
<tr><td>Unknown-2</td><td>20.4</td><td>unknown</td><td>0.6</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>M23</td><td>20.3</td><td>476.174</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>1.2</td></tr>
<tr><td>M15</td><td>21.4-21.6</td><td>502.18965</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>1.5</td></tr>
<tr><td>M26</td><td>22.2-22.5</td><td>433.1318</td><td>0.7</td><td>-</td><td>-</td><td>2.0</td></tr>
<tr><td>M27</td><td>23.5-23.7</td><td>417.13689</td><td>2</td><td>-</td><td>-</td><td>1.5</td></tr>
<tr><td colspan="7">* slightly different retention times in different biological matrix;
- : not detected or detected but less than 1% total radioactivity (for plasma) or less than 1% total administrated dose (for urine and feces).</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
<tr>
<td>Metabolites in plasma, urine and feces</td>
<td>Human</td>
<td>PO</td>
<td>DMB-18.84.2</td>
<td>
16.7. Summary of Metabolites of Pemigatinib Found in Human Plasma, Urine and Feces Following a Single Oral Dose of 13 mg (250 µCi) ^{14}C-INCB054828
<table>
<tr><td colspan="6">Test Article: pemigatinib</td></tr>
<tr><td colspan="3">Report No.</td><td colspan="3">DMB-18.84.2</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Metabolite</td><td rowspan="2">Retention time (min)</td><td rowspan="2">m/z</td><td>% Total Radioactivity in plasma</td><td colspan="2">% of Administered Dose</td></tr>
<tr><td>Pool of Hamilton Pools (0-24 h)</td><td>Urine</td><td>Feces</td></tr>
<tr><td>M7</td><td>6.6</td><td>650.22683</td><td>5.9</td><td>4.4</td><td>-</td></tr>
<tr><td>M8</td><td>7.3</td><td>460.17909</td><td>-</td><td>-</td><td>4.5</td></tr>
<tr><td>M9</td><td>10.3</td><td>554.15155</td><td>5.0</td><td>2.1</td><td>-</td></tr>
<tr><td>M10</td><td>11.5</td><td>504.20530</td><td>6.0</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>M2 (INCB056632)</td><td>13.3</td><td>474.19474</td><td>ND</td><td>-</td><td>44.4</td></tr>
<tr><td>M11</td><td>14.1</td><td>474.15835</td><td>-</td><td>-</td><td>2.0</td></tr>
<tr><td>M5</td><td>17.8</td><td>520.20022</td><td>-</td><td>-</td><td>3.5</td></tr>
<tr><td>Unknown-1</td><td>18.5</td><td>unknown</td><td>1.4</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>INCB054828</td><td>18.7-19*</td><td>488.21039</td><td>64.5</td><td>1.0</td><td>1.4</td></tr>
<tr><td>Unknown-2</td><td>19.6</td><td>unknown</td><td>2.3</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>M13</td><td>19.9</td><td>488.17400</td><td>-</td><td>-</td><td>7.1</td></tr>
<tr><td>M14</td><td>20.8</td><td>419.11615</td><td>-</td><td>-</td><td>1.6</td></tr>
<tr><td>M15</td><td>21.5</td><td>502.18965</td><td>6.8</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td colspan="6">* slightly different retention times in different biological matrix; ND: not detected.
- : not detected or detected but less than 1% total radioactivity (for plasma) or less than 1% total administrated dose (for urine, feces and bile).</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
</table>

(4) 배설

시험 항목	시험계	투여 경로	보고번호	시험성적
Dog mass balance study	Dog	IV, PO	DMB-16.94.1	17.2. Excretion in Dogs After A Single Dose

<table>
<tr><td colspan="3">Test Article: Pemigatinib + ^{14}C-Pemigatinib</td></tr>
<tr><td>Report number</td><td colspan="2">DMB-16.94.1</td></tr>
<tr><td>Species:</td><td>Group 1 Dog (Bile-duct cannulated)</td><td>Group 2 Dog (Bile-duct cannulated)</td></tr>
<tr><td>Gender (M/F)/Number of animals:</td><td>3M</td><td>3M</td></tr>
<tr><td>Feeding condition:</td><td>Fasted</td><td>Fasted</td></tr>
<tr><td>Vehicle/Formulation:</td><td>0.5% methylcellulose in 50 mM citrate buffer, pH 3.5</td><td>Solution/5% dimethylacetamide in saline</td></tr>
<tr><td>Method of Administration:</td><td>Oral</td><td>IV</td></tr>
<tr><td>Dose (mg/kg):</td><td>5 mg/kg (43.6 µCi/kg)</td><td>4 mg/kg (42.6 µCi/kg)</td></tr>
<tr><td>Sample Collection Time (h):</td><td colspan="2">0-120</td></tr>
<tr><td>Analyte:</td><td colspan="2">TRA*</td></tr>
<tr><td>Assay:</td><td colspan="2">LSC</td></tr>
<tr><td>Sample:</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>Urine</td><td>9.52 ± 6.94</td><td>8.28 ± 2.90</td></tr>
<tr><td>Feces</td><td>24.6 ± 6.19</td><td>17.3 ± 4.56</td></tr>
<tr><td>Bile</td><td>61.9 ± 1.03</td><td>67.5 ± 4.69</td></tr>
<tr><td>Cage Debris</td><td>0.0881 ± 0.0666</td><td>0.133 ± 0.117</td></tr>
<tr><td>Cage Rinse</td><td>0.443 ± 0.226</td><td>0.303 ± 0.0703</td></tr>
<tr><td>Cage Wash</td><td>0.0573 ± 0.0543</td><td>0.0177 ± 0.00312</td></tr>
<tr><td>Cage Wipe</td><td>0.327 ± 0.381</td><td>0.218 ± 0.0399</td></tr>
<tr><td>Bile Cannula</td><td>0.00473 ± 0.00272</td><td>0.00469 ± 0.00480</td></tr>
<tr><td>Jacket Rinse</td><td>0.0405 ± 0.000243</td><td>0.0285 ± 0.000446</td></tr>
<tr><td>Total</td><td>97.0 ± 2.66</td><td>93.8 ± 1.06</td></tr>
<tr><td colspan="3">Additional Information: * TRA = Total radioactivity; percent recovery, ^{14}C</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>Human mass balance study</td><td>Human</td><td>PO</td><td>DMB-18.108.1</td><td>17.3. Excretion in Humans After A Single Dose
<table><tr><td colspan="2">Test Article: Pemigatinib + ^{14}C-Pemigatinib</td></tr><tr><td>Report number</td><td>DMB-18.108.1</td></tr><tr><td>Gender (M/F)/Number of animals:</td><td>7M</td></tr><tr><td>Feeding condition:</td><td>Fasted</td></tr><tr><td>Vehicle/Formulation:</td><td>Tablet/solution</td></tr><tr><td>Method of Administration:</td><td>Oral</td></tr><tr><td>Dose (mg):</td><td>13 mg (250 µCi)</td></tr><tr><td>Sample Collection Time (h):</td><td>0-240</td></tr><tr><td>Analyte:</td><td>TRA[a]</td></tr><tr><td>Assay:</td><td>LSC</td></tr><tr><td>Sample:</td><td>Percent Recovery</td></tr><tr><td>Urine</td><td>12.6 ± 1.25</td></tr><tr><td>Feces</td><td>82.4 ± 3.73</td></tr><tr><td>Total</td><td>95.1 ± 2.81</td></tr><tr><td colspan="2">Additional Information: [a] TRA = Total radioactivity; percent recovery, ^{14}C</td></tr></table></td></tr>
<tr><td colspan="5">(5) 약동학적 약물 상호작용
수행되지 않음</td></tr>
<tr><td colspan="5">(6) 기타 약동학시험
수행되지 않음</td></tr>
</table>

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

시험항목	보고번호	시험계 / 시험 방법 / 시험결과
In Vitro 시험		
페미가티닙의 in vitro 투과성	DMB-14.61.1	(시험목적) - in vitro 수준에서 페미가티닙의 투과성을 Caco-2 단일층에서 평가 (시험결과) - Caco-2 단일층에 대한 페미가티닙의 투과력은 설정 농도 50µM에서 높은 수치를 나타냈음(11×10-6 cm/sec) - P-gp 억제제가 존재하면 페미가티닙(M2)의 유출 비율은 감소하는데, 이는 페미가티닙이 유출 수송단백질인 P-gp의 기질일 수 있다는 것을 제시함
		(시험목적) - 페미가티닙과 인간 BCRP의 상호작용을 확인 (시험방법) - MDCKII 세포에서 페미가티닙과 인간 BCRP의 상호작용을 확인하였음 (시험결과) - 2µM 페미가티닙의 순유출 비율은 3.5로, 페미가티닙이 BCRP의 기질임을 보여줌 - P-gp과 BCRP에 대해 각각 1µM과 30µM의 페미가티닙일 때 유출이 포화상태가 되었음 - 페미가티닙은 4.8µM 디곡신(digoxin) 전달의 저해에 대한 IC50값을 가진 P-gp 억제제이며, >30µM에서 IC50 값을 갖는 BCRP에 대해서는 약한 억제력을 보임 - 페미가티닙 13.5 mg QD 용량에서 임상 항정상태 혈장 Cmax 값은 약 236nM이며, 이에 해당되는 최고 장내 농도(13.5 mg 용량/250mL)는 111µM임
DDI 가능성 평가	DMB-19.25.1	(시험방법) - P-gp 기질로 DDI 가능성을 평가하기 위하여 P-gp 기질을 이용한 PBPK 모델링 시험을 실시하였음. (시험결과) - P-gp(IC50=4.8µM), BCRP (>30µM), MATE1(IC50=1.1µM), MATE2K (IC50=15.3µM), OCT2(IC50=0.075µM), OAT3(IC50 >33 µM), OATP1B3 (IC50=3µM) 및 BSEP (IC50 >33µM)

		- 페미가티닙은 장에서의 P-gp 억제를 통해 상호작용을 유발하지 않을 것으로 예상됨 - FDA가 발행한 현행 지침(FDA 2017)에 따르면, 예상 장내 농도가 P-gp IC50을 10배 이상 초과할 것이므로, P-gp 억제제로서의 페미가티닙에 대한 in vivo 약물 상호작용 시험은 필요하지 않음
단회투여 약동학		
시험항목	**보고 번호**	**시험계 / 시험 방법 / 시험결과**
SD 래트에서 페미가티닙의 약동학	DMB-14.63.1	(시험목적) - 금식 상태의 수컷 SD 래트에서 IV 및 PO 투여 후 시험 (시험방법) - 페미가티닙 lot 8, free base 사용 - 정맥(IV) 투여: 두 래트 치료군(치료군당 N = 4)에 산성화된 식염수(pH 3)에 5% 디메틸아세트아미드(DMAC)와 25% 설포부틸에테르 β-시클로덱스트린 (SBE CD, 탈이온수에 50% SBE-CD를 넣어 조제)를 추가하여 페미가티닙 1mg/kg을 정맥으로 단회 투여 - 경구 투여(PO): 0.5% 메틸셀룰로스 수용액에 5% DMAC를 추가하여 페미가티닙 2mg/kg를 경구 투여 (시험결과) - 약동학 파라미터는 표 2에 요약 - 평균 전신 혈장 청소율(CL)은 래트에서 중간 수준(1.03 L/h/kg)이었고, 간혈류의 약 31%(3.3 L/h/kg)였음(Davies 및 Morris 1993) - 평균적으로 정맥 투여량의 9%가 모 화합물 상태로 소변으로 배출되었음 - 겉보기 분포용적(Vss) 값은 1.85 L/kg로 래트의 체액 총 용적(0.7 L/kg)보다 높았음(Davies 및 Morris 1993) - 정맥 투여 후 평균 최종 반감기는 4.0시간이었음 - 경구 투여 후 페미가티닙의 Cmax, AUC, Tmax 값은 각각 2.26μM, 7.67μM*h, 0.56시간이었음 - 경구 투여 후의 겉보기 반감기는 중간(2.2시간) 수준이었음
원숭이에서 페미가티닙의 약동학	DMB-14.66.1	(시험목적) - 금식 상태의 수컷 사이노몰거스 원숭이에 페미가티닙 1 mg/kg 단회 정맥 투여 후 또는 2 mg/kg 경구 투여 후에 평가 (시험방법) - 페미가티닙 lot 2, TFA 염 사용 - 정맥 투여 : 페미가티닙을 식염수에 5% DMAC와 20% SBE-CD (DI수의 50% SBE-CD에서 조제)를 녹인 용액으로 투여하였음 - 경구 투여 : 페미가티닙을 0.5% 메틸셀룰로스 수용액에 5% DMAC를 녹여 현탁액으로 투여하였음 (시험결과) - 정맥 투여 후, 원숭이에서 페미가티닙의 평균 전신 혈장 CL은 낮았고(0.198 L/h/kg) 간혈류의 약 8%였음(표 2 참조) - 평균 분포용적(Vdss) 값은 0.584 L/kg로, 원숭이에서 페미가티닙이 체액 총 용적(0.7 L/kg)과 거의 동등하게 분포됨(Davies 및 Morris 1993)

		- 평균 최종 반감기 값은 10.3시간이었음 - 정맥 투여된 용량의 약 36%가 모 화합물 상태로 소변으로 배출되었음 - 비결합 신장 CL은 사구체 여과율보다 4배 더 높았음 - 페미가티닙 2 mg/kg을 경구 투여한 후 평균 피크 혈장 농도(Cmax) 및 AUC 값은 각각 0.766 μM 및 6.19 μM*h였음 - 평균 Tmax 값은 2.0시간이었음 - 평균 최종 반감기는 5.3시간이었음 - 페미가티닙의 평균 경구 생체이용률은 29%였음
개에서 페미가티닙의 약동학	DMB-14.65.1	(시험목적) - 금식 상태의 수컷 비글견에 페미가티닙을 1 mg/kg IV) 단회 투여 후 또는 2 mg/kg를 경구 투여 후에 평가 (시험방법) - 페미가티닙 1234-153-S-1, 유리 염기 사용 - 정맥 투여 : 페미가티닙을 식염수에 5% DMAC와 20% SBE-CD(DI수의 50% w/v SBE-CD에서 조제)를 섞은 용액과 함께 투여하였음 - 경구 투여 : 페미가티닙을 0.5% 메틸셀룰로스 수용액에 5% DMAC를 넣어 투여하였음 (시험결과) - 정맥 투여 후, 개에서 페미가티닙의 평균 전신 혈장 CL은 낮았고(0.183 L/h/kg) 간혈류의 약 10%였음(표 2 참조) - 평균 분포용적(Vdss)값은 3.49 L/kg로, 이는 개에서 페미가티닙이 체액 총 용적(0.7 L/kg)보다 많이 분포됨(Davies 및 Morris 1993) - 최종 반감기 값은 15.7시간이었음 - 정맥 투여된 용량의 약 22%가 모 화합물로 소변으로 배출되었음 - 비결합 신장 CL은 사구체 여과율을 약간 초과하였음 - 경구 투여 후, Cmax와 AUC 값은 각각 1.77 µM, 22.1 µM*h였음 - 평균 Tmax 값은 0.75시간이었음 - 평균 최종 반감기는 15.2시간이었음 - 개에서 페미가티닙의 평균 경구 생체이용률은 98%였음

(단회 투여 전체 결과)

- 정맥(IV) 투여 및 경구 약동학 시험의 결과는 표 2에 요약되어 있음.
- 정맥(IV) 투여 후 페미가티닙의 전신 청소율(CL)은 원숭이와 개에서는 낮았지만(각각 간혈류의 8% 및 10%), 래트에서는 보통이었음(간혈류의 31%).
- 페미가티닙은 3종 모두에서 0.584(원숭이)-3.49(개) L/kg의 범위를 보이며 낮음에서 보통 사이의 분포용적(Vss)을 보였음
- 정맥 투여 후의 최종 제거 반감기(t 1/2(h))는 4.0시간(래트)-15.7시간(개)이었음
- 친수성 메틸셀룰로스 제형을 사용하여 래트, 개, 원숭이에서 수행한 단회 경구 투여 PK 시험에서 페미가티닙은 0.56-2.0 시간 범위의 Tmax 값을 보이면서 빠르게 흡수되었음
- 페미가티닙의 경구 생체이용률은 원숭이에서는 29%이었으며, 래트와 개에서는 완전한 생체이용률을 나타냈음

표 2: Sprague Dawley 래트, 필리핀원숭이, 비글견에서 단회 경구 투여 후 페미가티닙의 약동학 파라미터 요약

		종		
투약 경로	PK 파라미터	래트[a]	원숭이	개
정맥	용량(mg/kg)[b]	1	1	1
	동물 수	4	2	2
	CL(L/h/kg)	1.03 ± 0.16	0.198	0.183
	간 ER(%)	31	8	10
IV(계속)	Vss(L/kg)	1.85 ± 0.13	0.584	3.49
	t½(h)	4.0 ± 1	10.3	c 15.7
	소변에서의 용량(%)[d]	9	36	22
경구	용량(mg/kg)	2	2	2
	동물 수	4	2.0	2
	C_{max}(μM)	2.26 ± 0.55	0.766	1.77
	T_{max}(h)	0.56 ± 0.3	2	0.75
	AUC0–∞(μM·h)	7.67 ± 1.2	6.19	22.1
	t½(h)	2.2 ± 0.5	5.3	15.2
	F (%)	> 100	29	98
참고 보고서		DMB-14.63.1	DMB-14.66.1	DMB-14.65.1

[a] 평균 ± SD.
[b] 로트 8(유리 염기)는 Sprague Dawley 래트에 투여하고, 로트 2(TFA 염)는 원숭이에 투여하고, 로트 11234-153-S-1(유리 염기)는 개에 투여하였다.
[c] N = 1.
[d] 원래의 상태.

