안전성·유효성 심사결과 공개

(☑최초, ☐변경)

2011 년 7월 일

담당자	연구관	과 장

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	(주)한국로슈	② 문서번호	20120012330
③ 제 품 명	젤보라프정240mg (베무라페닙)	④ 구분	의약품, 수입, 전문, 희귀 421
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1정 중 베무라페닙혼합물 800mg(베무라페닙으로서 240mg)		
⑥ 성 상	밝은 분홍색의 타원형 필름코팅정		
⑦ 신청효능·효과	$BRAF^{V600E}$ 변이가 있는 수술 불가능 또는 전이성 흑색종의 치료		
⑧ 신청용법·용량	이 약은 항암제 사용 경험이 있는 의사의 처방에 따라 복용해야 한다. 이 약으로 치료를 시작하기 전에는, 검증된 테스트로 BRAF V600 변이-양성 종양 상태를 확인해야 한다. 이 약은 1회 960mg 용량으로 1일 2회 (아침, 저녁) 약 12시간 간격으로 복용 한다 (1일 1920mg). 아침, 저녁 에 동일한 방법으로 복용해야 한다. (2회 모두 식사와 함께 복용하거나, 2회 모두 공복 시에 복용한다). 물과 함께 삼겨야 하며, 씹거나 절단하여 복용하지 않는다. 질병의 진행이나 허용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 이 약을 계속 투여한다. 투여 순서를 놓친 경우에는, 1일 2회 용법을 유지하기 위하여 다음 투여의 4시간 전까지 투여할 수 있다. 2회 용량을 한 번에 투여해서는 안 된다. 이 약 투여 후 구토가 발생한 경우에는 약물의 추가투여를 하지 말고, 치료는 지속하도록 한다. **○ 투여용량 조정지침:** 이상반응 또는 QTc 연장의 조절을 위하여 감량, 일시 투여중단, 치료중단이 요구될 수 있다 (표1). 1회 480mg, 1일 2회 이하로 감량하는 것은 권장되지 않는다. 피부편평세포암(cuSCC)이 발생한 환자는 이 약의 용량조정 없이 치료를 지속하는 것이 권장된다. 표1. 이상반응 등급에 따른 투여용량 조정지침		

등급 (CTC-AE)(a)	용량 조정
1등급 또는 2등급 (참을 수 있는)	1회 960mg, 1일2회로 이 약의 투여를 지속.
2등급 (참을 수 없는) 또는 3등급	
모든 2등급/3등급 이상반응의 첫 번째 발현 시	0-1등급으로 약화될 때까지 일시 투여중단. 1회 720mg 1일2회로 투여 재개. (이미 감량한 경우, 1회 480mg 1일2회)
모든 2등급/3등급 이상반응의 두 번째 발현 또는 일시 투여중단 후 지속되는 경우	0-1등급으로 약화될 때까지 일시 투여중단. 1회 480mg, 1일2회로 투여 재개. (1회 480mg 1일2회로 이미 감량한 경우에는, 치료를 영구 중단)
모든 2등급 또는 3등급 이상반응의 세 번째 발현 또는 2차 감량 후 지속되는 경우	치료를 영구 중단

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

	4등급	
	모든 4등급 이상반응의 첫 번째 발현	치료를 영구 중단. 또는, 0-1등급으로 약화될 때까지 일시 투여 중단. 1회 480mg 1일2회로 투여 재개. (1회 480mg 1일2회로 이미 감량한 경우에는, 치료를 영구 중단)
	모든 4등급 이상반응의 두 번째 발현 또는 1차 감량 후 4등급 이상반응이 지속되는 경우	치료를 영구 중단

[a]임상적 이상반응의 등급는 CTC-AE (Common Terminology Criteria for Adverse Event) v4.0 평가기준에 따른다.

이전에 치료받은 경험이 있는 전이성 흑색종 환자를 대상으로 한 2상 임상시험에서 노출정도에 따른 QT연장이 관찰되었으므로, QTc 연장의 조절을 위한 모니터링이 필요하다. (모니터링 방법은 사용상의 주의사항에 따른다.)

표2. QT 간격 연장에 따른 투여용량 조정 지침

QTc 수치	용량 조정
기저치 QTc>500 ms	이 약 치료가 권장되지 않음
QTc 증가치 >500ms 이고, 치료전후 변화 >60ms	치료를 영구 중단
치료 중 QTc >500 ms 1차 발현하고, 치료 전후 변화 <60 ms	QTc가 500ms 미만으로 감소될 때까지 일시 투여중단. 1회 720mg 1일2회로 투여 재개. (이미 감량한 경우, 1회 480mg 1일2회)
치료 중 QTc >500 ms 2차 발현하고, 치료 전후 변화 <60 ms	QTc가 500ms 미만으로 감소될 때까지 일시 투여중단. 1회 480mg 1일2회로 투여 재개. (1회 480mg 1일2회로 이미 감량한 경우에는, 치료를 영구 중단)
치료 중 QTc >500 ms 3차 발현하고, 치료 전후 변화 <60 ms	치료를 영구 중단

○ **특수 환자군에서의 용법·용량:**

신장해 환자

신장해 환자에 대한 데이터가 충분하지 않다. 중증 신장해 환자에서 노출 증가에 따른 위험을 배제할 수 없으므로, 중증 신장해환자는 면밀히 모니터링 해야 한다.

