

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2021-06-29	접수번호	20210173496
신청구분	신약, 희귀의약품 1.화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품		
신청인(회사명)	(유)한국비엠에스제약		
제품명	인레비캡슐(페드라티닙염산염수화물)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	페드라티닙염산염수화물(미분화) (DMF 등록번호 : 수342-18-ND)		
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입 <input type="checkbox"/> 전문/일반 <input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반		
제형/함량	경질캡슐제/1캡슐 중 페드라티닙염산염수화물(미분화) 117.3mg(페드라티닙으로서100mg)		
신청 사항	효능효과	<p>이전에 룩소리티닙으로 치료를 받은 일차성 골수섬유증, 진성적혈구 증가증 후 골수섬유증, 본태성혈소판증가증 후 골수섬유증 성인환자의 질병과 관련된 비장비대 또는 증상의 치료</p> <p>이 약의 권장 용량은 1일 1회 400mg이다.</p> <p>항암제 사용에 숙달된 의사의 감독 하에 이 약의 치료를 시작하고 모니터링 해야한다.</p> <p>룩소리티닙 치료를 받고 있는 환자는 이 약의 치료를 시작하기 이전에 룩소리티닙의 허가사항에 따라 용량을 서서히 줄여 투여를 중단해야한다.</p>	
	용법용량	<p>이 약의 치료를 시작하기 이전에 베이스라인 티아민(비타민 B1) 검사, 전혈구 수, 간 패널, 아밀레이스(아밀라아제)/라이페이스(리파아제), 혈중 요소 질소 (BUN, blood urea nitrogen) 및 크레아티닌 수치를 확인해야한다. 티아민 결핍증이 있는 환자는 티아민 수치가 정상으로 회복될 때까지 이 약의 치료를 시작해서는 안된다. 또한 베이스라인 혈소판 수치 $50 \times 10^9/L$ 미만, 절대호중구수 $1.0 \times 10^9/L$ 미만인 환자들은 이 약의 치료를 시작하는 것을 권장하지 않는다.</p> <p>치료 첫 8주 동안 예방적으로 항구토제의 사용을 권장하며, 항구토제 치료를 계속 할 수 있다. 이 약을 고지방 식이와 함께 투여할 경우 오심과 구토 발생을 감소시킬 수 있다.</p> <p>이 약의 치료는 환자에게 임상적 유익성이 있는 한 계속할 수 있다. 혈액학적 또는 비혈액학적 독성에 대해서 용량조절을 고려해야한다 (표1). 1일 1회 200mg의 용량에 내약성을 보이지 않는 경우에는 이 약의 치료를 중지한다.</p>	

	<p>용량 조절 혈액학적 독성, 비혈액학적 독성 및 베르니케 뇌병증 관리를 위한 용량 조절이 아래 표1에 나와있다.</p> <p>1) 티아민 수치에 따른 용량 관리 이 약의 치료를 시작하기 전에 티아민 수치가 낮을 경우 보충해야한다. 치료 중에는 티아민 수치를 정기적으로 평가해야한다 (첫3개월 간은 매 달, 이후 매 3개월 마다).</p> <p>2) 강력한 CYP3A4 저해제와의 병용투여 시 용량 조절 강력한 CYP3A4저해제의 사용이 불가피한 경우, 이 약의 용량을 200mg으로 조절해야 한다. 안전을 위해 환자의 상태를 최소한 1주일 간격으로 주의깊게 모니터링 해야한다. 강력한 CYP3A4저해제와의 병용 투여를 중단한 경우에는 이 약의 용량을 첫 2주 동안은 1일 1회 300mg으로 증량하고, 이후에 내약성을 보이면 1일 1회 400mg으로 증량한다. 이 약과 관련한 안전성 및 유효성 모니터링 결과에 따라 추가적인 용량 조절이 필요하다.</p> <p>3) 용량 재증량 용량 감량을 야기한 이 약의 약물이상반응이 효과적인 관리를 통해 제어되고 28일 이내에 독성이 해소된 경우에는 용량을 1개월에 1단계씩 최초 용량 수준까지 증량할 수 있다. 4등급의 비혈액학적 독성, 3등급 이상의 ALT(alanine aminotransferase), AST(aspartate aminotransferase) 또는 총 빌리루빈 수치의 상승, 4등급 혈액학적 독성의 재발로 인한 용량 감량의 경우에는 용량의 재증량을 권장하지 않는다.</p> <p>표 1. 치료로 인한 혈액학적, 비혈액학적 독성 및 베르니케 뇌병증 관리를 위한 용량 감량</p>								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>혈액학적 독성</th><th>용량 감량</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>활동성 출혈을 동반한 3등급의 혈소판 감소증 (혈소판 수치 < 50 x 10⁹/L (< 50 x 10³/mm³)) 또는 4등급의 혈소판 감소증 (혈소판 수치 < 25 x 10⁹/L (< 25 x 10³/mm³))</td><td>2등급 이하 (혈소판 수치 < 75 x 10⁹/L (< 75 x 10³/mm³)) 또는 베이스라인 수치로 회복될 때까지 투여를 중지한다. 마지막 투여 용량보다 100 mg/일 낮은 용량으로 투여를 재개한다.</td></tr> <tr> <td>4등급 호중구 감소증 (절대 호중구수 < 0.5 x 10⁹/L (< 500/μL))</td><td>2등급 이하 (절대 호중구수 < 1.5 x 10⁹/L (< 500/μL)) 또는 베이스라인 수치로 회복될 때까지 투여를 중지한다. 마지막 투여 용량보다 100 mg/일 낮은 용량으로 투여를 재개한다. 의사의 판단에 따라 과립구 성장인자를 사용할 수 있다.</td></tr> <tr> <td>수혈이 적용되는 3등급 이상의 빈혈 (헤모글로빈 수치 < 8.0 g/dL)</td><td>2등급 이하 (헤모글로빈 < 10.0 g/dL) 또는 베이스라인 수치로 회복될 때까지 투여를 중지한다. 마지막 투여 용량보다 100 mg/일 낮은 용량으로 투여를 재개한다.</td></tr> </tbody> </table>	혈액학적 독성	용량 감량	활동성 출혈을 동반한 3등급의 혈소판 감소증 (혈소판 수치 < 50 x 10 ⁹ /L (< 50 x 10 ³ /mm ³)) 또는 4등급의 혈소판 감소증 (혈소판 수치 < 25 x 10 ⁹ /L (< 25 x 10 ³ /mm ³))	2등급 이하 (혈소판 수치 < 75 x 10 ⁹ /L (< 75 x 10 ³ /mm ³)) 또는 베이스라인 수치로 회복될 때까지 투여를 중지한다. 마지막 투여 용량보다 100 mg/일 낮은 용량으로 투여를 재개한다.	4등급 호중구 감소증 (절대 호중구수 < 0.5 x 10 ⁹ /L (< 500/μL))	2등급 이하 (절대 호중구수 < 1.5 x 10 ⁹ /L (< 500/μL)) 또는 베이스라인 수치로 회복될 때까지 투여를 중지한다. 마지막 투여 용량보다 100 mg/일 낮은 용량으로 투여를 재개한다. 의사의 판단에 따라 과립구 성장인자를 사용할 수 있다.	수혈이 적용되는 3등급 이상의 빈혈 (헤모글로빈 수치 < 8.0 g/dL)	2등급 이하 (헤모글로빈 < 10.0 g/dL) 또는 베이스라인 수치로 회복될 때까지 투여를 중지한다. 마지막 투여 용량보다 100 mg/일 낮은 용량으로 투여를 재개한다.
혈액학적 독성	용량 감량								
활동성 출혈을 동반한 3등급의 혈소판 감소증 (혈소판 수치 < 50 x 10 ⁹ /L (< 50 x 10 ³ /mm ³)) 또는 4등급의 혈소판 감소증 (혈소판 수치 < 25 x 10 ⁹ /L (< 25 x 10 ³ /mm ³))	2등급 이하 (혈소판 수치 < 75 x 10 ⁹ /L (< 75 x 10 ³ /mm ³)) 또는 베이스라인 수치로 회복될 때까지 투여를 중지한다. 마지막 투여 용량보다 100 mg/일 낮은 용량으로 투여를 재개한다.								
4등급 호중구 감소증 (절대 호중구수 < 0.5 x 10 ⁹ /L (< 500/μL))	2등급 이하 (절대 호중구수 < 1.5 x 10 ⁹ /L (< 500/μL)) 또는 베이스라인 수치로 회복될 때까지 투여를 중지한다. 마지막 투여 용량보다 100 mg/일 낮은 용량으로 투여를 재개한다. 의사의 판단에 따라 과립구 성장인자를 사용할 수 있다.								
수혈이 적용되는 3등급 이상의 빈혈 (헤모글로빈 수치 < 8.0 g/dL)	2등급 이하 (헤모글로빈 < 10.0 g/dL) 또는 베이스라인 수치로 회복될 때까지 투여를 중지한다. 마지막 투여 용량보다 100 mg/일 낮은 용량으로 투여를 재개한다.								

		4등급 혈액학적 독성의 재발	의사의 판단에 따라 투여를 중단한다.
		비혈액학적 독성	용량 감량
		지지 요법에 48시간 이내에 반응하지 않는 3등급 이상의 오심, 구토 또는 설사	1등급 이하 또는 베이스라인 수준으로 회복될 때까지 투여를 중지한다. 마지막 투여 용량보다 100mg/일 낮은 용량으로 투여를 재개한다.
		3등급 이상의 ALT, AST 수치 상승 (정상 상한치의 5배초과-20배이하) 또는 빌리루빈 수치 상승 (정상 상한치의 3배초과-10배이하)	1등급 이하 (AST/ALT: 정상 상한치1배 초과-3배 미만, 빌리루빈 정상 상한치의 1배 초과-1.5배 미만) 또는 베이스라인 수치로 회복될 때까지 투여를 중지한다. 마지막 투여 용량보다 100 mg/일 낮은 용량으로 투여를 재개한다. 용량 감량 이후에는 ALT, AST 및 빌리루빈 (총빌리루빈 및 직접 빌리루빈) 수치를 최소 3개월간 매 2주마다 모니터링한다. 3등급 이상이 재발할 경우 투여를 중단한다.
		3등급 이상의 아밀레이스(아밀라아제), 라이페이스(리파아제) 수치 상승 (정상 상한치의 2배초과-5배이하)	1등급 이하 (정상 상한치 1배초과-1.5배 미만) 또는 베이스라인 수치로 회복될 때까지 투여를 중지한다. 마지막 투여 용량보다 100 mg/일 낮은 용량으로 투여를 재개한다. 용량 감량 이후에는 아밀레이스(아밀라아제) 및 라이페이스(리파아제) 수치를 최소 3개월간 매 2주마다 모니터링한다. 3등급 이상이 재발할 경우 투여를 중단한다
		기타 3등급 이상의 비혈액학적 독성	1등급 이하 또는 베이스라인 수준으로 회복될 때까지 투여를 중지한다. 마지막 투여 용량보다 100mg/일 낮은 용량으로 투여를 재개한다.
		티아민 수치 및 베르니케 뇌병증의 관리	용량 감량
		티아민 수치가 정상 수치 (74-222 nmol/L (2.5-7.5 μ g/dL)) 미만이나, 30 nmol/L (1 μ g/dL) 이상이고 베르니케 뇌병증의 정후나 증상이 없는 경우	이 약의 투여를 중지한다. 티아민 수치가 정상으로 회복될 때까지 경구 티아민을 100 mg/일의 용량으로 투여한다. 티아민 수치가 정상범위 내에 있을 경우 이 약의 치료재개를 고려한다.
		티아민 수치가 30 nmol/L (1 μ g/dL) 미만이고 베르니케 뇌병증의 정후나 증상이 없는 경우	이 약의 투여를 중지한다. 티아민 수치가 정상으로 회복될 때까지 비경구 티아민을 치료용량으로 투여한다. 티아민 수치가 정상범위 내에 있을 경우 이 약의 치료재개를 고려한다.
		티아민 수치와 관계없이 베르니케 뇌병증의 정후나 증상이 있는 경우	이 약의 투여를 중단하고 즉시 비경구 티아민을 치료용량으로 투여한다.

* 티아민 수치의 정상 범위는 실험실에서 사용하는 검사방법에 따라 다를 수 있다.

4) 신장애 환자에 대한 투여

중증의 신장애 (Cockcroft Gault 크레아티닌 청소율 15-29 mL/min) 환자의 경우, 1일 200mg으로 감량한다. 경증 또는 중등증 신장애 환자 (Cockcroft Gault 크레아티닌 청소율 30-89mL/min)에 대한 시작 용량의 조절은 필요하지 않다. 잠재적인 노출 증가의 가능성 때문에, 기존에 중등도의 신장애를 가진 환자들은 최소 주 1회의 안전성 모니터링을 실시해야 하며, 이

		상반응에 근거하여 용량 조절을 실시한다. 5) 간장애 환자에 대한 투여 간장애 환자에서 이 약의 약동학 평가는 이루어지지 않았다. 중증의 간장애 환자 (Child-Pugh C등급, 또는 AST 상승을 동반한 총빌리루빈 수치가 정상 상한치의 3배 초과)에게 이 약을 투여하는 것은 피해야한다. 경도 또는 중등 도 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.	
최종 허가 사항	허가일자	2022.04.27.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황		미국(2019.8.), 유럽(2021.2.), 영국(2021.4.)	
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자 김남윤, 김지선, 이수정, 강석연, 김진석
심사부서		종양항생약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자 (안유) 정혜선, 백주현, 김영림, 박윤주 (기시) 허민희, 강진욱, 손경훈 (위해성) 박예정, 신경승
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자 박찬웅, 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 룩소리티닙으로 치료를 받은 성인환자의 다음 질병과 관련된 비장비대 또는 증상의 치료

- 일차성 골수섬유증
- 진성적혈구증가증 후 골수섬유증
- 본태성혈소판증가증 후 골수섬유증

이 약의 유효성을 치료적증증시험에서 입증한 자료는 없다.

○ 용법·용량

이 약의 권장 용량은 1일 1회 페드라티닙으로서 400mg이다.

항암제 사용에 숙달된 의사의 감독 하에 이 약의 치료를 시작하고 모니터링 해야 한다.

룩소리티닙 치료를 받고 있는 환자는 이 약의 치료를 시작하기 이전에 룩소리티닙의 허가사항에 따라 용량을 서서히 줄여 투여를 중단해야 한다.

이 약의 치료를 시작하기 이전과 치료기간 중 주기적으로 베이스라인 티아민(비타민 B1) 검사, 전혈구 수, 간 패널, 아밀라아제/리파아제, 혈중 요소 질소 (BUN, blood urea nitrogen) 및 크레아티닌 수치를 확인해야 한다. 티아민 결핍증이 있는 환자는 티아민 수치가 정상으로 회복될 때까지 이 약의 치료를 시작해서는 안된다. 또한 베이스라인 혈소판 수치 $50 \times 10^9/L$ 미만, 절대호중구수 $1.0 \times 10^9/L$ 미만인 환자들은 이 약의 치료를 시작하는 것을 권장하지 않는다.

캡슐을 열거나, 부수거나 씹어서 복용해서는 안된다. 가급적 물과 함께 캡슐을 그대로 삼키도록 한다. 음식물 섭취와 관계없이 복용할 수 있으나, 이 약을 고지방식이와 함께 투여할 경우 오심과 구토의 발생을 감소시킬 수 있으므로 식후 복용할 것을 권장한다. 치료 첫 8주 동안 예방적으로 항구토제의 사용을 권장하며, 항구토제 치료를 계속할 수 있다.

