

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2018.07.31.	접수번호	20180159831 20180153733																		
신청구분	신약																				
신 청 인 (회사명)	제일약품(주)																				
제 품 명	론서프정20 론서프정15																				
주성분명 (원료의약품등록 번호)	트리플루리딘, 티피라실염산염(수487-2-ND)																				
제 조/수입 품목	☒ 제조 ☐ 수입	전 문/일 반	☒ 전문 ☐ 일반																		
제 형/함량	론서프정20 : 1정 164.644밀리그램 중, 트리플루리딘(별규) 20.00mg, 티피라실염산염(티피라실로서8.19mg)(별규) 9.420mg 론서프정15 : 1정 122.703밀리그램 중, 트리플루리딘(별규) 15.00mg, 티피라실염산염(티피라실로서6.14mg)(별규) 7.065mg																				
신 청 사 항	효능효과	절제불가능한 진행성 대장암(결장직장암) 또는 재발성 대장암(결장직장암)																			
	용법용량	이 약은 경구 투여하며 아침, 저녁 식후 1시간 이내에 물과 함께 복용한다. 보통, 성인에게 초기용량(1회량으로 트리플루리딘 약 35 mg/m²/회)을 체표면적에 따라 다음 표 1에 따라, 1일 2회 아침, 저녁 식후 5일간 연속투여하고 그 이후 2일간 휴약한다. 이를 2번 반복한 후 14일간 휴약한다. 이것을 1사이클로 하고 반복투여 한다. 이 약의 투여는 질병이 진행하거나 또는 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 지속되어야 한다. 최대 1회 투여용량은 80 mg 이다. 복용을 잊은 경우 투여량을 보충하기 위해 추가 용량을 복용해서는 안 된다. <용량 조절>																			
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">체표면적 (m²)</th> <th style="width: 50%;">초기용량 [트리플루리딘으로서]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>< 1.07</td><td>35 mg / 회 (70 mg/일)</td></tr> <tr><td>1.07 -< 1.23</td><td>40 mg / 회 (80 mg/일)</td></tr> <tr><td>1.23 -< 1.38</td><td>45 mg / 회 (90 mg/일)</td></tr> <tr><td>1.38 -< 1.53</td><td>50 mg / 회 (100 mg/일)</td></tr> <tr><td>1.53 -< 1.69</td><td>55 mg / 회 (110 mg/일)</td></tr> <tr><td>1.69 -< 1.84</td><td>60 mg / 회 (120 mg/일)</td></tr> <tr><td>1.84 -< 1.99</td><td>65 mg / 회 (130 mg/일)</td></tr> <tr><td>1.99 -< 2.15</td><td>70 mg / 회 (140 mg/일)</td></tr> <tr><td>≥ 2.15</td><td>75 mg / 회 (150 mg/일)</td></tr> </tbody> </table>		체표면적 (m ²)	초기용량 [트리플루리딘으로서]	< 1.07	35 mg / 회 (70 mg/일)	1.07 -< 1.23	40 mg / 회 (80 mg/일)	1.23 -< 1.38	45 mg / 회 (90 mg/일)	1.38 -< 1.53	50 mg / 회 (100 mg/일)	1.53 -< 1.69	55 mg / 회 (110 mg/일)	1.69 -< 1.84	60 mg / 회 (120 mg/일)	1.84 -< 1.99	65 mg / 회 (130 mg/일)	1.99 -< 2.15	70 mg / 회 (140 mg/일)	≥ 2.15
체표면적 (m ²)	초기용량 [트리플루리딘으로서]																				
< 1.07	35 mg / 회 (70 mg/일)																				
1.07 -< 1.23	40 mg / 회 (80 mg/일)																				
1.23 -< 1.38	45 mg / 회 (90 mg/일)																				
1.38 -< 1.53	50 mg / 회 (100 mg/일)																				
1.53 -< 1.69	55 mg / 회 (110 mg/일)																				
1.69 -< 1.84	60 mg / 회 (120 mg/일)																				
1.84 -< 1.99	65 mg / 회 (130 mg/일)																				
1.99 -< 2.15	70 mg / 회 (140 mg/일)																				
≥ 2.15	75 mg / 회 (150 mg/일)																				

환자 개개인의 안전성 및 내약성에 따라 적절히 감량한다.

최대 3회 감량이 허용되며, 최소 1회 20 mg/m² 를 1일 2회 복용한다. 감량 후 증량은 허용되지 않는다.

혈액학적 및/또는 비혈액학적 독성이 나타난 경우 아래 일시 중단, 재개, 감량 기준을 따라야 한다.

감량 및 휴약에 대해서는 다음의 표준 값을 참고해야 한다.

(1) 각 사이클의 시작 시 “시작 기준” 을 충족시키지 않으면, 론서프정을 투여해서는 안 된다. “일시 중단 기준” 을 만족하는 이상 반응이 발생하면 투약을 중단하고 “재개 기준” 으로 회복 한 뒤 다시 투약해야 한다.

	시작 및 재개 기준	일시 중단 기준
헤모글로빈	8.0 g/dL 이상	7.0 g/dL 이하
호중구 수	1,500/mm ³ 이상	1,000/mm ³ 미만
혈소판 수	75,000/mm ³ 이상	50,000/mm ³ 미만
총 빌리루빈	1.5 mg/dL 이하	2.0 mg/dL 초과
AST(GOT), ALT(GPT)	기준 상한치의 2.5배 이하(간전이 환자의 경우, 기준 상한치의 5배 이하)	기준 상한치의 2.5배 이상(간전이 환자의 경우, 기준 상한치의 5배 이상)
크레아티닌	1.5 mg/dL 이하	1.5 mg/dL 이상
말초 신경병증	Grade 2 이하	Grade 3 이상
비 혈액학적 독성	Grade 1 이하(탈모, 미각이상, 색소침착 및 원발성 질병과 관련된 증상을 제외하고)	Grade 3 이상

* 이상반응 표준 용어 기준(Common terminology criteria for adverse events, CTCAE ver 3.0)

(2) “감량 기준” 에 대응하는 이상 반응이 이전 사이클(휴식 기간 포함)에서 발생한 경우, 론서프정의 1일 투여량을 재개 시 사이클 당 10mg 씩 감소시켜야 한다. 그러나 최저용량은 30mg/day이다.

	감량 기준
호중구 수	500/mm ³ 미만
혈소판 수	50,000/mm ³ 미만

1일 50 mg/일을 투여하는 경우, 아침 식후에 20mg 용량으로, 저녁 식후에 30mg 용량으로 투여해야 한다.

<특수 환자군>

		1) 신장애헌자 경증의 신장애헌(CrCl 60 ~ 89 mL/min) 또는 중증도의 신장애헌(CrCl 30 ~ 59 mL / min) 환자에서 초기용량 조절은 필요하지 앒다. 중증의 신장애헌(CrCl < 30 mL/min) 또는 말기 신질환 환자에서 이 약 투여에 대한 정보는 없으므로, 이러한 환자에서 이 약 투여는 권장되지 앒는다. 2) 간장애헌자 경증의 간장애헌환자에서 초기용량 조절은 필요하지 앒다. 중등도 ~ 중증의 간장애헌(총빌리루빈 > 1.5 x ULN인 NCI 기준 Group C, D) 환자에서 이 약 투여는 권장되지 앒는다. 매우 제한된 자료에 근거하나, 중등증의 기저간장애헌가 앒는 환자에서 Grade 3 또는 4 고빌리루빈혈증의 빈도가 높 앒졌다. 3) 고령자 65세 이상의 환자에서 초기용량 조절은 필요하지 앒다. 75세 이상의 환자에서 유효성 및 안전성에 관한 자료는 제한적이다.		
최종 허가 사항	허가일자	2019.10.17.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		FDA 허가 2015.9.22. EMA 허가 2016.5.12.		
허가부서		융복합혁신제품지원단	허가담당자	엄숙현, 도원임, 오정원
심사부서		종양약품과 의약품규격과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 김미지, 정명아, 박창원 (기시) 김지예, 강현경, 장정운 (위해성) 김미지, 정명아, 박창원 엄소영, 조창희, 문은희
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	강성인, 이기철, 최희정, 이수정

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

이전에 플루오로피리미딘 계열, 옥살리플라틴 및 이리노테칸을 기본으로 하는 항암 화학 요법으로 치료를 받은 적이 있고, 항 VEGF 치료제, 항 EGFR 치료제(RAS 정상형 (wild type)의 경우)로 치료를 받은 적이 있거나 치료할 수 없는 전이성 결장직장암 환자의 치료

○ 용법·용량

이 약은 경구 투여하며 아침, 저녁 식후 1시간 이내에 물과 함께 복용한다.
보통, 성인에게 초기용량(1회량으로 트리플루리딘 약 35 mg/m²/회)을 체표면적에 따라 다음 표 1과 같이, 1일 2회 아침, 저녁 식후 5일간 연속투여하고 그 이후 2일간 휴약한다. 이를 2번 반복한 후 14일간 휴약한다. 이것을 1사이클로 하고 반복투여 한다. 이 약의 투여는 질병이 진행하거나 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 지속되어야 한다. 트리플루리딘 최대 1회 투여용량은 80 mg을 넘지 않도록 한다.
복용을 잊은 경우 투여량을 보충하기 위해 추가 용량을 복용해서는 안 된다.

표 1. 체표면적에 따른 초기용량 계산

초기용량 (트리플루리딘 1회량)	체표면적 (m ²)	용량 (mg) (1일 2회)	1회 복용량당 정제 (1일 2회)		1일 투여용량 (mg)
			론서프®정15 (15 mg/6.14 mg)	론서프®정20 (20 mg/8.19 mg)	
35 mg/m ²	< 1.07	35	1	1	70
	1.07 - 1.22	40	0	2	80
	1.23 - 1.37	45	3	0	90
	1.38 - 1.52	50	2	1	100
	1.53 - 1.68	55	1	2	110
	1.69 - 1.83	60	0	3	120
	1.84 - 1.98	65	3	1	130
	1.99 - 2.14	70	2	2	140
	2.15 - 2.29	75	1	3	150
	≥ 2.30	80	0	4	160

환자 개개인의 안전성 및 내약성에 따라 적절히 감량한다.
최대 3회 감량이 허용되며, 최소 1회 트리플루리딘 20 mg/m² 를 1일 2회 복용한다. 감량 후 증량은 허용되지 않는다.

전혈구 검사는 치료를 시작하기 전과 각 주기의 15일째에 시행되어야 한다(사용상의 주의사항 1. 참고 항 참조). 혈액학적 및/또는 비혈액학적 독성이 나타난 경우 표 2, 표 3 및 표 4의 일시 중단, 재개, 감량기준을 따라야 한다.

표 2. 골수억제와 관련된 혈액학적 독성에 대한 일시중단 및 재개기준

항목	일시중단 기준	재개기준 ^{a)}
호중구수	0.5 × 10 ⁹ /L 미만	1.5 × 10 ⁹ /L 이상
혈소판수	50 × 10 ⁹ /L 미만	75 × 10 ⁹ /L 이상

a) 일시중단기준 충족 여부와 관계 없이 모든 환자에서 다음 주기 시작에 적용되는 재개기준

표 3. 혈액학적, 비혈액학적 약물이상반응이 나타난 경우의 용량조절

약물이상반응	권장되는 용량조절
--------	-----------

·발열성호중구감소증 ·CTCAE* Grade 4 호중구감소증 ($<0.5 \times 10^9/L$) 또는 혈소판감소증 ($<25 \times 10^9/L$)으로 인해 다음 주기의 시작이 1주일 이상 지연 ·CTCAE* Grade 3 또는 Grade 4의 비혈액학적 약물 이상반응(Grade 3의 항구토제로 조절되는 오심 및/또는 구토, 혹은 지사제에 반응하는 Grade 3의 설사는 제외)	·독성이 Grade 1 ^a) 이하 또는 기저수준으로 회복될 때까지 투약은 일시 중단한다. ·회복 후 투약재개 시 이전 투여용량에서 5 mg/m ² /회 감량한다. (표 4 참조) ·1일 2회, 최소 트리플루리딘 20 mg/m ² /회까지 감량이 허용된다. ·감량 이후 증량하지 않는다.
--	--

*이상반응 표준 용어 기준(Common terminology criteria for adverse events)

a) 호중구 감소증의 경우($1.5 \times 10^9/L$ 이상으로 회복 될 때까지) 또는 혈소판 감소증의 경우($75 \times 10^9/L$ 이상으로 회복 될 때까지)를 의미한다.

표 4. 체표면적에 따른 감량

감량된 용량	체표면적 (m ²)	용량 (mg) (1일 2회)	1회 복용량당 정제 (1일 2회)		1일 투여용량 (mg)
			론서프®정15 (15 mg/6.14 mg)	론서프®정20 (20 mg/8.19 mg)	
Level 1: 35 mg/m ² → 30 mg/m ²					
30 mg/m ²	< 1.09	30	2	0	60
	1.09 - 1.24	35	1	1	70
	1.25 - 1.39	40	0	2	80
	1.40 - 1.54	45	3	0	90
	1.55 - 1.69	50	2	1	100
	1.70 - 1.94	55	1	2	110
	1.95 - 2.09	60	0	3	120
	2.10 - 2.28	65	3	1	130
	≥ 2.29	70	2	2	140
Level 2: 30 mg/m ² → 25 mg/m ²					
25 mg/m ²	< 1.10	25 ^a	2 ^{a)}	1 ^{a)}	50 ^a
	1.10 - 1.29	30	2	0	60
	1.30 - 1.49	35	1	1	70
	1.50 - 1.69	40	0	2	80
	1.70 - 1.89	45	3	0	90
	1.90 - 2.09	50	2	1	100
	2.10 - 2.29	55	1	2	110
	≥ 2.30	60	0	3	120
Level 3: 25 mg/m ² → 20 mg/m ²					
20 mg/m ²	< 1.14	20	0	1	40
	1.14 - 1.34	25 ^a	2 ^{a)}	1 ^{a)}	50 ^a
	1.35 - 1.59	30	2	0	60
	1.60 - 1.94	35	1	1	70
	1.95 - 2.09	40	0	2	80
	2.10 - 2.34	45	3	0	90
	≥ 2.35	50	2	1	100

a) 1일 50 mg을 투여하는 경우, 아침식후에 론서프정20(20mg/8.19mg) 1정, 저녁식후에 론서프정15(15 mg/6.14 mg) 2정을 투여한다.

<특수 환자군>

1) 신장애회환자

·경증의 신장애회환자(CLcr 60 ~ 89 mL/min) 또는 중등증의 신장애회환자(CLcr 30 ~ 59 mL/min) 환자에서 초기용량 조절은 필요하지 않다. 그러나 중등증의 신장애회환자를 가진 환자는 독성 증가로 인한 용량 조절이 필요할 수 있다.

·중증의 신장애회환자(CLcr < 30 mL/min) 또는 말기 신질환 환자에서 사용 경험이 없으므로, 이러한 환

자에서 이 약 투여는 권장되지 않는다.

2) 간장애환자

·경증의 간장애환자에서 초기용량 조절은 필요하지 않다.

·중등증 ~ 중증의 간장애(총빌리루빈 $>1.5 \times \text{ULN}$ 인 NCI 기준 Group C, D) 환자에서 이 약의 투여는 권장되지 않는다. 매우 제한된 자료에 근거하나, 중등증의 기저 간장애가 있는 환자에서 Grade 3 또는 4 고빌리루빈혈증의 빈도가 높아졌다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 이 약을 단독 또는 병용으로 투여하는 항암 화학요법은 긴급 시 충분히 대응할 수 있는 의료시설에서 암 화학요법에 충분한 지식과 경험이 있는 의사의 지도하에 투여가 적절하다고 판단되는 환자에 한하여 이루어져야 한다. 치료시작 전 환자 또는 그 가족에게 유효성 및 위험성을 설명한 후에 동의를 얻고 투여한다.

2) 골수억제

이 약에 의한 골수억제로 감염증과 같은 심각한 이상반응이 발생하거나 악화될 수 있으므로, 자주 혈액 검사를 실시하고 환자의 상태를 면밀히 관찰해야 한다. 이상소견이 관찰되면 감량 또는 일시중단과 같은 적절한 조치를 취해야 한다.

론서프정은 빈혈, 호중구 감소증, 백혈구 감소증 및 혈소판 감소증을 포함하는 골수 억제의 발생률을 증가시켰다. RECOURSE 연구에서, 론서프정은 빈혈(18%), 호중구 감소증(38%), 혈소판 감소증(5%) 및 발열성 호중구 감소증(3.8%)으로 구성된 중증의 생명을 위협하는 골수 억제(Grade 3-4)를 유발했다. 호중구 감소성 감염/패혈증으로 2명의 환자(0.2%)가 사망했고, 4명의 환자(0.5%)가 패혈성 쇼크로 사망했다.

