의약품 품목허가 보고서

접수일자		2025. 2. 3.	접수번호	20240219725
신청구분		희귀의약품, 자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		암젠코리아유한회사		
제 품 명		루마크라스정240밀리그램(소토라십)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		소토라십(해당없음)		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1정(772.5밀리그램) 중 소토라십 240.0밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2026.2.10.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		-		
허가부서		의약품허가총괄과	허가담당자	신나예 주무관, 이인선 사무관, 김영주 과장
심사부서		종양항생약품과 약효동등성과 첨단의약품품질심사2과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 권준엽 주무관, 송현 연구관, 안미령 과장 (생동) 신보람 주무관, 이경신 연구관, 도원임 과장 (기시) 주무관, 연구관, 과장 (RMP) 김보라 심사원, 김지애 사무관, 최희정 과장
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	박지혜 심사원, 조경진 사무관, 김정연 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

이전에 적어도 한 번의 치료를 받은 적이 있는 KRAS G12C 변이 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암(NSCLC) 성인 환자의 치료. 이 약의 유효성은 반응률 및 반응기간에 근거하였으며, 치료적 확증 시험에서 생존기간의 개선을 입증한 자료는 없다.

○ 용법·용량

1. KRAS G12C 검사
이 약을 투여하는 경우 치료 시작 전에 충분히 검증된 신뢰성 있는 시험방법을 사용하여 KRAS G12C 변이 상태를 평가해야 한다.

2. 권장 용량
이 약은 1일 1회 960 mg(240mg 정제 4정 또는 120 mg 정제 8정) 용량으로 질병 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 경구 투여 한다.
이 약은 매일 일정한 시간에 식사와 상관없이 복용한다. 정제를 있는 그대로 삼킨다. 정제를 씹거나 부수거나 쪼개서 복용하지 않는다. 6시간 넘게 이 약의 복용을 누락한 경우, 그 다음 날 처방대로 다음 용량을 복용한다. 누락된 용량을 만회하기 위해 2회 용량을 동시 복용하지 않는다.
이 약 복용 후 구토한 경우 추가 용량을 복용하지 않는다. 그 다음 날 처방대로 다음 용량을 복용한다.

3. 환자가 정제를 삼킬 수 없는 경우
정제를 부수지 않고 실온의 물 120mL에 넣어 분산시킨다. 다른 용액은 사용하지 않는다. 정제가 작은 입자로 될 때까지 섞은 후(정제는 완전히 용해되지 않음) 즉시 또는 2시간 이내에 마신다. 혼합 용액의 성상은 옅은 노란색에서 밝은 노란색이다. 정제를 분산시킨 용액을 마신다. 분산된 용액의 정제 조각을 씹지 않는다. 물 120 mL을 추가하여 용기를 헹군 후 마신다. 혼합 용액을 즉시 마시지 못한 경우 혼합 용액을 다시 저어 정제를 분산시킨다.

4. 이상반응 발생 시 용량조절
이 약의 용량 감소 수준은 표 1에 요약되어 있다. 이상반응 발생 시 용량 조절은 표 2를 참조한다.
이상반응이 나타날 경우 최대 2회의 용량 감소가 허용된다. 환자가 1일 1회 240 mg의 최소 용량도 견딜 수 없는 경우 이 약을 중단한다.

표 1. 이상반응 발생 시 이 약의 권장 용량감소 수준

투여량 감량 수준	투여량
최초 용량 감소	480 mg(240mg 정제 2정 또는 120mg 4정) 1일 1회
2차 용량 감소	240 mg(240mg 정제 1정 또는 120mg 2정) 1일 1회

표 2. 이상반응 발생 시 이 약의 권장 용량 조절

약물이상반응	중증도[a]	용량 조절
간독성	증상이 있는 AST 또는 ALT > 3 x 및 최대 5 x ULN (또는 > 3 x 및 최대 5 x 베이스라인 (베이스라인이 비정상인 경우) 또는 AST 또는 ALT > 5 x ULN (또는 > 5 x 베이스라인 (베이스라인이 비정상인 경우))	• ≤ 3 x ULN 또는 ≤ 3 x 베이스라인(베이스라인이 비정상인 경우)으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. • 그 다음 낮은 용량 수준으로 이 약의 투여를 재개한다.
	AST 또는 ALT > 3 × ULN 및 총 빌리루빈 > 2 × ULN	• 다른 원인이 확인되지 않을 경우 이 약을 영구 중단한다. • 다른 원인이 확인될 경우 AST/ALT/빌리루빈이 베이스라인으로 회복될 때까지 이 약을 재개하지 않는다.
간질성 폐질환(ILD)/간질폐렴	모든 등급	• ILD/간질폐렴이 의심되는 경우 이 약의 투여를 중단한다. • ILD/간질폐렴이 확인될 경우 이 약을 영구 중단한다.
적절한 지지 요법(항구토제 포함)에도 불구하고 조절되지 않는 오심 또는 구토	3 ~ 4등급	• 1등급 이하 또는 베이스라인 등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. • 그 다음 낮은 용량 수준으로 이 약의 투여를 재개한다.
적절한 지지 요법(지사제 포함)에도 불구하고 조절되지 않는 설사	3 ~ 4등급	• 1등급 이하 또는 베이스라인 등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. • 그 다음 낮은 용량 수준으로 이 약의 투여를 재개한다.
기타 이상반응	3 ~ 4등급	• 1등급 이하 또는 베이스라인 등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. • 그 다음 낮은 용량 수준으로 이 약의 투여를 재개한다.

ALT = 알라닌 아미노전이효소; AST = 아스파테이트 아미노전이효소; ULN = 정상치 상한

[a] 등급은 미국국립암연구소 이상반응 표준용어기준(NCI CTCAE) 버전 5.0에 따라 정의됨

5. 제산제와 이 약의 병용투여

프로톤 펌프 억제제 및 H2 수용체 길항제와 이 약의 병용투여는 피한다. 제산제 치료를 피할 수 없는 경우 국소 작용 제산제 투여 4시간 전 또는 10시간 후에 이 약을 투여한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

간질성 폐질환(ILD)/간질폐렴

이 약은 치명적일 수 있는 간질성 폐질환/간질폐렴을 유발할 수 있다.

