

의약품 품목 변경허가 보고서

접수일자		2021-11-24	접수번호	20210272760 20210272539					
신청구분		신약전환(회귀해제)							
신청인(회사명)		한국화이자제약(주)							
제 품 명		로비큐아정25밀리그램(롤라티닙) 로비큐아정100밀리그램(롤라티닙)							
주성분명 (원료의약품등록 번호)		롤라티닙(수87-30-ND)							
제조/수입 품목		☐ 제조 ☒ 수입	전문/일반	☒ 전문 ☐ 일반					
제 형/함량		1정(257.500밀리그램) 중 롤라티닙(별규) 25.000mg 1정(686.670밀리그램) 중 롤라티닙(별규) 100.000mg							
신청 사항	효능효과	역형성 림프종 인산화효소(ALK)-양성 진행성 비소세포폐암(NSCLC) 성인 환자의 치료 이 약의 유효성은 무진행 생존기간과 반응률 및 반응기간에 근거하였으며, 생존기간의 개선을 입증한 자료는 없다.							
	용법용량	1. 환자 선택 종양 검체의 ALK 양성 여부에 근거하여 이 약의 전이성 NSCLC 치료에 적합한 환자를 선택한다. 2. 권장 용량 이 약의 권장용량은 1일 1회 100 mg 경구 투여이다. (1) 투여 기간 환자에게 견딜수 없는 독성이 나타나지 않고 임상적 유익성이 지속되는 한, 이 약 투여가 권장된다. (2) 복용이 늦거나 잊은 경우 이 약 복용을 잊은 경우, 다음 복용까지 남은시간이 4시간 이상이면 기억한 즉시 복용해야 하며, 4시간 미만이면 복용하지 않는다. 잊은 투여량을 보충하기 위해 2 회 용량을 한꺼번에 복용해서는 안된다. (3) 용량 조절 환자 개개인의 안전 및 내약성에 근거하여 투여중단 또는 용량감소가 필요할 수 있다. 이 약의 용량 감소는 아래와 같이 한다. - 첫 번째 투여용량 감소: 1일 1회 75 mg 경구투여 - 두 번째 투여용량 감소: 1일 1회 50 mg 경구투여 환자가 1일 1회 50 mg 경구 투여에도 내약성이 없는 경우, 이 약 투여를 영구 중단해야 한다. 독성 및 방실(AV) 차단이 발생한 환자에 대한 권장 용량조절은 표 1과 같다. [표1] 이상반응에 대한 이 약의 권장 용량조절 <table border="1"> <tr> <td>이상반응^a</td> <td>이 약 투여용량</td> </tr> <tr> <td>고콜레스테롤혈증 또는 고중성지방혈증</td> <td></td> </tr> <tr> <td>경증 고콜레스테롤혈증</td> <td>각각의 처방정보에 따라 지질저하요법^b</td> </tr> </table>			이상반응 ^a	이 약 투여용량	고콜레스테롤혈증 또는 고중성지방혈증		경증 고콜레스테롤혈증
이상반응 ^a	이 약 투여용량								
고콜레스테롤혈증 또는 고중성지방혈증									
경증 고콜레스테롤혈증	각각의 처방정보에 따라 지질저하요법 ^b								

		(콜레스테롤이 정상상한치(ULN)와 300 mg/dL 사이 또는 ULN와 7.75 mmol/L사이) 또는 중등도 고콜레스테롤혈증 (콜레스테롤이 301 mg/dL과 400 mg/dL 사이 또는 7.76 mmol/L과 10.34 mmol/L 사이) 또는 경증 고중성지방혈증 (중성지방이 150 mg/dL과 300 mg/dL사이 또는 1.71 mmol/L과 3.42 mmol/L 사이) 또는 중등도 고중성지방혈증 (중성지방이 301 mg/dL과 500 mg/dL사이 또는 3.43 mmol/L과 5.7 mmol/L사이)	을 시작 또는 조절한다. 동일용량으로 이 약 투여를 계속한다.
		중증 고콜레스테롤혈증 (콜레스테롤이 401 mg/dL과 500 mg/dL사이 또는 10.35 mmol/L과 12.92 mmol/L사이) 또는 중증 고중성지방혈증 (중성지방이 501 mg/dL과 1,000 mg/dL사이 또는 5.71 mmol/L과 11.4 mmol/L사이)	지질저하요법 ^b 을 시작한다. 현재 저하요법을 진행중인 경우, 각각의 처방정보에 따라 투여 ^b 용량을 높인다. 또는 새로운 지질저하요법 ^b 으로 변경한다. 중단 없이 동일용량으로 이 약 투여를 계속한다.
		생명을 위협하는 고콜레스테롤혈증 (500 mg/dL 또는 12.92 mmol/L을 초과하는 콜레스테롤) 또는 생명을 위협하는 고중성지방혈증 (1,000 mg/dL 또는 11.4 mmol/L을 초과하는 중성지방)	지질저하요법 ^b 을 시작하거나 각각의 처방정보에 따라 투여 ^b 용량을 높인다. 또는 새로운 지질저하요법 ^b 으로 변경한다. 고콜레스테롤혈증 및/또는 고중성지방혈증이 중등도 또는 경증의 등급으로 회복될 때까지 이 약 투여를 중단한다. 각각의 처방정보에 따라 지질저하요법 ^b 을 극대화하면서 동일용량으로 이 약 투여를 시도 해본다. 각각의 처방정보에 따라 지질저하요법 ^b 을 극대화했음에도 불구하고 중증 고콜레스테롤혈증 및/또는 고중성지방혈증이 재발하면 이 약 용량을 1단계 감량한다.
		중추신경계 (CNS) 영향 ^c	
2등급: 중등도		독성이 1등급 이하가 될 때까지 투여	

