의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2022.04.11.</td><td>접수번호</td><td>20220063589</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">희귀의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)보령</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">젭젤카주(러비넥테딘)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">러비넥테딘</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">1바이알(831.2mg) 중 러비넥테딘 4.0mg</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">백금 기반 화학요법제 치료 도중 또는 이후에 진행이 확인된 전이성 소세포폐암의 치료</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">1. 권장용량
이 약의 권장용량은 3.2 mg/m2이며 매 21일마다 60분 동안 정맥주입한다. 질병이 진행되거나 허용되지 않는 독성이 발생할 때까지 투여를 지속한다.
중성구 수 (ANC)가 최소 1,500 cells/mm3이고 혈소판 수가 최소 100,000/mm3인 경우에만 이 약으로 치료를 시작한다.

2. 이상반응에 대한 용량 조절
이상반응에 대해 권장되는 용량감량은 표 1에 기술되어 있다. 2 mg/m2에 내약성이 없거나 2주 이상 투여 지연이 요구되는 환자에 대해서는 이 약을 영구 중단한다.
표 1: 이상반응에 대한 이 약의 용량감량
<table>
<tr><td>용량감량</td><td>총 용량</td></tr>
<tr><td>1차
2차</td><td>매 21일마다 2.6 mg/m^2
매 21일마다 2 mg/m^2</td></tr>
</table>
이상반응에 대한 용량 변경은 표 2에 제시되어 있다.
표 2: 이상반응에 대한 용량 조절
<table>
<tr><td>이상반응</td><td>중증도[a]</td><td>용량 조절</td></tr>
<tr><td>중성구 감소증[b]</td><td>Grade 4 또는
모든 등급의 발열성 중성구 감소증</td><td>Grade 1 이하가 될 때까지 이 약의 투여를 일시중지 한다.
감량된 용량으로 이 약의 투여를 재개한다.</td></tr>
<tr><td>혈소판 감소증</td><td>출혈 동반 Grade 3
또는
Grade 4</td><td>혈소판이 100,000/mm^{3}이상이 될 때까지 이 약의 투여를 일시중지 한다.
감량된 용량으로 이 약의 투여를 재개한다.</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

간 독성 및 기타 이상반응	Grade 2	Grade 1 이하가 될 때까지 이 약의 투여를 일시중지 한다. 동일한 용량으로 이 약의 투여를 재개한다.
	Grade 3 이상	Grade 1 이하가 될 때까지 이 약의 투여를 일시중지 한다. 감량된 용량으로 이 약의 투여를 재개한다.

a미국국립암연구소 이상반응 공통용어기준 (NCI CTCAE) 버전 4.0.
b단독 Grade 4 중성구 감소증 (중성구 수 < 500 cells/mm3)이 있는 환자는 이 약의 용량 감량을 실시하기보다는 G-CSF 예방요법으로 치료받을 수 있다

3. 전처치 약물
구토 예방을 위해 다음과 같은 주입 전 투여약물의 사용을 고려한다.
[이상반응 참조]:
■ 코르티코스테로이드 (덱사메타손 8 mg 정맥투여 또는 당량)
■ 세로토닌 길항제 (온단세트론 8 mg 정맥투여또는 당량)

4. 조제, 투여 및 보관방법
조제 및 투여
■ 바이알에 멸균 주사용수 8 mL를 주입하여, 0.5 mg/mL 농도로 이 약이 함유된 용액을 얻는다. 완전히 용해될 때까지 바이알을 잘 흔들어 섞는다.
■ 육안으로 입자 확인 및 변색 여부를 관찰한다. 재용해한 용액은 투명하고 무색 또는 약간 황색을 띠는 용액이며 본질적으로 눈에 보이는 입자가 없어야 한다.
■ 재용해된 용액의 필요한 용량은 다음과 같이 계산한다:

$$\text{용량 (ml)} = \frac{\text{체표면적 } (m^2) \times \text{개별 용량}(mg/m^2)}{0.5\ mg/ml}$$

■ 중심정맥관을 통해 투여하는 경우, 적절한 양의 재용해된 용액을 바이알에서 취한 후 최소 100mL 희석액(0.9% 염화나트륨 주사액 또는 5% 포도당 주사액)이 들어 있는 주입 용기에 가한다.
■ 말초정맥관을 통해 투여하는 경우, 적절한 양의 재용해된 용액을 바이알에서 취한 후 최소 250mL 희석액(0.9% 염화나트륨 주사액 또는 5% 포도당 주사액)이 들어 있는 주입 용기에 가한다.
■ 비경구 의약품은 용액 및 용기에 대해 적용 가능한 경우에는 항상, 투여 전에 입자 확인 및 변색 여부를 육안으로 검사해야 한다. 입자가 관찰된 경우, 투여해서는 안 된다.
주입액 보관
■ 이 약을 재용해 또는 희석 직후 사용하지 않을 경우, 용액은 재용해 후 투여 전까지 최대 24시간 (주입시간 포함) 동안 실온/ 주변 조명에서 또는 2°C-8°C에서 냉장 조건 하에서 보관 가능하다.

최종 허가	**허가일자**	2022.09.22.
	효능·효과	붙임 참조

<table>
<tr><td rowspan="4">사항</td><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국 (2020.6.15. 허가)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>허가총괄담당관</td><td>허가담당자</td><td>김남윤, 이근아, 이수정, 강석연,
권오상</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>종양항생약품과
첨단의약품품질심사과
의약품안전평가과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 전설희, 안미령, 김영림
(기시) 이성원, 강진욱, 손경훈
(위해성) 김보라, 문성은, 김정연</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>의약품품질과</td><td>GMP
담당자</td><td>김혜민, 정명훈, 강영아</td></tr>
</table>

* 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

1차 백금기반 화학요법에 실패한 전이성 소세포폐암 이 약의 효능효과는 반응율과 반응기간에 근거했으며 생존기간을 입증한 자료는 없다.

○ 용법·용량

1. 권장용량

이 약의 권장용량은 3.2 mg/m^2이며 매 21일마다 60분 동안 정맥주입한다. 질병이 진행되거나 허용되지 않는 독성이 발생할 때까지 투여를 지속한다.

중성구 수 (ANC)가 최소 1,500 cells/mm^3이고 혈소판 수가 최소 100,000/mm^3인 경우에만 이 약으로 치료를 시작한다.

2. 이상반응에 대한 용량 조절

이상반응에 대해 권장되는 용량감량은 표 1에 기술되어 있다. 2 mg/m^2에 내약성이 없거나 2주 이상 투여 지연이 요구되는 환자에 대해서는 이 약을 영구 중단한다.

표 1: 이상반응에 대한 이 약의 용량감량

용량감량	총 용량
1차	매 21일마다 2.6 mg/m^2
2차	매 21일마다 2 mg/m^2

이상반응에 대한 용량 변경은 표 2에 제시되어 있다.

표 2: 이상반응에 대한 용량 조절

이상반응	중증도[a]	용량 조절
중성구 감소증[b]	Grade 4 또는 모든 등급의 발열성 중성구 감소증	Grade 1 이하가 될 때까지 이 약의 투여를 일시중지 한다. 감량된 용량으로 이 약의 투여를 재개한다.
혈소판 감소증	출혈 동반 Grade 3 또는 Grade 4	혈소판이 100,000/mm^3이상이 될 때까지 이 약의 투여를 일시중지 한다. 감량된 용량으로 이 약의 투여를 재개한다.
간 독성 및 기타 이상반응	Grade 2	Grade 1 이하가 될 때까지 이 약의 투여를 일시중지 한다. 동일한 용량으로 이 약의 투여를 재개한다.
	Grade 3 이상	Grade 1 이하가 될 때까지 이 약의 투여를 일시중

		지 한다. 감량된 용량으로 이 약의 투여를 재개한다.

[a]미국국립암연구소 이상반응 공통용어기준 (NCI CTCAE) 버전 4.0.

[b]단독 Grade 4 중성구 감소증 (중성구 수 < 500 cells/mm^3)이 있는 환자는 이 약의 용량 감량을 실시하기보다는 G-CSF 예방요법으로 치료받을 수 있다

3. 전처치 약물

구토 예방을 위해 다음과 같은 주입 전 투여약물의 사용을 고려한다.

[이상반응 참조]:

■ 코르티코스테로이드 (덱사메타손 8 mg 정맥투여 또는 당량)

■ 세로토닌 길항제 (온단세트론 8 mg 정맥투여또는 당량)

4. 조제, 투여 및 보관방법

조제 및 투여

■ 바이알에 멸균 주사용수 8 mL를 주입하여, 0.5 mg/mL 농도로 이 약이 함유된 용액을 얻는다. 완전히 용해될 때까지 바이알을 잘 흔들어 섞는다.

■ 육안으로 입자 확인 및 변색 여부를 관찰한다. 재용해한 용액은 투명하고 무색 또는 약간 황색을 띠는 용액이며 본질적으로 눈에 보이는 입자가 없어야 한다.

■ 재용해된 용액의 필요한 용량은 다음과 같이 계산한다:

용량 (ml) = 체표면적 (m^2) x 개별 용량(mg/m^2) / 0.5 mg/ml

■ 중심정맥관을 통해 투여하는 경우, 적절한 양의 재용해된 용액을 바이알에서 취한 후 최소 100mL 희석액(0.9% 염화나트륨 주사액 또는 5% 포도당 주사액)이 들어 있는 주입 용기에 가한다.

■ 말초정맥관을 통해 투여하는 경우, 적절한 양의 재용해된 용액을 바이알에서 취한 후 최소 250mL 희석액(0.9% 염화나트륨 주사액 또는 5% 포도당 주사액)이 들어 있는 주입 용기에 가한다.

■ 비경구 의약품은 용액 및 용기에 대해 적용 가능한 경우에는 항상, 투여 전에 입자 확인 및 변색 여부를 육안으로 검사해야 한다. 입자가 관찰된 경우, 투여해서는 안 된다.

주입액 보관

■ 이 약을 재용해 또는 희석 직후 사용하지 않을 경우, 용액은 재용해 후 투여 전까지 최대 24시간 (주입 시간 포함) 동안 실온/ 주변 조명에서 또는 2° C-8° C에서 냉장 조건 하에서 보관 가능하다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 골수억제

이 약은 골수억제를 유발할 수 있다.

이 약을 투여 받은 진행성 고형 종양 환자 554명에 대한 임상시험에서 [3. 이상반응항 참조], Grade 3 또는 4의 중성구 감소증이 환자의 41%에서 발생하였고, 발현 시간(중앙값)은 15일이었으며 지속기간(중앙값)은 7일이었다. 발열성 중성구 감소증은 환자의 7%에서 발생하였다. 패혈증은 환자의 2%에서 발생하였고 사망은 1%에서 발생하였다 (모든 증례는 소세포폐암 환자가 아닌 고형 종양 환자에서 발생하였다). Grade 3 또는 4의 혈소판 감소증은 10%에서 발생하였으며, 발현 시간(중앙값)은 10일이었고 지속기간(중앙값)은 7일이었다. Grade 3 또는 4의 빈혈은 환자의 17%에서 발생하였다.

기저치 중성구 수가 최소 1,500 cells/mm3 이상이고 혈소판 수가 최소 100,000/mm3 이상인 환자에게만 이 약을 투여한다. 매번 투여하기 전에 중성구 수 및 혈소판 수를 포함하여 혈구수를 모니터한다.

중성구 수가 500 cells/mm3 미만 또는 정상 하한 미만의 값을 나타내는 경우, G-CSF의 사용이 권장된다. 투여를 일시중지하고, 용량을 감량하거나 중증도에 따라 이 약을 영구 중단한다 [용법용량 참조].

2) 간 독성
이 약은 간 독성을 유발할 수 있다.
이 약을 투여 받은 진행성 고형 종양 환자 554명에 대한 임상시험에서 [3. 이상반응항 참조], Grade 3의 알라닌 아미노 전이효소(ALT) 및 아스파르트산 아미노 전이효소(AST) 상승이 환자의 각각 6%와 3%에서 관찰되었고, Grade 4의 ALT 및 AST 상승은 환자의 각각 0.4% 및 0.5%에서 관찰되었다. Grade 3 이상의 아미노 전이효소 상승의 발현시간(중앙값)은 8일 (범위: 3 – 49일)이었고, 지속기간(중앙값)은 7일이었다.
이 약을 시작하기 전에, 치료 중 주기적으로 그리고 임상적으로 필요한 경우, 간기능검사 결과를 모니터한다. 투여를 일시중지하고, 용량을 감량하거나 중증도에 따라 이 약을 영구 중단한다 [용법용량 참조].