간장해 환자

간장해 환자에 대한 데이터가 충분하지 않다. 이 약은 간에서 대사되며, 중등도-중증 간장해 환자는 노출이 증가될 수 있으므로, 면밀히 모니터링해야 한다.

고령자

65세 이상의 고령자에서는 특별한 용량 조정이 필요하지 않다.

소아

소아 및 청소년 (18세 미만)에 대한 안전성 및 유효성이 확립되지 않았다.

⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 제조일로부터 24개월
⑩ 기원 및 개발경위	희귀의약품 지정(2011.12.29) $BRAF^{V600E}$ 변이가 확인된 수술이 불가능하거나 전이성 흑색종
⑪ 약리작용기전	kinase inhibitor
⑫ 국내외 사용현황	FDA : 2011.08.17, 스위스 : 2011.10.18, EMA : 검토 중
⑬ 관련조항	신약, 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질을 의약품 희귀의약품 제7조제6호 바목
⑭ 검토결과	시정적합

<참고사항> ○ 제7조제6호 바목 대체의약품 또는 치료법이 없거나 국내외 임상시험 대상 환자수가 적어 치료적 확증 임상시험이 어렵다고 인정되는 적응증의 경우 ○ 희귀의약품 지정(2011.12.29)	

138	베무라페닙(Vemurafenib) (경구제)	$BRAF^{V600E}$ 변이가 확인된 수술이 불가능하거나 전이성 흑색종

붙임 1. 시정사항

2. 안전성·유효성 검토요약 보고서

<붙임 1> 시정사항

○ 의약품의 품목허가신고심사규정(식품의약품안전청고시 제2011-82호, 2011.12.30.)에 근거하여, 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하였습니다.

■ 효능효과

$BRAF^{V600E}$ 변이가 확인된 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종

■ 용법용량

이 약은 항암제 사용 경험이 있는 의사의 처방에 따라 복용해야 한다. 이 약으로 치료를 시작하기 전에, BRAF V600E 변이-양성 종양 상태를 확인해야 한다.

이 약은 1회 960mg 용량으로 1일 2회(아침, 저녁), 약 12시간 간격으로 복용 한다(1일 총 1,920mg). 아침, 저녁에 동일한 방법으로 복용해야 한다. (2회 모두 식사와 함께 복용하거나, 2회 모두 공복 시에 복용한다).
물과 함께 삼겨야 하며, 씹거나 절단하여 복용하지 않는다.

질병의 진행이나 허용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 이 약을 계속 투여한다.
투여 순서를 놓친 경우에는, 1일 2회 용법을 유지하기 위하여 다음 투여의 4시간 전까지 투여할 수 있다. 2회 용량을 한 번에 투여해서는 안 된다.
이 약 투여 후 구토가 발생한 경우에는 약물을 추가투여하지 말고, 치료는 지속하도록 한다.

○ 용량 조절

이상반응 또는 QTc 연장의 조절을 위하여 감량, 일시 투여중단, 치료중단이 요구될 수 있다 (표1). 1회 480mg, 1일 2회 이하로 감량하는 것은 권장되지 않는다. 피부편평세포암(cuSCC)이 발생한 환자는 이 약의 용량조정 없이 치료를 지속하는 것이 권장된다.

표1. 이상반응 등급에 따른 투여용량 조정지침

등급 (CTC-AE)[(a)]	용량 조정
1등급 또는 2등급 (참을 수 있는)	1회 960mg, 1일2회로 이 약의 투여를 지속.
2등급 (참을 수 없는) 또는 3등급	
모든 2등급/3등급 이상반응의 첫 번째 발현시	0-1등급으로 약화될 때까지 일시 투여중단. 1회 720mg 1일2회로 투여 재개. (이미 감량한 경우, 1회 480mg 1일2회)
모든 2등급/3등급 이상반응의 두 번째 발현 또는 일시 투여중단 후 지속되는 경우	0-1등급으로 약화될 때까지 일시 투여중단. 1회 480mg, 1일2회로 투여 재개. (1회 480mg 1일2회로 이미 감량한 경우에는, 치료를 영구 중단)
모든 2등급 또는 3등급 이상반응의 세 번째 발현 또는 2차 감량 후 지속되는 경우	치료를 영구 중단