		또는 3등급: 중증	를 중단한다. 이후, 1단계 감량한 용량으로 이 약 투여를 재개한다.
		4등급: 생명을 위협하는/긴급한 중재 필요	이 약 투여를 영구 중단한다.
		리파제(지질 분해 효소)/아밀라아제 증가	
		3등급: 중증 또는 4등급: 생명을 위협하는/긴급한 중재 필요	리파제 또는 아밀라아제가 베이스라인으로 회복될 때까지 이 약 투여를 중단한다. 이후, 1단계 감량한 용량으로 이 약 투여를 재개한다.
		간질성 폐 질환(ILD)/폐렴	
		1등급: 경증 또는 2등급: 중등도	증상이 베이스라인으로 회복될 때까지 이 약 투여를 중단하고, 코르티코스테로이드 투여시작을 고려한다. 1단계 감량한 용량으로 이 약 투여를 재개한다. 간질성폐질환/폐렴이 재발하거나, 이 약 투여중단 및 스테로이드 투여의 6주 후까지 회복되지 않으면 이 약 투여를 영구 중단한다.
		3등급: 중증 또는 4등급: 생명을 위협하는/시급한 중재 필요	이 약 투여를 영구 중단한다.
		PR 간격 연장/방실(AV) 차단	
		1도 AV 차단: 증상 없음	투여중단 없이 동일용량으로 이 약 투여를 계속한다. 병용약물의 영향을 고려하고, PR 간격을 연장시킬 수 있는 전해질불균형을 평가하여 교정한다. AV 차단과 관련이 있을 수 있는 심전도(ECG)/증상을 면밀히 모니터링한다.
		1도 AV 차단: 증상 있음	이 약 투여를 일시중단한다. 병용약물의 영향을 고려하고, PR 간격을 연장시킬 수 있는 전해질 불균형을 평가하여 교정한다. AV 차단과 관련이 있을 수 있는 ECG/증상을 면밀히 모니터링한다. 증상이 해소되면 1단계 낮춘 용량으로 이 약 투여를 재개한다.
		2도 AV 차단: 증상 없음	이 약 투여를 일시중단한다. 병용약물의 영향을 고려하고, PR 간격을 연장시킬 수 있는 전해질 불균형을 평가하여 교정한다. AV 차단과 관련이 있을 수 있는 ECG/증상을 면밀히 모니터링한다. 이후 ECG에서 2도 AV 차단이 나타나지 않으면 1단계 낮춘 용량으로 이 약 투여를 재개한다.

		2도 AV 차단: 증상 있음	이 약 투여를 일시중단한다. 병용약물의 영향을 고려하고, PR 간격을 연장시킬 수 있는 전해질 불균형을 평가하여 교정한다. 심장 관찰 및 모니터링을 위해 의뢰한다. 증상이 있는 AV 차단이 지속되면 박동조율기 장착을 고려한다. 증상 및 2도 AV 차단이 해소되거나 무증상성 1도 AV 차단으로 역전되면 1단계 낮춘 용량으로 이 약 투여를 재개한다.
		완전 AV 차단	이 약 투여를 일시중단한다. 병용약물의 영향을 고려하고, PR 간격을 연장시킬 수 있는 전해질 불균형을 평가하여 교정한다. 심장 관찰 및 모니터링을 위해 의뢰한다. AV 차단과 관련된 중증 증상에 대해서는 박동조율기를 장착하여 사용할 수 있다. AV 차단이 해소되지 않을 경우, 박동조율기 영구 장착을 고려할 수 있다. 박동조율기가 장착될 경우, 정상 용량(full does)으로 이 약 투여를 재개한다. 박동조율기를 장착하지 않은 경우에는, 증상이 해소되고 PR 간격이 200 msec 미만으로 떨어졌을 때 1단계 낮춘 용량으로 이 약 투여를 재개한다.
		<u>고혈압</u> 3등급(수축기 혈압(SBP) 160 mmHg 이상 또는 이완기 혈압(DBP) 100 mmHg 이상; 의학적 중재 필요; 두가지 이상의 항고혈압약 또는 기존에 사용된 요법보다 집중적인 요법)	고혈압이 1등급 이하(SBP 140 mmHg 미만, DBP 90 mmHg 미만)로 회복될 때까지 이 약을 일시 중단한 후, 동일용량으로 이 약 투여를 재개한다. 3등급 고혈압이 재발하면, 1등급 이하로 회복될 때까지 이 약 투여를 일시 중단하고, 감소된 용량으로 복용을 재개한다. 최적의 의학적 관리로도 적절한 고혈압 조절이 안되는 경우, 이 약 투여를 영구중단한다.
		4등급(생명을 위협하는 결과, 긴급한 중재 필요)	1등급 이하로 회복될 때까지 이 약을 일시중단한 후, 감소된 용량으로 복용을 재개하거나, 이 약 투여를 영구 중단한다. 4등급 고혈압이 재발하는 경우, 이 약을 영구중단한다.

		고혈당	
		3등급 또는 4등급 (최적의 항고혈당 요법에도 불구하고 250 mg/dL초과의 지속적인 고혈당)	고혈당이 적절하게 조절될 때까지 이 약을 일시중단한 후, 다음단계의 감소된 용량으로 이 약 투여를 재개한다. 최적의 의학적 관리로도 적절한 고혈당 조절이 안되는 경우, 이 약을 영구중단한다.
		기타 이상반응	
		1등급: 경증 또는 2등급: 중등도	임상적 상황에 따라 용량조절을 하지 않거나, 용량을 1단계 낮춘다.
		3등급 이상: 중증	증상이 2등급 이하 또는 베이스라인으로 해소될 때까지 이 약 투여를 중단한다. 이후, 1단계 낮춘 용량으로 이 약 투여를 재개한다.
^a 등급은 NCI CTCAE분류 기준으로 한다.			
^b 지질저하요법에는 다음이 포함될 수 있다: HMG CoA 환원효소억제제, 니코틴산, 피브릭산 유도체 또는 오메가-3 지방산에틸에스테르.			
^c CNS 영향에는 정신병적 영향 및 인지, 기분, 정신 상태 또는 언어의 변화가 있다.			
(4) 강력한 시토크롬 P-450 (CYP) 3A4/5 억제제			
이 약과 강력한 CYP3A4/5 억제제 및 자몽주스의 병용은 이 약의 혈장농도를 증가시킬 수 있다. CYP3A4/5를 억제할 가능성이 낮은 대체 병용약물을 고려해야 한다. 강력한 CYP3A4/5 억제제를 반드시 병용투여해야 하는 경우, 이 약의 시작 용량(1일 1회 100 mg)을 1일 1회 75 mg으로 감량해야 한다. 강력한 CYP3A4/5 억제제 병용을 중단하는 경우, 이 약은 강력한 CYP3A4/5억제제 투여 이전의 용량으로, 강력한 CYP3A4/5 억제제의 반감기의 3-5배에 해당하는 휴약기 이후 투여를 재개해야 한다.			
(5) 플루코나졸의 용량조절			
이 약과 플루코나졸의 병용은 피한다. 병용투여가 불가피한 경우, 이 약의 시작 용량을 100 mg 1일 1회 경구투여에서 75 mg 1일 1회 경구투여로 감량한다.			
3. 특수 모집단			
(1) 신장애			
경증 또는 중등도 신장애환자[절대 추정 사구체 여과율(eGFR): ≥ 30 mL/min]에서 용량조절이 필요치 않다. 중증 신장애환자(eGFR: <30 mL/min)에서는 용량 감소가 권장된다(시작용량 75 mg 1일 1회 경구 투여).			
(2) 간장애			
경증 간장애 환자에서 용량조절은 권장되지 않는다. 중등도 또는 중증 간장애 환자에대한 이 약의 정보는 없다. 따라서, 이 약은 중등도-중증 간장애 환자에게 권장되지 않는다.			
4. 투여 방법			
이 약은 경구용이다.			
환자가 음식물과 관계없이 매일 같은 시간에 이 약을 복용하도록 독려해야 한다.			

