

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2017.12.06	접수번호	20170256334
신청구분	회귀		
신 청 인 (회사명)	한국노바티스(주)		
제 품 명	라이답연질캡슐25밀리그램(미도스타우린)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	미도스타우린 (해당없음)		
제 조/수입 품목	☐ 제조 ☒ 수입	전 문/일 반	☒ 전문 ☐ 일반
제형/함량	연질캡슐제,액상/ 이약 캡슐 중, 미도스타우린 25mg		
신청 사항	효능효과	1. FLT3 변이 양성을 나타내는 새로 진단받은 급성 골수성 백혈병 환자들의 표준 시타라빈 및 다우노루비신의 유도요법과 고용량 시타라빈의 공고요법과의 병용 2. 공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병	
	용법용량	이 약의 치료는 항암 요법 사용에 숙련된 임상의로 의해 시작되어야 한다. 급성 골수성 백혈병의 치료로 이 약을 투여하는 경우, 치료 시작 전에 FLT3 변이 상태를 평가해야 한다. FLT3 변이 상태는 충분히 검증된 신뢰성 있는 시험방법을 사용하여 확인하여야 한다. [투여방법] 이 약은 경구투여 한다. 이 약의 캡슐을 열거나, 부수거나, 씹지 말고 그대로 물과 함께 삼킨다. 만약 복용하는 것을 잊거나 복용후 구토를 하더라도 추가로 복용하지 말고 다음번 투약일정에 맞추어 예정된 용량만큼만 복용한다. [투여용량] 이 약은 약 12시간의 간격을 두고 1일 2회 경구로 투약되며, 음식과 함께 복용한다. 환자의 내약성에 따라 적절한 예방적 항구토제가 투여되어야 한다. 1. 급성 골수성 백혈병 이 약의 권장용량은 1일 2회, 1회 50mg 이다. 이 약은 표준 시타라빈 및 다우노루비신의 유도요법 및 고용량 시타라빈의 공고요법에서 매 주기마다 제8-21 일에 투여된다.	

조혈모세포이식(SCT)이 예정된 환자는 전처치(conditioning regimen) 48시간 이전에 이 약을 중단해야 한다.

<용량조절>

급성 골수성 백혈병 환자에서 이 약의 용량조절은 아래 표1에 따라 시행한다.

표1. 급성 골수성 백혈병 환자에서 이 약의 일시투약중단, 감량 혹은 중단

기준	용량 조절 방법
3/4 등급에 해당하는 폐침윤이 나타나는 경우	주기 내 남은 기간 동안 이 약의 투여를 일시중단한다. 1 등급 이하로 회복되면 기존 투여용량으로 재개한다.
기타 3/4 등급에 해당하는 비 혈액학적 독성이 나타나는 경우	이 약의 투여를 일시중단하고, 이 약과 관련이 있을 수 있다고 판단되는 독성이 1 등급 이하로 회복되면 다시 투여를 재개한다.
470msec < QTc 간격 ≤ 500msec	주기 내 남은 기간동안 50mg씩 1일 1회로 용량을 감량한다. 다음번 주기의 시작시점에 QTc간격이 470msec이하로 개선된다면 초기용량을 투여하고, 개선이 없다면 50mg 1일 1회 투여를 지속한다.
500msec > QTc 간격	주기내 남은 기간 동안 이 약의 투여를 보류 혹은 일시중단한다. 만약 다음번 주기의 시작직전에 QTc간격이 470msec이하로 개선된다면 초기용량으로 이 약의 투여를 재개한다. 만약 다음번 주기의 시작시점에도 QTc간격의 개선이 보이지 않을 경우 그 주기 동안에는 이 약을 투여하지 않는다. 이 약은 QTc가 개선되는 데에 필요한 만큼의 기간(주기)동안 투약되지 않을 수도 있다.
ANC: 절대 호중구 수치(Absolute Neutrophil Count) CTCAE 중증도: 1등급=경증; 2등급=중등증; 3등급=중증; 4등급=생명을 위협하는 증상.	

2. 공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병

이 약의 권장 초기 용량은 1일 2회, 1회 100mg이다.

치료는 임상효과가 관찰되는 한 또는 용인할 수 없는 독성이 발생할 때까지 지속한다.

<용량조절>

공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병환자에서 이 약의 용량조절은 아래 표2에 따라 시행한다.

표 2 공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포

		증, 비만세포 백혈병환자에서 일시투약중단, 감량, 및 중단	
		기준	용량조절
		비만세포백혈병이 아닌 환자의 ANC 수치가 1.0 x 10 ⁹ /L미만인 경우. 또는 기준시점 (베이스라인)에 ANC값 0.5 ~ 1.5 x 10 ⁹ /L을 보이던 환자의 ANC 수치가 0.5 x 10 ⁹ /L미만이 되는 경우.	ANC ≥ 1.0 x 10 ⁹ /L까지 이 약을 일시 중단한 후, 치료를 재개할 때는 50 mg 1일 2회로 시작한다. 내약성이 있는 경우 100mg 1 일 2 회까 지 증량한다. 이 약과 관련된 것으로 의심되는 낮은 ANC 수치가 21일이 넘게 지속되는 경우, 이 약을 중단한다.
		비만세포백혈병이 아닌 환자의 혈소판수치가 50 x 10 ⁹ /L미만인 경우. 또는 기준시점 (베이스라인)에 혈소판수치가 25-75 x 10 ⁹ /L였던 환자가 25 x 10 ⁹ /L미만이 된 경우.	혈소판수치 ≥ 50 x 10 ⁹ /L까지 이 약을 일시중단 한 후, 치료를 재개할 때는 50mg 1일 2회로 시작한다. 내약성이 있는 경우 100mg 1일 2회까지 증량한다. 이 약과 관련된 것으로 의심되는 낮은 혈소판수치가 21일이 넘게 지속되는 경우, 이 약을 중단한다.
		비만세포백혈병이 아닌 환자의 헤모글로빈 수치가 8g/L 미만인 경우. 또는 기준시점 (베이스라인)에 헤모글로빈수치가 8-10g/L 었던 환자가 생명을 위협하는 수준의 빈혈을 보이는 경우	헤모글로빈 ≥ 8g/L까지 이 약을 일시중단 한 후, 치료를 재개할 때는 50mg 1일 2회로 시작한다. 내약성이 있는 경우 100mg 1일 2회까지 증량한다. 이 약과 관련된 것으로 의심되는 낮은 헤모글로빈수치가 21일이 넘게 지속되는 경우, 이 약을 중단한다.
		최적의 항-구토 요법에도 불구하고 3/4 등급의 오심 및/또는 구토가 있는 경우	3 일 동안 이 약을 일시중단하고(6회 투여분) 50mg 1 일 2 회로 치료를 재개한 후, 내약성이 있는 경우 100mg 1일 2회까지 증량한다.
		3/4 등급에 해당하는 비 혈액학적 독성이 나타나는 경우	2 등급 이하로 개선될 때까지 이 약의 투여를 일시중단하고, 치료를 재개할 때는 50mg 1일 2회로 시작한다. 내약성이 있는 경우 100mg 1일 2회까지 증량한다. 21일이 넘도록 2 등급 이하로 개선되지 않고 독성이 지속되거나 감량된 용량을 투여했을 때 심각한 독성이 재발되는 경우 이 약을 중단한다.
ANC: 절대 호중구 수치(Absolute Neutrophil Count) CTCAE 중증도: 1등급=경증; 2등급=중등증; 3등급=중증; 4등급=생명을 위			

		협하는 증상.	
최종 허가 사항	허가일자	2019.2.14	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	기밀용기, 습기를 피해 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황		FDA 허가 2017.4.28. EMA 2017.9.18.	
허가부서		의약품심사조정과	허가담당자 송주경, 도원임, 오정원, 김나경
심사부서		종양약품과 의약품안전평가과	심사담당자 (안유) 박소라, 김소희, 박창원 (기시) 김동환, 감소희, 박창원 (위해성)박소라, 김소희, 박창원 김보라, 조창희, 문은희
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자 이혜민, 이진란, 김강현, 이수정

* 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

1. FLT3 변이 양성을 나타내는 새로 진단받은 급성 골수성 백혈병 환자들의 표준 시타라빈 및 다우노루비신의 유도요법과 고용량 시타라빈의 공고요법과의 병용
2. 공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병

○ 용법·용량

이 약의 치료는 항암 요법 사용에 숙련된 임상 의에 의해 시작되어야 한다.
급성 골수성 백혈병의 치료로 이 약을 투여하는 경우, 치료 시작 전에 FLT3 변이 상태를 평가해야 한다. FLT3 변이 상태는 충분히 검증된 신뢰성 있는 시험방법을 사용하여 확인하여야 한다.

[투여방법]

이 약은 경구투여 한다.

이 약의 캡슐을 열거나, 부수거나, 씹지 말고 그대로 물과 함께 삼킨다.

만약 복용하는 것을 잊거나 복용후 구토를 하더라도 추가로 복용하지 말고 다음번 투약일정에 맞추어 예정된 용량만큼만 복용한다.

[투여용량]

이 약은 약 12시간의 간격을 두고 1일 2회 경구로 투약되며, 음식과 함께 복용한다.

환자의 내약성에 따라 적절한 예방적 항구토제가 투여되어야 한다.

1. 급성 골수성 백혈병

이 약의 권장용량은 1일 2회, 1회 50mg 이다.

이 약은 표준 시타라빈 및 다우노루비신의 유도요법 및 고용량 시타라빈의 공고요법에서 매 주기마다 제8-21 일에 투여된다.

조혈모세포이식(SCT)이 예정된 환자는 전처치(conditioning regimen) 48시간 이전에 이 약을 중단해야 한다.

<용량조절>

급성 골수성 백혈병 환자에서 이 약의 용량조절은 아래 표1에 따라 시행한다.

표1. 급성 골수성 백혈병 환자에서 이 약의 일시투약중단, 감량 혹은 중단

기준	용량 조절 방법
3/4 등급에 해당하는 폐 침윤이 나타나는 경우	주기 내 남은 기간 동안 이 약의 투여를 일시중단한다. 1 등급 이하로 회복되면 기존 투여용량으로 재개한다.
기타 3/4 등급에 해당하는 비 혈액학적 독성이 나타나는 경우	이 약의 투여를 일시중단하고, 이 약과 관련이 있을 수 있다고 판단되는 독성이 1 등급 이하로 회복되면 다시 투여를 재개한다.
470msec <QTc 간격 ≤ 500msec	주기 내 남은 기간동안 50mg씩 1일 1회로 용량을 감량한다. 다음번 주기의 시작시점에 QTc간격이 470msec이하로 개선된다면

	초기용량을 투여하고, 개선이 없다면 50mg 1일 1회 투여를 지속한다.
500msec >QTc 간격	주기내 남은 기간 동안 이 약의 투여를 보류 혹은 일시중단한다. 만약 다음번 주기의 시작직전에 QTc간격이 470msec이하로 개선된다면 초기용량으로 이 약의 투여를 재개한다. 만약 다음번 주기의 시작시점에도 QTc간격의 개선이 보이지 않을 경우 그 주기 동안에는 이 약을 투여하지 않는다. 이 약은 QTc가 개선되는데에 필요한 만큼의 기간(주기)동안 투약되지 않을 수도 있다.
ANC: 절대 호중구 수치(Absolute Neutrophil Count) CTCAE 중증도: 1등급=경증; 2등급=중등증; 3등급=중증; 4등급=생명을 위협하는 증상.	

2. 공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병

이 약의 권장 초기 용량은 1일 2회, 1회 100mg이다.

치료는 임상효과가 관찰되는 한 또는 용인할 수 없는 독성이 발생할 때까지 지속한다.

<용량조절>

공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병환자에서 이 약의 용량조절은 아래 표2에 따라 시행한다.

표 2 공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병환자에서 일시투약중단, 감량, 및 중단

기준	용량조절
비만세포백혈병이 아닌 환자의 ANC 수치가 $1.0 \times 10^9/L$ 미만인 경우. 또는 기준시점 (베이스라인)에 ANC값 $0.5 \sim 1.5 \times 10^9/L$ 을 보이던 환자의 ANC 수치가 $0.5 \times 10^9/L$ 미만이 되는 경우.	ANC $\geq 1.0 \times 10^9/L$ 까지 이 약을 일시중단한 후, 치료를 재개할 때는 50 mg 1일 2회로 시작한다. 내약성이 있는 경우 100mg 1 일 2 회까지 증량한다. 이 약과 관련된 것으로 의심되는 낮은 ANC 수치가 21일이 넘게 지속되는 경우, 이 약을 중단한다.
비만세포백혈병이 아닌 환자의 혈소판수치가 $50 \times 10^9/L$ 미만인 경우. 또는 기준시점 (베이스라인)에 혈소판수치가 $25-75 \times 10^9/L$ 였던 환자가 $25 \times 10^9/L$ 미만이 된 경우.	혈소판수치 $\geq 50 \times 10^9/L$ 까지 이 약을 일시중단 한 후, 치료를 재개할 때는 50mg 1일 2회로 시작한다. 내약성이 있는 경우 100mg 1일 2회까지 증량한다. 이 약과 관련된 것으로 의심되는 낮은 혈소판수치가 21일이 넘게 지속되는 경우, 이 약을 중단한다.
비만세포백혈병이 아닌 환자의 헤모글로빈 수치가 8g/L 미만인 경우. 또는 기준시점 (베이스라인)에 헤모글로빈 수치가 8-10g/L 였던 환자가 생명을 위협하는 수준의 빈혈을 보이는 경우	헤모글로빈 $\geq 8g/L$ 까지 이 약을 일시중단 한 후, 치료를 재개할 때는 50mg 1일 2회로 시작한다. 내약성이 있는 경우 100mg 1일 2회까지 증량한다. 이 약과 관련된 것으로 의심되는 낮은 헤모글로빈수치가 21일이 넘게 지속되는 경우, 이 약을 중단한다.
최적의 항-구토 요법에도 불구하고 3/4 등급의 오심 및/또는 구토가 있는 경우	3 일 동안 이 약을 일시중단하고(6회 투여분) 50mg 1 일 2 회로 치료를 재개한 후, 내약성이 있는 경우 100mg 1일 2회까지 증량한다.
3/4 등급에 해당하는 비 혈액학적 독성이 나타나는 경우	2 등급 이하로 개선될 때까지 이 약의 투여를 일시중단하고, 치료를 재개할 때는 50mg 1일 2회로 시작한다. 내약성이 있는 경우 100mg 1일 2회까지 증량한다. 21일이 넘도록 2 등급 이하로 개선되지 않고 독성이 지속되거나 감량된 용량을 투여했을 때 심각한 독성이 재발되는 경우 이 약을 중단한다.
ANC: 절대 호중구 수치(Absolute Neutrophil Count)	

CTCAE 중증도: 1등급=경증; 2등급=중등증; 3등급=중증; 4등급=생명을 위협하는 증상.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 호중구 감소증 및 감염

단독요법으로 그리고 화학요법과 병용하여 이 약을 투여 받은 환자에서 호중구 감소증이 발생했다(3. 이상반응 참조). 공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병 환자 대상 연구 중 발생한 중증 호중구 감소증(ANC가 $0.5 \times 10^9/L$ 미만)은 일반적으로 일시투약중단(회복될 때 까지)하거나 중단하면 가역적으로 회복되었다. 백혈구 수는 정기적으로 모니터링되어야 하며, 특히 치료를 시작할 때 모니터링 하도록 한다.

설명되지 않는 중증 호중구 감소증이 발생한 환자에서, 이 약의 치료는 용법용량의 표2에 따라 ANC가 $1.0 \times 10^9/L$ 이상이 될 때까지 일시중지되어야 한다. 이 약과 관련된 것으로 의심되는 중증 호중구 감소증이 재발 혹은 지속되는 환자에서는 이 약을 중단하여야 한다(용법용량 참조).

모든 중대한 활동성 감염은 이 약의 단독요법을 시작하기 전에 모두 통제되어야 한다.

환자는 모든 기기-관련 감염을 포함하여 감염의 징후 및 증상에 대해 모니터링되어야 하고, 감염이 진단된 경우에는 즉시 적절한 치료를 실시하며 필요에 따라 이 약을 중단한다.

2) 심장 기능장애

증상이 있는 울혈성 심부전 환자들은 임상 연구에서 제외되었다. 이 약을 사용한 공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병 환자 대상 무작위배정 연구에서, 일부 치명적인 사례를 포함하여 울혈성 심부전(congestive heart failure, CHF)과 일시적인 좌심실 박출률(left ventricular ejection fraction, LVEF)감소와 같은 심장 기능장애가 발생했다.

급성 골수성 백혈병 환자 대상 무작위배정 연구에서 이 약+ 표준화학요법군과 위약+ 표준화학요법군 간에 울혈성심부전의 차이는 관찰되지 않았다.

위험요인이 있는 환자에게는 이 약을 신중하게 사용하여야 하며, 기준시점(베이스라인) 및 치료 기간 동안 좌심실 박출률(left ventricular ejection fraction, LVEF)을 평가하여 환자를 면밀하게 모니터링하여야 한다.

미도스타우린으로 치료받은 환자에서 QTc 연장의 빈도가 증가하였지만(3. 이상반응 참조) 이에 대한 작용 기전은 밝혀지지 않았다. QTc 연장의 위험(예: 병용 의약품 및/또는 전해질 불균형)이 있는 환자에 대한 주의가 필요하다. 이 약과 QT 간격을 연장시킬 수 있는 의약품을 동시에 복용하는 경우 심전도(ECG)를 통한 QT 간격 평가가 고려되어야 한다.

3) 폐 독성

이 약의 단독요법 또는 화학요법과 병용하여 치료 받은 환자에서, 간질성 폐질환(Interstitial lung disease, ILD) 및 폐렴이 발생했고 그 중 일부는 치명적이었다.

환자는 ILD 또는 폐렴을 시사하는 폐 증상에 대해 모니터링되어야 하며, ILD 또는 폐렴을 시사하는 3등급 이상의 폐 증상이 나타난 환자는 이 약을 중단하여야 한다.

4) 배-태아 독성 및 수유

임신한 여성에게는 태아에 대한 잠재적 위험에 대해 안내 하여야 하며, 가임 여성에 대해서는 이 약으로 치료하기 전 7일 이내에 임신 테스트를 받고, 이 약 치료 기간 동안 그리고 치료 중단 후 최소한 4 개월 동안 효과적인 피임방법을 사용할 것을 권고하여야 한다.

전신성 호르몬성 피임약을 사용하는 여성은 격막피임법을 추가로 사용해야 한다.

이 약에 의해 수유영아에게 중대한 이상반응이 발생할 가능성이 있으므로 수유 중인 여성에 대해서는 이 약 치료 기간 동안 그리고 치료 중단 후 최소한 4 개월 동안 수유를 중단할 것을 권고하여야

한다(5. 임부 수유부, 가임여성 항 참조).

가임 여성 파트너가 있는 남성의 경우 이 약 치료 기간 동안 그리고 치료 중단 후 최소한 4개월 동안 효과적인 피임방법을 사용할 것을 권고하여야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자

2) 강력한 CYP3A4 유도제와 병용 투여하는 환자(예 : 리팜피신, 성요한풀(Hypericum perforatum), 카르바마제핀, 엔잘루타미드, 페니토인 (4. 상호작용 참조)

3. 이상반응

1) 안전성 프로파일 요약

① 급성 골수성 백혈병

FLT3 변이 양성을 나타내는 새로 진단받은 급성 골수성 백혈병 환자를 대상으로 한 이 약(1 일 2 회, 1회 50 mg)의 안전성 평가는 717명의 환자가 참여한 제 3 상, 무작위 배정, 이중-눈가림, 위약-대조 시험에 근거한다.

전체 노출 기간의 중앙값은 이 약+ 표준화학요법군 환자의 경우 42 일(2 ~ 576 일)이었고 위약+ 표준 화학요법군 환자의 경우에는 34 일(1 ~ 465 일)이었다.

유지단계에 진입한 환자 205 명의 경우(미도스타우린군이 120 명 그리고 위약군이 85 명), 유지단계에서 두 군의 노출 기간 중앙값은 11 개월이었다(미도스타우린군에서 16 ~ 520 일, 위약군에서 22 ~ 381 일).

이 약+ 표준 화학요법군에서 가장 빈번한(발생률 $\geq$ 30 %, 모든 등급, 복미 연구기관) 이상반응은 열성 호중구 감소증(83.4%), 오심(83.4%), 박리성 피부염(61.6%), 구토(60.7%), 두통 (45.9%), 점상출혈(35.8%) 및 발열(34.5%)이었다. 가장 빈번한 3/4 등급의 이상반응(전체 연구기관)은 열성 호중구 감소증(83.5%), 림프구 감소증(20.0%), 기기 관련 감염 (15.7%), 박리성 피부염(13.6%), 고혈당증(7.0%) 및 오심(5.8%)이었다.

가장 빈번한 실험실 이상반응은 헤모글로빈 감소(97.3%), 절대호중구치(ANC) 감소(86.7%), ALT 증가(84.2%), AST 증가(73.9%), 그리고 저칼륨증(61.7%)이었다.

가장 빈번한 3/4 등급의 실험실 이상반응은 절대호중구치(ANC) 감소(85.8%), 헤모글로빈 감소(78.5%), ALT 증가(19.4%), 그리고 저칼륨증(13.9%)이었다.

중대한 이상반응 발생률은 이 약+ 표준화학요법군과 위약+ 표준화학요법군에서 유사하였다. 두 군 모두에서 가장 빈번한 중대한 이상반응은 열성 호중구 감소증 (16%)이었다.

이상반응으로 인해 중단한 경우는 이 약에서 3.1%, 위약군 환자에서 1.3%였다.

이 약 군에서 중단을 야기한 가장 빈번한 3/4 등급의 이상반응은 박리성 피부염(1.2 %)이었다.

② 진행성 전신성 비만세포증(공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병)

공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병 환자에서 이 약(100mg 1일 2회)의 단독투여에 따른 안전성은 총 142명 환자를 대상으로 한 2건의 단일군, 공개, 다기관 임상 시험에 근거한다.

이 약의 노출기간 중앙값은 11.4개월이었다(범위: 0~81개월).

가장 빈번한 이상반응은 오심(82%), 구토(68%), 설사(51%), 말초 부종(35%), 피로(31%)였다.

가장 빈번한 3/4 등급의 이상반응은 피로(8.5%), 패혈증(7.7%), 폐렴(7%), 열성 호중구 감소증(7%), 설사(6.3%)였다.

가장 빈번한 비-혈액학적 실험실 이상은 고혈당증(93.7%), 총 빌리루빈 증가(40.1%), 리파아제증가(39.4%), AST 증가(33.8%), ALT 증가(33.1%)이었고, 가장 빈번한 혈액학적 실험실 이상은 절대

림프구수 감소(73.2%), 절대호중구수 감소(58.5%)였다.

가장 빈번한 3/4 등급의 실험실 이상은 절대 림프구수 감소(45.8%), 절대 호중구수 감소(26.8%), 고혈당증(19%) 그리고 리파아제증가(17.6%)였다.

이상반응에 기인한 용량조절(일시투약중지 또는 조정)이 환자의 31%에서 이루어졌다. 용량 변경을 야기한 가장 빈번한 이상반응(발생률 $\geq 5\%$)은 오심 및 구토였다.

치료 중단을 야기한 이상반응은 환자의 9.2%에서 발생하였으며 가장 빈번한 이상반응 (발생률 $\geq 1\%$)은 열성 호중구 감소, 오심, 구토 그리고 흉막 삼출이었다.

2) 임상시험의 이상반응 요약

이상반응은 MedDRA 기관계 분류에 따라 수록되어 있다. 각 기관계 분류 내에서, 이상반응은 빈도에 따라 정렬되며 가장 빈번한 반응이 첫 번째에 수록된다. 그리고 다음의 방식(CIOMS III)을 이용한 빈도 카테고리를 개별 이상반응에 사용하였다: 매우 흔하게 ($\geq 1/10$); 흔하게 ($\geq 1/100 \sim <1/10$); 흔하지 않게 ($\geq 1/1,000 \sim <1/100$); 드물게 ($\geq 1/10,000 \sim <1/1,000$); 매우 드물게 ($<1/10,000$); 빈도불명 (예측할 수 없음). 각 빈도범주안에서는, 중대성이 감소하는 순서로 나열되었다.

① 급성 골수성 백혈병 임상시험의 이상반응 요약

표 3에는 새롭게 진단 받은 FLT3 변이 급성 골수성 백혈병 환자를 대상으로 한 제 3상 시험에서 보고된 이상반응과 그 빈도가 제시되어 있다.

표 3 급성 골수성 백혈병 임상시험에서 보고된 이상반응

	모든 등급	3/4 등급	빈도범주
이상반응	이 약 + 표준 화학요법 n=229 ¹ %	이 약 + 표준 화학 요법 n=345 ¹ %	
감염			
기기 관련 감염	24	15.7	매우 흔하게
상기도 감염	5.2	0.6	흔하게
호중구 감소성 패혈증	0.9	3.5	흔하지 않게
혈액 및 림프계 이상			
열성 호중구 감소증	83.4	83.5	매우 흔하게
점상 출혈	35.8	1.2	매우 흔하게
림프구 감소증	16.6	20	매우 흔하게
면역계 이상			
과민반응	15.7	0.6	매우 흔하게
대사 및 영양 이상			
고요산 혈증	8.3	0.6	흔하게
정신 이상			
불면증	12.2	0	매우 흔하게
신경계 이상			
두통	45.9	2.6	매우 흔하게
실신	5.2	4.6	흔하게
떨림	3.9	0	흔하게

안구 이상			
눈꺼풀 부종	3.1	0	흔하게
심장 이상			
저혈압	14.4	5.5	매우 흔하게
동성 빈맥	9.6	1.2	흔하게
고혈압	7.9	2.3	흔하게
심낭 삼출	3.5	0.6	흔하게
호흡기계, 흉부 및 종격동 이상			
비출혈	27.5	2.6	매우 흔하게
후두 통증	11.8	0.6	매우 흔하게
호흡 곤란	10.9	5.5	매우 흔하게
흉막 삼출	5.7	0.9	흔하게
비인두염	8.7	0	흔하게
급성 호흡 곤란 증후군	2.2	2.3	흔하게
위장관 이상			
오심	83.4	5.8	매우 흔하게
구토	60.7	2.9	매우 흔하게
구내염	21.8	3.5	매우 흔하게
상복부통증	16.6	0	매우 흔하게
치질	15.3	1.4	매우 흔하게
항문직장 불쾌감	7	0.9	흔하게
복부 불쾌감	3.5	0	흔하게
피부 및 피하 조직 이상			
박리성 피부염	61.6	13.6	매우 흔하게
다한증	14.4	0	매우 흔하게
피부 건조	7	0	흔하게
각막염	6.6	0.3	흔하게
근골격 및 결합 조직 이상			
등 통증	21.8	1.4	매우 흔하게
관절통	14	0.3	매우 흔하게
뼈 통증	9.6	1.4	흔하게
사지 통증	9.6	1.4	흔하게
목 통증	7.9	0.6	흔하게
전신 이상 및 투여 부위 상태			
발열	34.5	3.2	매우 흔하게
카테터-관련 혈전증	3.5	2	흔하게

검사			
헤모글로빈 감소*	97.3	78.5	매우 흔하게
절대호중구수 감소*	86.7	85.8	매우 흔하게
알라닌 아미노전이효소(ALT) 증가*	84.2	19.4	매우 흔하게
아스파르트산 아미노전이효소(AST) 증가*	73.9	6.4	매우 흔하게
저칼륨혈증*	61.7	13.9	매우 흔하게
고혈당증	20.1	7	매우 흔하게
고나트륨혈증*	20	1.2	매우 흔하게
활성 부분 트롬보플라스틴 시간 연장	12.7	2.6	매우 흔하게
고칼슘혈증*	6.7	0.6	흔하게
체중 증가	6.6	0.6	흔하게
1 : 복미 연구기관에서는 13 가지 사전-명시 이상반응에 대해 모든 등급이 수집되었고, 그 밖의 모든 이상반응에 대해서는 3/4등급만이 수집되었다. 그러므로, 3/4등급의 이상반응은 모든 임상시험의 환자에 대해서 요약되어진 반면에, 모든 등급의 이상반응은 오직 복미임상시험의 환자에 대해서 요약되어졌다.			
*빈도수는 실험실 검사치에 근거한다.			

② 공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병 대상 임상시험의 이상반응 요약

표4는 공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병환자를 대상으로 한 2 건의 연구에서 얻어진 결과를 통합하여 이상반응의 빈도를 제시하였다.

표4 진행 전신성 비만세포증(공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병) 연구에서 보고된 이상반응

이상반응	이 약 (100 mg 1일 2회) N=142		빈도 범주
	모든 등급	3/4 등급	
	%	%	
감염 및 침습			
요로 감염	13	2.8	매우 흔하게
상기도 감염	11	1.4	매우 흔하게
폐렴	8.5	7.0	흔하게
폐혈증	7.7	7.7	흔하게
기관지염	5.6	0	흔하게
구강 헤르페스	4.9	0	흔하게
방광염	4.2	0	흔하게
부비동염	4.2	0.7	흔하게
단독(Erysipelas)	3.5	1.4	흔하게
대상포진	3.5	0.7	흔하게
혈액 및 림프계 이상			
열성 호중구 감소증	7.7	7.0	흔하게
면역계 이상			
과민반응	2.1	0	흔하게

아나필락시스 쇼크	0.7	0.7	흔하지 않게
신경계 이상			
두통	26	1.4	매우 흔하게
어지러움	13	0	매우 흔하게
주의력 장애	7	0	흔하게
떨림	6.3	0	흔하게
귀 및 미로 이상			
현기증	4.9	0	흔하게
혈관 이상			
저혈압	9.2	2.1	흔하게
혈중	6.3	0.7	흔하게
호흡기계, 흉부 및 종격동 이상			
호흡 곤란	18	5.6	매우 흔하게
기침	16	0.7	매우 흔하게
흉막 삼출	13	4.2	매우 흔하게
비출혈	12	2.8	매우 흔하게
입인두 통증	4.2	0	흔하게
위장관 이상			
오심	82	5.6	매우 흔하게
구토	68	5.6	매우 흔하게
설사	51	6.3	매우 흔하게
변비	29	0.7	매우 흔하게
소화불량	5.6	0	흔하게
위장관 출혈	4.2	3.5	흔하게
전신 이상 및 투여 부위 상태			
말초 부종	35	3.5	매우 흔하게
피로	31	8.5	매우 흔하게
발열	27	4.2	매우 흔하게
무력증	4.9	0.7	흔하게
오한	4.9	0	흔하게
부종	4.2	0.7	흔하게
검사			
고혈당증(비-공복시)*	93.7	19.0	매우 흔하게
절대 림프구수 감소*	73.2	45.8	매우 흔하게
절대 호중구수 감소*	58.5	26.8	매우 흔하게
총 빌리루빈 증가*	40.1	4.9	매우 흔하게
리파아제 증가*	39.4	17.6	매우 흔하게
아스파르트산 아미노전이효소 (AST) 증가*	33.8	2.8	매우 흔하게
알라닌 아미노전이효소 (ALT) 증가*	33.1	3.5	매우 흔하게
아밀라아제증가*	20.4	7.0	매우 흔하게
체중 증가	5.6	2.8	흔하게
상해, 중독 및 시술상 합병증			
타박상	6.3	0	흔하게
낙상	4.2	0.7	흔하게

*빈도수는 실험실 검사치에 근거한다

- 위장관 이상 : 공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병 환자에서 오심, 구토 및 설사가 관찰되었다.

이로 인해 공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병 환자들의 26%가 일시 중지 혹은 용량조절을 하였고, 4.2%는 투여를 중단하였다. 사건 대부분은 치료의 첫 6개월 이내에 발생했고 예방요법을 통해 잘 관리되었다.

4. 일반적 주의

1) FLT3 검사

급성 골수성 백혈병의 치료로 이 약을 투여하는 경우, 이러한 기술의 사용이 능숙한 실험실에서 충분히 검증된 신뢰성 있는 시험방법을 사용하여 FLT3 변이 상태를 확인하는 것이 중요하다.

2) 상호작용

항진균제(예. 케토코나졸), 특정 항바이러스제(예. 리토나비어), 마크롤라이드계 항생제(예. 클래리스로마이신) 혹은 네파조돈과 같은 강력한 CYP3A4억제제를 이 약과 함께 투여할 경우, 이 약의 (재)투여 시작 시 이 약의 혈중농도가 증가할 수 있으므로 주의가 필요하다.

강력하지 않은 CYP3A4억제제가 대체 약제로 고려될 수 있다. 만족스러운 대체치료제가 없을 경우, 이 약과 관련된 독성에 대해 환자를 면밀히 모니터링 해야 한다.

3) 첨가제

이 약은 위장불편감과 설사를 유발할 수 있는 마크로폴글리세롤 히드록시스테아레이트를 함유하고 있다.

이 약 100mg은 약 14 vol.%의 무수에탄올을 함유하고 있으며 이는 333mg의 알코올에 해당한다. 이 양은 맥주 8.4mL나 와인 3.5mL과 같다. 알코올은 알코올관련질환, 간질, 간질환, 임신 및 수유중인 환자에게 유해할 수 있다.

5. 상호작용

미도스타우린은 다수의 약물에 의해 유도되거나 억제되는 CYP3A4 효소를 통해 광범위한 간대사를 받는다.