3) 배아 태아 독성
동물 자료와 그 작용기전에 근거하여, 이 약은 임부에게 투여 시 태아 손상을 유발할 수 있다. 기관형성 기간 동안 임신한 랫드에게 단일 용량 (임상용량 3.2 mg/m2의 약 0.2배)의 러비넥테딘을 정맥내 투여하였을 때 100% 배자치사성(embryolethality)이 발생되었다. 임부에게 태아에 대한 잠재적인 위험 발생 가능성을 알린다. 가임 여성에게 이 약으로 치료받는 동안 그리고 최종 투여 후 6개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 한다. 가임 여성을 배우자로 둔 남성 환자에게 이 약으로 치료받는 동안 그리고 최종 투여 후 4개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 한다 [5. 임부, 수유부 및 가임여성 및 남성에 대한 투여항 참조].

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.
1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응을 보인 병력이 있는 환자
2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부

3. 이상반응
경고항에 기재된 통합 안전성 분석대상군은 진행성 고형 종양 환자 554명에서 매 21일마다 3.2mg/m2 단일요법으로 정맥 내 투여한 이 약에 대한 노출을 보여준다. PM1183-B-005-14 (B-005 연구)에서 소세포폐암 (SCLC) 환자 105명을 포함하여 이 약을 투여받은 환자 554명에서, 24%는 6개월 이상 이 약에 노출되었고 5%는 1년 이상 노출되었다.

소세포폐암 (SCLC)
이 약의 안전성은 B-005 연구에서 이전에 치료받은 적이 있는 소세포폐암 환자 105명으로 구성된 코호트에서 평가하였다. 환자들은 매 21일마다 이 약 3.2 mg/m2를 정맥 내 투여 받았다. 이 시험에서 모든 환자는 코르티코스테로이드와 세로토닌 길항제로 구성된 사전에 지정된 항구토요법으로 치료받았다. 환자들은 2차 예방요법으로 (즉, 환자들이 백혈구 수 초기 감소를 경험한 후) G-CSF를 투여 받을 수 있었으나, 1차 예방요법은 허용되지 않았다. 이 약을 투여 받은 환자들에서, 29%는 6개월 이상 노출되었고, 6%는 1년 이상 노출되었다.
중대한 이상반응은 이 약을 투여 받은 환자의 34%에서 발생하였다. 환자의 3% 이상에서 발생한 중

대한 이상반응은 폐렴, 발열성 중성구 감소증, 중성구 감소증, 기도감염, 빈혈, 호흡곤란 및 혈소판 감소증이었다.
이상반응으로 인한 영구적인 치료중단은 이 약을 투여 받은 환자 2명 (1.9%)에서 발생하였다. 영구 중단을 발생시킨 이상반응은 이 약을 투여 받은 환자의 1% 이상에서 발생하였고 말초 신경병증과 골수억제를 포함한다.
이상반응으로 인한 투여 일시중지는 이 약을 투여 받은 환자의 30.5%에서 발생하였다. 이 약을 투여 받은 환자의 3% 이상에서 발생한 투여 일시중지가 요구된 이상반응은 중성구 감소증과 저알부민 혈증이었다.
이상반응으로 인한 용량감량은 이 약을 투여 받은 환자의 25%에서 발생하였다. 이 약을 투여받은 환자의 3% 이상에서 발생한 용량감량이 요구된 이상반응은 중성구 감소증, 발열성 중성구 감소증 및 피로였다.
실험실 검사치 이상을 포함하여 가장 흔하게 보고된 이상반응 (20% 이상)은 백혈구감소증, 림프구감소증, 피로, 빈혈, 중성구 감소증, 혈액 크레아티닌 증가, 알라닌 아미노 전이효소 증가, 혈당 증가, 혈소판 감소증, 오심, 식욕 감소, 근골격통증, 혈액 알부민 감소, 변비, 호흡곤란, 혈액 나트륨 감소, 아스파르트산 아미노전이효소 증가, 구토, 기침, 혈액 마그네슘 감소 및 설사였다.
표 3에 B-005 연구의 소세포폐암 코호트에서 발생한 이상반응이 요약되어 있다.

표 3: B-005 연구에서 이 약을 투여 받은 SCLC 환자에서 보고된 이상반응 (10% 이상)

이상반응	이 약 (n=105)	
	모든 등급[a,b] (%)	Grades 3-4(%)
전신 장애 및 투여 부위 병태		
피로	77	12
발열	13	0
흉통	10	0
각종 위장관 장애		
오심	37	0
변비	31	0
구토	22	0
설사	20	4
복통[c]	11	1
근골격 및 결합 조직 장애		
근골격 통증[d]	33	4
대사 및 영양 장애		
식욕 감소	33	1
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		
호흡곤란	31	6
기침[e]	20	0
감염 및 기생충 감염		
기도감염[f]	18	5
폐렴[g]	10	7
각종 신경계 장애		
말초 신경 병증[h]	11	1
두통	10	1

[a] 미국국립암연구소 이상반응 공통용어기준(NCI CTCAE 4.0)에 의거한 등급.

[b] Grade 5 이상반응은 보고되지 않았다.
[c] 복통, 상복부 통증 및 복부 불편감이 포함된다.
[d] 근골격 통증, 등허리 통증, 관절통, 사지 통증, 근골격성 흉부 통증, 경부 통증, 뼈 통증 및 근육통이 포함된다.
[e] 기침 및 습성 기침이 포함된다.
[f] 상기도감염, 바이러스 상기도 감염, 기도감염 및 기관지염이 포함된다.
[g] 폐렴 및 폐 감염이 포함된다.
[h] 말초 신경 병증, 신경통, 지각 이상, 말초 감각 신경 병증, 감각 저하 및 감각 과민이 포함된다.

이 약을 투여받은 환자의 10% 이하에서 발생한 임상적으로 관련 있는 이상반응은 미각 이상, 발열성 중성구 감소증 및 폐염증이다.
표 4에는 B-005 연구에서 보고된 실험실 검사치 이상이 요약되어 있다.

표 4: B-005 연구에서 이 약을 투여 받은 소세포폐암 환자에서 기저치로부터 악화된 실험실 시험 이상 (20% 이상)

실험실 시험 이상	이 약[a] (n=105)	
	모든 등급[b] (%)	Grades 3-4 (%)
혈액학검사		
백혈구 수 감소	79	29
림프구 수 감소	79	43
헤모글로빈 감소	74	10
중성구 수 감소	71	46
혈소판 수 감소	37	7
혈액화학검사		
혈액 크레아티닌 증가	69	0
알라닌 아미노전이효소 증가	66	4
혈당 증가	52	5
혈액 알부민 감소	32	1
혈액 나트륨 감소	31	7
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	26	2
혈액 마그네슘 감소	22	0

[a] 발생률 계산에 사용된 분모는 기저치 값과 최소 1개 이상의 치료 후 값을 제공한 환자 수에 근거하여 95 - 105였다.
[b] 미국국립암연구소 이상반응 공통용어기준(NCI CTCAE 4.0)에 의거한 등급.

4. 상호작용

1) 강력한 및 중등도의 CYP3A 억제제
강력한 또는 중등도의 CYP3A 억제제와 병용 투여 시, 러비넥테딘의 전신 노출량이 증가되며, 이 약에 대한 이상반응 발생률과 중증도가 증가될 수 있다. 강력한 또는 중등도의 CYP3A 억제제와 이 약의 병용투여를 피한다. 이 약과 중등도 CYP3A 억제제의 병용투여가 불가피한 경우, 임상적으로 필요한 경우에 이 약의 용량 감량을 고려한다.
2) 강력한 및 중등도의 CYP3A 유도제
강력한 CYP3A 유도제와 병용 투여 시, 러비넥테딘의 전신 노출량이 감소되며, 이 약의 유효성이 감소될 수 있다. 강력한 또는 중등도의 CYP3A 유도제와 이 약의 병용투여를 피한다.

5. 임부, 수유부 및 가임여성 및 남성에 대한 투여

1) 임부 :

위험성 요약

임부에의 노출에 대한 충분한 임상적 데이터는 얻을 수 없다. 그러나 알려진 동물 자료와 그 작용기전에 근거하여, 이 약은 임부에게 투여 시 태아 손상을 유발할 수 있다. 기관형성 기간 동안 임신한 랫드에게 단일 용량 (임상용량 3.2 mg/m2의 약 0.2배)의 러비넥테딘을 정맥 내 투여하였을 때 배자치사성(embryolethality)이 발생되었다.

이 약으로 치료 중 임신할 경우, 태아에게 미칠 수 있는 잠재적인 위험을 환자가 알아야 한다.

대상 환자군에 대한 주요 선천성 기형 및 유산의 추정된 기저 위험은 알려져 있지 않다. 모든 임신은 선천성 기형, 손실 또는 기타 유해한 결과가 발생할 수 있는 기저 위험이 있다. 미국(U.S) 일반인에서, 임상적으로 인정된 임신에서 주요 선천성 기형 및 유산의 추정된 기저 위험은 각각 2-4% 및 15-20%이다.

자료

동물 자료

생식독성시험에서, 단일용량 0.6 mg/m2(인체 적용용량 3.2 mg/m2의 약 0.2배)의 러비넥테딘을 임신 10일차 랫드에게 투여하였을 때, 100% 착상 후 손실이 발생하였다.

2) 수유부:

위험성 요약

사람의 모유에 러비네테딘이 존재하거나, 모유를 먹은 아이 또는 모유 생산에 미치는 영향에 대한 데이터는 없다. 모유를 먹은 아이에게 이 약으로 인한 심각한 부작용 가능성이 있기 때문에, 이 약을 투약하는 기간 동안 및 최종 투약 후 2주 동안 모유 수유를 하지 않도록 한다.

3) 가임 여성 및 남성 :

이 약은 인체 적용용량 3.2 mg/m2보다 낮은 용량에서 배자치사성을 나타낼 수 있다

임신검사

이 약 치료를 시작하기 전에 가임 여성의 임신 상태를 확인한다.

피임

여성

가임 여성 환자에게 이 약으로 치료받는 동안 그리고 최종 투여 후 6개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 한다.

남성

가임 여성을 배우자로 둔 남성 환자에게 이 약으로 치료받는 동안 그리고 최종 투여 후 4개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 한다.

6. 소아 등에 대한 투여

소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여

임상시험에서 이 약을 투여 받은 소세포폐암 환자 105명 중, 37명 (35%)이 65세 이상이었고, 9명

(9%)이 75세 이상이었다. 65세 이상 환자와 65세 미만 환자 간에 유효성에서 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.
65세 미만 환자에 비해 65세 이상 환자에서 중대한 이상반응 발생률이 더 높았다 (각각 26% vs. 49%). 65세 이상 환자에서 가장 빈번하게 보고된 중대한 이상반응은 골수억제와 관련이 있었고, 발열성 중성구 감소증 (11%), 중성구 감소증 (11%), 혈소판 감소증 (8%) 및 빈혈 (8%)로 나타났다. [3. 이상반응항 참조].

8. 간장애 환자에 대한 투여

러비넥테딘의 약동학에 대한 중등도 또는 중증 간장애 (총 빌리루빈 > 1.5 × ULN 및 모든 수치의 AST)의 영향은 연구되지 않았다. 경증 간장애 (총 빌리루빈 ≤ ULN 및 AST > ULN, 또는 총 빌리루빈 1.0-1.5 × ULN 및 모든 수치의 AST) 환자에 대해 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약은 2° C ~ 8° C에서 냉장 보관한다.
2) 이 약을 재용해 또는 희석 직후 사용하지 않을 경우, 용액은 재용해 후 투여 전까지 최대 24시간 (주입시간 포함) 동안 실온/주변 조명에서 또는 2° C-8° C에서 냉장 조건 하에서 보관 가능하다.
3) 이 약은 위해 약물이다. 해당되는 특수한 취급 및 폐기 절차를 준수해야 한다.

10. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

작용기전

러비넥테딘은 DNA의 좁은 홈에 있는 구아닌 잔기에 결합하여, 부가체를 형성하고 그에 따라, DNA 이중 나선구조가 넓은 홈 방향으로 구부러지게 만드는 알킬화제이다. 부가체가 형성되면 일부 전사 인자를 포함하여 DNA 결합 단백질의 후속 활성과 DNA 수복 경로에 영향을 미칠 수 있는 사건들이 연쇄반응으로 나타나며 그에 따라, 세포 주기 섭동이 발생되고 결과적으로 세포사멸이 발생한다.
러비넥테딘은 in vitro에서 인체 단핵구 활성을 억제하였고 마우스에게 이식한 종양에서 대식세포 침윤을 감소시켰다.

약력학적 효과

러비넥테딘 노출-반응 관계와 유효성에 대한 약력학적 시간 과정은 아직 완전히 확립되지 않았다.
러비넥테딘 노출 증가에 따라 Grade 4 중성구 감소증 및 Grade ≥ 3 이상의 혈소판감소증 발생률 증가가 관찰되었다.

