

의약품 품목변경허가 보고서

접수일자		2024.4.22.	접수번호		20240071030
변경신청사항		효능효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항, 허가조건			
신청인 (회사명)		(주)한국로슈			
제품명		알레센자캡슐150밀리그램(알렉티닙염산염)			
주성분명 (원료의약품등록 번호)		알렉티닙염산염			
제조/수입 품목		☐ 제조	☒ 수입	전문/일반	☒ 전문 ☐ 일반
제형/함량		약 1캡슐(400.00mg) 중 알렉티닙염산염(미분화) 161.33mg(알렉티닙 유리염기로써 150.00mg)			
기 허가 사항	허가일자	2016.10.26.			
	효능·효과	역형성 림프종 인산화효소(ALK) 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료			
	용법·용량	1. ALK 검사 이 약을 투여하고자 하는 경우, 치료 시작 전에 ALK 양성 상태를 평가해야 한다. 정확하고 검증된 ALK 검사가 ALK 양성 비소세포폐암 환자의 선택을 위해 사용되어야 한다. ALK 양성 비소세포폐암의 평가는 활용되는 특정 기술에 대해 숙련도가 입증된 실험실에서 검사가 이루어져야 한다.			
		2. 권장용량 이 약은 음식과 함께 복용하고 통째로 삼켜야 하며 캡슐을 개봉하거나 녹여 먹어서는 안 된다. 이 약의 권장용량은 600밀리그램(4캡슐)으로 1일 2회 경구투여한다(1일 용량 1200밀리그램). 중증 간장애 환자에서는 450밀리그램을 1일 2회 경구투여한다(1일 용량 900밀리그램). 질병 진행이 있거나 관리 불가능한 독성이 나타날 때까지 환자가 이 약으로 치료받는 것을 권장한다. 계획된 투여 용량을 놓친 경우, 환자는 다음 복용 시간까지 6시간 넘게 남았다면 바로 복용한다. 이 약 투여 후 구토를 한다면 환자는 예정된 다음 투여 시간에 해당 양을 복용한다.			
		3. 용량조절 이상반응 관리를 위해 이 약 투여 중 일시적 투여 중단, 용량 감소 또는 투여 중지가 필요하다. 이 약의 용량은 내약성에 근거하여 1일 2회 150밀리그램씩 감량할 수 있다. 이 약의 투여는 환자가 1일 2회 300밀리그램에 내약성이 없다면 영구히 투여를 중지한다. 표 1은 일반적인 이 약 용량 조절에 대한 표이다.			

표1. 용량 조절 일정

용량 조절 일정	용량
용량	1일 2회 600밀리그램
1차 용량 감량	1일 2회 450밀리그램
2차 용량 감량	1일 2회 300밀리그램

표2. 약물 이상 반응에 대한 권장 용량 조절 및 관리 지침

등급	이 약 용량
간질성폐질환/폐렴(모든 등급)	즉시 이 약 투여를 중단하고 간질성 폐질환/폐렴의 다른 잠재적인 원인이 밝혀지지 않는다면 영구히 투여를 중단
총 빌리루빈은 정상치 상한(ULN) 보다 2배 이하로 증가하고 ALT 또는 AST가 3등급 이상 증가(정상치 상한보다 5배 초과)	기저상태 또는 1등급 이하(정상치 상한의 3배 이하)로 회복될 때까지 일시적으로 투여를 중단하고, 감량된 용량으로 투여를 재개(표1 참조)
담즙울체 또는 용혈없이 총 빌리루빈이 정상치 상한 보다 2배를 초과하여 상승하고 ALT또는 AST가 2등급 이상 증가(정상치 상한보다 3배 초과)	이 약 투여를 영구히 중단
3등급 신장애	혈중 크레아틴이 정상치 상한의 1.5배 이하로 회복될 때까지 일시적으로 투여를 중단하고, 감량된 용량으로 투여를 재개
4등급 신장애	이 약 투여를 영구히 중단
2등급 또는 3등급 서맥*(증상성, 중증이고 의학적으로 유의한, 의학적 중재가 요구되는)	1등급(무증상) 서맥 이하 또는 심박동수 60bpm 이상으로 회복될 때까지 일시적으로 중단. 항고혈압제뿐만 아니라 서맥을 초래한다고 알려진 병용약제 투여 여부를 평가함. 원인이 되는 병용약제가 확인되고 중지할 수 있거나 용량을 조절할 수 있다면, 1등급(무증상) 서맥 이하 또는 심박동수 60bpm 이상으로 회복됐을 시 이전 용량을 재개하여 투여함. 원인이 되는 병용약제를 찾을 수 없거나, 중지할 수 없다면, 또는 용량 조절이 안된다면 1등급(무증상) 서맥 또는 심박동수 60bpm 이상으로 회복됐을 시 감량된 용량으로 투여를 재개한다(표 1 참조).
4등급 서맥*(생명을 위협하는 결과, 긴급한 중재가 요구되는)	원인이 되는 병용약제를 찾을 수 없다면 영구히 이 약 투여를 중지한다. 원인이 되는 병용약제가 확인되고 중지할 수 있거나 용량을 조절할 수 있다면, 1등급(무증상) 서맥 이하 또는 심박동수 60bpm 이상으로 회복됐을

			시 감량된 용량으로 투여를 재개하고 (표 1 참조), 임상적 필요에 따라 자주 모니터링 한다. 재발시 영구히 투여를 중지 기저상태 또는 정상치 상한 보다 2.5 배 이하로 회복될 때까지 일시적으로 투여를 중단하고, 이전 용량으로 투여 정상치 상한보다 5배를 초과하는 CPK 상승 정상치 상한보다 10배를 초과하여 CPK가 상승하거나 정상치 상한보다 5배를 초과하는 CPK 상승이 두 번째 일어난 경우 기저상태 또는 정상치 상한 보다 2.5 배 이하로 회복될 때까지 일시적으로 투여를 중단하고, 표1에 따라 감량된 용량으로 투여를 재개 회복될 때까지 일시적으로 투여를 중단하고, 감량된 용량(표 1 참조)으로 투여를 재개하거나 영구히 투여를 중지한다.
		* 심박동수가 분당 60회(60 bpm)보다 적은 경우	
변경 허가 사항	변경허가일자	2024.9.	
	효능·효과	불임 참조	
	용법·용량	불임 참조	
	사용상의 주의사항	불임 참조	
	허가조건	불임 참조	
국외 허가현황		-	
허가부서		의약품허가총괄과	허가담당자 신나예 주무관, 이근아 사무관, 김영주 과장
심사부서		종양항생약품과 의약품안전평가과	심사담당자 (안유) 구민지 주무관, 안미령 과장 (RMP) 정희금 심사원, 박선임 사무관, 최희정 과장
GMP* 평가부서		-	GMP 담당자 -

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

○ 효능·효과

1. 역형성 림프종 인산화효소(ALK) 양성 비소세포폐암 환자에서 완전 종양 절제술 후 보조요법
2. 역형성 림프종 인산화효소(ALK) 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료

○ 용법·용량

1. ALK 검사

이 약을 투여하고자 하는 경우, 치료 시작 전에ALK 양성 상태를 평가해야 한다. 정확하고 검증된 ALK 검사가 ALK 양성 비소세포폐암 환자의 선별을 위해 사용되어야 한다.

ALK 양성 비소세포폐암의 평가는 활용되는 특정 기술에 대해 숙련도가 입증된 실험실에서 검사가 이루어져야 한다.

2. 권장용량

이 약은 음식과 함께 복용하고 통째로 삼켜야 하며 캡슐을 개봉하거나 녹여 먹어서는 안 된다.

이 약의 권장용량은 600밀리그램(4캡슐)으로 1일 2회 경구투여한다(1일 용량 1200밀리그램).

중증 간장애 환자에서는 450밀리그램을 1일 2회 경구투여한다(1일 용량 900밀리그램).

3. 투여 기간

● 비소세포폐암 절제술 후 보조요법

이 약은 질병이 재발하거나 관리 불가능한 독성이 나타날 때까지 또는 2년 동안 투여하는 것이 권장된다.

● 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료

이 약은 질병 진행이 있거나 관리 불가능한 독성이 나타날 때까지 투여하는 것이 권장된다.

4. 투여 지연 또는 누락

계획된 투여 용량을 놓친 경우, 환자는 다음 복용 시간까지 6시간 넘게 남았다면 바로 복용한다. 이 약 투여 후 구토를 한다면 환자는 예정된 다음 투여 시간에 해당 용량을 복용한다.

5. 용량조절

이상반응 관리를 위해 이 약 투여 중 일시적 투여 중단, 용량 감소 또는 투여 중지가 필요하다. 이 약의 용량은 내약성에 근거하여 1일 2회 150밀리그램씩 감량할 수 있다. 이 약의 투여는 환자가 1일 2회 300밀리그램에 내약성이 없다면 영구히 투여를 중지한다. 표1은 일반적인 이 약 용량 조절에 대한 표이다.

표1. 용량 조절 일정

용량 조절 일정	용량
용량	1일 2회 600밀리그램
1차 용량 감량	1일 2회 450밀리그램
2차 용량 감량	1일 2회 300밀리그램

표2. 약물 이상 반응에 대한 권장 용량 조절 및 관리 지침

등급	이 약 용량
간질성폐질환/폐렴(모든 등급)	즉시 이 약 투여를 중단하고 간질성폐질환/폐렴의 다른 잠재적인 원인이 밝혀지지 않는다면 영구히 투여를 중단
총 빌리루빈은 정상치 상한(ULN) 보다 2 배 이하로 증가하고 ALT 또는 AST 가 정상치 상한보다 5 배 초과하여 상승	기저상태 또는 정상치 상한의 3 배 이하로 회복될 때까지 일시적으로 투여를 중단하고, 감량된 용량으로 투여를 재개(표 1 참조)
담즙울체 또는 용혈없이 총 빌리루빈이 정상치 상한 보다 2 배를 초과하여 상승하고 ALT 또는 AST 가 정상치 상한보다 3 배 초과하여 상승	이 약 투여를 영구히 중단
총 빌리루빈이 정상치 상한보다 3배 초과하여 상승	기저상태 또는 정상치 상한의 1.5 배 이하로 회복될 때까지 일시적으로 투여를 중단하고, 감량된 용량으로 투여를 재개(표 1 참조)
3 등급 신장애	혈중 크레아틴이 정상치 상한의 1.5 배 이하로 회복될 때까지 일시적으로 투여를 중단하고, 감량된 용량으로 투여를 재개
4 등급 신장애	이 약 투여를 영구히 중단
2 등급 또는 3 등급 서맥* (증상성, 중증이고 의학적으로 유의한, 의학적 중재가 요구되는)	1등급(무증상) 서맥 이하 또는 심박동수 60bpm 이상으로 회복될 때까지 일시적으로 중단. 항고혈압제뿐만 아니라 서맥을 초래한다고 알려진 병용약제 투여 여부를 평가함. 원인이 되는 병용약제가 확인되고 중지할 수 있거나 용량을 조절할 수 있다면, 1등급(무증상) 서맥 이하 또는 심박동수 60bpm 이상으로 회복됐을 시 이전 용량을 재개하여 투여함. 원인이 되는 병용약제를 찾을 수 없거나, 중지할 수 없다면, 또는 용량 조절이 안된다면 1 등급(무증상) 서맥 또는 심박동수 60bpm 이상으로 회복됐을 시 감량된 용량으로 투여를 재개한다(표 1 참조).
4 등급 서맥*(생명을 위협하는 결과, 긴급한 중재가 요구되는)	원인이 되는 병용약제를 찾을 수 없다면 영구히 이 약 투여를 중지한다. 원인이 되는 병용약제가 확인되고 중지할 수 있거나 용량을 조절할 수 있다면, 1등급(무증상) 서맥 이하 또는 심박동수 60bpm 이상으로 회복됐을 시 감량된 용량으로 투여를 재개하고(표1 참조), 임상적 필요에 따라

	자주 모니터링 한다. 재발시 영구히 투여를 중지
정상치 상한보다 5 배를 초과하는 CPK 상승	기저상태 또는 정상치 상한 보다 2.5 배 이하로 회복될 때까지 일시적으로 투여를 중단하고, 이전 용량으로 투여
정상치 상한보다 10 배를 초과하여 CPK 가 상승하거나 정상치 상한보다 5 배를 초과하는 CPK 상승이 두 번째 일어난 경우	기저상태 또는 정상치 상한 보다 2.5 배 이하로 회복될 때까지 일시적으로 투여를 중단하고, 표 1 에 따라 감량된 용량으로 투여를 재개
헤모글로빈 수치 10 g/dL 미만(Grade ≥ 2)의 용혈성 빈혈	회복될 때까지 일시적으로 투여를 중단하고, 감량된 용량(표 1 참조)으로 투여를 재개하거나 영구히 투여를 중지한다.

* 심박동수가 분당 60회(60 bpm)보다 적은 경우

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 간질성폐질환(ILD)/폐렴

이 약의 임상시험에서 간질성폐질환/폐렴이 보고되었다.

이 약을 투여받는 환자는 폐렴을 나타내는 폐 증상에 대해 모니터링 해야 한다. 간질성폐질환/폐렴으로 진단 받은 환자는 즉시 이 약 투여를 중단하고 간질성폐질환/폐렴의 다른 잠재적인 원인이 발견되지 않는다면 영구히 투여를 중지한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 알려진 과민반응이 있는 환자.

2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption)등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 이상반응

1) 안전성 프로파일 요약

이 약의 안전성은 ALK 양성 비소세포폐암에 대한 완전 절제 수술 후 보조요법(n=128) 및 국소 진행성 또는 전이성 환자의 치료(n=405)로서 총 533명에서 수집된 자료를 기반으로 한다. 이 환자들은 이 약의 권장용량인 600mg을 1일 2회 투여받았다.

수술 후 보조요법에 대한 3상 임상시험(BO40336)에서 128명의 환자에게 이 약을 투여하였으며, 투여기간의 중앙값은 23.9개월이었다. 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 치료에 대한 3상 임상시험(BO28984)에서 152명의 환자에게 이 약을 투여하였으며, 투여기간의 중앙값은 28.1개월이었다. 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 치료에 대한 2상 임상시험(NP28761, NP28673)에서 253명의 환자에게 이 약을 투여하였으며, 투여기간의 중앙값은 11.2개월이었다.

