의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2017.07.28.</td><td>접수번호</td><td>20170163273</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">동아에스티(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">메인타주사액100밀리그램(페메트렉시드이나트륨2.5수화물)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">페메트렉시드이나트륨2.5수화물(페메트렉시드로서 50mg)</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">이 약 1mL 중 페메트렉시드이나트륨2.5수화물(별규) 60.41 밀리그램.
(페메트렉시드로서 50mg)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">- 화학 요법을 받은 적이 없는 수술 불가능한 악성 흉막 중피종 환자에게 시스플라틴과 병용하여 사용
- 편평상피세포 조직을 갖는 경우를 제외한 국소 진행성 혹은 전이성 비소세포폐암 환자에게 일차치료제로서 시스플라틴과 병용하여 사용
- 이전 화학요법 실시 후, 편평상피세포 조직을 갖는 경우를 제외한 국소 진행성 혹은 전이성 비소세포폐암 환자에게 단독요법으로 사용
- 백금계 약물을 기본으로 하는 1차 화학요법의 4주기 이후 질병진행이 없는, 편평상피세포 조직을 갖는 경우를 제외한 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 유지요법</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">이 약은 항암 화학 요법에 대한 자격을 갖춘 의사의 감독 하에 투여되어야 한다. 이 약은 사용상의 주의사항의 8. 적용상의 주의 항에 따라 준비하여야 한다.
1. 시스플라틴과 병용요법
비소세포폐암 및 악성 흉막 중피종 : 이 약의 권장 용량은 500 mg/m2(체표면적)으로 각 21일 주기 중 제1일에 10분 동안 정맥내 주입으로 투여한다. 시스플라틴의 권장 용량은 75 mg/m2(체표면적)으로 각 21일 주기 중 제1일에 이 약의 주입을 완료하고, 약 30분 후 2시간에 걸쳐 정맥내 주입으로 투여한다. 환자들은 시스플라틴 투여 전 및/또는 후에 적절한 항구토 치료와 수액 보충(hydration)을 받아야 한다.
2. 단독요법
비소세포폐암 : 이 약의 권장 용량은 500 mg/m2(체표면적)으로 각 21일 주기 중 제1일에 10분 동안 정맥내 주입으로 투여한다.
(이하생략)</td></tr>
<tr><td rowspan="3">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2018.01.31.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
</table>

	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		해당 없음		
허가부서		의약품심사조정과	허가담당자	송주경, 이윤숙, 최영주
심사부서		종양약품과	심사담당자	(안유) 전설희, 김소희, 오호정 (기시) 하성진, 윤경은, 오호정
GMP* 평가부서		대전식품의약품안전청 의료제품실사과	GMP 담당자	안수진, 이종필

* 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

- 화학 요법을 받은 적이 없는 수술 불가능한 악성 흉막 중피종 환자에게 시스플라틴과 병용하여 사용 - 편평상피세포 조직을 갖는 경우를 제외한 국소 진행성 혹은 전이성 비소세포폐암 환자에게 일차치료제로서 시스플라틴과 병용하여 사용 - 이전 화학요법 실시 후, 편평상피세포 조직을 갖는 경우를 제외한 국소 진행성 혹은 전이성 비소세포폐암 환자에게 단독요법으로 사용- 백금계 약물을 기본으로 하는 1차 화학요법의 4주기 이후 질병진행이 없는, 편평상피세포 조직을 갖는 경우를 제외한 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 유지요법

○ 용법·용량

이 약은 항암 화학 요법에 대한 자격을 갖춘 의사의 감독 하에 투여되어야 한다. 이 약은 사용상의 주의사항의 8.적용상의 주의 항에 따라 준비하여야 한다. 1. 시스플라틴과 병용요법 비소세포폐암 및 악성 흉막 중피종 : 이 약의 권장 용량은 500mg/m2 (체표면적)으로 각 21일 주기 중 제1일에 10분 동안 정맥내 주입으로 투여한다. 시스플라틴의 권장 용량은 75mg/m2(체표면적)으로 각 21일 주기중 제1일에 이 약의 주입을 완료하고, 약 30분 후 2시간에 걸쳐 정맥내 주입으로 투여한다. 환자들은 시스플라틴 투여 전 및/또는 후에 적절한 항구토 치료와 수액 보충(hydration)을 받아야 한다. 2. 단독요법 비소세포폐암 : 이 약의 권장 용량은 500mg/m2(체표면적)으로 각 21일 주기 중 제1일에 10분 동안 정맥내 주입으로 투여한다. 3. 투여전 주의사항 (premedication regimen) 1) 피부 반응의 발생과 중증도를 줄이기 위해, 이 약 투여 전일, 당일, 다음 날 코르티코스테로이드를 투여한다. 코르티코스테로이드는 1일 2회 경구투여 하는 덱사메타손 4 mg과 동등해야 한다. 2) 독성을 줄이기 위해, 이 약으로 치료를 받는 환자는 비타민 보충제도 투여 받아야 한다. 경구용 엽산 또는 엽산(350~1000마이크로그램)을 함유한 종합 비타민을 매일 투여해야 한다. 이 약 초회 투여 전 7일 동안 최소한 5회 엽산을 복용해야 하며, 치료 전체 기간과 이 약 최종 투여 후 21일 동안 복용을 지속해야 한다. 3) 이 약 초회 투여 전 1주 이내에 1회, 그 후로는 매 3주기마다 1회씩, 비타민B12(1000 마

이크로그램) 근육주사를 맞아야 한다. 3주기마다 맞는 비타민B12 주사는 이 약 투여와 같은 날 주사할 수 있다.

4. 모니터링

이 약을 투여하는 환자는 투여 전에 differential white cell count(WCC)와 혈소판 수치를 포함하여 전혈구 수(complete blood count)를 모니터링해야 한다. 각각의 화학요법을 투여하기 전에 혈액 화학 검사를 수집하여 신기능과 간 기능을 평가해야 한다. 어떤 화학요법 주기든지 시작하기 전에는 환자는 다음 조건을 만족해야 한다.

절대 호중구 수(Absolute Neutrophil Count (ANC))	≥ 1500 cells/mm3
혈소판	≥ 100,000 cells/mm3
크레아티닌 클리어런스	≥ 45 ml/min
총빌리루빈	≤ 정상 상한의 1.5배
Alkaline phosphatase(AP), aspartate transaminase(AST 혹은 SGOT), alanine transaminase(ALT 혹은 SGPT)	≤ 정상 상한의 3배 ≤정상 상한의 5배* (* 간종양이 있는 경우)

5. 용량 조절

그 다음 주기를 시작할 때, 용량 조절은 이전 주기의 최저 혈액학 수치 또는 최대 비혈액학 독성에 기초해야 한다. 충분한 회복 시간을 갖기 위해 치료를 연장할 수 있다. 환자가 회복되면 이 약 단독 요법 혹은 시스플라틴과 병용요법에 적용할 수 있는 표 1, 2, 3 지침을 사용하여 치료를 다시 시작한다.

표 1 - 이 약(단독 요법 혹은 병용요법)와 시스플라틴을 위한 용량 조절표 - 혈액 독성	
최저 ANC <500 /mm3 및 최저 혈소판 ≥ 50,000 /mm3	이전 용량의 75 % (이 약과 시스플라틴 모두)
최저 ANC와 상관 없이 최저 혈소판 <50,000 /mm3	이전 용량의 75 % (이 약과 시스플라틴 모두)
최저 ANC와 상관 없이 최저 혈소판 <50,000 /mm3 및 출혈a	이전 용량의 50 % (이 약과 시스플라틴 모두)

a 이러한 기준은 CTC 2등급 이상의 출혈에 대한 National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, CTC v2.0을 만족하는 것이다

환자가 3등급 이상의 비혈액학 독성(신경 독성 제외)을 나타낼 경우 해당 환자의 치료 전 수치 또는 그 이하로 떨어져 회복될 때까지 이 약 투여를 보류해야 한다. 치료는 표 2 지침에 따라 재개해야 한다.