복용을 놓친 경우에는 다음 날 계획된 정상 용량을 복용해야 한다. 놓친 용량을 보충하기 위해 추가적으로 용량을 복용해서는 안된다.

이 약의 치료는 환자에게 임상적 유익성이 있는 한 계속할 수 있다. 혈액학적 또는 비혈액학적 독성에 대해서 용량조절을 고려해야 한다 (표1). 1일 1회 200mg의 용량에 내약성을 보이지 않는 경우에는 이 약의 치료를 중지한다.

용량 조절

혈액학적 독성, 비혈액학적 독성 및 베르니케 뇌병증 관리를 위한 용량 조절이 아래 표1에 나와있다.

1) 티아민 수치에 따른 용량 관리

이 약의 치료를 시작하기 전에 티아민 수치가 낮을 경우 보충해야한다. 치료 중에는 티아민 수치를 정기적으로 평가해야한다 (첫3개월 간은 매 달, 이후 매 3개월마다).

2) 강력한 CYP3A4 저해제와의 병용투여 시 용량 조절

강력한 CYP3A4저해제의 사용이 불가피한 경우, 이 약의 용량을 200mg으로 조절해야 한다. 안전을 위해 환자의 상태를 최소한 1주일 간격으로 주의깊게 모니터링 해야한다.

강력한 CYP3A4저해제와의 병용 투여를 중단한 경우에는 이 약의 용량을 첫 2주 동안은 1일 1회 300mg으로 증량하고, 이후에 내약성을 보이면 1일 1회 400mg으로 증량한다. 이 약과 관련한 안전성 및 유효성 모니터링 결과에 따라 추가적인 용량 조절이 필요하다.

3) 용량 재증량

용량 감량을 야기한 이 약의 약물이상반응이 효과적인 관리를 통해 제어되고 28일 이내에 독성이 해소된 경우에는 용량을 1개월에 1단계씩 최초 용량 수준까지 증량할 수 있다.

4등급의 비혈액학적 독성, 3등급 이상의 ALT(alanine aminotransferase), AST(aspartate aminotransferase) 또는 총 빌리루빈 수치의 상승, 4등급 혈액학적 독성의 재발로 인한 용량 감량의 경우에는 용량의 재증량을 권장하지 않는다.

표 1. 치료로 인한 혈액학적, 비혈액학적 독성 및 베르니케 뇌병증 관리를 위한 용량 감량

혈액학적 독성	용량 감량
활동성 출혈을 동반한 3등급의 혈소판 감소증 (혈소판 수치 < 50 x 10 ⁹ /L (< 50 x 10 ³ /mm ³) 또는 4등급의 혈소판 감소증 (혈소판 수치 < 25 x 10 ⁹ /L (< 25 x 10 ³ /mm ³))	2등급 이하 (혈소판 수치 < 75 x 10 ⁹ /L (< 75 x 10 ³ /mm ³)) 또는 베이스라인 수치로 회복될 때까지 투여를 중지한다. 마지막 투여 용량보다 100 mg/일 낮은 용량으로 투여를 재개한다.
4등급 호중구 감소증 (절대 호중구수 < 0.5 x 10 ⁹ /L (< 500/μL))	2등급 이하 (절대 호중구수 < 1.5 x 10 ⁹ /L (< 1500/μL)) 또는 베이스라인 수치로 회복될 때까지 투여를 중지한다. 마지막 투여 용량보다 100 mg/일 낮은 용량으로 투여를 재개한다. 의사의 판단에 따라 과립구 성장인자 사용할 수 있다.
수혈이 적용되는 3등급 이상의 빈혈 (헤모글로빈 수치 < 8.0 g/dL)	2등급 이하 (헤모글로빈 < 10.0 g/dL) 또는 베이스라인 수치로 회복될 때까지 투여를 중지한다. 마지막 투여 용량보다 100 mg/일 낮은 용량으로 투여를 재개한다.
4등급 혈액학적 독성의 재발	의사의 판단에 따라 투여를 중단한다.
비혈액학적 독성	용량 감량
지지 요법에 48시간 이내에 반응 하지 않는 3등급 이상의 오심, 구토 또는 설사	1등급 이하 또는 베이스라인 수준으로 회복될 때까지 투여를 중지한다. 마지막 투여 용량보다 100mg/일 낮은 용량으로 투여를 재개한다.
3등급 이상의 ALT, AST 수치 상승 (정상	1등급 이하 (AST/ALT: 정상 상한치 1배

상한치의 5배초과-20배이하) 또는 빌리루빈 수치 상승 (정상 상한치의 3배초과-10배이하)	초과-3배 미만, 빌리루빈 정상 상한치의 1배 초과-1.5배 미만) 또는 베이스라인 수치로 회복될 때까지 투여를 중지한다. 마지막 투여 용량보다 100 mg/일 낮은 용량으로 투여를 재개한다. 용량 감량 이후에는 ALT, AST 및 빌리루빈 (총빌리루빈 및 직접 빌리루빈) 수치를 최소 3개월간 매 2주마다 모니터링한다. 3등급 이상이 재발할 경우 투여를 중단한다.
3등급 이상의 아밀라아제 및 리파아제 수치 상승 (정상 상한치의 2배초과-5배이하)	1등급 이하 (정상 상한치 1배초과-1.5배 미만) 또는 베이스라인 수치로 회복될 때까지 투여를 중지한다. 마지막 투여 용량보다 100 mg/일 낮은 용량으로 투여를 재개한다. 용량 감량 이후에는 아밀라아제 및 리파아제 수치를 최소 3개월간 매 2주마다 모니터링한다. 3등급 이상이 재발할 경우 투여를 중단한다.
기타 3등급 이상의 비혈액학적 독성	1등급 이하 또는 베이스라인 수준으로 회복될 때까지 투여를 중지한다. 마지막 투여 용량보다 100mg/일 낮은 용량으로 투여를 재개한다.
티아민 수치 및 베르니케 뇌병증의 관리	용량 감량 이 약의 투여를 중지한다. 티아민 수치가 정상으로 회복될 때까지 경구 티아민을 100 mg/일의 용량으로 투여한다. 티아민 수치가 정상범위* 내에 있을 경우 이 약의 치료재개를 고려한다.
티아민 수치가 30 nmol/L 미만이고 베르니케 뇌병증의 징후나 증상이 없는 경우	이 약의 투여를 중지한다. 티아민 수치가 정상*으로 회복될 때까지 비경구 티아민을 치료용량으로 투여한다. 티아민 수치가 정상범위* 내에 있을 경우 이 약의 치료재개를 고려한다.
티아민 수치와 관계없이 베르니케 뇌병증의 징후나 증상이 있는 경우	이 약의 투여를 중단하고 즉시 비경구 티아민을 치료용량으로 투여한다.

* 티아민 수치의 정상 범위는 실험실에서 사용하는 검사방법에 따라 다를 수 있다.

4) 신장애 환자에 대한 투여

중증의 신장애 (Cockcroft-Gault 크레아티닌 청소율 15-29 mL/min) 환자의 경우, 1일 200mg으로 감량한다. 경증 또는 중등증 신장애 환자 (Cockcroft-Gault 크레아티닌 청소율 30-89mL/min)에 대한 시작 용량의 조절은 필요하지 않다. 잠재적인 노출 증가의 가능성 때문에, 기존에 중등증의 신장애를 가진 환자들은 최소 주 1회의 안전성 모니터링을 실시해야 하며, 이상반응에 근거하여 용량 조절을 실시한다.

5) 간장애 환자에 대한 투여

간장애 환자에서 이 약의 약동학 평가는 이루어지지 않았다. 중증의 간장애 환자 (Child-Pugh C등급, 또는 AST 상승을 동반한 총빌리루빈 수치가 정상 상한치의 3배 초과)에게 이 약을 투여하는 것은 피해야한다. 경증 또는 중등증 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 베르니케 뇌병증을 포함한 뇌병증

이 약을 투여한 환자에서 베르니케 뇌병증을 포함한 중대하고 치명적인 뇌병증 사례가 보고되었다. 베르니케 뇌병증은 티아민 (비타민 B1) 결핍으로 인한 신경학적 응급상황이다. 베르니케 뇌병증의 징후와 증상에는 운동실조, 정신상태 변화, 눈근육 마비 (예:안진, 복시)가 포함될 수 있다. 정신 상태 변화, 혼동 또는 기억 장애가 발생한 경우 베르니케 뇌병증을 포함한 잠재적인 뇌병증의 가능성을 의심해야 하며 신경학적 검사, 티아민 수치 검사 및 영상검사를 포함한 신속하고 전체적인 평가를 실시해야한다.

이 약의 치료를 시작하기 전과 치료를 시작한 후 주기적으로 환자의 티아민 수치와 영양학적 상태를 평가해야한다 (예, 치료 첫 3개월 동안은 매월, 이후 매 3개월마다). 티아민 결핍증이 있는 환자에서는 이 약의 치료를 시작해서는 안된다. 치료 전과 치료 중에 티아민 수치가 낮은 경우 티아민 보충을 실시해야한다. 뇌병증이 의심되는 경우, 이 약의 치료를 즉시 중지하고 모든 가능한 원인을 평가하는 동시에 비경구 티아민 치료를 시작해야한다. 증상이 해소되거나 개선되고, 티아민 수치가 정상화 되기까지 환자들을 모니터링 해야한다.

2. 다음 환자에는 이 약을 투여하지 말 것

1) 이 약의 유효성분 또는 첨가제에 과민반응이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 빈혈, 혈소판감소증 및 호중구 감소증

이 약은 빈혈, 혈소판 감소증 및 호중구 감소증을 유발할 수 있다. 베이스라인과 치료 기간 중에 주기적으로 전혈구검사(complete blood count)를 실시한다. 혈소판 수치 $50 \times 10^9/L$ ($50 \times 10^3/mm^3$) 미만 및 절대 호중구수 $1.0 \times 10^9/L$ ($1,000/\mu L$) 미만인 환자에 대한 연구는 없다.

• 빈혈

빈혈은 일반적으로 치료 첫 3개월 이내에 발생한다. 치료 시작 시 헤모글로빈 수치가 $10.0 g/dL$ 미만인 환자는 치료 중에 3 등급 이상의 빈혈이 발생할 가능성이 더 높으므로 주의 깊게 모니터링해야한다 (예: 헤모글로빈 수치가 개선 될 때까지 첫 달 동안 매주 1회). 빈혈이 발생하는 환자는 수혈이 필요할 수 있으며, 특히 적혈구 수혈 의존성이 있는 환자에서 빈혈이 발생할 경우 용량 감소를 고려해야한다.

• 혈소판감소증

혈소판감소증은 일반적으로 치료 첫 3개월 이내에 발생한다. 치료 시작 시 혈소판 수치가 낮은 환자 ($<100 \times 10^9/L$ ($100 \times 10^3/mm^3$))는 치료 중에 3 등급 이상의 혈소판 감소증이 발생할 가능성이 더 높으므로 주의 깊게 모니터링해야한다 (예: 혈소판 수치가 개선될 때까지 첫 달 동안 매주 1 회). 혈소판 감소증은 일반적으로 가역적이며 필요한 경우 투여 중지, 용량 감소 및/또는 혈소판 수혈과 같은 지지 치료에 의해 통상적으로 관리할 수 있다. 환자들은 혈소판 감소증과 관련된 출혈 위험 증가에 대해 알고 있어야 한다.

• 호중구 감소증

호중구 감소증은 일반적으로 가역적이며, 일시적인 투여 중지를 통해 관리할 수 있다.

2) 위장관 약물이상사례

이 약으로 치료받은 환자에서 가장 흔하게 보고된 약물이상반응은 오심, 구토 및 설사이다. 대부분의 약물이상반응은 1등급 또는 2등급이었고 전형적으로 치료 첫 2주 내에 발생하였다. 적절한 예방적 항구토 치료 (5-HT-3 수용체 길항제)를 고려해야한다. 설사 증상이 첫번째로 발현하면 지사제로 신속하게 치료해야한다. 48시간 내에 지지 요법에 반응하지 않는 3등급 이상의 오심, 구토, 설사의 경우에는 1등급 이하 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 투여를 중지해야한다. 투여 재개 시에는 마지막 투여 용량보다 100 mg/일 낮은 용량을 투여한다. 티아민 수치를 모니터링하고 필요할 경우 티아민 보충을 실시한다.

3) 간독성

이 약으로 치료받은 환자에서 ALT와 AST수치의 상승 및 1건의 간부전 사례가 보고되었다. 베이스라인, 치료 첫3개월 간 적어도 매월, 그 이후에는 주기적으로 환자들의 간기능을 모니터링해야 한다. 독성이 관찰되면, 해소될 때까지 적어도 2주마다 모니터링한다. ALT와 AST 수치의 상승은 일반적으로 용량 조절에 따라 가역적이었거나, 영구적으로 치료를 중단하였다.

4) 아밀라아제, 리파아제 수치 상승

아밀라아제 및/또는 리파아제 수치의 상승 및 1건의 췌장염 사례가 보고되었다. 베이스라인, 치료 첫3개월 간 적어도 매월, 그 이후에는 주기적으로 환자들의 아밀라아제 및 리파아제 수치를 모니터링해야 한다. 독성이 관찰되면, 해소될 때까지 적어도 2주마다 모니터링한다. 3등급 이상의 아밀라아제 및/또는 리파아제 수치 상승 시 용량조절을 권장한다.

5) 크레아티닌 수치 상승

크레아티닌 수치 상승이 보고되었다. 베이스라인, 치료 첫3개월 간 적어도 매월, 그 이후에는 주기적으로 환자들의 크레아티닌 수치를 모니터링해야 한다. 중증의 신장애 환자 (Cockcroft-Gault 크레아티닌 청소율 15-29 mL/min)의 경우, 용량 조절을 권장한다.

4. 약물이상반응

이전에 룩소리티닙 치료를 받은 환자(97명, JAKARTA2연구)를 포함하여, 일차성 골수섬유증, 진성적혈구 증가증 후 골수섬유증, 본태성혈소판증가증 후 골수섬유증 환자를 대상으로 한 이 약의 임상시험들(203명)에서 노출 기간의 중앙값은 35.6주 (범위 0.7 - 114.6주) 였으며 투여 주기 (1주기 28일)의 중앙값은 9주기였다. 203명의 환자 중 63%가 6개월 이상 투여를 받았으며 38%가 12개월 이상 노출되었다.

임상시험에서 이 약 400mg 용량으로 치료받은 203명의 환자들 중에서 가장 흔한 비혈액학적 약물이상반응은 설사 (67.5%), 오심 (61.6%), 및 구토 (44.8%) 였다. 가장 흔한 혈액학적 약물이상반응은 실험실적 검사치에 근거한 빈혈 (99.0%) 및 혈소판감소증 (68.5%)이었다 (표2). 이 약 400mg 용량으로 치료받은 환자들 중에서 가장 흔한 중대한 약물이상반응은 빈혈

(2.5%, 보고된 약물이상사례에 근거함) 및 설사(1.5%)였다. 이 약과의 인과관계와 상관없이 약물이상사례로 인해 영구적으로 투여를 중단한 비율은 이 약 400mg 용량을 투여받은 환자에서 24% 였다.

