

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2021.11.30.	접수번호	20210276363 20210276978 20210277240
신청구분	신약		
신청인 (회사명)	한국화이자제약(주)		
제품명	보솔리프정100밀리그램(보수티닙일수화물) 보솔리프정400밀리그램(보수티닙일수화물) 보솔리프정500밀리그램(보수티닙일수화물)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	보수티닙일수화물(DMF 등록번호 수87-32-ND)		
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	필름코팅정, 이 약 1정 (149.35mg) 중 보수티닙일수화물 103.40mg(보수티닙으로서 100mg) 이 약 1정 (597.40mg) 중 보수티닙일수화물 413.60mg(보수티닙으로서 400mg) 이 약 1정 (746.75mg) 중 보수티닙일수화물 516.98mg(보수티닙으로서 500mg)		
신청 사항	효능효과	이 약은 다음과 같은 성인환자의 치료에 사용한다. 1. 새로 진단된 만성기(CP)의 필라델피아염색체 양성 만성골수성백혈병 (Ph+ CML) 2. 이전요법에 내성 또는 불내약성을 보이는 만성기, 가속기(AP), 또는 급성기(BP)의 필라델피아염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML)	
	용법용량	1. 권장용량 이 약은 1일 1회 음식물과 함께 경구 투여한다. 정제는 통째로 삼켜야 하며, 부수거나 잘라서는 안 된다. 질병의 진행 또는 치료에 불내약성이 나타나기 전까지는 이 약 투여를 지속한다. 이 약 투여를 12시간이상 잊은 경우, 환자는 해당 용량을 건너뛰고 다음 날에 처방된 용량을 투여해야 한다. 1) 새로 진단된 만성기의 필라델피아염색체 양성 만성골수성백혈병(CP Ph+ CML) 이 약의 권장용량은 1일 1회 400 mg으로, 음식물과 함께 경구 투여한다. 2) 이전요법에 내성 또는 불내약성을 보이는 만성기, 가속기, 또는 급성기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병(CP, AP, BP Ph+ CML) 이 약의 권장용량은 1일 1회 500 mg으로, 음식물과 함께 경구 투여한다.	

	<p>2. 용량증가</p> <p>성인 필라델피아염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML) 환자의 임상시험에서 혈액학적, 세포유전학적 또는 분자적 반응을 얻지 못하거나 유지하지 못했고, 권장 시작용량에서 3등급이상의 이상반응이 없었던 환자에게는 1일 1회 100 mg씩 증량하여 최대 1일 1회 600 mg까지 허용되었다.</p> <p>3. 비혈액학적 이상반응에 대한 용량 조절</p> <p>1) 간 트랜스아미나제 상승: 정상상한치(ULN)를 5배 초과하는 간 트랜스아미나제 상승이 발생하는 경우, ULN이 2.5배 이하로 회복될 때까지 투여를 일시 중단하고 이후 1일 1회 400 mg로 투여를 재개한다. 회복이 4주이상 걸릴 경우 투여를 중단한다. 만약 ULN 3배이상의 트랜스아미나제 상승과 동시에 ULN 2배를 초과하는 빌리루빈 상승 및 ULN 2배 미만(Hy' s law case)의 알칼리성인산분해효소 상승이 발생하는 경우, 투여를 중단한다.</p> <p>2) 설사: NCI CTCAE*기준 3-4등급의 설사의 경우(투여 전/베이스라인에 비해 하루에 7회 이상의 대변횟수 증가), 1등급 이하로 회복될 때까지 이 약 투여를 일시 중단한다. 이 약 투여는 1일 1회 400 mg으로 재개할 수 있다. (* National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)</p> <p>3) 임상적으로 유의한, 중등도 또는 중증의 비혈액학적 독성의 경우 독성이 해소될 때까지 투여를 일시중단 후, 100 mg 감소된 용량으로 1일 1회 투여를 재개하는 것을 고려한다. 임상적으로 적절하다면, 1일 1회 투여하는 시작 용량으로 다시 증량하는 것을 고려한다. 환자에게 300 mg/day 미만의 용량이 사용된 적이 있으나, 유효성은 확립되지 않았다.</p> <p>4. 골수억제에 대한 용량 조절</p> <p>중증 또는 지속적인 호중구 감소증 및 혈소판 감소증에 대한 용량 조절은 아래 표 1과 같다.</p> <p>[표 1] 호중구 감소증 및 혈소판 감소증에 대한 용량 조절</p>
--	---

		<p>절대호중구수(ANC) $1000 \times 10^6/L$ 미만</p> <p>또는</p> <p>혈소판 $50,000 \times 10^6/L$ 미만</p> <p>ANC가 $1,000 \times 106/L$ 이상 및 혈소판이 $50,000 \times 106/L$ 이상이 될 때까지 이 약 투여를 일시 중단한다.</p> <p>2주 이내에 회복되면 동일한 용량으로 투여를 재개한다. 혈구 수가 2주를 초과하여 낮게 유지되면 회복 시 용량을 100 mg 감량하여 투여를 재개한다.</p> <p>혈구감소증이 재발하면, 추가로 100 mg 용량을 감량하고 투여를 재개한다.</p> <p>300 mg/day 미만의 용량이 환자에게 사용되었으나, 유효성은 확립되지 않았다.</p>																							
	<p>5. 신장애 또는 간장애에 대한 용량 조절</p> <p>신장애 및 간장애 환자에 대한 권장 시작용량은 아래 표 2에 요약되어 있다.</p> <p>[표 2] 신장애 및 간장애에 대한 용량 조절</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">권장 시작용량</th> </tr> <tr> <th>새로 진단된 만성기 Ph+ CML</th> <th>이전요법에 내성 또는 불내약성이 있는 만성기, 가속기 또는 급성기 Ph+ CML</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>정상 신기능 및 간기능</td> <td>1일 400mg</td> <td>1일 500mg</td> </tr> <tr> <td>신장애</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>크레아티닌 청소율 30-50mL/min</td> <td>1일 300mg</td> <td>1일 400mg</td> </tr> <tr> <td>크레아티닌 청소율 30mL/min 미만</td> <td>1일 200mg</td> <td>1일 300mg</td> </tr> <tr> <td>간장애</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>경증(Child-Pugh A), 중등도(Child-Pugh B) 또는 중증(Child-Pugh C)</td> <td>1일 200mg^a</td> <td>1일 200mg^a</td> </tr> </tbody> </table> <p>a CML 환자에 1일 1회 200 mg용량 유효성에 대한 임상자료는 없다.</p>		권장 시작용량		새로 진단된 만성기 Ph+ CML	이전요법에 내성 또는 불내약성이 있는 만성기, 가속기 또는 급성기 Ph+ CML	정상 신기능 및 간기능	1일 400mg	1일 500mg	신장애			크레아티닌 청소율 30-50mL/min	1일 300mg	1일 400mg	크레아티닌 청소율 30mL/min 미만	1일 200mg	1일 300mg	간장애			경증(Child-Pugh A), 중등도(Child-Pugh B) 또는 중증(Child-Pugh C)	1일 200mg ^a	1일 200mg ^a	
	권장 시작용량																								
	새로 진단된 만성기 Ph+ CML	이전요법에 내성 또는 불내약성이 있는 만성기, 가속기 또는 급성기 Ph+ CML																							
정상 신기능 및 간기능	1일 400mg	1일 500mg																							
신장애																									
크레아티닌 청소율 30-50mL/min	1일 300mg	1일 400mg																							
크레아티닌 청소율 30mL/min 미만	1일 200mg	1일 300mg																							
간장애																									
경증(Child-Pugh A), 중등도(Child-Pugh B) 또는 중증(Child-Pugh C)	1일 200mg ^a	1일 200mg ^a																							
최종 허가 사항	허가일자	2023.01.12.																							
	효능·효과	불임 참조																							
	용법·용량	불임 참조																							
	사용상의 주의사항	불임 참조																							
	저장방법 및 사용기간	불임 참조																							
	허가조건	불임 참조																							
국외 허가현황	미국허가 (2012.9.4.), 유럽허가(2013.3.27.)																								
허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	김남윤, 이근아, 이수정, 강석연, 권오상																						
심사부서	중앙항생약품과	심사담당자	(안유) 정혜선, 백주현, 김영림, 박윤주																						

	첨단약품품질심사과 의약품안전평가과		(기시) 김윤경, 이경신, 손경훈 (위해성) 김보라, 박선임, 신경승
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	홍진규, 박미자, 강영아

* 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

이 약은 다음과 같은 성인환자의 치료에 사용한다.

1. 새로 진단된 만성기(CP)의 필라델피아염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML)
2. 이전요법에 내성 또는 불내약성을 보이는 만성기, 가속기(AP), 또는 급성기(BP)의 필라델피아염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML)

○ 용법·용량

1. 권장용량

이 약은 1일 1회 음식물과 함께 경구 투여한다. 정제는 통째로 삼켜야 하며, 부수거나 잘라서는 안 된다. 질병의 진행 또는 치료에 불내약성이 나타나기 전까지는 이 약 투여를 지속한다.

이 약 투여를 12시간 이상 잊은 경우, 환자는 해당 용량을 건너뛰고 다음 날에 처방된 용량을 투여해야 한다.

- 1) 새로 진단된 만성기의 필라델피아염색체 양성 만성골수성백혈병(CP Ph+ CML)

이 약의 권장용량은 보수티넵으로서 1일 1회 400 mg으로, 음식물과 함께 경구 투여한다.

- 2) 이전요법에 내성 또는 불내약성을 보이는 만성기, 가속기, 또는 급성기의 필라델피아염색체 양성 만성골수성백혈병(CP, AP, BP Ph+ CML)

이 약의 권장용량은 보수티넵으로서 1일 1회 500 mg으로, 음식물과 함께 경구 투여한다.

2. 용량증가

성인 필라델피아염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML) 환자의 임상시험에서 혈액학적, 세포유전학적 또는 분자적 반응을 얻지 못하거나 유지하지 못했고, 권장 시작용량에서 3등급 이상의 이상반응이 없었던 환자에게는 1일 1회 100 mg씩 증량하여 최대 1일 1회 600 mg까지 허용되었다.

3. 비혈액학적 이상반응에 대한 용량 조절

- 1) 간 아미노전달효소 상승: 정상상한치를 5배 초과하는 간 아미노전달효소 상승이 발생하는 경우, 정상 상한치 2.5배 이하로 회복될 때까지 투여를 일시 중단하고 이후 1일 1회 400 mg로 투여를 재개한다. 회복이 4주 이상 걸릴 경우 투여를 중단한다. 만약 정상상한치 3배 이상의 아미노전달효소 상승과 동시에 정상상한치 2배를 초과하는 빌리루빈 상승 및 정상상한치 2배 미만(Hy's law case)의 알칼리성인산분해효소 상승이 발생하는 경우, 투여를 중단한다.

2) 설사: NCI CTCAE*기준 3-4등급의 설사의 경우(투여 전/베이스라인에 비해 하루에 7회 이상의 대변횟수 증가), 1등급 이하로 회복될 때까지 이 약 투여를 일시 중단한다. 이 약 투여는 1일 1회 400 mg으로 재개할 수 있다.

(* National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)

3) 임상적으로 유의한, 중등도 또는 중증의 비혈액학적 독성의 경우 독성이 해소될 때까지 투여를 일시중단 후, 100 mg 감소된 용량으로 1일 1회 투여를 재개하는 것을 고려한다. 임상적으로 적절하다면, 시작용량으로 다시 증량하는 것을 고려한다. 환자에게 300 mg/day 미만의 용량이 사용된 적이 있으나, 유효성은 확립되지 않았다.

4. 골수억제에 대한 용량 조절

중증 또는 지속적인 호중구 감소증 및 혈소판 감소증에 대한 용량 조절은 아래 표 1과 같다.

[표 1] 호중구 감소증 및 혈소판 감소증에 대한 용량 조절

절대호중구수 (ANC) 1000x10 ⁶ /L 미만	ANC가 1,000×10 ⁶ /L 이상 및 혈소판이 50,000×10 ⁶ /L 이상이 될 때까지 이 약 투여를 일시 중단한다.
또는	
혈소판 50,000x10 ⁶ /L 미만	2주 이내에 회복되면 동일한 용량으로 투여를 재개한다. 혈구 수가 2주를 초과하여 낮게 유지되면 회복 시 용량을 100 mg 감량하여 투여를 재개한다.
	혈구감소증이 재발하면, 추가로 100 mg 용량을 감량하고 투여를 재개한다.
	300 mg/day 미만의 용량이 환자에게 사용되었으나, 유효성은 확립되지 않았다.

5. 신장에에 대한 용량 조절

혈청 크레아티닌 수치가 정상 상한치의 1.5배를 초과하는 환자는 만성골수성백혈병 임상에서 제외되었다. 연구기간 동안 중등도 및 중증 신장애 환자에서 노출(AUC) 증가가 관찰되었다.

1) 새로 진단된 만성기(CP)의 필라델피아염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML)

중등도의 신장애 환자(크레아티닌 청소율[CLcr] 30-50mL/min, Cockcroft-Gault(C-G)로 추정)에서 이 약의 권장용량은 1일 1회 300mg으로, 음식과 함께 투여한다.

중증의 신장애 환자(CLcr < 30mL/min, C-G로 추정)에서 이 약의 권장용량은 1일 1회 200mg으로, 음식과 함께 투여한다.

중증 또는 지속적인 중등도 이상반응이 없고 적절한 혈액학적, 세포유전학적 또는 분자적 반응을 달성하지 못한 경우에 중등도 신장애 환자는 1일 1회 400mg을 음식과 함께 투여하며, 중증 신장애 환자는 1일 1회 300mg으로 증량을 고려할 수 있다.

2) 이전요법에 내성 또는 불내약성을 보이는 만성기, 가속기(AP), 또는 급성기(BP)의 필라델피아염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML)

중등도의 신장애 환자(CLCr 30~50mL/min, C-G로 추정)에서 이 약의 권장용량은 1일 400mg이다.

중증의 신장애 환자(CLCr < 30mL/min, C-G로 추정)에서 이 약의 권장용량은 1일 1회 300mg이다.

중증 또는 지속적인 중등도 이상반응이 없고 적절한 혈액학적, 세포유전학적 또는 분자적 반응을 달성하지 못한 경우에 중등도의 신장애 환자는 1일 1회 500mg으로, 중증의 신장애 환자는 1일 1회 400mg으로 증량을 고려할 수 있다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약에 과민증의 병력이 있었던 환자에는 투여하지 않는다. 반응에는 아나필락시스가 포함된다.
- 2) 이 약은 간장애 환자에는 투여하지 않는다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 간기능 이상

이 약을 투여받는 환자는 주로 초기에 간 아미노전달효소(알라닌아미노전달효소(ALT) 및 아스파르트산아미노전달효소(AST))의 증가가 관찰되므로 첫 3개월 동안 매월 간기능 검사를 실시하고 간 손상의 징후를 면밀하게 모니터링하여야 한다.

2) 신기능 이상

이 약의 투여 전 및 투여 도중 신기능에 대한 면밀한 모니터링이 요구된다. 기존에 신기능이 저하되어 있거나 신부전의 위험요소가 있는 환자, 잠재적인 신독성을 나타내는 다른 약물(예. 이뇨제, 안지오텐신전환효소(ACE) 저해제, 안지오텐신수용체 차단제, 비스테로이드성소염진통제(NSAIDs) 등)을 복용하고 있는 환자는 특히 주의를 기울여야 한다.

3) B형간염 바이러스 감염 경험이 있는 환자

BCR-ABL 티로신 키나아제 억제제를 투여 받은 B형 간염 바이러스의 보균자에서 B형 간염 재활성화가 나타났다. 일부 사례는 급성 간 부전 또는 간 이식이나 치명적인 결과로 이어지는 전격성 간염을 야기하였다.

환자들은 이 약의 치료를 시작하기 전에 B형 간염바이러스(HBV) 감염 검사를 받아야 한다. B형 간염 혈청 검사에서 양성인 환자(활성 상태인 환자 포함)는 치료를 시작하기 전에 B형 간염 치료 전문가와 상담해야 하고 이 약의 치료 중 실시된 HBV 감염 검사에서 양성인 환자 또한 전문가와 상담해야 한다. 이 약의 치료가 요구되는 HBV 보균자는 치료 기간 및 치료 종료 후 수개월 동안 HBV 감염 활성화의 징후 및 증상에 대해 면밀하게 모니터링 되어야 한다.

4) 출혈 위험이 높은 환자

이 약을 투여받고 있는 환자들이 혈소판 기능을 억제하는 약물 또는 항응고제를 처방받

아야 한다면 주의를 기울여야 한다.

5) 심혈관계 질환

이 약은 조절되지 않거나 중대한 심장질환 병력이 있는 환자, 심부전에 대한 위험 요소가 있는 환자에게 투여 시 주의하여야 한다. 여기에는 저칼륨혈증 또는 저마그네슘혈증 환자, 선천성 연장 QT 증후군을 가진 환자, 항부정맥약을 복용중인 환자, 또는 QT 연장을 유도할 수 있는 다른 약물을 복용하고 있는 환자, 그리고 축적성 고용량 안트라사이클린 요법을 하고 있는 환자가 포함된다. 저칼륨혈증 또는 저마그네슘혈증은 이 약 투여 전에 교정되어야 한다.

6) 위장관계 질환

이 약의 투여로 인한 설사, 구토가 관찰되므로 최근 중대한 위장관계 장애를 경험하거나 진행중인 환자에 대해서는 신중하게 투여를 결정하여야 한다.

3. 이상반응

1) 임상시험 경험

임상시험은 매우 다양한 조건에서 실시되므로, 한 약물의 임상시험에서 관찰된 이상반응 비율은 다른 약물 임상시험에서의 비율과 직접 비교할 수 없으며, 실제 임상에서 관찰된 비율을 반영하지 않을 수 있다.

새로 진단된 만성기의 필라델피아염색체 양성 만성골수성백혈병(CP Ph+ CML) 또는 이전요법에 내성 또는 불내약성을 보이는 만성기, 가속기, 급성기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병(CP, AP, BP Ph+ CML)환자의(N=814) 20%이상에서 가장 흔한 이상반응은 설사(80%), 발진(44%), 구역(44%), 복통(43%), 구토(33%), 피로(33%), 간 기능장애(33%), 기도감염(25%), 발열(24%) 및 두통(21%)이었다.

20%이상의 환자에서 베이스라인 대비 악화된 가장 흔한 실험실적 검사 이상은 크레아티닌 증가(93%), 헤모글로빈 감소(90%), 림프구수 감소(72%), 혈소판 감소(69%), ALT 증가(58%, 알라닌아미노전달효소), 칼슘감소(53%), 백혈구수 감소(52%), 절대호중구수 감소(50%), AST 증가(50%, 아스파르테이트아미노전달효소), 포도당 증가(46%), 인 감소(44%), 요산염 증가(41%), 알칼리성 인산분해효소 증가(40%), 리파아제 증가(36%), 크레아틴키나아제 증가(29%) 및 아밀라아제 증가(24%)였다.

(1) 새로 진단된 만성기 만성골수성백혈병(CP CML) 환자에서의 이상반응

이 임상시험에서 새로 진단된 CP CML 환자 533명을 무작위 배정하여 매일 이 약 400mg 또는 이매테닙 400mg 단일제제를 투여했다(새로 진단된 CP CML 임상시험). 안전성 모집단(이 약을 적어도 1회 투여)에는 다음이 포함된다:

새로 진단된 CP CML 환자 268명은 이 약 투여기간의 중앙값이 55개월(범위: 0.3 - 60개월)이고, 용량 중앙값은 394 mg/day이었다.

이 약을 투여받은 새로 진단된 CP CML환자의 22%에서 중대한 이상반응이 발생했다. 환자의 2%초과에서 보고된 중대한 이상반응은 간기능 장애(4.1%), 폐렴(3.4%), 관상동맥질환(3.4%) 및 위장염(2.2%)이었다. 3명의 환자(1.1%)에서 치명적인 이상반응이 발생했으며, 이는

관상동맥질환(0.4%), 급성 심부전(0.4%) 및 신부전(0.4%)으로 인한 것이었다.

이 약을 투여받은 새로 진단된 CP CML환자의 20%가 이상반응으로 인해 이 약 투여를 영구 중단하였다. 환자의 2%초과에서 영구 중단을 초래한 이상반응에는 간기능 장애(9%)가 포함되었다.

이상반응으로 인한 이 약의 용량 조절(투여의 일시중단 또는 감량)은 새로 진단된 CP CML 환자의 68%에서 발생했다. 환자의 5%초과에서 투여의 일시중단 또는 감량이 필요했던 이상반응에는 간기능장애(27%), 혈소판감소증(16%), 설사(16%), 리파아제 증가(10%), 호중구감소증(7%), 복통(6%), 발진(5%)이 포함되었다.

이 약을 투여받은 새로 진단된 CML 환자(N=268)의 20% 초과에서 발생한 가장 흔한 이상반응은 설사(75%), 간기능 장애(45%), 발진(40%), 복통(39%), 구역(37%), 피로(33%), 기도 감염(27%), 두통(22%) 및 구토(21%)였다.

20%이상의 환자에서 베이스라인 대비 악화된 가장 흔한 실험실적 검사 이상은 크레아티닌 증가(94%), 헤모글로빈 감소(89%), 림프구수 감소(84%), ALT 증가(68%), 혈소판수 감소(68%), 포도당 증가(57%), AST 증가(56%), 칼슘 감소(55%), 인 감소(54%), 리파아제 증가(53%), 백혈구수 감소(50%), 절대 호중구 수 감소(42%), 알칼리성 인산분해효소 증가(41%), 크레아티닌 나야제 증가(36%) 및 아밀라아제 증가(32%)였다.

표 2은 제3상 임상시험의 CP CML 안전성 모집단에서 모든 등급의 10% 이상 및 3 또는 4 등급(3/4)의 이상반응이다.

[표 2] 새로 진단된 만성기 CML 환자 대상 임상시험에서의 보수티닙 400 mg 투여 시 이상반응(10% 이상)*

기관계	선호용어	보수티닙 400mg 만성기 CML (N=268)		이매티닙 400mg 만성기 CML (N=265)	
		모든등급%	3/4 등급%	모든등급%	3/4 등급%
위장관	설사	75	9	40	1
	복통 ^a	39	2	27	1
	구역	37	0	42	0
	구토	21	1	20	0
	변비	13	0	6	0
간담도	간기능 장애 ^f	45	27	15	4
피부 및 피하조직	발진 ^d	40	2	30	2
	가려움	11	<1	4	0
전신 및 투여부위	피로 ^b	33	1	30	<1
	발열	17	1	11	0
	부종 ^g	15	0	46	2
감염	기도감염 ^e	27	1	25	<1
신경계	두통	22	1	15	1

근골격계 및 결합조직	관절통	18	1	18	<1
	등통증	12	<1	9	<1
호흡기, 흉부, 종격	기침	11	0	10	0
	호흡곤란	11	1	6	1
대사 및 영양	식욕감소	11	<1	6	0
혈관	고혈압 ^c	10	5	11	5

*최소 57개월 추적관찰에 기반한다.

