

# 의약품 품목변경허가 보고서

접수일자	2023.03.17.	접수번호	20230052939
변경신청사항	효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항, 허가조건		
신청인 (회사명)	(주)유한양행		
제품명	렉라자정80밀리그램(레이저티닙메실산염일수화물)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	레이저티닙메실산염일수화물(수212-7-ND)		
제조/수입 품목	<input checked="" type="checkbox"/> 제조 <input type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	1정(484.10mg) 중 레이저티닙메실산염일수화물(별규) 96.480mg(레이저티닙으로서 80mg)		
기 허가 사항	허가일자	2021.1.18.	
	효능·효과	이전에 EGFR-TKI로 치료받은 적이 있는 EGFR T790M 변이 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료	
	용법·용량	<p>국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 치료로 이 약을 투여하는 경우, 치료 시작 전에 EGFR T790M 변이 상태를 평가해야 한다.</p> <p>EGFR T790M 변이 상태는 충분히 검증된 신뢰성 있는 실시간 중합효소연쇄반응 시험방법을 사용하여 확인하여야 한다.</p> <p>이 약의 권장 용량은 1일 1회 240mg(80mg, 3정)이며 매일 일정한 시간에 식사와 관계없이 경구 복용한다. 질병의 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 복용을 지속한다.</p> <p>1. 투여방법 이 약은 경구투여하며 물과 함께 통째로 삼켜야 한다. 정제를 부수거나 쪼개거나 씹어서는 안 된다.</p> <p>환자가 정제를 삼킬 수 없는 경우, 정제를 물(비탄산수)에 분산시켜 복용할 수 있다. 정제 3정을 부수지 않고 약 50mL의 물에 넣고 잘 분산되도록 저은 후 즉시 마신다. 그 다음, 잔류물이 남지 않도록 약 50mL의 물을 추가하여 즉시 마신다. 다른 액체는 사용하지 않도록 한다. 저용량(160mg[80mg, 2정])을 복용하는 경우에도 동일한 물의 양을 사용한다.</p> <p>비위관(Nasogastric tube)을 통한 투여가 필요한 경우, 위와 같은 방법으로 처음 녹일 때 약 50mL의 물을 사용하고 추가로 잔류물을 행구는데 약 50mL의 물을 사용하여 투여한다. 약물을 녹인 용액과 잔류물을 행균 용액은 정제를 물에 넣은 지 30분 안에 투여해야 한다.</p> <p>2. 투여 누락</p>	

		<p>이 약의 복용을 누락한 경우, 다음 투여까지 12시간 이상 남았으면 즉시 복용한다.</p> <p>3. 용량 조절</p> <p>각 환자의 안전성 및 내약성에 근거하여 투여 중단 및/또는 용량 감소가 필요할 수 있다. 용량 감소가 필요한 경우, 이 약의 용량은 1일 1회 160mg(80mg, 2정)로 감량되어야 한다. 이 약과 관련한 이상반응 독성에 대한 용량 조절 방법은 표 1에 제시되어 있다.</p> <p>표 1. 권장 용량 조절</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>표적 기관</th> <th>이상반응<sup>a</sup></th> <th>용량 변경</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>폐</td> <td>간질성 폐질환(ILD)/ 간질성 폐렴</td> <td>이 약을 영구 중단한다.</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">기타</td> <td>3등급 이상의 이상반응</td> <td>최대 3주간 이 약을 중단한다.</td> </tr> <tr> <td>3등급 이상의 이상반응이 이 약을 최대 3주간 중단한 이후 0-2등급으로 개선되는 경우</td> <td>이 약을 동일 용량(240mg[80mg, 3정]) 또는 저용량(160mg[80mg, 2정])으로 다시 시작 할 수 있다.</td> </tr> <tr> <td>최대 3주간 이 약을 중단한 이후 0-2등급으로 개선되지 않는 3등급 이상의 이상반응</td> <td>이 약을 영구 중단한다.</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>a</sup> 비고: 미국 국립암연구소(National Cancer Institute, NCI) 이상반응 표준 용어 기준(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 버전 4.0에 의해 등급이 분류된 임상적 이상반응의 중증도.</p>		표적 기관	이상반응 <sup>a</sup>	용량 변경	폐	간질성 폐질환(ILD)/ 간질성 폐렴	이 약을 영구 중단한다.	기타	3등급 이상의 이상반응	최대 3주간 이 약을 중단한다.	3등급 이상의 이상반응이 이 약을 최대 3주간 중단한 이후 0-2등급으로 개선되는 경우	이 약을 동일 용량(240mg[80mg, 3정]) 또는 저용량(160mg[80mg, 2정])으로 다시 시작 할 수 있다.	최대 3주간 이 약을 중단한 이후 0-2등급으로 개선되지 않는 3등급 이상의 이상반응	이 약을 영구 중단한다.
표적 기관	이상반응 <sup>a</sup>	용량 변경														
폐	간질성 폐질환(ILD)/ 간질성 폐렴	이 약을 영구 중단한다.														
기타	3등급 이상의 이상반응	최대 3주간 이 약을 중단한다.														
	3등급 이상의 이상반응이 이 약을 최대 3주간 중단한 이후 0-2등급으로 개선되는 경우	이 약을 동일 용량(240mg[80mg, 3정]) 또는 저용량(160mg[80mg, 2정])으로 다시 시작 할 수 있다.														
	최대 3주간 이 약을 중단한 이후 0-2등급으로 개선되지 않는 3등급 이상의 이상반응	이 약을 영구 중단한다.														
변경 허가 사항	변경허가일자	2023.06.30.														
	효능·효과	붙임 참조														
	용법·용량	붙임 참조														
	사용상의 주의사항	붙임 참조														
	허가조건	붙임 참조														
국외 허가현황	해당사항 없음															
허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	김남윤, 이근아, 김은주													
심사부서	중앙항생약품과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 구민지, 백주현, 홍정희 (RMP) 김보라, 박선임, 이인선													
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

EGFR 엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R) 치환 변이된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포 폐암 환자의 1차 치료

이전에 EGFR-TKI로 치료받은 적이 있는 EGFR T790M 변이 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료(유효성은 반응을 및 반응기간에 근거하였으며, 생존기간의 개선을 입증한 자료는 없다)

### ○ 용법·용량

이 약을 투여하는 경우, 치료 시작 전에 EGFR 변이 상태를 평가해야 한다. 다음에 대해 충분히 검증된 신뢰성 있는 시험방법을 이용하여 확인하여야 한다. 임상시험 시 사용한 진단 방법은 ‘사용상의 주의사항 항 5. 일반적 주의’를 참고한다.

- 1차 치료 : 엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R) 치환 변이
- 이전에 EGFR-TKI로 치료받은 적이 있는 환자 : T790M 변이

이 약의 권장 용량은 1일 1회 240mg(80mg, 3정)이다.

매일 일정한 시간에 식사와 관계없이 경구 복용한다. 질병의 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 복용을 지속한다.

### 1. 투여방법

이 약은 경구투여하며 물과 함께 통째로 삼켜야 한다. 정제를 부수거나 쪼개거나 씹어서는 안 된다.

환자가 정제를 삼킬 수 없는 경우, 정제를 물(비탄산수)에 분산시켜 복용할 수 있다. 정제 3정을 부수지 않고 약 50mL의 물에 넣고 잘 분산되도록 저은 후 즉시 마신다. 그 다음, 잔류물이 남지 않도록 약 50mL의 물을 추가하여 즉시 마신다. 다른 액체는 사용하지 않도록 한다. 저용량(160mg [80mg, 2정])을 복용하는 경우에도 동일한 물의 양을 사용한다.

비위관(Nasogastric tube)을 통한 투여가 필요한 경우, 위와 같은 방법으로 처음 녹일 때 약 50mL의 물을 사용하고 추가로 잔류물을 헹구는데 약 50mL의 물을 사용하여 투여한다. 약 물을 녹인 용액과 잔류물을 헹군 용액은 정제를 물에 넣은 지 30분 안에 투여해야 한다.

### 2. 투여 누락

이 약의 복용을 누락한 경우, 다음 투여까지 12시간 이상 남았으면 즉시 복용한다.

### 3. 용량 조절

각 환자의 안전성 및 내약성에 근거하여 투여 중단 및/또는 용량 감소가 필요할 수 있다. 용량 감소가 필요한 경우, 이 약의 감소된 용량은 1일 1회 160mg(80mg, 2정)이다. 이 약의 투여 후 발생한 이상반응에 대한 권장 용량 조절 방법은 표 1에 제시되어 있다.

표 1. 권장 용량 조절

표적기관	이상반응 <sup>a</sup>		용량 변경
폐	간질성 폐질환(ILD)/ 폐염증(Pneumonitis)		이 약을 영구 중단한다.
피부	발진	1등급	발진에 대한 치료를 시작한다(예: 피부연화제, 국소 항생제 및 국소 스테로이드).
		2등급 또는 최대 2주간 치료 후 개선되지 않는 1등급	이 약의 용량 감소를 고려하며 발진에 대한 치료(예: 항생제, 국소 스테로이드)를 시작 또는 지속한다.
		3등급 또는 최대 2주간 치료 후 개선되지 않는 2등급	이 약을 일시 중지한다. 발진에 대한 치료(예: 항생제, 국소 스테로이드)를 시작 또는 지속하며 보조치료(예: 프레드니손)를 고려한다. 2주 이내에 개선되지 않는 경우 이 약을 영구 중단한다.
		2등급	이 약을 일시 중지한다. 발진에 대한 치료(예: 항생제, 국소 스테로이드)를 시작 또는 지속하며 보조치료(예: 프레드니손)를 고려한다. 2주 이내에 개선되지 않는 경우 이 약을 영구 중단한다.
위장관	설사	1등급	지사제(예: 로페라미드)를 투여한다. 설사 중에는 충분한 경구 수분섭취를 한다.
		2등급	지사제(예: 로페라미드)를 투여한다. 설사 중에는 충분한 경구 수분섭취를 하며 관찰한다. 24시간 이내에 1등급으로 개선되지 않으면 이 약을 일시 중지한다. 1등급 이하로 회복되면 동일한 용량으로 이 약의 투여를 재개한다. 처음 개선된 이후 1등급 이상의 설사가 다시 발생하는 경우, 용량 감소를 고려한다.
		3등급	이 약을 일시 중지한다. 설사에 대한 치료와 충분한 경구 수분섭취를 하며, 필요시 정맥 내로 수액 또는 전해질을 공급한다. 1등급 이하로 개선되면 감소된 용량으로 이 약의 투여를 재개한다.
심장	QTc 연장	3등급 이상(>500msec)	이 약을 일시 중지한다. 베이스라인으로 회복될 때까지 정기적인 심전도 검사를 실시한다. 3주 이내에 베이스라인 또는 1등급 이하로 개선되지 않는 경우 이 약을 영구 중단한다.
		중대한 부정맥 징후/증상 동반	이 약을 영구 중단한다.
	좌심실 박출률 감소	2등급(40-45%)	이 약을 일시 중지한다. 베이스라인으로 회복될 때까지 정기적인 심초음파 검사를 실시한다. 3주 이내에 3등급(<40%)으로 악화되지 않는다면 동일한 용량 또는 감소된 용량으로 이 약의 투여를 재개할 수 있다.
		3등급(<40%) 또는 증상성 율혈성	이 약을 영구 중단한다.

