

의약품 품목변경허가 보고서

접수일자		2024.3.28.	접수번호	20240060401, 20240067242
변경신청사항		효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항		
신청인 (회사명)		제일약품(주)		
제품명		론서프정20, 론서프정15		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		티피라실염산염(수487-2-ND), 트리플루딘		
제조/수입 품목		☒ 제조 ☐ 수입	전문/일반	☒ 전문 ☐ 일반
제형/함량		(론서프정20) 이 약 1캡슐(163.644밀리그램) 중 트리플루리딘(별규) 20.000밀리그램, 티피라실염산염(별규) 9.420밀리그램 (론서프정15) 이 약 1캡슐(122.703밀리그램) 중 트리플루리딘(별규) 15.000밀리그램, 티피라실염산염(별규) 7.065밀리그램		
기 허 가 사 항	허가일자	2019.10.17.		
	효능·효과	1. 전이성 결장 직장암 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 성인 환자의 치료 2. 전이성 위암 이전에 플루오로피리미딘 계열, 백금요법, 탁산 또는 이리노테칸, HER2(Human Epidermal growth factor Receptor 2 protein) 표적치료제 (HER2 양성인 경우) 중 최소 두 가지 이상의 항암 화학 요법으로 치료를 받은 적이 있는 전이성 위암 또는 위식도 접합부 선암 성인 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 연속 투여하고 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. 환자들이 이 약을 통째로 삼킬수 있도록 지도한다. 환자가 이 약을 토		

하거나 투여를 잊은 경우 재투여하지 않고 다음 계획된 시간에 다음 용량을 투여하도록 환자를 지도한다.

표 1. 체표면적에 따른 초기용량 계산

초기용량 (트리플루리딘 1회량)	체표면적 (m ²)	용량 (mg) (1일 2회)	1회 복용량당 정제 (1일 2회)		1일 투여 용량 (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. 20mg/m², 1일 2회 용량에 대한 내약성이 없는 환자는 투약을 중단한다. 감량 후 증량은 허용되지 않는다.

전혈구 검사는 각 주기의 치료를 시작하기 전과 각 주기의 15일째에 시행되어야 한다(사용상의 주의사항 1. 경고 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	- 독성이 Grade 1^{a)}이하 또는 기저수준으로 회복될 때까지 투약은 일시 중단한다. - 회복 후 투약재개 시 이전 투여용량에서 5 mg/m²/회 감량한다. (표 4 참조)
(< 0.5 × 10⁹/L) 또는 혈소판감소증 (< 25 × 10⁹/L)으로 인해 다음 주기의 시작이 1주일 이상 지연 - CTCAE* Grade 3 또는 Grade 4의 비혈액학적 약물이상반응(Grade 3의 항구토제로 조절되는 오심 및/또는 구토, 혹은 지사제에 반응하는 Grade 3의	1일 2회, 최소 트리플루리딘 20 mg/m²/회까지 감량이 허용된다. (중증 환자의 경우 1일 2회

의 설사는 제외)

15mg/m²/회까지 허용)

· 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) 신장애평자

• 경증의 신장애평(CLcr 60 ~ 89 mL/min) 또는 중등증의 신장애평(CLcr 30 ~ 59 mL/min) 환자에서 초기용량 조절은 필요하지 애평다.

• 중증의 신장애평(CLcr 15 ~ 29mL/min)를 지닌 환자에게 권장되는 용량은 트리플루리딘 20mg/m2이다. 1일 2회 아침, 저녁 식후 5일간 연속투여하고 그 이후 2일간 휴약한다. 이를 2번 반복한 후 14일간 휴약하는

		28일을 1주기로 한다. 20mg/m² 1일 2회 용량에 대한 내약성이 떨어지는 환자는 15mg/m² 1일 2회 용량으로 감량한다.(표5) 15mg/m² 1일 2회 용량에 대한 내약성이 없는 환자에 대해서는 투약을 중단한다. • 말기 신질환 환자에서 사용 경험이 없으므로, 이러한 환자에서 이 약 투여는 권장되지 않는다. • 표5 - 중증 신장애 환자에게 권장되는 BSA에 따른 용량 <table><tr><th rowspan="2">체표면적 (m²)</th><th rowspan="2">용량 (mg) (1일 2회)</th><th colspan="2">1회 복용량당 정제 (1일 2회)</th><th rowspan="2">1일 투여 용량 (mg)</th></tr><tr><th>론서프®정15 (15 mg/6.14 mg)</th><th>론서프®정20 (20 mg/8.19 mg)</th></tr><tr><td colspan="5">20mg/m² 1일 2회</td></tr><tr><td>< 1.14</td><td>20</td><td>0</td><td>1</td><td>40</td></tr><tr><td>1.14 - 1.34</td><td>25^{a)}</td><td>2^{a)}</td><td>1^{a)}</td><td>50^{a)}</td></tr><tr><td>1.35 - 1.59</td><td>30</td><td>2</td><td>0</td><td>60</td></tr><tr><td>1.60 - 1.94</td><td>35</td><td>1</td><td>1</td><td>70</td></tr><tr><td>1.95 - 2.09</td><td>40</td><td>0</td><td>2</td><td>80</td></tr><tr><td>2.10 - 2.34</td><td>45</td><td>3</td><td>0</td><td>90</td></tr><tr><td>≥ 2.35</td><td>50</td><td>2</td><td>1</td><td>100</td></tr><tr><td colspan="5">15mg/m² 1일 2회</td></tr><tr><td>< 1.15</td><td>15</td><td>1</td><td>0</td><td>30</td></tr><tr><td>1.15 - 1.49</td><td>20</td><td>0</td><td>1</td><td>40</td></tr><tr><td>1.50 - 1.84</td><td>25^{a)}</td><td>2^{a)}</td><td>1^{a)}</td><td>50^{a)}</td></tr><tr><td>1.85 - 2.09</td><td>30</td><td>2</td><td>0</td><td>60</td></tr><tr><td>2.10 - 2.34</td><td>35</td><td>1</td><td>1</td><td>70</td></tr><tr><td>≥ 2.35</td><td>40</td><td>0</td><td>2</td><td>80</td></tr></table> a) 1일 50 mg을 투여하는 경우, 아침식후에 론서프정20(20mg/8.19mg) 1정, 저녁식후에 론서프정15(15mg/6.14mg) 2정을 투여한다. 2) 간장애환자 • 경증의 간장애환자에서 초기용량 조절은 필요하지 않다. • 중등증 ~ 중증의 간장애(총빌리루빈 >1.5xULN 인 NCI 기준 Group C, D) 환자에서 이 약의 투약은 권장되지 않는다. 매우 제한된 자료에 근거하나, 중등증의 기저 간장애가 있는 환자에서 Grade 3 또는 4 고빌리루빈혈증의 빈도가 높아졌다.	체표면적 (m ²)	용량 (mg) (1일 2회)	1회 복용량당 정제 (1일 2회)		1일 투여 용량 (mg)	론서프®정15 (15 mg/6.14 mg)	론서프®정20 (20 mg/8.19 mg)	20mg/m ² 1일 2회					< 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	15mg/m ² 1일 2회					< 1.15	15	1	0	30	1.15 - 1.49	20	0	1	40	1.50 - 1.84	25 ^{a)}	2 ^{a)}	1 ^{a)}	50 ^{a)}	1.85 - 2.09	30	2	0	60	2.10 - 2.34	35	1	1	70	≥ 2.35	40	0	2	80
체표면적 (m ²)	용량 (mg) (1일 2회)	1회 복용량당 정제 (1일 2회)			1일 투여 용량 (mg)																																																																															
		론서프®정15 (15 mg/6.14 mg)	론서프®정20 (20 mg/8.19 mg)																																																																																	
20mg/m ² 1일 2회																																																																																				
< 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																																																																																
15mg/m ² 1일 2회																																																																																				
< 1.15	15	1	0	30																																																																																
1.15 - 1.49	20	0	1	40																																																																																
1.50 - 1.84	25 ^{a)}	2 ^{a)}	1 ^{a)}	50 ^{a)}																																																																																
1.85 - 2.09	30	2	0	60																																																																																
2.10 - 2.34	35	1	1	70																																																																																
≥ 2.35	40	0	2	80																																																																																
변경 허가 사항	변경허가일자	2024.10.																																																																																		
	효능·효과	불임 참조																																																																																		
	용법·용량	불임 참조																																																																																		
	사용상의 주의사항	불임 참조																																																																																		
	허가조건	불임 참조																																																																																		
국외 허가현황		.																																																																																		

허가부서	의약품허가총괄과	허가담당자	신나예 주무관, 이인선 사무관, 김영주 과장
심사부서	종양항생약품과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 서정원 주무관, 박소라 연구관, 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. 전이성 결장 직장암

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 성인 환자의 치료로 단독 또는 베바시주맙과 병용 투여

2. 전이성 위암

이전에 플루오로피리미딘 계열, 백금요법, 탁산 또는 이리노테칸, HER2(Human Epidermal growth factor Receptor 2 protein) 표적치료제(HER2 양성인 경우) 중 최소 두 가지 이상의 항암 화학 요법으로 치료를 받은 적이 있는 전이성 위암 또는 위식도 접합부 선암 성인 환자의 치료

○ 용법·용량

이 약은 체표면적에 따라 다음 표 1과 같이 용량이 결정되어야 하며, 트리플루리딘 최대 1회 투여용량은 80 mg을 넘지 않도록 한다. 아침, 저녁 식후 1시간 이내에 물과 함께 경구 투여한다.

1. 론서프정 단독요법

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.

2. 전이성 결장 직장암 치료를 위한 론서프정과 베바시주맙 병용요법

론서프정 용량용법은 단독요법을 참고한다.

베바시주맙은 매 2주마다 1회씩, 1회 5mg/Kg를 점적정맥주입한다. (매 사이클마다 1일, 15일에 투여) 베바시주맙 용법용량의 자세한 사항은 베바시주맙의 허가사항을 참고한다.

환자들이 이 약을 통째로 삼킬수 있도록 지도한다. 환자가 이 약을 토하거나 투여를 잊은 경우 재투여하지 않고 다음 계획된 시간에 다음 용량을 투여하도록 환자를 지도한다.

표 1. 체표면적에 따른 초기용량 계산

초 기 용 량 (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

3. 용량조절

환자 개개인의 안전성 및 내약성에 따라 적절히 감량한다.

최대 3회 감량이 허용되며, 최소 1회 트리플루리딘 20 mg/m²를 1일 2회 복용한다. 20mg/m², 1일 2회 용량에 대한 내약성이 없는 환자는 투약을 중단한다. 감량 후 증량은 허용되지 않는다.

전혈구 검사는 각 주기의 치료를 시작하기 전과 각 주기의 15일째에 시행되어야 한다(사용상의 주의 사항 1. 경고 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	$0.5 \times 10^9/L$ 미만	$1.5 \times 10^9/L$ 이상
혈소판수	$50 \times 10^9/L$ 미만	$75 \times 10^9/L$ 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 약물이상반응(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. (중증의 신장장애 환자의 경우 1일 2회 15mg/m ² /회까지 허용) ·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(15mg/6.14 mg) 2정을 투여한다.

<특수 환자군>

1) 신장애회환자

- 경증의 신장애회환자(CLcr 60 ~ 89 mL/min) 또는 중등증의 신장애회환자(CLcr 30 ~ 59 mL/min) 환자에게서 초기 용량 조절은 필요하지 않다.
- 중증의 신장애회환자(CLcr 15 ~ 29mL/min)를 지닌 환자에게 권장되는 용량은 트리플루리딘 20mg/m²이다. 1일 2회 아침, 저녁 식후 5일간 연속투여하고 그 이후 2일간 휴약한다. 이를 2번 반복한 후 14일간 휴약하는 28일을 1주기로 한다. 20mg/m² 1일 2회 용량에 대한 내약성이 떨어지는 환자는 15mg/m² 1일 2회 용량으로 감량한다.(표5) 15mg/m² 1일 2회 용량에 대한 내약성이 없는 환자에 대해서는 투약을 중단한다.
- 말기 신질환 환자에게서 사용 경험이 없으므로, 이러한 환자에게 이 약 투여는 권장되지 않는다.
- 표5 - 중증 신장애회환자에게 권장되는 BSA에 따른 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)	

20mg/m ² 1일 2회				
< 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
15mg/m ² 1일 2회				
< 1.15	15	1	0	30
1.15 - 1.49	20	0	1	40
1.50 - 1.84	25 ^{a)}	2 ^{a)}	1 ^{a)}	50 ^{a)}
1.85 - 2.09	30	2	0	60
2.10 - 2.34	35	1	1	70
≥ 2.35	40	0	2	80

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

2) 간장애환자

• 경증의 간장애환자에서 초기용량 조절은 필요하지 않다.