- 약물이상반응 목록

임상시험의 전체 치료 기간 동안 보고된 MedDRA (Medical dictionary of regulatory activities) 기관계에 따라 정리한 약물이상반응을 표2에 제시하였다. 같은 기관계 내에서는 빈도가 높은 순에서 낮은 순으로 나열하였다. 빈도는 매우 흔하게 ($\geq 1/10$), 흔하게 ($\geq 1/100$ 에서 $< 1/10$), 흔하지 않게 ($\geq 1/1,000$ 에서 $< 1/100$), 드물게 ($\geq 1/10,000$ 에서 $< 1/1,000$), 매우 드물게 ($< 1/10,000$) 및 알려지지 않음 (활용 가능한 자료로부터 추정할 수 없음)으로 분류한다.

표 2. 기관계 및 우선순위 용어에 따른 모든 약물이상반응

기관계	약물이상반응	모든 등급의 빈도
감염	요로 감염	매우 흔함
혈액 및 림프계 이상	빈혈a	매우 흔함
	혈소판감소증a	매우 흔함
	호중구감소증a	매우 흔함
	출혈b	매우 흔함
대사 및 영양 이상	리파아제 증가 a	매우 흔함
	아밀라아제 증가 a	매우 흔함
신경계 이상	두통	매우 흔함
	베르니케 뇌병증	흔함
	어지러움	흔함
혈관 이상	고혈압	흔함
위장관 이상	설사	매우 흔함
	구토	매우 흔함
	오심	매우 흔함
	변비	매우 흔함
	소화불량	흔함
간담도 이상	ALT 증가a	매우 흔함
	AST 증가a	매우 흔함
근골격계 및 결합조직 이상	뼈 통증	흔함
	근육경련	매우 흔함
	말초 통증	흔함
신장 및 비뇨기 이상	혈중 크레아티닌 상승 a	매우 흔함
	배뇨곤란	흔함
전신 및 투여부위 이상	피로/무력증	매우 흔함
임상 검사	체중 증가	흔함

a 빈도는 실험실적 검사 수치에 기반함.

b 혈소판 감소증과 관련한 모든 종류의 출혈을 포함함. 출혈은 MedDRA SMQ (Standardized MedDRA Query) 출혈 용어를 사용함 (넓은 범위).

- 주요 약물이상반응

- 1) 베르니케뇌병증을 포함한 뇌병증

베르니케뇌병증으로 확인된 1건의 사례를 포함하여 중대한 뇌병증 사례가 이 약의 임상시험에 참여한 환자의 1.3% (8/608명)에서 보고되었다. 7명의 환자는 신경학적 증상이 발현되었을 때 1일 500mg의 용량을 투여받고 있었으며, 티아민 결핍을 유발할 수 있는 영양실조, 위장 관계 약물이상사례 및 다른 위험인자들을 가지고 있었다. 1명의 환자는 1일 400mg의 용량을 투여받았으며 간성 뇌병증으로 확인되었다. 1건의 치명적인 사례(0.16%, 1/608명)를 제외하고 대부분의 이상사례는 기억 소실, 인지 장애 및 어지러움과 같은 신경학적 잔여 증상과 함께 회복되었다. 1건의 치명적인 사례는 골수섬유증이 아닌 다른 효능효과를 위한 임상시험에서 1일 500mg을 투여받은 환자로 두경부암, 뇌전이, 섭식 장애 및 체중감소를 가지고 있었다.

2) 위장관계 독성

오심, 구토, 설사는 이 약으로 치료받은 환자에서 가장 흔한 약물이상반응이다. 1일 400mg을 투여받은 골수섬유증 환자에서 설사 68%, 오심 62% 및 구토 45%의 빈도로 발생하였다. 3등급의 설사, 오심 및 구토는 각각 5%, 0.5% 및 2%에서 발생하였다. 모든 등급의 오심, 구토 및 설사 발현까지 기간의 중앙값은 2일이었고, 75%가 치료 시작 3주 이내에 발생하였다. 위장관계 이상반응으로 인한 투여 중지 및 용량 감량은 11% 및 9%에서 보고되었다. 1일 400mg 용량을 투여받은 환자에서 위장관계 독성으로 인한 영구적인 투여 중단은 4%에서 발생하였다.

3) 빈혈

1일 400mg 용량으로 치료받은 일차성 또는 이차성 골수섬유증 환자의 52%에서 3등급의 빈혈이 발생하였다. 3등급 빈혈이 처음으로 발현하기까지 기간의 중앙값은 약 60일 이었으며, 75%가 치료 시작 후 4개월 이내 발생하였다. 1일 400mg을 투여한 환자의 58%가 적혈구 수혈을 받았고, 빈혈로 인해 영구적으로 투여를 중단한 환자는 1.5% 였다.

4) 혈소판감소증

1일 400mg 용량으로 치료받은 일차성 또는 이차성 골수섬유증 환자에서 3등급 혈소판 감소증은 14%, 4등급 혈소판감소증은 9%에서 발생하였다. 3등급 또는 4등급의 호중구 감소증이 처음으로 발현까지 기간의 중앙값은 약70일이었으며, 75%가 치료 시작 후 7개월 이내 발생하였다. 1일 400mg을 투여한 환자의 9%가 혈소판 수혈을 받았다. 임상적 처치가 필요한 혈소판 감소증과 관련한 출혈은 11%의 환자에서 발생하였으며, 혈소판 감소증으로 인해 영구적으로 투여를 중단한 환자는 3% 였다.

5) 호중구감소증

4등급의 호중구감소증이 3.5%의 환자에서 발생하였고, 호중구 감소증으로 인해 투여를 중지 한 비율은 0.5% 였다.

6) 간독성

모든 등급의 ALT 수치 상승은 52%에서 AST 수치 상승은 59%에서 발생하였다. 1일 400mg 용량을 투여받은 환자에서 3등급은 3%, 4등급은 2% 빈도로 발생하였다. 모든 등급의 ALT 및

AST 수치 상승까지 기간의 중앙값은 약 1개월이었으며, 75%가 치료 시작 후 3개월 이내 발생하였다.

7) 아밀라아제/리파아제 수치 상승

이 약으로 치료받은 골수섬유증 환자에서 모든 등급의 아밀라아제 및/또는 리파아제 수치 상승은 각각 24% 및 40%에서 발생하였다. 대부분의 약물이상사례는 1 또는 2등급이었으며, 3등급은 2.5%, 4등급은 12%에서 발생하였다. 모든 등급의 아밀라아제 또는 리파아제 상승이 처음 발생하기까지 기간의 중앙값은 16일이었으며, 75%가 치료 시작 후 3개월 이내 발생하였다. 1일 400mg을 투여받은 환자에서 아밀라아제 및/또는 리파아제 수치 상승으로 인해 영구적으로 투여를 중단한 비율은 1.0% 였다.

8) 크레아티닌 수치 상승

1일 400mg을 투여받은 골수섬유증 환자에서 모든 등급의 크레아티닌 수치 상승은 74%에서 발생하였다. 일반적으로 무증상의 1등급 또는 2등급 사례였으며, 3등급은 3%의 환자에서 발생하였다. 모든 등급의 크레아티닌 수치 상승이 처음 발생하기까지 기간의 중앙값은 27일이었으며, 75%가 치료 시작 후 3개월 이내 발생하였다. 크레아티닌 수치 상승으로 인해 투여 중지 또는 감량을 실시한 비율은 각각 1.0% 및 0.5% 였다. 1일 400mg을 투여받은 환자에서 크레아티닌 수치 상승으로 인해 영구적으로 투여를 중단한 비율은 1.5% 였다.

5. 일반적 주의사항

1) 운전 및 기계 조작 능력에 대한 영향

이 약은 운전 및 기계조작 능력에 경미한 영향을 준다. 투여 후 어지러움을 경험한 환자는 운전 및 기계 조작을 삼가해야 한다.

6. 약물상호작용

1) 강력한 CYP3A4 저해제

강력한 CYP3A4 저해제와의 병용투여는 이 약의 노출을 증가시킨다. 이 약 300mg 단회 투여 시, 케토코나졸과의 병용투여 (강력한 CYP 3A4저해제: 200mg 1일 2회)는 이 약의 혈장 농도-시간 곡선 하 면적 (AUC_{inf})을 약 3배 증가시켰다. 노출의 증가는 약물이상반응의 위험을 증가시킬 수 있다. 강력한 CYP3A4 저해제 대신 CYP3A4의 활성을 강하게 억제하지 않는 약물의 사용을 고려해야 한다. 만약 강력한 CYP3A4 저해제(예: 케토코나졸, 리토나비르)를 다른 약제로 대체할 수 없다면, 병용 투여 시 이 약의 용량을 감량해야 한다. 안전을 위해 환자의 상태를 주의깊게 모니터링해야한다.

2) 중등도 CYP3A4 저해제

생리학적 약동학 시뮬레이션에 근거하여 중등도 CYP3A4 저해제인 에리트로마이신 (500mg 1일 3회) 또는 딜티아젬(120mg 1일 2회)과 병용투여 시에 정상 상태에서 이 약의 곡선 하 면적을 각각 1.2배 및 1.1배 증가시키는 것으로 예측되었다. 중등도 CYP3A4저해제와의 장기간 병용투여에 따른 약물이상반응 발생의 가능성은 배제할 수 없다.

중등도의 CYP3A4와 장기간 병용투여 시에는 면밀한 모니터링이 필요할 수 있으며, 필요할 경우에 약물이상반응에 근거하여 용량 조절을 실시한다.

3) CYP3A4와 CYP2C19의 동시 억제

CYP3A4와 CYP2C19을 동시에 억제하는 저해제나, CYP3A4저해제와 CYP2C19저해제를 함께 투여했을 경우에 대한 연구는 실시되지 않았다. 생리학적 약동학 시뮬레이션에서는 CYP3A4 저해제 및 CYP2C19저해제와의 병용투여는 이 약의 곡선 하 면적 (AUCinf)을 약 4배 증가시켰으며, CYP효소들의 자가 저해와 자가 유도와 같은 복잡한 작용으로 인해 이 약을 반복 투여 할 경우 상황이 변할 수 있다. 이 약의 노출을 증가시킬 수 있으므로 병용투여를 피해야한다. CYP3A4와 CYP2C19을 동시에 억제하는 저해제(예: 플루코나졸, 플루복사민)나, CYP3A4저해제와 CYP2C19저해제를 함께 투여할 경우, 이 약의 노출을 증가시킬 수 있으므로 병용투여를 피해야한다.

4) 강력한 또는 중등도의 CYP3A4유도제

이 약 500mg 단회 투여 시, 강력한 CYP3A4유도제인 리팜핀(600mg 1일 1회)또는 중등도의 CYP3A4유도제인 에파비렌즈 (600mg 1일 1회) 와의 병용투여는 이 약의 곡선 하 면적 (AUCinf)을 각각 약 80% 및 50%씩 감소시켰다.

강력한 또는 중등도의 CYP3A4유도제 (예: 폐니토인, 리팜핀, 에파비렌즈)는 이 약의 노출을 감소시킬 수 있으므로 병용투여를 피해야한다.

5) 프로톤펌프 억제제

이 약 500mg 단회 투여 시, 프로톤펌프 억제제인 판토프라졸 (1일 40mg)과의 병용투여는 이 약의 곡선 하 면적 (AUCinf)을 유의하지 않게 증가시켰다 (1.15배). 따라서 위 pH의 증가는 이 약의 노출에 임상적으로 유의한 영향을 주지 않을 것으로 예상되며, 위의 pH을 증가시키는 약제들과의 병용투여 시 용량조절은 필요하지 않다.

6) 효소에 대한 영향: CYP3A4의 기질, CYP2C19의 기질 또는 CYP2D6 의 기질

이 약과 CYP3A4의 기질인 미다졸람 (2mg), CYP2C19의 기질인 오메프라졸(20mg) 및 CYP2D6의 기질인 메토프롤롤(100mg)과 병용투여했을 때 각각의 곡선 하 면적 (AUCinf)은 3.8배, 2.8배, 1.8배씩 증가하였고, 각각의 최대 농도(Cmax)는 1.8배, 1.1배 및 1.6배씩 증가하였다. 따라서 CYP3A4의 기질 (예: 미다졸람, 심바스타틴), CYP2C19의 기질(예: 오메프라졸, S-메페니토인) 또는 CYP2D6의 기질(예: 메토프롤롤, 텍스트로메토르판)과 이 약을 병용투여할 경우 안전성 및 유효성을 면밀하게 모니터링하고 필요에 따라 병용투여하는 약물들의 용량 조절을 실시해야한다.

7) 수송체에 대한 영향

in vitro 연구에서 이 약은 P-당단백질 (P-glycoprotein), 유방암 저항 단백질 (BCRP, Breast Cancer Resistance Protein), 다약제 및 독소 배출 수송체 1 (MATE1, multidrug and toxin extrusion 1), 다약제 및 독소 배출 수송체 2-K (MATE2-K), 유기 음이온 수송 단백질

1B1(OATP1B1, organic anion transporting polypeptide1B1), 유기 음이온 수송 단백질 1B3(OATP1B3) 및 유기 양이온 수송체 2 (OCT2, organic cation transporter2)를 억제했다. 이 약의 수송체 기질에 대한 *in vivo*에서의 영향은 연구되지 않았다. 좁은 치료역을 가진 이들 수송체의 민감한 기질에 대해서 주의를 기울여야한다.

8) 조혈 성장인자

이 약과 조혈성장인자와의 병용투여는 연구되지 않았다. 이 약에 의한 JAK 억제가 조혈 성장인자의 유효성을 감소시키는 지와 조혈성장인자가 이 약의 유효성에 영향을 주는지는 알려져 있지 않다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 가임 여성 및 피임

가임 여성은 이 약으로 치료받는 동안 임신을 피해야하며, 치료를 받은 동안과 마지막 투약 이후 적어도 1개월 동안은 효과적인 피임법을 사용해야한다.

2) 임부에 대한 투여

임신한 여성에게 이 약을 사용한 데이터는 없다. 동물을 대상으로 한 연구에서 사람의 권장 용량보다 낮은 용량에서 생식 독성을 보였다. 작용기전에 근거하여 이 약은 태아 손상을 유발할 수 있다. 이 약은 임상적으로 관련이 있는 노출 수준에서 임신한 랫트와 토끼에서 배태자 사망과 초기형성을 유발한 JAK 저해제군에 속한다. 임신한 여성에게 이 약을 사용해서는 안된다. 만약 임신 중에 투여하였거나, 투여 중에 환자가 임신했을 경우 환자에게 발생할 수 있는 잠재적인 위험에 대해 조언해야한다.

3) 수유부에 대한 투여

이 약과 이 약의 대사체가 모유로 분비되는 지에 대해서는 알려져있지 않다. 모유 수유를 하는 아이에 대한 위해성을 배제할 수 없다. 이 약으로 치료받는 동안과 마지막 투약 이후 적어도 1개월까지는 수유를 해서는 안된다.

4) 수태능

사람의 수태능에 대한 영향과 관련한 데이터는 없다. 이 약의 임상적 노출 수준에서 동물의 수태능에 대한 영향과 관련한 데이터는 없다.

8. 소아에 대한 투여

18세 이하에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자 (65세 초과)에 대한 추가적인 용량 조절은 필요하지 않다.