표적기관	이상반응 <sup>a</sup>	용량 변경
	심부전	
기타	3등급 이상의 이상반응	최대 3주간 이 약을 중단한다.
	3등급 이상의 이상반응이 이 약을 최대 3주간 중단한 이후 0-2등급으로 개선되는 경우	동일한 용량 또는 감소된 용량으로 이 약의 투여를 재개한다.
	최대 3주간 이 약을 중단한 이후 0-2등급으로 개선되지 않는 3등급 이상의 이상반응	이 약을 영구 중단한다.

<sup>a</sup> 비고: 미국 국립암연구소(National Cancer Institute, NCI) 이상반응 공통 용어 기준(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 버전 5.0에 의해 등급이 분류된 임상적 이상반응의 중증도.

○ 사용상의 주의사항

**1. 경고**

1) 간질성 폐질환(Interstitial Lung Disease, ILD)/ 폐염증(Pneumonitis)

레이저티닙 임상1/2상 시험(YH25448-201)에서 2차 치료 및 임상 3상 시험(YH25448-301)에서 1차 치료로 이 약 240mg을 투여 받은 총 274명 중 2.2%(6명)의 환자에서 간질성 폐질환/폐염증이 보고되었으며 이 중 중증도가 3등급 이상인 경우는 1.5%(4명), 치명적인 건은 0.4%(1명)에서 보고되었다. 간질성 폐질환/폐염증 발현시점의 중앙값은 4.0개월이었다. 따라서 이 약 투여 시, 환자에게 이 약의 이상반응에 대해 충분히 설명을 하고, 임상 증상(예: 호흡곤란, 기침 및 발열 등)에 대해 유의하여 관찰한다. 간질성 폐질환/폐염증을 의심할 수 있는 호흡기 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하고 이러한 증상에 대해 신속히 조사하여 확진 되는 경우, 이 약을 영구중단하고 적절한 치료를 실시하여야 한다.

**2. 다음 환자에는 투여하지 말 것**

1) 이 약의 주성분이나 첨가제에 대해 중증의 과민증이 있는 환자

**3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것**

1) 간질성 폐질환/폐염증의 발병 위험인자를 가지고 있는 환자나 급성 폐장애, 특발성 폐섬유증, 간질성 폐렴, 진폐증, 방사선 유도성 폐렴, 약물유도성 폐렴 환자 또는 이들 질환의 병력이 있는 환자(치료로 인한 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다).

**4. 이상반응**

이 약의 안전성 데이터는 임상개발 프로그램 경험을 근거로 하며, YH25448-201 시험(2차 치료) 및 YH25448-301 시험(1차 치료)에서 이 약 240mg을 투여 받은 대상자(274명) 중 264명(96.4%)에서 이상반응이 보고되었으며, 대부분의 이상반응 중증도는 1등급 또는 2등급이었다. 20% 이상에서 발생한 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 발진(52%), 지각 이상(37%), 가려

옴증(28%), 설사(25%), 손발톱독성(21%)이었다. 환자의 37.2%에서 중증 이상반응(CTCAE 3 등급 이상)이 나타났다. 2% 이상에서 발생한 가장 빈번하게 보고된 중증 이상반응은 발진(3.3%), 빈혈(2.9%), 설사(2.2%)였다. 이상반응으로 인한 용량 감소는 18.6%의 환자들에서 나타났으며 8.4%가 이상반응으로 인하여 투약을 중단하였다.

다음 표 2에 YH25448-201 및 YH25448-301 시험에서 이 약 240mg 용량을 투여 받은 환자에서 이 약에 대해 보고된 이상반응을 MedDRA 기관계 대분류(System Organ Class, SOC)에 따라 빈도 별로 통합 정리하였다. 빈도가 높은 이상반응부터 나열하였다. 빈도는 다음 기준에 의해 정의하였다: 매우 흔하게(10% 이상), 흔하게(1% 이상 10% 미만), 흔하지 않게(0.1% 이상 1% 미만), 드물게(0.01% 이상 0.1% 미만), 매우 드물게(0.01% 미만), 빈도 불명(가용한 데이터로부터 추정 불가능함).

표 2. YH25448-201 및 YH25448-301 시험들에서 보고된 이상반응<sup>†</sup>

기관계 대분류(MedDRA SOC)	YH25448-201 및 YH25448-301 통합 (N=274)	
NCI-CTCAE 등급 <sup>†</sup>	모든 등급(%)	3등급 이상(%)
대표 용어 (MedDRA Preferred Term, PT)		
<b>각종 위장관 장애(Gastrointestinal disorders)</b>		
설사(Diarrhoea)	매우 흔하게(25%)	2.2%
오심(Nausea)	매우 흔하게(15%)	0%
변비(Constipation)	매우 흔하게(15%)	0%
구내염(Stomatitis) <sup>a</sup>	매우 흔하게(15%)	0.4%
구토(Vomiting)	흔하게(6.6%)	0.7%
<b>피부 및 피하 조직 장애(Skin and subcutaneous tissue disorders)</b>		
발진(Rash) <sup>b</sup>	매우 흔하게(52%)	3.3%
가려움증(Pruritus)	매우 흔하게(28%)	0.4%
손발톱 독성(Nail toxicity) <sup>c</sup>	매우 흔하게(21%)	0.7%
건성 피부(Dry skin) <sup>d</sup>	매우 흔하게(15%)	0.4%
<b>각종 신경계 장애(Nervous system disorders)</b>		
지각 이상(Paraesthesia)	매우 흔하게(37%)	1.8%
두통(Headache)	매우 흔하게(14%)	0%
말초 신경 병증(Neuropathy peripheral) <sup>e</sup>	흔하게(7.7%)	0.4%
어지러움(Dizziness)	흔하게(6.9%)	0%
감각 저하(Hypoesthesia)	흔하게(4.7%)	0%
<b>근골격 및 결합 조직 장애(Musculoskeletal and connective tissue disorders)</b>		
근육 연축(Muscle spasms)	매우 흔하게(17%)	0%
근육통(Myalgia)	흔하게(6.2%)	0%
<b>호흡기, 흉곽 및 종격 장애(Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)</b>		
기침(Cough) <sup>f</sup>	매우 흔하게(13%)	0%
간질성 폐질환(Interstitial lung disease) <sup>g</sup>	흔하게(2.2%) <sup>h</sup>	1.5%
<b>임상 검사(Investigations)</b>		

알라닌 아미노 전이 효소 증가(Alanine aminotransferase increased)	매우 흔하게(14%)	0.7%
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가(Aspartate aminotransferase increased)	매우 흔하게(11%)	0.4%
<b>대사 및 영양 장애(Metabolism and nutrition disorders)</b>		
식욕 감소(Decreased appetite)	매우 흔하게(18%)	1.1%
<b>전신 장애 및 투여 부위 병태(General disorders and administration site conditions)</b>		
피로(Fatigue) <sup>i</sup>	매우 흔하게(17%)	1.8%
<b>각종 눈 장애(Eye disorders)</b>		
눈 건조(Dry eye)	흔하게(4.4%)	0%
<b>혈액 및 림프계 장애(Blood and lymphatic system disorders)</b>		
빈혈(Anaemia)	매우 흔하게(15%)	2.9%

<sup>†</sup> YH25448-201, YH25448-301 시험 데이터가 통합되었다. 할당된 혹은 무작위배정된 치료로서 이 약 240mg을 최소 1회 이상 투여 받은 환자의 사례만 요약하였다.

<sup>\*</sup> 미국 국립 암 연구소(National Cancer Institute, NCI) 이상사례 공통 용어 기준(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), YH25448-201 시험의 경우 버전 4.0, YH25448-301 시험의 경우 버전 5.0이 사용되었다.

<sup>a</sup> 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 구내염(Stomatitis), 입 궤양 형성(Mouth ulceration)

<sup>b</sup> 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 여드름(Acne), 농포성 여드름(Acne pustular), 피부염(Dermatitis), 여드름양 피부염(Dermatitis acneiform), 약물 발진(Drug eruption), 홍반(Erythema), 손 피부염(Hand dermatitis), 고름 물집(Pustule), 발진(Rash), 홍반성 발진(Rash erythematous), 반상 발진(Rash macular), 반상-구진 발진(Rash maculo-papular), 구진 발진(Rash papular), 소양성 발진(Rash pruritic), 농포성 발진(Rash pustular), 피부 병변(Skin lesion), 피부 궤양(Skin ulcer)

<sup>c</sup> 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 감입 손발톱(Ingrowing nail), 손발톱 변색(Nail discolouration), 손발톱장애(Nail disorder), 손발톱이영양증(Nail dystrophy), 손발톱감염(Nail infection), 손발톱파손(Onychoclasia), 손발톱 주위염(Paronychia)

<sup>d</sup> 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 건성 피부(Dry skin), 습진(Eczema), 눈꺼풀 습진(Eczema eyelids), 피부 열창(Skin fissures), 건조증(Xerosis)

<sup>e</sup> 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 말초 신경 병증(Neuropathy peripheral), 운동 말초 신경 병증(Peripheral motor neuropathy), 감각 운동 말초 신경 병증(Peripheral sensorimotor neuropathy), 말초 감각 신경 병증(Peripheral sensory neuropathy), 다발 신경증(Polyneuropathy)

<sup>f</sup> 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 기침(Cough), 습성 기침(Productive cough)

<sup>g</sup> 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 간질성 폐질환(Interstitial lung disease), 폐염증(Pneumonitis)

<sup>h</sup> 1건의 CTCAE 5등급(치명적)이 보고되었다.

