의약품 품목허가 보고서

접수일자		2025.4.1.	접수번호	20250029189
신청구분		희귀의약품		
신 청 인 (회사명)		(주)한독		
제 품 명		본조캡슐(파크리티닙시트르산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		파크리티닙시트르산염		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		캡슐제, 파크리티닙시트르산염 140.7 밀리그램(파크리티닙으로서 100밀리그램)		
최종 허가 사항	허가일자	2026.8.13.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		미국(2022.2.28.), 쿠웨이트(2024.8.(조건부 승인), 2026.6.23.(정식 승인)), 아르헨티나(2025.8.), 브라질(2026.6.8.), 아랍 에미리트(2026.4.28.)		
허가부서		의약품허가총괄과	허가담당자	이은희 주무관, 우나리 연구관, 김남수 과장, 신준수 국장
심사부서		신속심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 정아영 심사원, 정경아 주무관, 박지은 연구관, 임숙 연구관 (품질) 조은이 주무관, 박송희 연구관, 박재현 과장, 강주혜 부장, 강석연 원장 (RMP) 김보라 심사원, 김지애 사무관, 강영아 과장
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	이혜민 심사원, 조경진 사무관, 김정연 과장

* 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

초회 투여 전 혈소판 수가 50 × 10^9/L 미만인 중간위험군이거나 고위험군의 일차성 또는 이차성(진성적혈구증가증 후 또는 본태성혈소판증가증 후) 골수섬유증 성인 환자의 치료 이 약의 유효성은 비장 용적 감소에 근거하였다.

○ 용법·용량

항암제 사용에 숙달된 의사의 감독하에 치료를 시작하고 모니터링해야 한다. 1) 권장 용량 이 약은 1회 200 mg(2캡슐)씩 1일 2회 복용한다. 이 약은 음식물 섭취와 관계없이 복용할 수 있다. 캡슐은 통째로 삼켜 복용하고 캡슐을 열거나, 부수거나, 씹어서는 안 된다. 이 약의 투여를 시작하기 전 다른 인산화효소억제제로 치료 중인 환자는 해당 약물의 허가사항에 따라 용량을 점차 줄이거나 중단해야 한다. 2) 안전성 모니터링 이 약의 투여를 시작하기 전에 전체 혈구 수 검사(백혈구 감별 수치 및 혈소판 수 포함), 혈액응고검사(프로트롬빈 시간, 부분 트롬보플라스틴 시간, 트롬빈 시간, 국제 표준화 비율) 및 기저 심전도 검사(ECG)를 실시하고, 투여 중에는 임상적 필요에 따라 모니터링을 실시한다. 3) 복용을 잊은 경우 이 약의 복용을 놓친 경우, 환자는 다음 예정된 복용 시간에 맞춰 처방된 용량을 복용해야 한다. 누락된 용량을 보충하기 위하여 추가로 복용해서는 안 된다. 4) 예정된 수술 또는 침습적 시술 전 복용 중단 이 약 복용 시 출혈 위험이 있으므로 예정된 수술 또는 침습적 시술 전 7일 동안 이 약의 복용을 중단하고, 지혈이 확인된 후에만 이 약 투여를 다시 시작한다. 5) 이상반응에 따른 용량 조절 설사, 혈소판감소증, 출혈, QT 간격 연장 발생 시 아래 기준에 따라 투여를 일시 중단, 감량 또는 영구 중단한다. 이 약의 용량 감량 단계는 다음과 같다.

감량 단계	용법용량
초회 시작용량	1회 200 mg, 1일 2회
1차 감량	1회 100 mg, 1일 2회
2차 감량	100 mg 1일 1회

1일 100 mg 용량을 견딜 수 없는 환자에서는 이 약의 사용을 중단한다.

표 1. 설사 시 용량 조절

이상반응	조치
새로운 설사의 발생	지사제를 투여한다. 충분한 양의 수분 섭취를 권유한다.
3 또는 4등급[a]	설사가 1등급[b] 이하 또는 기저 상태로 회복될 때까지 이 약 투여를 일시 중단한다. 회복 후 마지막 투여 용량으로 이 약 투여를 다시 시작한다. 지사제 요법을 강화하고 수액을 보충한다. 설사가 재발하는 경우, 설사가 1등급[b] 이하 또는 기저 상태로 회복될 때까지 이 약의 투여를 일시 중단한다. 회복 후 마지막 투여 용량의 50%로 이 약 투여를 시작한다. 이 약을 재개하는 환자에게는 지사제 치료를 병용하여야 한다.

[a] 기저치보다 1일 변 횟수가 7회 이상 증가한 경우, 입원이 필요한 경우, 기저치 대비 장루 배출량이 심각하게 증가한 경우, 또는 자가 관리에 제한이 있는 경우

[b] 기저치 대비 1일 변 횟수가 4회 미만으로 증가한 경우, 또는 기저치 대비 장루 배출량이 경미하게 증가한 경우

표 2. 혈소판감소증 시 용량 조절

이상반응	조치
임상적으로 유의한 혈소판감소증 악화가 7일 이상 지속되는 경우	이 약의 투여를 일시 중단한다. 회복 후 마지막 투여 용량의 50%로 이 약 투여를 시작한다. 혈소판감소증 악화가 재발하는 경우, 이 약의 투여를 일시 중단한다. 회복 후 마지막 투여 용량의 50%로 이 약 투여를 시작한다.

표 3. 출혈 시 용량 조절

이상반응	조치
중등도의 출혈; 중재가 필요한 경우	출혈이 해소될 때까지 이 약의 투여를 일시 중단한다. 회복 후 마지막 투여 용량으로 이 약 투여를 다시 시작한다. 출혈이 재발하는 경우, 회복될 때까지 이 약의 투여를 일시 중단한 후 마지막 투여 용량의 50%로 이 약 투여를 시작한다.
중증 출혈; 수혈, 침습적 중재 또는 입원이 필요한 경우	출혈이 해소될 때까지 이 약의 투여를 일시 중단한다. 회복 후 마지막 투여 용량의 50%로 이 약 투여를 시작한다. 출혈이 재발하는 경우, 이 약의 투여를 중단한다.
생명을 위협하는 출혈; 긴급한 중재가 필요한 경우	이 약의 투여를 중단한다.

표 4. QT 간격 연장 시 용량 조절

이상반응	조치
QTc 간격 연장이 500 msec을 초과 또는 기저치 대비 60 msec을 초과하는 경우	이 약의 투여를 일시 중단한다. 1주일 이내에 QTc 간격 연장이 480 msec 이하 또는 기저치로 회복되는 경우, 동일 용량으로 투여를 시작할 수 있다. 증상 해소까지의 시간이 1주일을 초과하는 경우, 이 약을 감량하여 투여를 시작한다.

6) 중증 간장애 환자에서의 용량 조절

중증 간장애(Child-Pugh C) 환자에서 이 약은 1회 100mg씩 1일 2회 복용하는 것을 권장한다. 12주 후에 안전성 우려는 없으나 치료가 효과적이지 않은 경우 1회 200 mg씩 1일 2회로 용량을 증량할 수 있다. 안전성 모니터링을 지속한다(사용상주의사항 '9. 간장애 환자에 대한 투여 및 13. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보' 참조).

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자

2) 강력한 CYP3A4 억제제 또는 유도제를 병용하는 환자

강력한 CYP3A4 억제제 또는 유도제는 이 약의 노출을 유의하게 변화시켜 이상반응 위험을 증가시키거나 유효성을 저하시킬 수 있다('4. 일반적 주의 2) CYP3A4 억제제 또는 유도제와의 상호작용', '5. 상호작용' 및 '13. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보' 참조).

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 출혈 및 출혈 위험 있는 환자

이 약으로 치료를 받은 혈소판 수 100 × 10^9/L 미만인 환자에서 중대한 출혈(11%) 및 치명적인 출혈(2%)이 발생하였다. 이 약으로 치료를 받은 혈소판 수 50 × 10^9/L 미만인 환자에서 중대한 출혈(13%) 및 치명적인 출혈(2%)이 발생하였다. 수혈 또는 침습적 중재가 필요한 3등급 이상의 출혈 사례는 이 약 투여군의 15%에서 발생하였으며, 대조군은 7%에서 발생하였다. 출혈로 인해 이 약의 용량 감량, 투여 일시 중단 또는 영구 중단은 각각 3%, 3% 및 5%였다.

활동성 출혈이 있는 환자에게는 이 약의 사용을 피해야 하며, 예정된 수술 또는 침습적 시술 전 7일 동안 이 약의 투여를 중단하여야 한다.

임상적으로 필요한 경우, 혈소판 수치를 주기적으로 평가한다('3) 혈소판감소증 환자' 참조). 출혈이 발생한 경우 이 약의 투여를 일시적으로 중단하거나 의학적 처치를 통해 관리한다('용법·용량 5) 이상반응에 따른 용량 조절' 참조).

2) 설사 환자

임상시험에서 이 약 투여군 약 48%에서 설사가 발생하였고, 대조군은 15%에서 발생하였다. 이 약 투여 환자에서 설사 증상 회복까지 걸린 시간의 중앙값은 2주였다. 보고된 설사의 발생률은 시간이 경과함에 따라 감소하였으며, 투여 첫 8주 동안 41%, 8주~16주까지 15%, 16주~24주까지 8%에서 설사 발생이 보고되었다. 설사로 인해 이 약의 투여가 일시 중단된 환자는 3%였다. 중대한 설사 이상반응은 이 약 투여군의 2%에서 발생하였으며, 대조군에서는 보고되지 않았다. 시판 후

보고에서 이 약 투여 시 급성 신손상 및 투여 중단으로 이어진 중증 설사가 보고되었다.

이 약의 치료를 시작하기 전에 기존의 설사를 조절해야 한다. 설사는 지사제, 수액 보충 및 용량 조절을 통해 관리한다. 이 약 투여 시작 시 지사제(예: 로페라마이드)를 처방하고, 이 약 투여 시작 후 배변 빈도 또는 변 상태의 변화 등 설사 증상이 처음 나타나는 즉시 신속하게 치료하도록 환자에게 안내한다. 최적의 지지요법에도 불구하고 심각한 설사가 있는 환자에게는 이 약의 투여를 일시 중단하거나 용량을 감량한다('용법·용량 5) 이상반응에 따른 용량 조절' 참조).

3) 혈소판감소증 환자

이 약은 혈소판감소증을 악화시킬 수 있다. 기존 중등도에서 중증의 혈소판감소증(혈소판 수 100 × 10^9/L 미만)이 있던 환자 중 2%에서 혈소판감소증 악화로 인해 이 약의 용량을 감량하였다. 기존 중증 혈소판감소증(혈소판 수 50 × 10^9/L 미만)이 있던 환자 중 2%에서 혈소판감소증 악화로 인해 이 약의 용량을 감량하였다.

이 약 투여 전 및 치료 중에는 임상적 필요에 따라 혈소판 수를 모니터링한다('용법·용량 2) 안전성 모니터링' 참조). 임상적으로 유의한 혈소판감소증 악화가 7일을 초과하여 지속되는 경우 이 약의 투여를 일시 중단한다. 혈소판감소증 악화가 멈추면 이 약의 마지막 투여 용량의 50% 용량으로 투여를 재개한다. 혈소판감소증 악화가 재발하는 경우 이 약의 투여를 일시 중단하고, 회복되면 이 약의 마지막 투여 용량의 50% 용량으로 투여를 재개한다('용법·용량 5) 이상반응에 따른 용량 조절' 참조).

4) QT 간격 연장 환자

이 약은 QTc 간격 연장을 유발할 수 있다. QTc 간격이 500 msec 초과한 환자의 비율은 대조군(1%)보다 이 약 투여군(1.4%)에서 높았다. 기저치 대비 QTc가 60 msec 이상 증가한 비율도 대조군(1%)보다 이 약 투여군(1.9%)에서 높았다. QTc 연장의 이상반응은 이 약 투여군의 3.8%, 대조군의 2%에서 보고되었다. 토르사드 드 포인트(Torsade de pointes) 사례는 보고되지 않았다.

기저 QTc가 480 msec를 초과하는 환자에게는 이 약의 사용을 피한다. QTc 연장 가능성이 큰 약물은 이 약과의 병용을 피한다. 이 약의 투여 전 및 투여 중에는 저칼륨혈증을 교정한다.

QTc 연장이 발생한 경우 이 약의 투여 일시 중단과 전해질 교정을 통해 관리한다('용법·용량 5) 이상반응에 따른 용량 조절' 참조).

5) 주요 심혈관 사건(Major Adverse Cardiac Events, 이하 MACE) 위험 환자

이 약과 작용기전이 유사한 다른 야누스 관련 키나아제(JAK) 억제제를 이 약의 적응증이 아닌 류마티스 관절염 환자에게 투여하였을 때, TNF 차단제 투여군 대비 심혈관 사망, 심근경색 및 뇌졸중을 포함한 주요 심혈관계 이상사례의 위험이 증가하였다. 이 약의 투여를 시작하거나 지속하기 전에 개별 환자에서 유익성과 위해성을 고려해야 하며, 특히 현재 흡연자 또는 과거 흡연자, 기타 심혈관 위험 인자가 있는 환자에서는 이를 신중히 고려한다. 환자에게 중대한 심혈관계 사건의 증상 및 해당 증상이 발생할 경우 취해야 할 조치에 대해 안내하여야 한다.

6) 혈전증 환자

이 약과 작용기전이 유사한 다른 JAK 억제제를 이 약의 적응증이 아닌 류마티스 관절염 환자에게 투여하였을 때, TNF 차단제 투여군 대비 심부정맥혈전증, 폐색전증 및 동맥혈전증을 포함한 혈전증의 위험이 증가하였다.
혈전증 증상이 있는 환자는 신속히 평가하고 적절히 치료하여야 한다.

7) 이차성 악성 종양 환자

이 약과 작용기전이 유사한 다른 JAK 억제제를 이 약의 적응증이 아닌 류마티스 관절염 환자에게 투여하였을 때, TNF 차단제 투여군 대비 비흑색종 피부암(non-melanoma skin cancer, 이하 NMSC)을 제외한 림프종 및 기타 악성 종양의 위험이 증가하였다. 현재 흡연자 또는 과거 흡연자는 위험이 더 증가한다.
특히 알려진 이차 악성 종양(성공적으로 치료된 NMSC 제외)이 있는 환자, 악성 종양이 발생한 환자, 65세 이상의 고령 환자, 현재 흡연자 또는 과거 흡연자의 경우에는 이 약의 투여를 시작하거나 지속하기 전에 개별 환자에 대한 유익성 및 위험성을 고려해야 한다.

8) 감염 위험이 있는 환자

이 약과 작용기전이 유사한 다른 JAK 억제제는 골수 증식성 종양 환자에서 최적가용요법군(Best available therapy, BAT) 대비 중대한 감염의 위험을 증가시켰다. 이 약을 투여받는 환자에서 중대한 세균성, 마이코박테리아성, 진균성 및 바이러스성 감염이 발생할 수 있다. 중대한 활동성 감염이 치료될 때까지 이 약의 투여를 시작하지 않는다. 이 약 투여 환자에서 감염의 징후 및 증상이 나타나는지 관찰하고, 신속하게 조치해야 한다. 임상 지침에 따라 능동적인 감시와 적절한 항생제로 예방적 치료를 실시한다.

3. 이상반응

1) 임상시험 자료

골수섬유증 환자에 대한 이 약의 안전성은 무작위배정, 대조 PERSIST-2 시험에서 평가하였다('13. 전문가를 위한 정보 3) 임상시험 정보' 참조). PERSIST-2 시험의 주요 선정기준은 비장 비대가 있고 혈소판 수가 100 × 10^9/L 이하인 중간위험군 또는 고위험군의 일차성 또는 이차성(진성 적혈구 증가증 이후 또는 본태성 혈소판 증가증 이후) 골수섬유증 성인 환자였다. 다른 JAK 억제제 치료 경험이 있는 경우도 허용하였다. 환자들은 이 약 200 mg 1일 2회(n=106), 이 약 400 mg 1일 1회(n=104), 또는 BAT(n=98)군에 배정되었다. 이 약 200 mg 1일 2회 투여군 106명 중 47명(44%)은 기저 혈소판 수가 50 × 10^9/L 미만이었다. 400 mg 1일 1회 용량은 안전성이 확립되지 않았으므로 이 투여군에 대한 추가 정보는 제시하지 않는다.

이 약 200 mg 1일 2회 투여군(106명)의 기저 헤모글로빈 중앙값은 9.7 g/dL이었고 약물 노출기간 중앙값은 25주였다. 환자의 54%는 6개월 동안 노출되었고 18%는 약 12개월 동안 노출되었다. 용량 감량을 고려한 평균 1일 투여량은 380 mg(평균 상대 용량 강도 95%)이었고, 1일 투여량 중앙값은 400 mg(상대 용량 강도 중앙값 100%)이었다.

이 약 200 mg 1일 2회 투여군의 연령 중앙값은 67세(범위 39-85세)였으며, 남성 59%, 백인 86%, 아시아인 3%, 하와이 원주민 또는 기타 태평양 섬 주민 2%, 흑인 0%, 인종을 보고하지 않은 사람이 9%였다. 동부종양학협력그룹 수행능력 상태(Eastern Cooperative Oncology Group performance status, ECOG PS)가 0 또는 1인 환자가 87%였다.

중대한 이상반응은 이 약 200 mg 1일 2회 투여군에서 47%, BAT군 31%에서 발생하였다. 이 약 200 mg 1일 2회 투여군에서 3% 이상에서 발생한 가장 흔한 중대한 이상반응은 빈혈(8%), 혈소판감소증(6%), 폐렴(6%), 심부전(4%), 질병 진행(3%), 발열(3%) 및 피부 편평세포 암종(3%)이었다. 치명적인 이상반응은 이 약 200 mg 1일 2회 투여군의 8%, BAT군의 9%에서 발생하였다. 이 약 200 mg 1일 2회 투여군에서 발생한 치명적인 이상반응은 질병 진행(3%)이었으며, 다발성 장기 부전, 뇌출혈, 수막 출혈 및 급성 골수성 백혈병은 각각 1% 미만에서 발생하였다.

이상반응으로 인한 영구 투여중단은 이 약 200 mg 1일 2회 투여군의 15%, BAT군의 12%에서 발생하였다. 이 약 200 mg 1일 2회 투여군에서 2% 이상 발생한 영구 투여중단의 가장 흔한 사유는 빈혈(3%)과 혈소판감소증(2%)이었다.

이상반응으로 인한 투여 일시 중단은 이 약 200 mg 1일 2회 투여군의 27%, BAT군의 10%에서 발생하였다. 이 약 200 mg 1일 2회 투여군에서 2% 이상 발생한 투여 일시 중단의 가장 흔한 사유는 빈혈(5%), 혈소판감소증(4%), 설사(3%), 구역(3%), 심부전(3%), 중성구감소증(2%) 및 폐렴(2%)이었다.

이상반응으로 인한 용량 감량은 이 약 200 mg 1일 2회 투여군의 12%, BAT군의 7%에서 발생하였다. 이 약 200 mg 1일 2회 투여군에서 2% 이상 발생하고 용량 감량이 필요한 이상반응은 혈소판감소증(2%), 중성구감소증(2%), 결막 출혈(2%) 및 비출혈(2%)이었다.

이 약 200mg 1일 2회 투여군에서 20% 이상 발생한 가장 흔한 이상반응은 설사, 혈소판감소증, 구역, 빈혈 및 말초부종이었다.

PERSIST-2 시험의 무작위배정 치료기간 중 이 약 200 mg 1일 2회 투여군 또는 BAT군에서 10% 이상 보고된 이상반응은 다음 표 5와 같다.

표 5. 임상시험에서 보고된 이상반응(≥10%)

이상반응	이 약 200 mg 1일 2회 투여 (N=106)		최적가용요법 (N=98)	
	모든 등급[a] %	3등급 이상 %	모든 등급[a] %	3등급 이상 %
설사	48	4	15	0
혈소판감소증	34	32	23	18
구역	32	1	11	1
빈혈	24	22	15	14
말초 부종	20	1	15	0
구토	19	0	5	1
어지러움	15	1	5	0
발열	15	1	3	0
비출혈	12	5	13	1

호흡 곤란	10	0	9	3
가려움증	10	2	6	0
상기도 감염	10	0	6	0
기침	8	2	10	0

[a] CTCAE 버전 4.03에 따른 등급

2) 시판 후 자료

이 약의 시판 후 이상반응 사례는 자발적으로 보고되어 사용 규모나 빈도는 알려지지 않았다. 시판 후 사용 중 다음의 이상반응이 확인되었다. 이러한 이상반응은 규모가 불확실한 집단에서 자발적으로 보고된 것이므로, 발생빈도를 신뢰성 있게 추정하거나 이 약 노출과의 인과관계를 확립하기 어렵다:

- 신장 장애: 급성 또는 아급성 신손상. 이는 설사로 인해 이차적으로 발생한 것으로 보고되었다('2. 다음의 환자에는 신중히 투여할 것 2) 설사 환자' 참조).

4. 일반적 주의

1) 치료 일시 중단 또는 중단 후 증상 악화

이 약을 포함한 JAK 억제제의 투여 중단 후 골수 증식성 종양의 징후 및 증상이 악화될 수 있다. 골수섬유증 환자 중 일부는 JAK 억제제 중단 후 발열, 호흡 곤란, 저혈압, 파종성 혈관 내 응고 또는 다발성 장기 부전 중 하나 이상의 증상을 경험하였다.

이 약 중단 후 이러한 징후 또는 증상 중 하나 이상이 발생하는 경우, 병발성 질환 여부를 평가하고 치료하며 이 약의 재투여를 고려한다. 환자에게 의사와 상의없이 치료를 일시 중단하거나 중단하지 않도록 안내한다. 생명을 위협할 정도의 안전성 우려를 제외하고 이 약은 갑작스러운 중단보다 점진적으로 감량하는 것이 바람직하다('용법·용량 5) 이상반응 시 용량조절' 참조).

2) CYP3A4 억제제 또는 CYP3A4 유도제와의 상호작용

이 약과 강력한 CYP3A4 억제제 또는 CYP3A4 유도제와의 병용투여는 금기이다. 중등도의 CYP3A4 억제제와 병용투여하는 경우 이 약의 이상반응 증가 여부를 모니터링 해야 한다('1. 다음 환자에는 투여하지 말 것', '5. 상호작용 1) 다른 약물이 이 약에 미치는 영향' 및 '13. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보' 참조).

5. 상호작용

1) 다른 약물이 이 약에 미치는 영향

(1) 강력한 또는 중등도의 CYP3A4 억제제

파크리티닙은 주로 CYP3A4에 의해 대사된다. 이 약을 강력한 또는 중등도의 CYP3A4 억제제와 병용투여하는 경우 파크리티닙의 노출 증가로 이상반응의 위험이 증가할 수 있다('13. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보' 참조).

이 약과 강력한 CYP3A4 억제제와의 병용투여는 금기이다.

중등도의 CYP3A4 억제제(예: 플루코나졸)와 병용투여하는 경우, 이 약의 이상반응 증가 여부를 모니터링하고, 안전성에 따라 이 약의 용량 조절을 고려해야 한다. 플루코나졸 200 mg 1일 1회를 초과하는 용량과 이 약의 병용투여는 연구되지 않았다.

(2) 강력한 CYP3A4 유도제

이 약을 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여하는 경우 파크리티닙 노출이 감소하여 이 약의 유효성이 감소할 수 있다('13. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보' 참조).

이 약과 강력한 CYP3A4 유도제와의 병용투여는 금기이다.

2) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향

(1) CYP1A2 기질

파크리티닙은 CYP1A2의 억제제이다. 이 약은 CYP1A2 기질의 혈장 농도를 증가시켜 이상반응의 위험이 증가할 수 있다('13. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보' 참조).

이 약을 CYP1A2 기질과 병용투여하는 경우 기질 농도의 매우 작은 변화로 중대한 이상반응이 발생할 수 있으므로, CYP1A2 기질의 이상반응을 더 자주 모니터링한다.

(2) CYP2C19 기질

파크리티닙은 CYP2C19의 유도제이다. 이 약은 CYP2C19 기질의 혈장 농도를 감소시켜, 유효성이 감소할 수 있다('13. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보' 참조).

이 약을 CYP2C19 기질과 병용투여하는 경우 기질 농도의 매우 작은 변화로 유효성이 감소할 수 있으므로, CYP2C19 기질의 유효성을 더 자주 모니터링한다. 병용투여하는 CYP2C19 기질의 용량 조절이 필요할 수 있다.

(3) CYP3A4 기질

파크리티닙은 CYP3A4의 유도제이다. 이 약은 CYP3A4 기질의 혈장 농도를 감소시켜 유효성이 감소할 수 있다('13. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보' 참조).

이 약을 CYP3A4 기질과 병용투여하는 경우 기질 농도의 매우 작은 변화로 유효성이 감소할 수 있으므로, CYP3A4 기질의 유효성을 더 자주 모니터링한다. 병용투여하는 CYP3A4 기질의 용량 조절이 필요할 수 있다.

(4) 호르몬 피임제

이 약과 호르몬 피임제의 병용투여는 피한다. 이 약과 병용투여 시 피임 효과가 감소할 수 있다.

피임이 필요한 경우, 이 약과 병용투여하는 동안 및 이 약의 마지막 투여 후 30일 동안은 CYP3A4 유도제의 영향을 받지 않는 대체 피임법(예: 자궁 내 장치) 또는 추가적인 비호르몬 피임법(예: 콘돔)을 사용해야 한다.

(5) P-gp 기질

파크리티닙은 P-gp의 억제제이다. 이 약은 P-gp 기질의 혈장 농도를 증가시켜, 이상반응의 위험이 증가할 수 있다.

이 약을 P-gp 기질과 병용투여하는 경우 기질 농도의 매우 작은 변화로 중대한 이상반응이 발생할 수 있으므로, P-gp 기질의 이상반응을 더 자주 모니터링한다.

이 약과 디곡신의 병용투여를 시작하기 전에 혈청 디곡신 농도를 측정하고, 디곡신의 허가사항에서 권고하는 바에 따라 혈청 디곡신 농도 모니터링을 지속한다('13. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보' 참조).

(6) BCRP 기질

파크리티닙은 BCRP의 억제제이다. 이 약은 BCRP 기질의 혈장 농도를 증가시켜, 이상반응의 위험이 증가할 수 있다('13. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보' 참조).

이 약을 BCRP 기질과 병용투여하는 경우 BCRP 기질의 이상반응을 더 자주 모니터링하고, 해당 기질의 허가사항에 따라 용량 감량이 필요할 수 있다.

이 약을 로수바스타틴과 병용투여하는 경우 로수바스타틴의 용량은 1일 1회 20 mg을 초과하지 않아야 한다('13. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보' 참조).

6. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부

임신한 여성에게 이 약을 사용한 자료는 없다. 동물 생식발생독성시험에서 임신한 마우스나 토끼에 파크리티닙을 투여하였을 때, 사람 권장 용량에서 관찰되는 노출보다 현저히 낮은 노출에서 모체독성 및 배태자 손실이 관찰되었다.

임신 중 이 약의 투여는 피해야 한다. 임신 중 이 약을 투여하거나 이 약을 투여하는 중 임신을 한 경우 환자에게 태아에 대한 잠재적 위해성을 알려야 한다.

임신한 마우스에 파크리티닙 30, 100, 250 mg/kg/day 용량을 임신 6일차부터 15일차까지 경구 투여하였다. 또한 임신한 토끼에 파크리티닙 15, 30, 60 mg/kg/day 용량을 임신 7일차부터 20일차까지 경구 투여하였다. 두 동물종 모두에서 파크리티닙은 모체독성과 관련이 있었으며, 사람 권장 용량에서의 노출(AUC 기준) 대비 각각 0.1배(마우스) 및 0.3배(토끼)의 노출에서 마우스의 착상 후 소실, 토끼의 유산, 마우스 및 토끼의 태자 체중 감소가 관찰되었다. 마우스에서 이 약의 고용량 투여 시 모체독성은 외형 기형(구개열) 발생 증가와 관련이 있었다.

마우스 대상 출생 전후 발달 시험에서, 임신한 개체에게 착상 시점부터 수유기까지 파크리티닙 30, 100 또는 250 mg/kg/day 용량을 투여하였다. 250 mg/kg 용량에서 모체독성이 관찰되었으며, 이는 임신기간 증가, 난산, 평균 출생 체중 감소, 신생자 생존율 감소 및 이유기에서의 놀람 반응, 학습과 기억 발달에 대한 일시적인 지연 등이었다.

2) 수유부

이 약이 사람 모유로 이행하는지에 대해 알려져 있지 않으며, 모유를 수유받은 유아에 대한 영향 또는 모유 생성에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 동물의 유즙에서의 파크리티닙에 대한 자료는 없다. 이 약으로 인해 수유받은 유아에서 중대한 이상반응이 발생할 가능성이 있으므로, 이 약 투여 중 및 마지막 투여 후 2주 동안은 수유하지 않아야 한다.

3) 가임 남성

동물 시험에서 파크리티닙은 수컷 마우스의 교미지수 및 수태능 지수를 감소시켰다('13. 전문가를 위한 정보 4) 독성시험 정보' 참조). 파크리티닙은 사람에서 남성 생식능을 저하시킬 수 있다.

7. 소아에 대한 투여

소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약은 65세 이상 고령자에서의 연구가 충분하지 않다.

9. 간장애 환자에 대한 투여

중증 간장애(Child-Pugh C) 환자에서 이 약의 권장 용량은 1회 100 mg씩 1일 2회이다. 12주 후에 안전성 우려는 없으나 효과가 충분하지 않은 경우 용량을 1회 200 mg씩 1일 2회로 증량할 수 있다. 간장애 환자에서는 이상반응을 모니터링하고 안전성 및 유효성에 따라 이 약의 용량 조절을 고려한다. 경증(Child-Pugh A) 또는 중등증(Child-Pugh B) 간장애 환자에서는 용량 조절이 권장되지 않는다('용법·용량 6) 중증 간장애 환자에서의 용량 조절' 및 '13. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보' 참조).

10. 신장애 환자에 대한 투여

신장애 환자에게 이 약 400 mg을 단회 투여 시, 정상 신기능 대상자(eGFR ≥90 mL/min) 대비 중증 신장애 환자(eGFR 15~29 mL/min) 및 혈액투석 중인 환자(eGFR <15 mL/min)에서 파크리티닙의 Cmax와 AUC가 약 30% 증가하였다. eGFR <30 mL/min인 환자에게는 이 약의 사용을 피한다('13. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보' 참조).

11. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여는 위장관 독성, 골수억제, 시야흐림, 어지러움, 전신 수행 능력 악화, 패혈증을 유발할 수 있다. 이 약의 과량투여에 대한 알려진 해독제는 없다. 혈액투석으로 이 약이 제거되는지는 알려져있지 않다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 작용기전

파크리티닙은 경구용 키나제 억제제로 조혈 및 면역 기능에 중요한 여러 사이토카인과 성장 인자의 신호 전달에 관여하는 야생형 JAK2, 돌연변이형 JAK2V617F, FLT3(FMS-like tyrosine kinase 3) 및 IRAK1(Interleukin 1 receptor associated kinase-1)를 억제한다. 또한 파크리티닙은 ACVR1/ALK2(activin A receptor, type 1/activin receptor like-kinase 2)의 억제제이다.

골수섬유증은 JAK2 신호전달 조절 이상과 관련이 있는 경우가 많다. 임상 농도에서 파크리티닙은 JAK1을 억제하지 않는다. 파크리티닙은 JAK3와 TYK2(tyrosine kinase 2)에 비해 JAK2에 대해 더 높은 억제 활성을 나타낸다. 파크리티닙은 CSF1R(colony stimulating factor 1 receptor) 등 추가적인 세포 내 키나제에 대해서도 억제 활성을 보이나, 골수섬유증에서 임상적 관련성은 알려져 있지 않다.

(2) 약력학적 정보

파크리티닙은 건강한 사람에서 유래한 ex vivo 적혈구 전구세포에서 STAT5(signal transducers and activator of transcription 5, 신호전달 및 전사활성화 단백질 5)의 인산화를 용량 의존적으로 억제하였다.

파크리티닙을 400mg 단회 투여한 결과, 건강한 사람에서 유래한 전혈에서 IL-6에 의해 유도된 STAT3 인산화가 경미하게 억제되었다.

심장 전기생리학

골수섬유증 환자 54명에게 이 약 200 mg을 1일 2회 투여한 24주 시험에서 기저치 대비 QTcF 최대 평균 변화량은 11 msec(90%CI: 5~17)이었다.

2) 약동학적 정보

골수섬유증 환자에게 이 약 200 mg을 1일 2회 투여한 후 파크리티닙의 항정상태 평균 C_{max}(CV%)는 8.4 mg/L(32.4%)이고, AUC_{0-12}는 95.6 mg×h/L(33.1%)이었다. 파크리티닙의 약동학은 용량 비례보다 낮은 폭으로 증가하였다. 이 약 200 mg을 1일 2회 투여 시 파크리티닙은 386% 축적되었으며, 1주 이내에 항정상태에 도달하였다.

(1) 흡수

파크리티닙은 투여 후 약 4~5시간 이내에 C_{max}에 도달한다. 고지방 식이와 이 약 200 mg을 경구 투여했을 때, 파크리티닙의 약동학에 미치는 유의한 영향은 없었다.

(2) 분포

이 약 200 mg을 1일 2회 투여한 골수섬유증 환자에서 항정상태에서의 겉보기 분포용적의 중앙값(범위)은 229 L(156~591 L)였다. 파크리티닙의 혈장 단백 결합률은 약 98.8%이다.

(3) 대사

파크리티닙은 주로 CYP3A4 효소에 의해 대사된다. 파크리티닙은 혈중 주요 순환 성분이며,

약리학적 활성은 주로 모약물에 기인한다. 사람 전혈장에서 2개의 주요 대사체인 M1과 M2는 각각 모약물 노출의 9.6%와 10.5%를 차지한다.

(4) 소실
항정상태에서 파크리티닙의 평균 겉보기 청소율(CV%)은 2.09 L/h(33.1%)였고, 평균 유효 반감기(CV%)는 27.7시간(17.0%)이었다.

(5) 배설
건강한 성인에게 방사성 표지 파크리티닙 400 mg을 단회 경구 투여한 후 방사능의 87%가 대변에서 회수되었고, 6%가 소변에서 회수되었다. 대변 중 미변화체는 배설되지 않았으며, 소변 중 미변화체는 0.12% 배설되었다.

(6) 특수집단
파크리티닙의 약동학적 특성은 연령, 성별, 체중 또는 인종에 따라 임상적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

<u>신장애 환자</u>
경증에서 중등도 신장애(eGFR 30~89 mL/min)가 있는 대상자에서 파크리티닙의 Cmax와 AUC는 정상 신기능(eGFR 90 mL/min이상) 대상자와 유사하였다. 중증 신장애(eGFR 15~29 mL/min)가 있는 대상자 및 혈액투석 중(eGFR 15 mL/min 미만)인 대상자에서는 파크리티닙의 Cmax와 AUC가 약 30% 증가하였다.

<u>간장애 환자</u>
정상 간기능 대상자 또는 간장애 대상자에게 이 약 200 mg을 1일 2회 14일간 투여 시, 총 파크리티닙의 기하 평균 AUC는 정상 간기능 대상자(n=11)와 비교했을 때, 중등증 간장애(Child-Pugh B, n=8) 또는 중증 간장애(Child-Pugh C, n=6) 대상자에서 감소하였으며, 이는 혈장단백결합 감소에 기인한다. 약리학적으로 관련된 혈장단백 비결합 파크리티닙의 기하 평균 AUC는 건강한 대상자와 중등증 간장애가 있는 대상자에서 유사하였고, 중증 간장애 대상자에서는 23% 증가하였다(표 6 참고).

표 6. 이 약 200 mg 1일 2회 투여 후 파크리티닙의 항정상태 약동학 변화: 중등증/중증 간장애 대상자 vs 정상 간기능 대상자

간장애	파크리티닙 노출률(90% CI)[1]	
	비결합 C_{max}	비결합 AUC_{0-tau}
중등증 장애(Child-Pugh B)	1.06 (0.72, 1.58)	1.05 (0.69, 1.60)
중증 장애(Child-Pugh C)	1.24 (0.93, 1.65)	1.23 (0.91, 1.66)

참고: AUC_{0-tau} = 이 약 200 mg 1일 2회 14일간 투여 후 투여간격 동안의 곡선하 면적; CI = 신뢰구간; C_{max} = 최고 혈장 농도

[1] C_{max}와 AUC 비율은 이 약 200 mg을 1일 2회 14일간 투여 후 간장애 대상자와 정상 간기능 대상자에서 결합되지 않은 파크리티닙의 노출을 비교한 것이다.

(7) 약물상호작용

다른 약물이 이 약의 약동학에 미치는 영향

파크리티닙 노출에 대한 병용약물의 영향은 표 7과 표 8에 나와 있다.

표 7. 병용약물 존재 하에서 이 약 400 mg 단회 투여 후 파크리티닙의 약동학 변화

병용약물	병용약물 투여방법	파크리티닙 노출률(90% CI)[1]	
		Cmax	AUC0-t
클래리트로마이신 (강력한 CYP3A4 억제제)	500 mg, 12시간마다 5일간 투여	1.30 (1.22, 1.39)	1.80 (1.67, 1.94)
리팜핀 (강력한 CYP3A4 유도제)	600 mg, 1일 1회 10일간 투여	0.49 (0.43, 0.55)	0.13 (0.11, 0.15)

참고: AUC_{0-t} = 0시부터 마지막 측정 가능한 농도까지의 곡선하 면적; CI = 신뢰구간; CYP = 시토크롬 P450

[1] C_{max}와 AUC 비율은 각 병용약물과 파크리티닙 400mg 단회 병용한 경우와 파크리티닙 400 mg 단독으로 단회 투여한 경우를 비교한 것이다.

표 8. 병용약물 존재 하에서 항정상태에서의 이 약 200 mg 1일 2회 투여 시 약동학 변화

병용약물	병용약물 투여방법	파크리티닙 노출률(90% CI)[1]	
		Cmax	AUC0-tau
플루코나졸(중등도의 CYP3A4 억제제)	200 mg, 1일 1회 7일간 투여	1.41 (1.35, 1.48)	1.45 (1.39, 1.52)
보센탄(중등도의 CYP3A4 유도제)	125 mg, 1일 2회 7일간 투여	0.84 (0.76, 0.92)	0.79 (0.72, 0.87)

참고: AUC_{0-tau} = 투여간격에 대한 곡선하 면적; CI = 신뢰구간; C_{max} = 최고 혈장 농도; CYP = 시토크롬 P450.

1 Cmax 및 AUC0-tau 비율은 이 약의 항정상태에서 다른 약물과 이 약 200 mg 1일 2회를 병용 투여한 경우와 이 약 200 mg 단독 투여한 경우를 비교한 것이다.

이 약이 다른 약물의 약동학에 미치는 영향

파크리티닙이 병용약물의 노출에 미치는 영향은 표 9, 표10에 나와 있다.

표 9. 항정상태에서 이 약 200 mg 1일 2회 투여 시 병용약물의 약동학 변화

병용약물	병용약물 투여방법 (단회 투여)	병용약물의 노출 비율 (90% CI)[1]	
		Cmax	AUC
카페인(CYP1A2 기질)	100 mg	0.99 (0.92, 1.07)	1.22 (1.12, 1.32)
미다졸람(CYP3A4 기질)	2 mg	0.40 (0.34, 0.46)	0.40 (0.35, 0.46)
오메프라졸(CYP2C19 기질)	20 mg	0.73 (0.46, 1.15)	0.49 (0.27, 0.89)

참고: AUC = 카페인에 대해 0시부터 마지막 측정 가능 농도까지 곡선하 면적(AUC_{0-t}), 미다졸람 및 오메프라졸에 대해 0시부터 무한대로 외삽된 곡선하 면적(AUC_{0-inf}); CI = 신뢰구간; C_{max} = 최고 혈장 농도; CYP = 시토크롬P450

[1] C_{max} 및 AUC 비율은 이 약 200 mg 1일 2회 항정상태에서 병용약물을 단회투여한 경우와 병용약물 단독으로 단회 투여 시의 병용약물 노출을 비교한 것이다.

표 10. 항정상태에서 이 약 200 mg 1일 2회 투여 시 병용약물의 약동학 변화

병용약물	병용약물 투여방법 (단회 투여)	병용약물의 노출 비율 (90% CI)[1]	
		Cmax	AUC
메트포르민(OCT1 기질)	500 mg	0.96 (0.87, 1.07)	1.05 (0.96, 1.15)
디곡신(P-gp 기질)	0.25 mg	1.29 (1.13, 1.47)	1.15 (1.05, 1.27)
로수바스타틴(BCRP 기질)	5 mg	2.04 (1.79, 2.31)	1.80 (1.63, 1.99)

참고: AUC = 디곡신 및 로수바스타틴에 대해 0시부터 마지막 측정 가능한 농도까지 곡선하 면적(AUC_{0-t}) 및 메트포르민에 대해 0시부터 무한대로 외삽된 곡선하 면적(AUC_{0-inf}); CI = 신뢰구간; C_{max} = 최고 혈장 농도; CYP = 시토크롬 P450

[1] C_{max} 및 AUC에 대한 비율은 이 약 200 mg 1일 2회 항정상태에서 병용약물을 단회투여한 경우와 병용 약물 단독으로 단회 투여 시의 병용약물 노출을 비교한 것이다.

In Vitro 시험

- 시토크롬 P450(CYP) 효소: 파크리티닙은 시토크롬 P450(CYP) 효소 중 CYP1A2와 CYP3A4의 시간-의존적 억제제이며, CYP3A4와 CYP2C19의 가역적 억제제이다(Ki ≤10 μM). 파크리티닙은 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 및 CYP2D6에 대해서는 상대적으로 억제 활성이 낮게 나타난다(Ki >10 μM). 파크리티닙은 CYP1A2와 CYP3A4의 유도제이다.

- 수송체 시스템: 파크리티닙은 BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 또는 P-gp의 기질이 아니다. 파크리티닙은 BCRP, OCT1, OCT2 및 P-gp의 억제제이다. 파크리티닙은 BSEP, OAT1 또는 OAT3의 억제제가 아니다.

3) 임상시험 정보

이 약의 유효성은 비장 비대가 있고 혈소판 수가 100 × 10^9/L 이하인 중간위험군 또는 고위험군의 일차성 또는 이차성(진성 적혈구 증가증 이후 또는 본태성 혈소판 증가증 이후) 골수섬유증 성인 환자에서의 치료에 대해 무작위 배정, 다기관, 대조 제3상 시험인 PERSIST-2(혈소판 수가 50 × 10^9/L 미만인 성인 환자 하위군) 시험에서 평가하였다. JAK2 억제제 치료 경험이 없는 환자와 이전에 JAK2 억제제 치료를 받은 환자를 모두 포함하였다. 환자는 이 약 400 mg 1일 1회, 이 약 200 mg 1일 2회 또는 최적가용요법(best available therapy, 이하 BAT)에 1:1:1 비율로 무작위 배정되었다. 최적가용요법(BAT)은 표준 치료에 따라 임상적으로 필요한 경우 단독, 병용, 순차적, 간헐적으로 투여할 수 있었다. BAT는 시험담당의가 선택한 골수섬유증 치료법으로, 룩소리티닙, 히드록시우레아, 글루코코르티코이드류, 적혈구생성촉진제, 면역조절제, 메르캅토푸린, 다나졸, 인터페론류, 시타라빈, 멜팔란 등이 있다. 또한 BAT에는 치료 없이 경과 관찰("watch and wait")하거나 골수섬유증에 대한 특별한 치료 없이 대증요법을 제공하는 치료도 포함되었다.

이 시험에서 총 311명이 이 약 400 mg 1일 1회(n=104), 200 mg 1일 2회(n=107), 또는 BAT(n=100) 군에 무작위 배정되었다. 이 약 400 mg 1일 1회 용량은 안전성이 확립되지 않았으며, 허가된 용량이 아니다.

유효성 분석군의 인구학적 특성은 연령 중앙값은 68세(32~91세 범위)였으며, 남성 55%, 백인 86%, 비백인이 14%이었다. 이 약 투여군과 BAT 투여군은 연령, 성별, 인종, 민족, 체질량지수(BMI), 지리적 위치 측면에서 균형을 이루었다. 환자의 65%는 일차성 골수섬유증, 20%는 진성 적혈구

증가증 후 골수섬유증, 12%는 본태성 혈소판 증가증 후 골수섬유증이었다. 이 약 투여군과 BAT 투여군에서 각각 46%와 51%의 환자가 이전에 룩소리티닙 치료를 받은 경험이 있었다. 기저치 헤모글로빈 중앙값은 9.5 g/dL이었고, 시험 등록 시점에 23%의 환자는 적혈구 수혈에 의존하는 상태였다. 기저 혈소판 수 중앙값은 55 × 10^9/L였으며, 환자의 45%는 혈소판 수가 50 × 10^9/L 미만이었다. 자기공명영상(MRI) 또는 컴퓨터 단층촬영(CAT)을 통해 평가한 기저치 비장 길이 중앙값은 14 cm였다.

이 약 200 mg 1일 2회 투여받고 혈소판 수가 50 × 10^9/L 미만인 환자(N=31)에서 유효성이 확립되었다.

기저치 혈소판 수가 50 × 10^9/L 미만인 BAT 투여군(N=32)에서 가장 많이 사용된 제제는 룩소리티닙(39%), 주의깊은 경과관찰(32%) 및 히드록시우레아(26%)였다.

비장 용적 감소

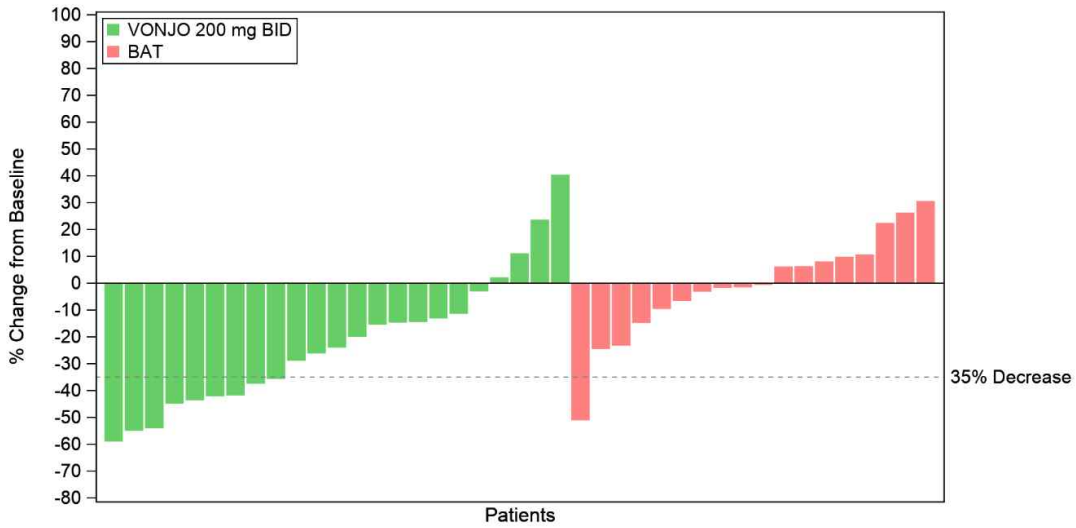
이 약 200 mg 1일 2회 투여군 또는 BAT군으로 무작위 배정된 중간위험군 또는 고위험군의 일차성 또는 이차성 골수섬유증 환자를 대상으로 기저치 대비 24주차에 자기공명영상(MRI) 또는 컴퓨터 단층촬영(CT)로 측정한 비장 용적이 35% 이상 감소한 환자의 비율을 평가했다.
기저치 혈소판 수가 50 × 10^9/L 미만인 환자에서 유효성 결과는 표 11과 같다.

표 11. PERSIST-2 시험(유효성 분석군)에서 기저치 대비 24주차 비장 용적 감소가 35% 이상인 환자의 백분율

환자군	이 약 200 mg 1일 2회 투여 N=31	최적가용요법(BAT) N=32
기저치 혈소판 수 50 × 10^9/L 미만	9(29.0%)	1(3.1%)
95% 신뢰구간(CI)	14.2, 48.0	0.1, 16.2
이 약-BAT 군간 차이 95% CI	25.9(4.3,44.5)	

PERSIST-2 시험에서 기저치 혈소판 수가 50 × 10^9/L 미만인 환자에서 기저치 대비 24주차 비장 용적 변화 백분율에 대한 폭포 차트(waterfall plot)는 그림 1과 같다. 혈소판 수가 50 × 10^9/L 미만인 환자에서 비장 용적 감소 중앙값은 이 약 200 mg 1일 2회 투여군에서 27.3%, BAT 0.9%였다.

그림 1: PERSIST-2 시험에서 혈소판 수가 50 × 10^9/L 미만인 환자의 기저치 대비 24주차 비장 용적 변화 백분율의 중앙값에 관한 폭포 차트[a]



[a] 이 약군과 BAT군에서의 중도 탈락률은 각각 26%와 44%이었다.

4) 독성시험 정보

파크리티닙은 6개월 Tg-rasH2 형질전환 마우스 모델에서 발암성을 나타내지 않았다. 파크리티닙은 랫드 대상 2년간 실시한 발암성 시험 결과 사람 권장 용량(AUC 기준)의 0.004배(수컷)와 0.014배(암컷) 용량에서 발암성을 나타내지 않았다. 발암성 평가 기간 동안 마우스와 랫드에서 관찰된 파크리티닙 노출량은 사람 권장 용량에서 관찰된 노출량보다 상당히 낮았다.

파크리티닙은 박테리아 복귀돌연변이 시험(Ames test)에서 돌연변이 유발성이 없었으며, 체외 염색체이상 시험(중국 햄스터 난소 세포) 및 마우스 체내 소핵시험에서 염색체이상을 유발하지 않았다.

수컷 BALB/c 마우스 대상의 생식독성시험에서, 약물을 투여하지 않은 암컷 마우스와 합사하기 전 최소 70일 동안 수컷 마우스에게 파크리티닙을 투여하였다. 파크리티닙은 모든 용량에서 자궁 착상, 육안적 소견, 생식 기관의 무게, 정자 평가에 영향을 미치지 않았다. 파크리티닙 213.4 mg/kg/day(체표면적 기준 인체 권장 용량의 3.0배)에서 수컷 BALB/c 마우스의 교미 및 수태 지수의 감소가 관찰되었다. CD-1 마우스 대상의 수태능 및 초기배 발생시험에서, 파크리티닙 최대 250 mg/kg/day(체표면적 기준 인간 권장 용량의 3.0배)의 용량까지 수컷 및 암컷의 생식 기능에 대한 영향이 관찰되지 않았다. 끝.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 빛을 피하여 보관, 제조일로부터 60개월

○ 제조원

수입(수입자), ㈜한독, 대한민국, 서울특별시 강남구 테헤란로 132 (역삼동)

전공정위탁제조(제조의뢰자), Sobi Inc., 미국, 77 4th Ave, FL 3, Waltham, MA, 02451

일부공정위탁제조(제조자), Astrea Fontaine, 프랑스, Rue des Prés Potets, 21121 Fontaine-les-Dijon /전공정

일부공정위탁제조(제조자), PCI Pharma Services(Anderson Brecon Inc.), 미국, 4536+4545 Assembly Drive, Rockford, IL 61109 / 2차 포장

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건

○ **(희귀의약품)**

○ **(시판 후 임상시험)** 「약사법」제35조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제40조에 따라 치료적확증임상시험자료(PACIFICA) 결과보고서를 2028.2.28.까지 제출할 것

○ **(위해성 관리계획)** '의약품의 품목허가·신고·심사 규정' 제7조의2 제1항제2호 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○「약사법」 제18조제1항에 따른 중양약사심의위원회 자문('26. 6. 5.)

- 안건명: 혈소판수 $50X10^9/L$ 미만인 골수섬유증 치료 목적 희귀의약품 품목허가 신청 관련하여 안전성·유효성에 대한 자문

- 회의결과: 골수섬유증 치료 희귀의약품의 안전성·유효성에 대한 자문 결과, 임상적 유익성이 위해성을 상회하며, 치료적 확증 임상시험(3상) 자료 제출의 허가조건 부여는 타당함

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 관련 자료	기준및시험방법 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료
신청일자	2025.4.1.				
보완요청 일자	2025.6.23.	2025.6.9.	2025.6.9.	2025.6.17.	2025.10.2. 2026.7.27.
보완접수 일자	2026.3.31	2026.4.1.	2026.4.1.	2026.4.1.	2026.6.4. 2026.8.4.
최종처리 일자	2026.8.11.	2026.8.4	2026.8.4	2026.8.4.	2026.8.10.

[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

I. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품 <희귀의약품 신물질>

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																			
	1	2																3						4						5				6		7	8
		가								나								가			나																
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×1)	○	○
면제사유	1) 희귀의약품으로서 가교자료 제출 면제(동 규정 제7조제6호가목 [별표 6] [별첨 1]																																			

○ 제출자료 목록

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

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료(광독성)

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

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]

- 이 약은 파크리티닙시트르산염(파크리티닙으로서 100mg) 경구용 캡슐제로서 초회 투여 전 혈소판 수가 50 × 10^9/L 미만인 성인의 중간 위험군 또는 고위험군의 골수섬유증(일차성 및 이차성 골수섬유증) 대상의 치료제임. 권장 용량으로 1회 200mg(2캡슐)씩 1일 2회 투여하며, 이상반응에 따른 용량 조절과 중증 간장애 환자에서 투여 시작 시 용량 감량 필요함.
- 파크리티닙은 골수섬유증의 원인으로 조절되지 않는 JAK2 신호 전달에 의함으로 알려져 있음. 파크리티닙은 야생형 JAK2, 변이형 JAK2V617F, FMS-유사 티로신 인산화 효소3(FLT3)를 억제하는 활성을 보이는 경구용 인산화 효소 억제제로서, 하류 신호전달인 STAT3와 STAT5의 인산화 수준이 감소하였고 항증식이 억제됨.
- 파크리티닙으로 마우스 2종, 랫드 및 비글견에서 수행한 시험 중 마우스 2건은 소핵시험에서 실시하였고, 랫드

는 반복투여독성시험, 비글견은 안전성 약리시험에서 수행한 것으로 제출하였으며, 제출된 비임상 자료로 파크리티닙은 경구용 속방형 캡슐제로, 성인에서 100mg 캡슐을 2캡슐씩 1일 2회 복용을 지지함.

- 파크리티닙은 제1상 임상시험을 통해 음식물의 영향이 없어 식사와 무관하게 복용 가능하며, 연령·성별·체중·인종에 따른 약동학적 차이가 없어 별도의 용량 조절 없이 일관된 투여가 가능한 프로파일을 나타냄. 흡수는 빠르나 용량 비례성이 없는 비선형 약동학을 나타내며, 높은 혈장 단백질 결합률과 주로 대변을 통한 제거 특성을 나타냄. 중증 간장애(Child-Pugh C) 환자에서 정상 간기능 대비 노출도가 증가하므로 초회 용량을 감량(100mg BID)해야 하며, 중증 신장애(eGFR <30 mL/min) 및 말기 신장애 환자에서는 노출도가 현저히 상승하므로 투여를 금기하여 용법용량 및 사용상의 주의사항에 안전한 사용 기반을 마련하였음. 파크리티닙은 CYP3A4 주요 기질로서, 강력한 CYP3A4 유도제 및 억제제와의 병용에 대한 주의사항을 명시하였음. 또한, 이 약의 투여로 인해 노출도 변화가 예상되는 기질 약물(특히 좁은 치료역 약물)에 대해서는 허가사항에 따른 용량 조절 및 모니터링을 주의사항에 반영하였음.
- 핵심 임상시험(PERSIST-2)에서 파크리티닙은 혈소판 수 100×10^9/L 미만 골수섬유증 환자를 대상으로 24주차 비장 용적 감소율(SVR-35)에서 대조군(BAT) 대비 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 개선을 입증하였음. 혈소판 수 50×10^9/L 미만인 하위군에서 이 약 투여 시의 유의한 비장용적감소 효과가 일관되게 확인되어, 기존 치료제의 혈액학적 독성으로 사용이 제한적이던 중증 혈소판감소증 환자에서의 유익성을 확인하였음. 추가적으로 수행된 용량 최적화 2상 시험(PAC203)에서 세 가지 용량 중 200mg BID 용량이 가장 크게 비장 감소 효과를 보여 권장 용량으로 확정되었음.
- 파크리티닙은 초기 개발(PERSIST-1, 400mg QD)에서의 사망 및 심부전 증가에 대한 원인 분석(고위험군 포함, 용량 조절 기준 부재) 후 위험 환자 제외기준 신설, 용량 최적화(200mg BID), 이상반응에 따른 용량 조절 설정을 통해 안전성을 확보하였음. PERSIST-2 시험에서 권장 용량(200mg BID)에서 주요 이상반응(설사, 혈소판 감소증, 출혈, 빈혈 등)은 JAK 억제제 계열의 예측 가능한 범위로 대부분 지지요법과 용량 조절로 관리 가능하였음. 이는 중증 혈소판 감소증($<50\times10^9$/L) 하위군에서도 전체군과 유사한 안전성 프로파일을 보였음. 이를 근거하여 이 약의 투여 전과 투여하는 동안에는 전체 혈구 수, 혈액응 검사, 심전도 모니터링을 면밀히 해야함을 허가사항에 반영하였으며, 출혈, 혈소판감소증, QT 연장 등 확인된 위해성은 신중 투여 및 일반적 주의사항에 반영하여 임상적 혜택-위해성 균형을 유지하고자 하였음. 위해성관리계획에서 위해성 완화 조치로서 환자용·전문가용 설명서를 설정하였고, 희귀의약품 특성을 고려한 시판 후 조사를 감시 계획에 포함하였음.
- 파크리티닙은 초회 투여 시 혈소판 수 50×10^9/L 미만인 골수섬유증 환자에게 사용할 수 있는 JAK2 억제제로서, 기존 치료제들의 혈소판 수에 따른 투여 제한이 있는 중증 혈소판 감소증 환자의 높은 의학적 미충족 수요에 대한 새로운 치료 선택지로서 의의가 있음.

[약어 및 정의]

약어	정의
BAT	best available therapy 가능한 최선의 요법
JAK2	Janus kinase 2 야누스인산화효소2
MF	myelofibrosis 골수섬유증
MPN	myeloproliferative neoplasm 골수증식성신생물
MPN-SAF	Myeloproliferative Neoplasm-Symptom Assessment Form 골수증식성신생물-증상평가지
PET-MF	post-essential thrombocythemia myelofibrosis 본태성혈소판증가증 이후의 골수섬유증
PMF	primary myelofibrosis 일차성 골수섬유증
PPV-MF	post-polycythemia vera myelofibrosis 진성 적혈구증가증 이후의 골수섬유증
SVR	spleen volume reduction 비장용적감소
TSS	total symptom score 총 증상 점수

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 본조캡슐(파크리티닙시트르산염)
- 신청 효능효과 : 초회 투여 전 혈소판 수가 50 × 10^9/L 미만인 성인의 중간위험군 또는 고위험군의 골수섬유증 (일차성 및 이차성 골수섬유증)
- 약리작용 기전 : 파크리티닙은 JAK2, FLT3(FMS 유사 티로신키나제), IRAK1 (IL-1 수용체 관련 키나제-1)을 억제하여 비정상적인 골수 증식 감소, 비장비대 감소 및 사이토카인 신호계를 감소시킴

1.2. 기원 및 개발경위

- 파크리티닙(Pacritinib, SB1518)은 아데노신삼인산(ATP)과 결합을 경쟁하여 JAK2 인산화효소를 억제하는 저분자 물질임.
  - 파크리티닙은 저분자량의 macrocyclic 구조 내에 피리미딘 코어를 포함하며, 이미 허가되었거나 현재 개발 중인 다른 JAK 억제제와 화학적으로 관련 없음.
  - 파크리티닙은 JAK1 보다 JAK2에 선택적이며, JAK2 야생형 및 활성 JAK2 (V617F) 변이에 대한 IC_{50}는 각각 1.0 nM 및 3.0 nM임. 또한, 급성 골수성 백혈병 환자의 최대 35%에서 유전적 변이가 발견되는 인산화 효소인 FLT3로 강력하게 억제함(IC_{50} 3.9nM). 관련 세포주에 파크리티닙 노출 시, JAK2의 인산화가 감소하여 신호전달 하위 경로에 있는 표적인 STAT3 및 STAT5의 인산화가 감소함. 또한 염증 반응에 관여하며 골수암 발병기전에 중요한 인산화효소인 IRAK1 및 대식세포 집락자극인자에 의한 단핵구 활성화를 조절하고 골수성 및 림프구성 종양의 미세환경에 중요한 CSF-1R과 같은 다른 인산화효소를 낮은 농도에서 억제함.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 골수섬유증 (Myelofibrosis; MF)은 중대하고 생명을 위협하는 골수증식성 신생물(MPN) 질환으로 골수세포 클론이 증식하여 발생함. 연구 문헌에 따르면, 연간 골수섬유증 발생율은 전세계 인구 100,000명당 약 0.47례이며, 유럽 100,000명당 0.46례, 북미가 0.46례, 호주는 0.63례였음. 아시아 및 중동 지역에서의 여러 기관에서 수행한 한 전향적 관찰연구에서, 골수 증식성 신생물(MPN) 발생률이 전세계 다른 지역보다 높았음(2013년 연간 100,000명당 14.08례, 2016년 연간 100,000명당 12.05례). 남성의 연간 발생률은 여성보다 약간 높았음(100,000명당 남성 0.59례, 여성 0.30례). 전세계 MF 유병률은 인구 100,000명당 1~9명 범위로 알려짐(Orphanet, 2024.4.23.일 기준).

  국내에서 추정된 9년 간(2003년~2011년) 일차성 골수섬유증 발생률은 조사기간 동안 지속적으로 증가했으며, 가장 최근의 연간 발생률은 100,000명당 0.15례였음(국가 암 발생 및 건강보험심사평가원 데이터베이스 근거). 여성에 비해 남성에서의 발생률이 더 높았음(100,000명당 남성 0.19례, 여성 0.12례). 국내 유병률도 지속적으로 증가했으며, 가장 최근 100,000명당 2.60례로 나타났음.

  - 분류:
    · 새로 발생한 일차성 골수섬유증(Primary MF) 또는 진성 적혈구증가증이나 본태성 혈소판 증가증과 같은 다른 MPN 이후의 이차성 골수섬유증(Secondary MF)으로 분류됨; 진성적혈구증가증 후 골섬유증(post-polycythemia vera MF), 본태성혈소판증가증 후 골수섬유증(post-essential thrombocythemia MF)
    · DIPSS 위험도 분류(예후예측모델: Dynamic International Prognostic Scoring System)

위험인자 기준 별 점수 - 연령(≥65, 1점), 전신증상(1점), 헤모글로빈(<10g/dL, 2점), 백혈구수(>25x109/L, 1점), 말초혈액미성숙세포(≥1%, 1점) 총 6점

분류	DIPSS 점수	예측 생존기간
저위험군	0점	>20년
중간-1위험군	1-2점	14.2년
중간-2위험군	3-4점	4.0년
고위험군	5-6점	1.5년

· 혈소판수 (질환중증도 평가 핵심지표)

중증도	혈소판수치(/μL)	위험도
정상수치	150,000 ~ 450,000	정상
경도-중등도	50,000 ~ 100,000	정기적 관찰
중증	<50,000	출혈위험증가, 약물사용제한

- 병리생태학적 특성 :

· 일차성 및 이차성 골수섬유증의 공통적인 병리학적 특성으로 골수에서 CD34 양성 세포 수의 증가 및 비전형적 거대핵세포(megakaryocyte) 과다 형성이 동반되어 결국 골수섬유화를 초래함. 섬유화가 증가하며 CD34 양성 세포가 골수에서 유출되어 비장, 간과 같은 골수 외 위치에서도 발견됨. 골수섬유화로 인한 골수에서의 정상적인 조혈 기능이 저하되어 혈액 세포가 정상적으로 생산되지 않고, 비장에서 대신 조혈 기능을 하여 비장 크기가 커짐. 또한, 비장이 커지면서 과도하게 혈소판을 제거하거나 갇히게 하여 혈소판 감소 발생함.

