

안 전 성 유효 성 검 토 서

(□최초, ■변경)

2010 년 12 월 23 일

담당자	연구관	과 장
승호선	김영림	정혜주

종류: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회사명	한국릴리(유)	② 문서번호	20100115052(10.11.01)
③ 제품명	알림타주500mg (페메트렉시드이나트륨염칠수화물)	④ 구분	수입, 전문(421)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1 바이알 중		
	배합 목적	원료명	활성물질용량
	주성분	페메트렉시드 이나트륨염 칠수화물	페메트렉시드 로서 500mg
		규격	분량
		별첨규격 (전과동)	단위
			반제여부
			비고
			×
⑥ 성상	흰색 내지 연황색 또는 황녹색의 주사용 동결건조 분말이 충전된 바이알		
⑦ 신청효능·효과	<p>- 화학 요법을 받은 적이 없는 수술 불가능한 악성 흉막 중피종 환자에게 시스플라틴과 병용하여 사용</p> <p>- 편평상피세포 조직을 갖는 경우를 제외한 국소 진행성 혹은 전이성 비소세포폐암 환자에게 일차치료제로서 시스플라틴과 병용하여 사용</p> <p>- 이전 화학요법 실시 후, 편평상피세포 조직을 갖는 경우를 제외한 국소 진행성 혹은 전이성 비소세포폐암 환자에게 단독요법으로 사용</p> <p style="color: red;">- 백금계 약물을 기본으로 하는 1차 화학요법의 4주기 이후 질병진행이 없는, 편평상피세포 조직을 갖는 경우를 제외한 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 유지요법</p>		
⑧ 신청용법·용량	<p>이 약은 항암 화학 요법에 대한 자격을 갖춘 의사의 감독 하에 투여되어야 한다. 이 약은 사용상의 주의사항의 8.적용상의 주의 항에 따라 준비하여야 한다</p> <p>1. 시스플라틴과 병용요법</p> <p>비스소세포폐암 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.</p> <p>2. 단독요법</p> <p>비스소세포폐암 : 이 약의 권장 용량은 500 mg/m² (체표면적)으로 각 21일 주기중 제1일에 10분 동안 정맥내 주입으로 투여한다.</p> <p>3. 투여전 주의사항 (premedication regimen)</p> <p>1) 피부 반응의 발생과 중증도를 줄이기 위해, 이 약 투여 전일, 당일, 다음 날 코르티코스테로이드를 투여한다. 코르티코스테로이드는 1일 2회 경구투여 하는 텍사메타손 4 mg과 동등해야 한다.</p> <p>2) 독성을 줄이기 위해, 이 약으로 치료를 받는 환자는 비타민 보충제도 투여 받아야 한다. 경구용 엽산 또는 엽산(350-1000 마이크로그램)을 함유한 종합 비타민을 매일 투여해야 한다. 이 약 최초 투여 전 7일 동안 최소한 5회 엽산을 복용해야 하며, 치료 전체 기간과 이 약 최종 투여 후 21일 동안 복용을 지속해야 한다.</p> <p>3) 이 약 최초 투여 전 주에 1회, 그 후로는 매 3주기마다 1회씩, 비타민 B₁₂(1000 마이크로그램)</p>		

근육 주사를 맞아야 한다. 3주기마다 맞는 비타민 B₁₂ 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 화학 요법 주기든지 시작하기 전에는 환자는 다음 조건을 만족해야 한다.

절대 호중구 수(Absolute Neutrophil Count (ANC))	≥ 1500 cells/mm ³
혈소판	≥ 100,000 cells/mm ³
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 알림타 단독 요법 혹은 시스플라틴과 병용요법에 적용할 수 있는 표 1, 2, 3 지침을 사용하여 치료를 다시 시작한다.

최저 ANC < 500 /mm ³ 및 최저 혈소판 ≥ 50,000 /mm ³	이전 용량의 75 % (알림타와 시스플라틴 모두)
최저 ANC와 상관 없이 최저 혈소판 < 50,000 /mm ³	이전 용량의 75 % (알림타와 시스플라틴 모두)
최저 ANC와 상관 없이 최저 혈소판 < 50,000 /mm ³ 및 출혈 ^a	이전 용량의 50 % (알림타와 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 알림타 투여를 보류해야 한다. 치료는 표 2 지침에 따라 재개해야 한다.