임상시험 전반에 걸쳐 가장 흔한(20% 이상) 약물 이상반응은 변비, 근육통, 부종, 빈혈, 발진, 빌리루빈 증가, ALT 증가 및 AST 증가였다.

2) 이상반응

이 약을 투여받은 환자에서 발생한 이상반응을 MedDRA 기관계 대분류에 따라 나열하였다. 각

이상반응의 빈도는 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100$, $< 1/10$), 흔하지 않게($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), 드물게($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), 매우 드물게($< 1/10,000$)로 구분하였다.

표 3. ALK 양성 비소세포폐암에 대한 완전 절제 수술 후 보조요법 임상시험(BO40336)에서 이 약을 투여 받은 환자에서 발생한 이상반응($\geq 10\%$)

이상반응	알렉티닙 N=128		화학요법 N=120	
	모든 등급 (%)	3-4등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4등급 (%)
간담도 장애				
간독성 ^a	61	4.7*	13	0
각종 위장관 장애				
변비	42	0.8*	25	0.8*
복통 ^b	13	0	10	1.7*
설사 ^c	13	0.8*	9	1.7*
근골격 및 결합 조직 장애				
근육통 ^d	34	0.8*	1.7	0
감염 및 기생충 감염				
COVID-19	29	0	0.8	0
전신 장애 및 투여 부위 병태				
피로 ^e	25	0.8*	28	4.2*
부종 ^f	16	0	1.7	0
피부 및 피하 조직 장애				
발진 ^g	23	1.6*	10	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
기침 ^h	20	0.8*	3.3	0
호흡곤란 ⁱ	13	0.8*	2.5	0
신장 및 요로 장애				
신장애 ^j	16	0.8*	9	0
각종 신경계 장애				
미각 이상 ^k	13	0	3.3	0
두통	11	0	7	0
임상 검사				
체중 증가	13	0.8*	0.8	0
각종 심장 장애				
서맥 ^l	12	0	0	0

NCI CTCAE = 이상반응을 위한 국립암센터 공통용어기준(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) v5.0 기준

* 모두 3등급 사례에 해당함

a ALT 증가, AST 증가, 담즙산 증가, 결합 빌리루빈 증가, 혈액 빌리루빈 증가, 비결합 혈액 빌리루빈 증가, GGT 증가, 간독성, 고빌리루빈혈증, 간 기능 검사 증가, 눈 황달 및 트랜스아미나제 증가 포함

b 복부 불편감, 복통, 하복부 통증, 상복부 통증, 복부 압통, 상복부 불편감 및 위장관 통증 포함

- c 대장염 및 설사 포함
- d 근육 피로, 근육 약화, 근골격계 흉통, 근골격계 경직 및 근육통 포함
- e 무력증 및 피로 포함
- f 부종, 얼굴 부종, 국소 부종, 말초 부종, 얼굴 종창 및 말초 종창 포함
- g 여드름양 피부염, 수포성 피부염, 약물 발진, 습진, 발진, 홍반성 발진, 반상 구진 발진, 구진 발진, 지루성 피부염, 두드러기 및 건성피부 포함
- h 기침 및 습성 기침 포함
- I 호흡곤란 및 운동성 호흡곤란 포함
- j 질소혈증, 혈액 크레아티닌 증가, 신장 크레아티닌 청소율 감소, 사구체 여과율 감소, 고크레아티닌혈증, 신장 장애 및 신부전 포함
- k 미각 이상 및 미각 장애 포함
- l 심박수 감소 및 동성 서맥 포함

표 4. 이전에 크리조티닙 치료를 받은 ALK-양성 진행성 비소세포폐암 - 주요 2상 임상시험(NP28761, NP28673)에서 이 약을 투여 받은 환자에서 발생한 약물 이상반응

이상반응	알렉티닙 N=253		
	모든 등급(%)	3-4등급*(%)	빈도 (모든 등급)
위장관계 이상			
변비	36	0	매우 흔하게
구역	22	0.4	매우 흔하게
설사	18	1.2	매우 흔하게
구토	13	0.4	매우 흔하게
전신 및 투여부위 이상			
피로	41	1.2	매우 흔하게
부종 ¹	34	0.8	매우 흔하게
두통	17	0.8	매우 흔하게
체중증가	11	0.4	매우 흔하게
근골격계, 결합조직 이상			
근육통 ²	31	1.2	매우 흔하게
등통증	12	0	매우 흔하게
혈중 크레아틴 인산화효소 증가	13	3.6	매우 흔하게
피부, 피하 조직 이상			
발진 ³	20	0.4	매우 흔하게
광민감성 반응	12	0	매우 흔하게
간담도 이상			
AST 증가	16	2.8	매우 흔하게
ALT 증가	14	3.2	매우 흔하게
빌리루빈 증가 ⁴	17	3.2	매우 흔하게
약물-유도 간 손상 ⁵	0.8	0.8	흔하지 않게
혈액 및 림프계 이상			
빈혈 ⁹	16	2.0	매우 흔하게
눈의 이상			
시력 장애 ⁶	12	0	매우 흔하게

심장 이상			
서맥 ⁷	7.9	0	흔하게
신장 및 비뇨기 이상			
혈중 크레아틴 증가	6.7	0.4	흔하게
호흡기, 흉곽 및 종격동 이상			
기침	19	0	매우 흔하게
호흡곤란	16	3.6 ⁸	매우 흔하게
간질성폐질환/폐렴	0.4	0.4	흔하지 않게

* 5등급 반응은 없었음

1 말초 부종, 부종, 전신 부종, 안검 부종, 눈주위 부종 포함

2 근육통과 근골격통 포함

3 발진, 반구진발진, 여드름 모양의 피부염, 홍반, 전신 발진, 구진성 발진, 소양성 발진, 황반 발진 포함

4 혈중 빌리루빈 증가, 고빌리루빈혈증, 결합빌리루빈 증가 포함

5 MedDRA 용어, 약물-유도 간 손상으로 보고된 1명의 환자와 간 생검에 의해

약물-유도 간 손상으로 기록된 4등급 AST/ALT 증가가 보고된 1명의 환자 포함

6 흐린시력, 시각장애, 유리체 부유물, 시력 저하, 눈피로 포함

7 서맥과 동서맥포함

8 Grade 5 포함

9 빈혈과 헤모글로빈 감소 포함

표 5. 이전에 치료를 받은 적이 없는 ALK-양성 진행성 비소세포폐암 - 3상 임상시험(BO28984)에서 이 약을 투여 받은 환자에서 발생한 약물 이상반응(NCI CTCAE의 모든 등급에서 10% 이상 또는 3-4등급에서 2% 이상)

이상반응	알렉티닙 N=152		크리조티닙 N=151	
	모든등급(%)	3-4등급(%)	모든등급(%)	3-4등급(%)
위장관계				
변비	34	0	33	0
구역	14	0.7	48	3.3
설사	12	0	45	2.0
구토	7	0	38	3.3
전신				
피로 ^a	26	1.3	23	0.7
부종 ^b	22	0.7	34	0.7
근골격계				
근육통 ^c	23	0	4.0	0
피부				
발진 ^d	15	0.7	13	0
신경계				
미각이상 ^e	3.3	0.7	19	0
눈				
시력 장애 ^f	4.6	0	23	0
심장				
서맥 ^g	11	0	15	0
신장				

신장 ^h	12	3.9*	0	0
-----------------	----	------	---	---

NCI CTCAE = 이상반응을 위한 국립암센터 공통용어기준(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)

a 피로와 무력증 포함

b 말초 부종, 부종, 안검 부종, 국소 부종, 안면 부종 포함

c 근육통과 근골격통 포함

d 발진, 반구진발진, 여드름양 피부염, 홍반, 전신 발진, 황반성 발진, 구진성 발진, 박탈성 발진, 소양성 발진 포함

e 미각이상, 미각저하증 포함

f 흐린 시력, 시각 장애, 유리체 부유물, 시력 저하, 겹보임 포함

g 보고된 서맥, 동서맥이 포함되었으나, 이것은 연속 심전도 측정에 근거하지 않았다.

h 혈중 크레아틴 증가, 크레아틴 신청소율 감소, 사구체여과율 감소, 급성 신장 손상 포함

* 5등급 사례 2건 포함

3) 특정 약물이상반응에 대한 추가 정보

① 간질성폐질환(ILD)/폐렴

임상시험에서 이 약을 투여받은 1.3%의 환자에서 간질성폐질환/폐렴이 보고되었다. 환자의 0.4%가 3등급 사례였으며, 0.9%의 환자에서 투여 중단으로 이어졌다. 어떤 임상시험에서도 간질성폐질환/폐렴으로 사망한 사례는 없었다.

② 간 독성

임상시험 전반에 걸쳐 3명(0.6%)의 환자에서 약물-유발 간 손상이 기록되었다(이 중 2명의 환자에서 약물-유발 간 손상이 보고되었으며, 1명의 환자에서 4등급 AST 및 ALT 증가가 보고되었으며 간 생검에 의한 약물-유발 간 손상이 기록되었다). 임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자의 약물 이상반응으로 AST 및 ALT 수치 증가(각각 22.7%, 20.1%)가 보고되었다. 이들 중 대부분은 1등급과 2등급이었으며, 3등급 이상의 AST 및 ALT 수치 증가 사례는 각각 환자의 3.0%, 3.2%로 보고되었다. 이러한 사례는 일반적으로 치료 첫 3개월 동안 발생했으며, 대개 이 약의 투여를 일시 중단하거나(각각 2.3%, 3.6%) 용량 감량(각각 1.7%, 1.5%) 시 해결되었다. AST 및 ALT 상승으로 이 약의 투여를 중단한 환자는 각각 1.1% 및 1.3%이었다.

임상시험 전반에 걸쳐 빌리루빈 상승은 이 약을 투여받은 환자의 25.1%에서 보고되었다. 대부분 1등급과 2등급이며, 3.4%의 환자에서 3등급 이상의 사례가 보고되었다. 이러한 사례는 일반적으로 치료 첫 3개월 동안 발생했으며, 대개 일시적이며 대부분 용량 조절 시 해결되었다. 7.7%의 환자가 빌리루빈 상승으로 용량을 조절하였으며, 1.5%의 환자는 빌리루빈 상승으로 이 약의 투여를 중단하였다. ALT 또는 AST가 정상치 상한보다 3배 이상 증가하고 동시에 총 빌리루빈이 정상치 상한보다 2배 이상 증가하고 알칼리 인산분해효소는 정상인 환자가 이 약 투여 임상시험에서 1명(0.2%) 발생했다.

③ 서맥

임상시험 전반에 걸쳐 이 약을 투여 받은 환자(11.1%)에서 서맥이 보고되었으며, 모두 1등급 또는 2등급 서맥이었다. 이 약을 투여 후 연속적 심전도가 가능하며, 분당 50 박동(bpm) 이하의 심박동수를 보인 환자는 521명 중 102명(19.6%)이었다.

④ 중증 근육통과 CPK 상승

임상시험 전반에 걸쳐 근육통 사례(24.0%)와 관절통(16.1%), 근골격 통증(0.9%)을 포함하는 근육통(34.9%)이 보고되었다. 대부분은 1등급 또는 2등급이었고, 0.9%의 환자가 3등급 사례였다. 환자의 1.7%가 이러한 사례에 의한 용량 조절이 필요했다.

임상시험에서 CPK 실험실 수치를 사용할 수 있는 491명의 환자 중 55.6%에서 CPK 상승이 나타났다. 임상시험 전반에 걸쳐 3등급 이상의 CPK 상승은 5.5%에서 발생했다. 3등급 이상의 CPK 상승까지 걸리는 시간의 중앙값은 15일이었다. 환자의 5.3%가 CPK 상승으로 인해 용량을 조절했다.

⑤ 용혈성 빈혈

이 약을 투여 받은 환자에서 용혈성 빈혈이 발생하였다. ALK 양성 비소세포폐암에 대한 완전 절제 수술 후 보조요법 임상시험(BO40336)에서 이 약을 투여 받은 환자의 3.1%에서 용혈성 빈혈이 관찰되었다. 모두 1등급 또는 2등급(중대하지 않음)이며 치료 중단으로 이어지지 않았다.

⑥ 신독성

임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자의 0.9%에서 급성 신 손상이 보고되었으며, 대부분(0.8%)이 3등급 이상의 사례이고 5등급의 사례가 1명 포함되었다.

임상시험에서 이 약을 투여받은 환자의 12%에서 신장에 사례가 보고되었다. 3등급 이상의 사례는 1.7%였고, 이 중 0.4%는 치명적인 경우였다. 3등급 이상의 신장에 사례까지 걸리는 시간의 중앙값은 3.7개월(0.5-31.8개월)이었다. 환자의 2.4%가 신장에 사례로 인해 용량을 조절했다.

⑦ 위장관계 이상반응

임상시험 전반에 걸쳐 변비(38.6%), 오심(17.4%), 설사(17.4%) 및 구토(12.0%)가 가장 흔한 위장관계 약물 이상반응이었다. 대부분의 경우 경증 또는 중등도 이었으며, 3등급의 설사(0.9%), 변비(0.4%), 오심(0.4%) 및 구토(0.2%)가 보고되었다. 이러한 사례로 이 약의 투여를 중단한 사례는 없었다. 변비, 오심, 설사 및/또는 구토 사례까지 걸리는 시간의 중앙값은 21일 이었다. 치료 첫 달 이후에 이들의 빈도수는 감소하였다.