· 골수섬유증은 JAK/STAT 신호전달경로의 지속적인 활성화 및 그에 따른 염증 유발 사이토카인(Pro-inflammatory cytokine) 생성 및 조혈 기능 조절이 비정상적인 상태임.

· 골수섬유증 환자의 절반 이상이 JAK2 유전자 변이가 있고, 가장 흔한 변이는 'JAK2V617F' 임.
JAK-변이 음성(negative) 환자는 보통 CALR 및 MPL 등의 다른 유전자에 변이가 있어 JAK/STAT 염증 연쇄반응 활성화 및 질병 진행을 야기함. 기타 기전으로 IRAK1을 통해 전달된 신호가 NFκB, JAK1 활성화, STAT3/5 인산화를 통해 염증 사이토카인 생성 촉진됨.

- 증상

· 활발한 골수 외 조혈로 인한 '비장 비대'와 그에 따른 좌측 상복부 통증과 조기 포만의 증상이 발생할 수 있음.

· 섬유화가 증가하면, 혈구 감소증이 발생하여 혈소판감소증 및 비정상적 혈소판 기능에 의한 출혈이나 빈혈로 인해 피로 및 호흡곤란의 증상이 나타날 수 있음.

· 발열, 체중감소, 소양증, 야간 발한 등 과분해대사(hypercatabolism) 및 과잉 사이토카인 상태 등의 증상 있음.

- 현재 골수섬유증 치료방법

· 주로 증상의 일시적 완화 및 말초혈액 세포 수 조절을 목적으로 하는 지지요법을 사용함

  - 수혈 요법 : 질환 관련 빈혈을 치료하며, 혈소판감소증을 조절함.

  - 빈혈 치료 : 질환 관련 빈혈은 일반적으로 에리스로포이에틴, 히드록시우레아, 클라드리빈, 탈리도마이드, 레날리도마이드 또는 인터페론에 반응함. 골수섬유증 질환에서 골수 외 조혈을 감소시켜 혈구감소증, 혈구증가증을 교정하고, 비장 비대와 간 비대를 감소시키기 위해 사용함. 다나졸은 안드로젠 제제로서 골수섬유증 질환에서 빈혈을 치료하기 위해 사용됨.

· 동종 조혈모세포 이식을 통한 완치는 다수의 환자에서 부적합한 사유 등으로 5년 비재발 사망률이 43%에 달함.

· 비장 절제술이나 비장 방사선 조사는 통증이 동반되는 비장 비대가 있으나 다른 치료 선택지가 없는 환자에게 사용될 수 있으나, 이환율 및 사망률 측면에서 상당한 위험이 있음.

· 국내·외에서 JAK2 억제제가 치료요법으로 사용되고 있음. 룩소리티닙, 페드라티닙 및 모멜로티닙이 사용되고

있으며, 혈소판 수에 따른 사용 제한이 있음.

- 골수섬유증의 중증 혈소판 감소증 : 이환율과 사망율이 높으며 치료 선택지의 제한점으로 인해 미충족 의료 수요가 높은 골수섬유증 환자군에 해당함.
  - 중증 혈소판감소증 (혈소판 수 50 x 10^9/L)이 동반된 골수섬유증 환자는 고위험군으로, 골수섬유증 환자의 약 11%~20%를 차지함.
  - 연령이 더 고령자이며, 질병이 더 진행되어 있어 출혈 및 혈전색전성 사건의 위험이 크고, 적혈구 수혈 의존도가 높으며 핵형이 복합적이거나 불리한 경우가 많고 OS가 나쁨 (생존기간 중앙값 15개월)
  - 더 작은 비장크기, 일차성 질환 보다 중증의 골수 섬유화, 혈구 감소증 등 골수고갈성 골수섬유증 표현형을 보일 가능성이 높음.
  - 중증 혈소판감소증 환자는 조혈모세포이식이 적합하지 않아 치료선택지는 임상적 유익성이 부족할 가능성이 높음.
  - 룩소리티닙과 페드라티닙은 혈액학적 독성 때문에 중증 혈소판감소증 환자에 권장 시작용량을 제시하지 않고 있으며 혈소판 수가 50 x 10^9/L 미만일 경우 사용이 제한됨.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 파크리티닙의 임상시험에서의 보고된 혈소판감소증, 출혈, 빈혈, 폐렴, 심부전 및 QTc 연장 등의 이상반응과 기존 JAK 억제제에서 알려진 주요 심혈관 사건(MACE), 혈전증, 악성종양 위험 증가 및 감염 등

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

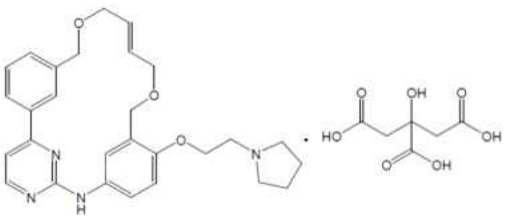
- 국내 임상시험 승인 이력(2건): 제2상 PAC203시험, 제3상 PAC303시험
- 희귀의약품 지정(2024.8.7.) : 연번 373
- 신속(우선)심사 지정(2024.8.7.) : GIFT 제32호

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 파크리티닙시트르산염
- 일반명 Pacritinib Citrate
- 분자식 $C_{28}H_{32}N_4O_3 \cdot C_6H_8O_7$
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 첨가제의 종류를 기재한다 (양은 제외)

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/65% RH	PE 백+알루미늄백	유의적 변화 없음
가속시험	40℃/75% RH	PE 백+알루미늄백	유의적 변화 없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	HDPE 병	유의적 변화 없음
	30℃/75% RH	HDPE 병	유의적 변화 없음
가속시험	40℃/75% RH	HDPE 병	유의적 변화 없음

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항
  - 저장방법: 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 빛을 피하여 보관
  - 사용기간: 제조일로부터 60개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출한 저장방법 및 사용기간 설정 근거자료를 제출하였으며, 검토한 결과 적합함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수
단회투여 독성시험	마우스 (BALB/c)	경구	단회	[소핵시험에서 실시] 유리염기 0, 46.4, 139.3, 232.1, 928.5, 1,857(10/sex/group) ↳ MTD 928.5, ≥928.5에서 활동 감소, 1,857에서 사망, 진전, 악액질, 푸석한 털 관찰	○
	마우스 (CD-1)			[소핵시험에서 실시] 유리염기 106.7, 533.4, 1,066.9 (10/sex/group) ↳ MTD 1,066.9, ≥1,066.9에서 기면과 털세움이 관찰됨. 1,422.5(확인 단계에서만 평가)에서 사망이 관찰됨.	○
	수컷 랫드 (SD)			[반복투여 독성시험에서 실시] 유리염기 50, 100, 200, 400 (3/M/group) (BID, 8시간 간격) ↳ MTD 400, 400에서 혈소판수가 약간 증가함	X
	개	경구용 캡슐		[안전성 약리시험에서 실시] 유리염기 0, 30(2/sex/group) ↳ 30에서 구토, 내약성 안 좋음	○
반복투여 독성시험	마우스(CD-1 및 BALB/c)	경구	7일	[생식발생독성시험의 종 선택] 유리염기 100, 300(QD), 300(BID)(18/sex/group) ↳ 300(QD)의 털에서 노란 물질이 관찰되었음. 정도는 CD-1이 덜 했고, PK는 두 종 간에 유사함	X
	마우스 (BALB/c)		30일	[TK] 유리염기 0, 46.4, 139.3, 278.5/185.7 (10~16/sex/group) (BID, 10시간 간격) ↳ ≥139.8에서 사망례, 모든군에서 체중 및 사료섭취량 감소, ≥139.8에서 흉선 및 비장 백색속질 위축	○
			26주	유리염기 0, 21.3, 71.1, 142.2/106.7 (20/sex/group)(BID, 8시간 간격) ↳ 142.2/106.7에서 사망례, 체중 및 사료섭취량 감소, 흐트러진 외모, 혈액학적 변화, 비장 무게 감소, 비장 및 흉선의 림프구수 변화	○
	랫드 (SD)		7일	[용량 설정] 유리염기 0, 100, 200, 400 (20/sex/group)(BID, 8시간 간격) ↳ MTD 400, 400에서 혈소판수 약간 증가	X
			28일	유리염기 0, 25, 75, 150 (10/sex/group)(BID, 8시간 간격) ↳ MTD 150, 150에서 타액 분비/하악의 축축한 털, 야윔, 척추 돌출, 골수조직에서 조혈 감소, 흉선 및 비장의 림프구 고갈, 고	○

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수
					환의 세관 변성, 부고환의 과소정자증/무정자 등	
				13주	유리염기 0, 40, 75, 125/100 (10/sex/group) (BID, 8시간 간격) ↳ MTD<125/100, ≥75에서 타액 분비/하악의 축축한 털, 붉게 착색된 털, 체중 감소, 골수에서 조혈 감소, 흉선 및 비장의 림프구 고갈, 고환의 세관 변성, 부고환의 과소정자증/무정자 등	○
		개	경구용 캡슐	2일	[MTD 실험] 유리염기 15, 20, 25, 30, 40 (2/sex/group)(BID, 8시간 간격) ↳ MTD 40	X
				7일	[용량 설정] 유리염기 0, 30 (4/sex/group) (BID, 8시간 간격) ↳ MTD 30, 30에서 백혈구, 호중구, 적혈구 질량 감소 및 비장과 파이어판의 림프구 고갈	X
				30일	[용량 설정으로 증량 및 증감] (저용량) 9.3/18.6/18.6/4.7 (중용량) 18.6/27.9/37.1/9.3 (고용량) 18.6/37.1/55.7/18.6 (3~5/sex/group)(BID, 10시간 간격) ↳ MTD 18.6, NOAEL 4.7	○
				39주	유리염기 0, 2.1, 7.1, 17.8/14.2 (4/sex/group)(BID, 8시간 간격) ↳ 17.8/14.2에서 안락사, 백혈구수 감소, AST, ALT, SDH 증가, ≥7.1에서 용량의 존적으로 구토 발생 및 수컷의 신세뇨관 공포형성, NOAEL 7.1,	○
		토끼 (NZW)	경구	7일	유리염기 0, 3, 10, 25, 50 (3/sex/group) ↳ MTD 50, 50까지 치료 관련 효과 없음	X
유전독성 시험	복귀돌연변이	*Salmonella typhimurium*	in vitro	48시간(± S9)	[5종] [TA1535, TA1537, TA98, TA100, TA102] 6.4~600μg/plate ± S9 ↳ 음성	○
	염색체 이상	사람 (HPBL)	in vitro	-	인간 혈액 말초 림프구 유리염기 0.93, 1.9, 3.7μg/ml ↳ 음성	○
	체내 소핵시험	마우스 (BALB/c)	경구	단회	유리염기 0, 46.4, 139.3, 232.1, 928.5, 1,857 (5/sex/group) ↳ 음성	○
		마우스 (CD-1)			유리염기 35.6, 106.7, 177.8, 711.2, 1,422.5 (10/sex/group) ↳ 음성	○
생식· 발생 독성시험	Seg I (수태능 및 초기)	수컷 마우스 (BALB/c)	경구	교배 전 29일부터 2차 교배기 21일을 거쳐 교배 후 시기까지(총 106-108일)	유리염기 0, 10.7, 35.6, 106.7 (30/M/group)(BID, 8시간 간격) ↳ 106.7에서 활동 감소, 타액분비, 굽은 자세, 흰눈꼽 등이 관찰, 체중 및 사료섭취량 감소, 낮은 수태능 지수가 관찰	○
		마우스 (CD-1)		수컷은 교배 전 28일~안락사 전날까지 (총 62-63일) 암컷은 교배	유리염기 0, 30, 100, 250 (25/sex/group) ↳ 독성 없음	○

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수
				전 14일부터 GD 7까지 (총 22-34일)		
	Seg II (배태자)	마우스 (CD-1)	경구	임신일수 6~15 일차	[용량 설정] 유리염기 0, 50, 150, 300 (8/F/group) ↳ MTD 300, ≥150에서 체중 감소, 태자 및 자궁 무게 감소, 300에서 태자 생존수 및 한배새끼의 평균 태자 생존율 감소	○
					유리염기 0, 30, 100, 250 (25/F/group) ↳ 250에서 모체 및 태자 체중 감소, 사료섭취량 감소, 한배새끼의 평균 착상후 소실률 증가 및 태자 생존율 감소, 태자의 구개열 증가	○
		토끼 (NZW)		임신일수 7~20 일차	[용량 설정] 유리염기 0, 10, 25, 50, 100 (7~8/F/group) ↳ MTD 50, 100에서 빈사, 모체 및 태자 체중 감소, 사료섭취량 감소	○
					유리염기 0, 15, 30, 60 (25/F/group) ↳ 60에서 모체의 독성(사망, 유산 체중 및 사료섭취량 감소) 및 태자 체중 감소	○
	SegIII (출생전후 모체기능)	마우스 (CD-1)	경구	GD 6-LD 20 (총 33-35일) 교배 실패한 암컷은 GD 6부터 교배 후 23일차까지 (총 17일)	유리염기 0, 30(F1 세대), 100(모체), 250 (20/F/group) ↳ (모체) 250에서 상당한 독성(사료 섭취량 감소, 임신 기간 증가, 난산, F1의 출생 후 생존율 감소) (F1) 100에서 사망한 개체가 다수 관찰되었으며, 이들 중 일부는 활동이 감소하였으며, 사망전 굽은 자세, 이유기에는 놀람 반응, 학습 및 기억 발달의 일시적인 지연	○
발암성		랫드 (SD)	경구	최소 98주	유리염기 0, 4, 15, 25(수컷만), 40(암컷만) (60/sex/group)(BID) ↳ 발암성 없음	○
		마우스 (Tg rasH2)		5일, 28일	[용량 설정] 유리염기 0, 30, 100, 250/150 (14/sex/group)(BID, 8시간 간격) ↳ 250/150에서 사망, 탈수, 딱딱한 복부 내구조, 척추 돌출, 체중 및 사료 섭취량 감소, NOAEL 100	○
				26주	유리염기 0, 30, 50, 80 (31~67/sex/group)(BID, 8시간 간격) (양성대조군:75mg/kg NMU 단회 복강 투여 ↳ 발암성 없음	○
기타 독성시험	광독성	마우스 (Crl:SKH1-hr 무모(hairless)		4 일	유리염기 0, 106.7 (6/F/group)(BID) ↳ 광독성 없음	○

밑줄은 NOAEL임

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 군당 10마리의 암수컷 BALB/c 마우스에 파크리티닙 유리 염기를 0, 928.5, 1,857mg/kg을 단회 경구 투여한 결과, 파크리티닙 유리 염기의 MTD가 928.5mg/kg임.
- 군당 3마리의 암수컷 CD-1 마우스에 파크리티닙 유리 염기를 0(MC/Tween), 1,066.9, 1,422.5mg/kg으로 단회 경

구투여한 결과, MTD는 928.5mg/kg 및 1,066.9mg/kg임.

- 군당 3마리의 수컷 SD 랫드에 파크리티닙 유리 염기를 0(MC/Tween), 50, 100, 200, 400mg/kg를 BID(약 8시간 간격) 경구 투여한 결과, 400mg/kg군에서 혈소판 수가 약간 증가함.
- 군당 2마리의 암수컷 비글견에 파크리티닙 유리 염기 30mg/kg을 단회 경구 투여한 결과, 30mg/kg군의 4마리 중 3마리(수컷 2마리, 암컷 1마리)가 투여 후 약 30-120분 이내에 구토함. 시험 물질과 관련된 다른 효과는 관찰되지 않음. 시험 물질 투여 후 혈장 농도를 보았을 때, 구토로 약물 노출이 감소한 것으로 보였는데 특히 투여 50분 후 잔여 약물을 구토한 암컷 1마리에서 관찰됨. 이 결과로 인해 시험 결과의 해석이 복잡해졌으나, 구토만 보았을 때 30mg/kg 단회 투여는 내약성이 불량함.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 생식독성시험의 예비시험으로 마우스 2종을 비교하기 위해, CD-1 및 BALB/c 마우스에 파크리티닙을 0, 100, 300mg/kg으로 1회/일 및 150mg/kg으로 2회/일로 7일 동안 경구투여한 결과, 사망례는 없었고, 300mg/kg/day 군에서 BALB/c 마우스의 털에서 노란 물질이 관찰되었으나 CD-1 마우스에서는 정도가 덜했음. 체중 변화는 BALB/c가 CD-1보다 크게 나타났음. TK는 두 종간 유사하며, 용량이 증가할수록 노출이 높아짐. T_{max}는 0.5~2시간임.
- 마우스에 파크리니티닙을 0, 46.4, 139.3, 278.6/185.7mg/kg로 30일 동안(10시간 간격으로) 하루에 2번, 경구 투여한 결과, 278.6mg/kg에서 독성(주름진 털, 굽은 또는 웅크린 자세, 운동 실조 등)이 관찰되어 6일차에 185.7mg/kg로 투약 감량함. ≥139.3mg/kg에서 사망례가 관찰되었으며, 모든 약물 투여군에서 체중이 용량 의존적으로 4~24% 감소하였으며, 이는 사료 섭취량 감소와 관련있음. 이는 회복기에 회복되었음. ≥139.3mg/kg에서 혈액학적 수치의 변화가 관찰되었으며, 이는 회복기에 덜하였음. ≥139.3mg/kg에서 용량과 관련된 흉선 및 비장 백색속질의 위축이 관찰되었으며, NOAEL은 46.4mg/kg BID임. 노출은 46.4mg/kg군에서 1일차 및 30일차 TK 파라미터는 차이가 없으나, 139.3mg/kg군에서는 축적률이 2배임. T_{max}는 0.5~2시간임. 대체로 용량 비례적으로 증가하였으며, 암수컷 차이 없음.
- 마우스에 파크리니티닙을 0, 21.3, 71.1, 142.2/106.7mg/kg로 26주 동안(8시간 간격으로 하루에 2번, 경구 투여한 결과, 142.2/106.7mg/kg에서 사망례가 관찰되었고, 체중증가량 및 사료섭취량의 중등도 내지 현저한 감소, 흐트러진 외모, 혈액학적 변화(총 백혈구수, 림프구수, 적혈구수, 헤모글로빈, 헤마토크릿의 감소 및 중성구수의 증가), 또한 비장 무게가 약간 감소하였으며, 림프 조직에서 조직형태학적 변화(비장의 림프구수 변화 및 흉선 수질 영역 림프구수의 미미한 증가)가 관찰되었으며, NOAEL은 71.1mg/kg BID임. T_{max}는 0.5~2시간이며, 노출은 용량에 따라 증가하고 암수컷 차이 없음.
- 용량 결정 시험으로, 랫드에 파크리티닙을 100, 200, 400mg/kg로 7일 동안(8시간 간격), 하루에 2번 경구투여한 결과, ≥200mg/kg에서 탈수, 야윔, 딱딱한 복부 내 구조, 비정상적인 호흡 및 굽은 자세 등이 관찰되었으며, 모든 용량에서 체중 및 사료 섭취량이 감소되었으며, ≥200mg/kg에서 망상적혈구 감소, 400mg/kg에서 림프구 수 및 호산구 수가 감소, 200mg/kg에서 ALT 및 AST 증가는 유해함. 비장 및 흉선의 무게 감소, 부신 무게가 증가함. TK에서 AUC 및 C_{max}는 용량이 증가할수록 증가하며, T_{max}는 1~2시간임.
- 마우스에 파크리니티닙을 0, 25, 75, 150mg/kg로 28일 동안(8시간 간격) 하루에 2번, 경구 투여한 결과, 150mg/kg에서 타액 분비/하악의 축축한 털, 야윔, 척추 돌출이 동반된 불량한 컨디션 등이 관찰되었음. 골수조직에서 조혈 감소, 흉선 및 비장의 림프구 고갈, 하악 림프절 및 장간막 림프절의 출혈, 고환의 세관 변성 및 이에 동반되는 부고환의 과소정자증/무정자 등이 관찰됨. 암수컷 ≥75mg/kg군에서 중등도의 망상적혈구수 감소

가 나타났는데 이는 용량에 따른 골수의 조혈 감소와 관련이 있음. 수컷 ≥75mg/kg군에서 림프구수가 감소하였으며 총 백혈구수도 감소하였는데, 이는 비장과 흉선의 림프구 고갈과 관련이 있음. TK에서 모약물 및 M1 대사체 모두 용량 비례 이상으로 증가하며, 1일차보다 28일차에 증가하고, T_{max}는 1일차에 1.5~24시간이며, 28일차에 1~4시간임.

- 랫드에 파크리니티닙을 0, 40, 75, 125/100mg/kg로 13주 동안(8시간 간격) 하루에 2번, 경구 투여한 결과, ≥75mg/kg에서 타액 분비/하악의 축축한 털 및 붉게 착색된 털이 관찰되었으며, 암수컷 체중 감소가 관찰됨. 골수에서의 조혈 감소, 흉선 및 비장의 림프구 고갈, 하악 림프절 및 장간막 림프절의 출혈, 고환의 세관 변성 및 이에 동반되는 부고환의 과소정자증/무정자증 등이 관찰되었으며, 골수, 하악 및 장간막 림프절, 흉선, 비장, 고환, 부고환, 소장 및 대장의 현미경적 변화는 발생률 및 중증도가 용량에 따라 증가하였음. 다양한 혈액학적 변화가 관찰되었으며, MTD는 125/100mg/kg 미만으로 간주함. TK에서 모약물 및 M1 대사체 모두 용량 비례 이상으로 증가하며, 1일차보다 91일차에 증가하고, T_{max}는 1일차에 1.5~4시간이며, 91일차에 1~2시간임.
- 본 실험은 비글견에서 MTD 결정을 위한 독성시험으로 파크리티닙 유리 염기 15, 20, 25, 30, 40mg/kg BID(약 8시간 간격)를 경구용 젤라틴 캡슐로 용량을 증량하며 10일간 투여하고 한 결과, ≥30mg/kg BID에서 모든 암컷 및 수컷 1마리에서 설사가 관찰되었으며, MTD는 40mg/kg BID임.
- 본 실험은 비글견에서 용량범위를 탐색하기 위한 실험으로, 빈 캡슐(대조군) 및 파크리티닙 유리 염기 30mg/kg BID(약 8시간 간격)를 경구용 젤라틴 캡슐로 7일 동안 투여한 결과, 약물 투여군에서 구토 및 설사가 관찰되었으며, 혈소판 수는 14일차에 대조군 대비 수컷에서 34~48%, 암컷에서 29~49% 감소함. 또한, 소장 및 대장의 내파이어판에서 림프구 고갈이 관찰되었으나, 회복기에 소장은 회복함.
- 비글견에 빈캡슐(대조군) 및 파크리티닙을 (저용량)9.3/18.6/18.6/4.7, (중용량)18.6/27.9/37.1/9.3, (고용량)18.6/37.1/55.7/18.6으로 30일간 BID로 경구투여한 결과, 27.9 및 37.1mg/kg BID 용량에서 구토와 설사가 나타났으며, 18.6 mg/kg BID 용량에서는 단발적인 구토가 발생하였으며, 고용량군에서 중증의 림프절병증이 관찰됨. 림프절, 비장 백색속질, 대장 및 소장의 파이어판에서 경증의 림프구 고갈이 관찰되었으며, 흉선 위축이 동반됨. TK에서 AUC 및 C_{max}는 용량 비례적으로 증가하며, T_{max}는 2~3시간임.
- 비글견에 빈캡슐(대조군) 및 파크리티닙 2.1, 7.1, 17.8/14.2mg/kg BID(8시간 간격)로 39주 동안 경구투여한 결과, 17.8/14.2mg/kg군에서 총 5마리가 안락사되었으며, 이는 구토, 대변 변색, 피부 탄력 상실, 피부 냉감, 활동 감소, 운동 실조, 진전(떨림)등 다양한 임상 증상이 관찰되었음. ≥7.1mg/kg군에서 용량의존적으로 구토가 발생하였으며, 수컷의 신세뇨관 공포형성의 발생률/중증도가 증가함. TK에서 AUC 및 C_{max}는 용량 비례 이상으로 증가하며, 암수컷 유사하고, 1일차보다 90일차 및 270일차에 증가하였으며, 90일차와 270일차는 서로 유사하였는데 이는 시험 종료까지 항정상태 농도가 유지되었음을 시사함. T_{max}는 1일차에 2~4시간이고, 90일차에는 2~8시간 270일차에는 2~4시간임.
- 본시험은 토끼 배태자 발생독성시험의 용량 설정하기 위한 시험으로 토끼에 파크리티닙을 3, 10, 25, 50mg/kg/day로 7일 동안 매일 경구투여한 결과, 사망례는 없었으며, TK에서 AUC 및 C_{max}는 용량이 증가할수록 증가하며, 1일차 및 7일차는 서로 유사함.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

4.2.3.1. 세균을 이용한 복귀돌연변이시험

- 파크리티닙을 최대 2,000μg/plate으로 Ames 실험한 결과, 640 및 2,000μg/plate에서 현저한 세포독성이 관찰되었으며, 6.4, 20, 61, 192, 600μg/plate으로 수행함. ≥192μg/plate에서 세포독성이 관찰되었으나, 5종의 S.

typhimurium 균주에서 대사활성제가 유무에 상관없이 변이원성이 확인되지 않음.

4.1.2. In vitro 염색체 이상 시험

- HPBL(사람 말초 혈액 림프구)에 파크리티닙 유리 염기 0.93, 1.9, 3.7μg/mL을 처리해 염색체 이상(돌연변이)을 확인하는 실험으로, 4시간(±S9) 및 26시간(-S9)으로 처리한 결과, 파크리닙은 염색체 이상을 유발하지 않음.

4.1.3. BALB/c 마우스 소핵시험

- 마우스에 파크리티닙을 0, 928.5, 1,857mg/kg로 단회 경구 투여후 골수를 채취하여 소핵의 빈도를 확인한 결과, ANOVA 분석시 수컷의 경우 48시간에 모든 투여군에서 평균 소핵수가 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 증가하였으나, 비모수적 Kruskal-Wallis 검정으로 비교했을 때 통계적으로 유의하지 않았으며, 암컷에서도 소핵수 증가가 유의하지 않았기에, 파크리티닙이 소핵수 증가를 하지 않는 것으로 사료됨.

4.1.4. CD-1 마우스 소핵시험

- 암수컷 CD-1 마우스에 파크리티닙을 0, 106.7, 533.4, 1,066.9mg/kg로 단회 경구 투여한 후에 평가한 결과, 단회 경구 투여한 1,066.9mg/kg 이하 용량의 파크리티닙 유리 염기는 암수 CD-1 마우스의 골수에서 소핵 다염성 적혈구의 발생률을 유의하게 증가시키지 않음. 따라서, 결론적으로 파크리티닙은 마우스 골수 소핵시험에서 음성임.

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

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 수컷의 수태능 및 초기배발생 시험으로 BALB/c 마우스에 파크리티닙 0, 10.7, 35.6, 106.7mg/kg으로 하루에 2번, 교배 전 29일~교배 후까지 총 106~108일간 경구 투여한 결과, 106.7mg/kg군에서 활동 감소, 타액 분비, 굽은 자세, 흰 눈꼽 등이 관찰되었으며, 체중 및 사료섭취량이 감소됨. 또한, 낮은 수태능 지수가 관찰되었기에 NOAEL은 35.6mg/kg BID임.
- 수컷의 수태능 및 초기배발생 시험으로 CD-1 마우스에 파크리티닙 0, 30, 100, 250mg/kg으로 매일 1번, 교배 전 28일~교배 후까지 총 62~63일간 경구 투여한 결과, 독성 변화는 관찰되지 않았으며, NOAEL은 250mg/kg/day임.

4.2.4.2. 배・태자발생시험 (신약만 해당)

- 용량 설정하기 위한 배태자 실험으로 CD-1 마우스에 파크리티닙을 0, 50, 150, 300mg/kg/day로 GD6~15일까지 경구투여한 결과, ≥150mg/kg에서 체중 감소가 관찰되었으며, 모체 체중 감소에 따른 태자 및 자궁 무게가 감소하였음. 300mg/kg/day군에서 한배새끼의 평균 착상 후 소실률(주로 초기 흡수)이 증가하였으며 이와 관련하여 평균 생존태자수 및 한배새끼의 평균 태자 생존율이 감소함. 핵심 시험의 용량으로 30, 100, 250mg/kg/day로 설정함. TK에서 AUC 및 C_{max}는 용량이 증가할수록 증가하며, GD6보다 GD15에서 노출이 더 높음. T_{max}는 GD15에서 1~2시간임.
- 마우스 배태자 실험으로 CD-1 마우스에 파크리티닙을 0, 30, 100, 250mg/kg/day로 GD6~15일까지 경구투여한 결과, 250mg/kg군에서 모체의 체중 및 사료섭취량이 감소되었으며, 한배새끼의 평균 착상 후 소실률이 증가하

였으며, 이와 관련하여 한배새끼의 평균 태자 생존율은 감소함. 또한, 구개열 발생률이 증가하였으며, 이는 태자의 평균 체중 감소와 동반되었기에 시험 물질과 관련된 것으로 간주함. NOAEL은 모체 및 태자에서 100mg/kg/day임. TK에서 AUC 및 C_{max}는 용량이 증가할수록 증가하며, GD6보다 GD15에서 노출이 더 높음. T_{max}는 GD15에서 0.5~2시간임.

- 용량 설정하기 위한 배태자 실험으로 토끼에 파크리티닙을 0, 10, 25, 50, 100mg/kg/day로 GD7~20일까지 경구투여한 결과, 100mg/kg에서 빈사, 배설물 관련 임상 결과, 모체의 체중 및 사료섭취량 감소, 태자 체중 감소가 관찰되어 내약성이 불량함. 핵심 시험으로는 15, 30, 60mg/kg/day로 수행함. TK에서 AUC 및 C_{max}는 대체로 용량이 증가할수록 증가하며, GD7보다 GD20에서 노출이 더 높음. T_{max}는 GD20에서 3~8시간임.
- 토끼 배태자 실험으로 파크리티닙을 0, 15, 30, 60mg/kg/day로 GD7~20일까지 경구투여한 결과, 60mg/kg/day에서 모체 독성(사망, 유산, 체중 및 사료섭취량 감소) 및 태자 체중 감소 등이 관찰되어 NOAEL은 30mg/kg/day임. TK에서 모약물의 AUC 및 C_{max}는 용량이 증가할수록 증가하며, M1 대사체의 전신노출은 모약물 용량이 증가할수록 증가하며, 모든 용량수준에서 GD20에는 GD7의 약 10배임. 모약물의 T_{max}는 2~4시간, M1의 T_{max}는 1~3시간임.

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 마우스 출생전후 발생 및 모체기능시험으로, 파크리티닙을 0, 30, 100, 250mg/kg/day로 GD6~수유 20일까지 1일 1회 경구 투여한 결과, 모체의 경우, 250mg/kg에서 상당한 독성(사료 섭취량 감소, 임신 기간 증가, 난산, F1의 출생 후 생존율 감소)이 관찰되었음. F1 세대의 경우, 250mg/kg에서 출생체중 및 평균 체중이 감소되었으며, 100mg/kg군에서 사망한 개체가 다수 관찰되었으며, 이들 중 일부는 활동이 감소하였으며, 사망전 굽은 자세가 관찰되었음. 또한, 250mg/kg에서 수컷의 귀두포피(수컷 마우스에서 사춘기가 시작되었는지 판단하는 주요 생리적 지표)가 대조군보다 늦어졌으며, 이유기에 놀란 반응, 학습 및 기억 발달의 일시적인 지연, F1 세대의 암수컷 수태능 감소, 수컷의 교미 감소, 암컷의 수태 감소가 관찰되었음. 이러한 결과를 바탕으로 NOAEL은 F1 세대에서 30mg/kg/day, 모체에서 100mg/kg/day임.

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 랫드에 파크리티닙을 0, 4, 15, 25(수컷만), 40(암컷만)mg/kg BID로 2년 동안 경구투여한 결과, 수컷 ≥15mg/kg 및 암컷 ≥4mg/kg에서 약간의 체중 감소가 있었으나 생존율에는 영향이 없었으며, 암수컷 모두에서 신생물 발생률 증가가 관찰되지 않았음. TK에서 모약물의 AUC 및 C_{max}는 용량 이상으로 증가하며, T_{max}는 4.24시간임. M1의 AUC 및 C_{max}는 용량이 증가함에 따라 증가하며, T_{max}는 1~4시간임.
- 형질전환 마우스에 파크리티닙을 0, 30, 50, 80mg/kg로 26주간 매일 경구투여한 결과, 암수컷 ≥30mg/kg군에서 인의 최소 증가가 관찰되었으나 이는 조직학적 상관관계가 없었기 때문에 유해하지 않으며, 유의성 있는 임상화학 매개변수는 용량 상관관계가 없기에 약물 관련성으로 간주되지 않으며, 발암성 없음. TK에서 모약물의 AUC 및 C_{max}는 용량 이상으로 증가하며, T_{max}는 1일차 및 26주차에 0.5~2시간임. 1일차 및 26주차 간 유사함. M1의 AUC 및 C_{max}는 대부분 용량 비례 이상으로 증가하며, T_{max}는 0.5~2시간이며, 모약물 노출이 M1보다 높음.

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- 누드 마우스에 파크리티닙 0, 106.7mg/kg으로 하루에 2번, 4일간 경구 투여후 태양광을 모사한 UVR에 노출시켜 피부 반응을 관찰한 결과, 사망례, 임상 관찰 및 체중에 변화는 없으며, 광독성을 시사하는 피부 반응 없음.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 파크리티닙으로 수행한 별도의 단회 시험은 없으며, 마우스 2종, 랫드 및 비글견으로 수행한 시험 중 마우스 2건은 소핵시험에서 실시하였고, 랫드는 반복투여독성시험, 비글견은 안전성 약리시험에서 수행한 것으로 제출하였음.
- 반복투여독성시험으로 마우스(최대 26주), 랫드(최대 13주), 개(최대 39주), 토끼(7일)로 경구 투여한 결과, 마우스 26주에서는 고용량에서 사망례, 체중 및 사료섭취량 감소, 흐트러진 외모, 혈액학적 변화, 비장 무게 감소, 비장 및 흉선의 림프구수 변화가 관찰되었으며, 랫드 13주에서는 ≥75에서 타액 분비/하악의 축축한 털, 붉게 착색된 털, 체중 감소, 골수에서 조혈 감소, 흉선 및 비장의 림프구 고갈, 고환의 세관 변성, 부고환의 과소정자증/무정자 등이 관찰되었음. 개 39주에서는 고용량에서 안락사, 중농도인 ≥7.1에서 용량의존적으로 구토 발생 및 수컷의 신세뇨관 공포형성이 관찰되었음. 또한, TK 자료를 통한 노출을 통하여 안전역 마진을 확인하였을 때 NOAEL에서 임상 용량과 비교한 결과 AUC 값의 안전역 마진은 마우스에서 71.1mg/kg(BID), 개에서 7.1mg/kg(BID)이며, 각 0.02, 0.04배로 낮은 안전역에 해당함. 경구 투여한 파크리티닙의 최종 소실 반감기는 마우스, 랫드, 개에서 각각 2.2, 5.7, 4.4이었음. 사람에서 파크리티닙 평균 반감기는 33.5-45.5시간이었음. 동물과 사람의 반감기 차이로 인해, 일반적인 AUC 계산 비율을 적용했을 때에는 사람의 치료용량에 대한 안전역이 확보되지 않음. 그러나 전통적인 인체 등가용량(HED) 비교 방법을 적용하면 안전역은 최소 1.1배(개 기준), 최대 1.9배(랫드 기준)로 산출됨.
- 유전독성시험은 살모넬라 균주를 이용한 복귀돌연변이, 체외 염색체 이상, 체내 소핵시험으로 표준 조합 1로 수행하였으며, 3건 모두 음성이며, 변이원성이 없는 것으로 확인됨.
- 생식발생독성시험(Seg I~III)으로 마우스(BALB/c 및 CD-1) 및 토끼로 수행하였으며, Seg II(배·태자 발생독성)시험은 토끼도 포함하였음. Seg I 시험 결과, 고농도에서 활동 감소, 타액 분비, 굽은 자세, 체중 및 사료섭취량 감소, 낮은 수태능 지수가 관찰되었으며, Seg II 시험 결과, 마우스 및 토끼의 고농도에서 모체 및 태자 체중 감소, 마우스에서 한배새끼의 평균 착상후 소실률 증가 및 태자 생존율 감소, 태자의 구개열 증가가 관찰되었음. Seg II 시험 결과, 고농도에서 모체의 상당한 독성이 관찰되었으며, F1 세대에서도 중농도에서 다수 사망한 동물이 관찰되었음. 이와 관련해서 허가사항의 5. 임부, 수유부, 가임 남성에 대한 투여 1)임부, 위해성 요약란에 '임신한 마우스나 토끼에게 인체 권장 용량에서 관찰된 것보다 훨씬 낮은 노출 수준으로 파크리티닙을 투여한 결과, 모체의 독성 및 배태아의 소실이 관찰되었다. 임부에게는 태아에 대한 잠재적 위험이 있음을 알린다'라고 기재됨.
- 랫드로 104주 및 형질전환 마우스에 26주간 파크리티닙을 경구투여한 결과, 두 종 모두 발암성은 관찰되지 않음. 이와 관련해서 허가 사항의 4)독성시험 정보란에 '파크리티닙은 랫드를 대상으로 2년간 진행된 발암성 시험의 수컷과 암컷에서 각각 인간권장용량(AUC 기준)의 0.004배와 0.014배에서 발암성을 나타내지 않았다. 발암성 평가 중, 마우스와 랫드의 파크리티닙 노출량은 인간 권장 용량에서 관찰된 노출량보다 상당히 낮았다'라고 기재됨.
- 누드 마우스 대상으로 파크리티닙에 대한 광독성을 확인한 결과, 광독성을 시사하는 피부반응 없음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

(1) 1차 약력학

시험 항목	시험계	투여 경로	시험성적	GLP 준수
In vitro				
단백질 인산화효소 억제	재조합 인산화효소 (자사 및 Upstate 패널)	In Vitro	- 파크리티닙 100nM 단일 농도에서 44개의 재조합 인산화효소와 in vitro kinase assay를 진행한 결과, JAK2(IC_{50}=1.0nM)와 FLT3(IC_{50}=3.9nM), JAK2 돌연변이인 JAK^{V617F}(IC_{50}=3.0nM), FLT3 돌연변이인 $FLT3^{D835Y}$(IC_{50}=4.7nM, IRAK-1(IC_{50}=13.6nM) 를 강하게 억제함	×
CDK4 인산화효소 억제	사람 재조합 CDK4 인산화효소	In Vitro	- 파크리티닙 100nM 단일 농도에서 재조합 CDK4 인산화효소와 in vitro kinase assay를 진행한 결과, IC_{50}=100nM(억제율 2%)로 CDK4에 대한 억제 효과가 미미함	×
암세포 증식 억제	마우스 백혈병 세포주 (BaF3- JAK2V617F 및 32D); 사람 세포주(HCT116, HEL92.1.7, HL60, Karpas, MV4-11, PC3, Ramos, Colo205, U266)	In Vitro	- $JAK2^{V617F}$ 변이를 발현하는 마우스 BaF3 세포, IL-3 의존적인 마우스 32D세포, FLT3-ITD 변이가 있는 사람 백혈병 MV4-11 세포의 증식을 강력하게 억제함 - 클론 재지정으로 해당 결과는 JAK2wt에 대한 결과임	×
암세포주에서 JAK2 신호전달에 미치는 영향	마우스 BaF3-JAK2V617F 및 32D 세포주, 사람 Karpas 1106P 세포주	In Vitro	- 파크리티닙은 Karpas 1106P 세포주 및 마우스 32D 세포주에서 phos-STAT3를 농도의존적으로 감소시킴 - 모든 세포주에서, 파크리티닙을 투여시 G0/G1 및/또는 subG0기 세포의 비율이 용량의존적으로 증가함 - 세포사멸의 비율은 용량의존적 및 시간의존적으로 증가함 - 클론 재지정으로 해당 결과는 JAK2wt에 대한 결과임	×
세포 증식 및 JAK2 신호전달에 미치는 영향	마우스 BaF3-JAK2V617F 세포주 및 SET-2 세포주	In Vitro	- 마우스 BaF3-JAK2V617F 세포주에서 phos-STAT5를 농도의존적으로 감소시킴 - BaF3-JAK2V617F 세포주에서 파크리티닙이 세포 증식을 억제하였으며, IC_{50}은 147-461nM 범위임 - SET세포주에서도 세포 증식을 억제하였으며, IC_{50}은 213nM임.	×
In vivo				
종양 성장에 미치는 영향 - AML 모델	마우스(Balb/c, 누드), 사람 AML 세포주인 MV4-11 세포를 접종한 암컷 (투여 시작 시 종양 용적: 63-126 mm3)	In Vivo	- MV4-11 세포 $5x10^6$개를 접종 - 파크리티닙 유리 염기 23.2, 46.4, 92.8mg/kg를 연속 21일(하루에 1번) 경구투여 - 파크리티닙은 종양 성장을 용량의존적으로 억제하며 각 용량별로 종양 성장 억제율이 26%, 98%, 116%임	×
종양 성장에 미치는 영향 - 유사 MPD 모델	마우스(Balb/c, 누드), 사람 BaF3- JAK2-GFP-Luc 세포를 접종한 암컷(세포 접종 12일 후 투여 시작)	In Vivo	- BaF3-JAK2V617F-GFP+ 세포(SBM11) $2x10^6$개를 접종 - 파크리티닙 유리 염기 100mg/kg를 연속 6일(하루에 1번) 경구투여 - PBMC에서 GFP+ 세포가 용매대조군에 비해 55% 감소함으로 파크리티닙의 효능을 확인함 - 클론 재지정으로 해당 결과는 JAK2wt에 대한 결과임	×
종양 성장에 미치는 영향 -	마우스(Balb/c, 누드), 사	In Vivo	- BaF3-JAK2V617F-GFP+ 세포(SBM11) $2x10^6$개를 접종	×

유사 MPD 모델	람 BaF3- JAK2-GFP-Luc 세포를 접종한 암컷(세포 접종 3일 후 투여 시작)		- 파크리티닙 유리 염기 150mg/kg를 연속 14일(하루에 1번) 경구투여 - 투여군에서 백혈구증이 감소하였으며, 종양세포도 감소함으로 파크리티닙의 효능을 확인함 - 클론 재지정으로 해당 결과는 JAK2wt에 대한 결과임	
종양 성장에 미치는 영향 - 유사 MPD 모델	마우스(Balb/c, 누드), 사람 BaF3-JAK2-GFP 세포를 접종한 암컷(세포 접종 4일 후 투여 시작)	In Vivo	- BaF3-JAK2V617F-GFP+ 세포(SD6) 2x10^6개를 접종 - 파크리티닙 75mg/kg, 150mg/kg을 연속 14일(하루에 2번) 경구투여 - 파크리티닙 150mg/kg 투여군에서 백혈구증이 유의하게 감소하였고, 종양세포(GFP+)도 감소하였음	×
BAF3-JAK2V617F 클론(SBM11)으로 취급했던 것을 JAK2wt 발현 클론으로 재지정	BaF3-JAK2wt 세포주	In Vitro	- BaF 세포주에 JAK2V617F 형질감염 후 형질감염이 된 단일 세포 clone을 선택 - 단일 세포 클론(SBM11)을 지정하고 세포 단위 및 in vivo 모델에서 유전자 특성을 확인한 결과, JAK2wt임을 확인하여 wt형으로 재지정함	×
BaF3-JAK2V617F 세포주 4개 클론의 특성 규명	BaF3-JAK2V617F 세포주	In Vitro	- BaF 세포주에 JAK2V617F 형질감염 후 형질감염이 된 단일 세포 clone을 선택 - 4개의 새로운 단일 세포 클론(SD1, SD5, SD6, SD7)을 지정하고 유전자 특성을 확인한 결과, JAK2V617F임을 확인하여 in vivo 모델 구축	×
SB1518 및 SB15780이 종양 성장에 미치는 영향 - 마우스 유방암 모델	마우스(Balb/c, 누드), 4TI 마우스 종양 세포를 접종한 암컷(세포 접종 7일 후 투여 시작)	In Vivo	- 4T1 세포 5x10^5개를 접종 - 파크리티닙 유리 염기 150mg/kg를 연속 14일(하루에 2번) 경구투여 - 파크리티닙과 파크리티닙 유사체를 투여받은 군에서 종양 용적이 유의하게 감소(각각 -31.3%, -39.5%)하며, 성장이 느렸으나 폐의 전이도에는 영향을 미치지 않음	×
SB1518 및 SB15780이 종양 성장에 미치는 영향 - 사람 전립선암 모델	마우스(Balb/c, 누드), DU145 사람 전립선암 세포를 접종한 수컷(세포 접종 16일 후 투여 시작)	In Vivo	- DU145 세포 5x10^6개를 접종 - 파크리티닙 유리 염기 150mg/kg를 연속 4주(하루에 2번) 경구투여 - 파크리티닙과 파크리티닙 유사체를 투여받은 군에서 종양 용적에 유의한 영향이 없음	×

(2) 2차 약력학

시험 항목	시험계	투여 경로	시험성적	GLP 준수
JAK2 억제제의 켈로이드 섬유모세포 증식 억제 효능 평가	사람의 정상 세포 및 켈로이드 섬유모세포	In Vitro	- 파크리티닙은 정상 및 켈로이드 섬유모세포 증식을 억제하였으며 IC_{50}은 각각 2.08±0.29μM 및 1.54±0.18μM로 그 효과가 제한적임	×
효소, 수용체 결합	동물(햄스터, 랫드, 돼지)이나 사람의 세포나 조직에서 추출한 저분자 물질 및/또는 단백질	In Vitro	- 수용체, 수송체, 채널 단백질, 효소로 구성된 패널에 대해 파크리티닙(10uM)의 프로파일을 조사한 결과, JAK2, FLT3, JAK2V617F를 억제하며 JAK1은 억제하지 않음	×
콜라겐으로 유발한 류마티스 관절염에 미치는 영향	마우스(DBA/1), 콜라겐으로 류마티스 관절염을 유도한 수컷(0일차에 콜라겐 첫 투여 후 21일차에 추가 투여)	In Vivo	- 파크리티닙 유리 염기 46.4, 92.8mg/kg를 연속 42일(하루에 1회) 경구투여 - 파크리티닙은 어떤 용량에서도 관절염 점수를 낮추지 못함	×

(3) 안전성 약리학

시험 항목	시험계	투여 경로	시험성적	GLP 준수
심혈관계 hERG 채널에 미치는	HEK-293 세포	In Vitro	- 파크리티닙은 hERG에 결합하며 IC_{50}은 3.51μM임	×

영향(hERG 방사성리간드 결합)				
심장의 이온 채널에 미치는 영향(in vitro 전기생리)	CHO 세포 HEK-293 세포	In Vitro	- 파크리티닙은 hERG에 결합하며 IC_{50}은 1.84μM임 - 혈장 유리 파크리티닙의 농도보다 낮아서 영향을 미치지 않음	×
의식이 있는 상태에서 외부 리드(6개)로 원격 측정한, 심혈관계 및 호흡기계 기능에 미치는 영향	개(비글), 수컷 및 암컷	In Vivo	- 30mg/kg 단회 경구투여, 39주간 3, 8, 15mg/kg BID 경구투여 후 심혈관계 및 호흡기계를 평가함 - 임상 관찰 시 4마리 중 3마리의 개가 각 1회씩 구토하였으나, 단회 경구 투여 후 심전도 파라미터, 심박수, 호흡수, 체온, 혈압, 또는 활동성 등의 심장 생리에 치료와 관련된 변화는 없음	O

(4) 기타 약리학

시험 항목	시험계	투여 경로	시험성적	GLP 준수
대표적 인산화효소의 프로파일링	생화학적 검사법	In Vitro	- 파크리티닙이 대표적인 인산화 효소에 미치는 영향을 알아보기 위하여 프로파일링 수행 - 439 인산화효소에 파크리티닙과 파크리티닙의 유사체를 처리하여 억제능을 평가한 결과, 17개의 인산화효소에서 억제능을 보임	×
대표적 인산화효소의 프로파일링	생화학적 검사법	In Vitro	- 파크리티닙이 17개의 인산화효소에 미치는 영향을 알아보기 위하여 프로파일링 수행 - 17개의 인산화효소에 파크리티닙 20uM 처리하여 억제능을 평가한 결과, JAK2, FLT3, JAK2(V617F) 인산화효소에서 높은 억제능을 보이며, JAK1은 억제하지 않음	×
대표적 인산화효소의 프로파일링	생화학적 검사법	In Vitro	- 파크리티닙, M1대사체 및 M2대사체가 인산화효소에 미치는 영향을 알아보기 위하여 프로파일링 수행 - M1대사체, M2대사체 10uM은 파크리티닙과 마찬가지로 JAK2, FLT3, JAK2(V617F) 인산화효소를 억제함 - 파크리티닙(100%)보다 M1의 경우 78.8%, M2는 15.7%의 억제능을 가짐	×
작용제로 유도한 혈소판 기능에 미치는 영향	사람 혈액	In Vitro	- 콜라겐, ADP, TRAP 작용제로 유도한 혈소판 기능의 in vitro 억제 - 45 μM(유리 파크리티닙 농도로는 545 nM에 해당)의 고농도 파크리티닙은 콜라겐으로 유도한 응집을 억제하였으나 ADP나 TRAP으로 유도한 응집의 억제에는 덜 효과적임	×

5.2. 효력시험

5.2.1. 1차 약력학

- 사람의 모든 인산화효소(human kinome)를 대표하는 기본적 패널로 42종의 인산화효소와 2종의 변이형을 선정하여 in vitro kinase assay로 파크리티닙 단일 농도 100nM이 억제하는 인산화효소의 범위를 평가한 결과, 파크리티닙은 JAK2(IC_{50}=23nM)와 FLT3(IC_{50}=22nM), JAK2 돌연변이인 JAK V617F(IC_{50}=19nM), FLT3 돌연변이인 FLT3 D835Y(IC_{50}=6nM)를 강하게 억제함. 그 외 인산화 효소에는 영향을 미치지 않음.
- In vitro 스크리닝 시험은 확대된 429종의 인산화효소를 대상으로 파크리티닙이 억제하는 인산화효소의 범위를

평가한 결과, 파크리티닙은 JAK2(IC_{50}=1.0nM)와 JAK2 돌연변이인 JAK V617F(IC_{50}=3.0nM)을 강하게 억제하며, JAK2 선택적인 억제제임을 확인함. 파크리티닙은 FLT3(IC_{50}=2.6-4.7nM)를 강하게 억제하며 다른 RTK 클래스 Ⅲ에 속하는 다른 인산화효소에는 활성이 없음. 추가적으로 IRAK1과 CSF1R도 억제함.

- 파크리티닙은 JAK2V617F 변이를 발현하는 마우스 Ba/F3 세포, IL-3 의존적인 마우스 32D세포, FLT3-ITD 변이가 있는 사람 백혈병 MV4-11 세포를 G0/G1기에 세포주기를 정지시키면서 증식을 강력하게 억제함
- BaF3-JAK2V617F 세포주에서 파크리티닙이 세포 증식을 억제하였으며, IC_{50}은 147-461nM 범위임. 골수증식성 질환(MPD) 과거력이 있는 환자에서 기원한 JAK2vsm 변이가 있는 사람의 SET-2 세포주에서도 세포 증식을 억제하였으며, IC_{50}은 213nM임.
- 파크리티닙이 세포주기 프로파일에 미치는 기능적 영향을 BaF3-JAK2V617F, 32D, MV4-11, Karpas1106P 세포주에서 평가한 결과, 모든 세포주에서, 파크리티닙을 투여하면 G0/G1 및/또는 subG0기 세포의 비율이 용량의존적으로 증가하였다. 이와 동일하게, 파크리티닙은 자멸세포의 비율을 용량의존적 및 시간의존적으로 증가함
- 파크리티닙에 의한 신호전달 억제를 확인하기 위해, JAK2 신호전달경로의 하류에 위치한 기질인 인산화된 STAT3 (phos-STAT3)에 미치는 영향을 Karpas 1106P 세포 및 IL-3로 유도한 32D 세포에서 in vitro 평가한 결과, 파크리티닙은 Karpas 1106P 세포주 및 마우스 32D 세포주에서 phos-STAT3를 농도의존적으로 감소시킴
- 파크리티닙에 의한 신호전달 억제를 확인하기 위해, JAK2 신호전달경로의 하류에 위치한 기질인 인산화된 STAT5 (phos-STAT5)에 미치는 영향을 BaF3-JAK2V617F 세포주의 SD6 클론에서 in vitro 평가한 결과, BaF3-JAK2V617F 세포주의 SD6 클론은 파크리티닙에 의한 IC_{50}이 가장 높았던 세포주임. 이 세포주에서 phos-STAT5를 농도의존적으로 감소시킴
- BALB/c 누드 마우스에 BaF3-JAK2 세포를 접종한 결과, 백혈구증, 비장 비대, 간 비대증, 조혈 위기 및 사망 등 MPD의 특징이 보임. 파크리티닙은 체중과 임상 관찰 결과로 보았을 때 내약성이 양호하였으며, 용매만 투여한 접종 마우스에서 나타났던 혈소판감소증, 백혈구 증가, 빈혈이 완화되었음
- 파크리티닙은 150mg/kg 용량을 QD(하루에 1번) 및 BID(하루에 2번) 투여했을 때 내약성이 양호했으며, 두 투여군 모두 부작용은 덜했고 골수의 GFP+ 세포는 감소함. 말초혈액단핵세포(PBMC) 분석 시, 150mg/kg BID 투여군은 GFP+ 세포가 용매대조군에 비해 55% 감소함. 그러나 골수단핵세포의 경우, 두 파크리티닙 투여군 모두 대조군과 비교하여 골수의 GFP+ 세포 비율에 통계적으로 유의한 변화는 없었음. BID 투여군에서 혈소판감소증이 유의하게 회복되었으며, 비장과 간의 무게가 유의하게 감소함.
- 파크리티닙 고용량 투여군에서만 백혈구증이 유의하게 감소하였으며, 더불어 GFP+인 BaF3-JAK2 세포로 측정한 종양세포도 감소함. 또한 파크리티닙을 투여했을 때 지방과 간의 비대도 용량 의존적으로 감소함.
- 파크리티닙의 항암 활성은 흉선이 없는 BALB/c 누드 마우스에 사람 AML 세포주인 MV4-11 세포 5x10^6개를 접종하여 구축한 이종이식 마우스 모델에 종양 용적이 63-126mm3이 되었을때부터 MT/Tween 용매나 파크리티닙 유리 염기 0, 25, 50, 100mg/kg를 연속 21일(하루에 1번) 경구투여하여 평가한 결과, 파크리티닙은 종양 성장을 용량의존적으로 억제하여, 파크리티닙 25, 50, 100mg/kg 투여 시 TGI(종양 성장 억제)가 각각 26%, 98%, 116%였으며, 중간 용량 및 고용량 투여군은 종양 용적 또한 용매 대조군에 비해 유의하게 감소함.
- 파크리티닙과 파크리티닙 유사체 SB1578의 항암 활성을 흉선이 없는 BALB/c 누드 마우스에 마우스 유방암 세포주인 4T1 세포 5x105개를 접종하여 구축한 이종이식 마우스 모델에 종양 용적이 63-126mm^3이 되었을때부터 MT/Tween 용매나 파크리티닙 유리 염기 150mg/kg, 파크리티닙 유사체 212.3mg/kg를 연속 14일(하루에 2번) 경구투여하여 평가한 결과, 파크리티닙과 파크리티닙 유사체를 투여받은 군에서 종양 용적이 유의하게 감소(각각 -31.3%, -39.5%)하며, 성장이 느렸으나 폐의 전이도에는 영향을 미치지 않음. 시스플라틴(유방암 표준 요법)

에서는 종양 성장을 억제(-54.8%)하였으며 폐 전이도 감소시킴.

- 파크리티닙과 파크리티닙 유사체 SB1578의 항암 활성을 흉선이 없는 BALB/c 누드 마우스에 사람 전립선암 세포주인 DU145 세포 5x10^6개를 접종하여 구축한 이종이식 마우스 모델에 MT/Tween 용매나 파크리티닙 유리 염기 150mg/kg, 파크리티닙 유사체 212.3mg/kg를 연속 4주(하루에 2번) 경구투여하여 평가한 결과, 시험기간 동안 모든 군(대조군 포함)의 여러 개체에서 체중 감소 등의 유해한 임상적 징후가 나타남. 투여 27일차 종료 시 파크리티닙 및 파크리티닙 유사체 투여군의 종양 용적에 유의한 영향이 없음.
- 파크리티닙이 표적이 아닌 대상에 결합하여 안전성 문제가 발생할 가능성을 비임상 및 임상시험을 통해 평가하기 위해, 약리학적으로 중요한 수용체, 수송체, 채널 단백질, 효소로 구성된 in vitro 패널에서 파크리티닙 10uM 단일 농도의 프로파일을 조사한 결과, 인산화효소 스크리닝을 통해, 파크리티닙이 JAK2 및 FLT3, 그리고 MPN 환자에 종종 존재하는 JAK2V617F 변이 인산화효소의 선택적 억제제(IC_{50}은 각각 6.0 nM, 14.8 nM, 9.4 nM)임을 확인함. 또한 파크리티닙은 다른 JAK2 억제제와는 달리 JAK1을 억제하지 않았음(IC_{50} >1000 nM).
- 439개의 대표적인 인산화효소에 파크리티닙을 처리한 결과, 17개의 유의적인 인산화 효소가 선택되었고, 17개의 인산화효소에 파크리티닙을 20uM 처리한 결과 JAK2, FLT3, JAK2V617F에서 높은 억제능을 보임. M1 대사체 및 M2 대사체에서도 동일한 억제능을 보임.
- 정상 및 켈로이드 섬유모세포를 배양하여 파크리티닙과 다른 JAK2 억제제가 세포 증식에 미치는 영향을 평가한 결과, 파크리티닙은 정상 및 켈로이드 섬유모세포 증식을 억제하였으며 IC_{50}은 각각 2.08±0.29μM 및 1.54±0.18μM임. JAK2 억제제와 범-CDK 억제제인 SB1317의 IC_{50}은 각각 0.35±0.02μM 및 0.33±0.10μM임.
- 하류 신호전달을 조사하고 관련된 생물학적 경로를 파악하기 위해, 건강한 사람이 공여한 12종의 사람 1차 세포주를 사용하는 2건의 개별 시험에서 파크리티닙을 시험한 결과, 실험 1: 파크리티닙은 T세포 의존적인 B세포 활성화를 모델링한 BT 시스템(B세포와 말초혈액단핵세포로 구성됨)에서 강력하고 용량의존적인 면역조절 활성을 가지며, 또한 내피세포, 면역세포, 관상동맥 평활근 세포에서 항증식 활성을 나타냄. 룩소리티닙은 시험한 12종의 시스템 중 다수에서 뚜렷한 활성을 보임. 실험 2: 파크리티닙이 염증, 면역조절시스템, 조직 리모델링 관련 시스템에 용량의존적인 방식으로 강력한 활성을 보임. BT 시스템에서 IL-17A, IL-2, IL-6에 가장 강력한 억제 활성을 보인 파크리티닙 농도는 임상적 노출 수준인 230nM이었음. 또한, BT 및 SAg(말초혈액단핵세포 및 세정맥내피세포)시스템에서 파크리티닙은 시험한 최고 농도(700 nM)에서만 세포독성이 있는 것으로 나타남.
- DBA/1 마우스에서 콜라겐으로 유도한 관절염 모델을 구축하고 류마티스 관절염 치료에 관해 파크리티닙을 평가함. DBA/1 마우스에 콜라겐을 피내 주사하고(0일차, 관절염 유도) 다시 복강 내 주사하여(21일차, 콜라겐 추가 투여) 관절염 유발 징후를 확인 후, 2가지 경구 용량(파크리티닙 유리 염기 46.4mg/kg 또는 92.8mg/kg)의 파크리티닙을 0일차부터 42일간 1일 1회 투여함. 양성대조군으로 덱사메타손(dexamethasone) 1mg/kg을 마찬가지로 0일차부터 42일간 1일 1회 경구 투여한 결과, 개체 중 82%가 관절염이 발생했고, 용매 대조군의 관절염 점수가 5.3±1.4점이고 덱사메타손의 점수는 0.7±0.4점이며, 파크리티닙은 어떤 용량에서도 관절염 점수를 낮추지 못함.

5.3. 안전성약리시험

시험항목	세부항목	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용 경로	투여량(mg/kg)/ 적용농도(mole)	시험결과	GLP 여부
심혈관계(hERG 방사성리간드 결합)	in vitro	HEK-293 세포	-	0.01, 0.1, 1, 10μM	- 1.5 nM [3H] 아스테미졸(Astemizole)의 in vitro 결합 - 파크리티닙(SB1518)은 hERG에 결합하며	X

					IC_{50}은 3.51 μM임	
심혈관계(in vitro 전기생리)	in vitro	CHO 세포, HEK-293 세포	-	0.07, 0.20, 0.70, 2.0μM	- In vitro 이온 채널 전류 억제 - 파크리티닙은 hERG 채널을 억제함(IC_{50} 1.84μM).	X
심혈관계/호흡기계	in vivo	개/비글, 수컷 및 암컷 2마리	PO	0, 30mg/kg (캡슐, 단회)	- 임상 관찰 시 4마리 중 3마리의 개가 각 1회씩 구토하였으나, 단회 경구 투여 후 심전도 파라미터, 심박수, 호흡수, 체온, 혈압, 또는 활동성 등의 심장 생리에 치료와 관련된 변화는 없음	O
혈액계	in vitro	사람 혈액	-	15, 45μM	- 작용제로 유도한 혈소판 기능의 in vitro 억제 - 45 μM(유리 파크리티닙 농도로는 545 nM에 해당)의 고농도 파크리티닙은 콜라겐으로 유도한 응집을 억제하였으나 ADP나 TRAP으로 유도한 응집의 억제에는 덜 효과적임	X

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 파크리티닙의 양방향 투과성을 한 non-GLP 시험에서 Caco-2 세포로 평가함. 균일하게 단층 도말한 Caco-2 세포에 파크리티닙 5μM을 2시간 동안 노출시켜 투과한 파크리티닙의 농도 측정한 결과, 파크리티닙은 Caco-2 세포 단층을 통과하는 투과성이 높았으며 유출률은 낮았는데, 이는 파크리티닙이 세포 내 축적을 방해하는 P-gp 능동 수송 기전의 기질이 아닐 가능성이 있음.
- Balb/c 마우스에 파크리티닙(염산염) 9.3mg/kg으로 단회 정맥 투여 후 파크리티닙의 평균 혈장 농도는 시간에 따라 점차 감소하였으며, 평균 $T_{1/2}$는 5.5시간이며, 평균 혈장 청소율을 계산하면 8L/h/kg로 추정됨. 분포용적(Vss)과 최종 단계로 본 분포용적(Vdz)은 각각 14.2L/kg 및 64.6L/kg임. 평균 전신 노출(AUC_∞)은 1.24 μg • hr/mL이며, 평균 C_{max}는 1.11 μg/mL이었고, T_{max}는 1.25시간으로 나타나 흡수 속도가 빠른 것으로 밝혀짐. 경구 위관 투여 후 평균 $T_{1/2}$는 2.2시간이었고, AUC_∞에 근거한 평균 노출은 2.44 μg • hr/mL이었으므로, 경구 생체이용률은 39%임.
- 두 마우스(BLAB, CD-1)에 파크리티닙(유리염기) 100mg/kg/QD, 300mg/kg/QD, 150mg/kg BID로 단회 경구투여한 결과, 두 계통모두 파크리티닙 전신 노출(AUC 및 C_{max})은 용량이 증가함에 따라 증가하여, 유리 염기 용량이 100mg/kg QD에서 300mg/kg QD로 3배 증가할 때 암수 BALB/c 마우스는 $AUC_{0\text{-}8hr}$와 C_{max}가 약 2-4배 증가하였고 암수 CD-1 마우스는 약 2배 증가함. BALB/c 마우스와 CD-1 마우스의 파크리티닙 노출은 성별, 계통, 용량 수준, 또는 용량요법에 관계없이 유사함.
- BALB/cAnNCrl 마우스에[^{14}C]-파크리티닙 100mg/kg으로 단회 경구 투여 후 1시간에 전혈 및 혈장에서 방사능이 검출되었으며, 투여 후 4시간에 최대였다가 이후 감소하여 투여 후 24시간에는 검출이 불가능함.
- Wistar 랫드에 파크리티닙(염산염) 2mg/kg으로 단회 정맥 투여 후 파크리티닙의 혈장 농도는 시간에 따라 점차 감소하였으며, 평균 T1/2는 6.0시간임. 평균 혈장 청소율을 계산하면 1.6±0.3L/h/kg로 추정되었으며, Vss와 Vdz는 각각 7.9 L/kg 및 13.2 L/kg로 추정됨. 이는 파크리티닙이 혈장 외 구획에 중간 정도 분포함을 암시함. 평균 전신 노출(AUC_∞)은 1.30μg • h/mL이었다. 2mg/kg 정맥 투여한 개체와 10mg/kg 경구 위관 투여한 개체의 $T_{1/2}$는 유사하였으나, 전신 노출(AUC_∞)은 경구투여가 정맥투여의 절반 이하로 나타남.
- Wistar 랫드에 파크리티닙(염산염) 10mg/kg으로 단회 경구 위관 투여 후 C_{max}는 0.114μg/mL이었으며 T_{max}는 4시간임. 경구 생체이용률은 10%로 저조함.
- 비글견에 파크리티닙(염산염) 1mg/kg으로 단회 정맥투여 후 파크리티닙의 혈장 농도는 시간에 따라 점차 감소

하였으며, $T_{1/2}$는 4.6시간임. 평균 혈장 청소율을 계산하면 1.6L/h/kg, Vss와 Vdz는 각각 8.5L/kg 및 10L/kg로 추정됨. 이는 파크리티닙이 혈장 외 구획에 중간 정도 분포함을 암시함. 단회 정맥 투여 후 평균 전신 노출(AUC_{∞})은 0.645μg•h/mL임. 정맥 투여 및 위관 경구 투여 시 파크리티닙의 T1/2은 유사함.