	알림타 용량 (mg/m ²)	시스플라틴 용량 (mg/ m ²)
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, 알림타와 시스플라틴의 권장 용량 조절 방법이 표3에 나와 있다. 3, 4 등급 신경 독성이 관찰된 경우 환자는 치료를 중단해야 한다.

CTC* 등급	알림타 용량 (mg/ m ²)	시스플라틴 용량 (mg/ m ²)
---------	------------------------------	--------------------------------

	<table border="1"> <tr> <td>0-1</td> <td>이전 용량의 100%</td> <td>이전 용량의 100%</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>이전 용량의 100%</td> <td>이전 용량의 50%</td> </tr> </table> <p>* Common Toxicity Criteria (CTC)</p> <p>2회 감량 후 3, 4 등급의 혈액학 또는 비혈액학 독성을 경험하거나 3, 4 등급 신경 독성이 관찰될 경우 즉시 알림타 치료를 중단해야 한다.</p> <p>고령자에 대한 투여 : 임상 시험에서 65세 이상 환자가 65세 미만 환자에 비해 이상 반응 위험이 증가하지는 않았다. 전체 환자에 대해 권장되는 감량 이외의 용량조절은 필요하지 않다.</p> <p>소아와 청소년에 대한 투여 : 이 약은 18세 미만 환자에 대한 안전성과 유효성이 확립되어 있지 않으므로 해당 환자군에 대해서는 권장되지 않는다.</p> <p>신장에 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.</p> <p>간장에 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.</p>	0-1	이전 용량의 100%	이전 용량의 100%	2	이전 용량의 100%	이전 용량의 50%
0-1	이전 용량의 100%	이전 용량의 100%					
2	이전 용량의 100%	이전 용량의 50%					
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	<p>기허가사항 동일</p> <p>밀봉용기, 실온보관(15-30℃)</p> <p>제조일로부터 36개월</p>						
⑩ 기원 및 개발경위	- 비소세포폐암 일차화학요법 후 유지요법에 대한 효능효과 추가						
⑪ 약리작용기전	세포 복제에 필수적인 중대한 엽산-의존성 대사 과정을 차단함으로써 작용을 나타내는 다표적(multitarget) 항암작용항엽산 항대사물질(antifolate antimetabolite)						
⑫ 국내외 사용현황	<p>▶ 국내 : 알림타주500밀리그램 2005.11.30</p> <p>알림타주100밀리그램 2010.02.06</p> <p>▶ 미국</p> <ul style="list-style-type: none"> - 최초 승인 : 악성흉막중피종 2004.02.01 - 비소세포폐암 2차 치료제 2004.08.19 - 비소세포폐암 1차 치료제 2008.09.25 - 비소세포폐암 1차 화학요법 후 유지요법 2009.07.06 <p>▶ EMEA</p> <ul style="list-style-type: none"> - 최초 승인 : 2004.09.20 - 비소세포폐암 1차 치료제 2008.04.08 - 비소세포폐암 1차 화학요법 후 유지요법 2009.07.02 - last updated 2010.10.03 						
⑬ 관련조항	의약품등의품목허가신고·심사규정(식품의약품안전청고시 제2010-71호, 2010.10.19) 제25조제2항제7호 효능·효과, 용법용량, 사용상의 주의사항 변경 (→ 효능효과 추가)						
⑭ 검토결과	시정적합 : [불입] 시정사항						
<p><참고사항></p> <p>◎ 효능효과 추가 :</p> <p>“백금계 약물을 기본으로 하는 1차 화학요법의 4주기 이후 질병진행이 없는, 편평상피세포 조직을 갖는</p>							

경우를 제외한 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 유지요법” 효능효과 추가
붙임 1. 시정사항 1부.

<붙임 1> 시정사항 - 한국릴리(유), 알립타주500밀리그램

1. 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하여 주시기 바랍니다.

