안전성·유효성 심사결과 공개

(☑최초, ☐변경)

2011 년 7월 일

담당자	연구관	과 장

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	먼디파마	② 문서번호	20110148503	
③ 제 품 명	폴로틴주사20mg/mL (플랄라트렉세이트)	④ 구분	의약품, 수입, 전문, 희귀 421	
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1 mL 중 프랄라트렉세이트(별규) 20.00mg			
⑥ 성 상	맑은 황색의 액이 충진된 바이알			
⑦ 신청효능·효과	성인에서의 재발성 또는 불응성의 말초 T 세포 림프종(nodal, extranodal, leukemic/disseminated)의 치료			

⑧ 신청용법·용량

이 약은 항암제 사용 경험이 있는 자격이 충분한 의사의 감독 하에서 투여되어야 한다.

용량

성인

이 약의 권장 초기 용량은 30 mg/m2을 3-5분에 걸쳐 정맥 투여하는 것으로서, 질병 진행이 나타날 때까지 또는 수용 불가능한 독성이 나타날 때까지 6주 동안 주 1회 투여 후 1주 휴지기를 가지는 7주간의 치료 주기로 투여한다.

투여전 처치

환자는 저용량(1.0-1.25 mg)의 경구용 엽산 제제를 매일 복용하여야 한다. 이 약을 처음 투여하기 10일 전부터 엽산 복용을 시작하여야 하며, 치료 기간 동안 및 이 약 마지막 투여 후 30일째까지 복용을 계속하여야 한다. 환자는 또한 이 약 최초 투여 전 10주 이내 및 이 후 매 8-10주마다 비타민 B12 1 mg를 근육 주사로 투여 받아야 한다. 이 약 투여일과 같은 날에, 이 약 투여 후 비타민 B12를 주사할 수 있다.

모니터링

이 약을 투여 받는 모든 환자를 대상으로 전혈구수 및 점막염의 중증도를 매주 모니터링하여야 한다. 치료 주기 중 최초 및 네 번째 투여 시작 전에, 또는 필요시 더 자주, 신장 및 간 기능을 포함하는 혈청화학 검사를 실시하여야 한다. 이 약의 투여를 시작하기 전, 점막염는 1등급 이하여야 하고, 절대 호중구수는 1,000/μL 이상이어야 한다. 또한, 혈소판 수는 최초 투여 시 100,000/μL 이상, 이후의 모든 투여 50,000/μL 이상 이어야 한다.

치료 중 용량 조절

환자의 내약성에 따라 투여를 생략하거나 용량을 감소시킬 수 있다. 생략된 투여량은 치료 주기가 끝날 때까지 보상하지 않는다; 일단 독성으로 인해 용량을 감소시킨 경우 용량을 다시 증가시키지 않는다. 용량 조절 및 투여 생략에 대해서는 표 1, 2, 3의 지침을 따르도록 한다.

표 1. 점막염의 경우 이 약의 용량 조절

투여 당일 점막염 등급[a]	투여 조치	투여 조치 후 1 등급 이하로 회복 된 경우 투여 용량
2 등급	투여 생략	이전 용량과 동일하게 투여
재발된 2 등급	투여 생략	20mg/m^2 로 감소