- 비글견에 파크리티닙(염산염) 5mg/kg으로 단회 경구투여 후 C_{max}는 0.089μg/mL이었으며 T_{max}는 4시간임. 경구 생체이용률은 24%임.
- 비글견에 [^{14}C]-파크리티닙(유리 염기) 10mg/kg로 단회 경구투여후 전혈의 [^{14}C]-파크리티닙 농도는 투여 후 2시간부터 6시간까지 정량가능했고, 혈장 샘플은 투여 후 2시간부터 8시간까지 정량가능함. 전혈 및 혈장의 평균 C_{max}는 각각 0.326μg equiv./g 및 0.433μg equiv./g이었고, 투여 후 2-3시간 내에 도달함. 평균 AUC_{last}는 전혈이 1.15 h•μg equiv./g이었고, 혈장은 1.78 h•μg equiv./g임. [^{14}C]-파크리티닙 방사능의 분포와 소실은 전혈과 혈장이 서로 유사하였고, 최종 소실 $T_{1/2}$는 각각 8시간 및 3시간임.

반복투여 독성동태(TK)

1) 마우스

- (방법)

종/균주	성별/연령	검체	분석법	분석물	투여방법 /투여기간	투여량
CByB6F1-Tg (HRAS)2Jic(야생형) 마우스	암컷 및 수컷	혈장	HPLC MS/MS	파크리티닙 (시트르산염)	경구투여 /28일간 BID	30, 100, 200(→150)mg/kg
BALB/c 누드 마우스				파크리티닙 (염산염)	경구투여 /30일간 BID	50, 150, 300(→200)mg/kg
				파크리티닙 (유리염기)	경구투여 /26주간 BID	30, 100, 200(→150)mg/kg
반접합성 rasH2 유전자삽입(001178-T) 마우스				파크리티닙 (유리염기)		30, 50, 80mg/kg
CD-1 마우스	임신한 암컷			파크리티닙 (유리염기)	경구투여 /GD6~15까지 QD	30, 100, 250mg/kg

- CByB6F1-Tg (HRAS)2Jic(야생형) 마우스에서 경구 위관 투여한 파크리티닙에 관한 28일 시험: 전신 노출(AUC_{0-t} 및 C_{max})은 용량 비례 이상으로 증가하여, 1일차 암컷 및 수컷 마우스에서 용량이 3.3배 증가할 때 C_{max}는 각각 11배(암) 및 8배(수) 증가하였고, AUC_{0-t}는 각각 20배(암) 및 15배(수) 증가함. 이와 유사하게, 용량이 8배 증가할 때, C_{max}와 AUC는 수컷에서는 각각 13배 및 41배 증가하였으며 암컷은 각각 30배 및 55배 증가함. 전반적으로, 시험한 용량에서 전신 노출은 암컷이 수컷보다 낮았으며 1일차 및 28일차에서는 유사함. 마우스에서 파크리티닙 PK는 성별에 따른 차이가 있었으며, 28일까지 반복 투여하여도 암수 모두 전신 노출에는 영향을 미치지 않음
- BALB/c 마우스에서 독성동태(TK) 및 14일 회복기를 평가하는 30일 독성시험: 1일차 또는 30일차에 모든 용량 수준에서 TK 파라미터에 성별에 따른 유의한 차이는 없었음. 1일차 및 30일차에 파크리티닙 전신 노출(AUC_{0-8}와 및 C_{max})은 용량의존적으로 증가함. 50mg/kg BID 용량 수준은 1일차와 30일차의 전신 노출이 서로 유사하였으나, 150mg/kg BID 용량 수준은 30일차의 값이 1일차보다 2배 더 높았으므로 반복 투여 시 축적됨을 의미함.
- BALB/c 마우스에서의 26주 경구 투여 독성시험: T_{max}의 범위는 1일차에 1-1.18시간, 91일차에 1.18-2.12시간, 182일차에 0.583-2시간임. 전신 노출(C_{max} 및 AUC_{0-t})은 용량이 증가함에 따라 증가하였고, TK 파라미터에 성별에 따른 일관된 차이는 없었음. 1일차에, 30mg/kg/day 용량 수준과 80mg/kg/day 용량 수준 간의 노출 증가는 용량 비례보다 컸으며, 150mg/kg/day 용량 수준과 300mg/kg/day 용량 수준 간의 노출 증가는 용량에 비례함.

- 반접합성 rasH2 유전자삽입 마우스에 파크리티닙을 경구 위관 투여하는 26주 발암성시험시험: 1일차 및 26주차에, 파크리티닙 투여 후 T_{max}는 모든 용량 수준에서 첫 투여 후 0.5-2시간이었고, T1/2는 1.54-7.68시간 범위임. 전신 노출(1일차에는 C_{max} 및 AUC_{0-t}, 26주차에는 C_{max} 및 AUC_{0-8})은 용량에 따라 증가하였는데 용량 비례보다 큼. 수컷은 26주차의 파크리티닙 노출이 1일차와 유사하였으나, 암컷은 26주차의 값이 2.6배 더 높음. 1일차의 노출은 수컷이 암컷보다 최대 1.6배 높았으나, 다만 50mg/kg BID 용량군의 노출은 암수가 서로 비슷하였고, 26주차에, 모든 용량 수준에서 암컷의 노출이 수컷보다 높은 경향을 보임.
- CD-1 마우스에서의 경구(위관) 용량범위탐색시험 및 파크리티닙이 배태자발생에 미치는 영향에 관한 확증적 시험: 임신한 마우스에서 파크리티닙 전신 노출(AUC_{0-t} 및 C_{max})은 용량이 30mg/kg/day에서 250mg/kg/day으로 증가할 때 용량 비례 이상으로 증가함. 파크리티닙 및 M1 대사체의 T_{max}는 용량 수준에 따라 달라지지 않았으며, 0.5-2시간 사이임. 반복 투여 시, 100 및 250mg/kg/day 용량 수준에서 파크리티닙 및 M1 대사체의 노출(AUC_{0-t})은 유사하였음. 또한, 반복 투여 시 30mg/kg/day 용량 수준에서 파크리티닙 및 M1 대사체가 축적됨.

2) 랫드

- (방법)

종/균주	성별/연령	검체	분석법	분석물	투여방법 /투여기간	투여량
SD 랫드	암컷 및 수컷	혈장	HPLC MS/MS	파크리티닙 (유리염기)	경구투여 /7일간 BID	100, 200, 400mg/kg
					경구투여 /28일간 BID	50, 150, 300mg/kg
					경구투여 /13주간 BID	40, 75, 125(→100)mg/kg
					경구투여 /26주간 BID	수컷: 4, 15, 25mg/kg 암컷: 40mg/kg

- SD 랫드에서 경구 위관 투여한 파크리티닙의 급성 및 7일 용량범위탐색 독성시험: 파크리티닙의 혈장 C_{max}는 대부분 투여 후 1-2시간에 도달함. 1일 차에 암수 랫드에서 전신 노출(C_{max} 및 AUC_{0-t})은 용량 수준이 100mg/kg BID에서 400mg/kg BID로 증가함에 따라 증가하였으나 용량 비례에는 미치지 못했던 반면, 7일 차에 암컷에서는 용량에 비례하였고, 7일차에 수컷에서는용량 비례 이상이었음. 암컷과 수컷 사이에 TK 파라미터는 대체로 유사함. 100mg/kg BID 용량 수준에서 반복 투여는 전신 노출에 영향을 미치지 않았으나(AUC_{0-t} 축적률 < 2), 200mg/kg BID(암수 축적률 각각 3.61 및 4.04) 및 400mg/kg BID(암수 축적률 각각 3.96 및 6.83) 용량 수준에서는 반복 투여에 따라 전신 노출이 증가함.
- SD 랫드에서 경구 위관 투여한 파크리티닙의 28일 반복투여독성시험: 1일차 및 28일차에 파크리티닙 전신 노출(AUC_{0-t} 및 C_{max})은 암수 모두 용량이 증가함에 따라 증가하였으며, 대체로 암컷의 노출이 수컷보다 더 높았음(성별에 따른 AUC 비율[F/M]은 1.14-1.47 범위). 반복 투여하면 파크리티닙 노출이 증가하였음(축적률은 1.36-3.54 범위). 1일차 및 28일차에 파크리티닙의 T_{max}는 첫 투여 후 1-4시간 범위임. 이와 유사하게, 1일차 및 28일차에 M1 대사체의 노출(AUC_{0-t} 및 C_{max})도 암수 모두 파크리티닙 용량이 증가함에 따라 증가하였고, 암컷의 노출(AUC_{0-t})이 수컷보다 높았음(F/M는 1.42-3.12 범위). 반복 투여 시 암수 모두 M1 대사체의 축적이 관찰되었고(AUC 축적률은 1.74-9.01 범위), 파크리티닙 노출은 M1 대사체 노출보다 큼(M1 대사체:파크리티닙 비율은 1일차에 0.0926-0.409 범위였고 28일차에 0.298-0.482 범위임). 파크리티닙과 M1 대사체의 혈장 $T_{1/2}$는 특히 중간 및 고용량 수준에서 대체로 농도가 길게 유지되어 추정할 수 없었음(추정이 가능한 경우 이 값은 파크리티닙에

서 3.49-5.84시간 범위였으며 M1 대사체는 1.43-2.46시간 범위임).

- SD 랫드에서 경구 위관 투여한 파크리티닙의 13주 반복투여독성시험: 1일차 및 91일차에 파크리티닙 전신 노출(AUC_{0-t} 및 C_{max})은 암수 모두 용량이 증가함에 따라 증가하였으며, 대체로 용량 비례보다 더 높았음. 전반적으로, 반복 투여 시 암수 모두 파크리티닙 노출이 증가하였으며, 성별간 뚜렷한 차이는 없었음. 파크리티닙 T_{max}는 1일차에는 투여 후 2-4시간, 91일차에는 투여 후 1.5-2시간임. M1 대사체의 전신 노출(AUC_{0-t} 및 C_{max})도 암수 모두 파크리티닙 용량이 증가함에 따라 증가함. 암수 모두 반복 투여 시 M1 대사체 노출이 증가하였음(축적률은 최대 6배). 파크리티닙 노출은 M1 대사체 노출보다 큼(M1 대사체:파크리티닙 비율은 1일차에 0.0976-0.412 범위였고 91일차에 0.385-0.623 범위임). 파크리티닙과 M1 대사체의 혈장 $T_{1/2}$는 특히 중간 및 고용량 수준의 몇몇 개체에서 농도가 길게 유지되어 추정할 수 없었음(추정이 가능한 경우 이 값은 파크리티닙이 2.81-5.84시간 범위였으며 M1 대사체는 2.02-9.78시간 범위임).
- SD 랫드에서 경구 위관 투여한 파크리티닙의 2년 발암성시험: 파크리티닙 투여 후 T_{max}는 모든 용량 수준에서 첫 투여 후 1-4시간. $T_{1/2}$는 30 mg/kg/day 용량군의 암컷에서만 추정할 수 있었는데, 4.24시간이었음. 파크리티닙 전신 노출(C_{max} 및 AUC_{0-t})은 용량이 증가함에 따라 증가하였으며 모든 용량 수준에서 용량 비례 이상임. 8mg/kg/day 용량 수준에서는 성별간 노출이 유사하였으나, 30mg/kg/day 용량 수준에서는 수컷의 노출이 암컷에 비해 낮아 암컷의 49%였음. 파크리티닙 투여 후 M1 대사체의 T_{max}는 당일 첫 투여 후 1-4시간이었음. 181일차(26주차)의 TK 평가 결과, 모든 프로파일을 확인하기에는 최종 소실기가 뚜렷하지 않았음. M1 대사체의 전신 노출(C_{max} 및 AUC_{0-t})은 용량이 증가함에 따라 증가하였으며 모든 용량 수준에서 용량 비례 이상이었음. 8mg/kg/day 용량 수준에서는 수컷의 노출이 암컷보다 60% 더 높았으나, 30mg/kg/day 용량 수준에서는 수컷의 노출이 암컷에 비해 낮아 암컷의 67%였음. M1 대사체와 파크리티닙의 평균 AUC_{0-t}의 비율은 0.448-1.05 범위였는데, 이는 파크리티닙 노출이 M1 대사체 노출보다 대체로 높음을 의미함.

3) 토끼

- (방법)

종/균주	성별/연령	검체	분석법	분석물	투여방법 /투여기간	투여량
뉴질랜드 흰토끼	암컷	혈장	HPLC MS/MS	파크리티닙 (유리염기)	경구투여 /7일간 QD	3, 10, 25, 50mg/kg
	임신한 암컷				경구투여 /GD7~20일간 QD	15, 30, 60mg/kg

- 임신하지 않은 뉴질랜드 흰토끼에서 경구 위관 투여한 파크리티닙의 7일 내약성 및 독성동태(TK) 시험 : 파크리티닙 투여 후 T_{max}는 보통 투여 후 2시간이었고, 혈장 $T_{1/2}$는 5-7시간 범위였음. 파크리티닙의 전신 노출(AUC_{0-t} 및 C_{max})은 용량이 증가함에 따라 증가하여, 용량이 17배 증가할 때 AUC_{0-t}는 23배 증가하였고, 0일차 및 6일차의 C_{max}는 각각 17배 및 13배 증가하였음. 파크리티닙 반복 투여에도 축적은 관찰되지 않았음. 이 시험의 결과를 바탕으로 이후 토끼의 경구 용량범위탐색 EFD 독성시험에 사용할 용량을 선택함.
- 토끼에서의 경구(위관) 용량범위탐색시험 및 파크리티닙이 배태자 발생에 미치는 영향에 관한 확증적 시험 : . GD7 및 GD20에 파크리티닙 전신 노출은 용량에 비례하여 증가함. M1 대사체의 전신 노출은 파크리티닙 용량이 15mg/kg/day에서 60mg/kg/day로 증가할 때 용량 비례에 못 미치게 증가함. GD7 및 GD20에 M1 대사체의 노출은 각각 파크리티닙 노출의 13-22% 및33-47%였으며, 용량 수준에 영향을 받지 않았음. 반복 투여 시 파크리티닙 및 M1 대사체의 노출(AUC_{last})이 증가하여, GD20에 파크리티닙 및 M1 대사체의 AUC_{last}는 모든 용량

수준에서 GD7보다 각각 평균 4배 및 10배 증가함. 파크리티닙의 T_{max}는 각 개체에서 투여 후 2-4시간이었고, M1 대사체의 T_{max}는 대체로 투여 후 1-2시간임.

4) 개

- (방법)

종/균주	성별/연령	검체	분석법	분석물	투여방법 /투여기간	투여량
비글/개	암컷 및 수컷	혈장	HPLC MS/MS	파크리티닙 (유리염기)	경구투여 /7일간 BID	30mg/kg
					경구투여 /30일간 BID	20, 30, 40mg/kg → 8일 차에 5, 10, 20mg/kg
					경구투여 /39주간 BID	2.1, 7.1, 17.8(9일 차에 14.2)mg/kg

- 비글견에서 용량범위탐색시험: 반복 투여 시 암수 모두 파크리티닙 전신 노출(C_{max} 및 AUC)이 증가하였으며, 성별간 뚜렷한 차이는 없었음.
- 비글견에서 독성동태(TK) 및 14일 회복기를 평가하는 30일 독성시험: 모든 파크리티닙 용량 수준에서 TK 파라미터에 성별에 따른 유의한 차이는 없었음. 3일차, 5일차, 30일차에 파크리티닙 전신 노출(AUC_{0-8} 및 C_{max})은 용량에 비례하여 증가함. 반복 투여 시 20mg/kg BID 용량 수준에서 혈장 파크리티닙이 약간 축적되었으나, 유의하지 않음.
- 비글견에서 39주 경구 투여 독성시험: T_{max}는 1일 차에 첫 투여 후 2-4시간 범위였고, 90일차에는 2-8시간, 270일차에는 2-4시간 범위임. 1일차, 90일차, 270일차에 전신 노출(C_{max} 및 AUC)은 파크리티닙 용량에 따라 증가하였으며, 노출에 성별에 따른 일관된 차이는 없었음. 전반적으로, 1일차, 90일차, 270일차에 단회 투여 및 반복 투여 후 파크리티닙 노출은 2.1mg/kg BID부터 17.8/14.2 mg/kg BID까지의 용량 범위에서 용량 비례 이상으로 증가함. 90일차 및 270일차의 파크리티닙 전신 노출(AUC_{0-8}) 수치를 보아 축적됨을 알 수 있음. 90일차 및 270일차의 AUC_{0-8}는 모든 용량 수준에서 유사하였는데, 이는 시험 종료까지 항정상태가 유지되었음.

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- BALB/cAnNCrl 마우스 수컷에 [^{14}C]-파크리티닙 시트르산염 100mg/kg을 단회 경구 투여한 후, 168시간까지의 각 시점에 개체를 안락사하여 정량적 전신 자가조직방사선촬영술로 파크리티닙의 조직 분포를 평가한 결과, 수컷 마우스에서 약물 방사능은 투여 후 8시간까지 조직에 널리 분포하였으나, 대부분의 조직에서 조직 농도는 투여 후 24시간부터 168시간까지 빠르게 감소함. 대부분의 조직에서 최고 농도에 도달한 시점은 투여 후 겨우 1시간이었고, 시험 물질의 방사능이 가장 높았던 조직을 샘플링 시점(해당 조직의 T_{max}에 따라 달라짐)과 함께 기술해 보면, 소장(469,675 ng-eq/g, 투여 후 1시간), 맹장(245,696 ng-eq/g, 투여 후 8시간), 대장(229,445 ng-eq/g, 투여 후 8시간), 위(161,635 ng-eq/g, 투여 후 1시간), 간(81,109 ng-eq/g, 투여 후 1시간), 신장 피질(42,139 ng-eq/g, 투여 후 1시간), 부신 피질(32,175 ng-eq/g, 투여 후 4시간), 비장(29,621 ng-eq/g, 투여 후 1시간), 신장 수질(28,470 ng-eq/g, 투여 후 1시간), 망울요도샘(25,566 ng-eq/g, 투여 후 1시간) 순서임. 종합하면, 방사능 농도가 가장 높았던 것은 소화관계와 담즙이었고, 방사능 농도가 상당히 낮았던 것은 요로방광계였는데, 이는 담즙 배설이 주요 소실 경로임을 암시함. 농도가 가장 낮았던 조직은 중추신경계, 뼈, 안구 수정체였음.
- BALB/cAnNCrl 마우스 암컷에 [^{14}C]-파크리티닙 시트르산염 50mg/kg을 단회 경구 투여한 후, 24시간까지의 각

조직(혈장, 뇌, 폐)에서의 파크리티닙의 조직 분포를 평가한 결과, 뇌와 폐에서의 파크리티닙 노출($AUC_{0\text{-}last}$)은 혈장보다 각각 2배 및 19배 더 높았음. 투여 후 24시간에 혈장의 파크리티닙 농도는 정량한계미만(BLQ)이었으나 뇌와 폐에서는 매우 낮은 농도로 여전히 검출되었음. 이 시험에서 중추신경계에서 파크리티닙이 검출되었으나 방사성 ADME 시험에서는 그렇지 않았는데, 이는 두 시험에서 사용한 방법과 선택한 시점이 다르며 밸리데이션된 HPLC/MS-MS 분석법은 중추신경계에서의 파크리티닙 검출 민감도와 혈장에서의 파크리티닙 검출 특이도가 QWBA보다 더 우수할 가능성이 높음.

- 파크리티닙의 혈장단백결합률을 마우스, 개, 사람의 혈장을 모아서 평가함. 혈장 내 최종 파크리티닙 농도가 1000 ng/mL(염산염; 유리 염기로는 928.5 ng/mL)이 되도록 한 후, 인산염완충액(PBS)을 관류한 투석조에 이 혈장 샘플을 넣고 37°C에서 4시간 배양하고, 투석 샘플에서 비결합(유리) 파크리티닙을 HPLC/MS-MS로 측정하여 혈장단백결합률을 계산한 결과, 파크리티닙의 혈장단백결합률은 종 간에 유사하여, 마우스, 개, 사람에서의 결합률은 각각 99.41 ± 0.04, 99.63 ± 0.05, 99.88 ± 0.01임.
- 수컷 SD 랫드, 수컷 CD-1 마우스, 수컷 CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic (야생형) 마우스(약칭 수컷 CByB6 마우스), 수컷 BALB/c 마우스, 수컷 비글견, 암컷 뉴질랜드 흰토끼의 혈장에 헤파린나트륨을 처리하고 3가지 농도의 파크리티닙 용액(시트르산염; DMSO에 용해; 0.1, 1.0, 10 μg/mL; 유리 염기 농도로는 각각 0.07, 0.71, 7.1 μg/mL)을 첨가하여, 투석용 플레이트에서 배양 후 파크리티닙을 측정하여 혈장단백결합률을 계산한 결과, 모든 종에서 혈장단백결합률은 높게 나타남(97.1-99.1% 범위). 파크리티닙 회수율은 모든 종에서 82-104% 범위임.
- DMSO에 10, 25, 50 μg/mL 농도로 용해한 파크리티닙으로 사람 혈장 샘플과 평형투석시험을 수행하고, 파크리티닙의 농도를 측정한 결과, 10, 25, 50 μg/mL 농도의 파크리티닙 시트르산염의 단백결합률은 각각 98.8%, 97.7%, 97.1%임. 10 μg/mL 농도가 임상 C_{max}과 가장 가까운 것으로 예상되므로, 98.8%를 임상적으로 가장 타당한 혈장단백결합률 값으로 판단함.
- 각 종의 혈장에 파크리티닙을 첨가하여 최종 농도가 1.0, 10, 100ug/mL이 되도록 하고, 투석조의 한 챔버엔 사람 혈장, 다른 챔버엔 마우스나 개 혈장을 넣은 후 시간이 지난 후 혈장 샘플의 파크리티닙을 HPLC/MS-MS로 측정한 결과, 마우스와 개의 혈장에서 파크리티닙 농도가 증가함에 따라 상대 혈장단백결합률은 농도의존적으로 감소하였으며, 1 μg/mL 농도에서 파크리티닙의 사람 혈장 결합률은 마우스보다 5배 더 높았음.
- 1-100uM 농도에서 파크리티닙과 M1 및 M2 대사체의 혈장단백결합률을 평형투석시험을 수행하여 시간이 지난 후 혈장 샘플의 파크리티닙을 HPLC/MS-MS로 측정한 결과, 모든 시험 물질의 사람 혈장단백결합률이 비교적 높게 나타났는데, 높은 순서는 M2 > M1 > 파크리티닙이었으며, 모든 시험 물질이 단백 결합에 뚜렷한 농도의존성을 보여, 투여 농도가 증가할 때 단백결합 수치는 일관되게 감소함.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 마우스, 랫드, 개, 토끼, 사람의 간 미세소체에서의 안정성을 확인함. 실험 1: CByB6F1 마우스, SD 랫드, 뉴질랜드 흰토끼의 간 미세소체를 1μM의 파크리티닙과 함께 반응액(pH 7.4 인산염완충액과 보조인자 NADPH의 혼합액)에 첨가하여 37°C에서 배양함. 양성대조군인 테스토스테론(CYP-매개 반응의 양성대조군)을 유사한 조건에서 배양함. 파크리티닙 배양액은 0, 10, 20, 30, 60분 시점에, 테스토스테론 배양액은 0, 10, 30, 60분 시점에, 각각 100μL를 취하고 HPLC/MS-MS로 분석함. 실험 2: CD-1 마우스, 위스타 랫드, 비글견, 사람의 간 미세소체를 파크리티닙(5, 10, 50uM)과 반응액(pH 7.4 인산염완충액과 보조인자 NADPH의 혼합액)에 첨가하여 37°C에서 배양하고 대사체를 HPLC/MS-MS로 분석함. 실험 1: 마우스, 랫드, 토끼의 간 미세소체에서 파크리티닙의 T1/2는 각각 1.8분, 23분, 18분이었으며, 내인성 청소율(CLint)은 각각 0.783, 0.0598, 0.0775 mL/min/mg protein 였음.

이러한 결과는 파크리티닙이 각 동물 종의 간 미세소체에서 대사의 기질임을 시사함. 실험 2: 가장 빠르게 대사된 것은 랫드와 마우스였으며, 그 다음이 개와 사람이었음. T1/2는 각각 22분, 18분, 41분, 60분 이상이었음. 이 시험에서 확인한 대사체는 모두 7종이었으며, 랫드와 마우스에서의 주요 대사체는 M1이고, 사람과 개에서의 주요 대사체는 M4임(그러나 이후 in vivo 시험에서 M4는 어느 동물 종에서도 주요 대사체가 아님).

- 마우스, 랫드, 토끼의 간세포에서의 안정성을 확인함. CByB6F1 마우스, SD 랫드, 뉴질랜드 흰토끼의 동결보존 간세포를 현탁하여($1.5x10^6$ cells/mL) 1μM의 파크리티닙과 함께 반응액(pH 7.4 인산염완충액과 보조인자 NADPH의 혼합액)에 첨가하여 37°C에서 배양함. 이에 대응되는 대조군인 1μM 테스토스테론 및 100μM 7-히드록시쿠마린(7-HC, 글루쿠론산화 및 황산화의 양성대조군)을 유사한 조건에서 배양하여, 사용한 간세포의 효소활성을 HPLC/MS-MS로 분석함. 마우스, 랫드, 토끼의 간세포에서 파크리티닙의 T1/2는 각각 >120분, 72분, >120분이었으며, 청소율은 각각 <0.00385, 0.00642, <0.00385mL/min/10^6 cells임. 마우스와 토끼의 간세포에서, 120분에 잔존하는 파크리티닙의 비율은 각각 57% 및 85%임. 양성대조군인 테스토스테론의 T1/2는 0.9-2.0분이며, 청소율은 0.233-0.525임.
- 마우스, 랫드, 토끼의 미세소체 샘플을 HPLC-HRAMS로 잠재적인 대사체를 분석한 결과, 동물 종에서 검출된 대사체는 총 4개이며, 마우스에서 M3, 랫드에서는 M1, M2, M4, 토끼에서 M1, M2 대사체가 관찰되며 토끼에서 M2의 양이 특히 많았음.
- CByB6F1-마우스, SD-랫드, 뉴질랜드 흰토끼의 간세포에서 파크리티닙의 잠재적인 대사체를 HPLC-HRAMS로 분석한 결과, 동물 종에서 검출된 대사체는 총 6개이며, 마우스에서 M3,4,5,6, 랫드에서는 M1,2,3,4, 토끼에서 M3,4,5 대사체가 관찰되며 간세포에서 M2가 관찰되지 않았음.
- CByB6F1 마우스의 간세포를 현탁하여($1.5x10^6$ cells/mL) 10μM의 [^{14}C]-파크리티닙과 함께 반응시켜 파크리티닙의 대사 프로파일을 LC-HRAMS로 분석한 결과, 대사체로 추정되는 고유 피크가 총 12개(M1부터 M12까지) 확인되었는데, 그 중 6개는 이전에 [^{14}C]-파크리티닙으로 수행했던 사람 ADME 시험에서 확인된 대사체와 일치하였고, 이러한 결과는 파크리티닙 발암성시험에 이 마우스 계통을 사용하는 근거가 되었음.
- CD-1 마우스, Tg-rasH2 마우스, SD 랫드, 뉴질랜드 흰토끼에서 얻은 혈장 샘플을 HPLC-MS/MS로 분석한 결과. CD-1 마우스 및 Tg-rasH2 마우스: 파크리티닙과 13종의 대사체가 발견되었음. 13종의 대사체는 M1, M2, M3, M3a, M3b, M5, M6, M7, M8, M9, M9a, M12, M14a이며, 두 마우스 계통에서 관찰된 대사 프로파일은 유사하였음. 마우스 혈장에서 주요 구성 요소는 파크리티닙과 M1, M3b, M5 대사체였고, Tg-rasH2 마우스의 혈장에서는 M9 및 M9a 대사체가 주요 대사체였음. SD 랫드: 파크리티닙 대사체 프로파일은 마우스 혈장과 유사하였으며, 파크리티닙과 13종의 대사체가 발견되었음. 랫드 혈장에서 주요 구성 요소는 파크리티닙과 M1, M2, M3, M3a, M3b, M5, M7, M8, M9a 대사체임. 뉴질랜드 흰토끼: 파크리티닙과 14종의 대사체가 발견되었음. 14종의 대사체는 M1, M2, M3, M3a, M3b, M5, M6, M7, M8, M9, M9a, M12, M14, M14a임. 토끼 혈장에서 주요 구성 요소는 파크리티닙과 M1, M3a, M7, M8, M9 대사체임.
- 비글견의 정상견 및 BDC견에 [^{14}C]-파크리티닙을 단회 경구 위관 투여한 시험에서 혈장, 소변, 담즙, 대변 샘플에서 [^{14}C]-파크리티닙과 그 대사체를 식별, 프로파일링, 정량하였음. 비글견에 [^{14}C]-파크리티닙 10 mg/kg을 단회 경구 투여한 후 총 16종의 파크리티닙 대사체가 확인되었는데, M1, M2, M3, M3c, M3d, M5, M6, M7, M8, M16, M17, M18, M18a, M19, M20, M21임. 파크리티닙의 대사 경로는 산화, N-탈알킬화, O-탈알킬화, 가수분해, 글루타티온(glutathione) 포합, 글루쿠론산화, 황산화였고, M22와 M23은 농도가 매우 낮고 이온화가 쉽지 않아 완전히 규명할 수 없었음. 혈장에서 총 AUC의 96.5%가 파크리티닙이었고, M1은 3.50%로 미량이었음. 소변을 통해서 배설되는 양은 매우 낮았으며, 발견되는 대사체는 모두 1% 미만이었음. 담즙을 통한 소실이 파크리티닙

의 주요 경로로, 투여량의 62.91%를 차지하였으며, 주요 대사체인 M6 및 M21은 각각 18.85% 및 18.63% 였고, 그 외 대사체들은 2-6.7%임.

- 건강한 피험자에게 [^{14}C]-파크리티닙을 단회 경구 투여한 시험에서 혈장, 소변, 담즙, 대변 샘플에서 [^{14}C]-파크리티닙과 그 대사체를 식별, 프로파일링 하였음. 전반적으로, 마우스, 랫드, 토끼, 개에서 in vivo로 확인된 대사체는 사람과 유사하였고, 사람에서만 확인된 고유한 대사체는 없었음. 마우스, 랫드, 토끼에서 주요 대사체는 M1 대사체였는데, 사람에서 파크리티닙 노출의 대략 10%에 달하는 주요 대사체로 확인된 M2 대사체임.
- CYP450효소에 대한 파크리티닙의 가역적 억제능을 확인한 결과, CYP1A2, CYP2C19, CYP3A에서 억제능이 있었고, 그 중 CYP1A2, CYP3A, CTP2C19에서 NADPH 유무에 따라 IC_{50} 변화 배수가 1.5이상이었으므로 비가역적 억제의 가능성이 있음. 파크리티닙은 BCRP, OCT1, OCT2, P-gp를 저해했으며, BSEP, OAT1, OAT3는 저해하지 않음.(FDA 기준으로는 7종 모두 저해제에 속했으며, EMA 기준으로는 CYP1A2, CYP2C19, CYP3A가 저해제에 속함)
- 간 미세소체에서 파크리티닙이 CYP1A2, CYP3A의 억제제이며, 시간 의존적 억제제임을 확인함. In vitro 시험에서 파크리티닙은 10μM에서 인간 PXR의 강한 활성화제이고, 5μM에서 인간 AhR의 중등도 활성화제임. 따라서 파크리티닙은 CYP3A4와 CYP1A2의 잠재적 유도제임.

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 수컷 BALB/cAnNCrl 마우스 2개군에 단회 경구 투여한 [^{14}C]-파크리티닙 100mg/kg의 배설 경로 및 배설 속도를 규명함. Group 2에서 투여 후 168시간까지의 각 시점에 채혈하여 PK를 분석하고, Group 1에서 144시간까지의 각 시점에 소변, 대변에서 방사능 농도를 분석함. 파크리티닙은 주로 대변을 통해 소실되었으며(투여량의 90.98%), 소변의 방사능은 1.49%임. 경구 단회 투여한 방사능의 168시간 동안 총 회수율은 92.97%였고, 마우스에서 경구 단회 투여한 [^{14}C]-파크리티닙의 주로 분포하는 곳은 장관계였고, 요로방광계의 방사능 농도는 매우 낮아, 주요 소실 경로가 담즙 배설임을 확인함.
- 정상 및 BDC한 수컷 비글견(군당 4마리)에 [^{14}C]-파크리티닙 유리 염기 캡슐(10 mg/kg) 하나를 경구 투여한 후 [^{14}C]-파크리티닙의 PK와 배설 균형을 규명함. 72시간까지의 각 시점에 채혈을 하여 PK를 분석하고, 각 시점에 소변, 대변에서 방사능 농도를 분석함. 모든 개체에서, 투여한 [^{14}C]-파크리티닙의 방사능은 투여 후 72시간까지 모두 회수되었음. 정상 수컷견에서 투여량은 대부분 대변으로 소실되었고, 투여 후 72시간까지 소변은 총 투여량의 평균 1.46%, 대변은 105.4%였음. BDC 수컷견에서(4마리) 투여 후 72시간까지 소변, 담즙, 대변에서 회수된 [^{14}C]-파크리티닙의 방사능은 각각 총 투여량의 3.15%, 63.8%, 36.4%였음. 투여량의 대부분(약 64%)은 담즙을 통해 소실되었으며, 소변으로 배설되는 양은 미미함. 경구로 투여한 파크리티닙은 위장관에서 빠르게 흡수되며 방사능이 가장 많이 회수된 배설물 분획은 투여 후 8시간까지의 분획임으로 보아 또한 빠르게 소실됨.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 주요 약리 기전: 파크리티닙은 골수섬유증을 치료하는 의약품으로, 골수섬유증의 원인으로 조절되지 않는 JAK2 신호 전달에 의함으로 알려져 있음. 파크리티닙은 야생형 JAK2, 변이형 JAK2V617F, FMS-유사 티로신 인산화 효소3(FLT3)를 억제하는 활성을 보이는 경구용 인산화 효소 억제제로서, 하류 신호전달인 STAT3와 STAT5의 인산화 수준이 감소하였고 항증식이 억제되었음.
- In vitro: JAK2V617F 변이를 발현하는 마우스 암세포주, IL-3 의존적인 마우스 암세포주, FLT3-ITD 변이가 있는 사람 백혈병 MV4-11 세포주 및 JAK2V617F 변이가 있는 사람 적백혈병 HEL 세포주를 이용하여 파크리티닙의

항증식 활성을 평가한 결과, 2가지 마우스 암세포주와 FLT3-ITD 변이가 있는 MV4-11 세포주에서 강하게 증식을 억제 하였고 그 외 세포주(HEL 세포, 림프종 세포, 전립선 암 세포주, 대장암 세포주 등)에서는 중등도로 억제함.

- In vivo: JAK2 유도 MPN. FLT-3 유도 AML 마우스 이종이식 모델, 유방암 및 전립선 종양 형성 마우스 이종이식 모델에서 파크리티닙의 활성을 평가한 결과, MPN 및 AML 이종이식 모델에서 질병 증상 완화에 매우 효과적이었지만, 유방암 모델에서는 효과가 제한적이었고 전립선암 모델에서는 활성이 전혀 없음.
- 중추신경계: 마우스에서 50, 150, 300(→200)mg/kg까지 30일간 하루에 2번 경구 투여 시, 200mg/kg 투여군에서 운동 협응 장애, 기면, 악액질이 관찰되었으나 사망 및 빈사가 유의하게 나타나 중요도가 낮음. 랫드에 최대 125mg/kg까지 13주간 하루에 2번 경구 투여 시, 최대 용량에서 근육 긴장도 감소, 굽은 자세, 과도한 타액 분비가 관찰되었으나 독성이 나타나는 용량임. 개에서의 39주간 10mg/kg 반복 투여 독성 연구 결과, 타액 분지, 경련성 머리 운동, 공격적 행동 등이 관찰되었으나 이는 독성이 있는 용량에서 관찰되었음. 따라서, 파크리티닙이 중추신경계에 직접적인 유해 효과를 미치지 않음.
- 호흡기계: 개를 대상으로 30mg/kg을 단회 경구 투여 연구, 39주간 10mg/kg 반복 투여 독성 연구 결과, 파크리티닙에 의한 호흡기계에서 이상반응이 관찰되지 않음.
- 심혈관계: 파크리티닙이 다양한 수송체와 채널 단백질에 미치는 영향을 시험관 내 연구를 통해 조사한 결과, hERG 칼륨 채널에 결합하여 억제에 대한 가능성을 확인하였음. 개를 대상으로 30mg/kg을 단회 경구 투여 연구, 39주간 10mg/kg 반복 투여 독성 연구 결과, 파크리티닙에 의한 ECG 또는 혈압에서 이상반응이 관찰되지 않음.
- 흡수: Caco-2 세포로 단층 투과성 연구 결과, 파크리티닙은 높은 투과성과 낮은 유출률을 보였으며, P-gp 수송체의 기질이 아님을 확인했음. 단회 경구 투여시 마우스에서는 빠르게 흡수(T_{max}=1.3시간)되고, 랫드 및 개에서는 중간 정도의 흡수(T_{max}=4시간)가 관찰됨. 파크리티닙은 마우스, 랫드, 개에서 높은 분포 용적을 보였으며, 경구 생체이용률은 각각 39%, 10%, 24%임. 즉 종 간에 흡수 차이가 있으며, 경구투여 시 흡수율에 영향을 받을 것으로 보임. 마우스에서는 빠른 청소율을 보이고, 랫드, 개에서는 중간 정도의 청소율을 보임. $T_{1/2}$는 비교적 긴 편이며 이는 조직 분포가 크기 때문이며, 특히 랫드와 개에서 마우스보다 대사속도가 더 느림에도 불구하고 $T_{1/2}$가 비슷한 것은 조직 분포가 낮기 때문임. 반복 투여 시 일반적으로 파크리티닙에 대한 AUC와 C_{max}가 용량 수준에 따라 증가하였고, 축적이 관찰되었으며, 랫드를 제외하고는 주목할 만한 성별에 따른 차이가 관찰되지 않았음. 임신하지 않은 토끼와 임신한 토끼의 반복 투여 시, 임신한 토끼에서의 AUC 축적비는 최소 4배 이상이었음.
- 분포: 파크리티닙은 마우스, 랫드, 토끼, 개 및 사람에서 혈장 단백질에 높은 결합률(>97%)을 보였으며, 사람의 경우 혈장 단백질 결합은 농도 의존적인 것으로 나타났으며, 고농도에서 결합률이 낮아짐. M1 및 M2 대사체도 혈장 단백질에 높은 결합률을 보였으며, 농도 의존적으로 결합률이 낮아짐. 마우스에서 단일 경구 투여 후 [^{14}C]-파크리티닙의 분포를 관찰하였는데, 가장 높은 농도는 위장관과 담즙이었으며 가장 낮은 농도의 조직은 중추신경계, 뼈, 눈이었음.
- 대사: 마우스, 랫드, 토끼, 개 및 사람의 간 미세소체와 간세포에서 대사 안정성을 평가한 결과, 사람에서 $T_{1/2}$는 60분 이상이었고, 그 외 동물 종에서는 사람보다 빠르게 대사되었고 이는 비슷한 용량 수준에서 인간의 노출 수준이 더 높았음을 뜻함. 파크리티닙은 각 종의 간에서 대사의 기질이며, CYP450 효소 중 CYP3A4의 기질임.

  생체 내 대사체 연구를 통해 대사체의 종류를 확인한 결과, 모든 종에서 공통적으로 M1 대사체가 검출되었고, M2의 경우 사람에서는 주요 대사체(약 10%)였지만 다른 동물 종에서는 그렇지 않았고, M3는 동물 종에서 나타나는 주요 대사체이며, 사람 특이적으로 검출되는 대사체는 없었음.

- 배설: [^{14}C]-파크리티닙을 100mg/kg 용량으로 마우스에 경구 투여 후 관찰한 결과, 168시간 이내에 마우스에서 제거되었으며 총 방사능의 92.97%가 회수되었으며 대부분 대변의 형태로 배설되었음. 담관을 삽관한 개에서 [^{14}C]-파크리티닙을 100mg/kg 용량으로 경구 투여 후 관찰한 결과, 투여된 용량의 64%는 담즙에서 제거되었음. 따라서, 경구 투여된 파크리티닙은 위장관을 통해 흡수된 후 담즙으로 배출되어 대변으로 배설되는 경로를 가짐.
- CYP450: 인간 간 마이크로솜을 이용한 CYP 저해 연구에서, 파크리티닙 시트르산염은 시험 농도 범위(0.1~350 μM) 내에서 시험 된 7가지 CYP 효소(CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP3A)를 중 관찰된 가장 강력한 저해는 CYP1A2, CYP2C19 및 CYP3A에 대한 것이었고 모두 시간 또는 용량에 의존적이었고, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 및 CYP2D6는 약한 저해였음. 파크리티닙의 CYP450 유도 효과는 뚜렷하지 않음.
- PXR 및 AhR 핵 수용체 활성화를 통한 인간 CYP450 효소를 유도하는 효과를 관찰한 결과, PXR의 강한 활성제임을 확인함.
- 수송체: 파크리티닙은 BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, P-gp의 기질이 아님. 파크리티닙은 BCRP, OCT1, OCT2 및 P-gp의 억제제임. 파크리티닙은 BSEP, OAT1 또는 OAT3의 억제제가 아님
- 염산염과 시트르산염의 약동학 프로파일과 내약성을 비교한 결과, 두 염 형태는 생물학적으로 동등함을 보였으며, 시트르산염에서 더 일관된 약동학 프로파일을 보임.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출한 임상시험은 GCP에 따라 수행되었음
- 국외 허가(미국) 당시 제출 자료임을 입증할 수 있는 자료 제출함

6.2. 임상시험자료집 개요

- 총 19건의 임상시험 완료, 1건 진행 중임

- 건강인 대상 : 제1상 임상시험 총 12건
- 환자 대상 : 총 7건, 제1상 1건, 제1/2상 2건, 제2상 2건(PAC203 등) 및 제3상 2건(PERSIST-1, PERSIST-2)
  핵심 임상시험(PERSIST-2)
- 진행 중인 제3상 임상시험 1건(PACIFICA)

<건강인 대상>

시험번호	임상시험 제목
생물약제학적 시험	
PAC101 (제형)	A Phase 1, Open-Label, Single-Dose, Randomized, 2-Period, 2-Treatment-Sequence Crossover Study to Assess the **Relative Bioavailability** of Pacritinib Following Oral Administration as **Capsule and Solution Formulations** in Healthy Subjects
SB1518-2010-006 (식이영향)	A Randomized, Single-Dose, Two-Treatment, Two-Sequence, Two Period Crossover Study of the **Effect of Food** on the Bioavailability and Pharmacokinetics of SB1518 in Healthy Volunteers
PAC108 (원료제조소 변경)	A Phase 1, Open-Label, Single-Dose, Randomized, 2-Period Crossover Study to Assess the **Bioequivalence of Two Pacritinib Drug Product Formulations** (Phase 3 Clinical Trial [P3CT] Formulation [Reference] and Final Market Image [FMI] Formulation [Test]) Following Oral Administration in Healthy Subjec
약동학시험	
PAC102 (ADME)	A phase 1, open-label study to investigate the **absorption, metabolism, excretion, and mass balance** of **[14C]pacritinib** following a single oral dose in healthy male subjects.

PAC107 (심장 안전성)	A Phase 1, Single-Center, Pacritinib- Versus Placebo-Blinded, Active- and Placebo-Controlled, Randomized, 3-Way Crossover Study to Evaluate the **Cardiac Safety** and **Pharmacokinetics** Following a Single Oral Dose Administration of Pacritinib in Healthy Subject
SB1518-2010-004 (공복 PK)	A Randomized, Single-Dose, Three-Treatment, Six-Sequence, Three-Period Crossover Study of the Pharmacokinetics and Sources of Variability of SB1518 After Oral Administration to Healthy Volunteers **Under Fasted Conditions**
내인성 인자	
PAC103 (간 장애)	A Phase 1 Open-label, Single-dose, Parallel-group Study to Determine the Pharmacokinetics of Pacritinib in Patients with **Impaired Hepatic Function** in Comparison With Healthy Subject
PAC105 (신장애, 말기 신장애)	A Phase 1 Open-Label, Single-Dose, Parallel-Group Study to Determine the Pharmacokinetics of Pacritinib in Patients with **Mild, Moderate, and Severe Renal Impairment and End-Stage Renal Disease (ESRD)** Compared to Healthy Subject
PAC110* (간 장애; 다회투여)	A Phase 1, Open-Label, **Multiple-Dose** Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Pacritinib in Subjects with Varying **Degrees of Hepatic Impairment** Compared to Healthy Subjects
외인성 인자	
PAC104 (상호작용)	A Phase 1, Open-Label, Drug-Interaction Study to Evaluate the Effect of **Clarithromycin, a Potent CYP3A4 Inhibitor,** on the Systemic Exposure of Pacritinib in Healthy Subjects
PAC106 (상호작용)	A Phase 1, Open-Label, Drug-Interaction Study to Evaluate the Effect of **Rifampin, a Potent CYP3A4 Inducer,** on the Systemic Exposure of Pacritinib in Healthy Subjects
PAC109 (상호작용)	A Phase 1, Open-Label, Fixed-Sequence, Two-Part Drug-Drug Interaction Study to Evaluate the Effect of Pacritinib on the Systemic Exposure of a **Cocktail of Cytochrome P450 and Transporter Substrates** and the Effect of a **CYP450 3A4 Moderate Inducer and Moderate Inhibitor** on the Systemic Exposure of Pacritinib in Healthy Male Subjects

<환자 대상>

시험번호	임상시험 제목
▲ 안전성·유효성 임상시험	
- 통제된 임상시험 : 골수섬유증 환자 3상 2건 완료 /진행 중 1건	
PAC325 (PERSIST-1)	A Randomized Controlled Phase 3 Study of **Oral Pacritinib versus Best Available Therapy** in Patients with Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis
PAC326 **(PERSIST-2)** * 핵심	A Randomized Controlled Phase 3 Study of **Oral Pacritinib versus Best Available Therapy** in Subjects **with Thrombocytopenia** and Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis
PACFICA *(진행 중)*	A Randomized, Controlled Phase 3 Study of **Pacritinib Versus Physician's Choice** in Patients with Primary Myelofibrosis, Post Polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post Essential Thrombocythemia Myelofibrosis **with Severe Thrombocytopenia(Platelet Counts <50,000/μL**
- 통제되지 않은 임상시험 : 비대조 1/2상 시험 완료 5건 중 골수섬유증 환자 대상 3건	
· 골수섬유증 환자	
SB1518-2007-001	A Phase 1/2 Study of SB1518 for the Treatment of Advanced Myeloid Malignancies
SB1518-2008-003	A Phase 1/2 Study of Oral SB1518 in Subjects with Chronic Idiopathic Myelofibrosis
PAC203	Phase 2 Study: An Open-Label, Randomized, Phase 2 **Dose-Finding Study** of Pacritinib in Patients with Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis **Previously Treated with Ruxolitinib**

· 기타 암 환자 (진행된 림프종 악성 종양)	
SB1518-2007-002	A Phase 1 Study of SB1518 for the Treatment of Advanced Lymphoid Malignancie
SB1518-2010-005	A Phase 2 Safety and Efficacy Study of SB1518 for the Treatment of Advanced Lymphoid Malignancies

6.3. 생물약제학시험

- 파크리티닙 캡슐의 신청 제형은 임상시험 제형과 동일하며, 투여경로(경구)도 동일함. 원료제조소 변경에 따른 완제의약품이 유사함을 입증하기 위한 생물학적동등성임상시험(임상시험 PAC108)을 수행하였으며, 각 캡슐제를 400mg (4×100mg)씩 투여 후 두 제제의 PK 파라미터를 분석 한 결과 생물학적으로 동등하게 나타남.
- 건강한 시험대상자에서(PAC101 시험) 파크리티닙 캡슐제의 상대적 경구 생체이용률을 파크리티닙 경구용 액제와 비교 시(파크리티닙 400mg캡슐(100mg×4개) vs 파크리티닙 80mg 경구용 액제), 두 제형의 파크리티닙은 쉽게 흡수되어 천천히 소실되었음. 캡슐 섭취 후 Tmax는 경구용 액제에 비해 지연되었으며, Tmax 중앙값은 각각 6.0시간(5.0-12.0시간 범위) 및 2.0시간(2.0-5.0시간 범위)이었음. 파크리티닙 캡슐제(2/3상)의 경구 생체이용률은 경구용 액제의 약 58.6%로 나타남.
- 파크리티닙의 경구 생체이용률에 음식이 미치는 영향을 1상 시험(SB1518-2010-006)에서 평가하였음. 18명의 건강한 자원자를 2×2 교차 설계의 2가지 순서의 군에 무작위배정하여(군 당 9명) 각 기간에 파크리티닙 2/3상 캡슐제 200mg(2 x 100mg)을 식후 및 공복에 1회 투여하였음. 식후 또는 공복 시의 파크리티닙 경구투여 시, Cmax, AUC0-t, AUC0-inf의 식후/공복 기하평균비의 90% CI가 80-125% 범위 이내였음. 음식 섭취는 파크리티닙의 경구 생체이용률에 유의한 영향을 미치지 않았으므로, 파크리티닙은 식사의 시기나 종류에 관계없이 투여할 수 있음.
- 생물약제학시험, 임상약리시험, 안전성·유효성 시험에서 사람 혈장 및 소변 생체시료를 분석하여 파크리티닙과 M1 대사체를 정량하였음. 모든 분석물질은 밸리데이션된 HPLC-MS/MS로 분석하였음.

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과
[PAC101] 건강한 시험대상자에서 **파크리티닙 캡슐 및 파크리티닙 용액 제형**을 경구 투여 시의 상대적 생체이용률을 평가하기 위한 공개, 단회투여, 무작위배정, 2-기간, 2-치료제 교차 시험 * 2015년 9월 보고서							
1상	PAC 101	**(목적)** - 1차: 파크리티닙 경구용 캡슐 및 액제의 상대적 생체이용률 및 PK 규명 - 2차: 파크리티닙 캡슐제 및 액제를 단회 경구 투여 시, 건강인에서 안전성 및 내약성 평가, 시간에 따른 파크리티닙의 약력학적 변화(STAT3 인산화 억제)를 규명 **(시험설계)** 1상, 라벨공개, 단회투여,					**(투여군)** 투여기 1 (1일차) 및 투여기 2 (8일차)에 공복 상태에서, 무작위배정한 투여순서군에 따라 아래와 같이 파크리티닙을 단회 경구 투여. • 투여 A: 파크리티닙 2/3상 캡슐제 400 mg (4×100 mg) • 투여 B: 파크리티닙 경구용 액제 80 mg (120 mL) 경구용 용량 설정 : 1상 임상시험 SB1518-2007-001, SB1518-2007-002 및 SB1518-2008-003의 근거에 기반하여 400mg 캡슐제 단회투여가 이후 임상개발프로그램의 권장용량으로 결정됨. **(검체 채취시간) 기간 1, 2** Day 1: 투여 전(0), 1, 2, 4, 5, 6, 7, 12 h Day 2: 24h, 36 h / Day 3: 48h, 60 h Day 4: 72, 84 h / Day 5: 96, 108 h Day 6: 120 h / Day 7: 144 h / Day 8: 168 h (=기간 2의 Day1)

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험
(번호/
저널명)</th><th>시험
목적</th><th>디
자
인</th><th>대상
환자</th><th>투여
용량
및
방법</th><th>투
여
기
간</th><th>평가항목
결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td colspan="5">무작위배정, 2개 기간, 2가지 투여 순서, 교차시험

(대상자) 건강한 성인
N = 12 명 모두 시험완료
각 투여순서군 당: 6명
남/녀 10/2
평균 33세 (25-43세)

(투여약물) 파크리티닙
• 400 mg IR 캡슐
(100 mg x 4),
2/3상 캡슐제
• 80 mg 경구용 액제
(120 mL 용액)
CTI BioPharma Corp.

(투여용법) 공복 시, 경구, 단회투여
캡슐제 물 240 mL과 복용
경구용 액제 120 mL를
복용 후 물 120 mL을 복용</td><td>(분석군) 12명의 시험대상자 모두 PK 분석대상군에 포함됨.
안전성 분석군, PK 분석군, PD 분석군
(평가항목) AUC0-t, AUC0-∞, Cmax, tmax, tlast, λz, t1/2, CL/F, Vz/F, Frel(Relative bioavailability) / 용량 보정 노출도

(인구학적분포) 12명 모두 시험완료; 남성 10명/여성 2명, 연령 중앙값 33세 (25-45세), BMI 중앙값 25.7kg/m^2, 백인 (66.7%).

(노출도) 모든 시험대상자는 파크리티닙 총 480mg을 투여받음
Table 12-1: Study Drug Exposure
<table>
<tr><th>Sequence</th><th>Subject Numbers</th><th>Drug Administered</th><th>Period</th><th>Total Exposure Per Subject (mg)</th></tr>
<tr><td rowspan="2">A/B</td><td rowspan="2">001, 004, 005, 007, 010, 012</td><td>Treatment A:
400 mg Pacritinib Oral Capsule</td><td>1</td><td>400</td></tr>
<tr><td>Treatment B:
80 mg Pacritinib Oral Solution</td><td>2</td><td>80</td></tr>
<tr><td rowspan="2">B/A</td><td rowspan="2">002, 003, 006, 008, 009, 011</td><td>Treatment B:
80 mg Pacritinib Oral Solution</td><td>1</td><td>80</td></tr>
<tr><td>Treatment A:
400 mg Pacritinib Oral Capsule</td><td>2</td><td>400</td></tr>
</table>
Source: Listing 16.2.5-1.

(약동학적 파라미터) 파크리티닙 및 대사체 M1 (하단 표 참조)
<u>1) 파크리티닙</u>
- 두 제형의 파크리티닙은 쉽게 흡수되고, 천천히 소실되었음.
평균 농도-시간 프로파일은 캡슐제가 액제 대비 높았음.
파크리티닙 농도는 서서히 감소하였으며 대체로 선형이었음.
- 캡슐 섭취 후 tmax는 경구용 액제에 비해 지연되었는데, Tmax 중앙값은 각각 6.0시간(5.0-12.0시간 범위) 및 2.0시간(2.0-5.0시간 범위)이었음.
- 캡슐제와 경구용 액제의 t1/2 기하평균은 각각 37.5시간 및 45.5시간임.
캡슐제 및 액제의 Vz/F(L)은 각각 112 (44.6), 79.8 (53.1)임
- 용량-보정한 Cmax, AUC 기하평균 모두 캡슐제가 경구용 액제보다 낮았음.
- Cmax 및 AUC(0-inf) 기반의 파크리티닙 캡슐제의 경구용 액제 대비 상대적 생체이용률(Frel)은 각각 43.6% 및 58.6%였음.
- 용량-보정(DN)한 Cmax, AUC0-t 및 AUC0-inf는 변동성이 중등도이거나 높음. 기하 CV는 캡슐제가 각각 28.3%, 44.8%, 47.1%, 경구용 액제가 각각 31.3%, 56.2%, 58.7%였음. DN Cmax의 개인 간 변동성은 낮았으나 (24.7%), DN AUC0-t 및 DN AUC0-inf의 개인 간 변동성은 높았음(각각 49.5% 및 51.9%). DN Cmax, DN AUC0-t, DN AUC0-inf의 개인 내 변동성은 대체로 낮았음(각각 17.5%, 16.8% 및 16.6%).

<u>2) 대사체 M1</u>
- 두 제형의 파크리티닙 경구 투여 시, M1 대사체가 혈장에서 빠르게 나타났으며 천천히 소실되었음.
- M1 대사체의 노출은 제형에 관계없이 모약물 전신 노출의 5-6%였음.
M1 대사체의 평균 농도-시간 프로파일은 캡슐제가 경구용 액제보다 높았음.
- 캡슐제 투여 시 대사체 M1의 Tmax 중앙값은 경구용 액제보다 지연됨.
대사체 M1의 Tmax 중앙값은 각각 5.0시간(범위 4.0-8.0시간) 및 2.0시간(범위 2.0-5.0시간)이었음. 이는 모약물의 흡수가 지연되며 M1 대사체의 생성이 지연된 때문인 것으로 추정됨.</td></tr>
</table>

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디 자 인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투 여 기 간	평가항목 결과
							- M1 대사체 농도는 Cmax 도달 후 서서히 감소하였고, 대체로 선형(monophasic)이었음. - 캡슐제와 경구용 액제의 M1 대사체 t1/2의 기하평균은 거의 유사하여 각각 37.7시간 및 36.1시간이었음. - M1 대사체의 DN Cmax, DN AUC0-t, DN AUC0-inf의 기하평균은 모두 캡슐제가 경구용 액제보다 낮았음. - M1 대사체에 대하여 기하 CV로 평가 시, 캡슐제는 DN Cmax, DN AUC0-t, DN AUC0-inf의 변동성이 낮았던 반면(각각 22.8%, 27.8%, 29.1%), 경구용 액제는 DN Cmax, DN AUC0-t, DN AUC0-inf의 변동성이 중등도이거나 높았음(각각 35.8%, 54.0%, 53.1%). **(약력학)** 파크리티닙 투여 168h 이후까지 수집된 혈액검체에서 인산화된 STAT3(pSTAT3) 및 Total STAT3를 측정 시, 중등도의 sSTAT3 억제효과 나타남. 말초혈액단핵세포(PBMCs)을 Quintiles를 사용하여 pSTAT3 및 Total STAT3의 단백질 수준을 ELISA를 통해 측정함. PBMCs에서 자극된 pSTAT3/비자극 Total STAT3의 비(ratio)를 구함. - Emax, TEmax, AUEC0-t: 전반적으로 파크리티닙을 400mg 캡슐 또는 80mg 경구용 액제로 투여 시 pSTAT3 억제 효과는 완만했음. 또한 두 제제 모두 pSTAT3 억제 효과는 변동성이 컸음. 400mg 캡슐 또는 80mg 경구용 액제는 pSTAT3 프로파일이 유사하게 나타났음. **(안전성)** 이 약 투여 후, AE, SAE, 임상실험실검사, 활령징후, 12-ECG, 신체검사, HDYF 질문 검사하였을 때, 파크리티닙 캡슐제 및 경구용 용액 모두 안전성 및 내약성 확인됨. - 12명 중 4명(33.3%)이 총 7건의 TEAE(모두 1등급)를 경험함 - 가장 흔하게 보고된 TEAE는 구역(2건, 2명/12명(16.7%))이었고, 복부불편감, 설사, 구토, 열상(laceration) 및 두통이 각각 1건씩, 1명/12명(8.3%) 보고됨. - 대부분의 TEAE는 시험자에 의해 이 약과 연관성 가능성이 있을 것으로 판단되었으며 약을 투여한 날 발생하여 2일 내에 해소되었음. - 이 약의 TEAE로 시험을 중단한 사례는 없었음. 사망 또는 SAE도 없었음. - 임상실험실검사, 활력징후, 신체검사, ECG에서 임상적 유의한 점 없었음. - TEAE 발생빈도는 기간 1과 기간 2에 걸쳐 유사하였음. - 파크리티닙의 노출 증가에 따라 위장관 장애가 증가하였음.

파크리티닙					
기하평균(%CV)					
Cmax (ng/mL)	Tmax median (hr)	AUC0-t (ng*hr/mL)	AUC0-inf (ng*hr/mL)	t1/2 (hr)	CL/F (L/hr)
투여 A: 캡슐제					
3830 (28.3)	6.00 (5.00-12.0)	184000 (44.8)	193000 (47.1)	37.5 (24.4)	2.08 (47.1)
투여 B: 액제					
1760 (31.3)	2.00 (2.00-5.00)	61600 (56.2)	65800 (58.7)	45.5 (29.3)	1.22 (58.7)

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디 자 인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투 여 기 간	평가항목 결과

파크리티닙 파라미터	투여A: 파크리티닙 캡슐 400 mg (시험물질) N=12		투여B: 파크리티닙 액제 80 mg (대조물질) N=12		시험물질/ 대조물질 비율(%)	비율의 90% CI	개인간 변이 (CV%)	개인내 변이 (CV%)
	LS 평균	(90% CI)[a]	LS 평균	(90% CI)[a]				
DN Cmax (ng/mL/mg)	9.58	(8.2, 11.2)	22.0	(18.8, 25.7)	43.6	(38.4, 49.6)	24.7	17.5
DN AUC0-inf (ng*hr/mL/mg)	482	(367.8, 630.9)	823	(628.1, 1077.4)	58.6	(51.8, 66.1)	51.9	16.6
DN AUC0-t (ng*hr/mL/mg)	461	(355.2, 597.5)	770	(593.7, 998.6)	59.8	(52.9, 67.7)	49.5	16.8

출처: 5.3.4.1 건강한시험대상자의PD 및PK/PD 시험보고서, PAC101 임상시험결과보고서, 표14.2.1-3참조.
참고: 두 투여기를 모두 완료한 시험대상자의 데이터를 분석하였음.

파크리티닙 대사체 M1		
파라미터	기하평균(CV%)	
	투여A: 파크리티닙 캡슐 400 mg (N=12)	투여B: 파크리티닙 경구용액제 80 mg (N=12)
Cmax (ng/mL)	359 (22.8)	163 (35.8)
DN Cmax (ng/mL/mg)	0.896 (22.8)	2.04 (35.8)
Tmax[a] (hr)	5.00 (4.00 - 8.00)	2.00 (2.00 - 5.00)
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	10600 (27.8)	3380 (54.0)
DN AUC_{0-t} (ng*hr/mL/mg)	26.6 (27.8)	42.3 (54.0)
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	11100 (29.1)	3570[b](53.1)
DN AUC_{0-inf} (ng*hr/mL/mg)	27.8 (29.1)	44.6[b](53.1)
$t_{1/2}$(hr)	37.7 (34.2)	36.1[b](29.9)

DN = dose-normalized
a 중앙값 (범위).
b N=11. 한 시험대상자(시험대상자번호 005)에서 산출한 t1/2가 89.0시간으로 샘플링 간격의 절반보다 길어서, 이는 요약통계량에서 제외하였다.