심장 전기생리학

이 약의 권장용량인 3.2 mg/m2로 치료한 후 QTc의 큰폭의 평균 증가 (즉, > 20 ms)는 확인되지 않았다.

2) 약동학적 정보

허가된 권장용량 투여 후, 혈장 Cmax 및 AUC0-inf의 기하평균 (%CV)은 각각 107 μg/L (79%) 및 551 μg•h/L (94%)였다. 매 3주마다 반복 투여하였을 때, 혈장에서의 러비넥테딘 축적은 관찰되지 않았다.

분포
항정상태에서 러비넥테딘의 분포용적은 504 L (39%)이다. 혈장 단백질 결합율은 알부민과 α-1-산당단백질에 대해 모두 약 99%이다.

제거
러비넥테딘의 말기 반감기는 51시간이다. 러비넥테딘의 총 혈장 청소율은 11 L/h (50%)이다.

대사
러비넥테딘은 in vitro에서 CYP3A4에 의해 대사된다.

배설
방사성 동위원소 표지 러비넥테딘을 단회 투여한 후, 방사능의 89%가 대변에서 회수되었고 (< 0.2% 미변화체) 6%는 소변에서 회수되었다 (1% 미변화체).

특수 환자군
연령 (18-85세), 성별, 체중 (39-154 kg), 경증 내지 중등도 신장애 (CLcr 30 ~ 89 mL/min) 또는 경증 간장애 (총 빌리루빈 ≤ ULN 및 AST > ULN, 또는 총 빌리루빈 1.0 - 1.5 × ULN 및 AST)에 근거하여, 러비넥테딘의 약동학에서 임상적으로 유의한 차이는 확인되지 않았다. 러비넥테딘의 약동학에 대한 중증 신장애 (CLcr < 30 mL/min) 및 중등도 또는 중증 간장애 (총 빌리루빈 > 1.5 × ULN 및 AST)의 영향은 연구되지 않았다.

약물 상호작용 시험
CYP3A 조절제를 이용한 임상 약물간 상호작용 시험은 러비넥테딘을 이용하여 수행되지 않았다.

In vitro 시험
시토크롬 P450 (CYP) 효소: 러비넥테딘은 CYP3A4에 의해 대사된다. 러비넥테딘은 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 또는 CYP3A4의 억제제가 아니다. 러비넥테딘은 CYP1A2 또는 CYP3A4의 유도제가 아니다.
수송 시스템: 러비넥테딘은 MDR1의 기질이지만 OATB1P1, OATP1B3, OCT1, 또는 MATE1의 기질은 아니다. 러비넥테딘은 MDR1, OATP1B1, OATP1B3, 및 OCT1을 억제하지만 BCRP, BSEP, MATE1, OAT1, OAT3, 또는 OCT2는 억제하지 않는다.

3) 임상시험 정보
PM1183-B-005-14 (B-005 연구)는 진행성 또는 전이성 고형종양 환자에서 단일제로서 이 약을 평가한 다기관, 공개, 다중 코호트 시험이다. 백금기반 항암화학요법 도중 또는 이후 질병진행을 보인 소세포폐암 (SCLC) 환자 코호트가 매 21일 (1주기)마다 이 약 3.2 mg/m2를 정맥내 주입으로 투여받았다. 환자들은 중앙값 4주기 (범위 1-24주기) 동안 이 약을 투여받았다. 이 시험에서, 중추신경계 (CNS) 침범, Grade 3 이상의 호흡곤란, 매일 간헐적 산소투여 요구, 간염 또는 간경변이 있는 환자와 면역기능이 저하된 환자는 제외되었다. 종양 평가는 처음 18주 동안은 매 6주마다, 그 후에는 매 9주마다 실시하였다. 주요 유효성 결과 평가변수는 확인된 연구자가 평가한 객관적 반응률 (ORR)이었다. 추가적인 유효성 결과 평가변수는 반응지속기간 (DoR)과 고형종양 반응 평가 기준 (RECIST v1.1)을 이용한 독립검토 위원회 (IRC)가 평가한 ORR이었다.

백금기반 항암화학요법 도중 또는 이후 질병이 진행된 총 105명의 소세포폐암 환자가 등록되었다. 중앙값 연령은 60세 (범위: 40 – 83세)였고, 환자의 65%는 65세 미만이였고 환자의 35%는 65세 이상이였으며, 60%가 남성이었다. 환자들은 대부분 (75%) 백인이었고, 1%는 아시아인이었고, 1%가 흑인이었으며, 23%는 인종이 보고되지 않았다. 기저치 ECOG 신체활동도는 환자의 92%에서 0 또는 1이었고, 92%가 과거/현재 흡연자였다. 모든 환자는 최소 1차 이상 백금기반 항암화학요법으로 치료받았고 (범위 1-2차), 환자의 71%가 이전에 방사선치료를 받았다. 8명 (8%)은 백금기반 항암화학요법에 추가하여 이전에 면역치료를 받았다. 60명 (57%)은 백금민감성 소세포폐암이 있었다. 백금민감성 소세포폐암은 백금포함 치료제 최종 투여 후 90일 이상 경과된 후 재발 또는 진행을 보인 것으로 정의되었다 (항암화학요법 무치료 기간 [CTFI] ≥ 90일). 나머지 45명은 백금저항성 소세포폐암이 있었다. 백금저항성 소세포폐암은 백금포함 치료제 최종 투여 후 90일 미만에서 재발 또는 진행이 발생한 것으로 정의된다 (CTFI < 90일).
표 5에는 모든 환자와 백금저항성 및 백금민감성 하위군에서 연구자 및 독립검토 위원회가 평가한 주요 유효성 평가변수가 요약되어 있다.

표 5: Study B-005의 SCLC 코호트에서 확인된 유효성 결과

연구자가 평가한 반응[a]	모든 환자 (n=105)	CTFI <90일 (n=45)	CTFI ≥90일 (n=60)
전체 반응률 (95% CI)	35% (26%, 45%)	22% (11%, 37%)	45% (32%, 58%)
완전반응	0%	0%	0%
부분반응	35%	22%	45%
반응지속기간			
중앙값 (개월) (95% CI)	5.3 (4.1, 6.4)	4.7 (2.6, 5.6)	6.2 (3.5, 7.3)
6개월 이상인 비율[b]	35%	10%	44%
독립 검토 위원회가 평가한 반응[a]	모든 환자 (n=105)	CTFI <90일 (n=45)	CTFI ≥90일 (n=60)
전체 반응률 (95% CI)	30% (22%, 40%)	13% (5%, 27%)	43% (31%, 57%)
완전반응	0%	0%	0%
부분반응	30%	13%	43%
반응지속기간			
중앙값 (개월) (95% CI)	5.1 (4.9, 6.4)	4.8 (2.4, 5.3)	5.3 (4.9, 7.0)
6개월 이상인 비율[b]	25%	0%	31%

CI: 신뢰구간, CTFI: 항암화학요법 무치료 기간.
[a] 확인된 전체 반응률.
[b] 관찰된 반응지속기간에 근거함.

4) 독성시험 정보
발암, 돌연변이 유발, 수태능 손상
러비넥테딘의 발암성 시험은 실시되지 않았다. 러비넥테딘은 대사 활성화 존재 및 부재 시 포유동물 세포에 대해 유전독성이 있다. 러비넥테딘은 세균 복귀돌연변이 (Ames) 시험에서 in vitro 조건에서 돌연변이를 유발하지 않았다.
러비넥테딘을 사용하여 실시된 수태능 시험은 없었다. 랫드, 개, 또는 원숭이에 대한 일반독성시험에서 생식기관 장기에서 확인된 소견은 없었다. 그러나, 이러한 시험에서 최대 용량 및 노출은 모두 인체 투여용량 3.2 mg/m^{2}보다 낮은 레벨이었다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 냉장보관(2-8℃), 제조일로부터 48개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음(희귀의약품)

1.4 허가조건

○ **(희귀의약품)**

○ **(시판 후 임상시험)** 「약사법」제35조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제40조에 따라 치료적확증임상시험자료(임상시험번호 PM1183-C-008-21) 결과보고서를 2027.6.30.까지 제출할 것

○ **(위해성 관리계획)** 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조의2 제1항제2호 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 「약사법」 제18조제1항에 따른 중앙약사심의위원회 자문('22.7.6.)

- 안건명 : 소세포폐암 치료제 품목 관련 조건부 품목허가 타당성 자문
- 회의결과 : 소세포폐암 치료제 품목 관련 조건부 품목허가 타당함

  * (추가 의견) 치료적확증임상시험(3상) 진행현황에 대한 관리 필요

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2022.04.11. (2020.11.30.)	(2020.11.30.)	(2020.11.30.)	2022.04.11.	-
보완요청 일자	(2021.02.10.) (2021.10.12.)	(2021.02.10.) (2021.10.12.)	(2021.02.10.) (2021.10.12.)	(2021.01.12.) (2021.11.16.)	-
보완접수 일자	(2021.08.04.) (2021.10.22.)	(2021.08.04.) (2021.10.22.)	(2021.08.04.) (2021.10.22.)	(2021.07.09.) (2021.11.26.)	-
최종처리 일자	2022.09.22. (2021.12.01.)	(2021.11.17.)	(2021.11.19.)	2022.08.31. (2021.12.01.)	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

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

구분 \ 제출자료	자료번호																																			
	1	2																3				4							5						6		7	8
		가								나								가		나																	
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	○	○	○	○	○	○	○	○	X	○	○

* 희귀의약품으로서 가교자료 해당없음
*「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제28조1항에 따라 희귀의약품의 경우, 최대 3개월의 반복투여독성시험으로 독성시험자료 제출을 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

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]

- 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제28조1항에 따라 희귀의약품의 경우, 최대 3개월의 반복투여독성 시험으로 독성시험자료 제출을 갈음할 수 있음
  - 반복투여독성시험에서 동물 종에 상관없이 공통적으로 골수독성, 간독성이 관찰되었으며 세포독성항암제에서 일반적으로 발생하는 부작용임
  - 생식발생독성시험에서 이 약은 모체 및 배태자 독성(최기형성) 유발가능성이 있으므로 이에 대한 주의가 요구됨
- 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제28조1항에 따라 희귀의약품의 경우, 효력시험으로 약리시험자료 제출을 갈음할 수 있음
  - 효력시험에서 시험약은 소세포폐암 세포주 및 이종이식모델에서 항종양활성을 나타냄
- 주요 임상시험은 PM1183-B-005-14, 2상 시험으로 소페포폐암 대상 105명에 대한 소그룹분석을 수행함
  - 해당군에서 평가된 ORR은 35.2%, PFS는 3.5개월, OS는 9.3개월로 토포테칸과 유사한 수준의 유효성 결과가 나타남
  - 안전성 측면에서 혈액학적독성, 간독성 등이 발생하였으며 이는 사용상의주의사항 및 RMP를 통해 관리함
- RMP 중, 확인된 이상반응은 혈액학적독성, 간독성이며 관찰연구로 전수조사를 계획하고 있음
- 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제7조6호마목에 따라 3상 임상시험 수행을 조건으로 부관하는 것은 타당함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 젭젤카주(러비넥테딘)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 항악성종양제 (421)
- 민원인이 신청한 효능효과, 용법용량, 대상환자 연령 등을 요약기재: 검토서 참조
- 약리작용 기전: DNA에 결합해 종양 세포주에서 활발히 작용하는 전사 RNA 중합효소 II의 활성 억제 및 분해를 유도하여 종양 세포의 S기 지연/정지 및 세포사멸을 유도