이 약 960 mg을 단독 요법으로 투여 받은 비소세포폐암(NSCLC) 환자의 통합 안전성 모집단 중 2.2%의 환자에서 간질성 폐질환/간질폐렴이 발생했으며, 이 중 1.1%는 3등급 이상이었고, 한 건의 사례는 치명적이었다. 간질성 폐질환/간질폐렴의 최초 발생까지 시간의 중앙값은 8.6주였다(범위: 2.1 ~ 36.7주). 이 약은 이 약을 투여 받은 환자의 1.3%에서 간질성 폐질환/간질폐렴으로 인해 투여가 영구 중단되었다. 간질성 폐질환/간질폐렴을 시사하는 새로운 또는 악화 중인 폐 증상(예: 호흡곤란, 기침, 발열)이 있는지 환자를 모니터링한다. 간질성 폐질환/간질폐렴이 의심되는 환자는 즉시 이 약의 투여를 중단하고 간질성 폐질환/간질폐렴의 다른 잠재적인 원인이 식별되지 않으면 이 약을 영구 중단한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 기타 구성성분에 대한 과민반응이 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. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

간독성

이 약은 약인성 간손상 및 간염으로 이어질 수 있는 간독성 및 ALT 또는 AST 상승을 유발할 수 있다.

이 약 960 mg을 단독 요법으로 투여 받은 NSCLC 환자의 통합 안전성 모집단 중 27%의 환자에서 간독성이 발생했고, 이 중 16%는 3등급 이상이었다 용량 조절이 필요한 간독성 환자 중 64%는 코르티코스테로이드 투여가 필요했다.

이 약 960 mg을 단독 요법으로 투여 받은 NSCLC 환자의 통합 안전성 모집단 중 이 약을 투여 받은 17%의 환자에서 알라닌 아미노전이효소(ALT)/아스파테이트 아미노전이효소(AST)가 상승했으며, 이 중 9%는 3등급 이상이었다. ALT/AST 상승의 최초 발생까지 시간의 중앙값은 6.3주였다(범위: 0.4 ~ 42주). 투여 중지 또는 감량으로 이어진 ALT/AST 상승은 이 약을 투여 받은 환자의 9%에서 발생했다. 이 약은 ALT/AST 상승으로 인해 2.7%의 환자에서 투여가 영구 중단되었다. 약인성 간손상은 1.6%(모든 등급)에서 발생했으며, 이 중 1.3%는 3등급 이상이었다.

이 약 960 mg을 단독 요법으로 투여 받은 NSCLC 환자의 통합 안전성 모집단 중 이 약의 투여를 시작하기 전에 최근(≤ 3개월) 면역요법을 받은 총 40%의 환자에서 간독성 사례가 발생했다. 간독성 사례는 면역요법의 마지막 투여 후 3개월이 경과하여 이 약의 투여를 시작한 18%의 환자와 면역요법을 받아본 적이 없는 17%의 환자에서 관찰되었다. 이전 면역요법 후 경과 시간에 관계없이 간독성 사례의 94%는 코르티코스테로이드 투여를 포함하거나 포함하지 않는 이 약의 용량 조절로 개선되거나 해소되었다.

이 약의 투여를 시작하기 전, 처음 3개월 치료 기간 동안에는 3주마다, 그 이후부터는 매월 또는 임상적 징후가 있을 때 간기능 검사 결과(ALT, AST, 알칼리 인산분해효소 및 총 빌리루빈)를 모니터링하고 아미노전이효소 및/또는 빌리루빈 상승이 나타나는 환자는 검사를 더 자주 실시한다. 이상반응의 중증도에 따라 이 약을 투여 중단, 용량 감소 또는 영구 중단한다. 간독성 관리를 위해 전신 코르티코스테로이드 투여를 고려한다.

4. 이상반응

1) 이 약의 안전성은 CodeBreaK 100에서 KRAS G12C 변이 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암(NSCLC) 환자의 하위 그룹에서 평가되었다. 환자는 질병 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 이 약 960 mg을 1일 1회 경구 투여 받았다(n = 204). 이 약을 투여 받은 환자 중 39%는 6개월 이상 노출되었고 3%는 1년 넘게 노출되었다.

이 약을 투여 받은 환자의 연령 중앙값은 66세(범위: 37 ~ 86세)였고, 이 중 55%는 여성, 80%는 백인, 15%는 아시안, 3%는 흑인이었다.

중대한 이상반응은 이 약으로 치료받은 환자의 50%에서 발생했다. 2% 이상의 환자에서 발생한 중대한 이상반응은 폐렴(8%), 간독성(3.4%) 및 설사(2%)였다. 치명적 이상반응은 호흡부전(0.8%), 간질폐렴(0.4%), 심정지(0.4%), 심부전(0.4%), 위궤양(0.4%) 및 폐렴(0.4%)으로 인한 것이었으며 이 약을 투여 받은 환자의 3.4%에서 발생했다.

이상반응으로 인한 이 약의 영구 중단은 환자의 9%에서 발생했다. 2% 이상의 환자에서 이 약의 영구 중단으로 이어진 이상반응에는 간독성(4.9%)이 포함된다.

이상반응으로 인한 이 약의 투여 중지는 환자의 34%에서 발생했다. 용량 감소로 이어진 이상반응(≥ 2%)은 간독성(11%), 설사(8%), 근골격 통증(3.9%), 오심(2.9%) 및 폐렴(2.5%)이었다.

이상반응으로 인한 이 약의 용량 감소는 환자의 5%에서 발생했다. 2% 넘는 환자에서 용량 감소로 이어진 이상반응에는 ALT 상승(2.9%) 및 AST 상승(2.5%)이 포함된다.

가장 흔한 이상반응(≥ 20%)은 설사, 근골격 통증, 오심, 피로, 간독성 및 기침이었다. 가장 흔한 검사 결과 이상(≥ 25%)은 림프구 감소, 헤모글로빈 감소, 아스파테이트 아미노전이효소 상승, 알라닌 아미노전이효소 상승, 칼슘 감소, 알칼리 인산분해효소 상승, 요단백 상승 및 나트륨 감소였다.

표 3에는 CodeBreaK 100에서 관찰된 흔한 이상반응이 요약되어 있다.

표 3. CodeBreaK 100에서 이 약을 투여 받은 KRAS G12C 변이 NSCLC 환자에서 발생한 이상반응(≥ 10%)*

이상반응	이약 N=204	
	모든 등급(%)	3~4등급(%)
위장관 장애		
설사	42	5
오심	26	1
구토	17	1.5
변비	16	0.5
복통[a]	15	1.0
간담도 질환		
간독성[b]	25	12
호흡기		
기침[c]	20	1.5
호흡곤란[d]	16	2.9
근골격 및 결합조직 질환		
근골격 통증[e]	35	8
관절통	12	1.0
전신장애 및 투여부위 상태		
피로[f]	26	2.0
부종[g]	15	0
대사 및 영양 장애		
식욕 감소	13	1.0
감염 및 기생충 감염		
폐렴[h]	12	7
피부 및 피하 조직 질환		
발진[i]	12	0