• 중등증 ~ 중증의 간장애(총빌리루빈 >1.5xULN 인 NCI 기준 Group C, D) 환자에서 이 약의 투약은 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 혈액검사를 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. 단독요법으로 론서프를 투여 받은 1114명의 환자 중, 론서프정은 빈혈(17%), 호중구 감소증(38%), 혈소판 감소증(4%) 및 발열성 호중구 감소증(3%)으로 구성된 중증의 생명을 위협하는 골수 억제(Grade 3-4)를 유발했다. 호중구 감소성 감염/패혈증으로 3명의 환자(0.3%)가 사망했고, 4명의 환자(0.4%)가 패혈성 쇼크로 사망했다. 전체의 14% 환자가 G-CSF치료를 받았다.

배바시주맙과의 병용요법으로 론서프정을 투여받은 환자 246명에서, 론서프정은 빈혈 (5%), 호중구 감소증 (52%), 혈소판 감소증 (4%) 및 발열성 중성구 감소증 (0.4%)으로 구성된 중증 또는 생명을 위협하는 골수억제(Grade 3-4)를 유발하였다. 1명이 복부 패혈증으로 사망하였고 다른 2명(0.8%)은 패혈성 쇼크로 사망하였다. 전체의 29.3% 환자가 G-CSF 치료를 받았다.

전혈구 검사는 각 주기의 치료를 시작하기 전과 15일째에 측정하며 필요에 따라 독성을 관찰하기 위해, 적어도 각 치료주기 이전에 시행되어야 한다. 발열성 호중구 감소증, Grade 4의 호중구 감소증

또는 혈소판 수치가 50,000/mm³미만인 경우 론서프정의 투약을 중단해야 하며, 회복 후 감소된 용량으로 투약을 재개해야 한다. (표 3 참조)

절대 호중구 수치(ANC)가 1.5x10⁹/L 미만 또는 혈소판 수치가 75x10⁹/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 G-CSF와 같은 적절한 조치를 시행해야 한다. RECOURSE와 TAGS 및 SUNLIGHT 연구에서 론서프정 치료군 중 각각 9.4%, 17.3% 및 19.5%의 환자가 치료목적으로 G-CSF를 투여받았다. SUNLIGHT 연구에서 베바시주맙 병용요법으로 론서프정을 투여 받은 치료군 중 29.3%가 G-CSF를 투여 받았으며 이중 16.3%의 환자가 치료 목적이었다.

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

(6. 상호작용 참조)

4) 신장에 환자

경증 또는 중등증의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율(CLcr) 30 ~89 mL/min)환자에 대해서는 용량 조절이 필요하지 않다. 중증의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율(CLcr) 15 ~ 29 mL/min)에 대해서는 용량을 감량한다. (용법용량 참조).

중등증의 신장애 환자(CLcr 30 ~ 59 mL/min)는 Grade 3 이상의 중증을 포함한 이상반응이 경증의 신장애 환자 또는 정상 신기능 환자에서 보다 높게 발생하였다. 또한 정상(CLcr ≥ 90 mL/min) 신기능 환자 또는 경증(CLcr = 60 ~ 89 mL/min)의 신장애 환자와 비교하여 중등증의 신장애 환자에서 트리플루딘 및 티피라실염산염이 더 많이 노출되었다.

따라서 중등증 및 중증의 신장애 환자는 혈액 독성을 더 자주 모니터링 해야 한다.

말기 신질환환자에서의 트리플루리딘과 티피라실의 약동학은 연구된 바가 없다.

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) 말기 신질환 환자(CLcr < 15 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 (8. 소아에 대한 투여 참조)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 골수억제 환자 (골수억제가 악화될 수 있다.)

2) 감염증이 있는 환자 (골수억제로 감염증이 악화될 수 있다.)

3) 중등증 및 중증 신장애 환자(CLcr = 15 ~ 59 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.

아래 자료는 533명의 전이성 결장직장암 환자를 대상으로 한 임상(RECOURSE)과 335명의 전이성 위암 환자를 대상으로 한 임상(TAGS), 전이성 결장직장암 환자를 대상으로한 임상(SUNLIGHT)에서 론서프정 단독요법으로 치료받은 246명에서 론서프의 노출을 반영한다. 론서프를 투여받은 1114명의 환자들 중 12%는 6개월 또는 그 이상, 1%가 12개월 또는 그 이상의 기간동안 노출되었다. 가장 흔한 약물이상반응 또는 임상검사치 이상($\geq 10\%$)은 빈혈, 호중구 감소증, 피로/무력감, 오심, 혈소판 감소증, 식욕부진, 설사, 구토, 복통 및 발열이었다.

(1) 결장직장암

① 글로벌 3상 임상시험(RECOURSE)

무작위 배정(2:1), 이중맹검, 위약대조 임상시험인 RECOURSE 임상시험에서 이전에 전이성 결장직장암 치료를 받은 환자에서 론서프의 안전성이 평가되었다. 환자들은 론서프 35 mg/m²/회 용량으로 28일의 각 주기 동안 1 - 5일, 8 - 12일에 1일 2회 투약받았다. 12%의 환자가 6개월 이상, 1%의 환자가 1년 이상 론서프를 투여 받았다.

환자의 특성은 다음과 같다: 연령 중간값: 63세, 남자: 61%, 백인: 57%, 아시아/동양인: 35%, 흑인/아프리카계 미국인: 1%

론서프정 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 론서프정 치료를 중단했으며, 14%의 환자에서 감량이 요구되었다. 감량으로 이어지는 가장 흔하게 나타나는 약물이상반응은 호중구 감소증, 빈혈, 발열성 호중구 감소증, 피로감 및 설사였다.

표6과 7은 각각 RECOURSE에서 발생한 이상반응과 임상검사치 이상(이상반응 표준 용어 기준 ver 4.03 (NCI CTCAE ver 4.03)을 따름)을 나타내었다.

표 6. RECOURSE 연구에서 위약 대비 높은(>2%) 발생률을 보이는 이상반응($\geq 5\%$)

이상반응	론서프정 (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%

* 이상반응 표준 용어기준 ver 4.03(NCI CTCAE ver 4.03)에서 오심, 복통, 피로 Grade 4에 대한 정의는 없음

[†] 발생률은 감염 및 감염증의 기관계 분류에서 권고된 64개의 용어를 반영한다.

표 7. 임상검사치 이상(RECOURSE)

임상검사*	론서프정 (N=533)		위약 (N=265)	
	전체	Grade 3-4	전체	Grade 3-4
혈액 및 림프계 장애				
빈혈 [†]	77%	18%	33%	3%
호중구 감소증	67%	38%	1%	0%
혈소판 감소증	42%	5%	8%	<1%

*적어도 기저치보다 악화된 가장 나쁜 등급. 발생률은 임상시험 후 혈액샘플을 채취한 환자 수에 기반하였으며, 이는 533명(론서프정) 또는 265명(위약)보다 적을 수 있다.

[†]임상기준에 근거한 Grade 4의 빈혈이 1건 보고됨.

RECOURSE 연구에서 감염증상은 론서프정 투약군(27%)에서 위약 투약군(16%)보다 빈번하게 발생했다. 론서프정 투약환자에서 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 론서프정과 베바시주맙 병용요법(SUNLIGHT)

베바시주맙과 병용 투여한 론서프정의 안전성은 이전에 치료 받은 적이 있는 전이성 결장 직장암 환자를 대상으로 한 다국가, 무작위배정, 공개 시험인 SUNLIGHT에서 평가되었다.

시험 모집단의 특성은 다음과 같았다: 중앙값 연령 63세(20 - 90세); 52% 남성; 95% 백인, 1.5% 흑인/아프리카계 미국인, 0.2% 아시아인, 0.2% 미국 인디언 또는 알래스카 원주민, 2.8% 기타; 베이스라인(기저치) ECOG PS 0(46%), 1(54%), 또는 2(0.2%).

중대한 이상반응은 환자의 25%에서 발생하였다. 가장 빈번하게 보고된 중대한 이상반응($\geq 2\%$)은 장 폐색증 (2.8%)와 COVID-19(2%)였다. 치명적인 이상반응은 론서프정을 베바시주맙과 병용 투여받은 환자의 1.2%에서 발생하였고 여기에는 직장루(0.4%), 장천공(0.4%) 및 심방 세동(0.4%)이 포함되었다. 이상반응으로 인한 영구적 치료 중단은 환자의 13%에서 발생하였다. 환자의 $\geq 2\%$ 에서 영구적 치료 중단을 초래한 이상반응은 피로였다.

이상반응 또는 임상검사치 이상으로 인한 용량 감량은 환자의 7%에서 발생하였다. 환자의 3.7%에서 중성구 감소증으로 인해 최소 1회 이상 용량 감량이 필요하였다.

이상반응으로 인한 투여 일시중단은 론서프정을 베바시주맙과 병용 투여받은 환자의 11%에서 발생하였다. 환자의 $\geq 2\%$ 에서 투여 일시중단을 필요로한 이상반응은 오심이었다.

론서프정을 베바시주맙과 병용하여 치료받은 환자에서 가장 흔하게 보고된 이상반응 또는 임상검사치 이상(발생률 $\geq 20\%$)은 중성구 감소증, 빈혈, 혈소판 감소증, 피로, 오심, 아스파르트산 아미노전이 효소 증가, 알라닌 아미노전이효소 증가, 알칼리 인산분해효소 증가, 나트륨 감소, 설사, 복통, 및 식욕 감소였다.

표 8 및 표 9에는 SUNLIGHT 연구에서 보고된 이상반응과 임상 검사치 이상을 나타내었다.

표 8. SUNLIGHT 연구에서 보고된 이상반응($\geq 5\%$)

이상반응	론서프정+베바시주맙 (N=246)		론서프정 (N=246)	
	전체	Grade 3-4	전체	Grade 3-4
각종 위장관 장애				
오심	37%	2%	27%	2%
설사 ^a	21%	1%	19%	2%
복통 ^b	20%	3%	18%	4%
구토 ^c	19%	1%	15%	2%
구내염 ^d	13%	<1%	4%	0%

변비	11%	0%	11%	1%
전신 장애 및 투여 부위 병태				
피로 ^e	45%	5%	37%	8%
발열	5%	0%	6%	0%
감염 및 기생충 감염 ^f	31%	8%	24%	8%
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	20%	<1%	15%	1%
근골격 및 결합조직 장애				
근골격 통증 ^g	18%	1%	11%	2%
각종 신경계 장애				
두통	8%	0%	4%	0%
각종 혈관 장애				
고혈압 ^h	11%	6%	2%	1%
출혈 ⁱ	10%	1%	4%	1%
신장 및 요로 장애				
단백뇨	6%	1%	1%	0%

^a설사, 결장염, 장염을 포함한다.

^b복통, 상복부 통증, 하복부 통증, 복부 압통, 복부 불편감, 상복부의 불편감, 간 통증을 포함한다.

^c구토, 구역질을 포함한다.

^d구내염, 점막 염증, 입 궤양 형성, 구강 점막 물집 형성, 아프타성 궤양을 포함한다.

^e피로, 무력증을 포함한다.

^f감염 및 기생충감염 기관계 대분류를 포함한다.

^g등허리 통증, 골 통증, 관절통, 척추 통증, 사지 통증, 근골격성 흉부 통증, 근육통, 근골격 불편감, 경부 통증, 비-심장성 흉통을 포함한다.

