안 전 성 유 효 성 심 사 결 과

(■최초, □변경)

2011년 5월 25일

담당자	연구관	과 장
김지영	김영림	정혜주

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	아피니토정2.5밀리그램(에베로리무스)	② 문서번호	20100134543 (2010.12.20.)
③ 제 품 명	한국노바티스(주)	④ 구분	의약품, 수입, 전문, 421
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1정 중, 에베로리무스 2.50 밀리그램		
⑥ 성 상	흰색 내지 엷은 미황색의 장방형 정제		
⑦ 신청효능·효과	1. VEGF (Vascular endothelial growth factor) 표적요법 (수니티닙 또는 소라페닙)의 치료에 실패한 진행성 신장세포암 2. 결절성 경화증 (TS)과 관련된 뇌실막밑 거대세포 성상세포종 (SEGA) : 치료적 중재가 필요하지만 완치 목적의 수술적 절제술을 받을 수 없는 환자 이 약의 유효성은 SEGA 부피의 변화에 근거하였다.		
⑧ 신청용법·용량	이 약은 1일 1회 매일 일정한 시간에 복용하며, 식사와 함께 복용하거나 또는 공복 시에 복용한다. 이 약은 물 한 컵과 함께 통째로 삼켜야 하며, 씹거나 부수지 말아야 한다. 약을 삼키기 어려운 경우, 이 약을 물 (약 30 mL)에 넣고 잘 저어 완전히 확산시킨 후, 즉시 마신다. 마신 후, 컵에 같은 양의 물을 넣어 헹구고, 그 물을 다 마셔 약을 완전히 복용해야한다. 약의 투여는 임상적 유익성이 관찰되는 한, 또는 수용할 수 없는 독성이 나타나기 전까지 지속되어야 한다. **1. 신장세포암** 이 약의 투여는 항암 요법에 대한 사용경험이 있는 의사에 의해 시작되어야 한다. **성인 환자** 이 약의 권장용량은 1일 1회 10mg 경구 투여이다. 중증 그리고/또는 견딜 수 없는 예측 가능한 이상반응이 나타날 경우, 일시적인 용량		

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① "안전성유효성(허가신청)" 허가신청서중 안유심사시, ② "안전성유효성심사제외(허가신청)" 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ "안전성유효성(단독심사)" 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

감량 그리고/또는 투약 중지가 필요할 수 있다. 용량 감량이 필요한 경우, 1일 5mg이 권장된다.

중등도 CYP3A4 또는 PgP 저해제 : 이 약을 중등도 CYP3A4 저해제 또는 PgP 저해제와 병용 투여시 주의하여야 한다. 환자에게 이 약과 중등도 CYP3A4 또는 PgP 저해제의 병용 투여가 필요한 경우, 이 약의 용량을 1일 5mg으로 감량한다. 이상반응이 나타날 경우 이를 조절하기 위하여 이 약을 5mg을 2일마다 또는 1일 2.5mg 투여하는 것으로 추가적인 감량이 요구될 수 있다 (1. 경고 항 및 4. 상호작용 항 참조).

강력한 CYP3A4 유도제 : 이 약과 강력한 CYP3A4 유도제와의 병용 투여를 피해야 한다. 환자에게 이 약과 강력한 CYP3A4 유도제의 병용 투여가 필요한 경우, 이 약의 용량을 5mg 단위로 증량하여 1일 10mg에서 20mg으로 증량하는 것을 고려하여야 한다 (약동학 자료에 근거함). 이러한 용량 증량을 통해 이 약의 혈중 농도가 CYP3A4 유도제를 병용 투여하지 않았을 때 관찰되는 AUC 범위로 조정될 것으로 예측된다. 그러나 강력한 CYP3A4 유도제를 투여받은 환자를 대상으로 이러한 용량 조절을 한 임상 자료는 없다. 강력한 CYP3A4 유도제 투여를 중단할 경우, 이 약의 용량은 유도제를 투여하기 전의 용량으로 복구시켜야 한다 (1. 경고 항 및 4. 상호작용 항 참조).

2. 뇌실막밑 거대세포 성상세포종 (SEGA)

권장 용량

이 약의 권장 시작용량은 아래 표와 같다.

체표면적 (BSA)	시작 용량
$\leq 1.2\ m^2$	2.5 mg 1일 1회
$1.3\ m^2 \leq BSA \leq 2.1\ m^2$	5 mg 1일 1회
$\geq 2.2\ m^2$	7.5 mg 1일 1회

에베로리무스의 최저 혈중 농도, 내약성, 개인별 반응 및 CYP3A4 유도 항간질약 등의 병용 투여 약물 변경에 따라 이 약의 용량 조정이 필요하고, 용량 조정은 2주 간격으로 할 수 있다.

SEGA 부피를 이 약의 투여 시작 약 3개월 후와 그 이후 정기적으로 평가하고, SEGA 부피 변화와 상응하는 최저 혈중 농도 및 내약성을 고려하여 용량을 조정한다. 반응은 최저 농도가 3 ng/mL 정도로 낮을 때 관찰되었고, 수용할 만한 유효성이 달성되면 추가적인 용량 증가는 필요하지 않다.

이 약은 3세 미만 또는 체표면적 $0.58\ m^2$ 미만 소아에서는 연구되지 않았다.

이 약의 SEGA에 대한 최적 치료 기간은 알려지지 않았다.

용량 조정

중증 또는 불내약성 이상반응의 관리를 위해 일시적 용량 감소나 투약 중단이 필요할 수 있다. 1일 복용량이 2.5mg 인 환자에서 용량 감소가 필요하면 2 일에 1회 복용하도록 한다.

CYP3A4 또는 PgP 저해제 : 강력한 CYP3A4 저해제 (예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 클래리스로마이신, 아타자나비르, 네파조돈, 사퀴나비르, 텔리스로마이신, 리토나비르, 인디나비르, 넬피나비르, 보리코나졸)와 병용투여는 피해야한다. 중등도 CYP3A4 또는 PgP 저해제 (예, 암프레나비르, 포삼프레나비르, 아프레피탄트, 에리스로마이신, 플루코나졸, 베라파밀, 딜티아젬)와 병용 투여시 주의한다. 중등도 CYP3A4 또는 PgP 저해제와 병용투여가 필요한 경우, 최저 농도를 5~10 ng/mL로 유지하기 위해 약 50%까지 이 약의 용량을 줄인다. 1일 복용량이 2.5mg 인 환자에서 용량 감소가 필요하면, 2일에 1회 복용하도록 한다. 이후의 용량은 치료적 약물 모니터링에 근거하여 개인별로 설정한다. 에베로리무스 최저 농도는 CYP3A4 또는 PgP 저해제의 투여 약 2주 후에 평가한다. 중등도 저해제를 중단하면, 이 약의 용량은 중등도 CYP3A4 또는 PgP 저해제 투여 이전 용량으로 되돌려야하며, 에베로리무스 최저농도는 그 후로 약 2주 후에 다시 평가한다.

강력한 CYP3A4 유도제 : 강력한 CYP3A4 유도제 (예, 페니토인, 카바마제핀, 리팜핀, 리파부틴, 리파펜틴, 페노바르비탈)와의 병용투여는 피해야한다. 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여가 필요한 경우, 이 약의 용량을 2배로 한다. 이후의 용량은 치료적 약물 모니터링에 근거하여 개인별로 설정한다. 강력한 유도제를 중단하면, 이 약의 용량은 강력한 CYP3A4 유도제 투여 이전 용량으로 되돌려야하며, 에베로리무스 최저농도는 그 후로 약 2주 후에 다시 평가한다.

자몽, 자몽쥬스 및 CYP450 및 PgP의 활성을 저해하는 것으로 알려져 있는 다른 음식은 이 약의 노출을 증가시킬 수 있고, 투약 기간에는 피해야한다. St. John's Wort (Hypericum perforatum)는 이 약의 노출을 예측할 수 없게 감소시키며, 병용투여는 피해야한다.