반복투여 약동학

(시험목적)

- 페미가티닙의 경구 독성동태학은 최대 3개월의 반복 경구 투여 시험의 일환으로 SD 래트와 사이노몰거스 원숭이에서 규명

(시험결과)

- 경구 투여 후 래트와 원숭이에 대한 비교 전신 노출은 표에 요약하였음
- 페미가티닙은 래트와 원숭이 모두에서 빠르게 흡수되었음
- 반감기 수치는 래트와 원숭이의 대부분 용량군에서 각각 약 2 – 4 시간과 2 – 5 시간을 나타내 일반적으로 용량과 일수에 비의존적이었음
- 페미가티닙의 노출값은 일반적으로 암컷 래트가 수컷 래트보다 높았음
- 원숭이의 노출값은 성별에 의한 차이가 없었음
- Cmax 및 AUC 값은 래트와 원숭이에서 용량에 따라 증가하였지만 항상 용량에 비례하여 증가하지는 않았음

시험 번호 (보고번호)	시험항목		PK 파라미터				
			용량 (mg/kg)	Cmax(μM)	Tmax(h)	AUC 0-24 (μM·h)	$t_{½}$(h)
T14-02-06 (DMB-14.77.1)	래트 28일	수컷	1.05	0.876	1.00	2.88	2.76
		암컷	1.05	0.840	2.00	3.39	2.62
T15-12-01 (DMB-16.06.1)	래트 3개월(90일), 28일a,b	수컷	0.27	0.143	2.00	0.743	2.59
		암컷	0.27	0.298	1.00	1.21	2.63
T14-04-01 (DMB-14.78.1)	원숭이 28일	수컷	1	0.334±0.91	1.00±0.0	1.78±0.45	4.30±0.78
		암컷	1	0.497±0.17	1.00±0.0	1.65±0.61	4.56±0.45
T15-12-03 (DMB-16.07.1)	원숭이 3개월(86일)	수컷	0.1	0.0414±0.0059	1.00±0.0	0.122±0.022	2.04±0.31
		암컷	0.1	0.0333±0.0094	1.17±0.41	0.112±0.021	2.49±0.54

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

<table>
<tr><th>시험항목</th><th>보고 번호</th><th>시험계 / 시험 방법 / 시험결과</th></tr>
<tr><td>In Vitro 수송 단백질 시험 (기질 및 억제)</td><td>DMB-18.128.1
DMB-20.23.1
DMB-20.22.1
DMB-14.62.1
DMB-18.141.1
DMB-19.25.1</td><td>(시험목적)
- in vitro에서 페미가티닙의 억제 가능성을 흡수 수송단백질(OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2)과 유출 수송단백질(MATE1, MATE2K, BSEP)에서 시험
(시험결과)
- OCT2 : IC50=0.075μM / MATE1 IC50=1.1μM
- MATE2K : IC50=15.3μM / OAT3 : IC50 >33μM / OATP1B3 : IC50=3 μM / BSEP : IC50 >100μM</td></tr>
<tr><td>뇌 투과성</td><td>DMB-14.64.1</td><td>(시험목적)
- 수컷 SD 래트에서 페미가티닙의 뇌 조직으로 분포 가능성 조사
(시험방법)
- 수컷 SD 래트에 페미가티닙 2.0 mg/kg를 정맥 투여한 후 4시간 동안 경정맥을 통해 kg당 1.0 mg/hour를 정맥 주입함
(시험결과)
- 4시간 주입 후 페미가티닙의 뇌에서의 총 농도는 동일한 래트의 총 혈장 농도의 9%였고, CSF 농도는 해당 추정 혈장 농도의 13%였음.
- 혈액뇌장벽에 의하여 보호되는 중추신경계 조직에서의 방사능 농도는 낮게 나타났음</td></tr>
<tr><td>단백 결합률</td><td>DMB-14.71.1
DMB-19.61.1</td><td>(시험목적)
- 페미가티닙의 단백 결합률을 인간, SD 래트, 사이노몰거스 원숭이의 혈청 및 혈장(in vitro 및 ex vivo)에서 확인
(시험결과-표 4).
- 인간에서 측정된 평균 in vitro 비결합 분율은 혈청에서 7.7%이고 혈장에서 11.2%이었음.
- 래트 및 원숭이에서의 비결합 분율은 in vitro 및 ex vivo에서 확보한 혈장 간에 유사하였음.
- 래트 및 원숭이에서 평균 ex vivo 비결합 분율은 각각 4%, 8.6%이었으며, 인간의 혈장 및 혈청에서 확보한 모든 측정 평균값은 9.4%였음
- ex vivo 비결합 분율은 페미가티닙의 다양한 농도에 영향을 받지 않았음
- 페미가티닙은 인간 혈장의 알부민 성분에 주로 결합하고 알파 1-산 당단백에 최소한으로 결합함
표 4: 래트, 원숭이, 인간 혈청 및 혈장에서 In Vitro 및 Ex Vivo 단백 결합률
<table>
<tr><th></th><th></th><th colspan="2">Ex Vivo</th><th colspan="4">In Vitro</th></tr>
<tr><th>종</th><th>농도</th><th>f_u (%) 혈장</th><th>평균 ± SD (%)</th><th>fu(%) 혈청</th><th>평균 ± SD (%)</th><th>f_u (%) 혈장</th><th>평균 ± SD (%)</th></tr>
<tr><td>인간</td><td>1.0 μM</td><td>ND</td><td>ND</td><td>7.8</td><td>7.7 ± 0.46</td><td>11.3</td><td rowspan="3">11.2 ± 0.23</td></tr>
<tr><td></td><td>3 μM</td><td>ND</td><td>ND</td><td>7.2</td><td rowspan="3"></td><td>11.3</td></tr>
<tr><td></td><td>10 μM</td><td>ND</td><td>ND</td><td>8.1</td><td>10.9</td></tr>
<tr><td>래트</td><td>0.5 μM</td><td>4.9</td><td rowspan="4">4.0 ± 1.34</td><td>ND</td><td>3.2 ± 0.17</td><td>ND</td><td rowspan="4">3.2 ± 0.29</td></tr>
<tr><td></td><td>1 μM</td><td>ND</td><td>3.0</td><td rowspan="3"></td><td>3.0</td></tr>
<tr><td></td><td>3 μM</td><td>3.0</td><td>3.3</td><td>3.0</td></tr>
<tr><td></td><td>10 μM</td><td>ND</td><td>3.3</td><td>3.5</td></tr>
<tr><td>원숭이</td><td>0.1 μM</td><td>11.1</td><td rowspan="4">8.6 ± 3.54</td><td>ND</td><td rowspan="4">10.4 ± 0.93</td><td>ND</td><td rowspan="4">8.9 ± 1.45</td></tr>
<tr><td></td><td>1.0 μM</td><td>6.1</td><td>10.7</td><td>8.2</td></tr>
<tr><td></td><td>3 μM</td><td>ND</td><td>9.4</td><td>8.0</td></tr>
<tr><td></td><td>10 μM</td><td>ND</td><td>11.2</td><td>10.6</td></tr>
</table>
ND = 확인되지 않음.</td></tr>
</table>

혈액 분배	DMB-16.10.1 DMB-16.94.1 DMB-18.84.2	(시험목적) - 14C-페미가티닙을 SD 래트, 비글견 및 인간 시험대상자에 경구 투여한 후, 총 방사능의 혈액 대비 혈장 비율을 확인 (시험결과) - 14C-페미가티닙 단회 투여 후 페미가티닙 유래 방사능의 혈액 분배는 SD 래트 (10 mg/kg, 250μCi/kg), 비글견 (5mg/kg PO, 4mg/kg IV, 50μCi/kg PO 및 IV) 및 인간 (13mg, 250μCi) 이었음 - 수컷 및 암컷 래트: 최대 8시간 시점까지는 혈장의 방사선 수치가 혈액의 방사선 수치보다 약간 더 높거나 비슷했지만, 24시간 시점에는 혈액의 세포 부분으로 더 많이 분배되었음 - 수컷 비글견: 14C-페미가티닙의 경구 또는 정맥 투여 후 방사능의 혈액 대비 혈장 비율은 전체 시험 기간에 걸쳐 계산 가능한 시점에서의 수치보다 일반적으로 낮았으므로 세포 부분으로의 제한된 분포를 보임 - 인간: 14C-페미가티닙의 단회 경구 투여에서, 혈액 대비 혈장 평균 비율은 투여 49시간 후 0.778~1.35 사이로, 방사능과 혈액 세포의 연관성이 낮음
조직 분포	DMB-16.10.1	(시험목적) - 14C-페미가티닙을 경구 투여한 SD(무염색)와 LE(염색) 래트의 전신 조직 절편에서 정량적 전신 자동 방사선 촬영 (시험방법) - 14C-페미가티닙 10mg/kg(250μCi/kg)을 단회 경구 투여한 수컷 SD(무염색)와 수컷 및 암컷 LE(염색)에서 채취한 전신 조직 절편에 대하여 정량적 전신 자동 방사선 촬영을 실시하였음 (시험결과) - 14C-페미가티닙 유래 방사능은 SD 래트와 LE 래트의 조직에서 광범위하게 분포되었으며 투여 1시간이 지난 시점에서 최대 농도로 관찰되었음 - 수컷 SD에서 Tmax에서 방사능의 최고 전체 농도와 Tmax에서 LE 래트는 염색된 조직(즉, 염색한 래트의 안구 포도막과 피부), 배설 조직, 내분비 조직 및 소화관 조직에서 확인되었음 - 혈액뇌장벽(소뇌, 대뇌, 수질 및 척수)에 의하여 보호되는 중추신경계 조직의 방사능 농도는 낮았음 - 단 14C-페미가티닙에서 유래된 높은 농도의 방사능이 장시간 유지되는 염색된 조직(안구 포도막과 피부)의 경우는 제외하고, 염색하지 않은 래트에서 나타나는 조직 농도와 분포의 패턴은 염색한 래트와 유사하였음 - 염색된 래트의 대부분의 조직에서 투여 672시간 후 방사능 제거는 거의 완료되었음.
	DMB-15.106.1	(시험목적) - 수컷 SD 래트의 방광에서 14C-페미가티닙 유래 방사능의 분포 확인 (시험방법) - 미세 자동 방사선 촬영법과 정량적 자동 방사성 발광 촬영법(quantitative autoradioluminography, QARL)을 이용하여 수컷 SD 래트의 방광에서 14C-페미가티닙 유래 방사능의 분포를 확인 (시험결과) - QARL 결과, 경구 투여 1, 2, 4, 8시간 후에 래트의 방광의 모든 조직에 14C-페미가티닙 유래 방사능이 분포되었음

		- 상대적으로 가장 높은 방사능 양은 고유판과 요로상피에서 관찰되었고 그보다 적은 양이 점막근층에서 관찰되었음 - 14C-페미가티닙 유래 방사능의 농도는 경구 투여 1, 2, 4 및 8시간 후에 래트 방광 조직 전반에 걸쳐서 다양한 수치가 나타났으나, 투여 후 24시간에는 정량 가능한도 미만 수준이었음

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

시험항목	보고 번호	시험계 / 시험 방법 / 시험결과
In Vitro 실험		
In Vitro rCYP 기질 분석	DMB-14.73.1	(시험목적) - 페미가티닙을 대사시키는 P450(CYP) 효소 확인 (시험방법) - 페미가티닙을 대사시키는 P450(CYP) 효소를 확인하기 위하여 in vitro 대사 시험을 수행 (시험결과) - 개별 재조합 인간 CYP를 이용한 시험은 페미가티닙이 주로 CYP3A4에 의하여 대사되었음 - 페미가티닙의 대사를 보여주는 인간 간 미세소체를 사용한 실험과 CYP의 선택적 화학적 억제제를 이용한 실험은 강력한 CYP3A4 억제제인 케토코나졸에 의하여만 억제된다는 것을 보여주는 실험과 일치함 - CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 및 CYP2D6에 의한 페미가티닙의 in vitro 대사는 무시할 수 있는 수준임
페미가티닙에 의한 사이토크롬 P450 상호작용	DMB-18.61.1 DMB-14.72.1 DMB-19.58.1	(시험방법) - 플레이트를 사용하여 냉동보관된 인간 간세포 분석 (시험결과 - DMB-18.61.1) - 페미가티닙이 CYP1A2 또는 CYP3A4 mRNA의 in vitro 유도제는 아님 - 1μM 이상의 농도에서, 3명의 인간 간세포 공여자 중 1명에서 2배 이상의 CYP2B6 mRNA(양성 대조군의 > 20%)가 유도됨 - 페미가티닙은 어떤 공여자에서도 CYP2B6 기능적 활성을 유도하지 않았음 (시험결과 - DMB-14.72.1) - In vitro 실험에서 페미가티닙이 인간 간 미세소체 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 매개 테스토스테론 하이드록실화 활성 또는 CYP3A4 매개 미다졸람 하이드록실화 활성에 대한 강력한 억제제가 아님을 보여줌(IC50 값 ≥ 25 μM) - 최대 25μM의 페미가티닙 농도에서 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP3A4에 대한 대사 의존적 억제의 증거는 없었음
여러 종에서 페미가티닙의 In Vitro 대사 비교	DMB-13.49.1	(시험목적) - 페미가티닙의 in vitro 대사 검사 (시험방법) - 래트, 개, 원숭이 및 인간의 간 미세소체와 S9 분획을 이용하여 페미가티닙의 in vitro 대사를 검사함 (시험결과)

		- 모든 종의 간 미세소체 시료와 S9 분획에서 총 6개의 대사산물이 LC-MS에 의하여 검출되었음 - 가장 많은 대사산물은 래트, 개, 원숭이 및 인간의 간 미세소체 또는 S9 시험계에서 검출된 하이드록실화 대사산물(M6, INCB059898, 모르폴린 환의 N 산화물)이었음 - 대사산물 M2(INCB056632, O-데스메틸-INCB054828), M3(모르폴린 환의 단일 산소화를 포함하는 O-탈메틸화) 및 M4(모르폴린 환 산화 절단의 1차 알코올 산물)도 최소 1종/매트릭스 미세소체 시험계에서 보통 수준의 양으로 존재하였음 - 이 시험 기간 동안 나타난 인간 특이적인 대사산물은 없었음 - 래트 및 인간의 간 미세소체와 페미가타닙을 글루타티온(GSH)의 존재 하에서 함께 배양한 결과, 래트와 인간의 간 미세소체 배양에서 GSH 관련 모페미가티닙의 접합이나 페미가티닙의 알려진 대사산물은 발견되지 않았음
In vivo 실험		
시험항목	**보고 번호**	**시험계 / 시험 방법 / 시험결과**
SD 래트에서 In vivo 대사 규명	DMB-14.75.1 DMB-18.82.1	(시험목적) - SD 래트의 혈장 및 배설물 시료에서 페미가티닙의 대사 검사 (시험방법- DMB-14.75.1) - 수컷 및 암컷 SD 래트에서 페미가티닙의 단회 및 반복 경구 투여 후 확보한 혈장 및 소변 시료를 검사 - 페미가티닙의 대사산물은 LC-MS/MS로 파악하고, 대사산물은 보고서에 기술 (시험결과) - 페미가티닙의 혈장 대사산물은 항정상태 약동학에 이른 후 예상했던 결과와 달리 1 일차와 비교해 31 일차 혈장에는 어떠한 유의한 축적의 징후도 보이지 않았음 (시험방법- DMB-18.82.1) - 페미가티닙의 대사는 14C-페미가티닙을 단회 경구 투여 받은 수컷 및 암컷 래트의 혈장과 배설물을 이용해 검사 (시험결과) - 페미가티닙(M10)의 디히드로피리미디논 성분의 하이드록실화는 혈장에서 방사화학적으로 검출되는 유일한 주요 대사산물(총 약물 관련 물질의 10%이상)로, 이는 총 순환 방사능의 8.3-22.0%에 해당함 - 글루쿠론산(M7, 0.4-1.2%)과 M2(INCB056632)의 황산염(M9, 1.5-2.3%) 접합체(INCB056632)와 더불어 총 약물 관련 물질의 각 0.4-6.8%에서 몇몇 경미한 산화 혈장 대사산물이 검출되었음 - 래트에서 소변 배출은 페미가티닙과 그 대사산물에 대한 부차적인 경로로, M4와 M6(INCB059898)만이 최소 1개 치료군에서 투여 용량의 1% 이상 수준에서 관찰되었음(각각 0.5-1.1% 및 1.1-2.3%) - 페미가티닙의 몇몇 산화 대사산물은 투여된 용량의 ≥ 1% 수준으로 대변에서 관찰되었는데, 가장 많았던 M2(INCB056632)는 수컷과 암컷 래트에서 각각 21.6% 및 16.1%가 검출되었음
사이노 몰거스 원숭이 In vivo 대사 규명	DMB-14.74.2	(시험목적) - 사이노몰거스 원숭이의 혈장 및 소변 시료에서 페미가티닙의 대사 검사 (시험방법) - 수컷과 암컷 사이노몰거스 원숭이에서 페미가티닙의 단회 및 반복 경구 투여 후 확보한 혈장 및 소변 시료 검사 - 대사산물은 LC-MS/MS를 이용해 파악하였으며 대사산물은 보고서에 기술

		- 항정상태에서, 페미가티닙의 모르폴린 환의 이산화인 것으로 잠정적으로 확인되는 가장 많은 대사산물(M5)은 혈장에서 검출되었음 - 추가로 1개의 대사산물(M4)이 상대적으로 미량 수준에서 관찰되었음 - 페미가티닙의 혈장 대사산물은 항정상태 약동학에 이른 후 예상되는 결과와 달리 1 일차와 비교해 28 일차의 혈장에서는 축적의 어떠한 유의한 징후도 보이지 않았음 - 페미가티닙의 대사산물 6개가 수컷과 암컷 원숭이의 소변에서 검출되었는데, M5가 가장 많았음 - 페미가티닙의 대사 프로파일은 수컷과 암컷 원숭이에서 비슷한 정도의 대사를 보였음.
비글에서 In vivo 대사 규명	DMB-18.83.1	(시험목적) - 담관 삽관술이 시행된 수컷 비글견의 혈장, 담즙, 배설물에서 페미가티닙의 대사 검사 (시험방법) - 담관 삽관술이 시행된 수컷 개에게 14C-페미가티닙을 경구(PO) 또는 정맥(IV)으로 단회 투여하고 혈장, 담즙, 소변 및 대변을 검사 (시험결과) - M10는 개 혈장에서 검출된 유일한 주요 대사산물이었음 - 총 순환 방사능은 경구 투여와 정맥 투여를 받은 개체에서 각각 14.3%, 15.7%였음 - II 상 대사산물 M7 및 M9(0.7-6.2%)과 함께 몇몇 미량의 산화 혈장 대사산물이 총 약물 관련 물질의 0.6-4.5% 정도 검출되었음 - 개에서의 소변 배출은 페미가티닙과 그 대사산물에 대한 부차적인 경로로, M4, M6(INCB059898), M7만이 최소 1개 치료군(0.2-1.3%)에서 투여 용량의 1% 이상 수준으로 관찰되었음 - 담즙에서 총 13개의 페미가티닙 대사산물이 투여 용량의 ≥ 1% 수준(0.8에서 3.9% 사이)으로 검출되었음 - M6(INCB059898)는 투여된 방사능 용량의 16.9-17.7%를 차지하였음 - 대변에서는 M2와 M4만이 투여 용량의 ≥ 1% 수준으로 검출되었음(1.4-1.7%) - 모(parent) 페미가티닙은 경구 및 정맥 투여된 동물의 투여 용량의 각각 4.4%, 4.5%를 차지하였음
인간에서 In vivo 대사 규명	DMB-18.84.2 DMB-18.108.1 DMB-19.78.1	(시험목적) - 14C-페미가티닙을 단회 경구 투여받은 인간의 혈장, 배설물에서 대사산물 검사 (시험방법) - 페미가티닙의 생체 변환은 14C-페미가티닙을 단회 경구 투여 받은 인간의 혈장, 소변 및 대변에서 검사 (시험결과) - 14C-INCB054828을 단회 경구 투여하였을 때 인간 혈장에서 주요 대사산물(전체 화합물 관련 물질의 ≥ 10%)은 검출되지 않았음(FDA 2016) - 혈장에서 가장 많이 발생하는 방사능 피크는 페미가티닙이었음(총 순환 방사능의 64.5%) - M7, M9, M10 및 M15(모르폴린 성분의 단일산소화 및 불포화반응) 등의 몇몇 미량의 순환 대사산물이 총 방사능의 5.0%-6.8%로 검출되었음 - 건강한 시험대상자에서 투여된 방사능의 평균 회수율은 95.1%로, 각각 12.6%와 82.4%가 소변과 대변에서 회수되었음 - 소변에서 페미가티닙은 투여 용량의 1.0%를 차지하였음 - 투여 용량의 ≥ 1% 수준에서 검출되는 대사산물은 II 상 대사산물인 M7과 M9였음(각각 4.4%, 2.1%)