^h고혈압, 혈압 증가를 포함한다.

ⁱ혈뇨, 비출혈, 위장관 출혈, 직장 출혈, 출혈성 뇌졸중, 스토피아 부위 출혈, 결막 출혈, 눈 출혈, 질 출혈, 치은 출혈, 상처 출혈, 출혈성 위염, 항문 출혈을 포함한다.

표 9. SUNLIGHT 연구에서 보고된 임상 검사치 이상 (≥10%)

임상검사 항목	론서프정 + 베바시주맙 (N=246) ^a		론서프정 ^a (N=246)	
	전체	Grade 3-4	전체	Grade 3-4
혈액학 검사				
중성구 감소	80%	52%	68%	39%
헤모글로빈 감소	68%	5%	73%	11%
혈소판 감소	54%	4%	29%	1%
화학 검사				
아스파르트산아미노전이효소 증가	34%	2%	28%	1%
알라닌 아미노전이효소 증가	33%	3%	23%	0%
알칼리 인산분해효소 증가	31%	1%	36%	1%
나트륨 감소	25%	2%	20%	3%
칼륨 증가	17%	0%	15%	0%
칼륨 감소	12%	1%	12%	3%

크레아티닌 증가	12%	1%	15%	0%
----------	-----	----	-----	----

*각 임상 검사치 이상 발생률은 기저치(Baseline)와 최소 1개 이상의 시점에서 측정값이 존재하는 환자 수를 기준으로 함: 론서프정 + 베바시주맙 병용요법 치료군(241~242명) 및 론서프정 단독요법 치료군(240 ~ 241명).

③ 아시아 3상 임상시험(TERRA)

론서프정의 안전성은 중국, 한국, 태국에서 실시 된 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 10. 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 11. 임상검사치 이상(TERRA)

임상검사	론서프정 (N=271*)		위약 (N=135*)	
	전체	Grade 3-4	전체	Grade 3-4
혈액 및 림프계 장애				
빈혈	78%	18%	39%	6%
혈소판 감소증	36%	3%	8%	1%
백혈구 감소증	71%	21%	3%	0%
호중구 감소증	68%	34%	<1%	0%

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

(2) 전이성 위암

① 글로벌 3상 임상시험(TAGS)

론서프의 안전성은 진행성 암에 대해 적어도 2 가지 이상의 항암 화학 요법을 받은 경험이 있는 위암 또는 위식도 접합부 선암환자를 대상으로 수행한 다국가, 무작위배정(2:1), 이중 맹검, 위약대조의 TAGS 연구에서 평가되었다. 이전의 치료는 반드시 플루오로피리미딘, 백금, 탁산 또는 이리노테칸을 포함하고 있어야 한다. HER2 양성 종양의 환자들은 가능하다면 HER2 표적 치료를 받아야 한다. 6개월 또는 그 이내에 재발한 수술후 보조요법은 1 가지의 치료로 계산될 수 있다. 환자들은 최선의 보조치료와 함께 35mg/m²/회의 론서프정(n=335) 또는 위약(n=168)을 28일의 각 주기 동안 1 - 5일, 8 - 12일에 1일 2회 투약하였다. TAGS 시험에서 6개월이 넘게 론서프를 투여 받은 환자들은 10%였으며 0.9%의 환자들이 1년 넘게 론서프정을 투여받았다.

시험 대상의 특성은 다음과 같다: 연령 중간값: 63세(24세-89세), 남자:73%, 백인:70%, 아시아/동양인:16%, 흑인/아프리카계 미국인:1%. 론서프정 치료군에서 위약치료군 대비 가장 흔하게 나타나는 약물이상반응 또는 검사치 이상(전체 Grade에서 발생률 10% 이상)은 호중구감소증, 빈혈, 오심, 식욕부진, 혈소판감소증, 구토, 설사였다.

TAGS 시험에서 13%의 환자가 이상반응으로 인하여 론서프정 치료를 중단했으며, 11%의 환자에서 용량 감량이 요구되었다. 용량감량으로 이어지는 가장 흔하게 나타나는 약물이상반응 또는 검사치 이상은 호중구감소증, 빈혈, 열성 호중구감소증, 설사였다.

표 12과 13은 각각 TAGS 임상시험에서 발생한 이상반응과 임상검사치 이상(이상반응 표준 용어 기준 ver 4.03 (NCI CTCAE ver 4.03)을 따름)을 나타내었다.

표 12. TAGS연구에서 위약대비 높은(>2%) 발생률을 보이는 이상반응 (≥5%)

이상반응	론서프정 (N=335)		위약 (N=168)	
	전체	Grades 3-4*	전체	Grades 3-4*
위장관계 장애				
오심	37%	3%	32%	3%
구토	25%	4%	20%	2%
설사	23%	3%	14%	2%
대사 및 영양장애				
식욕 부진	34%	9%	31%	7%
감염 [†]	23%	5%	16%	5%

* 이상반응 표준 용어기준 ver 4.03 (NCI CTCAE ver 4.03)에서 Grade 4의 오심 및 피로에 대한 정의가 없음

† 발생률은 감염 및 감염 기관계 분류에서 권고되는 46개의 용어를 반영한다.

표 13. 임상검사치 이상(TAGS)

임상검사*	론서프정 (N=335)		위약 (N=168)	
	전체	Grade 3-4	전체	Grade 3-4
혈액 및 림프계 장애				
호중구 감소증	66%	38%	4%	0%
빈혈 [†]	63%	19%	38%	7%
혈소판 감소증	34%	6%	9%	0%

* 적어도 기저치보다 악화된 가장 나쁜 등급. 발생률은 임상시험 후 혈액샘플을 채취한 환자 수에 기반하였으며 이는 335명(론서프정) 또는 168명(위약)보다 적을 수 있다.

† 빈혈: 이상반응 표준 용어기준 ver 4.03 (NCI CTCAE ver 4.03)에서 Grade 4에 대한 정의가 없음
TAGS 임상에서, 위약을 투여 받은 환자(1.8%) 대비 론서프정 투여 환자 (3.1%)에서 간질성 폐 질환이 더 자주 나타났다.

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(46 % vs 32 %), Grade 3의 빈혈(22 % vs 16 %) 및 Grade 3 - 4 의 혈소판 감소증(7 % vs 4 %).

(2) 감염

3상 연구에서 치료 관련 감염 증상은 론서프정 투여군 (5.8 %)에서 위약 투여군 (1.8 %)보다 빈번하게 발생했다. 베바시주맙과의 병용요법 임상시험에서, 치료와 관련된 감염은 론서프정으로 치료받은 환자(2.4%)에 비해 론서프정과 베바시주맙을 투여받은 환자(2.8%)에서 비슷하게 발생하였다.

(3) 단백뇨

치료 관련 단백뇨는 론서프정 투여군 (1.8 %)에서 위약 투여군 (0.9 %)에 비해 더 많이 발생했고 모두 Grade 1 - 2 였다. 베바시주맙과의 병용요법 임상시험에서, 론서프정을 베바시주맙과 투여받은 환자 1명(0.4%)이 2등급인 치료와 관련된 단백뇨를 보고하였고, 론서프정으로 치료받은 환자에서는 보고되지 않았다

(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. 베바시주맙과의 병용요법 임상시험에서, 두 치료군 모두 이전에 방사선치료를 받지 않은 환자에 비해 이전에 방사선치료를 받은 환자에 대해 전반적인 혈액학적 이상반응 및 골수 억제 관련 이상반응의 발생률 증가는 관찰되지 않았다: 론서프정 + 베바시주맙 치료군(73.7% vs 77.4%) 및 론서프정 치료군(64.7% vs 67.7%).

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

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 · 오테라실칼륨 복합제) 폴리네이트 · 테가푸르 · 우라실 병용요법, 레보폴리네이트 · 플루오로우라실 병용요법 항진균제 (플루시토신) 염산길항제 (메토틱세이트, 페메트렉시드 나트륨수화물)	심각한 골수억제 등의 약물이상반응이 발생할 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 위장장애가 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 초기형성이 보고됐다.]
- 2) 가임여성은 이 약의 투여 기간 및 투여 완료 후 6개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다.
- 3) 임신 가능성이 있는 배우자를 둔 남성은 치료기간 동안 및 치료 중단 후 6개월까지 효과적인 피임법을 사용해야 한다.
- 4) 수유부에게 투여할 경우에는 수유를 중단한다. [동물(랫드)실험에서 유즙 이행이 보고됐다.]

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 유

효성 데이터는 제한적이다. RECOURSE 와 TAGS 연구에서 린서프정을 투여한 868명 중 65세 이상은 45%인 반면 75세 이상은 10%였다. 65세 이상의 환자와 65세 미만의 환자를 비교하였을 때 유효성에 대한 전반적인 차이는 관찰되지 않았으며, 65세 이상 환자에서 초기 용량 조절은 권장되지 않는다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

경증의 간장애 환자에서 초기 용량 조절은 필요하지 않다. 중등증 또는 중증의 간장애 환자 (총빌리루빈 $>1.5 \times \text{ULN}$ 인 NCI 기준 Group C, D)환자에서 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

11. 신장애 환자에 대한 투여

경증 또는 중등증의 신장애 환자 ($\text{CLcr } 30 \sim 89 \text{ mL / min}$)에서는 린서프정의 초기 용량 조절을 권장하지 않는다. 중증의 신장애($\text{CLcr } 15 \sim 29 \text{ mL/min}$)를 지닌 환자는 용량을 감량한다. (용법용량 참조) 말기 신질환 환자에서 트리플루리딘 및 티피라실 염산염의 약물 동태는 확인되지 않았다.

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 품질 유지의 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 $15 \sim 35 \text{ mg/m}^2/\text{회}$ 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. $15 \sim 35 \text{ mg/m}^2/\text{회}$ 용량범위에서 트리플루리딘과 티피라실염산염의 C_{max} 와 $\text{AUC}_{0-10 \text{ hr}}$ 는 거의 용량의존적으로 증가했다. 트리플루리딘과 티피라실염산염의 혈장농도 및 약물동태 평가변수를 아래 표와 그림에 나타냈다.

< $15 \sim 35 \text{ mg/m}^2/\text{회}$ 용량에서 단회투여와 1일 2회 반복투여 시 아침 투여 후 혈장 내 트리플루리딘의 약물동태 평가변수>

용량 ($\text{mg/m}^2/\text{회}$)	Day	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$\text{AUC}_{0-10 \text{ hr}}$ ($\text{ng} \cdot \text{hr/mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)
15	1	6	$1009 \pm$	1.7 ± 1.3	$2037 \pm$	$1.39 \pm$

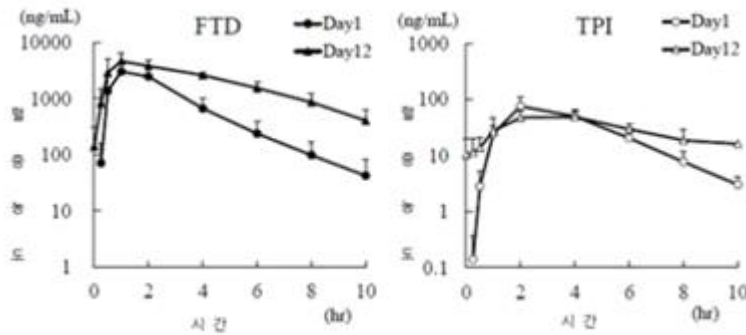
			491		773	0.38 ^{a)}
	12	6	1205 ± 421	1.6 ± 0.7	5478 ± 2849	2.44 ± 1.57
20	1	3	1840 ± 737	1.2 ± 0.8	4347 ± 535	1.17 ± 0.15
	12	3	2747 ± 610	1.7 ± 0.6	9994 ± 2109	1.52 ± 0.34
25	1	3	2450 ± 1021	1.5 ± 0.9	4281 ± 1380	1.49 ± 0.59
	12	3	2757 ± 1173	1.3 ± 0.6	8656 ^{b)}	1.96 ± 0.10
30	1	3	3677 ± 1459	1.2 ± 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)

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, 단회 투여 시 보다 트리플루리딘의 AUC_{0-last}는 37배, C_{max}는 22배 증가했다.