[SB1518-2010-006] 건강한 시험대상자에서 SB1518(=파크리티닙)의 경구 생체이용율 및 약동학에 미치는 **식이영향 평가**를 위한 무작위 배정, 단회투여, 2-투여, 2-순서, 2-기간 교차 시험
* 2011.3.17. 보고서

1상	SB1518-2010-006	**(목적)** - 1차: 고열량 고지방 식이가 건강인에서 파크리티닙의 생체이용률과 PK 에 미치는 영향 규명 **(시험설계)** 공복 및 식후 조건에서의 1상, 라벨공개, 단회, 2가지 투여, 2가지 순서, 2개 기간, 교차시험 **(대상자) N= 18 명** 2 x 2 교차설계 2 개 순서군 무작위배정	**(투여군)** 투여기 1 및 투여기 2 (두 기간 사이에 최소 14일의 휴약기)에 식후 또는 공복 상태의 시험대상자에게, 무작위배정한 투여순서군에 따라 아래와 같이 파크리티닙을 단회 투여 • 투여 A: 고열량 고지방 식이 후 파크리티닙(2/3상 캡슐제) 200mg(2×100 mg) 투여 (식후 투여) • 투여 B: 하룻밤(최소 10시간) 공복 후 파크리티닙(2/3상 캡슐제) 200mg (2×100 mg) 투여 (공복 투여) **(검체 채취시간) 각 기간별** 혈액 채취: 투여 전 및 투여 후 1, 2, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 8, 12, 18, 24, 36 및 48h/ 60, 72, 96, 120, 144h **(분석군)** 18명의 시험대상자 모두 PK 분석대상군에 포함 **(평가항목)** Cmax, AUC0-t, AUC0-inf, tmax, tlast, λz, t1/2, CL/F, Vz/F

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디 자 인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투 여 기 간	평가항목 결과
		(군당 9명) 남/녀 15/3 평균 33세 (18-51세) **(투여약물)** 파크리티닙 • 공복 시, 200mg 캡슐(100mg x 2); 2/3상 캡슐제 • 식후, 200mg 캡슐(100mg x 2); 2/3상 캡슐제 **(투여용법)** 경구, 단회투여 Day 1: 전날 저녁 공복(10시간) 이후 - 공복 투여군: 물 240mL과 파크리티닙 복용 - 식이 투여군: 투여받기 30분 이전에 최초 고열량, 고지방 식사함. - 물 섭취 제한: 투여 전후 1시간 이내 - 표준 식사: 투여 후 4~9시간 이후 제공						**(인구학적분포)** 남성 15명(83%), 백인 17명(94%), 평균 연령 33세(18-51세), 평균 BMI(SD) 27.24(3.96) **(노출도)** 18명 모두 시험완료, 혈액 검체 분석됨 **(약동학적 파라미터) 파크리티닙 (하단 표 참조)** - 음식섭취가 파크리티닙의 경구 생체이용률에 유의한 영향을 미치지 않았으므로, 파크리티닙은 식사의 시기나 종류에 관계없이 투여할 수 있음 - 식후 또는 공복 상태에 파크리티닙 200mg을 단회 경구 투여 시, Cmax, AUC0-t, AUC0-inf의 식후/공복 기하평균비의 90% CI가 80-125% 범위 이내였음. 고지방 식이 이후 투여 시, 파크리티닙의 Tmax에 변동성이 있었으나, 그러한 Tmax의 변동성은 무작위적이며 음식의 영향이 아닌 것으로 나타났음. **(안전성)** 건강인에서 식사에 관계없이 200mg 단회투여는 안전성, 내약성 있음. 안전성 프로파일은 식사의 영향을 받지 않음. - 18명 중 3명(17%; 공복 2명, 식이 1명)에서 5건 AE 보고됨. - 대부분의 AE(4건/5건)은 위장관 장애였음. 구역이 2명(공복 1, 식이 1)에서 나타났고 기타 모든 AE(설사, 두통 및 구토)는 식이군에서 각각 1건 발생함. - 두통 1건은 시험자에 의해 중등도로 간주되었으며 나머지는 경증으로 판단됨. - 5건 모두 시험자에 의해 이 약과 연관 가능성(possible) 있는 것으로 간주됨. - 사망, SAE, 이 약의 투여중단을 초래하는 AE, 시험 중도탈락을 초래하는 AE는 없었음. - 임상실험실검사, 활력징후, 신체검사, ECG에서 임상적 유의한 점 없었음.

파크리티닙

기하평균(%CV) (평균값)

Cmax (ng/mL)	Tmax [a] median (hr)	AUC0-t (ng*hr/mL)	AUC0-inf (ng*hr/mL)	t1/2 (hr)	CL/F (L/hr)	λz (1/hr)	Vz/F (L)
공복 (투여 A : 18명)							
3153 (22.1)	5.50 (4.50-12.0)	155293 (43.7)	172128 (55.5)	35.7 (31.6)	1.40 (41.4)	0.0208 (0.0050)	65.2 (14.5)
식후 (투여 B : 18명)							
3514 (21.3)	6.00 (4.50-12.00)	183228 (42.5)	201915 (53.6)	34.6 (33.4)	1.21 (44.1)	0.0217 (0.0056)	54.3 (14.4)

a 중앙값 (범위)

파라미터	기하평균		기하평균비 (시험군/대조군; 90% CI)
	투여A: 파크리티닙200 mg **식후** - 시험군 (N=18)	투여B: 파크리티닙200 mg **공복** - 대조군 (N=18)	
Cmax (ng/mL)	3433	3087	111.18 (104.99, 117.73)
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	169475	144408	117.36 (111.16, 123.90)
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	181537	155507	116.74

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험
(번호/
저널명)</th><th>시험
목적</th><th>디
자
인</th><th>대상
환자</th><th>투여
용량
및
방법</th><th>투
여
기
간</th><th>평가항목
결과</th></tr>
<tr><td colspan="8">(110.42, 123.42)</td></tr>
<tr><td colspan="8">[PAC108] 건강한 시험대상자에서 두 개의 파크리티닙 완제의약품 제형(임상 3상 제제, 최종 시판용 제제)를 경구투여시의 생물학적동등성을 평가하기 위한 공개, 단회투여, 무작위 배정, 2-기간 교차 시험
* 2016.1.13. 보고서</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>PAC
108
(원료의
약품제
조소
변경)</td><td colspan="2">(목적)
- 1차: 2/3상 캡슐제 및 시판용(FMI) 캡슐제의 생물학적동등성 평가 및 PK 프로파일 규명
- 2차: 파크리티닙 400mg 단회투여 시, 안전성 및 내약성 평가

(시험설계)
1상, 라벨공개, 단회투여, 무작위배정, 2개 기간, 교차시험

(대상자) 건강한 성인
N= 28 명
남/녀 24/4
평균 38세 (24-54세)

(투여약물) 파크리티닙
• 400mg 캡슐 (100mg x 4) [2/3상 캡슐제, SAI의 원료의약품]

• 400mg 캡슐 (100mg x 4) [시판용 캡슐제, Patheon의 원료의약품]

(투여용법) 단회, 경구투여 파크리티닙은 240mL 물로 복용. 투여 전날 저녁 공복, 투여 전 공복, 투여 전후 1시간 물의 섭취 제한.</td><td colspan="4">(투여군) 투여기 1 (1일차) 및 투여기 2 (10일차)에 공복 상태에서, 무작위배정한 투여순서군에 따라 아래와 같이 파크리티닙을 단회 경구 투여
• 투여 A: 파크리티닙 2/3상 캡슐제 400mg (4×100mg)
• 투여 B: 파크리티닙 시판용 캡슐제 400mg (4×100mg)
Table 9-1: Study Schematic of Crossover Design
<table><tr><th>Number of Subjects</th><th>Sequence</th><th>Study Day 1 (Period 1)</th><th>9-Day Washout</th><th>Study Day 10 (Period 2)</th></tr><tr><td>14</td><td>I</td><td>Treatment A: 400-mg oral dose of pacritinib P3CT (Reference) formulation capsules</td><td>→</td><td>Treatment B: 400-mg oral dose of pacritinib FMI (Test) formulation capsules</td></tr><tr><td>14</td><td>II</td><td>Treatment B: 400-mg oral dose of pacritinib FMI (Test) formulation capsules</td><td>→</td><td>Treatment A: 400-mg oral dose of pacritinib P3CT (Reference) formulation capsules</td></tr></table>
(혈액검체 채취시간) 기간 1, 2 모두
Day 1: predose(0), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12 h
Day 2: 24h, 36 h / Day 3: 48h, 60 h
Day 4: 72, 84 h / Day 5: 96, 108 h
Day 6: 120 h / Day 7: 144 h / Day 8: 168 h/
Day 9: (기간 1만 해당), PK 검체는 없음

(분석군) 28명의 시험대상자 모두 PK 분석대상군에 포함됨.
전체 대상자 분석군, 안전성 분석군, PK 분석군, 평가가능한 PK 분석군

(평가항목) Cmax, AUC0-t, AUC0-∞, tmax, tlast, λz, t1/2, CL/F, Vz/F

(인구학적분포) 28명에서 남성 24명(85.7%), 연령 중앙값 36세(24~54세), 백인 16명(57.1%), 흑인(35.7%)

(약동학적 파라미터) 파크리티닙
- 두 제형의 파크리티닙은 쉽게 흡수되어 천천히 소실되었음.
- 2/3상 캡슐제(대조물질) 및 시판용 캡슐제(시험물질) 투여 후 관찰된 평균 혈장 농도-시간 프로파일의 특징은 안정적인 흡수되며, 두 제제 모두 중앙값 Tmax가 6.0시간이었음.
- 파크리티닙 농도는 Cmax 도달 후 선형(monophasic)으로 감소하였음. 두 캡슐제는 평균 Cmax, AUC0-t, AUC0-inf가 서로 유사하여, 대조물질 대비 시험물질의 비율은 각각 100.6%, 96.9%, 97.9%였음
- t1/2의 중앙값은 두 제제 간 유사하였음. 2/3상 캡슐제는 20.3-69.9시간 범위였고(중앙값 45.5시간), 시판용 캡슐제의 값은 28.0-89.7시간 범위(중앙값 46.2시간)였음.
- 평균 겉보기 총 청소율(CL/F) 및 평균 겉보기 분포용적도 두 제제 간 유사함.
- Cmax, AUC0-t, AUC0-inf의 통계 분석 결과, 두 제제의 비율의 90% CI가 모두 80-125% 범위 내였음.
- Cmax, AUC0-t, AUC0-inf의 개인 간 CV는 각각 27.1%, 49.6%, 52.8%였고, 개인 내 CV는 각각 11.8%, 15.4%, 16.0% 였음.</td></tr>
</table>

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디 자 인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투 여 기 간	평가항목 결과
							(노출도) 28명이 교차 설계에 걸쳐 모두 총 800mg의 파크리티닙을 투여받음. 각각 다른 제제로서 400mg을 1개씩 투여받음 (Day1, Day 10). **(안전성)** 파크리티닙 400mg 두 제제는 건강한 성인에서 내약성이 있었음. - 사망, SAE, AESI 및 투여중단을 초래하는 AE는 없었음 - 2/3상 400mg 제제 투여 후 13명(46.4%)에서 18건의 TEAE 보고됨. 시판용 400mg 제제 투여 후 15명(53.6%)에서 21건의 TEAE 보고됨. - 1건의 2등급, 이 약과 연관 가능성이 있는 것으로 간주되는 간헐적 설사 이외의 모든 AE는 중증도가 1등급었음. - 28명 대상자에서 2/3상 제제를 투여받은 42.9%, 시판용 제제를 투여받은 53.6%에서 시험자에 의해 보고된 TEAE가 시험약과 연관 가능성있는 것으로 판단됨. - 가장 흔하게 나타난 TEAE는 설사 였음(2/3상, 시판용 각각 21.4%, 28.6%) - 1건을 제외한 모든 AE는 약물 치료없이 해소되었음. 간헐적 설사가 나타난 시험대상자(2/3상 제제 1명)는 로페라마이드염산염을 투여받은 후 해소됨. - 활력징후, 신체검사, ECG 검사에서 임상적으로 유의한 점은 없었음.

파크리티닙						
기하평균(%CV)						
Cmax (ng/mL)	Tmax [b] median (hr)	AUC0-t (ng*hr/mL)	AUC0-inf (ng*hr/mL)	t1/2 (hr)	CL/F (L/hr)	Vz/F (L)
2/3상 캡슐제 (N=28)						
4100 (31.4)	6.00 (4.00-12.0)	206000 (55.6)	221000 (59.2)	44.1 (27.4)	1.81 (59.2)	119 (48.9)
시판용 캡슐제 (N=28)						
4130 (29.2)	6.00 (3.00-8.05)	204000 (53.7)[a]	216000 (57.0)	44.6 (27.2)	1.85 (57.0)	115 (54.0)

[a] 2명의 시험대상자(시험대상자번호 021 및 025)가 시험에서 탈락하여 그들의 AUC0-t 파라미터를 제외하였음. 따라서 AUC0-t의 기하평균은 N=26에서 산출한 값임.

[b] 중앙값 (범위).

파라미터	LS 평균(90% CI)		**시험물질/ 대조물질 비율(%)**	비율의 90% CI (%)	개인간변이 (CV%)	개인내변이 (CV%)
	투여B: 시판용 캡슐제 - 시험물질 (N=28)[a]	**투여A: 2/3상** 캡슐제 - 대조물질 (N=28)				
Cmax (ng/mL)	4130 (3760, 4530)	4100 (3740, 4500)	**100.6**	(95.4, 106.1)	27.1	11.8
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	216000 (183000, 256000)	221000 (187000, 261000)	**97.9**	(91.0, 105.2)	52.8	16.0
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	199000 (170000, 234000)	206000 (176000, 241000)	**96.9**	(90.1, 104.2)	49.6	15.4

a 2명의 시험대상자가 시험에서 탈락하여 그들의 투여 B(투여기 2)의 AUC_{0-t} 값을 제외하였음. 투여 B의 AUC_{0-t}는 N=26에서 산출한 값임.

6.4. 임상약리시험

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

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과
[PAC102] 건강한 남성에서 단회 경구 투여한 [^{14}C]-파크리티닙의 흡수, 대사, 배설, 물질수지를 조사하는 1상, 라벨공개 시험 * 2015년 11월 보고서(최초 대상자 최초 방문 2014.7.15., 최종 대상자 최종 방문 2014.10.3.)							
1상	PAC 102 건강인 (네덜란드)	**(목적)** 건강한 대상자에서 [^{14}C]-파크리티닙 400 mg 단회 경구투여 후, - 1차: 파크리티닙과 그 주요 대사체의 제거 경로, 배설 경로, 총 방사능 회수율 규명 - 2차: 파크리티닙과 그 주요 대사체의 총 방사능의 PK 규명 **(시험설계)** 1상, 라벨공개, 단회투여, ADME 시험 **(대상자)** 건강한 성인 남성 N = 6 **(투여약물)** 파크리티닙 • 400 mg 캡슐 (100 mg x 4) 2/3상 캡슐제 • 100 μCi [^{14}C]-파크리티닙 현탁액 (경구용 액제) 30mL **(투여용법)** 단회 경구투여 - 캡슐은 물 240mL과 복용 - 액제는 30mL 마신 후, 20mL tap water를 병에 추가로 넣어 헹궈낸 물 20mL을 복용함. Tap water 20mL 추가, 헹굼, 복용을 한번 더 반복함. 이후 추가적인 120 mL 물을 천천히 마심	**(투여군)** 각 시험대상자에게 파크리티닙 400 mg (4×100 mg 캡슐제) 및 100 μCi [14C]-파크리티닙 현탁액으로 단회 경구 투여 **(혈장시료 채취시간)** 투여 전 및 투여 후 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 192, 216, 240, 264, 288, 312 시간 수집 **(소변시료 채취시간)** 투여 전 및 투여 후 0-6시간, 6-12시간, 12-24시간, 24-48시간, 이후 312시간까지는 24시간마다 수집 **(대변시료 채취시간)** 투여 전 및 투여 후 312시간까지 24시간마다 수집 **(검체 분석)** 모든 시료는 분석할 때까지 -70°C에 보관, 각 시료별 분석용 검체 준비 LC-MS/MS/RFD 분석법으로 대사체를 프로파일링 및 식별. [14C]-파크리티닙 및 그 대사체를 역상 크로마토그래피로 분리하고, RFD와 질량분석기를 함께 사용하여 검출. 각 대사체의 머무름시간은 방사성 크로마토그램 및 양성자화된 대사체 분자의 전체 스캔 질량분석법으로 측정함. 양성자화된 분자들의 정확한 분자량을 고해상도 질량분석법으로 측정하였음. 직렬질량분석법을 실시하여, 양성자화된 분자의 m/z 비와 그 직렬질량스펙트럼을 토대로 양성자화된 분자들의 분자 구조를 추정하였음. HPLC-RFD 분석법을 이용하여, 방사능이 충분한 사람 소변 및 대변 검체에서 [14C]-파크리티닙과 그 대사체의 방사능을 정량하였음. 또한 방사능이 충분한 사람 혈장 검체에서 HPLC 분획을 수집하여 TopCount NXT™으로 계수하여 방사능을 정량하였음. 사람 혈장 내 파크리티닙과 대사체의 농도는 ng-equivalent/mL 단위로 보고하였음. 소변 시료 및 대변 균질액 시료 내 파크리티닙과 대사체의 농도는 각 시험대상자의 총 투여량 대비 백분율(ng-equivalent/g)로 보고함 **(인구통계학적 특성)** 6명 평균 연령 24.5세(SD 2.95), 모두 백인 남성 **(결과)** 1) 대사체 프로파일링 : 투여 후 0-240시간까지 24시간 간격으로 수집한 사람의 혈장, 소변, 대변 시료의 방사성 크로마토그램에서 총 15종의 대사체 피크가 발견됨. • **사람 혈장**의 방사성 크로마토그램에서 투여 후 0.5-120시간에 나타나는 주요 피크는 파크리티닙이었음. 강도가 보다 약한 피크는 M1, M2, M3, M8이었음. 혈장에서 M1, M2, M8은 초기에 나타난 반면, M3은 보다 늦게 나타남. • **사람 소변**의 방사성 크로마토그램에서 투여 후 0-24시간 및 24-48시간에 나타나는 주요 피크는 M7이었음. 사람 소변 내 파크리티닙과 M5는 소량이었음. • **사람 대변**의 방사능 크로마토그램에서 주요 피크는 M2, M5, M6, M8, M9이고, M12, M13, M14는 소수 피크였음. 피크로 보아 M10, M11, M14a, M15는 미량 대사체였음. 초기 시점에 수집된 대변 시료의 방사성 크로마토그램에서 주요 피크는 M5, M6, M9였던 반면, 후기의 주요 피크는 M2였음.

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과
							2) 대사체 식별 및 생체내변환 생성물: - 인증된 [14C]-파크리티닙 표준품과 비교하여 LC-MS/MS로 확인 시, 사람의 혈장, 소변, 대변에서 모약물인 [14C]-파크리티닙이 관찰됨. - 사람의 혈장, 소변, 대변에서 검출된 [14C]-파크리티닙 대사체 피크는 총 15종이었는데, 그 중 12종의 구조를 추정하였음. 질량스펙트럼을 바탕으로 **추정한 생체내변환**은 **산화, N-탈알킬화, O-탈알킬화, 가수분해, 탈수소화**임. - 주요 경로 중 하나는 페놀(phenol) 산소의 O-탈알킬화였음. 이를 통해 M2 대사체가 생성되었는데, 이는 다시 글루쿠론산화를 통해 M7 대사체가 되었음. - 또다른 주요 경로는 피롤리딘(pyrrolidine) 잔기의 산화로, 이를 통해 M1 대사체가 생성되었음. M1은 가수분해되어 M5 대사체가 되고 다시 산화되어 M9가 되었음. M6도 M1의 부텐(butene) 잔기가 산화되어 생성되었음. M1 대사체 내 벤질부테닐에테르(benzylbutenyl ether) 잔기에서 산소들이 O-탈알킬화되고 동시에 피롤리딘 잔기가 탈수소화되면 M14 및 M14a 대사체가 생성되었고, 이는 다시 산화되어 M12 및 M13 대사체가 되었음. 피롤(pyrrole) 질소의 N-산화 및 N-탈알킬화로 각각 M3 및 M8 대사체가 생성되었음. 3) 파크리티닙 및 대사체의 방사능 정량: - 투여 후 0.5-120시간에 수집한 모든 혈장 시료에서 주된 방사성 물질은 파크리티닙으로, 평균 Cmax는 4117.2 ng/mL였음. M2, M1, M3, M8의 평균 Cmax는 각각 887.0, 854.5, 292.3, 148.6 ng-equivalent/mL였음. M3는 투여 후 16시간 이후에 수집한 혈장 시료에서만 발견되었음. - 투여 후 0-48시간에 수집한 소변 시료에서 방사능의 평균 회수율은 투여량의 3.22%였음. 사람 소변에서 주요 방사성 물질은 M7로, 투여량의 3.03%를 차지함. 파크리티닙과 M5는 각각 투여량의 0.12% 및 0.08%였음. - 투여 후 0-240시간에 수집한 대변 시료에서 방사능의 평균 회수율은 투여량의 85.46%였다. 대변 시료에서 파크리티닙은 MS로는 검출되었으나 RFD로는 검출되지 않았음. 사람 대변에서 주요 방사성 물질은 M2로, 투여량의 24.08%를 차지함. M6, M5, M9, M8은 각각 투여량의 15.32%, 13.54%, 10.35%, 9.19%였음. M12, M13, M14는 각각 투여량의 2.99-4.18%였음. M10, M11, M14a, M15는 각각 투여량의 0.75% 미만이었음. **(결론)** - 건강한 남성에 [^{14}C]-파크리티닙 400 mg/100 μCi를 단회 경구 투여한 후 사람의 혈장, 소변, 대변 내 파크리티닙 대사체를 LC-MS/MS/RFD, 고분해능 질량분석법, 인증된 대사체 표준품으로 확인 시, 사람의 혈장, 소변, 대변에서 모약물인 파크리티닙이 확인되었음. - 또한 M1, M2, M3, M5, M6, M7, M8, M9, M12, M13, M14, M14a 등 12종의 대사체가 확인되었음. 사람에서 파크리티닙 대사 경로는 산화, N-탈알킬화, O-탈알킬화, 가수분해, 탈수소화였음. - 투여 후 0.5-120시간에 수집한 모든 혈장 시료에서 주된 방사성 물질은 파크리티닙으로, 평균 Cmax는 4117.2 ng/mL였음. 파크리티닙은 혈장 내를 순환하는 총 방사능의 72%를 차지하였음. M2, M1, M3, M8의 평균 Cmax는 각각 887.0, 854.5, 292.3, 148.6 ng-equivalent/mL였음. M3는 투여 후 16시간 이후에 수집한 혈장 시료에서만 발견되었음. - 6명의 시험대상자로부터 투여 후 0-48시간에 수집한 소변 시료에서 주요 방사성 물질은 M7로, 투여량의 3.03%였음. 투여 후 0-240시간에 수집한 대변 시료에서 방사능의 평균 회수율은 투여량의 85.46%로 가장 높았고, 주요 방사성 물질은 M2로, 투여량의 24.08%였음.

Table 11-5: Summary (Mean and %CV) of Cumulative Recovery of Total Radioactivity (as Percent of Dose) in Urine and Feces after Administration of 400.89 mg Pacritinib as a Mixture of Dosage Forms (Capsules + Solution) Containing [^{14}C]pacritinib (94.1 µCi) to Healthy Male Subjects

	Cumulative Recovery of Total Radioactivity (as Percent of Dose) (N=6)		
Subject	Urine	Feces	Total
1	5.23	86.19	91.42
2	4.60	93.09	97.68
3	5.66	87.19	92.85
4	4.50	89.59	94.09
5	7.56	89.40	96.96
6	8.67	78.02	86.69
Mean	6.0	87.3	93.3
%CV	28	6	4

The subjects were administered four 100 mg pacritinib capsules first, followed immediately by a 0.89 mg pacritinib solution containing [^{14}C]pacritinib (94.1 µCi). %CV: Percent Coefficient of Variation.

Table 11-6: Summary (Mean and %CV) of Plasma Pharmacokinetic Parameters for Total Radioactivity after Administration of 400.89 mg Pacritinib as a Mixture of Dosage Forms (Capsules + Solution) Containing [^{14}C]pacritinib (94.1 µCi) to Healthy Male Subjects

	Total Radioactivity (N=6)	
Parameters	Mean	%CV
C_{max}, ng-Eq/mL	5710	21
t_{max}, h*	2.00 [1.00-4.00]	
AUC_{0-t}, h·ng-Eq/mL	230000	15
$AUC_{0-\infty}$, h·ng-Eq/mL	236000	14
λ_Z, 1/h	0.0133	23
$t_{½}$, h	55.1	30
Vd/F, L	137	30
CL/F, L/h	1.73	15

The subjects were administered four 100 mg pacritinib capsules first, followed immediately by a 0.89 mg pacritinib solution containing [^{14}C]pacritinib (94.1 µCi). *, Tmax expressed as median [Range]; %CV, Percent Coefficient of Variation. C_{max}, maximum observed concentration; t_{max}, time of the maximum concentration; AUC_{0-t}, area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last measurable concentration; $AUC_{0-\infty}$, area under the concentration-time curve from time zero to infinity; λ_Z, apparent terminal elimination rate constant; $t_{½}$, apparent terminal elimination half-life; CL/F, apparent total body clearance; Vd/F, apparent total volume of distribution.

Table 11-7: Summary (Mean and %CV) of Plasma Pharmacokinetic Parameters Using a Radio-quantitative Method for Pacritinib and Its Metabolites after Administration of 400.89 mg Pacritinib as a Mixture of Dosage Forms (Capsules + Solution) Containing [^{14}C]pacritinib (94.1 µCi) to Healthy Male Subjects

	Pacritinib (N=6)		M1 (N=6)		M2 (N=6)	
Parameters	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV
C_{max}, ng-Eq/mL	4120	22	874	25	887	35
T_{max}, h[a]	1.54 (1.50, 4.00)		2.50 (1.00, 4.00)		3.00 (2.00, 6.02)	
AUC_{0-t}, h·ng-Eq/mL	152000	26	13500	36	14400	67
M/P*			0.0963	44	0.105	71
$AUC_{0-\infty}$, h·ng-Eq/mL	169000	24	17400[b]	NA[b]	35600[b]	NA[b]
λ_Z, 1/h	0.0202	16	0.0421[b]	NA[b]	0.0432[b]	NA[b]
$t_{½}$, h	34.9	15	16.5[b]	NA[b]	16.0[b]	NA[b]
Vd/F, L	125	23				
CL/F, L/h	2.47	19				

The subjects were administered four 100 mg pacritinib capsules first, followed immediately by a 0.89 mg pacritinib solution containing [^{14}C]pacritinib (94.1 µCi). a, T_{max} expressed as median [Range]; M/P*, ratio of AUC_{0-t} (metabolite)/ AUC_{0-t} (parent); NA, Not Applicable; b, N=1. %CV, Percent Coefficient of Variation. C_{max}, maximum observed concentration; t_{max}, time of the maximum concentration; AUC_{0-t}, area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last measurable concentration; AUC0-∞, area under the concentration-time curve from time zero to infinity; λ_Z, apparent terminal elimination rate constant; $t^{½}$, apparent terminal elimination half-life; CL/F, apparent total body clearance; Vd/F, apparent total volume of distribution.

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과

Table 11-8: Summary (Mean and %CV) of Recovery for Pacritinib and Its Major Renal metabolites Over 48 hours Post-dose after Administration of 400.89 mg Pacritinib as a Mixture of Dosage Forms (Capsule + Solution) Containing [^{14}C]pacritinib (94.1 µCi) to Healthy Male Subjects

Parameters	Pacritinib (N=6)		M5 (N=6)		M7 (N=6)		Total (N=6)	
	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV	Mean	%CV
Ae_u (mg-Eq)	0.468	245	0.327	245	12.1	17	12.9	16
Ae_u%	0.117	245	0.0817	245	3.03	17	3.22	16
CL_R, L/h	0.00539	245						

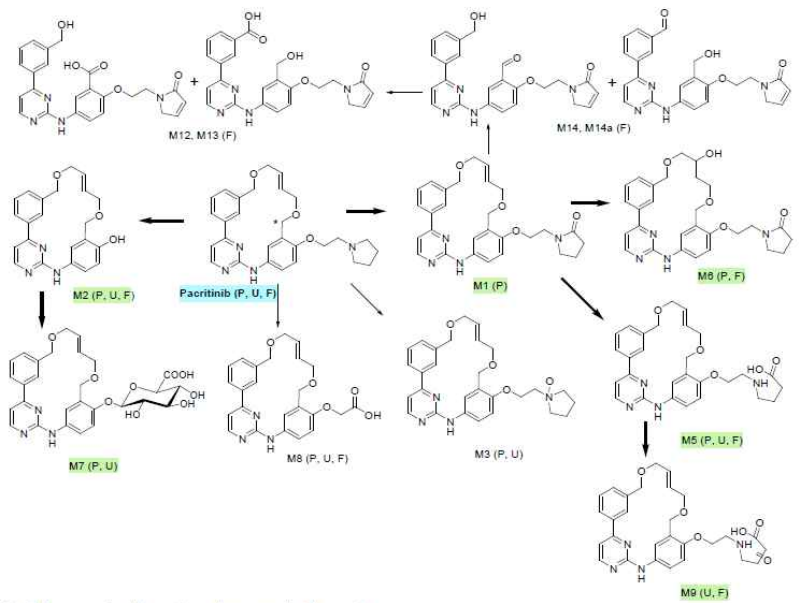
The subjects were administered four 100 mg pacritinib capsules first, followed immediately by a 0.89 mg pacritinib solution containing [^{14}C]pacritinib (94.1 µCi). Parent compound was not detectable in fecal samples. Ae_u: Total amount excreted into urine over the collection intervals (0-48 hours). Ae_u%: % dose excreted into urine over the collection intervals (0-48 hours). %CV: Percent Coefficient of Variation. CL_R: Renal clearance= $Ae_{u(0\text{-}48h)}$/ $AUC_{(0\text{-}48h)}$

Table 11-9: Summary (Mean and %CV) of Recovery for Metabolites in Feces Over 240 hours Post-dose after Administration of 400.89 mg Pacritinib as a Mixture of Dosage Forms (Capsules + Solution) Containing [^{14}C]pacritinib (94.1 µCi) to Healthy Male Subjects

	Ae_f (mg-Eq) (N=6)		Ae_f% (N=6)	
Analyte	Mean	%CV	Mean	%CV
Pacritinib	*	*	*	*
M2	96.5	40	24.1	40
M5	54.3	22	13.5	22
M6	61.4	28	15.3	28
M8	36.8	29	9.19	29
M9	41.5	21	10.4	21
M10	3.01	115	0.750	115
M11	0.800	167	0.200	167
M12	16.8	88	4.18	88
M13	12.0	108	2.99	108
M14	16.1	80	4.03	80
M14a	1.12	195	0.278	194
M15	2.24	160	0.557	160
Total	343	7	85.5	7

The subjects were administered four 100 mg pacritinib capsules first, followed immediately by a 0.89 mg pacritinib solution containing [^{14}C]pacritinib (94.1 µCi.) *: Parent compound was not detected in fecal samples. Ae_f: Total amount excreted into feces over the collection intervals (0-240 hours). Ae_f%: % dose excreted into feces over the collection intervals (0-240 hours). %CV: Percent Coefficient of Variation.

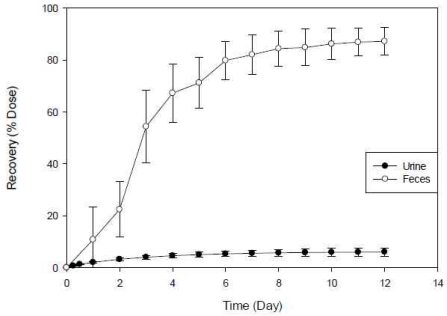
Figure 11-1: Proposed Biotransformation Products and Pathways of Pacritinib in Human



Bold arrow indicated major metabolic pathways.

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과

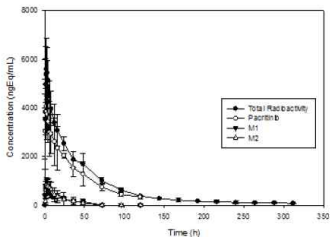
Figure 11-2: Mean (±SD) Cumulative Excretion of Urine and Feces after Administration of 400.89 mg Pacritinib as a Mixture of Dosage Forms (Capsules + Solution) Containing [^{14}C]pacritinib (94.1 µCi) to Healthy Male Subjects (N=6)



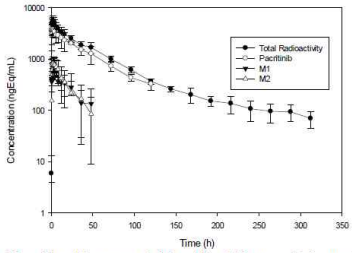
Note: The subjects were administered four 100 mg pacritinib capsules first, followed immediately by a 0.89 mg pacritinib solution containing [^{14}C]pacritinib (94.1 µCi).

Figure 11-3: Mean (±SD) Plasma Total Radioactivity, Concentrations of Pacritinib and Its Metabolites (Using a Radio-Quantitative Method) vs. Time Graph after Administration of 400.89 mg Pacritinib as a Mixture of Dosage Forms (Capsule + Solution) Containing [^{14}C]pacritinib (94.1 µCi) to Healthy Male Subjects

Linear Scale



Semi-Log Scale

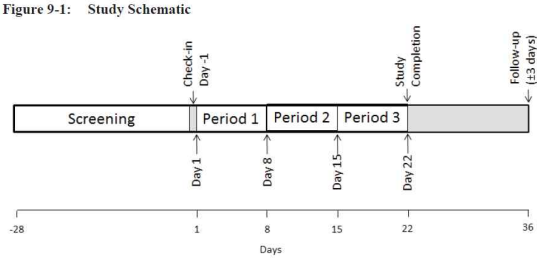


Note: The subjects were administered four 100 mg pacritinib capsules first, followed immediately by a 0.89 mg pacritinib solution containing [^{14}C]pacritinib (94.1 µCi). Metabolites M3, M8 and P9 were not included in the plots, since most M3, M8 and P9 were BLOQ.

(안전성)

- 사망, SAE, 시험중단을 초래한 AE 없었음. 모든 AE(5건)는 경증(CTCAE 1등급)이었음.
- 6명 중 5명(83.3%)에서 최소 1개 이상의 약물과 연관된 AE를 보고하였음.
  5명에서 9건의 TEAE가 보고됨. 5명에서 위장관 장애 SOC의 AE가 보고됨; 4명(66.7%)에서 설사 5건이 보고되었고, 1명(16.7%)에서 구역 1건이 보고됨.
- 보고된 모든 위장관 장애는 시험약과 관련성 있는 것으로 간주됨 (설사와 구역).
- 임상실험실 검사, 활력징후, ECG, 신체검사에서 임상적으로 유의미한 이상은 없었음.
- 전반적으로 400mg [14C]-파크리티닙은 건강한 대상자에서 안전성 및 내약성 있었음

[PAC107] 건강한 사람에서 단회 경구 투여한 **파크리티닙의 심장 안전성**과 PK를 평가하기 위한 1상, 단일기관, 파크리티닙 및 위약의 눈가림, 활성약 및 위약 대조, 무작위배정, 3개군 교차시험
* 2015.8.7.보고서(최초 동의 2014.10.3., 최종 추적조사 관찰 2014.12.19.)

1상	PAC107 (미국)	**(목적)** - 1차: 건강한 사람에서 단회 경구 투여한 파크리티닙(400 mg)의 심장 안전성을 QTcF 간격으로 산출한 QT를 통해 위약과 비교하여 평가 **(시험설계)** 무작위배정, 파크리티닙 및 위약의 눈가림, 위약 및 활성약 대조, 단회투여,		단회 투여한 파크리티닙 400 mg의 심장 안전성을 위약 및 단회 투여한 목시플록사신 400 mg(양성대조군)과 비교, 파크리티닙의 PK 및 사람에서의 주요 대사체를 규명. **Figure 9-1: Study Schematic** 

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과
		단일기관, 3개 기간 교차시험 **(대상자) N = 42 명** 투여기 1~투여기 3 투여순서당 7명 **(투여약물)** 공복, 단회투여 • 파크리티닙 400 mg 캡슐(100 mg x 4); 2/3상 캡슐제 • 위약 캡슐 x 4개 • 목시플록사신 400mg x 1개; 경구, * 양성대조군 Moxifloxacin was included as a positive control to validate the sensitivity of the assay to detect increases from baseline in QTc duration. In thorough QT (TQT) studies, 400 mg moxifloxacin administered orally has been demonstrated to increase the mean placebo-correctedchange-from-baseline QTcF by **10 to 15 msec**, generally between 1 and 6 hours postdose. **(투여용법)** 투여 전 최소 10시간 공복을 유지하였으며, 1, 8, 15일차(각각 투여기 1, 2, 3의 첫날)의 오전에 투여						**Table 9-1: Treatment Sequences** [a] Forty-two subjects (7 subjects per sequence) were enrolled into the study with the intent that all subjects complete the study. The total number of enrolled subjects included at least 30% of each gender. [b] The study was blinded for pacritinib and placebo, and open-label for moxifloxacin. **(투여군)** 파크리티닙과 위약은 눈가림하였으며, 목시플록사신은 라벨을 공개 **(투여기)** 투여기 1의 1일차에 시험대상자를 6가지 투여순서군(즉, 제1군은 A/B/C, 제2군은 A/C/B, 제3군 B/A/C, 제4군 B/C/A, 제5군 C/A/B, 제6군 C/B/A)에 무작위배정함. 시험대상자에게 3가지 치료(파크리티닙 400 mg, 위약, 목시플록사신 400 mg)를 교차 방식으로 모두 투여하였음. 각 치료는 3개 투여기 중 하나에 단독요법으로 투여하였으며, 각 투여기 사이에는 7일의 휴약기. 스크리닝은 투여기 1의 체크인(투여 하루 전)으로부터 최대 28일 전에 실시함. 양성대조군인 목시플록사신은 "시험법의 민감도"를 판정하기 위한 것으로, 위약 보정한 베이스라인 대비 변화가 있을 것으로 예상됨. **(검체 채취시간)** 투여 전 및 투여 후 각 심장역학적 ECG 측정 시점에 PK 분석용 혈액 시료를 수집 혈액 채취: 투여 전(0시간) 및 투여 후 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 144, 168시간 **(분석군)** 안전성분석군, QT/QTc 분석군, PK 분석군, PK/QTc 분석군 42명 등록, 42명 투여, 41명 완료(97.6%), 1명 중단(동의철회) **(평가항목)** - ECG 평가: safety 12-Lead Electrocardiography, Subjects with QTcF >500 msec, Continuous Cardiodynamic 12-Lead Electrocardiogram Acquisition, Cardiodynamic Electrocardiogram Analytical Methodology, Electrocardiogram Extraction - TQT Plus Technique, High-Precision QT Analysis, T-wave Morphology Categories (Assessed Manually) - 약동학 (파크리티닙, M1 대사체, 목시플록사신) : Cmax, AUC0-t, AUC0-∞ tmax, λz, t1/2, CL/F, Vz/F **(인구학적분포)** 42명의 평균 연령 37세(SD 8.6), 남성 25명(59.5%), 백인 29명(69.0%), 평균 BMI 26.5kg/m2(SD 2.86) **(ECG 결과)** 파크리티닙 400mg 단회투여는 어떤 ECG 파라미터에도 유의미한 효과가 없었음. - 심박수, PR 간격, QRS 간격, T파 형태에 미치는 영향은 미미했으며 임상적 관련성도 없었음. 혈장 파크리티닙 농도와 QTcF 간격 간 음의 상관관계는 크지 않았으나 통계적으로 유의했음. 이 수준에서 QT 간격 감소 효과는 임상적 의미가 없었음. - 단회 투여한 치료 용량(400 mg)의 파크리티닙은 QTcF 간격 연장에 유의한 영향을 미치지 않았음(90% 신뢰구간의 상한이 10 msec에 도달하지 못함).

Number of Subjects[a]	Sequence	Treatment[b] Period 1	Period 2	Period 3
7	I	Treatment A: 400 mg pacritinib	Treatment B: placebo	Treatment C: 400 mg moxifloxacin
7	II	Treatment A: 400 mg pacritinib	Treatment C: 400 mg moxifloxacin	Treatment B: placebo
7	III	Treatment B: placebo	Treatment A: 400 mg pacritinib	Treatment C: 400 mg moxifloxacin
7	IV	Treatment B: placebo	Treatment C: 400 mg moxifloxacin	Treatment A: 400 mg pacritinib
7	V	Treatment C: 400 mg moxifloxacin	Treatment A: 400 mg pacritinib	Treatment B: placebo
7	VI	Treatment C: 400 mg moxifloxacin	Treatment B: placebo	Treatment A: 400 mg pacritinib

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험
(번호/
저널명)</th><th>시험
목적</th><th>디
자
인</th><th>대상
환자</th><th>투여
용량
및
방법</th><th>투
여
기
간</th><th>평가항목
결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>

(약동학적 파라미터) 파크리티닙

- 파크리티닙 평균 Cmax는 3770 ng/mL였고, Tmax 중앙값은 6.0시간이었음, 이후 파크리티닙 농도는 단상형으로(monophasic) 감소하여 평균 t1/2는 36.4 시간이었음. 관찰된 파크리티닙 PK 파라미터는 이전 시험과 일관적임.
- 파크리티닙의 M1 대사체의 노출은 모약물 노출의 약 6%였음. Cmax 379 ng/mL, Tmax 약 5hr, 단상형 감소 t1/2 34hr(11.1~80.3). M1 새다체의 PK도 이전 시험과 일관적임.

(노출도) 3기-교차시험에서 총 42명중 41명이 최소 1번의 투여를 받음.
1명 동의철회로 중도탈락(BCA 순서기; 124명

Table 12-1: Study Drug Exposure

Drug Administered	Number of Subjects	Total Exposure per Subject (mg)
Pacritinib	41	400
Placebo	42	0
Moxifloxacin	42	400

(안전성) 건강인에서 400mg 파크리티닙 단회투여는 안전성,내약성 있음.
- TEAE 발생은 파트리티닙 단독 투여군이 위약군 대비 더 자주 보고됨.
- 파크리티닙 투여군에서 가장 흔하게 보고된 TEAE는 위장관 장애로 특히 설사(29.3%), 구역(12.2%)이 가장 빈번하게 보고됨.
- 파크리티닙과 연관성이 있는 것으로 판단된 TEAE는 설사(26.8%), 구역(9.8%) 및 구토(2.4%)로 위약군보다 높게 발생하였음.
- 대부분의 AE는 1등급으로 위장관 장애였음.
- 사망, SAE, 이 약의 투여중단을 초래하는 AE는 없었음
- 임상실험실검사, 활력징후, 신체검사, ECG에서 임상적 유의한 점 없었음.

Table 12-4: Frequency of Treatment Emergent Adverse Events (Possibly, Probably, or Definitely Related to Study Drug)

MedDRA system organ class Preferred term	Pacritinib 400 mg (N=41)	Placebo (N=42)	Moxifloxacin 400 mg (N=42)
Overall total	14 (34.1%) [19]	2 (4.8%) [3]	3 (7.1%) [3]
Gastrointestinal Disorders			
Diarrhoea	11 (26.8%) [11]	1 (2.4%) [1]	---
Nausea	4 (9.8%) [4]	1 (2.4%) [1]	2 (4.8%) [2]
Vomiting	1 (2.4%) [1]	---	---
Total	12 (29.3%) [16]	2 (4.8%) [2]	2 (4.8%) [2]
Nervous System Disorders			
Headache	1 (2.4%) [1]	1 (2.4%) [1]	1 (2.4%) [1]
Total	1 (2.4%) [1]	1 (2.4%) [1]	1 (2.4%) [1]
Psychiatric Disorders			
Anxiety	1 (2.4%) [1]	---	---
Total	1 (2.4%) [1]	---	---
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders			
Dermatitis	1 (2.4%) [1]	---	---
Total	1 (2.4%) [1]	---	---

Source: Table 14.3.1-4

</td></tr>
<tr><td colspan="8">[SB1518-2010-004] 공복 상태의 건강한 사람에서 경구 투여한 파크리티닙의 PK 및 변동성 원인을 조사하는 무작위배정, 단회투여, 3가지 치료, 6가지 투여 순서, 3개 기간 교차시험
* 2010.12.1. 보고서(최초 assessment 2010.6.16., 최종 assessment 2010.8.2.)</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>SB151
8-2010
-004</td><td>(목적)
- 1차: 파크리티닙 100, 200, 400 mg 단회 경구 투여 후</td><td colspan="4"></td><td>(혈액검체) 2개 이상의 투여기를 완료한 모든 시험대상자에서 시료 수집, 분석
채혈시점 : 각 투여기의 투여 직전 및 투여 후 1, 2, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 8, 12, 18, 24, 36, 48, 60, 72, 96, 120, 144시간</td></tr>
</table>

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과
	건강인 (미국)	PK 평가 - 2차: 파크리티닙의 선형성 또는 용량비례성 평가, 개인 간 및 개인 내 변동성 평가 **(시험설계)** 무작위배정, 단회투여, 3가지 치료, 6가지 투여 순서, 3개 기간 교차시험 **(대상자)** 건강한 성인 N= 24 명 (군단 4명 무작위배정) **(투여약물)** 파크리티닙 • 투여 A ; 100 mg • 투여 B ; 200 mg (100 mg x 2) • 투여 C ; 400 mg (100 mg x 4) **(투여기 순서)** ABC, ACB, BAC, CAB 및 CBA **(투여용법)** 단회, 경구투여 파크리티닙은 240 mL 물로 복용. 투여 전날 저녁 공복, 투여 전 공복, 투여 전후 1시간 물의 섭취 제한.						투여기 3의 7일차에 마지막 채혈 후(투여 후 144시간) 2시간 이내에 모든 시험대상자들이 퇴원 **(분석군)** 24명 전체가 3가지 투여를 모두 완료하여, 모두를 PK 분석에 포함 **(평가항목)** Cmax, AUC0-t, tmax, λz, t1/2, CL/F, Vz/F **(인구학적분포)** 24명에서 남성 23명(96%), 평균 연령 32세((16-55세), 백인 23명(96%), BMI 26.30(3.721) **(약동학적 파라미터) 파크리티닙** - 공복 상태의 건강한 사람에서 파크리티닙 100 mg (1×100 mg), 200 mg (2×100 mg), 400 mg (4×100 mg)을 단회 경구 투여한 후 파크리티닙의 Cmax 도달 시점(Tmax 중앙값은)은 대체로 투여 후 4.5-5.5시간이었음. 평균 t1/2는 33.5-34.5시간 범위였음. - 파크리티닙의 평균 혈장 농도는 용량에 따라 증가하였으며, 파크리티닙의 총 노출(AUC0-t, 및 AUC0-inf) 및 최대 노출(Cmax)도 동일한 양상임. - 그러나, 시험한 용량 범위에서 노출 증가는 선형이었으나, 기울기는 1 미만임. 증가 양상은 용량 비례에는 미치지 못했음. - 자연로그 변환한 Cmax, AUC0-t, AUC0-inf의 개인 간 CV는 28.28-45.01% 범위였는데, 이는 사람마다 변동성이 비교적 크다는 것을 시사함. 그러나 개인 내 CV는 비교적 낮아서 13.38-15.33% 범위였음. (이전 임상과 유사함) **(노출도)** 24명 모두 계획에 따라 투여받음. **(안전성)** 건강한 성인에서 파크리티닙 100 mg 및 200 mg의 단회 경구 투여 요법은 안전하며 내약성이 좋았음. 400mg 용량도 안전한 것으로 보이나, 400 mg 투여 후 이상사례(11명; 46%)가 나타난 시험대상자의 수가 100 mg(3명; 13%) 또는 200 mg(2명; 8%) 투여 후보다 각각 약 4-5배 많았음. - 사망, SAE, AESI 및 투여중단을 초래하는 AE는 없었음 - 400mg 투여 시, 가장 큰 비중의 AE는 위장관 장애, 신경계 장애임. 설사(7명), 구역(3명), 구토(2명) 및 두통(2명)이었음. - 100mg, 200mg의 AE는 각 1건씩으로 1건을 초과한 사례는 없음. - 모든 AE는 경증으로 판단되었으며, 대부분의 AE(23건/25건 중)는 시험자에 의해 이 약과 연관 가능성(possible)이 있는 것으로 간주됨. - 활력징후, 신체검사, ECG 검사에서 임상적으로 유의한 점은 없었음.

Table 11-2. Summary of SB1518 Pharmacokinetic Parameters (Pharmacokinetic Analysis Population)

Parameter, mean (SD)[a]	SB1518 100 mg (1 × 100 mg) N=24	SB1518 200 mg (2 × 100 mg) N=24	SB1518 400 mg (4 × 100 mg) N=24
C_{max} (ng/mL)	2224 (616)	3106 (862)	4153 (1116)
T_{max} (hr)[a]	4.50 (2.0, 6.0)	5.00 (3.0, 8.0)	5.50 (3.0, 12.0)
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	86759 (29898)	137351 (62218)	214712 (86642)
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	92722 (34409)	147888 (72914)	232108 (100988)
λ_z (1/hr)	0.0217 (0.0052)	0.0218 (0.0048)	0.0214 (0.0056)
$T_{1/2}$ (hr)	33.5 (7.38)	33.5 (7.83)	34.5 (8.74)
CL/F (L/h)	1.25 (0.54)	1.64 (0.69)	2.04 (0.84)
Vz (L)	56.7 (16.8)	73.5 (21.3)	94.4 (28.6)

a: T_{max} reported as median (min, max) Source: Table 15.2.5.

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디 자 인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투 여 기 간	평가항목 결과

Table 11-3. Statistical Comparison of SB1518 Pharmacokinetic Data (Pharmacokinetic Analysis Population)

Parameter (unit)	Geometric Means: Test	Geometric Means: Reference	Geometric Mean Ratio (90% CI)
200 mg vs 100 mg			
C_{max} (ng/mL)	2993	2140	139.87 (131.11, 149.20)
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	125752	81523	154.25 (143.79, 165.47)
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	133432	86384	154.46 (143.46, 166.31)
400 mg vs 100 mg			
C_{max} (ng/mL)	4003	2140	187.10 (175.40, 199.59)
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	199136	81523	244.27 (227.71, 262.04)
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	212718	86384	246.25 (228.70, 265.14)
400 mg vs 200 mg			
C_{max} (ng/mL)	4003	2993	133.77 (125.40, 142.70)
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	199136	125752	158.36 (147.62, 169.87)
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	212718	133432	159.42 (148.06, 171.65)

NOTE: Analysis performed using an analysis of variance statistical model with sequence, subject within sequence, treatment, and period as the classification variables, using the natural logarithms of the data.[2]
Source: Table 15.2.6.

Table 11-5. Summary of the Variance Components Analysis of Pharmacokinetic Parameters

Parameter	Coefficient of Variation (%): Between Subject	Coefficient of Variation (%): Within Subject
C_{max} (ng/mL)	28.28	13.38
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	41.93	14.55
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	45.01	15.33

NOTE: Based on analysis of natural log-transformed data
Source: Table 15.2.7.

• MF 환자에서 실시한 PK 시험 (비대조 임상)

[SB1518-2007-001] 진행성 골수암 환자 치료를 위한 파크리티닙 1/2상 시험

* 2015.11.4. 보고서 (최초 대상자 등록 2008.6.18.~최종 대상자 완료 2011.10.20.)

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디 자 인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투 여 기 간	평가항목 결과
1/2상	SB1518-2007-001 진행성 골수암	**(목적)** - 1차 (1상 시험) : 진행성 골수암 환자에 QD 경구 투여한 단일제 파크리티닙의 **최대내약용량(MTD)** 확립 - 2차 : (1상 시험) 진행성 골수암 환자에 QD 경구 투여한 파크리티닙의 안전성 및 내약성 평가, 파크리티닙 PK 프로파일, 파크리티닙 PD 활성 평가 (2상 시험) 기준 용량의 파크리티닙을 투여한 CIMF 환자(PET- 및 PPV-MF 포함)에서				**(시험대상자 수)** 1상 및 2상 파트에서 각각 45명 및 29명을 등록하기로 계획하였으나, 실제로는 각각 43명 및 33명을 등록함 **(채혈시점)** - 파크리티닙 혈장 농도 측정 1주기: 1일차 및 15일차(±3일)의 투여 직전 및 투여 후 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 24±2시간 2주기: 1일차의 투여 전 및 투여 후 2, 4, 6, 8시간 - 최저농도(trough) PK 시료 1주기: 8일차(±1일) 및 22일차(±3일) 투여 전에, 그리고 1주기 25일차 투여 후 24, 48, 72시간. 이후 4, 7, 10주기의 1일차에 투여 전 PK 시료를 수집 **(분석군)** 안전성은 74명의 환자에서, 용량제한독성은 43명에서, 유효성은 33명에서 분석 **(평가항목)** - 약동학 Cmax, Cmin, AUC0-inf, tmax, t1/2, λz, t1/2, CL, Vd, K	

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과
		비장반응률 평가, 비장 반응 기간 평가, CIMF 환자(PET- 및 PPV-MF 포함)에서 기준 용량으로 QD 경구 투여한 파크리티닙의 안전성 및 내약성 평가 **(시험설계)** 1상 시험: 라벨 공개 용량 증량 시험, 코호트 2상 시험: CIMF 환자 대상 다기관, 단일군, 라벨 공개 **(대상자)** 진행성 골수암 환자 1상 43명 등록 2상 33명 등록 **(투여약물)** 파크리티닙 (1상 시험) 코호트 각 용량 수준에서 3-6명 구성 : 100mg~600mg 100mg QD 200mg QD 300mg QD 400mg QD 500mg QD 600mg QD 한 주기는 28일. 1주기에는 첫 25일만 지속 투여. 1주기 26일차~ 28일차까지 PK 채혈을 위해 투여중단, 2주기 1일차부터 QD 투여를 재개,연속 28일간 지속 투여 (2상 시험) 1상 시험의 데이터를 근거하여 기준용량 선택. 2주기 이상 투여 예정, 질병의 진행 근거가 없고 치료 내약성이 양호한 경우 이후 주기도 투여할 수 있음 **(투여용법)** 식사와 관계없이 경구투여						**(인구통계학적특성)** 24명에서 남성 23명(96%), 평균 연령 32세((16-55세), 백인 23명(96%), BMI 26.30(3.721) **(약동학적 파라미터)** - **1상 시험의 1일차**에 파크리티닙을 100-600 mg 투여 시, 흡수속도는 유사하였으며 Tmax 중앙값은 투여 후 4.0-8.0시간 범위였음. 평균 Cmax, C24hr, 전신 노출(즉, AUC0-24)은 대체로 용량에 따라 증가하였으나 400 mg을 넘는 용량에서는 노출이 용량 비례에 미치지 못하고 포화되었음. Cmax 및 AUC0-24의 개인 간 %CV 값은 25-63% 범위로 나타나, 환자마다 변동성이 상당히 큰 것을 의미함.. - 파크리티닙 100-600 mg QD를 15회 투여한 후인 15일차에, 흡수속도는 유사하였으며 Tmax 중앙값은 투여 후 2.5-5.0시간 범위였음. 100-300 mg QD 투여한 코호트에서 평균 Cmax, C24hr, 전신 노출은 용량에 따라 증가하지 않았음. 400 mg QD 코호트의 노출 수준은 300 mg QD 코호트보다 높았으나, 400 mg QD 이상에서는 노출이 포화되었음. Cmax 및 AUC0-24의 개인 간 %CV 값은 20-54% 범위로 나타나, 환자마다 변동성이 상당히 큰 것을 의미함. - PK 결론: 1일차 및 15일차의 데이터는 100-600 mg QD 용량 범위에서는 파크리티닙 흡수가 용량에 의존적이지 않을 수 있음. Tmax 중앙값은 투여 후 3-8시간 범위. 1일차의 평균 AUC0-24는 400 mg QD 용량 수준까지는 대체로 용량에 따라 증가하였으나 용량 비례에는 미치지 못했음. 400 mg QD 이상의 용량 수준에서는 노출이 포화되었음. 15일차의 평균 노출 수준은 100-300 mg QD에서는 용량에 따라 증가하지 않았으나 400 mg QD 및 500 mg QD 용량 수준에서는 용량에 따라 증가하였고 600 mg QD 용량 수준에서는 포화되었음. Cmax 및 AUC0-24의 개인 간 %CV 값은 비교적 높게 나타나, 환자마다 변동성이 큰 것을 의미함. 종합하면, 1일차의 파크리티닙 PK 파라미터는 파크리티닙 단회투여 시험(예: 건강한 사람에서의 시험인 SB1518-2010-004 및 SB1518-2010-006)에서의 PK 파라미터와 일관적임. **(노출도)** - 1상 시험에서 43명의 파크리티닙 노출도 중앙값은 280.0일(21-1210일)이며 누적 투여용량 중앙값은 54,500 mg(3000-452,200mg)에 해당함 - 2상 시험에서 31명의 파크리티닙 노출도 중앙값은 349.0일(31-612일)이며, 누적 투여용량 중앙값은 109,100 mg(6500~24,200mg)에 해당함 median ADI of 371.4 (range 208.2 to 400.0) mg/day. median RDI was 92.9% (range 52.1 to 100.0%). **(안전성)** 1상에서 MTD는 500mg QD 였으며, RD(최고의 잠재적 효과, 안전성)는 400mg QD였음. 1상 시험 및 2상 시험 동안 경증~중등도의 조절가능한 예상가능한 부작용이 발생하였으며, 전반적으로 내약성이 있었음. **<1상>** - 모든 용량 코호트에서 5명(11.6%)가 하나 이상의 DLT에 해당하였고, 3명(7.0%)이 DLT 설사에 해당함 - MTD는 500mg QD로 결정됨. RD는 400mg QD임 - 모든 대상자가 최소 1개 이상의 TEAE를 나타냄. 이중 81.4%가 3등급 이상의 가장 높은 등급의 TEAE 보고함. 시험대상자의 44.2%가 최소 1개 이상의 SAE를 보고하였고, 16.3%rk 5등급 TEAE를 나타냄 - 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 전반적으로 설사(72.1%), 구역(44.2%), 구토

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과
							(37.2%), 피로(30.2%) 였음. - 투여와 관련된 TEAE의 발생 빈도는 TEAE와 유사함. 주로 위장관 장애였으며, 설사(65.1%), 구역(34.9%), 구토(23.3%) 였음. 투여 관련 혈소판감소증은 11.6%에서 보고됨. - 대부분의 TEAE는 3등급(51.2%) 였음. - 14명(32.6%)이 사망함. 7명이 파크리티닙과 관련없는 TEAE로 사망함. 4명이 질환 진행으로 추적기간 30일 이후 사망함, 3명은 알려지지 않은 사유로 30일 추적조시기간 이후 사망함. - 투여 중단을 야기한 AE는 8명(18.6%)였으며, 1명은 투약 관련 TEAE로 인해 중단하였음. 증상으로는 QTc 연장, 피로 및 트랜스아미나제 증가였음 - 기저치 대비 임상적으로 유의한 혈액학적 독성 등급 변화는 15명(34.9%). - 기저치 대비 임상적으로 유의한 화학적 변화는 6명(14.0%) - 활력징후가 신체검사에서 코호트 전반에 걸쳐 유의한 경향은 없었음. - QTc 연장에 대한 3건의 TEAE가 보고되었음. 유의한 경향은 없었음. - ECG 비정상 평가는 40명(93.0%)에서 보고되었고, 이중 3명(7.0%)에서 임상적으로 유의한 변화가 있었음. - 34명이 packed cell 수혈이 필요하였고(중앙값 9 unit), 14명이 혈소판 수혈(중앙값 10.5 unit)이 요구됨. 4명의 환자에서 frozen plasma 수혈(중앙값 4 unit)이 요구됨 **<2상>** - 모든 시험대상자가 최소 1개 이상의 TEAE를 경험하였으며, 41.9%가 SAE, 12.9%가 5등급 TEAE였음 - 안전성 분석군 중 30명(31명 중; 96.8%)가 최소 1개 이상의 치료 관련 TEAE를 나타냄. 6.5%는 치료 관련 SAE 였으며, 5등급 이상 치료 관련 TEAE는 없었음. 3등급 이상의 치료 관련 TEAE는 10% 이상에서 보고되었으며, 3등급 설사로 12.9% 였음. - 가장 빈번하게 나타난 TEAE는 전반적으로 설사(90.3%), 피로(58.1%), 구역(51.6%), 말초 부종(38.7%), 구토(35.5%) 였음 - 가장 빈번하게 나타난 치료 관련-TEAE는 전반적으로 설사(90.3%), 구역(48.4%), 구토(29.0%)였음. - 시험에서 9명이 사망함. 이중 3명은 시험기간 동안 파크리티닙과 관련 없는 TEAE로 사망하였으며, 1명은 30일 추적기간 이후에 질환 진행으로 사망함. 5명은 알수 없는 이유로 30일 추적기간 이후 사망함 - 이 약의 투여 중단을 초래한 AE는 3명(9.7%)으로 2명은 치료 관련-TEAE인 설사로 인한 것이었음 - 기저치 대비 임상적으로 명백한 비정상적 혈액학적 등급 변화의 발생은 4명(16.1%)에서 5번의 등급 이동이 있었음 - 기저치 대비 임상적으로 명백한 비정상적 화학적 변화는 1명(3.2%)에서 저칼륨혈증(2등급) 보고됨. - 활력징후, 신체검사는 전반적으로 유의한 경향 없음. - 관찰된 QTc 간격에서 유의한 경향은 없음. - 28명(90.3%)에서 비정상적 ECG 평가를 나타냈으며, 1명은 명백한 진행성 심질환 병력이 있었고 치료 관련 SAE, AE가 있었음. - 16명이 packed cell 수혈이 필요하였고(중앙값 11 unit), 3명이 혈소판 수혈(중앙값 3.0 unit)이 요구됨. 16명의 환자에서 어떠한 수혈이라도 요구됨(중앙값 11 unit).