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

	<table><tr><td>3 등급</td><td>투여 생략</td><td>20mg/m^2 로 감소</td></tr><tr><td>4 등급</td><td>치료 중지</td><td></td></tr></table> a 각 독성 등급은 National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events(NCI CTCAE) version 3.0을 참조한다. 표 2. 혈액 독성의 경우 이 약의 용량 조절 <table><tr><td>투여 당일 혈액 수</td><td>혈액 독성 기간</td><td>투여 조치</td><td>투여 재 시작 시 용량</td></tr><tr><td rowspan="3">혈소판 수 < 50,000/μL</td><td>1 주</td><td>투여 생략</td><td>이전 용량과 동일하게 투여</td></tr><tr><td>2 주</td><td>투여 생략</td><td>20mg/m2 로 감소</td></tr><tr><td>3 주</td><td>치료 중지</td><td></td></tr><tr><td>절대 호중구수 500-1,000/μL 이고, 발열 없음</td><td>1 주</td><td>투여 생략</td><td>이전 용량과 동일하게 투여</td></tr><tr><td rowspan="3">절대 호중구수 500-1,000 /μL이고, 발열 있음 또는 절대 호중구수 < 500/μL</td><td>1 주</td><td>투여 생략 하고, G-CSF 또는 GM-CSF support 투여</td><td>이전 용량과 동일하게 투여하면서, G-CSF 또는 GM-CSF support 투여</td></tr><tr><td>2주 또는 재발시</td><td>투여 생략 하고, G-CSF 또는 GM-CSF support 투여</td><td>20mg/m2 로 감소, G-CSF 또는 GM-CSF support 투여</td></tr><tr><td>3주 또는 2차 재발시</td><td>치료 중지</td><td></td></tr></table> 표 3. 다른 모든 치료 관련 독성의 경우 이 약의 용량 조절 <table><tr><th>투여 당일 독성 등급[a]</th><th>투여 조치</th><th>투여 조치 후 2 등급 이하로 회복 된 경우 투여 용량</th></tr><tr><td>3 등급</td><td>투여 생략</td><td>20mg/m^2 로 감소</td></tr><tr><td>4 등급</td><td>치료 중지</td><td></td></tr></table> a 각 독성 등급은 National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events(NCI CTCAE) version 3.0을 참조한다. 신기능 장애 환자 : 중등도~중증의 신기능 장애 환자에서 대하여 이 약을 공식적으로 시험하지 않았다. 주성분인 프랄라트렉세이트의 약 34%가 대사되지 않은 형태로 뇨배설된다. 이 약을 중등도~중증의 신기능 장애 환자(예상 사구체 여과율(eGFR) < 60ml/min)에게 투여 시 주의가 요구된다. 신장 기능에 대한 모니터링이 권고된다. 간기능 장애 환자 : 간기능 장애 환자에서 대하여 이 약을 공식적으로 시험하지 않았다. 다음의 실험실적 수치를 보인 환자는 림프종에 대한 임상시험에서 제외하였다: 총빌리루빈 > 1.5mg/dl, AST(aspartate aminotransferase; 아스파라진산 아미노전이효소) 또는 ALT(alanine aminotrasferase; 알라닌아미노전달효소) > 2.5 x ULN(upper limits of normal; 정상치상한) ; 간기능이 림프종에 위험요소로 개입되었다는 증거가 있는 경우, AST 또는 ALT > 5 x ULN. 이 약을 투여 후에는 간기능 검사 수치 이상을 관찰하였으나, 이 이상으로 인해 항상 치료를 조정하지는 않는다. 지속적인 간기능검사 수치 이상은 간 독성의 지표일 수 있으며, 추후 평가가 필요할 수 있다. 이 약을 간기능 장애 환자에게 투여 시 주의가 요구된다. 간 기능에 대한 모니터링이 권고된다. 노인 : 안전성 및 유효성 측면에서 연령에 따른 전반적인 차이는 관찰되지 않았다(65세 미만 환자군과 65세 이상 환자군을 비교). 정상적인 신장 기능을 가진 노인 환자에서는 용량 조절이 필요 없다. 소아 : 소아 환자(18세 미만)에서의 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 관련 자료가 없다. 용법 이 약은 희석하지 않은 채로 3-5분에 걸쳐 정맥 투여한다. 계산된 이 약의 용량을 주사기를 사용하여 무균적으로 취하여 0.9% 생리 식염 주사액을 주입하면서 side port를 통해 정맥투여 한다. 이 약은 다른 투여 경로로 투여해서는 안 된다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 냉장(2~8℃) / 제조일로부터 36개월
⑩ 기원 및 개발경위	희귀의약품 지정(2011.12.29) 재발성 또는 불응성 말초 T세포 림프종

⑪ 약리작용기전	엽산유사체
⑫ 국내외 사용현황	• Folotyn : 미국 2009.09.24 허가(최종 update 2011.07.01) : 유럽 2012.01.19 refusal
⑬ 관련조항	신약, 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질을 의약품 희귀의약품, 제7조제6호 바목
⑭ 검토결과	시정적합

<참고사항>

○ 제7조제6호 마목

치료적 탐색 임상시험이 치료적 확증임상시험과 임상시험의 형태 및 목적이 유사한 경우에는 치료적 확증임상시험을 **종양반응률** 등과 같은 대리결과변수를 이용한 임상시험으로 갈음할 수 있으며 **장기 생존율** 등의 최종 임상적 결과변수를 이용한 치료적 확증 임상시험자료제출을 조건으로 할 수 있다.

○ 희귀의약품 지정(2011.12.29)

133	프랄라트렉세이트(주사제)	재발성 또는 불응성 말초 T세포 림프종

○ 기타

135	로미뎁신(주사제)	이전에 한가지 이상의 화학요법을 받은 재발성 또는 불응성 말초 T세포 림프종

붙임 1. 시정사항

2. 안전성·유효성 검토요약 보고서

<붙임 1> 검토의견

1. 의약품의 품목허가신고심사규정(식품의약품안전청고시 제2011-69호, 2011.11.18.) 제7조제6항 마목에 근거하여, "성인에서의 재발성 또는 불응성의 말초 T 세포 림프종의 치료"에 대한 치료적 확증 임상시험자료가 제출되어야 함을 알려드립니다.

2. 동 규정에 근거하여 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하였습니다.

■ 효능효과

성인에서의 재발성 또는 불응성의 말초 T 세포 림프종의 치료

(이 적응증은 전반적인 반응률에 근거한 것이다. 질병 진행이 없는 생존률 또는 전체 생존률 면에서의 개선과 같은 임상적 유익성은 아직 입증되지 않았다.)