<sup>i</sup> 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 피로(Fatigue), 무력증(Asthenia), 기면(Lethargy)

표 3. YH25448-301 시험에서 보고된 이상반응<sup>†</sup>

기관계 대분류(MedDRA SOC)	YH25448-301			
	이 약 (N=196)		게피티니브 (N=197)	
NCI-CTCAE 등급 <sup>‡</sup>	모든 등급(%)	3등급 이상(%)	모든 등급(%)	3등급 이상(%)

대표 용어 (MedDRA Preferred Term, PT)				
<b>각종 위장관 장애(Gastrointestinal disorders)</b>				
설사(Diarrhoea)	26	2.6	39	0.5
구내염(Stomatitis) <sup>a</sup>	17	0.5	12	0.5
오심(Nausea)	15	0	9.1	0
변비(Constipation)	14	0	10	0
구토(Vomiting)	5.1	0.5	7.1	0
<b>피부 및 피하 조직 장애(Skin and subcutaneous tissue disorders)</b>				
발진(Rash) <sup>b</sup>	55	4.1	60	3.6
가려움증(Pruritus)	27	0.5	18	0
손발톱 독성(Nail toxicity) <sup>c</sup>	22	0.5	19	0.5
건성 피부(Dry skin) <sup>d</sup>	16	0.5	12	0
<b>각종 신경계 장애(Nervous system disorders)</b>				
지각 이상(Paraesthesia)	39	2.6	6.6	0
두통(Headache)	9.2	0	5.1	0.5
말초 신경 병증(Neuropathy peripheral) <sup>e</sup>	7.7	0.5	0.5	0
어지러움(Dizziness)	5.6	0	5.1	0
감각 저하(Hypoaesthesia)	4.6	0	1.5	0.5
<b>근골격 및 결합 조직 장애(Musculoskeletal and connective tissue disorders)</b>				
근육 연축(Muscle spasms)	13	0	3.6	0
근육통(Myalgia)	3.6	0	2.0	0
<b>호흡기, 흉곽 및 종격 장애(Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)</b>				
기침(Cough) <sup>f</sup>	11	0	13	0
간질성 폐질환(Interstitial lung disease) <sup>g,h</sup>	2.6	1.5	1.5	1.0
<b>임상 검사(Investigations)</b>				
알라닌 아미노 전이 효소 증가(Alanine aminotransferase increased)	15	1.0	30	9.1
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가(Aspartate aminotransferase increased)	11	0.5	26	6.6
<b>대사 및 영양 장애(Metabolism and nutrition disorders)</b>				
식욕 감소(Decreased appetite)	17	1.5	16	0.5
<b>전신 장애 및 투여 부위 병태(General disorders and administration site conditions)</b>				
피로(Fatigue) <sup>i</sup>	16	2.6	8.6	1.0
<b>각종 눈 장애(Eye disorders)</b>				
눈 건조(Dry eye)	4.1	0	1.5	0
<b>혈액 및 림프계 장애(Blood and lymphatic system disorders)</b>				
빈혈(Anaemia)	18	3.6	12	3.6

YH25448-301 시험에서 시험 치료기간의 중앙값은 이 약군의 환자에서 15.1개월이었고, 게피티니브 군의 환자에서 10.9개월이었다.

<sup>†</sup> 무작위배정된 치료로서 이 약을 최소 1회 이상 투여 받은 환자 중 최소 10% 이상에서 발생하였거나



임상적으로 중요하다고 판단한 사례를 요약하였다.

- \* 미국 국립 암 연구소(National Cancer Institute, NCI) 이상사례 공통 용어 기준(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), 버전 5.0이 사용되었다.
- <sup>a</sup> 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 구내염(Stomatitis), 아프타성 궤양(Aphthous ulcer), 입 궤양 형성(Mouth ulceration), 혀 궤양 형성(Tongue ulceration)
- <sup>b</sup> 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 여드름(Acne), 피부염(Dermatitis), 여드름양 피부염(Dermatitis acneiform), 약물 발진(Drug eruption), 홍반(Erythema), 모낭염(Folliculitis), 발진(Rash) 홍반성 발진(Rash erythematous), 반상 발진(Rash macular), 반상-구진 발진(Rash maculo-papular) 구진발진(Rash popular), 농포성 발진(Rash pustular), 소양성 발진(Rash pruritic), 피부 병변(Skin lesion), 피부 궤양(Skin ulcer), 손 피부염(Hand dermatitis), Pustule, Acne pustular, 항문 발진(Anal rash)
- <sup>c</sup> 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 손발톱 변색(Nail discolouration), 손발톱장애(Nail disorder), 손발톱 이영양증(Nail dystrophy), 손발톱감염(Nail infection), 손발톱 능선 형성(Nail ridging), 손발톱파손(Onychoclasia), 손발톱 주위염(Paronychia)
- <sup>d</sup> 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 건성 피부(Dry skin), 습진(Eczema), 피부 열창(Skin fissures)
- <sup>e</sup> 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 말초 신경 병증(Neuropathy peripheral), 운동 말초 신경 병증(Peripheral motor neuropathy), 감각 운동 말초 신경 병증(Peripheral sensorimotor neuropathy), 말초 감각 신경 병증(Peripheral sensory neuropathy), 다발 신경증(Polyneuropathy)
- <sup>f</sup> 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 기침(Cough), 습성 기침(Productive cough)
- <sup>g</sup> 이 약군에서 1건(간질성 폐질환)의 CTCAE 5등급(치명적)이 보고되었다
- <sup>h</sup> 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 간질성 폐질환(Interstitial lung disease), 폐염증(Pneumonitis)
- <sup>i</sup> 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 피로(Fatigue), 무력증(Asthenia), 기면(Lethargy)

표 4. YH25448-201시험에서 보고된 이상반응<sup>†</sup>

기관계 대분류(MedDRA SOC)	YH25448-201 (N=78)	
	모든 등급(%)	3등급 이상(%)
NCI-CTCAE 등급 <sup>‡</sup>		
대표 용어 (MedDRA Preferred Term, PT)		
<b>각종 위장관 장애(Gastrointestinal disorders)</b>		
설사(Diarrhoea)	21.8	1.3
오심(Nausea)	15.4	0
변비(Constipation)	16.7	0
구내염(Stomatitis)	9	0
구토(Vomiting)	10.3	1.3
<b>피부 및 피하 조직 장애(Skin and subcutaneous tissue disorders)</b>		
발진(Rash) <sup>a</sup>	44.9	1.3
가려움증(Pruritus)	33.3	0
손발톱 독성(Nail toxicity)	16.7	1.3
건성 피부(Dry skin)	10.3	0
<b>각종 신경계 장애(Nervous system disorders)</b>		

지각 이상(Paraesthesia)	32.1	0
두통(Headache)	24.4	0
어지러움(Dizziness)	10.3	0
말초 신경 병증(Neuropathy peripheral) <sup>b</sup>	7.7	0
감각 저하(Hypoaesthesia)	5.1	0
<b>근골격 및 결합 조직 장애(Musculoskeletal and connective tissue disorders)</b>		
근육 연축(Muscle spasms)	25.6	0
근육통(Myalgia)	12.8	0
<b>감염 및 기생충 감염(Infections and infestations)</b>		
상기도 감염(Upper respiratory tract infection) <sup>c</sup>	11.5	0
<b>호흡기, 흉곽 및 종격 장애(Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)</b>		
기침(Cough) <sup>d</sup>	19.2	0
폐염증(Pneumonitis)	1.3	1.3
<b>임상 검사(Investigations)</b>		
알라닌 아미노 전이 효소 증가(Alanine aminotransferase increased)	11.5	0
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가(Aspartate aminotransferase increased)	11.5	0
<b>대사 및 영양 장애(Metabolism and nutrition disorders)</b>		
식욕 감소(Decreased appetite)	20.5	0
<b>전신 장애 및 투여 부위 병태(General disorders and administration site conditions)</b>		
피로(Fatigue)	15.4	0
<b>각종 눈 장애(Eye disorders)</b>		
눈 건조(Dry eye)	5.1	0
<b>혈액 및 림프계 장애(Blood and lymphatic system disorders)</b>		
빈혈(Anaemia)	5.1	1.3

<sup>†</sup> 할당된 치료로서 이 약을 최소 1회 이상 투여 받은 환자 중 최소 5% 이상에서 발생하였거나, 임상적으로 중요하다고 판단한 사례를 요약하였다.

<sup>‡</sup> 미국 국립 암 연구소(National Cancer Institute, NCI) 이상사례 공통 용어 기준(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), 버전 4.0이 사용되었다.

<sup>a</sup> 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 발진(Rash), 홍반성 발진(Rash erythematous), 반상-구진 발진(Rash maculo-papular), 반상 발진(Rash macular), 여드름양 피부염(Dermatitis acneiform)

<sup>b</sup> 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 말초 신경 병증(Neuropathy peripheral), 다발 신경 병증(Polyneuropathy)

<sup>c</sup> 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 상기도 감염(Upper respiratory tract infection), 비인두염(Nasopharyngitis), 기관지염(Bronchitis), 편도염(Tonsillitis)

<sup>d</sup> 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 기침(Cough), 습성 기침(Productive cough)

## 5. 일반적 주의

### 1) EGFR 변이 상태 검사

국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 치료제로서 이 약의 사용을 고려할 때, 이러한 기술의 사용이 능숙한 실험실에서 EGFR 변이 양성 상태(1차 치료: 엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R) 치환 변이, 이전에 EGFR-TKI로 치료 받은 적이 있는 환자: T790M 변이)를 확인하는 것이 중요하다.

YH25448-301(1차 치료) 임상시험에서는 EGFR 변이 양성 비소세포폐암을 진단하기 위해, 한국로슈진단(주)의 Cobas® EGFR Mutation Test v2를 사용하였고, 인증받은 지역 실험실 검사도 사용되었다. 이 약의 1차 치료 사용에 적합하게 허가된 동반진단 의료기기로는 (주)파나진, 'PANAMutyper™ R EGFR'이 있다.

YH25448-201(2차 치료) 임상시험에서는 EGFR T790M 변이 양성 비소세포폐암을 진단하기 위해, 한국로슈진단(주)의 Cobas® EGFR Mutation Test를 사용하였다.

## 2) QTc 간격 연장

이 약 240mg을 투여 받은 274명 환자 중 11명(4.0%) 환자에서 심전도 QT 연장이 나타났으며 이 중 중증도가 3등급인 경우는 2명(0.7%)이었다. 전해질 이상이 있는 환자 또는 QTc 간격이 연장되는 것으로 알려진 약물을 투여 중인 환자에게 이 약을 투여할 때에는 심전도(ECG) 및 전해질의 주기적인 모니터링을 고려해야한다.

## 3) 좌심실 박출률 변화

이 약 240mg을 투여 받은 274명 환자 중 심박출률 감소(2명, 0.7%)가 흔하지 않게 나타났으며 중증도는 2등급이었다. 심장 위험인자가 있거나 좌심실 박출률에 영향을 미칠 수 있는 상태의 환자에게 이 약을 투여할 때에는 치료 전 및 치료 중 좌심실박출률 평가를 포함하는 심장 모니터링을 고려해야한다.