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과

Table 18. Day 1 Pharmacokinetics – Phase 1 (All Enrolled Population)

Parameter	Pacritinib Treatment						
	100 mg (N=3)	150 mg (N=6)	200 mg (N=9)[#]	300 mg (N=6)	400 mg (N=6)	500 mg (N=7)	600 mg (N=6)
C_{max}							
N	3	6	9	6	6	7	6
Mean	3699.4	3723.2	4999	5235.3	6275	7052.4	8329.3
% CV	45.8	48.6	28.0	39.4	62.6	55.7	24.8
Median	2905.6	3793.5	4571	5833	5644.2	6310	7877
Range	2548.6 - 5644.1	1667 – 6244	3153 - 7775	2116 - 7588	2023 - 13422	1211 - 12655	5981 - 11301
t_{max}							
N	2	3	6	4	6	3	3
Median	5	4	5	4	8	4	4.5
Range	3 - 5	3 – 24	3 - 24	3 - 24	5 - 24	3 - 8	2 – 5
AUC_{0-24h}							
N	3	6	9	6	6	7	6
Mean	65931.1	64716.5	93283.3	87120.7	126607.9	141152	135831
% CV	40.8	39.0	26.6	54.2	60.9	60.6	47.6
Median	56034	69156.3	87285.8	98216.75	117611	117821	128781
Range	45368.9 - 96390.4	34139.8 - 93657	61055.3 - 137843	4352.8 - 142136	35546.2 - 262181.5	22113.5 - 264974	41879.8 - 221135
C_{24h}							
N	3	6	9	6	6	7	6
Mean	2440.2	3112.7	3921.1	4213.2	5643.6	5898.7	5093
% CV	36.5	66.5	45.6	46.7	73.5	67.8	48.4
Median	2317.9	2315.5	3026	3528	4724.8	4417	4136
Range	1617.1 - 3385.6	1308 - 6244	2254 - 7775	2482 - 7588	1096 - 13422	789 - 11736	2768 - 8193

AUC_{0-24h} = area under the concentration-time curve from time zero to 24 hours; C_{max} = maximum concentration; C_{24h} = concentration at 24 hours; %CV = percent coefficient of variation; n = number of subjects meeting pre-specified criteria; N = total number of subjects; t_{max} = time to maximum concentration.
[#] = Cohorts for HCl and citrate were pooled, because they were at the same dose. The two salt forms have been shown to be pharmaceutically equivalent (Investigator Brochure; Section 6.1.4)

Table 19. Day 15 Pharmacokinetics - Phase 1 (All Enrolled Population)

Parameter	Pacritinib Treatment						
	100 mg (N=3)	150 mg (N=6)	200 mg (N=9)	300 mg (N=6)	400 mg (N=6)	500 mg (N=7)	600 mg (N=6)
C_{max}							
N	3	6	9	6	6	7	6
Mean	6362.1	6698	6696.4	6407	9769.8	8726.1	9224.7
% CV	24.4	48.0	27.9	33.4	49.2	43.2	20.0
Median	6181	5411	6454	6855.5	11677.5	7986	8555
Range	4909.5 - 7995.7	3543 - 11236	2878 - 9227	2444 - 8726	2712 - 14820.4	2771 - 14333	7707 - 12714
t_{max}							
N	2	4	5	4	6	3	3
Median	3	2.5	5	4	341	4	4
Range	3 – 4	2 - 24	0.5 - 8	2 - 5	338 – 360	3 - 6	4 - 8
AUC_{0-24h}							
N	3	6	9	6	6	7	6
Mean	120306	139901	125115	132905	202878.1	178367	161277
% CV	26.3	53.8	35.7	37.8	51.2	49.1	45.2
Median	121364	114158.5	130082	133880	239919	160870	160968.5
Range	88134.7 - 151420	59673.3 - 235826	44131.5 - 171545	45528 - 194622	54178.2 - 318091.8	58205.5 - 323382	48272 - 276093
C_{24h}							
N	3	6	9	6	6	7	6
Mean	3944.6	5427.5	4852.1	4965	8429	6549.7	6438.8
% CV	24.4	55.6	26.5	46.1	57.4	58.2	37.4
Median	4321.7	5026	4993	4850	10168	5685	5417
Range	2849.1 - 4663	1973 - 9277	2427 - 6187	1421 - 8302	1713 - 12776.3	1994 - 12908	4410 - 10256

AUC_{0-24h} = area under the concentration-time curve from time zero to 24 hours; C_{max} = maximum concentration; C_{24h} = concentration at 24 hours; %CV = percent coefficient of variation; n = number of subjects meeting pre-specified criteria; N = total number of subjects; t_{max} = time to maximum concentration.

Table 21. Overall Summary of Adverse Events (Safety Population): Phase 1

Type of Adverse Event	100 mg (N=3) n (%)	150 mg (N=6) n (%)	200 mg (N=9) n (%)	300 mg (N=6) n (%)	400 mg (N=6) n (%)	500 mg (N=7) n (%)	600 mg (N=6) n (%)	All Subjects (N=43) n (%)
Subjects with any TEAE	3 (100.0)	6 (100.0)	9 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	7 (100.0)	6 (100.0)	43 (100.0)
Subjects with any TEAE During Cycle 1	3 (100.0)	6 (100.0)	6 (66.7)	6 (100.0)	6 (100.0)	4 (57.1)	6 (100.0)	37 (86.0)
Subjects with DLT During Cycle 1[a]	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	1 (14.3)	2 (33.3)	5 (11.6)
Subjects with Grades 3, 4 TEAE	2 (66.7)	6 (100.0)	6 (66.7)	5 (83.3)	6 (100.0)	6 (85.7)	4 (66.7)	35 (81.4)
Subjects with any TEAE Leading to Study Drug Discontinuation	1 (33.3)	2 (33.3)	1 (11.1)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (28.6)	0	8 (18.6)
Subjects with any Related TEAE	2 (66.7)	3 (50.0)	7 (77.8)	5 (83.3)	6 (100.0)	7 (100.0)	6 (100.0)	36 (83.7)
Subjects with any Serious TEAE	1 (33.3)	5 (83.3)	4 (44.4)	1 (16.7)	4 (66.7)	3 (42.9)	1 (16.7)	19 (44.2)
Subjects with any Related Serious TEAE	1 (33.3)	0	1 (11.1)	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	4 (9.3)
Primary Cause of death: AE/SAE	0	3 (50.0)	1 (11.1)	0	1 (16.7)	2 (28.6)	0	7 (16.3)

AE = adverse event; DLT = dose-limiting toxicity; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] = DLT evaluable population.
Source: Table 14.3.1.3; Table 14.3.1.4Table 14.3.1.5; Table 14.3.1.6; Table 14.3.1.7; Table 14.3.1.8; Table 14.3.1.9; Table 14.3.1.10; Table 14.3.1.11.

Table 22. Overall Summary of Adverse Events (Safety Population): Phase 2

Type of Adverse Event	All Subjects (N=31) n (%)
Subjects with any TEAE	31 (100.0)
Subjects with any related TEAE	30 (96.8)
Subjects with any TEAE Leading to Study Drug Discontinuation	3 (9.7)
Subjects with any TEAE Leading to Study Drug Interruption	14 (45.2)
Subjects with any TEAE Leading to Study Drug Dose Reduction	14 (45.2)
Subjects with any serious TEAE	13 (41.9)
Subjects with any related serious TEAE	2 (6.5)
Primary cause of death: AE/SAE	3 (9.1)

AE = adverse event; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: Table 14.3.1.12; Table 14.3.1.13; Table 14.3.1.14; Table 14.3.1.15; Table 14.3.1.16; Table 14.3.1.17; Table 14.3.1.18; Table 14.3.1.19.

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디 자 인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투 여 기 간	평가항목 결과

Table 27. Incidence of Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment Occurring in > 5% of Subjects by MedDRA Preferred Term – Phase 1 (Safety Population)

Preferred Term	100 mg (N=3) n (%)	150 mg (N=6) n (%)	200 mg (N=9) n (%)	300 mg (N=6) n (%)	400 mg (N=6) n (%)	500 mg (N=7) n (%)	600 mg (N=6) n (%)	All Subjects (N=43) n (%)
Subjects with any related TEAE	2 (66.7)	3 (50.0)	7 (77.8)	5 (83.3)	6 (100.0)	7 (100.0)	6 (100.0)	36 (83.7)
Diarrhoea	1 (33.3)	0	5 (55.6)	3 (50.0)	6 (100.0)	7 (100.0)	6 (100.0)	28 (65.1)
Nausea	0	0	2 (22.2)	1 (16.7)	4 (66.7)	4 (57.1)	4 (66.7)	15 (34.9)
Vomiting	0	0	3 (33.3)	0	3 (50.0)	1 (14.3)	3 (50.0)	10 (23.3)
Thrombocytopenia	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (14.3)	1 (16.7)	5 (11.6)
Abdominal distension	0	0	1 (11.1)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	3 (7.0)
Flatulence	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (14.3)	1 (16.7)	3 (7.0)
Fatigue	0	0	1 (11.1)	2 (33.3)	0	0	0	3 (7.0)
Dizziness	0	0	1 (11.1)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	3 (7.0)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: Table 14.3.1.8.

Table 28. Incidence of Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment Occurring in > 5% of Subjects by MedDRA Preferred Term – Phase 2 (Safety Population)

MedDRA Preferred Term	All Subjects (N=31) n (%)
Subjects with any related TEAE	30 (96.8)
Diarrhoea	28 (90.3)
Nausea	15 (48.4)
Vomiting	9 (29.0)
Fatigue	4 (12.9)
Chills	2 (6.5)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: Table 14.3.1.13.

[SB1518-2008-003] CIMF 환자에 파크리티닙을 경구 투여하는 1/2상 시험
* 2015.10.29.보고서(최초 환자 등록 2008.8.2. 최종 환자 완료 2011.10.18.)

1/2상	SB1518-2008-003 만성 특발성 MF (CIMF)	**(목적)** **- 1차 (1상 시험)** - CIMF 환자(PET- 및 PPV-MF 포함)에서 QD 경구 투여한 파크리티닙의 안전성 및 내약성 평가 - QD 경구 투여한 단일제 파크리티닙의 최대내약용량(MTD) 확립 - 파크리티닙 PK 프로파일 평가 - 파크리티닙 PD 활성 평가 - 약력학, 약동학, 안전성, 임상적 유익성 데이터를 바탕으로 2상 권장 용량 결정 - 2차 (2상시험) - **권장 용량**의 파크리티닙을 투여한 CIMF 환자(PET- 및 PPV-MF 포함)에서 **비장반응률 평가**	**(시험대상자 수)** 1상 및 2상 파트에서 각각 20명 및 29명을 등록하기로 계획하였으나, 실제로는 각각 20명 및 35명을 등록함 **(채혈시점)** - 파크리티닙 혈장 농도 측정 1주기: 1주기 1일차 및 15일차(±3일)의 투여 직전 및 투여 후 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 24±2시간. - 최저농도(trough) PK 시료: 2, 3, 4, 6, 9, 12주기의 1일차 투여 전 **(분석군)** 안전성은 55명에서, 용량제한독성은 20명(1상)에서, 유효성은 35명(2상 24주차 및 치료종료 시 비장 반응률)에서 분석 **(평가항목)** - 약동학 Cmax, Cmin, C24hr, AUC0-24, tmax, t1/2, λz, t1/2, CL, Vd, K **(인구통계학적 특성)** - 1상 시험 20명에서 남성 12명(60%), 평균 연령 59.4세((47-74세), 백인 16명(80%), 아시아인 3명(15%). - 2상 시험 35명에서 남성 26명(74.3%), 평균 연령 66.6세(44-85세), 백인 34명(97.1%), 아시아인 1명(2.9%) **(약동학적 파라미터)**

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과
		- 비장 반응 기간 평가 - CIMF 환자(PET- 및 PPV-MF 포함)에서 권장 용량으로 QD 경구 투여한 파크리티닙의 안전성 및 내약성 평가 **(시험설계)** 1상시험: 라벨 공개 용량증량 2상시험: 다기관 단일군, 라벨 공개시험 **(대상자)** 1상 20명 등록 2상 35명 등록 **(투여약물)** 파크리티닙 (1상 시험) 순차적 등록 100mg QD (1명, 감시적 투여 대상자 설정) 200mg QD 400mg QD 500mg QD 600mg QD 한 주기는 28일. 최대 1년, 또는 질병의 진행 근거가 없고 허용할 수 없는 독성이 나타나지 않으면 그 이상 투여 (2상시험) 1상 시험의 데이터를 기반으로 선택함 400mg QD **(투여용법)** 식사와 관계없이 단회, 경구투여						- 1상 시험의 1일차에 파크리티닙을 100-600 mg 투여했을 때, 흡수속도는 유사하였으며 Tmax 중앙값은 투여 후 3.0-5.5시간 범위였음. 100-600 mg QD 용량 수준에서 평균 Cmax, C24hr, 전신 노출(즉, AUC0-24)은 용량에 따라 증가하지 않았음. 1일차에, 권장 용량인 400 mg 용량군의 평균 C24hr가 가장 높은 것은 아니었으나 Cmax와 AUC는 이 용량군이 가장 높았음. Cmax 및 AUC0-24의 개인 간 %CV 값은 32-78% 범위로 나타나, 환자마다 변동성이 큼. 이전 임상시험과 일관적인 경향을 나타냄. - 파크리티닙 100-600 mg QD를 15회 투여한 후인 15일차에, 흡수속도는 유사하였으며 Tmax 중앙값은 투여 후 2.0-6.0시간 범위였음. - 평균 Cmax, C24hr, AUC0-24는 400 mg QD 용량군이 더 높았음. 1일차에 관찰된 바와 같이, Cmax 및 AUC0-24의 개인 간 %CV 값은 30-77% 범위로 나타나, 환자마다 변동성이 상당히 큼. (PK 결론) 1일차에, 권장 용량인 400 mg 용량군의 평균 C24hr가 가장 높은 것은 아니었으나 평균 Cmax와 AUC는 이 용량군이 가장 높았음. 400 mg 용량군의 평균 Tmax는 투여 후 2시간으로, 1-4시간 범위인 다른 용량군과 유사하였다. 400 mg QD 이상의 용량 수준에서는 평균 노출이 포화되었음. **(노출도)** - 1상 시험에서 파크리티닙 노출도 중앙값은 345.5일 - 2상 시험에서 35명에서 파크리티닙 노출도 중앙값은 295.0일(2-588일)이며, 실제 투여강도는 388.4,mg(87.5-400mg), 상대적인 용량 강도는 97.09%(21.9~100%) **(안전성)** 1상 시험에서 파크리티닙 RD는 400mg QD이며, CIMF 환자에서 내약성이 확인됨. AE는 대부분은 경증~ 중등증으로 조절가능했고 예측 가능한 부작용이었음. - 1상 및 2상에서의 AE 프로파일과 실험실적 변화는 이전 임상시험과 일관적인 경향을 나타냄 - 대부분의 시험대상자는 최소 1가지의 TEAE를 보고함. - 이전 임상시험과 마찬가지로 파크리티닙 투여에서 가장 흔하게 나타난 TEAE는 위장관 독성 및 혈액학적 독성과 피로였음. 위장관 독성의 대부분은 1등급~2등급의 중증도 였음. 추가적으로 빈도와 관계없이 설사, 구역, 구토는 구제약 복용, 용량 조절등으로 개선되거나 해소됨 - 파크리티닙 치료 기간의 중앙값은 1상에서 대략 일년 정도(366.5일), 2상에서 272일이었음. - 사망은 1상에서 3명(20명 중 15%), 2상에서 5명(35명 중 14.3%)였음. 총 8명의 사망 중에서 TEAE로 인한 사망은 6명, 질환 악화로 인한 사항이 2명이었음. 치료 관련된 치명적인 AE는 subdural hematoma (경막하 혈종)였음. - 1상 및 2상 모두에서 시험대상자의 40%는 최소 1가지 이상의 치료 관련-SAE를 경험하였음. 1상에서 보고된 1명 이상에서 보고된 SAE는 AML 뿐이었고, 2상에서는 심근경색, 위장관 출혈이었음. - 1상 및 2상의 베이스라인에서 대부분의 시험대상자는 헤모글로빈 및 혈소판 수치가 낮았음. 가장 흔하게 보고된 3/4등급 TEAE 중 빈혈 및 혈소판 감소증이었고, 파크리티닙이 이를 악화시키는 것으로 나타나지는 않았음. - 활력징후, 화학적 파라미터에서 임상적으로 의미있는 영향은 없었음.

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과

Table 23. Summary of Pharmacokinetic Parameters - Day 1 (All Enrolled Population)

	100 mg (N=3)	200 mg (N=3)	400 mg (N=4)	500 mg (N=6)	600 mg (N=4)
C_{max}(ng/mL)					
N	3	3	4	6	4
Mean	2589.0	2211.3	9241.7	7646.8	6295.5
%CV	37.8	73.9	34.3	41.8	40.8
Median	2495.0	1326.0	10322.9	6677.5	5777.0
Range	1660.0 – 3612.0	1210.0 – 4098.0	4715.0 – 11606.0	4650.0 – 13861.0	3757.0 – 9871.0
AUC (ng*hr/mL)					
N	3	3	4	6	4
Mean	44577.2	40917.7	160745.0	148524.0	122238.0
%CV	33.0	78.1	31.7	43.1	33.5
Median	45421.5	23052.3	167360.5	139496.5	121593.0
Range	29485.5 – 58824.5	21878.8 – 77822.0	92892.0 – 215367.0	74169.0 – 265756.0	72945.8 – 172821.0
t_{max} (hr)					
N	2	1	2	4	4
Mean	4.7	5.0	3.8	11.0	5.5
%CV	25.5	0.0	39.5	90.9	38.2
Median	4.0	5.0	3.0	5.5	5.5
Range	4.0 – 6.0	5.0 – 5.0	3.0 – 6.0	4.0 – 24.0	3.0 – 8.0
C_{24} (ng/mL)					
N	3	3	4	6	4
Mean	1530.3	1401.0	5395.2	5777.4	4951.0
%CV	37.9	90.2	26.9	48.5	31.7
Median	1547.0	679.0	5143.9	6585.0	5289.5
Range	943.0 – 2101.0	664.0 – 2860.0	3929.0 – 7364.0	1244.0 – 9396.0	2757.0 – 6468.0

%CV = coefficient of variation; AUC = area under the drug concentration-time curve; C_{24} = concentration 24 hours post-dose; C_{max} = maximum concentration; hr = hour; N, number of subjects; t_{max} = time to achieve maximum drug concentration.

Source: Refer to 5.3.5.4 Other Study Reports and Related Information, PAC-011-02

Table 24. Summary of Pharmacokinetic Parameters - Day 15 (All Enrolled Population)

	100 mg (N=3)	200 mg (N=3)	400 mg (N=4)	500 mg (N=6)	600 mg (N=4)
C_{max} (ng/mL)					
N	3	3	4	6	4
Mean	4061.0	3231.3	10631.0	7879.1	9974.8
%CV	38.1	40.5	30.7	50.2	39.7
Median	4243.0	3556.0	10482.5	7000.5	10869.0
Range	2432.0 – 5508.0	1790.0 – 4348.0	6853.0 – 14706.0	4856.0 – 15624.0	4508.0 – 13653.0
AUC (ng*hr/mL)					
N	3	3	4	6	4
Mean	59783.7	54298.9	213332.0	170505.0	186349.0
%CV	76.9	60.2	30.0	55.4	43.8
Median	42691.5	35549.0	198629.0	158185.5	226776.0
Range	24776.5 – 111883.0	35313.0 – 92034.8	155761.0 – 300308.0	78568.3 – 350410.0	92453.8 – 239817.0
t_{max}(hr)					
N	2	3	3	4	3
Mean	2.3	5.7	9.3	9.2	3.5
%CV	25.2	36.8	105.4	79.4	94.3
Median	2.0	5.0	4.5	6.0	3.0
Range	2.0 – 3.0	4.0 – 8.0	4.0 – 24.0	5.0 – 24.0	0.0 – 8.0
C_{24} (ng/mL)					
N	3	3	4	6	4
Mean	2669.5	1834.7	7106.8	6517.7	6955.0
%CV	70.4	74.5	36.9	61.9	46.7
Median	2669.5	1089.0	7050.1	6302.1	8386.0
Range	1340.0 – 3999.0	1002.0 – 3413.0	3960.0 – 10367.0	1362.0 – 13500.0	3241.0 – 9238.0

%CV = coefficient of variation; AUC = area under the drug concentration-time curve; C_{24} = concentration 24 hours post-dose; C_{max} = maximum concentration; hr = hour; N, number of subjects; t_{max} = time to achieve maximum drug concentration.

Source: Refer to 5.3.5.4 Other Study Reports and Related Information, PAC-011-02

Table 25. Study Drug Exposure – Phase 1 (Safety Population)

	100 mg (N=3)	200 mg (N=3)	400 mg (N=4)	500 mg (N=6)	600 mg (N=4)	All Subjects (N=20)
Number of Doses Received						
Mean (StDev)	324.7 (282.37)	734.0 (235.41)	403.0 (297.38)	430.2 (223.39)	109.3 (124.16)	390.3 (283.29)
Median	308.0	750.0	341.0	493.5	53.0	345.5
Range	51 - 615	491 - 961	114 - 816	97 - 647	36 - 295	36 - 961
Number of Cycles Initiated						
2	1 (33.3%)	0	0	0	3 (75.0%)	4 (20.0%)
>3	2 (66.7%)	3 (100.0%)	4 (100.0%)	6 (100.0%)	1 (25.0%)	16 (80.0%)
Cumulative Dose Received (mg)						
Mean (StDev)	54666.67 (64880.38)	200733.3 (89055.11)	159225.0 (121548.7)	185450.0 (100318.4)	52700.00 (51506.31)	136330.0 (103588.2)
Median	30800.00	233200.0	136400.0	206200.0	29850.00	123850.0
Range	5100.0 - 128100.0	100000.0 - 269000.0	37700.0 - 326400.0	44500.0 - 323500.0	21600.0 - 129500.0	5100.0 - 326400.0
Treatment Duration (days)						
Mean (StDev)	329.3 (282.07)	779.3 (256.04)	432.0 (337.66)	462.3 (251.11)	114.3 (128.24)	414.3 (307.24)
Median	322.0	774.0	355.0	521.5	57.5	366.5
Range	51 - 615	526 - 1038	114 - 904	99 - 723	36 - 306	36 – 1038

StDev = standard deviation.

Source: Table 14.3.1.1

Table 26. Study Drug Exposure – Phase 2 (Safety Population)

	All Subjects (N=35)
Number of Doses Received	
Mean (StD)	256.1 (182.68)
Median	259.0
Range	2 - 588
Cumulative Dose Received (mg)	
Mean (StD)	97565.71 (69217.94)
Median	99800.00
Range	800.0 - 235200.0
Treatment Duration (days)	
Mean (StD)	282.6 (199.37)
Median	272.0
Range	2 - 604
Actual Dose Intensity (mg/day)	
Mean (StDev)	351.80 (75.945)
Median	388.35
Range	87.5 - 400.0
Relative Dose Intensity (%)	
Mean (StDev)	87.95 (18.986)
Median	97.09
Range	21.9 - 100.0

StDev = standard deviation.

Source: Table 14.3.1.2.

Table 27. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events – Phase 1 (Safety Population)

Category	100 mg (N=3)	200 mg (N=3)	400 mg (N=4)	500 mg (N=6)	600 mg (N=4)	All Subjects (N=20)
Any TEAE	3 (100.0%)	3 (100.0%)	4 (100.0%)	6 (100.0%)	4 (100.0%)	20 (100.0%)
Treatment-related TEAEs	3 (100.0%)	3 (100.0%)	4 (100.0%)	6 (100.0%)	4 (100.0%)	20 (100.0%)
Any Grade 3/4 TEAEs	2 (66.7%)	2 (66.7%)	2 (50.0%)	5 (83.3%)	4 (100.0%)	15 (75.0%)
TEAEs with an outcome of death	1 (33.3%)	0	0	0	2 (50.0%)	3 (15.0%)
SAEs	2 (66.7%)	0	0	4 (66.7%)	2 (50.0%)	8 (40.0%)
Treatment-related SAEs	1 (33.3%)	0	0	0	1 (25.0%)	2 (10.0%)
Discontinuation due to TEAE	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1 (25.0%)	1 (16.7%)	2 (50.0%)	7 (35.0%)
Cycle 1 DLT	0	0	0	1 (16.7%)	2 (50.0%)	3 (15.0%)

Table 28. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events – Phase 2 (Safety Population)

Category	All Subjects (N=35)
Any TEAE	34 (97.1%)
Treatments-related TEAEs	33 (94.3%)
Any Grade 3/4 TEAEs	28 (80.0%)
TEAEs with an outcome of death	3 (8.6%)
SAEs	14 (40.0%)
Treatment-related SAEs	7 (20.0%)
Discontinuation due to TEAE	9 (25.7%)

SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Source: Table 14.3.1.11, Table 14.3.1.12, Table 14.3.1.13, Table 14.3.1.14, Table 14.3.1.15, Table 14.3.1.16, Table 14.3.1.17.

• 비-MF 시험대상자에서 신장애 및 간장애 환자에서 PK 시험

[PAC103] 간장애 환자의 파크리티닙 PK를 건강한 사람과 비교하여 규명하기 위한 1상, 라벨공개, 단회투여, 평행군 시험

1상	PAC-103 간장애	**(목적)** - 1차: 경증, 중등증, 중증 간장애 환자에서 파크리티닙 400 mg 단회	**(혈액검체)** PK 분석용 채혈시점 : 투여 전(0시간) 및 투여 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 144, 168시간

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과
	(비-MF)	투여 후 파크리티닙 및 사람에서의 그 주요 대사체의 PK 프로파일을 간기능이 정상이며 성별, 연령, 체질량지수가 대응되는 건강한 사람과 비교하여 규명 간장애 환자 및 건강한 사람에서 단회 투여한 파크리티닙 400 mg의 안전성 및 내약성 평가 **(시험설계)** 안정적인 만성 간질환 환자에게 경구 투여한 파크리티닙 400 mg의 PK 및 안전성을 건강한 사람과 비교하는 라벨공개, 평행군, 단회투여 **(대상자)** 29 등록, 1명 스크리닝 실패 간 기능에 분류 제1군: 경증 (8명) 제2군: 중등증(8명) 제3군: 중증 (4명) 제4군: 건강인 대조군(8명) **(투여약물)** 파크리티닙 400 mg QD (100 mg x 4)						**(평가항목)** Cmax, AUC0-t, tmax, λz, t1/2, CL/F, Vz/F **(인구통계학적 특성)** Table 6: Demographic Data and Baseline Characteristics; Safety Population Parameter / Group 1: Mild Hepatic Impairment N=8 / Group 2: Moderate Hepatic Impairment N=8 / Group 3: Severe Hepatic Impairment N=4 / Group 4: Matched Healthy Subjects N=8 / All subjects N=28 Age, years: Median (range) — 48.5 (33; 58) / 59.0 (44; 65) / 53.5 (46; 66) / 53.5 (41; 66) / 53.0 (33; 66) Height, cm: Median (range) — 169.00 (163.0; 186.0) / 179.50 (163.0; 189.0) / 178.50 (170.0; 190.0) / 175.00 164.0; 186.0) / 175.00 (163.0; 190.0) Weight, kg: Median (range) — 88.70 (70.5; 113.5) / 99.60 (81.3; 128.1) / 90.25 (83.7; 102.1) / 92.55 (79.7; 102.2) / 93.20 (70.5; 128.1) BMI, kg/m²: Median (range) — 29.45 (26.2; 36.4) / 30.75 (27.9; 40.0) / 28.45 (25.8; 31.6) / 30.30 (27.2; 35.7) / 30.30 (25.8; 40.0) Sex, n (%): Female — 1 (12.5) / 2 (25.0) / 0 / 1 (12.5) / 4 (14.3) Male — 7 (87.5) / 6 (75.0) / 4 (100) / 7 (87.5) / 24 (85.7) Race, n (%): White — 8 (100) / 8 (100) / 4 (100) / 8 (100) / 28 (100) N: number of subjects Source: Table 14.1.2.1 **(약동학적 파라미터) 파크리티닙** - 경증 간장애군과 정상 간기능군 간에 파크리티닙 전신 노출은 서로 유사했으나, 중등증 또는 중증 간장애군과 정상 간기능군 간에 파크리티닙 최고농도(Cmax) 및 혈장 노출(AUC0-t 및 AUC0-inf)은 유의하게 달랐음. - 정상 간기능군과 비교했을 때, 중등증 간장애군의 Cmax는 47% 감소하였고 중증 간장애군은 57% 감소하였음. - 또한 AUC0-t는 각각 36% 및 45% 감소하였고, AUC0-inf는 각각 46% 및 48% 감소하였음. - 파크리티닙의 평균 최종 반감기는 4개군에서 51.5-74.9시간 범위였음. (PK 결론) 간장애의 정도가 증가함에 따라 파크리티닙 및 M1 대사체 노출은 증가하기 보다는 오히려 감소하였음.

Table 7: Summary of Pacritinib PK Parameters

PK Parameter (unit)	Pacritinib 400 mg			
	Group 1: Mild Hepatic Impairment N=8	Group 2: Moderate Hepatic Impairment N=8	Group 3: Severe Hepatic Impairment N=4	Group 4: Matched Healthy Subjects N=8
C_{max} (µg/mL)	3.07 ±1.45	1.97 ±0.412	1.58 ±0.281	3.70 ±0.832
t_{max} (h)	5.50 (4.00-8.00)	7.00 (5.00-8.00)	10.00 (8.00-24.00)	7.00 (4.00-8.00)
AUC_{0-t} (µg.h/mL)	228 ±100	150 ±38.2	127 ±34.3	245 ±103
$AUC_{0-\infty}$ (µg.h/mL)	253 ±131[a]	142 ±45.7[b]	134 ±44.2[c]	279 ±128
$t_{1/2}$ (h)	55.2 ±14.9	74.9 ±46.2	57.6 ±20.7	51.5 ±10.5
CL/F (L/h)	2.03 ±1.12[a]	3.02 ±0.893[b]	3.17 ±0.891[c]	1.76 ±0.845
Vz/F (L)	140 ±53.4[a]	193 ±67.8[b]	220 ±75.3[c]	121 ±39.1

Values are arithmetic mean ±SD, except median (range) for t_{max}
N: number of subjects
[a] n=7; [b] n=4; [c] n=3
Source: Table 14.2.1.3

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과

Table 8: Summary of Inferential Statistical Analysis for Pacritinib Main PK Parameters

PK Parameter (unit)	Comparison	Ratio of Geometric LS Means (ANOVA)		
		PE	90% CI	
C_{max} (µg/mL)	Mild vs. Normal	78.31	60.91	100.69
	Moderate vs. Normal	53.21	41.39	68.41
	Severe vs. Normal	43.21	31.76	58.78
AUC_{0-t} (µg.h/mL)	Mild vs. Normal	91.53	65.57	127.78
	Moderate vs. Normal	64.10	45.92	89.48
	Severe vs. Normal	54.64	36.31	82.21
$AUC_{0-\infty}$ (µg.h/mL)	Mild vs. Normal	88.67	58.28	134.93
	Moderate vs. Normal	54.34	33.07	89.30
	Severe vs. Normal	51.52	29.75	89.21

Point estimate (PE) (ratio) and 90% CIs of the ratio of geometric LS means (ANOVA)

Table 9: Summary of PAC-M1 PK Parameters

PK Parameter (unit)	Pacritinib 400 mg			
	Group 1: Mild Hepatic Impairment N=8	Group 2: Moderate Hepatic Impairment N=8	Group 3: Severe Hepatic Impairment N=4	Group 4: Matched Healthy Subjects N=8
C_{max} (µg/mL)	0.295 ±0.0642	0.227 ±0.0430	0.158 ±0.0635	0.363 ±0.114
t_{max} (h)	5.00 (4.00-6.00)	6.50 (4.00-12.00)	5.00 (5.00-8.00)	5.00 (4.00-5.00)
AUC_{0-t} (µg.h/mL)	13.9 ±8.03	12.9 ±4.83	9.14 ±3.81	12.1 ±6.09
$AUC_{0-\infty}$ (µg.h/mL)	13.7 ±7.43[a]	12.5 ±6.18[b]	9.46 ±4.88[c]	13.4 ±7.17
$t_{1/2}$ (h)	53.9 ±15.9	63.1 ±33.6	54.4 ±28.6	46.0 ±11.8

Values are arithmetic mean ±SD, except median (range) for t_{max}
N: number of subjects
[a] n=7; [b] n=5; [c] n=3
Source: Table 14.2.1.4

Table 10: Summary of Inferential Statistical Analysis for PAC-M1 Main PK Parameters

PK Parameter (unit)	Comparison	Ratio of Geometric LS Means (ANOVA)		
		PE	90% CI	
C_{max} (µg/mL)	Mild vs. Normal	82.04	65.31	103.06
	Moderate vs. Normal	63.51	50.56	79.78
	Severe vs. Normal	42.64	32.25	56.38
AUC_{0-t} (µg.h/mL)	Mild vs. Normal	108.32	69.03	169.98
	Moderate vs. Normal	111.65	71.15	175.20
	Severe vs. Normal	78.97	45.48	137.13
$AUC_{0-\infty}$ (µg.h/mL)	Mild vs. Normal	100.20	60.42	166.18
	Moderate vs. Normal	96.51	55.28	168.48
	Severe vs. Normal	74.20	38.29	143.80

Point estimate (PE) (ratio) and 90% CIs of the ratio of geometric LS means (ANOVA)
Source: Table 14.2.1.6

Table 11: Adverse Events: Summary Table; Safety Population

Total number of subjects with (n [%])	Group 1: Mild Hepatic Impairment N=8	Group 2: Moderate Hepatic Impairment N=8	Group 3: Severe Hepatic Impairment N=4	Group 4: Matched Healthy Subjects N=8
At least one TEAE	0	4 (50.0)	3 (75.0)	4 (50.0)
At least one serious TEAE	0	0	0	0
At least one TEAE leading to death	0	0	0	0
At least one AE with grade 1 as worst severity	0	3 (37.5)	1 (25.0)	4 (50.0)
At least one AE with grade 2 as worst severity	0	1 (12.5)	2 (50.0)	0
At least one AE with grade 3 as worst severity	0	0	0	0
At least one AE with grade 4 as worst severity	0	0	0	0
At least one treatment-related TEAE[1]	0	4 (50.0)	3 (75.0)	4 (50.0)

N: number of subjects; n: number of subjects with event
[1] Treatment-related is defined as at least possibly study drug-related according to the Investigator, or a missing drug relatedness
Source: Table 14.3.1.1

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과

Table 13: Number of Subjects With Treatment-Related TEAEs[1] by SOC and Preferred Term; Safety Population

System Organ Class and Preferred Term, n (%)	Group 1: Mild Hepatic Impairment N=8	Group 2: Moderate Hepatic Impairment N=8	Group 3: Severe Hepatic Impairment N=4	Group 4: Matched Healthy Subjects N=8
Any TEAE	0	4 (50.0)	3 (75.0)	4 (50.0)
Eye disorders	0	0	1 (25.0)	0
Vision blurred	0	0	1 (25.0)	0
Gastrointestinal disorders	0	1 (12.5)	0	4 (50.0)
Diarrhea	0	0	0	4 (50.0)
Vomiting	0	1 (12.5)	0	0
General disorders and administration site conditions	0	0	2 (50.0)	0
Fatigue	0	0	1 (25.0)	0
Feeling hot	0	0	1 (25.0)	0
Investigations	0	2 (25.0)	0	0
Body temperature increased	0	1 (12.5)	0	0
Neutrophil count decreased	0	1 (12.5)	0	0
Nervous system disorders	0	2 (25.0)	1 (25.0)	1 (12.5)
Headache	0	2 (25.0)	1 (25.0)	1 (12.5)

N: number of subjects; n: number of subjects with event
[1] Treatment-related was defined as at least possibly study drug-related according to the Investigator, or a missing drug relatedness.
Source: Table 14.3.1.4

[PAC110] 다양한 중증도의 간장애 환자의 파크리티닙 PK, 안전성, 내약성을 건강한 사람과 비교하여 규명하기 위한 1상, 라벨공개, **다회투여** 시험

1상	PAC-110 시판 후 요구시 험 (2023. 1.6.-2024.6. 10.)	**(목적)** - 1차: 중등증 및 중증 간장애 환자에서 파크리티닙 200mg BID를 다회 투여(14일) 후 파크리티닙의 정상상태 PK 프로파일을 건강한 간기능의 시험대상자와 비교하여 규명 - 2차: 안전성 및 내약성 **(시험설계)** 다기관, 공개라벨, 다회투여, 평행군 시험; 스크리닝 시점에서 Chlid-Pugh 분류 **(대상자)** 계획 총 22-32명 중등증(Class B) 8명 중증(Class C) 6-8명 정상(대조군) 8-16명 총 29명 등록(완료) 중등증(Class B) 10명(8명) 중증(Class C) 8명(6명) 정상(대조군) 11명(11명) 시험 중단(TEAE) 중등증(2명): 구토 1명, rash maculo papular 1명	**(혈액검체)** PK 분석용 채혈시점: Day 1(오전 투여 15분 전, 오전 투여 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 및 12시간) 오전 투여 전(Day 2, 3, 7, 10, 12, 13) Day 14(오전 투여 15분 전, 오전 투여 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 및 12시간) **(평가항목)** Cmax, AUC0-inf, AUC0-tau, AUC0-t, tmax, λz, t1/2, CL/F, Vz/F, ARCmax(Cmax 기반 축적비; Day14/Day1), ARAUC0-tau(AUC0-tau 기반 축적비; Day14/Day1), Fu(Unbound fraction), Cmax,u, AUC0-t,u, AUC0-tau,u **(인구통계학적 특성)** 백인 89.7%, 남녀(정상, 중등증 4:6/중증 6:4), **Normal (N=11) / Moderate HI (N=10) / Severe HI (N=8) / Total (N=29)** Child-Pugh Classification Grade at Screening n (%) Child-Pugh classification B (moderate): 0 / 10 (100.0) / 0 / 10 (34.5) Child-Pugh classification C (severe): 0 / 0 / 8 (100.0) / 8 (27.6) **(약동학적 파라미터) 파크리티닙** **PK Parameter (Unit) / Ratio (%) of Geometric LS Means (90% CI of the Ratio) of Moderate / Normal / Ratio (%) of Geometric LS Means (90% CI of the Ratio) of Severe / Normal** Day 1 Cmax (ng/mL): 50 (35, 70) / 36 (24, 56) Unbound Cmax,u (ng/mL): 86 (58, 127) / 90 (67, 120) AUC0-tau (ng•h/mL): 50 (35, 72) / 36 (24, 56) Unbound AUC0-tau,u (ng•h/mL): 87 (57, 132) / 90 (67, 122) Day 14 Cmax (ng/mL): 67 (48, 94) / 43 (28, 66) Unbound Cmax,u (ng/mL): 106 (72, 158) / 124 (93, 165)

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과

중증(2명): 급성 신손상 1명, 위궤양 1명

(일정)
스크리닝(-28일~ -2일)
체크인(-1일)
치료기간(1일~14일)
투여 후 기간(15일~20일)
퇴원(21일)
EOS 추적전화(44일)

(투여약물 및 투여기간)
- 파크리티닙 200 mg BID (100 mg x 2)
- 14일

$AUC_{0-tau\ (ng•h/mL)}$	66 (46, 95)	43 (28, 65)
Unbound $AUC_{0-tau,u\ (ng•h/mL)}$	105.5 (69, 160)	123 (91, 166)
$AUC_{0-t\ (ng}$•h/mL)	77 (52, 113)	62 (39, 100)
Unbound $AUC_{0-t,u\ (ng}$•h/mL)	122 (75, 199)	**180** (114, 283)
Moderate = moderate HI (Group 1); Severe = severe HI (Group 2); Normal = normal hepatic function (Group 3;control).		

- 전체 Cmax 및 AUC0-tau가 간장애 정도가 심해질수록 Day 1및 Day14(정상상태)에서 감소하였음.
- 약리학적으로 명백한 파라미터인 비결합 Cmax,u와 AUC0-tau,u 는 Day1부터 Day14까지 건강한 시험대상자에서는 유사했으나, 중증 간장애 환자에서는 증가하였음.
- 전체 및 비결합 PK 파라미터 간의 차이는 간장애가 증가할수록 free fraction이 증가하는 것으로 설명할 수 있음
- **중등증 간장애 시험대상자**의 Day 14차 평균 비결합 Cmax,u 및 AUC0-tau,u는 정상 간기능 시험대상자 대비 모두 6% 증가하였음. AUC0-t,u는 정상 간기능 시험대상자 대비 22% 증가하였음. 기하평균 비의 95%CI는 80%~125%의 기준선을 넘어서는 넓은 범위를 나타냄.
- **중증 간장애 시험대상자**의 Day 14차 평균 비결합 Cmax,u 및 AUC0-tau,u는 정상 간기능 시험대상자 대비 각각 24% 및 23% 증가하였음. AUC0-t,u는 정상 간기능 시험대상자 대비 80% 증가하였음. 기하평균 비의 95%CI는 80%~125%의 기준선을 넘어서는 넓은 범위를 나타냄.
- 파크리티닙의 평균 Tmax는 4h~4.5h이었고, 제거 반감기는 정상 간기능군(n=10)은 53.3h, 중등증 간장애(n=5)는 46.3h, 중증 간장애(n=1)는 44.0h 이었으나, 중증 간장애 환자는 평가 대상자 수의 제한점이 있음.
- **이 약의 축적비**(Cmax 및 AUC0-tau 각각)는
  정상 간기능 군에서 1.49 및 1.75 였고, **중등도 간장애군**에서 2.08 및 2.36이었으며, **중증 간장애군**은 1.74 및 2.01이었음.

(안전성) AE, 임상실험실검사, 활력징후, 12-ECG 결과, 신체검사
: 전반적으로 새로운 안전성 신호는 없었고, 관리 가능한 안전성 프로파일
- 최소 1개의 TEAE가 나타난 시험대상자는 13명(44.8%)으로 정상 간기능 군에서 3명(27.3%), 중등증 간기능 환자에서 6명(60%), 중증 간기능 환자에서 4명(50%)였음.
- SAE 총 2명(6.9%): 급성 신 손상 1명(시험약 연관 없음), 위궤양 1명(시험약 연관 있음); 2명 모두 중증 간장애군이며, 해당 SAE는 모두 3등급으로 시험약의 중단과 임상시험 중단을 초래함. 사망은 없었음.
- SAE를 보고한 2명을 제외하고, 급성 신손상이 나타난 시험대상자는 3등급 요로감염과 4등급 급성 심근경색이 나타났으며 type 2 (non-coronary) non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI)을 나타냈고, 급성 약물 질환으로 인한 2차적인 것으로 간주됨. 시험기간 동안 보고된 대부분의 다른 TEAE는 1등급~2등급이었음.
- 시험약 투여 중단 및 임상시험 중단을 초래한 다른 TEAE는 중등도 간장애군 2명에서 나타났음: 1명은 구역, 구토, 복통 및 설사로 이해 중단하였고, 나머지 1명은 rash-maculo-papular로 중단하였으며, 모두 2등급으로 시험약과 미약하게 연관있었음.
- 특별관심 이상사례는 총9명(31%)에서 보고되었고, 정상 간기능군 2명(18.2%), 중등도 간장애군 5명(50.0%), 중증 간장애군 2명(25.0%)에 해당함. 특별관심

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과
							이상사례 15건 중 시험약과 관련된 것은 12건이었음. - 시험약과 관련된 TEAE는 총 10명(34.5%)이며, 정상 간기능군 2명(18.2%), 중등도 간장애군 3명(37.5%), 중증 간장애군 3명(37.5%)에 해당함. 주요 시험약 관련 이상사례는 위장관 장애였음(8명; 27.6%). - 3등급 위궤양은 발현 후 다음날 1등급으로 낮아졌으며, 기타 모든 TEAE는 시험기간 동안 해소되었음.

Table 11-1 **Geometric Mean (Geometric CV%) Total and Unbound Plasma Pharmacokinetic Parameters of Pacritinib on Day 1 and Day 14 (PK Population)**

	Hepatic Impairment		
Parameter (Unit)	**Normal (N=11)**	**Moderate (N=10)**	**Severe (N=8)**
Day 1			
C_{max} (ng/mL)	2920 (28.0) [n=11]	1750 (68.0) [n=10]	1300 (60.4) [n=8]
$C_{max,u}$ (ng/mL)	7.48 (47.6) [n=11]	6.24 (57.3) [n=10]	8.18 (29.1) [n=8]
T_{max} (h)[a]	5.00 (3.00, 10.00) [n=11]	5.00 (3.00, 8.00) [n=10]	5.50 (2.00, 10.00) [n=8]
$AUC_{0\text{-}tau}$ (ng•h/mL)[a]	27500 (29.3) [n=11]	16900 (72.7) [n=10]	12400 (56.9) [n=8]
$AUC_{0\text{-}tau,u}$ (ng•h/mL)[a]	70.5 (48.3) [n=11]	60.2 (63.6) [n=10]	77.8 (27.7) [n=8]
Fu	0.00256 (29.5) [n=11]	0.00357 (58.4) [n=10]	0.00630 (67.8) [n=8]
Day 14			
C_{max} (ng/mL)	4340 (31.1) [n=11]	3030 (45.1) [n=8]	1960 (44.2) [n=6]
$C_{max,u}$ (ng/mL)	14.2 (32.4) [n=11]	15.7 (30.1) [n=8]	19.2 (17.2) [n=6]
T_{max} (h)[a]	4.00 (0.00, 12.00) [n=11]	4.50 (1.00, 10.00) [n=8]	4.00 (0.00, 10.00) [n=6]
$AUC_{0\text{-}tau}$ (ng•h/mL)[a]	48100 (31.4) [n=11]	33100 (45.0) [n=8]	21500 (44.1) [n=6]
$AUC_{0\text{-}tau,u}$ (ng•h/mL)[a]	157 (33.6) [n=11]	172 (32.4) [n=8]	211 (20.3) [n=6]
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng•h/mL)	268000 (47.8) [n=11]	225000 (51.3) [n=8]	176000 (39.5) [n=6]
$AUC_{0\text{-}t,u}$ (ng•h/mL)	874 (52.9) [n=11]	1170 (66.7) [n=8]	1730 (34.1) [n=6]
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•h/mL)	293000 (54.9) [n=10]	220000 (51.8) [n=5]	292000 (N/A) [n=1]
λ_z (1/h)	0.0130 (20.0) [n=10]	0.0150 (9.1) [n=5]	0.0158 (N/A) [n=1]
$t_{1/2}$ (h)	53.3 (20.0) [n=10]	46.3 (9.1) [n=5]	44.0 (N/A) [n=1]
CL/F (L/h)	0.684 (54.9) [n=10]	0.910 (51.8) [n=5]	0.684 (N/A) [n=1]
V_z/F (L)	52.6 (51.0) [n=10]	60.9 (46.6) [n=5]	43.4 (N/A) [n=1]
ARC_{max}	1.49 (24.3) [n=11]	2.08 (47.2) [n=8]	1.74 (28.6) [n=6]
$ARAUC_{0\text{-}tau}$	1.75 (21.6) [n=11]	2.36 (52.4) [n=8]	2.01 (20.0) [n=6]
Fu	0.00326 (18.3) [n=11]	0.00519 (50.1) [n=8]	0.00981 (55.1) [n=6]

[a]: Median (minimum, maximum) presented for T_{max}.
$AUC_{0\text{-}inf}$, λ_z, $t_{1/2}$, CL/F, and V_z/F values were excluded where %AUCext > 20%.
Source: End-of-Text Table 14.2.4.

Figure 11-3 **Forest Plot of PK Total and Unbound Parameters for Pacritinib: Moderate vs Normal (PK Population)**

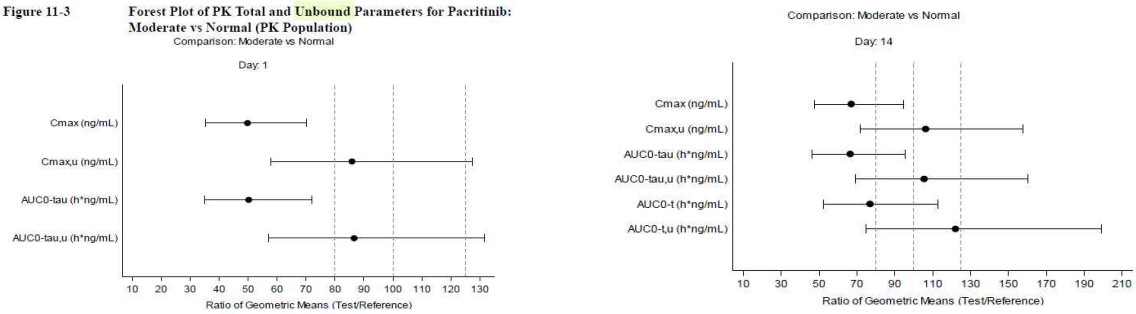
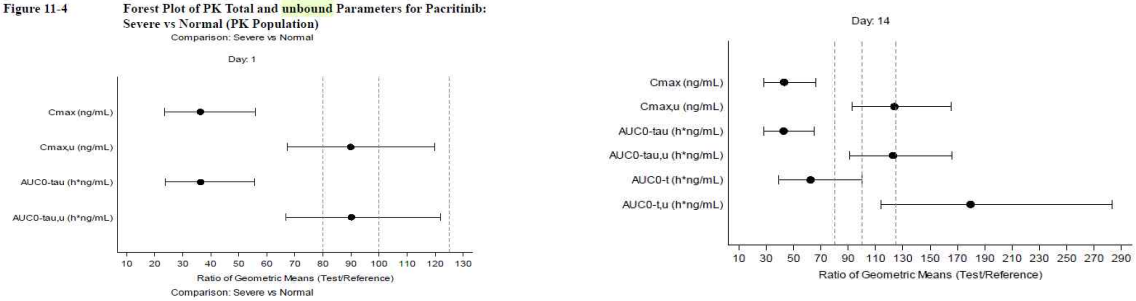


Figure 11-4 **Forest Plot of PK Total and unbound Parameters for Pacritinib: Severe vs Normal (PK Population)**



단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과

Table 12-1 Overall Summary of Adverse Events by Hepatic Condition (Safety Population)

	Normal (N=11) n (%) [E]	Moderate HI (N=10) n (%) [E]	Severe HI (N=8) n (%) [E]	Total (N=29) n (%) [E]
Any TEAE	3 (27.3) [4]	6 (60.0) [16]	4 (50.0) [12]	13 (44.8) [32]
Any Treatment-Related TEAE	2 (18.2) [3]	5 (50.0) [14]	3 (37.5) [4]	10 (34.5) [21]
Any Treatment-Related Serious TEAE	0	0	1 (12.5) [1]	1 (3.4) [1]
Any Grade 3+ TEAE	0	0	2 (25.0) [4]	2 (6.9) [4]
Any Treatment-Related Grade 3+ TEAE	0	0	1 (12.5) [1]	1 (3.4) [1]
Any Serious Adverse Event (SAE)	0	0	2 (25.0) [2]	2 (6.9) [2]
Any Treatment-Related SAE	0	0	1 (12.5) [1]	1 (3.4) [1]
Any TEAE Leading to Early Study Drug Discontinuation	0	2 (20.0) [5]	2 (25.0) [3]	4 (13.8) [8]
Any TEAE Leading to Early Discontinuation	0	2 (20.0) [5]	2 (25.0) [3]	4 (13.8) [8]
Any TEAE of Special Interest	2 (18.2) [3]	5 (50.0) [9]	2 (25.0) [3]	9 (31.0) [15]
Any TEAE Leading to Death	0	0	0	0

[PAC105] 경증, 중등증, 중증 신장애 환자 및 ESRD 환자의 파크리티닙 PK를 건강한 사람과 비교하여 규명하기 위한 1상, 라벨공개, 단회투여, 평행군 시험

1상	PAC-105 간장애 (비-MF)	**(목적)** - 1차: 경증, 중등증, 중증 신장애 환자 및 혈액투석을 요하는 ESRD 환자에서 파크리티닙 400 mg을 단회 경구 투여한 후 파크리티닙과 그 주요 대사체의 PK를 성별, 연령, 체중이 대응되는 건강한 사람과 비교하여 규명 • 2차: 경증, 중등증, 중증 신장애 환자 및 혈액투석을 요하는 ESRD 환자에서 파크리티닙 400 mg을 단회 경구 투여한 후 안전성과 내약성을 대응되는 건강한 사람과 비교하여 평가 **(시험설계)** 1상, 라벨공개, 단회투여, 5개군, 평행군 시험 **(대상자)** 경증, 중등증, 중증 신장애 환자 및 혈액투석을 요하는 ESRD 환자와 성별, 연령, 체중이 대응되는 건강한 사람 총 39명 신 기능에 분류: MDRD	**(투여방법)** 시험대상자들에게 파크리티닙 400 mg을 단회 투여하였음. 제4군은 혈액투석을 요하는 ESRD 환자 8명이었으며, 이들은 6개월 이상 안정적으로 투석을 받아온 환자들이었음. 이 코호트만 투여기를 투석 시 및 투석 간의 둘로 나누어 환자를 등록했는데, 두 투여기 사이에는 14일의 기간을 두었음. 투석 시 투여기에는 파크리티닙 400 mg을 예정된 정규 혈액투석 전 4시간에 단회 투여하였음. 투석 간 투여기에는 파크리티닙 400 mg을 예정된 정규 혈액투석의 종료 직후에 단회 투여하였음. 제5군은 시험에 등록한 경증, 중등증, 중증 신장애 환자 및 ESRD 환자들과 성별, 연령, 체중이 대응되는 건강한 사람 7명으로 구성되었음. 건강한 사람에게도 파크리티닙 400 mg을 단회 투여하였음. **Table 9: Subject Disposition** N: number of subjects; n: number of subjects with that observation Source: Table 14.1.1.1 **(혈액검체)** PK 분석용 - 경증, 중등증, 또는 중증 신장애 환자(제1, 2, 3군) 및 건강한 사람 대조군(제5군)에서 투여 전(0시간) 및 투여 후 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 144, 168시간에 혈액시료를 수집하였음. 파크리티닙의 혈장 단백결합 분율을 알아보기 위해, 투여 후 4시간 및 8시간에 추가 채혈하였음. - ESRD 환자군(제4군)에서는 투석 시 투여기 및 투석 간 투여기의 투여 전(0시간) 및 투여 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 60, 72시간에 PK 분석용 혈액 시료(말초정맥 혈액)를 수집하였음. - 투석 시 투여기에, 투여 후 5, 6, 8시간 시점은 투석 시작 후 1, 2, 4시간에 해당하는데, 이 시점에 미투석(동맥 라인) 및 투석된(정맥 라인) 혈액 시료를 모두 수집하였음. 투석 시 투여기 및 투석 간 투여기 모두 파크리티닙의 혈장 단백결합 분율을 알아보기 위해 투여 후 4시간 및 8시간에 추가 채혈하였음. 투석 시 투여기에는 스크리닝 기간의 투여 전(0시간), 투여 후 4시간(투석 시작

Population n (%)	Group 1: Mild Renal Impairment N=8	Group 2: Moderate Renal Impairment N=8	Group 3: Severe Renal Impairment N=8	Group 4: Subjects With ESRD N=8	Group 5: Matched Healthy Subjects N=7	Total N=39
All enrolled subjects	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	7 (100)	39 (100)
Not treated	0	0	0	0	0	0
Safety	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	7 (100)	39 (100)

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과
		공식으로 산출한 eGFR 기준 경증: 60-89 mL/min/1.73 m^2 중등증: 30-59 mL/min/1.73 m^2 중증: 15-29 mL/min/1.73 m^2 ESRD: 이전에 최소 6개월간 투석 필요 제1군: 경증 (8명) 제2군: 중등증(8명) 제3군: 중증 (8명) 제4군: 투석중인 ESRD(8명) 6개월 이상 안정적 투석 제5군: 건강인 대조군(7명) **(투여약물)** 파크리티닙 400 mg QD (100 mg x 4) **(투여용법)** 단회, 경구투여 ESRD 환자에는 투석 시 및 투석 간의 2 가지 투여기에 파크리티닙 400 mg을 단회 투여						직후) 및 투여 후 5, 6, 7, 8시간(투석 시작 후 1, 2, 3, 4시간)에 투석액 내 파크리티닙 농도를 측정하였음. 또한 총 투석액 용량을 계산, 기록하였음. - 투석 간 투여기에는 투여 전(0시간) 및 투여 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 60, 72시간에 PK 분석용 혈액 시료(정맥혈)를 수집하였음. 파크리티닙의 혈장단백결합 분율을 알아보기 위해 투여 후 4시간 및 8시간에 추가 채혈하였음. - 신장애 환자(경증, 중등증, 또는 중증) 및 대응되는 건강한 사람에서 파크리티닙의 신장 배설을 평가하기 위해, 투여 전(0시간) 및 투여 후 0-6시간, 6-12시간, 12-24시간, 24-48시간, 48-72시간에 소변 시료를 수집하였음. ESRD 환자에서는 소변을 수집하지 않았음. **Table 10: Demographic Data and Baseline Characteristics; Safety Population** **Parameter** / **Group 1: Mild Renal Impairment N=8** / **Group 2: Moderate Renal Impairment N=8** / **Group 3: Severe Renal Impairment N=8** / **Group 4: Subjects With ESRD N=8** / **Group 5: Matched Healthy Subjects N=7** / **All Subjects N=39** Age, years Median (range): 53.0 (36; 66) / 60.0 (42; 66) / 60.5 (36; 74) / 59.5 (50; 74) / 55.0 (43; 66) / 58.0 (36; 74) Height, cm Median (range): 162.50 (152.0; 167.0) / 167.50 (158.0; 170.0) / 166.00 (161.0; 187.0) / 164.25 (151.5; 176.0) / 166.00 (158.0; 172.0) / 165.00 (151.5; 187.0) Weight, kg Median (range): 78.25 (60.5; 88.9) / 82.55 (70.0; 91.1) / 81.15 (59.8; 98.8) / 76.00 (51.5; 92.0) / 73.00 (61.0; 91.0) / 78.80 (51.5; 98.8) BMI, kg/m^2 Median (range): 29.75 (23.1; 32.2) / 30.15 (24.2; 32.9) / 29.20 (20.9; 31.4) / 27.00 (22.1; 33.4) / 27.60 (22.1; 31.5) / 29.10 (20.9; 33.4) Gender, n (%) Female: 7 (87.5) / 5 (62.5) / 4 (50.0) / 3 (37.5) / 3 (42.9) / 22 (56.4) Male: 1 (12.5) / 3 (37.5) / 4 (50.0) / 5 (62.5) / 4 (57.1) / 17 (43.6) Race, n (%) White: 8 (100) / 8 (100) / 8 (100) / 8 (100) / 7 (100) / 39 (100) N: number of subjects; n: number of subjects with observation Source: Table 14.1.2.1 **(약동학적 파라미터) 파크리티닙** - 신장애 환자의 파크리티닙 최고혈장농도 및 총 혈장 노출이 대응되는 건강한 사람보다 약간 높게 나타났으며, 신장애의 정도가 증가함에 따라 최고혈장농도 및 총 혈장 노출이 증가하였음. - **경증, 중등증, 또는 중증 신장애 환자군 또는 ESRD 환자군**의 평균 Cmax 비율은 건강한 사람 대조군의 111.18-132.96% 범위였고, 평균 AUC_{0-72} 비율은 106.71-130.52% 범위였음. - Tmax는 신장애 환자군과 대응되는 건강한 사람 대조군 간에 유의하게 다르지 않았음. - 신장을 통한 제거는 경증 및 중등증 신장애 환자군과 대응되는 건강한 사람 대조군 간에 유사하였으나, 중증 신장애 환자군은 대응되는 건강한 사람 대조군보다 25% 증가하였음. - 소변을 통한 파크리티닙의 배설은 미미함. 72시간 동안 평균적으로 투여량의 1.0-1.4%가 배설되었음. - ESRD 환자군의 파크리티닙 PK는 최고농도와 총 혈장 노출이 투석 시 투여기 및 투석 간 투여기에 유사하였음. 이는 파크리티닙이 투석되지 않음을 시사함 **(PK 결론)** 신장애 환자에서 파크리티닙의 최고혈장농도 및 총 혈장 노출은 대응되는 건강한 사람보다 약간 높았음. 파크리티닙의 M1 대사체의 PK 파라미터에는 별다른 차이가 없었음. ESRD 환자를 포함하는 신장애 환자 및 건강한 사람에 파크리티닙 400 mg을 단회 투여하면 안전하고 내약성이 좋았음.

