의약품 품목허가 보고서

접수일자	2023-12-01	접수번호	20230206243 20230202976
신청구분	희귀의약품		
신 청 인 (회사명)	제이더블유중외제약(주)		
제 품 명	타발리스정150밀리그램(포스타마티닙나트륨수화물) 타발리스정100밀리그램(포스타마티닙나트륨수화물)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	포스타마티닙나트륨수화물		
제조/수입 품목	□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량	정제 / 포스타마티닙나트륨수화물 126.2밀리그램(포스타마티닙 100밀리그램), 포스타마티닙나트륨수화물 189.3밀리그램(포스타마티닙 150밀리그램)		

최종 허가 사항	허가일자	2025.1.20
	효능·효과	1.2 최종 허가사항 참조
	용법·용량	1.2 최종 허가사항 참조
	사용상의 주의사항	1.2 최종 허가사항 참조
	저장방법 및 사용기간	1.2 최종 허가사항 참조
	제조원	1.2 최종 허가사항 참조
	허가조건	1.2 최종 허가사항 참조

국외 허가현황	미국('18.04.), 유럽('20.01.), 일본('22.12.)		
허가부서	의약품허가총괄과	허가담당자	박종숙 주무관, 이근아 사무관, 김영주 과장, 김상봉 국장
심사부서	신속심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 서지연 실무관, 임지윤 실무관, 김지예 주무관, 임숙 연구관, 박재현 과장 (기시) 황혜정 심사관, 김용국 심사전문관, 김지현 연구관, 박재현 과장 (RMP) 김보라 심시관, 박선임 사무관, 최희정 과장
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	김종민 심사원, 조경진 사무관, 김정연 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

이전 치료(예 : 코르티코스테로이드, 면역글로불린, 엘트롬보팍올라민, 로미플로스팀 또는 비장절제술 포함)에 불충분한 반응을 보인 성인 만성 면역 혈소판 감소증(ITP) 환자의 혈소판 감소증 치료

○ 용법·용량

이 약은 혈액 질환 치료에 충분한 경험이 있는 의사가 치료를 시작하고 감독해야 한다.

1. 권장용량

권장 시작 용량은 포스타마티닙으로서 100mg 1일 2회이다. 이 약은 식사와 관계없이 경구 투여한다.
권장 시작 용량을 4주 이상 투여해도 혈소판 수가 50x109/L(50,000/μL)이상으로 증가하지 않을 경우 150mg 1일 2회로 증량한다.
출혈 위험을 감소하기 위해 혈소판 수가 최소 50x109/L(50,000/μL)에 도달 및 유지할 수 있는 가장 낮은 용량을 투여한다.
이 약의 최대 용량은 150mg 1일 2회이다.
이 약 투여를 놓친 경우, 환자에게 다음 예정된 투여 시간에 처방된 용량을 복용할 수 있도록 한다.

2. 모니터링

이 약은 투여 시작 전에 아래의 검사 결과를 확보하고, 이 약을 투여하면서 지속적으로 평가한다.
- 혈소판 수가 적어도 50 x 109/L 이상으로 안정될 때까지 2주마다 혈소판 수와 중성구 수를 포함하여 일반 혈액검사(CBC검사)를 실시하고 안정된 후에는 정기적으로 일반 혈액검사(CBC검사)를 실시한다.
- 이 약 투여로 인해 혈압 상승이 나타나는 경우가 있으므로 혈압이 안정될 때까지는 2주마다 혈압을 측정하고 안정된 후에는 정기적으로 측정한다.
- 이 약 투여로 인해 간 기능 장애가 나타나는 경우가 있으므로 2주마다 AST, ALT 및 빌리루빈 등의 간기능 검사를 실시하고 안정된 후에는 정기적으로 간기능 검사를 실시한다.

3. 이상반응 관리를 위한 투여 조절

환자의 안전과 내약성에 따라 이 약의 투여 조절이 권장된다. 이상반응 관리를 위하여 투여 일시 중지, 용량 감량 또는 영구 중단이 필요하다.
아래 표1은 1일 투여량에 대한 용량 감량 일정이다. 표1을 참고하여 1단계씩 적절히 증감한다.
표 1. 용량 감량 일정

1일 투여량	용법용량	
	오전	오후
300mg/일	150mg	150mg
200mg/일	100mg	100mg
150mg/일	150mg[a)]	-
100mg/일[b)]	100mg[a)]	-

a) 1일 1회 투여할 경우 오전에 투여 한다. b) 100mg/일 미만으로 감량할 필요가 있는 경우는 이 약의 투여를 중단한다.

이 약 투여 시 고혈압, 간 기능 장애, 중성구 감소증 및 설사가 나타난 경우에는 아래의 기준을 참고하여 투여를 조절한다.

표2. 이상반응 관리를 위한 권장 투여 조절

이상반응	대처방법
고혈압	
수축기 혈압 130 - 139mmHg 또는 이완기 혈압 80- 89mmHg	• 심혈관 위험이 높은 환자에서 혈압강하제 투여를 시작하거나 투여 용량을 증량하고, 혈압이 조절될때까지 필요에 의해 조절한다. • 주기적으로 혈압을 측정한다. • 8주 후에 적절한 요법을 실시했음에도 불구하고 혈압이 조절되지 않는 경우는 표1을 참조하여 1일 투여량을 1단계 낮추어 이 약을 투여한다.
수축기 혈압 140mmHg 이상 또는 이완기 혈압 90mmHg 이상	• 혈압강하제 투여를 시작하거나 투여 용량을 증량하고, 혈압이 조절될때까지 필요에 의해 조절한다. • 주기적으로 혈압을 측정한다. • 8주 후에 적절한 요법을 실시했음에도 불구하고 혈압이 140/90mmHg 이상으로 유지되는 경우는 표1을 참조하여 1일 투여량을 1단계 낮추어 이 약을 투여한다. • 적극적인 혈압강하제 치료에도 불구하고 1주 후에 혈압이 160/100mmHg 이상인 경우는 이 약을 일시 또는 영구적으로 중단한다.
고혈압 위기: 수축기 혈압 180mmHg 이상 또는 이완기 혈압 120mmHg 이상	• 이 약을 일시 또는 영구적으로 중단한다. • 혈압강하제 투여를 시작하거나 투여 용량을 증량하고, 혈압이 조절될때까지 필요에 의해 조절한다. 만약 목표한 혈압 미만으로 낮아지는 경우 동일한 1일 투여량으로 이 약을 재개한다. • 적극적인 혈압강하제 치료에도 불구하고 1주 후에 혈압이 160/100mmHg 이상인 경우는 이 약 투여를 중단한다.
간 독성	
AST 또는 ALT가 정상 범위의 상한치(ULN)의 3배 이상 5배 미만	환자가 증상(예: 오심, 구토, 복통)이 있는 경우 • 이 약을 일시 중단한다. • ALT 및 AST 수치가 더 이상 높지 않으면서(1.5 x ULN 미만) 총 빌리루빈 수치가 2 x ULN 미만일 때까지 72시간마다 간기능 검사를 실시한다. • 표1을 참조하여 1일 투여량을 1단계 낮추어 이 약의 투여를 재개한다.
	환자가 무증상인 경우 • ALT 및 AST 수치가 1.5 x ULN 미만이면서 총 빌리루빈 수치가 2 x ULN 미만일 때까지 72시간마다 간기능 검사를 실시한다. • AST 또는 ALT와 총 빌리루빈 수치가 해당 범주(AST/ALT 3 - 5 x ULN, 총 빌리루빈 2 x ULN 미만)에서 유지되는 경우는 이 약을 일시 중단하거나 용량을 감량한다. • 이 약을 일시 중단한 경우, AST, ALT 및 총 빌리루빈 수치가 회복(1.5 x ULN 미만)하고 총 빌리루빈이 2 x ULN 미만으로 유지하면 표1을 참조하여 1일 투여량을 1단계 낮추어 이 약의 투여를 재개한다.
AST 또는 ALT가 정상 범위	• 이 약을 일시 중단한다.

의 상한값의 5배 이상이면서 총 빌리루빈이 정상 범위 상한값의 2배 미만	• 72시간마다 간기능 검사를 실시한다. • AST 및 ALT 수치가 회복(1.5 x ULN 미만)하고 총 빌리루빈 수치가 2 x ULN미만으로 유지할 때까지 간기능 검사를 실시하며, AST 및 ALT가 감소하면 표1을 참조하여 1일 투여량을 1단계 낮추어 이 약의 투여를 재개한다. • AST 또는 ALT가 2주 이상 5 x ULN 이상으로 지속되는 경우는 이 약의 투여를 중단한다.
AST 또는 ALT 수치가 정상 범위의 상한값의 3배 이상이면서 총 빌리루빈 수치가 정상 범위의 상한값의 2배 초과	• 이 약의 투여를 중단한다.
다른 간기능 검사의 이상 없이 비결합(간접) 빌리루빈 증가	• 비결합(간접) 빌리루빈 수치의 단독 증가는 UGT1A1 억제로 인한 것이므로, 빈번한 모니터링과 함께 이 약의 투여를 지속한다.
설사	
설사	• 설사가 발생하면 증상이 해소될 때까지 대증 요법(예: 식이 변화, 수분 공급, 지사제)을 즉시 시행한다. • 증상이 중증(3등급[a]이상)인 경우 이 약을 일시 중단한다. • 증상이 경증(1등급)으로 개선되면, 표1을 참조하여 1일 투여량을 1단계 낮추어 이 약의 투여를 재개한다.
중성구감소증	
중성구 감소증	• 절대 중성구 수가 감소(1.0 x 10^9/L 미만)하고 감소상태로 72시간 유지될 경우 중성구 수가 회복(1.5 x 10^9/L 초과)할 때까지 이 약을 일시 중단한다. • 중성구 수가 회복(1.5 x 10^9/L 초과)되었다면 표1을 참조하여 1일 투여량을 1단계 낮추어 이 약의 투여를 재개한다.
a) Grade는 CTCAE ver 5.0을 기준으로 한다.	

ALT = 알라닌 아미노 전이 효소; AST = 아스파르트산 아미노 전이 효소; ULN = 정상 범위의 상한치; UGT = UDP-글로쿠론산전이효소

4. 투여 중단

이 약을 12주간 투여에도 불구하고, 임상적으로 유의한 출혈을 막을 수 있을 정도로 혈소판 수가 증가하지 않는다면 이 약의 투여를 중단한다.

5. 신장애 환자에 대한 투여

신장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

6. 간 장애 환자에 대한 투여

1) 중증 간장애 환자(Child-Pugh 분류 C)에서는 이 약의 주요 활성 대사체인 비결합형 R406의 혈중 농도가 상승할 우려가 있으므로 이 약의 투여 여부를 신중하게 판단한다. 투여가 필요한 경우에는 초회 투여량을 줄이는 것을 고려함과 동시에 환자의 상태를 주의 깊게 관찰하면서 신중하게 투여한다.
경증 및 중등증 간장애 환자(Child-Pugh 분류 A 및 B)에서는 이 약의 치료 기간 동안 간 기능을 모니터링한다. 혈소판 수 및 내약성에 따라 투여 조절이 필요할 수 있다 (표1 및 표2 참조).
2) B형 간염 바이러스 보균자 또는 기감염자(HBs항원 음성이며 동시에 HBc 항체 또는 HBs 항체 양성) 환자의 임상 증상과 임상 검사 수치를 주의 깊게 관찰하고 B형 간염 재발의 징후에 주의해야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 이 약의 투여로 고혈압이 나타날 수 있다. 임상시험에서 중대한 이상반응으로 고혈압 위기가 투여 환자 중 1%에서 발생하였다. 기존 고혈압 환자에서 이 약의 혈압 상승 영향이 더 민감하게 나타날 수 있다. 이 약의 투여 후 혈압이 안정될 때까지는 2주마다 혈압을 측정하고 안정된 후에는 정기적으로 측정한다. 이 약을 투여받는 동안 혈압 조절을 위하여 혈압강하제 투여를 시작하거나 투여 용량을 증량한다. 적극적인 치료에도 불구하고 상승한 혈압이 유지된다면 이 약의 중단 또는 감량이 필요할 수 있다 [용법・용량항의 "3. 이상반응 관리를 위한 투여 조절" 항 참조].

2) 이 약의 투여로 설사가 나타날 수 있다. 설사는 임상시험에서 가장 흔하게 발생한 이상 반응이었으며, 이 약 투여 후 중대한 이상반응으로 설사가 일본인 대상 임상시험에서는 5%, 다국가 임상시험에서는 1%에서 발생하였다. 환자에서 설사가 발생하는지 모니터링하고, 증상이 발생하면 식이 변화, 수분 공급, 지사제를 포함한 대증 요법을 즉시 시행하여야 한다. 설사 증상이 중증(3등급 이상)인 경우 이 약의 중단 또는 감량이 필요할 수 있다 [용법・용량항의 "3. 이상반응 관리를 위한 투여 조절" 항 참조].

3) 비임상시험 결과 및 이 약의 작용기전에 근거하여, 임부에게 이 약을 투여 시 태아에게 해를 끼칠 수 있다. 임상시험 중에 임신한 환자에서 사산 및 유산이 보고된 바 있으며, 동물(랫드 및 토끼)에서의 비임상 자료에서 임상적 권장 용량 노출시 배아・태아 사망률 증가, 태아의 저체중과 골격 및 내장 이상(돌연변이 및 기형)이 관찰되었다. 임부에게 태아에 대한 잠재적 위험에 대하여 설명하여야 하며, 임신 가능성이 있는 여성은 이 약을 투여하는 동안 및 최종 투여 후 최소 1개월 동안 효과적인 방법으로 철저히 피임하도록 한다 ["7. 가임 여성, 임부 및 수유부에 대한 투여" 항 참조].

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자
2) 임산부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 혈전증, 혈전 색전증 기왕력 환자 : 혈전증 또는 혈전 색전증의 병력이 있는 환자를 대상으로 한 임상시험은 실시되지 않았다.
2) 중증 간장애 환자(Child-Pugh 분류 C) : 이 약의 주요 활성 대사체 R406의 혈중 농도가 상승할 우려가 있다.
3) 고령자 : 환자의 상태를 관찰하면서 신중하게 투여한다.

4. 이상반응

이 약의 안전성은 실험설계가 동일한 2개의 무작위, 이중맹검, 위약대조 제3상 임상시험(C788-047, C788-048)에서 이전에 1개 이상의 면역 혈소판 감소증(ITP) 치료를 받았던 만성 면역 혈소판 감소증(ITP) 환자 102명에서 평가되었다. 투여군은 비장 절제술 및 혈소판 감소증 중증도에 따라 층화하였다. 이 약 투여군에 배정된 환자는 100 mg 1일 2회 경구 투여 받았으며, 이 약 투여 1개월 후에 혈소판 수가 50 x 10^9/L 이상 증가하지 않으면 혈소판 수 및 내약성에 따라 이 약을 150 mg 1일 2회로 증량할 수 있었다. 임상시험에서 이 약의 노출 기간 중앙값은 86일(범위 8 - 183일)이었다.

이 약 투여군에서 중대한 이상반응으로 발열성 중성구 감소증, 설사, 폐렴 및 고혈압 위기가 각 1%씩 보고되었다. 또한 중증 이상반응으로 호흡 곤란(2%), 혈압 증가(1%), 중성구감소증(1%), 관절통(1%), 흉통(1%), 설사(1%), 어지러움(1%), 신결석증(1%), 사지통증(1%), 치통(1%), 실신(1%), 저산소증(1%)가 보고되었다.["1. 경고" 및 "5. 일반적 주의" 항 참조]

이 약 투여군에서 흔하게 발생한 이상반응은 표3과 같다.

표3. 2개의 위약대조 제3상 임상시험(C788-047, C788-048) 중 이 약 투여군에서 5% 이상 보고된 이상반응

SOC/PT	이 약 투여군(N=102) n(%)	위약군 (N=48) n(%)
각종 위장관 장애	49 (48.0%)	16 (33.3%)
설사	30 (29.4%)	7 (14.6%)
오심	19 (18.6%)	4 (8.3%)
각종 신경계 장애	26 (25.5%)	13 (27.1%)
어지러움	11 (10.8%)	4 (8.3%)
감염 및 기생충 감염	27 (26.5%)	10 (20.8%)
상기도 감염	6 (5.9%)	2 (4.2%)
임상 검사	28 (27.5%)	5 (10.4%)
ALT 증가	11 (10.8%)	0 (0.0%)
AST증가	9 (8.8%)	0 (0.0%)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	23 (22.5%)	10 (20.8%)
비출혈	16 (15.7%)	5 (10.4%)
각종 혈관 장애	24 (23.5%)	9 (18.8%)
고혈압	20 (19.6%)	4 (8.3%)
피부 및 피하 조직 장애	18 (17.6%)	5 (10.4%)
발진	8 (7.8%)	1 (2.1%)
전신 장애 및 투여 부위 병태	17 (16.7%)	5 (10.4%)
흉통	6 (5.9%)	1 (2.1%)
피로	6 (5.9%)	1 (2.1%)
손상, 중독 및 시술 합병증	6 (5.9%)	2 (4.2%)
타박상	6 (5.9%)	0 (0.0%)

C788-047 및 C788-048 시험을 종료한 환자를 대상으로 이 약의 장기 안전성을 평가한 제3상 임상시험(C788-049)에서 10% 이상 확인된 이상반응은 설사 29.3%(36/123명), 고혈압 17.9%(22/123명), 비출혈 15.4%(19/123명), 점상 출혈 15.4%(19/123명), 두통 12.2%(15/123명), 상기도감염 11.4%(14/123명), 어지러움 10.6%(13/123명)이었다.

일본에서 실시한 제3상 임상시험(R788-1301)에서 이 약 또는 위약을 24주간 투여받은 ITP 환자를 대상으로 이상반응 발생률을 비교한 결과, 이 약 투여 후 10% 이상 확인된 이상반응은 설사 40.9%(9/22명), 고혈압 31.8%(7/22명), 중성구 수 감소 13.6%(3/22명)였으며, 위약 투여 후 설사 0.0%(0/12명), 고혈압 8.3%(1/12명), 중성구 수 감소 0%(0/12명)로, 위약 투여군 대비 이 약 투여군에서 높은 발생률을 나타냈다.

5. 일반적 주의

1) 이 약의 투여로 간기능 검사(주로 ALT 및 AST) 수치 상승이 나타날 수 있다. 다국가 위약 대조 임상시험(C788-047과 C788-048 통합)에서 이 약을 투여받은 환자의 9%가 ALT 및 AST의 최대값이 정상범위 상한치의 3배를 초과하여 증가하였다. 임상시험 중 나타난 ALT 증가, AST 증가 등을 포함한 간 장애 관련 이상사례는 대부분 휴약 또는 감량 후 회복되었다. 이 약을 투여하는 동안 정기적으로 간기능 검사를 실시하고, ALT 또는 AST가 정상범위 상한치의 3배 이상으로 증가할 경우, 이 약의 중단 또는 감량을 고려한다.

2) 이 약 투여시 중성구 감소증이 나타날 수 있다. 다국가 위약 대조 임상시험(C788-047과C788-048 통합)에서 이 약을 투여받은 환자의 6%에서 중성구 감소증이 나타났으며, 열성 중성구 감소증은 1%에서 발생하였다. 임상시험 중 나타난 중성구 감소증은 대부분 휴약 또는 감량 후 회복되었다. 절대 중성구 수(Absolute Neutrophil counts, ANC) 확인 및 이 약을 투여하는 동안의 감염 예방을 위하여 일반 혈액검사를 정기적으로 실시한다. 절대 중성구 수가 감소할 경우 이 약의 중단 또는 감량을 고려한다(용법용량항의 표 2 참조).

3) 이 약 투여시 출혈 관련 이상반응이 나타날 수 있다. 다국가 임상시험(C788-047, C788-048 및 C788-049

통합) 중 이 약의 투여로 점상 출혈 및 타박상 등의 중증의 출혈 관련 이상반응이 4.8%(7/146명)로 나타난 바 있다. 이 약 투여 후 출혈 관련 이상반응이 나타날 경우 이 약의 중단 또는 감량을 고려한다.

6. 상호작용

이 약은 P-당단백질(P-gp) 및 유방암 내성 단백질(BCRP)에 대해 억제 작용을 한다. 또한 이 약의 활성체 R406은 주로 CYP3A에 의해 대사되어 BCRP에 대한 억제 작용을 하고 CYP3A에 대해서는 약한 억제 작용을 한다.

1) 이 약에 대한 다른 의약품의 영향

① 강한 CYP3A4 억제제

강한 CYP3A4 억제제(이트라코나졸, 클래리트로마이신, 리토나비르 등)와 병용 투여시 이 약의 주요 활성 대사체인 R406의 혈장 농도가 상승하여 이 약의 이상반응이 증가할 가능성이 있다. 강한 CYP3A4 억제제와 병용 투여시에는 환자의 상태를 주의 깊게 관찰하여 이상반응 발현에 충분히 주의를 기울이고, 필요에 따라 이 약의 감량을 고려한다.(용법용량항의 표1 참조)

② 강한 CYP3A4 유도제

강한 CYP3A4 유도제(카르바마제핀, 페니토인, 리팜피신 등)와 병용 투여시 R406의 혈장 농도가 낮아져, 이 약의 효과가 감소할 가능성이 있다. 이 약 투여시에는 강한 CYP3A4 유도제와의 병용이 권장되지 않는다.

2) 다른 의약품에 대한 이 약의 영향

① CYP3A4 기질

CYP3A4 기질(심바스타틴)과 병용 투여 시에 혈장 내 CYP3A4 농도가 상승하여 이상반응이 증가할 가능성이 있다. CYP3A4 기질과 병용 시에는 환자의 상태를 주의 깊게 관찰하여 이상반응 발현에 충분히 주의를 기울이고, 필요에 따라 CYP3A4 기질의 용량 감량을 고려한다.

② BCRP 기질

BCRP 기질(로수바스타틴)과 병용 투여 시에 혈장 내 BCRP 기질 농도가 상승하여 이상반응이 증가할 가능성이 있다. BCRP 기질과 병용 시에는 환자 상태를 주의깊게 관찰하여 이상반응 발현에 충분히 주의를 기울이고, 필요에 따라 BCRP 기질의 용량 감량을 고려한다.

③ P-당단백질 (P-gp) 기질

P-당단백질 기질(디곡신)과 병용 투여 시에 혈장 내 P-당단백질 기질 농도가 상승하여 이상반응이 증가할 가능성이 있다. P-당단백질 기질과 병용 시에는 환자 상태를 주의 깊게 관찰하여 이상반응 발현에 충분히 주의를 기울이고, 필요에 따라 P-당단백질 기질의 용량 감량을 고려한다.

7. 가임 여성, 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 가임 여성

임부에게 이 약 투여 시 태아에게 해를 끼칠 수 있다. 임신 가능성이 있는 여성은 치료를 시작하기 전에 임신 검사를 실시해야 한다. 가임 여성은 이 약을 투여하는 동안 및 최종 투여 후 최소 1개월 동안 효과적인 방법으로 철저히 피임하도록 한다.

2) 임부

이 약은 임신 중이거나 피임법을 사용하지 않는 가임 여성에게 사용해서는 안 된다.

또한 투여 중에 임신이 확인된 경우에는 즉각적으로 투여를 중단해야 한다.

임상시험 중에 임신한 환자에서 사산, 자연적 유산과 유산이 보고된 바 있다. 동물(랫드 및 토끼) 대상 비임상 자료에서 임상적 권장량 이하로 노출시 배아•태아 사망률 증가, 태아의 저체중과 골격 및 내장 이상(돌연변이 및 기형)이 관찰되었다.

이 약은 임신 동안은 금기이다.

3) 수유부

이 약 또는 그 대사체가 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다.

동물(랫드) 대상 비임상 자료에서 유즙으로의 이 약의 대사체 이행이 보고되었다. 또한 유즙을 통한 노출에 기인하는 것으로 여겨지는 젖먹이 새끼의 사망률 증가 및 저체중이 관찰되었다. 이 약의 영유아에 대한 위험을 배제할 수 없으므로 이 약을 투여하는 동안 및 최종 투여 후 최소 1개월 동안은 수유를 하지

않는다.
4) 수태능
사람에서의 수태능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 동물(암컷 랫드) 대상 비임상 자료에서 수태율 저하가 보고된 바 있으므로 이 약은 여성의 수태능에 영향을 미칠 가능성이 있다.

8. 소아에 대한 투여
18세 미만의 소아 및 청소년 환자에서의 임상시험은 실시하지 않았다. 동물실험에서 성장하는 뼈에 대하여 대퇴골두 연골 형성 장애, 대퇴골 근위 및 대퇴경골관절 성장판 형성 이상, 그리고 대퇴골 및 흉골의 골수세포 밀도 감소가 관찰되었으므로 소아에서 투여해서는 안된다.

9. 고령자에 대한 투여
환자의 상태를 관찰하면서 신중하게 투여한다.
2개의 다국가 위약 대조 제3상 임상시험(C788-047, C788-048) 통합 결과에서 이 약을 투여받은 102명의 ITP 환자 중 28명(27%)이 65세 이상이었다. 65세 이상 환자 중 21.4%(6명/28명)에서 중대한 이상반응이 나타났고 21.4%(6명/28명)가 치료 중단하였다. 반면 65세 미만 환자의 경우 9.5%(7명/74명)에서 중대한 이상반응이 나타났고 6.8%(5명/74명)가 치료 중단하였다. 이 약을 투여받은 65세 이상 환자 중 고혈압 이상반응은 21.4%(6명/28명), 65세 미만 환자 중에서는 18.9%(14명/74명)으로 유의한 차이는 확인되지 않았다.

10. 과량투여시의 처치
이 약의 과량 투여 시 해독제는 없으며, 감량, 휴약 등의 지지 요법을 실시하며 환자의 상태를 면밀히 관찰해야 한다. 투석에 의해 R406이 효과적으로 제거되지 않는다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 이 약은 흡습성으로 인해 용출에 영향을 미치는 경우가 있으므로 알루미늄 포장을 개봉한 후에는 PTP 상태로 보존한다.
2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

12. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용 정보
① 이 약은 생체 내에서 활성체인 R406으로 대사되어 비장 티로신 키나아제를 억제한다. 비장 티로신 키나아제의 억제는 대식세포에 발현한 Fcγ수용체를 매개로 하는 신호 전달을 억제하여 항혈소판 자가항체가 결합된 대식세포에 의한 혈소판 파괴를 저하시킨다. 또한 B세포에서 비장 티로신 키나아제 신호의 활성화를 저해함으로써 R406은 B세포의 항혈소판 자가항체 생성을 억제한다.
② 대식세포에 대한 작용
체외(*in vitro*) 시험에서 R406은 사람의 1차 배양 대식세포(primary human macrophage)에서 항IgG항체에 의하여 유도되는 Fcγ수용체 신호 활성화를 억제하였다.
③ B세포에 대한 작용
체외(*in vitro*) 시험에서 R406은 사람의 1차 배양 B세포에서 항IgG항체 또는 항IgM항체에 의해 유도되는 B세포 수용체 신호 활성화를 억제하였다.
④ 면역 혈소판 감소증(ITP) 동물 모델에 대한 작용
마우스에 항혈소판 항체를 투여하여 만든 면역 혈소판 감소증(ITP) 동물 모델에서 이 약은 용량 의존적으로 혈소판 수 감소를 억제하였다.
⑤ 정상 혈소판 기능에 대한 영향
혈소판 수가 정상인 마우스에서 R406은 출혈시간에 영향을 주지 않았다.

2) 약동학적 정보
(1) 흡수
① 흡수

전구약물(prodrug)인 포스타마티닙은 경구 투여 후에 장에서 신속하게 주요 활성 대사체인 R406으로 대사되어 빠르게 흡수된다.
10명의 건강한 시험대상자에게 이 약 150mg을 공복시에 단회 경구투여했을 때 R406의 절대 생체이용률은 54.6%였으며, R406의 Tmax는 1.5시간(범위: 1 -4 시간), Cmax는 550 (± 270)ng/mL, AUC는 7080 (± 2670) ng/mL이었다.
혈장에서의 포스타마티닙 농도는 극히 낮았다.
R406의 노출은 이 약 200 mg 1일 2회 (150 mg 투여 용량의 1.3배) 투여까지 용량 비례적으로 증가했다. R406의 축적률은 100 - 160 mg 1일 2회 투여에서 약 2 -3배였다(150 mg 투여 용량의 0.67 - 1.06배).
② 식이 영향
건강한 시험대상자 28명에게 이 약 150mg을 고지방/고열량 식이 후에 단회 경구투여했을 때, R406의 $AUC_{0-\infty}$ 및 C_{max}는 공복 시보다 각각 1.23배 및 1.15배 증가하였다.
(2) 분포
체외(*in vitro*) 시험에서 R406의 사람 혈장 단백질 결합율은 98.3%였으며, 정제된 사람 혈청 알부민 및 정제 α1-산성 당단백질에 대한 결합율은 각각 96.3% 및 75.5%였다. R406은 적혈구에 분포하고, 혈액/혈장에서의 농도비는 2.6이었다.
건강한 시험대상자를 대상으로 [^{14}C]R406 100μg을 단회 정맥투여 하였을 때, 정상 상태에서의 분포 용적(Vss)은 256L였다.
(3) 대사
체외(*in vitro*) 시험에서 이 약은 사람의 장 마이크로솜 및 알카리성 인산 가수분해효소에 의하여 활성 대사체인 R406으로 대사되었다. R406은 주로 CYP3A4 및 UDP-글로쿠론산전이효소(UGT1A9)에 의해 대사된다. 건강한 시험대상자 6명을 대상으로 [^{14}C]포스타마티닙 150mg을 공복 단회 경구투여했을 때, 혈장 내에서는 주로 R406으로 존재하며, R406의 대사산물은 미미했다.
(4) 배출
R406의 제거 반감기의 평균(± SD)은 약 15 (± 4.3) 시간이었다.
(5) 배설
건강한 시험대상자 6명을 대상으로 [^{14}C]포스타마티닙 150mg을 단회 경구투여했을 때, 투여된 방사능의 19.3%가 소변으로 배설되었으며, 주로 R406의 N-글루쿠론산 접합체 형태였다. R406의 소변 배설은 미미했다. 나머지 방사능(80.0%)은 주로 R406 및 R406의 벤젠 디올체 형태로서 대변으로 배설되었다.
(6) 약물동태
만성 면역 혈소판 감소증(ITP) 환자에게 이 약 150mg을 1일 2회 반복 경구투여 했을때 정상 상태의 R406의 약동학 파라미터는 아래와 같았다.

용법 용량	대상자 수	$T_{max,ss}$(hr)	$C_{max,ss}$(ng/mL)	AUC τ [a)](ng · hr/mL)
150mg 1일2회	12	2.17 (2.33)	810 (289)	5450 (2210)

평균값 (표준편차)
a) 10개 사례

3) 임상시험 정보
이 약은 2개의 위약 대조, 이중맹검, 무작위 3상 임상시험(C788-047시험과 C788-048시험)과 1개의 라벨-공개 연장 시험(C788-049)을 실시하였다.
(1) C788-047 시험(해외 제3상 임상시험)
최소 3개월 이전에 만성 면역 혈소판 감소증(ITP)을 진단받았으며, 선행 치료(코르티코스테로이드, 면역글로불린, 비장절제술 또는 혈소판 증식인자 수용체 작용제(TPO-RA) 포함)에 충분한 반응을 얻지 못한 성인 환자 76명(이 약 투여군 51명, 위약 투여군 25명)을 대상으로 이 약의 유효성을 평가하였다. 시작 용량으로 이 약 100mg 1일 2회를 투여받았으며 혈소판 수가 증가하지 않고 안전성에 문제가 없는 경우 150mg 1일 2회로 증량하여 24주간 경구투여하였다. 혈소판 수 및 안전성 등에 따라 100mg 1일 1회 ~ 150mg 1일 2회의 범위에서 용량을 조정하였다. 그 결과 주요 평가항목인 안정적인 혈소판 수(투여 14주부터 24주까지의 6회 내원 중 4회 이상에서 혈소판 수가 50,000/μL 이상)의 달성률은 이 약 투여군 17.6%(9명/51명) 및 위약 투여군 0%(0명/25명)로 위약 투여군과 비교하여 이 약 투여군에서 유의하게 높았다(P=0.0261, 투여군간 차이(이 약 투여군-위약 투여군): 17.6%, 95% 신뢰구간: 7.2%, 28.1%). 또한 중등도 또는 중증의 출혈 관

련 이상반응은 이 약 투여군에서 11.8% 및 위약 투여군에서 20.0%, 중대한 출혈 관련 이상반응은 이 약 투여군에서 5.9%(3명/51명) 및 위약 투여군에서12.0%(3명/25명)였다.
치료 관련 이상반응 발현율은 이 약 투여군에서 76.5%(39명/51명) 및 위약 투여군에서28.0%(7명/25명)였다.
(2) C788-048 시험(해외 제3상 임상시험)
C788-047 시험과 같은 설계로, 74명(이 약 투여군 50명, 위약 투여군 24명)을 대상으로 이 약의 유효성을 평가하였다. 주요 평가항목인 안정적인 혈소판 수(투여 14주부터 24주까지의 6회 내원 중 4회 이상에서 혈소판 수가 50,000/μL 이상)의 달성률은 이 약 투여군 18.0% (9명/50명) 및 위약 투여군 4.2%(1명/24명)였다(P=0.1519, 투여군간 차이(이 약 투여군-위약 투여군): 13.8%, 95% 신뢰구간: 0.5%, 27.1%). 또한 중등도 또는 중증의 출혈 관련 이상반응은 이 약 투여군 8.0% 및 위약 투여군 12.5%, 중대한 출혈 관련 이상반응은 이 약 투여군 4.0% 및 위약 투여군 8.3%였다. 치료 관련 이상반응 발현율은 이 약 투여군 39.2%(20명/51명), 위약 투여군 26.1%(6명/23명)이었다.
(3) C788-049 시험(해외 제3상 장기 임상시험)
C788-049 시험은 라벨 공개 연장 시험이다. C788-047 시험 및 C788-048 시험에서 24주 치료를 완료하였거나, 12주 치료 이후에 반응이 없었던 환자가 이 시험에 등록할 수 있었다. 이전 시험에서 배정된 의약품(이 약 또는 위약)이 맹검된 상태이므로 이 시험에서의 시작 용량은 혈소판 수에 근거하여 설정하였다.
C788-049 시험에는 123명의 환자가 등록하였으며, 장기 투여 시의 안전성 및 유효성을 평가하였다. 이전 시험에서 44명의 환자는 위약을 투여받았으며 79명의 환자가 이 약을 투여받았다. 57명이 이 약 투여개시로부터 12주 이내에 혈소판 수 50,000/μL 이상을 달성하였고 혈소판 수 유지기간(최초로 혈소판 수가 50,000/μL 이상을 달성한 날로부터 4주 이상 간격을 둔 2회 내원에서 혈소판 수가 50,000/μL 미만이 된 최초의 내원일 까지의 기간)은 127.0일(범위: 71~483일)이었다.
치료 관련 이상반응 발현율은 54.5%(67명/123명)이며 주요 치료 관련 이상반응은 설사 24.4%(30명/123명) 및 고혈압 10.6% (13명/123명)였다.

4) 독성시험 정보
(1) 안전성 약리
이 약은 원숭이를 대상으로 한 심혈관계 시험에서는 50mg/kg에서 약간의 심박수 감소 및 혈압 상승 경향이 관찰되었고, 랫드를 대상으로 한 중추신경계 시험에서는 50mg/kg에서 가벼운 정도의 활동성 저하가 관찰되었으나, 전반적으로 내약성은 양호하였다.
(2) 반복투여 독성시험
원숭이 또는 랫드를 대상으로 한 반복투여 독성시험에서 이 약을 4~39주간 반복 투여한 결과, 골수 저세포성, 말초 림프구 수의 감소 등이 관찰되었지만, 모두 회복성을 나타내었다. 랫드를 대상으로 한 반복투여시험에서는 이 약을 60~100mg/kg/일로 4~26주간 고용량 투여한 결과 높은 전신 노출이 확인되었으며 특히 암컷에서 높았다. 랫드를 대상으로 한 4주간 반복투여 시험과 26주간 반복투여 시험결과 대퇴골두의 연골 형성 장애가 관찰되었다. 이 소견은 회복기간이 종료할 때까지 완전히 회복되지는 않았다. 연골 형성 이상은 랫드를 대상으로 한13주 및 26주간 반복투여시험에서도 관찰되었다.
(3) 유전독성시험
세균을 이용한 복귀돌연변이시험, 인간 말초혈 림프구를 이용한 염색체 이상시험, 생체 내(in vivo) 마우스 소핵시험 모두에서 음성 결과를 나타냈다.
(4) 발암성시험
마우스를 대상으로 한 발암성 시험에서 2년간 이 약 50, 150 및 500mg/kg/일(250mg/kg/일로 감량)을 경구투여한 결과, 대조군의 발생빈도를 초과하는 종양은 관찰되지 않았다. 랫드를 대상으로 한 발암성 시험에서는 2년간 이 약을 수컷에게 10, 25 및 45mg/kg/일을, 암컷에게 5, 12, 24 및 40 mg/kg/일을 경구투여한 결과, 대조군의 발생빈도를 초과하는 종양은 관찰되지 않았다.
(5) 생식발생 독성시험
랫드를 대상으로 한 수태능 및 초기배 발생험에서 이 약을 고용량으로 투여받은 암컷 랫드에서 약간의 수태율 저하와 착상 후 배자 사망률 증가가 관찰되었다. 수태능 시험에서 수컷의 생식능에 대한 영향은 확인되지 않았다. 또한 배・태자 발생에 관한 시험에서는 태자의 신장 및 요관의 발육지연 또는 무발생을 포함한 기형이 관찰되었고, 주요 혈관 및 골격 발생의 변이 혹은 기형도 관찰되었다. 랫드를 대상으로 한 출생 전・후 발생에 관한 시험에서는 수태능 시험에서 관찰된 수태율 저하, 배・태자 발생에 관한 시험에

서 관찰된 착상 후 배자 사망 증가, 발육 지연 및 기형과 일치하는 독성 소견이 관찰되었다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 36개월

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
일부공정위탁제조 (제조의뢰자)	Kissei Pharmaceutical Co., Ltd	일본	9637-5 Kataoka-Manaitahara, Shiojiri City, Nagano Prefecture
일부공정위탁제조 (제조자)	Patheon Inc.	캐나다	111 Consumers Drive Whitby, Ontario L1N 5Z5 Canada
수입(수입자)	제이더블유중외제약(주)	대한민국	충청남도 당진시 송악읍 한진1길 56

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제2호나목에 따른 재심사(4년) 대상

- 재심사기간 : 2025.1.20. ~ 2029.1.19.(4년)

- 재심사신청기간: 2029.1.20. ~ 2029.4.19.(3개월 이내)

○ **(위해성 관리계획)** 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항제11호 및 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제7조의2제1항제2호에 따른 위해성 관리계획 제출 대상 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	위해성 관리계획 관련 자료
신청일자	2023.12.01.				
보완요청 일자	2024.02.15.(1차) 2024.08.21.(2차)	2024.02.07.(1차) 2024.08.05.(2차)	2024.02.07.(1차) 2024.08.05.(2차)	2024.08.06.(1차) 2025.1.13.(2차)	2024.02.14.(1차) 2024.08.19.(2차)
보완접수 일자	2024.07.31.(1차) 2024.09.02.(2차)			2024.12.20.(1차) 2025.1.17.(2차)	
최종처리 일자	2025.01.20.	2024.09.11.	2024.09.11.	2025.01.17.	2024.09.13.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가 · 신고 · 심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																	
	1	2															3				4						5				6		7	8	비고
		가								나							가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)															
Ⅰ 신약 1. 화학구조 또는 본질 조성이 전혀 새로운 신물질 의약품	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	주2
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	○	○	
면제사유	허심규정 [별표6]에 따라 희귀의약품이므로 가교시험 면제																																		

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료
   가. 단회투여독성시험자료
   나. 반복투여독성시험자료
   다. 유전독성시험자료
   라. 생식발생독성시험자료
   마. 발암성시험자료
   바. 기타독성시험자료
      3) 항원성 및 면역독성
      7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료
   가. 효력시험자료
   나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
   다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
      1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
      2) 흡수
      3) 분포
      4) 대사
      5) 배설
   라. 약물상호작용 등에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청적응증은 이전 치료에 불충분한 반응을 보인 성인 만성 면역 혈소판 감소증(ITP) 환자의 혈소판 감소증 치료로써, 기존치료법 대비 유효성 개선으로 신속심사대상 의약품으로 지정되었음
- 포스타마티닙은 Fcγ 수용체의 활성화 및 B 세포 수용체의 신호 전달에 관여하는 비장 타이로신 카이네이즈(Syk)를 억제하여 대식세포에 의한 혈소판 섭식 작용 및 혈소판 파괴를 억제하며, B 세포에 의한 항혈소판 항체생성을 억제하는 만성 면역성 혈소판 감소증을 치료로써, 포스타마티닙 단일요법에 대해 희귀의약품 허가신청을 하였으며, 이를 뒷받침하기 위해 1상 22건, 2상 1건, 3상 4건의 임상시험 자료를 제출하였음
- 신청 적응증을 뒷받침하기 위한 임상자료는 3상 임상시험(C788-047, C788-048) 2편으로, 각각 해외 35개 기관, 해외 32개 기관에서 각각 완료하였음. 1차 유효성 평가변수는 14 – 24주 사이에 마지막 6번의 방문 중 최소 4번 이상 안정적인 혈소판 반응(≥ 50,000/uL)을 획득한 환자의 비율이며, 각각 16.4.21일 및 16.8.31일에 마감한 분석 결과를 제출하였음
- 동양인(일본인)에서 실시한 3상 임상시험(R788-1301) 1편 및 위 2개의 3상 임상시험에 참여하였던 환자를 대상으로 진행한 장기 안전성 평가를 위한 3상 임상시험도 추가로 제출하였음. 자료 마감일은 각각 22.5.25일, 20.6.1일이었음.

- 효력시험

- R406은 ATP 존재하에 인간 Sky 활성에 대해 Ki값 30 nmol/L로 저해하였으며, 인간, 마우스, 랫드의 Sky 활성을 각각 IC50값 25, 30, 30 nmol/L로 저해하였음
- 또한, ITP 마우스 모델에서, 항 CD41 항체 또는 항 CD42 항체에 의해 유발되는 혈소판 수 감소를 R788 단회 경구투여시 용량 의존적으로 억제하였음
- 자가면역에 대한 R406(1~50μmol/L)의 영향을 평가하였으며, 호중구의 migration, 백혈구의 세균 식작용, 세균으로 인한 백혈구의 순간산소 과소비(oxidative burst) 및 호중구의 살균 활성에 영향을 주지 않았음
- R406의 선택성 및 특이성을 평가하기위해 140종류의 각종 효소, 수용체, 수송체, 이온채널에 대한 결합 친화성을 평가하였으며, 아데노신 A3 수용체, 아데노신 수송체 및 모노아민 수송체에서 50% 이상의 저해율(R406 10μmol/L)을 보였고 그중 아데노신 A3 수송체에 대해 IC50값 80.6nmol/L로 강력한 저해작용이 나타났으며, 전기생리학적 시험을 통해서도 아데노신 A3 수송체에 대해 IC50값 18nmol/L로 강한 저해작용이 나타남
- 95종의 단백질 키나아제에 대한 R406의 저해 작용을 평가결과 유일하게 Ret 키나아제에 대해 Syk와 동등하게 저해되었으며, 종양 혈관 신생에 중요 역할을 하는 VEGF 수용체 2에 대해 생화학 분석결과 IC50값 43 nmol/L 및 세포 분석결과 EC50값 333nmol으로 활성을 저해하는 것을 확인하였음. 해당 결과로 인해 배태자 발생에서 신장 무발생을 포함한 기형, 주요 혈관 및 골격 발생의 변이 혹인 기형이 관찰되었다는 회사의 결론이며, 사용상 주의사항 11. 전문가를 위한 정보, 4) 독성시험 정보, (5) 생식발생 독성시험항에 반영되어있음을 확인하였음
- 마우스 및 랫드에서 R406의 지혈 기능에 대해 평가하였으며, 랫드에서 약한 항 혈전 작용을 나타냈지만 마우스 및 랫드모두에서 출혈시간에 영향을 주지 않았음

- 안전성약리시험

- 중추신경계, 호흡계, 심혈관계 평가 결과, R406 베실산염 50 mg/kg에서 가벼운 정도의 활동성 저하가 관찰되었고, 원숭이 심혈관계 시험에서 동일 농도에서 약간의 심박수 감소 및 혈압 상승 경향이 관찰되었음. 호흡기에 대한 내약성은 양호하였음
- R788에 의한 혈압 상승 메커니즘 분석 하였으며, R788 유발성 혈압 상승은 혈관 내피에서 생성되는 VEGF 유발성 일산화질소의 방출을 억제함으로서 혈관 이완을 저해하고 있다는 결론이었음. 다만, 반복투여 시험중에서 R406 농도와 혈압 상승 간에 직접적 관련성을 확인하였지만 휴약기간동안 베이스라인 값으로 회복되었으며, 혈압상승은 니테디핀, 아테놀롤, 캅토프릴 등과 같은 혈압 강하제 투여로 회복되었음을 확인하였음

• 흡수·분포·대사·배설

- 세포 단층막을 사용한 in vitro에서 막투과성 검토 결과 PappA/B는 MDR-MDCK 세포 및 Caco-2 세포에서 각각 9.60 및 2.63~6.09×10-6 cm/s로 양호한 막투과성을 보임
- in vivo 약물동태시험에서 R788 또는 포스타마티닙 칼슘염을 경구 투여했을 때, 신속히 R406으로 변환되어 혈장내에 R788 또는 포스타마니팁이 검출되지 않았음. R788 또는 포스타마티닙 칼슘염을 원숭이에게 경구투여했을 때 생체이용률은 80.0%로 높았고, 인간에서는 54.6%였음
- 마우스, 랫드, 토끼, 원숭이, 인간의 혈장 단백질 결합률은 각각 98.6%, 97.9%, 99.5%, 98.5% 및 98.3%로 혈장 단백질 결합률은 높았으며, 정제 인간 혈청 알부민 및 정제 α1-산성당단백질에 대한 평균 결합률은 각각 96.3% 및 75.5%였음. R406의 분포용적은 모든 동물종에서 0.31~1.16 L/kg으로 혈관 외 분포가 시사되었음
- 랫드 QWBA 시험에서 유색 및 알비노 랫드에 [14C]R788을 경구투여시, 방사능 대부분 투여 후 1시간에 최고농도를 보였으며 4시간 내에 중추신경계를 제외한 조직에 광범위하게 분포하였음
- 정제 소 ALP(소 소장 유래)와 인간 소장 마이크로솜에 의한 포스타마티닙은 신속히 R406으로 변환되었으며, 인간의 간 마이크로솜에서 생성된 주요 대사체는 R406의 주요 대사 경로는 파라-O-탈메틸화(R529)(인간에서 주로 CYP3A4가 관여) 및 N-글루쿠론산 포합체(인간에서 주로 UGT1A9가 관여)이었으며, 인간에서 특이적인 대사체가 관찰되지 않음
- 인간의 요, 담즙, 분변 샘플에 총 회수율은 99.3%로 분변으로 80% 요로 19.3%로 대부분 분변으로 배설되었음
- R406은 주로 CYP3A4에 의하여 대사되므로 CYP3A 저해제(케토코나졸 및 베라파밀)의 영향을 검토하였으며, 그 결과 병용투여시 R406의 AUC 및 Cmax가 상승되었음
- in vitro 시험에서 R406은 CYP3A에 대해 가역적 저해 및 시간의존적 저해작용이 나타났으며, 임상시험에서 CYP3A 기질인 미다졸람, 심바스타틴과의 병용투여시 AUC 및 Cmax가 상승되었음. 또한, R406은 UGT1A1에 강한 저해 작용을 나타냈지만 임상시험에서 경미한 변화가 나타났음
- 포스타마티닙은 CYP3A에 저해작용을 나타내지 않았고, R406의 N-글루쿠론산 포합체는 모두 CYP 에 대해 저해작용을 나타내지 않음
- R406은 P-gp 기질이지만 P-gp를 경유한 [3H]디곡신 수송에 저해 작용을 나타내지 않았으며, 포스타마티닙은 P-gp를 경유한 [3H]디곡신 수송에 대하여 저해 작용을 나타냄
- 포스타마티닙 및 R406은 BCRP 기질이 아니지만, BCRP를 경유한 [3H] 에스트론-3-설페이트 수송에 대하여 강한 저해 작용을 나타냈음
- R406은 OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K 기질이 아니지만, OATP1B1 및 MRP2 및 MATE1, MATE2-K에 대해 각각 IC50 값은 40 μmol/L, 2.29μmol/L, 0.195μmol/L로 수송체에 대해 저해 작용이 나타났음. 특히 MATE2-K 저해에 대해 R값이 Cut-off 기준을 초과하였지만 임상시험에서 우려는 확인되지 않음

• 유효성 평가 결과,

- (C788-047) 치료적확증, 무작위배정, 위약대조 연구로써 지속성/만성 면역성 혈소판 감소성 자색반(ITP) 환자를 대상으로 포스타마티닙과 위약을 혈소판 수 및 내약성에 근거하여 1일 1회 또는 1일 1회 경구로 각각 51명, 25명 (총 76명)에게 투여하여, 포스타마티닙의 유효성(안정적인 혈소판 반응)을 입증하는 일차 목적을 충족하였음
  · 위약군과 포스타마티닙 투여군 간에 통계적 유의한 개선 확인됨
    · 1차 유효성 평가 변수 결과의 완건성은 사전 지정된 사후 유효성 분석, 2차 유효성 평가 변수 등에 의해 입증되었음
- (C788-048) C788-047 시험과 동일한 디자인으로 포스타마티닙 투여군 50명, 위약 투여군 24명 (총 74명)을 대상으로하여, C788-047과 유사한 결과를 얻었음
- (C788-049) C788-047과 C788-048 시험에 참여하였던 환자를 대상으로 장기 유효성을 평가하였으며, 포스타마티닙 치료 12주 이내에 혈소판 반응을 획득한 환자에서 최소 12개월 유지 비율 15.4%, 위약에서 전환한 환자 중 안정적 반응을 보인 환자(12주 이내에 혈소판 반응을 획득하고, 12주 동안 유지한 환자)의 비율이

22.7%로 장기적 효과 및 위약 투여군에서도 C788-047, C788-048 연구 결과와 유사한 결과를 확보하였음

- (R788-1301) 일본인을 대상으로 포스타마티닙 투여군 22명, 위약 투여군 12명 (총 34명)에게 실시한 3상 임상시험에서도 C788-047과 C788-048과 동일하게 포스타마티닙 투여군에서 통계적 유의한 개선을 확인하였음

• 안전성 평가결과,

- 안전성 평가를 위하여 R788-1301, C788-047, C788-048, C788-049 등 4건의 3상 임상시험과 1건의 2상 시험 등의 자료가 제출되었음
- 포스타마티닙 투여기 동안 R788-1301에서는 32명(97.0%)에서 1건 이상의 TEAE.가 발생하였으며, C788-047, C788-048, C788-049 통합 자료에서는 130명(89.0%)에서 1건 이상의 TEAE가 발생하였음
- 약물이상반응은 R788-1301에서는 24명(72.7%), C788-047, C788-048, C788-049 통합자료에서는 96명(65.8%)에서 1건 이상의 TEAE가 발생하였음
- 심각한 이상반응은 R788-1301 시험에서 7명(21.2%), 3상 통합 자료에서는 45명(30.8%)였으며, 심각한 약물이상반응은 두 결과에서 각각 6.1%, 6.8%로 유사하였음
- 위약 대조기의 결과도 유사하였음
- 사망은 일본인 대상에서는 발생하지 않았으며, C788-047과 C788-048 시험에서는 각각 1건, 연장시험은 C788-049 시험에서는 4건이 발생하였으나, 약물과의 연관성은 없었음
- 투여 감량, 휴약, 중지를 야기한 이상사례는 포스타마티닙 투여기 동안 일본인 대상 임상시험에서는 각각 60.6%, 3.0%. 12.1%이었으며, 3상 통합 결과에서는 각각 11.0%, 26.0%, 19.2%로 높은 비율로 나타났음. 이는 임상시험 계획서에 설정된 조건에 따라 실시하였으며, 각 이상반응에 대한 용량조절을 신청한 사용상 주의사항에 작성하여 제출하였음
- 관심대상 이상사례로 출혈 관련, 위장 질환(비감염성 설사, 오심, 구토, 복통), 고혈압, 간기능 장애, 중성구 감소증, 감염을 설정하였으며, 출혈, 설사, 고혈압, 간기능 장애, 중성구 감소증, 감염이 높은 빈도(15% 이상)로 발생하였음. 위약 대비 발생 비율이 낮은 출혈과 감염을 제외하고 허가사항의 경고항 및 일반적 주의사항 등에 이를 알 수 있도록 작성하였음. 이와 더불어 임상시험에서 확인된 배-태자 독성도 포함하였음

[약어 및 정의]

약어	내용
ALP	Alkaline phosphatase (알칼리성 인산분해효소)
ALT	Alanine aminotransferase (알라닌 아미노 전이효소)
AST	Aspartate aminotransferase (아스파트산 아미노 전이효소)
$AUC_{0-\infty}$	Area under the curve from time zero to infinity (무한대시간까지의 농도-시간 곡선하면적)
CI	Confidence interval (신뢰구간)
CLCR	Creatinine clearance (크레아티닌 청소율)
Cmax	Maximum plasma concentration (최고혈장농도)
CYP	Cytochrome P450 (시토크롬 P450)
DBP	Diastolic blood pressure (확장기 혈압)
FAS	Full Analysis Set (모든 분석 대상자군)
HBV	Hepatitis B virus carrier (B형 간염 바이러스)
HCV	Hepatitis C virus carrier (C형 간염 바이러스)
IBLS	ITP Bleeding Score
ITP	Idiopathic trombocytopenic purpura (특발성 혈소판 감소성 자색반)
ITT	Intent-to-Treat
KPS	Karnofsky Performance Status
LDH	Lactate dehydrogenase (젖산 탈수소효소)
LOCF	Last observation carried forward
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology (ICH 국제의약용어)
PT	Preferred term (대표용어)

R788	Fostamatinib (포스타마티닙 나트륨 수화물)
RA	Rheumatoid arthritis (류마티스 관절염)
SBP	Systolic blood pressure (수축기 혈압)
SD	Standard deviation (표준편차)
SF-36	Short form 36
SMQ	Standardised MedDRA Queries (MedDRA 표준 검색어 목록)
SOC	System organ class (기관계 대분류)
Syk	Spleen tyrosine kinase (비장 티로신 키나아제)
TPO	Thrombopoietin (트롬보포이에틴)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 기타의 혈액 및 체액용약(339)
- 약리작용 기전: Fcɣ 수용체의 활성화 및 B 세포 수용체의 신호 전달에 관여하는 비장 타이로신 카이네이즈(Syk)를 억제하여 대식세포에 의한 혈소판 섭식 작용 및 혈소판 파괴를 억제하며, B 세포에 의한 항혈소판 항체생성을 억제

1.2. 기원 및 개발경위

- R788 (포스타마티닙나트륨수화물)은 미국 Rigel Pharmaceuticals사(Rigel사)가 개발한 경구투여 가능한 저분자 티로신 키나아제 저해제로, 전구약물 제제임. R788은 소장의 알칼리성 인산분해효소(ALP)에 의해 인산기가 절단되어 활성 모체인 R406으로 대사됨.

- R406은 비장 티로신 키나아제(Syk)의 활성을 저해함으로써 대식세포에 발현한 Fcɣ 수용체를 매개로 하는 신호전달을 억제함. 그 결과, 항혈소판 자가항체와 결합한 혈소판의 대식세포에 의한 파괴를 억제. 또한, B 세포는 활성화를 통해 높은 항체 생성능을 갖는 형질세포로 분화하는데, Syk는 B세포의 활성화, 증식 및 분화유도와 관련이 있고, Syk 저해를 통해 B세포의 활성화가 감소한다는 것이 보고되었음. 더욱이, R406이 B 세포에 발현하는 B 세포 수용체의 신호전달을 억제한다는 것이 in vitro 시험에서 확인된 점에서도, R406은 B 세포에서의 항혈소판 자가항체 생산을 직접적으로 억제할 가능성이 있음

- R788은 특발성 혈소판 감소성 자색반(ITP) 치료제로서 개발되었고, 미국에서 「기존 요법으로 효과가 불충분한 만성 ITP의 성인 환자에서 혈소판 감소증의 치료」의 효능ㆍ효과, 「100 mg 1일 2회(150 mg 1일 2회로 증량 가능)」의 용법ㆍ용량으로 2018년 5월에 판매가 시작된 후, 유럽을 포함한 각 국가에서도 판매되고 있음.