⑧ 실험실적 이상

표 6. ALK 양성 비소세포폐암에 대한 완전 절제 수술 후 보조요법 임상시험(BO40336)에서 이 약을 투여받은 환자에서 20% 이상 발생한 실험실적 이상

평가변수	알렉티닙 N=128		화학요법 N=120	
	모든 등급(%)	3-4등급(%)	모든 등급(%)	3-4등급(%)
혈청화학적 반응				
CPK 증가	77	8	8	1.7*
AST 증가	75	0.8*	25	0
빌리루빈 증가	68	2.3*	4.2	0
알칼리 인산 분해 효소 증가	64	0	14	0
ALT 증가	57	2.3*	28	0
크레아티닌 증가	41	0	23	0
요산 증가	30	0	19	0
혈액학적 반응				
헤모글로빈 감소	69	0	67	0.8*

NCI CTCAE v5.0에 따름

*모두 3등급 사례에 해당함

표 7. 이전에 크리조티닙 치료를 받은 ALK-양성 진행성 비소세포폐암 - 주요 2상 임상시험(NP28761, NP28673)에서 이 약의 투여 후 발생한 주요 실험실적 이상

평가변수	알렉티닙
------	------

	N=250*	
	모든 등급(%)	3-4등급 (%)**
혈청화학적 반응		
혈중 크레아티닌 증가**	31	0
AST 증가	53	3.6
ALT 증가	36	4.8
혈중 크레아틴 인산화효소 증가	46	5.0
빌리루빈(총) 증가	42	3.2
혈액학적 반응		
헤모글로빈 감소	60	2.0

* 크레아틴 인산화 효소의 경우 N=219

**정상치 상한 정의(CTC AE 등급)에 근거하여 크레아티닌이 증가한 환자

표 8. 이전에 치료를 받은 적이 없는 ALK-양성 진행성 비소세포폐암 - 3상 임상시험(BO28984)에서 이 약을 투여 받은 환자에서 10% 이상 발생한 실험실적 이상

평가변수	알렉티닙 N=152		크리조티닙 N=151	
	모든 등급(%)	3-4등급(%)	모든 등급(%)	3-4등급(%)
혈청학적 반응				
고빌리루빈혈증 ^a	54	5	4.7	0
AST증가 ^b	50	6	56	11
알칼리성 인산분해효소 ^c	50	0	44	0
ALT증가 ^c	40	6	62	16
크레아틴 증가 ^{c,d}	38	4.1	23	0.7
크레아틴 인산화효소 증가 ^e	37	2.8	52	1.4
저칼슘혈증 ^a	29	0	61	1.4
고혈당증 ^f	22	2.2	19	2.3
저나트륨혈증 ^g	18	6	20	4.1
저칼륨혈증 ^c	17	2	12	0.7
저알부민혈증 ^h	14	0	57	3.4
고칼륨혈증 ^c	12	1.4	16	1.4
저인산혈증 ⁱ	9	1.4	25	2.7
감마-글루타밀 전이효소 증가 ^j	7	0.7	39	4.4
혈액학적 반응				
빈혈 ^c	62	7	36	0.7
림프구감소증 ^a	14	1.4	34	4.1
호중구감소증 ^c	14	0	36	7

NCI CTCAE v4.03에 근거.

투여 시작 이후의 실험실적 평가가 없는 환자는 제외.

a 147명의 알렉티닙 환자(이들 중 1명에게서 투여 시작 시의 수치 분실), 148명의 크리조티닙 환자

b 147명의 알렉티닙 환자(이들 중 2명에게서 투여 시작 시의 수치 분실), 148명의 크리조티닙 환자

c 147명의 알렉티닙 환자, 148명의 크리조티닙 환자

d 정의된 정상치 상한(ULN)에 근거하여 크레아티닌이 상승한 환자

e 143명의 알렉티닙 환자(이들 중 14명에게서 투여시작 시의 수치 분실), 143명의

- 크리조티닙 환자(이들 중 13명에게서 투여시작 시의 수치 분실)
- f 134명의 알렉티닙 환자(이들 중 18명에게서 투여시작 시의 수치 분실), 131명의 크리조티닙 환자(이들 중 8명에게서 투여시작 시의 수치 분실)
- g 147명의 알렉티닙 환자, 148명의 크리조티닙 환자(이들 중 1명에게서 투여시작 시의 수치 분실)
- h 146명의 알렉티닙 환자(이들 중 1명에게서 투여시작 시의 수치 분실), 148명의 크리조티닙 환자(이들 중 1명에게서 투여시작 시의 수치 분실)
- I 145명의 알렉티닙 환자(이들 중 2명에게서 투여시작 시의 수치 분실), 148명의 크리조티닙 환자(이들 중 4명에게서 투여시작 시의 수치 분실)
- j 143명의 알렉티닙 환자(이들 중 4명에게서 투여시작 시의 수치 분실), 148명의 크리조티닙 환자(이들 중 5명에게서 투여시작 시의 수치 분실)

4) 시판 후 조사

이 약의 시판 후 기간 동안 알칼리 인산 분해 효소 증가와 용혈성 빈혈(직접 항 글로불린 검사(DAT) 결과에서는 음성인 용혈성 빈혈 사례 포함)이 약물 이상반응으로 보고되었다.

※ 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 환자등록 프로그램에 의하여 5년 동안 345명을 대상으로 시판 후 조사를 실시한 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 80.29%(277/345명, 총 1,012건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

		인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 4.64%(16/345명, 20건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상 하지 못한 약물이상반응 24.06%(83/345명, 122건)
흔하게 (≥1% 이고 <10%)	임상 검사	-	적혈구 용적률 감소, 적혈구 수 감소
	근골격 및 결합 조직 장애	-	관절통, 근육 쇠약
	각종 신경계 장애	-	어지러움
	피부 및 피하 조직 장애	-	소양증
	대사 및 영양 장애	-	식욕 감소
흔하지 않게 (≥0.1% 이고 <1%)	각종 위장관 장애	구내염	소화 불량, 복통, 식도염, 연하 곤란, 복부 불편감, 역류, 치통
	임상 검사	혈액 빌리루빈 증가, 혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가, 혈액 크레아티닌 증가	혈액 젖산 탈수소 효소 증가, 혈액 요소 증가, 단핵구 수 감소, 혈소판 수 감소, 혈액 미오글로빈 증가, 혈액 콜레스테롤 증가
	전신 장애 및 투여 부위 병태	말초 부종, 발열, 사망	발열, 통증, 사망, 홍통, 보행 장애
	근골격 및 결합 조직 장애	근육 쇠약	근병증, 근육 연축, 근육염
	호흡기, 흉곽 및 중격 장애	호흡 곤란, 객혈, 폐염증	객혈, 구인두 통증, 폐색전증, 발성 장애, 비폐색, 코 막힘
	감염 및 기생충 감염	폐렴	고름 물질, 구강 칸디다증, 족 백선
	각종 신경계 장애	-	지각 이상, 졸림, 진전, 말초 감각 신경 병증

피부 및 피하 조직 장애	소양증	두드러기, 건성 피부, 탈모증, 색소 침착 장애, 습진, 접촉 피부염, 피부 과다 색소 침착, 피부 변색
대사 및 영양 장애	저칼륨 혈증	-
혈액 및 림프계 장애	빈혈	-
각종 정신 장애	-	불면
신장 및 요로 장애	급성 신 손상	빈뇨, 단백뇨, 만성 신장병, 배뇨 곤란, 질소 혈증
간담도 장애	황달	간염, 독성 간염, 황달, 간의 장애, 안구 황달
각종 심장 장애	-	심방세동, 동결절 기능 장애, 심장 비대
각종 눈 장애	-	눈 통증
생식계 및 유방 장애	-	성 기능 장애

4. 일반적 주의

1) ALK 검사

이 약을 투여하기 전에 ALK 양성 비소세포폐암의 진단이 필요하다. ALK 양성 비소세포폐암의 평가는 활용되는 특정 기술에 대해 숙련도가 입증된 실험실에서 검사가 이루어져야 한다.

임상시험에서는 ALK 양성 비소세포폐암을 진단하기 위해, Vysis ALK Break-Apart FISH Probe Kit와 Ventana ALK(D5F3) assay kit(면역조직화학검사)를 이용하였다.

2) 간 독성

임상시험에서 빌리루빈이 정상치상한(ULN) 보다 3배 초과, ALT 및 AST가 정상치상한(ULN) 보다 5배 초과한 환자가 발생했다. 대부분의 반응은 투여 후 3개월 내에 발생하였다. 이 약의 임상시험에서 3-4등급 AST/ALT 상승을 겪은 3명의 환자가 약물-유발 간 손상으로 보고되었다. ALT 또는 AST가 정상치 상한보다 3배 이상 증가하고 동시에 총 빌리루빈이 정상치 상한보다 2배 이상 증가하고 알칼리 인산분해효소는 정상인 환자가 이 약 투여 임상시험에서 1명 발생했다.

ALT, AST 및 총 빌리루빈을 포함한 간 기능은 투여 시작 전 및 이 약 투여 후 첫 3개월 동안 2주마다 모니터링되어야 한다. 3개월이 지난 후에도 반응이 일어날 수 있으므로 정기적으로 모니터링하며, 아미노 전이 효소와 빌리루빈이 상승한 환자는 더 자주 모니터링한다. 이상반응의 중증도에 따라 이 약의 투여를 중지 후 감량된 용량으로 투여를 재개하거나, 투여를 영구히 중단한다(‘용법용량’ 항 참조).

3) 중증 근육통과 CPK 상승

임상시험에서 3등급 사례를 포함하는 근육통, 근골격 통증 및 CPK 상승이 발생했다. 임상시험 전반에 걸쳐 3등급 이상의 CPK 상승까지 걸리는 시간의 중앙값은 15일이었다.

환자에게 어떤 설명할 수 없는 근육 통증, 압통 또는 쇠약이라도 보고하도록 알려준다. 이 약 투여 후 첫 1개월 동안 2주마다 CPK 수치를 평가하고, 환자가 보고하는 증상의 임상적 필요에 의해 평가한다. CPK 상승의 중증도에 따라, 이 약의 투여를 중지 후 재개하거나 용량을 감량한다(‘용법용량’ 항 참조).

4) 서맥

이 약의 투여로 증상성 서맥이 발생할 수 있다. 임상적 필요에 따라 심박동수와 혈압을 모니터링한다. 무증상 서맥은 용량 조절이 필요하지 않다. 환자가 증상성 서맥 또는 생명을 위협하는 서맥을 경험할 경우 항고혈압제와 서맥을 야기한다고 알려진 병용요법제를 평가하고 이 약의 투여를

조절한다(‘용법용량’ 항 참조).

5) 용혈성 빈혈

이 약과 관련한 용혈성 빈혈이 보고되었다(‘3.이상반응’ 항 참조). 헤모글로빈 수치가 10g/dL 미만이며 용혈성 빈혈이 의심되는 경우 이 약의 투여를 중단하고 적절한 실험실 검사를 진행하도록 한다. 용혈성 빈혈이 확인될 시 회복 후 감량된 용량으로 투여를 재개하거나 영구히 투여를 중지한다(‘용법용량’ 항 참조).

6) 신장애

임상시험에서 치명적인 사례를 포함하는 신장애가 보고되었다.

4등급 신장애가 발생할 경우 이 약의 투여를 영구히 중단한다. 3등급 신장애의 경우 정상치 상한의 1.5배 이하로 회복될 때까지 투여를 중단하고, 감량된 용량으로 투여를 재개한다(‘용법용량’ 항 참조).

7) 광민감성

햇빛에 대한 광민감성이 이 약 투여로 보고되었다. 이 약을 투여하는 동안, 이 약 투여 중지 후 적어도 7일 동안 장시간 햇빛 노출을 피하고 잠재적인 일광 화상으로부터 보호하기 위해 광범위 UVA/UVB 자외선 차단제와 입술용 크림을 사용할 것을 알려준다.

8) 운전이나 기계조작 능력에 미치는 영향에 대한 연구는 실시되지 않았다.

9) 위장관 천공

이 약을 투여 받은 환자 중 위험성이 높은 환자들(게실염 병력, 위장관전이, 위장관 천공의 위험이 알려진 의약품 병용)에서 위장관 천공 사례들이 보고되었다. 위장관 천공이 발생한 환자들은 이 약의 투여를 중단해야 한다. 환자들에게 위장관 천공의 증후와 증상에 대해 알려야 하며, 증상 발생시 즉시 진료를 받도록 조언해야 한다.

5. 상호작용

1) 이 약은 약동학적 상호작용을 유발하지 않으므로 상호작용으로 인한 용량조절이 요구되지 않는다.

2) 이 약에 대한 다른 약의 효과

① CYP3A 유도제

이 약 600밀리그램을 경구로 단회 투여하고, 강력한 CYP3A 유도제인 리팜피신을 경구로 1일 1회 600밀리그램을 다회 병용 투여하였을 때 이 약과 M4를 합한 노출에 대해 효과는 크지 않았다(리팜피신이 있을 때와 없을 때의 기하학적 평균 비율, 90% 신뢰 구간: C_{max} : 0.96 [0.88-1.05], AUC_{inf} : 0.82 [0.74-0.90]). 그러므로 CYP3A 유도제와 이 약을 병용 투여하였을 때, 용량 조절은 필요하지 않다.

② CYP3A 억제제

이 약 300밀리그램을 경구로 단회 투여하고, 강력한 CYP3A 억제제인 포사코나졸을 경구로 1일 2회 400밀리그램을 다회 병용 투여하였을 때 이 약과 M4를 합한 노출에 대해 효과는 크지 않았다(포사코나졸이 있을 때와 없을 때의 기하학적 평균 비율, 90% 신뢰구간: C_{max} : 0.93[0.81-1.08], AUC_{inf} : 1.36 [1.24-1.49]). 그러므로 CYP3A 억제제와 이 약을 병용 투여하였을 때, 용량 조절은 필요하지 않다.