* 등급은 NCI CTCAE 버전 5.0에 따라 정의됨

a 복통은 복통, 상부 복통 및 하부 복통 포함

b 간독성은 알라닌 아미노전이효소 상승, 아스파테이트 아미노전이효소 상승, 혈중 빌리루빈 상승, 약인성 간손상, 간염, 아미노전이효소 이상 및 아미노전이효소 상승 포함
c 기침은 기침, 객담 동반 기침 및 상기도 기침 증후군 포함
d 호흡곤란은 호흡곤란 및 운동호흡곤란 포함
e 근골격 통증은 요통, 뼈 통증, 근골격 흉통, 근골격 불편감, 근골격 통증, 근육통, 목 통증, 비심인성 흉통 및 사지 통증 포함
f 피로는 피로 및 무력증 포함
g 부종은 전신 부종, 국소 부종, 부종, 말초 부종, 안와 주위 부종 및 고환 부종 포함
h 폐렴은 폐렴, 흡인성 폐렴, 세균성 폐렴 및 포도상구균성 폐렴 포함
i 발진은 피부염, 여드름양 피부염, 발진, 반구진 발진 및 농포성 발진 포함
표 4에서는 CodeBreaK 100에서 관찰된 검사 결과 이상을 선별하여 요약하였다.
표 4. CodeBreaK 100에서 이 약을 투여 받은 KRAS G12C 변이 NSCLC 환자에서 베이스라인 대비 악화를 보인 선별된 검사 결과 이상(≥ 20%)

검사 결과 이상	이약 N=204	
	1~4등급 (%)	3~4등급 (%)
화학		
아스파테이트 아미노전이효소 상승	39	9
알라닌 아미노전이효소 상승	38	11
칼슘 감소	35	0
알칼리 인산분해효소 상승	33	2.5
요단백 상승	29	3.9
나트륨 감소	28	1.0
알부민 감소	22	0.5
혈액학		
림프구 감소	48	2
헤모글로빈 감소	43	0.5
활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 증가	23	1.5

* N = 관심 매개변수에 대한 시험 중 평가를 최소 1회 이상 받은 환자 수

2) 다음 이상반응은 CodeBreak 100과 CodeBreak 200에서 나타났다. 흔하게 저칼륨혈증이 발생하였고, 흔하지 않게 신장애, 신부전, 만성신장질환 및 급성신장손상이 발생하였다.

5. 일반적 주의

이 약을 투여할 환자 선택 시 KRAS G12C 변이 비소세포폐암 진단이 필요하다. KRAS G12C 변이 비소세포폐암의 평가는 이러한 기술의 사용이 능숙한 실험실에서 수행해야 한다.
임상시험(CodeBreak 100)에서는 KRAS G12C 변이 비소세포폐암을 진단하기 위해 Qiagen사의 therascreen® KRAS RGQ PCR을 사용하였다.

6. 약물 간 상호작용

1) 제산제
소토라십의 용해도는 pH에 의존적이다. 제산제와 이 약의 병용투여는 소토라십의 혈장 농도를 감소시키며 소토라십의 유효성을 저하시킬 수 있다. 프로톤 펌프 억제제, H2 수용체 길항제 및 국소 작용 제산제와 이 약의 병용투여는 피한다. 제산제 병용투여를 피할 수 없는 경우 국소 작용 제산제 투여 4시간 전 또는 10시간 후에 이 약을 투여한다.
2) 강력한 CYP3A4 유도제
소토라십은 CYP3A4 기질이다. 강력한 CYP3A4 유도제와 이 약의 병용투여는 소토라십의 혈장 농도를 감소시키며 소토라십의 유효성을 저하시킬 수 있다. 강력한 CYP3A4 유도제와 이 약의 병용투여

는 피한다.
3) CYP3A4 기질
소토라십은 CYP3A4 유도제이다. CYP3A4 기질과 이 약의 병용투여는 기질의 혈장 농도를 감소시키며 기질의 유효성을 저하시킬 수 있다. 소량의 농도 변화로도 기질의 치료 실패로 이어질 수 있기 때문에 민감한 CYP3A4 기질과 이 약의 병용투여는 피한다. 병용투여를 피할 수 없는 경우 해당 제품 허가사항에 따라 민감한 CYP3A4 기질의 용량을 증가한다.
4) P 당단백(P-gp) 기질
소토라십은 P-gp 저해제이다. P-gp 기질과 이 약의 병용투여는 기질의 혈장 농도를 증가시키며 기질의 이상반응을 증가시킬 수 있다. 소량의 농도 변화로도 중증 독성으로 이어질 수 있기 때문에 P-gp 기질과 이 약의 병용투여는 피한다. 병용투여를 피할 수 없는 경우 해당 제품 허가사항에 따라 P-gp 기질의 용량을 감소한다.
5) 유방암내성단백질(Breast Cancer Resistance Protein, BCRP) 기질
소토라십은 BCRP 저해제이다. BCRP 기질과 이 약의 병용투여는 기질의 혈장 농도를 증가시키며 기질의 이상반응을 증가시킬 수 있다. 이 약과 병용투여시, BCRP 기질의 이상반응을 관찰하며, 해당 제품 허가사항에 따라 BCRP 기질의 용량을 감소한다.

7. 임부, 수유부, 소아, 및 고령자에 대한 투여
1) 임부
임부를 대상으로 이 약을 사용한 데이터는 없다. 랫드와 토끼의 배아 태아 발달 시험에서 경구 소토라십은 960 mg 임상 용량에서 인체 노출의 최대 4.6배 노출 시 발달 상의 이상반응 또는 배아 치사를 유발하지 않았다.
2) 수유부
사람의 모유에서의 소토라십 또는 이 약 대사물의 존재 여부, 수유 받은 영아에의 영향 또는 모유 생성에 대한 영향과 관련된 정보는 없다. 수유 받는 영아에게 중대한 이상반응이 나타날 수 있는 잠재적인 위험성으로 인해 이 약 투여 기간 동안과 마지막 투여 후 1주일간은 수유하지 않는 것이 권고된다.
3) 소아에 대한 투여
소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 효과는 입증되지 않았다.
4) 고령자에 대한 투여
CodeBreaK 100에서 이 약 960 mg을 1일 1회 경구 투여 받은 모든 종양 유형의 환자 357명 중 46%는 65세 이상, 10%는 75세 이상이었다. 고령자와 젊은 환자들 간 안전성 또는 효과에 대한 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.

8. 신장애 환자에 대한 투여
경증 및 중등증의 신장애(추정 사구체 여과율(eGFR): ≥30mL/min/1.73m^2)환자에서 임상적으로 유의한 약동학적 차이는 없었다. 중증의 신장애(eGFR <30mL/min/1.73m^2) 환자에 대해서는 연구되지 않았다.