표 2 - 이 약(단독 요법 혹은 병용 요법)와 시스플라틴 용량 조절표 - 비혈액학 독성 a, b		
	이 약 용량 (mg/m2)	시스플라틴 용량(mg/ m2)
점막염을 제외한 모든 3, 4등급 독성	이전 용량의 75 %	이전 용량의 75 %
(등급과 상관 없이) 입원을 요하는 모든 설사 또는 3, 4 등급의 설사	이전 용량의 75 %	이전 용량의 75 %
3, 4 등급 점막염	이전 용량의 50 %	이전 용량의 100 %

a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC)

b 신경 독성 제외

신경 독성의 경우, 이 약과 시스플라틴의 권장 용량 조절 방법이 표3에 나와 있다. 3, 4 등급 신경 독성이 관찰된 경우 환자는 치료를 중단해야 한다.

표 3 - 이 약(단독 요법 혹은 병용 요법)와 시스플라틴의 용량 조절 - 신경 독성		
CTC* 등급	이 약 용량 (mg/m2)	시스플라틴 용량 (mg/m2)
0-1	이전 용량의 100%	이전 용량의 100%
2	이전 용량의 100%	이전 용량의 50%

* Common Toxicity Criteria (CTC)

2회 감량 후 3, 4등급의 혈액학 또는 비혈액학 독성을 경험하거나 3, 4등급 신경 독성이 관찰될 경우 즉시 이 약 치료를 중단해야 한다.

고령자에 대한 투여 : 임상 시험에서 만 65세 이상 환자가 만 65세 미만 환자에 비해 이상 반응 위험이 증가하지는 않았다. 전체 환자에 대해 권장되는 감량 이외의 용량조절은 필요하지 않다.

소아와 청소년에 대한 투여 : 이 약은 만 18세 미만 환자에 대한 안전성과 유효성이 확립되어 있지 않으므로 해당 환자군에 대해서는 권장되지 않는다.

신장애 환자에 대한 투여 (Standard Cockcroft and Gault formula or Glomerular Filtration Rate measured Tc99m-DPTA serum clearance method) : 이 약은 주로 신배설에 의해 대사되지 않은 채 배설된다. 임상 시험에서 크레아티닌 클리어런스가 45 ml/min 이상인 환자는 전체 환자에 대해 권장되는 감량 이외의 용량 조절이 필요하지 않았다. 크레아티닌 클리어런스가 45mL/min 미만인 환자에서의 사용자료는 충분하지 않으므로 사용이 권장되지 않는다.

간장애 환자에 대한 투여 : AST(SGOT), ALT(SGPT), 총빌리루빈과 이 약의 약동학 사이에는 어떠한 관계도 없는 것으로 확인되었다. 그러나 빌리루빈치가 정상 상한의 1.5배 이상 및/또는 transaminase치가 정상 상한의 3.0배 이상(간 전이 없음) 또는 정상 상한의 5.0배 이상(간 전이 있음)인 간장애 환자에 대해서는 특별히 연구된 적이 없다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 경우에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 부형제 성분에 대해 과민증 환자

2) 황열병(yellow fever) 백신의 동시 접종

2. 경고 및 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 이 약은 호중구감소증, 혈소판감소증, 빈혈 등에서 입증되듯이 골수기능을 억제할 수 있다. 골수 억제는 일반적으로 용량 제한적인 독성(dose-limiting toxicity)이다. 치료기간 동안 환자에게 골수 억제에 대하여 모니터링해야 하고, 절대 호중구수가 (absolute neutrophil count(ANC))가 1500cells/mm3 이상으로 돌아가고 혈소판 수치가 100,000cells/mm3 이상으로 회복될 때까지 이 약을 투여해서는 안된다. 다음 주기에서, 감량은 이전 주기에 나타난 최저 ANC와 혈소판 수치, 그리고 최대 비혈액 학 독성을 바탕으로 한다.

2) 3상 중피종 시험에서 엽산과 비타민 B12를 전투여했을 경우 전반적으로 독성이 감소했고, 호중구감소증, 발열성 호중구감소증, 3/4 등급 호중구 감소증으로 인한 감염과 같은 3/4등급 혈액학, 비혈액학 독성이 감소했다. 따라서, 치료 관련 독성을 줄이기 위한 예방 조치로서 엽산과 비타민 B12 를 복용하도록 지도해야 한다.
3) 코르티코스테로이드를 전투여하지 않은 환자에서 피부 반응이 보고되었다. 덱사메 타손(혹은 그와 동등한)으로 전투여할 경우 피부 반응의 발생과 중증도가 감소될 수 있다.
4) 크레아티닌 클리어런스가 45mL/min 미만인 환자에 대하여 충분한 환자수로 연구 가 되지 않았다. 따라서 크레아티닌 클리어런스가 45mL/min 미만인 환자에게는 이 약의 사용이 권장되지 않는다.
5) 경증에서 중등도의 신부전 환자(크레아티닌 클리어런스가 45 ~ 79mL/min)는 이부프로펜과 같은 비스테로이드성 항염증제(non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs))와 아스피린(매일 1.3g 이상) 투여를 이 약의 투여 2일 전부터 투여 후 2일 동안 피해야 한다. 경증에서 중등도의 신부전 환자는, 이 약을 투여하기 최소한 5일 전부터 투여 후 최소한 2일 동안은 반감기가 긴 NSAIDs의 투여를 중단해야 한다.
6) 페메트렉시드 단독 요법 또는 다른 화학 요법 제제와 함께 사용시 급성 신부전을 포함하여, 중증의 신장애 발생이 보고되었다. 이러한 증상이 발생한 환자는 대부분 이전에 탈수 또는 기존에 존재하는 고혈압 또는 당뇨병 등 신장애 발생에 대한 위험 요인을 갖고 있었다.
7) 흉막 삼출이나 또는 복수와 같은 3차 공간 체액(third space fluid)이 이 약에 미치는 영향에 대해 완전히 밝혀지지 않았다. 안정된 3차 공간 체액 저류가 있는 31명의 고형암 환자를 대상으로 한 페메트렉시드의 제2상 시험에서 3차 공간의 체액 저류가 없는 환자와 비교할 때 이 약의 용량-정상화 혈장 농도 또는 청소율에서 차이가 없는 것으로 나타났다. 따라서 이 약 투여 전에 3차 공간 체액을 배액하는 것을 고려해야 하지만, 필수적은 아니다.
8) 시스플라틴과 병용 투여로 인해 위장관계 독성이 나타나 심각한 탈수가 관찰되었다. 따라서 치료 전 및/혹은 치료 후 적당한 항구토 치료와 적절한 수분 공급을 실시해야한다.
9) 심근 경색과 뇌혈관 증상을 포함한 심각한 심혈관계 증상이 이 약 임상시험 기간동안 드물게 보고되었으며, 주로 다른 세포 독성 제제와 병용투여하였을 때 나타났다. 이러한 증상이 관찰된 환자는 대부분 이전에 이미 심혈관계 위험 요인을 갖고 있었다.
10) 암 환자는 면역 억제 상태가 되기 쉽다. 따라서 약독화 생균 백신(황열병 제외)을 동시에 사용하는 것은 권장되지 않는다.
11) 이 약은 유전적 손상을 입힐 수 있다. 성적으로 성숙한 남성은 치료 기간과 치료 후 6개월까지 아이를 만들지 않도록 권장된다. 피임 조치 혹은 절제가 권장된다. 이 약의 치료는 비가역적 불임을 유발할 수 있으므로 남성은 치료를 시작하기 전 정자 저장에 대한 상담을 구하도록 권장된다. 가임 여성은 이 약 치료 기간 동안 효과적으로 피임해야 한다.
12) 페메트렉시드 치료 전, 치료 동안 또는 치료 후에 방사선 치료를 받은 환자에서 방사선 폐렴 (radiation pneumonitis)의 증례들이 보고되었다. 이러한 환자들이게 특별히 주의

를 기울여야 하며 다른 방사선 민감 제제들을 이용할 때 주의를 기울여야 한다. 수 주 또는 몇 년 전에 방사선 요법을 받은 적이 있는 환자에서 방사선 리콜(radiation recall)이 보고되었다.