4등급	
모든 4등급 이상반응의 첫 번째 발현	치료를 영구 중단. 또는, 0-1등급으로 약화될 때까지 일시 투여 중단. 1회 480mg 1일2회로 투여 재개. (1회 480mg 1일2회로 이미 감량한 경우에는, 치료를 영구 중단)
모든 4등급 이상반응의 두 번째 발현 또는 1차 감량 후 4등급 이상반응이 지속되는 경우	치료를 영구 중단

[a]임상적 이상반응의 등급는 CTC-AE (Common Terminology Criteria for Adverse Event) v4.0 평가기준에 따른다.

이전에 치료받은 경험이 있는 전이성 흑색종 환자를 대상으로 한 2상 임상시험에서 노출정도에 따른 QT연장이 관찰되었으므로, QTc 연장의 조절을 위한 모니터링이 필요하다. (모니터링 방법은 사용상의 주의사항에 따른다.)

표2. QT 간격 연장에 따른 투여용량 조정 지침

QTc 수치	용량 조정
기저치 QTc>500 ms	이 약 치료가 권장되지 않음
QTc 증가치 >500ms 이고, 치료전후 변화 >60ms	치료를 영구 중단
치료 중 QTc >500 ms 1차 발현하고, 치료 전후 변화 <60 ms	QTc가 500ms 미만으로 감소될 때까지 일시 투여중단. 1회 720mg 1일2회로 투여 재개. (이미 감량한 경우, 1회 480mg 1일2회)
치료 중 QTc >500 ms 2차 발현하고, 치료 전후 변화 <60 ms	QTc가 500ms 미만으로 감소될 때까지 일시 투여중단. 1회 480mg 1일2회로 투여 재개. (1회 480mg 1일2회로 이미 감량한 경우에는, 치료를 영구 중단)
치료 중 QTc >500 ms 3차 발현하고, 치료 전후 변화 <60 ms	치료를 영구 중단

○ 특수 환자군에서의 용법·용량:

신장애 환자
신장애 환자에 대한 데이터가 충분하지 않다. 중증 신장애 환자에서 노출 증가에 따른 위험을 배제할 수 없으므로, 중증 신장애 환자는 면밀히 모니터링 해야 한다.

간장애 환자
간장애 환자에 대한 데이터가 충분하지 않다. 이 약은 간에서 대사되며, 중등도-중증 간장애 환자는 노출이 증가될 수 있으므로, 면밀히 모니터링해야 한다.

고령자

만 65세 이상의 고령자에서는 특별한 용량 조정이 필요하지 않다.

소아
만 18세 미만 환자에 대한 안전성 및 유효성이 확립되지 않았다.

■ 사용상의 주의사항
1. 경고
1) 과민반응: 이 약과 연관된 아나필락시스 등 중대한 과민반응이 보고되었다. 중대한 과민반응은 스티븐스-존슨 증후군, 전신 발진, 홍반 또는 저혈압을 포함할 수 있다. 중대한 과민반응이 나타난 환자는 이 약의 치료를 영구 중단해야 한다.
2) 피부반응: 임상시험 중 이 약을 투여 받은 환자에서 드문 종류의 스티븐스-존슨 증후군 및 독성 표피괴사용해를 포함하는 중증 피부반응이 보고되었다. 중증 피부반응이 나타난 환자는 이 약의 치료를 영구 중단해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.
1) 이 약 및 그 구성 성분에 과민증인 환자
2) 이 약 치료 시작 전에 BRAF V600E 변이-양성 종양 상태를 확인해야 하며, wild type BRAF 악성흑색종 환자에는 이 약을 투여해서는 안된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.
1) QT 연장: 이전에 치료 받은 경험이 있는 전이성 흑색종 환자에 대한 2상 임상시험에서 노출-의존적 QT 연장이 관찰되었다. QT 연장은 Torsade de Pointes을 포함하는 심실부정맥의 위험을 증가시킬 수 있다.
치료되지 않는 전해질 이상(마그네슘 포함), QT 연장 증후군(Long QT syndrome) 환자 또는 QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물을 복용하고 있는 환자는 이 약의 치료가 권장되지 않는다.
모든 환자는 이 약의 투여 전, 치료시작 후 1개월, 용량 조절 후에 심전도(ECG) 및 전해질(마그네슘 포함)을 모니터링 해야 한다. 특히, 중등도-중증 간장애 환자는 추가적인 모니터링이 권장된다; 치료개시 후 첫 3개월간은 매달, 이후에는 3개월에 한번 씩, 임상적 징후가 있을 경우에는 더 자주 모니터링한다.
QTc >500 ms인 환자는 이 약으로 치료를 시작하는 것이 권장되지 않는다. 치료 중 QTc가 500ms를 초과하는 경우에는, 이 약 치료를 일시 중단하고 전해질 이상(마그네슘 포함)을 보정해야 하며, QT 연장에 대한 심장 위험인자 (울혈성 심부전, 서맥성 부정맥 등)을 조절해야 한다. QTc가 500ms 미만으로 감소하면, 용법·용량<표1>에 따라 감량하여 치료를 재개한다. QTc 증가치 >500ms이고, 치료 전후 변화치 >60ms인 경우에는, 이 약의 치료를 영구 중단해야 한다.