□ 사용상 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 1500 cells/mm³이상으로 돌아가고 혈소판 수치가 100,000 cells/mm³이상으로 회복될 때까지 이 약을 투여해서는 안된다. 다음 주기에서, 감량은 이전 주기에 나타난 최저 ANC와 혈소판 수치, 그리고 최대 비혈액학 독성을 바탕으로 한다.
- 2) 3상 중피종 시험에서 엽산과 비타민 B₁₂ 를 전투여했을 경우 전반적으로 독성이 감소했고, 호중구감소증, 발열성 호중구감소증, 3/4 등급 호중구 감소증으로 인한 감염과 같은 3/4 등급 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. 텍사메타손 (혹은 그와 동등한)으로 전투여할 경우 피부 반응의 발생과 중증도가 감소될 수 있다.
- 4) 크레아티닌 클리어런스가 45 ml/min 미만인 환자에 대하여 충분한 환자수로 연구가 되지 않았다. 따라서 크레아티닌 클리어런스가 45 ml/min 미만인 환자에게는 이 약의 사용이 권장되지 않는다.
- 5) 경증에서 중등도의 신부전 환자(크레아티닌 클리어런스가 45 - 79 ml/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 제 2상 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 실시해야 한다.
- 9)심근 경색과 뇌혈관 증상을 포함한 심각한 심혈관계 증상이 이 약 임상시험 기간 동안 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 환자들에게 특별히 주의를 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

<홍맥 증피종>

아래 표는 시스플라틴과 이 약을 투여하도록 무작위 배정된 증피종 환자 168명과 시스플라틴 단독 요법을 받도록 무작위 배정된 증피종 환자 163명 중 5% 초과에서 보고된 이상 반응의 빈도와 중증도를 나타낸 것이다. 두 군 모두, 이전에 화학 요법을 받은 적이 없는 환자였었고 엽산과 비타민 B₁₂를 충분히 공급하였다.

기관조직 분류	빈도	이상 반응*	Pemetrexed/cisplatin (N=168)		Cisplatin (N=163)	
			모든 등급의 독성(%)	Grade 3-4의 독성(%)	모든 등급의 독성(%)	Grade 3-4의 독성(%)
혈액 및 림프계 이상	매우 흔함	호중구/과립구 감소	56.0	23.2	13.5	3.1
		백혈구	53.0	14.9	16.6	0.6

		감소 헤모글로빈	26.2	4.2	10.4	0.0
		감소 혈소판	23.2	5.4	8.6	0.0
눈의 이상	혼합	감소 결막염	5.4	0.0	0.6	0.0
위장관계 이상	매우 혼합	오심	82.1	11.9	76.7	5.5
		구토	56.5	10.7	49.7	4.3
		구내염/인두 염	23.2	3.0	6.1	0.0
		식욕부진	20.2	1.2	14.1	0.6
		설사	16.7	3.6	8.0	0.0
		변비	11.9	0.6	7.4	0.6
	혼합	소화 불량	5.4	0.6	0.6	0.0
전신 이상	매우 혼합	피로	47.6	10.1	42.3	9.2
대사 및 영양 이상	혼합	탈수	6.5	4.2	0.6	0.6
신경계 이상	매우 혼합	감각 신경장애	10.1	0.0	9.8	0.6
	혼합	미각 장애	7.7	0.0***	6.1	0.0***
신장 및 뇨 이상	매우 혼합	크레아티닌 상승	10.7	0.6	9.8	1.2
		크레아티닌 클리어런스 감소**	16.1	0.6	17.8	1.8
피부 및 피하 조직 이상	매우 혼합	발진	16.1	0.6	4.9	0.0
		탈모	11.3	0.0***	5.5	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 혼합'은 10 % 이상; '혼합'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, ALT, GGT 의 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)		Docetaxel (N=276)	
			모든 등급의 독성(%)	Grade 3-4의 독성 (%)	모든 등급의 독성(%)	Grade 3-4의 독성 (%)
혈액 및 림프계 이상	매우 흔함	헤모글로빈 감소	19.2	4.2	22.1	4.3
		백혈구 감소	12.1	4.2	34.1	27.2
		호중구/과립구 감소	10.9	5.3	45.3	40.2
	흔함	혈소판 감소	8.3	1.9	1.1	0.4
위장관계 이상	매우 흔함	오심	30.9	2.6	16.7	1.8
		식욕 부진	21.9	1.9	23.9	2.5
		구토	16.2	1.5	12.0	1.1
		구내염/인두염	14.7	1.1	17.4	1.1
	흔함	설사	12.8	0.4	24.3	2.5
전신 이상	매우 흔함	변비	5.7	0.0	4.0	0.0
	흔함	피로	34.0	5.3	35.9	5.4
간담관계 이상	매우 흔함	발열	8.3	0.0	7.6	0.0
		SGPT(ALT) 상승	7.9	1.9	1.4	0.0
피부 및	매우 흔함	SGOT(AS T) 상승	6.8	1.1	0.7	0.0
		발진/표피탈	14.0	0.0	6.2	0.0