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 Tmax 는 각각 약 2시간, 3시간이었다.

식이 영향

일본인 고형암 환자 14명에게 이 약 35 mg/m²/회를 고지방 고칼로리 식사 후 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.

3) 분포

트리플루리딘은 인간 혈청 알부민에 주로 결합하였다. In Vitro 시험에서 약물의 농도 및 티피라실염산염의 존재 여부에 관계없이 트리플루리딘의 인간 혈장 단백결합율은 96% 보다 높았다. 티피라실염산염의 혈청 단백 결합은 8% 보다 낮았다.

진행성 고형암 환자에서 론서프정(35 mg/m²/회) 단회 투여 후 트리플루리딘과 티피라실염산염의 겉보기 분포용적(Vd/F)은 각각 21 L, 333 L 였다.

4) 제거

론서프 35 mg/m²단회 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.

대사

트리플루리딘과 티피라실염산염은 CYP 효소에 의해 대사되지 않았다. 트리플루리딘은 주로 thymidine phosphorylase에 의해 불활성화된 대사체인 5-트리플루오로메틸 우라실(FTY)로 대사된다. 혈장이나 소변에서 그 이외에 다른 주요 대사체는 검출되지 않았다.

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.

외국인 고형암 환자 (N=4)를 대상으로 [¹⁴C]로 표지한 트리플루리딘을 포함한 이 약 60 mg을 단회투여 했을 때 투여량의 60%가 체외로 배설됐다. 회수된 방사능의 대부분(투여량의 55 %)은 5-트리플루오로메틸 우라실과 트리플루리딘 글루쿠로니드 포합체로 소변으로 24시간 이내에 제거됐다. 또한 대변 및 호흡을 통한 배설은 모두 3% 미만이었다. 투여한 용량의 3% 미만의 변화되지 않은 트리플루리딘이 소변과 대변에서 회수되었다.

외국인 고형암 환자 (N=4)를 대상으로 [¹⁴C]로 표지한 티피라실염산염을 포함한 이 약 60 mg을 단회투여 했을 때 투여량의 77 %(소변 27%, 대변 50%)가 회수되었다. 소변과 대변에서 티피라실염산염이 주요한 성분이었고 6-하이드록시메틸우라실이 주요한 대사체였다.

5) 선형성 / 비 선형성

용량 선형 연구에서(1일 2회, 35 mg/m²/회), 트리플루리딘의 AUC₀₋₁₀는 용량 증가에 따른 예상보다 증가하는 경향이 있었다. 그러나 이 약 20 - 35 mg/m²용량범위에서 트리플루리딘의 경구 청소율(CL/F)과 겔보기 분포용적(Vd/F)은 일반적으로 일정했다. 트리플루리딘과 티피라실염산염의 다른 노출량 변수들은 용량 의존적으로 나타났다.

6) 고형암을 가진 신장애 환자에서의 약물동태

전용 신장애 연구에서, 중증의 신장애 환자는 론서프 1일 2회, 20 mg/m²/회 투여 받았으며 이를 제외한 모든 환자는 35 mg/m² 1일 2회를 투여 받았다. 경증의 신장애 환자(CLcr 60 ~ 89 mL/min)에서 트리플루리딘과 티피라실염산염의 정상상태 AUC_{0-last}에 임상적으로 미치는 영향은 없었다. 중등증의 신장애 환자 (CLcr 30 ~ 59 mL/min)에서 트리플루리딘 및 티피라실염산염의 정상상태 AUC_{0-last}는 정상 신기능(CLcr ≥ 90 mL/min) 환자 대비 각각 56%, 139% 증가하였다. 중증의 신장애 환자(CLcr 15 ~ 29 mL/min)에서는 투여용량으로 보정한 정상상태 AUC_{0-last}가 정상 신기능 환자에 대비하여 트리플루리딘이 140%, 티피라실염산염이 614% 증가하였다.

말기 신질환 환자에서 트리플루리딘과 티피라실 염산염의 약물 동태는 확인되지 않았다.

7) 고형암을 가진 간장애 환자에서의 약물동태

경증의 간장애 환자 (총 빌리루빈 ≤ ULN 이며 AST >ULN 또는 AST 상관없이 총 빌리루빈 <1~1.5 x ULN)와 중등증의 간장애 환자 (AST 상관없이 총 빌리루빈 >1.5~3 x ULN)와 정상 환자 (총 빌리루빈, AST ≤ ULN) 사이에서 트리플루리딘과 티피라실염산염의 노출평균의 임상적인 차이는 없었다. 그러나 6명 중 5명의 중등증 간장애 환자가 Grade 3 또는 4의 빌리루빈 수치 증가를 경험하였다. 중증의 간장애 환자에서 트리플루리딘과 티피라실 염산염의 약물 동태는 확인되지 않았다.

16. 임상시험 정보

1) 전이성 결장직장암

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 (progression-free survival), 객관적 반응율 (overall response rate) 및 질병조절율 (disease

control rate)이었다.

전체 800명의 환자가 2 : 1로 무작위로 선정되어 론서프정(534 명)와 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 2일 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 베바시주맵을 투약했었고, KRAS 정상형(wild-type)을 가진 2명을 제외한 모든 환자는 파니투무맵 또는 세툽시맵을 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(hazard ratio: 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)이 유의하게 호전되는 것을 입증했다(위험 비는 0.48, 95 % CI [0.41-0.57], p <0.0001).

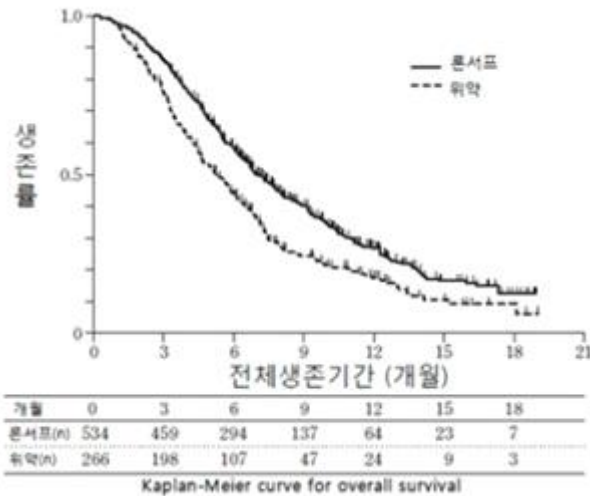
유효성 결과는 아래와 같이 요약된다.

<RECOUSRE 연구의 유효성 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, 중앙 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 레고라페닙을 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 글로벌 3상 임상시험(SUNLIGHT) 결과

플루오로피리미딘 계열, 이리노테칸, 옥살리플라틴, 항-VEGF 단클론 항체 및/또는 항-EGFR 단클론 항체(RAS 정상형 (wild type) 인 경우)를 포함하는 2가지 이상의 항암화학요법으로 치료받은 적이 있는 전이성 결장 직장암 환자를 대상으로 한 다국가, 무작위배정, 공개, 제3상 시험(SUNLIGHT) 에서 론서프정 단독요법과 비교하여 론서프정과 베바시주맙 병용요법의 임상적 유효성 및 안전성이 평가되었다. 1차 유효성 평가변수는 전체 생존기간(OS)이었고 주요 2차 유효성 평가변수는 무진행 생존기간(PFS)이었다.

총 492명의 환자가 론서프정 + 베바시주맙 병용요법 치료군(N = 246) 또는 론서프정 단독요법 치료군(N = 246)으로 각각 무작위배정되었다 (1:1).

시험대상자들은 각 28일 주기의 제1일-제5일과 제8일-제12일에 1일 2회 경구 투여로 론서프정(시작 용량 35 mg/m²)을 단독으로 투여받거나 각 4주 주기의 (제1일과 제15일에) 2주마다 IV 투여되는 베바시주맵(5 mg/kg)과 함께 투여받았다. 시험대상자는 질병이 진행되거나 수용 불가능한 독성이 나타나기 전까지 치료를 지속했다. 베바시주맵 단독요법은 허용되지 않았다. 시험대상자의 기저 특성은 두 치료군 간에 대체로 유사하였다. 연령의 중앙값은 63세(범위: 20-90)였고, 65세 이상은 44%, 75세 이상은 12%였다. 남성이 52%, 백인이 95%였으며, 46%가 ECOG PS 점수가 0이었고, 54%는 ECOG PS 점수가 1이었다. 질병의 원발 부위는 결장(73%) 또는 직장이었으며(27%) 71%가 RAS 돌연변이형(mutant type)이었다. 치료 기간은 론서프정 + 베바시주맵 병용요법 치료군에서 5개월이었고, 론서프정 단독요법 치료군에서 2개월이었다. 시험대상자의 92%가 진행성 전이성 결장 직장암에 대해 이전에 2가지 항암요법을 받았고, 5%는 1가지 항암요법을 받았으며, 3%는 2가지 이상 항암요법으로 치료를 받았다. 모든 시험대상자는 이전에 플루오로피리미딘 계열, 이리노테칸 및 옥살리플라틴을 투여받았고, 72%는 이전에 항-VEGF 단클론 항체를 투여받았으며, RAS 정상형(wild type)인 시험대상자의 94%는 이전에 항-EGFR 단클론 항체를 투여받았다.

론서프정과 베바시주맵을 병용요법으로 치료한 결과, 론서프정 단독요법 치료에 비해 OS 및 PFS가 통계적으로 유의하게 개선되었다.

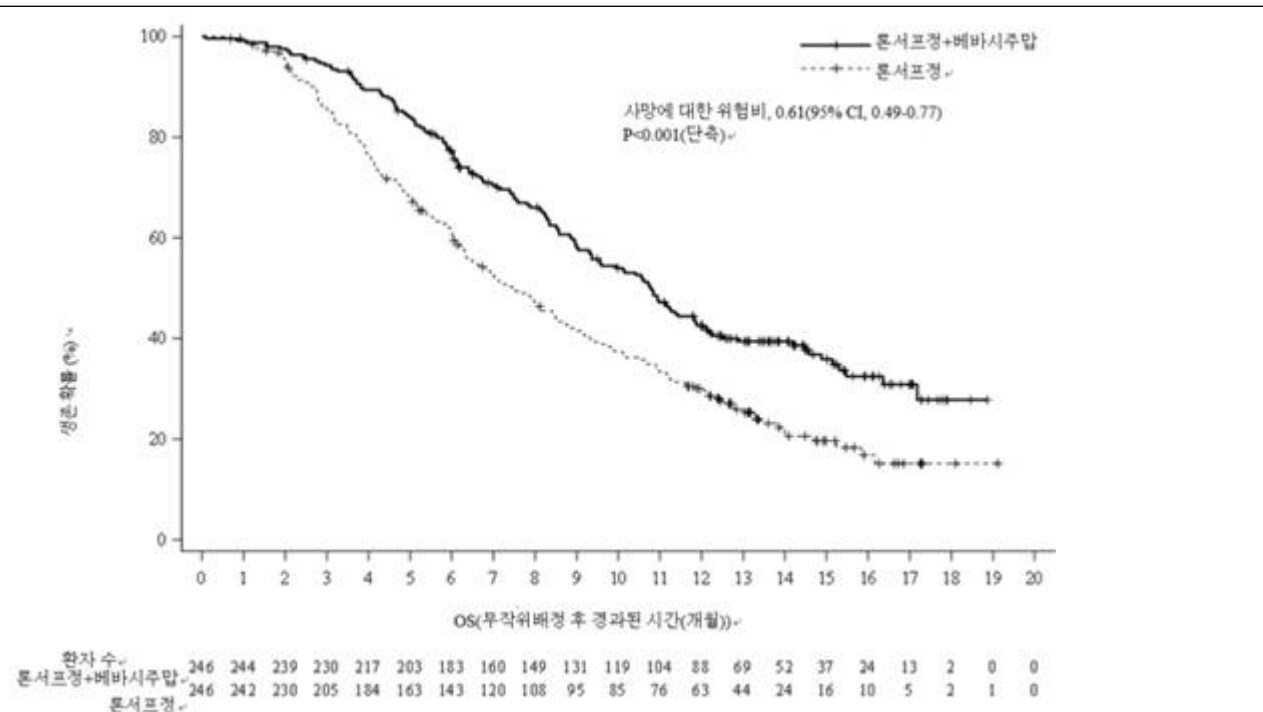
표 14. 전이성 결장 직장암 환자를 대상으로 한 3상 임상시험(SUNLIGHT)에서의 유효성 결과