4. 이상반응
이 약을 투여 받은 환자에서 가장 흔히 발생한 이상반응(ADR >30%)은 관절통, 피로, 발진, 광과민성 반응, 구역, 탈모, 가려움증이었다. 피부편평세포암(cuSCC)이 매우 흔하게 보고 되었으나, 대부분 국소절제로 치료하였다.
흑색종 환자에서 보고된 이상반응을 신체기관, 빈도, 등급에 따라 나열하였다(표3). 빈도 분류는 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100, <1/10), 흔하지 않게(≥ 1/1,000, <1/100), 드물게(≥1/10,000, <1/1000), 매우 드물게(< 1/10,000)로 구분하였다.
BRAF V600 변이-양성 수술 불가능 또는 stage IV 흑색종이 있는 성인 환자를 대상으로 한 무작위배정 3상 임상시험, 최소 하나 이상의 이전 전신요법에 실패한 BRAF V600 변이-양성 stage IV 흑색종 환자

를 대상으로 한 2상 임상시험에서 피험자 500명의 안전성 결과를 바탕으로 이상반응을 나열하였다(표3). 2상 및 3상 임상시험에서 높은 비율로 관찰된 이상반응으로, 독성 평가는 NCI-CTCAE v4.0에 따라 보고된 것이다.

표3. 2상 및 3상 임상시험의 이 약 투여군에서 발생한 이상반응

신체기관	매우 흔함	흔함	흔하지않음
감염		모낭염	
양성, 악성, 구분되지 않는 신생물 (낭, 폴립 포함)	피부 편평세포암 (SCC)[c], 지루성각화증, 피부유두종	기저세포암	
대사 및 영양이상	식욕감퇴		
신경계 이상	두통, 미각이상	7차신경마비	말초신경병증
안구 이상		포도막염	망막혈관폐색
혈관 이상			혈관염
호흡기계, 흉부, 종격 이상	기침		
위장관계 이상	설사, 구역, 구토, 변비		
피부 및 피하조직 이상	광과민성반응,광선각화증, 발진, 반점구진성 발진, 구진성 발진, 가려움증, 각화과다증, 홍반, 탈모, 피부건조, 일광화상	손-발바닥 홍반성감각이상증후군, 결절성 홍반, 위축성 각화증	독성 표피괴사용해[d], 스티븐슨-존슨 증후군[e]
근골격계 및 결합조직 이상	관절통, 근육통, 팔다리 통증, 근골격 통증, 허리통증	관절염	
전신 이상 및 투여부위 상태	피로, 발열, 말초부종, 무력증		
조사	GGT 증가[b]	ALT 증가[b], 알칼리인산분해효소 증가[b], 빌리루빈 증가[b], 체중감소	AST 증가[b]

1) 간효소 증가[b]: 3상 임상시험에서 간효소 이상이 보고되었으며, 치료시작 시점부터 3/4 등급 간효소 이상이 발생한 피험자의 비율을 나열하였다.

- 매우 흔함 : GGT
- 흔함 : ALT, 알칼리인산분해효소, 빌리루빈
- 흔하지 않음 : AST

4등급 ALT, 알칼리인산분해효소, 빌리루빈의 증가는 없었다.

2) 피부편평세포암(cuSCC)[c]: 이 약을 투여 받은 환자에서 피부편평세포암이 보고되었다. 이 약 투여군에서 cuSCC 발생율은 약 20%였다. 독립적 피부병리학 실험실 검사에서 평가된 병변의 대부분은 SCC-각

질가시세포종 아형 또는 혼합형-각질가시세포종으로 분류되었다(52%). 기타로 분류된 병변(43%)은 양성 피부병변 (보통사마귀, 광선 각화증, 양성 각화증, 낭/양성 낭 등)이었다. cuSCC는 보통 치료 주기 초반에 발생하였으며, 1차 발현까지 기간(중간값)은 7-8주였다. cuSCC를 경험한 환자의 약 33%는 1회 이상, 6주(중간값) 간격으로 발생하였다. cuSCC는 대부분 단순 절제로 처치하였으며, 용량 조정 없이 치료를 지속하였다.