■ 용법용량

1) 권장 용량

성인

이 약의 권장용량은 1회 30 mg/m^{2}을 3-5분에 걸쳐 정맥 투여하며, 주 1회씩 6주 동안 투여 후 1주 휴지기를 가지는 7주간의 치료 주기로 투여한다.[총 7주간 : 주 1회씩 6주간 투여 → 1주간 휴약]

투여전(또는 치료기간 중) 처치 : 비타민제제 보충

환자는 저용량(1.0~1.25 mg)의 경구용 엽산 제제를 매일 복용하여야 한다. 이 약을 처음 투여하기 10일 전부터 엽산 복용을 시작하여야 하며, 치료 기간 동안 및 이 약 마지막 투여 후 30일째까지 복용을 계속하여야 한다.

또한 환자는 이 약 최초 투여 전 10주 이내 및 투여 후 매 8~10주마다 비타민 B_{12} 1mg를 근육 주사로 투여 받아야 한다(이 약 투여일과 비타민 B_{12}의 투여일이 겹치는 경우에는 이 약을 투여한 후에 비타민 B_{12}를 투여할 수 있다).

투여전 권장 사항

이 약의 투여를 시작하기 전, 환자의 점막염은 1등급 이하여야 하고, 절대 호중구수는 1,000/μL 이상이어야 한다. 또한, 혈소판 수는 최초 투여 시 100,000/μL 이상, 이후의 모든 투여시 50,000/μL 이상 이어야 한다.

모니터링

이 약을 투여 받는 모든 환자를 대상으로 전혈구수 및 점막염의 중증도를 매주 모니터링하여야 한다. 치료 주기 중 최초 및 네 번째 투여 시작 전에, 또는 필요시 더 자주, 신장 및 간 기능을 포함하는 혈청화학 검사를 실시하여야 한다.

2) 용량 조절

치료 중 용량 조절

환자의 내약성에 따라 투여를 생략하거나 용량을 감소시킬 수 있다. 생략된 투여량은 치료 주기가 끝날

때까지 보충하지 않는다; 일단 독성으로 인해 용량을 감소시킨 경우 용량을 다시 증가시키지 않는다. 용량 조절 및 투여 생략에 대해서는 표 1, 2, 3의 지침을 따르도록 한다.

표 1. 점막염의 경우 이 약의 용량 조절

투여 당일 점막염 등급[a]	투여 조치	투여 조치 후 1 등급 이하로 회복 된 경우 투여 용량
2 등급	투여 생략	이전 용량과 동일하게 투여
재발된 2 등급	투여 생략	20mg/m^2 로 감소
3 등급	투여 생략	20mg/m^2 로 감소
4 등급	치료 중지	

a 각 독성 등급은 National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events(NCI CTCAE) version 3.0을 참조한다.

표 2. 혈액 독성의 경우 이 약의 용량 조절

투여 당일 혈액 수	혈액 독성 기간	투여 조치	투여 재 시작 시 용량
혈소판 수 < 50,000/μL	1 주	투여 생략	이전 용량과 동일하게 투여
	2 주	투여 생략	20mg/m^2 로 감소
	3 주	치료 중지	
절대 호중구수 500-1,000/μL이고, 발열 없음	1 주	투여 생략	이전 용량과 동일하게 투여
절대 호중구수 500-1,000/μL이고, 발열 있음	1 주	**투여를 생략하고, G-CSF 또는 GM-CSF를 투여**	**이전 용량과 동일하게 투여하면서, G-CSF 또는 GM-CSF를 투여**
또는 절대 호중구수 < 500/μL	2주 또는 재발시	**투여를 생략하고, G-CSF 또는 GM-CSF를 투여**	**20mg/m^2 로 감소, G-CSF 또는 GM-CSF를 투여**
	3주 또는 2차 재발시	치료 중지	

표 3. 다른 모든 치료 관련 독성의 경우 이 약의 용량 조절

투여 당일 독성 등급[a]	투여 조치	투여 조치 후 2 등급 이하로 회복 된 경우 투여 용량
3 등급	투여 생략	20mg/m^2 로 감소
4 등급	치료 중지	

a 각 독성 등급은 National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events(NCI CTCAE) version 3.0을 참조한다.

3) 투여 방법

이 약은 희석하지 않은 채로 3-5분에 걸쳐 정맥으로 투여하며, 다른 투여 경로로 투여해서는 안 된다. 이 약은 **0.9% 생리식염 주사액을 주입하면서 side port를 통해 정맥으로 투여한다.**

■ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 골수 기능 억제 : 이 약은 골수 기능을 억제할 수 있으며, 이는 혈소판감소증, 호중구감소증 및 빈혈로 나타난다. 매 투여 전, 절대 호중구수 및 혈소판수에 근거하여 용량을 조절한다.