10. 과량 투여 시의 처치

이 약의 과량투여에 대한 경험은 제한적이다. 콜수섬유증 환자를 대상으로 한 임상시험에서 용량을 1일 600mg까지 증량하였고, 실수로 인해 800mg까지 투여한 1건의 사례가 있었다. 400mg을 초과하는 용량에서 위장관계 독성, 피로, 어지러움, 빈혈 및 혈소판 감소증이 더 흔하게 발생하였다. 임상시험의 통합분석 데이터에서 베르니케 뇌병증을 포함한 뇌병증은 1일 500mg 용량과 관련이 있었다. 과량 투여 시, 추가적으로 이 약을 투여해서는 안되며, 환자를 임상적으로 모니터링하고 지지 요법을 실시해야한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

12. 전문가를 위한 정보

12.1 약력학적 특성

1) 작용기전

이 약은 인산화효소 저해제로 야생형 및 돌연변이로 인해 활성화된 JAK2 (Janus Associated Kinase 2) 및 FLT3 (FMS-like tyrosine kinase 3)를 억제한다. JAK2 선택적 저해제로 동일 효소군에 속한 JAK1, JAK3 및 TYK2보다 JAK2에 대해 높은 억제활성을 가진다. 이 약은 JAK2에 의해 매개되는 세포 신호전달 인자 및 전사 활성인자 (STAT3/5) 단백질의 인산화를 감소시켜 *in vitro*와 *in vivo*에서 악성 종양세포의 증식을 억제한다.

2) 약력학적 효과

이 약은 콜수섬유증환자의 혈액에서 사이토카인에 의해 유도되는 세포 신호전달인자 및 전사 활성 인자 (STAT3)의 인산화를 억제한다. 300, 400 및 500mg의 단회 투여 시에 투여 후 대략 2시간 이후에 STAT3 인산화를 최대로 억제하였고, 24시간 이후에 베이스라인 수준으로 돌아왔다. 1일 300, 400 및 500mg의 용량으로 투여했을 때 제1주기의 제15일에 유사한 수준의 약동학적 정상 상태에 도달하였다.

12.2 임상적 안전성 및 유효성

이전에 륙소리티닙으로 치료를 받은 콜수섬유증 환자를 대상으로 한 임상시험 륙소리티닙으로 치료를 받은 중상이 있는 중간위험-1, 중간위험-2 및 고위험의 일차성 콜수섬유증, 진성적혈구 증가증 후 콜수섬유증, 본태성혈소판증가증 후 콜수섬유증과 관련된 비장비대가 있고 혈소판 수가 $50 \times 10^9/L$ ($50 \times 10^3/mm^3$) 이상인 환자를 대상으로 다기관, 라벨 공개, 단일군 임상시험을 실시하였다. 이전에 여러 치료를 받은 총 97명의 환자 (2가지 이상의 치료를 받은 비율 79%, 4가지 이상의 치료를 받은 비율 13%)가 등록되었고, 이 약을 1일 400mg 용량으로 시작하여 최대 1일 600mg까지 증량을 허용하였다. 55%의 환자가 남성이었고, 65-74세가 46%, 75세 이상이 17% 였으며, 연령의 중앙값은 67세였다 (범위 38-83세). 증상을 가진 중간위험-1 위험 환자가 16%, 중간위험-2 위험 환자가 49%, 고위험환자가 35% 였다. 베이스라인에서 헤모글로빈 수치의 중앙값은 9.8 g/dL (범위 6.8 - 15.3 g/dL)였고, 혈

소판 수치의 중앙값은 $147.0 \times 109/\text{L}$ ($147 \times 103/\text{mm}^3$) (범위 $48.0 - 929.0 \times 109/\text{L}$ ($48 - 929 \times 103/\text{mm}^3$)) 였다. 혈소판 수치 $100 \times 109/\text{L}$ ($100 \times 103/\text{mm}^3$) 미만인 환자가 34%였고, $100 \times 109/\text{L}$ ($100 \times 103/\text{mm}^3$) 이상인 환자는 66%였다. 베이스라인에서 감지할 수 있는 비장 길이의 중앙값은 18 cm (범위 5-36 cm)였고 자기공명영상 및 컴퓨터 단층 촬영에 의해 베이스라인에서 측정된 비장의 용적은 2893.5 mL (범위 737-7815 mL).

이전에 룩소리티닙에 노출된 기간의 중앙값은 10.7개월 (범위 0.1 - 62.4개월)이었다. 71%의 환자가 임상시험에 등록되기 이전에 1일 30mg 또는 40mg의 용량으로 룩소리티닙을 투여받았다. 1차 유효성 평가변수는 6주기 종료 시에 자기공명영상 및 컴퓨터 단층 촬영으로 측정한 베이스라인 대비 35% 이상의 비장용적 감소를 달성한 환자의 비율이었다. 1일 400mg의 용량을 투여한 환자에서 1차 평가변수를 달성한 비율은 22.7% (22/97명, 95%CI: 14.8%, 32.3%)이었다.

12.3 약동학적 특성

1) 흡수

이 약을 1일 300-500mg 용량으로 투여했을 때 (권장 용량의 0.75-1.25배), Cmax의 기하평균과 투여간격 동안의 혈장 중 농도-시간 곡선 하 면적 (AUCtau)은 용량에 비례하여 증가하였다. 평균 정상상태 수치는 투여 후 15일 내에 달성하였다. 평균 축적률은 일차성 골수섬유증, 진성적혈구 증가증 후 골수섬유증, 본태성혈소판증가증 후 골수섬유증 환자에서 3-4배로 유사하였다.

골수섬유증 환자에게 1일 400mg 용량을 투여했을 때, Cmax,ss의 기하평균은 1804 ng/mL (변동계수49%)이었고, AUCtau,ss는 26870 ng.hr/mL (변동계수43%)로 나타났다.

1일 400mg 용량을 투여 후, 이 약은 빠르게 흡수되어 정상상태에서의 Cmax에 3시간 후 도달하였다 (범위 2-4시간). 인체 대상 질량-균형시험에서 이 약의 경구 흡수율은 대략 63-77%로 평가되었다.

이 약 500mg을 단회 투여하였을 때, 저지방/저칼로리 (총 162칼로리, 지방 6%, 탄수화물78%, 단백질 16%) 식이 또는 고지방/고칼로리 (총815칼로리, 지방 52%, 탄수화물 33%, 단백질 15%) 식이는 AUCinf 를 최대 24%, Cmax 를 최대 14%까지 증가시켰다. 식이에 의한 임상적으로 유의미한 약동학적 효과가 관찰되지 않았으므로 이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다. 고지방 식이와 함께 복용할 경우 오심과 구토의 발생을 감소시킬 수 있으므로 음식과 함께 복용할 것을 권장한다.

2) 분포

이 약을 1일 400mg 용량으로 투여받은 골수섬유증 환자의 정상상태에서 평균 결보기 분포 용적은 1770L로 광범위한 조직 분포를 암시한다. 인간 혈장 단백질과의 결합율은 95%이며 대부분 알파1산 당단백질(α 1-acid glycoprotein)과 결합한다.

3) 생체변환

이 약은 in vitro에서 다양한 CYP 효소에 의해 대사되는데, 주로 CYP3A4가 관여하며 CYP2C19 및 플라빈 함유 모노옥시게나제 (Flavin-containing monooxygenase, FMO)도 관여한

다. 방사능으로 표지한 이 약을 경구 투여한 후 전신 순환혈에 주로 분포한다 (혈장 방사능의 약 80%). 혈장에서 모성분과 관련한 총 노출의 10% 이상을 차지하는 대사체는 없었다.

4) 제거

방사능으로 표지된 약의 단회 투여 후, 일차적으로 대사를 통해 제거되며, 방사능의 약 77%가 대변으로 배설되고, 약 5% 만이 소변으로 배설된다. 대사되지 않은 모성분은 주로 배설물에 포함되어 있으며, 평균적으로 투여용량의 23%가 대변에, 3%가 소변에 존재한다.

이 약은 골수섬유증환자에서 유효반감기 41시간, 최종반감기 114시간, 곁보기 청소율 13 L/hr (변동계수51%)을 보이며, 2상 배치라는 약동학적 특징을 가지고 있다.

5) 특정 집단에 대한 투여

연령, 체중, 성별 및 인종

452명의 환자로부터 축적된 데이터의 인구 약동학적 분석에서 연령 (65-74세 170명, 75-84세 54명, 85세 이상 4명), 체중 (40-135kg), 성별 (남성 249명, 여성 203명) 및 인종 (백인 399명, 흑인 7명, 아시아인 44명 및 기타 2명)은 이 약의 약동학에 유의미한 임상적 영향을 미치지 않았다.

신장애 환자

이 약을 300mg의 용량으로 단회 투여했을 때, 중등증의 신장애 환자 (Cockcroft-Gault 크레아티닌 청소율 30-89mL/min)에서 AUCinf가 정상 신기능을 가진 환자 (Cockcroft-Gault 크레아티닌 청소율 90mL/min이상)에 대비 1.5배 증가하였고 중증의 신장애 (Cockcroft-Gault 크레아티닌 청소율 15-29 mL/min) 환자에서는 1.9배 증가하였다.

452명의 환자로부터 축적된 데이터의 인구 약동학적 분석에서 경증의 신장애 (Cockcroft-Gault 크레아티닌 청소율 60 mL/min이상, 90 mL/min미만)는 이 약의 약동학에 유의미한 임상적 효과를 보이지 않았다.

간장애 환자

정상 간 기능을 가진 환자과 경증의 간 장애 (Child-Pugh 등급A)를 가진 환자에서 이 약 300mg용량 단회 투여의 안전성과 약동학을 평가하였다. 정상 간 기능을 가진 환자와 비교하였을 때, 경증의 간 장애는 이 약의 약동학에 유의미한 임상적 효과를 보이지 않았다.

452명의 환자로부터 축적된 데이터의 인구 약동학적 분석에서 경증의 간장애 (115명, 총 빌리루빈 \leq ULN 및 AST $>$ ULN, 또는 총빌리루빈이 ULN의 1-1.5배 및 모든 AST 증가) 또는 중등증의 간장애 (17명, 총빌리루빈이 ULN의 1.5-3배 초과 및 모든 AST 증가)는 이 약의 약동학에 유의미한 임상적 효과를 보이지 않았다.

중증의 간장애 환자 (Child-Pugh 등급 C)에서 이 약의 약동학은 평가되지 않았다.

12.4 비임상 안전성 데이터

안전성 약리시험, 반복투여독성시험, 유전독성시험, 생식발생독성시험 및 발암성 시험을 실시하였다. 이 약은 유전독성을 나타내지 않았으며 형질전환 마우스 모델(Tg.rasH2 transgenic

mouse model)을 대상으로 한 6개월 간의 시험에서 발암성을 나타내지 않았다. 임상적 투여와 관련된 용량에서 이 약은 위장관 및 뇌의 티아민 수송체를 억제하지 않는 것이 비임상시험에서 입증되었다.

마우스, 랫트 및 비글견을 대상으로 한 최대 9개월 간의 반복투여 독성 시험에서 골수 형성부전, 담관 비대, 괴사 및 증식, 림프 위축/고갈, 신세뇨관 퇴화/괴사, 위장관염, 골격근 및 심근의 퇴화/괴사, 폐의 조직구성 침윤, 폐렴 및/또는 농양을 포함한 면역억제의 증가와 같은 주요 독성이 관찰되었다.

반복투여 독성시험에서 달성한 최대 혈장 노출은 사망을 포함한 유의한 독성과 관련이 있었으며, 최대 권장용량인 400mg을 투여한 환자에서의 내성 혈장 노출보다 낮았는데, 이는 인간이 이 약의 독성에 비임상 시험에 사용한 종들보다 덜 민감하다는 것을 의미한다.

독성학 연구에 사용된 종에서 임상적으로 관련이 있는 노출이 이루어지지 않았으므로 이러한 시험들은 임상 관련 안전성 데이터를 생성하는 데 있어 제한적이다.

1) 수태능 및 초기 배아 발달

이 약은 수컷 또는 암컷 랫트의 발정주기 매개 변수, 교배능, 수태능, 임신률 또는 생식 매개 변수에 영향을 미치지 않았다. 노출 (AUC)은 1 일 400mg의 권장용량 기준 임상 노출의 약 0.10 - 0.13 배였다. 반복 투여 독성 연구에서, 인간 임상적 노출과 거의 동일한 노출 수준에서 이 약은 수컷 개에서 무정자증, 정자감소증 및 정관 변형을 일으켰다.

2) 배태자 발달

기관 형성 기간 (임신 6-17 일) 동안 임신한 랫트에게 투여했을 때, 이 약은 착상 후 손실, 태아 체중 감소, 골격 변이를 포함한 배태자의 독성과 관련이 있었다. 이러한 영향은 인간의 권장 복용량인 1일 400mg에서 임상 노출의 약 0.1 배에서 발생하였다. 토끼에서 이 약은 평가된 최고 용량 수준에서 발생 독성을 일으키지 않았다 (인간 1일 권장 용량 기준 임상 노출의 약 0.08 배).

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1-30°C) 보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

- 주성분명 : 폐드라티닙염산염수화물(미분화)
- 등록번호 : 수342-18-ND
- 제조소 명칭 및 소재지 : Changzhou SynTheAll Pharmaceutical Co., Ltd/ No. 589 North Yulong Road, Xinbei District Changzhou, CH213127, China

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- (재심사) 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호 가목에 의한 재심사 기간
- (시판 후 임상시험) 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식품의약품안전처 고시)」 제7조제6호마목에 의거 ‘이전에 륙소리티닙으로 치료를 받은 일차성 골수암유증, 진성적혈구증가증 후 골수암유증, 본태성혈소판증가증 후 골수암유증 성인환자’에 대한 치료적 확증 임상시험자료를 제출할 것.
- (위해성 관리계획) 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조의2 제1항제1호 및 2호 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부

- 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.7 사전검토

- 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2021.06.29.	2021.06.29.	2021.06.29.	2021.06.29.	2021.06.29.
보완요청 일자	2021.09.06.	2021.09.06.	2021.09.06.	-	2021.09.06.
보완접수 일자	2022.02.28.	2022.02.28.	2022.02.28.	-	2022.02.28.
최종처리 일자	2022.04.27.	2022.04.05.	2022.04.18.	2021.07.06.	2022.04.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

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

- ### ○ 제출자료 목록

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

가. 원료의약품에 관한 자료

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

17 와제이야풀에 과학 자료

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

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 2) 가혹시험자료

나 와제의약풀에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

- 가. 단회투여독성시험자료
- 나. 반복투여독성시험자료
- 다. 유전독성시험자료
- 라. 생식발생독성시험자료
- 마. 발암성시험자료
- 바. 기타독성시험자료
 - 1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
 - 2) 의존성
 - 3) 항원성 및 면역독성
 - 4) 작용기전독성
 - 5) 대사물
 - 6) 불순물
 - 7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