3) 새로운 원발성 흑색종: 임상시험에서, 새로운 원발성 흑색종이 보고되었다. 절제로 처치하였으며, 용량 조정 없이 치료를 지속하였다. 피부 병변에 대한 모니터링이 필요하다.

4) 과민반응[(d)]: 아나필락시스를 포함하는 중대한 과민반응이 이 약과 연관된 것으로 보고되었다. 중증 과민반응은 스티븐슨-존슨 증후군, 전신 발진, 홍반, 저혈압이 포함될 수 있다. 중증 과민반응이 나타난 경우에는 이 약의 투여를 영구 중단해야 한다.

5) 피부반응[(e)]: 임상시험 중 이 약을 투여 받은 환자에서 중증 피부반응이 보고되었으며, 드문 경우의 스티븐슨-존슨 증후군 및 독성 표피괴사용해가 포함되었다. 중증 피부반응이 나타난 경우에는, 이 약의 투여를 영구 중단해야 한다.

6) QT연장: 이 약을 1회 960mg 1일 2회로 투여 받은 132명 피험자를 대상으로 한 2상 임상시험 (NP22657) QT-하위연구의 심전도 데이터 분석 결과, 노출-의존성 QTc 연장이 나타났다. 치료 시작후 처음 한 달 이상 평균 QTc 영향이 12-15ms 범위로 안정하였고, 6개월 이내에 90명의 피험자에서 QTc 연장 최고평균이 15.1ms(95% 상위 신뢰구간: 17.7ms)로 관찰되었다. 피험자 2명(1.5%)은 치료-신생 QTc 절대값이 500ms를 초과하였고 (CTC 3등급), 피험자 1명(0.8%)은 치료시작 시점부터의 QTc 변화치가 60ms를 초과하였다.

7) 3상 임상시험에서, 이 약을 투여 받은 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 피험자 336명 중 94명(28%)이 65세 이상이었다. 고령환자(65세 이상)에서는 cuSCC, 식욕감퇴, 심장이상을 포함하는 이상반응 발생이 증가할 수 있다.

8) 임상시험 중 남성보다 여성에서 더욱 빈번하게 발생한 3등급 이상반응은 발진, 관절통, 광과민성이었다.

5. 일반적 주의

1) 안구반응: 포도막염, 홍채염, 망막 혈관 폐색을 포함하는 중대한 안구반응이 보고되었다. 안구반응에 대하여 정기적으로 모니터링해야 한다.

2) 피부편평세포암(cuSCC): 이 약을 투여 받은 환자에서 피부편평세포암 (각질가시세포종 또는 혼합된 아형-각질가시세포종 포함)이 보고되었다.

치료 시작 전에 모든 환자에 대하여 피부과적 평가를 실시하고, 치료 중에는 정기적인 모니터링이 권장된다. 의심스러운 피부 병변을 절제하여, 피부과적 검사/평가를 받아야 하며, 기존 치료법에 따라 처치해야 한다. 치료 기간 및 치료 후 6개월까지 처방의는 cuSCC에 대해여 매달 모니터링해야 한다. cuSCC가 발생한 환자는 이 약의 용량 조정 없이 치료를 지속하는 것이 권장된다. 이 약 치료 중단 후 6개월간 모니터링하거나, 다른 항-종양치료를 시작할 때까지 모니터링해야 한다. 피부 변화가 발생한 즉시 환자는 담당의사에게 알리도록 지도해야 한다.

3) 비-피부편평세포암(non-cuSCC): 흑색종에서 이 약을 투여한 임상시험에서 비-피부편평세포암의 발생이 보고되었다. 환자는 최소한 경구 점막 육안검사, 림프절 촉진 검사를 포함하는 머리/목 검사를 치료 시작 전, 치료 중 3개월 간격으로 받아야 한다.

추가적으로, 환자는 흉부 컴퓨터단층촬영(CT)을 치료 시작 전, 치료 중 6개월 간격으로 수행해야 한다.

항문 검사 및 골반 검사(여성의 경우)는 치료 전/후 또는 임상적 징후로 고려되는 경우에 수행해야 한다.