2) 점막염 : 이 약으로의 치료는 점막염을 유발할 수 있다. 2등급 이상의 점막염이 관찰될 경우 '치료 중 용량 조절' 항에 따라서 용량을 조절하여야 한다.

3) 피부 반응 : 이 약과 관련된 피부 이상반응이 보고되었다. 이러한 이상반응은 알려진 림프종의 피부 및 피하에 나타날 수 있다. 대부분의 피부 이상반응은 경증이고, 스스로 제어할 수 있다. 하지만, 피부 탈락, 궤양 및 독성 표피 괴사를 포함하는 잠재적으로 치명적인 이상반응이 보고되었으며, 사망으로 이어진 경우도 있었다. 광범위한 피부 질환이나 피부 이상반응이 있었던 환자는 이러한 중증의 피부 이상반응이 나타날 위험이 매우 크며, 대부분 치료 초기에 나타난다. 모든 환자에 대해 면밀히 모니터링 하여야 하며, 적절히 용량을 조절하여야 한다. 중증일 경우 이 약 투여를 중단하여야 한다.

4) 종양 융해 증후군 : 이 약을 투여 받는 림프종 환자에서 종양 융해 증후군이 보고되었다. 이 약을 투여 받는 환자들을 면밀히 모니터링하고 합병증에 대해 치료하여야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분이나 다른 부형제에 과민반응이 있는 환자

2) 임부 및 수유부

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 신장애 환자 : 신장애 환자에서 대하여 이 약은 연구되지 않았다. 주성분인 프랄라트렉세이트의 약 34%가 대사되지 않은 형태로 뇨로 배설된다. 이 약을 중등도~중증의 신기능 장애 환자(예상 사구체 여과율(eGFR) < 60ml/min)에게 투여 시 주의가 요구된다. 신장 기능에 대한 모니터링이 권고된다.

2) 간장애 환자 : 간장애 환자에서 대하여 이 약은 연구되지 않았다.

다음의 실험실적 수치를 보인 환자는 림프종에 대한 임상시험에서 제외하였다: 총빌리루빈 > 1.5mg/dl, AST(aspartate aminotransferase; 아스파라진산 아미노전이효소) 또는 ALT(alanine aminotrasferase; 알라닌아미노전달효소) > 2.5 x ULN(upper limits of normal; 정상치상한) ; 간기능이 림프종에 위험요소로 개입되었다는 증거가 있는 경우, AST 또는 ALT > 5 x ULN. 이 약을 투여 후에는 간기능 검사 수치 이상을 관찰하였으나, 이 이상으로 인해 항상 치료를 조정하지는 않았다. 지속적인 간기능검사 수치 이상은 간 독성의 지표일 수 있으며, 추후 평가가 필요할 수 있다.

이 약을 간장애 환자에게 투여 시 주의가 요구된다. 간 기능에 대한 모니터링이 권고된다.

4. 이상반응

1) 말초 T-세포 림프종 환자 111명에 대한 단일군 임상시험(PDX-008)에서 6주 동안 주 1회 30mg/m2을 투여 후 1주 휴지기를 가지는 7주간의 치료 주기로 투여하여 이 약의 안전성을 평가하였다. 치료기간의 중간값은 70일(범위 : 1 ~ 696 일)이었다.

2) 안전성 프로파일 요약 :

① 가장 빈번하게 나타난 이상반응은 점막염, 골수억제(혈소판감소증, 호중구감소증 및 빈혈), 소화기관계 증상(오심, 구토 및 변비), 피로 및 코피였다.

② 가장 심각한 이상반응은 골수억제(혈소판감소증, 호중구감소증 및 빈혈), 점막염, 피부반응 및 종양융해 증후군증상이었다.

③ 말초 T-세포 림프종의 임상시험인 PDX-008에서 적어도 이 약과 상관관계가 의심된다고 보고된 이상반응을 기관 조직 분류 및 빈도로서 아래와 같이 나열하였다. 빈도는 아래와 같이 정의된다.

매우 흔하게 (≥1/10)
흔하게 (≥1/100 ~ <1/10)
흔하지 않게 (≥1/1,000 ~ <1/100)
드물게 (≥1/10,000 ~ <1/1,000)
매우 드물게 (〈1/10,000)
알려지지 않음 (수집한 자료로 평가할 수 없음)

각각의 빈도 별 분류 내에서 중대성이 감소하는 순서로 이상 반응을 제시했다.