3. 이상 반응

<흉막 중피종>

아래 표는 시스플라틴과 이 약을 투여하도록 무작위 배정된 중피종 환자 168명과 시스플라틴 단독 요법을 받도록 무작위 배정된 중피종 환자 163명 중 5% 초과에서 보고된 이상 반응의 빈도와 중증도를 나타낸 것이다. 두 군 모두, 이전에 화학 요법을 받은 적이 없는 환자들이었고 엽산과 비타민B12를 충분히 공급하였다.

기관조직 분류	빈도	이상 반응*	Pemetrexed/cisplatin (N=168)		
			모든 등급의 독성 (%)	Grade 3-4의 독성 (%)	모
혈액 및 림프계 이상	매우 흔함	호중구/과립구 감소	56.0	23.2	
		백혈구 감소	53.0	14.9	
		헤모글로빈 감소	26.2	4.2	
		혈소판 감소	23.2	5.4	
눈의 이상	흔함	결막염	5.4	0.0	
위장관계 이상	매우 흔함	오심	82.1	11.9	
		구토	56.5	10.7	
		구내염/인두염	23.2	3.0	
		식욕부진	20.2	1.2	
		설사	16.7	3.6	
		변비	11.9	0.6	
	흔함	소화 불량	5.4	0.6	
전신 이상	매우 흔함	피로	47.6	10.1	
대사 및 영양 이상	흔함	탈수	6.5	4.2	
신경계 이상	매우 흔함	감각 신경장애	10.1	0.0	
	흔함	미각 장애	7.7	0.0***	
신장 및 뇨 이상	매우 흔함	크레아티닌 상승	10.7	0.6	
		크레아티닌 클리어런스 감소**	16.1	0.6	
피부 및 피하 조직이상	매우 흔함	발진	16.1	0.6	
		탈모	11.3	0.0***	

* 각 독성 등급은 National Cancer Institute CTC version 2를 참고함 ('크레아티닌 클리어런스 감소' 라는 용어는 제외)

** 이 용어는 '신장/비뇨생식기 기타'에서 나온 용어임.

*** National Cancer Institute CTC v2.0에 따르면, 미각 장애 및 탈모는 1 또는 2등급으로만 보고되어야 한다.

'매우 흔함'은 10 % 이상; '흔함'은 1 % 이상, 10 % 미만으로 정의됨. 이 표에서는 이 약 및 시스플라틴과 관련이 있을 것으로 생각되는 모든 증상의 포함 기준을 5%로 하였다.

무작위 배정되어 시스플라틴과 이 약을 투여받은 환자의 1 % 이상, 5 % 이하 (흔한 이상반

응) 에서 보고된 임상적으로 관련있는 CTC 독성으로는 AST, ALT, GGT의 증가, 감염, 발열, 발열성 호중구감소증, 신부전, 흉통, 담마진이 있다.
무작위 배정되어 시스플라틴과 이 약을 투여받은 환자의 1% 미만(흔하지 않은 이상반응)에서 보고된 임상적으로 관련있는 CTC 독성으로는 부정맥과 운동 신경 장애가 있다.
<이전 화학요법 실시 후, 국소 진행성 혹은 전이성 비소세포폐암>
아래 표는 무작위 배정되어 이 약 단독 제제와 엽산 및 비타민 B12 보충제를 투여 받은 환자 265명과 무작위 배정되어 도세탁셀 단독 요법으로 치료한 환자 276명의 5% 초과에서 보고된 이상 반응의 빈도와 중증도를 나타낸 것이다. 모든 환자는 국소 진행성 혹은 전이성 비소세포폐암으로 진단되었고 이전에 화학 요법을 받은 적이 있다.

기관조직 분류	빈도	이상 반응*	Pemetrexed (N=265)		Doceta (N=27
			모든 등급의 독성 (%)	Grade 3-4의 독성 (%)	모든 등급의 독성 (%)
혈액 및 림프계 이상	매우 흔함	헤모글로빈 감소	19.2	4.2	22.1
		백혈구 감소	12.1	4.2	34.1
		호중구/과립구 감소	10.9	5.3	45.3
	흔함	혈소판 감소	8.3	1.9	1.1
위장관계 이상	매우 흔함	오심	30.9	2.6	16.7
		식욕 부진	21.9	1.9	23.9
		구토	16.2	1.5	12.0
		구내염/인두염	14.7	1.1	17.4
		설사	12.8	0.4	24.3
	흔함	변비	5.7	0.0	4.0
전신 이상	매우 흔함	피로	34.0	5.3	35.9
	흔함	발열	8.3	0.0	7.6
간담관계 이상	흔함	SGPT(ALT) 상승	7.9	1.9	1.4
		SGOT(AST) 상승	6.8	1.1	0.7
피부 및 피하조직 이상	매우 흔함	발진/표피탈락	14.0	0.0	6.2
	흔함	소양증	6.8	0.4	1.8
		탈모	6.4	0.4**	37.7

* 각 독성 등급은 National Cancer Institute CTC version 2를 참고함.
** National Cancer Institute CTC v2.0에 따르면, 탈모는 1 또는 2등급으로만 보고되어야 한다.
'매우 흔함'은 10% 이상; '흔함'은 1% 이상, 10% 미만으로 정의됨. 이 표에서는 이 약과 관련이 있을 것으로 생각되는 모든 증상의 포함 기준을 5%로 하였다.
이 약군에 무작위 배정된 환자의 1% 이상, 5% 이하 (흔한 이상반응)에서 보고된 임상적으로 관련있는 CTC 독성으로는 감각 신경 장애, 운동 신경 장애, 복통, 크레아티닌 증가, 발열성 호중구감소증, 호중구감소증을 동반하지 않은 감염, 알러지 반응/과민 반응, 다형 홍반이 있다. 이 약군에 무작위 배정된 환자의 1% 미만(흔하지 않은 이상반응)에서 보고된 임상적으로 관련있는 CTC 독성으로는 심실상(supraventricular) 부정맥이 있다.

임상적으로 관련있는 3, 4 등급의 실험실적 독성은, 3개의 이 약 단독 투여군 시험(n = 164)에서 얻은 통합 2상 시험결과와 위에서 설명한 이 약의 단독 투여 3상 시험 사이에서 유사했다. 단, 호중구감소증(각각 12.8 % 대 5.3 %)과 알라닌 트랜스아미나제 상승(각각 15.2% 대 1.9%)은 예외였다. 이러한 차이는 환자군의 차이에 기인할 가능성이 크며, 이는 2상 시험에는 화학 요법을 받은 적이 없는 환자와 기존 간 전이 및/또는 간 기능 검사 결과 비정상이었으며 이전에 많은 치료를 받았던 유방암 환자가 모두 포함되었기 때문이다.

