

# 의약품 품목허가 보고서

접수일자	2021-11-03	접수번호	20210229643 20210230143
신청구분	희귀의약품		
신청인 (회사명)	한국노바티스(주)		
제품명	셈블릭스정20밀리그램(에시미닙염산염) 셈블릭스정40밀리그램(에시미닙염산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	에시미닙염산염		
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	1정(105.000mg)중 에시미닙염산염 21.620mg(에시미닙으로서20.000mg) 1정(208.00.0mg)중 에시미닙염산염 43.240mg(에시미닙으로서40.000mg)		
신청 사항	효능효과	이전에 2가지 이상의 티로신 키나아제 억제제(TKI)로 치료를 받은 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CML) 성인 환자의 치료	
	용법용량	<p>이 약은 공복에 경구 투여해야 한다. 이 약 복용 최소 2시간 전 및 복용 1시간 후 까지는 음식 섭취를 피해야 한다. 이 약은 통째로 삼켜야 하며 부수거나 으깨거나 씹지 않아야 한다.</p> <p><b>1. 권장 용량</b>  <b>1) 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CML)</b>          이 약의 일일 권장 용량은 80mg 이다. 이 약은 매일 같은 시간에 투여해야 하고, 80mg 1일 1회 또는 약 12시간 간격으로 40mg 1일 2회 경구투여해야 한다.          40mg 1일 2회 투여에서 80mg 1일 1회 투여로 용법을 변경하고자 하는 환자는 마지막 1일 2회 용량 투여 약 12시간 후 1일 1회 용량 투여를 시작해야 하며, 이후 80mg 1일 1회 투여를 유지한다.          80mg 1일 1회 투여에서 40mg 1일 2회 투여로 용법을 변경하고자 하는 환자는 마지막 1일 1회 용량 투여 약 24시간 후 1일 2회 용량 투여를 시작해야 하며, 이후 약 12시간 간격으로 40mg 1일 2회 투여를 유지한다.          용법 용량의 변경은 환자 관리를 위한 필요성에 의한 의사 재량에 따른다.          이 약의 투여는 임상적 유익성이 관찰되는 한 또는 수용할 수 없는 독성이 나타나기 전까지 지속되어야 한다.</p> <p>● 누락 용량          1일 1회 용법용량: 약 12시간을 초과하여 이 약의 투여를 누락한 경우 이 용량은 건너뛰어야 하며, 예정대로 다음 용량을 투여해야 한다.          1일 2회 용법용량: 약 6시간을 초과하여 이 약의 투여를 누락한 경우 이 용량은 건너뛰어야 하며, 예정대로 다음 용량을 투여해야 한다.</p> <p><b>2. 용량 조정</b></p>	

**1) 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CML-CP)**

약물이상반응 관리를 위해, 표 1에 제시된 대로 개별 안전성 및 내약성에 근거하여 이 약의 용량을 감량할 수 있다. 약물이상반응이 효과적으로 관리되는 경우, 이 약을 표 1에 제시된 대로 재개할 수 있다.

일일 총 투여용량 40mg을 견딜 수 없는 환자의 경우 이 약을 영구적으로 중단해야 한다.

표 1. 용량 조정

초회 용량	용량 감량	재개 용량
80mg 1일 1회	40mg 1일 1회	80mg 1일 1회
40mg 1일 2회	20mg 1일 2회	40mg 1일 2회

선택된 약물이상반응 관리를 위한 권장 용량 조정은 표 2에 제시되어 있다.

표 2. 선택된 약물이상반응 관리를 위한 용량 조정

약물이상반응	용량 조절
<b>혈소판감소증 및/또는 호중구감소증</b>	
ANC <sup>1</sup> <1 x 10 <sup>9</sup> /L 및 /또는 PLT <sup>2</sup> <50 x 10 <sup>9</sup> /L	ANC ≥1 x 10 <sup>9</sup> /L 및/또는 PLT ≥50 x 10 <sup>9</sup> /L 로 회복될 때까지 이 약 투여를 보류한다. 회복되는 경우: • 2주 이내: 초회 용량으로 이 약 투여를 재개한다. • 2주 초과: 감량된 용량으로 이 약 투여를 재개한다. 재발성 중증 혈소판감소증 및/또는 호중구감소증의 경우, ANC ≥1 x 10 <sup>9</sup> /L 및 PLT ≥50 x 10 <sup>9</sup> /L 로 회복될 때까지 이 약 투여를 보류하고, 이후 감량된 용량으로 투여를 재개한다.
<b>무증상 아밀라아제 및/또는 리파아제 상승</b>	
>2 x ULN <sup>3</sup> 상승	<1.5 x ULN 로 회복될 때까지 이 약 투여를 보류한다. • 회복되는 경우: 감량된 용량으로 이 약 투여를 재개한다. 감량된 용량에서 사례가 재발하는 경우, 이 약 투여를 영구 중단한다. • 회복되지 않는 경우: 이 약 투여를 영구 중단한다. 췌장염을 배제하기 위한 진단 검사 실시한다.
<b>비혈액학적 약물이상반응</b>	
3 등급 이상 <sup>4</sup> 의 이상 사례	1 등급 이하로 회복될 때까지 이 약 투여를 보류한다. • 회복되는 경우: 감량된 용량으로 이 약 투여를 재개한다.

		<ul style="list-style-type: none"> <li>회복되지 않는 경우: 이 약 투여를 영구 중단한다.</li> </ul>	
		<sup>1</sup> ANC: absolute neutrophil count(절대 호중구 수); <sup>2</sup> PLT: platelets(혈소판); <sup>3</sup> ULN: upper limit of normal(정상치 상한). <sup>4</sup> National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) v 4.03 을 기반으로 함.	
		<b>신장애 환자</b> 이 약을 투여 받는 경증, 중증도 또는 중증 신장애 환자에게 용량 조절은 요구되지 않는다.	
		<b>간장애 환자</b> 이 약을 투여 받는 경증, 중증도 또는 중증 간장애 환자에게 용량 조절은 요구되지 않는다.	
		<b>소아 환자</b> 만 18 세 미만 소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.	
		<b>고령 환자</b> 만 65 세 이상 환자에서 용량 조절은 요구되지 않는다.	
최종 허가 사항	허가일자	2022.06.09.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	미국(2021.10.29.)		
허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	김남윤, 이근아, 이수정, 강석연, 김진석
심사부서	신속심사과 의약품안전평가과	심사담당자	윤나영, 엄소영, 송영미, 김희성, 서경원
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	이영재, 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

이전에 2가지 이상의 티로신 키나아제 억제제(TKI)로 치료를 받은 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CML) 성인 환자의 치료  
이 약의 유효성은 주요 분자학적 반응률과 세포유전학적 반응률을 근거로 하고 있다.

### ○ 용법·용량

#### 권장 용량

이 약의 일일 권장 용량은 80mg 이다. 이 약은 매일 같은 시간에 투여해야 하고, 80mg 1일 1회 또는 약 12시간 간격으로 40mg 1일 2회 경구투여해야 한다.

40mg 1일 2회 투여에서 80mg 1일 1회 투여로 용법을 변경하고자 하는 환자는 마지막 1일 2회 용량 투여 약 12시간 후 1일 1회 용량 투여를 시작해야 하며, 이후 80mg 1일 1회 투여를 유지한다.

80mg 1일 1회 투여에서 40mg 1일 2회 투여로 용법을 변경하고자 하는 환자는 마지막 1일 1회 용량 투여 약 24시간 후 1일 2회 용량 투여를 시작해야 하며, 이후 약 12시간 간격으로 40mg 1일 2회 투여를 유지한다.

용법 용량의 변경은 환자 관리를 위한 필요성에 의한 의사 재량에 따른다.

이 약의 투여는 임상적 유의성이 관찰되는 한 또는 수용할 수 없는 독성이 나타나기 전까지 지속되어야 한다.

#### 투여방법

이 약은 공복에 복용해야 한다. 이 약 복용 최소 2시간 전과 복용 후 1시간까지는 음식 섭취를 피해야 한다.

이 약은 통째로 삼켜야 하며 부수거나 으깨거나 씹지 않아야 한다.

#### 투여 누락

1일 1회 용법용량: 약 12시간을 초과하여 이 약의 투여를 누락한 경우 이 용량은 건너뛰고 예정된 시간에 다음 투여분을 복용한다.

1일 2회 용법용량: 약 6시간을 초과하여 이 약의 투여를 누락한 경우 이 용량은 건너뛰고 예정된 시간에 다음 투여분을 복용한다.

#### 용량 조절

표 1 및 표 2에 제시된 바와 같이, 개별적인 안전성 및 내약성에 기반하여 이 약의 용량 조절이 필요할 수 있다.

약물이상반응이 효과적으로 관리되는 경우, 이 약을 표 1 및 표 2에 제시된 대로 재개할 수 있다.

일일 총 투여용량 40mg에 내약성을 나타내지 못하는 경우 영구적으로 이 약의 투여를 중단한다.

**표 1. 용량 조절**

초회 용량	용량 감량	재개 용량
80mg 1일 1회	40mg 1일 1회	80mg 1일 1회
40mg 1일 2회	20mg 1일 2회	40mg 1일 2회

선택된 약물이상반응 관리를 위한 이 약의 용량 조절은 표 2에 제시되어 있다.

**표 2. 선택된 약물이상반응으로 인한 이 약의 용량 조절**

약물이상반응	이 약의 권장 용량 조절
혈소판감소증 및/또는 호중구감소증	
ANC <sup>1</sup> <1 x 10 <sup>9</sup> /L 및/또는 PLT <sup>2</sup> <50 x 10 <sup>9</sup> /L	ANC ≥1 x 10 <sup>9</sup> /L 및/또는 PLT ≥50 x 10 <sup>9</sup> /L로 회복될 때까지 이 약 투여를 보류한다. 회복되는 경우: • 2주 이내: 초회 용량으로 이 약 투여를 재개한다. • 2주 초과: 감량된 용량으로 이 약 투여를 재개한다. 재발성 중증 혈소판감소증 및/또는 호중구감소증의 경우, ANC ≥1 x 10 <sup>9</sup> /L 및 PLT ≥50 x 10 <sup>9</sup> /L로 회복될 때까지 이 약 투여를 보류하고, 이후 감량된 용량으로 투여를 재개한다.
무증상 아밀라아제 및/또는 리파아제 상승	
>2 x ULN <sup>3</sup> 상승	<1.5 x ULN로 회복될 때까지 이 약 투여를 보류한다. • 회복되는 경우: 감량된 용량으로 이 약 투여를 재개한다. 감량된 용량에서 사례가 재발하는 경우, 이 약 투여를 영구 중단한다. • 회복되지 않는 경우: 이 약 투여를 영구 중단한다. 체장염을 배제하기 위한 진단 검사를 실시한다.
비혈액학적 약물이상반응	
3등급 이상 <sup>4</sup> 의 이상사례	1등급 이하로 회복될 때까지 이 약 투여를 보류한다. • 회복되는 경우: 감량된 용량으로 이 약 투여를 재개한다. • 회복되지 않는 경우: 이 약 투여를 영구 중단한다.

<sup>1</sup>ANC: absolute neutrophil count(절대 호중구 수); <sup>2</sup>PLT: platelets(혈소판); <sup>3</sup>ULN: upper limit of normal(정상치 상한). <sup>4</sup>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) v 4.03을 기반으로 함.

**간장애 환자**

이 약을 투여받는 경증, 중증도 또는 중증 간장애 환자에게 용량 조절은 요구되지 않는다.

## 신장애 환자

이 약을 투여받는 경증, 중증도 또는 중증 신장애 환자에게 용량 조절은 요구되지 않는다.

### ○ 사용상의 주의사항

#### 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당 분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 (glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

#### 2. 다음 환자에서는 신중히 투여할 것

##### 1) 골수억제

이 약을 투여받은 환자에서 혈소판감소증, 호중구감소증 및 빈혈이 발생했다. 중증 (NCI CTCAE 3 또는 4 등급) 혈소판감소증 및 호중구감소증 반응이 이 약 치료 중 보고되었다. 골수억제는 일반적으로 가역적이었으며 이 약의 일시 중단으로 관리되었다. 일반혈액검사(CBC)는 투여 첫 3개월 동안은 2주마다, 그 이후에는 매월 또는 임상적 필요에 따라 실시해야 한다. 환자들을 골수 억제 징후 및 증상에 대해 모니터링 해야 한다.

혈소판감소증 및/또는 호중구감소증의 중증도에 기초하여, 용법용량 항에 기술된 대로 이 약을 일시적으로 중지하거나, 용량을 감량하거나 영구적으로 중단한다. (용법·용량항 참조)

##### 2) 췌장 독성

이 약을 투여받은 환자 356명 중 9명(2.5%)에서 췌장염이 발생했으며, 환자 4명(1.1%)에서 3등급 반응이 발생했다. 이러한 모든 반응은 제1상 임상시험(X2101)에서 발생했다. 췌장염이 발생한 환자 9명 중, 2명(0.6%)이 이 약을 영구적으로 중단한 반면, 4명(1.1%)은 약물이 상반응으로 인해 이 약 투여를 일시 중단하였다. 이 약을 투여받은 환자 356명 중 76명(21.3%)에서 혈청 리파아제와 아밀라아제의 무증상 상승이 발생했으며, 3등급 및 4등급 사례는 각각 36명(10.1%)과 8명(2.2%)에서 발생했다. 췌장 효소 상승 환자 76명 중 7명(2%)이 약물이상반응으로 인해 이 약 투여를 영구 중단했다.

혈청 리파아제 및 아밀라아제 수치는 치료 중 매월 또는 임상적 필요에 따라 평가해야 하며, 환자들의 췌장 독성의 징후 및 증상을 모니터링해야 한다. 췌장염 병력이 있는 환자의 경우 더 빈번한 모니터링을 실시하도록 한다. 혈청 리파아제 및 아밀라아제 상승에 복부 증상이 동반되는 경우, 치료를 일시 중단하고 췌장염 배제를 위한 적절한 진단 검사를 고려해야 한다.

혈청 리파아제 및 아밀라아제 상승의 중증도에 따라 용법용량 항에 기술된 대로 이 약을 일시적으로 중지하거나, 용량을 감량하거나 영구적으로 중단한다. (용법·용량항 참조)

##### 3) QT 간격 연장

이 약을 투여받은 환자 356 명 중 3명(0.8%)에서 심전도 상의 심실재분극 간격(QT interval)이 연장되었다. ASCEMBL 임상시험에서 환자 1명에게 베이스라인 대비 60ms가 넘는 QTcF 상승과 함께 500ms을 초과하는 QTcF 연장이 발생했다.

이 약을 사용한 치료를 시작하기 전 심전도 검사를 실시하고 임상적 필요에 따라 치료 중 모니터링을 실시할 것이 권장된다. 이 약의 투여를 시작하기 전에 저칼륨혈증과 저마그네슘혈증을 치료하여야 하며, 임상적 필요에 따라 치료 중 모니터링해야 한다.

Torsades de Pointes를 유발하는 것으로 알려지는 의약품과 이 약을 병용하는 경우 주의를 기울여야 한다.

#### 4) 고혈압

이 약을 투여받은 환자 356 명 중 64명(18%)에서 고혈압이 발생했으며, 3등급 및 4등급 반응은 각각 29명(8.1%)과 1명(0.3%)에서 보고되었다. 3등급 이상의 고혈압 환자들에서, 반응의 최초 발생까지의 중앙값은 14주 (범위: 0.1~156주)였다. 고혈압 환자 64명 중 3명(0.8%)이 약물이상반응으로 인해 투여를 일시적으로 중단했다.

이 약 투여 중 고혈압을 모니터링하고 임상적 필요에 따라 표준 항고혈압 요법을 사용하여 관리해야 한다.

#### 5) 심혈관계 사건

기저 심혈관 질환 또는 위험인자가 있는 환자 및/또는 이전에 여러 티로신 키나아제 억제제(TKI)에 대한 노출이 있는 환자에서 심혈관계 사건이 발생했다. 심혈관계 사건(허혈성 심장 질환 및 CNS 질환, 동맥 혈전 및 색전 질환) 및 심부전은 이 약을 투여한 환자 356명 중 각각 28명(7.9%)과 10명(2.8%)에서 발생했다.

심각한 이상사례는 심혈관계 사건 및 심부전으로 인해 각각 16명(4.5%) 및 7명(2.0%) 발생했다. 심혈관계 질환으로 인한 사망은 2명(0.6%)의 환자에서 발생했고 그 원인은 허혈성 뇌졸중 및 장간막 동맥 혈전증이였다.

심혈관 징후 및 증상에 대한 심혈관 위험인자 병력이 있는 환자에 대해 모니터링을 실시한다. 임상적 필요에 따라 적절한 치료를 시작한다. 3등급 이상 심혈관 독성의 경우 심혈관 독성의 지속성에 따라 이 약을 일시적으로 중지하거나, 용량을 감량하거나 영구적으로 중단한다. (용법·용량항 참조)

#### 6) 과민증

이 약을 투여받은 환자 356명 중 109명(30.6%)에서 과민증이 발생했으며, 환자 6명(1.7%)에서 3등급 이상의 사례가 보고되었다. 과민증의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링해야 하고 임상적 필요에 따라 적절한 치료를 시작해야 한다.

#### 7) B형 간염 재활성화

다른 BCR-ABL1 티로신 키나아제 억제제(TKI) 투여 후 B형 간염 바이러스(HBV)의 재활성화가 이 바이러스의 만성 보균자 환자들에게 발생했다. 환자들에게 이 약으로 치료를 시작하기 전 HBV 감염 여부에 대한 검사를 실시해야 한다.

이 약을 이용한 치료가 필요한 HBV 보균자는 치료를 받는 기간 동안, 그리고 치료 종료 후 수개월 동안 활성 HBV 감염의 징후 및 증상을 면밀하게 모니터링해야 한다.

### 3. 이상반응

단독요법으로 이 약을 투여받은 만성기(chronic phase, CP) 및 가속기(accelerated phase, AP)의 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CML) 환자 356 명에서 이 약의 전체적인 안전성 프로파일을 평가하였다. 이는 핵심 제 3상 임상시험 A2301 (ASCSEMBL) (Ph+ CML-CP 환자 N=156) 및 다음의 환자를 포함한 제 1상 임상시험 X2101의 안전성 분석군(safety pool)을 기반으로 한다.

- 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CML-CP) (N=115)
- T315I 돌연변이를 보유한 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CMP-CP) (N=70)
- 가속기의 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CML-AP) (N=15)

안전성 분석군(N=356)에는 이 약 10~200mg 1일 2회 및 80~200mg 1일 1회로 투여받은 환자가 포함되었으며, 안전성 분석에서 이 약에 대한 노출 기간 중앙값은 89 주(범위: 0.1~342 주)였다.

이 약을 투여받은 환자에서 모든 등급의 가장 흔한 약물이상반응(빈도  $\geq$  20%)은 근골격계 통증(36.2%), 상기도 감염(28.1%), 혈소판감소증(27.5%), 피로(25.8%), 두통(23.6%), 체장 효소 증가(21.3%), 관절통(21.3%) 및 오심(20.2%)이었다. 또한 이 약을 투여받은 환자에서 가장 흔한 3등급 이상의 약물이상반응(빈도  $\geq$  5%)은 혈소판감소증(18.5%), 호중구감소증(15.7%), 체장 효소 증가(12.4%), 고혈압(8.4%) 및 빈혈(5.3%)이었다.

이 약 투여 환자의 12.4%에서 중대한 약물이상반응이 발생했다. 가장 빈번한 중대한 약물이상반응(빈도  $\geq$  1%)은 흉막 삼출(2.5%), 하기도 감염 (2.2%), 혈소판감소증(1.7%), 발열(1.4%), 체장염(1.1%), 비심장성 흉통(1.1%) 및 구토(1.1%)였다.

이 약 80mg 1일 1회 투여 용량에 대해 예측된 안전성 프로파일은 노출에 따른 안전성 분석(exposure-safety analysis) 시 40mg 1일 2회 투여 용량의 경우와 유사하였다.

#### [임상시험에 따른 약물이상반응 요약]

임상시험에서 관찰된 약물이상반응 (표 1)은 MedDRA 신체기관계 분류에 따라 열거되어 있다. 각 신체기관계 분류 내에서는 빈도에 따라 나열되었으며 가장 흔하게 나타난 약물이상반응 순으로 먼저 기재되었다. 각 빈도 군 내에서 약물이상반응은 중대성 순으로 기재되었다. 또한, 각 약물이상반응에 대한 빈도 범주는 다음의 방식(CIOMS III)에 근거하였다: 매우 흔하

계( $\geq 1/10$ ); 흔하게( $\geq 1/100 \sim < 1/10$ ); 흔하지 않게( $\geq 1/1,000 \sim < 1/100$ ); 드물게( $\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$ ); 매우 드물게( $< 1/10,000$ ).

표 1. 임상시험에서 관찰된 약물이상반응

약물이상반응	셈블릭스 40mg BID <sup>1</sup> N=156 n(%) 모든 등급	보수티닙 500mg QD <sup>2</sup> N=76 n(%) 모든 등급	셈블릭스 40mg BID <sup>1</sup> N=156 n(%) ≥3등급	보수티닙 500mg QD <sup>2</sup> N=76 n(%) ≥3등급	셈블릭스 안전성 분석군 <sup>3</sup> N=356 n(%) 모든 등급	빈도 범주 <sup>3</sup> N=356 모든 등급
<b>감염 및 기생충 감염</b>						
상기도 감염 <sup>4</sup>	38 (24.4)	7 (9.2)	1 (0.6)	0	100 (28.1)	매우 흔하게
하기도 감염 <sup>5</sup>	6 (3.8)	2 (2.6)	1 (0.6)	0	26 (7.3)	흔하게
인플루엔자	5 (3.2)	2 (2.6)	0	0	15 (4.2)	흔하게
<b>혈액 및 림프계 장애</b>						
혈소판감소증 <sup>6</sup>	46 (29.5)	15 (19.7)	35 (22.4)	7 (9.2)	98 (27.5)	매우 흔하게
호중구감소증 <sup>7</sup>	36 (23.1)	16 (21.1)	29 (18.6)	11 (14.5)	69 (19.4)	매우 흔하게
빈혈 <sup>8</sup>	15 (9.6)	7 (9.2)	2 (1.3)	3 (3.9)	45 (12.6)	매우 흔하게
열성 호중구감소증	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	3 (0.8)	흔하지 않게
<b>대사 및 영양 장애</b>						
이상지질혈증 <sup>9</sup>	9 (5.8)	2 (2.6)	4 (2.6)	0	37 (10.4)	매우 흔하게
식욕 감퇴	7 (4.5)	6 (7.9)	0	0	24 (6.7)	흔하게
<b>신경계 장애</b>						
두통	29 (18.6)	11 (14.5)	3 (1.9)	0	84 (23.6)	매우 흔하게
어지러움	11 (7.1)	2 (2.6)	0	0	40 (11.2)	매우 흔하게
<b>눈 장애</b>						
시야 흐림	4 (2.6)	0	0	0	17 (4.8)	흔하게
안구 건조	3 (1.9)	2 (2.6)	0	0	19 (5.3)	흔하게
<b>심장 장애</b>						
두근거림	4 (2.6)	0	0	0	15 (4.2)	흔하게
<b>혈관 장애</b>						
고혈압 <sup>10</sup>	19 (12.2)	4 (5.3)	9 (5.8)	3 (3.9)	64 (18)	매우 흔하게
<b>호흡기, 흉부 및 종격 장애</b>						
기침	12 (7.7)	5 (6.6)	0	0	44 (12.4)	매우 흔하게
흉막 삼출	2 (1.3)	3 (3.9)	0	2 (2.6)	16 (4.5)	흔하게
호흡곤란	8 (5.1)	4 (5.3)	0	0	33 (9.3)	흔하게
비심장성 흉통	8 (5.1)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	26 (7.3)	흔하게
<b>위장관 장애</b>						
체장 효소 증가 <sup>11</sup>	13 (8.3)	7 (9.2)	6 (3.8)	4 (5.3)	76 (21.3)	매우 흔하게
구토	11 (7.1)	20 (26.3)	2 (1.3)	0	55 (15.4)	매우 흔하게
설사	18 (11.5)	54 (71.1)	0	8 (10.5)	71 (19.9)	매우 흔하게
오심	18 (11.5)	35 (46.1)	1 (0.6)	0	72 (20.2)	매우 흔하게
복통 <sup>12</sup>	15 (9.6)	17 (22.4)	0	2 (2.6)	71 (19.9)	매우 흔하게
체장염 <sup>13</sup>	0	0	0	0	9 (2.5)	흔하게
<b>간담도 장애</b>						
간 효소 증가 <sup>14</sup>	10 (6.4)	24 (31.6)	3 (1.9)	13 (17.1)	51 (14.3)	매우 흔하게
혈중 빌리루빈 증가 <sup>15</sup>	3 (1.9)	1 (1.3)	0	0	13 (3.7)	흔하게
<b>피부 및 피하조직 장애</b>						
발진 <sup>16</sup>	20 (12.8)	19 (25)	0	4 (5.3)	68 (19.1)	매우 흔하게
두드러기	2 (1.3)	2 (2.6)	0	0	12 (3.4)	흔하게
<b>근골격 및 결합조직 장애</b>						
근골격 통증 <sup>17</sup>	29 (18.6)	11 (14.5)	2 (1.3)	1 (1.3)	129 (36.2)	매우 흔하게
관절통	19 (12.2)	3 (3.9)	0	0	76 (21.3)	매우 흔하게
<b>전신 장애 및 투여 부위 상태</b>						
피로 <sup>18</sup>	26 (16.7)	8 (10.5)	1 (0.6)	1 (1.3)	92 (25.8)	매우 흔하게

약물이상반응	셈블릭스 40mg BID <sup>1</sup> N=156 n(%)	보수티닙 500mg QD <sup>2</sup> N=76 n(%)	셈블릭스 40mg BID <sup>1</sup> N=156 n(%)	보수티닙 500mg QD <sup>2</sup> N=76 n(%)	셈블릭스 안전성 분석군 <sup>3</sup> N=356 n(%)	빈도 범주 <sup>3</sup> N=356
	모든 등급	모든 등급	≥3등급	≥3등급	모든 등급	모든 등급
소양증	8 (5.1)	5 (6.6)	0	1 (1.3)	44 (12.4)	매우 흔하게
발열 <sup>19</sup>	6 (3.8)	7 (9.2)	2 (1.3)	1 (1.3)	33 (9.3)	흔하게
부종 <sup>20</sup>	10 (6.4)	2 (2.6)	0	0	33 (9.3)	흔하게

#### 검사

혈중 크레아틴	3 (1.9)	3 (3.9)	3 (1.9)	1 (1.3)	12 (3.4)	흔하게
인산화인산염 증가						
심전도상 QT 연장	2 (1.3)	0	1 (0.6)	0	3 (0.8)	흔하지 않게
심전도상 T파 이상	0	0	0	0	1 (0.3)	흔하지 않게

<sup>1</sup>셈블릭스 노출 기간 중앙값: 투여 진행중인 환자의 56.7%로 67주(범위: 0.1~162주)

<sup>2</sup>보수티닙 노출 기간 중앙값: 투여 진행중인 환자의 22.4%로 30주(범위: 1~149주)

<sup>3</sup>셈블릭스 모든 등급 이상 사례에 대한 안전성 분석군(A2301 및 X2101)에 기초한 빈도(N=356).

<sup>4</sup>상기도 감염에는 상기도 감염, 비인두염, 인두염 및 비염이 포함된다; <sup>5</sup>하기도 감염에는 폐렴, 기관지염 및 기관기관지염이 포함된다; <sup>6</sup>혈소판감소증에는 혈소판감소증 및 혈소판 수 감소가 포함된다; <sup>7</sup>호중구감소증에는 호중구감소증 및 호중구 수 감소가 포함된다; <sup>8</sup>빈혈에는 빈혈, 헤모글로빈 감소, 정상적혈구 빈혈이 포함된다;

<sup>9</sup>이상지질혈증에는 고중성지방혈증, 혈중 콜레스테롤 증가, 고콜레스테롤혈증, 혈중 중성지방 증가, 고지혈증 및 이상지질혈증이 포함된다; <sup>10</sup>고혈압에는 고혈압 및 혈압 상승이 포함된다; <sup>11</sup>체장 효소 증가에는 리파아제 증가, 아밀라아제 증가 및 고리파아제혈증이 포함된다; <sup>12</sup>복통에는 복통 및 상복부통증이 포함된다, <sup>13</sup>체장염에는 체장염 및 급성 체장염이 포함된다;

<sup>14</sup>간 효소 증가에는 알라닌 아미노전이효소 증가, 아스파르테이트 아미노전이효소 증가, 감마-글루타밀 전이효소 증가 및 아미노전이효소 증가가 포함된다; <sup>15</sup>혈중 빌리루빈 증가에는 혈중 빌리루빈 증가, 결합 빌리루빈 증가 및 고빌리루빈혈증이 포함된다; <sup>16</sup>발진에는 발진 및 반구진발진이 포함된다; <sup>17</sup>근골격계 통증에는 사지통증, 요통, 근육통, 골통, 근골격 통증, 경부 통증, 근골격성 흉통, 근골격 불편감이 포함된다; <sup>18</sup>피로에는 피로 및 무력감이 포함된다; <sup>19</sup>발열에는 발열 및 체온 상승이 포함된다; <sup>20</sup>부종에는 부종 및 말초부종이 포함된다.

이 약을 40mg 1일 2회로 투여받은 환자 156명 중 16.7%(모든 등급)와 6.4%(3/4 등급)에서 인산염(phosphate) 수치 감소가 실험실 검사치 이상으로 발생했다.

#### • 골수 억제

이 약을 투여받은 환자 356명 중 98명(27.5%)에서 혈소판감소증이 발생했으며, 3등급 및 4등급 사례는 각각 24명(6.7%), 42명(11.8%)에서 보고되었다. 3등급 이상의 혈소판감소증 환자 중, 사례 최초 발생까지 기간의 중앙값은 6주(범위: 0.1~64주)였으며 발생한 모든 사례에 대한 기간의 중앙값은 1.71주(95% CI, 범위: 1.43~2주)였다. 혈소판감소증이 발생한 환자 98명 중, 7명(2%)은 이 약의 투여를 영구 중단한 반면, 45명(12.6%)은 약물이상반응으로 인해 이 약의 투여를 일시적으로 보류했다.

이 약을 투여받은 환자 356명 중 69명(19.4%)에서 호중구감소증이 발생했으며, 3등급 및 4등급 사례는 각각 27명(7.6%)과 29명(8.1%)에서 보고되었다. 3등급 이상의 호중구감소증 환자 중, 사례의 최초 발생까지 기간의 중앙값은 6주(범위: 0.1~180주)였으며 발생한 모든 사례에 대한 기간의 중앙값은 1.7주(95% CI, 범위: 1.29~2주)였다. 호중구감소증이 발생한 환자

69명 중, 4명(1.1%)은 이 약의 투여를 영구 중단한 반면, 34명(9.6%)은 약물이상반응으로 인해 이 약의 투여를 일시적으로 보류했다.

이 약을 투여받은 환자 356명 중 45명(12.6%)에서 빈혈이 발생했으며, 3등급 사례는 19명(5.3%)에게 발생했다. 3등급 빈혈 환자 중, 사례의 최초 발생까지 기간의 중앙값은 30주(범위: 0.4~207주)였으며 발생한 모든 사례에 대한 기간의 중앙값은 0.9주(95% CI, 범위: 0.4~2.1주)였다. 빈혈 환자 45명 중 약물이상반응으로 인해 이 약의 투여를 일시적으로 중단한 환자는 2명(0.6%)이었다.

#### 4. 일반적 주의

1) 이 약은 항암제 투여 경험이 있는 의사에 의해 투여가 시작되어야 한다.

##### 2) 배태아 독성

동물시험 결과에 근거하였을 때, 이 약은 임부에 투여하는 경우 태아에게 위해를 유발할 수 있다. 임부 및 가임여성에게 임신 중 이 약을 사용하거나 환자가 이 약을 복용하는 동안 임신을 하게 되는 경우 태아에 대한 잠재적 위해성에 대해 조언해야 한다. 이 약으로 치료를 시작하기 전에 가임여성의 임신 상태를 확인해야 한다. 성생활을 하는 가임여성은 이 약 투여기간 및 마지막 투여 후 최소 1주 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

#### 5. 상호작용

1) 에시미닙의 혈장 농도를 증가시킬 수 있는 약물

[강력한 CYP3A4 저해제]

에시미닙은 CYP3A4 기질이다. 건강한 성인에서 이 약 40mg을 단회 용량으로 강력한 CYP3A4 억제제인 클래리트로마이신과 병용투여시 에시미닙의 AUC 및 C<sub>max</sub>는 각각 36% 및 19% 증가하였다.

2) 에시미닙의 혈장 농도를 감소시킬 수 있는 약물

[강력한 CYP3A4 유도제]

건강한 성인에서 이 약 40mg을 단회 용량으로 강력한 CYP3A4 유도제인 리팜피신과 병용투여시 에시미닙의 AUC<sub>inf</sub>는 14.9% 감소하였고 C<sub>max</sub>는 9% 증가하였다.

PBPK 모델에서 리팜피신과 에시미닙 80mg 1일 1회의 병용투여로 에시미닙 AUC<sub>tau</sub>와 C<sub>max</sub>가 각각 52% 및 23% 감소할 것으로 예측되었다.

카르바마제핀, 페노바르비탈, 페니토인 또는 성요한초(St. John's wort; Hypericum perforatum) 등 강력한 CYP3A4 유도제와 이 약을 병용투여하는 경우 주의를 기울여야 한다. 이 약의 용량 조절은 요구되지 않는다.