○ 111명의 말초 T-세포 림프종 환자를 대상으로한 임상시험(PDX-008)에서의 이상 약물 반응

기관조직 분류	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게
감염		패혈증 폐렴[1] 기관지염 요로감염 세포염 대상 포진 농양[1] 감염[1] 헤르페스바이러스 감염[1] 상기도감염[1] 곰팡이 감염[1] 모낭염	클로스트리듐 디피실리균 대장염 시토메갈로(거대 세포) 바이러스 대장염
양성 종양, 악성 종양, 비특이성 종양(낭종, 용종 포함)			종양 융해 증후군
혈액 및 림프계 이상	호중구감소증[1] 백혈구감소증[1] 혈소판감소증[1] 빈혈[1]	열성 호중구감소증 범혈구감소증 림프구감소증	용혈성 빈혈
대사 및 영양 이상	거식증[1]	저칼륨증 고칼륨증[1] 탈수 고요산혈증[1] 고혈당증[1] 저마그네슘혈증 저인산혈증	고칼슘혈증
정신 질환		불면증 불안	
신경계 이상		말초신경증[1] 두통 현기증	실신 기억력 장애

		감각이상증[1] 지각감퇴증	
눈 이상		흐려보임 눈 자극[1] 눈물 증가 눈 충혈[1] 눈의 소양감[1]	시력 감소 포도막염 광시증 안검 하수증 결막염
귀 및 미로 이상		이명	난청 현기증 청력저하
심장 이상		빈맥[1]	심폐 기능 정지 심장비대
혈관 이상		저혈압	정맥혈전증[1]
호흡기, 흉부 및 종격 이상	코피	흉막 삼출 호흡 곤란 기침[1] 인두후두 통증 언어 장애	간질성 폐렴 폐부종 저산소증 폐충혈 늑막통증
위장관 이상	점막염[1] 구토 설사 오심[1] 변비	복통[1] 연하통[1] 구강 통증 소화 불량[1] 항문 출혈[1] 구갈[1]	췌장염
간담즙 이상		간비종대증[1] 과빌리루빈혈증[1]	담관염
피부 및 피하 조직 이상	발진[1]	피부암[1] 피부 병변[1] 두드러기 소양증[1] 피부 출혈[1] 안와골 부종 홍반[1] 탈모증 물집 피부 건조증	피부 박리 피부 독성 식은땀
근골격계 및 결합 조직 이상	근골격계 통증[1]	요통 경부통 관절통[1] 근육통 근경련	늑연골염 관절 부어오름
신장 및 비뇨기 이상			신부전증
전신 이상 및 투여 부위 증상	발열 말초 부종[1]	인플루엔자유사질환 흉통	투여 관련 반응

	피로	오한 통증[1] 무기력증 얼굴 부종	
실험실 수치 이상	간기능 검사 이상[1]	혈액크레아티닌 수치 상승[1] 체중 감소	박축률 감소
부상, 중독 및 절차상 합병증		타박상	

※ 주 1 : 동일한 방법으로 이상반응을 나타내기 위해 매우 관련 있는 이상반응의 용어를 같은 수준 중 가장 낮은 수준의 용어로 기록하였다.

3) 점막염은 68%의 환자에서 나타났다. National Cancer Institute-Common Terminology Criteria(NCI-CTC)에 따른 3, 4등급 점막염은 각각 18%, 4%의 환자에서 나타났다. 용량을 조절한 대부분의 환자에서 1등급 이하의 점막염으로 회복되었다.
4) 이 약을 투여 받은 환자에서 매우 흔하게 골수억제가 나타났다.
① 혈소판감소증은 40%의 환자에서 나타났다. 3, 4등급 혈소판감소증은 각각 14%, 17%의 환자에서 나타났다. 혈소판감소증이 관찰된 후 투여를 생략하거나 치료를 중단하면 대부분 환자에서 혈소판 수가 회복되었다. 혈소판 수가 줄어들면 나타나는 출혈 합병증은 일반적으로 경증이었으며, 대부분은 코피 증상으로 나타났다.
② 호중구감소증은 24%의 환자에서 나타났다. 3, 4등급 호중구감소증은 각각 14%, 7%의 환자에서 나타났다. 호중구 수가 줄어들면 나타나는 감염 합병증은 대부분 1~2등급이었다.
③ 빈혈은 32%의 환자에서 나타났다. 3, 4등급 빈혈은 각각 14%, 2%의 환자에서 나타났다. 다른 3, 4등급의 혈액학적 반응에는 열성 호중구감소증, 범혈구감소증, 백혈구 감소증이 있었다.
5) 다른 3, 4 등급의 이상반응에는 피부암, 감염, 거식증, 소화 불량, 오심, 구토 통증 및 피로가 있었다.
6) 간효소수치의 증가가 가장 빈번히 보고된 실험실적 수치 이상이다. 임상적으로 유의한 이상은 2등급 이상(NCI CTCAE; National Cancer Institute-Common Terminology Criteria Adverse events)으로, 기준치보다 1 등급이상 상승된 것이다. 19명의 환자에서 임상적으로 유의하게 AST 수치가 증가되었고, 18명의 환자에서 임상적으로 유의하게 ALT 수치가 증가하였다.
7) 시판 후 조사 : 종양 융해 증후군이 다른 나라에서 이 약을 시판한 후에 보고된 이상반응 중 임상적으로 유의한 이상반응으로 보고되었다.