1.2. 기원 및 개발경위

- 스페인 Pharma Mar사가 소세포폐암 치료 목적으로 개발한 “러비넥테딘(Lurbinectedin)”은 ecteinascidins와 구조적으로 유사한 새로운 합성 알칼로이드이다..러비넥테딘은 구아닌과 반응해 DNA의 작은 홈(minor groove)과 공유결합하여 이중 나선의 반대 가닥에서 이웃하는 뉴클레오티드와 연결된다. 이를 통해 RNA polymerase II 효소의 전사 활성을 억제하고 분해를 유도하여 DNA의 상동 재조합 (HR) 및 이중나선 손상 (DSB)를 일으키고 결국 세포의 S기 지연/정지를 유도해서 세포사멸을 발생한다. 국내 허가받은 소세포폐암 치료제인 토포테칸(하이캄틴)과 벨로테칸(캄토벨)이 topoisomerase I을 억제하는 것과는 다른 기전을 가지고 있다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 폐 자체에서 발생하는 원발성 폐암의 종류는 암세포의 크기와 형태를 기준으로 비소세포폐암(NSCLC)과 소세포폐암(SCLC)으로 구분된다. 소세포폐암은 신경내분비세포 전구체로부터 유래하며, 빠른 증식시간 및 광범위한 전이가 조기 발달한다는 측면에서 비소세포폐암과 구별된다. 소세포폐암은 대부분의 환자가 확장병기로 진단되며, 국소 요법만으로 치료하는 경우는 거의 없으며, 전신 화학 요법으로 치료를 진행한다. 소세포폐암 환자에 대한 표준, 초기 화학요법은 백금요법(예: 카보플라틴 또는 시스플라틴)과 이차 치료제(예: 에토포사이드)의 병용요법이다. 소세포폐암이 재발하는 경우 예후는 좋지 않으며, 치료 옵션이 거의 없다. 토포테칸은 FDA에서 재발성 소세포폐암의 2차 치료에 승인된 유일한 약물이다.
- NCCN(National comprehensive cancer network) 가이드라인 2020 vers. 3에서 정하고 있는 소세포폐암의 1차 치료요법은, 제한 병기의 경우 시스플라틴과 에토포사이드 병용요법을, 확장 병기의 경우 카보플라틴과 에토포사이드, 그리고 아테졸리주맙의 병용요법을 추천한다. 치료 후 6개월 이내 재발하는 경우에는 토포테칸을 권고하며, 6개월 이후 재발하는 경우에는 PD-1저해제를 추천한다.
- 신청품목은 소세포폐암의 1차 치료요법에 실패한 진행성 소세포폐암의 치료목적으로 개발되는 약물이며, 동일 질환에 허가받은 치료 약물들의 작용 기전은 topoisomerase I을 억제하는 반면 본 제품은 RNA polymerase II의 활성 억제 및 분해를 유도하는 새로운 작용기전을 가지고 있다. 또한 FDA에서 유일하게 승인된 토포테칸은 혈액 독성 효과와 중증도의 항 종양 활성으로 인해 환자에게서 5~24%의 반응이 보고되었으며 평균 생존 기간은 약 25주로 소세포폐암에 대한 보다 효과적인 치료법이 요구된다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 혈액학적독성, 간독성

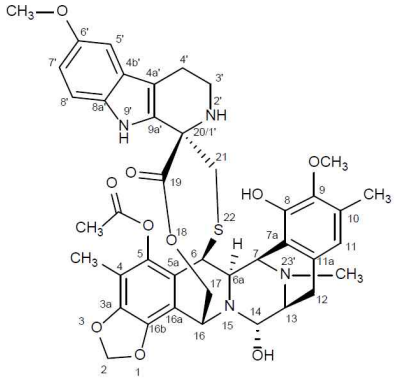
1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

• 희귀의약품지정(2020.07.20.)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명	분자식	구조식
러비넥테딘	Lurbinectedin	$C_{41}H_{44}N_4O_{10}S$ (MW 784.87)	

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(엔도톡신, 미생물한도) ■ 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)

- 백당, 락트산, 수산화나트륨

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(재용해 용액, 용해시간) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-20±5℃	유리바이알/PP캡	기준 내 적합
가속시험	5±3℃		기준 내 적합

- 가혹시험(산, 염기, 산화, 온도, 습도, 광) 제출

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃	유리바이알/고무마개	기준 내 적합
가속시험	25±2℃/60±5%RH		기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 밀봉용기, 냉장보관(2-8℃), 제조일로부터 48개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성시험 결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #
반복투여독성시험	랫드	IV	4회 주기	M; 0, 0.02, 0.06, 0.18 F; 0, 0.01, 0.03, 0.09	Yes	RTC72730
	랫드	IV	8회 주기	M; 0, 0.01, 0.03, 0.06 F; 0, 0.005, 0.01, 0.03	Yes	RTCA2649
	원숭이	IV	8회 주기	0, 0.083, 0.104, 0.125	Yes	RTCA2596
국소내성시험	토끼	IV, PV	단회	0.003, 0.03	Yes	RTC73760
생식발생독성시험	랫드	IV	단회	0.1	Yes	RTCX0880

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 반복투여독성시험

- **Rat** : 반복투여(4회 및 8회 주기) 후, MTD는 수컷의 경우 0.06 mg/kg(0.36 mg/m2), 그리고 암컷의 경우 0.03 mg/kg(0.18 mg/m2)으로 추정되었다. MTD에서 중등증 백혈구 감소뿐만 아니라 중증 망상적혈구 감소가 관찰되었으며, 두 이상사례 모두는 회복 기간 종료(마지막 투여 3주 후)까지 정상 값으로 돌아왔는데, 이는 골수 내 적혈구 계열의 강력하지만 일시적인 감소와 일치한다. 임상화학 검사에서는 용량과 관련된 빌리루빈의 경미하고 일시적인 증가뿐만 아니라 BUN의 미미한 감소와 트리글리세리드 감소가 관찰되었다. 현미경 검사에서는 다음과 같은 조혈계에 변화가 발생하였다. 즉, '골수(돌출된 지방 조직과 혈관 조직을 동반한 경증의 세포충실도 감소), 비장(최소 수준 또는 경증의 림프구 손실 및/또는 적색 속질 감소), 흉선(림프구 감소, 그리고 피질-수질 경계 부족을 동반한 얇고 불규칙한 피질), 주사부위(경증-중증의 괴사), 그리고 위(전위의 점막 편평상피 비대).' 회복 3주 후, 최종 희생에서 관련이 있는 변화가 기록되지 않았다. 4회 주기 시험에서 MTD 초과 시, 체중 감소, 응혈 인자, 이온 및 단백질 값의 변화를 동반한 간 및 담즙정체증 지표의 두드러진 증가, 그리고 간에서 아급성 염증 반응 및 출혈과 관련된 간세포 괴사 등, 추가 결과가 기록되었다.
- **원숭이** : 8-주기 치료 암컷은 1.25 mg/m2의 MTD를 투여 받았음에도, 두 최고 용량(1.25와 1.5 mg/m2) 간 차이는 이 종에서 성별 관련 차이를 설명하기에 충분히 크지 않은 것으로 간주되었다(ca. 17%). 따라서, 4회 및 8회 주기 동안 3주마다 반복투여한 후에 러비넥테딘의 MTD는 두 성별 모두에서 0.125 mg/kg(1.5 mg/m2)인 것으로 간주되었다. 러비넥테딘 치료와 관련된 주요 임상 징후 즉, 구토와 묽은 대변뿐만 아니라 용량과 관련이 없는 짧게 지속된 식욕감퇴 및/또는 음식 섭취 감소는 치료한 동물 대부분에서 각 주기 후에 관찰되었으며, 체중 감소에는 명백한 영향을 주지 않았다. 혈액검사에서는 용량 의존적인 비누적 백혈구 감소(주로, 망상적혈구 감소)가 관찰되었다. MTD를 초과할 경우, 빈혈과 혈소판 감소가 확인되었다. 각 러비넥테딘 투여 7일 후에 수행된 임상화학검사에서는

ALT와 AST의 경미한 증가만 두드러지게 나타났다. 조직병리검사에서는 용량 의존적인 골수 저세포충실도와 림프구 고갈이 흉선과 비장에서 확인되었다. 치료 4회 주기 후 실시된 현미경 검사에서는 십이지장, 회장 및 공장 내 융모 위축뿐만 아니라 맹장 내 점막 위축이 추가로 관찰되었다. 간에서는 염증 세포 병소가 확인되었을 뿐만 아니라 세포충실도가 감소하였다. 85일째(최종 희생)에, 러비넥테딘 관련 결과는 위장관에 집중되어 있었으며, 염증 세포 병소를 동반한 회장, 공장 및 십이지장 내 융모 위축으로 식별되었다.

4.2.2. 국소내성시험

- 급성 염증 반응 및 괴사와 연관성을 지닌 용량 관련 미만성 부종은 수컷 뉴질랜드 화이트 토끼의 정맥내와 부정맥에 단회투여한 후 확인하였다. 반복투여 독성 시험에서, 주사부위 자극은 연구한 모든 종에서 정기적으로 보고되었다. 일화적(Anecdotic) 주사부위 반응(ca. 2%) 및/또는 정맥염(ca. 1%)은 러비넥테딘 치료를 받은 환자에서 보고되었다.

4.2.3. 생식발생독성시험

- Rat : 러비넥테딘은 교배 후 10일째에 0.1 mg/kg(0.6 mg/m2)의 MTD 수준 단회투여에서 모성 독성을 유도하였으며(여러 임상 징후, 그리고 체중과 음식 섭취 감소로 확인할 수 있었다), 100% 배아 치사율로 이어진 중증의 배아 독성을 유도하였다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제28조1항에 따라 희귀의약품의 경우, 최대 3개월의 반복투여독성시험으로 독성시험자료 제출을 갈음할 수 있음
- 반복투여독성시험에서 동물 종에 상관없이 공통적으로 골수독성, 간독성이 관찰되었으며 세포독성항암제에서 일반적으로 발생하는 부작용임
- 생식발생독성시험에서 이 약은 모체 및 배태자 독성(최기형성) 유발가능성이 있으므로 이에 대한 주의가 요구됨

5. 약리작용에 관한 자료

5.1 약리작용시험 개요

1차 효력시험	작용기전	DNA에 대한 결합
		세포 주기에 대한 효과
		세포사멸
		종양 미소환경에 대한 효과
	비표적 효과	표적에대한특정방사성표지리간드의결합억제또는효소활성억제를분석
2차 효력 시험	시험관내 시험	혈액성, 상피성 및 간엽성 종양의 대표적인 인간 세포계에서 러비넥테딘의 강력한 항 증식 활성을 입증(IC50; 0.3 ~ 64.5 nM)
	생체내 시험	여러 타입의 인간 유래 실험 종양, 즉 s.c. 이종이식체(CDX와 PDX 모두), 동소 종양에 대해 러비넥테딘의 생체 내 항 종양 활성을 평가

5.2. 효력시험

- 러비넥테딘은, 전립선, 췌장, 난소, NSCLC과 SCLC, 간, 백혈병, 림프종, 신장, 위, 결장, 유방 종양 세포계를 대표하는 여러 인간 암세포계에서 강력한 시험관내 활성을 보여주었으며, IC50 값의 범위는 0.3 ~ 64.5 nM이었다.
- 러비넥테딘의 생체내 항종양 활성은 여러 타입의 인간 유래 실험 종양에서도 입증되었다. SCLC,

NSCLC, 신경교종, 유방, 위, 신장, 난소 및 췌장 종양 등 여러 s.c. 이종이식 모델(PDX와 CDX 모두)에서, 러비넥테딘에 의해 유의한 종양 용적 감소가 유도되었다. 치료 후, 이 종양을 분자 분석한 결과에 따르면 DNA 이중가닥 절단 지표 단백질 γ-H2AX가 유의하게 증가하였을 뿐만 아니라, TAM이 감소하였다. 이 약물의 항종양 효과는 동소 종양(췌장, 난소 및 유잉 육종)을 이식한 마우스에서도 입증되었다. 이 모든 모델에서 이 약물 투여 시, 위약 치료 동물과 비교해 종양 크기가 유의하게 감소하였다.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 시험관내에서 러비넥테딘은 ca. 6900 ng/mL의 IC50으로 hERG 꼬리 전류를 용량 의존적으로 억제하였는데, 이 IC50 값은 제안된 임상 용량(3.2 mg/m2, i.v., 1-h 주입)으로 치료를 받은 환자에서 성취한 Cmax 값(ca. 130 ng/mL)보다 훨씬 더 큰 수치였다.
- 원격측정장치를 인식한 의식이 있는 개에게 최대 0.01 mg/kg(0.2 mg/m2)의 용량을 투여할 경우, 심장, 혈압, 유도 II ECG 변수(PR, QT, QTcF와 QTcV 간격, 그리고 QRS 기간), ECG 육안 형태 또는 리듬에는 어떠한 영향도 주지 않았다. 최고 용량 0.03 mg/kg(0.6 mg/m2)에서 개는 투여 후 첫 30 min 동안 짧게 지속되는 빈맥을 경험하였으며, 그 이후에 빠르게 정상화되었다.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 연구한 모든 비임상 종에서 러비넥테딘 혈장 농도-시간 프로파일은 다구획적 동태를 보여주었다. 최고 혈장 수치는 가장 짧은 검체채취 시점(1 ~ 15 min)에서 확인되었고, 그 이후에는 빠르게 감소하였다가, 훨씬 더 점진적으로 감소하였다. 비임상 종에서 추정된 전신 CL은 낮거나 중간 정도였으며(비임상 종에 걸쳐 ca. 1 ~ 10 L/h/kg), Vdss 값은 크게 나타났는데(비임상 종에 걸쳐 2 ~ 56 L/kg), 이를 통해 조직 분포를 확인할 수 있다. 혈장에서 배설 반감기는 길었다(비임상 종에 걸쳐 ca. 9 ~ 22 h). 약동학 매개변수의 성별 차이는 랫트에서만 확인되었다. 러비넥테딘의 약동학적 행태는 비임상 종과 인간에서 유사하게 나타난다. 환자의 경우 혈장 내 러비넥테딘의 최대 농도는 1 h 주사 종료 직전에 전형적으로 관찰되었고, 그 이후에는 약물 농도가 다중지수적으로 감소하였다. 인간 약동학은 낮은 전신 CL(ca. 0.2 L/h/kg), 광범위한 Vdss(ca. 6 L/kg) 및 긴 말단 t1/2(ca. 50 h)을 특징으로 한다. 그리고, 약동학 매개변수는 환자 간에 높은 변동성을 보여주긴 하였지만(CL ca. 50%), 중심 구획을 통한 분포와 배설은 선형적이었다.