전혈구 검사는 치료를 시작하기 전과 필요에 따라 독성을 관찰하기 위해, 적어도 각 치료주기 이전에 시행되어야 한다. 발열성 호중구 감소증, Grade 4의 호중구 감소증 또는 혈소판 수치가 $50,000/\text{mm}^3$ 미만인 경우 론서프정의 투약을 중단해야 하며, 회복 후 감소된 용량으로 투약을 재개해야 한다.

절대 호중구 수치(ANC)가 $1.5 \times 10^9/\text{L}$ 미만 또는 혈소판 수치가 $75 \times 10^9/\text{L}$ 미만이거나 이전 치료에서 치료되지 않은 Grade 3 또는 Grade 4의 비 혈액학적 독성을 가진 환자는 치료를 시작해서는 안 된다.

론서프정으로 치료한 후 심각한 감염 증상이 보고되었다. 대다수가 골수 억제와 관련된 보고였다는 점을 고려할 때, 환자의 상태를 면밀히 관찰하고 항생제 및 과립구집락자극인자(G-CSF)와 같은 적절한 조치를 시행해야 한다. RECOURSE 연구에서 론서프정 치료군 중 9.4%의 환자가 치료목적으로 G-CSF를 투여받았다.

3) 이 약과 플루오로피리미딘 계열의 항악성종양제, 이들 약제와의 병용요법(폴리네이트·테가푸르·우라실 병용요법 등), 항진균제 플루시토신, 또는 엽산길항제(메토틱렉세이트와 페메트렉시드 나트륨수화물)와 병용 투여시 심각한 골수억제와 같은 약물이상반응을 야기할 수 있으므로 주의해야 한다. (6. 상호작용 참조)

4) 신장애 환자

중증의 신장애 또는 말기 신질환 환자(크레아티닌 청소율(CLcr)이 30 mL/min 미만이거나 투석이 필요한 환자)에서 이 약 투여에 대한 정보는 없으므로, 이러한 환자에서 이 약 투여는 권장되지 않는다. 중등증의 신장애 환자(CLcr $30 \sim 59 \text{ mL/min}$)는 Grade 3 이상의 이상반응, 심각한 이상반응, 투약 지연 및 감량이 경증의 신장애 환자 또는 정상 신기능 환자에서 보다 높은 발생률($\geq 5\%$)을 보였다. 또한 정상(CLcr $\geq 90 \text{ mL/min}$) 신기능 환자 또는 경증(CLcr = $60 \sim 89 \text{ mL/min}$)의 신장애 환자와 비교하여 중등증의 신장애 환자에서 트리플루리딘 및 티피라실엽산염이 더 많이 노출되었다. 따라서 중등증의 신장애 환자는 혈액 독성을 더 자주 모니터링 해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 성분에 심각한 과민증 병력이 있는 환자

2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부

3) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자

4) 중증 신장애 또는 말기 신질환 환자($CL_{Cr} < 30 \text{ mL/min}$ 또는 투석이 필요한 환자)(11. 신장애 환자에 대한 투여 참조)

5) 중등증 또는 중증의 간장애 환자(중등증 간장애 환자에서 심각한 혈중빌리루빈 증가가 보고되었다. 중증 간장애 환자에서는 사용경험이 없다.)(10. 간장애 환자에 대한 투여 참조)

6) 소아 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 골수억제 환자 (골수억제가 악화될 수 있다.)

2) 감염증이 있는 환자 (골수억제로 감염증이 악화될 수 있다.)

3) 경증 및 중등증의 신장애 환자($CL_{Cr} = 30 \sim 59 \text{ mL/min}$). [골수억제 등의 약물이상반응이 증가할 수 있다.](11. 신장애 환자에 대한 투여 참조)

4) 고령자(9. 고령자에 대한 투여 참조)

4. 이상반응

1) 임상시험에서 확인된 이상반응

임상시험은 광범위하게 다양한 조건에서 수행되므로 임상 시험에서 관찰 된 이상반응의 비율은 다른 약물의 임상시험에서의 결과와 직접적으로 비교할 수 없으며 실제 발생률을 반영하지 않을 수도 있다.

(1) 글로벌 3상 임상시험(RECOURSE)

아래의 연구 데이터는 무작위 배정(2:1), 이중맹검, 위약대조 임상시험인 RECOURSE 임상시험에서 이전에 전이성 결장직장암 치료를 받은 533명의 환자(연령 중간값: 63세, 남자 : 61%, 백인: 57%, 아시아/동양인:35%, 흑인/아프리카계 미국인: 1%)를 대상으로 $35 \text{ mg/m}^2/\text{회}$ 용량으로 28일의 각 주기 동안 1 - 5일, 8 - 12일에 1일 2회 투약하여 얻은 결과이다. 룬서프정의 평균 치료기간은 12.7주였다.

룬서프정 치료군에서 위약 치료군 대비 가장 흔하게 나타나는 약물이상반응 또는 검사치 이상(전체 Grade 에서 발생률 10% 이상)은 빈혈, 호중구 감소증, 무력감 / 피로, 오심, 혈소판 감소, 식욕 부진, 설사, 구토, 복통, 발열이었다. RECOURSE 연구에서 3.6%의 환자가 이상반응으로 인하여 룬서프정 치료를 중단했으며, 13.7%의 환자에서 감량이 요구되었다. 감량으로 이어지는 가장 흔하게 나타나는 이상반응은 호중구 감소증, 빈혈, 발열성 호중구 감소증, 피로감 및 설사였다.

표 5. RECOURSE 연구에서 위약 대비 높은(>2%) 발생률을 보이는 이상반응(≥5%)

이상반응	룬서프정 (N=533)		위약 (N=265)	
	전체	Grade 3-4	전체	Grade 3-4
위장관계 장애				
오심	48%	2%	24%	1%
설사	32%	3%	12%	<1%
구토	28%	2%	14%	<1%
복통	21%	2%	18%	4%
구내염	8%	<1%	6%	0%
일반적 장애와 투약부위 상태				
무력감/피로	52%	7%	35%	9%
발열	19%	1%	14%	<1%
대사 및 영양장애				
식욕 부진	39%	4%	29%	5%
감염	27%	6%	16%	5%
신경계통 장애				
미각 이상	7%	0%	2%	0%
피부 및 피하조직 장애				
탈모	7%	0%	1%	0%

표 6. 임상검사치 이상(RECOURSE)

임상검사	론서프정 (N=533*)			위약 (N=265*)		
	전체	Grade 3	Grade 4	전체	Grade 3	Grade 4
혈액 및 림프계 장애						
빈혈†	77%	18%	N/A†	33%	3%	N/A
호중구 감소증	67%	27%	11%	1%	0%	0%
혈소판 감소증	42%	5%	1%	8%	<1%	<1%

* % 임상시험 후 혈액샘플을 채취한 환자 수에 기반하였으며, 이는 553명(론서프정) 또는 265명(위약)보다 적을 수 있다.

† 빈혈 : 이상반응 표준 용어 기준 ver 4.03(NCI CTCAE ver 4.03)에서 Grade 4에 대한 정의가 없음. 임상기준에 근거한 Grade 4의 빈혈이 1건 보고됨.

RECOURSE 연구에서 감염증상은 론서프정 투약군(27%)에서 위약 투약군(16%)보다 빈번하게 발생했다. 론서프정 투약군에서 가장 흔하게 발생하는 감염 질환은 비인두염(론서프정 : 4%, 위약 : 2%)과 요로 감염이었다(론서프정 : 4%, 위약 : 2%). 폐색전증은 론서프정 투약군(2%)에서 위약군(0%)에 비해 더 자주 발생했다.

(2) 아시아 3상 임상시험(TERRA)

론서프정의 안전성은 중국, 한국, 태국에서 실시된 다기관, 무작위배정, 이중 맹검의 3상 임상시험인 TERRA 연구에서도 평가되었다. TERRA 연구에서 총 271명의 환자가 론서프정을 투약했다.

론서프정 투약군에서 가장 흔하게 보고된 약물이상반응 또는 임상검사치 이상(전체 Grade 에서 발생률 25% 이상)은 빈혈, 백혈구 감소증, 호중구 감소증, 오심, 혈소판 감소증, 식욕 부진, 및 피로였다. TERRA 연구에서 10%의 환자가 이상반응으로 론서프정 치료를 중단했다.

표 7. TERRA 연구에서 위약 대비 높은(>2%) 발생률을 보이는 이상반응(≥5%).

이상반응	론서프정 (N=271)		위약 (N=135)	
	전체	Grade 3 이상	전체	Grade 3 이상
위장관계 장애				
오심	38%	<1%	15%	<1%
구토	22%	1%	10%	<1%
설사	20%	<1%	4%	<1%
소화불량	6%	0%	3%	0%
일반적 장애와 투약부위 상태				
피로	26%	2%	14%	3%
무력감	11%	<1%	8%	<1%
감염				
상기도 감염	5%	<1%	2%	0%
검사				
혈중 빌리루빈 증가	19%	5%	9%	6%
포합형 빌리루빈 증가	6%	<1%	3%	<1%
대사 및 영양장애				
식욕 부진	30%	<1%	16%	2%
신경계통 장애				
현기증	9%	0%	4%	0%
두통	5%	<1%	3%	0%

표 8 - 임상검사치 이상(TERRA)

임상검사	론서프정 (N=271*)	위약 (N=135*)
------	---------------	-------------

	전체	Grade 3	Grade 4	전체	Grade 3	Grade 4
혈액 및 림프계 장애						
빈혈	78%	18%	N/A	39%	6%	N/A
혈소판 감소증	36%	2%	<1%	8%	<1%	<1%
백혈구 감소증	71%	20%	1%	3%	0%	0%
호중구 감소증	68%	27%	6%	<1%	0%	0%

* % 임상시험 후 혈액샘플을 채취한 환자 수에 기반하였으며, 이는 271명(론서프정) 또는 135명(위약)보다 적을 수 있다.

2) 이상반응에 대한 상세 정보

(1) 노인

론서프정을 투여받은 65 세 이상의 환자는 65 세 미만의 환자에 비해 다음과 같은 이상반응의 발생률이 높았다: Grade 3 - 4 의 호중구 감소증(48 % vs 30 %), Grade 3의 빈혈(26 % vs 12 %), Grade 3 - 4 의 백혈구 감소증(26 % vs 18 %) 및 Grade 3 - 4 의 혈소판 감소증(9 % vs 2 %).

(2) 감염

RECOURSE 연구에서 치료 관련 감염 증상은 론서프정 투여군 (5.6 %)에서 위약 투여군 (1.9 %)보다 빈번하게 발생했다.

(3) 단백뇨

RECOURSE 연구에서 치료 관련 단백뇨는 론서프정 투여군 (2.8 %)에서 위약 투여군 (1.5 %)에 비해 더 많이 발생했고 모두 Grade 1 - 2 였다.

(4) 방사선 요법

RECOURSE 연구에서 이전의 방사선 요법을 시행하지 않은 환자에 비해 이전의 방사선 요법을 받은 환자의 경우 전반적인 혈액학적 및 골수 억제 관련 약물이상반응의 발생률이 약간 더 높았으며 (각각 54.6 % 대 49.2 %), 론서프정 치료 환자에서 이전에 방사선 치료를 받은 환자가 그렇지 않은 환자보다 발열성 호중구 감소증의 발생률이 더 높았다.

(5) 절제 불가능한 전이성 또는 재발성 결장직장암 환자에 대한 시판 후 조사 경험

일본의 시판 후 론서프정 치료 환자에서 간질성 폐질환이 보고되었다.

5. 일반적 주의

1) 이 약은 공복에 투여하지 않는다. 식후투여와 비교해 공복시 트리플루리딘의 C_{max} 가 증가했다.

일본인 고형암 환자 14명에게 이 약 35 mg/m²/회 식후 단회투여 했을 때, 공복 시 대비하여 트리플루리딘의 AUC 는 변하지 않았지만, 트리플루리딘의 C_{max} , 티피라실염산염의 C_{max} 및 AUC는 각각 약 61%, 56%, 56% 로 감소했다.

2) 생식 가능한 연령의 환자에 투여할 경우 성선에 대한 잠재적인 영향을 고려해 투여한다.

3) 위장관계 독성

론서프정은 오심, 구토, 설사 등의 위장관계 독성 발생률을 증가시킨다. 오심, 구토, 설사 및 기타 위장 독성을 가진 환자는 주의 깊게 모니터링해야하며, 구토방지제, 지사제 및 수액/전해질 대체 요법과 같은 조치는 임상적 지시에 따라 시행해야 한다. 용량 조절(지연 및 / 또는 감소)은 필요에 따라 적용되어야 한다.

4) 단백뇨

치료 시작 전과 치료 중 요시험지붕 검사법(dipstick urinalysis)을 통한 단백뇨 모니터링이 권장된다.

5) 기계 운전 및 사용 능력에 미치는 영향

론서프정은 기계를 운전하고 사용하는 능력에 경미한 영향을 미친다. 치료 중 피로, 현기증 또는 불쾌감이 발생할 수 있다.

6. 상호작용

In vitro 시험에 따르면 트리플루리딘, 티피라실염산염 및 5-트리플루오로메틸 우라실은 Human CYP

isoforms 의 활성을 억제하지 않았다. In vitro 시험결과는 트리플루리딘과 티피라실염산염 및 5-트리플루오로메틸 우라실은 Human CYP isoforms에 대한 유도 작용이 없다는 것을 의미한다.

In vitro 시험에서 트리플루리딘과 티피라실염산염은 각각 nucleoside transporters CNT1, ENT1, ENT2 와 OCT2, MATE1의 기질인 것으로 나타났다. 따라서 이와 동일한 운반체와 상호작용이 있는 의약품을 사용할 때는 주의가 필요하다.

<병용주의 (병용시 주의할 것)>

약물	징후, 증상 및 치료	기전, 위험인자
플루오로피리미딘 계열 항악성종양제 (카페시타빈, 테가푸르, 독시플루리딘, 플루오로우라실, 테가푸르·우라실 복합제, 테가푸르·기메라실·오테라실갈륨 복합제) 폴리네이트·테가푸르·우라실 병용요법, 레보폴리네이트·플루오로우라실 병용요법 항진균제 (플루시토신) 염산길항제 (메토크레이트, 페메트렉시드 나트륨수화물)	심각한 골수억제 등의약물 이상반응이 발생 할 수 있다.	Thymidylate synthase를 저해하는 플루오로피리미딘 계열 항악성종양제 등을 병용투여시 DNA내 트리플루리딘의 양이 증가할 수 있다. 티피라실염산염에 의한 thymidine phosphorylase의 저해는 플루오로피리미딘 계열 항악성종양제 등의 대사에 영향을 미칠 수 있다.
기타 항악성종양제 또는 방사선요법	골수억제와 위장장애 가 악화 될 수 있으므로 환자의 상태를 면밀히 관찰해야 한다. 이상소견이 관찰되면 감량 또는 일시중단 등의 적절한 조치를 취해야 한다.	골수억제와 위장장애는 상호적인 악화를 유발할 수 있다.

지도부딘과 같은 thymidine kinase를 기질로 하는 약물을 복용할 때는 주의가 필요하다. 론서프정과 함께 복용하는 경우 thymidine kinase를 통한 활성화 과정에서 트리플루리딘과 경쟁이 있을 수 있다. 따라서 thymidine kinase의 기질인 항 바이러스제를 복용하는 경우, 효능 감소 가능성을 모니터링하고 thymidine kinase 의 기질이 아닌 대체 의약품, 예를들어 라미부딘, 잘시타민, 디다노신 및 아바카비르와 같은 약물로 전환하는 것을 고려한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부 또는 임신 가능성이 있는 여성에게 투여하지 않는다. [동물(랫드)실험에서 태아에 미치는 영향 (태아 발육억제 및 배아 치사작용) 및 최기형성이 보고됐다.]

2) 수유부에게 투여할 경우에는 수유를 중단한다. [동물(랫드)실험에서 유즙 이행이 보고됐다.]

3) 임신 가능성이 있는 배우자를 둔 남성은 치료기간 동안 및 치료 중단 후 6개월까지 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. [사용경험이 없다. 동물(랫드)실험에서 지속적으로 성장하는 전치에 대한 영향이 보고됐다.]