9. 간장애 환자에 대한 투여
경증 또는 중등증 간장애(Child Pugh A 또는 B) 환자에 대한 용량 조절은 권장되지 않는다.
중증 간장애(Child-Pugh C) 환자에 대한 이 약의 안전성은 확인되지 않았다.간독성을 포함한 이상반응 위험이 증가하기 때문에 간장애 환자에서 소토라십을 투여할 경우 이상반응을 더 자주 모니터링해야 한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주

의한다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

작용기전

소토라십은 RAS GTPase 계열인 KRAS의 종양 제한적이고 변이 발암성 형태인 KRAS G12C의 억제제이다. 소토라십은 KRAS G12C의 고유한 시스테인에 비가역적인 공유 결합을 형성하여, 단백질을 비활성 상태로 잠가 야생형 KRAS에는 영향을 주지 않으면서 하향 신호 전달을 차단한다. 소토라십은 KRAS G12C 종양 세포주에서만 KRAS 신호 전달을 차단하고, 세포 성장을 억제하였으며, 세포자멸사를 촉진하였다. 소토라십은 체외 및 체내 시험에서 감지 가능한 비표적 활성을 최소화하면서 KRAS G12C를 억제하였다. 쥐 종양 이종 이식 모델에서 소토라십 치료는 종양 관해 및 생존 연장으로 이어졌으며, KRAS G12C 모델의 항종양 면역과 연관성이 있었다.

심장 전기생리학

권장 용량에서 이 약은 QTc 간격 평균값의 큰 폭의 증가(>20 msec)를 유발하지 않는다.

2) 약동학적 정보

소토라십의 약동학은 건강한 시험대상자와 NSCLC 포함 KRAS G12C 변이 고형 종양을 가진 환자를 대상으로 특성화되었다. 소토라십은 정상 상태의 전체 용량 범위에서 전신 노출(즉, AUC0-24h 및 Cmax)과 유사한 1일 1회 180 mg ~ 960 mg의 용량 범위(권장 용량의 0.19 ~ 1배)에서 비선형, 시간 종속적 약동학을 보였다. 소토라십 전신 노출은 공복 상태에서 필름코팅정과 물에 분산된 필름코팅정 간에 유사하였다. 소토라십의 혈장 농도는 22일 내에 정상 상태에 도달하였다. 이 약의 반복 투여 후 축적은 관찰되지 않았으며 평균 축적비는 0.56이었다(변동 계수(CV): 59%).

흡수

소토라십의 최고 혈중농도까지 시간 중앙값은 1시간이다.

음식물의 영향

환자에게 이 약 960 mg을 고지방 고칼로리 식사(약 800 ~ 1000 칼로리를 포함하며 단백질, 탄수화물 및 지방에서 각각 150, 250 및 500 ~ 600 칼로리 제공)와 함께 투여할 경우 공복 상태에서의 투여와 비교하여 소토라십 AUC0-24h가 25% 증가하였다.

분포

정상 상태에서 소토라십의 평균 분포 용적(Vd)은 211 L(CV: 135%)이다. 체외 시험에서 소토라십의 혈장 단백질 결합률은 89%이다.

제거

소토라십 평균 말단 소실 반감기는 5시간이다(표준 편차(SD): 2). 이 약의 960 mg 1일 1회 복용 시 소토라십 정상 상태 겉보기 청소율은 26.2 L/hr이다(CV: 76%).

대사

소토라십의 주 대사 경로는 비효소 포합 및 CYP3A를 통한 산화적 대사이다.

배설

방사성표지 소토라십을 단일 용량으로 투여한 후 용량의 74%(53%는 변화 없음)는 대변으로 회수되었고 6%(1%는 변화 없음)는 소변으로 회수되었다.

특수 집단

집단 약동학 분석 결과, 연령, 성별, 인종, 체중, 투여된 치료요법, ECOG 전신수행상태, 혈청 알부민, 경증 신장애(CrCL ≥ 60 mL/min) 또는 경증 간장애(AST 또는 ALT <2.5×정상상한치(ULN) 또는 총 빌리루빈 <1.5×정상상한치(ULN))에 기반하는 임상적으로 유의미한 소토라십의 약동학적 차이는 관찰되지 않았다.

간장애 환자

이 약 960 mg을 단일 용량으로 투여한 후 정상적인 간 기능을 가진 시험대상자와 비교하였을 때, 소토라십의 평균 AUC는 중등증 간장애(Child-Pugh B) 시험대상자에서 25% 감소하였으며 중증 간장애