치료적 약물 모니터링

검증된 정량법을 이용한 에베로리무스의 전체 혈중 약물 농도 모니터링이 권장된다. 최저 농도는 치료 시작 약 2주 후에 평가한다. 용량은 최저 농도가 5~10 ng/mL 가 되도록 점차적으로 증량한다.

최저 농도가 10 ng/mL를 초과하는 경우의 안전성에 대한 경험은 제한적이다. 농도가 10~15 ng/mL 사이이고, 환자가 적절한 내약성 및 종양 반응을 보인다면, 용량 감소는 필요하지 않다. 최저 농도가 15 ng/mL를 초과하면, 이 약의 용량을 감소시킨다.

농도가 5 ng/mL 미만이면 1일 용량을 2.5 mg 씩 2주 간격으로 증가시킬 수 있고, 내약성이 좋아야 한다. 목표하는 5~10 ng/mL에 맞추기 위해 1일 용량을 2.5 mg 씩 2주 간격으로 감소시킬 수 있다. 1일 복용량이 2.5mg 인 환자에서 용량 감소가 필요하면 2 일에 1회 복용하도록 한다.

	이 약의 용량에 어떤 변화가 있거나 CYP3A4/PgP 저해제/유도제의 병용약물 개시 또는 변화가 있을 때, 약 2주 후에 최저 농도를 평가한다. **소아 환자** - 진행성 신장세포암 : 이 약은 소아 암 환자에 사용을 권장하지 않는다. - SEGA : 소아 환자에서의 권장 용량은 성인 환자에서와 일치한다. 3세 미만의 SEGA 소아 환자에서 연구되지 않았으므로, 이 약의 사용은 권장하지 않는다. **고령 환자 (만 65세 이상)** 고령의 환자에게 용량 조절은 필요하지 않다. **신장애 환자** 신장애 환자에게 용량 조절은 필요하지 않다. **간장애 환자** - 진행성 신장세포암 : 중등도 간장애 환자 (Child-Pugh 등급 B)에서 용량은 1일 5mg으로 감량하여야 한다. - SEGA : 용량을 약 50% 까지 감소시키며, 최저 농도가 5~15 ng/mL가 되도록 점차적으로 증량한다. 에베로리무스는 중증 간장애 환자 (Child-Pugh 등급 C)를 대상으로 평가되지 않았으며, 이러한 환자 군에 대한 사용은 권장되지 않는다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 1-30℃에서 습기를 피해 차광보관, 제조일로부터 36개월
⑩ 기원 및 개발경위	-복약 순응도를 높이기 위한 2.5mg 추가 제형 개발 -효능효과 추가
⑪ 약리작용기전	-
⑫ 국내외 사용현황	*외국현황 -미국 허가: 최초(2009.3.30.) Afinito 2.5mg 제형추가(2010.7.9.) SEGA 효능추가(2010.10.29.) *국내 유사품목 -아피니토정5밀리그램, 10밀리그램(허가일: 2009.6.26.)
⑬ 관련조항	*의약품등의 품목허가·신고·심사규정(식약청고시 제2010-81호, 2010.11.12.) - 제2조제8호 [별표1] II. 자료제출의약품

	2. 새로운 효능군 의약품 3. 유효성분의 함량만의 증감(단일제 → 단일제) 5. 새로운 용법·용량 의약품
⑭ 검토결과	**시정적합**
붙임 1. 시정사항 2. 안전성·유효성 검토 요약	

[시정사항]

가. 효능・효과, 용법・용량, 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하였음.
나. 향후 “치료적 중재가 필요하지만 근치적인 외과적 절제술을 받을 수 없는 결절성 경화증 (TS)과 관련된 뇌실막밑 거대세포 성상세포종 (SEGA)”에 대한 치료적확증 임상시험성적서가 제출되어야 함을 알려드립니다.

■ **효능・효과**

1. VEGF (Vascular endothelial growth factor) 표적요법 (수니티닙 또는 소라페닙)의 치료에 실패한 진행성 신장세포암
2. 치료적 중재가 필요하지만 근치적인 외과적 절제술을 받을 수 없는 결절성 경화증 (TS)과 관련된 뇌실막밑 거대세포 성상세포종 (SEGA)
   이 약의 유효성은 SEGA 부피의 변화에 근거하였다. 질병과 관련된 증상 개선이나 생존율 증가와 같은 임상적 유익성을 나타낸 임상시험은 없다.

■ **용법・용량**

이 약은 1일 1회 매일 일정한 시간에 복용하며, 식사와 함께 복용하거나 또는 공복 시에 복용한다. 이 약은 물 한 컵과 함께 통째로 삼켜야 하며, 씹거나 부수지 말아야 한다. 약을 삼키기 어려운 경우, 이 약을 물(약 30 mL)에 넣고 잘 저어 완전히 분산시킨 후, 즉시 마신다. 마신 후, 컵에 같은 양의 물을 넣어 헹구고, 그 물을 다 마셔 약을 완전히 복용해야 한다.

약의 투여는 임상적 유익성이 관찰되는 한, 또는 수용할 수 없는 독성이 나타나기 전까지 지속되어야 한다.

1. 진행성 신장세포암

이 약의 투여는 항암 요법에 대한 사용경험이 있는 의사에 의해 시작되어야 한다.

성인 환자

이 약의 권장용량은 1일 1회 10mg 경구 투여이다.

중증 그리고/또는 견딜 수 없는 예측 가능한 이상반응이 나타날 경우, 일시적인 용량 감량 그리고/또는 투약 중지가 필요할 수 있다. 용량 감량이 필요한 경우, 1일 5mg이 권장된다.

중등도 CYP3A4 또는 PgP 저해제 : 이 약을 중등도 CYP3A4 저해제 또는 PgP 저해제와 병용 투여시 주의하여야 한다. 환자에게 이 약과 중등도 CYP3A4 또는 PgP 저해제의 병용 투여가 필요한 경우, 이 약의 용량을 1일 5mg으로 감량한다. 이상반응이 나타날 경우 이를 조절하기 위하여 이 약 5mg을 2일마다 투여하는 것으로 추가적인 감량이 요구될 수 있다 (1. 경고 항 및 4. 상호작용 항 참조).

강력한 CYP3A4 유도제 : 이 약과 강력한 CYP3A4 유도제와의 병용 투여를 피해야 한다. 환자에게 이 약과 강력한 CYP3A4 유도제의 병용 투여가 필요한 경우, 이 약의 용량을 5mg 단위로 증량하여 1일 10mg에서

20mg으로 증량하는 것을 고려하여야 한다 (약동학 자료에 근거함). 이러한 용량 증량을 통해 이 약의 혈중 농도가 CYP3A4 유도제를 병용 투여하지 않았을 때 관찰되는 AUC 범위로 조정될 것으로 예측된다. 그러나 강력한 CYP3A4 유도제를 투여받은 환자를 대상으로 이러한 용량 조절을 한 임상 자료는 없다. 강력한 CYP3A4 유도제 투여를 중단할 경우, 이 약의 용량은 유도제를 투여하기 전의 용량으로 복구시켜야 한다 (1. 경고 항 및 4. 상호작용 항 참조).

2. 뇌실막밑 거대세포 성상세포종 (SEGA)

권장 용량

이 약의 권장 시작용량은 아래 표와 같다.

체표면적 (BSA)	시작 용량
≤ 1.2 m^2	2.5 mg 1일 1회
1.3 m^2 ≤ BSA ≤ 2.1 m^2	5 mg 1일 1회
≥ 2.2 m^2	7.5 mg 1일 1회

에베로리무스의 최저 혈중 농도, 내약성, 개인별 반응 및 CYP3A4 유도 항간질약 등의 병용 투여 약물 변경에 따라 이 약의 용량 조정이 필요하고, 용량 조정은 2주 간격으로 할 수 있다.

SEGA 부피를 이 약의 투여 시작 약 3개월 후와 그 이후 정기적으로 평가하고, SEGA 부피의 변화, 상응하는 최저 혈중 농도 및 내약성을 고려하여 용량을 조정한다. 반응은 최저 농도가 3 ng/mL 정도로 낮을 때 관찰되었고, 수용할 만한 유효성이 달성되면 추가적인 용량 증가는 필요하지 않다.