[히드록시프로필-β-사이클로덱스트린이 포함된 의약품]

에시미닙은 히드록시프로필-β-사이클로덱스트린이 첨가제로 포함된 의약품과 병용투여시 생체이용률이 감소될 수 있다. 에시미닙 40mg 용량 당 총 8g의 히드록시프로필-β-사이클

로텍스트린을 포함하는 이트라코나졸을 병용투여 후 건강한 시험대상자에서 애시미닙의  $AUC_{inf}$  는 40.2% 감소하였다.

### 3) 애시미닙으로 인해 혈장 농도가 변할 수 있는 약물

[치료영역이 좁은 CYP3A4 기질]

건강한 성인에서 이 약 40mg 을 1 일 2 회로 CYP3A4 기질인 미다졸람과 병용투여시 미다졸람의  $AUC_{inf}$  및  $C_{max}$  는 각각 28% 및 11% 증가하였다.

PBPK 모델에서 미다졸람과 애시미닙 80mg 1 일 1 회 병용투여로 미다졸람  $AUC_{inf}$  와  $C_{max}$  가 각각 24%, 17% 증가할 것으로 예측되었다.

펜타닐, 알펜타닐, 디히드로에르고타민, 에르고타민 등 치료영역이 좁은 것으로 알려진 CYP3A4 기질과 이 약을 병용투여하는 경우 주의를 기울여야 한다. 이 약의 용량 조절은 요구되지 않는다.

[CYP2C9 기질]

건강한 성인에서 이 약 40mg 을 1 일 2 회로 CYP2C9 기질인 와파린과 병용투여시 S-와파린의  $AUC_{inf}$  및  $C_{max}$  는 각각 41% 및 8% 증가하였다.

PBPK 모델에서 S-와파린과 애시미닙 80mg 1 일 1 회 병용투여로 S-와파린의  $AUC_{tau}$  와  $C_{max}$  가 각각 52%, 4% 증가했다.

페니토인 또는 와파린 등 치료영역이 좁은 것으로 알려진 CYP2C9 기질과 이 약을 병용투여하는 경우 주의를 기울여야 한다. 이 약의 용량 조절은 요구되지 않는다.

### 4) QT 연장 약물

이 약과 베프리딜, 클로로퀸, 클래리트로마이신, 할로판트린, 할로페리돌, 메타돈, 목시플록사신, 피모짓 등 Torsades de Pointes 를 유발하는 것으로 알려진 의약품을 병용투여하는 동안 주의를 기울여야 한다.

### 5) 음식과의 상호작용

애시미닙의 생체이용률은 음식 섭취 시 감소한다.

## 6. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

### 1) 임부

동물시험 결과에 근거하였을 때, 이 약은 임부에 투여하는 경우 태아에게 위해를 유발할 수 있다. 이 약에 대해 임부를 대상으로 수행한 적절하고 잘 통제된 시험은 없다.

임신한 랫드 및 토끼를 대상으로 한 동물 생식독성시험에서 기관형성기 동안 애시미닙을 경구투여한 결과 배자독성, 태자독성 및 최기형성을 유발하였다.

임부 및 가임여성에게 임신 중 이 약을 사용하거나 환자가 이 약을 복용하는 동안 임신을 하게 되는 경우 태아에 대한 잠재적 위해성이 있음을 조언해야 한다.

## 2) 수유부

이 약 투여 후 애시미닙이 모유로 전달되는지 여부는 알려지지 않았다. 모유 수유아 또는 모유 생성에 애시미닙이 미치는 영향에 대한 자료는 없다.

모유 수유아에서 중대한 약물이상반응 가능성으로 인해, 이 약 투여기간 및 마지막 투여 후 최소 1주 동안은 모유 수유를 권장하지 않는다.

## 3) 가임여성

(1) 임신검사: 이 약으로 치료를 시작하기 전에 가임여성의 임신 상태를 확인해야 한다.

(2) 피임: 성생활을 하는 가임여성은 이 약 투여기간 및 마지막 투여 후 최소 1주 동안은 효과적인 피임법(임신을 1% 미만을 초래하는 방법)을 사용해야 한다.

(3) 수태능: 이 약이 사람의 수태능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 랫드 수태능시험에서 애시미닙은 200mg/kg/day 용량에서 수컷의 정자 활동성과 정자 수에 대한 영향과 배자 치사에 대한 영향이 관찰되었으며, AUC 노출은 40mg 1일 2회, 80mg 1일 1회 투여 환자에서 도달된 노출보다 각각 19 배, 13 배 높았다.

## 7. 소아 환자에 대한 투여

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

## 8. 고령 환자에 대한 투여

ASCSEMBL 임상시험에서 233 명의 환자 중 44 명(18.9%)이 만 65 세 이상의 환자였고, 6 명(2.6%)은 만 75 세 이상의 환자였다. 만 65 세 이상 환자와 젊은 환자에서 이 약의 안전성 또는 유효성에 대한 전반적인 차이는 관찰되지 않았다. 만 75 세 이상의 환자에서 이 약의 안전성 또는 유효성에서의 차이를 평가하기에는 환자수가 불충분하였다.

## 9. 간장애 환자에 대한 투여

Child-Pugh 분류에 근거한 다양한 정도의 간장애를 보이는 암이 아닌 시험대상자를 대상으로 임상시험이 수행되었다. 애시미닙의  $AUC_{inf}$  는 이 약 40mg 단회 경구투여 시 정상 간기능 시험대상자에 비해 경증, 중등증 및 중증 간장애 시험대상자에서 각각 22%, 3%, 66% 증가하였다.

## 10. 신장애 환자에 대한 투여

정상 신기능(절대 사구체여과율[aGFR]  $\geq 90\text{mL/min}$ ) 시험대상자 6 명 및 투석을 요하지 않는 중증 신장애 (GFR 15~<30mL/min) 시험대상자 8 명을 포함한 임상시험이 수행되었다.

애시미닙  $AUC_{inf}$  와  $C_{max}$  는 이 약 40mg 단회 경구투여 시 정상 신기능을 가진 대상자에 비해 중증 신장애 환자에서 각각 56%, 8% 증가하였다.

집단 약동학 모델에서 애시미닙의 항정상상태  $AUC_{0-24h}$  중앙값은 정상 신기능 시험대상자에 비해 경증~중등증 신장애 시험대상자에서 11.5% 증가한 것으로 나타났다.

## 11. 과량투여시의 처치

이 약의 과량 투여에 대한 경험은 제한적이다. 임상시험에서 이 약은 최대 280mg 1일 2회 용량으로 투여 되었으며 독성 증가에 대한 증거는 없었다. 과량 투여가 의심되는 경우 일반 지지 조치 및 대증 치료를 시작해야 한다.

## 12. 적용상의 주의

이 약은 통째로 삼켜야 하며 부수거나 으깨거나 씹지 않아야 한다.

## 13. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 25°C 이하 실온에서 보관한다.
- 2) 습기로부터 보호하기 위해 원래의 포장에 보관한다.
- 3) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다.

## 14. 전문가를 위한 정보

### 1) 약리작용

#### (1) 작용기전

애시미닙은 경구용의 강력한 ABL/BCR-ABL1 티로신 키나아제 억제제이다. 애시미닙은 ABL 미리스토일 포켓을 표적으로 하여 BCR-ABL1 융합 단백질의 ABL1 키나아제 활성을 억제한다.

#### (2) 약력학(PD)

In vitro 에서 애시미닙은 3 nM 미만의 평균 IC<sub>50</sub> 값으로 ABL1의 티로신 키나아제 활성을 억제한다. 환자 유래 암세포에서 애시미닙은 BCR-ABL1을 보유하는 세포의 증식을 특이적으로 억제하며 IC<sub>50</sub> 값은 1~25 nM이다. 야생형의 BCR-ABL1을 발현하는 세포에서 애시미닙의 평균 IC<sub>50</sub> 값은 0.61±0.21 nM로 세포 성장을 억제한다.

만성 골수성 백혈병(CML)의 마우스 이종 이식 모델에서, 애시미닙은 야생형의 BCR-ABL1을 포함하는 종양의 성장을 용량 의존적으로 억제했으며, 7.5mg/kg 1일 2회를 초과하는 용량에서 종양 퇴행이 관찰되었다.

#### [심장 전기생리학]

이 약의 투여는 노출 관련 QT 간격 연장과 관련이 있다. 애시미닙 농도와 Fridericia 보정을 이용한 QT 간격의 베이스라인 대비 추정 최대 평균 변화( $\Delta$ QTcF) 사이의 상관관계를 10~280mg 1일 2회 및 80~200mg 1일 1회 범위 용량의 이 약을 투여받은 Ph+CML 또는 Ph+ALL 환자 239명을 대상으로 평가하였다. 이 약 40mg 1일 2회 용량의 경우 추정 평균  $\Delta$ QTcF는 3.35ms(90% CI 상한: 4.43ms)였으며 80mg 1일 1회 용량의 경우는 3.64ms(90% CI 상한: 4.68ms)였다.

### 2) 약동학적 정보(PK)

#### (1) 흡수

애시미닙은 흡수가 빠르고, 용량과 상관없이 경구투여 후 2~3 시간에 최고혈중농도에 도달한다. 이 약 80mg 1일 1회 및 40mg 1일 2회 투여 후 항정상태에서 C<sub>max</sub>의 기하평균(geoCV%)은 각각 1781ng/ml(23%), 793ng/ml(49%)였다. AUC<sub>tau</sub>의 기하평균(geoCV%)은 이 약 80mg 1일 1회 및 40mg 1일 2회 투여 후 각각 15112 ng\*h/ml(28%), 5262 ng\*h/ml(48%)였다.

PBPK 모델에서 애시미닙의 흡수는 약 100%인 반면, 생체이용률은 약 73%인 것으로 예측되었다.

#### [음식의 영향]

음식 섭취는 애시미닙의 생체이용률을 감소시키며, 고지방식은 저지방식보다 애시미닙의 약동학에 더 큰 영향을 미친다. 애시미닙 AUC는 용량과 상관없이 공복 상태 대비 고지방식에서 62.3%, 저지방식에서 30% 감소한다.

#### (2) 분포

항정상태 애시미닙의 겔보기 분포용적은 집단 약동학 분석에 기초하여 111L이다. 애시미닙은 주로 혈장에 분포하며, 용량과 상관없이 평균 혈액 대 혈장 비는 0.58이다. 애시미닙은 용량과 상관없이 97.3%가 사람 혈장 단백질에 결합한다.

#### (3) 대사

애시미닙은 주로 CYP3A4 매개 산화(36%), UGT2B7 및 UGT2B17 매개 글루쿠론화(각각 13.3%, 7.8%)를 통해 대사된다. PBPK 모델에서 유방암 내성 단백질(BCRP)을 통한 애시미닙 담즙분비가 총 전신 청소율의 31.1%를 차지하는 것으로 예측되었다. 애시미닙은 혈장 내 주요 순환 성분(투여 용량의 92.7%)이다.

#### (4) 배설

애시미닙은 주로 대변 배설을 통해 제거되며 신장 경로는 부 대사경로이다. [<sup>14</sup>C]-애시미닙의 80mg 단회 경구투여 후 건강한 시험대상자의 대변과 소변에서 애시미닙 투여량의 각각 80%, 11%가 회수되었다. 미변화 애시미닙의 대변 제거는 투여 용량의 56.7%를 차지한다. 집단 약동학 분석에 기초한 애시미닙의 경구 총 청소율(CL/F)은 6.31L/h이다. 애시미닙의 최종 제거 반감기(T<sub>1/2</sub>)는 7~15시간이다.

#### (5) 선형성/비선형성

항정상태에서 애시미닙의 노출(AUC 및 C<sub>max</sub>)은 1일 1회 또는 1일 2회로 투여한 10~200mg 용량 범위에서 용량 비례적 증가보다 약간 넘는 증가량을 보였다.

기하평균 축적비는 용량과 상관없이 약 2배였고, 40mg 1일 2회 용량에서 3일 이내에 항정상태에 도달하였다.

### 3) 임상시험 정보

다기관, 무작위 배정, 활성 대조 및 공개 제 3상 임상시험(ASCEMBL)에서 이전에 2가지 이상의 티로신 키나아제 억제제(TKI)로 치료를 받은 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CML-CP) 성인 환자 치료에 대한 이 약의 임상적 유효성 및 안전성을 평가하였다.

이 시험에서 총 233 명의 환자가 이 약 또는 보수티닙 투여군에 2:1 무작위배정되었으며 베이스라인의 주요 세포유전학적 반응(major cytogenetic response, MCyR) 상태에 따라 층화되어 이 약 40mg 1일 2회(N=157) 또는 보수티닙 500mg 1일 1회(N=76)를 투여받았다. 환자들은 수용할 수 없는 독성 또는 치료 실패가 발생할 때까지 치료를 지속했다.

환자들의 연령 중앙값은 52 세(범위: 19~83 세)였고, 이 중 65 세 이상은 18.9%, 75 세 이상은 2.6%였다. 환자들은 백인(74.7%), 아시아인(14.2%) 및 흑인(4.3%) 이었다. 233 명의 환자 중 80.7%와 18%가 각각 ECOG 전신 수행 상태 0 또는 1 이었다. 이전에 2,3,4,5 차 이상의 이전 TKI 를 투여받았던 환자들은 각각 48.1%, 31.3%, 14.6% 및 6%였다. 치료 기간의 중앙값은 이 약 투여 환자는 67 주(범위: 0.1~162 주)였으며 보수티닙 투여 환자는 30 주(범위: 1~149 주)였다.

시험의 일차 평가변수는 국제 척도(Internationale Scale, IS)에 따른 BCR-ABL1 비  $\leq 0.1\%$ 로 정의된 24 주 시점에서의 주요 분자학적 반응(major molecular response rate, MMR) 비율이었다. 이차 평가변수는 24 주 시점의 세포유전학적 반응(complete cytogenetic response, CCyR) 비율이며 이는 골수의 최소 20 개 중기를 시험한 결과 필라델피아 양성 중기가 없는 것으로 정의한다.

ASCEMBL 의 주요 유효성 결과는 표 2 에 요약되어 있다.

표 2. 이전에 두 가지 이상의 티로신 키나아제 억제제를 투여받은 만성기 Ph+CML 환자에서의 유효성 결과

	셈블릭스 40mg 1일 2회	보수티닙 500mg 1일 1회	차이 (95% CI)	p-값
24주 MMR 비율(% (95% CI)	N=157 25.5 (18.9, 33.0)	N=76 13.2 (6.5, 22.9)	12.2 <sup>1</sup> (2.2, 22.3)	0.029 <sup>2</sup>
24주 CCyR 비율(% (95% CI)	N=103 <sup>3</sup> 40.8 (31.2, 50.9)	N=62 <sup>3</sup> 24.2 (14.2, 36.7)	17.3 (3.6, 31.0)	

<sup>1</sup>베이스라인 주요 세포유전학적 반응률에 대해 보정 시

<sup>2</sup>베이스라인 주요 세포유전학적 반응 상태로 층화한 Cochran-Mantel-Haenszel 양측 검정

<sup>3</sup>베이스라인에서 CCyR을 보이지 않은 환자에 기초한 CCyR 분석

노출-반응 분석에 근거하여, 이 약 80mg 1일 1회 투여에 대한 24 주에서 예측된 MMR 비율은 이 약 40mg 1일 2회 투여로 ASCEMBL 에서 관찰된 24 주 시점 MMR 비율과 유사하였다.

48 주 시점의 MMR 비율은 이 약을 투여 받은 환자에서 29.3%(95% CI: 22.32, 37.08), 보수티닙을 투여 받은 환자에서 13.2%(95% CI: 6.49, 22.87)였다. 이 약을 투여 받았고 48 주 시점에서 MMR 을 유지하는 환자의 Kaplan Meier 추정 비율은 96.1%(95% CI: 85.4, 99) 였다. ASCEMBL에서는 이 약을 투여받은 환자 12.7%와 보수티닙을 투여받은 환자의 13.2%에서 베이스라인 시점에 한 가지 이상의 BCR-ABL1 돌연변이가 검출되었다. 이 약을 투여받은 환자의 24주 짜 MMR은 베이스라인에서 BCR-ABL1 돌연변이가 있는 환자의 35.3%, 돌연변이가 없는 환자의 24.8%에서 각각 관찰되었다. 보수티닙을 투여받은 환자의 24주 짜 MMR은 베이스라인에서 BCR-ABL1 돌연변이가 있는 환자의 25%, 돌연변이가 없는 환자의 11.1%에서 각각 관찰되었다. 3차, 4차, 5차 이상의 TKI 치료 차수의 치료에 무작위 배정된 환자에서 24주 짜 MMR 비율은 이 약을 투여받은 환자에서 각각 29.3%, 25%, 16.1% 였고, 보수티닙을 투여 받은 환자에서 20%, 13.8%, 0% 였다.

#### 4) 비임상시험 정보

##### (1) 안전성약리

안전성약리시험에서 에시미닙은 최대 600mg/kg/day 용량에서 랫드의 중추신경계 및 호흡기계에 영향을 미치지 않았다. 생체외시험에서 hERG 채널 억제에 대한 에시미닙의 IC<sub>50</sub>는 11.4  $\mu$ M(임상권장용량 40mg 1일 2회, 80mg 1일 1회 용량 투여 시 에시미닙 C<sub>max</sub> 대비 각각 최소 200 배, 100 배에 해당)이었다. 개를 대상으로 한 생체내 심장 안전성 시험에서 중등도의 심혈관 영향(심박수 증가, 수축기압 감소, 평균 동맥압 감소, 동맥 맥박압 감소)이 관찰되었다. 개에서 에시미닙을 6.3  $\mu$ M(임상권장용량 40mg 1일 2회, 80mg 1일 1회 용량 투여 시 에시미닙 C<sub>max</sub> 대비 각각 100 배, 60 배에 해당)까지 노출 시 QTc 연장은 관찰되지 않았다.

##### (2) 반복투여독성

반복투여독성시험에서 에시미닙의 표적 기관은 췌장, 간, 조혈계, 부신 및 위장관이였다.

개에서 췌장 영향(혈청 아밀라아제 및 리파아제 증가, 선방세포 병변)이 40mg 1일 2회, 80mg 1일 1회 투여 환자에서 도달된 수치 미만의 AUC 노출에서 발생했고, 나타난 증상은 회복되는 경향이 관찰되었다.

간 효소 및/또는 빌리루빈의 상승이 랫드, 개 및 원숭이에서 관찰되었다. 조직병리학적 간 변화(중심소엽 간세포 비대, 약간의 담도 증식, 개별 간세포 괴사 증가 및 광범위 간세포 비대)가 랫드 및 원숭이에서 관찰되었다. 이러한 변화가 발생한 AUC 노출값은 40mg 1일 2회 또는 80mg 1일 1회 투여 환자에서의 노출도와 같거나(랫드) 그보다 8~18 배(개 및 원숭이) 더 높았다. 이러한 변화는 완전히 가역적이였다.

조혈계에 대한 영향(적혈구 질량 감소, 비장 또는 골수 색소 증가, 망상적혈구 증가)은 모든 종에서 경미한 재생성 혈관 외 용혈성 빈혈으로 일치했다. 이러한 변화가 발생한 AUC 노출값은 40mg 1일 2회 또는 80mg 1일 1회 투여 환자에서의 노출도와 같거나(랫드) 그보다 8~14 배(개 및 원숭이) 더 높았다. 이러한 변화는 완전히 가역적이였다.

랫드의 십이지장에서는 600mg/kg/day 용량에서 점막 비대/증식(자은 용모 연장과 함께 점막 두께의 증가)의 미세한 변화가 나타났는데, 이러한 변화가 발생된 AUC 노출값은 40mg 1일 2회 또는 80mg 1일 1회 투여 환자에서의 노출도보다 각각 30 배 또는 22 배 이상 높았다. 이러한 변화는 완전히 가역적이었다.

최소한의 또는 약간의 부신 비대 및 경증~중등도의 다발층에서의 공포형성 감소가 나타났고, 이러한 변화가 발생된 AUC 노출값은 40mg 1일 2회 또는 80mg 1일 1회 투여 환자에서의 노출도와 같거나(원숭이) 그보다 13~19 배(랫드) 높았다. 이러한 변화는 완전히 가역적이었다.

### (3) 발암성 및 유전독성

애시미닙은 박테리아 복귀돌연변이 시험, 사람 말초혈액 림프구를 이용한 염색체 이상 시험 및 생체 내 설치류 소핵 시험에서 유전독성이 없었다. 발암성 시험은 수행되지 않았다.

### (4) 생식발생독성

배태자 발생시험에서 임신한 동물의 기관형성기 동안 랫드와 토끼에 경구투여하였다.

랫드에서 애시미닙 600mg/kg/day 는 모체 동물에게 내약성이 없어 조기 종료되었다. 150mg/kg/day 이하 용량에서는 애시미닙과 관련된 배태자 사망은 없었다. 25 mg/kg/day 및 150mg/kg/day 에서 태자 체중은 용량에 따라 증가되었다. 주로 150mg/kg/day 에서 발생 정도를 나타내는 태자의 요로 및 골격(두개골, 척추, 늑골)에서의 변화가 관찰되었고, 기형률(전신 부종 및 심장 기형) 증가 및 일부 내장 변이도 관찰되었다. 모체와 태자의 무독성량(NOAEL)은 각각 150mg/kg/day, 25mg/kg/day 였다. 태자 무독성량에서의 AUC 는 40mg 1일 2회 또는 80mg 1일 1회 용량에서 각 환자에게서의 노출도와 같거나 그 이하였다.

토끼의 경우, 300mg/kg/day 는 모체 동물의 이환을 유발하여 조기 종료되었다. 배태자 사망을 나타내는 재흡수 발생률 증가 및 최기형성을 나타내는 심장기형의 낮은 발생률이 50mg/kg/day 에서 관찰되었다. 태자의 성장에는 영향이 없었다. 모체 무독성량은 50mg/kg/day 였으며 태자 무독성량은 15mg/kg/day 였다. 태자 무독성량 15 mg/kg/day 에서 AUC 노출은 40mg 1일 2회 또는 80mg 1일 1회 용량에서 각 환자에게서의 노출도와 같거나 그 이하였다.

### (5) 광독성

마우스에서 애시미닙은 200mg/kg/day 부터 용량 의존적인 광독성을 보였다. 무독성량인 60mg/kg/day 에서 혈장 내  $C_{max}$  은 40mg 1일 2회, 80mg 1일 1회 투여 환자보다 각각 15 배, 6 배 더 높았다.

#### ○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 습기를 피하여 25°C 이하 보관, 제조일로부터 24개월

## 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

#### ○ 해당 없음

#### 1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- (시판 후 임상시험) '이전에 2가지 이상의 티로신 키나아제 억제제로 치료를 받은 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병 성인환자의 치료'에 대한 치료적 확증 임상시험 최종결과보고서를 제출할 것
- (위해성 관리계획) 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조의2제1항제2호<붙임 2 참조>

#### 1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당 없음

#### 1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당 없음

#### 1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 해당 없음

#### 1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2021.11.03.	2021.11.03.	2021.11.03.	2021.11.03.	-
보완요청 일자	2021.12.23. 2022.05.03.	2021.12.23. 2022.05.03.	2021.12.23. 2022.05.03.	-	-
보완접수 일자	2022.04.01. 2022.05.13.	2022.04.01. 2022.05.13.	2022.04.01. 2022.05.13.	-	-
최종처리 일자	2022.06.09.	2022.05.20.	2022.05.20.	2021.12.20.	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약



4. 독성에 관한 자료

- 가. 단회투여독성시험자료
- 나. 반복투여독성시험자료
- 다. 유전독성시험자료
- 라. 생식발생독성시험자료
- 마. 발암성시험자료
- 바. 기타독성

5. 약리작용에 관한 자료

- 가. 효력시험자료
- 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
- 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
  - 1) 분석방법과 벨리데이션 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

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

## [심사자 종합의견]

- 신청 품목인 애시미닙은 ABL1 키나아제와 키메라 BCR-ABL1 중양 단백질에 활성이 있는 선택적 티로신 키나아제 억제제(TKI)로, '의약품 등의 품목허가·신고·심사 규정' 제2조제5호 희귀의약품으로 품목허가 신청하였다.
- 국내에서는 '이전에 2가지 이상의 티로신 키나아제 억제제(TKI)로 치료를 받은 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CML) 성인 환자의 치료'로 '295.애시미닙(경구제)'이 2021.5.3.에 희귀의약품 지정 공고에 추가된 후 2021.9.2.에 신속심사 대상 의약품으로 지정받았다.
- 현재 CP CML 치료는 TKI 치료가 1차 치료이며, 1차 요법의 TKI에 치료 실패 또는 불내성일 경우 다른 TKI 치료를 실시함. 2개 이상의 TKI 치료에 실패 또는 불내성일 경우 치료는 제한적으로 이전에 치료받지 않은 TKI 또는 동종조혈모세포 이식이다.
- 이전 2가지 이상 TKI 치료에 실패한 환자에서 치료 옵션은 매우 제한적이고 다른 TKI 교차 내성을 가지고 있을 수 있으므로 2가지 이상 TKI 치료에 실패한 환자에 대한 치료제는 의학적 미충족 분야이다.
- 3상 임상시험에서 대상 환자군인 이전 2가지 이상 TKI에 실패한 CP-CML 환자에서 1차 유효성 평가변수인 24주 시점에서의 MMR에 대하여 보수티닙 대비 우월성을 입증하였으며 안전성 프로파일도 개선됨을 보였다.
- 핵심임상시험에서 활성대조약으로 사용된 보수티닙은 미국, 유럽 등에는 허가되었으나 현재 국내 미허가 품목이다. 본 신청 품목 심사 시 신청 질환(3차 이상)은 CP-CML의 경우 1차 치료에도 생존 기간이 길고 2차 이상 치료에 해당하는 국내 유병률은 낮아 희귀성이 있으며 국내 기허가 품목의 경우 심혈관 독성으로 사용이 제한적이고 해당 시험에서 보수티닙과의 우월성 입증 등을 고려하여 핵심임상시험을 위약 대조시험으로 간주할 수 있으며, 시험 결과 국내 기허가 품목과 유사한 유효성 및 개선된 안전성을 보임에 따라 해당 임상시험에서의 안전성 및 유효성은 품목허가를 위하여 인정 가능할 것으로 사료된다.
- 안전성과 관련하여, 애시미닙군에서 가장 흔하게 보고된 AE는 혈소판감소증, 호중구감소증, 두통, 설사, 고혈압, 오심, 피로 등이었으며 일시적이고 모니터링을 통해 관리가능하다.
- 신청품목은 희귀의약품으로 지정되었으며 별표6의 I의 2호에 따라 가교 면제 대상이다.
- CML의 경우 MMR, CCyR과 PFS 또는 OS와 상관성이 확립되었음. 본 신청 품목의 안전성 및 유효성은 A2301 시험의 6개월 시점의 MMR을 근거로 하여 평가되었고 96주째 반응을 평가가 주요 2차 평가변수로 설정되었으며 CML 치료제는 반응을 근거로 허가후 장기 안전성 및 유효성 평가를 위한 2년 이상의 f/u 최종보고서 제출이 필요하므로 본 신청품목도 A2301의 최종보고서 제출 필요하다 (해당 시험은 최대 5년 동안 생존 및 진행에 대한 추적조사 수행하는 것으로 계획되었음).
- 신청 질환은 1) 희귀질환이며 2) 적절한 치료가 수반되지 않는 경우 사망 가능성이 높으며, 일상적 기능 수행 또는 질환의 상태가 악화될 가능성이 있는 중대한 질환에 해당하며 3) 현존하는 적절한 치료제가 없고 4) 제출된 3상 임상시험에서 반응률이 확인되었으며 전반적 안전성 프로파일을 고려하였을 때 유익성/위해성 측면에서 임상적 이익이 있을 것으로 사료된다.

## [약어 및 정의]

- BSA body surface area
- CPK creatine phosphokinase
- CR complete response
- DoR duration of response
- hyd-sulfate hydrogen sulfate
- LVEF left ventricular ejection fraction
- MEK mitogen-activated protein kinase
- NCI National Cancer Institute
- NF neurofibromin 1
- NOAEL no-observed-adverse-effect-level
- NOEL no-observed-effect-level
- ORR objective response rate
- PN plexiform neurofibroma
- POB Pediatric Oncology Branch
- PR partial response
- REiNS Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis
- RPED retinal pigment epithelial detachment
- RVO retinal vein occlusion
- TTR time to response

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 항악성종양제(421)
- 약리작용기전: ABL1 키나아제와 키메라 BCR-ABL1 종양 단백질에 활성이 있는 선택적 티로신 키나아제 억제제(TKI)

### 1.2. 기원 및 개발경위

- 애시미닙(ABL001)은, 경구로 투여되는, BCR-ABL1 티로신 키나아제의 강력한 억제제이다. 현재 승인된 TKI는 ATP-부위에 결합하여 ABL1 키나아제 활성을 억제하는 반면, 애시미닙은 특이적으로 ABL1의 SH1 영역에서 알로스테릭 미리스토일 결합 포켓을 표적하여 이전에 2회 혹은 그 이상의 TKI로 치료받은 환자에 대해 새로운 치료 기회를 제공한다.
- 핵심 임상시험 CABL001A2301(ASCEMBL, 이후 시험 A2301 기술)은 이전에 최소 2회의 TKI를 투여받은 CML-CP를 보이는 환자의 치료에 있어서 애시미닙의 유효성 및 안전성을 보수티닙과 비교하기 위해 설계된 글로벌, 제3상, 다기관, 활성 대조, 공개 라벨 무작위배정 시험이다.

### 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 만성 골수성 백혈병(Chronic Myeloid Leukemia, CML)은 비장, 골수, 말초 혈액에서 미성숙 골수세포 및 성숙 과립구의 과생산을 특징으로 하는 형질전환 조혈 전구세포의 클론성 골수증식성 질환임. CML의 특징은 95%에 이르는 환자에서 발견되는 필라델피아(Ph) 염색체임. Ph 염색체는 9번 염색체의 Abelson (ABL1) 유전자 일부를 22번 염색체의 breakpoint cluster region (BCR) 유전자 일부와 융합시키는 상호 전좌 t(9;22)(q34;q11)로 인해 발생함. 이로 인한 융합 유전자는 키메라 단백질 (BCR-ABL1)을 암호화하고, 그로 인해 구조적으로 활성 티로신 키나제 영역이 존재하게 됨. 이러한 중앙단백질은 RAS, RAF, JUN 키나제, MYC, STAT 같은 하류 신호전달 경로를 통해 세포의 성장 및 복제를 촉진함.
- 지난 20년간, 전체 생존이 5-7년에 불과한 질병이었던 CML은 TKI 치료에 반응하는 환자에서 거의 정상적인 기대수명을 예상할 수 있는 질병으로 예후가 변화함(Apperley 2015). 하지만 일부 환자들은 치료에 반응하지 않거나(1차 내성) 반응을 소실하거나(2차 내성) 내약성 문제를 경험함. 또한 CML-CP에서 발견되는 BCR-ABL1 돌연변이, 특히 T315I 돌연변이는 TKI 치료에 대한 내성 및 그에 따른 질병 진행의 가능성이 더 높은 것과 연관이 있음.
- CML의 관리는 시간이 지날수록 치료 및 진단 기술이 개선됨에 따라 발전해 왔으며, BCR-ABL1 티로신 키나제 억제제는 CML에서의 최적 표준 치료가 됨. 2001년에 발암 돌연변이를 표적화한 첫 번째 약물인 티로신 키나제 억제제(TKI) 이매티닙(글리벡®[Gleevec®; Glivec®])이 도입되면서, CML 환자의 치료를 탈바꿈시킨 이후에 몇 가지 2세대(2G)-TKI, 즉, 닐로티닙, 다사티닙, 보수티닙이 CML의 치료에 대해 승인을 받았음. BCR-ABL1 T315I 돌연변이가 있는 CML-CP 환자의 경우, 포나티닙이라는 TKI가 유일하게 승인되어 있음. 이매티닙을 이용한 1차 치료에 내성이 있거나 내약성이 없는 CML-CP 환자들은 다사티닙, 닐로티닙, 또는 보수티닙 같은 2세대 TKI(2G-TKI)로 치료를 받을 수 있으며, 그렇지 않고 2G-TKI를 1차 치료로 받은 환자들이라면 다른 2G-TKI로 치료를 받을 수 있음. 심혈관 위험인자로 인해 사용할 수 없는 경우가 아니라면, 3세대(3G)-TKI인 포나티닙 역시 대안에 해당함. 이전에 2가지 이상의 TKI로 치료를 받았던 환자에서 내성 및/또는 불내약성이 있는 경우에 유효하고 안전한 치료에 대해 충족되지 않은 의학적 요구가 여전히 높은 상황임.

### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 애시미닙을 투여받은 환자에서 발생하는 가장 흔하게 보고된 AE: 혈소판 감소증, 호중구 감소증, 두통, 설사, 고혈압, 오심, 피로, 관절통
- 애시미닙과 관련있는 특별 관심대상 이상반응: 골수 억제, 췌장 독성, 위장관 독성, 과민증, 간독성, B형 간염 바이러스 재활성화, 생식 독성, 광독성, QTc 연장, 심부전, 부종 및 체액 저류, 허혈성 심질환 및 CNS 질환, 출혈

### 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

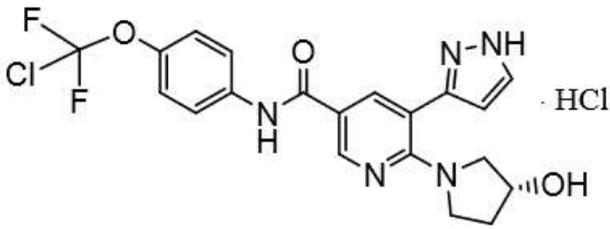
- 희귀의약품 지정
- 신속심사 대상 지정

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

### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

#### 2.1.1. 일반정보

- 명칭  
에시미닙
- 일반명  
에시미닙
- 분자식  
 $C_{20}H_{18}ClF_2N_5O_3 \cdot HCl$
- 구조식



#### 2.1.2 원료의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 <input checked="" type="checkbox"/> 시성치 ( <input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input checked="" type="checkbox"/> 기타(입자도) ) 순도시험 ( <input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속 <input checked="" type="checkbox"/> 기타( 팔라듐) ) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input checked="" type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다</i>
---

### 2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당사항 없음(캡슐제)

#### 2.2.2. 완제의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 성상 <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 checked="" type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i>
--

제제시험

<input checked="" type="checkbox"/> 봉해/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 checked="" type="checkbox"/> 미생물한도시험	<input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험
<input type="checkbox"/> 알코올수시험	<input type="checkbox"/> 엔도독신/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

- 포장용기: 기밀용기
- 보관온도: 30℃이하 보관
- 사용기간: 제조일로부터 36개월

#### 3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치가 신청품목과 원료약품 및 그분량이 동일함

시험종류	시험조건	용기형태/재질
장기보존시험	25℃/60% RH	블리스터포장 (PCTFE/PVC/Alu blister)
가속시험	40℃/75% RH	
광안정성	전체 120만 룩스시 이상 UV 200 와트시/m <sup>2</sup> 이상	직접노출
가속시험(산성)	1N 염산 80℃, 1시간	직접노출
가속시험(염기성)	1N 수산화나트륨 60℃, 1시간	직접노출
가속시험	60~80℃	직접노출
	20~75% RH	직접노출

#### 3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 습기를 피하여 25℃이하 보관, 제조일로부터 24개월

#### 3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 기밀용기, 습기를 피하여 25℃이하 보관, 제조일로부터 24개월

### 4. 독성에 관한 자료

#### 4.1. 독성시험자료 개요

#### 4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수
단회투여 독성시험	비글견	po	단회	30, 60, 150, 600	x
반복투여 독성시험	랫드	po	2주	50, 200, 600	x

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수		
				4주	50, 200, 600	O		
				13주	200	O		
				26주	15, 50, 200	O		
				비글견	po	2주	15, 60, 200	O
						4주	3, 15, 60	O
				원숭이	po	1주	15, 60	X
						2주	150	O
						13주	10, 30, 100	O
						39주	3, 15, 50	O
				유전독성 시험	복귀 돌연변이	<i>S.typhimurium</i>	<i>in vitro</i>	72시간
염색체 이상	사람림프구	<i>in vitro</i>	3+ 21시간 24+ 24시간		5~75µg/mL (± S9)	X		
소핵	랫드	po	48시간		50, 200, 600mg/kg	O		
생식·발생 독성시험	Seg I	랫드 (M/F)	po	M(26주) F ~GD6(14일)	10, 50, 200	X		
	Seg II	랫드 (F)	po	F GD6~16	25, 150, 600	O		
		토끼	po	F GD7~20	15, 50, 300	O		
	Seg III juvenile	-	-	-	-			
국소내성	마우스	국소	3일	0.25, 2.5, 25%(w/w) 25pL	X			
기타								
유연물질 - 복귀돌연변이	Salmonella typhimurium (AMES)	<i>in vitro</i>	72시간	불순물 ABL001: in silico ABL001-A7b, LMI070_3,4-dihydro-2H-pyran, LSZ102_Boric acid, pinacol ester, ABL001-IMP-052, ABL001-IMP-053, ABL001-IMP-055, ABL001_1H-Pyrazole-5boronic acid, ABL001_5-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2dioxaborolan-2yl)-1H-pyrazole, ABL001_5Bromo-6hydroxynicotinic acid, 1-(oxan-2-yl)-5(tetramethyl-1,3,2dioxaborolan-2yl)-1H-pyrazole, ABL001_2015301-CSI, ABL001_2015302-CSI, ABL001_1-(Chlorodifluoromethoxy)-2nitrobenzen, ABL001_CTU106, ABL001_YAD413, ABL001_BQO114, ABL001_RUP352, ABL001_OTW900: 16 - 5000 µg/mL(±S9)		X		
불순물-정성	랫드	po	4주	50, 200	O			
광독성	3T3 세포, 마우스	<i>in vitro</i>	1시간,	최대 316uM	O			
		<i>in vivo</i>	3일	60, 200, 600	X			

#### 4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 비글견 대상 non-GLP 시험에서 30, 60, 150, 600mg/kg/day 단회 경구 투여 시(현탁액) 30, 60

mg/kg의 단회 용량 증가의 경우 내약성이 있었던 반면 150과 600 mg/kg의 단회 용량 증가는 구토로 입증된 바와 같이 내약성이 좋지 않았음. 시험 기간 동안 심박수 교정 QT(QTc)의 변화는 관찰되지 않았음. 담즙정체를 암시하는 임상 병리학적 변화가 60, 150 및 600 mg/kg 단회 용량 투여에서 관찰되었고 간세포 손상을 암시하는 추가적인 변화가 600 mg/kg 용량에서 관찰됨.

#### 4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 랫드 대상 2주 non-GLP 시험에서 50, 200, 600mg/kg/day 경구 투여시(현탁액) 내약성이 있었으며, 200 mg/kg/day 이상의 용량에서 하더선(Hardierian gland) 변화와 체중/음식 섭취에 대한 사소한 효과, 경미한 임상 병리학적 변화(가속화된 RBC 교체) 및 경미한 수축기 혈압 증가가 있었으며 600 mg/kg/day 용량에서 비장의 골수의 조혈 증가가 있었음.
- 랫드 대상 4주 GLP 시험(4주 회복기 포함)에서 50, 200, 600mg/kg/day 경구 투여시(현탁액) 사망례는 없었으며 최대 600 mg/kg/day(명목상) 용량까지 임상적으로 내약성이 있었음. 에시미닙과 관련된 임상적 소견에는, 200 mg/kg/day 이상 용량을 받은 동물에서의 깨끗한 구강 분비물과 600 mg/kg/day를 받은 수컷에서의 구강주위 상처와 같은 가역적 임상적 관찰 소견과 600 mg/kg/day를 받은 동물에서의 체중, 체중 증가량 및 음식 섭취 감소가 포함됨. 에시미닙과 관련된 독성학적으로 중요한 임상병리학적 영향은 대체로 가역적이었고, 200 mg/kg/day 이상을 받은 동물에 국한됐고, 간세포 손상(간에서의 현미경 소견과 연관됨), RBC 질량의 재생성 감소 및 염증(간 및/또는 비장의 현미경 소견과 연관됨)과 일치했음. 종료 안락사 시점에서 에시미닙과 관련된 현미경 소견이 50 mg/kg/day 이상에서 비장, 200 mg/kg/day 이상에서 하더선, 600 mg/kg/day에서 부신과 십이지장, 그리고 200 mg/kg/day 이상을 받은 암컷의 간에서 나타남. (STD 10 > 600 mg/kg/day)
- 랫드 대상 13주(4주 회복기 포함) 및 26주 GLP 시험에서 15, 50, 200mg/kg/day 용량으로 투여시(현탁액) 사망례 5건(대조군 1건, 시험군 4건)이 있었으며 시험군에서의 사망례는 50mg/kg 용량군에서 1마리가 투여 85일에 사망(사망 원인 판단 불가), 50mg/kg 용량군에서 투여 172일에 우발적 사망, 200mg/kg 용량군에서 2마리가 투여 176일에 사망(사망 원인 규명 불가)하였으나 현미경 소견에서 하더선 퇴행/위축 및 간세포 괴사가 있어 에시미닙과의 관련성을 배제할 수 없었음.  
 에시미닙과 관련된 유해한 임상적 관찰 소견은 200 mg/kg/day에서 관찰됨. 에시미닙과 관련된 200 mg/kg/day에서의 대조군에 비해 상대적인 평균 체중 감소는 유해한 것으로 간주됨. 투여 제81일(제12주) 및 제172/173일(제25주)에 관찰된 에시미닙과 관련된 임상병리 소견은 대부분 200 mg/kg/day에서 관찰되었고, 일부 소견은 15 mg/kg/day 이상을 받은 동물에서 관찰됨. 이들 임상병리 소견은 염증, 간세포 손상 및 적혈구 교체 증가와 대체로 일치함. 적절한 재생성 반응과 함께 적혈구 질량 감소는 모든 용량 (15 mg/kg/day 이상)에서 관찰된 혈액학적 변화였음. 에시미닙과 관련된 현미경 소견은 간, 부신, 비장, 골수 및 하더선에서 13주 및 26주의 투여 후 나타남. 간, 부신 및 비장의 현미경 소견은 증가한 기관 무게와 관련됨. 비장과 하더선의 소견을 제외한 13주 투여 후 관찰된 모든 현미경 소견은 4주의 회복기 후 해소됨. 15 mg/kg/day 이상을 받은 동물의 하더선에 대한 해부 병리학 소견과 15 mg/kg/day 이상을 받은 동물의 간세포 괴사의 간 소견은 유해한 것으로 간주됨. NOAEL은 확립되지 않았음.
- 개 대상 2주 non-GLP 시험에서 15, 60, 200mg/kg/day 용량으로 투여시(현탁액) 60 mg/kg용량 까지 임상적으로 내약성이 있었음. 에시미닙과 관련된 임상 관찰 소견은 60 mg/kg/day 이상의 용량에서 구토, 음식 섭취 감소 및 체중 소실이 있었고, 200 mg/kg/day 를 받은 암컷 한 마리가 유의한

체중 소실, 음식 섭취 감소, 야윈 외형, 활동성 저하, 구토, 과도한 타액 분비 및 탈수 후 투여기 제9 일에 빈사 상태로 안락사됨. 임상 병리학적 영향은 60 mg/kg/day 이상에서 아밀라제 및 리파제 활성 증가가 있었는데, 이는 현미경 상으로 관찰된 췌장 선방세포의 퇴행/괴사와 연관되어 있었음. 애시미닙과 관련된 다른 임상 병리학적 영향은 60 mg/kg/day 이상을 받은 동물에서 나타난 경미한 내지 현저한 ALT 활성 증가였음.

- 개 대상 4주 GLP 시험에서 3, 15, 60mg/kg/day 용량으로 투여시(현탁액) 15 mg/kg/day 용량까지 임상적으로 내약성이 있었음. 60 mg/kg/day 에서 애시미닙은 비정상 대변, 야윈 외형, 활동성 저하, 구토, 과도한 타액분비, 탈수, 머리 기울어짐과 현저한 체중 소실 및 음식 섭취 감소의 임상적 소견을 초래했음. 독성학적으로 가장 중요한 영향을 미친 임상 병리 소견이 60 mg/kg/day 를 받은 동물에서 나타났음. 여기에는 적혈구 질량 감소, 절대 망상적혈구 수 증가, 콜레스테롤 농도 증가 및 현미경 상에서 관찰된 췌장 선방 세포 퇴행/괴사와 관련된 아밀라제와 리파제 활성 증가가 있었음. 이러한 변화는 회복기 동안 역전되었음. 최종 안락사 시점에서 애시미닙과 관련된 현미경학적 소견은 3 mg/kg/day 이상(수컷), 15 mg/kg/day 이상(암컷)의 췌장으로 국한되었음. (HNSTD 15 mg/kg/day)
- 원숭이 대상 2주까지 non-GLP 시험에서 15, 60mg/kg/day 용량으로 투여시(현탁액) 아밀라제와 리파제의 농도는 150 mg/kg/day 에서 증가했으나 췌장의 현미경상 소견이 없이 일시적인 것으로 유해하지 않은 것으로 평가되었음.
- 원숭이 대상 13주(4주 회복기 포함) GLP 시험에서 10, 30, 100mg/kg/day 용량으로 투여시(현탁액) 애시미닙과 관련된 체중, 음식 섭취, 임상병리 및 해부병리학적 변화가 100 mg/kg/day 에서 회복 또는 회복 경향과 함께 관찰되었음. 해부병리학적 변화는 간, 신장 및 부신에 국한되었음. 100 mg/kg/day 에서 관찰된 구토 및 대변과 관련된 소견은 탈수를 시사하는 혈중요소질소와 크레아티닌 증가(신장전 질소혈증)와 관련되었음. 경미한 내지 현저한 혈액학 변화는 짧아진 적혈구 수명 소견과 일치했으며, 이는 100 mg/kg/day 에서 나타난 적혈구 질량 감소로 입증되었음. (NOAEL 30 mg/kg/day)
- 원숭이 대상 39주 GLP 시험에서 3, 15, 50mg/kg/day 용량으로 투여시(현탁액) 50 mg/kg/day 용량군에서 유해하지 않은 과도한 타액분비가 애시미닙과 관련된 유일한 임상 관찰 소견이었음. 애시미닙과 관련된 유해하지 않은 병리학적 영향은 경미한 절대 망상적혈구 수 증가, 미미한 총 빌리루빈 농도 증가, 미미한 내지 경미한 골수와 비장의 색소 증가가 있었으며, 이들은 골수의 보상성 재생 노력에 따른 저등급 RBC 교체를 반영하는 것일 수 있음. 미미한 콜레스테롤 농도 증가가 RBC 교체 증가에 기여했을 수 있음. 3 mg/kg/day 이상에서 부신과 50 mg/kg/day를 투여한 동물의 간에서의 애시미닙과 관련된 기관 무게 증가는 15 mg/kg/day 이상을 투여한 동물에서의 부신 피질의 공포형성 감소와 50 mg/kg/day 를 투여한 동물에서의 간세포 비대 증가와 관련되었음. 낮은 중증도로 인해 병리학적 소견 중 어느 것도 유해한 것으로 간주되지 않았음. (NOAEL 50 mg/kg/day)

#### 4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 박테리아복귀돌연변이시험(GLP)에서 S9 대사활성화계의 유무에 상관없이 돌연변이를 유발하지 않았음
- 포유류 배양세포를 이용한 염색체 이상시험에서 S9 대사활성화계의 유무에 상관없이 음성이었음

- in vivo 소핵시험(랫드)에서 최대 600 mg/kg/day(투여 1주 및 4주후)에서 염색체 이상 유발 또는 수적 이상을 유발하지 않았음

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

##### 4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 랫드 대상 GLP 시험에서 수컷/암컷 10, 50 및 200 mg/kg/day 용량으로 경구 투여시 50 mg/kg/day 이상의 수컷과 암컷 모두에서 유해하지 않은 임상적 관찰 소견, 체중 파라미터 및/또는 음식 섭취의 경미한 감소 결과가 나왔음. 모든 용량에서 생식 기능(교배까지 평균 일수, 교배 및 생식 지표)에 영향을 미친다는 증거는 없었음. 200 mg/kg/day의 개별 동물에서 수컷의 정자 활동성 및/또는 정자 수에 대한 경미한 영향과 배자 치사에 대한 영향의 증거가 있었음. 부체 및 모체 독성에 대한 NOAEL 200mg/kg/day, 생식에 대한 영향 및 조기 배태자 발생에 대한 NOEL 50mg/kg/day

##### 4.2.4.2. 배·태자발생시험 (신약만 해당)

- 랫드 대상 GLP 시험에서 GD6~17일까지 25, 150 및 600 mg/kg/day (염기 기준) 용량으로 경구투여시 600 mg/kg/day에서 폐사와 해당 용량군의 종료를 초래했음. 150 mg/kg/day에서, 모체에 대한 유해한 독성이 없었으며 150 mg/kg/day 이하 용량에서 에시미닙과 관련된 배태자 사망의 증거는 없었음. 25 및 150 mg/kg/day에서 용량과 관련된 태자 무게가 있었음. 기본적으로 150 mg/kg/day에서 태자의 요로 및 골격(두개골, 척추, 갈비뼈) 변이는 발생 속도의 변화를 시사하는 것이었음. 150 mg/kg/day에서 경미한 기형을 증가와 유해한 배태자 발생효과를 표시하는 일부 내장 변이가 있었음. 25 mg/kg/day에서 증가한 태자 무게에 대한 기형학적 중요성은 분명하지 않지만, 이는 단지 태아 성장률의 일시적인 증가를 반영하는 것일 수 있으나 이 시험 내에서 이를 결정할 수는 없음. 모체 NOAEL 150 mg/kg/day. 모체에 대한 효과로 인해 에시미닙은 랫드에 대해 기형 유발 가능성이 있는 것으로 간주되었음. (태자 NOAEL 25 mg/kg/day)
- 토끼 대상 GLP 시험에서 GD7~20일까지 15, 50 및 300 mg/kg/day (염기 기준) 용량으로 경구투여시 300 mg/kg/day에서 음식 섭취와 체중의 현저한 감소의 결과를 초래했고, 이는 이 용량군의 조기 종료를 초래했음. 배태자 치사를 나타내는 흡수율 증가와 이상형태 형성을 나타내는 심장 기형의 낮은 발생률이 50 mg/kg/day에서 확인되었다. 태자 성장에 대한 영향은 없었음. 모체 독성에 대한 NOAEL 50 mg/kg/day, 배태자 발생에 대한 NOAEL 15 mg/kg/day로 간주

##### 4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 미수행

##### 4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 미수행

##### 4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- (국소내성) 마우스 대상 GLP 시험에서 1일 1회 3일 동안 상피 노출 후 에시미닙의 접촉 과민성 평가 수행 결과 강력한 감각제인 것으로 확인됨. 중등도의 잠재적 자극성은 에시미닙-C8에 기인한 것이었음
- (유연물질 유전독성) AMES 시험에서 불순물 NVP-BJB002, NVP-DJH264, NVP-YFH128, MC017418,

NVP-FKY867, NVP-GNE758, NVP-BQO114, NVP-RUP352, NVP-OTW900, NVP-CTU106, NVP-EES257은 돌연변이원성 가능성이 없는 것으로 나타났으며, NVP-UWG641, NVP-TBD741, NVP-FNB487, NVP-LJH126, NVP-BUW236, NVP-YAD413는 돌연변이원성을 보였음.

- (유연물질 독성) 애시미닙(순수 배치) 또는 TOX1/ABL001 (불순물 포함 배치)을 50 또는 200 mg/kg/day 용량 수준으로 28일간 경구 투여시 유사하게 내약성이 좋았음. 애시미닙과 관련된 임상적 소견, 임상병리학적 변화, 기관 무게 변화 및 현미경적 소견의 발생률, 빈도 및/또는 중증도는 애시미닙(순수 배치) 또는 TOX1/ABL001(즉 불순물이 포함된)의 유사한 용량 수준에서는 그 특성이 유사했음. 노출, Cmax 및 AUC 파라미터는 비슷한 용량에서 제28일에 두 로트 간 유사했음.
- (광독성) non-GLP 시험으로 마우스 섬유아세포 세포주로 광독성 평가 시 양성이었음. GLP 시험에서 마우스 대상 경구 투여시 200mg/kg/day 용량에서부터 용량 의존적 광독성이 나타남.
- (개에서 3~7일 경구 투여시 조기 발생 췌장 독성 평가) non-GLP 시험에서 개에 60mg/kg/day 용량을 3 또는 7일간 경구 투여시 개에서의 췌장 독성 기전은 설명되지 않았으나 혈청 아밀라제 및 리파제가 초기 조직병리학적 변화와 밀접하게 관련되어 증가한 것으로 나타났음. 유전체 자료는 췌장 선방 세포의 퇴행에 이르는 직접적인 세포 독성 효과를 나타내지 않음.
- (개 혈장에서 췌장 손상 표지자인 순환 마이크로 RNA 평가) non-GLP 시험에서 개 3마리 중 1마리에서 췌장 외분비, 내분비 알파 및 베타 세포의 마이크로RNA특징이 경미하게 증가했음. 이러한 특징은 모두 투여 후 제6일과 제10일 사이에 나타났음. 췌장 마이크로RNA특징의 이러한 변화는 리파제 및 아밀라제의 경미한 증가에 수반되었고 췌장 손상의 발생과 관련되었음.

#### 4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 제출된 GLP 독성시험자료는 반복(랫드 26주, 원숭이 39주 외 랫드 4주, 13주, 비글견 2주, 4주, 원숭이 2주, 13주), 유전독성, 수태능/초기배 및 배태자 발생시험, 국소내성, 광독성 시험이 제출되었으며 희귀의약품으로 제출된 비임상시험 요건은 27조 1항에 따라 인정 가능함.
- 반복투여독성시험에서 주요 표적 장기는 췌장, 간, 조혈계, 부신 및 위장관으로 확인됨.
  - 사람 임상 권장용량인 40 mg BID 또는 80 mg QD 용량에서의 노출보다 낮은 수준에서 췌장은 개에서 표적 기관으로 확인됨. 60mg/kg/day 용량에서 혈청 리파아제 및 아밀라아제는 >36배 증가하였으며, 혈청 아밀라제 및 리파제 활성이 초기 조직병리학적 변화와 밀접하게 연관되어 증가하는 것으로 확인됨. 섬유화를 동반한 샘파리 세포의 퇴화 및 괴사가 용량 상관성을 보임. 유전체 자료에서는 췌장 선방 세포 퇴행에 이르는 직접적인 세포독성 효과를 나타내지 않았음. 원숭이에서 최대 39주 동안 투여시 췌장의 조직학적 변화는 보이지 않았음.
  - 간효소 및/또는 빌리루빈 수치 상승은 랫드, 개 및 원숭이에서 관찰되었음. 조직병리학적으로, 간 변화는 랫드에서의 중심소엽 간세포 비대와 경미한 담관 과다증 및 개별 간세포 괴사와 원숭이에서의 가역적 확산성 간세포 비대가 확인되었음. 전체적으로 이러한 랫드에서의 간 변화는 환자에게 40 mg BID 또는 80 mg QD 용량 투여 시 얻어진 AUC 노출과 동등한 AUC 노출에서 발생했음. 개와 원숭이의 경우, 이런 현상이 환자에게 40 mg BID 용량 투여 시 얻어진 AUC 노출의 각각 약 12배와 18배의 AUC 노출에서 발생했음. 환자에게 80 mg QD 용량 투여 시 얻어진 노출과 비교했을 때, 이런 효과들은 개와 원숭이에서 각각 약 8배 및 12배 더 높은 AUC 노출에서 발생했음.
  - 랫드, 개, 원숭이에서 RBC 질량의 미미한 내지 경미한 재생성 감소가 관찰되었는데 이는 비장 및/또는 골수의 경미한 색소 증가와 망상적혈구 증가와 연관시켰을 때, 재생성, 외혈관성, 용혈성 빈혈과 가장 일치하는 소견임. 애시미닙의 높은 turnover rate으로 RBC life 기간이 짧고 재생성 빈혈을

유도할 수 있음. 두 종에서 적혈구 변화는 혈청 콜레스테롤 증가 및/또는 트리글리세라이드 농도 감소(또는 증가)와 동반되었는데 이는 적혈구 세포막과 지질의 양방향 교환을 초래하여 혈장의 막 조성 변형과 더불어 지질 축적에 이르게 함. 따라서, 변형된 적혈구 세포막의 지질 조성은 적혈구의 순환으로부터 적혈구를 제거하는 결과를 초래할 수 있고 그에 따라 적혈구 수명이 감소하게 됨. 이러한 변화는 사람 임상 권장용량에서의 노출과 비교시 원숭이에서는 높은 수준에서, 랫드에서는 유사한 수준에서 발생했음.

- 랫드에서 고용량(600 mg/kg/day) 투여시 사람 권장용량에서의 노출보다 높은 수준에서 심이지장에서 미미한 점막 비대/과다증식이 확인되었음. 개 또는 원숭이에서는 유사한 변화가 나타나지 않았음.
- 부신 소견(경미한 비대, 공포형성 감소)은 비록 부신에 대한 추가적이고 보다 직접적인 효과를 배제할 수는 없지만 스트레스와 코르티코스테로이드 생산 증가를 나타내는 것일 수도 있음.
- 이러한 소견은 4주 회복기 동안 부분적 또는 완전한 가역성을 보였음.
- 랫드 26주 반복투여독성시험에서의 NOAEL 15mg/kg, 원숭이 39주 반복투여독성시험에서의 NOAEL 50mg/kg이었음.
- 유전독성과 관련하여 박테리아 돌연변이 시험, 포유류 배양세포 및 랫드 in vivo 소핵시험에서 유전독성 유발 가능성을 보이지 않았음.
- 생식발생독성과 관련하여 랫드의 수컷 및 암컷 모두에서 수태능에 대한 유해한 영향은 없었으나 수컷 200mg/kg 개체에서 정자 활동성 및/또는 정자 수에 대한 경미한 영향과 배자 치사에 대한 영향 증거가 있었음. 부채 및 모체 독성에 대한 NOAEL 200mg/kg/day, 생식에 대한 영향 및 조기 배태자 발생에 대한 NOEL 50mg/kg/day. 랫드 대상 배태자 발생시험에서 150mg/kg까지 모체에 대한 유해한 독성은 없었으며 애시미닙 관련 배태자 사망 증거는 없었으나 150mg/kg 용량에서 경미한 기형률 증가와 유해한 배태자 발생 효과를 암시하는 일부 내장 변이가 있었음. 25 mg/kg/day 에서 증가한 태자 무게에 대한 기형학적 중요성은 분명하지 않지만 단지 태아 성장률의 일시적인 증가를 반영하는 것일 수 있으나 이 시험 내에서 이를 결정할 수는 없음. 모체 NOAEL 150 mg/kg/day. 모체에 대한 효과로 인해 애시미닙은 랫드에 대해 기형 유발 가능성이 있는 것으로 간주되었음. 태자 NOAEL 25 mg/kg/day. 토끼 대상 배태자 발생시험에서 50mg/kg에서 배태자 치사를 나타내는 흡수율 증가와 이상형태 형성을 나타내는 심장 기형의 낮은 발생률이 확인되었고 태자 성장에 대한 영향은 없었음. 모체 독성에 대한 NOAEL 50 mg/kg/day, 배태자 발생에 대한 NOAEL 15 mg/kg/day로 간주되었음.
- 결론적으로 독성시험에서 관찰된 대부분의 소견은 가역적이거나 가역성의 경향을 보였으며 모니터링할 수 있는 것이었음. 애시미닙은 유전독성이 없으나 배자 독성, 태자 독성 및 최기형성이 있었음을 고려하여 가임기 여성에게는 투여 중 또는 마지막 투여후 피임과 모유수유를 하지 않도록 하는 것이 권고됨. 전반적 비임상시험에서의 안전성 프로파일은 이전에 두 번 이상 티로신 키나제 억제제로 치료받은 적이 있는 만성 Ph+ CML 성인 환자에서 애시미닙의 사용에 있어 허용 가능한 것으로 사료됨.

## 5. 약리작용에 관한 자료

### 5.1. 약리작용시험 개요

- 애시미닙은 BCR-ABL1 융합 단백질의 ABL1 키나제 활성 억제제로 ABL1 키나제 영역에 있는 ATP

결합 부위를 표적으로 하여 BCR-ABL1을 억제하고 ABL 키나제에 다양한 정도의 선택성을 갖음. *in vitro* 및 *in vivo* 시험을 통해 애시미닙의 약리학적 기전이 확인됨.

- 안전성약리시험은 GLP에 따라 수행되었음.
- 다양한 종에서 약동학이 평가되었음. 생체이용률은 마우스 21%, 랫드(수컷) 9~49%, 개 66%, 원숭이 37~76%였음. 경구 투여 후 애시미닙의 Tmax는 모든 종에서 0.8~5.3시간이었으며 T1/2은 모든 종에서 1.1~3.7시간이었음. 혈장단백결합률은 모든 종에서  $\geq 94\%$ 로 높았음. 방사능은 광범위하게 분포하고 대부분 조직에서 신속히 제거되었음. 애시미닙의 축적이나 시간 의존적인 노출은 관찰되지 않았음. 애시미닙은 랫드, 원숭이와 인간에서 광범위하게 대사되었음. 랫드, 원숭이와 인간에서 경구 투여 후 약물 관련 물질의 배설은 대부분 대변 경로(79.5-94.9%)를 통해 일어났으며, 신장 배설은 미미하였음 (1.92-10.7%). 제거는 주로 간 대사와 담즙/장 분비로 이루어졌음.

## 5.2. 효력시험

<In vitro>

- 등은 적정 열량측정 시험에서 ABL146-534 단백질에 친화도 KD 0.5 nM, T315I 돌연변이 형태의 ABL에 대해 유사한 고친화도 결합(KD 0.5-0.8 nM)이 관찰되었음.
- ABL164-515 구조물에 의해 촉매되는 기질 티로신 잔기의 인산전달을 억제하며 평균 IC50 값은 방사선 측정 필터 결합 분석을 이용할 경우  $2.6 \pm 0.8$  nM이고, 캘리퍼 전기영동 이동-변위 분석 이용시에는  $0.5 \pm 0.1$  nM (n = 6)임.
- (인간 암 세포주에 대한 효과)
  - 다양한 암 세포주에서 IC50 1-24 nM으로 인간 CML 유래 세포를 발현하는 BCR-ABL1의 증식을 선택적으로 억제하였으나, KMS-12-BM 세포(IC50 607 nM)와는 달리, 농도 <2  $\mu$ M 에서 ABL 또는 BCR-ABL1 키나제에 의존하지 않는 세포에는 효과를 보이지 않았음.
- (야생형 BCR-ABL1에 의존하도록 조작된 세포주에서의 효과)
  - 마우스 조혈 세포주 Ba/F3를 이용한 시험에서 IL3 부재시 애시미닙은 IC50 값 0.25 nM로 야생형 (wild-type) BCR-ABL1로 핵산전달 감염된 Luc-Ba/F3 세포의 증식을 억제하였고 IL3 존재시에는 이 효과가 사라졌음. 두 가지 대사체 NVP-LMN773 (M44)과 NVP-CRE850 (M29.5)은 평균 IC50 값이 각각 3.8 nM (n = 2) 및  $58 \pm 4$  nM (n= 3)였음.
- (야생형 및 돌연변이 TKI-저항성 BCR-ABL1에 의존하도록 조작된 세포주에서 효과)
  - 임상적으로 관찰된 여러 점 돌연변이(G250H, Q252H, Y253H, E255K/V 및 T315I) 중 한 가지를 각각 포함하는 BCR-ABL1 구조물을 발현하도록 조작된 Luc-Ba/F3 세포주에서 IC50는 0.7~10.9nM였으며, 야생형에 대한 IC50  $0.61 \pm 0.21$ nM, T315I에 대한 IC50는  $7.64 \pm 3.22$ nM이었음.

<in vivo>

- (CML 마우스 모델(세포주 KCL-22)에서 항종양 효과)
  - 마우스 KCL-22 이종이식 모델에 애시미닙을 11일 동안 3, 7.5, 15 및 30 mg/kg으로 1일 1회 경구 투여 시 3 mg/kg에서 종양 용적 변화에 따라 평가에서 종양 성장을 유의하게 억제한 반면(T/C 29%), 7.5 및 15 mg/kg 1일 1회의 경우 미미한 종양 퇴축과 T/C 값 각각 5% 및 2%를 초래하였고, 애시미닙 30 mg/kg 투여는 실질적인(33%) 종양 퇴축을 일으켰음.
  - 마우스 KCL-22 이종이식 모델에 7일간 3, 7.5, 15 및 30 mg/kg 용량으로 1일 2회 애시미닙을 경구 투여 시 모든 용량에서 내약성이 좋았고 최소한의 체중 감소가 관찰됨. 최저 용량(3 mg/kg)에서

55%의 종양 성장 억제를 초래한 한편, 7.5, 15 및 30 mg/kg의 용량에서 각각 56%, 88% 및 92%의 종양 퇴축이 관찰됨.

- (ALL 마우스 모델에서 항종양 효과)

- 파종성 필라델피아 염색체 양성 ALL 이종이식편을 이식한 마우스의 1일 2회 경구 치료 결과, 용량  $\geq 7.5$  mg/kg 에서 종양이 극적이고 지속적으로 퇴축됨. p210 BCR-ABL1을 포함하는 ALL-7015 종양 세포 접종 후, FACS 분석으로 평가한 종양 부담은 사전에 설정한 말초 혈액 중 역치에 도달함 (HCD45+ 세포의 ~15-20%로 정의). 마우스를 첨가제 대조 또는 애시미닙(7.5 또는 30 mg/kg 1일 1회) 투여에 무작위배정하고 세포 접종 후 제25일부터 66일까지(두 화살표 사이의 기간) 경구투여 시 애시미닙 치료 마우스의 종양 부담은 전체 투여 기간을 통하여 억제되었으나, 애시미닙 치료를 중단하자 종양 부담은 증가하였음.

- (내약성 평가)

- 피하 종양 이종이식편을 이식한 마우스에 3~120mg/kg 용량까지 1일 1회 경구 투여 시 모든 용량에서 내약성이 좋았으며 최소한의 체중 감소가 관찰되었음.

- (기타 약리학)

- 피하 KCL-22 이종이식편을 이식한 마우스에 1, 7.5, 15, 30mg/kg의 단회 경구투여 시 각각 62%, 98%, 99% 및 99%의 STAT-5 인산화의 최대 억제를 초래하였음. 30 mg/kg 용량 수준에서는 STAT-5 인산화의  $>80\%$  억제가 투여 후 16시간 동안 유지되었음. 더 낮은 용량에서는 phospho-STAT-5 (p-STAT-5) 수준의 더 빠른 감소가 관찰되었음. 애시미닙  $\geq 7.5$  mg/kg 단회용량 경구 투여는 투여 후 최소한 7 시간 동안 STAT-5 인산화를  $>90\%$  억제하였음. 이러한 동물에서 애시미닙의 혈장 반감기는 뚜렷하게  $<4$  시간이었음.