9. 고령자에 대한 투여

고령자는 일반적으로 생리기능이 저하되어 있으므로 환자의 상태를 면밀히 관찰하고 신중히 투여한다. 65세 이상의 환자에서 초기 용량 조절은 필요하지 않는다. 75세 초과 환자에 대한 안전성 및 유효성 데이터는 제한적이다. RECOURSE 연구에서 론서프정을 투여한 533명중 65세 이상은 44%인 반면 75세 이상은 7% 였다. 65세 이상의 환자와 65세 미만의 환자를 비교하였을 때 유효성에 대한 전반적인 차이는 관찰되지 않았으며, 연령에 따른 초기 용량 조절은 권장되지 않는다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

경증의 간장애 환자 10명(총 빌리루빈 $\leq$ 정상 상한치(ULN) 및 AST $>1.0 \times \text{ULN}$ 또는 $1.0 \times \text{ULN}$ <총빌리루빈 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ 및 모든 수치의 AST)과 중등증의 간장애 환자($1.5 \times \text{ULN}$ <총빌리루빈

≤ 3 × ULN 및 모든 수치의 AST) 6명 및 정상 간기능을 가진 8명의 환자에서 트리플루리딘과 티피라실염산염의 약물동태를 비교하는 시험 결과, 트리플루리딘과 티피라실염산염의 평균 노출량에 대한 임상적으로 중요한 차이는 없었다. 중등증의 간 장애를 가진 6명의 환자 중 5명의 환자가 Grade 3 또는 4의 빌리루빈 수치 증가를 경험했다. 중증 간장애 환자(총 빌리루빈 >3 × ULN 및 모든 수치의 AST)는 연구되지 않았다. 경증의 간장애 환자에서는 론서프정의 초기 용량 조절을 권장하지 않는다. 중등증 또는 중증의 기저 간장애 환자에게 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

11. 신장애 환자에 대한 투여

론서프정의 약물 동태에 대한 신장 장애의 영향을 평가하기 위한 임상 연구는 수행되지 않았다.

경증 또는 중등증의 신장애 환자 (CLcr 30 ~ 89 mL / min)에서는 론서프정의 초기 용량 조절을 권장하지 않는다. 그러나 중등증의 신장애를 가진 환자는 독성 증가로 인한 용량 조절이 필요할 수 있다. 중증의 신장애 환자(CLcr <30 mL / min)에서는 사용경험이 없으므로 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

12. 과량투여시의 처리

이 약 과량투여에 대한 특별한 해독제는 알려져 있지 않다.

과량투여한 경우 환자의 상태를 면밀히 관찰하고 이상소견이 확인되면 대증 요법 등의 적절한 조치를 취해야 한다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) PTP포장의 약제는 PTP시트로부터 꺼내어 복용하도록 지도한다. [PTP시트를 잘못하여 삼켜버려 시트의 날카로운 모서리가 식도 점막을 찢어, 식도점막에 천공을 야기하여 종격동염 등의 심각한 합병증을 일으킨 보고가 있다.]

2) 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

3) 다른 용기에 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지의 측면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

14. 기타

1) 이 약에 포함된 트리플루리딘은 뉴클레오사이드계 항암제로 항바이러스제로 사용되는 thymidine 유도체(지도부딘, 스타부딘 등)와 동일한 활성경로를 가진다. 이 약과 thymidine 유도체를 병용한 경우 두 약물의 효과가 감소할 가능성이 있다.

2) 유전독성과 관련해 세균을 이용한 복귀돌연변이시험, 포유류 배양세포를 이용한 염색체이상시험 및 마우스 골수세포를 이용한 소핵시험에서 양성 결과가 보고되어 있다.

3) 랫드에 반복투여한 경우에 황체 수의 증가가 보고됐다.

15. 약동학적 정보

1) 혈장농도

① 일본인 고형암 환자 대상 약물동태 연구 결과(J001-10040010)

일본인 고형암 환자에게 이 약을 15 ~ 35 mg/m²/회 용량으로 1일 2회(아침, 저녁 식후) 5일간 연속투여하고, 2일간 휴약했다. 이 사이클을 두 번 반복했다. 트리플루리딘의 혈장농도는 반복투여 시 증가했고, 단회투여 시와 비교해 C_{max}는 약 1.4배, AUC는 약 2.6배 증가한 반면, 티피라실염산염 혈장농도의 축적은 관찰되지 않았다. 15 ~ 35 mg/m²/회 용량범위에서 트리플루리딘과 티피라실염산염의 C_{max}와 AUC_{0-10 hr}는 거의 용량의존적으로 증가했다. 트리플루리딘과 티피라실염산염의 혈장농도 및 약물동태 평가변수를 아래 표와 그림에 나타냈다.

<15 ~ 35 mg/m²/회 용량에서 단회투여와 1일 2회 반복투여 시 아침 투여 후 혈장 내 트리플루리딘의 약물동태 평가변수>

용량 (mg/m ² /회)	Day	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-10 hr} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
15	1	6	1009 ± 491	1.7 ± 1.3	2037 ± 773	1.39 ± 0.38 ^{a)}
	12	6	1205 ± 421	1.6 ± 0.7	5478 ± 2849	2.44 ± 1.57

20	1	3	1840 ± 737	1.2 ± 0.8	4347 ± 535	1.17 ± 0.15
	12	3	2747 ± 610	1.7 ± 0.6	9994 ± 2109	1.52 ± 0.34
25	1	3	2450 ± 1021	1.5 ± 0.9	4281 ± 1380	1.49 ± 0.59
	12	3	2757 ± 1173	1.3 ± 0.6	8656 ^{b)}	1.96 ± 0.10
30	1	3	3677 ± 1459	1.2 ± 0.8	8229 ± 1441	1.88 ± 0.73
	12	3	5437 ± 1685	1.3 ± 0.6	23672 ± 7844	2.33 ± 1.26
35	1	6	3338 ± 767	1.3 ± 0.5	8678 ± 1786 ^{a)}	1.41 ± 0.38
	12	6	4752 ± 1697	1.9 ± 1.6	20950 ± 2237	1.97 ± 0.51

평균 ± 표준편차, a) n=5, b) n=2

<15 ~ 35 mg/m²/회 용량에서 단회투여와 1일 2회 반복투여 시 아침 투여 후 혈장 내 티피라실염산염의 약물동태 평가변수>

용량 (mg/m ² /회)	Day	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-10 hr} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
15	1	6	25.8 ± 14.7	2.6 ± 1.6	117 ± 84	2.27 ± 0.74
	12	6	44.1 ± 51.8	2.8 ± 1.5	234 ± 283	2.89 ± 0.83
20	1	3	43.1 ± 6.5	1.7 ± 0.6	166 ± 29	1.53 ± 0.17
	12	3	41.8 ± 14.7	2.7 ± 1.2	161 ± 41	1.82 ± 0.18
25	1	3	54.2 ± 28.5	1.7 ± 0.6	214 ± 79	1.78 ± 0.27
	12	3	50.2 ± 13.1	2.7 ± 1.2	300 ^{b)}	4.01 ± 3.57
30	1	3	136 ± 77	2.7 ± 1.2	521 ± 338	1.66 ± 0.37
	12	3	99.6 ± 43.8	2.7 ± 1.2	447 ± 278	2.21 ± 0.62
35	1	6	76.6 ± 32.1	2.3 ± 0.8	281 ± 99 ^{a)}	1.67 ± 0.22
	12	6	70.0 ± 43.4	2.3 ± 0.8	317 ± 182	2.37 ± 0.93

평균 ± 표준편차, a) n=5, b) n=2

<35 mg/m²/회 용량에서 단회투여와 1일 2회 반복투여 시 아침 투여 후 트리플루리딘과 티피라실염산염의 혈장농도-시간 추이>

② 미국에서 수행된 약물동태 연구 결과(TPU-TAS-102-102)

1일 2회 론서프정 투여 후, 평균 소실 반감기는 트리플루리딘 1.4시간, 티피라실염산염 2.1 시간이었다. 반복 투여 후 정상상태에서의 평균 소실 반감기는 트리플루리딘 2.1시간, 티피라실염산염 2.4 시간이었다.

트리플루리딘의 혈장농도는 반복투여 시 증가했고, 단회투여 시와 비교해 AUC_{0-last} 는 3배, C_{max}는 약 2배 증가한 반면, 티피라실염산염 혈장농도의 축적은 관찰되지 않았다. 트리플루리딘과 티피라실염산염을 함유한 론서프정을 35 mg/m²/회 단회 투여했을 때, 트리플루리딘 단독 투여 시 보다 트리플루리딘의 AUC_{0-last}는 37배, C_{max}는 22배 증가했다

③ 식이영향 : 일본인 고형암 환자 14명에게 이 약 35 mg/m²/회를 식후 단회투여 했을 때, 공복 시와 비교해 트리플루리딘의 AUC 는 변하지 않았고 트리플루리딘의 C_{max}, 티피라실염산염의 C_{max} 및 AUC는 각각 약 61%, 56%, 56% 감소했다.

2) 흡수

¹⁴C -트리플루리딘 표지된 론서프정을 경구 투여한 결과, 트리플루리딘의 57% 이상이 흡수되었고, 투여량의 3% 만이 대변으로 배설되었다. ¹⁴C -티피라실염산염 표지된 론서프정을 투여한 결과, 티피라실염산염의 27% 이상이 흡수되었고, 총 방사능 선량의 50%가 대변에서 측정되었다. 이러한 결과는 티피라실염산염의 위장관 흡수 비율이 높다는 것을 의미한다.

진행성 고형암 환자에서 론서프정(35 mg/m²/회)을 1회 투여 후 트리플루리딘 및 티피라실염산염의 T_{max} 는 각각 2시간, 3시간이었다.

3) 분포

In Vitro 시험에서 트리플루리딘의 인간 혈장 단백결합율은 96.7 ~ 97.3% 였고, 주로 혈청알부민에 결합했다. 티피라실염산염의 단백결합율은 1.3 ~ 7.1% 였다. In Vitro 시험에서 트리플루리딘은 human CNT1의 기질임이 입증됐다. 진행성 고형암 환자에서 론서프정(35 mg/m²/회) 단회 투여 후 트리플루리딘과 티피라실염산염의 겔보기 분포용적(Vd/F)은 각각 21 L, 333L 였다.

4) 대사

트리플루리딘은 thymidine phosphorylase에 의해 트리플루오로티민으로 대사된 후, 5-카복시우라실로 대사된다. 티피라실염산염의 대사산물은 인간의 혈장이나 소변에서 거의 발견되지 않는다. 티피라실염산염은 인간 간 S9분획 또는 동결보존 인간 간세포에서 대사되지 않았다. 인간의 혈장, 소변 및 대변에서 티피라실염산염이 주요 성분이었으며, 6-하이드록시메틸 우라실은 주 대사체로 일관되게 나타났다.

5) 배설

일본인 고형암 환자 21명에서 이 약 15 ~ 35 mg/m²/회 단회투여 했을 때 트리플루리딘과 티피라실염산염의 투약 후 10 시간까지의 요중 배설율은 각각 0.963 ~ 7.64% 및 19.0 ~ 22.9% 범위로 모든 용량에서 거의 일정했다. 5-트리플루오로메틸 우라실의 요중 배설율은 트리플루리딘 용량의 11.9 ~ 27.2% 였다. 이 결과는 트리플루리딘이 5-트리플루오로메틸 우라실로 대사된 후 주로 소변으로 배설됐음을 알 수 있다. In Vitro 시험에서 티피라실염산염은 human OCT2의 기질로 확인됐다.

외국인 고형암 환자 (N=4)를 대상으로 [¹⁴C]로 표지한 트리플루리딘을 포함한 이 약 60 mg을 단회 투여 했을 때투여량의 60%가 체외로 배설됐다. 회수된 방사능의 대부분(투여량의 55 %)은 5-트리플루오로메틸 우라실과 트리플루리딘 글루쿠로니드 포함체로 소변으로 24시간 이내에 제거됐다. 외국인 고형암 환자 (N=4)를 대상으로 [¹⁴C]로 표지한 티피라실염산염을 포함한 이 약 60 mg을 단회 투여 했을 때 투여량의 77 %(소변 27%, 대변 50%)가 회수되었다.

6) 선형성 / 비 선형성

용량 선정 연구에서(1일 2회, 35 mg/m²/회), 트리플루리딘의 AUC₀₋₁₀는 용량 증가에 따른 예상보다 증가하는 경향이 있었다. 그러나 이 약 20 - 35 mg/m² 용량범위에서 트리플루리딘의 경구 청소율(CL/F)과 겔보기 분포용적(Vd/F)은 일반적으로 일정했다. 트리플루리딘과 티피라실염산염의 다른 노출량 변수들은 용량 의존적으로 나타났다.

7) 고형암을 가진 신장에 환자에서의 약물동태

RECOURSE 연구에서 론서프정을 투여한 533명의 환자 중 306명(57%)은 정상 신기능(CrCl≥90 mL / min), 178명(33%)은 경증 신장애(CrCl = 60 ~ 89 mL / min), 47명(9%)은 중등증의 신장애 환자(CrCl = 30 ~ 59 mL / min) 이고, 2명의 환자는 신기능 정보가 누락되었다. 중증의 신장애 환자는 이 연구에 등록되지 않았다.

집단 PK분석에 근거하여, 경증 신장애 환자에서 론서프정에 대한 노출은 정상 신기능 환자와 유사했다. 중등증의 신장애 환자에서 론서프정 노출량이 증가하는 것으로 나타났다. 트리플루리딘 및 티피라실염산염의 최종 경구 청소율(CL/F) 모델에서 크레아티닌 청소율(CL_{cr})이 유의한 공변량이었다. 정상 신기능 환자(N = 84)와 비교하여 경증 신기능(N = 38) 및 중등증 신기능(N = 16) 환자에서 트리플루리딘의 AUC 평균 상대 비율은 1.31 및 1.43이고, 티피라실염산염의 경우 1.34 및 1.65 였다. 중증 신장애 또는 말기 신질환 환자에서 트리플루리딘 및 티피라실염산염의 약물동태는 확인되지 않았다.

8) 고형암을 가진 간장애 환자에서의 약물동태

고형암 환자에게 론서프정을 35 mg/m²/회 용량으로 1일 2회(아침, 저녁 식후) 5일간 연속투여하고,

2일간 휴약했다. 이 사이클을 두 번 반복했다. 경증(N=8) 및 중등증(N=3) 간장애환자(각각 NCI 간장애 분류기준 B군 및 C군에 해당)에서 이 약 투여 후 12일째 트리플루리딘과 티피라실염산염의 약물동태 평가변수를 아래 표에 나타냈다. 중증 간장애 환자에서의 약물동태는 확인되지 않았다. <35 mg/m²/회 용량에서 간장애환자에게 1일 2회 반복투여시 혈장내 트리플루리딘 및 티피라실염산염의 약물동태 평가변수>

Group	Day	n	트리플루리딘		티피라실염산염	
			C _{max} (ng/mL)	AUC _{tau} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{tau} (ng·hr/mL)
A	12	8	4669 ± 1996	20392 ± 5609 ^{a)}	72.50 ± 60.77	335.44 ± 230.06 ^{a)}
B	12	8	3860 ± 1232	17489 ± 7379	60.18 ± 21.07	304.98 ± 112.05 ^{a)}
C	12	3	4277 ± 153	15406 ± 1244	98.87 ± 65.27	494.65 ± 287.56

평균 ± 표준 편차, A : 정상 간 기능 환자, B : 경증의 간장애 환자, C : 중등증의 간장애 환자, ^{a)} n = 7.

16. 임상시험 정보

1) 글로벌 3상 임상시험(RECOURSE) 결과

플루오로피리미딘 계열, 이리노테칸, 옥살리플라틴, 항-VEGF 단일클론항체 및 KRAS 정상형(wild-type) 환자의 경우 적어도 1개 의 항-EGFR 단일클론항체를 포함하는 2가지 이상의 항암화학요법에 실패한 전이성 결장직장암 환자를 대상으로 위약 대비 론서프정의 우월성을 입증하는 다국가, 무작위배정, 이중맹검 3상 임상시험이 진행됐다. 534 명, 266 명의 환자가 론서프정 투약군과 위약 투약군으로 각각 배정되었다.

1차 유효성 평가변수는 전체생존기간(OS, overall survival)이었고, 보조 유효성 평가변수는 무진행 생존기간(PFS, progression-free survival), 객관적 반응율(ORR, overall response rate) 및 질병조절율(DCR, disease control rate)이었다.

전체 800명의 환자가 2 : 1로 무작위로 선정되어 론서프정(534 명)과 BSC(best supportive care) 또는 위약(266 명)과 BSC를 받았다. 론서프정 투약은 35 mg / m² / 회의 시작 용량으로 체표면적을 기반으로 설정했다. 2 주 동안 1 주일에 5 일 아침과 저녁 식사 후 1 일 2 회 경구 투여하고 2 일 동안 쉬었다가 14 일 휴식을 취하는 투약일정을 4 주마다 반복했다. 환자는 질병의 진행 또는 수용 불가능한 독성이 나타나기 전까지 치료를 지속했다.