피하 조직 이상	혼합	락				
	혼합	소양증	6.8	0.4	1.8	0.0
		탈모	6.4	0.4**	37.7	2.2**

* 각 독성 등급은 National Cancer Institute CTC version 2를 참고함.

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

‘매우 혼합’은 10 % 이상; ‘혼합’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 (혼합 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(혼하지 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/Cisplatin (N=830)	
			모든 등급의 독성(%)	Grade 3-4의 독성 (%)	모든 등급의 독성(%)	Grade 3-4의 독성 (%)

혈액 및 림프계 이상	매우 혼함	헤모글로빈 감소	33.0*	5.6*	45.7*	9.9*
		백혈구 감소	17.8	4.8*	20.6	7.6*
		혈소판 감소	10.1*	4.1*	26.6*	12.7*
		호중구/과립구 감소	29.0*	15.1*	38.4*	26.7*
위장관계 이상	매우 혼함	오심	56.1	7.2*	53.4	3.9*
		구토	39.7	6.1	35.5	6.1
		식욕부진	26.6	2.4*	24.2	0.7
		변비	21.0	0.8	19.5	0.4
		구내염/인두염	13.5	0.8	12.4	0.1
	결장루가 없는 설사	12.4	1.3	12.8	1.6	
	혼함	소화불량/속쓰림	5.2	0.1	5.9	0.0
전신 및 투여부위 이상	매우 혼함	피로	42.7	6.7	44.9	4.9
신경계 이상	혼함	감각신경장애	8.5*	0.0*	12.4*	0.6*
		미각 장애	8.1	0.0***	8.9	0.0***
신장 및 뇨 이상	매우 혼함	크레아티닌 증가	10.1*	0.8	6.9*	0.5
피부 및 피하 조직 이상	매우 혼함	탈모	11.9*	0.0***	21.4*	0.5***
	혼함	발진/표피 탈락	6.6	0.1	8.0	0.5

* Fisher의 정확도 검정을 이용하여 페메트렉시드/시스플라틴을 쥘시타빈/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 보고되어야 한다.

‘매우 혼함’은 10 % 이상; ‘혼함’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>

다음 표는 이 약을 투여받은 438명 및 위약을 투여 받은 218명의 비소세포폐암 환자들 중 >5%에서 보고된 이상반응의 빈도 및 중증도를 보여준다. 모든 환자들은 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암에 대하여 4주기의 백금 기반 치료 후 즉시 시험약을 투여 받았다. 두 투여군의 환자 모두 엽산 및 비타민 B₁₂를 충분히 공급하였다.