		- 대변에서 완전한 모 페미가티닙은 투여 용량의 1.4%를 차지하였음 - 회수된 용량의 44.4%는 M2(INCB056632, O-desmethyl- INCB054828)였으며, 인간 혈장에서는 검출되지 않았음 - 개별 재조합 인간 CYP와 페미가티닙의 배양 결과, 주로 CYP3A4에 의하여 M2가 형성되었고, 인간 장 미소체 배양에서 페미가티닙으로부터 형성된 M2는 인간 간 미소체 배양에서의 결과와 유사하였음 - 설정 농도가 50μM일 때 Caco-2 단일층에서 M2의 in vitro 투과성은 낮았음 (0.5×10-6 cm/sec) - M2의 유출율은 P-gp 억제제가 존재하면 감소하였는데, 이는 M2가 유출 수송단백질 P-gp의 기질일 수 있음을 나타냄 - M2는 유출/불량한 투과성 때문에 장에서 생성되어 순환계에 도달하지 않으며/또는 간에서 생성되어 담즙과 대변으로 배출될 수 있음 - 몇몇 I 상 대사산물, M5, M8(비스-O-데스메틸 페미가티닙), M11 (모르폴린 환의 모르폴린 성분의 단일산소화 및 불포화반응이 있는 비스- O-데스메틸 페미가티닙), M13(모르폴린 환의 모르폴린 성분의 단일산소화 및 불포화반응이 있는 O-데스메틸 페미가티닙) 및 M14(N-탈알킬화 관련 모르폴린 환 손실로 인한 카르복실산이 있는 O-데스메틸 페미가티닙)는 투여 용량의 ≥ 1% 수준(1.6%에서 7.1%를 차지)으로 대변에서 검출되었음

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

시험항목	보고번호	시험계 / 시험 방법 / 시험결과
래트 QWBA 시험에서의 래트 배설	DMB-16.10.1	(시험목적) - 래트에서 14C-페미가티닙의 배설 시험 (시험방법) - 14C-페미가티닙 10mg/kg(250μCi/kg)의 단회 경구 투여 후 수컷과 암컷 SD 래트의 배설 데이터를 QWBA 시험으로 확인 - 배설 시료 채집은 QWBA 분석에 사용된 안락사 시점으로 인하여 제한적(최대 24시간)이었으며, 래트별로 다양하였음 (시험결과) - 수컷의 경우 소변 3.7%, 대변 85.7%, 암컷의 경우 소변 6.0%, 대변 73.7%로 방사능이 배출되었음 - 투여 24시간 후 방사능의 평균 총 회수율은 수컷 래트의 경우 89.4%, 암컷 래트의 경우 79.7%였음
비글견 배설 물질 균형 연구	DMB-16.94.1	(시험목적) - 비글견 배설 물질 균형 연구 (시험방법) - 담관 삽관술이 시행된 수컷 비글견에서 14C-페미가티닙 5mg/kg을 경구 투여 혹은 4mg/kg을 정맥 투여(50μCi/kg)한 후, 14C-페미가티닙의 배설 물질 균형을 확인 - 정맥 또는 경구 투여 후 담즙에서 회수된 방사능의 대부분은 배설 경로와 제거율이 대체적으로 유사하였음 - 정맥 투여 후 투여 용량의 8.36%, 67.5%, 17.3%가 각각 소변, 담즙, 대변에서 회수되었음

		- 경구 투여 후 투여 용량의 9.52%, 61.9%, 24.6%가 각각 소변, 담즙, 대변에서 회수되었음 - 배설은 투여 120시간 후에 완료되었음 - 경구 및 정맥 투여 후 전체적인 평균 회수율은 각각 97.0%, 93.8%였음
인간 배설 물질 균형 연구	DMB-18.108.1 DMB-18.84.2	(시험목적) - 인간 배설 물질 균형 연구 (시험방법) - 건강한 남성 시험대상자(N=7)에 13 mg 14C-페미가티닙(250μCi)를 단회 경구 투여하고, 소변과 대변을 최대 240시간까지 채집하였음 (시험결과) - 91.7%의 방사능이 투여 후 첫 144시간 내에 회수되었음 - 240시간 시험에서 투여된 방사능의 평균 회수율은 95.1%임 - 소변과 대변에서 각각 12.6%와 82.4%가 회수되었음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 1차 약력학적 특성

(in vitro)

- 시험 1~6까지의 결과를 종합했을 때, 페미가티닙이 세포에서 FGFR1, FGFR2 및 FGFR3의 인산화의 강력한 억제제(IC50 3.1-3.7 nM),이며, 인간 전혈 검사에서 페미가티닙은 IC50값 10.9nM로 FGFR2의 인산화를 차단한 데이터로 판단할 때, 페미가티닙은 .FGFR1, FGFR2 및 FGFR3의 신호전달에 의존적인 세포의 성장에 효력과 선택성을 갖춘 억제제임을 확인할 수 있음.(IC50 값이 대부분 3-50nM 범위를 나타냄)

(in vivo)

- 위암 세포주 이식모델 마우스에서 페미가티닙 투여 4시간 후의 효과를 평가한 데이터 결과, 페미가티닙 농도에 따른 pFGFR2의 용량 의존적 억제가 나타났으며, 페미기티닙의 최대 효능이 확보되려면 12시간 이상 IC50이 유지되어야 하는데, 이는 시험 PRECLIN-14.06.1의 시험 결과와 일치함.
- 담관암 세포주 이식모델 마우스에서 42일 동안 0.3, 1mg/kg을 투여한 결과, 두 용량 모두에서 종양의 성장이 억제되고, 체중 증가에 대한 유의한 영향은 없는 것으로 볼 때, 페미가티닙에 대한 내약성은 양호한 것으로 보임
- 적혈구백혈병 세포주 이식모델 마우스에서 7-22일 동안 0.3mg/kg의 페미가티닙을 투여한 결과, 대조군에 비해 체중 감소에 대한 유의한 영향은 없는 것으로 볼 때, 페미가티닙에 대한 내약성은 양호한 것으로 보임

- 2차 약력학적 시험
  - 페미가티닙이 다른 인산화효소 혹은 non-FGFR 인산화 효소들에 비해 FGFR1, FGFR2 및 FGFR3에 대해 선택적으로 억제 효과가 있음이 보여줌
- 안전성 약리 시험
  - 해당 시험계에서 페미가티닙이 hERG 억제에 대한 민감성이 있으며, 페미가티닙은 hERG 억제를 통하여 심실 재분극(ventricular repolarization)에 효과를 미치지 않을 것으로 예상됨.
  - SD 래트에서 10mg/kg 페미가티닙의 단회 경구 투여 후. 신경약리학적 효과를 평가한 결과, 낮은 발생률(1마리)로 털세움과 접촉 반응의 증가와 같은 관찰 소견이 있으나, 페미가티닙과 관련이 있을 가능성은 있지만, 이상 반응으로 보기에는 충분하지 않음
  - SD 래트에서 0~10mg/kg 페미가티닙의 단회 경구 투여 후. 호흡계에 미치는 영향을 평가한 결과, 상대적으로 영향이 적고 기간이 짧다는 결과에 근거하여 페미가티닙과 관련이 있을 수 있으나, 이상반응으로 간주하기에 충분하지 않음
- 약물 상호작용

- 약물상호작용은 수행되지 않음

• 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

(흡수)

- 페미가티닙은 설정 농도 50μM에서 Caco-2 세포에서 높은 투과성을 보였으며, 페미가티닙은 P-gp과 BCRP인 두 수송단백질의 기질이며, 페미가티닙은 4.8μM에서 P-gp의 IC50를 나타내며, 111μM에서 최고 장내 농도를 나타내므로, 이에 의한 유출은 임상적으로 유의한 용량에서 P-gp의 저해가 일어나지 않을 것으로 예상되므로 약물 간의 상호작용은 유발되지 않을 것으로 보여짐
- (단회투여) 페미가티닙은 래트에서 완전한 경구 생체이용률을 보였으며, 원숭이에서는 정맥투여 후 36%의 소변 배출과 사구체 여과율보다 비결합 신장 CL이 4배 높은 점으로 볼 때, 중간 정도의 신장 CL과 능동적 분비를 보임.
- (반복투여) 두 동물 종에서 페미가티닙의 반복 투여 후 Cmax 및 AUC 값은 대체로 비슷하며, 페미가티닙의 자체 대사 유도는 없는 것으로 보여짐

(분포)

- In vitro 실험에서 페미가티닙은 OCT2 또는 MATE1에 대한 억제제이며, 혈액뇌장벽에 제한적인 투과성을 가지는 것으로 보여짐. 또한 페미가티닙의 비결합 분율은 페미가티닙 농도에 비의존적이며, 전혈 세포 속으로 분배되는 비율(혈액 대비 혈장 평균 비율)과의 연관성은 낮은 것으로 보여짐
- 14C-페미가티닙에서 유래 방사능이 래트의 여러 조직에서 광범위하게 관찰되고 안구포도막과 피부에서 장시간 유지되는 것으로 볼 때, 멜라닌과의 연관성이 있는 것으로 보여짐. 또한 14C-페미가티닙 유래 방사능이 래트의 방광조직에서 경구 투여 후 광범위하게 관찰되었다가 24시간 이후 정량 가능한도 이하로 측정되는 것으로 볼 때, 방광 관련 조직을 통하여 배설될 것으로 예상됨

(대사)

(in vitro)

- 임상적으로 유의한 페미가티닙 용량에서의 평균 항정상태 Cmax 값(236 nM)(free Cmax 22 nM)을 토대로 했을 때, 페미가티닙이 CYP의 억제나 유도를 통해 임상 DDI를 유발할 가능성은 낮은 것으로 보여짐.

(in vivo)

- SD 래트에서 페미가티닙은 주로 대변에서 M2 형태로 검출되었으며, 성별 의존적인 대사는 거의 나타나지 않는 것으로 보여짐. 또한 사이노몰거스 원숭이에서 페미가티닙은 주로 소변에서 M5 형태로 검출되었으며, 성별 의존적인 대사는 거의 나타나지 않는 것으로 보여짐
- 14C-페미가티닙을 인간에게 투여한 후 약물 유래 방사능은 소변과 대변을 통해 거의 제거되었으므로, 인간에서 페미가티닙의 대사산물 프로파일은 SD 래트, 비글 견 및 사이노몰거스 원숭이의 프로파일과 비슷하였으며, 인간에 특정적인 대사산물은 나타나지 않았음

(배설)

- 14C-페미가티닙을 투여한 비글견과 인간에서 페미가티닙 유래 방사능은 거의 제거됨을 확인하였음

• 약동학적 약물상호작용(CTD 4.2.2.6)

- 약동학적 약물상호작용은 수행되지 않음

• 기타 약물상호작용(CTD 4.2.2.6)

- 기타 약물상호작용은 수행되지 않음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- GCP 준수
- 유럽 허가 당시 제출자료 증명서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 10건, 1상 7건, 2상 3건(2건은 중간보고)
  - 경구 약동학(건강인, 환자), 신장애, 간장애 평가, 약물상호작용시험
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 INCB54828-202임

<table>
<tr><th>단계</th><th>대상환자
(n)</th><th>투여용량 및 방법
투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="5">1. [INCB54828-101] A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation, Safety and Tolerability Study of INCB054828 in Subjects With Advanced Malignancies (FIGHT-101)</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>진행성 고형암
(160)</td><td>파트 1: 페미가티닙 1, 2, 4, 6, 9, 13.5, 또는 20 mg QD 2주 투약 /1주 휴약 스케줄, 또는 페미가티닙 9, 13.5, 또는 20 mg QD 연속 투약 스케줄; PO
파트 2: 페미가티닙 9 또는 13.5 mg QD 2주 투약/1주 휴약 또는 연속 투약 스케줄; PO
파트 3: 다른 항암제와 함께 페미가티닙 9 또는 13.5 mg QD 2주 투약/1주 휴약 또는 연속 투약 스케줄; PO</td><td>Safety, tolerability, PK, PD, RP2D 결정</td><td>• 페미가티닙은 시험한 용량 범위에서 선형 PK를 보임. 혈장 약물 농도는 보통 투여 후 1-2시간에 최고 농도(Cmax)에 도달하였으며, 이후 이중지수적으로 감소함. 항정상태 $t_{1/2}$의 기하평균은 약 15시간이었으며 용량의존적이지 않음. QD 투여 시, 반감기로 추정한 항정상태는 4일 후에 도달하였으며 축적률의 기하평균은 $AUCss_{\tau 0\text{-}24}$의 약 1.6배였음. 혈청 인산 농도는 용량의존적으로 증가하여, 페미가티닙 9 mg QD 투여 후 항정상태의 페미가티닙 혈장 농도는 24시간 동안 pFGFR2의 in vivo IC50 (비임상PK/약력학 시험에 따르면 22.6 nm)를 상회하였음
Table 15: Summary of Pharmacokinetic Parameters for Pemigatinib as Monotherapy (Parts 1 and 2) in Cycle 1 Day 1
<table><tr><th>Dose</th><th>Participant(s)</th><th>C_{max} (nM)</th><th>t_{max} (h)</th><th>AUC_{last} (h*nM)</th><th>$AUC_{0\text{-}24}$ (h*nM)</th></tr><tr><td>1 mg</td><td>N = 1</td><td>25.3</td><td>1</td><td>190</td><td>191</td></tr><tr><td>2 mg</td><td>N = 1</td><td>13.6</td><td>5.92</td><td>68.8</td><td>--</td></tr><tr><td>4 mg</td><td>N = 1</td><td>109</td><td>2.02</td><td>1010</td><td>1010</td></tr><tr><td>6 mg</td><td>N = 4</td><td>64.6 ± 9.16
75.6 (14.2)</td><td>1.14
(1.00, 2.08)</td><td>641 ± 116
813 (18.1)</td><td>644 ± 115
816 (17.8)</td></tr><tr><td>9 mg</td><td>N = 21</td><td>139 ± 79.8
120 (60.6)</td><td>1.17
(0.500, 2.13)</td><td>1140 ± 498
1020 (60.5)</td><td>1150 ± 497
1020 (59.2)</td></tr><tr><td>13.5 mg</td><td>N = 69</td><td>196 ± 121
161 (73.7)</td><td>1.20
(0.400, 26.1)</td><td>1820 ± 1210
1540 (60.9)</td><td>1840 ± 1080
1610 (52.9)</td></tr><tr><td>20 mg</td><td>N = 19</td><td>300 ± 135
265 (59.6)</td><td>1.98
(0.500, 22.9)</td><td>2510 ± 935
2330 (45.7)</td><td>2850 ± 1050
2680 (37.4)</td></tr></table>Note: Values are presented in the format of mean ± STD and geometric mean (CV%) except that t_{max} is reported as median (range).
Source: DMB-19.58.1, Table 4.