- R788은 미국에서 2015년에 ITP, 2018년에 AIHA의 치료제로서 희귀질환용 의약품으로 지정되었고, 일본에서도 2020년 2월에 ITP 치료제로서 희귀질환용 의약품으로 지정되었음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

○ 질환 또는 병태의 개념

- ITP는 혈소판막 당단백에 대한 자가항체가 발현하고, 혈소판과 거핵구에 결합한 결과 주로 비장의 망내계세포에서 혈소판 파괴가 강화되어 혈소판 감소를 초래하는 후천성 자가면역성 질환임

- 일본에서는 ITP의 명칭으로서 특발성 혈소판 감소성 자색반(idiopathic thrombocytopenic purpura)이 사용되고 있는데, 본 질환의 병태가 자가면역질환이라고 판단되는 점에서 최근에는 면역성 혈소판 감소증(immune thrombocytopenia)이라는 명칭이 제안되어 사용되고 있음

- 임상증상은 주로 자반이 피부와 점막에 나타나며 다양한 출혈증상을 나타냄. 혈소판 수가 10,000/μL 미만인 환자에서는 심각한 출혈 증상 발생 위험이 증가하고, 소화관 출혈 등 중증의 점막 출혈 및 두개 내 출혈은 치명적인 경우가 있음. 2005-2014년도까지 10년간 신규 지정 난치병 등록 ITP 환자에서 소화관출혈의 발생빈도는 5.9%, 뇌출혈의 발생빈도는 1.1% 보고되었음. 성인 1인당 연간 치사출혈률은 0.0162 ~0.0389건/명·년으로 추정되고, 5년간 사망률은 40세 미만 환자에서 2.2%인데 비해 60세 이상 고령환자에서는 47.8%로 상승함

○ 병인

- ITP의 병인이 알려지지 않았으며, 항체 생산 기전도 명확하지 않음. ITP 환자는 혈소판 감소에도 불구하고 골수에서 혈소판의 전구세포인 거핵구는 정상 혹은 증가하는 경우가 많고, 혈장 트롬보포이에틴 (TPO) 농도의 현저한 상승은 확인되지 않은 점, 또한 혈소판 전체를 차지한 망상혈소판(거핵구에서 새롭게 생산된 유약혈소판)의 비율이 증가하는 점에서, ITP는 혈소판의 생산 억제보다 생산된 혈소판의 파괴 강화에 의해 혈소판 감소를 초래하는 것이 주요 병태라고 판단됨. 주요 혈소판 파괴기전은 혈소판에 대한 자가항체를 매개로 한 면역반응에 의한 것으로 판단됨.

- ITP에서는 망내계 대식세포가 항혈소판 자가항체에 의해 옵소닌화된 혈소판을 대량으로 탐식함으로써 자기반응성 T 세포가 활성화되고, B 세포로부터의 항혈소판 자가항체 생성을 자극함. 대식세포, T 세포 및 B 세포에 의한 병적루프가 성립되어, 항혈소판 자가항체의 과잉 생산이 유지되는 것이 ITP 병태의 유지 메커니즘이라고 판단됨. 예를 들어, Helicobacter pylori (H. pylori) 감염이 대식세포에서 억제성 Fcɣ 수용체인 FcɣRIIb 아형의 발현을 억제함으로써 병적루프를 촉진한다는 것, H. pylori 제균을 성공한 ITP 환자에서는 혈소판 수가 증가한다는 것이 보고되었음.

- 또한, 항혈소판 자가항체는 혈소판뿐만 아니라 골수거핵구에도 결합한다는 점에서 항혈소판 자가항체가 거핵구의 성숙장애와 세포 손상을 유발하고 혈소판 생산을 억제하는 것도 밝혀졌음

○ 진단 기준

- ITP에 대한 질환 특이적인 검사가 확립되어 있지 않으므로 ITP의 진단은 기본적으로 배제진단임. 즉, 혈소판 감소(100,000/μL 미만)가 확인되나 적혈구계와 백혈구계는 정상이며, 또한 혈소판 감소를 초래하는 기타 질환을 배제 가능한 경우 ITP로 진단

- 문진과 진찰을 통해 혈소판 감소 및 출혈증상의 경과, 선행 감염의 유무, 합병증, 복용 약물, 가족력 유무, 출혈증상의 유무 및 그 성상을 관찰. ITP에서 확인되는 자반은 점상 출혈 또는 반상 출혈인 경우가 많고, 점막 출혈은 중대한 혈소판 감소례에서 확인되는 경우가 많음. 가성 혈소판 감소증은 전혈구 검사, 말초혈액 도말표본에서 혈소판 응집 덩어리가 확인되는데, ITP는 혈소판 크기가 커져 있는 경우가 많음. 또한, ITP의 진단을 위한 필수 검사는 아니지만, 백혈병 및 골수 이형성 증후군 등의 질환을 배제하기 위해 골수검사를 실시하는 것이 바람직함. 그 외, 보험적용이 인정되지는 않지만 ITP와 재생 불량성 빈혈 등의 저형성성 혈소판 감소와의 감별에 유용하다고 판단되는 망상 혈소판 비율 및 TPO 농도의 측정 등도 실시. 항혈소판 자가항체 등의 ITP에 특이적인 임상검사항목을 이용한 진단기준이 제시되었으나 검사항목이 보험 수재되지 않아 아직 채택되지 않았음.

○ 기존 요법에 대한 개요 및 문제점

- 본 질환의 치료 개념은, ITP 치료 경험의 축적과 장기적인 임상결과 추적에 의한 과학적인 검증을 통해, 모든 ITP 환자가 치료의 대상은 아니라는 것이 국제적으로 일치된 견해임. 비치료 시에도 5%-10%의 환자는 혈소판 수가 자연 회복한다는 점과 혈소판 수 30,000/μL 이상에서는 일반인과 비교해 생존 예후에 큰 차이가 없다는 점이 분명함에 따라, ITP에 의한 출혈사와 치료에 의한 부작용 사망을 감안한 장기 예후의 관점에서 혈소판 수 30,000/μL 이상의 환자이면서 출혈 증상이 없거나 경미한 경우에는 무치료로 경과를 관찰함. 따라서, ITP의 치료목표는 혈소판 수를 정상으로 되돌리는 것이 아닌 중대한 출혈을 예방할 수 있는 혈소판 수(혈소판 수 30,000/μL 이상, 가능하다면 혈소판 수 50,000/μL 이상)를 유지하는 것임

- 일본의 ITP 치료 참조 가이드 2019 개정판에서 ITP의 치료법은, 진단 확정 후 H. pylori 감염 유무에 대해 검사하여 양성인 환자는 제균치료를 실시하는 것임(그림 2.5.1.2.5-1). 제균요법에 의한 혈소판 증가 효과가 없는 환자 및 음성환자 중 출혈 리스크가 높은 환자에게 약물치료가 시행됨. 1차 치료는 과잉면역반응을 억제하고 말초 혈소판의 파괴 방지를 목적으로 부신피질 스테로이드 투여가 실시되며, 치료 효과가 불충분하거나 부작용으로 인해 치료 지속이 곤란한 환자에게 2차 치료로 골수에서 혈소판 생산을 촉진하는 TPO 수용체 작용제 또는 B세포의 손상에 의한 혈소판 파괴를 방지하는 리툭시맙 투여, 혹은 비장절제술이 시행됨. 각 치료에는 장단점이 있어 일률적으로 우선순위를 정하는 것은 불가능하므로 합병증, 연령, 생활습관 등 환자 개개인의 상황 · 상태를 파악하고 환자가 희망하는 것을 감안하여 선택. 2차 치료가 효과 없거나 합병증 등으로 시행이 어려운 난치성 ITP 증례에서는 3차 치료로 보험이 적용되지 않는 아자티오프린 등의 면역억제제가 사용됨. 만성 ITP 경과 중에 중대한 출혈증상(뇌출혈, 흉강내출혈, 복강내출혈 등)이 확인된 경우는 고용량 면역글로불린 요법, 혈소판 수혈 또는 스테로이드 충격 요법과 같은 긴급치료가 실시됨

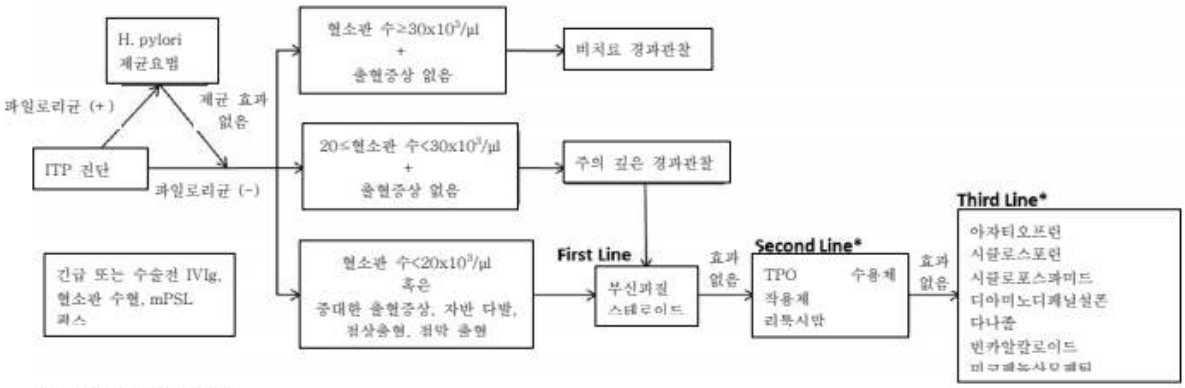


그림 2.5.1.2.5-1 ITP 치료 절차

- 1차 치료인 부신피질 스테로이드 투여로 약 80%의 환자에서 혈소판 수가 30,000/μL 이상으로 증가하고, 이 중 약 50% 이상의 환자가 혈소판 수 100,000/μL 이상으로 개선됨. 그러나, 고혈압, 당뇨병, 활동성 감염증, 만성 감염증, 골다공증, 이상 지질 혈증, 면역기능 저하상태, 소화성궤양 등의 합병증 관리 및 부작용 발생, 혈전증 위험 증가에 주의할 필요가 있음. 또한, 장기사용에 의한 면역기능 저하 등의 부작용이 우려된다는 점에서 장기사용은 제한되며 용량 감량이 필요. 이 결과, 유효증례에서도 용량 감량 중에 재발한 경우가 많아, 부신피질 스테로이드의 투여 중지가 가능한 증례는

10%-25%였음.

- 부신피질 스테로이드가 효과 없거나 합병증 등으로 인해 충분한 부신피질 스테로이드 투여를 실시할 수 없는 환자에게는 2차 치료로서 TPO 수용체 작용제, 리툭시맙 또는 비장절제술 치료가 고려됨. 일본에서는 TPO 수용체 작용제로서 주사제인 로미플로스팀(로미플레이트® 피하주사)과 경구제인 엘트롬보팍 올라민(레볼레이드®정)이 사용되고 있음. TPO 수용체 작용제는 거핵구 · 혈소판 생성 자극인자인 TPO 수용체에 결합하여 거핵구의 성숙을 촉진시킴으로써 혈소판 생성을 증가시키는 약물임. 치료저항성 만성 ITP 환자에서 높은 혈소판 증가 효과를 나타내지만, 그중 약 1/3의 환자가 이상사례로 치료를 중지했다는 보고와 효과가 있었던 환자 중 최종적으로 약 30%에서 치료효과가 사라졌다는 보고도 있음. 안전성에 관해서는 임상시험에서 확인된 약물이상반응은 대부분이 경증이었지만, 골수의 세망섬유 증가, 골수섬유증 유발, 골수 이형성 증후군에서 백혈병 유발, 혈소판 과다증가 및 중대한 혈전증 발생 등의 우려가 있음. 또한, 중화항체의 발생으로 인해 일부 환자에서 효과의 감소가 확인된 점, TPO 수용체 작용제 투여 중지 후 최대 10%의 환자에서 혈소판 수가 치료전 수치를 밑돌아 급격한 혈소판 수의 감소 및 출혈증상의 발생 빈도가 상승하는 반동 현상을 시사하는 증상이 확인된 점 및 일부 환자에서는 투여 중 혈소판 수의 변동이 커서 혈소판 관리가 어렵다는 점이 보고되었음. 더욱이, 만성 ITP 환자에서 TPO 수용체 작용제가 혈소판 응집 능력 등의 혈소판 기능 저하에 기여할 가능성도 시사되었음. 그 외, 로미플레이트는 피하투여이기 때문에 주 1회 통원이 필요하고, 레볼레이드는 경구투여지만 식이 영향을 받기 때문에 투약 전후 2시간은 식사를 할 수 없다는 문제도 있음

- 리툭시맙은 항CD20 단클론 항체로, 일본에서 의료 요구가 높은 미승인 의약품, 허가사항 외 의약품으로 공공연한 평가를 받아 2017년 6월부터 만성 ITP에 대한 보험 적용이 인정된 약물임. 승인의 근거가 된 국내 임상시험에서는 일차 평가변수(초회투여 후 24주에 혈소판 수 50,000/μl 이상인 시험대상자의 비율)이 사전에 설정한 역치보다 낮았지만, 일정한 혈소판 수 증가 효과를 나타냄에 따라 승인되었음. ITP 적응증에서는 375 mg/m2을 1주 간격으로 4회 정맥주사하며, 다른 기존 요법과 비교해 치료기간이 짧음. 미국에서는 리툭시맙을 만성 ITP에 사용할 경우 보험 환급의 대상이 되지만, 해외에서는 위약 대조 시험에서 위약군 대비 통계적으로 유의한 차이가 확인되지 않아 만성 ITP 적응증에는 승인되지 않았음. 국내 ITP 가이드라인에서는 리툭시맙의 효과지속기간 중앙값은 1년으로, 관해되어도 시간이 지남에 따라 재발이 관찰되며, 리툭시맙 투여 후 5년 이상 혈소판 수 50,000/μl 이상을 지속하는 환자는 약 20%~30%라고 되어있음. 또한, 리툭시맙 치료를 받은 성인 ITP 환자 중 38%가 1년 이상 유효성이 유지되었지만, 유효성이 2년간 유지되는 환자는 전체의 31%, 5년간 유지되는 환자는 전체의 21%라는 보고도 있음. 안전성 면에서는 리툭시맙의 초회투여 시에 약 90%의 환자에서 주입 반응이 확인되었고 아나필락시스-유사 증상, 폐 장애, 심장 장애 등 중대한 증상이 나타난 점, 그리고 리툭시맙 투여에 의한 말초혈관 림프구 감소, 면역글로불린 감소에서 기인한 감염증 발병과 악화가 확인된다는 것이 첨부문서 내 주의사항에 기재되어 있음. 그 외, B형 간염 바이러스의 재활성화와 진행 다초점 백색질 뇌증의 발병 보고도 있음.

- 비장절제술은 시행례의 80%에서 혈소판 증가반응이 확인되지만 약 20%에서 ITP가 재발하여, 영구적 효과를 나타내는 환자는 약 60%임. 비장절제술은 유효율이 높은 치료법이기는 하지만 합병증으로서 소화관 유착에 의한 장폐색, 혈전증(간문맥 혈전증 등), 감염증 등이 보고되었음. 비장 정맥 · 간문맥 혈전증은 진행되면 중대한 병태로 발전되는 경우가 있으며, 비장절제술 후에는 평생 중대한 감염증 발생의 위험이 있음. 최근에 TPO 수용체 작용제의 보급 및 비장절제술의 감염증 및 혈전증의 빈도 증가 등 문제점이 지적되어, 비장절제술 시행률은 서서히 감소되는 경향임

- 일본 가이드라인, 미국 가이드라인 및 최근에 공표된 문헌에서 TPO 수용체 작용제, 리툭시맙 및 비장절제술은 부신피질

스테로이드 치료 후의 선택지로서 약물의 유익성-위해성, 환자의 상태와 희망을 고려하여 사용하도록 권장되고 있음. 유럽에서는 초기치료로서 부신피질 스테로이드가 사용되며, 초기치료의 효과가 불충분한 경우에는 2차 치료로서 TPO 수용체 작용제가 사용됨. 이러한 치료가 효과가 없을 경우, 3차 치료로서 리툭시맙을 사용함. 부신피질 스테로이드, TPO 수용체 작용제 및 리툭시맙 치료 모두 효과가 없을 경우에만 면역억제제 또는 비장절제술이 고려됨. 또한, International Consensus report에서는 R788을 TPO 수용체 작용제, 리툭시맙과 동일하게 부신피질 스테로이드 치료 후의 선택지로 고려하는 것도 권장되고 있음.

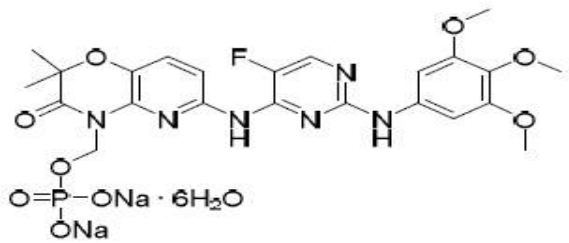
- 이상에서, ITP의 치료 초기에는 부신피질 스테로이드 투여가 시행되고, 효과 불충분 증례 및 불내성 증례에서는 TPO 수용체 작용제, 리툭시맙 또는 비장절제술 등이 사용되고 있음. 모든 치료법이 ITP에 대한 유효성을 나타내지만, 각 치료법에 특유의 부작용이 발생한다는 점과 효과 불충분 증례가 일정 수 존재한다는 점에서 기존 치료방법과는 다른 작용기전을 가진 새로운 약물이 기대됨.

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 포스타마티닙나트륨수화물(Fostamatinib Disodium hexahydrate)
- 일반명 : 포스타마티닙(fostamatinib)
- 분자식 : $C_{23}H_{24}FN_6Na_2O_9P \cdot 6H_2O$
- 구조식 :



Fostamatinib Disodium Hexahydrate

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타)
■ 수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험 □ 정량법 □ 표준품/시약·시액

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) ■ 수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약 · 시액
제제시험 ■ 용출시험 ■ 제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	25℃/60% RH	밀봉된 LDPE백 (+HDPE 병)	적합
가속	40℃/75% RH		
가혹	50℃/AH	밀봉된 LDPE백 (+HDPE 병)	
	1,200,000 lux	밀봉된 LDPE백 (+HDPE 병)	

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치가 신청품목과 원료약품 및 그분량이 동일함

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	PTP시트 +알루미늄필로우 포장품 (+종이상자)	적합
가속시험	40℃/75% RH		
가혹시험	50℃/75% RH	HDPE 포장품	
	1,200,000 lux	직접노출/차광	

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 저장방법 및 사용기간: 실온(1~30℃)보관, 기밀용기, 제조일로부터 36개월
- 미국, 일본, 유럽, 캐나다 등 허가 완료된 제품.

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 원료약품 및 그 분량, 성질, 제조방법, 기준 및 시험방법 등을 검토한결과, 저장방법과 사용기한의 기재사항이 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험 종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	투여량*	GLP 준수	결과
- 시험물질: R788(R935788), 포스타마티닙 칼슘 염(fostamatinib Ca salt), R406 베실산(besylate) - NOAEL(무독성량) : 투여 용량에 밑줄로 표시함						
단회 투여 독성 시험						
단회 투여 독성 시험	마우스/ CD1	경구 (위관 영양법)	단회 투여	. R406 베실산 파일럿: 0, 200, 400 mg/kg . Definitive: 0, 20, 60, 200mg/kg	○	- 용매 대조군 및 고용량의 첫 번째 투여(400mg/kg의 절반인 200mg/kg): 기면 및 운동실조 확인. - 고용량의 두 번째 투여 후: 입모와 부분적 폐안(閉眼)이 확인. 고용량의 수컷1례에서는 쇠약과 이상호흡이 확인, 시험 2일째(투여 후 24시간)에 사망. 다른 고용량 동물은 시험 3일째까지 정상상태로 회복. - 200mg/kg을 1회 투여 후: 기면 및 운동실조가 확인되었으나, 투여일 이내에 정상상태로 회복함. 이후 시험기간동안 이상반응 확인되지 않았음
반복 투여 독성 시험						
반복 투여 독성 시험	비핵심시험					
	원숭이/ 사이노몰거스	경구 (위관 영양법)	14일	. R406 베실산: 0, 10, 30, 100 mg/kg	×	- 5 및 15mg/kg/일씩 1일 2회 경구 투여한 R406의 혈장 내의 농도에서 용량 관련 증가가 확인됨 - 50mg/kg/일 씩 1일 2회 투여군에서는 3배 증가된 노출로 인한 노출 증가는 없었음 - 투여 1일과 14일에 모든 투여군에서 R406의 노출에 대한 암수 차이는 없었음
	핵심시험					
	마우스/ CD1	경구 (위관 영양법)	13주	. R788: 0, 10, 30, ***100***, 300 mg/kg/day	○	투여량 300mg/kg/일 : - 해당 농도에서 확인된 경도독성은 본 시험에서MTD를 설정하기에 불충분함 - <u>림프구감소와 골수에서의 독성을 확인</u>, 이는 무독성양을 초과함 - 동일한 소견은 100mg/kg/일의 몇몇 사례의 골수 및 림프조직에서도 확인되었으나, 300mg/kg/일과 비교하여 매우 경미함 NOAEL(무독성량): - 마우스에 1일2회, 13주간 경구투여 시, 무독성량은 암수 모두 100mg/kg/일로 판단
	랫드/ SD	경구 (위관 영양법)	28일 투여 후 14일 회복	. R406 베실산: 0, ***10***, 30, 100 mg/kg/day	○	투여량 30 및 100mg/kg/일 : - <u>혈액학적 검사 및 아미노기전이 효소에서 경도의 가역적인 변화가 확인됨</u> - CD3+ 감소 등의 림프구 서브세트의 경도 변화 확인, 반면 체액성 면역기능 저하는 확인되지 않았음. - <u>일부 동물에서 기관 중량의 낮은 값 및 조혈세포 밀도를 통해 경도 저하 확인되었으나, 명확한 성별차이는 없었으며, 양호한 회복성 확인</u>됨. NOAEL - SD 랫드에게 R406 베실산염을 1일2회, 28일간 경구투여 시, 무독성량은 암수 모두10mg/kg/일로 판단
	랫드/ SD	경구 (위관 영양법)	28일 투여 후 14일	. 포스타마티닙 칼슘염a: 0, 2.5, ***10***, 30, 100(50) mg/kg/day	○	- 포스타마티닙 칼슘염의 100mg/kg/일은 MTD(최대내성용량)를 초과했음. - 앞서 실시한 R406 베실산염의 랫드 4주간 반복투여 시험과 비교하여 100mg/kg/일에 독성이 악화되었지만,

시험 종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	투여량*	GLP 준수	결과
			회복			이는 R406의 노출량 증가가 직접적인 요인으로 생각되었음 - 30mg/kg/일 이하의 투여에서는 노출량 및 관찰된 소견은 동등하며, 2.5mg/kg/일에서는 어떠한 소견도 확인되지 않았음 NOAEL - SD 랫드에게 포스타마티닙 칼슘염을 1일2회 28일간 경구투여 시, 무독성량은 10mg/kg/일로 판단.
	랫드/ SD	경구 (위관 영양법)	28일 투여 후 14일 회복	. R788: 0, 5, ***17***, 60 mg/kg/day	○	투여량 60mg/kg/일 : - 암컷에서 R788과 관련된 체중 및 섭이량 감소 확인 - <u>암수에서 혈액학적 및 생화학 파라미터의 여러 항목에 영향이 확인</u>되었음 - <u>골수에 미치는 영향과 대퇴골 및 흉골골수의 병리학적 변화도 확</u>인되었음. NOAEL - SD 랫드에 R788을 1일2회, 28일간 경구투여 시, 무독성량은 암수 모두 17mg/kg/일로 판단.
	랫드/ SD	경구 (위관 영양법)	13주 및 26주 투여 후 4주 회복	. R788**a**: 0, 5, ***17***, 60(40/30) mg/kg/day	○	투여량 60mg/kg/일의 투여 3 주간까지 : - R788과 관련된 체중의 큰 감소 및 유해한 일반 증상이 암컷에서 강하게 확인되었음. - 이들 소견은 <u>MTD를 초과</u>한다고 판단하여 투여 4주까지 <u>고용량 60mg/kg/일을 암수 모두 감량했음</u> - <u>고용량군의 체중감소</u>는 투여 13주까지 지속되었으며 투여 13주 이후부터 경도의 체중증가량 감소가 확인되었음. - <u>비교적 경도의 조혈 골수세포 밀도의 저하 및 M:E비(골수구:적아구 비)의 변화, 혈액학적 및 생화학 매개변수의 변동이 고용량군에서 확인되었으나, 4주간의 회복기간에 대부분이 소실되었음</u> - 가역적인 혈액 림프구 산생에 미치는 영향은 R788의 약리작용 기저가 부분적으로 관여한 것으로 생각되었음. NOAEL - 60/40mg/kg/일(수컷) 및 60/30mg/kg/일(암컷)에서는 <u>체중 증가량 감소 및 아미노기 전이효소 증가 등의 현저한 독성소견이 확인</u>되었기 때문에 13주간 및 26주간의 투여에서의 무독성량은 암수 모두 17mg/kg/일로 판단.
	원숭이/ 사이노 몰거스	경구 (위관 영양법)	28일 투여 후 14일 회복	. R406 베실산: 0, 10, 30, ***100*** mg/kg/day	○	투여량 100mg/kg/일 : - <u>혈액학적 검사에서 경미한 변화 확인</u>. 경도~중등도의 <u>조혈세포 밀도 저하가 확인</u>되었으나, 저용량에서 경미~경도였음. - 이 소견은 <u>14일간의 회복기간 중에 부분적 또는 완전히 소실</u>되었으며 다른 평가 매개변수에 현저한 영향을 미치지 않았기 때문에 독성학적 의의가 부족함 NOAEL - 원숭이에게 R406 베실산염을 1일2회, 28일간 경구투여 시, 무독성량은 암수 모두100mg/kg/일로 판단.
	원숭이/ 사이노 몰거스	경구 (위관 영양법)	13주 및 39주 투여 후 4주 회복	. R788**a**: 0, 5, ***17***, 60(34) mg/kg/day	○	투여량 60mg/kg/일 : - R788의 13주간 투여군 2 마리에서 <u>중도의 빈혈을 포함한 위중한 임상증상이 확인됨</u> - 암수 여러 마리에서 창백 및 원배위가 확인되었으며, <u>암컷에서 체중 감소 또는 체중 증가량의 감소가 확인</u>되었음. - <u>골수 조혈세포 밀도의 저하와 혈액학적 및 생화학 매개변수의 변동이 확인</u>되었음 - <u>13주 후에 투여량을 60mg/kg/일에서 34mg/kg/일로 감량한 결과, 고용량에서 확인된 독성 소견은 소실 또는 경감</u>했음. - <u>회복기간에는 투여기간 중에 확인된 소견 대부분이 소</u>

시험 종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	투여량*	GLP 준수	결과
						실 또는 경감했음. NOAEL - 원숭이에게 1일2회, 13주간 및 39주간 경구투여 시, 무독성량은 암수 모두 17mg/kg/일로 판단.
유전 독성시험						
복귀돌연변이시험	TA98, TA100, TA1535, TA1537, WP2uvrA	*in vitro*	*NA*	. R788: 1.5~5000μg/plate . (-/+ S9) +양성대조군	○	- R406 베실산염, 포스타마티닙칼슘염 및 R788은 유전자 복귀돌연변이를 유발하지 않는다고 판단됨
				. 포스타마티닙 Ca 염: 1.5~5000μg/plate . (-/+ S9) +양성대조군	○	
				. R406 베실산: 1.5~5000μg/plate . (-/+ S9) +양성대조군	○	
염색체 이상 시험	인간 말초혈액 림포구	*in vitro*	*NA*	. R406 베실산: 50~500μg/ml . (-/+ S9) +양성대조군	○	- R406 베실산염은 인간림프구에 대하여 염색체 구조이상 및 수치적 이상을 유발하지 않는다고 판단됨.
소핵 시험	마우스/ CD1	경구 (위관 영양법)	단회 투여	. R406 베실산: 0, 20, 60, 200mg/kg . +양성대조군	○	- R406 베실산염은 염색체 이상 유발성을 가지지 않는다고 판단됨
발암성 시험						
104주 발암성 시험	마우스/ CD1	경구 (위관 영양법)	104주	. R788a: 0, 50, 150, 500(250), 1200 mg/kg/day	○	- 마우스에 R788의 50, 150 및 500/250mg/kg/일을 최장 2년까지 투여한 결과, 종양성 병변의 발현수의 증가는 확인되지 않았음. - 1200mg/kg/일의 암수는 조기에 시험계에서 제외(수컷 14일째, 암컷 44일째에 종료)했기 때문에 종양성 병변을 평가할 수 없었음. - R788 투여에 기인하는 비종양성 병변은 혈관 신생 억제에 기인하는 것이므로, R788은 발암원성을 보이지 않았음. - (R406의 노출 및 안전역) . 500/250mg/kg/일 용량에서의 노출 74주까지 수컷 64000~219000ng•h/mL 64주까지 암컷 59000~150000ng•h/mL . R406의 150 mg/kg/일 용량에서의 노출 104주까지 수컷 22000~78000 ng•h/mL 암컷 14000~76000 ng•h/mL . ITP 환자에서 R788의 150mg를 1일2회 투여했을 때의 R406의 노출(약 11000ng•h/mL)과의 비교하면, R406의 안전역은 500/250mg/kg/일에서 약 5~20배, 150 mg/kg/일에서 약 1.2~7.1배로 추정되었음
104주 발암성 시험	랫드/ SD	경구 (위관 영양법)	104주	. 수컷: R788a 0, 10, 25, 45, 80 mg/kg/day . 암컷: R788a 0, 5, 12, 24, 40 mg/kg/day	○	- 최장 2년간 R788을 10, 25, 45mg/kg/일 용량으로 수컷에게, 5, 12, 24, 40mg/kg/일 용량으로 암컷에게 투여해도 종양발생수의 증가를 보이지 않았음. - 수컷은 10, 25mg/kg/일 용량으로, 암컷은 5, 12mg/kg/일 용량으로 2년간(104주간)의 투여기간을 완료할 수 있었음. - 수컷에서는 45mg/kg/일 및 암컷에서는 24mg/kg/일 용량은 각각 투여기간아 88주째와 89주째까지였으며, 이는 발암성 평가에 충분한 투여기간이라고 간주되었음

시험 종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	투여량*	GLP 준수	결과
						- 암컷의 40mg/kg/일 용량의 투여기간은 59주째까지에서 멈추었으며, 발암원 평가의 투여기간으로는 불충분하고 부적절하다고 판단했음 - 수컷의 80mg/kg/일 용량은 투여 95일째에 종료했기 때문에 종양성 병변의 평가는 실시하지 않았음 - 본 시험에서 확인된 R788 투여에 기인한 비종양성의 병리조직 소견은, 모두 본 약의 약리작용인 키나아제/혈관신생저해에 기인한 변화에 한정되었음. R788은 본시험에서 발암원성을 보이지 않았음 - (R406의 노출 및 안전역) . 45mg/kg/일의 수컷 8000 ~ 16000ng•h/mL . 24mg/kg/일의 암컷 12000 ~ 15000ng•h/mL . ITP 환자에게 R788 150mg을 1일2회 투여했을 때의 R406의 노출(약 11000ng•h/mL)과 비교에서 R406의 안전역은 약 0.7~1.4배로 추정되었음.
생식·발생독성시험						
비핵심시험						
배태자 발달	랫드/ SD	경구 (위관 영양법)	GD6 ~17	. 포스타마티닙 Ca 염: 0, 5, 12.5, 31.5, 80 mg/kg/day	×	- 제출된 결과 요약 없음
배태자 발달	토끼/ 뉴질랜드 화이트	경구 (위관 영양법)	GD7 ~19	. 포스타마티닙 Ca 염: 0, 5, 12.5, 25, 40 mg/kg/day	×	- 제출된 결과 요약 없음
핵심시험						
수태 및 생식 독성	랫드/ SD	경구 (위관 영양법)	.수컷 :교미 전 28일 ~ 희생 .암컷 :교미 전 15일 ~ GD7 일	. **수컷**: R788 0, 5, 14, ***40*** mg/kg/day . **암컷**: R788 0, 5, ***11(생식능)***, ***25(일반)*** mg/kg/day	○	- R788의 일반 독성학적 NOAEL(무독성량): 수컷 40mg/kg/일, 암컷 25mg/kg/일로 판단되었음 - 고용량군에서의 임신모 동물수는 유의한 낮은 값을 나타내었지만, 시설배경값의 변동범위 이내였음 - 본 시험에서 교배에 이용한 암수 모두 R788을 투여했기 때문에 임신에 영향을 끼친 원인이 어느 성별에 의한 것인지 판단하기 어려우나, 수컷의 생식평가지표로서 교미성립까지의 기간, 교미능, 정자수 및 정자 운동능, 정소중량 중 어떤 것도 변동이 확인되지 않았기 때문에, 그 원인이 암컷에 의한 가능성을 시사하였음. 무독성량(NOAEL) - 25mg/kg/일에서 수태율이 낮은 값과 착상후 배아 · 태아 사망률이 높은 값이 확인되었기 때문에 수컷의 생식기능에 대해 40mg/kg/일, 암컷의 생식기능 및 초기 배아 발생에 대해 11mg/kg/일로 판단했음.
배태자 발달	랫드/ SD	경구 (위관 영양법)	GD6 ~ 17일	. R788: 0, ***5(F1)***, ***12.5(F0)***, 25 mg/kg/day .TK:GD6~17일, GD21일에 추가 1회 용량 투여	○	R788의 25mg/kg/일 투여: - 모체의 체중 및 섭이량의 낮은 값이 확인되었음 - 발생 독성으로서 착상후 배아사망의 높은 값, 발육지연으로서 태아 체중의 낮은 값 및 골화 지연의 증가가 확인되었음 R788의 12.5mg/kg/일 투여: - 태아의 이상소견으로서 변이 및 (골격의) 기형 증가가 확인되었음. 무독성량(NOAEL): - 모체에 대한 일반 독성학적 무독성 및 생식기능에 대해 12.5mg/kg/일 - 배아 · 태아 발생에 대해 5mg/kg/일
배태자 발달	토끼/ 뉴질랜드 화이트	경구 (위관 영양법)	GD7 ~ 19 일	. R788: 0, ***10((F1)***, ***22(F0)***, 50 mg/kg/day .TK:GD7~19일, GD29	○	투여량 50mg/kg/일 : - 투여기간 중에 모체 1례에 사망 확인 - 임신 29일째에 2례가 조산 - 발생독성으로 착상후 배아 사망률 증가, 태아 체중의 낮은 값 및 태아의 기형과 변이의 증가 확인

시험 종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	투여량*	GLP 준수	결과
				일에 추가 1회 용량 투여		투여량 22mg/kg/일 : - 태아의 기형이 약간 증가했음 - 모체에 대한 일반 독성학적 무독성량 및 생식기능에 대한 무독성량: 22mg/kg/일 - 배아·태아 발생에 대한 무독성량은 10mg/kg/일
발달 및 출생 전/중/후 생식 독성	랫드/ SD	경구 (위관 영양법)	GD7 ~ DL20일	. R788: 0, 2.5, 12.5, 25 mg/kg/day	○	투여량 25mg/kg/일 : - F0 세대의 교배기간 및 수유기간, 체중 증가량 및 섭이량의 감소가 확인되었음 - F1에서는 비뇨 생식기의 기형과 성 성숙지연이 확인되었고, 학습 행동학적 검사 및 면역 독성학적 검사, 생식기능에 유해한 작용은 확인되지 않았음. - F1에서 확인된 육안적 이상 소견은 모두 F1이 R788에 노출된 것에 기인하는 것으로 간주되었음 투여량 12.5mg/kg/일 : - F0 세대의 투여에 의해 이유 전 기간의 F1 출생아의 사망률이 높은 값을 보였으며, 이유 후 기간을 통해 F1의 체중증가 억제가 확인되었음 - F0의 일반 독성학적 무독성량 및 생식기능에 대한 무독성량: 12.5mg/kg/일 - F1에 대한 무독성량: 암수 모두 2.5mg/kg/일
발육기 동물 시험						
비핵심시험						
발육기 독성	토끼/ 뉴질랜드 화이트	경구 (위관 영양법)	14일	. R788: 5, 10, 20, 30 mg/kg/day	×	- 제출된 결과 요약 없음
핵심시험						
발육기 독성	토끼/ 뉴질랜드 화이트	경구 (위관 영양법)	28일	. R788: 0, 10, 30, 60 mg/kg/day	○	30 및 60mg/kg/일 투여: - 새끼 토끼(투여 개시 시 9주령)에게 R788을 투여한 결과, 대퇴골 근위부 및 대퇴경골 관절의 성장판의 이형성, 대퇴골 및 흉골의 골수세포 밀도 감소가 확인되었음. 모든 투약군 - 난포의 변성/괴사 빈도 증가 - 성장판, 골수 및 난소의 모든 소견 모두 혈관신생의 억제에 따른 변화로 간주되었음 - 간 기능 효소의 이상 - 암컷에서 부신 중량 감소가 확인되었음. 60mg/kg/일의 투여 - 수컷에서 체중 증가량의 낮은 값 - 암수에서 림프구수 감소 30mg/kg/일의 투여 - 암수에서 비장 및 흉선 중량의 낮은 값, NOAEL - 10mg/kg/일 미만이었으므로, 결정되지 않았음
국소 내약성- N/A - 신청 의약품은 임상 투여 경로가 경구이기 때문에 국소 자극성 시험은 실시하지 않았음						
기타 독성시험: 광독성						
광 독성	Balb/c 3T3 마우스 섬유아 세포	*in vitro*	*NA*	. R406 베실산: 0.06~10 mg/kg	○	- UV-A 존재 하 및 비존재 하 모두 R406 처리에 의한 세포 생존율에 대한 영향은 거의 확인되지 않았음 - UV-A 존재 하 및 비존재하에서 뉴트럴 레드 흡수에 명확한 차이는 확인되지 않았음 - 최고용량의 10mg/L에서도 세포생존율은 50% 이상이었기때문에 IC50 및 광독성계수(Photo Irritation Factor)는 산출할 수 없었음.
기타 독성시험: 면역독성						
Strept	마우스/	경구	28일	. R788:	×	- 체중, 비장 중량 및 폐 중량에 R788 투여에 의한 영향은

시험 종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	투여량*	GLP 준수	결과
ococcus 숙주 저항 모델	Balb/C	(위관 영양법)		0, 20, 50, 80 mg/kg/day .양성대조군: 사이클로포스파마이드		확인되지않았음 - 폐 조직에서의 제균 작용은 20, 50 및 80mg/kg/일의 모두에서 용매 대조군과 비교하여 약화가 확인되지 않았음. - R788은 연쇄상구균 숙주 저항성 모델에서 면역독성은 보이지 않았음.
인플루엔자 바이러스 숙주 저항 모델	마우스/ Balb/C	경구 (위관 영양법)	28일	. R788: 0, 20, 50, 80 mg/kg/day . 양성대조군: 덱사메타손	×	- 체중, 폐 중량 및 항 인플루엔자 IgG 항체에 R788 투여에 의한 영향은 확인되지 않았음 - 80mg/kg/일에서는 투여 6, 10 및 21일째에 비장 중량의 낮은 값이 확인되었음 - 바이러스 제거 작용에 대해서는 20 및 50mg/kg/일에서의 영향은 확인되지 않았지만, 80mg/kg/일에서는 바이러스 역가의 약간이긴하지만 상승이 감염 후 6일째에 확인되었음. 또한 감염 후 8일째에 바이러스 제거 작용에 지연은 확인되지 않았음.
Listeria 숙주 저항 모델	마우스/ Balb/C	경구 (위관 영양법)	28일	. R788: 0, 10, 30, 60 mg/kg/day . 양성대조군: 사이클로포스파마이드	×	- 체중에 R788 투여에 의한 영향은 확인되지 않았음 - 비장 중량의 낮은 값이 투여 28일째의 30mg/kg/일이상에서 확인되었음 - 간 중량의 경도 낮은 값이 투여 28일째의 60mg/kg/일에서 확인되었음 - R788 투약군에서는 용매 대조군과 비교하여 제균작용의 약화는 확인되지 않았음. - R788은 리스테리아균 숙주 저항성 모델에서 면역독성을 보이지 않았음
기타 독성시험: 불순물						
불순물 복귀 돌연변이 시험	TA98, TA100, TA1535, TA1537, WP2uvrA	*in vitro*	*NA*	. 3, 4, 5-trimethoxyaniline 16~5000 μg/plate .(-/+ S9)+양성대조군	×	- 3, 4, 5- trimethoxyaniline의 경우, S9 mix 존재 하에서 TA100에 대해 변이원성을 보임 - 반면, S9 mix 비존재 하의 TA100, S9 mix 존재 하 및 비존재하의 TA1535, TA1537, TA98 및 E. coli WP2 uvrA/pKM101에서는 변이원성이 확인되지 않았음
				.R936003 0.5~5000 μg/plate .(-/+ S9)+양성대조군	○	- R936003, 8-Amino-RIG2 -05, RIG2-04는 5000 μg/plate까지, RIG2-05는 2300 μg/plate까지, RIG-B는 1600 μg/plate까지 각각 평가한 결과, 모든 불순물은 모두 S9 mix 존재 하 및 비존재 하에서 S. typhimurium TA1535, TA1537, TA98 및TA100, 그리고 E. coli WP2 uvrA/pKM101에 변이원성이 확인되지 않았음.
				.RIG2-05 0.16~2300 μg/plate .(-/+ S9)+양성대조군	○	
				.RIG-B 0.16 ~1600 μg/plate .(-/+ S9)+양성대조군	○	
				.8-Amino-RIG2-05 10~5000 μg/plate .(-/+ S9)+양성대조군	○	
				.RIG2-04 10~5000 μg/plate .(-/+ S9)+양성대조군	○	
기타 독성시험: 기타						
스타틴 병용 (Statin combination)	마우스/ ApoE*3 Leiden	사료 관리 (서양식 식이)	5일	. R788 ~330 mg/kg bw/day . 로수바스타틴 ~5 mg/kg bw/day		- 서양식을 급이한 동물에 R788 및 로스바스타틴을 병용 투여 시, 확인된 치사적인 상태 악화는 주로 로스바스타틴의 전신노출이 증가한 것에 의한 간 기능 부전 때문에 발생한 것으로 생각되며, 이와 관련하여 생화학 매개변수의 현저한 변동, 간 중량의 높은 값, 간의 부검 시 육안소견 및 병리조직 소견이 확인되었음 - APOE*3 Leiden 마우스는 로스바스타틴이 유발하는 간 독성에 매우 감수성이 높으며, R788의 병용투여에 의해 로스바스타틴의 배설에 관여하는 수송체인 BCRP가 저해됨으로써 로스바스타틴 농도가 현저히

시험 종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	투여량*	GLP 준수	결과
						상승했다고 간주되었음

. 참고: 모든 독성시험은 독성동태가 포함되었음
. 8-Amino-RIG2-05, RIG2-04, RIG-B : 포스타마티닙 이나트륨(fostamatinib disodium)의 잠재적 불순물
. DL: 수유일(day of Lactation), GD: 임신일(day od gestaion), NA: 해당없음(not applicable)
. a: 임상적 이상반응, 체중 감소와/또는 사망 때문에 고용량을 시험기간동안 낮춤

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여 독성시험(CTD 4.3.1) (신약만 해당)

(1) 마우스 단회투여	
시험번호	G940406-0008
시험물질	R406 베실산염
시험동물	마우스/ CD1
결과	1) 용매 대조군 및 고용량(400 mg/kg)의 첫 번째 투여에서 확인된 임상적 관찰 - 기면 및 운동실조 2) 고용량의 두 번째 투여 후에 확인된 임상적 관찰 - 입모 및 부분적 폐안(閉眼) - 수컷 1마리에서 쇠약과 이상호흡이 확인되었고, 2일째(투여 후 24시간) 사망 - 다른 동물에서는 3일째까지 정상상태로 회복 3) 저용량(200mg/kg) 1회 투여 후 - 기면 및 운동실조가 확인되었지만, 투여일 내에 정상상태로 회복, 이후에는 시험기간동안 이상이 확인되지 않았음

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD4.3.2) (신약만 해당)

(1) 마우스 13주 반복투여	
시험번호	G935788-0010
시험물질	R788
시험동물	마우스/CD1
시험결과	1) 사망 또는 일반증상: 시험기간동안 R788 관련 확인되지 않았음 2) 체중, 섭취량, 안과학적 검사: R788 관련 영향 확인되지 않았음 3) 혈액 생화학 검사, 소변 검사 및 골수 도말 검사: R788의 영향 확인되지 않았음. 일부 혈액학적 항목에서 300mg/kg/일 및 100mg/kg/일 투여군에서 경도이지만 통계학적으로 유의한 변동 또는 경향이 관찰되었고, 300mg/kg/일 투여군에서 AST 값이 대조군에 비해 높았으나, 대략 생리학적 변동범위 내에 있었음 4) 기관 중량 변화: 100mg/kg/일에서 R788 관련 간 중량 증가 및 비장 중량 감소 확인 5) 부검 시, 육안소견: R788 관련 확인되지 않았음 6) 병리조직학적 검사: 경미한 소엽 중심성 간 세포비대 확인. 7) 림프구 감소(비장 전체에 걸침): 100mg/kg/일의 암컷 2마리. 300mg/kg/일의 암컷 3마리에서 확인됨 8) 골수 감소(R788의 과잉 약리작용에 기인하는 소견): 100mg/kg/일 이상에서 경미~경도의 골수 감소가 확인되었으나, 휴약에 의해 회복성을 갖는 것이 확인됨

Dose (mg/kg/day)	0		10		30		100		300	
Gender	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Noteworthy Findings										
Serum Chemistry										
AST (U/L)	60.0	107.1	212.4	101.0	75.7	128.3	74.9	117.5	115.0	192.5
Organ Weights (%[b])										
Liver (absolute)	1.331 g	1.033 g	+4.1	−2.8	+1.2	+1.1	+6.3	+3.3	+13.9**	+8.3
(relative to bodyweight)	4.4003	4.4902	+1.6	−1.1	−1.2	−0.2	+5.7	+6.2	+10.8**	+12.6*
(relative to brain weight)	2.9435	2.2013	+4.5	−5.1	−3.7	+3.6	+6.4	+3.2	+13.5*	+9.9
Spleen (absolute)	0.085 g	0.078 g	−4.7	+12.8	−16.5	+7.7	−14.1	−10.3	−28.2**	−26.9**
(relative to bodyweight)	0.2812	0.3399	−6.9	+14.1	−18.2	+6.0	−14.5	−8.2	−30.8**	−24.7**
(relative to brain weight)	0.1889	0.1663	−4.5	+10.0	−20.9	+10.8	−14.0	−10.5	−29.4**	−26.0**
Histopathology										
Number examined	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Bone marrow – femur depletion, mixed	0	0	0	0	0	0	0	1	10	7
Bone marrow – sternum depletion, mixed	0	0	0	0	0	0	0	1	10	7
Liver – hypertrophy, centrilobular hepatocyte	0	0	0	0	1	0	3	0	3	3
Spleen – lymphoid depletion, generalized	0	0	0	0	0	0	0	2	0	3

* = p < 0.05; ** = p < 0.01. Analysis conducted using group pair-wise comparisons (Levene's/ANOVA-Dunnett's/Welch's).
a: Additional animals were used for the toxicokinetic assessment.
b: For controls, group means are shown; for treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

독성동태 결과

1) 복용량 증가에 따라 R406의 Cmax 및 AUC_{0-24}의 증가가 확인되었으나, 복용량에 비례하지 않았음
2) 투여 91일째의 투여 전까지는 정량 가능한 R406은 검출되지 않았음
3) 투여 1일째 대비 투여 91일째의 축적비:
   - 수컷 1.1 ~ 2.6, 암컷 1.1 ~ 1.5으로, R406의 뚜렷한 축적성은 확인되지 않았음
4) 가장 높은 AUC_{0-24}: 300mg/kg/일의 암수 모두 투여 91일째에 나타났음
   - 수컷 152,592 ng·h/mL, 암컷 148,524 ng·h/mL

NOAEL:	100 mg/kg/day

Dose (mg/kg/day)	0		10		30		100		300	
Gender	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
No. of Animals, Main Study	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
No. of Animals, Toxicokinetics Study[a]	6	6	36	36	36	36	36	36	36	36
Toxicokinetics:										
R406										
AUC_{0-24} (ng•h/mL) Day 1	0	0	1296	303	7274	990	45036	34244	135395	117508
AUC_{0-24} (ng•h/mL) Day 91	0	0	1747	434	18769	1441	56063	36944	152592	148524
C_{max} (ng/mL) Day 1	0	0	318	44	1050	188	6930	4147	10990	14008
C_{max} (ng/mL) Day 91	0	0	537	48	2326	220	6460	2960	8587	12664

결론

1) 300mg/kg/일에서 확인된 경도 독성은 본 시험의 MTD를 설정하기에 불충분한 것으로 간주되었음
2) 300mg/kg/일에서 림프구 감소와 골수에서의 독성을 확인했으며 무독성의 양을 초과하는 것으로 간주되었음
3) 100mg/kg/일의 일부에서도 동일한 소견이 골수 및 림프조직에서 확인되었지만, 300mg/kg/일과 비교하여 매우 경미하며 독성학적 의의가 부족한 변화였음

무독성량 (NOAEL)

마우스에게 1일 2회, 13주간 경구투여했을 때의 무독성량은 암수 모두 100mg/kg/일로 간주되었음

(2-1) 랫드 28일 반복투여 후, 14일 회복 시험 (면역독성 포함)

시험번호	G940406-0004
시험물질	R406 베실산염
시험동물	랫드/ SD

시험결과

1) 사망: 확인되지 않았음
2) 일반 상태 관찰: 투여에 기인하는 것으로 생각되는 외관 및 행동 변화는 확인되지 않았음
3) 체중, 섭이량, 소변 검사 및 안과학적 검사: 투여와 관련된 변화는 확인되지 않았음
4) 혈액학적 검사: 30 및 100mg/kg/일 투여군에서 대조군 및 각 군의 투여 전 값과 비교했을 때 몇몇 검사 항목에서 통계학적으로 유의한 변화가 확인되었음.
   - 백혈구, 특히 림프구의 감소:
     가장 두드러진 변화로, 30 및 100 mg/kg/일에서 CD3+(T세포) 및 CD45RA+(B 세포)의 경도의 감소가 확인되었음. CD3-/ NKr P1A+(NK 세포)에는 변화가 없었음. KLH 감작에 대한 액성 면역반응에도 변화 없었음, 이들 림프구 집단의 약간의 변화는 기능에 영향을 미치지 않는다는 것을 보여줌
   - 골수의 총 유핵 세포수와 골수 도말 검사 또는 세포 분류:
     편차를 보였지만 투여와 관련된 변화는 확인되지 않았음.
   - 회복 기간 후 모든 혈액학적 매개변수: 시설 배경 값의 기준 범위 내에 있었음.
5) 혈액 생화학 검사: 30 및 100 mg/kg/일 투여군에서 경도이지만, 통계학적으로 유의한 아미노기 전이효소의 높은 수치를 보였으나, 이 변화와 관련된 간의 병리 조직소견은 확인되지 않았음. 회복 기간 후 모든 혈액학적 매개변수는 시설 배경 값의 기준 범위 내에 있었음
6) 기관 중량 변화: 간, 비장 및 흉선 중량의 유의한 감소가 30 및 100mg/kg/일에서 확인되었

	지만, 이들 장기에 병리조직학적 변화는 확인되지 않았음. 회복기간 후 이들 장기중량 변화는 대조군과 동일한 정도로 회복되었음. 7) 부검 시. 육안소견: 투여와 관련된 것은 확인되지 않았음 8) 병리조직학적 검사: 투여와 관련된 경도의 조혈세포 밀도저하는 100mg/kg/일 투여군의 대퇴골 및 흉골골수에서 확인되었음. 30mg/kg/일의 일부에서도 경미한 조혈세포 밀도의 저하가 확인되었음. 회복기간후에도 조혈세포 밀도의 저하는 여러 동물에서 확인되었지만, 그 정도가 매우 경미하고, 완전한 회복성을 보여주었음
독성동태 결과	1) R406 베실산염의 경구투여 후 신속한 흡수가 확인되었음 - R406의 Tmax: 1회 또는 2회 투여 후 2시간 이내였음 - 100mg/kg/일 용량을 28일 경구투여한 경우, C_{max} 및 AUC_{0-24} 모두 수컷에 비해 암컷에서 높고, C_{max}는 5,607ng/mL, AUC_{0-24}는 5,4844ng•hr/mL이었음 2) 혈장 농도: 정점에 도달한 후 빠르게 저하했음. - 투여 1 및 28일째에 C_{max} 및 AUC_{0-24}의 용량의존적 증가 관찰되었음 - 최저 및 최고용량 사이에서 노출을 비교하면 투여량의 10배 증가에 비해 AUC_{0-24}는 약 7배 증가했음 - 모든 투여군에서 C_{max} 및 AUC_{0-24}는 투여 1 및 28일 모두, 수컷에 비해 암컷에서 높은 값을 나타냈음 - 반복투여에 의한 AUC_{0-24}의 증가비 범위는 0.8 ~ 1.1이었기 때문에 1일 2회, 28일간의 반복투여에 의한 R406의 축적성은 확인되지 않았음.
결론	1) 30 및 100mg/kg/일에서는 혈액학적 검사 및 아미노기 전이효소에서 경도의 가역적인 변화가 확인되었음 2) CD3+ 감소 등의 림프구 서브세트의 경도 변화도 확인되었지만, 액성 면역기능의 저하는 확인되지 않았음 3) 일부에서 기관 중량의 낮은 값 및 경도의 조혈세포 밀도 저하가 확인되었지만, 명확한 성별 차이는 없었으며, 양호한 회복성도 확인되었음.
무독성량 (NOAEL)	SD 랫드에게 R406 베실산염을 1일 2회, 28일 간 경구 투여했을 때의 무독성량은 암수 모두 10 mg/kg/일로 간주되었음
(2-2) 랫드 28일 반복투여 후, 14일간 회복 시험	
시험번호	G935788-0001
시험물질	포스타마티닙 칼슘 염:
시험동물	랫드 / SD
결과	1) 50mg/kg/일로 감량: 100 mg/kg/일의 암컷에서 투여기간 초기에 일반상태의 악화, 투여 8일째 1마리 사망 및 투여 7일째까지 2마리의 안락사가 있었고, 100mg/kg/일의 수컷에서 투여 24일째에 1마리가 안락사되었기 때문. 감량 후 이상소견은 점차 개선되었음 2) 일반 상태: 100mg/kg/일의 수컷 및 100/50mg/kg/일의 암컷에서 입모, 절삭, 창백, 활동성 저하, 피부 긴장도 저하, 비정상적인 섭식 행동, 부분적 폐안, 활력 상실, 원 배위 및 정향반사의 저하가 확인되었음. 이러한 소견은 회복 기간에 소실 또는 큰 폭의 경감이 확인되었음 3) 체중 감소: 대조군에 비해 유의한 낮은 값이 100mg/kg/일의 수컷에서 투여 15일째부터, 100/50mg/kg/일의 암컷에서는 투여 8일째부터 확인되었음. 회복기간 동안 먹이량의 감소가 지속되었음 4) 섭이량 감소: 100mg/kg/일의 수컷에서 투여 4주째에, 100/50mg/kg/일의 암컷에서 투여 1 및 4주째에 약간 낮은값을 나타냈음. 회복기간 동안 체중감소가 지속되었음 5) 혈액학적 검사: 100mg/kg/일의 수컷 및 100/50mg/kg/일의 암컷에서 백혈구, 적혈구, 헤모글로빈, 헤마토크리트 및 림프구의 낮은 값 및 혈소판의 높은값이 통계학적으로 유의하게 확인됨. 30mg/kg/일의 암수에서도 경도이지만, 동일한 변화가 확인되었음. 회복기간에는 일부 매개변수가 유의한 변동을 보였지만, 대개 양호한 회복성을 보였음 6) 혈액 생화학 검사: 30mg/kg/일 이상의 암수에서 일부 생화학 매개변수에 통계학적으로 유의