무작위 선정된 800명의 환자에서, 나이의 중간값은 63세, 이 중 남성은 61%, 백인 58%, 아시아/동양인 35%, 흑인/아프리카계 미국인 1% 의 인종별 분포를 보였으며 모든 환자의 기저 ECOG PS는 0 또는 1이었다. 원발부위는 결장(62%) 또는 직장(38%)이었다. 임상시험 시작단계에서 KRAS는 정상형(wild-type)이 49%, 돌연변이형(mutant-type)이 51% 였다. 전이성 질환의 치료를 목적으로하는 이전 치료법 수의 중간값은 3이었다. 모든 환자는 플루오로피리미딘 계열, 옥살리플라틴 및 이리노테칸을 기본으로 하는 화학 요법으로 치료를 받았다. 1명의 환자를 제외하고 모든 환자가 베바시주맙을 투약했었고, KRAS 정상형(wild-type)을 가진 2명을 제외한 모든 환자는 파니투무맙 또는 세툽시맙을 투약했다. 론서프정 치료군과 위약 치료군 사이의 인구통계학 및 기저 질병특성은 유사했다.

전체생존기간(overall survival)에 대한 1차 분석은 72% (574명) 이벤트 달성 시 수행했고, 론서프정 치료군에서 위약 치료군보다 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의한 생존 이점을 증명했다(위험 비는 0.68, 95% confidence interval [CI] [0.58-0.81] , p <0.0001). 전체생존기간의 중간값은 7.1 개월(론서프정) 대 5.3 개월(위약)이었다. 1 년 생존율은 각각 26.6 %와 17.6 %였다. 론서프정 치료군에서 무진행 생존기간(PFS)이가 유의하게 호전되는 것을 입증했다(위험 비는 0.48, 95 % CI [0.41-0.57], p <0.0001).

<전체생존기간(overall survival) 결과>

치료군	N	전체생존기간 중간값 (개월) (95% CI)	One-sided P value ^{#1}	Hazard ratio ^{#2} (95% CI)
론서프정	534	7.1 (6.5, 7.8)	< 0.0001	0.68 (0.58, 0.81)
위약	266	5.3 (4.6, 6.0)		

1 : KRAS gene type(wild, mutant), 첫 번째 전이 진단 이후 기간(< 18 개월, ≥ 18 개월), 지역 (일본, 서양)으로 층화된 로그순위 검정(log-rank test)을 기반으로 계산

2 : KRAS gene type(wild, mutant), 첫 번째 전이 진단 이후 기간(< 18 개월, ≥ 18 개월), 지역 (일본, 서양)으로 층화된 콕스 비례 위험 모델(Cox proportional hazards model)을 기반으로 계산
전체생존기간(overall survival) 대하여 업데이트된 분석은 89%(712명) 이벤트 달성 시 수행되었고, 론서프정 치료군에서 위약 치료군보다 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의한 생존 이점을 증명했다(위험 비는 0.69 , 95% CI [0.59-0.81] , p <0.0001). 전체생존기간의 중간값은 7.2 개월(론서프정) 대 5.2 개월(위약)이었다. 1 년 생존율은 각각 27.1 %와 16.6 %였다.

인종, 지역, 연령(65세 미만, 65세 이상), 성별, ECOG PS, KRAS 돌연변이, 첫 종양전이 진단 후 경과 시간, 전이 부위 수, 종양 원발부위와 같은 모든 하위 그룹에서 전체 생존기간 및 무진행 생존기간(PFS)의 이점이 지속적으로 관찰되었다. 최초 전이 진단 후 경과시간, ECOG PS, 전이 부위 수와 같은 모든 중요한 예후 인자를 보정한 후 론서프정의 생존 이점은 유지되었다 (위험 비는 0.69 , 95% CI [0.58-0.81]).

무작위로 선정된 환자 중 61%(485명)는 이전에 플루오로피리미딘 계열을 투여 받았고 그 중 94%(N = 455명)은 플루오로피리미딘 계열에 불응성이었다. 이 환자에서 론서프정으로 인한 전체 생존기간 이점은 유지되었다(위험 비는 0.75, 95% CI [0.59-0.94]).

무작위로 선정된 환자 중 18%(N = 144명)는 이전에 레고라페닙을 투여 받았다. 이 환자들에서 론서프정으로 인한 전체 생존기간 이점은 유지되었다(위험 비는 0.69, 95% CI [0.45-1.05]). 이러한 론서프정의 효과는 regorafenib을 투여받지 않은 환자에서도 동일하게 나타났다(위험 비는 0.69, 95% CI [0.57-0.83]).

질병조절을(DCR, 완전관해(CR), 부분관해(PR), 안전병변(stable disease))은 론서프정 치료군에서 유의미하게 높게 나타났다(44% vs 16%, p <0.0001). 론서프정 치료군에서 PS가 2 미만인 기간이 위약 치료군 보다 통계적으로 유의미하게 연장되었다. PS가 2 이상이 되는 시간의 중간값은 론서프정 치료군과 위약 치료군에서 각각 5.7개월 및 4.0개월로 나타났다(위험 비는 0.66, 95% CI [0.56-0.78]), p <0.0001).

2) 아시아 3상 임상시험(TERRA) 결과

중국, 한국, 태국의 다기관, 무작위, 이중맹검의 임상 3상 시험으로 플루오로피리미딘 계열, 옥살리플라틴 및 이리노테칸을 포함한 2가지 이상의 표준항암화학요법에 대해 불응성 또는 불내성인 전이성 결장직장암 환자에서 론서프정의 위약대비 우월성을 조사하기 위해 실시한 결과를 요약했다.

론서프정 치료군과 위약 치료군에 각각 271명과 135명의 환자가 등록되었다. ITT 집단의 406명 환자는 모두 동양인(중국인 305명(75.1%), 한국인 81명(20.0%), 태국인 20명(4.9%))이었다. 1차 유효성 평가변수는 전체 생존기간(overall survival)이었으며 보조 유효성 평가변수는 무진행 생존기간(PFS, progression-free survival), 객관적 반응율(ORR, overall response rate), 치료 실패까지 걸리는 시간(TTF, Time to treatment failure) 및 질병조절을(DCR, disease control rate)이었다.

총 406명의 환자를 2 : 1 의 비율로 무작위 배정하여 론서프정(271명) 또는 위약(135명)을 투약했다. 론서프정 투약은 35 mg / m² / 회의 시작 용량으로 체표면적을 기반으로 설정했다. 2 주 동안

1 주일에 5 일 아침과 저녁 식사 후 1 일 2 회 경구 투여하고 2일 동안 쉬었다가 14 일 휴식을 취하는 투약일정을 4 주마다 반복했다. 환자는 프로토콜에 기술 된 치료 중단 기준 중 1개라도 충족 되기 전까지는 치료 주기를 반복했다.

전체 생존기간(1차 유효성 평가변수) 중간값은 론서프정 치료군에서 7.8개월(95% CI[7.1-8.8])이었고 위약 치료군에서 7.1개월(95% CI[5.9-8.2])이었다(위험 비는 0.79, 95% CI[0.62-0.99]). 론서프정 치료군에서 위약 치료군보다 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의한 생존 이점을 증명했다(P=0.035, stratified log-rank test). 모든 하위 집단 분석에서 일반적으로, 론서프정으로 치료 시 사망 위험이 감소하는 경향을 보였다. 론서프정을 투여 받은 환자군의 생존기간이 위약군 대비 통계적으로 유의하게 연장됐다. 전체생존기간(overall survival)은 다음과 같다.

<전체생존기간(overall survival) 결과 (TERRA)>

치료군	N	전체생존기간 중간값 (개월) (95% CI)	One-sided P value #1	Hazard ratio #2 (95% CI)
론서프정	271	7.8 (7.1, 8.8)	0.035	0.79 (0.62, 0.99)
위약	135	7.1 (5.9, 8.2)		

1 : KRAS gene type(wild, mutant), 국가(중국, 한국, 태국)으로 층화된 로그순위 검정(log-rank tests)을 기반으로 계산

2 : KRAS gene type(wild, mutant), 기간 및 지역(중국, 한국, 태국)으로 층화된 콕스 비례 위험 모델(Cox proportional hazards model)을 기반으로 계산

2차 유효성 평가변수로서, 무진행 생존기간(PFS) 중간값 (주요한 2차 유효성 평가변수)은 론서프정 치료군에서 2.0개월(95% CI[1.9-2.8])인 반면 위약 치료군에서는 1.8개월(95% CI[1.7- 1.8])이었다(위험 비는 0.43, 95% CI[0.34, -0.54]). 치료군간 PFS 차이는 통계적으로 유의했다(P<0.001, stratified log-rank test). ITT 집단에서 론서프정으로 치료받았을 때 치료 실패까지 걸리는 시간(TTF, Time to treatment failure)이 개선되는 것이 관찰되었다(위험 비는 0.46, 95% CI[0.37- 0.58]). TTF 중간값은 론서프정 치료군의 경우 1.9개월(95 % CI [1.9, -2.2])이었고 위약 치료군의 경우 1.8개월(95 % CI [1.7- 1.8])이었다. TR 집단을 대상으로 질병조절율(DCR) 환자의 비율은 론서프정 치료군에서 44.1%(95 % CI [37.9- 50.3])였고, 위약 치료군에서는 14.6%(95 % CI [9.0- 21.9])로 나타났다.

결론적으로, 론서프정은 전체 생존기간 및 PFS에서 위약에 비해 통계적으로 유의미하고 임상적으로 의미있는 개선을 보였으며, 2차 유효성 평가변수인 DCR 및 TTF 에서도 의미있는 개선의 결과가 일관되게 나타났다.

17. 약리작용·독성시험 정보

1) 반복 투여 독성

랫드, 개 및 원숭이에서 트리플루리딘/티피라실염산염의 독성 평가를 수행했다. 확인 된 표적기관은 림프계, 조혈계 및 위장관이었다. 백혈구 감소증, 빈혈, 골수저형성, 림프조직과 조혈조직 및 위장관의 위축성 변화와 같은 반응은 약물 중단 후 9주 이내에 회복이 가능했다. 인간과 관련이 없고 설치류 특이성으로 간주되는 변화로 랫드에서 전치의 백화, 파손 및 부정교합이 관찰되었다.

2) 발암성 및 돌연변이원성

동물에서 트리플루리딘/티피라실염산염의 발암성을 평가한 장기간의 연구는 수행되지 않았다. 트리플루리딘은 세균을 이용한 복귀 돌연변이 시험, 포유류 배양세포에서 염색체 이상검사 및 마우스 골수세포를 이용한 소핵 시험에서 유전 독성을 보였다. 따라서 론서프정은 잠재적인 발암물질로 취급되어야 한다.

3) 생식독성

동물 실험의 결과 트리플루리딘/티피라실염산염이 수컷 랫드와 암컷 랫드의 생식에 영향을 미치지 않았다. 암컷 랫드에서 고용량으로 투여한 후 황체의 수와 이식 배아의 수가 증가하는 것은 유해한 반응으로 간주되지 않았다. 론서프정은 임상 노출 수준보다 낮은 용량 수준으로 임신한 랫드에게 투여했을 때 배아/태아의 치사 및 독성을 유발하는 것으로 나타났다. 주산·수유기 발달 독성 연구는 수행되지 않았다.

트리플루리딘/티피라실염산염을 배아 기관 형성기의 암컷 랫드에게 매일 한 차례 15, 50, 150 mg/kg[트리플루리딘(FTD) 당량]의 용량으로 경구투여했다. 트리플루리딘 용량이 50 mg/kg 이상(1일 2회 35 mg/m² 임상 용량의 약 0.33배 노출에 해당)일 때 태아 체중 감소가 관찰되었다. 트리플루리딘 용량이 150 mg/kg(1일 2회 35 mg/m² 임상 용량의 약 0.92배 노출에 해당)에서 배아 치사 및 구조적 이상(꼬인 꼬리, 구개 파열, 지결손증, 전신부종, 대혈관 전위 및 골격 기형)이 관찰되었다.

4) 유즙이행

¹⁴C-트리플루리딘 또는 ¹⁴C-티피라실을 함유한 트리플루리딘/티피라실염산염을 투약한 랫드의 유즙에서 방사능이 배설되었다. 트리플루리딘-유도방사능 수준은 트리플루리딘/티피라실염산염 투여 1시간 후 모체 혈장 노출량의 약 50%로 높았으며, 투여 후 12시간까지 모체 혈장과 거의 동일했다. 티피라실염산염 유래 방사능에 대한 노출 후 2시간 이후부터 모체 혈장보다 유즙에서 더 높았으며, 투여 후 최소 12시간 동안 지속되었다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 36개월(피티피포장), 제조일로부터 48개월(병포장)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

주성분명 : 티피라실염산염

등록번호 : 수487-2-ND

제조소명칭 및 소재지 :

. Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. Saitama Plant

. 200-22 Motohara, Kamikawa-machi, Kodama-gun, Saitama 367-0241, Japan

1.4 허가조건

○ (재심사) 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조에 따른 재심사 사유 및 재심사 기간

○ (위해성 관리계획) 관련조항 및 해당 사유 (해당하는 경우) <붙임 2 참조>

1. 신약

2. 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목에

의한 재심사대상의약품임

- 재심사기간 : 2019.10.17.~2025.10.16.(6년)
- 재심사신청기간 : 2025.10.17.~2026.01.16.

3. 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시 제2017-95호(2017.11.21.))을 준수할 것

4. 위해성관리계획(융복합혁신제품지원단(의약품)-7960, 2019.10.17.)을 시정사항을 반영하여 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.

5. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음.

1.5 개량신약 지정 여부

- 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

- 해당사항 없음

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	2018.07.31.				2018.06.25.
보완요청 일자		2018.10.23.	2018.10.23.	2018.10.18.(1차) 2019.08.30.(2차)	2018.09.11.
보완접수 일자		2019.04.19.	2019.04.19.	2019.08.19.(1차) 2019.09.09.(2차)	2018.12.19.
최종처리 일자	2019.10.17.				2018.12.26.

<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 품목허가신고심사 규정(식약처 고시)

[별표1] 1. 신약 2. 화학구조 또는 본질 조성이 전혀 새로운 신물질을 유효성분으로 함유한 복합제제 의약품

구분		제출자료	자 료 번 호																	
			기원 개발	품질		안정성				독성				약리		임상		외국	국내 유사	비고
				가나 해당 없음	원료	완제		단회	반복	유전	생식	발암	기타	효력	약리	ADME	임상			
II.자료제출의약품				1)	2)	1)	2)													
2. 화학구조 또는 본질 조성이 전혀 새로운 신물질을 유효성분으로 함유한 복합제 제 의약품			○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	
제출자료			○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	○	○	○	○	○	

· 동 규정 제28조제2항에 따라 독성 및 약리에 관한 자료 제출 면제 가능하나 해당 자료 제출

○ 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) 가속시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

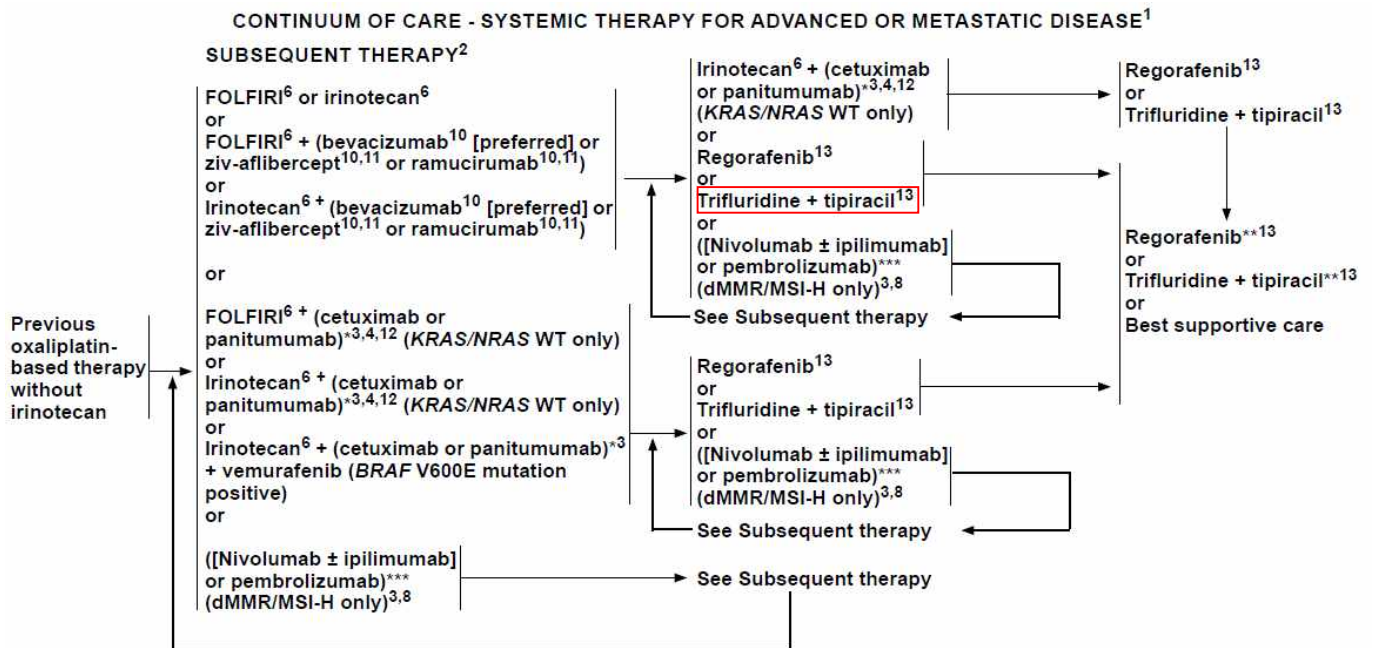
- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료
 - 가. 단회투여독성시험자료
 - 나. 반복투여독성시험자료
 - 다. 유전독성시험자료
 - 라. 생식발생독성시험자료
 - 마. 발암성시험자료
 - 바. 기타독성시험자료
 - 1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
 - 2) 의존성
 - 3) 항원성 및 면역독성
 - 4) 작용기전독성
 - 5) 대사물
 - 6) 불순물
 - 7) 기타
5. 약리작용에 관한 자료
 - 가. 효력시험자료
 - 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
 - 다. 흡수, 분포, 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
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