		정제는 통째로 삼켜야한다(삼키기 전에 씹거나, 으깨거나, 또는 쪼개지 않아야 한다). 부서지거나, 금이 가거나, 온전하지 않은 정제는 복용하면 안 된다.	
최종 허가 사항	변경 허가 일자	2022.05.11. (최초허가 2021.7.29.)	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황		미국 최초허가(2018.11.2.), 유럽 최초허가(2019.5.6.) 등	
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자 김남윤, 김지선, 이수정, 강석연, 김진석
심사부서		종양항생약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자 (안유) 전설희, 백주현, 김영립 (품질) 권혁진, 이경신, 손경훈 (위해성) 김보라, 김명미, 신경승
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 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

역형성 림프종 인산화효소(ALK)-양성 전이성 비소세포폐암(NSCLC) 성인 환자의 치료

○ 용법·용량

1. 환자 선택

이 약을 투여하고자 하는 경우, 치료 시작 전에 ALK 양성 상태를 평가해야 한다. ALK 양성 진단 시험은 식품의약품안전처에서 동 의약품의 사용에 적합하게 허가된 체외진단용 의료기기를 사용하여 평가한다.

2. 권장 용량

이 약의 권장용량은 1일 1회 100 mg 경구 투여이다.

(1) 투여 기간

환자에게 견딜수 없는 독성이 나타나지 않고 임상적 유익성이 지속되는 한, 이 약 투여가 권장된다.

(2) 복용이 늦거나 잊은 경우

이 약 복용을 잊은 경우, 다음 복용까지 남은시간이 4시간 이상이면 기억한 즉시 복용해야 하며, 4시간 미만이면 복용하지 않는다. 잊은 투여량을 보충하기 위해 2회 용량을 한꺼번에 복용해서는 안된다.

(3) 용량 조절

환자 개개인의 안전 및 내약성에 근거하여 투여중단 또는 용량감소가 필요할 수 있다. 이 약의 용량 감소는 아래와 같이 한다.

- 첫 번째 투여용량 감소: 1일 1회 75 mg 경구투여
- 두 번째 투여용량 감소: 1일 1회 50 mg 경구투여

환자가 1일 1회 50 mg 경구 투여에도 내약성이 없는 경우, 이 약 투여를 영구 중단해야 한다.

독성 및 방실(AV) 차단이 발생한 환자에 대한 권장 용량조절은 표 1과 같다.

[표 1] 이상반응에 대한 이 약의 권장 용량조절

이상반응 ^a	이 약 투여용량
고콜레스테롤혈증 또는 고중성지방혈증	
경증 고콜레스테롤혈증 (콜레스테롤이 정상상한치(ULN)와 300 mg/dL 사이 또는 ULN와 7.75 mmol/L사이) 또는 중등도 고콜레스테롤혈증 (콜레스테롤이 301 mg/dL과 400 mg/dL 사이 또는 7.76 mmol/L과 10.34 mmol/L 사이)	각각의 처방정보에 따라 지질저하요법 ^b 을 시작 또는 조절한다. 동일용량으로 이 약 투여를 계속한다.

이) 또는 경증 고중성지방혈증 (중성지방이 150 mg/dL과 300 mg/dL사이 또는 1.71 mmol/L과 3.42 mmol/L 사이) 또는 중등도 고중성지방혈증 (중성지방이 301 mg/dL과 500 mg/dL사이 또는 3.43 mmol/L과 5.7 mmol/L사이)	
중증 고콜레스테롤혈증 (콜레스테롤이 401 mg/dL과 500 mg/dL사이 또는 10.35 mmol/L과 12.92 mmol/L사이) 또는 중증 고중성지방혈증 (중성지방이 501 mg/dL과 1,000 mg/dL사 이 또는 5.71 mmol/L과 11.4 mmol/L사이)	지질저하요법^b을 시작한다. 현재 저하요법을 진행 중인 경우, 각각의 처방정보에 따라 투여^b용량을 높인다. 또는 새로운 지질저하요법^b으로 변경한다. 중단 없이 동일용량으로 이 약 투여를 계속한다.
생명을 위협하는 고콜레스테롤혈증 (500 mg/dL 또는 12.92 mmol/L을 초과하는 콜레스테롤) 또는 생명을 위협하는 고중성지방혈증 (1,000 mg/dL 또는 11.4 mmol/L을 초과하는 중성지방)	지질저하요법^b을 시작하거나 각각의 처방정보에 따라 투여^b용량을 높인다. 또는 새로운 지질저하요법^b으로 변경한다. 고콜레스테롤혈증 및/또는 고중성지방혈증이 중등도 또는 경증의 등급으로 회복될 때까지 이 약 투여를 중단한다. 각각의 처방정보에 따라 지질저하요법^b을 극대화하면서 동일용량으로 이 약 투여를 시도 해본다. 각각의 처방정보에 따라 지질저하요법^b을 극대화했음에도 불구하고 중증 고콜레스테롤혈증 및/또는 고중성지방혈증이 재발하면 이 약 용량을 1단계 감량한다.
중추신경계 (CNS) 영향 ^c	
2등급: 중등도 또는 3등급: 중증	독성이 1등급 이하가 될 때까지 투여를 중단한다. 이후, 1단계 감량한 용량으로 이 약 투여를 재개한다.
4등급: 생명을 위협하는/긴급한 중재 필요	이 약 투여를 영구 중단한다.
리파제(지질 분해 효소)/아밀라아제 증가	
3등급: 중증 또는 4등급: 생명을 위협하는/긴급한 중재 필요	리파제 또는 아밀라아제가 베이스라인으로 회복될 때까지 이 약 투여를 중단한다. 이후, 1단계 감량한 용량으로 이 약 투여를 재개한다.
간질성 폐 질환(ILD)/폐렴	
1등급: 경증 또는 2등급: 중등도	증상이 베이스라인으로 회복될 때까지 이 약 투여를 중단하고, 코르티코스테로이드 투여시작을 고려한다. 1단계 감량한 용량으로 이 약 투여를 재개한다. 간질성폐질환/폐렴이 재발하거나, 이 약 투여중단 및 스테로이드 투여의 6주 후까지 회복되지 않으면 이 약 투여를 영구 중단한다.
3등급: 중증	이 약 투여를 영구 중단한다.