## 4) 안 독성

이 약 240mg을 투여 받은 274명 환자 중 각막염(1명, 0.4%)이 흔하지 않게 나타났으며 중증도는 1등급이었다. 이 약을 투여 중에 눈 건조증상, 눈물 분비 증가, 빛에 민감한 눈, 시야 흐림, 눈의 통증 및/또는 눈의 충혈과 같은 각막염의 징후 및 증상을 보이는 환자들은 즉시 안과 전문의에게 상담을 받아야 한다.

## 5) 간기능 이상

이 약 240mg을 투여 받은 환자 274명 중 알라닌 아미노 전이효소(ALT), 아스파르트산 아미노 전이효소(AST) 증가가 각각 39명(14%), 31명(11%) 나타났다. 이 중 중증도가 3등급인 경우는 각각 2명(0.7%), 1명(0.4%) 이었고, 중대한 이상반응은 없었다. 이 약을 투여 중에 AST, ALT 등, 간수치 증가와 함께 간기능 이상이 일어날 수 있다. 간기능의 변화를 관찰하기 위한 주기적인 혈액검사를 고려해야한다. 간기능 검사 결과의 중증도에 따라 이 약 투여를 일시 중단하고 추후 재개하거나 용량을 감량한다.

## 6) 지각 이상

이 약 240mg을 투여 받은 274명 환자 중 지각 이상(102명, 37%)이 매우 흔하게 나타났으

며 이 중 중증도가 3등급인 경우는 5명(1.8%)이었다. 대부분 처음 4개월 치료 동안에 증상이 나타났으며, 용량 조절 시 호전되었다. 지각 이상의 중증도에 따라 이 약 투여를 일시 중단하고 추후 재개하거나 용량을 감량한다.

#### 7) 빈혈

이 약 240mg을 투여 받은 274명 환자 중 빈혈(40명, 15%)이 매우 흔하게 나타났으며 이 중 중증도가 3등급인 경우는 8명(2.9%)이었다. 이 약의 투여 중 빈혈을 암시하는 징후 및 증상이 발생하면 환자를 면밀히 모니터링하고, 빈혈의 중증도에 따라 이 약 투여를 일시 중단하고 추후 재개하거나 용량을 감량한다.

### 6. 상호작용

1) 이 약은 주로 글루타티온 S-전이효소 Mu 1(glutathione S-transferase Mu 1, GST M1) 및 cytochrome P450 3A4(CYP3A4)에 의해 대사된다. 따라서 이 약을 GST M1 및 CYP3A4의 활성에 영향을 미치는 약제와의 병용투여 시 주의를 요한다.

2) CYP3A4 저해제(이트라코나졸, 케토코나졸, 포사코나졸, 보리코나졸 등 아졸계 진균제, 에리스로마이신, 텔리스로마이신 등 매크로라이드 항생제, 리토나비어, 인디나비르 등 단백분해효소억제제, 딜티아젠펜 및 베라파밀 등, 자몽 주스)와의 병용투여에 의해 레이저티닙의 혈중 농도가 증가할 수 있다. 따라서 이 약은 강력한 CYP3A4 저해제와 가능한 병용하지 않도록 한다. 대체 약물이 부재하여 강력한 CYP3A4 저해제와 병용투여 시에는, 레이저티닙의 내약성 변화의 징후에 대해 면밀히 모니터링 하여야 한다.

3) 이 약을 CYP3A4 유도제(페니토인, 카바마제핀, 리팜피신, 바르비투레이트 및 세인트존스 워트(St. John's Wort[Hypericum perforatum]등)와 병용투여 시 레이저티닙의 혈중 농도가 감소되어 이 약의 효과가 감소할 수 있다. 따라서 이 약은 CYP3A4 유도제와 가능한 병용하지 않도록 한다.

4) 생체 외 실험 결과, 이 약은 P-당단백(P-glycoprotein, P-gp)의 기질이다. 현재 자료로는 이러한 생체 외 실험 결과에 임상적 유의성은 없다.

5) 이 약은 사람의 유방암 저항단백질(breast cancer resistance protein, BCRP) 저해제로 추정되어, BCRP 기질로 알려진 약물(로수바스타틴, 메토틀렉세이트, 설파살라진, 플루바스타틴, 아토르바스타틴)과의 병용 투여, 한약재 혹은 식품의 섭취는 피해야 한다.

6) 이 약은 CYP3A4 저해제로 추정되어 CYP3A4의 기질(미다졸람, 알프라졸람 등 항정신병 및 항불안제, 로바스타틴, 심바스타틴과 등 지질조절제, 디소피라미드, 드로네다론 등 항부정맥제, 베프리딜, 펠로디핀 등 칼슘채널차단제)과의 병용투여에 의해 CYP3A4 기질의 혈중 농도가 증가할 수 있다. 따라서 대표적인 CYP3A4 기질과의 병용투여 시, 기질의 내약성 변화의 징후에 대해 면밀히 모니터링 하여야 한다.

7) 이 약과 위산분비억제제와의 상호작용을 확인하기 위한 임상시험은 수행되지 않았다. 다만, 비소세포폐암 환자에서 위산분비억제제의 영향을 탐색한 결과, 위산분비억제제가 이 약의 생체 이용률에 미치는 영향은 낮았다.

## 7. 임부 및 수유부에 대한 투여

### 1) 임부

이 약을 임부에게 투여한 자료는 없다. 동물시험에서는 생식독성을 보였다. 임신 랫드에 레이저티닙 투여 시 사람 예상 노출도의 4.3배 높은 수준에서 태자의 착상 후 손실 증가와 태자 중량 감소가 관찰되었다. 작용기전 및 비임상시험 결과에 근거할 때, 이 약은 임신한 여성에게 투여 시 태아 독성을 유발할 수 있다. 이 약은 임부에게 투여하지 않는다.

### 2) 수유부

레이저티닙 또는 그 대사체가 사람 모유로 분비되는지는 알려져 있지 않다. 모유를 통한 레이저티닙 또는 그 대사체 배출을 동물을 대상으로 조사하지 않았다. 젖먹이 아이에게의 위험을 배제할 수 없다. 수유부에게 이 약 치료 중 수유를 중단하도록 해야 한다.

### 3) 수태능

사람의 수태능에 이 약이 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 동물실험 결과 이 약이 남성 및 여성 생식기관에 영향을 주어 생식능력을 저하시킬 수 있는 것으로 나타났다.

### 4) 남성/가임 여성

가임 여성은 이 약 투여 중 임신을 피하여야 한다. 환자는 이 약 투여 완료 후 여성 및 남성은 최소 3개월 동안 효과적인 피임법을 계속 사용하도록 해야 한다.

## 8. 소아에 대한 투여

소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되지 않았다.

## 9. 고령자에 대한 투여

이 약 240mg 을 투여 받은 환자 274명 중 65세 이상의 환자는 144명(52.6%)이었다. 이상반응 및 3등급 이상 이상반응 발생률은 65세 미만 환자군에서 95%(124/130명)와 26%(34/130명), 65세 이상 환자군에서 97%(140/144명)와 47%(68/144명)로 보고되었다. 약물과 관련된 이상반응 및 3등급 이상 이상반응 발생률은 65세 미만 환자군에서 88%(114/130명)와 12%(16/130명), 65세 이상 환자군에서 88%(126/144명)와 20%(29/144명)로 보고되었다. 보고된 이상반응의 종류는 연령과 관계없이 유사하였다. 65세 이상의 환자가 65세 미만 환자에 비해 3등급 이상의 이상반응을 더 많이 보고하였다. 65세 이상 환자와 65세 미만 환자간 유효성에 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.

## 10. 간장애 환자에 대한 투여

중증의 간장애 환자에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 기저시점에서의 알라닌 아미노 전이 효소(ALT) 또는 아스파르트산 아미노 전이 효소(AST)수치가 2.5 x 정상상한치(upper limit normal, ULN)를 초과하거나(증명 가능한 간 전이가 없는 경우) 5 x 정상상한치(간 전이가 있는 경우)인 환자 또는 빌리루빈 수치가 1.5 x 정상상한치(증명 가능한 간 전이가 없는 경우) 또는 3 x 정상상한치(간 전이가 있는 경우)를 초과하는 환자는 임상 시험에서 제외되었으므로 이들에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 기저시점에서 간장애를 가진 환자는 이 약의 독성 징후를 모니터링 해야 한다.

### 11. 신장애 환자에 대한 투여

신질환 환자(Cockcroft and Gault 방정식에 의해 계산된 크레아티닌 청소율[CrCL]이 50mL/min 미만)에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 중등증, 중증 및 말기 신장애 환자에게 투약 시 주의해야 한다.

### 12. 임상검사치에의 영향

임상검사치에 미치는 레이저티닙의 영향은 확립 되어있지 않았다.

### 13. 과량투여시의 처치

임상 1/2상 시험의 용량제한독성 파트에서 레이저티닙 20mg에서 320mg까지 용량 증량 단계 동안 용량제한독성(dose limiting toxicities, DLT)이 관찰되지 않았다. 이 약의 과량투여에 대한 특이적 치료는 없으며, 과량투여에 의한 증상은 확립되지 않았다. 과량투여와 관련된 이상반응은 일반적인 보조 조치를 실시하고 대증적으로 치료해야 한다.

### 14. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

### 15. 전문가를 위한 정보

#### 1) 약리작용

이 약은 티로신 키나제 억제제(Tyrosine Kinase Inhibitor, TKI)이다. 이 약은 EGFR 돌연변이 선택성이 높은 비가역적 EGFR-TKI로 야생형 EGFR을 보존하면서 활성 EGFR 돌연변이 Ex19del, L858R 및 T790M 돌연변이를 표적으로 하고 뇌혈관장벽(blood brain barrier, BBB)을 통과한다.

*In vitro* 실험에서 레이저티닙은 단일 돌연변이(Del19, L858R, T790M)와 이중 돌연변이(Del19/T790M 및 L858R/T790M)를 포함하는 돌연변이 EGFR 키나아제에서 강력한 저해 효과를 보였다(IC<sub>50</sub> 값: 1.7-20.6 nM). 반면 레이저티닙은 Her2, Her4 또는 EGFR 야생형에 대하여 우수한 선택성을 보였다. EGFR 돌연변이 비소세포폐암 세포주를 이용한 기전연구에서 레이저티닙은 EGFR, AKT 및 ERK의 인산화 활성을 현저하게 감소시켰고, 세포사멸 전구체

단백질인 BimEL 및 caspase-3/7의 유도 활성을 보였다. 결론적으로 레이저티닙은 야생형 EGFR 비소세포폐암 세포의 증식에 최소한의 영향을 주면서 EGFR 돌연변이 암 세포 증식에 강력한 저해 효과를 보였다.