	론서프정 + 베바시주맵 (N=246)	론서프정 (N=246)
전체 생존기간		
사망 건수, N(%)	148(60)	183(74)
중앙값 OS(개월) ^a [95% CI] ^b	10.8 [9.4, 11.8]	7.5 [6.3, 8.6]
위험비 [95% CI]	0.61 [0.49, 0.77]	
P-값 ^c	< 0.001(단측)	
(시험자가 평가한) 무진행 생존기간		
진행 또는 사망 건수, N(%)	206(84)	236(96)
중앙값 PFS(개월) ^a [95% CI] ^b	5.6 [4.5, 5.9]	2.4 [2.1, 3.2]
위험비 [95% CI]	0.44 [0.36, 0.54]	
P-값 ^c	< 0.001(단측)	

^a카플란-마이어로 추정

^b브룩마이어와 크롤리 방법론

^c층화된 로그순위 검정(stratified log-rank test) (층화 : 지역, 최초 전이 진단 후 경과된 시간, RAS 유전자형)



③ 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 평가 변수는 전체 생존기간(overall survival)이었으며 보조 유효성 평가 변수는 무진행 생존기간(PFS, progression-free survival), 객관적 반응율(ORR, overall response rate), 치료 실패까지 걸리는 시간(TTF, Time to treatment failure) 및 질병조절율(DCR, disease control rate)이었다.

총 406명의 환자를 2 : 1의 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 충족되기 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		

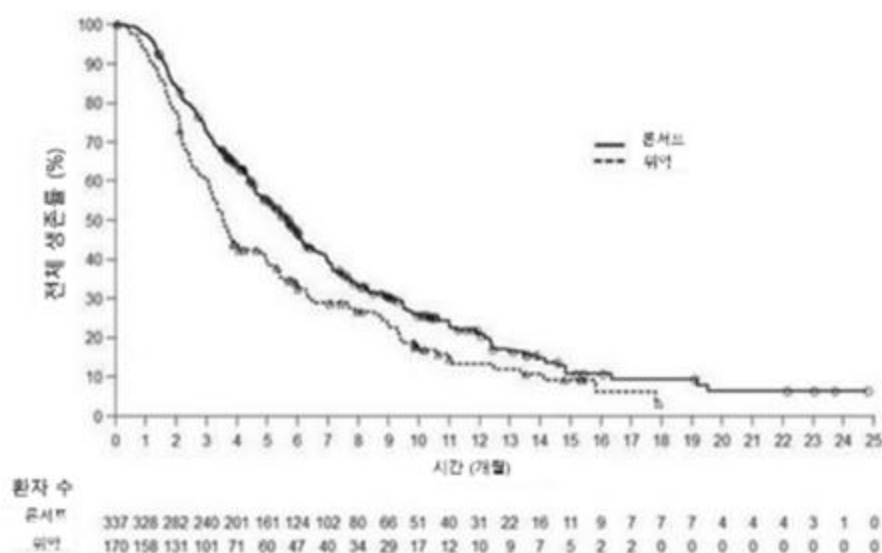
		(5.9, 8.2)	
# 1 : KRAS gene type(wild, mutant), 국가(중국, 한국, 태국)으로 층화된 로그순위 검정(log-rank tes)을 기반으로 계산 # 2 : KRAS gene type(wild, mutant), 기간 및 지역(중국, 한국, 태국)으로 층화된 콕스 비례 위험 모델(Cox proportional hazards model)을 기반으로 계산 2차 유효성 평가변수로서, 무진행 생존기간(PFS) 중간값 (주요한 2차 유효성 평가변수)은 론서프정 치료군에서 2.0개월(95% CI[1.9-2.8])인 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. 2) 전이성 위암 ① 글로벌 3상 임상시험(TAGS) 결과 진행성 암에 대해 적어도 2 가지 이상의 항암 화학 요법을 받은 경험이 있는 위암 또는 위식도 접합부 선암환자를 대상으로 수행한 다국가, 무작위배정(2:1), 이중 맹검, 위약대조의 TAGS 연구에서 론서프의 유효성이 평가되었다. 이전의 치료는 반드시 플루오로피리미딘, 백금, 탁산 또는 이리노테칸을 포함하고 있어야 한다. HER2 양성 종양의 환자들은 가능하다면 HER2 표적 치료를 받아야 한다. 6개월 또는 그 이내에 재발한 수술후 보조요법은 1 가지의 치료로 계산될 수 있다. 이외 핵심 선정 기준은 ECOG 수행상태 0 또는 1을 포함한다. 환자들은 2:1로 무작위 선정되어 최선의 보조치료와 함께 35mg/m²/회의 론서프정 또는 위약을 28일의 각 주기 동안 1 - 5일, 8 - 12일에 1일 2회 투약하였다. 환자는 질병이 진행하거나 수용불가능한 독성이 나타나기 전까지 치료를 지속하였다. 무작위 배정은 기저 시점에서 ECOG PS(0 vs 1) , 라무시루맵 치료경험(있음 vs 없음), 지리학적 위치(일본 vs 이외 국가)였다. 1차 유효성 평가 변수는 전체생존기간(OS, overall survival)였으며 보조 유효성 평가 변수는 무진행생존기간 (PFS, progression-free survival) 이었다. 전체 507명의 환자가 론서프정(337명) 또는 위약(170명)에 무작위로 배정되었다. 연령 중간값은 63세, 이중 남성73%, 백인 70%, 아시아/동양인 16%, 흑인/아프리카계 미국인1%의 인구분포를 보였다. 기저 ECOG PS 0인 환자는 38%였다. 71%의 환자들이 위암을 지녔으며 29%의 환자들이 위식도접합부선암 환자였다. 그리고 2명의 환자가 위암/위식도접합부선암이었다. 모든 환자들은 백금 기반 치료를 받았으며 99%의 환자가 플루오로피리미딘 기반 항암치료, 91%의 환자가 탁산, 55%의 환자가 이리노테칸, 그리고 33%의 환자가 라무시루맵을 투여 받았다. 62%의 환자가 HER2음성이었으며 19%의 환자가 양성이었고 20%는 알려지지 않았다. HER2양성인 94명의 환자들 중 89%가 이전에 anti-HER2 치료를 받았다. 유효성 결과는 아래와 같이 요약된다. <TAGS 결과>			
	론서프정 (N=337)	위약 (N=170)	
전체생존기간			
사망 수, N(%)	244 (72)	140 (82)	

전체 생존기간 중간값(개월) ^a (95% CI) ^b	5.7 (4.8, 6.2)	3.6 (3.1, 4.1)
위험비 (95% CI)	0.69 (0.56, 0.85)	
p-value ^c	0.0006	
무진행 생존		
발생 횟수, N(%)	287 (85)	156 (92)
위험비 (95% CI)	0.56 (0.46, 0.68)	
p-value ^c	<0.0001	

^a 카플란-마이어로 추정

^b 브룩마이어와 크롤리 방법론

^c 층화된 로그순위 검정(stratified log-rank test) (층화 : ECOG PS, 이전 ramucirumab 치료, 지역), 양측검정



17. 약리작용 · 독성시험 정보

1) 반복 투여 독성

랫드, 개 및 원숭이에서 트리플루리딘/티피라실염산염의 독성 평가를 수행했다. 확인된 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(트리플루리딘 1일 2회 35 mg/m²임상 용량의 약 0.33배 노출에 해당)일 때 태아 체중 감소가 관찰되었다. 트리플루리딘 용량이 150 mg/kg(트리플루리딘 1일 2회 35 mg/m²임상 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

인간의 유즙에서 트리플루리딘, 티피라실염산염 또는 그 대사체의 분비 또는 모유를 섭취한 신생아 및 유즙분비에 대한 영향에 대해서는 알려져 있지 않다. 랫드의 트리플루리딘, 티피라실염산염 또는 그 대사체가 유즙을 통해 분비 되었다. 심각한 약물 이상반응의 가능성을 고려하여 수유부에게 치료 기간 및 치료 완료 후 1일 동안 수유를 하지 않도록 권고한다.

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.

1.3 허가조건 (변경 항목만 작성)

- (위해성 관리계획) 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제7조의2 제1항 제1호 <붙임 2 참조>

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.5 사전검토 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2024.3.28.	
보완요청일자	2024.5.29.	2024.5.29.
보완접수일자	2024.8.29.	2024.8.29.

최종처리일자	2024.10.	

[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 품목허가신고·심사 규정(식약처 고시) 제25조제2항제7호(효능효과 추가)

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 ‘이전에 플루오로피리미딘 계열, 옥살리플라틴 및 이리노테칸을 기본으로 하는 항암 화학요법으로 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 성인 환자의 치료’에 단독요법으로 이미 허가되어 있으며, 변경신청사항은 동일한 환자집단에 대해 베바시주맙과 병용요법을 추가하고자 하는 것임.
- 변경 근거자료로 2회 이상의 표준치료요법을 받았으나, 질병이 진행되었거나 내약성이 없었던 전이성 결장직장암(mCRC) 환자 대상 공개, 대조, 무작위배정 3상 임상시험을 실시하였음.
 - 환자 모집단은 ECOG PS가 0 또는 1이고 진행성 CRC에 대해 이용 가능한 모든 표준치료 옵션을 받을 수 있는 능력이 있으며, 심각한 동반질환이 없는 비교적 적합한 환자로 구성되었음.
 - 1차 유효성은 전체생존(OS)의 우월성으로 평가되었으며, 단독투여 대비 사망 위험이 39% 감소하였음. OS 중앙값은 론서프+베바시주맙군에서 10.78개월, 론서프 단독투여군에서 7.46개월이었음. 새로운 항암 치료를 포함하여 OS를 평가한 결과, OS의 HR은 0.40이었고, mOS는 론서프+베바시주맙군 14.5개월, 론서프군 7.8개월로 병용요법에서 확인된 OS 개선은 새로운 항암치료의 영향은 아니었음.
 - 2차 유효성은 PFS로 평가되었고, HR 0.44, mPFS 론서프+베바시주맙군에서 5.6개월, 론서프군 2.4개월로 연장되었음. 다른 유효성 평가 분석에서도 론서프+베바시주맙군에서 개선된 유효성이 확인되었음.
- 안전성 측면에서 신청품목과 베바시주맙을 병용투여했을 때, 단독투여 시와 전반적으로 유사하였으며, 새로운 예상치 못한 안전성 결과는 없었음. 가장 빈번한 치료 관련 TEAE는 골수억제(중성구감소증, 빈혈) 및 위장(오심) 관련 사건이었고, 발열성 중성구감소증 및 오심에 대해서는 베바시주맙 병용투여군보다 론서프 단독투여군에서 더 빈도가 높았음. 론서프+베바시주맙 병용투여군에서는 7.3%에서 치료 관련 고혈압이 보고되었으며, 고혈압은 베바시주맙의 알려진 위해성임.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 론서프정15, 론서프정20
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class):
 - 약리기전: FTD(트리플루리딘) DNA synthesis inhibitor,
TPI(티피라실) Thymidine phosphorylase inhibitor

1.2. 기원 및 개발경위

- 이전에 치료받은 성인 mCRC 환자의 치료시 FTD/TPI의 사용대상을 베바시주맙과의 병용요법을 포함하도록 확대하고자 함

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 결장직장암(CRC)은 전세계에서 3번째로 발생률이 높고, 사망률은 2번째로 높은 흔한 암임. 2020년에 1,850,000건 이상의 새로운 CRC 증례와 916,000건의 사망이 발생할 것으로 추정됨.결장암은 유럽, 호주/