5. 일반적 주의
1) 3차 공간 체액(third space fluid) 축적 : 이 약을 치료하기 전에 흉막삼출, 복수, 중증의 말초부종 등의 축적되어 있는 3차 공간 체액을 비우도록 권고하여야 한다.
2) 엽산 및 비타민 B_{12} 보충 : 치료-관련 혈액학적 독성 및 점막염의 **발생률을 감소**시키기 위해 환자들에게 엽산을 복용하고 비타민 B12를 투여 받도록 지시하여야 한다.
3) 나트륨 함량 : 이 약은 투여량 당 1mmol(23mg에 해당) 미만의 나트륨이 함유되어 있으므로, 기본적으로 나트륨이 포함되어 있지 않다고 할 수 있다.
4) 운전 및 기계 사용 능력에 미치는 영향 : 운전과 기계 사용 능력에 미치는 영향에 대해서는 연구된 바 없다. **그러나 이 약 투여의 인해 피로, 시력흐림, 현기증이 나타날 수 있고, 이러한 증상이 나타날 경우에는 운전이나 기계를 조작하지 않아야 함을 환자에게 알려야 한다.**

6. 상호작용

1) 생체 외 연구에서, 프랄라트렉세이트가 CYP450 동종 효소의 기질, 저해제 또는 유도제로써의 작용이 없었으므로, CYP450 동종 효소와 관련된 약물 상호 작용의 가능성이 낮다.

2) 프로베네시드와 같은 요산 배설 촉진제와 이 약의 병용 투여에 대한 영향이 1상 임상 시험에서 연구되었다. 프로베네시드의 용량을 증가시키면서 이 약과 병용 투여한 경우, 프랄라트렉세이트의 배설을 지연시켰으며 이에 비례하여 전신 노출이 증가하였고, 프랄라트렉세이트에 대한 내성도 감소시켰다. 따라서 프로베네시드와 병용 투여를 해서는 안된다.

3) 신장 배설이 프랄라트렉세이트의 전체적인 배설에 **중요하기 때문에**(약 34%가 대사되지 않은 형태로 신장 배설됨), 사구체여과 및/또는 신장 세뇨관 분비에 영향을 미치는 약물(예, 비스테로이드성 항염제 [NSAIDs], 살리신산유도체, 페니실린, 오메프라졸 및 판토프라졸)은 프랄라트렉세이트의 배설을 지연시킬 수 있으므로, 이 약과의 병용 투여에 주의를 기울여야 한다. 또한, 신독성이 있는 약물(예, 아미노글리코사이드, 고리 이뇨제, 백금 화합물, 사이클로스포린)의 병용 투여로 이 약의 배설 지연이 나타날 수 있다.

4) 운반체에 관한 생체 외 연구들에서, 프랄라트렉세이트는 BCRP(Breast Cancer Resistance Protein), OATP1B1(Organic anion transporting polypeptide 1B1), MRP2(Multidrug resistance protein 2)와 MRP3(Multidrug resistance protein 3)에 대하여 낮거나 중등도인 기질이며, OATP1B3(Organic anion transporting polypeptide 1B3)에 대해서는 강력한 기질이다. 프랄라트렉세이트는 P-gp(P-glycoprotein), OCT2(Organic cation transporter 2), OAT1(Organic anion transporter 1), OAT3(Organic anion transporter 3)에 대해서는 중요한 기질이 아니기 때문에, P-gp, BCRP, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 및 OATP1B3를 크게 저해하지 않는다. 프랄라트렉세이트는 MRP2에 대해서 약한 저해제이고(IC50 = 43.5μM), MRP3에 대해서는 강력한 저해제이다(IC50이 0.3μM 미만). 프랄라트렉세이트가 에토포사이드, 테니포사이드 및 메토트렉세이트의 운반에 영향을 주는 간 운반체인, MRP3에 대한 강력한 저해제이므로, 이 약물들과의 병용투여에 주의를 기울여야 한다.

5) 트리메토프림/설파메톡사졸은 메토트렉세이트로 치료받는 환자들에서 엽산길항작용효과를 증가시켜 골수기능을 더욱 억제하였으므로, 이 약과의 병용 투여할 경우에도 주의를 기울여야 한다.

7. 임부, 수유부, 가임여성 및 남성에 대한 투여

1) 남녀의 피임 : 임신가능성이 있는 여성이나 성적으로 성숙한 남성은 이 약의 치료기간 동안 효과적으로 피임을 하여야 한다. **남성은 치료 기간과 치료 후 6개월까지 피임을 권장한다.**

2) 임부 : 이 약을 임부에게 사용한 자료는 없다. 랫드와 토끼를 대상으로 한 동물 실험에서 생식 독성이 나타났다. 이 약은 임신 기간 동안 사용하거나 피임을 하지 않는 가**임여성에게 투여하지 않는다.** 만약 이 약을 임신 중에 사용하였거나, 이 약을 투여 받는 동안 환자가 임신한 경우, 환자에게 태자에 대한 잠재적 위험에 대해 알려야 한다.