• 페미가티닙 단일요법을 받은 시험대상자에서 가장 흔히 나타난 TEAE는 고인산혈증(69.0%)이었으며, 이는 저인산식이, 인산 저하 요법, 또는 페미가티닙 용량 조절로 관리함. 흔히(>30%) 나타난 다른 반응으로는 피로(39.7%), 입 건조(38.8%), 탈모와 구내염(각각 31.9%), 설사(30.2%)가 있음
• 페미가티닙 1-20 mg QD를 간헐적 또는 연속적으로 투여했을 때의 안전성 프로파일은 허용할 수 있는 수준이었으며, MTD에는 도달하지 못하였음. 페미가티닙 13.5 mg QD를 간헐적 스케줄로 투여하자 약력학적 효과가 확인되었으며 담관암 환자에서 예비 효능 징후가 나타나는 노출에 도달하였음. 안전성, 내약성, PK, 약력학적 데이터를 토대로, 페미가티닙 단일요법의 RP2D는 13.5 mg으로 결정하였음
Table 18: Best Overall Response in Participants With Cholangiocarcinoma and FGFR2 Rearrangement or Fusion Receiving Pemigatinib Monotherapy
<table><tr><th>FGFR2 Rearrangements or Fusions</th><th>Pemigatinib Dose Regimen</th><th>Best Overall Response</th><th>Duration of Response</th></tr><tr><td>FGFR2-CCDC6</td><td>9 mg ID</td><td>PR</td><td>344 days</td></tr><tr><td>FGFR2-CLIP1</td><td>13.5 mg ID</td><td>PR</td><td>101 days</td></tr><tr><td>FGFR2 translocation (intron 17)</td><td>13.5 mg CD</td><td>PR</td><td>222 days</td></tr><tr><td>FGFR2 translocation (intron 17)</td><td>13.5 mg ID</td><td>SD</td><td>--</td></tr><tr><td>FGFR2-LPXN</td><td>13.5 mg ID</td><td>SD</td><td>--</td></tr><tr><td>FGFR2-BICC1; FGF23 amplification, FGF6 amplification</td><td>13.5 mg ID</td><td>SD</td><td>--</td></tr><tr><td>FGFR2-TRIM8</td><td>13.5 mg ID</td><td>SD</td><td>--</td></tr><tr><td>FGFR2-BICD1</td><td>13.5 mg ID</td><td>SD</td><td>--</td></tr></table>CD = continuous dosing regimen; ID = intermittent dosing regimen; PR = partial response; SD = stable disease.
Source: Listings 2.4.3.2 and 99.1.1.2.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>
Table 19: Overall Summary of Treatment–Emergent Adverse Events in Participants Receiving Pemigatinib Monotherapy (Parts 1 and 2, Safety Population)
<table>
<tr><th rowspan="3">Category, n (%)</th><th colspan="9">Pemigatinib Dose Regimen</th><th rowspan="3">Total (N = 116)</th></tr>
<tr><th colspan="5">Intermittent Dose[a]</th><th colspan="4">Continuous Dose[b]</th></tr>
<tr><th>1/2/4 mg (N = 3)</th><th>6 mg (N = 4)</th><th>9 mg (N = 7)</th><th>13.5 mg (N = 59)</th><th>20 mg (N = 6)</th><th>Subtotal (N = 70)</th><th>9 mg (N = 14)</th><th>13.5 mg (N = 19)</th><th>20 mg (N = 13)</th><th>Subtotal (N = 46)</th></tr>
<tr><td>Participants who had at least 1 TEAE</td><td>3 (100.0)</td><td>3 (75.0)</td><td>7 (100.0)</td><td>50 (100.0)</td><td>6 (100.0)</td><td>69 (98.6)</td><td>14 (100.0)</td><td>19 (100.0)</td><td>13 (100.0)</td><td>46 (100.0)</td><td>115 (99.1)</td></tr>
<tr><td>Participants who had at least 1 TEAE considered related to pemigatinib</td><td>1 (33.3)</td><td>3 (75.0)</td><td>6 (85.7)</td><td>45 (90.0)</td><td>5 (83.3)</td><td>60 (85.7)</td><td>13 (92.9)</td><td>18 (94.7)</td><td>11 (84.6)</td><td>42 (91.3)</td><td>102 (87.9)</td></tr>
<tr><td>Participants who had at least 1 serious TEAE</td><td>1 (33.3)</td><td>0</td><td>3 (42.9)</td><td>21 (42.0)</td><td>3 (50.0)</td><td>28 (40.0)</td><td>6 (42.9)</td><td>9 (47.4)</td><td>4 (30.8)</td><td>19 (41.3)</td><td>47 (40.5)</td></tr>
<tr><td>Participants who had at least 1 ≥ Grade 3 TEAE</td><td>2 (66.7)</td><td>1 (25.0)</td><td>4 (57.1)</td><td>24 (48.0)</td><td>4 (66.7)</td><td>35 (50.0)</td><td>9 (64.3)</td><td>15 (78.9)</td><td>7 (53.8)</td><td>31 (67.4)</td><td>66 (56.9)</td></tr>
<tr><td>Participants who had at least 1 TEAE leading to pemigatinib discontinuation</td><td>1 (33.3)</td><td>0</td><td>1 (14.3)</td><td>4 (8.0)</td><td>0</td><td>6 (8.6)</td><td>2 (14.3)</td><td>3 (15.8)</td><td>1 (7.7)</td><td>6 (13.0)</td><td>12 (10.3)</td></tr>
<tr><td>Participants who had at least 1 TEAE leading to pemigatinib dose interruption</td><td>0</td><td>0</td><td>4 (57.1)</td><td>17 (34.0)</td><td>2 (33.3)</td><td>23 (32.9)</td><td>12 (85.7)</td><td>11 (57.9)</td><td>6 (46.2)</td><td>29 (63.0)</td><td>52 (44.8)</td></tr>
<tr><td>Participants who had at least 1 TEAE leading to pemigatinib dose reduction</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (14.3)</td><td>2 (4.0)</td><td>1 (16.7)</td><td>4 (5.7)</td><td>1 (7.1)</td><td>4 (21.1)</td><td>1 (7.7)</td><td>6 (13.0)</td><td>10 (8.6)</td></tr>
<tr><td>Participants who had at least 1 TEAE with fatal outcome</td><td>1 (33.3)</td><td>0</td><td>0</td><td>4 (8.0)</td><td>1 (16.7)</td><td>6 (8.6)</td><td>1 (7.1)</td><td>2 (10.5)</td><td>1 (7.7)</td><td>4 (8.7)</td><td>10 (8.6)</td></tr>
</table>
Note: Treatment-related TEAEs are TEAEs considered related to pemigatinib by the investigator or with a missing causality.
[a] Pemigatinib was administered QD on a 2-weeks-on/1-week-off therapy schedule.
[b] Pemigatinib was administered QD.
Source: Table 3.2.1.5.
</td></tr>
<tr><td colspan="5">2. [INCB54828-102] A Phase 1, Open-Label, Dose Escalation, Dose-Expansion, Safety and Tolerability Study of INCB054828 in Japanese Subjects With Advanced Malignancies (FIGHT-102)</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>진행성 고형암</td><td>파트 1 (용량증량):
페미가티닙 9 또는 13.5mg QD 2주 투약 /1주 휴약 스케줄; PO
파트 2 (용량확대):
페미가티닙 13.5 mg QD 2주 투약/1주 휴약 스케줄; PO</td><td>PK (mass balance and metabolite profile of pemigatinib)</td><td>• 일본인 시험대상자의 예비 PK 데이터를 보면, 페미가티닙 13.5 mg QD는 빠르게 흡수되며 $t_{½}$의 기하평균은 14.0시간임. 13.5 mg 용량의 Cmax,ss의 기하평균은 159nmol/L , $AUCss_{/0-24}$의 기하평균은 2300 h • nmol/L였음. 페미가티닙의 평균 CLss/F는 낮았으며(12.0 L/h) Vz/F는 중간(243 L)이었음.
• 가장 흔히 나타난 TEAE는 고인산혈증(76.0%), 미각이상(36.0%), 탈모(32.0%)였음. 고인산혈증은 식이, 인산 저하 요법, 또는 페미가티닙 용량 조절로 관리하였음. 자료 마감일에 MTD는 도달하지 못하였음
• 안전성 프로파일은 허용할 수 있는 수준이었으며, 일본인 시험대상자에서 페미가티닙의 PK는 INCB 54828-101 시험의 서양인 시험대상자에서 관찰된 것과 대체로 유사하였음</td></tr>
<tr><td colspan="5">3. [INCB54828-104] An Open-Label Study to Assess the Effect of Itraconazole and Rifampin on INCB054828 Pharmacokinetics When Administered Orally in Healthy Participants</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>건강 성인 (n=36)</td><td>코호트 1: pemigatinib 4.5 mg single dose PO in a fasted state on Day 1; itraconazole 200 mg QD PO in a fed state on Days 4 to 7 and Days 9 to 11; pemigatinib 4.5 mg single dose PO and itraconazole 200 mg single dose PO in a fasted state on Day 8
코호트 2: pemigatinib 13.5 mg single dose PO in a fasted state on Day 1; rifampin 600 mg QD PO in a fasted state on Days 4 to 10 and 12; pemigatinib 13.5 mg single dose PO a nd rifampin 600 mg single dose PO in a fasted state on Day 11</td><td>Effect of itraconazole and rifampin on pemigatinib PK (DDI)</td><td>• 강력한 CYP3A4억제제 병용 시 이 약의 AUC 증가
• 강력한 CYP3A4유도제 병용 시 이 약의 AUC 감소</td></tr>
<tr><td colspan="5">4. [INCB54828-105] An Open-Label Study Assessing the Mass Balance, Pharmacokinetics, and Metabolite Profiles of a Single Oral Dose of [14C]INCB054828</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>건강 성인 (n=7)</td><td>Pemigatinib 11 mg PO followed 10 minutes later by an oral dose solution of approximately 250 µCi [14C] pemigatinib</td><td>PK (mass balance and metabolite profile of Pemigatinib)</td><td>• 주요 혈장 대사산물은 검출되지 않음. 투여 방사능의 82.4%가 대변에서, 12.6%가 소변에서 회수됨</td></tr>
</table>

5. [INCB54828-106] An Open-Label Study to Assess the Effect of Esomeprazole and Ranitidine on INCB054828 Pharmacokinetics When Administered Orally in Healthy Participants				
1상	건강한 성인 (n=35)	코호트 1: pemigatinib 13.5 mg single dose PO in a fasted state on Day 1; esomeprazole 40 mg QD PO in a fed state on Days 3 to 7; pemigatinib 13.5 mg single dose PO and esomeprazole 40 mg single dose PO in a fasted state on Day 8 코호트 2: pemigatinib 13.5 mg single dose PO in a fasted state on Day 1; ranitidine 150 mg Q12h PO in a fed state on Days 3 to 5; pemigatinib 13.5 mg single dose PO and ranitidine 150 mg Q12h PO in a fasted state on Day 6	DDI, Effect of esomeprazole and ranitidine on pemigatinib PK	• 건강한 성인 대상으로는 영향 없었으나, 환자 대상 임상에서 PPI를 병용한 환자의 1/3 이상에서 이 약의 노출이 유의하게 감소함(study 101)
6. [INCB54828-107] A Phase 1, Open-Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Pemigatinib in Participants With Normal Hepatic Function and Participants With Hepatic Impairment				
1상	normal, moderate, severe 간기능	Pemigatinib 9 mg single dose PO after an approximately 8 hour fast	PK and safety	• 중증 간장애환자에서 임상적으로 유의한 AUC 증가 보임
7. [INCB54828-108] A Phase 1, Open-Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Pemigatinib in Participants With Normal Renal Function and Participants With Renal Impairmen				
1상	normal, moderate, severe 간기능	Groups 1 and 4: pemigatinib 9mg single dose PO after an approximately 8 hour fast Group 5: pemigatinib 9 mg single dose PO on Day 1 of each period (2 periods) after an approximately 8 hour fast	PK and safety	• 중증 신장애환자에서 임상적으로 유의한 AUC 증가 보임
8. [INCB54828-201] A phase 2, open-label, uncontrolled study in adult participants with metastatic or surgically unresectable urothelial carcinoma harboring FGF/FGFR alterations.				
2상	전이성 또는 수술 절제 불가능 FGF/FGFR 변이 요로상피암 성인 환자 (182)	Pemigatinib 13.5 mg on an intermittent or continuous schedule; PO	Efficacy, safety, and tolerability	• 안전성 (자료마감일 19.2.22.) - 가장 흔한 TEAE는 설사(47.3%), 탈모(42.9%), 구내염(36.8%), 고인산혈증(34.1%), 피로(33.5%), 입 건조(33.5%), 변비(31.9%), 미각이상(30.2%)이었음 - 고인산혈증은 음식조절, 인 감소 제제 투여, 그리고 페미가티닙 용량 조절로 관리되었음. - 115명의 시험대상자(63.2%)가 3등급 이상의 TEAE를 보였으며, 가장 흔한 TEAE는 빈혈(8.2%), 요로감염(7.7%), 구내염(6.6%), 저나트륨혈증(6.0%), 피로(5.5%)였음 - 78명의 시험대상자(42.9%)가 중대한 TEAE를 보였으며, 가장 흔한 중대한 TEAE는 요로감염(5.5%), 전반적 육체 건강 악화(4.4%), 급성 신장 손상(3.8%), 혈뇨(3.3%)였음.

9. [INCB54828-202] A phase 2, open-label, uncontrolled study in adult participants with advanced/metastatic or surgically unresectable cholangiocarcinoma who have disease progression after at least 1 previous systemic treatment.				
2상	진행성/전이성 또는 수술 절제 불가능 담관암, 최소 1차 전신 요법 후 질병이 진행한 성인 환자 (147)	Pemigatinib 13.5 mg QD on an intermittent schedule; PO	Efficacy, safety, and tolerability	• 유효성 평가결과 (자료마감일 21.7.8.) ORR 37.0% (95% CI: 27.94, 46.86), CR 3명(2.8%), PR 37명(34.3%) • 안전성 (자료마감일 20.5.25) - 노출기간 중앙값: 181.0일 (범위: 7-1,554일) - SAE: 46.3% - ADR: 91.5% - 가장 흔한 ADR ; 저인산혈증(53.7%), 탈모(46.3%), 설사(36.1%), 구내염(34.7%), 미각이상(34.0%), 피로(32.7%) 등
10. [INCB54828-203] A phase 2, open-label, uncontrolled study in adult participants with myeloid/lymphoid neoplasms with FGFR1 rearrangement				
2상	FGFR1 활성화 유발 8p11 재배열 동반 골수/림프 종양 성인 환자 (15)	Pemigatinib 13.5 mg QD on an intermittent or continuous schedule; PO	Efficacy, safety, and tolerability	• 안전성 (자료마감일 19.1.11.) - 가장 흔한 TEAE는 고인산혈증(73.3%), 설사(53.3%), 빈혈(40.0%) 및 탈모(33.3%)였음 - 고인산혈증은 식이, 인 감소 제제 투여 또는 페미가티닙 용량 조절로 관리됨 - 11명의 시험대상자(73.3%)가 3등급 이상의 TEAE를 보였으며, 가장 흔한 TEAE으로는 빈혈과 혈소판감소증이 각각 3명(20.0%), 백혈구감소증이 2명(13.3%)에서 나타남

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

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

- 페미가티닙 완제의약품은 즉시 방출 정제로 개발됨. 초기 임상시험들과 일차 유효성 및 안전성 연구인 INCB 54828-202 연구에서 0.5mg, 2mg, 및 4.5mg의 3가지 용량의 정제가 사용됨. 즉시 방출 정제로서 4.5mg, 9mg 및 13.5mg 용량의 제품이 출시될 예정이며 임상 3상 개발 프로그램에 사용되고 있음. 모든 용량의 페미가티닙 약제는 정제 14개가 들어가는 블리스터팩으로 포장되어 상용화될 예정임. 페미가티닙은 13.5mg 용량에서 낮은 용해도와 높은 투과성으로 생물약제학 분류 체계상 Class 2형 제제로 분류됨. 임상시험에서 페미가티닙의 빠르고 거의 완전한 경구 흡수 및 선형 PK가 관찰됨. 상용화 예정인 3개의 용량이 모두 일반 혼합법(common blend approach)으로 제조됨. 페미가티닙 9mg 및 13.5mg 정제를 3가지 다른 용출액에서 시험했을 때 용출 프로파일은 비슷하였고, 일차 유효성 연구인 INCB 54828-202 연구에서 사용된 4.5mg 정제에서 관찰된 것과 일관된 결과를 보임. 이러한 결과는 페미가티닙의 PK 선형성과 함께 고려하였을 때 담관암에서의 일차 유효성 및 안전성 연구에서 사용된 4.5mg 제제를 여러 개의 정제로 복용하지 않고 고량의 제제를 사용하는 것이 타당함을 보여주는 것이며 페미가티닙 9mg 및 13.5mg 정제의 생동성 시험 면제를 뒷받침함.
- 진행성 암이 있는 참여자에서 금식 상태에서 수회 투여하였을 때, 페미가티닙은 거의 완전하고 빠른 흡수를 보여 투여 후 1-2시간 후 Cmax에 도달하였으며 1-20mg 용량 범위에서 선형 PK를 보임. 치료 농도 13.5mg QD에서, Cmax,ss 및 $AUCss_{,0\text{-}24}$는 각각 236nM 및 2620h • nM였음. 페미가티닙의 기하평균 정상상태 경구 청소율은 낮았으며(10.6L/h), 보여지는 정상상태 분포 용적은 보통이었음(235L). 페미가티닙은 높은 혈청 단백 결합력을

보였으며 이는 페미가티닙의 혈청 농도와는 독립적이었고 인간 혈청 및 혈장내 평균 비결합 분율은 9.4%였음

- Human mass balance 연구에서, 투여 용량의 1.4%만이 원래의 상태(unchanged parent)로 대변으로 배출되었으며 이는 페가티닙의 거의 완전한 경구 흡수를 의미하기 때문에 완전 경구 생체이용률 시험은 불필요할 것으로 사료됨. 페미가티닙이 혈장내 일차 순환 성분이며 최종 소실 반감기는 대략 15시간임. 페미가티닙의 신장 배출은 적으며, 페미가티닙의 주요 대사 경로는 간 대사인 것으로 사료 됨. 암이 있는 참여자에서 페미가티닙에 대한 노출은 건강한 참여자보다 50% 높았음. 페미가티닙 투여 후 정상상태의 인간 혈장에서 페미가티닙의 주요 대사 산물은 관찰되지 않음.
- 모든 시점에서 pFGFR2의 탈체 억제률이 50% 이상일 때로 정의된 약력학적 효과가 4mg QD 이상의 용량을 투여 받은 모든 참여자에서 관찰되었으며, 전임상 모델에서 나타난 최대 유효성에서 요구되는 표적 커버리지(> 12 시간 IC50 커버리지)를 초과하였고, 이는 페미가티닙 용량 감량을 하는 환자에서 표적 억제가 지속될 것이라는 것을 시사함(용량을 13.5mg에서 9mg으로 또는 9mg에서 4.5mg으로 감량). 추가적으로, pFGFR2의 탈체 억제 평가에서 13.5mg QD 용량 투여 후에 최저점에서 76% 억제, 9mg QD 용량 투여 후에 최저점에서 64% 억제를 정상상태에서 보임

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

[간장애(INCB 54828-107)]

- 간기능에 대하여 정상(n=9), 중등도(n=8), 중증(n=7)인 성인에서 9mg(4.5mg x 2) 단회 경구투여 시 페미가티닙의 노출도는 정상 간기능 성인 보다 중증 간장애 환자에서 AUCinf 74% 증가하였고 중등도 간장애 환자에서는 정상 간기능 성인보다 AUCinf 46% 증가하였으며, 혈중 비결합분획은 11.4%(정상), 9.37%(중등도), 10.4%(중증)로 페미가티닙의 단백결합능력은 간기능에 의존하지 않음

* 혈장시료 분석법 validation (DMB-19.173.1)

Table 3: Accuracy and Precision of the Plasma Assay Quality Control

Analyte	Low QC			Middle-1 QC			High QC		
	Theo	Bias%	CV%	Theo	Bias%	CV%	Theo	Bias%	CV%
Pemigatinib	3	3.3	2.2	50	1.4	1.3	800	-3.7	2.5

Theo = theoretical or nominal concentration.
Note: Units are nM for pemigatinib.
Source: DMB-20.01.1, Table 1.

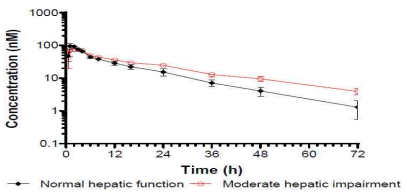
- 정상 vs 중등도

Table 4: Comparison of Pemigatinib Pharmacokinetic Parameters Following Administration of 9 mg Pemigatinib Tablets in Participants With Moderate Hepatic Impairment and Healthy-Matched Participants

Hepatic Function	C_{max} (nM)	t_{max} (h)	$t_{½}$ (h)	AUC_{0-t} (nM*h)	$AUC_{0-\infty}$ (nM*h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
Normal hepatic function (n = 8)	106 ± 44 98.3	1.00 (1.00, 2.00)	13.8 ± 4.2 13.3	1130 ± 607 1020	1170 ± 624 1060	19.4 ± 9.9 17.5	346 ± 93.8 336
Moderate hepatic impairment (n = 8)	114 ± 70 95.0	2.50 (0.500, 4.00)	18.9 ± 4.1 18.5	1560 ± 479 1480	1620 ± 514 1540	12.7 ± 5.0 12.0	337 ± 131 320
Geometric Mean Ratio and 90% Confidence Intervals							
Moderate hepatic impairment vs normal hepatic function	96.7% 59.4%-157%	--	--	146% 100%-213%	146% 100%-212%	--	--

$AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to time of last quantifiable concentration; CL/F = apparent total body clearance; C_{max} = maximum observed plasma concentration; $t_{½}$ = apparent terminal-elimination half-life; t_{max} = time of the maximum observed plasma concentration; V_z/F = apparent oral dose volume of distribution.
Note: Values are presented as mean ± standard deviation and geometric mean except that t_{max} is reported as median (range).
Source: DMB-20.01.1, Table 2.

Figure 2: Plasma Concentrations of Pemigatinib (Mean ± Standard Error) in Participants With Moderate Hepatic Impairment and Healthy-Matched Participants Following Administration of 9 mg of Pemigatinib Tablets



Source: DMB-20.01.1, Figure 1.