약물이상반응은 투여 후 발생한 모든 인과관계가 있는 이상반응에 기반한다.

공통성 증화는 전체 열의 '모든 등급'에 기반한다.

'3등급', '4등급' 열은 최대독성을 나타낸다.

a복통은 다음의 선호용어(PT)를 포함한다: 복부 불편감, 복통, 하복부 통증, 상복부 통증, 복부압통, 소화 불량, 상복부 불편감 및 위장관 통증.

b피로는 다음의 PT를 포함한다: 무력증, 피로, 권태.

c고혈압*은 다음의 PT를 포함한다: 수축기혈압 증가, 고혈압, 고혈압위기, 고혈압성 심장질환, 고혈압성 망막병증.

f간기능장애는 다음의 PT를 포함한다: 알라닌 아미노전달효소 증가, 아스파르테이트 아미노전달효소 증가, 결합 빌리루빈 증가, 혈액 알칼리성 인산분해효소 증가, 혈액 빌리루빈 증가, 약물유발 간손상, 감마 글루타밀전이효소 증가, 간효소 증가, 간지방증, 간염, 독성간염, 간세포손상, 간독성, 고빌리루빈혈증, 황달, 간장애, 간기능검사 증가, 안구 황달, 아미노전달효소 증가.

g부종은 다음의 PT를 포함한다: 눈부종, 눈꺼풀 부종, 안면부종, 부종, 말초부종, 안와 부종, 안와 주위 부종, 안와 주위 종창, 말초 종창, 종창, 얼굴 종창, 눈꺼풀 종창, 혀 종창.

d발진은 다음의 PT를 포함한다: 여드름, 수포, 피부염, 여드름양 피부염, 물집 피부염, 전신 탈락피부염, 호산구증가 및 전신증상을 동반한 약물반응, 발한이상습진, 습진, 건조습진, 홍반, 결절홍반, 생식기 발진, 편평태선, 혈관주위 피부염, 광민감성 반응, 건선, 발진, 홍반성 발진, 반상발진, 반상-구진발진, 구진발진, 가려움발진, 농포성 발진, 소수포성 발진, 지루각화, 피부 변색, 피부 탈락, 피부 색소침착저하, 피부자극, 피부병변, 울혈피부염.

e기도 감염은 다음의 PT를 포함한다: 비인두염, 기도울혈, 기도감염, 바이러스성 기도감염, 상기도 감염.

새로 진단된 CP CML 환자를 대상으로 한 무작위배정 임상시험에서 이 약 투여군의 1명이 3등급 QTcF 연장(>500 msec)을 경험했다. QT간격 연장을 포함하여, 조절되지 않거나 중대한 심혈관계질환 환자는 프로토콜에 의해 제외되었다.

제3상의 새로 진단된 CML 안전성 모집단에서 임상적으로 유의미하거나 중증의 3/4등급 실험실적 검사 이상은 표3와 같다.

[표 3] 보수티닙 400 mg 임상시험에서 새로 진단된 CML환자의 베이스라인 대비 악화된 실험실적 검사 이상(>20%) 선택*

	보수티닙 N=268 %		이매티닙 N=265 %	
	모든 등급	3/4 등급	모든 등급	3/4 등급
혈액학적 지표				
혈소판수 감소	68	14	60	6
절대 호중구수 감소	42	9	65	20
헤모글로빈 감소	89	9	90	7
백혈구수 감소	50	6	70	8
림프구수 감소	84	12	82	14
생화학적 지표				
SGPT/ALT 증가	68	26	28	3
SGOT/AST 증가	56	13	29	3.4
리파아제 증가	53	19	35	8
인 감소	54	9	69	21
아밀라아제 증가	32	3.4	18	2.3
알칼리성 인산분해효소 증가	41	0	43	0.4
칼슘 감소	55	1.5	57	1.1
혈당 증가	57	3	65	3.4
크레아틴키나아제 증가	36	3	65	5
크레아티닌 증가	94	1.1	98	0.8

*최소 57개월 추적관찰에 기반한다.

SGPT=혈청 글루탐피루빈산(glutamate-pyruvate) 아미노전달효소, SGOT= 혈청 글루탐옥살아세트산 아미노전달효소, N/n=환자 수

CTCAE v 4.03에 따른 등급

(2) 이매티닙 내성 또는 불내약성 Ph+ CP, AP 및 BP CML 환자에서의 이상반응

단일군 임상시험에 이전요법에 내성 또는 불내약성을 보인 Ph+ CP, AP, BP CML 환자들이 등록되었다. 안전성 모집단(적어도 보수티닙을 1회투여)에는 546명의 CML 환자가 포함되었다:

이전에 이매티닙만 투여받은 CP CML 환자 284명은 보수티닙 투여기간의 중앙값이 26개월(범위: 0.2-155 개월)이고 용량 중앙값이 437 mg/day이었다.

이전에 이매티닙과 최소 1개의 추가 티로신키나제 억제제(TKI)를 투여받은 CP CML 환자 119명은 보수티닙 투여기간의 중앙값이 9개월(범위: 0.2-148 개월)이고 용량 중앙값이 427 mg/day이었다.

AP CML 환자 79명과 BP CML 환자 64명을 포함한 진행성(AdvP) CML 환자 모집단 143명. AP CML 및 BP CML 환자에서 보수티닙 투여기간의 중앙값은 각각 10개월(범위: 0.1-140개월)과 3개월(범위: 0.03-71개월)이었다. 용량 중앙값은 AP CML 및 BP CML군에서 각각 406 mg/day 및 456 mg/day이었다.

이전 요법에 내성 또는 불내약성을 보인 CML 환자(N=546)에 대한 단일군 임상시험에서, 안전성 모집단환자 30%에서 중대한 이상반응이 발생했다. 환자의 2% 초과에서 보고된 중대한

이상반응에는 폐렴(7%), 흉막삼출(6%), 발열(3.7%), 관상동맥질환(3.5%), 호흡곤란(2.6%), 발진(2.2%), 혈소판감소증(2%), 복통(2%) 및 설사(2%)가 포함되었다.

12명의 환자(2.2%)에서 발생한 치명적인 이상반응은 관상동맥질환(0.9%), 폐렴(0.4%), 호흡부전(0.4%), 위장관 출혈(0.2%), 급성 신장손상(0.2%) 및 급성 폐부종(0.2%)으로 인한 것이었다.

이상반응으로 인한 이 약의 영구 투여중단은 이전 요법에 내성 또는 불내약성이었던 CML 환자의 22%에서 발생했다. 2%초과의 환자에서 영구중단을 초래한 이상반응에는 혈소판감소증(6%), 간기능장애(3.3%) 및 호중구감소증(2%)이 포함되었다.

이상반응으로 인한 이 약의 용량조절(투여 일시중단 또는 감량)은 이전 요법에 내성 또는 불내약성이 있었던 CML 환자의 66%에서 발생했다. 5%초과에서 투여의 일시중단 또는 감량이 필요한 이상반응에는 혈소판감소증(24%), 설사(14%), 발진(13%), 간기능장애(10%), 호중구감소증(9%), 흉막삼출(8%), 구토(7%), 빈혈(6%) 및 복통(6%)이 포함되었다.

이전 요법에 내성 또는 불내약성을 보인 CML 환자(N= 546)에 대한 단일군 임상시험의 안전성 모집단 환자 20% 이상에서 보고된 가장 흔한 이상반응은 설사(83%), 구역(47%), 발진(46%), 복통(45%), 구토(39%), 피로(33%), 발열(28%), 간기능 장애(27%), 기도 감염(24%), 기침(23%) 및 두통(21%)이었다.

20%이상에서 베이스라인 대비 악화된 가장 흔한 실험실적 검사 이상은 크레아티닌 증가(93%), 헤모글로빈 감소(91%), 림프구 감소(80%), 혈소판 감소(69%), 절대 호중구수 감소(54%), ALT 증가(53%), 칼슘 감소(53%), 백혈구수 감소(52%), 요산염 증가(48%), AST 증가(47%), 인 감소(39%), 알칼리성 인산분해효소 증가(39%), 리파아제 증가(28%), 마그네슘 증가(25%), 칼륨 감소(24%), 칼륨 증가(23%)였다. 3/4등급 실험실적 검사 이상은 표 6을 참조한다.

표4는 장기추적관찰 기준 임상 1/2상 CML 안전성 모집단의 모든 등급에서 10% 이상 및 3 또는 4등급의 이상반응이다.

[표 4] 단일군 시험에서 이전 요법에 내성 또는 불내약성을 보인 CML 환자에서의 이상반응 (10% 이상)*

기관계	선호용어	만성기 CML (N=403)		진행성 CML (N=143)	
		모든등급%	3/4 등급%	모든등급%	3/4 등급%
위장관	설사	85	10	76	4
	복통 ^a	49	2	36	7
	구역	47	1	48	2
	구토	38	3	43	3
	변비	15	<1	17	1
피부 및 피하조직	발진 ^e	48	9	42	5

	가려움	12	1	7	0
전신 및 투여부위	피로	35	3	27	6
	발열	25	1	37	3
	부종 ^c	19	<1	17	1
	흉통 ^g	8	1	12	1
간담도	간기능 장애 ^h	29	11	21	10
감염	기도감염 ^f	27	<1	17	0
	인플루엔자 ⁱ	11	1	3	0
	폐렴 ^d	10	4	18	12
호흡기, 흉부, 종격	기침	24	0	22	0
	흉막삼출	14	4	9	4
	호흡곤란	12	2	20	6
신경계	두통	21	1	18	4
	현기증	11	0	14	1
근골격계 및 결합조직	관절통	19	1	15	0
	등허리 통증	14	1	8	1
대사 및 영양	식욕감소	14	1	14	0
혈관	고혈압 ^b	11	3	8	3

*105개월의 추적관찰에 기반한다.
 약물이상반응은 투여 후 발생한 모든 인과관계가 있는 이상반응에 기반한다.
 공통성 증화는 전체 열의 '모든 등급'에 기반한다.
 '3등급', '4등급' 열은 최대독성을 나타낸다.
 a복통은 다음의 PT를 포함한다: 복부 불편감, 복통, 하복부 통증, 상복부 통증, 복부압통, 소화불량, 상복부 불편감 및 위장관 통증, 간 통증.
 g흉통은 다음의 PT를 포함한다: 가슴 불편감, 흉통.
 h간기능 장애는 다음의 PT를 포함한다: 알라닌 아미노전달효소 증가, 아스파르테이트 아미노전달효소 증가, 결합 빌리루빈 증가, 혈액 알칼리성 인산분해효소 증가, 혈액 빌리루빈 증가, 혈액 비결합 빌리루빈 증가, 감마 글루타밀전이효소 증가, 간효소 증가, 간기능 이상, 간지방증, 독성간염, 간비대증, 간독성, 고빌리루빈혈증, 간장애, 간기능검사 이상, 간기능검사 증가, 아미노전달효소 증가.
 b고혈압*은 다음의 PT를 포함한다. 혈압 상승, 수축기혈압 상승, 본태성 고혈압, 고혈압, 고혈압위기, 고혈압성 망막병증.
 i인플루엔자는 다음의 PT를 포함한다: H1N1 인플루엔자, 인플루엔자.
 c부종은 다음의 PT를 포함한다: 눈 부종, 눈꺼풀 부종, 안면 부종, 전신 부종, 국소 부종, 부종, 말초 부종, 음경 부종, 안와주위 부종, 안와주위 종창, 말초 종창, 음낭 부종, 음낭 종창, 종창, 얼굴 종창, 눈꺼풀 종창, 고환 부종, 혀 부종.
 d폐렴은 다음의 PT를 포함한다: 비정형폐렴, 하기도 울혈, 하기도 감염, 폐렴, 흡인성 폐렴, 세균성 폐렴, 진균성 폐렴, 괴사성 폐렴, 연쇄상구균 폐렴.
 e발진은 다음의 PT를 포함한다: 진드기피부염, 여드름, 구각 입술염, 수포, 피부염, 여드름양 피부염, 건선양 피부염, 약물 발진, 습진, 건조 습진, 홍반, 고리 홍반, 탈락성 발진, 태선형 각화증, 손바닥 홍반, 광민감성 반응, 색소침착 장애, 건선, 괴저화농피부증, 화농성 육아종, 발진, 홍반성 발진, 전신 발진, 반상발진, 반상-구진발진, 가려움발진, 구진발진, 지루성 피부염, 지루각화, 피부 탈색소, 피부 변색, 피부 질환, 피부 탈락, 피부 과다색소침착, 피부 색소 침착저하, 피부 자극, 피부 병변, 피부 반점(플라크), 피부 독성, 울혈 피부염.
 f기도 감염은 다음의 PT를 포함한다: 비인두염, 기도울혈, 기도감염, 바이러스성 기도감염, 상기도 감염, 바이러스성 상기도감염.

* 시판 후 확인된 ADR.

이전 요법에 내성 또는 불내약성을 보인 CML 환자에 대한 단일군 시험에서 2명의 환자 (0.4%)가 500 msec 초과 QTcF 간격을 경험했다. QT 간격 연장을 포함하여 조절되지 않거나 중대한 심혈관계질환이 있는 환자는 프로토콜에 의해 제외되었다.

표5은 장기 추적조사를 기반으로 이전 요법에 내성 또는 불내약성을 보인 CML 환자의 안전성 모집단에서 임상적으로 유의미하거나 중증의 3/4등급 실험실적 검사 이상이다.

[표 5] 이전 요법에 내성 또는 불내약성을 보인 CML 환자의 안전성 모집단에서 임상적으로 유의미한 모든 등급 또는 3/4등급 실험실적 검사 이상이 있는 환자의 수(%)*

	만성기 CML (N=403) %		진행성 CML (N=143) %	
	모든 등급	3/4 등급	모든 등급	3/4 등급
혈액학적 지표				
혈소판수 감소	66	26	80	57
절대 호중구수 감소	50	16	66	39
헤모글로빈 감소	89	13	97	38
림프구수 감소	79	14	82	21
백혈구수 감소	51	7	57	27
생화학적 지표				
SGPT/ALT 증가	58	11	39	6
SGOT/AST 증가	50	5	37	3.5
리파아제 증가	32	12	19	6
인 감소	41	8	33	7
총 빌리루빈 증가	16	0.7	22	2.8
크레아티닌 증가	95	3	87	1.4
알칼리성 인산분해효소 증가	39	0	39	1.4
혈당 증가	42	2.7	39	6
나트륨 증가	23	0.5	11	0
나트륨 감소	18	2.2	27	6
칼슘 감소	55	4.7	45	3.5
요산염 증가	49	6	43	6
마그네슘 증가	27	7	18	4.9
칼륨 감소	22	1.7	29	4.9
칼륨 증가	25	2.7	19	2.1

*최소 105개월의 추적관찰에 근거함.

(3) 여러 임상시험에서의 추가 이상반응

이 약의 임상시험에서 다음과 같은 이상반응들이 보고되었다(이 약 투여군의 10% 미만). 이는 이 약 단일제제를 최소 1회 이상 투여받은 백혈병 환자 1,372명에 대한 이상반응 평가이다. 이러한 이상반응들은 기관계 및 빈도에 따라 기재하였다. 이러한 이상반응은 임상 관련성을 기준으로 포함되었으며, 각 그룹내에서 중증도가 낮은 순으로 기재되었다.

- 혈액 및 림프계: 0.1% 및 1%미만 - 발열성 호중구감소증

- 심장: 1% 및 10% 미만 - 심장막 삼출; 0.1% 및 1% 미만 - 심장막염
- 귀 및 미로: 1% 및 10% 미만 - 이명
- 내분비계: 1% 및 10% 미만 - 갑상선저하증; 0.1% 및 1% 미만 - 갑상선항진증
- 위장관: 1% 및 10% 미만 - 위염, 궤양(부종성 궤양, 궤양 효소 증가, 궤양, 급성 궤양, 만성 궤양 포함), 위장관 출혈(항문 출혈, 위 출혈, 위장관 출혈, 장 출혈, 하부위장관 출혈, 직장 출혈, 상부위장관 출혈 포함)
- 전신 및 투여부위: 1% 및 10% 미만 - 통증
- 면역계: 1% 및 10% 미만 - 약물 과민증; 0.1% 및 1% 미만 - 아나필락시스성 쇼크
- 감염: 1% 및 10% 미만 - 기관지염
- 조사: 1% 및 10% 미만 - 심전도 QT 연장(심전도 QT 연장, QT 연장 증후군 포함)
- 대사 및 영양: 1% 및 10% 미만 - 탈수
- 근골격 및 결합조직: 1% 및 10% 미만 - 근육통
- 신경계: 1% 및 10% 미만 - 미각이상
- 신장 및 비뇨기계: 1% 및 10% 미만 - 급성 신손상, 신기능장애, 신부전
- 호흡기, 흉곽 및 종격: 1% 및 10% 미만 - 폐고혈압(폐고혈압, 폐동맥 고혈압, 폐동맥압 증가 포함); 0.1% 및 1% 미만 - 급성 폐부종(급성 폐부종, 폐부종 포함), 호흡부전
- 피부 및 피하조직: 0.1% 및 1% 미만 - 다형성 홍반

2) 시판 후 조사

다음의 이상반응이 이 약의 시판 후 사용 중에 확인되었다. 이들은 불특정 모집단으로부터 자발적으로 보고되므로, 확실한 빈도 추정 또는 약물노출과의 인과관계 확립이 항상 가능하지는 않다.

혈액 및 림프계: 혈전성 미세혈관병증

피부 및 피하조직: 스티븐스-존슨 증후군

4. 일반적 주의

1) 위장관 독성

이 약 투여로 설사, 구역, 구토 및 복통이 발생할 수 있다. 지사제, 항구토제, 수액 대체요법을 비롯한 표준치료로 환자를 모니터링하고 관리한다.

새로 진단된 Ph+ CML환자를 대상으로 한 무작위배정 임상시험에서 설사(모든 등급) 최초 증상 발생기간의 중앙값은 4일이었고, 사례당 기간의 중앙값은 3일이었다.

이전 요법에 내성 또는 불내약성을 보인 CML환자를 대상으로 한 단일군시험에서 546명의 환자 중 설사(모든 등급) 시작 시간의 중앙값은 2일이었고, 사례당 기간의 중앙값은 2일이었다. 설사를 경험한 환자 중, 이 약 투여 중 환자 당 설사 사례 건수의 중앙값은 3회(범위: 1-268)였다.

위장관 독성 관리를 위해 필요에 따라 이 약을 일시중단, 용량감소 또는 투여중단한다.

2) 골수억제

이 약 투여 시 혈소판감소증, 빈혈, 호중구감소증이 발생할 수 있다. 투여 첫 달 동안 매주 전체 혈구수를 측정하고, 이후 매달 또는 임상적으로 필요한 경우 측정한다. 골수억제 관리를 위해 필요에 따라 이 약을 일시중단, 용량감소 또는 투여중단한다.

3) 간독성

이 약은 혈청 아미노전달효소(ALT, AST) 상승을 초래할 수 있다.

약물유발 간손상(총 빌리루빈 정상상한치 2배 초과와 알칼리성 인산분해효소가 정상상한치 2배 미만인 동시에 ALT 또는 AST가 정상상한치 3배 이상 상승으로 정의됨)과 일치하는 2건의 사례가 대체 원인 없이 발생했다. 이 사례는 이 약 임상시험 1,711명의 환자 중 2명에 해당했다.

새로 진단된 CML 환자에 대한 무작위배정 임상시험에서 이 약 안전성 모집단 268명에서의 ALT 상승은 68.3%, AST 상승은 56.0%였다. 어떤 등급으로든 아미노전달효소 상승을 경험한 환자 중 73%는 첫 3개월 내에 첫 번째 사례를 경험했다. ALT 및 AST 증가의 발생까지 걸린 시간 중앙값은 각각 29일과 56일이었고, 기간의 중앙값은 각각 19일과 15일이었다.

이전요법에 내성 또는 불내약성을 보인 CML 환자에 대한 단일군시험 546명 중 ALT 상승은 53.3%였고, AST 상승은 46.7%였다. 환자의 60%가 ALT 또는 AST 증가를 경험했다. 이 시험에서 대부분의 아미노전달효소 상승사례는 투여초기에 발생했다. 어떤 등급으로든 아미노전달효소 상승을 경험한 환자의 81% 이상이 처음 3개월 내에 첫 번째 사례를 경험했다. ALT 및 AST 증가 발생까지의 시간 중앙값은 각각 22일 및 29일이었고 각 기간의 중앙값은 21일이었다.

이 약 투여 첫 3개월 동안 매월 및 임상적으로 필요한 경우 간효소 검사를 수행한다. 아미노전달효소 상승 환자에서 간 효소를 더 빈번하게 모니터링한다. 필요에 따라 이 약을 일시중단, 용량감소 또는 투여중단한다.

4) 심혈관 독성

이 약은 심부전, 좌심실기능장애 및 심장허혈 사례를 포함한 심혈관독성을 유발할 수 있다. 심부전 사례는 새로 진단된 CML 환자보다 이전에 치료받은 환자에서 더 자주 발생했으며 고령 또는 이전 심부전 병력을 포함하여 위험요소를 가진 환자에서 더 빈번하게 발생했다. 심장허혈 사례는 이전에 치료받은 환자와 새로 진단된 CML 환자 모두에서 발생했으며, 당뇨병 병력, 체질량지수 30 초과, 고혈압 및 혈관질환을 포함한 관상동맥질환 위험인자가 있는 환자에서 더 흔했다.

새로 진단된 CML환자에 대한 무작위시험에서 심부전은 이매티닙 투여군의 0.8% 대비 이 약 투여군의 1.9%에서 발생했다. 심장허혈 사례는 이매티닙 투여군의 0.8% 대비 이 약 투여군의 4.9%에서 발생했다.

이전 요법에 내성 또는 불내약성을 보인 CML 환자에 대한 단일군시험에서 이 약 투여군의 5.3%에서 심부전이 관찰되었고 4.9%에서 심장허혈 사례가 관찰되었다.

환자에서 심부전 및 심장허혈과 일치하는 징후 및 증상을 모니터링하고, 임상에서 명시된 대로 처치한다. 필요에 따라 이 약을 일시중단, 용량감소 또는 투여중단한다.