알립타 대 위약 투여 시 비소세포폐암 환자의 이상반응^a

반응 ^b	알립타 (N=438)		위약 (N=218)	
	All Grades 독성 (%)	Grade 3-4 독성 (%)	All Grades 독성 (%)	Grade 3-4 독성 (%)
모든 이상반응 검사수치 이상	66	16	37	4
혈액학				
빈혈	15	3	6	1
호중구 감소증	6	3	0	0
백혈구 감소증	6	2	1	1
간				
ALT 상승	10	0	4	0
AST 상승	8	0	4	0
임상적 이상				
전신반응				
피로	25	5	11	1
위장관				
오심	19	1	6	1
식욕부진	19	2	5	0
구토	9	0	1	0
구내염/	7	1	2	0

인두염				
절사	5	1	3	0
감염	5	2	2	0
신경				
감각-신경병증	9	1	4	0
피부과				
발진/피부낙설	10	0	3	0

이 표의 목적상, 보고자가 알립타와 관련 가능성이 있는 것으로 간주한 모든 이상반응의 선정에 대하여 5% 절사 값을 이용하였다.

^b 각 독성 grade 는 NCI CTCAE criteria version 3.0을 참조한다.

비 백인 환자들과 비교해 백인 환자들에 대한 Grade 3/4 피로의 더 높은 발생률을 제외하고(6.5% 대 0.6%), 환자들에서 연령, 성별, 인종 또는 조직학에 근거한 Grade 3/4 이상반응에서 중요한 차이는 관찰되지 않았다.

안전성은 적어도 1회 용량의 알립타를 투여 받은 환자들(n=438)에 대한 노출로 평가되었다. 이상반응의 발생은 6주기 이하의 알립타를 투여 받은 환자들에 대하여 평가되었고, 6주기를 초과하여 알립타를 투여 받은 환자들과 비교되었다. 노출이 길어짐에 따라 이상반응의 증가(모든 grades)가 관찰되었다: 그러나 Grade 3/4 이상반응에서 임상적으로 중요한 차이는 관찰되지 않았다. 알립타 군에서 빈혈(모든 grades)의 높은 발생률과 일치하게, 수혈(주로 RBC) 및 적혈구 조혈 자극제(ESAs : Erythropoietin 및 Darbepoetin)의 사용이 위약군과 비교하여 알립타군에서 더 높았다(수혈 9.5% 대 3.2%, ESAs: 9.5% 대 1.8%).

다음은 이 약을 투여받은 비소세포폐암 환자에서 관찰된 추가적인 이상반응이다.

발생률 1~5%

피부 - 탈모증, 소양증/가려움증

위장관- 변비

전신질환- 부종, 열(호중구 감소증 동반 없음)

혈액- 혈소판 감소증

신장- 크레아티닌 청소율 감소, 크레아티닌 상승, 사구체 여과율 증가

특수감각- 안구 표면질환(결막염 포함), 눈물 증가

발생률 1% 미만

심혈관- 상심실성 부정맥

피부 - 다형성 홍반

전신질환- 발열성 호중구 감소증 ,알러지 반응/과민 반응

신경- 운동 신경병증

신장- 신부전

<기타 이상반응>

심근 경색, 협심증, 뇌혈관 증상, 일시적 허혈성 발작을 포함한 심각한 심혈관계와 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 약의 임상시험에서 몇몇에서 치명적인 패혈증이 약 1% 환자에게서 보고되었다.

<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 용해증(Toxic epidermal necrolysis)과 같은 몇몇 예에서 치명적인 수포성 상태가 드물게 보고되었다.

4. 상호작용

- 1) 이 약은 주로 세노관 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 80 ml/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 80 ml/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 로페록시브와 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 **중단**해야 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 증가하므로, 항응고제 치료의 사용이 빈번하다. 질병 기간 동안 응고 상태가 한 환자에게서도 다양하게 변화하고, 경구 항응고제와 항암 화학 요법 사이에 상호 작용의 가능성이 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 합병증으로는 호중구감소증, 혈소판감소증, 빈혈에서 입증되듯이, 골수 억제제가 포함된다. 또한 열을 동반하거나 동반하지 않는 감염, 설사, 및/혹은 점막염이 나타날 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)500mg 바이알을 20ml sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) 용액과 혼합하여 보존제를 넣지 않고 주사 용액을 제조하면 25 mg/ml pemetrexed를 함유한 용액이 된다. 가볍게 흔들어 분말을 완전히 녹인다. 녹인 용액은 투명하고 색깔은 무색에서 노랑 혹은 초록 노랑 (green-yellow)이며 제품의 질에는 영향을 미치지 않는다. 제조된 용액의 pH는 6.6에서 7.8 사이이다. 이 상태에서 다시 희석해야 한다. (500mg의 경우)