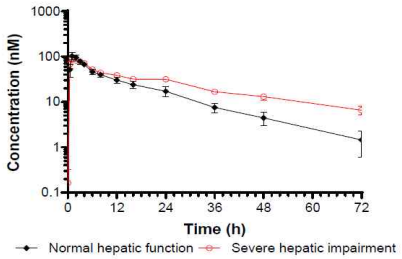
- 정상 vs 중증

Table 5: Comparison of Pemigatinib Pharmacokinetic Parameters Following Administration of 9 mg Pemigatinib Tablets in Participants With Severe Hepatic Impairment and Healthy-Matched Participants

Hepatic Function	C_{max} (nM)	t_{max} (h)	$t_{½}$ (h)	AUC_{0-t} (nM*h)	$AUC_{0-\infty}$ (nM*h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
Normal hepatic function (n = 7)	107 ± 46 99.2	1.00 (1.00, 2.00)	14.0 ± 4.4 13.4	1200 ± 641 1070	1240 ± 658 1110	18.8 ± 10.7 16.7	336 ± 105 323
Severe hepatic impairment (n = 7)	95.3 ± 20.0 93.5	1.00 (1.00, 4.00)	23.8 ± 5.9 23.1	1870 ± 496 1810	2000 ± 568 1930	9.93 ± 3.01 9.56	322 ± 56.3 318
Geometric Mean Ratio and 90% Confidence Intervals							
Severe hepatic impairment vs normal hepatic function	94.2% 68.9%-129%	--	--	170% 114%-254%	174% 116%-261%	--	--

$AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to time of last quantifiable concentration; CL/F = apparent total body clearance; C_{max} = maximum observed plasma concentration; $t_{½}$ = apparent terminal-elimination half-life; t_{max} = time of the maximum observed plasma concentration; V_z/F = apparent oral dose volume of distribution.
Note: Values are presented as mean ± standard deviation and geometric mean except that t_{max} is reported as median (range).
Source: DMB-20.01.1, Table 3.

Figure 4: Plasma Concentrations of Pemigatinib (Mean ± Standard Error) in Participants With Severe Hepatic Impairment and Healthy-Matched Participants Following Administration of 9 mg of Pemigatinib Tablets



Source: DMB-20.01.1, Figure 3.

- plasma protein binding

Table 6: Summary of Plasma Protein Binding of Pemigatinib in Participants With Varying Degrees of Hepatic Function

Hepatic Function	N	Free Fraction of Pemigatinib (%)
Normal hepatic function	8	11.9 ± 4.0 11.4
Moderate hepatic impairment	7	9.45 ± 1.33 9.37
Severe hepatic impairment	7	10.6 ± 2.31 10.4

Note: Values are presented as mean ± standard deviation and geometric mean.
Source: DMB-20.01.1, Table 4.

[신장애(INCB 54828-108)]

* 혈장시료 분석법 validation (DMB-19.194.1)

Table 5: Accuracy and Precision of the Plasma Quality Control Samples

	Low QC			Middle-1 QC			Middle-2 QC			High QC		
Analyte	Theo[a]	Bias%	RSD%	Theo[a]	Bias%	RSD%	Theo[a]	Bias%	RSD%	Theo[a]	Bias%	RSD%
Pemigatinib	3	-3.3	5.9	40	-1.5	4.8	400	-0.3	3.8	750	-3.7	3.5

QC = quality control; RSD% = relative standard deviation.
[a] Theo = theoretical or nominal concentration. Units are nM for pemigatinib.
Source: DMB-19.193.1, Table 1.

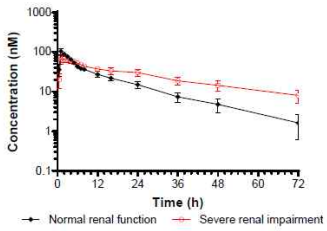
- 정상 신기능, 중증 신장애 환자, ESRD 환자에게 9mg(4.5mgx 2) 단회 경구투여 시 페미가티닙의 노출도는 정상 신기능 성인보다 중증 신장애 환자에서 Cmax는 64.6%, AUCinf 159% 증가하였고, 반감기 연장이 관찰되었음. (중증 vs 정상 = 21.4hrs vs 13.3hrs)

Table 6: Comparison of Pemigatinib Pharmacokinetic Parameters Following Administration of 9 mg Pemigatinib Tablets in Severe Renal Impairment and Healthy-Matched Participants

Renal function	C_{max} (nM)	t_{max} (h)	$t_{½}$ (h)	AUC_{0t} (nM*h)	$AUC_{0\infty}$ (nM*h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
Normal renal function (n=8)	113 ± 39.1 107	1.00 (1.00, 3.00)	14.1 ± 5.22 13.3	1100 ± 459 1030	1170 ± 541 1080	18.4 ± 7.13 17.1	332 ± 57.2 329
Severe renal impairment (n=8)	76.6 ± 35.9 69.0	1.51 (1.00, 6.00)	23.4 ± 11.0 21.4	1730 ± 951 1490	2120 ± 1450 1720	13.2 ± 8.84 10.8	358 ± 174 331
Geometric Mean Ratio and 90% Confidence Intervals							
Severe renal impairment vs normal renal function	64.6% 44.1% - 94.4%	--	--	145% 92.8% - 227%	159% 95.4% - 264%	--	--

$AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to time of last quantifiable concentration; CL/F = apparent total body clearance; C_{max} = maximum observed plasma concentration; $t_{½}$ = apparent plasma terminal elimination half-life; t_{max} = time of the maximum observed plasma concentration; V_z/F = apparent oral dose volume of distribution.
Values are presented in the format of "Mean ± SD and Geometric Mean except that t_{max} is reported as median (range)
Source: DMB-19.193.1, Table 2.

Figure 3: Plasma Concentrations of Pemigatinib (Mean ± SE) in Severe Renal Impairment and Healthy-Matched Participants Following Administration of 9 mg of Pemigatinib Tablets



Source: DMB-19.193.1, Figure 1.

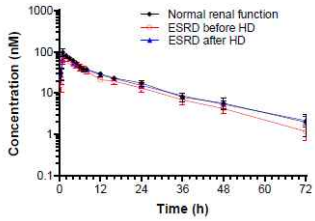
- 말기 ESRD 환자에서 AUCinf 76.8%(혈액투석 전), 91.3%(혈액투석 후) 증가

Table 7: Comparison of Pemigatinib Pharmacokinetic Parameters Following Administration of 9 mg Pemigatinib Tablets in ESRD and Healthy-Matched Participants

Renal function	C_{max} (nM)	t_{max} (h)	$t_{½}$ (h)	AUC_{0-t} (nM*h)	$AUC_{0-\infty}$ (nM*h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
Normal renal function (n=7)	107 ± 41.5 98.0	1.00 (1.00, 3.00)	15.3 ± 7.26 14.2	1160 ± 372 1120	1250 ± 416 1190	16.2 ± 5.22 15.5	328 ± 88.6 318
ESRD before HD (n=7)	80.8 ± 28.9 76.0	1.00 (1.00, 4.00)	14.5 ± 3.04 14.2	940 ± 404 873	983 ± 419 916	21.5 ± 8.06 20.2	436 ± 158 412
ESRD after HD (n=7)	93.3 ± 28.8 88.2	2.00 (1.00, 4.00)	17.4 ± 3.86 17.1	1100 ± 383 1030	1160 ± 424 1090	18.3 ± 8.15 17.0	427 ± 93.2 418
Geometric Mean Ratio and 90% Confidence Intervals							
ESRD before HD vs normal renal function	77.5% 51.2% - 118%	--	--	78.2% 55.3% - 111%	76.8% 54.0% - 109%	--	--
ESRD after HD vs normal renal function	90.0% 59.3% - 137%	--	--	92.3% 65.8% - 130%	91.3% 64.1% - 130%	--	--

AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to time of last quantifiable concentration; CL/F = apparent total body clearance; C_{max} = maximum observed plasma concentration; ESRD = end stage renal disease; HD = hemodialysis; $t_{½}$ = apparent plasma terminal elimination half-life; t_{max} = time of the maximum observed plasma concentration; V_z/F = apparent oral dose volume of distribution.
Values are presented in the format of "Mean ± SD and Geometric Mean except that t_{max} is reported as median (range)
Source: DMB-19.193.1, Table 3.

Figure 5: Plasma Concentrations of Pemigatinib (Mean ± SE) in ESRD and Healthy-Matched Participants Following Administration of 9 mg of Pemigatinib Tablets



Source: DMB-19.193.1, Figure 3.

- 혈중 비결합분획은 6.33%(정상), 7.20%(중등도), 7.87%(before HD), 6.06%(after HD)로 페미가티닙의 단백결합 능력은 신기능에 의존하지 않음

Table 10: Summary of Plasma Protein Binding of Pemigatinib in Participants with Varying Degrees of Renal Function

Renal function	N	Free fraction of pemigatinib (%)
Normal renal function	12	6.38 ± 0.823 6.33
Severe renal impairment	10	7.27 ± 1.07 7.20
ESRD before HD	9	7.94 ± 1.17 7.87
ESRD after HD	7	6.08 ± 0.513 6.06

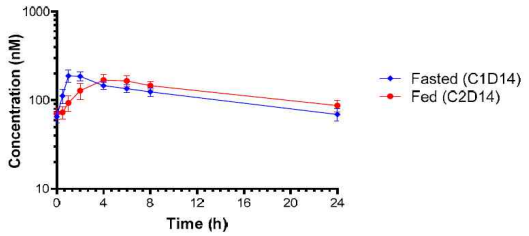
ESRD = end stage renal disease; HD = hemodialysis.
Values are presented in the format of mean ± SD and geometric mean.
Source: DMB-19.193.1, Table 6.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

[식이 영향(INCB 54828-101, part 2)]

- 진행성 고형암 환자(n=12) 대상 식이영향 평가에서 공복 투여 시 페미가티닙의 노출도는 Cmax 215nM, AUCinf 2580nM, 고지방식 이후 투여 시에는 각 179nM, 2910nM로 음식물 섭취 영향으로 modest 정도의 노출 연장이 관찰되었으나, 임상적으로 의미있는 결과는 아님. 페미가티닙 복용은 식사와 상관없음

Figure 3: Pemigatinib Plasma Concentrations (Mean ± SE) in Participants Following Administration of 13.5 mg Pemigatinib Tablets in the Fasted and Fed State



Source: DMB-19.58.1, Figure 5.

Table 17: Comparison of Pemigatinib Pharmacokinetic Parameters Following Administration of 13.5 mg Pemigatinib Tablets in the Fasted and Fed State

Treatment Group	N	$C_{max,ss}$ (nM)	t_{max} (h)	$t_{½}$ (h)	$C_{min,ss}$ (nM)	$AUC_{ss,0-24h}$ (h*nM)	CL_{ss}/F (L/h)	V_z/F (L)
13.5 mg (fasted)	12	215 ± 86.5 201 (37.9)	1.58 (0.500, 5.78)	19.2 ± 10.5 16.8 (59.3)	61.1 ± 33.5 51.9 (69.8)	2580 ± 999 2410 (41.5)	12.4 ± 4.94 11.5 (41.5)	307 ± 139 279 (49.3)
13.5 mg (fed)	12	179 ± 82.8 164 (45.6)	4.02 (1.00, 7.58)	23.8 ± 17.5 19.8 (65.9)	65.7 ± 34.7 57.9 (56.8)	2910 ± 1310 2660 (45.9)	11.3 ± 4.87 10.4 (45.9)	364 ± 262 298 (70.5)
P-Values from a crossover ANOVA of log-transformed data								
		0.143	0.0013	0.319	0.128	0.305	0.305	0.772
Geometric mean ratio and 90% confidence intervals (test = fed, reference = fasted)								
		81.7% 64.8% - 103%	--	--	--	111% 93.5% - 131%	--	--

Note: Values are presented in the format of mean ± STD and geometric mean (CV%) except that t_{max} is reported as median (range).
Source: DMB-19.58.1, Table 7.

* 혈장시료 분석법 validation (DMB-19.58.1)

Table 3: Accuracy and Precision of the Plasma Assay Quality Control Samples

Analyte	Low QC			Middle QC			High QC		
	Theo[a]	Bias%	CV%	Theo[a]	Bias%	CV%	Theo[a]	Bias%	CV%
Pemigatinib	3	1.3	4.2	50	2.0	2.9	800	0.9	2.9

[a] Theo = theoretical or nominal concentration of pemigatinib in nM.

Urine samples for the exploratory determination of pemigatinib concentrations were analyzed by Incyte Corporation (Wilmington, DE). The urine sample concentrations were determined using a nonvalidated, qualified, fit-for-purpose method. The urine samples were diluted 10-fold with plasma prior to liquid-liquid extraction and analysis by LC-MS/MS using the same methodology as plasma samples (DMB-19.44.1).

[약물상호작용]

(INCB54828-106)

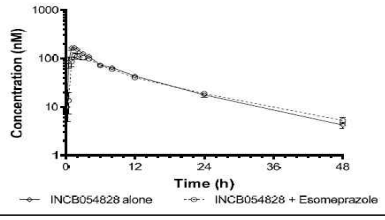
- 13.5mg 페미가티닙을 건강 성인 대상으로 esomeprazol 40mg과 병용시 페미가티닙의 노출도는 Cmax 35%, AUC 8% 감소하였음

Table 7: Comparison of Pemigatinib Pharmacokinetic Parameters Following 13.5 mg of Pemigatinib Tablets Administration With and Without Concomitant Esomeprazole

Treatment	C_{max} (nM)	T_{max} (h)	$t_{½}$ (h)	AUC_{0-t} (nM*h)	$AUC_{0-\infty}$ (nM*h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
Pemigatinib alone (n = 17)	188 ± 60.4 178	1.10 (0.5, 2.03)	10.3 ± 1.60 10.2	1580 ± 501 1520	1650 ± 540 1580	18.3 ± 5.26 17.6	267 ± 69.3 259
Pemigatinib + Esomeprazole (n = 17)	133 ± 66.5 116	2.00 (1.00, 6.00)	12.6 ± 4.05 12.1	1420 ± 487 1350	1530 ± 524 1450	20.0 ± 6.19 19.1	365 ± 198 332
	P-Values From a Crossover ANOVA of Log-Transformed Data						
Treatment	0.007	<0.0001	0.0215	0.0030	0.0022	0.0022	0.0064
Geometric Mean Ratio and 90% Confidence Intervals (Reference = Pemigatinib Alone)							
	65.3% 54.7% - 78.0%	--	--	88.8% 83.6% - 94.2%	92.1% 88.6% - 95.8%	--	--

Values are presented in the format of Mean ± SD and Geometric Mean except that T_{max} is reported as median (range).

Figure 1: Plasma Concentrations of Pemigatinib (Mean ± SE) in Healthy Participants Following Administration of 13.5 mg of Pemigatinib Tablets With or Without Concomitant Esomeprazole



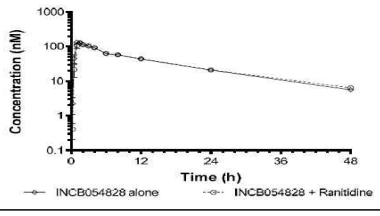
- 13.5mg 페미가티닙을 건강 성인 대상으로 라니티딘과 병용시 Cmax는 -2%, AUClast +3%였으며, 이들 약물과의 병용 결과 페미가티닙의 노출도에 modest한 영향이 있었으나, 약물상호작용을 고려할 필요는 없음

Table 8: Comparison of Pemigatinib Pharmacokinetic Parameters Following 13.5 mg of Pemigatinib Tablets Administration With and Without Concomitant Ranitidine

Treatment	C_{max} (nM)	T_{max} (h)	$t_{½}$ (h)	AUC_{0-t} (nM*h)	$AUC_{0-\infty}$ (nM*h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
Pemigatinib alone (n = 18)	147 ± 66.3 128	1.08 (0.5, 12.0)	12.2 ± 2.98 11.9	1500 ± 384 1450	1610 ± 408 1560	18.5 ± 5.71 17.8	327 ± 147 305
Pemigatinib + Ranitidine (n = 17)	139 ± 56.3 124	1.50 (1.00, 6.02)	13.4 ± 4.17 12.9	1500 ± 396 1460	1640 ± 418 1600	17.8 ± 3.87 17.4	344 ± 143 322
	P-Values From a Crossover ANOVA of Log-Transformed Data						
Treatment	0.878	0.104	0.246	0.893	0.622	0.622	0.627
Geometric Mean Ratio and 90% Confidence Intervals (Reference = Pemigatinib Alone)							
	97.9% 77.0% - 124%	--	--	101% 89.8% - 113%	103% 93.1% - 114%	--	--

Values are presented in the format of Mean ± SD and Geometric Mean except that T_{max} is reported as median (range).

Figure 4: Plasma Concentrations of Pemigatinib (Mean ± SE) in Healthy Participants Following Administration of 13.5 mg of Pemigatinib Tablets With or Without Concomitant Ranitidine



* 혈장시료 분석법 validation (DMB-18.63.1)

Table 6: Accuracy and Precision of the Plasma Assay Quality Control Samples

	Low QC			Middle-1 QC			Middle-2 QC			High QC		
Analyte	Theo[a]	Bias%	RSD%	Theo[a]	Bias%	RSD%	Theo[a]	Bias%	RSD%	Theo[a]	Bias%	RSD%
Pemigatinib	3	-0.7	7.7	40	2.0	3.4	400	-0.3	4.9	750	-3.1	3.7

[a] Theo = theoretical or nominal concentration. Units are nM for pemigatinib.

- 그러나 INCB 54828-101을 바탕으로, PPI를 투여한 참여자의 1/3 이상에서 페미가티닙 노출의 유의한 감소가 관찰되었음. 페미가티닙을 투여받는 환자에서 PPI 약물을 피해야 함.

(INCB54828-104)

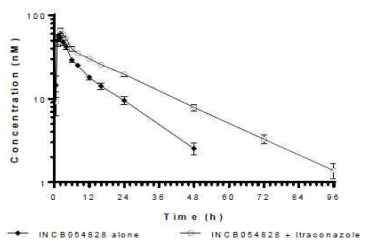
- 4.5mg 페미가티닙을 건강 성인 대상으로 itraconazol(강력한 CYP3A4 억제제) 200mg과 병용시 페미가티닙 단회 단독투여시에 비하여 페미가티닙의 Cmax는 17%, 88% 증가하였음

Table 9: Comparison of Pemigatinib Pharmacokinetic Parameters Following 4.5 mg of Pemigatinib Tablets Administration With and Without Concomitant Itraconazole

Treatment	C_{max} (nM)	t_{max} (h)	$t_{½}$ (h)	AUC_{0-t} (nM*h)	$AUC_{0-\infty}$ (nM*h)	Cl/F (L/h)	Vz/F (L)
Pemigatinib alone (n=18)	60.1 ± 25.3 55.2	2.00 (1.00, 4.00)	12.1 ± 2.74 11.8	674 ± 246 634	712 ± 252 672	14.5 ± 4.55 13.7	244 ± 75.8 233
Pemigatinib + itraconazole (n=18)	68.2 ± 22.1 64.7	2.00 (1.00, 3.00)	19.2 ± 4.30 18.8	1270 ± 381 1210	1320 ± 397 1270	7.63 ± 2.34 7.29	206 ± 63.2 198
	P-Values from a Crossover ANOVA of Log-Transformed Data						
Treatment	0.0098	0.262	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0001
Geometric Mean Ratio and 90% Confidence Intervals (Reference = Pemigatinib Alone)							
	117% 107% - 129%	--	--	191% 177% - 206%	188% 175% - 203%	--	--

Note: Values are presented in the format of mean ± SD and geometric mean except that t_{max} is reported as median (range).