- (이차 약리학)

- 종양 유전자 변환 세포주에 대한 효과 이외에는 항종양 효과가 관찰되지 않았으며 짧은 헤어핀 RNA를 이용한 다수의 인간 암 세포에 대한 ABL1 및 ABL2 유전자 녹다운(knock down) 시험 결과, 세포 생존력에 대한 의존성(절단 RSA 값  $\leq 3$  이용)은 거의 보이지 않았음.
- 대형 패널(large panel)의 키나제 구조물(335 야생형(wild-type) 단백질 키나제, 전장(full-length) 단백질은 아니지만 이들의 ATP-결합 부위를 포함)의 인산전달 활성화에 대한 효과 평가 결과, 애시미닙은 농도  $\leq 10$   $\mu$ M에서 실질적인 효과를 보이지 않았음(잔존 활성  $\geq 66\%$ ).

### 5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 이차 약리학

- 144 개의 GPCR, 수송체, 이온 채널, 핵 수용체와 효소에 미치는 표적 외(off-target) 활성 평가에서 10  $\mu$ M에서  $>50\%$ 의 효과는 5-리폭시게나아제(IC<sub>50</sub> = 3.3  $\mu$ M), VMAT-2 소포 모노아민 수송체(IC<sub>50</sub> = 3.5  $\mu$ M)와 5HT<sub>2b</sub> 세로토닌 수용체(IC<sub>50</sub> = 5.1  $\mu$ M)에 대해서만 관찰되었다. 3 형 아데노신 수용체 Ad<sub>3</sub> (IC<sub>50</sub> = 21  $\mu$ M), 5HT<sub>2A</sub> 수용체(IC<sub>50</sub> = 18  $\mu$ M)와 인간 노르에피네프린 수송체 NET (IC<sub>50</sub> = 22  $\mu$ M) 및 Nav1.5 심장 나트륨 채널(IC<sub>50</sub> = 29.7  $\mu$ M)에 대해 IC<sub>50</sub>  $>10$   $\mu$ M의 효과가 관찰되었음.

- 중추신경계: 랫드 대상 4주 독성시험에서 평가되었으며  $\geq 200$  mg/kg/day 투여 수컷에서 11일에 유일한 뚜렷한 애시미닙의 신경행동적 관찰로 과도한 침 분비였으며 이는 임상적 관찰과 일치하였음.

- 호흡기계: 랫드 대상 4주 독성시험에서 평가되었으며  $\geq 50$  mg/kg/day에서 호흡기계에 대한 유해한 영향은 없었음.

- 심혈관계

- 자동화 QP Nav1.5 이온 채널 분석에서 50-0.09  $\mu$ M 사이의 하프로그 시리즈(half-log series)에서 7

가지의 농도에서 애시미닙을 적용하였음(0.3% v/v DMSO에). 애시미닙은 Nav1.5 채널을 29.7  $\mu\text{M}$ 의 측정된 IC50로 억제하였음.

- hCav1.2/ $\beta$ 2/ $\alpha$ 2 $\delta$ 1 아단위와 함께 CHO 세포에서 Cav1.2 채널이 공동 발현되는 QP Cav1.2 채널 분석에서 애시미닙은 Cav1.2 전류를 30  $\mu\text{M}$ 에서 11% (SD 6.7, n=6), IK 전류를 30  $\mu\text{M}$ 에서 5.2% (SD=6.1, n=3) 감소시켰음. 두 채널 모두에 대해 IC50 값은 결정할 수 없었음
- GLP hERG 시험에서 1  $\mu\text{M}$  (n = 3)에서 (평균 $\pm$  SEM) 11.6  $\pm$  1.3%, 3  $\mu\text{M}$  (n = 3)에서 19.1  $\pm$  1.4%, 10  $\mu\text{M}$  (n = 4)에서 51.7  $\pm$  2.5%, 그리고 30  $\mu\text{M}$  (n = 3)에서 66.6  $\pm$  1.3% 억제하였다. IC50은 11.4  $\mu\text{M}$ 이었음.
- 비글견 대상 telemetry 시험에서 60mg/kg까지 이완기 동맥압에 뚜렷한 효과를 미치지 않았다. 60 mg/kg에서 애시미닙은 심박수를 높이고(최대 24 bpm 또는 44%), 수축기압을 낮추고(최대 17 mmHg 또는 -13%), 평균 동맥압을 낮추고(최대 15 mmHg 또는 -15%), 동맥 맥박압을 낮추었음(최대 11 mmHg 또는 -15%). 심박수와 평균 동맥압은 투여 후 17 시간까지 대조 수준으로 회복되었으나, 수축기 및 동맥 맥박압 효과의 가역성은 투여 후 24 시간 안에는 뚜렷하게 나타나지 않았음. QT 간격 단축이 심박수 증가에 대해 이차적으로 나타났으며, 정성적 ECG, QRS 기간, PR 간격, QTcv 간격, 이완기압 또는 체온의 시험물질 관련 변화는 없었음. 3 또는 15 mg/kg의 ABL001 투여는 ECG 또는 혈류역학적 측정에 영향을 미치지 않았음.
- 비글견 대상 4주 독성시험 및 원숭이 대상 최대 39주 독성시험에서 QTc 연장과 관련된 심혈관 변화는 없었음.

## 5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

### 5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 유리염기(랫드) 또는 염산 결정(원숭이와 인간)으로 방사능표지 애시미닙 제형의 경구 투여 후, 총 방사능의 Tmax는 랫드 혈장에서 5.33 h, 원숭이 혈장에서 4 h, 인간 혈장에서 2.5 h였음. 애시미닙의 Tmax는 마우스, 랫드, 개, 원숭이와 인간에서 0.8-5.3 h 사이에 나타났음.
- 랫드와 원숭이의 흡수 분율은 두 종 모두 식후 상태에서 각각 애시미닙 유리염기와 염산염의 경구 현탁액을 이용하여 총 방사능표지 성분의 혈장 AUC에 기반하여 50.2% 및 51.5%로 추정되었음.
- 개 및 원숭이의 약동학 시험에서 애시미닙 유리염기 분무건조 분산(SDD)으로 각각 용량 3 mg/kg 및 60 mg/kg으로 투여하였을 때 각각의 추정된 흡수 분율(Fa)은  $\geq 81\%$  및  $\geq 89\%$ 였다(Fa =  $F/F_g/F_h = F/(F_g \cdot (1-CL/Q_h))$ 으로 계산). 염산염의 현탁액 제형을 이용한 원숭이 ADME 시험에서 결정된 Fa 값에 비해(Fa: 51.5%), SDD 제형(무정형 유리염기, 공복 상태) 사용시 Fa는 유의하게 증가하였으며, 무정형 애시미닙의 용해도가 더 높기 때문일 가능성이 높음. 애시미닙에 대해 MDCK 세포 단층을 통한 높은 투과성이 관찰되었으며, Fa 값은  $>85\%$ 이었음. 애시미닙 SDD 제형(무정형 유리염기)
- 마우스에서, 염산염으로 투여한 애시미닙 유리염기의 절대 경구 생체이용률(F)은 경구 및 정맥 투여 후 용량 표준화 혈장 AUCinf의 비로부터 계산한 결과 21%였음. 애시미닙 유리염기의 절대 생체이용률은 수컷 랫드에서 9-49% (염산염 및 메틸 셀룰로오스/트윈 80 현탁액), 개에서 66% (SDD), 원숭이에서 37% (HCl 염) ~ 76% (SDD)였다. 원숭이 ADME 시험에서 30 mg/kg의 경구 용량에 대해 보고된 37%의 낮은 절대 생체이용률은 사용한 현탁액 제형의 염산염으로 인한 것일 가능성이 있음(장 용해도가 더 낮음). 용량 60 mg/kg의 고형 분산 제형을 이용할 경우, 절대 생체이용률은 76%였다.
- 150 mg의 펜타가스트린 전치료를 받은 공복 또는 식후 상태의 개에 다른 제형으로 경구 투여 시 SDD 제형은 공복 상태에서 가장 높은 노출을 보였다. 음식과 함께 투여시 노출은 22% 감소하였음.

공복 및 식후 상태에서 결정성 애시미닙 유리염기 투여 후 노출은 공복 상태에서 SDD 투여 후 노출의 각각 27% 및 63%였다. 이 시험 결과는 애시미닙 흡수 분율이 제형 변경에 민감하며 음식 섭취 상태에 대해서도 민감함을 의미한다. 펜타가스트린 전치료를 받은 공복상태 개에 염산염과 에실레이트염의 캡슐 제형으로 투여 시 두 가지 염에서의 애시미닙 노출은 유사하였음.

- 유리염기에 대한 랫드 ADME 시험에서 흡수(50.2%)는 생체이용률(49.3%)보다 1.02 배 더 높았으며, 일차 통과 효과가 미미함을 의미하였고 원숭이 ADME 시험에서, 흡수(51.5%)는 생체이용률(36.7%)보다 1.40 배 더 높았으며, 중간 정도의 일차 통과 효과를 의미함. 인간 약동학에 대해서는 관찰된 낮은 기하 평균 CL/F인 4.34 L/h에 기반하여 낮은 일차 통과 대사 효과가 예상됨.
- 정맥 주사 후, 애시미닙의 혈액 청소율(1.81-17.3 mL/(min·kg))은 마우스(간 혈류의 12.8%), 랫드(수컷에서 26.3-31.3%), 개(20.9%)와 원숭이(4.15-16.8%)의 간 혈류에 대한 문헌 값(Davies and Morris 1993)에 비해 낮거나 중간 정도였음. 혈장 전신 반감기는 마우스(1.1 h)에서는 짧았고 랫드, 개와 원숭이에서는(2.7, 3.7, 2.4 h) 중간 정도였음. 분포용적은 마우스, 개와 원숭이에서는(0.5-1.0 L/kg) 작았고 랫드(2.2 L/kg)에서는 중간 정도였음. 모든 종에서 성별 차이는 없었음.
- 랫드 대상 독성동태 시험에서 애시미닙 노출은 용량 의존적으로 증가하였다. 성별 또는 시험일에 대한 의존성은 관찰되지 않았음. 반복 투여 후 애시미닙의 뚜렷한 축적은 관찰되지 않았음. NOAEL 또는 독성 효과가 보이는 최저 용량 수준에서의 애시미닙 노출은 사람 임상 권장용량에서의 노출 이상이었다. 개 대상 독성동태 시험에서 애시미닙 노출은 용량 의존적으로 증가하였음. 성별 또는 시험일에 대한 의존성은 관찰되지 않았음. 반복 투여 후 애시미닙이 축적된다는 뚜렷한 증거는 없었음. 원숭이 독성동태 시험에서 애시미닙 노출은 3-30 mg/kg 사이에서 용량비례 이상으로 증가하였으며(암수 원숭이에 애시미닙 반복 투여 후 평균 용량 표준화 AUC는 3-15 mg/kg 사이에 약 11-19 배 증가). 애시미닙 노출의 유의한 축적과 성별 차이는 관찰되지 않았음.

#### 5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

##### • 조직분포

- 랫드에서 [14C]-애시미닙 경구 투여후 총 방사능표지 성분은 혈관외 구획으로 분포하였으며 대부분의 조직에서 Tmax는 4 h였고(범위: 0.5-8 h) 대부분의 조직에서 빠르게 제거되었음. 색소침착 암수 랫드에서, AUClast 기준으로 총 방사능표지 성분에 대한 가장 높은 노출은(혈액보다 5.82-295 배 더 높음) 경구투여 후 위장관 조직, 간, 신장 피질과 수질에서 관찰되었음. 암수 색소침착 랫드에서, 멜라닌 풍부 조직인 피부와 포도막에서 중간 정도의 방사능 노출이 관찰되었다(혈액보다 2.47-5.52 배 더 높음). 위장관 조직, 결장 내용물, 결장 벽, 소장 내용물, 소장 벽, 위 내용물과 피막 위에서 높은 방사능이 관찰되었다. 골수 노출은 혈액 노출과 비슷하였다. 뇌에서는 방사능이 관찰되지 않거나 미량 수준이었음. 생식 조직, 즉 난소, 자궁, 부고환과 고환으로의 방사능 분포는 낮거나 중간 정도였으며 조직:혈액 비 범위는 0.51-1.47이었음.
- QWBA 시험에서 알비노 및 부분적 색소침착 랫드에 단회 30 mg/kg 경구 투여 후 랫드에서의 14C-애시미닙의 뇌 투과에 대한 조사에서 수컷 랫드 뇌에서 방사능은 검출 수준 미만이었고, 암컷 랫드의 뇌에서 미량 수준의 방사능이 검출되었으며, 각각의 혈액 AUC의 >100 배 더 낮은 노출을 초래하는 것으로 나타나 랫드에서 뇌 투과가 일어나지 않거나 투과 수준이 매우 낮다고 보임.
- 단백질결합: 마우스, 랫드, 개, 사이노몰거스 원숭이와 인간에서 애시미닙의 혈장 단백질 결합은 높았음. 조사한 혈장 농도 범위(20-50000 ng/mL)에서 뚜렷한 농도 의존성이 관찰되지 않았음. 혈장 내 미결합 분율(fu)은 종에 걸쳐 최대 2.75 배 차이를 보였음: 개(0.02) < 인간(0.027) < 마우스(0.038) <

원숭이(0.041) < 랫드(0.055). 에시미닙의 미결합 분율은 인간 혈장(0.027)과 인간 혈청(0.022)에서 유사하였음.

- 혈장/혈액 농도 비: 마우스, 랫드, 개, 원숭이와 인간 혈액에서 에시미닙 혈액-혈장 농도 비는 농도와 무관하였음(농도 범위: 20-50000 ng/mL). 인간 혈액에서 에시미닙은 0.80의 혈액 대 혈장 비를 보이며 주로 혈장 분획에 분포되었음. 적혈구 내 평균 분율(fBC)은 종에 의존하였는데 종에 걸쳐 적혈구보다 혈장에 더 많이 분포함을 보였음.
- 태반: 태반 투과에 대한 평가 미수행하였으나, 랫드와 토끼에서의 배태자 독성시험에서 에시미닙은 태자 혈장에서 검출되었으나 모체 혈장보다 더 낮은 농도였으며 이는 태반 전달을 의미함.

#### 5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 14C-에시미닙(2.5  $\mu$ M)과 배양한 간세포에서 내인성 청소율은 일반적으로 낮았으며, 랫드(1.77  $\mu$  L/[min·106 cells]) > 개(1.40  $\mu$ L/[min·106 cells]) > 원숭이(0.893  $\mu$ L/[min·106 cells]) > 인간(0.623  $\mu$  L/[min·106 cells]) 순으로 낮아졌음. in vivo 간 청소율로 비례대비(scaling) 시, 청소율은 개(7.95 mL/(min·kg))에서 가장 높게 추정되고, 다음으로 랫드(6.75 mL/(min·kg)), 원숭이(3.00 mL/(min·kg))였으며 인간(1.47 L/(h·kg))에서 가장 낮았음.
- 마우스, 랫드, 토끼, 개, 원숭이와 인간 간세포를 이용하여 14C-에시미닙과 배양한 in vitro 대사 프로파일 조사에서 8 h 시점에서 모든 종의 간세포 배양에서 한 가지 중요한 대사 경로는 피롤리딘, 피리딘 또는 피라졸 부분에서의 직접 글루쿠로니화로 M27.5, M30.5, M33A, M36 및 M41 형성이었음.
- 랫드 in vivo 대사 연구에서 에시미닙의 주요 대사 경로는 산화 반응과 이후의 피롤리딘 고리 열림으로 M37 또는 M39 형성 및 그 후 카르복실기 이탈로 M43.3 형성이었음. 추가적 대사 경로는 산화와 이후의 피롤리딘 고리 열림으로 M29.5 및 M32 형성과 피롤리딘 고리에서 산화로 케톤 M44 형성이었다. 수컷 랫드에 30 mg/kg 14C-에시미닙 단회 경구 투여 후, 주요 혈장 성분은 미변화 에시미닙이었다(14C-AUC0-8h 의 86%). 모든 순환 대사체는 미미하였으며, 이중 M44가 가장 풍부하였음(14C-AUC0-8h 의 4.1%). 대사체 프로파일은 정맥 및 경구 투여 후 정성적으로 유사했음. 정맥 투여한 담관삽관 랫드의 담즙에서, M43.3 (용량의 18.7%), M39 (용량의 12.7%), 에시미닙(용량의 13.1%) 및 M37 (용량의 7.66%)이 가장 풍부한 대사체였고, 다른 성분은 미미하였음. 비-담관 삽관 랫드의 대변에서는 에시미닙이 주요 방사능표지 성분이었음(정맥 용량의 57.5% 및 경구 용량의 70.8%). 대변의 주요 대사체는 M43.3이었음(정맥 용량의 9.69% 및 경구 용량의 7.50%). 소변에서는 에시미닙이 가장 주요한 성분이었다(정맥 용량의 0.36% 및 경구 용량의 0.24%).
- 원숭이 in vivo 대사 연구에서 단회 정맥(10 mg/kg) 또는 경구(30 mg/kg) 투여 시, 에시미닙은 주로 산화 과정과 글루쿠로나이드 포함을 통해 대사되었음. 주요 대사 경로는 피롤리딘 고리 산화를 통한 M31 형성과 산화 및 이후의 피롤리딘 고리 열림을 통한 M37과 M39 형성이었음. 혈장 중 주요 순환 성분은 미변화 에시미닙이었음(정맥: 14C-AUClast 의 91.1%, 경구: 88.4%). 대변에서는 에시미닙이 가장 주요한 성분이었음(정맥: 용량의 21.4, 경구: 37.1%). 가장 주요한 대사체는 산화 산물 M31 (경구: 8.89%), M37 (경구: 9.02%) 및 M39 (경구: 8.78%)였다. 소변에서 주요 성분은 M31 (경구: 용량의 1.60%)이었으며, 에시미닙은 미량 수준으로 존재하였음(경구: 용량의 0.16%).

#### 5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 랫드, 원숭이 및 사람에서 방사능 표지 애시미닙 유리염기의 주요 배설 경로는 대변이었음. 랫드와 원숭이에 정맥 투여 후, 대부분의 투여한 방사능(각각 90.9% 및 73.1%)은 대변으로 회수되었으며, 미미한 분율만이(각각 2.48% 및 7.06%) 소변에서 발견되었음. 랫드, 원숭이와 인간에 경구 투여 후 비슷한 결과가 나왔으며, 대변으로 방사능표지 물질의 각각 94.9%, 79.5% 및 79.6%, 소변으로 1.92%, 4.16% 및 10.7%가 배설되었음.
- 랫드에 경구 투여 후, 대부분의 방사능표지 물질(74.4%)은 최초 24 h 안에 배설되었음. 반면, 원숭이와 인간에서의 배설은 더 느렸으며, 높은 회수율을 위해서는 168 h의 샘플수집 기간이 필요했음. 총 방사능의 회수율은 랫드(경구 투여 후 168 h에 97.0%), 원숭이(168 h 후 85.7%) 및 인간(168 h 후 91.0%)에서 거의 완전하였음.
- 14C-애시미닙 유리염기를 정맥 및 경구 투여한 담관 삼관 수컷 랫드에서, 대부분의 투여한 방사능은 담즙(정맥: 62.8%, 경구: 47.8%)에서 수집되고 미미한 일부만이 소변(정맥: 9.78%, 경구: 4.79%)에서 수집되었음. 대변 중 방사능표지 용량의 31.6% (정맥)의 존재는 애시미닙 관련 물질의 직접 장 분비를 의미하였음.
- 랫드에서는 시험관 내(in vitro) 및 생체 내(in vivo) 글루쿠로니화가 관찰되지 않았음.
- 인간에서 주요 애시미닙 제거 경로는 CYP3A4를 통한 산화 대사, 글루쿠로니화와 담즙/장 분비임. 글루쿠로니화 이후 담즙 분비가 일어나고, 그 후 글루쿠로나이드는 장내 세균에 의해 애시미닙으로 다시 절단되는데, 이는 대변에서 높은 양의 애시미닙이 관찰되는 것을 설명할 수 있음. M30.5 글루쿠로나이드 대사체의 경우, 인간, 랫드 및 개 대변 배양을 통해 애시미닙으로의 거의 완전한 역전환이 증명되었음.

#### 5.4.5. 약물상호작용(CTD 4.2.2.6) (신약만 해당)

- 애시미닙은 BCRP 및 P-gp의 기질이다.
- 시험관 내에서, 애시미닙은 CYP3A4/5, CYP2C8, CYP2C9, CYP2B6, CYP2C19, UGT1A1의 가역적 억제제인 것으로 나타났고, CYP2D6, CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, 및 UGT2B7에 대해 약한 억제를 보이거나 억제를 보이지 않았음. 시험관 내 유도 시험의 결과는 애시미닙이 CYP1A2 및 CYP3A4를 유도할 가능성이 있음을 나타냈다. 80 mg의 총 1일 용량에 도달한 농도에서, 애시미닙은 CYP3A4/5, CYP2C9 및 UGT1A1의 가역적 억제제인 것으로 나타났음.
- 시험관 내에서, 애시미닙은 수송체 BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, P-gp, MATE1 및 MATE2-K의 억제제인 것으로 나타났고, BSEP에 대한 억제를 보이지 않았음.

#### 5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 애시미닙은 ABL 미리스테이트 포켓을 특이적으로 표적화하는 ABL 키나제의 효소 활성 억제제로 in vitro 및 CML 모델 in vivo 시험에서 항종양 활성이 확인되었음.
- 안전성 약리시험 결과 중추신경계와 호흡계의 필수적 기능에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않음. hERG 패치 클램프에서 애시미닙의 IC50은 11.4  $\mu$ M이었음. 낮은 농도에서 시험관 내(in vitro) 나타나는 hERG 억제에도 불구하고, 이 가능성은 개에서 600 mg 애시미닙의 단회용량까지 생체 내(in vivo) 심장 박동 장애 또는 QTc 연장으로 이어지지 않았음.
- 애시미닙 흡수 분율은 시험과 종에 걸쳐 차이를 보였으며, 사용한 제형에 의존적이었음. 개와 원숭이

에 SDD 제형을 투여한 결과, 높은 Fa (>85%)를 보였음.

- 애시미닙의 절대 생체이용률은 마우스, 랫드, 개와 원숭이에서 중간 정도였음. 경구 투여 후 Tmax 범위는 종에 걸쳐 0.8-5.3 h였음. 마우스, 랫드, 개와 원숭이에 정맥 투여 후 애시미닙은 청소율이 낮거나 중간 정도였음. 최종 혈장 제거 반감기는 마우스, 랫드, 개와 원숭이에서 짧거나 중간 정도였으며 범위는 1.1-3.7 h였다. 분포용적은 종에 걸쳐 낮거나 중간 정도였으며 0.5-2.2 L/kg 사이의 값을 보였음. 랫드, 개 또는 원숭이에서 성별 의존적인 독성동태학 프로파일은 관찰되지 않았음. 애시미닙의 축적이나 시간 의존적인 노출은 관찰되지 않았음.
- 혈장 단백질 결합은 모든 종에서 높았다( $\geq 94\%$ ). 방사능 표지 애시미닙을 투여한 랫드에서, 방사능은 광범위하게 분포하고 대부분의 조직으로부터 빠르게 제거되었음. 색소침착 랫드에서, 중간 정도의 방사능이 눈과 피부 등의 멜라닌을 포함하는 구조에서 발견되었음. 멜라닌을 포함하는 구조에서 반감기는 길었음. 랫드에서 애시미닙의 뇌 투과는 매우 낮았음(혈액보다 농도  $\leq 35$  배).
- 애시미닙은 랫드와 토끼에서 태반 장벽을 통과하였으나, 태자 혈장 농도는 모체 혈장 농도보다 낮았음.
- 애시미닙은 랫드, 원숭이와 인간에서 광범위하게 대사되었음. 대사는 랫드의 경우 산화 반응이 대부분이었으나 원숭이와 인간에서는 대사 경로가 대부분 산화와 글루쿠로나이드 포함이었음.
- 랫드, 원숭이와 인간의 혈장 중 주요 성분은 미변화 애시미닙이었음. 관찰된 각 대사체의 노출은 총 약물 관련 물질의 5% 미만이었기 때문에, 주요 인간 혈장 대사체는 확인되지 않았음.
- 랫드, 원숭이와 인간에서 경구 투여 후 약물 관련 물질의 배설은 대부분 대변 경로(79.5-94.9%)를 통해 일어났으며, 신장 배설은 미미하였음(1.92-10.7%). 제거는 주로 간 대사와 담즙/장 분비로 이루어졌으며 신장 제거의 기여는 제한적이었다. 랫드 담즙에서 미변화 애시미닙의 분율은 미미하였음. 또한, 랫드에서 애시미닙의 장 분비가 관찰되었음.
- 애시미닙은 BCRP 및 P-gp의 기질이며, 시험관 내에서, CYP3A4/5, CYP2C8, CYP2C9, CYP2B6, CYP2C19, UGT1A1의 가역적 억제제로, CYP2D6, CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1 및 UGT2B7에 대해 약한 억제를 보이거나 억제를 보이지 않았음. 시험관 내 유도 시험 결과 CYP1A2 및 CYP3A4를 유도할 가능성이 있음을 나타냈음. 80 mg의 총 1 일 용량에 도달한 농도에서, 애시미닙은 CYP3A4/5, CYP2C9 및 UGT1A1의 가역적 억제제인 것으로 나타났음. 애시미닙은 수송체 BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, P-gp, MATE1 및 MATE2-K의 억제제인 것으로 나타났고, BSEP에 대한 억제를 보이지 않았음.

## 6. 임상시험성적에 관한 자료

### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 자료제출증명서 제출(US NDA)
- 자료제출증명서 제출(EU MAA)

### 6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 11건, 1상 10건, 3상 1건
  - 경구 약동학
  - 식이영향, 생체이용률, 제형 동등성, mass balance, 신장애, 간장애 평가

- 약물상호작용시험

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 CABL001A2301 임.

### 6.3. 생물약제학시험

단계	대상환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과
<b>1. [CABL001E2101]</b> 건강한 자원자에서 ABL001의 약동학에 미치는 이매티닙 및 음식의 영향을 평가하기 위한 제1상, 단일 기관, 두 그룹, 공개 시험				
1상	건강 성인	1군:애시미닙 필름 코팅정 40mg 또는 이매티닙 정제 400mg(저지방 식이) 2군:애시미닙 필름 코팅정 40mg, 다양 한 식이	약동학	1.이매티닙과의 약물상호작용 -저지방 식이하에서 이매티닙과 병용시 애시미닙의 노출도는 애 시미닙 단독투여시의 기하평균비 $C_{max}$ 1.59배, $AUC_{last}$ 2.07배, $AUC_{inf}$ 2.08배임 2.식이영향 -저지방 식이에서 애시미닙의 노출도는 공복시의 기하평균비 $C_{max}$ 0.652, $AUC_{last}$ 0.700배, $AUC_{inf}$ 0.700배임 -고지방 식이에서 애시미닙의 노출도는 공복시의 기하평균비 $C_{max}$ 0.318, $AUC_{last}$ 0.372배, $AUC_{inf}$ 0.377배임 - $T_{max}$ (중앙값)는 공복시 2.01hr, 저지방 식이 3hr, 고지방 식이 4.01hr로 식사와 함께 섭취시 $T_{max}$ 는 지연되었음 2. 안전성 -사망, SAE 없었음. -특별한 안전성 이슈 없음
<b>2. [CABL001A2101]</b> 건강한 시험대상자에서 두 가지 정제 제형의 ABL001에 대해 CSF 캡슐 제형과 비교한 상대 생체이용률과 음식의 영향을 평가하는 두 개군, 교차, 무작위배정, 공개 시험				
1상	건강 성인	애시미닙 2가지 정제 또는 캡슐 40mg(20mg X 2), 공복, 저지방 또는 고지방 식이	약동학	1.제형 약동학 비교 -정제1의 약동학은 캡슐 제형의 기하평균비로 $AUC_{inf}$ 1.12배, $AUC_{last}$ 1.12배, $C_{max}$ 1.11배였음. -정제2의 약동학은 캡슐 제형의 기하평균비로 $AUC_{inf}$ 1.18배, $AUC_{last}$ 1.18배, $C_{max}$ 1.22배였음. - $T_{max}$ 는 정제1의 고지방 식이시 3시간 지연되었으며 공복시 캡 슐과 정제(저지방 식이 포함)에서 유사하였으며 정제2에서도 유 사한 경향을 보였음. 2.식이영향 -정제1의 노출도는 저지방 식이에서 공복시의 기하평균비 $C_{max}$ 0.714, $AUC_{last}$ 0.704배, $AUC_{inf}$ 0.708배였으며, 고지방 식이에 서는 $C_{max}$ 0.290배, $AUC_{last}$ 0.355배, $AUC_{inf}$ 0.364배였음 -정제2의 노출도는 저지방 식이에서 공복시의 기하평균비 $C_{max}$ 0.639, $AUC_{last}$ 0.688배, $AUC_{inf}$ 0.690배였으며, 고지방 식이에 서는 $C_{max}$ 0.287배, $AUC_{last}$ 0.688배, $AUC_{inf}$ 0.373배였음 3.안전성 -사망, SAE 사례 없음 -정제1에서 골절 1명, 효소 상승 3명, 리파아제 및/또는 아밀라제 상승 1명, 정제2에서 리파아제 및/또는 아밀라제 상승 4명이 투여 중단 -가장 흔한 AE: 두통, 아밀라제 및 리파아제 상승, 피로, 흥분 -실험실 검사 이상에서 임상적으로 의미있는 변화 없음. -정제1에서 1명, 캡슐에서 1명, 정제 2에서 1명이 새로운 QTcF >450ms를 보였으나, >500ms 또는 >60ms 사례는 없었음

3. [CABL001A2104] 건강한 시험대상자에서 경구로 투여한 ABL001 CSF 캡슐과 정제 제형의 상대 생체이용률에 대한 특성을 규명하기 위한 공개, 단회 투여, 무작위배정 교차 시험				
1상	건강 성인	-애시미닙 필름코팅정제 또는 캡슐제 40mg 단회 경구투여 (공복)	약동학	1.제형간 약동학 비교 -공복시 정제의 약동학은 캡슐 제형의 기하평균비로 $AUC_{inf}$ 1.00배, $AUC_{last}$ 1.01배, $C_{max}$ 0.909배였음. 2.안전성 -사망, SAE 사례 없었음. -공복시 식후보다 AE 빈도 높음 -특별한 안전성 이슈 없음
4. [CABL001A2102] 건강한 시험대상자에서 80 mg [ $^{14}C$ ]ABL001 단회 경구 투여 후 ABL001의 흡수, 분포, 대사 및 배설(ADME)을 연구하기 위한 단일 기관, 공개 시험				
1상	건강 성인	애시미닙 80 mg [ $^{14}C$ ] powder 단회 경구투여(1uCi/mg)	ADME	1.216시간 이내 거의 완전히 배설되었음(투여량의 $\geq 88.5\%$ ) 2.신클리어런스는 0.108L/hr, 총 CL/F(4.34L/hr)의 2.5%로 미미했음 3.회수율: 뇨 11%, 대변 80%, 총 91% 4.뇨에서 애시미닙 미변화체는 2.5%로 미미했으며, 대변에서 미변화체는 56.7%였음(글루쿠로니드 대사체 M30.5의 불안정한 형태로 인한 과측정 영향일 수 있음) 4.전혈:혈장 총 방사능 농도비: 0.58 5.경구 생체이용률 33~57% 6.사람 혈장에서 검출된 대사체: M30.5, M44, M29.5

#### 6.4. 임상약리시험

단계	대상환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과
1. [CABL001X2102] 만성 골수성 백혈병 또는 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병 환자에서 경구용 ABL001에 대한 제1상, 다기관, 공개 시험				
1상	rr CML (CP, AP, B P), P h + ALL 성 인 환자 1~4군:이전 2차 이상 치료에 rr T315I 변이有 5군: 이전 1차 이상 치료에 rr	1군:애시미닙 단독 10mg bid로 시작 (T315I 변이가 있는 경우 150mg bid로 시작) 2군:애시미닙과 닐로티닙 병용(CP, AP-CML)시 20 또는 40mg bid 3군:애시미닙과 이매티닙 병용(CP, AP-CML)시 40, 60, 80mg bid 또는 40mg bid 4군:애시미닙과 다사티닙 병용(CP, AP-CML)시 80, 160mg qd 또는 40mg bid 5군:애시미닙 단독	-유효성 -약동학 -DLT -내약성	1.유효성 -1군(T315I 변이 無 CP-CML):전체기간 동안 MMR - 40mg bid 60%, 80mg qd 50%, 200mg bid 33.3% :24주 시점에서 MMR - 40mg bid 16%, 80mg qd 28.6%, 200mg bid 16.7% -1군(T315I 변이 有 CP-CML):전체기간 동안 MMR - 포나티닙-exp 34.6%, 포나티닙-naive 68.4% :24주 시점에서 MMR - 포나티닙-exp 26.9%, 포나티닙-naive 52.6% 2.약동학 -CP/AP-CML 환자에서 단독요법 투여시 bid와 qd 요법 모두 용량 관계없이 $T_{max}$ 2~3hr, 항정상태에서 평균 축적비(기하평균)는 bid 요법에서 1.65~2.29(40mg bid 1.65), qd 요법에서 1.12~1.30(80mg qd 1.30). T315I가 있는 경우는 없는 경우와 유사 -CP/AP-CML 환자에서 닐로티닙과의 병용시 애시미닙의 $T_{max}$ 는 용량에 관계없이 2~3hr, ss에서 애시미닙 40mg bid 용량에서 애시미닙 단독투여시의 노출도는 닐로티닙 300mg bid와 병용시의 $C_{max}$ 1.4배, $AUC_{tau}$ 1.5배였음.