	한 변동은 확인되었지만, 회복기간 중에 소실되었음 7) 소변검사: 100mg/kg/일의 수컷 및 100/50mg/kg/일의 암컷에서 요중 결정 증가가 확인되었지만, 회복기간 후에는 확인되지 않았음 8) 기관 중량의 감소: 30mg/kg/일 이상의 암수에서 몇몇 장기 및 기관의 중량에 통계학적으로 유의한 낮은 값이 확인되었지만, 휴약에 의해 회복성을 가졌음 9) 부검 및 병리조직학적 검사: - 주로 30mg/kg/일 이상의 암수에서 골수세포 밀도 저하, 비장 및 흉선 위축 증가, 폐포 대식세포의 증가가 확인되었음. - 100mg/kg/일의 수컷 및 100/50mg/kg/일의 암컷에서 대퇴골두의 연골 이형성, 위점막 석회화 및 염증이 확인됨. - 회복기간 후 100mg/kg/일 수컷 및 100/50mg/kg/일 암컷에서는 흉골 또는 대퇴골 골수에서의 골수세포 밀도 저하, 연골 형성 이상, 위점막 석회화 및 폐포대식세포의 증가는 지속적으로 확인되었고, 투여기간에 비해 경도였음. - 회복기간 후 30mg/kg/일의 암컷은 흉골에서 골수세포 밀도의 감소를 보였지만 대퇴골두, 위 및 폐에서 병리조직소견은 확인되지 않았음. - 투여기간 종료 시에 확인된 포스타마티닙 칼슘염에 기인한 병리조직소견은 회복성을 갖는 것을 보여줌
독성동태 결과	1) R406 베실산염 100mg/kg/일을 랫드에 투여한 4주간 반복투여시험에 비해 포스타마티닙 칼슘염 100mg/kg/일 투여 시, 1일째의 혈장 내의 R406 농도는 암컷에서 약 5.5배, 수컷에서 약 4배 높았음 2) 암컷에서 포스타마티닙 칼슘염의 투여량을 50mg/kg/일로 감량해도 R406의 노출량은, 100mg/kg/일을 투여한 수컷에 상당하는 양이며, 투여 28일째에도 R406 베실산염의 4주간 반복투여 시험보다 수컷에서 2.5배, 암컷에서 1.6배 높았음. 3) 포스타마티닙 칼슘염의 10, 30mg/kg/일의 혈장 내의 R406 농도는 R406 베실산염의 4주간 반복투여 시험과 동등했음 4) R406 베실산염의 랫드 4주 반복투여 시험의 100mg/kg/일 결과와 비교하여 포스타마티닙 칼슘염의 100mg/kg/일(암컷의 경우 50mg/kg/일 감량)에서 확인된 변화는 대략적으로 중등도였음. 그 직접적인 요인으로 개량 약물인 R788을 투여하여 R406의 노출량이 현저하게 증가한 것으로 생각되었음. 5) 30mg/kg/일 이하의 투약군에서 확인된 소견과 그 정도는 R406 베실산염의 동량을 투여한 시험 결과와 동등했음.
결론	1) 포스타마티닙 칼슘염의 100mg/kg/일은 MTD를 초과했음 2) 앞서 실시한 R406 베실산염의 랫드 4주간 반복투여 시험과 비교하여 100mg/kg/일에 독성(흉골 또는 대퇴골 골수에서의 골수세포 밀도 저하, 연골 형성 이상, 위점막 석회화 및 폐포대식세포의 증가는 지속적으로 확인)이 악화되었고, 이는 R406의 노출량 증가가 직접적인 요인으로 보여짐 3) 30mg/kg/일 이하의 투여에서는 노출량 및 관찰된 소견은 동등하며, 2.5mg/kg/일에서는 어떠한 소견도 확인되지 않았음.
무독성량 (NOAEL)	SD 랫드에게 포스타마티닙 칼슘염을 1일 2회 28일간 경구투여했을 때의 무독성량은 10mg/kg/일로 간주되었음
(2-3) 랫드 28일간 반복투여 후, 14일간 회복시험	
시험번호	G935788-0004
시험물질	R788
시험동물	랫드 / SD
결과	1) 사망: 본 시험기간 중에 없었음 2) 투여기간 동안 대조군을 포함한 모든 군의 동물, 특히 60mg/kg/일의 암컷에서 일반상태의

	이상이 현저하게 확인되었으며, 투여기간 후기에는 그 발현빈도가 증가했음. 회복기간에는 60mg/kg/일의 암컷 거의 모든 예에서 입모와 수척이 확인됨 3) 체중 및 식이량 감소: R788 투여에 기인한 체중의 낮은 값 확인, 투여 28일째의 60mg/kg/일의 암컷에서는 통계학적으로 유의한 낮은 값의 식이량 저하가 함께 확인되었음. 회복기간동안 60mg/kg/일의 암컷 일부에서 체중의 낮은 값이 확인되었음. 회복기간 후에도 통계학적으로 유의한 체중의 낮은 값이 섭취량 저하와 함께 확인되었음 4) 안과학 검사, 혈액 응고 기능 검사 및 소변검사: 이상이 확인되지 않았음 5) 혈액학적 검사: 60mg/kg/일의 암수에서 백혈구, 적혈구, 헤모글로빈 양 및 헤마토크리트 값의 낮은 값 및 혈소판의 높은 값이 확인되었음. 회복기간 후 거의 모든 변동이 회복되었기 때문에 가역성의 변화이 시사되었음. 6) 혈액 생화학 검사: 60mg/kg/일의 암수에서 아미노기 전이효소를 포함한 높은 생화학 매개변수 값이 확인되었음. 17mg/kg/일의 암컷에서는 ALT의 경도 상승이 확인되었음. 회복기간 후에도 일부 매개변수는 계속 통계학적인 유의한 차이를 보였지만 회복성은 대개 양호했음 7) 골수 세포수: 모든 투여군의 암컷 및 60mg/kg/일의 수컷에서 총 골수세포수의 낮은 값이 용량의존적으로 확인되었음. 회복기간 후 총 골수세포 수는 대조군과 동등했음. 골수세포의 생존율 저하가 투약군의 수컷에서 확인되었지만, 암컷에서는 생존율의 상승이 확인되었음 8) 부검 시 소견: 60mg/kg/일의 주 시험군 및 회복군에서 대퇴골 두부 주위에 옅은 색깔의 물질(백색 또는 베이지색, 크림상 또는 단단한, 편측성 또는 양측성)이 확인되었음 9) 병리조직학적 검사: 60mg/kg/일의 주 시험군 및 회복군 모두 대퇴골두에 연골 형성 이상이 확인되었음. 주시험군에서는 대퇴골 및 흉골골수에 경도~중등도의 조혈세포 밀도 감소가 확인되었지만 회복군에서는 확인되지 않았음 10) 골수 도말 검사: 60mg/kg/일의 골수세포 밀도는 대조군에 비해 약간 낮았음. 회복기간 후의 검사에서는 확인되지 않았음
독성동태 결과	1) R788은 초기 통과에서 신속하게 R406으로 대사되기 때문에 R788의 혈장농도는 투약량에 관계없이 대체로 정량하한보다 낮아 TK 프로파일을 도출할 수 없었음 2) R406의 Tmax: 투여 1 및 28일째에 2회 투여 후 2시간 이내였음. 3) R406의 $C_{max:}$ 8,681ng/mL, AUC_{0-24}: 72,703ng·h/mL, 60mg/kg/일을 투여한 암컷에서 각각 투여 1 및 28일째에 확인되었음. 4) 투여 1 및 28일째에 R406의 C_{max} 및 AUC_{0-24}의 용량의존적 증가가 암수에서 확인되었음. 5) 투여 1 및 28일째의 5, 17mg/kg/일의 투여량비에 비해 R406의 C_{max} 및 AUC_{0-24}는 암수 모두 투여량비를 초과하는 증가가 확인되었음. 투여 1일째의 17 및 60mg/kg/일의 투여량비에 비해 투여량비를 초과하는 증가가 암컷의 C_{max}를 제외하고 확인되었음 6) 투여 28일째의 17, 60mg/kg/일의 C_{max} 및 AUC_{0-24}는 암수 모두 투여량에 비례한 증가가 확인되었음 7) 암수의 AUC_{0-24}의 비율(암컷/수컷)은 0.9 ~ 1.4 범위이며, 5mg/kg/일에서는 뚜렷한 성별차이가 확인되지 않았지만, 투여 1 및 28일째의 17, 60mg/kg/일의 암컷의 AUC_{0-24}는 수컷보다 높은 값을 보였음 8) 반복투여에 의한 R406의 축적성은 확인되지 않았음
결론	1) 60mg/kg/일의 암컷에서 R788과 관련된 체중 및 섭이량 감소 확인 2) 암수에서 혈액학적 및 생화학 파라미터의 여러 항목(낮은 백혈구, 적혈구, 헤모글로빈 양, 헤마토크리트 값 및 높은 혈소판 값, 높은 아미노기 전이효소 값, ALT의 경도 상승)의 영향이 확인 3) 골수에 미치는 영향과 대퇴골 및 흉골 골수의 병리학적 변화(대퇴골두에 연골 형성 이상, 경도~중등도의 조혈세포 밀도 감소) 확인
무독성량 (NOAEL)	SD 랫드에 R788을 1일 2회, 28일간 경구투여했을 때의 무독성량은 암수 모두 17mg/kg/일로 간주되었음
(2-4) 랫드 13주간 또는 26주간 반복투여 후, 4주간 회복 시험	

시험번호	G935788-0003
시험물질	R788
시험동물	랫드 / SD
시험결과	1) 사망: 시험기간동안 투여에 의한 사망은 확인되지않았음 2) 섭이량, 안과학적 검사: 투여 관련된 영향 확인되지 않았음 3) 일반 상태 관찰: - 60mg/kg/일의 암컷에서 더 빈번하게 투여개시로부터 수 주동안 탈수를 보이는 피부긴장도 저하, 빈모/탈모, 건조한 적색/갈색/흑색/황색물질, 창백 및 긁힘이 관찰되었음. - 투여 초기에 특히 60mg/kg/일의 암컷에서 체중감소가 확인되었음. - R788을 이용한 이전 시험에서도 동일한 소견이 사망에 앞서 확인되었기 때문에 투여량을 감량했음. 투여량 감량 후 투여13주까지 독성 증상의 감소가 확인되었음. - 투여 13주 이후에는 모든 투약군에서 털과 관련된 증상으로 빈모, 탈모, 박모, 피모 오염 및 두부 또는 코의 건조한 적색/갈색/흑색물질이 확인되었음. 주로 60/30mg/kg/일의 암컷 소수에서 투여 14주까지 절삭 및 입모가 확인되었지만, 투여 14주 이후에는 이러한 소견이 산발적으로 확인되었음. - 일부 동물에서 절치 부정 교합 및 치아 편차가 확인되었지만 이들 결과의 발현빈도는 투여 13 주 이후에 감소했음. - 회복기간동안 털과 관련된 일반상태 소견을 제외하고 소견의 발현빈도는 대조군을 비롯한 모든 투약군에서 동등하며, 대부분의 소견은 부분적으로 또는 완전히 경감되었음 4) 체중 증가량의 감소: - 투여 2주에서 13주까지: 60/30mg/kg/일의 암컷과 60/40mg/kg/일의 수컷에서 체중증가량 감소가 계속 확인되었음. 투여 3주까지 60/30mg/kg/일의 암컷 대부분에서 체중이 감소하였으며 일부 개체에서는 1주일에 최대 10% 감소했음 - 투여 13주부터 26주까지: 60/40mg/kg/일의 수컷에서는 체중 증가량의 경미한 감소 경향이, 60/30mg/kg/일의 암컷에서는 계속해서 체중 증가량의 유의한 감소가 확인되었음. 암컷의 체중은 매주 증가했지만 증가량은 대조군보다 낮았음. - 회복기간동안 60/40mg/kg/일의 수컷 및 60/30mg/kg/일의 암컷의 평균체중은 대조군보다 낮았지만 매주 체중증가량은 동일한 정도였으며, 체중 증가량에 대한 투여의 영향은 소실된 것을 보여주었음 5) 혈액 응고 기능 검사, 소변 검사 및 골수세포수: 투여와 관련된 영향은 확인되지않았음 6) 혈액학적 검사: 60/40mg/kg/일의 수컷 및 60/30mg/kg/일의 암컷에서 투여 13주 및 26주 종료 시에 통계학적인 유의한 차이를 동반하는 백혈구 및 림프구 감소, 혈소판 증가가 확인되었음. 백혈구 및 림프구 감소는 17mg/kg/일의 암수에서도 확인되었음. 이러한 변화는 13주간 또는 26주간 시험의 회복기간 후에 대체적으로 회복되었음. 7) 혈액 생화학 검사: 60/40mg/kg/일의 수컷 및 60/30mg/kg/일의 암컷에서 병리조직의 변화를 동반하지 않는 높은 아미노기 전이효소 값 등, 비교적 경도의 통계학적으로 유의한 생화학 매개변수 변화가 투여 13주 및 26주 종료 시에 확인되었음. 이들 변화는 13주 간 또는 26주 간 시험의 회복기간 후에 대체적으로 회복되었음. 8) 병리조직학적 검사: - 대퇴골 및 흉골 골수에서의 조혈세포 밀도 저하: 투여 13주 및 26주 종료 시의 60/40mg/kg/일의 수컷 및 60/30mg/kg/일의 암컷에서 관찰되었음. 세포 밀도 저하 정도는 투여 13주 종료 시와 26주 종료 시에서 동일한 정도였지만, 발현빈도는 26주 종료 시에 약간 높았음. 17mg/kg/일의 암수에서 투여 26주 종료 시 정도가 낮긴 하지만 대퇴골 및 흉골의 골수에서의 조혈세포 밀도 저하가 확인되었음. - 조혈세포 밀도 저하: 17mg/kg/일의 투여 13주 종료 시에는 확인되지 않았으며, 5mg/kg/일에서는 13 및 26주간 시험 모두 확인되지 않았음. - 회복기간 후에는 조혈세포 밀도 저하의 발현율 및 정도 모두 감소 또는 소실되었기 때문에 완전한 회복성을 가짐을 보여주었음.

	9) 부신의 공포화: 대조군을 포함한 모든 군에서 투여 26주 종료 시에 관찰되었으며, 수컷에 비해 암컷에서는 더 많은 예에서 확인되었음. 그 발현 빈도 및 정도는 투여량과 함께 증가하는 경향이 확인되었음. 회복군의 암컷에서는 대조군, 17, 60/30mg/kg/일의 여러 예에서도 확인되었으나 수컷에서는 확인되지 않았다. 이 소견은 투여 13주 종료 시에는 관찰되지 않으며, 주로 암컷 랫드에서 일반적으로 확인되는 가령성 변화라는 것이 문헌적으로 보고되었기 때문에 독성학적 의의가 부족하다고 생각되었음. 10) 투여 26주 종료 시의 60/30mg/kg/일의 암컷 2마리에서 투여와의 관련성을 부정할 수 없는 대퇴골두 저형성이 중등도로 확인되었음. 11) 골수 도말 표본 검사: - 투여 13주 종료 시의 60/40mg/kg/일의 수컷 및 60/30mg/kg/일의 암컷에서 낮은 M:E 비(myeloid:erythroid 비; 골수구:적아구 비율), 적아구 및 총 적혈구 수의 경도 증가가 확인되었으나, R788 투여와 관련된 골수 세포수의 변화는 확인되지 않았음. - 투여 26주 종료 시에서는 60/40mg/kg/일의 수컷 및 60/30mg/kg/일의 암컷에서 골수세포 산생의 감소가 확인되었음. 해당 군에서는 적혈구 세포수의 높은 값 및 M:E 비의 낮은 값이 확인되었으며, 적혈구 산생의 명확한 용량 의존성 증가도 확인되었기 때문에 골수세포 산생의 감소는 적혈구계 세포산생으로의 전환에 기인하는 변화라고 생각되었음. - 투여 26주 종료 시의 17mg/kg/일 이상에서 림프계 세포의 감소가 확인되었으나, 이것도 골수세포 산생이 적혈구계 세포산생으로 전환되었기 때문이라고 생각되었음. - 회복기간 후에 60/40mg/kg/일의 수컷에서는 높은 적혈구 산생 값, 골수구 산생 및 낮은 M:E 비 값이 계속해서 확인되었지만 모두 회복 경향이 확인되었음.
독성동태 결과	1) R788의 혈장 내의 농도는 투여량과 상관없이 대부분이 정량하한 미만이었음. 이는 경구투여 후 R788의 R406에 대한 신속한 대사를 시사함 2) R406의 Tmax: 투여1, 28, 91 및 182일째의 1회째 또는 2회째 투여 후 2시간이내였음 2) R406의 C_{max}: 9,128ng/mL, AUC_{0-24} 113,685ng•h/mL, 투여 1일째의 60mg/kg/일의 암컷에서 관찰되었음. 3) R406의 혈장 내의 농도: 정점에 도달한 후에 급격히 감소했음. 4) R406의 C_{max} 및 AUC_{0-24}의 용량의존적인 증가가 투여 1, 28, 91, 182일째의 암수에서 관찰되었음 5) AUC_{0-24}는 투여량비를 초과하는 증가를 보였음. 암수의 AUC_{0-24}의 비율(암컷/수컷)은 1.5 ~ 2.5 범위였으며 암컷은 수컷의 약 2배였음. 6) 투여 28, 91, 182일째에서의 2회째 투여 후에 R406의 축적성은 보이지 않았으며 반복투여 시의 축적비는 모든 투여량에서 0.7~2.3 범위였음
결론	1) R788과 관련된 체중의 큰 감소 및 유해한 일반증상은 60mg/kg/일의 투여 3 주간까지 암수 보두에서 특히 암컷에서 강하게 확인되었음 2) 이들 소견은 MTD를 초과한다고 판단되어 투여 4주까지 고용량 60mg/kg/일을 암수 모두에서 감량했음. 3) 고용량군의 체중감소는 투여 13주까지 계속되었으며 투여 13주 이후에는 경도의 체중증가량 감소가 확인되었음 4) 조혈 골수세포 밀도의 저하, M:E 비의 변화, 혈액학적 및 생화학 매개변수의 변동은 비교적 경도의 변화로서 주로 고용량군에서 확인되었고, 4주간의 회복기간에 의해 대부분 소실되었음. 5) 가역적인 혈액 림프구 산생에 미치는 영향은 R788의 약리작용 기저가 부분적으로 관여한 것으로 보여짐
무독성량 (NOAEL)	- 13주간 및 26주간의 투여에서 무독성량은 암수 모두 17mg/kg/일로 간주되었음. - 고용량 60/40mg/kg/일의 수컷 및 60/30mg/kg/일의 암컷에서 체중 증가량의 감소 및 아미노기 전이효소 증가 등의 현저한 독성소견이 확인되었기 때문
(3-1) 원숭이 28일간 반복투여 후, 14일간 회복 시험	
시험번호	G940406-0005

시험물질	R406 베실산염
시험동물	원숭이 / 사이노몰거스
시험결과	1) 사망: 본시험에서 확인되지 않았음 2) 일반 증상 관찰: 투여와 관련된 명확한 일반증상 확인되지 않았음. - 투여기간동안 이취를 동반하는 광택을 가진 지방변이 대조군을 포함한 모든 군에서 산발적으로 보였고, 투약군에서 그 빈도가 증가했음. 이 소견은 용매로 이용한 유기용매(40% TPGS/60% PG)에 기인하는 것으로, 빈도가 매우 낮긴 하지만 물을 투여한 대조군에서도 가끔 관찰되었음. 회복기간이 진행됨에 따라 이 소견은 대부분에서 소실되었음. - 시험기간동안 식욕저하가 확인되었으나, 명확한 용량상관성은 확인되지 않았음 3) 체중, 안과학적 검사, 심전도 검사, 혈액응고 기능 검사, 혈액 생화학 검사 및 소변 검사: 투여와 관련된 변화는 확인되지 않았음 4) 혈액학적 검사: - 주로 100mg/kg/일에서 림프구수의 경도 감소 및 혈소판수의 증가가 확인되었으나, 모두 경미한 변화이며 회복기간 중에 소실되었음. - 골수세포수(생유핵세포)에 대한 명확한 영향은 확인되지 않았음. - 골수 도말 검사에서도 개체 간 및 군 간에 편차가 확인되었지만, 투여와 관련된 영향은 확인되지 않았음 5) 부검 및 기관 중량: 투여와 관련된 소견 및 변화는 확인되지 않았음 6) 병리조직학적 검사: - 100mg/kg/일의 모든 수컷 및 암컷 1마리에서 대퇴골 및 흉골골수에서의 조혈세포 밀도 저하가 경도 ~ 중등도로 확인되었음. 30mg/kg/일의 수컷 3마리와 암컷 2마리, 10mg/kg/일의 암컷 1마리에서도 경미 ~ 경도로 확인되었음. - 회복기간 후에 대퇴골 골수에서의 경도의 조혈세포 밀도 저하가 100mg/kg/일의 수컷 1마리에서만 관찰되어, 본 소견은 회복기간 중에 소실 또는 경감되었음이 시사되었음.
독성동태 결과	1) R406은 경구투여 후 신속하게 흡수되어 투여 후 2시간 이내에 정점에 도달했음 2) 혈장 내의 농도: 투여량 증가와 함께 상승하고 정점 도달 후에 급격히 감소했음 3) 반복투여 후의 평균 소실 반감기: 1.7 ~ 4.0시간. 4) 암컷의 C_{max} 및 AUC_{0-24}는 10mg/kg/일에서 수컷보다도 약간 높았지만, 30 및 100mg/kg/일에서는 성별 차이는 확인되지않았음. 5) 모든 투약군에서 축적비: 1 전후이며 R406의 반복투여에 의한 축적성은 확인되지않았음.
결론	1) 본 시험에서의 R406 베실산염의 인용성은 양호했음 2) 혈액학적 검사에서는 경미한 변화가 확인되었음 3) 100mg/kg/일에서는 경도 ~ 중등도의 조혈세포 밀도 저하가 확인되었으나, 저용량에서는 경미~경도로 관찰되었음. 이 소견은 14일간의 회복기간 중에 부분적 또는 완전히 소실되었고, 다른 평가 매개변수에 현저한 영향을 미치지 않았기 때문에 독성학적 의의가 부족했음
무독성량 (NOAEL)	원숭이에게 R406 베실산염을 1일 2회, 28일간 경구투여했을 때의 무독성량은 암수 모두 100mg/kg/일로 간주되었음
(3-2) 원숭이 13주간 또는 39주간 반복투여 후 4주간 회복시험	
시험번호	G935788-0005
시험물질	R788
시험동물	원숭이 / 사이노몰거스
시험결과	1) 계획 외 안락사된 수컷 2마리의 일반상태: 어두운 색의 변, 창백(치육, 점막, 안면의 피부 또는 혀), 경도 또는 중도의 활동성 저하, 쇠약, 웅크림, 식욕 감퇴, 냉감 및 부분적 폐안이 확인되었음. 이러한 소견은 모든 동물에서 상태가 악화되기 수일 전부터 확인되었음 2) 혈액학적 검사: 현저히 낮은 적혈구수, 헤모글로빈 및 헤마토크리트 값과 현저히한 높은 망상적혈구 수 값이 관찰되었음. 3) 부검: 모든 동물에서 신장, 간, 하수체, 폐, 췌장, 위, 비장, 골수 및 방광의 창백이 확인되었

	음. 1마리에서는 십이지장에서 결장의 창백도 확인되었음. 또한 다른 예에서는 하혈로 생각되는 어두운 색의 내용물이 맹장과 직장에서 확인되었음. 상기 내용과 같이 모든 동물에서 중도의 빈혈이 확인되었으며 자세한 사인은 불분명하지만, 소화관에서의 실혈이 관여한 것으로 생각되었음. 이상의 소견을 통해 60mg/kg/일의 용량을 34mg/kg/일로 감량했음. 감량 후 동일한 증상은 확인되지 않았음 4) 일반 상태 관찰: - 무른 변, 액상 변: 모든 군에서 13 주간 대조군을 포함한 모든 군, 특히 60mg/kg/일의 암수에서 약간 높은 발현빈도로 관찰되었음. 발현빈도는 투여 10주 ~ 13주의 60mg/kg/일에서 한층 더 현저했으나 회복기간에는 증상이 확인되지 않았음. - 창백 또는 원배위: 60mg/kg/일을 13주간 투여한 여러 마리에서 관찰되었음. 이들 소견은 4주간의 회복기간 또는 남은 시험기간(39주간까지의 투여기간 및 이에 따른 회복기간)에는 거의 확인되지 않았음. - 구토: 13주간 투여일 대부분에서 대조군을 포함한 모든 군의 다수의 동물에서 관찰되었음. 구토의 발현빈도는 용량상관성을 보이지 않았기 때문에 R788 또는 용매와의 관련성은 없으며 투여방법에 기인하는 것으로 보여짐. 39주간까지 토사와 관련된 소견이 산발적으로 관찰되고, 명확한 투여 또는 성별과의 관련성은 확인되지 않았음 - 그 외의 다양한 일반증상은 우발적인 것이며 투여와의 관련성은 없었음 5) 체중 증가량의 감소: 60mg/kg/일의 암컷에서 13주간 체중증가량의 감소가 확인되었으나, 회복기간의 체중값은 대조군과 차이가 없었으며, 14주 이후에는 암수 모두 투여에 기인한 변동은 확인되지 않았음 6) 심전도검사: 투여 전 및 투여 6, 13, 26, 39주간째 및 회복기간 중에 측정했으나 투여에 기인한 이상소견은 확인되지 않았음. 7) 혈액학적 검사: 적혈구, 헤모글로빈, 헤마토크리트 및 림프구 감소, 및 혈소판, 호중구의 증가가 확인되었음 8) 혈액생화학 검사: 아미노기 전이효소 증가가 주로 60mg/kg/일에서 확인되었음. 이들 임상 검사값의 변동은 13주간의 투여종료시에 정점에 도달했음. 투여 14주 이후에는 투여량 감량과 함께 대부분 소실되었으나 림프구 감소는 투여 39주 종료 시까지 계속해서 확인되었음 9) 부검: 현저한 육안적 변화는 확인되지 않았음. 10) 병리조직학적 검사: - 대퇴골 골수에서의 조혈세포 밀도 저하: 13주 종료 시에 60mg/kg/일의 5/6마리에서 경도~중등도로 확인되었음. 투여 39주 종료 시 60/34mg/kg/일의 2/7마리에서 경미~경도로 확인되었음. 13주간 투여 후 60mg/kg/일에서 34mg/kg/일로 투여량을 감량한 것이 직접적인 요인으로 보여짐. 17mg/kg/일 용량의 13주 종료 시 2/6마리에서 확인되었고, 동일 용량의 39주 종료 시에는 확인되지 않았음. 5mg/kg/일을 투여군에서는 13주 및 39주 종료 시 확인되지 않았음. - 모든 회복군에서 대퇴골 골수에서의 조혈세포 밀도 저하가 확인되지 않았기 때문에 이 소견의 완전한 회복성이 시사되었음.
독성동태 결과	1) R406의 혈장 내의 농도: R788 투여 후 2시간이내에 정점에 도달하고 그 후 급격히 감소했음 2) 투여 91일째 60mg/kg/일의 암컷에서 C_{max}는 5,751ng/mL, AUC_{0-24}는 50,966ng•h/mL 이었음. 3) 60에서 34mg/kg/일로의 감량 후 투여 182일째의 암컷에서의 C_{max}는 3,825ng/mL 였으며 AUC_{0-24}는 30,953ng•h/mL이었음 4) R406의 Cmax 및 AUC0-24의 용량의존적인 증가가 모든 측정시점에서 확인되었음. 투여 182일째까지의 AUC0-24의 경우, 5 및 17mg/kg/일에서는 용량비를 초과한 AUC0-24의 증가가 확인되었으나 투여 273일째에서는 모든 투약군의 AUC0-24에서 대부분 용량비와 상관된 증가가 확인되었다. 투여 91일째까지는 암수간의 노출에 성별차이는 확인되지않았지만 투여 182일째 및 273일째에서는 Cmax 및 AUC0-24 모두 모든 용량에서 수컷에 비해 암컷에서 약간 높은 값을 나타냈다.
결론	1) R788의 13주간 투여에서는 60mg/kg/일의 2마리에서 중도의 빈혈을 포함한 위중한 임상증상

	이 나타났음 2) 60mg/kg/일의 암수 여러 마리에서 일반상태 소견으로 창백 및 원배위가 확인되었으며 암컷에서 체중 또는 체중증가량의 감소가 확인되었음. 3) 60mg/kg/일에서 골수 조혈세포 밀도의 저하와 혈액학적 및 생화학 매개변수의 변동이 확인되었음. 4) 고용량에서는 투여 13주간 후에 투여량을 60mg/kg/일에서 34mg/kg/일로 감량했음. 그 결과, 고용량에서 확인된 독성소견은 소실 또는 경감했음. 또한 각각의 회복기간에는 투여기간 중에 확인된 소견 대부분이 소실 또는 경감했음.
무독성량 (NOAEL)	원숭이에게 1일 2회, 13주간 및 39주간 경구투여했을 때의 무독성량은 암수 모두17mg/kg/일로 간주되었음

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.3.3) (신약만 해당)

(1-1) 세균을 이용한 복귀 돌연변이 시험	
시험번호	G935788-0009 / G935788-0002 / G940406-0006 / G940406-0007 / G940406-0008
시험물질	R788, 포스타마티닙 칼슘염, R406 베실산염
시험균주	Salmonella typhimurium (TA98, TA100, TA1535, TA1537) / E.coli (WP2 uvrA)
결과	변이원성은 확인되지 않았으며 독성 소견도 확인되지 않았음. 시험물질의 침전은 500μg/plate 이상의 플레이트에서 확인되었음.

				Test Article:	R788
Report Title:	GLP Bacterial Reverse Mutation Assay of R788 Sodium Salt				
Test for induction of:	Reverse mutation in bacterial cells	No of independent assays:	2	Study No.:	G-935788-0009
Strains:	*S.typhimurium* (TA1535, TA1537, TA98 and TA100), *E.coli* (WP2 *uvrA*)	No of replicate cultures:	2 (Assay 1) 3 (Assay 2)	Testing Facility:	BioReliance, US
Metabolizing system:	Aroclor induced rat liver S9	No of cells analyzed/culture:	Not applicable	GLP compliance:	Yes
Vehicle(s) For Test Article:	DMSO	For Positive Controls:	DMSO for 2-nitrofluorene, 2- aminoanthracene, 9-aminoacridine, methyl methanesulfonate and Water for sodium azide	Lot No.:	2932-D-R0-01-20-05
Treatment:	Assay 1 (–/+ S9), plate incorporation for 72 hours. Assay 2 (–/+ S9), plate incorporation for 72 hours			Date of treatment:	15 November 2005 (Assay 1), 1 December 2005 (Assay 2)
Cytotoxic effects:	None		Genotoxic effects:	None	

				Test Article:	Fostamatinib Ca salt
Report Title:	GLP Bacterial Reverse Mutation Assay of R935788 Calcium Salt				
Test for induction of:	Reverse mutation in bacterial cells	No of independent assays:	2	Study No.:	G-935788-0002
Strains:	*S.typhimurium* (TA1535, TA1537, TA98 and TA100), *E.coli* (WP2 *uvrA*)	No of replicate cultures:	2 (Assay 1) 3 (Assay 2)	Testing Facility:	BioReliance, US
Metabolizing system:	Aroclor induced rat liver S9	No of cells analyzed/culture:	Not applicable	GLP compliance:	Yes
Vehicle(s) For Test Article:	DMSO	For Positive Controls:	DMSO for 2-nitrofluorene, 2- aminoanthracene, 9-aminoacridine, methyl methanesulfonate and Water for sodium azide	Lot No.:	2702-B-R-R0-01-34-04
Treatment:	Assay 1 (–/+ S9), plate incorporation for 72 hours. Assay 2 (–/+ S9), plate incorporation for 72 hours.			Date of treatment:	23 June 2005 (Assay 1), 7 July 2005 (Assay 2)
Cytotoxic effects:	None		Genotoxic effects:	None	

				Test Article:	R406 besylate
Report Title:	GLP Bacterial Reverse Mutation Assay of R940406 Besylate				
Test for induction of:	Reverse mutation in bacterial cells	No of independent assays:	2	Study No.:	G-940406-0006
Strains:	*S.typhimurium* (TA1535, TA1537, TA98 and TA100), *E.coli* (WP2 *uvrA*)	No of replicate cultures:	2 (Assay 1) 3 (Assay 2)	Testing Facility:	BioReliance, US
Metabolizing system:	Aroclor induced rat liver S9	No of cells analyzed/culture:	Not applicable	GLP compliance:	Yes
Vehicle(s) For Test Article:	DMSO	For Positive Controls:	DMSO for 2-nitrofluorene, 2-aminoanthracene, 9-aminoacridine, methyl methanesulfonate and Water for sodium azide	Lot No.:	RJB-I-33 (5)
Treatment:	Assay 1 (–/+ S9), plate incorporation for 72 hours Assay 2 (–/+ S9), plate incorporation for 72 hours			Date of treatment:	20 August 2004 (Assay 1), 03 September 2004 (Assay 2)
Cytotoxic effects:	None		Genotoxic effects:	None	

결론	R406 베실산염, 포스타마티닙 칼슘염 및 R788은 유전자복귀돌연변이를 유발하지 않았음
(1-2) 생체외(in vitro) 염색체이상시험	
시험번호	G940406-0007
시험물질	R406 베실산염
시험계	인간 말초혈액 림프구

시험결과	처리 조건에 관계없이 50% 독성용량까지의 모든 용량에서 염색체 구조이상 및 수치적 이상은 확인되지 않았음. 양성 대조물질인 마이토마이신 C에서는 구조이상의 출현율이 14% 증가하여 시험의 신뢰성이 확보되었음.

				Test Article:	R406 besylate
Report Title:	GLP *In Vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test of R940406 Besylate				
Test for induction of:	Chromosome aberrations	No of independent assays:	2	Study No.:	G-940406-0007
Test System:	Human peripheral blood lymphocytes	No of replicate cultures:	2	Testing Facility:	BioReliance, US
Metabolizing system:	Aroclor induced rat liver S9	No of cells analyzed/culture:	100 for solvent control and test compound concentrations or at least 25 (positive controls)	GLP compliance:	Yes
Vehicle(s) For Test Article:	DMSO	For Positive Controls:	Water	Lot No.:	RJB-I-33(5)
Treatment:	Assay 1, pulse treatment for 4 hour with 16 hour recovery in the presence and absence of S9. Assay 2, continuous treatment for 20 hour in the absence of S9.			Date of treatment:	20 August 2004
Cytotoxic effects:	At least 50% reduction in mitotic index at doses ≥400 µg/mL	Genotoxic effects:	None		

Assay 1

Metabolic Activation	Test Article	Concentration (µg/mL)	Cytotoxicity [a] (% of control)	Aberrant cells Mean % [b]	Aberrations/cell [b]	Polyploid cells/ 100 metaphases
Without Activation	DMSO	10 µL/mL	100	0.0	0.000	0
	R406 besylate	50	NS	NS	NS	NS
		100	98.0	0.0	0.000	0
		200	94.1	0.0	0.000	0
		400 [P]	46.5	0.0	0.000	0
		420 [P], 440 [P], 460 [P], 480 [P], 500 [P]	NS	NS	NS	NS
	Mitomycin C	0.6	80.2	14.0 **	0.140	0
With Activation	DMSO	10 µL/mL	100	0.0	0.000	0
	R406 besylate	50	NS	NS	NS	NS
		100	91.5	0.0	0.000	0
		200	85.8	0.0	0.000	0
		400 [P]	47.2	0.0	0.000	0
		420 [P], 440 [P], 460 [P], 480 [P], 500 [P]	NS	NS	NS	NS
	Cyclophosphamide	20	78.3	15.0 **	0.170	0

Assay 2

Metabolic Activation	Test Article	Concentration (µg/mL)	Cytotoxicity [a] (% of control)	Aberrant cells Mean % [b]	Aberrations/cell [b]	Total polyploid cells
Without Activation	DMSO	10 µL/mL	100	0.0	0.000	0
	R406 besylate	50	NS	NS	NS	NS
		100	92.4	0.0	0.000	0
		200	94.3	0.0	0.000	0
		400 [P]	46.7	0.0	0.000	0
		420 [P], 440 [P], 460 [P], 480 [P], 500 [P]	NS	NS	NS	NS
	Mitomycin C	0.3	79.0	8.5 **	0.085	0

P: Precipitate observed
Statistically significant increase, Fisher's Exact Test: * P<0.05, ** P < 0.01, NS = Not selected for analysis.
a: Based on mitotic indices.
b: Excluding gaps.

결론	R406 베실산염은 인간 림프구에 대하여 염색체 구조이상 및 수치적 이상을 유발하지않는다고 판단됨
(2-1) 생체내(in vivo) 마우스의 골수소핵 시험	
시험번호	G940406-0008
시험물질	R406 베실산염
시험동물	마우스 /ICR
시험결과	1) 사망: 시험기간을 통해 모든 군에서 사망은 확인되지 않았음 2) 기면: 용매 혹은 R406 베실산염을 투여한 모든 동물에 기면이 확인되었음. 투여일 내에 정상 상태로 회복하고 그 후에는 시험기간을 통해 이상은 확인되지 않았음 3) 시클로포스파미드 투여군의 이상은 확인되지않았음 4) 200mg/kg 투여 후 48시간의 수컷에서는 총 적혈구수에 대한 PCE 수비율(PCEs/ECs)이 용매대조군에 비해 28% 감소하였으며 R406이 골수에 대하여 노출되었음이 시사됨. 5) 200mg/kg 투여 24시간 후 수컷에서 용매대조군에 비해 소핵을 가지는 PCE 출현빈도의 유의한 증가가 확인되었음. 그러나 그 빈도는 용매대조군 배경값의 범위 내에 있으며 자연발생성의 변화라고 생각되어 독성학적 의의는 없다고 판단했음 6) R406 베실산염을 투여한 모든 군에서 소핵을 가지는 PCE의 출현빈도에 용량의존적인 증가나 통계학적으로 유의한 증가는 확인되지않았음

	Test Article: R406 besylate
Report Title:	Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test with R940406 Besylate
Test for induction of:	Bone-marrow micronuclei
Treatment schedule:	Single dose
Study No.:	G-940406-0008
Species/strains:	Mouse / ICR
Sampling time:	24 or 48 hours after dosing
Testing Facility:	BioReliance, US
Age:	6 to 8 weeks
Method of administration:	Oral (gavage)
GLP compliance:	Yes
Cells evaluated:	Polychromatic erythrocytes (PCEs)
Vehicle/formulation:	40% TPGS and 60% PG
Lot No.:	RJB-I-33(5)
Date of dosing:	19 August 2004
Number of cells analysed/animal:	2000
Toxic/cytotoxic effects:	animals exhibited adverse clinical signs at doses in excess of 200 mg/kg
Cytotoxic effects:	None
Evidence of exposure:	Not reported

Sampling Time	Test Article	Dose mg/kg	Number of Animals	PCE/Total Erythrocytes Mean (−/+ SD)	Mean MN per 1000 PCEs (−/+ SD)
24 Hour	Vehicle	20 mL/kg	5 M 5 F	0.537 (0.03) 0.578 (0.10)	0.1 (0.22) 0.6 (0.42)
	R406 besylate	20	5 M 5 F	0.569 (0.07) 0.603 (0.06)	0.5 (0.35) 0.3 (0.45)
		60	5 M 5 F	0.546 (0.06) 0.532 (0.07)	0.2 (0.27) 0.3 (0.67)
		200	5 M 5 F	0.477 (0.04) 0.546 (0.05)	0.8 (0.27) * 0.3 (0.27)
	Cyclophosphamide	50	5 M 5 F	0.371 (0.04) 0.386 (0.04)	23.3 (5.23) * 23.4 (3.86) *
48 Hour	Vehicle	20 mL/kg	5 M 5 F	0.588 (0.06) 0.557 (0.05)	0.5 (0.35) 0.5 (0.35)
	R406 besylate	200	5 M 5 F	0.421 (0.07) 0.530 (0.06)	0.6 (0.65) 0.3 (0.27)

Statistically significant increase: * P<0.05 (Kastenbaum-Bowman Tables).
a: statistically significant increase, P<0.05 (Kastenbaum-Bowman Tables), but not biologically relevant.
M: male, F: female

결론	R406 베실산염은 염색체 이상 유발성을 가지지 않음

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.3.5) (신약만 해당)

(1) 랫드의 수태능 및 일반 생식능 시험	
시험번호	G935788-0008
시험물질	R788
시험동물	랫드 / SD
결과	1) 투여에 기인한 사망 및 일반 상태: 확인되지 않았음. 2) 체중, 최종 부검 시 체중, 체중 증가량 및 절대 섭이량: 암수 각각의 고용량인 수컷의 40mg/kg/일 및 암컷의 25mg/kg/일까지 변화는 확인되지 않았음. 체중 당 상대 섭이량의 증가가 수컷의 40mg/kg/일에서 시험기간을 통해 확인되었으나, 체중 변화에 변동이 없었기 때문에 독성학적 의의가 부족한 변화라고 판단했음 3) <u>수컷의 교미 성립까지의 기간, 교미능, 정자수 및 정자운동 능, 정소 중량</u>: - <u>고용량 40mg/kg/일까지 영향은 확인되지 않았음</u> 4) <u>암컷의 교미 및 수태에 관한 평가</u>: - 11mg/kg/일까지 영향은 확인되지 않았음 - 암컷의 25mg/kg/일에서는 시험시설 배경값의 변동범위 이내에 있긴 하지만 <u>수태율 및 임신율의 유의한 낮은 값이 확인</u>되었으며 R788 투여에 기인하는 변화라고 판단했음. - 임신 모 동물수: 대조군 24례(수태율 100%), 5mg/kg/일 25례(수태율 100%), 11mg/kg/일 24례(수태율 96%), 25mg/kg/일 20례(수태율 80%), 25mg/kg/일에서는 수태율의 유의한 낮은 값이 확인됨 5) 부검: R788 투여에 기인한 변화는 확인되지 않았음 6) <u>착상 후 배아사망률</u> - <u>대조군과 비교하여 25mg/kg/일 투여군에서 44% 증가했음</u> - 높은 착상 후 배아사망률은 랫드의 배아·태아 발생에 관한 시험에서 동일 투여량인 25mg/kg/일에서도 확인되어 R788 투여에 기인한 변화라고 판단했음

Design similar to ICH 4.1.1?	Yes	Duration of dosing:	Males for 28 days prior to pairing, females for 15 days. Male dosing continued until day before termination, females until Day 7 of presumed gestation.	Study No.:	G-935788-0008
Species/strain:	Rat / Sprague Dawley	Day of mating:	Day 0	Testing facility:	Charles River Laboratories Preclinical Services, Horsham, PA, US
Initial age:	approximately 69 days	Day of C-section:	Day 13	GLP compliance:	Yes
Date of first dose:	18 October 2005	Method of	Oral (gavage), *bid*	Lot No.:	2932-D-R0-01-20-05
Vehicle/formulation:	0.1% CMC Na - 0.1% Methylparaben Na - 0.02% Propylparaben Na - H_2O (w/w)				
NOAEL:	F_0 Males: 40 mg/kg/day, F_0 Females: 25 mg/kg/day, F_1 Litters: 11 mg/kg/day				

Dose (mg/kg/day)	0 (Vehicle)	5	11	25
Females				
No. of Animals, Toxicokinetics Study	4	4	4	4
Toxicokinetics: R406 (ng/mL)				
Day 1 [a]	BQL	167	629	2136
Day 7 [a]	BQL	245	503	2359
Number evaluated	24 [c]	25	25	25
Number died or sacrificed moribund	0	0	0	0
Clinical observations	NF	NF	NF	NF
Necropsy observations	NF	NF	NF	NF
Premating body weight (% [b])	272.4 g	−0.2	+0.4	+1.3
Gestation body weight gain (% [b]) (Days 0-13)	59.0 g	−7.5	−1.9	−8.0
Premating food consumption (% [b]) (Days 1-15)	18.1 g/animal/day	+2.2	+0.6	+8.8**
Gestation food consumption (% [b]) (Days 0-13)	23.4 g/animal/day	−2.1	+0.9	+1.7
Mean number Oestrous cycles/14 days	3.2	3.1	3.2	3.1
Mean number of days prior to mating	2.2	2.3	2.4	2.1
Number of females sperm positive	24	25	25	25
Number of pregnant females	24	25	24	20**
Number aborted or with total resorption of litter	0	0	0	0
Mean number of corpora lutea	16.0	17.0	17.0	17.2
Mean number of implantations	15.7	16.0	15.7	16.4
Mean % pre-implantation loss	2.0	5.6	7.6**	4.3
Mean number of live conceptuses	14.1	15.3	14.2	14.0
Mean number of resorptions	0	0	0	0
Number dead conceptuses	1.5	0.7	1.4	2.4
Mean % post-implantation loss	10.0	4.2	9.2	14.4

NF = No noteworthy findings, BQL = Below the lower limit of quantification level
* = p<0.05; ** = p<0.01; Statistical analysis conducted using Dunnett's Test or the Kruskal-Wallis Test, as appropriate.
a: Due to limited number of samples, AUC and C_{max} could not be calculated. Mean plasma concentration of R406 shown for samples taken 2 hours after second daily dose on Day 49 (males) or presumed Gestation Day 7 (females). Levels of R788 were below quantifiable limit in all samples irrespective of dose. Plasma concentrations based on R406 ng/mL.
b: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
c: Exclude value for one rat; cohort female was sacrificed on Day 17 of study due to fractured hard palate.

독성동태 시험결과	1) 혈장 중 R788 농도는 모든 투약군에서 정량하한 미만이었음 2) 혈장 중 R406 농도는 암수의 투여 1일째, 수컷의 49일째, 암컷의 임신 7일째의 1회째 및 2회째의 투여 후 2시간에서 검출되었으며, 암수 모두 용량 상관 관계적으로 증가했음.
결론	1) 고용량군에서의 임신 모체수는 유의한 낮은 값을 나타내었지만, 시설 배경값의 변동 범위 이내였음. 2) 교배에 이용한 암수 모두 R788을 투여했기 때문에 임신에 영향을 끼친 원인이 어느 성별에 의한 것인지 판단하기 어려우나, 수컷의 생식 평가지표로서 교미 성립까지의 기간, 교미 능, 정자 수 및 정자운동 능, 정소중량 중 어떤 것도 변동이 확인되지 않았기 때문에 그 원인은 암컷에 의한 가능성이 시사되었음. 25mg/kg/일에서는 낮은 수태율과 높은 착상 후 배아·태아 사망률이 확인됨
무독성량 (NOAEL)	1) R788의 일반 독성학적 무독성량: 수컷 40mg/kg/일, 암컷 25mg/kg/일 2) 수컷의 생식기능에 대한 무독성량: 40mg/kg/일, 3) 암컷의 생식기능 및 초기 배아 발생에 대한 무독성량: 11mg/kg/일

(2) 랫드의 배아·태아 발생에 관한 시험

시험번호	G935788-0007
시험물질	R788
시험동물	랫드 / SD
시험결과	1) 모체의 사망 없었음 2) 일반상태관찰, 섭이량, 부검: R788 투여에 기인한 변화 확인되지 않았음 3) 낮은 모체 체중 및 임신 자궁 중량: 유의한 낮은 값이 확인되었으며, 이는 25mg/kg/일에서의 낮은 착상 후 배아 사망률과 관련있음. 4) 낮은 태아의 중량: 25mg/kg/일에서 유의한 낮은 값이 확인되었음 5) 태아의 외관 관찰: 25mg/kg/일의 1배의 태아 6마리에서 부종이 확인되었음 6) 태아의 내장 관찰: - 25mg/kg/일에서 완두 동맥 무발생, 신우 및 요관 확장이 확인되었음. 주로 혈관 및 비뇨생식기 관련 기형 및 변이가 확인되었음. - 25mg/kg/일에서 낮은 태아 중량이 반영된 골화 지연의 증가가 확인되었고, 골격 변이 및 기형도 증가했음. - 12.5mg/kg/일에서도 골격의 작은 기형 및 변이가 약간 증가했음

Design similar to ICH 4.1.3?	Yes	**Duration of dosing:**	Main: GD6 to 17 TK: GD6 to 17, and 1 additional dose on Day 21.	**Study No.:**	G-935788-0007
Species/strain:	Rat / Sprague Dawley	**Day of mating:**	Day 0	**Testing facility:**	Covance Laboratories Inc., VA, US
Initial age:	approximately 11 weeks	**Day of C-section:**	Day 20	**GLP compliance:**	Yes
Date of first dose:	27 October 2005	**Method of administration:**	Oral (gavage)	**Lot No.:**	2932-D-R0-01-20-05
Vehicle/formulation:	0.1% CMC Sodium salt, 0.1% Methylparaben Na, 0.02% Propylparaben Na in water (w/w)				
NOAEL:	F_0 Females: 12.5 mg/kg/day , F_1 Litters: 5 mg/kg/day				

Dose (mg/kg/day)	0 (Vehicle)	5	12.5	25
Dams:				
Number pregnant	25	24	22	23
Number died or sacrificed moribund	0	0	0	0
Number aborted or with total resorption of litter	0	0	0	0
Clinical observation	NF	NF	NF	NF
Necropsy observations	NF	NF	NF	NF
Body weight (% [b])	379.6 g	−1.6	−0.1	−6.1** [c]
Gravid uterus weight (% [b])	81.35 g	−2.9	−5.5	−22.5**
Food consumption (% [b])	34.1 g/animal/day	−3.8	+0.3	−7.9*
Mean number of corpora lutea	15.4	15.7	15.7	16.3
Mean number of implantations	13.9	13.8	14.1	14.2
Mean % pre-implantation loss	9.5	11.6	10.1	11.4
Litters:				
Number of litters evaluated	25	24	22	23
Number of live fetuses	334	320	289	277
Mean number of resorptions				
(Total)	(0.6)	(0.5)	(1.0)	(2.2)
Early	0.5	0.5	0.9	2.1
Late	0.0	0.0	0.0	0.1
Number of litters with dead fetuses	0	0	0	0
Mean % post-implantation loss	3.9	3.3	6.8	15.1
Mean fetal body weight (g)	3.86	3.75	3.73	3.26**
Fetal sex ratios (Male:Female)	53:47	50:50	52:48	51:49
Fetal anomalies:				
Gross external malformations	0	0	0	6**
Visceral malformations	0	1	0	37**
Cranial malformations	1	0	1	1
Skeletal malformations	1	2	4	7*
Total affected fetuses (litters)	2 (2)	3 (3)	5 (5)	48 (20)

NF = No noteworthy findings, NC = Not calculated, BQL = below the lower limit of quantification level
* = $p<0.05$; ** = $p<0.01$. Statistical analysis of litter data conducted using Fisher's 'exact' test, other data analyzed using Dunnett's test.
a: Levels of R788 were below quantifiable limit in all samples irrespective of dose.
b: At the end of the dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
c: When body weight was adjusted for gravid uterus weight, there was no significant difference between the control and 25 mg/kg/day animals.