<국소 진행성 혹은 전이성 비소세포폐암>

아래의 표에서는 시스플라틴과 이 약을 투여하도록 무작위배정된 비소세포폐암 환자 839명 및 시스플라틴과 젬시타빈을 투여하도록 무작위배정된 비소세포폐암 환자 830명 중 5% 초과에서 보고된, 시험약과 관련되어 있을 가능성이 있는 것으로 사료되는 이상반응의 빈도 및 중증도를 보여주고 있다. 모든 환자들은 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암에 대한 초기 치료로서 시험 치료를 받았으며, 두 치료 집단 모두의 환자들은 엽산 및 비타민 B12 보충을 충분히 받았다.

기관조직 분류	빈도	이상반응**	Pemetrexed/Cisplatin (N=839)		Gemcitabine/ (N=83
			모든 등급의 독성 (%)	Grade 3-4의 독성 (%)	모든 등급의 독성 (%)
혈액 및 림프계 이상	매우 흔함	헤모글로빈 감소	33.0*	5.6*	45.7*
		백혈구 감소	17.8	4.8*	20.6
		혈소판 감소	10.1*	4.1*	26.6*
		호중구/과립구 감소	29.0*	15.1*	38.4*
위장관계 이상	매우 흔함	오심	56.1	7.2*	53.4
		구토	39.7	6.1	35.5
		식욕부진	26.6	2.4*	24.2
		변비	21.0	0.8	19.5
		구내염/인두염	13.5	0.8	12.4
		결장루가 없는 설사	12.4	1.3	12.8
	흔함	소화불량/ 속쓰림	5.2	0.1	5.9
전신 및 투여부위 이상	매우 흔함	피로	42.7	6.7	44.9
신경계 이상	흔함	감각신경장애	8.5*	0.0*	12.4*
		미각 장애	8.1	0.0***	8.9
신장 및 뇨 이상	매우 흔함	크레아티닌 증가	10.1*	0.8	6.9*
피부 및 피하조직 이상	매우 흔함	탈모	11.9*	0.0***	21.4*
	흔함	발진/표피 탈락	6.6	0.1	8.0

* Fisher의 정확도 검정을 이용하여 페메트렉시드/시스플라틴을 젬시타빈/시스플라틴과 비교하였을

때 P 값 <0.05.

** 독성의 각 등급에 대해서는 National Cancer Institute CTC v2.0을 참조한다

*** National Cancer Institute CTC v2.0에 따르면, 미각 장애 및 탈모는 1 또는 2등급으로만

보고
되어야 한다.
'매우 흔함'은 10 % 이상; '흔함'은 1% 이상, 10%미만으로 정의됨. 이 표에서는 이 약 및 시스플라틴과 관련이 있을 것으로 생각되는 모든 증상의 포함 기준을 5%로 하였다.
무작위 배정되어 시스플라틴과 이 약을 투여받은 환자의 1% 이상, 5% 이하 (흔한 이상반응)에서 보고된 임상적으로 관련있는 CTC 독성으로는 AST 증가, ALT 증가, 감염, 열성 호중구 감소증, 신부전, 발열, 탈수, 결막염, 및 크레아티닌 청소율 감소가 있다.
무작위 배정되어 시스플라틴과 이 약을 투여받은 환자의 1% 미만(흔하지 않은 이상반응)에서 보고된 임상적으로 관련있는 CTC 독성으로는 GGT 증가, 흉통, 부정맥, 및 운동 신경병증이 있다.
성별에 대한 임상적으로 의미 있는 독성은 여성(16%)과 비교해서 남성(24%)에게 발현되는 발진을 제외하고는, 이 약과 시스플라틴을 투여하는 환자에서 전반적 집단과 비교하여 유사하였다.
<백금계 약물을 기본으로 하는 1차 화학요법 4주기 후 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 유지요법>
아래 표는 단일 성분 페메트렉시드 유지 시험(JMEN:N=663) 및 연속 페메트렉시드 유지 시험(PARAMOUNT: N=539)에서 단일 성분 페메트렉시드를 투여하도록 무작위 배정된 800명의 환자와 위약을 투여하도록 무작위 배정된 402명의 환자들의 >5%에서 보고된 시험약과 관련 가능성이 있는 것으로 판단된 유해 사례의 빈도 및 중증도를 나타낸 것이다. 모든 환자들은 Stage IIIB 또는 IV NSCLC로 진단을 받았고, 이전에 백금에 기반한 항암화학요법을 받은 적이 있었다. 이 두 시험군에 속한 환자들은 엽산과 비타민 B12 를 충분히 보충하였다.

신체계통 기관	빈도*	이상반응**	페메트렉시드*** (N =800)		위약*** (N =402)	
			전체 등급 독성 (%)	Grade 3 - 4 독성 (%)	전체 등급 독성 (%)	Grade 3 - 4 독성 (%)
혈액 및 림프계 이상	매우 흔함	헤모글로빈 감소	14.6	3.5	4.7	0.5
	흔함	백혈구 감소	4.9	1.6	0.7	0.2
		호중구 감소	6.9	3.3	0.2	0.0
신경계 이상	흔함	신경병증-감각	6.1	0.5	4.5	0.2
위장관 이상	매우 흔함	오심	15.1	0.6	4.0	0.2
		식욕부진	11.9	1.1	3.2	0.0
	흔함	구토	7.4	0.1	1.5	0.0
		점막염/ 구내염	6.0	0.5	1.7	0.0
간담도계 이상	흔함	ALT (SGPT) 상승	6.3	0.1	2.2	0.0
		AST (SGOT) 상	5.4	0.0	1.7	0.0

		승				
피부 및 피하 조직 이상	흔함	발진/피부낙설	7.6	0.1	3.2	0.0
전신 이상 및 투여 부위 이상	매우 흔함	피로	20.8	4.6	10.4	0.5
	흔함	통증	6.6	0.6	4.2	0.0

약어: ALT = alanine transaminase; AST = aspartate transaminase; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Event; NCI = National Cancer Institute; SGOT = serum glutamic oxaloacectic transaminase; SGPT = serum glutamic pyruvic transaminase.

* 빈도 용어의 정의: 매우 흔함 - ≥ 10%; 흔함 - >5% 내지 <10%. 이 표에서,보고자가 페메트렉시드와의 관련 가능성을 고려하는 모든 이상 반응을 포함시킬 때 5%의 기준을 사용하였다.

** 각 등급의 독성에 대해서는 NCI CTCAE 기준 참고 (Version 3.0; NCI 2003). 이표에 보고된 비율은 CTCAE version 3.0에 따름.

*** 통합된 이상 반응 표는 JMEN 페메트렉시드 유지 시험 (N=663) 및 PARAMOUNT 연속 페메트렉시드 유지(N=539) 시험의 결과를 합한 것이다.

이 약에 무작위 배정된 환자의 1% 이상 5% 이하에서 보고된 전체 등급의 임상적으로 관련된 CTC 독성은 다음을 포함한다: 열성 호중구 감소증, 감염, 혈소판 감소, 크레아티닌 클리어런스 감소, 설사, 변비, 부종, 탈모, 크레아티닌 상승, 가려움증, 발열(호중구 감소증 없음), 안구 표면 이상(결막염 포함), 눈물분비 증가, 사구체 여과율 감소, 현기증 및 운동 신경병증.

이 약에 무작위 배정된 환자의 1% 미만에서 보고된 임상적으로 관련된 CTC 독성은 다음을 포함한다: 알러지 반응/과민증, 다형 홍반, 신부전, 상심실성 부정맥 및 폐색전증.