		<p>(BP-CML, ALL) 40mg bid로 시작 *애시미닙은 bid 또는 qd로 공복투여(단, 이매티닙과 병용시에는 저지방식이에서 복용)</p>	<p>-CP/AP-CML 환자에서 이매티닙과의 병용시 애시미닙의 Tmax는 용량에 관계없이 1.5~4hr, 2주기 1일에 축적양상은 없었음. ss에서 애시미닙 40mg bid 용량에서 애시미닙 단독투여시의 노출도는 이매티닙 400mg bid와 병용시의 Cmax 1.2배, AUCtau 1.9배였음.</p> <p>-CP/AP-CML 환자에서 다사티닙과의 병용시 애시미닙의 Tmax는 용량에 관계없이 2hr, 항정상태에서 축적비(기하평균) 1.22~ 2.04였음. ss에서 애시미닙 40mg bid 용량에서 애시미닙 단독투여시의 노출도는 다사티닙 100mg bid와 병용시와의 유사</p> <p>-BP-CML 및 ALL 환자에서 애시미닙 단독요법 160mg bid 투여시 Tmax 2.07hr, ss에서 축적비는 1.64였음</p> <p>3.DLT</p> <p>-CP/AP-CML 환자에서 단독요법</p> <p>: 총 8명에서 DLT 보고</p> <p>: 40mg bid 코호트 - 3등급 리파아제 상승 1명</p> <p>: 80mg bid 코호트에서 2등급 근육통 및 관절통 1명</p> <p>: 150mg bid 코호트에서 3등급 급성 광상동맥증후군 1명</p> <p>: 160mg bid 코호트에서 3등급 혈소판감소증 1명</p> <p>: 200mg bid 코호트에서 3등급 기관지경련, 2등급 발진 및 소양증 1명</p> <p>: 200mg qd 코호트에서 3등급 췌장염 2명, 3등급 리파아제 상승 1명</p> <p>-CP/AP-CML 환자에서 닐로티닙 병용요법</p> <p>: 총 1명에서 DLT 보고(애시미닙 20mg bid 용량군으로 3등급 반상구진발진</p> <p>-CP/AP-CML 환자에서 이매티닙 병용요법</p> <p>: 총 6명 DLT 보고</p> <p>: 40mg bid 용량군에서 3등급 췌장염 1명</p> <p>: 40mg qd 용량군에서 4등급 호중구수 감소 각 1명</p> <p>: 80mg qd 용량군에서 2등급 췌장염</p> <p>: 80mg qd 용량군에서 3등급 리파아제 증가</p> <p>: 60mg qd 용량군에서 3등급 복통</p> <p>: 60mg qd 용량군에서 3등급 오심</p> <p>-CP/AP-CML 환자에서 다사티닙 병용요법</p> <p>: 총 2명 DLT 보고</p> <p>: 40mg bid 용량군에서 3등급 리파아제 상승</p> <p>: 160mg qd 용량군에서 4등급 혈소판감소증, 3등급 호중구감소증 및 폐렴</p> <p>-BP-CML 및 ALL 환자에서 애시미닙 단독요법</p> <p>: 총 4명 DLT 보고</p> <p>: 160mg bid 용량군에서 3등급 리파아제 상승, 4등급 췌장염</p> <p>: 160mg bid 용량군에서 3등급 ALT, AST, ALP 상승</p> <p>: 280mg bid 용량군에서 4등급 ALT, AST, GGT 상승</p> <p>: 280mg bid 용량군에서 3등급 뇌혈관 사고</p> <p>4.MTD</p> <p>-CP/AP-CML 환자에서 애시미닙 단독요법에서는 MTD 미도달</p> <p>-CP/AP-CML 환자에서 닐로티닙 병용요법에서 MTD 미도달</p> <p>-CP/AP-CML 환자에서 이매티닙 병용요법에서 MTD 60mg qd</p>
--	--	---	--

				-CP/AP-CML 환자에서 다사티닙 병용요법에서 MTD 미도달 -BP-CML, ALL 환자에서 애시미닙 단독요법에서는 MTD 미도달 5.RP2D -T315I 변이 없는 CP/AP CML 환자에서 RP2D 40mg bid -T315I 변이 있는 경우 200mg bid -CP/AP-CML 환자에서 이매티닙 병용요법에서 RP2D 40, 60mg qd
<b>2. [CABL001A2103] 간 기능이 정상인 건강한 시험대상자와 간 기능이 손상된 시험대상자에서 ABL001의 약동학을 평가하는 제1상, 공개, 다기관, 단회 투여 시험</b>				
1상	정상 간 기능 또는 경증~중증 간장애 환자	애시미닙 40mg 단회 경구투여	- 약동학	1.약동학 -애시미닙의 Cmax, AUClast, AUCinf는 경증 간장애 환자에서 정상 성인의 1.26배, 1.21배, 1.22배였음. / 비결합분획에 대해서 Cmax 1.19배, AUClast 1.14배, AUCinf 1.15배였음. -애시미닙의 Cmax, AUClast, AUCinf는 중등도 간장애 환자에서 정상 성인의 0.983배, 1.03배, 1.03배였음. / 비결합분획에 대해서 Cmax 0.993배, AUClast 1.04배, AUCinf 1.04배였음. -애시미닙의 Cmax, AUClast, AUCinf는 중증 간장애 환자에서 정상 성인의 1.29배, 1.55배, 1.66배였음. / 비결합분획에 대해서 Cmax 1.20배, AUClast 1.44배, AUCinf 1.51배였음. -애시미닙의 혈중 비결합분획은 모든 군에서 낮았으며(평균 0.00864~0.0093%) 유사하였음 2.안전성 -사망례 없었으며 SAE 1건(시험약 투여전 3등급 연조직염)이 있었으나 약물 관련성 아님 -총 4명에서 AE 경험(두통 2명, 저혈당증, 졸림) -임상적 의미있는 혈액학, 실험실 수치, ECG 이상 없음
<b>3. [CABL001A2105] 신장 기능이 손상된 시험대상자에서 ABL001(애시미닙)의 40 mg 단회 경구 투여의 약동학 및 안전성을 이에 대응되는 신장 기능이 정상인 대조 시험대상자와 비교하여 평가하는 제1상, 공개 및 단회 투여 시험</b>				
1상	신 기능 정상 또는 중증 신장애 환자	애시미닙 40mg 단회 경구투여	- 약동학	1.약동학 -애시미닙의 Cmax, AUClast, AUCinf는 중증 신장애 환자에서 정상 성인의 1.08배, 1.49배, 1.56배였음. CL/F는 정상 성인의 0.643이었음 / 비결합분획에 대해서 Cmax 1.10배, AUClast 1.52배, AUCinf 1.58배였음. 2.안전성 -사망 또는 SAE 사례 없었음. -총 6명에서 AE 보고: 아밀라아제 상승, 호중구감소증, 두통, 리파아제 상승, 어지러움, 오심 -임상적 의미있는 혈액학, 실험실 수치, ECG 이상 없음
<b>4. [CABL001A1101] 건강한 시험대상자에서 ABL001 단회 투여의 약동학에 대한 위산 감소제의 영향을 평가하기 위한 단일 기관, 공개, 적응 3개 기간, 단일 순서 시험</b>				
1상	건강 성인	애시미닙 40mg 단회 또는 라베프라졸	- 약동학	1.약동학 -라베프라졸과 병용시 애시미닙의 노출도는 애시미닙 단독투여시의 Cmax 0.908배, AUClast 0.985배, AUCinf 0.986배임. Tmax 동일 2. 안전성 -사망, SAE, AE 사례 없었음 -새로운 QT>450ms이 라베프라졸과 병용시 22명 중 5명에서,

				애시미닙 단독투여시 22명 중 2명에서 보고되었으나 임상적 의미있는 변화는 아님
5. [CABL001A2106] 건강한 자원자에서 미다졸람(민감한 CYP3A 기질 중 하나), 와파린(민감한 CYP2C9 기질 중 하나) 및 레파글리니드(민감한 CYP2C8 기질 중 하나)의 약동학에 대한 애시미닙(ABL001)의 영향을 연구하기 위한 제1상, 공개, 고정 순서 및 단계적 약물-약물 상호작용 시험				
1상	건강 성인	애시미닙 40mg 단회 또는 미다졸람, 와파린, 또는 레파글리니드	- 약동학	<p>1. 약동학</p> <p>-미다졸람과 병용시 미다졸람의 노출도는 애시미닙 단독투여시의 Cmax 1.11배, AUClast 1.27배, AUCinf 1.28배임</p> <p>-와파린과 병용시 S-와파린의 노출도는 와파린 단독투여시의 Cmax 1.08배, AUClast 1.39배, AUCinf 1.41배였으며, R-와파린의 노출도는 와파린 단독투여시의 Cmax 1.10배, AUClast 1.24배, AUCinf 1.25배임</p> <p>-레파글리니드와 병용시 레파글리니드의 노출도는 레파글리니드 단독투여시의 Cmax 1.14배, AUClast 1.09배, AUCinf 1.08배임</p> <p>2. PD</p> <p>-와파린과 애시미닙 병용시 PTmax는 와파린 단독투여시의 0.996, PTauc는 1.00, INRmax 0.996, INRauc 1.00로 항응고 작용에 영향 없음</p> <p>-레파글리니드와 애시미닙 병용시 글루코스 감소 효과에 영향 없음</p> <p>2. 안전성</p> <p>-사망, SAE 없었음.</p> <p>-특별한 안전성 이슈 없음</p>
6. [CABL001A2107] 건강한 시험대상자에서 애시미닙의 약동학에 대한 이트라코나졸, 클래리스로마이신(강력한 CYP3A 억제제), 퀴니딘(P-gp 억제제) 및 리팜피신(강력한 CYP3A 유도제)의 영향을 평가하는 제1상, 공개, 두 개 기간, 단일 순서, 교차 약물-약물 상호작용 시험				
1상	건강 성인	애시미닙 40mg 단회 또는 이트라코나졸, 클래리스로마이신, 퀴니딘, 리팜피신	- 약동학	<p>1. 약동학</p> <p>-이트라코나졸(현탁액)과 병용시 : 애시미닙의 노출도는 애시미닙 단독투여시의 Cmax 0.499배, AUClast 0.588배, AUCinf 0.598배임</p> <p>-이트라코나졸(캡슐)과 병용시 : 애시미닙의 노출도는 애시미닙 단독투여시의 약 Cmax 1.04배, AUClast 1.03배, AUCinf 1.08배임</p> <p>-퀴니딘과 병용시 : 애시미닙의 노출도는 애시미닙 단독투여시의 Cmax 0.887배, AUClast 0.840배, AUCinf 0.871배임</p> <p>-리팜피신과 병용시 : 애시미닙의 노출도는 애시미닙 단독투여시의 Cmax 1.09배, AUClast 0.873배, AUCinf 0.851배임</p> <p>-클래리스로마이신과 병용시 : 애시미닙의 노출도는 애시미닙 단독투여시의 Cmax 1.19배, AUClast 1.37배, AUCinf 1.36배임</p> <p>2. 안전성</p> <p>-사망, SAE 없었음.</p> <p>-모든 군에 걸쳐 가장 흔한 TEAE는 두통, 설사 등이 있었음</p> <p>-퀴니딘과 병용군에서 3등급 QT 연장 3명이 있었으며 약물 관련성이었음(시험 철회 후 회복되었음)</p> <p>-실험실 수치 이상으로 퀴니딘 병용군에서 3등급 절대 호중구수 감소가 있었으며, 3등급 리파아제 상승 및 2등급 아밀라제 상</p>

				승이 있었음
--	--	--	--	--------

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

- 제품 개발 중 사용된(1상) free form 캡슐제와 유리형 정제, 캡슐제와 최종 시판 제형인 염산염 필름 코팅정제 사이 생체이용률을 평가하였으며 임상시험용 배치(스위스 Basel)와 시판 제형 제조소(스위스 Stein), 함량 동등성(20mg vs. 40mg) 확인하였음.
- 애시미닙은 PBPK 모델링에 근거하여 사람에서 추정된 절대 생체이용률은 73%였음. 시험자간, 시험자내 변동성은 낮거나 중등도 수준이었음(<30%).
- 건강 성인에 [14C] 애시미닙 투여 시 경구 생체이용률은 33~57%, 총 회수율은 91%였으며 대부분은 대변으로 회수되었음. 미변화체 애시미닙은 뇨에서 2.5%였으며 대변에서 56.7%였음. 전혈대혈장 방사능 농도비는 0.58이었음. 겔보기 분포 용적 ( $V_z/F$ )은 89.0L, 결합된 중심 및 말초 구획 부피는 약 111L로 조직으로의 분포가 확인되었음. 혈장에서 검출된 주요 대사체는 M30.5 (SWO996, 애시미닙의 직접 O-글루쿠로니드 (glucuronide); 4.93%), M44 (피롤리디놀 고리 알코올의 케톤으로의 산화; 1.88%) 및 M29.5 (CRE850, 피롤리디놀 고리의 산화 고리열림으로 형성된 알코올; 0.39%)였음.
- 혈장단백결합률은 97.3%였음.
- 건강 성인 대상의 1상 시험에서 애시미닙의  $T_{1/2}$ 는 7~15 시간 사이로 추정되었고, 겔보기 청소율 ( $CL/F$ )은 4.34 L/hr이었음 (건강한 시험대상자 대상 hADME 시험에서 80 mg 단회투여에 대한 비구획 PK 분석에 근거). PopPK에 근거하여 정상 신기능의 70 kg 성인에 대한 애시미닙의 청소율은 80 mg/일 용량에 대해 6.31 L/hr였음.
- 공복상태에서 애시미닙 40mg 단회 투여시 CML 성인 환자의 노출도는 건강 성인  $C_{max}$ 의 89%였으며,  $AUC_{tau}$  는 유사했음.
- 애시미닙은 CYP3A4 매개 산화, UGT2B7- 및 UGT2B17- 매개 글루쿠론산화를 통해 주로 대사된다.
- CML 성인 환자에서 애시미닙 40mg bid 투여시 항정상태는 3일에 도달하였음. 단일제제로 bid 또는 qd 요법으로 투여된 애시미닙은 용량 관계없이  $T_{max}$ 는 2~3hr이었으며 전신노출은 bid 요법에서 용량 비례를 약간 초과하는 것으로 나타났고 qd 요법에서는 용량 비례적으로 나타났음. 항정상태에서 평균 축적비의 기하평균은 bid 요법의 경우 1.65~2.29(40mg bid에서 1.65), qd 요법의 경우 1.12~1.30(80mg qd 1.30)이었음.
- T315I 변이가 없는 CP-CML 성인 환자에서 애시미닙 단독요법 시 200mg bid 까지 MTD는 도달하지 않았음(200mg bid에서 DLT 3.8%), 초기 유효성, 안전성, 내약성, PK에 근거하여 RP2D는 40mg bid로 결정되었음. 시간 경과에 따라 MMR은 증가하였으며 이는 이전 모든 차수(2~5차)에서 유사한 양상을 보였음.

CCyR, MMR 결과에서 명백한 용량-반응 상관성은 없었음. 다만 PK-PD 모델에서 6개월, 12개월 시점에서 BCR-ABL1 mRNA  $\geq 1$  log 감소에 도달률이 20mg bid 보다 40mg bid에서 높게 예측되었고, MTD는 미도달이나  $\geq 80$ mg bid에서 독성 증가(40mg bid  $\rightarrow$  80mg bid로 시험자내 용량 증량한 2명에서 80mg bid로 증량시 췌장염 보고, 150mg bid에서 1명 췌장염 보고), 40mg bid에서 in vitro IC90 이상 유지되어 RP2D는 40mg bid로 결정되었음.

T315I 변이가 있는 CP-CML 성인 환자에서 애시미닙 단독요법 시 용량은 비임상시험에 다른 변이주에 비하여 T315I 변이에서 IC50는 4~5배 높았으므로 T315I 변이가 없는 경우 보다 효과적인 항종양 효과를 위해 높은 용량이 적용되어야 하고 해당 환자 집단에 200mg bid까지 투여시 내약성이 확인되

어 4RP2D는 200mg bid로 결정되었음.

- 환자 및 건강 성인의 popPK 모델에서 40mg bid와 80mg qd 두 요법에서 AUC0-24hr는 유사하였고, 80mg qd의 Cmax 및 Cmin은 40mg bid의 각 161%, 71% 높았음. CML 환자 대상 약동학 평가에서 항정상상태에서의 80mg qd 요법에서의 에시미닙의 AUC0-24hr는 40mg bid 요법의 1.39배, Cmax는 1.83배, Ctrough는 0.77배였음. 초기 유효성 평가에서 24주에 예측된 MMR은 40 mg bid에서 27.6%, 80 mg qd에서 예측된 MMR은 24.8%였고 48주에서는 각 32.3% 및 30.6%였으며 40mg bid와 80mg qd 요법에서 각 Cmin은 302ng/mL, 215ng/mL로 target 농도(121ng/mL)를 상회하여 두 요법에서 유효성은 기대할 수 있을 것으로 보임. 또한 1상 임상시험에서 280mg bid까지 MTD는 도달하지 않았으며 80mg/일 (40mg bid와 80mg qd) 군에서의 안전성 프로파일은 >80mg/일 군과 유사하여 내약성은 허용가능할 것으로 사료됨. 따라서 40mg bid와 80mg qd 요법은 인정 가능할 것으로 사료됨.

#### 6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

##### [인종 및 연령]

- popPK 분석에서 인종 및 연령은 유의한 공변량이 아니었음. 아시아인과 비아시아인 대상자에서 에시미닙의 노출은 임상적으로 유의한 차이가 없었으며, 임상시험에서 연령은 88세까지 포함되어 평가되었으며 에시미닙은 고령자에서 감소된 혈류로 인한 총 청소율에 대한 영향은 없을 것으로 예측됨.

##### [간장애]

- 경증~중증 간장애 환자에서 40mg 단회 경구투여 시 에시미닙의 노출도는 정상 간기능 성인보다 경증 간장애 환자에서 Cmax는 26%, AUClast 21%, AUCinf 22% 증가하였고 중등증 간장애 환자에서는 정상 간기능 성인보다 Cmax는 2% 감소, AUClast 3% 증가, AUCinf 3% 증가하였으며, 중증 간장애 환자에서는 정상 간기능 성인보다 Cmax는 29%, AUClast 55%, AUCinf 66% 증가하였음. AUC 57% 증가하였고 비결합분획에 대해서는 Cmax 98% 증가, AUC 217% 증가하였음. 에시미닙의 혈중 비결합분획은 모든 군에서 낮았으며(평균 0.00864~0.0093) 유사하였음. 따라서 경증~중증 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않을 것으로 사료됨.

##### [신장애]

- 정상 신기능 또는 중증 신장애 환자에서 40mg 단회 경구투여 시 에시미닙의 노출도는 정상 신기능 성인 보다 중증 신장애 환자에서 Cmax는 8%, AUClast 49%, AUCinf 56% 증가하였음. popPK 분석에서 청소율은 유의한 공변량이었으나 시뮬레이션 결과 항정상상태의 AUC0-24hr은 경증 및 중등증의 신장애 환자에서 정상 신기능 대비 11.5% 증가하였고 에시미닙의 신배설은 미미하므로 경증~중증 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않을 것으로 사료됨.

##### [UGT2B genotype]

- 에시미닙 대사에 UGT2B7과 UGT2B17이 각 13.3%, 7.8% 관여함에 따라 UGT genotype에 따른 약동학 분석을 수행한 결과 UGT2B7에 대하여 157명 중 이용 가능한 120명의 Ctrough는 유의한 차이가 없었음. UGT2B17의 genotype은 29명 자료가 이용 가능하였고 모두 동일한 UGT2B17\*2였고 약동학은 평가되지 않았으나 UGT2B17의 genotype은 에시미닙의 대사에 영향을 미치지 않을 것으로 사료됨.

### 6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

#### [식이 영향]

- 유리형 정제로 건강 성인 대상 식이영향 평가에서 저지방 식이후 투여시 애시미닙의 노출도는 공복시 투여의 C<sub>max</sub> 0.639, AUCl<sub>ast</sub> 0.688, AUC<sub>inf</sub> 0.609였으며, 고지방 식이후 투여시에는 각 0.287, 0.367, 0.373로 AUC는 고지방 식이시 60% 이상 감소하였음.
- 염기염 정제로 건강 성인 대상 식이영향 평가에서 저지방 식이후 투여시 애시미닙의 노출도는 공복시 투여의 C<sub>max</sub> 0.714, AUCl<sub>ast</sub> 0.704, AUC<sub>inf</sub> 0.708였으며, 고지방 식이후 투여시에는 각 0.290, 0.355, 0.364로 AUC는 고지방 식이시 60% 이상 감소하였음.
- 최종 시판 제형으로 건강 성인 대상 식이영향 평가에서 저지방 식이후 투여시 애시미닙의 노출도는 공복시 투여의 C<sub>max</sub> 0.652, AUCl<sub>ast</sub> 0.700, AUC<sub>inf</sub> 0.700였으며, 고지방 식이후 투여시에는 각 0.318, 0.372, 0.377로 AUC는 저지방 식이시 30%, 고지방 식이시 60% 이상 감소하였다. T<sub>max</sub>는 저지방 식이, 고지방 식이시 각 1hr, 2hr 지연되었음.
- 경구 투여 후 식이영향 평가에서 저지방 또는 고지방 식후 투여시 생체이용률이 감소하였으며, 공복 투여가 적절함.

#### [약물상호작용]

- 40mg 애시미닙을 건강 성인 대상으로 라베프라졸과 병용시 애시미닙의 노출도는 애시미닙 단독투여시와 유사하였고(C<sub>max</sub> 9%, AUC 0.15% 감소) T<sub>max</sub>는 1시간 연장되었음.
- 40mg 애시미닙을 건강 성인 대상으로 이트라코나졸 현탁액(강력한 CYP3A 억제제)과 병용시 애시미닙 단회 단독투여시에 비하여 애시미닙의 C<sub>max</sub>는 0.499배, AUCl<sub>ast</sub> 0.588배, AUC<sub>inf</sub> 0.598배였으며, 이트라코나졸 캡슐과 병용시에는 C<sub>max</sub>는 1.04배, AUCl<sub>ast</sub> 1.03배, AUC<sub>inf</sub> 1.08배였음.
- 40mg 애시미닙을 건강 성인 대상으로 클래리스로마이신(강력한 CYP3A 억제제)과 병용시 애시미닙 단회 단독투여시에 비하여 애시미닙의 C<sub>max</sub>는 1.19배, AUCl<sub>ast</sub> 1.37배, AUC<sub>inf</sub> 1.36배였음.
- 40mg 애시미닙을 건강 성인 대상으로 퀴니딘(P-gp 억제제)과 병용시 애시미닙 단회 단독투여시에 비하여 애시미닙의 C<sub>max</sub>는 0.887배, AUCl<sub>ast</sub> 0.840배, AUC<sub>inf</sub> 0.871배였음.
- 40mg 애시미닙을 건강 성인 대상으로 이매티닙 정제(BCRP, CYP3A4, UGT2B17, UGT1A3/4 억제제)와 병용시 애시미닙 단회 단독투여시에 비하여 애시미닙의 C<sub>max</sub>는 1.59배, AUCl<sub>ast</sub> 2.07배, AUC<sub>inf</sub> 2.08배였음.
- 40mg 애시미닙을 건강 성인 대상으로 리팜피신(강력한 CYP3A 유도제)과 병용시 애시미닙 단회 단독투여시에 비하여 애시미닙의 C<sub>max</sub>는 1.09배, AUCl<sub>ast</sub> 0.873배, AUC<sub>inf</sub> 0.851배였음.
- 40mg 애시미닙을 건강 성인 대상으로 미다졸람(CYP3A 기질)과 병용시 애시미닙 단회 단독투여시에 비하여 애시미닙의 C<sub>max</sub>는 1.11배, AUCl<sub>ast</sub> 1.27배, AUC<sub>inf</sub> 1.28배였음.
- 40mg 애시미닙을 건강 성인 대상으로 와파린(CYP2C9 기질)과 병용시 와파린 단독투여시에 비하여 S-와파린의 C<sub>max</sub>는 1.08배, AUCl<sub>ast</sub> 1.39배, AUC<sub>inf</sub> 1.41배였고, R-와파린의 C<sub>max</sub>는 1.10배, AUCl<sub>ast</sub> 1.24배, AUC<sub>inf</sub> 1.25배였음. 와파린과 애시미닙 병용시 PT<sub>max</sub>는 와파린 단독투여시의 0.996, PT<sub>auc</sub>는 1.00, INR<sub>max</sub> 0.996, INR<sub>auc</sub> 1.00로 항응고작용에 영향이 없을 것으로 예측됨.
- 40mg 애시미닙을 건강 성인 대상으로 레파글리니드(CYP2C8 기질)과 병용시 레파글리니드 단독투여시에 비하여 레파글리니드의 C<sub>max</sub>는 1.14배, AUCl<sub>ast</sub> 1.09배, AUC<sub>inf</sub> 1.08배였음.

- 애시미닙은 in vitro에서 CYP1A2 및 CYP3A4 유도제, CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 및 UGT1A1의 가역적 억제제로 확인되었음.
- BCRP 및 OATP1B1/OATP1B3의 PBPK 모델링 분석에서 40 mg bid의 애시미닙에 의한 로수바스타틴 (rosuvastatin)의 억제는 임상적으로 유의한 영향이 없는 것으로 예측됨 (AUC 비 < 1.25). OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 및 MATE2-K의 시험관 내 수송체 억제는 40 mg bid의 애시미닙 투여에 대해 임상적 유의성이 없는 것으로 간주되었음.

#### 6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- X2101, A2301 두 편의 시험에 참여한 353명(샘플수 6603)에 대한 집단 약동학 분석에서 애시미닙은 2-compartment PopPK mode을 사용하였으며 고용량에서 약간 낮은 CL로 인하여 약간의 비선형성 증가를 보였음. 집단 약동학 분석 결과 체중, 베이스라인에서의 aGFR, 제형(캡슐, 최종 시판 제형)은 CL 또는 흡수률에 대한 유의한 공변량이었으나 임상적으로 유의한 수준은 아니었음. 인종(아시아인 vs. 비아시아인), 일본인(일본인 vs. 비일본인), 연령, 성별, T315I 변이 유무, 질환상태(AP, CP), 흡연, 간기능은 유의한 공변량이 아니었음.

#### 6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

##### [QTc]

- 40 mg bid, 80 mg qd, 200 mg bid 및 임상적으로 유의한 최고 노출에서 추정 평균 및 90 % CI Δ QTcF 상한이 규제 지침에 따라 임상적으로 유의할 만한 것으로 간주되는 역치인 10 ms 미만으로 치료 용량에서 애시미닙이 심장 재분극에 유의한 영향을 미치지 않을 것으로 예측됨.

##### [PK-PD]

- 노출-유효성 상관성은 CP-CML 환자를 포함하여 총 303명에 대하여 평가되었음. 267명이 bid로, 36명은 qd로 투여받았으며 T315I 변이는 67명이 포함되었음. BCR-ABL에 영향을 미치는 인자는 베이스라인 BCR-ABL, 이전 TKI 횟수 및 이전 치료 기간이었음. 더 낮은 베이스라인 BCR-ABL 수준을 보이는 환자는 더 많이 치료 성공을 달성하는 것으로 보였다. 시험대상자가 더 길게 이전 TKI 치료가 많을수록 치료에 반응하는 증식하는 백혈병 세포와 비교하여 더 높은 내성 세포 집단 비율을 보였음. 시험대상자가 더 많은 이전 TKI 치료를 받았을 때 증식하는 골수 세포에 대한 약물 사멸 효과는 감소되었다. 다양한 투여 요법에 대한 시뮬레이션에서 예측된 MMR 비율의 중앙값 (48주에 예측 MMR 중앙값은 40 mg bid 및 80 mg qd에 대해 34% 및 35%)은 유의미한 차이가 없었음. 40 mg bid 및 80 mg qd 요법에서의 비교 분석군에서 BCR-ABL 시간 경과에서 두 요법 사이에 유사한 MMR이 예측되었음.

T315I 변이가 있는 환자에서 AUC, Cmax, Cmin 모델에서 EC50는 각 3469 ng.h/mL, 277 ng/mL, 88 ng/mL이었고 이는 popPK 모델에서 200mg bid에서 예측된 AUC, Cmax, Cmin 보다 낮은 수준이었으며 EC90에 도달하는 환자 비율은 99% 이상으로 200mg bid로 투여시 T315I 변이 환자에서 유효성이 있을 것으로 예측됨.

- 노출-안전성 상관성은 실험실, 활력징후 이상, 피로/무력증, 3 등급 이상의 TEAE, 용량 감량 또는 투여 일시중지로 이어진 TEAE, 혈청 크레아티닌의 변화 및 베이스라인 대비 QTcF 변화와 같은 다양한 안전성 평가변수를 사용하여 평가되었으며 애시미닙의 노출 증가와 임상적 의미있는 상관성은 없

있음. QTcF 변화의 경우 10582 ng/mL까지 10 ms을 초과하지 않는 QTcF의 추정 평균 증가가 있었으며 이는 200 mg bid.에서의 기하 평균 Cmax의 2배 해당하는 농도였음.

PK-QTcF 모델에 근거하여, 애시미닙 40 mg bid에 대한 기하 평균 Cmax (합산된 군 1 및 군 5의 환자에 대해 주기 1 제 15 일에 관찰된 832 ng/ml)에서 추정된 평균 QTcF 증가는 3.35 ms였음 (90 % CI 상한: 4.43 ms). 80 mg qd에서의 1511 ng/mL의 기하 평균 Cmax에서, 추정된 평균 QTcF 증가는 3.64 ms였음 (90 % CI 상한: 4.68 ms). 200 mg bid에서의 5589 ng/mL의 기하 평균 Cmax에서 추정된 평균 ΔQTcF는 5.37 ms였음 (90 % CI 상한: 6.77 ms). 또한, HCRE (8886 ng/mL)에서 추정된 평균 ΔQTcF는 6.77 ms였다 (90 % CI 상한: 8.87 ms). 이는 10 ms의 규제 역치를 밑도는 수치임.

따라서 애시미닙 200mg bid 까지 심장재분극에 유의한 영향을 미치지 않을 것으로 예측됨. 다만, 시험 X2101 및 A2301에서 보고된 QT 연장에 관련된 AE 평가는 사건이 대부분 공존 의학적 상태, 그리고 병용 의약품을 포함하는 다른 인자를 통해 교란되었으나 애시미닙의 부가적인 역할이 완전히 배제될 수 없음을 보여주었음. 일부 무증상 QTc 연장 및 QTc 연장 관련 AE가 관찰되었고, 애시미닙 200 mg bid 및 HCRE에서 제한적인 임상 자료와 안전역이 있는 것으로 생각되기 때문에 토르사드 드 포인트를 유발하는 것으로 알려진 약물과 함께 애시미닙을 40 mg bid 및 80 mg qd로 투여시 주의가 필요함.