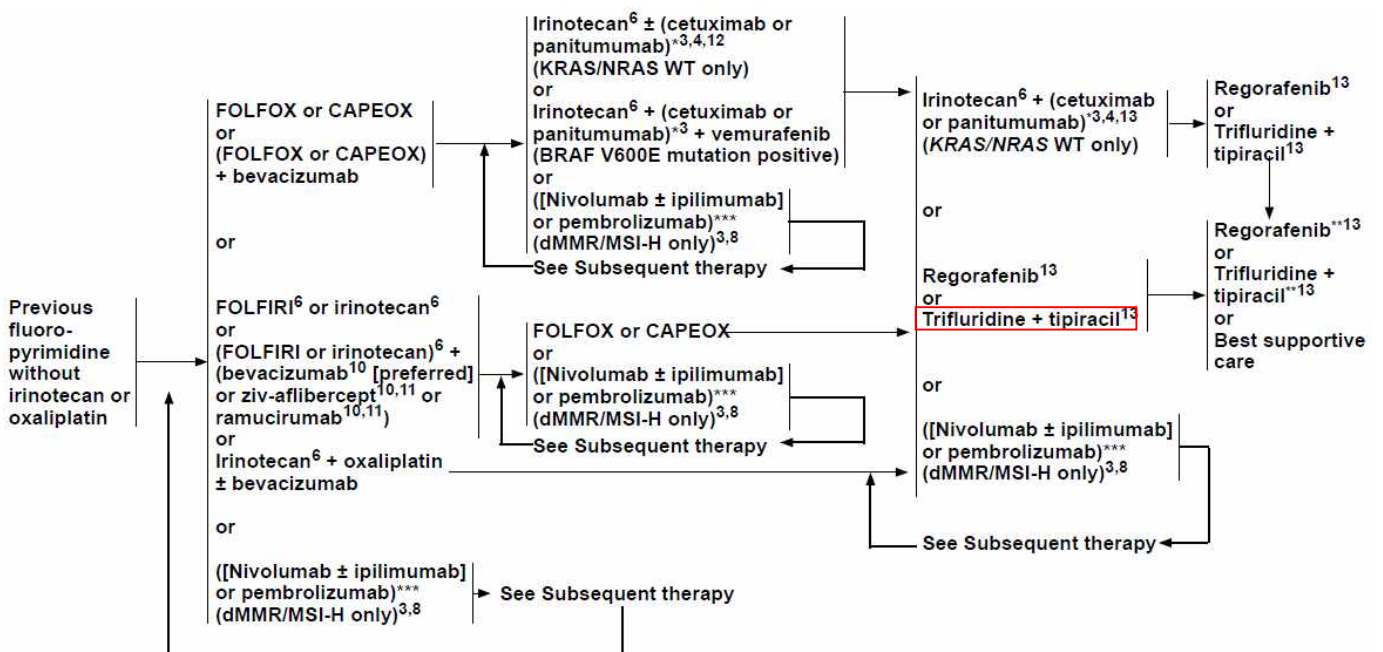
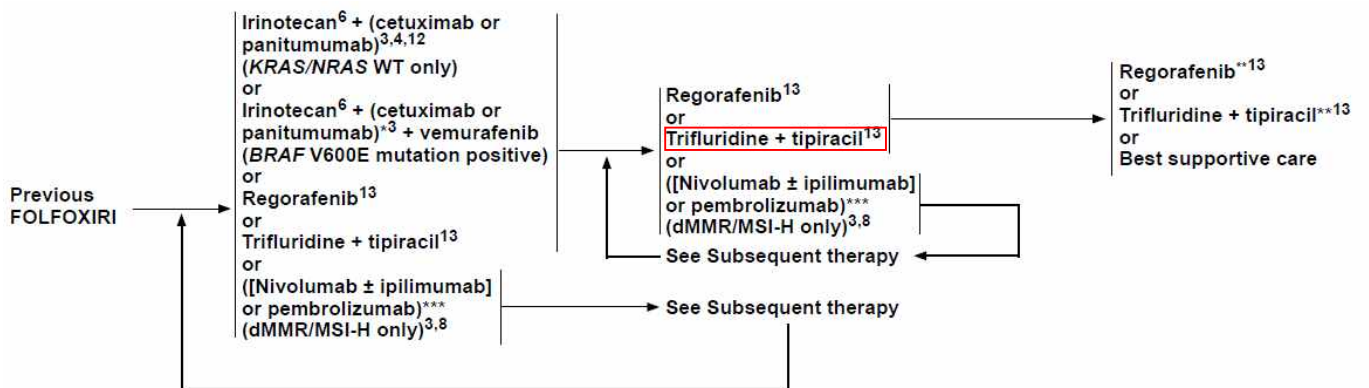
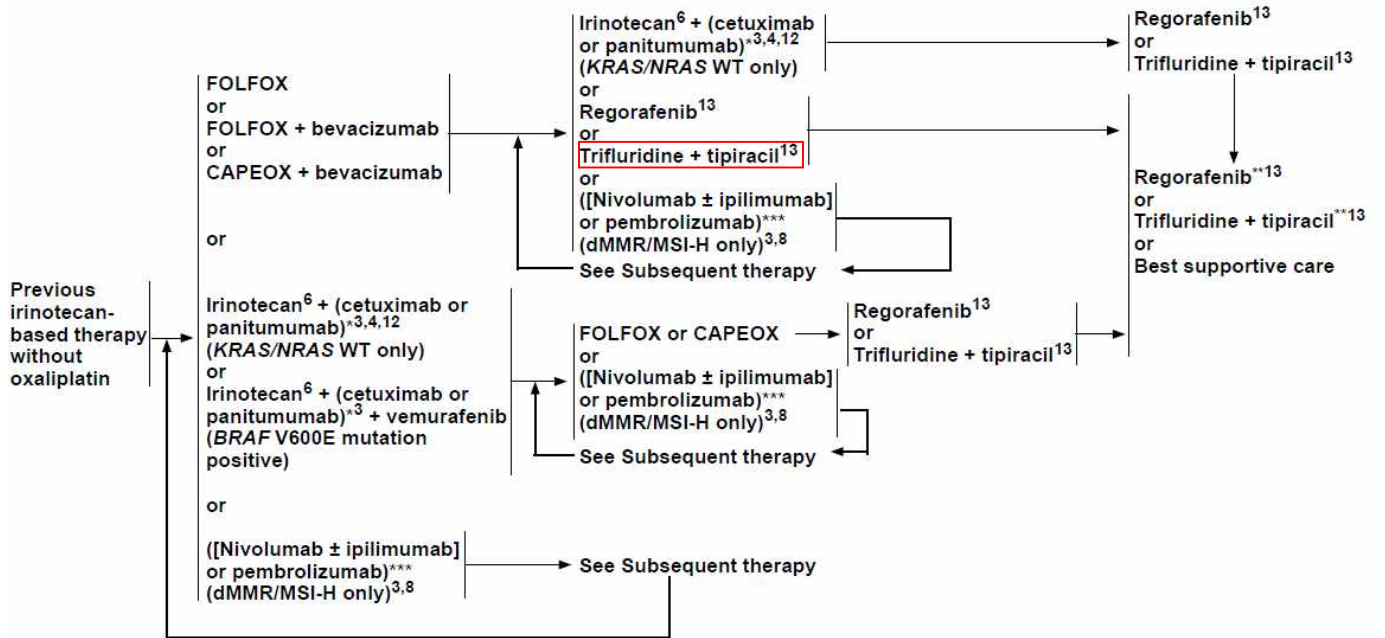
[심사자 종합의견]

○ 론서프정

- FTD(트리플루리딘)는 DNA synthesis inhibitor, TPI(티피라실)은 Thymidine phosphorylase inhibitor임.
- 티피라실이라는 신약 성분을 포함한 복합제제로, 결장직장암에 복용하는 항암제임.
- FTD는 암세포로 흡수되어 thymidine kinase에 의해 인산화되고, 더 나아가 세포에서 DNA 기질로 대사된다. 그리고 DNA에 직접 결합해 DNA기능을 방해하여 세포의 증식을 억제한다.
- 일본 TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.에서 제조한 품목을 (주)제일약품에서 수입하는 품목이며, 미국, 유럽, 일본에 모두 허가된 품목임.

○ NCCN guideline(ver 3. 2018)





○ 외국허가현황

- FDA, Lonsurf (2015.09.22., last updated: 2017.06.29.)
- EMA, Lonsurf (2016.05.12., last updated: 2017.07.09.)
- PMDA, Lonsurf (2014Mar)(~~조건부 3상 붙었음~~·재심사 8년)
- 미국의약품집, 영국의약품집, 일본의약품집 수재

○ 비임상시험성적에 관한 자료

- : 미국의약품집, 영국의약품집 수재 품목으로, 동 규정 제28조제2항에 따라 독성 및 약리에 관한 자료 제출 면제 가능. but 회사는 자료 모두 제출함.
- : GLP(일본) 증명서 제출함. ICH S9에 따라 발암, 기타독성은 필요하지 않음(회사는 유전독성 및 생식 독성시험 진행함)

○ 임상시험성적 요약

	RECOURSE			TERRA		
	전체	유럽	일본	전체	한국	중국
유효성						
	800명 (534vs266)	271vs132	178vs88	406명 (271vs135)	55vs26	204vs101
mOS	7.1 vs 5.3	6.8 vs 4.9	7.8 vs 6.7	7.8 vs 7.1	8.1 vs 5.9	7.9 vs 7.2
HR	0.68 (0.58-0.81)	0.62 (0.48-0.80)	0.75 (0.57-1.00)	0.79 (0.62-0.99)	0.77 (0.48-1.26)	0.82 (0.62-1.08)
mPFS	2.0 vs 1.7		2.0 vs 1.8	2.0 vs 1.8	1.9 vs 1.7	2.0 vs 1.8
HR	0.48(0.41-0.57)	0.41(0.33-0.52)	0.58(0.44-0.75)	0.43(0.34-0.54)	0.56(0.34-0.93)	0.41(0.31-0.54)

[약어 및 정의]

- 해당사항없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 항악성 종양제 (421)
- 약리작용 기전
- 기타 약물의 간단한 설명
- 당해 의약품의 간단한 특징점

1.2. 기원 및 개발경위

론서프 (TAS-102)는 trifluridine (FTD)과 tipiracil hydrochloride (TPI)가 몰 비(molar ratio) 1:0.5 (중량 비(weight ratio), 1:0.471)로 복합된, 정제 형태의 제품이다. FTD는 thymidine-based nucleoside analogue 항종양제로서 종양세포 내에서 인산화되어 deoxyribonucleic acid (DNA)와 결합한다. TPI 는 thymidine phosphorylase (TPase)를 억제함으로써 FTD 가 분해되는 것을 억제한다. 결론적으로 FTD와 TPI를 함께 복용할 때 FTD의 systemic exposure가 증가된다.

FTD는 암세포로 흡수되어 thymidine kinase에 의해 인산화되고, 더 나아가 세포에서 DNA 기질로 대사된다. 그리고 DNA에 직접 결합해 DNA기능을 방해하여 세포의 증식을 억제한다.

FTD가 DNA에 결합하는 정도는 2'-deoxy-5-fluorouridine (FdUrd)과 비교하면, 대략 10배~700배이다. FTD는 또한 thymidylate synthase (TS)를 억제한다. 그러나 *in vivo* 연구결과는 FTD를 경구투여 했을 때 DNA와 결합하는 것이 항암활동 (antitumour activity) 주된 메커니즘임을 나타내었다.

이 작용기전은 론서프를 주된 작용기전이 TS 억제인 Uracil-based의 전통적인 fluoropyrimidines과 구분 짓는다. 5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV)를 이전에 투여 받은 환자들에서 동일한 약물을 연속적으로 투여시, 종종 감수성 (sensitivity) 또는 저항성 (resistance) 감소가 증명되었다. 암환자에서 5-FU에 대한 저항성(resistance)은 악성세포 내에 TS와 dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)와 같은 효소의 과발현 (over-expression) 때문일 수 있음이 보고되었다. 론서프의 차별되는 주된 작용기전은 이들 효소들에 의존하지 않고, 이는 잠재적으로 전통적인 fluoropyrimidines에 대한 저항성을 극복하도록 한다.

5-FU에 감수성 (sensitivity) 또는 저항성 (resistance)을 갖는 대장암 세포주에 대한 론서프의 항종양 효과는 비임상시험에서 확인되었으며, 여러 human tumour xenografts에 대한 세포독성 활성은 DNA와 결합하는 FTD의 양과 높은 상관관계가 있었고, 이것이 주된 작용기전으로 확인되었다.

경구투여후 FTD의 생체이용률은 TPase 에 의한 초회통과효과 (first-pass effect)로 인해 매우 낮고, 이것은 FTD가 주요 대사체인 5-trifluoro-methyl-2,4(1H,3H)-pyrimidinedione (FTY)로 빠르게 분해되는 결과를 초래한다. FTY는 불활성화 대사체로 *in vivo* 에서 transplanted tumours에 대한 FTD의 뚜렷한 종양억제 활성과 비교해 유의한 활성을 나타내지 않는다. TPI는 TPase의 선택적 억제제로 FTD의 대사를 억제한다. TPI와 FTD의 병용투여는 FTD의 농도를 증가시키고, FTD를 경구로 단독투여시 도달하지 못하는 유효하고 일정한 FTD의 농도를 얻을 수 있도록 한다. 또한 TPI와의 병용투여는 환자간 FTD C_{max} 편차를 작게 하여 결과적으로 좀더 예측 가능하고 안전한 FTD

투여를 가능하게 한다.

이러한 FTD와 TPI의 특별한 조합은 5FU에 불응인 많은 환자가 포함된 RECOURSE 및 TERRA 임상시험을 통해 대상 전이성 대장암 (metastatic colorectal cancer (mCRC)) 환자에서 유효성을 입증하였다.