표 2: 상응하는 MTD 수준으로 랫트, 비인간영장류(NHP) 및 개에게 단회 또는 반복투여한 후 러비넥테딘의 전신 노출.

종	성별	MTD (mg/m^2)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)					
			단회투여	4-주기		8-주기		
			1일째	1일째	64일째	1일째	64일째	148일째
랫트[a]	M	1.2	37.4	-	-	-	-	-
	F	0.6	14.6	-	-	-	-	-
	M	0.36	-	11.1	23.7	12.9	11.5	17.1
	F	0.18	-	7.1	10.3	9.5	6.3	10.3
비인간 영장류[b]	M	1.5	55.5±10.8	50.7±19.6	52.9±17.7	63.2±20.4	54.3±15.3	60.9±21.1
	F		54.1±5.1	41.4±17.4	43.0±15.9	52.5±10.0	42.4±6.6	53.7±8.7
개[b]	M	0.6	8.1±0.8	12.0±8.1	15.0±7.3	-	-	-
	F		9.3±2.3	7.0±1.4	10.2±2.3	-	-	-

[a] 평균으로 표현된 결과(혼합 검체채취 프로파일)
[b] 평균±SD로 표현된 결과(성별 당 4마리의 동물이 포함된 단회투여 시험; 성별 당 6마리의 동물이 포함된 반복투여 시험).
M, 수컷; F, 암컷

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- 14C1-러비넥테딘을 볼루스로 랫트에게 i.v. 단회투여한 후에 총 방사능의 초기 수치는 빠르게 감소한 다음, 더 느리게 감소하였다. 혈중 및 혈장 농도는 어떤 검체채취 시점에서든 상당히 유사하였는데, 이는 시험관내 시험 결과와 일치하는 것이었다. 랫트의 경우 신장, 간, 폐, 림프절, 소장 및 갑상선에서 최고 방사능량(조직 대 혈액 AUC0-72h >20배)이 회수되었다. 투여한 용량(수컷에서 2배 더 높은 용량)을 정규화한 후에, 14C1-러비넥테딘 관련 방사능 수치가 두 성별 모두에서 유사하게 기록되었다. 방사능량은 고환과 뇌(두 성별 모두)에서 미미한 수준으로 검출되었는데, 이는 이러한 조직에 러비넥테딘이 거의 분포하지 않는다는 것을 의미한다.
- 방법론 또는 분석한 러비넥테딘의 농도(최대 500 ng/mL)에 상관없이, 랫트, 비인간영장류, 개 및 인간에서 혈장 결합도는 매우 높았다(>98%). 일간 혈청 알부민과 인간 α-1-산 당단백질의 생리적 농도에서, 러비넥테딘은 두 단백질 모두에 대한 결합도가 매우 높았으며(>98%), 알부민보다 α-1-산 당단백질에 대한 친화도가 550배 더 높았다. 랫트, 비인간영장류, 개 및 인간의 전혈에서는, 생체내 결과와 일치하는 유사한 혈액 대 혈장 비가 확인되었다(범위: 인간 0.7 ~ 비인간영장류 0.8)

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 다양한 종(인간 포함)에서 러비넥테딘의 시험관내 마이크로솜 매개 대사는 CYP3A4 아형으로 인해 매우 집중적이었다. 이 마이크로솜 매개 대사는 비인간영장류와 인간 간에 정성적, 정량적으로 매우 유사하였다. 식별된 시험관내 마이크로솜 매개 생체내변환 경로에는 러비넥테딘의 N-데스메틸화 및/또는 지방족 고리 열림 및/또는 O-데스메틸화가 포함된다. 시험관내에서 러비넥테딘은 2상 효소에 의해 크게 대사되지 않았다.

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 14C1-러비넥테딘을 투여받은 랫트의 경우 방사능은 주로 대변을 통해 회수되었으며(축적율: 투여 후 168 h에서 ca. 90%), 소변을 통한 배설량은 훨씬 더 적었다(ca. 3%). 담즙 캐뉼러 삽입 동물에서는, 0 ~ 72 h 기간 동안 투여한 용량의 평균 담즙 배설율이 ca. 58%(수컷)와 42%(암컷)였다. 수컷 비인간영장류에서도 유사한 결과가 확인되었다. 즉, 축적된(투여 후 168 h까지) 방사능은 주로 대변에서 배설되었으며(ca. 76%), 소변에서는 ca. 4%만 확인되었다. 이러한 비임상 결과와 마찬가지로, 환자의 경우 방사성표지 물질은 주로 대변을 통해 배설되었으며(ca. 89%), 소변을 통해서는 적은 양의 방사능만 회수되었다.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제28조1항에 따라 희귀의약품의 경우, 효력시험으로 약리시험자료 제출을 갈음할 수 있음
- 효력시험에서 시험약은 소세포폐암 세포주 및 이종이식모델에서 항종양활성을 나타냄

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 제출자료 증명(미국)

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적자료 : 총 4건, 1상 2건, 2상 1건, 3상 1건

• 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 B-005-14임

표 2: 러비넥테딘 NDA 제출에 포함된 임상시험결과보고서

시험	시험 보고서	NDA 제출에서의 제안된 역할			치료 받은 환자
		유효성	안전성	임상 약리학	
B-005	전체 CSR (SCLC 코호트에 대한 일차 유효성 및 안전성 분석)	√	-	-	105
	전체 CSR (9개의 코호트 모두에 대한 안전성 분석)	-	√	-	335 (SCLC 환자 105명 포함)
C-004	전체 CSR	-	√	-	219
A-001(최초인체대상)	전체 CSR	-	√	√	31
A-015(물질수지)	전체 CSR	-	-	√	6
B-005-QT	전체 CSR	-	√	√	39

CSR, 임상시험결과보고서; SCLC, 소세포폐암.

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

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

시험 번호	디자인	시험 대상자	투여방법, 기간	평가 변수	시험결과
A001-08	1상, 공개, 용량 결정	진행성 고형암, 31명	러비넥테딘 0.02~5.0 mg/m2 3주에 1회, IV	약동학, 안전성	용량제한독성(DLTs): PM01183으로 치료받은 31명의 모든 환자는 DLTs에 대한 평가가 가능하였다. 3명은 DLT을 경험하였다. 즉, "RD로 치료받은 15명의 평가 가능 환자 중 1명(4등급 혈소판 감소증), 그리고 RD보다 더 높은 용량으로 치료받은 3명의 평가 가능 환자 중 2명[5.0 mg/m2(MTD)로 치료를 받은 1명의 환자에서 발생한 4등급 AST 증가, 그리고 4등급 호중구 감소증, 3등급 피로 및 2등급 메스꺼움, 구토 및 설사의 조합, 그리고 주기 1동안 7.0 mg/m2(동등용량 10.7 mg FD)의 과량투여를 받은 1명의 환자에서 발생한 4등급 ALT/AST 증가]." 모든 DLTs은 일시적이었고, 완전히 회복되었지만, MTD로 치료받은 환자 1명은 DLT의 결과로 치료를 중단한 반면, 다른 2명의 환자는 적절한 PM01183 용량으로 추가 치료를 받아, 독성(ALT/AST 증가)이 재발하지 않거나 재발하더라도 경중도가 더 낮았다(용량 감소 후 3등급 혈소판 감소증). 최대내약용량(MTD) 및 권장 용량(RD): 1시간 주입 q3wk 방식으로 투여한 PM01183의 MTD는 5.0 mg/m2이었으며, 1시간 주입 q3wk 방식으로 투여한 RD는 4.0 mg/m2(동등용량 7.0 mg FD)이었다. FD 동등용량은, RD 4.0 mg/m2을 BSA 1.8 m2으로 곱하고, 7.2 mg에서 7.0 mg로 반올림하여 계산하였다.

<3.2 mg/m2 투여용량 설정의 집단 약동학 시뮬레이션 근거>

E-R 분석에서 입증된 바에 따르면, 러비넥테딘 노출은 유효성(ORR과 OS) 및 안전성(G4 호중구 감소증과 G≥3 혈소판 감소증의 발생률) 결과와 유의한 관련성이 있었다. 따라서, 1000 ~ 1700 ng·h/L의 노출은 러비넥테딘과 관련된 최상의 유익성/위험성 비를 제공해주었으며, 권장 투여계획인 3.2 mg/m² 투여 시, AUCu 중앙값은 1400 ng·h/L이며, 이 러비넥테딘 표적 노출 범위 내에서 환자의 비율이 최대화된다. 그림 13은 러비넥테딘 AUCu의 함수로서, 민감성 및 저항성 SCLC 환자로 층화된 ORR 확률과 G4 호중구 감소증의 확률 간 차이(2:1 비)로 정의된 임상 유용성 지표(CUI)를 제시하여, 선택한 러비넥테딘 투여계획 3.2 mg/m² q3wk이 적절하다는 것을 보여주었다. CUI에 따르면, 용량을 감소시킬 경우 유효성이 감소하는 반면, 용량을 증가시킬 경우 유효성의 향상 없이 중증 혈액학적 독성의 발생률이 증가하였다.

상응하는 러비넥테딘 평탄 용량과 비교해, 3.2 mg/m²의 러비넥테딘 BSA 기반 투여는 전체 환자군에서 ORR, 그리고 호중구 감소증과 혈소판 감소증의 발생률이 유사하게 나타난다. BSA >1.65 m² 시험대상자의 경우 3.2 mg/m²의 BSA 기반 투여와 5.6 mg의 평탄 용량 투여 시, 중증 호중구 감소증과 혈소판 감소증의 발생률은 각

시험 번호	디자인	시험 대상자	투여방법, 기간	평가 변수	시험결과
각 20%와 5% 미만이었다. 반면, BSA의 하위 사분위수(<1.65 m²)에 해당하는 시험대상자의 경우, 3.2 mg/m²의 BSA 기반 투여 시, 중증 혈소판 감소증과 호중구 감소증의 발생률이 16%와 18% 감소하지만, ORR은 평탄 용량과 비교해 12%만 감소한다. 이 결과는 SCLC 환자에게 제안된 러비넥테딘의 BSA 기반 투여계획이 타당하다는 것을 보여준다.					
A015-16	공개, 비대조	진행성 고형암, 6명 방사성표지 러비넥테딘 3.2 mg/m2		약동학	[14C1]-러비넥테딘을 단회투여할 경우, 투여한 방사능이 투여 후 500시간 내에 거의 완전히 회수되었다(평균±SD)(94.3±8.7%). 대부분의 방사능은 대변을 통해 배설되었으며, 소변과 대변을 통한 전체 평균 회수율은 각각, 5.57±1.96%와 88.7±10.1%였다.
B005-14	QT 평가	진행성 고형암, 39명 러비넥테딘 3.2 mg/m2		QT 간격 평가	베이스라인 대비 최대 평균 QTcF 변화는 주기 2의 EOI 3시간 후에 관찰된 5.39 ms이었다(양측 UB 90% CI: 9.6 ms). 무엇보다, 양측 UB 90% CI는 모든 시점에서 <10 ms였다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

• 간장애 환자

7. 간장애 환자에 대한 투여

러비넥테딘의 약동학에 대한 중등도 또는 중증 간장애 (총 빌리루빈 > 1.5 × ULN 및 모든 수치의 AST)의 영향은 연구되지 않았다. 경증 간장애 (총 빌리루빈 ≤ ULN 및 AST > ULN, 또는 총 빌리루빈 1.0-1.5 × ULN 및 모든 수치의 AST) 환자에 대해 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다.

pop-PK 모델링 결과

경증, 중등증 및 중증 간손상이 러비넥테딘의 PK에 미치는 영향을 평가하는 특정 간손상 시험은 2020년 Q2 ~ 3에서 시판 후 요구사항으로서 수행될 것이다(Mod.1.6.3 NDA 전 회의 2019년 8월 7일). 국립암연구소 장기부전실무그룹(NCI-ODWG)의 기준에 따라, 최종 PopPK 분석 데이터세트에는 간 기능부전 경증 환자 125명과 중증 환자 2명이 포함되었다. 이 환자들의 총 및 비결합 CL을 간 기능이 정상인 환자(n=625)와 비교할 경우, 어떠한 차이도 관찰되지 않았다(표 13). 그리고, 간 전이의 존재는 PopPK 모델의 탐색적 분석에 공변량으로 포함되었으며, 러비넥테딘의 총 혈장 CL과 관련이 없는 것으로 확인되었다.