독성동태 결과	1) 투여량 증가에 따라 R406의 AUC_{0-t}는 임신 6 및 17일째 모두 용량 상관 관계적으로 증가했음 2) 임신 21일째의 모체의 혈장 중 R406 농도는 태아 중의 농도보다도 높은 값이었음. 3) 태아에 대한 모체의 혈장 중 약물 농도비는 모든 투여량을 통해 4.9 ~ 10.5 범위였음
결론	1) R788의 25mg/kg/일에서는 모체의 체중 및 섭이량의 낮은 값이 확인되었으며, 발생독성으로서 착상 후 배아 사망의 높은 값, 발육 지연으로서 태아 체중의 낮은 값 및 골화 지연, 태아의 이상소견으로서 변이 및 기형의 증가가 12.5mg/kg/일 이상에서 확인되었음.
무독성량 (NOAEL)	1) 모체에 대한 일반 독성학적 무독성 및 생식기능에 대한 무독성량은 12.5mg/kg/일로 간주되었음. 2) 배아·태아 발생에 대한 무독성량은 5mg/kg/일로 간주되었음

(3) 토끼의 배아·태아 발생에 관한 시험

시험번호	G935788-0006
시험물질	R788
시험동물	토끼 / New Zealand White
시험결과	1) 사망: 50mg/kg/일의 모체 1마리에서 투여에 기인한 사망이 관찰됨. 임신 29일째에 2마리가 조산했음. 그 외에 22 및 50mg/kg/일의 각 1마리가 사망했음. 모두 투여 기술적 문제가 원인이었음 2) 모체의 일반상태, 체중, 섭이량 및 부검: 투여에 기인한 변화는 확인되지 않았음 3) 임신율: 모든 군에서 100%이며 임신 29일째의 평가 모체수는 0, 10 및 22mg/kg/일에서는 모두 23배였으며 50mg/kg/일에서는 19배였음 4) 높은 착상 후 배아 사망률 및 낮은 태아 체중 - 50mg/kg/일에서 확인되었음 - 10 및 22mg/kg/일에서는 착상 수, 태아 중량 및 태아의 암수비에 투여에 의한 영향은 확인되지 않았음. 5) 태아의 외관, 내장 및 골격 관찰: - 10mg/kg/일에서는 이상이 확인되지 않았음 - 22 및 50mg/kg/일에서는 태아의 신장 무발생, 위치이상, 회전 이상 및 융합 신장이 확인되었음. 이와 관련하여 요관, 자궁 및 정관에도 이상이 확인되었음. 완두 동맥 무발생 및 쇄골하 동맥 식도 뒷편을 포함한 기형 또는 변이의 증가가 확인되었음 - 50mg/kg/일의 태아에서는 보다 높은 빈도로 이들 소견이 확인되었음

Design similar to ICH 4.1.3?	Yes	Duration of dosing:	Main: GD7 to 19. TK: GD7 to 19, and 1 additional dose on GD29	Study No.:	G-935788-0006
Species/strain:	Rabbit / New Zealand White	Day of mating:	Day 0	Testing facility:	MPI Research Inc., MI, US
Initial age:	approximately 5 to 5.5 months	Day of C-section:	Day 29	GLP compliance:	Yes
Date of first dose:	07 November 2005	Method of administration:	Oral (gavage), *bid*, approximately 6 hours apart	Lot No.:	2932-D-R0-01-20-05
Vehicle/formulation:	0.1% CMC Na, 0.1% Methylparaben Na, 0.02% Propylparaben Na in water (w/w)				
NOEL:	F0 Females: 22 mg/kg/day, F1 Litters: 10 mg/kg/day				

Dose (mg/kg/day)	0 (Vehicle)	10	22	50
Dams:				
Number pregnant	23	23	23	23
Number died or sacrificed moribund	0	0	0	2
Number aborted or with total resorption of litter	0	0	0	0
Number early deliveries	0	0	0	2
Clinical observation	NF	NF	NF	NF
Necropsy observations	NF	NF	NF	NF
Body weight (% [b])	3.493 kg	+0.7	+2.3	+1.7
Food consumption (% [b])	147.3 g/animal/day	+0.6	+3.6	+1.6
Mean number of corpora lutea	10.1	10.1	10.2	10.7
Mean number of implantations	8.9	9.5	9.6	9.6
Mean % pre-implantation loss	11.33	5.76	6.45	9.94
Litters:				
Number of litters evaluated	23	23	23	19
Number of live fetuses	197	206	210	142
Mean number of resorptions	0.3	0.5	0.4	2.2**
Number of litters with dead fetuses	0	0	0	0
Mean % post-implantation loss	4.09	5.61	4.20	22.34**
Mean fetal body weight (g)	40.58	39.83	41.09	34.92**
Fetal sex ratios (% Males)	55.8	46.9	52.4	58.5
Fetal anomalies:				
Gross external malformations	1	0	1	0
Visceral malformations	3	1	4	29
Skeletal malformations	3	5	8	11
Total affected fetuses (litters)	7 (7)	6 (4)	10 (9)	36 (15)

NF = No noteworthy findings, NC: Not calculated, BQL = below the lower limit of quantification level
* = $p<0.05$; ** = $p<0.01$. Statistical analysis conducted Levene's/ANOVA Dunnett's/Welch's tests.
a: Levels of R788 were below quantifiable limit in most samples irrespective of dose.
b: At the end of the dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

독성동태 결과	1) R406의 C_{max} 및 AUC_{0-t}: 임신 7 및 19일째 모두 투여량 증가와 함께 증가했음. AUC_{0-t}의 증가는 대략적으로 용량 상관적이었음 2) 임신 7일째부터 19일째까지 반복투여했을 때의 평균 축적 계수: 모든 투약군에서 1.1 ~ 1.6였기 때문에 R406의 축적성은 확인되지 않았음. 임신 29일째의 모체의 평균 혈장 중 R406 농도는 대략적으로 태아의 평균 혈장 중 R406 농도보다도 높은 값을 나타냈음 3) 태아에 대한 모체의 혈장 중 농도비는 모든 투여량을 통해 0.9 ~ 14.8 범위였음
결론	1) 50mg/kg/일에서 투여기간 중에 모체의 1마리에 사망이 확인되었으며, 임신 29일째에 2마리가 조산했음 2) 발생독성으로 50mg/kg/일에서 <u>착상후 배아 사망률 증가, 태아 체중의 낮은 값 및 태아의 기형과 변이의 증가</u>가 확인되었음. 22mg/kg/일에서도 태아의 기형이 약간 증가했음.
무독성량 (NOAEL)	모체에 대한 일반 독성학적 무독성량 및 생식기능에 대한 무독성량은 22mg/kg/일, 배아·태아 발생에 대한 무독성량은 10mg/kg/일로 간주되었음

(4) 랫드의 출생 전 및 출생 후의 발생, 모체의 기능에 관한 시험 (출생후의 행동/기능 및 발달 면역독성평가 포함)

시험번호	G935788-0014
시험물질	R788
시험동물	랫드 / SD
시험결과	1) 사망: F0 모체에서 R788 투여에 기인한 사망은 없었음 2) <u>F0 모체의 낮은 체중 증가량 및 섭이량</u>: 25mg/kg/일에서 임신기간 및 수유기간을 통해 확인되었음 3) <u>F1 출생 개체</u> - <u>이유 전 기간에 낮은 태아 생존율 및 발육억제(낮은 체중 값)</u>: F1 출생 개체에서 12.5mg/kg/일 이상에서 확인되었고, 25mg/kg/일에서는 현저히 증가했음 - <u>이유 후 기간에 낮은 체중, 체중 증가량 및 섭이량이 확인되었음</u>. 용량 상관성이 확인되었고, F0에 대한 R788 투여에 기인한 것으로 간주됨 - <u>성 성숙 지연</u>: 이유 후 25mg/kg/일의 F1에서 암수 모두 낮은 체중, 체중 증가량 및 섭이량과 관련하여 성 성숙 지연이 확인되었음 - 하부 정중선의 백색화 및 부종: 25mg/kg/일의 F1의 일부에서 확인되었음 - 앞발, 뒷발 및 뒷다리의 부종: 학습 행동 및 생식능 평가에 이용한 F1의 암수에서 이유후에 확인되었음 - 이유 후의 탈수: 25mg/kg/일의 F1에서 확인되었음

- 부검: 25mg/kg/일의 F1의 암수에서 양측성 내지는 편측성에 신장, 요관 및 다수의 생식기에서 무발생 혹은 형태 이상이 확인되었으며, 신우 또는 요관 확장이 확인되었음.
- 낮은 정소 및 정소 상체의 중량 값: 25mg/kg/일의 F1의 수컷에서 확인되었음
- 이유 후의 사망: 25mg/kg/일의 F1에서 사망 1마리가 확인되었음
- 수중 미로 시험 및 수동 회피 행동시험 결과: 25mg/kg/일의 F1의 암수 모두 문제가 되는 행동은 확인되지 않았음.
- 면역 독성 평가: 면역학적으로 명확한 영향: 확인되지 않았음
- F1의 교미 및 수태능에 대한 영향: 확인되지 않았음

4) F2 출생 개체
- 25mg/kg/일 투여군에서 평균 황체 수, 착상 흔적 수 및 F2 생존 태아 수 감소, F2 태아 체중의 높은 값이 확인되었음
- 이러한 소견은 주로 생식기에 이상을 보인 F1 모체의 동복 개체에서 확인되었고, 생식기에 이상을 동반하지 않는 F1 모체의 동복 개체에서도 확인되었음
- 육안적 이상소견: F1에서 확인된 육안적 이상소견은 F2에서 확인되지 않았음

Design similar to ICH 4.1.2?	Yes	**Duration of dosing:**	GD7 to DL20	**Study Number:**	G-935788-0014
Species/strain:	Rat / Sprague Dawley	**Day of mating:**	GD0	**Testing facility:**	Charles River Laboratories Preclinical Services, Horsham, PA, US
Initial age:	approximately 65 days	**Method of administration:**	Oral (gavage), *bid*	**GLP compliance:**	Yes
Date of first dose:	15 September 2008	**Vehicle/formulation:**	0.1% CMC Na, 0.1% Methylparaben Na, 0.02% Propylparaben Na in water (w/w)		
Lot No.:	LTRGGA1005				
Special features:	Behavioral/Functional and Immunotoxicity evaluation conducted on F_1 adult rats			**Litters culled/not culled:**	Not culled
NOAEL:	F_0 females: 12.5 mg/kg/day, F_1 males: 2.5 mg/kg/day, F_1 females: 2.5 mg/kg/day				

Dose (mg/kg/day)	**0 (Vehicle)**	**2.5**	**12.5**	**25**
F_0 females:				
No. of Animals, Toxicokinetics Study	4	4	4	4
Toxicokinetics: R406 Concentration (ng/mL) *				
in plasma	BQL	32	255	1150
in milk	BQL	312	1566	6462
Number pregnant	26	29	28	26
Number died or sacrificed moribund	0	0	0	0
Number aborted or with total resorption of litter	0	0	0	1
Clinical observations	NF	NF	NF	NF
Necropsy observations	NF	NF	NF	NF
Gestation body weight [b] (% [c]) Day 21	392.2 g	−1.1	−2.8	−12.9**
Lactation body weight [b] (% [c]) Day 28	280.5 g	−1.2	+0.2	+2.4 [d]
Gestation food consumption [b] (% [c]) Day 18 – 20	26.6 g/animal/day	−1.1	−8.3**	−19.5**
Lactation food consumption [b] (% [c]) Day 10 – 14*	62.7 g/animal/day	−4.5	−7.7	28.2** [d]
Mean duration of gestation (days)	22.6	22.5	22.4	22.6
Abnormal parturition	NF	NF	NF	NF
Dose (mg/kg/day)	**0 (Vehicle)**	**2.5**	**12.5**	**25**
F_1 litters (pre-weaning):				
Number litters evaluated	26	29	28	24 [f]
Mean number of implantations	14.6	14.7	14.2	14.8
Mean number pups /litter	13.9	13.8	13.7	10.2**
Mean number liveborn pups /litter	13.8	13.8	13.6	10.0
Number of litters with stillborn pups	1	1	1	2
Post-natal survival to DL4 (%)	98.9	99.2	97.9	74.3**
Post-natal survival to weaning (%)	99.4	99.0	94.4*	86.6**
Number of total litter losses	0	0	0	1
Change in pup body weights DL1 to DL21 (g)	36.1	33.2	31.6*	28.4**
Pup sex ratios (% males) DL1	46.3	51.2	44.7	52.2
Pup clinical signs	NF	NF	+ [g]	++ [g]
Pup necropsy observations	NF	NF	NF	++ [h]

F_1 males (post-weaning):				
Number evaluated	26	29	27	25
Number died or sacrificed moribund	0	0	0	1
Clinical observations	NF	NF	NF	NF
Necropsy observations	NF	NF	NF	++ [i]
Body weight change [j] (g)	481.6	467.5	449.3*	419.4**
Food consumption [k] (% [c]) Day 71 – 78	30.3 g/animal/day	−1.7	−6.9**	−8.6**
Preputial separation (days)	45.5	45.5	45.7	48.3**
Sensory function	NF	NF	NF	NF
Motor activity	NF	NF	NF	NF
Learning and memory	NF	NF	NF	NF
Immunotoxicity evaluation	NF	NF	NF	NF
Mean number of days prior to mating	2.8	2.8	3.2	3.
Number of males that mated	26	29	26	24
Number of fertile males	23	26	22	19
F_1 females (post-weaning):				
Number evaluated	26	29	28	25
Number died or sacrificed moribund	1 [l]	0	0	0
Clinical observations	NF	NF	NF	NF
Necropsy observations	NF	NF	NF	++ [i]
Pre-mating body-weight change [j] (g)	235.0	238.6	234.3	216.7*
Gestation body-weight change (g)	180.6	181.7	174.1	150.4**

Pre-mating food consumption [b] (% [c])	20.1 g/animal/day	−1.0	−4.0	−5.5
Gestation food consumption [b] (% [c])	27.6 g/animal/day	+6.5	−1.8	−7.2
Mean age of vaginal patency (days)	33.5	33.7	34.8	36.2**
Sensory function	NF	NF	NF	NF
Motor activity	NF	NF	NF	NF
Learning and memory	NF	NF	NF	NF
Immunotoxicity evaluation	NF	NF	NF	NF
Mean number days prior to mating	2.8	2.8	3.2	3.6
Number of females sperm positive	26	29	28	24
Number of pregnant females	23	26	23	20
Mean number corpora lutea	15.8	16.8	15.8	13.0**
Mean number implantations	14.5	15.8	14.1	11.4**
Mean % pre-implantation loss	9.8	5.5	11.2	15.2
F2 litters:				
Mean number live conceptuses/litter	13.9	14.3	13.3	10.8**
Mean number resorptions	0.6	1.5	0.8	0.6
Number of litters with dead conceptuses	0	0	0	0
Number dead conceptuses	0	0	0	0
Mean % post-implantation loss	6.1	9.5	5.9	9.3
Fetal body weights (g)	5.33	5.32	5.39	5.61**
Fetal sex ratios (% males)	47.8	51.3	49.2	45.4
Fetal anomalies	NF	NF	NF	NF

NF = No noteworthy findings; + = Mild; ++ = Moderate; +++ = Marked, BQL = below the lower limit of quantification level
* = p<0.05; ** = p<0.01. Statistical analysis conducted using Dunnett's Test or the Kruskal-Wallis Test, as appropriate., GD = gestation day, DL = lactation day.
a: Samples collected 2 hours after 2nd daily dose on DL14 and analyzed for R406 concentration.
b: At end of gestation, lactation or pre-mating period (as appropriate).
c: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
d: Excludes values for one dam sacrificed due to no surviving pups.
e: Values at DL14: as pups began to consume maternal feed after DL14, no further values were tabulated after this day.
f: Excludes values for one dam, which was observed delivering but all conceptuses were presumed cannibalized.
g: Slight increase in signs of dehydration noted in pups from dams dosed at 12.5 mg/kg/day. Significant signs of edema (generalized or specific to a body region), white, purple or generalized discoloration (to one/more body regions), whole body pale, dehydration and cold to touch, and individual observations of abdominal distention and/or lower midline swollen and decreased motor activity in pups from dams dosed at 25 mg/kg/day.
h: 13/53 pups from the 25 mg/kg/day dosage group either stillborn or found dead were lacking one/both kidneys, other findings in these 53 pups were no milk in stomach, whole body edema, white substance in intestines, white discoloration of the lower midline, kidney dilation and large or pale kidney(s). Significantly fewer pups in this dose group appeared normal at scheduled necropsy on DL21. Findings included absent left kidney, extreme dilation of the pelvis of one/both kidneys and marked dilation of the ureter.
i: Unilateral agenesis of key organs in the urogenital system. Significantly fewer animals appeared normal at necropsy.
j: From weaning to premating.
k: At end of postweaning period.
l: Includes one dam sacrificed on GD11 due to delivery. The mating date was incorrectly identified.

결론	1) F0 세대의 25mg/kg/일 투여군에서 교배기간 및 수유기간 모두 F0 모체의 체중 증가량 및 섭이량의 낮은 값이 확인되었음 2) F0 세대에 12.5mg/kg/일 이상 투여군에서 이유 전 기간에 높은 F1 출생아의 사망률을 보였으며, 이유 후 기간에 F1의 체중 증가 억제가 확인되었음. 3) 25mg/kg/일의 F1 동물에서는 비뇨생식기의 기형과 성 성숙 지연이 확인되었음 4) F1 세대에서 학습 행동학적 검사 및 면역 독성학적 검사, 생식기능에 유해한 작용은 확인되지 않았음 5) F1 세대에서 25mg/kg/일의 확인된 육안적 이상소견은 모두 F1이 R788에 노출된것에 기인하는 것으로 간주되었음.
무독성량 (NOAEL)	1) R788의 F0 모체의 일반 독성학적 무독성량 및 생식기능에 대한 무독성량은 12.5mg/kg/일이었음 2) F1 세대에 대한 무독성량은 암수 모두 2.5mg/kg/일로 간주되었음
(5) 새끼 토끼를 이용한 4주간 투여 시험	
시험번호	0306JB
시험물질	R788
시험동물	토끼 / New Zealand White 종 (투여개시 시 9 주령)
시험결과	1) 사망: 30mg/kg/일의 수컷 2마리에서 투여 기술적 문제로 사망. 60mg/kg/일의 수컷 1마리 안락사되었음(성장판 이형성에 의한 대퇴골두의 골절 확인) 2) 일반 증상: 60mg/kg/일에서 여러 동물에서 상태 악화가 확인되었고, 투여 종료 시에는 수컷에서 체중 증가량의 억제가 확인되었음 3) 혈액 생화학 검사: 간기능효소(ALP, ALT, GLDH 및AST)의 약간의 높은 값과 빌리루빈 및 요소의 높은 값, 무기인의 약간의 낮은 값이 일부 또는 모든 투약군에서 확인되었음 4) 혈액학적 검사: 60mg/kg/일에서 림프구수의 낮은 값이 확인되었음. 30mg/kg/일 이상에서는 적혈구 분포폭 및 혈소판수의 약간의 증가가 확인되었으나 독성학적의의는 부족하다고 판단되었음 5) 기관중량: 30mg/kg/일 이상에서 비장 및 흉선 중량 감소가 확인, 모든 투약군의 암컷에서 부신 중량의 낮은 값이 확인되었음 6) 병리조직학적 검사: 30mg/kg/일 이상의 대퇴골 근위부 및 대퇴경골 관절에서 성장판 이형성 및 골수세포 밀도 감소, 흉골에서 골수 세포 밀도감소가 확인되었음. 투여에기인하는 대퇴골 근위부의 성장판 이형성은 비후와 균열이 특징적이며 일부 동물에서는 비

<table>
<tr><td></td><td>
대 연골세포의 축적에 의한 성장판의 골절도 확인되었음.
이들 소견정도가 가장 심한 동물에서는 골수에서의 출혈을 동반했음
60mg/kg/일의 1마리에서는 대퇴 경골 관절의 관절 연골에 경도의 변성이 확인되었음
7) 난포의 변성 및 괴사: 모든 투약군의 암컷에서 확인되었음
8) 성장판 및 난소에서 확인된 소견은 모두 혈관 신생 억제에 동반한 것으로 생각되었고, 그 외에 투여에 기인한다고 생각되는 독성학적으로 의의가 있는 변화는 확인되지 않았음
<table>
<tr><td>Report Title:</td><td colspan="4">Fostamatinib Disodium (R935788): One Month Toxicity Study in the Juvenile Rabbit</td></tr>
<tr><td>Species/Strain/Age:</td><td>Rabbit, New Zealand White, 9 weeks old</td><td>Duration of Dosing:</td><td>28 day</td><td>Study No.:</td><td>0306JB</td></tr>
<tr><td>Date of First Dose:</td><td>17 January 2012</td><td>Method of Administration:</td><td>Oral (Gavage), bid</td><td>GLP Compliance:</td><td>Yes</td></tr>
<tr><td>Vehicle/Formulation:</td><td>Water containing 0.1% CMC Sodium, 0.1% Methylparaben Sodium and 0.02% Propylparaben Sodium.</td><td colspan="2"></td><td>Lot No.:</td><td>LTRGGA4004</td></tr>
<tr><td>Brief Conclusion:</td><td colspan="5">• Growth plate dysplasia in the proximal femur and femoro-tibial joint and reduced bone marrow cellularity in the femur and sternum were observed at 15 and 30 mg/kg bid.
• All dose levels:
-Increased degenerate/necrotic follicles
-Altered clinical chemistry liver parameters
• Males: 30 mg.kg bid: Decreased bodyweight gain
• Females:
-Reduced lymphocytes (30 mg/kg bid)
-Decreased spleen and thymus weights (15 and 30 mg/kg bid)
-Decreased adrenals weights (all dose levels)
•The growth plate, bone marrow, and ovarian changes are consistent with an anti-angiogenic effect.
•No NOEL was identified for this study.</td></tr>
<tr><td>NOAEL:</td><td colspan="5">NOAEL was not identified for this study.</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>독성동태 결과</td><td>
1) 용매 대조군에서 R406은 검출되지 않았으며, 모든 투여군에서 R406 노출이 확인되었음
2) 노출에 성별 차이는 확인되지 않았음
3) 투여 1 및 28일째 모두 30, 60mg/kg/일의 범위에서 C_{max} 및 AUC_{0-24}에서의 <u>R406의 노출은 R788의 투여량에 비례한 증가</u>를 나타내었음
4) 단회투여 시에 비해 <u>반복투여 후의 C_{max} 및 AUC_{0-24}는 높은 노출 경향을 보였음</u>.
</td></tr>
<tr><td>결론</td><td>
새끼 토끼(투여 개시 시 9주령)에게 R788을 1개월간 투여한 결과
1) 30 및 60mg/kg/일 투여군: <u>대퇴골 근위부 및 대퇴경골 관절의 성장판의 이형성 대퇴골 및 흉골의 골수 세포 밀도 감소가 확인</u>되었음
2) 모든 투여군
- 난포의 변성/괴사 빈도가 증가했음.
- 성장판, 골수 및 난소의 모든 소견 모두 혈관 신생의 억제에 따른 변화라고 간주되었음.
- 간 기능 효소의 이상,
- 암컷에서 부신 중량 감소가 각각 확인되었음
3) 60mg/kg/일 투여군
- 수컷에서 체중 증가량의 낮은 값 관찰되었음
- 암수에서 림프구수 감소
4) 30mg/kg/일 이상의 암수에서 비장 및 흉선 중량의 낮은 값이 관찰됨
</td></tr>
<tr><td>무독성량
(NOAEL)</td><td>
본 시험의 무독성량은 10mg/kg/일 미만이으로 보여지며, 구할 수가 없었음.
</td></tr>
</table>

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.3.4) (신약만 해당)

<table>
<tr><td colspan="2">(1) 마우스 104주 발암성 시험</td></tr>
<tr><td>시험번호</td><td>G935788-0015</td></tr>
<tr><td>시험물질</td><td>R788</td></tr>
<tr><td>시험동물</td><td>마우스 / CD1(ICR)</td></tr>
<tr><td>시험결과</td><td>
1) 주 시험군의 최종 부검까지의 생존 동물수 및 생존율:
(각 군 암수 각 60마리에 대한 동물수; 최종 부검 729일째 ~ 733일째 실시)
- 50, 150mg/kg/일의 암수 생존율은 대조군과 대략적으로 유사한 정도였지만, <u>500/250mg/kg/일의 암수 생존율은 통계학적으로 유의한 낮은 값을</u> 나타냄
<table>
<tr><td></td><td colspan="5">생존 동물 수 / 생존율</td></tr>
<tr><td></td><td>물대조군</td><td>용매대조군</td><td>50mg/kg/일</td><td>150mg/kg/일</td><td>500/250mg/kg/일</td></tr>
<tr><td>수컷</td><td>26례
/ 43%</td><td>32례
/ 53%</td><td>27례
/ 45%</td><td>22례
/ 37%</td><td>15례
/ <u>25%</u></td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

					555일에 최종부검
암컷	23례 / 38%	23례 / 38%	27례 / 45%	32례 / 53%	15례 / 25% 494일에 최종부검

2) 일반상태 (R788 투여 관련 소견): 사지 기능장애 및 경직이 500/250mg/kg/일의 암수에서 확인

3) 부검 시의 육안소견: 골 변형/기형(형성이상) 및 거친 표면이 자주 확인되었음. 500/250mg/kg/일의 암컷 4마리의 추골에서는 육안적으로 거친 골 표면이 확인되었음

(참고) 1)과 2)의 소견은 150mg/kg/일 이상의 암수의 흉골 및 500/250mg/kg/일의 암수의 대퇴골 근위부(골두 또는 대전자)의 병리조직학적 검사에서 확인된 골 성장판 비후와 관련된 변화라고 생각됨

3) 병리조직학적 결과:

- R788 투여에 기인하는 종양성 병변은 확인되지 않았음.
- 투약군에서 확인된 증식성 병변의 발생빈도는 대조군과 비교하여 유의한 차이가 확인되지 않았고, 확인된 모든 종양성 병변은 시험에 사용한 마우스의 주령 및 계통에서 일반적으로 확인되는 것이었음.
- R788의 약리작용에 기인하는 비종양성 병변: 150mg/kg/일 투여군의 흉골 및 500mg/kg/일 투여군의 대퇴골 근위부(골두 및 대전자)에서 골성장판의 비후가 확인되었음. 이러한 소견은 부검에서의 골변형/기형(형성이상) 및 골표면의 거침과 일치했음. 500/250mg/kg/일의 암컷 4마리의 추골에 육안적 이상으로서 골표면의 거침이 확인되었고, 이것도 병리조직학적으로는 성장판 비후였음.

Dose (mg/kg/day)	Water		0		50		150		500/250	
Gender	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Noteworthy findings:										
Gross pathology										
Bone: Deformity/malformation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Bone, sternum: Deformity/malformation Irregular surface	0 0	0 0	0 1	0 0	0 0	0 0	2 9	2 5	6 12	3 16
Bone, vertebra: Deformity/malformation Irregular surface	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 0	0 4
Histopathology - non-neoplastic lesions										
Bone, femur: Thickening, growth plate	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
Bone, femur (proximal with head): Thickening, growth plate	0	4	0	2	0	1	0	1	17	33
Bone, sternum: Thickening, growth plate	13	16	16	13	22	15	35	26	38	40
Bone, vertebra: Thickening, growth plate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4

(참고) 골성장판 비후는 R788과 동일한 VEGF 저해 작용을 가지는 약제에서 일반적으로 확인되며, 그 병리조직학적 특징으로 비대 연골세포의 세포수 증가에 의한 비대층 확대가 있음. 비대 연골세포가 화석화하여 재구축(골량에서 제거)되는 과정에서는 석회화대에서 혈관신생이 요구되기 때문에 혈관신생을 저해하는 VEGF 저해약에서는 골 성장판 비후와 배열 부전이 생기는 것으로 알려져있음

4) 150mg/kg/일이상의 암수에서는 원배 자세가 증가했음

5) 높은 비율의 체중 감소: 500/250mg/kg/일 및 150mg/kg/일 이상의 암수에서 R788 투여에 기인한 평균 체중값 감소가 확인되었음. 대조군과 비교하여 유의한 차이를 보이는 동시에 용량상관성도 확인되었음.

6) 섭이량 감소: 150mg/kg/일 이상의 수컷 및 500/250mg/kg/일의 암컷에서 높은 빈도로 유의한 감소가 확인되었으며, 체중변동과 상관하여 확인되었음. 50mg/kg/일의 수컷 및 50 및 150mg/kg/일의 암컷에서도 유의한 감소가 확인되었지만 산발적이었고, 50mg/kg/일의 암수에서의 체중감소와 명확한 상관관계는 확인되지 않았음

7) 이외에 관찰된 일반상태 소견: 실험동물로서 사육된 마우스에서 일반적으로 확인되는 소견이며, 특히 2년간의 시험기간으로 가령성 변화, 스트레스 혹은 경시적인 건강상태 저하로 인해 R788 투여와 함께 발생한 2차적 변화로 간주되었음

8) 높은 빈도의 피모 거침 또는 운동 소실: 500/250mg/kg/일의 암수에서 다른 용량군에 비해 높은 빈도로 확인되었으나, 명확한 용량 상관성은 확인되지 않아 고용량 투여에 의한 과도한

스트레스로 인해 2차적으로 발생한 변화라기보다는 경시적인 가령성 변화도 함께 발생한 변화라고 간주되었음.

9) 종양발생률: 대조군과 투약군의 암수 모두 동일하였음

10) 안과학적 검사 및 혈액학적 검사 (계획 부검 동물 및 계획외 안락사 동물 포함): R788 투여 관련 이상은 확인되지 않았음

10) 방광 팽만, 출혈 발현 빈도와 정도의 경도 증가:

- 방광의 병리소견은 R788 투여에 기인하지 않는다고 판단되었음
- 이는 수컷에서 마우스에 특이적인 자연발생성 병변으로 알려진 MUS(요로폐색성질환)에 일치하는 변화로서 500/250mg/kg/일에서 확인되었음.
- 500/250mg/kg/일의 수컷에서는 MUS과 관련된 방광의 병리소견이 높은 비율로 확인되었지만, 그 발현빈도(23%)는 보고된 마우스에서의 본 증후군의 자연발증율(약 25%) 및 시험시설에서의 비뇨 생식기 염증/폐색/결석에 기인한 사망 발현율의 배경값(0~21%)과 동일한 정도였음.
- R788 투여에 기인한 방광 결석 또는 그와 관련한 반응성 변화는 육안적으로도, 병리조직학적으로도 확인되지 않았음.

(참고) MUS는 많은 계통의 수컷 마우스에서 일반적으로 확인되는 비뇨 생식기 병변이며, 장기 독성시험에서의 수컷 마우스의 일반적인 사인인 것으로 보고 되어있음.

독성동태 결과

1) 투여량 증가에 따른 R406의 노출의 증가가 확인되었음

2) R788은 경구투여 후에 흡수되어 최초 샘플링 시간까지 일부는 R406으로 대사되었음이 모든 샘플링일의 모든 투약군에서 확인되었음

3) 거의 모든 투약군 및 샘플링일에서 R406의 노출은 암컷보다도 수컷에서 높은 노출을 보였으며 성별 차이가 확인되었음. 노출의 암수 차이는 저용량에서 현저하게 확인되었으며, 투여량 증가 및 반복투여에 따라 감소했음

4) 500/250mg/kg/일의 용량에서 R406의 노출:

- 74주까지 투여된 수컷 64,000 ~ 219,000ng•h/mL,
- 64주까지 투여된 암컷 59,000 ~ 150,000ng•h/mL

5) 150 mg/kg/일의 용량에서 R406의 노출:

- 104주까지 투여된 수컷 22,000~78,000 ng•h/mL
- 104주까지 투여된 암컷 14,000~76,000 ng•h/mL

			Test Article: R788
Species/strain: Mouse / CD1 (ICR)	Duration of dosing: up to 104 weeks (52 weeks for TK animals)		Study No.: G-935788-0015
Initial age: approximately 9 weeks	Method of administration: Oral (gavage), *bid*		GLP compliance: Yes
			Lot No.: TYKRK002, RM03L027A0, RM04L027A0, LTRGGA1005
Date of first dose: 05 February 2009	Vehicle/formulation: 0.1% CMC sodium, 0.1% methylparaben sodium and 0.02% propylparaben sodium in purified water (w/w)		Treatment of controls: Water or 0.1% CMC sodium, 0.1% methylparaben sodium and 0.02% propylparaben sodium in purified water (w/w)

Dose (mg/kg/day)	Water		0		50		150		500/250		1200	
Gender	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Toxicokinetics of R406:												
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng•h/mL)												
Day 1	0	0	0	0	6207	1328	28624	13745	218793	66636	314512	274325
Day 28	0	0	0	0	10558	1173	24469	14964	63568	150480	→	→
Day 91	0	0	0	0	9259	693	77704	14380	147638	59223	→	→
Day 364	0	0	0	0	8559	1756	21851	76346	→	→	→	→
C_{max} (ng/mL)												
Day 1	0	0	0	0	2785	534	9558	6563	15516	11659	19636	17928
Day 28	0	0	0	0	3809	626	8881	6529	14467	12772	→	→
Day 91	0	0	0	0	4296	310	6771	6802	11614	15363	→	→
Day 364	0	0	0	0	3410	880	5998	8032	7733	8661	→	→

결론

1) 마우스에 R788의 50, 150, 500/250mg/kg/일을 최장 2년까지 투여한 결과, 종양성 병변의 발현수의 증가는 확인되지 않았음

2) 1200mg/kg/일 투여군은 조기에 시험에서 제외(수컷 14일째, 암컷 44일째에 종료)했기 때문에 종양성 병변을 평가할 수 없었음

3) R788 투여에 기인하는 비종양성 병변은 혈관 신생 억제에 기인하는 것으로, 788은 발암성을 보이지 않았음

	4) ITP 환자에서 R788 150mg를 1일 2회 투여했을 때의 R406의 노출(약 11,000ng•h/mL)과의 비교하였을 때 R406의 안전역은 500/250mg/kg/일에서 약 5 ~ 20배, 150 mg/kg/일에서 약 1.2 ~ 7.1배로 추정되었음.
(2) 랫드 104주간 발암성 시험	
시험번호	G935788-0013
시험물질	R788
시험동물	랫드/ SD
시험결과	1) 생존율: 10 및 25mg/kg/일의 수컷, 24mg/kg/일의 암컷은 대조군과 동일한 정도의 생존율을 나타내었고, 5 및 12mg/kg/일의 암컷은 대조군보다도 생존율이 높았음. 조기에 투여중지한 45mg/kg/일의 수컷 및 40mg/kg/일의 암컷의 생존율은 대조군보다 낮았음. 40mg/kg/일의 암컷은 회복성을 확인할 목적으로 투여중지 후에도 시험을 계속시켰음 2) 일반상태 관찰: - 이빨의 손상, 절단 및 부정교합: 거의 모든 투약군에서 대조군보다도 높은 빈도로 확인되었음. 12mg/kg/일의 암컷의 발현빈도는 대조군보다도 낮았음. 명확한 용량상관성은 확인할 수 없었음 - 사지의 기능장애 발현율의 증가: 45mg/kg/일의 수컷 및 40mg/kg/일의 암컷에서 R788 투여에 기인한 증가가 확인되었음 3) 병리조직학적 검사: - 이빨의 손상, 절단 및 부정교합과 일치하여 치아 형성 부전이 확인되었음. - 사지기능 장애와 일치하여 대퇴골 원위부 또는 대퇴골두의 성장판 비후가 확인됨. 45mg/kg/일의 수컷의 일부에서는 대퇴골두 관절면의 변성이 확인되었음. 4) 종양 발현 빈도: 암수 모두 대조군과 투약군 간에 거의 동일한 정도였음 5) 안과학적 검사 및 혈액학적 검사: 계획된 부검 동물 및 안락사 동물 모두에서 투여에 기인한 변화는 확인되지 않았음 6) 임상 병리학적 평가: 80mg/kg/일의 수컷은 95일째에 최종 부검했지만, 명확한 변화는 확인할 수 없었음 7) 체중 감소: - 모든 투약군의 수컷 및 24mg/kg/일 이상의 암컷에서 낮은 값이 확인되었음. - 45 및 80mg/kg/일의 수컷, 40mg/kg/일의 암컷에서는 유의한 낮은 값이 확인되었고, 대체로 용량 상관관계를 보였음 - 80mg/kg/일의 수컷에서는 91일째까지 대조군과 비교하여 14%까지 극도로 낮은 값을 보였기 때문에 95일째에 안락사시켰음 - 40mg/kg/일의 암컷에서는 급격한 생존율 저하와 체중 감소가 확인되어 410일째에 투여중지하고 시험종료 시까지 계속해서 사육했음. 그 결과, 체중에 대해서 회복경향이 확인되었음. 8) 섭이량 감소: 45mg/kg/일 이상의 수컷 및 40mg/kg/일의 암컷에서 체중감소와 일치하는 낮은 값이 확인되었음. 25mg/kg/일의 수컷, 12 및 24mg/kg/일의 암컷에서도 유의한 낮은 값이 확인되었지만 산발적이며 12mg/kg/일의 암컷에서는 체중감소와의 명확한 상관관계는 확인되지 않았음 9) 병리조직학적 검사: - 종양발생률에 통계학적으로 유의한 증가는 확인되지 않았음. 본 시험에서 확인된 종양은 시험에 사용된 랫드의 계통에서 일반적으로 확인되는 종양이었음 - 비종양성 병변의 대부분은 R788과 동일한 약리작용을 가지는 약제에서 확인되는 것과 일치했으며, 주로 부신, 뼈, 신장, 절치 및 림프조직에서 확인되었음. - 모든 투약군에서 혈관확장/낭포상변성이 확인되었고, 투여량 증가와 일치하여 정도의 악화화가 확인되었음. (참고) 이 소견은 피질의 유동 확장과 부신피질 세포감소, 변성 및 괴사를 특징으로 하며, 고주령 랫드, 특히 암컷에서 가령성으로 확인되는 병변임. 키나아제 저해제 또는

VEGF 저해제에서도 확인되는 것으로 보고되어 R788 투여에 의해 악화된 것으로 간주되었음

9) 골단 성장판의 비후: 40mg/kg/일의 암컷의 10/60마리에서 확인되었음. 그 발현은 흉골에서 5마리, 대퇴골 원위부에서 8마리, 대퇴골두에서 6마리이며, 수컷에서도 일부에서 확인되었음. 이 소견은 연골세포의 세포수 증가를 특징으로하여 비대층 확장을 일으켰음.

(참고) 동일한 변화는 혈관신생 저해제에서도 발생한다고 알려져 있음. 그 기저로 석회화층의 비대 연골세포에 의한 석회화와 재구축(골량의 흡수와 제거) 과정에 필요한 혈관신생이 저해됨으로써 성장판이 비후하여 파탄한다고 문헌에서 보고되었음.

10) 대퇴골두의 관절면에 퇴행성 변화: 45mg/kg/일의 수컷의 7/59마리에서 확인되었음.

11) 모든 수컷의 투약군의 절치에서 치아 형성 이상발현 빈도와 중증도의 증가:

- 용량 상관성에서 확인되었음.
- 24mg/kg/일의 암컷에서 발현율 및 정도의 약간 증가가 확인, 40mg/kg/일의 암컷에서 명확한 증가가 나타났음.
- 치아의 형성이상은 대조군의 랫드에서도 가끔 확인되는 배경 병변으로, 연성 또는 분말의 사료급이와 이빨의 절삭이 반복되는데 따른 2차적 변화라고 여겨짐. 본 시험에서도 동일한 기저에 의해 발현한 것으로 생각되며 육안적으로 관찰된 이빨의 결손, 손상, 부정교합, 과성장 또는 변색 모두 일치하여 확인되었음

(참고) 랫드의 절치는 평생에 걸쳐 성장하는 것으로 알려져 있으며, 본 약의 약리작용인 VEGF를 통한 혈관신생 억제작용이 이것을 악화시켰다고 문헌에서 보고되어 있음.

12) 사구체의 메산지움 기질증가와 요세관 강내 단백질 저류를 특징으로 하는 메산지움 기질 증식을 동반하는 신증: 24mg/kg/일의 암컷 6/60마리 및 40mg/kg/일의 암컷 5/60마리에서 확인되었으나, 만성 진행성 신증 발현빈도에 미치는 영향은 확인되지 않았음.

13) 림프구계에 대한 영향

- 하악 림프절, 장간막 림프절, 비장 및 흉선에서 림프구 수 감소 발현빈도와 정도의 증가: 24 및 40mg/kg/일의 암컷에서 확인되었음.
- 장간막 림프절 및 비장에서 림프구 수 감소의 발현이 증가: 45mg/kg/일의 수컷에서 확인되었음.
- 흉선에서는 림프구수 감소정도가 악화: 25 및 45mg/kg/일의 수컷에서 확인되었음.
- 림프구계에 대한 영향은 R788의 약리작용뿐만아니라 체중감소를 동반하는 스트레스에 의한 2차적 영향도 생각되었음.

독성동태 결과

1) R788의 투여량 증가에 따라 R406의 대략적인 용량상관성 노출 증가가 확인되었음.

2) 경구투여 후의 최초 TK 샘플링에서는 모든 투약군에서 R406의 정량이 가능했었음. 2회째 투여 후 2시간(1회째 투여 후 8시간)의 평균 혈장 중 농도는, 거의 모든 투약군에서 투여기간동안 1회째 투여 후 2시간의 농도보다도 높은 값이었음

3) 고용량군에서 R406의 노출에 성별 차이가 확인되었음. 암컷의 노출은 같은 용량의 수컷에 비해 높고 그 차이는 용량의 증가에 따라 증가했음.

4) R406의 노출은 2년을 초과하는 기간에 1일 2회 경구투여해도 변화가 확인되지 않았음

5) R406의 노출:

- 45mg/kg/일의 수컷 8,000 ~ 16,000ng•h/mL
- 24mg/kg/일의 암컷 12,000~15,000ng•h/mL

Dose (mg/kg/day)	0		10	5	25	12	45	24	80	40
Gender	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Toxicokinetics of R406:										
AUC_{0-last} (ng•h/mL)										
Day 1	0	0	2291	1277	6729	4038	13709	11024	27519	21926
Day 28	0	0	3129	1572	9573	5373	15473	13066	29757	19349
Day 91	0	0	3583	2005	9180	5710	16432	15244	27059	20580
Day 182	0	0	2221	1746	5930	5370	12096	12733	—[a]	18404
Day 364	0	0	2433	1677	3804	6273	8118	12066	—[a]	14818
Day 546	0	0	2758	2027	6096	6475	11379	14929	—[a]	—[b]
Day 728	0	0	2937	2385	7859	4815	—[a]	—[b]	—[a]	—[b]
C_{max} (ng/mL)										
Day 1	0	0	636	320	2082	1026	3329	2852	5110	4751
Day 28	0	0	733	442	1901	1258	3408	3115	6869	3604
Day 91	0	0	774	408	1914	1246	3559	3643	6617	5148
Day 182	0	0	510	569	1564	1209	2475	3555	—[a]	4727
Day 364	0	0	514	418	1042	1304	1746	2269	—[a]	3839
Day 546	0	0	654	386	1432	1212	2005	4107	—[a]	—[b]
Day 728	0	0	678	1317	1774	911	—[a]	—[b]	—[a]	—[b]

결론

1) R788은 수컷에서 10, 25, 45mg/kg/일을, 암컷에서 5, 12, 24, 40mg/kg/일을 최장 2년간

	투여해도 종양발생수 증가를 보이지 않았음. 2) 투여 기간: - 104주간: 10 및 25mg/kg/일의 수컷, 5 및 12mg/kg/일의 암컷 투여군 - 88주간: 45mg/kg/일의 수컷 - 89주간: 24mg/kg/일의 암컷 - 59주간: 40mg/kg/일의 암컷 -> 발암성 평가의 투여기간으로 불충분하다고 판단되었음. - 95일째: 80mg/kg/일의 수컷은 시험을 조기 종료하여, 종양성 병변 평가는 실시하지않았음 3) 본 시험에서 확인된 R788 투여에 기인한 비종양성의 병리조직 소견은 모두 본 약의 약리작용인 키나아제/혈관신생 저해에 기인한 변화에 한정되었음 4) ITP 환자에게 R788로서 150mg을 1일 2회 투여했을 때의 R406의 노출(약 11,000ng•h/mL)와의 비교에서 R406의 안전역은 약 0.7 ~ 1.4배로 추정되었음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.3.7) (신약만 해당)

(1) 국소자극성 시험

- 본 약은 임상투여 경로가 경구이기 때문에 국소 자극성 시험은 실시하지 않았음

(2) 뉴트럴 레드 흡수에 의한 생체외(in vitro) 광독성 시험

시험번호	G940406-0009
시험물질	R406 베실산염
시험계	BALB/c 마우스3T3 섬유아세포
결과	1) UV-A 존재 및 비존재하 모두 R406 처리에 의한 세포생존율에 대한 영향은 거의 확인되지 않았음. 2) UV-A 존재 및 비존재하에서 뉴트럴 레드 흡수에 명확한 차이는 확인되지 않았음. 3) 최고 용량의 10mg/L에서도 세포생존율은 50% 이상이었기 때문에 IC_{50} 및 광독성 계수(Photo Irritation Factor)는 산출할 수 없었음

Test Article:	R406 besylate
Testing Facility	Study Number
Charles River Laboratories, US	G-940406-0009
	Lot No.
	RJB-I-49(1)

Test System	Method of Administration	Doses (mg/L)	Noteworthy Findings
Evaluation of *in vitro* phototoxicity on BALB/c 3T3 fibroblasts using the Neutral Red Uptake Assay	*In vitro* – direct addition of 100 mcL per well of each test article dilution to the cell cultures in a 96-well plate.	0.06 to 10.0	No reductions in viability of BALB/c 3T3 mouse fibroblasts indicative of phototoxic potential.

(2-1) 면역독성; 연쇄상구균 숙주 저항성 마우스 모델

시험번호	N-935788-0009
시험물질	R788
시험동물	마우스 / BALB/c
결과	1) 체중, 비장 중량 및 폐 중량에 R788 투여에 의한 영향은 확인되지 않았음 2) 폐 조직에서의 제균 작용은 20, 50, 80mg/kg/일의 모두에서 용매 대조군과 비교하여 약화가 확인되지 않았음.

Test Article: R788

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Doses[a] (mg/kg)	Gender and Number per Group	Observed Maximum Nonlethal Dose (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study Number
Mice/ BALB/c	Oral (gavage) 0.1% CMC Na, 0.1% methylparaben and 0.02% propylparaben	0, 20, 50, 80 mg/kg/day (0, 10, 25, 40 mg/kg/dose, *bid*)	160 females	80 mg/kg/day	R788 did not have an immunotoxic effect in the Streptococcus host resistance model. There was an increase in the plasma levels of R406 with increase in the dose.	N-935788-0009

a: All dose levels are expressed as mg of active moiety per kg of body weight per day.

결론	R788은 연쇄상구균 숙주 저항성 모델에서 면역독성은 보이지 않았음

(2-2) 면역독성: 인플루엔자 바이러스 숙주 저항성 마우스 모델

시험번호	N935788-0013
시험물질	R788
시험동물	마우스 / BALB/c
결과	1) 체중, 폐 중량 및 항인플루엔자 IgG 항체에 R788 투여에 의한 영향은 확인되지 않았음

2) 80mg/kg/일에서는 투여 6, 10, 21일째에 비장 중량의 낮은 값이 확인되었음
3) 바이러스 제거작용에 대해서는 20, 50mg/kg/일에서는 영향은 확인되지 않았지만, 80mg/kg/일에서는 바이러스 역가의 약간이긴 하지만, 상승이 감염 후 6일째에 확인되었음. 또한 감염 후 8일째에서는 바이러스 제거 작용에 지연은 확인되지 않았음

Test Article: R788

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Doses [a] (mg/kg)	Gender and Number per Group	Observed Maximum Nonlethal Dose (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study Number
Mice/ BALB/c	Oral (gavage) 0.1% CMC Na, 0.1% methylparaben and 0.02% propylparaben	0, 20, 50, 80 mg/kg/day (0, 10, 25, 40 mg/kg/dose, *bid*)	260 females	80 mg/kg/day	R788 at 20 and 50 mg/kg/day had no effect on viral clearance. 80 mg/kg/day appeared to promote a very slight but significant increase in viral titers on Day 6 but not on Day 8. There was an increase in the plasma levels of R406 with the increase in the dose.	N-935788-0013

a: All dose levels are expressed as mg of active moiety per kg of body weight per day.

(2-3) 면역독성: 리스테리아균 숙주 저항성 마우스 모델

시험번호	N-935788-0007
시험물질	R788
시험동물	마우스 / BALB/c
결과	1) 체중에 R788 투여에 의한 영향은 확인되지 않았음 2) 비장 중량의 낮은 값이 투여 28일째의 30mg/kg/일 이상에서 확인되었음 3) 간 중량의 경도 낮은 값이 투여 28일째의 60mg/kg/일에서 확인되었음 4) R788 투약군에서는 용매 대조군과 비교하여 제균작용의 약화는 확인되지 않았음

Test Article: R788

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Doses [a] (mg/kg)	Gender and Number per Group	Observed Maximum Nonlethal Dose (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study Number
Mice/ BALB/c	Oral (gavage) 0.1% CMC Na, 0.1% Methylparaben and 0.02% propylparaben	0, 10, 30, 60 mg/kg/day (0, 5, 15, 30 mg/kg/dose, *bid*)	168 females	60 mg/kg/day	R788 did not have an immunotoxic effect in the Listeria host resistance model. The plasma exposure of R406 was correlated with administered dose.	N-935788-0007

a: All dose levels are expressed as mg of active moiety per kg of body weight per day.

결론	R788은 리스테리아균 숙주 저항성 모델에서 면역독성을 보이지 않았음

(3) 잠재적 불순물에 대한 복귀돌연변이 시험

시험번호	2590BV / 2607BV / 2923BV / 2924BV / G935788-0017 / G935788-0018
시험물질	3, 4, 5-trimethoxyaniline(AZ10045305) / R936003(AZ13448248) / 8-Amino-RIG2-05 / RIG2-04, RIG2-05(AZ13603835) / RIG-B(AZ13603833)
시험균주	S. typhimurium TA1535, TA1537, TA98, TA100 및 E. coli WP2 uvrA/pKM101

결과

1) 3, 4, 5-trimethoxyaniline(AZ10045305)의 경우, 5000 μg/plate의 농도까지 평가하고, S9 mix 존재 하에서 S. typhimurium TA100에 대하여 변이원성을 보였음

Report Title:	AZ10045305: Genetic Toxicity Evaluation using a Limited Bacterial Reverse Mutation Test			**Test Article:**	3,4,5-trimethoxyaniline (AZ10045305)
Test for induction of:	reverse mutation in bacterial cells	**No of independent assays:**	1	**Study No.:**	AZ SN: 2590BV
Strains:	*S.typhimurium* (TA1535, TA1537, TA98 and TA100), *E.coli* (WP2 *uvrA*/pKM101)	**No of replicate cultures:**	3	**Testing Facility:**	AstraZeneca, Safety Assessment UK, AZ R&D Alderley, England
Metabolizing system:	Aroclor induced rat liver S9	**No of cells analyzed/culture:**	Not applicable	**GLP compliance:**	No
Vehicle(s) For Test Article:	DMSO	**For Positive Controls:**	DMSO (2-nitrofluorene, 2-aminoanthracene, sodium azide, 9-aminoacridine HCl, potassium dichromate)		
Treatment:	Assay 1 (–/+ S9), plate incorporation for 72 hours.			**Date of treatment:**	17 August 2010
Cytotoxic effects:	None				
Genotoxic effects:	• AZ10045305 was mutagenic for *S. typhimurium* strain TA100 in the presence of S9 mix when tested up to a maximum dose of 5000 μg/plate. • It was not mutagenic for TA100 in the absence of S9 mix, nor for TA1535, TA1537, TA98 and *E. coli* WP2 *uvrA*/pKM101 in either the presence or absence of S9 mix.				

Metabolic Activation	Test Article	Concentration (μg/plate)	Assay 1: Revertant Colony Counts, Mean (SD)				
			TA1535	TA1537	TA98	TA100	WP2 *uvrA* /pKM101
Without Activation	DMSO	100 μL/plate	15 (1)	11 (1)	27 (6)	127 (11)	207 (14)
	3,4,5-trimethoxyaniline	16	14 (2)	11 (2)	26 (7)	115 (5)	194 (42)
		50	15 (1)	12 (4)	27 (6)	130 (17)	189 (25)
		160	15 (2)	12 (2)	26 (6)	110 (5)	174 (12)
		500	15 (2)	12 (2)	27 (6)	114 (10)	192 (19)
		1600	14 (1) P	11 (2) P	24 (1) P	109 (1) P	187 (4) P
		5000	16 (3) P	10 (3) P	25 (4) P	106 (7) P	173 (12) P
	Sodium Azide	0.5	492 (31)	NS	NS	600 (5)	NS
	9-Aminoacridine HCl	50	NS	219 (50)	NS	NS	NS
	2-Nitrofluorene	0.5	NS	NS	217 (33)	NS	NS
	Potassium dichromate	25	NS	NS	NS	NS	975 (44)
With Activation	DMSO	100 μL/plate	16 (2)	11 (2)	32 (2)	125 (10)	198 (18)
	3,4,5-trimethoxyaniline	16	17 (3)	13 (2)	33 (5)	155 (9)	221 (7)
		50	16 (1)	13 (2)	35 (6)	170 (14)	201 (14)
		160	13 (1)	13 (3)	42 (8)	258 (28)	223 (5)
		500	14 (1)	15 (2)	40 (10)	497 (10)	200 (23)
		1600	15 (2) P	14 (0) P	49 (6) P	406 (16) P	168 (8) P
		5000	15 (1) P	12 (2) P	48 (7) P	306 (29) P	192 (36) P
	2-Aminoanthracene	2	206 (20)	204 (9)	1116 (97)	1517 (114)	NS
		20	NS	NS	NS	NS	2080 (78)

P: Precipitate observed, NS = Not selected for analysis.

	2) S9 mix 비존재 하의 TA100, S9 mix 존재 및 비존재 하의 TA1535, TA1537, TA98 및 E. coli WP2 uvrA/pKM101에서는 변이원성이 확인되지 않았음. 3) R936003(AZ13448248), 8-Amino-RIG2-05, RIG2-04는 5000μg/plate의 농도까지, RIG2-05(AZ13603835)는 2300μg/plate의 농도까지, RIG-B(AZ13603833)는 1600μg/plate의 농도까지 각각 평가한 결과, 모든 불순물 모두 S9 mix 존재 및 비존재 하에서 S. typhimurium TA1535, TA1537, TA98 및 TA100, E. coli WP2 uvrA/pKM101에 변이원성이 확인되지 않았음
(4) 그 외 독성: 로바스타틴 병용투여 시험	
시험번호	0934KM
시험물질	R788
시험동물	마우스 / APOE*3 Leiden
결과	1) 섭이량: 병용투여군은 서양식 대조군에 비해 투여 3일째에 유의한 낮은 값(-22%)을 보였으며 투여 4 및 5일째에서는 더 저하했음 2) 체중: 병용투여군은 일반식 대조군 및 서양식 대조군에 비해 각각 투여 3 및 4일째에 유의한 낮은 값을 보였으며 투여 5일째에는 일반식 대조군에 비해 12%, 서양식 대조군에 비해 10%의 감소를 나타내었음. 로스바스타틴 단제 투여군에서는 일반식군에 비해 6%의 낮은 값을 나타내었음. 3) 일반상태: 병용투여군에서 투여 4일째부터 쇠약, 운동 소실, 입모 등의 소견이 확인되었으나, 다른 군에서는 어떠한 소견도 확인되지 않았음 4) 기관 중량: 병용투여군의 간 중량은 서양식 대조군에 비해 투여 5일후에 82%의 증가를 보였음. R788 단제투여군에서는 간 중량에 변화는 확인되지 않았음. 한편, 로스바스타틴 단제투여군의 간 중량은 서양식 대조군에 비해 투여 5일후에 39%의 증가를 나타내었음. 5) 부검: 병용투여군에서 간의 비대가 확인됨. 6) 병리조직학적 검사 - 약리시험에서 확인된 병용투여군의 사인과 관련된 소견이 간에서 관찰되었음 - 병용투여군에서는 투여 5일후에 모든 동물에서 중도의 간 세포 비대가 확인되었고, 경미~중도의 간세포 단세포 괴사가 울혈, 출혈 및 염증 영역과 일치하여 확인되었음. 이들 소견은 로스바스타틴 단제 투여군의 간에서 확인된 경미한 소엽 중심성 간세포 단세포 괴사에 비해 한층 더 중증이었음. - 병용투여군에서 확인된 간의 병리조직변화는 부검 시의 간 중량 및 생화학 매개변수와 상관관계가 있었음. 간 장애와 일치하여 혈장 중 ALP, AST, GGT 및 빌리루빈은 높은 값을 보였으며 혈장 중 알부민 및 글루코오스는 낮은 값을 나타내었음. 7) 혈장 및 간의 노출 평가 - 평균 혈장 중 농도 비교에서는 R406의 노출은 병용투여에 의한 영향을 거의 받지 않았음. - 로스바스타틴의 노출은 단제투여에 비해 병용투여에서 증가가 확인되었기 때문에 로스바스타틴의 혈장 클리어런스 감소 혹은 경구 생체이용률의 증가가 시사되었음. 이것은 병용투여군에서는 R406에 대한 로스바스타틴의 혈장 중 농도비가 경시적으로 높은 값을 나타낸다는 점에서도 뒷받침됨 - R406 및 로스바스타틴의 간 조직 중 농도는 단제 투여와 비교하여 병용투여에 의해 증가한다고 생각되며, 그 경시적 변화는 다양했음. 투여 5일 후의 병용투여군의 로스바스타틴 농도는 단제투여군에 비해 간 중에서 약 3배 높은 값을 나타내고, 혈장 중 농도에서는 약 6배 높은 값을 나타냈음
결론	1) 이상의 결과를 통해 서양식을 급이한 동물에 R788 및 로스바스타틴을 병용투여했을 때 확인된 치사적인 상태 악화는 주로 로스바스타틴의 전신노출이 증가한 것에 의한 간 기능 부전 때문에 발생한 것으로 보여짐 2) 이와 관련하여 생화학 매개변수의 현저한 변동, 간 중량의 높은 값, 간의 부검 시 육안소견 및 병리조직소견이 확인되었음.

	3) APOE*3 Leiden 마우스는 로스바스타틴이 유발하는 간 독성에 매우 감수성이 높다고 보여지며, R788의 병용투여에 의해 로스바스타틴의 배설에 관여하는 수송체인 BCRP가 저해됨으로써 로스바스타틴 농도가 현저히 상승했다고 보여짐

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

• 단회 투여 독성 시험 결과

- 마우스에 단회 투여한 결과, 고용량(400mg/kg) 및 저용량(200mg/kg) 투여군에서 기면과 운동실조가 관찰되었으나, 저용량 투여군에서 회복이 관찰되었음

• 반복 투여 독성 시험 결과

- 시험 물질: R788, R406 베실산염, 포스타마티닙 칼슘염
- 랫드 4주, 13주, 26주 반복투여 결과: R406은 AUC_{0-24} 100,000ng•h/mL를 초과하는 높은 전신 노출이 확인되었고, 초기 고용량 투여군에서 사망을 포함한 과도한 독성이 확인되었기 때문에 투여 기간 중에 투여량을 감량하였음
- 반복 투여 독성 시험에서 나타난 주요 독성소견:
  (1) 골수세포 밀도의 중등도 감소, 말초 림프구 수 감소, 그 외 혈액학적 매개변수의 경도 변동, 낮은 비장 및 흉선 중량 값, 간의 병리조직학적 변화를 동반하지 않는 아미노기 전이효소의 중등도 상승: 원숭이와 랫드 4주~39주 경구 반복 투여 결과에서 확인되었으나, 모두 회복성을 가지는 것을 확인했음
  (2) 대퇴골두의 연골 이형성: 랫드 4주간 R788 및 포스타마티닙 칼슘염의 고용량 반복투여에서 확인됨. 이는 2주간의 회복 기간 종료 시까지 완전하게 회복되지 않았음
  (3) 연골 이형성: 랫드 13, 26주간 R788의 반복 투여 시험과 발암성 시험의 고용량에서도 확인되었음. 이는 랫드의 치아 형성이상과 골 성장판 비후 등 뼈와 치아에 대한 영향이 있는 것으로 판단되어 본 약은 소아 환자에서 골격 발육에 영향을 미칠 가능성이 있다고 판단됨.
    (참고) 원숭이를 이용한 R406 베실산염의 4주간 반복 투여 시험과 R788의 13주, 39주 반복 투여 시험에서 연골 이형성이 확인되지 않았는데, 이는 시험에 이용된 원숭이들이 성 성숙 전후의 다양한 연령으로, 투여 기간 중의 성장판 발육이 활발한 시기에 해당하지 않아 영향을 확인할 수 없었을 가능성과, 랫드와 토끼에서의 R406의 노출이 독성이 확인된 노출 용량보다도 낮았다는 점에서 연골 이형성이 관찰되지 않은 것으로 판단됨
  (4) 대퇴골 근위부 및 대퇴경골 관절의 성장판 이형성, 대퇴골 및 흉골의 골수 세포 밀도 감소: 설치류와 토끼에서 확인된 R788에 대한 이러한 독성은, 활발한 성장단계에 있는 성장판 폐쇄 전 뼈에게만 영향을 미치며, 문헌 자료에 의하면 VEGF 수용체의 억제 작용에 따른 것으로 보임
- 그 외의 확인된 독성: 난포의 변성 또는 괴사, 혈액 생화학 검사에서의 간 기능 매개변수 변동, 림프구 수 감소, 비장, 흉선 및 부신의 장기 중량의 낮은 값이 확인되었음.