1) 이 약에 영향을 미치는 약물

CYP3A4의 활성화에 영향을 미치는 것으로 알려진 약물이나 물질은 미도스타우린의 혈장 농도에 영향을 미치고, 그로 인해 이 약의 안전성 및/또는 유효성에도 영향을 미칠 수 있다.

① 강력한 CYP3A4 유도제

이 약과 강력한 CYP3A4 유도제의 병용은 금기이다.(예: 카르바마제핀, 리팜피신, 엔잘루타미드, 페니토인, 성요한풀 (St. John's Wort))(2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조)

강력한 CYP3A4 유도제는 미도스타우린과 활성 대사체(CGP52421 및 CGP62221)의 혈중 농도를 감소시킬 수 있다.

건강한 사람을 대상으로 한 연구에서, 미도스타우린 50mg 단일 투여와 강력한 CYP3A4 유도제 리팜피신(rifampicin)(1일 600mg)을 항정 상태까지 병용 투여한 결과 미도스타우린의 C_{max} 가 73% 감소되었고 AUC_{inf} 는 96%감소되었다.

CGP62221도 유사한 경향을 보였다. CGP52421의 평균 AUC_{last} 은 60%까지 감소하였다.

② 강력한 CYP3A4 억제제

강력한 CYP3A4 억제제는 미도스타우린의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다.

36 명의 건강한 사람을 대상으로 한 연구에서 강력한 CYP3A4 억제제인 케토코나졸과 이 약(50mg 단회투여)을 병용 투여한 결과, 미도스타우린의 노출량이 현저하게 증가(C_{max} 가 1.8배 증가, AUC_{inf} 가 10배 증가)하였고, 활성 대사체(CGP62221과 CGP52421)의 C_{max} 가 절반으로 감소한 반면에 CGP62221의 AUC_{inf} 는 3.5배 증가하였다. (14. 전문가를 위한 정보 중 1)임상약리 참조)

환자 하위군(N=7)을 대상으로 이 약을(21일 동안 50mg씩 1일 2회 투여) 강력한 CYP3A4 억제제인 이트라코나졸과 병용투여하였을 때 항정상태에서 미도스타우린의 C_{min} 이 2.09배 증가하였고, CGP52421이 1.3배 증가한 반면 CGP62221에 대한 유의한 영향이 관찰되지 않았다(사용상주의사항 중 1. 경고 참조)

2) 이 약이 다른 약물에게 미치는 영향

미도스타우린은 in vivo에서 CYP3A4 억제제가 아니다. 건강한 시험대상자에 미도스타우린을 3일 투여한 이후 미다졸람(민감한 CYP3A4 탐침기질)의 약동학에는 영향이 없었다.

in vitro 시험 결과에 근거하여 미도스타우린 및/또는 CGP62221, CGP52421은 다음 효소들을 억제할 가능성이 있다. : CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5.

in vitro 시험 결과에 근거하여, 미도스타우린, CGP62221, CGP52421은 다음 CYP효소를 유도할 가능성이 있다: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5

미도스타우린은 in vitro에서OATP1B1, BCRP 및 P-당단백(P-gp)을 억제했다. (14. 전문가를 위한 정보 중 1) 임상 약리 참조)

반복투약에 따른 in vivo 미도스타우린 자가유도 데이터와 혈장 4β-히드록시콜레스테롤 농도 증가를 조합해보면, 미도스타우린이 in vivo에서 적어도 중등도 이상의 CYP3A4 유도제일 수 있음을 시사한다.

미도스타우린과 그 활성대사체에 의한 효소 및 수송체의 유도 및 억제에 관한 in vivo 연구는 수행되지 않았다.

CYP1A2(예, 티자니딘), CYP2D6(예, 코데인), CYP2C8(예, 파클리탁셀), CYP2C9(예, 와파린), CYP2C19(예, 오메프라졸), CYP2E1(예, 클로르족사존), CYP3A4/5(예, 타크로리무스), CYP2B6(예, 에파비렌즈), P-gp(예, 파클리탁셀), BCRP(예, 아토르바스타틴), OATP1B1(예, 디곡신)과 같이 치료역이 좁고 이 수송체들의 기질이 되는 약물은 미도스타우린과 병용투여될 때 신중하게 사용되어야 하고 최적의 노출을 유지하기 위하여 용량조절이 필요할 수 있다(14. 전문가를 위한 정보 중 1) 임상 약리 참조).

이 약이 호르몬성 피임약의 효과를 감소시킬 가능성에 대하여 밝혀진 바가 없으므로 전신성 호르몬성 피임약을 사용하는 여성은 격막피임법을 추가로 사용해야 한다 (6. 임부 수유부, 가임여성 항 참조).

3) 음식과의 상호작용

건강한 사람에게서, 미도스타우린의 흡수(AUC)는 일반표준식사와 같이 투여한 경우 평균 22%, 고지방식사와 같이 투여한 경우 평균 59% 증가하였다. 미도스타우린의 최고혈중농도(C_{max})는 일반 식사의 경우 공복상태 대비 20%, 고지방식사의 경우 27% 감소하였다.

이 약은 음식과 함께 복용한다.

6. 가임여성, 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 가임여성/피임

가임 여성에게는 동물 시험 결과 이 약이 태아 발생에 유해할 수 있는 것으로 나타났음을 안내하여야 한다. 성적으로 성숙한 가임 여성은 이 약으로 치료를 시작하기 7일 이내에 임신검사를 받도록 권고되며, 이 약의 투여기간 및 투여중단 후 최소 4 개월 동안에는 효과적인 피임방법 (1 % 미만의 임신율을 야기하는 방법)을 사용해야 한다.

이 약이 호르몬성 피임약의 효과를 감소시킬 가능성에 대하여 밝혀진 바가 없으므로 전신성 호르몬성 피임약을 사용하는 여성은 격막피임법을 추가로 사용해야 한다.

가임 여성 파트너가 있는 남성의 경우 이 약 치료 기간 동안 그리고 치료 중단 후 최소한 4개월 동안 효과적인 피임방법을 사용할 것을 권고하여야 한다.2) 임부

이 약은 임신한 여성에게 투여되었을 때 태아에게 유해할 수 있다.

임신한 여성을 대상으로 한 적절하고 잘 통제된 연구는 존재하지 않는다. 랫드와 토끼를 대상으로 한 생식 시험을 통해 미도스타우린이 태자 독성을 유발함이 확인되었다. (14. 전문가를 위한 정보 중 1) 임상 약리 참조)

이 약은 임신 중이거나 피임방법을 사용하지 않는 가임기 여성에게 권장되지 않는다.

임신한 여성에게는 태아에 대한 잠재적 위험을 안내하여야 한다.

3) 수유부

미도스타우린 또는 그 활성 대사체가 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 동물 시험 결과를 통해 경구 투여된 미도스타우린과 그 활성 대사체가 수유 중인 랫드의 모유로 이행함이 확인되었다.

약 투여기간 및 투여중단 후 최소 4 개월 동안은 모유-수유를 중단해야 한다.

.4) 수태능

이 약이 사람의 수태능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 이 약의 동물 시험결과에서는 생식능력 장애가 확인되었으므로 이 약은 남성 및 여성의 수태능에 영향을 미칠 수 있다. 생식능력에 대한 영향이 가역적인지 여부는 알려지지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

만18세 미만의 소아 및 청소년에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

만 65세가 넘는 환자에서 용량조절은 필요하지 않다.

만60~70세 급성 골수성 백혈병 환자에 대한 사용 경험이 제한적이고, 만70세 이상 환자에서는 사용 경험이 없다. 만60세 이상의 환자는, 충분한 수행능력이 있고 유의한 합병증이 없으며, 집중유도 화학요법을 받을 수 있는 대상자에게만 이 약을 투여한다.

진행성 전신성 비만세포증 환자 대상 연구에서 142명 중 만65세 이상은 64명(45%), 만75세 이상은 16명(11%)이 포함되었다. 이 연구에서 만65세 이상 고령자와 젊은 환자에서 전반적인 안전성에 차이는 없었다.

9. 신장에 환자에 대한 투여

경증 또는 중등증 신장에 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 신 장애 환자를 대상으로 한 임상 경험은 제한적이다. 말기 신장질환 환자에 대한 자료는 없다. (14. 전문가를 위한 정보 중 1) 임상 약리 참조)

10. 간장애 환자에 대한 투여

경증 또는 중등증(Child-Pugh A 또는 B) 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증(Child-Pugh C) 간 장애 환자에 대한 자료는 없다(14. 전문가를 위한 정보 중 1) 임상 약리 참조).

11. 기타 환자

급성 전골수성 백혈병(Acute promyelocytic leukaemia) : 이 약은 급성 전골수성백혈병 환자에게 연구된 적이 없다.

12. 과량 투여 시의 처치

사람에서 보고된 과량 투여에 대한 경험은 매우 제한적이다. 단회 투여로 최대 600 mg까지의 급성 내약성은 확인되었다. 설사, 복통 그리고 구토가 이상반응으로 관찰되었다.

미도스타우린에 대한 해독제는 알려져 있지 않다. 과다 복용하는 경우, 이상반응의 징후 및 증상을 면밀히 관찰하고 적절한 대증요법 및 지지 요법이 시작되어야 한다.

13. 운전 및 기계조작

이 약은 운전 및 기계조작능력에 경미한 영향을 미친다. 어지럼증과 현기증이 이 약을 복용한 환자에서 보고되었으므로 운전이나 기계조작에 대한 환자의 수행능력을 가늠할 때 반드시 고려되어야 한다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 임상약리

① 약력학적 특성

(1) 작용 기전

미도스타우린은 FLT3 및 KIT 키나아제를 포함하는 다양한 수용체 티로신 키나아제(receptor

tyrosine kinase)를 억제한다. 미도스타우린은 FLT3 수용체 신호전달을 억제하고 ITD 및 TKD 변이형 수용체를 발현하거나 또는 야생형 수용체를 과발현하는 백혈병 세포에서 세포 주기 정지와 세포자멸사를 유도한다.

in vitro 자료에 의하면 미도스타우린은 환자에서 얻은 노출 수준(IC₅₀보다 높은 평균 노출값)에서 D816V 변이형 KIT 수용체를 억제한다. In vitro 자료에 따르면 KIT 야생형 수용체는 이 농도(IC₅₀보다 낮은 평균 노출값)에서 훨씬 적게 억제된다.

KIT D816V의 이상 신호전달을 간접하고 비만 세포 증식과 생존, 그리고 히스타민분비를 억제한다. 또한, 미도스타우린은 PDGFR(platelet-derived growth factor receptor) 또는 VEGFR2(vascular endothelial growth factor receptor 2)와 같은 기타 몇몇 수용체 티로신 키나아제를 억제할 뿐만 아니라 세린/트레오닌 키나아제 계열 PKC(Protein Kinase C)도 억제한다.

미도스타우린은 이들 키나아제의 촉매 도메인(catalytic domain)에 결합하고 세포에서 각 성장 인자의 분열촉진(mitogenic) 신호전달을 억제하여 성장 정지를 초래한다.

FLT-ITD를 발현하는 AML 세포주에서 화학요법제들(시타라빈, 독소루비신, 이다루비신, 다우노루비신)과 미도스타우린을 병용했을 때 성장억제에 대한 상승효과가 확인되었다.

(2) 약력학적 효과

설치류모델과 사람에서 2 가지 주요 대사체(예, CGP62221 및 CGP52421)가 확인되었다.

FLT3-ITD 발현세포의 증식에 관한 분석연구에서, CGP62221은 모 화합물과 비교하였을 때 유사한 역가를 보였던 한편, CGP52421은 약 10 배 덜 강력했다.

(3) 심장 전기생리학

1 일 2 회, 1회 75 mg의 용량으로 192명의 건강한 사람을 대상으로 한 전용 QT 연구에서, 미도스타우린 및 CGP62221에 대해 임상적으로 유의한 QT연장은 나타나지 않았고 연구기간은 지속형 대사체 CGP52421의 QTc 연장 효과를 추정하기에 충분히 길지 않았다.

116명의 공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병을 대상으로 한 제 2 상 시험에서, 미도스타우린 및 두 대사체에 대해 QTcF의 변화를 추가로 탐색하였다. 1일 2회 100 mg용량에서 얻어진 피크 C_{min}농도의 중앙값에서, 미도스타우린, CGP62221과 CGP52421은 임상적으로 유의한 QTcF 연장 유발 가능성을 보이지 않았고, 이들 농도 수준에서 예측된 변화의 상한은 10msec 미만이었다(각각 5.8, 2.4, 및 4.0msec) 공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병 환자 중 QTcF >450ms 인 환자는 25.4%였고, QTcF >480ms인 환자는 4.7%였으며 베이스라인 대비 QTcF >60ms인 환자는 6.3%였다. 급성 골수성 백혈병 환자 대상 무작위배정 위약대조 시험에서 QTc 연장을 보인 환자는 위약군보다 이 약 투여군에서 더 높았다(QTcF>480ms:10.1% 대 5.7%, QTcF>500ms:6.2% 대 2.6%, QTcF>60ms:18.4% 대 10.7%).

② 약동학적 특성

미도스타우린은 흡수성이 좋고 용해도가 낮은 물질이다. 두 가지 대사물질(CGP52421 및 CGP62221)이 약리학적 활성을 보였다. 반복 투여 후 미도스타우린과 CGP62221의 약동학은 시간-의존적이며, 첫 주에 초기 농도 증가가 관찰된 후 항정 상태에 도달할 때까지(28일) 농도가 감소하였다. CGP52421의 농도는 미도스타우린 및 CGP62221만큼 현저하게 감소하지는 않았다.

(1) 흡수

경구 투여 후 미도스타우린의 절대적 생체이용률에 대해서는 알려져 있지 않다.

사람에서 경구 투여 후 미도스타우린의 흡수는 신속하였고, 총 방사능표지의 T_{max}는 투여 후 1~3시간에 관찰되었다. 집단 약동학 분석에서 1회 50mg을 초과하는 용량으로 1일 2회 복용하였을 때 흡수량은 용량비례보다 적었다.

건강한 시험대상자에서, 음식과 함께 미도스타우린 50mg을 단회 투여했을 때 미도스타우린의 AUC는 20800 ng·h/ml으로 증가하였고, C_{max} 는 963 ng/ml으로 감소하였다. 이와 유사하게 CGP52521 및 CGP62221의 AUC는 각각 19000, 29200 ng·h/ml로 증가, 그리고 C_{max} 는 172, 455 ng/ml으로 감소하였다.

고지방식이와 병행할 때에는 최고농도 도달시간이 지연되었다. 모든 개체에서 T_{max} 가 지연되었고, 미도스타우린의 T_{max} 중앙값은 3시간, CGP52421 및 CGP62221은 각각 6시간, 7시간이었다.

임상 시험에서, 가벼운 식사와 함께 투여했을 때 이 약의 유효성 및 안전성이 평가되었다. 공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병 환자에서, 식후에 미도스타우린 100mg을 단회 투여한 결과 미도스타우린의 $AUC_{inf}, C_{max}, T_{max}$ 는 각각 49600 ng·h/ml, 2940 ng/ml, 3시간 이었다. CGP52421의 AUC_{0-12h} 및 C_{max} 는 2770 ng·h/ml 및 299 ng/ml이었고, CGP62221의 AUC_{0-12h} 및 C_{max} 는 8700 ng·h/ml 및 931 ng/ml 이었다. 급성 골수성 백혈병과 공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증 및 비만세포 백혈병 환자에서 미도스타우린을 100mg씩 1일 2회 투여한 후 항정상태에서의 미도스타우린의 C_{min} 은 각각 919, 1060 ng/ml이고, CGP62221의 C_{min} 은 1610 ng/ml, 2020 ng/ml이었으며 CGP52421의 C_{min} 은 8630 ng/ml, 2860 ng/ml 이었다.

(2) 분포

기하평균 $V_z/F = 95.2L$ 의 높은 조직 분포를 보인다. 미도스타우린과 그 대사체는 적혈구보다는 혈장에 주로 분포된다. in vitro 시험자료는 미도스타우린이 98 % 넘게 혈장 단백질에 결합되며 주로 알파-1-산성 당단백(alpha-1-acid glycoprotein, AGP)에 결합됨을 보여 주었다.

(3) 생체 내 변환/대사

미도스타우린은 주로 산화 경로를 통해 CYP3A4에 의해 대사된다.

주요 혈장 성분은 미도스타우린 및 2가지 주요 활성 대사체(O-탈메틸화에 의한 CGP62221 및 수산화에 의한 CGP52421)를 포함하고, 미도스타우린 50mg을 단회 투여하고 96시간 시점에 CGP62221 및 CGP52421은 각각 전체 혈장 노출의 $27.7 \pm 2.7\%$ 및 $37.97 \pm 6.6\%$ 를 차지했다.

(4) 소실

혈장에서 미도스타우린, CGP62221, CGP52421의 반감기 중앙값은 각각 약 20.9, 32.3, 471시간이다. 건강한 성인에서 평균 혈장클리어런스(CL/F)는 2.4-3.1 L/h 였다.

급성 골수성 백혈병 환자와 공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증 및 비만세포 백혈병환자에게서의 집단약동학 결과, 항정상태에서의 미도스타우린 클리어런스는 각각 5.9L/h, 4.4L/h로 예측되었다.

인간 질량 균형 연구결과에서는 주요 배설경로가 대변배설임이 확인되었으며(투여량의 78%), 이는 주로 대사체 형태였고(투여량의 73%), 투여량의 3%가 미변화 미도스타우린이었다. 투여량의 4%만이 소변에서 회수되었다.

(5) 선형성/비-선형성

전반적으로 미도스타우린과 그 대사체는 25~100 mg 범위의 단회 투여에서 용량-비례의 주요한 이탈을 보이지 않았다. 그러나 1 일 50~225 mg 용량 범위 이내에서 반복 투여 시, 용량-비례 정도보다 적은 노출량 증가가 확인되었다.

경구 반복 투여 이후, 미도스타우린은 시간-의존적 약동학을 보였는데 첫 주 동안 혈장 농도의 초기 증가를 보였고(최고 C_{min}), 약 28일 이후의 항정 상태까지 시간에 따른 감소가 나타났다(2.5배 감소).

미도스타우린 농도 감소에 대한 기전이 분명하지는 않지만 미도스타우린과 두 활성 대사체(CGP52421 및 CGP62221)의 CYP3A4효소 자가-유도에 기인되었을 가능성이 있다. 대사체 CGP62221의 약동학도 유사한 경향을 보였다.

그러나 1개월 치료 후 CGP52421 농도를 미도스타우린과 비교하였을 때 공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병에서 최대 2.5배 그리고 급성 골수성 백혈병환자에서 9배까지 증가되었다.

(6) 약물 상호작용 가능성에 대한 In vitro 시험 평가

가. 효소 약물-약물 상호작용

- 사이토크롬 P450 억제

in vitro 시험 자료에 근거하여, 미도스타우린과 그 활성 대사체인 CGP52421, CGP62221은 억제제로 간주되며, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5에 의해 일차적으로 소실되는 병용 약물의 노출량을 증가시킬 가능성이 있다. 또한 in vitro에서 미도스타우린, CGP52421 및 CGP62221에 의한 CYP3A4/5의 시간 의존적 억제가 관찰되었다.

- 사이토크롬 P450 유도

in vitro 시험자료에 근거하여, 미도스타우린과 그 활성 대사체인 CGP52421, CGP62221은 유도제로도 간주되며 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5에 의해 일차적으로 소실되는 병용 약물의 노출량을 감소시킬 가능성이 있다.

나. 수송체 약물-약물 상호작용

in vitro 시험자료에 근거하여, 미도스타우린, CGP52421 및 CGP62221은 P-gp, BCRP, OATP1B1 및 BSEP을 억제시킬 수 있다.

(7) 특정 집단에 대한 투여

가. 고령자 환자 : 집단약동학 분석에 근거하면 만65~85세 환자에서 연령이 미도스타우린과 그 활성 대사체의 약동학에 유의한 영향을 미치지 않는 것을 확인하였다.

공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병 또는 급성 골수성 백혈병의 성인 환자에서 연령에 따른 미도스타우린 용량 조절은 필요하지 않다.

나. 소아 환자 : 소아 환자를 대상으로 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

급성골수성백혈병 또는 MLL-재배열 급성림프구성백혈병인 22명의 환자(0~2세 12명, 10~17세 10명)에 대한 제 1 상 용량-증량 단독요법 시험에서, 소아 환자를 대상으로 한 미도스타우린의 약동학이 집단약동학으로 평가되었다.

미도스타우린의 약동학은 30mg/m² 및 60mg/m²의 용량의 단회 및 반복투여에서 용량비례 보다 적었다. 소아 환자에 대한 약동학 자료가 제한적이므로 성인의 미도스타우린 약동학 결과를 비교할 수 없다.

다. 성별 : 성별이 미도스타우린과 그 활성 대사체의 청소율에 미치는 영향에 대한 집단약동학 분석에서, 통계학적으로 유의한 차이는 나타나지 않았고 예상된 노출량 변화(<20%)는 임상적으로 유의미한 것으로 간주되지 않았다. 성별에 따른 미도스타우린 용량 조절은 필요하지 않다.

라. 인종 : 코카시안과 흑인 시험대상자에서 약동학적 프로파일의 차이는 발견되지 않았다. 건강한 일본인을 대상으로 한 1상 임상시험에서 얻어진 미도스타우린과 그 2개 대사체(CGP62221, CGP52421)의 약동학 프로파일은 코카시안 및 흑인을 대상으로 한 기타 약동학연구들의 값과 비교했을 때 유사했다. 인종에 따른 미도스타우린 용량 조절은 필요하지 않다.

마. 간장애 환자 : 기준시점에 경증 또는 중등증 간장애(각각 Child-Pugh Class A 또는 B)를 가진 시험대상자와 정상 간기능의 대조 시험대상자를 대상으로 한 연구를 통해 미도스타우린 전신 노출이 평가되었다.

모든 그룹은 단일 또는 반복 투여 후 2~3시간 사이에 최고 농도에 도달하였다.

1일째, 건강한 시험대상자에서 AUC₀₋₁₂ 및 C_{max}는 각각 8130 ng*h/ml 와 1206 ng/ml 였다. 경증 간장애 및 중등도 간장애 시험대상자의 AUC_{0-12h}는 각각 39%, 36% 감소하였다.

7일째에 건강한 시험대상자에서 $AUC_{C_{trough}}$ (1~7일까지 C_{trough} 곡선 이하 노출량)은 5410 ng·h/ml 이었고, 경증 간장애 및 중등도 간장애 시험대상자의 $AUC_{C_{trough}}$ 는 각각 35%, 20% 감소하였다. 7일째에 경증 간장애 및 중등도 간장애 시험대상자의 AUC_{tau} 는 28%, 20% 감소하였다.

마지막으로 집단 약동학 분석법을 이용하여 장기간의 자료를 분석하였다. 공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병, 급성 골수성 백혈병 환자군 중 경증 또는 중등도 간장애가 있는 환자에서 간장애에 대한 영향이 없음이 확인되었다.

결론적으로, 정상 간기능 시험대상자와 비교하였을 때 경증 또는 중등도 간장애 시험대상자에서 임상적으로 관련된 미도스타우린의 혈장노출량(AUC)증가는 없었다. 경증 또는 중등도 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간장애(Child-Pugh Class C)환자에서 평가된 바 없다.

바. 신장애 환자에 대한 투여 :

신배설은 미도스타우린의 부수적인 배설경로이다. 미도스타우린에 대한 전용 신장애 연구는 수행된 적 없다. 급성 골수성 백혈병($n=180$) 및 공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병($n=141$) 환자 대상 임상시험 자료를 사용하여 집단약동학분석이 실시되었다.

321 명의 환자 가운데, 177 명의 환자가 경증($n=113$), 중등도($n=60$) 또는 중증($n=4$) 신장애($15\text{ mL/min} \leq \text{크레아티닌 청소율} < 90 \text{ mL/min}$)를 이미 가지고 있었다.

144 명의 환자가 기준시점에 정상 신장 기능($\text{크레아티닌 청소율} > 90 \text{ mL/min}$)이었다. 집단약동학 분석결과 미도스타우린 청소율은 신장애에 의해 유의하게 영향을 받지 않았으므로 경증 또는 중등도 신장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 신장애 환자에 대한 자료는 제한적이고 말기 신장애 환자에서 평가된 바 없다.

2) 임상 시험

① 급성 골수성 백혈병

연구 1

FLT3 변이 양성을 나타내는 새로 진단받은 급성 골수성 백혈병 환자 717명을 대상으로 하여 이 약과 표준화학요법의 병용요법(이하 이 약+ 표준화학요법)에 대해 위약(이하 위약+ 표준화학요법) 대조, 무작위배정, 이중-눈가림 임상시험이 수행되었다. 이 연구에서, FLT3 변이 상태는 임상시험(PCR)에서 전향적으로 정해졌고 Leukostrat® CDx FLT3 변이 분석 동반진단기기(PCR)를 사용해서 후향적으로 확인했는데, 이는 이 약으로 치료를 받을 급성 골수성 백혈병 환자를 선택하는데 있어 FDA에서 승인 받은 시험법이다. 환자는 FLT3 변이 상태(TKD, ITD <0.7 , ITD ≥ 0.7)에 따라 층화되었다. 급성 전골수세포 백혈병(M3) 또는 치료 관련 급성 골수성 백혈병 환자는 제외되었다.

환자들은 2주기까지 다우노루비신(제 1~3일에 60 mg/m^2)/시타라빈(제 1~7일에 200 mg/m^2)의 표준 유도요법과 4주기까지의 고용량 시타라빈(제 1,3,5일에 12시간마다 3 g/m^2)공고요법과 병용하여 순차적으로 제 8~21일에 음식과 함께 이 약 50 mg ($n=360$) 또는 위약($n=357$)을 1일 2회 투여 받도록 무작위 배정되었고(1:1), 이후 추가 12주기(28일/1주기) 동안 최초 배정된 대로 이 약 또는 위약 치료를 지속했다. 공고 요법 후 치료를 시작할 때 재-무작위 배정은 없었다. 조혈모세포 이식(hematopoietic stem cell transplant)까지 진행한 환자는 투약을 중단했다.

연령 중앙값은 만47세(범위: 만18~60세)였고, 44%가 남자였으며, 환자 대부분(88%)이 0~1점의 ECOG 수행 상태를 보였다. 대부분 환자들(95%)은 신생 급성 골수성 백혈병(de novo AML)이었다. FLT3-ITD 대립 유전자 비가 0.7보다 낮은 환자, FLT3-ITD 대립 유전자 비가 0.7보다 크거나 같은 환자, FLT3-TKD 변이 환자의 비율이 두 군에서 동일(무작위 FLT3 층마다)했다(각각 48%, 30%, 23%). NPM1 시험을 한 환자 568명 중에서, 58%가 NPM1 변이를 가지고 있었다. 위약군에서 미도스타우린군(52%)보다 더 높은 여성 비율(59%)이 높았던 점을 제외하고, 두 치료 그룹은 기

준시점(베이스라인) 인구통계와 질병 특성에 있어서 전반적으로 균형을 맞췄다. NPM1 변이는 미도스타우린 군에서 시험한 환자의 55%, 위약 군에서 시험한 환자의 60%에서 확인되었다.

환자의 25%가 유도요법의 2차를 받았고, 환자의 62%는 적어도 공고 요법의 1 주기를 개시했으며, 환자의 29%는 유지 요법을 개시했고, 환자의 17%는 유지 요법의 예정된 모든 12 주기를 완료하였다. 첫 번째 완전 관해(complete remission, CR)를 보인 환자 중 21%는 SCT를 받았다. 전체 SCT 비율은 이 약+ 표준화학요법 군에서 환자의 59%(214/360)였고 위약+ 표준화학요법 군에서는 55%(197/357)였다. 모든 환자는 생존에 대해 추적되었다.

해당 연구의 일차 유효성 평가변수는 무작위 배정일부터 모든 원인으로 인한 사망에 이르는 시간을 측정한 전체 생존 기간(overall survival, OS)이었다. 일차 분석은 마지막 환자의 무작위 배정 이후 최소 약 3.5년의 추적관찰 후에 실시되었다. 이 약+ 표준화학요법이 위약+ 표준화학요법보다 OS에서 통계적 유의한 개선을 보였다(HR: 0.77 [95% CI, 0.63 to 0.95] 양측 p = 0.0016)(그림 1). 생존 곡선이 중앙값에 도달하기 전에 안정 상태를 유지했기 때문에, 생존 중앙값은 신뢰할 수 있게 추정할 수 없다.

그림 1. 연구 1에서 전체 생존에 대한 Kaplan-Meier 곡선

치료 시작 이후 60 일 이내에 완전 관해(complete remission, CR)에 도달하는 데 실패한 경우, 또는 재발, 또는 모든 원인으로 인한 사망으로 정의되는 무사건 생존(event free survival, EFS)의 분석에서 EFS 중앙값은 이 약+ 표준화학요법에서 8.2개월, 위약+ 표준화학요법에서 3.0개월로 이 약 투여군에서 통계학적으로 유의한 개선을 보였다(HR: 0.78 [95% CI, 0.66 to 0.93] 양측 p=0.005). 유도요법 도중 언제라도 완전 관해에 도달하는데 실패한 경우, 또는 재발, 또는 연구 day1에서 사건으로 할당되는 실패와 함께 모든 원인으로 인한 사망으로 정의하는 무사건 생존(EFS)의 탐구적 분석에서, EFS 중앙값은 위약+ 표준화학요법의 5.6개월 대비 이 약+ 표준화학요법의 10.6개월이었다(HR 0.72, 95% CI: 0.61, 0.86).

치료 시작 후 60일 이내 CR을 보인 환자 비율은 이 약+ 표준화학요법군에서 58.9%, 위약+ 표준화학요법군에서 53.5%로 이 약 투여군에서 유리한 경향을 보였고, 유도단계 동안 보여진 모든 CR을 보인 환자 비율도 이 약 투여군에서 유리하게 나타났다(65% 대 58%).

② 전신성 비만세포증

연구 2

통합하여 진행성 전신성 비만세포증으로 지칭되는, 공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병 환자에 대한 단일군, 개방 표지, 다기관 연구를 통해 단일 제로서 이 약의 유효성을 평가했다. 이전 0~2가지 치료요법에 재발 또는 질병이 진행된 전신성 비만세포증성인 환자 116명이 임상시험에 등록되었다.

이 약은 질병이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 환자들은 28일을 주기로 이 약 100mg을 1일 1회 경구로 투여받았다.

등록된 116명의 환자 중 측정가능한 C-소견이 있고 반응 평가가 적합한 89명이 일차 유효성 평가 집단으로 구성되었다. 이 중 공격성 전신성 비만세포증 환자가 16명이었고, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증 환자가 57명, 비만세포 백혈병 환자가 16명이었다.

일차 유효성 평가 집단에서, 연령 중앙값은 만64세였고 50%가 만65세 이상이었고 환자의 36%가 전신성 비만 세포증에 대해 이전 항암 치료를 받았으며 환자의 65%는 기준시점에서 1개 이상의 측정 가능한 C-소견(혈소판감소증, 저알부민혈증, 빈혈, 높은 총빌리루빈, 수혈 의존성 빈혈, 체중감소, 호중구감소증, 높은 ALT 또는 AST)을 보였다. 환자의 82%에서 KIT D816V 변이가 발견되었다.

일차 유효성 평가변수는 전체 반응률(overall response rate, ORR)이었다. 반응률은 시험운영위원회에 의해 개정된 Valent 및 Cheson 기준에 따라 6개월까지 평가되었다. 일차 유효성 평가변수에는

반응기간 중앙값, 전체 생존율이 포함되었다. 유효성 결과는 표5와 같다. 확정된 반응(confirmed response)은 KIT D816V 변이 양성 환자에서 63%(ORR), KIT D816V 야행성 또는 알려지지 않은 환자에서 43.8%(ORR)이었다. 그러나 KIT D816V 변이 양성인 환자에서 생존 중앙값은 33.9개월(95%CI 20.7, 42)로 KIT D816V 야행성 또는 알려지지 않은 환자에서 10개월(95%CI 6.9, 17.4)보다 길었다.

표5. 개정된 Valent 기준에 근거하여 전신성 비만세포증에서 이 약의 유효성

개정된 Valent 기준:	평가된 전체 환자 (N=89)	공격성 전신성 비만세포증 (N=16)	혈액학적 신생 물을 동반한 전신성 비만세 포증 (N=57)	비만세포 백혈병 (N=16)
일차 유효성 평가				
전체 반응률, n(%) (95%CI)	53(59.6) (48.6, 69.8)	12(75.0) (47.6, 92.7)	33(57.9) (44.1, 70.9)	8(50.0) (24.7, 75.3)
주요 반응률, n(%)	40(44.9)	10(62.5)	23(40.4)	7(43.8)
부분 반응률, n(%)	13(14.6)	2(12.5)	10(17.5)	1(6.3)
이차 유효성 평가				
반응기간 중앙값(개월)(95%CI)	31.4(10.8, NE)	NE(24.1, NE)	12.7(7.4, 31.4)	NR(3.6, NE)
전체 생존기간 중앙값(개월)(95%CI)	26.8(17.6, 34.7)	51.1(28.7, NE)	20.74(16.3, 33.9)	9.4(7.5, NE)
NE 추정되지 않음; NR 도달하지 않음 a. 시범 운영 위원회에 의해 평가됨 b. 반응기간은 첫 6주기 동안 전체 반응을 보인 환자 대상 대상으로 평가되었음.				