론서프는 일본(2014), 미국(2015), EU(2016), 호주 및 스위스(2017)를 포함한 30 개 이상의 국가에서 허가 받았으며 시판허가를 승인을 받았다. 론서프는 절제불가능한 진행성 대장암(결장직장암) 또는 재발성 대장암(결장직장암) 을 적응증으로 한다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

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

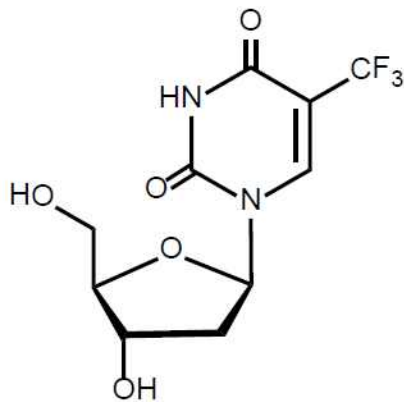
2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 :

3.2.S.1.1.1	International Nonproprietary Name (INN)
Trifluridine	
3.2.S.1.1.2	Compendial Name
Trifluridine (USP, BP)	
3.2.S.1.1.3	Chemical Name
2'-deoxy-5-(trifluoromethyl)uridine	
thymidine, α,α,α -trifluoro-	
3.2.S.1.1.4	Other Non-Proprietary Name
Trifluorothymidine	
3.2.S.1.1.5	Company or Laboratory Code
FTD, F ₃ TdR, F ₃ dThd	
3.2.S.1.1.6	CAS Registry Number
70-00-8	

- 일반명 : 트리플루리딘
- 분자식 : C₁₀H₁₁F₃N₂O₅(mw 296.20)
- 구조식



- 명칭 :

Generic Name (INN, USAN, JAN)

Tipiracil (INN)

Tipiracil hydrochloride (USAN, JAN)

WHO Drug Information, Vol.25, No.4, 2011, p-INN:List 106, P441

WHO Drug Information, Vol.26, No.3, 2012, r-INN:List 68, P326

Chemical Abstract Service (CAS) Registry Number

183204-72-0

Chemical Name(s)

2,4(1*H*,3*H*)-Pyrimidinedione, 5-chloro-6-[(2-imino-1-pyrrolidinyl)methyl]-, hydrochloride (1:1) (USAN, CAS)

5-chloro-6-[(2-iminopyrrolidin-1-yl)methyl]pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione monohydrochloride (USAN, JAN)

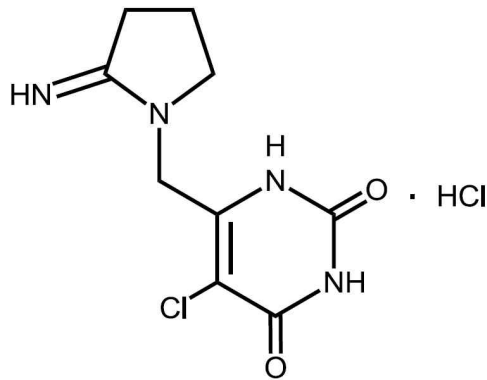
5-chloro-6-[(2-iminopyrrolidin-1-yl)methyl]pyrimidine-2,4-(1*H*,3*H*)-dione monohydrochloride (INN)

Company or Laboratory Code

TPI

TAS-1-462

- 일반명 : 티피라실염산염
- 분자식 : $C_9H_{11}ClN_4O_2 \cdot HCl$ (mw 279.12)
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

[트리플루리딘]

☒ 성상 ☒ 확인시험 시성치 (☐ pH ☒ 비선광도 ☐ 굴절률 ☐ 융점 ☐ 기타)
 순도시험 (☒ 유연물질 ☒ 잔류용매시험 ☐ 중금속 ☒ 기타)
☒ 건조감량/강열감량/수분 ☒ 강열잔분/회분/산불용성회분
☐ 특수시험 ☐ 기타시험(광학순도, 입자도) ☒ 정량법 ☐ 표준품/시약·시액
**시험항목이 설정된 경우 ☒로 기재한다*

[티피라실염산염]

☒ 성상 ☒ 확인시험 시성치 (☐ pH ☐ 비선광도 ☐ 굴절률 ☐ 융점 ☐ 기타)
 순도시험 (☒ 유연물질 ☒ 잔류용매시험 ☐ 중금속 ☐ 기타)
☒ 건조감량/강열감량/수분 ☒ 강열잔분/회분/산불용성회분
☐ 특수시험 ☐ 기타시험(광학순도, 입자도) ☒ 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)

- 해당없음

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

☒ 봉해/용출시험 ☒ 질량(용량)편차/제제균일성시험 ☐ 입도시험/입자도시험
☐ 금속성이물시험 ☐ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
☐ 무균시험 ☒ 미생물한도시험 ☐ 불용성미립자시험 ☐ 불용성이물시험
☐ 알코올수시험 ☐ 엔도독신/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

[트리플루리딘]

- 재시험기간 : 제조일로부터 36개월, 실온보관(1~30 ℃), 밀폐용기
- 안정성 배치 정보

- 결과

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	이중LDPE+HDPE	적합(0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 개월)
가속시험	40℃/75% RH		적합(0, 3, 6 개월)
광안정성	전체 120만 룩스시 이상 UV 200 와트시/m ² 이상	노출/차단	빛에 안정

*기타 가속시험

- 결론

- 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 수행한 결과 6개월 간 가속시험에서 유의적인 변화 없고 36개월 간 장기보존시험에서 변화 변동 없이 안정하므로 신청한 재시험기간(제조일로부터 36개월)은 인정되는 것으로 사료됨

[티피라실염산염]

- DMF 신청사항 (DMF 등록번호 : 수487-2-ND)
 - 재시험기간 : 제조일로부터 36개월, 실온보관(1~30 ℃), 밀폐용기
- 안정성 배치 정보

- 결과

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	이중LDPE+화이버드럼	적합(0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 개월)
가속시험	40℃/75% RH		적합(0, 3, 6 개월)
광안정성	전체 120만 룩스시 이상 UV 200 와트시/m ² 이상	노출/차단	빛에 안정

*기타 가속시험

- 결론

- 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 수행한 결과 6개월 간 가속시험에서 유의적인 변화 없고 36개월 간 장기보존시험에서 변화 변동 없이 안정하므로 신청한 재시험기간(제조일로부터 36개월)은 인정되는 것으로 사료됨

3.2. 완제의약품의 안정성

- 신청사항: 블리스터 - 기밀용기, 실온보관(1 ~ 30℃), 제조일로부터 36개월
병포장 - 기밀용기, 실온보관(1 ~ 30℃), 제조일로부터 48개월

- 시험결과

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	블리스터 병포장	적합 블리스터: 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36개월 병포장: 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 48개월
가속시험	40℃/75% RH		적합(0, 3, 6 개월)
광안정성	전체 120만 룩스시 이상 UV 200 와트시/m ² 이상	노출/차광 대조	안정함

- 결론

- 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 수행한 결과 블리스터에 대해서는 6개월 간 가속시험 및 36개월 간 장기보존시험에서 변화 및 변동 없이 기준에 적합하였으며, 병포장에 대해서는 6개월 간 가속시험 및 48개월 간 장기보존시험에서 변화 및 변동 없이 기준에 적합하므로 신청한 사용기간(블리스터: 제조일로부터 36개월, 병포장: 제조일로부터 48개월)은 인정되는 것으로 사료되며, 광안정성시험 결과 안정함

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 수행한 결과 6개월 간 가속시험 및 36개월 간 장기보존시험에서 변화 및 변동 없이 기준에 적합하므로 신청한 사용기간(제조일로부터 24개월)은 인정되는 것으로 사료되며, 광안정성시험 결과 안정함

4. 독성에 관한 자료

- GLP 준수
- 미국의약품집, 영국의약품집 수재 품목으로, 동 규정 제28조제2항에 따라 독성 및 약리에 관한 자료 제출 면제 가능. 그러나 회사는 자료 모두 제출함.

4.1. 독성시험자료 개요

General Toxicology/Toxicokinetics

Study #	Study title
07CA07	A 13-Week Oral Repeated Dose Toxicity Study of TAS-102 in Rats with a 9-Week Recovery Period
B-6227	A 13-Week Oral Repeated Dose Toxicity Study of TAS-102 in Cynomolgus Monkeys with a 9-week Recovery Period

Genetic toxicology

Study #	Study title
00CA_1	Reverse mutation test of TAS-102 in bacteria
06CA06	A Reverse Mutation Test of FTD in Bacteria
B050590	Bacterial Reverse Mutation Study of TPI
00CA_2	Chromosomal aberration test on TAS-102 in CHL cells
01CA_5	Micronucleus test of TAS-102
06CA_2	Micronucleus test of FTD in Mice
B050591	Micronucleus test of TPI in Mice
06CA05	A Chromosome Aberration test of FTD in CHL/IU cells
B050592	A Chromosome Aberration test of TPI in CHL/IU cells

Reproductive toxicology

R-908	Study of fertility and early embryonic development to implantation in rats treated orally with TAS-102- Administration to males
R-904	Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Rats Treated Orally With TAS-102-Administration to Females
04CA_8	Reproductive and Developmental Toxicity Study of TAS-102 Study for Effects on Embryo-Fetal Development in Rats by Oral Administration

Special Toxicology

B110945	In vitro 3T3 NRU Phototoxicity test of FTD
B110946	In vitro 3T3 NRU Phototoxicity test of TPI

5. 약리작용에 관한 자료

- GLP 준수
- 미국의약품집, 영국의약품집 수재 품목으로, 동 규정 제28조제2항에 따라 독성 및 약리에 관한 자료 제출 면제 가능. 그러나 회사는 자료 모두 제출함.

5.1. 약리작용시험 개요

Pharmacology

Study #	Study title
M01-2006-0025	Comparison of Uptake into Cells and DNA of FTD and Nucleoside Analogues
20061-004	Evaluation of the effects of α,α,α -trifluorothymidine (FTD) in suppressing the proliferation of various human cancer cell lines
11TA05	Survival-prolonging effects of TAS-102 to mice xenograft model intra peritoneally implanted KM20C, human colon adenocarcinoma cells
11TA01	Antitumor effects of TAS-102 toward human colon cancer cell lines with mouse xenograft implanted COL-1 and HCT-116
11TA02	Efficacy study of TAS-102 on MX-1 human breast cancer cell line using TS-1 as comparator
03-12-012	Analysis of transcription factor binding motifs in differentially expressed genes associated with TAS-102 administration
20111-003	Evaluation of the sustainability of inhibitory effect of FTD on TS by measurement of intracellular dTTP pool
03-13-004	Cytotoxicity test by concomitant use of FTD and dThd analog-type antiviral drug

Safety Pharmacology

Study #	Study title
B040836	Safety Pharmacology Study of TAS-102 Effects on the Central Nervous System in Rats
B040837	Safety Pharmacology Study of TAS-102 Effects on the Respiratory System in Conscious Rats
B040835	Safety Pharmacology Study of TAS-102 Effects on the Cardiovascular System in Conscious Monkeys
B061099	Safety Pharmacology Study of FTD Effects on the Cardiovascular System in Conscious Monkeys
B050268	Safety Pharmacology Studies of FTD Effects on hERG Current
B050270	Safety Pharmacology Studies of TPI Effects on hERG Current

Pharmacokinetics

Study #	Study title
C-0149	Contribution Study of TPI on Pharmacokinetics of FTD in Monkey
12DA41	Pharmacokinetic Evaluation of the Optimum Dosage Ratio of FTD to TPI in Monkey
AE-6932-G	Placental and embryo fetal transfer of TAS-102 using [14 C]FTD or [14 C]TPI in pregnant rats
AE-6933-G	Excretion into milk of TAS-102 using [14 C]FTD or [14 C]TPI in nursing rats
AE-2350-3G	Pharmacokinetic Studies on TAS-102 (III) Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion in Rats using 14 C-FTD
AE-2350-2G	Pharmacokinetic Studies on TAS-102 (II) Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion in Rats using 14 C-TPI
AE-4140	Pharmacokinetic Study of TAS-102 Structural Analysis of Metabolite in Rats After Oral Administration of 14 C-TPI
AE-6930-G	Pharmacokinetic Evaluation of TAS-102 using [14 C]FTD or [14 C]TPI in cynomolgus monkeys
12DA 8	Metabolite Analysis for FTD and TPI Using Cryopreserved Human Hepatocytes
12DB03	Metabolic study of 14 C-FTD using human liver microsomes
11DA34	Study of Blood Cell Distribution of FTD and TPI Using Blood of Human, Monkey, and Rat

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- TOC: 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 제출한 임상시험은 다음과 같다.
 - 임상시험성적자료: 1상 14건, 2상 2건, 3상 2건 (총 18건)
 - 생물약제학 임상시험: 102-104(정제vs경구액제)
 - 임상약리학 임상시험:
 - patient PK: 102-j001(용량증량 30,40,50,60,70), 102-101(용량증량 30,35), 102-102(FTD vs FTD+ TPI), 102-108(mass-balance), 102-9801(PK, bid용법), 102-9802(PK, qd용법), 102-9803(용량증량, qd용법, 100,110,120,130,140,150,160,170,180/day), 102-9804(용량증량, bid용법, 50,60,80/day), 102-9805(용량증량, bid용법, 60,70,80/day),
 - intrinsic PK: 102-106(간장애)
 - extrinsic PK: 102-j004(음식물 영향)
 - 집단약동학: 12da25
 - 비핵심 임상시험: 102-103(QTc), 102-j003(일본 2상), 102-9806(위암 2상)
 - 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험: 102-301(RECOURSE, 미국/유럽/일본), 10040090(TERRA, 한국/중국/태국)

단계	항목	시험번호	국가	대상질환	용량(FTD)	대상자수	FDA	EMA
1상	BA	TAS102-104	미국	고형암	35mg/m ² , bid	part 1:46명 part 2:40명		○
1상	용량증량 PK	TAS102-J001 (10040010)	일본	고형암	30,40,50,60,70 mg/m ² /day (bid용법)	21명	○	○
1상	용량증량 PK	TAS102-101	미국	고형암	35mg/m ² , bid	27명		○
1상	TPI-FTD 상호작용	TAS102-9803 (TAS102-102)	미국	고형암	35mg/m ² , bid vs TAS-102 35mg	part 1:44명 part 2:44명	○	○
1상	mass-balance	TAS102-108	미국	고형암	TAS-102 60mg ->TAS-102 15,20mg	8명		
1상	간장애 환자	TAS102-106	미국,일본	고형암	35mg/m ² , bid	24명		
1상	음식물 영향	TAS102-J004 (10040040)	일본	고형암	35mg/m ² , bid	16명	○	○
1상	집단약동학	12da25	일본	고형암	35mg/m ² , bid	239명		
1상	QTc	TAS102-103	미국,영국	고형암	35mg/m ² , bid	44명	○	○
1상	PK, bid용법	TAS102-9801	미국	고형암	100,50,60mg/m ² , qd	14명	○	
1상	PK, qd용법	TAS102-9802	미국	고형암	50,70,80,90,100,110 mg/m ² , qd	24명	○	
1상	용량증량	TAS102-9803	미국	고형암	100,110,120,130,140, 150,160,170,180 mg/m ² , qd	39명		
1상	용량증량	TAS102-9804	미국	고형암	40,30,25mg/m ² , bid	19명	○	
1상	용량증량	TAS102-9805	미국	고형암	80,60,70mg/m ² /day	15명	○	

2

14

14

14

14

14

14

14

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

- 해당사항 없음

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 간장애

TO-TAS-102-106 임상시험은 TAS-102의 PK, 안전성 및 내약성에 대한 간기능의 영향을 평가했다. 총 24명의 진행성 고형암 환자가 등록됐고, 그 중 정상 코호트 (코호트0)에 8명, 경증 간장애 (코호트1)에 10명, 중등도의 간장애 (코호트2)에 6명의 환자가 등록됐다.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

중등도의 간 장애환자 6명 중 5명(모두 간 전이)은 3 등급 이상의 혈중 빌리루빈 증가를 경험했다. 이들 환자는 FTD 또는 TPI에 과다 노출되지 않았다. 모든 PK, 임상 및 안전성 자료의 분석을 근거로 빌리루빈 증가에 대한 TAS-102의 영향 및 역할은 완전히 배제할 수 없었다. 이러한 결과는 간 전이 상태와 중등도 간장애상태와 같은 서로 다른 2가지 요인의 병합효과에 기인한 것일 수 있다. TAS-102는 정상 간기능 및 경증 간장애환자에서 위험을 증가시키지 않는다고 결론지었다. 그러나 TAS-102는 중등도 및 중증의 간장애 환자에는 사용하지 않는 것이 좋다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

· 음식물 효과

식이영양시험에서 일본인 고형암 환자에게 식후 TAS-102(35mg/m²)를 단회투여후 FTD AUC는 변하지 않았으나 FTD의 C_{max}와 TPI의 C_{max} 및 AUC는 공복시와 비교해 약 40% 감소했다 (J00410040040). FTD AUC는 식후 및 공복상태에서 일반적으로 동일하기 때문에 식후의 FTD C_{max} 및 TPI 노출 감소가 TAS-102의 유효성에 임상적으로 의미 있는 영향을 미칠 것으로 예상되지 않았다. 그러나 FTD C_{max}와 백혈구감소증 및 호중구감소증 사이의 유의한 상관관계가 관찰됐다 (J001-10040010). 따라서 아침, 저녁 식후 1시간 이내에 TAS-102를 복용하는 것이 권장됐다.

· QTc interval에 미치는 TAS-102의 영향

TPU-TAS-102-103 임상시험에서 12시간 홀터 ECG (12-hour Holter electrocardiogram) 기록은 첫 번째 활성 TAS-102 복용 전 48시간 내 (투약전 베이스라인 [Day -2]), 활성 TAS-102 투약 1일 전 (Day -1) 위약 (단일맹검) 투여 후, TAS-102 의 첫 투약 후 (Day 1, Cycle 1), 그리고 반복투여후 (Day 12, Cycle 1)에 측정됐다. 연속적인 혈액샘플은 Cycle 1의 Days 1 과 12의 디지털 ECG 추출 시점에 해당하는 시간에 채취됐다.

위약과 비교해 patient specific correction (QTcI), Fridericia (QTcF) 또는 Bazett (QTcB) 교정을 사용한 corrected QT interval (QTc)에 대해 TAS-102의 임상적으로 관련된 연장효과는 없었다. TAS-102 35 mg/m²를 단회투여 및 반복투여후 TAS-102와 위약 사이의 time-matched baseline-subtracted QTcI, QTcF, 및 QTcB interval에 대해 1-sided 95% 신뢰구간의 상한은 임의의 시점에서 20 msec 를 초과하지 않았다. 어느 시점에서나 QT, QTcF 또는 QTcB interval이 500 msec를 초과하는 환자는 없었고, 모든 환자의 T파, U파의 형태학적인 변화는 없었다.