- 가. 효력시험자료
- 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
- 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
 - 1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
 - 2) 흡수
 - 3) 분포
 - 4) 대사
 - 5) 배설
- 라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 가. 임상시험자료집
 - 1) 생물약제학 시험보고서
 - 2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
 - 3) 약동학(PK) 시험보고서
 - 4) 약력학(PD) 시험 보고서
 - 5) 유효성과 안전성 시험 보고서
 - 6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
 - 7) 증례기록서와 개별 환자 목록
 - 나. 가교자료
 - 다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 허가규정 제7조6호 마목에 따라 치료적 탐색 임상시험(ADR12181) 결과에 근거하여 치료적 확증 임상 시험(FREEDOM-2) 제출을 조건으로 함.
- 룩소리티닙 치료에 실패한 골수섬유증 환자의 2차 치료제는 현재 없으며, 신청 적응증은 이전에 룩소리티닙으로 치료받은 환자 대상 단일군 2상 임상시험(ADR12181) 결과(6주기 종료 시 MRI/CT로 평가한 비장부피 35% 이상 감소한 시험대상자 비율, 증상 개선율(MFSAF로 평가한 TSS 50% 이상 감소한 대상자 비율 등 골수섬유증 환자의 증상개선 효과 확인)에 근거함.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명/코드명 : 인래비캡슐(페드라티닙이염산염일수화물) / Fedratinib (SAR302503, TG101348)
- 신청 효능효과 : 이전에 룩소리티닙으로 치료를 받은 일차성 골수섬유증, 진성적혈구 증가증 후 골수 섬유증, 본태성 혈소판증가증 후 골수섬유증 성인환자의 질병과 관련된 비장비대 또는 증상의 치료
- 신청 용법용량 : 권장용량 1일 1회 400밀리그램
- 약리기전 : 야생형 및 돌연변이형 JAK2 및 FMS-유사 티로신 키나아제 3(FLT3)에 대한 선택적 활성을 가지는 경구용 키나아제 억제제

1.2. 기원 및 개발경위

- JAK2 신호전달 경로의 비정상적 활성화는 골수섬유증(MF) 및 진성적혈구증가증(polycythemia, PV)을 포함한 골수증식종양(MPN)과 관련이 있음. 페드라티닙은 이전에 룩소리티닙에 노출된 환자를 포함하여 MPN-관련 MF(즉, 일차 골수섬유증(PMF), PV 이후 MF 및 본태혈소판증가증(essential thrombocythemia, ET) 이후 MF) 치료 요법으로 개발되었음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- (개요) 골수섬유증은 원발성(PMF) 또는 이차(PV 및 ET 후 MF)로 나타날 수 있는 MPN의 일종으로 원발 또는 이차 MF는 임상적으로 구분되지 않음. 임상 소견은 비장비대, 빈혈, 혈소판 감소, 피로, 전신 증상(야간 발한, 발열, 체중감소), 골수 reticulin 및 콜라겐 섬유증, 백혈병 위험 증가, 뼈 통증, 가려움, 혈전, 출혈 등을 포함함. 이 중 비장/간 비대, 적혈구 감소 등의 증상으로 인해 MF 환자의 삶의 질은 상당히 저하됨.
- 거의 모든 PV 환자와 대부분의 ET 및 PMF 환자는 JAK2 변이(V617F)가 확인되며 기타 변이로 calreticulin(CALR), 골수증식성 백혈병 바이러스 종양 유전자(MPL)가 있음. JAK2, CALR, MPL 변이는 JAK/STAT 신호전달을 활성화시켜 세포를 증식시키며 골수증식성 악성 세포의 사멸과 클론 확장을 억제하므로, JAK/STAT 경로를 하향 조절하는 JAK2 억제제는 MF 치료 효과를 나타냄.
- (진단) MPN 진단은 WHO 진단기준에 근거하며 섬유증(WHO scale 0~3), 거대핵세포 증식, 비정형 거대핵세포로 구성되는 골수 형태와 함께 3개의 분자 마커(JAK2, CALR, MPL) 변이를 확인함. 위험 평가 방법으로 진단 시 생존을 예측하는 IPSS, 질환 진행 중 생존을 예측하는 DIPSS가 사용되며 5개 항목으로 구성됨; 연령>65세, 전신증상, 혈모글로빈<10g/dL, 백혈구수>25x10⁹/L, 순환모구 빈도≥1%. DIPSS는 혈모글로빈 수치에 대해 1점이 아닌 2점을 부여하여 빈혈을 강조함.
- IPSS나 DIPSS는 세포유전학적, 분자학적 결과를 포함하지 않으므로 3가지 인자(혈소판수<100x10⁹/L, 적혈구 수혈 요구, 불량한 핵형)를 추가하여 변경한 DIPSS Plus를 활용할 수 있고, 이는 전체 생존(OS)과 강한 상관성이 보고되었음. MF 환자의 약 90%가 DIPSS Plus에 따른 중간 또는 고위험군에 속하며 해결되지 않은 의학적 요구가 대단히 높은 집단으로 대표됨.

• (치료) 현재 동종 줄기세포 이식(SCT)이 유일하게 완치 및 장기 관해를 유도할 수 있는 치료요법이지만 대부분의 환자가 연령, 동반인환 및 임상 상태로 인해 수술 자체가 어려움. 이에 따라 주로 증상에 기반하여 비장비대, 빈혈, 전신 증상을 완화시키는 치료를 선택함.

- MF 병리학의 핵심으로 JAK2 변이 및 JAK/STAT 경로 활성화의 발견은 JAK 억제제 개발로 이어졌으며 JAK1/2 억제제로서 룩소리티닙이 2011-2012년 미국, 유럽에서 골수섬유증 치료제로 승인되었음. 1차 요법인 룩소리티닙에 불응하는 환자에 대한 의학적 요구가 지속됨에 따라 2019년 8월에 페드라티닙이 미국에서 중간-2 또는 고위험 원발성 또는 이차 골수섬유증 성인 환자의 2차 요법으로 승인됨.
- 기타 치료옵션은 빈혈개선을 위한 조혈촉진제(ESAs), 다나졸, 면역조절제 및 히드록시우레아, 인터페론 등이 있음. JAK 억제를 통한 약물효과가 없는 환자는 비장절제술도 고려해볼 수 있으나 중증의 혈소판감소증이 있는 경우 권장되지 않음. 비장 방사선 조사도 드물게 사용됨.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 빈혈, 혈소판감소증 등 혈액학적 독성, 베르니케뇌병증(티아민 결핍), 위장관 장애

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험계획승인

- Hydroxyurea(수산화요소)에 내성이거나 내약성이 양호하지 못한 진성 적혈구 증가증(polycythemia vera[PV]) 또는 본태성 혈소판 증가증(essential thrombocythemia[ET]) 환자에 대한 SAR302503 경구 투여의 유효성 및 안전성을 연구하기 위한 무작위 배정, 제2상, 공개 시험
- 비장 비대를 수반한 중간위험-2 또는 고위험의 원발성골수섬유증, 진성적혈구증가증 후 골수섬유증 또는 본태성혈소판증가증 후 골수섬유증을 나타내는 아시아인 환자에 대한 SAR302503 400mg/day 를 투여하는 다기관 시험
- (JAKARTA) 비장비대를 동반한 중간위험-2 또는 고위험 원발성 골수섬유증(Primary Myelofibrosis), 진성적혈구증가증 후 골수섬유증(Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis) 또는 본태성 혈소판증가증 후 골수섬유증 환자(Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis)를 대상으로 한 SAR302503의 제3상, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 3가지군 임상시험 (2011~)
- (FREEDOM 2) DIPSS 중간 또는 고위험 일차성골수섬유화증, 진성적혈구증가증 후 골수섬유화증, 또는 본태성혈소판증가증 후 골수섬유화증을 앓고 있고 이전에 룩소리티닙으로 치료받은 시험대상자들에서 이용 가능한 최선의 요법과 비교한 페드라티닙의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 제3상, 다기관, 공개, 무작위 배정 임상시험 (2019~)
- 희귀의약품 지정 공고(제2021-001호, 2021.1.4.)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명 (INN)	분자식	구조식
페드라티닙 염산염수화물	Fedratinib	C ₂₇ H ₃₆ N ₆ O ₃ S·2HCl·H ₂ O (MW 615.62)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

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
*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다.	
제제시험	
<input checked="" type="checkbox"/> 붕해/용출시험	<input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험
<input type="checkbox"/> 금속성이물시험	<input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험
<input type="checkbox"/> 무균시험	<input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험
<input type="checkbox"/> 알코올수시험	<input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험
*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다.	

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C/60%RH	이중LDPE백/drum	기준 내 적합
가속시험	40°C/75% RH		기준 내 적합

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

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30°C/75% RH	병/HDPE	기준 내 적합
가속시험	40°C/75% RH	마개/PP	기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 실온(1-30°C) 보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- '의약품 등의 안정성시험기준'에 따른 장기보존시험 18개월 및 가속시험 6개월 자료가 제출되었으며, 동 규정 '[별표 3] 사용기간등 신청을 위한 흐름도'에 따라 실온보관의약품의 경우, 장기보존 시험기간에 6개월을 더한 기간을 넘지 않는 범위 내에서 장기보존 시험기간의 1.5배 기간까지 신청 가능함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 단회/반복투여독성시험, 생식발생독성시험, 유전독성시험, 발암성시험 등 제출.

4.2. 독성시험자료 개별요약

- 반복투여독성
 - 랫드 6개월 NOAEL 10mg/kg/day, 비글견 9개월 NOAEL 6mg/kg/day
 - 주요 표적기관 : 골수(마우스, 랫드, 개), 림프조직(마우스, 랫드), 간(랫드, 개) 등
- 생식발생독성
 - 랫드 암수 모두 수태능에 대한 영향 관찰되지 않음(NOEL 30mg/kg/day)
 - 배태자시험 결과 랫드는 10mg/kg/day 이상에서 모체 체중 감소, 30mg/kg/day 용량에서 태자 체중 감소 및 골격 변이 발생 증가가 관찰되어 모체 NOEL 3mg/kg/day, 발생 NOEL 10mg/kg/day. 토끼의 경우 최대 용량까지 영향 관찰되지 않았음(NOEL 30mg/kg/day)
 - 출생전후 발생시험 중 30mg/kg/day 용량에서 F1 자손의 이유 전 체중 감소, 이유 후 수컷의 체중 감소가 관찰되어 NOEL은 10mg/kg/day이며 모체의 NOAEL은 30mg/kg/day였음.
- 유전독성 음성 / 광독성 음성 / 발암성 음성(NOAEL 30mg/kg/day)

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 신약 제출자료 요건에 따른 독성시험자료 제출함.
 - (반복독성) 랫드 및 비글견에서 주요 표적기관은 골수였고 정상 조혈의 감소, 골수 형성 이상이 동반되었으며 간(담관)의 병리가 관찰되었음. 동물에서 독성이 관찰된 노출도와 임상 용량(400mg/day)에서의 환자 노출도를 비교할 때 동물이 페드라티닙에 더욱 민감하였음.
 - 유전독성, 발암성 음성이었고 표준시험법에 따른 생식발생독성 시험 결과 암수 모두 수태능에는 영향이 없었으나 배태자의 체중 감소/골격변이 등의 독성이 관찰되었음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 개요

- JAK2 신호전달 경로의 비정상적인 활성화는 골수섬유증(MF) 및 진성적혈구증가증(Polycythemia vera, PV)을 포함한 골수증식종양(myeloproliferative neoplasm, MPN)과 연관되며, FLT3 신호전달의 조절 장애 활성화는 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia, AML)과 연관됨.
- 페드라티닙은 MPN 및 AML 환자로부터 유래된 세포를 포함하여 변이적으로 활성 JAK2 또는 FLT3 을 발현하는 실험 세포 모델에서 STAT3/5의 인산화를 감소시키고, 세포 증식을 억제하며 세포 사멸을 유도함. 페드라티닙은 JAK2V617F-유발 골수증식성 질환의 마우스 모델에서 백혈구, 혈마토크릿, 비장 비대, 및 섬유증의 감소를 포함하여 생존을 증가시키고 질병-관련 증상을 개선시킴.
- 또한 FLT3 Internal Tandem Duplication 양성 환자-유래 이종 이식(xenograft) 포함 AML 마우스 모델에서 항종양 효과를 나타냄.

5.2. 효력시험자료

- (*in vitro*) JAK2 선택적 억제활성 : 페드라티닙의 JAK2 IC₅₀ 값은 1.26nM로 JAK1, JAK3 및 TYK2에 비해 각각 6배, 38배 및 71배 더 높았음.
- (*in vitro*) JAK3/5 활성화를 통해 세포 증식을 유도하는 JAK1, JAK2, JAK3 또는 TYK2를 발현하도록 설계된 Ba/F3 세포에서 페드라티닙 1.1uM은 STAT3 인산화를 최대 70% 억제하고 JAK2 형질전환 세포 증식을 최대 94% 억제함. 동일한 농도에서 JAK1, JAK3, TYK2 형질전환세포의 STAT 3 인산화를 각각 14%, 5%, 1% 억제하고 증식을 각각 14%, 33%, 5.4% 억제함.
- (*in vitro*) JAK2V617F 발현 세포주의 증식을 억제하는 효과(EC₅₀ 0.300uM) 및 해당 농도에서 STAT 인산화를 50% 감소시키며 세포사멸을 유도하였음. 또한 JAK2V617F 양성 PV 환자의 조혈모줄기세포(HSC)에서 적혈구 콜로니 형성 억제에 대한 IC₅₀는 300nM이었음.
- (*in vivo*) JAK2V617F 형질도입된 HSC 이식한 MPN-유사 표현형 마우스 모델은 혈마토크로트 증가, 백혈구증가, 비장비대, 골수의 조혈, 레티큘린 섬유증 등 PV의 임상 병리학적 특징을 재현함. 페드라티닙 투여(60mg/kg 또는 120mg/kg PO, BID 42일)는 용량-의존적으로 최대 용량에서 100% 생존률 및 백혈구수/혈마토크로트 감소, 비장비대 감소를 나타냄.
- (*in vivo*) AML 이종이식 마우스모델에 페드라티닙 60mg/kg 또는 120mg/kg BID 경구투여 시 32일 시점에 50% 이상의 종양성장 억제 효과가 나타났으며 120mg/kg BID의 경우 22일 시점에 종양 완전 퇴행이 관찰되었음. FLT3 수용체 인산화 억제 및 p-STAT5 억제 효과도 관찰되었음.
- (*in vitro*) 인간 티아민 수송체(THTr-1, THTr-2) 억제 활성 평가 : THTr-1, THTr-2에 대한 IC₅₀ > 300uM 이상(300uM에서 각각 최대 억제율 24.5%, 44.2%).
- (*in vivo*) 랫드 대상 티아민 흡수 및 효소 활성에 미치는 영향 평가 : 페드라티닙을 28일간 2.27mg/day IP 투여(사람 용량 500mg/day 상응량) 시, 티아민 결핍 진행 또는 적혈구 트랜스케톨라아제 활성을 초래하거나 변경하지 않았음.
- (*in vivo*) 랫드 대상 혈장 및 뇌로의 티아민 수송에 대한 효과 평가(GLP) : 티아민 및 티아민의 인산염은 페드라티닙 투여 7, 14, 28일 시점에 혈장 또는 뇌에서 그 농도가 감소하지 않았음.

5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험)

- 중추신경계(GLP) : 랫드 대상 최대 30mg/kg 용량까지 체온, 체중, CNS 활성 및 혼분성, 자율신경계 활성, 감각 운동 활성 또는 신경근 활성에 변화가 관찰되지 않았음.
- 심혈관계(GLP) : HERG assay IC₅₀ 2.1uM
- 심혈관계 및 호흡기계(GLP) : 비글견 대상 최대 20mg/kg 용량까지 이상 소견(체온, 체온, 섭취, 혈압, 심박수, ECG)은 관찰되지 않았고 호흡 속도 및 동맥혈 등 영향 없었음.