Post-hoc 탐색분석으로서, 2013 International Working Group - Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment - European Competence Network on Mastocytosis(IWG-MRT-ECNM)의 합의 기준에 따라 유효성이 추가로 분석되었다. 6주기 후 이 약에 대한 반응은 컴퓨터식 알고리즘을 적용하여 판단하였다. 115명 중 113명이 IWG-반응 기준에 의해 정의되는 C-조건이 있었다(C-조건으로 복수만 있는 환자는 제외). 모든 반응은 12주에 평가되었다.

표 6: 공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병에서, 알고리즘 접근법으로 IWG-MRT-ECNM 합의기준에 따라 평가한 이 약의 유효성(연구 2)

	평가된 전체 환자 (N=113)	공격성 전신성 비만세포증 (N=15)	혈액학적 신생 물을 동반한 전 신성 비만세포 증 (N=72)	비만세포백혈병 (N=21)	하위분류군 미 상 (N=5)
전체 반응률, n(%) (95% CI)	32(28.3) (20.2, 37.6)	9(60.0) (32.3, 83.7)	15(20.8) (12.2, 32.0)	7(33.3) (14.6, 57.0)	1(20.0) (0.5, 71.6)
최고의 전체 반응 Best overall response, n(%)					
완전 관해	1(0.9)	0	0	1(4.8)	0
부분 관해	17(15.0)	5(33.3)	8(11.1)	3(14.3)	1(20.0)
임상적 개선	14(12.4)	4(26.7)	7(9.7)	3(14.3)	0
반응 기간(개월) ^a n/N(%)					

중앙값(95%CI)	11/32(34.4) NE(27.0, NE)	4/9(44.4) 36.8(10.3, 36.8)	4/15(26.7) NE(17.3, NE)	3/7(42.9) NE(4.1, NE)	0/1(0) NE
전체 생존기간 n/N(%) 중앙값(95%CI)	65/113(57.5) 29.9(20.3, 42.0)	4/15(26.7) 51.1(34.7, NE)	49/72(68.1) 22.1(16.8, 32.2)	12/21(57.1) 22.6(8.3, NE)	0/5(0) NE
a. 반응 확정기간 : 12주. * C-소견으로 복수만 있는 경우 제외					

연구 3

진행성 전신성 비만세포증(공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병) 환자 26명에 대한 단일군, 다기관, 공개라벨 2상 임상시험이 수행되었다. 이 약은 28일을 1주기로 하여 1일 2회, 1일 100mg으로 경구 투여되었다. 2번째 주기까지 주요 반응 또는 부분 반응이 없을 경우 치료를 중단하였다. 20명(76.9%)의 환자가 공격성 전신성 비만세포증이었고 (이 중 17명(85%)가 혈액학적 신생물을 동반함), 6명(23.1%)의 환자가 비만세포백혈병(이 중 2명(33.3%)이 혈액학적 신생물을 동반함)이었다. 연령 중앙값은 64.5세였고, 환자의 50%가 65세 이상이었다. 기준시점에서 환자의 88.5%가 1개 이상의 C-소견을 보였고 69.2%가 이전에 최소 1가지 이상 항암요법을 받았다. 일차 유효성 평가변수는 치료 첫 2주기 동안 Valent 기준에 따라 평가된 전체 반응률이었다. 19명(73.1%, 95%CI 52.2, 88.4)이 치료 첫 2주기 동안 반응을 달성하였다(주요 반응 13명, 부분 반응 6명). 추적 관찰기간 중앙값은 73개월이었고 반응기간 중앙값은 도달하지 않았다. 전체 생존기간 중앙값은 40개월이었다(환자의 치료 중단 이후 최대 1년 동안마나 생존 추적되었다.).

3) 비임상시험

용량 제한 독성으로 인해 동물에서는 임상적 치료 노출 수준에 도달할 수 없었다. 아래에 기술된 모든 동물 실험 결과는 미도스타우린 투여 시 치료 수준보다 유의하게 낮은 수준에서 관찰되었다.

① 안전성 약리 및 단회/반복 투여 독성

안전성 약리 시험 결과, 미도스타우린이 중추신경계의 생체 기능에 영향을 미치지 않을 것으로 나타났다. in vitro 시험에서, 미도스타우린은 12 μ M의 용해도 한계까지 hERG 채널 활성을 억제하지 않았다. 2 가지 주요 인간 대사물질인 GGP52421과 CGP6221은(역시 용해도 한계까지만 시험됨) hERG를 억제했다.

개를 대상으로 한 반복 투여 시험결과, 심박수 감소와 P-Q간격의 연장이 관찰되었으며 산발적으로 발생하는 방실차단이 개개동물에게서 관찰되었다.

반복 투여 시험에서 핵심 독성 표적 기관은 위장관(개와 원숭이에서 구토, 설사, 점막 변화), 고환(정자생성 감소), 골수(저세포성) 및 림프 기관(고갈/위축)이었다.

골수와 림프 기관에 대한 영향은 백혈구, 림프구, 적혈구 파라미터들의 감소와 같은 혈액학적 변화를 동반했다.

랫드, 개 및 원숭이를 대상으로 한 3개월 이상의 장기투여시험에서, 조직병리학적 연관성이 없는 간 효소(ALT 및 AST)의 증가가 일관되게 관찰되었다.

② 생식독성

랫드 수태능연구에서 미도스타우린은 수태능 감소, 고환 퇴행과 위축, 정자 운동성 감소, 무정자증, 재흡수 증가, 수태율 감소, 착상 및 생존 배자수 감소와 관련된다.

랫드와 토끼를 대상으로 한 태자 발달 연구에서 만기 재흡수 수의 증가, 태자 중량 감소 그리고 골격 골화 감소가 관찰되었다.

출생 전, 후 발생 시험에서 모체성 난산 및 감소된 산자수, 새끼의 저체중, 완벽한 개안 촉진, 늦은 청각반사 개체(delayed auricular startle ontogeny)가 관찰되었다.

③ 어린 동물 연구

어린 랫드의 독성 연구에서 산후 7일~70일까지 미도스타우린을 투여하였다.

체중 감소, 폐의 출혈 및 혼합세포 침윤, 장간막 림프절에서 적혈구증가증/적혈구포식이 관찰되었다. 신체발달, 감각기능 또는 행동기능에 영향은 없었다.

교배 지수, 수태능 지수 및 수태율은 0, 5, 15mg/kg/day에서 감소했지만 2mg/kg/day에서는 그렇지 않았다.

④ 유전독성

박테리아를 이용한 복귀돌연변이, 포유류 배양세포를 이용한 체외염색체이상시험, 랫드 생체내 소핵 시험에서 돌연변이 유발 또는 염색체이상을 유발한다는 증거는 확인되지 않았다. 발암성 시험은 실시된 바 없다.

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 해당사항 없음(희귀의약품)

1.4 허가조건

- (재심사) 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조에 따른 재심사 사유 및 재심사 기간
- (위해성 관리계획) 관련조항 및 해당 사유 (해당하는 경우) <붙임 2 참조>

1. 희귀의약품

2. 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호 나목의 규정에 의한 재심사 대상 품목임

- 재심사 기간 : 2019.02.14. ~ 2023.02.13.(4년)
- 재심사 신청기간 : 2023.02.14. ~ 2023.05.13.

3. 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것

4. 위해성관리계획(의약품심사조정과-3427, 2019.02.14.)을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.

5. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음. 끝.

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2017.12.06				
보완요청 일자		2018.02.02.	2018.02.02.	2018.08.20.	
보완접수 일자		2018.08.28.	2018.08.28.	2018.12.10.	
최종처리 일자	2019.02.14				

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2017-77호, 2017.9.29.)

-제2조제5호 회귀의약품

-제28조제1항

구분 \ 제출자료		자 료 번 호 ^{주1)}																																			
		1	2																3				4						5				6		7	8	비 고
			가								나								가		나		가		나		가		나								
			1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나				
제출자료		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○				
제출여부		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	○	○	-	○	×	○	○				

○ 면제여부

- 동규정 제7조 제4호에 따라 발암성시험자료 면제
- 동규정 별표6 외국 임상자료 등에 대한 검토 및 가교시험 결정방법 제1조 제2항 가목(회귀의약품)에 따라 가교자료 제출 면제

○ 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) 가속시험자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 2) 가속시험자료
4. 독성에 관한 자료
 - 가. 단회투여독성시험자료
 - 나. 반복투여독성시험자료
 - 다. 유전독성시험자료
 - 라. 생식발생독성시험자료
 - 바. 기타독성시험자료
 - 1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
 - 7) 기타
5. 약리작용에 관한 자료
 - 가. 효력시험자료
 - 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
 - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
 - 1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
 - 2) 흡수
 - 3) 분포
 - 4) 대사
 - 5) 배설
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
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 미도스타우린은 FLT-3 억제제인 신물질의약품으로서 본 신청품목은 ‘의약품 등의 품목허가·신고·심사규정’ 제2조 제5호 희귀의약품에 해당함.
- 신청품목은 1. FLT3 유전자 변이 양성을 나타내는 새로 진단받은 급성 골수성 백혈병 환자들의 표준 유도항

암화학요법과 공고요법의 항암화학요법제와의 병용, 2. 공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병에 대하여 희귀의약품으로 지정되었으며 본 품목허가신청은 해당 질환에 대하여 희귀의약품으로 품목 허가 신청하였음.

- FLT3 돌연변이를 타겟으로 하는 AML에 대한 국내 기허가품목은 없음.
- ‘FLT3 유전자 변이 양성을 나타내는 급성 골수성 백혈병 신규진단 환자들의 표준 관해유도제와 강화 항암화학요법제와의 병용치료’로 위약 대비 우월성을 평가하는 3상 임상시험에서 유도요법과 강화요법에서의 병용요법에서 미도스타우린의 임상적 개선을 보였음. FLT3 돌연변이 AML 환자는 충족되지 않은 상당한 의학적 수요가 있는 집단으로 표준 화학요법 이후 반응은 기간이 짧으며, 전체 생존이 불량함. 신청요법인 표준 유도/강화 화학요법에 미도스타우린을 추가하는 것이 OS 및 EFS를 유의하게 개선하고, DFS를 연장시킬 것으로 예상됨. 미도스타우린의 안전성 프로파일은 잘 규명되었으며, 유도/강화 화학요법에 미도스타우린을 추가하는 것은 위약 대비 감염 또는 출혈 사건 위험을 증가시키지 않았으며, 다른 안전성 결과 또한 미도스타우린 및 위약 군 사이에 대체로 유사하였음. 따라서 FLT3 돌연변이 AML 환자에서 기존 표준유도 및 강화요법에 본 약제를 추가하는 것은 임상적 이득이 있을 것으로 사료됨.
- ‘진행성 전신비만세포증’에 대해 국내 기허가된 치료제는 없음.
- ‘진행성 전신비만세포증’의 신청 효능효과 및 용법용량을 입증하는 자료로서 2상 임상시험에서 클론성 혈액학적 비-비만세포 계통 질환 (AHNMD)을 동반하거나 동반하지 않은 공격성 전신비만세포증(ASM) 또는 비만세포 백혈병(MCL)*을 중합하여 진행성 전신비만세포증(Advanced SM) 환자를 대상으로 안전성 및 유효성을 평가하였으며 대상 환자에서 유효성을 확인하였음. 국내 해당 질환에 대한 기허가 치료제는 없으며 유병률이 낮으므로 제7조 6호 바목에 의거 치료적 탐색시험으로서 치료적 확증 임상시험자료를 갈음할 수 있음.
- 안전성과 관련하여 미도스타우린과 관련된 주요 유해 작용은 오심, 구토, 및 설사이며, 이들은 필요에 따라 보조 조치 및 미도스타우린 용량 조절 또는 투여 중지를 이용하여 효과적으로 관리될 수 있음. 심전반적 임상개발프로그램에서 간질성 폐질환, 폐렴이 발생하였으며 간질성 폐질환 또는 폐렴을 시사하는 폐 증상에 대하여 모니터링하며 이들 증상을 시사하는 3등급 이상 폐증상이 나타나는 경우 중단하도록 경고항에 설정함.
- 비임상시험자료는 희귀의약품 허가에 적합함.

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 항악성종양제(421)
- 약리작용 기전: FLT-3 inhibitor
- 당해 의약품의 간단한 특징점: 미도스타우린은 FLT3 수용체 신호전달을 억제하고 ITD 및 TKD 변이형 수용체를 발현하거나 또는 야생형 수용체를 과발현하는 백혈병 세포에서 세포 주기 정지와 세포자멸사를 유도함.

1.2. 기원 및 개발경위

- 미도스타우린은 FLT3 및 KIT 키나아제를 포함하는 다양한 수용체 티로신 키나아제 (receptor tyrosine kinase)를 억제한다. 미도스타우린은 FLT3 수용체 신호전달을 억제하고 ITD 및 TKD 변이형 수용체를 발현하거나 또는 야생형 수용체를 과발현하는 백혈병 세포에서 세포 주기 정지와 세포자멸사를 유도한다. 미도스타우린은 야생형 및 D816V 변이형 KIT를 모두 억제하여 KIT의 이상 신호전달을 간섭하고 비만 세포 증식과 생존, 그리고 히스타민분비를 억제한다. 또한, FGFR 또는 VEGFR2와 같은 기타 몇몇 수용체 티로신 키나아제를 억제할 뿐만 아니라 세린/트레오닌 키나아제 계열 PKC(Protein Kinase C)도 억제한다. 미도스타우린은 이들 키나아제의 촉매 도메인(catalytic domain)에 결합하고 세포에서 각 성장 인자의 분열촉진(mitogenic) 신호전달을 억제하여 성장 정지를 초래한다. FLT3-ITD를 발현하는 AML 세포주에서 다수의 화학요법제와 (메토트렉세이트 제외) 미도스타우린을 병용했을 때 성장억제에 대한 상승효과가 확인되었다.
- 미도스타우린의 임상 개발은 1994년에 시작되었으며 전신성 비만세포증(SM) 및 급성골수성백혈병(AML)에 대한 개발이 진행되었다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 급성 골수성 백혈병(AML) : AML은 성인에서 가장 흔한 유형의 급성 백혈병 중 하나이다. 이는 후천적 돌연변이뿐 아니라 질병 진행에 영향을 미치는 세포유전적 및 후성유전적 변화의 존재를 특징으로 하는 질환이다. 현재, AML을 분류하고 그 예후를 예측하는 데 가장 일반적으로 인정되는 접근법은 특정 세포유전적 이상의 존재여부와 함께 NPM-1, FLT3-ITD, 및 CEBPA와 같은 돌연변이의 발현을 고려한다. AML 신규 진단 환자의 약 30%가 FLT3 유전자돌연변이를 가지고 있으며, 이는 보통 ITD형 돌연변이 (AML 환자의 약 20%) 또는 TKD의 돌연변이(AML 환자의 약 6-8%)이다. FLT3 유전자는 Class III 티로신 키나제 수용체 군의 단백질을 부호화하며, 정상 조혈 전구 세포의 증식 및 분화에 중요한 역할을 한다. 특히 FLT3-ITD 돌연변이 중, 야생형 FLT3와의 상대 비율이 높은 경우는 불량한 예후와 관련이 있다. 젊은 AML 환자에서 관해를 유도하기 위한 초기 요법은 지난 30년간 거의 변하지 않았으며, 이는 시타라빈 및 다우노루비신을 이용한 '7 + 3' 관해 유도 요법 이후, 관해 공고를 위하여 고용량 시타라빈이 투여되는 형태의 화학요법이다. 이 치료법의 5년 생존율은 60세 미만의 환자에서 30-40%이고, 보다 고령의 환자에서는 15% 미만이다. 불량한 예후가 예측되는 환자는, 표준 유도 화학요법을 통해 관해에 도달한 후 임상시험에 등록을 하거나 조혈모세포이식(SCT)실시를 권장한다. 현재 승인된 FLT3 표적 요법은 없다. FLT3 유전자 돌연변이의 불량한 예후와 적절한 치료법의 부재를 고려했을 때, FLT3 돌연변이 AML 환자에서 충족되지 않은 의학적 수요가 존재하고 이를 충족시켜 줄 효과적인 치료제의 개발이 필요하다.
- 진행성(Advanced) 전신성 비만세포증 (Systemic Mastocytosis, SM) : 공격성 전신성 비만세포증(Aggressive systemic mastocytosis, ASM), 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증(systemic mastocytosis with associated hematological neoplasm, SM-AHNMD), 비만세포 백혈병(mast cell leukemia, MCL)를 통칭하는 상위 질환명칭 : 진행성 SM은 기관 부전 및 사망으로 이어지는 점진적 기관 파괴를 특징으로 하며, 이런 환자에게는 비만세포를 줄이고 점진적 기관 파괴를 예방할 수 있는 항신생물요법이 필요하다. 공통 활성화 D816V KIT 돌연변이가 없거나 KIT 돌연변이 상태가 알려지지 않은 진행성 SM 환자의 치료에 대하여 미국을 비롯한 몇몇 국가에서 승인된 이매티닙을 제외하고는 허가된 치료법은 존재하지 않는다.
진행성 SM 환자는 비만세포에서 유래한 매개인자 관련 증상 및 기관 손상으로 인해 삶의 질이 저하되고 예상 수명이 단축되지만 현재 진행성 SM에 대하여 표준으로 인정되는 치료가 존재하지 않아 치료제 개발이 시급한

상황이다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 미도스타우린과 관련된 주요 유해 작용은 오심, 구토, 및 설사이며, 이들은 필요에 따라 보조 조치 및 미도스타우린 용량 조절 또는 투여 중지를 이용하여 효과적으로 관리될 수 있음.
- 전반적 임상개발프로그램에서 간질성 폐질환, 폐렴이 발생하였으며(일부 치명적 사례 포함) 이에 간질성 폐질환 또는 폐렴을 시사하는 폐 증상에 대하여 모니터링하며 이들 증상을 시사하는 3등급 이상 폐증상이 나타나는 경우 중단하도록 경고항에 설정함.
- 비임상시험에서 배태자 독성이 있는 것으로 나타났으므로 임부에 투여시 태아에 치명적일 수 있음. 이와 관련하여 경고항에 설정하여 정보를 제공하도록 함.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정(희귀의약품 지정에 관한 규정 제2018-3호, 18.1.3.)

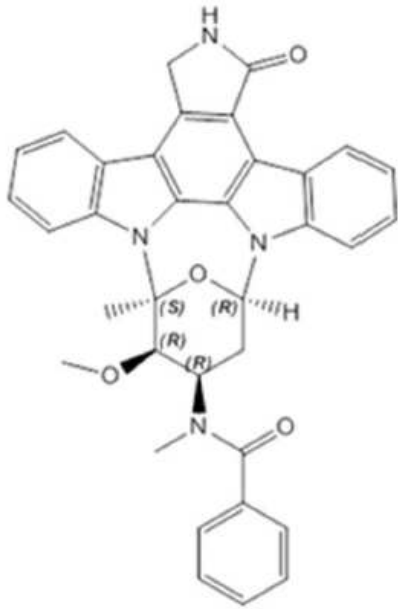
연번	성분명(일반명)	대상 질환
229	미도스타우린(경구제)	1. FLT3 유전자 변이 양성을 나타내는 새로 진단받은 급성 골수성 백혈병 환자들의 표준 유도항암화학요법과 공고요법의 항암화학요법제와의 병용 2. 공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 미도스타우린
- 일반명 : Midostaurin
- 분자식 : $C_{35}H_{30}N_4O_4$ (mw 570.65)
- 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(미생물한도, 입자도) ☒ 정량법 ☐ 표준품/시약·시액
**시험항목이 설정된 경우 ☒로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

☒ 성상 ☒ 확인시험 시성치 (☐ pH ☐ 비중 ☐ 기타)
 순도시험 (☒ 유연물질 ☐ 기타) ☐ 건조감량/수분
☐ 특수시험 ☐ 기타시험 ☒ 함량시험 ☐ 표준품/시약·시액
**시험항목이 설정된 경우 ☒로 기재한다.*

제제시험

☒ 봉해/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

- 결과

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH 30℃/75% RH	1차 : 이중 PE백 2차 : 드럼	적합
가속시험	40℃/75% RH		적합
광안정성	전체 120만 룩스시 이상 UV 200 와트시/m ² 이상	노출	빛에 직접 노출 시 불안정

*기타 가속시험

- 결론

- 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 수행한 결과 6개월 간 가속시험에서 유의적인 변화가 없고 60개월 간 장기보존시험에서 변화·변동 없이 안정하였으며, 빛에 노출시 불안정함

3.2. 완제의약품의 안정성

- 신청사항: 기밀용기, 습기를 피해 30℃ 이하보관, 제조일로부터 36개월

- 시험결과

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	Al-Al	적합
	30℃/75% RH		
가속시험	40℃/75% RH		
광안정성	전체 120만 룩스시 이상 UV 200 와트시/m ² 이상	노출	빛에 민감하지 않음

*기타 가속시험

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 습기를 피해 30℃ 이하보관, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 수행한 결과 6개월 가속시험 및 36개월 이상의 장기보존 시험에서 기준에 적합하므로 신청한 사용기간(제조일로부터 36개월)은 인정되는 것으로 사료됨. 다만, 신청한 저장방법(습기를 피해 30℃ 이하 보관)에서 하한치를 포함하여 설정할 필요가 있어 '습기를 피해 실온 (1~30℃)보관'으로 시정함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수
단회투여 독성시험	마우스	po	단회	1280, 2000	O
				1400, 2000	O

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수
		랫드	iv	단회	60	O
			po	단회	1280	O
					1280	O
		비글견	iv	단회	10	O
			po	단회	120	O
			iv	단회	1	O
반복투여 독성시험		랫드	po	2주	10, 30, 100	O
		랫드	po	3개월	10, 20, 30	O
				26주	30, 60, 100	O
				6/12개월	3, 10, 30	O
		랫드	iv	3개월	1, 3, 10	O
		비글견	po	3개월	3, 10, 30	O
				3개월	0.3, 1, 3	O
				6/12개월	1, 3, 10	O
		원숭이	iv	4~14일	4, 6, 8, 12	O
원숭이	iv	3개월	0.6, 2, 6	O		
유전독성 시험	복귀돌연변이	Ames	in vitro	-	312.5~5000 ug/plate	O
	염색체 이상	CHO	in vitro	-	0.025~25 ug/mL	O
	소핵	랫드	po	단회	50, 100, 200	O
생식· 발생 독성시험	Seg I	랫드	po	M:3개월 F:5주	10, 30, 60	O
	Seg II	랫드	po	GD 6~17일	3, 10, 30	O
				GD 6~17일	3, 10, 30	O
		토끼	po	GD 7~20일	10, 30, 75	O
	GD 7~20일			2, 10, 20	O	
	Seg III	랫드	po	GD 6~수유 21, 22, 23 일	5, 15, 30	O
발육기	랫드	po	63일	2, 5, 15	O	
광독성		마우스	po, iv	단회	(po) 30, 100, 300 (iv) 3, 10, 30	O
국소독성시험 (국소내성시험)		마우스	경피	3일	0.3%, 3%, 30%(w/v) 7.5, 75, 750	O
					15%, 30%(w/v) 375, 750	O
		기니피그	iv/sc	8주	1, 5	O
iv 내약성		토끼	iv	5일	0.6%	O
				0.1%	O	
			단회	0.179mg/kg	O	
눈자극		소각막	in vitro	-	20 ug/mL~200 mg/mL	O
불순물(513-03) 적합성		랫드	po	4주	PKC421±5%513-03(분해산 물)	O
불순물(513-03) 유전독성		Ames	in vitro	-	1.6~5000 ug/plate	O
		말초혈액인간림 프구	in vitro	-	1.2~25.9 ug/mL	O
병용투여		랫드		5주	다우노루비신 1~3일 1.2mg base/kg/day, Ara-C 첫 7일 동안 2.7mg/kg, ±미도스타우린 10, 30mg/kg	O

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 경구 투여한 미도스타우린의 급성 독성은 마우스, 랫드 및 개에서 각각 2000, 1280, 및 120 mg/kg까지의 용량에서 평가되었다. 경구 투여 시 LD50은 마우스에서 ≥ 2000 mg/kg, 수컷 랫드에서 >1280 mg/kg이었다. 암컷 랫드에서 1280 mg/kg 용량이 치사와 관련되었다. 정맥 주사 시 LD50은 마우스에서 > 60 mg/kg 및 랫드에서 > 10 mg/kg이었다. 개에서, 미도스타우린 120 mg/kg의 단회 경구 용량은 설사, 구토, 침분비 및 사료 섭취 감소와 관련되었다. i.v. 1 mg/kg 단회 투여 후 미도스타우린-관련 효과는 나타나지 않았다.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 반복투여독성시험을 랫드 및 개 (13주, 26/52주 경구 시험, 랫드 13주 iv 시험), 마우스 (1개월 경구 시험) 및 원숭이 (2주 및 13주 i.v 시험)에서 수행하였다.
- 반복투여시험에서, 미도스타우린은 위장관 (구토, 설사, 및 점막 변화), 고환 (정자형성 감소), 골수 (세포충실성 저하), 및 림프 기관 (고갈/위축)을 비롯한 증식 조직에 대한 영향과 관련이 있었다. 골수 및 림프 기관에 대한 영향은 혈액학적 변화로 골수 세포 및 적혈구 파라미터의 감소를 수반하였다. 구토를 제외하고, 관찰된 영향은 미도스타우린의 약리학적 활성 (세포 성장 저해)에 기인한 것으로 볼 수 있다. 또한, 미도스타우린은 랫드에서 아미노전이효소 증가, 개에서 심박수 감소 및 이로 인한 PQ 간격의 생리적 연장을 유발하였다. 일반적으로, 독성 시험에서 관찰된 영향은 1 개월 회복 기간 종료 전에 완전히 가역되었거나 가역성의 분명한 징후를 보였다.
- 랫드 및 개에서 관찰된 위장 영향은 고용량을 평가한 2 주 이하의 단기 시험에서 더욱 현저하였다. 점막 변화가 주로 랫드에서 ≥ 100 mg/kg/day 에서 발생하였고 장에서 움 과형성, 용모 위축, 공포화, 및 과형성, 그리고 고유관 세포충실성 저하를 비롯한 일련의 상피 변화로 이루어졌다. 2 주 랫드 시험에서 점막 부종을 수반하거나 수반하지 않은 상피 과형성이 대장에서도 나타났고, 점막 위축이 선위에서 관찰되었다. GI 점막에 대한 미도스타우린의 자극 효과를 제시하는 변화가 랫드의 위에 나타났고, 비선위의 과다각화증 및 미란/궤양이 이에 포함되었다. 개에서 용량을 제한하는 구토가 ≥ 30 mg/kg/day 에서 관찰되었으나 GI 점막에 대한 영향은 특별한 점이 없었다.
- 개에서 정자형성 저해가 13 주 투여 후 ≥ 3 mg/kg, 52 주 투여 후 10 mg/kg/day 용량에서 관찰되었다. 개에 3, 10, 30mg/kg 용량으로 3개월 경구 투여시 고환, 부고환, 및 전립선 중량의 감소, 고환의 정자형성 저하, 부고환의 정자부족증, 무정자증, 또는 정자 잔여물이 모든 용량에서 나타났고, 전립선 위축 및 위의 소포 림프 과형성이 ≥ 10 mg/kg 용량에서 관찰되었다. 30mg/kg 에서 모든 기관 중량 및 조직병리학 변화가 회복기 이후 완전히 또는 부분적으로 가역되었다. 수컷 개에서 0.3, 1, 또는 3 mg/kg 용량으로 수행된 13 주 반복 투여 시험에서는 정자형성 감소가 관찰되지 않았다. 이들 시험에서 개들의 미도스타우린 전신 노출이 용량 군들에 걸쳐 유사하였으므로, 결과의 차이는 개별 동물의 민감성을 반영할 가능성이 높다. 정자형성에 대한 영향은 4 주 회복기 후에 여전히 나타났으나, 회복의 증거가 있었다. 개에서 정자형성 기간을 고려하였을 때 1 개월 회복기 안에 완전한 가역이 발생하지 않았을 수 있다.
- 랫드에서 미도스타우린 투여는 장기 시험 (13-52 주)의 ≥ 10 mg/kg 용량에서, 2 주 이하의 시험에서는 더 높은 용량에서 간 효소 변화 (ALT 및 AST 활성 증가)와 일관되게 관련이 있었다. 간 효소 증가는 개의 52 주 시험에서 ≥ 3 mg/kg/day 용량, 원숭이 14 일 및 13 주 IV 시험의 ≥ 6 mg/kg/day IV 용량에서도 나타났다.

일반적으로, 간 효소 증가는 간의 형태학적 변화를 수반하지 않았다.

- 개에서, 심박수 감소 및 PQ 간격 연장을 특징으로 하는 심혈관계 영향이 13 주 투여 후 10 및 30 mg/kg 용량의 개별 동물에서 관찰되었다. 현저한 심박수 감소를 보이는 30 mg/kg 수컷 1 마리에서 전도 장애를 제시하는 산발적 방실 차단이 나타났다. P-Q 간격의 경미한 연장을 수반한 심박수 감소는 52 주 시험의 제 26 주 또는 52 주에 3 및 10 mg/kg 의 몇몇 동물에서도 나타났다. 두 시험 모두에서 심장에서 관련 형태학적 변화가 발견되지 않았다.
- 랫드 및 원숭이에서 IV 투여 경로를 이용하여 최대 13 주 반복투여독성시험이 수행되었다 IV 시험에서 보고된 결과는 경구 시험에서 보고된 결과와 유사하였다 (혈액학, 아미노전이효소 증가, 및 고환 영향). 원숭이에서 IV 투여 후 구토가 관찰되었는데, 이는 GI 의 국소 농도에 기인한 것이 아니라 중추에서 매개되었을 가능성이 높음을 시사한다.
- 13주 반복투여 후 NOAEL은 랫드에서 10mg/kg, 개에서는 30mg/kg까지 투여시 확립되지 않았다. 고환 독성에 대한 평가에서 3mg/kg까지 투여시 NOEL은 1mg/kg 이었다.
- 12 개월 투여 후 NOAEL은 개에서 1 mg/kg, 랫드에서 3 mg/kg 이었다.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 박테리아를 이용한 복귀돌연변이, 포유류 배양세포를 이용한 체외 염색체 이상 시험(CHO) 및 랫드 생체내 소핵 시험에서 미도스타우린의 유전 독성 근거는 나타나지 않았다. 미도스타우린은 대사 활성화 유/무 조건에서 돌연변이를 유발하지 않았다.

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

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 교미-전, 교미, 및 교미-후 기간 중에 수컷 및 암컷 랫드에서 PKC412 투여는 60 mg/kg 에서 수컷의 사망, 정자 운동성 변화와 이로 인한 임신 비율 감소, 재흡수 및 착상 전후 소실 증가, 생존 태자 수 감소를 유발하였고 모든 용량 수준에서 정세관 위축을 유발하였다. 수태능 및 전반적 생식능에 대한 NOEL 30mg/kg

4.2.4.2. 배 · 태자발생시험 (신약만 해당)

- 랫드 대상 배태자 발생시험에서 30 mg/kg 용량까지 어미 동물은 PKC412 투여의 영향을 받지 않았다. 후기 재흡수 수의 용량 의존적 증가와 30 mg/kg 에서 태자 체중 감소 및 두정간골/척추 중심의 골화 감소로 제시된 바와 같이 PKC412 는 모든 용량에서 태자 독성을 갖는 것으로 나타났다. 3 또는 30 mg/kg 투여군에서 전신 부종을 보인 태자가 있었다.
- 토끼 대상 배태자 발생시험에서 모체 독성이 모든 용량(2, 10, 20mg/kg)에서 나타났고, 이로 인해 ≥ 10 mg/kg 용량에서 유산 및 조기 안락사가 발생하였다. 태자 독성 (태자 체중 감소로 나타남)이 20 mg/kg 에서, 그리고 더 적은 정도로 10 mg/kg 에서 나타났으며, 이로 인해 일부 뼈에서 골화 지연이 증가하였다. 배자 독성은 관찰되지 않았다. 배태자 발생 독성에 대한 NOEL은 2 mg/kg으로 추정된다.

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 랫드 대상 임신 제 6 일부터 분만 후 제 21, 22, 또는 23 일까지 5, 15, 30 mg/kg 용량으로 F0 세대 어미 동

물에게 경구 투여된 PKC412 는 F0 세대 어미 동물에서 30 mg/kg 에서 체중 증가, 모든 용량에서 먹이 섭취 증가, 및 용량 의존적인 유연 증가를 유발하였다. 모체 생식능에 대한 유해 영향으로는 30 mg/kg 에서 난산의 징후를 보인 어미 동물 및 낮은 생존 산자 수가 있었다. F0 동물에서 모체 생식능에 대한 NOAEL 이 15mg/kg 으로 판단되었다. 후대 동물의 경우, 낮은 체중이 30 mg/kg 의 수컷 및 암컷 출생자에서 나타났으며, 이유 후 지속되었다. 완전 개안까지 일수 및 청각 놀람 반사의 개체 발생 변화가 30 mg/kg 에서 나타났다. F1 세대에 대한 NOAEL은 15 mg/kg 으로 추정된다.

4.2.4.4 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- 랫드 대상 분만 후 제 7일부터 70 일까지 2, 5, 및 15 mg/kg 용량으로 PKC412 의 일일 경구 투여시 15 mg/kg 에서 체중 감소로 확인된 독성이 유발되었다. 폐의 출혈 및 혼합 세포 침윤, 장간막 림프절의 적혈구 증가증/적혈구 포식을 비롯한 현미경적 변화가 15 mg/kg 에서 투여종료 시 확인되었다. 수컷의 폐에 남아있었던 혼합 세포 침윤을 제외하고, 다른 모든 소견은 완전히 가역되었다. 신체 발달, 감각 기능, 행동, 또는 생식기능에 대한 영향은 관찰되지 않았다. NOAEL 은 5 mg/kg 으로 추정되었다.