(Child-Pugh C) 시험대상자에서 4% 증가하였다.
약물 상호작용 시험
임상시험
제산제: 음식을 섭취한 상태에서 반복 용량의 오메프라졸(프로톤 펌프 억제제)과 이 약 단일 용량 병용투여 시 소토라십의 Cmax는 65%, AUC는 57% 감소하였고, 공복 상태에서는 소토라십의 Cmax는 57%, AUC는 42% 감소하였다. 음식을 섭취한 상태에서 이 약 단일 용량 투여 10시간 전 및 2시간 후 단일 용량의 파모티딘(H2 수용체 길항제)의 병용투여 시 소토라십의 Cmax는 35%, AUC는 38% 감소하였다.
강력한 CYP3A4 유도제: 반복 용량의 리팜핀(강력한 CYP3A4 유도제)과 이 약 단일 용량 병용투여 시 소토라십의 Cmax는 35%, AUC는 51% 감소하였다.
기타 약물: 이트라코나졸(강력한 CYP3A4 및 P-gp 억제제), 단일 용량의 리팜핀(OATP1B1/1B3 억제제) 또는 메트포르민(MATE1/MATE2 K 기질)과 이 약의 병용투여 후 소토라십 노출에 대한 임상적으로 유의미한 영향은 관찰되지 않았다.
CYP3A4 기질: 미다졸람(민감한 CYP3A4 기질)과 이 약의 병용투여 시 미다졸람의 Cmax는 48%, AUC는 53% 감소하였다.
P-gp 기질: 디곡신(P-gp 기질)과 이 약의 병용투여 시 디곡신의 Cmax는 91%, AUC는 21% 증가하였다.
MATE1/MATE2 K 기질: 이 약과 병용투여 후 메트포르민(MATE1/MATE2 K 기질)의 노출에 대한 임상적으로 유의미한 영향은 관찰되지 않았다.
BCRP 기질: 이 약과 로수바스타틴 (BCRP 기질)의 병용투여 시 로수바스타틴의 Cmax는 70%, AUC는 34% 증가하였다.
체외 시험
사이토크롬 P450 (CYP) 효소: 소토라십은 CYP2C8, CYP2C9 및 CYP2B6을 유도할 수 있다.
소토라십은 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 또는 CYP2D6을 억제하지 않는다.
3) 임상시험 정보
이 약의 유효성은 단일군, 공개, 다기관 임상시험(CodeBreaK 100)에 등록한 환자의 하위 그룹에서 입증되었다. 적격한 환자는 면역관문 억제제 및/또는 백금 기반 화학요법 투여 후 질병 진행, Eastern Cooperative Oncology Group 활동상태(ECOG PS) 0 또는 1, 고형 종양 반응 평가 기준(RECIST v1.1)에 따라 정의되는 최소한 1개 이상의 측정 가능한 병소 등이 포함된 국소 진행성 또는 전이성 KRAS G12C 변이 NSCLC를 가지고 있어야 했다.
모든 환자는 중앙 검사실에서 Qiagen therascreen® KRAS RGQ PCR 키트를 사용하여 전향적으로 종양 조직 검체에서 KRAS G12C 변이형 NSCLC 식별이 요구되었다. 등록 시험대상자 총 126명 중 2명(2%)의 환자가 베이스라인에서 방사선영상을 통해 측정가능한 병소의 부재로 인해 유효성 평가가 불가능하였다. 종양 조직에서 KRAS G12C 변이를 가진 것으로 확인된 124명의 환자 중 112명 환자의 혈장 검체를 Guardant360® CDx를 사용하여 후향적으로 검사하였다. 112명 중 78명의 환자(70%)가 혈장 검체에서 KRAS G12C 변이를 가진 것으로 식별되었고, 112명 중 31명의 환자(28%)는 혈장 검체에서 KRAS G12C 변이가 없는 것으로 식별되었으며, 112명 중 3명의 환자(2%)는 Guardant360® CDx 검사 실패로 인해 평가할 수 없었다.
총 124명의 환자가 베이스라인에서 RECIST v1.1에 따라 눈가림된 독립적 중앙 검토 위원회(BICR)에 의해 평가된 최소한 하나의 측정 가능한 병소를 가지고 있었고, 질병 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 이 약 960 mg을 1일 1회 경구 투여받았다. 주요 유효성 결과는 RECIST v1.1에 따라 BICR에서 평가되는 객관적 반응률(ORR) 및 반응 기간(DOR)을 통해 측정되었다.
시험 모집단의 베이스라인 인구학적 정보 및 질병 특성으로 연령 중앙값은 64세(범위: 37 ~ 80세)였고, 이 중 48%는 65세 이상, 8%는 75세 이상, 50%는 여성, 82%는 백인, 15%는 아시안, 2%는 흑인, 70%는 ECOG PS 1이었으며, 96%는 IV기 질병 보유자, 99%는 비편평세포암 병력 보유자였고, 81%는 과거 흡연자, 12%는 현재 흡연자, 5%는 비흡연자였다. 모든 환자는 이전에 최소한 1차례 이상의 전

이성 NSCLC 치료를 위한 전신 요법을 받았고, 이 중 43%는 이전에 1회, 35%는 2회, 23%는 3회의 요법을 받았다. 91%는 이전에 항 PD-1/PD-L1 면역요법을 받았고, 90%는 이전에 백금 기반 항암요법, 81%는 백금 기반 항암요법과 항 PD-1/PD-L1 요법을 둘 다 받았다. 흉곽외 전이가 확인된 부위는 48%가 뼈, 21%가 뇌, 21%가 간이었다.
유효성 평가 결과는 표 5에 요약되어 있다.
표 5. CodeBreaK 100에서 이 약을 투여 받은 KRAS G12C 변이 NSCLC 환자에 대한 유효성 평가 결과

유효성 매개변수	이 약 N=124
객관적 반응률(ORR)(95% CI)[a]	36(28, 45)
완전 반응률, %	2
부분 반응률, %	35
반응 기간(DOR)[a]	
중앙값[b], 개월(범위)	10.0(1.3+, 11.1)
기간이 6개월 이상인 환자[c], %	58%

CI = 신뢰 구간
a 눈가림된 독립적 중앙 검토 위원회(BICR)에서 평가됨
b Kaplan-Meier 방법을 사용하여 추정됨
c 지표 시간 이상 반응 기간 동안 관찰된 환자 비율
4) 독성시험 정보
(1) 발암성 및 유전독성
소토라십을 사용한 발암성 시험은 수행되지 않았다.
소토라십은 체외 세균 돌연변이유발성(Ames) 시험에서 돌연변이를 유발하지 않았으며, 체내 랫드 소핵 및 코멧 시험에서 유전독성이 나타나지 않았다.
(2) 생식 발달 독성
소토라십을 사용한 수태능/초기 배아 발생 시험은 수행되지 않았다. 개와 랫드 대상으로 수행된 일반 독성 시험에서 암컷 및 수컷 생식기에 대한 부정적 영향은 나타나지 않았다.
랫드의 배아 태아 발달 시험에서 임신한 랫드의 기관 발생 기간 중 소토라십의 1일 1회 경구 투여는 540 mg/kg 용량 수준[960 mg의 임상 용량에서 곡선하 면적(AUC)에 근거한 인체 노출의 약 4.6배]에서 모독성을 유발했다. 소토라십은 최대 540 mg/kg 용량에서 발달상의 부정적 영향을 유발하지 않았으며 배아 태아 생존에도 영향을 미치지 않았다.
토끼의 배아 태아 발달 시험에서 기관 발생 기간 중 소토라십의 1일 1회 경구 투여는 100 mg/kg 용량 수준(960 mg의 임상 용량에서 AUC에 근거한 인체 노출의 약 2.6배)에서 태아의 체중 저하와 골화된 중수골 개수 감소를 유발했다. 이는 투약 기간 중 체중 증가 감소 및 음식 섭취 감소를 포함한 모독성과 연관성이 있었다. 소토라십은 최대 100 mg/kg 용량에서 발달상의 부정적 영향을 유발하지 않았으며 배아 태아 생존에도 영향을 미치지 않았다.
(3) 일반 독성
랫드를 대상으로 960 mg의 임상 용량에서 인체 AUC의 약 0.5배 이상의 노출을 유발하는 용량에서 최소 수준에서 현저한 수준의 조직학적 요세관 퇴행/괴사를 포함하는 신독성 및 신장 무게, 요소 질소, 크레아티닌 및 신장 요세관 손상의 비뇨기 바이오마커 증가가 나타났다. 인체와 비교하여 랫드의 신장에서 시스테인 S 포합 β 분해효소 경로 대사의 증가로 인해 랫드가 인간에 비해 황 추정물 함유 대사물의 국소적 형성 때문에 신독성에 더욱 취약해질 수 있다.
개를 대상으로 한 3개월 간의 독성 시험에서 960 mg의 임상 용량에서 AUC에 근거한 인체 노출의 약 0.4배 노출 시 소토라십은 간에서 소엽중심성 간세포 비대, 뇌하수체에서 호염기구의 비대 및 갑상선에서 현저한 수준의 여포세포 위축, 중등도에서 현저한 수준의 콜로이드 고갈 및 여포세포 비대 등의 소견을 유발했다. 이러한 소견은 간세포 효소 유도 및 후속적인 갑상선 호르몬 수치 감소(즉,