Figure 1: Plasma Concentrations of Pemigatinib (Mean ± SE) in Healthy Participants Following Administration of 4.5 mg of Pemigatinib Tablets With or Without Concomitant Itraconazole



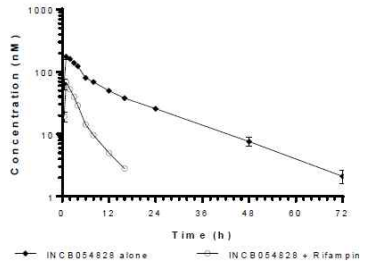
- 13.5mg 페미가티닙을 건강 성인 대상으로 rifampin(강력한 CYP3A4 유도제) 600mg과 병용시 페미가티닙 단회 단독투여시에 비하여 페미가티닙의 Cmax는 62%, 85% 증가하였음

Table 10: Comparison of Pemigatinib Pharmacokinetic Parameters Following 13.5 mg of Pemigatinib Tablets Administration With and Without Concomitant Rifampin

Treatment	C_{max} (nM)	t_{max} (h)	$t_{½}$ (h)	AUC_{last} (nM*h)	$AUC_{0-\infty}$ (nM*h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
Pemigatinib alone (n=18)	187 ± 63.3 176	1.50 (0.50, 3.00)	12.9 ± 2.90 12.7	1980 ± 526 1900	2040 ± 556 1960	14.8 ± 4.86 14.1	267 ± 73.1 258
Pemigatinib + rifampin (n=18)	69.7 ± 20.0 66.9	1.00 (1.00, 3.00)	5.05 ± 2.76 4.69	289 ± 74.9 280	301 ± 75.5 292	97.5 ± 23.8 94.7	673 ± 259 640
	P-Values from a Crossover ANOVA of Log-Transformed Data						
Treatment	<0.0001	0.141	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	< 0.0001
Geometric Mean Ratio and 90% Confidence Intervals (Reference = Pemigatinib Alone)							
	38.0% 33.2% - 43.5%	--	--	14.7% 13.7% - 15.8%	14.9% 13.9% - 16.1%	--	--

Note: Values are presented in the format of mean ± SD and geometric mean except that t_{max} is reported as median (range).

Figure 4: Plasma Concentrations of Pemigatinib (Mean ± SE) in Healthy Participants Following Administration of 13.5 mg of Pemigatinib Tablets With or Without Concomitant Rifampin



- 페미가티닙과 이트라코나졸, 리팜핀의 병용투여는 임상적으로 의미가 있는 정도의 페미가티닙의 약물노출도 증가가 관찰되었음. 강력한 CYP3A4 억제제와 병용 시 약 50% 정도의 감량이 필요하며, 강력한 CYP3A4 유도제와의 병용은 피하여야 함

* 혈장시료 분석법 validation (DMB-18.59.1)

Table 8: Accuracy and Precision of the Plasma Assay Quality Control Samples

	Low QC			Middle QC			High QC		
Analyte	Theo[a]	Bias%	CV%	Theo[a]	Bias%	CV%	Theo[a]	Bias%	CV%
INCB054828	3	1.7	2.2	50	-0.2	15.1	800	1.8	2.3

[a] Theo = Theoretical or nominal concentration. Units are nM for pemigatinib.

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- INCB 54828-101, INCB 54828-102, INCB 54828-202 시험의 혈장 농도 데이터를 이용하여 페미가티닙의 집단약동학 모델을 구축하였음. 페미가티닙 혈장 농도는 2구획(2-compartment) 분포 모델 및 1차 흡수, 선형 제거로 설명할 수 있음. 평가한 공변량은 신기능 및 간기능 파라미터, 고인산혈증의 유무, 성별, 인종, 연령, 체중, 암종류, 체질량지수, 임상적 실험실 검사 수치(알부민, 총빌리루빈, AST, ALT, ALP, 크레아티닌 청소율), FGFR2 재배열 유무, 병용약물(약한/중등도의 CYP3A4 억제제, CYP3A4 유도제, 인결합제, 이뇨제, 양성자펌프억제제, H2-길항제)이었음. 집단약동학 분석 시, 최종 모델에 포함된 페미가티닙 PK 파라미터 예측인자는 성별과 체중이었음. 여성에서의 일반적인 페미가티닙 ka와 CL/F는 각각 1.49 L/h 및 10.3 L/h로 예측되었음. 남성의 일반적인 겉보기 청소율은 여성보다 19% 높으며, 일반적인 ka는 56.5% 더 낮음. 73.3 kg의 시험대상자의 일반적인 Vc/F 및 Vp/F는 각각 122 L 및 80.1 L로 추정되었음. Vc/F와 Vp/F는 체중과 함께 증가하였음. 체중은 CL/F의 유의한 예측인자가 아닌 것으로 밝혀졌으며, 성별이 페미가티닙 청소율에 미치는 영향도 임상적으로 의미 있지 않음. 그 밖에 페미가티닙 PK에 임상적으로 유의미한 예측인자가 되는 다른 공변량은 없었음.

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

[QTc]

- (INCB 54828-101) 116명의 참여자에서의 QTc 간격에 대한 평가 결과를 토대로 보면, 페미가티닙은 QTc 간격에 큰 효과(즉 > 20 ms)를 나타내지 않음. 페미가티닙 혈장 농도와 QTcF 변화 간에 유의한 관계는 없음. 페미가티닙 20mg QD 용량까지 심장 전도와 관련 있는 효과는 없었음(PR 및 QRS 간격)

[PK-PD]

- **(노출-유효성)** INCB 54828-202 시험에 참여한 FGFR2-재배열 담관암 시험대상자에서, IRC 평가에 근거한 2가지 효능 평가변수(ORR과 PFS)로 노출-반응 관계를 평가함.

  집단약동학으로 예측한 노출과 ORR 및 PFS의 관계를 평가하였음. 또한, 페미가티닙 투여 후의 혈청 인산 농도 증가가 노출의존적이며 S자 관련성을 따른다는 점을 근거로, 1주기 Day 8 및 Day 15의 혈청 인산 농도 변화의 평균과 ORR 및 PFS의 관계도 평가하였음.

(1) 노출-ORR 관계

베이스라인 대비 1주기 Day 8 및 Day 15의 혈청 인산 농도 변화의 평균과 ORR 간의 관계는 종모양 곡선을 따랐음. 관계를 평가하기 위해 2차함수 이항 로지스틱 회귀 모델(binary logistic regression model)을 개발하였음. 페미가티닙 6, 9, 13.5, 20 mg에서 모델로 예측한 ORR은 각각 26%, 29%, 44%, 45%였음. 항정상태 페미가티닙 노출(AUC, Cmax, Cmin)과 ORR의 관계는 종모양 곡선을 따랐음. 관계를 평가하기 위해 2차함수 이항 로지스틱 회귀 모델(binary logistic regression model)을 개발하였음. AIC 기준에 따라, Cmax,ss가 ORR과 가장 강한 연관성이 있었음(AUCss, Cmax,ss, Cmin,ss 각각 130.6, 129.5, 135.1). 예측한 Cmax,ss 파라미터는 통계적으로 유의하였으나, AUCss와 Cmin,ss는 유의하지 않았음. 집단약동학 모델로 예측한 페미가티닙 Cmax,ss는 49.3-492 nM 범위였음. 평균 Cmax,ss를 바탕으로 하여 모델로 예측한 페미가티닙 13.5 mg의 ORR은 42.8%임.

(2) 노출-PFS 관계

베이스라인 대비 1주기 Day 8 및 Day 15의 혈청 인산 농도 변화의 평균과 PFS 사이의 연관성을 로그순위검정(log-rank test)으로 평가한 결과, 4분위수 전체에서 PFS에 유의한 차이가 없었음(p-value = 0.618) 페미가티닙 노출 사분위수별로 PFS를 추정하기 위해 Kaplan-Meier 분석을 실시하였음. 로그순위검정에서는 노출 사분위수 전체에서 PFS에 유의한 차이가 없었음(AUCss, Cmax,ss, Cmin,ss p-value는 각각 0.401, 0.927, 0.749). AUCss 사분위수에서 추정한 PFS 중앙값은 각각 6.93개월, 6.93개월, 6.87개월, 14.4개월이었음.

- (노출-안전성)

  202 시험의 최종 자료 마감일(2021년 7월 8일)까지의 결과로 보아, 진행성/전이성 또는 수술로 절제 불가능한 담관암이 있는 시험대상자에 투여한 페미가티닙의 안전성 프로파일은 보다 장기간 투여해 보았음에도 유의한 변경이 없었음. 안전성에 관한 새로운 문제는 발견되지 않았으며, 페미가티닙 13.5 mg QD를 2주 투약/1주 휴약 스케줄로 투여했을 때의 안전성 프로파일은 여전히 내약성이 있었음. 흔한 TEAE는 고인산혈증, 탈모, 설사, 피로, 오심, 구내염, 변비, 미각이상, 식욕저하, 입 건조, 손발톱 독성 등으로, FGFR 억제 및/또는 일반적 암환자군에서 볼 수 있는 바와 동일하였음. 이들 빈발 TEAE의 대부분은 중증도가 1등급 또는 2등급이었으며, 중대하지 않았고, 페미가티닙 용량 조절을 초래하지 않았음. 시험대상 질환과 빈발 TEAE의 맥락에서, 중대한 TEAE로 보아 새로이 드러난 추가적인 안전성 문제는 없었음. 생명표법을 이용하여 임상적으로 주목할 만한 TEAE(고인산혈증, 저인산혈증, 장액성 망막박리, 손발톱 독성의 4가지)의 발생을 시간에 따라 평가했을 때, 최초 발생 시점은 페미가티닙에 노출된 첫 6-12개월 이내가 거의 대부분이었음. 종합하면, 이러한 데이터들은 페미가티닙 노출 기간이 증가하여도 페미가티닙의 내약성이 감소하지 않음을 시사함. 페미가티닙의 안전성은 그 작용 기전으로 예상할 수 있는 정도에 머무르고 있음. 빈발하는 TEAE(15% 이상)와 실험실 검사수치의 이상(10% 이상)은 대체로 저등급이며 쉽게 모니터링 할 수 있고 임상 현장에서 관리가 가능하였음. 페미가티닙의 주요 위해성은 고인산혈증, 장액성 망막박리, 배/태아 독성 등으로, 작용 기전을 통해 예측할 수 있음. 페미가티닙 임상시험에서 가장 빈발하였거나 임상적으로 유의할 수 있었던 이러한 위해성은 현재 발견할 수 있고 관리할 수 있으며 또한 예방할 수 있음.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

<table>
<tr><th>단계</th><th>대상환자
(n)</th><th>투여용량 및 방법
투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="5">1. [INCB54828-101] A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation, Safety and Tolerability Study of INCB054828 in Subjects With Advanced Malignancies (FIGHT-101)</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>진행성 고형암
(160)</td><td>파트 1: 페미가티닙 1, 2, 4, 6, 9, 13.5, 또는 20 mg QD 2주 투약 /1주 휴약 스케줄, 또는 페미가티닙 9, 13.5, 또는 20 mg QD 연속 투약 스케줄; PO
파트 2: 페미가티닙 9 또는 13.5 mg QD 2주 투약/1주 휴약 또는 연속 투약 스케줄; PO
파트 3: 다른 항암제와 함께 페미가티닙 9 또는 13.5 mg QD 2주 투약/1주 휴약 또는 연속 투약 스케줄; PO</td><td>Safety, tolerability, PK, PD, RP2D 결정</td><td>• ORR (IRC 평가)
- FGFR2 재배열 담관암 환자에서 37.5% (3/8명)
• 페미가티닙 단일요법을 받은 시험대상자에서 가장 흔히 나타난 TEAE는 고인산혈증(69.0%)이었으며, 이는 저인산식이, 인산 저하 요법, 또는 페미가티닙 용량 조절로 관리함. 흔히(>30%) 나타난 다른 반응으로는 피로(39.7%), 입 건조(38.8%), 탈모와 구내염(각각 31.9%), 설사(30.2%)가 있음
• 페미가티닙 1-20 mg QD를 간헐적 또는 연속적으로 투여했을 때의 안전성 프로파일은 허용할 수 있는 수준이었으며, MTD에는 도달하지 못하였음. 페미가티닙 13.5 mg QD를 간헐적 스케줄로 투여하자 약력학적 효과가 확인되었으며 담관암 환자에서 예비 효능 징후가 나타나는 노출에 도달하였음. 안전성, 내약성, PK, 약력학적 데이터를 토대로, 페미가티닙 단일요법의 RP2D는 13.5 mg으로 결정하였음
Table 18: Best Overall Response in Participants With Cholangiocarcinoma and FGFR2 Rearrangement or Fusion Receiving Pemigatinib Monotherapy
<table><tr><th>FGFR2 Rearrangements or Fusions</th><th>Pemigatinib Dose Regimen</th><th>Best Overall Response</th><th>Duration of Response</th></tr><tr><td>FGFR2-CCDC6</td><td>9 mg ID</td><td>PR</td><td>344 days</td></tr><tr><td>FGFR2-CLIP1</td><td>13.5 mg ID</td><td>PR</td><td>101 days</td></tr><tr><td>FGFR2 translocation (intron 17)</td><td>13.5 mg CD</td><td>PR</td><td>222 days</td></tr><tr><td>FGFR2 translocation (intron 17)</td><td>13.5 mg ID</td><td>SD</td><td>--</td></tr><tr><td>FGFR2-LPXN</td><td>13.5 mg ID</td><td>SD</td><td>--</td></tr><tr><td>FGFR2-BICC1; FGF23 amplification, FGF6 amplification</td><td>13.5 mg ID</td><td>SD</td><td>--</td></tr><tr><td>FGFR2-TRIM8</td><td>13.5 mg ID</td><td>SD</td><td>--</td></tr><tr><td>FGFR2-BICD1</td><td>13.5 mg ID</td><td>SD</td><td>--</td></tr></table>CD = continuous dosing regimen; ID = intermittent dosing regimen; PR = partial response; SD = stable disease.
Source: Listings 2.4.3.2 and 99.1.1.2.
Table 19: Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events in Participants Receiving Pemigatinib Monotherapy (Parts 1 and 2, Safety Population)
<table><tr><th rowspan="2">Category, n (%)</th><th colspan="6">Pemigatinib Dose Regimen</th><th rowspan="2">Total (N = 116)</th></tr><tr><th colspan="5">Intermittent Dose[a]</th><th>Continuous Dose[b]</th></tr><tr><th></th><th>1/2/4 mg (N = 3)</th><th>6 mg (N = 4)</th><th>9 mg (N = 7)</th><th>13.5 mg (N = 59)</th><th>20 mg (N = 6)</th><th>Subtotal (N = 79)</th><th>9 mg (N = 14)</th><th>13.5 mg (N = 19)</th><th>20 mg (N = 13)</th><th>Subtotal (N = 46)</th></tr><tr><td>Participants who had at least 1 TEAE</td><td>3 (100.0)</td><td>3 (75.0)</td><td>7 (100.0)</td><td>50 (100.0)</td><td>6 (100.0)</td><td>69 (98.6)</td><td>14 (100.0)</td><td>19 (100.0)</td><td>13 (100.0)</td><td>46 (100.0)</td><td>115 (99.1)</td></tr><tr><td>Participants who had at least 1 TEAE considered related to pemigatinib</td><td>1 (33.3)</td><td>3 (75.0)</td><td>6 (85.7)</td><td>45 (90.0)</td><td>5 (83.3)</td><td>60 (85.7)</td><td>13 (92.9)</td><td>18 (94.7)</td><td>11 (84.6)</td><td>42 (91.3)</td><td>102 (87.9)</td></tr><tr><td>Participants who had at least 1 serious TEAE</td><td>1 (33.3)</td><td>0</td><td>3 (42.9)</td><td>21 (42.0)</td><td>3 (50.0)</td><td>28 (40.0)</td><td>6 (42.9)</td><td>9 (47.4)</td><td>4 (30.8)</td><td>19 (41.3)</td><td>47 (40.5)</td></tr><tr><td>Participants who had at least 1 ≥ Grade 3 TEAE</td><td>2 (66.7)</td><td>1 (25.0)</td><td>4 (57.1)</td><td>24 (48.0)</td><td>4 (66.7)</td><td>35 (50.0)</td><td>9 (64.3)</td><td>15 (78.9)</td><td>7 (53.8)</td><td>31 (67.4)</td><td>66 (56.9)</td></tr><tr><td>Participants who had at least 1 TEAE leading to pemigatinib discontinuation</td><td>1 (33.3)</td><td>0</td><td>1 (14.3)</td><td>4 (8.0)</td><td>0</td><td>6 (8.6)</td><td>2 (14.3)</td><td>3 (15.8)</td><td>1 (7.7)</td><td>6 (13.0)</td><td>12 (10.3)</td></tr><tr><td>Participants who had at least 1 TEAE leading to pemigatinib dose interruption</td><td>0</td><td>0</td><td>4 (57.1)</td><td>17 (34.0)</td><td>2 (33.3)</td><td>23 (32.9)</td><td>12 (85.7)</td><td>11 (57.9)</td><td>6 (46.2)</td><td>29 (63.0)</td><td>52 (44.8)</td></tr><tr><td>Participants who had at least 1 TEAE leading to pemigatinib dose reduction</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (14.3)</td><td>2 (4.0)</td><td>1 (16.7)</td><td>4 (5.7)</td><td>1 (7.1)</td><td>4 (21.1)</td><td>1 (7.7)</td><td>6 (13.0)</td><td>10 (8.6)</td></tr><tr><td>Participants who had at least 1 TEAE with fatal outcome</td><td>1 (33.3)</td><td>0</td><td>0</td><td>4 (8.0)</td><td>1 (16.7)</td><td>6 (8.6)</td><td>1 (7.1)</td><td>2 (10.5)</td><td>1 (7.7)</td><td>4 (8.7)</td><td>10 (8.6)</td></tr></table>Note: Treatment-related TEAEs are TEAEs considered related to pemigatinib by the investigator or with a missing causality.
[a] Pemigatinib was administered QD on a 2-weeks-on/1-week-off therapy schedule.
[b] Pemigatinib was administered QD.
Source: Table 3.2.1.5.</td></tr>
<tr><td colspan="5">2. [INCB54828-102] A Phase 1, Open-Label, Dose Escalation, Dose-Expansion, Safety and Tolerability Study of INCB054828 in Japanese Subjects With Advanced Malignancies (FIGHT-102)</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>진행성 고형암</td><td>파트 1 (용량증량):
페미가티닙 9 또는 13.5mg QD 2주 투약 /1주 휴약 스케줄; PO
파트 2 (용량확대):
페미가티닙 13.5 mg QD 2주 투약/1주 휴약 스케줄; PO</td><td>PK (mass balance and metabolite profile of pemigatinib)</td><td>• FGFR2 재배열 담관암 환자 1명에서 best overall response 보임
• 가장 흔히 나타난 TEAE는 고인산혈증(76.0%), 미각이상(36.0%), 탈모(32.0%)였음. 고인산혈증은 식이, 인산 저하 요법, 또는 페미가티닙 용량 조절로 관리하였음. 자료 마감일에 MTD는 도달하지 못하였음
• 안전성 프로파일은 허용할 수 있는 수준이었으며, 일본인 시험대상자에서 페미가티닙의 PK는 INCB 54828-101 시험의 서양인 시험대상자에서 관찰된 것과 대체로 유사하였음</td></tr>
</table>