## 6.5. 유효성 및 안전성

### 6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
<b>§ 유효성 및 안전성</b>				
<b>1. 핵심임상시험 [CABL001A2301]</b> 이전에 두 가지 이상의 티로신 키나아제 억제제로 치료받은 만성기의 만성 골수성 백혈병(CMLCP) 환자에서 경구용 ABL001(애시미닙)을 보수티닙과 비교하는 제3상, 다기관, 공개, 무작위배정 시험(자료마감일 20.5.25, 업데이트 자료마감일 21.1.6)				
3상	이전에 두 가지 이상 TKI 치료 경험이 있는 CP-CML 성인 환자 (n=233)	애시미닙 또는 보수티닙 *애시미닙 20, 40mg 제형	-1차 평가 변수:24주시점에서 MMR	1.가설: 보수티닙 대비 우월성 입증(90% 검정력, 양측 5%) 2.시험설계 -애시미닙 vs. 보수티닙 2:1 무작위배정 3.대상자 -이전 2가지 이상 TKI 치료를 받은 CP-CML 성인 환자 -FAS: 애시미닙 157명 vs. 보수티닙 76명 4.투여방법 -애시미닙 40 mg bid, 보수티닙 500 mg qd 5.1차 유효성 평가결과 -(자료마감일 20.5.25, 21.1.6) 24주 시점에서 MMR: 애시미닙 25.48% vs. 보수티닙 13.16%, 군간 차이 12.2%(95% CI 2.19, 22.30, P 0.029) 6.안전성 -(자료마감일 20.5.25) 노출기간 중앙값: 애시미닙 43.36주 vs. 보수티닙 29.21주 (자료마감일 21.1.6) 노출기간 중앙값: 애시미닙 67.14주 vs. 보수티닙 29.71주 -SAE: 애시미닙 13.5% vs. 보수티닙 10.3% -약물 관련 SAE: 애시미닙 2.6% vs. 보수티닙 1.9% -ADR: 애시미닙 63.5% vs. 보수티닙 88.2%

			-가장 흔한 AE : 애시미닙 - 혈소판감소증, 호중구감소증, 두통, 설사, 고혈압, 오심, 피로 등 : 보수티닙 - 설사, 오심, ALT 상승, 구토, 발진, AST 상승, 호중구감소증, 복통, 두통, 혈소판감소증 등 -가장 흔한 ADR : 애시미닙 - 혈소판감소증, 호중구감소증 등 : 보수티닙 - 설사, 오심, ALT 상승, 구토, 발진 등
--	--	--	--

### 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

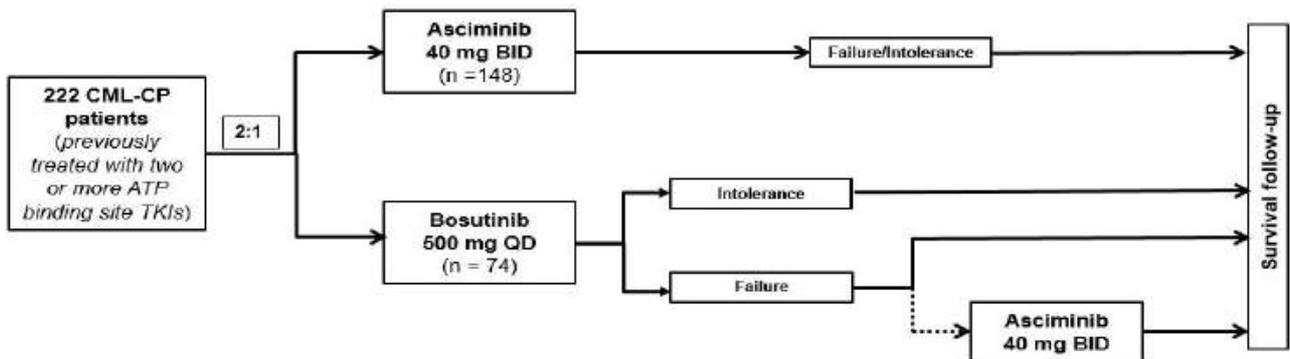
- (CABL001A2301) 핵심 임상시험은 이전에 2가지 이상의 TKI로 치료를 받았던 CML-CP 환자를 대상으로 보수티닙과 애시미닙의 유효성 및 안전성을 비교하기 위한 무작위배정 공개 활성 대조군(보수티닙), 다기관 3상 시험(현재 진행 중)

\* First Interpretable Results(Primary analysis, 2020.8.24.), cut-off 20.5.25., f/u 14.9개월(범위 5.7 ~ 30.3개월)

\*\* update cutoff 21.1.6. f/u 22.3개월(범위 13.1 ~ 37.7개월)

#### 1) 시험설계

- 공개, 활성대조, 다기관, 무작위배정, 3상
- 애시미닙 40 mg BID vs. 보수티닙 500 mg QD 2:1 무작위배정
- 보수티닙 배정환자 중 치료 실패한 대상자는 마지막 환자 무작위배정 후 96주 내 시험군으로 전환 가능. 치료 종료는 마지막 환자가 애시미닙으로 전환 후 48주까지 투여후 96주까지 f/u을 치료 종료로 정의



\* 증화인자: 베이스라인에서의 세포유전학적 반응(Major Cytogenic Response, MCyR)

#### 2) 목적

- (1차) 24주 시점에서의 분자유전학적 반응(Major molecular response (MMR) 비교
- (주요 2차) 96주 시점에서의 MMR 비교

#### 3) 유효성 평가변수

- 1차 평가변수: FAS군 대상 24주에서의 MMR(Major Molecular Response, BCR-ABL1 ratio(IS) ≤0.1%) 발생률(24주 이전 치료 실패 기준에 해당하지 않은 경우에 해당)(중앙값 분석)
- \* 24주 이전에 MMR을 보였으나 24주에서 MMR이 아닌 경우, 24주 이전 어떠한 사유로든 치료 중단한 경우 또는 PCR missing은 실패로 간주. 단, 24주 PCR은 missing이나 16주 및 36주 시점에서 MMR인 경우 24주 MMR로 간주

<치료실패 기준>

- No CHR or >95% Ph+ metaphases at three months after randomization or thereafter
- BCR-ABL1 ratio >10% IS and/or >65% Ph+ metaphases at six months after randomization or thereafter
- BCR-ABL1 ratio >10% IS and/or >35% Ph+ metaphases at 12 months after randomization or thereafter
- Loss of CHR, CCyR or PCyR at any time after randomization
- Detection of new BCR-ABL1 mutations which potentially cause resistance to study treatment at any time after randomization
- Confirmed loss of MMR in 2 consecutive tests
- New clonal chromosome abnormalities in Ph+ cells: CCA/Ph+: at any time after randomization
- Discontinuation from randomized treatment for any reason

- 주요 2차 평가변수: 96주에서의 MMR 발생률

4) 가설

- 1차 평가변수(FAS)에 대하여 90% 검정력,  $\alpha$  0.05, 우월성(24주 시점에서의 MMR(BCR-ABL1 ratio  $\leq$  0.1%)에 대하여 애시미닙이 보수티닙보다 20% 이상 개선 예상), 1차 평가변수가 만족하는 경우 주요 2차 평가변수(96주 MMR) 평가

5) 분석 계획

- 1차 유효성 평가: 모든 무작위배정자가 24주 동안 치료 또는 중단한 시점 중 먼저 도래한 시점
  - \* 공식적인 중간 분석 계획 없음. DMC가 첫 무작위배정자의 시험 시작 후 6개월 동안 안전성 모니터링 및 1차 분석까지 6개월마다 수행

6) 대상환자

- 주요 선정기준
  - : 이전 2가지 이상 ATP binding site TKIs(이매티닙, 닐로티닙, 다사티닙, 라도티닙 또는 포나티닙) 치료에 실패 또는 가장 최근 TKI 치료에 불내약성인 18세 이상 CP-CML(chronic phase chronic myeloid leukemia) 환자
  - \* 가장 최근 TKI 치료에 불내성인 경우 BCR-ABL1 ratio >0.1%(3개월에서 1%→0.1%로 변경)
  - : ECOG  $\leq$ 2, 적절한 간기능, 신기능자, 전해질(K, Ca, Mg)의 정상 또는 치료 시작 전 ~ 첫 투여까지 정상 수치로 보정
- 주요 제외기준
  - : T315I 또는 V299L 변이가 있는 환자. 이전 AP/BC로 진행 후 CP CML인 경우, 조혈모세포 이식 또는 계획된 자, 심근경색 등을 포함하여 심장 또는 심장탈분근 이상자, 급성 췌장염, 급성 또는 만성 간질환, HIV/HBV/HCV 증 감염자, 중등도 또는 강력한 CYP3A 유도제/억제제 복용자

7) 투여방법

- 애시미닙 40mg bid 공복투여, 보수티닙 500mg qd 식후 투여
- 애시미닙 감량기준
  - 3등급 이상 호중구감소증 또는 혈소판감소증: 2등급 이하로 회복 시까지 일시 중단, 이후  $\leq$ 14일 회복 시 동일 용량으로 투여 재개, >14일 회복 시 1단계 감량하여 재개
  - 열성 호중구감소증: 회복 시까지 투여 중단, 1단계 감량하여 재개
  - 모든 혈구감소증 재발: 2등급 이하로 회복 시까지 일시 중단, 동일 용량으로 투여 재개
  - 비혈액학적 독성
    - : 2등급 - 1등급 이하로 회복 시까지 투여 중단
    - : 3등급 - 1등급 이하로 회복 시까지 투여 중단, 1단계 감량하여 재개
    - : 4등급 - 영구 중단
- 임상검사

- : 혈청 크레아티닌 - ① 2등급: 1등급 이하로 회복 시까지 투여중단, 동일 용량으로 투여 재개, ② 3등급 또는 4등급 - 영구 중단
- : 총빌리루빈 상승 - ①  $> 1.5 - 3.0 \times \text{ULN}$ : 투여 중단,  $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ 로 회복 시까지 매주 또는 임상적 징후 있을 경우 더 자주 간기능검사 모니터링.  $\leq 14$ 일 회복 시 동일 용량으로 투여재개,  $> 14$ 일 회복 시 1단계 감량하여 재개, ②  $> 3.0 - 10.0 \times \text{ULN}^*$ : 투여 중단,  $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ 로 회복 시까지 매주 또는 임상적 징후 있을 경우 더 자주 간기능검사 모니터링.  $\leq 14$ 일 회복 시 동일 용량으로 투여재개,  $> 14$ 일 회복 시 1단계 감량하여 재개, 총 빌리루빈 수치가 베이스라인으로 회복 또는 4주 이상 안정화될 때까지 매주 또는 임상적 징후 있을 경우 더 자주 모니터링(LFT 포함), ③  $> 10.0 \times \text{ULN}^*$ : 영구 중단, 매주 또는 임상적 징후 있을 경우 더 자주 모니터링(LFT 포함)
- : AST 또는 ALT 상승 - ①  $> 3.0 - 5.0 \times \text{ULN}$ : 용량 유지, 가능한 빠른 시간 내(48~72시간 내) LFT 검사,  $\leq 3.0 - 5.0 \times \text{ULN}$ 로 회복시까지 매주 또는 임상적 징후가 있을 경우 더 자주 LFT 모니터링, ②  $> 5.0 - 10.0 \times \text{ULN}$ : 용량 유지, 가능한 빠른 시간 내(48~72시간 내) LFT 검사,  $\leq 3.0 - 5.0 \times \text{ULN}$ 로 회복시까지 매주 또는 임상적 징후가 있을 경우 더 자주 LFT 모니터링,  $\leq 14$ 일 회복 시 동일 용량으로 투여재개,  $> 14$ 일 회복 시 1단계 감량하여 재개, ③  $> 10.0 - 20.0 \times \text{ULN}$ : 투여 중단. 가능한 빠른 시간 내(48~72시간 내) LFT 검사, 베이스라인으로 회복 시까지 매주 또는 임상적 징후가 있을 경우 더 자주 LFT 모니터링, 1단계 감량하여 재개, ④  $> 20.0 \times \text{ULN}$ : 가능한 빠른 시간 내(48~72시간 내) LFT 검사,  $\leq 3.0 - 5.0 \times \text{ULN}$ 로 회복시까지 매주 또는 임상적 징후가 있을 경우 더 자주 LFT 모니터링, 1단계 감량하여 재개(1단계 감량만 허용),  $> 5 \times \text{ULN}$ 로 재발한 경우 치료 중단
- : AST 또는 ALT 상승 및 총빌리루빈 상승 - 담즙정체 없이 총 빌리루빈  $> 2.0 \times \text{ULN}$ 을 동반한 AST 또는 ALT  $> 3.0 \times \text{ULN}$ , 또는 AST 또는 ALT  $> 2 \times$  베이스라인 그리고  $>$  총 빌리루빈  $3.0 \times \text{ULN}$ : 영구 중단
- : 무증상 아밀레이즈 및/또는 리파아제 상승 - ① 1 또는 2등급: 용량 유지, 주 2회 검사, ② 3등급: 1등급 또는 베이스라인으로 회복시까지 투여 중단,  $\leq 7$ 일 회복 시 1단계 감량하여 재개,  $> 7$ 일 회복 시 치료 중단, ③ 4등급: 영구중단
- 고혈압 - ① 3등급: 1등급 이하로 회복 시까지 투여 중단, 1단계 감량하여 재개, ② 4등급: 영구 중단
- 췌장염 - ① 2등급: 무증상 방사선학적 췌장염: 회복 시까지 치료 중단,  $\leq 21$ 일 회복시 1단계 감량하여 재개,  $> 21$ 일 치료 중단, ② 3등급: 영구중단
- 설사 - ① 2단계: 1등급 이하로 회복 시까지 투여 중단, 동일 용량으로 투여 재개, 2등급 이상으로 재발 시 1등급 이하로 회복 시까지 투여 중단, 이후 1단계 감량하여 재개, ② 3등급: 치료 중단, ③ 4등급: 영구 중단
- 발진/과민반응 - ① 3등급: 1등급 이하로 회복 시까지 투여 중단,  $\leq 7$ 일 회복 시 1단계 감량하여 재개,  $> 7$ 일 회복 시 치료 중단, ② 4등급: 영구 중단
- 피로/무력증 - ① 3등급: 1등급 이하로 회복 시까지 투여 중단,  $\leq 7$ 일 회복 시 동일 용량으로 투여 재개,  $> 7$ 일 회복 시 1단계 감량하여 재개
- QTcF 연장
  - : QTcF  $> 500$ ms 또는 베이스라인부터 QTcF 연장  $> 60$  ms인 경우 - ECG 검사 수행, QTcF 해소시까지 일시 중단, 비혈액학적 독성의 용량 감량에 따라 투여, 전해질 수치 정상화
  - : QTcF  $> 500$ ms 확인 후 - 일시 중단, 전해질 보정,  $\leq 480$  ms로 회복시까지 모니터링,  $\leq 480$ ms 회복후 감량한 용량으로 투여재개, ECG 모니터링, 감량 후  $\leq 500$ ms 인 경우 다음 치료 동안 ECG 모니터링, 감량 후  $> 500$ ms인 경우 투여 중단

<용량 감량 단계>

**Table 9-2 Dose reduction steps for asciminib and bosutinib**

Dose levels	Asciminib	Bosutinib
Starting dose level	40 mg tablet BID (total daily dose 80 mg)	500 mg (1 x 500 mg tablet QD)
Dose level – 1	20 mg tablet BID (total daily dose 40 mg)	400 mg (4 x 100 mg tablets QD)
Dose level – 2	Not allowed	300 mg (3 x 100 mg tablets QD)

Dose reduction was based on the worst toxicity demonstrated at the last dose.  
 Asciminib 20 mg tablets were dispensed to patients in the instance of dose reduction.  
 Bosutinib 100 mg tablets were dispensed to patients in the instance of dose reduction.

8) 시험 결과

① 환자 참여 상태 및 중단

	자료마감일 20.5.25		자료마감일 21.1.6		
	애시미닙 (n=157)	보수티닙 (n=76)	애시미닙 (n=157)	보수티닙 (n=76)	스위치 애시미닙 (n=24)
노출 기간(중앙값)	43.36 (범위 0.1, 129.9)	29.21 (범위 1.0, 117.0)	67.14주 (범위 0.1, 162.1주)	29.71주 (범위 1, 149.3주)	
<24주	28 (17.9)	27 (35.5)	27 (17.3)	27 (35.5)	
24주	128 (82.1)	49 (64.5)	129 (82.7)	49 (64.5)	
48주	71 (45.5)	13 (17.1)	105 (67.3)	22 (28.9)	
96주	16 (10.3)	5 (6.6)	38 (24.4)	8 (10.5)	
지속 투여, n(%)	97 (61.8)	22 (28.9)	89 (56.7)	17 (22.4)	11 (45.8)
투여 중단, n(%)	59 (37.6)	54 (71.1)	67 (42.7)	59 (77.6)	13 (54.2)
유효성 부족, n(%)	33 (21.0)	24 (31.6)	37 (23.6)	27 (35.5)	10 (41.7)
AE, n(%)	8 (5.1)	16 (21.1)	9 (5.7)	18 (23.7)	2 (8.3)
추적관찰 기간(중앙값)	14.9개월(범위 5.7 ~ 30.3개월)		22.3개월(범위 13.1 ~ 37.7개월)		

② 환자 특성

- (대상자) 이전 2가지 이상 TKI 치료에 실패한 CP-CML 환자 애시미닙 157명 vs. 보수티닙 76명(총 233명)
- (연령 중앙값) 애시미닙 52세(범위 24, 83) vs. 보수티닙 52세(범위 19, 77)
- (성별) 여성 애시미닙 47.8% vs. 보수티닙 59.2%
- (인종) 백인 애시미닙 75.2% vs. 보수티닙 73.7%, 아시아인 애시미닙 14% vs. 보수티닙 14.5%
- (ECOG) 1 애시미닙 17.8% vs. 보수티닙 18.4%, 2 애시미닙 1.3% vs. 보수티닙 0
- (질환 이력)

Disease history	Asciminib N=157	Bosutinib N=76	All patients N=233
<b>Time since initial diagnosis of CML (years)</b>			
n	157	76	233
Mean (SD)	6.2 (5.75)	7.0 (5.83)	6.5 (5.71)
Median	3.8	5.1	4.2
Q1-Q3	1.9-8.9	2.4-11.7	2.0-10.3
Min-Max	1-28	1-21	1-28
<b>Any extramedullary involvement - n (%)</b>			
No	149 (94.9)	72 (94.7)	221 (94.8)
Yes	8 (5.1)	4 (5.3)	12 (5.2)
<b>Location of extramedullary involvement - n (%)</b>			
Spleen	8 (5.1)	4 (5.3)	12 (5.2)
Liver	1 (0.6)	1 (1.3)	2 (0.9)

- (베이스라인에서 MCyR인 경우(by 골수검사)) 애시미닙 28%, 보수티닙 27.6%; IRT 시스템 근거 애시미닙 29.3%, 보수티닙 28.9%로 어느 경우든 두 군 유사
- (이전 치료) 이전 2차 치료 애시미닙 52.2% vs. 보수티닙 39.5%; 이전 3차 치료 애시미닙 47.8% vs. 보수티닙 60.5%
- (이전 TKI 치료에 불내약으로 이전 치료 중단 사례) 애시미닙 37.6% vs. 보수티닙 28.9%
- (이전 치료에 유효성 부족으로 이전 치료 중단 사례) 애시미닙 71.1% vs. 보수티닙 60.5%
- (이전 TKI) 다사티닙, 이매테닙은 두 군에서 유사, 닐로티닙과 포나티닙은 보수티닙에서 높았음

Characteristic	Asciminib N=157 n (%)	Bosutinib N=76 n (%)	All patients N=233 n (%)
<b>Prior TKIs - n (%)</b>			
Dasatinib	131 (83.4)	65 (85.5)	196 (84.1)
Imatinib	130 (82.8)	63 (82.9)	193 (82.8)
Nilotinib	104 (66.2)	56 (73.7)	160 (68.7)
Ponatinib	23 (14.6)	18 (23.7)	41 (17.6)
Other	5 (3.2)	4 (5.3)	9 (3.9)
Radotinib	4 (2.5)	2 (2.6)	6 (2.6)
<b>Number of prior TKIs - n (%)</b>			
2	89 (56.7)	33 (43.4)	122 (52.4)
3	53 (33.8)	33 (43.4)	86 (36.9)
4	14 (8.9)	7 (9.2)	21 (9.0)
≥ 5	1 (0.6)	3 (3.9)	4 (1.7)
<b>Number of lines of prior TKI therapy - n (%)</b>			
2	82 (52.2)	30 (39.5)	112 (48.1)
3	44 (28.0)	29 (38.2)	73 (31.3)
4	24 (15.3)	10 (13.2)	34 (14.6)
≥ 5	7 (4.5)	7 (9.2)	14 (6.0)
<b>Reason to discontinue last TKI - n (%)</b>			
Lack of efficacy	95 (60.5)	54 (71.1)	149 (63.9)
Lack of tolerability	59 (37.6)	22 (28.9)	81 (34.8)
Other	3 (1.9)	0	3 (1.3)
<b>Prior non-TKI therapies</b>			
No	101 (64.3)	51 (67.1)	152 (65.2)
Yes	56 (35.7)	25 (32.9)	81 (34.8)

- (BCR-ABL1 변이) BCR-ABL1 변이 중 1가지 이상 변이가 있는 경우 애시미닙 12.7% vs. 보수티닙 13.2%; T315I가 있는 경우 애시미닙 1.9%(3명) vs. 보수티닙 1.3%(1명), V299L 변이가 있는 경우 보수티닙 1명(1.3%)

\* 참고

THERAPY	CONTRAINDICATED MUTATIONS <sup>y</sup>
<a href="#">Bosutinib</a>	T315I, V299L, G250E, or F317L <sup>w</sup>
<a href="#">Dasatinib</a>	T315I/A, F317L/V/I/C, or V299L
<a href="#">Nilotinib</a>	T315I, Y253H, E255K/V, or F359V/C/I
<a href="#">Ponatinib</a> , <sup>x</sup> <a href="#">Omacetaxine</a> , <sup>y</sup> allogeneic HCT (CML-6), or clinical trial	None

③ 유효성 평가 결과

1) 분석 대상자군 FAS 애시미닙 157명 vs. 보수티닙 76명(총 233명)

2) 1차 유효성 평가변수

- 24주 시점에서의 MMR(중양랩): 애시미닙 25.48% vs. 보수티닙 13.16%, 군간 차이 12.2%(95% CI 2.19, 22.30, P 0.029)(자료마감일 20.5.25, 21.1.6 동일)

	<b>Asciminib N=157</b>	<b>Bosutinib N=76</b>
Response - n (%)	40 (25.48)	10 (13.16)
95% CI for response <sup>1</sup>	(18.87, 33.04)	(6.49, 22.87)
Unstratified difference in response rate (vs. bosutinib) (%)	12.32	
95% CI for difference in response rate <sup>2</sup>	(2.11, 22.53)	
Common risk difference (%) <sup>3</sup>	12.24	
95% CI for difference	(2.19, 22.30)	
CMH test p-value <sup>4</sup>	0.029	

Patients without PCR assessment at 24 weeks were considered as non-responders, unless both 16 and 36-week PCR assessments indicated that the patient was in MMR: no patients in the asciminib arm and in the bosutinib arm with missing PCR assessment at 24 weeks were imputed as having MMR at 24 weeks as they had MMR both at 16 and 36 weeks

<sup>1</sup> -Clopper-Pearson 95% 2-sided CI.  
<sup>2</sup> Wald 95% 2-sided CI.  
<sup>3</sup> The common risk difference after adjusting for stratum: baseline major cytogenetic response status (based on randomization data) and its 95% CI were estimated using the Mantel-Haenszel method.  
<sup>4</sup> CMH 2-sided test was stratified by baseline major cytogenetic response status (based on randomization data).

· 각 평가시점별 MMR

at	자료마감일 20.5.25 애시미닙 vs. 보수티닙	자료마감일 21.1.6 애시미닙 vs. 보수티닙
4주	1.91% vs. 0%, 군간 차이 1.90% (95% CI -0.24, 4.03, P 0.224)	1.91% vs. 0%, 군간 차이 1.90% (95% CI -0.24, 4.03)
8주	7.64% vs. 5.26%, 군간 차이 2.34% (95% CI -4.08, 8.77, p 0.501)	7.64% vs. 5.26%, 군간 차이 2.34% (95% CI -4.08, 8.77)
12주	17.83% vs. 9.21%, 군간 차이 8.58% (95% CI -0.18, 17.34, p 0.083)	17.83% vs. 9.21%, 군간 차이 8.58% (95% CI -0.18, 17.34)
16주	22.93% vs. 10.53%, 군간 차이 12.33% (95% CI 2.90, 21.75, p 0.021)	22.93% vs. 10.53%, 군간 차이 12.33% (95% CI 2.90, 21.75)
24주	25.48% vs. 13.16%, 군간 차이 12.24% (95% CI 2.19, 22.30, p 0.029)	25.48% vs. 13.16%, 군간 차이 12.24% (95% CI 2.19, 22.30)
36주	23.57% vs. 7.89%, 군간 차이 15.65% (95% CI 6.67, 24.64, p 0.004)	26.11% vs. 11.84%, 군간 차이 14.23% (95% CI 4.33, 24.12)
48주	20.38% vs. 7.89%, 군간 차이 12.49% (95% CI 3.70, 2, p 0.016)	29.30% vs. 13.16%, 군간 차이 16.09% (95% CI 5.69, 26.49)
60주	16.56% vs. 6.58%, 군간 차이 9.99% (95% CI 1.93, 18.05, p 0.036)	32.48% vs. 14.47%, 군간 차이 17.97% (95% CI 7.17, 28.76)
72주	15.29% vs. 5.26%, 군간 차이 10.03% (95% CI 2.49, 17.57, p 0.028)	

The common risk difference after adjusting for stratum: baseline major cytogenetic response status (based on randomization data) and its 95% confidence interval were estimated using the Mantel-Haenszel method.

• Multivariate 분석

Table 11-2 Odds ratio of MMR at 24 weeks adjusted for stratification factor and other important variables (FAS)		
Treatment	Adjusted for stratification factor (MCyR) <sup>1</sup>	
	Based on randomization data Odds ratio (95% CI)	Based on CRF data Odds ratio (95% CI)
Asciminib vs. bosutinib	2.35 (1.08, 5.12)	2.27 (1.04, 4.96)
Adjusted for stratification factor (MCyR) and other important variables <sup>2</sup>		
Treatment		
Asciminib vs. bosutinib	2.38 (1.08, 5.35)	2.37 (1.04, 5.37)
Strata		
MCyR vs. No MCyR	3.07 (1.53, 6.16)	3.81 (1.90, 7.66)
Sex		
Female vs. Male	1.54 (0.77, 3.10)	1.69 (0.83, 3.45)
Line of therapy of randomized treatment		
4 vs. 3	0.75 (0.35, 1.60)	0.69 (0.32, 1.49)
≥ 5 vs. 3	0.27 (0.09, 0.80)	0.26 (0.09, 0.78)
Reason for discontinuation of last prior TKI		
Intolerance vs. failure	2.48 (1.23, 5.01)	2.69 (1.33, 5.44)

• 24주 시점에서의 MMR에 대한 하위분석

① 차수

MMR(%)	3차	4차	5차 이상
<b>애시미닙</b>	<b>29.3</b>	<b>25</b>	<b>16.1</b>
보수티닙	20	13.8	0
두 군 차(95% CI)	9.3(-8.1, 26.6)	11.2(-6.7, 29.1)	16.1(3.2, 29.1)

② BCR-ABL1 돌연변이 여부

MMR(%)	돌연변이 유	돌연변이 무
<b>애시미닙</b>	<b>24.8</b>	35.3
보수티닙	11.3	20
두 군 차(95% CI)	13.7(2.8, 24.5)	10.3(-27.3, 47.9)

③ 이전 TKI 치료 중단 사유

MMR(%)	치료 실패	TKI 불내성
<b>애시미닙</b>	<b>21.1</b>	33.9
보수티닙	5.6	31.8
두 군 차(95% CI)	15.5(5.3, 25.7)	2.1(-20.8, 25.0)

• T315I 또는 V299L 변이가 있는 대상자를 제외한 24주 시점에서의 MMR

3) 2차 유효성 평가변수

• 각 평가시점별 MMR

at	자료마감일 20.5.25 애시미닙 vs. 보수티닙	자료마감일 21.1.6 애시미닙 vs. 보수티닙
4주	1.91% vs. 0%, 군 간 차이 1.90%	1.91% vs. 0%, 군 간 차이 1.90%

	(95% CI -0.24, 4.03, P 0.224)	(95% CI -0.24, 4.03)
8주	7.64% vs. 5.26%, 군 간 차이 2.34% (95% CI -4.08, 8.77, p 0.501)	7.64% vs. 5.26%, 군 간 차이 2.34% (95% CI -4.08, 8.77)
12주	17.83% vs. 9.21%, 군 간 차이 8.58% (95% CI -0.18, 17.34, p 0.083)	17.83% vs. 9.21%, 군 간 차이 8.58% (95% CI -0.18, 17.34)
16주	22.93% vs. 10.53%, 군 간 차이 12.33% (95% CI 2.90, 21.75, p 0.021)	22.93% vs. 10.53%, 군 간 차이 12.33% (95% CI 2.90, 21.75)
24주	25.48% vs. 13.16%, 군 간 차이 12.24% (95% CI 2.19, 22.30, p 0.029)	25.48% vs. 13.16%, 군 간 차이 12.24% (95% CI 2.19, 22.30)
36주	23.57% vs. 7.89%, 군 간 차이 15.65% (95% CI 6.67, 24.64, p 0.004)	26.11% vs. 11.84%, 군 간 차이 14.23% (95% CI 4.33, 24.12)
48주	20.38% vs. 7.89%, 군 간 차이 12.49% (95% CI 3.70, 2, p 0.016)	29.30% vs. 13.16%, 군 간 차이 16.09% (95% CI 5.69, 26.49)
60주	16.56% vs. 6.58%, 군 간 차이 9.99% (95% CI 1.93, 18.05, p 0.036)	32.48% vs. 14.47%, 군 간 차이 17.97% (95% CI 7.17, 28.76)
72주	15.29% vs. 5.26%, 군 간 차이 10.03% (95% CI 2.49, 17.57, p 0.028)	

The common risk difference after adjusting for stratum: baseline major cytogenetic response status (based on randomization data) and its 95% confidence interval were estimated using the Mantel-Haenszel method.

- 각 평가시점까지 MMR

by	자료마감일 20.5.25 애시미닙 vs. 보수티닙	자료마감일 21.1.6 애시미닙 vs. 보수티닙
all	34.39% vs. 18.42%, 군 간 차이 15.92% (95% CI 4.46, 27.38)	39.49% vs. 23.68%, 군 간 차이 15.76% (95% CI 3.50, 28.02)
4주	1.91% vs. 0%, 군 간 차이 1.90% (95% CI -0.24, 4.03, P 0.224)	1.91% vs. 0%, 군 간 차이 1.90% (95% CI -0.24, 4.03)
8주	7.64% vs. 5.26%, 군 간 차이 2.34% (95% CI -4.08, 8.77, p 0.501)	7.64% vs. 5.26%, 군 간 차이 2.34% (95% CI -4.08, 8.77)
12주	19.11% vs. 9.21%, 군 간 차이 9.85% (95% CI 1.00, 18.69, p 0.051)	19.11% vs. 9.21%, 군 간 차이 9.85% (95% CI 1.00, 18.69)
16주	24.84% vs. 10.53%, 군 간 차이 14.25% (95% CI 4.68, 23.81, p 0.010)	24.84% vs. 10.53%, 군 간 차이 14.25% (95% CI 4.68, 23.81)
24주	27.39% vs. 14.47%, 군 간 차이 12.91% (95% CI 2.40, 23.29, p 0.027)	27.39% vs. 14.47%, 군 간 차이 12.85% (95% CI 2.40, 23.29)
36주	32.48% vs. 14.47%, 군 간 차이 17.96% (95% CI 7.25, 28.67, p 0.003)	32.48% vs. 17.11%, 군 간 차이 15.33% (95% CI 4.23, 26.42)
48주	33.12% vs. 17.11%, 군 간 차이 15.97% (95% CI 4.77, 27.17, p 0.011)	35.03% vs. 19.74%, 군 간 차이 15.24% (95% CI 3.65, 26.83)
60주	33.76% vs. 18.42%, 군 간 차이 15.29% (95% CI 3.86, 26.72, p 0.015)	38.22% vs. 21.05%, 군 간 차이 17.11% (95% CI 5.24, 28.99)
72주	33.76% vs. 18.42%, 군 간 차이 15.29% (95% CI 3.86, 26.72, p 0.015)	

The common risk difference after adjusting for stratum: baseline major cytogenetic response status (based on randomization data) and its 95% confidence interval were estimated using the Mantel-Haenszel method.