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과

Table 11: Summary of Pacritinib Urinary Excretion

Urinary Excretion (unit)	Group 1: Mild Renal Impairment N=8	Group 2: Moderate Renal Impairment N=8	Group 3: Severe Renal Impairment N=8	Group 5: Matched Healthy Subjects N=7
$Ae_{0\text{-}72h}$ (mg)	4.40 ±2.75	4.77 ±3.00	5.77 ±2.04	3.96 ±2.38
Fe (%dose)	1.10 ±0.687	1.19 ±0.750	1.44 ±0.510	0.989 ±0.596

N: number of subjects
Values are arithmetic mean ±SD
Source: Table 14.2.1.11

Table 12: Summary of Pacritinib Pharmacokinetic Parameters

PK Parameter (unit)	Group 1: Mild Renal Impairment N=8	Group 2: Moderate Renal Impairment N=8	Group 3: Severe Renal Impairment N=8	Group 4A: Subjects With ESRD Dialysis N=8	Group 4B: Subjects With ESRD Inter-Dialysis N=8	Group 5: Matched Healthy Subjects N=7
C_{max} (µg/mL)	5.00 ±2.22	4.75 ±0.896	5.83 ±2.86	6.01 ±2.45	5.97 ±2.27	4.26 ± 0.596
t_{max} (h)	8.00 (4.00-12.00)	6.00 (5.00-24.00)	5.50 (3.00-8.00)	6.96 (4.08-12.00)	7.00 (5.00-8.00)	8.00 (3.00-24.00)
$AUC_{0\text{-}t}$ (µg.h/mL)	274 ±106	334 ±103	430 ±287	243 ±149	267 ±136	268 ±75.5
$AUC_{0\text{-}72h}$ (µg.h/mL)	210 ±81.4	225 ±53.9	283 ±168	243 ±149	267 ±136	191 ±40.8
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (µg.h/mL)	290 ±112	352 ±128[a]	393 ±193[b]	148 ±51.5[c]	NC[d]	293 ±87.1
$t_{1/2}$ (h)	39.4 ±9.11	58.0 ±13.3	55.6 ±17.2	44.0 ±23.3	54.1 ±37.6	44.7 ±11.4
CL/F (L/h)	1.57 ±0.622	1.32 ±0.622[a]	1.41±1.11[b]	2.96 ±1.15[c]	NC[d]	1.58 ±0.862
Vz/F (L)	86.1 ±28.8	98.1 ±49.2[a]	90.9 ±43.8[b]	87.8 ±6.20[c]	NC[d]	99.3 ±48.9
CL_R (L/h)	0.0250 ±0.0184	0.0206 ±0.0110	0.0277 ±0.0188	NA	NA	0.0210 ±0.0118

Values are arithmetic mean ±SD, except median (range) for t_{max}
N: number of subjects; n: number of subjects with observation
NA: not applicable; NC: not calculated
[a] n=6; [b] n=7; [c] n=3; [d] n=2
Source: Table 14.2.1.7

Table 13: Summary of Inferential Statistical Analysis for Pacritinib Main PK Parameters

PK Parameter (unit)	Comparison	Ratio of Geometric LS Means (ANOVA)		
		Point Estimate	90% CI	
C_{max} (µg/mL)	Mild vs. Normal	111.18	82.23	150.32
	Moderate vs. Normal	110.92	82.04	149.98
	Severe vs. Normal	124.32	91.95	168.09
	ESRD vs. Normal	132.96	98.34	179.77
$AUC_{0\text{-}t}$ (µg.h/mL)	Mild vs. Normal	100.94	65.08	156.57
	Moderate vs. Normal	124.50	80.26	193.10
	Severe vs. Normal	139.27	89.79	216.02
	ESRD vs. Normal	91.38	58.91	141.73
$AUC_{0\text{-}72h}$ (µg.h/mL)	Mild vs. Normal	106.71	71.97	158.23
	Moderate vs. Normal	117.36	79.15	174.02
	Severe vs. Normal	130.52	88.02	193.54
	ESRD vs. Normal	125.29	84.49	185.77
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (µg.h/mL)	Mild vs. Normal	98.49	65.08	149.05
	Moderate vs. Normal	118.92	76.18	185.66
	Severe vs. Normal	123.81	80.71	189.94
CL_R (L/h)	Mild vs. Normal	96.46	50.86	182.97
	Moderate vs. Normal	101.83	53.69	193.15
	Severe vs. Normal	124.90	65.85	236.90

Point estimate and 90% CIs of the ratio of the geometric LS means (ANOVA)
Source: Table 14.2.1.13

Table 14: Summary of Pacritinib Dialysate Parameters

PK Parameter (unit)	4 hours post-dose Start Dialysis N=8	8 hours post-dose End Dialysis N=8
$AUC_{4\text{-}8h}$ (µg.h/mL)	NA	21.0 ±10.0
E	0.0341 ±0.0923	0.0672 ±0.190
CL_D (L/h)	0.505 ±1.36	0.775 ±2.19
CL_{UF} (L/h)	0.421 ±0.369	0.426 ±0.362
CL_{HD} (L/h)	0.926 ±1.67	1.20 ±2.47
A_R(µg)	NA	20231 ±37660

Values are arithmetic mean ±SD
N: number of subjects
NA: not applicable; NC: not calculated
Source: Table 14.2.1.9

Table 15: Summary of Comparison Dialysis and Inter-Dialysis Period of Pacritinib Main Pharmacokinetic Parameters

PK Parameter (unit)	Comparison	Ratio of Geometric LS Means (ANOVA)		
		PE	90% CI	
C_{max} (µg/mL)	Dialysis vs. Inter-Dialysis	100.49	80.65	125.20
$AUC_{0\text{-}t}$ (µg.h/mL)	Dialysis vs. Inter-Dialysis	90.07	75.26	107.81
$AUC_{0\text{-}72h}$ (µg.h/mL)	Dialysis vs. Inter-Dialysis	90.07	75.26	107.81

Point estimate (PE) and 90% CIs of the ratio of the geometric LS means (ANOVA)
Source: Table 14.2.1.15

Table 16: Summary of PAC-M1 Main Pharmacokinetic Parameters

PK Parameter (unit)	Group 1: Mild Renal Impairment N=8	Group 2: Moderate Renal Impairment N=8	Group 3: Severe Renal Impairment N=8	Group 4A: Subjects With ESRD Dialysis N=8	Group 4B: Subjects With ESRD Inter-Dialysis N=8	Group 5: Matched Healthy Subjects N=7
C_{max} (µg/mL)	0.443 ±0.216	0.439 ±0.186	0.391 ±0.211	0.505 ±0.179	0.477 ±0.178	0.425 ±0.0683
t_{max} (h)	5.00 (4.00-8.00)	5.00 (4.00-6.00)	5.00 (4.00-8.00)	8.08 (5.00-8.17)	5.00 (3.00-8.00)	5.00 (4.00-8.00)
$AUC_{0\text{-}t}$ (µg.h/mL)	16.9 ±9.96	18.1 ±5.92	19.2 ±17.6	13.6 ±6.05	13.6 ±6.71	16.6 ±5.54
$AUC_{0\text{-}72h}$ (µg.h/mL)	13.5 ±7.68	13.1 ±4.49	13.4 ±11.2	13.6 ±6.05	13.6 ±6.71	12.6 ±3.21
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (µg.h/mL)	17.9 ±10.5	20.5 ±6.72	22.5 ±21.7	10.1 ±5.17[a]	NC[b]	17.7 ±6.16
$t_{1/2}$ (h)	40.2 ±9.77	52.4 ±15.9	54.8 ±16.7	38.7 ±20.0	34.8 ±15.9	36.9 ±9.38

Values are arithmetic mean ±SD, except median (range) for t_{max}
N: number of subjects; n: number of subjects with observation
NA: not applicable; NC: not calculated
[a] n=3; [b] n=2
Source: Table 14.2.1.8

Table 17: Summary of Inferential Statistical Analysis for PAC-M1 Main Pharmacokinetic Parameters

PK Parameter (unit)	Comparison	Ratio of Geometric LS Means (ANOVA)		
		Point Estimate	90% CI	
C_{max} (µg/mL)	Mild vs. Normal	97.98	70.33	136.49
	Moderate vs. Normal	96.25	69.09	134.08
	Severe vs. Normal	84.94	60.98	118.33
	ESRD vs. Normal	105.99	76.08	147.65
$AUC_{0\text{-}t}$ (µg.h/mL)	Mild vs. Normal	92.42	58.18	146.80
	Moderate vs. Normal	106.25	66.89	168.78
	Severe vs. Normal	96.40	60.69	153.13
	ESRD vs. Normal	76.81	48.36	122.01
$AUC_{0\text{-}72h}$ (µg.h/mL)	Mild vs. Normal	96.82	63.05	148.70
	Moderate vs. Normal	100.35	65.34	154.11
	Severe vs. Normal	89.45	58.25	137.38
	ESRD vs. Normal	99.22	64.61	152.38
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (µg.h/mL)	Mild vs. Normal	91.51	56.02	149.50
	Moderate vs. Normal	112.39	68.80	183.61
	Severe vs. Normal	102.85	62.96	168.01

Point estimate and 90% CIs of the ratio of the geometric LS means (ANOVA)
Source: Table 14.2.1.14

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디 자 인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투 여 기 간	평가항목 결과

Table 18: Summary of PAC-M1 Dialysate Parameters

PK Parameter (unit)	4 hours post-dose Start Dialysis N=8	8 hours post-dose End Dialysis N=8
AUC4-8h (µg.h/mL)	NA	1.75 ±0.724
E	0.0364 ±0.0861	0.0486 ±0.108
CL_D (L/h)	0.540 ±1.27	0.570 ±1.25
CL_{UF} (L/h)	0.427 ±0.365	0.419 ±0.337
CL_{HD} (L/h)	0.967 ±1.57	0.989 ±1.45
A_R (µg)	NA	1477 ±2013

Values are arithmetic mean ±SD
N: number of subjects
NA: not applicable; NC: not calculated
Source: Table 14.2.1.10

Table 19: Summary of Comparison of the Dialysis and Inter-Dialysis Period of PAC-M1 Main Pharmacokinetic Parameters

PK Parameter (unit)	Comparison	Ratio of Geometric LS Means (ANOVA)		
		PE	90% CI	
C_{max} (µg/mL)	Dialysis vs. Inter-Dialysis	107.36	90.63	127.18
AUC_{0-t} (µg.h/mL)	Dialysis vs. Inter-Dialysis	101.81	87.68	118.23
AUC_{0-72h} (µg.h/mL)	Dialysis vs. Inter-Dialysis	101.81	87.68	118.23

Point estimate (PE) and 90% CIs of the ratio of the geometric LS means (ANOVA)
Source: Table 14.2.1.16

Table 20: Adverse Events: Summary Table; Safety Population

Total number of subjects with (n [%])	Group 1: Mild Renal Impairment N=8	Group 2: Moderate Renal Impairment N=8	Group 3: Severe Renal Impairment N=8	Group 4: Subjects with ESRD N=8	Group 4A: ESRD Subjects Dialysis N=8	Group 4B: ESRD Subjects Inter-Dialysis N=8	Group 5: Matched Healthy Subjects N=7
At least one TEAE	1 (12.5)	4 (50.0)	4 (50.0)	7 (87.5)	6 (75.0)	3 (37.5)	2 (28.6)
At least one serious TEAE	0	0	0	0	0	0	0
At least one TEAE leading to death	0	0	0	0	0	0	0
At least one AE with grade 1 or mild as worst severity	1 (12.5)	2 (25.0)	4 (50.0)	7 (87.5)	5 (62.5)	3 (37.5)	1 (14.3)
At least one AE with grade 2 or moderate as worst severity	0	2 (25.0)	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	1 (14.3)
At least one AE with grade 3 or severe as worst severity	0	0	0	0	0	0	0
At least one AE with grade 4 or life-threatening as worst severity	0	0	0	0	0	0	0
At least one TEAE for which the study treatment was temporarily stopped	0	0	0	0	0	0	0
At least one TEAE for which the study treatment was permanently stopped	0	0	0	0	0	0	0
At least one treatment-related TEAE[1]	0	4 (50.0)	3 (37.5)	5 (62.5)	4 (50.0)	2 (25.0)	1 (14.3)

N: number of subjects; n: number of subjects with event
[1] Treatment-related is defined as at least possibly study drug-related according to the Investigator, or a missing drug relatedness
Source: Table 14.3.1.1

Table 22: Number of Subjects with Treatment-related TEAEs by SOC and Preferred Term; Safety Population

Parameter System Organ Class and Preferred Term, n (%)	Group 1: Mild Renal Impairment N=8	Group 2: Moderate Renal Impairment N=8	Group 3: Severe Renal Impairment N=8	Group 4A: ESRD Subjects Dialysis N=8	Group 4B: ESRD Subjects Inter-Dialysis N=8	Group 5: Matched Healthy Subjects N=7
Any treatment-related TEAE[1]	0	4 (50.0)	3 (37.5)	4 (50.0)	2 (25.0)	1 (14.3)
Blood and lymphatic system disorders	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	0
Leukopenia	0	0	0	1 (12.5)	0	0
Neutropenia	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	0
Gastrointestinal disorders	0	4 (50.0)	3 (37.5)	2 (25.0)	2 (25.0)	0
Diarrhoea	0	2 (25.0)	2 (25.0)	2 (25.0)	2 (25.0)	0
Flatulence	0	1 (12.5)	0	0	0	0
Nausea	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0
Investigations	0	0	0	2 (25.0)	1 (12.5)	0
Electrocardiogram QT prolonged	0	0	0	2 (25.0)	1 (12.5)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	0	0	0	0	1 (14.3)
Bone pain	0	0	0	0	0	1 (14.3)

N: number of subjects; n: number of subjects with event
[1] Treatment-related is defined as at least possibly study drug-related according to the Investigator, or a missing drug relatedness
Source: Table 14.3.1.4

- 흡수, 분포, 대사, 배설

- 파크리티닙에 대한 인체 흡수, 분포, 대사 및 배설(ADME) 연구 수행되었음.

- (흡수) 파크리티닙은 캡슐제(400 mg)로 경구 투여하면 쉽게 흡수되며, tmax 중앙값은 투여 후 6시간이었음

(5.0-12.0시간 범위). 상대적 생체이용률 시험에서 파크리티닙 경구용 액제(80 mg)을 투여했을 때 tmax 중앙값은 투여 후 2시간(2.0-5.0시간 범위)으로 나타나, 용출이 제한된 파크리티닙의 흡수와 일치하였음.

임상약리프로그램에서 조사한 파크리티닙 용량 범위 100-600 mg 내에서 파크리티닙의 전신 노출(즉, Cmax와 AUC)은 선형으로 증가하였으나 용량 비례에는 미치지 못했음. 이러한 결과를 바탕으로 파크리티닙 투여요법을 200 mg BID로 분할하여 투여하면 파크리티닙의 항정상태 농도와 1일 노출이 더 증가할 수 있다는 가설을 세웠음. 이러한 결과에 따라, 3상 PERSIST-2 시험에서 400 mg QD 요법뿐만 아니라 200 mg BID 요법의 유효성과 안전성도 평가하였음. PERSIST-2 시험에 참여한 환자들에서 간헐적 PK 검체채취를 진행한 결과, 200 mg BID 요법 시 혈장에 노출된 약물의 최저농도(Cmin)는 400 mg QD 요법보다 높았고, 투여 후 4시간에서의 혈중농도는 400 mg QD 요법보다 낮았음.

- (분포) 단회투여 1상 시험에서 파크리티닙의 겉보기 분포용적은 약 116 L (94-138 L 범위)로 나타났으며, 사람에서 임상적 혈장 농도(10 μg/mL)의 파크리티닙의 평균 혈장단백결합률은 98.8%였음.
- (대사) 사람 ADME 물질수지 시험의 결과를 보면, 사람에서 파크리티닙은 광범위한 대사를 거쳐 혈장 및 배설물에서 15종 이상의 대사체가 확인됨. 그 중 주요 대사체인 M1과 M2는 각각 파크리티닙 전신 노출의 9.6% 및 10.5%를 차지하였음. M1 및 M2 대사체의 약리 활성은 각각 파크리티닙의 약 37% 및 9%이었음. 생체외 시험에서 파크리티닙은 CYP3A4에 의해 주로 대사되었음.
- (제거) 사람의 ADME 물질수지 시험을 통해, 파크리티닙이 주로 대사 및 담즙 배설을 통해 소실되며(투여량의 >85%) 신장을 통한 소실은 미미함(400 mg 경구 투여 시 그대로 소변으로 배설되는 양은 투여량의 0.12% 이하)였음. 파크리티닙 임상 프로그램에서 파크리티닙의 평균 최종 소실 반감기(t1/2)는 약 4-46시간이었으며 용량이나 시간에 의존적이지 않았음.
- (질환 유무) 건강한 사람과 골수섬유증 환자에게 파크리티닙 경구 투여 시에도 건강인에 투여시의 프로파일과 유사함.

- 용량이 주요 PK 파라미터에 미치는 영향

- 100-400 mg 용량 범위의 파크리티닙을 단회 투여하여 용량비례성을 조사한 시험(SB1518-2010-004)에서 도출된 파크리티닙 PK 파라미터에서, 전신 노출의 증가는 용량 비례에 미치지 못함.

표 1: 파크리티닙 용량별 PK 파라미터 요약(SB1518-2010-004 시험의 PK 분석군)

	평균(SD)		
PK 파라미터	**100 mg (N=24)**	**200 mg (N=24)**	**400 mg (N=24)**
C_{max}(ng/mL)	2224 (616)	3106 (862)	4153 (1116)
t_{max}[1](h)	4.50 (2.0, 6.0)	5.00 (3.0, 8.0)	5.50 (3.0, 12.0)
AUC_{0-t}(ng·h/mL)	86759 (29898)	137351 (62218)	214712 (86642)
AUC_{0-inf}(ng·h/mL)	92722 (34409)	147888 (72914)	232108 (100988)
λ_z(L/h)	0.0217 (0.0052)	0.0218 (0.0048)	0.0214 (0.0056)
$t_{1/2}$(h)	33.5 (7.38)	33.5 (7.83)	34.5 (8.74)
CL/F (L/h)	1.25 (0.54)	1.64 (0.69)	2.04 (0.84)
V_d(L)	56.7 (16.8)	73.5 (21.3)	94.4 (28.6)

출처: Module 2.7.2, 표 23

- MF 환자에 파크리티닙을 100-600 mg QD 용량 범위로 투여한 2건의 용량증량시험(SB1518-2007-001 시험 및 SB1518-2008-003 시험)에서도 노출이 용량에 따라 증가하나 용량비례에는 미치지 못함을 보여주는 유사한 결과가 확인되었음. MF 환자에 파크리티닙을 100-600 mg QD 용량 범위로 투여한 2건의 용량증량시험

(SB1518-2007-001 시험 및 SB1518-2008-003 시험)에서도, 노출이 용량에 따라 증가하나 용량비례에는 미치지 못함을 보여주는 유사한 결과가 확인되었음.

- 단회투여와 항정상태의 PK 비교

- 1/2상 임상시험에서 MF 환자에 파크리티닙 400 mg QD를 14일간 투여했을 때 약간의 축적이 관찰되었음(1.3배). 1/2상 임상시험에서 MF 환자에 파크리티닙 400 mg QD를 14일간 투여했을 때 약간의 축적이 관찰되었음(1.3배). 파크리티닙 반복투여 시 PK가 시간의존적이거나 용량의존적이지는 않았음.

- PK 파라미터의 변동성

- SB1518-2010-004 시험에서 파크리티닙을 단회 경구 투여한 후(100, 200, 또는 400 mg) 파크리티닙 PK의 개체 간 변동성 및 개체 내 변동성을 평가하였음. 자연로그 변환한 Cmax, AUC0-t, AUC0-inf의 개체 간 CV는 28.3-45.0% 범위였는데, 이는 개체 간 변동성이 상당히 높음을 의미함. 그러나 세 파라미터 모두 개체 내 CV는 비교적 낮아서, 13.4-15.3% 범위였음.
- 신장애 환자 및 간장애 환자 시험을 통해, 그리고 임상 프로그램에서 확보한 파크리티닙 임상 PK 데이터를 활용한 통합적 PPK 분석을 통해, 내인성 인자가 파크리티닙 PK에 미치는 영향을 평가하였음.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 근거자료: 집단약동학 분석(PPK NOV 2020); 시험 PAC103 (간 장애, 단회투여), PAC105(신 장애, 단회투여), PAC110(간장애, 다회투여)

1) 연령 : 집단약동학 분석시, 연령이 파크리티닙의 약동학(PK)에 미치는 영향은 없없음.
2) 성별 : 남성 및 여성 간에 유의미한 파크리티닙 약동학 차이는 없었음.
3) 인종 : 백인과 백인이 아닌 인종 간에 유의미한 약동학적 차이는 없었음.
   환자 다수는 백인(n=56)이었고 아시아인(n=9), 기타(n=7), 흑인(n=1)
4) 체중 : 비만인과 비만이 아닌 사람 간에 유의미한 PK 차이는 없었음.
5) 신 기능 장애 : 완료된 신 장애 환자 대상 시험(PAC105, N=39) 결과 중증 신장애 환자 및 투석환자에서 이 약의 노출도가 증가하였으며, 이 약의 노출 피해야 함.
6) 간 기능 장애 : 완료된 간 장애 환자 대상 시험(PAC103) 결과 및 집단약동학 분석 결과에서 간 기능이 파크리티닙의 약동학에 미치는 영향은 없었음. 다만, 추가적인 간장애 환자 대상 시험(PAC110)에서 중증 간장애 환자에서의 노출도가 2배 이상 증가함.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 파크리티닙에 대한 식이영향 평가 시험, 약물상호작용 시험 및 통합적 집단약동학 분석을 통해 외인성 인자가 파크리티닙의 약동학에 미치는 영향을 평가하였음.

1) 식이 영향
- 음식 섭취가 파크리티닙 경구 생체이용률에 미치는 영향은 없음.
  파크리티닙은 식사 시기나 종류에 관계없이 투여할 수 있음. (SB1518-2010-006 CSR)
2) 약물 상호작용

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과

[PAC104] 건강한 시험대상자에서 **강력한 CYP3A4 억제제**인 클래리트로마이신이 파크리티닙의 전신 노출에 미치는 영향을 규명하기 위한 약물상호작용시험

* 2015년 7월 보고서(최초 대상자 최초 방문 2014.9.17., 최종 대상자 최종 방문 2014.10.22.)

1상	PAC 104 건강한 남녀 20명 남: 13 여: 7	**(목적)** - 1차: 건강한 시험 대상자에서 강력한 CYP3A4 억제제인 클래리트로마이신(항정상태)이 파크리티닙 단회 투여시의 전신 노출에 미치는 영향 - 2차: – 파크리티닙과 주요 사람 대사체의 PK 프로파일 규명 – 안전성 및 내약성 평가 **(시험설계)** 1상, 단일기관, 라벨공개,단방향-교차, DDI시험 **(대상자)** 건강한 성인 남녀 20명 **(투여약물 및 복용) 공복** – 파크리티닙 400mg 단회 (100mg 캡슐 x 4개) 2/3상 제형 – 휴약 7일 – 클래리트로마이신 500mgBID (Day8~Day12 오전까지 투여); Day 12에 정상상태 도달로 예측됨. – Day 12: 파크리티닙+클래리트로마이신	**(혈액시료 채취시간)** 투여 전 및 투여 후 1, 2, 4, 6, 8, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 144 및 168 시간 수집 **(인구통계학적 특성)** 20명, 평균 연령 41세(SD 9.3), 남성 65%, 백인 65% (PK 분석군) 20명 모두 포함됨. **(PK 결과)** **1) 파크리티닙** – 파크리티닙의 단독 투여 및 클래리트로마이신과의 병용 투여 후 파크리티닙의 평균 혈장 농도-시간 프로파일에서 안정적 흡수를 나타내고, Tmax 중앙값이 유사하였음. – 평균 Cmax 및 평균 AUC는 병용 투여 시 단독 투여보다 각각 약 1.3배 및 1.8배 더 높았음. Cmax 도달 후 파크리티닙의 분포는 단상형(monophasic)이었음. – 평균 t1/2는 2가지 투여 시 유사하였는데 개인별 수치는 파크리티닙 단독 투여 시 33.4-52.4시간, 파크리티닙과 클래리트로마이신의 병용 투여 시 30.7-57.5시간 범위였음. – 평균 CL/F 및 평균 Vz/F는 병용 투여 시 단독 투여보다 각각 약 45% 및 46% 더 낮았음. – PK 파라미터 통계 분석 시, AUC0-t 비율 및 AUC0-inf 비율의 90% CI가 모두 80-125% 범위 내에 들지 않았음. Cmax 비율의 90% CI도 80-125%의 범위를 벗어났음. 이는 클래리트로마이신 다회 투여 후 파크리티닙을 단회 병용 투여했을 때 DDI로 인해 파크리티닙 노출이 증가했음을 나타냄. **2) 대사체** – 파크리티닙의 단독 투여 및 클래리트로마이신과의 병용 투여 후 M1 대사체의 평균 혈장 농도-시간 프로파일에서 대사체가 일정한 속도로 생성되었음. 그러나 병용 투여 시 Tmax 중앙값은 단독 투여 시보다 더 길어졌음(각각 투여 후 24시간 및 투여 후 4시간). 병용 투여 후 개인별 Tmax는 4.0-48.0시간으로 단독 투여 시의 2.00-8.02시간보다 변동성이 더욱 증가했음. – 병용 투여 시 평균 AUC는 단독 투여보다 약 1.2배 증가하였고, 평균 Cmax는 약 65% 감소하였음. Cmax 도달 후 M1 대사체 분포는 단상형(monophasic)이었음. – 평균 t1/2는 단독 및 병용 투여 시 서로 유사하였음. 개인별 수치는 파크리티닙 단독 투여 시 17.7-56.9시간, 파크리티닙과 클래리트로마이신의 병용 투여 시 21.6-54.4시간 범위였음. – PK 파라미터 통계 분석 시, AUC0-t 비율 및 AUC0-inf 비율의 90% CI가 모두 80-125% 범위 내에 들지 않았으며, 이는 클래리트로마이신 다회 투여 후 파크리티닙을 단회 병용 투여했을 때 DDI로 인해 M1 대사체 노출이 증가하였음을 나타냄. Cmax 비율의 90% CI도 80-125% 범위를 벗어나, 클래리트로마이신 다회 투여 후 파크리티닙을 단회 병용 투여했을 때 DDI가 M1 대사체의 Cmax에 영향을 미침을 나타냄.

	Pacritinib Alone (Reference)		Pacritinib + Clarithromycin (Test)		(Test/ Reference)[b]	90% Confidence Interval of the Ratio[c]	Inter-subject Variability	Intra-subject Variability
	n	LS Mean (90% CI)[a]	n	LS Mean (90% CI)[a]	(%)		(CV%)	(CV%)
파크리티닙								
C_{max} (ng/m	20	3680 (3320,	20	4790 (4320,	**130.2**	**(122.2, 138.7)**	24.5	11.6

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과

L)		4080)		5310)					
AUC 0-∞ (ng*hr /mL	20	173000 (147000, 205000)	20	316000 (267000, 374000)	182.2	(169.4, 196.0)	43.1	13.4
AUC 0-t (ng*hr /mL)	20	165000 (141000, 194000)	20	297000 (253000, 349000)	**180.0**	**(166.9, 194.1)**	40.4	13.9
대사체 M1								
Cmax (ng/m L)	20	412 (359, 474)	20	144 (126, 166)	35.0	(31.0, 39.6)	28.8	22.6
AUC 0-∞ (ng*hr /mL	20	10200 (8640, 12100)	20	12400 (10500, 14600)	121.3	(110.4, 133.3)	41.2	17.4
AUC 0-t (ng*hr /mL)	20	9750 (8280, 11500)	20	11400 (9690, 13400)	117.1	(106.1, 129.2)	39.6	18.2

Source: Table 14.2.1-4
Note: Data from subjects who completed both periods were used in the analysis
Abbreviations: AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from Hour 0 to the last measurable concentration; $AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration-time curve extrapolated to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; CV% = coefficient of variation; LS = least squares; n = the number of observations in each treatment used in the model.
[a] Least squares means and the corresponding 90% confidence intervals on natural log transformed data were obtained from ANOVA and then transformed back to original scale to obtain geometric LS means and the corresponding 90% confidence intervals.
[b] Difference of LS means of natural log transformed data between test and reference was obtained from ANOVA and then transformed back to the original scale to obtain ratio of geometric LS means (expressed as percent).
[c] 90% confidence interval of difference of LS means was obtained from ANOVA and then transformed back to the original scale to obtain 90% confidence interval for the ratio (expressed as a percent).

(안전성 결과)

- 사망, SAE, 특별관심이상사례는 없었음. 이상사례로 인한 투여 중단 없었음.
- 파크리티닙 400mg 단독투여군과 클래리트로마이신 500mg BID 병용투여군은 내약성 있었음.
- 전반적으로 TEAE는 11명(55.0%)에서 보고되었으며, 2개의 AE(모두 3등급 설사)를 제외한 대부분인 1등급 또는 2등급이었음.
- 파크리티닙과 클래리트로마이신 병용투여군의 TEAE 발생빈도는 11명(55.0%)으로 클래리트로마이신 단독투여군(3명; 15.0%) 또는 파크리티닙 단독투여군(5명; 25.0%)보다 높았음. 가장 흔하게 보고된 기관계는 위장관 장애였으며 병용투여군이 55.0%로 클래리트로마이신 단독투여군 5.0% 또는 파크리티닙 단독투여군 25.0% 보다 높았음.
- 3등급 설사 2건은 모두 병용투여군에서 보고되었고 연구자에 의해 모두 시험약과 연관성이 있는 것으로 간주됨. 기타 TEAE는 시험약과 최소한의 연관 가능성이 있는 것으로 간주되었으며, 1등급 두통 및 1등급 열상은 시험약과 관련 없는 것으로 간주됨.
- 모든 TEAE는 병용하는 치료 없이 시험 완료시까지 해소되었으며, 용량 조절을 초래한 사건은 없었음.

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과

Table 14.3.1-1 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (Page 1 of 2)

Study Population: Safety

	400 mg Pacritinib Alone (N=20)	500 mg Clarithromycin BID Alone (N=20)	500 mg Clarithromycin + 400 mg Pacritinib (N=20)	Overall (N=20)
Subjects with adverse events	5 (25.0%)	3 (15.0%)	11 (55.0%)	11 (55.0%)
Number of adverse events[a]	7	3	22	25
Subjects with serious adverse events	---	---	---	---
Subjects discontinued due to adverse events	---	---	---	---
Severity (all adverse events)[b]				
Grade 1	4 (20.0%)	3 (15.0%)	7 (35.0%)	7 (35.0%)
Grade 2	1 (5.0%)	---	2 (10.0%)	2 (10.0%)
Grade 3	---	---	2 (10.0%)	2 (10.0%)
Grade 4	---	---	---	---
Grade 5	---	---	---	---
Total	5 (25.0%)	3 (15.0%)	11 (55.0%)	11 (55.0%)
Severity (possibly, probably, or definitely related)[b]				
Grade 1	4 (20.0%)	3 (15.0%)	7 (35.0%)	7 (35.0%)
Grade 2	1 (5.0%)	---	2 (10.0%)	2 (10.0%)
Grade 3	---	---	2 (10.0%)	2 (10.0%)
Grade 4	---	---	---	---
Grade 5	---	---	---	---
Total	5 (25.0%)	3 (15.0%)	11 (55.0%)	11 (55.0%)
Relationship to study drug[b]				
Definitely	5 (25.0%)	---	8 (40.0%)	8 (40.0%)
Probably	---	1 (5.0%)	2 (10.0%)	2 (10.0%)
Possibly	---	2 (10.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)
Unlikely	---	---	---	---
Unrelated	---	---	---	---
Total	5 (25.0%)	3 (15.0%)	11 (55.0%)	11 (55.0%)

N = Number of subjects studied ( ) = Percentage of subjects with adverse events

[a] Multiple AEs were counted once only per subject in each treatment group for a given preferred term; the most severe AE within a preferred term was counted for each subject in each treatment for severity grade. For Overall column, same rules were followed regardless of the treatment group.

[b] Subjects were counted only once in the highest severity and relationship category for each treatment. For Overall column, same rules were followed regardless of the treatment group.

For purposes of identifying relationship to study drug, 400 mg Pacritinib Alone was administered on Day 1; 500 mg Clarithromycin BID Alone was administered on Days 8 through 11; 500 mg Clarithromycin + 400 mg Pacritinib was administered on Day 12.

Severity grades were defined based on the National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03. Grade 1 = Mild; Grade 2 = Moderate; Grade 3 = Severe; Grade 4 = Life-threatening; Grade 5 = Death related to AE.

Reference: Listing 16.2.7-1

[PAC106] 건강한 시험대상자에서 **강력한 CYP3A 유도제**인 리팜핀이 파크리티닙 전신 노출에 미치는 영향을 평가하기 위한 1상, 라벨공개, 약물상호작용 시험

* 2015.8.10.보고서(최초 동의 2015.1.20., 최종 추적조사 관찰 2015.2.26.)

1상	PAC 106	**(목적)** - 1차: 건강한 사람에서 강력한 CYP3A 유도제인 리팜핀이 항정상태에서 파크리티닙 단회 투여 시의 전신 노출에 미치는 영향을 평가 - 2차: – 건강한 사람에서 리팜핀을 병용하거나 병용하지 않고 파크리티닙을 단회 투여한 후 파크리티닙 및 사람에서의 그 주요 대사체의 PK 프로파일 규명 – 안전성 및 내약성 평가 **(시험설계)** 1상, 단일기관, 라벨공개,단방향-교차, DDI시험 **(대상자)** 건강한 성인 남녀 18명 등록(안전성, PK 분석) 17명 완료					**(혈액시료 채취시간)** 파크리티닙 투여 전 및 투여 후 1, 2, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 144 및 168 시간 수집 **(인구통계학적 특성)** 18명 등록/17명 완료, 평균 연령 38세(SD 9.0), 여성 55.6%, 백인 66.7% **(PK 결과)** **1) 파크리티닙** – 파크리티닙의 단독 투여 및 리팜핀과의 병용 투여 후 파크리티닙의 평균 혈장 농도-시간 프로파일의 특징은 안정적인 흡수기로, Tmax 중앙값이 약 6시간 및 5시간으로 유사하였음. – 파크리티닙 농도는 Cmax 도달 후 단상형(monophasic)으로 감소하였음. – 평균 Cmax, AUC0-t, AUC0-inf는 병용 투여 시 단독 투여보다 각각 약 51%, 87%, 87% 더 낮았음. – 평균 t1/2는 병용 투여 시 단독 투여보다 약 65% 감소하였으며, 개인별 수치는 병용 투여 시 5.21-43.3시간(중앙값 12.6시간)이었고 단독 투여 시 29.7-57.2시간(중앙값 43.9시간)이었음. – 평균 CL/F 및 평균 Vz/F는 병용 투여 시 단독 투여보다 각각 약 8.0배 및 2.8배 더 높았음. – PK 파라미터 통계 분석 시, Cmax 비율, AUC0-t 비율, AUC0-inf 비율의 90% CI가 모두 80-125% 범위 내에 들지 않았음. 이는 리팜핀 다회 투여 후 파크리티닙을 단회 병용 투여했을 때 DDI로 인해 파크리티닙 노출이 감소하였음을 나타냄. **2) 대사체**

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과
		시험자가 투여중단 결정 1명 **(투여약물 및 복용) 공복** - 파크리티닙 400mg 단회 (100mg 캡슐 x 4개) - 휴약 7일 - 리팜핀 600mg QD (Day8~Day17까지) ; Day 17일 항정상태예상 - Day 17: 파크리티닙+리팜핀						- 파크리티닙의 단독 투여 및 리팜핀과의 병용 투여 후 M1 대사체의 평균 혈장 농도-시간 프로파일의 특징은 일정한 속도의 대사체 생성으로, Tmax 중앙값이 약 4시간으로 서로 유사하였음. - Cmax 도달 후 M1 대사체 농도는 단상형(monophasic)으로 감소하였음. 평균 Cmax, AUC0-t, AUC0-inf는 병용 투여 시 단독 투여보다 각각 약 27%, 73%, 73% 더 낮았음. - 평균 t1/2는 병용 투여 시 단독 투여보다 약 76% 감소하였으며, 개인별 값은 병용 투여 시 4.12-28.5시간(중앙값 10.9시간)이었고 단독 투여 시 26.0-69.4시간 (중앙값 46.5시간)이었음. - PK 파라미터 통계 분석 시, Cmax 비율, AUC0-t 비율, AUC0-inf 비율의 90% CI가 모두 80-125% 범위 내에 들지 않았는데, 이는 리팜핀 다회 투여 후 파크리티닙을 단회 병용 투여했을 때 DDI로 인해 M1 대사체 노출이 감소하였음을 나타냄. **(PK 결론)** - 파크리티닙과 리팜핀을 병용하면, 파크리티닙 노출이 감소하며(Cmax는 약 51% 감소, AUC0-inf는 약 87% 감소) 활성있는 M1 대사체의 노출도 감소하였음 (Cmax는 약 27% 감소, AUC0-inf는 약 73% 감소). - 파크리티닙 단독 투여 및 리팜핀과의 병용 투여 시, 파크리티닙과 M1 대사체의 Tmax는 유사하였음(각각 투여 후 약 4시간 및 약 5-6시간). - 파크리티닙을 리팜핀과 병용하면 파크리티닙 t1/2가 약 65% 감소하였으며(파크리티닙 단독 투여 시 43.3시간, 리팜피신과의 병용 투여 시 15.1시간), M1 대사체의 t1/2도 약 76% 감소하였음(파크리티닙 단독 투여 시 44.5시간, 리팜피신과의 병용 투여 시 10.7시간).

	Pacritinib Alone (Reference)		**Pacritinib + Rifampin (Test)**		Ratio (Test/ Reference)[b]	90% Confidence Interval of the Ratio[c]	Inter-subject Variability	Intra-subject Variability
	n	LS Mean (90% CI)[a]	n	LS Mean (90% CI)[a]	(%)		(CV%)	(CV%)
파크리티닙								
C_{max} (ng/mL)	17	4120 (3650, 4640)	17	2010 (1780, 2260)	**48.7**	**(43.1, 55.1)**	19.8	20.9
$AUC_{0-\infty}$ (ng*hr/mL	17	205000 (179000, 235000)	17	26700 (23400, 30500)	13.0	(11.2, 15.1)	20.2	24.8
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	17	216000 (188000, 248000)	16d	27100 (23500, 31300)	**12.5**	**(10.7, 14.7)**	19.8	26.5
대사체 M1								
C_{max} (ng/mL)	17	410 (365, 460)	17	300 (267, 336)	73.1	(67.2, 79.6)	23.8	14.3
$AUC_{0-\infty}$ (ng*hr/mL	17	11100 (9670, 12800)	17	3050 (2640, 3510)	27.3	(24.5, 30.5)	28.7	18.3
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	17	11700 (10200, 13500)	17	3130 (2710, 3610)	26.7	(23.9, 29.8)	28.7	

Source: Table 14.2.1-3
Note: Subject 005 was excluded from statistical analyses due to early termination.
Abbreviations: AUC0-t = area under the concentration-time curve from Hour 0 to the last measurable concentration; AUC0-□ = area under the concentration-time curve extrapolated

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과

to infinity; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed concentration; CV% = coefficient of variation; LS = least squares; n = the number of observations in each treatment used in the model.
a Least squares means and the corresponding 90% CIs on natural log transformed data were obtained from analysis of variance (ANOVA) and then transformed back to original scale to obtain geometric LS means and the corresponding 90% CIs.
b Difference of LS means of natural log transformed data between test and reference was obtained from ANOVA and then transformed back to the original scale to obtain ratio of geometric LS means (expressed as percent).
c 90% CI of difference of LS means was obtained from ANOVA and then transformed back to the original scale to obtain 90% CI for the ratio (expressed as a percent).
d λz for Subject 016 could not be determined due to poor fit (Rsq adjusted<0.7). Therefore, AUC0-□□for this subject could not be used for statistical analysis.

(안전성 결과)

- 사망, SAE, 특별관심이상사례는 없었음. 이상사례로 인한 투여 중단 없었음.
- 파크리티닙 400mg 단독투여군과 리팜핀 600mgQD 병용투여군은 내약성 있었음.
- 전반적으로 TEAE는 7명(38.9%)에서 12건 보고되었으며, 모두 1등급이었음.
- 파크리티닙과 리팜핀 병용투여군의 TEAE 발생빈도는 1명(5.9%)에서 1건으로 파크리티닙 단독투여군(4명; 22.2%)에서 7건보다 낮았음. 가장 흔하게 보고된 기관계는 위장관 장애였으며, 특히 설사(3명; 16.7%), 복부 불편감(2명; 11.1%)은 파크리티닙 단독투여군에서만 보고되었음. 나머지 이상반응은 모두 1명에서 보고되었음.
- 1건을 제외한 모든 TEAE는 병용하는 치료 없이 시험 완료시까지 해소되었음. 두통 1건은 파크리티닙 단독군으로 시험약과 연관 가능성이 있는 것으로 간주됨.

Table 14.3.1-1 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (Page 1 of 2)

Study Population: Safety

	400 mg Pacritinib Alone (N=20)	500 mg Clarithromycin BID Alone (N=20)	500 mg Clarithromycin + 400 mg Pacritinib (N=20)	Overall (N=20)
Subjects with adverse events	5 (25.0%)	3 (15.0%)	11 (55.0%)	11 (55.0%)
Number of adverse events[a]	7	3	22	25
Subjects with serious adverse events	---	---	---	---
Subjects discontinued due to adverse events	---	---	---	---
Severity (all adverse events)[b]				
Grade 1	4 (20.0%)	3 (15.0%)	7 (35.0%)	7 (35.0%)
Grade 2	1 (5.0%)	---	2 (10.0%)	2 (10.0%)
Grade 3	---	---	2 (10.0%)	2 (10.0%)
Grade 4	---	---	---	---
Grade 5	---	---	---	---
Total	5 (25.0%)	3 (15.0%)	11 (55.0%)	11 (55.0%)
Severity (possibly, probably, or definitely related)[b]				
Grade 1	4 (20.0%)	3 (15.0%)	7 (35.0%)	7 (35.0%)
Grade 2	1 (5.0%)	---	2 (10.0%)	2 (10.0%)
Grade 3	---	---	2 (10.0%)	2 (10.0%)
Grade 4	---	---	---	---
Grade 5	---	---	---	---
Total	5 (25.0%)	3 (15.0%)	11 (55.0%)	11 (55.0%)
Relationship to study drug[b]				
Definitely	5 (25.0%)	---	8 (40.0%)	8 (40.0%)
Probably	---	1 (5.0%)	2 (10.0%)	2 (10.0%)
Possibly	---	2 (10.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)
Unlikely	---	---	---	---
Unrelated	---	---	---	---
Total	5 (25.0%)	3 (15.0%)	11 (55.0%)	11 (55.0%)

N = Number of subjects studied ( ) = Percentage of subjects with adverse events
[a] Multiple AEs were counted once only per subject in each treatment group for a given preferred term; the most severe AE within a preferred term was counted for each subject in each treatment for severity grade. For Overall column, same rules were followed regardless of the treatment group.
[b] Subjects were counted only once in the highest severity and relationship category for each treatment. For Overall column, same rules were followed regardless of the treatment group.
For purposes of identifying relationship to study drug, 400 mg Pacritinib Alone was administered on Day 1; 500 mg Clarithromycin BID Alone was administered on Days 8 through 11; 500 mg Clarithromycin + 400 mg Pacritinib was administered on Day 12.
Severity grades were defined based on the National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03. Grade 1 = Mild; Grade 2 = Moderate; Grade 3 = Severe; Grade 4 = Life-threatening; Grade 5 = Death related to AE.
Reference: Listing 16.2.7-1

[PAC109] 건강한 남성 시험대상자에서 파크리티닙이 CYP450 칵테일 및 수송체 기질 전신 노출에 미치는 영향을 규명하고, **CYP450 3A4의 중등도 유도제 및 중등도 억제제**가 파크리티닙의 전신 노출에 미치는 영향을 규명하기 위한 1상, 라벨공개, 고정 순서, 2파트 약물상호작용 시험 * 2023.12.13. 보고서(시험시작 2023.1.3., 시험완료 2023.6.8.)				
1상	PAC 109 시판후 제출 조건	**(목적)** **- 1차:** - 파트 1: 건강한 남성 시험대상자에서 파크리티닙이 디곡신(P-gp 기질),		**(시험대상자 분포)** 투여군 간 안전성 분석군, PK 분석군의 대상자 수 유사함. **(인구통계학적 특성) 모두 남성** - 파트 1 : 평균 연령 29.6세(SD 7.42), 백인 50% - 파트 2 : A군(보센탄)의 평균 연령 32.8세(SD 8.32), 백인 60% B군(플루코나졸)의 평균 연령 35.3세(SD 8.41), 백인 50%

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과
	파크리티닙의 주요 대사: CYP3A4 isozyme	카페인(1A2 기질), 미다졸람(3A4 기질), 오메프라졸(2C19 기질), 로수바스타틴(BCRP 기질), 메트포르민(OCT1 기질)의 단회 투여시의 전신노출에 미치는 효과 평가 – 파트 2: 보센탄(CYP450 3A4의 중등도 유도제)와 플루코나졸(CYP450 3A4의 중등도 억제제)가 파크리티닙 다회 투여시의 전신노출에 미치는 영향 평가 **- 2차:** – 파트 1: CYP450 기질의 PK 프로파일 규명, 수송체 기질의 PK 프로파일 규명, 이러한 기질과 파크리티닙 다회투여시의 안전성 및 내약성 규명 – 파트 2: 보센탄과 파크리티닙 병용을 다회투여 시의 파크리티닙 PK 특성/ 플루코나졸과 파크리티닙 병용 다회투여 시의 파크리티닙 PK 특성 – 파크리티닙을 보세탄 또는 플루코나졸과 병용투여시의 안전성 및 내약성 **(시험설계)** 1상, 단일기관, 라벨공개,고정순서, 2파트 DDI시험 **(대상자)** 건강한 성인 남성 계획 : 54명(파트1 18명, 파트 2 36명) 총 투여: 60명(계획보다 더 많은 6명은 조기 중단) 시험완료: 51명 **(투여약물) 모두 경구** **1) 파트 1** – 파크리티닙 200mg BID – 카페인 100mg 단회 – 미다졸람 2mg 단회 – 오메프라졸 20mg 단회 – 메트포르민 500mg 단회						**Table 10-1 Subject Disposition by Study Part (Screened Subjects)** Study Part 1 / Study Part 2 / Total Total / Group A / Group B / Total / Total n (%) / n (%) / n (%) / n (%) / n (%) Total Number of Subjects Screened [1] 25 21 20 41 155 Total Number of Subjects Treated 20 20 20 40 60 Safety Population [2] 20 (80.0) 20 (95.2) 20 (100.0) 40 (97.6) 60 (38.7) PK Population [3] 20 (80.0) 20 (95.2) 20 (100.0) 40 (97.6) 60 (38.7) Total Number of Subjects [4] Completed 17 (85.0) 17 (85.0) 17 (85.0) 34 (85.0) 51 (85.0) Discontinued 3 (15.0) 3 (15.0) 3 (15.0) 6 (15.0) 9 (15.0) Reason for Discontinuation from Study [4] Adverse Event 2 (10.0) 2 (10.0) 2 (10.0) 4 (10.0) 6 (10.0) Lost to Follow-up 1 (5.0) 1 (5.0) 1 (5.0) 2 (5.0) 3 (5.0) **(파트리티닙 투여기간)** 파트간 투여군 간 평균 투여기간 유사함 – 파트 1 : 14.6일(SD 1.47) – 파트 2 : A군 13.6일(SD 1.57)/ B군 13.9일(SD 0.49) **(PK 결과)** **1) 파트 1** – 카페인과 파크리티닙의 병용투여 시, 카페인의 총 노출이 대략 22% 증가함. 카페인 또는 대사체 1,7-Dimethylxanthine의 peak 노출에 영향이 없었으므로 CYP1A2에 대한 억제는 하지 않는 것을 의미함 – 디곡신과 파크리티닙의 병용투여 시, 디곡신의 전신노출이 29% 증가하였고 이는 파크리티닙의 P-pg 억제를 의미함 – 메트포르민과 파크리티닙의 병용투여 시, 메트포르민의 전신노출에 영향이 없었으므로 파크리티닙의 OCT1 억제를 의미하지 않음 – 미다졸람과 파크리티닙의 병용투여 시, 미다졸람의 전신 노출은 60%까지 감소, 대사체 1-Hydroxymidazolam은 35%까지 감소되었음. 이는 파크리티닙의 CYP3A4 중등도 유도를 의미함 (50% 이상~80% 미만 정도로 감소) – 오메프라졸과 파크리티닙의 병용투여 시, 오메프라졸의 전신 노출은 52%까지 감소, 대사체 5-Hydroxyomeprazole은 25%까지 감소되었음. 이는 파크리티닙의 CYP2C19 중등도 유도를 의미함 (50% 이상~80% 미만 정도로 감소) – 로수바스타틴과 파크리티닙의 병용투여 시, 로수바스타틴의 전신노출은 104%까지 증가, 대사체 N-Desmethyl rosuvastatin은 92%까지 증가하였음. 이는 파크리티닙의 BCRP 억제를 의미함. **PK Parameter (Unit)** / **Ratio (%) of Geometric LS Means (90% CI of the Ratio) of Treatment Period 2 / Treatment Period 1*** **Caffeine (1A2 기질)** C_{max} (ng/mL) **99.01** (91.88, 106.69) AUC_{0-t} (ng·h/mL) **122.29** (112.69, 132.71) AUC_{0-inf} (ng·h/mL) 121.41 (112.08, 131.52) **1,7-Dimethylxanthine** C_{max} (ng/mL) 94.62 (90.41, 99.02) AUC_{0-t} (ng·h/mL) 107.06 (101.77, 112.63) AUC_{0-inf} (ng·h/mL) 108.79 (102.79, 115.15) **Digoxin (P-gp 기질)** C_{max} (pg/mL) 129.28 (113.48, 147.27) AUC_{0-t} (pg·h/mL) 115.48 (105.03, 126.96) **Metformin (OCT1 기질)** C_{max} (ng/mL) 95.67 (86.68, 106.82)

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목 결과

- 디곡신 0.25mg 단회
- 로수바스타틴 5mg 단회

2) 파트 2
- 파크리티닙 200mg BID
- 보센탄 125mg BID
- 플루코나졸 200mg QD

(투여기간)

1) 파트 1
- 1기 : Day1~Day3
- 휴약: Day 4~Day7
- 2기: Day 8~Day22

2) 파트 2
- Day1~Day14

AUC_{0-t} (ng·h/mL)	103.70 (94.39, 113.93)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	104.90 (95.91, 114.75)
CL_r (L/h)	96.89 (91.06, 103.10)
Midazolam (3A4 기질)	
C_{max} (ng/mL)	**39.55** (34.37, 45.51)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	**39.96** (35.05, 45.57)
1-Hydroxymidazolam	
C_{max} (ng/mL)	64.43 (55.30, 75.06)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	67.93 (60.35, 76.46)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	69.07 (61.72, 77.31)
Omeprazole (2C19 기질)	
C_{max} (ng/mL)	**72.98** (46.36, 114.88)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	65.91 (45.69, 95.08)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	**48.54** (26.55, 88.75)
5-Hydroxyomeprazole	
C_{max} (ng/mL)	86.40 (63.46, 117.65)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	79.96 (66.07, 96.77)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	74.85 (64.43, 86.95)
Rosuvastatin(BCRP 기질)	
C_{max} (ng/mL)	203.50 (179.15, 231.16)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	179.79 (162.73, 198.64)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	167.49 (150.18, 186.80)
N-Desmethyl rosuvastatin	
C_{max} (ng/mL)	191.68 (171.88, 213.76)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	184.49 (169.09, 201.30)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	187.50 (165.28, 212.71)

* Treatment Period 1: CYP cocktail alone; Treatment Period 2: CYP cocktail + pacritinib.
Treatment Period 1: Days 1 through 7, cocktail of cytochrome P450 substrates + metformin and transporter substrates.
Treatment Period 2: Days 8 through 22, dose of pacritinib with transporter substrates and a cocktail of cytochrome P450 substrates + metformin.

2) 파트 2
- 파크리티닙과 보센탄(중등도 CYP3A4 유도제)의 병용투여 시, 파크리티닙의 전신 노출이 20%까지 감소하였음.
- 파크리티닙과 플루코나졸(중등도 CYP3A4 억제제)의 병용투여 시, 파크리티닙의 전신 노출이 대략 45% 증가하였음.

PK Parameter (Unit)	Ratio (%) of Geometric LS Means (90% CI of the Ratio)*
Group A	
C_{max} (ng/mL)	83.82 (76.40, 91.95)
AUC_{0-tau} (ng·h/mL)	79.13 (71.94, 87.04)
Group B	
C_{max} (ng/mL)	141.35 (135.12, 147.85)
AUC_{0-tau} (ng·h/mL)	145.47 (138.95, 152.29)

* Group A comparison: PAC + bosentan / PAC alone.
PAC alone: pacritinib 200 mg BID (Days 1 through 7).
PAC + bosentan: pacritinib 200 mg BID + bosentan 125 mg BID (Days 8 through 14).
* Group B comparison: PAC + fluconazole / PAC alone.
PAC alone: pacritinib 200 mg BID (Days 1 through 7).
PAC + fluconazole: pacritinib 200 mg BID + fluconazole 200 mg QD (Days 8 through 14).

(안전성 결과) 2파트 전반적으로 시험약에 대한 내약성이 있었음. 전체적으로 모든 AE는 1등급 또는 2등급. SAE와 사망 없었음.

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험 목적	디 자 인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투 여 기 간	평가항목 결과
							1) 파트 1 - TEAE는 11명(55%)에서 23건 보고되었음. - 투여 1기(Day1~Day7)에서는 TEAE가 5명(25%)에서 7건 보고되었으며, 투여 2기(Day8~Day22)에서는 TEAE가 9명(45%)에서 16건 보고됨. - 시험약 관련 TEAE는 10명(50%)에서 12건 보고되었음. 투여 1기에서 다한증, 투여 2기에서 설사, 구역, 구내염, 두드러기, 반상-구진 발진, 신경과민 보고됨. 다한증과 신경과민은 연구자가 카페인과 연관된 것으로 간주하였고, 그외 모든 TEAE는 파크리팁과 연관된 것으로 간주함 - 시험약 투여 중단과 임상시험 중단을 초래한 TEAE는 2명(10%)에서 두드러기, 발진이 각각 보고됨. 두 TEAE 연구자에 의해 모두 파크리티닙과 연관성 있는 것으로 간주됨. 2) 파트 2 - TEAE는 17명(42.5%)에서 36건 보고되었음. 파크리티닙 단독투여 기간(Day 1~Day7)에서 TEAE는 10명(25%)에서 17건, 파크리티닙+보센탄 투여기(Day8~Day14)에서 TEAE는 4명(21.1%)에서 5건, 파크리티닙+플루코나졸 투여기(Day8~Day14)에서 TEAE는 8명(40%)에서 14건 - 시험약 관련 TEAE는 13명(32.5%)에서 18건(두드러기, 설사, 배변 드묾, 구역, 복통, 두통, 지각 이상, 다행감, 반상-구진 발진 및 관절통 포함) 보고됨. 연구자에 의해 설사 1건은 파크리티닙과 플루코나졸과 연관성 있음으로 간주되었고, 두통 1건은 플루코나졸과 연관성 있음을, 그외 모든 TEAE는 파크리티닙과 연관성 있는 것으로 간주됨. - 시험약 투여 중단을 초래한 TEAE는 5명(12.5%)에서 보고되었고, 두드러기(3명), 발진(1명), COVID-19(1명)을 포함함. 이중 두드러기를 보고한 1명을 제외하고 모두 임상시험을 중단하였음. COVID-19를 제외한 다른 TEAE는 연구자에 의해 파크리티닙과 연관성 있는 것으로 간주되어 조기 시험약 투여 중단을 초래하였음. - 이 시험에서 AESI는 사전 정의되지 않았음. 반상-구진 발진과 두드러기가 후향적으로 잠재적, 의학적으로 명백하게 투여 중단을 초래한 TEAE로 간주함. 파트 1에서는 3명에서 3건의 반상-구진 발진 또는 두드러기 TEAE가 보고되었고, 파트 2에서는 6명(15%)에서 6건의 반상-구진 발진 또는 두드러기 TEAE가 보고되었음.

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 16건의 임상시험(PPK 데이터베이스에 포함된 SB1518-2007-001 [1/2상], SB1518-2007-002, SB1518-2008- 003 [1/2상], SB1518-2010-004, SB1518-2010-006, PAC101, PAC103, PAC104, PAC105, PAC106, PAC107, 2상 PAC203, PERSIST-1, PERSIST-2 등의 시험 16건; 시험계획서번호가 동일한 1/2상 시험은 별개의 1상 및 2상 시험으로 계수함)에 참여한 630명으로부터 수집한 PK 데이터를 통합하여 PPK 분석을 실시하였음.

- 전반적으로, 임상적으로 중요한 공변량은 없었으며(CYP3A4 억제제 제외), 그러한 공변량에 따른 용량 조절도 불필요했음.
- 병용약물이 파크리티닙 PK에 미치는 영향에 관한 통합적 PPK 분석 결과, CYP3A4 억제제가 파크리티닙 PK에 유의한 영향을 미치는 것으로 나타났음. 그러나, 제한적인 데이터(총 630명 중 약한/중등도/강한 CYP3A4 억제제를 투여받은 시험대상자의 수가 각각 27명, 12명, 21명이었음)로 CYP3A4 억제제의 파라미터(효과 크기)를 추정하였기 때문에, CL/F에는 큰 영향을 미치고 있지만 효과 크기를 해석할 때는 주의하여야 함.
- PPK 분석 결과, 200 mg BID 요법과 400 mg QD 요법은 AUC 및 Cmin이 유사한 것으로 나타났음.

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 노출-유효성 상관관계 : 3건의 임상시험(2상 PAC203, PERSIST-1, PERSIST-2)에 참여한 283명의 MF 환자에서 노출-유효성 분석을 실시하였음. SPV와 TSS의 두 유효성 변수에 대해 간접 반응 PK/PD 모델링과 시뮬레이션을 수행 시, 최대 유효성에 비교적 빨리 도달하며(4-6시간 이내) 두 변수 모두 유효성이 용량 의존적으로 증가하는 것으로 나타났음. 200mg BID 요법과 400mg QD 요법은 유효성 프로파일이 유사하며, 100mg QD 요법이나 100mg BID 요법보다 유효성이 크게 나타남.
- 노출-안전성 상관관계 : 여러 임상시험을 통합하여(N=433) 파크리티닙 노출(AUC, Cmax, Cmin)과 이상사례(AE) 간의 상관관계를 평가하였음. 노출-안전성 분석을 통해, 위장관 AE(구역 및 구토 포함), 빈혈, 출혈, 혈소판감소증에서 노출-반응 관계가 밝혀졌으며, QTcF 위험은 노출과의 관련성이 미미한 것으로 나타났음.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 유효성 관련 임상시험(완료 5건)
  - 3상 임상 (2건): PERSIST-1 및 PERSIST-2 시험
  - 2상 비대조(공개) 임상 (3건): SB1518-2007-001, SB1518-2008-003 및 2상 PAC203 시험
- 국외 규제기관 조치사항
  - 미국 FDA의 부분 임상 보류(2016.2.4.): 치명적인 안전성 사건(심부전) 및 생명을 위협하는 안전성 사건(두개내 출혈을 포함하는 출혈, 급사를 포함한 부정맥)이 나타남. 더불어, PERSIST-1 시험에서 파크리티닙의 사망률이 대조군보다 높게 나타남에 따라 PERSIST-2의 중간분석을 위한 눈가림 해제된 OS 데이터 세트 요청함.
  - 미국 FDA의 전체 임상 보류(2016.2.8.): 중간 분석 결과, PERSIST-1 시험과 마찬가지로 PERSIST-2 시험에서도 파크리티닙 통합군(파크리티닙 400 mg QD 투여군 + 파크리티닙 200 mg BID 투여군) 환자의 생존에 부정적인 영향을 미치는 것으로 나타났음. 당시 PERSIST-2 시험의 평가 가능한 임상 데이터베이스는 50% 정도였음.
  - 미국 FDA 전체 임상 보류 해제(2017.1.3.): 전체 임상 보류 처분에 따라, CTI는 2016년 2월 24일 원래의 NDA를 철회함. 이후 CTI는 보류 처분 요건에 따라 PERSIST-1 시험과 PERSIST-2 시험의 CSR, 업데이트한 임상시험자자료집(Investigator's Brochure), 출혈 사건 및 심장 사건 관련 안전성이 설명된 시험대상자동의서 원문을 제출하였으며, 또한 파크리티닙 최적 용량을 확인하기 위한 2상 PAC203 시험의 임상시험계획서도 제출하였음.
- 제품 개발 중 안전성 측면에서의 변경
  - CTI는 PERSIST-1 시험과 PERSIST-2 시험 데이터 분석을 통해, 생명을 위협하는 또는 치명적인 출혈 사건 및 심장 사건의 발생을 야기한 3가지 주요 요인을 밝힘.
    · 최근에 심장 사건 및/또는 사건의 이력이 있는 환자의 선택
    · QT 간격 연장 또는 출혈 위험 증가의 가능성이 있는 병용약물의 사용
    · 고등급의 심장 사건 또는 출혈 사건을 줄이기 위한 용량 조절 기준의 미비
  - 이후 후속 조치로, 용량탐색시험인 2상 PAC203 시험에서 출혈 사건 및 심장 사건의 위해성 완화를 위한 새로운 조치를 설정하여 평가하였음.

*** 임상 유효성 시험 요약표 : 모두 18세 이상**

시험번호	시험 설계	시험 목표 및 유효성 평가변수	치료 요법	시험대상자 군
대조3상 임상시험				
PERSIST-1;	3상, 다기관, 무작위배정, 활성약대조, 유효성 및 안전성	1차: 24주차에 MRI나 CT로 측정한 SVR이 베이스라인 대비 ≥35%인 환자의 비율로 평가한 파크리티닙 QD의 유효성을 BAT와비교. 2차: 24주차에 MPN-SAF TSS v2.0으로 측정한 TSS가 베이스라인대비 ≥50% 감소한 환자의 비율로 평가한 파크리티닙 QD의 유효성을 BAT와 비교.	**파크리티닙:** 400mg QD PO **BAT:** 담당의가 선택한 치료 (JAK2 억제제 제외)치료는 질병 진행하거나, 용납할 수없는 독성 나타나거나, 치료가 환자에게 더 이상 유익성이 없을 때까지 계속함[a]	18세 이상의 중간위험군1단계, 중간위험군2단계, 또는 고위험군의 PMF, PPV-MF, 또는 PET-MF환자 다만JAK2 억제제 요법 유경험자는 제외함.
PERSIST-2 (핵심 임상)	3상, 다기관, 무작위배정, 활성약대조, 유효성 및 안전성	아래의 **2가지 공동 1차 유효성 평가변수**를 평가하여, 파크리티닙 QD군과 BID군을 통합한 파크리티닙 통합군에서 유효성을 BAT군과 비교하고, 또한 파크리티닙 BID 및 QD의 유효성을 BAT와 개별적 비교. 1) 24주차에 MRI나 CT로 측정한 SVR이 베이스라인 대비 ≥35%인 환자의 비율 2) 24주차에 MPN-SAF TSS 2.0으로 측정한 TSS가 베이스라인 대비 ≥50%감소한 환자의 비율	**파크리티닙:** 400mg QD PO 200mg BID PO (무작위배정) **BAT:** 치료는 질병 진행하거나, 용납할 수 없는 독성 나타나거나, 치료가 환자에게 더이상 유익성이 없을때까지계속함[a]	베이스라인 혈소판 수 ≤ 100×10^9/L 18세 이상의 중간위험군1단계, 중간위험군2단계, 또는 고위험군의 PMF, PPV-MF, 또는 PET-MF환자 JAK2 억제제 요법 유경험자 포함함.
비대조 2상 임상시험				
PAC203;	2상, 무작위배정, 라벨공개, 3가지 치료	향후 임상시험에서 사용할 **권장용량 결정**하기 위해, **일차성 및 이차성MF 환자에서 파크리티닙의 유효성과 안전성에 관한 용량-반응 및 노출-반응관계** 탐색하기 위함.	파크리티닙 100 mg QD PO, 파크리티닙 100 mg BID PO 파크리티닙 200 mg BID PO (1:1:1무작위배정)	이전에 룩소리티닙 요법에 내약성이 없거나 저항성이 있었던 18세이상의 중간위험군1단계, 중간위험군2단계, 또는고위험군의 PMF, PPV-MF, 또는 PET-MF 환자
SB1518-2007-001;	2상, 라벨공개, 단일치료제	파크리티닙을 투여한 MF 환자에서**(PET-MF 또는 PPV-MF 포함)** 24주차에 MRI로 측정한 SVR이 베이스라인 대비 ≥35%인 환자의 비율을 평가하여 비장 반응률을 평가하기 위함.	파크리티닙 400 mg QD PO 28일 주기로 2주기 이상	치료를 요하는 18세이상의 CIMF 환자(PMF,PET-MF , PPV-MF 포함)
SB1518-2008-003;	2상, 라벨공개, 단일치료제		파크리티닙 400 mg QD PO 60주 이상	

출처: PERSIST-1 CSR, PERSIST-2 CSR, PAC203 CSR, SB1518-2007-001 CSR, SB1518-2008-003 CSR

[a] BAT군의 환자 MRI나 CT로 비장의 진행을 확인했을 때 비장의 진행이 있으면 언제든, 또는 24주의 치료를 완료한 후에는 비장 진행 여부에 관계없이, 파크리티닙으로 교차할 수 있었음(PERSIST-2 및 PERSIST-1). 환자는 치료가 여전히 유익하거나, 용납할 수 없는 독성이 나타나지 않았거나, 비장에 대한 방사선조사나 비장절제술을 받지 않았었거나, 백혈병 형질전환의 기준에 해당되지 않으면 비장의 진행 후에도 치료(파크리티닙또는 BAT)를 계속할 수 있었음.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 파크리티닙의 유효성 근거는 주로 확증적 3상 PERSIST-2 시험과 2상 PAC203 시험에서 사용한 200 mg BID 투여 요법을 토대로 함. 해당 결과들을 근거하여 중증 혈소판감소증 (베이스라인 혈소판수가 50 × 109/L 미만)이 있는 중간위험군이거나 고위험군의 일차성 또는 이차성(진성 적혈구증가증 이후 또는 본태성 혈소판증가증 이후) 골수섬유증 성인 환자를 적응증 대상으로 설정하였음.
- 파크리티닙의 보조적 유효성 근거는 3상 PERSIST-1 시험 및 PERSIST-2 시험과 기타 2건의 비대조 2상 임상시험 (SB1518-2007-001 시험 및 SB1518-2008-003 시험)의 400 mg QD 투여 결과가 유효성 통합 요약 (ISE)에 제시됨.

[PAC326] 혈소판감소증을 동반한 일차성 골수섬유증(PMF) 또는 진성적혈구증가증(PPV-MF)이나 본태성혈소판증가증(PET-MF) 환자에서 경구 파크리티닙과 BAT 요법을 비교하는 무작위 배정 제3상 시험

* PERSIST-2 시험으로 지칭.

CSR report date : 2016.11.16. (최초 등록 ~ 최종 종료방문: 2014.7.2. ~2016.4.26.)

• 시험목적

- (일차) 혈소판감소증을 동반한 PMF, PPV-MF 또는 PET-MF 환자에서 파크리티닙 QD군과 BID군을 통합한 파크리티닙 통합군에서의 유효성을 BAT 군과 비교

<공동 일차 유효성 평가변수>

① 24주차에 MRI나 CT로 측정한 비장 용적이 베이스라인 대비 35% 이상 감소한 환자의 비율

* 비장 부피 : MRI 또는 CT 스캔으로 스크리닝 시점, 이후 매 12주마다, 또는 임상적으로 지정된 시점(다른 평가방법으로 비장 크기 악화가 의심되는 경우)에 측정함. 비장 반응은 어떠한 시점이라도 비장 부피 감소 (SVR)가 35% 초과하는 경우로 정의됨

② 24주차에 골수증식성 신생물-증상평가지(MPN-SAF) TSS v2.0으로 측정한 TSS가 베이스라인 대비 50% 이상 감소한 환자의 비율

* MPN SAF TSS (total symptom score) v2.0 : 0(없음) ~ 10점(최악)
피로, 빠른 포만감, 복부불편감, 무활동, 야간발한, 가려움(소양증), 골 통증(관절통이나 관절염이 아닌 확산성 통증), 왼편 갈비뼈 아래의 통증으로 항목 구성됨

- (이차)

파크리티닙 QD군의 유효성을 BAT군과 비교 : 일차 공동평가변수와 동일

파크리티닙 BID군의 유효성을 BAT군과 비교 : 일차 공동평가변수와 동일

- (탐색적)

Overall survival(OS), Progression-free survival(PFS) 및 Leukemia-free survival (LFS) 등

(안전성 평가변수) 이상사례(CTCAE ver 4.0), 활력징후, 실험실 검사 등

• 시험설계

- 혈소판감소증(Thrombocytopenia)를 동반한 PMF, PPV-MF 또는 PET-MF 환자의 다기관, 무작위배정, 통제된 3상 시험으로 파크리티닙 2개 용량 통합군과 BAT군에서의 안전성 및 유효성을 비교함.
- (무작위 배정) 지리학적 지역(미국, 캐나다, 유럽 및 그외 지역), 위험 분류(중등도1 vs 중등도 2 vs 고위험), 반응성 혈소판 수치(100 x 10^9/L 이하 및 초과)에 해당하는 총 311명의 환자가 무작위배정 1:1:1로 다음의 투여군에 배정되었음.