뉴질랜드 및 북아메리카에서 발생률이 높고, 전세계 지역간 9배의 차이를 보임. 직장암은 동아시아 발생률의 순위가 가장 높으며, 지역간 유사한 분포를 보임

- mCRC 환자의 전반적인 예후는 지난 수십년간 상당히 개선되었고, 2015년 발표된 문헌 근거로 생존기간은 약 30개월임. 일부 mCRC 환자는 수술 및 파괴술을 통하여 치유 가능하나 대부분의 경우 치유는 여전히 불가능하며, 새로운 치료법이 필요함. 절제불가능한 종양이 있는 환자의 경우, 항암화학요법을 주로 받게 되며, NCCN 및 ESMO 지침에 따라 여러 질병진행 시점에서 다양한 조합의 약물을 사용할 수 있음. 과거에는 플루오로피리미딘 계열 약물을 포함하는 병용요법이 수십년간 항암화학요법의 근간을 이루었으나, VEGF 표적 단일클론항체(예: 베바시주맙)의 도입 및 RAS 정상형 종양이 있는 mCRC 환자 하위집단에 대한 EGFR 억제제 사용으로 항암화학요법과 병용시 임상결과 개선이 확인되었음.
- 3차 이상의 치료를 받을 수 있는 mCRC 환자가 증가하면서, 레고라페닙(다중표적 TKI 억제제), FTD/TPI, RAS 정상형 종양이 있는 환자에서 EGFR 표적 치료제, MSI-H mCRC 환자에 대해 PD-1 억제제 등이 개발되었으나, OS 연장은 매우 제한적임. 레고라페닙 투여시 OS 중앙값은 6.4개월, FTD/TPI의 경우는 7.1개월이었으며, 치유된 환자는 없었고, 일부 장기 반응자가 나타난 MSI-H 치료 이외에 장기간의 생존은 나타나지 않았음.
- 현재 NCCN에는 덴마크 임상시험(2상, 연구자 임상시험) 결과로 베바시주맙과 신장품목의 병용요법이 수재되었으나, 품목허가는 되어있지 않음.

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

- 해당없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가당시 제출자료 증명 제출(미국)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 1건, 3상 1건
 - 용량설정 근거 연구자임상 2건 보고서 미제출 (참고문헌 목록만 제출)

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 mCRC에 대한 3상 1편 자료가 제출됨.

6.3. 생물약제학시험

- 해당없음

6.4. 임상약리시험

- 일본인 표준 항암화학요법에 불응성인 mCRC 대상 단일군 임상시험에서 FTD/TPI+베바시주맙 병용요법 1/2상 실시됨(C-TASK FORCE) ☞ 근거문헌(SCIE) 확인됨
 - 1상 용량감량 설계 시, 베바시주맙(5 mg/kg I.V)을 4주 주기의 제1일 및 제15일에 병용투여할 경우, FTD/TPI의 RP2D는 4주 주기의 제1~5일 및 제8~12일에 35 mg/m²/dose BID로 결정됨(기허가된 FTD/TPI 단독요법의 용량과 동일)
 - PK 분석 결과, FTD/TPI 단독요법 대비 FTD 노출 증가되지 않았음.
 - 1상에서 병용투여시 내약성이 양호하였고, 감량 없이 허가된 용법용량과 동일하게 RP2D 용량 결정되었음.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목	결과
§ Efficacy : mCRC 3차요법							
[CL3-95005-007] 불응성 전이성 결장직장암 환자를 대상으로 트리플루리딘/티피라실 + 베바시주맙 병용요법을 트리플루리딘/티피라실 단독요법과 비교하는 공개, 무작위 배정, 제3상 임상시험(SUNLIGHT 임상시험)							
3상		제3상, 다국가, 공개, 대조 2개군, 무작위 배정(1:1) 임상시험	이전에 플루오로피리미딘 계열, 옥살리플라틴 및 이리노테칸을 기본으로 하는 항암 화학요법으로 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	시험군: - 론서프정 35mg/m²/dose BID 5일간 PO+2일간 휴약기를 2주 투여 후 2주간 휴식기 - 베바시주맙 5mg/kg를 각 주기의 1일 및 15일에 IV 투여 - 4주 간격 반복 대조군: - 론서프정 35mg/m²/dose BID 5일간 PO+2일간 휴약기를 2주 투여 후 2주간 휴식기 - 4주 간격 반복	중단 기준 충족 시	• 1차 유효성: OS • 주요 2차 유효성: PFS • 2차 유효성: ORR, DCR, ECOG 악화 기간, QoL • 안전성	• OS: 중앙값 론서프+베바시주맙군 10.78개월, 론서프군 7.46개월, HR 0.61 • PFS: 중앙값 론서프+베바시주맙군 5.6개월, 론서프군 2.4개월, HR 0.44 • ORR: 론서프+베바시주맙군 6.1%, 론서프군 1.2% • DCR: 론서프+베바시주맙군 69.5%, 론서프군 41.9% • ECOG 악화(2점 이상)까지 기간: 론서프+베바시주맙군 9.3개월, 론서프군 6.3개월 • QoL: 기저치 대비 변화 유의하지 않았음 • 안전성

			결장직장암 성인 환자 492명 시험군(FTD /TPI + Bev) 246명/214 명 대조군(FTD /TPI) 246명/242 명			- 베바시주맵 병용군에서 일부 AE가 더 많이 발생함. 중증 이상 AE는 유사하였음. ADR은 베바시주맵 병용군에서 발생률 높았음(중성구감소증, 오심, 빈혈). 치료관련 SAE는 베바시주맵병용군에서 발생률 더 높았음 (중성구감소증 등)
--	--	--	--	--	--	---

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[CL3-95005-007] 불응성 전이성 결장직장암 환자를 대상으로 트리플루리딘/티피라실 + 베바시주맵 병용요법을 트리플루리딘/티피라실 단독요법과 비교하는 공개, 무작위 배정, 제3상 임상시험(SUNLIGHT 임상시험)

- 시험일: 2020.11.25.~2022.2.18.(최종환자 무작위배정일) (데이터베이스 잠금일: 2022.7.5.)
- 전체 1차 CSR 자료 기준일: 2022.7.19.(331번째 사망발생 시점), 중간분석 없음

(1) 시험디자인: 제3상, 다국가, 공개, 활성대조, 무작위 배정(1:1) 임상시험

- 층화요인: 최초 전이 진단시점부터 무작위배정 시점까지의 기간(18개월 미만 또는 18개월 이상), RAS 상태(정상형 또는 돌연변이형), 지리학적 지역(북아메리카, 유럽연합 및 나머지 지역)

<용법용량 및 투여경로>

- ☞ 론서프정은 허가된 단독요법과 임상시험에서의 병용요법 용법용량이 동일
- ☞ 베바시주맵의 용법용량 중 화학요법과의 병용요법은 5mg/kg 2주마다 1회 투약 또는 7.5mg/kg 3주마다 1회 투약으로 임상시험 용법용량은 첫 번째 용법과 동일함
- 시험군
 - 론서프정 35mg/m²/dose BID 5일간 PO+2일간 휴약기를 2주 투여 후 2주간 휴식기
 - 베바시주맵 5mg/kg를 각 주기의 1일 및 15일에 IV 투여
 - 4주 간격 반복
- 대조군
 - 론서프정 35mg/m²/dose BID 5일간 PO+2일간 휴약기를 2주 투여 후 2주간 휴식기
 - 4주 간격 반복

론서프정 용법용량	베바시주맵 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 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.	● 전이성 직결장암 이 약은 매 2주마다 1회씩, 1회 5 mg/kg 또는 10 mg/kg을 점적정맥주입(IV infusion)하거나 매 3주마다 1회씩, 1회 7.5 mg/kg 또는 15 mg/kg을 점적정맥주입한다. 기저 질환의 진행 또는 수용불가한 독성이 발생할 때까지 투여를 지속하는 것이 권장된다. 1차 요법으로 이 약이 포함된 항암요법 투여 시 질병이 진행된 환자는 플루오로피리미딘-이리노테칸 또는 플루오로피리미딘-옥살리플라틴을 기본으로 하는 화학요법과 병용하여 이 약을 투여한다. 이 때 이 약은 매 2주마다

환자들이 이 약을 통째로 삼킬수 있도록 지도한다. 환자가 이 약을 토하거나 투여를 잊은 경우 재투여하지 않고 다음 계획된 시간에 다음 용량을 투여하도록 환자를 지도한다.

표 1. 체표면적에 따른 초기용량 계산 (일부생략)

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

환자 개개인의 안전성 및 내약성에 따라 적절히 감량한다.

최대 3회 감량이 허용되며, 최소 1회 트리플루리딘 20 mg/m² 를 1일 2회 복용한다. 20mg/m², 1일 2회 용량에 대한 내약성이 없는 환자는 투약을 중단한다. 감량 후 증량은 허용되지 않는다.

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

<이하생략>

1회씩, 1회 5 mg/kg 또는 매 3주마다 1회씩, 1회 7.5 mg/kg을 투여한다.

<중략>

- 교차 허용
 - 베바시주맵 불내약성이면 론서프 단독투여 지속 가능
 - 베바시주맵 단독투여는 허용되지 않음

<투여기간>

- 질병 진행, 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 투여

<임상시험계획서>

- 1차 평가변수: FAS 분석군에 대한 OS
- 2차 평가변수: (주요 2차) PFS, (2차) ORR, DCR, ECOG 악화 기간, QoL
 - 방문평가: 8주마다 실시.
- 계획서 변경
 - (2020.12.30.) 고혈압 환자 제외기준 추가, 종양평가 수행기간 변경, ECG 검사 시점 추가, 그 외 선정 기준의 이전 치료요법, 연구종료 정의, 코로나 관련 치료중단 및 재개 사유, 동의철회 시 후속절차, 통계 및 안전 부분 정확성, 프랑스에서 항VEGF 이전투여 준수사항 설명 추가
 - (2022.6.8.) 코로나 감염 후 치료 재개에 대한 지침 업데이트
- SAP version VV-TMF-103206 v2.0, 2022.08.02. (DB lock 이전)

- 하위군 카테고리 변경, 생존마감일 자료 처리방법 추가, 무작위배정시간 정의 추가, 병기 분류 명확화, 이전 치료법 설명 분석 업데이트, 공변량 범주 업데이트, PFS 민감도 분석(분석3, FDA 요청) 추가, 질병진행 및 사망관련 AE 분석 추가, QoL 변화시점 수치 추가, 치료기간 정의 업데이트 등
- 분석군: FAS, SS
- 연구목적:
 - 일차 목적은 난치성/불응성 mCRC 환자의 전체 생존 측면에서 론서프 단독요법 대비 베바시주맙과 론서프 병용요법의 우월성을 입증
 - 이차 목적은 론서프 단독요법 대비 론서프+베바시주맙 병용요법의 난치성/불응성 mCRC 환자에서 PFS, ORR, DCR, QoL, 안전성, 내약성 평가 등
- 표본 크기: 90% 검정력으로 단측 누적 2.5% 유의수준에서 로그순위 검정을 사용하여 HR 0.70을 탐지하기 위해 331건의 모든 원인으로 인한 사망 사례가 필요함. 론서프정의 대장암 3차요법에서의 단독요법의 OS(동 시험의 대조군의 OS)는 약 7.1개월로 예상됨. 0.70의 위험비(HR)는 시험군의 mOS는 10.1개월로 3개월 증가할 것으로 예상되었음.