• 발암성 시험

- 마우스 및 랫드의 발암성 시험에서 R788을 2년간 경구투여한 결과, 대조군 및 배경값의 발생빈도를 초과하는 종양은 확인되지 않아, R788은 발암성을 가지지 않는다고 판단했음.
- ITP 환자의 노출에 대한 R406의 안전역은 마우스에서는 70주 정도까지 약 5 ~ 20배, 104주까지 약1.2 ~ 7.1배, 랫드에서는 0.7 ~ 1.4배로 산출되었음

• 유전독성 시험

- 유전독성시험에서는 세균을 이용하는 복귀돌연변이 시험, 인간 말초혈 림프구를 이용하는 염색체이상 시험, 생체 내(in vivo) 마우스 소핵시험 모두에서 R788, R406 베실산염 또는 포스타마티닙 칼슘염은 음성의 결과를 보였으며 유전독성을 가지지 않는다고 판단했음

• 생식 발생 독성 시험

- R788의 고용량을 투여한 암컷의 수태율 저하, 착상 후 배아 사망률의 증가, 태아의 신장 및 요관의 발육 지연 또는 무발생을 포함한 기형, 주요 혈관 및 골격 발생 변이 또는 기형, F1 개체에서 출생 후의 생존율 저하, 하부 정준선의 백색화 및 부종, 성 성숙 지연 및 생식기 발달 지연이 확인되었고, 학습 행동 및 면역학적인 영향과, F2 태아에 대해서도 잠재적인 독성소견도 확인되지 않았음. 이러한 결과를 고려하면 인간의 임신 초기 또는 수유기에 R788 투여 시, 태아 혹은 소아에게 영향을 미칠 가능성이 있다고 판단됨

• 기타 독성 시험

- 면역 독성 평가: R406 베실산염의 랫드 4주간 반복투여 시험에서 말초혈의 림프구 서브 세트(CD3 및 CD45RA 세포)의 용량 의존적인 감소, 골수세포 밀도 감소, 낮은 비장 및 흉선의 중량값도 확인되었지만, KLH 감작에 의한 항체 산생에 대한 영향은 확인되지 않았음. 이러한 소견은 본 약의 약리작용에 따른 것이며, 회복성이 확인되었음.
- 면역학적 숙주 저항 모델 평가: R788은 병원체(연쇄상구균, 인플루엔자바이러스, 리스테리아균)에대한 면역 응답 능력을 저해하지 않았음
- 광 독성 시험: R406 베실산염은 BALB/c 마우스 3T3 섬유아세포를 이용한 생체 외(in vitro) 시험에서 음성을 나타냈음
- 잠재적 불순물에 의한 변이원성 시험: 구조상 변이원성의 우려가 있는(변이원성 데이터가 없는) 불순물에 대해서 복귀돌연변이 시험을 실시한 결과, 3, 4, 5-trimethoxyaniline(AZ10045305)의 경우, S9 mix 존재 하에서 TA100에 대하여 변이원성을 보인 것을 제외하고, 나머지 불순물에 대해서 변이원성을 보이지 않았음
- R788과 로스바스타틴의 병용투여: 간 독성이 확인되었음. 생화학 매개변수의 변동, 높은 간 중량값, 간의 육안적 및 병리조직학적 소견을 동반한 간 기능장애의 원인은 주로 로스바스타틴의 전신 노출의 증가에 의한 것으로 판단됨(R788은 로스바스타틴 배설의 수송체인 BCRP를 저해함으로써 로스바스타틴 농도를 현저하게 상승시키는 것으로 보임)

• [심사자 의견]

- 비임상 독성 시험에서 랫드와 원숭이의 림프 조혈계 및 간 기능에 경도의 영향이 확인되었으나, 회복 경향이 확인되어 인간 임상 권장 용량/노출에서 그 영향이 미칠 가능성이 시사됨
- 설치류와 토끼의 생식 발생 시험에서 착상 후 배아 사망률, 낮은 태아 체중 값, 태아의 기형 증가, 비뇨 생식기 기형, 성 성숙 지연, 주요 혈관 및 연골 형성 장애, 성장판 형성이상, 골수세포 밀도 감소 등이 확인되었기 때문에 인간의 임신 초기 또는 수유기에 R788을 투여하면 태아 혹은 소아에게 영향을 미칠 가능성이 시사됨

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

(1) 1차 약력학

시험 항목	시험계	투여 경로 및 기간	시험성적	GLP 준수
In vitro				
인간 비장 티로신 키나아제(Syk) 활성에 대한 저해상수 평가	cultured human mast cells	*in vitro*	· R406 2μmol~0.008μmol 및 0.125μmol~0.008μmol 농도 범위에서 Ki 값은 30 nmol/L	×
종간 Syk 저해 활성 차이	인간, 마우스 및 랫드 Syk kinase	*in vitro*	· 인간, 마우스, 랫드 Syk 저해 IC50값은 각각 25, 20, 30 nmol/L	×
인간 초대배양 대식세포의 FcγR 신호에 대한 R406의 저해작용	인간 초대배양 대식세포	*in vitro*	· R406은 인간 IgG에 의해 자극된 인간 초대배양 대식세포로부터의 FcγR 신호를 저해함(EC50값 111 nmol/L)	×
인간 B세포의 BCR 신호에 대한 저해 작용	인간 초대배양 B 세포	*in vitro*	· R406은 항 IgM 항체에 의해 자극된 인간 B 세포 표면에 발현되어있는 CD69의 발현을 억제함 (EC50값 216 nmol/L)	×
인간 전혈에서 B 세포 표면의 CD69 발현양에 대한 저해 작용	인간 전혈	*in vitro*	· R406은 인간 혈액중에 IgG/IgM 항체가 유도하는 세포 표면의 CD69 발현 상승을 억제(IC50값 5.0 μmol/L)	×
인간 전혈에서 B세포에서의 Syk 활성화에 대한 저해 작용	인간 전혈	*in vitro*	· R406은 인간 혈액중에 항인간 IgG/IgM 항체에 의한 B세포의 Syk의 인산화를 억제함(IC50값 3.5 μmol/L)	×
In Vivo				
항 CD41 항체 유발 마우스 ITP 모델에서 혈소판 수 감소 평가	CD-1 마우스	*in vivo (oral)*	· 마우스에게 항 CD41 항체를 투여하기 24시간 전에 마우스 IgG를, 30분 전에 부형제 또는 R788을 20, 40, 80 mg/kg 용량으로 각각 투여 후 혈소판 수 평가 - R788 용량 증가 투여에 따른 혈소판 수 감소 억제 작용이 확인됨 - 40 및 80 mg/kg 투여군의 혈소판 수는 대조군과 비교하여 유의하게 증가됨	×
항 CD42 항체 유발 마우스 ITP 모델에서 혈소판 수 감소 평가	CD-1 마우스	*in vivo (oral)*	· 마우스에게 항 CD41 항체를 투여하기 24시간 전에 마우스 IgG를, 30분 전에 부형제 또는 R788을 20, 40, 80 mg/kg 용량으로 각각 투여 후 혈소판 수 평가 - R788 용량 증가 투여에 따른 혈소판 수 감소 억제 작용이 확인됨 - 40 및 80 mg/kg 투여군의 혈소판 수는 대조군과 비교하여 유의하게 증가됨	×

(2) 2차 약력학

시험 항목	시험계	투여 경로 및 기간	시험성적	GLP 준수
혈소판 활성화에 대한 작용	인간 다혈소판 혈장	*in vitro*	· R406은 콜라겐에 의한 혈소판 활성화에 대하여 저해 작용을 나타냄 · R406은 콜라겐에 의한 CD62P 발현량 상승에 대하여 약한 저해 작용을 나타냄. 반면, ADP에 의한 발현량 상승에는 작용을 나타내지 않음	×
자연면역에 대한 작용	인간 전혈 및 말초혈액	*in vitro*	· R406은 호중구의 migration(10 μmol/L), 백혈구의 세균 식작용(50 μmol/L), 세균으로 인한 백혈구의 순간산소 과소비(30 μmol/L) 및 호중구의 살균 활성(20 μmol/L)에 영향을 주지 않음	×

각종 수용체, 이온채널 및 수송체에 대한 작용 검토	140종류의 수용체, 이온채널 및 수송체(인간, 기니피그, 랫드)	*in vitro*	· R406은 아데노신 A3 수용체, 아데노신 수송체 및 모노아민 수송체에서 10 μmol/L 농도에서 50% 이상의 저해율을 보임	×
각종 효소에 대한 작용 검토	199종류의 효소(인간, 기니피그, 랫드)	*in vitro*	· R406은 17개 분자표적에 대해서 50% 이상의 저해율을 보임. 그중 아데노신 A3 수용체에 대한 R406의 IC50 값은 18 nmol/L로 강한 저해 작용을 보임	×
각종 키나아제에 대한 선택성 및 특이성을 평가	388종류의 키나아제 판넬	*in vitro*	· R406 10 μmol/L에서 197종류에서 80%이상의 저해 작용을 나타냈고, 192 종류에 대하여 1μmol/L 이하의 Kd 값을 보임	×
각종 키나아제에 대한 작용	139종류의 키나아제 판넬	*in vitro*	· 120종류에서 R406은 저해 활성을 보였고, IC50값은 3~ 3490 nmol/L이었음 - Syk와 동등 이상으로 작은 IC50 값을 보인 것은 24종류이었음	×
각종 단백질 키나아제에 대한 작용	95종류의 단백질 키나아제	*in vitro*	· R406의 0.3, 1 및 3 μmol/L 용량에서 각각 28, 54 및 66종류의 단백질 키나아제의 활성을 50% 이상 저해함	×
VEGF 수용체 2에 대한 작용	VEGF 수용체	*in vitro*	· 생화학 분석에서 IC50 값 43 nmol/L, 세포기반분석에서 EC50 값은 333 nmol/L로 VEGF 수용체 2 활성을 저해함	×
Ret 키나아제에 대한 작용	Ret receptor tyrosine kinase	*in vitro*	· 형광편광법에서 IC50 값은 5 nmol/L, 웨스턴 블롯을 통해 모든 세포의 EC50 값은 80 nmol/L로 R406은 Ret의 키나아제 활성을 강력히 저해하였음	×
R406의 지혈기능에 대한 작용	ICR mouse	*in vivo (oral)*	· R406 투여군은 모든 용량(10, 30, 100 mg/kg)에서 출혈시간에 영향을 주지 않음	×
혈전 형성 및 출혈시간에 대한 작용	SD rat	*in vivo (oral)*	· R788 투여군은 모든 용량(10, 30, 100 mg/kg)에서 출혈시간에 영향을 주지 않음 - 최고 용량에서 혈전 형성을 야기한 경동맥 혈류를 유의하게 증가 시킴 - ASA와 병용함으로써 혈전 중량은 경미하게 감소됨 - R788에 의한 출혈시간 연장은 확인되지 않음	×

(3) 안전성 약리학

시험 항목	시험계	투여 경로 및 기간	시험성적	GLP 준수
중추신경계	수컷 SD 랫드 (n=6/group)	*in vivo (Irwin test)*	· R406베실산염 0(부형제 대조), 5, 15, 50 mg/mL 단회 경구 투여 후 120분 후 까지 평가 - 50 mg/kg 투여 그룹에서 접촉 반응 저하가 120분 후에 최고값을 기록, 90분 후에 경악 반응 저하, 자발적 운동 저하 및 그루밍 저하 관찰됨 - NOEL(무영향용량) 15 mg/kg	○
심혈관계	HEK293 균주	*in vitro (hERG assay)*	· R406 2 μmol/L에서 hERG 전류에 영향을 미치지 않음	×
	수컷 필리핀원숭이 (n=4/group)	*in vivo (Telemetry)*	· 무마취 수컷 필리핀원숭이(n=4/group)에 R406 베실산염을 0(부형제 대조), 5, 15, 50 mg/kg 단회 경구투여 - 50 mg/kg에서 심박수의 유의한 감소와 혈압 상승 경향이 관찰됨 - NOEL(무영향용량) 15 mg/kg	○
호흡기계	수컷 SD 랫드 (n=8/group)	*in vivo*	· 수컷 SD 랫드(n=8/group)에 R406 베실산염 0(부형제 대조), 5, 15, 50 mg/kg 단회 경구투여 - 호흡수 및 1회 환기량에 영향 미치지 않음 - NOEL(무영향용량) 50 mg/kg	○

R406과 혈압 및 심혈관계 연관성 평가	수컷 SD 랫드 (n=5-6/group)	*in vivo (oral)*	· 무마취 수컷 SD 랫드(n=5-6/group)에 R788 10, 30, 100 mg/kg 경구투여 후 심혈관계 파라미터 측정 - 용량 의존적 혈압 상승 관찰되었지만 투여 후 10시간 이내에 베이스라인 값으로 회복됨 - 혈압의 경시적 변화는 혈장 중 높은 R406 농도와 연관성을 보임 - 100 mg/kg 투여그룹에서는 심박수의 감소 경향과 함께 QA 간격 및 PR 간격의 연장이 관찰됨	×
	수컷 SD 랫드 (n=8/group)	*in vivo (oral)*	· 무마취 수컷 SD 랫드(n=8/group)에 R788을 0(부형제 대조), 8.5, 30 mg/kg, 1일 2회, 약 6시간 간격으로 28일간경구투여 후 4일 회복기간 설정 - 모든 용량에서 혈압 상승 관찰 - 심박수 및 심부체온의 산발적인 변동이 관찰됨. 모든 파라미터는 휴약 기간에 대조군과 동등한 값까지 회복됨	×
	수컷 SD 랫드 (n=4~5/group)	*in vivo (IV)*	· 이소푸루란으로 마취된 수컷 SD 랫드(n=4~5/group)에 0(부형제 대조), 1, 3, 10 mg/kg 단회 정맥 투여했을 때의 혈압, 심박수, 좌실압, 심전도(PR, QRS, QT 및 QTcB 간격) 및 혈류량 평가 - 3 mg/kg에서 혈류량 감소가 관찰되었고, 5 mg/kg에서 혈압 상승과 심장 수축 감소가 관찰	×
	인간 피하동맥	*in vitro*	· 1 μmol/L까지 인간 피하동맥의 혈관 긴장에 직접적인 영향을 미치지 않음	×
	랫드 랑겐도르프 모델 (Langendorff)	*in vitro*	· 순환 혈행 동태 및 신경성 조절 등의 요인을 배제한 조건에서, R406은 10, 30, 100, 300 nmol/L 용량까지 어떤 파라미터에도 영향을 미치지 않음	×
	수컷 SD 랫드 (n=5-7/grop)	*in vivo (IV)*	· 마취 랫드에 R406을 0(부형제 대조) 또는 4.5 mg/kg 단회 정맥내 투여 - 모든 실험 조건에서 수축기 및 확장기 혈압을 상승 및 VEGF 유발성 혈관 이완 작용을 저해함. 다만, 혈관내피 기능에 직접적인 영향을 미치지 않음	×
	인간 미소혈관 내피세포	*in vitro*	· R406 처리로 VEGF 유발성 NO 합성이 저해되고, 그 IC50 값은 0.34 μmol/L이었음	×
	수컷 SD 랫드 (n=6/group)	*in vivo (oral)*	· 무마취 수컷 SD 랫드(n=6/group)에 니페디핀 10 mg/kg을 R788 100 mg/kg과 동시 투여하거나 또는 동일 용량의 R788 투여 2시간 후에 니페디핀을 투여 - 동시 투여 및 후속 투여 모두 R788에 의한 혈압 상승 관찰되지 않음 - 병용 투여가 혈장 중 R406 농도의 형균 Cmax에 미치는 영향 관찰되지 않음	×

(4) 약력학적 약물간 상호작용

시험 항목	시험계	투여 경로 및 기간	시험성적	GLP 준수
- 미수행				

5.2. 효력시험

5.2.1. 1차 약력학

5.2.1.1. In Vitro

- human mast cell에서 ATP(1.56μmol/L) 존재하에 R406(0.008~2μmol/L, 0.008~0.125μmol/L)의 Ki 값 30 nmol/L 수준으로 인간 비장 티로신 키나아제(Syk kinase) 활성을 억제함
- 인간, 마우스, 랫드 syk kinase에 대한 IC50 값은 각각 25, 20, 30 nmol/L 수준으로 억제함
- 인간 IgG에 의해 자극된 인간 초대배양 대식세포로부터 R406은 EC50 값 111 nmol/L 수준으로 TNFα 생성을 억제함
- 항-IgM에 의해 자극된 인간 초대배양 B세포 표면에 발현된 CD69 발현량 상승은 R406 EC50값 216 nmol/L 수준으로 발현을 억제함
- 인간 전혈에서 IgG/IgM 항체가 유도하는 세포 표면의 CD69 발현 상승을 R406 IC50 값 6.06 μM 수준으로 억제함
- 인간 전혈 중 B세포에서 IgG/IgM 항체에 의한 Syk 활성화를 R406 IC50 3.5μmol/L 수준으로 억제함

5.2.1.2. In Vivo

- 항-CD41 항체 유발 ITP 마우스 모델(항-CD41 투여 24시간 전 IgG 투여 및 30전 부형제 또는 약물 투여)에 R788 20, 40, 80mg/kg 경구 투여 후 혈소판 수 평가 결과, 투여 용량 증가에 따른 혈소판 수 감소가 억제됨. 40 및 80 mg/kg 용량에서 대조군과 비교하여 유의하게 증가됨(각각 $p<0.05$, $p<0.01$)
- 항-CD42 항체 유발 ITP 마우스 모델(항-CD42 투여 24시간 전 IgG 투여 및 30분 전 부형제 또는 약물 투여)에 R788 20, 40, 80mg/kg 경구 투여 후 혈소판 수 평가 결과, 투여 용량 증가에 따른 혈소판 수 감소가 억제됨. 40 및 80 mg/kg 용량에서 대조군과 비교하여 유의하게 증가됨(각각 $p<0.01$, $p<0.001$)

5.2.2. 2차 약력학

5.2.2.1. 혈소판 활성화에 대한 작용

- (혈소판 활성화에 대한 작용) 인간 말초혈액에서 분리된 다혈소판 혈장에서 콜라겐 또는 ADP에 의해 유발되는 혈소판 활성화 지표인 CD62P 발현량 상승 평가 결과, R406(5μM)은 콜라겐에 의한 CD62P 발현량 상승을 42% 억제 및 ADP에 의한 발현량 상승(0%)에는 작용하지 않음

5.2.2.2. 자가면역에 대한 작용

- (off-target) R406은 인간 호중구 migration(10μmol/L), 인간 백혈구의 세균 식작용(50μmol/L), 세균으로 인한 백혈구의 순간 산소 과소비(30μmol/L) 및 호중구 살균 활성(20μmol/L)에 영향을 주지 않음

5.2.2.3. 각종 효소, 수용체, 이온채널 및 수송체에 대한 작용

- (각종 수용체, 이온채널, 수송체에 대한 작용) 아데노신 A3 수용체, 아데노신 수송체, 모노아민 수송체에 억제가 10μmol/L 농도에서 관찰되었으며, 그 중 아데노신 A3 수용체에 대해 IC50 80.6nmol/L 수준으로 억제함
- (각종 효소에대한 작용) R406은 17개 분자 표적에 대해 50% 이상 저해률이 관찰되엇으며, 그 중 아데노신 A3 수용체에 대해 IC50 18 nmol/L 수준으로 억제함
- (각종 키나아제에 대한 작용) R406은 10 μmol/L 수준으로 197종에 대해 80% 저해률을 보임
- (각종 키나아제에 대한 선택성 및 특이성) 120종에대해 IC50 값 3~3490 nmol/L 수준으로 Syk 저해 활성을 보임
- (각종 단백질 키나아제에 대한 작용) R406 0.3, 1, 3 μmol/L 농도에서 각각 28, 54, 66 종의 단백질 키나아제 활성을 50% 저해함

- (VEGF 수용체 2에 대한 작용) 생화학 분석으로 IC50 값 43 nmol/L 수준으로, HUVEC 세포 기반 분석에서 EC50 값 333 nmol/L 수준으로 VEGF 수용체 2 활성을 저해함
- (Ret 키나아제 활성에 대한 작용) 형광편광법으로 IC50 값 5 nmol 수준으로, 웨스턴 블롯으로 EC50 값 80 nmol/L 수준으로 Ret 키나아제 활성을 저해함

5.2.2.4. 출혈 위험 및 혈전에 대한 작용

- (지혈기능에 대한 작용) ICR 마우스(n=5/group)에 R406 배실산염 10, 30, 100 mg/kg 경구 투여 후, 출혈 시간 평가 결과, 모든 투여 그룹에서 출혈시간에 영향을 주지 않았으나 용량 의존적인 혈장 중 농도 증가가 관찰됨
- (혈전 형성 및 출혈 시간에 대한 작용) SD 랫드(n=6/group)에 R788 10, 30, 100 mg/kg 경구 투여 후 염화철에 의해 유발되는 혈전에 대한 영향 평가 결과, 모든 투여 그룹에서 출혈시간에 영향을 주지 않았으나 용량 의존적인 혈장 중 농도 증가가 관찰됨. 100 mg/kg 용량에서 혈전 형성을 야기하는 경동맥 혈류를 유의하게 증가시킴. 혈전 중량에는 영향을 미치지 않았으나, ASA(Acetyl Salicylic Acid)와 병용시 혈전 중량이 경미하게 감소됨

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

core battery	시험	내용 및 결과	GLP 준수
중추신경계	*in vivo (Irwin test)*	- 수컷 SD 랫드(n=6/group)에 R406베실산염 0(부형제 대조), 5, 15, 50 mg/mL 단회 경구 투여함. 투여 120분 후 까지 Irwin법 평가 - 5 및 15 mg/kg 투여 그룹에서 120분 후까지 변화 관찰되지 않음 - 50 mg/kg 투여 그룹에서 모든 관찰시점에 중추신경계 억제 징후가 확인되었으나, 모두 가벼운 정도였음 - 접촉 반응 저하가 120분 후에 최고값을기록하며 모든 관찰시점에 확인됨 - 경악 반응 저하, 자발적 운동 저하 및 그루밍 저하가 투여 90분 후에 확인됨 - 발성이 모든 관찰시점 및 여러 동물에서 확인됨 - NOEL(무영향용량) 15 mg/kg	○
심혈관계	*in vitro (hERG assay)*	- hERG 채널 발현된 HEK293 균주에서 R406 2 μmol/L로 평가시 hERG 전류에 영향을 미치지 않음	×
	in vivo (Telemetry)	- 무마취 수컷 필리핀원숭이(n=4/group)에 R406 베실산염을 0(부형제 대조), 5, 15, 50 mg/kg 단회 경구투여 - 50 mg/kg에서 심박수의 유의한 감소와 혈압 상승 경향이 관찰됨. 50 mg/kg에서 혈장 중 R406의 평균 Cmax는 4 μmol/L(1910 ng/mL)이었음 - NOEL(무영향용량) 15 mg/kg	○
호흡기계	*in vivo*	- 수컷 SD 랫드(n=8/group)에 R406 베실산염 0(부형제 대조), 5, 15, 50 mg/kg 단회 경구투여함. 투여 4시간 후 까지 head-out plethysmography를 이용하여 평가+ - 호흡수 및 1회 환기량에 영향 미치지 않음 - NOEL(무영향용량) 50 mg/kg	○
R406과 혈압 및 심혈관계 연관성 평가	*in vivo (R788, 단회)*	- (목적) 혈장 중 R406 농도와 심혈관계 파라미터(혈압, 심박수 및 심전도)의 관련성 평가 - 무마취 수컷 SD 랫드(n=5-6/group)에 R788 10, 30, 100 mg/kg 경구투여하고, 투여 72시간 후까지 경시적으로 심혈관계 파라미터 측정 - R788의 용량 의존적 혈압 상승이 관찰되었지만, 투여 후 10시간내에 베이스라인 값으로 회복됨 - 혈압의 경시적 변화는 혈장 중 R406 농도와 높은 상관성을 보임	×

		- 100 mg/kg 투여그룹에서는 심박수의 감소 경향과 함께 QA 간격 및 PR 간격의 연장이 관찰되었음 - (결론) R406은 혈압 상승 및 심장 수축력 저하와 연관 있음	
	in vivo *(R788, 반복)*	- (목적) R788 반복 투여시, 심혈관계 파라미터(혈압, 심박수 및 심전도) 및 심부체온 관련성 평가 - 무마취 수컷 SD 랫드(n=8/group)에 R788을 0(부형제 대조), 8.5, 30 mg/kg, 1일 2회, 약 6시간 간격으로 28일간경구투여 후 4일 회복기간 설정(부형제만 투여) - 8.5 및 30 mg/kg에서 용량 및 투여기간에 의존한 혈압 상승 관찰됨. 30 mg/kg에서는 투여 1일차의 2회째 투여 후부터 현저하고 지속적인 혈압 상승이 관찰됨 - 8.5 mg/kg에서 투여 14일째까지 통계학적으로 유의한 혈압 상승을 보이지 않았지만, 수축기 혈압은 휴약 후 4일 부형제 대조에 비해 큰 폭의 상승이 관찰됨 - 심장 수축력 저하를 시사하는 QA 간격 연장이 30 mg/kg 투여 1일째에 관찰되었지만, 투여 14일 이내에 QA 간격은 단축으로 돌아서 심장 수축력 증가를 시사함. QA 간격의 단축은 1일 2회 투여의 2회째 투여 후에만 관찰됨 - 심박수 및 심부체온 모두 시험기간 내내 산발적인 변동이 관찰됨 - 모든 파라미터가 휴약 후 4일째(시험 32일째) 이내에 부형제 대조와 동등한 값까지 회복됨 - 투여 12일째 8.5 및 30 mg/kg의 혈장 중 R406dml Cmax는 각각 1.270 ± 0.445 및 5.049 ± 2.958 μmol/L이었음	×
	in vivo *(R406, IV)*	- (목적) R406 투여했을 때의 혈압, 심박수, 좌실압, 심전도(PR, QRS, QT 및 QTcB 간격) 및 혈류량 평가 - 이소푸루란으로 마취된 수컷 SD 랫드(n=4~5/group)에 R406을 0(부형제 대조), 1, 3, 10 mg/kg 단회 정맥내 투여함 - 3 mg/kg 이상일 때 혈압 상승이 관찰되는 동시에 혈류량 감소와 대퇴동맥의 혈관 저항 증가도 관찰됨 - 심장 수축력의 지표가 되는 dP/dtmax는 부형제 투여로 상승하였지만, R406 투여로 그 상승이 억제되었음 - 투여 속도가 심수축력에 영향을 미쳤을 가능성을 두고, 2.0 또는 1.5mL/kg에서 1.0 mL/kg으로 숙도 낮춰 재시험 수행 - (재시험) 마취 SD 랫드 수컷(n=8/group)에게 R406을 0(부형제 대조), 3 및 5 mg/kg 단회 정맥내 투여 - 3 mg/kg에서는 혈류량 감소가 관찰되었고, 5 mg/kg에서는 혈압 상승과 dP/dtmax 감소가 관찰되었음 - 3 및 5 mg/kg에서 혈장 중 R406 농도의 Cmax는 각각 3.90 ± 0.25 및 6.02 ± 0.68 μmol/L이었음	×
	in vitro	- (목적) R406이 혈관에 직접적으로 미치는 작용 검토 - (결과) R406은 1 μmol/L까지 랫드 대동맥에 대해서 수축 및 이완 작용에 직접적으로 작용하지 않음	×
	in vitro	- (목적) R406이 인간 피하 저항동맥의 혈관 긴장에 미치는 영향 검토 - (결과) 1 μmol/L까지 인간 피하동맥의 혈관 긴장에 직접적인 영향을 미치지 않음. 한편 U46619 유발성 혈관 수축 반응을 감소시킴	×
	in vitro	- (목적) R406이 관혈류량, 심박수 및 심수축력에 미치는 영향에 관하여 랫드의 Langendorff 관류심 표본을 이용하여 검토 - 본 시험은 순환 혈행 동태 및 신경성 조절 등의 요인을 배제한 조건에서 R406이 심기능에 미치는 영향을 검토	×

		- (결과) R406 10, 30, 100, 300 nmol/L까지 어떤 파라미터에도 영향을 미치지 않음	
	in vivo (R406, IV)	- (목적) NO 의존성 혈관내피 기능에 미치는 영향 평가 마취 수컷 SD 랫드(n=5-7/group)에 R406을 0(부형제 대조) 또는 4.5 mg/kg 단회 정맥내 투여하고, 대퇴동맥폐색에 따른 반응성 충혈 후의 혈류 증가, 아세틸콜린으로 유발된 혈관 이완, 또는 VEGF로 유발된 혈관 이완 및 혈압 저하 작용에 대한 영향을 평가 - (결과) R406은 모든 실험 조건에서 수축기 및 확장기 혈압을 상승시킴 - R406은 동맥폐색에 따른 반응성 충혈 후 혈류 증가에 대하여 동맥 혈류량 및 혈관 전도력(conductance)을 저하시키지 않았고 아세틸콜린 유발성 혈관 이완도 저해하지 않음. 이는 R406가 혈관내피 기능에 직접적인 영향을 미치지 않음 - 한편 R406은 VEGF 유발성 혈관 이완 작용을 저해함 - (목적2) 위 시험 조건과 동일 조건에서 NO 합성효소 저해제인 L-NAME의 작용 검토 - (결과2) 반응성 충혈 후 혈류 증가, 아세틸콜린 및 VEGF 유발성 혈관 이완 전부를 저해함 - (결론) R406에 의한 혈압 상승 작용은 항상적으로 방출되는 VEGF의 작용 저해에 기인하는 것이고, R406은 혈관내피 기능에 직접적인 영향을 미치지 않음 - 4.5 mg/kg에서 혈장 중 R406 농도의 Cmax는 7.24 ± 0.25 μmol/L임	×
	in vitro	- (목적) 인간 미소혈관 내피세포에서 VEGF 유발성 NO 합성에 미치는 영향 평가 - (결과) R406 처리로 VEGF 유발성 NO 합성이 저해되고, 그 IC50 값은 0.34 μmol/L이었음 - 또한, R406은 VEGF 유발성 Erk1/2, eNOS 및 AKT의 인산화를 같은 정도의 효력으로 저해함	×
	in vivo (R788, 단회)	- (목적) R788 유발성 혈압 상승에 대한 적절한 치료법 검토 - (결과) 무마취 수컷 SD 랫드에 R788 100 mg/kg의 단회 경구투여에서 투여 20시간 후까지 지속적으로 혈압 상승이 관찰되었음 - R788 경구투여 후에 혈장 중 약물 농도와 상관성 있는 급격한 혈압 상승이 관찰되었음 - 캅토프릴(안지오텐신 변환효소 저해재의 항 고혈압약)의 사전 투여는 혈압 베이스라인 값을 저하시켰지만, R778에 의한 혈압 상승을 직접적으로 억제 하지 않음 - (결론) R778에 의한 혈압 상승은 레닌- 앤지오텐신계를 저해하면 저하시킬 수 있지만, 혈압 상승 작용에 직접 작용하는 것이 아니라 혈압 베이스라인 값 저하로 인한 것임	×
	in vivo (conscious telemetered)	- (목적) 니페디핀(고혈압이나 협심증과 같은 관상동맥질환에 사용됨) 및 R788을 병용 투여했을 때의 심혈관계 파라미터(혈압, 심박수, 심전도) 및 심부체온에 대한 영향 평가 - 무마취 수컷 SD 랫드(n=6/group)에 니페디핀 10 mg/kg을 R788 100 mg/kg과 동시 투여하거나 또는 동일 용량의 R788 투여 2시간 후에 니페디핀을 투여하고, 투여72시간 후까지 심혈관계 파라미터를 측정함 - 동시 투여한 경우 R788에 의한 혈압 상승이 관찰되지 않음 - 후속 투여도 R788dp 의한 혈압 상승이 관찰되지 않음 - R778과 니페디핀의 병용 투여가 혈장 중 R406 농도의 평균 Cmax에 미치는 영향이 관찰되지 않음	×

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

5.4.1.1. In vitro

- MDR-MDCK 세포에서 겉보기 막투과계수는 8.09~9.60×10^{-6}cm/s, 배출비 0.8, p-gp를 경유한 배출은 거의 없음
- Caco-2 세포에서 겉보기 막투과계수는 0.1, 1.0, 3.0 μmol/L에서 각각 5.02, 6.09, 2.63×10^{-6}cm/s로 양호한 막투과성을 보임. P-gp 저해제인 퀴니딘 및 케토코나졸 존재시 배출비 감소로, P-gp 기질임을 확인(배출비가 3.9→2.3 및 1.6)

5.4.1.2. In vivo

5.4.1.2.1. 단회투여

- CD-1 마우스(n=4/time point)에 R788 CMC 현탁액 250, 450, 600, 750 mg/kg 경구 투여 후, 신속히 R406 검출되었으며 투여 24시간 후까지 혈장에서 R406 관찰됨. 600 mg/kg 까지 암수 모두 용량에 비례하여 AUCinf 및 Cmax가 증가함. 10 mg/kg 경구 투여 시 생체이용률 60.1%
- SD 수컷 랫드(n=3/group)에 포스타마티닙칼슘염 5 및 50 mg/kg 경구 투여 시, 용량 비례로 R406 노출량 증가, 5 mg/kg 경구 투여 시 R406 생체이용률 57.0%
- 암컷 뉴질랜드 화이트 토끼(n=3/group)에 포스타마티닙 칼슘염 CMC 현탁액 6.25 및 40 mg/kg 경구 투여 시, 혈장 중 R406 농도 신속히 상승 및 용량 증가와 함께 노출량 증가
- 암/수 필리핀 원숭이(n=3/group)에 R406 TPGS 용액 15 mg/kg 경구 투여 시 R406 노출량은 암수 같은 정도였음. 포스타마티닙 칼슘염 15 mg/kg 경구 투여 시 암컷 원숭이의 노출량이 수컷 원숭이보다 높았음. 모든 용량 R788 투여군의 1일차의 R406 노출량은 암/수 동일. 포스타마티닙 칼슘염 경구투여시 R406의 생체이용률은 80.0%

5.4.1.2.2. 반복투여

- CD-1 마우스(n=4/time point)에 R788 1일 2회 3주간 5, 15, 50, 150 mg/kg 용량으로 경구 투여 시 R406 노출량은 용량 의존적으로 증가, Tmax는 1h~2h, 투여 91일차 노출량 축적비는 수컷에서 1.1~2.6, 암컷에서 1.1~1.5
- SD 랫드(n=4/sex/group)에 1일 2회 26주간 2.5, 8.5, 30 mg/kg 용량으로 경구 투여 시 1회 또는 2회차 투여 후 2시간 이내 Cmax 도달. 암/수 모두 용량 증가에 따른 AUC0-24 및 Cmax 증가 관찰. 암컷 랫드의 R406 노출량은 수컷 랫드의 약 2배. 투여 182일차 축적률은 수컷에서 1.3~1.9, 암컷에서 1.0~2.3
- 뉴질랜드 화이트 토끼(n=6/group)에 R788 5, 11, 25 mg/kg 용량으로 1일 2회 13일간(GD7~19) 경구 투여 시 투여 13일차 R406의 AUC0-24 및 Cmax는 용량 의존적으로 증가, 13일차 축적률은 1.0~1.6
- 필리핀원숭이(n=4/sex/group)에 R788 2.5, 8.5, 30 mg/kg 용량으로 1일 2회, 39주간 경구 투여 시 R406은 2시간 이내 Cmax 도달, 암/수 원숭이 모두 용량 의존적인 AUC0-24 및 Cmax 증가 관찰. 1일차 암/수 노출량 차이 없지만, 182일차 및 273일차에 암컷 원숭이의 Cmax 및 AUC0-24가 약간 높음. 축적은 확인되지 않음

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

5.4.2.1. 혈장 단백질 결합

- 마우스, 랫드, 토끼, 원숭이(수컷, 암컷), 인간 혈장에서 R406의 혈장 단백질 결합률은 98.6%, 97.9%, 99.5%, 98.4%, 98.5%, 98.3%
- 인간 혈청 알부민 및 정제 α1-산성당단백질에 대한 [^{14}C]R406(100~400 ng/mL)의 결합률은 각각 96.3%, 75.5%

- [^{14}C]R406은 인간 적혈구에 분포, 혈액/혈장 중 농도비는 저농도(50, 500 ng/mL)에서 2.6, 최고 농도(2000 ng/mL)에서 1.9로 혈구 이행성에서 포화
- 모든 동물종에서 분포용적은 0.31~1.16 L/kg로 혈관 외 분포가 시사. 인간의 경우 정상상태의 분포용적은 256L

5.4.2.2. 조직 분포

- 수컷 알비노 SD 랫드(n=3) 및 유색 LE 랫드(n=6)에 [14C]R788 20 mg/kg 경구 투여 후 QWBA 분석 시, 1시간에 소장(3408.117μCi/g) > 위(1681.297μCi/g) > 담즙(35.657μCi/g) > 방광(106.055μCi/g) > 간(11.526μCi/g) > 갈색지방조직(7.592μCi/g) 순서로 검출, 중추신경계에서는 4시간 이후 정량 한계 미만 수준임. 24시간에 대부분 소화기관(소화관 내용물, 담즙, 방광)에 방사능 잔존
- 랫드(n=1)에 R788 5, 12.5, 25 mg/kg 용량으로 1일 2회 GD6~17일까지 12일간 경구 투여 후 임신 21일차에 추가 투여 진행. 25 mg/kg 용량에서 투여 1시간 후 모체 및 태자 혈장 중 R406 농도는 각각 1610, 206 ng/mL. 모체/태자 혈장 농도비는 4.9~10.5
- 토끼(n=1)에 R788 10, 22, 50 mg/kg 용량으로 1일 2회 GD7~19일까지 13일간 경구 투여 후 임신 29일차에 추가 투여 진행. 50 mg/kg 용량에서 투여 1시간 후 모체 및 태자 혈장 중 R406 농도는 각각 3703, 1070 ng/mL. 모체/태자 혈장 농도비는 0.9~14.8

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

5.4.3.1. 혈장 중의 대사체

- 마우스(n=3/sex/group)에 [^{14}C]R788 10 mg/kg 단회 경구 투여 시, R406은 혈장 중 주요 대사체. R406으로부터 생성된 주요 대사체는 R529의 글루쿠론산 포합체(M17)임. R406의 탈다이아메틸체의 다이글루쿠론산 포함체(M11, 노출량의 3.9%), R406의 N-탈트리메톡시페닐체(M26, 총 노출량의 2.4%) 및 2종류의 미지 대사체(총 노출량의 2.3%) 관찰됨
- 수컷 랫드에 R788 60 mg/kg 용량으로 단회 경구 투여 시, 혈장에서 R529외 글루쿠론산 포함된 대사체 2종류(R529의 클루쿠론산 포합체 M17, N-글루쿠론산 포합체 M24) 관찰됨. 암/수 랫드(n=1/sex/group)에 [^{14}C]R788 5 mg/kg 용량으로 1일 2회 5일간 투여 시, 혈장 중 주요 대사체는 R529의 글루쿠론산 포합체 및 R406의 N-글루쿠론산 포합체임. R391(R406-메타-ㅇ탈메틸체)의 글루쿠론산 포합체(M18, 총 노출량의 1.8%) 및 R406의 N-글루쿠론산 포합체(M19, 총 노출량의 1.8%), R406의 N-탈다이메틸피리도옥사지논체(M27, 총 노출량의 2.7%) 관찰됨
- 암컷 토끼(n=3/group)에 [^{14}C]R788 5 mg/kg 용량으로 단회 경구 투여 시, 혈장 중 정량 가능한 대사체는 R406, R529의 글루쿠론산 포합체(M17), R391의 황산 포합체(M28, 총 노출량의 6.7%)가 관찰됨
- 원숭이(n=1/sex/group)에 R406 15 mg/kg 용량으로 1일 2회 14일간 투여 또는 [^{14}C]R788 12 mg/kg 용량으로 단회 경구투여 시 혈장에 주로 R406 존재
- 인간에 [^{14}C]R788 150 mg/kg 용량으로 단회 경구 투여 시 혈장에 주로 R406 존재. 각 대사체 노출량은 R406 총 노출량의 3% 미만으로 R406의 N-글루쿠론산 포합체(M20), R529의 글루쿠론산 포합체(M15), R529의 황산포합체(M18)관찰됨

5.4.3.2. 요, 분변, 담즙 중의 대사체

- 마우스에 [^{14}C]R788 10 mg/kg 용량으로 단회 경구 투여 시, 요에서 주요 대사체는 R406의 탈다이메틸체의 다이글루쿠론산 포합체(M11), R529의 글루쿠론산 포합체(M17), R529의 황산 포합체(M23) 관찰. 분변에서 주요 대사체는 N-탈트리메톡시페닐체(M26), R406의 N-탈다이메틸피리도옥사지논체(M27), R529의 황산 포합체(M23), 미변화체, R406 관찰
- 수컷 랫드에 [^{14}C]R406 15 mg/kg 용량으로 단회 경구 및 1 mg/kg 용량으로 정맥 투여 시 요와 담즙 대사체 프로

파일은 동일. 요 및 담즙에서 주요 대사체는 R529의 글루쿠론산 포합체(M3), R529의 황산 포합체(M5), R406의 글루쿠론산 포합체(M6)순으로 존재함. 분변에서 대부분 R529 관찰되었으며, R406 및 R406의 글루쿠론산 포합체 관찰

- 토끼에 [^{14}C]R788 5 mg/kg 용량으로 단회 경구 투여 시, 요에서 주요 대사체는 R529의 글루쿠론산 포합체(M17), 황산 포합체(M23), R391의 글루쿠론산 포합체(M18) 관찰. 분변에서 주로 M29 및 M30 관찰되었으며, 다수 미지 대사체, R406 N-탈트리메톡시페닐체(M26) 관찰
- 원숭이에 [^{14}C]R788 12 mg/kg 용량으로 단회 경구 투여 시, 담즙으로 투여 방사능의 68.9% 회수되었으며, 답즙에서 주요 대사체는 R529의 글루쿠론산 포합체(M633), R529의 황산 포합체(M537) 관찰됨. 분변에서 주요대사체는 M413, R406 관찰. 요에서 대부분은 R529의 글루쿠론산 포합체, R529의 황산 포합체, R406의 N-글루쿠론산 포합체 관찰
- 인간에 [^{14}C]R788 150 mg/kg 단회 경구 투여 시, 요에서 주요 대사체는 R406의 N-글루쿠론산 포합체(M20), R529의 글루쿠론산 포합체(M15), R529의 황산 포합체(M18) 관찰. 분변에서 주로 R406, R567(M26) 관찰됨

5.4.3.3. In vitro 대사체 시험

- 정제된 ALP(소 소장 유래)에서 포스타마티닙은 완전하게 R406으로 가수분해되었으며, 인간 소장 마이크로솜에서 포스타마티닙은 15분 이내에 완전히 대사되고 가수분해를 통해 R406을 생성함
- 인간 간 마이크로솜 및 전형적 CYP 저해제를 사용한 평가 결과, R406의 파라-O-탈메틸화에 CYP3A4가 관여함. 인간 CYP3A4 및 CYP2C9에서만 R406의 대사가 관찰되었으며, 인간 UGT1A9에 의해 R406의 N-글루쿠론산 포합체 생성, 요중에서 UGT1A9에 의해 N-글루쿠론산 포합체 생성, 혈장에서 UGT1A3 및 UGT1A4에의해 N-글루쿠론산 포합체 생성
- 인간 및 원숭이의 분변에서만 관찰되는 주요 대사체 R567은 O-탈메틸화 및 파라-탈하이드록시화에 의해 생성되며, 장내세균이 관여할 가능성으로, 포스타마티닙과 R406 및 R529를 인간 및 원숭이의 장내세균과 호기성 조건에서 배양한 결과, R529와 배양한 조건에서만 R567 생성. 원숭이 담즙 시료를 호기성 조건에서 장내세균과 배양시 R529 및 그 포합체는 완전히 R567로 변환

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 랫드에 [^{14}C]R406, 마우스, 토끼, 원숭이 및 인간에게 [^{14}C]R788 단회 경구 또는 정맥 투여 시, 모든 동물종에서 분변 배설률 약 80% 이상, 요배설률 최대 19.3% 요 배설률 관찰되었으며, 설별차이 없음

5.4.4.2. 담즙으로의 배설

- 담관에 캐뉼라 삽입한 수컷 랫드(n=3/group)에 [^{14}C]R406 정맥 투여 후 48시간 내에 83.9%가 답즙으로 배설 및 경구 투여 후 46.7%가 답즙으로 배설
- 담관에 캐뉼라 삽입한 수컷 원숭이(n=3/group)에 [^{14}C]R788 경구 투여 후 68.9%가 답즙으로 배설

5.4.4.3. 모유로의 배설

- 암컷 랫드에 R788 2.5, 12.5, 25 mg/kg 용량으로 1일 2회, 착상에서 수유를 거쳐 이유식 단계까지 경구 투여 시 유즙의 R406 농도는 모체 혈장 농도 보다 높았고, 유즙/혈장 농도비는 5.5~9.9이었음

5.5. 약동학적 약물 상호작용

5.5.1. CYP 저해/유도

(저해작용)

- R406은 파클리탁셀을 기질로하는 CYP2C8 활성에 가역적 저해 작용을 나타냄(IC50 31 μmol/L)
- R406은 CYP(CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP2E1)에 대해 NADH 존재/비존재시 시간 의존적 저해 작용을 나타내지 않음
- R788 병용(100 mg, 1일 2회 5일간 투여) 투여 시 심바스타틴의 AUC0-∞ 및 Cmax가 각각 66% 및 83% 상승
- CYP2C8에 대해 12.6%의 저해 및 약간의 시간 의존성 저해 작용을 나타냄

(유도작용)

- 인간 간 세포에서 R406(1~10 μmol/L)는 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 및 CYP2C19 활성을 증가시킴. 10 μmol/L 농도에서 CYP2C8만이 양성 대조물질의 40%를 넘는 유도를 보임
- 임상 약물상호작용 시험에서 피오글리타존의 약물동태에 미치는 CYP2C8 유도 영향 검토 시, AUC0-∞ 및 Cmax가 각각 18% 상승 및 17% 감소

5.5.2. UGT 저해

- R406은 UGT1A1에 대해 강한 저해 작용을 나타냄(IC50 0.4 μmol/L)

5.5.3. 수송체 영향

- (P-gp 기질) R406(0.1, 1, 3 μmol/L)은 P-gp 기질이지만 Caco-2 세포에서 P-gp를 경유한 [^{3}H]디곡신 수송에 저해 작용을 나타내지 않음. 포스타마티닙은 P-gp를 경유한 [^{3}H]디곡신 수송에 저해 작용을 나타냄(IC50 3.2 μmol/L)
- (BCRP 기질) 포스타마티닙 및 R406 모두 1 μmol/L에서 BCRP 기질 아님. 포스타마티닙 및 R406은 PBCRP를 경유한 [^{3}H]에스트론-3-설페이트 수송에 대하여 저해작용을 나타냄(IC50 각각 0.050 및 0.031 μmol/L)
- (OATP1B1 및 MPR2 저해) R406은 약한 저해 작용을 나타냄(IC50 40 μmol/L 초과). 기질인 에스트론-3-설페이트 사용 시 10 μmol/L에서 27% 저해작용을 나타냄
- (OATP1B3 기질/저해) R406(1 μmol/L)은 OATP1B3 기질이 아니며, OATP1B3을 경유한 CCK8 수송에 대하여 저해 작용을 나타내지 않음
- (OAT1 및 OAT3 기질/저해) in vitro 시험에서 R406(0.1, 1.0, 3.0 μmol/L)은 기질이 아님. [^{3}H]메토트렉세이트 수송에 대하여 저해 작용을 나타내지 않음(각각의 IC50 0.10~30 및 0.11~32 μmol/L)
- (OCT2 기질/저해) OCT2 기질이 아니고 OCT2를 경유한 [^{14}C]메트포르민 수송에 대하여 저해 작용을 나타내지 않음(11 μmol/L)
- (OATP1B1 기질/MATE1 및 MATE2-K 저해) R406(0.3 및 1 μmol/L)은 OATP1B1의 기질이 아님. MATE1 및 MATE2-K를 경유한 [^{14}C]메트포르민 수송에 대하여 저해 작용을 나타냄(IC50 값은 각각 2.29 및 0.195 μmol/L)

5.6. 약리에 대한 심사자 의견

(효력시험)

- R406은 ATP 존재하에 인간 Sky 활성에 대해 Ki값 30 nmol/L로 저해하였으며, 인간, 마우스, 랫드의 Sky 활성을 각각 IC50값 25, 30, 30 nmol/L로 저해하였음
- 또한, ITP 마우스 모델에서, 항 CD41 항체 또는 항 CD42 항체에 의해 유발되는 혈소판 수 감소를 R788 단회 경구 투여시 용량 의존적으로 억제하였음
- 자가면역에 대한 R406(1~50μmol/L)의 영향을 평가하였으며, 호중구의 migration, 백혈구의 세균 식작용, 세균으로 인한 백혈구의 순간산소 과소비(oxidative burst) 및 호중구의 살균 활성에 영향을 주지 않았음

- R406의 선택성 및 특이성을 평가하기위해 140종류의 각종 효소, 수용체, 수송체, 이온채널에 대한 결합 친화성을 평가하였으며, 아데노신 A3 수용체, 아데노신 수송체 및 모노아민 수송체에서 50% 이상의 저해율(R406 10μmol/L)을 보였고, 그 중 아데노신 A3 수송체에 대해 IC50값 80.6nmol/L로 강력한 저해작용이 나타났으며, 전기생리학적 시험을 통해서도 아데노신 A3 수송체에 대해 IC50값 18nmol/L로 강한 저해작용이 나타남
- 95종의 단백질 키나아제에 대한 R406의 저해 작용을 평가결과 유일하게 Ret 키나아제에 대해 Syk와 동등하게 저해되었으며, 종양 혈관 신생에 중요 역할을 하는 VEGF 수용체 2에 대해 생화학 분석결과 IC50값 43 nmol/L 및 세포 분석 결과 EC50값 333nmol으로 활성을 저해하는 것을 확인하였음. 해당 결과를 바탕으로 배태자 발생에서 신장 무발생을 포함한 기형, 주요 혈관 및 골격 발생의 변이 혹인 기형이 찰되었다는 회사의 결론이며, 사용상 주의사항 11. 전문가를 위한 정보, 4) 독성시험 정보, (5) 생식발생 독성시험항에 반영되어있음을 확인하였음
- 마우스 및 랫드에서 R406의 지혈 기능에 대해 평가하였으며, 랫드에서 약한 항 혈전 작용을 나타냈지만 마우스 및 랫드 모두 출혈시간에는 영향을 미치지 않음

(안전성약리시험)

- 중추신경계, 호흡계, 심혈관계 평가 결과, R406 베실산염 50 mg/kg에서 가벼운 정도의 활동성 저하가 관찰되었고, 원숭이 심혈관계 시험에서 동일 농도에서 약간의 심박수 감소 및 혈압 상승 경향이 관찰되었음. 호흡기에 대한 내약성은 양호하였음
- R788에 의한 혈압 상승 메커니즘을 분석 하였으며, R788 유발성 혈압 상승은 혈관 내피에서 생성되는 VEGF 유발성 일산화질소의 방출을 억제함으로서 혈관 이완을 저해하고 있다는 결론이었음. 다만, 반복투여 시험중에서 R406 농도와 혈압 상승 간에 직접적 관련성을 확인하였지만 휴약 기간 동안 베이스라인 값으로 회복되었으며, 혈압상승은 니테디핀, 아테놀롤, 캅토프릴 등과 같은 혈압 강하제 투여로 회복되었음을 확인하였음

(흡수·분포·대사·배설)

- 세포 단층막을 사용한 in vitro 시험에서 막투과성 검토 결과 PappA/B는 MDR-MDCK 세포 및 Caco-2 세포에서 각각 9.60 및 2.63~6.09×10-6 cm/s로 양호한 막투과성을 보임
- in vivo 시험에서 R788 또는 포스타마티닙 칼슘염을 경구 투여했을 때, 신속히 R406으로 변환되어 혈장내에 R788 또는 포스타마니팁이 검출되지 않았음. R788 또는 포스타마티닙 칼슘염을 원숭이에게 경구투여했을 때 생체이용률은 80.0%로 높았고, 인간에서는 54.6%였음
- 마우스, 랫드, 토끼, 원숭이, 인간의 혈장 단백질 결합률은 각각 98.6%, 97.9%, 99.5%, 98.5% 및 98.3%로 혈장 단백질 결합률은 높았으며, 정제 인간 혈청 알부민 및 정제 α1-산성당단백질에 대한 평균 결합률은 각각 96.3% 및 75.5%였음. R406의 분포용적은 모든 동물종에서 0.31~1.16 L/kg으로 혈관 외 분포가 예상됨
- 랫드 QWBA 시험에서 유색 및 알비노 랫드에 [^{14}C]R788을 경구 투여 시, 방사능 대부분 투여 후 1시간에 최고농도를 보였으며 4시간 내에 중추신경계를 제외한 조직에 광범위하게 분포하였음
- 정제 소 ALP(소 소장 유래)와 인간 소장 마이크로솜에 의한 포스타마티닙은 신속히 R406으로 변환되었으며, 인간의 간 마이크로솜에서 생성된 주요 대사체는 R406의 주요 대사 경로는 파라-O-탈메틸화(R529)(인간에서 주로 CYP3A4가 관여) 및 N-글루쿠론산 포합체(인간에서 주로 UGT1A9가 관여)이었으며, 인간에서 특이적인 대사체가 관찰되지 않음
- 인간의 요, 담즙, 분변 샘플에 총 회수율은 99.3%로 분변으로 80% 요로 19.3%로 대부분 분변으로 배설되었음
- R406은 주로 CYP3A4에 의하여 대사되므로 CYP3A 저해제(케토코나졸 및 베라파밀)의 영향을 검토하였으며, 그 결과 병용투여시 R406의 AUC 및 Cmax가 상승되었음
- in vitro 시험에서 R406은 CYP3A에 대해 가역적 저해 및 시간 의존적 저해작용이 나타났으며, 임상시험에서 CYP3A 기질인 미다졸람, 심바스타틴과의 병용투여시 AUC 및 Cmax가 상승되었음. 또한, R406은 UGT1A1에 강한

저해 작용을 나타냈지만 임상시험에서 경미한 변화가 나타났음

- 포스타마티닙은 CYP3A에 저해작용을 나타내지 않았고, R406의 N-글루쿠론산 포합체는 모두 CYP에 대해 저해작용을 나타내지 않음
- R406은 P-gp 기질이지만 P-gp를 경유한 [^{3}H]디곡신 수송에 저해 작용을 나타내지 않았으며, 포스타마티닙은 P-gp를 경유한 [^{3}H]디곡신 수송에 대하여 저해 작용을 나타냄
- 포스타마티닙 및 R406은 BCRP 기질이 아니지만, BCRP를 경유한 [^{3}H] 에스트론-3-설페이트 수송에 대하여 강한 저해 작용을 나타냈음
- R406은 OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K 기질이 아니지만, OATP1B1 및 MRP2 및 MATE1, MATE2-K에 대해 각각 IC50 값은 40 μmol/L, 2.29μmol/L, 0.195μmol/L로 수송체에 대해 저해 작용이 나타났음. 특히 MATE2-K 저해에 대해 R값이 Cut-off 기준을 초과하였지만 임상시험에서 우려는 확인되지 않음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 유럽, 미국, 일본에서 허가된 의약품으로 허가 당시 제출자료와 동일 자료 제출을 확인함

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 25건, 1상 20건, 2상 1건, 3상 4건
  - 신청 적응증을 입증하는 핵심임상시험: 3상 2건(시험 C788-047, C788-048)
  - 신청 적응증에 대한 장기연장 임상시험: 3상 1건(시험 C788-049)

6.3. 생물약제학시험

❖ **C788-054 시험 (2016.7.1.)**

❍ 아스트라제네카 제조 필름코팅정(3상, OFC-I정)과 파테온 제조 필름코팅정(시판, OFC정)과의 동등성 입증

- 용량: 150 mg 정제
- 피험자: 42명 중 40명 완료
- 결과

Parameter	Geometric Mean CV%			
	Treatment R1 (N=42)	Treatment R2 (N=41)	Pooled R (N=83)	Treatment T (N=40)
$AUC_{0\text{-}inf}$	7120	7310	7220	7080
(ng·h/mL)	38.6	32.1	35.3	36.7
C_{max}	582	604	593	550
(ng/mL)	55.0	47.6	51.1	57.0
t_{max} (h)a	2.00	2.00	2.00	1.50
	(1.00, 4.02)	(1.00, 4.00)	(1.00, 4.02)	(1.00, 4.00)
$t_{1/2\ \lambda z}$ (h)	15.4	15.7	15.5	15.0
	24.7	34.7	29.8	28.1

a Data presented are median (minimum, maximum)

Treatment R1 (Reference): one AstraZeneca Pharmaceuticals (AZN) manufactured orange film-coated (OFC) 150 mg fostamatinib tablet;

Treatment R2 (Reference): one AZN manufactured OFC 150 mg fostamatinib tablet;

Treatment T (Test): one Patheon manufactured OFC 150 mg fostamatinib tablet;

Pooled R: R1 and R2 combined.