혈장 FTD, FTY, TPI 농도와 위약-adjusted baseline-subtracted QTc interval 사이 관계에 대한 선형 모델의 결과에 기초해 QT 연장효과는 입증되지 않았다. 1-sided 95% 신뢰구간에서 20msec 비열

등성 마진 (20-msec non-inferiority margin)을 초과하는 결과는 없었다.

· Pharmacogenomics 가 TAS-102 효능에 미치는 영향

Pivotal 3상 임상시험인 TPU-TAS-102-301 (RECOURSE)에서 수집된 일본인 표본에 대한 약물유전체학 (PGx) 분석 (10040080)이 일본에서 완료됐다. Thymidine Kinase 1 (TK1) 단백질 발현수준과 TAS-102 유효성 (10040080 Primary Objective) 사이의 잠재적 관계뿐만 아니라 다양한 암유전자 발현 (10040080 Exploratory Objective)을 평가하는 것이 목적이었다.

TK1 발현수준과 OS 사이의 일관된 경향은 발견되지 않았다 (10040080 Primary Objective Section 13).

이 연구에서 TAS-102의 OS, PFS 또는 DCR과 명확하게 상관관계가있는 특정 유전자는 확인되지 않았다 (10040080 Exploratory Objective Section 13).

6.4.4. 집단 약동학시험

6.4.5. 약력학시험(PD)

RECOURSE 임상시험 동안 수집된 약동학 데이터를 사용하여 PK / PD 분석을 완료했다 (TPU-TAS-102-301 PK / PD Analysis Final Report). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

[illegible]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[유효성]

[RECOURSE]

2014 년 1 월 24 일 종료일 (571 번째 이벤트의 달력 날짜에 4 명이 사망) 기준으로 전체생존기간 (OS)의 기본 분석에 총 574 명의 사망이 포함되었다.

분석 당시, TAS-102 그룹 환자는 364 명 (68.2 %), 위약 그룹 환자는 210 명 (78.9 %)이었다.

전체 환자의 추적 관찰 기간의 중앙값은 11.8 개월 (Module 2.7.3, Appendix, Section 7.2)이었다.

BSC(Best Supportive Care)에 TAS-102를 추가하면 위약과 비교할 때, 0.68 (95% CI: 0.58, 0.81)의 HR로 임상적으로 유의한 향상을 보였다. (양측, 단측 검정 $p < 0.0001$ (stratified log-rank test))

	TAS-102 (N=534)	Placebo (N=266)
Number of events (%)	364 (68.2)	210 (78.9)
Median OS (95% CI), months	7.1 (6.5, 7.8)	5.3 (4.6, 6.0)
Hazard ratio (95% CI)	0.68 (0.58, 0.81)	
Stratified log-rank test p-value	<0.0001 (1-sided and 2-sided)	

OS의 중앙값은 TAS-102 그룹의 경우 7.1 개월이었고 위약 그룹의 경우 5.3 개월이었다. 75번째 백분위 수에서 OS는 TAS-102 그룹의 경우 12.3 개월이었고 위약 그룹의 경우 8.6 개월이었다 (TPU-TAS-102-301 CSR, 표 21).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[TERRA]

Overall Survival in the ITT Population

ITT 집단에서 총 316 명의 사망자가 2016 년 2 월 16 일 종료시점을 기준으로 전체생존기간(OS) 1 차 분석에 포함되었으며 그 중 TAC-102 군에 205 명 (75.6 %), 위약그룹에 111 명 (82.2 %) 이 배정되었다.

종료시점에 살아있는 환자의 경우 , 종료시점(cut-off)일에 생존으로 기록되었다.

추적기간의 중앙값은 TAS-102 군에서 13.8 개월 (95 % CI : 13.1, 15.3)이었고 위약군에서는 13.4 개월 (95 % CI : 11.6, 17.3)이었다.

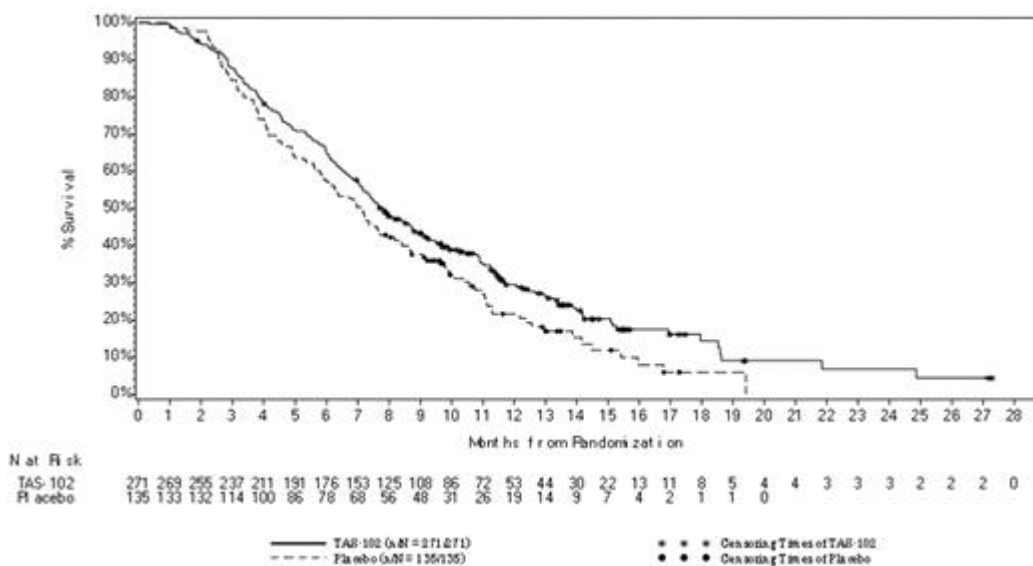
TAS-102의 투여로 위약과 비교하여 전체생존기간(OS)에서 임상적으로 의미있고 통계적으로 유의한 개선이 있었다 (P = 0.035, 층화log-rank 테스트). OS 시간의 중앙값은 TAS 102 그룹의 경우 7.8 개월 (95 % CI : 7.1, 8.8)이었고 위약 그룹의 경우 7.1 개월 (95 % CI : 5.9, 8.2)이었고 사망에 대한 Hazard ratio(HR) (TAS-102 대 위약)은 0.79 (95 % CI : 0.62, 0.99). (10040090 CSR, Table 14.2-1.1.1)

Table 11-11 Supportive Analysis of Overall Survival

Parameter	TAS-102 (N=271)			Placebo (N=135)			P-Value	HR	95% CI
	N	Median ^a	95% CI ^b	N	Median ^a	95% CI ^b			
ITT population	271	7.8	7.1, 8.8	135	7.1	5.9, 8.2	0.038 ^c	0.78 ^d	0.62, 0.99
ITT population excluding patients not meeting inclusion criteria 3 or 4 ^e	270	7.8	7.1, 8.8	134	7.0	5.9, 7.9	0.035 ^f	0.78 ^g	0.62, 0.99
AT population	271	7.8	7.1, 8.8	135	7.1	5.9, 8.2	0.035 ^f	0.79 ^g	0.62, 0.99

Source: Table 14.2-1.1.2, 14.2-1.1.3, and Table 14.2-1.1.4

Figure10에서 볼 수 있듯이, TAS-102와 위약에 대한 OS 그래프의 분리는 연구기간 내내 유지되었다. 무작위배정 이후 12 개월 째 생존한 환자의 Kaplan-Meier (KM)의 추정치 (95 % CI)는 TAS-102 그룹에서 29.4 % (23.7 % , 35.3 %), 위약그룹에서 21.5 % (14.4 % , 29.6 %) 로 나타났다.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

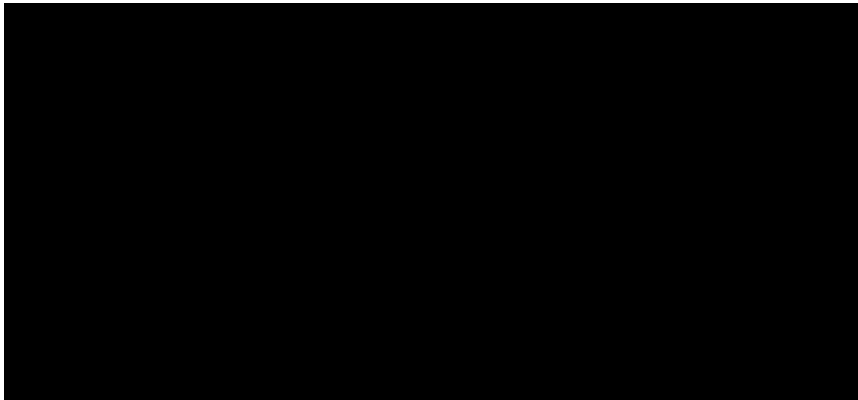
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Main Efficacy Conclusions

TAS-102의 유효성. 즉 OS(overall survival) Phase III 임상 (TPU-TAS-102-301; RECOURSE)을 통해 이전에 적어도 mCRC에 대한 2개의 표준 요법을 받은 대장암 을 진단받은, 서구 (EU, US, 호주) 및 일본 환자들 대상으로 진행으로 진행한, Phase III 임상 (TPU-TAS-102-301; RECOURSE)을 통해

OS(overall survival)의 향상이 증명된 바 있다.

Pre-specified 하위분석 뿐 아니라, KRAS 상태 , 최초 진단 이후 시간, 그리고 지역에 따른 하위분석 에 따라 획득된 OS 결과는 최초의 분석값(primary analysis)와 일관성이 있었다.

게다가, TAS-102 plus BSC 는 위약 plus BSC 과 비교할 때, PFS 가 통계적으로 유의하게 증가하였다.

아시아에서 실행한 Phase III 임상 (China, Korea and Thailand) (10040090; TERRA)는 global RECOURSE 임상의 결과를 뒷받침해준다. TERRA 연구에서는 RECOURSE 스터디와 동일한 TAS-102 투여방법 및 용량이 동일하게 사용되었고, 결과도 OS, PFS 와 DCR에서 통계적으로 유의한 상승을 입증하였다.

[illegible]

[TERRA]

AT 군에서 1회 이상 TEAEs를 경험한 환자는 269 (99.3%) 환자가 TAS-102 군이고 118 (87.4%) 환자가 위약군이였다.

TAS-102 군에서 2명을 제외한 모든 환자 (99.3%)가 1번 이상의 이상반응을 경험하였으며, 위약군에서는 대부분 환자 (120 [88.9%] patients)가 1번 이상의 이상반응을 경험하였고, 15 (11.1%)명의 환자는 그렇지 않았다.

전반적으로 Grade 3이상의 TEAEs는 위약군에 비하여 TAS-102 군에서 좀 더 발생하였다. (Grade 3: 127 [46.9%] versus 33 [24.4%]; Grade 4: 30 [11.1%] versus 11 [8.1%]; Grade 5: 5 [1.8%] versus 1 [0.7%]).

TEAEs는 일반적으로 TAS-102군은 244 (90.0%) 그리고 위약군은 70 (51.9%) 보고 되었고, TEAEs이 약물의 중단으로 보고된 건은 TAS-102군은 27 (10.0%) 및 위약군은 13 (9.6%)이었다.

총 TAS-102 의 63 (23.2%) 명 환자 및 대조군의 31 (23.0%)명 환자에게서 treatment emergent serious adverse events (TESAEs) 가 보고되었다. 1번 이상의 TEAEs가 사망을 유도한 경우는 TAS-102군은 5 (1.8%) 명 및 위약군은1 (0.7%) 이었다.

TEAEs, TEAEs of Grade 3, related TEAEs 발생율은 TAS 군에서 위약군 대비하여 높았다. 하지만 약물중단을 유도하는 TEAEs 발생율 및 TESAEs는 두 군이 유사하였다.(Table 4. 20)

[illegible]

약 진행후 14 일간 휴식을 취하고, 이것을 매 4 주마다 반복했을 때 위약+ BSC와 비교해 임상적으로 유의미하고 통계적으로 유의한 OS 개선이 있었다 (1차 평가변수).

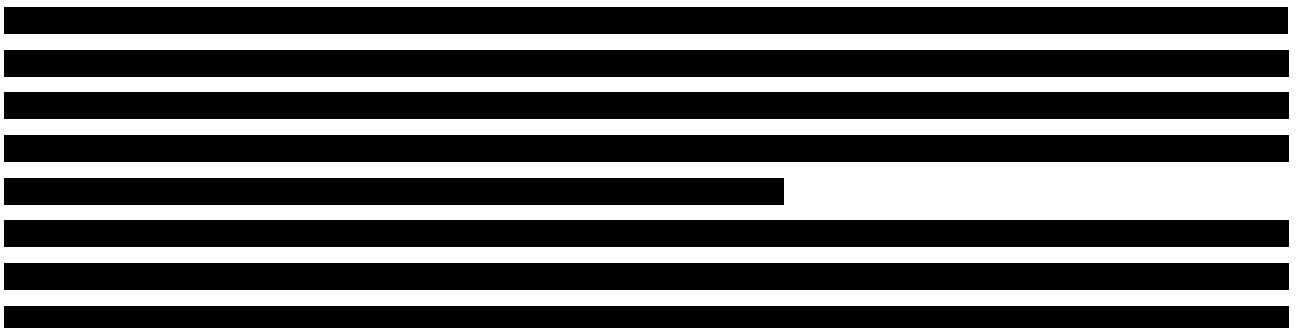
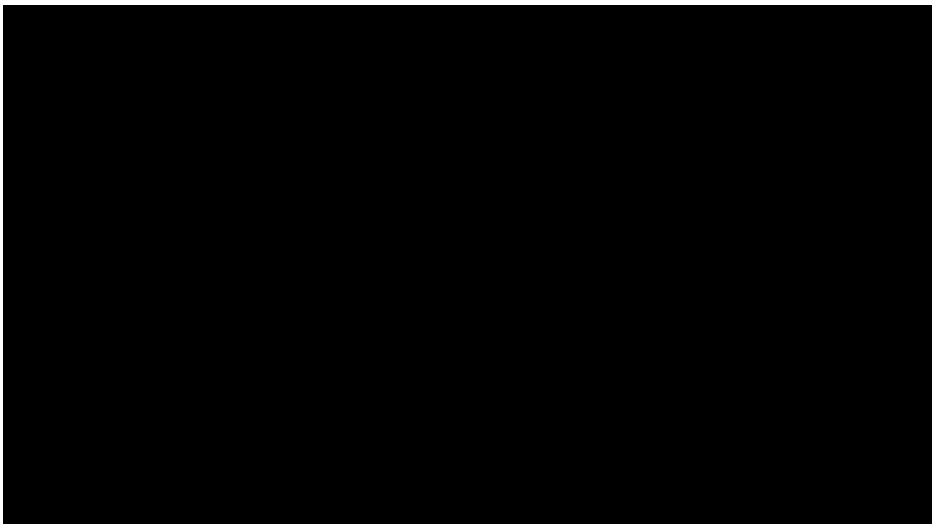
- KRAS status 및 1차 전이 진단 이후 시간, 지리적 요인에 대한 하위그룹의 층화요인에서 얻어진 OS 결과는 사전에 명시된 하위그룹의 결과와 마찬가지로 1차 분석의 결과와 일치했다.
- 또한 TAS-102+ BSC는 위약+ BSC에 비해 PFS (주요 2 차 유효성 평가변수)가 통계적으로 유의하게 증가했다.

2) 아시아 (중국, 한국, 태국) 에서 진행한 무작위, 이중맹검, 위약대조 3상 임상시험 (10040090, TERRA)은 Global RECURSE 연구에서 얻은 결과를 뒷받침했다. TERRA에서 RECURSE와 동일하게 TAS-102를 동일한 용량 및 투여 일정으로 진행했기 때문에 OS, PFS 및 DCR이 통계적으로 유의하게 증가했다.

3) 일본인 환자에서 진행된 2 상 ,무작위, 이중맹검, 위약대조 임상시험 (Study J003-10040030)에서 얻은 유효성 결과는 연장된 OS,PFS 및 개선된 DCR 결과를 보였다.

4) 3건의 임상시험에서 종양 반응을 평가한 결과, 위약 대비 TAS-102의 질병조절을 유의하게 개선 되었음을 알 수 있다. 또한 RECURSE 및 TERRA에서 TAS-102 투여시 위약과 비교해 ECOG performance status가 2 이상인 시간이 통계적으로 유의하게 증가했다.

5) 요약하면 TAS-102의 유익성은 전체생존, 무진행생존, 질병조절을 및 ECOG performance status 악화 시간을 포함해 측정된 모든 유효성 파라미터에서 일치하게 나타났다.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[안전성 결과]

통합 안전성 데이터는 Table 5에 나와있는 8 가지 임상 시험에서 확인할 수 있다. ISS (Integrated Summary of Safety)에서 안전성 데이터는 이들 임상시험에서 35mg/m² BID 용량으로 론서프정 (TAS-102)를 투여한 모든 mCRC 환자(Safety Data Group 1, n=761)에 대해 요약됐고, 2개의 위약대조 임상시험의 모든 환자 (Safety Data Group 2, TAS-102 646명, 위약 322명)에 대해서도 요약됐다.