(2) 시험대상자

- 계획: 490명, 무작위 배정: 492명, 실제 투여: 492명
(2.5% 단측검정 누적 유의수준에서 로그순위 검정을 이용한 90% 검정력으로 0.70의 HR 검출, 331건의 사건(모든 원인 사망) 관찰 필요. 기허가된 론서프 단독요법(대조군)의 OS 중앙값 약 7.1개월, 시험군 예상 OS 중앙값 10.1개월))
- 론서프+베바시주맙 병용군 246명, 론서프 단독군 246명
- 주요 선정제외 기준
 - 성인
 - 조직검사에서 절제 불가능한 결장 또는 직장의 선암 확진
 - 이전에 RAS 상태(돌연변이형 또는 정상형)가 결정된 시험대상자
 - 진행성 결장직장암의 치료를 위하여 최대 2회의 선행 항암화학요법을 받았고 최종 요법에 따라 진행성 병변 또는 불내성을 보인 시험대상자
 - ❶ 진행성 CRC의 치료를 위한 선행 치료법에는 플루오로피리미딘 계열 약물, 이리노테칸, 옥살리플라틴, 항 혈관내피 성장인자(VEGF) 단일클론 항체 및/또는 RAS 정상형 환자에 대한 항 표피 성장인자 수용체(EGFR) 단일클론 항체가 포함되었다.
 - ❷ 선행/보조 항암화학요법을 받고 선행/보조 항암화학요법 도중 또는 완료 후 6개월 이내에 재발을 경험한 환자의 선행/보조 항암화학요법은 진행성 질병으로 인한 항암화학요법 중 1가지로 간주될 수 있었다.
 - RECIST 버전 1.1에 따라 정의되는 측정 가능하거나 측정 불가능한 병변이 존재한 시험대상자
 - ECOG PS 점수 1점 이하인 시험대상자
 - 실험실 검사 수치를 근거로 볼 때 장기 기능이 적절한 시험대상자
 - 참고: 이전의 항 VEGF 단일클론 항체는 선택사항이었음(항 VEGF 단일클론 항체가 필수사항인 프랑스는 제외).
- 대상환자군
 - 492명의 시험대상자가 무작위로 론서프+베바시주맙 병용군 246명, 론서프 단독군 246명 배정됨.
 - 론서프+베바시주맙을 1회 이상 투여받은 시험대상자의 치료기간의 중앙값은 2.8개월이었고, 론서프를 1회 이상 투여받은 시험대상자의 치료기간은 1.6개월이었음.

(3) 시험 결과

- 베이스라인 인구학적 특성

- 시험중단 이후 치료 지속한 대상자는 론서프+베바시주맙군에 더 많았고, 대부분 질병진행 사유로 치료 중단함(론서프+베바시주맙군 77.64%, 론서프군 88.62%). 추적관찰기간은 대부분 사망 사유로 중단되었음 (전체 98.09%, 두 군간 유사). COVID-19 관련 추적관찰 중단은 론서프군 1명 발생.
- 베이스라인 특성은 전반적으로 균형을 이루었으나, 성별, 연령에서 경미한 차이가 존재함.
 - 연령 중앙값 63.00세, 65세 이상 44.11%, 75세 이상 11.79%, 남성 52.03%, 백인 95.19%이었음. 지역적으로는 유럽 64.02%, 북아메리카 3.25%, 나머지 지역 32.72%, ECOG 점수 0점 45.93%, 1점 54.07%
 - 주요 기저 질환에 대해서 유의미한 군간 차이는 없었음. 모든 환자에서 절제 불가능한 전이성 CRC 선암이 존재, 중앙 원발부위 좌측결장 71.75%, 우측결장 28.25%이었고, 전이된 장기 부위 1~2개인 환자 59.55%, 3개 이상인 환자 40.45%, 유병기간 중앙값은 2.0년이었음
 - 목적에 관계 없이 선행 전신 항암요법 횟수 중앙값은 2회였고, 1회 선행요법을 받은 환자는 5.28%, 2회 선행요법 받은 환자는 92.07%였음.

• 1차 유효성 평가결과: OS

- 론서프 단독투여 대비 론서프+베바시주맙 병용투여 시 OS는 유의미하게 연장되었고, 사망 위험이 39% 감소하였음 (HR = 0.61; 95% CI: 0.49, 0.77, P < 0.001)
- OS 중앙값: 론서프+베바시주맙군 10.78개월 (95% CI: 9.36, 11.83), 론서프군 7.46개월 (95% CI: 6.34, 8.57)

① 민감도 분석 결과: 1차분석 결과와 일치

- 층화요인: 최초 전이 진단시점부터 무작위배정 시점까지의 기간, RAS 상태, 지리학적 지역
- 층화되지 않은 로그순위검정 OS 분석: HR 0.62(95% CI: 0.50, 0.77), 6, 12, 18개월 생존률은 1차 분석 결과와 동일함
- 선정기준 등 적합성 기준 중 1가지를 충족하지 않는 환자를 제외한 OS 분석: HR 0.59 (95% CI: 0.47, 0.74), OS 중앙값 론서프+베바시주맙군 10.8개월, 론서프군 7.2개월 (적합성 기준) 절제 불가능한 결장 직장 선암 확진, 최대 2회의 선행 항암화학요법 후 질병 진행 또는 불내성, 측정 가능한 병변 유무, ECOG PS 1점 이상, 이전에 론서프 투여 등
- 새로운 항암치료 또는 치료 전환에 대한 추가분석: FAS에 대한 OS 1차분석 결과와 일치, 병용요법에서 확인된 OS 개선이 새로운 항암치료 투여 효과가 아님을 확인하였음.
 - = 새로운 항암치료 투여 이후 론서프+베바시주맙군 67명(27.2%), 론서프군 73명(29.7%)에서 사망이 발생하였고, 투여시점에 OS는 중도절단되었음. 참고로 투여전환은 없었음.
 - = 추가적인 항암치료 투여 이전에 론서프+베바시주맙군 81명(32.9%), 론서프군 110명(44.7%)에서 사망이 발생
 - = 이러한 사건 고려 시 OS의 HR 0.40(95% CI 0.30, 0.55), mOS 각각 14.5개월(95% CI 10.41, NA), 7.8개월(95% CI 6.21, 8.77)이었음. p<0.001

② 하위군 분석 결과: 15가지 하위군 전체에 병용투여군에 일관되게 유리하였고, HR 범위는 0.33~0.85이었음

- 베바시주맙 이전치료 관련: 이전에 베바시주맙 치료를 받지 않은 환자 하위군에서 OS의 HR은 0.40(95% CI: 0.25, 0.63)이었고, 이전 베바시주맙 치료를 받았던 환자 하위군에서 HR은 0.72(0.56, 0.91)였음. 이전 베바시주맙 치료를 받았던 환자군에서도 임상적 유의성이 확인되었음.
- 이전 항 VEGF 항체 치료(단일클론항체, 애플리버셉트 포함)를 포함한 하위군 분석 결과(추가분석 실시), HR은 유사하였고, 이전 항VEGF 항체 치료경험이 없는 하위군에서 OS의 HR은 0.42(95% CI 0.26, 0.70), 이전 항VEGR 항체 치료경험이 있는 하위군에서 OS의 HR은 0.70(95% CI 0.55, 0.88)이었음

음(추가분석 결과).

- ③ 대조군(FTD/TPI 단독투여군)의 OS 중앙값은 7.46개월로, 이전 FTD/TPI 단독요법 3상 임상시험(RECOURSE)에서의 OS 중앙값 7.1개월과 유사함.
- 주요 2차 유효성 평가결과: 시험자 평가 PFS (RECIST ver.1.1)
 - 대부분의 환자에서 질병이 진행되었고(론서프+베바시주맙군 83.7%, 론서프군 95.9%), 론서프 단독투여 대비 론서프+베바시주맙 병용투여 시 PFS는 유의미하게 연장되었음(HR = 0.44; 95% CI: 0.36, 0.54, P < 0.001). 무진행 생존 확률은 생존기간 내내 일관되게 병용군에서 높았음.
 - PFS 중앙값: 론서프+베바시주맙군 5.6개월 (95% CI: 4.50, 5.88), 론서프군 2.4개월 (95% CI: 2.07, 3.22)
- ① 민감도 분석 결과: 증화되지 않은 분석, 임상적 진행 또는 새로운 항암치료를 PFS 사건으로 포함하는 경우 및 새로운 항암치료 또는 2회연속 누락된 중앙평가를 PFS 중도절단으로 포함하는 경우 모두 1차분석 결과와 일치함.
- ② 하위군 분석 결과: 15가지 하위군 전체에 병용투여군에 일관되게 유리하였고, HR 범위는 0.20~0.66이었음
 - 이전 항 VEGF 항체 치료(단일클론항체, 애플리버셉트 포함)를 포함한 추가적인 하위군 분석 결과, HR은 유사하였고, 이전 항VEGF 항체 치료경험이 없는 하위군에서 PFS의 HR은 0.30(95% CI 0.20, 0.47), 이전 항VEGR 항체 치료경험이 있는 하위군에서 PFS의 HR은 0.49(95% CI 0.39, 0.61)이었음.
- ③ 이전 FTD/TPI 단독요법 3상 임상시험(RECOURSE)에서의 PFS 중앙값은 2.4개월로 SUNLIGHT 임상시험 결과와 유사함.
- 기타 유효성 평가결과
 - 중앙반응평가: 기저 시점에 측정 가능한 병변(최소 1개)이 존재하고, 치료 중에 최소 1회의 중앙 평가를 거친 FAS의 모든 환자(FTD/TPI + Bev 군의 환자 222명 및 FTD/TPI 군의 환자 215명)에 대해서만 평가함. 전체 FAS군 결과와 유사함.
 - ① 시험자 평가 ORR: 론서프+베바시주맙군 6.1%(부분관해(PR)를 보인 환자 15명(6.1%) 포함), 론서프군 1.2%(환자 3명)(완전관해(CR)를 보인 환자 1명(0.4%) 및 PR을 보인 환자 2명(0.8%) 포함). ORR의 군 간 차이는 4.9%(95% CI: 1.59, 8.17. p=0.007).
 - ② DCR: 론서프+베바시주맙군 69.5%(환자들 중 63.4%가 안정 병변), 론서프군 41.9%(환자들 중 40.7%가 안정 병변)였으며, 군 간 차이는 27.6%(95% CI: 19.21, 36.07, p<0.001)
 - ECOG PS가 2점 이상으로 악화되기까지 시간: 론서프+베바시주맙군에서 중앙값 9.3개월, 론서프군에서 중앙값 6.3개월로 통계적으로 유의하게 개선됨.
 - 삶의 질 평가: 모든 QoL 항목에서 군간 차이는 임상적으로 유의하지 않았음.
- 안전성 평가결과
 - 데이터 마감일: 2022.7.5.
 - 노출정도
 - 치료기간 중앙값 론서프+베바시주맙군 6.1±4.3(5.0)개월, 론서프군 3.4±2.5(2.1)개월, 론서프의 상대용량 강도는 론서프+베바시주맙군 85.0±13.2(88.3)%, 론서프군 87.3±14.2(90.4)%였고, 베바시주맙은 86.9±27.3(87.6)%였음. 론서프 용량을 최소 1회 감량한 환자 비율은 병용군 16.3%, 단독군 12.2%로 유사하였음.
 - 이상반응
 - 이상반응 요약: 치료 관련 중증 EAE는 론서프+베바시주맙군에서 10% 이상 높았고, 중단을 유발한 AE

는 군간 동일함. 중대한 EAE(사망 포함)는 론서프군에서 더 높았음.