이차성 갑상선기능저하증)에 대한 적응 반응으로 인한 것일 수 있다. 개의 갑상선 수치를 측정하지는 않았지만 갑상선 호르몬 대사에 관여하는 것으로 알려진 이인산 유리딘 글루쿠론산전이효소의 유도가 체외 개 간세포 시험에서 확인되었다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온 보관 (1~30° C), 제조일로부터 36개월

○ 제조원

수입(수입자), 암젠코리아유한회사, 대한민국, 서울특별시 중구 을지로5길 19 20층
전공정위탁제조(제조의뢰자), Amgen Inc., 미국, One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA 91320, USA
전공정위탁제조(제조자), Patheon Inc., 캐나다, 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, L5N 7K9, Canada

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(위해성 관리계획)** 의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조의2제1항제2호 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ '의약품 등의 개발 계획에 관한 자료' 사전검토 (접수번호 20230186236)

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료
신청일자	2025.2.3.	-	-	-	-
보완요청 일자	2025.6.10.	2025.6.10.	2025.6.10.	-	2025.4.9.
보완접수 일자	2025.12.10.	2025.12.10.	2025.12.10.	-	2025.12.8.
최종처리 일자	2026.2.10.	2026.1.6.	2026.2.6.	2025.4.4.	2025.12.10.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

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

Ⅱ. 자료제출의약품, , 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(단일제→단일제)

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																		
	1	2																3				4						5			6		7	8	비고
		가								나								가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	1)	2)														
Ⅱ. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(단일제→단일제)	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△		X	X	○	X	※	x	x	x	x	△	○	※	※	○	x	○	○	주3,4
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		X	X	○	○	x	x	x	x	x	x	○	x	x	○	x	○	○	
면제여부: 약리작용에 관한 자료는 동 규정 제28조제1항에 따라 임상시험자료로 갈음																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 동 건은 이전에 적어도 1회 이상 치료를 받은 적이 있는 KRAS G12C 변이, 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암(NSCLC) 성인 환자의 치료제로서 국내 기허가된 '루마크라스정120밀리그램(소토라십)'에 대한 함량 증감(단일제→단일제) 자료제출의약품의 수입품목 허가신청 민원임
  - 기허가 품목인 '루마크라스정120밀리그램(소토라십)'은 단위제형당 주성분 '소토라십'이 120mg 포함되어 있음. 치료 용량인 1일 1회, 960mg을 고려하면 총 8정을 복용해야 하므로 복약 편의성 및 순응도를 높이기 위한 고함량 제제(240mg)를 개발하였음
- 치료용량(960mg)에서 기허가 품목(120mg)과 미국 허가 고함량 품목(320mg)의 생물학적동등성을 입증하였으며, 신청품목인 240mg 제제는 원료약품 및 분량이 비율적으로 동일한 320mg 제제와 비교용출시험자료로 동등성을 입증하였음
  - 건강한 자원자 대상 약동학 시험(#20210093) 결과, 기허가 정제로서 동 품목의 치료 용량인 960mg에서 국내 기허가 품목(120mg 8정, 공복)과 미국에서 품목허가된 고함량 품목(320mg, 3정, 공복)은 약동학적으로 유사한 결과가 관찰되었음 ([redacted]. 식이영향에 대한 평가 결과, 고지방 식이 후 약물의 노출도가 [redacted] 상승하는 경향이 관찰되었으나, 임상적으로 의미있는 수준의 변화는 아닌 것으로 판단됨. 안전성 평가 결과, 총 17명(11.7%)이 이상사례를 보고하였으나, 대부분은 1등급에 해당하였으며 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았고 모든 이상사례는 연구 종료 시점에 해소되었음
  - 320mg 제제와 신청 품목(240mg) 간의 제제학적 동등성을 입증하기 위한 자료(비교용출시험)가 추가로 제출되었으며, 시험약과 대조약의 용출은 동등하였음

[약어 및 정의]

- KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, 커스틴 쥐 육종 바이러스 종양유전자 상동체
- KRAS G12C: G12C(12번째 아미노산이 글리신에서 시스테인으로 치환) 돌연변이를 가진 KRAS 단백질
- *KRAS p.G12C* : 단백질 수준에서 G12C 돌연변이를 초래하는 돌연변이를 가진 *KRAS* DNA

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 루마크라스정240밀리그램(소토라십)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): (421) 항악성종양제
- 약리작용 기전: G12C 치환 KRAS 단백질에 선택적으로 결합하는 저분자 억제제

1.2. 기원 및 개발경위

- 동 건은 이전에 적어도 1회 이상 치료를 받은 적이 있는 KRAS G12C 변이, 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암(NSCLC) 성인 환자의 치료제로서 국내 기허가된 '루마크라스정120밀리그램(소토라십)' (2022. 2. 14. 품목허가)에 대한 함량 증감(단일제→단일제) 자료제출의약품의 수입품목 허가신청 민원임
  - 기허가 품목의 경우 단위제형 당 주성분 '소토라십'이 120mg 포함되어 있음. 치료용량인 1일 1회, 960mg을 고려하면 총 8정을 복용해야 하므로 복약 편이성 및 순응도를 높이기 위한 고함량 제제를 개발하였음

- 미국에서는 고함량 제제로서 단위제형 당 320mg을 포함하는 제제를 최초로 도입하였으며(2023. 1. 20.), 이후 전세계 공통의 고함량 제제로 단위제형 당 240mg을 포함하는 동 품목을 개발하였음(미국, 유럽 등 240mg 제제 품목허가)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 비소세포폐암(Non-small cell lung cancer, NCSLC)
  - 비소세포폐암은 가장 흔한 유형의 폐암으로 전체 폐암 중 80% 이상에 해당함. 비소세포폐암은 조직학적 아형(선암종, 편평세포 암종 및 대세포 암종)과 유전체 변이의 존재 여부에 따라 분류됨
  - NSCLC를 유발하는 원종양유전자(proto-oncogene) 변이 중 *KRAS* 변이의 발생률이 가장 높으며, *KRAS p.G12C* 변이의 발생률은 서구 지역의 경우 약 13%, 아시아의 경우 약 3%으로 알려져 있음
- *KRAS p.G12C* 변이
  - KRAS는 GTP에 의해 활성이 조절되는 GTPase(구아노신 삼인산분해효소)이며, 코돈 12에서 빈번하게 돌연변이가 발생함. *KRAS p.G12C* 변이는 KRAS의 12번째 아미노산인 글리신이 시스테인으로 치환되는 변이로, 구조 변화에 의해 KRAS에 의한 GTP 가수분해가 감소하여 GTP-결합 활성 KRAS가 축적되고 조절되지 않는 세포 증식을 유도하여 종양을 유발함
- 국소 진행성 또는 전이성 *KRAS p.G12C* 변이 NSCLC의 1차 치료 후 진행한 경우 KRAS G12C 억제제로 치료하며, 국내 허가된 KRAS G12C 억제제는 소토라십임