5) 체액저류

이 약으로 인해 체액저류가 발생하며, 심장막 삼출, 흉막삼출, 폐부종 및/또는 말초부종으로 나타날 수 있다.

새로 진단된 CML환자 268명에 대한 무작위배정 임상시험에서 이 약 투여군 환자 3명(1.1%) 이 3등급의 중증 체액저류를, 환자 1명이 3등급의 심낭삼출을, 환자 2명이 3등급 흉막삼출을 경험했다. 이전 요법에 내성 또는 불내약성을 보인 Ph+ CML 환자에 대한 단일군시험에서 546명의 환자 중 30명(6%)에서 3등급 또는 4등급의 체액저류가 보고되었다. 일부 환자는 1건 이상의 체액저류를 경험했다. 특히 24명의 환자가 3등급 또는 4등급 흉막삼출을 경험했고, 9명의 환자는 3등급 또는 4등급 심장막 삼출을 경험했으며, 6명의 환자는 3등급 부종을 경험했다.

표준지침에 따라 환자를 모니터링하고 관리한다. 필요하면 이 약을 일시중단, 용량감소 또는 투여중단한다.

6) 신독성

이 약 투여군에서 투여 중 추정사구체여과율(eGFR) 감소가 발생했다. 표6은 사용된 요법의 차수에 관계없이 백혈병 시험에 참가한 환자에서 이 약 투여 중 관찰된 eGFR의 베이스라인 대비 최저변화이다. 이 시험에 참가한 환자들의 이 약 투여기간 중앙값은 24개월(범위: 0.03-155)이었다.

[표 6] 임상시험 안전성모집단에서 관찰된 eGFR의 베이스라인 대비 최저변화 (N=1372)*

베이스라인		추적관찰					
신기능 상태	N	정상 n(%)	경증 n(%)	경증-중등도 n(%)	중등도-중증 n(%)	중증 n(%)	신부전 n(%)
정상	527	115 (21.8)	330 (62.6)	50 (9.5)	23 (4.4)	3 (0.6)	5 (0.9)
경증	672	10 (1.5)	259 (38.5)	271 (40.3)	96 (14.3)	26 (3.9)	6 (0.9)
경증-중등도	137	0	6 (4.4)	40 (29.2)	66 (48.2)	24 (17.5)	1 (0.7)

중등도-중증	33	0	1 (3.0)	1 (3.0)	8 (24.2)	19 (57.6)	4 (12.1)
중증	1	0	0	0	0	0	1 (100)
총합	137 0	125 (9.1)	596 (43.5)	362 (26.4)	193 (14.1)	72 (5.2)	17 (1.2)

참고: eGFR은 Modification in Diet in Renal Disease(MDRD) 공식으로 계산되었다.

참고: 등급은 신장질환(Kidney Disease Improving Global Outcomes(KDIGO))의 eGFR 분류를 기반으로 한다: 정상: 90 이상, 경증: 60 - 90 미만, 경증 - 중등도: 45 - 60 미만, 중등도-중증: 30 - 45 미만, 중: 15 - 30 미만, 신부전: 15 mL/min/1.73m² 미만.

*1,372명의 환자 중 7명의 eGFR이 베이스라인 또는 요법 중 누락되었다. 베이스라인에서 신부전 환자는 없었다.

베이스라인 및 이 약 투여 중 신기능을 모니터링하고, 기존의 신장애 또는 신기능 장애의 위험인자가 있는 환자에 주의를 기울인다.

베이스라인 신장애 및 투여 후 발생한 신장애 환자에서 이 약의 용량조절을 고려한다.

7) 신장애

베이스라인에서 중등도(크레아티닌 청소율[CLcr] 30 - 50mL/min, Cockcroft-Gault(C-G)로 추정) 및 중증(CLcr 30mL/min 미만, C-G로 추정) 신장애 환자는 이 약의 시작용량을 감소한다. 이 약의 시작용량을 견디지 못하고 신기능이 저하되는 환자의 경우, 독성에 대한 권장 용량조절을 따른다. 이 약은 혈액투석 환자에서 연구되지 않았다.

8) 배태자 독성

동물시험 결과와 작용기전에 근거하면, 이 약은 임부에 투여 시 태아에 유해할 수 있다. 약물 관련 위험을 알 수 있는 임부를 대상으로 한 자료는 없다. 랫드와 토끼의 동물 생식시험에서 기관 형성 기간 중 보수티닙의 경구투여 시 낮게는 500 mg/day로 사람 노출 기준 1.2 배에 해당하는 모체노출(AUC)에서 구조적 이상, 배태자 사망 및 성장변화를 포함한 이상 발달 결과를 초래했다. 임부에게는 태아에게 미칠 수 있는 잠재적 위험성에 대해 알려야 한다. 가임여성은 투여기간 및 마지막 투여 후 최소 2주 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 한다.

9) 심각한 피부 반응

이 약은 스티븐스-존슨 증후군 및 독성 표피 괴사 용해와 같은 심각한 피부 반응을 유발할 수 있다. 치료 중 심각한 피부 반응을 경험한 환자는 이 약을 영구적으로 중단해야 한다.

5. 상호작용

1) 다른 약물이 이 약에 미치는 영향: 다음 상호작용은 달리 명시되지 않는 한, 건강한 피험자를 대상으로 한 교차시험에서 평가되었다.

(1) 강력한 또는 중등도의 CYP3A 억제제

강력한 또는 중등도의 CYP3A 억제제와 병용투여시 이 약 단독투여에 비해 이 약의 Cmax 및 AUC를 증가시켜 독성위험을 증가시킬 수 있다. 강력한 또는 중등도의 CYP3A 억제제와 이 약의 병용은 피한다.

경구 단회용량의 이 약 100 mg(최대 승인 권장용량의 0.17배)을 단독으로 또는 음식물없이 케토코나졸 400 mg(강력한 CYP3A 억제제)을 매일 다회투여 후 투여했다. 케토코나졸은 이 약의 Cmax와 AUC를 각각 5.2배 및 8.6배 증가시켰다.

경구 단회용량의 이 약 500 mg을 단독으로 투여하거나, 음식물과 함께 아프레피탄트125 mg(중등도 CYP3A 억제제)을 병용투여했다. 아프레피탄트는 이 약의 Cmax를 1.5배, AUC를 2.0배 증가시켰다.

(2) 강력한 CYP3A 유도제

강력한 CYP3A 유도제와 병용투여 시, 이 약 단독투여에 비해 이 약의 Cmax 및 AUC를 감소시켜 유효성을 감소시킬 수 있다. 강력한 CYP3A 유도제와 이 약의 병용은 피한다.

단회용량의 이 약 500 mg을 단독으로 또는 음식물과 함께 리팜핀 600 mg을 매일 다회투여 후 투여했다. 리팜핀은 이 약의 Cmax를 86%, AUC를 94% 감소시켰다.

(3) 양성자펌프 억제제(PPI)

PPI와의 병용투여시 이 약 단독투여에 비해 이 약의 Cmax 및 AUC를 감소시켜 유효성을 감소시킬 수 있다. PPI 대신 속효성 제산제 또는 H2 차단제를 사용하고 이 약 투여와 2시간 이상의 간격을 두고 투여한다.

이 약은 in vitro에서 pH 의존적 수성 용해도를 나타낸다. 경구 단회용량의 이 약 400 mg을 단독으로 또는 음식물없이 란소프라졸 60 mg을 다회 경구투여 후 투여했다. 란소프라졸은 이 약의 Cmax를 46%, AUC를 26% 감소시켰다.

(4) P-gp 기질

경구 단회용량의 다비가트란 에텍실레이트 메실산염(P-gp기질) 150 mg과 경구 단회용량의 이 약 500mg을 병용투여했다. 이 약 투여 후 다비가트란의 약동학에서 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

2) In vitro시험: 이 약이 수송체에 미치는 영향

(1) 이 약은 위장관에서 지방암저항성단백질(BCRP)을 억제할 수 있는 가능성이 있지만 임상적으로 연관된 농도에서 BCRP를 전신적으로 억제하거나, 유기음이온 전달 폴리펩티드(OATP)1B1, OATP1B3, 유기음이온 전달체(OAT)1, OAT3, 유기양이온 전달체(OCT)1, OCT2를 억제할 가능성이 낮다.

6. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부

동물시험결과와 이 약의 작용기전에 따르면, 이 약은 임부에 투여 시 태아에게 유해할 수 있다.

약물관련 위험을 알 수 있는 임부에 대한 자료는 없다. 랫드와 토끼의 동물생식시험에서 기관형성기간 중 이 약의 경구투여는, 낮게는 500 mg/day 에서의 사람노출 기준으로 1.2배에 해당하는 모체노출(AUC)에서 구조적이상, 배태자 사망 및 성장변화를 포함한 이상발달 결과가 나타났다. 태아에 대한 잠재적위해성을 임부에게 알려야 한다. 해당집단에 대한 주요 선천적결함 및 유산의 기저위험성은 알려져 있지 않다. 모든 임신에는 선천적 결함, 유산, 또는 다른 이상결과와 같은 기저위험성이 있다.

2) 수유부

이 약 또는 그 대사체의 인체 모유에 존재여부, 수유 중인 유아 또는 모유생성에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 그러나 이 약은 수유 중인 랫드의 모유에 존재했다. 수유 중인 유아에서 중대한 이상반응의 가능성이 있으므로, 이 약을 투여하는 동안과 마지막 투여 후 최소 2주 동안은 수유가 권장되지 않는다.

3) 가임여성 및 남성

(1) 피임: 가임여성에게 이 약을 투여하는 동안과 마지막 투여 후 최소 2주 동안 효과적인 피임법(임신율이 1% 미만인 방법)을 사용하도록 한다.

(2) 불임: 가임여성 또는 남성에서의 불임 위험성은 사람에서 연구되지 않았다. 동물시험 결과에 따르면 이 약은 암컷 및 수컷의 수태능을 감소시킬 수 있다.

7. 소아에 대한 투여

만 18세 미만의 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

Ph+ CML 환자에서 이전에 이 약에 내성 또는 불내약성을 보인 CML 환자에 대한 단일군시험에서 20%는 만 65세 이상, 4%는 만 75세 이상이었다. 새로 진단된 CML에 대한 임상시험에서 이 약을 투여 받은 268명의 환자 중 20%가 65세 이상이었고, 5%가 75세 이상이었다. 이 환자와 젊은 환자들 사이에 안전성 및 유효성에 전반적 차이는 관찰되지 않았고, 다른 보고된 임상경험에서는 고령자와 젊은 환자들간 반응차이는 확인되지 않았으나, 일부 고령자에서 더 큰 민감성은 배제할 수 없다.

9. 과량투여시의 처치

임상시험에서 이 약 과량투여에 대한 경험은 단독사례로 제한되었다. 과량투여와 관련된 중대한 이상반응은 보고되지 않았다. 이 약을 과량투여한 환자는 관찰하고 적절한 지지요법을 받아야한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 따른 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.
- 3) 항암제는 적절한 폐기 절차를 고려해야 한다. 부서지거나 깨진 정제를 만지거나 취급을 피해야 한다. 사용하지 않은 제품이나 폐기물은 국내 규정 또는 약물회수프로그램에 따라 폐기해야 한다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 작용기전

이 약은 티로신키나제 억제제(TKI)이다. 이 약은 CML 을 촉진하는 BCR-ABL 키나제를 억제하며, 또한 Src, Lyn 및 Hck 를 포함한 Src 계열 키나제의 억제제이다. 이 약은 쥐 유래 (murine) 골수 세포주에서 발현된 18 개 이매티닙 내성 형태의 BCR-ABL 키나제의 중 16 개를 억제했다. 이 약은 T315I 및 V299L 돌연변이 세포를 억제하지 않았다.

2) 약리학

유효성의 노출-반응 분석을 기반으로, 약물노출과 더 높은 반응 가능성의 관계가 임상시험에서 관찰되었다. 안전성의 노출-반응 분석을 기반으로, 임상시험에서 약물노출과 더 높은 안전성 사례 발생 가능성 사이의 관계가 관찰되었다.

<심장 전기생리학>

케토코나졸(강력한 CYP3A 억제제)과 함께 이 약 500 mg 을 단회 경구투여 시, 임상적으로 연관된 정도까지 QT 간격을 연장하지 않는다.

3) 약동학

특별히 명시되지 않는 한, 이 약의 경구투여 약동학은 음식물과 함께 평가되었다.

이 약은 경구 용량범위 200-800 mg(최대 승인 권장용량인 600 mg 의 0.33-1.3 배)에서 AUC 및 Cmax 가 용량 비례적으로 증가했다. CML 환자에서 이 약 400 mg 을 다회 경구투여 후 평균(SD, 표준편차) Cmax 는 146(20) ng/mL 이었고 평균(SD) AUC 는 2720(442) ng·h/mL 이었다. CML 환자에서 이 약 500 mg 을 다회 경구투여 후 Cmax 는 200(12) ng/mL, AUC 는 3650(425) ng·h/mL 였다.

(1) 흡수

CML 환자에게 음식물과 함께 이 약 500 mg 을 단회 경구투여 후, tmax의 중앙값(최소, 최대)은 6.0(6.0, 6.0)시간이었다. 건강한 피험자에서 절대 생체이용률은 34%였다.

<음식물의 영향>

건강한 피험자에게 고지방 음식물과 함께 투여 시 이 약 경구 Cmax 는 1.8 배, AUC 는 1.7 배 증가했다. 고지방 식이(총 800-1000 칼로리)은 약 단백질 150 칼로리, 탄수화물 250 칼로리

리 및 지방 500-600 칼로리로 구성되었다.

(2) 분포

건강한 피험자에게 이 약 120 mg(최대 승인 권장 경구투여량 600 mg 의 0.2 배)을 1 회 정맥투여 후, 이 약의 평균(SD) 분포용적은 2,441(796)L 였다. CML 환자에게 이 약 500 mg 을 경구투여 후 평균(SD) 겉보기 분포용적은 6,080(1230)L 였다.

이 약의 단백질 결합은 in vitro 에서 94% 및 ex vivo 에서 96%이며 농도와 무관하다.

(3) 대사

이 약은 주로 CYP3A4 에 의해 대사된다.

(4) 배설

음식물 없이 [14C] 방사성 표지된 이 약을 단회 경구투여 후, 투여량의 91.3%가 대변에서 회수되었고, 투여량의 3.3%가 소변에서 회수되었다.

(5) 제거

이 약 120 mg 의 단회 정맥주사 후(최대 승인 권장 경구투여량 600 mg 의 0.2 배), 평균 (SD) 최종소실반감기($t_{1/2}$)는 35.5(8.5)시간이었고 평균(SD) 청소율(CI)은 63.6(14.1) L/h 였다. CML 환자에게 이 약의 단회 경구투여 후 평균(SD) $t_{1/2}$ 는 22.5(1.7)시간이었고 평균(SD) CI 는 189(48) L/h 였다.

(6) 특수집단

<신장장애 환자>

이 약 200 mg(최대 승인 권장용량 600 mg 의 0.33 배)을 단회 경구투여 후, 이 약의 AUC 는 정상신기능 피험자($CL_{cr} > 80$ mL/min, C-G)에 비해 중등도 신장장애 피험자(CL_{cr} : 30-50 mL/min, Cockcroft-Gault(C-G)에 의해 추정)에서 1.4 배 증가했고, 중증신장장애 피험자(CL_{cr} 30 mL/min 미만)에서 1.6 배 증가했다. 경증 신장장애 피험자(CL_{cr} : 51-80 mL/min, C-G 에 의해 추정)에서 이 약의 약동학에 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

<간장애 환자>

이 약 200 mg(최대 승인 권장용량인 600 mg 의 0.33 배)의 단회 경구투여 후, 이 약의 C_{max} 는 간장애 Child-Pugh A, B 및 C 에서 각각 2.4 배, 2 배 및 1.5 배 증가했고 AUC 는 각각 2.3 배, 2 배 및 1.9 배 증가했다.

4) 임상시험

(1) 새로 진단된 CP Ph+ CML

새로 진단된 만성기 Ph+ CML 환자에서 이 약의 유효성은 만성골수성백혈병에 대한 이 약 1 차요법시험(BFORE)인 “새로 진단된 만성골수성백혈병 성인 환자에대한 보수티닙 vs 이 매티닙의 다기관, 제 3 상, 공개 임상시험” [NCT02130557]에서 평가되었다.

BFORE 임상시험은 새로 진단된 CP Ph+ CML 성인환자에 이매티닙 400 mg 1 일 1 회 단독투여와 비교하여 이 약 400 mg 1 일 1 회 단독투여의 안전성 및 유효성 조사를 위해 수행된 2 개군, 공개, 무작위배정, 다기관 임상시험이다.

이 시험은 Ph+ 또는 Ph- 새로 진단된 CP CML 환자 536 명을 무작위 배정했다(각 군에 268 명, ITT 모집단, 베이스라인에서 b2a2 및/또는 b3a2 전사체(transcripts)가 있고 베이스라인 BCR-ABL 복제수가 0 을 초과한 Ph+ CML 환자 487 명(mITT 모집단)을 포함). 무작위배정은 Sokal 점수 및 지리적 지역에 따라 계층화되었다. 모든 환자는 최대 5 년 동안(240 주) 투여 중 및/또는 추적관찰을 받고 있다. 유효성은 mITT 집단에서 평가되었다. 주요 유효성 결과값은 중앙값사실에서 평가한 대로 최소 3000 ABL 전사체와 함께 국제규모(표준화된 베이스라인 대비 ≥ 3 log 감소에 해당)에서 $\leq 0.1\%$ BCR-ABL 비율로 정의된 12 개월(48 주)에서의 주요분자학적반응(MMR)이었다. 추가의 유효성결과에는 12 개월까지의 완전 세포유전학적반응(CCyR)이 포함되었으며, 이는 적절한 세포유전학적 평가가 불가능한 경우 골수흡인물 또는 MMR 에서 파생된 20 개 이상의 중기의 염색체 분염(banding)분석에서 Ph+중기가 없는 것으로 정의되었다. 또한 18 개월(72 주)까지의 MMR 도 포함되었다

이 시험의 mITT 모집단에서는 환자의 57%가 남성, 78%가 백인, 19%가 만 65 세 이상이었다. 연령 중앙값은 만 53 세였다. 베이스라인에서 Sokal 위험점수의 분포는 이 약 및 이매티닙 투여 환자에서 유사했다(각각, 저위험: 35% 및 39%, 중간 위험: 44% 및 38%, 고위험: 22% 및 22%). 최소 12 개월의 추적관찰 후, 이 약 투여환자 246 명 중 78%와 이매티닙 투여 환자 239 명 중 72%가 여전히 치료를 받고 있었고, 최소 60 개월 추적관찰 시 이 약 투여 환자 중 60% 및 이매티닙 투여 환자 중 60%가 여전히 치료를 받고 있었다. 투여기간의 중앙값은 이 약에서 55.1 개월, 이매티닙에서 55.0 개월이었다.

BFORE 시험의 유효성 결과가 표 7 에 요약되어 있다.

[표 7] mITT집단에서 투여군별 주요분자학적반응 (MMR) 및 완전 세포유전학적반응(CCyR) 요약

반응	보수티닙 N=248 n(%)	이매티닙 N=241 n(%)	양측 p-value
12개월차 MMR(제48주) MMR(%) (95% CI)	116(47) (41, 53)	89(37) (31, 43)	0.0200*
12개월차 CCyR(제48주) CCyR(%) (95% CI)	190(77) (72, 83)	160(66) (60, 72)	0.0075*
18개월차 MMR(제72주) MMR(%) (95% CI)	150(61) (55, 67)	127(53) (46, 59)	0.0606*

* 무작위배정 시 지리학적 지역 및 Sokal 점수로 계층화된 CMH (Cochran-Mantel-Haenszel) 검정에서 얻음

모든 무작위 배정된 환자(ITT 모집단)의 12 개월차 MMR 비율은 mITT 모집단과 일치했다(이 약 투여군 47%[95% CI: 41, 53]), 이매티닙 투여군 36%[95% CI: 30, 42], 오즈비 1.57[95%

CI: 1.10, 2.22]). mITT 모집단의 60 개월까지의(제 240 주) MMR 은 이 약 투여군에서 74%(95% CI: 69, 80)였고 이매티닙 투여군에서 66%(95% CI: 60, 72)였으며 오즈비는 1.52(95% CI: 1.02, 2.25)였다. ITT 모집단의 60 개월까지의 MMR 도 mITT 모집단과 일치했다(1.57[95% CI: 1.08, 2.28]).

60 개월 추적관찰 후, 반응자의 MMR 까지 시간 중앙값은 이 약 투여군에서 9.0 개월, 이매티닙군에서 11.9 개월이었다.

60 개월까지의 이 약 투여군 및 이매티닙 투여군에 대한 Sokal 위험 그룹의 MMR 비율은 각각 저위험에서 78% 및 72%, 중간 위험에서 74% 및 67%, 고위험에서 68% 및 52%였다.

60 개월 추적관찰 후, 이 약 투여 환자 6 명(2%)과 이매티닙 투여 환자 7 명(3%)이 투여 중에 가속기(AP), 또는 급성기(BP) CML 로 전환되었다.

60 개월 시점에 추정 전체 생존률은 이 약 투여군에서 95%(95% CI: 91, 97)였고 이매티닙군에서 94%(95% CI: 90, 96)였다.

(2) 이매티닙 내성 또는 불내약성 Ph+ CP, AP 및 BP CML

이전요법에 내성 또는 불내약성을 보인 CML 환자에 대한 단일군, 공개라벨, 다기관 시험인 임상시험 200(NCT00261846)에서 이 약 500 mg 1 일 1 회투여의 안전성 및 유효성이 평가되었다. 대상환자는 이전에 1 개의 사전 TKI(이매티닙) 또는 1 개 이상의 TKI(이매티닙 이후 다사티닙 및/또는 닐로티닙)를 투여받은 CP, AP 및 BP 질환에 대해 별도의 코호트가 있는 이매티닙 내성 또는 불내약성 CML 환자였다.

이매티닙 내성의 정의에는 다음이 포함되었다: (1) 4 주 이내에 혈액학적 개선을 달성하거나 유지하지 못함, (2) 3 개월까지 완전 혈액학적 반응(CHR), 6 개월까지 세포유전학적 반응 또는 12 개월까지 주요 세포유전학적반응(MCyR) 달성 실패, (3) 이전의 세포유전학적 또는 혈액학적반응 후 질병진행; 또는 (4) 이매티닙 내성과 관련된 BCR-ABL 유전자에서 유전적 돌연변이의 존재.