4)이 약의 제조된 용액 적정량을 sodium chloride 9 mg/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. 만

- 일, 입자 물질이 관찰되면 투여하지 않는다.
- 7)이 약의 용액은 일회용이다. 사용하지 않은 제품이나 폐기 물질은 각 기관의 지침에 따라 폐기하여야 한다.
- 8)이 약은 lactated Ringer's Injection과 Ringer's Injection을 포함하여 칼슘을 함유한 희석제와 물리적으로 배합 금지다. 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 제조에는 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 특정한 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) 개봉안한 바이알 : 이 약은 특별한 저장 조건을 필요로 하지 않는다.
- 2) 희석한 주입 용액 : 지시사항대로 조제한 경우, 이 약의 희석 주입 용액은 항미생물 보존제를 함유하지 않는다. 이 약의 희석 주입 용액의 사용시, 화학적 및 물리적 안정성은 냉장 온도나 25°C에서 24 시간으로 입증되었다. 미생물학적 관점에서 보면, 이 약은 즉시 사용되어야 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 24 시간을 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 thymidylate synthase (TS), dihydrofolate reductase (DHFR), glycinamide ribonucleotide formyltransferase (GARFT)를 저해함으로써 다표적 antifolate 로서의 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 조직에서

도 발생한다. Polyglutamated metabolites는 세포내 반감기가 증가하므로 종양 세포 내에서 약물 작용이 연장된다.

임상적 유효성 : EMPHACIS, 화학 요법을 받은 적이 없는 악성 흉막 증피종 환자를 대상으로 알림타와 시스플라틴 대 시스플라틴을 비교하는 다기관, 무작위 배정, 단일 맹검, 3상 시험에서 알림타와 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 비타민 B₁₂ 보충제를 받은 환자를 대상으로 하위군 분석을 실시하였다. 이러한 유효성 분석 결과가 아래 표에 요약되어 있다.

[악성 흉막 증피종에서 알림타와 시스플라틴 대 시스플라틴의 유효성]

유효성 파라미터	무작위 배정 및 투여 환자 수		완전 보충 요법 환자 수	
	ALIMTA/cisplatin (N=226)	Cisplatin (N=222)	ALIMTA/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	
중앙 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.

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

Lung Cancer Symptom Scale을 사용한 결과 알립타/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. 알립타/시스플라틴군에서 폐 기능이 향상되고 대조군에서 시간이 지남에 따라 폐 기능이 악화되어 두 군 사이에 차이가 나타났다.

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

이전 화학 요법 후 국소 진행성 혹은 전이성 NSCLC인 환자를 대상으로 알립타 대 도세탁셀을 비교한 다기관, 무작위 배정, 공개 3상 시험 결과 알립타 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 알립타 대 도세탁셀의 유효성]

	알립타	도세탁셀
전체 생존기간(개월)	(n=283)	(n=288)
- 중앙값(m)	8.3	7.9
- 중앙값에 대한 95% CI	(7.0-9.4)	(6.3 - 9.2)
- HR		0.99
- HR에 대한 95% CI		(.82-1.20)
- 비-열등성 p value(HR)		.226
진행이 없는 생존 기간(개월)	(n=283)	(n=288)
- 중앙값	2.9	2.9
- HR(95% CI)		0.97(.82 - 1.16)
치료 실패시까지의 기간(TTTF-개월)	(n=283)	(n=288)
- 중앙값	2.3	2.1
- HR(95% CI)		0.84(.71 - .997)
반응(n: 반응에 적합한 피험자 수)	(n=264)	(n=274)
- 반응율(%) (95% CI)	9.1(5.9 - 13.2)	8.8(5.7 - 12.8)
- 안정적 질병(%)	45.8	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 - 838

mg/m² 를 10분 동안 주입하여 pemetrexed 약동학을 평가하였다. Pemetrexed의 정상 상태 분포 용적은 9 L/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 24 시간 이내에 대사되지 않은 상태로 소변에서 회수된다. Pemetrexed의 총 전신 클리어런스는 91.8 ml/min이며 혈장에서 배설 반감기는 신 기능이 정상인 환자(크레아티닌 클리어런스 90 ml/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 영향 받지 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 차이나이즈 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. 끝.