또는 4등급: 생명을 위협하는/시급한 중재 필요	
PR 간격 연장/방실(AV) 차단	
1도 AV 차단: 증상 없음	투여중단 없이 동일용량으로 이 약 투여를 계속한다. 병용약물의 영향을 고려하고, PR 간격을 연장시킬 수 있는 전해질불균형을 평가하여 교정한다. AV 차단과 관련이 있을 수 있는 심전도(ECG)/증상을 면밀히 모니터링한다.
1도 AV 차단: 증상 있음	이 약 투여를 일시중단한다. 병용약물의 영향을 고려하고, PR 간격을 연장시킬 수 있는 전해질 불균형을 평가하여 교정한다. AV 차단과 관련이 있을 수 있는 ECG/증상을 면밀히 모니터링한다. 증상이 해소되면 1단계 낮춘 용량으로 이 약 투여를 재개한다.
2도 AV 차단: 증상 없음	이 약 투여를 일시중단한다. 병용약물의 영향을 고려하고, PR 간격을 연장시킬 수 있는 전해질 불균형을 평가하여 교정한다. AV 차단과 관련이 있을 수 있는 ECG/증상을 면밀히 모니터링한다. 이후 ECG에서 2도 AV 차단이 나타나지 않으면 1단계 낮춘 용량으로 이 약 투여를 재개한다.
2도 AV 차단: 증상 있음	이 약 투여를 일시중단한다. 병용약물의 영향을 고려하고, PR 간격을 연장시킬 수 있는 전해질 불균형을 평가하여 교정한다. 심장 관찰 및 모니터링을 위해 의뢰한다. 증상이 있는 AV 차단이 지속되면 박동조율기 장착을 고려한다. 증상 및 2도 AV 차단이 해소되거나 무증상성 1도 AV 차단으로 역전되면 1단계 낮춘 용량으로 이 약 투여를 재개한다.
완전 AV 차단	이 약 투여를 일시중단한다. 병용약물의 영향을 고려하고, PR 간격을 연장시킬 수 있는 전해질 불균형을 평가하여 교정한다. 심장 관찰 및 모니터링을 위해 의뢰한다. AV 차단과 관련된 중증 증상에 대해서는 박동조율기를 장착하여 사용할 수 있다. AV 차단이 해소되지 않을 경우, 박동조율기 영구 장착을 고려할 수 있다. 박동조율기가 장착될 경우, 정상 용량(full dose)으로 이 약 투여를 재개한다. 박동조율기를 장착하지 않은 경우에는, 증상이 해소되고 PR 간격이 200 msec 미만으로 떨어졌을 때 1단계 낮춘 용량으로 이 약 투여를 재개한다.
고혈압	

3등급(수축기 혈압(SBP) 160 mmHg 이상 또는 이완기 혈압(DBP) 100 mmHg 이상; 의학적 중재 필요; 두가지 이상의 항고혈압약 또는 기존에 사용된 요법보다 집중적인 요법)	고혈압이 1등급 이하(SBP 140 mmHg 미만, DBP 90 mmHg 미만)로 회복될 때까지 이 약을 일시 중단한 후, 동일용량으로 이 약 투여를 재개한다. 3등급 고혈압이 재발하면, 1등급 이하로 회복될 때까지 이 약 투여를 일시중단하고, 감소된 용량으로 복용을 재개한다. 최적의 의학적 관리로도 적절한 고혈압 조절이 안되는 경우, 이 약 투여를 영구중단한다.
4등급(생명을 위협하는 결과, 긴급한 중재 필요)	1등급 이하로 회복될 때까지 이 약을 일시중단한 후, 감소된 용량으로 복용을 재개하거나, 이 약 투여를 영구 중단한다. 4등급 고혈압이 재발하는 경우, 이 약을 영구중단한다.
고혈당	
3등급 또는 4등급 (최적의 항고혈당 요법에도 불구하고 250 mg/dL 초과)의 지속적인 고혈당)	고혈당이 적절하게 조절될 때까지 이 약을 일시 중단한 후, 다음단계의 감소된 용량으로 이 약 투여를 재개한다. 최적의 의학적 관리로도 적절한 고혈당 조절이 안되는 경우, 이 약을 영구중단한다.
기타 이상반응	
1등급: 경증 또는 2등급: 중등도	임상적 상황에 따라 용량조절을 하지 않거나, 용량을 1단계 낮춘다.
3등급 이상: 중증	증상이 2등급 이하 또는 베이스라인으로 해소될 때까지 이 약 투여를 중단한다. 이후, 1단계 낮춘 용량으로 이 약 투여를 재개한다.

^a 등급은 NCI CTCAE분류 기준으로 한다.

^b 지질저하요법에는 다음이 포함될 수 있다: HMG CoA 환원효소억제제, 니코틴산, 피브릭산 유도제 또는 오메가-3 지방산에틸에스테르.

^c CNS 영향에는 정신병적 영향 및 인지, 기분, 정신 상태 또는 언어의 변화가 있다.

(4) 강력한 시토크롬 P-450 (CYP) 3A4/5 억제제

이 약과 강력한 CYP3A4/5 억제제 및 자몽주스의 병용은 이 약의 혈장농도를 증가시킬 수 있다. CYP3A4/5를 억제할 가능성이 낮은 대체 병용약물을 고려해야 한다. 강력한 CYP3A4/5 억제제를 반드시 병용투여해야 하는 경우, 이 약의 시작용량(1일 1회 100 mg)을 1일 1회 75 mg으로 감량해야 한다. 강력한 CYP3A4/5 억제제 병용을 중단하는 경우, 이 약은 강력한 CYP3A4/5억제제 투여 이전의 용량으로, 강력한 CYP3A4/5 억제제의 반감기의 3-5배에 해당하는 휴약기 이후 투여를 재개해야 한다.