이 약은 3세 미만 또는 체표면적 0.58 m^2 미만 소아에서는 연구되지 않았다.

이 약의 SEGA 환자에 대한 최적 치료 기간은 알려지지 않았다.

용량 조정

중증 또는 불내약성 이상반응의 관리를 위해 일시적 용량 감소나 투약 중단이 필요할 수 있다. 1일 복용량이 2.5mg 인 환자에서 용량 감소가 필요하면 2일에 1회 복용하도록 한다.

CYP3A4 또는 PgP 저해제 : 강력한 CYP3A4 저해제 (예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 클래리트로마이신, 아타자나비르, 네파조돈, 사퀴나비르, 텔리스로마이신, 리토나비르, 인디나비르, 넬피나비르, 보리코나졸)와 병용투여는 피해야한다. 중등도 CYP3A4 또는 PgP 저해제 (예, 암프레나비르, 포삼프레나비르, 아프레피탄트, 에리트로마이신, 플루코나졸, 베라파밀, 딜티아젬)와 병용 투여시 주의한다. 중등도 CYP3A4 또는 PgP 저해제와 병용투여가 필요한 경우, 최저 농도를 5~10 ng/mL로 유지하기 위해 이 약의 용량을 약 50% 줄인다. 1일 복용량이 2.5mg 인 환자에서 용량 감소가 필요하면, 2일에 1회 복용하도록 한다. 이후의 용량은 치료적 약물 모니터링에 근거하여 개인별로 설정한다. 에베로리무스 최저 농도는 중등도 CYP3A4 또는 PgP 저해제의 투여 약 2주 후에 평가한다. 중등도 저해제를 중단하면, 이 약의 용량은 중등도 CYP3A4 또는 PgP 저해제 투여 이전 용량으로 되돌려야하며, 에베로리무스 최저농도는 그 후로 약 2주 후에 다시 평가한다.

강력한 CYP3A4 유도제 : 강력한 CYP3A4 유도제 (예, 페니토인, 카바마제핀, 리팜핀, 리파부틴, 리파펜틴, 페노바르비탈)와의 병용투여는 피해야한다. 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여가 필요한 경우, 이 약의 용량을

2배로 한다. 이후의 용량은 치료적 약물 모니터링에 근거하여 개인별로 설정한다. 강력한 유도제를 중단하면, 이 약의 용량은 강력한 CYP3A4 유도제 투여 이전 용량으로 되돌려야하며, 에베로리무스 최저농도는 그 후로 약 2주 후에 다시 평가한다.

자몽, 자몽쥬스 및 CYP450이나 PgP의 활성을 저해하는 것으로 알려져 있는 다른 음식은 이 약의 노출을 증가시킬 수 있으므로, 투약 기간에는 피해야한다. St. John's Wort (Hypericum perforatum)는 이 약의 노출을 예측할 수 없게 감소시키므로, 병용투여는 피해야한다.

치료적 약물 모니터링

검증된 정량법을 이용한 규칙적인 에베로리무스의 전혈 중 치료적 약물 농도 모니터링이 권장된다. 최저 농도는 치료 시작 약 2주 후에 평가한다. 용량은 최저 농도가 5~10 ng/mL 가 되도록 조절(titration)한다.

최저 농도가 10 ng/mL를 초과하는 경우의 안전성에 대한 경험은 제한적이다. 농도가 10~15 ng/mL 사이이고, 환자가 적절한 내약성 및 종양 반응을 보인다면, 용량 감소는 필요하지 않다. 최저 농도가 15 ng/mL를 초과하면, 이 약의 용량을 감소시킨다.

농도가 5 ng/mL 미만이면 1일 용량을 2.5 mg 씩 2주 간격으로 증가시킬 수 있고, 내약성이 좋아야 한다. 목표하는 5~10 ng/mL에 맞추기 위해 1일 용량을 2.5 mg 씩 2주 간격으로 감소시킬 수 있다. 1일 복용량이 2.5mg 인 환자에서 용량 감소가 필요하면 2일에 1회 복용하도록 한다.

이 약의 용량에 어떤 변화가 있거나 CYP3A4/PgP 저해제/유도제의 병용투여 개시 또는 변화가 있을 때에는, 약 2주 후에 최저 농도를 평가한다.

소아 환자

- 진행성 신장세포암 : 진행성 신장세포암 소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.
- SEGA : 소아 환자에서의 권장 용량은 성인 환자에서와 일치한다. 이 약은 3세 미만의 SEGA 소아 환자에서 연구되지 않았으므로, 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

고령 환자 (만 65세 이상)

고령의 환자에게 용량 조절은 필요하지 않다.

신장애 환자

신장애 환자에게 용량 조절은 필요하지 않다.

간장애 환자

- 진행성 신장세포암 : 중등도 간장애 환자 (Child-Pugh 등급 B)에서 용량은 1일 5mg으로 감량하여야 한다.
- SEGA : 시작 용량을 약 50% 감소시키며, 이후의 용량은 치료적 약물 모니터링에 근거하여 개인별로 설정한다.

에베로리무스는 중증 간장애 환자 (Child-Pugh 등급 C)를 대상으로 평가되지 않았으며, 이러한 환자 군에 대한 사용은 권장되지 않는다.

■ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 비 감염성 폐렴 : 비 감염성 폐렴은 라파마이신 유도체 계열의 약물에서 나타날 수 있는 반응이다. 또한 이 약을 복용한 환자들 중 간질성 폐질환을 포함하여 비 감염성 폐렴의 사례가 기술되었다 (3. 이상반응 항 참조). 이 중 일부는 중증이었으며, 드물게 치사 결과가 보고되었다.

저산소증, 흉막삼출, 기침 또는 호흡곤란과 같은 비 특이적 호흡기계 징후 및 증상이 나타나는 경우, 비 감염성 폐렴으로 진단하며, 이때 감염성, 종양성 그리고 다른 비 의학적 원인에 의한 징후 및 증상은 진단시 제외한다. 환자에게 새로운 또는 기존보다 악화된 호흡기계 증상이 나타날 경우 즉시 이를 의사에게 보고하도록 조언하여야 한다.

비 감염성 폐렴을 암시하는 방사선학적 변화가 나타나도 증상이 없거나 거의 없는 환자는 용량 변경 없이 이 약의 투여를 지속할 수 있다.

증상이 중등도인 경우, 증상이 개선될 때까지 투약 중단을 고려하여야 한다. 코르티코스테로이드 사용이 요구될 수 있다.

- 진행성 신장세포암 : 이 약 1일 5mg 용량으로 투여를 재개할 수 있다.
- SEGA : 이전 투여 용량보다 약 50% 낮은 용량으로 재개한다.

비 감염성 폐렴증상이 중증인 경우, 이 약의 투여는 중단되어야 하며 임상적 증상이 회복될 때까지 코르티코스테로이드 사용이 요구될 수 있다.

- 진행성 신장세포암 : 개개인의 임상적 환경에 따라 이 약의 투여를 1일 5mg의 감량된 용량으로 재개할 수 있다.
- SEGA : 개개인의 임상적 환경에 따라 투여 용량보다 약 50% 낮은 용량으로 재개할 수 있다.

2) 감염 : 이 약은 면역기능을 억제하는 특성이 있어, 환자가 기회감염 병원체에 의한 감염을 포함하여 세균, 진균, 바이러스 또는 원충 감염에 걸리기 쉽다 (3. 이상반응 항 참조). 이 약을 투여한 환자에서 폐렴, 다른 세균 감염, 아스페르길루스증 또는 칸디다증과 같은 침습적 진균 감염, 그리고 B형 간염 바이러스의 재활성화를 포함하는 바이러스 감염과 같은 국소 및 전신 감염이 나타났다. 이러한 감염 중 일부는 중증이었으며 (예: 호흡부전 또는 간부전을 야기), 때때로 치명적 결과를 나타냈다. 의사와 환자는 이 약이 감염의 위험을 증가시킨다는 사실을 인지하여야 한다. 이 약으로 치료를 시작하기에 앞서, 선재성 감염을 치료하여야 한다. 이 약 투여 중 감염 징후와 증상에 주의를 기울이며, 감염이 진단될 경우 적절한 치료를 신속하게 시작하고, 이 약의 중지 또는 투약 중단을 고려하여야 한다. 이 약 투여 중 침습성 전신 진균 감염이 진단될 경우, 이 약의 투여를 중단하고 적절한 항진균 요법으로 치료받아야 한다.