3) 수유부 : 이 약은 수유부에게 투여하여서는 안 된다.

4) 생식능력 : 이 약이 사람의 생식능력에 미치는 영향을 시험한 자료가 없으며, 동물에서도 생식능력에 미치는 영향에 대해 평가하지 않았다. 대사길항물질은 잠재적으로 생식능력에 비가역적인 영향을 미치므로, 환자는 적절한 조언을 받아야 한다.

8. 소아에 대한 투여

만 18세 미만 환자에서 이 약을 투여한 경험이 없으므로, 소아에서 안전성과 유효성이 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

임상시험에서 65세 미만 환자군과 65세 이상 환자군을 비교한 결과, 연령에 따른 안전성 및 유효성에서의 차이는 관찰되지 않았다. 정상적인 신장 기능을 가진 노인 환자에서는 용량 조절이 필요하지 않다.

10. 과량투여시의 처치

1) 이 약을 과량 투여한 경험이 매우 제한적이다. 하지만, 재발성 또는 불응성 T-세포 림프종에 투여되는 초기용량보다 10배 이상의 용량을 고형종암의 임상시험에 투여하였고, 유사한 안전성 프로파일을 보였다. 과량 투여시, 점막염 및 (주로 혈소판감소증, 백혈구감소증, 호중구감소증 및 빈혈에 의해 발병되는) 골수억제의 중등도 및/또는 기간이 **증가할 것으로** 예상된다. 이 약을 과량 투여한 환자의 치료에 대한 특별한 정보는 없다. 과량 투여가 발생한 경우, 담당 치료 의사가 필요하다고 판단하는 일반적인 보조 요법을 실시해야 한다. 이 약의 작용 기전 및 메토트렉세이트의 임상적 경험에 근거했을 때, 신속한 류코보린(leucovorin)의 투여, 적절한 수분공급 및 뇨의 알칼리화를 고려하여야 한다.

11. 적용상의 주의

1) 다른 약물과의 배합 금기에 대한 연구가 없으므로 이 약은 다른 약물과 **혼합하면 안된다.**

2) 이 약은 세포독성 항암제이다. 이 약 용액의 취급, 투여 준비 및 투여에는 주의가 필요하다. 장갑 및 다른 보호복의 사용이 권장된다. 만일 이 약의 용액이 피부에 닿을 경우 즉시 비누와 물로 피부를 완전히 씻어낸다. 이 약의 용액이 점막에 닿을 경우, 물로 완전히 세척한다.

3) 이 약은 투명하고 노란 용액이다. 바이알은 투여 전에 입자 물질이나 변색이 없는지 눈으로 확인해야 한다. 만일, 입자 물질이 관찰되거나 변색되면 투여하지 않는다.

12. 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) 빛으로부터 보호하기 위해 항상 외부 상자에 보관한다.

4) 이 약을 희석해서는 안된다.

5) 이 약은 보존제를 함유하고 있지 않으며, 단회 사용만을 목적으로 한다. 투여 용량을 취한 후, 남은 용액이 담겨 있는 바이알은 폐기한다. 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]

- 재발성 또는 불응성 말초 T세포 림프종 치료제이나, 2상임상시험을 근거로 검토하였으므로, 허가 후 최종 치료적 확증 임상시험자료를 제출하여야 함

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

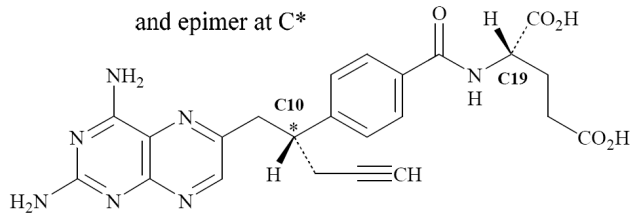
- 말초 T 세포 림프종(Peripheral T-Cell Lymphoma; PTCL) : T cell 이나 natural killer(NK) cell로부터 기원한 질환임. NHL(Non-Hodgkin's Lymphoma; 비호지킨 림프종) 중 하나임.(T 세포 종양 환자들에서 생존 중앙값은 2년 미만, 5년 생존율은 30% 미만)
- 제7조제6호 바. 대체의약품 또는 치료법이 없거나 국내·외 임상시험 대상 환자수가 적어 치료적 확증 임상시험이 어렵다고 인정되는 적응증의 경우

1.2. 약리작용기전

- 엽산유도체

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 프랄라트렉세이트(Pralatrexate) CAS : 146464-95-1



(2가지 epimer가 50:50으로 존재)