• MMR 도달시간

	자료마감일 20.5.25 애시미닙 vs. 보수티닙	자료마감일 21.1.6 애시미닙 vs. 보수티닙
중앙값	12.7주(범위 4, 76주) vs. 14.3주(범위 7, 66주)	15.6주(범위 4, 121주) vs. 24주(범위 7, 96주)

• MMR 유지비율

	자료마감일 20.5.25 애시미닙(n=54) vs. 보수티닙(n=14)	자료마감일 21.1.6 애시미닙(n=62) vs. 보수티닙(n=18)
반응 소실 비율	5.6% vs. 0%	3.2% vs. 5.6%
반응 유지 기간*	NE	NE
24주 시점에서 유지 비율*	95.4% vs. 100%	98.1% vs. 100%
48주 시점에서 유지 비율*	92.6% vs. 100%	96.1% vs. 96%

\* K-M

• BCR-ABL1 ratio(% IS)

n, (%)	자료마감일 20.5.25 애시미널 vs. 보수터널	자료마감일 21.1.6 애시미널 vs. 보수터널
24주 시점		
≤0.0032%	14 (8.9) vs. 1 (1.3)	좌동
>0.0032% - ≤ 0.01%	3 (1.9) vs. 3 (3.9)	
>0.01% - ≤ 0.1%	23 (14.6) vs. 6 (7.9)	
>0.1% - ≤ 1%	37 (23.6) vs. 8 (10.5)	
>1% - ≤ 10%	21 (13.4) vs. 12 (15.8)	
>10%	23 (14.6) vs. 17 (22.4)	
missing	36 (22.9) vs. 29 (38.2)	
36주 시점		
≤0.0032%	8 (5.1) vs. 2 (2.6)	9 (5.7) vs. 2 (2.6)
>0.0032% - ≤ 0.01%	5 (3.2) vs. 0	5 (3.2) vs. 0
>0.01% - ≤ 0.1%	24 (15.3) vs. 4 (5.3)	27 (17.2) vs. 7 (9.2)
>0.1% - ≤ 1%	19 (12.1) vs. 8 (10.5)	29 (18.5) vs. 10 (13.2)
>1% - ≤ 10%	14 (8.9) vs. 4 (5.3)	15 (9.6) vs. 5 (6.6)
>10%	2 (1.3) vs. 1 (1.3)	2 (1.3) vs. 1 (1.3)
missing	85 (54.1) vs. 57 (75.0)	70 (44.6) vs. 51 (67.1)
48주 시점		
≤0.0032%	10 (6.4) vs. 1 (1.3)	12 (7.6) vs. 1 (1.3)
>0.0032% - ≤ 0.01%	3 (1.9) vs. 1 (1.3)	5 (3.2) vs. 2 (2.6)
>0.01% - ≤ 0.1%	19 (12.1) vs. 4 (5.3)	29 (18.5) vs. 7 (9.2)
>0.1% - ≤ 1%	15 (9.6) vs. 4 (5.3)	27 (17.2) vs. 6 (7.9)
>1% - ≤ 10%	11 (7.0) vs. 3 (3.9)	13 (8.3) vs. 4 (5.3)
>10%	-	0 vs. 1 (1.3)
missing	99 (63.1) vs. 63 (82.9)	71 (45.2) vs. 55 (72.4)
60주 시점		
≤0.0032%	6 (3.8) vs. 1 (1.3)	14 (8.9) vs. 2 (2.6)
>0.0032% - ≤ 0.01%	1 (0.6) vs. 1 (1.3)	5 (3.2) vs. 2 (2.6)
>0.01% - ≤ 0.1%	19 (12.1) vs. 3 (3.9)	32 (20.4) vs. 7 (9.2)
>0.1% - ≤ 1%	8 (5.1) vs. 2 (2.6)	25 (15.9) vs. 4 (5.3)
>1% - ≤ 10%	4 (2.5) vs. 1 (1.3)	4 (2.5) vs. 3 (3.9)
>10%	2 (1.3) vs. 0	3 (1.9) vs. 0
missing	117 ( 74.5) vs. 68 ( 89.5)	74 ( 47.1) vs. 58 (76.3)

• 완전 세포유전학적 반응(CCyR 분석세트)

	자료마감일 20.5.25	자료마감일 21.1.6
--	---------------	--------------

		애시티닙 vs. 보수티닙	애시티닙 vs. 보수티닙
24주	at 24주	42 (40.78) 15 (24.19), 두 군 차 17.30% (95% CI 3.62, 30.99, p=0.019)	42 (40.78) 15 (24.19), 두 군 차 17.30% (95% CI 3.62, 30.99)
	by 24주	42 (40.78) 15 (24.19), 두 군 차 17.30% (95% CI 3.62, 30.99, p=0.019)	42 (40.78) 15 (24.19), 두 군 차 17.30% (95% CI 3.62, 30.99, p=0.019)
48주	at 48주	31 (30.10) vs. 9 (14.52), 두 군 차 15.71% (95% CI 2.92, 28.50, p=0.023)	41 (39.81) vs. 13 (20.97), 두 군 차 19.05% (95% CI 4.87, 33.24)
	by 48주	44 (42.72) vs. 19 (30.65), 두 군 차 12.69 (95% CI (-1.91, 27.29, 0.097)	47 (45.63) vs. 22 (35.48), 두 군 차 10.66% (95% CI -4.47, 25.80)
<b>Cytogenetic response<sup>2,3</sup></b> • Complete cytogenetic response (CCyR) - No Ph-positive metaphases <sup>4</sup> • Major cytogenetic response (MCyR) - 0%–35% Ph-positive metaphases • Partial cytogenetic response (PCyR) - 1%–35% Ph-positive metaphases • Minor cytogenetic response - >35%–65% Ph-positive metaphases <sup>4</sup> CCyR correlates with BCR-ABL1 (IS) ≤1%.			

- CCyR 도달시간(중앙값)

자료마감일 20.5.25 애시티닙 vs. 보수티닙	자료마감일 21.1.6 애시티닙 vs. 보수티닙
24.2주(범위 23.1, 48.7주) vs. 24.1주(범위 12.1, 53.3주)	24.3주(범위 23.1, 92.7주) vs. 24.2주(범위 12.1, 53.3주)

- CCyR 유지비율

	자료마감일 20.5.25 애시티닙(n=44) vs. 보수티닙(n=19)	자료마감일 21.1.6 애시티닙(n=49) vs. 보수티닙(n=22)
반응 소실 비율	2.3% vs. 5.3%	2.0% vs. 4.5%
반응 유지 기간*	NE	NE
24주 시점에서 유지 비율*	96.7% vs. 85.7%	97.6% vs. 91.7%
48주 시점에서 유지 비율*	96.7% vs. 85.7%	97.6% vs. 91.7%
* K-M		

- 치료 실패까지 시간

	자료마감일 20.5.25 애시티닙 vs. 보수티닙	자료마감일 21.1.6 애시티닙 vs. 보수티닙
event 수(%)	71(45.2%) vs. 56(73.7%)	76(48.4%) vs. 61(80.2%)
f/u 중앙값(연)	0.6 vs. 0.5	1.2 vs. 0.5
even까지 시간 중앙값(연)	1.4 vs. 0.5	NE
1년 even free %	56.6% vs. 24.4%	57.7% vs. 25.0%
2년 even free %	NE	50.3% vs. 19.2%
K-M		

- PFS

	자료마감일 20.5.25 애시미닙(n=157) vs. 보수티닙(n=76)	자료마감일 21.1.6 애시미닙(n=157) vs. 보수티닙(n=76)
f/u 중앙값(연)	0.8 vs. 0.7	1.2 vs. 1.1
event 수(%)	7(4.5%) vs. 5(6.6%)	7(4.5%) vs. 5(6.6%)
1년 PFS K-M추정치(%)	95.1% vs. 88.6%	96.3% vs. 91.1%

• OS

	자료마감일 20.5.25 애시미닙(n=157) vs. 보수티닙(n=76)	자료마감일 21.1.6 애시미닙(n=157) vs. 보수티닙(n=76)
f/u 중앙값(연)	1.1 vs. 1.0	1.6 vs. 1.6
event 수(%)	4(2.5%) vs. 1(1.3%)	4(2.5%) vs. 1(1.3%)
1년 OS K-M추정치(%)	97.6% vs. 98.6%	98.0% vs. 98.6%

#### ④ 안전성 결과

##### 1) 노출도

	자료마감일 20.5.25		자료마감일 21.1.6		
	애시미닙 (n=157)	보수티닙 (n=76)	애시미닙 (n=157)	보수티닙 (n=76)	스위치 애시미닙 (n=24)
노출 기간(중앙값)	43.36 (범위 0.1, 129.9)	29.21 (범위 1.0, 117.0)	67.14주 (범위 0.1, 162.1주)	29.71주 (범위 1, 149.3주)	
<24주	28 (17.9)	27 (35.5)	27 (17.3)	27 (35.5)	
24주	128 (82.1)	49 (64.5)	129 (82.7)	49 (64.5)	
48주	71 (45.5)	13 (17.1)	105 (67.3)	22 (28.9)	
96주	16 (10.3)	5 (6.6)	38 (24.4)	8 (10.5)	
지속 투여, n(%)	97 (61.8)	22 (28.9)	89 (56.7)	17 (22.4)	11 (45.8)
투여 중단, n(%)	59 (37.6)	54 (71.1)	67 (42.7)	59 (77.6)	13 (54.2)
유효성 부족, n(%)	33 (21.0)	24 (31.6)	37 (23.6)	27 (35.5)	10 (41.7)
AE, n(%)	8 (5.1)	16 (21.1)	9 (5.7)	18 (23.7)	2 (8.3)
추적관찰 기간(중앙값)	14.9개월(범위 5.7~30.3개월)		22.3개월(범위 13.1~37.7개월)		

##### 2) 용량강도

	자료마감일 20.5.25		자료마감일 21.1.6	
	애시미닙 (n=156)	보수티닙 (n=76)	애시미닙 (n=156)	보수티닙 (n=76)
평균 용량강도(SD)	71.3 (14.54)	432.4 (90.50)	71.1 (14.70)	429.3 (90.71)
평균 상대 용량강도(%)	89.1 (18.17)	85.9 (17.61)	88.8 (18.38)	85.2 (17.56)
≤ 75%	30 (19.2)	20 (26.3)	31 (19.9)	21 (27.6)
> 75-90%	15 (9.6)	11 (14.5)	15 (9.6)	14 (18.4)

> 90-110%	111 (71.2)	45 (59.2)	110 (70.5)	41 (53.9)
-----------	------------	-----------	------------	-----------

3) 용량조절

	자료마감일 20.5.25		자료마감일 21.1.6	
	애시미닙 (n=156)	보수티닙 (n=76)	애시미닙 (n=156)	보수티닙 (n=76)
용량감량(최소 1회 이상) 감량 사유	56 (35.9)	33 (43.4)	61 (39.1)	35 (46.1)
AE	33 (21.2)	32 (42.1)	36 (23.1)	34 (44.7)
투약오류	23 (14.7)	1 (1.3)	28 (17.9)	1 (1.3)
투약 일시 중단 투약 중단 사유	81 (51.9)	53 (69.7)	83 (53.2)	56 (73.7)
AE	60 (38.5)	43 (56.6)	63 (40.4)	46 (60.5)
투약 오류	18 (11.5)	12 (15.8)	19 (12.2)	13 (17.1)
영구 중단 영구 중단 사유	59 (37.8)	53 (69.7)	68 (43.6)	60 (78.9)
유효성 부족	33 (21.2)	24 (31.6)	37 (23.7)	27 (35.5)
연구자 판단	10 (6.4)	6 (7.9)	13 (8.3)	6 (7.9)
AE	8 (5.1)	16 (21.1)	10 (6.4)	19 (25.0)

4) 이상반응 개요

<자료마감일 20.5.25>				
<b>Study A2301</b>				
Category	Bosutinib 500 mg q.d. N=76		Asciminib 40 mg b.i.d. N=156	
	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
<b>Adverse events</b>	73 (96.1)	46 (60.5)	140 (89.7)	79 (50.6)
Treatment-related	67 (88.2)	38 (50.0)	99 (63.5)	46 (29.5)
<b>SAEs</b>	14 (18.4)	12 (15.8)	21 (13.5)	16 (10.3)
Treatment-related	7 (9.2)	5 (6.6)	4 (2.6)	3 (1.9)
<b>Fatal SAEs</b>	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)
Treatment-related	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0
<b>AEs leading to discontinuation</b>	16 (21.1)	12 (15.8)	9 (5.8)	8 (5.1)
Treatment-related	14 (18.4)	10 (13.2)	7 (4.5)	6 (3.8)

<자료마감일 21.1.6>

Study A2301				
Category	Bosutinib 500 mg q.d. N=76		Asciminib 40 mg b.i.d. N=156	
	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Adverse events	74 (97.4)	51 (67.1)	142 (91.0)	85 (54.5)
Treatment-related	68 (89.5)	40 (52.6)	103 (66.0)	50 (32.1)
SAEs	18 (23.7)	16 (21.1)	24 (15.4)	19 (12.2)
Treatment-related	9 (11.8)	7 (9.2)	5 (3.2)	4 (2.6)
Fatal SAEs	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)
Treatment-related	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0
AEs leading to discontinuation	19 (25.0)	14 (18.4)	11 (7.1)	10 (6.4)
Treatment-related	16 (21.1)	11 (14.5)	8 (5.1)	7 (4.5)

5) 가장 흔한 AE(≥10%)

- 애시미닙 - 혈소판감소증(23.1%), 호중구감소증(19.2%), 두통(18.6%), 피로(13.5%), 관절통(12.2%), 고혈압(12.2%), 오심(11.5%), 설사(11.5%), 및 비인두염(10.9%)
- 보수티닙 - 설사(71.1%), 오심(46.1%), 구토(26.3%), 발진(23.7%), 두통(14.5%), 혈소판감소증(14.5%), 호중구감소증(17.1%), 복통(15.8%), ALT 상승(28.9%), AST 상승(21.1%)
- 애시미닙에서 보수티닙 보다 5% 이상 발생빈도가 낮은 AE - 오심, 설사, 구토, 발진, 복통, ALT 상승, AST 상승
- 애시미닙에서 보수티닙 보다 5% 이상 발생빈도가 높은 AE - 혈소판감소증, 관절통, 고혈압, 비인두염, 불면, 근육경련, 무력증

6) 3등급 이상 AE(≥2%)

- 애시미닙 - 혈소판감소증(17.9%), 호중구감소증(15.4%), 고혈압(5.8%), 혈소판수 감소(4.5%), 리파아제 상승(3.8%), 호중구수 감소(3.8%)
- 보수티닙 - ALT 상승(14.5%), 호중구감소증(11.8%), 설사(10.5%), 혈소판감소증(6.6%), AST 상승(6.6%), 리파아제 상승(5.3%), 고혈압(3.9%), 발진(3.9%), 빈혈(3.9%), 저인산화혈증(3.9%), 호중구수 감소(3.9%), 혈소판수 감소(2.6%)
- 애시미닙에서 더 낮은 3등급 이상 AE - 피로, 설사, 리파아제 상승, 발진, 복통, 소양증, 빈혈, 등허리통증, ALT 상승, AST 상승
- 애시미닙에서 더 높은 3등급 이상 AE - 혈소판감소증, 두통, 오심, 고혈압, 호중구감소증, 구토, 사지통증, 상기도감염, 아밀라아제 상승, 비심장성 흉통, 고중성지방혈증, 고요산혈증, 고혈당증

7) 약물이상반응(ADR)

- 전체 등급: 애시미닙 vs. 보수티닙 66% vs. 89.5%
- ≥ 3등급: 애시미닙 vs. 보수티닙 32.1% vs. 52.6%
- 애시미닙에서 5% 이상 보고된 ADR - 혈소판감소증(19.9%), 호중구감소증(15.4%), 두통(9.0%), 오심(6.4%), 피로(5.8%), 빈혈(5.1%)
- 보수티닙에서 5% 이상 보고된 ADR - 설사(69.7%), 오심(38.2%), ALT 상승(27.6%), 구토(23.7%), AST 상승(18.4%), 혈소판감소증(14.5%), 호중구감소증(14.5%)
- 애시미닙에서 3등급 이상 ADR(≥1%) - 혈소판감소증(15.4%), 호중구감소증(12.8%), 리파아제 상승(2.6%), 고혈압(1.9%)

- 보수티닙에서 3등급 이상 ADR( $\geq 1\%$ ) - 호중구감소증(10.5%), 설사(10.5%), ALT 상승(14.5%), 혈소판 감소증(6.6%), AST 상승(6.6%), 발진(3.9%), 빈혈(3.9%), 리파아제 상승(1.3%), 피로(1.3%), 소양증(1.3%), 고혈압(1.3%)

8) 사망

- 총 사망 - 애시미닙 4명(2.6%)(이 중 2명은 기저질환에 의함) vs. 보수티닙 1명(1.3%)
- 치료 중 사망(30일 이내) - 애시미닙 2명(동맥색전증, 허혈성 뇌졸중으로 모두 risk factor가 있었음. 모두 약물 관련성 아닌 것으로 판정하였으나 관련 가능성을 배제할 수는 없음) vs. 보수티닙 1명(폐혈증 쇼크, 치료 관련)

9) SAE

- 약물 관련성 무관: 애시미닙 15.4%(24명) vs. 보수티닙 23.7%(18명)
- 약물 관련: 애시미닙 3.2%(5명) vs. 보수티닙 11.8%(9명)
- 애시미닙 SAE - 발열(1.3%, 2명), 요로감염(1.3%, 2명), 폐렴, 비심장성흉통, 혈소판감소증, 구토, 코로나19, 심정지, 심부전, 우울, 열성 호중구감소증, 두통, 뇌졸중, 심근허혈, 혈소판수 감소, 수술후 상처 감염 각 0.6%(1명)
- 애시미닙 약물 관련 SAE - 5명에서 혈소판감소증, 열성 호중구감소증, 혈소판수 감소, 뇌경색, 심근허혈, 박출률 감소 각 1건씩 단일 사례
- 보수티닙 SAE - 흉막삼출, 발열, 구토, 심방세동, 올혈성 심부전, 급성 신손상 각 1.3%(1명)

10) 투여 일시 중단 유도 AE

- 투여 일시 중단을 유도한 가장 흔한 AE는 호중구감소증(호중구수 감소 포함), 혈소판감소증(혈소판수 감소 포함), 리파아제 상승 등이었음.

11) 관심대상 이상사례(핵심임상시험 및 CP-CML 환자 대상 1상 시험 통합분석)

- 골수억제, 체장 독성, 과민증, 간독성, B형 간염 바이러스 재활성화, 생식 독성, GI 독성, 광독성, QTc 연장, 심부전, 부종 및 체액 저류, 허혈성 심장 질환 및 CNS 질환, 출혈

Safety topic	Study A2301		Study X2101				Safety Pool		Asciminib All Patients	
	Bosutinib 500 mg q.d. N=76		Asciminib 40 mg b.i.d. N=156		Asciminib 80 mg q.d. (CP) N=18		Asciminib 40 mg b.i.d. (CP) N=187		N=356	
	All grades n (%)	Grade $\geq 3$ n (%)	All grades n (%)	Grade $\geq 3$ n (%)	All grades n (%)	Grade $\geq 3$ n (%)	All grades n (%)	Grade $\geq 3$ n (%)	All grades n (%)	Grade $\geq 3$ n (%)
GI toxicity	60 (78.9)	9 (11.8)	51 (32.7)	4 (2.6)	11 (61.1)	2 (11.1)	72 (38.5)	5 (2.7)	175 (49.2)	17 (4.8)
Myelosuppression*	28 (36.8)	18 (23.7)	59 (37.8)	42 (26.9)	8 (44.4)	3 (16.7)	71 (38.0)	49 (26.2)	128 (36.0)	87 (24.4)
Thrombocytopenia	15 (19.7)	7 (9.2)	46 (29.5)	35 (22.4)	6 (33.3)	2 (11.1)	55 (29.4)	40 (21.4)	98 (27.5)	66 (18.5)
Leukopenia	17 (22.4)	11 (14.5)	36 (23.1)	29 (18.6)	5 (27.8)	3 (16.7)	41 (21.9)	34 (18.2)	72 (20.2)	58 (16.3)
Erythropenia	7 (9.2)	3 (3.9)	15 (9.6)	2 (1.3)	4 (22.2)	0	21 (11.2)	6 (3.2)	45 (12.6)	19 (5.3)
Cytopenias affecting more than one lineage	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)
Hypersensitivity	26 (34.2)	7 (9.2)	30 (19.2)	1 (0.6)	7 (38.9)	1 (5.6)	42 (22.5)	2 (1.1)	109 (30.5)	6 (1.7)
Pancreatic toxicity	7 (9.2)	4 (5.3)	13 (8.3)	6 (3.8)	5 (27.8)	3 (16.7)	30 (16.0)	16 (8.6)	80 (22.5)	48 (13.5)
Pancreatic toxicity (clinical events)	0	0	0	0	1 (5.6)	0	3 (1.6)	1 (0.5)	9 (2.5)	4 (1.1)
Hepatotoxicity (including laboratory terms)	24 (31.6)	13 (17.1)	14 (9.0)	3 (1.9)	3 (16.7)	1 (5.6)	21 (11.2)	4 (2.1)	67 (18.8)	17 (4.8)
Hepatotoxicity (clinical events)	0	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (0.5)	0	4 (1.1)	1 (0.3)
Edema and fluid retention	7 (9.2)	3 (3.9)	13 (8.3)	0	4 (22.2)	0	20 (10.7)	1 (0.5)	56 (15.7)	8 (2.2)
Hemorrhage	8 (10.5)	1 (1.3)	18 (11.5)	3 (1.9)	3 (16.7)	0	25 (13.4)	4 (2.1)	57 (16.0)	9 (2.5)
Ischemic heart and CNS conditions	4 (5.3)	2 (2.6)	9 (5.8)	5 (3.2)	4 (22.2)	2 (11.1)	9 (4.8)	5 (2.7)	36 (10.1)	16 (4.5)
Ischemic heart conditions	4 (5.3)	2 (2.6)	7 (4.5)	3 (1.9)	4 (22.2)	2 (11.1)	7 (3.7)	3 (1.6)	26 (7.3)	11 (3.1)
Ischemic CNS conditions	0	0	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)	12 (3.4)	5 (1.4)
Phototoxicity	0	0	0	0	1 (5.6)	0	2 (1.1)	0	12 (3.4)	0
QTc prolongation	1 (1.3)	0	6 (3.8)	3 (1.9)	4 (22.2)	2 (11.1)	7 (3.7)	3 (1.6)	14 (3.9)	7 (2.0)

Cardiac failure (clinical events)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)	3 (16.7)	3 (16.7)	4 (2.1)	3 (1.5)	10 (2.8)	8 (2.2)
Reproductive toxicity	1 (1.3)	0	3 (1.9)	2 (1.3)	0	0	3 (1.6)	2 (1.1)	3 (0.8)	2 (0.6)
Hepatitis B virus reactivation	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0

A patient with multiple severity grades for an AE is only counted under the maximum grade.  
 MedDRA version 23.1, CTCAE version 4.03, Case Retrieval Strategy version released 25-Feb-2021  
 \*Myelosuppression includes Erythropenia, Leukopenia, Thrombocytopenia, cytopenias affecting more than one lineage  
 Source: [SCS30du Appendix 3-Table 2.1-1]

• 골수억제

<p>혈소판감소증 (혈소판감소증, 혈소판수감소)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 핵심임상시험에서 애시미닙 29.5% vs. 보수티닙 19.7%로 애시미닙에서 높았음. ≥3등급 애시미닙 22.4% vs. 보수티닙 19.7%였음. CP-CML 환자 대상 임상시험에서 애시미닙 40mg bid를 투여받은 환자에 대한 안전성 통합분석에서 29.4%, 치료 관련 AE는 24.1%, SAE는 1.1%였음</li> <li>· T315I 변이가 있는 CP-CML 환자(200mg bid 투여)군에서 18.8% (9명)에서 보고되었으며 혈소판감소증 8명, 혈소판수감소 1명이었으며 3등급 3건(6.3%), 4등급 5건(8.3%)이었음. 치료 관련은 7명(14.6%)에서 보고되었고 SAE 사례는 없었음.</li> </ul>
<p>백혈구감소증 (호중구감소증, 호중구수감소, 백혈구수감소, 백혈구감소증, 림프구감소증, 열성호중구감소증, 림프구수감소)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 핵심임상시험에서 애시미닙 23.1% vs. 보수티닙 22.4%로 두 군에서 유사하였음. ≥3등급 애시미닙 18.6% vs. 보수티닙 14.5%였음. CP-CML 환자 대상 임상시험에서 애시미닙 40mg bid를 투여받은 환자에 대한 안전성 통합분석에서 29.4%, 치료 관련 AE는 18.2%, SAE는 0.5%였음</li> <li>· T315I 변이가 있는 CP-CML 환자(200mg bid 투여)군에서 14.6% (7명)에서 보고되었으며 호중구감소증 또는 호중구수 감소였으며 3등급 이상사례는 6건이었음. 치료 관련은 6명에서 보고되었고 SAE 사례는 없었음.</li> </ul>
<p>적혈구감소증 (빈혈, 헤모글로빈 감소, 대적혈구빈혈, 정상 적혈구 빈혈)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 핵심임상시험에서 애시미닙 9.6% vs. 보수티닙 9.2%로 두 군에서 유사하였음. ≥3등급 애시미닙 1.3% vs. 보수티닙 3.9%였음. CP-CML 환자 대상 임상시험에서 애시미닙 40mg bid를 투여받은 환자에 대한 안전성 통합분석에서 11.2%, 치료 관련 AE는 5.9%, SAE는 0였음</li> <li>· T315I 변이가 있는 CP-CML 환자(200mg bid 투여)군에서 10.4% (5명)에서 보고되었으며 모두 빈혈이었으며 이 중 3명이 치료 관련 사례였고 모두 3등급이었음. SAE 사례는 없었음.</li> </ul>

• 췌장 독성

<p>췌장 독성 (리파아제 상승, 아밀라아제 상승, 췌장염, 고지질분해효소혈증, 급성 췌장염)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 핵심임상시험에서 애시미닙 8.3% vs. 보수티닙 9.2%로 두 군에서 유사하였음. ≥3등급 애시미닙 3.8% vs. 보수티닙 5.3%였음. CP-CML 환자 대상 임상시험에서 애시미닙 40mg bid를 투여받은 환자에 대한 안전성 통합분석에서 16%, 치료 관련 AE는 12.3%, SAE는 1.1%였음</li> <li>· 대부분의 사례는 리파아제 또는 아밀라아제 상승이었으며 40mg bid 용량 통합분석에서 췌장염은 2건(1.1%), 급성 췌장염 1건(0.5%) 이 보고되었고, 애시미닙 투여 경험이 있는 전체 환자에서는 7건</li> </ul>
--	---

	<p>(2%)이 보고되었음. 모두 치료 관련이었으며 췌장염 또는 급성 췌장염의 3등급 사례는 40mg bid 용량 통합군에서 1건, 애시미닙 전체 통합군에서 4건이, SAE는 40mg bid 용량 통합군에서 1건(급성), 애시미닙 전체 통합군에서 4건 있었음</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· T315I 변이가 있는 CP-CML 환자(200mg bid 투여)군에서 31.3% (15명)에서 보고되었으며 리파아제 상승, 아밀라아제 상승이 가장 많았으며 췌장염은 1건이었음. 3등급 8건, 4등급 3건이었음. 치료 관련은 12명(25%)에서 보고되었고 췌장염 1건이 포함되었음. SAE 사례는 없었음</li> </ul>
--	--

· 과민반응

<p>과민반응 (발진, 반상-구진 발진, 두드러기, 여드름성 피부염, 습진, 피부염, 농포성 발진, 알레르기성 비염, 안와 주위 부종, 소양성 발진, 기관지 경련, 순환 허탈, 알레르기 결막염, 접촉성 피부염, 얼굴 부종, 입술 종창, 여포성 발진, 얼굴 종창, 알레르기성 수혈반응, 알레르기성 피부염, 수포성 피부염, 탈락 피부염, 약물 과민반응, 과민반응, 홍역양 발진, 혀 종창, 약물 발진, 다형성 홍반, 눈꺼풀 부종, 손 피부염, 홍반성 발진)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 핵심임상시험에서 애시미닙 19.2% vs. 보수티닙 34.2%로 보수티닙군에서 높았음. ≥3등급 애시미닙 0.6% vs. 보수티닙 9.2%였음. CP-CML 환자 대상 임상시험에서 애시미닙 40mg bid를 투여받은 환자에 대한 안전성 통합분석에서 22.5%, 치료 관련 AE는 13.9%, SAE는 0.5%(1건, 기관지 경련)였음.</li> <li>· T315I 변이가 있는 CP-CML 환자(200mg bid 투여)군에서 27.1%에서 보고되었으며 대부분 발진, 반상구진 발진이었음. 3등급 이상 사례는 없었음. 치료 관련은 18.8%였고 SAE 사례는 없었음.</li> </ul>
---	---

· 간독성

<p>간독성 (고빌리루빈혈증, 복수, 간경변, 간지방증, 간세포손상, 간독성, 간장애, 간염, ALT, AST 상승, 빌리루빈 상승, 혈중 알칼리 인산 분해 효소 증가, 혈중 빌리루빈 증가, 율혈성 간병증, GGT 증가, 글루탐산 탈수소 효소 증가, 간통증, 간비대증, 고빌리루빈혈증, 저 빌리루빈혈증, 트랜스아미나제 증가)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 핵심임상시험에서 애시미닙 9.0% vs. 보수티닙 31.6%로 보수티닙군에서 높았음. ≥3등급 애시미닙 1.9% vs. 보수티닙 17.1%였음. CP-CML 환자 대상 임상시험에서 애시미닙 40mg bid를 투여받은 환자에 대한 안전성 통합분석에서 11.2%, 치료 관련 AE는 4.3%, SAE는 0%였음</li> <li>· 대부분의 사례는 ALT, AST 상승이었으며 40mg bid 용량 통합분석에서 임상사례는 간지방증 1건(0.5%)이 보고되었고, 애시미닙 투여 경험이 있는 전체 환자에서는 4명에서 5건(1.1%, 복수, 간 병변, 간지방증, 간세포 손상, 간장애)이 보고되었으나 모두 치료 관련 아니었음.</li> <li>· T315I 변이가 있는 CP-CML 환자(200mg bid 투여)군에서 27.1%에서 보고되었으며 대부분 ALT, AST 상승이었음. 3등급 사례는 10.4%였음. 치료 관련은 12.5%였고 SAE 사례는 없었음.</li> </ul>
---	---

· 부종 및 체액저류

<p>부종 및 체액저류 (급성 폐부종, 복수, 체액 과부하, 체액저류, 전신 부종, 수흉증, 관절 삼출, 관절 종창, 국소 부종, 림프부종, 부종, 말초부종, 심장막 삼출, 말초 종창, 흉막삼출, 폐부종, 종창)</p>	<p>핵심임상시험에서 애시미닙 8.3% vs. 보수티닙 9.2%로 두 군에서 유사하였음. 애시미닙군에서 ≥3등급 사례는 없었음. CP-CML 환자 대상 임상시험에서 애시미닙 40mg bid를 투여받은 환자에 대한 안전성 통합분석에서 10.7%, 치료 관련 AE는 2.7%, SAE는 0.5%였음 대부분의 사례는 말초부종이었음.</p>
--	--

• 출혈

<p>출혈 (항문출혈, 골 타박상, 카테터부위 혈종, 뇌출혈, 결막출혈, 타박상, 파종 혈관내 응고, 십이지장 궤양 출혈, 귀 출혈, 비출혈, 위출혈, 위장관출혈, 치은 출혈, 토혈, 혈변 배설, 혈종, 혈뇨, 치핵성 출혈, 혈흉, 복강내혈종, 흑색변, 일경과다, 구강 출혈, 점상출혈, 시술후타박상, 시술후 출혈, 폐포출혈, 자색반, 직장 출혈, 망막출혈, 피부출혈, 거미막하 출혈, 피하혈종, 상부 위장관 출혈, 질출혈)</p>	<p>핵심임상시험에서 애시미닙 11.5% vs. 보수티닙 10.5%로 두 군에서 유사하였음. ≥3등급 애시미닙 1.9% vs. 보수티닙 1.3%였음. CP-CML 환자 대상 임상시험에서 애시미닙 40mg bid를 투여받은 환자에 대한 안전성 통합분석에서 13.4%, 치료 관련 AE는 5.3%, SAE는 1.1%였음 대부분의 사례는 타박상이었음.</p>
---	---

• 허혈성 심장 및 CNS 사건

<p>허혈성 심장 및 CNS 사건 (경동맥 질환, 경동맥 협착, 뇌경색, 뇌동맥 경화, 소뇌 경색, 뇌허혈, 뇌혈관 사고, 허혈성 뇌졸중, 일과성 허혈성 발작, 급성 관상동맥증후군, 혈중 크레아틴 인산화효소 증가, 심근경색, 협심증, 관상동맥질환, 심전도 T 파 이상, 심전도 T 파 역전, 심근허혈)</p>	<p>• 핵심임상시험에서 애시미닙 5.8% vs. 보수티닙 5.3%로 두 군에서 유사하였음. ≥3등급 애시미닙 3.2% vs. 보수티닙 2.6%였음. CP-CML 환자 대상 임상시험에서 애시미닙 40mg bid를 투여받은 환자에 대한 안전성 통합분석에서 4.8%, 치료 관련 AE는 1.6%, SAE는 1.6%였음 • 허혈성 심장 사건은 핵심임상시험에서 애시미닙 4.5% vs. 보수티닙 5.3%로 두 군에서 유사하였음. CP-CML 환자 대상 임상시험에서 애시미닙 40mg bid를 투여받은 환자에 대한 안전성 통합분석에서 3.7%, 치료 관련 AE는 1.1%, SAE는 0.5%(1건, 심근허혈)였음 • 허혈성 CNS 사건은 핵심임상시험에서 애시미닙 1.3% vs. 보수티닙 0%였음. CP-CML 환자 대상 임상시험에서 애시미닙 40mg bid를 투여받은 환자에 대한 안전성 통합분석에서 1.1%(2건, 뇌경색, 허혈성 뇌졸중)였으며 치료 관련 AE는 뇌경색 1건(SAE)이었음.</p>
--	---

• 광독성

<p>광독성 (광민감성 반응, 망막 광독성, 일광화상)</p>	<p>• 핵심임상시험에서는 두 군 모두에서 없었으며, CP-CML 환자 대상 임상시험에서 애시미닙 40mg bid를 투여받은 환자에 대한 안전성 통합분석에서 1.1%(2건, 광민감성 반응, 일광화상), 치료 관련 AE는</p>
--	--

	<p>1건(광민감성 반응, SAE 아님)이었음.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 애시미닙 전체 안전성 통합군에서 3.4%에서 보고되었으며 광민감성 반응이 2.5%로 가장 높았고 치료 관련 AE는 1.7%였으며 광민감성 반응이 1.4%(5건), 망막 광독성 0.3%(1건)에서 보고되었음. 전체 통합군에서도 SAE 사례는 없었음</li> </ul>
--	--

· QTc 연장

<p>QTc 연장 (심정지, 심전도 QT 연장, 실신, 심실 빈맥)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 핵심임상시험에서 애시미닙 3.8% vs. 보수티닙 1.3%로 애시미닙군에서 높았음. ≥3등급 애시미닙 1.9% vs. 보수티닙 0%였음. CP-CML 환자 대상 임상시험에서 애시미닙 40mg bid를 투여받은 환자에 대한 안전성 통합분석에서 3.7%, 치료 관련 AE는 1.1%(심전도 QT 연장 2건(1건은 3등급), SAE는 0.5%(심정지 1건)였음.</li> <li>· 애시미닙 투여 경험이 있는 전체 환자에서는 3.9%에서 보고되었으며 이 중 치료 관련 AE는 심전도 QT 연장 2건이었음. SAE 사례는 3건(심정지 2건, 심실 빈맥 1건)있었음</li> </ul>
---	---