- 혼한 이상반응: 론서프+베바시주맙군에서 론서프군보다 5% 이상 높게 발생한 AE는 중성구감소증, 오심, 피로, 혈소판감소증, 중성구 수 감소, 구내염, 고혈압, 혈소판 수 감소 등이었음. 골수억제에 대한 PT는 AESI로 별도 통합분석됨. 폐색전증은 두 군간 유사하게 발생하였음(1.6%, 2.0%). 이전 임상시험 결과와 비교했을 때, 예상하지 못한 안전성 실마리정보는 없었고, 알려진 안전성 프로파일과 대체로 일치하였음. 발열성 중성구감소증의 발생률은 론서프군에서 론서프+베바시주맙 병용군보다 낮았으며 (0.4%, 2.4%), 베바시주맙의 알려진 이상반응인 고혈압은 론서프+베바시주맙군에서 더 높았음.
- 치료 관련 이상반응
 - 치료관련 AE는 론서프+베바시주맙군 90.7%, 론서프군 81.3% 발생하였고, 알려진 이상반응 프로파일과 일치하였음. 가장 빈번한 치료관련 AE는 주로 골수억제 및 위장관 이상반응이었음.
 - 고혈압은 론서프+베바시주맙군 7.3%, 론서프군 0% 발생
 - 중증 치료관련 AE는 론서프+베바시주맙군 58.9%, 론서프군 45.5% 발생, 중성구감소증, 중성구 수 감소, 빈혈이 가장 빈번하게 발생함.
- 사망: 자료 마감시점까지 331건의 사망이 보고됨. 대부분 사망은 추적관찰 기간에 발생하였고, 대부분의 원인은 진행성 병변이었음.
- 치명적인 EAE: 론서프+베바시주맙군 5.3%, 론서프군 11.0%로 단독군에서 더 높았음. 악성 신생물 진행 (2.4%, 4.5%), 간부전(0%, 1.2%), 패혈성 쇼크(0.8%, 0%), 다발성 장기 기능부전 증후군 및 악액질(각각 0%, 0.8%)
- 중대한 이상반응: 론서프+베바시주맙군 24.8%, 론서프군 31.3%였고, 장 폐쇄(FTD/TPI + Bev 군 2.8%, FTD/TPI 군 2.0%), 악성 신생물 진행(2.4%, 4.5%), COVID-19(2.0%, 2.4%), 황달(0.8%, 2.0%), 빈혈(0.4%, 3.3%), 발열성 중성구감소증(0.4%, 2.4%) 및 간부전(0%, 2.0%)
- 치료관련 SAE: 론서프+베바시주맙군 5.3%, 론서프군 8.1%였고, 중성구감소증(0.4%, 2.4%) 및 빈혈(0.4%, 2.4%)
- 치료 중단을 초래한 이상사례: 두 군에서 동일 빈도로 보고됨(12.6%). 무력증(3.3%, 0.4%), 황달(두 군 모두 0.8%), 식욕 감소(0.8%, 0.4%), 담도 확장, 혈액 빌리루빈 증가 및 통증(각각 0.8%, 0%), 빈혈, 장 폐쇄, 피로 및 악성 신생물 진행(각각 0.4%, 0.8%) 및 중추신경계 전이(0%, 0.8%)였고, 베바시주맙 중단을 유발한 EAE는 14.6%에서 보고되었으며, 가장 빈번한 이상반응은 무력증(3.3%)이었음.
- 치료용량 조절 유발 이상사례: 치료 지연, 용량 감량 또는 일시중단을 유발한 가장 흔한 AE는 골수억제 이상반응과 위장관 장애였으며, 론서프 단독요법에서 확립된 안전성 프로파일과 일치함.
- AESI:
 - 론서프의 AESI: 골수억제, 감염, 위장관 증상
 - ❶ 골수억제: 중성구감소증 및 혈소판감소증 발생률은 론서프+베바시주맙군에서 더 높았음(중성구감소증 71.5% vs 56.5%, 혈소판감소증 25.2% vs 13.0%) 중증 골수억제 AE는 론서프+베바시주맙군 55.3%, 론서프군 45.9%(중성구감소증 49.6% vs 36.2%, 빈혈 6.9% vs 11.0%)였음. 반면, 발열성 중성구감소증 발생률은 론서프+베바시주맙군에서 더 낮았음(0.4% vs 2.4%)
 - ❷ 감염: 감염 AE 발생률은 론서프+베바시주맙군에서 수치상으로 더 높았으나, 치료관련 AE, 중증 및 중대한 AE 발생률은 전반적으로 낮았고, 사망을 유발한 감염 AE는 없었음. COVID-19와 요로감염이 가장 흔하게 보고됨.
 - ❸ 위장관 증상: 치료군간 유사함. 론서프의 알려진 안전성 프로파일과 유사하였고, 군간 차이는 10%

미만이었음.

- 베바시주맵 AESI: 고혈압, 위장관천공, 출혈, 정맥/동맥 혈전색전증 사건, 단백뇨, 상처치유 합병증이었음. 론서프+베바시주맵 병용투여 시 단독요법보다 높았으나, 군간 차이는 10% 미만이었고, 가장 큰 차이는 고혈압(11.0% vs 2.0%), 출혈(11.8% vs 3.7%)이었음. 상처치유 합병증 이상반응은 보고되지 않았음. 론서프군에서 치료와 관련 없는 것으로 평가된 혈전색전증 사건 1건(뇌혈관사고) 제외하고 치명적인 이상반응은 없었음.
- 임상실험실 평가: 치료중 환자의 5% 이상에서 두 치료군 모두에서 각 14건(5.8%)의 빌리루빈 증가가 관찰되었으며, 두 군 모두에서 4등급 4건(1.7%)이 보고됨. 크레아티닌청소율의 경우, 론서프+베바시주맵군에서 11.6%, 론서프군에서 1.32%에서 치료로 인한 중등도 신장 손상이 보고되었고, 심각한 손상은 각각 2명(0.8%)과 1명(0.4%)에서 보고되었음. 혈액학적 매개변수에 대하여 이전에 방사선 치료는 론서프군에서 더 많이 실시되었으나(20.7% vs 15.4%), 골수억제 관련 이상반응 발생률은 론서프+베바시주맵군에서 더 많이 발생함.

골수억제 관련 이상반응	론서프+베바시주맵군	론서프군
이전에 방사선 치료를 받지 않은 환자	73.7%	64.7%
이전에 방사선 치료를 받은 환자	77.4%	67.7%

- 특수집단 관련
 - ① 내인성 요인: 연령, 성별, ECOG PS, 크레아티닌 청소율, 인종과 같은 베이스라인 요인들에 따라 하위군 분석 결과, 두 치료군 모두 65세 이상 환자에서 중증 중성구감소증 발생률이 65세 미만 환자보다 높았고, ECOG PS 1점 이상인 환자에서 중대한 AE 발생률이 높았음. 인종 영향은 제한된 환자 수로 인해 결론을 도출할 수 없었음.
 - ② 하위군 분석: US 모집단과 비US 모집단 비교 시, US 환자에서 두 군 모두에서 자료마감시점에 치료 중인 환자수가 더 많았고, 생존 추적관찰 기간이 짧았음. 이상반응 분석 결과는 유사함.

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

- 해당없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당없음

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

- 해당없음

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

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심 제3상 임상시험 SUNLIGHT의 결과는 신청품목과 베바시주맵 병용 투여가 2회의 선행 항암치료 요법을 받은 mCRC 환자의 OS를 신청품목 단독요법에 비해 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미하게 개선하였음

- 론서프+베바시주맵군에서 mOS는 론서프 단독군에 비해 3.3개월 개선되었고(10.78개월 vs 7.46개월), 사망 위험을 39% 감소시켰음.
- PFS도 론서프+베바시주맵군에서 유의미하게 연장되었음(mPFS 5.6개월 vs 2.4개월).
- 이 결과 중 대조군의 결과는 이전의 대장암 3차 요법으로 신청품목의 유효성 결과와 유사하여 대조군의 낮은 성과로 인한 유익성이 아님을 보여줌.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 론서프정 단독요법의 확립된 안전성 프로파일과 비교할 때, 론서프+베바시주맵 병용요법 투여 시 관찰된 가장 흔한 치료관련 AE, AESI, SAE, 치료중단 유발 AE 등의 안전성 프로파일은 단독요법과 유사하였음. 론서프 단독요법에 비해 중성구감소증 발생률은 증가하였으나, 발열성 중성구감소증의 발생률은 병용투여군에서 더 낮았음.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

이전에 2차 이상의 치료를 받은 다른 치료옵션이 없는 mCRC 환자에서 론서프 단독요법에 베바시주맵을 추가하면 전체 생존기간이 3.3개월 연장되었고, 안전성 프로파일은 대체적으로 론서프정 단독요법 및 베바시주맵의 알려진 안전성 프로파일과 일치하며, 병용투여로 인한 예상치 못한 안전성 문제가 발생하지 않았음. 전반적인 유익성-위해성 평가는 긍정적인 것으로 사료됨.

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청품목은 ‘이전에 플루오로피리미딘 계열, 옥살리플라틴 및 이리노테칸을 기본으로 하는 항암 화학요법으로 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 성인 환자의 치료’에 단독요법으로 이미 허가되어 있으며, 변경신청사항은 동일한 환자집단에 대해 베바시주맵과 병용요법을 추가하고자 하는 것임.
- 변경 근거자료로 2회 이상의 표준치료요법을 받았으나, 질병이 진행되었거나 내약성이 없었던 전이성 결장직장암(mCRC) 환자 대상 공개, 대조, 무작위배정 3상 임상시험을 실시하였음.
 - 환자 모집단은 ECOG PS가 0 또는 1이고 진행성 CRC에 대해 이용 가능한 모든 표준치료 옵션을 받을 수 있는 능력이 있으며, 심각한 동반질환이 없는 비교적 적합한 환자로 구성되었음.
 - 1차 유효성은 전체생존(OS)의 우월성을 입증하였으며, 단독투여 대비 사망 위험이 39% 감소하였음. OS 중앙값은 론서프+베바시주맵군에서 10.78개월, 론서프 단독투여군에서 7.46개월이었음.
 - 2차 유효성은 PFS로 평가되었고, 위험비는 0.44였으며, mPFS는 론서프+베바시주맵군에서 5.6개월, 론서프군 2.4개월로 연장되었음. 다른 유효성 평가 분석에서도 론서프+베바시주맵군에서 개선된 유효성이 확인되었음.
 - 핵심임상시험은 공개시험으로 PFS, ECOG와 QoL 평가 결과에 영향을 미칠 수 있으나, OS에 대한 우월성을 통계적으로 입증하였음.
- 안전성 측면에서 신청품목과 베바시주맵을 병용투여했을 때, 단독투여 시와 전반적으로 유사하였으며,

새로운 예상치 못한 안전성 결과는 없었음. 가장 빈번한 치료 관련 TEAE는 골수억제(중성구감소증, 빈혈) 및 위장(오심) 관련 사건이었고, 발열성 중성구감소증 및 오심에 대해서는 베바시주맙 병용투여군보다 론서프 단독투여군에서 더 빈도가 높았음. 론서프+베바시주맙 병용투여군에서는 7.3%에서 치료 관련 고혈압이 보고되었으며, 고혈압은 베바시주맙의 알려진 위해성임.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 허가 (2015.09.22.)
- 유럽 허가 (2016.05.12.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당없음

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	제일약품(주)	허가일	2019.10.17.
제품명	론서프정15 론서프정20	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	5.0(2024.04.12.)
주성분 및 함량	론서프정15: 트리플루리딘 15mg, 티피라실염산염 7.065mg 론서프정20: 트리플루리딘 20mg, 티피라실염산염 9.420mg		
효능·효과	1. 전이성 결장 직장암 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 성인 환자의 치료로 단독 또는 베바시주맵과 병용 투여 2. 전이성 위암 이전에 플루오로피리미딘 계열, 백금요법, 탁산 또는 이리노테칸, HER2(Human Epidermal growth factor Receptor 2 protein) 표적치료제(HER2 양성인 경우) 중 최소 두 가지 이상의 항암 화학 요법으로 치료를 받은 적이 있는 전이성 위암 또는 위식도 접합부 선암 성인 환자의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
• 골수억제 • 위장관계 증상(오심, 구토, 설사, 소화 불량) • 감염	일반적인 의약품 감시 활동 시판 후 조사	첨부문서

• 중등증 또는 중증의 신장장애 환자에서의 안전성		
2. 중요한 잠재적 위해성		
• 임부, 수유부, 가임기 여성 및 피임 중인 남성과 여성 환자 사용시 안전성	일반적인 의약품 감시 활동	첨부분서
3. 중요한 부족정보		
• 심장질환 환자 사용시 안전성 • ECOG 2 이상 환자 사용 시 안전성	일반적인 의약품 감시 활동 시판 후 조사	-

* 첨부분서, 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)