이매티닙 불내약성은 이매티닙에 대한 독성 또는 질병진행으로 이매티닙을 견딜 수 없거나, 독성으로 더 높은 용량을 투여 받을 수 없는 것으로 정의되었다. 다사티닙 및 닐로티닙 모두에 대한 내성 및 불내약성의 정의는 이매티닙과 유사했다. 396 명의 환자가 시험에 등록된 후, 알려진 T315I 돌연변이 병력이 있는 환자를 제외시키기 위해 임상시험계획서를 수정했다.

이전에 1 개의 사전 TKI(이매티닙)로 투여받은 CP CML 환자에 대한 유효성 평가변수는 제 24 주에 MCyR 을 도달한 비율과 MCyR 기간이었다. 이전에 이매티닙과 1 개 이상의 추가 TKI 로 투여받은 CP CML 환자의 유효성 평가변수는 제 24 주에 MCyR 을 도달한 누적비율과 MCyR 기간이었다. 이전에 치료받은 AP 및 BP CML 환자에 대한 유효성 평가변수는 CHR 및 전체 혈액학적반응(OHR)의 확인이었다.

이 시험에는 CP, AP 또는 BP CML 환자 546 명이 등록되었다. 전체환자 모집단 중 73%는 이매티닙 내성이 있었고 27%는 이매티닙 불내약성이 있었다. 이 시험에서 환자의 53%가 남성, 65%가 백인, 20%가 만 65 세 이상이었다. 투여받은 546 명 환자 중 506 명이 세포유전학적 또는 혈액학적 유효성평가가 가능한 것으로 간주되었다. 환자는 유효한 베이스라인에서의 유효성평가를 받은 경우 및 적어도 1 회용량의 이 약을 투여받은 경우 유효성 평가가

가능했다. 평가가능한 환자 중, 이전에 1 개의 사전 TKI(이매티닙)로 투여받은 CP CML 환자 262 명, 이전에 이매티닙과 최소 1 개의 추가 TKI 로 투여받은 CP CML 환자 112 명, 이전에 최소 1 개의 TKI 로 투여받은 진행성 CML 환자 132 명이 포함되었다.

이 약 투여기간 중앙값은 이전에 1 개 TKI(이매티닙)로 투여받은 CP CML 환자에서 26 개월, 이전에 이매티닙과 최소 1 개의 추가 TKI 로 투여받은 CP CML 환자에서 9 개월, 이전에 최소 이매티닙으로 투여받은 AP CML 환자에서 10 개월, 이전에 최소 이매티닙으로 투여받은 BP CML 환자에서 3 개월이었다. 24 주 유효성 및 언제든 달성된 MCyR 은 표 8 에 요약되어 있다.

[표 8] 이매티닙에 내성 또는 불내약성을 보인 Ph+ CP CML 환자의 유효성 결과

반응	이전에 이매티닙 단독투여 (N=262 평가 가능) n(%)	이매티닙과 다사티닙 또는 닐로티닙 사전투여 (N=112 평가 가능) n(%)
제24주 MCyR (95% CI)	105(40.1) (34.1, 46.3)	29(25.9) (18.1, 35.0)
언제든 달성된 MCyR	156(59.5) (53.3, 65.5)	45(40.2) (31.0, 49.9)

장기 추적관찰자료 분석은 1 개 사전 TKI(이매티닙)로 투여받은 CP CML 환자에서 최소 60 개월, 이매티닙과 최소 1 개 추가 TKI 로 투여받은 CP CML 환자에서 최소 48 개월을 기반으로 했다. CP CML 환자 중 1 개 사전 TKI(이매티닙)로 투여받고 언제든 MCyR 을 달성한 59.5%환자에서, MCyR 기간중앙값에 도달하지 못했다. 이환자들 중 65.4% 및 42.9%는 각각 최소 18 개월 및 54 개월 동안 MCyR 을 유지했다.

이매티닙과 최소 1 개 추가 TKI 를 투여받고 언제든 MCyR 을 달성한 CP CML 환자 중 40.2%의 경우 MCyR 기간중앙값에 도달하지 못했다. 이 환자들 중 64.4% 및 35.6%는 각각 최소 9 개월 및 42 개월 동안 MCyR 을 유지했다. 투여받은 CP CML 환자 403 명 중 20 명이 이 약을 투여받는 동안 AP 또는 BP 로의 질병전환이 확인되었다.

이전에 적어도 이매티닙으로 투여받은 가속기 및 급성기 CML 환자의 48 주 유효성 결과는 표 9 에 요약되어 있다.

[표 9] 이전에 적어도 이매티닙으로 투여받은 가속기(AP) 및 급성기(BP) CML 환자의 유효성 결과

반응	AP CML (N=72 평가 가능) n(%)	BP CML (N=60 평가 가능) n(%)
제48주까지의 완전 혈액학적반응 CHR ^a (95% CI)	22(30.6) (20.2, 42.5)	10(16.7) (8.3, 28.5)
제48주까지의 전체 혈액학적반응 CHR ^a (95% CI)	41(56.9) (44.7, 68.6)	17(28.3) (17.5, 41.4)

a 전체 혈액학적 반응(OHR) = 주요 혈액학적 반응(완전 혈액학적 반응 + 백혈병의 증거 없

음) 또는 만성기로 돌아감(RCP). 모든 반응은 4 주 후에 확인되었다. AP 및 BP CML 에 대한 완전 혈액학적 반응(CHR): WBC 가 IULN 이하, 혈소판이 100,000/mm³ 이상 및 450,000/mm³ 미만, 절대호중구수(ANC)가 1.0×10⁹/L 이상, 말초혈액 내 모세포 또는 풋골수 세포 없음, 골수 내 5% 미만의 골수세포 + 늑골수세포, 말초혈액 내 호염기구 20% 미만 및 골수 외 침범 없음. 백혈병의 증거 없음(NEL): 혈소판 감소증(혈소판 수치가 20,000/mm³ 이상 및 100,000/mm³ 미만) 및/또는 호중구 감소증(ANC 0.5×10⁹/L 이상 및 1.0×10⁹/L 미만) 이 있을 수 있는 경우를 제외하고 CHR 에 대한 다른 모든 기준을 충족한다. 만성기로 돌아감(RCP) = 가속기 또는 급성기를 정의하는 특성이 사라졌지만 여전히 만성 단계에 있다.

장기 추적관찰자료 분석은 AP CML 및 BP CML 환자에 대해 최소 48 개월을 기반으로 한다. AP CML 환자 79 명 중 3 명이 이 약 투여 중 BP 로의 질병 전환이 확인되었다.

5) 비임상독성학

(1) 발암성

랫드 또는 형질전환 마우스에서 이 약의 발암성은 없었다. 랫드 수컷에서 최대 25 mg/kg 및 랫드 암컷에서 최대 15 mg/kg 경구투여로 2년 동안 발암성시험이 수행되었다. 이 용량에서 노출은 400 mg 용량 인체노출의 약 1.5 배(수컷) 및 3.1 배(암컷)였고, 500 mg 용량 인체노출의 1.2 배(수컷) 및 2.4 배(암컷)였다. 6 개월 RasH2 형질전환 마우스에서 이 약 60 mg/kg 까지 경구투여 발암성시험이 수행되었다.

(2) 돌연변이성

이 약은 박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험(Ames Test)과 사람 말초혈액 림프구를 이용한 in vitro 시험 및 경구투여 한 수컷 마우스 대상 소핵시험을 비롯한 시험에서 돌연변이 유발 또는 염색체이상유발이 없었다.

(3) 생식, 발생독성

랫드의 수태능시험에서 약물을 투여한 수컷은 투여하지 않은 암컷과 교미하거나, 투여하지 않은 수컷을 약물을 투여한 암컷과 교미시켰다. 암컷은 교미전부터 초기배아 발생까지 약물을 투여받았다. 이 약 70 mg/kg/day 은 수컷의 수태능을 감소시켰으며, 이는 임신 횟수의 16% 감소로 입증되었다. 이 용량에서 수컷 생식기관의 병변은 없었다. 이 70 mg/kg/day 용량에서는 수컷 랫드의 노출(AUC)이 약 1.5 배로 각각 권장용량인 400 및 500 mg/day 에서의 인체노출과 동일했다. 암컷 랫드에서 이 약 투여 시에는 수태능(임신 횟수)에 영향을 주지 않았다. 그러나 이 약 10 mg/kg/day 이상(각각 권장용량 400 및 500 mg/day 에서의 인체노출의 1.6 배 및 1.2 배)에서 배아흡수의 증가가 있었고, 이 약 30 mg/kg/day(권장용량 400 또는 500 mg/day 에서 인체노출의 3.4 배 및 2.5 배)에서는 착상감소 및 생존가능한 배아수가 감소했다. 토끼의 배태자발달시험에서, 기관형성기간동안 이 약을 임신한 동물에 3, 10 및 30 mg/kg/day 로 경구투여했다. 모체독성 용량인 이 약 30 mg/kg/day에서 태자기형(홍골 융합, 태자 2 마리는 다양한 내장 관찰소견)이 있었고 태자체중이 약 6% 감소했다. 30 mg/kg/day 용량은 권장용량인 400 및 500 mg/day 에서 인체노출의 각각 약 5.1 및 3.8 배의 노출(AUC)

이었다.

임신 중 이 약 유래 방사성에 대한 태아노출이 임신한 랫드를 대상으로 한 태반통과 시험에서 입증되었다. 랫드의 출생전후발달시험에서 기관형성기간 동안 임신한 동물에게 이약을 10, 30 및 70 mg/kg/day 으로 수유 20 일까지 경구투여했다. 이 약 30 mg/kg/day 이상(권장용량인 400 mg/day 또는 500 mg/day 에서 각각 인체노출 기준으로 3.4 배 및 2.5 배)에서 태어난 새끼의 수가 감소했으며, 이 약 70 mg/kg/day(권장용량 400 mg/day 또는 500 mg/day 에서 인체노출의 각각 6.9 배 및 5.1 배)에서 전체 한배 자손 소실 발생을 증가 및 출생 후 자손의 성장감소가 나타났다.

수유중인 랫드에 방사성 표지된 이 약을 단회투여 후, 방사성은 24-48 시간 동안 젖먹이 새끼의 혈장에 존재했다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온 (1 - 30°) 보관 / 제조일로부터 48개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지
 - 주성분명 : 보수티닙일수화물
 - 등록번호 : 수87-32-ND
 - 제조소 명칭 및 소재지 : Pfizer Ireland Pharmaceuticals/ Ringaskiddy API Plant, P.O. Box 140, Ringaskiddy, Co. Cork, Ireland

1.4 허가조건

- (신약)
- (재심사) 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목에 따른 재심사대상 의약품에 해당(6년)
- (위해성 관리계획) 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조의2제1항제1호 <붙임2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부

- 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

- 해당사항 없음

1.7 사전검토

- 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2021.11.30.	2021.11.30.	2021.11.30.	2021.11.30.	2021.11.30.
보완요청 일자	2022.03.04.(1차) 2022.12.06.(2차)	2022.02.28.	2022.03.02.(1차) 2022.12.01.(2차)	2022.02.07.	2022.03.04.
보완접수 일자	2022.11.04.(1차) 2022.12.16.(2차)	2022.11.04.	2022.11.04.(1차) 2022.12.16.(2차)	2022.06.07.	2022.11.04.
최종처리 일자	2023.01.12.	2022.11.23.	2023.01.04.	2022.06.28.	2022.11.23.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

구분 \ 제출자료	자료 번호																				비고								
	1	2								3				4				5				6	7	8					
		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)	가	나	다	라	마	바	가	나	7	8	
제출자료																													
I. 신약																													
1. 화학구조 또는 본질 조성이 전혀 새로운 신물질 의약품	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 구조결정에 관한 자료
- 2) 물리화학적 성질에 관한 자료
- 3) 제조방법에 관한 자료
- 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 6) 시험성적에 관한 자료
- 7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
- 2) 제조방법에 관한 자료
- 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 5) 시험성적에 관한 자료
- 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가속시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가속시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품으로서 규정 [별표1]에 따른 제출자료 요건에 적합함.
- 보수티닙의 신청 효능효과는 이매티닙 내성 또는 불내약성인 이전 치료이력이 있는 환자 대상 단일군 1/2상(200-WW) 및 1차요법으로써 이매티닙 대비 우월성을 입증한 3상(AV001) 결과에 근거함.
 - (2차 이상) 1/2상(200-WW)은 이매티닙에 내성이 있거나 불내약성을 보인 환자로서 2세대 TKI인 닐로티닙 및/또는 다사티닙 치료이력이 있는 2차 이상의 CP, AP, BP CML 환자 대상으로 수행되었으며 세포유전학적 반응, 혈액학적 반응을 포함하여 PFS 및 OS의 장기 유익성을 제공하였음. 제7조6호 바목에 근거하여 치료적 탐색 임상시험자료로 치료적 확증 임상시험을 갈음함.
 - (1차) 새로 진단된 CP CML 환자 대상 3상(AV001)에서 1차 표준요법인 이매티닙 대비 보수티닙 400mg QD 투여 시 48주 MMR 비율의 개선된 결과를 확인하였음.
 - (가교) 200-WW 및 AV001 임상에 한국인 환자가 포함되었음.
 - (AV001) 한국인 하위군은 1차 평가변수(12개월 MMR)를 충족하였고 아시아인 및 전체 모집단 분석 결과와도 일치하였으며, 분자 반응은 60개월 장기 평가 시에도 일정하게 유지되었음.
 - (200-WW) 한국인의 MCyR 비율은 아시아인, 전체 모집단 대비 높은 수준으로 달성되었고 AEs 발생률의 의미있는 차이는 관찰되지 않았음.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명/코드명 : 보솔리프정(PF-05208763 / SKI-606, WAY-173606)
- 신청 효능효과 : 성인환자로서, 1) 새로 진단된 만성기 필라델피아염색체 양성 만성골수성백혈병
2) 이전요법에 내성/불내약성인 만성기, 가속기, 급성기의 필라델피아염색체 양성 만성골수성백혈병
- 신청 용법용량 : 1일 1회 음식물과 함께 경구투여 400mg(1), 500mg(2)
- 약리기전 : 티로신키나제(BCR-ABL, Src, Lyn, Hck) 억제제(TKI)

1.2. 기원 및 개발경위

- 강력한 선택적 이중 Src/Abl 키나제 억제제로서 이전 TKI 치료이력이 있거나 새로 진단된 필라델피아염색체 양성(Ph+) 만성골수성백혈병 치료제로 제안되었음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- **(개요)** 염색체 9와 22의 장완 간 상호 전위에 의해 초래되며 과립구 증식과 아세포 등 미성숙 골수성 전구세포를 특징으로 하는 조혈모세포질환으로, 필라델피아염색체(Ph)로 알려진 단축 염색체 22는 만성골수성백혈병(CML) 환자의 최소 95%에서 검출되는 세포유전학적 이상이며 BCR-ABL 융합 유전자 또는 BCR-ABL 재배열은 Bcr-Abl 중양단백질을 발현시킴. 이는 세포 증식 및 유전적 불안정성을 촉진하며 세포 자멸을 억제하고 세포 유착을 방해하는 세포내 신호전달 경로 조절 장애를 초래함.
 - CML은 일반적으로 만성기(CP), 가속기(AP), 급성기(BP) 3단계를 거쳐 진행되며 대다수의 환자는 CP에 진단받음. CP는 치료하지 않은 상태로 약 3~5년간 지속될 수 있고 AP를 거쳐 BP에 도달하면 생존기간 중앙값은 2~4개월로 예후가 좋지 않음.
- **(진단)** 골수 흡인 세포에서 20개 이상의 분열중기 세포를 확보하여 G-분염법을 통해 Ph를 발견하는 것이 표준 진단법이며 골수검사를 통해 세포의 형태학적 평가 뿐만 아니라 Ph 외 다른 염색체 이상 유무를 확인할 수 있음. 대체 진단법으로는 골수 혹은 말초혈액에서 FISH로 분열 중기 세포의 t(9; 22) 재배열을 확인하거나 PCR로 BCR-ABL1 전위를 관찰하는 방법이 있음. 치료 시작 전 BCR-ABL1 전사체의 정량 검사를 시행하여야 함.
 - 위험군 분류 : 환자의 연령 및 질환 중증도(비장 부피, 혈소판 수, 말초혈액의 골수모구, 호산구 및

호염기구의 비율 등)에 따라 모델링하는 대표적인 3가지 방법으로 Sokal, Hasford, EUTOS 점수가 있음. 진단 시 Ph+ 세포에서 관찰되는 부가적인 염색체 이상(ACA)이 환자의 약 5%에서 존재하며 일반적으로 TKI 치료에 나쁜 예후인자로 알려져 있어(특히, second Ph chromosome, trisomy 8, isochromosome 17q, trisomy 19), ELN(European Leukemia Net)에서는 이들을 고위험군과 더불어 CCA/Ph+로 명명하여 별도 분류함.

- **(치료)** 조혈 줄기세포 이식(HSCT)은 CML에 대해 유일하게 입증된 치료 전략이며 이외 세포독성 화학요법, 인터페론 알파, TKI를 비롯한 그 외 치료는 모든 모집단에서 질병을 조절하는 역할임.
- **치료반응 평가** : 혈액학적 / 세포유전학적 / 분자학적 반응으로 분류
 - **(혈액학적 반응)** 말초혈액의 미성숙 세포, 백혈구 및 혈소판 수, 비장 종대 유무 평가.
 - **(세포유전학적 반응)** G-분염법 염색체 검사를 통해 골수 천자 세포에서 20개 이상의 분열 중기 세포를 확인하여 Ph 염색체 감소 정도를 평가함. 골수검사가 불가능한 경우나 세포유전학적 반응의 추적검사를 위해 FISH 방법을 사용할 수 있음.
 - **(분자학적 반응)** BCR-ABL 실시간 정량 PCR 검사(RQ-PCR)로 BCR-ABL mRNA와 대조 유전자(BCR, ABL, beta-glucuronidase 등) 전사체 비율이 감소하는 정도를 평가함. 정량 검사 결과의 표준화를 위하여 International Scale(IS)이 도입되어 사용되고 있음.
- **치료반응(만성기)** : TKI 종류와 상관없이 1차요법 후 3개월 시점 BCR-ABL/ABL 전사체 비가 10% IS 이하로 감소하는 것이 무진행 생존율 및 전체 생존율에 중요한 예후 예측인자로 밝혀짐. 치료 6개월 시점에 CCyR 미도달 또는 BCR-ABL/ABL 전사체 비가 1%를 초과하는 경우 전체 생존기간이 짧은 것으로 보고되었음. 이에 따라 1차요법에 대한 치료반응으로 BCR-ABL/ABL 전사체 비가 치료 3개월 10% 이하, 6개월 1% 미만, 12개월 0.1% 이하로 감소하는 경우 치료반응을 달성한 것으로 정의하고 TKI 치료를 유지함. 1차요법의 실패는 3개월 CHR 획득 실패 또는 Ph+>95%, 6개월 Ph+>35% 또는 BCR-ABL>10%, 12개월 Ph+>0% 또는 BCR-ABL>1%인 경우로 정의함.
- 1차요법에 대해 **불내약성** 또는 **내성**이 있는 경우 환자의 동반이환 등 감안하여 2차요법을 선택함. 불내약성은 용량 감소 및 대증치료에도 불구하고 3등급 이상의 비혈액학적 부작용이 반복되거나 4등급 이상의 혈액학적 독성이 7일 이상 지속되는 경우로 간주하며, 내성은 TKI 사용 후 적절한 반응에 도달하지 못하거나 반응이 지속되지 못하는 경우를 의미함.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 위장관계 독성, 간독성, 스티븐스-존슨증후군, 신기능장애, 심독성 등

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

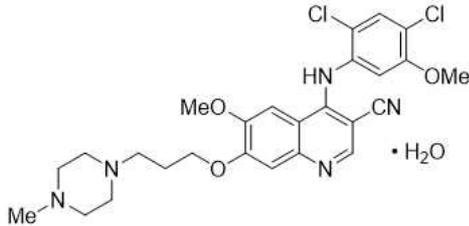
- (임상 승인번호 30282) 만성기의 만성골수성백혈병으로 새롭게 진단된 성인 환자를 대상으로 이매티닙(Imatinib) 대비 보수티닙(Bosutinib)을 비교하기 위한 다기관, 무작위배정, 공개, 제3상 임상시험
- (임상 승인번호 10523, 12141) 상염색체 우성 다낭성 신질환(ADPKD) 피험자에서 보수티닙(PF-05208763) 대 위약의 안전성, 임상 작용 및 약동학에 대한 제2상, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 시험
- (임상 승인번호 12141) 국소진행형 혹은 전이성 ER+/PgR+/erbB2- 유방암을 가진 폐경후여성에서 일차 치료로 보수티닙과 레트로졸 병용투여와 레트로졸 단독투여를 비교하는 무작위배정, 공개, 제 2상 시험
- (임상 승인번호 10523) 국소진행형 혹은 전이성 ER+/PgR+/ErbB2- 유방암을 가진 폐경기 여성에서 2차 치료로 보수티닙과 엑스메스탄 병용투여와 엑스메스탄 단독투여를 비교하는 무작위 배정, 공개, 제 2상 시험

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 보수티닙일수화물
- 일반명 : Bosutinib Monohydrate
- 분자식 : $C_{26}H_{29}Cl_2N_5O_3 \cdot H_2O$ (MW 548.46)
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타)
순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input checked="" type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타)
<input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input checked="" type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분
<input type="checkbox"/> 특수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액

**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 첨가제의 종류를 기재한다 (양은 제외)

2.2.2. 완제의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타)
순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분
<input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액

**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

제제시험
<input checked="" type="checkbox"/> 봉쇄/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험
<input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험
<input type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험
<input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험

**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60%RH	이중 PE bag	적합
가속시험	40℃/75%RH		적합

- 가속시험(온도, 습도, 광): 제출(수용액 상태에서의 시험조건 - pH 포함)

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25±2℃/60±5% RH	PVC/PCTFE/PVC Blister Film,	적합
가속시험	40±2℃/75±5% RH	Al foil	적합

- 가속시험: 제출(온도, 습도, pH, 광)

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온보관(1~30℃)