3) 과민 반응 : 에베로리무스 투여시 과민반응이 관찰되었으며, 이는 아나필락시스, 호흡곤란, 홍조, 가슴 통증 또는 맥관부종 (예: 호흡기 장애를 동반하거나 동반하지 않는 기도 또는 혀의 부기) 등의 증상으로 나타났다.

4) 구강 궤양 : 이 약을 투여받은 환자들에서 구강 궤양, 구내염과 구강 점막염이 나타났다 (3. 이상반응 항

참조). 이러한 경우에 국소 치료가 권장되나, 알코올 또는 과산화물 함유 구강세정제는 증세를 악화시킬 수 있으므로 사용을 피해야 한다. 진균 감염으로 진단되지 않은 경우라면 항진균제는 사용해서는 안된다(4. 상호작용 항 참조).

5) 신부전 : 급성 신부전을 포함한 신부전이 이 약을 투여받은 환자들에서 관찰되었고, 일부는 치명적이었다.(3. 이상반응 항 참조)

6) 실험실 검사 및 모니터링

① 신기능 : 혈청 크레아티닌 상승 (보통 경증) 및 단백뇨가 임상시험에서 보고되었다 (3. 이상반응 항 참조). 이 약의 투여시작 이전, 그리고 투여 후 정기적으로 혈중 요소 질소 (BUN), 요단백 또는 혈청 크레아티닌을 포함한 신기능 모니터링이 권장된다.

② 혈당 : 고혈당증이 임상시험에서 보고되었다 (3. 이상반응 항 참조). 이 약의 투여시작 이전 그리고 투여 후 정기적으로 공복 혈청 포도당을 모니터링할 것이 권장된다. 환자는 이 약의 투여를 시작하기 전에 최적 혈당 조절이 이루어져야 한다.

③ 혈액학적 지표 : 헤모글로빈, 림프구, 호중구 및 혈소판 감소가 임상시험에서 보고되었다 (3. 이상반응 항 참조). 이 약의 투여시작 이전, 그리고 투여 후 정기적으로 전혈구 수치의 모니터링이 권장된다.

7) 약물 상호작용 : 강력한 CYP3A4 저해제 또는 P-glycoprotein (PgP) 저해제와의 병용투여를 피해야 한다 (4. 상호작용 항 참조). 이 약을 중등도 CYP3A4 저해제 또는 PgP 저해제와 병용 투여시 주의하여야 한다. 이 약이 중등도 CYP3A4 또는 PgP 저해제와 병용 투여되어야 하는 경우에는, 환자에게 원하지 않는 효과가 나타날 가능성에 대하여 주의깊게 모니터링하여야 한다 (용법용량 및 4. 상호작용 항 참조).

강력한 CYP3A4 유도제 또는 PgP 유도제와의 병용투여를 피해야 한다 (4. 상호작용 항 참조).이 약이 강력한 CYP3A4 또는 PgP 유도제와 병용 투여되어야 하는 경우에는, 환자의 임상적 반응을 주의깊게 모니터링하여야 한다. 대체 치료가 가능하지 않다면, 강력한 CYP3A4 유도제 또는 PgP 유도제와 병용 투여시 이 약의 용량 증량을 고려하여야 한다 (용법용량 및 4. 상호작용 항 참조).

8) 간장애 : 이 약은 중증 간장애 환자 (Child-Pugh 등급 C)에게 권장되지 않는다 (용법 용량 항 참조).

9) 예방 접종 : 이 약을 투여받는 중에는 생백신의 사용 및 생백신을 투여받은 사람과의 가까운 접촉을 피해야 한다. SEGA 소아환자에게 정기 예방접종의 시기는 이 약 치료 시작 전에 고려되어야 한다(4. 상호작용 항 참조).

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분, 다른 라파마이신 유도체 또는 이 약의 다른 성분들에 과민증이 있는 환자

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

3. 이상반응

1) 진행성 신장세포암

다음에 기술된 자료는 전이성 신장 세포암에 대한 무작위 3상 시험에서 이 약 (n=274)과 위약 (n=137)에 대

한 약물 노출 결과를 반영한 것이다. 전체적으로, 165명의 환자가 이 약 1일 10mg에 4개월 이상의 기간 동안 노출되었다. 환자 연령의 중앙값은 61세 (27-85세)였다.

가장 흔한 이상반응 (발생률 ≥10% 및 연구자에 의해 시험약과 관련있는 것으로 의심된)은 구내염, 발진, 피로, 무력증, 설사, 식욕부진, 구역, 점막 염증, 구토, 기침, 말초 부종, 감염, 폐렴, 피부 건조, 비출혈, 가려움증, 호흡곤란이었다. 가장 흔한 3-4등급 이상반응 (발생률 ≥2%)은 감염, 구내염, 피로, 폐렴이었다.

맹검 시험 치료 기간의 중앙값은 이 약을 투여받은 환자는 141일 (19-451일), 위약을 투여받은 환자는 60일 (21-295일)이었다. 영구적 투여중단의 결과를 가져오는 치료후 발생한(treatment-emergent) 이상반응 발생율은 이 약 투여군과 위약 투여군에서 각각 7%와 0%였다. 대부분의 치료후 발생한 이상반응은 중증도 면에서 1 또는 2 등급이었다. 3 또는 4등급의 치료후 발생한 이상반응은 이 약 투여군 39%와 위약 투여군 7%에서 각각 보고되었다.

<표-1>은 이 약 10mg/day 또는 위약을 투여받은 환자의 5% 이상에서 보고된 치료후 발생한 이상반응의 발생률을 비교한 것이다. <표-1>의 이상반응은 장기분류별로, 빈도에 따라 나열되었으며 가장 흔하게 나타난 반응 순으로 먼저 기재되었다. 또한, 다음의 방식 (CIOMS III)을 이용한 빈도 카테고리를 개별 이상반응에 사용하였다 : 매우 흔하게 (≥1/10); 흔하게 (≥1/100에서 <1/10); 흔하지 않게 (≥1/1,000에서 <1/100), 드물게 (≥10,000에서 <1/1,000), 매우 드물게 (<1/10,000), 독립된 보고 포함.

<표-1> 5% 이상의 환자에서 발생하고 위약 투여군보다 이 약의 투여군에서 높은 비율로 발생한 것으로 보고된 이상반응

	빈도	아피니토정 10mg/day N=274			위약 N=137		
		모든 등급 %	3등급 %	4등급 %	모든 등급 %	3등급 %	4등급 %
전체 이상반응		89	35	3.3	58	6.6	0
감염							
감염[a]	매우 흔하게	13	2.2	2.2	2.2	0	0
대사 및 영양 장애							
식욕부진	매우 흔하게	19	<1	0	5.8	0	0
신경계 장애							
미각장애	흔하게	9.9	0	0	1.5	0	0
두통	흔하게	8.8	0	0	5.1	0	0
호흡기, 흉부 및 종격 장애							
기침	매우 흔하게	14	0	0	4.4	0	0
폐렴[b]	매우 흔하게	12	3.3	0	0	0	0
비출혈	매우 흔하게	12	0	0	0	0	0
호흡곤란	매우 흔하게	10	1.8	0	2.9	0	0
위장관 장애							
구내염[c]	매우 흔하게	42	3.3	0	8.0	0	0
설사	매우 흔하게	21	1.5	0	3.6	0	0
구역	매우 흔하게	18	<1	0	8.0	0	0
구토	매우 흔하게	15	<1	0	3.6	0	0