· 파크리티닙 400mg QD, 경구투여 (104명; 33.4%)

· 파크리티닙 200mg BID, 경구투여 (107명; 34.4%)

· Best available theraphy (BAT) (100명; 32.2%)

BAT는 담당의가 선택한 치료(JAK2 억제제 등*)를 모두 포함하고, MF에 대한 특별한 치료 없이 관망하거나 대증요법을 제공하는 치료도 포함하였음. BAT 요법제는 표준치료방법을 따라 단일, 병용, 순차적, 간헐적으로 사용할 수 있었음.

* ruxolitinib, hydroxyurea, glucocorticoids, erythropoietic agents, immunomodulatory agents, mercaptopurine, danazol, interferons, cytarabine, melphalan 또는 기타 제제.

- (시험약) 파크리티닙시트르산염 146mg 캡슐제 (파크리티닙 100mg)
- (파크리티닙 투여 지속) 환자는 질병이 진행하거나, 용납할 수 없는 독성이 나타나거나, 치료가 환자에게 더 이상 유익성이 없을 때까지 시험 치료를 계속 받을 수 있었음. 질병 진행의 근거가 비장의 진행뿐인 경우, 시험 치료가 여전히 유익하거나, 용납할 수 없는 독성이 나타나지 않았거나, 비장의 방사선 조사나 비장 절제술을 받지 않았었거나, 백혈구 형질전환의 기준을 만족하지 않으면 시험 치료를 계속할 수 있었음. BAT군의 환자는 비장 용적이 진행될 때 혹은 진행된 후, 또는 24주의 치료를 완료한 후 파크리티닙군으로 교차할 수 있었음.
- (파크리티닙 용량 조절)

  QTc 간격 연장 (CTCAE 등급 기준), 파크리티닙 관련 비-혈액학적 독성, 혈액학적 독성에 따른 용량 조절 설정됨.
- (분석대상 기간) FDA의 파크리티닙에 전체 임상 보류 처분(2016.2.8)에 따라, 모든 환자에서 시험약 투여를 중단하였으나, OS 및 LFS 추적관찰은 계속하였음. 생존 분석의 컷오프 날짜는 2016년 8월 19일이었음.
- (선행요법 및 병용요법)

  파크리티닙 투여군은 시험기간 동안 항암화학요법, 면역요법, 코르티코스테로이드, 에리트로포이에틴 제제 또는 기타 치료제제를 투여받지 않았고, 비장 방사선 조사 또는 비장 절제술도 받지 않았음.

• 주요 선정기준

- 중간 위험군 1 또는 2 또는 고위험군의 PMF, PPV-MF, or PET-MF 환자
- 시험동의서에 서명 후 어떠한 시점에서라도 혈소판감소증 (혈소판 수 ≤ 100,000/uL), 즉 100 x 10^9/L
- 신체검사상 좌측 쇄골 중앙선(Midclavicular line, LCM)을 따라 비장 하연이 좌측 늑골연(LMC) 아래 5 cm 이상으로 촉지되는 비장비대(Splenomegaly) 소견
- MPN-SAF-TSS 2.0 총증상점수(Total Symptom Score, TSS) ≥ 13점 (비활동성 문항 제외)
- 18세 이상
- ECOG 수행능력평가(performance status) 0 ~ 3
- Peripheral blast count < 10%
- Absolute neutrophil count (ANC) > 500/μL
- 혈소판 또는 적혈구 수혈 의존성 환자도 등록 가능
- 간기능 및 신기능 정상 범위; 간효소 (AST/SGOT 및 ALT/SGPT) ≤ 3 × ULN (상한치의 3배). 단, 간효소 상승이 골수섬유증(MF) 관련인 경우 AST/ALT ≤ 5 × ULN 허용. 직접 빌리루빈 ≤ 4 × ULN 크레아티닌 ≤ 2.5 mg/dL
- 이전 비장 조사(Splenic irradiation)로부터 최소 6개월 경과
- 이전 인산염(^{32}P) 치료로부터 최소 12개월 경과
- 강력한 사이토크롬 P450 3A4 (CYP3A4) 억제제의 마지막 투여로부터 최소 1주 경과
- PMF, PPV-MF 또는 PET-MF에 대한 모든 이전 치료로부터 최소 2주 경과
- 가임기 남녀의 경우, 연구 참여 기간 동안 효과적인 피임법 사용에 동의한 자

• 주요 제외기준

- 경구용 약물의 흡수에 영향을 줄 수 있는 위장관(GI) 질환 또는 대사성 질환이 있는 경우
- 기대 여명이 6개월 미만인 경우
- 2가지 이상의 JAK2 억제제 또는 파크리티닙(Pacritinib) 치료 이력이 있는 경우

- 동종 조혈모세포 이식(Allogeneic Stem Cell Transplantation, ASCT)을 이미 완료했거나, ASCT 시행 대상이면서 이를 원하여 시행 예정인 경우
- 비장 절제술(Splenectomy) 이력이 있거나, 비장 절제술 시행 예정인 경우
- 통제되지 않는 동반 질환(Intercurrent illness)이 있는 경우, 여기에는 다음이 포함되나 이에 국한되지 않음: 진행 중인 활성 감염, 정신 질환, 사회·경제적 상황
  위 사유들이 담당 의사의 판단에 따라 연구 참여 순응도(Compliance)를 저해할 것으로 여겨지는 경우
- 스크리닝 기간 동안 입원이 필요한 활동성 출혈이 있는 경우
- 최근 3년 이내 다른 악성 종양 이력이 있는 경우, 단, 다음은 제외(허용됨): 완치된 기저세포암 또는 편평세포암(피부암), 자궁경부 상피내암(Carcinoma in situ of the cervix), 장기에 국한되었거나 치료된 비전이성 전립선암으로 전립선특이항원(PSA) 음성인 경우, 완전 절제된 유방 상피내암(In situ breast carcinoma), 표재성 이행세포 방광암(Superficial transitional cell bladder carcinoma)
- 염증성 또는 만성 기능성 장 질환이 있는 경우, 예: 크론병(Crohn's disease), 염증성 장 질환(Inflammatory bowel disease), 만성 설사, 또는 변비
- 임상적으로 증상이 있고 통제되지 않는 심혈관 질환이 있는 경우
- 무작위 배정(Randomization) 전 6개월 이내에 다음 중 하나의 이력이 있는 경우: 심근경색(Myocardial infarction), 중증/불안정 협심증(Severe/unstable angina), 증상이 있는 울혈성 심부전(Symptomatic congestive heart failure),
- 뉴욕심장협회(New York Heart Association, NYHA) 기능 분류 3등급 또는 4등급의 울혈성 심부전이 있는 경우
- 미국 국립암연구소(NCI) 이상반응 공통용어기준(CTCAE) 2등급(Grade 2) 심장 부정맥이 있는 피험자의 경우, 해당 부정맥이 안정적이고(asymptomatic), 무증상이며, 환자 안전에 영향을 미칠 가능성이 낮을 경우 의학적 모니터(medical monitor)의 승인하에 등록을 고려할 수 있었음. 그러나 다음에 해당하는 경우 제외되었음: CTCAE 3등급 이상(Grade ≥3)의 지속적인 심장 부정맥(cardiac dysrhythmias)이 있는 경우, 교정 QT 간격(QTc) 연장 >450 ms인 경우, QT 연장 위험을 증가시키는 기타 인자가 있는 경우 (예: 심부전, 저칼륨혈증[혈청 칼륨 <3.0 mEq/L이 지속되며 교정에 불응하는 경우로 정의], 또는 선천성 긴 QT 증후군 가족력)
- 적혈구조혈자극제(Erythropoietic agent)를 무작위배정(randomization) 28일 이내에 투여받은 경우
- 혈소판조혈자극제(Thrombopoietic agent)를 무작위배정 14일 이내에 투여받은 경우
- 임신 중이거나 수유 중인 여성

• 분석군 – ITT 유효성 분석군

Table 9. Data Sets Analyzed (Patient Population)

	Pacritinib QD & BID N=211 [n (%)]	Pacritinib QD N=104 [n (%)]	Pacritinib BID N=107 [n (%)]	BAT N=100 [n (%)]	Total N=311 [n (%)]
All Randomized	211 (100)	104 (100)	107 (100)	100 (100)	311 (100)
Intent-to-Treat Population[1]	149 (70.6)	75 (72.1)	74 (69.2)	72 (72.0)	221 (71.1)
Evaluable					
Week 24 Spleen Volume	108 (51.2)	51 (49.0)	57 (53.3)	50 (50.0)	158 (50.8)
Week 24 TSS 2.0	106 (50.2)	51 (49.0)	55 (51.4)	51 (51.0)	157 (50.5)
Safety	210 (99.5)	104 (100)	106 (99.1)	98 (98.0)	308 (99.0)
Per Protocol					
Week 24 Spleen Volume	126 (59.7)	61 (58.7)	65 (60.7)	61 (61.0)	187 (60.1)
Week 24 TSS 2.0	130 (61.6)	66 (63.5)	64 (59.8)	61 (61.0)	191 (61.4)
PK	162 (76.8)	77 (74.0)	85 (79.4)	13 (13.0)	175 (56.3)
PD	75 (35.5)	37 (35.6)	38 (35.5)	5 (5.0)	80 (25.7)

BAT, best available therapy; BID, twice daily; ITT, intent-to-treat; NA, not applicable; QD, once daily, PP, per protocol; TSS 2.0, total symptom score; NA, not applicable; PK, pharmacokinetic; PD, pharmacodynamics
Source: Table 14.1.1

[1]Based on ITT truncated on the day of the FDA clinical hold, i.e., patients randomized prior to September 7, 2015.

• 시험대상자군 특성 :
- 처음 배정된 시험약의 투여를 중단하게 된 사유로 가장 흔한 것은 담당의의 결정이었고, BAT 군은 대부분 환자의 파크리티닙 투여군으로의 교차였음(BAT 환자군의 66.7%). AE로 인한 시험약 투여 중단의 비율은 파크리티닙 400mg에서 가장 높았음. 질병 진행으로 인한 시험약 투여 중단의 비율

은 BAT군이 가장 높았음. 임상 보류 처분에 의해 처음 배정되었던 시험약 치료를 중단한 환자는 '기타' 범주에 포함됨. 가장 흔한 시험중단 사유는 사망이었음.

- 베이스라인 혈소판 수가 50 x 10^9/L 미만인 하위군에서도 투여군간 유사한 비율이었음. 하위군에서 시험중단율이 높았고, 시험 중단 사유는 대부분 사망이었음.

ISE 표 1.1.2.1	ITT 유효성 분석군			베이스라인 혈소판 수가 50 x 10^9/L 미만 하위군		
	파크리티닙 400mg QD N=75 n(%)	파크리티닙 200mg BID N=74 n(%)	BAT N=72 n(%)	파크리티닙 400mg QD N=38 n(%)	파크리티닙 200mg BID N=31 n(%)	BAT N=32 n(%)
무작위배정된 환자	75 (100)	74 (100)	72 (100)	38 (100)	31 (100)	32 (100)
시험약 1회 이상 투여	75 (100)	**73 (98.6)**	**71 (98.6)**	38 (100)	30 (96.8)	31 (96.9)
시험약 투여 중단 a	75 (100)	73 (100)	71 (100)	38 (100)	30 (100)	31 (100)
AE	**11 (14.7)**	8 (11.0)	4 (5.6)	5 (13.2)	5 (16.7)	3 (9.7)
사망	5 (6.7)	2 (2.7)	4 (5.6)	3 (7.9)	2 (6.7)	3 (9.7)
질병 진행	4 (5.3)	6 (8.2)	**7 (9.9)**	2 (5.3)	**3 (10.0)**	**3 (9.7)**
환자의 철회	6 (8.0)	4 (5.5)	1 (1.4)	4 (10.5)	2 (6.7)	0
담당의사 결정	5 (6.7)	3 (4.1)	41 (57.7)	4 (10.5)	1 (3.3)	19 (61.3)
시험약 투여 미준수	1 (1.3)	0	0	0	0	0
기타	**43 (57.3)**	**50 (68.5)**	**14 (19.7)**	**20 (52.6)**	**17 (56.7)**	**3 (9.7)**
시험 중단 환자 b,c	33 (44.0)	18 (24.3)	28 (38.9)	22 (57.9)	11 (35.5)	16 (50.0)
사망	**17 (51.5)**	**15 (83.3)**	**16 (57.1)**	**12 (54.5)**	**10 (90.9)**	**11 (68.8)**
환자의 철회	7 (21.2)	1 (5.6)	4 (14.3)	4 (18.2)	0	2 (12.5)
담당의사 결정	5 (15.2)	1 (5.6)	2 (7.1)	4 (18.2)	1 (9.1)	1 (6.3)
기타	4 (12.1)	1 (5.6)	6 (21.4)	2 (9.1)	0	2 (12.5)
BAT 군에서 파크리티닙 군으로 교차한 환자	NA	NA	48 (66.7)	NA	NA	21 (65.6)

참고: PERSIST-2 시험의 ITT 유효성분석군은 임상 보류 처분일에 절단된 ITT 분석대상군(즉, 2015년 9월 07일 이전에 무작위배정된 환자군)을 토대로 한다.
a 시험약 투여 중단 환자의 수를 바탕으로 한 백분율
b 시험 중단 환자의 수를 바탕으로 한 백분율
c 시험 종료는 데이터잠금(database lock)시점에 이용가능한 정보를 나타낸다.

• 인구통계학적 특성 및 베이스라인 특성 (CSR 및 ISE 참조)

1) 인구통계학적 특성

- 임상 보류 처분 시점에 파크리티닙 400 mg QD 투여군에 75명, 파크리티닙 200 mg BID 투여군에 74명, BAT군에 72명의 환자가 임상 보류 처분일로부터 최소 22주 전에(시험 방문 기간 2주를 고려하여) 무작위배정되어 있었는데, 이들을 ITT 유효성 분석군 설정함.
- ITT 유효성 분석군에서 대부분의 환자가 백인이었고, 65세 이상임. 평균 연령(SD)는 파크리티닙 400 mg QD 투여군이 68.8(8.59)세, 파크리티닙 200 mg BID 투여군이 66.1(7.99)세, BAT군이 67.3(9.82)세였음. 종합적으로 연령, 성별, 인종, 민족, 체질량지수(BMI), 지리적 위치 등의 인구통계학적 특성은 3개 군 간에 유사하였으며, ITT 유효성분석군 내에 유의한 차이가 없었음.
- 베이스라인 혈소판수가 50 × 10^9/L 미만인 환자인 하위군은 파크리티닙 400 mg QD 투여군에서 38명, 파크리티닙 200 mg BID 투여군에서 31명, BAT군에서 32명이었음. 이때 환자의 대부분은 백인이고, 65세 이상으로 인구통계학적 특성은 투여군 간 유사하였음.

ISE 표 2.1.2.1.	ITT 유효성 분석군			베이스라인 혈소판 수가 50 x 10^9/L 미만 하위군		
	파크리티닙 400mg QD N=75 n(%)	파크리티닙 200mg BID N=74 n(%)	BAT N=72 n(%)	파크리티닙 400mg QD N=38 n(%)	파크리티닙 200mg BID N=31 n(%)	BAT N=32 n(%)
연령						
N	75	74	72	38	31	32

평균(SD)	68.8 (8.59)	66.1 (7.99)	67.3 (9.82)	68.7 (7.38)	67.1 (7.92)	70.4 (7.83)
SEM	0.99	0.93	1.16			
중앙값	69.0	67.0	68.5	68.0	67.0	71.0
IQR	64.0, 75.0	61.0, 72.0	63.0, 73.5	64.0, 75.0	62.0, 72.0	66.0, 75.5
최소, 최대	39, 85	39, 85	32, 83	52, 84	50, 84	50, 83
연령군(n [%])						
65세미만	22 (29.3)	28 (37.8)	21 (29.2)	11 (28.9)	12 (38.7)	7 (21.9)
65세이상	53 (70.7)	46 (62.2)	51 (70.8)	27 (71.1)	19 (61.3)	25 (78.1)
성별						
여성	37 (49.3)	26 (35.1)	33 (45.8)	16 (42.1)	12 (38.7)	16 (50.0)
남성	38 (50.7)	48 (64.9)	39 (54.2)	22 (57.9)	19 (61.3)	16 (50.0)
인종 (n[%])						
백인	65 (86.7)	67 (90.5)	64 (88.9)	31 (81.6)	30 (96.8)	30 (93.8)
모름[a]	6 (8.0)	4 (5.4)	5 (6.9)	5 (13.2)	0	1 (3.1)
아시아인	2 (2.7)	1 (1.4)	2 (2.8)	1 (2.6)	0	1 (3.1)
하와이원주민또는다른태평양도서원주민	1 (1.3)	2 (2.7)	1 (1.4)	0	1(3.2)	0
흑인또는아프리카계미국인	1 (1.3)	0	0	1(2.6)	0	0
기타	0	0	0	0	0	0
인종하위군(n [%])						
백인	65 (86.7)	67 (90.5)	64 (88.9)	31 (81.6)	30 (96.8)	30 (93.8)
비-백인	10 (13.3)	7 (9.5)	8 (11.1)	7 (18.4)	1 (3.2)	2 (6.3)
참고: PERSIST-2 시험의 ITT 유효성분석군은 임상 보류 처분일에 절단된 ITT 분석대상군(즉, 2015년 9월 07일 이전에 무작위배정된 환자군)을 토대로 한다. 규제에 따라 인종 또는 민족 파악이 허용되지 않는 지역의 환자는 민족 정보를 수집하지 않았음.						

2) 베이스라인 질병 특성 및 치료경험 : MF 최근 진단시점 중앙값은 대략 2년 정도임. 최초 비골수성 진단 기준 중 빈혈, 비장 비대, 야간 발열 등의 비율이 높음.

- ITT 유효성 분석군에서 DIPSS 위험도 분류군 중 중간위험군 1단계 및 2단계, 고위험군에 속하는 환자의 비율은 군 간 서로 유사하였음. 골수섬유증 종류에 따른 분류에서 PMF 환자의 비율은 파크리티닙 200mg BID군에서 다른 투여군보다 더 높았음. PEF-MF 환자의 비율은 파크리티닙 200mg BID군에서 다른 투여군보다 더 낮았음. JAK 억제제 치료 경험이 있는 환자 비율은 군 간에 서로 유사하였음. 모든 군에서 JAK2 사용 경험이 없는 환자가 약 55%였음.
- 베이스라인 혈소판수가 50 × 10^9/L 미만인 환자에서도 결과는 유사하였음. DIPSS 위험도 분류군의 비율은 모든 군간 유사하였음. PMF 환자의 비율은 파크리티닙 200mg BID군에서 다른 투여군보다 더 높았음. PEF-MF 환자의 비율은 파크리티닙 200mg BID군에서 다른 투여군보다 더 낮았음. 하위군 60%에서 JAK2 치료 경험이 없었으며, 치료경험이 있는 환자 비율은 군 간에 유사하였음 (ISE 표 3.1.1.1). 이때 가장 흔히 사용한 요법은 룩소리티닙(38.7%, 12/31명), 관망(32.3%, 10/31명), 히드록시우레아(hydroxyurea: 25.8%, 8/31명)이었음.

ISE 표 3.1.2.1 / 3.1.1.1.	ITT 유효성 분석군			베이스라인 혈소판 수가 50 x 10^9/L 미만 하위군		
	파크리티닙 400mg QD N=75 n(%)	파크리티닙 200mg BID N=74 n(%)	BAT N=72 n(%)	파크리티닙 400mg QD N=38 n(%)	파크리티닙 200mg BID N=31 n(%)	BAT N=32 n(%)
Spleen Length by Physical Exam (cm)						
N	75	74	72	38	31	32
평균(SD)	14.06 (7.681)	15.30 (6.849)	14.03 (6.988)	13.84 (7.402)	15.63 (7.530)	14.25 (6.754)
SEM	0.887	0.796	0.824	1.201	1.352	1.194

중앙값	13.00	15.00	12.50	13.50	14.00	13.50
IQR	8.00, 19.00	9.00, 20.00	8.00, 20.00	8.00, 19.00	9.00, 22.00	8.50, 20.00
최소, 최대	3.0, 33.0	5.0, 32.0	2.0, 34.0	4.0, 33.0	5.0, 32.0	2.0, 27.0
JAK2V617F [n (%)]						
양성	60 (80.0)	59 (79.7)	51 (70.8)	31 (81.6)	23 (74.2)	22 (68.8)
이전 JAK2 치료 경험 [n (%)]						
Yse	33 (44.0)	33 (44.6)	34 (47.2)	16 (42.1)	12 (38.7)	13 (40.6)
No	42 (56.0)	41 (55.4)	58 (52.8)	22 (57.9)	19 (61.3)	19 (59.4)
혈소판 수 (/uL)						
N	73	73	71	38	31	32
평균(SD)	58482.2 (43604.23)	71438.4 (63919.00)	62535.2 (48693.75)	30578.9 (12122.42)	28451.6 (14089.80)	27281.3 (12433.65)
SEM	5103.49	7481.15	5778.88	1966.52	2530.60	2197.98
중앙값	47000.0	55000.0	56000.0	31000.0	32000.0	27500.0
IQR	31000.0, 70000.0	36000.0, 92000.0	29000.0, 81000.0	23000.0, 41000.0	15000.0, 40000.0	16000.0, 35500.0
최소, 최대	6000, 244000	6000, 368000	5000, 287000	6000, 49000	6000, 49000	5000, 47000
혈소판 수 분류 [n(%)]						
< 50,000/uL	38 (50.7)	31 (41.9)	32 (44.4)	38 (100.0)	31 (100.0)	32 (100.0)
≥ 50,000/uL ~ <100,000/uL	26 (34.7)	29 (39.2)	30 (41.7)	0	0	0
≥ 100,000/uL	9 (12.0)	13 (17.6)	9 (12.5)	0	0	0
Missing	2 (2.7)	1 (1.4)	1 (1.4)	-	-	-
헤모글로빈 분류 [n(%)]						
< 100 g/L	45 (60.0)	44 (59.5)	41 (56.9)	24 (63.2)	21 (67.7)	21 (65.6)
≥ 100 g/L	30 (40.0)	30 (40.5)	31 (43.1)	14 (36.8)	10 (32.3)	11 (34.4)
Missing	0	0	0	0	0	1 (2.1)
최근 MF 진단 [n(%)]						
Primary MF	46 (61.3)	55 (74.3)	43 (59.7)	23 (60.5)	24 (77.4)	22 (68.8)
PPV-MF	16 (21.3)	14 (18.9)	16 (22.2)	7 (18.4)	5 (16.1)	3 (9.4)
PET-MF	13 (17.3)	5 (6.8)	13 (18.1)	8 (21.1)	2 (6.5)	7 (21.9)
최근 DIPSS RISK 분류 [n(%)]						
Intermediate-1(점수1-2)	12 (16.0)	14 (18.9)	13 (18.1)	5 (13.2)	3 (9.7)	2 (6.3)
Intermediate-2(점수3-4)	40 (53.3)	38 (51.4)	37 (51.4)	22 (57.9)	16 (51.6)	15 (46.9)
High (점수5-6)	23 (30.7)	22 (29.7)	22 (30.6)	11 (28.9)	12 (38.7)	15 (46.9)
수혈 이력 RBC(units/month) 최소 1 unit 이상 받음 (투여시작 90일 이전)	37	36	35	17	21	21
평균(SD)	2.908 (2.8354)	2.326 (2.0657)	2.214 (1.6293)	3.709 (3.6782)	2.910 (2.3224)	2.422 (1.6919)
SEM	0.4661	0.3443	0.2754	0.8921	0.5068	0.3692
중앙값	1.698	1.600	1.698	2.250	2.857	1.714
IQR	1.062, 4.571	0.833, 3.565	0.918, 3.214	0.984, 5.152	1.327, 3.673	1.463, 2.970
최소, 최대	0.25, 13.40	0.27, 10.59	0.29, 6.90	0.25, 13.40	0.55, 10.59	0.56, 6.90
혈소판 (units/month) 최소 1 unit 이상 받음	17	11	14	12	10	11
평균(SD)	2.179 (2.3079)	3.092 (4.2659)	2.101 (3.5846)	2.845 (2.4569)	3.372 (4.3883)	2.565 (3.9477)
SEM	0.5597	1.2862	0.9580	0.7092	1.3877	1.1903
중앙값	1.230	0.960	0.636	2.051	1.011	0.804
IQR	0.545, 3.564	0.286, 4.468	0.278, 1.188	1.027, 4.436	0.811, 4.468	0.278, 4.078
최소, 최대	0.26, 8.61	0.28, 13.76	0.24, 12.63	0.31, 8.61	0.28, 13.76	0.24, 12.63
RBC 수혈의존성 [n(%)]						
의존성	17 (22.7)	14 (18.9)	14 (19.4)	9 (23.7)	11 (35.5)	9 (28.1)
비의존성	38 (50.7)	37 (50.0)	37 (51.4)	21 (55.3)	10 (32.3)	11 (34.4)

불확실함	20 (26.7)	22 (29.7)	21 (29.2)	8 (21.1)	10 (32.3)	12 (37.5)
Missing	0	1 (1.4)	0	-	-	-
혈소판 수혈의존성 [n(%)]						
의존성	10 (13.3)	5 (6.8)	4 (5.6)	9 (23.7)	5 (16.1)	4 (12.5)
비의존성	65 (86.7)	69 (93.2)	68 (94.4)	29 (76.3)	26 (83.9)	28 (87.5)
참고: PERSIST-2 시험의 ITT 유효성분석군은 임상 보류 처분일에 절단된 ITT 분석대상군(즉, 2015년 9월 07일 이전에 무작위배정된 환자군)을 토대로 한다.						

- 가장 흔한 병력은 혈액 및 림프계 장애(203/221명; 91.9%), 위장관계 장애(152/221명; 68.8%), 전신 장애 및 투여부위 상태(135/211명; 61.1%), 대사 및 영양 장애(134/211명; 60.6%), 혈관계 장애(115/221명; 52.0%), 근골격계 및 결합조직 장애(11/211명; 50.2%), 피부 및 피하조직 장애(105/221명; 47.5%), 수술 및 치료과정(94/221명; 42.5%)였음.
- 선행약물(MF 치료제)에서 이전 방사선조사, 전신 치료제를 받은 비율은 모든 투여군간 유사하였으며, 대부분은 1~3가지의 전신치료제를 투여받았고 이러한 비율은 모든 투여군간 유사하였음. 가장 흔하게 사용된 치료제는 룩소리티닙, 히드록시유레아였으며 투여군간 유사하였음.

• 주요 유효성 분석방법

- 비장 부피 감소 : 베이스라인 대비 24주차에 비장 부피가 35% 이상 감소한 시험대상자 수의 비율. 24주차의 비장 부피 데이터가 없고, 질병 진행 기준을 만족하고, 파크리티닙을 치료를 교체하거나 이 시험에서 24주차 전에 중단한 경우 35% 감소에 도달하지 못한 것으로 간주함.
  Fisher exact test, 95% CI based on the Agresti-caffo method
- TSS 개선 : 베이스라인 대비 24주차에 TSS가 50% 이상 감소한 시험대상자 수의 비율.
  매일의 TSS - 각 증상의 점수의 합계 (7개 항목)
  베이스라인의 TSS - 이 약 투여 전 연속적인 7일 간의 매일 측정한 TSS의 평균
  24주차의 TSS- 24주차 비장 부피 스캔일 이전의 연속적인 28일 간 매일 측정한 TSS의 평균
- 24주차의 베이스라인 대비 백분율 감소 계산
  TSS % 감소 = - (24주차 TSS - 베이스라인 TSS) / 베이스라인 TSS * 100

• 1차 유효성 평가 결과

*** 공동 일차 유효성 평가변수**

① 24주차에 MRI나 CT로 측정한 비장 용적이 베이스라인 대비 35% 이상 감소한 환자의 비율 (ITT 분석군 결과)

- 베이스라인 대비 24주차 SVR ≥35%인 환자의 비율은 파크리티닙 통합군(파크리티닙 400 mg QD 투여군 + 파크리티닙 200 mg BID 투여군; 27/149명, 18.1%)이 BAT군(2/72명, 2.8%)에 비해 15.3% 더 높았음 (p=0.0011).
- 베이스라인 혈소판수가 50 × 10^9/L 미만인 하위군에서도 유사한 결과가 나타남.

통계량	ITT 유효성분석군				베이스라인 혈소판 수가 50×10^9/L 미만인 하위군		
	파크리티닙 QD+BID (N=149)	파크리티닙 400 mg QD (N=75)	파크리티닙 200 mg BID (N=74)	BAT (N=72)	파크리티닙 400 mg QD (N=38)	파크리티닙 200 mg BID (N=31)	BAT (N=32)
n (%)	27 (18.1)	11 (14.7)	16 (21.6)	2 (2.8)	7 (18.4)	9 (29.0)	1 (3.1)
95% CI[a]	12.3, 25.3	7.6, 24.7	12.9, 32.7	0.3, 9.7	7.7, 34.3	14.2, 48.0	0.1, 16.2
차이 (PAC군-BAT군) [CI][b]	15.3 [6.8, 22.1]	11.9 [0.9, 22.1]	18.8 [6.4, 30.2]	-	15.3 [-2.7, 30.9]	25.9 [4.3, 44.5]	-

p값[c]	0.0011	0.0173	0.0007	-	0.0626	0.0059	-

출처: ISE 표 4.1.2.1, ISE 표 4.1.1.1, ISE 표 4.1.2.1.6
BAT=best available therapy, 가능한 최선의 요법; BID=twice daily, 1일 2회; CI=confidence interval, 신뢰구간; ITT=intent-to-treat, 배정된 대로; PAC=pacritinib, 파크리티닙; QD=once daily, 1일 1회.
참고: PERSIST-2 시험에서, ITT 유효성분석군은 임상 보류 처분일에 절단된 ITT 분석대상군(즉, 2015년 9월 07일 이전에 무작위배정된 환자군)을 토대로 한다.
a 95% CI는 클로퍼-피어슨법으로 산출한 것이다.
b CI는 아그레스티-카포법으로 산출한 것이다. 파크리티닙 통합군에는 95% CI를, 그 외에는 97.5% CI를 제시하였다.
c 피셔 정확 검정에 따른 p값.

- 층화 하위군(지역, DIPSS RISK 분류, rebound 혈소판 분류)에서도 BAT 대비 통합군에서 통계적으로 더 유의하게 더 높았음(CSR 표 18, 19)

② 24주차에 골수증식성 신생물-증상평가지(MPN-SAF) TSS v2.0으로 측정한 TSS가 베이스라인 대비 50% 이상 감소한 환자의 비율

	ITT 유효성분석군				베이스라인 혈소판 수가 50×10^9/L 미만인 하위군		
	파크리티닙 QD+BID (N=149)	파크리티닙 400 mg QD (N=75)	파크리티닙 200 mg BID (N=74)	BAT (N=72)	파크리티닙 400 mg QD (N=38)	파크리티닙 200 mg BID (N=31)	BAT (N=32)
n (%)	37 (24.8)	13 (17.3)	24 (32.4)	10 (13.9)	6 (15.8)	7 (22.6)	4 (12.5)
95% CI[a]	(18.1, 32.6)	(9.6, 27.8)	(22.0, 44.3)	(6.9, 24.1)	(6.0, 31.3)	(9.6, 41.1)	(3.5, 29.0)
차이 (PAC군-BAT군) [CI][b]	10.9 (-0.4, 21.0)	3.4 (-10.2, 16.8)	18.5 (2.8, 33.3)	-	3.3 (-16.4, 21.9)	10.1 (-12.0, 31.1)	-
p값[c]	0.0791	0.6524	0.0106	-	0.7452	0.3372	-

출처: ISE 표 61.2.1, ISE 표 61.1.1, ISE 표 61.2.1.6
BAT=best available therapy, 가능한 최선의 요법; BID=twice daily, 1일 2회; CI=confidence interval, 신뢰구간; ITT=intent-to-treat, 배정된 대로; PAC=pacritinib, 파크리티닙; QD=once daily, 1일 1회.
참고: PERSIST-2 시험에서, ITT 유효성분석군은 임상 보류 처분일에 절단된 ITT 분석대상군(즉, 2015년 9월 07일 이전에 무작위배정된 환자군)을 토대로 한다.
a 95% CI는 클로퍼-피어슨법으로 산출한 것이다.
b CI는 아그레스티-카포법으로 산출한 것이다. 파크리티닙 통합군에는 95% CI를, 그 외에는 97.5% CI를 제시하였다.
c 피셔 정확 검정에 따른 p값.

수정된 TSS (피로 제외)	ITT 유효성분석군				베이스라인 혈소판 수가 50×10^9/L 미만인 하위군		
	파크리티닙 QD+BID (N=149)	파크리티닙 400 mg QD (N=75)	파크리티닙 200 mg BID (N=74)	BAT (N=72)	파크리티닙 400 mg QD (N=38)	파크리티닙 200 mg BID (N=31)	BAT (N=32)
n (%)	46 (30.9)	20 (26.7)	26 (35.1)	10 (13.9)	9 (23.7)	8 (25.8)	3 (9.4)
95% CI[a]	(23.6, 39.0)	(17.1, 38.1)	(24.4, 47.1)	(6.9, 24.1)	(11.4, 40.2)	(11.9, 44.6)	(2.0, 25.0)
차이 (PAC군-BAT군) [CI][b]	17.0 (5.3, 27.2)	12.8 (-2.3, 27.1)	21.2 (5.3, 36.1)	-	14.3 (-6.5, 33.0)	16.4 (-5.8, 36.8)	-
p값[c]	0.0079	0.0664	0.0038	-	0.2019	0.1069	-

출처: ISE 표 7.1.1.1, ISE 표 7.1.2.1, ISE 표 7.1.2.1.6
BAT=best available therapy, 가능한 최선의 요법; BID=twice daily, 1일 2회; CI=confidence interval, 신뢰구간; ITT=intent-to-treat, 배정된 대로; PAC=pacritinib, 파크리티닙; QD=once daily, 1일 1회.
참고: PERSIST-2 시험에서, ITT 유효성분석군은 임상 보류 처분일에 절단된 ITT 분석대상군(즉, 2015년 9월 07일 이전에 무작위배정된 환자군)을 토대로 한다.
a 95% CI는 클로퍼-피어슨법으로 산출한 것이다.
b CI는 아그레스티-카포법으로 산출한 것이다. 파크리티닙 통합군에는 95% CI를, 그 외에는 97.5% CI를 제시하였다.
c 피셔 정확 검정에 따른 p값.

• **2차 유효성 평가 결과** - 1차 유효성 평가변수와 동일한 평가변수를 사용하여 파크리티닙 400 mg QD군과 200 mg BID군에서의 유효성을 BAT군과 개별적으로 비교

- (파크리티닙 200mg BID vs BAT)

· 베이스라인 대비 24주차 SVR ≥35%를 달성한 환자의 비율은 파크리티닙 200 mg BID 투여군(21.6%)이 BAT군(2.8%) 보다 더 높았음 (p=0.0007).
베이스라인 혈소판 수가 50 × 10^9/L 미만인 하위군에서도 유사한 결과가 나타났음
(파크리티닙 200 mg BID 투여군 9/31명[29.0%], BAT군 1/32명[3.1%], p=0.0059).

- (파크리티닙 400mg QD vs BAT)

· 베이스라인 대비 24주차 SVR ≥35%를 달성한 환자의 비율은 파크리티닙 400 mg QD 투여군(14.7%)이 BAT군(2.8%) 보다 더 높았음 (p=0.0173).
베이스라인 혈소판 수가 50 × 10^9/L 미만인 하위군에서는 통계적 유의성 없었음.
(파크리티닙 400 mg QD 투여군 7/38명[18.4%], BAT군 1/32명[3.1%], p=0.0626).

• **하위군 분석 : 24주차의 SVR과 TSS의 다양한 하위군에서 분석**

: 성별(남성 vs 여성), 연령군(65세 미만 vs 65세 이상), 인종(백인 vs 비백인), JAK2억제제 치료경험(있음 vs 없음), 베이스라인 MF 진단형(일차성 vs 이차성)에서 유효성에 영향을 미치는 인자는 없었음.

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

- 2상 PAC203 시험(라벨 공개, 용량 반응),
- 그외 : 3상 PERSIST-1시험 (무작위배정, 활성약 대조),

[PAC203] 룩소리티닙을 투여받은 PMF, PPV-MF, PET-MF 환자에서 파크리티닙의 용량 탐색을 위한 공개-라벨, 무작위배정 제2상 시험

- CSR (첫 투여 2017.7.31. ~ 시험종료 2019.9.4.)

(배경) PAC203 시험은 향후 임상시험에서 사용할 파크리티닙 권장 용량을 유익성/위해성 프로파일에 근거하여 결정하도록 권고한 FDA의 의견에 따라 시작한 시험임.
룩소리티닙 치료에 내약성이 없었거나 유익성이 없었던 일차성 또는 이차성 MF 환자에서 수행한 라벨 공개, 무작위배정, 용량탐색시험이었음. 환자는 용량-반응 곡선을 바탕으로 선택한 3가지 용량군(100 mg QD, 100 mg BID, 200 mg BID)에 1:1:1로 무작위 배정하였음. 시험군 간 교차는 허용되지 않았음.

• 시험목적

- 1차 목적: 향후 임상시험에서 사용할 파크리티닙 권장 용량을 결정
- 2차 목적:
  · MRI 또는 CT를 이용해 측정한 SVR, MPN-SAF TSS2.0을 이용한 TSS 측정을 통해 유효성을 위한 용량-반응 관계를 시험
  · 관심이상사례에 초점을 둔 안전성 측면에서 용량-반응 관계 시험
  · 파크리티닙의 약동학 및 약력학 규명

• 유효성 평가변수

- 1차 평가변수
  : 베이스라인 대비 12주차 및 24주차에 MRI나 CT로 측정한 비장 용적 감소 백분율

- 용량-반응 평가를 위한 보조적 측정지표
  : SVR이 35% 이상인 환자의 백분율, 베이스라인 대비 TSS 감소 백분율, TSS가 50% 이상 감소한 환자의 백분율
- 기타 유효성 평가변수 : PGIC, 수혈의존도

• 시험설계 : 라벨공개, 무작위배정, 용량탐색시험
- 이 시험은 DIPSS 위험도가 Intermediate-1 to High-Risk인 일차성 또는 이차성 MF 환자이며 이전에 룩소리티닙 치료 경험(내약성이 없거나 유효성 결핍)이 있는 환자 대상임.
- 총 165명의 환자를 용량-반응 곡선을 바탕으로 선택한 3가지 용량군(100 mg QD, 100 mg BID, 200 mg BID)에 1:1:1로 무작위배정함. (목표 150명)
- 층화 무작위배정
· 지리적 지역 (북아메리카, 유럽 및 기타 지역)
· 베이스라인 혈소판 수(≤ 50,000/μL, >50,000/μL 및≤ 100,000/μL 그리고 > 100,000/μL)

- 룩소리티닙은 파크리티닙과 동시에 투여되지 않도록 함. 파크리티닙 투여 시작 이전에 룩소리티닙의 washout 기간은 요구되지 않았으나, 스크리닝 동안 더 높은 용량의 룩소리티닙을 투여받은 환자는 14일 적정이 필요하였음. 파크리티닙 10mg BID로 용량 또는 최초 투여용량 이전보다 낮은 용량으로 시작함.

- 그 중 161명이 파크리티닙 투여받음.
·(고용량) 파크리티닙 200mg BID 54 명
·(중간용량) 파크리티닙 100mg BID 55 명
·(저용량) 파크리티닙 100mg QD 53 명

- 환자들은 시험약 조기 중단에 관계없이 24주차까지 추적관찰함

• 시험약 : 캡슐 당 파크리티닙시트르산염 146mg(파크리티닙 유리염으로 100mg)을 포함.

• 투여용량 및 투여방법
- 식사와 관계없이 경구투여
- 파크리티닙 100 mg(1캡슐) QD, 100 mg(1캡슐) BID, 200 mg(2캡슐) BID
- 시험약에서 유익성이 있는 환자는 24주 평가 이후에도 파크리티닙을 투여받았고 2.5년까지 추적조사됨. 이때 IDMC로부터 권장 투여용량 주어짐.

• 독성반응에 따른 투여 조절: 혈액학적 독성 및 합병증, QTc 간격 연장, 박출율 감소 및 기타 심장 독성, 설사, 파크리티닙-관련 비혈액학적 독성(QTc 간격 연장, 박출율 감소 및 기타 심장 독성, 설사 제외) 및 위장관 독성에 대한 용량 조절이 정의되었음. 1가지 이상의 증상을 동시에 겪을 경우 더 높은 등급의 독성에 따라 용량 조절 및 중재를 시행함.

• 용량설정 근거
- 파크리티닙의 전신 노출은 용량비례적으로 ~300mg 또는 400mg까지 선형성을 나타냄 (SB1518-2010-004 시험결과 근거). 파크리티닙 100mg QD 요법의 전신노출도는 파크리티닙 50mg BID 요법과 유사함.
- 가장 낮은 용량인 100mg QD은 최소한의 임상 질환에 대한 반응을 나타냈고, 안전성 우려는 없었음.

100mg QD 보다 낮은 용량은 파크리티닙 용량 반응에서 이점을 제공하지 못함.

- 이전의 3상 시험인 PERSIST-1 및 PERSIST-2에서의 안전성에 근거하여, 200mg BID 요법은 해당 2상 임상시험에서 가장 고용량으로 선택됨. 중간 용량인 100mg BID는 1상 임상시험에서 유효성이 있는 것처럼 보였으며, 3상 시험의 용량 감량이 필요한 시험대상자에서 투여된 바 있음.

• 선행약물, 병용약물 및 투여금기 약물

- 룩소리티닙은 어떠한 시점에도 파크리티닙과 동시에 투여되지 않음
- 스크리닝 동안 고용량의 룩소리티닙을 투여받은 환자들만 파크리티닙 투여 시작전에 룩소리티닙 wash-out 기간을 가짐. 14일 동안 룩소리티닙을 10mg BID 이하 용량으로 점차 낮게 적정함. 이러한 이유로 이 시험에 동의한 환자는 파크리티닙 첫 투여 2주전에는 룩소리티닙의 낮은 용량에 안정적으로 적응할 수 있도록 적정을 시작함.
- 지지요법으로 금기요법 외의 저용량 아스피린을 포함한 요법은 허용됨. 룩소리티닙 금단 증상이 발생할 경우 이를 조절하기 위해 코르티코스테로이드(20mg/일 프레드리솔론 또는 동등량) 또는 히드록시유레아는 파크리티닙 투여 첫 1개월 동안 2주까지는 허용됨. 이러한 지지요법도 의료진 모니터 승인이 있어야 함.
- 임상 시험 전반적으로 다음의 약물은 투여 금지임.
  · 화학요법, 인터페론 또는 기타 MF 치료제 (예외: 룩소리티닙 금단 증상을 치료하거나 위험성을 감소시키기 위한 2주까지의 코르티코스테로이드 및 2주간 히드록시유레아)
  · 항혈소판제 또는 항응고제 (예외: 100mg/일 이하의 아스피린)
  · 성장인자 치료, 에리트로포이에틴 및 트롬보포이에틴
  · 강력한 CYP3A4 억제제, 강력학 CYP540 유도제(예외: AE 치료로서 임상 모니터 승인 시)
  · QTc 연장의 현저한 잠재성이 있는 약물 (예외: AE 치료로서 임상 모니터 승인 시)
  · 비장 방사서조사 또는 비장 절제술

• 주요 선정기준

- PMF, PPV-MF 또는 PET-MF 환자
- 위험도 분류 DIPSS Intermediate-1, Intermediate -2 또는 High-risk
- 룩소리티닙 선행 치료 실패 또는 불내약성: 아래에서 하나 이상에 해당하는 경우:
  a. 유효성 부족 (최소 3개월 치료 후): MRI 촬영 시 비장 부피 감소율(SVR) <10% 이하, 또는 신체검사상 비장 길이(baseline 대비) <30% 감소, 또는 초기 반응 달성 후 상기 기준치로 재성장(Regrowth)된 경우
  b. 불내약성 (최소 28일 치료 후 이하 합병증 발생 시):
    i. 적혈구(RBC) 수혈 요구 발생: 2개월간 월 2단위 이상 수혈 필요
    ii. NCI CTCAE Grade ≥3 이상반응 발생 (룩소리티닙 <20 mg BID 용량 투여 중): 혈소판감소증, 빈혈, 혈종, 및/또는 출혈
- 촉지되는 비장비대: 신체검사상 좌측 쇄골중간선(Midclavicular line)상에서 하늑연(LCM) 아래 ≥5 cm
- 전체 증상 점수(TSS): MPN-SAF TSS 2.0 기준 ≥10점 또는 단일 증상 점수 ≥5점 또는 ≥3점인 증상이 2개 이상 (단, 좌상복부 통증, 골통, 소양증, 야간 발한만 해당, 피로 제외)
- ≥ 만 18 세
- ECOG PS 0 ~2
- 스크리닝 기간 동안 Peripheral blast count <10%
- Absolute neutrophil count > 500/μL
- 정상 간/신기능: 간기능 AST, ALT≤3×정상상한치(ULN)(골수섬유증 관련 전이효소 상승 시 ≤ 5×ULN), 직접 빌리루빈 ≤4× ULN, 크레아티닌 ≤2.5 mg/dL
- 정상 응고 기능: PT/INR, aPTT(PTT), 또는 트롬빈 시간(TT) ≤1.5 × ULN
- 심기능: 심초음파(Echo) 또는 MUGA 스캔상 좌심실 박출률(LVEF) ≥45%

- 가임기 여성/남성의 경우, 연구 기간 동안 효과적인 피임법 사용 동의

• 주요 제외기준

1. 기대 여명 < 6개월
2. 동종 조혈모세포 이식(allo-SCT) 완료자, 또는 이식 대상자이면서 이식을 원하여 완료할 의사가 있는 환자
3. 비장절제술 병력이 있거나 비장절제술을 계획 중인 환자
4. 최근 6개월 이내 비장 방사선 조사(비장 조영)이력
5. 파크리티닙 선행치료 이력
6. 고용량 룩소리티닙(10mg BID 초과 또는 20mg QD 초과) 투여 중인 환자 중, 파크리티닙 첫 투여 전 룩소리티닙을 10 mg BID 이하로 감량 감내할 수 없는 환자
7. 최근 2주 이내 항응고제 또는 항혈소판제 복용자 (단, 아스피린 일일 ≤100 mg 복용은 허용)
8. 최근 2주 이내 강력한 CYP3A4 억제제 또는 강력한 사이토크롬 P450 유도제 복용자
9. 최근 2주 이내 QTc 간격 연장 유발 약물 복용자
10. 최근 28일 이내 타 임상시험용 약물(시험약) 치료 이력
11. 최근 3개월 이내 유의미한 출혈 병력: NCI CTCAE Grade ≥2 (단, 수술·외상·손상 등 명확한 유발 원인에 의한 경우는 제외)
12. 최근 6개월 이내 CTCAE Grade ≥2 비부정맥성 심장 질환 병력
    단, 무증상 Grade 2 비부정맥성 심장 질환으로 안정적이며 환자 안전에 영향이 없다고 의학적 모니터(Medical Monitor)가 판단하여 승인한 경우는 등록 가능
13. 뉴욕심장협회(NYHA) 기능 분류 Class II, III, 또는 IV 울혈성 심부전
14. 최근 6개월 이내 CTCAE Grade ≥2 심장 부정맥 병력
    단, QTc 연장과 무관한 Grade 2 부정맥으로 안정적·무증상이며 환자 안전에 영향이 없다고 의학적 모니터가 판단하여 승인한 경우는 등록 가능
15. QTc 연장 > 450 msec (중복 ECG 평균값 기준) 또는 QT 간격 연장 위험 인자 보유자(예: 심부전, 저칼륨혈증(혈청 칼륨 <3.0 mEq/L로 지속적이며 교정 불응성), 가족성 긴 QT 증후군 병력, QT 연장 유발 약물 병용 등)
16. 경구 약물 흡수에 영향을 줄 수 있는 활성 위장관 또는 대사성 질환
17. 활성화되거나 조절되지 않는 염증성/만성 기능성 장질환 (크론병, 염증성 장질환, 만성 설사, 변비 등)
18. 최근 3년 이내 타 악성 종양 병력 (단, 아래 완치된 경우는 제외/허용됨)
    완치된 기저세포암 또는 편평세포암(피부)/ 자궁경부 상피내암(Carcinoma in situ)/ 장기 내 국한되거나 치료된 비전이성 전립선암 (PSA 음성)/ 완전 절제된 유방 상피내암/ 표재성 이행세포 방광암
19. 조절되지 않는 동반 질환: 활동성 감염, 정신 질환, 또는 연구 참여 순응도를 제한할 수 있는 사회적 상황 등 (주치의 판단 하)
20. 인간면역결핍바이러스(HIV) 혈청양성 확인자
21. 활동성 A, B, 또는 C형 간염 바이러스 감염자
22. 임부 또는 수유부
23. 타 중재적 임상시험에 동시 등록 중인 환자

• 시험대상자 분포

- 파크리티닙 200mgBID군에 총 55명 무작위 배정, 이중 54명(98.2%)가 투여받아 ITT 분석군에 포함되었음. 시험 완료자는 총 14.5%였음.
- 파크리티닙 200mgBID군에서 가장 흔한 시험약 투여 중단 사유는 담당의사의 결정(42.6%)와 AE(18.5%)였음. 가장 흔한 시험 중단 사유는 담당의사의 결정(40.0%)와 기타(14.5%)였음.

• 인구통계학적 특성

- 파크리티닙 200mgBID 투여군은 대부분 남성(59.3%), 백인(88.9%), 65세 이상(70.4%) 이었고, 평균 연령(SD)은 68.1(8.76)세였음. 베이스라인 혈소판 수가 50 x 10^9/L 미만인 하위군에서도 환자는 대부분은 남성, 백인이었으며, 65세 이상으로 평균 연령(SD)은 70.8세 였음.

• 질환 특성의 베이스라인

- 파크리티닙 200mg BID군에서 베이스라인 혈소판 수가 50 x 10^9/L 미만인 환자는 24명이었고, 인구학통계학적 투여군의 특성은 파크리티닙 200mg BID 투여군 54명과 대체로 유사함.
- 전체 군에서 혈소판 중앙값은 55 x 10^9/L였으며, 혈소판수가 50 × 10^9/L 미만인 환자는 44.1%(71명)이었음. 헤모글로빈 < 100g/L인 환자는 114명(70.8%)이었음. 혈소판 수의 구간에 따른 세 투여군 간의 환자 비율은 유사하였으며, 베이스라인에서 가장 많은 비율의 혈소판 수는 100,000/uL (117명; 72.7%) 였음.
- 이전 룩소리티닙 노출 기간의 중앙값은 1.7년이었음.

- 이전 룩소리티닙 치료 경험

· 치료 실패(76.4%), 불내성(72.7%) 및 치료실패와 불내성(49.7%)
· 마지막 룩소리티닙 치료로부터 시간 중앙값 0.02 년(-0.03 ~5.51 년)
· 룩소리티닙 치료 기간 중앙값 1.69 년 (0.09 - 10.95 년)

- 이전 병력 [SOC 기준]

· 혈액 및 림프계 장애 : 전체 96.9%으로 대부분 빈혈(88.8%) 및 혈소판감소증(54.7%)
· 위장관계장애 : 전체 74.5%으로 대부분 복부통증, 위식도역류질환 각각 23.0%
· 전신 장애 및 투여부위상태: 전체 65.2%으로 대부분 피로(53.4%), 조기포만감 (23.6%)
· 대사 및 영양 장애 : 전체 67.1%으로 대부분 통풍(14.3%), 고지혈증 (13.7%)
· 근골격계 및 결합조직 장애: 전체 59.6%, 대부분 등허리 통증(14.9%), 골 통증(14.3%)

- 선행요법 및 병용요법

· 전체적으로 116명(72.0%)은 이전에 룩소리티닙을 제외한 PV, ET, MF 치료제 경험 있음. 투여군간 비교 시 파크리티닙 200mgBID(74.1%), 100mgBID(63.6%) 및 100mgQD(78.8%)였음. 전체적으로 룩소리티닙을 제외한 가장 흔하게 사용된 치료제는 hydroxyurea (54명; 33.5%) 였음.
· 선행요법 경험 환자 비율은 세 투여군간 유사하였음 (92.6%, 94.5% 및 94.2%). 전체적으로 가장 흔하게 사용된 선행요법은 SOC 기준 소화관 및 대사 관련임 (117명; 72.7%)
· 병용요법으로 1 가지 이상의 치료제를 사용하는 환자 비율은 세 투여군간 유사하였음(98.1%~100%). 전체적으로 가장 흔한 병용요법 치료제는 SOC 기준 소화관 및 대사 관련으로 로페라마이드(30.4%; 설사), 오메프라졸(21.1%; 가슴쓰림 또는 위식도 역류 질환)가 가장 흔하게 사용됨.

- 신청 용법용량 파크리티닙 200mg BID의 ITT 분석군과 베이스라인 혈소판 수 50x 10^9/L인 하위군의 인구학적 특성(상단 참조) 및 베이스라인 질병 특성은 유사함.

· 파크리티닙 200 mg BID 투여 환자들의 중위 혈소판수는 59 × 10^9/L였으며, 헤모글로빈이 <100 g/L인 환자는 41명(75.9%)이었음. 대부분(77.8%)의 환자는 베이스라인 혈소판수가 100 × 10^9/L 미만이었음. PMF 환자는 총 68.5%였고, 현재의 MF를 진단받은 후 평균(SD) 경과 기간은 4.0(5.13)년이었음. ITT 유효성분석군에서, DIPSS 위험도 분류군 중 중간위험군 1단계, 중간위험군 2단계, 고위험군에 속하는 환자들의 비율은 각각 22.2%, 51.9%, 25.9%였음.
· 베이스라인 혈소판수가 50 × 10^9/L 미만인 하위군 환자의 중위 혈소판수는 27.5 × 10^9/L였음. 헤모글로빈 <100 g/L인 환자는 총 87.5%였음. PMF 환자는 총 66.7%였고, 현재의 MF를 진단받은 후 평균(SD) 경과 기간은 4.0(5.57)년이었음. 이 하위군에서, DIPSS 위험도 분류군 중 중간위험군 1단계, 중간위험군 2단계, 고위험군에 속하는 환자들의 비율은 각각 4.2%, 79.2%, 16.7%였음.

• 1차 유효성 평가 결과 (CSR 기준)

1) 베이스라인 대비 12주차 및 24주차에서 비장 용적 감소(SVR) 백분율

① 비장 용적 감소 반응(≥ 35%)

- 파크리티닙 200mg BID 투여군이 가장 SVR 반응자 비율이 높음. 베이스라인 혈소판 수가 50 x 10^9/L 미만인 하위군에서 24주차에는 200mg BID군만 SVR 반응자 4명(16.7%) 있음.

(CSR) Table 14 Proportion of Patients with SVR Response (≥ 35% Reduction) in Spleen Volume from Baseline at Weeks 12 and 24 (Full Analysis Set)

	Pacritinib 100 mg QD N = 52	Pacritinib 100 mg BID N = 55	Pacritinib 200 mg BID N = 54
End of Week 12			
n (%) 95% CI[a]	0 (0.0) [(0.0, 6.8)]	2 (3.6) [(0.4, 12.5)]	2 (3.7) [(0.5, 12.7)]
End of Week 24			
n (%) 95% CI[a]	0 (0.0) [(0.0, 6.8)]	1 (1.8) [(0.0, 9.7)]	5 (9.3) [(3.1, 20.3)]

Abbreviations: BID = twice daily; CI = confidence interval; QD = once daily.
Source: Table 14.2.6.5.1.1
[a] 95% CIs are based on the Clopper-Pearson method.

② TSS 점수 (피로증상 포함)

- 24주차 TSS가 ≥50% 감소한 환자 비율은 전체 투여군 간 유사함(7.4% vs 7.3% vs 7.7%)
- 베이스라인 혈소판 수가 50 x 10^9/L 미만인 하위군에서 24주차 TSS가 ≥50% 감소한 환자는 200mg BID군에서 2명(8.3%), 100mg QD군에서 1명이었고(8.7%), 100mg BID군는 없었음.
- 수정된 TSS(피로 항목 제외)가 50%이상 감소한 환자 비율은 ITT 분석대상군의 파크리티닙 200mg BID 투여군에서 9.3%였고, 베이스라인 혈소판 수가 50 x 10^9/L 미만인 하위군에서도 결과는 유사했음(8.3%).

[PERSIST-1 임상시험] JAK2 억제제 요법을 받은 적이 없는 PMF, PPV-MF, 또는 PET-MF 환자에서 파크리티닙의 유효성을 BAT와 비교하는 다기관, 무작위배정, 대조, 장기적, 3상 임상시험

- 총 327명의 환자를 파크리티닙 400 mg QD 투여군과 시험자가 정한 BAT 투여군에 2:1로 중앙에서 무작위배정하였다. 또한 BAT군의 환자는 백혈병 형질전환이 없는 한 비장의 진행 후 언제든, 또는 비장 진행 여부에 관계없이 24주의 치료를 완료한 후, 파크리티닙으로 교차할 수 있었음.
- 2016년 2월에 임상 보류 처분이 내려짐에 따라, 이 시험은 조기 종료되었음.
- 시험대상자 분포 : 파크리티닙 400 mg QD 투여군에서 시험약 투여 중단의 주된 사유는 AE(23.2%) 및 환자의 결정 및 환자의 시험 동의 철회 등 환자의 철회(15.9%)였음. 그러나 '기타' 사유로 인한 철회가 40.9%였음. BAT군에서 시험 치료 조기 종료의 주된 사유는 담당의 결정(78.3%)과 질병 진행(12.3%)이었음. 시험자의 BAT 치료 중단 결정에는 24주차 및 그 이후 파크리티닙으로의 교차 결정 및 시험 절차로부터의 탈퇴가 환자에게 최선의 이익이라는 결정이 포함되었음. 처음에는 BAT군으로 무작위 배정되었으나 추후 파크리티닙 투여군으로 교차한 환자는 총 84.1%였음. 가장 흔한 시험 중단 사유는 사망이었음.

  베이스라인 혈소판 수가 50 × 10^9/L 미만인 하위군의 ITT 분석대상군에서, 파크리티닙 400 mg QD 투여군의 가장 흔한 시험약 투여 중단 사유는 AE(40.0%), 기타(22.9%), 환자의 철회(17.1%)였음. 이

하위군에서, 처음에 BAT군으로 무작위배정되었으나 추후 파크리티닙 투여군으로 교차한 환자는 총 81.3%였음.

- 인구통계학적 특성

연령, 성별, 인종, 민족, BMI, 지리적 위치는 파크리티닙 400 mg QD 투여군과 BAT군이 서로 유사하여 유의한 차이가 없었음(ISE 표 2.1.2.1). 그러나, 65세 이상 환자의 비율은 파크리티닙 400 mg QD 투여군(61.4%)이 BAT군(51.4%)보다 더 높았음.

분석한 인구통계학적 변수는 연령, 연령군(65세 미만 vs. 65세 이상), 성별, 인종, 민족, 신장, 체중, BMI, 지리적 위치였음. 베이스라인 혈소판수가 50 × 109/L 미만인 하위군에서도 65세 이상 환자의 비율은 파크리티닙 400 mg QD 투여군(77.1%)이 BAT군(56.3%)보다 더 높았음.

- 베이스라인 질병 특성

전반적으로, 베이스라인 질병 특성은 군 간에 서로 유사하였음. 파크리티닙 400 mg QD 투여군에서 DIPSS 위험도 분류군 중 중간위험군 1단계, 중간위험군 2단계, 고위험군에 속하는 환자의 비율은 각각 56.4%, 28.6%, 14.5%였고, 이들 대부분은 베이스라인의 진단이 PMF였음. 파크리티닙 400 mg QD 투여군의 평균(SD) 비장 길이는 12.34 cm(5.868 cm)였고, 평균(SD) 혈소판수는 약 232 × 10^9/L(217 × 10^9/L)였음. 혈소판 수 분류군이 50 × 10^9/L 미만에 속하는 환자들의 비율은 파크리티닙 400 mg QD 투여군은 44.0%, BAT군은 15.0%였음.

베이스라인 혈소판 수가 50 × 10^9/L 미만인 하위군의 파크리티닙 400 mg QD 투여군에서, DIPSS 위험도 분류군 중 중간위험군 1단계, 중간위험군 2단계, 고위험군에 속하는 환자의 비율은 각각 37.1%, 31.4%, 31.4%였고, 이들 대부분은 베이스라인의 진단이 PMF였음. 파크리티닙 400 mg QD 투여군의 평균(SD) 비장 길이는 14.74 cm(5.627 cm)였고, 평균(SD) 혈소판수는 약 29 × 10^9/L(12 × 10^9/L)였음.

- 유효성 평가

1차 유효성 평가변수 : 24주차에 MRI나 CT로 측정한 SVR이 베이스라인 대비 ≥35%인 환자의 비율

주요 2차 유효성 평가변수 : 24주차에 MPN-SAF TSS v2.0으로 측정한 TSS가 베이스라인 대비 50% 이상 감소한 환자의 비율

- 결과

· 1차 목표인 SVR ≥35%를 달성한 환자 비율은 ITT 분석대상군에서 파크리티닙 400 mg QD 투여군(19.1%)이 BAT군(4.7%)보다 높았음(p=0.0003). 베이스라인 혈소판수가 50 × 10^9/L 미만인 하위군에서도 유사한 결과를 나타났음.

· 사망은 파크리티닙 400 mg QD 투여군이 BAT군보다 더 많이 발생함(OS HR 1.36). 이러한 사망률의 차이는 주로 파크리티닙 400 mg QD 투여군에서 치명적인 출혈 사건 및 심장 사건의 발생이 증가했기 때문인 것으로 추정함.

· 대부분의 환자에서 하나 이상의 TEAE가 나타났고, TEAE 발생률은 파크리티닙 400 mg QD 투여군(94.1%)이 BAT군(76.4%)보다 더 높았음. 파크리티닙군과 BAT군 모두에서 가장 흔히 발생한 TEAE는 위장관 독성과 혈액 사건이었음. 사망의 원인으로 보고된 AE는 파크리티닙 400 mg QD 투여군(12.3%)이 BAT군(2.8%)보다 더 흔함.

· 파크리티닙 400 mg QD 투여군에서 SAE가 가장 흔히 발생한 SOC는 감염 및 기생충 감염과 혈액 및 림프계 장애였음.