표 13: 간 기능에 따른 환자의 총 및 비결합 청소율(PopPK 분석)

NCI-ODWG 간 기능부전 그룹	간 기능	총 빌리루빈	AST	총 혈장 CL 중앙값 [범위] (L/h)	비결합 혈장 CL 중앙값 [범위] (kL/h)
그룹 A n=625	정상	≤ ULN	≤ ULN	9.7 [1.0 - 37.3]	4.2 [0.5 - 18.2]
그룹 B n=125	경증	B1: ≤ ULN	B1: > ULN	8.9 [0.7 - 30.1]	4.0 [0.8 - 11.3]
		B2: >1.0 ~ ≤ 1.5 x ULN	B2: 모두		
그룹 C n=2	중등증	> 1.5 – 3.0 x ULN	모두	13.8 [7.1 - 20.5]	3.5 [2.6 - 4.5]

AST, 아스파르테이트 아미노전이효소; NCI-ODWG, 국립암연구소 장기부전실무그룹; ULN, 정상상한.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

• 약물-약물상호작용(DDI)

3. 상호작용

1) 강력한 및 중등도의 CYP3A 억제제

강력한 또는 중등도의 CYP3A 억제제와 병용 투여 시, 러비넥테딘의 전신 노출량이 증가되며, 이 약에 대한 이상반응 발생률과 중증도가 증가될 수 있다. 강력한 또는 중등도의 CYP3A 억제제와 이 약의 병용투여를 피한다. 이 약과 중등도 CYP3A 억제제의 병용투여가 불가피한 경우, 임상적으로 필요한 경우에 이 약의 용량 감량을 고려한다.

2) 강력한 및 중등도의 CYP3A 유도제
강력한 CYP3A 유도제와 병용 투여 시, 러비넥테딘의 전신 노출량이 감소되며, 이 약의 유효성이 감소될 수 있다. 강력한 또는 중등도의 CYP3A 유도제와 이 약의 병용투여를 피한다.

pop-PK 모델링 결과
인간 간 마이크로솜에 대한 시험관내 시험에 기초해, 시토크롬 P450 3A4는 러비넥테딘 대사의 주요 효소이다(Mod.2.6.4). 표준 구토 예방요법의 일환으로 사용되는 중간 정도의 CYP3A4 억제제인 아프레피탄트가 러비넥테딘 PK에 미치는 영향은 러비넥테딘과 시스플라틴을 병용투여하는 1상 용량 증가 시험에서 평가하였다(Mod. 2.7.6A-008synopsis). 17명의 환자 코호트는 아프레피탄트를 투여받았고, 24명의 환자 코호트는 대안적 구토 예방요법을 받았다. 아프레피탄트를 투여받은 환자에서 러비넥테딘 혈장 CL의 33% 감소가 관찰되었다. 결과적으로, 추가 시험에서 아프레피탄트의 사용을 금하였으며, CYP3A4의 억제제와 유도제는 신중하게 모니터링해야 하고, 가능하다면 피해야 한다. 집단 PK 분석(n=755)에서, CYP3A4 억제제의 병용투여는 환자의 7%에서 확인되었으며, 러비넥테딘의 혈장 CL이 중간 정도의 감소(40%)를 보였다(Mod.5.3.4.2CLPH-19-005Table 10) CYP3A4 억제제와 병용투여 시, 러비넥테딘 총 혈장 CL의 이러한 감소는 상응하는 집단 PKPD 모델에서 G≥3 호중구 감소증과 혈소판 감소증 발생률의 11%와 6.2% 절대적 증가로 이어졌다(Mod.5.3.4.2CLPH-18- 013Se.9.5 및 Mod.5.3.4.2CLPH-18-014Sec.9.5 참조). 강력한 CYP3A4 억제제 이트라코나졸과 강력한 CYP3A4 유도제 리팜피신이 진행성 고형 종양 환자의 러비넥테딘 노출에 미치는 영향을 평가하기 위한 특정 DDI 시험이 시판 후 요구사항으로 수행될 것이다(Mod.1.6.3NDA 전 회의 2019년 8월 7일).

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성.안전성시험 개요

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량 및 일정	평가항목	결과
2상	PM1183-B-005-14선정된 진행성 고형 종양에 대한 러비넥테딘(PM01183) 다기관 2상 임상시험	공개, 비대조	진행성고형암, 335명 SCLC, 105명	러비넥테딘 0.02~5.0 mg/m2 3주에 1회, IV	ORR DOR PFS 안전성	표7. 임상2상 (BASKET study, PM1183-B-005-14)에서 치료한 SCLC 환자의 주요 유효성 결과 요약

	IA	IRC
ORR, % (95% CI) (n=105)	**35.2 (26.2-45.2)[a]**	**30.5 (21.9-40.2)[a]**
CTFI<90 days (n=45)	22.2 (11.2-37.1)	13.3 (5.1-26.8)
CTFI≥90 days (n=60)	45.0 (32.1-58.4)	43.3 (30.6-56.8)
Median DoR (months) (95% CI) (n=105)	**5.3 (4.1-6.4)**	**5.1 (4.9-6.4)**
CTFI<90 days (n=45)	4.7 (2.6-5.6)	4.8 (2.4-5.3)
CTFI≥90 days (n=60)	6.2 (3.5-7.3)	5.3 (4.9-7.0)

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

① 시험 설계

이 시험의 SCLC 코호트에 적격한 환자는 미동부종양연구단체(ECOG) 신체활동도(PS)가 ≤ 2이며, 이전에 화학요법을 포함하는 한 차수의 요법(면역요법 등 여타 요법을 2차 치료로서 이전에 받았을 수도 있음)만으로 치료를 받은 자들이었다. 중추신경계(CNS) 관련 환자는 제외되었다. CTFI에 따른 어떠한 제한도 적격성 기준에 포함되지 않았다. 따라서, 저항성(CTFI<90일) 또는 민감성(CTFI≥90일) 환자 모두 치료를 받았다.

- 환자분포

시험 B-005의 SCLC 코호트는, USA(환자 n=11), 그리고 스페인(n=59), 프랑스(n=20), 스위스(n=7), 벨기에(n=3), 영국(n=3), 이탈리아(n=2)를 포함한 유럽에 소재한 26곳의 임상시험 기관에서 치료를 받은 105명의 환자를 포함하였다. 핵심 인구통계 및 베이스라인 특성이 표 3에 제시되어 있다. 이 시험에서 평가한 환자군은 이차 환경에서 치료를 받은 SCLC 환자의 표적군을 반영한다는 점에서, 환자 선정 기준은 전반적으로 적절히 선택한 것으로 보인다. 대부분이 남성(60.0%)이었고, ≥ 65세 35.2%를

포함해 이 질병에 전형적인 연령인 60세의 중앙값을 보였다. 치료받은 환자 중에서, 92.4%는 현재 또는 과거 흡연자였고, 45.2%는 비정상적인 젖산탈수소효소(LDH) 값을 보였고, 41%는 베이스라인에서 간 전이를 보였으며, 질병 부위의 수 중앙값은 3이었다. 대부분의 환자(93.3%)는 백금 기반 일차 투여 계획 후에 이차로 러비넥테딘을 투여받았다. 시험 계획서에서는 이전에 면역요법을 받은 환자를 허용하였다. 7명의 환자는 이러한 유형의 제제를 일차 또는 이차 SCLC 요법으로 투여받았다.
전체적으로, 환자의 75.2%는 일차 백금 기반 요법에 반응하였다. 105명의 환자 중 45명(42.9%)는 CTFI가 <90일(저항성)이었고, 60명(57.1%)은 CTFI가 ≥90일(민감성)이었다. 참고로, 환자의 20%는 CTFI가 <30일이었는데, 이러한 환자군은 예후가 좋지 않아, 통상적으로 임상시험에 포함되지 않는다. 최근 여러 시험에서는 예후가 최악인 환자를 제외한 SCLC 환자군을 등록시키기로 결정하였다. 예를 들어, CheckMate 331 시험(니볼루맙과 토포테칸을 비교하는 공개, 무작위배정, 3상 시험)에서 SCLC 환자는 일차 화학요법으로서 ≥ 4회의 백금 주기 치료를 이전에 받았거나, <4회 이전 백금 주기의 경우 객관적 반응(부분 또는 완전 반응)을 성취하였어야 했다[32].

② 유효성

- 1차 : 시험자에 의해 평가된 ORR

표 4: 전체 환자군의 유효성 결과 요약 (*모든 치료 환자*, B-005, SCLC 코호트).

매개변수	전체 (n=105)	
	IA [a]	IRC [a,b]
ORR, % (95% CI)	35.2 (26.2-45.2)	30.5 (21.9-40.2)
DoR 중앙값, 개월 (95% CI)	5.3 (4.1-6.4)	5.1 (4.9-6.4)
6개월 시점의 DoR, % (95% CI)	43.0 (25.6-60.5)	34.6 (15.4-53.8)
질병조절률 (CR+PR+SD), % (95% CI)	68.6 (58.8-77.3)	61.9 (51.9-71.2)
PFS 중앙값, 개월 (95% CI)	3.5 (2.6-4.3)	3.5 (2.6-4.2)
OS 중앙값, 개월 (95% CI)	9.3 (6.3-11.8)	

분석을 위한 데이터베이스 잠금일/마감일 2019년 1월 15일에 이 시험은 진행 중이었다. 이 마감일 시점에서, 시험 B-005의 SCLC 코호트는 완전히 누적되었고, 추적조사 중앙값은 17.1개월이었으며, 대부분의 반응자는 DoR이 ≥ 6개월이거나(IA에 따라 83.8%; IRC 평가에 따라 75.0%), 추적조사를 완료하였다. 따라서, 표 4에 제시된 105명의 치료 환자에 대한 유효성 결과는 완성도가 있었다.
모든 치료 환자에 대한 IA ORR은 35.2%(95% CI, 26.2 ~ 45.2%)였으며, DoR 중앙값은 5.3개월(95% CI, 4.1 ~ 6.4개월)이었다. SCLC 코호트의 통계적 가설은 사전 정의된 귀무가설을 기각할 수 있도록 100명의 환자에서 시험자가 최소 23건의 확인된 반응을 평가할 수 있어야 한다는 것이었다. ORR은 35.2%였고, 95% CI 하한(26.2%)도 항종양 활성을 확인하기 위해 계획서에서 설정한 23%의 임계값을 초과하였다. 따라서, 이 시험은 일차 평가변수를 충족하였고, 이 결과는 이차 환경에서 치료를 받은 SCLC 환자에서 러비넥테딘이 활성을 보인다는 증거를 제공한다.
이 결과는 강건하였으며, 눈가림된 IRC 평가로 확인하였다. ORR은 30.5%(95% CI, 21.9 ~ 40.2%)였으며, DoR 중앙값은 5.1개월(95% CI, 4.9 ~ 6.4개월)이었다.
관찰된 반응은 장기간 지속되었으며, 반응을 보인 환자의 43.0%와 34.6%는 IA와 IRC 평가에 따라 각각 최소 6개월의 DoR을 보였다. IA와 IRC 카플란-마이어 곡선 간 일치는 관찰된 결과의 강건성을 뒷받침해준다(그림 2).

- 항암요법을 하지 않고 지낼 수 있는 기간 하위군(<90일 및 ≥90일)에 따른 유효성

러비넥테딘의 유익성은 이차 치료를 받은 민감성(CTFI≥90일) 및 저항성(CTFI<90일) SCLC 환자군 모

표 5: 항암요법을 하지 않고 지낼 수 있는 기간 하위군(<90일 및 ≥90일)에 따른 유효성 결과 요약(B-005, SCLC 코호트).