(5) 플루코나졸의 용량조절

이 약과 플루코나졸의 병용은 피한다. 병용투여가 불가피한 경우, 이 약의 시작 용량을 100 mg 1일 1회 경구투여에서 75 mg 1일 1회 경구투여로 감량한다.

3. 특수 모집단

(1) 신장애

경증 또는 중등도 신장애환자[절대 추정 사구체 여과율(eGFR): ≥ 30 mL/min]에서 용량조절이 필요치 않다. 중증 신장애환자(eGFR: <30 mL/min)에서는 용량 감소가 권장된다(시작용량 75 mg 1일 1회 경구 투여).

(2) 간장애

경증 간장애 환자에서 용량조절은 권장되지 않는다. 중등도 또는 중증 간장애 환자에대한 이 약의 정보는 없다. 따라서, 이 약은 중등도-중증 간장애 환자에게 권장되지 않는다.

4. 투여 방법

이 약은 경구용이다.

환자가 음식물과 관계없이 매일 같은 시간에 이 약을 복용하도록 독려해야 한다. 정제는 통째로 삼켜야 한다(삼키기 전에 씹거나, 으깨거나, 또는 쪼개지 않아야 한다). 부서지거나, 금이 가거나, 온전하지 않은 정제는 복용하면 안 된다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 간질성 폐질환(ILD)/폐렴

이 약 투여 시 ILD/폐렴과 일치하는 중증 또는 생명을 위협하는 폐 이상반응이 나타났다. ILD/폐렴을 나타내는 호흡기 증상(예: 호흡곤란, 기침, 발열)의 악화가 나타난 환자는 즉시 ILD/폐렴에 대해 평가해야 한다. 중증도에 근거하여 이 약 투여를 잠정중단 및/또는 영구중단해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자

2) 강력한 CYP3A4/5 유도제와 병용하지 않는다.

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 환자에게는 투여하면 안된다.

3. 이상반응

1) 안전성자료 요약

아래 기술된 자료는 단일군 시험B7461001 또는 무작위배정, 공개라벨, 활성 대조군 제3상시험B7461006에서 이 약 100 mg 1일 1회로 경구투여받은 ALK 양성 또는 c-ros 종양유전자 1(ROS1) 양성의 전이성 NSCLC 성인환자 476명의 이 약에 대한 노출을 나타낸다.

투여기간의 중앙값은 16.3개월(범위: 0일-55개월), 연령 중앙값은 55세(범위: 19-90세)였고, 환자의 25%가 65세이상이었다. 환자의 총 57%는 여성, 50%는 백인, 39%는 아시아인, 1%는 흑인이었다.

가장 빈번하게 보고된 이상반응은 고콜레스테롤혈증(81.1%), 고중성지방혈증 (67.2%), 부종(55.7%), 말초 신경병증(43.7%), 체중증가(30.9%), 인지영향(27.7%), 피로(27.3%), 관절통 (23.5%), 설사(22.9%) 및 기분영향(21.0%)이었다.

이 약을 투여받은 환자의 7.4%에서 중대한 이상반응이 보고되었다. 중대한 이상반응 중 가장 빈번한 것은 인지영향과 폐렴이었다.

이 약 투여 환자들의 20.0%에서 이상반응으로 인해 투여용량을 감소시켰다. 용량감소로 이어진 가장 흔한 이상반응은 부종 및 말초신경병증이었다. 이 약 투여환자들의 3.2%에서 이상반응관련 영구 투여중단이 있었다. 영구 투여중단으로 이어진 가장 빈번한 이상반응은 인지영향, 말초신경병증, 폐렴이었다.

2) 이상반응 표

표 1은 시험 B7461001(N=327) 또는 시험 B7461006(N=149)에서 이 약 100 mg 1일 1회를 경구투여받은 ALK 양성 또는 c-ros 종양유전자 1(ROS1) 양성 전이성 NSCLC환자가 경험한 이상반응들이다. 이상반응은 각 CIOMS 빈도범주와 SOC 내에서 의학적 중증도 또는 임상적 중요성이 감소하는 순으로 기재하였다.

[표 1] 이상반응

<u>기관계</u>	<u>매우 흔함</u>	<u>흔함</u>
<u>대사 및 영양</u>	$\geq 1/10$ <u>고콜레스테롤혈증^a</u>	$\geq 1/100 < 1/10$ <u>고혈당증</u>
<u>정신계</u>	<u>고중성지방혈증^b</u> <u>기분영향^c</u>	<u>정신병적영향^d</u>
<u>신경계</u>	<u>인지영향^e</u> <u>말초신경병증^f</u>	<u>정신상태 변화</u> <u>언어영향^g</u>
<u>눈</u>	<u>시야장애^h</u>	
<u>혈관</u>	<u>고혈압</u>	
<u>호흡기, 흉부 및 종격</u>		<u>폐렴ⁱ</u>
<u>위장관</u>	<u>설사</u>	
<u>근골격계 및 결합조직</u>	<u>변비</u> <u>관절통</u>	
<u>전신 및 투여부위</u>	<u>부종^j</u> <u>피로^k</u>	
<u>검사</u>	<u>체중증가</u>	

선호용어(PT)는 MedDRA 버전 23.0에 따른다.

자료분석 기준일: B7461001: 2019년 5월 14일, B7461006: 2020년 3월 20일.

동일한 의학적 개념 또는 상태를 나타내는 반응용어는 함께 그룹화되어 위의 표에서 단일 이상반응으로 보고되었다. 자료분석 기준일까지 시험에서 실제로 보고된 용어는 다음과 같으며, 관련 이상반응에 기여한 용어는 괄호안에 표시하였다.

^a 고콜레스테롤혈증(혈중 콜레스테롤 증가, 고콜레스테롤혈증 포함).

^b 고중성지방혈증(혈중 중성지방 증가, 고중성지방혈증 포함).

^c 기분영향(정동장애, 정동 불안정, 공격성, 초조, 분노, 불안, 제1형 양극성 장애, 우울한 기분, 우울증, 우울증상, 다행감, 자극과민성, 조증, 변화된 기분, 기분동요, 공황발작, 인격변화, 스트레스 포함).

^d 정신병적영향(망상, 환각, 환청, 환시, 조현병형 장애).