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- 마우스 대상 국소 림프절 시험에서 (30%, 15%(w/v) 농도) 알레르기 변화가 없었으며 따라서 마우스 피부 감작제가 아니었다.
- 기니피그 대상 항원성 시험(iv 1mg/kg, sc 5mg/kg)에서 항원성은 관찰되지 않았다.
- 마우스 대상 광독성 시험결과 30, 100, 300mg/kg 용량으로 경구 투여시 경미한 피부반응은 300mg/kg에서만 나타났으며, 30mg/kg 이하 용량으로 정맥투여시 피부반응 나타나지 않았다.
- 병용투여 독성시험은 다우노루비신 및 Ara-C와 병용투여된 PKC412의 독성을 평가하였으며 수컷 랫드에서 30 mg/kg 용량으로 35 일간 PKC412 투여는 혈액학 파라미터에 대한 영향과 비장, 흉선, 골수, 장간막 림프절, 및 소장 조직병리학적 변화를 유발하였다. 다우노루비신/Ara-C 단독 투여 또는 PKC412 단독 및 병용 투여 동물 몇몇의 망막 혈관구조에서 관찰된 경미한 안과학적 변화의 독성학적 유의성은 모호하다. PKC412 단독 투여와 비교하여, PKC412 및 다우노루비신/Ara-C 병용 투여 시 시험 초반에 체중, 먹이 섭취, 및 혈액학 파라미터에 대한 영향이 약간 더 현저하게 관찰되었다.
- 랫드 대상 원료의약품의 분해산물(513-03) 평가 시험에서 4 주 동안 일일 경구 투여(PKC412, PKC412 + 5% 513-03 (PKC412 분해 산물)시 513-03 유무와 관계없이 관찰된 독성은 발생률 및 중증도 측면에서 대체로 유사하였다.
- 완제의약품 유연물질 513-03에 대한 박테리아를 이용한 복귀돌연변이, 말초혈액인간림프구를 이용한 체외 염색체 이상 시험에서 영향 없었다.
- in vitro 눈자극 평가(소각막 혼탁 분석시험)에서 눈자극 위험 없는 것으로 나타났다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 반복투여독성시험으로 랫드 6/12개월, 비글견 6/12개월, 이외 원숭이 3개월, 생식발생독성시험에서 랫드에서의 수태능 및 초기배시험, 랫드 및 토끼에서의 배태자발생시험, 랫드에서의 출생전후발생시험, 랫드 대상 발육기 시험 자료 제출하였다.
- 반복투여독성시험에서, 확인된 주요 표적 장기는 위장관 (개와 원숭이에서 설사, 점막변화, 및 구토), 고환 (정

자 발생 감소), 골수 (저세포충실도) 및 림프 기관 (고갈/위축) 이었다. 골수 및 림프 기관에 대한 효과에는 백혈구, 림프구 및 적혈구 파라미터 감소의 혈액학적 변화가 동반되었다. 랫드 및 3개월 기간 이상 장기 시험의 개 및 원숭이에서 간효소 증가 (ALT 및 AST)가 일관적으로 관찰되었다. 이에 상응하는 간의 병리학적 변화는 나타나지 않았다. ≥ 3 mg/kg 용량에서 개에서 정자발생 억제가 관찰되었다. 투여 12개월 후 NOAEL은 개에서 1 mg/kg, 랫드에서 3 mg/kg이었다. 미도스타우린의 독성 시험 결과는 임상적 AE를 면밀히 반영하며, 전 임상 자료에 의한 임상적 유해 효과의 양호한 일관성 및 예측성을 시사한다. 혈당, 리파제, 아밀라제 및 폐독성 증가와 같은 일부 결과는 질병과 관련되었을 수 있으며, 이는 독성 시험에 사용된 정상 동물에서는 나타나지 않았다.

- 경구 배태자 발생 시험에서, 후기 재흡수 증가가 모든 용량에서 관찰되었고, 30 mg/kg 용량을 투여 받은 랫드에서 태자 성장에 대한 영향이 모체 독성을 동반하지 않고 관찰되었다. 토끼에서는, ≥ 10 mg/kg/day 용량에서 태자 성장 지연과 관련된 모체 독성이 나타났다 반복 투여 독성 시험에서 주로 개의 고환에서 미도스타우린 관련 효과가 나타났고, 랫드 수태능 시험에서 60 mg/kg/day 용량에서 정자 수 및 운동성 감소가 관찰되었다. 암컷에서도 60 mg/kg 용량에서 수태율 파라미터 감소 (임신을 감소, 재흡수 증가, 착상 전후 소실, 및 생존 가능한 태자 수 감소)가 나타났다. 미도스타우린은 30 mg/kg/day 용량에서 출생후 발생기 중 성장 감소와도 관련되었다.
- 유전독성시험(in vitro, in vivo)에서 모두 음성으로 유전독성을 유발하지 않았다.
- 인체 중 광독성 위험은 낮다. 자외선광 존재 하에 경구 300 mg/kg 용량에서 마우스에서 경미한 피부 반응이 관찰되었다
- 각 성분에 대하여 유연물질에 대한 유전독성시험(in vitro)을 통하여 수행하여 잠재적 유연물질에 대한 영향 없음이 확인되었다.
- 병용요법에 대한 반복투여독성시험은 5주 수행하였으며 PKC412 단독 투여와 비교하여, PKC412 및 다우노루비신/Ara-C 병용 투여 시 시험 초반에 체중, 먹이 섭취, 및 혈액학 파라미터에 대한 영향이 약간 더 현저하게 관찰되었다.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 효력시험으로 in vitro 키나제에 대한 평가에서, 미도스타우린은 FLT3 및 KIT 발암 변이형 및 야생형의 강력한 (나노몰 수준) 억제를 나타냈다. 미도스타우린은 중양 세포에서 세포 예정사 (세포자멸사)의 강력한 유도제이다. AML 환자로부터 유래한 FLT3 변이형을 발현하는 세포주는 미도스타우린-유도성 세포사에 특히 균일한 감수성을 나타낸 반면, 다른 세포주에서는 다른 감수성을 나타낸다. 미도스타우린은 표준 항암화학요법과 병용 시에도 항증식 활성을 나타낼 수 있다. 인체 백혈병 세포를 피하 이식한 마우스에 투여 시, 미도스타우린은 이중이식편의 성장을 억제하며, 마우스 AML 모델에서 백혈병 부담을 경감시키고, 생존을 연장시킨다.
- 안전성 약리시험은 GLP에 따라 수행되었다. CNS의 주요 기능에 대한 미도스타우린의 영향의 위험이 낮은 것으로 시사되었다. 치료 노출에서 인체 내 미도스타우린과 두 가지 대사물에 대한 hERG-관련 QTc 간격 연장 위험은 낮은 것으로 사료된다. 생체내, 미도스타우린 투여는 랫드와 개에서 심박수 감소, 랫드에서 혈압 감소 및 개에서 P-Q 간격 연장을 초래하였다.
- 모든 동물종에서 $[^{14}\text{C}]$ 미도스타우린의 경구 흡수는 중등도-높은 수준이었으며 생체이용률은 낮은-중등도 수준이었다. $[^{14}\text{C}]$ 미도스타우린의 방사성활성이 랫드 조직으로 광범위하게 분포하였다. 대부분의 조직 중 농도는

혈중 농도보다 높았으며, 최고 방사성활성은 경구 투여 후 간에서 관찰되었고 정맥내 투여 후 갈색 지방, 부신 및 간에서 확인되었다. [14C]미도스타우린은 랫드, 개 및 인체에서 높은 단백 결합을 나타냈다 (>98-99%). 미도스타우린은 랫드, 개, 토끼 및 인체내에서 광범위하게 대사되었으며 관찰된 주요 생체변환 경로에는 히드록시화, O-탈메틸화, N-탈메틸화 및 아마이드 가수분해가 포함되었다. 모든 동물종에서의 주요 순환 성분은 미도스타우린과 CGP52421 (두 가지 에피머) 이었다. 방사성활성은 주로 분변을 통해 배설되었다. 미변화 미도스타우린은 혈장 중 관찰된 바에 비해 (38%), 랫드 모유에서 더 높은 농도로 존재하였다 (51%). 임신한 랫드에 [14C]미도스타우린 투여시 방사능이 태자에게 중등도로 분포하였다.

- 미도스타우린에 대한 생체의 대사 및 운반체 상호작용을 평가하였다.

5.2. 효력시험

- In vitro

- 미도스타우린의 키나제 효소 억제 평가

: 미도스타우린은 몇몇 티로신 및 세린/트레오닌 키나제는 나노몰 범위의 IC₅₀ 으로 저해하였으며 FLT3 키나제에 대한 저해 활성이 19.8 nM 으로 측정되었다.

: KIT, 종래의 PKC 동형, PPK, src-군 키나제 SYK, 및 혈관형성촉진 키나제 KDR (VEGFR2)에 대한 미도스타우린의 항-효소 활성이 IC₅₀ <1 μM 로 보고되었다.

: 미도스타우린의 결합 친화력이 180 가지 이상의 정제 키나제 또는 키나제 영역에 대하여 측정한 결과 종양 유발성 돌연변이형 FLT3 및 KIT 는 미도스타우린에 대한 친화력이 가장 높은 키나제에 속하였다.

- 미도스타우린의 FLT3 돌연변이 AML 세포 증식 저해

: AML 에 관련된 FLT3 돌연변이를 발현하는 마우스 pro-B 세포주 BaF3 을 이용한 증식 분석시험에서 미도스타우린은 나노몰 범위에서 형질전환 활성이 있는 FLT3-ITD 및 FLT3-TKD 돌연변이체 모두의 세포 성장을 저해하였다.

: FLT3-ITD 의존적 AML 세포주인 MV4-11 세포에서 미도스타우린의 항증식 활성 (IC₅₀ 으로 표시)이 이후 몇몇 그룹에 의해 다른 방법 및 다양한 조건으로 측정되었고 (Furukawa et al 2007, <35 nM; Ogderel et al 2008, 34 ± 6 nM; Zarrinkar et al 2009, 12 ± 1 nM), 재현성이 있는 것으로 확인되었다.

: 96 명의 환자로부터 얻은 동결보존 일차 AML MNC 를 이용한 MTS 기반 세포독성 분석시험에서 IC₅₀ 은 1-10 μm 범위였다.

- 돌연변이형 KIT 를 발현하는 비만세포주의 증식 저해

: AML, 전신 비만세포 질환, 및 위장관 기질 종양에 관련된 KIT 돌연변이를 발현하는 BaF3 세포주에서 대부분의 KIT 돌연변이체를 저해하였다.

: 인간 비만세포주 HMC-1.1 및 HMC-1.2 를 이용하여 미도스타우린이 KIT 수용체 인산화 및 증식에 미치는 저해 효과가 추가로 분석한 결과 두 세포주 모두에서 1 μM 미도스타우린으로 수용체 인산화의 완전 저해가 관찰되었고, 미도스타우린에 의한 항증식 효과의 IC₅₀ 값은 HMC1.2 를 발현하는 D816V / V560G 돌연변이체 vs. HMC-1.1 세포 변이만 발현하는 V560G 돌연변이체에서 50 - 250 nM 범위였다.

- 돌연변이형 KIT 를 발현하는 일차 비만세포의 증식 저해

: 잠복성 전신 비만세포증 (SSM)이 있는 단일 환자로부터 얻은 일차 비만세포(대부분 이매티닙에 저항성이 있는 D816V 양성 세포를 포함)에서 미도스타우린에 대한 IC₅₀ 값은 50 nM 에 가까웠다.

- AML 및 ASM 세포주에서 세포자멸사 유도

: 500 nM 미도스타우린 투여는 FLT3-ITD 를 발현하는(MV4-11) 또는 야생형 FLT3 을 과발현하는 (SEMK2-M1) AML 세포주에서 Annexin V 염색으로 측정된 세포자멸사를 현저히 유도하였다. 100 nM 투여는 FLT3-ITD 를 발현하는 MV4-11 AML 세포주에서 Tunnel 분석시험으로 측정된 세포자멸사를 현저히 유도하였다. 세포자멸사의 조절자인 Bim 및 Puma 유전자 수준에서 세포자멸사를 유도하는 기전을 분석하기 위하여 FLT3-ITD 돌연변이가 있는 몇몇 AML 환자로부터 얻은 단핵 세포를 미도스타우린 (100 및 300 nM PKC413)에 노출시킨 결과 4 명의 환자의 AML 세포가 미도스타우린에 반응하였고 72 시간 후 생존 세포수의 감소를 보였다. 실시간 PCR 분석 결과 24 시간 PKC412 처리 후 Bim 및 Puma 의 유의한 상향 조절이 입증되었으며, 비투여 세포에 비해 1.3-4.7 배 증가하였다.

- AML 세포주에서 미도스타우린 병용의 효과

: 다우노루비신 또는 시타라빈 (Ara-C)과 고정 비율로 병용하여 시험한 결과 가장 정확하게 정해진 용량/효과 범위에 걸쳐 1 미만의 병용 지수를 반복하여 나타냈다.

: FLT3-ITD 를 발현하는 3 가지 AML 세포주에서 미도스타우린과 많은 화학 치료제 (메토트렉세이트 제외) 사이에 상승적 상호작용이 발견되었다. B-세포 ALL 세포주 BALL-1 및 KG-1 또는 U937 에서는 주로 상가적 또는 길항적 상호작용이 관찰되었다.

- ASM 세포주에서 미도스타우린 병용의 효과

: 미도스타우린 + 몇몇 TKI 또는 표준 치료제가 인간 비만세포주 HCM-1 에서 3H-티미딘 흡수를 통해 평가한 결과 미도스타우린은 성장 저해를 나타내는 데 있어 클라드리빈 (2CdA)과 협력하는 것으로 나타났지만, V560G 돌연변이체만 발현하는 HMC-1.1 세포 변이체에서는 오히려 상승적 약물 상호작용이 관찰되었고, 이는 D816V / V560G 돌연변이체를 발현하는 HMC-1.2 세포에서는 덜하였다.

- 미도스타우린은 비교적 빠르게 대사되며 주로 2 가지 주요 대사물 7-히드록시-유도체 CGP52421 (2 개의 에피머로 구성) 및 O-탈메틸화 산물 CGP62221 로 전환되는 것으로 나타났으며 전반적으로 대사물 CGP62221 은 생물학적 분석시험에서 미도스타우린과 유사한 표적 역가를 보였다. 두 번째 대사물 CGP52421 은 미도스타우린에 비해 최대 1 로그 약한 역가를 보였다. 7-히드록시-유도체 CGP52421 은 2 가지 에피머로 존재하는데, 이들은 세포 기반 분석시험에서 유사한 생물학적 활성을 보이는 것으로 확인되었다.

- FLT3 의존적 세포 시스템에서 수용체 자가 인산화 및 기질 인산화 저해

: 미도스타우린은 FLT3 수용체 및 이의 하류 표적인 STAT5 및 ERK 의 인산화를 용량 의존적 방식으로 저해하였다. 인산 신호의 감소가 관찰된 미도스타우린 농도는 FLT3-ITD 돌연변이체의 경우 30 nM, FLT3-TKD 돌연변이체의 경우 100 nM 이었다.

: 미도스타우린은 FLT3, STAT5, ERK 및 AKT 인산화를 농도 의존적 방식으로 저해하였다. 이들 결과에 의하면, 미도스타우린은 AML 세포에서 FLT3 신호전달 경로의 활성을 저해한다.

- ASM 세포 시스템에서 수용체 자가 인산화 저해

: 1μM 농도에서 KIT-D816V 인산화를 완전히 저제한 반면, 이매티닙은 효과가 없었고 닐로티닙 (AMN107)은 부분적으로만 효과가 있었다. 이러한 결과에 의하면, 미도스타우린은 ASM 세포에서 KIT-D816V 신호전달 경로의 활성을 저해한다.

• in vivo

- SC 이종이식 모델에서 FLT3-ITD 를 발현하는 MV4-11 세포에 대한 미도스타우린의 항종양 활성

: 5 및 20 mg/kg 1x/day, 7x/week 경구 투여는 실험에 걸쳐 종양 성장을 감소시켰고 최종 % T/C 가 각각 53 및 42 였다. 사후 Dunns 검정을 이용한 비모수적 일원 ANOVA 에 기반할 때, 이러한 차이는 통계적으로

유의하지 않았다. 50 및 150 mg/kg 1x/day, 7x/week 경구 투여는 실험에 걸쳐 용량 의존적인 중양 퇴행을 유도하였고, 최종 퇴행이 각각 58% 및 100%였다.

- FLT3-ITD 를 발현하는 마우스 골수 세포를 이식 받은 마우스에서 미도스타우린의 생체 내 항-백혈병 활성을 평가한 결과 100 mg/kg 미도스타우린 경구 투여가 위약 투여 대조에 비해 유의한 생존 이익을 제공하였다.
- FLT3-ITD 형질전환 마우스 모델에서 미도스타우린의 항-백혈병 활성을 평가한 결과 부형제 투여 대조군에 비하여 항-백혈병 활성을 보였다.
- B 또는 T 림프구 질환을 유발하는 FLT3-ITD 형질전환 마우스 모델에서 미도스타우린의 치료 활성을 평가한 결과 미도스타우린 투여 시 질환이 억제되고 생존이 통계적으로 유의하게 연장되었다.
- 이차 약리학
 - 미도스타우린이 약리학적 농도에서 호염기구 및 비만세포에서 항-IgE 로 유도된 히스타민 방출을 저해하는 것으로 확인되었다.
 - MDR(multi drug resistance, 다제 저항성) 은 mdr-1 유전자의 산물인 P 당단백질 (P-gp) 과다발현에 의해 유발될 수 있다. 미도스타우린은 Pgp 의 기능을 저해함으로써 P-gp 에 의해 매개된 MDR 표현형을 복귀시키는 것으로 확인되었다.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

• 개요

시험종류		시험계	투여 경로	결과
신경계	마우스	Functional Observational Battery(FOB) 0~1000 mg/kg	po	경미한 고체운동 및 미미하고 용량 비의존적인 운동실조를 제외하고 최대 용량까지 영향 없음
	랫드 뇌절편	신경전달물질 방출 및 흡수에 대한 영향 및 포스파티딜이노시톨 전환에 대한 영향 평가	in vitro	-사전에 표지된 랫드 뇌 절편에서 자극으로 유도된 [3H]noradrenaline(NA), [3H]serotonin (5-HT) 및 [3H]dopamine (DA) 방출을 미미하게 증가시켰으며, [3H]GABA 및 [3H]acetylcholine (ACh)에는 영향을 미치지 않았음. -10 μM 미도스타우린은 신경전달물질 [3H]NA 및 [3H]ACh의 기저 방출에 유의한 영향이 없었던 반면, [3H]5-HT 및 [3H]DA의 기저 방출은 각각 26% 및 81% 증가하였음. -랫드의 중뇌 시냅소솜에서 미도스타우린은 10 μM 에서 [3H]GABA의 기저 방출을 중등도로 (19%) 저해하였고, 100 μM 에서 [3H]NA, [3H]5-HT 및 [3H]GABA 흡수를 약하게 저해하였다. 마지막으로, 1 mM 미도스타우린은 1,4,5-triphosphate 5-phosphatase 및 inositol monophosphate phosphatase의 활성에 각각 영향 없었음.
심혈관계	hERG	HEK293 cells 6.8 μ g/mL(12 μ M)	in vitro	6.8 μ g/mL 까지 영향 없음. CGP52421:hERG 0.34 μ M에서 16.5%, 1.5 μ M에서 38.5%, 4.74 μ M에서 38.5%억제 CGP62221:hERG 1.21 μ M에서 11.3%억제
		HEK293 cells μ g/mL	in vitro	IC50 85.6 μ g/mL
	마취한 개	3, 8, 25mg/kg	iv	-8 및 25 mg/kg 에서 투여 전 수치와 비교하여 평균 동맥압 (MAP; 31-47%) 및 심박수(HR; 18-21%)의 유의한 용량-관

				련 감소 유발 -2.5 mg/kg/min 주입은 중증 저혈압 및 호흡 정지를 유도하였고 14-21 분 주입 후 (총 용량 35-53 mg/kg 투여 후) 치사 유발
개	반복투여독성시험에서 평가	po		13 주 시험 [시험 926041]에서 심박수 감소가 10 및 30 mg/kg 의 개별 동물에서 13 주 투여 이후 및 회복기 도중 (30 mg/kg 만 해당)관찰되었으며 이에 따라 P-Q 간격의 생리적 연장이 나타났음. 현저한 심박수 감소(145 에서 75 beat/min)를 보인 30 mg/kg 의 수컷 한 마리에서, 산발적 방실 차단이 나타났음. 심장에서 관련된 형태적 변화는 발견되지 않았음. P-Q 간격의 경미한 연장이 52 주 시험에서 제 26 주 또는 52 주에 3 mg/kg 및 10 mg/kg 의 몇몇 동물에서도 나타났음.
랫드	300 mg/kg	po		MAP, 심박수 영향 없음.

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 마이크로에멀전 제형에서의 [14C]미도스타우린의 흡수는 동물에서 상대적으로 느렸으며, Tmax는 4-8 h 이었다. 인체에서 흡수는 더 신속하였으며, Tmax는 1.7 h이었다. 흡수 정도는 랫드와 인체에서 높았고 (>90%), 개와 토끼에서는 중간수준이었다 (40 - 64%)
- 모든 시험종에서, 마이크로에멀전 제형은 다른 제형 보다 흡수율이 좋았으며 마이크로에멀전 제형의 생체이용률은 랫드 (9.3%) 및 토끼 (1.8%)에서 낮았고, 개에서는 중간 수준으로 나타나 (48.5%), 중등도-높은 수준의 초회 통과 대사가 시사되었다.
- 랫드, 토끼 및 개에 [14C]미도스타우린을 정맥 투여한 후, 총 전신 혈장 청소율은 중등도 수준이었다 (0.24 - 0.98 L/h/kg). 항정 상태 분포 용적도 중등도 수준으로 나타나 (1.20 - 3.77 L/kg), 방사성활성이 조직과 장기로 광범위하게 분포하는 것으로 나타난, 랫드 조직 분포 시험에서와 마찬가지로 미도스타우린이 조직으로 분포됨을 시사하였다. 미도스타우린의 말단 반감기는 랫드, 개 및 토끼에서는 비교적 짧았다 (3.2 - 7.3 h). 단회 경구 투여 후 인체 중 미도스타우린의 겔보기 말단 반감기는 비교적 길었다 (약 20 h).

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- 시험관내 단백질 결합은 모든 시험종에서 높았다 (>98-99%). 건강 자원자와 간장애 환자에서 유사한 생체의 단백질 결합 결과가 관찰되었다. 미도스타우린은 인체 α1-산성 당단백 (AGP)에 주로 결합하였다.
- 평형 겔여과법에 근거하여, [14C]미도스타우린과 그 두 가지 주요 대사물 ([14C]CGP52421(에피머 1 및 에피머 2) 및 [3H]CGP62221)은 랫드, 개 및 인체에서 혈장 단백질에 광범위하게 결합하였다 (>99.8%). 세 가지 성분의 단백질 결합은 평가 농도 범위 (100 - 47300 ng/mL)에 걸쳐 랫드 및 개 모두에서 (fu 범위 0.08 - 0.20%) 농도 비의존적이었다. 그러나, 인체 단백질 결합은 농도 의존적 이었고, fu가 100 - 5470 ng/mL 농도에서 0.01- 0.038%, 그리고 43500 ng/mL까지의 고농도에 서 0.07 - 0.20%였다. 대체로, 임상적으로 의미 있는 항정 상태 농도 범위에서 미도스타우린과 그

대사물의 fu%는 농도 의존적이지 않은 것으로 사료되었다 (AML 및 ASM 환자에게 50 또는 100 mg b.i.d. 용량 투여 시, Cmax: 1160 - 5560 ng/mL [1.98 - 9.47 μ M],

- 전신 자가조직방사선 촬영법 또는 균질화 조직 중 방사성활성 측정으로 정량 평가 시, 랫드의 방사선활성 조직 분포는, 대부분의 조직 중에서 혈액보다 높은 방사성 활성을 보였다. 최고 [14C] 방사선활성 농도는 경구 투여 후 간에서 확인되었고 정맥내 투여 후 갈색 지방, 부신 및 간에서 확인되었다. [14C]미도스타우린의 방사성활성은 뇌하수체에서 흡수되었고, 혈액뇌관문을 통과하였다. 멜라닌 결합은 관찰되지 않았다. 랫드에 대한 [14C]미도스타우린의 반복 경구 투여 후 (18일), 평가 장기 및 조직 중 방사성활성 농도는 항정 상태 수준에 근접하였고, 이는 단회 투여 후의 2-10배에 달하였다.
- 임신 랫드에서의 방사성활성 조직 분포에 근거하여, 약물 관련 방사선활성은 태자에 중등도 수준으로 분포하여 제12일째 태자-모체 혈액비 2.4 - 4.9를 나타냈으며, 제17일 모체 혈액에 대해서도 유사하였다. 제17일째 토끼 태자에서, 방사성활성은 대부분 모체 혈액 보다 낮았다.
- 수유 중인 랫드를 대상으로 단회 경구 투여 후 모유 중 [14C]미도스타우린 배설 측정 시 대체로 AUC0-24h 값에 근거한 전체 방사성활성 및 미도스타우린의 모유:혈장 농도비는 각각 5.3 및 7.1 이었다.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 미도스타우린은 랫드, 토끼, 개 및 인체에서 광범위한 산화 대사에 의해 주로 소실되었다. ADME 시험에서 관찰된 주요 생체변환 경로에는 히드록시화, *O*-탈메틸화, *N*-탈메틸화 및 아미드 가수분해가 포함되었다. *O*-탈메틸화 및/또는 *N*-탈메틸화는 히드록시화와 함께 몇 가지 추가적인 대사물을 형성하였다. 일차 생체변환 산물을 포함하는 기타 이차 생체변환 경로에는 디-히드록시화, 글루쿠로니드화 및 글리신 포함이 포함되었다. 또한, 카르보닐기 환원, 시스테이닐 포함체 형성에서 유도된 대사물도 동물 중에서 관찰되었다. 대체로, 미도스타우린의 생체내 대사에서 중간 차이는 *N*-탈메틸화 및 카르보닐기 환원에서 관찰되었고, 이는 각각 인체 및 개에서 주로 발생하였다. 글루쿠로니드화 (토끼) 및 랫드와 토끼에서의 시스테이닐 부가물 형성도 관찰되었다.
- 랫드, 토끼, 개 및 인체에 미도스타우린을 단회 경구 투여한 후, 미변화 미도스타우린은 4개 중에서 혈장 중 가장 많은 약물-관련 화합물 중 하나였다 (총 약물 관련 AUC의 22% - 57%). 모든 종에서 흔히 나타난 순환 대사물은 P37.7 (CGP52421의 에피머 1, 모노-히드록시화 대사물) 및 P39.8 (CGP52421의 에피머 2, 모노-히드록시화)로, 총 AUC의 3.8-37%를 차지하였다. 인체내에서 확인된 또다른 풍부한 대사물은 P38.7 (*O*-탈메틸화 대사물, CGP62221, 총 AUC의 28%)로, 훨씬 낮은 노출이긴 하나 토끼 및 개에서도 검출되었다. CGP62221은 랫드에서는 검출되지 않았다.
- 정상 랫드, 토끼, 개 또는 인체에 [14C]미도스타우린을 정맥내 또는 경구 투여 후 배설물에서, 미도스타우린은 광범위하게 대사되었고, 방사성 활성물질 배설은 주로 분변 경로를 통해 이루어졌고, 뇨경로는 미미하게 관여하였다 (방사선활성 용량의 0.5 - 4%). 인체에서, 경구투여 후, 용량의 3.43%만이 분변 중 미변화 미도스타우린으로 검출되었고, 나머지는 산화대사물로 배설되었다. 인체 분변에서 확인된 대사물 중, 가장 풍부한 대사물은 P29.6B이었다(투여 용량의 26.7% 차지). 동물 분변 중 주요 대사물은 인체내 대사물과 상이하였다.

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 방사성 활성 배설은 주로 분변 경로를 통해 이루어졌으며, 정상 랫드, 토끼 및 개에서 분변중 방사성 활성 배설은 방사선활성의 약 66.7% - 98.5%에 달한 반면, 뇨 경로는 2.1% 미만으로 포함되었다. 담관 삽관 랫드에서, 정맥내 투여 후 뇨, 분변 및 담즙 배설은 각각 투여 방사선활성의 <1.61%, 9.79%, 및 83.7 % 이었다. 유사하게, 투여 방사성활성의 77.6%가 인체 분변에서 확인된 (미변화체, 약 3.43%,) 반면, 뇨 중으로는 약 4.0%가 배설되었다. 랫드, 토끼, 개 및 인체에서 총 방사성활성 회수율은 높았다 (81.5% - 99.4%).

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- in vitro 및 in vivo 시험을 통하여 FLT3 및 KIT 키나제 억제 활성을 확인하였다. 안전성 약리시험에서 관찰된 소견으로는 사람에서 심혈관계에 대한 잠재적 위해성을 시사하였다. 비임상 시험에서 약동학적프로파일은 적절하게 규명되었으며, 랫드에 방사성 표지한 미도스타우린 투여시 최고 방사성활성은 간에서 관찰되었고 랫드 조직으로 광범위하게 분포하였다. 주요 순환 성분은 도스타우린과 CGP52421 (두 가지 에피머), CGP62221 (O-탈메틸화 산물)이었다. 주요 배설 경로는 대변이었다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출한 임상시험자료는 GCP를 준수하였다.
- 임상시험에 대한 자료제출증명서를 제출하였다.

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 24건, 1상 14건, 2상 9건, 3상 1건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 AML에 대하여 PKC412A2301, 진행성 비만세포증에 대하여 PKC412D2201임.

6.3. 생물약제학시험

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 생물약제학시험				
1. [PKC412A2120] 건강한 시험대상자에서 마이크로에멀전 캡슐 형태의 미도스타우린(midostaurin) 50 mg 단일 경구 용량의 절대 생체이용률을 정맥 내 주입으로 투여되는 미도스타우린 25 mg과 비교하는 단일 기관, 공개, 2개 기간, 2가지 투여 무작위배정 교차 시험				
1상	건강한 성인	-마이크로에멀전 캡슐 50mg 경구 투여 -25mg iv	-약동학	-조기종료 -아나필락시스 발생으로 조기 종료
2. [CPKC412A2108] 건강한 자원 시험대상자에서 미도스타우린(midostaurin) 50 mg 단회 경구 투여 후 CSF, FMI 및 DS 제형 간 미도스타우린(PKC412)의 상대 생체이용률을 연구하는 제1상, 단일 기관, 공개, 무작위배정, 평행군 시험				
1상	건강한 성인	-임상시험용 제형, 최종 시판용 제형, 음료용 용액으로서 미도스타우린 50mg 단회 경	-약동학	-PKC412 약동학 :세 가지 제형으로 미도스타우린 50mg 경구 투여 시 AUCinf는 최종 시판용 제형에서 임상시험용 제

		구 투여		형 보다 15% 높았으며 음료용 용액은 임상시험용 제형 보다 9% 낮았고, 최종 시판용 제형은 음료용 용액 보다 26% 높았음. Cmax는 세 가지 제형에서 유사하였음. -CGP52421 약동학 :AUCinf 및 Cmax는 최종 시판용 제형에서 임상시험용 제형 보다 각각 35%, 19% 높았으며 음료용 용액은 임상시험용 제형 보다 5%, 14% 높았으며, 최종 시판용 제형은 음료용 용액 보다 29%, 4% 높았음. -CGP62221 약동학 :AUCinf 및 Cmax는 최종 시판용 제형에서 임상시험용 제형 보다 각각 18%, 16% 높았으며 음료용 용액은 임상시험용 제형 보다 AUCinf는 2% 낮았으며, Cmax는 12% 높았으며, 최종 시판용 제형은 음료용 용액 보다 21%, 4% 높았음. -안전성 :전반적으로 내약성 좋았음 :대부분의 AE는 경증~중등증이었으며 일시적이었음. :가장 흔한 AE는 오심, 설사, 구토 등 GI 증상, 실험실 검사수치 상승이었음.
3. [CPKC412A2111] 건강한 자원자에서 미도스타우린(FMD) 50 mg 의 경구 생체이용률에 미치는 음식의 영향을 평가하고 표준 식사 시 경구 용액 제형 50 mg 과 상대 생체이용률을 비교하기 위한 4 개군, 공개, 무작위배정, 평행군 시험				
1상	건강한 성인	-최종 시판용 제형으로 공복, 표준식사후, 고지방 식사 후 투여, 표준 식사후 경구 용액 투여 -미도스타우린 50mg 용량으로 투여	-약동학	-PKC412 약동학 :최종 시판용 제형으로 투여시 고지방식사후에 공복시보다 AUCinf는 59% 높았으며, Cmax는 27% 낮았음. 표준식사후에는 공복시보다 AUCinf는 22% 높았으며, Cmax는 20% 낮았음. :표준식사후 용액투여와 캡슐 투여시 AUCinf 및 Cmax는 유사하였음. -CGP62221 약동학 :최종 시판용 제형으로 투여시 고지방식사후에 공복시보다 AUCinf는 37% 높았으며, Cmax는 15% 낮았음. 표준식사후에는 공복시보다 AUCinf는 17% 높았으며, Cmax는 9% 낮았음. :표준식사후 용액투여와 캡슐 투여시 AUCinf 및 Cmax는 유사하였음. -CGP52421 약동학 :최종 시판용 제형으로 투여시 고지방식사후에 공복시보다 AUCinf는 24% 높았으며, Cmax는 23% 낮았음. 표준식사후에는 공복시보다 AUCinf는 50% 높았으며, Cmax는 8% 낮았음. :표준식사후 용액투여와 캡슐 투여시 AUCinf 및 Cmax는 유사하였음. -안전성 :AE는 모두 1등급이었음. :가장 흔한 AE는 두통이었음. :가장 높은 AE 발생률은 공복 캡슐 투여시 관찰되었으며 고지방 식사후 캡슐 투여, 표준식사후 용액투여, 표준 식사후 캡슐 투여 순서였음. :ADR로 두통, 어지러움의 신경계, 오심, 설사, 구토 등의 위장질환이었음. :활력징후, ECG에서의 임상적 유의한 변화 없었음.