이 약을 투여하도록 무작위 배정된 환자에 대하여 안전성을 평가하였다(N=800). 6 주기 이하의 페메트렉시드 유지 요법을 받은 환자에 대하여 이상 반응의 발생을 평가하고 (N=568), 6주기 넘게 페메트렉시드를 투여한 환자와(N=232) 비교하였다. 더 장기간 노출하였을 때 이상 반응 증가(전체 등급)가 관찰되었다; 하지만, 개별적인 Grade 3/4/5 이상 반응에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

<기타 이상반응>

심근 경색, 협심증, 뇌혈관 증상, 일시적 허혈성 발작을 포함한 심각한 심혈관과 뇌혈관 증상이 이 약의 임상 시험 기간에 드물게 보고되었고, 보통은 다른 세포 독성 제제와 복합 투여한 경우였다. 이러한 증상이 관찰된 환자는 대부분 기존 심혈관계 위험 인자가 있었다. 이 약의 임상 시험에서 심각할 가능성이 있는 간염이 드물게 보고되었다.

이 약의 임상 시험에서 동안 범혈구 감소증이 흔하지 않게 보고되었다.

이 약의 임상 시험에서 대장염의 증례들이 (가끔은 치명적이기도 한 장 및 직장 출혈, 장 천공, 장 괴사 및 맹장염 포함) 흔하지 않게 보고되었다.

이 약의 임상 시험에서 가끔은 치명적이기도 한 호흡 부전이 나타나는 간질성 폐렴이 페메트렉시드 치료를 받은 환자에서 흔하지 않게 보고되었다.

이 약 치료를 받은 환자에서 부종의 증례가 흔하지 않게 보고되었다.

이 약을 사용한 임상 시험 도중 식도염은 흔하지 않게 보고되었다.

이 약의 임상시험에서 몇몇에서 치명적인 패혈증이 약 1% 환자에게서 보고되었다.

<국외 시판 후 조사>

시판후 조사 기간 동안, 다음의 이상반응이 페메트렉시드 치료를 받은 환자에서 보고되었다.

- 페메트렉시드 단독 또는 다른 화학요법 제제와 병용하였을 때 급성 신부전이 보고되었다.
- 페메트렉시드 치료 전, 중 또는 이후에 방사선 치료를 받은 환자에서 방사선 폐렴(radiation pneumonitis)의 증례가 보고되었다.
- 이전에 방사선 요법을 받은 적이 있는 환자에서 방사선 리콜(radiation recall)의 증례가 보고되었다.
- 때때로 사지 괴사에 이르게 되는 말초성 허혈의 증례가 보고되었다.
- 스티븐슨 존슨 증후군(Stevens-Johnson syndrome)과 독성표피 괴사 융해증(Toxic epidermal necrolysis)과 같은 몇몇 예에서 치명적인 수포성 상태가 드물게 보고되었다.
- 페메트렉시드 치료 환자에서 면역 매개성 용혈성 빈혈(Immune-mediated haemolytic anaemia)이 드물게 보고되었다.
- 아나필락시스성 쇼크(anaphylactic shock)가 드물게 보고되었다.

<국내 시판 후 조사>

1) 악성흉막중피종

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 56명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과, 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 64.29%(36/56명, 117건)로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례 발현율은 51.79%(29/56명, 75건)로 빈혈이 16.07%로 가장 많았고, 그 다음은 오심 12.50%, 식욕부진 10.71%, 구토 8.93%, 백혈구감소증, 무력증 각 7.14%, 혈소판감소증, 호중구감소증 각 5.36%, 설사, 피로, 점막염, 헤모글로빈 감소, 근육통 각 3.57%, 변비, 상복부통, 발열, 부종, 백혈구증가증, 미각이상, 혈중크레아티닌증가, 탈모, 요통, 불면증, 신증후군 각 1.79%로 보고되었다.

또한 중대한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 10.71%(6/56명, 11건)로 폐렴 3.57%, 복통, 혈변, 호흡곤란, 빈혈, 백혈구감소증, 혈소판감소증, 백혈구증가증, 뇌출혈, 신증후군 각 1.79%로 보고되었으며, 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 23.21%(13/56명, 15건)로 호흡곤란 5.36%, 백혈구증가증, 불면증 각 3.57%, 혈변, 콧물, 저산소증, 다한증, 불안, 신증후군, 시술통증 각 1.79%로 보고되었다.

2) 비소세포폐암

가. 일차요법

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 194명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과, 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 45.88%(89/194명, 303건)로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례 발현율은 31.44%(61/194명, 169건)로 오심이 8.76%로 가장 많았고, 그 다음은 호중구감소증, 빈혈 각 6.70%, 식욕부진 4.64%, 무력증 4.12%, 피로 3.09%, 설사, 헤모글로빈 감소 각 3.09%, 혈소판감소증 2.06%, 구토, 복통, 호흡곤란, 상기도감염 각 1.55%, 변비, 점막염, 가래증가, 콧물, 저나트륨혈증, 저알부민혈증, 두통, 구강칸디다증, ALT 상승 각 1.03% 등의 순으로 나타났다.

또한 중대한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 5.15%(10/194명, 15건)로 폐렴 1.03%, 구토, 복통, 무력증. 발열, 다발기관부전, 호중구감소증, 혈소판감소증, 뇌경색, 운동이상, 대상포진, 구강칸디다증, 폐농양, 말초동맥폐쇄성질환 각 0.52%로 보고되었으며, 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 14.43%(28/194명, 60건)로 호흡곤란 3.09%, 기침, 가래증가, 단핵구증가증 각 2.06%, 딸꾹질, 불면증 각 1.55%, 콧물, 혈소판증가증, 저나트륨혈증', 저알부민혈증, 혈중마그네슘감소 각 1.03% 등의 순으로 보고되었다.

나. 이차요법

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,243명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과, 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 47.49%(1,540/3,243명, 3,961건)로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례 발현율은 36.26%(1,176/3,243명, 2,761건)로 식욕부진이 6.97%로 가장 많았고, 그 다음은 오심 4.81%, 무력증 4.04%, 호중구감소증 3.95%, 빈혈 3.24%, 백혈구감소증 2.81%, 기침 2.41%, 피로 2.19%, 헤모글로빈감소 2.07%, 구토 1.91%, 발진 1.79%, 소양증 1.76%, 변비 1.73%, ALT 상승 1.67%, 혈소판감소증 1.63%, AST 상승 1.39%, 설사 1.30%, 근육통 1.11%, 호흡곤란 1.02% 등의 순으로 나타났다.

또한 중대한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 4.63%(150/3,243명, 245건)로 폐렴 1.23%, 무력증 0.31%, 혈소판감소증 0.28%, 호중구감소증 0.25%, 오심 0.22% 등의 순으로 보고되었으며, 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 16.28%(528/3,243명, 880건)로 기침 5.40%, 호흡곤란 3.18%, 가래 증가 1.88%, 불면증 1.30%, 객혈 0.99% 등의 순으로 보고되었다.

4. 상호작용

1) 이 약은 주로 세뇨관 분비와 일부는 사구체 여과에 의해 대사되지 않은 형태로 배설된다. In vitro 시험에서 이 약은 OAT3(유기음이온 운반체 3)에 의해 활발히 배설되었다. 신독성 약물(예. 아미노글라이코사이드, loop 이뇨제, platinum compounds, 사이클로스포린)의 병용 투여로 이 약의 클리어런스 지연이 나타날 수 있다. 이러한 병용요법은 주의하여 사용되어야 한다. 필요하다면 크레아티닌 클리어런스를 주의 깊게 모니터링한다.
2) 세뇨관으로 배설되는 물질(예. 프로베네시드, 페니실린)의 병용 투여로 이 약의 클리어런스 지연이 나타날 수 있다. 이러한 약물을 이 약과 함께 사용할 때는 주의해야 한다. 필요하다면 크레아티닌 클리어런스를 주의 깊게 모니터링한다.
3) 신기능이 정상인 환자(크레아티닌 클리어런스 80mL/min 이상)에게는 고용량의 비스테로이드성 항염증제(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs, 예를 들면 이부프로펜 1일 1600 mg 이상)와 고용량의 아스피린(매일 1.3 g 이상)이 이 약의 배설을 감소시켜 결과적으로 이 약의 이상 반응을 증가시킬 수 있다. 따라서 신기능이 정상인 환자(크레아티닌 클리어런스 80mL/min 이상)에게 고용량의 NSAIDs 또는 고용량의 아스피린을 이 약과 동시에 투여할 때는 주의해야 한다.
4) 경증에서 중등도의 신부전 환자(크레아티닌 클리어런스가 45 - 79 ml/min)는 비스테로이드성 항염증제(예. 이부프로펜) 또는 고용량의 아스피린과 병용 투여를 이 약 투여 2일

전부터 투여 후 2일 동안 피해야 한다.