변비	흔하게	6.9	0	0	6.6	0	0
구내건조	흔하게	6.2	0	0	4.4	0	0
피부 및 피하조직 장애							
발진	매우 흔하게	28	1.1	0	5.1	0	0
피부 건조	매우 흔하게	12	<1	0	4.4	0	0
가려움증	매우 흔하게	12	<1	0	2.9	0	0
전신 장애 및 투여 부위 상태							
피로	매우 흔하게	23	3.3	0	17	<1	0
무력증	매우 흔하게	22	1.8	0	9.5	<1	0
점막 염증	매우 흔하게	17	1.1	0	1.5	0	0
말초 부종	매우 흔하게	13	<1	0	3.6	0	0
발열	흔하게	5.5	0	0	2.2	0	0
임상검사치							
체중 감소	흔하게	5.5	0	0	<1	0	0
혈중크레아티닌 증가	흔하게	5.1	0	0	0	0	0
치료 기간 중앙값 (일)		141			60		
CTCAE version 3.0 a 보고된 모든 감염 증상은 폐렴, 아스페르길루스증, 칸디다증, 패혈증을 포함함 b 폐포염, 간질성 폐질환, 폐 침윤, 폐렴, 폐포 출혈, 폐독성을 포함함 c 구내염(아프타 구내염 포함)과 구강 및 혀의 궤양							

발생률이 5% 미만인 이상반응이나 위약 투여군보다 이 약 투여군에서 더 빈번하게 나타난 다른 주목할 만한 이상반응은 다음과 같다.

-대사 및 영양 장애

흔하게 : 탈수 (1.5%), 선재성 당뇨병 악화 (1.1%)

흔하지 않게 : 당뇨병 발병 (<1%)

-정신계 장애

흔하게 : 불면증 (3.3%)

-신경계 장애

흔하지 않게 : 미각 상실증 (<1%)

-심장 장애

흔하지 않게 : 울혈성 심부전 (<1%)

-혈관 장애

흔하게 : 고혈압 (1.8%)

-호흡기, 흉부, 종격 장애

흔하게 : 객혈 (1.1%)

-위장관 장애

흔하게 : 복통 (3.6%), 삼킴 곤란 (2.6%), 소화 불량 (2.6%)

-피부 및 피하조직 장애

흔하게 : 수족 증후군 (4.7%), 홍반 (3.6%)

-신장 및 비뇨기 장애
 흔하게 : 신부전 (1.1%), 주간 배뇨 증가 (1.8%)
-전신 장애 및 투여부위 상태
 흔하게 : 가슴 통증 (1.1%)
 흔하지 않게 : 상처치유 부전 (<1%)

다양한 부위에서 1등급 출혈의 단일 사례가 관찰되었다.

관찰된 주요 치료후 발생한 실험실적 이상은 아래 <표-2>에 제시되어 있다.

<표-2> 위약 투여군보다 이 약의 투여군에서 높은 비율로 발생한 것으로 보고된 주요 실험실적 이상

	아피니토정 10mg/day N=274			위약 N=137		
	모든 등급 %	3등급 %	4등급 %	모든 등급 %	3등급 %	4등급 %
혈액학[a]						
헤모글로빈 감소	92	12	1.1	79	5.1	<1
림프구 감소	51	16	2.2	28	5.1	0
혈소판 감소	23	1.1	0	2.2	0	<1
호중구 감소	14	0	<1	3.6	0	0
임상화학						
콜레스테롤 증가	77	4.4	0	35	0	0
트리글리세리드 증가	73	<1	0	34	0	0
포도당 증가	57	15	<1	25	1.5	0
크레아티닌 증가	50	1.5	0	34	0	0
인산염 감소	37	6.2	0	8.0	0	0
아스파르테이트아미노전이효소(AST) 증가	25	<1	<1	6.6	0	0
알라닌 아미노전이효소(ALT) 증가	21	1.1	0	3.6	0	0
빌리루빈 증가	2.9	<1	<1	2.2	0	0
CTCAE version 3.0 a 빈혈, 백혈구 감소증, 림프구 감소증, 호중구 감소증, 범혈구 감소증, 혈소판 감소증 보고를 포함함						

2) SEGA

다음에 기술된 자료는 SEGA 치료에 대한 제 2상 임상시험에서 이 약 (n=28)에 대한 약물 노출 결과를 반영한 것이다. 총 28명 중 16명이 21개월 이상 이 약에 노출되었다. 총 노출은 49.0 patient-years 였다. 나이의 중앙값은 11세 (3-34세)였다.

가장 흔한 이상반응 (발생율 10% 이상 및 연구자에 의해 시험약과 관련있는 것으로 의심된)은 감염, 구내염, 발열, 여드름모양 피부염, 설사, 여드름, 기침, 고중성지질혈증, 백혈구수 감소였다. 유일한 3 등급 이상반응은 감염 (부비동염, 폐렴, 잇몸 감염, 바이러스성 기관지염)이었고, 구내염 및 백혈구수 감소가 한 건씩 보고되었다. 4 등급 이상반응은 보고되지 않았다.

<표-3>은 5% 이상의 발생율로 보고된 치료후 발생한 이상반응을 정리한 것이다. 이상반응은 MedDRA 시스템 기관계에 따라 나열되었다. 각 시스템 기관계 내에서 이상반응은 빈도별로 가장 빈번한 이상반응부터 열거된다.

<표-3> 5% 이상의 환자에서 보고된 이상반응

	빈도	아피니토정 N=28		
		모든 등급 %	3등급 %	4등급 %
전체 이상반응		100	18	0
감염				
감염[a]	매우 흔하게	89	14	0
대사 및 영양 장애				
고중성지질혈증[b]	매우 흔하게	11	0	0
호흡기, 흉부 및 종격 장애				
기침	매우 흔하게	11	0	0
인두 감염	흔하게	7.1	0	0
위장관 장애				
구내염	매우 흔하게	79	3.6	0
설사	매우 흔하게	21	0	0
위염	흔하게	7.1	0	0
구토	흔하게	7.1	0	0
피부 및 피하조직 장애				
여드름모양 피부염	매우 흔하게	25	0	0
여드름	매우 흔하게	11	0	0
전신 장애 및 투여부위 상태				
발열	매우 흔하게	29	0	0
점막 염증	흔하게	7.1	0	0
임상검사치				
백혈구수 감소[C]	매우 흔하게	11	3.6	0
혈중 중성지방 증가[b]	흔하게	7.1	0	0
CTCAE version 3.0 a. 보고된 모든 감염 : 계획서에 따라 모든 감염은 이상반응으로 분류된다. (상기도 감염, 부비동염, 중이염 포함함) b. 43% 환자에서 검사치 이상으로 보고됨 c. 54% 환자에서 검사치 이상으로 보고됨				

기타 주요한 이상반응 (5 % 미만의 발생율)은 다음과 같다.

- 정신계 장애
  흔하게 : 불안 (3.6%)
- 신경계 장애
  흔하게 : 졸음 (3.6%)
- 혈관계 장애

흔하게 : 고혈압 (3.6%)
- 호흡기, 흉부 및 종격 장애
흔하게 : 호흡 장애 (3.6%)
- 피부 및 피하조직 장애
흔하게 : 피부 건조 (3.6%), 장미색잔비늘증 (3.6%)
- 신장 및 비뇨기 장애
흔하게 : 단백뇨 (3.6%)
- 전신 장애 및 투여부위 상태
흔하게 : 피로 (3.6%), 말초 부종 (3.6%)
- 눈 장애
흔하게 : 눈 충혈 (3.6%)
- 임상검사치
흔하게 : 혈중 IgG 감소 (3.6%)
* 1등급 1건 발생건은 포함되지 않았다.