③ 위내 pH를 증가시키는 약물

생체 외 시험에서 이 약의 물에 대한 용해도는 pH 의존적이었지만, 프로톤 펌프 억제제인 에스오메프라졸을 1일 1회 40밀리그램을 투여한 약물-약물 상호작용 임상시험에서 이 약과 M4를 합한 노출에 대해 임상적으로 관련 있는 효과는 없음을 입증하였다. 그러므로, 이 약과 프로톤 펌프 억제제 또는 위내 pH를 증가시킬 수 있는 약물(예, H₂ 수용체 길항제 또는 제산제)과 병용 투여하였을 때 용량 조절은 필요하지 않다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 남성 및 여성에서의 피임

가임기 여성 환자는 이 약의 투여 기간 및 마지막 투여 후 최소 5주 동안 매우 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

이 약을 투여 받는 남성 환자의 배우자가 가임기 여성이라면 이 약의 투여 기간 및 마지막 투여 후 최소 3개월 동안 매우 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

2) 임부

가임기 여성은 이 약을 복용하는 동안 임신을 피할 수 있게 알려주어야 한다. 임부에게 수행된 이 약의 임상시험은 없었다. 작용기전에 따르면, 이 약은 임부에게 투여하였을 때 태아에게 위해를 가할 수 있다. 이 약의 투여 기간 및 마지막 투여 후 5주 이내에 임신한 여성 환자는 태아에 대한 잠재적 위해성에 대해 의사와 상담해야 한다. 동물시험에서, 인체 투여 용량의 약 2.7배 용량 투여 시 이 약은 배태자독성 및 모체 태자 흡수를 유발하였다. 이 약은 임부 및 피임을 하지 않고 임신할 가능성이 있는 여성에게 투여하지 않는다.

이 약의 진통 및 분만 시의 안전한 사용에 대해서는 확립되어 있지 않다.

3) 수유부

이 약이 사람 모유로 배설되는지 여부는 밝혀지지 않았다. 이 약이 모유 생산에 미치는 영향이나 모유로 이행하는지를 평가한 연구는 수행되지 않았다. 많은 약물이 사람 모유로 배설되고 모유 수유하는 신생아 및 영아에게 중대한 약물이상반응을 일으킬 가능성이 있으므로, 수유모에 대한 이 약의 필요성을 고려하여 모유 수유 중단 또는 이 약 복용 중단 여부를 결정하여야 한다.

7. 소아에 대한 투여

소아 환자에서 이 약의 안전성·유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

65세 이상 고령자에서 이 약의 안전성 차이를 판단할 수 있는 충분한 환자들이 이 약의 임상시험에 포함되지 않았다.

9. 간장애 환자에 대한 투여

임상시험 자료에 따르면 이 약은 주로 간을 통해 배설된다. 경증 또는 중등도 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간장애 환자에서는 450밀리그램을 1일 2회 경구투여한다(1일 용량 900밀리그램).

10. 신장애 환자에 대한 투여

이 약은 신장애 환자를 대상으로 연구되지 않았으나, 가용한 자료에 따르면 이 약의 신장 배설은 무시할 만한 수준이다. 따라서 경증 내지 중등도의 신 장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 신장애 환자 또는 말기 신장질환자에서 이 약에 대한 연구는 수행되지 않았다.

11. 과량투여 시의 처치

임상시험에서 과량투여의 경험은 없다. 과량투여한 환자는 면밀히 모니터링되어야 하며 지지요법을 시작한다. 이 약의 과량투여에 대한 특정 해독제는 없다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

- 2) 빛과 습기로부터 제품을 보호하기 위해 용기를 단단히 닫아 놓는다.
- 3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.
- 4) 제품 포장에 표시된 사용기한이 지난 약을 복용하여서는 안 된다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 임상시험 정보

(1) 역형성 림프종 인산화효소(ALK) 양성 비소세포폐암 환자에서 절제술 후 보조요법

이 약의 ALK 양성 비소세포폐암 환자에서 완전 절제술 후 보조요법으로의 유효성은 다기관, 공개 3상 임상시험(BO40336; ALINA)에서 평가되었다.

동 시험은 UICC/AJCC 7개정판에 따른 병기 IB(종양 크기 4cm 이상)-IIIA 비소세포폐암 환자로서 현지에서 수행된 FDA 승인 또는 CE 인증된 ALK 검사 및 중앙 검사실에서 수행된 Ventana ALK(D5F3) 면역조직화학(IHC) 분석을 통해 ALK 양성이 확인된 환자를 대상으로 수행되었다. 모든 환자는 근치적 목적의 완전 절제술을 받았으며(절제연 음성), 이전에 전신 항암요법 치료 또는 보조(adjuvant) 방사선요법을 받은 환자는 제외되었다(전-보조요법(neo-adjuvant setting)에서의 방사선요법은 허용되었으나 임상시험의약품의 투여 시작 4주 전에 완료).

환자는 종양 절제술 후 이 약 또는 백금 기반 화학요법군으로 무작위배정(1:1) 되었다. 무작위배정은 인종(아시아인과 비아시아인) 및 병기(II, IIIA)로 층화되었다. 이 약은 총 2년 또는 질병의 재발 또는 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 권장 용량 600밀리그램이 1일 2회 투여되었다. 백금 기반 화학요법은 아래의 치료요법 중 하나를 21일을 1주기로 하는 4주기 동안 정맥 투여되었다.

- 1일차에 시스플라틴 75 mg/m² 및 1일차와 8일차에 비노렐빈 25 mg/m²
- 1일차에 시스플라틴 75 mg/m² 및 1일차와 8일차에 젬시타빈 1250 mg/m²
- 1일차에 시스플라틴 75 mg/m² 및 1일차에 페메트렉시드 500 mg/m²

시스플라틴 기반 요법에 불내성을 보이는 경우 시스플라틴이 카보플라틴으로 대체되어 AUC 5mg/mL/min 또는 6mg/mL/min으로 투여되었다.

일차 유효성 평가변수는 연구자가 평가한 무질병 생존(DFS)이었다. DFS는 무작위 배정일로부터 문서화된 첫번째 질병 재발, 새로운 원발성 비소세포폐암 또는 모든 사유로 인한 사망 중 빨리 도래한 시점까지의 기간으로 정의되었다. 이차 및 탐색적 유효성 평가변수는 전체 생존(OS) 및 중추신경계 재발 또는 사망(CNS-DFS)이었다.

총 257명의 환자들이 시험에 참여하였으며 130명의 환자가 이 약 투여군, 127명의 환자가 백금 기반 화학요법군에 무작위배정 되었다. 전체적으로 연령 중앙값이 56세(범위: 26세-87세), 65세 이상이 24%, 여성이 52%, 아시아인이 56%, 흡연력이 없는 비흡연자가 60%였으며, ECOG PS 0인 환자가 53%, IB 병기 환자가 10%, II기 35%, III기 환자가 55%이었다.

ALINA 임상시험은 병기 II-III A 및 IB-III A (ITT) 환자군에서 이 약을 투여 시 화학요법 대비 DFS의 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 개선을 입증하였다. 보고된 전체 사망 환자는 2.3%로 DFS 분석 시 전체 생존(OS) 데이터는 성숙되지 않았다. 생존 추적의 평균 기간은 이 약 투여군에서 27.8개월, 화학요법군에서 28.4개월이었다. DFS 유효성 결과는 표 9, 그림 1, 2에 요약되었다.

표 9. ALINA 임상시험의 연구자 평가 DFS 결과

유효성 평가변수	병기 II-III A 환자군		ITT 집단	
	알렉티닙 N=116	화학요법 N=115	알렉티닙 N=130	화학요법 N=127

DFS 사건 수 (%)	14 (12.1)	45 (39.1)	15 (11.5)	50 (39.4)
DFS 중앙값, 개월 (95% CI)	NE (NE, NE)	44.4 (27.8, NE)	NE (NE, NE)	41.3 (28.5, NE)
층화 HR (95% CI)*	0.24 (0.13, 0.45)		0.24 (0.13, 0.43)	
p-값 (log-rank)*	<0.0001		<0.0001	
2년 무사건 생존율, % (95% CI)	93.8 (89.4, 98.3)	63.0 (53.3, 72.7)	93.6 (89.4, 97.9)	63.7 (54.6, 72.9)
3년 무사건 생존율, % (95% CI)	88.3 (80.8, 95.8)	53.3 (42.3, 64.2)	88.7 (81.8, 95.6)	54.0 (43.7, 64.2)

DFS=Disease-Free Survival, ITT=Intent-to-Treat, CI=Confidence Interval, NE=Not Estimable, HR=Hazard Ratio

* 병기 II-IIIa에서 인종에 따라 층화, 병기 IB-IIIa에서 인종 및 병기에 따라 층화

그림 1. 병기II-IIIa군에서 무질병 생존(DFS)에 대한 Kaplan-Meier 곡선

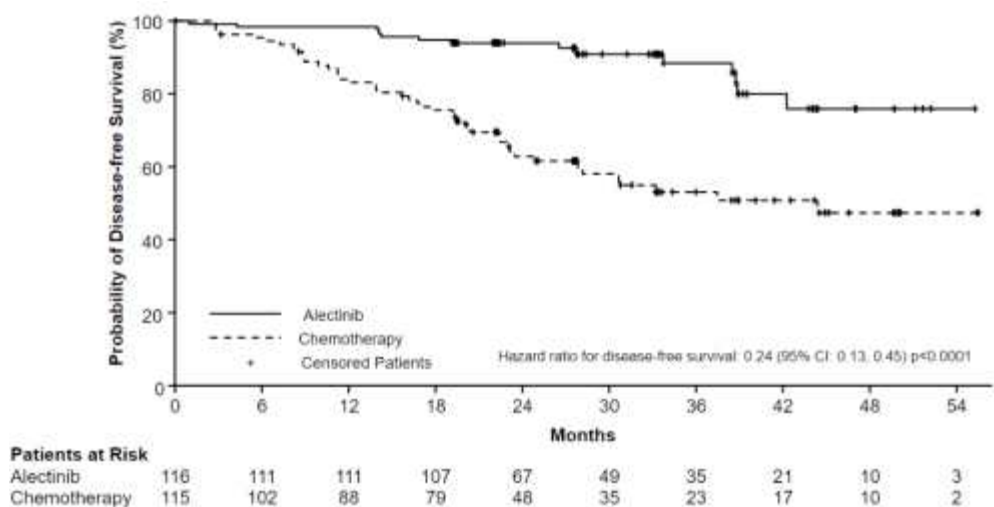
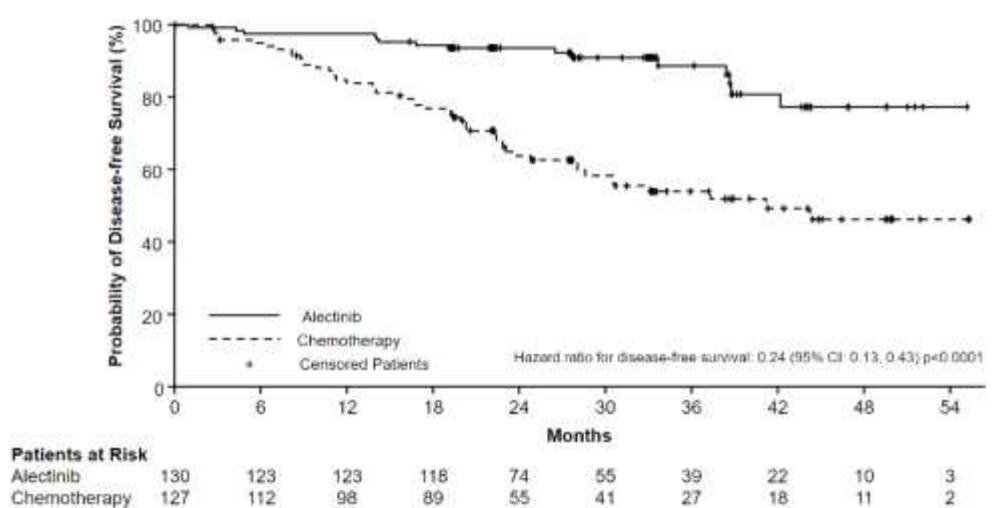


그림 2. ITT 집단에서 무질병 생존(DFS)에 대한 Kaplan-Meier 곡선



화학요법을 투여받은 환자 대비 이 약을 투여받은 환자에 대한 CNS-DFS를 탐색적 분석한 결과 ITT 집단의 HR은 0.22 (95% CI: 0.08, 0.58)로 나타났다. 재발 부위에 대한 탐색적 분석 결과 질병 재발 당시 뇌 관련 환자의 비율은 ITT 집단에서 이 약 투여군에서 4명(3.1%), 화학요법 투여군에서 14명(11.0%)이었다.

1.3 허가조건 (변경 항목만 작성)

- '역형성 림프종 인산화효소(ALK) 양성 비소세포폐암 환자에서 완전 종양 절제술 후 보조요법'에 대해 제출된 치료적 확증 임상시험(ALINA)의 최종 생존기간(OS) 분석을 포함한 최종 임상시험 보고서가 제출되어야 함
- (위해성 관리계획) 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제7조의2 제1항 제2호 <붙임 2 참조>

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과

- 해당사항 없음

1.5 사전검토

- 해당사항 없음

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2024.4.22.	
보완요청일자	2024.6.17.	2024.6.17.
보완접수일자	2024.8.18.	2024.8.18.
최종처리일자	2024.9.	