	저항성(CTFI<90일) (n=45)		민감성(CTFI≥90일) (n=60)	
	IA	IRC	IA	IRC
ORR, % (95% CI)	22.2 (11.2-37.1)	13.3 (5.1-26.8)	45.0 (32.1-58.4)	43.3 (30.6-56.8)
DoR 중앙값(개월), 95% CI	4.7 (2.6-5.6)	4.8 (2.4-5.3)	6.2 (3.5-7.3)	5.3 (4.9-7.0)
6개월 시점의 DoR, % (95% CI)	11.7 (0.0-33.1)	0.0 (0.0- .)	55.3 (34.5-76.0)	43.6 (21.2-65.9)
질병조절률 (CR+PR+SD), % (95% CI)	51.1 (35.8-66.3)	46.7 (31.7-62.1)	81.7 (69.6-90.5)	73.3 (60.3-83.9)
PFS 중앙값(개월), 95% CI	2.6 (1.3-3.9)	1.4 (1.3-3.5)	4.6 (2.8-6.5)	4.3 (3.0-6.3)
OS 중앙값, 개월 (95% CI)	5.0 (4.1-6.3)		11.9 (9.7-16.2)	

것으로 예상된다. IA에 따른 모든 반응자가 IRC 평가에 따른 반응자인 것은 아니었지만(ORR: 13.3% vs. 22.2%), 두 평가 모두에서 질병조절률은 유사하였는데(51.1%와 46.7%), 이는 이 치료하기 어려운 환자군에 대한 러비넥테딘의 임상적 유익성을 뒷받침해준다.

OS 중앙값은 CTFI가 ≥90일인 환자에서 11.9개월이었으며, CTFI가 <90일인 환자에서 5.0개월이었다. 참고로, CTFI가 ≥90일인 환자의 48.3%, 그리고 CTFI가 <90일인 환자의 15.9%는 1년 시점에서 생존해 있었다. 이 결과는 SCLC 이차 환경에서 주목할 만하다.

③ 안전성

- 약물에 대한 노출

표 14: 러비넥테딘 치료 기간 및 투여계획(종합안전성분석).

	ISA 환자군 (n=554)	SCLC 환자군 (n=105)
치료 기간(주), 중앙값(범위)	13.3 (1.1-162.3)	14.0 (1.1-85.0)
누적 용량(mg/m^2), 중앙값(범위)	12.5 (3.1-167.1)	12.8 (3.2-73.8)
용량 강도(mg/m^2/week), 중앙값(범위)	1.0 (0.6-1.7)	1.0 (0.7-1.1)
상대적 용량 강도(%), 중앙값(범위)	97.7 (53.2-157.5)	97.4 (65.2-104.3)
환자 당 투여 주기 횟수, 중앙값(범위)	4.0 (1-52)	4.0 (1-24)
≥6회, n (%)	212 (38.3)	46 (43.8)
≥12회, n (%)	64 (11.6)	14 (13.3)

ISA, 종합안전성분석; SCLC, 소세포폐암.

마감일 기준으로 554명과 105명의 환자가 각각, ISA 환자군과 SCLC 환자군에서 치료를 받았으며, 17명의 환자(3.1%)와 11명의 환자(10.5%)가 여전히 치료를 받고 있었다(표 15).

치료 중단 측면에서 ISA 환자군과 SCLC 환자군 간에 일관성이 관찰되었으며, 대부분의 중단은 진행성 질환에서 기인하였다. 치료 관련 AEs로 인하여 치료를 중단한 환자는 그리 많지 않았으며(ISA 환자군에서 3.2% vs. SCLC 환자군에서 1.9%), 치료 중에 사망한 환자도 많지 않았다(각각, 3.4% vs. 1.9%). SCLC 환자군에서 중단의 이유로 보고된 2건의 사망은 (주기 1에서 발생한) 조기 질병 진행에서 기인한 것이었다. SCLC 환자군에 속한 2명의 환자(1.9%)는 치료 관련 AEs로 인해 러비넥테딘 요법을 중단하였다. 이 AEs는 1명의 환자에서 SAEs로 보고된 4등급 열성 호중구 감소증, 3등급 혈소판 감소증 및 3등급 빈혈, 그리고 시험 등록 시점에서 1등급 말초신경병증을 이미 보인 다른 1명의 환자에서 보고된 말초신경병증의 악화로 구성되어 있다.

- 안전성 요약

두 환자군 모두에서 가장 흔한 TEAEs(환자의 >10%에서 발생)는 피로(ISA 환자군과 SCLC 환자군에서 각각, 62.6%와 76.2%), 변비(32.1%와 031.4%), 설사(19.0%과 20.0%), 메스꺼움(57.0%와 37.1%) 및 구토(30.3%와 21.9%)를 포함한 위장 이상사례, 식욕감퇴(24.9%와 33.3%), 그리고 호흡곤란(15.3%와

표 15: 치료 중단의 이유

	ISA 환자군 (n=554)	SCLC 환자군 (n=105)
	n (%)	n (%)
총 중단	537 (96.9)	94 (89.5)
진행성 질환	419 (75.6)	84 (80.0)
환자 거부	31 (5.6)	2 (1.9)
시험자 결정	20 (3.6)	4 (3.8)
사망	19 (3.4)	2 (1.9) [a]
치료 관련	3 (0.5)	0
치료 무관	16 (2.9)	2 (1.9)
치료와 관련된 AE	18 (3.2)	2 (1.9)
치료와 관련이 없는 AE	13 (2.3)	0
증상 악화	13 (2.3)	0
기타	4 (0.7)	0
치료 중	17 (3.1)	11 (10.5)

표 17: 러비네테딘 투여 시 가장 흔한 이상사례(환자의 ≥5%에서 발생)(환자 당 최악 등급)(종합안전성분석).

MedDRA SOC/PT [a]	ISA 환자군 (n=554)				SCLC 환자군 (n=105)			
	NCI-CTCAE 등급				NCI-CTCAE 등급			
	TEAEs		치료 관련(또는 불명)		TEAEs		치료 관련(또는 불명)	
	≥1	≥3	≥1	≥3	≥1	≥3	≥1	≥3
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
혈액 및 림프계 장애								
열성 호중구 감소증	37 (6.7)	37 (6.7)	35 (6.3)	35 (6.3)	5 (4.8)	5 (4.8)	5 (4.8)	5 (4.8)
위장 장애								
메스꺼움	316 (57.0)	25 (4.5)	282 (50.9)	18 (3.2)	39 (37.1)	0	34 (32.4)	0
변비	178 (32.1)	4 (0.7)	93 (16.8)	2 (0.4)	33 (31.4)	0	10 (9.5)	0
구토	168 (30.3)	25 (4.5)	139 (25.1)	16 (2.9)	23 (21.9)	0	19 (18.1)	0
설사	105 (19.0)	10 (1.8)	71 (12.8)	5 (0.9)	21 (20.0)	4 (3.8)	14 (13.3)	1 (1.0)
복부 통증	104 (18.8)	18 (3.2)	30 (5.4)	1 (0.2)	8 (7.6)	1 (1.0)	2 (1.9)	0
상복부 통증	40 (7.2)	1 (0.2)	21 (3.8)	1 (0.2)	3 (2.9)	0	1 (1.0)	0
복수	30 (5.4)	15 (2.7)	0	0	1 (1.0)	0	0	0
전신 장애 및 투여부위 병태								
피로	347 (62.6)	54 (9.7)	289 (52.2)	37 (6.7)	80 (76.2)	13 (12.4)	61 (58.1)	7 (6.7)
발열	72 (13.0)	1 (0.2)	20 (3.6)	0	13 (12.4)	0	2 (1.9)	0
말초 부종	52 (9.4)	1 (0.2)	12 (2.2)	1 (0.2)	4 (3.8)	0	1 (1.0)	0
점막 염증	30 (5.4)	2 (0.4)	29 (5.2)	2 (0.4)	3 (2.9)	0	3 (2.9)	0
임상검사								
체중 감소	29 (5.2)	3 (0.5)	10 (1.8)	1 (0.2)	8 (7.6)	1 (1.0)	3 (2.9)	0
대사 및 영양 장애								
식욕감퇴	138 (24.9)	7 (1.3)	94 (17.0)	0	35 (33.3)	1 (1.0)	22 (21.0)	0
근골격 및 결합조직 장애								
요통	52 (9.4)	8 (1.4)	3 (0.5)	1 (0.2)	15 (14.3)	2 (1.9)	0	0
관절통	35 (6.3)	0	16 (2.9)	0	7 (6.7)	0	2 (1.9)	0
신경계 장애								
두통	48 (8.7)	1 (0.2)	23 (4.2)	0	9 (8.6)	1 (1.0)	0	0
정신 장애								
불면증	48 (8.7)	0	10 (1.8)	0	5 (4.8)	0	0	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애								
호흡곤란	85 (15.3)	14 (2.5)	16 (2.9)	0	31 (29.5)	6 (5.7)	1 (1.0)	0
기침	55 (9.9)	1 (0.2)	1 (1.2)	0	19 (18.1)	0	0	0

제시된 데이터는 치료 환자 중 n(%)이다. [a] 실험실 검사 값과 관련된 이상사례는 섹션 5.4에 제시되어 있다.
ISA, 종합안전성분석; MedDRA, 국제의약용어, v.21.0; NCI-CTCAE, 국립암연구소 부작용평가기준; PT, 우선용어; SCLC, 소세포폐암; SOC, 기관계 대분류; TEAEs, 치료 후 발생한 이상사례.

- 특별 관심 이상반응

① 사망

시험 도중 사망은 ISA 환자군에 속한 399명의 환자(72.0%), 그리고 B-005 SCLC 환자군에 속한 66명의 환자(62.9%)에서 발생하였다. 진행성 암 환자군에서 예상한대로, 이러한 사망의 대부분은 질병 진행에서 기인하였다. 즉, ISA 환자군에서 399건의 사망 중 378건(94.7%), 그리고 SCLC 환자군에서 66건의 모든 사망.
4건의 사망(0.7%)은 마지막 치료제 투여 후 30일 내에 발생한 치료 관련 AEs에서 기인하였다. 즉, 시험 B-005에서 3건(5등급 폐 감염, 5등급 폐렴 및 5등급 패혈증), 그리고 시험 C-004에서 1건(5등급 패혈증)(표 18).

② 혈액학적 독성

≥3등급 호중구 감소증과 혈소판 감소증의 기간, 그리고 최저 호중구 및 혈소판수의 값에 대한 세부정보가 섹션 3.1에 제시되어 있다. 요컨대, ISA 환자군과 B-005 SCLC 환자군에서 3/4등급 호중구 감소증은 유사한 빈도로 관찰되었으며(40.6% vs. 45.7%; 4등급: 22.0% vs. 24.8%), 특성이 유사하였다. 이 감소증은 15일째에 나타나, 최저값(중앙값) 0.6 x 109/L에 도달하였으며, 6 ~ 7일(중앙값) 동안 지속되었다. 3/4등급 혈소판 감소증 또한, ISA 환자군과 B-005 SCLC 환자군 모두에서 유사한 빈도로 관찰되었고, 3/4 호중구 감소증에서 관찰된 것보다 빈도가 낮았으며(9.7% vs. 6.7%; 4등급: 4.5% vs. 3.8%), 역시나 특성이 유사하였다. 이 감소증은 10일째에 나타나, 최저값(중앙값) 26.0 ~ 28.5 x 109/L에 도달하였으며, 5.5 ~ 7일(중앙값) 동안 지속되었다. 혈소판 감소증은 출혈 이상사례와 관련이 없었다.
러비넥테딘 치료를 받으려면, 적절한 골수 보유량(즉, 베이스라인 호중구수 ≥1,500 cells/mm3 및 혈소판수 ≥100,000/mm3)이 요구된다. 그리고, ≥3등급 치료 과련 비-혈액학적 독성, 수혈 요법을 필요로 하는 출혈 동반 4 등급 혈소판 감소증 또는 3등급 혈소판 감소증, 4등급 호중구 감소증, 또는 감염/패혈증과 관련된 모든 등급의 호중구 감소증이 발생하는 경우, 용량을 3.2 mg/m2에서 2.6 mg/m2로 감소시켜야 한다(재발이 발생하는 경우 2.0 mg/m2으로 두 번째 용량 감소를 실시해야 한다). G-CSF의 사용은 4등급 호중구 감소증 또는 감염/패혈증과 관련된 모든 등급의 호중구 감소증 발생 시에 권장된다. 독립된 4등급 호중구 감소증을 경험한 환자는 용량 감소 대신에 이차 G-CSF 예방요법을 받을 수 있었다. 그리고, 4 등급 혈소판 감소증 또는 출혈 동반 3등급 혈소판 감소증 발생 시에는 혈소판 수혈이 권장된다.