6.4. 임상약리시험

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 임상약리시험				
1. [CPKC412A1101] 건강한 일본인 지원자를 대상으로 PKC412 의 약동학, 안전성 및 내약성을 평가하는 단일 기관, 이중 눈가림, 무작위배정, 위약 대조, 용량 증량, 단회 투여, 제 1 상 시험.				
1상	건강한 일본인 성인	-25, 50, 75, 100mg 단회투여	-약동학	-PKC412 약동학 :모든 용량에서 단회 경구 투여시 Tmax 1~1.5hr, T1/2 15~19hr. :AUC는 전반적으로 용량 비례적으로 증가, Cmax는 용량 비례보다 낮은 수준으로 증가하였음. -CGP62221 약동학은 PKC412과 유사하였으나 CGP52421의 소실은 T1/2 163~284hr으로 느렸음. -안전성 :대부분의 AE는 1등급이었으며 100mg 투여군 1명에서 4등급 리파아제 상승있었음(췌장염은 아님) :가장 흔한 ADR은 오심, 설사 :사망, SAE 사례 없음. :고용량에서 설사, 오심, 복부불편감 빈도 높았음. :100mg 투여군 1명에서 1등급 구토로 시험 중단 사례 있었음. :실험실 수치 이상, 활력징후, ECG에서 임상적 의미있는 변화 없었음.
2. [PKC412A2107] 건강한 시험대상자에서 50 mg [14C] PKC412의 단회 경구 투여 후 PKC412 흡수, 분포, 대사 및 배설(ADME)을 평가하는 공개형 단일 기관 시험				
1상	건강한 성인	50 mg [14C] PKC412 (100 µCi)의 단회 경구 투여	-ADME	-PKC412는 신속하게 잘 흡수되었으며, 투여량의 약 >90%로 추정됨. -PKC412는 주로 대변 배설을 통해 대사로 소실되었음 -인체 내 주요 소실 기전은 대사였으며 주요 대사 반응은 O-디메틸화 및 피롤리딘은 잔기의 수산화였음. -혈장 내 주요 순환 성분은 CGP52421, CGP62221 및 PKC412였으며, 이는 각각 AUC0-168h의 38, 28, 및 22%를 차지하였음. -화합물 관련 물질은 주로 혈장에 분포되었고, 약간은 적혈구에 분포되었음. -배설물 내 회수율은 투여량의 81.6%였음. -안전성 :전반적으로 내약성 좋았음.
3. [CPKC412A2116] 간 기능 이상 시험대상자와 정상 간 기능 시험대상자에서 미도스타우린의 약동학 및 안전성을 평가하는 공개, 다회 투여, 평행군, 1 상 시험.				
1상	정상 및 간장애(CP A, B) 환자	-1~6일 동안 50mg bid, 7일째 50mg qd	-약동학 -안전성	-PKC412 약동학 :1일째 Cmax는 정상 대비 경증 간장애에서 42%, 중등증 간장애에서 48% 감소 :1일째 비결합 PKC412 Cmax는 정상 대비 경증 간장애에서 23%, 중등증 간장애에서 28% 감소 :1일째 AUC는 정상 대비 경증 간장애에서 39%, 중등증 간장애에서 36% 감소 :1일째 비결합 PKC412 AUC는 정상 대비 경증 간장애에서 19%, 중등증 간장애에서 11% 감소 :7일째 Cmax는 정상 대비 경증 간장애에서 36%, 중등증 간장애에서 33% 감소 :7일째 비결합 PKC412 Cmax는 정상 대비 경증 간장애에서 31%, 중등증 간장애에서 16% 감소 :7일 AUC는 정상 대비 경증 간장애에서 28%, 중등증 간장애에서 20% 감소 :7일 비결합 PKC412 AUC는 정상 대비 경증 간장애에서 23%, 중등증 간장애에서 유사

			:1~7일까지 AUC Ctrough 는 정상 대비 경증 간장애에서 35%, 중등증 간장애에서 20% 감소 :1~7일까지 비결합 PKC412 AUC Ctrough 는 정상 대비 경증 간장애에서 33%, 중등증 간장애에서 48% 증가 -CGP52421 약동학 :1일째 Cmax는 정상 대비 경증 간장애에서 34%, 중등증 간장애에서 23% 감소 :1일째 비결합 Cmax는 정상 대비 경증 간장애에서 21% 감소, 중등증 간장애에서 5% 증가 :1일째 AUC는 정상 대비 경증 간장애에서 34%, 중등증 간장애에서 28% 감소 :1일째 비결합 AUC는 정상 대비 경증 간장애에서 21%, 중등증 간장애에서 2% 감소 :7일째 Cmax는 정상 대비 경증 간장애에서 26%, 중등증 간장애에서 6% 감소 :7일째 비결합 Cmax는 정상 대비 경증 간장애에서 10% 감소, 중등증 간장애에서 66% 증가 :7일 AUC는 정상 대비 경증 간장애에서 27%, 중등증 간장애에서 10% 감소 :7일째 비결합 AUC는 정상 대비 경증 간장애에서 12% 감소, 중등증 간장애에서 59% 증가 :1~7일까지 AUC Ctrough 는 정상 대비 경증 간장애에서 25% 감소, 중등증 간장애에서 7% 증가 :1~7일까지 비결합 AUC Ctrough 는 정상 대비 경증 간장애에서 14% 감소, 중등증 간장애에서 114% 증가 -CGP62221 약동학 :1일째 Cmax는 정상 대비 경증 간장애에서 39%, 중등증 간장애에서 47% 감소 :1일째 비결합 Cmax는 정상 대비 경증 간장애에서 10% 증가, 중등증 간장애에서 79% 증가 :1일째 AUC는 정상 대비 경증 간장애에서 39%, 중등증 간장애에서 51% 감소 :1일째 비결합 AUC는 정상 대비 경증 간장애에서 9% 증가, 중등증 간장애에서 64% 증가 :7일째 Cmax는 정상 대비 경증 간장애에서 35%, 중등증 간장애에서 34% 감소 :7일째 비결합 Cmax는 정상 대비 경증 간장애에서 25% 감소, 중등증 간장애에서 64% 증가 :7일 AUC는 정상 대비 경증 간장애에서 38%, 중등증 간장애에서 36% 감소 :7일 비결합 AUC는 정상 대비 경증 간장애에서 28% 감소, 중등증 간장애에서 60% 증가 :1~7일까지 AUC Ctrough 는 정상 대비 경증 간장애에서 41%, 중등증 간장애에서 33% 감소 :1~7일까지 비결합 AUC Ctrough 는 정상 대비 경증 간장애에서 26% 감소, 중등증 간장애에서 98% 증가 -안전성 :전반적으로 내약성 좋음 :전체적으로 36.7%(11명)에서 AE 보고. AE 발생률은 대조군 15.4%, 경증 간장애 50%, 중등증 간장애 57.1%이었음. :ADR로는 오심, 어지러움, 두통, 미각 저하, ALT 상승, AST 상승, 리파아제 증가 및 발진 등이었음. ADR은 대부분 1~2등급이었으며 ALT, AST 상승은 3등급이었음.
--	--	--	---

4. [CPKC412A001] CGP 41251의 단계적 증량 단회 경구 투여의 내약성 및 기초 약동학				
1상	건강한 성인 -파트I 12명 -파트II 6명	파트I:75mg 캡슐의 물 현탁액 으로 1, 4, 12.5, 25mg 투여 파트II:12.5mg, 25mg 캡슐 투 여	-약동학 -안전성	-75mg 캡슐을 가지고 물 현탁액으로 1~25mg 투 여시 :25mg 투여후 AUC는 1mg 대비 dose-standardized 52%, 12.5mg 대비 87%에 해 당하였음. :AUC, Cmax는 용량 비례 이하로 증가하였음. -물 현탁액으로 투여 보다 개선된 캡슐 제형으로 투여시 Cmax는 2배 높았음. -Tmax 1~3hr, T1/2 5~31hr -1~25mg 투여시 전반적 내약성 좋았음.
5. [C99-PKC412-001] 당뇨병 환자에서 PKC412 다회용량 투여시 안전성, 내약성 및 약동학 평가를 위한 용량증량, 위약 대조 1상 임상시험				
1상	당뇨병 성인 환자 86명	25mg bid, 50mg bid, 75mg bid, 75mg tid, 100mg 또는 위약 28일 투여(100mg은 단 회 투여)	-약동학 -안전성	-28일째 PKC412의 AUC 및 Cmax는 용량 비례 보다 낮은 수준으로 증가하였음. -dose normalized AUC는 25mg bid 투여시 50mg bid 보다 2배 높았으며, 75mg bid 보다 2.5배, 75mg tid 보다 3.6배 높았음. -1일째 단회투여시 PKC412 약동학 :25mg bid 군 평균 Cmax 832.3ng/mL, AUC 4242.84ng*hr/mL :50mg bid 군 평균 Cmax 1604.9ng/mL, AUC 8976.44ng*hr/mL :75mg bid 평균 Cmax 1811.5ng/mL, AUC 9724.81ng*hr/mL :75mg tid 평균 Cmax 1556.7ng/mL, AUC 6321.9ng*hr/mL :100mg 단회 평균 Cmax 2326.1ng/mL, AUC 9525.55ng*hr/mL -28일째 PKC412 약동학 :25mg bid 군 평균 Cmax 1084.4ng/mL, AUC 7627.92ng*hr/mL, Cmin 491.5ng/mL, Cavg 635.659ng/mL :50mg bid 군 평균 Cmax 1161.5ng/mL, AUC 7711.21ng*hr/mL, Cmin 467ng/mL, Cavg 642.601ng/mL :75mg bid 평균 Cmax 1605.9ng/mL, AUC 15304.5ng*hr/mL, Cmin 932.3ng/mL, Cavg 1275.37ng/mL :75mg tid 평균 Cmax 1184.7ng/mL, AUC 6436.31ng*hr/mL, Cmin 656.8ng/mL, Cavg 804.539ng/mL -CGP62221 약동학은 다회투여시 누적비는 모든 용량 범위에서 1.9~3.6배였음. CGP62221의 Cmax 및 AUC는 용량 비례보다 낮은 수준으로 증 가하였음. -CGP52421 약동학은 다회투여시 누적비는 모든 용량 범위에서 17~22배였음. CGP52421의 Cmax 및 AUC는 용량 비례보다 낮은 수준으로 증가하였음. -안전성 :위장관 AE 발생률과 28일째 Cmin 사이 상관성은 없었음. :통계적으로 유의한 수준은 아니나 1일째 Cmax가 클수록 위장관 AE 발생빈도 높았음. :100mg tid 군은 위장관 AE 발생이 높아 중단됨 :용량 증가할수록 내약성 감소하였음(용량 증가할 수록 설사, 묽은 변, 오심, 구토, 두통 빈도 높음) :임상적 의미있는 실험실 수치 이상 없었음.

6. [CPKC412A0002] 내약성, 안전성, 최대 내약 용량을 확립하고 기초 약동학 자료를 평가하기 위해 진행성 암 환자를 대상으로 한 CGP 41251에 대한 다기관, 공개, 비-비교, 제1b상 시험				
1상	비혈액학적 약성 종양 환자 32명	-12.5mg qd, 12.5mg bid, 25mg bid, 50mg bid, 75mg bid, 75mg tid, 100mg tid -1주기 28일 투여후 7일 휴약	-MTD	-225-300mg/day 용량에서 DLT(GI 독성)로 중단되었음. MTD 225mg/day로 간주 -PKC412는 1주일내 항정상태 도달하였으며 4주 치료 기간 동안 ss 상태 유지, 1주 휴약기 동안 거의 0으로 감소함. 혈중농도는 건강한 사람에 비하여 높았음. 대사체 CGP6221 e2 반감기 36일 -CGP62221 및 CGP52421 두 가지 이성체가 혈장 검출되었음. CGP52421 에피머1의 혈장 농도는 낮게 유지되었으며 CGP62221은 PKC412과 유사하였으나 ss 상태에서는 PKC412 보다 높았음. -1명에서 PR 보였으며 6명이 PD를 보였음. -안전성 :가장 흔한 AE 오심, 구토, 피로 :실험실 수치 이상은 중앙 관련이었으며 225, 300mg 군에서 총 2명에서 2등급 골수억제 있었음.
7. [CPKC412A2109] 건강한 시험대상자에서 미도스타우린 단회 경구 투여시의 약동학에 케토코나졸이 미치는 영향을 연구하기 위한 제1상, 단일기관, 공개, 무작위배정, 평행군 시험				
1상	건강한 성인 47명	미도스타우린 50mg 단회+ 케토코나졸 400mg 또는 위약	-약동학	-케토코나졸과 병용시 미도스타우린의 Cmax 1.8배, AUC 10배 증가. CGP52421의 Cmax는 0.5배, AUC 1.2배, CGP62221의 Cmax는 0.56배, AUC 3.5배였음.
8. [CPKC412A2110] 건강한 시험대상자에서 미도스타우린의 약동학에 대한 리팜피신(CYP450 3A4 의 강력한 유도제)의 영향을 시험하는 공개, 무작위배정, 평행군, 위약 대조 시험				
1상	건강한 성인 45명	미도스타우린 50mg+ 리팜피신 600mg 또는 위약	-약동학	-리팜피신과 병용시 미도스타우린의 Cmax 73%, AUC 94% 감소되었음. CGP62221의 Cmax 37% 감소, AUC 92% 감소, CGP52421의 Cmax 35% 감소, AUC 59% 감소되었음.
9. [CPKC412A2112] 건강한 시험대상자에서 미다졸람(민감한 CYP450 3A4 탐침 기질)의 약동학에 대한 미도스타우린(PKC412)의 영향을 시험하는 제 1 상, 공개, 단일군 시험				
1상	건강한 성인 18명	미도스타우린 100mg+ 미다졸람 4mg	-약동학	-미다졸람 및 대사체는 미도스타우린과 병용시 AUC, Cmax에 영향 없었음.
10. [CPKC412A2113] 건강한 시험대상자에서 심박 간격에 미치는 미도스타우린의 영향을 확인하기 위한 제 1 상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 및 활성 대조군 3-방향 평행군 시험				
1상	건강한 성인 166명	미도스타우린 75mg, 목시플록 사신 400mg 또는 위약	-QTcF	-미도스타우린은 QTc 연장 영향 없었음. :미도스타우린 투여군에서 위약 대비 QTc 변화는 10ms 보다 작았으며 최대 평균 변화는 투여 3일차 24시간에 발생하였으며 0.715ms였음.

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

- 전반적으로 경구제제(임상시험용 캡슐, 최종 시판용 캡슐, 경구 용액)에서 미도스타우린은 신속히 흡수되었으며, 방사성 표지한 미도스타우린의 >90%가 배설물로 회수되었음.
- 조직내 광범위하게 분포하였으며 혈장단백결합은 >99.99% 였음. 단회투여후 혈장에서의 최종 반감기는 미도스타우린 19.6hr, CGP62221 32.2hr, CGP52421 482hr 이었음.
- 미도스타우린은 주로 간에 의해 소실되었으며 CYP3A4 효소에 의해 주로 대사되었음. 주요 대사체는 피롤리딘은 모이어티에서의 O-탈메틸화 및 수산화였음. 인간 혈장에서 발견된 2 가지 주요 활성 대사물은 O-탈메틸화 대사물인 CGP62221 및 일-수산화 대사물인 CGP52421 의 에피머 2 였음. 주요 배설경로는 대변이었음.
- 환자에서 50 mg bid, 100 mg bid, 및 75 mg tid 다회 경구 투여시 항정상태 도달 시간은 약 28일이었으며 미도스타우린 최대 Cmin 은 50 mg bid 의 경우 C1D8 에 2600 ng/mL, 100 mg bid 의 경우 C1D8 에 1840 ng/mL 로 관찰되었음. 28 일 투여 후 항정상태 농도는 50 mg bid 의 경우 1180 ng/mL 였고 100 mg bid (AdSM)의

경우 1080 ng/mL 였음. 진행성 암환자 대상 다회투여시 반감기(중앙값)는 미도스타우린 1.6일, 대사체 CGP62221 e1 2.8일, e2 36일이었음.

- 대사체인 CGP62221 의 약동학은 미도스타우린과 유사한 경향을 보였으나 CGP52421 농도는 미도스타우린 및 CGP62221과 같이 유의한 감소를 보이지는 않았음.
- 단회 투여 후 미도스타우린 및 대사물의 노출은 25 mg ~ 100 mg 용량 범위에서 용량 비례적 방식으로 증가하였음.
- 100~225mg/day 용량 범위에서 다회 투여시 미도스타우린 및 대사체의 노출도는 용량에 비례하지 않았음.
- 1일 2회 투여 시 50 mg ~ 200 mg 총 일일 용량 범위에서 노출 (Cmin)의 용량 비례적 증가가 없었음.
- 비혈액학적 진행성 암환자를 대상으로 최대 내약성 평가에서 225~300mg/day 용량에서 GT 독성의 DLT로 시험 중단되었어 MTD를 확립할 수 없었으나 최대 실현 가능한 용량은 225~300mg/day로 간주되었음.
- CLL 및 NHL 환자 대상 25 mg 1 일 1 회, 75 mg bid, 또는 75 mg bid 반복투여시 미도스타우린 및 대사체의 노출도는 용량 비례보다 낮은 수준으로 증가하였음.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

[성별, 연령]

- ≥65세 이상 고령자와 젊은 환자 사이 미도스타우린 및 대사체의 노출도 차이는 임상적으로 유의하지 않았음. 고령자에서 용량 조절 필요없을 것으로 사료됨.
- 소아 대한 집단 약동학 분석 결과 미도스타우린 및 대사체의 노출도는 체중 의존적이었으며 7-35kg 범위에서 2 배 미만 감소, 35~75kg 범위에서 최소의 변화가 있었음. 소아에 대한 적응증 없음.
- 전반적으로 성별에 따른 임상적 유의한 노출도 차이는 없었음.

[인종]

- 단회투여시 미도스타우린 및 대사체의 노출은 건강한 코카시아인, 일본인 및 흑인에서 유사하였음.

[간장애]

- 경증~중등증 간장애 환자 대상으로 약동학을 평가한 결과 미도스타우린의 노출도는 단회투여시 Cmax는 정상 간기능 대비 경증 간장애 환자에서 42% 감소, 중등증 간장애 환자에서는 48% 감소하였으며, AUC는 정상 간기능 대비 경증 간장애 환자에서 39% 감소, 중등증 간장애 환자에서 36% 감소하였음. 비결합 미도스타우린의 노출도는 Cmax는 경증~중등증 간장애 환자에서 정상 대비 23~28% 감소, AUC는 11~19% 감소하였음. CGP52421 의 노출도는 단회투여시 Cmax는 정상 간기능 대비 경증 간장애 환자에서 34% 감소, 중등증 간장애 환자에서는 23% 감소하였으며, AUC는 정상 간기능 대비 경증 간장애 환자에서 34% 감소, 중등증 간장애 환자에서 28% 감소하였음. 비결합 CGP52421의 노출도는 Cmax는 경증~중등증 간장애 환자에서 정상 대비 5~21% 감소, AUC는 2~21% 감소하였음. CGP62221의 노출도는 단회투여시 Cmax는 정상 간기능 대비 경증 간장애 환자에서 39% 감소, 중등증 간장애 환자에서는 47% 감소하였으며, AUC는 정상 간기능 대비 경증 간장애 환자에서 39% 감소, 중등증 간장애 환자에서 51% 감소하였음. 비결합 CGP52421의 노출도는 Cmax는 경증~중등증 간장애 환자에서 정상 대비 10~79% 증가, AUC는 9~64% 증가하였음.
- 집단 약동학 분석 결과 AUCctrough(1일~7일) 경증 간장애 환자에서 정상 대비 35% 감소, 중등증 간장애 환자에서는 정상 대비 20% 감소하였음. 7일째 Cmax는 경증 및 중등증 간장애 환자에서 정상 대비 각각 36%, 33% 감소하였음.

- Simcyp를 이용한 모델링에서 시뮬레이션된 미도스타우린, CGP52421 및 CGP62221 의 기하평균 (GM) AUC 및 Cmax 값은 보고된 수치에 ≤ 2 배 이내였음. 경증 간장애 환자에서, 미도스타우린의 항정상태 AUC 비 및 제 1 일 AUCinf 비는 제 7 일에 임상적으로 관찰된 AUC 비와 유사할 것으로 예상되었음. 중등증 간장애 환자의 경우, 제 7 일의 AUC 비와 비교하여, 항정상태 AUC 비 및 제 1 일 AUCinf 비가 각각 12% 및 26% 증가할 것으로 예상되었음.

[신장애]

- 신장애 환자에 대한 약동학 평가는 수행되지 않았음.
- AML(180명), AdSM(141명) 환자의 임상시험 자료(경증 104명, 중등증 60명, 중증 4명 포함)를 이용한 집단 약동학 분석에서 신기능은 미도스타우린의 PK에 유의한 영향을 미치지 않았음.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

[식이 영향]

- 표준식이시 공복시보다 AUC는 22%증가, 고지방식이시에는 59% 증가하였음. Cmax는 표준식이시 20% 감소, 고지방식이시 27% 감소하였음. Tmax는 표준 또는 고지방식이시 지연되었음.

[약물상호작용]

- 강력한 CYP3A4 저해제인 케토코나졸과 병용시 미도스타우린의 노출도는 Cmax 1.8배, AUC 10배 증가하였음.
- 강력한 CYP3A4 유도제인 리팜피신과 병용시 미도스타우린의 노출도는 Cmax 73% 감소, AUC 94% 감소하였음.

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- QTcF 연장에 대한 임상치료 용량 초과 투여시 QTcF 연장을 유발하지 않았음.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 안전성 및 유효성				
1. [PKC412A0006] 내약성, 안전성 및 생물학적 활성을 관찰하기 위해, 진행성(advanced) 단계의 진행성(progressive) 만성 림프성 백혈병(CLL) 또는 비호지킨 림프종(NHL) 환자를 대상으로 CGP41251 에 대한 단일 기관, 공개, 다회 투여, 탐색적 제 2 상 시험				
2상	CLL, NHL 환자	-25mg qd, 75mg bid, 75mg tid	-항종양 활성 (시험관내 억제 감수성, 악성 세포 자멸사) -안전성, 내약성	-21명 중 15명이 목표 용량을 투여받음. 6명은 목표 용량보다 낮은 용량 투여받음(75mg bid군에서 2명, 75mg tid군에서 4명) -시험관내 검체 미확보로 분석 불가 -25mg qd군에서 1명에서 CR 보였음. -대부분(18명) 종양 반응 관찰되지 않았음. 2명 PD 보였음. -약동학 :PKC412 및 CGP62221의 Cmin은 용량 비례보다 낮은 수준으로 증가하였음. CGP52421의 Cmin은 용량 비례적으로 증가하였음. -안전성

				:가장 흔한 AE는 위장질환으로 85.7%에서 보고 :모든 용량에서 가장 흔한 AE는 오심, 설사였으며 고용량군에서 더 높은 발생률 및 중증도 높았음. :25mg qd에서 1명, 75mg bid에서 1명에서 SAE 경험 :75mg tid군에서 3명이 AE로 인한 치료 중단
2. [PKC412A2114] 재발성 또는 불응성 백혈병이 있는 소아 환자에서 1 일 2 회 경구 미도스타우린의 안전성, 내약성, 및 약동학을 평가하고 예비 임상 및 약력학 반응을 평가하기 위한 제 1/2 상, 공개, 용량 증량 시험				
1 / 2 상	재발/불응 ALL 또는 재발/불응 FLT3 돌연변이 AML 소아(3개월 이상~18세 미만)	30mg/m2 bid로 시작하여 용량 증량 최대 60mg/m2 bid까지 투여	-MTD 또는 권장 확장용량 (RDE) 결정	-FLT3 돌연변이 AML 환자 5명에서 임상반응 보임 :CRi 1명, BR(bone marrow blast response) 2명, BRp(peripheral) 1명, BRmp(minor peripheral) 1명. 이 중 1명은 반응 도달 후 PD 또는 2개월 내 사망. :OS 중앙값 3.68개월 -ALL 환자 3명에서 임상반응 보였으며 모두 BRp 였음. OS 중앙값 1.35개월 -저연령층 2명이 30mg/m2 bid 코호트에 등록되어 60mg/m2 bid로 증량되었으며 5명이 60mg/m2 bid에 등록되어 3등급 ALT 증가의 1건의 DLT 관찰됨. -고연령층 4명이 30mg/m2 bid 코호트에 등록되어 60mg/m2 bid로 증량되었으며 6명이 60mg/m2 bid에 등록되어 DLT 없었음. -병용 화학요법을 사용하는 경우 RDE 30mg/m2로 결정됨. -전반적 안전성 프로파일은 성인과 유사하였음. -가장 흔한 ADR로는 구토, 오심, 설사 등이었으며 대부분 1~2등급이었음.
3. [PKC412A2106] 급성 골수성 백혈병 (AML) 환자에서 표준 유도 요법에 다우노루비신 및 시타라빈과, 공고 요법에 고용량 시타라빈과 병용하여 순차적으로 및 동시에 주어진 PKC412 1 일 2 회 경구 투여의 안전성 및 약동학을 평가하기 위한 제 1B 상, 공개 시험				
1b상	새로 진단받은 AML 성인 환자	-1군(순차투여) :유도요법으로 시타라빈+다우노루비신 투여 후 순차적으로 미도스타우린 투여 → 공고요법으로 고용량 시타라빈 요법 후 순차적으로 미도스타우린 투여 → 유지요법 미도스타우린 지속, 재발 또는 초기 진단부터 3년까지 투여 -2군(동시투여) :유도요법으로 시타라빈+다우노루비신과 동시에 미도스타우린 투여 → 공고요법으로 고용량 시타라빈 요법과 동시에 미도스타우린 투여 → 유지요법 미도스타우린 지속, 재발 또는 초기 진단부터 3년까지 투여	-반응률 -안전성	1.유효성 -1차 평가변수 CR :1군 100mg bid 8-28일 투여 코호트 42.9%(3/7) :1군 100mg bid 8-21일 투여 코호트 42.9%(3/7) :1군 50mg bid 8-21일 투여 코호트 60%(12/20) :2군 100mg bid 1-28일 투여 코호트 42.9%(3/7) :2군 100mg bid 1-7, 15-21일 투여 코호트 37.5%(3/8) :2군 50mg bid 1-7, 15-21일 투여 코호트 75%(15/20) -FLT3 돌연변이에 따른 반응 :FLT3 돌연변이가 있는 경우 반응률 높았으며 50mg bid 투여 코호트에서 반응률 높았음. :1군 전체에서 FLT3 돌연변이가 있는 경우 CR 81.8%(9/11) vs. 돌연변이 없는 경우 39.1%(9/23) :2군 전체에서 FLT3 돌연변이가 있는 경우 CR 75%(6/8) vs. 돌연변이 없는 경우 55.6%(15/27) -CR까지 도달 시간은 각 군, 각 코호트에서 유사하였음.(1군 34일, 2군 36일) -CR 기간/DFS는 CR에 도달한 39명 모두 마지막 평가까지 CR 유지하였음. -치료 실패는 1군에서 47.1%, 2군에서 40%였음. -EFS :CR에 도달한 39명 중 29명(74.4%)이 >100일, 3명이 >800일의 EFS 보였음. -OS

			:OS 중앙값 1군 619일, 2군 925일 :FLT3 돌연변이 양성인 경우 OS 중앙값이 더 길었음(1044일). 돌연변이 없는 경우 619일 2.약동학 :미도스타우린 및 대사체의 혈중 농도는 이전 미도스타우린 단독요법 시험에서의 결과와 유사하였음. 3.DDI :다우노루비신의 노출도는 미도스타우린 순차 투여군의 100mg bid 코호트에서 약 2배 높았으나 개체간 변동성 큼. 50mg bid 군에서는 차이 없었음. 4.안전성 -미도스타우린 치료기간 중앙값 1군 101일, 2군 53일 -1군 50mg bid 코호트에서 노출기간 중앙값 가장 길었음(129일) -미도스타우린 용량 감량 비율은 1군 32.4%, 2군 48.6%였으며 1군 50mg bid 코호트에서 감량률은 가장 낮았음.(20%) -가장 흔한 AE:혈소판감소증, 호중구감소증, 열성 호중구감소증 등 혈액학적 AE, 오심, 설사, 구토, 발열, 저칼륨혈증, 오산 및 두통 등 -3~4등급 AE:1군 97.1%, 2군 94.3%. 가장 흔한 3~4등급 AE는 혈소판감소증, 호중구감소증, 열성 호중구감소증, 빈혈, 백혈구감소증이었음. -가장 흔한 3등급 비혈액학적 AE는 오심, 구토의 GI 독성, 간기능수치 이상, 전해질 불균형, 발열 등이었음. 가장 흔한 3등급 비혈액학적 ADR은 오심, 구토, ALT 증가, AST 증가였음. -대부분의 3등급 AE는 각 군, 코호트간 뚜렷한 차이는 없었으나 GI AE는 100mg bid 코호트에서 높았음. -SAE:1군 58.8%, 2군 77.1%에서 보고. 가장 흔한 SAE는 호중구감소증으로 각 군에서 각각 41.2%, 40%였음. 대부분 SAE는 각 군, 코호트간 뚜렷한 차이는 없었으나 오심, 구토, 설사는 100mg bid 코호트에서만 보고됨. 약물 관련 SAE는 1군 50mg bid에서 가장 낮았음. 가장 흔한 약물 관련 SAE는 오심, 간기능수치 이상이었으나 50mg bid 코호트에서는 없었음.
4. [PKC412A2104] 급성 골수성 백혈병 (AML) 환자 및 고위험 골수형성이상 증후군 (MDS) 환자에서 미도스타우린 단일요법에 대한 공개 라벨, 제 2 상 (개념 증명; POC) 시험.			
2상	재발/불응 FLT3-ITD 돌연변이 또는 D835Y 점 돌연변이가 있는 AML, 고위험 MDS 성인 환자	75mg tid	-CR, PR 등 1.유효성 -CR 또는 PR 도달 없었음. -15명에서 >50% 말초 모세포수감소를 보였음. -7명에서 약리학 분석이 수행되었으며 3명에서 약물 투여후 4시간 이내 FLT3 억제(기저 대비 >30% 감소)를 보였음. 2.약동학 :미도스타우린 및 대사체 약동학은 이전 수행한 결과와 유사하였음. 1개월 후 항정상상태 도달함. 3.안전성 -가장 흔한 AE:오심, 구토 -가장 흔한 3~4등급 AE:저산소증, 빈혈 -호흡부전, 기관지폐렴, 심장정지 사망례가 있었으며 호흡부전, 기관지폐렴에 의한 사망은 약물 관련 가능성 있음.

5. [PKC412A2104e1] 야생형 또는 돌연변이형 FLT3 이 있는 급성 골수성 백혈병 (AML) 환자 및 고위험 골수형성이상 증후군 (MDS) 환자에서 미도스타우린 (PKC412) 단일요법에 대한 공개 라벨, 무작위배정, 제 2 상 (개념 증명) 시험

2상	재발/불응인 야생형 또는 돌연변이형 FLT3가 있는 AML 또는 MDS 성인 환자	50mg bid 또는 100mg bid	-CR, PR, MR 등 -안전성	1. 유효성 -CR 도달 없었음. -PR: FLT3 돌연변이 100mg bid군에서 1명 -임상반응(CR+PR+MR):FLT3 돌연변이 양성 AML에서 71.4%, 야생형에서 56.1%에서 반응 보임. FLT3 돌연변이 양성군에서 임상반응은 50mg bid에서 66.7%, 100mg bid에서 76.5%로 두 용량에서 유사하였음. FLT3 야생형에서는 50mg bid에서 65.7%, 100mg bid에서 44%였음. -반응기간은 FLT3 돌연변이 양성인 경우 50mg bid에서 57일, 100mg bid에서 29일. FLT3 야생형인 경우 두 용량에서 각각 56일, 58일이었음. 2. 안전성 1)FLT3 돌연변이 양성 -가장 흔한 AE:구토, 오심이었으며 100mg bid에서 발생률이 더 높은 AE는 변비, 흉막삼출이었음. -가장 흔한 ADR:오심, 구토, 설사였으며 100mg bid에서 발생률이 더 높은 ADR은 설사였음. -가장 흔한 3~4등급 AE:열성 호중구감소증, 혈소판감소증, 폐렴, 호중구감소증, 호흡곤란이었음. -가장 흔한 SAE:열성 호중구감소증, 폐렴, 호흡곤란이었으며 두 용량에서 유사하였음. 2)FLT3 야생형 -가장 흔한 AE:구토, 오심이었으며 100mg bid에서 발생률이 더 높은 AE는 변비, 어지러움, 복통이었음. -가장 흔한 ADR:오심, 구토, 설사였음. 100mg bid에서 더 높은 ADR은 없었음. -가장 흔한 3~4등급 AE:열성 호중구감소증, 혈소판감소증, 빈혈, 폐렴, 호중구감소증이었음. 100mg bid에서 더 높은 AE는 없었음. -가장 흔한 SAE:열성 호중구감소증, 발열, 폐렴, 빈혈이었으며 두 용량에서 유사하였음.
----	---	-----------------------	-----------------------	--

6. [PKC412A2104e2] 야생형 또는 돌연변이형 FLT3 이 있는 급성 골수성 백혈병 (AML) 환자 및 고위험 골수형성이상 증후군 (MDS) 환자에서 PKC412 에 대한 공개, 무작위배정, 제 2 상 (개념 증명) 시험.