*In vivo* 실험에서 레이저티닙의 경구 투여로 단일 EGFR 돌연변이 또는 T790M이 포함된 이중돌연변이를 갖는 비소세포폐암 이종이식 마우스 모델에서 우수한 항종양 효과를 보였다.

#### 심장 전기생리학

이 약의 QTc 간격 연장 가능성은 YH25448-201 및 YH25448-301 임상시험에서 이 약을 투여받은 440명의 환자에서 관찰된 레이저티닙의 혈장농도와 QTcF 변화량의 상관관계를 선형회귀모델로 평가했다. 레이저티닙 240mg을 반복 투여 후  $C_{max,ss}$ (항정상태에서의 평균  $C_{max}$ , 517.15 ng/mL)에서 QTcF 변화량은 7.3 msec로 예측되었고, 이에 대한 90% 양측 신뢰구간(CI) 상한은 7.8 msec로 예측되었다.

#### 2) 약동학적 정보

레이저티닙의 약동학 파라미터는 건강한 시험대상자 및 비소세포폐암 환자들에서 확인되었고, 240mg 단회 투여 시 두 집단 간 레이저티닙의 전신 노출은 유사하게 관찰되었다. 레이저티닙의 최고 혈장 농도( $C_{max}$ ) 및 농도-시간 곡선하 면적(AUC)은 20-320mg 용량 범위에서 용량 비례에 가깝게 증가하였다. 이 약을 1일 1회 반복 투여한 결과, 항정상태는 투여 15일째에 도달하였고 단회 투여 시와 비교하여 2-3배의 축적이 나타났다.

#### (1) 흡수

이 약을 경구 투여한 후, 레이저티닙의 최고 혈장 농도 도달 시간( $T_{max}$ )의 중앙값은 2-4 시간이었다. 240mg 투여 시 음식물이 레이저티닙의 전신 노출에 미치는 영향을 평가한 결과,  $C_{max}$  및 AUC에 대한 전신 노출 비(식후/공복)의 90% 신뢰구간(CI)은 80-125% 한도 내에 포함되어, 음식물은 레이저티닙의 생체 이용률에 임상적으로 의미 있는 영향을 주지 않았다. 비소세포폐암 환자에서 위산분비억제제가 레이저티닙의 전신 노출에 미치는 영향을 탐색적으로 평가한 결과,  $C_{max}$  및 AUC에 대한 전신 노출 비(위산분비억제제 병용/병용하지 않음)는 각각 85.55%(90% CI, 67.28-108.77%) 및 79.91%(90% CI, 64.12-99.59%)로 관찰되어, 위산분비억제제가 레이저티닙의 생체 이용률에 미치는 영향은 낮았다.

#### (2) 분포

이 약을 비소세포폐암 환자에게 240mg 단회 투여 시 레이저티닙의 평균 분포용적은 4263.97L로 신체 내 광범위한 분포가 예상되었다. *In vitro* 시험에서 레이저티닙의 혈장 단백질 결합률은 99.1-99.7%이었다.

#### (3) 대사

*In vitro* 시험에서 레이저티닙의 주요 대사 경로는 GST M1에 의한 글루타티온 포합이었

고, 상대적으로 더 작은 산화 대사는 주로 CYP3A4에 의한 것이었다. 비소세포폐암 환자에게 이 약을 투여한 후, 항정 상태에서 레이저티닙 노출에 대비 10% 이상의 노출이 관찰되는 대사체는 없었다.

(4) 배설

이 약을 비소세포폐암 환자에게 투여 시 레이저티닙의 혈장 농도는 이중 지수적 (bi-exponentially)으로 감소하였고, 240mg 단회 투여 후 레이저티닙의 평균 말단 소실 반감기는 64.72시간이었다. 쥐에게 14C-레이저티닙을 투여하여 배설되는 방사성능을 측정 한 결과, 담즙, 분변, 소변으로 각각 60%, 24%, 4.4%가 배설되었다.

3) 임상시험 정보

(1) 이전에 치료 받은 적 없는 EGFR 변이 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자 - YH25448-301

진행성 질환에 대하여 이전에 전신 치료를 받지 않은 EGFR 변이 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자 치료 시 이 약의 유효성 및 안전성이 무작위배정, 이중 눈가림, 활성 대조 시험(LASER301)에서 입증되었다. LASER301 임상 의 자료 중도 절단일자는 2022년 7월 29일이다.

환자들은 치료에 불내성이 생길 때까지 또는 시험자가 판단하기에 환자가 더 이상 임상적인 유익성을 경험하지 않을 때까지 시험 치료를 투여 받았다. 대조약(게피티니브)을 투여 받은 환자의 경우, 질병 진행(progressive disease, PD)이 발생한 후 혈장 또는 종양 검체 검사 시 T790M 변이에 양성인 경우 이 약 공개라벨으로 교차가 허용되었다. 이 약은 대조약(게피티니브)과 비교하여 임상적으로 의미 있고 통계적으로 크게 유의한 무진행 생존 기간(progression-free survival, PFS) 개선을 입증하였다(중앙값 각각 20.6개월 및 9.7개월, HR=0.45, 95% CI: 0.34, 0.58; P<0.001). 시험자 평가에 의한 LASER301에서의 유효성 결과가 표 5에 요약되어 있으며, PFS에 대한 Kaplan-Meier 곡선을 그림 1에 나타내었다.

표 5. 시험자 평가에 따른 LASER301에서의 유효성 결과



유효성 지표	이 약 (N=196)	게피티니브 (N=197)
<b>무진행 생존 기간 (Progression-free survival)<sup>†</sup></b>		
사건 수 (%maturity)	92 (46.9)	147 (74.6)
중앙값 (개월) (95% CI)	20.6 (17.8, 26.1)	9.7 (9.2, 11.3)
HR (95% CI); P-값	0.45 (0.34, 0.58); <0.001	
<b>객관적 반응률 (Objective Response Rate)</b>		
반응률 (95% CI)	76.0% (69.4, 81.8)	76.1% (69.6, 81.9)
오즈비 (95% CI); P-값	0.99 (0.62, 1.59); P=0.973	
<b>반응 기간 (Duration of Response, DoR)</b>		
중앙값 (개월) (95% CI)	19.4 (16.6, 24.9)	8.3 (6.9, 10.9)

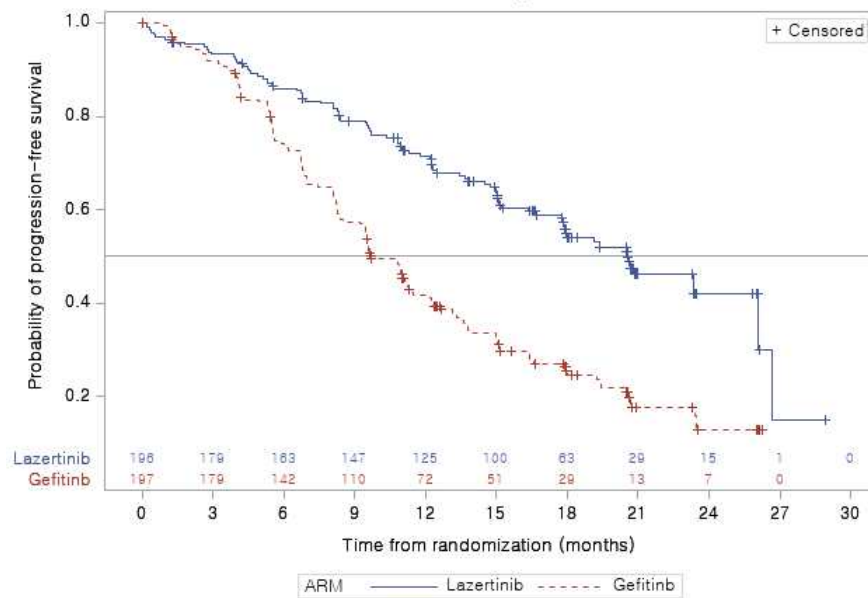
HR (Hazard Ratio)=위험비; CI (Confidence Interval)=신뢰구간;

RECIST v1.1에 따른 시험자 평가에 근거한 모든 유효성 결과

HR < 1 및 오즈비 >1은 이 약에 유리하다.

<sup>†</sup> 눈가림된 독립적 중앙 검토(Blinded Independent Central Review, BICR)에서 평가한 PFS 결과는 연구자 평가에서 보고된 것과 유사하였다; BICR 평가에 따른 PFS 중앙값은 이 약에서 18.0개월 (95% CI: 15.1, 23.3)이었고 게피티니브에서 9.5개월 (95% CI: 8.1, 11.3)이었다.

그림 1. LASER301에서 시험자에 의해 평가된 PFS에 대한 Kaplan-Meier 곡선



PFS에 있어 대조약(게피티니브)과 비교하여 이 약의 유익성은 인종, 나이, 성별, 흡연 유무, 시험 시작 시 CNS 전이 상태, 및 EGFR 변이 유형 (엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R) 치환)을 포함하여 사전에 정의된 모든 분석 하위군에 걸쳐 일관성 있게 관찰되었다.

증상이 없고 신경학적으로 안정한 뇌-전이 대상자는 LASER301 시험에 참여할 수 있었다. 눈가림된 독립적 중앙 검토(Blinded Independent Central Review, BICR)에 따른

두개강 내 무진행 생존 기간(iPFS)은 이 약을 투여 받은 환자에서 28.2개월 (95% CI: 14.8, 28.2), 대조약(게피티니브)을 투여 받은 환자에서 8.4개월 (95% CI: 6.7, 도달하지 않음 (not reached))이었다(표 6, 그림 2).