• 동등성 판정

Parameter (units)	Treatment	n	Geometric LS Mean	T/R Ratio (%)	90% CI	CV%	Swg	Equivalence Interval	Outcome
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng∢h/mL)	T	40	7069						
	R	80	7100	99.57	(92.72, 106.94)	18.9	0.1871	(80.00, 125.00)	Pass
C_{max} (ng/mL)	T	40	551.6						
	R	80	581.1	94.93	(84.11, 107.14)	32.4	0.3157	(78.67, 127.12)	Pass
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng∢h/mL)	T	40	6871						
	R	80	6891	99.71	(92.78, 107.16	19.2	0.1900	(80.00, 125.00)	Pass

→ 동등

❖ **D4300-019 시험**

○ 포스타마티닙 OFC-I정 150 mg 개발 정제간의 동등성 입증

• 용량: 150 mg 정제

• 피험자: 28명 중 26명 완료

• 결과

					Pairwise Comparisons		
Parameter (units)	Treatment	n	Geometric LS Mean	90% CI	Pair	Ratio %	90% CI
AUC (ng∢h/mL)	A	28	7263	(6652,7931)	A/C	103.71	(93.35, 115.22)
	B	28	7107	(6509, 7761)	B/C	101.48	(91.33, 112.76)
	C	27	7003	(6397,7667)			
Cmax (ng/mL)	A	28	620.1	(531.3, 723.8)	A/C	102.07	(84.83, 122.80)
	B	28	593.5	(508.6, 692.7)	B/C	97.69	(81.18, 117.56)
	C	27	607.6	(518.2,712.4)			

→ 동등

❖ **D4300-020 시험**

○ 13% 포스타마티닙 vs 38% 포스타마티닙 정제간의 동등성 입증 (2상 → 3상)

• 용량: 100 mg 정제, 150 mg 정제

• Part A (fasted)

- Treatment A: 2정 50 mg MCC-based 13% drug-loaded tablets
- Treatment B: 1정 100 mg mannitol-based 38% drug-loaded tablet
- Treatment C: 3정 50 mg MCC-based 13% drug-loaded tablets
- Treatment D: 1정 150 mg mannitol-based 38% drug-loaded tablet

• Part B (fed)

- Treatment E: 3정 50 mg MCC-based 13% drug-loaded tablets
- Treatment F: 1정 150 mg mannitol-based 38% drug-loaded tablet

• 결과

Parameter (units)	Treatment	n	Geometric LS Mean	Pairwise Comparisons		
				Pair	Ratio %	90% CI
AUC (ng⋖h/mL)	A	44	4966			
	B	44	5468	B/A	110.10	(103.30, 117.36)
	C	43	7710			
	D	42	7669	D/C	99.47	(93.21, 106.15)
	E	44	9372			
	F	43	8597	F/E	91.73	(84.85, 99.17)
Cmax (ng/mL)	A	44	4820			
	B	44	5320	B/A	110.38	(103.24, 118.02)
	C	43	7549			
	D	42	7460	D/C	98.82	(92.31, 105.78)
	E	44	9125			
	F	43	8361	F/E	91.62	(84.48, 99.36)

→ 동등

6.4. 임상약리시험

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

[흡수]

- 전구체인 R788(포스타마티닙)을 경구투여하면, 대부분이 활성 모체인 R406으로 전환되어, 포스타마티닙의 전신 노출은 극히 적음

- 여러 제1상 임상시험에서 포스타마티닙의 혈장 농도는 투여 후 4시간까지 일부 시점에서 극히 소수의 시험 대상자에서만 정량 가능했고, R406의 혈장 농도와 비교해 극히 낮았음. 이 결과는 in vitro 시험 및 비임상시험 결과와 일치했고, 경구투여된 R788의 대부분은 소장의 알칼리성 인산 분해 효소에 의해 신속히 R406에 대사되어, 포스타마티닙의 전신 노출은 미미한 것으로 나타났음. R406은 중간 정도에서 높은 정도의 막투과성을 나타냈음

- (C406-001 시험)

- (Part A) R406을 80 mg – 600 mg 단회 경구 투여 시, Tmax 범위가 1.10 ± 0.22 hr에서 1.50 ± 0.45 hr로 빠르게 흡수되었으며, 80 mg - 400 mg까지 용량 의존적 노출도가 증가하였으며, 400 mg - 600 mg 사이에는 노출도 차이가 미비하였음

PK Parameters	R940406				
	80 mg (n=5)	250 mg (n=5)	400 mg (n=6)	500 mg (n=5)	600 mg (n=6)
Tmax (h)	1.30+0.27	1.20+0.27	1.50+0.45	1.10+0.22	1.25+0.27
Cmax (ng/mL)	501+128	2030+489	3410+745	3660+713	3920+888
$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	4410+997	18100+2930	34900+14600	29600+6270	36600+7760
t1/2 (h)	14.5+3.90	14.9+3.56	17.8+10.6	20.9+5.81	12.9+5.94

- (Part B) 100, 200, 300 mg bid 반복 투여에서도 용량 의존적 노출이 관찰되었음. Day 1과 Day 7 모두 100 mg과 200 mg 사이에 용량-비례적 Cmax와 AUC0-24 증가를 보였으며, 300 mg은 특히 Day 7에 용량-비례적 증가보다

높은 비율로 Cmax와 AUC0-24가 증가하는 것이 관찰되었음(Day1에서 Day 7까지의 축적 비율이 100 mg과 200 mg은 약 2.4배이나, 300 mg은 3.7배임). 즉 200 mg 이하로 용량-비례적 PK 양항을 보임. 100 mg과 200 mg은 겉보기 정상상태에 3-4일에 도달하나, 300 mg은 5-6일에 도달하였음

PK Parameters	R940406		
	100 mg (n=6)	200 mg (n=6)	300 mg (n=6)
Day 1			
Tmax (h)	1.33+0.41	1.08+0.38	1.50+0.45
Cmax (ng/mL)	866+398	1710+373	3240+868
AUC 0-24 (ng*h/mL)	5420+1570	9380+1350	21600+1460
Day 7			
Tmax (h)	1.08+0.20	1.17+0.52	1.25+0.52
Cmax (ng/mL)	1560+112	2640+504	7620+2350
AUC 0-24 (ng*h/mL)	12900+2820	22700+8660	79800+20900
AUC ss (ng*h/mL)	18800+4040	31500+9440	106000+24900
Ro	2.44+0.51	2.42+0.82	3.69+0.93
Rlin	1.52+0.25	1.44+0.21	1.93+0.68
t1/2 (h)	15.3+6.65	14.5+6.13	14.1+3.05

● (D4300-027 시험)

Parameter (unit)	Statistic	R406 (N = 10)	[14C] R406 (N = 9)
AUC (ng⋖h/mL)	Geo. mean (CV%)	4430 (64.5%)	6.35 (25.1%)
Cmax (ng/ml)	Geo. mean (CV%)	313 (81.0%)	1.35 (24.8%)
Tmax (h)	median (min,max)	1.95 (0.5,3.5)	-
t1/2 (h)	Geo. mean (CV%)	15.5 (36.0%)	15.3 (30.2%)
MRT (h)	Geo. mean (CV%)	22.2 (43.4%)	16.3 (33.5%)
MAT (h)	Geo. mean (CV%)	2.8 (186.7%)	-
F (%)	Geo. mean (CV%)	54.6 (42.4%)	
	(90% CI)	(42.48, 70.29)	-
CL (L/h)	Geo. mean (CV%)	-	15.7 (25.3%)
Vz (L)	Geo. mean (CV%)	-	345 (39.2%)
Vss (L)	Geo. mean (CV%)	-	256 (37.4%)

- 포스타마티닙 150 mg 경구 투여 후 R406의 절대 생체이용률 평균은 약 55% (90% CI: 42.48, 70.29)이었음

● (C788-049 시험)

- 지속성/만성 ITP 환자를 대상으로 진행한 연장시험에서 150 mg bid 포스타마티닙을 다회 투여한 환자에서 건강한 피험자를 대상으로 측정한 R406 항정상태의 노출률이 유사하였음
- AUC0-12는 5450 ± 2210 ng*h/mL로 AUCss는 11000 ng*h/mL로 예측됨

[분포]

● (D4300-027 시험) [14C]R406로부터 계산된 Vz, Vss 평균 345 L, 256 L이었음

[대사]

- (D4300-027 시험) 혈장 중 대부분의 방사능은 R406과 관련하였으며, R788은 매우 적은 양이 관찰되었음. 대사체도 적은 양이 관찰되었으며, 이들 대사체는 Desmethyl R406 대사체(R949529)의 O-glucuronide, R406-N-glucuronide, R949529-sulfate로 확인되었음.

[배설]

- (D4300-027 시험) [^{14C}]R406로부터 계산된 CL 평균은 15.7 L/h 이었으며, 반감기는 15.3 h이었음

- (C788-014 시험)

- 투여 후 102시간까지 소변과 대변을 통해 총 방사능이 배출되었으며, 총 평균 회수율은 99.3%이었음. 주요 배설 경로는 대분으로 보임 (대변: 80%, 소변: 19.3%). 소변에서 활성 의약품 성분(R406)은 0.1% 미만으로 소량이었음
- 소변의 주요 대사체는 R406-N-glucuronide로 투여량의 13.9%에 해당하였음
- 대변으로의 주요 대사체는 M26 (30.6%, R406의 3,5-benzene diol), R406 (29.85)이었음. R788은 대변에서 측정되지 않았음

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

[성별 영향]

○ (C788-003 시험)

• 20일 간 R788 다회 투여 시, 7일 째 여성과 남성의 PK 비교

	Female (n=4 active)	Male (n=4 active)
Age (y)	55.5+5.00	26.3+2.99
Weight (kg)	74.3+9.84	70.0+6.04
Tmax (h)	4.75+7.5	4.75+7.5
Cmax (ng/mL)	2090+955a	1952+831
AUC 0-24 (ng*h/mL)	35800+14400	25500+8920
AUC ss (ng*h/mL)	33800+13600	25300+9150
Ro	5.19+1.53	2.89+0.48
Rlin	1.50+0.32	1.56+0.33
t 1/2 (h)	22.6+18.4	8.75+4.68

- 여성에서 더 높은 노출을 보이나, 연령의 차이 및 피험자 수로 정확한 판단 어려움

○ (C788-013 시험)

• 4일 간 R788 다회 투여 시, 4일 째 여성과 남성의 PK 비교

	R788 100 mg bid		R788 300 mg bid	
	Females (n=22)	Males (n=28)	Females (n=23)	Males (n=29)
AUCss (ng*h/mL)	12900 ± 3580	10600 ± 2350	54300 ± 19200	40600 ± 14600
AUCss/Dose/Seight (ng*h/mL/mg/kg)	8610 ± 2380	8520 ±1860	11700 ± 3440	10900 ± 3540

- 두 용량 모두 여성에서 더 높은 노출을 보였으나, 체중으로 보정하였을 때 그 차이가 사라짐
- 이는 여성의 낮은 체중과 체중 대비 높은 투여용량으로 인한 것임을 알 수 있음

[인종 영향]

❍ (C4300-007 시험)

• 단회 투여 시, 동양인(일본)과 백인의 PK 비교

Treatment Group	Statistic	Cmax (ng/mL)	tmax* (h)	AUC (ng.h/mL)	AUC0-t (ng.h/mL)	AUCtau (ng.h/mL)	t1/2 (h)
150 mg Japanese	n	12	12	12	12	12	12
	Geo Mean	626	1.5	5870	5730	4500	12.6
	GCV (%)	39	(1-4)	27.6	27.1	31.6	34.9
150 mg White	n	12	12	12	12	12	12
	Geo Mean	431	1.5	4620	4480	3400	12.7
	GCV (%)	47.7	(0.5-4)	32.8	32.9	34.1	42.8

- 백인보다 일본인에서 150 mg 단회 투여 시 Cmax는 ~45%, AUC는 ~27% 더 높았음

• 다회 투여 시, Day 10에 동양인(일본)과 백인의 PK 비교

Treatment Group	Statistic	Cmax ss Day 10 (ng/mL)	tmax ss* Day 10 (h)	AUC0-t Day 10 (ng.h/mL)	AUCss Day 10 (ng.h/mL)	t1/2 Day 10 (h)	Rac(Cmax)	Rac(AUC)
150 mg Japanese	n	11	11	11	11	11	11	11
	Geo Mean	643	4	7480	5900	14.3	1.01	1.26
	GCV (%)	37	(1-6)	34.7	33.5	30.6	38.4	25.3
150 mg White	n	12	12	12	12	12	12	12
	Geo Mean	520	2	6670	4980	12.7	1.21	1.46
	GCV (%)	45.2	(1-4)	46.8	37.9	45.4	59.4	39.6

- 백인보다 일본인에서 150 mg 단회 투여 시 Cmax는 ~24%, AUC는 ~18% 더 높았음

[신 기능 영향]

❍ (D4300-009 시험)

• 단회 투여 시, 정상 신 기능을 가진 그룹과의 PK 비교

				Comparison to normal renal function group (Group 1)	
Parameter	Renal group	N	Geometric LS mean	Ratio (%)	90% CI
AUC (ng*h/mL)	Group 1	8	7384		
	Group 3	6	5786	78.36	(52.40, 117.18)
	Group 5	8	5451	73.83	(50.86, 107.16)
Cmax (ng/mL)	Group 1	8	693.9		
	Group 3	8	400.7	57.74	(35.81, 93.10)
	Group 5	8	429.8	61.94	(38.49, 99.69)

Group 1: Normal renal function (CLCR >=80 mL/min; 150 mg)
Group 3: Moderate RI (CLCR >=30 mL/min but < 50 mL/min; 150 mg)
Group 5: End stage (Currently requiring dialysis)

- 정상 신기능 피험자와 비교 시, 중등증 신기능 환자 및 ESRD 환자에서 AUC를 제외한 노출도가 낮았음
- t1/2λz와 tmax는 유사하였음
- 크레아티닌 청소율과 R406 노출 간에 주요한 관계는 regression analysis에서 확인되지 않았음

→ 신 기능에 따라 R406 PK에 대한 영향은 정상 신 기능 피험자와 동등하였음

- 신 기능에 따라, R406의 신장 배출은 미비하였으나, R406 N-glucuronide의 신장 배출은 신 기능이 감소함에 따라 감소하였음 (정상 신 기능 환자 대비 중등증 신 장애 및 ESRD 환자에서의 평균 Ae는 1.94배 및 28.4배 높았음)

• ESRD 그룹에서 투석 전후에 포스타마티닙 투여 시, PK 비교

				Comparison Period 1/Period 2	
Parameter	Period	N	Geometric LS mean	Ratio (%)	90% CI
AUC (ng*h/mL)	Period 1	8	5451		
	Period 2	7	6805	80.11	(52.76, 121.64)
Cmax (ng/mL)	Period 1	8	407.4		
	Period 2	8	529.4	76.95	(48.88, 121.12)

Treatment Period 1: Group 5, 150 mg (3 x 50 mg tablets) fostamatinib on Day 1, after completion of dialysis session;
Treatment Period 2: Group 5, 150 mg (3 x 50 mg tablets) fostamatinib on Day 1, prior to the start of dialysis session.

- ESRD 환자에서는 투석 후 포스타마티닙 투여 시 R406의 AUC와 Cmax가 더 낮았음
- 투석에 의해 제거되는 R406의 양은 0.216 mg (투여량의 1% 미만)으로 소량이었음

[간 기능 영향]

❍ D4300-010 시험

• 단회 투여 시, 정상 간 기능을 가진 그룹과의 혈장 중 총 R406 PK 비교

				Comparison to normal subjects	
Parameter	Hepatic groupa	N	Geometric LS mean	Ratio (%)	90% CI
AUC (ng*h/mL)	Normal	8	8970		
	Mild	8	6387	71.21	(51.48, 98.49)
	Moderate	8	6858	76.46	(55.28, 105.75)
	Severe	8	9490	105.80	(74.69, 146.33)
Cmax (ng/mL)	Normal	8	692.1		
	Mild	8	614.6	88.81	(60.63, 130.09)
	Moderate	8	602.3	87.02	(59.41, 127.48)
	Severe	8	582.1	84.11	(57.42, 123.20)

a Mild: mild hepatic impairment – Child-Pugh Category A. Moderate: moderate hepatic impairment – Child-Pugh Category B. Severe: severe hepatic impairment – Child-Pugh Category C. Normal: normal hepatic function.

- 노출 (AUC 및 Cmax)
  · 경증과 중등증 간장애 환자군에서는 정상 간 기능에 비해 낮은 노출률(AUC 및 Cmax)을 보였음
  · 중증 환자는 Cmax는 정상 간 기능 피험자군에 비해 낮으나, AUC는 유사하였음
- Tmax: 경증 및 중등증의 간 장애 환자에서 tmax 중앙값(2.5h 및 1.75h)은 정상 간 기능 피험자 (1.5h)에 비해 조금 더 길었음
- t1/2λz: 경증 및 중등증의 간 장애 환자에서의 t1/2λz 기하학적 평균(약 16h)은 정상 간 기능 및 중증 간 장애 환자(약 19h)보다 짧았음

→ R406 PK에 대한 간 장애의 영향이 일관되게 관찰되지 않았음 (Regression analysis에서 의미 있는 관계 관찰되지 않았음)

- 중증의 간 장애 환자에서 비단백결합률 평균이 가장 높았으며, 따라서 AUCu와 Cmax, u가 가장 높았음 (정상 간 기능 피험자군 대비 각각 1.3, 1.7배)

• 단회 투여 시, 간 기능 별 소변 PK 파라미터

Parametera		Normal hepatic function (N=8)	Mild hepatic impairment (N=8)	Moderate hepatic impairment (N=8)	Severe hepatic impairment (N=8)
R406 Ae (ng)	Geomean	20400	10800	25400	37900
	CV%	66.3	46.6	43.9	143.8
R406 ClR (mL/h)	Geomean	2.85	1.95	4.29a	5.38
	CV%	51.7	41.1	56.1	127.8
R406 N-Glucuronide Ae (mg)	Geomean	14.6	17.2	16.9	26.4
	CV%	29.6	20.0	41.9	42.2

a M=7

- R406의 소변 배출은 모든 그룹에서 미비하였음. 그러나 종등증 및 중증의 간장애 환자에서의 신장 배출값은 정상 간 기능 및 경증의 간 장애 환자에 비해 높은 경향이 있었음.
- R-406 N-glucuronide 배출량은 경증 및 중등증 간 장애 환자에서 약간 증가하였으며, 중증 간 장애 환자에서는 상당히 증가하였음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

❖ **식이 영향 (D4300-019 시험)**

• R406 PK 파라미터 통계적 분석

Parameter (units)	Treatment	n	Geometric LS Mean	90% CI	Pairwise Comparisons Pair	Ratio %	90% CI
Treatment C versus D (Fasted versus fed)							
AUC (ng∢h/mL)	C	13	6561	(5483,7850)	D/C	123.26	(102.13, 148.77)
	D	13	8087	(6749,9690)			
Cmax (ng/mL)	C	13	594.3	(450.3,784.3)	D/C	114.53	(88.68, 147.91)
	D	13	680.6	(546.0,848.5)			
Treatment E versus G (Fasted versus fed)							
AUC (ng∢h/mL)	E	14	9575	(7869,11650)	E/G	113.96	(98.88, 131.33)
	G	14	8403	(6715,10510)			
Cmax (ng/mL)	E	14	754.5	(668.9,851.1)	E/G	93.41	(77.30, 112.88)
	G	14	807.8	(621.5,1050)			

- 건강한 피험자를 대상으로 150 mg R788 OFC-I정을 공복과 식후(고지방식이)에 투여하였을 때, 식후에 AUC가 23%, Cmax가 15% 높았음.
- 50 mg microcrystalline cellulose-based 13% durg-loaded tablets을 이용하였을 때에는, 식후가 14% 증가, Cmax는 7% 감소하였음

→ 위 결과를 통해, 식이 영향이 유의적이지 않았으므로 식사 유무와 상관 없이 투여 가능함

❖ 약물 상호작용

[강한 CYP3A4 억제제]

○ 케토코나졸 (C788-001 시험)

• R788 80 mg 단독 단회 투여와 R788 80 mg + 케토코나졸 병용 PK 파라미터

Treatment	n	R940406 PK Parameters		
		Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC0-∞ (ng*h/mL)
80 mg R935788 + Placebo	8	1.38 ± 0.44	328 ± 45.7	3770 ± 735
80 mg R935788 + Ketoconazole	8	1.69 ± 0.46	454 ± 83.7	7770 ± 2410

- R788 80 mg과 케토코나졸 병용 시,
  · R406 혈장 노출 증가하였음 (AUC0-∞: 102%, Cmax: 37% 증가)
  · Terminal T1/2 평균 증가하였음 (14.2 h → 18.4 h)

→ 케토코나졸은 CYP3A4 매개 대사를 저해함으로써, R406 노출을 증가시킴을 의미함 (케토코나졸 병용 유무와 상관없이 R788의 노출은 미비하였음)

[보통의 CYP3A4 억제제]

○ 베라파밀

• 포스타마티닙 단독과 포스타마티닙 + 베라파밀 병용의 R406 PK 비교

Parameter (units)	Treatment	N	Geometric LS Mean	Ratio (%)	90% CI
AUC (ng*h/mL)	Fostamatinib Alone	13	6464		
	Fostamatinib + Verapamil	13	9007	139.33	(107.79, 180.11)
Cmax (ng/mL)	Fostamatinib Alone	14	574.8		
	Fostamatinib + Verapamil	14	608.6	105.90	(78.12, 143.55)

- 베라파밀과의 병용 시,
  · R406 노출(AUC)은 약 40% 증가하였고, Cmax에 대한 베라파밀 효과는 미비하였음 (약 6% 증가)
  · T1/2는 41% 지연되었음 (13.5 h → 10.1 h)
  · Tmax에는 일관된 효과를 보이지 않았음

[강한 CYP3A4 유도제]

○ 리팜피신 (D4300-015시험)

• 포스타마티닙 단독과 포스타마티닙 + 리팜피신 병용의 R406 PK 통계 비교

Parameter (units)	Treatment	N	Geometric LS mean	Fostamatinib + rifampicin / fostamatinib alone	
				Ratio (%)	90% CI
AUC (ng*h/mL)	Fostamatinib Alone	15	6540		
	Fostamatinib + Rifampicin	15	1610	24.6	(19.1, 31.7)
Cmax (ng/mL)	Fostamatinib Alone	15	573		
	Fostamatinib + Rifampicin	15	234	40.9	(29.7, 56.3)

- 리팜피신과 포스타마티닙 병용 투여 시,
  · R406 노출(AUC 및 Cmax)이 감소하였음
  · Tmax 중앙값도 포스타마티닙 단독(2 h) 투여보다 리팜피신과 병용 시 짧아졌음 (1 h)
  · T1/2λz는 포스타마티닙 단독(15.0 h) 투여보다 리팜피신과 병용 시 짧아졌음 (10.8 h)

→ CYP3A4 유도제인 리팜피신의 다회 투여는 R406(CYP3A4 기질)에 영향을 주었음

[CYP3A4 및 BRCP Substrate]

○ 미다졸람

• 미다졸람 단독과 미다졸람 + R788 병용의 미다졸람 생체이용률 비교

Ln-Transformed Data									
PK Variable	LS Mean		Geometric Mean			90% CI	P -values	Power of ANOVA	ANOVA % CV
	Day 8	Day 1	Day 8	Day 1	% Ratio	(LL, UL)			
Cmax	3.734	3.647	41.84	38.35	109.10	(95.25, 124.96)	0.2775	0.9671	21.35
AUC_{0-24}	4.834	4.624	125.71	101.92	123.34	(111.23, 136.76)	0.0030	0.9987	16.17
$AUC_{0-\infty}$	4.878	4.658	131.37	105.40	124.64	(112.32, 138.30)	0.0022	0.9986	16.28

- Day 1(미다졸람 단독)과 Day 8(미다졸람 + R788)의 미다졸람 Tmax는 1시간 이내였음
- 미다졸람과 R788 병용 투여 시, 미다졸람의 Cmax와 AUC0-24가 더 높았음
  · ln-transformed AUC0-24, Cmax 비율 LSM: 123, 109
  · Cmax는 통계적으로 유의하지 않았고, AUC0-24는 통계적으로 유의한 차이였음

→ 약한 상호작용

• R788 PK

- Day 8의 trough level 평균(501 ± 222 ng/mL)과 Day 8의 복용 12시간 후 trough level 평균(452 ± 202 ng/mL) 유사

→ C788-001 및 C788-003 시험과 유사하게 7일 이내에 항정상태에 도달함을 의미

○ 로수바스타틴 & 심바스타틴 (D4300-039 시험)

• Group A(로수바스타틴)의 PK 통계 비교

Analyte	Parameter (units)	Treatment	N	Geo LS mean (95% CI)	Pairwise Comparisons	
					Ratio (%)	90% CI
Rosuvastatin	AUC (ng⋖h/mL)	Rosuvastatin Alone	21	46.90 (43.19, 50.92)	195.55	(177.62, 215.29)
		Rosuvastatin + Fostamatinib	21	91.70 (84.46, 99.57)		
	AUC(0-t) (ng⋖h/mL)	Rosuvastatin Alone	21	46.06 (42.37, 50.06)	197.14	(178.84, 217.33)
		Rosuvastatin + Fostamatinib	21	90.80 (83.53, 98.69)		
	Cmax (ng/mL)	Rosuvastatin Alone	21	5.284 (4.824, 5.789)	188.43	(169.39, 209.62)
		Rosuvastatin + Fostamatinib	21	9.958 (9.090, 10.91)		
R406	AUC_T (ng⋖h/mL)	Fostamatinib Alone (D5)	21	5667 (5422, 5293)	109.90	(104.37, 115.72)
		Fostamatinib + Rosuvastatin (D6)	21	6228 (5959, 6509)		
	Cmax (ng/mL)	Fostamatinib Alone (D5)	21	790.0 (725.6, 860.3)	112.94	(102.24, 124.76)
		Fostamatinib + Rosuvastatin (D6)	21	892.3 (819.4, 971.6)		

- 포스타마티닙 항정상태에서 로수바스타틴 병용 시, AUC, AUC(0-t), Cmax는 로수바스타틴 단독 투여 시보다 각각 96%, 97%, 88% 증가하였음
- 포스타마티닙 항정상태에서의 AUCT와 Cmax는 로수바스타틴과 병용 시 각각 10%, 13% 증가하였음

• Group A(심바스타틴)의 PK 통계 비교

Analyte	Parameter (units)	Treatment	N	Geo LS mean (95% CI)	Pairwise Comparisons	
					Ratio (%)	90% CI
Simvastatin acid	AUC (ng⋖h/mL)	Simvastatin Alone	13	16.80 (14.96, 18.88)		
		Simvastatin + Fostamatinib	15	27.98 (25.25, 31.00)	166.49	(146.21, 189.58)
	AUC(0-t) (ng⋖h/mL)	Simvastatin Alone	21	12.64 (11.19, 14.27)		
		Simvastatin + Fostamatinib	19	22.01 (19.25, 25.15)	174.16	(150.04, 202.16)
	Cmax (ng/mL)	Simvastatin Alone	21	1.435 (1.266, 1.627)		
		Simvastatin + Fostamatinib	19	2.624 (2.285, 3.013)	182.83	(156.68, 213.34)
Simvastatin	AUC (ng⋖h/mL)	Simvastatin Alone	21	27.50 (23.18, 32.62)		
		Simvastatin + Fostamatinib	19	45.12 (37.39, 54.46)	164.11	(133.06, 202.40)
	AUC(0-t) (ng⋖h/mL)	Simvastatin Alone	21	26.11 (21.91, 31.12)		
		Simvastatin + Fostamatinib	19	44.41 (36.61, 53.87)	170.07	(137.11, 210.95)
	Cmax (ng/mL)	Simvastatin Alone	21	6.545 (5.317, 8.056)		
		Simvastatin + Fostamatinib	19	13.91 (11.07, 17.48)	212.54	(164.71, 274.26)
R406	AUCT (ng⋖h/mL)	Fostamatinib Alone (D5)	19	6056 (5589, 6562)		
		Fostamatinib + Simvastatin (D6)	19	6701 (6185, 7261)	110.66	(100.77, 121.52)
	Cmax (ng/mL)	Fostamatinib Alone (D5)	19	876.1 (784.0, 978.9)		
		Fostamatinib + Simvastatin (D6)	19	977.7 (875.0, 1093)	111.60	(98.04, 127.04)

- 포스타마티닙 항정상태에서 심바스타틴 병용 시, 심바스타틴 산의 AUC, AUC(0-t), Cmax는 심바스타틴 단독 투여 시보다 각각 66%는 74% 83% 증가하였음
- 포스타마티닙 항정상태에서 심바스타틴 병용 시, 심바스타틴의 AUC, AUC(0-t), Cmax는 심바스타틴 단독 투여 시보다 각각 64%, 70%, 2배 이상 증가하였음
- 포스타마티닙 항정 상태에서의 AUCT와 Cmax는 심바스타틴 병용 시, 각각 11%, 12% 증가하였음

○ 복합 경구 피임제 (에티닐 에스트라디올, 레보노게스트렐)

• 포스타마티닙 상호작용에 대한 PK 통계 분석 비교

Analyte	Parameter (units)	Treatment	N	LS mean	Microgynon + fostamatinib/ Microgynon alone	
					Ratio (%)	90% CI
Ethinyl Estradiol	AUCss	Microgynon alone	27	828.1		
	(pg⋖h/mL)	Microgynon + fostamatinib	27	1062	128.20	(121.06, 135.77)
	Cmax,ss	Microgynon alone	27	86.20		
	(pg/mL)	Microgynon + fostamatinib	27	115.7	134.27	(126.07, 143.00)
Levonorgestrel	AUCss	Microgynon alone	27	75970		
	(pg⋖h/mL)	Microgynon + fostamatinib	27	79830	105.08	(97.53, 113.21)
	Cmax,ss	Microgynon alone	27	6652		
	(pg/mL)	Microgynon + fostamatinib	27	6439	96.81	(90.43, 103.63)

- 레보노르게스트렐 노출: 치료 간에 유사하였음
- 에티닐 에스트라디올 노출: 포스타마티닙과 병용 시, AUCss 및 Cmax, ss는 각각 28%, 34% 증가
- tmax,ss는 치료 간에 유사하였음
- R406 항정 상태의 기하학적 혈장 Cmax,ss 및 AUCss는 각각 812 ng/mL와 5020 ng*h/mL로 다른 시험의 결과와 유사하였음

※ 주요 PD 평가변수에 대한 통계적 비교

Analyte	Parameter (units)	Treatment	N	LS mean	Microgynon + fostamatinib / Microgynon alone	
					Ratio (%)	90% CI
Progesterone	AUCss	Microgynon alone	27	66.53		
	(nmol⋖h/L)	Microgynon + fostamatinib	27	69.39	104.31	(96.39, 112.88)
	Cmax,ss	Microgynon alone	27	4.916		
	(nmol/L)	Microgynon + fostamatinib	27	4.904	99.75	(90.41, 110.05)
Sex Hormone Binding Globulin	AUCss	Microgynon alone	27	2020		
	(nmol⋖h/L)	Microgynon + fostamatinib	27	2023	100.12	(94.86, 105.67)
	Cmax,ss	Microgynon alone	27	92.57		
	(nmol/L)	Microgynon + fostamatinib	27	92.92	100.38	(94.27, 106.89)
Follicle Stimulating Hormone	AUCss	Microgynon alone	27	5.639		
	(IU⋖h/L)	Microgynon + fostamatinib	27	4.265	75.63	(62.08, 92.13)
	Cmax,ss	Microgynon alone	27	0.2941		
	(IU/L)	Microgynon + fostamatinib	27	0.2235	75.99	(56.24, 102.68)
Luteinising Hormone	AUCss	Microgynon alone	27	4.432		
	(IU⋖h/L)	Microgynon + fostamatinib	27	3.687	83.20	(65.52, 105.65)
	Cmax,ss	Microgynon alone	27	0.3230		
	(IU/L)	Microgynon + fostamatinib	27	0.2443	75.64	(51.26, 111.61)

- 포스타마티닙과 마이크로지논 병용 투여 시,
  · 난포-자극 호르몬 AUCss 및 Cmax, ss는 24%까지 감소하였음
  · 황체 형성 호르몬 AUCss 및 Cmax, ss는 각각 17%, 24% 감소하였음
  · 프로게스테론과 성호르몬 결합 글로불린의 AUCss 및 Cmax, ss는 치료군간 유사하였음

[OAT1β transporter]

○ 메토트렉세이트 (C788-004 시험)

• Day 1과 Day 8의 혈장 중 메토트렉세이트 노출

Parameter (unit)	Day 1		Day 8	
	R935788 (N=12)	Placebo (N=4)	R935788 (N=12)	Placebo (N=4)
Cmax (ng/mL)	354 ±136	524 ±162	364 ±147	399 ±99
Tmax (hr)	1.4 ±0.90	1.8 ±0.96	1.2 ±0.39	2.3 ±0.50
t1/2 (hr)	4.6 ±2.18	3.9 ±0.79	4.6 ±1.38	3.7 ±0.55
AUC0-48 (ng*hr/mL)	1585 ±614	2518 ±1162	1777 ±737	2196 ±682
Ae (%)	55.1 ±20.77	69.0 ±11.61	67.4 ±23.92	74.3 ±13.09

• Day 1과 Day 8의 혈장 중 7-OH 메토트렉세이트 노출

Parameter (unit)	Day 1		Day 8	
	R935788 (N=12)	Placebo (N=4)	R935788 (N=12)	Placebo (N=4)
Cmax (ng/mL)	53 ±24	67 ±16	57 ±28	64 ±11
Tmax (hr)	8.3 ±1.86	9.0 ±2.45	8.0 ±1.95	8.3 ±1.50
t1/2 (hr)	12.9 ±3.66	10.7 ±1.74	13.4 ±3.02	9.8 ±0.93
AUC0-48 (ng*hr/mL)	1219 ±562	1537 ±551	1338 ±73	1347 ±268
Ae (%)	4.2 ±1.93	4.6 ±0.91	5.0 ±1.50	5.3 ±1.01

- R788 100 mg과 위약을 투여 받은 두 치료군 모두에서 Day 1과 Day 8의

· MTX 평균 Cmax와 AUC0-48 값이 유사하였음
(혈장 MTX Cmax 및 AUC0-48의 LSM 비율은 각각 1.01, 1.12, 90% CI 겹침)

· 7-OH TMX 평균 Cmax와 AUC0-48 값이 유사하였음
(혈장 MTX Cmax 및 AUC0-48의 LSM 비율은 각각 1.06, 1.12, 90% CI 겹침)

• Day 3과 Day 9의 R406 PK 파라미터 (Mean ± SD)

Parameter (unit)	Single Dose (Day 3)	Repeat Dosing (Day 9)
Cmax (ng/mL)	397 ±177	762 ±234
Tmax (hr)	1.0 ±0.37	1.3 ±0.40
t1/2 (hr)	14.5 ±4.32	20.4 ±8.90
AUC0-12 (ng*hr/mL)	1636 ±447	4980 ±1730

- Day 3 대비 Day 9의 R406의 혈장 농도가 높았으며, 평균 R406 Cmax와 AUC0-12도 약 2배 및 3배 높았음. 평균 R406의 축적 비율(Ro)는 3.5 ± 1.34이었음

○ 와파린

• 와파린 단독과 와파린 + 포스타마티닙 병용의 와파린 R체와 S체의 PK 통계 비교

Analyte	Parameter (units)	Treatment	N	Geometric LS mean	Wafarin + fostamatinib/Wafarin alone	
					Ratio (%)	90% CI
R-warfarin	AUC	Warfarin alone	11	65228		
	(ng∢h/mL)	Warfarin + fostamatinib	11	76828	117.8	(113.0, 122.7)
	Cmax	Warfarin alone	13	1177		
	(ng/mL)	Warfarin + fostamatinib	13	1202	102.1	(97.0, 107.5)
S-warfarin	AUC	Warfarin alone	14	43014		
	(ng∢h/mL)	Warfarin + fostamatinib	14	48528	112.8	(107.4, 118.5)
	Cmax	Warfarin alone	14	1188		
	(ng/mL)	Warfarin + fostamatinib	14	1173	98.7	(91.5, 106.4)

- 와파린 단독 및 와파린과 포스타마티닙 병용 투여 시, 와피린 R체 및 S체의 최대 혈장 농도의 기하 평균은 유사하였음
- 와파린을 단독 투여한 후 와파린 S체의 tmax 중앙값이 1시간이었으나, 그 외에는 모두 2시간이었음
- 포스타마티닙과 함께 투여 시, 와파린 S체와 R체 모두에서 AUC가 약간 증가하였으나, 동등 범위였음
- t1/2λz 기하 평균은 R-와파린의 경우 와파린 단독 투여 시 50.7 h, 포스타마티닙 병용 시 57.3 h, S-와파린은 단독 시 34.5 h, 병용 시 40.6 h이었음

→ CYP2C0 유전자형의 유전적 다형성이 S-와파린 노출 파라미터에 영향을 미치지 않았음

※ 주요 PD 평가변수에 대한 통계적 비교

Parameter (units)	Treatment	N	Geometric LS mean	Warfarin + fostamatinib / Warfarin alone	
				Ratio (%)	90% CI
INRmax	Warfarin alone	14	1.65		
	Warfarin + fostamatinib	14	1.48	104.31	(96.39, 112.88)
AUCINR,0-168 (h)	Warfarin alone	14	206.65		
	Warfarin + fostamatinib	14	200.44	99.75	(90.41, 110.05)

- 포스타마티닙 병용 투여 시, 와피린 R체 및 S체의 노출 경향성은 증가, INR 파라미터는 감소하는 경향이 있으나, 동등 범위였음
- 비타민 K 에폭사이드 환원효소(VKORC1) 유전자형의 유전적 다형성이 INR 파라미터를 증가시켰으며, 와파린 + 포스타마티닙 치료에서 낮은 INR 값을 보인 모집단의 경향도 이들 피험자에서 관찰되었음

[CYP2C8 substrate]

○ 피오글리타존 (D4300-014 시험)

• 피오글리타존 단독과 피오글리타존 + 포스타마티닙 병용의 피오글리타존과 하이드록시 피오글리타존의 PK 통계 비교

Analyte	Parameter (units)	Treatment	N	Geometric LS mean	Pioglitazone + fostamatinib /Pioglitazone alone	
					Ratio (%)	90% CI
Pioglitazone	AUC	Pioglitazone Alone	11	10490		
	(ng∢h/mL)	Pioglitazone + Fostamatinib	11	12350	117.82	(108.41, 128.04)
	Cmax	Pioglitazone Alone	13	908.0		
	(ng/mL)	Pioglitazone + Fostamatinib	13	751.9	82.81	(64.20, 106.81)
Hydroxyl-pioglitazone	AUC(0-t)	Pioglitazone Alone	13	14210		
	(ng∢h/mL)	Pioglitazone + Fostamatinib	13	12740	89.65	(78.87, 101.90)
	Cmax	Pioglitazone Alone	13	379.5		
	(ng/mL)	Pioglitazone + Fostamatinib	13	345.0	90.91	(78.64, 105.09)

- 피오글리타존과 포스타마티닙 병용 투여 시, 피오글릳타존과 하이드록시 피로글리타존의 최대 혈장 농도 기하 평균이 낮은 경향이 관찰되었음
- 피오글리타존과 하이드록시 피오글리타존의 tmax 중앙값은 약 2시간, 24시간으로, 치료군간 차이 발견되지 않았음
- 포스타마티닙과 함께 투여 시, 피오글리타존의 AUC는 약 18% 증가하였으나, 하이드록시 피오글리타존은 증가하지 않았음

→ 대사체(CYP2C8 매개 대사체) 노출 증가를 동반한 모체 노출의 임상적 유의미한 감소를 예상하게 한 In-vivo 결과를 시사하지 않았음

- 피오글리타존의 t1/2λz는 피오글리타존 단독 투여시에는 9.41 h, 포스타마티닙과 병용 투엿에는 12.8 h이었음. 하이드록시 피오글리타존의 AUC와 t1/2λz는 두 치료군 모두 명확하게 특정되지 않았음

[P-gp substrate]

❍ 디곡신 (D4300-026 시험)

• 디곡신 단독과 포스타마티닙 + 디곡신 병용의 디곡신 PK 통계 비교

Parameter (units)	Treatment	N	Geometric LS mean	Fostamatinib + rifampicin/fostamatinib alone	
				Ratio (%)	90% CI
AUCss (ng⋖h/mL)	Digoxin Alone	20	13.31		
	Digoxin + Fostamatinib	20	18.29	137.39	(129.61, 145.64)
Cmax, ss (ng/mL)	Digoxin Alone	20	1.285		
	Digoxin + Fostamatinib	20	2.183	169.88	(145.76, 197.98)

- 디곡신 단독 투여시와 비교하였을 때, 포스타마티닙과 병용하면 디곡신 노출 파라미터인 AUCss와 Cmax, ss가 증가하였음
- 투여 0-24시간까지 소변으로 배출된 디곡신 미변환 약물의 평균 축적양은 포스타마티닙과 병용시 34% 증가하였음. 신장 청소율(CLR)은 변하지 않았음

→ 포스타마티닙 병용 시작시 및 투여에 변화가 있을 때에는 디곡신 수치를 모니터링할 수 있도록 하여야 하며, P-gp substrate와 함께 투여하도록 처방되는 경우, 잠재적 상호작용을 고려하여야 함. 포스타마티닙 100 mg bid 투여 3일 이내에 R406 혈장 농도가 3일 이내에 항정상태에 도달하였으며 tmax, ss 중앙값은 1.74 hr였으며, Cmax,ss는 808 ng/mL, AUCss는 5930 ng*h/mL이었음

[antacid]

❍ 라니티딘 (D4300-019 시험)

• 포스타마티닙 단독과 포스타마티닙 + 라니티딘 병용의 R406 PK 통계 비교

Parameter (units)	Treatment	n	Geometric LS Mean	90% CI	Pairwise Comparisons		
					Pair	Ratio %	90% CI
Treatment C versus F (포스타마티닙 단독 versus 포스타마티닙 + 라니티딘)							
AUC (ng⋖h/mL)	C	13	6561	(5483,7850)	F/C	97.22	(79.84, 118.39)
	F	13	6378	(4876,8344)			
Cmax (ng/mL)	C	13	594.3	(450.3,784.3)	F/C	97.59	(70.85, 134.40)
	F	13	579.9	(427.3,787.1)			

- 라니티딘과 함께 투여 시, 포스타마티닙 단독 투여 시 보다 AUC와 Cmax 모두 약 3% 감소하였음

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

❖ **류마티스성 관절염 환자와 건강한 피험자에서의 포스타마티닙 Pop PK**

○ 모델링

- 건강함 피험자에서의 1상 10개(D4300-007, D4300-009, D4300-012, C788-013, C788-018, D4300-018, D4300-020, D4300-026, D4300-039 및 C788-052), 2상 4개(C788-006, C788-010, C788-011 및 D4300-033), RA 환자 대상 3상 3개(D4300-001, D4300-002 및 D4300-003) 연구 포함 {2413명 피험자(661명 남성, 1752명 여성)에서 수집된 17712 자료 포함}
- 건강한 피험자/RA 환자에게 6개의 용량(qd 또는 bid)이 연구되었음; 50 mg(12명), 100 mg(320명), 150 mg(789명), 200 mg(1852명), 300 mg(99명) 및 600 mg (52명)
- NONMEM에서 non-linear mixed effect modeling을 사용하여 Pop PK 모델링 실시
- Lag time을 포함한 1차 및 0차 흡수와 1차 제거를 포함한 2-compartment open model을 사용하였음
- 공변량으로 용량, 1일 투여용량, 환자 집단(RA vs 건강함 피험자), 나이, 성별, 신 기능(CLCR), liver markers와 인종을 포함하였음

○ 결과

- 최종 기본 모델에서 측정된 R406의 집단 CL, V2, V3, Q, ka, and D1은 각각 19.7 L/h, 326 L, 215 L, 35.9 L/h, 1.32 h−1, and 0.419 h이었음
- 최종 모델에서 R406의 PK 파라미터 예측

Parameter	Estimate	BSV	Shrinkage
CL (L/h)	19.2*(WT/70)0.662	39.7%	10.6%
V2 (L)	163*(WT/70)1.23*Y	52.4%	50.6%
V3 (L)	211	39.9 %	68.9%
Q (L/h)	34.7	41.4 %	75.1%
Ka (1/h)	1.36	60.2%	71.4%
D1 (h)	0.412	104 %	67.5%
Lag Time (h)	0.2 (fixed)	51.7%	76.4%
F1 for Dose = 300 mg	1.32 (그 외 모든 용량은 1)	NA	NA

* Y=RA 환자는 2.88, 건강한 피험자는 1

→ 300 mg에서 더 높은 생체이용률(50%)를 보였음 낮은 용량보다 32% 더 높음

→ 공변량

Parameter	공변량	영향
CL	체중	체중이 증가함에 따라 CL 증가 (지수: 0.662)
V2	체중	체중이 증가함에 따라 V2 증가 (지수: 1.23)
	환자 집단	건강한 피험자보다 약 3배 높았으나, CL에는 영향 없었음

* 신 장애, 성별, 연령이 중요 공변량으로 확인되지 않았음 (간 장애 환자에 대해서는 평가하지 못하였음)

❖ 류마티스성 관절염 환자와 면역 혈소판 감소증 환자에서 포스타마티닙 투여 후 R406 PK 유사성 평가

○ 모델링

- 면역 혈소판 환자에서의 3상 3개(C788-047, C788-048, C788-049) 연구 포함 {113명(44명 남성, 69명 여성) 환자로부터 332개의 자료 포함}
- 1일 150 – 300 mg 포스타마티닙 투여
- NONMEM을 이용하여 ITP 환자 집단(N=113)과 건강한 피험자 및 RA 환자 집단(N=2413) 비교
  · 첫 번째 방법: 건강한 피험자와 RA 환자에서의 최종 Pop PK 모델을 ITP 집단 자료로 재실행
  · 두 번째 방법: 건강한 피험자와 RA 환자에서의 최종 Pop PK 모델을 모집단 값에 PK 파라미터를 고정하여 ITP 자료에 맞춤

○ 결과

- 첫 번째 방법: 건강한 피험자, RA 환자, ITP 환자 포함
  · 건강한 피험자와 RA 환자의 결과와 유사하였음

	RA Subjects					ITP Subjects				
	Daily Dose (mg)	Weight (kg)	CL (L/h)	V2 (L)	DAUCss (ng*h/mL)	Daily Dose (mg)	Weight (kg)	CL (L/h)	V2 (L)	DAUCss (ng*h/mL)
All doses										
N	1994	1994	1994	1994	1994	113	113	113	113	113
Mean	194	73.5	21.3	499	10716	218	80.5	22.0	537	11192
SD	28.1	18.0	8.88	185	5028	39.6	24.7	7.44	210	5226

- 두 번째 방법: ITP 환자 포함 (112명, 330개 결과)
  · 건강한 피험자와 RA 환자의 결과와 유사하였음

Treatment	Body Weight (kg)	CL (L/h)	V2 (L)	DAUCss (ng*h/mL)
100 mg Twice Daily Dose				
Mean	80.4	21.7	544	10232
SD	21.3	7.05	188	3688
Median	80	21.1	516	9478
150 mg Twice Daily Dose				
Mean	81.1	23.7	512	15101
SD	36.9	8.62	292	8372
Median	74.5	23.2	416	12942

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

❖ **C406-001시험**

○ (혈소판 응집) 단회 용량 증량 미 다회 용량 증량 모두 시간에 대한 명백한 경향성 및 위약 또는 R940406을 투여받은 피험자 간의 명백한 차이 확인되지 않았음

○ (흐름 세포 측정법, 호염구 활성화 자료)

- (Part A: 단회 용량 증량) 가장 눈에 띄는 영향은 CD63+ 호염구 활성/탈과립이었으며(80 mg 초과 모든 용량에서 효과가 통계적으로 유의미했으며, 명확하고 가파른 용량 반응 곡선 제안), 이는 투여 후 2시간 및 4시간에 감소를 보였으며, 투여량이 증가함에 따라 감소하는 경향이 있었음. R406은 용량 증가에 따라 4시간 시점에 CD45+(CD20+)와 CD45+(CD14+)의 감소를 보였음(통계적으로 80 mg과 250 mg 투여용량에서는 CD45+(CD20+)에서는

효과가 없었음). 다른 흐름 세포 마커인 CD45+(CD4+)는 탐색적 분석에서는 명백한 패턴이 관찰되지 않았으나, 통계적 분석에서는 600 mg에서 투여 4시간 후에 위약 대비 53%의 감소가 관찰되었음, 이 외 CD45+(CD8+), CD45+(CD3+) 또는 CD14+의 CD86(mfi)에서는 명맥한 패턴이 관찰되지 않았음

- (Part B: 다회 용량 증량) CD63+ 호염구 마커의 감소가 용량이 증가함에 따라 경향성이 커지는 것이 관찰되었음. Day 1에는 세포 계측법 마커인 CD45+(CD20+)의 감소 경향이 관찰되었으며, 용량 증가에 따라 경향성이 증가하였음. Day 7에는 CD45+(CD20+)에 대한 효과가 증가하였으며, 용량 증가에 따라 경향성이 증가하였음. 베이스라인 대비 4시간 시점의 CD45+(CD14+) 중앙값 비율이 1이하로의 변화에 따라 감소 가능성이 있었음(단회 투여보다 다회 투여에서 효과가 더 크게 나타남). Day 7의 투여 후 4시간 시점에서 300 mg의 호중구 수에 대한 가능한 효과도 있었음. 다른 흐름 세포 마커인 CD45+(CD4+) 및 CD14+의 CD86(mfi)는 탐색적 분석에서는 명백한 패턴이 관찰되지 않았으나, 통계적 분석에서는 300 mg에서 감소가 관찰되었음. 이 외 CD45+(CD8+), CD45+(CD3+)에서는 명맥한 패턴이 관찰되지 않았음

☞ 약력학적 종점(CD63 활성화 감소)을 확실하게 확립하였음. 또한 CD14 세포의 감소도 관찰되었음. CD63 활성화 감소 이유(Syk 억제의 결과일 가능성이 높음)가 이해되는 반면, CD14 세포 감소에 대한 이뉴는 명백하지 않음. 단회 용량 증량 연구에서 단회 투여 4시간 후 CD14에 대한 효과를 통해 이들 세포의 생산에는 영향이 없지만, 세포의 생존, 배출 또는 마커 또는 구획화 내재화에는 영향이 있음을 입증하였음

☞ 이 시험은 R406 자극 후 CD45+(CD14+) 및 CD63+ 호염구 감소에 대한 강력한 증거를 보여줌. 또한 R406이 마커 CD45+(CD4+), CD86(CD14+의 MFI), CD14(CD20+) 및 호중구를 감소시키고 CD45(CD8+)를 증가시키는 효과에 대한 제한된 증거가 존재.

❖ **C788-003 시험**

❍ CD3+ T 림프구(%), CD4+ T Helper 립프구(%), CD8+ 세포독성 림프구(%), CD20+ B 림프구 (%)는 임상적으로 유의한 변화 관찰되지 않았음

❍ (CD14+ 단핵구)

• 250 mg R788 투여로 CD14+ 단핵구를 유의하게 감소하였음

- 첫 투여 후 4시간 이내에 베이스라인 대비 감소를 보였으나, 초기 효과는 미비하였음. 14일 연속 투여 후 유의적으로 큰 감소 보였음 (베이스라인 대비 59% 감소). 20일 동안 투여 시 효과가 유지되었음
- 28일(마지막 투여 7일 후)에 CD14+ 값이 정상 수준으로 빠르게 회복되었음 (베이스라인 값 이상)

❍ (단핵구에서의 CD14 발현(MFI) 정도)

* CD14: 단핵구에서 발현되는 리포다당류 수용체

• 위약군과 R788을 투여한 환자 모두에서 베이스라인보다 수치가 감소하였으며, 경향성이 유사하여 R788의 효과로 단정하기 어려움.

☞ 단핵구 표면의 CD14 마커의 발현보다는 단핵구의 수/분포 변화로 인한 %CD14+ 세포 감소로 보아야 함

❍ (CD32+ 단핵구 및 호중구(%))

* CD32: B 세포, 단핵구, 과립구/호중구에서 발현하는 Fcγ RII receptor

• 250 mg R788 투여로 % CD32+ 세포가 유의적으로 감소하였음

- Day 1, 투여 4시간 후 감소가 관찰되었으나 경미하였음. Day 14에 베이스라인 대비 약 30%의 유의적 감소를 보였으며, Day 20에도 확인되었음
- Day 28에 베이스라인 값 이상으로 회복하였음

☞ 250 mg R788 다회 투여는 %CD32+ 단핵구를 유의적으로 감소시키며, 치료가 완료된 후에는 정상 수준으로 빠르게 회복됨

○ (단핵구에서의 CD32 발현 (MFI) 정도)

- 위약 및 R788 투여 환자에서 베이스라인 대비 유사한 경향 보였음. R788 효과로 보기 어려움

☞ %CD32+ 세포 감소는 세포 표면 마커의 표현형/발현이 변화보다는 단핵구 수/분포의 변화로 인한 것임

○ (CD64+ 단핵구(%))

* CD64: 단핵구 표면에서 발현하는 Fcɣ RI receptor

- 250 mg R788 투여로 % CD64+ 세포가 유의적으로 감소하였음

- Day 14와 21에 베이스라인 대비 약 45%의 유의적 감소를 보였음
- Day 28에 베이스라인 값 이상으로 회복하였음

☞ %CD14 단핵구에 대한 효과를 확인하였으며, R788이 표면 문자 중 하나를 발산하는 것이 아니라 혈액 중 단핵구 수를 감소시키는 것임을 보여줌

○ (단핵구에서의 CD64 발현 (MFI) 정도)

- 위약 및 R788 투여 환자 모두가 시험기간 동안 상대적으로 안정적이었음, R788 효과로 보기 어려움

☞ R788이 syk kinase 억제제로써 CD64(Fcɣ receptor)의 신호를 방해할 수 있는 잠재성에도 불구하고, 발현을 변화시킬 수 있음

○ (CD11b+ CD64- 호중구(%))

* CD11b: Complement receptor CR3의 alpha subunit. 단핵구는 CD64와 CD11b 모두를 발현하나, 호중구는 CD64를 제외한 CD11b만 발현

- 14-21일 R788 투여는 베이스라인과 위약 값 대비 상대적으로 경미하게 감소하였음 (약 25%)
- Day 20에 위약 대조와 유사한 경향이 관찰되었음

☞ 위약 투여 환자의 제한된 수(n=2), 상대적 경미한 효과 및 flow cytometry 분석 제한으로 인한 분석의 어려움으로 CD11b+CD64- 호중구에 대한 R788 효과에 대한 유의하고 일관적인 경향성을 설명하기 어려움

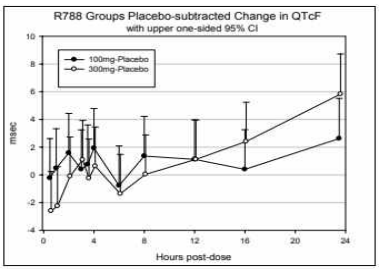
○ (호중구에서의 CD11b 발현 (MFI) 정도)

- CD11b 발현 정도가 피험자간 큰 변동성 및 각 피험자간 다른 시점에서의 상당한 변화를 보였으나, 모든 피험자에서 시험기간 동안 경미 – 높은 정도의 CD11b 발현이 관찰되었으며, R788의 명확한 경향성은 확인되지 않았음

❖ C788-013 (건강한 지원자)

○ 베이스라인으로부터의 QTcF 변화

- R788에 대하여 베이스라인으로부터의 위약 값 차감 QTcF 변화량이 300 mg bid 투여 시에 100 mg bid 투여 보다 관찰 기간 후기에 조금 더 평균값이 높았음. 그러나 두 용량 모두 95% 단측 CI의 상한값이 10 msec 미만으로 유의적 차이 없었음



- 성별 영향

  - 여성이 남성보다 위약 대비 편차가 더 컸으나, 가장 큰 편차가 5.1 msec로, 임상적으로 의미있는 효과 아니었음

- R406 농도와 QTcF 관계

  - Repeated measures regression분석 결과 유의미한 관계 없었음.