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분
[별표1] II. 자료제출의약품 2. 새로운 효능군 의약품

제출자료 구분		자료번호																						
		1	2		3				4							5			6		7	8	비고	
			가	나	가		나		가	나	다	라	마	바			가	나	다	가				나
					1)	2)	1)	2)						(1)	(2)	(3)								
제출범위	○	해당없음	해당없음	X	X	○	X	X	X	X	X	X	△	△	△	○	△	△	○	X	○	○		
제출여부	○	해당없음	해당없음	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○		

면제여부 : 동 규정 제28조제1항에 따라 약리작용에 관한 자료는 임상시험자료로 같음

○ 제출자료 목록

- 기원 또는 발견 및 개발 경위에 관한 자료
- 임상시험성적에 관한 자료
- 외국의 사용현황 등에 관한 자료
- 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품 등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 동 건은 ALK 돌연변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료 목적으로 국내 기허가된 의약품인 ‘알레센자캡슐 150밀리그램(알렉티닙염산염)’의 새로운 효능·효과 추가를 위한 변경허가 신청 건임
- 동 품목은 최초 허가 시 ‘ALK 변이 대상, 2차 요법’으로 승인되었으며(‘16.10.26.),
- 이후 변경허가를 통해 ‘ALK 변이 대상, 1차 요법’이 추가되었음(‘18.04.06.)
- 동 건에서 제출된 핵심 임상시험(ALINA)은 새롭게 진단된 조기 ALK-양성 NSCLC 환자에서 수술적 절제 이후 보조요법으로 투여된 동 약물의 안전성 및 유효성을 확인하고자 수행된 시험임

시험번호	시험제목	시험목적
ALINA (BO40336)	완전히 절제된 STAGE Ib (종양 ≥ 4 CM) 내지 STAGE IIIa 역형성 림프종 키나아제-양성 비소세포폐암 환자에서 보조 알렉티닙 VS 보조 백금-기반 화학요법의 유효성과 안전성을 평가하는 제 3상, 공개, 무작위배정 임상시험	효능·효과 추가, 3상

- 전 세계 최신 치료 지침에 따르면 초기 ALK 양성 NSCLC 환자의 경우 1차로 선택되는 치료방법은 수술로서, 특히 종양이 4cm 이상인 환자의 경우 완전한 외과적 절제술 이후 보조 항암 화학요법을 권장하고 있음(NCCN 2023, ESMO 2021). 그러나 이와 같은 보조 항암 화학요법은 치료의 결과에서 질병의 개선이 낮은 것으로 관찰되며(메타분석 결과 Ib~IIIa 병기에서 5년 전체 생존율로 측정된 HR=0.86, 절대적 이득은 약 4~5%, NSCLC Meta-analysis Collaborative Group 2010), 오심 및 구토와 함께 동반하는 골수 억제 및 탈모로 인해 환자의 삶의 질에 부정적인 것으로 보고됨
 - 최근 암 면역 치료 요법이 승인을 받으며 초기 NSCLC 환자의 치료 환경이 변화하였으나, ALK-양성인 환자에서 면역 치료의 역할은 확인된 바 없음. 또한 그동안의 정보에 따르면 ALK-양성 NSCLC는 ALK 표적 치료제에 매우 민감하며 면역 기반 치료법에는 반응하지 않는 것으로 알려져 있음(Sankar et al. 2021). 또한 초기 암 단계에서는 임상적으로 포괄적인 생체표지자 검사가 일상적으로 수행되지 않기 때문에 질병의 완전한 특성화가 어려우며, ALK 양성 환자의 경우 본질적으로 재발의 위험이 더욱 높음(Schimid et al. 2022). 초기 절제된 NSCLC 환자를 대상으로 수행한 후향적 연구에 따르면 다른 돌연변이 양성 또는 전체 환자군 대비 DFS이 더 나쁜 것으로 관찰됨(Shin et al. 2018)
 - 따라서 동 시험은 ALK 표적 치료제를 수술 후 보조요법으로 도입함을 통해 초기 ALK-양성 NSCLC 환자의 치료적 환경을 개선하고자 수행되었음
 - 제출된 임상시험(ALINA) 결과를 검토한 결과, 동 품목은 ‘ALK-양성 NSCLC 환자의 수술 후 보조요법’으로서 대조군인 백금 기반 항암 화학요법 대비 질병의 재발 또는 사망의 위험을 통계적으로 유의하게 감소시킴
- <유효성 관련>
- 1차 유효성 평가변수인 무질병 생존(DFS) 결과에서 약 76%의 질병의 재발 또는 사망 위험 감소(HR=0.24(95% CI 0.13, 0.43, $p < 0.0001$))가 관찰되었으며, 이와 같은 결과는 3개월부터 36개월까지 유지되었고, 전반적인 하위군 분석에서도 시험군에게 유리한 경향이 관찰되었음
 - 질병의 재발 하위 유형 중 국소, 국부, 원격 전이의 모든 항목에서 대조군 대비 시험군에서 재발의 위험이 50% 수준으로 감소한 것으로 관찰되었으며, 탐색적 평가변수로서 CNS의 DFS를 평가한 결과, 두 군 모두에서 발생한 사건의 수가 적은 편이었으나 약 78%의 위험 감소(HR=0.22(95% CI 0.08, 0.58)) 경향을 확인함
 - 종양 직경이 4cm 이상인 IB기(AJCC 7th 기준)부터 3A기까지의 초기 NSCLC 환자의 치료는 근치적 절제술을

기본으로 하되, 경우에 따라 수술 전 보조 항암화학요법과 방사선 치료 또는 수술 후 보조 항암화학요법을 시행함. 문헌에 따르면 수술치료만 받은 환자에서 5년 생존률은 IB 57%, IIIA 23%(ESMO 2013)이며, 수술 후 보조요법으로 화학요법을 투여받은 환자에서의 5년 생존률은 IB 71%, IIA 57%, IIB 49%, IIIA 36%(Goldstraw et al. 2016)인 점을 고려할 때, 동 시험에서 관찰된 약 76%의 질병 재발 또는 사망 위험 감소는 시험 대상 환자군에서의 임상적 이익이 있을 것으로 예상됨

- 다만 제출된 자료에 따르면 충분한 기간 동안 시험대상자들의 전체 생존(OS)에 대한 추적이 이뤄지지 않아 시험군과 대조군 모두에서 OS 중앙값에 도달하지 못하고 성숙도가 매우 낮음. 따라서 1차 유효성 평가변수인 DFS의 결과는 대부분 질병의 진행에 따른 결과로서 대상 환자의 질병 병기 특성상 질병의 재발 위험 감소가 전체 생존 기간 연장에 도움이 되는지에 대한 정보는 불확실함. 회사는 이와 같은 정보의 불확실성을 제거하기 위하여 추후 시험의 종료 후 시험대상자의 장기 생존 정보를 포함하는 최종 분석 결과를 확보할 예정임(2차 유효성 평가변수 중 4년 및 5년 시점의 DFS 비율 등 포함)

<안전성 관련>

- 안전성 프로파일에서 대부분 주성분의 약리작용과 일치하는 이상반응 프로파일이 확인되며, 주로 경증에서 중등증으로 가역적으로 해소되었음. 알렉티닙에 의한 사망은 발생하지 않았으며 높은 복약 순응도와 함께 약물 내약성이 관찰됨
- 동 시험에 참여한 환자(조기 NSCLC)와 동 약물이 이전에 투여된 통합 안전성 데이터에 포함된 mNSCLC 집단 간 AEs를 비교한 결과, 전반적으로 mNSCLC 집단 대비 낮은 AEs 발생률이 관찰되었으나 ADRs과 용량 조절/치료 중단을 초래한 AEs 및 ADRs의 경우 동 시험에서 더욱 높게 관찰됨. 치료 기간이 더 길고(동 시험 노출 중앙값 23.9개월(범위 0-25개월), mNSCLC 대상 시험 노출 중앙값 14.8개월(범위 0-63개월)) 동 약물의 용량 강도가 매우 높은 점(99.4%)을 고려할 때, 이와 같은 결과가 동 품목의 안전성 프로파일에 미치는 영향은 낮은 것으로 판단됨

<허가사항 관련>

- 신청된 사용상의 주의사항과 제출된 근거자료(CSR)를 검토한 결과, 근거자료와 일부 상이한 부분이 있는 바, 해당 내용은 타당하게 제작성함

[약어 및 정의]

- ALK: anaplastic lymphoma kinase, 역형성 림프종 인산화효소
- DCO : Data cut-off, 자료 마감일
- DFS : Disease-free survival, 무질병 생존
- HR : Hazard ratio, 위험도
- ITT : Intent-to-treat, 치료의향 분석군
- NSCLC : Non-small cell lung cancer, 비소세포 폐암
- OS : Overall Survival, 전체 생존
- PFS : Progression-free survival, 무진행 생존
- PORT : Post-operative radiation therapy, 수술 후 방사선 치료
- TKI : Tyrosine kinase inhibitor, 티로신 키나아제 억제제

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 알레센자캡슐150밀리그램(알렉티닙염산염)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 항악성종양제 (421)
- 민원인이 신청한 효능·효과, 용법·용량, 대상환자 연령 등을 요약기재: 검토서 참조
- 약리작용 기전: ALK TKI inhibitor

1.2. 기원 및 개발경위

- (2016.01.14.) 희귀의약품 지정
- (2016.10.26.) 수입, 희귀의약품 최초 품목 허가
 - 이전에 크리조티닙으로 치료 받은 적이 있는 ALK 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료 이 약의 유효성은 반응률 및 반응기간에 근거하였으며, 생존기간의 개선을 입증한 자료는 없다.
- (2018.01.04.) 희귀의약품 지정 변경(1차요법 추가)
- (2018.04.06.) 변경허가(허가조건 변경 및 적응증 추가)
 - 역형성 림프종 인산화효소(ALK) 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료
- (2024.02.01.) 희귀의약품 지정 변경(보조요법 추가)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- NCCN 가이드라인 (2024년 ver 5., 2024.04.23.), 수술 후 보조요법(adjuvant)

PERIOPERATIVE SYSTEMIC THERAPY

Adjuvant Chemotherapy

- For stage IIA (T2b, N0) and negative margins, adjuvant chemotherapy is recommended for high-risk features.^b
- For stage IIB (T1 abc-T2a, N1), stage IIB (T3, N0; T2b, N1), stage IIIA (T1-2, N2; T3, N1), stage IIIB (T3, N2) and negative margins (R0), adjuvant chemotherapy is recommended as a category 1.
- Test for PD-L1 status, EGFR mutations, and ALK rearrangements (stages II-IIIa, IIIB [T3,N2]).
[Principles of Molecular and Biomarker Analysis \(NSCL-H\).](#)

Preferred (nonsquamous)

- Cisplatin 75 mg/m² day 1, pemetrexed 500 mg/m² day 1 every 21 days for 4 cycles³

Preferred (squamous)

- Cisplatin 75 mg/m² day 1, gemcitabine 1250 mg/m² days 1 and 8, every 21 days for 4 cycles⁴
- Cisplatin 75 mg/m² day 1, docetaxel 75 mg/m² day 1 every 21 days for 4 cycles⁵

Other Recommended

- Cisplatin 50 mg/m² days 1 and 8; vinorelbine 25 mg/m² days 1, 8, 15, and 22, every 28 days for 4 cycles⁶
- Cisplatin 100 mg/m² day 1, vinorelbine 30 mg/m² days 1, 8, 15, and 22, every 28 days for 4 cycles^{7,8}
- Cisplatin 75-80 mg/m² day 1, vinorelbine 25-30 mg/m² days 1 and 8, every 21 days for 4 cycles
- Cisplatin 100 mg/m² day 1, etoposide 100 mg/m² days 1-3, every 28 days for 4 cycles⁷

Useful in Certain Circumstances

- Chemotherapy regimens for patients who are not candidates for cisplatin-based therapy
 - ▶ Carboplatin AUC 6 day 1, paclitaxel 200 mg/m² day 1, every 21 days for 4 cycles⁸
 - ▶ Carboplatin AUC 5 day 1, gemcitabine 1000 mg/m² days 1 and 8, every 21 days for 4 cycles¹⁰ (squamous histology)
 - ▶ Carboplatin AUC 5 day 1, pemetrexed 500 mg/m² day 1 every 21 days for 4 cycles¹¹ (nonsquamous histology)

All chemotherapy regimens listed above can be used for sequential chemotherapy/RT.

Systemic Therapy Following Surgical Resection^c

- Test for PD-L1 status, EGFR mutations, and ALK rearrangements (stages IB-IIIa, IIIB [T3,N2]).
[Principles of Molecular and Biomarker Analysis \(NSCL-H\).](#)

- Alectinib 600 mg twice daily for 24 months¹²

- For patients with completely resected stage II-IIIa or stage IIIB (T3, N2) NSCLC and positive for ALK rearrangements (category 1),

- Osimertinib 80 mg daily for 3 years¹³

- For patients with completely resected stage IB-IIIa or stage IIIB (T3, N2) NSCLC and positive for EGFR (exon 19 deletion, exon 21 L858R) mutations who received previous adjuvant chemotherapy or are ineligible to receive platinum-based chemotherapy.

- Atezolizumab 840 mg every 2 weeks, 1200 mg every 3 weeks, or 1680 mg every 4 weeks for up to 1 year¹⁴

- For patients with completely resected stage II-IIIa, stage IIIB (T3, N2), or high-risk stage IIA NSCLC with PD-L1 ≥1% and negative for EGFR exon 19 deletion or exon 21 L858R mutations or ALK rearrangements who received previous adjuvant chemotherapy and with no contraindications to immune checkpoint inhibitors.^a

- Pembrolizumab 200 mg every 3 weeks or 400 mg every 6 weeks for up to 1 year

- For patients with completely resected stage II-IIIa, stage IIIB (T3, N2), or high-risk stage IIA NSCLC and negative for EGFR exon 19 deletion or exon 21 L858R mutations or ALK rearrangements who received previous adjuvant chemotherapy and with no contraindications to immune checkpoint inhibitors.^{a,15} The benefit for patients with PD-L1 <1% is unclear.