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당없음

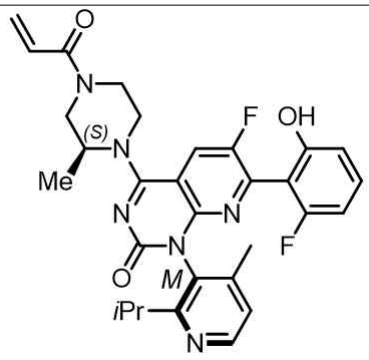
1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 의약품등 사전검토(20230186236(접수일자 2023. 11. 9.))

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

일반명	분자식	구조식
소토라십	$C_{30}H_{30}F_2N_6O_3$ (560.6 g/mol)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 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*

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) ■ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 ■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30℃/65% RH	Alu/Alu 블리스터	기준에 적합함
가속시험	40℃/75% RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험 결과 유의적인 변화 없이 기준 내 적합함.
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 해당 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 약리작용에 관한 자료는 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식품의약품안전처 고시) 제28조제1항에 따라 임상시험자료로 갈음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- FDA 허가 당시 제출자료 증명서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 권장 치료용량(960mg)에 대한 320mg 제형과 120mg 제형 간 약동학 시험(#20210093) 결과 제출
- 비교용출시험자료로 신청 품목(240mg 제제)과 제형, 주성분의 종류 및 제조방법이 동일하고 주성분과 첨가제의 조성비가 유사한 소토라십 320mg 제제와의 비교결과 제출
- 추가로 별도의 1상 시험(#20210088)에서 국내 기허가 품목인 120mg 제제와 신청 품목(240mg 제제)의 생물학적 동등성을 확인한 자료가 제출되었음

6.3. 생물약제학시험

6.3.1. (핵심시험) 건강한 자원자에서 두 가지 소토라십 정제의 생물학적 동등성을 비교하기 위한 공개 라벨, 무작위 배정, 2기 교차시험(#20210093)

<table>
<tr><td>① 시험제목</td><td>An Open-label, Randomized, Two-way Crossover, Bioequivalence Study in Healthy Volunteers to Compare the Pharmacokinetics of Two Different Tablets of Sotorasib [20210093]</td></tr>
<tr><td>② 적응증</td><td>NSCLC</td></tr>
<tr><td>③ 임상단계</td><td>1상</td></tr>
<tr><td>④ 연구설계</td><td>다기관, 무작위배정, 공개, 3-교차시험</td></tr>
<tr><td>⑤ 모집
시험대상자수</td><td>146명 (최소 132명)</td></tr>
<tr><td>⑥ 시험목적</td><td>· 소토라십 960mg을 공복, 경구투여 시 3×320mg과 8×120mg 투여 간 약동학, 안전성 비교
· 소토라십 960mg을 고지방식이 후 경구투여 시(3×320mg) 약동학 비교</td></tr>
<tr><td>⑦ 선정/제외기준</td><td>· 스크리닝 당시 건강한 18-60세 성인으로서 남성 또는 불임 여성
· 의료 기록, 신체검사, 12-lead ECG, 활력징후 및 실험실적 검사 결과 임상적으로 유의적 문제가 없는 신체 상태
· 스크리닝 당시 BMI 18-30 kg/㎡
· 여성의 경우 영구적인 불임 상태(난소 절제술 등) 또는 폐경(45세 이상으로 12개월 이상 무월경 상태로서 FSH 수치 ≥40 mIU/mL)</td></tr>
<tr><td>⑧ 투여방법 및
투약기간</td><td>
<table>
<tr><th>Group</th><th>Period 1 (Day 1)</th><th>Period 2 (Day 4)</th><th>Period 3 (Day 7)</th></tr>
<tr><td>1</td><td>Treatment A</td><td>Treatment B</td><td rowspan="2">Treatment C</td></tr>
<tr><td>2</td><td>Treatment B</td><td>Treatment A</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

	· Treatment A: 최소 10시간 이상 금식 후 3 x 320 mg tablet, 경구투여 · Treatment B: 최소 10시간 이상 금식 후 8 x 120 mg tablet, 경구투여 · Treatment C: 최소 10시간 이상 금식 후 아침식사로서 표준 고지방 식이를 20분 이내로 섭취하고 식사 30분 후 3 x 320 mg tablet, 경구투여
⑨ 평가항목/방법	· 1차 평가변수 - 소토라십 960mg을 공복, 경구투여 시 3×320mg과 8×120mg 투여 간 PK 결과 · 2차 평가변수 - 소토라십 960mg을 고지방식이 후 경구투여 시(3×320mg) PK 결과 - AE, SAE, 실험실 검사, ECG 등
⑩ 시험 결과	· 베이스라인 특성 - 총 145명이 시험에 등록되어 시험약을 1회 이상 투여받았으며, 모두 생물학적 동등성 PK 분석에 포함되었음. 그 중 13명은 식이 영향에 대한 파트 C에도 참여하였음 - 생물학적 동등성 분석군의 시험대상자는 대부분(90.2%) 남성이었으며, 평균 연령은 37.7세, 대부분이 백인(55.3%) 또는 흑인/아프리카계 미국인(42.4%)으로 구성되었음 - 식이 영향 분석군의 경우 대부분(84.6%)이 남성이었으며, 평균 연령은 44.2세, 인종은 백인(69.2%) 또는 흑인/아프리카계 미국인(30.8%) 이었음 - 안전성 분석군에는 145명이 포함되었으며, 140명이 시험을 완료하였음 · 1차 평가변수 - 기허가 정제로서 960mg(공복, 8×120mg)의 투여와 고함량 제제(공복, 3×320mg)의 투여는 약동학적으로 유사한 결과가 관찰됨([redacted]) · 2차 평가변수 - 식이영향에 대한 평가 결과, 고지방 식이 후 약물의 노출도가 [redacted] 상승하는 경향이 관찰되었으나, 임상적으로 의미있는 수준의 변화는 아니었음 ([redacted]) · 안전성 평가 - 전체 집단 중 총 17명(11.7%)이 AEs를 보고하였으나 대부분은 등급 1에 해당하였으며(1등급 15명, 88.2%), 3등급 이상의 AEs는 보고되지 않았음 - 중대한 이상반응(SAEs)은 보고되지 않았음 - 대부분의 AEs는 1건만이 보고되었으며(복부 통증, 설사, 지각이상, 졸림 등), 2건 이상 보고된 AEs는 오심(3건), 구토(3건), 두통(3건)이었음 - 대부분의 AEs는 약물과의 연관성이 없었으며, ADRs로는 구토, 오심, 설사 등의 위장관계 AEs와 두통 등이 있었음 - 모든 AEs는 시험종료(EOS) 시점에 해소되었음