3. [INCB54828-104] An Open-Label Study to Assess the Effect of Itraconazole and Rifampin on INCB054828 Pharmacokinetics When Administered Orally in Healthy Participants				
1상	건강 성인 (n=36)	코호트 1: pemigatinib 4.5 mg single dose PO in a fasted state on Day 1; itraconazole 200 mg QD PO in a fed state on Days 4 to 7 and Days 9 to 11; pemigatinib 4.5 mg single dose PO and itraconazole 200 mg single dose PO in a fasted state on Day 8 코호트 2: pemigatinib 13.5 mg single dose PO in a fasted state on Day 1; rifampin 600 mg QD PO in a fasted state on Days 4 to 10 and 12; pemigatinib 13.5 mg single dose PO a nd rifampin 600 mg single dose PO in a fasted state on Day 11	Effect of itraconazole and rifampin on pemigatinib PK (DDI)	• 강력한 CYP3A4억제제 병용 시 이 약의 AUC 증가 • 강력한 CYP3A4유도제 병용 시 이 약의 AUC 감소
4. [INCB54828-105] An Open-Label Study Assessing the Mass Balance, Pharmacokinetics, and Metabolite Profiles of a Single Oral Dose of [14C]INCB054828				
1상	건강 성인 (n=7)	Pemigatinib 11 mg PO followed 10 minutes later by an oral dose solution of approximately 250 µCi [14C] pemigatinib	PK (mass balance and metabolite profile of Pemigatinib)	• 주요 혈장 대사산물은 검출되지 않음. 투여 방사능의 82.4%가 대변에서, 12.6%가 소변에서 회수됨
5. [INCB54828-106] An Open-Label Study to Assess the Effect of Esomeprazole and Ranitidine on INCB054828 Pharmacokinetics When Administered Orally in Healthy Participants				
1상	건강한 성인 (n=35)	코호트 1: pemigatinib 13.5 mg single dose PO in a fasted state on Day 1; esomeprazole 40 mg QD PO in a fed state on Days 3 to 7; pemigatinib 13.5 mg single dose PO and esomeprazole 40 mg single dose PO in a fasted state on Day 8 코호트 2: pemigatinib 13.5 mg single dose PO in a fasted state on Day 1; ranitidine 150 mg Q12h PO in a fed state on Days 3 to 5; pemigatinib 13.5 mg single dose PO and ranitidine 150 mg Q12h PO in a fasted state on Day 6	DDI, Effect of esomeprazole and ranitidine on pemigatinib PK	• 건강한 성인 대상으로는 영향 없었으나, 환자 대상 임상에서 PPI를 병용한 환자의 1/3 이상에서 이 약의 노출이 유의하게 감소함(study 101)
6. [INCB54828-201] A phase 2, open-label, uncontrolled study in adult participants with metastatic or surgically unresectable urothelial carcinoma harboring FGF/FGFR alterations.				
2상	전이성 또는 수술 절제 불가능	Pemigatinib 13.5 mg on an intermittent or continuous	Efficacy, safety, and	• 안전성 (자료마감일 19.2.22.) - 가장 흔한 TEAE는 설사(47.3%), 탈모(42.9%), 구내염(36.8%),

	FGF/FGFR 변이 요로상피암 성인 환자 (182)	schedule; PO	tolerability	고인산혈증(34.1%), 피로(33.5%), 입 건조(33.5%), 변비(31.9%), 미각이상(30.2%)이었음 - 고인산혈증은 음식조절, 인 감소 제제 투여, 그리고 페미가티닙 용량 조절로 관리되었음. - 115명의 시험대상자(63.2%)가 3등급 이상의 TEAE를 보였으며, 가장 흔한 TEAE는 빈혈(8.2%), 요로감염(7.7%), 구내염(6.6%), 저나트륨혈증(6.0%), 피로(5.5%)였음 - 78명의 시험대상자(42.9%)가 중대한 TEAE를 보였으며, 가장 흔한 중대한 TEAE는 요로감염(5.5%), 전반적 육체 건강 악화(4.4%), 급성 신장 손상(3.8%), 혈뇨(3.3%)였음.
7. [INCB54828-202] A phase 2, open-label, uncontrolled study in adult participants with advanced/metastatic or surgically unresectable cholangiocarcinoma who have disease progression after at least 1 previous systemic treatment.				
2상	진행성/전이성 또는 수술 절제 불가능 담관암, 최소 1차 전신 요법 후 질병이 진행한 성인 환자 (147)	Pemigatinib 13.5 mg QD on an intermittent schedule; PO	Efficacy, safety, and tolerability	• 유효성 평가결과 (자료마감일 21.7.8.) ORR 37.0% (95% CI: 27.94, 46.86), CR 3명(2.8%), PR 37명(34.3%) • 안전성 (자료마감일 20.5.25) - 노출기간 중앙값: 181.0일 (범위: 7-1,554일) - SAE: 46.3% - ADR: 91.5% - 가장 흔한 ADR ; 저인산혈증(53.7%), 탈모(46.3%), 설사(36.1%), 구내염(34.7%), 미각이상(34.0%), 피로(32.7%) 등
8. [INCB54828-203] A phase 2, open-label, uncontrolled study in adult participants with myeloid/lymphoid neoplasms with FGFR1 rearrangement				
2상	FGFR1 활성화 유발 8p11 재배열 동반 골수/림프 종양 성인 환자 (15)	Pemigatinib 13.5 mg QD on an intermittent or continuous schedule; PO	Efficacy, safety, and tolerability	• 안전성 (자료마감일 19.1.11.) - 가장 흔한 TEAE는 고인산혈증(73.3%), 설사(53.3%), 빈혈(40.0%) 및 탈모(33.3%)였음 - 고인산혈증은 식이, 인 감소 제제 투여 또는 페미가티닙 용량 조절로 관리됨 - 11명의 시험대상자(73.3%)가 3등급 이상의 TEAE를 보였으며, 가장 흔한 TEAE으로는 빈혈과 혈소판감소증이 각각 3명(20.0%), 백혈구감소증이 2명(13.3%)에서 나타남

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- [INCB54828-202] 진행성/전이성 또는 수술로 절제 불가능한 담관암이 있으며 최소 1차의 전신요법 후에도 질병이 진행한 시험대상자에서 페미가티닙 단일요법을 통한 안전성 유효성 평가를 위한 제2상, 다국가, 다기관, 공개 시험(1차 자료마감일 19.6.12, 최종 자료마감일 21.7.8)

- (실험설계)

  · 공개, 단일군, 다기관, 2상
  · 시험기간 : 2017.1.17.(최초 투약일) ~ 2021.7.8.(최종 자료 마감일)
  · 미국, 한국, 영국, 이탈리아, 프랑스, 태국, 독일, 벨기에, 이스라엘, 스페인, 대만, 일본 68개의 임상시험 실시기관에서 모집(우리나라 5개 site 7명)

- (분석집단)

PROTOCOL: INCB 54828-202 (Page 1 of 1)
DRUG/INDICATION: INCB054828/Cholangiocarcinoma DATABASE VERSION: 27SEP2021
TLF Version: DB Lock (Cutoff Date: 08JUL2021) TASK: CSR DB Lock

Table 1.1.1
Analysis Populations
(All Enrolled Participants)

INCB054828

Number of Participants in Analysis Population (n (%))	Cohort A (N=108)	Cohort B (N=20)	Cohort C (N=17)	Other (N=2)	Total (N=147)
All enrolled participants	108 (100.0)	20 (100.0)	17 (100.0)	2 (100.0)	147 (100.0)
Efficacy evaluable population [1]	108 (100.0)	20 (100.0)	17 (100.0)	NA	145 (98.6)
Safety population [2]	108 (100.0)	20 (100.0)	17 (100.0)	2 (100.0)	147 (100.0)
Per protocol population [3]	105 (97.2)	20 (100.0)	17 (100.0)	NA	142 (96.6)

PROGRAM/OUTPUT:T_POP/T_1_1_1_POP DATE(TIME): 28SEP21(16:17)

Note: Cohort determination is based on FGF/FGFR status from central genomics laboratory. Cohort A = FGFR2 translocation. Cohort B = other FGF/FGFR alterations. Cohort C = negative for FGF/FGFR alterations. Other = FGF/FGFR status from central lab cannot be determined. NA = Not applicable.
[1] Efficacy evaluable population includes all participants who have a known FGF/FGFR alteration and all participants in the United States who are negative for FGF/FGFR alterations from central genomics laboratory and who received at least one dose of INCB054828.
[2] Safety population includes all enrolled participants who received at least 1 dose of INCB054828.
[3] Per protocol population includes all participants in efficacy evaluable population who are considered to be sufficiently compliant with the protocol.
Reference: Listing 2.1.1

* 코호트 A: FGFR2-재배열 담관암이 있는 시험대상자 108명
코호트 B: 다른 FGF/FGFR 변이가 있는 시험대상자 20명
코호트 C: FGF/FGFR2 변이가 없는 시험대상자 17명

- (환자 특성)

· 시험대상자는 대부분 65세 미만(68.3%)이고, 백인(70.3%)이었으며, ECOG 활동도가 0 (40.7%) 또는 1 (51.7%)이었음

· FGFR2-재배열 담관암 시험대상자로 구성된 코호트 A는 코호트 B나 코호트 C에 비해 여성의 비율이 높았으며 65세 미만의 비율도 높았음. 이는 FGFR2-재배열 담관암 환자는 젊은 환자와 여성 환자가 많다는 이전의 보고*와 일치함.

* Jain et al 2018, Churi et al 2014

표 3: **INCB 54828-202** 시험에 참여한 시험대상자들의 인구학적 특성 및 베이스라인 특성 요약(효능 분석대상군)

변수	페미가티닙 13.5 mg QD, 2주 투약/1주 휴약 스케줄			
	코호트 A (N = 108)	코호트 B (N = 20)	코호트 C (N = 17)	합계 (N = 145)
연령(세)				
평균(표준편차)	55.2 (12.00)	61.9 (10.99)	65.6 (7.12)	57.4 (11.95)
중앙값	55.5	63.0	65.0	59.0
최소값, 최대값	26, 77	45, 78	49, 78	26, 78
연령군, n (%)				
65세 미만	83 (76.9)	10 (50.0)	6 (35.3)	99 (68.3)
65세 이상 75세 미만	20 (18.5)	7 (35.0)	8 (47.1)	35 (24.1)
75세 이상	5 (4.6)	3 (15.0)	3 (17.6)	11 (7.6)
성별, n (%)				
남성	42 (38.9)	9 (45.0)	10 (58.8)	61 (42.1)
여성	66 (61.1)	11 (55.0)	7 (41.2)	84 (57.9)
지역, n (%)				
북아메리카	64 (59.3)	6 (30.0)	17 (100.0)	87 (60.0)
서유럽	32 (29.6)	3 (15.0)	0	35 (24.1)
기타 지역a	12 (11.1)	11 (55.0)	0	23 (15.9)
인종, n (%)				
백인	79 (73.1)	9 (45.0)	14 (82.4)	102 (70.3)
흑인 또는 아프리카계 미국인	7 (6.5)	0	1 (5.9)	8 (5.5)
아시아인	12 (11.1)	11 (55.0)	0	23 (15.9)
아메리카 인디언/알래스카 원주민	0	0	1 (5.9)	1 (0.7)
기타b	4 (3.7)	0	1 (5.9)	5 (3.4)
누락됨	6 (5.6)	0	0	6 (4.1)

베이스라인의 ECOG 활동도, n (%)				
0	46 (42.6)	7 (35.0)	6 (35.3)	59 (40.7)
1	57 (52.8)	10 (50.0)	8 (47.1)	75 (51.7)
2	5 (4.6)	3 (15.0)	3 (17.6)	11 (7.6)
베이스라인의 신장애 등급				
정상	43 (39.8)	6 (30.0)	6 (35.3)	55 (37.9)
경증	47 (43.5)	13 (65.0)	7 (41.2)	67 (46.2)
중등증	18 (16.7)	1 (5.0)	3 (17.6)	22 (15.2)
중증	0	0	1 (5.9)	1 (0.7)

변수	페미가티닙 13.5 mg QD, 2주 투약/1주 휴약 스케줄			
	코호트 A (N = 108)	코호트 B (N = 20)	코호트 C (N = 17)	합계 (N = 145)
베이스라인의 간장애 등급				
정상	48 (44.4)	13 (65.0)	13 (76.5)	74 (51.0)
경증	53 (49.1)	7 (35.0)	3 (17.6)	63 (43.4)
중등증	7 (6.5)	0	1 (5.9)	8 (5.5)

참고: 코호트는 중앙 유전체 검사실에서 확인한 FGF/FGFR 상태에 따라 배정하였다. 코호트 A = FGFR2-재배열 담관암; 코호트 B = 다른 FGF/FGFR 변이; 코호트 C = FGF/FGFR 변이 음성
a 이스라엘, 일본, 한국, 대만, 태국이 포함됨.
b 히스패닉계, 라틴계, 스페인계(n=1) 또는 미보고(n=4)가 포함됨.
c MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) 공식으로 산출한 eGFR (estimated glomerular filtration rate, 추정 사구체여과율)을 National Kidney Foundation 기준에 따라 나눈 신장애 등급
d National Cancer Institute Hepatic Working Group Criteria에 따른 간장애 등급.
출처: INCB 54828-202 CSR 표 1.2.1.1 (데이터 컷오프: 2021/07/08).

· 시험대상자 중 89.7%(코호트 A 시험대상자의 99.1% 포함)가 간내(intrahepatic) 담관암이 있었음. 시험대상자 선정 기준에 따라, 모든 시험대상자는 조직학적 또는 세포학적으로 확인된 진행성/전이성 또는 수술로 절제불가능한 담관암이 있었음. 진단 이후 경과 기간의 중앙값은 1.12년(0.2-11.1년 범위)이었음. 베이스라인에서 가장 흔한 간외(extrahepatic) 전이 부위는 림프절(54.5%)과 폐(53.8%)였음. 모든 시험대상자는 진행성/전이성 담관암에 최소 1차의 전신요법을 받은 적이 있었으며, 39.3%의 시험대상자는 2차 이상의 치료를 받은 적이 있었음. 시험대상자들이 받은 이전 차수 항암요법으로 가장 흔히 보고된 것은 피리미딘 유도체류(99.3%)와 백금화합물(95.2%)였음. 피리미딘 유도체류 중 가장 흔했던 것은 젬시타빈(Gencitabine)으로, 젬시타빈(87.6%) 또는 젬시타빈 염산염(6.9%)이었으며, 가장 흔한 백금화합물은 시스플라틴(Cisplatin; 79.3%)이었음. 25.5%의 시험대상자는 이전의 전신요법과 함께 국소요법도 받았는데, 표적 방사선요법, 경동맥 방사선색전술

(transarterial radioembolization), 경동맥 화학색전술(transarterial chemoembolization) 등이었음.

표 4: INCB 54828-202 시험에 참여한 시험대상자들의 베이스라인 질병 특성 및 담관암 치료 이력 요약(효능 분석대상군)

변수	페미가티닙 13.5 mg QD, 2주 투약/1주 휴약 스케줄			
	코호트 A (N = 108)	코호트 B (N = 20)	코호트 C (N = 17)	합계 (N = 145)
담관암 위치, n (%)				
간내	107 (99.1)	13 (65.0)	10 (58.8)	130 (89.7)
간외	1 (0.9)	4 (20.0)	7 (41.2)	12 (8.3)
기타	0	3 (15.0)[a]	0	3 (2.1)
진단 이후 경과 기간(년)				
n	108	20	17	145
평균(표준편차)	1.61 (1.622)	1.01 (0.676)	1.58 (1.257)	1.52 (1.495)
중앙값	1.33	0.73	0.99	1.12
최소값, 최대값	0.2, 11.1	0.2, 2.5	0.3, 4.3	0.2, 11.1
TNM 병기 분류 중 현재의 M, n (%)				
M0	16 (14.8)	0	1 (5.9)	17 (11.7)
M1	89 (82.4)	20 (100.0)	16 (94.1)	125 (86.2)
MX	1 (0.9)	0	0	1 (0.7)
누락됨	2 (1.9)	0	0	2 (1.4)
전신 항암요법 경험, n (%)				
있음	108 (100.0)	20 (100.0)	17 (100.0)	145 (100.0)
전이성/진행성 종양에 대한 이전 치료 차수, n (%)				
1	65 (60.2)	12 (60.0)	11 (64.7)	88 (60.7)
2	30 (27.8)	7 (35.0)	2 (11.8)	39 (26.9)
≥ 3	13 (12.0)	1 (5.0)	4 (23.5)	18 (12.4)
방사선치료 경험, n (%)				
있음	29 (26.9)	3 (15.0)	5 (29.4)	37 (25.5)
없음	79 (73.1)	17 (85.0)	12 (70.6)	108 (74.5)
항암수술 경험, n (%)				
있음	38 (35.2)	6 (30.0)	4 (23.5)	48 (33.1)
없음	70 (64.8)	14 (70.0)	13 (76.5)	97 (66.9)
만성 B형 간염 이력, n (%)	2 (1.9)	1 (5.0)	0	3 (2.1)

참고: 코호트는 종양 유전체 검사실에서 확인한 FGF/FGFR 상태에 따라 배정하였다. 코호트 A = FGFR2-재배열 담관암; 코호트 B = 다른 FGF/FGFR 변이; 코호트 C = FGF/FGFR 변이 음성
a 담낭(n = 2)과 아탁펜대루(ampulla of vater; n = 1)를 포함함(INCB 54828-202 CSR Listing 2.4.2 참조).
출처: INCB 54828-202 CSR 표 1.2.2.1 및 표 1.3.2.1 및 Listing 2.4.2 (데이터 컷오프: 2021년 7월 8일).

- (유효성 평가결과, 자료마감일 2021.7.8.)

· 1차 유효성 평가변수 (객관적 반응률, ORR)

(코호트 A, 108명) 37.0% (95% CI 27.94, 46.86)로 가설 기준(ORR의 95% CI 하한치가 15%를 넘음)을 만족

* CR 3명(2.8%), PR 37명(34.3%)

* 하위 분석 결과: FGFR2 융합(93명)과 재배열(15명) 환자에서 각각 36.6% (95% CI 26.81, 47.19), 40.0% (95% CI: 16.34, 67.71)로 FGFR2 융합과 재배열에 상관없이 동일한 표적효과를 보임

(코호트 B [20명], 코호트 C [17명]) 종양 반응이 나타나지 않음

· 2차 유효성 평가변수 (반응지속시간, DOR)

(코호트 A, 108명) 중앙값 9.13개월(95% CI 6.01, 14.49), 추적관찰 기간 중앙값 42.92개월(범위: 19.9-52.2)

* 종양 반응이 최소 9개월, 12개월간 지속될 확률은 각각 50.5%(95% CI 33.3, 65.4), 41.2% (95% CI 24.8, 56.8)

· 2차 유효성 평가변수 (무진행생존기간, PFS)

(코호트 A, 108명) 중앙값 7.03개월(95% CI 6.08, 10.48)

* 질병 진행 없이 최소 9개월, 12개월간 생존할 확률은 각각 46.1%(95% CI 36.0, 55.6), 32.3% (95% CI 22.9, 42.1)

· 2차 유효성 평가변수 (질병조절률, DCR)

(코호트 A, 108명) 82.4% (95% CI 73.9, 89.1)

* CR 3명(2.8%), PR 37명(34.3%)

* 페미가티닙 최추 투여 후 최소 39일간 49명(45.4%)가 안정병변을 유지

· 2차 유효성 평가변수 (전체생존기간, OS)

(코호트 A, 108명) 32명(29.6%) 생존, 추적관찰 기간 중앙값은 42.92개월(범위: 19.9 - 52.2)

* K/M 분석에 따른 OS 중앙값은 17.48개월(95% CI 14.36, 22.93)

* 최소 6개월, 9개월, 12개월 생존 확률은 각각 88.7%(95% CI 81.0, 93.4), 76.3%(95% CI 66.9, 83.3), 676.6%(95% CI 57.7, 75.6)

- (안전성 평가결과, 자료마감일 2021.7.8.)