^e 인지영향(신경계 SOC에 해당되는 기억상실증, 인지장애, 치매, 주의력장애, 기억이상, 정신이상과 정신계 SOC에 해당되는 주의력결핍/과잉행동장애, 혼돈상태, 섬망, 방향감각 장애, 읽기장애 포함). 이 중 신경계 SOC에 해당되는 용어들이 정신계 SOC에 해당되는 용어들보다 더 자주 보고되었다.

^f 말초신경병증(작열감, 이상감각, 스멀거림, 보행장애, 감각저하, 운동기능이상, 근육쇠약, 신경통, 말초신경병증, 신경독성, 지각이상, 말초운동신경병증, 말초감각신경병증, 종아리신경마비, 감각장애 포함).

^g 언어영향(조음장애, 언어느림, 언어능력장애 포함).

^h 시각장애 (복시, 광선 공포증, 광시증, 시야흐림, 시력저하, 시각장애, 유리체부유물 포함).

ⁱ 폐렴(간질성폐질환, 폐혼탁, 폐렴 포함).

^j 부종(전신부종, 부종, 말초부종, 말초종창, 종창 포함).

^k 피로(무력증, 피로 포함)

3) 특정 이상반응에 대한 설명

(1) 고콜레스테롤혈증/고중성지방혈증

ALK 양성 또는 c-ros 종양유전자1(ROS1) 양성의 전이성 NSCLC 환자에 대한 임상시험에서, 혈청 콜레스테롤 또는 중성지방 증가의 이상반응은 각각 환자의 81.1%와 67.2%에서 보고되었다. 경증 또는 중증도의 고콜레스테롤혈증 또는 고중성지방혈증 이상반응은 각각 환자의 62.8%와 47.9%에서 발생했다. 고콜레스테롤혈증 또는 고중성지방혈증으로 인해 이 약 투여를 중단한 환자는 없었다. 고콜레스테롤혈증 및 고중성지방혈증이 발생하기까지 소요된 시간의 중앙값은 15일이었다. 고콜레스테롤혈증 및 고중성지방혈증의 기간 중앙값은 각각 451일과 427일이었다.

(2) 중추신경계 영향

ALK 양성 또는 c-ros 종양유전자 1(ROS1) 양성의 전이성 NSCLC 환자에 대한 임상시험에서, 중추신경계 이상반응은 주로 인지영향(27.7%), 기분영향(21.0%), 언어영향 (8.2%), 정신병적 영향(6.9%)이었고, 일반적으로 경미하고 일시적이며 투여지연 및/또는 용량감소 후 회복되었다. 등급에 상관없이 가장 빈번한 인지영향은 기억력장애(11.3%)였고, 가장 빈번한 3등급 또는 4등급의 이상반응은 인지영향과 혼돈상태(각각 0.8% 및 1.7%)였다. 등급에 상관없이 가장 빈번한 기분영향은 불안(6.5%)이었고, 가장 빈번한 3등급 또는 4등급의 이상반응은 자극과민성과 우울증(각각 0.8% 및 0.4%)이었다. 등급에 상관없이 가장 빈번한 언어영향은 조음장애(4.0%)였고, 가장 빈번한 3등급 또는 4등급의 이상반응은 조음장애, 언어느림, 언어능력장애였다(각 0.2%). 등급에 상관없이 가장 빈번한 정신병적 영향은 환각(2.9%)이었고, 가장 빈번한 3등급 또는 4등급 이상반응은 환청과 환각(각 0.2%)이었다. 인지, 기분, 언어영향 및 정신병적 영향이 발생하기까지의 시간 중앙값은 각각 109일, 43일, 23일이었다. 인지, 기분, 언어영향 및 정신병적 영향의 기간 중앙값은 각각 223일, 143일, 147일 및 78 일이었다.

4. 일반적 주의

1) 고지혈증

이 약 사용은 혈청 콜레스테롤 및 중성지방의 증가와 연관이 있었다. 중증의 혈청 콜레스테롤 및 중성지방 증가 발생까지 걸린 시간의 중앙값은 각각 201일(범위: 42-518일) 및 127일(범위: 15-358일)이었다. 이 약 투여를 시작하기 전, 이 약 투여 시작 후 2주, 4주, 8주 그리고 이후에 혈청 콜레스테롤 및 중성지방을 정기적으로 모니터링 해야한다. 필요한 경우, 지질저하제의 투여를 시작하거나 용량을 증가시켜야 한다.

2) 중추신경계(CNS) 영향

이 약을 투여받은 환자에서 정신병적 영향, 인지기능, 기분 또는 언어 변화를 비롯한 CNS 영향이 관찰되었다. CNS 영향이 발생한 환자에 대해서는 용량조절 또는 투여중단이 필요할 수 있다.

3) 방실(AV) 차단

이 약은 2도 또는 3도의 AV차단(paced되지 않은 경우) 또는 PR 간격이 >220msec인 AV차단을 제외한 모집단에서 시험되었다.

이 약을 투여받은 환자에서 PR 간격 연장 및 AV 차단이 보고되었다. 이 약 투여 시작 전, 이후 매월,

특히 임상적으로 유의미한 심장사례가 발생할 소인이 있는 환자에서 심전도(ECG)를 모니터링한다. AV 차단이 발생한 환자의 경우 용량조절이 필요하다.

4) 좌심실박출률(LVEF) 감소

베이스라인 및 1회 이상의 추적 LVEF 평가를 받았으며, 이 약을 투여받은 환자에서 LVEF 감소가 보고되었다. 이용 가능한 임상시험자료에 근거하여, 이 약과 심장수축 변화에 대한 영향과의 인과관계를 결정짓는 것은 불가능하다. 심장 위험인자가 있는 환자와 LVEF에 영향을 미칠 수 있는 상태의 환자의 경우 베이스라인에서 및 투여 중 LVEF 평가를 포함한 심장 모니터링을 고려해야 한다. 투여 중, 심장 징후/증상이 나타난 환자에서는 LVEF 평가를 포함한 심장 모니터링을 고려해야 한다.

5) 리파제 및 아밀라제 증가

이 약을 투여받은 환자에서 리파제 및/또는 아밀라제 상승이 있었다. 혈청 리파제 및 아밀라제 증가의 발생시간 중앙값은 각각 70일(범위: 7-696일) 및 41일(범위: 7-489일)이었다. 이 약 투여환자에서 고중성 지방혈증의 동반 및/또는 잠재적인 내인성 기전에 의한 췌장염 위험성을 고려해야 한다. 임상적으로 필요하다면, 이 약 투여시작 전 및 이후 정기적으로 리파제 및 아밀라제 상승을 모니터링해야 한다.