- For patients with completely resected stage II-IIIa or stage IIIB (T3, N2) NSCLC who received previous neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy (category 1).²

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- TKIs의 일반적인 이상반응인 위장관계 부작용(설사, 구내염), 피부 부작용(발진)
- 기타 중요한 안전성 쟁점: 간질성 폐질환(폐염증)/ILD, 간독성, 서맥, 중증 근육통 및 CPK 상승, 용혈성 빈혈, 신독성, 광 민감성

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당 없음

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

- 해당 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- '허가규정' 제7조제5호나항 및 제28조제1항에 따라 약리작용에 관한 자료(효력시험)는 임상시험자료로 같음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 제출자료 증명: 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 총 1편 (3상 1편) 제출

6.3. 생물약제학시험

- 해당 없음

6.4. 임상약리시험

- 해당 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 총 1편임

[ALINA(BO40336)]

- 완전 절제된 STAGE Ib (종양 $\geq 4\text{cm}$) 내지 STAGE IIIa 역형성 림프종 키나아제-양성 비소세포폐암 환자에서 보조 알렉티닙 VS 보조 백금-기반 화학요법의 유효성과 안전성을 평가하는 제3상, 공개, 무작위배정 임상시험
- 1차 유효성 평가변수인 DFS 결과는 1차 분석(DCO 2023.06.26.)에서 HR(95% CI) 0.24(0.13, 0.43)으로 기존의 표준 요법 대비 질병의 재발 또는 사망 위험을 66% 감소함
- 2차 유효성 평가변수인 OS는 자료의 성숙도가 낮아 중앙값에 미도달(전체 6건 사건 발생)

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[illegible]

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								-FDA에서 승인한 및 유럽공동체 인증 검사에 따라 입증된 ALK-양성 -현지 표시기재 사항 또는 가이드라인에 따라 백금-기반 화학요법 처방을 받을 수 있음 -ECOG Performance Status 가 Grade 0 또는 1 -임상시험 약물 투약 시작 전 3일 이내에 확보된, 다음의 실험실 검사 결과에 의해 정의된 적절한 혈액학적 기능 -eGFR $\geq$ 60 mL/minute 및 혈청 크레아티닌 $\leq$ 1.5 x ULN -투여 중 및 마지막 투여 후 3개월 효과적 피임에 동의한 남성 또는 여성 <주요 제외기준> -NSCLC에 대한 이전의 보조 방사선요법(adjuvant radiotherapy)을 받은 자(전-보조요법(neo-adjuvant setting)에서의 방사선요법은 허용되나 임상시험 약물 투약 시작 4주 이상 전에 완료되어야 함) -이전에 전신 화학요법에 대한 노출(초기 악성종양에 대한 치유 목적의 화학요법(단, 마지막 투여가 등록 >5년전)은 메디칼 모니터 승인 후 허용될 수 있음) -시험자가 판단할 때 PORT를 받아야 하는 Stage IIIa N2 NSCLC 환자(프로토콜 ver3 이후 추가) -이전에 ALK 억제제에 대한 노출 -임부 또는 수유부 <투여 방법 및 기간> -(시험군) 24개월 동안 알렉티닙 600 mg을 음식과 함께 하루 2번 경구투여 · 이상반응에 따른 용량변경 세부사항은 생략 -(대조군) 현지의 처방 정보에 따른 백금-기반 화학요법 처방으로서, 21일 주기로 총 4주기 · 제 1일에 시스플라틴 75 mg/m² + 제 1일과 제 8일에 비노렐빈 25 mg/m² · 제 1일에 시스플라틴 75 mg/m² + 제 1일과 제 8일에 젬시타빈 1250 mg/m² · 제 1일에 시스플라틴 75 mg/m² + 제 1일에 페메트렉시드 500 mg/m² ↳ 시스플라틴에 불내성인 경우 카보플라틴 AUC 5 IV로 대체 가능 -군 간 cross-over은 허용되지 않으며, 투약은 투여 기간의 완료, 질병의 재발, 수용할 수 없는 독성, 동의 철회 또는 사망 중 가장 먼저 발생한 사건 시간까지 지속함 <가설> (SAP 기준) -약 255명의 시험대상자가 임상시험에 무작위 배정되었으며, 무작위 배정된 전체 시험대상자의 75% 이상이 Stage II-IIIa 질환 환자가 되도록 Stage IB 시험대상자 수는 25%로 제한함 -ITT 모집단(모든 시험대상자 무작위 배정)에는 Stage II-IIIa 하위모집단에 최소 191명의 시험대상자가 포함되며, 시험대상자 수 및 일차 분석시 일차 유효성 평가항목 DFS에 관한 유효성 입증에 요구되는 사건 수는 다음의 가정을 근거로 함 · Stage II-IIIa 하위모집단 및 ITT 모집단에서 전체 양측 유의 수준이 0.05 · Stage II-IIIa 하위모집단에서 HR 0.55(중앙값 DFS가 화학요법에 비해 알렉티닙 투여시 30개월에서 55개월로 개선에 해당)를 검출할 수 있는 검정력 80% · ITT 모집단에서 HR 0.58(중앙값 DFS가 화학요법에 비해 알렉티닙 투여시 36개월에서 62개월로 개선에 해당)를 검출할 수 있는 검정력 80% · O'Brien-Fleming 경계로 Lan-DeMets 근사 이용시, 전체 DFS 사건의 약 67% 발생시, DFS에 대한 1회 중간 분석 -상기 가정을 근거로, 일차 DFS 분석은 Stage II-IIIa 하위모집단에서 약 89건의 DFS 사건이 관찰된 후 수행 -OS 최종 분석의 경우 마지막 시험대상자 등록 후 5년 시점에 분석 계획 <평가변수> · 1차 유효성 평가변수 1) DFS -무작위 배정부터 최초로 기록된 질병 재발 또는 새로운 원발 NSCLC(방사선 자료, 생검 검체 결과(임상적으로 가능한 경우)에 의해, 및 임상적 상태에 대한 종합 평가를 이용하여 시험자가 평가한), 또는 사망(원인 불문) 중 가장 먼저 발생한 사건까지의 시간으로 정의

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과																				
• 2차 유효성 평가변수 1) OS -무작위 배정부부터 사망(원인 불문)까지의 시간으로 정의 • 탐색적 유효성 평가변수 1) CNS-DFS(무작위 배정부부터 최초로 기록된 CNS의 질병 재발 또는 사망(원인 불문)으로 정의) 2) 하위군 분석에 의한 DFS의 영향(연령, 성별, 인종/민족적 기원), 베이스라인 예후 특성(병기, 흡연력, ECOG PS)) 3) 최초로 기록된 질병 재발 위치 또는 새로운 원발 NSCLC • 안전성 평가변수 -이상 반응 발생율(중증도는 NCI CTCAE v5.0을 이용하여 평가), 안전성 실험실 수치, 활력징후, ECG 등 • 베이스라인 특성 screened n=1542 Screen Failure n=1385 Patients Randomized n=257 Discontinued Treatment n=18 Reasons for discontinuation: • Adverse Event n=8 • Protocol Deviation n=2 • Withdrawal by Subject n=1 Completed Treatment n=84 Treatment Ongoing n=29 Received Treatment n=128 Did not receive treatment n=2 Reasons for not receiving treatment: • Withdrawal by Subject n=2 Ongoing on Study n=123 Discontinued Study n=7 Reasons for discontinuation: • Withdrawal by subject n=5 • Death n=2 Alectinib n=130 Chemotherapy n=127 Did not receive treatment n=7 Reasons for not receiving treatment: • Withdrawal by Subject n=6 • Protocol Deviation n=1 Discontinued Study n=16 Reasons for discontinuation: • Withdrawal by subject n=9 • Death n=5 • Lost to Follow-up n=1 • Protocol Deviation n=1 Ongoing on Study n=111 Received Treatment n=120 Completed Treatment n=108 Treatment Ongoing n=6 Discontinued Treatment n=12 Reasons for discontinuation: • Adverse Event n=6 • Withdrawal by Subject n=3 • Protocol Deviation n=1 • Physician Decision n=1 • Other n=1																												
-총 257명이 1:1 무작위 배정, 시험군(알렉티닙 치료) 130명 및 대조군(항암 화학요법 치료) 127명 포함, 9명(시험군 2명 및 대조군 7명)은 무작위 배정 후 시험약을 투여받지 않음(동의 철회). 무작위 배정 후 1회 이상 임상시험용 의약품을 투여받은 환자는 시험군 128명, 대조군 120명임 -DCO 기준(2023.06.26.), 192명(77.4%)가 시험을 종료하였으며 26명(10.5%)는 투여 중이었음 -ITT군 257명 중 30명(12.1%)가 투여를 철회했으며(시험군 14.1%, 대조군 10.0%), 가장 빈번한 사유는 이상반응이 13명(5.2%, 시험군 7명 및 대조군 6명 포함), 질병의 재발 8명(3.2%, 모두 시험군)이었음 -ITT군 257명 중 231명(89.9%)이 II-IIIa 병기로서 시험군 116명 및 대조군 115명 포함됨 Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023. <table><thead><tr><th></th><th>Alectinib (N=130)</th><th>Chemotherapy (N=127)</th><th>All Patients (N=257)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Intent-to-treat Patients</td><td>130</td><td>127</td><td>257</td></tr><tr><td>Intent-to-Treat Stage II-IIIa (IxRS) Patients</td><td>116</td><td>115</td><td>231</td></tr><tr><td>Safety-Evaluable Patients (Treatment Received)</td><td>128</td><td>120</td><td>248</td></tr><tr><td>PK-Evaluable Patients</td><td>124</td><td>0</td><td>124</td></tr></tbody></table> Patients are counted by treatment assigned unless stated otherwise. Program: root/clinical_studies/R05424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/INTERIM_2023/prod/program/t_pop.sas Output: root/clinical_studies/R05424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/INTERIM_2023/prod/output/ t_pop_II_26JUN2023_40336.out 03SEP2023 14:57 Page 1 of 1										Alectinib (N=130)	Chemotherapy (N=127)	All Patients (N=257)	Intent-to-treat Patients	130	127	257	Intent-to-Treat Stage II-IIIa (IxRS) Patients	116	115	231	Safety-Evaluable Patients (Treatment Received)	128	120	248	PK-Evaluable Patients	124	0	124
	Alectinib (N=130)	Chemotherapy (N=127)	All Patients (N=257)																									
Intent-to-treat Patients	130	127	257																									
Intent-to-Treat Stage II-IIIa (IxRS) Patients	116	115	231																									
Safety-Evaluable Patients (Treatment Received)	128	120	248																									
PK-Evaluable Patients	124	0	124																									

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								-전반적으로 인구통계학적 및 베이스라인 특성은 시험군과 대조군에 균형이 유지됨. 52.1%가 여성, 55.6%가 아시아인이었으며, 환자 연령 중앙값은 56.0세(범위 26-87세)로 대부분(76.3%)이 65세 미만이었음. ECOG PS 점수는 모두 0점(53.3%) 또는 1점(46.7%)였으며, 비흡연자의 비율이 59.9%이 포함됨 -최초 진단에서 무작위 배정까지의 기간 중앙값은 1.99개월로, 대부분(96.5%)의 환자는 비편평세포암이었음. 비편평세포암 중 세부 subtype으로는 adenocarcinoma가 96.0%였으며, 혼합 형태, NOS 또는 기타가 4% 혼재함 -AJCC 7th 개정본에 따른 병기 분류는 Ib가 26명(10.1%), IIa가 80명(31.1%), IIb가 10명(3.9%), IIIa가 141명(54.9%) 포함되었으며, 시험군과 대조군에 균형이 유지되었음 -무작위 배정 전 수행된 수술의 종류는 대부분(94.6%)이 폐엽 절제술(Lobectomy)이었음 -대부분의 환자(시험군 78.5%(102명) 및 대조군 74.8%(95명))는 ALK 변이를 확인하기 위해 locally test 되었으며, centrally test된 환자는 시험군의 21.5%(28명) 및 대조군의 25.2%(32명)였음. 가장 빈번하게 사용된 local ALK test 방법은 ALK IHC assay(시험군 74.5% 및 대조군 84.2%)과 Abbott fluorescence in situ hybridization (FISH) test (시험군 20.6% 및 대조군 13.7%)이었음. local test된 환자의 경우, 미리 채취된 샘플을 통해 Ventana ALK IHC assay에 의해 재검사되었음 -ITT군 중 21.4%(55명)은 동 시험 이후 후속 전신 항암요법을 투여받았으며, 12.3%(16명)은 시험군이고 30.7%(39명)은 대조군이었음. 가장 높은 빈도로 사용된 제제는 두 군 모두에서 알렉티닙(시험군 5명, 대조군 29명)이었으며, 가장 빈번한 후속 치료는 방사선치료가 14명(시험군 5명, 대조군 9명 포함)이었음 • 약물 노출 특성 -DCO(2023.006.23.) 기준, 치료 기간 중앙값은 시험군 23.9개월, 대조군 2.1개월로 두 군 간 유의적인 차이가 있음 -시험군의 용량 강도 중앙값은 99.4%로 매우 높게 관찰되었으며(범위 47-100%), 대부분(87.5%)의 환자는 시험약을 18개월 이상 투여하였고, 24개월 이상 투여한 환자는 21.9%였음 -대조군의 경우 대부분(96명, 80%)이 백금/페메트렉시드를 투여받았으며, 91.7%(88명)이 4주기 투여를 완료하였음. 백금/비노렐빈이 19.1%(23명)이었으며 82.6%(19명)이 4주기 투여를 완료하였고, 시스플라틴/젬시타빈을 투여받은 1명의 환자도 4주기 투여를 완료함. 시스플라틴에 내약성이 없는 환자는 카보플라틴으로 투여할 수 있었으며, 11.7%(14명)이 카보플라틴/페메트렉시드(12명) 및 카보플라틴/비노렐빈(2명)을 투여받음. 용량 강도 중앙값은 100% -안전성 추적 관찰 및 평가 기간의 중앙값은 시험군이 24.84개월, 대조군이 3.71개월이었으며, 생존 추적관찰 기간의 중앙값은 시험군 27.8개월 및 대조군 28.4개월임 <평가결과> • 유효성 평가 결과 1) DFS -DCO 기준, ITT 군에서 총 65건의 DFS 사건의 발생, II-IIIa기 하위군에서는 59건의 DFS 사건 발생 -사망의 경우 대조군에서만 1건의 사건 발생(질병 재발에 선행하여 발생한 사망) -ITT 군에서 HR=0.24(95% CI 0.13, 0.43, p <0.0001)으로 질병의 재발 또는 사망의 위험을 76% 감소 K-M plot(II기-IIIa기) K-M plot(II기-IIIa기 하위군)