· 심부전

<p>심부전 (급성 폐부종, 심부전, 급성 심부전, 울혈성 심부전, 울혈성 간병증, 박출률 감소, 폐부종)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 핵심임상시험에서 애시미닙 1.3%(2명) vs. 보수티닙 1.3%(1명)로 두 군에서 유사하였으며 모두 ≥3등급 사례였음. CP-CML 환자 대상 임상시험에서 애시미닙 40mg bid를 투여받은 환자에 대한 안전성 통합분석에서 2.1%(4명), 치료 관련 AE는 1.1%(2명, 모두 박출률 감소), SAE는 1.6%(3명)였음</li> <li>· 40mg bid 용량 통합분석에서 심부전은 2.1%(4명)에서 7건(심부전 2건, 울혈성 심부전 1건, 박출률 감소 2건, 폐부종 1건, 급성 폐부종 1건)이 보고되었음. 애시미닙 투여 경험이 있는 전체 환자에서는 2.8%(10명)에서 보고되었으며 치료 관련은 박출률 감소 2건이었음</li> </ul>
---	---

· 생식독성

<p>생식독성</p>	<p>핵심임상시험에서 애시미닙 1.9%(3명) vs. 보수티닙 1.3%(1명)로 두 군에서 유사하였음. ≥3등급 애시미닙 2명 vs. 보수티닙 0명였음. CP-CML 환자 대상 임상시험에서 애시미닙 40mg bid를 투여받은 환자에 대한 안전성 통합분석에서 1.6%(3명), 전체 통합군에서 0.8%(3명)이었으며 모두 치료 관련 AE 및 SAE 사례는 없었음. 총 사례는 임신 중 모체 노출 2건, 자연유산 1건, 선천성 심혈관 기형 1건이었음</p>
-------------	---

· HBV 재활성화

<p>HBV 재활성화 (바이러스 보균)</p>	<p>핵심임상시험에서 두 군 모두에서 없었음. 애시미닙 전체 통합군에서 1명(0.3%)에서 바이러스 보균자였으며 치료 관련 아니었음</p>
-------------------------------	---

· GI 독성

<p>GI 독성</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 핵심임상시험에서 애시미닙 32.7% vs. 보수티닙 78.9%로 보수티닙</li> </ul>
--------------	--

<p>(복부불편감, 복부팽창, 복통, 하복부통증, 상복부통증, 복부압통, 비정상 대변, 항문직장 불편감, 변비, 설사, 상복부 불편감, 트림, 묽은 변, 고창, 위장관 통증, 오심, 비심장성 흉통, 구토)</p>	<p>군에서 높았음. ≥3등급 애시미닙 2.6% vs. 보수티닙 11.8%였음. CP-CML 환자 대상 임상시험에서 애시미닙 40mg bid를 투여받은 환자에 대한 안전성 통합분석에서 38.5%, 치료 관련 AE는 19.8%, SAE는 1.6%였음. 애시미닙 전체 통합군에서 49.2%, 치료 관련은 26.7%, SAE는 2.8에서 보고되었음</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 대부분의 사례는 설사, 오심, 구토, 복통 등이었음</li> <li>· T315I 변이가 있는 CP-CML 환자(200mg bid 투여)군에서 47.9%에서 보고되었으며 치료 관련은 29.2%였고 SAE는 6.3%에서 보고되었음</li> </ul>
--	---

11) 실험실수치 이상

- 새로 또는 악화된 혈액학적 수치 이상(애시미닙 vs. 보수티닙)
  - : 혈소판수 감소 - 전체 등급 46% vs. 36%; 3등급 이상 24% vs. 12%
  - : 호중구수 감소 - 전체 등급 39% vs. 33%; 3등급 이상 17% vs. 13%
  - : 헤모글로빈 감소 - 전체 등급 35% vs. 54%; 3등급 이상 2% vs. 5%
  - : 림프구수 감소 - 전체 등급 18% vs. 34%; 3등급 이상 2% vs. 2.6%
  - : 백혈구수 감소 - 전체 등급 45% vs. 26%; 3등급 이상 9% vs. 5%
- 새로 또는 악화된 생화학적 수치 이상(애시미닙 vs. 보수티닙)
  - : ALT 상승 - 전체 등급 23% vs. 50%; 3등급 이상 0.6% vs. 16%
  - : AST 상승 - 전체 등급 19% vs. 46%; 3등급 이상 1.9% vs. 7%
  - : TG 상승 - 전체 등급 44% vs. 29%; 3등급 이상 5% vs. 2.6%
  - : CK 상승 - 전체 등급 27% vs. 22%; 3등급 이상 2.6% vs. 5%
  - : 요산 상승 - 전체 등급 19% vs. 6%; 3등급 이상 17% vs. 2.6%
  - : 인 상승 - 전체 등급 17% vs. 18%; 3등급 이상 6% vs. 7%
  - : 리파아제 상승 - 전체 등급 14% vs. 18%; 3등급 이상 3.9% vs. 7%
  - : 보정 칼슘 감소 - 전체 등급 14% vs. 20%; 3등급 이상 0.6% vs. 0%
  - : 크레아티닌 상승 - 전체 등급 14% vs. 26%; 3등급 이상 0% vs. 0%
  - : 아밀라아제 상승 - 전체 등급 14% vs. 26%; 3등급 이상 0% vs. 0%
  - : 빌리루빈 상승 - 전체 등급 12% vs. 4.2%; 3등급 이상 0% vs. 0%
  - : 콜레스테롤 상승 - 전체 등급 11% vs. 8%; 3등급 이상 0% vs. 0%
  - : 칼륨 감소 - 전체 등급 10% vs. 9%; 3등급 이상 0% vs. 0%

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 만성 골수성 백혈병 또는 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병 환자에서 경구용 ABL001에 대한 제1상, 다기관, 공개 시험(CABL001X2102)

1) 연구목적

- 재발 또는 불응성 만성 골수성 백혈병(CP, AP, BP) 또는 Ph+ 급성 림프구성 백혈병 성인 환자에서 최대 내성 용량(MTD), 2상 권장용량(RP2D) 결정
- 안전성과 내약성 평가
- 약동학 평가

2) 시험설계

- 다기관, 공개, 용량 증량, 최초 인체 대상(FIH) 1상 임상시험

- 5개 군으로 구성, 각 군은 용량 증량 파트로 시작

### 3) 환자집단

- 재발 또는 불응성 CML (CP, AP, BP), Ph+ ALL 성인 환자
  - 1~4군: 이전 2차 이상 치료에 재발 또는 불응 CP 또는 AP CML 또는 이전 1가지 이상 TKI 치료 후 T315I 변이가 있는 CP 또는 AP CML 환자
  - 5군: 이전 1차 이상 치료에 재발 또는 불응 BP CML, ALL

### 4) 투여방법

- 1군:애시미닙 단독(CP, AP-CML) 10mg bid로 시작(T315I 변이가 있는 경우 150mg bid로 시작)
- 2군:애시미닙과 닐로티닙 병용(CP, AP-CML)시 20 또는 40mg bid
- 3군:애시미닙과 이매티닙 병용(CP, AP-CML)시 40, 60, 80mg bid 또는 40mg bid
- 4군:애시미닙과 다사티닙 병용(CP, AP-CML)시 80, 160mg qd 또는 40mg bid
- 5군:애시미닙 단독(BP-CML, ALL) 40mg bid로 시작
- 애시미닙은 bid 또는 qd로 공복투여(단, 이매티닙과 병용시에는 저지방식이에서 복용)

### 5) 시험결과

#### ① 유효성 평가 결과

- 1군(T315I 변이 無 CP-CML)
  - 전체기간 동안 MMR - 40mg bid 60%, 80mg qd 50%, 200mg bid 33.3%
  - 24주 시점에서 MMR - 40mg bid 16%, 80mg qd 28.6%, 200mg bid 16.7%
- 1군(T315I 변이 有 CP-CML)
  - 전체기간 동안 MMR - 포나티닙-exp 34.6%, 포나티닙-naive 68.4%
  - 24주 시점에서 MMR - 포나티닙-exp 26.9%, 포나티닙-naive 52.6%

#### ② 약동학

- CP/AP-CML 환자에서 단독요법 투여시 bid와 qd 요법 모두 용량 관계없이 Tmax 2~3hr였으며, 단회 또는 반복투여후 노출도는 bid 요법에서는 용량 비례를 약간 초과하여 증가하였으며 qd 요법에서는 용량 비례적으로 증가하였음. 항정상태는 15일째 도달하였음. 항정상태에서 평균 축적비(기하평균)는 bid 요법에서 1.65~2.29(40mg bid 1.65), qd 요법에서 1.12~1.30(80mg qd 1.30). T315I가 있는 경우는 없는 경우와 유사하였음
- CP/AP-CML 환자에서 닐로티닙과의 병용시 애시미닙의 Tmax는 용량에 관계없이 2~3hr이었으며, 항정상태는 2주기 1일에 관찰되었음. ss에서 애시미닙 40mg bid 용량에서 애시미닙 단독투여시의 노출도는 닐로티닙 300mg bid와 병용시의 Cmax 1.4배, AUCtau 1.5배였음.
- CP/AP-CML 환자에서 이매티닙과의 병용시 애시미닙의 Tmax는 용량에 관계없이 1.5~4hr이었으며, 항정상태는 3일에 도달하였음. 2주기 1일에 축적양상은 없었음. ss에서 애시미닙 40mg bid 용량에서 애시미닙 단독투여시의 노출도는 이매티닙 400mg bid와 병용시의 Cmax 1.2배, AUCtau 1.9배였음.
- CP/AP-CML 환자에서 다사티닙과의 병용시 애시미닙의 Tmax는 용량에 관계없이 2hr이었으며, 항정상태는 2주기 1일에 관찰되었고 축적비(기하평균) 1.22~2.04였음. ss에서 애시미닙 40mg bid 용량에서 애시미닙 단독투여시의 노출도는 다사티닙 100mg bid와 병용시와의 유사하였음.
- BP-CML 및 ALL 환자에서 애시미닙 단독요법 160mg bid 투여시 Tmax 2.07hr, ss에서 축적비는 1.64였음

#### ③ DLT

- CP/AP-CML 환자에서 단독요법
  - 총 8명에서 DLT 보고
  - 40mg bid 코호트 - 3등급 리파아제 상승 1명
  - 80mg bid 코호트에서 2등급 근육통 및 관절통 1명

- 150mg bid 코호트에서 3등급 급성 광상동맥증후군 1명
- 160mg bid 코호트에서 3등급 혈소판감소증 1명
- 200mg bid 코호트에서 3등급 기관지경련, 2등급 발진 및 소양증 1명
- 200mg qd 코호트에서 3등급 췌장염 2명, 3등급 리파아제 상승 1명
- CP/AP-CML 환자에서 닐로티닙 병용요법
  - 총 1명에서 DLT 보고(애시미닙 20mg bid 용량군으로 3등급 반상구진발진)
- CP/AP-CML 환자에서 이매티닙 병용요법
  - 총 6명 DLT 보고
  - 40mg bid 용량군에서 3등급 췌장염 1명
  - 40mg qd 용량군에서 4등급 호중구수 감소 각 1명
  - 80mg qd 용량군에서 2등급 췌장염
  - 80mg qd 용량군에서 3등급 리파아제 증가
  - 60mg qd 용량군에서 3등급 복통
  - 60mg qd 용량군에서 3등급 오심
- CP/AP-CML 환자에서 다사티닙 병용요법
  - 총 2명 DLT 보고
  - 40mg bid 용량군에서 3등급 리파아제 상승
  - 160mg qd 용량군에서 4등급 혈소판감소증, 3등급 호중구감소증 및 폐렴
- BP-CML 및 ALL 환자에서 애시미닙 단독요법
  - 총 4명 DLT 보고
  - 160mg bid 용량군에서 3등급 리파아제 상승, 4등급 췌장염
  - 160mg bid 용량군에서 3등급 ALT, AST, ALP 상승
  - 280mg bid 용량군에서 4등급 ALT, AST, GGT 상승
  - 280mg bid 용량군에서 3등급 뇌혈관 사고

#### ④ MTD 및 RP2D

##### <MTD>

- CP/AP-CML 환자에서 애시미닙 단독요법에서는 MTD 미도달
- CP/AP-CML 환자에서 닐로티닙 병용요법에서 MTD 미도달
- CP/AP-CML 환자에서 이매티닙 병용요법에서 MTD 60mg qd
- CP/AP-CML 환자에서 다사티닙 병용요법에서 MTD 미도달
- BP-CML, ALL 환자에서 애시미닙 단독요법에서는 MTD 미도달

##### <RP2D>

- T315I 변이 없는 CP/AP CML 환자에서 RP2D 40mg bid
- T315I 변이 있는 경우 200mg bid
- CP/AP-CML 환자에서 이매티닙 병용요법에서 RP2D 40, 60mg qd

#### 6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당없음

#### 6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당없음

#### 6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 해당없음

### 6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 신청 질환은 ‘이전에 2가지 이상의 티로신 키나아제 억제제(TKI)로 치료를 받은 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CML) 성인 환자의 치료’ 임
- 현재 CP CML 치료는 TKI 치료가 1차 치료이며, 1차 요법의 TKI에 치료 실패 또는 불내성일 경우 다른 TKI 치료를 실시함. 2개 이상의 TKI 치료에 실패 또는 불내성일 경우 치료는 제한적으로 이전에 치료받지 않은 TKI 또는 동종조혈모세포 이식임. 국내에서는 포나티닙이 3차 요법의 TKI로 허가되었으며, 미국 및 유럽에서는 포나티닙, 보수티닙, 오마세탁신이 허가되었음.
- 신청 질환에 대한 안전성 및 유효성 입증자료로서 이전에 2가지 이상의 TKI로 치료를 받았던 CP-CML 환자를 대상으로 보수티닙과 애시미닙의 유효성 및 안전성을 비교하기 위한 무작위배정 공개 활성 대조군(보수티닙), 다기관 3상 임상시험이 제출되었음.
- 이전 2가지 이상의 TKI 치료를 받은 재발 또는 불응성 CP-CML 환자 총 233명이 등록되어 애시미닙과 보수티닙에 2:1 무작위배정되었음(애시미닙 157명, 보수티닙 76명). 두 군의 인구학적 특성 및 베이스라인에서의 질환 상태는 유사하였음. 최초 분석은 자료마감일 20.5.25일 기준으로 수행되었으며 본 허가신청시 자료마감일 21.1.6일 기준 결과 자료도 같이 제출되었음. 업데이트 자료의 안전성 및 유효성 결과는 최초 분석자료와 유사한 경향을 보이며 유지되어 장기 평가를 위하여 자료마감일 21.1.6일 기준으로 검토하였음.
- 제출한 3상 임상시험에서 1차 유효성 평가변수는 24주 시점에서의 MMR(중양값)로, 애시미닙 25.48% vs. 보수티닙 13.16%, 군간 차이 12.2%(95% CI 2.19, 22.30, P 0.029)로 우월성 입증하였음. 이전 치료 차수 3, 4, 5차 이상 치료, BCR-ABL1 변이 여부, 이전 TKI 치료 중단 사유(치료 실패 또는 불내성)에 대한 하위분석에서도 애시미닙에서 일관된 개선을 보였음. 또한 24주 시점에서의 CCyR도 애시미닙 40.78% vs. 보수티닙 24.19%로 애시미닙에서 개선을 보였음.  
보수티닙의 경우 T315I, V299L 변이에 내성을 보임에 따라 두 변이를 제외하여 분석하였을 경우에도 애시미닙군에서 우월함을 보여 이전 TKI의 연속 치료를 받은 환자에서 변이에 의한 TKI 저항성에 애시미닙이 임상적 이익을 제공할 것으로 사료됨.  
보수티닙의 경우 국내 허가품목은 아니나, 임상시험 결과(미국 및 유럽 허가사항) 이매티닙을 포함하여 이전 2가지 이상의 TKI 치료 경험이 있는 대상자(n=112)에서 f/u 중앙값 48개월, 치료기간 중앙값 9개월에서 MCyR 40.2%, CCyR 32.1%였으며 24주까지 MCyR 25.9%였음. 본 시험에서 보수티닙군의 f/u 기간 22.3개월, 치료기간 29.71주에서 12개월까지 CCyR 35.48, 24주까지 MCyR 32.9%로 보수티닙의 결과는 보수티닙의 이전 연구결과와 일치하였음.
- 2차 평가변수에 있어서도 애시미닙군에서 보수티닙군 보다 임상적 개선을 보였음.  
각 시점별 MMR은 12주 이상부터 두 군 차이가 뚜렷하게 증가하였고 MMR 도달시간은 애시미닙군에서 단축되었음.  
24주 시점에서 BCR-ABL1 비율은 전반적으로 애시미닙군에서 더 깊은 반응을 보였고 MR4.5에 도달한 환자도 애시미닙군에서 높았음. 이는 MMR이 애시미닙군에서 높았던 것과 일관된 결과였음.  
각 시점별 CCyR도 두 군 차이 10% 이상을 보이며 애시미닙군에서 높았음. CCyR에 도달한 환자는 대부분 CCyR 상태를 유지하는 것으로 나타났고 24주 동안 CCyR을 유지하는 환자비율은 애시미닙군에서 약간 높았음.  
치료 실패의 event는 보수티닙군에서 더 높았으며 치료 실패까지의 시간도 애시미닙군보다 보수티닙군에서 더 짧은 것으로 추정되었음.  
자료마감일까지 PFS, OS 중앙값은 두 군 모두 도달하지 않았음.
- 핵심임상시험에서 활성대조약으로 사용된 보수티닙은 미국, 유럽 등에는 허가되었으나 현재 국내 미

허가 품목임. 본 신청 품목 심사 시 신청 질환의 희귀성과 국내 기허가 품목의 경우 심혈관 독성으로 사용이 제한적이고 해당 시험에서 보수티넙과의 우월성을 입증함 등을 고려하여 핵심임상시험을 위약 대조 시험으로 간주할 수 있으며, 시험 결과 국내 기허가 품목과 유사한 유효성 및 개선된 안전성을 보임에 따라 해당 임상시험에서의 안전성 및 유효성은 품목허가를 위하여 인정 가능할 것으로 사료 됨.

### 6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 이상반응은 자료마감일 21.1.6일 기준 자료에서 이전 자료마감일인 20.5.25과 유사하게 유지되었음. 자료마감일 21.1.6일 기준으로 검토하였음
- 추적관찰 중앙값은 22.3개월이었으며, 애시미넙군의 노출기간 중앙값은 67.14주였음. 96주 이상 노출된 환자는 24.4%였으며, 56.7%가 투여 중이었음. 투여 중단을 초래한 사유로 유효성 부족이 23.6%로 가장 높았으며 AE로 인한 중단은 5.7%였음. 투여 지속은 애시미넙에서 보수티넙군 보다 높았으며 투여 중단률은 보수티넙군에서 높았음. 보수티넙군에서의 투여중단은 77.6%였으며, 유효성 부족이 35.5%, AE가 23.7%였음.
- 애시미넙군에서 계획 용량의 90~110%로 투여받은 비중이 더 높았으며 보수티넙군의 경우 ≤75% 강도로 투여받은 비중도 애시미넙군 보다 높았음. 이는 용량조절에서도 나타난 양상으로 보수티넙군에서 용량감량 비중이 애시미넙군 보다 높았고 AE로 인한 감량 비율이 애시미넙군 보다 높았음. 유효성 부족으로 인한 영구 중단도 보수티넙군에서 더 높아 전반적 내약성이 애시미넙에서 더 좋았음.
- 약물 관련 AE(ADR)는 애시미넙군에서 66%, 보수티넙군에서 89.5%, 3등급 이상 ADR(애시미넙 vs. 보수티넙)은 32.1% vs. 52.6%, 약물 관련 SAE는 3.2% vs. 11.8%, 투여 중단을 초래한 AE는 5.1% vs. 21.1%로 전반적 AE는 보수티넙군에서 발생빈도가 더 높았음
- 3상 임상시험에서의 안전성 개요는 다음과 같음
  - 애시미넙군에서 가장 흔한 AE는 혈소판감소증(23.1%), 호중구감소증(19.2%), 두통(18.6%), 피로(13.5%), 관절통(12.2%), 고혈압(12.2%), 오심(11.5%), 설사(11.5%), 및 비인두염(10.9%)이었으며 애시미넙군에서 보수티넙군 보다 발생빈도가 높은 AE로는 혈소판감소증, 관절통, 고혈압, 비인두염, 불면, 근육경련, 무력증이 있었음. 보수티넙군에서 발생빈도가 더 높았던 AE는 피로, 설사, 리파아제 상승, 발진, 복통, 소양증, 빈혈, 등허리통증, ALT 상승, AST 상승였음.
  - 애시미넙군에서 3등급 이상 사례로는 혈소판감소증(17.9%), 호중구감소증(15.4%), 고혈압(5.8%), 혈소판수 감소(4.5%), 리파아제 상승(3.8%), 호중구수 감소(3.8%)이었으며, 애시미넙군에서 보수티넙군 보다 발생빈도가 높은 3등급 이상 AE로는 혈소판감소증, 두통, 오심, 고혈압, 호중구감소증, 구토, 사지통증, 상기도감염, 아밀라아제 상승, 비심장성 흉통, 고중성지방혈증, 고요산혈증, 고혈당증였음.
  - 약물이상반응은 전체 등급: 애시미넙 vs. 보수티넙 66% vs. 89.5%, 3등급 이상 애시미넙 vs. 보수티넙 32.1% vs. 52.6%으로 보수티넙군에서 더 높았으며 애시미넙군에서 가장 흔한 ADR로는 혈소판감소증(19.9%), 호중구감소증(15.4%), 두통(9.0%), 오심(6.4%), 피로(5.8%), 빈혈(5.1%) 이 있었음. 애시미넙군에서 3등급 이상 ADR은 혈소판감소증(15.4%), 호중구감소증(12.8%), 리파아제 상승(2.6%), 고혈압(1.9%) 등이었음.
  - 총 사망례는 애시미넙군에서 4명, 보수티넙군에서 1명이었고 애시미넙군에서 치료 관련 사망례는 없었음.
  - SAE는 총 애시미넙 15.4%(24명) vs. 보수티넙 23.7%(18명), 이 중 약물 관련 SAE는 애시미넙 3.2%(5명) vs. 보수티넙 11.8%(9명)에서 보고되었음. 애시미넙군에서 약물 관련 SAE는 5명에서 혈소판감소증, 열성 호중구감소증, 혈소판수 감소, 뇌경색, 심근허혈, 박출률 감소 각 1건씩 단일 사례로 있었음.
  - 애시미넙 AE의 대부분은 투여 개시 후 첫 2개월 이내 관찰되었고 시간 경과에 따라 첫 2개월에 비하여 24~48주 동안 감소하는 경향을 보였음

- 새로운 또는 악화된 실험실 수치 이상 중 애시미닙군에서 발생빈도가 더 높은 혈액학적 수치 이상은 혈소판수 감소, 호중구수 감소였으며 이들에서 3등급 이상도 애시미닙에서 더 높았음. 생화학수치 이상에서는 TG 상승, CK 상승, 빌리루빈 상승, 콜레스테롤 상승, 칼륨 상승이 있었으나 TG의 경우 대부분 1~2등급이었으며 임상적 의미있는 사례는 없었음.
- 비임상, 초기 임상 등에서 나타난 애시미닙 및/또는 다른 TKI 약물의 계열 효과를 고려하여 골수억제, 췌장 독성, 과민증, 간독성, B형 간염 바이러스 재활성화, 생식 독성, GI 독성, 광독성, QTc 연장, 심부전, 부종 및 체액 저류, 허혈성 심장 질환 및 CNS 질환, 출혈을 관심대상 이상사례로 설정하여 SMQ 분석을 수행하였음.
  - 골수억제와 관련하여 혈소판감소증은 애시미닙군에서 보수티닙군 보다 더 높았으며 CP-CML 환자 대상 임상시험에서 애시미닙 40mg bid를 투여받은 환자에 대한 안전성 통합분석에서 29.4%, 치료 관련 AE는 24.1%, SAE는 1.1%였음. 백혈구감소증과 적혈구감소증은 두 군에서 유사하였음.
  - 췌장독성은 두 군에서 유사하게 나타났음. 대부분 리파아제 및 아밀라제 상승이었으며 임상사례로 췌장염 2건(1.1%)과 급성 췌장염 1건(0.5%)이 보고되었음. 애시미닙 투여 경험이 있는 전체 환자에서는 7건(2%)이 보고되었음. 모두 치료 관련이었으며 췌장염 또는 급성 췌장염의 3등급 사례는 40mg bid 용량 통합군에서 1건, 애시미닙 전체 통합군에서 4건이, SAE는 40mg bid 용량 통합군에서 1건(급성), 애시미닙 전체 통합군에서 4건 있었음.
  - QTc 연장은 애시미닙에서 보수티닙군 보다 높았으나 QTc 연장에 대한 검색 기준을 적용하여 확인된 사건의 누적 발생률은 모든 시점에 두 투여군에서 유사하였음. 40mg bid 통합군에서 치료 관련 AE는 2건(1.1%)로 심전도 QT 연장이었음. 임상시험에서 부정맥을 동반하지 않은 QT 연장이 보고되었고 농도의존적 분석에서 임상적으로 유의하지는 않았으나 QTc 간격은 용량 의존적으로 증가하는 경향을 보였음. A2301 시험에서, 베이스라인 대비 QTcF 증가 >60 ms을 수반한 새로운 QTcF >500 ms 이 단 1명(0.6%)의 애시미닙군 환자에서 나타났고 AE로 보고되었으나 이는 제1주 제1일에 단회로 발생한 것이었고 이후 이 환자의 시험 기간 동안 투여 중 QTcF 값이 < 480 ms으로 유지되었음. 다만, QT 연장에 대한 애시미닙의 영향은 완전히 배제할 수 없음. X2101 시험에서, 총 7/241명(2.9%)의 환자가 베이스라인 이후에 새로운 QTcF >480 ms 및 ≤ 500 ms을 경험하였고(40 mg b.i.d. 1명, 200 mg b.i.d. 2명, 80 mg q.d. 2명, 120 mg q.d. 코호트 2명) 베이스라인 대비 >30 ms 및 ≤ 60 ms의 QTcF 증가는 13.3%의 환자에서 확인되었으며, 이러한 증가는 투여 코호트 전반에서 관찰되었음. 베이스라인 대비 QTcF >60 ms 증가는 2/241명(0.8%)의 환자에서 확인되었으며, 이들 환자 2명 모두 200 mg b.i.d.로 투여를 받았고 QTcF >500 ms에도 해당하였음.
  - 간독성은 보수티닙군에서 발생빈도가 더 높았으며 대부분의 사례는 ALT, AST 상승이었음. 임상사례로는 40mg bid 용량 통합군에서 간지방증 1건, 애시미닙 투여 경험이 있는 전체 통합군에서 4명에서 5건(1.1%, 복수, 간 병변, 간지방증, 간세포 손상, 간장애)이 보고되었으나 모두 치료 관련 아니었음.
  - B형 간염 재활성화(HBV 활성화와 ABL 키나제 억제간 상관성 있음. 애시미닙 전체 통합군에서 1명이 보고되었으며 B형 간염 바이러스 보균자였음.
  - 생식독성은 두 군에서 유사하였음.
  - 이외 GI 독성은 보수티닙에서 높았으며, 심부전, 광독성, 허혈성 심장 및 CNS 사건, 출혈, 부종 및 체액저류, 과민반응은 두 군에서 유사한 수준이었음.

### 6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- TKI 요법 시에 치료에 실패하거나 불내약성이 발생하는 환자들의 경우, 이용 가능한 나머지 TKI에 대한 감수성이 제한적이거나 특정 TKI를 이용할 수 없는 돌연변이 또는 동반질환이 존재할 수 있음.
- Ph+ CML-CP 환자의 2차 요법 시 2세대 TKI에 내성을 나타낸 환자들은 다른 2세대 TKI로 치료를 받을 수 있지만 지속적 반응이 초래되지는 않으며 ATP 결합 TKI를 이용한 각 차수의 치료 시에 질병의

급성기로 진행될 위험을 비롯하여 실패율이 증가함. 2세대 TKI 투여 시 치료에 실패한 이후에는 3세대 TKI인 포나티닙을 선택할 수 있지만 심혈관 위험인자로 인해 사용이 제한적일 수 있음. 장기 요법의 맥락에서 안전성 및 내약성을 고려하는 것이 복잡하기 때문에, TKI의 선택 및 순서 구성은 여전히 논란이 되고 있고 이러한 이유로, 이전에 2가지 이상의 TKI로 치료를 받은 Ph+ CML-CP 환자에서는 질병을 조절하기 위한 강력한 항백혈병 활성과 최적의 내약성을 갖춘 치료법의 필요성이라는 요구가 충족되지 않은 상태임.

- 애시미닙은 핵심임상시험에서 이전 2가지 이상 TKI를 투여받은 CP-CML 환자에서 24주 시점에 MMR 25.5%를 보이며 임상적 유효성을 보였음.
- 애시미닙군에서 가장 흔하게 보고된 AE는 혈소판 감소증, 호중구 감소증, 두통, 설사, 고혈압, 오심, 피로 등이었으며 일시적이고 모니터링을 통해 관리 가능함.
- 규명된 위해성으로 골수억제, 취약독성 및 QTc 연장, 잠재적 위해성으로 간독성, B형 간염 바이러스 감염 재활성화, 생식독성, 과민증이 있음
- 애시미닙의 안전성 프로파일은 TKI 억제제의 약리학적 계열 효과와 일치하였음.

## 6.6. 가교자료

- 해당없음

## 6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 질환은 ‘이전에 2가지 이상의 티로신 키나아제 억제제(TKI)로 치료를 받은 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CML) 성인 환자의 치료’ 임
- 현재 CP CML 치료는 TKI 치료가 1차 치료이며, 1차 요법의 TKI에 치료 실패 또는 불내성일 경우 다른 TKI 치료를 실시함. 2개 이상의 TKI 치료에 실패 또는 불내성일 경우 치료는 제한적으로 이전에 치료받지 않은 TKI 또는 동종조혈모세포 이식임. 국내에서는 포나티닙이 3차 요법의 TKI로 허가되었으며, 미국 및 유럽에서는 포나티닙, 보수티닙, 오마세탁신이 허가되었음.
- 신청 품목의 안전성 및 유효성을 입증하는 3상 임상시험(A2301)은 보수티닙을 대조약으로 하여 우월성을 입증하였음. 핵심임상시험에서 활성대조약으로 사용된 보수티닙은 미국, 유럽 등에는 허가되었으나 국내 미허가 품목임. 본 신청 품목 심사 시 신청 질환의 회귀성과 국내 기허가 품목의 경우 심혈관 독성으로 사용이 제한적이고 해당 시험에서 보수티닙과의 우월성을 입증함 등을 고려하여 핵심임상시험을 위약 대조 시험으로 간주할 수 있으며(위약 대조 시험으로 간주하더라도 우월성 입증으로 볼 수 있음), 시험 결과 국내 기허가 품목과 유사한 유효성 및 개선된 안전성을 보임에 따라 해당 임상시험에서의 안전성 및 유효성은 품목허가를 위하여 인정 가능할 것으로 사료됨.
- 3상 임상시험에서 대상 환자군인 이전 2가지 이상 TKI에 실패한 CP-CML 환자에서 1차 유효성 평가 변수인 MMR에 대하여 보수티닙 대비 우월성을 입증하였으며 안전성 프로파일도 개선됨을 보였음
- CML의 경우 MMR, CCyR과 PFS 또는 OS와 상관성이 확립되었음. 본 신청 품목의 안전성 및 유효성은 A2301 시험의 6개월 시점의 MMR을 근거로 하여 평가되었고 96주째 반응률 평가가 주요 2차 평가변수로 설정되었으며 CML 치료제는 반응률 근거로 허가후 장기 안전성 및 유효성 평가를 위한 2년 이상의 f/u 최종보고서 제출이 필요하므로 본 신청품목도 A2301의 최종보고서 제출 필요(해당 시험은 최대 5년 동안 생존 및 진행에 대한 추적조사 수행하는 것으로 계획되었음).

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 허가(2021.10.29. Priority, orphan)

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당없음

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국노바티스(주)	허가일	2022.06.09.
제품명	셈블릭스정20밀리그램(애시미닙) 셈블릭스정40밀리그램(애시미닙)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	V1.4 (2022.5.25.)
주성분 및 함량	1정(105.000mg) 중, 애시미닙염산염 21.620 mg (애시미닙(으)로서 20.000 mg) 1정(208.000mg) 중, 애시미닙염산염 43.240 mg (애시미닙(으)로서 40.000 mg)		
효능·효과	이전에 2가지 이상의 티로신 키나아제 억제제(TKI)로 치료를 받은 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+CML) 성인 환자의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
<b>1. 중요한 규명된 위해성</b>		
취장독성	일반적인 의약품 감시활동 시판 후 조사	첨부문서 환자용 사용설명서
골수억제	일반적인 의약품 감시활동 시판 후 조사	첨부문서 환자용 사용설명서
QTc 연장	일반적인 의약품 감시활동 시판 후 조사	첨부문서 환자용 사용설명서
<b>2. 중요한 잠재적 위해성</b>		
간독성	일반적인 의약품 감시활동 시판 후 조사	첨부문서 환자용 사용설명서
B형 간염 바이러스 감염 재활성화	일반적인 의약품 감시활동 시판 후 조사	첨부문서 환자용 사용설명서
생식독성	일반적인 의약품 감시활동 시판 후 조사	첨부문서 환자용 사용설명서
과민증	일반적인 의약품 감시활동	첨부문서

	시판 후 조사	환자용 사용설명서
<b>3. 중요한 부족정보</b>		
장기 안전성	일반적인 의약품 감시활동 시판 후 조사	-
소아 집단에서의 사용	일반적인 의약품 감시활동	첨부문서 환자용 사용설명서

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