이 약의 치료 중단 후 6개월간 또는 다른 항-종양치료를 시작할 때까지 비-피부편평세포암에 대해 모니터링해야 한다. 비정상적 결과가 나타나는 경우에는 임상적 지침에 따라 처치한다.
4) 새로운 원발성 흑색종: 임상시험에서, 새로운 원발성 흑색종이 보고되었다. 이러한 경우는 절제하고, 용량 조정 없이 치료를 지속하였다. 피부 평변에 대한 모니터링은 2)항에 기재된 방법에 따라 실시한다.
5) 간손상: 이 약 투여 시 비정상적인 간수치가 나타났다. 간효소 (아미노전이효소 및 알칼리인산분해효소) 및 빌리루빈 수치를 치료 시작 전, 치료 중 매달, 임상적 징후에 따라 모니터링 해야 한다. 비정상적 검사 수치는 감량, 일시 중단, 영구적 치료중단 등의 방법으로 처치한다.
6) 간장애: 간장애 환자를 위한 초회 용량 조정은 필요하지 않다. 고빌리루빈혈증을 동반하지는 않지만, 간전이로 인한 경증 간장애가 있는 환자는 일반적인 권장사항에 따라 모니터링한다. 중등도-중증 간장애 환자에 대한 데이터가 매우 제한적이다. 중등도-중증 간장애 환자는 노출이 증가될 수 있다. 치료가 몇 주간 지속됨에 따라 축적될 수 있으므로, 투여 시작 후 몇 주 후에는 면밀한 모니터링이 필요하다. 추가적으로, 치료 시작 후 3개월간은 매달 심전도(ECG) 모니터링이 권장된다.
7) 신장애: 경증-중등도 신장애 환자는 초회용량 조정이 필요하지 않다. 중증 신장애 환자에 대한 데이터는 제한적이다. 중증 신장애 환자에는 이 약을 신중하게 투여해야 하며, 면밀하게 모니터링 해야 한다.
8) 광과민성: 임상시험 중 이 약을 투여받은 환자에서 경증-중증 광과민성이 보고되었다. 모든 환자는 이 약을 복용하는 동안 태양광 노출을 피해야 한다. 이 약 치료 중에는 보호성 의복을 착용하고, 외출 시 일광화상을 막기 위하여 자외선 A/B를 광범위하게 차단하는 자외선차단제와 입술보호제(SPF≥30)를 사용해야 한다.

2등급(참을 수 없는) 이상의 광과민성이 발생한 경우에는, 용량 조정이 권장된다.
9) 이 약은 CYP1A2에 의하여 대부분 대사되는 의약품의 혈장 노출을 증가시킬 수 있으며, CYP3A4에 의해 대부분 대사되는 의약품 (경구 피임제 포함)의 혈장 노출을 감소시킬 수 있다. 이 약과 병용투여 전, 치료농도범위를 고려하여 CYP1A2 또는 CYP3A4에 의해 대부분 대사되는 약물의 용량 조정을 고려해야 한다.

와파린과 이 약을 병용하는 경우에는 주의하여 투약하고, 추가적인 INR(International Normalized Ratio) 모니터링을 고려한다.
10) P-gp에 영향을 미치거나 억제하는 의약품(베라파밀, 클래리스로마이신, 사이클로스포린, 리토나비르, 퀴니딘, 드로네다론, 아미오다론, 이트라코나졸, 라놀라진 등)은 이 약의 약동학에 영향을 미칠 수 있다.

P-gp, 글로쿠로니화(glucuronidation), CYP3A4의 강력한 유도제(리팜피신, 리파부틴, 카바마제핀, 페니토인, 히페리신(St John's Wort) 등)와의 병용은 가능한 피해야 한다. 이 약의 유효성을 유지하기 위해서는, 이 약에 미치는 영향이 적은 다른 약물의 병용을 고려해야 한다.
11) 이 약이 운전 및 기계 조작에 미치는 영향은 연구되지 않았다. **이 약을 복용하는** 환자는 운전에 방해가 될 수 있는 피로감 또는 안구 문제 등을 염두해야 한다.

6. 상호작용
1) 베무라페닙이 CYP 기질에 미치는 영향:
① 이 약을 15일간 반복 투여한 후 카페인 1회 용량을 병용 투여한 경우, CYP1A2 억제가 관찰되었다. 이 약 투여 후 카페인의 혈장 노출이 평균 2.5배 (최대 10배까지) 증가하는 것으로 나타났다. 이 약은 CYP1A2에 의하여 대부분 대사되는 약물의 혈장 노출을 증가시킬 수 있으므로, 용량 조정을 고려해야 한다.
② 이 약을 15일간 반복 투여한 후 미다졸람 1회 용량을 병용 투여한 경우, CYP3A4 유도가 관찰되었다. 이 약 투여 후 미다졸람의 혈장 노출이 평균 32% (최대 80%까지) 감소하는 것으로 나타났다. 이 약은 CYP3A4에 의하여 대부분 대사되는 약물의 혈장 노출을 감소시킬 수 있다. 이 약과 병용 투여 시, CYP3A4에 의하여 대부분 대사되는 경구 피임제의 효과가 감소될 수 있다. 치료농도범위가 좁은