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과																																																																																			
								ㄱ 시험군에서는 DFS 중앙값에 미도달 하였으며, 발생률 차이가 24개월 시점에 약 30%, 36개월 시점에 약 35%로 군 간의 차이가 유지되었음. II기-III기 하위군 분석에서도 전체 ITT군 분석의 결과와 유사한 경향이 확인됨 ㄴ 질병의 재발 유형에서도 국소, 국부, 원격 전이의 모든 항목에서 대조군 대비 시험군에서 재발의 위험이 50% 수준으로 감소한 것으로 관찰됨 2) OS -OS 사건의 성숙도는 매우 낮음, 두 군 모두 중앙값 미도달 -전체 사건 6건으로 시험군 2건(1.5%), 대조군 4건(3.1%) 포함 3) CNS-DFS -탐색적 평가변수로서 CNS에서의 DFS를 평가한 결과, 두 군 모두에서 발생한 사건의 수가 적은 편이었으나 사례를 경험한 환자의 비율은 각각 5명(3.8%), 18명(14.2%)으로 HR=0.22(95% CI 0.08, 0.58)의 위험도 경향을 확인함 ㄱ 24개월 및 36개월 시점에 DFS 재발 또는 사망을 경험하지 않은 환자의 비율에서도 시험군에 유리한 경향 관찰 4) PRO -시험약과 대조약의 투여기간 차이(104주 vs 21일 4사이클)로 인해 투여 시작으로부터 12주까지 수집 -Short Form 36-item health survey, version 2(SF-36v2)로 8가지 도메인으로 평가한 PRO 결과, 시험군의 경우 96주 투여 시점까지 HRQoL의 유의적인 변화는 관찰되지 않았으며, 대조군인 화학요법의 경우 투여가 종료된 이후에는 산술적으로 HRQoL의 수준이 향상되는 경향으로 관찰됨 Table 23 Summary of SF-36v2 Domains and Component Summary Scores at Baseline, Week 12, Week 96 (Alectinib) and Disease Follow-Up Visit 7* (Chemotherapy) in ITT Population (Mean [SD]) <table><tr><th rowspan="2">Assessment Scores (Mean [SD])</th><th colspan="3">Alectinib</th><th colspan="3">Chemotherapy</th></tr><tr><th>Baseline</th><th>Week 12</th><th>Week 96</th><th>Baseline</th><th>Week 12</th><th>DFV7</th></tr><tr><td>Bodily Pain</td><td>47.76 (10.22)</td><td>52.23 (9.76)</td><td>53.36 (8.60)</td><td>48.12 (9.98)</td><td>49.25 (9.25)</td><td>52.58 (9.42)</td></tr><tr><td>General Health</td><td>46.74 (9.49)</td><td>46.73 (9.48)</td><td>47.31 (10.24)</td><td>44.90 (10.33)</td><td>42.38 (8.91)</td><td>46.77 (8.99)</td></tr><tr><td>Mental Health</td><td>46.09 (11.87)</td><td>49.43 (10.60)</td><td>50.41 (10.44)</td><td>45.15 (12.10)</td><td>45.00 (10.32)</td><td>49.41 (11.37)</td></tr><tr><td>Physical Functioning</td><td>47.28 (7.88)</td><td>46.57 (9.18)</td><td>47.07 (8.57)</td><td>46.72 (8.67)</td><td>46.58 (8.66)</td><td>48.91 (8.76)</td></tr><tr><td>Role Emotional</td><td>41.95 (12.40)</td><td>44.35 (10.97)</td><td>46.26 (10.08)</td><td>41.66 (12.61)</td><td>38.91 (12.56)</td><td>45.48 (13.35)</td></tr><tr><td>Role Physical</td><td>40.91 (11.52)</td><td>44.22 (9.76)</td><td>46.13 (9.83)</td><td>40.08 (11.10)</td><td>39.25 (10.15)</td><td>46.75 (11.12)</td></tr><tr><td>Social Functioning</td><td>44.08 (10.98)</td><td>47.42 (10.15)</td><td>48.64 (9.67)</td><td>41.85 (12.29)</td><td>40.49 (10.94)</td><td>48.94 (10.54)</td></tr><tr><td>Vitality</td><td>50.97 (10.43)</td><td>53.18 (10.58)</td><td>54.15 (10.48)</td><td>49.57 (11.33)</td><td>48.09 (11.26)</td><td>54.07 (10.18)</td></tr><tr><td>MCS</td><td>45.69 (11.47)</td><td>48.81 (10.49)</td><td>49.88 (10.37)</td><td>44.23 (12.82)</td><td>42.14 (11.60)</td><td>48.90 (11.53)</td></tr><tr><td>PCS</td><td>46.65 (7.93)</td><td>47.85 (8.08)</td><td>48.77 (7.24)</td><td>46.21 (7.87)</td><td>45.97 (7.32)</td><td>49.69 (7.58)</td></tr></table> SF-36v2 = Short Form 36-item health survey, version 2; ITT = intent-to-treat; MCS = Mental Component Summary score; PCS = Physical Component Summary score; DFV7 = Disease Follow-Up visit 7. The scales including Physical Functioning, Role Physical, and Bodily Pain contribute most to the PCS. The scales including Mental Health, Role Emotional, and Social Functioning contribute most to the MCS. *Due to differences in treatment administration schedules, the Disease Follow-Up Visit 7 should not be compared to the Week 96 visit Source: t_prot_SF36V2_IT_247002023_40336 ㄱ 시험약의 투여로 인한 환자의 삶의 질의 유의적인 변화(악화 포함)는 관찰되지 않음 • 안전성 평가 결과 1) 전체 요약 -모든 AEs는 인과관계와 무관하게 치료기간 동안 그리고 최종 투여 후 28일까지 보고 -안전성 평가 결과의 관찰 기간은 시험군 최대 25개월, 대조군 4개월로 군 간 불균형이 있었음 -두 군에서 유사하게 대부분의 환자가 1건 이상의 AEs를 보고하였으며(시험군 98.4%, 대조군 93.3%), 3등급 이상의 AEs는 시험군 29.7%, 대조군 30.8%, SAEs는 시험군 13.3%, 대조군 8.3%으로 확인됨. 5등급의 AEs는 관찰되지 않음 ㄱ 치료 중단 원인인 ADRs은 시험군에서 5.5%, 대조군에서 11.7%으로 시험군에서 유의적으로 낮게 관찰됨. 3등급 이상의 AEs는 두 군에서 유사한 빈도로 관찰됨(29.7% vs 30.8%)	Assessment Scores (Mean [SD])	Alectinib			Chemotherapy			Baseline	Week 12	Week 96	Baseline	Week 12	DFV7	Bodily Pain	47.76 (10.22)	52.23 (9.76)	53.36 (8.60)	48.12 (9.98)	49.25 (9.25)	52.58 (9.42)	General Health	46.74 (9.49)	46.73 (9.48)	47.31 (10.24)	44.90 (10.33)	42.38 (8.91)	46.77 (8.99)	Mental Health	46.09 (11.87)	49.43 (10.60)	50.41 (10.44)	45.15 (12.10)	45.00 (10.32)	49.41 (11.37)	Physical Functioning	47.28 (7.88)	46.57 (9.18)	47.07 (8.57)	46.72 (8.67)	46.58 (8.66)	48.91 (8.76)	Role Emotional	41.95 (12.40)	44.35 (10.97)	46.26 (10.08)	41.66 (12.61)	38.91 (12.56)	45.48 (13.35)	Role Physical	40.91 (11.52)	44.22 (9.76)	46.13 (9.83)	40.08 (11.10)	39.25 (10.15)	46.75 (11.12)	Social Functioning	44.08 (10.98)	47.42 (10.15)	48.64 (9.67)	41.85 (12.29)	40.49 (10.94)	48.94 (10.54)	Vitality	50.97 (10.43)	53.18 (10.58)	54.15 (10.48)	49.57 (11.33)	48.09 (11.26)	54.07 (10.18)	MCS	45.69 (11.47)	48.81 (10.49)	49.88 (10.37)	44.23 (12.82)	42.14 (11.60)	48.90 (11.53)	PCS	46.65 (7.93)	47.85 (8.08)	48.77 (7.24)	46.21 (7.87)	45.97 (7.32)	49.69 (7.58)
Assessment Scores (Mean [SD])	Alectinib			Chemotherapy																																																																																							
	Baseline	Week 12	Week 96	Baseline	Week 12	DFV7																																																																																					
Bodily Pain	47.76 (10.22)	52.23 (9.76)	53.36 (8.60)	48.12 (9.98)	49.25 (9.25)	52.58 (9.42)																																																																																					
General Health	46.74 (9.49)	46.73 (9.48)	47.31 (10.24)	44.90 (10.33)	42.38 (8.91)	46.77 (8.99)																																																																																					
Mental Health	46.09 (11.87)	49.43 (10.60)	50.41 (10.44)	45.15 (12.10)	45.00 (10.32)	49.41 (11.37)																																																																																					
Physical Functioning	47.28 (7.88)	46.57 (9.18)	47.07 (8.57)	46.72 (8.67)	46.58 (8.66)	48.91 (8.76)																																																																																					
Role Emotional	41.95 (12.40)	44.35 (10.97)	46.26 (10.08)	41.66 (12.61)	38.91 (12.56)	45.48 (13.35)																																																																																					
Role Physical	40.91 (11.52)	44.22 (9.76)	46.13 (9.83)	40.08 (11.10)	39.25 (10.15)	46.75 (11.12)																																																																																					
Social Functioning	44.08 (10.98)	47.42 (10.15)	48.64 (9.67)	41.85 (12.29)	40.49 (10.94)	48.94 (10.54)																																																																																					
Vitality	50.97 (10.43)	53.18 (10.58)	54.15 (10.48)	49.57 (11.33)	48.09 (11.26)	54.07 (10.18)																																																																																					
MCS	45.69 (11.47)	48.81 (10.49)	49.88 (10.37)	44.23 (12.82)	42.14 (11.60)	48.90 (11.53)																																																																																					
PCS	46.65 (7.93)	47.85 (8.08)	48.77 (7.24)	46.21 (7.87)	45.97 (7.32)	49.69 (7.58)																																																																																					

단 계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								-전반적으로 ECG 분석, 활력징후, 임상실험실적 검사 매개변수에서 임상적으로 유의미한 결과 또는 예상되지 않은 결과는 관찰되지 않았음. 다만 대조군 대비 시험군에서 요산 증가의 빈도가 높게 관찰되었으며, 고요산 혈증(대표용어(PT) 고요산 혈증 및 혈액 요산 증가 포함)의 새로운 ADR 1개가 동 시험을 통해 추가됨(임상시험 빈도, 투여 중지 시 소실 및 재투여시 다시 rechallenges와 함께 요산 배설을 증대하는 ABCG2/BCRP 억제제를 통해 알렉티닙의 전반적인 생물학적 타당성에 근거하여 알렉티닙과 고요산 혈증 간에 인과관계를 확인) 2) 빈번하게 보고된 이상반응 -≥30%의 빈도로 보고된 AEs PT는, · 시험군에서 혈액 크레아틴 인산 활성 효소(CPK) 증가(43.0%), 변비(42.2%), AST 증가(41.4%), ALT 증가(33.6%), 및 혈액 빌리루빈 증가(33.6%)가 높았음 · 대조군에서 오심(72.5%), 식욕 감소(29.2%), 빈혈(25.8%), 변비(25.0%), 구토(25.0%), 백혈구 수 감소(19.2%)가 높았음 ↳ 전반적으로 발생한 AEs의 종류 및 비율은 이미 시험약 및 대조약 각각에 대해 알려진 안전성 프로파일 또는 기저 질환과 일치하는 것으로 판단됨 -군 간 ≥20%의 빈도 차이가 보고된 AEs PT는, · 시험군에서 혈액 크레아틴 인산 활성 효소(CPK) 증가(43.0% vs 0.8%), AST 증가(41.4% vs 5.0%), 혈액 빌리루빈 증가(33.6% vs 0.8%), 근육통(28.1% vs 1.7%), ALT 증가(33.6% vs 9.2%), 혈액 ALP 증가(25.0% vs 3.3%)가 높았음 · 대조군에서 오심(7.8% vs 72.5%)와 식욕 감소(5.5% vs 29.2%)가 높았음 -3등급 이상의 AEs로 군 간 ≥2%의 빈도 차이가 관찰한 AEs PT는, · 시험군에서 혈액 크레아틴 인산 활성 효소(CPK) 증가(6.3% vs 0.8%), 맹장염(3.1% vs 0%)이 높게 관찰되었고, · 대조군에서 호중구 수 감소(0% vs 10.0%), 백혈구 수 감소(0% vs 3.3%), 오심(0% vs 4.2%), 백혈구감소증(0% vs 8.3%), 무력증(0% vs 2.5%)이 높게 관찰됨 · 3등급 이상의 AEs는 시험군에서 29.7%(38명) 및 대조군에서 30.8%(37명)으로 군 간 유사한 수준으로 관찰되었음 · 3등급 이상의 AEs 중 시험약물에 의한 ADRs의 경우 시험군에서 18.0%(23명) 및 대조군에서 27.5%(33명)으로 대조군에서 더욱 높게 관찰됨 -≥30%의 빈도로 보고된 ADRs PT는, · 시험군에서 혈액 크레아틴 인산 활성 효소(CPK) 증가(40.6% vs 0%), AST 증가(39.1% vs 4.2%), ALT 증가(32.8% vs 5.8%), 혈액 빌리루빈 증가(31.3% vs 0.8%), 변비(31.3% vs 20.0%)가 높았음 · 대조군에서 오심(5.5% vs 72.5%)이 높게 관찰됨 3) 사망 -사망의 경우 총 7건(시험군 2명, 대조군 5명)이 관찰되었으며, 모든 사망은 추적 관찰 기간(off-treatment, AEs 보고 기간 외)에 발생하였음 · 시험군에서 발생한 2건의 사망은 모두 질병의 진행으로 인했으며, 1명은 시험 약물의 마지막 투여 이후 ≤30일 이내에 발생함 · 대조군에서 발생한 사망 중 2건은 질병의 진행으로 인했으며, 남은 3명은 각각 폐렴, COVID-19 및 알 수 없는 원인에 의했음(알 수 없는 원인에 의한 1건의 사망의 경우 세부 정보가 확인되지 않아 중도 절단) 4) 중대한 이상반응 -1건 이상 보고된 SAEs는 시험군 13.3%(17명), 대조군 8.3%(10명)로 시험군에서 2명이 급성 심근 경색(PT) 및 자궁 탈출(PT)로 보고된 4등급 SAEs 2건을 경험함 · SAEs로 인해 치료를 중단한 비율은 시험군 0.8%(1명, 폐염증), 대조군 3.3%(4명, 폐렴, 폐 색전증, 복부 통증, 오심 각 1명 포함)이었음