○ 베이스라인으로부터의 HR 변화

- HR 감소는 경미하였으나, 위약군 값을 뺀 후에는 통계적으로 유의하였음. 100 mg 투여군에서 최대 위약-차감 HR 변화는 –3.99 bpm이었으며, 300 mg 투여군에서는 –6.64 bpm이었음. 이러한 변화에 대한 임상적 결과는 없었으며, 비임상 자료와 일관되었음

○ 형태 이상

- 베이스라인에서 존재하지 않았던 새로운 ST, T, U 형태학적 발견이 존재하지 않았음
- 각 그룹에서 1명의 피험자가 베이스라인에서 관찰되지 않은 non-specific T wave 변화를 보였음

→ 심실 재분극에 영향 없음

❖ 노출-효과 관계

< Population PK/PD 분석 >

○ 모델링

- (노출-안전성 분석) 류마티스 관절염(RA) 환자 대상 5개의 2상과 3상 시험과 지속성/만성 면역성 혈소판 감소성 자색반 (ITP) 환자에서의 3상 2개 연구 포함 {2535명 (2079명 여성, 456명 남성): 878명 위약. 1657명 포스타마티닙 100 – 300 mg}
- (노출-유효성 분석) 지속성/만성 면역성 혈소판 감소성 자색반 (ITP) 환자에서의 3상 2개 연구 포함 {79명 (49명 여성, 30명 남성): 27명 위약. 52명 포스타마티닙 200 mg (100mg bid) 또는 300 mg(150 mg bid)}
- NONMEM에서 non-linear mixed effect modeling과 NM-TRAN pre-processor을 사용하여 Pop PK/PD 모델링 실시

○ 결과

- (노출-안전성 분석)

Categorical Logistic Analyses Results			
Variable	Exposure effect	Model	Final Model
Safety Variables			
BP	Significant	Linear	BSBP, Age, Sex and WT as predictors BSBP and age on Slope
AST	Significant	Emax	Sex and Race=7 (Indian, Pakistani) as predictors
ALT	Significant	Emax	No significant covariates identified
BIL	Significant	Linear	No significant covariates identified
ANC	Significant	Emax	WT and Race=2 (African American) as predictor
Binary Logistic Analyses Results			
Efficacy Variables			
Week 12	Significant	Linear	No significant covariates identified
Weeks 14-24	Not Significant	NA	NA
Week 24	Not Significant	NA	NA

- (BP) 여성과 체중이 높은 피험자에서 BP 증가 가능성이 높았음. 연령이 높을수록 R406 노출의 효과가 높아졌으며, 베이스라인에서 혈압이 높았음. 수축기 혈압이 140 mmHg를 초과할 확률은 고령자이거나, 과체중 고혈압 피험자를 제외하고 10%보다 낮았음
- (AST, ALT, BIL) 가장 높은 R406 노출에서도 해당 항목들을 증가시키는 확률은 낮았음
- (ANC) ANC 감소에 대하여 R406 노출의 효과가 아프리카계 미국인 피험자에서 다른 인종보다 2.37배가 높았음. 체중이 높은 피험자에서의 가능성이 약간 낮았음. 전반적으로, ANC < 1x109/L일 가능성은 낮았음

- (노출-유효성 분석)
- (혈소판 수) 12주에 약물 노출에 대한 반응 정도 분석 시, linear response model이 적합하였음. 연령, 체중, 성별, 베이스라인에서의 혈소판 수를 공변량으로 하여 univariate analysis 분석 시, 주요한 영향을 주는 공변량 확인되지 않았음. 12주에 임상적 반응을 획득할 수 있는 가능성은 300 mg을 매일 투여하였을 때 15 ug*h/mL 평균 농도에서 약 30% 이었음 이후에는 작은 피험자수와 혈수판 수의 높은 변동성으로 예측되지 않았음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	결과
핵심 임상시험						
3상	C788 -047 (완료) 14.7.14 - 16.4.21 35개 기관	[1차] • 지속성/만성 면역성 혈소판 감소성 자색반 (ITP) 환자에서 위약과 비교하여 포스타마티닙의 유효성 (안정적인 혈소판 반응) 평가 [2차] • 포스타마티닙을 투여받은 환자에서 위약 대비 출혈 합병증 발생률 평가 • 지속성/만성 면역성 ITP 환자에서 위약 대비 포스타마티닙의 안전성 및 내약성 평가	이중맹검, 무작위배정*, 위약대조, 평행군 (포스타마티닙: 위약 = 2:1 배정) *층화: 혈소판 수 [< or ≥ 15,000/UL]와 비장 절제술 선행 여부	[등록 & 분석] 76명 • 포스타마티닙: 51명 • 위약: 25명	[투여 방법] • PO bid(아침, 저녁) • 시작용량: 100 mg bid • 최고용량: 150 mg bid (혈소판 수 및 내성 근거) • 용량-제한 AE 발생 시: 100 mg qd로 감량 [투여 기간] 24주 [투여 제제] 100 mg 및 150 mg orange film -coated (이하, OFC) 포스타마티닙 또는 위약 정제	[1차] • 포스타마티닙 투여군에서 9명(17.6%), 위약 투여군에서 0명(0.0%)으로 그 차이가 17.6(7.2, 28.1)% (p=0.0261) 이었음
3상	C788 -048 (완료) 15.1.9 - 16.8.31 23개 기관	[1차] • 지속성/만성 면역성 혈소판 감소성 자색반(ITP) 환자에서 위약과 비교하여 포스타마티닙 이나트륨의 유효성 (안정적인 혈소판 반응) 평가 [2차] • 포스타마티닙을 투여 받은 환자에서 위약 대비 출혈 합병증 발생률 평가 • 지속성/만성 면역성 ITP 환자에서 위약 대비 포스타마티닙의 안전성 및 내약성 평가	이중맹검, 무작위배정*, 위약대조, 평행군 (포스타마티닙: 위약 = 2:1 배정) *층화: 혈소판 수 [< or ≥ 15,000/UL]와 비장 절제술 선행 여부	[등록 & 분석] 74명 • 포스타마티닙: 50명 • 위약: 24명 - 1명 포스타마티닙 투여, ITT에서는 위약, Safety population에서는 포스타마티닙으로 분석)	[투여 방법] • PO bid(아침, 저녁) • 시작용량: 100 mg bid • 최고용량: 150 mg bid (혈소판 수 및 내성 근거) • 용량-제한 AE 발생 시: 100 mg qd로 감량 [투여 기간] 24주 [투여 제제] 100 mg 및 150 mg OFC 포스타마티닙 또는 위약 정제	[1차] • 포스타마티닙 투여군에서 9명(18.0%), 위약 투여군에서 1명(4.2%)으로 그 차이가 13.8(0.5, 27.1)% (p=0.1519) 이었음
3상	C788 -049 (완료)	[1차] • 지속성/만성 면역성 혈소판 감소성 자색반(ITP) 환자에서 포스타마티닙의	라벨 공개 연장 시험	[등록 & 분석] 124명 등록, 123명 투약	[투여 방법] • 이전 시험의 마지막 혈소판 수에 근거하여 투여량 설정 • nonresponder로 등록: 100	[1차] • 포스타마티닙 치료 12주 이내에 혈소판 반응 획득 후 최소

	14.10.15 - 20.6.1 53개 기관 (미국, 유럽, 영국, 호주, 캐나다)	장기 안전성 평가 [2차] • C788-047과 C788-048 시험을 완료한 환자에서 안정적인 혈소판 유지 및 확보에 대한 장기 유효성 평가 • 지속성/만성 면역성 ITP 환자에서 포스타마티닙의 PK 프로파일 평가			mg bid - 한 달 후, 150 mg bid 증량 (혈소판 수 및 내약성 근거) • 용량-제한 AE 발생 시: 100 mg qd로 감량 **[투여 기간]** 최대 5년 또는 의약품이 시판되는 시점 중 더 짧은 기간 **[투여 제제]** 100 mg 및 150 mg OFC 포스타마티닙 이나트륨 정제	12개월 유지 환자 비율은 15.4%(19명, 95% CI: 9.6, 23.1%)이었음 • 이전 시험에서 위약을 복용한 환자가 연장시험에서 포스타마티닙을 투여 받았을 때 12주 이내에 혈소판 반응을 획득하고 12주 동안 유지한 환자는 44명 중 10명(22.7%)이었으며, 이 중 1명은 위약에서도 반응을 보였음
3상	R788 -1301 (완료) 19.12.24 - 22.5.25 42개 기관 (일본)	[1차] • 만성 특발성 혈소판 감소성 자색반(ITP) 환자를 대상으로 R788을 24주간 경구투여 시 혈소판 수 증가에 대해 위약과 대조(제1기). [2차] • 유효성 평가 - R788 장기 투여 시의 혈소판 수 유지 - 제1기 위약 투여례에 대한 제2기에서의 혈소판 수 증가 - QOL 개선 • 안전성 검토 • 약동학 검토 [탐색적] • 휴약 시의 혈소판 수 변화 검토(휴약기)	위약 대조, 무작위배정, 이중눈가림, 평행군 간 위약과의 비교시험(제1기) 공개시험(제2기 및 제3기)	34명 (제1기 R788 22명, 위약 12명) - 제1기: 34명 · R788:위약 = 2:1 · 층화인자: 혈소판 수 (15,000/uL 미만/이상) - 제2기: 20명 - 휴약기: 12명 - 제3기: 22명	**[투여 방법]** • 제1기 - 시작용량: 100 mg bid - 최소 8시간 간격, 식사 유무에 상관없이 가능한 같은 시간대에 투여 • 제2기 (1) 제1기를 완료한 시험대상자 - Week 24 혈소판 ≥ 50,000/uL → 제1기의 최종 용법·용량 - Week 24 혈소판 < 50,000/uL ① 최종 용법·용량 150 mg bid → 100 mg bid ① 최종 용법·용량 100 mg qd, 150 mg qd, 100mg bid → 최종 용법용량 (2) 제2기 조기이행증례 - 제1기 최종 용법용량 100 mg bid 또는 150 mg bid → 100mg bid - 제1기 최종 용법용량 100 mg qd 또는 150 mg qd → 최종 용법용량 • 휴약기: 의약품 투여하지 않음 • 제3기 - 개시용량: 제2기 최종 용법용량 **[투여 기간]** 제1기 - 24주 / 제2기 - 28주 / 제3기 - 이 약의 제조판매 승인일까지	1차] • 포스타마티닙 투여군에서 8명(36.4%), 위약 투여군에서 0명(0.0%)으로 그 차이가 36.4(3.1, 59.3)% (p=0.030) 이었음

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) 대상 환자

○ (주요 선정기준)

① 최소 3개월 동안 ITP 진단을 받았으며, 혈소판 감소증의 알려진 병인이 없는 자

② 3개월 이내에 최소 3번의 측정으로부터 혈소판 수 평균이 < 30,000/uL 피험자 (선별검사 기간: 최소 2번 측정)

③ ITP 치료를 위하여 최소 1가지의 특이적 처방을 받았었던 환자

- 트롬보포이에틴 (로미플로스팀, 엘트롬보팍)
- 비장 절제술 시행/미시행 코르티코스테로이드
- IV 면역글로불린

④ 18세 이상의 남성 및 여성

⑤ KSP scale의 수행 능력 ≥ 70

⑥ ITP 치료를 위한 병용 약물이 글루코코르티코이드 (1일 < 20 mg 프레드니솔론 동량), 아자티오프린 또는 단졸인 환자. 베이스라인 14일 전부터 병용 약물의 용량인 안정적이어야 하며, 시험 기간 동안에도 안정적일 것으로 예상되어야 함. 다른 ITP 병용 약물은 허용되지 않음

⑦ 계획서의 휴약기간에 따라 ITP 치료제를 중단한 환자

⑧ 최소 1년 동안 폐경 또는 수술적으로 난자가 없는 여성 환자; 또는 가임기 여성의 경우 임신 중이거나 수유 중이지 않아야 하며, 시험 기간 및 마지막 투여로부터 30일 동안 임신 조절을 위한 적합한 1가지 방법 사용을 동의한 여성

- 적절한 피임: 선별 검사 전 최소 30일 동안 지속적으로 호르몬 피임제(알약, 주사 또는 임플란트) 사용, 2중 장벽 방법 (예, 콘돔과 살정제 또는 콘돔과 피임용 격막) 또는 완벽한 금욕

○ (주요 제외기준)

① 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 바이러스성 감염, 자가면역 질환, 갑상선 질환, HIV 또는 간염, 동종 또는 유도된 면역성 혈소판 감소증 또는 골수 이형성과 관련있는 혈소판 감소증 관련 ITP 환자

② 자가 면역성 용혈성 빈혈 환자

2) 투여

○ 1일 2회(아침, 저녁, 최소 8시간 간격, 동일 시간) 포스타마티닙 또는 위약 자가 경구 투여

○ (투여 용량) 100 mg bid로 시작하여, 4주 차에 혈소판 수 및 내약성에 따라 증량 시작 (150 mg bid까지)

○ (투여기간) 24주

○ (투여 조절)

- (4주)
  - 혈소판 수 <50,000/uL & 약물 내성 → 150 mg까지 증량
  - 혈소판 수 ≥ 50,000/uL → 100 mg bid 유지
  - 용량 제한 AE 관찰 → 100 mg qd까지 감량
- (12주)
  - 혈소판 수 <50,000/uL or 베이스라인 혈소판 수 < 15,000/uL이면서 20,000/uL를 확보하지 못한 환자 → 무반응자로 간주, 시험 중단 허용

    * 무반응가 최소 4주간 150 mg/위약 bid를 투여받은 경우 연장시험(C788-049) 참여 허용

    * 24주 치료를 완료한 환자도 연장시험 참여 허용
  - 용량 제한 AE 관찰 → 100 mg qd까지 감량

- (용량 조절)

Dose	1st Dose Level -Decrease	Dose Level-2	Dose Level-3	Dose Level-4
100 mg bid	150 mg qd	100 mg qd	중단	
150 mg bid	100 mg bid	150 mg qd	100 mg qd	중단

- (용량 조절이 필요한 AEs)
  - ALT, AST 도는 빌리루빈 증가
  - ANC < 1000/mm3 또는 1.0 x 109/L
  - 중증의 설사
  - 혈압 증가 (>140/90 mmHg)
  - 치료 약물 투여와 관련한 중증의 또는 생명 위협 AEs

○ (선행 및 병용 치료)
  - (금지) 무작위 배정 전(Day 1)에 투여 약물의 휴약기간에 따라 중단

Drug	Prohibited Period (from Last Dose of Agent)
IVIg or anti-D IgG	7 days
Cyclosporine, mycophenolate mofetil	14 days
Eltrombopag	14 days
Romiplostim	21 days
Rituximab or other anti-CD20 monoclonal antibody	6 weeks
Alkylating agents (e.g., Cytoxan)	8 weeks
Investigational agent	30 days or 5 half-lives, whichever is greater

  - (허용) 특정 ITP 병용 치료제 지속 가능 (등록 시 허용된 처방과 용량을 시험 동안 변경 불가)
  - 글루코코르티코이드 (1일 <20mg 프레드니솔론 동량)
  - 아자티오프린
  - 단졸

3) 시험 평가변수

❖ (유효성)

○ 1차
  - 24주까지 14주에서 24주 사이에 마지막 6번의 방문 중 최소 4번 혈소판 수가 최소 50,000/uL인 안정적인 혈소판 반응 확보
  - non-responder: 24주 전에 유효성 부족 또는 AE로 치료를 중단한 피험자 또는 10주 후에 rescue treatment를 받은 환자
  - 통계: 유의수준 0.05를 적용한 2-sided Fisher's Exact test를 이용하여 귀무가설 시험

○ 2차
  - 12주에 혈소판 반응 확보 (혈소판 수 최소 50,000/uL)
  - 24주에 혈소판 반응 확보 (혈소판 수 최소 50,000/uL)
  - 베이스라인 혈소판 수가 <15,000/uL인 피험자 사이에서, 12주 차에 최소 베이스라인보다 20,000/uL보다 높으면서 혈소판 수가 ≥ 30,000/uL 확보
  - 베이스라인 혈소판 수가 <15,000/uL인 피험자 사이에서, 24주 차에 최소 베이스라인보다 20,000/uL보다 높으면서 혈소판 수가 ≥ 30,000/uL 확보
  - 24주 시험 기간 동안 IBLS에 따른 출혈 빈도 및 강도
  - 24주 시험 기간 동안 WHO 출혈 척도에 따른 출혈 빈도 및 강도

❖ (안전성)
  - 베이스라인으로부터의 BP, 간 기능, ANC 변화
  - GI 불편(오심, 구토, 설사 또는 복통) 및 감염 빈도 및 강도
  - AEs의 전반적 발생률

4) 시험 결과

가. 환자 참여 상태

[C788-047 시험]

Status	Fostamatinib (N=51) n (%)	Placebo (N=25) n (%)	All Subjects (N=76) n (%)
Number of randomized subjects (ITT Population)	51 (100.0)	25 (100.0)	76 (100.0)
Number of subjects in the PP Population	51 (100.0)	25 (100.0)	76 (100.0)
Number of subjects in the Safety Population	51 (100.0)	25 (100.0)	76 (100.0)
Number of subjects who completed the study	12 (23.5)	1 (4.0)	13 (17.1)
Number of subjects who discontinued from study early	39 (76.5)	24 (96.0)	63 (82.9)
Did subject continue in the Extension Study?			
Yes	36 (70.6)	23 (92.0)	59 (77.6)
No	15 (29.4)	2 (8.0)	17 (22.4)

[C788-048 시험]

Status	Fostamatinib (N=51) n (%)	Placebo (N=25) n (%)	All Subjects (N=76) n (%)
Number of randomized subjects (ITT Population)	50 (100.0)	24 (100.0)	74 (100.0)
Number of subjects in the PP Population	49 (98.0)	23 (95.8)	72 (97.3)
Number of subjects in the Safety Population	51 (102.0)	23 (95.8)	74 (100.0)
Number of subjects who completed the study	13 (26.0)	2 (8.3)	15 (20.3)
Number of subjects who discontinued from study early	37 (74.0)	22 (91.7)	59 (79.7)
Did subject continue in the Extension Study?			
Yes	43 (86.0)	21 (87.5)	64 (86.5)
No	7 (14.0)	3 (12.5)	10 (13.5)

나. 분석군

[C788-047 시험]

Analysis population	Fostamatinib (N=51) n (%)	Placebo (N=25) n (%)	All Subjects (N=76) n (%)
ITT	51 (100.0)	25 (100.0)	76 (100.0)
PP	51 (100.0)	25 (100.0)	76 (100.0)
SAS	51 (100.0)	25 (100.0)	76 (100.0)

[C788-048 시험]

Analysis population	Fostamatinib (N=50) n (%)	Placebo (N=24) n (%)	All Subjects (N=74) n (%)
ITT	50 (100.0)	24 (100.0)	74 (100.0)
PP	49 (98.0)	23 (95.8)	72 (97.3)
SAS	51 (102.0)	23 (95.8)	74 (100.0)

다. 주요 인구학적 및 질환 특성

[C788-047 시험]

Variable	Fostamatinib (N=51)	Placebo (N=25)	Total (N=76)
Does the subject have Persistent ITP or Chronic ITP? n (%)			
Persistent ITP	3 (5.9)	3 (12.0)	6 (7.9)
Chronic ITP	48 (94.1)	22 (88.0)	70 (92.1)
Duration of ITP, years			
Mean (SD)	13.25 (14.22)	8.90 (9.73)	11.82 (13.02)
Median	7.50	5.50	6.75
Minimum – Maximum	0.6 – 53.0	0.4 – 45.0	0.4 – 53.0
Did the subject have a splenectomy? n (%)			
Yes	20 (39.2)	10 (40.0)	30 (39.5)
No	31 (60.8)	15 (60.0)	46 (60.5)
Previous ITP Treatment, n (%)			
Steroid	46 (90.2)	25 (100.0)	71 (93.4)
Rituximab	26 (51.0)	11 (44.0)	37 (48.7)
TPO receptor agonist	26 (51.0)	15 (60.0)	41 (53.9)

[C788-048 시험]

Variable	Fostamatinib (N=50)	Placebo (N=24)	Total (N=74)
Does the subject have Persistent ITP or Chronic ITP? n (%)			
Persistent ITP	3 (6.0)	1 (4.2)	4 (5.4)
Chronic ITP	47 (94.0)	23 (95.8)	70 (94.6)
Duration of ITP, years	50	24	74
Mean (SD)	12.24 (12.54)	10.50 (7.84)	11.68 (11.20)
Median	8.80	10.80	9.55
Minimum – Maximum	0.3 - 50.2	0.9 - 29.1	0.3 - 50.2
Did the subject have a splenectomy? n (%)			
Yes	14 (28.0)	9 (37.5)	23 (31.1)
No	36 (72.0)	15 (62.5)	51 (68.9)
Previous ITP Treatment, n (%)			
Steroid	48 (96.0)	22 (91.7)	70 (94.6)
Rituximab	8 (16.0)	3 (12.5)	11 (14.9)
TPO receptor agonist	20 (40.0)	10 (41.7)	30 (40.5)

라. 치료 순응

[C788-047 시험] 평균(SD): (포스타마티닙군) 93.47%(11.90), (위약군) 96.39% (7.35)

[C788-048 시험] 평균(SD): (포스타마티닙군) 99.11%(2.75), (위약군) 97.87% (7.13)

마. 유효성 평가 결과

❖ 1차 유효성 평가변수 (ITT)

[C788-047 시험]

Parameter	Fostamatinib (N=51)	Placebo (N=25)	Difference in % Yes (Fostamatinib - Placebo) and 95% CI
Achieved a stable platelet response (count of ≥50,000/μL on at least 4 of the last 6 scheduled visits between Weeks 14 and 24, inclusive)			
Yes, n (%)	9 (17.6)	0 (0.0)	17.6 (7.2, 28.1)
No, n (%)	42 (82.4)	25 (100.0)	
p-value			0.0261

[C788-048 시험]

Parameter	Fostamatinib (N=50)	Placebo (N=24)	Difference in % Yes (Fostamatinib - Placebo) and 95% CI
Achieved a stable platelet response (count of ≥50,000/μL on at least 4 of the last 6 scheduled visits between Weeks 14 and 24, inclusive)			
Primary Analysis (LOCF*)			
Yes, n (%)	9 (18.0)	1 (4.2)	13.8 (0.5, 27.1)
No, n (%)	41 (82.0)	23 (95.8)	
p-value			0.1519
Sensitivity Analysis (Multiple Imputation)			
% Yes	18.00	4.34	13.66 (0.16, 27.16)
% No	82.00	95.8	
p-value			0.0474

* LOCF: Last Observation Carried Forward

[C788-047 & 048 통합 분석]

Parameter	Randomiozed Studies		All Subjects (N=150)
	Placebo (N=49)	Fostamatinib (N=101)	
Responders	1 (2.0%)	18 (17.8%)	19 (12.7%)
Non-responders	48 (98.0%)	83 (82.2%)	131 (87.3%)
Difference (95% CI)	15.8% (7.3, 24.2)		
p-value	0.0072		

❖ 2차 유효성 평가변수

○ 12주에서 24주의 혈소판 수가 ≥ 50,000/uL인 환자 비율

[C788-047 시험]

Parameter	Fostamatinib (N=51)	Placebo (N=25)	Difference in % Yes (Fostamatinib - Placebo) and 95% CI
Platelet count ≥50,000/μL at:			
Week 12			
Yes, n (%)	11 (21.6)	0 (0.0)	21.6 (10.3, 32.9)
No, n (%)	40 (78.4)	25 (100.0)	
Week 24			
Yes, n (%)	8 (15.7)	0 (0.0)	15.7 (5.7, 25.7)
No, n (%)	43 (84.3)	25 (100.0)	

[C788-048 시험]

Parameter	Fostamatinib (N=50)	Placebo (N=24)	Difference in % Yes (Fostamatinib - Placebo) and 95% CI
Platelet count ≥50,000/μL at:			
Week 12			
Yes, n (%)	12 (24.0)	3 (12.5)	11.5 (-6.3, 29.3)
No, n (%)	38 (76.0)	21 (87.5)	
Week 24			
Yes, n (%)	8 (16.0)	1 (4.2)	11.8 (-1.1, 24.8)
No, n (%)	42 (84.0)	23 (95.8)	

○ 베이스라인의 혈소판 수가 낮은 환자(<150,000/uL): 혈소판 수 ≥ 30,000/uL &,베이스라인보다 ≥ 20,000/uL 환자 비율

[C788-047 시험]

Parameter	Fostamatinib (N=51)	Placebo (N=25)	Difference in % Yes (Fostamatinib - Placebo) and 95% CI
Platelet count ≥ 30,000/μL and ≥ 20,000/μL above baseline (for subjects with baseline platelet count < 15,000/μL) at:			
Week 12			
Yes, n (%)	4 (16.0)	0 (0.0)	16.0 (1.6, 30.4)
No, n (%)	21 (84.0)	12 (100.0)	
Week 24			
Yes, n (%)	4 (16.0)	0 (0.0)	16.0 (1.6, 30.4)
No, n (%)	21 (84.0)	12 (100.0)	

[C788-048 시험]

Parameter	Fostamatinib (N=22)	Placebo (N=9)	Difference in % Yes (Fostamatinib - Placebo) and 95% CI
Platelet count ≥ 30,000/μL and ≥ 20,000/μL above baseline (for subjects with baseline platelet count < 15,000/μL) at:			
Week 12			
Yes, n (%)	6 (27.3)	1 (11.1)	16.2 (-11.5, 43.9)
No, n (%)	16 (72.7)	8 (88.9)	
Week 24			
Yes, n (%)	3 (13.6)	0 (0.0)	13.6 (-0.7, 28.0)
No, n (%)	19 (86.4)	9 (100.0)	

○ IBLS 및 WHO 출혈 척도

[C788-047 시험]

Parameter	Statistic	Fostamatinib (N=51)	Placebo (N=25)	Difference in MEan or %s for Yes (Fostamatinib - Placebo) and 95% CI
Mean of IBLS scores	Mean	0.13	0.14	-0.01 (-0.1, 0.0)
	Median	0.09	0.12	
	SD	0.12	0.10	
	Min-Max	0.0 - 0.5	0.0 - 0.3	
	95% CI for Mean	(0.1, 0.2)	(0.1, 0.2)	
	p-value			0.6642
Mean of WHO Bleeding sclae scores	Mean	0.61	0.46	0.15 (-0.2, 0.5)
	Median	0.33	0.17	
	SD	0.66	0.56	
	Min-Max	0.0 - 2.8	0.0 - 2.0	
	95% CI for Mean	(0.4, 0.8)	(0.2, 0.7)	
	p-value			0.3365

[C788-048 시험]

Parameter	Statistic	Fostamatinib (N=49)	Placebo (N=23)	Difference in MEan or %s for Yes (Fostamatinib - Placebo) and 95% CI
Mean of IBLS scores	Mean	0.04	0.06	-0.02 (-0.05, 0.02)
	Median	0.01	0.03	
	SD	0.07	0.07	
	Min-Max	0.0 - 0.4	0.0 - 0.2	
	95% CI for Mean	(0.02, 0.06)	(0.03, 0.09)	
	p-value			0.3501
Mean of WHO Bleeding sclae scores	Mean	0.24	0.39	-0.15 (-0.35, 0.05)
	Median	0.00	0.17	
	SD	0.36	0.48	
	Min-Max	0.0 - 1.1	0.0 - 1.7	
	95% CI for Mean	(0.14, 0.34)	(0.19, 0.60)	
	p-value			0.1403

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

1) 대상 환자

○ (주요 선정기준)

① C788-047 또는 C788-048 시험의 24주 평가를 완료하거나, 유효성 부족으로 조기 철회(12주 시작)한 환자. C788-047 또는 C788-048 시험의 마지막 투여와 C788-049 시험의 첫 투여(Day 1) 사이의 간격이 7일 이하였음

② 18세 이상의 남성 및 여성

③ 최소 1년 동안 폐경 또는 수술적으로 난자가 없는 여성 환자 또는 가임기 여성의 경우 임신 중이거나 수유 중이지 않아야 하며, 시험 기간 및 마지막 투여로부터 30일 동안 임신 조절을 위한 적합한 1가지 방법 사용을 동의한 여성

- 적절한 피임: 등록 전 최소 30일 동안 지속적으로 호르몬 피임제(알약, 주사 또는 임플란트) 사용, 2중 장벽 방법 (예, 콘돔과 살정제 또는 콘돔과 피임용 격막), 자궁내 피임 기구 또는 완벽한 금욕

○ (주요 제외기준)

① 유효성 부족 외 다른 사유로 12주 이전에 C788-047 또는 C788-048 시험을 참여를 철회한 환자

② 고혈압 치료와 상관없이 SBP ≥ 140 mmHg 또는 DBP ≥ 90 mmHg이 유지 또는 반복되는 C788-047 또는 C788-048 시험 동안 고혈압이 잘 조절되지 않는 환자

③ 등록 시(Day 1), 백혈구 수 < 2,000/uL, 중성구 수 < 1,000/uL, 림프구 수 < 750/uL, 헤모글로빈 < 10 g/dL 또는 전이효소 값 (ALT, AST) > 정상 상한값의 1.5 배, 빌리루빈 > 1.5 x ULN 또는 eGFR < 30 mL/min과 같이 실험실 수치값이 1개 이상 비정상인 환자

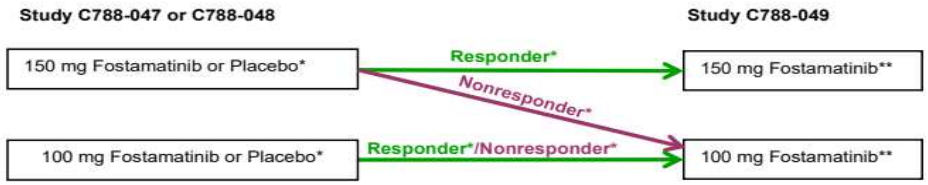
④ 유의미한 감염 또는 인플루엔자와 같은 급성 감염인 환자 또는 등록 시 활성 염증 과정이 있는 것으로 알려진 환자

⑤ 등록 전 2주 이내에 혈액 또는 혈액제제를 투여 받은 환자

2) 투여방법

○ (투여 용량) Bid 투여 시, 오전과 저녁에 투여. Qd 투여 시 아침에 복용. 식사 여부와 상관없이 복용 가능. Cytochrome P450 (CYP)3A4를 억제하는 것으로 알려진 음식이나 음료, 또는 자몽 주스와 복용하지 말 것. 위가 불편한 경우, 배탈을 방지하기 위해 음식과 함께 복용. 복용 일정을 놓쳤을 때는 다음 복용 시점에 복용하도록 지시, 한 번에 2번 용량 복용하지 말 것.

Figure 9-1: Initial Treatment Allocation



○ (시험 기간) 5년 또는 포스타마티닙이 상용화되는 시점까지 중 짧은 시점

○ (투여 조절)

- (1개월) • 100 mg bid 용량 시작 환자(용량 감량이 없었던 환자): 혈소판 수 <50,000/uL & 약물 내성 → 150 mg까지 증량

- (용량 조절)

Dose	1st Dose Level -Decrease	Dose Level-2	Dose Level-3	Dose Level-4
100 mg bid	150 mg qd	100 mg qd	중단	
150 mg bid	100 mg bid	150 mg qd	100 mg qd	중단

- (용량 조절이 필요한 AEs)
  - ALT, AST 또는 빌리루빈 증가
  - ANC < 1000/mm3 또는 1.0 x 109/L
  - 중증의 설사
  - 혈압 증가 (>140/90 mmHg)
  - 치료 약물 투여와 관련한 중증의 또는 생명 위협 AEs

○ (선행 및 병용 치료)

- (금지) 약물 상호작용으로 CYP3A4 억제제 및 유도제, P-Glycoprotein Substrate, HMG-CoA reductase inhibitors 금지
- (허용) 특정 ITP 병용 치료제 지속 가능 (이전 시험 등록 시 허용된 ITP 치료만 허용). 혈소판 수가 ≥50,000/uL로 안정적인 환자에서는 병용 약물 용량 감소 가능
  - 글루코코르티코이드 (1일 <20mg 프레드니솔론 동량)
  - 아자티오프린
  - 단졸

○ (Rescue Therapy) 혈소판 수가 <50,000/uL인 환자에게는 혈소판 수 지원을 위하여 허용

- (투여 조건) · 혈소판 수 < 50,000/uL & 출혈의 즉시형 위험 또는 임상적으로 주요한 출혈 또는 습성 자색반
  · 혈소판 수 < 50,000/uL & 수술이 절박하거나 응급한 경우
- (허용 약물) · IVIg: 최대 1 g/kg, 1-3일
  · IV anti-D IgGg: 최대 50 – 75 ug/kg, 1-2일
  · IV 메틸프레드니솔론: 최대 1g/day, 1-3일
  · 경구용 덱사메타손: 최대 40 mg/day, 1-2일
  · 경구용 프레드니손: 최대 1 mg/kg/day, 1-3일

3) **설사가 없는 위장관 독성:** 오심, 구토, 복통의 증상성 치료(오메프라졸 또는 복부 불쾌감에 라니티딘)가 즉시 시작되었으며, 주요한 상복부 통증/불쾌감이 있는 경우, 췌장염의 가능성을 고려하고 혈청 아밀라제 및 리파아제는 모니터링하였음

4) **시험 평가변수**

❖ (유효성)

○ 1차

- (Version 1) 이전 시험, 연장 시험 또는 이 두 시험에서 활성 치료 동안의 유효성 평가 목적
  1) 활성 치료 시작 12주 이내에 혈소판 수가 최소 50,000/uL 획득
  2) 안정적인 혈소판 반응의 유지 획득; 목적한 혈소판 수의 첫 획득 후 12개월 이내에 rescue therapy와 상관없이 혈소판 수가 ≥ 50,000/uL인 개입된 방문 없이, 최소 4주 간격으로 혈소판 수가 < 50,000/uL인 시점이 2번이 안되는 경우
- (Version 2) 이전 시험에서 위약으로 배정되었던 환자 중 포스타마티닙과 위약에 대하여 1차 유효성 평가변수의 시험 간 비교, 피험자가 비교 목적
  1) 치료 시작 12주 이내에 혈소판 수가 최소 50,000/uL 획득
  2) 안정적인 혈소판 반응의 유지 획득; 목적한 혈소판 수의 첫 획득 후 12개월 이내에 rescue therapy와 상관없이 혈소판 수가 ≥ 50,000/uL인 개입된 방문 없이, 최소 4주 간격으로 혈소판 수가 < 50,000/uL인 시점이 2번이 안되는 경우

○ 2차

- 혈소판 반응 기간
  1) 최소 50,000/uL 혈소판 수 첫 확보에서 혈소판 반응이 감소할 때까지의 시간
  - 최소 50,000/uL 혈소판 수 첫 확보 후에 최소 4주 간격으로 처음 연속 2회 방문에서 혈소판 수가 <30,000/uL인 시점 또는 rescue therapy의 첫 사용 시점 중 이른 시점
  2) 최소 50,000/uL 혈소판 수 첫 확보에서 혈소판 반응이 감소할 때까지의 시간
  - 최소 50,000/uL 혈소판 수 첫 확보 후에 최소 4주 간격으로 처음 연속 2회 방문에서 혈소판 수가 <20,000/uL인 시점 또는 rescue therapy의 첫 사용 시점 중 이른 시점
  3) 최소 30,000/uL 혈소판 수 첫 확보에서 혈소판 반응이 감소할 때까지의 시간
  - 최소 30,000/uL 혈소판 수 첫 확보 후에 최소 4주 간격으로 처음 연속 2회 방문에서 혈소판 수가 <30,000/uL인 시점 또는 rescue therapy의 첫 사용 시점 중 이른 시점
  4) 최소 30,000/uL 혈소판 수 첫 확보에서 혈소판 반응이 감소할 때까지의 시간
  - 최소 30,000/uL 혈소판 수 첫 확보 후에 최소 4주 간격으로 처음 연속 2회 방문에서 혈소판 수가 <20,000/uL인 시점 또는 rescue therapy의 첫 사용 시점 중 이른 시점
- 적절한 혈소판 수를 유지하는 동안 병용하는 IPT 치료제의 용량 감소 환자(yes/no)

5) 시험 결과

가. 환자 참여 상태

Status	Total n (%)
Number of subjects signing informed consent	124
Number of screen failures	1
Number of subjects in the Treated Population	123 (100.0)
Rollover from Study C788-047	59 (48.0)
Rollover from Study C788-048	64 (52.0)
Subjects who completed Study C788-049	29 (23.6)
Number of subjects who withdrew from the study early	94 (76.4)

* 자료마감일 (20.6.1)

나. 분석군: Treated Population

다. 치료 순응

- 순응도 중앙값은 99.5%, 투여를 놓친 횟수 중앙값은 1.0 (범위: 0 – 803)이었음

라. 유효성 평가 결과

❖ 1차 유효성 평가변수

○ Version 1: 장기 안정적 반응자

- 포스타마티닙 치료 12주 이내에 혈소판 반응 획득 후 최소 12개월 유지: 15.4% (19명, 95% CI: 9.6%, 23.1%)

○ Version 2: 위약에서 전환한 환자 중 안정적 반응자

Placebo in 047/048 Study	Fostamatinib in 049 Study		Total n (%)	95% CI for Total % Responder	Difference in Total % Responder (Fostamatinib – Placebo) and 95% CI
	Responder n (%)	Nonresponder n (%)			
Responder	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (2.3)	(0.1, 12.0)	20.5 (8.5, 32.4)
Nonresponder	9 (20.5)	34 (77.3)	43 (97.7)	-	-
Total	10 (22.7)	34 (77.3)	44 (100.0)	-	-
95% CI for Total % Responder	(11.5, 37.8)	-	-	-	p = 0.0039c

❖ 2차 유효성 평가변수

○ 혈소판 반응 기간

[혈소판 수 및 Rescue medication에 근거한 치료 반응 기간]

Duration of Platelet Response (days)	Statistic
Subjects with any Platelet Responsea	
n	57
Kaplan-Meier Estimated Median	127.0
95% CI for True Median	(71.0, 483.0)

Minimum - Maximum	8 - > 1743
All 049 Primary Efficacy Endpoint Version 1 Respondersb	
n	19
Kaplan-Meier Estimated Median	> 1743
95% CI for True Median	(- , -)
Minimum - Maximum	427 - > 1743
Fostamatinib Subjects in 047/048 who were 049 Primary Efficacy Endpoint Version 1 Respondersb	
n	13
Kaplan-Meier Estimated Median	> 1661
95% CI for True Median	(- , -)
Minimum - Maximum	427 - > 1661
Placebo Subjects in 047/048 who were 049 Primary Efficacy Endpoint Version 1 Respondersb	
n	6
Kaplan-Meier Estimated Median	> 1743
95% CI for True Median	(- , -)
Minimum - Maximum	1340 - > 1743
Placebo Subjects in 047/048 who were 049 Primary Efficacy Endpoint Version 2 Respondersc	
n	10
Kaplan-Meier Estimated Median	> 1743
95% CI for True Median	(- , -)
Minimum - Maximum	194 - > 1743

❖ 그 외 분석

○ 방문 시점마다의 혈소판 수

- 혈소판 수 중앙값은 지속적으로 증가하였으나, 피험자 수는 지속적으로 감소하였음

	1개월 n=107	12개월 n=50	24개월 n=43	36개월 n=39	48개월 n=18
중앙값	27,000/uL	73,500 uL	89,000/uL	95,000/uL	101,500/uL
범위	1000 - 768,000/uL	9000 - 333,000 uL	7000 - 321,000/uL	11,000 - 304,000/uL	29,000 - 388,000/uL

○ 연장시험에서 1차 유효성 평가변수 반응자(Version 1)의 혈소판 수

- 이전 시험 및 연장시험에서 혈소판 수 중앙값이 지속적으로 증가하였음

	C788-047/C788-049		Extension study			
	베이스라인 n=19	24주 n=14	1개월 n=19	12개월 n=17	24개월 n=18	36개월 n=18
중앙값	19,000/uL	107,500 uL	90,000/uL	135,000/uL	151,500/uL	111,500/uL
범위	3000 - 32,000/uL	46,000 - 367,000 uL	11,000 - 330,000/uL	48,000 - 333,000/uL	20,000 - 316,000/uL	69,000 - 304,000/uL

○ 1차 유효성 반응자 상태에 의한 위약 환자의 혈소판 수 및 연장시험에서 Version 2 반응자 상태

- 이전 시험에서 플라시보를 투여 받고 비반응자이었으나, 연장시험에서 반응을 보인 피험자의 혈소판 수 중앙값이 이전 시험은 일반적으로 일정하나, 연장 시험에서는 증가하였음

	C788-047/C788-049		Extension study		
	베이스라인 n=9	12개월 n=8	24개월 n=7	36개월 n=6	48개월 n=4
중앙값	25,000/uL	27,500 uL	118,000/uL	167,000/uL	179,500/uL
범위	5000 - 32,000/uL	4,000 - 50,000 uL	87,000 - 279,000/uL	95,000 - 266,000/uL	81,000 - 331,000/uL

- 이전 시험과 연장시험에서 모두 비반응자인 환자의 혈소판 수 중앙값이 지속적으로 증가하나, 피험자 수는 지속적으로 감소하였음

	C788-047/C788-049	Extension study		
	베이스라인 n=34	3개월 n=24	36개월 n=7	42개월 n=6
중앙값	17,550/uL	27,500 uL	76,000/uL	114,000/uL
범위	1000 - 156,000/uL	4,000 - 152,000 uL	12,000 - 228,000/uL	6,000 - 218,000/uL

○ 환자 보고 결과 (SF-36)

- 베이스라인 (n=122) → 12개월 (n=49): SF-36 점수 중앙값 변화 0.0 - 2.82

- 12개월에 SF-36 중앙값은 모든 카테코리에서 베이스값 대비 변화가 없거나 증가하였음

- 베이스라인 (n=122) → 24개월 (n=10): SF-36 점수 중앙값 변화 0.0 - 4.46

- 24개월에 SF-36 중앙값은 모든 카테코리에서 베이스값 대비 변화가 없거나 증가하였음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

1) 대상 환자

○ (주요 선정기준)

① 일본인 환자 (2촌 이내 혈연자가 모두 일본인)

② 20세 이상

③ 동의 취득 6 개월 이상 전에 후생성 특정질환 특발성 조혈장애 조사연구반에 의한 ITP 진단 기준(1990 년 개정)에 따라 ITP 로 진단받은 환자

④ 스크리닝 A, 스크리닝 B 및 Day 1 등 3 회의 혈소판 수 평균이 30,000/μL 미만이고, 각각의 혈소판 수가 35,000/μL 미만인 환자

⑤ 다음의 표준 ITP 치료제 중 최소 한 종류를 동의 취득 전에 사용하여 충분한 효과를 얻지 못한 환자 또는 내약성에 문제가 있다고 판단된 환자

- 부신피질 스테로이드
- 트롬보포이에틴 수용체 작용제 (엘트롬보팍 올라민 또는 로미플로스팀)
- 리툭시맙
- 정주 면역글로불린제제

⑥ ITP 치료제를 사용하고 있지 않은 환자, 혹은 부신피질스테로이드(프레드니솔론 10 mg/일 이하, 또는 동 역가의 부신피질 스테로이드), 아자티오프린 또는 다나졸 중 1 종류만 사용하며, Day 1의 최소 2 주 전부터 용법 · 용량을 변경하지 않았으며, 제 1 기 중에도 용법 · 용량을 변경하지 않고 계속 사용 가능한 환자

⑦ 다음의 ITP 치료제를 사용 중이거나 사용한 적이 있는 경우, Day 1 이전에 최소 다음의 기간 동안 약물사용을 중지할 수 있거나 중지 중인 환자
- 시클로스포린 또는 미코페놀레이트 모페틸: 2 주간
- 엘트롬보팍 올라민: 2 주간
- 로미플로스팀: 3 주간
- 알킬화제: 8 주간
- 리툭시맙 또는 다른 항 CD20 단클론항체: 24 주간

○ (주요 제외기준)

① 다른 질환(림프종, 만성 림프성 백혈병, 바이러스 감염, 자가면역질환, 갑상선질환, 인간 면역 결핍 바이러스, 간염 또는 골수이형성 등)에 동반된 혈소판 감소증, 유발성 또는 동종면역성 혈소판 감소증, 항인지질 항체증후군, 간경변이 있는 환자

② 주기성 혈소판 감소증이 의심되는 환자

③ 자가면역성 용혈성 빈혈을 가진 환자

④ 심근경색, 불안정협심증, 뇌혈관발작, 폐색전증, NYHA class III 또는 IV 의 심부전 등 심혈관계 사건을 동반하거나 Day 1 의 6 개월 이내에 그러한 병력이 있는 환자

⑤ 스크리닝 A 또는 Day 1 에 하나 이상의 부위가 ITP Bleeding Score Grade 2 인 환자

⑥ 전관찰기에 중대한 감염, 인플루엔자 등의 급성감염 또는 활동성 염증성 반응이 확인된 환자

⑦ 스크리닝 A 의 면역학적검사에서 HIV 항원, 항체, HBs 항원, 항체, HBc 항체, HCV RNA 정량 중 한 가지 이상이 양성 또는 정량 하한 이상인 환자

⑧ Day 1 전 12 주 이내에 비장절제술을 받은 환자

⑨ 임신 중인 환자, 수유 중인 환자, 동의 취득 후 임상시험용 의약품 최종투여일로부터 30일까지의 기간에 임신을 희망하는 환자, 또는 적절한 방법으로 피임할 의사가 없는 여성 환자

2) 투여

○ 1일 2회(아침, 저녁, 최소 8시간 간격, 동일 시간) 포스타마티닙 또는 위약 자가 경구 투여

○ (투여 용량)

- (제1기) • 100 mg bid로 시작
- (제2기) 1) 제 1기를 완료한 시험대상자
  - Week 24의 혈소판 수 ≥ 50,000/uL: 제1기의 최종 용법용량
  - Week 24의 혈소판 수 < 50,000/uL & 제1기 최종 용법용량 150 mg bid: 100 mg bid
  - Week 24의 혈소판 수 < 50,000/uL & 제1기 최종 용법용량 100 mg qd, 150 mg qd, 100 mg bid: 제1기의 최종 용법용량

  2) 제 2기 조기이행증례
  - 제1기 최종 용법용량 100 mg bid 또는 150 mg bid: 100 mg bid
  - 제1기 최종 용법용량 100 mg qd 또는 150 mg qd: 제1기 최종 용법용량
- (휴약기) • 약물 투여 없음
- (제3기) • 개시용량: 제2기 최종 용법용량

○ (투여기간) 1기: 24주 / 2기: 28주 / 휴약기: 최대 4주 / 3기: 의약품 제조판매 승인일까지

○ (투여 조절)

[혈소판 수의 증가반응이 확인되지 않은 경우의 투여량 증량]

- (제1기) • 혈소판 수 <50,000/uL & 약물 내약성 양호 → 150 mg bid까지 증량
- (제2기) • (제1기 완료 피험자): 혈소판 수 <50,000/uL & 약물 내약성 양호 → 150 mg bid까지 증량
  • (제2기 조기 이행 증례) 조기 이행 4주 이후에 혈소판 수 < 50,000/uL & 약물 내약성 양호 → 150 mg bid까지 증량
- (제3기) • 혈소판 수 <50,000/uL & 약물 내약성 양호 → 150 mg bid까지 증량

[이상사례에 의한 투여량 조절]

- (투여량 감량 원인 이상사례 또는 이상사례 동반 검사 수치 이상, 이상소견, 증상이 회복된 경우)
  : 아래 표에 따라 1단계씩 투여량 단계 올림
- (의약품 휴약 원인 이상사례 또는 이상사례 동반 검사 수치 이상, 이상소견, 증상이 회복된 경우)
  : 휴약 전보다 1단계 낮은 투여량 단계로 재개 후, 아래 표에 따라 1단계씩 투여량 단계 올림
  - 휴약 전 100 mg qd를 복용한 경우, 100 mg qd로 투여 재개
  : 호중구 수 1,000/uL 미만의 재발, 3등급 또는 4등급의 설사 재발의 회복인 경우, 투여량 단계를 2단계 낮춰서 의약품 투여 재개
  - 휴약 전 100 mg qd 또는 150 mg qd를 복용한 경우, 100 mg qd로 투여 재개

감량				증량 · 감량 전의 투여량	증량		
투여량 단계 −4	투여량 단계 −3	투여량 단계 −2	투여량 단계 −1		투여량 단계 +1	투여량 단계 +2	투여량 단계 +3
휴약	100 mg 1 일 1 회	150 mg 1 일 1 회	100 mg 1 일 2 회	150 mg 1 일 2 회	–	–	–
–	휴약	100 mg 1 일 1 회	150 mg 1 일 1 회	100 mg 1 일 2 회	150 mg 1 일 2 회	–	–
–	–	휴약	100 mg 1 일 1 회	150 mg 1 일 1 회	100 mg 1 일 2 회	150 mg 1 일 2 회	–
–	–	–	휴약	100 mg 1 일 1 회	150 mg 1 일 1 회	100 mg 1 일 2 회	150 mg 1 일 2 회

•

[혈소판 수의 과도한 증가에 의한 투여량 조절]

- (제1기) • 아래 표에 따라 대처. 병용 허용 ITP 치료제의 용법용량은 변경하지 않음

	대처
1) 혈소판 수 250,000/μL 초과하는 경우	· 혈소판 수가 250,000/μL 이하가 될 때까지 임상시험용 의약품의 투여량 단계를 1 단계씩 감량 · 혈소판 수가 200,000/μL 미만이 될 때까지 혈소판 수 측정 (추가 측정 빈도는 시험책임자 또는 시험담당자가 판단) · 혈소판 수의 과도한 증가가 개선된 경우는 시험책임자 또는 시험담당자의 판단에 따라 임상시험용 의약품의 투여량 단계를 1 단계씩 증량
2) 혈소판 수 150,000/μL 초과 & 250,000/μL 이하인 경우	· 임상시험용 의약품의 투여량 감량 없이, 계속적 투여 · 혈소판 수가 250,000/μL를 넘지 않고 안정될 때까지 혈소판 수 측정 (추가 측정 빈도는 시험책임자 또는 시험담당자가 판단)

• 다만, 포스타마티닙 투여량 조절에도 혈소판 수가 > 250,000/uL인 경우, 병용 허용 ITP 치료제 투여량 감량

- (제2기 및 3기) • 과도한 증가가 확인된 경우 병용 허용 ITP 치료제에 따라 대처
  • 병용 허용 ITP 치료제의 투여량을 조절해도 혈소판 수가 250,000/uL을 넘을 경우, 250,000/uL 이하가 될 때까지 임상시험용 의약품의 투여량 단계를 위 표에 따라 1 단계씩 내리고, 혈소판 수가 200,000/uL 미만이 될 때까지 혈소판 수를 측정. 혈소판 수의 과도한 증가가 개선된 경우 시험책임자 또는 시험담당자의 판단에 따라 투여량 단계를 1단계식 증량 가능

○ (선행 및 병용약물)

- (금지) 1) 강한 CYP3A4 저해제 (이트라코나졸, 인디나빌황산염 에탄올 부가물, 클라리스로마이신, 코비시스타트, 딜티아젬염산염, 빌피나비르 메실염산염, 보리코나졸, 리토나이버 함유 제제)
  2) ITP 치료제 (시클로스포린, 미코페놀산모페틸, 엘트롬보팍 올라민, 로미플로스팀, 리툭시맙 또는 다른 항 CD20 단클론항체, 알킬화제 등)
- (주의) 중간 정도의 CYP3A4 저해제, CYP3A4 유도제, P-gp 기질, HMG-CoA 환원효소 저해제
- (허용) 1) ITP 치료제

전관찰기 및 제1기	부신피질 스테로이드(프레드니솔론 10 mg/일 이하, 또는 등가의 부신피질 스테로이드), 아자티오프린 또는 다나졸 중, 1 종류 - Day 1의 2주 전부터 다음 중 어느 한 시점까지 용법·용량 변경 불가 · 중지 시(제 1기를 중지하고 제2기로 이행하지 않는 경우) · 조기이행 Day 1(제1기를 중지하고, 제2기로 이행하는 경우) · Week 24 (상기 이외의 경우) - 단, 포스타마티닙 투여량을 조절해도 혈소판 수가 250,000/uL를 넘을 경우, 혈소판 수가 250,000/uL 이하가 될 때까지 병용 허용 ITP 치료제의 투여량을 감량하고, 혈소판 수가 200,000/uL 미만이 될 때까지 혈소판 수를 측정
제2기	제1기와 동일한 ITP 치료제 허용. 제1기 종료 시와 동일한 용법·용량으로 병용 - 혈소판 수가 안정적인 피험자에 대해서는 병용 허용 ITP 치료제 투여 감량이 가능하나, 새로운 병용 ITP 치료제 추가는 안됨
휴약기	제2기와 동일한 ITP 치료제 허용. 제2기 종료 시와 동일한 용법·용량으로 병용 - 제3기 Day 1(제3기로 이행하는 경우) 또는 중지 시(휴약기를 중지하는 경우)까지 용법용량 변경 불가. 새로운 병용 ITP 치료제 추가는 안 됨
제3기	휴약기와 동일한 ITP 치료제 허용. 휴약기 종료 시와 동일한 용법·용량으로 병용 - 혈소판 수가 안정적인 피험자에 대해서는 병용 허용 ITP 치료제 투여 감량이 가능하나, 새로운 병용 ITP 치료제 추가는 안됨
추적 관찰기	병용 허용 ITP 치료제의 용법용량을 제2기 완료 시 또는 중지 시 검사에서부터 변경 안됨. 또한 새로운 병용 허용 ITP 치료제 추가 안됨.