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

- 마우스, 랫드, 개, 원숭이에서 Tmax 1.0~3.7시간, 경구 생체이용률 17.7~37%, 분포용적(단회 IV) 10.7~32L/kg, 전신 청소율 18.6~125mL/min/kg, 겉보기 최종 반감기 3.0~19.4시간
- 혈장 단백결합 : 5uM 농도에서 83.3~92.1%
- ¹⁴C-페드라티닙 경구투여 시 회수율 83.3~97.8%이었고 주로 대변으로 배설되었으며 소변 배출은 5% 미만이었음. 랫드에서 담즙 배설은 경구투여 용량의 51%였으며 미대사체가 용량의 2%였음. 분포는 담즙, 간, 신장 수질, 부신 및 비장에서 가장 많이 발견되었음. 뇌로 분포되는 비율은 낮거나 중등도였고 혈장에서보다 뇌에서 제거가 더 느렸음.
- 1일 1회 경구 반복투여 시 랫드와 개에서 최소~중등도의 축적이 관찰되었고 마우스, 랫드, 임신한 랫드/토끼, 개에서 용량 비례 대비 더 큰 전신 노출도가 관찰되었음. 마우스와 랫드는 수컷보다 암컷에서 노출도가 더 높았음.

- 마우스, 랫드, 개, 인간 등에서 4가지 대사 경로가 확인되었고 피롤리딘 부위 산화가 주요 대사 경로이며 21~59%(인간 28%)를 차지함. 이외 경미한 수준으로 tri-aromatic 기의 산화, terbutyl 산화, 글루타티온 포합이 관찰되었음.
- 페드라티닙과 CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6 기질 간의 유의한 상호작용이 있었고 수송체 P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1 및 MATE2-K와 병용 투여 시 잠재적인 상호작용 유발 가능성 이 시사되었음.

5.5. 약리작용에 대한 심사자 의견

- (효력) 시험관내 시험으로 JAK2 억제 활성이 강력하고 선택적임을 확인하였고 마우스 종양 모델에서 항종양 효과를 관찰하였음.
- (안전성 약리) 비임상시험관리기준에 적합한 필수시험 3종 결과 페드라티닙의 영향은 관찰되지 않았음.
- (ADME) 시험관내 시험에서 관찰된 CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6 기질 간의 잠재적 상호작용 가능성에 근거하여 DDI 임상연구를 실시하였음(6.4 참조)

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 자료제출증명서 공증본 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험 목록 제출

6.3. 생물약제학시험

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
건강한 남성 대상 SAR302503 정제(500mg) 및 캡슐제(100mg x 5) 공복 석후 경구투여 시 생체이용률 비교를 위한 공개, 무작위, 2 치료군 교차 임상시험								
1상 12462 (2012)	BDR BA 12462 (2012)	무작위 단일기관 공개 고정순서 2기 교차	건강한 성인 남성 16명	- 500mg 정제 - 500mg 캡슐 (100mg x 5)	단회 (14-2 1일 휴약)	Cmax, Tmax, AUCl0-72, AUClast 등	캡슐제 대비 정제의 노출도 - Cmax : 0.87(90% CI 0.73-1.03) - AUClast : 0.88(90% CI 0.77-1.00)	

6.4. 임상약리시험

• 건강인 대상 PK

- ^{14}C 표지한 페드라티닙 200mg 경구투여 시 혈액-혈장간 평균 방사능 농도비 범위는 투여 후 16시간 까지 0.615-0.753으로, 적혈구로의 제한된 분포를 시사하였음. 방사능의 약 77%는 분변으로, 약 5%가 소변으로 배설되었음. 혈장 내 방사능 AUC의 80%는 모약물이었고 이외 2개의 주요 대사체 (SAR317981 9%, SAR318031 6%)가 분포되었음.

• MF 환자 대상 PK

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
건강한 남성 대상 ^{14}C -SAR302503 200mg(2.775MBq, 75uCi) 단회 경구 투여 시 약동학 평가를 위한 공개 시험								
1상 12257 (2012)	BEX PK 12257 (2012)	공개 단일기관 단회투여	건강한 성인 남성 6명	^{14}C -SAR302503 200mg	단회	-mass balance -PK: Cmax, Tmax, AUC, AUClast,	- Tmax 중앙값은 3시간으로 빠르게 흡수되었고 232시간의 긴 최종반감기를 나타내었음. 약물 모체 및 대사체의 적혈구 분포는 제한적이	

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
							AUC0-24 등	었음.
건강한 남성 대상 SAR302503 용량증량 단회투여 시 내약성 및 약동학 평가 및 식이영향에 대한 파이럿 연구를 위한 무작위, 이중 눈가림, 위약대조 임상시험 (FED12258과 연계)	1상 TDU 12620 (2012)	PK PD(STAT3 인산화)	무작위 이중눈가림 위약대조	건강한 성인 남성 57명 - 시험약 43명 - 위약 14명	SAR302503 10mg, 30mg, 80mg, 150mg, 300mg, 500mg, 680mg 공복 경구투여	단회	-안전성: AEs, 실험실 검사, 활력징후, ECG 등 -PD: JAK2 inhibition(STA T3 잔량 분석) -PK: Cmax, Tmax, AUClast 등	- 혈중 pSTAT3 비율은 SAR302503 300mg 이상 용량에서 감소하였고 JAK2 억제 활성에 의함. - 전반적으로 가장 빈번한 TEAE는 설사, 오심이었으며 680mg 그룹 4명, 500mg 그룹 1명에서 구토가 관찰되었음.

• 내인성 PK

- (신기능) 중증 1일 용량은 권장 용량(400mg QD)의 대비 200mg QD로 감량하도록 함.

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
정상 및 경증, 중등증, 중증 신기능 장애 시험대상자에서 SAR302503 300mg 단회 투여 시 약동학적 특성 및 내약성 평가 임상시험								
1상 POP 13449 (2012)	PK (신장애)	공개 비무작위	신장애(RI) CLcr 기준(mL/min) -정상: >80 -경도: 50-80 -중등도: 30-50 -중증: <30	SAR302503 300mg 단회 공복 경구투여	단회	-안전성 -PK	<PK> - 코호트1: 중증 RI 8명 vs 정상 8명 - 코호트2: 중등도 RI 8명 vs 정상 8명 <u>Cmax 정상 대비 중등도 134배, 중증 162배</u> <u>AUC 정상 대비 중등도 1.32배, 중증 1.58배</u> <안전성> - 코호트1: 중증 RI 8명 vs 정상 14명 - 코호트2: 중등도 RI 9명 vs 정상 8명 주요 TEAEs는 위장관장애로 오심, 구토, 설사로 대부분 경증이었음.	

- (간기능) 300mg 단회 경구투여 시 경도 간장애(HI) 대상자의 AUC ∞ 및 반감기는 정상 간기능 대상자와 뚜렷한 차이가 없었음. 중증에 대한 평가가 이루어지지 않았음.

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
정상 및 경증, 중등증, 중증 간기능 장애 시험대상자에서 SAR302503 300mg 단회 투여 시 약동학적 특성 및 내약성 평가 임상시험								
1상 POP 13450 (2013)	PK (간장애)	공개 비무작위	간장애(HI) Child-Pugh 기준 -경도: 5-6 -중등도: 7-9 -중증: 10 이상	SAR302503 300mg 단회 공복 경구투여	단회	-안전성 -PK	<PK> - 코호트1: 경증 HI 8명 vs 정상 8명 경증 간장애에 의한 유의미한 영향은 관찰되지 않았음. <안전성> - 코호트1: 경증 HI 8명 vs 정상 9명 주요 TEAEs는 위장관장애로 오심, 구토, 설사로 대부분 경증이었음.	

• 외인성 PK

- (식이영향) 전반적으로 고지방식/저지방식 조건에서 페드라티닙 노출은 음식에 의해 임상적으로 유의한 영향을 받지 않았음. 다만 오심, 구토 등 위장관 TEAEs 발생율이 공복보다 식후에 개선되었음.

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
건강한 남성 대상 SAR302503 500mg 단회 투여 시 식이영향을 평가하는 공개, 무작위, 단회 3주기 교차 임상시험								
1상	ALI 3451 (2012)	PK (식이영향)	공개 3주기 3군 교차	건강한 성인 남성 19명	Treatment A: 공복 500mg Treatment B: 고지방식후 500mg Treatment C: 저지방식후 500mg	단회 교차 (14일 휴약)	-PK -안전성	- 저지방/고지방식 공복 대비 AUC 약 20% 증가, Cmax는 유사한 수준이었음. - 고지방식후 Tmax는 4시간으로 공복 2.5시간 대비 다소 지연됨.
건강한 남성 대상 SAR302503 용량증량 단회투여 시 내약성 및 약동학 평가 및 식이영향에 대한 파일럿 연구를 위한 무작위, 이중 눈가림, 위약대조 임상시험 (TDU12620과 연계)								
1상	FED 12258 (2012)	PK (식이영향)	무작위 이중눈가림 위약대조	건강한 성인 남성 17명	SAR302503 100mg, 500mg 공복 또는 고지방식후 경구투여	단회 교차 (7일 휴약)	-PK: Cmax, Tmax, AUClast 등	- 100mg: AUC, AUClast의 차이는 없었고 고지방식후 투여 시 Cmax의 근소한 감소, Tmax의 근소한 증가 관찰. - 500mg : 고지방식후 투여 시 Cmax, AUC, AUClast의 근소한 증가와 Tmax 증가 관찰됨.

- (약물 상호작용) ▲강력한 CYP3A4 억제제와 병용 시 용량을 200mg QD로 감량하도록 함. ▲위 pH 증가 약물(제산제, 항히스타민제, PPIs)과의 병용 시 용량조절은 필요하지 않음. ▲민감한 CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 기질 약물 병용 시 해당 약물 용량 조절이 고려되어야 함.

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
불용성 고형암 성인 환자에서 SAR302503 반복 투여 및 CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 기질 약물로서 오메프라졸, 메토프롤ول, 미다졸람 카테일 단회 투여 시 약동학적 특성 평가를 위한 공개, 2군 교차 임상시험								
1상	INT 12497 (2012)	PK(DDI)	공개 2주기	전이성 또는 절제 불가능한 고형암 환자 16명	- Day-1 : 카테일(Ome 20mg + MTP 100mg + MDZ 2mg) 단회 경구투여 - Day 1 : 페드라티닙 500mg 경구투여 - Day 15 : 카테일 + 페드라티닙 500mg - Day 16 : 페드라티닙 500mg	- - D-1, D14 plasma - Day 1 : 페드라티닙 500mg 경구투여 - Day 15 : 카테일 + 페드라티닙 500mg - Day 16 : 페드라티닙 500mg	-PK : AUC, AUClast, Cmax, Tmax 등 - D-1, D14 plasma 4β-hydroxycholesterol - 안전성	- SAR302503 반복투여 시 오메프라졸, 메토프롤ول, 미다졸람의 노출도(AUC)를 각각 2.82배, 1.77배, 3.84배 증가시켰음. - D-1과 D14의 plasma 4β-hydroxycholesterol 농도비는 0.59로 CYP3A4 억제를 시사함. - TEAEs : 오심, 피로, 구토, 혈중 크레아티닌증가, 변비, 설사, 식욕 부진 및 탈수
건강한 남성 대상 SAR302503 단회 투여 시 판토프라졸 7일 40mg 1일 2회 병용에 따른 약동학적 영향 평가를 위한 임상시험								
1상	INT 12894 (2012)	PK(DDI)	비무작위 고정순서 2주기 교차	건강한 성인 남성 26명. - 11명 중단 : 구토로 인하여 1주기 D1 9명 탈락, 개인 사유로 인하여 1주기 2명 탈락.	-1주기(D1) : SAR302503 500mg 단회 +일간 휴약 -2주기(D1~7) : PPZ 40mg QD -2주기(D7) : SAR302503	- - 일간 휴약 - 안전성	- PK : AUC, AUClast, AUC0-12, Cmax, Tmax 등 - TEAEs : 구토(9명), 설사, 오심 - AESIs : 리파아제 증가, 호중구감소	- 판토프라졸 40mg QD 투여가 SAR302503의 노출도에 미치는 영향은 임상적으로 유의하지 않음. - TEAEs : 구토(9명), 설사, 오심 - AESIs : 리파아제 증가, 호중구감소

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
					500mg 단회 +대체모집 10명 D1/D7 SAR302503 투여 1시간 전 온단세트론 8mg 경구투여			
건강한 남성 대상 SAR302503 단회 투여 시 케토코나졸 14일 200mg 1일 2회 병 용에 따른 약동학적 영향 평가를 위한 임상시험								
1상	INT 12893 (2012)	PK(DDI) PK(DDI)	공개 2주기 2군 고정순서	건강한 성인 남성 14명 - 코호트 1 (n=7) : SAR302503 50mg + Ket 200mg BID - 코호트 2 (n=7) : SAR302503 300mg + Ket 200mg BID	-1주기(D1) : SAR302503 단회 +10일간 휴약 -2주기(D1~14) : Ket 200mg BID -2주기(D6) : SAR302503	- - 안전성	- PK : AUC, AUClast, AUC0-12, Cmax, Tmax 등 - 안전성	케토코나졸 200mg BID 병 용 시 SAR302503 50mg 및 300mg 노출도 증가 관찰. -50mg: AUC 3.85배, AUClast 3.64배 -300mg: AUC 3.06배, AUClast 3.20배 SAR302503은 CYP3A의 기질로 확인됨.
건강한 성인 대상 수송체 기질 약물 투여 시 페드라티닙 병 용이 미치는 약동학적 영향 평가를 위한 공개 1상 임상시험								
1상	FEDR- CP-003 (2019)	PK(DDI) PD(혈당) 안전성	비무작위 고정순서 공개	건강한 성인 24명	- 1주기(D1) : 콕테일(DGX 0.25mg + RSV 10mg + Met 1000mg) 단회 경구투여 - 2주기(D7) : 페드라티닙 600mg 경구투여 1시간 후 칵테일 단회 경구투여 + 페드라티닙에 의한 구토 예방을 위하여 D1 및 D7 투약 30분 전 palonosteron 0.25mg IV 투여 + D1 및 D7 캐테일 투여 2시간 후 포도당 75g 경구투여	- - 안전성	- PK : AUC, AUClast, Cmax, Tmax 등 - PD : plasma glucose AUC - 안전성	in vitro 연구에서 페드라티닙의 P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K, OATP1B1/OATP1B3, OCT2에 대한 억제활성이 관찰됨에 따라 이에 대한 영향 평가를 위함 *Probe drug: Digoxin(P-gp substrate), Rosuvastatin(OATP1B1/OATP1B3, BCRP substrate), Metformin(MATE1, MATE2-K, OCT2 substrate) <Digoxin> - D1/D7 간 Cmax, AUC 기하평균 90% CI는 동등성 범위 내였음. <Rosuvastatin> - D1/D7 간 AUC 기하평균 90% CI는 동등성 범위 내였고 Tmax 영향 없었음. <Metformin> - D1/D7 간 AUC 기하평균 90% CI는 동등성 범위 내였고 Tmax 영향 없었음. <혈당> - 페드라티닙 투여 시 0.75h 이후부터 혈당 AUC가 캐테일 단독 대비 높았음.