5) 피록시캄이나 로페콕시브와 같은 반감기가 긴 NSAIDs와의 상호 작용에 대한 자료가 없으므로, 경증에서 중등도의 신부전 환자에게 이 약을 투여하기 최소한 5일 전부터 투여 후 최소한 2일 동안은 이러한 NSAIDs와 이 약의 병용 투여를 중단해야 한다.
만약, NSAID 제제와의 병용투여가 필요한 경우, 특히 골수억제, 신독성, 위장관 독성을 포함하여, 환자의 독성을 면밀히 모니터링 해야 한다.

6) 이 약은 제한적인 간 대사를 거친다. 인체 간의 마이크로솜을 이용한 In vitro 시험 결과, 이 약은 CYP3A, CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2에 의해 대사되는 약물의 대사 클리어런스를 임상적으로 유의하게 저해하지 않는 것으로 나타났다.

7) 모든 세포독성 제제에 공통적인 상호작용 : 암 환자는 혈액 응고 위험이 증가하므 로, 항응고제 치료의 사용이 빈번하다. 질병 기간 동안 응고 상태가 한 환자에게서 도 다양하게 변화하고, 경구 항응고제와 항암 화학 요법 사이에 상호 작용의 가능 성이 있으므로, 환자에게 경구 항응고 제제를 투여하기로 결정했다면 INR (International Normalised Ratio) 모니터링의 빈도를 높여야 한다.

8) 병용 금기 제제 : 황열 백신 - 치명적인 전신 백신성 질환의 위험

9) 권장되지 않는 병용 제제 : 약독화 생균 백신 (황열 제외) - 치명적일 수도 있는 전신 질환의 위험. 기존 질환으로 인해 이미 면역 억제 상태인 환자의 경우에는 위험이 증가한다. 비활성화 백신이 존재하면(척수성 소아마비) 해당 백신을 사용하도록 한다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임신부에게 이 약을 사용한 자료는 없지만, 다른 항 대사체와 마찬가지로 임신 기간 중 투여했을 때 심각한 선천성 결함을 유발할 수 있다. 동물 시험에서 생식 독성이 나타났다. 이 약은 모체의 요구와 태아에 미칠 위험을 주의 깊게 고려한 후 명확히 필요하다고 판단되지 않는 이상, 임신 중 사용할 수 없다.

2) 가임 여성은 이 약 치료 기간 동안 효과적으로 피임해야 한다. 이 약은 유전적 손상을 입힐 수 있다. 성적으로 성숙한 남성은 치료 기간과 치료 후 6개월까지 아이를 만들지 않도록 권장된다. 피임 조치 혹은 절제가 권장된다. 이 약의 치료는 비가역적 불임을 유발할 수 있으므로 남성은 치료를 시작하기 전 정자 저장에 대한 상담을 구하도록 권장된다.

3) 이 약이 모유로 분비되는지는 알려져 있지 않으며, 모유를 먹는 아기에 대한 이상 반응을 배제할 수 없다. 이 약 치료 기간에는 모유 수유를 중단해야 한다.

6. 운전 및 기계 사용 능력에 미치는 영향

운전과 기계 사용 능력에 미치는 영향에 대해서는 연구된 바 없다. 그러나 이 약이 피로를 유발할 수 있다는 보고가 있다. 따라서 이러한 증상이 나타날 경우, 운전이나 기계 조작시 주의해야 한다는 사실을 환자에게 알려야 한다.

7. 과량투여시의 처치

과용량 증상으로는 호중구감소증, 빈혈, 혈소판감소증, 점막염, 발진등이 보고되었다. 과용량으로 예측되는 합병증으로 호중구감소증, 혈소판감소증, 빈혈에서 입증되듯이, 골수 억제가 포함된다. 또한 열을 동반하거나 동반하지 않는 감염, 설사, 및/혹은 점막염이 나타

날 수 있다.

과용량이 의심되는 경우에는 환자의 혈구 수치를 모니터링하고 필요에 따라 보조적 치료를 실시해야한다. 이 약의 과량투여에 대한 치료시, calcium folinate / folinic acid 의 사용을 고려해야 한다.

8. 적용상의 주의

1) 정맥 주입 투여를 위한 이 약의 조제와 희석시, 무균 방법을 사용한다.
2) 필요한 용량과 이 약의 바이알 수를 계산한다. 각 바이알에는 라벨 용량의 공급을 용이하게 하기 위해 과량이 들어있다.
3) 이 약은 50mg/mL pemetrexed를 함유한 용액으로 그 pH는 6.6에서 7.8 사이이다. 이 약을 희석하여 투여한다.
4) 이 약의 제조된 용액 적정량을 염화나트륨(sodium chloride) 9mg/mL(0.9%) 주사액으로 다시 희석하여 보존제를 넣지않고 100 ml로 만들고, 10분 동안 정맥 주입하여 투여한다.
5) 위의 설명대로 조제한 이 약의 주입 용액은 polyvinyl chloride와 polyolefin 라인 투여 세트 및 주입 백과 사용할 수 있다.
6) 주사용 의약품은 투여 전에 입자 물질이나 변색이 없는지 눈으로 확인해야 한다. 만일, 입자 물질이 관찰되면 투여하지 않는다.
7) 이 약의 용액은 일회용이다. 사용하지 않은 제품이나 폐기 물질은 각 기관의 지침 에 따라 폐기하여야 한다.
8) 이 약은 lactated Ringer's Injection과 Ringer's Injection을 포함하여 칼슘을 함유한 희석제와 물리적으로 배합 금기다. 기타 약물이나 희석제를 이용한 배합 금기에 대한 연구가 없으므로 이 약은 다른 의약품과 혼합할 수 없다.
9) 잠재적 독성이 있는 다른 항암 제제와 마찬가지로 이 약 주입 용액의 취급과 제조 에는 주의가 필요하다. 장갑의 사용이 권장된다. 만일 이 약의 용액이 피부에 닿을 경우 즉시 비누와 물로 피부를 완전히 씻어낸다. 이 약의 용액이 점막에 닿을 경우, 물로 완전히 세척한다. 이 약은 발포성이 아니다. 이 약의 혈관 외 유출에 대한 특 정한 해독제는 없다. 이 약의 혈관 외 유출이 보고된 경우는 거의 없으며, 연구자에 의해 심각한 것으로 평가되지 않았다. 혈관 외 유출은 다른 비발포제와 마찬가지로 각 기관의 표준 관행에 따라 처리되어야 한다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 개봉 안한 바이알 : 이 약은 특별한 저장 조건을 필요로 하지 않는다.
2) 희석한 주입 용액: 지시사항대로 조제한 경우, 이 약의 희석 주입 용액은 항미생물 보존제를 함유 하지 않는다. 이 약의 희석 주입 용액의 사용시, 화학적 및 물리적 안정성은 냉장 온도나 25°C에서 24시간으로 입증되었다. 미생물학적 관점에서 보면, 이 약은 즉시 사용되어여 한다. 즉시 사용하지 않은 경우, 사용 중 저장 시간과 사용 전 조건은 사용자의 책임이며, 관리되고 검증된 무균 상태에서 조제/희석이 이루어지지 않았을 경우라면 일반적으로 2 - 8°C에서 24시간을 넘지 않는다.