- 요약하면, 중등증 내지 중증의 질병 관련 혈소판감소증이 동반된 환자를 포함한 MF 환자의 치료에서 파크리티닙 400 mg QD의 임상적 유효성이 평가되었고(SVR 감소 입증; TSS 미입증), OS에는 불리한 영향이 관찰되었음.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

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

6.5.5.4. 유효성 통합 비교 분석

1) 유효성 평가변수

① 통합 분석:

- 두 건의 대조 임상시험(PERSIST-1 시험 및 PERSIST-2 시험)의 유효성 결과를 통합 분석 시, 파크리티닙 200 mg BID의 유효성이 파크리티닙 400 mg QD보다 우월하였음.
- ISE SAP에 따라 아래의 시험을 ITT 분석대상군 및 베이스라인 혈소판 수가 50 × 10^9/L 미만인 하위군으로 나누어 분석 및 기술하였음.
  · 대조 3상 임상시험 : PERSIST-1 시험(파크리티닙 400 mg QD, BAT) 및 PERSIST-2 시험(파크리티닙400 mg QD, 파크리티닙 200 mg BID, BAT)
  · 비대조 2상 임상시험: SB1518-2007-001 시험(파크리티닙 400 mg QD), SB1518-2008-003 시험(파크리티닙 400 mg QD) 및 2상 PAC203 시험(파크리티닙 200 mg BID)

2) 유효성 결과 비교

• 유효성 하위집단 분석

- (성별) PERSIST-2 시험과 2상 PAC203 시험에서, 남성과 여성 간에 SVR ≥35% 달성 환자 비율은 유사하였음. PERSIST-2 시험에서 파크리티닙 200 mg BID 투여군과 BAT군 간 반응률 차이도 남성이 여성보다 높았음. 베이스라인 혈소판 수가 50 × 10^9/L 미만인 하위군에서도 유사한 경향이 관찰되었으나, 환자 수가 제한적임.
- (연령) PERSIST-2 시험과 2상 PAC203 시험에서, 65세 이상 환자군의 SVR ≥35% 달성 환자 비율이 65세 미만 환자군보다 높았으며, 베이스라인 혈소판 수가 50 × 10^9/L 미만인 하위군에서도 유사한 양상으로 나타남. PERSIST-2 시험에서 반응률은 65세 이상 환자군 및 65세 미만 환자군 모두 파크리티닙 200 mg BID 투여군이 BAT군보다 더 높았음. PERSIST-2 시험에서 파크리티닙 200 mg BID 투여군의 반응률은 65세 이상 환자군 및 65세 미만 환자군 모두에서 BAT군보다 더 높았으나, 환자 수가 제한적임.
-(인종) PERSIST-2 시험의 파크리티닙 200 mg BID 투여군에서, SVR ≥35% 달성 환자의 비율은 비-백인 환자군이 더 높았음. 파크리티닙 200 mg BID 투여군의 반응률이 BAT군보다 더 높았음. 그러나, 등록한 비-백인 환자 수는 제한적임. 파크리티닙 200 mg BID 투여군의 백인 환자의 반응률은 베이스라인 혈소판 수가 50 × 10^9/L 미만인 하위군에서 더 낮았으며, 중증 혈소판감소증이 동반된 비-백인 환자군은 표본 크기가 작아 반응률에 관한 결론을 도출할 수 없었음.
- (JAK2 억제제 치료경험) PERSIST-2 시험에서 JAK2 억제제 치료 무경험자군의 SVR ≥35% 달성 환자 비율이 유경험자군에 비해 높게 나타났음. 베이스라인 혈소판 수가 50 × 10^9/L 미만인 하위군에서도 유사한 경향이 관찰되었음. JAK2 억제제 유경험자만을 대상으로 했던 2상 PAC203 시험의 파크리티닙 200 mg BID 투여군의 반응률은 PERSIST-2 시험의 파크리티닙 200 mg BID 투여군(특히 JAK2 억제제 무경험자)의 반응률보다 더 낮았음. 그러나, 해당 시험대상자 수가 제한적임.

PERSIST-2 시험의 베이스라인 혈소판 수가 50 × 10^9/L 미만인 하위군에서, 파크리티닙 200 mg BID 투여군 중 JAK2 억제제 무경험자군의 반응률이 유경험자군에 비해 높았음. 2상 PAC203 시험은 JAK2 억제제 무경험자를 등록하지 않았음.

- (MF 진단형) PERSIST-2 시험과 2상 PAC203 시험에서, 일차성 MF 환자군과 이차성 MF 환자군 간에 SVR ≥35% 달성 환자 비율은 베이스라인 혈소판 수와 관계없이 서로 유사하였음. PERSIST-2 시험에서 파크리티닙 200 mg BID 투여군과 BAT군 간 반응률 차이는 베이스라인 MF 진단형에 관계없이 동일하였으나, 환자 수가 제한적인 점이 있음.
  반면, 2상 PAC203 시험에서는 반응자가 모두 일차성 MF 환자였음. 베이스라인 혈소판 수가 50 × 10^9/L 미만인 하위군에서, 반응자는 모두 일차성 MF 환자였음. 반응률은 베이스라인 MF 진단형이나 베이스라인 혈소판 수에 관계없이 파크리티닙 200 mg BID 투여군이 BAT군보다 더 높았으나, 환자 수가 제한적임.

• 파크리티닙 200mg BID 투여용법 근거

- 파크리티닙의 초기 임상 개발프로그램 중 2건의 용량증량 1/2상 시험(SB1518-2007-001 및 SB1518-2008-003)은 투여 용량 범위가 100-600 mg QD였음. 두 임상시험을 통해 파크리티닙의 MTD가 500 mg QD로 정해졌으나, 1/2상 시험의 임상 데이터에 따라 더 낮은 용량인 400 mg QD를 MF 환자 대상 3상 PERSIST-1 시험에서의 용량으로 선택하였음. 1/2상 시험 및 PERSIST-1 시험에서 관찰된 가장 흔한 AE는 위장관 사건이었는데, 이들은 대증요법 및/또는 시험약의 투여 보류나 용량 감량을 통해 관리할 수 있었음.
  - 1/2상 데이터를 활용한 집단약동학 분석 결과, 파크리티닙 400 mg QD로 투여하는 1일 용량을 200 mg BID 요법으로 분할 투여하면 평균 전신 노출(AUCss및 Cminss)이 증가하면서도 최고 농도(Cmax)는 낮아져, 임상적 유효성이 향상되면서도 위장관 AE는 줄일 수 있는 것으로 나타났음.
  - 이에, 두 번째 3상 시험(PERSIST-2 시험)에서 MF 시험대상자를 파크리티닙 400 mg QD 투여군, 파크리티닙 200 mg BID 투여군 및 BAT 투여군으로 무작위 배정하여 실시하였음. 파크리티닙 200 mg BID 투여군은 파크리티닙 400 mg QD 투여군보다 24주차의 SVR 반응률이 더 높았음(22% vs. 15%). 안전성 프로파일도 파크리티닙 200 mg BID 투여 요법이 파크리티닙 400 mg QD보다 설사가 보고된 비율도 더 적었고(48% vs. 67%) BAT군과 비교한 사망 위험도 더 낮았음(HR 0.68 vs. 1.18). PERSIST-2 시험에서 유효성을 BAT와 비교 시, SVR 측면에서 파크리티닙 200 mg BID 요법이 파크리티닙 400 mg QD 요법보다 더 개선시켰음.
  - PERSIST-1 시험과 PERSIST-2 시험의 파크리티닙 투여 환자에서 발생한 심장 사건 및 출혈 사건이 우려되어, 용량탐색시험인 2상 PAC203 시험을 통해 향후 MF 환자 대상 임상시험에서의 파크리티닙 권장 용량을 결정하고자 했음. 이전 임상시험에서 보고된 심장 사건 및 출혈 사건의 위험을 완화하고자 선정 기준, 모니터링, 용량 조절 등을 보완하였음.
    PAC203 시험에서 파크리티닙의 유효성 및 안전성과 관련하여 100 mg QD, 100 mg BID, 200 mg BID의 3가지 용량 수준에서 비장 반응을 통해 용량-반응 관계를 확립하고자 하였음. 파크리티닙 200 mg BID 용량군의 24주차 SVR 반응자 비율(9.3%)이 다른 저용량군(100 mg BID, 1.8%; 100 mg QD, 0%)에 비해 높게 나타났음. 또한 파크리티닙 200 mg BID 용량은 고등급의 심장 사건 또는 출혈 사건이 저용량 수준에 비해 과도하지 않아, 안전성 프로파일도 수용할 수 있는 수준으로 나타났음.
  - 완료된 모든 MF 환자 대상 임상시험에서 확보한 임상 PK/PD 데이터의 노출-반응 분석 결과와 가용 임상 데이터 전체를 기반하여 집단약동학 분석을 실시한 결과, 파크리티닙 100 mg QD 요법 및 100 mg BID 요법의 전신 노출(AUC, Cmax, Cmin)이 파크리티닙 400 mg QD 요법 및 200 mg BID 요법에 비해 현저히 낮았음.

평균 AUC는 파크리티닙 200 mg BID 요법과 파크리티닙 400 mg QD 요법이 서로 유사하였으나, Cmax는 파크리티닙 400 mg QD 요법이 훨씬 높았음. 또한, 파크리티닙 200 mg BID 요법과 400 mg QD 요법의 SPV 감소가 파크리티닙 100 mg QD 요법과 100 mg BID 요법보다 훨씬 크게 나타났음. 이는 파크리티닙 200 mg BID 요법과 400 mg QD 요법에서 전신 노출이 더 높게 나타났던 것과 일관적임다. SVR 평가변수와 TSS 평가변수의 시뮬레이션값과 관찰값은 파크리티닙 전신 노출과 상관관계가 있어, 전신 노출이 낮은 파크리티닙 100 mg QD 요법과 100 mg BID 요법은 임상적 유효성이 현저히 낮았음.

PERSIST-1 시험, PERSIST-2 시험, 2상 PAC203 시험의 이용가능한 모든 임상 데이터를 활용하여, 파크리티닙 노출과 가장 빈발한 특별관심 AE(설사, 구토, 구역, 출혈, 빈혈, 헤모글로빈 감소, 모든 심혈관계 사건)의 발생 간의 관련성을 평가하였음. 이때 위장관 AE(구역 및 구토 포함), 빈혈, 출혈(bleeding), 출혈(hemorrhage), 혈소판감소증에서 노출-반응 관계가 있다는 결론이 도출되었음. 파크리티닙 200 mg BID 요법 및 파크리티닙 400 mg QD 요법 시 동등한 노출에서 모델이 예측한 이들 AE의 발생률은 8-15% 범위였음. 파크리티닙 200 mg BID 요법 및 파크리티닙 400 mg QD 요법에서 예측된 이들 AE의 발생 확률을 구체적으로 살펴보면, 빈혈이 각각 8.1% 및 9.9%, 출혈(bleeding) 8.5% 및 10.4%, 위장관 AE 7.2% 및 8.7%, 출혈(hemorrhage) 8.8% 및 10.2%, 혈소판감소증 사건 12.6% 및 14.2%였음.

- 이러한 임상 데이터는 파크리티닙 200 mg BID 요법이 중증 혈소판감소증이 동반된 MF 환자에서 안전하고 효과적인 용량임을 뒷받침함.

6.5.5.3. 안전성 통합분석

- 2건의 3상 대조 임상시험 및 5건의 1/2상 비대조 임상시험의 안전성 데이터를 통합하여 아래의 2가지 분석대상군으로 설정함. 건강인 자원자/비-암환자 대상은 통합하지 않았음

· MF 환자 대상의 완료된 3상 대조 임상시험 2건: PERSIST-1 및 PERSIST-2

· 완료된 1/2 상 비대조 임상시험 5건

  - MF 환자대상 3건: SB1518-2007-001, SB1518-2008-003, 2상 PAC203
  - 기타 암환자 대상 2건: SB1518-2007-002 및 SB1518-2010-005

- 위의 임상시험을 통합하여 아래의 2가지 분석대상군으로 설정하였음.

· 표적 환자군 : PERSIS-2 시험 및 PAC 203 시험에서 파크리티닙 200mg BID 또는 BAT을 투여받은 베이스라인 혈소판 수가 50 × 10^9/L 미만인 MF 환자

· 전체 환자군 : 2건의 3상 대조 임상시험(PERSIST-1 및 PERSIST-2)과 5건의 1/2상 비대조 임상시험(SB1518-2007-001, SB1518-2008-003, 2상 PAC203/SB1518-2007-002 및 SB1518-2010-005)에서 파크리티닙을 투여받은 모든 암 환자(MF 및 비 MF로 정의함)

- 전체 환자군을 하위군으로 나누어 TEAE 하위군 분석 실시하였음.
  (성별, 연령, 인종, 베이이스라인 MF 진단형, JAK2 억제제 치료경험)

1) MF 환자 표적환자군_안전성 통합분석 자료

(1) 노출도 및 인구학적 통계

① PERSIST-2 시험

• **대상자 :** 파크리티닙 200 mg BID 또는 BAT를 투여받은 환자

- 파크리티닙 200 mg BID 투여기간은 평균 28.42주(중앙값 약 25주)로 BAT 군의 20.04.주(중앙값 21주)보다 길었음.
- 파크리티닙 200 mg BID의 평균 누적용량은 75711.3mg이었고, 실제 용량 강도의 평균은 380.07mg/kg, 상대적 용량 강도의 평균은 95.02% 였음.

- 파크리티닙 200 mg BID 및 BAT군의 노출 주수는 12주 이상이 각각 79.2%, 78.6%로 유사하였고, 24주 이상은 각각 53.8%, 42.9% 로 파크리티닙군이 약간 더 길었음.

• **인구통계학적 특성:**
- ITT 분석대상군에서 파크리티닙 200 mg BID 투여군과 또는 BAT군은 연령, 성별, 인종, 민족, BMI, 지리적 지역이 치료군간 유사하였음. 대부분은 백인, 65세 이상 및 ECOG PS는 1 이었음.
- 베이스라인 질병 특성을 비교 시, 파크리티닙 200 mg BID 투여군과 BAT군의 혈소판 수의 중앙값은 각각 58 × 10^9/L 및 57 × 10^9/L였음(5.3.5.1 PERSIST-2 CSR, 표 14.1.4.1).
  파크리티닙 200 mg BID 투여군과 BAT군 모두, 베이스라인 혈소판수가 50 × 10^9/L 이상인 환자의 비율이 50 × 10^9/L 미만인 환자의 비율보다 높았음(파크리티닙군은 각각 60명[56.1%] 및 46명[43.0%]; BAT군은 각각 56명[56.0%] 및 43명[43.0%]).
  두 군 모두 환자는 대부분 일차성 MF 환자였음.(파크리티닙군 76.6%, BAT군 62.0%).

② PAC203 시험
• **대상자 :** 파크리티닙 200 mg BID 투여군
- 파크리티닙 200 mg BID 투여기간은 평균 26.12주(중앙값 20.71주)
- 파크리티닙 200 mg BID의 평균 누적용량은 66863.0mg이었고, 실제 용량 강도의 평균은 362.8mg/day, 상대적 용량 강도의 평균은 90.7% 였음.

• **인구통계학적 특성:**
- 파크리티닙 200 mg BID를 투여받은 환자(N=54)는 대부분 남성이었고(59.3%) 65세 이상이었으며(70.4%) 백인(88.9%)이었음. 파크리티닙 200 mg BID를 투여받은 환자의 평균 BMI는 26.4 kg/m2이었으며, ECOG PS는 대부분 0 또는 1이었음(각각 31.5% 및 53.7%).
- 파크리티닙 200 mg BID를 투여받은 환자의 혈소판 수 중앙값은 59 × 10^9/L였음. 베이스라인 혈소판 수가 50 × 10^9/L 이상인 환자의 비율(29명, 53.7%)이 50 × 10^9/L 미만인 환자의 비율(24명, 44.4%)보다 약간 높았음.
- 환자들은 대부분 일차성 MF였음(68.5%).

(2) 이상사례(AEs)
① PERSIST-2 시험
• PERSIST-2 시험에서 TEAE 발생율은 파크리티닙군 97.1%(400mg QD 100%, 200mg BID 94.3%), BAT군 88.8% 이었음. 하나 이상의 TEAE, 시험약과 관련된 TEAE가 하나 이상 발생한 환자, 3/4등급의 TEAE, 중대한 SAE 및 시험약과 관련된 SAE가 하나 이상 발생한 환자는 파크리티닙군이 BAT군보다 높았음. 시험약 투여 중단으로 이어진 TEAE, 사망에 이르게 한 TEAE가 발생한 환자의 비율은 파크리티닙 200 mg BID 투여군과 BAT군이 유사하였음.
-베이스라인 혈소판 수가 50 × 10^9/L 미만인 하위군의 TEAE 발생 양상도 유사하였음.

• 가장 흔하게 보고된 TEAE SOCs는 혈액 및 림프계 전신 장애 및 위장관계 장애였음.
• (5% 이상에서 발생한 TEAE)
- 파크리티닙 200 mg BID 투여군 환자의 5% 이상에서 발생한 TEAE는 설사(48.1%), 구역(32.1%), 혈소판감소증(34.0%), 빈혈(23.6%), 말초 부종(19.8%), 구토(18.9%), 피로(17.0%), 어지러움 및 발열(각 15.1%), 식욕 감소 및 비출혈(각 12.3%), 호흡곤란, 소양증, 상기도 감염(각

10.4%), 복통, 타박상, 불면, 사지통증(각 9.4%); 관절통, 기침, 두통, 중성구감소증, 폐렴(각 8.5%), 변비, 미각 이상, 야간 발한, 발진(각 7.5%); 골 통증, 체중 감소, 근육통, 자색반(각 6.6%), 복부 팽창, 기관지염, 결막 출혈, 운동성 호흡곤란, 혈종, 반상-구진 발진, 상복부 통증(각 5.7%)이 있었음.

- BAT군 환자의 5% 이상에서 발생한 TEAE는 혈소판감소증(23.5%), 복통(19.4%), 피로(16.3%), 빈혈, 설사, 말초 부종(각 15.3%), 비출혈(13.3%), 식욕 감소 및 구역(각 11.2%), 기침(10.2%), 호흡곤란(9.2%), 타박상(8.2%), 골 통증(7.1%), 복부 팽창, 무력증, 변비, 중성구감소증, 야간 발한, 사지통증, 소양증, 상복부 통증, 상기도 감염(각 6.1%), 어지러움, 조기 포만, 두통, 발진, 구토(각 5.1%)가 있었음.

• (10% 이상에서 발생한 TEAE) : 이상반응은 파크리티닙 200mg BID 및 BAT군의 환자 10% 이상에서 발생한 모든 등급의 AE로 정의함.

• 중증도별 이상사례

- 모든 TEAE를 NCI CTCAE 버전 4.03에 따라 분류 시, 파크리티닙 200mg BID 투여군에서는 중증(34%), 생명을 위협하는 수준(27.4%) 및 중등증(19.8%)의 순서였고, BAT 투여군에서는 대부분 중등증(27.6%) 또는 중증(25.5%) 이었음.
- ≥1%의 빈도로 발생한 CTCAE 3/4등급의 TEAE를 분석 시, 파크리티닙 200 mg BID 투여군(69.8%)이 BAT군(49.0%)보다 더 높았음. 파크리티닙 200 mg BID 투여군과 BAT군에서 가장 흔히 보고된 3/4등급 TEAE는 혈소판감소증(각각 32.1% 및 18.4%)과 빈혈(각각 21.7% 및 14.3%)이었음.
- ≥1%의 빈도로 발생하였으며, 시험약과 관련된 것으로 판단된 CTCAE 3/4등급 TEAE가 발생한 환자의 비율은 파크리티닙 200 mg BID 투여군이 BAT군보다 더 높았음(각각 45.3% 및 17.3%). 시험약과 관련된 3/4등급 TEAE로 두 군에서 가장 흔하게 보고된 것은 혈소판감소증과 빈혈이었음.

• 전체 사망 사례는 모든 투여군간 유사하였음.

- TEAE로 인해 사망한 환자는 파크리티닙 200 mg BID 투여군이 3명, BAT군이 5명이었음(질병 진행 AE로 인한 사망은 제외). 이들 중 시험약 투여와 관련될 가능성이 있다고 판단된 사망례는 파크리티닙 200 mg BID 투여군의 1례(뇌출혈) 및 BAT군의 2례(뇌출혈 및 패혈성 쇼크)였음.
- 안전성 분석대상군에서 사망을 초래한 TEAE의 발생률(투여 약물을 교차한 BAT군 환자는 제외)은 파크리티닙 200 mg BID 투여군과 BAT군이 유사하였음(각각 7.5% 및 9.2%; 표 14). 두 군에서 사망을 초래한 가장 흔한 TEAE는 질병 진행이었음(각각 2.8% 및 3.1%). 파크리티닙 400 mg QD(14.4%) 보다 200mg BID군에서 사망으로 이어진 TEAE 발생율이 현저히 낮았음(7.5%)

• 다른 중대한 이상사례(SAE)

- 1% 초과하여 치료 후 발생한 SAE에서 치료 이후 발생한 SAE가 하나 이상 나타난 환자의 비율은 파크리티닙 통합군 46.7%(파크리티닙 200mg BID 47.2%)이 BAT군(30.6%)보다 더 높았음. 파크리티닙 400 mg QD 및 200mg BID군에서 각각 46.2%, 47.2%로 유사하였음.
- 파크리티닙 200 mg BID 투여군 및 BAT군에서 SAE가 가장 흔하게 나타난 SOC는 혈액 및 림프계 장애(파크리티닙군의 발생률 13.2%, BAT군 8.2%)와 감염 및 기생충 감염(파크리티닙군 8.5%, BAT군 10.2%)이었음. 파크리티닙 200 mg BID 투여군에서 가장 흔히 보고된 SAE는 빈혈(7.5%), 혈소판감소증(5.7%), 폐렴(5.7%)이었음. BAT군에서 가장 흔히 보고된 SAE는 폐렴(4.1%)이었음.
- 치료 후 발생한 SAE가 나타난 환자는 파크리티닙 200 mg BID 투여군이 총 19명(17.9%)이었고

BAT군이 7명(7.1%)이었음(5.3.5.1 PERSIST-2 CSR, 표 14.3.1.6.2).
파크리티닙 200 mg BID 투여군에서 가장 흔히 보고된 치료 후 발생한 SAE는 빈혈(3명, 2.8%)과 혈소판감소증, 설사, 비출혈(각 2명, 1.9%)이었고 나머지는 모두 각각 1명에서만 보고되었음. BAT군에서 치료 후 발생한 SAE는 모두 각각 1명의 환자에서만 보고되었음.

• 다른 유의한 이상사례

- 시험약 투여중단을 초래한 TEAE : 시험약 투여 중단을 초래한 TEAE가 하나 이상 발생한 환자의 비율은 두 군 간에 유사함. 파크리티닙 200 mg BID 투여군에서 시험약 투여 중단을 초래한 TEAE로 가장 흔히(≥2명) 보고된 것은 혈소판감소증과 빈혈이었고, 나머지는 모두 각각 1명에서 보고되었음. BAT 투여군에서 시험약 투여 중단을 초래한 TEAE로 가장 흔히(≥2명) 보고된 것은 혈소판감소증이었고, 나머지는 모두 각각 1명에서만 보고되었음.
- 시험약 투여 보류나 용량 감량을 초래한 이상사례 :

· 시험약 투여 보류를 초래한 TEAE가 하나 이상 발생한 환자 비율은 파크리티닙 200 mg BID 투여군이 BAT군보다 더 높았음(각각 27.4% 및 10.2%).
파크리티닙 200 mg BID 투여군에서 시험약 투여 보류를 초래한 TEAE로 가장 흔히(≥2명) 보고된 것은 빈혈, 혈소판감소증, 설사, 구역, 중성구감소증, 심부전, 폐렴이었음. BAT 투여군에서 시험약 투여 보류를 초래한 TEAE로 가장 흔히(≥2명) 보고된 것은 혈소판감소증, 폐렴, 급성 신부전이었음.
다만, 유의할 점은 BAT군의 29명(29.6%)은 시험 중 어떤 시점에 "관망"(적극적 치료 없음)을 받았고, 그 중 19명(19.4%)은 관망만 받았음. 관망 중에는 투여 보류나 용량 감량이 불가능했음.

· **시험약 용량 감량을 초래한 TEAE가 하나 이상 발생한 환자 비율**은 파크리티닙 200 mg BID 투여군이 BAT군보다 더 높았음(각각 12.3% 및 7.1%). 파크리티닙 200 mg BID 투여군에서 시험약 용량 감량을 초래한 TEAE로 가장 흔하게게(≥2명) 보고된 것은 혈소판감소증, 중성구감소증, 결막 출혈 및 비출혈이었고, 나머지는 모두 각각 1명에서만 보고되었음. BAT군에서 시험약 용량 감량을 초래한 TEAE는 모두 각각 1명에서만 보고됨.

- **특별관심 이상사례 :**

· **생명을 위협하는 또는 치명적인 심장 사건 및 출혈 사건을 위한 위해성 완화조치**
: PERSIST-2 시험에 내려진 전체 임상 보류 처분(2016.2.8)에 따라, 2상 PAC203 시험 및 향후 파크리티닙 임상시험에 적용할 적절한 위해성 완화 조치를 수립하고자, 3상 PERSIST-1 시험 및 PERSIST-2 시험에서 생명을 위협하는 또는 치명적인 출혈 사건이나 심장 사건이 발생한 환자들을 대상으로 구체적인 사후(post hoc) 임상 분석을 실시하였음(ISS 8.4항 참조).
두 임상시험에서 4등급~5등급의 심장 사건(SMQ; 혈전증 포함)은 28명으로 대부분은(22명) 파크리티닙 400mg QD 투여군이었고 이중 16명은 최초 투여군에 속했고 나머지는 교차 투여(6명) 시험대상자였음. 파크리티닙 200mg BID 환자에서는 2명(모두 교차 투여), BAT군에서 4명이었음. 데이터 검토에 따르면, 28명 중 7명(25%)의 환자(야누스 키나아제 2(JAK2) 억제제 치료 경험이 없는 환자 4명과 JAK2 억제제 사전 치료 경험이 있는 환자 3명)는 새로운 위험 완화 조치를 포함하고 있는 진행 중인 PACIFICA 연구에서 등록이 제외되었을 가능성이 높으며, 추가로 4명의 환자(JAK2 억제제 치료 경험이 없는 환자 2명과 사전 치료 경험이 있는 환자 2명)는 PACIFICA 연구에 참여했을 경우 생명을 위협하거나 치명적인 사건이 발생하기 전에 용량 조절 또는 중단이 필요했을 수 있음.
두 임상시험에서 4등급~5등급 출혈 사건은 15명으로 대부분은(11명)파크리티닙 400mg QD

투여군이었고, 이중 최초 투여군은 9명, 교차투여군은 2명이었음. 파크리티닙 200mg 환자에서는 3명(1명은 교차투여), BAT군에서는 1명에서 보고됨. 데이터 검토에 따르면, 5명(33%)의 환자(JAK2 억제제 치료 경험이 없는 환자 3명과 JAK2 억제제 사전 치료 경험이 있는 환자 2명)는 PACIFICA 연구에서 등록이 제외되었을 것이며, 추가로 3명의 환자(JAK2 억제제 치료 경험이 없는 환자 2명과 사전 치료 경험이 있는 환자 1명)는 생명을 위협하거나 치명적인 사건이 발생하기 전에 용량 조절 또는 중단이 필요했을 수 있음.

이후 새로운 위해성 완화 조치를 2상 PAC203 시험 및 현재 진행 중인 PACIFICA 시험에 적용하였음(ISS, 표 66). 그 결과, 2상 PAC203 시험은 후기 질병 단계의 진행성 환자를 등록하고 또한 베이스라인 출혈 위험이 높았음에도 해당 파크리티닙 200 mg BID 투여군에서 3등급 이상 출혈 사건의 발생률이 PERSIST-2 시험의 파크리티닙 200 mg BID 투여군에서의 발생률보다 감소하였음(각각 7.4% [4/54명] vs. 16.0% [17/106명]. 또한, 2상 PAC203 시험에서 보다 강화된 심장 모니터링을 실시했음에도 해당 시험의 파크리티닙 200 mg BID 투여군에서 3등급 이상 심장 사건의 발생률이 PERSIST-1 시험 및 PERSIST-2 시험보다, 특히 400 mg QD 투여군보다 낮았음(ISS, 표 68).

3등급 이상의 출혈 사건과 심장 사건 모두, 2상 PAC203 시험의 파크리티닙 200 mg BID 투여군의 결과가 PERSIST-1 시험 및 PERSIST-2 시험의 BAT군보다 양호하게 나타나, 이 위해성 완화 전략의 유익성을 뒷받침함.

· PERSIST-2 시험의 특별관심 TEAE인 위장관 사건(설사, 구역, 구토), 혈액학적 사건(중성구감소증, 혈소판감소증, 빈혈), 감염 사건, 출혈 사건, 신경독성 사건, 심장 및 QTc 사건, 신생물을 분석하였음.(특별관심 TEAE 상세내용 5.3.5.1 PERSIST-2 CSR의 12.3.1.4항 참조)

다만, 파크리티닙 200 mg BID 투여군과 BAT군 간에 TEAE 발생률을 비교할 때 노출 기간 차이(파크리티닙 투여군이 BAT군보다 길었음)는 고려하지 않았음. 또한, BAT군 환자의 상당수를 “관망”(즉, 적극적 치료 없음)하였기에 이것이 시험자의 TEAE 보고에 영향을 미쳤을 수 있음.

TEAE가 가장 빈번하게 보고된 SOC는 각종 위장관 장애로, 파크리티닙 200 mg BID 투여군은 78명(73.6%), BAT군은 53명(54.1%)에서 나타났음. 가장 흔한(어느 군에서 ≥10%) 위장관 TEAE는 설사(각각 48.1% 및 15.3%), 구역(각각 32.1% 및 11.2%), 복통(각각 9.4% 및 19.4%), 구토(각각 18.9% 및 5.1%)였음. 중간위험군 2 및 고위험군의 환자 및 JAK2 억제제 치료 경험이 있는 환자에서 위장관 사건 발생률이 대체로 높았음. 또한, 교차한 BAT군에서도 파크리티닙 200 mg BID 투여로 교차한 후 위장관 사건의 발생률이 증가하였음. 파크리티닙 200 mg BID 투여군에서 발생한 위장관 사건은 보통 시험약과 관련된 것으로 판단되었으며 중증도는 1/2등급이었음. 설사, 구역, 구토는 치료 첫 8주 동안 가장 빈발했으나 지사제나 항구토제 투여, 체액 및 전해질 보급, 및/또는 시험약 투여 용량 조정 이후에는 증상이 호전 또는 해소되었으며, 위장관 사건으로 인한 시험약 투여 중단은 흔하지 않았음(2명이 설사로, 또한 1명이 구역으로 시험약 투여를 중단함).

혈액학적 사건은 파크리티닙 200 mg BID 투여군과 BAT군에서 흔히 관찰되었음. 파크리티닙 200 mg BID 투여군에서 가장 흔히 관찰된 혈액학적 사건은 혈소판감소증(34.0%), 빈혈(23.6%), 중성구감소증(8.5%)이었음(PERSIST-2). BAT군에서 가장 흔히 관찰된 혈액학적 사건은 혈소판감소증(23.5%), 빈혈(15.3%), 중성구감소증(6.1%)이었음. 중간위험군 2 및 고위험군의 환자 및 JAK2 억제제 치료 경험이 없는 환자에서 이러한 사건의 발생률이 대체로 높았음(PERSIST-2).

감염은 파크리티닙 200 mg BID 투여군 및 BAT군에서 흔히 관찰되었음. SOC 감염 및 기생충 감염에 속하는 TEAE의 발생률은 파크리티닙 200 mg BID 투여군(51명, 48.1%)이 BAT군(30명, 30.6%)보다 높았음(PERSIST-2). 대부분의 경우, 증상은 적절한 항생제 및/또는 지지요법을 시행하면 중증도나 중대성에 관계없이 수주 내에 호전 또는 해소되었음(PERSIST-2). 또한, 시험대상자군에서 일반적이지 않다고 판단된 SAE는 없었음.

출혈 사건의 발생률은 파크리티닙 200 mg BID 투여군이 45명(42.5%), BAT군이 40명(40.8%)으로 서로 유사하였음(PERSIST-2). 가장 흔한 출혈 사건은 비출혈(파크리티닙 200 mg BID 투여군 12.3%, BAT군 13.3%) 및 타박상(파크리티닙 200 mg BID 투여군 9.4%, BAT군 8.2%)이었는데, 대부분 중증도 등급이 낮았고 대부분 치료 첫 8주 이내에 발생하였으며 약 75%가 2-3주 이내에 해소되었음(PERSIST-2). 3/4등급 출혈 사건의 발생률은 파크리티닙 200 mg BID 투여군(15명, 14.2%)이 BAT군(7명, 7.1%)보다 높았으며, 가장 흔한 사건은 비출혈이었음(파크리티닙군 4.7%, BAT군 1.0%).

신경독성 사건이 발생한 환자의 비율은 파크리티닙 200 mg BID 투여군(37명, 34.9%)이 BAT군(20명, 20.4%)보다 높았음. 파크리티닙 200 mg BID 투여군과 BAT군에서 가장 흔한 신경독성 사건은 각각 어지러움(15.1% 및 5.1%)과 두통(8.5% 및 5.1%)이었음. 이들 사건은 보통 1/2등급이었고, 시험 초기에 종종 나타나 대략 절반 가량의 사건이 이때 발생하였으며, 모든 환자에서 해소되었음(PERSIST-2).

QTc 연장 사건이 파크리티닙 200 mg BID 투여군의 2명(1.9%) 및 BAT군의 2명(2.0%)에서 보고되었음(PERSIST-2). 이 사건들은 보통 시험약 투여와 관련된 것으로 평가되었으나 중증도는 낮았음. SAE 보고된 것은 없었으며, 시험약 투여중단으로 이어진 것은 1건이었음.

심장 사건의 발생률은 파크리티닙 200 mg BID 투여군 34명(32.1%), BAT군 27명(27.6%)으로 서로 유사하였음(PERSIST-2). 파크리티닙 200 mg BID 투여군과 BAT군에서 가장 흔히(>2명) 보고된 심장 TEAE는 말초 부종(각각 21명[19.8%] 및 15명[15.3%])과 심부전(각각 4명[3.8%] 및 3명[3.1%])이었음. 이들 사건은 시험 내내 발생하였으며, 절반 가량의 사건이 해소되었음.

SOC 양성, 악성 및 상세불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)에 속하는 TEAE가 발생한 환자의 비율은 파크리티닙 200 mg BID 투여군이 7명(6.6%), BAT군이 6명(6.1%)으로 서로 유사하였음(PERSIST-2). 대부분의 신생물 사건은 시험약 투여와 관련되지 않은 것으로 판단되었음. 이들 사건은 종종 SAE로 보고되었는데, 그 중 2건(파크리티닙 200 mg BID 투여군 환자의 림프절외 변연부 B세포 림프종, BAT군 환자의 편평세포암종)은 시험약 투여와 관련된 것으로 판단되었음. 호지킨병이 발생한 파크리티닙 200 mg BID 투여군 환자 1명과 급성 골수성 백혈병이 발생한 BAT군 환자 1명은 시험약 투여를 중단해야 했음. 신생물 사건으로 인해 시험 중 사망한 환자는 없었음.

- 증상발현 기관계별 이상사례 분석 : 파크리티닙 200 mg BID 투여군 및 BAT군의 TEAE 발생률 분석 시, 가장 빈발한 SOC는 각종 위장관 장애, 혈액 및 림프계 장애, 전신 장애 및 투여 부위 병태, 감염 및 기생충 감염이었음.

(3) 임상실험실검사 평가

① PERSIST-2 시험

• 혈액학적 검사

- 안전성 분석대상군에서 평가한 혈액학적 파라미터(헤모글로빈, 혈소판, 백혈구, 중성구, 림프구, 단핵구, 호산구)의 베이스라인 통계량과 베이스라인 대비 24주차 및 치료종료(EOT) 시 평균 변화량을 분석하였음
- 베이스라인의 평균 헤모글로빈은 참조범위 이하였으나 두 군 간에는 유사하였음(파크리티닙 200 mg BID 투여군 98.9 g/dL, BAT군 100.1 g/dL). 24주차에는 두 군 모두 베이스라인보다 감소하여, 평균 변화량이 파크리티닙 200 mg BID 투여군은 -4.3 g/L, BAT군은 -1.2 g/L였음. EOT 방문 시, 베이스라인 대비 평균 변화량은 파크리티닙 200 mg BID 투여군 +0.8 g/L, BAT군 +1.8 g/L였음. 따라서, 두 군 모두 24주차에는 베이스라인보다 감소하였으나, 절대 감소량의 평균값은 작았으며 일관된 경향은 없었음.
- 베이스라인의 평균 혈소판 수는 참조범위 이하였으나 두 군 간에는 유사하였음(파크리티닙 200 mg BID 투여군 73 × 10^9/L, BAT군 72 × 10^9/L). 24주차에는 두 군 모두 베이스라인보다 약간 감소하여, 평균 변화량이 파크리티닙 200 mg BID 투여군은 -8.0 × 109/L, BAT군은 2.0 × 10^9/L였음. EOT에 두 군의 베이스라인 대비 평균 변화량은 유사하여, 파크리티닙 200 mg BID 투여군은 -6.0 × 10^9/L, BAT군은 -7.0 × 10^9/L였음. 따라서, 두 군 모두 24주차에는 베이스라인보다 감소하였으나, 절대 감소량의 평균값은 작았음.
- 베이스라인의 평균 백혈구 수는 두 군 모두 유사하게 약간 증가되어 있었음(파크리티닙 200 mg BID 투여군 21.3 × 10^9/L, BAT군 15.3 × 10^9/L). 24주차의 베이스라인 대비 평균 변화량은 두 군이 유사하여, 파크리티닙 200 mg BID 투여군은 -2.4 × 10^9/L, BAT군은 -2.0 × 10^9/L였음. EOT의 베이스라인 대비 평균 변화량은 파크리티닙 200 mg BID 투여군이 -4.0 × 10^9/L, BAT군은 1.4 × 10^9/L였음. 베이스라인의 평균 중성구 수는 두 군 모두 유사하게 약간 증가되어 있었음(파크리티닙 200 mg BID 투여군 11.6 × 10^9/L, BAT군 8.9 × 10^9/L). 24주차의 베이스라인 대비 평균 변화량은 파크리티닙 200 mg BID 투여군이 -1.4 × 10^9/L, BAT군은 -1.7 × 10^9/L였음. MF 환자가 이 시험의 대상이었던 것으로 예상할 수 있듯이, 베이스라인에 실험실의 혈액학적 검사 결과의 이상, 특히 낮은 헤모글로빈과 낮은 혈소판수가 흔했음. 혈액학적 파라미터가 베이스라인에 0등급(정상), 1등급, 또는 2등급에서 이후 최악 등급이 3등급 및 4등급으로 바뀌는 빈도는 모든 군에서 유사했음.

• 임상화학 검사

- PERSIST-2 시험(CSR의 표 73)의 임상화학 파라미터의 베이스라인 대비 24주차 및 EOT 평균 변화량은 작았으며 두 군 간에 유사하였음. 약물이나 용량은 임상화학 파라미터(ALT, AST, 알칼리인산분해효소, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 인산염, 알부민, 포도당, 콜레스테롤)에 뚜렷한 영향을 미치지 않았음. 두 군 모두에서 시험약 투여는 베이스라인의 임상화학 파라미터가 이후 가장 나쁜 값으로 바뀌는 데에 뚜렷한 영향을 미치지 않았음.

(4) 활력징후 및 심전도 평가

① PERSIST-2 시험

• 활력징후

- 매 방문 시마다 심박수, 수축기 및 이완기 혈압, 호흡수, 체온 등의 활력징후와 체중을 측정함.
- 24주차 및 EOT를 비롯하여 시험 기간 동안의 베이스라인 대비 평균 변화량은 작았으며 두 군 간에 임상적으로 유의미한 차이는 없었음.

- 파크리티닙 200 mg BID 투여군과 BAT군 간의 가장 큰 차이는 다음과 같음(표 20).
  · 베이스라인 이후 수축기 혈압이 ≥160 mm Hg인 환자의 비율은 파크리티닙 200 mg BID 투여군이 BAT군보다 높았음 (각각 10.4% vs. 5.1%).
  · 이완기 혈압이 <50 mm Hg인 환자의 비율은 파크리티닙 200 mg BID 투여군이 BAT군보다 낮았음 (각각 3.8% vs. 8.2%).
  · 베이스라인 대비 체중 증가량이 5% 이상 10% 미만인 환자의 비율은 파크리티닙 200 mg BID 투여군이 BAT군보다 높았음(각각 19.8% vs. 9.2%).
  · 활력징후와 관련된 TEAE의 보고 빈도는 두 군이 유사하였음.

• 심전도

- PERSIST-2 시험에서, 파크리티닙 투여군에 배정된 환자 및 BAT에서 파크리티닙으로 교차하는 환자는 스크리닝 시 12-유도 ECG를 실시하였음. 또한 1, 2, 3주차의 1일차에 원내 투여 시 투여 전 1시간 이내 및 투여 후 4시간에, 그리고 임상적으로 필요한 경우에도 실시하였음. BAT군에 배정된 환자는 스크리닝 시 12-유도 ECG를 실시하고, 또한 베이스라인 및 1, 2, 3주차의 1일차(BAT 투여 시점과 관계없이), 그리고 임상적으로 필요한 경우에도 실시하였다. 시험 동안 각 시험기관에서 ECG를 판독하였음.
- ECG 임상 판독(정상, 임상적으로 유의[CS]하지 않은 비정상, 임상적으로 유의[CS]한 비정상)의 베이스라인 대비 변화로서,
  · 파크리티닙 200 mg BID 투여군에서, 베이스라인에 ECG가 CS-비정상인 환자가 1명(0.9%) 있었음. 1주차(투여 후 4시간), 2주차(투여 전 1시간), 2주차(투여 후 4시간), 3주차(투여 전 1시간), 3주차(투여 후 4시간)에도 동일하게 1명(0.9%)이었음.
  · BAT군에서, 1명(1.0%)의 환자가 베이스라인 및 1주차(투여 후 4시간)에 ECG가 CS-비정상이었음. 베이스라인에 ECG가 CS-비정상이었던 환자 1명(1.0%)은 2주차(투여 후 4시간) 및 3주차(투여 후 4시간)에도 ECG가 비정상이었으나 CS하지는 않았음.
- 따라서, 베이스라인에 ECG가 CS-비정상인 환자의 비율은 두 군 간에 유사하였으며, 시험 동안 ECG가 CS-비정상이 된 환자의 비율은 매우 작았고 또한 두 군 간에 유사하였으며 또한 모든 시점에서 일관되게 나타나지는 않았음.
- QTc 간격이 >450 msec, >480 msec, >500 msec인 환자의 수에서 1주차 1일차에, QTc가 >450 msec인 환자의 비율 및 >480 msec인 환자의 비율은 파크리티닙 200 mg BID 투여군과 BAT군 간에 유사하였음. 2주차 1일차에, QTc가 >450 msec인 환자의 비율은 파크리티닙 200 mg BID 투여군이 BAT군보다 낮았음. QTc가 >480 msec인 환자의 비율 및 베이스라인 대비 QTc 변화가 >30 msec 또는 >60 msec인 환자의 비율은 두 군 간에 유사하였음. 3주차 1일차에, QTc가 >450 msec인 환자의 비율 및 >480 msec인 환자의 비율은 두 군 간에 유사하였으며, 베이스라인 대비 QTc 변화가 >30 msec인 환자의 비율도 두 군 간에 유사하였음. BAT군에서 베이스라인 대비 QTc 변화가 >60 msec인 환자는 없었음. BAT군에서 1명의 환자가 1주차 1일차부터 3주차 1일차까지 내내 QTc 간격이 >500 msec였음.
- 베이스라인 이후 최악의 QTc 간격 측정값이 >480 msec인 환자는 파크리티닙 200 mg BID 투여군이 3명(2.8%), BAT군 2명(2.0%)이었음. 최악의 QTc 간격 측정값이 >500 msec인 환자는 파크리티닙 200 mg BID 투여군이 0명, BAT군 1명(1.0%)이었음. 베이스라인 대비 최악의 QTc 간격 변화량이 >30 msec인 환자는 파크리티닙 200 mg BID 투여군이 17명(16.0%), BAT군 11명(11.2%)이었음. 베이스라인 대비 최악의 QTc 간격 변화량이 >60 msec인 환자는 파크리티닙 200 mg BID 투여군이 2명(1.9%), BAT군 1명(1.0%)이었음.

  QTc 연장 TEAE가 보고된 환자는 파크리티닙 200 mg BID 투여군이 2명(1.9%), BAT군 2명

(2.0%)이었음. QTc 연장과 시험약의 관련성이 가능함으로 평가된 환자는 파크리티닙 200 mg BID 투여군이 2명(1.9%), BAT군은 0명이었음. 두 군에서 QTc 연장 TEAE로 인해 시험약 투여 용량을 감량)하거나 투여를 보류한 환자는 없었으며, SAE로 평가된 환자도 없었음.

② PAC203 시험 (2상 시험)

- 파크리티닙 200 mg BID를 투여받은 모든 환자에서 TEAE가 하나 이상 발생하였으나, 시험약과 관련있다고 판단된 것은 66.7%이었음.
- (흔한 이상사례) 파크리티닙 200 mg BID 투여군에서 가장 흔한(≥10%) TEAE는 혈소판감소증(35.2%), 설사(29.6%), 구역(27.8%), 피로, 복통, 빈혈(각 24.1%), 식욕 감소 및 변비(각 18.5%), 말초 부종(16.7%), 비출혈 및 구토(각 14.8%), 발열 및 불면(각 13.0%), 기침, 호흡곤란, 소양증(각 11.1%)이었음.
- (중증도별 이상사례) 파크리티닙 200 mg BID 투여군에서 CTCAE 3/4등급 TEAE가 발생한 환자는 총 40명(74.1%)이었음. ≥2%의 환자에서 발생한 CTCAE 3/4등급 TEAE는 혈소판감소증(31.5%), 빈혈(20.4%), 폐렴(9.3%), 복통, 설사, 고요산혈증(각 5.6%), 급성 신부전, 골 통증, Clostridium difficile 결장염, 백혈구수 감소, 피로, 위장염, 저나트륨혈증, 중성구수 감소(각 3.7%)였음).
- (시험약 투여와 관련된 이상사례) 파크리티닙 200 mg BID 투여군에서 시험약과 관련된 TEAE가 발생한 환자는 총 36명(66.7%)이었음. ≥5%의 환자에서 발생한 투여 관련 TEAE는 설사(25.9%), 혈소판감소증(16.7%), 빈혈(11.1%), 피로(9.3%), 구역, 비출혈, 식욕 감소(각5.6%)가 있었음.
- (사망) 파크리티닙 200 mg BID 투여군에서 5명(9.3%)의 환자가 사망하였음. 2명은 질병 진행으로 사망하였고, 3명은 TEAE(패혈증, 호흡 부전, 경막하 혈종)로 사망하였음.
- (다른 중대한 이상사례) 파크리티닙 200 mg BID 투여군에서 SAE가 하나 이상 발생한 환자는 총 25명(46.3%)이었음. 가장 흔한(≥2명) SAE는 폐렴(5명, 9.3%), 발열(3명, 5.6%), 탈수, 패혈증, 급성 신부전, C. difficile 결장염, 위장염, 위장관 출혈(각 2명, 3.7%)이었음. 다른 모든 SAE는 각각 1명의 환자에서만 보고되었음.
- (시험약 투여중단으로 이어진 이상사례) 파크리티닙 200 mg BID 투여군에서 TEAE로 인해 시험약 투여를 중단한 환자는 9명(16.7%)이었음. 시험약 투여중단으로 이어진 TEAE로 가장 흔히(≥2명) 보고된 것은 혈소판감소증(3명, 5.6%)이었으며, 나머지는 모두 각각 1명에서만 보고되었음.
- (시험약 투여 보류나 용량 감량으로 이어진 이상사례)

  파크리티닙 200 mg BID 투여군에서 시험약 투여 보류로 이어진 TEAE가 발생한 환자는 총 15명(27.8%)이었음. 그러한 TEAE로는 혈소판감소증(4명, 7.4%), C. difficile 결장염(2명, 3.7%), 급성 신부전, 기관지염, 탈수, 잦은 배변, 피로, 위장염, 헤르페스성 식도염, 저나트륨혈증, 장 폐쇄, 구강 출혈, 수신증, 근육통, 말초신경병증, 폐렴, 신장애, 패혈증, 독성 피부 발진, 요관 결석(각 1명, 1.9%)이 있었음.

  파크리티닙 200 mg BID 투여군에서 시험약 용량 감량으로 이어진 TEAE가 발생한 환자는 총 9명(16.7%)이었음. 그러한 TEAE로는 혈소판감소증(3명, 5.6%), 급성 신부전, 빈혈, 시야 흐림, 골 통증, 심부전, 설사, 두통, 야간 발한, 폐렴(각 1명, 1.9%)이 있었음.
- (특별관심 이상사례) 특별관심 이상사례로 출혈 사건, 심장 사건, 혈소판감소증, 피부암, 과민성, 위장관 사건이 있었음.
  · 출혈 사건이 파크리티닙 200 mg BID 투여군의 환자 23명(42.6%)에서 보고되었음. 가장 흔한 출혈 사건은 비출혈(8명, 14.8%), 타박상(5명, 9.3%), 혈뇨 및 점상 출혈(각 4명, 7.4%)이었음. 5등급의 출혈 사건(경막하 출혈) 1건이 파크리티닙 200 mg BID 투여군의 환자 1명에서 발생하였음.
  · 심장 사건이 파크리티닙 200 mg BID 투여군의 환자 22명(40.7%)에서 보고되었음. 가장 흔한

심장 사건은 말초 부종(9명, 16.7%), ECG상 QT 연장(4명, 7.4%), 심방세동(3명, 5.6%)이었음.

· 파크리티닙 200 mg BID 투여군에서, 19명(35.2%)이 혈소판감소증을 보였고 3명(5.6%)은 혈소판 수가 감소하였음.
· 파크리티닙 200 mg BID 투여군에서 피부암 사건이 발생한 환자는 없었음.
· 과민성 사건이 파크리티닙 200 mg BID 투여군의 환자 19명(35.2%)에서 보고되었음. 가장 흔한 과민성 사건은 소양증(6명, 11.1%)과 발진(3명, 5.6%)이었음.
· 위장관 사건(SOC 각종 위장관 장애)이 파크리티닙 200 mg BID 투여군의 환자 39명(72.2%)에서 보고되었음. 가장 흔한 사건은 설사(16명, 29.6%), 구역(15명, 27.8%), 복통(13명, 24.1%), 변비(10명, 18.5%), 구토(8명, 14.8%) 였음.

- (증상 발현 기관계별 이상사례 분석)
파크리티닙 200 mg BID 투여군의 환자 전원(54명, 100.0%)이 하나 이상의 TEAE를 경험. 가장 흔한(≥20%) MedDRA SOC는 각종 위장관 장애(72.2%); 혈액 및 림프계 장애(55.6%); 전신 장애 및 투여 부위 병태(51.9%); 호흡기, 흉곽 및 종격 장애(44.4%); 감염 및 기생충 감염(42.6%); 대사 및 영양 장애(40.7%); 피부 및 피하 조직 장애(38.9%); 근골격 및 결합 조직 장애(37.0%); 임상 검사(31.5%); 각종 신경계 장애(25.9%); 손상, 중독 및 시술 합병증(22.2%); 각종 혈관 장애(20.4%)였음.
- (혈액학적 검사)
파크리티닙 200 mg BID 투여군에서 헤모글로빈, 혈소판 수, 백혈구 수, 중성구 수, 또는 림프구수는 베이스라인에서 이후 가장 나쁜 등급으로의 변화가 현저하지 않았음.
- (임상 실험검사, 활력징후) 전반적으로 특이적인 사항은 없었음.
- (심전도)
중앙에서 심장전문 검토자가 스크리닝, 베이스라인, 베이스라인 이후 예정된 모든 방문 시 3회 반복 측정한 ECG의 평균값을 바탕으로 QTcF를 평가하였음. ECG는 24주차까지 예정된 모든 방문 시 시험약 투여 전 및 투여 후 4시간에 측정하였음. 파크리티닙 200 mg BID 투여군에서 베이스라인 대비 QTcF 평균 변화량은 10 msec였음. 베이스라인 이후 최악의 QTcF가 >500 msec인 환자는 없었음. 파크리티닙 200 mg BID 투여군에서 베이스라인 이후 최악의 QTc 간격 변화량이 >60 msec인 환자가 2명(3.7%) 있었음.
- (PERSIST-2와 비교) 비대조 2상 PAC203 시험에서 파크리티닙 200 mg BID 투여군의 전체 TEAE 프로파일은 PERSIST-2 시험의 파크리티닙 200 mg BID 투여군보다 대체로 개선되었음.
PERSIST-2 시험에서 파크리티닙 200 mg BID 투여군의 심장 사건을 BAT군과 비교했을 때 뚜렷한 패턴은 없었음. 그에 비해, 2상 PAC203 시험의 파크리티닙 200 mg BID 투여군에서 고등급 심장 사건의 발생률은 PERSIST-2 시험의 BAT군을 비롯한 모든 투여군보다 낮았음.
PERSIST-2 시험에서 출혈 사건의 발생률은 파크리티닙 200 mg BID 투여군과 BAT군이 유사하였으나, 3/4등급 출혈 사건의 발생률은 파크리티닙 투여군이 더 높았음. 그에 비해, 2상 PAC203 시험에서 파크리티닙 200 mg BID 투여군의 고등급 출혈 사건 발생 빈도는 PERSIST-2 시험의 파크리티닙 200 mg BID 투여군 및 BAT군보다 더 낮았음.

(5) 특수 환자군 및 특수 상황에서의 안전성 (ISS)

• 전체 환자군에서 성별, 연령군, 인종, 또는 베이스라인 MF 진단형 및 JAK2 억제제 치료 경험에 따른 유의미한 TEAE 비율 차이는 없었음.

2) 1가지 이상의 임상시험 자료 (ISS)

: 두 가지의 통제된 3상 임상시험(PERSIST-2 and PERSIST-1) 및 1/2상 임상시험(5가지)으로부터의 데이터를 통합 분석 시, 파크리티닙 200mg BID 투여받은 환자에서 보고된 AE는 골수섬유증 환자에서 일반적으로 예상되는 양상과 일치하였음. 이상사례는 전반적으로 낮은 등급으로 지지 요법으로 관리 가능했으며, 중단으로 이어진 사례는 드물었음. 심장 독성 및 출혈 독성을 경감하기 위한 조치가 확인되었고, 임상시험에 적용되었음. 전반적으로 중증 혈소판 감소증(혈소판 수 50×10^9/L 미만)이 있는 성인 골수섬유증 환자에게 파크리티닙 200mg BID 투여가 안전하고 내약성이 있는 용량임을 나타냄. 임상 현장의 안전성 우려를 해소하기 위해, 설사, 혈소판감소증 악화, 출혈과 관련된 주의사항 문구를 신청 허가사항에 위해성 완화 조치로 반영하였음.

3) PACIFICA 안전성 프로파일

- PACIFICA 시험는 기저 혈소판 수가 50×10^9/L 미만인 골수섬유증(MF) 환자를 대상으로, 파크리티닙 200 mg 1일 2회 투여군과 의사의 선택(Physician's Choice, P/C)군을 비교하는 무작위 배정 3상 임상시험으로 현재 진행 중임. 안전성 업데이트의 임상 데이터 컷오프(2021.5.4.)기준, PACIFICA 시험에는 총 44명의 환자가 등록되었음. 29명은 파크리티닙 200 mg BID, 15명은 의사의 선택(P/C) 치료를 받았음. PACIFICA 시험은 현재 진행 중이므로, ISS-120 Days 보고서에는 이전에 완료된 시험(PERSIST-2 및PAC203)의 안전성 결과와의 직접적인 비교는 포함되지 않았음.
- PACIFICA 시험에서 파크리티닙 투여 환자 중 두 가지 이상반응(설사 및 혈소판감소증)이 환자의 10% 초과에서 관찰되었음. 이들 이상반응은 허가신청을 위한 임상시험자료에서도 파크리티닙 투여 환자에게서 흔하게 보고된 바 있음. 혈소판감소증이 가장 흔하게 보고된 3등급 이상 TEAE이자 약물 관련 3등급 이상 TEAE였음. 이러한 양상은 이전 파크리티닙 임상시험에의 결과와 일관적임.

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

- 파크리티닙 100mg에 대한 시판 후 경험 자료에서 임상적으로 유의미한 새로운 안전성 우려는 규명되지 않았으며, 해당 기간에 보고된 AE는 파크리티닙의 알려진 유익성 및 위해성 프로파일에 영향을 미치지 않았음.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 3상 PERSIST-2 시험에서 골수섬유증 환자에 대한 파크리티닙 200mg BID의 비장용적감소 측면의 임상적 유효성이 확인되었음.
  - PERSIST-2 시험에서 공동 1차 평가변수인 SVR ≥35%인 환자의 비율 평가 시, 파크리티닙군이 BAT군 보다 통계적으로 유의하게 높았고, 혈소판 수 50×10^9/L 미만의 하위군에서도 유사한 양상을 나타내었음. 참고로, PERSIST-1 시험에서도 SVR ≥35%인 환자의 비율은 파크리티닙 400 mg QD군이 대조군(BAT)보다 높았음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- PERSIST-2 시험을 포함한 파크리티닙 200mg BID 투여 시의 전체 임상시험에서의 안전성 프로파일은 유사하였음.

  이전 임상시험(PERSIST-1)에서 400mg 1일 1회 투여 시 사망, 심부전 발생율이 높아 임상시험 보류가 있었고, 이후 추가 안전성분석 및 용량탐색을 통해 신청 용법용량 200mg 1일 2회가 제시되었음. PERSIST-2 시험에서 파크리티닙 200mg 1일 2회 투여 시 설사, 혈소판감소증, 출혈, 빈혈, 심혈관계 이상반응 등 전반적으로 대조군 대비 시험군의 발현율이 높았음. 다만, 대부분 기존의

JAK 억제제에서 이미 알려진 예측가능한 이상반응으로 판단됨. 혈소판 수 < 50×10^9/L인 하위군에서도 유사한 양상을 보임.

- 파크리티닙 투여를 시작하기 전에 전체 혈구 수 검사 및 혈액응고 검사, 심전도 검사를 실시해야 하며, 투여 중에는 임상적 필요에 따라 모니터링 실시가 필요함.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 이 약의 비장용적감소 측면에서 유의성을 입증하였고, 총 증상점수는 개선 양상을 나타냄. 기존 골수섬유증 치료제들에서도 비장용적감소 평가 결과를 주요 유효성 근거로 평가하였으며, 현재 진행중인 파크리티닙 PACIFICA 임상시험결과를 향후 제출 예정임. 안전성 측면에서 파크리티닙 투여군이 BAT 투여군보다 이상반응 등의 발생율이 높았으나, 용량 조절 및 지지요법으로 관리가능하였음. 파크리티닙과 JAK 억제제 계열에서의 주요 안전성 프로파일(출혈, 설사, 혈소판감소증, QT 간격연장, 주요 심혈관 사건, 혈전증, 이차성 악성종양 및 감염)에 대한 주의점을 허가사항에 반영하였음. 또한, 환자용설명서 및 전문가용설명서을 통해 파크리티닙 투여 전 및 투여 중에 알아야 할 주의사항을 안내하도록 하여 위해성 완화하기 위한 조치를 설정하였음.
- 국내에서 혈소판 수가 50×10^9/L 미만의 중간 위험군 또는 고위험군 골수섬유증 환자 수는 제한적이며 기존 허가된 치료체가 없는 점을 고려 시, 새로운 치료기회를 제공할 수 있는 의의가 있음.

6.6. 가교자료

- 미제출 (희귀의약품)

6.7. 임상에 대한 심사자의견

PERSIST-2 임상시험(핵심 3상)은 혈소판 수 100 x 10^9/L 미만인 중간위험, 고위험 성인 골수섬유증 환자를 대상으로 기저치 대비 24주차 비장용적이 35% 감소한 시험대상자의 비율에서 파크리티닙 통합군(400mg QD, 200mg BID)이 대조군(BAT) 대비 통계적 유의하게 높았으며, 파크리티닙 200mg BID 군에서도 대조군 대비 유의한 개선을 나타냄. 골수섬유증 치료에서 의료적 미충족 수요가 있는 혈소판 수가 50 x 10^9/L 미만인 하위군에서도 유사한 결과를 나타냄. PERSIST-1 시험 이후 추가적으로 수행된 2상 임상시험(PAC 203)에서 100mg QD, 100mg BID 및 200mg BID 투여군 중에서 효과 경향을 나타낸 200mg BID 요법으로 결정됨.

안전성 측면에서, PERSIST-2 임상시험에서 이 약의 이상반응 발생율은 대조군(BAT)에 비해 높았으나, 주요 이상반응 종류(10% 이상)는 설사, 혈소판감소증, 구역, 빈혈, 말초부종, 구토, 어지러움, 빈혈, 비출혈, 호흡곤란, 소양증, 상기도 감염으로 기존 치료제에서 알려진 이상반응과 유사하였음. 이전 임상시험(PERSIST-1)에서 400mg 1일 1회 투여 시 사망, 심부전 발생율이 높았음에 따라 이후 수행된 PAC 203시험에서 용량 탐색 및 추가 안전성 분석 시 200mg BID 투여가 PERSIST-1의 400mg QD 투여보다 이상반응 발생이 감소하는 경향을 나타냄. 이 약의 전반적인 안전성 프로파일을 고려하여, 용법·용량에 이 약 투여 시작 전에 전혈구 검사, 혈액응고 검사, 심전도 검사를 시행하고, 임상적 필요에 따라 치료 중에도 안전성 모니터링을 실시할 것을 설정하였음. 사용상의 주의사항에서 이 약 투여 시 발생한 출혈, 설사, 혈소판 감소증, QT 간격 연장과 약리기전에 따른 잠재적 영향을 고려하여 다른 JAK 억제제(토파시닙) 투여 시에 보고된 주요 심혈관 사전(MACE), 혈전증, 이차성 악성종양, 감염 위험을 신중투여에 반영하였음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 VONJO(pacritinib) capsules, for oral use, Sobi, Inc. (2022.2.28. 허가)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가 유사제제 (JAK 억제)

	기허가 품목			신청 품목
품목명	자카비정 (룩소리티닙인산염)	인레빅캡슐 (페드라티닙염산염수화물	옴짜라정 (모멜로티닙염산염수화물)	본조캡슐 (파크리티닙시트르산염)
효능효과	**골수섬유화증** 중간위험군 또는 고위험군 골수섬유화증의 치료 : 일차성 골수섬유화증, 진성적혈구증가증 후 골수섬유화증, 본태성혈소판증가증 후 골수섬유화증 이 약의 유효성은 비장 용적 감소에 근거하였다. **진성적혈구증가증** 히드록시우레아에 내성 또는 불내성을 보이는 진성적혈구증가증의 치료 **이식편대숙주질환** 이전 코르티코스테로이드 치료에 충분한 반응을 보이지 않는 만 12세 이상의 급성 또는 만성 이식편대숙주질환의 치료	**이전에 룩소리티닙으로 치료를 받은** 성인 환자의 다음 질병과 관련된 비장비대 또는 증상의 치료 - 일차성 골수섬유증 - 진성적혈구증가증 후 골수섬유증 - 본태성혈소판증가증 후 골수섬유증 이 약의 유효성을 치료적확증시험에서 입증한 자료는 없다.	**빈혈이 있는** 성인의 중간 위험군 또는 고위험군 골수섬유증(일차성 골수섬유증, 진성 적혈구증가증 후 골수섬유증 또는 본태성 혈소판증가증 후 골수섬유증)의 치료	**초회 투여 전 혈소판 수가 50×10^9/L 미만**인 중간위험군 또는 고위험군의 일차성 또는 이차성(진성적혈구증가증 후 또는 본태성혈소판증가증 후) 골수섬유증 성인 환자의 치료 이 약의 유효성은 비장 용적 감소에 근거하였다.

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)한독	허가일	2026.8.
제품명	본조캡슐(파크리티닙시트르산염)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	위해성관리계획 (Ver 1.3, 2026.7.8.)
주성분 및 함량	파크리티닙시트르산염 140.7밀리그램(파크리티닙으로서 100밀리그램)		
효능·효과	초회 투여 전 혈소판 수가 50 × 10^9/L 미만인 중간위험군 또는 고위험군의 일차성 또는 이차성(진성적혈구증가증 후 또는 본태성혈소판증가증 후) 골수섬유증 성인 환자의 치료 이 약의 유효성은 비장 용적 감소에 근거하였다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
• 출혈 • 설사 • 혈소판 감소증	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동 : 시판 후 조사	- 일반적인 위해성 완화조치방법 : 첨부문서 - 추가적인 위해성 완화조치방법 : 환자용 설명서, 전문가용 설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
• QT 간격 연장 • 주요 심혈관 사건 • 혈전증	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동 : 시판 후 조사	- 일반적인 위해성 완화조치방법 : 첨부문서 - 추가적인 위해성 완화조치방법 : 환자용 설명서, 전문가용 설명서
3. 중요한 부족정보		
없음	-	-