표 6. BICR평가에 따른 LASER301 두개강 내 유효성 결과

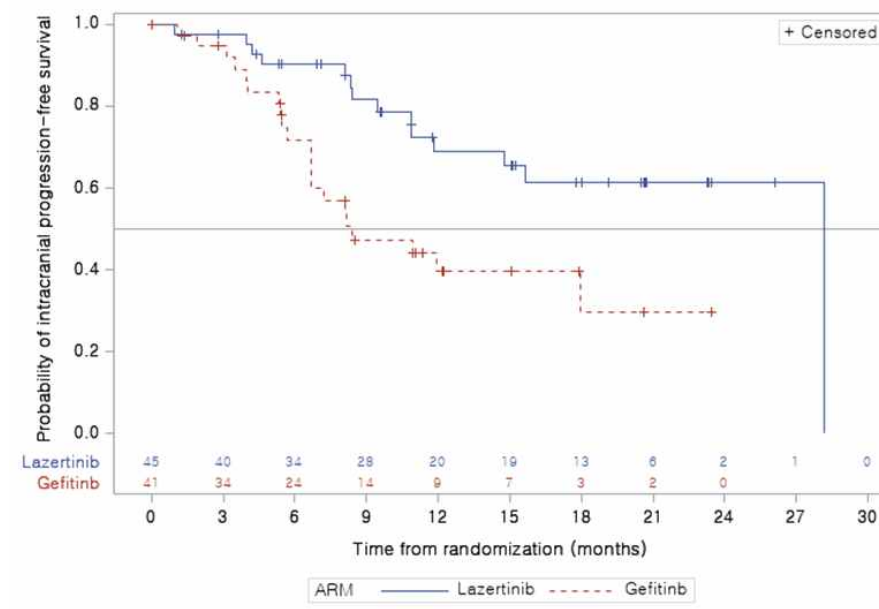
유효성 지표	이 약	게피티니브
<b>두개강 내 무진행 생존 기간 (Intracranial Progression-free survival)</b>		
평가 가능한 뇌병변이 있는 대상자 수(명)	45	41
사건 수 (%maturity)	14 (31.1)	21 (51.2)
중앙값 (개월) (95% CI)	28.2 (14.8, 28.2)	8.4 (6.7, NR)
<b>두개강 내 객관적 반응률 (Intracranial Objective Response Rate)</b>		
측정 가능한 뇌병변이 있는 대상자 수(명)	18	15
반응률 (95% CI)	94.4% (72.7, 99.9)	73.3% (44.9, 92.2)
<b>두개강 내 반응 지속 기간 (Intracranial Duration of Response)<sup>†</sup></b>		
중앙값 (개월) (95% CI)	NR (8.3, NR)	6.3 (2.8, NR)

CI (Confidence Interval)=신뢰구간; NR(Not Reached)=도달하지 않음

RECIST v1.1에 따른 눈가림된 독립적 중앙 검토에 근거한 모든 유효성 결과

<sup>†</sup> 반응 지속 기간의 종료일로부터 산출하거나, 중도절단된 경우 중도 절단일자로 산출하였다.

그림 2. LASER301에서 BICR에 의해 평가된 iPFS에 대한 Kaplan-Meier 곡선



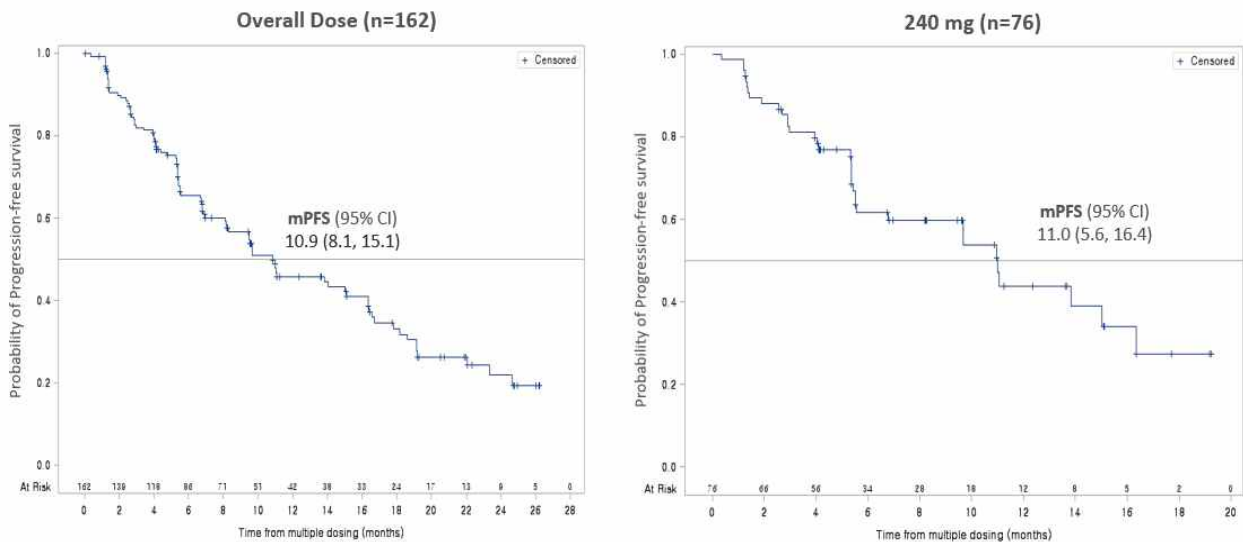
전체 생존(Overall Survival, OS)에 대한 첫 번째 사전 지정된 중간 분석은 PFS 분석 시 수행되었으며, 첫 번째 중간 분석 시점에서 29%의 사망(시험군 25%, 대조군 32.5%)이 발생하였다. 중간 분석 시점에서 이 약은 대조약(게피티니브)과 비교하여 통계적으로 크게 유의한 OS 개선이 관찰되지 않았으나(P=0.116), OS에 대한 정보는 아직 완결되지 않았다.

(2) 이전에 치료 받은 적 있는 T790M 양성 비소세포폐암 환자 - YH25448-201

유효성 및 안전성 결과는 상피세포 성장인자 수용체 돌연변이 양성(EGFRm+) 진행성 비소세포폐암환자 중 레이저티닙을 2차 치료제로 투여 받은 대상자에서 도출된 데이터에 기반한다.

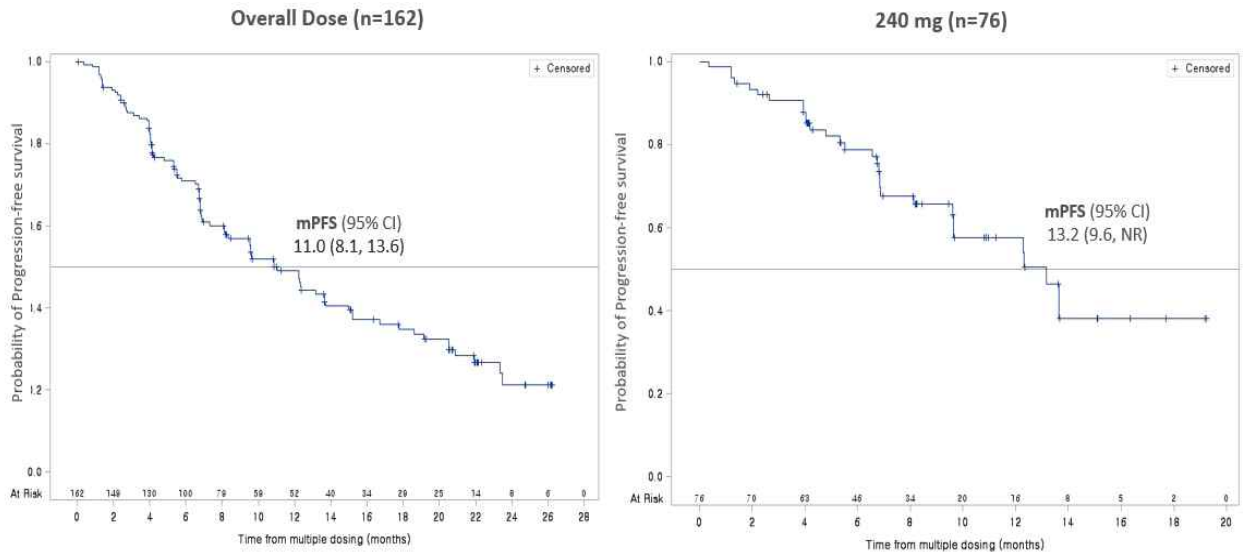
레이저티닙 임상1/2상 자료 중도 절단일자는 2019년 9월 30일이다. 전체 용량군 T790M 돌연변이 양성 대상자(162명)에서 독립 중앙 검토(ICR)와 시험자 평가(IA)에 따른 객관적 반응률(ORR)은 59% 및 68%이었다. 독립 중앙 검토와 시험자 평가에 따른 무진행-생존기간(PFS) 중앙값은 10.9 개월(95% CI; 8.1, 15.1) 및 11.0 개월(95% CI; 8.1, 13.6)이었다(그림 3, 그림 4). 레이저티닙 240mg 용량군에 배정된 대상자(78명) 중, T790M 돌연변이 양성 대상자(76명)에 대한 독립 중앙 검토와 시험자 평가에 따른 객관적 반응률은 58% 및 72% 이었다. 독립 중앙 검토와 시험자 평가에 따른 무진행 생존 기간은 11.0 개월(95% CI; 5.6, 16.4) 및 13.2 개월(95% CI; 9.6, 도달하지 않음(not reached))이었다(그림 3, 그림 4).

그림 3. T790M 돌연변이 양성 환자에서 독립 중앙 검토(ICR)에 따른 무진행 생존기간 (임상시험 번호: YH25448-201)



CI: 신뢰구간(confidence interval); ICR: 독립 중앙 검토(independent central review); mPFS: 무진행 생존 기간 중앙값(median progression-free survival)

그림 4. T790M 돌연변이 양성 환자에서 시험자 평가(IA)에 따른 무진행 생존 기간 (임상시험 번호: YH25448-201)



CI: 신뢰구간(confidence interval); IA: 시험자 평가(investigator assessment); mPFS: 무진행 생존 기간 중앙값(median progression-free survival); NR: 도달되지 않음(not reached)

전체 용량군 대상 독립 중앙 검토와 시험자 평가에 따른 측정 가능한 뇌 병변 (measurable brain lesion)이 있는 대상자의 수는 모두 22명 이었다. 독립 중앙 검토와 시험자 평가에 따른 두개강 내 객관적 반응률(intracranial objective response rate은 55% 및 64% 이었다. 전체 용량군 대상 독립 중앙 검토와 시험자 평가에 따른 평가 가능 뇌 병변 (evaluable brain lesion)이 있는 대상자 수는 각각 64명, 89명 이었다. 독립 중앙 검토와 시험자 평가에 따른 두개강 내 무진행 생존 기간(intracranial PFS)의 중앙값은 모두 도달하지 않았다(독립 중앙 검토 95% CI; 14.0, 도달하지 않음(not reached), 시험자 평가 95% CI; 13.7, 도달하지 않음(not reached)).

#### 4) 독성시험정보

##### (1) 일반독성

랫드와 개의 반복투여 독성시험에서 상피세포를 가진 대부분의 조직과 기관에서 미약한 상피 위축에서 퇴행성 미란, 염증, 괴사까지의 변화가 관찰되었다. 이러한 결과는 240mg 치료 용량의 환자들 노출도보다 높은 노출도에서 발생하였고, 대부분의 독성변화들은 회복기간에 완전하거나 부분적으로 회복되었다.

##### (2) 유전독성 및 발암성

레이저티닙은 *in vitro* 복귀돌연변이시험, 염색체이상시험 및 *in vivo* 랫드 소핵시험에서 모두 유전독성을 보이지 않았고, 발암성 시험은 실시되지 않았다.