2상	재발/불응인 야생형 또는 돌연변이형 FLT3가 있는 AML 또는 MDS 성인 환자	-환자내 용량 증량 2주 동안 100mg bid, 3/4 등급 AE 부재 시 2주 동안 150mg bid, 200mg bid, 250mg bid, 300mg bid로 용량 증량 -이트라코나졸과 병용군(13명) :2일 100mg bid, 3-21일 50mg bid, 22-28일 50mg bid+ 이트라코나졸 100mg bid	-CR, PR, MR 등	1. 유효성 -FLT3 돌연변이 양성 임상반응(CR+ PR+ MR+ 모세포감소) :용량 증량군 55.6%(5/9) :이트라코나졸 병용군 0 -FLT3 야생형 임상반응(CR+ PR+ MR+ 모세포감소) :용량 증량군 28.6%(2/7) :이트라코나졸 병용군 66.7%(4/6) -FLT3 돌연변이 양성 질병진행까지 시간(중앙값) :용량 증량군 49일 :이트라코나졸 병용군 26일 -FLT3 야생형 질병진행까지 시간(중앙값) :용량 증량군 169일 :이트라코나졸 병용군 78일 -FLT3 돌연변이 양성 OS(중앙값) :용량 증량군 116일 :이트라코나졸 병용군 75일 -FLT3 야생형 OS(중앙값)
----	---	--	---------------	--

			:용량 증량군 372일 :이트라코나졸 병용군 220일 2. 최대 증량 용량 -50mg bid로 시작한 경우 :WT 300mg/day 1명 :FLT3 양성 증량례 없으며 100mg/day 1명 -100mg bid로 시작한 경우 :WT 300mg/day 1명, 400mg/day 1명, 600mg/day 1명, 200mg/day 3명 :FLT3 양성 300mg/day 4명, 500mg/day 1명, 600mg/day 1명, 200mg/day 2명 3. 약동학 -환자내 미도스타우린 증량은 미도스타우린 노출을 증가시키지 않았음. -이트라코나졸과 병용시 미도스타우린의 노출도는 3명에서 1.9~2.4배 증가되었음. 4. 안전성 -용량 증량군에서 5건 사망례 있었으며 약물 관련성 없음. -이트라코나졸 병용군에서 3건의 사망례 있었으며 이 중 1건이 호흡부전으로 약물 관련성 있음. -SAE:용량 증량군 FLT3 돌연변이 양성 AML에서 가장 흔한 SAE는 발열이었음. 이트라코나졸 병용군 FLT3 돌연변이 양성 AML에서 가장 흔한 SAE는 모세포수증가, 호흡부전이었으며 야생형에서는 열성 호중구감소증이었음. -≤200mg/day에서 5명에서 SAE 경험, >200mg/day에서 7명이 SAE 경험함. -용량 증량군에서 가장 흔한 3~4등급 AE는 FLT3 돌연변이 양성에서 발열, 야생형에서 빈혈이었음. -용량 증량군에서 FLT3 돌연변이 양성에서 3~4등급 아밀라아제 증가, AST 증가가 각 1건씩 보고되었음. -이트라코나졸 병용군에서 FLT3 돌연변이 양성에서 3~4등급 ALT 증가가 2명에서 보고. 야생형에서는 3~4등급례 없었음.
7. [PKC412ADE02T] FLT3-ITD 돌연변이가 있는 새로 진단받은 AML 환자에서 유도, 공고 및 유지요법과 병용한 미도스타우린 평가를 위한 2상 임상시험			
2상	새로 진단받은 FLT3-ITD AML 성인 환자 - 유 도 요 법 : 시 타 라 빈 200mg/m ² /day 1-7일, 다우노루비신 60mg/m ² /day 1-3일, 미도스타우린 8-21일 50mg bid 또는 위약, 최대 2주기 -최대 2주기 유도요법 후 CR 또는 CRi 도달한 경우 4주기 공고요법:시타라빈 18-65세 12시간 마다 3g/m ² 1, 3, 5일 / >65세 12시간 마다 1g/m ² 1, 3, 5일, 미도스타우린 6일째부터 50mg bid 또는 위약, 4주기 -공고요법후 CR 지속된 경우 유지요법:미도스타우린 50mg bid 또는 위약, 최대 12주기	-EFS CR 등 -안전성	1. 가설 -1차 연구 코호트:FLT3-ITD가 있는 경우 문헌상 2년 후 EFS 25%이므로 본 시험에서 12.5% 개선하여 37.5%가 될 것으로 예측 -2차 연구 코호트: >60세에서 문헌상 2년 후 EFS 14%이므로 본 시험에서 26%로 개선, ≤60세에서 28%에서 42%로 개선 2.1차 연구 코호트 환자수 -유도요법 1주기: 145명 치료(60세 이하 99명, >60세 46명) -유도요법 2주기: 32명 -공고요법 1주기: 74명 -공고요법 2주기: 24명 -공고요법 3주기: 12명 -공고요법 4주기: 10명 -유지요법 51명 3. 유효성 -추적기간 중앙값 25.2개월(24.4, 27.4)

				-2년 후 EFS :모든 환자 34.6%(95% CI 27.4, 43.6) :ITD allelic ratio <0.51 32.1% / ≥0.51 36.7% :ITD allelic ratio ≤0.7 31.8% / >0.7 41.7% :≤60세 38.2%(95% CI 29.5, 49.6) :>60세 27.1%(95% CI 16.6, 44.1) -CR/CRi :모든 환자 74% :ITD allelic ratio <0.51 35% / ≥0.51 39% :ITD allelic ratio ≤0.7 52% / >0.7 21% :≤60세 77% :>60세 67% -2년 후 OS :모든 환자 51% :ITD allelic ratio <0.51 51.4% / ≥0.51 50.8% :ITD allelic ratio ≤0.7 49.3% / >0.7 55.6% :≤60세 53.7% :>60세 45.2% 4. 안전성 -치료 관련 AE 94%(<60세 95%, ≥60세 91%) -치료 관련 ≥3등급 AE 81%(<60세 80%, ≥60세 85%) -SAE 65%(<60세 62%, ≥60세 72%) -가장 흔한 AE: 혈소판수감소, 오심 등이었으며 두 연령군에서 유사하였음. -약물 관련 가장 흔한 SAE: 위장관계(오심, 구토, 설사, 통증), 감염, 발열, 혈소판수감소 등이었으며 전반적으로 고령자에서 높았음. 전체 치료 관련 SAE 비율은 두 연령군에서 유사하였음 -치료 중단으로 이어진 가장 흔한 AE: 위장관계, GVHD, 혈소판감소증이었으며 두 연령군에서 유사하였음.
8. [PKC412A2301] 신규 진단 FLT3-돌연변이 급성 골수성 백혈병 (AML)이 있는 <60 세 환자에서 유도 (다우노루비신/시타라빈) 및 공고 (고용량 시타라빈) 화학요법+ 미도스타우린에 대한 제 3 상, 무작위배정, 이중 눈가림 시험				
3상	새로 진단받은 FLT3-ITD 또는 FLT3-TKD 돌연변이 AML 환자	- 유 도 요 법 : 시 타 라 빈 200mg/m2/day 1-7일, 다우노루비신 60mg/m2/day 1-3일, 미도스타우린 8-21일 50mg bid 또는 위약, 최대 2주기 -최대 2주기 유도요법 후 CR 도달한 경우 4주기 공고요법:시타라빈 12시간 마다 3g/m2 1, 3, 5일, 미도스타우린 8-21일 50mg bid 또는 위약, 4주기 -공고요법후 CR 지속된 경우 유지요법:미도스타우린 50mg bid 또는 위약, 최대 12주기	-OS 등 -안전성	1.가설 -ITT 집단에서 HR 0.78(84% 검정력, 2.5% 단측 검정), OS event 509건 -중간분석:OS event 50% 시점에서 중간분석 수행하여 무용성 결정 2.분석 -중간분석(12.6월): 255 event(시험군 115건, 위약군 140건) 시점에서 수행되었으며 p=0.0126으로 DSMB에서 시험을 지속하기로 결정함. -최종 분석(15.4월) 3.환자등록 -미도스타우린 360명 배정, 위약 357명 배정 -유도요법:미도스타우린 355명, 위약 354명 -공고요법:미도스타우린 231명, 위약 210명 -유지요법:미도스타우린 120명, 위약 85명 -유지요법 12주기 완료:미도스타우린 69명, 위약 51명 4.대상환자(FLT3 돌연변이 상태, FAS) -ITD<0.7 미도스타우린 164명, 위약 165명 -ITD≥0.7 미도스타우린 112명, 위약 109명 -TKD 미도스타우린 83명, 위약 80명 5.1차 유효성 평가 결과(FAS) -SCT 시점에서 non-censoring OS 중앙값 :미도스타우린 74.7개월, 위약군 25.6개월, HR0.77(p=0.0078)

			-SCT 시점에서 censoring OS 중앙값 :미도스타우린 NE, 위약군 NE 6.2차 유효성 평가 결과 -EFS(SCT non-censoring) :미도스타우린 8.18개월, 위약 2.99개월 :1년 EFS 비율: 미도스타우린 43%, 위약 31% -CR(치료 시작 60일 이내 CR) :미도스타우린 58.9%, 위약 53.5% :1주기 유도요법 후 CR 미도스타우린 51.7%, 위약 43.1% -치료 시작 60일 초과 포함하여 유도요법 기간 동안 모든 CR :미도스타우린 65%, 위약 58% :ITD<0.7 미도스타우린 67.8%, 위약 54.1% :ITD≥0.7 미도스타우린 57.4%, 위약 63.2% :TKD 미도스타우린 69.1%, 위약 59.3% -DFS(치료 시작 60일 이내 CR) :미도스타우린 26.7개월, 위약 15.5개월 -치료 시작 60일 초과 포함하여 유도요법 기간 동안 모든 CR에서의 DFS :미도스타우린 28.1개월, 위약 14.1개월 -이식비율 :전체 기간 동안 SCT 이식비율 미도스타우린 59.4%, 위약 22.2% -치료 시작후 60일 이내 CR 도달한 경우 관해 기간 :non-censoring SCT 미도스타우린 61개월, 위약 22.2개월 :censoring SCT 미도스타우린 20.27개월, 위약 17.58개월 7.안전성 -노출기간 중앙값 :전체-미도스타우린 42일(2, 576), 위약 34일(1, 465) :유도요법 1주기-미도스타우린 14일(2, 21), 위약 14일(0, 19) :유도요법 2주기-미도스타우린 14일(0, 22), 위약 14일(0, 16) :공고요법-미도스타우린 56일(0, 68), 위약 43일(0, 72) :유지요법-미도스타우린 336일(16, 520), 위약 336일(22, 381) -가장 흔한 AE:골수억제 관련으로 >90%에서 1등급 이상의 혈색소 또는 혈소판 감소 보임. 1등급 이상 호중구감소증은 미도스타우린 73.3%, 위약 50.2%에서 보임 -위약군 대비 미도스타우린군에서 많이 발생한 AE는 오심임(83.4% vs. 70.4%) -위약군 대비 미도스타우린군에서 더 많이 발생한 3-4등급 AE:탈락 피부염(13.6% vs. 7.8%), 기기 관련 감염(16.2% vs. 10.1%) -위약군 대비 미도스타우린군에서 많이 발생한 3-4등급 ADR:박리성 피부염(7.2% vs. 2.7%), AST 증가(4.9% vs. 1.8%)이었으며 이외 ADR은 두 군에서 유사하였음. -사망례 :총 36명(미도스타우린 15명, 위약 21명) -SAE :가장 흔한 SAE-열성호중구감소증, 호중구감소증,
--	--	--	--

				혈소판감소증, 기기 관련 감염, 폐렴이었으며 두 군에서 유사하였음. :가장 흔한 약물 관련 SAE는 열성호중구감소증, 호중구감소증으로 두 군에서 유사하였음. -치료 중단으로 이어진 AE는 미도스타우린 8.3%, 위약 5.3%로 유사하였으며 가장 흔한 AE로는 ALT 증가, AST 증가, 탈락 피부염, 구토, 오심이었음.
9. [PKC412A0003] 당뇨병성 황반 부종 환자에서 PKC412 (50, 100, 150 mg/day)에 대한 다기관, 무작위배정, 이중 눈 가림, 위약 대조, 평행군, 용량 설정 제 2 상 시험				
2상	당뇨병성 황반 부종 성인 환자	위약, 25mg bid, 50mg bid, 75mg bid	망막 비후 면적 변화	1.망막 비후 면적 변화 -치료종료(3개월)시 모든 부위 통합 망막 비후 면적 변화는 용량별 통계적으로 유의한 차이 없었음. -150mg/day 군에서 중심 측두쪽 부위, 외측 아래쪽 부위에서 기저 대비 통계적 유의한 변화를 보였음. -3개월 시점에서 150mg/day군에서 내측 측두쪽 부위의 기저 대비 변화량은 위약군에 비해 개선됨을 보였음. 2.최대 망막 비후 면적은 제 3 개월에, 150 mg/day군에서 기저 대비 통계적으로 유의한 평균 감소 0.17 을 보였음. 통계적으로 유의한 감소는 50 mg/day, 100 mg/day, 및 150 mg/day 치료군의 다른 시점에서도 나타났음.
10. [PKC412A2213] 공격성 전신 비만세포증 (ASM) 및 비만세포 백혈병 (MCL) +/- 혈액학적 클론성 비-비만세포 계통 질환(AHNMD)이 있는 환자에서 1 일 2 회 PKC412 경구 투여의 유효성을 평가하기 위한 단일군, 제 2 상, 공개 시험				
2상	비만세포 질환 요소에 기인한 ASM 또는 MCL(±AHNMD) 성인 환자	100mg bid	ORR	1.유효성 -ORR(첫 2주기 최대 반응으로 MR 또는 PR) :ORR 73.1%(19/26) :MR 50%, PR 23.1% :ASM에서 ORR 75%, PR 3명, MR 12명 :MCL 환자에서 ORR 66.7%, PR 3명, MR 1명 -1년까지 생존율 76.9%, ASM 환자 80%, MCL 환자 66.7% -OS 중앙값 40개월 -1년 PFS 확률 ASM 환자 67.1%, MCL 환자 83.3% -DOR 중앙값 미도달, 1년 추정 DOR 확률 77% 2.안전성 -노출기간 중앙값 9.8개월, 46.1%에서 >12개월 투여받음 -가장 흔한 AE:오심, 구토, 피로, 변비, 말초부종, 빈혈, 두통, 설사, 혈소판감소증 등 -가장 흔한 3~4등급 AE:빈혈, 혈소판감소증, 고리 파아제혈증, 고혈당증 -가장 흔한 ADR:오심, 구토 -가장 흔한 3~4등급 ADR:빈혈, 리파아제증가 -SAE:46.2%에서 보고. 폐렴, 패혈증 -15.4%(4명)에서 AE로 인한 약물 중단:혈소판감소증, 심장정지, 복수 및 요로감염이었으며 혈소판감소증은 약물 관련성 있음. -용량 조절 및 일시 중단을 요한 AE:오심, 구토 등
11. [PKC412D2201] 공격성 전신 비만세포증 (ASM) 또는 비만세포 백혈병 (MCL) +/- 관련 혈액학적 클론성 비-비만세포 계통 질환 (AHNMD)이 있는 환자에서 미도스타우린 100 mg 1 일 2 회 경구 투여의 유효성을 평가하기 위한 단일군,				

제 2 상, 공개 시험				
2상	비만세포 질환 요소에 기인한 ASM 또는 MCL($\pm$ AHNMD) 성인 환자	100mg bid	전체 반응률 또는 (MR PR)	1.1차 유효성 평가 결과(시험 운영 위원회에 의해 평가, 최소 56일 이후 확인된 최고 반응으로 MR 또는 PR 환자 비율, PEP 집단) -PEP 집단(89명)에서 ASM 73명, MCL 16명, AHNMD 있는 경우 ASM 57명, MCL 6명 -D816 KIT 돌연변이 양성 77명, D816V 돌연변이 양성 73명 -PEP 전체 환자 ORR 59.6%, MR 44.9%, PR 14.6% -1단계 중 ORR 60%(MR 50%, PR 10%)로 통계적 유의한 >30% 만족하여 2단계 실시하여 전체 환자에 대하여 분석함. -ORR 하위군 분석 :ASM 61.6%, MCL 50% :AHNMS 없는 경우 73.3%, 있는 경우 57.1% :D816V 돌연변이 양성 63%, 음성 또는 불명 43.8% 2.2차 유효성 평가 결과(PEP 집단) -DOR 중앙값 31.4개월 :12개월 시점 추정 지속 반응 확률 ASM 63.8%, MCL 72.9%, D816V 돌연변이 양성 65.6%, 음성 또는 불명 60% -OS 중앙값 26.8개월 :ASM 28.7개월, MCL 9.4개월 :D816V 돌연변이 양성 33.9개월, 음성 또는 불명 10개월 :선행 요법 경험이 있는 경우 20.3개월, 없는 경우 28개월 -TTR 중앙값 0.3개월 -PFS 중앙값 17개월 -기저 대비 혈청 트립타제 수준 $\geq$50% 감소 56일 이상 경험 38.2% -임의 시점에서 BM MC 침윤 감소 >50% 41명 3.안전성 -노출기간 중앙값 11.4개월. $\geq$12개월 이상 49.13% -가장 흔한 AE:오심, 구토, 설사, 말초부종, 빈혈 -가장 흔한 3-4등급 AE:빈혈, 혈소판감소증, 호중구감소증 -가장 흔한 ADR:오심, 구토, 설사 -49.1%에서 투여 일시 중지, 60.3%에서 용량 감소되었으며 이와 관련된 AE는 오심, 구토, 심전도 QT 연장, 설사, 호중구감소증이었음. -67건 사망. 전신비만세포증, 심장정지, 다기관 부전, 패혈증, 폐렴, AML, 심장장애, 울혈성심부전, 심부전, 비장경색이 원인이었음 -가장 흔한 SAE:폐렴, 패혈증, 발열, 설사, 위장출혈, 빈혈, 열성호중구감소증, 흉막삼출 -관심 대상 이상반응으로는 오심, 구토, 설사의 위장관계, 감염, 혈액학적 AE, 간기능, 심장관련이었음. -가장 흔한 3/4등급 관심대상이상반응으로 빈혈, 혈소판감소증, 호중구감소증, 열성호중구감소증, 감염(주로 패혈증), 위장관계(오심, 구토, 설사), 간기능(GGT 증가, 복수)이상이었음. -1명에서 LVEF<45%, 2명에서 <50%를 보였음.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 신규 진단 FLT3-돌연변이 급성 골수성 백혈병 (AML)이 있는 <60 세 환자에서 유도 (다우노루비신 /시타라빈) 및 공고 (고용량 시타라빈) 화학요법+ 미도스타우린에 대한 제 3 상, 무작위배정, 이중 눈 가림 시험(A2301)

1) 주요 선정기준

- 새로 진단 받은 FLT3 돌연변이 AML

2) 선정 대상자 특징

- 유효성 평가 대상(FAS) 717명. 미도스타우린군 360명, 위약군 357명
- FLT3-ITD 돌연변이 양성 총 550명(ITD 및 TKD 두 가지 모두 양성 포함), 미도스타우린군 276명, 위약군 274명
 - * ITD < 0.7 총 329명, 미도스타우린군 164명, 위약군 165명
 - * ITD ≥ 0.7 총 221명, 미도스타우린군 112명, 위약군 109명
- FLT3-TKD 돌연변이 양성 총 163명(총 대상 환자의 약 23%), 미도스타우린군 83명, 위약군 80명

3) 투여방법

- 유도: 제 1주기 시타라빈 (제 1-7일에 200 mg/m²/day) 및 다우노루비신 (제 1-3일에 60 mg/m²/day); 제 1주기에 잔류 백혈병의 증거가 있는 환자는 두 번째 주기의 유도 요법 투여 (제 2주기). 미도스타우린 또는 위약이 제 8-21일에 투여.
- 강화: 유도요법에서 CR에 도달한 경우 고용량 시타라빈 (제 1, 3, 및 5일에 12시간마다 3시간에 걸친 3 g/m²)을 이용한 최대 4회의 28일 주기 동안 강화 요법 투여, 각 주기의 제 8-21일에 미도스타우린 또는 위약 지속 투여 (제 3-6주기, 총 4주기).
- 유지: 4주기 강화 요법 후 CR을 유지한 환자는 최대 12주기(1주기 28일) (즉, 최대 336일) 동안 미도스타우린 또는 위약 지속 투여.
 - * 유도 및 강화 단계에 한 주기는 최소 28일.

4) 가설

- OS HR 0.78(검정력 84%, 단측검정 α 2.5%), 509건 OS

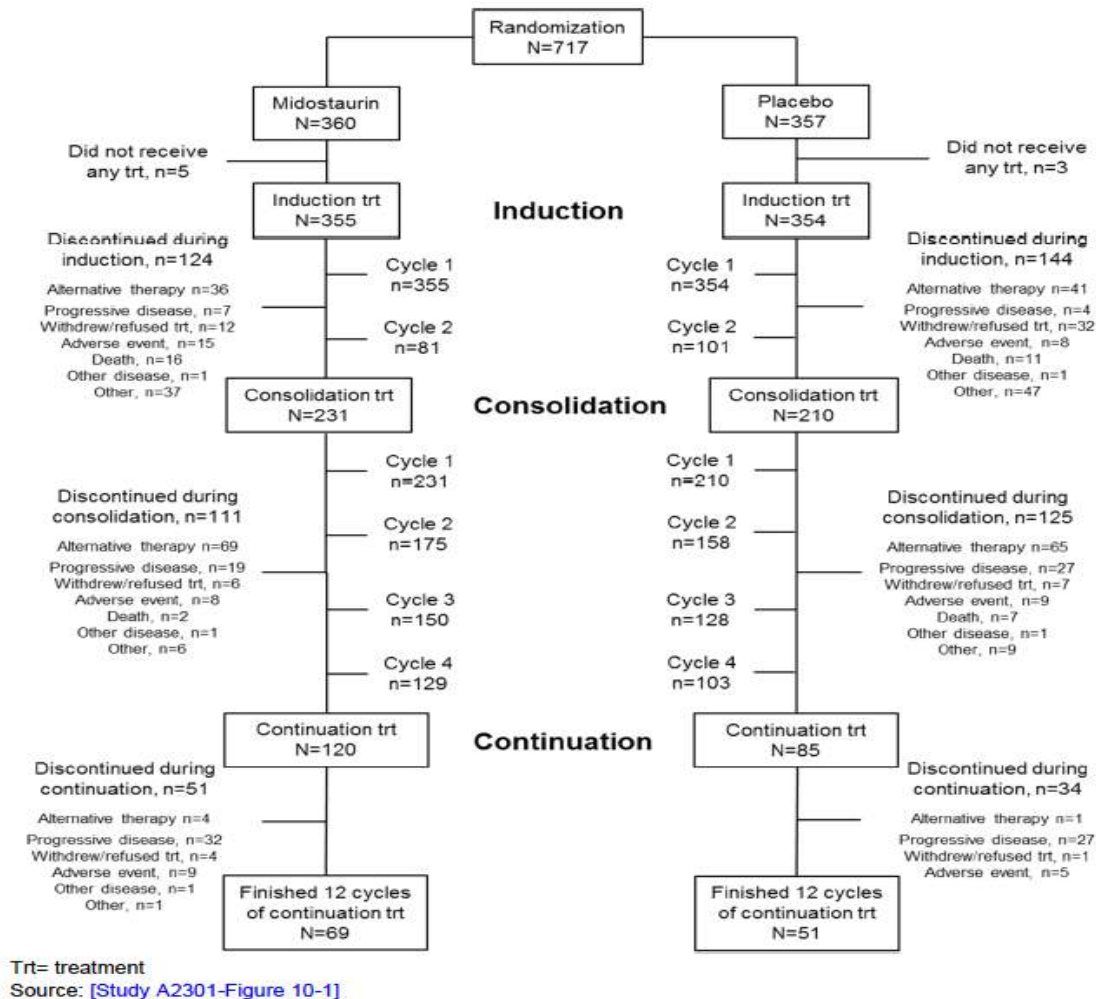
5) 평가변수

- 1차 평가변수 : OS
- 주요 2차 평가변수 : EFS - 치료 시작부터 치료 실패(즉, CR 도달 실패), CR에서 재발, 또는 모든 원인에 의한 사망까지 시간으로 정의
 - * CR은 초기 유도 요법 시작 후 60일까지 발생한 경우에만 포함됨. EFS 일차 분석에서, 치료 시작 후 60일 이내에 CR에 도달하지 못한 환자는 임상시험 계획서에 따라 치료 실패로 간주되었음(60일 이후 CR 도달한 경우 치료 실패로 간주됨). 유도 도중 발생한 모든 CR을 고려한 EFS, CR 비율, 및 DFS에 대하여 사전에 명시된 민감도 분석이 이러한 시간 제한 없이 수행됨.
- : CR 비율, SCT 비율, 및 DFS, SCT 유형 및 시기

6) 평가 결과

- * 환자분포
- 미도스타우린 360명 배정, 위약 357명 배정
- 유도요법:미도스타우린 355명, 위약 354명

- 공고요법:미도스타우린 231명, 위약 210명
- 유지요법:미도스타우린 120명, 위약 85명
- 유지요법 12주기 완료:미도스타우린 69명, 위약 51명



	Midostaurin N=360	Placebo N=357	All N=717
Induction therapy	355 (98.6)	354 (99.2)	709 (98.9)
Cycle 1	355 (98.6)	354 (99.2)	709 (98.9)
Cycle 2	81 (22.5)	101 (28.3)	182 (25.4)
Consolidation therapy	231 (64.2)	210 (58.8)	441 (61.5)
Cycle 1	231 (64.2)	210 (58.8)	441 (61.5)
Cycle 2	175 (48.6)	158 (44.3)	333 (46.4)
Cycle 3	150 (41.7)	128 (35.9)	278 (38.8)
Cycle 4	129 (35.8)	103 (28.9)	232 (32.4)
Continuation therapy	120 (33.3)	85 (23.8)	205 (28.6)

Patients were counted as having entered a treatment phase if they received at least one dose of study treatment (cytarabine, high dose cytarabine, daunorubicin, or midostaurin/placebo) during this phase.
Source: [Study A2301-Table 14.1-2.2]

① 1차 유효성 평가 결과

- 1차 유효성 평가 변수: OS
- SCT에 대한 중도절단하지 않은 OS는 미도스타우린군 74.74개월(31.54, NE), 위약군 25.59개월(18.63, 42.87)로 HR 0.774(95% CI: 0.629, 0.953, p=0.0078), 단측 알파 수준 0.0239로 미도스타우린군에서 위약군 대비 통계적

으로 유의한 OS 개선을 보였음.

- 사망건 미도스타우린 171건, 위약군 186건

- FLT3-ITD 돌연변이 양성인 경우 HR 0.77(95%CI 0.62, 0.97), FLT3-TKD 돌연변이 양성인 경우 HR 0.74(95%CI 0.44, 1.24)

② 1차 및 2차 유효성 평가 결과

SCT에 대한 중도절단 비실시		
OS	74.74개월(31.54, NE) vs 25.59개월(18.63, 42.87)	HR 0.774 (0.629, 0.953) p=0.0078, 단측
EFS	8.18개월(5.42, 10.68) vs 3.0개월(1.91, 5.91)	HR 0.784 (0.662, 0.930) p=0.0024, 단측
DFS	26.74개월(19.35, NE) vs. 15.51개월(11.33, 23.46)	HR 0.709 (0.545, 0.923) p=0.0051, 단측
치료 시작 후 60일 이내 CR 비율	58.9% vs. 53.5%	p=0.073, 단측
유도요법 1주기에 CR 도 달	51.7% vs. 43.1%	
유도요법 2주기에 CR 도 달	3.9% vs. 7.3%	
강화요법에서 CR 도달	1.4% vs. 1.1%	
유도기간 전체 CR 비율	65.0% vs. 58.0%	p=0.027, 단측
FLT3-TKD	69.1% vs. 59.3%	
FLT3-ITD<0.7	67.8% vs. 54.1%	
FLT3-ITD≥0.7	57.4% vs. 63.2%	
관해기간	61.01개월(21.68, NE) vs. 22.18개월(14.13, NE)	HR 0.740(0.556, 0.985) p=0.0190
CIR	26% vs 41%	
SCT에 대한 중도절단		
줄기세포 이식 비율	-전체 57% (59.4% vs 55.2%) -첫번째 CR에서 SCT 22.2% vs 19.3%	
OS	NE(NE, NE) vs. NE(27.43, NE)	HR=0.749 (0.544, 1.031) p=0.0373
첫번째 CR에 SCT 받은	mOS 도달하지 않음.	HR=0.638

환자		
재발 이후 SCT 받은 환자	mOS=10.91 vs 8.34 개월	
치료 실패하고 중단 후 SCT 받은 환자	mOS 26.87 vs 21.91개월	
SCT 받지 않은 환자	mOS 31.7 vs 14.65개월	
EFS	8.31개월(5.78, 10.68) vs 2.83개월(1.91, 5.91)	HR=0.813 (0.677, 0.975) p=0.0124
DFS	20.27개월(16.33, NE) vs 15.70개월(9.46, 37.06)	HR=0.760 (0.552, 1.044) p=0.0447
관해기간	20.27개월(16.43, NE) vs. 17.58개월(9.63, NE)	HR 0.798(0.577, 1.105) p=0.0868
60세 이상 고령자(FLT3-ITD AML이 있는 18-70세 환자)		
2년 후 EFS	2년 KM 추정치는 전체 34.6%, ≤ 60세 38.2%, 고령환자(>60세) 27.1%	HR=0.80

- 2차 유효성 평가변수로서 CR

: 유도요법 60일 이내 CR 도달 비율은 미도스타우린 군에서 높았음. 유도요법, 공고요법에서 CR 비율은 미도스타우린에서 높았으며 CR 미도달 비율은 미도스타우린에서 낮았음.

Table 11-11 Complete remission within 60 days of study treatment start (FAS)

	MIDOSTAURIN N=360 n (%)	PLACEBO N=357 n (%)	Difference in proportions and 95% CI [1]	p-value [2]
Complete remission				
Complete remission	212 (58.9)	191 (53.5)	0.05 (-0.02,0.13)	0.073
Induction - end of cycle 1	186 (51.7)	154 (43.1)	0.09 (0.01 ,0.16)	
Induction - end of cycle 2	14 (3.9)	26 (7.3)	-0.03 (-0.07,-0.00)	
Consolidation	5 (1.4)	4 (1.1)	0.00 (-0.01,0.02)	
After treatment discontinuation	7 (1.9)	7 (2.0)	-0.00 (-0.02,0.02)	
No complete remission	148 (41.1)	166 (46.5)		

: 유도요법 중 CR 비율 역시 미도스타우린에서 높았음. 유도단계에서 CR 평가 이전 SCT 받은 환자 없으므로 이식 영향 없음.