CYP3A4 기질의 용량 조정이 고려해야 한다.
③ 이 약 10μM 농도의 in vitro 시험에서, 이 약에 의한 CYP2B6의 경미한 유도가 나타났다. 항정상태(steady state)(약 50μg/ml)의 피험자에서 관찰된 이 약 100μM 농도에서, 부프로피온과 같은 CYP2B6 기질과 병용투여하는 경우 이 약이 혈장 농도를 감소시키는지 여부는 알려지지 않았다.
④ 이 약을 15일간 반복 투여한 후 와파린 1회 용량을 병용 투여한 경우, 일부 환자에서 와파린 노출이 평균 20% 증가하였다. 흑색종 환자에 와파린 (CYP2C9)을 병용 투여할 경우 주의해야 한다.
⑤ 이 약의 반감기가 길기 때문에, 이 약 투여가 병용약물에 미치는 억제반응이 이 약 투여 후 8일까지는 관찰되지 않을 수 있다. 이후 치료의 상호작용을 피하기 위하여, 이 약의 투여를 중단한 후 8일간의 휴약(washout)이 필요할 수 있다.
2) 베무라페닙이 기질수송시스템에 미치는 영향:
In vitro 시험에서, 이 약은 P-gp의 억제제인 것으로 나타났다. 임상적 유의성은 알려지지 않았으나, 베무라페닙이 P-gp에 의해 수송되는 다른 약물의 노출을 증가시킬 수 있는 가능성은 배제할 수 없다. 이 약이 다른 수송체(BCRP 등)에 미칠 수 있는 영향은 알려지지 않았다.
3) 베무라페닙이 병용약물에 미치는 영향:
① In vitro 시험에서, 베무리페닙은 CYP3A4 및 글로쿠로니화(glucuronidation)에 의하여 대사되는 것으로 나타났으며, 담즙배설은 또 다른 주요 배설경로인 것으로 보인다. 이 약 노출에 영향을 주는 CYP3A4 및/또는 수송단백질 활성의 강력한 유도제 또는 억제제에 대한 임상적 데이터는 없다. 이 약을 글로쿠로니화, 수송단백질, 강력한 CYP3A4 억제제 (예로, 리토나비르, 사퀴나비르, 텔리스로마이신, 케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸, 포사코나졸, 네파조돈, 아타자나비르 등)와 병용하는 경우 주의하여 투여해야 한다.
② P-gp, 글로쿠로니화, CYP3A4의 강력한 유도제 (리팜피신, 리파부틴, 카바마제핀, 페니토인, 히페리신(St John's Wort) 등)와의 병용은 이 약의 노출을 증가시킬 수 있으므로, 병용을 피해야 한다.
③ In vitro 시험에서, 이 약은 P-gp의 기질인 것으로 나타났다. P-gp 유도제 및 억제제가 이 약의 노출에 미치는 영향은 알려지지 않았다. P-gp에 영향을 미치거나 억제하는 약물 (베라파밀, 클라리스로마이신, 사이클로스포린, 리토나비르, 퀴니딘, 드로네다론, 아미오다론, 이트라코나졸, 라놀라진 등)이 이 약의 약동학에 영향을 미칠 수 있는 가능성을 배제할 수 없다.
④ 이 약이 다른 수송체 단백질의 기질인지 여부는 알려지지 않았다.

7. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여
1) 임신 가능성이 있는 여성은 치료기간과 치료 후 6개월 이상 효과적인 피임법을 사용해야한다. 이 약은 호르몬 피임제의 효과를 감소시킬 수 있다.
2) 임부에서 이 약의 사용에 관한 데이터는 없다. 랫트, 토끼 배/태자시험에서 이 약의 최기형성 증거는 없었다. 동물시험에서, 이 약은 태반을 투과하는 것으로 나타났다. 임부의 유익성이 태아의 위험 가능성보다 상회하는 경우를 제외하고, 이 약을 임부에 투여해서는 안된다.
3) 이 약의 유즙 분비 여부는 알려지지 않았으나, 영아/신생아에 대한 위험을 배제할 수 없다. 수유의 유익성과 환자 치료의 유익성을 고려하여 수유 중단 또는 치료 중단을 결정해야 한다.

8. 소아에 대한 투여
만 18세 미만 환자에 대한 안전성 및 유효성이 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여
만 65세 이상의 고령자에서는 특별한 용량 조정이 필요하지 않다.