- 이상반응으로 보고되지 않은 주요 검사치 이상
3 등급의 AST 상승 및 낮은 절대 중성구 수치가 한 건 보고되었다. 4 등급 검사치 이상은 없었다.
1명 이상에서 관찰된 검사치 이상 (빈도 순) : AST 상승 (89%), 총 콜레스테롤 상승(64%), ALT 상승 (43%), 포도당 상승 (25%), 크레아티닌 상승 (11%) 및 헤모글로빈 감소 (39%), 포도당 감소 (29%), 혈소판 수치 감소 (21%).
검사치 이상의 대부분은 경증 (1 등급)이었다.

3) 다른 임상시험으로부터 얻은 추가 정보

임상 시험에서, 에베로리무스는 B형 간염 바이러스 재활성화의 중증 사례와 관련이 있는 것으로 나타났다. (치명적 결과 포함). 감염의 재활성화는 면역이 억제되는 동안 발생할 수 있는 것으로 예측되는 사례이다.

폐색전증이 임상시험에서 보고되었다.

<특별한 이상반응>

임상시험 및 시판 후 자발보고에서, 에베로리무스가 신부전 (치명적 경우 포함) 및 단백뇨와 관련이 있었으며, 신기능 모니터링이 권장된다.

4. 상호작용

에베로리무스는 CYP3A4의 기질이며, 또한 다중약물 유출 펌프인 p-glycoprotein (PgP)의 기질이자 중등도 저해제이다. 따라서 에베로리무스의 흡수와 이후 제거는 CYP3A4 그리고/또는 PgP에 영향을 미치는 약물들에 의해 영향을 받을 수 있다. 생체외 (*In vitro*) 에서, 에베로리무스는 CYP3A4의 경쟁적 저해제이며, CYP2D6의 혼합 저해제이다.

1) 에베로리무스의 혈중 농도를 증가시키는 약물

① 에베로리무스의 혈중 농도는 CYP3A4 활성을 저해함으로써 에베로리무스의 대사를 감소시키는 물질에 의해 증가할 수 있다.

② 에베로리무스의 혈중 농도는 장 세포로부터 에베로리무스의 유출을 감소시키는 PgP 저해제에 의해 증가할

수 있다.

③ 이 약과 강력한 CYP3A4 또는 PgP 저해제 (케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸, 리토나비르, 클래리트로마이신, 텔리스로마이신 등) 와의 병용 투여를 피해야 한다. 건강인에게 에베로리무스와 케토코나졸 (강력한 CYP3A4 저해제이자 PgP 저해제)을 병용 투여하였을 때, 에베로리무스의 노출에 있어 유의한 증가 (Cmax와 AUC가 각각 3.9배, 15.0배 증가)가 나타났다.

④ 이 약과 중등도 CYP3A4 (에리트로마이신, 베라파밀, 사이클로스포린, 플루코나졸, 딜티아젬, 암프레나비르, 포삼프레나비르, 또는 아프레피탄트 등) 및 PgP 저해제를 병용 투여시 주의하여야 한다. 중등도 CYP3A4/PgP 저해제와 병용 투여시 이 약의 용량을 감량하여야 한다 (용법용량 및 1. 경고 항 참조). 건강인에게 에베로리무스와 다음 약물을 병용 투여하였을 때, 에베로리무스의 노출이 증가되었다.

- 에리스로마이신 (중등도 CYP3A4 저해제이자 PgP 저해제, Cmax와 AUC가 각각 2.0배 및 4.4배 증가)
- 베라파밀 (중등도 CYP3A4 저해제이자 PgP 저해제, Cmax와 AUC가 각각 2.3배 및 3.5배 증가)
- 사이클로스포린 (CYP3A4의 기질이자 PgP 저해제, Cmax와 AUC가 각각 1.8배 및 2.7배 증가)

에베로리무스의 혈중 농도를 증가시킬 수 있는 다른 중등도 CYP3A4 및 PgP 저해제로는 일부 항진균제 (예: 플루코나졸)와 칼슘채널 차단제 (예: 딜티아젬)이 있다.

⑤ 자몽, 자몽 주스, 스타프루트, 세빌오렌지 및 cytochrome P450과 PgP 활성에 영향을 미치는 것으로 알려진 일부 다른 음식물은 이 약의 투여기간 중 피해야 한다.

2) 에베로리무스의 혈중 농도를 감소시키는 약물

① CYP3A4 또는 PgP 유도제인 물질은 장 세포로부터 에베로리무스의 유출 또는 대사를 증가시킴으로써 에베로리무스의 혈중 농도를 감소시킬 수 있다.

② 이 약과 강력한 CYP3A4 또는 PgP 유도제의 병용 투여를 피해야 한다. 강력한 CYP3A4 또는 PgP 유도제 (리팜피신, 리파부틴)를 병용 투여해야만 하는 경우, 이 약의 용량 조절이 필요할 수 있다 (용법용량 및 1. 경고 항 참조).

③ 건강인에게 리팜피신 (CYP3A4 및 PgP 유도제)를 1일 600mg, 8일간 반복 투여로 전처치한 후 에베로리무스를 단회 투여하였을 때, 에베로리무스 경구 용량의 제거율은 약 3배 증가하였으며, Cmax와 AUC는 각각 58%와 63% 감소하였다.

④ 에베로리무스의 대사를 증가시켜 혈중 농도를 감소시킬 수 있는 다른 강력한 CYP3A4 유도제로는 St. John's wort (Hypericum perforatum), 코르티코스테로이드 (예: 덱사메타손, 프레드니손, 프레드니솔론), 항전간제 (예: 카르바마제핀, 페노바르비탈, 페니토인), 항 HIV 제제 (예: 에파비렌즈, 네비라핀)이 있다.

3) 에베로리무스에 의해 혈중 농도가 변화될 수 있는 약물

① 건강인을 대상으로 한 시험에서 이 약과 HMG-CoA 환원효소 저해제 (CYP3A4 기질인 아토르바스타틴, 비-CYP3A4 기질인 프라바스타틴) 간에 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 없는 것으로 나타났으며, 집단약물동태 분석 역시 CYP3A4의 기질인 심바스타틴이 이 약의 제거율에 영향을 주지 않는 것으로 나타났다.

② 생체외 (*In vitro*) 에서, 에베로리무스는 CYP3A4 기질인 사이클로스포린의 대사를 경쟁적으로 저해하였으

나, 임상시험 결과 CYP3A4와 CYP2D6 기질의 대사에 대한 에베로리무스의 효과는 분명하지 않다.

4) 예방 접종

면역억제제는 백신에 대한 반응에 영향을 줄 수 있으며, 이 약으로 치료하는 기간 중에 투여된 백신의 효과는 평소보다 낮아질 수 있다. 이 약을 투여하는 중에는 생백신의 사용을 피해야 한다 (1. 경고항 참조). 생백신의 예는 다음과 같다 : 비강내 인플루엔자 백신, 홍역, 유행성 이하선염, 풍진, 경구용 소아마비 백신, BCG, 황열, 수두, TY21a 장티푸스 백신.

5. 임부 및 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 임부 : 임신 여성에서 이 약 사용에 대한 적절한 자료는 없다. 동물시험에서 배아독성과 태아독성을 포함한 생식독성이 나타났으나, 사람에 대한 잠재적 위험은 알려진 바 없다. 이 약의 투여시 잠재적 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험성을 상회하지 않는다면 이 약은 임신여성에게 투여되어서는 안된다.

2) 수유부 : 에베로리무스가 모유 중으로 배출되는지 여부는 알려진 바 없다. 그러나 동물시험에서 에베로리무스 그리고/또는 이의 대사체는 수유 랫드의 모유 중으로 쉽게 배출되었다. 따라서 이 약을 복용하는 여성은 수유해서는 안된다.

3) 가임여성 : 임신 가능성이 있는 여성은 이 약을 투여받는 동안 그리고 투약 종료 후 8주간 효과적인 피임법을 사용하도록 조언하여야 한다.

4) 생식능력 : 비임상 결과에 근거할 때, 수컷의 수태능은 이 약 투여로 인해 영향을 받았다.