다만, 제2기부터 추적관찰기까지 혈소판 수의 과도한 증가가 확인된 경우 아래와 같이 대처

	대처
1) 혈소판 수 250,000/μL 초과하는 경우	· 병용 허용 ITP 치료제의 투여량 감량 · 혈소판 수가 200,000/μL 미만이 될 때까지 혈소판 수 측정 (추가 측정 빈도는 시험책임자 또는 시험담당자가 판단) · 혈소판 수의 과도한 증가가 개선된 경우는 시험책임자 또는 시험담당자의 판단에 따라 병용 허용 ITP 치료제 투여량 증량
2) 혈소판 수 150,000/μL 초과 & 250,000/μL 이하인 경우	· 병용 허용 ITP 치료제의 투여량 변경하지 않음 · 혈소판 수가 250,000/μL를 넘지 않고 안정될 때까지 혈소판 수 측정 (추가 측정 빈도는 시험책임자 또는 시험담당자가 판단)

2) 구제 약물

다음의 조건 중 최소 하나에 해당하는 경우 구제약물 사용 가능

· 혈소판 수가 < 50,000/uL & 긴급출혈의 위험이 있거나, 임상적으로 중요한 출혈과 습성 자색반이 확인된 상태

· 혈소판 수 < 50,000/uL & 긴급수술이 필요한 상태

사용 가능 구제약물

약물	용법,용량
혈소판 수혈	10-20단위/회
정주 면역글로불린제제	400mg/kg/일을 연속 5일
정주 메틸프레드니솔론	1g/일을 연속 3일
경구 덱사메타손	최대 40 mg/일을 1-2일
경구 프레드니솔론	최대 1mg/kg/일을 1-3일

3) 시험 평가변수

❖ (유효성)

○ 1차

- Stable platelet response 의 달성 비율

- Week 14 에서 Week 24 까지 6 회 방문 중, 4 회 이상 혈소판 수가 50,000/μL 이상인 시험대상자를 Responder 로 하고, 그 달성 비율을 평가
- 이상사례 또는 유효성 부족으로 인해 중지한 시험대상자 및 Week 10 에서 Week 24 까지 구제 약물을 사용한 시험대상자는 Non-responder 로 함
- 통계: 유의수준 0.05를 적용한 2-sided Fisher's Exact test를 이용하여 귀무가설 시험

○ 2차

- 규정된 평가시점에 혈소판 수 50,000/μL 이상 달성한 비율
- 규정된 평가시점에 혈소판 수가 30,000/μL 이상이며, 기저 시점에서의 변화량 20,000/μL 이상 증가를 달성한 비율(기저 시점의 혈소판 수가 15,000/μL 미만인 시험대상자를 대상으로 함)
- Overall response 의 달성 비율(Week 2 에서 Week 12 까지 6 회 측정 중, 1 회 이상 혈소판 수가 50,000/μL 이상인 시험대상자를 Responder 로 하고, 그 달성 비율을 평가)
- Week 2 에서 Week 12 까지 6 회 측정 중, 혈소판 수가 50,000/μL 이상인 횟수
- Week 2 에서 Week 24 까지 12 회 측정 중, 혈소판 수가 50,000/μL 이상인 횟수
- 임상시험용 의약품 투여개시 후, 구제 약물을 사용하지 않고 28 일 이상 연속하여 혈소판 수 50,000/μL 이상을 달성한 최초 측정일로부터 혈소판 수를 유지한 기간
- 제1기 및 제2기의 임상시험용 의약품 투여개시 후 12 주 이내에 혈소판 수가 50,000/μL 이상을 달성하고 12주간 유지한 시험대상자의 비율(제1기 위약 투여 후 제2기 이행증례만 대상으로 함)
- 혈소판 수의 요약통계량
- 혈소판 수의 분포
- 혈소판 수의 개별 변화
- QOL 평가(Short form 36)

4) 시험 결과

가. 환자 참여 상태 (자료마감일: 22.5.25. 기준)

○ 제1기

		R788		Placebo		
Parameter	Category	N	%	N	%	Fisher's Exact test
All randomized subjects	---	22	---	12	---	---
Period I completion	Completed	10	45.5	4	33.3	P=0.716
	Discontinued	12	54.5	8	66.7	

○ 장기 투여 (1기에서부터 포스타마티닙 투여 받아 2기를 완료한 환자)

Parameter	Category	R788 N	R788 %
All randomaized subjects	---	22	---
Period I & II completion	Completed	9	40.9
	Discontinued	13	59.1
Subjects with transition to Period II	---	10	---
Period II completion	Completed	9	40.9
	Discontinued	1	4.5

• 장기 투여 중지 사례: 59.1% (13/22명)

- 중지 사유: 유효성 부족, 이상사례

○ R788 투여기 (1기와 2기에서 포스타마티닙 투여 환자)

Parameter	Category	R788 N	R788 %
All subjects exposed to R788	---	33	---
R788 Treatment Period completion	Completed study in Period II	2	6.1
	Ongoing	21	63.6
	Discontinued	10	30.3

○ 제2기 (1기 포스타마티닙 조기 완료 환자 및 1기 위약군 환자)

Parameter	Category	R788-R788 N	R788-R788 %	P-R788 N	P-R788 %
Subjects with transition to Period II	---	9	---	11	---
Period I	Completed	0	0.0	4	36.4
	Early transitioned	9	100.0	7	63.6
Period II completion	Completed	4	44.4	11	100.0
	Discontinued	5	55.6	0	0.0

• 주요 중지 사유: 유효성 부족

○ 제3기

Parameter	Category	R788 N	R788 %
Subjects with transition to Period III	---	22	---
Period III completion	Ongonig	21	95.5
	Discontinued	1	4.5

• 주요 중지 사유: 유효성 부족

나. 분석군: 34명 모두가 안전성, FAS, PK 분석에 포함

다. 주요 인구학적 및 질환 특성

Parameter	Category	R788		Placebo		Overall	
		N	%	N	%	N	%
N		22	---	12	---	34	---
Time Since ITP Diagnosis	<3 years	5	22.7	1	8.3	6	17.6
	>=3 years	17	77.3	11	91.7	28	82.4
Splenectomy	Yes	5	22.7	2	16.7	7	20.6
	No	17	77.3	10	83.3	27	79.4
Time Since Splenectomy	<6 months	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	>=6 months	5	22.7	2	16.7	7	20.6
Prior ITP Medications*	None	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Corticosteroids	21	95.5	12	100.0	33	97.1
	Rituximab	1	4.5	4	33.3	5	14.7
	Thrombopoietin Receptor Agonists	11	50.0	7	58.3	18	52.9
	Intravenous Immunoglobulin	8	36.4	4	33.3	12	35.3
	Immunosuppressants	3	13.6	1	8.3	4	11.8
	Other	2	9.1	3	25.0	5	14.7
Number of Unique Prior ITP Medications (Categories)	1	8	36.4	2	16.7	10	29.4
	2	7	31.8	6	50.0	13	38.2
	3	5	22.7	2	16.7	7	20.6
	>=4	2	9.1	2	16.7	4	11.8
Number of Unique Prior ITP Medications (Drugs)	1	7	31.8	2	16.7	9	26.5
	2	7	31.8	4	33.3	11	32.4
	3	4	18.2	3	25.0	7	20.6
	4	2	9.1	1	8.3	3	8.8
	5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	>=6	2	9.1	2	16.7	4	11.8
Line of Therapy	2	10	45.5	4	33.3	14	41.2
	>=3	12	54.5	8	66.7	20	58.8
Platelet (/uL)	<15000	10	45.5	5	41.7	15	44.1
	15000<= <30000	12	54.5	7	58.3	19	55.9
	30000<= <35000	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	>=35000	0	0.0	0	0.0	0	0.0

라. 치료 순응

- [1기] (포스타마티닙군) 91.72±8.73%, (위약군) 96.72±2.38%
- [장기투여] 92.44±8.37%
- [2기 (1기 조기 완료자 + 위약 전환자)] (조기 완료) 94.47±9.11%, (위약 전환) 97.73±1.64%

마. 구제 약물

- [1기] (포스타마티닙군) 18.2% (4/22명), (위약군) 33.3% (4/12명)
- [장기투여] 18.2% (4/22명)
- [2기 (1기 조기 완료자 + 위약 전환자)] (조기 완료) 11.1% (1/19명), (위약 전환) 27.3% (3/11명)

바. 유효성 평가 결과

❖ 제1기의 평가

○ Stable platelet response 달성 비율(1차 평가변수)

	포스타마티닙			위약			Difference	Fisher's Exact
	N	n	% (95 % CI)	N	n	% (95 % CI)	(95 % CI)	Test
Responder	22	8	36.4 (17.2, 59.3)	12	0	0.0 (0.0, 26.5)	36.4 (3.1, 59.3)	P=0.030

○ 혈소판 수 달성 비율

1) ≥50,000/uL 달성 비율(12주, 24주)

Week	Achievement	포스타마티닙			위약			Difference
		N	n	% (95 % CI)	N	n	% (95 % CI)	(95 % CI)
12	Responder	22	6	27.3 (10.7, 50.2)	12	0	0.0 (0.0, 26.5)	27.3 (-2.5, 50.2)
24	Responder	22	8	36.4 (17.2, 59.3)	12	0	0.0 (0.0, 26.5)	36.4 (3.1, 59.3)

2) 혈소판 수 ≥30,000/uL & 기저 시점으로부터 변화량 ≥20,000/uL 증가 달성 비율(12주, 24주)

* 기저 시점의 혈소판 수 < 15,000/uL : (포스타마티닙) 10명, (위약) 5명

Week	Achievement	포스타마티닙			위약			Difference
		N	n	% (95 % CI)	N	n	% (95 % CI)	(95 % CI)
12	Responder	10	3	30.0 (6.7, 65.2)	5	0	0.0 (0.0, 52.2)	30.0 (-21.4, 65.2)
24	Responder	10	3	30.0 (6.7, 65.2)	5	0	0.0 (0.0, 52.2)	30.0 (-21.4, 65.2)

○ 혈소판 수 유지기간

* 28일 이상 연속하여 혈소판 수 ≥50,000/uL 달성한 최초 측정일로부터 28일 이상 연속하여 <50,000/uL된 최초 측정일까지의 기간

- (포스타마티닙군) 113일 (57 – 162일), (위약) 없음

○ 혈소판 수 요약통계량 및 빈도 분포

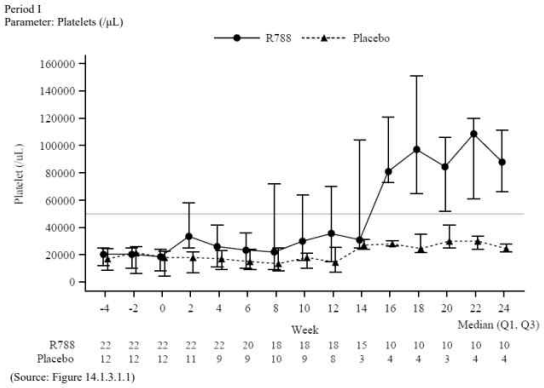


그림 11.4.1.1.6-1 혈소판 수의 변화(중앙값)

○ 혈소판 수 개별 변화

- (포스타마티닙군) 초기 투여부터 혈소판 수 50,000/uL 이상 증가한 피험자 확인, 1차 평가변수 반응자(8명) 모두 24주까지 혈소판 반응 유지. 투여 초기(12주 이내)에 혈소판 수가 28일 이상 연속하여 50,000/uL 이상을 달성한 피험자는 6명이었으며, 혈소판 반응이 확인되지 않은 피험자 대부분 12주 이후에 제1기 중지
- (위약군) 혈소판 수가 50,000/uL 이상 증가한 피험자 없었음

❖ 장기투여 평가

○ 혈소판 수 달성 비율

1) ≥50,000/uL 달성 비율(52주)

- 31.8% (7/22명)
- 12주 부터의 결과를 보았을 때, 52주까지 일정하게 유지

2) 혈소판 수 ≥30,000/uL & 기저 시점으로부터 변화량 ≥20,000/uL 증가 달성 비율(52주)

* 기저 시점의 혈소판 수 < 15,000/uL : 7명 (자료마감 시점 장기투여 평가 완료한 16명 중)

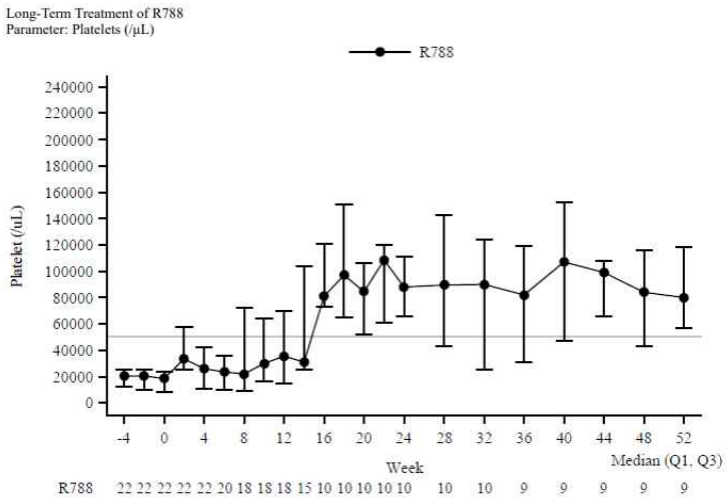
- 14.3% (1/7명)

○ 혈소판 수 유지기간

* 28일 이상 연속하여 혈소판 수 ≥50,000/uL 달성한 최초 측정일로부터 28일 이상 연속하여 <50,000/uL된 최초 측정일까지의 기간

- 309일 (113 – 358일)

○ 혈소판 수 요약통계량 및 빈도 분포



○ 혈소판 수 개별 변화

- 안정적 혈소판 반응을 달성한 대부분의 피험자에서 52주까지 혈소판 반응이 장기간에 걸쳐 유지되었음 (28일 이상 연속하여 혈소판 수가 50,000/uL 미만이 되지 않았음)

❖ 제2기의 평가 (1기 조기 중지 + 1기 위약 투여)

○ 제1기 및 제2기의 혈소판 유지 달성 비율

- 제1기 위약 투여 → 제2기 포스타마티닙 투여 11명 대상
- 포스타마티닙 투여 개시 후 12주 이내에 혈소판 수가 50,000/uL 이상 달성 후 12주가 유지 비율차: 18.2% (95% CI (-4.6%, 41.0%), p=0.500, McNemar's test)

- (1기) 0.0% (0/11), (2기) 18.2% (2/11)

○ 혈소판 수 달성 비율

1) ≥50,000/uL 달성 비율

Week	Achievement	R788-R788			P-R788			Difference
		N	n	% (95 % CI)	N	n	% (95 % CI)	(95 % CI)
36	Responder	9	1	11.1 (0.3, 48.2)	11	4	36.4 (10.9, 69.2)	-25.3 (-61.3, 19.5)
48	Responder	9	0	0.0 (0.0, 33.6)	11	3	27.3 (6.0, 61.0)	-27.3 (-61.0, 9.9)
52	Responder	9	0	0.0 (0.0, 33.6)	11	5	45.5 (16.7, 76.6)	-45.5 (-76.9, -6.3)

2) 혈소판 수 ≥30,000/uL & 기저 시점으로부터 변화량 ≥20,000/uL 증가 달성 비율

* 기저 시점의 혈소판 수 < 15,000/uL : (R788-R788) 5명, (P-R788) 4명

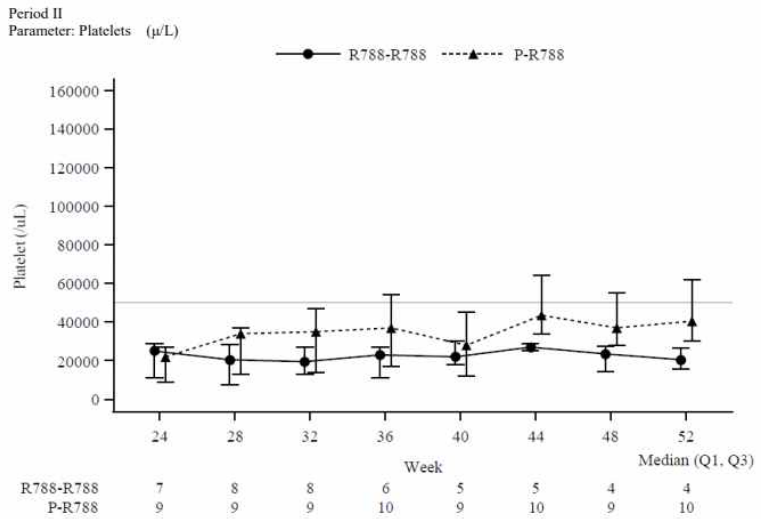
Week	Achievement	포스타마티닙			위약			Difference
		N	n	% (95 % CI)	N	n	% (95 % CI)	(95 % CI)
36	Responder	5	0	0.0 (0.0, 52.2)	4	1	25.0 (0.6, 80.6)	-25.0 (-80.6, 31.3)
48	Responder	5	0	0.0 (0.0, 52.2)	4	0	0.0 (0.0, 60.2)	0.0
52	Responder	5	0	0.0 (0.0, 52.2)	4	1	25.0 (0.6, 80.6)	-25.0 (-80.6, 31.3)

○ 혈소판 수 유지기간

* 28일 이상 연속하여 혈소판 수 ≥50,000/uL 달성한 최초 측정일로부터 28일 이상 연속하여 <50,000/uL된 최초 측정일까지의 기간

- (P-R788군) 162일 (113 – 168일), (R788-R788) 해당사항 없음

○ 혈소판 수 요약통계량 및 빈도 분포



○ 혈소판 수 개별 변화

- R788-R788군에서는 혈소판 반응을 나타낸 피험자 없었음. P-R788군에서는 장기 혈소판 반응 유지 피험자 있었음

❖ 휴약기 평가 (12례)

○ 혈소판 수 요약통계량 및 빈도 분포

	1일	2주	4주	LAS
혈소판 수 중앙값 (Q1-Q3)	70,000/uL (50,000 - 118,000/uL)	34,000/uL (20,000-72,000/uL)	61,000/uL (44,000-165,000/uL)	29,000/uL (19,000-46,000/uL)
기저 시점으로부터의 혈소판 수 변화량		12,000/uL (-4,000 - 55,000/uL)	44,000/uL (25,000 - 145,000/uL)	15,000/uL (-7,000 - 34,000/uL)
혈소판 수 빈도 분포 (≥50,000/uL)	90.9% (10/11)	37.5% (3/8)	50.0% (2/4)	18.2% (2/11)

- 최종 평가시점에 기저 시점부터의 혈소판 수 변화량이 <20,000/uL인 비율은 54.5%(6/11), ≥20,000/uL 비율은 45.5%(5/11)이었음

○ 혈소판 수 개별 변화

- (4주간의 휴약기 완료, 4명) 휴약 후 2주 이후 혈소판 수가 약간 증가하는 경향 확인 (3명)
- (혈소판 수 감소에 따른 안전성상의 관점에 따라 조기 3기 이행, 8명) 휴약으로 인해 구제 약물 투여가 필요했던 피험자 2명

○ 휴약기 혈소판 감소

- (휴약기 혈소판 수 < 10,000/uL & 기저 시점부터 10,000/uL 이상 감소) 없었음

❖ 제3기 평가 (22례)

○ 혈소판 수 요약통계량 및 빈도 분포

	1일	8주	16주	24주	32주	40주	48주	56주
혈소판 수 중앙값 (Q1-Q3)	30,000/μL (16,000~44,000/μL)	43,000/μL (21,000~70,000/μL),	43,000/μL (29,000~87,000/μL)	41,000/μL (24,000~76,000/μL)	66,000/μL (34,000~115,000/μL)	40,000/μL (32,000~79,000/μL)	42,000/μL (36,000~85,000/μL)	77,000/μL (56,000~98,000/μL)
기저 시점으로부터의 혈소판 수 변화량		22,000/μL (9,000~43,000/μL)	26,000/μL (8,000~75,000/μL)	24,000/μL (4,000~50,000/μL)	50,000/μL (13,000~92,000/μL)	21,000/μL (7,000~72,000/μL)	26,000/μL (11,000~66,000/μL)	55,000/μL (30,000~79,000/μL)
혈소판 수 빈도 분포 (≥50,000/uL)	20.0% (4/20)	42.9% (6/14)	41.7% (5/12)	33.3% (3/9)	62.5% (5/8)	42.9% (3/7)	33.3% (2/6)	100.0% (2/2)

- 56주에 기저 시점부터의 혈소판 수 변화량이 <20,000/uL인 비율은 0.0%(0/2), ≥20,000/uL 비율은 100.0%(2/2)이었음

❖ R788 투여기의 평가 (33명)

○ 치료 차수 별 혈수판 수 반응률 (≥50,000/uL)

- (전체) 54.5% (18/33), (2차 치료) 78.6% (11/14), (3차 치료) 36.8% (7/19)

○ 혈소판 수 유지기간

* 28일 이상 연속하여 혈소판 수 ≥50,000/uL 달성한 최초 측정일로부터 28일 이상 연속하여 <50,000/uL된 최초 측정일까지의 기간

- (P-R788군) 148일 (85 – 288일), (R788-R788) 334일 (113 – 701일)

○ 혈소판 수 개별 변화

- 28일 이상 연속하여 50,000/uL 이상의 혈소판 수를 달성한 R788-R788군 8명 중 7명은 52주까지 혈소판 수 유지하였음

❖ 모든 기간의 평가 (34명)

○ 혈소판 수 개별 변화

- 제2기 개시 시점에 병용 허용 ITP 치료제를 사용한 14명의 피험자 중, 7명이 제2기 이행 후 혈소판 수가 50,000/uL로 안정되어 병용 허용 ITP 치료제 감량 또는 중지하였음

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

가. 안전성 결과

○ R788-1301(일본인 대상 3상 임상시험), C788-047(핵심 3상 임상시험) & R788-048 & R788 -049 (연장시험)의 통합분석

❖ 노출 범위

R788-1301 시험				C788-047, 048, 049 통합 시험			
Variable	Period 1		R788 Treatment Period (N=33)	Variable	위약-대조 기간 (N=150)		포스타마티닙 노출 기간 (N=146)
	R788 (N=22)	위약 (N=12)			R788 (N=102)	위약 (N=48)	
Duration of Exposure (Days)				Duration of Exposure (Weeks)			
Median	99	88	365	Median	12.29	12.14	29.14
Min, Max	42, 170	16, 169	42, 785	Min, Max	1.1, 26.1	2.3, 24.7	1.1, 268.1
Duration of Exposure Category, n(%)				Duration of Exposure Category, n(%)			
<4주	0	1 (8.3)	0	<4 weeks	4 (3.9)	3 (6.3)	4 (2.7)
≤4주, <8주	1 (4.5)	0	1 (3.0)	≥4주	98 (96.1)	45 (93.8)	142 (97.3)
≤8주, <12주	1 (4.5)			≥8주	93 (91.2)	45 (93.8)	134 (91.8)
≤12주, <24주	20 (90.9)	11 (91.7)	3 (9.1)	≥12주	78 (76.5)	38 (79.2)	125 (85.6)
≤24주, <52주	-	-	11 (33.3)	≥24주	20 (19.6)	2 (4.2)	98 (67.1)
≥52 weeks	-	-	17 (51.5)	≥48주	-	-	58 (39.7)
Average Daily Dose (mg)				Average Daily Dose (mg)			
Median	236	267	237	Median	258.84	258.97	265.41
Min, Max	143, 283	200, 283	145, 295	Min, Max	40.0, 389.7	131.3, 270.2	400, 665.7

❖ 부작용 개요 및 분석

[R788 투여기]

1) 부작용(AE) 개요

항목	C788-047		C788-048		C788-049
	포스타마티닙 (N=51)	위약 (N=25)	포스타마티닙 (N=51)	위약 (N=23)	총 (N=123)
이상반응 발생률	49 (96.1%)	19 (76.0%)	36 (70.6%)	18 (78.3%)	98 (79.7%)
약물이상반응 발생률	39 (76.5%)	7 (28.0%)	20 (39.2%)	6 (26.1%)	67 (54.5%)

2) 부작용(AE) 분석

① TEAE 발생률

	R788-1301 (일본)	3상 통합 (해외)
System Organ Class	(N=33)	(N=146)
Preferred Term	n (%)	n (%)
전체	32 (97.0)	130 (89.0%)
각종 위장관 장애	20 (60.6)	85 (58.2%)
변비	5 (15.2)	8 (5.5%)
설사	13 (39.4)	53 (36.3%)
오심	1 (3.0%)	28 (19.2%)
감염 및 기생충 감염	10 (30.3%)	64 (43.8%)
상기도 감염	0	18 (12.3%)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	2 (6.1%)	50 (34.2%)
비출혈	2 (6.1%)	27 (18.5%)
각종 신경계 장애	2 (6.1%)	47 (32.2%)
두통	0	22 (15.1%)
어지러움	1 (3.0%)	18 (12.3%)
피부 및 피하 조직 장애	14 (42.4)	45 (30.8%)
습진	5 (15.2)	2 (1.4%)
점상 출혈	0	22 (15.1%)
각종 혈관 장애	10 (30.3)	40 (27.4%)
고혈압	10 (30.3)	32 (21.9%)
손상, 중독 및 시술 합병증	5 (15.2%)	24 (16.4%)
타박상	1 (3.0%)	17 (11.6%)
임상 검사	15 (45.5)	46 (31.5%)
간 기능 시험 수치 상승	4 (12.1)	-

② 약물 관련 TEAE 발생률

	R788-1301 (일본)	3상 통합 (해외)
System Organ Class	(N=33)	(N=146)
Preferred Term	n (%)	n (%)
전체	24 (72.7%)	96 (65.8%)
각종 위장관 장애	11 (33.3)	58 (39.7%)
설사	10 (30.3)	46 (31.5%)

오심	1 (3.0%)	18 (12.3%)
감염 및 기생충 감염	0	11 (7.5%)
상기도 감염	0	1 (0.7%)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	0	14 (9.6%)
비출혈	0	5 (3.4%)
각종 신경계 장애	0	18 (12.3%)
두통	0	7 (4.8%)
어지러움	0	9 (6.2%)
피부 및 피하 조직 장애	1 (3.0)	13 (8.9%)
점상 출혈	0	3 (2.1%)
각종 혈관 장애	9 (27.3)	23 (15.8%)
고혈압	9 (27.3)	21 (14.4%)
손상, 중독 및 시술 합병증	0	1 (0.7%)
타박상	0	1 (0.7%)
임상 검사	12 (36.4)	30 (20.5%)
간 기능 시험 수치 상승	3 (9.1)	-

③ 심각한 이상반응 (SAE)

	R788-1301 (일본)	3상 통합 (해외)
	(N=33)	(N=146)
	n (%)	n (%)
심각한 이상사례	7 (21.2%)	45 (30.8%)
심각한 약물이상반응	2 (6.1%)	10 (6.8%)
약물이상반응 PT	혈소판 감소증 3.0% (1/33) 설사 3.0% (1/33)	
출혈 관련	보고되지 않았음	

④ TEAE 강도

	R788-1301 (일본)	3상 통합 (해외)
	(N=33)	(N=146)
	n (%)	n (%)
경증	19 (57.6%)	31 (21.2%)
중등증	11 (33.3%)	59 (40.4%)
중증	2 (6.1%)	40 (27.4%)
중증 약물이상반응	설사 (3.0%, 1/33)	설사 및 호흡곤란 각각 1.4% (2/146), 혈압 증가, 아미노 전이 효소 증가, 고혈압 위기, 어지러움, 흉통, 인플루엔자 유사 질병, 저산소증, 중성구 감소증, 재생 불량성 빈혈, 발열성 중성구 감소증, 폐렴, 경결 홍반, 패혈증, 결핵, 관절통 각각 00.7 % (1/146)

[위약 대조기]

1) 부작용(AE) 개요

	R788-1301 (일본)		3상 통합 (해외)	
	R788 (N=22) n (%)	위약 (N=12) n (%)	R788 (N=102) n (%)	위약 (N=48) n (%)
이상사례 발생률	20 (90.9%)	8 (66.7%)	85 (83.3%)	36 (75.0%)
약물이상반응 발생률	17 (77.3%)	1 (8.3%)	60 (58.8%)	13 (27.1%)

2) 부작용(AE) 분석

① TEAE 발생률

	R788-1301 (일본)		3상 통합 (해외)	
System Organ Class Preferred Term	R788 (N=22) n (%)	Placebo (N=12) n (%)	R788 (N=102) n (%)	Placebo (N=48) n (%)
전체	20 (90.9%)	8 (66.7%)	85 (83.3%)	36 (75.0%)
각종 위장관 장애	11 (50.0%)	0	49 (48.0%)	16 (33.3%)
설사	9 (40.9%)	0	30 (29.4%)	7 (14.6%)
오심	1 (4.5%)	0	19 (18.6%)	4 (8.3%)
임상 검사	9 (40.9%)	1 (8.3%)	28 (27.5%)	5 (10.4%)
알라닌 아미노 전이 효소 증가	1 (4.5%)	1 (8.3%)	11 (10.8%)	0
중성구 수 감소	3 (13.6%)	0 (0.0%)	2 (2.0%)	0
각종 신경계 장애	1 (4.5%)	1 (8.3%)	26 (25.5%)	13 (27.1%)
두통	0	1 (8.3%)	11 (10.8%)	9 (18.8%)
어지러움	0	0	11 (10.8%)	4 (8.3%)
각종 혈관 장애	7 (31.8%)	1 (8.3%)	24 (23.5%)	9 (18.8%)
고혈압	7 (31.8%)	1 (8.3)%	20 (19.6%)	4 (8.3%)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	2 (9.1%)	1 (8.3%)	23 (22.5%)	10 (20.8%)
비출혈	2 (9.1%)	0	16 (15.7%)	5 (10.4%)

② 약물 관련 TEAE 발생률

	R788-1301 (일본)		3상 통합 (해외)	
System Organ Class	R788 (N=22)	Placebo (N=12)	R788 (N=102)	Placebo (N=48)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
전체	17 (77.3%)	1 (8.3%)	60 (58.8%)	13 (27.1%)
각종 위장관 장애	11 (50.0%)	0 (0.0%)	38 (37.3%)	9 (18.8%)
설사	7 (31.8%)	0 (0.0%)	27 (26.5%)	6 (12.5%)
오심	1 (4.5%)	0 (0.0%)	15 (14.7%)	3 (6.3%)
각종 신경계 장애	0	1 (8.3%)	14 (13.7%)	2 (4.2%)
두통	0	1 (8.3%)	4 (3.9%)	0 (0.0%)
어지러움	0	0	9 (8.8%)	2 (4.2%)
임상 검사	9 (40.9%)	1 (8.3%)	19 (18.6%)	1 (2.1%)
알라닌 아미노 전이 효소 증가	1 (4.5%)	0	10 (9.8%)	0 (0.0%)
중성구 수 감소	3 (13.6%)	0 (0.0%)	2 (2.0%)	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	0	0	9 (8.8%)	0 (0.0%)
비출혈	0	0	4 (3.9%)	0 (0.0%)

각종 혈관 장애	6 (27.3%)	1 (8.3%)	17 (16.7%)	2 (4.2%)
고혈압	6 (27.3%)	1 (8.3%)	16 (15.7%)	2 (4.2%)

③ 심각한 이상반응 (SAE)

	R788-1301 (일본)		3상 통합 (해외)	
	R788 (N=22)	Placebo (N=12)	R788 (N=102)	Placebo (N=48)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
심각한 이상사례	2 (9.1%)	1 (8.3%)	13 (12.7%)	10 (20.8%)
심각한 약물이상반응	2 (9.1%)	0	4 (3.9%)	1 (2.1%)
약물이상반응 PT	설사 4.5% (1/22) 혈소판 감소증 4.5% (1/22)	-	열성 호중구 감소증 1.0% (1/102) 설사 1.0% (1/102) 폐렴 1.0% (1/102) 고혈압 위기 1.0% (1/102)	월경 과다 2.1% (1/48)
출혈 관련	보고되지 않았음	8.3% (1/12)	-	-

④ TEAE 강도

	R788-1301 (일본)		3상 통합 (해외)	
	R788 (N=22)	Placebo (N=12)	R788 (N=102)	Placebo (N=48)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
경증	14 (63.6%)	7 (58.3%)	33 (32.4%)	20 (41.7%)
중등증	5 (22.7%)	1 (8.3%)	36 (35.3%)	9 (18.8%)
중증	1 (4.5%)	0	16 (15.7%)	7 (14.6%)
중증약물 이상반응	설사 (4.5%, 1/22)	0	호흡곤란 2.0% (2/102), 설사, 혈압 증가, 고혈압 위기, 어지러움, 저산소증, 중성구 감소증, 발열성 중성구 감소증, 흉통, 인플루엔자 유사 질병, 관절통 및 폐렴 각각 1.0 % (1/102)	0

[휴약기]

1) 부작용(AE) 개요

	R788-1301 (일본)
	(N=12)
	n (%)
이상사례 발생률	6 (50.0)
약물이상반응 발생률	0

2) 부작용(AE) 분석

① TEAE 발생률

- PT: 백선 감염, 바이러스 감염, 고혈당증, 불면, 복부 불편감, 상복부 통증, 간 낭종, 경결 홍반, 홍반성 발진 및 장미증 각 8.3% (1/12)
- SOC: 피부 및 피하 조직 장애 25.0%(3/12), 감염 및 기생충 감염 16.7%(2/12), 각종 위장관 장애 16.7%(2/12), 대사 및 영양 장애, 각종 정신 장애, 간담도 장애 각각 8.3% (1/12)

② 심각한 이상반응 (SAE)

- 보고되지 않았음

❖ 사망

	일본	해외			
	R788-1301	C788-047	C788-048	C788-049	D4300-002
	3상	3상	3상	3상	2상
총	0건	1건	1건	4건 (3.3%)	1건 (5.6%)
투여약	-	위약	포스타마티닙	(포스타마티닙 → 포스타마티닙) 3명 (위약 → 포스타마티닙) 1명	포스타마티닙
사례명	-	패혈증	형질 세포성 골수종	(포 → 포) 패혈증, 폐렴, 세균성 심내막염 (위 → 포) 심폐-정지	저산소성 뇌병증
발생시기	-	D 65	D 18	(패혈증) D39 (포스타마티닙 투여 D124) (그 외) D294(D469), D1345(D1516) (위 → 포) D1340(위약 투여 D1507)	D 419
발생 시 투여량	-	위약	100 mg bid	(패혈증) 150 bid / (그 외) 100 mg bid / (위 → 포) 150 mg bid	75 bid
최종 관찰 결과 날짜	-	사망 D 74	사망 D 90	(패혈증) 사망, D 58 / (그 외) 사망 D294, 1345 / (위 → 포) D1340	사망 D 426
인과관계	-	가능성 적음	가능성 적음	가능성 적음	관련 없음

❖ SAE

			일본	해외			
			R788-1301	C788-047	C788-048	C788-049	D4300-002
			3상	3상	3상	3상	2상
			34	76명 (포: 51, 위: 25)	74	123	18명
총			8명	13명	11	34	8명 (44.4%)
위약			5명	8명	6명	-	-
포스타마티닙			3명	5명	5명	(위 → 포) 18/(포 → 포) 16	8명 (44.4%)
PT	위약		1	3명 (12.0%)	2	-	-
PT	위약	출혈 관련	• 시술 관련 출혈 (중대)	• 위장관 출혈 • 비출혈 • 월경 과다	• 월경 과다 • 점상 출혈	-	-
PT	위약	2명 이상	-	-	• 혈소판 감소증 (2)	-	-
PT	위약	1명	• 요골 골절 • 연조직염 • 자가면역성 간염 • 심방세동 • 대상 포진 • 요추 척추관 협착 • 담관 결석	• 울혈성 심부전 • 빈혈 • 패혈증 • 만성 폐쇄성 폐질환	• 감염 • 근육 파열	-	-

			-	3명 (5.9%)	2	8.9% (11/123)	16.7% (3/18명)
		출혈 관련	-	• 질출혈 • 비출혈 • 면역성 혈소판 감소성 자색반	• 타박상 • 비출혈	• 비출혈 (포: 2, 위:1) • 위장관 출혈 (위: 1, 포: 1) • 흑색변 (포) • 입출혈 (포) • 직장 출혈 (위) • 혈변 배설 (위) • 월경 과다 (위) • 점막 출혈 (위) • 점상 출혈 (위)	• 위장관 출혈 • 점상 출혈 • 치은 출혈 • 직장 출혈 • 입 출혈
		2명 이상	-	•	•	• 아미노 전이 효소 증가 (포: 2) • 패혈증 (포: 2) • 혈소판 감소증 (포: 3, 위: 5)	• 구토 (2) • 설사 (2) • 오심 (2)
	포스타마티닙	1명	• 설사 • 대장 용종 • 혈소판 감소증	• 실신 • 폐렴 • 설사 • 발열성 중성구 감소증 • 혈소판 감소증 • 망막 열상	• 고혈압 위기 • 형질 세포성 골수종 • 혈소판 수 감소 • 기관지염 • 일과성 허혈 발작	• 유양돌기염 • 위 전정부 혈관 확장 • 대동맥 협착 • 요로성 패혈증 • 세균성 심내막염 • 바이러스 감염 • 피로인산염 연골 석회화증 • 위장염 • 설사 • 폐렴 • 경결 홍반 • 결핵 • 치핵 • 흉추 골절 • 요로 감염 • 두통 • 신결석증 (위) • 구강 칸디다증 • 심방세동 • 담낭염 • 발열 • 상기도 감염 • 심폐-정지 • 포도상 구균 연조직염 • 울혈성 심부정 • 복수 • 근육 파열 • 의식 소실 • 자색반 • 흉통	• 자연 유산 • 탈수 • 두근거림 • 울혈성 심부전 • 저산소성 뇌 병증 • 요로 감염 • 심부 정맥 혈전증 • 어지러움 • 폐렴

약물 관련 (포스타마티닙 투여만 정리)		2	3	1	4.9% (6/123)	11.1% (2/18)
		설사 혈소판 감소증	• 폐렴 • 설사 • 발열성 중성구 감소증	• 고혈압 위기	• 패혈증 • 설사 • 경결 홍반 • 결핵 • 아미노 전이 효소 증가 • 심방세동 • 발열 • 상기도 감염	• 구토 • 설사 • 오심 • 심부정맥 혈전증
발생시기	위약	D 26 - 549	D 4 - 134	D 18 - 85	D -12 - 1393	D 20 - 1129
	포스타마티닙	D19 - 246	D 5 - 115	D 15 - 80	D 15 - 1376	

❖ 감량 또는 휴약을 야기한 이상사례

	일본			해외			
	R788-1301			C788-047, C788-048, C788-049 통합 분석			D4300-002
	3상			3상			2상
	33 명			146 명			18명
	R788 투여기	위약 대조기		R788 투여기	위약 대조기		
		R788	위약		R788	위약	
시험약 감량	60.6% (20/33)	5.5% (10/22)	0	11.0% (16/146)	8.8% (9/102)	2.1% (1/48)	사례 없음
PT (2명 이상)	고혈압(12.1%, 4명) 설사 (12.1%, 4명) 중성구 수 감소 (6.1%, 2명) 혈압 증가 (6.1%, 2명) 중성구 수 감소 (6.1%, 2명)	설사 (13.6%, 3명) 중성구 수 감소 (9.1%, 2명)	-	설사 (2.7%, 4/146) 고혈압 (1.4%, 2/146)	설사 (2.0%, 2/102) 고혈압 (2.0%, 2/102)	-	
시험약 휴약	3.0% (1/33)	0	0	26.0% (38/146)	17.6% (18/102)	10.4% (5/48)	사례 없음
PT	오심 (3.0%, 1명)			ALT 증가 (3.4%, 5/146) 설사 (3.4%, 5/146) 간 효소 증가 (1.4%, 2/146) 복통 (1.4%, 2/146) 패혈증 (1.4%, 2/146) 고혈압 (1.4%, 2/146) 인플루엔자 유사 질병 (1.4%, 2/146)	ALT 증가 (4.9%, 5/102) 설사 (2.9%, 3/102) 인플루엔자 유사 질병 (1.4%, 2/102)	-	-

❖ 시험약 중지를 야기한 이상사례

	일본			해외			
	R788-1301			C788-047, C788-048, C788-049 통합 분석			D4300-002
	3상			3상			2상
	33 명			146 명			18명
	R788 투여기	위약 대조기		R788 투여기	위약 대조기		
		R788	위약		R788	위약	
이상 사례	12.1% (4/33)	13.6% (3/22)	0	19.2% (28/146)	10.8% (11/102)	8.3% (4/48)	27.8% (5/18)
PT (2명 이상)	간 기능 이상 2명 정동 불안정성 1명 고혈압 1명 설사 1명	간 기능 이상 2명 고혈압 1명 설사 1명	-	설사 4.1% (6/146) 중성구 감소증 2.1% (3/146) 간 효소 증가 1.4% (2/146) 혈소판 감소증 1.4% (2/146)	중성구 감소증 2.0% (2/102)	-	

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

- PSUR 제출 (특이사항 없음)

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

이 품목의 희귀의약품으로, 이전 치료에 불충분한 반응을 보인 성인 만성 면역 혈소판 감소증(ITP) 환자의 혈소판 감소증 치료를 적응증으로 신청함

이를 뒷받침하기 위해 1상 22건, 2상 1건, 3상 4건의 임상시험 자료를 제출하였음

유효성 평가 결과,

- (C788-047) 치료적확증, 무작위배정, 위약대조 연구로써 지속성/만성 면역성 혈소판 감소성 자색반(ITP) 환자를 대상으로 포스타마티닙과 위약을 혈소판 수 및 내약성에 근거하여 1일 1회 또는 1일 1회 경구로 각각 51명, 25명 (총 76명)에게 투여하여, 포스타마티닙의 유효성(안정적인 혈소판 반응)을 입증하는 일차 목적을 충족하였음
  · 위약군과 포스타마티닙 투여군 간에 통계적 유의한 개선 확인됨
    ·1차 유효성 평가 변수 결과의 완건성은 사전 지정된 사후 유효성 분석, 2차 유효성 평가 변수 등에 의해 입증되었음
- (C788-048) C788-047 시험과 동일한 디자인으로 포스타마티닙 투여군 50명, 위약 투여군 24명 (총 74명)을 대상으로하여, C788-047과 유사한 결과를 얻었음
- (C788-049) C788-047과 C788-048 시험에 참여하였던 환자를 대상으로 장기 유효성을 평가하였으며, 포스타마티닙 치료 12주 이내에 혈소판 반응을 획득한 환자에서 최소 12개월 유지 비율 15.4%, 위약에서 전환한 환자 중 안정적 반응을 보인 환자(12주 이내에 혈소판 반응을 획득하고, 12주 동안 유지한 환자)의 비율이 22.7%로 장기적 효과 및 위약 투여군에서도 C788-047, C788-048 연구 결과와 유사한 결과를 확보하였음
- (R788-1301) 일본인을 대상으로 포스타마티닙 투여군 22명, 위약 투여군 12명 (총 34명)에게 실시한 3상 임상시험에서도 C788-047과 C788-048과 동일하게 포스타마티닙 투여군에서 통계적 유의한 개선을 확인하였음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

안전성 평가를 위하여 R788-1301, C788-047, C788-048, C788-049 등 4건의 3상 임상시험과 1건의 2상 시험 등의 자료가 제출되었음

포스타마티닙 투여기 동안 R788-1301에서는 32명(97.0%)에서 1건 이상의 TEAE.가 발생하였으며, C788-047, C788-048, C788-049 통합 자료에서는 130명(89.0%)에서 1건 이상의 TEAE가 발생하였음

약물이상반응은 R788-1301에서는 24명(72.7%), C788-047, C788-048, C788-049 통합자료에서는 96명(65.8%)에서 1건 이상의 TEAE가 발생하였음

심각한 이상반응은 R788-1301 시험에서 7명(21.2%), 3상 통합 자료에서는 45명(30.8%)였으며, 심각한 약물이상반응은 두 결과에서 각각 6.1%, 6.8%로 유사하였음
위약 대조기의 결과도 유사하였음

사망은 일본인 대상에서는 발생하지 않았으며, C788-047과 C788-048 시험에서는 각각 1건, 연장시험은 C788-049 시험에서는 4건이 발생하였으나, 약물과의 연관성은 없었음

투여 감량, 휴약, 중지를 야기한 이상사례는 포스타마티닙 투여기 동안 일본인 대상 임상시험에서는 각각 60.6%, 3.0%. 12.1%이었으며, 3상 통합 결과에서는 각각 11.0%, 26.0%, 19.2%로 높은 비율로 나타났음. 이는 임상시험 계획서에 설정된 조건에 따라 실시하였으며, 각 이상반응에 대한 용량조절을 신청한 사용상 주의사항에 작성하여 제출하였음

관심대상 이상사례로 출혈 관련, 위장 질환(비감염성 설사, 오심, 구토, 복통), 고혈압, 간기능 장애, 중성구 감소증, 감염을 설정하였으며, 출혈, 설사, 고혈압, 간기능 장애, 중성구 감소증, 감염이 높은 빈도(15% 이상)로 발생하였음. 위약 대비 발생 비율이 낮은 출혈과 감염을 제외하고 허가사항의 경고항 및 일반적 주의사항 등에 이를 알 수 있도록 작성하였음. 이와 더불어 임상시험에서 확인된 배-태자 독성도 포함하였음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

R788은 경구투여 가능한 새로운 저분자 Syk 저해제임. 이 약은 대식세포에 발현하는 활성형 Fcγ수용체 및 B 세포에 발생하는 B 세포 수용체에서 신호전달을 억제함으로써 대식세포에 의한 혈소판의 탐식 및 파괴를 억제함. ITP 병태의 유지기전은 항혈소판 자가항체의 과도한 생성이 지속되는 병적루프의 강화로, 이 약은 이러한 병적 루프를 차단하여 자가면역병태를 시정 가능한 작용기전을 갖는 새로운 치료제 선택지가 된다고 판단

국내외 제3상 임상시험에서는 만성 ITP 환자에 대한 지속적인 혈소판 증가작용 및 출혈증상의 감소가 확인되었음. 또한, 이 약 투여에 의해 설사, 고혈압, 간기능 검사 수치 이상 및 중성구 감소 등의 특징적인 약물이상반응 발생이 확인되었으나, 대부분은 경증 또는 중등증으로 이 약의 감량, 휴약, 중지 또는 기타 처치에 의해 조절 가능했음. 안전성 프로파일은 양호하고, 일본인 ITP 환자에 대한 특정한 안전성 상의 위험은 확인되지 않았음

이 약은 ITP 병태의 유지기전인 혈소판파괴를 억제하는 새로운 작용기전을 가진 약물로, 빠른 치료차수로서 사용했을 때 더 높은 반응률이 확인됨에 따라, 2차 치료의 새로운 선택지로서 조기에 사용하는 것이 유용하다고 판단됨. 이 약은 스테로이드와 일부 공통의 작용기전을 가졌으므로, 스테로이드가 효과 있지만 스테로이드의 감량·중지 과정에서 혈소판 수가 유지되지 않는 환자나 부작용 등으로 스테로이드를 사용할 수 없는 환자에 대한 2차 치료로서 R788을 선택하는 것은 합리적이라고 판단됨. 또한, 기존 ITP 치료의 유무에 상관없이 유효성을 나타내고, 그 작용기전으로부터 기존 ITP 치료제에서 우려되는 혈전증 위험과 반동현상, 혈소판 수의 큰 증감 등이 발생하기 힘들다고 판단되므로, 다른 ITP 치료제로 효과가 불충분한 환자에게 새로운 치료 선택지로서도 유용하다고 판단됨. 경구제이며 식사의 유무에 관계없이 복용 가능하고, 혈소판 수나 이상사례의 발생 현황에 따라 용량 조절이 가능하므로 편리성이 뛰어난 약물이라고 판단함

「2.5.6.3 위해성」에서 나열한 각종 사례에 대해서는 첨부문서(안)에서 주의사항으로 기재함으로써 최소화 가능하다고 판단됨. 또한, 임상시험성적이나 해외 제조판매 후 자발보고 데이터에서는 이 약에서 감염 위험이나 중증의 간기능 장애 환자에 대한 안전성 상 위험은 낮다고 판단되었으나, 이 약의 작용기전을 감안하면 이러한 위험을 완전히는 부정할 수 없다는 점에 따라, 특정 환자집단(혈전증 또는 혈전 색전증의 병력이나 소인을 가진 환자, B형 간염 바이러스 보균자 또는 감염 이력이 있는 자, 중증의 간기능 장애 환자)에 대한 주의사항을 첨부문서(안)에 기재함. 이상에 따라, 새로운 작용기전을 가진 이 약의 특성, 유효성 및 안전성 프로파일로부터, 이 약은 만성 ITP 환자에 대한 2차 치료의 새로운 선택지로서 유용하다고 판단됨

6.6. 가교자료

- 해당없음. 희귀의약품으로 가교 면제.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청적응증은 이전 치료에 불충분한 반응을 보인 성인 만성 면역 혈소판 감소증(ITP) 환자의 혈소판 감소증 치료로써, 기존치료법 대비 유효성 개선으로 신속심사대상 의약품으로 지정되었음

- 포스타마티닙은 Fcγ 수용체의 활성화 및 B 세포 수용체의 신호 전달에 관여하는 비장 타이로신 카이네이즈(Syk)를 억제하여 대식세포에 의한 혈소판 섭식 작용 및 혈소판 파괴를 억제하며, B 세포에 의한 항혈소판 항체생성을 억제하는 만성 면역성 혈소판 감소증을 치료로써, 포스타마티닙 단일요법에 대해 희귀의약품 허가신청을 하였으며, 이를 뒷받침하기 위해 1상 22건, 2상 1건, 3상 4건의 임상시험 자료를 제출하였음

- 신청 적응증을 뒷받침하기 위한 임상자료는 3상 임상시험(C788-047, C788-048) 2편으로, 각각 해외 35개 기관, 해외 32개 기관에서 각각 완료하였음. 1차 유효성 평가변수는 14 – 24주 사이에 마지막 6번의 방문 중 최소 4번 이상 안정적인 혈소판 반응(≥ 50,000/uL)을 획득한 환자의 비율이며, 각각 16.4.21일 및 16.8.31일에 마감한 분석 결과를 제출하였음

- 동양인(일본인)에서 실시한 3상 임상시험(R788-1301) 1편 및 위 2개의 3상 임상시험에 참여하였던 환자를 대상으로 진행한 장기 안전성 평가를 위한 3상 임상시험도 추가로 제출하였음. 자료 마감일은 각각 22.5.25일, 20.6.1일이었음

• 유효성 평가 결과,

- (C788-047) 치료적확증, 무작위배정, 위약대조 연구로써 지속성/만성 면역성 혈소판 감소성 자색반(ITP) 환자를 대상으로 포스타마티닙과 위약을 혈소판 수 및 내약성에 근거하여 1일 1회 또는 1일 1회 경구로 각각 51명, 25명 (총 76명)에게 투여하여, 포스타마티닙의 유효성(안정적인 혈소판 반응)을 입증하는 일차 목적을 충족하였음
  · 위약군과 포스타마티닙 투여군 간에 통계적 유의한 개선 확인됨
    · 1차 유효성 평가 변수 결과의 완건성은 사전 지정된 사후 유효성 분석, 2차 유효성 평가 변수 등에 의해 입증되었음
- (C788-048) C788-047 시험과 동일한 디자인으로 포스타마티닙 투여군 50명, 위약 투여군 24명 (총 74명)을 대상으로하여, C788-047과 유사한 결과를 얻었음
- (C788-049) C788-047과 C788-048 시험에 참여하였던 환자를 대상으로 장기 유효성을 평가하였으며, 포스타마티닙 치료 12주 이내에 혈소판 반응을 획득한 환자에서 최소 12개월 유지 비율 15.4%, 위약에서 전환한 환자 중 안정적 반응을 보인 환자(12주 이내에 혈소판 반응을 획득하고, 12주 동안 유지한 환자)의 비율이 22.7%로 장기적 효과 및 위약 투여군에서도 C788-047, C788-048 연구 결과와 유사한 결과를 확보하였음
- (R788-1301) 일본인을 대상으로 포스타마티닙 투여군 22명, 위약 투여군 12명 (총 34명)에게 실시한 3상 임상시험에서도 C788-047과 C788-048과 동일하게 포스타마티닙 투여군에서 통계적 유의한 개선을 확인하였음

• 안전성 평가결과,

- 안전성 평가를 위하여 R788-1301, C788-047, C788-048, C788-049 등 4건의 3상 임상시험과 1건의 2상 시험 등의 자료가 제출되었음
- 포스타마티닙 투여기 동안 R788-1301에서는 32명(97.0%)에서 1건 이상의 TEAE.가 발생하였으며, C788-047, C788-048, C788-049 통합 자료에서는 130명(89.0%)에서 1건 이상의 TEAE가 발생하였음
- 약물이상반응은 R788-1301에서는 24명(72.7%), C788-047, C788-048, C788-049 통합자료에서는 96명(65.8%)에서 1건 이상의 TEAE가 발생하였음
- 심각한 이상반응은 R788-1301 시험에서 7명(21.2%), 3상 통합 자료에서는 45명(30.8%)였으며, 심각한 약물이상반응은 두 결과에서 각각 6.1%, 6.8%로 유사하였음
- 위약 대조기의 결과도 유사하였음
- 사망은 일본인 대상에서는 발생하지 않았으며, C788-047과 C788-048 시험에서는 각각 1건, 연장시험은 C788-049 시험에서는 4건이 발생하였으나, 약물과의 연관성은 없었음
- 투여 감량, 휴약, 중지를 야기한 이상사례는 포스타마티닙 투여기 동안 일본인 대상 임상시험에서는 각각 60.6%, 3.0%. 12.1%이었으며, 3상 통합 결과에서는 각각 11.0%, 26.0%, 19.2%로 높은 비율로 나타났음. 이는 임상시험 계획서에 설정된 조건에 따라 실시하였으며, 각 이상반응에 대한 용량조절을 신청한 사용상 주의사항에 작성하여 제출하였음
- 관심대상 이상사례로 출혈 관련, 위장 질환(비감염성 설사, 오심, 구토, 복통), 고혈압, 간기능 장애, 중성구 감소증, 감염을 설정하였으며, 출혈, 설사, 고혈압, 간기능 장애, 중성구 감소증, 감염이 높은 빈도(15% 이상)로 발생하였음. 위약 대비 발생 비율이 낮은 출혈과 감염을 제외하고 허가사항의 경고항 및 일반적 주의사항 등에 이를 알 수 있도록 작성하였음. 이와 더불어 임상시험에서 확인된 배-태자 독성도 포함하였음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

국가	희귀의약품 지정일	제품명	효능효과	허가일
미국	지정일 2015.08.25. (독점권 : 2018.04.17.~ 2025.04.17.)	Tavalisse tablets 100,150mg (fostamatinib disodium hexahydrate)	TAVALISSE is indicated for the treatment of thrombocytopenia in adult patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) who have had an insufficient response to a previous treatment.	2018.04.
유럽	미지정	TAVLESSE 100,150mg film-coated tablets (fostamatinib disodium hexahydrate)	TAVLESSE is indicated for the treatment of chronic immune thrombocytopenia (ITP) in adult patients who are refractory to other treatments.	2020.01.
일본	2020.02.13.	Fostamatinib	만성 특발성 혈소판 감소증	2022.12

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 레볼레이드정, 로미플레이트주와의 비교자료 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	제이더블유중외제약(주)	허가일	2025.01
제품명	타발리스정(포스타마티닙나트륨수화물)100밀리그램, 150밀리그램	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	V1.3
주성분 및 함량	포스타마티닙나트륨수화물 126.2 mg 및 189.3 mg		
효능·효과	이전 치료(예 : 코르티코스테로이드, 면역글로불린, 엘트롬보팍올라민, 로미플로스팀 또는 비장절제술 포함)에 불충분한 반응을 보인 성인 만성 면역 혈소판 감소증(ITP) 환자의 혈소판 감소증 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
설사	• PSUR/PBRER 정기 보고 • 환자 등록 연구	• 첨부문서 • 환자용 안내서
고혈압	• PSUR/PBRER 정기 보고 • 환자 등록 연구	• 첨부문서 • 환자용 안내서
간 기능 장애	• PSUR/PBRER 정기 보고 • 환자 등록 연구	• 첨부문서 • 환자용 안내서
중성구 감소증	• PSUR/PBRER 정기 보고 • 환자 등록 연구	• 첨부문서 • 환자용 안내서
감염	• PSUR/PBRER 정기 보고 • 환자 등록 연구	• 첨부문서 • 환자용 안내서
2. 중요한 잠재적 위해성		
소아 집단에서의 허가 외 사용 (발달 중 골 형성 및 재성장 동안의 포스타마티닙 영향)	• PSUR/PBRER 정기 보고	• 첨부문서
골다공증 환자, 골절 환자 또는 골단 유합이 아직 이루어지지 않은 젊은	• PSUR/PBRER 정기 보고 • 환자 등록 연구	-

성인에서의 사용 (발달 중 골 형성 및 재성장 동안의 포스타마티닙 영향)		
3. 중요한 부족정보		
장기 안전성 정보	• PSUR/PBRER 정기 보고 • 환자 등록 연구	-

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