③ 간담도 장애와 간 이상

ISA 환자군에서 치료 발현성 간담도 장애는 담관염(환자의 0.7%; 3/4등급 0.5%), 담관 폐쇄(0.5%; 3등급 0.2%), 그리고 간비대와 간통증(각각, 환자의 0.4%)로 구성되어 있었다(Mod.5.3.5.3ISSTable 9.5.7). (관계에 상관없이) 러비넥테딘 치료 동안 발생한 실험실 검사 이상은 ALT 증가(환자의 65.6%; 3/4등급 6.4%), AST 증가(52.7%; 3/4등급 3.3%) 및 빌리루빈 증가(11.8%; 3/4등급 2.4%)로 구성되어 있었다. 러비넥테딘 치료를 받는 동안 3/4등급 아미노전이효소 증가가 발생한 환자의 약 35%는 베이스라인에서 아미노전이효소가 이미 높은 수치를 보였다(ALT, 38명의 환자 중 12명[34.3%]; AST, 18명의 환자 중 7명[38.9%]). 러비넥테딘 치료를 받는 동안 빌리루빈 증가와 관련된 모든 중증 삽화는 담관암종 환자, 그리고 담관 폐쇄, 간 전이, 동반 패혈증, 간문맥의 기존 혈전 악화 또는 치료 관련 담관염(간문의 종양 병변 환자)을 경험한 환자에서 발생하였다. 추가 정보는 섹션 3.2에 제시되어 있다.
B-005 SCLC 환자군에서 치료 발현성 간담도 장애는 1/2등급 간비대(환자의 1.9%)와 1등급 간통증(1.0%)으로 구성되어 있었다(Mod.5.3.5.3ISSTable 9.5.7). (관계에 상관없이) 러비넥테딘 치료 동안 발생한 실험실 검사 이상은 ALT 증가(환자의 71.8%; 3등급 3.9%), AST 증가(44.7%; 3등급 1.9%), 그리고 빌리루빈 증가(9.7%; 모두 1/2등급)로 구성되어 있었다. 러비넥테딘 치료를 받는 동안 3등급

ALT 증가를 보인 4명의 환자(25.0%) 중 1명은 베이스라인에서 ALT가 이미 높은 수치를 보였다. 추가 정보는 섹션 3.2에 제시되어 있다.
두 환자군 모두에서 중증 아미노전이효소 증가 삽화는 일시적이었으며, 후속 주기보다 치료의 첫 두 주기 동안 더 흔히 발견되었다. 섹션 3.2에 기술된 것처럼, 3/4등급 ALT 증가는 두 환자군에서 유사한 특성을 보였다. 전반적으로 이러한 증가는 8일째에 나타나, 피크값(중앙값) 6.3-6.4 x ULN에 도달하였으며, 7일(중앙값) 동안 지속되었다. 단독으로 또는 다른 AEs와 동반하여 발생한 아미노전이효소 증가는 ISA 환자군에서 총 5건의 용량 감소로 이어졌으며, B-005 SCLC 환자군에서는 1건의 용량 감소로 이어졌다(섹션 2.1.4.2).

④ 말초신경병증

ISA 환자군에 속한 총 55명의 환자(55/554명: 9.9%), 그리고 B-005 SCLC 환자군에 속한 12명의 환자(12/105명: 11.4%)는 82건의 말초신경병증 이상사례를 경험하였다. 대부분의 이상사례는 1 또는 2등급이었다. 이 중 3등급 이상사례는 5건(5/82건: 6.1%)뿐이었고, 치료와 관련된 이상사례는 1건뿐이었다(시험 B-005에서 치료받은 자궁내막암종 환자 즉, 환자 #59162에서 발생한 3등급 말초신경병증). 이 환자는 2등급 소섬유신경병증의 병력이 있고, 카보플라틴/파클리탁셀 및 페길화 리포좀 독소루비신으로 이전에 치료를 받은 70세 여성으로서, 첫 치료 주기에서 3등급 말초신경병증이 발생하여 러비넥테딘 치료를 중단하였다. 이 환자는 회복되어, 추가 항암 치료(페길화 리포좀 독소루비신/카보플라틴)를 받을 수 있었다. 대부분의 말초신경병증 이상사례는 이전 항암요법(예를 들어, 파클리탁셀, 시스플라틴, 옥살리플라틴)으로 인한 신경병증의 병력이 있는 환자에서 발생하였다. 두 환자군 모두의 경우, 이 이상사례의 발생까지의 시간 중앙값은 4 ~ 6일이었으며, 18일(중앙값) 동안 지속되었다.
4건의 증례는 SAEs로 보고되었다. 4건 모두는 시험 대상 질환과 관련이 있으며, 2건의 3등급 신경통 이상사례(환자 #14375 및 #58217)과 2건의 2/3등급 보행장애 이상사례(환자 #03436 및 #59260)으로 구성되어 있었다. 4건의 모든 SAEs는 러비넥테딘 치료의 변경 없이 회복되었다.
ISA 환자군에 속한 4명의 환자는 치료 관련 이상사례 즉, 자궁내막암종 환자(#59162; 상기한 내용 참조)에서 발생한 1건의 3등급 말초신경병증, SCLC 환자(#58285)와 GCT 환자(#42267)에서 발생한 2건의 2등급 말초신경병증 이상사례, 그리고 원발부위 불명 암종 환자(#51188)에서 발생한 2등급 말초감각신경병증으로 인해 치료 중단이 요구되었다(4/554명: 0.7%). 이 환자 4명 모두는 신경병증 병력이 있었다.
치료와 관련된 2등급 말초신경병증 이상사례로 인해 용량 감소가 필요한 환자는 2명 즉, SCLC 환자(#18326)와 GCT 환자(#42267)뿐이었다(부록 5).
≥3등급 이상사례 발생 시 용량 감소, 또는 빈번하거나 연장된(>2주) 용량 지연이 요구되는 이상약물반응 외에는, 러비넥테딘 치료 환자에 대한 특정 지침을 요구되지 않는다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

• 유익성-위해성 균형에 대한 고찰

이차 환경에서의 SCLC 치료는 미충족 의학적 요구가 높다. 토포테칸은 민감성 환자를 치료하기 위해 지난 20년 동안 승인된 유일한 약물이지만, 저항성 환자를 치료하기 위해 승인된 요법은 이용 가능하지 않다.
B-005는 적절히 수행된 시험으로서 일차 평가변수를 충족하였다. 이 시험은 일차 환경에서 현 표준요법(백금 + 에포토사이드)을 받은 대표적인 SCLC 환자군을 상대로 수행되었다. 사전 지정된 평가변수 ORR가 DoR에 대한 시험자 평가와 눈가림된 IRC 평가의 결과는 일치하며, 임상적으로 의미가 있다. 러비넥테딘의 효과 크기는 SCLC 치료를 위해 유일하게 승인된 약물인 토포테칸과 비교해도 손색이 없

다. 높은 ORR 비율은 장기간 지속되는 반응과 연장된 OS의 경향과 관련이 있었다.
러비넥테딘 유익성은 이차 민감성 SCLC 환자군과 저항성 SCLC 환자군 모두에서 관찰되었다. 민감성 환자군에서 전례없이 장기간 지속된 반응률이 확인되었다. 저항성 환자군에서는 높은 질병조절률과 장기간 지속된 반응도 관찰되었는데, 이는 현재 승인된 치료제가 없는 환자군에 있어 의미있는 임상적 유익성이라 할 수 있다.
B-005 유효성 결과는 과거 토포테칸 데이터와 비교해도 손색이 없다. 유사한 환자군에서 토포테칸 데이터와 간접 비교할 경우, 러비넥테딘은 전체 재발성 SCLC 환자군에서뿐만 아니라 저항성 및 민감성 환자의 하위군에서도 토포테칸보다 장기간 지속 반응률이 더 높았다.
러비넥테딘은 수용 가능하고, 예측 가능하며, 관리 가능한 안전성 프로파일을 지니고 있으며, 주요 독성은 가역적 골수억제였다. 즉, 치료 관련 AEs로 인한 중단의 발생률이 낮았고, 독성 사망이 없었다. 민감성 환자군과 저항성 환자군에서 일관된 안전성 프로파일이 관찰되었으며, 종합적 안전성 데이터와 유사하였다.
러비넥테딘의 바람직한 안전성 프로파일은 SCLC 환자와 전반적으로 관련이 있으며, 빠른 질병 진행과 임상적 악화를 특징으로 하는 백금 저항성 환자와 특히 관련이 있다. 질병 조절이 향상된 안전한 약물은 승인된 치료 옵션이 없는 이 환자군의 치료 측면에서 상당한 유익성을 지니고 있다.
치료 노출 범위와 내약용량의 투여계획은 우려되는 핵심 부작용 즉, 호중구 감소증과 혈소판 감소증 측면에서 수용 가능한 안전성 프로파일과 함께 유효성을 제공할 가능성이 있는 것으로 규명되었다.
안전성 간접 비교는 백금 저항성 난소암에 대한 러비넥테딘 3상 시험(C-004 시험)을 통한 직접 비교로 뒷받침되었으며, 혈액학적 독성, SAEs, 중단, 용량 조절, 그리고 G-CSF/수혈의 사용 측면에서 상당히 향상된 것을 확인할 수 있었다.
시험 B-005의 SCLC 코호트에서 도출된 결과에서 입증된 바에 따르면, 러비넥테딘은 재발성 SCLC 환자에 대한 유효성과 안전성 측면에서 임상적 유익성을 제공한다. 전체 환자군, 특히 저항성 환자의 환자군에서 확인된 러비넥테딘의 유효성은 바람직한 안전성 프로파일과 함께, 이 환경에서 현재 이용 가능한 요법과 비교해 치료 측면에서 유의한 유익성을 지니고 있다는 것을 보여준다.
재발성 SCLC 환자에 대한 반응률과 반응지속기간의 증가 측면에서 러비넥테딘의 임상적 유익성은 평가한 두 하위군(민감성 환자와 저항성 환자)에서 확인된 위험성보다 더 크다. 따라서, 러비넥테딘의 유익성-위험성은 전체 재발성 SCLC 환자군에서 긍정적이며, 토포테칸과 비교해 바람직하다.
신청자는 이러한 미충족 의학적 요구가 있는 환자에게 러비넥테딘이 가치있는 치료 옵션을 제공하고, 제안된 적응증의 타당성을 환자군 데이터가 뒷받침해주는 것으로 여기고 있다.
러비넥테딘은 이전에 백금 포함 요법을 받은 후 진행된 SCLC 환자의 치료에 권고된다.

6.6. 가교자료

- 희귀의약품으로서 해당없음

7. 외국사용현황에 관한 자료

※ 허가조건(미국) : 치료적 확증(3상) 임상시험자료 제출 조건부 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

※ 소세포폐암에 대한 국내 허가 품목

성분명(제품명)	허가 효능효과
에토포시드 (엡시드, 종근당, 91.9.24. 허가)	소세포폐암, 악성림프종, 급성백혈병, 고환종양, 방광암, 융모성질환
토포테칸 (하이캄틴, 노바티스, 01.09.06. 허가)	1. 표준화학요법에 실패한 전이성 난소암 2. 1차 화학요법에 실패한 재발성 소세포폐암 3. 수술요법 또는 방사선 요법으로 치료되지 않는 Ⅳ-B기, 재발성, 지속성 자궁경부암
이리노테칸 (캄토프, CJ헬스케어, 01.12.14. 허가)	1. 플루오로우라실 치료 후 재발성, 진행성인 전이성 직장암 또는 결장암 2. 선행요법 경험이 없는 진행성 직장암 또는 결장암 환자에 플루오로우라실 및 폴리네이트칼슘과 병용요법 3. 위암(수술불능 또는 재발) 4. 소세포폐암 5. 진행성 비소세포폐암
벨로테칸 (캄토벨, 종근당, 06.01.20. 허가)	1. 표준화학요법에 실패한 저항성(Refractory) 또는 재발성(Recurrent) 난소암 환자의 치료 2. 1차화학요법에 실패한 저항성 또는 재발성 제한병기(Limited disease) 소세포 폐암 환자의 치료 3. 1차화학요법에 실패한 저항성 또는 재발성 진행병기(Extensive disease) 소세포 폐암 환자의 치료
아테졸리주맙 (티쎈트릭, 한국로슈, 17.01.12. 허가)	소세포폐암: 확장병기의 소세포폐암 환자의 1차 치료로서 카보플라틴, 에토포시드와의 병용요법

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)보령	**허가일**	2022.09.22.
제품명	젭젤카주(러비넥테딘)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	V1.0(2020.11.18.)
주성분 및 함량	1바이알(831.2mg) 중 러비넥테딘 4.0mg		
효능·효과	1차 백금기반 화학요법에 실패한 진행된 전이성 소세포폐암 이 약의 효능효과는 반응율과 반응기간에 근거했으며 생존기간을 입증한 자료는 없다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 골수억제 - 간 효소 증가	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 해당 없음	- 해당 없음	- 해당 없음
3. 부족정보		
- 생식 및 발생 독성을 포함한 임부에 대한 투여 - 간장애 환자에 대한 투여 - 강한 CYP3A4 억제제 또는 유도제와의 약물 상호작용	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서

끝.