랫드의 수컷 수태능에서, 고환 형태는 0.5mg/kg 및 그 이상에서 영향을 받았으며, 정자의 운동성, 정자수, 혈청 테스토스테론 수치는 치료적 노출 범위 내인 5mg/kg에서 감소하였으며, 이것은 수컷의 수태능 감소를 유발하였다. 이는 가역성을 보였다. 암컷의 수태능은 영향을 받지 않았으나, 에베로리무스는 태반을 통과하여 수태물에 독성을 나타냈다. 랫드에서, 에베로리무스는 치료적 수치 이하의 전신 노출에서 배자/태자 독성을 유발했다. 이는 사망률과 태자 체중 감소로 입증되었다. 골격근 변화와 기형 (예: 흉골열)의 발생률은 0.3mg/kg과 0.9mg/kg에서 증가하였다. 토끼에서, 배자독성은 후기 흡수에서의 증가가 명백하였다.

6. 과량투여시의 처치

1) 동물실험에서, 에베로리무스는 낮은 급성 독성 가능성을 보였다. 마우스 또는 랫드에서 2,000 mg/kg (한계시험)을 단회경구투여한 후 어떠한 치사율 또는 중증의 독성이 관찰되지 않았다.

2) 사람에서 과용량에 대해 보고된 경험은 매우 제한적이지만, 70mg까지 단회투여되었을 때 수용할 만한 급성 내약성을 나타낸 바가 있다.

3) 과량 투여시 모든 경우에 일반적인 지지요법이 적용되어야 한다.

7. 보관 및 취급상의 주의사항

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

2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

8. 기타

1) 에베로리무스의 전임상 안전성 프로파일은 마우스, 랫드, 미니피그, 원숭이와 토끼에서 평가되었다. 주요 대상 장기는 여러 종에서 수컷과 암컷의 생식 기관 (고환 관의 변성, 부고환 내 정자량 감소, 자궁 위축), 랫드와 마우스에서 폐 (폐포 대식세포 증가), 토끼에서 눈 (수정체 앞 융합선 혼탁)이었다. 랫드 (관상상피내 지방갈색소의 연령관련 악화, 수신증(水腎症)의 증가)와 마우스 (배후 병변의 악화)에서 경증의 신장 변화가 나타났다. 원숭이 또는 미니피그에서 신장 독성의 징조는 없었다.

2) 에베로리무스는 자연적으로 배후 질환 (랫드에서 만성 심근염, 원숭이 혈장 및 심장에서 콕사키 바이러스 감염, 미니피그 위장관에서 구포자충 감염, 마우스와 원숭이에서 피부 병변)을 악화시키는 것으로 보였다. 이러한 발견은 높은 조직 분포로 인해 치료적 노출 이하에서 발생한 랫드의 경우를 제외하면, 전반적으로 치료적 노출 또는 그 이상의 범위내의 전신적 노출에서 관찰되었다.

3) 적절한 유전독성 종말점을 포함한 유전독성 시험 결과, 염색체 이상 또는 변이원성의 증거는 나타나지 않았다. 에베로리무스를 2년까지 투여했을 때, 마우스와 랫드는 각각 예상되는 임상 노출도의 4.3배와 0.2배에 해당하는 최고 용량에서 어떠한 발암 잠재력도 나타내지 않았다. 끝.

안전성·유효성 검토요약 - 아피니토정2.5mg, 한국노바티스(주)

○ 관련규정 : 의약품등의 품목허가·신고·심사규정(식약청고시 제2010-81호, 2010.11.12.) 제2조제8호
[별표1] II. 자료제출의약품
2. 새로운 효능군 의약품
3. 유효성분의 함량만의 증감(단일제 → 단일제)
5. 새로운 용법·용량 의약품

의약품	자료 번호	기원및개발경위	구조결정물리화학적성질	안정성				독성								약리			임상		외국현황	국내현황
				가		나		단회	반복	유전	생식	발암	기타독성			효력	일반약리	ADME	임상	가교		
				1)	2)	1)	2)						국소	의존성	항원성면역							
	자료 범위	○	-	×	×	○	×	×	×	×	×	×	△	△	△	○	△	△	○	×	○	○
	자료 범위	○	-	×	×	○	×	※	×	×	×	×	△	×	×	○	※	※	○	×	○	○
	자료 범위	○	-	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	×	△	○	×	○	○
	제출 여부	○	-	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○

※ : 새로운 이성체 및 염류등인 경우에 제출하여야 하는 것

○ 제출자료 목록

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

가. 3. 안정성에 관한 자료

3.나. 제품의 안정성시험

3.나.1 장기보존시험자료(36개월), 가속시험자료(6개월)

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.가. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.가.1. 건강한 피험자에 에베로리무스 5mg 용량을 에베로리무스 정(5x1-mg) 그대로 또는 30mL 물에 현탁시킨 후 단회 투여하는 경우의 상대적 생체이용률을 연구하는 무작위, 공개 라벨, two-way 교차 시험

6.가.2. TSC (결절성 경화증)이 있는 거대세포 성상세포종 (giant cell astrocytomas) 환자에서 에베로리무스(RAD 001)의 치료

9. 기타

9.가. 비교용출시험자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 동 품목은 동규정 제7조제6호마목 “항암제 등과 같이 의약품 및 대상질병의 특성상 치료적 탐색 임상시험이 치료적 확증 임상시험과 임상시험의 형태 및 목적이 유사한 경우에는 치료적 확증임상시험을 종양반응률 등과 같은 대리결과변수를 이용한 임상시험으로 갈음할 수 있으며 장기 생존율 등의 최종 임상적 결과변수를 이용한 치료적 확증 임상시험자료 제출을 조건으로 할 수 있다.” 에 따라 검토하여, 추가되는 효능효과에 대한 3상 시험결과 제출을 허가조건으로 하고자 함

1. 1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 아피니토정 5mg 및 10mg은 진행성 신장세포암에 대한 치료제로 2009년 12월 24일에 국내에서 승인받았다. 또한, 미국에서는 2009년 3월 30일자로 승인받았다. 아피니토정의 승인 이후, 미국 FDA로부터 복약 순응도를 높이기 위한 2.5mg 추가 제형 개발을 권고받았다. 이에 노바티스는 2.5mg을 개발하여 추가 승인을 요청하였고, 2010년 7월 9일자로 미국 FDA로부터 승인받았다.
- 또한, 노바티스는 “결절성 경화증 (TS)과 관련된 뇌실막밑 거대세포 성상세포종 (SEGA)”의 새로운 적응증에 대한 개발도 진행하였으며, 이 새로운 적응증은 3세 이상의 환자를 대상으로 한다. 따라서, 2.5mg 정은 새로운 적응증, 특히 소아 환자에 필요한 제형이다.

1.2. 약리작용기전

- 라파마이신(mTOR) 억제제

2.

3. 3. 안정성에 관한 자료

3.2. 제품의 안정성시험

- 시험개요: 2.5mg, 5mg, 10mg 정제는 같은 혼합물을 타정하여 제조되며, 각 성분의 함량 비율은 일정하므로 브라케팅 디자인으로 2.5mg과 10mg에 대하여 시험을 수행하였다.
- 시험조건:

종류	시험조건	시험기간
장기보존	25℃/60%RH	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36개월
중간조건	30℃/75%RH	
가속	40℃/75%RH	0, 1, 3, 6개월
기타 조건	5℃/ambient -20℃/ambient	6개월
Photostability	3000, 50000, $1.2*10^6$ lux	
Freeze and thaw cycle test	-20℃/25℃ 28 days cycling	

- 시험결과: 시험기간동안 설정 기준에 적합함

4. 6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능·효과 : 결절성 경화증 (TS)과 관련된 뇌실막밑 거대세포 성상세포종 (SEGA) : 치료적 중재가 필요하지만 완치 목적의 수술적 절제술을 받을 수 없는 환자. 이 약의 유효성은 SEGA 부피의 변화에 근거하였다.
- 신청 용법·용량 :

[권장 용량] 이 약의 권장 시작용량은 아래 표와 같다.