• 심혈관계 영향(PD)

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
진행성 고형암 성인 환자 대상 SAR302503 14일 반복 투여가 심실 재분극에 미치는 영향을 평가하는 위약대조 임상시험								
1상	TES 13519	PD 단일눈가림 비무작위	단일눈가림 비무작위	진행성 고형암 환자 60명 등록	- Day 1 : 위약 또는	- 1 및 14 시점	- PD : Day 1 및 14 시점 상적으로 유의한 영향은 관찰되지	- QTc 연장 : 페드라티닙에 의한 임

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	(2013)		다기관	<ul style="list-style-type: none"> - 44명 시험완료 페드라티닙 - 16명 중단(AE로 인한 중단 8명) 500mg 단회 경구투여 + 30분 전 팔로노세트론 0.25mg IV - Day 2~13 : 페드라티닙 500mg QD + 1시간 전 그라니세트론 1mg PO - Day 14~15 : 페드라티닙 500mg QD + 30분 전 팔로노세트론 0.25mg IV 		<ul style="list-style-type: none"> QTcF, HR, QTcN, QTcB, QT/PR intervals, QRS duration - PK : AUC0-tlast, AUC0-24, Cmax, Tmax, CL/F, Vz/F - 안전성 		<p>않았음.</p> <ul style="list-style-type: none"> - HR, QTcN, QTcB, 비보정 QT 간격, PR 간격, QRS 기간에 대하여 페드라티닙에 의한 위약 대비 유의한 변화 없었음. - 60msec을 초과하는 QTcF, QTcB, QTcN 증가 및 500msec 이상의 QTcF, QTcN, QTcB는 없었음.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 임상 5편 : 3상(EFC12153), 2상(ARD12181, ARD11936), 1상 및 1/2상(TED12037-TED12015)
 - 이전에 륙소리티닙 치료 이력이 있는 환자 대상 임상: ARD12181

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[JAKARTA2] 이전에 륙소리티닙 치료이력이 있는 중간위험 및 고위험군의 일차성 MF, 진성적 혈구증가증 후 MF, 본태성 혈소판증가증 후 MF 환자 대상으로 SAR302503을 투여하는 공개 단일군 2상 임상시험								
2상	ARD 12181 (2012-2014)	유효성 안전성	공개 단일군 다기관	<p>시험약 투여 최소 400mg QD</p> <p>14일 이전에 14일 이상의 륙소리티닙 치료를 받거나 14일 미만이더라도 륙소리티닙에 과민성이거나 불내성인 PMF, pPV-MF, pET-MF 성인 환자 97명</p> <ul style="list-style-type: none"> - DIPSS 분류에 따른 중간위험-1(증상), 중간위험-2, 고위험군 - 비장비대 - ECOG PS 0,1,2 - 혈액학적 수치 <ul style="list-style-type: none"> · ANC $\geq 1.0 \times 10^9/L$ · 혈소판 $\geq 5.0 \times 10^9/L$ · 혈청크레아티닌 	<p>400mg QD</p> <p>+ 투여종료 시 90일 이상의 티아민 보조요법</p> <p>+ 티아민 결핍에 따른 정신신경/ 심장 관련 증상이 있는 환자는 즉시 티아민 치료</p>	<p>6주기 (28일/ 주기)</p> <p>6주기 종료시 MRI/CT로 확정된 ≥35% SVR 대상자 비율</p> <p>-2차: 3주기 종료시 MRI/CT로 확정된 ≥35% SVR 대상자 비율, 비장반응기간, 6주기</p>	<p><유효성></p> <p>-1차 (RR): 6주기 종료시 (95% CI 37.1-59.4%)</p> <p>MRI/CT로 확정된 2명만이 PD 또는 사망하였고 ≥35% SVR 추적관찰 조기 종료(0-13.4개월)로 인해 광범위 중도절단되었음. 25% 사분위 9.4개월(95%CI 7.2-NE).</p> <p>종료시 -증상RR: 26.7% (cf. 3주기 31.1%).</p> <p>MRI/CT로 확정된 6주기 -43.4%</p> <p>≥35% SVR 대상자 비율, 비장반응기간, 6주기</p> <p>, 6주기 <안전성></p> <p>종료시 - 노출기간 중앙값: 24.4주(0.7-79.4%)</p> <p>촉진으로 - 투여량: 400mg(66.0%), 500mg(17.5%), 600mg(15.5%)</p> <p>50% 이상 비장부피 감소한</p>	<p><유효성></p> <p>-RR: PP집단 중 48.2% SVR 35 만족</p> <p>-비장반응기간: 시험기간 중 2명만이 PD 또는 사망하였고 2명만이 PD 또는 사망하였고 추적관찰 조기 종료(0-13.4개월)로 인해 광범위 중도절단되었음. 25% 사분위 9.4개월(95%CI 7.2-NE).</p> <p>-증상RR: 26.7% (cf. 3주기 31.1%).</p> <p>-비장부피 변화율(%): PP집단, 3주기 34.0%, 6주기 30.9%</p> <p><안전성></p> <p>- 노출기간 중앙값: 24.4주(0.7-79.4%)</p> <p>- 투여량: 400mg(66.0%), 500mg(17.5%), 600mg(15.5%)</p> <p>- 과다투여 1회(800mg QD), 별도의 이상반응 보고되지 않음.</p>

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
				<p>≤ 1.5xULN</p> <ul style="list-style-type: none"> · 혈청 아밀라제, 리파아제 ≤ 1.5xULN · AST or ALT < 2.5xULN · 총 빌리루빈(TBL) < 3.0xULN (직접 빌리루빈 분획 ≥ 25%인 1.5~3.0xULN 제외) 		<p>대상자 비율, 비장부피 변화율(%), 6주기 종료시 MFSAF로 측정한 총증상 점수(TSS) ≥ 50%, 감소 대상자 비율(증상 RR)</p> <p><안전성> - AEs, 사망, 임상검사, ECG 등</p> <p><탐색적> - OS - IWG-MRT 기준에 따른 CR, PR, PD 등</p>	<p>대상자 비율은 1회 21.6%, 2회 13.4%, 2회 초과 4.1%이었고 25.8%가 연속 7일 이상의 일시 중지를 경험하였음.</p> <p>- 이상반응: 3-4등급 TEAEs 경험한 대상자 61명(62.9%), SAEs는 33명(34.0%).</p> <p>- 주요 TEAEs: 혈액학적 [빈혈(48.5%), 혈소판감소증(26.8%)], 위장관 장애 [설사(61.9%), 오심(55.7%), 구토 41.2%), 변비(20.6%), 복통(12.4%)], 가려움(17.5%), 피로(15.5%), 기침 및 두통(각각 13.4%), 요로감염 및 호흡곤란(각각 12.4%), 무력 및 발열 및 어지러움(각각 11.3%).</p> <p>- 3-4등급 TEAEs: 상단 밀출 + 림프구수 감소, 혈소판수 감소, 리파아제 증가, ALT 증가, 아밀라제 증가, 혈액 빌리루빈 증가, 폐렴, 고리파아제혈증, 고요산혈증, 종양용해증후군, 심부전, 수혈</p> <p>- 남성보다 여성에서 일부 TEAE(설사, 구토, 빈혈, 혈소판감소증, 요로감염) 발생율이 높은 것을 제외하고 하위군에 따른 안전성 프로파일 차이는 없었음.</p> <p>- 티아민 보충기간 동안 티아민, 마그네슘 수치는 정상 또는 ULN 이상이었고 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았음.</p>	

[JAKARTA] 비장비대증이 있는 중간위험-2 및 고위험군의 일차성 MF, 진성적 혈구증가증 후 MF, 본래 성 혈소판증가증 후 MF 환자 대상으로 SAR302503을 투여하는 위약대조, 3군, 이중눈가림, 무작위 3상 임상시험

3상	EFC 12153 (2011- 2014)	유효성 안전성	무작위 이중눈가림 위약대조 다기관	의전 JAK2 저해제 치료이력이 없는 PMF, post-PV MF, post-ET MF 환자 289명(1:1:1) - modified IWG-MRT 기준에 따른 중간위험-2, 고위험군 - 비장비대 - ECOG PS 0,1,2 - 혈액학적 수치 · ANC ≥ 1.0x10 ⁹ /L · 혈소판 ≥ 5.0x10 ⁹ /L · 혈청크레아티닌 ≤ 1.5xULN · 혈청 아밀라제, 리파아제 ≤ 1.5xULN	-위약(n=96) QD : 71명 교차투여 (400mg 35명, 500mg 36명) -SAR302503 400mg(n=96) QD -SAR302503 500mg(n=97) QD	최소 6주기 (28일/ 주기) 4주 후 이후 MRI/CT로 질병 진행 ≥ 35% SVR 또는 대상자 비율 독성 관찰 전까지 MFSAF로 측정한 총증상 점수(TSS) ≥ 50%, 감소 대상자 비율(증상 RR), OS, PFS, 6주기	<유효성> -1차: (RR35): 6주기 종료시 4주 후 MRI/CT로 질병 진행 ≥ 35% SVR 또는 대상자 비율 독성 관찰 전까지 MFSAF로 측정한 총증상 점수(TSS) ≥ 50%, 감소 대상자 비율(증상 RR), OS, PFS, 6주기	<유효성> <p>- RR35: 위약(1.0%, 1명) 대비 400mg (36.5%, 35명) 및 500mg(40.2%, 39명)으로 SVR의 유의한 개선(p<0.0001). 위약의 교차투여 대상자 중 400mg (28.6%, 10명), 500mg(44.4%, 16명)에서 RR35 관찰되었음.</p> <p>- 증상 RR: 위약(8.2%, 7명) 대비 400mg(39.6%, 36명) 및 500mg (34.1%, 31명)으로 유의한 증상 개선 (p<0.0001).</p> <p>- RR25: 위약(2.1%, 2명) 대비 400mg (49.0%, 47명) 및 500mg(52.6%, 51명)으로 SVR의 유의한 개선(p<0.0001).</p> <p>- 비장반응기간: SVR35 시점부터 PD 또는 사망까지의 기간으로, 400mg군 54명의 중앙값 18.2개월, 500mg군 57명의 중앙값 19.7개월.</p>
투여 용량 및 방법	투여 기간							

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
				<ul style="list-style-type: none"> · AST or ALT <2.5xULN · 총 빌리루빈(TBL) <3.0xULN (직접 빌리루빈 분획 ≥ 25%인 1.5~3.0xULN 제외) 			<ul style="list-style-type: none"> 종료시 ≥ 25% SVR 대상자 비율(RR25), 비장반응기간 〈안전성〉 - AEs, 사망, 임상검사, 활력정후 등 	<ul style="list-style-type: none"> - modified IWG-MRT 기준에 따른 평가: 3주기 및 6주기 종료시점에 위약 대비 시 투여약 투여 시 임상적 개선율이 높았고 PD 비율이 낮았음. - 건강 관련 삶의 질(HRQOL), MPN-SAF에 따른 평가 시 위약 대비 시 투여군에서 증상 및 삶의 질 개선 효과. 〈안전성〉 <ul style="list-style-type: none"> - 주요 TEAEs: 설사, 오심, 구토, 복통, 변비, 빈혈, 혈소판감소증, 혈중 크레아티닌 증가, 근경련, 말초통증, 피로, 무력 등 - 3-4등급 TEAEs: 빈혈, 혈소판감소증, 호중구감소증, 설사, 구토, 오심, 리파아제 증가, 심부전, 수혈

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
일차성 MF, 진성적혈구증가증 후 MF, 본래성혈소판증가증 후 MF 환자 대상 TG101348 경구 투여 시 안전성 및 내약성, 약동학 및 약력학적 특성을 평가하는 용량증량 공개 1상 임상시험								
1상	TED 12037 (2008)	PK DLT/RP2D	PK 비무작위 용량증량	MF 환자 59명 (PMF, pPV-MF, pET-MF)	<p>용량증량단계 : 30, 60, 120, 240, 360, 520, 680, 800mg/day</p> <p>용량확장단계 : MTD 30일</p>	6주기 (28일/주기)	<p>-안전성 : MTD 결정 AEs, 심전도, 실험실검사, 활력정후 등</p> <p>-PK : AUC, AUC0-inf, AUC0-t, Cmax, Tmax 등</p>	<ul style="list-style-type: none"> - DLT : 용량증량단계에서 DLT 발생 (800mg 4등급 고리파아제혈증 및 680mg 4등급 혈중 아밀라제 증가). 7명이 1주기에서 DLT 경험함(고리파아제혈증 3명, 리파아제 증가 2명, 혈중 아밀라제 증가 1명, 뇌혈관사건 1명). → MTD 680mg/day. - PK : 반복투여 시 축적 관찰. 용량비례적으로 Cmax 증가, Tmax는 변화없었음. - 360mg 이상 용량에서 2주기 이후 임상적으로 유의한 비장부피 감소.
비장비대증이 있는 중간위험-2 및 고위험군의 일차성 MF, 진성적혈구증가증 후 MF, 본래성혈소판증가증 후 MF 환자 대상으로 SAR302503을 투여하는 용량범위, 공개 임상시험								
2상	ARD 11936 (2011)	유효성 안전성	무작위 용량범위 공개, 3군	<p>이전 JAK2 저해제 치료이력이 없는 PMF, post-PV MF, post-ET MF 환자 31명</p> <p>- modified IWG-MRT 기준에 따른 중간위험-2, 고위험군</p> <p>- 비장비대</p>	<p>페드라티닙 300mg (n=10) QD 400mg (n=10) QD 500mg (n=11) QD</p> <p>+ 투약 종료 후 티아민 보조요법</p>	<p>최소 1주기 (28일)</p>	<p>〈유효성〉 - 1차: 3주기 종료시 비장부피 변화율(%) 및 SVR35 대상자 비율 - 2차: 6주기 종료시 비장반응율(SVR35), 6주기 종료시 비장부피 변화율(%) 등</p> <p>〈안전성〉 - 주요 TEAEs: 설사, 오심, 구토, 변비 등 위장관 장애, 빈혈, 혈소판감소증, 리파아제 증가, 혜모글로빈 감소, 라파아제 증가, 혜모글로빈 감소</p> <p>〈안전성〉</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 3주기 종료 시 모든 용량에서 평균 비장부피 감소 - 3주기 종료 시 SVR35 비율: 400mg 50.0%, 500mg 72.7%로 300mg 30.0% 대비 높았음. - 3-4등급 TEAEs: 구토, 빈혈, 혈소판감소증, 리파아제 증가, 혜모글로빈 감소, 라파아제 증가, 혜모글로빈 감소

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
							- AEs, 사망, 임상검사, 활력징후 등	
일차성 또는 이차성 골수암유증 환자 대상 SAR302503 경구투여의 장기 안전성 평가를 위한 공개 임상시험								
1/2상	TED 12015 (2008)	장기 안전성	공개	TED12037 임상에서 SAR302503 6주기 투약 완료하고 IWG-MRT 기준 SD, CR, PR 또는 임상적 개선(CI)을 충족한 MF 환자 43명	초회용량(30~800mg)에 따라 용량 감량 및 증량	-	안전성 : AEs, 임상검사, 신체검사, 활력징후, ECG 등	2012.11 자료마감일 기준 12명 (27.9%)이 투약중. - 주요 TEAES: 설사, 오심, 빈혈, 구토, 혈소판감소증, 혈중 크레아티닌 증가. - 심혈관계 : 임상적으로 유의한 영향은 관찰되지 않았음. - TED12037 임상에서 관찰된 안전성 프로파일과 유사했으며 장기 투여로 인한 새로운 사항은 관찰되지 않았음.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여 용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
비장비대증이 있는 중간위험-2 및 고위험군의 일차성 MF, 진성적혈구증가증 후 MF, 본태성혈소판증가증 후 MF 일본인 환자 대상으로 SAR302503을 투여하는 용량범위, 공개 임상시험								
2a상	ARD 12888 (2012)	유효성 안전성	공개 다기관 무작위	이전 JAK2 저해제 치료이력이 없는 PMF, post-PV MF, post-ET MF 환자 8명 - modified IWG-MRT 기준에 따른 중간위험-2, 고위험군 - 비장비대	페드라티닙 300mg (n=3) QD 400mg (n=2) QD 500mg (n=3) QD + 투약 종료 후 티아민 보조요법	최소 1주기 (28일) 종료시 SVR35 대상자 비율	<유효성> - 1차: 6주기 - AEs, 사망, 임상검사, 활력징후 등 <안전성>	- 조기종료에 따른 유효성 평가 불가. <안전성> - 노출기간 중앙값 8.3주(2-47). - 주요 TEAES: 구토, 오심, 설사, 빈혈, 불면, 식욕부진 등
히드록시우레아 내성 및 비내약성인 진성적혈구증가증(PV), 본태성혈소판증가증(ET) 환자 대상 SAR302503 경구 투여 시 유효성 및 안전성을 평가하는 공개 무작위 2상 임상시험								
2상	ARD 12042 (2011)	유효성 안전성	공개 무작위 용량증량 다기관	PV 환자 45명 ET 환자 36명	<용량범위> 페드라티닙 100mg (n=20) QD 200mg (n=20) QD 400mg (n=20) QD 600mg (ET 환자 only, n=15) QD <용량확장> 페드라티닙 400mg (n=15) QD : PV 환자 only	8주기 (28일/주기) 받침하고 최소 3개월 헤미토크로트 (Ht) <45%인 대상자 비율 - ET: 8주기 동안 최소 3개월 혈소판 ≤400x10 ⁹ /L인 대상자 비율	- PV: 8주기 동안 사혈 시술 받침하고 최소 3개월 헤미토크로트 (Ht) <45%인 대상자 비율 - ET: 8주기 동안 최소 3개월 혈소판 ≤400x10 ⁹ /L인 대상자 비율	- 소규모 집단으로 유효성 평가가 제한적이나, 400mg 투여 받은 PV 환자에서 Hct 및 사혈 시술 요구 감소가 관찰되었음. 200-400mg 용량에서 비장부피 감소도 4주기 및 8주기 시점에 관찰되었음. - ET의 경우 평가 자료 불충분. - 혈액학적 독성이 감소된 점을 제외하고 MF 환자 대상 임상연구와 유사한 AEs 양상 관찰되었음. PV 및 ET 환자간 TEAE 발생의 뚜렷한 차이는 없었음.