6) 고혈압

이 약을 투여받은 환자에서 고혈압이 보고되었다. 이 약 투여 전에 혈압을 조절해야 한다. 이 약 투여 2주 후와 이 약을 투여하는 동안 적어도 한달에 한번 혈압을 모니터링해야 한다. 중증도에 따라 이 약 투여를 일시중단하고 감소된 용량으로 재개하거나 영구 중단해야 한다.

7) 고혈당증

이 약을 투여받은 환자에서 고혈당증이 발생했다. 이 약 투여를 개시하기 전에 공복혈청혈당을 평가해야 하고, 이후 주기적으로 모니터링해야 한다. 중증도에 따라 이 약 투여를 잠정중단하고 감소된 용량으로 재개하거나 영구 중단해야 한다.

8) 약물 상호작용

건강한 자원자를 대상으로 한 시험에서 이 약과 강력한 CYP3A4/5 유도제 리팜핀의 병용은 총 빌리루빈과 알칼리인산분해효소의 증가없이 ALT 및 AST증가와 연관이 있었다. 강력한 CYP3A4/5 유도제와의 병용은 금기이다. 이 약과 중등도의 CYP3A 유도제 모다피닐을 병용투여한 건강한 피험자의 간기능 검사에서 임상적으로 유의미한 변화는 관찰되지 않았다.

중등도의 CYP3A4/5 유도제 또한 이 약의 혈장농도를 감소시킬 수 있으므로, 가능한 병용을 피해야 한다. 치료역이 좁은 알펜타닐, 시클로스포린, 디히드로에르고타민, 에르고타민, 펜타닐, 호르몬계 피임제, 피오자이드, 퀴니딘, 시롤리무스 및 타크롤리무스 등을 포함한 CYP3A4/5기질과 롤라티닙의 병용투여는 이들 약물농도가 롤라티닙에 의해 감소될 수 있기 때문에 피해야 한다.

9) 식이 나트륨

이 약은 정제 25 mg 또는 100 mg당 1mmol(23 mg)미만의 나트륨을 함유한다. 저염식 환자에게 이 약은 기본적으로 “무염”임을 알려야 한다.

10) 운전 및 기계사용 능력에 미치는 영향

이 약은 운전 및 기계사용 능력에 중등도의 영향이 있다. 환자에게 CNS영향이 나타날 수 있으므로, 운전이나 기계조작시 주의해야 한다.

5. 상호작용

1) 약동학적 상호작용

In vitro자료는 이 약이 주로 CYP3A4와 UGT1A4로 대사되며, CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5, UGT1A3도 대사에 미약한 기여를 한다는 것을 보여준다.

(1) 이 약에 영향을 미치는 약물

- CYP3A4/5 유도제

건강한 자원자에 강력한 CYP3A4/5유도제인 경구 리팜핀을 1일 1회 600 mg으로 12일동안 투여시, 이 약 100 mg 단회 경구투여시와 비교하여 이 약의 AUCinf는 85%, Cmax는 76% 감소했다. AST와 ALT의 증가도 관찰되었다. 이 약과 강력한 CYP3A4/5유도제(예: 리팜피신, 카바마제핀, 엔잘루타마이드, 미토탄, 페니토인, 세인트존스워트)와의 병용투여는 이 약의 혈장농도를 감소시킬 수 있다. 이 약과 강력한 CYP3A4/5유도제와의 병용은 금기이다. 건강한 자원자를 대상으로 이 약 100 mg 단회 경구용량과 중등도의 CYP3A 4/5유도제 모다피닐(400 mg 1일 1회로 19일간)을 병용투여한 후 간기능검사에서 임상적으로 유의미한 변화는 관찰되지 않았다. 모다피닐과의 병용은 이 약의 약동학에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않았다.

- CYP3A4/5 억제제

건강한 자원자에 강력한 CYP3A4/5억제제인 경구 이트라코나졸을 1일 1회 200 mg으로 5일동안 투여시, 이 약 100 mg 단회 경구투여시와 비교하여 이 약의 AUCinf는 42%, Cmax는 24% 증가했다. 이 약과 강력한 CYP3A4/5억제제와의 병용투여는 이 약의 혈장농도를 증가시킬 수 있다(예: 보세프레비르, 코비시스타트, 이트라코나졸, 케토코나졸, 포사코나졸, 트롤레안도마이신, 보리코나졸, 리토나비르; 파리타프레비르와 리토나비르 및 옴비타스비르 및/또는 다사부비르의 병용; 리토나비르와 엘비테그라비르, 인디나비르, 로피나비르, 또는 티프라나비르 중 하나와 병용). 자몽함유 제품도 이 약의 혈장 농도를 증가시킬 수 있으므로 피해야 한다. CYP3A4/5를 억제할 가능성이 낮은 대체 병용약물을 고려해야 한다. 강력한 CYP3A4/5 억제제를 반드시 병용투여해야 하는 경우, 이 약 투여용량을 감소시키는 것이 권장된다.

- 플루코나졸

플루코나졸과 이 약의 병용은 이 약의 혈장농도를 증가시킬 수 있으므로, 이 약의 이상반응 발생률과 중증도를 증가시킬 수 있다. 플루코나졸과 이 약의 병용투여는 피해야 한다. 병용이 불가피한 경우, 이 약의 용량을 감량한다.

(2) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향

- CYP3A4/5 기질

In vitro시험에서, 이 약은 CYP3A4/5의 시간의존적 억제제이자 유도제이다. 이 약 1일 1회 150 mg을 15일동안 경구투여 시, 단회 경구 미다졸람(민감한 CYP3A 기질) 2 mg의 AUCinf 및 Cmax를 각각 61% 및 50% 감소시켰다. 따라서, 이 약은 중등도의 CYP3A 유도제이다. 그러므로, 이 약과 치료역이 좁은 CYP3A4/5 기질(알펜타닐, 시클로스포린, 디히드로에르고타민, 에르고타민, 펜타닐, 호르몬계 피임제, 피모자이드, 퀴니딘, 시롤리무스 및 타크롤리무스 등)의 병용투여는, 이 약에 의해 이들의 농도가 감소될 수 있으므로 피해야 한다.