6.3.2. (비핵심시험) 건강한 자원자에서 소토라십 240mg 정제와 120mg 정제의 약동학을 비교하기 위한 공개 라벨, 무작위 배정, 2기 교차시험(#20210088)

<table>
<tr><td>① 시험제목</td><td>An Open-label, Randomized, Crossover Study in Healthy Volunteers to Compare the Pharmacokinetics of Sotorasib Administered as a 240 mg Tablet or 120 mg Tablets [20210088]</td></tr>
<tr><td>② 적응증</td><td>NSCLC</td></tr>
<tr><td>③ 임상단계</td><td>1상</td></tr>
<tr><td>④ 연구설계</td><td>다기관, 무작위배정, 공개, 3-교차시험</td></tr>
<tr><td>⑤ 모집
시험대상자수</td><td>146명 (최소 132명)</td></tr>
<tr><td>⑥ 시험목적</td><td>· 소토라십 240mg을 공복, 경구투여 시 1×240mg과 2×120mg 투여 간 약동학, 안전성 비교
· 소토라십 240mg을 고지방식이 후 경구투여 시(1×240mg) 약동학 비교</td></tr>
<tr><td>⑦ 선정/제외기준</td><td>· 스크리닝 당시 건강한 18-60세 성인으로서 남성 또는 불임 여성
· 의료 기록, 신체검사, 12-lead ECG, 활력징후 및 실험실적 검사 결과 임상적으로 유의적 문제가 없는 신체 상태
· 스크리닝 당시 BMI 18-30 kg/㎡
· 여성의 경우 영구적인 불임 상태(난소 절제술 등) 또는 폐경(45세 이상으로 12개월 이상 무월경 상태로서 FSH 수치 ≥40 mIU/mL)</td></tr>
<tr><td>⑧ 투여방법 및
투약기간</td><td><table><tr><th>Group</th><th>Period 1 (Day 1)</th><th>Period 2 (Day 4)</th><th>Period 3 (Day 7)</th></tr><tr><td>1</td><td>Treatment A</td><td>Treatment B</td><td rowspan="2">Treatment C (approximately 14 subjects from Group 1 or Group 2)</td></tr><tr><td>2</td><td>Treatment B</td><td>Treatment A</td></tr></table>· Treatment A: 최소 10시간 이상 금식 후 1 x 240 mg tablet, 경구투여
· Treatment B: 최소 10시간 이상 금식 후 2 x 120 mg tablet, 경구투여
· Treatment C: 최소 10시간 이상 금식 후 아침식사로서 표준 고지방 식이를 20분 이내로 섭취하고 식사 30분 후 1 x 240 mg tablet, 경구투여</td></tr>
<tr><td>⑨ 평가항목/방법</td><td>· 1차 평가변수
- 소토라십 240mg을 공복, 경구투여 시 1×240mg과 2×120mg 투여 간 PK 결과
· 2차 평가변수
- 소토라십 240mg을 고지방식이 후 경구투여 시(1×240mg) PK 결과
- AE, SAE, 실험실 검사, ECG 등</td></tr>
<tr><td>⑩ 시험 결과</td><td>· 베이스라인 특성
- 총 146명이 시험에 등록되어 시험약을 1회 이상 투여받았으며, 모두 생물학적 동등성 PK 분석에 포함되었음. 그 중 14명은 식이 영향에 대한 파트 C에도 참여하였음
- 생물학적 동등성 분석군의 시험대상자는 대부분(86.3%) 남성이었으며, 연령 중앙값은 38.4세, 대부분이 백인(58.2%) 또는 흑인/아프리카계 미국인(35.6%)으로 구성되었음
- 식이 영향 분석군의 경우 대부분(85.7%)이 남성이었으며, 연령 중앙값은 40.6세, 인종은 백인(71.4%) 또는 흑인/아프리카계 미국인(28.6%) 이었음
- 안전성 분석군에는 146명이 포함되었으며, 144명이 시험을 완료하였음

· 1차 평가변수
- 기허가 정제로서 240mg(공복, 2×120mg)의 투여와 신청 품목(공복, 1×240mg)의 투여는</td></tr>
</table>

	약동학적으로 유사한 결과가 관찰됨[redacted] · 2차 평가변수 - 식이영향에 대한 평가 결과, 고지방 식이 후 약물의 노출도가 [redacted] 상승하는 경향이 관찰되었으나, 임상적으로 의미있는 수준의 변화는 아니었음 · 안전성 평가 - 전체 집단 중 총 13명(8.9%)이 AEs를 보고하였으나 대부분은 등급 1에 해당하였으며(1등급 11명, 61.1%), 3등급 이상의 AEs는 보고되지 않았 - 중대한 이상반응(SAEs)은 보고되지 않았음 - 대부분의 AEs는 1건만이 보고되었으며(복부 불편, 오심, 치통, 구토, 어지러움, 발진 등), 2건 이상 보고된 AEs는 두통(3건), 접촉성 피부염(2건), 혈종(2건)이었음 - 대부분의 AEs는 약물과의 연관성이 없었으며 ADRs로는 복부 불편, 오심, 구토, 어지러움 및 두통이 각 1건 씩 보고됨 - 모든 AEs는 시험종료(EOS) 시점에 해소되었음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 제출됨

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 루마크라스정120밀리그램(소토라십)과의 비교표 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	암젠코리아유한회사	**허가일**	2026. 2. 10.
제품명	루마크라스정240밀리그램(소토라십)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	Ver 9.0 (2025. 1. 3.)
주성분 및 함량	단위제형 1정 당, 주성분 '소토라십' 240mg		
효능·효과	이전에 적어도 한 번의 치료를 받은 적이 있는 KRAS G12C 변이 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암(NSCLC) 성인 환자의 치료 이 약의 유효성은 반응률 및 반응기간에 근거하였으며, 치료적 확증 시험에서 생존기간의 개선을 입증한 자료는 없다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
• 간독성 • 간질성 폐질환/간질폐렴	• 일반적인 의약품 감시 활동 • 20200009 전수 조사 연구	• 첨부문서 • 환자용 설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
-	-	-
3. 중요한 부족정보		
• 임산부에서의 사용	• 일반적인 의약품 감시 활동 • 20200009 전수 조사 연구	• 첨부문서 • 환자용 설명서

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