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

- 한국릴리(유), 알림타주500mg

○ 관련규정 : 의약품등의품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전청고시 제2010-71호, 2010.10.19)→
효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항 변경

구분	제출자료	자 료 번 호 ^{주1)}																		
		1	3				4						5			6		7	8	
			가	나	가	나	가	나	다	라	마	바			가	나	다			가
(1)	(2)	(1)	(2)							(1)	(2)	(3)								
제25조제2항제7호 이미 허가받은 사항중 안전성·유효성에 관한 사항 변경허가																				
자료범위	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	×	×	○	×	○	○
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 2005년 11월 30일자로 시스플라틴과 병용하여 화학 요법을 받은 적이 없는 수술 불가능한 악성 흉막중피종과 단독요법으로서 기존의 화학요법에 실패한 국소 진행성 혹은 전이성 비소세포폐암의 치료제로 시판 허가
- 시스플라틴과 병용하여 국소 진행성 혹은 전이성 비소세포폐암 환자에게 일차 치료제로 적응증을 추가
- 1차 화학요법 후 유지요법에 대한 적응증 추가 (유럽 2009.07.02, 미국 2009.09.06)

1. 6. 임상시험성적에 관한 자료

2. 가. 임상시험자료집

1. 효능효과 추가

[H3E-MC-JMEN] A Phase 3, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Maintenance Pemetrexed plus Best Supportive Care versus Best Supportive Care Immediately Following Induction Treatment for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

2. 허가조건 삭제

[H3E-MC-JMEI] 화학요법을 받은 적이 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암(NSCLC) 환자에서 알림타(LY231514)와 도세탁셀의 3상 임상시험

7. 외국사용현황에 관한 자료

- 미국
 - 최초 승인 : 악성흉막중피종 2004.02.01
 - 비소세포폐암 2차 치료제 2004.08.19
 - 비소세포폐암 1차 치료제 2008.09.25
 - 비소세포폐암 1차 화학요법 후 유지요법 2009.07.06
- EMEA
 - 최초 승인 : 2004.09.20
 - 비소세포폐암 1차 치료제 2008.04.08
 - 비소세포폐암 1차 화학요법 후 유지요법 2009.07.02
 - last updated 2010.10.03
 - 최근 변경 2010.11.22

8. 국내유사제품과의 비교

	알림타주 500mg 신청사항	타세바정 25밀리그램	젬자주 200mg
효능·효과	<ul style="list-style-type: none"> - 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 	<ul style="list-style-type: none"> 1. 비소세포폐암 <ul style="list-style-type: none"> ○ 이전 화학요법에 실패한 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 ○ 백금계 약물을 기본으로 하는 1차 화학요법의 4주기 후 질병진행이 없는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 유지요법 2. 췌장암 <ul style="list-style-type: none"> ○ 젬시타빈과 병용하여 국소 진행성, 수술불가능 또는 전이성 췌장암의 1차 치료 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 비소세포폐암 <ul style="list-style-type: none"> - 시스플라틴과 병용하여 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 1차 치료 - 단독투여하여 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 고식적 치료 ○ 췌장암 <ul style="list-style-type: none"> - 국소 진행성 또는 전이성 췌장암의 1차 치료(first-line treatment) ○ 방광암 <ul style="list-style-type: none"> - 방광암(Bladder Cancer) ○ 유방암 <ul style="list-style-type: none"> - 임상적으로 금기가 아닌 이상 이전의 anthracycline계 약물을 포함한 보조화학요법에 실패한 국소적으로 진행된 유방암 또는 전이성 유방암에 파클리탁셀과 병용으로 사용 ○ 난소암 <ul style="list-style-type: none"> - 백금화합물 요법을 완료하고 최소 6개월 후 재발된 전이성 난소암 환자들의 치료를 목적으로 카보플라틴과 병용으로 사용