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 48개월)은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류		종 및 계통	투여기간	투여경로	투여용량(mg/kg/day)	GLP			
단회투여독성시험	마우스		단회	경구	0, 2000	-			
				복강내	0, 20, 70, 200	-			
	랫드		단회	경구	0, 200 ^(♀) , 700 ^(♂) , 2000	-			
			복강내	0, 20, 70, 200	-				
반복투여독성시험	랫드		7일	경구	0, 100, 300, 1000	-			
				4주	경구	0, 10, 30, 70	o		
				4주 (회복기 4주)	경구	0, 100, 200	o		
				6개월	경구	0, 10 ^(♀) , 30 ^(♂) , 100(→70)	o		
	비글견		10일	경구	5, 37.5, 75, 150	-			
			2주	경구	10, 20	-			
			4주	경구	0, 0.5, 1.5, 5	o			
			9개월 (회복기 1개월)	경구	0, 1, 3, 10	o			
유전독성	복귀돌연변이				(±S9) 10, 33.3, 100, 333, 1000, 3330, 5000µg/plate	-			
					(±S9) 1.0, 3.3, 10, 33, 100, 333, 1000µg/plate	o			
	체외 염색체이상				사람 말초혈액 림프구			(±S9) 0.25, 0.5, 1, 2.5, 7.5, 10µg/mL	o
								체내 소핵	마우스
생식발생	수태능 및 초기배발생	랫드	♂ PM4주~GD20	경구	0, 10, 30, 100	o			
			♀ PM2주~GD20						
			♂ PM4주~GD7	경구	♂ 0, 10, 30, 70	o			

시험종류		종 및 계통	투여기간	투여경로	투여용량(mg/kg/day)	GLP
배태자발생	임신한 랫드	임신한 랫드	♀PM2주-GD7		♀ 0, 3, 10, 30	
			GD6~17	경구	0, 1, 3, 10	○
	임신한 토끼	임신한 토끼	GD6~19	경구	0, 10, 30, 60	○
					0, 3, 10, 30	○
출생전후발생	임신한 랫드(F0) +자손(F1)	GD6~LD20	경구	0, 10 ^(F1) , 30 ^(F0) , 70	○	
발암성		RasH2 TG 마우스	6개월	경구	0, 6, 20, 60	○
		랫드	24개월	경구	♂ 0, 2.5, 7.5, 25(→15) ♀ 0, 1.5, 5, 15	○
기타	광독성	랫드	2일 + UV	경구	0, 10, 100	○
	발육기독성	랫드	PND7~28	경구	0, 3, 10, 30, 75	○
	국소내성	토끼	단회	IV inf, perivascular	IV 40mg, pV 0.025mg	-
	불순물 (RRT 0.99)	랫드	14일	경구	Imp 0.187%, <0.05% 보수티닙으로서 70mg/kg/day	○
	대사체 (M2)	랫드	14일	경구	0, 70, 210	○
		<i>S.typhimurium</i> (TA100, TA1535, TA1537), <i>E.Coli</i> (WP2 uvrA)	-	-	(±S9) 50, 150, 500, 1500, 3000, 5000µg/plate	○
		사람 말초혈액 림프구	-	-	(-S9) 5, 10, 15, 25, 35, 50 (+S9) 5, 10, 15, 25, 35, 50, 60, 75 [µg/mL]	○

PM=prematuring, GD=gestation day, LD=lactation day, PND=postnatal day, M2=oxydechlorinated bosutinib

4.2. 독성시험자료 개별요약

- 단회투여독성
 - 마우스(경구, n=3): 사망 및 이상소견 없음. NOAEL 2000mg/kg.
 - 마우스(복강내, n=3): 70mg/kg 이상 용량에서 모두 폐사. NOAEL 암수 20mg/kg.
 - 랫드(경구, n=3): 2000mg/kg 모두 폐사. NOAEL 암컷 200mg/kg, 수컷 700mg/kg.
 - 랫드(복강내, n=3): 200mg/kg 대부분 폐사. NOAEL 암수 70mg/kg.
- 반복투여독성
 - 랫드 7일(경구, n=5): 300mg/kg/day 이상 용량에서 모두 폐사. MTD 암수 100mg/kg(MTD 용량에서 암컷 AUC0-24 16924±798ng·hr/mL).
 - 랫드 4주(경구, n=5): NOAEL 70mg/kg/day(AUC 4092(수컷)-14090(암컷)ng·hr/mL).
 - 랫드 4주+회복기 4주(경구, n=15): 200mg/kg/day 용량은 치명적인 위장관 독성이 관찰되었고 100mg/kg/day 용량은 위장관의 현미경학적 변화와 식이 및 체중감소가 동반되며 회복기 이후에도 지속되었음. NOAEL은 확립되지 않았음.
 - 비글견 10일(경구, n=3): 150mg/kg/day 모두 폐사. 37.5-75mg/kg/day는 구토, 분변의 변화로 인해 1-2일째 투약을 종료함에 따라 MTD 5mg/kg/day(MTD 용량에서 AUC 3695ng·hr/mL).
 - 비글견 2주(경구, n=2): 20mg/kg/day에서 사망은 없었으나 용량 제한 독성(분변의 변화, 구토, 활동 감소, 마름)이 관찰되었음. 10mg/kg/day 용량은 구토, 점액분변이 나타났지만 체중 감소, 식이 감소와 관계없어 용량 제한 독성으로 간주되지는 않음.
 - 비글견 4주(경구, n=3): NOAEL 5mg/kg/day(AUC 3450(암컷)-3898(수컷)ng·hr/mL).
 - (GLP) 랫드 6개월(경구, n=20): NOAEL 수컷 30mg/kg/day, 암컷 10mg/kg/day(AUC 3810(수컷)-4387(암컷)ng·hr/mL).
 - (GLP) 비글견 9개월(경구, n=7): 모든 용량 사망 및 이상소견 없었음. NOAEL 10mg/kg/day(AUC

6657(암컷)-8265(수컷)ng-hr/mL).

- 생식발생독성(GLP)

- 수태능 및 초기배 발생(경구, n=25): 수컷은 70mg/kg/day 용량에서 수태능이 약간 감소했고 암컷은 10mg/kg/day 용량 이상에서 배아 재흡수 증가, 30mg/kg/day 용량에서 착상 감소 및 생존 배자 감소가 관찰되었음. NOAEL 수컷 30mg/kg/day, 암컷 3mg/kg/day.
- 배태자 발생(랫드(n=25)/토끼(n=20), 경구) 랫드에서 10mg/kg/day 용량까지 배태자 발달 독성 근거는 확인되지 않았음. 토끼 대상 30mg/kg/day에서 흉골 융합 등 태자 기형과 태자 체중 감소가 관찰되어 NOAEL 10mg/kg/day였음.
- 출생전후 발생(경구, F0 n=20): NOAEL 30mg/kg/day(F0), 10mg/kg/day(F1). F0에서 70mg/kg/day 용량은 체중 및 식이 감소가 관찰되었고 F1은 30-70mg/kg/day 용량에서 대조군 대비 출생 개체 수 및 생존율, 체중이 저하되었음. 이외 F1의 성적 성숙, 신경행동학적 및 생식능에서 약물에 따른 영향은 관찰되지 않았음.
- 랫드 발육기 독성(경구, n=15): NOAEL 3mg/kg/day. 10mg/kg/day 이상 용량에서 사망 및 체중감소 관찰되어 PND 28 이전에 조기 종료하였고 신장, 간, 비장, 췌장의 현미경학적 변화, 흉강의 삼출물, 신장과 관련된 영향 등 이상소견이 관찰되었음. 성별에 따른 뚜렷한 차이는 나타나지 않았고 용량에 따라 전신 노출도는 증가하였음.

- 발암성(GLP)

- 랫드 24개월(경구, n=60): 수컷 91주, 암컷 100주. 수컷의 25mg/kg/day 투여군은 79주 시점에 많은 사망례가 관찰되어 15mg/kg/day로 감량하였음. 신생물 소견은 암수 각 최대 용량에서 모두 관찰되지 않았음. 다만 모든 용량에서 위장관계에서 비-신생물적 이상 소견(염증, 부종, 출혈, 궤양 등)이 관찰되어 NOAEL은 확인되지 않음. TK 평가 시 보수티닙 노출도는 용량 비례적으로 증가하였고 용량 대비 암컷에서 더 높았음. 보수티닙 노출량 대비 대사체 M5는 수컷에서 30%, 암컷에서 2%였고 M2는 수컷에서만 3% 정도 관찰되었음.
- hemizygous rasH2 형질전환 마우스 6개월(경구, n=50): 사망 및 발암성에 대한 보수티닙의 영향은 관찰되지 않았음. 보수티닙 60mg/kg/day 노출도(40,000ng-hr/mL)는 400mg 인체 노출의 11.9배, 500mg 인체 노출의 9.3배였고 M5 노출도(4250ng-hr/mL) 또한 인체 노출의 6.5-8.7배였음.

- 유전독성 음성 / 광독성 음성

- 기타 : 국소내성시험으로 토끼 대상 정맥주사(40mg) 및 혈관주위 주사(0.025mg) 시 정맥주사의 내약성은 우수했으나 혈관주위 주사는 피부섬유증, 출혈 및 부종 발생을 증가시켰고 1마리에서 섬유소성괴사가 관찰되었음. M2는 사람의 주요 대사체이나 랫드/비글견에서는 유의하게 노출되지 않아 별도 시험을 실시하였고 유전독성 2중에서 음성, 14일 반복투여 시 NOAEL은 시험한 최대 용량(210mg/kg/day)으로 확인되었음. 불순물(RRT 0.99)에 대한 랫드 2주 반복투여독성시험에서는 불순물 포함 여부에 따른 유의한 독성학적 영향은 없었음.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 신약으로서 제출자료 요건에 적합한 독성시험자료 제출함.

- 표적 장기로서 용량-반응 관계를 나타내는 위장관계 독성이 주요 소견이었으며 이로 인해 체중 및 식이 감소, 분변의 변화가 유발되었음.
- 생식발달 관련, 독성이 관찰되지 않은 노출량은 400mg 인체 노출 대비 수태능의 경우 0.3-0.6배, 배태자 발달의 경우 1.6배(랫드), 0.9배(토끼)였고 출생전후 발달의 경우 1.3배였음.
- 표준조합 1에 따른 유전독성시험 결과 음성이며 발암성, 광독성의 증거는 관찰되지 않았음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 개요

- (효력) 필라델피아 염색체에 존재하는 BCR-ABL 융합 유전자는 CML의 뚜렷한 표지자로서 티로신 키나제의 일종인 Bcr-Abl 단백질을 생성하며, 보수티닙은 Abl 키나제 억제제로서 Src군 키나제 Lyn, CrkL 및 Stat5 등 하위 표적 단백질의 인산화를 억제하여 CML 치료 효과를 나타냄. K562 만성 골수성 백혈병 모델에 5일 투여 시 최소 15mg/kg 용량에서 유효성이 관찰되었음.
- (약동학) PK(TK), ADME에 대한 랫드, 비글견 등 동물시험 및 시험관내 평가 실시함.
- (안전성) 랫드 대상 경구투여 시 CNS, 호흡기계 영향 평가 및 hERG assay, 비글견 및 랫드 대상 심혈관계 영향 평가 실시함.

5.2. 효력시험자료

- (*in vitro*) 효소 활성 억제 : Src 및 Abl IC₅₀ 각각 3.5nM, 1nM이었고 제한적으로 선택된 이매티닙 내성형 Bcr-Abl에서 억제 활성 관찰됨. 이매티닙, 다사티닙, 닐로티닙과 달리 c-Kit 및 혈소판 유래 성장인자 수용체(PDGF)에 대해서는 낮은 억제 활성을 보여 이와 관련된 조혈 독성 안전성 프로파일 개선 가능성을 시사함(Giles et al., 2009).
- (*in vitro*) CML 세포주 증식 억제 : Bcr-Abl 신호전달(티로신 키나제 인산화) 억제를 매개로 하여 CML 세포주의 항증식 활성이 저농도에서 관찰되었고 3가지 이매티닙 내성 변종에서도 강력한 활성을 나타냄. 또한 Y245 인산화가 유의하게 감소하며 Stat5, Lyn과 CrkL의 티로신 인산화 억제로 이어져 보수티닙의 잠재적 생체 표지자임을 시사함(Golas et al., 2003). Bcr-Abl 양성의 wt 및 mut, TelPDGFR 및 c-Kit로 형질전환된 마우스 Ba/F3 골수성 세포에서 보수티닙은 이매티닙 대비 강력한 항증식 활성을 보였음.
- (*in vitro*) 대사체(M2, M5) 활성 : Src 세포활성 분석 시 대사체의 IC₅₀는 보수티닙 대비 5% 이하였음.
- (*in vivo*) K562 CML 이중이식 마우스 : 15-50mg/kg 5일 경구투여 시 두 군 모두 부형제 투여군 대비 중양 억제 효과 및 120일의 관찰기간 동안 치료의 개선이 확인되었고(중양 크기 2g 이상인 경우 안락사, 하단 좌측 그래프), 15mg/kg(MED)에서의 노출도는 2054ng·h/mL로 사람 500mg 노출도(3650ng·h/mL) 대비 낮음. 5일 동안 100mg/kg 투여한 K562 CML 마우스에서도 일관된 중양 억제 활성이 관찰되었음.
- (*in vitro*) 이차 약리 : 신경전달물질, 스테로이드, 성장인자, 호르몬, 프로스타글란딘, 뇌/장 펩티드, 효소 및 칼슘, 나트륨 및 칼륨 이온 채널에 대한 수용체를 포함하여 보수티닙 10uM의 활성을 평가한 결과 비선택적 아드레날린 수용체로서 $\alpha 1$ (80%), $\alpha 2$ (60%), 히스타민 H2 수용체(89%), 비선택적 무스카린 수용체(64%), 나트륨 부위 2이온 채널(66%), 세로토닌 수용체(71%), 시그마 비선택적 수용체(76%), 뉴로키닌 A수용체(63%) 억제하였음. 대사체(M2 및 M5)에 대한 패널 분석 결과 대부분의 효소 활성에 대한 억제는 50% 미만으로 임상적 연관성은 낮을 것으로 추정됨.

5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험)

- 중추신경계(GLP, *in vivo*) : 암컷 랫드 대상 0, 100, 300, 600mg/kg 단회 경구투여 시 300mg/kg 이상 용량에서 보행장애 발생 증가 및 100mg/kg 이상 용량에서 동공 크기 감소가 관찰되었음. 암컷 랫드에 50mg/kg 단회 투여 시 C_{max} 834ng/mL는 사람 500mg 투여 시 C_{max} 200ng/mL 대비 4배이므로, 보행장애에 대한 랫드의 NOEL 100mg/kg 대비 선형동태 감안 시 사람의 NOEL은 C_{max} 8.3배로 추정됨(AUC 3.9배).
- 호흡기계(GLP, *in vivo*) : 암컷 랫드 0, 100, 300, 600mg/kg 단회 경구투여 시 호흡률, 1회 및 분당 호흡량 등 호흡기능의 이상소견 없었음.
- 심혈관계(GLP, *in vitro*) : 보수티닙 0.1, 0.3, 1, 10uM에 대하여 HEK-293 세포를 이용한 hERG assay 분석 결과 IC₅₀ 최소값은 0.3uM(159ng/mL)이며, 이는 사람 500mg 투여 시 비결합 C_{max} 12.6ng/mL 대비 12.6배에 해당함. 대사체(M2, M5)의 IC₅₀는 각각 27.9uM, 8.7uM이었으며 사람 500mg C_{max} 대비 90배 이상이었음.
- 심혈관계(GLP, *in vivo*) : 암수 비글견 대상 0, 2, 5, 10mg/kg 단회 경구투여 시 혈압 변화, 심방/심

실 부정맥은 관찰되지 않았고 ECG 결과, 부형제 투여군과 비교하여 PR, QRS, QTc의 통계적으로 유의한 차이는 없었음. 다만 10mg/kg 용량에서 투여 후 17.5~24시간 시점에 통계적으로 유의한 심박수 증가율(15%)이 관찰되었으며 최대 영향은 투여 후 21.75시간 시점이었음. 비글견 10mg/kg의 Cmax는 사람 500mg 투여 대비 2.2배에 해당하며 심박수 영향이 없었던 비글견 5mg/kg은 사람의 Cmax 대비 약간 낮았음.

+ (추가시험) 비-GLP 시험으로 수컷 비글견 대상 3, 7, 15mg/kg IV inf 투여 시, 투여 종료 2~120분 내 모든 용량에서 심박수가 감소하며 평균 혈압은 상승했으나 곧 회복되었음. ECG 결과 비정상 소견은 없었고 QT 간격은 투여 전 95% 신뢰구간 범위 이내였음. 랫드 대상 8주간 보수티닙 및 이매티닙 각각 50mg/kg 경구투여한 시험 결과 이매티닙에서 관찰된 심장 중량 증가/비대 등 구조 변화가 보수티닙에서는 관찰되지 않았고 56일 시점의 보수티닙 노출(AUC 5350ng·h/mL)은 사람 500mg 투여 대비 1.5배였음.

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험/ 5.5. 약물상호작용 시험

- **(흡수)** 정맥 투여 시 간 혈류 대비 혈장 청소율은 마우스 2.25L/h/kg, 비글견 0.914L/h/kg이었고 랫드에서는 4.22~7.68L/h/kg이었음. 평가된 모든 종의 Vss는 11.5~19.4L/kg 범위로 높은 조직 분포 특성을 나타내었음. 경구투여 시 생체이용률은 암컷 누드마우스 52.6%, 수컷 랫드 23.0%, 암컷 랫드 59.5%, 비글견 공복 49.6% 및 식후 64.0%였고 Tmax는 모든 종에서 1.3~5.5시간, t1/2는 마우스 및 랫드 2.5~5.4시간, 비글견 13.5~17.7시간이었음. 독성시험의 일환으로 평가된 랫드 TK 결과 암수 모두 용량에 따라 노출도가 증가했으며 축적은 거의 관찰되지 않았고 암컷이 수컷보다 약 3~5배 높았음. 비글견에서는 노출도의 성별 차이가 없었으며 식후 투여 시 AUC가 공복 대비 약 2배였음. 시험관내 시험으로서 Caco-2 세포 투과도는 중간 내지 높은 수준이었음.
- **(분포)** 랫드에 [¹⁴C]보수티닙 경구투여 시 대부분의 조직 및 기관으로 고루 분포되었으나 뇌에서는 검출되지 않았음. 방사능의 90%는 투여 후 168시간 이내 각 조직에서 소실되었음. 알비노 랫드에서는 하더샘, 소장, 대장, 간, 부신 등에 많이 분포되었고 룬에반스(착색) 랫드에서는 멜라닌 함유 조직에 높은 친화성을 나타냈지만 룬에반스 랫드를 이용한 시험 결과 광독성은 없었음.
 - ▷ 혈장 단백질결합율은 높은 수준(평균 비결합 분획(f_u) 마우스 0.059, 랫드 0.061, 토끼 0.028, 개 0.041, 사람 0.063)으로 사람 혈청 알부민의 생체내 농도에서 높은 결합력을 보였고(f_u 0.046), α 1-산성당단백질(AAG)과는 중등도의 결합력을 나타내었음(f_u 0.286).
 - ▷ 혈액/혈장 구획에서는 비교적 동등한 비율로 분포됨(랫드 1.6, 개 0.9, 사람 1.2).
 - ▷ 임신한 랫드에 [¹⁴C]보수티닙 경구투여 시 태반, 태자, 양수의 혈장 대비 방사성 등가물 AUC₇₂ 비율은 각각 21, 2.9, 2.2이며 이는 태반을 통과하여 태자가 보수티닙에 노출되었음을 시사함. 수유 랫드에 10mg/kg 용량으로 단회 경구투여 시에도 0.5시간 내 분비된 모유에서 방사능이 검출되었고 24~48시간 내 수유받은 새끼 혈장에서 측정 가능한 농도로 검출되었음.
- **(대사)** 마우스, 랫드, 개의 혈장에서는 모약물이 주요 순환체였고 대사체로서 M5(N-desmethyl), M6(N-oxide), M4(O-desmethyl), M9 및 M10(unknown)이 관찰되었음. 사람의 경우 모약물이 혈장 내 주요 성분이었으며 M2(oxy-dechlorinated), M5가 모약물 대비 각각 19%, 25%로 분포하는 주요 대사체였음(M6<10%). 사람 간의 주요 대사효소는 CYP3A4이며 주요 대사경로인 옥시탈염소화, N-탈메틸화, N-산화는 랫드 및 개에서도 확인되었음.
- **(배설)** 랫드 및 마우스, 개 대상 [¹⁴C]보수티닙 경구투여 시 주요 소실경로는 대변이며(회수량: 마우스 97.6±1.6%, 개 93%, 건강한 사람 91.3%), 마우스에서는 M5가 대변 방사능의 약 14%, M4 및 M14(quinoline ring O-desmethyl)가 각각 <10% 검출되었고 개에서는 유일하게 M5가 30% 검출되었음. 방사능 회수율 평가 시 전반적인 소실속도는 빨랐음(마우스 120시간 99.1%, 개 168시간 94.0%, 건강한 사람 96시간 75.5%).
- **(약물상호작용)** 사람 간 마이크로솜에서 CYP 효소 활성화에 대한 영향 평가 시 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C8 억제 활성화는 없음(IC₅₀>100uM). CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19,

CYP2D6 또는 CYP3A4/5에 대한 기질 약물과 보수티닙의 DDI는 발생 가능성이 없음. CML 환자에서 500mg 투여에 따른 평균 항정상대 Cmax 200ng/mL(0.38uM)의 약 25배인 9.5uM까지는 보수티닙이 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 또는 CYP3A를 유도하지 않았음. 시험관내에서 확인된 보수티닙의 대사에 영향을 미치는 CYP 효소는 CYP3A4로 강력한 억제제(케토코나졸) 병용 시 보수티닙의 혈장 Cmax 및 AUC는 각각 5배, 8배 증가하였고 강력한 유도제(리팜핀)와 병용 시 보수티닙의 혈장 Cmax 및 AUC는 각각 86%, 94% 감소하였음.

Caco-2 세포 투과도 시험에서 보수티닙은 P-gp 매개 디곡신 유출에 대해 농도 의존적인 억제 효과를 보이며 IC50는 2uM(1.06µg/mL)이었으나, 사람에서 보수티닙과 다비가트란 병용 투여 시 다비가트란의 노출에는 유의한 변화가 없었음. 임상적 농도에서 보수티닙은 BCRP(전신), OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 및 OCT2 억제 가능성이 낮지만, 위장관계의 BCRP, OCT1에 대한 잠재적 억제 가능성이 있을 수 있음.