· 노출수준 (INCB 54828-202 시험, 146명)

노출 기간 중앙값은 181.0일(범위: 7~730일)이고, 노출은 자료마감일 기준으로 81.6 patient/year임. 총 71명의

시험대상자(48.6%)가 페미가티닙에 6개월 이상 노출되었고, 23명의 시험대상자(15.8%)는 12개월 노출되었음. 용량조절 대상자로서 1회 이상 투여를 중지한 시험대상자는 총 62명(42.5%), 이 중 33명은 2회 이상. 투여 중지 기간은 1~37일 범위임. 1회 이상 용량을 감량한 시험대상자는 28명(19.2%)이었는데, 이 중 5명(3.4%)은 2회 이상이었음. 대부분의 시험대상자(80.8%)는 최종 투여 용량이 13.5 mg이었음(6.0-13.5 mg 범위).

· 이상반응

모든 시험대상자(100%)가 하나 이상의 TEAE를 경험하였으며, 시험자가 시험약과 관련된 것으로 간주한 TEAE가 최소 하나 이상 발생한 시험대상자가 대부분(91.8%)이었음. 3등급 이상의 TEAE를 호소한 시험대상자는 전체의 68.7%였음. 중대한 TEAE는 시험대상자의 46.3%에서 발생하였으며, 이 중 6명(4.1%)은 중대한 TEAE로 인해 치명적인 결과가 초래되었음. TEAE로 인해 페미가티닙에 취해진 조치 중 가장 빈번했던 것은 시험약 투여 중지(42.2%)였음. 전체적으로, 페미가티닙 투여 중단을 초래한 TEAE가 발생한 시험대상자는 10.2%였음.

(빈번하게 발생하는 이상 사례) TEAE가 가장 빈발한 SOC는 각종 위장관 장애(91.2%), 대사 및 영양 장애(85.0%), 피부 및 피하 조직 장애(74.1%), 전신 장애 및 투여 부위 병태(72.8%)였음. PT로는 고인산혈증(58.5%), 탈모(49.7%), 설사(47.6%), 피로(43.5%), 오심(41.5%), 구내염(38.1%), 변비(36.7%), 미각이상(36.1%), 식욕저하 및 구강 건조(각각 34.0%) 등이며, 중증도가 대부분 1등급 또는 2등급이었음.

(3등급 이상의 이상 사례) 3등급 이상의 TEAE를 호소한 시험대상자(n=101) 중, 가장 빈발한 SOC는 위장관 장애(25.2%), 대사 및 영양 장애(23.8%)였음. 3등급 이상의 TEAE 중 가장 빈발한 것은 저인산혈증(14.3%), 구내염(6.8%), 관절통(6.1%), 복통, 피로, 저나트륨혈증(각각 5.4%) 순임.

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

- 해당 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당 없음

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

- 담관암 집단(INCB 54828-101, 102, 202) 및 모든 암 집단(INCB 54828-101, 102, 201, 202, 203)의 통합 안전성 분석 제출
- (담관암 집단, 자료마감일 2021.7.8.)

· 노출수준 (161명)

노출 기간 중앙값은 181.0일(범위: 5~733일)이고, 노출은 자료마감일 기준으로 91.97 patient/year임. 총 79명의 시험대상자(49.1%)가 페미가티닙에 6개월 이상 노출되었고, 26명의 시험대상자(16.1%)는 12개월 노출되었음. 용량조절 대상자로서 1회 이상 투여를 중지한 시험대상자는 총 69명(42.9%), 이 중 37명은 2회 이상. 1회 이상 용량을 감량한 시험대상자는 31명(19.3%)이었는데, 이 중 6명(3.7%)은 2회 이상이었음.

· 이상반응

TEAE가 가장 빈발한 SOC는 202 시험과 마찬가지로 각종 위장관 장애(92.5%), 대사 및 영양 장애(86.3%), 피부 및 피하 조직 장애(75.8%), 전신 장애 및 투여 부위 병태(70.0%). PT로는 고인산혈증(60.9%), 탈모(50.3%), 설사(45.3%), 피로(42.2%), 미각이상(41.0%), 오심(37.9%), 구강 건조(36.0%) 등이며, 중증도가 대부분 1등급 또는 2등급이었음

- (모든 암 집단, 자료마감일 2021.7.8.)

· 노출수준 (466명)

간헐적 투여 스케줄에서 시험대상자의 예정된 휴약기를 포함한 모든 용량 용법에서의 치료 기간 중앙값은 3~733일의 범위에 있었으며, 기간 중앙값은 104.0일이었음. 모든 암 집단 시험대상자의 총 30.7%가 페미가티닙에 6개월을 초과하여 노출되었고, 8.6%의 시험대상자는 12개월을 초과하여 노출되었음. 모든 암 집단 시험대상자에서 페미가티닙 치료의 patient/years은 자료 마감일 기준으로 191.96 patient/years이었음. 페미가티닙 노출 patient/years은 간헐적 스케줄로 투여받은 시험대상자(172.40 환자/year)에서 연속적 스케줄로 투여받은 시험대상자(19.56 환자/year)보다 8.8배 길어, 자료 마감일 기준으로 연속적 치료를 받은 환자의 노출 기간이 더 짧고 그 수가 더 적다는 사실과 일치하였음. 모든 암 집단 시험대상자에서 간헐적 및 연속적 용량 용법의 안전성 파라 미터를 비교할 때는 노출의 차이를 고려해야 함.

모든 암 집단 시험대 상자들의 투여 중지 및 용량 감량 발생률은 INCB 54828-202 시험과 유사하였음. 시험대상자의 41.8%와 21.9%가 각각 최소 1회 투여 중지 및 용량 감량을 경험하였으며, 모든 용량 용법에서의 최종 용량 중앙값은 13.5mg이었음(범위: 1.0-20.0mg). 최소 1회 투여 중지(52.9% 대비 39.9%) 또는 용량 감량(25.7% 대비 21.5%)을 경험한 시험대상자의 비율은 간헐적 용량 용법으로 투여받은 시험대상자에 비하여 연속적 용량 용법으로 투여받은 시험대상자에서 높았음.

· 이상반응

모든 암 집단에서도 다른 집단과 유사하게 각종 위장관 장애(87.6%), 대사 및 영양 장애(79.6%), 전신 장애 및 투여 부위 병태(67.4%)가 보고되었고, PT별로는 고인산혈증, 설사, 탈모, 피로, 구내염, 입 건조, 변비, 미각이상 및 오심 순으로 발생하였음. 대부분의 사례는 중증도 1등급 또는 2등급이었으며, 연속적 및 간헐적 용량 용법 결과 비교 시 고인산혈증(65.7% vs 52.8%) 및 입 건조(45.7% vs 31.3%)의 발생률이 연속적 투여에서 높았고(>10% 차이) 식욕감퇴(29.8% 대비 17.1%)의 발생률은 간헐적 투여에서 높았지만, 대부분의 사례에서는 유사한 발생률을 보였음.

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

- 해당 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- INCB 54828-202 시험의 업데이트 된 유효성 결과(자료 마감일 2021년 7월 8일)로 보아, 진행성/전이성 또는 수술로 절제 불가능한 FGFR2가 재배열 담관암이 있으며 최소 1차의 전신요법 후에도 질병이 진행한 시험대상자에 페미가티닙 13.5 mg QD를 2주 투약/1주 휴약 스케줄로 투여하면 유의미한 항암 활성이 지속되는 것으로 밝혀짐. 다음과 같은 유효성 결과가 관찰되었음.

- 페미가티닙을 긍정적으로 판단하는 기준을 ORR의 95% CI 하한이 15%를 넘는 것으로 사전에 정했는데, INCB 54828-202 시험에서 CR은 3명(2.8%), PR은 38명(34.3%)으로 나타나 그 기준을 달성하였음. IRC가 평가 및 확인한 종양 반응에 근거한 ORR은 FGFR2 재배열이 융합으로 분류된 시험대상자에서 36.6%, FGFR2 재배열이 재배열로 분류된 시험대상자에서 40.0%로 나타났음.
- INCB 54828-202 시험에서 페미가티닙을 투여받았으며 베이스라인 이후 표적 병변 측정치가 있는 시험대상자 104명 중 93명은 IRC나 시험자의 종양 평가의 최우수 결과에서 표적 병변 직경의 합이 베이스라인에 비해 감소하였음.
- FGFR 재배열이 융합으로 분류된 시험대상자 하위군과 재배열로 분류된 하위군에서 종양감소자 비율은 유사하였음(각각 90명 중 79명, 14명 중 14명).
- IRC가 평가 및 확인했을 때 코호트 B와 C의 시험대상자는 종양 반응을 보이지 않았는데, 이는 페미가티닙이 특히 FGFR2가 재배열된 담관암(코호트 A)에만 뚜렷한 활성을 갖는 표적 요법임을 보여줌.
- FGFR2가 재배열된 담관암이 있는 시험대상자에서 DOR과 PFS의 중앙값은 각각 9.13개월 및 7.03개월이었음. Kaplan-Meier 분석에 따른 OS 중앙값은 17.48개월이었음. 또한 6개월 및 12개월의 Kaplan-Meier 추정치가 코호트 B와 C보다 코호트 A에서 높게 나타났으며, 이때 CI가 겹치지 않아 유의하였음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 연구 INCB 54828-202 및 통합된 집단(pooled population)의 안전성 및 노출 데이터는 제안된 환자 집단에서 제안된 복용 방법에 따라 투여된 페미가티닙의 안전성 프로파일이 허용 가능한 수준이라는 것을 보임.
- 진행성/전이성 또는 외과적 절제가 불가능한 담관암이 있는 참여자에서 페미가티닙 치료 용량 증가로 인한 안전성 프로파일의 유의한 변화는 가장 최근 자료 마감일(2020년 4월 7일) 기준으로 나타나지 않았음.
- 통합된 대상군의 안전성 데이터 평가에서 INCB 54828-202 연구의 안전성 데이터에서 뚜렷하게 나타나지 않은 다른 잠재적으로 중요한 우려 사항은 찾지 못했음.
- 고인산혈증 및 저인산혈증은 치료 가능하였으며, 이는 페미가티닙 중단으로 이어지는 중요한 임상 후유증의 부재에 의해 증명됨.
- 탈모, 설사, 피로, 미각이상, 오심, 변비, 구내염, 입 건조, 식욕 감퇴, 및 손발톱 독성 등을 포함하고 이에 국한되지 않은 다른 흔한 AE는 FGFR 억제 및/또는 연구 중인 질환과 연관이 있으며 암환자 집단의 맥락을 고려할 때 수용 가능.
- 장액성 망막박리는 주로 심각도가 1등급 또는 2등급이었으며, 자기 한정적(selflimiting)이었거나 용량 조절로 관리가 가능하였음. 진단, 모니터링 및 관리에 대한 세부 가이던스가 제품 정보에 제공되어 있음.
- 페미가티닙의 작용 기전 및 래트의 태아 발생 연구 결과에 따른 잠재적 위험은 태아 독성임.
- 페미가티닙과 연관된 혈청 크레아티닌의 증가는 OCT2를 통한 세뇨관 크레아티닌 분비의 차단을 반영하며 신독성 효과를 나타내지 않음.
- 2019년 8월 30일자로 페미가티닙의 안전성 프로파일은 진행성 암이 있는 참여자에서 계속 수용 가능. INCB 54828-202 연구의 추가 데이터와 모든 암 집단 참여자와 다른 진행 중인 페미가티닙에 대한 연구(SAE 라인 목록) 참여자의 추가 안전성 데이터를 고려하였을 때, 페미가티닙의 이상 반응 및 주요 위험성(고인산혈증, 장액성 망막박리, 배아태아독성)은 원래의 품목허가 신청서에 나타난 내용과 일치.
- 페미가티닙 임상시험에서 가장 자주 발생하고 잠재적으로 임상적으로 유의한 이상 반응의 이런 위험은, 진단 가능하고, 치료 가능하며/또는 예방 가능. 페미가티닙의 안전성은 작용 기전을 통해 계속 예측 가능한 상태임. 흔한 TEAE 및 실험실 이상 소견은 보통 저등급이고 임상 환경에서 쉽게 모니터링 가능하고 관리 가능.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 페미가티닙에 대한 전체적으로 긍정적인 이득-위험 비율은 이전에 치료 받은 FGFR2-재배열 담관암 환자에서의 페미가티닙 사용을 뒷받침함. 업데이트된 유효성 및 안전성 분석은 페미가티닙의 이득-위험 비율이 긍정적이라는 것을 보여주고, 이전에 치료받은, 국소적으로 진행성 또는 외과적 절제가 불가능한 FGFR2 융합 또는 재배열 담관암이 있는 성인에서의 사용을 계속 뒷받침함. 페미가티닙은 의미 있고 지속되는 항종양 활동을 보이며 승인되었거나 권장 치료 방법이 없는 환자에서 수용 가능한 안전성 프로파일을 보여줌. 이상 반응은 대부분 경증에서 중등도를 보이며 임상적으로 관리 가능.
- FGFR2 융합 또는 재배열이 있는 환자는 항암화학요법에 의한 PFS 중앙값이 선택되지 않은 환자군과 비슷하게 예후가 좋지 않음. INCB 54828-202 연구에서 FGFR2-재배열 담관암이 있는 참여자의 PFS는 그 환자들이 이전 1차 또는 2차 요법에서 경험한 PFS 보다 우수하였음. 그러므로 이 유효성 및 안전성 데이터는 다음의 적응증에 대한 페미가티닙의 조건부 품목허가 승인을 뒷받침하며, 이는 INCB 54828-202 연구 코호트 A에 등록된 참여자의 적응증과 일치.

6.6. 가교자료

- 해당없음 (희귀의약품으로 가교 면제).

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 코호트 A (FGFR2-재배열 담관암) 시험대상자 108명에서, IRC가 평가 및 확인한 종양 반응에 근거한 ORR은 37.0% (95% CI: 27.94, 46.86), RECIST v1.1에 따른 CR은 3명(2.8%), PR은 37명(34.3%)이었음. 통계적으로 설정한 기준(ORR의 95% CI 하한치가 15%를 넘음)을 만족하였음.
  - FGFR2 재배열이 융합으로 분류된 시험대상자와 재배열로 분류된 시험대상자에서 하위 분석한 결과, FGFR2 재배열이 융합으로 분류된 시험대상자 93명에서, IRC가 평가 및 확인한 종양 반응에 근거한 ORR은 36.6% (95% CI: 26.81, 47.19)였음. CR은 2명(2.2%), PR은 32명(34.4%)이었음. FGFR2 재배열이 재배열로 분류된 시험대상자 15명에서, IRC가 평가 및 확인한 종양 반응에 근거한 ORR은 40.0%(95% CI: 16.34, 67.71)였다. CR은 1명(6.7%), PR은 5명(33.3%)이었음. 두 하위군 모두에서 95% CI의 하한치가 15%를 넘어, 페미가티닙은 FGFR2 재배열이 융합으로 분류되든 재배열로 분류되든 관계없이 FGFR2-재배열 담관암에는 동일한 표적 효과를 보이는 것으로 나타났음.
- 페미가티닙을 단일요법으로 최소 1회 투여받은 진행성 암이 있는 484명의 시험대상자(INCB 54828-202 시험에 참여한 146명의 시험대상자 포함)의 안전성 결과, INCB 54828-202 시험 안전성 집단, 담관암 집단 시험대상자 및 모든 암 집단 시험대상자의 노출 기간 중앙값은 각각 181.0일, 101.0일, 104.0일이었음. INCB 54828-202 시험 시험대상자 중, 48.6%는 페미가티닙을 6개월 이상 투여받았고, 15.8%는 12개월 이상 투여받았음. 페미가티닙 1-20mg을 QD로 간헐적 또는 연속적 스케줄로 투여받은 시험대상자를 포함하는 모든 암 집단에서, 30.7%의 시험대상자는 페미가티닙을 6개월 이상 투여받았고, 8.6%의 시험대상자는 12개월 이상 투여받았음.
  - 흔한 TEAE에는 고인산혈증, 탈모, 설사, 피로, 손발톱 독성, 미각이상, 오심, 변비, 구내염, 입 건조, 식욕감퇴 및 손발톱 독성 등이 포함되었으며 이는 FGFR 억제 및/또는 일반적 암 환자군에서 볼 수 있는 바와 일치하였음. 이들 빈발 TEAE의 대부분은 중증도가 1등급 또는 2등급이었으며, 중대하지 않았고, 페미가티닙 용량 조절을 초래하지 않았음.
- 페미가티닙의 안전성은 작용 기전에 의해 예상되는 범위 내에서 발생(고인산혈증, 장액성 망막박리, 배/태아 독성

등)되었으며, 흔한 TEAE(15% 이상) 및 실험실 이상 소견(10% 이상)은 보통 저등급이고 모니터링을 통하여 예방 가능할 것으로 사료 됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국허가(2020.4.17.), 유럽허가(2021.3.26.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 희귀의약품으로, 국내 유사제품이 없으므로 해당사항 없음.

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	㈜한독	**허가일**	2023.4.25.
제품명	페마자이레정13.5밀리그램 페마자이레정9밀리그램 페마자이레정4.5밀리그램 (페미가티닙)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	버전 1.3
주성분 및 함량	1정(80mg) 중 페미가티닙 4.5mg 1정(160mg) 중 페미가티닙 9mg 1정(240mg) 중 페미가티닙 13.5mg		
효능·효과	1회 이상의 전신치료를 받은 성인에서 FGFR2(fibroblast growth factor receptor 2, 섬유아세포 성장인자 수용체2) 융합 또는 재배열이 존재하는 국소진행성 또는 전이성 담관암		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
장액성 망막박리	• 일반적 약물감시 • 페마자이레정 안전성 모니터링 연구	• 첨부문서 • 전문가용 안내서 • 환자용 안내서
고인산혈증	• 일반적 약물감시 • 페마자이레정 안전성 모니터링 연구	• 첨부문서 • 전문가용 안내서 • 환자용 안내서
2. 중요한 잠재적 위해성		
배아-태아 독성	• 일반적 약물감시 • 페마자이레정 안전성 모니터링 연구	• 첨부문서 • 전문가용 안내서 • 환자용 안내서
급성 신 손상	• 일반적 약물감시 • 페마자이레정 안전성 모니터링 연구	• 첨부문서 • 전문가용 안내서 • 환자용 안내서
3. 중요한 부족정보		
중증 간 장애	• 일반적 약물감시	• 첨부문서 • 전문가용 안내서
중증 신 장애	• 일반적 약물감시	• 첨부문서 • 전문가용 안내서

끝.