체표면적 (BSA)	시작 용량
≤ 1.2 m^2	2.5 mg 1일 1회
1.3 m^2 ≤ BSA ≤ 2.1 m^2	5 mg 1일 1회
≥ 2.2 m^2	7.5 mg 1일 1회

에베로리무스의 최저 혈중 농도, 내약성, 개인별 반응 및 CYP3A4 유도 항간질약 등의 병용 투여 약물 변경에 따라 이 약의 용량 조정이 필요하고, 용량 조정은 2주 간격으로 할 수 있다.

SEGA 부피를 이 약의 투여 시작 약 3개월 후와 그 이후 정기적으로 평가하고, SEGA 부피 변화와 상응하는 최저 혈중 농도 및 내약성을 고려하여 용량을 조정한다. 반응은 최저 농도가 3 ng/mL 정도로 낮을 때 관찰되었고, 수용할 만한 유효성이 달성되면 추가적인 용량 증가는 필요하지 않다.

이 약은 3세 미만 또는 체표면적 0.58 m^2 미만 소아에서는 연구되지 않았다.

이 약의 SEGA에 대한 최적 치료 기간은 알려지지 않았다. (하략)

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
1. 건강한 피험자에 에베로리무스 5mg 용량을 에베로리무스 정(5x1-mg) 그대로 또는 30mL 물에 현탁시킨 후 단회 투여하는 경우의 상대적 생체이용률을 연구하는 무작위, 공개 라벨, two-way 교차시험 **[C2121]**				
1상	-건강한 성인 -40명	-에베로리무스 정제 1 mg -5mg을 그대로 또는 물에 현탁하여 투여 -단회 투여. wash-out 14일 후 교차시험	-정제 및 현탁액의 상대적 BA -안전성 및 내약성	-정제를 현탁하여 투여시 상대적 BA는 88% -두 군간에서 내약성은 좋으며 차이 없음
2. TSC (결절성 경화증)이 있는 거대세포 성상세포종 (giant cell astrocytomas) 환자에서 에베로리무스(RAD 001)의 치료 **[C2485]**				
2상	-TS (다발성 경화증) 진단 및 연쇄 SEGA (뇌실막밑 거대세포 성상세포종) 성장의 방사선학적 증거가 확인된 환자 -3세 이상 -28명	-에베로리무스 정제 2.5 mg, 5 mg -시작 용량 (3.0 mg/m^2/day)을 매일 혹은 격일로 투여하고, 내약성에 따라 최저 농도가 5~15 ng/mL 되도록 titration -6개월 이상	-6개월 시점에서 일차 SEGA 병변의 부피의 baseline 으로부터의 변화 -이상반응, 실험실검사	-SEGA 부피 변화: 임상적으로 의미있고 통계학적으로 유의한 감소가 나타남(감소의 중앙값: 0.80 cm^3, p<0.001) -AE: 기존에 확립된 에베로리무스의 안전성 프로파일과 유사함. 가장 흔한 AE는 구내염 및 감염

6.1.2. 검토의견

- 분산 조제의 근거자료로 1상 시험결과 제출(분산 조제 후 이화학적 안정성에 관한 자료 포함). 신청 적응

증에 대한 3상 시험은 진행 중이며, 제출된 2상 임상시험에서 신청 용법용량을 설정하게 된 사유서 제출

5. 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• 미국 허가: 최초(2009.3.30.)
Afinito 2.5mg 제형추가(2010.7.9.)
SEGA 효능추가(2010.10.29.)

6.

7. 8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

• 해당사항 없음

8. 9. 기타

• 미국 제출자료증명서 제출.

• 2.5mg 제제와 5mg, 10mg 제제와의 비교용출시험자료

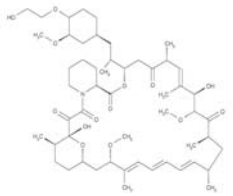
: 아피니토정 2.5mg은 복약 순응도를 높이기 위해 미국 FDA의 권고로 개발된 제형으로, 기 허가된 용법용량의 범위내에서 사용된다. 아피니토정 2.5mg의 원료약품및분량은 기 허가된 아피니토정 5mg, 10mg 과 비율적으로 동일하며, 동일한 제조방법 및 동일한 최종혼합물로 제조된다. 이에, [별표 1] 의약품의 종류 및 제출자료의 범위 [주4]에 근거하여, 비교용출시험자료로서 4. 독성시험자료, 5. 약리작용에 관한 자료, 6. 임상시험성적에 관한 자료를 갈음하고자 한다.

① 시험조건: 2.5mg정의 용출 양상을 5mg정 및 10mg정과 비교한 비교용출시험을 기시법의 용출시험 조건에서 실시하였으며, 시험액을 추가로 pH 4.5 및 pH 6.8 조건에서도 각각 시행하였다.

② 시험결과:

- 5mg정과 2.5mg 정의 비교에서, 모든 시험액에서의 용출시험 profile은 모두 15분 이내에 85% 이상에 도달하였다. 15분 후의 용출률이 85% 이상이었으므로, 유사성인자(f2)는 계산되지 않았으며, 용출이 유사한 것으로 판단하였다.
- 10mg 정과 2.5mg 정의 비교에서, 기시법의 시험액에서는 모두 빠른 용출양상이 나타났으므로, 유사성인자(f2)를 계산하지 않았으며, 유사한 것으로 판단하였다. pH 4.5와 pH 6.8 시험액에서는, 10mg 1정과 2.5mg 4정의 용출 양상 비교에서 유사성인자(f2)가 50 이상으로 나타났다. 끝.

의약품 기준 및 시험방법 심사결과

<table>
<tr><td>회 사</td><td>한국노바티스(주)</td><td>제품명</td><td>아피니토정2.5밀리그램</td></tr>
<tr><td>성분명</td><td>에베로리무스</td><td>제 형</td><td>정제</td></tr>
<tr><td>구분</td><td>■ 수입 □ 제조</td><td>분류번호</td><td>421</td></tr>
<tr><td>신 청</td><td colspan="3">□ 1) 신약
■ 2) 자료제출의약품*
□ 3) 기허가의약품과주성분의규격및분량제형이동일한의약품
□ 4) 기타
*1)과 3)항에 해당하지 않는 의약품으로 기허가의약품에 대해 새로운 제형, 주성분의 새로운 조성, 함량증감, 이성체 및 염류변경 등에 해당하는 의약품을 말한다.</td></tr>
<tr><td>제출자료</td><td colspan="3">
<table>
<tr><td rowspan="3">구분 \ 제출자료</td><td colspan="15">자 료 번 호</td></tr>
<tr><td>1</td><td colspan="14">2</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="8">가</td><td colspan="7">나</td></tr>
<tr><td></td><td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td><td>4)</td><td>5)</td><td>6)</td><td>7)</td><td>8)</td><td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td><td>4)</td><td>5)</td><td>6)</td><td>7)</td></tr>
<tr><td>유효성분의 함량증감,
새로운 용법 용량</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>자료범위</td><td>○</td><td>△</td><td>△</td><td>x</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>△</td><td>x</td><td>△</td><td>△</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>△</td><td>x</td></tr>
<tr><td>제출여부</td><td>○</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>x</td><td>x</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>x</td><td>x</td></tr>
<tr><td>비고</td><td colspan="15">회귀해제</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>주성분에 대한 정보</td><td colspan="3">
<table>
<tr><td>명칭</td><td>일반명</td><td>분자식</td><td>구조식</td></tr>
<tr><td>에베로리무스</td><td>Everolimus</td><td>$C_{53}H_{83}NO_{14}$</td><td></td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>주성분 시험항목</td><td colspan="3">■ 성상 ■ 확인시험
시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 ■ 중금속 ■ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약·시액
*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">제제 시험항목</td><td colspan="3">■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □기타)
순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) ■ 건조감량/수분
□ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약·시액
*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.</td></tr>
<tr><td colspan="3">제제시험
■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험
□ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
□ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험
□ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험
*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.</td></tr>
<tr><td>종합 검토의견</td><td colspan="3">시정적합</td></tr>
</table>

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등