5.6. 약리작용에 대한 심사자 의견

- TKI로서 보수티닙의 분자생물학적 작용기전 및 CML 치료 효과 평가 및 안전성에 대한 필수시험으로서 CNS, 호흡기계, 심혈관계 영향 평가 실시하였음. CNS 시험 결과 고용량에서 일부 보행장애가 관찰되었으나 이에 대한 NOEL은 사람 용량을 크게 상회하는 노출수준이었고, 호흡기계 이상소견은 없었음. 심혈관계 평가 시 비글견에서 일시적인 혈압 및 심박수 변화가 관찰되었으나 일시적이었으며 구조적 또는 기능적 영향은 관찰되지 않았음. hERG assay 결과와 종합하였을 때 QT 연장 위험성은 가설로서 존재하며 뚜렷하지 않고 사람 용량과의 연관성은 규명된 바 없음.
- 이외 ADME 등 약동학적 특성에 대한 자료 제출하였음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출자료 공증본

6.2. 임상시험자료집 개요

구분	단계	시험번호	목적	설계	대상자
생물약제	1상	B1871024 (1109-US)	정제 PK	공개, 단회, 3주기 불완전 교차(5개 요법)	건강한 성인 40명
	1상	B1871005 (1115-US)	정제 BE (임상vs상용)	공개, 무작위, 2주기 교차	건강한 성인 30명
	1상	B1871016 (1120-US)	정제 BE (임상vs상용)	공개, 무작위, 2주기 교차	건강한 성인 31명
임상약리	1상	B1871022 (104-US)	DDI (CYP3A저해)	공개, 무작위, 2주기-2일 교차	건강한 성인 24명
	1상	B1871023 (1106-US)	DDI (CYP3A유도)	공개, 비무작위	건강한 성인 24명
	1상	B1871002 (1108-US)	DDI (PPI)	공개, 비무작위	건강한 성인 24명
	1상	B1871003 (1111-EU)	PK (간기능)	공개, 비무작위, 단회, 평행군	간기능 장애 18명(Child Pugh A,B,C) 및 건강한 성인 9명
	1상	B1871026 (1114-EU)	DDI (용량증량, CYP3A저해)	무작위, 이중눈가림, 의뢰자 눈가림 해제, 위약대조	건강한 성인 48명
	1상	B1871041	DDI (CYP3A저해)	공개, 무작위, 단회, 1-코호트, 2주기-2일 교차	건강한 성인 20명
	1상	B1871043	DDI	공개, 무작위, 단회, 1-코호트, 2주기-2일 교차	건강한 성인 27명
	1상	B1871025 (1110-US)	PK (식이영향)	공개, 단회, 무작위, 2주기-2일 교차	건강한 성인 24명
	1상	B1871021	안전성·내약성	무작위, 이중눈가림, 위약대조,	건강한 성인 55명

		(103-EU)	PK(식이영향)		
	1상	B1871004 (1112-US)	ADME	공개, 단회	건강한 성인 6명
	1상	B1871012 (100-US)	MTD, PK/PD	공개, 용량증량	진행성 고형암 151명
	1상	B1871013 (102-JA)	MTD, PK/PD	공개, 용량증량	진행성 고형암 일본인 25명
	1상	B1871001 (105-US)	QTc 영향	무작위, 이중눈가림, 단회, 교차, 위약대조	건강한 성인 60명
이전요법에 내성/불내약성인 만성기, 가속기, 급성기의 필라델피아염색체 양성 만성골수성백혈병					
구분	단계	시험번호	목적	설계	대상자
유효성 안전성	1/2상	B1871006 (200-WW)	안전성·내약성, 유효성 평가	공개, 용량증량	Ph+ 백혈병 571명 (CP CML 2 nd /3 rd AP/BP CML, ALL)
	-	B1871040	B1871006, B1871008의 연장 임상		
	4상	B1871039	이전 TKI 치료 경험이 있는 Ph+ CML 환자 대상 보수티닙 500mg QD 안전성·유효성 평가		
새로 진단된 만성기 필라델피아염색체 양성 만성골수성백혈병					
구분	단계	시험번호	목적	설계	대상자
유효성 안전성	3상	B1871053 (AV001)	안전성·유효성	공개, 무작위	새로 진단된 CP CML 536명
	3상	B1871008 (3000-WW)	안전성·유효성	공개, 무작위	새로 진단된 CP CML 536명
	2상	B1871048	안전성·유효성	공개, 단일군	새로 진단된 CP CML 일본인 60명
기타 임상					
구분	단계	시험번호	목적	설계	대상자
유효성 안전성	2상	B1871014 (201-WW)	유효성 평가 (PFS, ORR)	공개	재발/불응성 진행성/전이성 유방암 75명
	2상	B1871009 (2206-WW)	유효성 평가 (PFS, ORR)	공개, 무작위	폐경기 국소진행성 /전이성 유방암 42명
	2상	B1871010 (2207-WW)	유효성 평가 (PFS, ORR)	공개, 무작위	폐경기 국소진행성 /전이성 유방암 16명
	1/2상	B1871011 (2208-WW)	유효성 평가	공개, 무작위	고형암 32명

6.3. 생물약제학시험

- 캡슐제(50, 100mg) > 200-WW 및 3000-WW 임상 정제(100mg) > 상용 정제(100mg/500mg)
- 아래 3건의 BA/BE 시험(식이영향(FE) 평가 임상 2건 6.4 참조) 및 400mg 비교용출시험자료 제출.

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[B1871024] 건강한 사람에서 SKI-606(500mg)의 3가지 새로운 제형과 캡슐 및 경구용 액제의 단회투여 생체이용률 비교 평가								
1상	3160A4- 1109-US	500mg 속방정(FR)/ 서방정(SR)/ 표적방출정 (TR), 100mg 캡슐, 용액 간 BA 비교 평가	공개 단회 불완전 교차(5개 치료군, 3주기)	건강한 성인 40명	-500mg 정 x 1 (FR, SR, TR) -100mg 캡슐 x 5 -500mg 용액	단회	<PK> Cmax, Tmax, t1/2, AUC _T , AUC, tlag, CL/F, V _d /F	- 500mg 용량에서 캡슐제 대비 각 정제 및 용액 Cmax, AUC _T , AUC 기하평균비 90% CI는 생물학적 동등성 범위 80~125% 이내였음. - Tmax는 모두 5~7시간 이내 달성 되었음. - 시험자간 개별 변동성은 Cmax 26~38%, AUC 25~37%로 중간 내 지 높은 수준이었음.
[B1871005] 건강한 사람 대상 보수티닙 상용 정제 및 임상 정제 단회투여 시 생물학적 동등성 평가								
1상	3160A4- 1115-US	100mg 정제로서 300mg	공개 단회 무작위	건강한 성인 30명	공복 경구투여 -임상정제 -상용정제	단회 (14일 휴약)	<PK> Cmax, Tmax, t1/2, AUC _T ,	- 상용 및 임상 정제 간 Cmax, AUC _T , AUC 기하평균비 90% CI는 생물학적 동등성 범위 80~125%

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
		투여 시 임상용 vs 상용 BE 비교 평가	2주기 교차		각각 100mg 정제로 3정 단회투여		AUC, CL/F, V _z /F	이내였음. - Tmax : 6시간.
[B1871016] 건강한 사람 대상 보수티닙 상용 정제 및 임상 정제 단회투여 시 생물학적 동등성 평가								
1상	3160A4- 1120-US	500mg 상용 정제 vs 100mg 임상 정제 BE 비교 평가	공개 무작위 2주기 교차	건강한 성인 31명	식후 경구투여 -임상정제 100mg x5 -상용정제 500mg x1	단회 (14일 휴약)	<PK> Cmax, Tmax, t1/2, AUC _T , AUC, CL/F, V _z /F	- 모든 가용 데이터에 대한 분석 시 Cmax, AUC _T , AUC 기하평균비 90% CI가 80~125% 이내였음. - Tmax : 3~4시간.

6.4. 임상약리시험

• 건강한 대상 PK

- 하단 표를 포함하여 전반적으로 건강한 사람 대상 보수티닙 100~800mg 단회 PK를 평가하였음. 캡슐 및 정제로써 식후 상태 단회 경구투여 시 Tmax 중앙값은 3~7시간, 반감기는 30~40시간, 평균 CL/F 171~277L/h 범위로 관찰되었음.
- 식후 단회 투여 시 용량에 따른 노출도(Cmax, AUC)는 200~800mg 범위에서 선형 방식으로 증가하였음.
- 건강한 사람에 대한 반복투여 PK는 잠재적 안전성 우려로 실시하지 않았음.

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[B1871044] 건강한 성인 대상 보수티닙 절대 생체이용률 평가								
1상	-	BA	공개 무작위 2주기 교차	건강한 성인 남성 6명	식후조건 -경구투여: 보수티닙 상용 정제 100mg x5 -정맥투여: 120mg/240mL 1시간 동안 점적주사	단회 (휴약 14일)	-절대 생체이용률 -PK: Cmax, Tmax, t1/2, AUC _{inf} , AUC _{last} , CL, Vss -안전성: AEs, 시험실 검사, ECGs 등	-식후조건에서 정맥 vs 경구 단회 투여 시 AUC _{inf} 보정값에 근거한 절대 BA는 33.85%(90% CI 60.65%, 37.38%)였음. -안전성: 보수티닙의 단회 경구 및 정맥투여 시 내약성은 양호하였음. 약물과 관련된 SAE, 사망 사례 및 시험실 검사, ECG 등의 이상소견 은 관찰되지 않았음.
[B1871004] 건강한 성인 남성 대상 [¹⁴ C]보수티닙 단회 경구투여 시 질량균형, 대사 분포 평가								
1상	3160A4- 1112-US	ADME PK	공개 단회	건강한 성인 남성 6명	0.01uCi [¹⁴ C]보수티닙 500mg/240mL DW 용액	단회	-보수티닙, M2, M5에 대한 혈중 PK: Cmax, Tmax, λ _z , t1/2, AUC _T , AUC, CL/F, V _z /F -질량균형(분 변/노배설)	-Mass balance: 투여 216시간까지 평균 회수율 94.6%. 주요 배설경로 는 분변으로 약 10일까지 91.3%가 회수되었으며 소변에서 3.29% 검 출되었음. -대변에서는 보수티닙 및 M5, 소변 에서는 보수티닙과 M2가 주요 성 분이었음. -보수티닙 대비 평균 AUC 비는 M2 0.196, M5 0.251이었음.

- 환자 대상 PK : 진행성 고형암 및 CML 환자 대상 임상시험 3건에서 캡슐 및 정제로써 식후 상태 보수티닙 50~600mg 단회 및 반복 PK를 평가하였음.
- (단회투여 PK) 단회 경구투여 시 Tmax 중앙값은 4~6시간, 반감기는 12.9~38.8시간이며 시험간 변동성이 큰 CL/F는 107~721L/h 범위로 관찰되었음. 전반적으로 보수티닙 노출은 건강한 사람에서 관찰된

범위 내였으며 일본인 임상(102-JA) 및 비일본인 임상(100-US) 결과에서도 유의한 차이는 없었음.

- (반복투여 PK) 1일 1회, 15일 투여에 따른 항정상태 PK를 평가하였음. 평균 축적비는 1.9~3.1로 긴 반감기 특성과 일치함. 일본인 및 비일본인, 진행성 고형암 및 CML 환자 임상 간 약동학적 특성의 유의한 차이는 없었음.

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[B1871012] 진행성 고형암 환자 대상 SKI-606 용량증량 시험								
1상	3160A1-100-US	FIH 용량증량 MTD 평가	공개 용량증량	진행성 고형암 -part 1 51명 -part 2 100명	- part 1: 보수티닙 50~600mg QD - part 2: 보수티닙 400mg, 500mg QD	9주기 (27주)	안전성: DLT (AEs, 실험실 검사, ECGs 등) 유효성: OS, PFS 등	-안전성: 노출기간 중앙값 5.57주 (1~95주). 주요 DLT는 위장관계 장애 및 발진으로 500mg이 MTD였으나 위장관계 독성을 고려하여 part 2는 400mg에서 시작함. 주요 TEAEs는 오심, 구토, 설사, 피로, 식욕부진이었고 ECG 이상 소견은 없었음. -PK: 반복투여에 따른 평균 축적비는 2.6이며 1일 AUC ₂₄ 대비 15일 시점 AUC ₃₆ 는 1.9~3.0배였음. 평균 Vz/F는 6000~11100L로 광범위한 조직 분포 및/또는 낮은 경구 생체 이용률을 시사함. 50~600mg QD 투여 시 Tmax는 약 4~6시간이었음. -PD: 1일 및 15일 투여 후 채취한 혈액 검체로부터 Src 키나제 및 하위 경로 기질의 인산화 정도 평가 결과, 검체간 큰 변동성으로 인해 유의미한 억제 효과는 관찰되지 않았음.
[B1871013] 진행성 고형암 환자 대상 SKI-606 용량증량 시험								
1상	3160A1-102-JA	일본인 대상 용량증량 MTD 평가	공개	일본인 진행성 고형암 환자 25명	식후 경구투여 : 보수티닙 100, 200, 300, 400mg QD	8주기 (24주)	안전성: DLT (AEs, 실험실 검사, ECGs 등) 유효성: OS, PFS 등	-100~400mg 단회 경구투여 시 보수티닙의 Cmax 및 AUC는 선형적으로 증가하였고 Tmax는 4~6h이었음. -주요 TEAE는 설사(60.0%)였고 5명에서 최소 1건의 SAE, 4명에서 투여중단 AE가 발생하였음. MTD는 400mg으로 확인되었음.
[B1871006] 필라델피아 양성 백혈병 대상 보수티닙(SKI-606) 평가를 위한 1/2상 임상시험								
1/2상	3160A4-200-WW	안전성 유효성 MTD 평가	공개	Ph+ CML 또는 ALL 환자 570명	part 1 용량증량 -보수티닙 400, 500, 600mg QD part 2 -보수티닙 500mg QD (600mg까지 증량 가능)	52주~PK		-큰 변동성과 소규모 인원의 한계 점이 있으나 일반적으로 Cmax, AUC _T 는 용량에 따라 증가하는 양상을 보임.

• 내인성 PK

- (신기능) 중등도 및 중증 신장장애의 경우 보수티닙 노출도(AUC, Cmax)가 증가하였음.

∴ 중등도 및 중증 신장장애 환자에서 보수티닙 용량조절(중등도: -100mg, 중증: -200mg).

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[B1871020] 신장장애 및 건강한 성인 대상 보수티닙 단회 투여 시 약동학적 특성 평가								
1상	-	신장장애	공개	건강한 성인 8명	식후 경구투여 : 단회	PK: Cmax,		-신장장애 환자의 Tmax(4h~6h), t1/2

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과												
		PK 평가	평행	신장에[CrCL; mL/min] (CML 환자 x) 경증(>50, ≤80): 8명 중등증(≥30, ≤50): 10명 중증(<30): 8명	보수티닙 200mg		Tmax, t1/2, AUC _T , AUC, CL/F, V _z /F, 혈장단백결합 안전성: AEs, 실험실 검사, ECGs 등	(55.27h~56.93h)는 건강인의 Tmax (5h), t1/2(53.58h)와 유사하였음. -건강인 대비 보수티닙 Cmax 및 AUC 최소제곱 기하평균비(90%CI): 중등도 및 중증 신장에 환자의 전신 및 피크 노출 증가함. <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>C_{max}</th> <th>AUC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>경증</td> <td>78.36% [56.07, 109.51]</td> <td>101.83% [71.75, 144.52]</td> </tr> <tr> <td>중등증</td> <td>128.36% [93.44, 176.32]</td> <td>135.02% [98.53, 185.01]</td> </tr> <tr> <td>중증</td> <td>133.59% [95.59, 186.68]</td> <td>159.76% [115.52, 220.92]</td> </tr> </tbody> </table> -혈장단백결합율은 91.9~96.0%으로 구간 유사하였고 농도 의존성은 관찰되지 않았음. -모든 AEs는 경증 또는 중등도였고 임상검사, 활력징후, ECG 이상소견은 없었음.		C _{max}	AUC	경증	78.36% [56.07, 109.51]	101.83% [71.75, 144.52]	중등증	128.36% [93.44, 176.32]	135.02% [98.53, 185.01]	중증	133.59% [95.59, 186.68]	159.76% [115.52, 220.92]
	C _{max}	AUC																		
경증	78.36% [56.07, 109.51]	101.83% [71.75, 144.52]																		
중등증	128.36% [93.44, 176.32]	135.02% [98.53, 185.01]																		
중증	133.59% [95.59, 186.68]	159.76% [115.52, 220.92]																		

- (간기능) 간대사 경로는 보수티닙 제거의 주요 역할을 담당하므로 정상 간기능 대비 간장애 환자에서 보수티닙의 AUC 및 Cmax의 증가가 관찰되었고 대사 감소에 따라 반감기가 연장되었음. 다만 Cmax는 경증>중등증>중증 순으로 관찰되었는데 이는 간장애가 심화됨에 따른 생체이용률 감소로 추정되며, 간에서의 대사 감소 효과와 중첩되어 AUC는 경증~중증 코호트간 유사하였음.

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과																													
[B1871003] 만성 간장애 및 건강한 성인 대상 보수티닙 단회 투여 시 약동학적 특성 평가																																					
1상	3160A4-1111-EU	간장애 PK 평가	공개 단회 비무작위 평행	건강한 성인 9명 만성 간장애 18명 (CML 환자 x) Child-Pugh A: 6명 Child-Pugh B: 6명 Child-Pugh C: 6명	식후 경구투여 : 보수티닙 200mg	단회	PK: Cmax, Tmax, t1/2, AUC _T , AUC, CL/F, V _z /F, 혈장단백결합 안전성: AEs, 실험실 검사, ECGs 등	-건강인 대비 간장애 환자에서 보수티닙의 Cmax 및 AUC는 각각 1.5~2.4배, 1.9~2.3배 증가하였음(하단 표 15). -혈장 대사체(M2, M5) 비율은 간기능 저하에 따라 감소함. <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">M2</th> <th colspan="2">M5</th> </tr> <tr> <th>C_{max}</th> <th>AUC_T</th> <th>C_{max}</th> <th>AUC_T</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>건강인</td> <td>0.25</td> <td>0.19</td> <td>0.40</td> <td>0.20</td> </tr> <tr> <td>CP-A</td> <td>0.10</td> <td>0.06</td> <td>0.20</td> <td>0.08</td> </tr> <tr> <td>CP-B</td> <td>0.11</td> <td>0.03</td> <td>0.18</td> <td>0.04</td> </tr> <tr> <td>CP-C</td> <td>0.10</td> <td>0.02</td> <td>0.23</td> <td>0.04</td> </tr> </tbody> </table> -혈장단백결합율은 94.2~96.6%으로 구간 유사하였고 농도/시간 의존성은 관찰되지 않았음. -TEAEs: 발생비율은 건강인 22%, CP-A 17%, CP-B 67%, CP-C 100%였으며 주요 TEAE는 QTc 연장(37.0%), 오심(11.1%), 구토(7.4%)였고 SAE 또는 사망은 없었음. -QTc>450ms로 정의된 TEAE 빈도는 간기능이 저하될수록 증가하였음. 60ms를 초과하는 변화는 관찰되지 않았으며 보수티닙 혈장 농도와 관련은 없었음.		M2		M5		C _{max}	AUC _T	C _{max}	AUC _T	건강인	0.25	0.19	0.40	0.20	CP-A	0.10	0.06	0.20	0.08	CP-B	0.11	0.03	0.18	0.04	CP-C	0.10	0.02	0.23	0.04
	M2		M5																																		
	C _{max}	AUC _T	C _{max}	AUC _T																																	
건강인	0.25	0.19	0.40	0.20																																	
CP-A	0.10	0.06	0.20	0.08																																	
CP-B	0.11	0.03	0.18	0.04																																	
CP-C	0.10	0.02	0.23	0.04																																	

• 외인성 PK

- (식이영향) 공복 대비 식후 노출도(AUC, Cmax)가 증가하였고 캡슐 및 정제간 음식물에 의한 PK 특성은 유사하였음. 이후 2상 및 3상 임상시험에서 보수티닙은 음식물과 함께 복용하였음.

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[B1871021] 건강한 사람 대상 SKI-606 단회 경구투여 시 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학적 특성을 평가하기 위한 용량증량 시험								
1상	3160A1-103-EU	SAD 공복vs고지방식이	무작위 이중눈가림 위약대조	건강한 성인 55명	100mg 캡슐제 -공복 경구투여 : 보수티닙 200mg, 400mg -식후 경구투여 : 보수티닙 200mg, 400mg, 600mg, 800mg	단회	-PK: Cmax, Tmax, t1/2, AUC _T , AUC, t _{lag} , CL/F, V _z /F, MRT -안전성: AEs, 실험실 검사, ECGs 등	-식후 200-800mg 범위에서 노출도는 선형적으로 증가함. Tmax 6시간, 평균 반감기는 32~39시간이었음. -소변 배설 1%, 혈장 내 주요 대사체 M5(22~74%), M2(5~17%), M6(<10%). -TEAEs: 74.5%(41/55), 대부분 경증~중등도로 위장관계(58.5%), 신경계(41.5), 전신(32%) 사례가 관찰됨. - 공복 대비 식후에 보수티닙 노출도 증가(200mg: Cmax 2.52배, AUC 2.28배 / 400mg: Cmax 1.42배, AUC 1.54배). -공복 투여 시 TEAEs로 인해 400mg 이후 증량 중단하였으나 식후 복용 시 최대 600mg까지 내약성 개선되었음.
[B1871025] 건강한 사람에서 공복/고지방식후 보수티닙 단회투여 시 상대 생체이용률 및 약동학 평가								
1상	3160A4-1110-US	공복vs고지방식이 PK 평가	공개 무작위 단회 2주기 교차	건강한 성인 남성 24명	-공복 보수티닙 100mg 정제 x4 -고지방식후 보수티닙 100mg 정제 x4	단회 (10일 휴약)	PK : Cmax, Tmax, t1/2, AUC _T , AUC, CL/F, V _z /F, λ _z	- 공복 대비 식후에 보수티닙 노출도 증가(Cmax 1.8배, AUC 1.7배). - Tmax 6시간, 군 간 차이 없었음. - CL/F : 공복 369L/h, 식후 204L/h - t1/2 : 공복 35.5h, 식후 32h ∴유의한 식이영향 관찰.