##### (3) 생식독성

레이저티닙은 랫드 수태능 초기배 발생시험에서 30mg/kg 투여군에서 태자의 착상 후 손실 증가와 생존 태자 수의 감소가 관찰되었다. 또한, 임신 랫드 배태자 발생시험에서

60mg/kg 투여군에서 태자의 착상 후 손실 증가와 태자 중량 감소가 보였으나, 태자의 외형, 내장, 골격 검사에서 최기형성은 관찰되지 않았다. 임신 토끼를 이용한 배태자 발생시험에서도 레이저티닙 관련 최기형성은 보이지 않았다.

(4) 광독성

레이저티닙은 *in vitro* 3T3 NRU 광독성 시험에서 광독성을 보이지 않았다.

5) 기타

이 약의 유효성은 반응을 및 반응기간에 근거하였으며, 생존기간의 개선을 입증한 자료는 없다.

### 1.3 허가조건 (변경 내용)

- (시판 후 임상시험) ‘상피세포 성장인자 수용체 활성 돌연변이 양성을 동반한 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자에 대한 1차 치료로서 게피티니브 대비 레이저티닙의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 제3상 무작위배정 이중눈가림 임상시험(YH25448-301)’의 최종 생존기간(OS) 분석을 포함한 임상시험보고서를 2024.12.31.까지 제출할 것.

### 1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과

- 해당 없음

### 1.5 사전검토

- 해당 없음

### 1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2023.03.17.	-
보완요청일자	2023.04.20.	2023.04.20.
보완접수일자	2023.06.16.	2023.06.16.
최종처리일자	2023.06.30.	2023.06.27.

[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’(식품의약품안전처고시) 제25조제2항제7호에 따라 효능효과, 용법 용량 및 사용상의 주의사항을 변경하고자 하는 경우로, 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식품의약품안전처고시) 제2조제7호 [별표1] II. 자료제출의약품 2. 새로운 효능군 의약품

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

※ 면제여부 : 효력시험자료는 동 규정 제7조제5호나항에 따라 임상시험결과로 같음함

\*(-) : 기허가품목의 효능효과 추가 변경임에 따라 제출자료 해당 없음

## ○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
  - 가. 원료의약품에 관한 자료
  - 나. 완제의약품에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
  - 가. 원료의약품에 관한 자료
    - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
    - 2) 가혹시험자료
  - 나. 완제의약품에 관한 자료
    - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
    - 2) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료
  - 가. 단회투여독성시험자료
  - 나. 반복투여독성시험자료
  - 다. 유전독성시험자료
  - 라. 생식발생독성시험자료
  - 마. 발암성시험자료
  - 바. 기타독성시험자료
    - 1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
    - 2) 의존성
    - 3) 항원성 및 면역독성
5. 약리작용에 관한 자료

- 가. 효력시험자료
  - 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
  - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
- 가. 임상시험자료집
  - 나. 가교자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

## [심사자 종합의견]

- 동 건은 EGFR-TKI로 이미 치료받은 적이 있는 EGFR T790M 변이 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료제로서 국내 기허가 된 의약품 '렉라자정80밀리그램'의 새로운 효능·효과, 용법·용량 및 사용상 주의 사항 변경허가 신청 건임
- 효력시험자료는 미제출되었으나, 동 규정 제7조제5호나항에 따라 임상시험결과로 같음
- 제출된 핵심 임상시험(#301)은 EGFR-TKI의 치료적 민감성과 연관된 것으로 알려진 2개의 흔한 EGFR 돌연변이 (Ex19del 또는 L858R) 중 1개 이상을 가지면서 근치적 수술 또는 방사선요법 대상에 해당되지 않는 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC 환자 중 이전 치료 경험이 없는 환자를 대상으로 게피티니브 250mg 1일 1회 경구 투여 대비 레이저티닙 240mg 1일 1회 경구투여의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 다국가, 무작위 배정, 활성약 대조, 이중맹검 임상 3상시험임
  - 시험 전반적으로 베이스라인은 특성은 균일하게 분포되었으며, 아시아인이 약 65%, CNS 전이가 있는 환자는 약 25%였음. EGFR 돌연변이는 Ex19Del 돌연변이가 약 62%, L858R 돌연변이가 약 38% 포함되었음. 대부분의 환자(약 97%)는 4기 병기에 해당하였으며, 모든 환자가 WHO 활동 지수 0-1점이었음
- 제출된 자료 중 유효성에 관한 자료를 검토한 결과,
  - 이 약을 투여한 시험군은 대조군 대비 질병의 진행과 사망이 유의적으로 감소하였으며, 해당 결과는 하위군 분석에서도 전반적으로 시험군에 유리한 경향이 관찰되었음
  - 1차 유효성 평가변수인 PFS 결과는 레이저티닙 투여군 20.6개월(95% 신뢰구간 17.8, 26.1), 게피티니브 투여군 9.7개월(95% 신뢰구간 9.2, 11.3)로 임상시험계획서 중 계획된 치료 효과 차이를 충족하였음
  - 동 시험에서의 대조군인 게피티니브는 신청 품목과 동일 계열의 약물로서 NCCN 가이드라인 및 국내 요양급여 기준에 따라 시험 대상 환자군에서 1차 요법제에 해당함. 따라서 대조군 대비 시험군에서 우월한 PFS 결과와 함께 유사한 임상적 유효성(ORR, DCR, TTR 등)은 대상 환자군에서 동 품목의 신청 적응증을 확인하기 위한 치료적 확증 임상시험 자료로서 인정 가능하다고 판단됨
  - 다만 충분한 기간 동안 시험 대상자들의 생존 기간에 대한 추적이 이뤄지지 않아 시험군 및 대조군에서 모두 OS 중앙값이 도달하지 못한 바, OS를 포함한 최종 결과보고서는 '24년 4분기에 제출될 계획임
- 제출된 자료 중 안전성에 관한 자료를 검토한 결과,
  - 전반적으로 제출된 임상시험에서 관찰된 안전성 결과는 이전 임상 1/2상(#201)에서 보고된 안전성 프로파일과 유사하였으며, 새롭게 추가되거나 가중된 이상반응의 유의적인 경향은 관찰되지 않았음

## [약어]

- DCR : Disease control rate
- DoR : Duration of response
- iDCR : Intracranial disease control rate
- iDoR : Intracranial duration of response



- ILD : Interstitial lung disease
- iORR : Intracranial objective response rate
- iPFS : Intracranial progression-free survival
- ORR : Objective response rate
- OS : Overall survival
- PFS : Progression-free survival
- TKIs : Tyrosine kinase inhibitors
- TTR : Time to response

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 2021년 01월 18일, 이전에 EGFR-TKI로 치료받은 적이 있는 EGFR T790M 변이 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료제로서 국내 제조판매 품목허가
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 항악성종양제 (421)
- 약리작용 기전: EGFR 티로신 키나제 저해제(Tyrosine Kinase Inhibitor, TKI)
  - 레이저티닙은 TKI 제제로서, EGFR 돌연변이 선택성이 높은 비가역적 EGFR-TKI로 야생형 EGFR을 보존하면서 활성 EGFR 돌연변이 Ex19del, L858R 및 T790M 돌연변이를 표적으로 하고 뇌혈관장벽(blood brain barrier, BBB)을 통과하는 특징이 있음
  - *In vitro* 실험에서 레이저티닙은 단일 돌연변이(Del19, L858R, T790M)와 이중 돌연변이(Del19/T790M 및 L858R/T790M)를 포함하는 돌연변이 EGFR 키나아제에서 강력한 저해 효과가 관찰됨(IC50 값: 1.7-20.6 nM)
  - *In vivo* 실험에서는 이 약의 경구 투여로 단일 EGFR 돌연변이 또는 T790M이 포함된 이중 돌연변이를 갖는 비소세포폐암 이종이식 마우스 모델에서 우수한 항종양 효과가 관찰됨

### 1.2. 기원 및 개발경위

- 국내 개발 신약(제31호)

### 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- NCCN NSCLC 가이드라인(ver2, 2023.02.17.) - 진행성 또는 전이성 비소세포폐암
  - EGFR, ALK, KRAS, ROS1, BRAF, NTRK1/2/3, METex14 skipping, RET 및 PD-L1 검사를 수행, EGFR 엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R) 치환 변이된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자에서의 1차 치료로서 오시머티닙(타그리소정, 한국아스트라제네카)이 제안되며, 추가 제안으로 엘로티닙, 아파티닙, 게피티닙, 다코미티닙이 제안됨(카테고리 1)

### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- EGFR TKIs 약물의 계열 독성으로 알려져있는 위장관계 부작용(설사, 오심, 구토 등), 피부 부작용(발진, 두드러기, 가려움), 간질성 폐질환(폐렴) 및 심장 관련 이상반응 확인

### 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 임상시험 승인 이력('23년 6월 기준)
  - 허가용 임상시험 총 7건, 연구자 임상시험 총 14건 승인

## 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' 제7조제5호나항에 따라 임상시험결과로 같음

#### 6. 임상시험성적에 관한 자료

##### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 신청 임상시험 평가 완료(임상정책과)

##### 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

###### 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

###### [YH25448-301(LASER301)]

- (제목) 상피세포 성장인자 수용체 활성 돌연변이 양성을 동반한 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자에 대한 1차 치료로서 게피티니브 대비 레이저티닙의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 제 3상 무작위배정 이중 눈가림 임상시험

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[YH25448-301(LASER301)] A Phase III, Randomized, Double blind Study to Assess the Efficacy and Safety of Lazertinib versus Gefitinib as the First line Treatment in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Sensitizing Mutation Positive, Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer								
3상	최초 무작위 배정 '20.02.13.	이전에 치료를 받은 적이 없는 EGFR	다국가, 무작위 배정, 활성약	무작위 배정 393명 -시험군 196명,	1일 1회, 경구투여	진행 중 -투여	<b>1차 평가변수</b> • 유효성 -PFS	<b>&lt;1차 평가변수&gt;</b> • 유효성 -HR 0.45(95%CI: 0.34, 0.58), p<0.001