단 계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								· SAEs로 인해 용량 감량 또는 일시 중단이 요구되었던 비율은 시험군 5.5%(7명), 대조군 3.3%(4명)이었음 5) 용량 조절 등의 원인이 된 이상반응 - 투여 중단의 원인이 된 AEs는 시험군 5.5%(7명), 대조군 12.5%(15명)으로, 가장 빈번한 AEs는 실험실적 검사 이상(2.3% vs 2.5%, 각 3명), 투여부위 이상(0% vs 4.2%(5명)), GI 이상(0% vs 3.3%(4명)), 호흡기계 이상(2.3%(3명) vs 0.8%(1명)), 귀 이상(0% vs 2.5%(3명))이었음 · 실험실적 검사 항목의 경우 시험군에서 발생한 2.3%(3명)은 총 4건의 PT를 보고하였음(혈중 크레아티닌 증가, ALT 증가, AST 증가, 간기능 수치 증가 각 1건). 호흡기계 이상 2.3%(3명)은 모두 폐염증 PT를 보고함 -일시 중지의 원인이 된 AEs는 시험군 27.3%(35명), 대조군 18.3%(22명)으로, 가장 빈번하게($\geq 3\%$) 발생한 AEs는 · 시험군에서 ALT 증가(5.5%(7명) vs 0%), 혈중 CPK 증가(5.5%(7명) vs 0%), AST 증가(4.7%(6명) vs 0%), 혈중 빌리루빈 증가(3.9%(5명) vs 0%)이었으며, · 대조군에서 호중구 수 감소(0% vs 5.0%(6명)), 호중구감소증(0% vs 5.0%(6명))이었음 -용량 감량의 원인이 된 AEs는 시험군 25.8%(33명), 대조군 10.0%(12명)으로, 가장 빈번하게($\geq 3\%$) 발생한 AEs는 · 시험군에서 혈중 CPK 증가(6.3%(8명) vs 0%), 혈중 빌리루빈 증가(3.9%(5명) vs 0%)이었으며, · 대조군에서 오심(0% vs 3.3%(4명))이었음 6) 특별 관심대상 이상반응(AESI) ① Hy's law: 시험군에서 1명의 환자가 Hy's law에 해당하는 실험실적 기준에 해당하였으며(베이스라인 후 ALT 및 AST $>3 \times \text{ULN}$ 및 총 빌리루빈 상승[$>2 \times \text{ULN}$]), 이는 알렉티닙 치료와 관련이 있는 것으로 판단함. AEs는 2등급으로 일시 중단을 초래하였으나 발현 후 4일 이내에 모두 소실되었음. 이후 해당 이상사례를 평가한 결과에서 길버트 증후군이 교란요인으로 확인되어 해당 사례는 Hy's law에 확인된 것으로 판단되지 않았음 ② 신기능 이상(혈중 크레아티닌 상승, 급성 신장 손상): 시험군에서 21.1%(27명), 대조군에서 14.2%(17명) 보고, 가장 빈번한 PT는 혈중 크레아티닌 상승(시험군 14.8% vs 대조군 5.0%)이었음. 대부분의 AEs는 등급 1 또는 2였으며 등급 3의 AEs는 시험군에서 0.8%(1명)로 낮게 관찰됨. SAEs는 관찰되지 않았음. 투여 중단의 원인이 된 신기능 이상 AEs는 시험군에서 0.8%(1명), 대조군에서 4.2%(5명)으로 대조군에서 더욱 높게 관찰되었음. 일시 중지 또는 용량 감량의 원인이 된 AEs는 시험군에서 2.3%(3명), 대조군에서 0.8%(1명)으로 보고됨 ③ GI 이상: 시험군에서 68.0%(87명), 대조군에서 79.2%(95명) 보고되었으며, 가장 빈번한 PT는 변비(시험군 42.2%(54명) vs 대조군 25.0%(30명) 및 오심(시험군 7.8%(10명) vs 대조군 75.5%(87명))이었음. 대부분은 등급 1 또는 2였으며 등급 3의 AEs는 시험군에서 3.1%(4명) 및 대조군에서 7.5%(9명) 보고됨. SAEs는 시험군에서 1.6%(2명), 대조군에서 3.3%(4명) 보고되었으나, 투여 중단의 원인이 된 GI 이상은 대조군에서만 보고됨(3.3%). 일시 중지 또는 용량 감량의 원인이 된 AEs는 시험군 7.0%(9명), 대조군 5.8%(7명)에서 보고됨 ④ 혈액학적 이상: 시험군에서 26.6%(34명), 대조군에서 46.7%(56명) 보고되었으며, 가장 빈번한 PT는 두 군 모두에서 빈혈(시험군 23.4%(30명) vs 대조군 25.8%(31명))이었음. 대부분의 AEs는 등급 1 또는 2였으며, 시험군에서 등급 3 AEs는 림프구 수 감소 0.8%(1명)이었음. 대조군의 경우 등급 3 AEs의 비율이 20.8%(25명)이었으며, 가장 빈번한 PT는 호중구 수 감소(10%(12명))임. 시험군에서 보고된 SAEs는 없었으며, 대조군의 경우 2.5%(3명)에서 호중구 수 감소(2명) 및 열성 호중구감소증(1명)이 보고됨. 투여 중단의 원인이 된 AEs는 시험군은 없었으며, 대조군에서 2명(1.7%) 보고되었음. 일시 중지 또는 용량 감량의 원인이 된 AEs는 시험군에서 0.8%(1명), 대조군에서 15.8%(19명)으로 군 간 큰 차이가 관찰됨 ⑤ 간기능 이상(간세포 또는 담즙정체형 손상 AEs 또는 간기능 수치 이상): 시험군에서 60.9%(78명) 및 대조군에서 13.3%(16명)에서 보고되었으며, 가장 빈번한 PT는 AST 증가(시험군 41.4% vs 대조군 5.0%), ALT 증가(시험군 33.6% vs 9.2%) 및 혈중 빌리루빈 증가(시험군 33.6% vs 대조군 0.8%)이었음. 대부분의 AEs는 등급 1 또는 2였으며, 등급 3 AEs는 시험군에서만 보고되었음(4.7%(6명)). SAEs는 보고되지 않았으며, 투여 중단의 원인이 된 AEs는 시험군에서만 1.6%(2명), 일시 중지 또는 용량 감량의 원인이 된 AEs도 시험군에서만 14.1%(18명) 보고됨

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
----	------------	------	-----	-------	--------------	----------	------	----

Selected Adverse Events: Hepatocellular or Cholestatic Damage AEs or Abnormal Liver Function Tests, Safety-Evaluable Patients Protocol: R041217 Report Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.	Selected Adverse Events	Alectinib (N=128)	All Grades	Grade 3/4/5	Serious	Leading to Treatment Discontinuation	Leading to Treatment Dose Reduction or Interruption	All Grades	Chemotherapy (N=120)	All Grades	Grade 3/4/5	Serious	Leading to Treatment Discontinuation	Leading to Treatment Dose Reduction or Interruption																
Total number of patients with at least one adverse event									16 (13.3%)																					
Aspartate aminotransferase increased									4 (3.3%)																					
Alanine aminotransferase increased									11 (9.2%)																					
Blood bilirubin increased									1 (0.8%)																					
Bilirubin conjugated increased									0																					
Gamma-glutamyltransferase increased									7 (5.8%)																					
Hypert bilirubinaemia									0																					
Blood bilirubin unconjugated increased									0																					
Liver function test increased									0																					
TRANSAMINASES increased									1 (0.8%)																					
Hepatotoxicity									0																					
International normalized ratio increased									0																					
Stile acids increased									0																					
Ocular icterus									0																					
Investigator text for AEs recorded using MedDRA version 26.0:																														
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.																														
Hepatocellular or Cholestatic Damage AEs or Abnormal Liver Function Tests defined by: SMC Drug Related Hepatic Disorders - Comprehensive Search narrow.																														
Program: root:/clinical_studies/R041217/INTX0127/R040336/data_analysis/INTERIM_2023/prod/program/t_se_all.sas																														
Output: root:/clinical_studies/R041217/INTX0127/R040336/data_analysis/INTERIM_2023/prod/output/t_se_all_SMC_HSDR_R041217_40336.txt																														
(04SEP2023 11:45)									Page 1 of 1																					

- 시험군의 43.8%(56명)에서 AST 또는 ALT 상승이 보고되었으며, 사건 시작까지의 중앙값은 28.5일(범위: 1-504일), 대부분(78.6%)은 초기 투여 3개월 이내에 발생하였음

- 시험군의 39.1%(50명)에서 빌리루빈 상승이 보고되었으며, 사건 시작까지의 중앙값은 43.0일(범위: 13-421일), 대부분(80.0%)은 초기 투여 3개월 이내에 발생하였음

↳ 간세포 또는 담즙 정체 손상, 간 기능 검사 이상 관련 AEs의 빈도가 화학요법 투여군 대비 이 약 투여군에서 더욱 높게 관찰되었으나, 이와 같은 결과는 투여 기간의 불균형에 따른 것으로 판단됨(알렉티닙 투여군 23.9개월 vs. 화학요법 투여군 2.1개월)

↳ 동 임상시험 중에서도 대조군 대비 시험군에서 유의하게 증가한 것이 관찰되었으나, AST/ALT를 동반하지 않는 총 빌리루빈 증가에 대한 별도의 용량 조절 항목은 설정되지 않았음. 보완 후 빌리루빈 증가에 따른 용량 조절 항목을 추가로 설정하였음(ALINA 임상시험 중 관찰된 AEs로서 이 약 투여군의 8.6% 환자들이 용량 감량 또는 중단으로 이어진 빌리루빈 증가 관련(혈액 빌리루빈 증가, 고빌리루빈 혈증, 결합 빌리루빈 증가, 혈액 비결합 빌리루빈 포함) AEs를 최소 1번 경험한 점을 고려하여, 빌리루빈 증가에 따른 용량 조절 필요성 반영)

⑥ 간질성 폐질환(ILD)/폐염증: 시험군에서만 3.1%(4명)이 보고하였으며, 1명(0.8%)은 등급 3의 폐염증이었음. 2.3%(3명)의 환자가 투여 중단을 하였음. 등급 3에 해당하는 1명의 환자의 경우, 이전 병력으로 폐렴, 빈맥 등이 있었으며, 흡연 이력은 없었음. 투여 13일차에 기저 기침 증상이 심해졌으며 18일차에 폐렴으로 판단, 22일차에 폐염증(3등급)이 진단되어 24일차에 확진. 31일차부터 증상이 개선되었으며 추적관찰을 통해 증상이 모두 해소된 것이 최종 확인되었음

⑦ 근육 관련 이상반응 및 CPK 상승: 시험군에서 71.9%(92명), 대조군에서 10.0%(12명)이 보고함. 등급 3 이상의 AEs는 시험군에서 6.3%(8명), 대조군에서 1.7%(2명) 보고하였으며, 가장 빈번한 PT는 혈중 CPK 상승(시험군 43.0%(55명) vs 대조군 0.8%(1명))이었음. SAEs는 보고되지 않았으며 투여 중단의 원인이 된 AEs도 보고되지 않았음. 일시 중지 또는 용량 감량의 원인이 된 AEs는 13.3%(17명)으로 시험군에서만 보고되었으며, 그 중 14명은 CPK 증가 AEs였음

- 시험군의 43.0%(55명)에서 CPK 상승이 보고되었으며, 사건 시작까지의 중앙값은 15.0일(범위: 7-337일), 대부분(96.4%)은 초기 투여 3개월 이내에 발생하였음

↳ ALINA 연구에서 근육 사례, CPK 상승의 AEs 빈도가 화학요법 투여군 대비 이 약 투여군에서 더욱 높게 관찰되었으나, 이와 같은 결과는 투여 기간의 불균형에 따른 것으로 판단됨

⑧ 피부 장애(광독성 등): 시험군에서 39.1%(50명), 대조군에서 18.3%(22명)이 보고함. 가장 빈번한 PT는 발진(시험군 14.1%(18명) vs 대조군 5.8%(7명))이었으며, 대부분은 등급 1 또는 2였음. 등급 3의 경우 시험군에서만 발진, maculo-papular 발진이 각각 1명(0.8%)에서 보고됨. SAEs는 보고되지 않았으며 투여 중단의 원인이 된 AEs도 보고되지 않음. 일시 중지 또는 용량 감량의 원인이 된 AEs는 시험군에서만 4.7%(6명)로 보고됨

단 계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	⑨	시각 장애: 시험군에서 9.4%(12명), 대조군에서 2.5%(3명)이 보고하였으나, 모두 등급 1 또는 2의 AEs였음						
	⑩	서맥: 시험군에서만 11.7%(15명)이 보고하였으나, 모두 등급 1 또는 2의 AEs였음						
	⑪	미각 이상: 시험군에서 13.3%(17명), 대조군에서 3.3%(4명)이 보고하였으나, 모두 등급 1 또는 2의 AEs였음						
	⑫	부종: 시험군에서 15.6%(20명), 대조군에서 1.7%(2명)이 보고하였으나, 모두 등급 1 또는 2의 AEs였음						

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

- 해당 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당 없음

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

- 해당 없음

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

- 해당 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 동 시험에서 알렉티닙 투여군은 대조군인 백금 기반 항암 화학요법 투여 대비 질병의 재발과 사망의 위험이 통계적으로 유의하게 감소한 것이 관찰되었으며, 이와 같은 결과는 하위군 분석에서도 전반적으로 유사하게 유리한 경향으로 관찰됨

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 전반적으로 동 시험에서 확인된 결과는 이전 임상시험들에서 확인된 알렉티닙의 안전성 프로파일과 유사함
- 동 시험에 참여한 환자(조기 NSCLC)와 동 약물이 이전에 투여된 통합 안전성 데이터에 포함된 환자 집단 (mNSCLC)의 AEs를 비교한 결과에서도 새롭게 추가되거나 가중된 이상반응의 결과는 관찰되지 않음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당 없음

6.6. 가교자료

- 해당 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 해당 없음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 제출

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교: 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)한국로슈	허가일	2016.10.26.
제품명	알레센자캡슐150밀리그램 (알렉티닙염산염)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	
주성분 및 함량	(전과 동) 이 약 1캡슐 중 주성분 ‘알렉티닙염산염(미분화)’(별규) 161.33mg - 알렉티닙 유리염기로써 150.00mg		
효능·효과	1. 역형성 림프종 인산화효소(ALK) 양성 비소세포폐암 환자에서 완전 종양 절제술 후 보조요법 2. 역형성 림프종 인산화효소(ALK) 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
-	-	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
-	-	-
3. 중요한 부족정보		
-	-	-

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