10. 과량 투여시의 처치

이 약의 과량 투여에 대한 해독제는 없다. 이상반응이 발생한 환자는 적절한 대증 치료를 받아야 한다. 임상시험에서 이 약을 과량 투여한 적이 없다. 과량투여가 의심되는 경우에는, 이 약의 치료를 보류하고 보조 치료를 시작해야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

3) 이 약을 습기로부터 보호하기 위해 원래 포장된 형태로 보관한다. 끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사규정 제7조제6호 바목(희귀의약품), [별표1]
1. 신약,

의약품	자료번호	기원	물리화학적 성질	안정성(완제)		독성※									약리※			임상※		외국현황	국내현황
				장기/가속	가혹	단회	반복	유전	생식	발암	기타독성				효력	일반약리	ADME	임상	가교		
											국소	의존성	항원성	면역							
신약	자료범위	○	○	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	○	○	○	○	×	○	○
	제출여부	○	○	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○

※ 희귀의약품, 제28조제1항 면제

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   나. 완제의약품에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
3. 안정성에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료
   가. 단회투여독성시험자료
   나. 반복투여독성시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
      5) 유효성과 안전성 시험보고서
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- $BRAF^{V600E}$ 변이가 있는 수술 불가능 또는 전이성 흑색종의 치료제으로, 활성대조약을 사용한 비교임상을 제출하였음

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

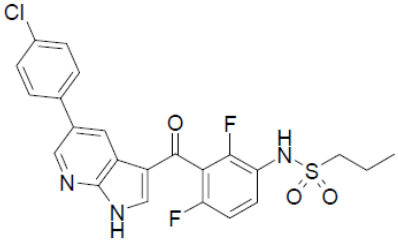
- BRAF kinase의 (V600E 우세) 종양 유전자 변이는 모든 고형 암종의 약 8%에서 관찰됨(전이성 흑색종의 50%의 피험자가 BRAF kinase 종양유전자 변이를 가짐)
- BRAF 종양 유전자를 가진 전이성 흑색종에 대한 표적 치료제

1.2. 약리작용기전

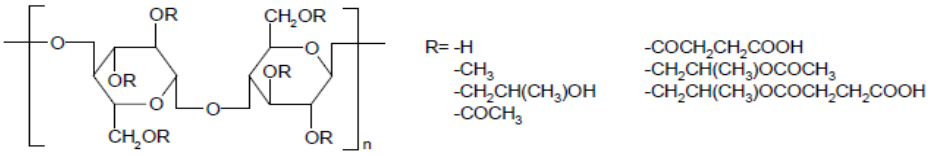
- BRAFV600E mutant kinase 의 선택적 저해제 → BRAF 변이 흑색종 종양세포의 증식억제

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 베무라페닙(vemurafenib)[$C_{23}H_{18}ClF_2N_3O_3S$: 489.93 g/mole]



- 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트 폴리머(HPMC-AS)



(Propane-1-sulfonicacid{3-[5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide

- 베무라페닙혼합물 : 베무라페닙의 가공된 비결정고체 확산체와 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 아세테이트 숙시네이트 폴리머의 혼합물(3:7)

- 기준 : 베무라페닙으로서 29.1~30.8% 함유
- 성상 : 백색 내지 거의 백색의 분말 똑는 덩어리로 된 분말

3. 안정성에 관한 자료

- 제조소 별로 장기보존, 가속시험을 실시함

4. 독성에 관한 자료

- 단회투여독성, 1~3개월 반복투여독성자료로 각 독성시험자료 갈음

5. 약리작용에 관한 자료

- 제28조제1항에 의해 면제

6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능·효과 : $BRAF^{V600E}$ 변이가 있는 수술 불가능 또는 전이성 흑색종의 치료
- 신청 용법·용량 : 생략

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

<제출 임상시험자료 요약>

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	대상환자/투여용량/투여기간/기본요법	결과
3상	A Randomized, Open-label, Controlled, Multicenter, Phase III Study in Previously Untreated Patients With Unresectable Stage IIIC or Stage IV Melanoma with V600E BRAF Mutation Receiving RO5185426 or Dacarbazine	기존 항암치료를 받지 않은, $BARF^{V600}$양성인 전이성 흑색종 환자(절제불가능한 환자) 피험자수 : 총 675명(시험군 : 337명, 대조군 : 338명) - 시험군 : 시험약(베무라페닙) 960mg bid 경구 - 대조군 : 다카르바진 1,000mg/m^2 3주마다 투여	생존률:시험군 9.23개월, 대조군 7.75개월(6개월 event-free rate는 각각 84%, 64%) PFS:시험군 5.32개월, 대조군 1.61개월(6개월 event-free rate는 각각 47%, 12%) ORR:시험군 48.4%, 대조군 5.5%

6.1.2. 검토의견

- 이전에 치료받지 않은 BRAF B600 변이-양성 전이성 흑색종 환자에서 PFS 및 OS 측면에서 다카르바진과 비교하여 RO5185426의 유효성을 평가

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 : 2011.08.07
- 유럽 : 2012.03.19

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

9. 기타

- 유럽 EMA 허가당시 제출자료 증명