- (약물 상호작용)

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[B1871022] 건강한 성인 대상 보수티닙 단회 및 케토코나졸 반복 병용투여 시 약동학적 상호작용 평가								
1상	3160A4-104-US	DDI	공개 무작위 2주기-2열 교차	건강한 성인 남성 24명	공복 경구투여 - 단독:보수티닙 100mg 1회 - 병용: D-1-D4 케토코나졸 400mg QD + D1 보수티닙 100mg 1회	단회 (13일 휴약)	PK: Cmax, Tmax, t1/2, AUC, AUC _T , t _{lag} , CL/F, V _z /F	-보수티닙 단독 투여 대비 보수티닙 -케토코나졸 병용투여 시 Cmax 5.2배, AUC _T 7.6배, AUC 8.6배 증가하였고 CL/F 9배 감소하여 평균 반감기가 46.2h에서 69.0h로 연장되었음. Tmax는 6시간으로 동일하였음. -보수티닙은 CYP3A 기질로서 강력한 CYP3A 억제제 케토코나졸 병용 시 약물 상호작용이 있음.
[B1871026] 건강한 사람 대상 보수티닙 단회 용량증량 및 케토코나졸 반복 병용투여 시 안전성, 내약성 및 약동학적 특성 평가								
1상	3160A4-1114-EU (3160A4-104-US 연장시험)	DDI, PK/PD	무작위 이중눈가림 의뢰자-눈 가림해제 위약대조 용량증량	건강한 성인 남성 48명	식후 경구투여 : D-1 케토코나졸 400mg QD D1 케토코나졸 400mg QD + 보수티닙 100~600mg QD D2-D4 케토코나졸 400mg QD	5일	PK: Cmax, Tmax, t1/2, AUC ₀₋₂₄ , AUC _{last} , AUC _∞ , CL/F, V _z /F 안전성: AEs, 실험실 검사, ECGs 등	-케토코나졸 반복 + 보수티닙 단회 병용투여 시 보수티닙 대사 억제로 인한 Cmax 및 AUC 증가함. 보수티닙의 노출도는 100~600mg 용량범위에서 선형 및 용량 비례적으로 증가하였음. -보수티닙 600mg 용량까지 케토코나졸 병용 시 내약성 확인됨.

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[B1871023] 건강한 사람에서 리팜핀과 보수티닙 병용투여 시 보수티닙의 약동학에 미치는 영향 평가								
1상	3160A4-1106-US	DDI	공개 비무작위	건강한 성인 남성 24명	-D1 보수티닙 100mg 정제 x5 식후 경구투여 -D8~D17 리팜핀 600mg QD 공복 경구투여 -D14 보수티닙 100mg 정제 x5 식후 경구투여	-	PK: Cmax, Tmax, t1/2, AUC, AUC _T , CL/F, Vz/F, λ _z 안전성: AEs, 실험실 검사, ECGs 등	-보수티닙 단독 대비 보수티닙-리팜핀 병용 투여 시 Tmax(6h→3h), t1/2(34h→20h)이 단축되었고 Cmax 14%(112ng/mL vs 16ng/mL), AUC 6%로 감소하였음. -보수티닙은 CYP3A의 기질로서 강력한 CYP3A 유도제 리팜핀 병용 시 약물 상호작용이 있음. -대사체 M5 및 M2 노출도 또한 병용투여 시 감소하였음(Cmax 각각 52%, 89% 및 AUC 26%, 40%).
[B1871002] 건강한 사람에서 란소프라졸과 보수티닙 병용투여 시 보수티닙의 약동학에 미치는 영향 평가								
1상	3160A4-1108-US	DDI	공개 비무작위	건강한 성인 남성 24명	공복 경구투여: -D1 보수티닙 100mg 정제 x4 -D14 란소프라졸 60mg -D15 보수티닙 100mg 정제 x4 + 란소프라졸 60mg	-	PK: Cmax, Tmax, t1/2, AUC, AUC _T , CL/F, Vz/F, λ _z 안전성: AEs, 실험실 검사, ECGs 등	-보수티닙 단독 대비 보수티닙-란소프라졸 병용 투여 시 t1/2(31h→37h)이 연장되었고 CL/F가 증가함(237L/h→330L/h). -보수티닙의 Cmax, AUC _T , AUC에 대한 최소제곱 기하평균비는 각각 54%, 68%, 74%로 병용 시 노출도가 감소하였음. 이는 위장관 pH 증가에 따른 보수티닙의 용해도 감소 및 흡수 감소를 시사함.
[B1871041] 건강한 성인 대상 중등도 CYP3A 억제제(아프레피탄트) 단회 경구투여 시 보수티닙에 미치는 영향 평가								
1상	-	DDI	공개 무작위 단회 2주기 교차	건강한 성인 20명	식후 경구투여: 보수티닙 100mg x5 ± 아프레피탄트 125mg	단회	Cmax, Tmax, AUC _{last} , AUC _{inf} , t1/2, CL/F, Vz/F	-Cmax 및 AUC _{inf} 는 보수티닙 단독 대비 보수티닙-아프레피탄트 병용 시 높았음(Cmax 199.18%, AUC _{inf} 152.86%). -t1/2는 단독 27.79h, 병용 25.99h이었고 Tmax는 단독 4.15h 및 병용 6.02h이었음.
[B1871043] 건강한 성인 대상 보수티닙 단회 경구투여 시 다비가트란에 텍실레이트메실산염의 약동학에 미치는 영향 평가								
1상	-	DDI	공개 무작위 단회 2주기 교차	건강한 성인 27명	식후 경구투여: -다비가트란에 텍실레이트메실산염 150mg -보수티닙 상용 정제 100mg x5 투여 1시간 후 다비가트란에 텍실레이트메실산염 150mg	단회	Cmax, Tmax, AUC _{last} , AUC _{inf} , t1/2, CL/F, Vz/F	-다비가트란 단독 대비 보수티닙-다비가트란 병용 시 Cmax는 약간 낮았고(129.8ng/mL vs 114.1ng/mL), AUC _{inf} 는 유사하였음(1182ng-hr/mL vs 1186ng-hr/mL). AUC _{inf} 는 생동범위(80-125%) 이내였으며 Cmax는 90%CI 하한을 근소하게 벗어난 수준이었음(89.70%[77.83, 103.39]). -t1/2는 단독 8.58h, 병용 8.44h이었고 Tmax는 단독 2.99h, 병용 3.99h이었음.

● 심혈관계 영향(PD)

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[B1871001] 건강한 성인 대상 보수티닙 단회 투여 시 심장 재분극에 미치는 영향을 평가하기 위한 위약-목시플록사신 대조 교차시험								
1상	3160A4-105-US	PK/PD - QTc	무작위 이중눈가림 교차	건강한 성인 60명	<Part A> 3주기 식후 단독투여 -보수티닙 500mg or	단회 (최소 14일 휴약)	-ECG: QTcB, QTcN, QT, QTcI -PK: Cmax,	<ECG 평가> -보수티닙 단독 및 보수티닙+케토코나졸 투여군에서 QTcN 간격 >450ms 또는 변화량 >30ms인 경우는 없었음.

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
					-위약 or -목시플록사신 400mg <Part B> 2주기 식후 병용투여 -보수티닙 500mg + 케토코나졸 400mg or -위약 + 케토코나졸 400mg		Tmax, t1/2, AUC _T , AUC, CL/F, V _z /F	-QTcF 평가 시 목시플록사신+위약 투여군에서 QTcF 변화량의 90%CI 하한값은 모든 시점(3~8h)>5ms로 감수성이 확인되었음. <PK> -보수티닙 단독 대비 보수티닙+케 토코나졸 병용 투여 시 Cmax 및 AUC는 각각 2.9배, 6.5배 증가하였 고 평균 CL/F는 6.4배 감소하였음. Tmax는 단독 5시간 vs 병용 8시간 이었음.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 이전요법에 내성/불내약성인 만성기, 가속기, 급성기의 필라델피아염색체 양성 만성골수성백혈병

단계	시험번호	대상자	투여군
1/2상	B1871006 (200-WW)	✓ CP-CML 환자로서 · 2차요법(이매테닙 치료이력, n=288) · 3차요법(이매테닙 및 최소 1개의 다른 TKI[닐로티닙 또는 다사티닙] 치료이력, n=118) · 4차요법(이매테닙, 닐로티닙, 다사티닙 모두에 대한 치료이력, n=3) ✓ 이외 AP CML + BP CML + ALL (n=164)	part 1: 400, 500, 600mg part 2: 500mg
-	B1871040	B1871006, B1871008의 연장 임상	
4상	B1871039	이전 TKI 치료 경험이 있는 Ph+ CML 환자 대상 보수티닙 500mg QD 안전성·유효성 평가	

- 새로 진단된 만성기 필라델피아염색체 양성 만성골수성백혈병

단계	시험번호	대상자	투여군
3상	B1871053 (AV001)	새로 진단된 CP CML 536명 (한국인 포함)	보수티닙 400mg QD vs 이매테닙 400mg QD
3상	B1871008 (3000-WW)	새로 진단된 Ph+ CP CML 536명	보수티닙 500mg QD vs 이매테닙 400mg QD
2상	B1871048	새로 진단된 CP CML 일본인 60명	보수티닙 400mg QD

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

*약어: 혈액학적 반응(HR); complete HR(CHR) / 분자학적 반응(MR); major MR(MMR) / 세포유전학적 반응(CyR); complete CyR(CCyR), partial CyR(PCyR), CCyR+PCyR=major CyR(MCyR)

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[B1871006] 필라델피아 양성 백혈병 대상 보수티닙(SKI-606) 평가를 위한 1/2상 임상시험								
1/2상	3160A4-200-WW	MTD 안전성 유효성	공개 다기관 단일군	Ph+ CML 또는 ALL 환자 570명 <11개 코호트> -CP 2 nd 이매테닙 내성 -CP 2 nd 이매테닙 불내약성 -CP 3 rd 이매테닙 내성/불내약성 및 다사티닙 불내약성 -CP 3 rd 이매테닙 내성/불내약성 및 닐로티닙 내성 -CP 3 rd 이매테닙 내성/불내약성 및 닐로티닙 불내약성 또는 CP 이매테닙/다사티닙/닐로티닙 내성/불내약성(CP 3 rd) -AP 2 nd 이매테닙 내성/불내약성 -AP 이매테닙 내성/불내약성, 다사티닙 및/또는 닐로티닙 내성/불내약성 -BP 2 nd 이매테닙 내	part 1 용량증량 -보수티닙 400, 500, 600mg QD part 2 - 보수티닙 500mg QD (600mg까지 증량 가능)	52주~	<1차> 이매테닙 내성 CP2L 환자의 24주 MCyR <2차> -이매테닙 불내약성 CP2L 환자의 24주 MCyR -CP2L 환자의 MCyR 도달기간 및 지속기간 -CHR 도달기간 및 지속기간 -CP3L 환자의 MCyR -OS, PFS -AP, BP, ALL 환자의 CHR -이매테닙 내성 AP, BP 환자의 OHR -CP2L 환자의 MMR -AP/BP 전환 등	- part 1: 18명 등록. 400-600mg 범위에서 용량증량 시 600mg 투여 시 관찰된 DLT(3등급 발진) 및 임상적으로 유의한 2등급 AEs (ALT 증가, 설사)에 근거하여 500mg을 part 2 시작용량으로 설정함. - part 2: 하단 검토사항(6.5.7, 6.5.8) 참조

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
				성/불내약성 -BP 이매티닙 내성/ 불내약성, 다사티닙 및/또는 닐로티닙 내성/불내약성 -Ph+ ALL 이매티닙 내성/불내약성 및/또는 다사티닙/닐로티닙 내성/불내약성				
[B1871053] 새로 진단된 만성기 필라델피아 양성 만성골수성백혈병 성인 환자 대상 보수티닙 및 이매티닙 비교 평가								
3상	AV-001 [EFCORE]	안전성 유효성	공개 무작위 다기관 우월성	6개월 이내 세포유전학적으로 최초 진단된 CP CML 성인 환자 536명 (1:1) - Ph+/- 모두 가능 - 이전 치료이력 x - 6개월 내 히드록시우레아 또는 아나그렐리드 치료는 허용	식후 경구투여 -보수티닙 400mg QD -이매티닙 400mg QD	48주~	<1차> Ph+ 12개월(48주) MMR <2차> - 18개월 MMR - MMR 지속기간 - 12개월 CCyR - EFS - OS 등	- 하단 검토사항 (6.5.7, 6.5.8) 참조

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[B1871008] 새로 진단된 만성기 필라델피아 양성 만성골수성백혈병 성인 환자 대상 보수티닙 및 이매티닙 비교 평가								
3상	3160A4-3000-WW	안전성 유효성 (이매티닙 대비 우월성)	공개 무작위 다기관	6개월 이내 세포유전학적으로 최초 진단된 Ph+ CP CML 성인 환자 502명 (1:1) - 이전 치료이력 x - 6개월 내 히드록시우레아 또는 아나그렐리드 치료는 허용	1일 1회 식후 경구투여 -보수티닙 500mg (300-600mg, or <300mg) -이매티닙 400mg (300-600mg)	-	<1차> 1년 CCyR <2차> 1년 MMR, DOR(CCyR, MMR, CHR), AP/BP 전환 소요기간 등	-1년 시점 CCyR 비율이 보수티닙 치료군 70.0%(175/250, 95% CI 64.3-75.7), 이매티닙 치료군 67.9%(171/252, 95% CI 62.1-73.6)으로 수치상 개선되었고 통계적 유의성은 확보되지 않았음(p=0.601). 누적 CCyR 비율은 보수티닙 78.8% vs 이매티닙 74.6%였음(p=0.265). -1년 시점 MMR : 보수티닙 치료군 39.2%(98/250, 95% CI 33.1-45.3)으로 이매티닙 치료군 26.2% (66/252, 95% CI 20.8-31.6) 대비 개선된 MMR 비율을 나타냄(p=0.002). 누적 MMR 비율은 보수티닙 47% vs 이매티닙 32%였음(p<0.001). -1년 시점 CMR : 보수티닙 10%(25/250) vs 이매티닙 2.4%(6/252) -AP/BP 전환 : 1년 추적관찰 결과(치료기간 중앙값 14개월) 보수티닙 4건(1.6%) vs 이매티닙 10건(4.0%) -무사례생존율(EFS) : 보수티닙 11건 vs 이매티닙 18건

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								*발생사례 : 사망, AP/BP 전환, CHR이 없는 WBC 증가(최소 1개월 간격 2배 증가, 2주 동안 WBC >20x10 ⁹ /L 유지로 정의), 최소 4주 간격 2회 평가로 확인된 CHR 또는 CCyR의 소실 -전체생존율(OS) : 보수티닙 4건 vs 이매티닙 10건. 1년 OS에 대한 Kaplan-Meier 추정치는 보수티닙 99.6%, 이매티닙 96.8%. -CCyR 도달기간 중앙값 : 보수티닙 12.9주(95% CI 12.6, 13.4) vs 이매티닙 24.6주(95% CI 24.3, 25.6) -MMR 도달기간 중앙값 : 보수티닙 37.14주(95% CI 36.14, 48.29) vs 이매티닙 72.29주(95% CI 61.14, NA)

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[B1871007] 필라델피아 양성 백혈병 일본인 환자 대상 SKI-606 단독요법 평가								
1/2상	3160A4-2203-JA	MTD 안전성 유효성	공개 다기관 단일군	이전 이매티닙 등 TKI 치료 이력이 있는 Ph+ CML 일본인 환자 - part 1 : 17명 - part 2 : 46명	part 1 용량증량 -보수티닙 400, 500, 600mg QD part 2 -보수티닙 500mg QD (600mg까지 증량 가능)	52주~	<1차> 이매티닙 내성 CP2L 환자의 24주 MCyR <2차> -MCyR 지속기간 및 도달기간 -CHR 지속기간 및 도달기간 -CP3L 대상 MCyR 비율, 지속기간, 도달기간, OS, PFS, OHR 등	<part 1> - 24주 MCyR 42.9%(400mg), 57.1%(500mg), 33.3%(600mg) - 일본인 대상 보수티닙 400-600mg 투여 시 비일본인 집단과 상응하는 PK 특성 관찰되었음. <part 2> - 이매티닙 내성/불내약성 CP2L 28명 : 24주 MCyR 35.7% - 이매티닙 내성/불내약성 AP/BP CML 7명: 24주 누적 MCyR 42.9%, MCyR 도달기간 중앙값 5.0주, 96주 PFS 및 OS 비율 각각 21.4%, 42.8%. - CP3L 11명 : 24주 MCyR 18.2%, - 30% 이상 발생한 주요 AEs는 설사, 발진, 비인두염, 오심, 림프구감소, ALT 증가였음.
[B1871014] 진행성/전이성 유방암 환자 대상 보수티닙 평가								
2상	3160A2-201-WW	안전성 유효성	공개 다기관	재발/불응성의 진행성/전이성 유방암 환자 75명 - ITT군 : 1회 이상 투약 73명 - EE군 : 최소 14일 투약 후 중앙 평가 결과 64명	보수티닙 400mg QD	-	PFS, ORR 등	- 노출기간 중앙값 9.86주(3-77주) - 16주 시점 PFS 39.6%(ITT군), 43.3%(EE군) - PFS 중앙값 9.9주(ITT군), 14.7주(EE군) - 주요 TEAEs: 설사, 오심, 구토, 피로, 식욕부진, 무력, ALT 증가, AST 증가, 발진이었음. - SAEs 발생률 32.9%
[B1871009] 폐경후 국소진행성 또는 전이성 ER+/PGR+/ERBB2- 유방암 환자의 2차요법으로서 엑스메스탄 및 보수티닙 평가								
2상	3160A2-2206-	안전성 유효성	공개 다기관	폐경후 국소진행성 또는 전이성	엑스메스탄 25mg QD	-	PFS, ORR, OS, PK 등	- 300mg군에서 PR 1명(3.2%) - SD 17명(54.8%)

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	WW		2군	ER+/PGR+/ERBB2- 유방암 환자 42명	+보수티닙 300 or 400mg QD			- PFS 중앙값 12.3주
[B1871010] 폐경후 국소진행성 또는 전이성 ER+/PGR+/ERBB2- 유방암 환자의 1차요법으로서 레트로졸 및 보수티닙 평가								
2상	3160A2 -2207- WW	안전성 유효성	공개 다기관 2군	폐경후 국소진행성 또는 전이성 ER+/PGR+/ERBB2- 유방암 환자 16명	레트로졸 2.5mg QD+보수티닙 400mg QD	-	PFS, ORR, OS 등	- part 1 등록된 16명의 risk/benefit 평가 결과 유의성이 불충분하여 조기종료.
[B1871039] 이전 TKI 치료 경험이 있는 Ph+ CML 환자 대상 보수티닙 500mg QD 안전성·유효성 평가								
4상	-	안전성 유효성	공개 비무작위 단일군 다기관	이전 TKIs 치료에 실패한 CP/AP/BP Ph+ CML 환자 163명	보수티닙 500mg QD	-	CR, HR, MR, PFS, OS 등	- CP 2L/3L 52주 MCyR 76.5% - CP 4L 52주 MCyR 62.2% - AP 52주 OHR 75.0% - CP 최소 MMR 이상 71.8% - AP 및 BP로의 진행 사례 없음 - CP 4년 시점 OS 88.3%
[B1871040] B1871006, B1871008의 연장 임상								
-	-	장기투여 안전성 유효성	공개	B1871006, B1871008 임상시험대상자 820명	보수티닙 500mg QD	10년 추적 관찰	CR, HR, MR, PFS, OS 등	- 10년 시점 보수티닙 투여 지속한 환자 비율 17.7%, 10년 이상 지속 환자 비율 13.2% - 10년 시점 MCyR 달성 추정치 CP2L 65.3%, CP3L 55.3% - 10년 시점 MMR 달성 추정치 CP2L 63.4%, CP3L 70.0%
[B1871048] 새로 진단된 CP CML 일본인 대상 보수티닙 단독요법 안전성·유효성 평가								
2상	-	안전성 유효성	공개 단일군	새로 진단된 CP-CML 일본인 성인 환자 60명	보수티닙 400mg QD	-	12개월 시점 MMR, CCyR, EFS, OS 등	- 12개월 시점 MMR 55.0% (이매티닙의 historical data 25% 대비 단측검정 p<0.0001) - 12개월 시점 CCyR 80.0% - AP 및 BP로의 진행 사례 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- (PMAR218) 건강한 성인 집단약동학 분석
 - 대상자 : 1상 임상 8건의 건강한 성인 229명(교차 94명, 평행 135명).
 - 음식물의 영향으로 공복 대비 AUC 1.57배, Cmax 1.68배 증가되었고 간장애의 경우 정상 대비 AUC가 경증 2.03배, 중등증 1.81배, 중증 1.73배였고 Cmax는 경증 1.83배, 중등증 1.50배, 중증 1.15배였음.
- (PMAR219) 환자 집단약동학 분석
 - 100-US(고형압, 1상)/200-WW(CML, 1/2상)/3000-WW(CML, 3상) 대상자 903명
 - 연령, 체중, BSA, BMI, 성별, 인종, ECOG, CrCL, bilirubin, ALT, AST, albumin, 임상계획 등 활용가능한 공변량 중 임상적으로 일관된 영향을 미치는 요인은 없었음.
- (PMAR-EQDD-B187j) 환자 집단약동학 분석
 - PMAR219 연구의 PK 모델에 AV001 임상 결과를 업데이트함.
 - 보수티닙의 치료기간과 노출정도는 48주 MMR 달성에 통계적으로 유의한 예측인자였으며 보수티닙 노출도는 48주 CCyR 및 CHR 달성에 통계적으로 유의한 예측인자였음.
 - 1등급 이상의 설사, 오심, 구토 발생률은 사례 발생기간과 보수티닙 노출정도가 유의한 예측인자였고 1등급 이상의 발진, ALT/AST 증가 발생은 보수티닙 노출과 직접적인 노출-반응 관계로 통계적 유의성이 관찰되었음. 1등급 이상의 혈소판감소증 및 호중구감소증 발생은 보수티닙 노출정도와 역방향의 노출-반응 관계를 나타내었음.

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서

- 2012~2019 시판후 이상사례 수집 보고서 제출함.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

• 임상용량 설정 근거

- (2차 이상, 500mg) 진행성 고형암 환자 대상 용량증량 1상(100-US)에서 3등급 설사 및 발진이 DLT로 보고됨에 따라 MTD는 500mg으로 확립되었으며 위장관계 독성 발생률(30%)을 고려하여 400mg을 1/2상(200-WW)의 초기용량으로 선정함. 1/2상의 part 1에서 이전 요법에 내성/불응성인 CP CML 환자 대상 400mg, 500mg, 600mg 평가 시 600mg은 임상적으로 유의한 2등급 AE가 발생하였고 유의성의 조기 징후는 모든 용량군에서 관찰됨에 따라 part 2 및 보조 3상 임상(3000-WW)의 초기용량은 500mg으로 선정하였음.
- (1차, 400mg) 보조 3상 임상(3000-WW)에서 500mg/day 투여 시 높았던 조기 중단 및 AE 비율이 400mg/day로 감량했을 때 개선되며 유효성은 유지되는 결과가 관찰됨에 따라, 핵심 3상 임상(AV001)에서 시작용량은 400mg/day로 선정함. 3상에서 용량 증량한 비율은 17.2% (46/268)였음.