Study Design	Study Number	Number of Treated Patients	
		TAS-102	Placebo
Randomised, placebo-controlled, double-blind	TPU-TAS-102-301 (Phase 3, Global ^a)	533	265
	J003-10040030 (Phase 2, Japan)	113	57
	Total for Safety Data Group 2	646	322
Open-label	J001-10040010 (Phase 1, Japan)	5	---
	J004-10040040 (Phase 1, Japan)	5	---
	TPU-TAS-102-101 (Phase 1, USA)	24	---
	TPU-TAS-102-102 (Phase 1, USA)	29	---
	TPU-TAS-102-103 (Phase 1, UK/USA)	33	---
	TPU-TAS-102-104 (Phase 1, USA)	19	---
	Total for Safety Data Group 1	761	---

^a EU, Japan, USA and Australia.

높은 투약일정 준수와 AEs로 인한 용량감소 및 중단이 낮은 발생률에 의해 입증된 바와 같이 표준화 학 요법에 불응성이거나 불내증인 mCRC 환자군에서 TAS-102 내약성은 좋았다. 중대한 AEs 및 치명적인 AEs는 위약군에서보다 TAS-102군에서 빈도가 낮았다; TAS-102 치료와 관련된 사망은 단 한 건 있었다.

RECOURSE에서는 TAS-102 군이 위약군과 비교해 더 높은 빈도를 보인 몇 가지 안전성 측면이 있었으나 TAS-102군 (치료기간 6744 주)의 전체적인 치료노출도는 위약군의 치료노출도 (치료기간 1791 주)보다 거의 4배 컸고, 따라서 TAS-102군에서 위약군보다 더 많은 이상사례 발생가능성이 있다고 할 수 있다.

TERRA에서 전반적인 안전성과 내약성은 RECOURSE에서 볼 수 있는 것과 유사했다. TAS-102 치료 중 관찰된 가장 빈번한 독성은 빈혈, 백혈구감소증, 호중구감소증, 발열성 호중구감소증 및 혈소판감소증과 같은 혈액학적 이상이었고, 투여량 감소 및 치료주기 개시 지연으로 관리됐다. 다른 빈번한 독성은 오심, 구토 및 설사를 포함한 위장관계 이상사례로 저칼륨혈증 증가를 동반했다.

[특수환자군 및 상황에서의 안전성]

1. 간장애

TO-TAS-102-106 임상시험은 TAS-102의 약물동력학, 안전성 및 내약성에 대한 간장애의 영향을 평가했다. 진행된 고형암 및 경증 또는 중등도의 간장애 환자를 TAS-102시험에 등록하고 치료했다. FTD와 TPI에 대한 노출도는 간손상에 의해 증가하지 않았다. 그러나 중등도의 간장애를 가진 6 명의 환자 중 5 명은 Grade 3 이상의 혈중 빌리루빈증가가 나타났다. 이 환자들은 FTD 또는 TPI에 과다 노출되지 않았다. 모든 약물동력학, 임상 및 안전성 자료 분석에 기초해 빌리루빈증가에 대한 TAS-102의 효과/역할을 완전히 배제할 수는 없다; 이 점은 간 전이상태와 중등도 간장애 상태와 같은 다른 2개 요인의 결합효과에 기인 할 수 있다.

TAS-102는 정상 간기능 및 경증 간장애 환자에서 위험을 증가시키지 않는 것으로 결론지었다. 그러나 TAS-102는 베이스라인에서 중등도 또는 중증 간장애 환자에는 사용하지 않는 것이 좋다.

TERRA 임상시험에서 총빌리루빈이 1.5mg/dL 이상이고 AST 및 ALT가 상한치 (ULN)의 3배를 초과하는 환자는 연구에서 제외, 검사되지 않았다.

2. 신장애

RECOURSE 임상시험에서 TAS-102를 투여 한 533 명의 환자중 정상, 경증 및 중등증의 신장애 환자는 각각 306 명, 178 명 및 47 명 이었다. 일반적으로 TAS-102는 경증 또는 중등도의 신장애 환자에서 효과가 있었다. 용량감소가 필요한 환자의 비율은 신장손상정도가 증가함에 따라 증가했으나 중등도의 신장애 환자 (베이스라인에서의 크레아티닌 청소율 기준)의 1/4 (23.4 %) 미만에서 용량감소가 필요했다.

AEs, Grade 3 이상의 AEs, 치료-관련 AEs 또는 SAEs의 전반적인 발생률과 관련해 정상 신기능과 경증 신장애 하위집단 사이에 현저한 차이는 없었으나, 중등도 신장애 환자에서는 다른 두 하위그룹 대비 Grade 3 이상의 AEs와 SAEs 발생률이 높았다. 혈액학적 검사상 비정상인 경우는 정상 신기능을 가진 환자에 비해 경증 또는 중등도의 신장애환자에서 더 많았고, 혈청 화학적 파라미터중 ALP(alkaline phosphatase), AST(aspartate aminotransferase), 빌리루빈과 혈청 크레아티닌 (증가), 및 저나트륨혈증에서 Grade 3 또는 4의 빈도가 더 높았다.

TERRA 임상시험에서 1.5mg/dL보다 높은 베이스라인 크레아티닌 수치를 가진 환자는 연구에서 제외됐으므로 검사되지 않았다.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 현재의 치료요법 및 충족되지 않은 의학적 요구

절제불가능한 불응성 mCRC는 난치병으로 남아 있으며 치료의 주요 목적은 생존연장과 증상완화이다.

Fluoropyrimidines, oxaliplatin, irinotecan, anti-VEGF therapy, 및 RAS wild-type인 경우 EGFR inhibitor로 선행치료를 받고 불응성이 확인된 CRC환자에 대한 현재 미국 NCCN 가이드라인 목록: trifluridine-tipiracil (론서프정(TAS-102)), regorafenib, 임상시험참여 또는 BSC의 4가지 옵션이 있다. NCCN 가이드라인과 마찬가지로 TAS-102는 유럽종양학회 (ESMO) 가이드라인에서도 권장된다. 그러므로 CRC 치료는 미국과 EU에서 비슷하다.

TAS-102는 새로운 치료 옵션이며 모든 지침에서 regorafenib과 같은 위치에 있다.

현재 론서프정(TAS-102)이 아직 승인되지 않은 동남아시아 국가에서는 치료옵션으로 론서프정(TAS-102)을 사용하고자 하는 mCRC 환자에게 상당한 의학적 요구가 남아 있다.

████████████████████

[REDACTED]

██████████

[illegible]

[REDACTED]

[REDACTED]

■ 유익성-위해성 평가

론서프정(TAS-102)은 집중치료를 받은 mCRC 환자, 각 표준요법의 마지막 투여(fluoropyrimidines, oxaliplatin, irinotecan, bevacizumab, 및 cetuximab 또는 wild-type KRAS인 경우 panitumumab)후 불응하거나 불내증을 포함한 입증된 치료옵션이 제한적인 환자군, 에서 관리할 수 있는 안전성 프로파일을 가진 상당한 효능이 입증된 신규 약제이다.

투여량은 2상 및 3상 임상시험에서 내약성이 있고 효과가 있는 것으로 확인된 35 mg/m²/회를 1 일 2 회, 아침, 저녁 식후 1 시간 내에 5일간 투여, 2 일간 휴약을 2주간 반복하고 이후 14일간 휴약한다 (1 치료 cycle).

론서프정(TAS-102)의 효능은 검정된 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 제 3상 임상시험에서 입증됐다. TAS-102 치료는 OS, PFS 및 ECOG PS가 2 이상으로 악화되는 시간 증가에 대한 실질적인 임상적 이점을 제공했다. 또한 임상적 이익은 치료된 각 하위집단에 걸쳐 일관되게 관찰됐다.

론서프정(TAS-102)의 안전성 프로파일은 선행치료를 받은 환자의 진행된 불응성, 다른 항암화학요법제의 안전성 프로파일을 고려할 때 특히 수용 가능하고 관리가 용이하다. 또한 TAS-102로 인해 입원

위험이 증가한다는 증거는 없다.

비임상 및 임상시험의 결과 및 작용기전은 TAS-102가 현재 사용되는 fluoropyrimidines에 대한 내성을 극복하고 불응성 mCRC 관리에서 추가적인 치료옵션을 제공할 수 있음을 나타냈다.

Pivotal 임상시험에서 관찰된 임상결과는 명백한 unmet need를 가진 환자집단에서 바람직한 효과가 바람직하지 않은 효과보다 큰 것을 입증했다. 따라서 TAS-102는 표준항암화학요법에 불응성 또는 불내증인 전이성 대장암 환자에게 새롭고 임상적으로 의미있는 치료 옵션을 제공한다.

6.6. 가교자료

- TAS-102 국내허가시 TERRA study data (한국인 임상 데이터)를 활용한 가교자료 제출에 대한 사전검토
- 가교면제 사유 등 규정 별표6 제2호나목(표준치료 없는 경우)에 해당하지 않음; 전이성 CRC의 경우 3차 요법 regorafenib까지 있으므로 4차 요법제부터 가교 면제임.
- 제출한 임상: 아시아(중국, 한국, 태국)인에 대한 임상 3상으로, 전이성 CRC 2차 요법 이후 환자들에 대한 TAS-102 vs 위약 임상시험(TERRA).
- pop-PK 자료 혹은 TERRA 임상시험에서의 PK 분석자료: 인종간 PK 차이 없음을 설명함
- 기타 임상시험성적에 관한 자료(일본, 미국, 유럽 허가당시 제출된 pivotal 임상시험자료 등) 추가 제출

6.6.1 가교시험

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

6.6.3. 가교자료평가

6.6.3.1. 약동학 자료

6.6.3.2. 안전성·유효성 자료

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

1. 민족적 감수성 평가: 민족적 요인에 차이가 적은 (less likely ethnically insensitive) 약물로 판단됨
2. 유효성 평가 결과 비교
 - 1차 유효성 평가변수는 OS로, **전체 mOS가 7.8 vs 7.1(HR=0.79), 한국인 mOS가 8.1 vs 5.9(HR=0.77)**로 위약 대비 유효성 입증함
3. 안전성 평가 결과 비교
 - Study의 결과보고서에 따르면, investigation 항목 중 호중구수감소, 백혈구수감소가 아시아인에서 월등히 많이 발생했음. TERRA 연구에서 중국인에서 호중구수감소, 백혈구수감소가 각각 30.4%, 45.1%에서 발생한 것과 비교하여도 높은 비율임.
 - TERRA study에서, 전체 환자군에서 높게 나타난 이상반응(AE)인 빈혈, 백혈구감소증, 혈소판수 감소, 혈중빌리루빈 증가, 구토 등이 한국인에서 더 적게 나타남.

TAS-102군 AE	전체(271명)	한국인(55명)
빈혈	36.5%	16.4%
백혈구감소증	17.0%	0.0%
혈소판수 감소	14.8%	5.5%
혈중빌리루빈 증가	10.3%	0.0%

- grade 3 이상의 AE로 비교하면 인종간 차이는 크지 않았음. 낮은 중증도의 호중구 감소증 및 백혈구 감소증의 경우, G-CSF 등으로 관리하며 투약 가능함.
- 그 외 아시아 인종과 그 외 인종 사이에 눈에 띄는 차이는 없는 것으로 판단됨

4. 종합의견: 따라서 제출된 임상자료는 동 규정 제5조제6호 나목에 따른 가교자료로 타당한 것으로 생각됨.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 론서프정(TAS-102)은 집중치료를 받은 mCRC 환자, 각 표준요법의 마지막 투여(fluoropyrimidines, oxaliplatin, irinotecan, bevacizumab, 및 cetuximab 또는 wild-type KRAS인 경우 panitumumab) 후 불응하거나 불내증을 포함한 입증된 치료옵션이 제한적인 환자군, 에서 관리할 수 있는 안전성 프로파일들을 가진 상당한 효능이 입증된 신규 약제이다.
- 투여량은 2상 및 3상 임상시험에서 내약성이 있고 효과가 있는 것으로 확인된 $35 \text{ mg/m}^2/\text{회}$ 를 1 일 2 회, 아침, 저녁 식후 1 시간 내에 5일간 투여, 2 일간 휴약을 2주간 반복하고 이후 14일간 휴약한다 (1 치료 cycle).
- 론서프정(TAS-102)의 효능은 검증된 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 제 3상 임상시험에서 입증됐다. TAS-102 치료는 OS, PFS 및 ECOG PS가 2 이상으로 악화되는 시간 증가에 대한 실질적인 임상적 이점을 제공했다. 또한 임상적 이익은 치료된 각 하위집단에 걸쳐 일관되게 관찰됐다. RECURSE 임상시험의 최종분석 (2014 년 10 월 8 일까지 추가 후속 조치 완료)으로 TAS-102군에서 7.2 개월의 업데이트 된 OS 중앙값이 위약군 (5.2 개월)보다 2 개월 길다는 이점이 확인됐다. 또한 TAS-102의 OS 이점은 PFS 및 DCR에서 위약보다 통계적으로 유의미한 우월성에 의해 뒷받침됐다.
- TERRA 임상시험은 아시아의 허가자료 제출을 위한 시험으로 고안된 다지역 임상시험이다. TERRA 임상시험에서 OS 중앙값은 위약군 7.1 개월 대비 TAS-102군에서 7.8 개월이었고, 사망률은 위약대비 21 % (HR : 0.79) 감소했다. TAS-102군과 위약군간 PFS의 유의한 차이는 HR 0.43 ($P < 0.001$)에서 관찰됐다. 이 임상시험은 위약과 비교해 TAS-102가 통계적으로 유의한 생존효과를 나타냄을 입증했다.
- 가장 흔하고 론서프정(TAS-102) 치료와 관련된 AEs는 TERRA와 RECURSE 임상시험에서 나타난 골수억제와 위장독성이다.
- 론서프정(TAS-102)의 안전성 프로파일은 선행치료를 받은 환자의 진행된 불응성, 다른 항암화학요법제의 안전성 프로파일을 고려할 때 특히 수용 가능하고 관리가 용이하다. 또한 TAS-102로 인해 입원위험이 증가한다는 증거는 없다. 골수억제 사례는 일반적으로 용량감소, cycle 개시 지연 및 G-CSF 사용으로 관리 가능했다. 오심, 식욕감소, 설사 및 구토와 관련된 비혈액학적 이상사례는 일반적으로 TAS-102군에서 발생했다; 그러나 이러한 AE는 거의 Grade 3 또는 4가 아니었다.
- 따라서 TAS-102는 표준항암화학요법에 불응성 또는 불내증인 전이성 대장암 환자에게 새롭고 임상적으로 의미있는 치료 옵션을 제공한다고 볼 수 있다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

비공개

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	제일약품(주)	허가일	2019-10-17
제품명	론서프정20 론서프정15	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	ver1.1
주성분 및 함량	론서프정20 : 1정 164.644밀리그램 중, 트리플루리딘(별규) 20.00mg, 티피라실염산염(티피라실로서8.19mg)(별규) 9.420mg 론서프정15 : 1정 122.703밀리그램 중, 트리플루리딘(별규) 15.00mg, 티피라실염산염(티피라실로서6.14mg)(별규) 7.065mg		
효능·효과	이전에 플루오로피리미딘 계열, 옥살리플라틴 및 이리노테칸을 기본으로 하는 항암 화학 요법으로 치료를 받은 적이 있고, 항 VEGF 치료제, 항 EGFR 치료제(RAS 정상형 (wild type)의 경우)로 치료를 받은 적이 있거나 치료할 수 없는 전이성 결장직장암 환자의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
골수억제 위장관계 증상(오심, 구토, 설사, 소화불량) 감염	-일반적인 의약품 감시 활동 -해당 위해성에 대한 자발보고서의 면밀한 검토 및 추적조사 진행 -국내/해외의 이상사례 보고, 문헌 검토 및 규제기관의 조치 등의 철저한 모니터링 -모든 중대한 이상사례에 대한 보고서의 면밀한 검토 -시판 후 조사(PMS)	허가사항 첨부문서(미제출) 의약품 사용설명서(미제출)
2. 중요한 잠재적 위해성		
신장장애 환자 사용시 안전성	-일반적인 의약품 감시 활동	허가사항 첨부문서(미제출)

	-해당 위해성에 대한 자발보고서 의 면밀한 검토 및 추적조사 진행 -시판 후 조사(PMS)	<i>의약품 사용설명서(미제출)</i>
3. 중요한 부족정보		
심장질환 환자 사용시 안전성 ECOG 2 이상 환자 사용시 안전성	-일반적인 의약품 감시 활동 -시판 후 조사(PMS)	<i>허가사항 첨부문서(미제출)</i> <i>의약품 사용설명서(미제출)</i>

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