- 분자식 및 분자량: $C_{23}H_{23}N_7O_5$ 477.48

3. 안정성에 관한 자료

- 제조소 별로 장기보존, 가속시험을 실시함

4. 독성에 관한 자료

- 단회투여독성, 1~3개월 반복투여독성자료로 각 독성시험자료 갈음

Repeated-Dose Toxicity							
Rat / Sprague-Dawley	IV	8 weeks	0, 25, 50, 75		Gene Logic[c], Gaithersburg, MD	PDX-T-05013-R	4.2.3.2
Rat / Sprague-Dawley	IV	14 weeks	0, 5, 10, 25		Bridge GPS, Inc[c], Gaithersburg, MD	PDX-T-07039-R	4.2.3.2
Rat / Sprague-Dawley	IV	28 weeks	0, 5, 10, 25	Yes	Bridge GPS, Inc[c], Gaithersburg, MD	PDX-T-07034-R	4.2.3.2
Dog / Beagle	IV	8 weeks	0, 0.3, 1, 3		Gene Logic[c], Gaithersburg, MD	PDX-T-05015-D	4.2.3.2
Dog / Beagle	IV	14 weeks	0, 0.1, 0.3, 1		Bridge GPS, Inc[c], Gaithersburg, MD	PDX-T-07035-D	4.2.3.2
Dog / Beagle	IV	9 months	0, 0.1, 0.3, 0.7	Yes	Bridge GPS, Inc[c], Gaithersburg, MD	PDX-T-07054-D	4.2.3.2

5. 약리작용에 관한 자료

• 제28조제1항에 의해 면제

6. 임상시험에 관한 자료

• 신청 효능·효과 : 성인에서의 재발성 또는 불응성의 말초 T 세포 림프종(nodal, extranodal, leukemic /disseminated)의 치료

• 신청 용법·용량 : 생략

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

<제출 임상시험자료 요약>

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	대상환자/투여용량/투여기간/기본요법	평가항목	결과
1/2상	PDX-02-078 재발성 또는 불응성 공격형 림프구증식성 악성종양에서 PDX에 대한 1상/2상 임상 시험	·재발성 또는 불응성 공격형 비호지킨 림프종[NHL] 및 호지킨 림프종 환자(총72명 중 39명)(단일군, 공개) ·4주간의 치료주기 중 3주 동안 30 mg/m^2 용량으로 시작하여 이후 투여 횟수(3회에서 6회로)와 투여 용량(15 mg/m^2 씩 증가)을 연속적으로 증가 (엽산 및 비타민B12 병용투여)	MTD 결정 유효성 1차변수:객관적 반응률(CR, CRu, PR) 2차변수:질병진행까지의 시간 안전성	MTD: ·45 mg/m^2. 6/7주 치료군(치료된 환자수 = 11명)에서 5건의 DLT와 환자 2명의 사망 발생(MAD) ·MTD 및 2상 임상 시험을 위한 권장 용량은 MAD 보다 1단계 낮은 용량 수준 및 7주 중 6주 동안 매주 30 mg/m^2 투여로 결정 반응률: CR 6건, CRu 1건, 및 PR 6건 질병 진행까지의 시간 중앙값은 90일(범위: 4~726일)
2상	PDX-008 재발성 또는 불응성 말초 T-세포성 림프종 환자에게 비타민 B_{12}와 엽산을 보충 투여하면서 프랄라트렉세이트를 투여한 다기관, 2상, 공개 임상 시험	·재발성 또는 불응성 말초 T-세포 림프종 환자총 115명(유효성 109명, 안전성 111명) ·1주기 7주(6주 동안 매주 프랄라트렉세이트 30mg/m^2/주를 3-5분에 걸쳐 정맥 투여 받고, 이후 1주간의 휴약기) (엽산 및 비타민B12 병용투여)	유효성 : 1차평가변수 - 반응률(15%이상 및 27%이상) 2차평가변수 - 반응 지속 기간, 질병 진행(이 없는 생존률(PFS), 및 전체 생존률(OS) 안전성	① 반응률 **29%**(n=32) : 12명(11%)의 환자가 CR/CRu에 도달, 20명(18%)의 환자가 PR에 도달 ② 반응 지속 시간 중앙값 : 카플란-마이어 추정치는 **306일**(95% CI, 103-추정 불가능) 또는 10.1개월이었으며(범위 : 1~673일) ③ PFS : 카플란-마이어 법 추정치는 106일(95% CI, 51-146)(범위:1~726일) ④ OS : 카플란-마이어 법 추정치는 14.5개월(95% CI, 10.6- 22.5)(범위 : 1.0-24.1개월)

6.1.2. 검토의견

• 프랄라트렉세이트의 독성을 예방하고자 엽산 및 비타민B12을 병용투여하도록 함. 제출한 2상임상시험은 반응률을 1차 변수로 사용하였으며, 허가규정 제7조제6항마목에 근거하여 '치료적 확증 임상시험자료 제출'(최종 생존율을 1차 변수로 한 3상)이 필요함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 : 2006.07.20 희귀지정→2009.09.24 허가(시판중)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

9. 기타

- 미국 FDA 허가당시 제출자료 증명