10. 기 타

(1) 약력학적 특성

약물치료군 : Folic acid analogues, ATC code: L01BA04

Pemetrexed는 다표적 항암 antifolate 제제로서 세포 복제에 필수적인 결정적 엽산 의존 대사 과정을 저해함으로써 효과를 발휘한다. 생체 외 시험에서 pemetrexed는 티미딘과 퓨린 뉴클레오타이드의 de novo 생합성을 위한 주요 folate 의존 효소인 tymidylate synthase(TS), dihydrofolate reductase(DHFR), glycinamide ribonucleotide formyltransferase(GARFT)를 저해함으로써 다표적 antifolate로서의 역할을 한다. Pemetrexed는 감소된 folate carrier 및 세포막 folate 결합 단백질 수송 체계를 통해 세포로 수송된다. 일단 세포 안으로 들어가면 pemetrexed는 folylpolyglutamate synthetase 효소에 의해 신속하고 효율적으로 polyglutamate 형태로 전환된다. polyglutamate 형태는 세포 내에 머무르며 더욱 강력하게 TS와 GARFT를 저해한다. Polyglutamation은 시간 의존적, 농도 의존적 과정으로서 종양 세포 내에서 발생하고, 어느 정도는 정상 조직에서도 발생한다. Polyglutamated metabolites는 세포내 반감기가 증가하므로 종양 세포 내에서 약물 작용이 연장된다.

임상적 유효성 : EMPHACIS, 화학 요법을 받은 적이 없는 악성 흉막 중피종 환자를 대상으로 페메트렉시드주와 시스플라틴 대 시스플라틴을 비교하는 다기관, 무작위 배정, 단일 맹검, 3상 시험에서 페메트렉시드주와 시스플라틴 복합 투여 환자는 시스플라틴 단독 투여 환자에 비해 생존 기간 중앙값이 2.8 개월 길었으며 이는 임상적으로 유의한 수치이다.

이 시험에서는 독성을 줄이기 위해 환자 치료에 저용량의 엽산과 비타민 B12 보충제를 도입하였다. 시험약을 투여하는 치료군에 무작위 배정된 모든 환자를 대상으로 1차 분석을 실시하였다. 전체 시험 기간 동안 엽산과 비타민B12 보충제를 받은 환자를 대상으로 하위군 분석을 실시하였다. 이러한 유효성 분석 결과가 아래 표에 요약되어 있다.

[악성 흉막 중피종에서 페메트렉시드주와 시스플라틴 대 시스플라틴의 유효성]

	무작위 배정 및 투여 환자 수		완전 보충 요법 환자 수	
유효성 파라미터	Pemetrexed/cisplatin (N=226)	Cisplatin (N=222)	Pemetrexed/cisplatin (N=168)	Cisplatin (N=163)
전체 생존기간 중앙값 (개월) (95% CI)	12.1 (10.0-14.4)	9.3 (7.8 - 10.7)	13.3 (11.4- 14.9)	10.0 (8.4 - 11.9)
Log Rank p-value*	0.020		0.051	
종양 진행에 이르는 시간 중앙값(개월)(95% CI)	5.7 (4.9- 6.5)	3.9 (2.8-4.4)	6.1 (5.3 - 7.0)	3.9 (2.8 - 4.5)
Log Rank p-value*	0.001		0.008	
치료 실패에 이르는 시간 (개월) (95% CI)	4.5 (3.9- 4.9)	2.7 (2.1 - 2.9)	4.7 (4.3- 5.6)	2.7 (2.2 - 3.1)
Log Rank p-value*	0.001		0.001	
전체 반응율** (95% CI)	41.3% (34.8 -48.1)	16.7% (12.0-22.2)	45.5% (37.8-53.4)	19.6% (13.8-26.6)
Fisher's exact p-value*	<0.001		<0.001	

CI = 신뢰 구간

* p-value는 두 군 사이의 비교를 나타낸다.

** 페메트렉시드/시스플라틴군에서 무작위 배정되어 치료를 받고(N = 225), 충분히 보충제를 투여한 환자(N = 167)

Lung Cancer Symptom Scale을 사용한 결과 페메트렉시드주/시스플라틴군(212명)에서 시스플라틴 단독 투여군(218명)에 비해 악성 흉막 중피종과 관련된 임상적인 증상(통증과 호흡 곤란)이 통계적으로 유의하게 개선되었다. 폐 기능 시험에서도 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었다. 페메트렉시드주/시스플라틴군에서 폐 기능이 향상되고 대조군에서 시간이 지남에 따라 폐 기능이 악화되어 두 군 사이에 차이가 나타났다.

악성 흉막 중피종 환자에게 페메트렉시드주를 단독 투여한 데이터는 제한적이다. 악성 흉막 중피종 환자로서 화학 요법을 받은 적이 없는 환자 64명에게 페메트렉시드주 500mg/m2 을 투여하는 시험이 실시되었다. 전체적인 반응율은 14.1%였다.

이전 화학 요법 후 국소 진행성 혹은 전이성 NSCLC인 환자를 대상으로 페메트렉시드주 대 도세탁셀을 비교한 다기관, 무작위 배정, 공개 3상 시험 결과 페메트렉시드주 투여 환자(Intent To Treat Population n = 283)의 생존 기간 중앙값은 8.3 개월이었고, 도세탁셀 투여 환자(ITT n = 288)의 경우에는 7.9 개월이었다.

[NSCLC - ITT 환자군에서 페메트렉시드주 대 도세탁셀의 유효성]

	페메트렉시드주	도세탁셀
전체 생존기간(개월) - 중앙값(m) - 중앙값에 대한 95% CI - HR - HR에 대한 95% CI - 비-열등성 p value(HR)	(n=283) 8.3 (7.0-9.4) 0.99 (.82-1.20) .226	(n=288) 7.9 (6.3 - 9.2)
진행이 없는 생존 기간(개월) - 중앙값 - HR(95% CI)	(n=283) 2.9 0.97(.82 - 1.16)	(n=288) 2.9
치료 실패시까지의 기간(TTTF-개월) - 중앙값 - HR(95% CI)	(n=283) 2.3 0.84(.71 - .997)	(n=288) 2.1
반응(n: 반응에 적합한 피험자 수) - 반응율(%)(95% CI) - 안정적 질병(%)	(n=264) 9.1(5.9 - 13.2) 45.8	(n=274) 8.8(5.7 - 12.8) 46.4

CI : Confidence interval, HR : Hazard ratio, ITT : Intent to treat, n : total population

size

(2) 약동학적 특성

다양한 고형 암을 가진 암 환자 426명을 대상으로 단일 요법 후 pemetrexed 0.2 - 838mg/m2를 10분 동안 주입하여 pemeterexed 약동학을 평가하였다. Pemetrexed의 정상 상태 분포 용적은 9L/m2이었다. 생체 외 시험에서 pemetrexed는 혈장 단백질에 약 81% 결합하는 것으로 나타났다. 결합은 다양한 정도의 신장 장애에 의해 뚜렷한 영향을 받지 않았다. Pemetrexed는 제한적인 간 대사를 거친다. Pemetrexed는 주로 소변으로 배설되며 투여 용량의 70% - 90%가 투여 24시간 이내에 대사되지 않은 상태로 소변에서 회수된다. Pemetrexed의 총 전신 클리어런스는 91.8mL/min이며 혈장에서 배설 반감기는 신기능이 정상인 환자(크레아티닌 클리어런스 90mL/min)의 경우 3.5 시간이다. 환자 사이의 클리어런스 변이는 적절하며 19.3%이다. Pemetrexed의 총 전신 노출(AUC)과 최대 혈장 농도는 용량에 비례하여 증가한다. Pemetrexed의 약동학적 특성은 여러 치료 주기에 걸쳐서 일정하다. Pemetrexed의 약동학적 특성은 병행 투여하는 시스플라틴에 의해 영향받지 않는다. 경구 엽산과 근육 주사로 투여하는 비타민 B12 보충제는 pemetrexed의 약동학에 영향을 미치지 않는다.