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 집단 약동학 분석
 - 1상(TED12037), 2상(ARD11936, ARD12042, ARD12181, ARD12888), 3상(EFC12153)에서 수집된 MF, PV 및 ET 환자 대상 100-680mg 용량 범위 PK 분석
- MF 환자의 노출-반응(ER) 분석 (FEDR-MPK-002)

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

• EFC12153, ARD11936, ARD12181 임상

- 6주기 종료 시 MRI로 평가한 비장반응률 : EFC12153 임상에서 400mg, 500mg 용량군 각각 46.9%, 49.5%로 위약군 1.0% 대비 유의하게 증가되었고($p<0.0001$), ARD11936 임상에서는 60.0%, 63.6%의 비율로 비장 RR이 달성되었음. 룩소리티닙 치료경험이 있는 MF 환자에 대한 ARD12181 임상에서 400mg 투여 시 비장 RR은 30.9%이었음. 룩소리티닙에 대한 반응성(R/R, 불내성)으로 재분류한 코호트1, 코호트1a의 결과는 30.4% 및 36.4%로 일관적이었음.
(하위분석) 연령, ECOG, MF 종류(PMF, pPV-MF, pET-MF), 혈모글로빈 수치(10g/dL 기준), 혈소판 수치($100 \times 10^9/L$ 기준), 비장부피 기저값(중앙값 기준), 비장크기(10cm 기준), 위험분류(중간vs고위험), JAK2 변이 여부에 따른 분석 시 일관적인 비장반응률을 나타내었음.
- 6주기 종료 시 촉진에 의한 비장반응률 : EFC12153 임상에서 400mg, 500mg 용량군 각각 38.5%, 42.3%이었고 위약군 3.1%이었음. ARD11936 임상에서는 20.0%, 63.6%이었음. 룩소리티닙 치료경험이 있는 MF 환자에 대한 ARD12181 임상에서 400mg 투여 시 29.9%이었음. 룩소리티닙에 대한 반응성(R/R, 불내성)으로 재분류한 코호트1, 코호트1a의 결과는 30.4% 및 36.4%로 일관적이었음.
- 6주기 종료 시 비장 부피 백분율 변화 : EFC12153 임상에서 400mg, 500mg 용량군 각각 -40.0%, -46.0%이었고 이는 위약(+8.0%) 대비 통계적으로 유의하였음($p<0.0001$). ARD11936 임상에서는 -42.0%, -37.6%이었음. 룩소리티닙 치료경험이 있는 MF 환자에 대한 ARD12181 임상에서 400mg 투여 시 -38.0%이었음. 룩소리티닙에 대한 반응성(R/R, 불내성)으로 재분류한 코호트1, 코호트1a의 결과는 모두 -37.0%로 일관적이었음.
- 비장반응까지 걸린 기간(중앙값) : EFC12153 임상에서 400mg, 500mg 용량군 각각 3.5개월, 2.9개월 이었고 ARD11936 임상 및 룩소리티닙 치료경험이 있는 MF 환자에 대한 ARD12181 임상에서 모두 2.9개월이었음.
- 비장반응기간(중앙값) : EFC12153 임상에서 400mg, 500mg 용량군 반응자의 11.1%(6/54), 14.0%(8/57)가 질병진행 또는 사망하여 이에 따른 비장반응기간은 각각 18.2개월, 19.7개월이었음. 위약군 반응자(1명)는 16.7개월로 중도절단되었음. ARD11936 임상에서는 중앙값 평가가 불가능하였고 400mg 용량군에서 25% 사분위 반응기간은 9.3개월이었음. 룩소리티닙 치료경험이 있는 MF 환자에 대한 ARD12181 임상에서 400mg 투여 시에도 중앙값 평가는 불가능하였고 25% 사분위 반응기간은 9.4개월이었음. 임상시험 조기 종료로 인한 광범위 중도절단이었고 관찰범위는 0-13.4개월이었으며 중단 당시 2명만이 질병진행 또는 사망하였음.
- 6주기 종료시 증상반응률(TSS 50% 이상 개선) : EFC12153 임상에서 400mg, 500mg 용량군 각각 40.4%, 34.8%이었고 이는 위약(8.6%) 대비 통계적으로 유의하였음($p<0.0001$). 룩소리티닙 치료경험이 있는 MF 환자에 대한 ARD12181 임상에서 400mg 투여 시 25.8%이었음. 룩소리티닙에 대한 반응성(R/R, 불내성)으로 재분류한 코호트1, 코호트1a의 결과는 27.0%, 32.3%로 일관적이었음.
- 증상반응까지 걸린 기간(중앙값) : EFC12153 임상에서 400mg, 500mg 용량군 각각 2.7개월, 2.8개월 이었고 룩소리티닙 치료경험이 있는 MF 환자에 대한 ARD12181 임상에서 400mg 투여 시 4.6개월 이었음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

• 주요 TEAEs

- EFC12153 : GI 독성(오심, 구토, 설사), 혈액학적 독성(빈혈 및 혈소판감소증), 1-2등급 간효소(ALT

및 AST), 췌장 효소, 및 크레아티닌 상승.

- ARD12181 : 혈액학적 독성(빈혈 및 혈소판 감소증) 및 비혈액학적 TEAEs(설사, 오심, 구토)
→ 3-4등급의 빈혈 및 혈소판 감소증은 수혈, 대증 치료, 용량 조절에 의해 관리가 가능하여 투여 중단으로 이어지는 비율은 낮았음. >20%에서 발생한 비-혈액학적 TEAEs는 오심, 구토, 및 설사로 대증치료 및 용량 조절로 관리되었음. 전체 투여 기간 중 발생한 모든 TEAE의 빈도는 유사하고 장기간 투여에 따른 이상반응 발생률 증가의 징후는 없었음.
- SAEs : EFC12153 임상에서 가장 흔한 SAEs($\geq 3\%$)로는 심부전, 빈혈, 복수였고, ARD12181 임상에서 2명 이상 보고된 SAEs 중 약물과 관련된 이상반응은 폐렴 2건이었음.
- 특별관심 이상반응(AESIs)
 - 베르니케네병증(WE) 포함 뇌병증 : 잠재적 증례는 주로 500mg 용량에서 보고되었고 전임상 시험에서 페드라티닙이 티아민 흡수 또는 수송에 영향을 미친다는 증거는 없었음. WE 포함 뇌병증 발생 가능성에 대한 인식 증대, 정신상태 포함 신경학적 징후 모니터링, 티아민 보충요법을 통한 관리 등으로 뇌병증 위험을 최소화시키고자 함.
 - 빈혈 및 혈소판감소증 : 안전성 통합자료#1의 400mg군 43.3%가 검사실 수치에 의한 3등급 빈혈, 34.0%가 3등급 빈혈을 경험하였고 4등급 빈혈은 없었음. 발현기간 중앙값은 45.0일로 증례의 75%가 3개월 이내 발생하였음. 안전성 통합자료#1의 400mg군 16.7%가 검사실 수치에 의한 3-4등급 혈소판감소증, 14.3%가 AE로 보고된 3-4등급 혈소판감소증을 경험하였으며 3.9%가 혈소판 수혈을 받았음. 발현기간 중앙값은 43.0일로 증례의 75%가 3개월 이내 발생하였음. 빈혈 및 혈소판감소증은 투여 일시중단, 용량 감량, 수혈로 관리 가능하여 주된 투여중단 사유는 아니었음.
 - 위장관 독성 : 안전성 통합자료#1의 400mg군에서 설사 62.6%, 오심 58.6%, 구토 39.4% 비율로 GI 이상반응이 관찰되었음. 발현기간 중앙값은 2.0일이고 증례의 75%가 2주 이내 발생하였음. 빈도는 1주기에 가장 높았고 2주기 동안 감소되어 4~6주기에는 안정적으로 유지되었음. 주된 투여중단의 원인은 아니었음.
 - 간 독성 : 1-2등급의 ALT, AST 상승은 매우 흔하게 관찰되어 안전성 통합자료#1의 400mg군에서 각각 43.3%, 51.7%까지 발생하였음. 발현기간 중앙값은 29.0일이었고 증례의 75%는 2개월 이내 발생하였으며 용량 의존성을 시사하지는 않았음. 총빌리루빈(TBL) 상승은 위약과 유사한 수준이었고 3-4등급 ALT, AST, TBL 상승은 가역적이었으며 중증 사례에서 용량 조절 및 투여중단으로 관리되었음.
 - 리파제 및 아밀라제 상승 : 안전성 통합자료#1의 400mg군에서 10.3% 비율로 발생하였고 발현기간 중앙값은 15.0일이고 증례의 75%는 1개월 이내 발생하였음.
 - 혈중크레아티닌 상승 : 검사실 수치 비정상은 흔하게 보고되었고 더 낮은 빈도로 TEAE로 보고되었음.
- 안전성 결론 : 대체로 페드라티닙의 안전성 프로파일은 관리가 가능하였고 시험간 일치하였음. 400mg 용량은 3-4등급 TEAEs, 투여 일시중단 및 용량감소로 이어진 TEAEs, 영구 투여중단으로 이어진 TEAEs 발생빈도가 500mg 대비 낮았음. 이전에 룩소리티닙 치료 이력이 있는 환자 대상(ARD12181) 400mg 투여 시에도 내약성은 양호하였음. 주로 GI 독성, 혈액학적 독성, 경도의 간효소 상승, 췌장 효소 및 크레아티닌 상승의 특성이 관찰되었음. WE를 포함한 뇌병증의 중대한 사례는 페드라티닙 투여 받은 환자의 1.3%(8/608)에서 보고되었고 이 중 1명(0.16%)이 치명적 사례였음. WE 포함한 뇌병증 발생 가능성에 대해서는 티아민 대체요법을 통한 일상적 모니터링, 정신상태 포함 신경학적 징후 모니터링, 오심/구토/설사에 의한 영양 결핍을 최소화하기 위한 적절한 대증치료 등 권고사항을 허가사항에 포함하여 관리함.

6.5.9. 유익성-위해성 평가

- MF에 대한 기준 치료선택은 주로 증상에 기반하며 JAK1/2 억제제인 룩소리티닙이 유일한 치료제로 승인되어 있음. 룩소리티닙 요법에 대한 반응은 전형적으로 치료 시작 후 처음 3-6개월 이내 관찰되며 이 기간 이후까지 개선이 나타나지 않은 환자는 대체 치료가 고려되어야 함. 이전에 룩소리티닙에 노출된 예후가 좋지 못한 집단에 대한 치료선택은 현재 없으며 임상시험에 의존함.

- ADR12181 임상 결과, 400mg QD는 룩소리티닙 치료 이력이 있는 MF 환자들에서 유의한 임상적 유익성을 제공하며 룩소리티닙에 대한 반응성으로 재분류한 코호트1, 1a의 유효성 평가 결과 유익성의 완전성을 뒷받침하였음.

6.6. 가교자료

- 희귀의약품으로서 제출 면제.

6.7. 임상에 대한 심사자 의견

- 룩소리티닙 치료에 실패한 골수섬유증 환자의 2차 치료제는 현재 없으며, 신청 적응증은 이전에 룩소리티닙으로 치료받은 환자 대상 단일군 2상 임상시험(ADR12181) 결과(6주기 종료 시 MRI/CT로 평가한 비장부피 35% 이상 감소한 시험대상자 비율, 증상 개선율(MFSAF로 평가한 TSS 50% 이상 감소한 대상자 비율 등 골수섬유증 환자의 증상개선 효과 확인)에 근거함.
- ADR12181 외 MF 환자 대상 임상시험에서 관찰된 안전성 프로파일은 대부분 일관된 양상을 나타냈으며 위장관 독성(구토, 설사, 오심), 혈액학적 독성(빈혈, 혈소판감소증) 등 주요 이상반응은 용량 조절로 관리되어 내약성이 양호하였음. 개발 당시 임상시험 중단에 이르게 된 베르니케 뇌병증에 대하여 티아민 수치 측정 및 보충요법 등 관리사항을 허가사항으로 관리하고 있음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- Inrebic[®] : 미국(2019.8.), 유럽(2021.2.), 영국(2021.4.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 자카비정(룩소리티닙인산염)

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(유)한국비엠에스제약	허가일	2022.04.27.
제품명	인레빅캡슐(페드라티닙염산염수화물)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	RMP 버전 1.2
주성분 및 함량	1캡슐 중 페드라티닙염산염수화물(미분화) 117.3mg(페드라티닙으로서100mg)		
효능·효과	이전에 륙소리티닙으로 치료를 받은 일차성 골수섬유증, 진성적혈구증가증 후 골수섬유증, 본태성혈소판증가증 후 골수섬유증 성인환자 의 질병과 관련된 비장비대 또는 증상의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
빈혈 혈소판감소증/출혈 베르니케뇌병증을 포함한 뇌병증 위장 독성(설사, 오심, 구토)	▶일반적인 의약품 감시활동 ▶시판후조사(사용성적조사)	첨부문서 환자용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
췌장염 중증 간독성 바이러스 재활성화를 포함한 중증 감염	▶일반적인 의약품 감시활동 ▶시판후조사(사용성적조사)	첨부문서
3. 중요한 부족정보		
중증 간 장애 환자에서의 사용 이차 악성종양을 포함한 장기 안전성	▶일반적인 의약품 감시활동 ▶시판후조사(사용성적조사)	첨부문서

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