Table 11-12 Complete remission during induction (FAS)

	MIDOSTAURIN N=360 n (%)	PLACEBO N=357 n (%)	Difference in proportions and 95% CI [1]	p-value [2]
Complete remission				
Complete remission	234 (65.0)	207 (58.0)	0.07 (-0.00,0.14)	0.027
Induction - end of cycle 1	186 (51.7)	154 (43.1)	0.09 (0.01 ,0.16)	
Induction - end of cycle 2	48 (13.3)	53 (14.8)	-0.02 (-0.07,0.04)	
No complete remission	126 (35.0)	150 (42.0)		

③ 안전성

- 전체 노출기간 중앙값 미도스타우린 42일(2, 576), 위약군 34일(1, 465)

유도요법 1주기 노출기간 중앙값 미도스타우린 14일(2, 21), 위약군 14일(0, 19)

유도요법 2주기 노출기간 중앙값 미도스타우린 14일(0, 22), 위약군 14일(0, 16)

공고요법 노출기간 중앙값 미도스타우린 56일(0, 68), 위약군 43일(0, 72)

유지요법 노출기간 중앙값 미도스타우린 336일(16, 520), 위약군 336일(22, 381)

- AE (모든 등급 및 3-4등급 AE) 발생률은 미도스타우린 및 위약 군에서 대체로 유사하였음.
- 전체에서 가장 빈번한 AE : 기저 질환 및 화학요법의 알려진 독성에서 예상된 바와 같이 골수억제와 관련된 것이었음. 1등급 이상의 혈색소 또는 혈소판 감소가 >90%의 환자에서 관찰되었고, 1등급 이상의 호중구 감소가 미도스타우린 vs. 위약군의 환자 각각 73.3% vs. 50.2%에서 관찰되었음.
- 미도스타우린 군에서 위약 군에 비해 >10% 높은 빈도로 발생한 유일한 AE (모든 등급): 오심 (83.4% vs. 70.4%); 3-4등급 오심은 미도스타우린 군에서 위약 군에 비해 덜 빈번했음(5.8% vs. 10.1%).
- 미도스타우린 군에서 더 빈번히 (전체 차이 >5%) 발생한 3-4 등급 AE: 박리성 피부염 (13.6% vs. 7.8%) 및 기기 관련 감염 (16.2% vs. 10.1%)(참고, 전체에서, 3-4 등급 감염 발생률은 두 치료 군에서 유사하였음(54.2% vs. 52.5%)). 이들 AE는 유도 및 강화 단계 도중 가장 흔히 보고되었음.
- 시험자에 의해 시험약 (미도스타우린/위약)과 관련된 것으로 간주된 AE는 두 군에서 유사한 빈도로 보고됨. 미도스타우린 군에서 더 빈번히 (전체 차이 >3%) 발생한 3-4 등급 AE는 박리성 피부염 (7.2% vs. 2.7%), AST 증가 (4.9% vs. 1.8%)였음.
- 사망
 - : 치료 중 사망 - 36명의 환자가 치료 중, 즉, 시험약 중단 후 30일 이내에 사망하였음. 치료 중 사망 수는 미도스타우린 군 (15명, 4.3%)에서 위약 군 (21명, 6.3%)에 비해 낮았음. 이들 사망 중 3건 (미도스타우린 군 1건, 위약군 2건)이 AML / 질병 진행으로 인한 것이었음. 시험약과 관련된 것으로 의심된 치료 중 사망 수는 미도스타우린 및 위약 군에서 유사하였음(9명, 2.6% vs. 7명, 2.1%).
 - : 치료 후 추적조사 포함한 전체 시험 중 사망 - 자료 기준일까지 안전성 집단에서 총 337명의 환자가 사망하였음; 미도스타우린군 160명 (46.4%) vs. 위약군 177명 (52.8%)(치료 중 사망과 치료 후 추적조사 도중 발생한 사망 포함) 사망 원인은 두 군에서 대체로 유사하였음. 가장 빈번한 사망 원인은 AML(미도스타우린 및 위약 군에서 각각 20.9% vs. 26.9%).
- 중대한 이상반응
 - : 가장 빈번한 SAE(미도스타우린 vs. 위약): 열성 호중구감소증 (15.7% vs. 15.8%), 호중구 수 감소 (8.1% vs. 9.9%), 혈소판 수 감소 (7.0% vs. 8.4%), 폐렴(6.7% vs. 6.9%), 패혈증(4.6% vs. 4.2%), 헤모글로빈 감소(3.5% vs. 2.7%) 등으로 두 군에서 유사하였으나 박리성 피부염은 미도스타우린군에서 더 높았음(2.6% vs. 0.3%)
- 중단으로 이어진 이상반응
 - : 치료 중단으로 이어진 AE 발생률은 낮았으며, 미도스타우린 및 위약 군에서 유사하였음(6.1% vs. 4.5%, 모든 등급). 중단으로 이어진 가장 빈번한 (미도스타우린 군에서 >0.5%) AE(미도스타우린 vs. 위약): 박리성 피부염 (1.2% vs. 0), ALT 증가 (0.9% vs. 0.3%), AST 증가 (0.6% vs. 0), 신부전(0.6% vs. 0)
- 미도스타우린 치료 관련 관심 대상 AE
 - : 혈액학적 독성/백혈구감소증, 감염, 출혈 사건, GI 독성 (설사, 오심, 구토), 폐 독성, 심장 기능이상 (심부전, 심근병증) QT 연장 및 간
 - : 혈액학적 독성/백혈구감소증 - 빈번히 보고된 AE 대부분이 골수억제와 관련된 것이었고 (즉, 호중구, 혈소판, 혈색소 감소, 및 열성 호중구감소증), 이들 AE가 가장 빈번한 3-4등급 AE를 구성하였음 (전체 환자의 >80%). 열성 호중구감소증 발생률은 미도스타우린 및 위약 군에서 유사하였고 (전체 ~80%), 중단으로 이어지는 경우는 각 군에서 <1%으로 낮았음. 미도스타우린은 화학요법 후의 혈액학적 회복에 부정적으로 영향을 미치거나 차후

화학요법 주기의 투여를 지연시키지 않았음. 화학요법 후 4등급 호중구감소증의 회복까지 시간이 두 치료 군에서 유사하였고, 화학요법 주기의 길이도 두 치료 군에서 유사하였음. 혈소판 및/또는 적혈구 수혈을 받은 환자 비율 또한 두 군에서 유사하였음. 유지단계에서는 3-4등급 혈액학적 AE 발생률이 낮았음(미도스타우린 군에서 <10%의 환자).

: 감염 및 출혈 사건 - 감염 및 출혈 사건의 발생률 및 중증도는 두 군에서 유사하였음. 3/4 등급 감염은 시험 전체 기간 동안 미도스타우린 54.2%, 위약군 52.5%로 유사하였음. 주요 감염은 기기 관련 감염 및 폐렴이었음. 3/4 등급 출혈은 전체 기간 동안 미도스타우린 11.9%, 위약군 9.9%로 유사하였음. 감염으로 인한 치료 중 사망이 미도스타우린 및 위약 군 모두에서 발생하였음; 미도스타우린 군에서는 출혈 사건으로 인한 사망이 발생하지 않았음(위약 군에서 2명의 환자가 두개내 출혈로 인한 사망례 있었음). 진행성 SM 데이터세트에서 치명적 감염이 6명의 환자에서 발생하였으며 (5건의 폐혈증 증례, 1건의 폐렴 증례), 이들 모두 시험자에 의해 시험약과 관련된 것으로 간주되지 않았음.

: GI 독성 - 오심, 설사, 및 구토는 미도스타우린 치료에서 흔한 AE이며, 미도스타우린으로 수행된 전체 시험에 걸쳐 가장 빈번한 AE에 속하였음; 대부분 병용 치료 및/또는 용량 조절로 관리가능하였음. 2301 시험에서 거의 모든 환자가 GI 독성 사건 (오심, 구토, 설사)을 경험하였고, 모든 등급 및 3-4등급 AE의 발생률이 두 치료 군에서 전체적으로 유사하였고, 유도/강화 단계에서 가장 높았음. 유지단계에서는 GI AE를 경험한 환자 비율이 미도스타우린 군에서 위약 군에 비해 약간 높았음 (54.8% vs. 41.1%). GI AE가 중단으로 이어진 경우는 전체에서 <2%로 낮았음.

: 폐 독성 - 비임상 시험은 발육기 독성 시험의 결과를 토대로 소아 환자에서 폐 독성 위험을 시사하였음. 비임상 시험에서 그 외의 폐 독성을 나타나지 않았음. 시험 A2301에서 간질성 폐 질환 (ILD) AE 빈도 및 유형은 두 군에서 유사하였음(약 14%, 주로 간질폐렴). 시험약과 관련된 AE는 미도스타우린 군에서 위약 군에 비해 적었으며 (3.1% vs. 6.6%), 대부분이 유도 및 강화 단계 도중 발생하였음. 유지단계 도중에는 1건의 ILD 사건만 발생하였음. 간질폐렴으로 인한 1건의 치료 중 사망이 보고되었음(미도스타우린 군, 시험자에 의해 시험약과 관련된 것으로 간주).

: 심장 기능이상 / 율혈성 심부전 - 심장 기능이상 사건 (예, 심부전)은 드물게 보고되었음(두 치료 군 모두 1.3%). 미도스타우린 군의 사건 중 중대하거나 시험약 중단 또는 치명적 사례는 없었음. 심장 사건은 미도스타우린 군의 환자 2명 (심장 정지, 심근 경색증) 및 위약 군의 환자 1명 (심근 허혈)에서 주된 사망 원인이었음. 모든 사건이 시험약 (미도스타우린 또는 위약)과 관련이 있거나 관련 가능성이 있는 것으로 간주되었음.

: QT 연장 - 부정맥/QT 연장과 관련된 AE는 미도스타우린 vs. 위약 군에서 유사한 비율의 환자에서 보고되었으며 (주로 ECG QT 연장 [19.2% vs. 16.8%], 동 빈맥 [9.6% vs. 8.0%], 실신 [5.2% vs. 4.9%]), 중단으로 이어진 경우는 두 군 모두 0.3%로 낮았음. 치명적 사례는 없었음.

: 간 사건 및 LFT 증가 - 새로 발생한 아미노전이효소 경증 증가 (ALT 또는 AST >3xULN)는 두 치료 군 모두에서 흔하였으나 (약 40%), >10xULN 증가는 전체 환자의 <5%에 해당했음. 간 AE 또한 빈번히 보고되었으나 (전체 환자의 ~50%; 주로 아미노전이효소 및 TBL 증가), 중단으로 이어진 경우는 드물었음(전체 환자의 <3%). 미도스타우린 군의 9명 (2.9%) 및 위약 군의 14명 (4.5%)이 ALT 또는 AST >3xULN 및 TBL >2xULN과 함께 ALP ≤ 2xULN의 동시적 증가를 보였음(Hy 법칙은 아님).

- 유도요법 및 공고요법단계에서의 안전성 분석 결과 두 군에서 유사한 안전성 프로파일을 보였으며 본 시험의 전체 단계(유지까지 포함)에서의 안전성 프로파일과 유사하였음.

: 유도단계에서 시험약과 관련있는 AE는 미도스타우린군과 위약군이 각각 65.5%, 65.7%의 환자에서 보고되었

고 시험약과 관련있는 SAE를 보고한 환자는 각각 17.4%, 21.3%로 오히려 미도스타우린군이 적었음.

: 공고단계에서 시험약과 관련있는 AE는 각각 72.2%, 71.2%의 환자에서 보고되었고, SAE보고환자 비율에서는 유도단계에서와 마찬가지로 미도스타우린군이 26.0%로, 위약군(29.8%)보다 다소 낮았음.

: 가장 많이 보고된 grade 3/4 AE는 양쪽 군 모두 골수억제(myelosuppression)와 관련된 것으로 호중구감소증(neutropenia), 빈혈(anemia), 혈소판감소증(thrombocytopenia)임. 박리성피부염(exfoliative dermatitis)과 트랜스아미나제증가를 제외하고는 위약대비 미도스타우린군에서 유의하게 많이 발생하는 AE는 없었음.

④ FLT3 돌연변이 검사

- FLT3 돌연변이 검사 밸리데이션 보고서 제출
- cut off 0.05 (mutant:WT signal ratio).
- 골수 또는 말초혈액에서 단핵세포에서 DNA 취하여 PCR. ITD exon 14, 15, TKD exon 20
- 노바티스와 Invivoscribe Technologies, Inc. (IVS)는 companion diagnostic(CDx)로써 FLT3 Mutation Assay를 collaborating함.
- CDx는 임상에서 수행한 분석법과 동일한 기술, 동일 cut off 적용함.
- CDx와 임상시험분석법과 Bridging Study 수행함.

.

.

.

.

.

.

.

.

- 공격성 전신 비만세포증 (ASM) 또는 비만세포 백혈병 (MCL) +/- 관련 혈액학적 클론성 비-비만세포 계통 질환 (AHNMD)이 있는 환자에서 미도스타우린 100 mg 1 일 2 회 경구 투여의 유효성을 평가하기 위한 단일군, 제 2 상, 공개 시험(D2201)

1) 주요 선정기준

- 비만세포 질환 요소에 기인한 ASM 또는MCL(±AHNMD) 성인 환자
- ASM 또는 MCL에 대한 진단 기준에 부합하는 것에 추가로 베이스라인 당시 수정된 Valent/ Cheson 기준에 따른 1가지 이상의 SM 관련 측정가능한 C-소견이 있는 환자 89명(1차 유효성 평가 대상 집단임. PEP)

* C-조건: 빈혈 [수혈 의존적 빈혈 포함], 혈소판감소증, 호중구감소증, 저알부민혈증, 고빌리루빈혈증, 고아미노전이효소혈증, 6개월 이내에 $\geq 10\%$ 체중 소실

2) 선정 대상자 특징

- 1차 유효성 평가 대상(PEP) 89명

: ASM 73명, MCL 16명

: AHNMD가 있는 경우 63명, 없는 경우 15명, 불명 11명

: AHNMD가 있는 MCL 6명, 없는 경우 5명, 불명 5명

: D816 KIT 돌연변이 양성 77명, 음성 10명

: D816V 돌연변이 양성 73명, D816Y 돌연변이 양성 3명, 기타 1명

: 이전 항암제 경험이 있는 경우 32명(1차 19명, 2차 11명, 3차 이상 2명)

- FAS 116명

: AHNMD가 있는 경우 83명, 없는 경우 18명, 불명 15명

: AHNMD가 있는 MCL 10명, 없는 경우 5명, 불명 6명

: D816 KIT 돌연변이 양성 98명, 음성 13명

: D816V 돌연변이 양성 94명, D816Y 돌연변이 양성 3명, 기타 1명

: 이전 항암제 경험이 있는 경우 47명(1차 27명, 2차 14명, 3차 이상 6명), TKI 억제제(19명)

3) 투여방법

- 100mg bid

4) 가설

- $ORR \leq 30\%$ 귀무가설 기각

5) 평가변수

- 1차 평가변수

: ORR - 첫 6주기에서 나타난 반응으로 최소 56일 이후 확인된 SSC에 의해 평가된 MR 또는 PR의 confirmed response 비율(수정된(modified) Valent/ Cheson 기준 적용)

- 2차 평가변수

: DOR, OS, TTR, PFS, 조직병리학적 반응, 질병 조절율

6) 평가 결과

* 환자분포

- 1차 유효성 평가 대상(PEP) 89명

: ASM 73명, MCL 16명

: AHNMD가 있는 경우 63명, 없는 경우 15명, 불명 11명

: AHNMD가 있는 MCL 6명, 없는 경우 5명, 불명 5명

: D816 KIT 돌연변이 양성 77명, 음성 10명

: D816V 돌연변이 양성 73명, D816Y 돌연변이 양성 3명, 기타 1명

: 이전 항암제 경험이 있는 경우 32명(1차 19명, 2차 11명, 3차 이상 2명)

* 약물 노출도

- 노출기간 중앙값 11.4개월(0.3~68.3)

① 1차 유효성 평가 결과

- 1차 유효성 평가 변수 ORR(MR 또는 PR)
- PEP 집단(첫 6주기 동안)에서 ORR 59.6%(53/89)(95% CI 48.6, 69.8, $p < 0.001$), MR 40명, PR 13명

Table 11-9 Best overall response per SSC adjudication (PEP)

	Midostaurin N=89 n (%)
Best overall response	
Major Response (MR)	40 (44.9)
Complete Remission (CR)	0
Incomplete Remission (IR)	19 (21.3)
Pure Clinical Response (PCR)	15 (16.9)
Unspecified	6 (6.7)
Partial Response (PR)	13 (14.6)
Good Partial Response (GPR)	11 (12.4)
Minor Response (MinR)	2 (2.2)
Unspecified (U)	0
Stable Disease (SD)	11 (12.4)
Progressive Disease (PD)	10 (11.2)
Not Evaluable	15 (16.9)
Overall Response Rate (ORR=MR+PR)*	53 (59.6)
95% CI for ORR**	[48.6,69.8]
Two sided p-value***	<0.001
Disease control rate (DCR=MR+PR+SD)#	64 (71.9)
95% CI for DCR**	[61.4,80.9]

- 하위분석 결과
 - : ASM 61.6%, MCL 50%
 - : AHNMD 있는 경우 57.1%, 없는 경우 73.3%
 - : D816V 양성 63%, 음성/불명 43.8%
- 질병 유형(ASM, MCL)에 따른 ORR

Table 11-11 Best overall response per SSC adjudication by disease type (PEP)

	Midostaurin	
	ASM N=73 n (%)	MCL N=16 n (%)
Best overall response		
Major Response (MR)	33 (45.2)	7 (43.8)
Complete Remission (CR)	0	0
Incomplete Remission (IR)	15 (20.5)	4 (25.0)
Pure Clinical Response (PCR)	13 (17.8)	2 (12.5)
Unspecified	5 (6.8)	1 (6.3)
Partial Response (PR)	12 (16.4)	1 (6.3)
Good Partial Response (GPR)	11 (15.1)	0
Minor Response (MinR)	1 (1.4)	1 (6.3)
Unspecified (U)	0	0
Stable Disease (SD)	8 (11.0)	3 (18.8)
Progressive Disease (PD)	7 (9.6)	3 (18.8)
Not Evaluable	13 (17.8)	2 (12.5)
Overall Response Rate (ORR=MR+PR)*	45 (61.6)	8 (50.0)
95% C.I for ORR**	(48.5,72.8)	(24.7,75.3)

Table 11-10 Subgroup analysis of overall response rate (PEP)

Subgroups	ORR (95% CI)
Overall (n=89)	59.6 (48.6, 69.8)
ASM or MCL	
ASM (n=73)	61.6 (49.5, 72.8)
MCL (n=16)	50.0 (24.7, 75.3)
ASM or MCL with or without AHNMD	
With AHNMD (n=63)	57.1 (44.0, 69.5)
Without AHNMD (n=15)	73.3 (44.9, 92.2)
Age	
<65 years (46)	58.7 (43.2, 73.0)
≥ 65 years (43)	60.5 (44.4, 75.0)
Gender	
Male (n=57)	54.4 (40.7, 67.6)
Female (n=32)	68.8 (50.0, 83.9)
Race	
Caucasian (n=86)	59.3 (48.2, 69.8)
Other (n=3)	66.7 (9.4, 99.2)
KIT D816V mutation in SM component	
KIT D816V positive (n=73)	63.0 (50.9, 74.0)
KIT D816V negative/unknown (n=16)	43.8 (19.8, 70.1)
Prior therapies for SM or AHNMD	
Prior therapies (n=37)	62.2 (44.8, 77.5)
No prior therapies (n=52)	57.7 (43.2, 71.3)

: KIT 돌연변이 유형에 따른 ORR

Table 11-12 Best overall response per SSC adjudication by KIT mutation type (PEP)

	Midostaurin	
	D816V KIT Positive N=73 n (%)	D816V KIT negative N=16 n (%)
Best overall response		
Major Response (MR)	33 (45.2)	7 (43.8)
Complete Remission (CR)	0	0
Incomplete Remission (IR)	16 (21.9)	3 (18.8)
Pure Clinical Response (PCR)	12 (16.4)	3 (18.8)
Unspecified	5 (6.8)	1 (6.3)
Partial Response (PR)	13 (17.8)	0
Good Partial Response (GPR)	11 (15.1)	0
Minor Response (MinR)	2 (2.7)	0
Unspecified (U)	0	0
Stable Disease (SD)	8 (11.0)	3 (18.8)
Progressive Disease (PD)	6 (8.2)	4 (25.0)
Not Evaluable	13 (17.8)	2 (12.5)
Overall Response Rate (ORR=MR+PR)*	46 (63.0)	7 (43.8)
95% C.I for ORR**	(50.9, 74.0)	(19.8, 70.1)

- IWG 기준을 이용한 후향적 추가 분석(2013년 IWG-MRT/ECNM-IWG 기준 발표에 따라 사후 탐색적 분석 추가로 수행함)

: IWG 기준에 따른 ORR(CR+PR)(FAS 115명 대상) 18.2%

* 2명(1.7%) CR, 19명(16.5%) PR, 22명(19.1%) 임상적 개선

: 이 중 복수에 대한 history, 증상 특성에 대한 기록은 없으므로 복수에 대한 증상 개선 여부 판단 불가함. 따라서 c-finding으로서 복수만 있는 환자는 2명으로 이를 제외하여 분석한 결과(N=113) ORR 28.3%(ASM 60%, SM-AHN 20.8%, MCL 33.3%, unknown 20%)

② 2차 유효성 평가 결과

- 반응기간(DOR) 중앙값 : 31.4개월(10.8, NE)
- 예측된 24개월 시점에서 반응유지율 55.1%
- 하위분석에 따른 DOR
 - : ASM 24.1개월(9.9, NE), MCL NR(3.6, NE)
 - : AHMND 있는 경우 12.7개월(7.4, 31.4), 없는 경우 NR(5.5, NE)
 - : D816V 양성 31.4개월(10.8, NE), 음성/불명 NR(7.4, NE)
- TTR 중앙값 0.3개월(0.1, 3.7)
- PFS 중앙값 17개월(10.2, 24.8), 24개월 예측 PFS 비율 39.5%
 - : ASM PFS 중앙값 17개월(9.6, 28.7), MCL PFS 중앙값 11.3개월(2.8, NE)
 - : AHMND 있는 경우 11개월(7.4, 17.0), 없는 경우 NR(5.6, NE)
 - : D816V 양성 17.9개월(11.0, 28.7), 음성/불명 9.6개월(1.8, NE)
- OS 중앙값 26.8개월(17.6, 34.7), 24개월 예측 OS 도달률 50.5%
 - : ASM OS 중앙값 28.7개월(18.2, 38.0), MCL OS 중앙값 9.4개월(7.5, NE)
 - : AHMND 있는 경우 20.7개월(16.0, 33.9), 없는 경우 51.1개월(9.8, NE)
 - : D816V 양성 33.9개월(20.7, 42.0), 음성/불명 10개월(6.9, 17.4)

③ 안전성(안전성 분석군)

- 전체 노출기간 중앙값 미도스타우린 11.4개월(0.3, 68.3), 24개월 이상 노출 33.6%
- AE는 모든 환자에서 발생하였으며 3/4등급 AE는 88.8%에서, 약물 관련성 AE는 93.1%에서 발생하였음. SAE는 73.3%에서 발생하였으며 약물 관련성 SAE는 23.3%에서 발생하였음. 투여 중단을 유도한 AE 발생건은 25.9%였으며 이 중 약물 관련성은 12.9%였음. 이외 용량 조절 및/또는 일시 중단을 유도한 AE는 57.8%에서 보고되었음.
- 가장 흔한 AE : 오심(80.2%), 구토(66.4%), 설사(56%), 말초부종(34.5%), 빈혈(32.8%)
- 가장 흔한 3/4등급 AE : 빈혈(25%), 혈소판감소증(12.1%), 호중구감소증(11.2%)
- 가장 흔한 ADR : 오심(72.4%), 구토(61.2%), 설사(28.4%)
- 가장 흔한 3/4등급 ADR : 오심(6%), 구토(6%), 설사(2.6%)
- 가장 흔한 SAE : 폐렴(6.9%), 패혈증(6.9%), 발열(6%), 설사(6%), 위장관 출혈(5.2%), 빈혈(5.2%), 열성 호중구감소증(5.2%), 흉막삼출(5.2%)
- 67 건의 사망이 보고되었고, 22 건이 시험 치료 도중 또는 시험약 중단 후 28 일 이내에 발생한 것으로 보고되었음. 사망 원인은 전신 비만세포증 (9 명), 심장 정지 (2 명), 다기관 부전 (2 명), 패혈증 (3 명), 폐렴 (1 명), 급성 골수성 백혈병 (1 명), 심장 장애 (1 명), 울혈성 심부전 (1 명), 심부전 (1 명), 및 비장 경색 (1 명)이었음.
- 실험실 수치 이상으로 2 명의 환자가 3 등급 총 빌리루빈 증가와 관련하여 3 등급 AST/ALT 증가를 나타냈음 (두 경우 모두 Hy 법칙에는 해당하지 않음)
- 1 명의 환자가 새로운 LVEF <45%를 보였고, 2 명의 환자가 새로운 LVEF <50%를 보였음.

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

- FLT3-ITD 돌연변이가 있는 새로 진단받은 AML 환자에서 유도, 공고 및 유지요법과 병용한 미도스타우린 평가를 위한 2상 임상시험(ADE02T)

1) 주요 선정기준

- 새로 진단받은 FLT3-ITD AML 성인 환자, 18세 이상 70세 이하
- 153명 등록 중 치료 시작 145명(145명 중 60세 이하 99명, >60세 46명)

2) 투여방법

- 유도요법:시타라빈 200mg/m²/day 1-7일, 다우노루비신 60mg/m²/day 1-3일, 미도스타우린 8-21일 50mg bid 또는 위약, 최대 2주기
- 최대 2주기 유도요법 후 CR 또는 CRi 도달한 경우 4주기 공고요법:시타라빈 18-65세 12시간 마다 3g/m² 1, 3, 5일 / >65세 12시간 마다 1g/m² 1, 3, 5일, 미도스타우린 6일째부터 50mg bid 또는 위약, 4주기
- 공고요법후 CR 지속된 경우 유지요법:미도스타우린 50mg bid 또는 위약, 최대 12주기

3) 평가변수 : 1차 평가변수 : 2년 후 EFS

4) 결과

① 유효성

- 2년 EFS : 모든 환자 34.6%(95% CI 27.4, 43.6)
 - : ITD allelic ratio <0.51 32.1% / ≥0.51 36.7%
 - : ITD allelic ratio ≤0.7 31.8% / >0.7 41.7%
 - : ≤60세 38.2%(95% CI 29.5, 49.6) / >60세 27.1%(95% CI 16.6, 44.1)
- CR/CRi
 - : 모든 환자 74%
 - : ≤60세 77% / >60세 67%
 - : ITD allelic ratio <0.51 35% / ≥0.51 39%
 - : ITD allelic ratio ≤0.7 52% / >0.7 21%
- 2년 무재발까지기간(Relapse-free Survival (RFS)) : CR에서 재발 또는 사망까지 시간
 - : 모든 환자 46.7%
 - : ≤60세 51.3% / >60세 36.6%
- 2년 OS
 - : 모든 환자 51%
 - : ≤60세 53.7% / >60세 45.2%
 - : ITD allelic ratio <0.51 51.4% / ≥0.51 50.8%
 - : ITD allelic ratio ≤0.7 49.3% / >0.7 55.6%
- 2년 CR/CRi에서 재발(CIR, Cumulative incidence of relapse) 및 사망(Cumulative incidence of death)누적 발생률
 - : 모든 환자 CIR 27.8% / CID 25.5%
 - : ≤60세 CIR 22.2%, CID 26.5% / >60세 CIR 40%, CID 23.4%
 - : ITD allelic ratio <0.51 CIR 32%, CID 25.3% / ≥0.51 CIR 24.3%, CID 26%
 - : ITD allelic ratio ≤0.7 CIR 25.4%, CID 29.3% / >0.7 CIR 33.5%, CID 16.7%

② 안전성

- 추적기간 중앙값 25.2개월(24.4, 27.4)
- 치료기간 중앙값: 전체 환자 4.4개월(0.2, 18.9), ≤60세 5.1개월(0.3, 18.4), >60세 3.3개월(0.2, 18.9)
- 대부분의 환자가 3개월 이하 치료 받았음. 전체 46%, ≤60세 43%, >60세 52%

- 미도스타우린 노출 기간은 유도 및 공고요법에서 두 연령군간 유사하였음. 중앙값 ≤60세 164일, >60세 139일. 유지요법 동안은 >60세에서 더 길었음.
- 치료 관련 AE 발생률 94%(<60세 95%, ≥60세 91%)
- 치료 관련 ≥3등급 AE 발생률 81%(<60세 80%, ≥60세 85%)
- 사망(치료 기간 동안 및 30일 f/u) 11%(<60세 6%, ≥60세 22%)
- SAE 65%(<60세 62%, ≥60세 72%)
- 가장 흔한 AE: 혈소판수감소(81%), 헤모글로빈 감소(78%), 오심(73%), 백혈구감소(69%) 등이었으며 두 연령군에서 유사하였음. 심혈관계 및 신장 및 비뇨기계 이상은 고령자에서 높았음. 신경계 및 피부 이상은 젊은층에서 높았음.
- 약물 관련 가장 흔한 SAE: 위장관계(오심, 구토, 설사, 통증), 감염, 발열, 혈소판수감소 등이었으며 전반적으로 고령자에서 높았음.
- 치료 중단으로 이어진 가장 흔한 AE: 위장관계, GVHD, 혈소판감소증이었으며 두 연령군에서 유사하였음.

- 야생형 또는 돌연변이형 FLT3 이 있는 급성 골수성 백혈병 (AML) 환자 및 고위험 골수형성이상 증후군 (MDS) 환자에서 PKC412 에 대한 공개, 무작위배정, 제 2 상 (개념 증명) 시험(A2104e2)

1) 주요 선정기준

- 제발/불응인 야생형 또는 돌연변이형 FLT3가 있는 AML 또는 MDS 성인 환자
- 29명 등록(FLT3 돌연변이 16명 포함)

2) 투여방법

- 환자내 용량 증량군 : 2주 동안 100mg bid, 3/4 등급 AE 부채시 2주 동안 150mg bid, 200mg bid, 250mg bid, 300mg bid로 용량 증량
- 이트라코나졸과 병용군(13명) : 2일 100mg bid, 3-21일 50mg bid, 22-28일 50mg bid+이트라코나졸 100mg bid

3) 평가변수 : 1차 평가변수 : CR, PR, MR 등 반응률

4) 결과

① 반응률

- FLT3 돌연변이 양성 임상반응(CR+PR+MR+모세포감소)
: 용량 증량군 55.6%(5/9)
: 이트라코나졸 병용군 0
- FLT3 야생형 임상반응(CR+PR+MR+모세포감소)
: 용량 증량군 28.6%(2/7)
: 이트라코나졸 병용군 66.7%(4/6)
- FLT3 돌연변이 양성 질병진행까지 시간(중앙값)
: 용량 증량군 49일
: 이트라코나졸 병용군 26일
- FLT3 야생형 질병진행까지 시간(중앙값)
: 용량 증량군 169일
: 이트라코나졸 병용군 78일
- FLT3 돌연변이 양성 OS(중앙값)
: 용량 증량군 116일

: 이트라코나졸 병용군 75일

- FLT3 야생형 OS(중양삭)

: 용량 증량군 372일

: 이트라코나졸 병용군 220일

② 최대 증량 용량

- 50mg bid로 시작한 경우

: WT 300mg/day 1명

: FLT3 양성 증량례 없으며 100mg/day 1명

- 100mg bid로 시작한 경우

: WT 300mg/day 1명, 400mg/day 1명, 600mg/day 1명, 200mg/day 3명

: FLT3 양성 300mg/day 4명, 500mg/day 1명, 600mg/day 1명, 200mg/day 2명

③ 안전성

- 8건의 사망 중 이트라코나졸 병용투여군에서 1건의 호흡부전에 의한 사망이 있었으며 이는 약물 관련 가능성 있는 것으로 평가되었음.

- SAE : 용량 증량군 FLT3 돌연변이 양성 AML에서 가장 흔한 SAE는 발열이었음. 이트라코나졸 병용군 FLT3 돌연변이 양성 AML에서 가장 흔한 SAE는 모세포수증, 호흡부전이었으며 야생형에서는 열성 호중구감소증이었음.

- ≤200mg/day에서 5명에서 SAE 경험, >200mg/day에서 7명이 SAE 경험함.

- 용량 증량군에서 가장 흔한 3~4등급 AE는 FLT3 돌연변이 양성에서 발열, 야생형에서 빈혈이었음.

- 용량 증량군에서 FLT3 돌연변이 양성에서 3~4등급 아밀라아제 증가, AST 증가가 각 1건씩 보고되었음.

- 이트라코나졸 병용군에서 FLT3 돌연변이 양성에서 3~4등급 ALT 증가가 2명에서 보고. 야생형에서는 3~4등급례 없었음.