(3) 전임상 안전성 자료

pemetrexed를 임신한 마우스에 투여한 결과 태아 생존율이 감소하고, 태아 체중이 감소했으며, 일부 골격 구조의 골화가 불완전했고, 구개열(cleft palate)이 나타났다.

Pemetrexed를 수컷 마우스에 투여한 생식 독성 시험에서 생식률이 감소하고 고환 위축이 나타났다. 이러한 결과는 pemetrexed가 남성의 생식력을 저해할 수 있음을 나타낸다. 여성 생식력에 대해서는 연구된 바 없다.

Pemetrexed는 차이니즈 햄스터 난소 세포를 이용한 생체 외 염색체 이상 시험 또는 Ames test에서 돌연변이원성을 나타내지 않았다. Pemetrexed는 마우스를 이용한 생체 내 소핵 시험에서 염색체 이상 유발성을 나타내었다.

Pemetrexed의 발암성을 평가하는 시험은 실시되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 실온(1～30℃)보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 페메트렉시드이나트륨2.5수화물 [DMF공고번호 : 수1290-8-ND]

- 동아에스티(주), 경기도 안산시 단원구 해안로 171 7블럭 46 로트(목내동)

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2017.07.28.				2014.06.19.
보완요청 일자		2017.09.19.	2017.09.19.	2017.10.23.	2014.12.04.
보완접수 일자		2017.12.08.	2017.12.08.	2017.12.26.	2014.12.19.
최종처리 일자	2018.01.31.				2014.12.26.

<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

[별표 1] Ⅱ.자료제출의약품 7. 새로운 제형(동일투여경로)

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

[심사자 종합의견]

- 신청한 '메인타주사액100mg'는 알림타주(한국릴리(유))와 제형이 다른 동일투여경로 의약품(동결건조분말주사제→액상주사제)으로,

- '의약품의 품목허가・신고심사규정(식약처고시) 제2조제8호 [별표1] II. 자료제출의약품 7. 새로운 제형(동일투여경로)'에 해당하는 임상시험자료를 제출하여야 하며, 동 규정 제25조제2항제3호 및 제27조제3항에 따라 '생물학적동등성시험자료 또는 비교임상시험성적에 관한 자료'를 제출하여야 함

- 다만, 주사제, 점안제, 점이제로서 원료약품의 종류 중 항산화제가 상이함에 해당하므로 규정에 따라 이화학적동등성 시험자료를 제출할 수 있음 → 이화학적동등성시험을 제출하여 기 허가된 메인타주사액500mg과 같은 부형제 조성임

③ 제25조제2항제3호에 해당하는 의약품의 경우에는 **생물학적동등성시험자료 또는 비교임상시험성적에 관한 자료를 제출하여야 한다**. 다만, 제1호부터 제6호 중 어느 하나에 해당하는 경우에는 **이화학적동등성시험자료(기준 및 시험방법에 따른 대조약과 시험약의 시험자료)**로, 제7호에 해당하는 경우에는 「의약품동등성시험기준」(식품의약품안전청 고시)에 따른 비교용출시험자료로 갈음할 수 있다. 1. 시럽제, 엘릭서제, 틴크제 등 경구용 액제 (유제 및 현탁제 등은 제외) 및 외용액제로서 유효성분의 종류 및 농도가 기허가·신고사항과 동일하고 첨가제가 유효성분의 흡수에 영향을 미치지 않는 제제 **2. 주사제, 점안제, 점이제로서 원료약품의 종류가 이미 허가·신고사항과 동일한 제제. 다만 다음의 첨가제는 기허가·신고 사항과 다를 수 있으나 이러한 경우 유효성분의 작용에 영향을 미치지 않음을 입증하여야 한다.(입증방법의 예 : 안정성 시험자료 등)** **가. 주사제의 경우 보존제, 완충제, 항산화제** 나. 점안제 및 점이제의 경우 보존제, 완충제, 등장화제, 점도조절제 3. 흡입 전신마취제 (이하생략)

- 회사에서 제출한 알림타주와의 이화학적동등성자료를 검토(하성진)하였으며 동등하였음

[약어 및 정의]

- 해당 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 해당 없음

1.2. 기원 및 개발경위

- 메인타주사액은 주성분으로 페메트렉시드 이나트륨염 2.5수화물을 포함하고 있는 제네릭 의약품이다. 오리지널 제품은 페메트렉시드 이나트륨염 7수화물을 포함하고 있고, Eli lilly 사의 알림타주 제품으로 시판되어 있다. 알림타주는 항암제로써 악성 흉막 중피종 환자, 전이성 비소세포폐암 환

자 등에게 임상적으로 사용되고 있다.

메인타주사액은 2014년부터 동아에스티㈜ 연구본부 제품개발연구팀에서 연구개발된, 밀봉바이알에 충전된 액상주사제이다. 동결건조주사제인 알림타주의 제형을 액상주사제로 변경한 메인타주사액의 용법용량과 적응증은 알림타주와 동일하다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 해당 없음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

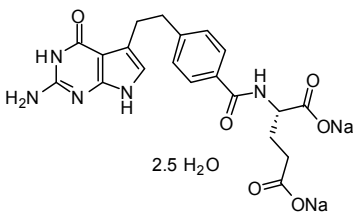
2.1.1. 일반정보

<페메트렉시드이나트륨2.5수화물>

DMF공고번호 : 수1290-8-ND

동아에스티(주), 경기도 안산시 단원구 해안로 171 7블럭 46 로트(목내동)

- 국문명 : 페메트렉시드이나트륨2.5수화물
- 국제일반명칭(INN) : Pemetrexed Disodium Hemipentahydrate

화학명	일반명(INN)	분자식	구조식
상기참조	Pemetrexed Disodium Hemipentahydrate	$C_{20}H_{24}N_5Na_2O_{8.5}$ MW 516.41	

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(엔도톡신) ■ 기타시험(미생물한도시험) ■ 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

- 해당 없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	유리바이알/고무마개	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

• 신청사항 : 밀봉용기, 실온(1～30℃)보관, 제조일로부터 18개월

직접포장·용기재질: 유리바이알, 고무마개

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 장기보존시험 9개월 및 가속 시험 6개월 자료가 제출되었음. 가속 시험 결과에 유의적인 변화가 없으나 장기 보관조건의 개별유연물질 결과에서는 6개월간 약 0.05% 증가하는 경향이 있었으며, 통계분석 결과 신청한 사용기간(18개월) 이상으로 예측되므로(최소값: pH 시험항목에서 26개월로 예측) 신청한 사용기간은 타당한 것으로 사료됨.

4. 독성에 관한 자료

- 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 이화학적동등성시험자료 제출
  대조약 : 알림타주100밀리그램(페메트렉시드이나트륨칠수화물), 한국릴리(유)

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 알림타주100밀리그램, 한국릴리(유), 2010.02.26
- 메인타주사액500밀리그램, 동아에스티(주), 2015.06.30