• 개별 임상 결과 요약

200-WW 임상 (CSR79850, B1871006)

- 목적 : (part 1) MTD 결정 / 용량별 MCyR 평가
(part 2) 2차요법으로써 이매티닙 내성 CP CML 환자의 MCyR 평가
- 시험대상자 : Ph+ 2차 이상의 이매티닙 내성/불내약성 CP, AP, BP CML 546명 (+ ALL 24명)
 - 연령 중앙값 53.0세(18-91세), 65세 미만 79.1%, 여성 47.4% 및 남성 52.6%, 아시아인 20.0%
 - 이전 치료이력 : 이매티닙 100%(내성 74.0%, 불내약성 26.0%), 다사티닙 25.8%, 닐로티닙 10.2% 등
- 투여방법 : part 1 보수티닙 400>500>600mg QD / part 2 보수티닙 500mg QD(~600mg)
- 노출기간 : 전체 모집단 중앙값 11.13개월(범위 0.03-96.32)
CP 2L 25.59개월, CP 3L 8.62개월, AP 10.20개월, BP 2.78개월
- 추적관찰기간 : 중앙값 32.15개월(0.26-96.32개월) / CP 2L 43.78개월, CP 3L 30.59개월
- 1차 평가변수 : CP CML 환자의 24주 시점 MCyR(=CCyR+PCyR) / AP, BP CML 환자의 CHR, OHR
- 2차 평가변수 : CP CML 환자의 MCyR, CP/AP/BP CML 환자의 CHR, MCyR 및 CHR 지속기간, MCyR 및 CHR 달성 소요기간, PFS, OS 등
- 유효성 평가

[CP-2L]

- (1차) 24주 시점의 반응 평가 기록이 있는 이매티닙 내성을 나타내는 CP 2L(182명) 대상 MCyR 달성비율=35.7%(65/182, 95% CI 28.8-43.1, 단측 p<0.001)로 귀무가설(귀무[p0]=23%, 대립[p1]=33%)이 기각되어 1차 목적이 충족되었음. 이매티닙 불내약성을 나타내는 CP 2L(80명) 대상 MCyR 달성비율=30.0%(24/80, 95% CI 20.3-41.3, 단측 p=1.00).
- 5년간의 추적관찰 결과 대상자의 약 40%가 보수티닙 치료를 유지하고 있었고, 이매티닙 내성 환자의 58.8% 및 이매티닙 불내약성 환자 61.3%에서 MCyR이 지속되었음(CCyR 48.4%, 52.5%). 5년간 질병 진행 또는 사망은 각각 23.1%, 10.1%이었음.
- 무진행생존율(PFS) : 중앙값 미도달, Kaplan-Meier 추정치는 5년 72.5%였음.
- 전체생존율(OS) : 중앙값 미도달, Kaplan-Meier 추정치는 5년 83.1%였음.
- AP/BP 전환 : 전환 비율은 보수티닙 투여받은 CP 2L 환자의 3.8%(11/288, 이매티닙 내성 10명/불내약성 1명)였음.
- 유전자 변이에 따른 반응분석 : CP 2L 환자 중 최소 1개 이상의 돌연변이가 관찰된 79명 중 44명에서 MCyR, 65명에서 CHR이 달성되었음. 다사티닙 내성에 관여하는 F317L이 관찰된 4명 모두에서 CHR이 달성되었고 3명은 CCyR로 개선되었음. 닐로티닙 내성에 관여하는 돌연변이(Y253H, E255V/K, F359V)가 있는 16명에서 CHR 달성비율 80% 및 MCyR 달성비율 56.3%가 확인되었음.

[CP-3L]

- 24주 시점의 반응 평가 기록이 있는 CP 3L(108명) 대상 MCyR 달성비율=25.9% (29/112, 90% CI 18.1-35.0; CCyR 13.4%).
- 4년간의 추적관찰 결과 대상자의 약 25%가 보수티닙 치료를 유지하고 있었고, 40.2%에서 MCyR이 지속되었음(CCyR 32.1%). 5년간 질병 진행 또는 사망은 다사티닙 내성 환자 23.7%, 다사티닙 불내약성 환자 16.0%, 닐로티닙 내성 환자 34.6%, 닐로티닙 불내약성 및 4차요법 환자 40.0%에서 보고되었음.
- 무진행생존율(PFS) : 중앙값 미도달, Kaplan-Meier 추정치는 4년 65.1%였음.
- 전체생존율(OS) : 중앙값 미도달, Kaplan-Meier 추정치는 4년 77.0%였음.
- 유전자 변이에 따른 반응분석 : CP 3L 환자 중 최소 1개 이상의 돌연변이가 관찰된 39명 중 11명에서 MCyR, 26명에서 CHR이 달성되었음. 다사티닙 내성에 관여하는 F317L이 관찰된 8명 중 4명이 CHR, 1명이 MCyR을 달성하였음. 닐로티닙 내성에 관여하는 돌연변이(Y253H, E255V/K, F359V)가 있는 11명에서 CHR 달성비율 72.7% 및 MCyR 달성비율 45.5%가 확인되었음. 강력한 내성을 유도하는 T315I 돌연변이가 관찰된 7명 중 각 1명씩 CHR 도달 또는 유지하였음.

[CP-4L]

- 3명의 환자가 이매티닙, 다사티닙, 닐로티닙 모두 투여받은 이력이 있고 내성 또는 불내약성을 나타내었음. 3가지 TKI에 내성을 보였던 1명은 보수티닙 2주 투여 후 CHR을 달성하였으나 24주 시점에 불충분한 치료반응을 보여 치료를 중단하였음. 3등급 피부독성으로 인해 24-39일 정도의 짧은 투여에도 불내약성을 보였던 1명은 PCyR이 있는 상태에서 보수티닙을 투여하고 24주 이내 CCyR 및 CMR을 달성하였으며 보수티닙 투여를 2.76년간 지속하였음. 나머지 1명은 3주 미만으로 투여받고 반응이 나타나지 않아 중단하였음.

[AP/BP]

- 48주까지 OHR(전체 혈액학적 반응; 완전반응(CHR), 백혈병의 증거없음(NEL), 만성기로의 복귀(RCP), 일부 미미한 HR을 포함)
 - AP 환자 대상 56.9%(41/72), BP 환자 대상 28.3%(17/60)
 - AP 환자의 지속기간 중앙값은 207주였고 Kaplan-Meier 추정치는 4년 52.0%였으며 BP 환자의 지속기간 중앙값은 32.0주였고 Kaplan-Meier 추정치는 4년 19.0%였음.
- 무진행생존율(PFS) : AP 환자의 PFS 중앙값은 22.1개월이며 Kaplan-Meier 추정치는 4년 40.8%였음. BP 환자의 PFS 중앙값은 4.4개월이며 Kaplan-Meier 추정치는 4년 7.0%였음.
- 전체생존율(OS) : AP 환자의 OS 중앙값은 도달하지 않았으며 Kaplan-Meier 추정치는 4년 58.4%였음. BP 환자의 OS 중앙값은 10.9개월이었고 Kaplan-Meier 추정치는 4년 8.3%였음.

AV001 임상

- 목적 : b2a2 및/또는 b3a2 전사체와 베이스라인 BCR-ABL 복제수>0이 소견된 Ph+ CP CML을 새로 진단받은 환자 대상 보수티닙 및 이매티닙 투여 시 12개월(48주) 시점의 MMR 비교 평가
- 시험대상자 : 6개월 내 새로 진단된 CP CML 성인 환자 536명 (Ph+/-)
 - mITT군 : Ph+ CP CML 487명 (보수티닙 246명 vs 이매티닙 241명)
 - 연령 중앙값 53.0세(18-84세), 65세 미만 81.5%, 여성 43.1% 및 남성 56.9%, 아시아인 12.3%
- 투여방법 : 식후 / 보수티닙 400mg QD, 이매티닙 400mg QD
- 노출기간 : 중앙값, 보수티닙 55.10개월(0.3~60.1), 이매티닙 55.03개월(0.7~56.8)
- 추적관찰기간 :
- 1차 평가변수 : b2a2 및/또는 b3a2 전사체와 베이스라인 BCR-ABL 복제수>0이 소견된 Ph+ CP CML을 새로 진단받은 환자(mITT군) 대상 보수티닙 vs 이매티닙의 12개월 시점 MMR 비율 비교
- 2차 평가변수 : 18개월 MMR, MMR 지속기간, 12개월 CCyR, EFS, OS 등

- 유효성 평가

- (1차) 12개월 시점 MMR 비율은 이매티닙 36.9%(n=89, 95% CI 30.8-43.0) 대비 보수티닙 47.2%(n=116, 95% CI 40.9-53.4)에서 통계적으로 유의하게 개선되었음(p=0.0100).
+ 연령, 인종, 성별, Sokal risk group, 지역(1;북미+서유럽, 2;동유럽+남미, 3;그외) 하위분석 시 유사한 양상 관찰되었음.
- MMR 지속기간 : 중앙값 미도달 / HR 1.09(95% CI 0.49, 2.44)
- MMR 도달기간 : 중앙값, 보수티닙 36.1주 vs 이매티닙 47.7주, HR 1.32
- 12개월 CCyR : 보수티닙 77.2%(95%CI 72.0, 82.5) vs 이매티닙 66.4%(95%CI 60.4, 72.4)로 통계적으로 유의한 개선이 관찰되었음(p=0.0037).
- CCyR 지속기간 : 중앙값 미도달 / HR 0.39(95% CI 0.14-1.13).
- CCyR 도달기간 : 중앙값, 보수티닙 24.0주 vs 이매티닙 24.3주, HR 1.35
- 무사례생존율(EFS) : 보수티닙 17명(6.9%) vs 이매티닙 25명(10.4%), HR 0.64(95%CI 0.35, 1.17)
- 전체 생존율(OS) : 보수티닙 12명(4.9%) vs 이매티닙 14명(5.8%), HR 0.80(95%CI 0.37, 1.73)
- AP/BP 전환 : 2년 추적, 보수티닙 6명(2.4%) vs 이매티닙 7명(2.9%), HR 0.84(95%CI 0.29, 2.45)

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

• Ph+ 백혈병 환자 통합 분석 (n=1372)

- 인구학적 특성

- 남성 55.9%/여성 44.1%, 백인 64.7%, 아시아인 25.7%, 만 65세 미만 77.5%
- CP CML 86.9%, AP CML 6.6%, BP CML 4.8%, ALL 1.7%
- 이전 TKIs 치료이력 : 0개 42.0%, 1개 35.3%, 2개 17.6%, 3개 5.1%

- TEAEs : 약물 관련 TEAE 97.4% 및 3등급/4등급 TEAE 77.1% 발생.

- **≥20% TEAEs:** 설사(80.2%), 오심(41.2%), 혈소판감소증(34.3%), 구토(33.6%), 발진(29.3%), ALT 증가(27.7%), 빈혈(26.8%), 발열(23.2%), AST 증가(22.3%), 복통(21.8%), 피로(20.4%), 두통(20.1%)
- **≥5% 3-4등급 TEAEs:** 혈소판감소증(17.4%), ALT 증가(13.6%), 설사(9.8%), 호중구감소증(9.6%), 리파제 증가(7.5%), AST 증가(6.1%), 빈혈(5.7%)

- SAEs : 발생률 40.5%(556명).

- **≥2% SAEs:** 흉막삼출(4.2%), 폐렴(4.0%), 발열(2.8%), 설사(2.2%)

• 안전성 결론 : 보수티닙의 안전성 프로파일에 대한 장기 추적관찰 결과, 일시중단, 용량감소 및 의료요법을 통해 관리가 가능하였음.

- 이전 치료경험이 있는 CP/AP/BP CML 환자에서 내약성은 양호하였고 가장 빈번한 TEAE는 위장관계 사례(설사, 구역, 구토)였고 골수억제, 감염, 발진 및 간기능 이상 사례 등이 보고되었음.
- 새로 진단된 CML 환자에서 이매티닙과 보수티닙의 AE 프로파일은 뚜렷이 구분되었음. 보수티닙은 혈소판 감소증, 설사, 복통, 변비, 발열, ALT/AST 증가, 리파제 증가, 아밀라제 증가, 두통, 호흡곤란, 발진, 소양증의 발생률이 더 높았으며 이매티닙은 호중구감소증, 백혈구감소증, 부종, 결막출혈, 유루증가, 오심, 혈중 CPK 증가, 저칼륨혈증, 근육 연축, 사지통증 및 근육통 발생률이 더 높았음. 특히 보수티닙에서 간기능 관련 사례(ALT, AST 증가)가 높게 관찰되었음. 투여기간이 길수록 심장, 혈관, 삼출 및 신장 AESIs의 발생률이 약간 증가하나 초기 결과와 전반적으로 일치하며 새로운 안전성 정보로 규명되지는 않았음.

6.5.9. 유익성-위해성 평가

- **(2차 이상) Ph+ CML에 대한 TKI는 1세대 이매티닙, 2세대 다사티닙 및 닐로티닙이 허가되어 있으며 각각의 독성 프로파일, 식이영향, 용법(QD, BID) 등 고유한 특성의 차이가 존재함. TKI 요법은 질병의 치료 효과가 아닌 조절제로서 장기간 복용하여야 하는 약물이므로 내성 또는 불내약성 등에 의해 진**

행성 백혈병으로 전환될 위험이 있음. 따라서 다수의 CML 환자에게 관리 가능한 독성프로파일을 나타내는 새로운 치료제에 대한 의학적 수요가 여전히 존재함.

- **(1차요법)** 보수티닙 400mg는 새로 진단된 Ph+ CP CML 환자에서 표준치료인 이매티닙 400mg 대비 신속하고 강력한 분자학적/세포유전학적 반응을 나타냈으며 유의성은 연령, 인종, 성별 등 기저 특성 전반에 걸쳐 일관된 결과를 나타냄. 또한 Sokal 위험군 분류(저/중간/고)에 따른 하위군 분석 시 모든 위험군에서 유의성을 나타냈지만 특히 고위험군에서 분자학적 반응의 수치상 차이가 가장 컸음. 새로 진단받은 CML 환자에서도 보수티닙 내약성은 양호하였고 가장 흔한 TEAEs는 설사, 오심, ALT 증가, 혈소판감소증, AST 증가였으며 용량감소/일시 중단으로 관리가 가능하였으며 ALT/AST 증가 사례는 대부분 일시중단 후 성공적으로 재투여받았음.

6.6. 가교자료

- 핵심 3상(AV001, B1871053) 및 1/2상(200-WW, B1871006)에서의 한국인 결과를 포함한 가교자료 제출.
- B1871053(AV001) 및 B1871006(200-WW) 임상시험의 한국인 자료 분석

<B1871053> : 새로 진단된 CML

- 총 536명/ 아시아인 67명 중 한국인 26명 포함(보수티닙군 14명, 이매티닙군 12명)
- 유효성 : 12개월 MMR(1차)를 포함하여 18개월/60개월 MMR, 12개월 CCyR, MMR 도달기간 및 CCyR 도달기간은 한국인에서 보수티닙군이 이매티닙군 보다 개선된 결과를 나타내며 전체 모집단의 평가 결과와 일치하였음.
- 안전성 : 1053 임상에서 한국인 및 아시아인 하위군의 안전성 프로파일은 전체 모집단과 일치하였음. 전체 모집단 대비 한국인 환자에서 3-4등급 TEAEs 및 SAEs 비율이 더 높았으나 투여 중단 비율은 낮아 보수티닙 투여에 따른 AE는 용량조절/일시중단으로 관리 가능하였음을 추정할 수 있음.
- PK : 최소 2주간 투여하여 항정상태에 도달한 224명의 PK 평가 결과, 한국인 12명의 기하평균 Ctrough는 83.8ng/mL로 전체 모집단(62.8ng/mL) 대비 33% 높았으나 범위(min, max) 내였음. 전체 모집단, 아시아인, 한국인에서 보수티닙 노출도는 임상적으로 의미있는 차이가 없었음.

<B1871006> : 이전 치료이력이 있는 CML

- 총 570명/ 아시아인 114명 중 한국인 32명
- (CP2L) 24주 MCyR(1차)은 한국인에서 43.8%(\supset CCyR 37.5%)로 아시아인 30.5%(CCyR 22.0%), 전체 모집단 40.1%(CCyR 27.5%) 대비 높은 비율로 달성되었음(표 27). 240주 동안 MCyR을 달성하고 유지한 비율 또한 한국인 75.0%(12/16, CCyR 68.8%)로 아시아인 61.0%(36/59, CCyR 52.5%), 전체 모집단 59.5%(156/262, CCyR 49.6%) 대비 높았음.
- (CP3L) 24주 MCyR은 한국인에서 25.0%(2/8, \supset CCyR 12.5%)로 아시아인 20.0%(3/15, CCyR 13.3%), 전체 모집단 25.9%(29/112, CCyR 13.4%) 달성되었음. 192주 동안 MCyR을 달성하고 유지한 비율은 한국인 62.5%(5/8, CCyR 62.5%)로 아시아인 40.0%(6/15, CCyR 40.0%), 전체 모집단 40.2%(45/112, CCyR 32.1%) 대비 높았음.
- (AP/BP) 소규모의 AP/BP군에서 관찰된 한계가 있으나 전체 모집단의 양상과 다르지 않았음.
- 한국인 환자 32명의 노출기간 중앙값은 29.24개월로 아시아인 13.85개월, 전체 모집단 11.13개월 대비 높았음. 거의 모든 환자가 1건 이상의 TEAE를 경험하였음.

6.7. 임상에 대한 심사자 의견

- 제7조6호에 따른 임상시험성적에 관한 자료로 건강한 사람 및 고형암 환자, 내인성/외인성 인자(음식, 간기능/신기능, DDI 등)에 대한 보수티닙의 약동/약력학적 특성을 평가한 임상약리시험을 포함하여 주요 안전성·유효성 평가 임상으로 2차 이상 요법에 대한 200-WW(1/2상), 1차 요법에 대한 AV001(3상) 및 3000-WW(보조 3상) 자료와 200-WW 및 AV001 임상의 한국인 환자에 대한 분석 결과를 고찰한 가교자료를 제출하였음.

- 200-WW 임상에서 이매티닙 내성/불내약성을 나타내는 CP CML 환자 대상 보수티닙 500mg QD 투여 시 2차 또는 3차 CML, AP 및 BP CML 모두에서 세포유전학적 반응, 혈액학적 반응을 포함하여 PFS 및 OS의 장기 유익성을 제공하였음. 보수티닙 투여는 전반적으로 내약성이 있었고 가장 흔한 위장관계 AEs는 용량 감량 및 투여 일시 중단, 구제약물을 통한 관리가 가능한 수준이었음.
- AV001 임상에서 보수티닙 단독요법은 새로 진단된 만성기 CML 환자에서 연령, 성별, 인종, 지역, Sokal 위험군 분류에 따른 영향 없이 이매티닙 단독요법 대비 12개월 MMR의 통계적으로 유의한 개선을 나타냈으며 이러한 양상은 3000-WW 임상에서도 일관적으로 관찰되었음. 3000-WW 임상에서 보수티닙 500mg 용량의 중단 및 AEs 발생으로 인해 군간 유사하게 관찰되었던 CCyR 또한 400mg으로 시작용량을 조절한 AV001 임상에서 이매티닙 대비 유의하게 개선되었음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국, 유럽, 일본 등 사용현황 제출함.

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 CML 치료제 비교자료 제출.

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국화이자제약(주)	허가일	2023.1.12.
제품명	보솔리프정100밀리그램(보수티 닙일수화물) 보솔리프정400밀리그램(보수티 닙일수화물) 보솔리프정500밀리그램(보수티 닙일수화물)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	V1.2, 2022..11.21.
주성분 및 함량	이 약 1정 (149.35mg) 중 보수티닙일수화물 103.40mg(보수티닙으로서 100mg) 이 약 1정 (597.40mg) 중 보수티닙일수화물 413.60mg(보수티닙으로서 400mg) 이 약 1정 (746.75mg) 중 보수티닙일수화물 516.98mg(보수티닙으로서 500mg)		
효능·효과	이 약은 다음과 같은 성인환자의 치료에 사용한다. 1. 새로 진단된 만성기(CP)의 필라델피아염색체 양성 만성골수성백혈병 (Ph+ CML) 2. 이전요법에 내성 또는 불내약성을 보이는 만성기, 가속기(AP), 또는 급성기(BP)의 필라델피아염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML)		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
- 간독성 - 위장관 독성(설사, 오심, 구토) - QT 연장 - 신기능 장애	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시 활동 • 이전에 CT 3160A4-200-WW(B1871006) 또는 3160A4-3000-WW(B1871008)(CT B1871040)에서 보수티닙을 투여받은 CML 피험자에 대한 공개라벨 인계/연장 CT • 시판 후 조사	- 첨부문서 - 환자용 사용설명서
- SJS/TEN - CYP3A4 억제제와의 상호작용으로 인한 독성 증가	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시 활동 • 시판 후 조사	- 첨부문서 - 환자용 사용설명서

<ul style="list-style-type: none"> - CYP3A4 유도제와의 상호작용으로 인한 유효성 결여 - PPI 와의 상호작용으로 인한 유효성 결여 		
2. 중요한 잠재적 위해성		
<p>심독성(QT 연장 제외)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시 활동 • 이전에 CT 3160A4-200-WW(B1871006) 또는 3160A4-3000-WW(B1871008)(CT B1871040)에서 보수티납을 투여받은 CML 피험자에 대한 공개라벨 인계/연장 CT • 시판 후 조사 	<ul style="list-style-type: none"> - 첨부문서 - 환자용 사용설명서
3. 중요한 부족정보		
<ul style="list-style-type: none"> - 소아 환자에서의^a 사용 	<ul style="list-style-type: none"> - 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시 활동 • 시판 후 조사 	
<ul style="list-style-type: none"> - 심장애 환자에서의 안전성 - 임상적으로 유의한 위장관 장애가 최근에 있었거나 진행 중인 환자에서의 안전성 - 장기 안전성(>365 일) 	<ul style="list-style-type: none"> - 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시 활동 • 이전에 CT 3160A4-200-WW(B1871006) 또는 3160A4-3000-WW(B1871008)(CT B1871040)에서 보수티납을 투여받은 CML 피험자에 대한 공개라벨 인계/연장 CT • 시판 후 조사 	<ul style="list-style-type: none"> - 첨부문서

끝.