- 공격성 전신 비만세포증 (ASM) 및 비만세포 백혈병 (MCL) +/- 혈액학적 클론성 비-비만세포 계통 질환 AHNMD)이 있는 환자에서 1 일 2 회 PKC412 경구 투여의 유효성을 평가하기 위한 단일군, 제 2 상, 공개 시험 (A2213)

1) 주요 대상자 특징

- 비만세포 질환 요소에 기인한 ASM 또는 MCL(±AHNMD) 성인 환자 26명

- ASM 20명, MCL 6명

- AHNMD 있는 경우 19명, 없는 경우 7명

- D816V 돌연변이 양성 14명, unknown 4명, D816 KIT 돌연변이 음성 8명

2) 투여방법

- 100mg bid

3) 평가변수 : ORR(첫 2주기 최대 반응으로 MR 또는 PR), C-finding(수혈 의존적 빈혈/혈소판감소증 제외, 측정 불가능한 C-finding, 복수를 동반한 간비대 및 골용해 유무 포함)

4) 결과

① 반응률

- ORR 73.1%(19/26), MR 50%, PR 23.1%

- ASM에서 ORR 75%(15/20), PR 3명, MR 12명

- MCL 환자에서 ORR 66.7%(4/6), PR 3명, MR 1명
- 48.6%에서 BCR-ABL 돌연변이 있었음. 40%에서 T315I 돌연변이 있음.
- 1년까지 생존율 76.9%, ASM 환자 80%. MCL 환자 66.7%
- OS 중앙값 NE(40, NE)
- 1년 PFS 확률 ASM 환자 67.1%, MCL 환자 83.3%
- DOR 중앙값 미도달, 1년 추정 DOR 확률 77%

② 안전성

- 노출기간 중앙값 9.8개월, 46.1%에서 >12개월 투여받음.
- 가장 흔한 AE : 오심 (92.3%), 구토 (73.1%), 피로 (50%), 변비 (46.2%), 말초 부종 (42.3%), 빈혈 (34.6%), 두통 (34.6%), 설사 (30.8%), 혈소판 감소증 (30.8%) 등
- 가장 흔한 3~4등급 AE : 빈혈 (15.4%), 혈소판 감소증 (11.5%), 및 고리파아제혈증 (11.5%) (다른 2 명의 환자 또한 리파아제 증가를 보고), 고혈당증 (11.5%) 등
- 가장 흔한 ADR : 오심(92.3%) 및 구토 (73%)
- 가장 흔한 3~4등급 ADR : 빈혈 (7.7%), 리파아제 증가 (7.7%)
- SAE : 46.2%에서 보고.
- 가장 흔한 SAE : 폐렴 (2 명), 패혈증 (2 명)
- 15.4%(4명)에서 AE로 인한 약물 중단:혈소판감소증, 심장정비, 복수 및 요로감염이었으며 혈소판감소증은 약물 관련성 있음.
- 용량 조절 및 일시 중단을 요한 AE : 오심(11.5%), 구토(11.5%)였으며 이들은 관리 가능한 AE였음.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

1) FLT3 유전자 변이 양성을 나타내는 새로 진단받은 급성 골수성 백혈병 환자들의 표준 유도항암화학요법과 공고요법의 항암화학요법제와의 병용

- 치료적 확증 임상시험 결과 1차 유효성 평가변수(OS) 및 2차 유효성 평가변수(EFS, DFS, CR 비율 등)를 유의하게 개선하였고, 안전성 측면에서도 위약 대비 내약성이 개선됨을 입증하였으나, 유지요법에서는 시험군과 위약군의 재배정 없이 진행하였음. 유도요법과 강화요법에서의 병용요법에서 미도스타우린의 임상적 개선을 보임에 따라 신청 질환인 FLT3 유전자 변이 양성을 나타내는 급성 골수성 백혈병 신규진단 환자들의 표준 관해유도제와 강화 항암화학요법제와의 병용치료는 임상적 이득이 있을 것으로 사료됨.
- SCT 비율은 시험 계획시 예상 보다 높았음(57%). 시험 결과에 미치는 영향 평가 결과 SCT 비율은 미도스타우린 vs. 위약에서 유사하였고 (전체에서 59.4% vs. 55.2%, 첫 번째 CR에서 SCT를 받은 환자에서 22.2% vs. 19.3%), SCT 유형 또는 SCT를 첫 번째 CR에서, 재발 이후, 또는 CR에 도달하지 못한 환자에서 투여했는지와 무관하게 군들 사이에 큰 차이가 없었음. SCT에 대하여 중도절단한 OS, EFS, 및 DFS 결과는 위약 대비 미도스타우린의 유익성을 보여주었음(OS: HR=0.75; EFS: HR=0.81; DFS: HR=0.72). 첫 번째 CR에서 SCT를 받은 환자의 경우, SCT로부터 시간을 고려한 OS 및 DFS 분석에 기반할 때, 미도스타우린의 유익한 효과가 SCT 이후 지속되는 것으로 보임(OS: HR=0.638; DFS: HR=0.521).
- 대상 환자군은 FLT3 돌연변이 양성으로 FLT3-ITD, -TKD 모두를 포함하는 것과 관련하여 하위 분석 결과(SCT 중도절단 비실시) 두 경우 모두 임상적 개선을 보였음.
- A2301 시험은 60세 미만 성인이 등록되었으며 60세 이상 고령자는 PKC412ADE02T 시험에서 평

가되었음. ADE02% 시험은 새로 진단받은 FLT3-ITD 돌연변이 양성인 18-70세 AML 환자로서 60세 이상 46명 포함되었으며 시타라빈+다우노루비신 유도요법과 시타라빈 공고요법(>60세인 경우 1g/m²으로 투여)과 병용하고, 이식 또는 공고요법 후 1년간 유지요법으로 단일투여하였음. 유효성 평가 변수인 2년 EFS에서 전체 34.6%, ≤60세 38.2%, >60세 27.1%였음. 이는 과거 표준요법에서 2년 EFS 전체 집단 25% ≤60세 28%, >60세 14% 보다 고령자에서도 개선된 결과를 보였음. 대체로 내약성은 좋았으며 알려진 바와 같이 초기 치료 관련 사망률은 고령자에서 높았으나 젊은층과 고령자에서 AE 관련 중단 빈도, AE 발생빈도는 유사하였음.

- FLT3 돌연변이 검사 밸리데이션 자료 제출하였음.

2) 진행성 전신비만세포증 성인 환자의 치료'

- 제출한 2편의 2상 임상시험에서
 - **D2201**시험에서는 일차 유효성 평가변수가 충족되었음. 1단계에 등록한 40명 환자에서 ORR 60.0%(95% CI: 43.3, 75.1)로, ORR ≤ 30%이라는 귀무가설 기각되었음 (p<0.001). 이러한 결과들은 PEP(N=89)내 전체 집단(연장기 환자 포함)에서 확인되었음. PEP 내에서, ORR이 59.6%로, 53명의 환자가 첫 제6주기 치료 동안 확진 반응(MR 또는 PR)에 도달했음(95%CI: 48.6, 69.8; p-값<0.001). 53명 환자 중에서, 40명은 MR(즉, 1가지 이상의 C-finding에 대한 완전 해소, 기타 C-finding에서 확진된 진행 없음)에 도달했고, 13명의 환자는 PR(즉, 1가지 이상의 C-finding에서 측정가능한 개선 그리고 기타 C-finding에서 확진된 진행 없음)에 도달하였음. WHO 질병 기준에 따른 ASM, SM-AHNMD, MCL으로 분류한 하위분석에서 모두 유효성을 보였음.
 - **A2213**시험에서 일차 유효성 평가변수가 충족되었음. ORR이 73.1%로, 19명의 환자가 첫 2주기 동안 (비확진된) 반응(MR 또는 PR)에 도달하여 ORR이 ≤ 10%라는 귀무가설은 기각되었음. 반응을 보인 19명의 환자 중에서, 13명은 MR에, 6명은 PR에 도달했음. PR을 보인 환자 중 3명의 경우, 2주기 후 반응이 MR로 개선되었음.
 - 두 시험 모두에서 (AHNMD 유무와 관계없이,) ORR은 MCL 환자보다 ASM 환자에서 수치상 더 높게 나타났으며, 모든 질병 하위집단에서 ≥ 50%였음.
 - : D2201시험에서, ORR은 AHNMD가 있는 ASM 환자(n=16)와 AHNMD가 없는 환자(즉, SM-AHNMD; n=5)에 대해서도 분석하였으며 가장 높은 ORR은 ASM 환자와 AHNMD가 없는 환자에 대한 하위집단에서 관찰되었음(ORR=75%; 95%CI:47.6, 92.7). SMAHNMD 환자에서, ORR은 57.9%였음(95%CI: 44.1, 70.9).
 - : IWG 기준에 따른 사후 반응 평가에서 반응률은 modified Valent criteria 보다 낮았으나 임상적 개선은 보였음.
- 신청 효능효과 및 용법용량을 입증하는 자료로서 2상 임상시험에서 클론성 혈액학적 비-비만세포계통 질환 (AHNMD)을 동반하거나 동반하지 않은 공격성 전신비만세포증(ASM) 또는 비만세포 백혈병(MCL)*을 중합하여 진행성 전신비만세포증(Advanced SM) 환자를 대상으로 안전성 및 유효성을 평가하였으며 대상 환자에서 유효성을 확인하여 임상적 이득이 있을 것으로 사료됨.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- FLT3 돌연변이 AML(A2301)
 - A2301 시험에서 전체 치료 기간 동안, 미도스타우린 및 위약에 대한 노출 기간의 중앙값은 각각 42.0일(범위 2 ~ 576 일), 34.0일 (범위 1 ~ 465일)이었다 (표 3-1). 유지요법을 시작했던 120명과 85명(각각 미도스타우린 및 위약군)은 유지 단계에서 336일 (중앙값) 동안 시험약에 노출되었음.

- 대다수의 환자가 1가지 이상의 AE를 경험했으며 가장 흔한 AE로는 혈액 이상, 감염, 위장 장애 이었고 발생률은 미도스타우린군 및 위약군 환자에서 유사했음.
- 사전-명시된 AE (모든 등급 및 Grade 3/4)로 가장 흔하게 보고된 사건은 혈액학 관련 사건이었고 대부분 Grade 3/4 사건이었음. GI 사건은 흔하게 보고되었음(설사, 오심 및 구토 >55%); 설사는 미도스타우린군 및 위약군에서 유사하였으며; 오심 및 구토는 위약군에 비해 미도스타우린군에서 더 흔하게 보고되었음. 박리성 피부염은 각 투여군에서 유사하였으나 Grade 3/4 사건은 위약군 (7.8%)에 비해 미도스타우린군 (13.6%)에서 더 흔하게 보고되었음. 유지요법 단계에서는, 위약군에서 박리성 피부염이 더 빈번했음. 점막염 및 구내염은 미도스타우린군 및 위약군 환자에서 유사한 비율로 보고되었으며, 이는 화학요법 치료 후 예상되는 사건이었음. 대다수의 사건이 유도 및 공고요법 단계 중에 보고되었으며, 유지요법 단계 중에 보고되는 사건은 드물었음.
- 시험약 또는 위약과 관련이 의심되는 3/4등급 AE는 각 투여군에서 >75% 보고되었으며 시험약과 위약군 두 군에서 유사한 비율이었음.
- 사망건은 위약군에서 더 높았음(6.3% vs. 4.3%). AML 질병 진행에 의한 사망 3건(위약 2건, 미도스타우린 1건), 이외 대부분 감염과 관련된 사망이었음. 각 투여군에서 사망은 유도요법 단계 동안 가장 많이 발생하였음. 치료 중 사망과 관련하여 미도스타우린군에서 9건 (2명: 패혈증, 다장기부전, 감염성 대장염, 급성 호흡부전, 대장염, 심근경색, 호중구감소성 패혈증, 폐 출혈, 패혈성 쇼크로 인한 환자 각 1명씩) 및 위약군에서 7건 (2명: 패혈증, 2명: 다장기 부전, 감염성 대장염, 출혈성 뇌졸중, 저칼륨혈증, 돌연사로 인한 환자 각 1명씩)은 시험약과 관련이 있는 것으로 의심되었음.
- SAE는 >40%에서 보고되었음. 가장 흔하게 보고된 (모든 등급에 대해 >5%) 사전-명시된 SAE는 열성 호중구감소증, 호중구 수 감소, 혈소판 수 감소였으며 대부분 Grade 3/4이었음. 전체 사건은 미도스타우린군 및 위약군의 유사한 비율의 환자에서 보고되었는데, 박리성 피부염 (Grade 3/4: 10명 vs 1명)은 미도스타우린군에서 높았음(모든 등급 3.2% vs. 1.2%)
- 치료 중단을 초래한 임의 등급의 이상반응은 미도스타우린군 환자의 8.3% (3/4 등급 6.1%) 및 위약군 환자의 5.3% (3/4 등급 4.5%)에서 보고되었음. 치료 중단을 초래했던 3/4 등급인 박리성 피부염(4 명; 1.2%), ALT 증가 (3 명; 0.9%), AST 증가 (2 명; 0.6%), 신부전 (2 명; 0.6%)은 위약군에 비해 미도스타우린군에서 더 높은 빈도로 발생했음.
- 전반적으로 혈액학적 검사 이상은 두 군에서 유사하였으며 대부분 유도 및 공고 요법 동안 3/4 등급 혈구 감소증을 경험하였음.
- 약물 관련 ADR로 모든 등급은 미도스타우린군에서 모든 환자, 위약군 99.1%, 3/4등급은 미도스타우린군에서 94.2%, 위약군 91.9%에서 보고되었음. 가장 흔한 ADR로 모든 등급의 ADR은 미도스타우린군에서 열성 호중구 감소증, 오심이 각각 83.4%, 구토 60.3%, 상기도감염 52%, 두통 45.9% 등이었으며, 3/4 등급으로는 열성 호중구감소증 83.2%, 림프구감소증 19.7%, 오심 5.8%, 소화불량 5.5% 등이었음. 위약군에서 모든 등급의 ADR은 열성 호중구감소증 80.5%, 오심 70.4%, 구토 52.7% 등이었으며 3/4등급으로는 열성 호중구감소증 83.3%, 림프구감소증 22.7%, 오심 10.1% 등이었음.
- 진행성 SM 환자(D2201 및 A2213)
 - D2201 및 A2213에 등록된 모든 환자의 77.5%가 3개월 이상 동안 미도스타우린에 노출되었고 26.8%는 30개월 이상 노출되었음. 노출 기간의 중앙값은 11.4개월이었으며 대다수의 환자가 계획대로 (100 mg bid) 약물을 투여받았음.
 - 67명 (47.2%)이 1회 이상 투여를 일시 중지했으며 29명 (20.4%)은 1회 일시 중지, 38명 (26.8%)은 1회를 초과하여 투여를 일시 중지했음. 전체적으로, 84명 (59.2%)이 1회 이상 용량을 감량했으며 38명 (26.8%)은 1회 용량 감량, 46명 (32.4%)은 용량 감량 횟수가 1회를 초과하였음.

- 진행성 SM 통합에서, 모든 환자들은 1가지 이상의 AE를 경험하였음. 사건은 SOC 위장장애 (96.5%), 전신 장애 (71.8%), 감염 (63.4%), 혈액 및 림프계 장애 (58.5%), 호흡-관련 장애 (57.0%)에서 가장 흔하게 보고되었으며 SOC에 따른 AE의 발생률은 2건의 시험 간 대체적으로 유사했음.
- 가장 흔하게 보고된 Grade 3/4 혈액학적 사건은 빈혈, 혈소판감소증, 호중구감소증이었음.
- 가장 흔하게 보고된 비-혈액학적 AE는 GI 관련 사건 (96.5%)이었음; 오심, 구토, 설사, 변비; Grade 3 또는 Grade 4 AE로는 오심 및 구토는 각 5.6%, 설사 6.3%, 변비 0.7%에서 관찰되었음.
- 약물과 관련된 AE는 환자의 93.7%에서 보고되었음; 시험 D2201에서 93.1%, 시험 A2213에서 96.2%. 시험약과의 관련성이 의심되는 AE 중 가장 흔하게 발생한 것은 위장 관련 사건이었고, 이들 중증도는 대부분 Grade 1 또는 Grade 2이었음.
- 두 시험에서 총 사망건은 26건으로 10건은 질환 관련, 1건은 AML에서 AHNMD(CMML) 진행에 의한 것이며 15건은 심장 장애(5명), 감염(6명) 등에 의한 것임.
- 두 시험에서 68.3%에서 SAE 보고; 대부분 Grade 3 또는 Grade 4 (62.7%)였음. 가장 흔한 SAE는 폐렴, 패혈증 (각 환자의 7.0%), 요로감염 (4.2%)이었으며 GI 사건은 전체 환자의 23.9%에서 보고됨(위장 출혈 (4.2%), 상부 위장출혈 (4.2%), 설사 (5.6%), 구토 (4.2%)). 가장 흔하게 보고된 혈액학적 사건은 열성 호중구감소증 (4.9%)과 빈혈 (4.2%)이었음. 흉막 삼출 (4.9%), 호흡곤란 (4.2%), 발열 (4.9%), 복수 (3.5%)도 흔하게 보고되었음.
- 치료 중단으로 이어진 AE는 23.9%에서 보고되었으며 18.3%에서는 3 또는 4등급이었음. 치료 중단으로 이어진 가장 흔한 AE로는 GI 사건 (8명; 5.6%), 혈액학적 관련 사건 (7명; 4.9%) 및 검사 (7명; 4.9%)이었음.
- 투여 일시 중단 또는 용량 조절로 이어진 AE는 56.3%에서 보고되었으며 35.2%에서는 3 또는 4등급이었음. 투여 일시 중단 또는 용량 조절로 이어진 가장 흔한 AE로는 GI 사건: 오심 (12.0%), 구토 (9.2%), 설사 (4.9%), ECG QT 연장 사건 (7.0%)(모두 1~2등급), 혈액학적 사건: 호중구감소증 (5.6%), 혈소판감소증 (4.2%), 빈혈 (2.8%)이었음.
- 3 또는 4등급 AE는 ≥ 60 세에서 더 빈번히 보고되었음. GI 장애는 < 60 세, ≥ 60 세 두 집단에서 유사하였으나 혈액학적 관련 3/4 등급 AE는 60세 이상에서 빈도 높았음(44.4% vs. 38.5%). 3/4 등급 호중구 감소증은 고령자에서 더 높았음(14.4% vs. 3.8%). 심장장애도 고령자에서 높았음(32.2% vs. 13.5%)
- GI와 관련하여, SM 및 AML 모두의 경우 대다수의 환자에서 관찰되었음. 오심, 구토, 설사는 가장 흔하게 보고된 이상반응이었음. 진행성 SM의 경우, 오심과 구토 사건의 대부분이 중증도가 경증 내지 중등증이었고 이로 인한 미도스타우린의 중단 발생률은 낮았음. AML 환자에서도 유사한 소견이 관찰되었는데, 이는 미도스타우린이 화학요법에 순차적으로 투여되었을 때 사건의 중증도를 증가시키지 않음을 의미함. AML의 경우 화학요법으로 유발된 오심과 구토는 흔히 집중적인 병용 화학요법과 관련이 있는데, 항구토제를 사용함에도 불구하고 집중적인 화학요법을 받는 AML 환자의 >50%에서 보고되는 것으로 알려져 있음(Lopez-Jimenez et al 2006). 환자들에게 미도스타우린 투여와 함께 항구토제를 예방적으로 투약하도록 권장 필요함.
- 혈구감소증과 관련하여, 미도스타우린으로 치료를 받은 진행성 SM 및 AML 환자 모두에서 흔히 보고되었음. 진행성 SM 환자의 경우, 혈구감소증이 질병 진행을 또한 암시하는 것일 수 있어서 이에 대한 해석은 어려움. 호중구감소증, 혈소판감소증, 빈혈이 이런 환자 집단에서 흔히 보고되지만, 중단율은 낮았음(3.5%). 연속적인 호중구 수 평가를 통해 밝혀진 것은 치료를 시작하고 첫 6개월 동안은 처음 감소되었다가 이후 안정화되었음. 호중구감소증은 치료 일시중지 시 회복이 가능했음. 백혈구 수는 정기적으로 모니터링해야 하며, 특히 치료 초기에는 더욱 그러하다. AML 환자의 경우, 예상한 바대로, 시험 A2301의 미도스타우린군 및 위약군에 속한 거의 모든 환자들에게서 Grade 3

및 Grade 4 혈구감소증이 보고되었고, 유도 및 공고요법 단계 동안 가장 흔했음. 미도스타우린은 호중구 또는 혈소판이 회복되는 데 걸리는 시간에 영향을 주지 않았고, RBC와 혈소판 수혈 횟수는 두 군 간 균형을 이루었음.

- 심장관련하여, 미도스타우린 임상시험에서 전반적으로 심부전 AE는 진행성 SM 집단에서 나타났으나 이로 인해 중단한 사례는 없었음. 진행성 SM 환자에서 치료 시작 후 약 3개월에 LVEF 감소가 관찰되었음. 그러나 3명의 환자가 베이스라인 대비 주목할 만한 LVEF 변화를 나타냈지만 LVEF 최저 수치와 심장 AE가 병발되었다고 보고된 환자는 없었음. 이러한 변화의 임상적 영향이 확실하진 않지만, 베이스라인 LVEF 수치가 더 낮은 노인 환자들은 위험할 수 있음. 진행성 SM 데이터세트에 속한 5명의 환자가 심장 장애 관련 사건으로 사망했으나(심정지로 인해 2명, 심장 장애/심근경색, 울혈성 심부전, 심부전으로 인해 각 1명) 시험약과 관련이 있는 것으로 간주된 사망은 없었음. AML 환자 대상 시험인 A2301 시험에서 심부전 (미도스타우린군 및 위약군 둘 모두에서 1.3%)과 심비대(미도스타우린군에서 0.4%, 위약군 환자에서는 없음) 사건이 보고되었으나 중단은 거의 발생하지 않았음. 심장 관련 사망은 미도스타우린으로 치료받은 환자 2명과 위약을 투여받은 환자 1명에서 보고되었음. 2건의 시험에서의 관찰사항에 근거하였을 때, 심장 위험 요인이 있는 환자를 모니터링할 것이 권장됨.
- QT 연장과 관련하여 진행성 SM 통합 환자의 16.2%, AML 환자 (NNA 시험기관)의 24.0%에서 관찰되었으나 해당 사건 중 임상 사건과 관련된 것은 없었음. QT 평가 시험과 비임상시험에서 미도스타우린은 QT 연장을 일으키지 않는 것으로 나타났음.
- 간수치 이상과 관련하여, AML 환자에서 LFT 변화의 발생률은 미도스타우린군과 위약군에서 유사했고 Grade 3/4 사건은 환자들이 화학요법과 병용하여 치료를 받는, 주로 유도 및 공고요법 단계에서 발생했음. 아미노전이효소 수치의 증가는 미도스타우린 단일요법을 받은 AML 또는 진행성 SM 환자에서보다 다우노루비신/Ara-C 화학요법에 병용한 미도스타우린으로 치료를 받은 AML 환자에서 더욱 빈번하게 보고되었음. ALT와 AST 관련 AE 또한 AML 환자 (각 35.4%, 25.3%)에 비해 진행성 SM 환자 (각 4.2%, 4.2%)에서 덜 빈번하게 보고되었음.
- 피부독성과 관련하여, 발진/표피탈락 (박리성 발진)은 화학요법을 비롯한 치료 단계 동안 미도스타우린을 투여받은 AML 환자에서 더 높은 발생률로 보고되었음. 이들 사건은 병용 화학요법을 받는 환자에서 거의 독점적으로 발생했고 중단으로 이어지는 경우는 드물었음. 1건의 SJS 증례 (Grade 3)가 보고되었고 해당 환자는 국소 치료로 2주 이내에 회복된 것으로 문서화되었음. 미도스타우린 개발 프로그램 전반에서 다른 중증 피부반응은 보고되지 않았음.
- 전반적 임상개발프로그램에서 간질성 폐질환, 폐렴이 발생하였으며 일부는 치명적이었음. 이에 간질성 폐질환 또는 폐렴을 시사하는 폐 증상에 대하여 모니터링하며 이들 증상을 시사하는 3등급 이상 폐증상이 나타나는 경우 중단하도록 경고항에 설정함.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- FLT3 돌연변이 AML 환자는 충족되지 않은 상당한 의학적 수요가 있는 집단으로 표준 화학요법 이후 반응은 기간이 짧으며, 전체 생존이 불량함. 신청 요법인 표준 유도/강화 화학요법에 미도스타우린을 추가하는 것이 OS 및 EFS를 유의하게 개선하고, DFS를 연장시킬 것으로 예상됨. 미도스타우린의 안전성 프로파일은 잘 규명되었으며, 유도/강화 화학요법에 미도스타우린을 추가하는 것은 위약 대비 감염 또는 출혈 사건 위험을 증가시키지 않았으며, 다른 안전성 결과 또한 미도스타우린 및 위약 군 사이에 대체로 유사하였음. 따라서 FLT3 돌연변이 AML 환자에서 기존 표준유도 및 강화요법에 본 약제를 추가하는 것은 임상적 이득이 있을 것으로 사료됨.
- 진행성 SM은 점진적 기관 파괴 및 예상 수명 단축을 특징으로 하는 희귀 질환으로 KIT D816V 돌

연변이가 없는 소수의 환자의 경우를 제외하고, 승인된 치료가 존재하지 않음. 미도스타우린은 진행성 SM 환자에서 임상적으로 관련이 있고 지속적인 반응을 보이며 내약성이 우수한 것으로 나타났음. 미도스타우린 치료는 알부민 수준을 정상화하고, 비만세포 부담의 징후 및 BM 침윤을 감소시키고, 혈색소 및 혈소판 수를 개선하고, 간 및 비장 이상을 유의하게 개선하며, 환자의 KIT D816 돌연변이 상태와 무관하게 효과적인 것으로 나타났음. 미도스타우린의 안전성 프로파일은 잘 규명되었다. 미도스타우린 단일 요법은 내약성이 우수하므로, 장기 치료 지속이 가능함. 미도스타우린과 관련된 주요 유해 작용은 오심, 구토, 및 설사이며, 이들은 필요에 따라 보조 조치 및 미도스타우린 용량 조절 또는 투여 중지를 이용하여 효과적으로 관리될 수 있음. 따라서 신청 질환에서 임상적 이득이 있을 것으로 사료됨.

- 전반적 임상개발프로그램에서 간질성 폐질환, 폐렴이 발생하였으며 일부는 치명적이었음. 이에 간질성 폐질환 또는 폐렴을 시사하는 폐 증상에 대하여 모니터링하며 이들 증상을 시사하는 3등급 이상 폐증상이 나타나는 경우 중단하도록 경고항에 설정함.
- 비임상시험에서 배태자 독성이 있는 것으로 나타났으므로 임부에 투여시 태아에 치명적일 수 있음. 이와 관련하여 경고항에 설정하여 정보를 제공하도록 함.

6.6. 가교자료

- [별표 6] 외국임상자료등에 대한 검토 및 가교시험 결정 방법 제1조제2항가목(회귀의약품에 해당)에 따라, 가교자료 제출 면제

6.7. 임상에 대한 심사자의견

1) FLT3 유전자 변이 양성을 나타내는 새로 진단받은 급성 골수성 백혈병 환자들의 표준 유도항암화학요법과 공고요법의 항암화학요법제와의 병용

- ‘FLT3 유전자 변이 양성을 나타내는 급성 골수성 백혈병 신규진단 환자들의 표준 관해유도제와 강화 항암화학요법제와의 병용치료’로 위약 대비 우월성을 평가하는 3상 시험을 수행하였음.
- FLT3 돌연변이를 타겟으로 하는 국내 기허가품목은 없음.
- 치료적 확증 임상시험 결과 1차 유효성 평가변수(OS) 및 2차 유효성 평가변수(EFS, DFS, CR 비율 등)를 유의하게 개선하였고, 안전성 측면에서도 위약 대비 내약성이 개선됨을 입증하였으나, 유지요법에서는 시험군과 위약군의 재배정 없이 진행하였음. 그러나 유도요법과 강화요법에서의 병용요법에서 미도스타우린의 임상적 개선을 보임에 따라 신청 질환인 FLT3 유전자 변이 양성을 나타내는 급성 골수성 백혈병 신규진단 환자들의 표준 관해유도제와 강화 항암화학요법제와의 병용치료는 임상적 이득이 있을 것으로 사료됨.
- 미도스타우린의 주요 유해 효과는 GI 교란, 주로, 오심, 구토, 및 설사이며, 이들이 미도스타우린 임상시험에서 일관되게 관찰되었음. 시험 A2301에서 오심, 구토, 및 설사는 시험의 거의 모든 환자에서 보고되었으며 이는 표준화학요법 약물의 독성 프로파일과 부합함: 화학요법 유도성 오심 및 구토는 AML에 대한 집중적 병용 화학요법과 흔히 관련이 있으며, 항구토제 사용에도 불구하고 집중적 화학요법을 받는 AML 환자의 >50%에서 보고되었음(Lopez-Jimenez et al 2006). 오심 및 구토 전체 발생률이 미도스타우린 군에서 약간 더 높았으나, 그 차이는 1-2 등급 사건의 빈도가 더 높은 것에 주로 기인하였음. 이는 미도스타우린이 화학요법과 순차적으로 투여되었을 때 사건의 중증도를 증가시키지 않음을 제시함. 미도스타우린 치료와 흔히 관련된 GI 사건을 관리하기 위하여 예방적 항구토 치료가 권장되며, 오심 또는 구토로 인한 투여 중지를 피하기 위하여 필요 시 GI 관련 독성의 관리를 강화할 필요가 있음. 화학요법 치료를 받은 AML 환자는 골수억제로 인해 감염

및 출혈 위험이 증가함. 치료를 시작하기 전에 감염을 관리해야 하며, 필요 시 신속한 중재가 가능하도록 치료 도중 감염의 징후 및 증상에 대하여 환자를 모니터링해야 하며 미도스타우린 치료 도중 환자의 WBC 수준을 모니터링할 필요가 있음.

- 동반진단과 관련하여 국내 동반진단법의 유효성을 평가하기 위하여 RMP에 국내 진단법을 통해 진단된 환자의 유효성과 pivotal 시험에서의 유효성을 비교 평가하는 계획을 설정하였음.

2) 진행성 전신비만세포증 성인 환자의 치료'

- 진행성 형태의 전신비만세포증은 비만세포 침윤과 관련된 기관 기능 이상을 특징으로 함. 전형적으로 관여되는 기관계 및 관련 임상 소견 (C-소견이라 함)은 골수 (혈구감소증), 간 (간비대, 복수, 간 효소 증가), 뼈 (골용해, 병적 골절), 비장 (비장비대), 및 위장관 (흡수장애, 체중 소실)임
- '진행성 전신비만세포증'에 대해 국내 기허가된 치료제는 없음.
- 신청한 효능효과는 공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병이며 신청 질환에 대하여 국내 기허가된 치료제는 없으며 국내 희귀의약품으로 지정되었음.
- 신청 효능효과 및 용법용량을 입증하는 자료로서 2상 임상시험에서 클론성 혈액학적 비-비만세포계통 질환 (AHNMD)을 동반하거나 동반하지 않은 공격성 전신비만세포증(ASM) 또는 비만세포 백혈병(MCL)*을 종합하여 진행성 전신비만세포증(Advanced SM) 환자를 대상으로 안전성 및 유효성을 평가하였으며 대상 환자에서 유효성을 확인하였음.
- 전신성 비만 세포증과 관련하여 신청 임상시험에서 환자 분류는 ASM 또는 MCL($\pm$ AHNMD)로 하였으나 WHO 질병 분류에서는 AHNMD가 있는 ASM, MCL은 없음. 따라서 WHO 질병 분류 기준을 적용하여 ASM(공격성 전신 비만 세포증), SM-AHNMD(혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만 세포증), MCL(비만 세포 백혈병)으로 효능효과를 신청하였음.
- 미도스타우린의 안전성은 1800명 이상의 시험대상자를 포함한 광범위한 임상 프로그램에서 평가되었으며 진행성 SM에 대한 2건의 제 2상 시험, 화학요법과 병용한 미도스타우린에 대한 대규모 위약 대조 시험 A2301, 9건의 용량 범위 설정 제 1상 시험, 11건의 임상 약리 시험이 포함됨. 진행성 SM 환자에서 미도스타우린 단일 요법의 주요 위험은 GI 교란 (오심, 구토, 설사), 혈액학적 독성/감염, ILD/간질폐렴, 및 심장 기능이상이었음. 진행성 SM 환자에서는 BM의 악성 비만세포 침윤 및 정상적인 BM 기능 억제로 인해 혈액학적 이상이 흔함. 진행성 SM 환자는 BM 기능이상 및 관련 호중구감소증으로 인해 감염 위험이 증가함. 치료를 시작하기 전에 감염을 관리해야 하며, 필요 시 신속한 중재가 가능하도록 치료 도중 감염의 징후 및 증상에 대하여 환자를 모니터링해야 하며 미도스타우린 치료 도중 환자의 WBC 수준을 모니터링이 필요함.
- 전반적 임상개발프로그램에서 간질성 폐질환, 폐렴이 발생하였으며 일부는 치명적이었음. 이에 간질서 폐질환 또는 폐렴을 시사하는 폐 증상에 대하여 모니터링하며 이들 증상을 시사하는 3등급 이상 폐증상이 나타나는 경우 중단하도록 경고항에 설정함.
- 비임상시험에서 배태자 독성이 있는 것으로 나타났으므로 임부에 투여시 태아에 치명적일 수 있음. 이와 관련하여 경고항에 설정하여 정보를 제공하도록 함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 및 유럽 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- -

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국노바티스(주)	허가일	2019-02-14
제품명	라이답연질캡슐25밀리그램(미도스타우린)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	
주성분 및 함량	1 캡슐 중 미도스타우린 25mg		
효능·효과	1. FLT3 유전자 변이 양성을 나타내는 새로 진단받은 급성 골수성 백혈병 환자들의 표준 유도항암화학요법과 공고요법의 항암화학요법제와의 병용 2. 공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 백혈구 감소증 - 중증감염 - 폐 독성(흉막 삼출 및 간질성 폐질환 포함) - 강력한 CYP3A4 억제제와의 약물-약물 상호작용 - 강력한 CYP3A4 유도제와의 약물-약물 상호작용	[일반적인 의약품 감시활동] - 의약품 등의 안전에 관한 규칙에 따른 감시활동 등 [능동적 감시] 시판 후 조사(사용성적조사)	- 첨부문서(안)
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 심기능장애 - 생식 및 발생 독성	- 일반적인 의약품 감시활동 시판 후 조사(사용성적조사)	- 첨부문서(안)

- 수유 중의 사용 - Midostaurin의 약동학 및 치료-관련 독성의 잠재적 - 위해성에 대한 CYP3A4/CYP3A5의 유전자 다형성의 영향 - OATP1B1, P-gp 및 BCRP 수송체 기질과의 약물-약물 상호작용 및 BSEP 억제 - CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2D6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19에 대한 기질 및 경구 피임약과의 약물-약물 상호작용		
3. 중요한 부족정보		
- 소아 모집단에서의 사용 - 중증 간장장애를 지닌 환자에서의 사용 - 국내 진단법을 사용하여 FLT-3 돌연변이 양성으로 진단된 한국인 환자에서의 사용	- 일반적인 의약품 감시활동 시판 후 조사(사용성적조사)	- 첨부문서(안)

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당 의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)