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	DCO '22.07.29. 보고서 작성일 '23.02.27.	돌연변이 양성 (엑손 19-결실 또는 엑손 21 치환)을 동반한 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC 환자에서 게피티니브 250mg 1일 1회 경구 투여 대비 레이저티닙 240mg 1일 1회 경구투여의 안전성 및 유효성을 평가	대조, 이중맹검 시험  *층화 -인종 (아시아 vs 그외), 돌연변이 상태 (Ex19del vs L858R)	대조군 197명  *아시아인 65%, 비아시아인 35% 포함  *기저치에 CNS 전이가 있는 환자 25% 포함  *EGFR 중 Ex19Del 62%, L858R 38% 포함		중양값 : 시험군 65.5주, 대조군 47.3주	<b>2차 평가변수</b> • 유효성 -ORR, DoR, DCR, OS 등 • 안전성 -안전성 및 내약성 등	-시험군 20.6개월(95%CI: 17.8, 26.1), 대조군 9.7개월(95%CI 9.2, 11.3) * PFS 추적 기간(중양값): 시험군 20.5개월, 대조군 20.6개월 -하위군 분석에서도 대조군 대비 시험군에서 EGFR 돌연변이 유형(Ex19Del 또는 L858R), 인종(아시아인 또는 비-아시아인), 뇌 전이 여부 등 사전에 정의된 하위 분석군에서 유리한 경향성이 관찰됨  <2차 평가변수> • 유효성 -DoR(중양값)의 경우, 시험군 19.4개월(95%CI 16.6, 24.9), 대조군 8.3개월(95%CI 6.9, 10.9)로 그 외 ORR, TTR, DCR 등 변수에서는 군 간 차이가 관찰되지 않음

- 1차 유효성 평가변수인 PFS 평가 결과는 HR=0.45(95%CI: 0.34, 0.58, p<0.001)로 대조군 대비 시험군에서 PFS 위험도 약 55% 감소가 확인됨
  - PFS 중양값은 시험군 20.6개월(95%CI: 17.8, 26.1), 대조군 9.7개월(95%CI: 9.2, 11.3)로 약 10.9개월의 PFS 차이가 관찰되었음
  - PFS 사건의 하위 분류에 따르면 군 간 차이가 관찰된 것은 질병의 진행이며 사망의 경우 군 간 차이가 관찰되지 않았으나 OS 사건의 성숙도가 부족한 것을 고려해야 함
  - 6개월 시점부터 PFS 사건의 10% 차이가 관찰되기 시작하며, 12개월 시점 이후 30%의 군 간 차이가 확인됨
  - 하위군 분석에 따르면 모든 하위군에서 시험군에 유리한 경향이 관찰되어 1차 평가변수 판정 결과를 뒷받침함 (HR 0.34~0.51)
- 2차 유효성 평가변수의 경우,
  - 1) ORR: 시험군 76.0%(95%CI: 69.4, 81.8), 대조군 76.1%(95%CI: 69.6, 81.9)로 군 간 유사한 효과가 관찰됨(오즈비 0.99, p-value 0.973)
  - 2) DCR: 시험군 93.9%(95%CI: 89.5, 96.8), 대조군 93.9%(95%CI: 89.6, 96.8)로 군 간 유사한 효과가 관찰됨(오즈비 1.00, p-value 0.992)
  - 하위군 분석에서도 특정 하위군에서 유의적인 변화는 관찰되지 않았음

- 3) DoR: 중앙값이 시험군 19.4개월, 대조군 8.3개월로 군 간 11.1개월 차이가 관찰됨
- 4) Depth of response: 시험군의 188/196명(95.9%), 대조군의 193/197명(97.9%)이 적어도 1개 이상의 베이스라인 이후 측정가능한 병변이 있었으며, 표적 병변 크기의 변화의 중앙값은 시험군이 -51.51%(범위 100-63.3), 대조군 -48.33%(범위 100-40.2)로 군 간 유사한 효과가 관찰됨
- 5) OS: 두 군 모두 중앙값에 도달하지 않았음(성숙도 29%)

- 탐색적 평가변수의 경우,

- 1) iPFS: PFS 사건은 시험군 14명(31.1%), 대조군 21명(51.2%)에서 관찰, iPFS 중앙값은 시험군 25.2개월(95%CI: 14.8, 28.2), 대조군 8.4개월(95%CI: 6.7, NR)로 약 3배 이상의 지연이 관찰
- 2) iORR: 시험군 17명(94.4%), 대조군 11명(73.3%)으로 군 간 차이가 관찰되었으나, 레수가 매우 적었음
- 3) iDCR: 시험군 94.4%(95%CI: 72.7, 99.9)과 대조군 93.3%(95%CI: 68.1, 99.8)으로 두 군에서 유사하게 질병 조절이 관찰됨
- 4) iDoR: 시험군은 중앙값 미도달(95%CI: 8.31, NR), 대조군은 6.3개월(95%CI: 2.79, NR)로 시험군에 유리한 경향이 관찰됨

- 안전성 평가변수의 경우,

- 전반적으로 3등급 이상의 AEs, SAEs, TEAEs 등은 군 간 유사한 것으로 관찰됨
- 전체 393명 중 대부분(377명(95.9%))이 1가지 이상의 AEs를 경험하였으며, 가장 빈번하게 보고된 AEs PTs는 발진(시험군 71명(36.2%), 대조군 72명(36.5%)), 설사(시험군 51명(26.0%), 대조군 77명(39.1%)), 감각 이상(시험군 77명(39.3%), 대조군 13명(6.6%))임
- 군 간 차이가 관찰되는 AEs는 감각 이상(39.3% vs 6.6%), 근육 경련(13.3% vs 3.6%)임
- 약물과 관련된 AEs로 가장 빈번하게 보고된 AEs는 발진, 설사, 감각 이상임
- 3등급 이상의 AEs는 군 간 유사하게 관찰되었으며, 다만 시험군 대비 대조군에서 ALT 및 AST 증가 비율이 유의적으로 높게 관찰됨
- 총 113건(28.8%)의 사망 사건이 발생하였으며, 시험군이 49명(25.0%), 대조군이 64명(32.5%)임
- 사망의 원인이 된 AEs는 시험군 11명, 대조군 7명으로, 2명 이상에서 중복되는 AEs는 없음
- 총 102명(26.0%)에서 SAEs가 보고되었으며, 군 간 차이는 관찰되지 않았음
- 군 간 유의적인 혈액학적, 화학적 변화 차이는 관찰되지 않았음

### 6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당 없음

### 6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당 없음

### 6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당 없음

### 6.5.6. 시판 후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 해당 없음

### 6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 동 시험의 1차 유효성 평가변수인 PFS 결과, 대조군 대비 시험군에서 질병의 진행 또는 모든 원인에 의한 사망의 위험이 55% 감소하였으며, 해당 결과는 통계적으로 유의하였음(PFS 중앙값 시험군 20.6개월, 대조군 9.7개월, [HR 0.45; 95%CI: 0.34, 0.58;  $p < 0.001$ ])
  - EGFR 돌연변이 유형, 인종 및 뇌 전이 여부 등 하위군 분석에서도 전반적으로 시험군에 유리한 경향이 관찰되었음
- 2차 유효성 평가 결과, ORR 및 DCR, TTR 등은 군 간 유사한 수준이었으며, DoR의 경우 중앙값 시험군 19.4개월, 대조군 8.3개월로 군 간 11.1개월 차이가 관찰되었음
  - OS의 경우에는 자료 성숙도가 낮아 두 군 모두 중앙값에 도달하지 못하였음
- 탐색적 평가에서도 iPFS, iORR, iDoR 등에서 대조군 대비 시험군에서 유리한 경향이 관찰됨

### 6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 1개 이상의 AEs, SAEs를 경험한 시험대상자의 비율은 군 간 유사하였으며, 대부분의 AEs 강도는 2등급 또는 3등급에 해당하였음(전체 중 약 75%)
  - 가장 빈번하게 관찰되는 PT는 발진과 설사였으며, 해당 AEs는 EGFR TKIs 제제에서 흔히 알려져있는 AEs임. 군 간 차이가 관찰되는 AEs는 감각 이상(39.3% vs 6.6%), 근육 경련(13.3% vs 3.6%)임
  - 약물과 관련된 AEs로 가장 빈번하게 보고된 AEs는 발진, 설사, 감각 이상임
  - DCO 시점, 총 113건(28.8%)의 사망 사건이 발생하였으며, 사망의 주요 원인은 시험 질환의 진행이었음. 시험 약물과 관련된 AEs로 인한 치명적인 결과(사망)으로는 시험군에서 1명(간질성폐질환)이 보고됨

### 6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 해당 없음

## 6.6. 가교자료

- 해당 없음

## 6.7. 임상에 대한 심사자의견

### [YH25448-301(LASER301)]

- EGFR TKIs 민감성과 연관된 것으로 알려진 2개의 흔한 EGFR 돌연변이(Ex19del 또는 L858R) 중 1개 이상을 가지면서 근치적 수술 또는 방사선요법 대상에 해당되지 않는 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC 환자에서의 다국가, 무작위 배정, 활성약 대조, 이중맹검 임상 3상시험이 제출되었음
  - 제출된 자료를 검토한 결과, 레이저티닙 투여군 20.6개월(95% 신뢰구간 17.8, 26.1), 게피티니브 투여군 9.7개월(95% 신뢰구간 9.2, 11.3)로 임상시험계획서 중 계획된 치료 효과 차이를 충족하였음
  - 동 시험에서 확인된 안전성 프로파일은 이전의 임상에서 확인된 레이저티닙의 안전성 프로파일과 전반적으로 유사한 경향이 확인됨

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 국내에서 개발된 세계 최초 신약으로 해당사항 없음

## 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품 등의 특성에 관한 자료

- 기허가 품목(유사품목)과의 허가사항 비교표 제출

## [붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

### □ 품목 개요

회사명	(주)유한양행	(변경) 허가일	2023.06.30.
제품명	렉라자정80밀리그램 (레이저티닙메실산염일수화물)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	ver 7.0 (2023.06.23.)
주성분 및 함량	이 약 1정 중 주성분 '레이저티닙메실산염일수화물'(별규) 96.48밀리그램 - 레이저티닙(으)로서 80 밀리그램		
효능·효과 (추가)	EGFR 엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R) 치환 변이된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 1차 치료		

### □ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
<b>1. 중요한 규명된 위해성</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>간질성 폐질환/폐염증</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>일반적인 의약품 감시 활동</li> <li>시판 후 조사(사용성적조사)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>첨부문서</li> <li>환자용 설명서</li> </ul>
<b>2. 중요한 잠재적 위해성</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>QTc 연장</li> <li>심부전/좌심실 박출률 감소</li> <li>중증 안독성</li> <li>간 독성</li> <li>배태자 독성</li> <li>지각 이상</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>일반적인 의약품 감시 활동</li> <li>시판 후 조사(사용성적조사)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>첨부문서</li> </ul>
<b>3. 중요한 부족정보</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>임부 및 수유부</li> <li>소아</li> <li>중증의 간 장애 환자</li> <li>중증의 신 장애 환자</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>일반적인 의약품 감시 활동</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>첨부문서</li> </ul>

끝.