- CYP2B6 기질

이 약 1일 1회 100 mg을 15일동안 투여 시, 100 mg을 단회 경구투여한 부프로피온(CYP2B6 및 CYP3A4 복합기질)의 AUCinf 및 Cmax를 각각 49.5% 및 53% 감소시켰다. 따라서, 이 약은 약한 CYP2B6 유도제이다. 이 약은 CYP2B6에 의해 주로 대사되는 약물과 병용투여시 용량조절이 필요하지 않다.

- CYP2C9 기질

이 약 1일 1회 100 mg을 15일동안 투여 시, 500 mg을 단회 경구투여한 톨부타마이드(민감한 CYP2C9 기질)의 AUCinf 및 Cmax를 각각 43% 및 15% 감소시켰다. 따라서, 이 약은 약한 CYP2C9 유도제이며, 이 약을 CYP2C9에 의해 주로 대사되는 약물과 병용투여시 용량조절이 필요하지 않다. 그러나, CYP2C9으로 대사되는 좁은 치료역을 가진 약물(예, 쿠마린계 항응고제)과 병용투여시, 환자들은 모니터링되어야 한다.

- UGT 기질

이 약 1일 1회 100 mg을 15일동안 투여 시, 500 mg을 단회 경구투여한 아세트아미노펜(UGT, SULT, CYP1A2, 2A6, 2D6, 및 3A4 기질)의 AUCinf 및 Cmax를 각각 45% 및 28% 감소시켰다. 따라서, 이 약은 UGT의 약한 유도제이며, 이 약을 UGT에 의해 주로 대사되는 약물과 병용투여시 용량조절이 필요하지 않다. 그러나, UGT로 대사되는 좁은 치료역을 가진 약물과 병용투여시, 환자들은 모니터링되어야 한다.

- P-당단백질 (P-gp) 기질

이 약 1일 1회 100 mg을 15일동안 투여 시, 60 mg을 단회 경구투여한 펙소페나딘(민감한 P-gp 기질)의 AUCinf 및 Cmax를 각각 67% 및 63% 감소시켰다. 따라서, 이 약은 P-gp의 중등도 유도제이다. P-gp의 기질이고, 좁은 치료역을 가진 약물(예, 디곡신, 다비가트란 에텍실레이트)과 이 약을 병용투여시 이러한 기질의 혈장농도가 감소할 수 있으므로 주의해야 한다.

- 시험관내 다른 CYP 효소의 억제 및 유도 시험

시험관 내에서 이 약은 CYP1A2 유도에 의한 약물-약물 상호작용을 유발할 가능성이 낮다.

- 시험관내 P-gp 이외의 다른 약물 수송체 관련 시험

시험관 내 시험에서, 이 약은 임상적으로 유의미한 농도에서 BCRP(위장관), OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1, 및 OAT3을 억제할 가능성이 있다. 이러한 기질의 혈장노출에서 임상적으로 유의미한 변화를 배제할 수 없으므로, 이 약은 BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1, 및 OAT3 기질과 병용투여시 주의해야 한다.

6. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부

동물시험에서 배태자 독성이 관찰되었다. 이 약을 임부에 사용한 자료는 없다.

이 약은 임부에 투여시 태아에게 유해할 수 있다.

이 약은 임부 및 피임을 하지 않는 가임여성에게 권장되지 않는다.

2) 수유부

이 약과 그 대사체가 사람 모유로 분비되는지는 알려져 있지 않다. 신생아/유아에 대한 위험성은 배제할 수 없다.

이 약은 수유 중에 사용해서는 안 된다. 이 약을 투여하는 동안 및 최종투여 후 7일 동안은 수유를 중단해야 한다.

3) 수태능

비임상안전성 자료에 따르면, 이 약을 투여하는 동안 남성의 수태능이 저하될 수 있다. 이 약이 여성의 수태능에 영향을 미치는지 여부는 알려져있지 않다. 남성은 투여를 시작하기 전에 효과적인 수태능 보존에 대해 조언을 구해야한다.

4) 피임

이 약은 임부에 투여 시 태아에게 유해할 수 있다.

(1) 여성

가임 여성환자는 이 약의 투여기간 및 마지막 투여 후 최소 6개월 동안 효과적인 비호르몬피임법을 사용하도록 권고해야 한다. 이 약은 호르몬피임제의 효과를 무효화시킬 수 있으므로, 가임여성은 비호르몬피임법을 사용하도록 권고해야 한다.

(2) 남성

유전독성 결과에 따라, 가임여성의 상대 남성은 이 약의 투여기간 및 마지막 투여 후 최소 3개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 권고해야 한다.

7. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아 환자에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았으며, 이용가능한 자료가 없다.

8. 고령자에 대한 투여

65세 이상 환자에 대한 권장용량을 제시하기에는 자료가 제한적이다.

9. 과량투여시의 처치

과량투여시의 처치는 일반적인 지지요법들로 구성된다. PR간격에 미치는 용량 의존적 영향을 고려하면, ECG 모니터링이 권장된다. 이 약의 해독제는 없다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

의약품은 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약력학적 특성

(1) 작용기전

이 약은 ALK 및 c-ros 종양유전자1(ROS1)티로신키나제의 선택적, ATP(adenosine triphosphate)-경쟁적 억제제이다.

비임상시험의 재조합효소 및 세포기반분석에서 이 약은 비돌연변이ALK 및 임상적으로 관련된 ALK돌연변이키나제의 촉매활성을 억제하였다. ALK 돌연변이 L1196M, G1269A, G1202R, I1171T를 포함하는 ALK변이1(v1)과 EML4(echinoderm microtubule-associated protein-like 4) 융합체를 발현하는 종양 이종이식 마우스에서 이 약은 뚜렷한 항종양 활성을 나타냈다. 이 ALK 돌연변이체 중 2개(G1202R과 I1171T)는 알렉티닙, 브리가티닙, 세르티닙, 크리조티닙에 대한 내성을 갖는 것으로 알려져 있다. 이 약은 혈액뇌장벽을 통과했다. 이 약은 동소 EML4-ALK 또는 EML4-ALK^{L1196M} 뇌종양이식물을 가진 마우스에서 활성이 입증되었다.

2) 임상적 유효성

(1) 이전에 치료되지 않은 ALK-양성 전이성 NSCLC(CROWN 시험)

이전에 전이성질환에 대해 전신요법을 받지 않은 ALK-양성 NSCLC 환자에 대한 이 약의 유효성은 공개 라벨, 무작위배정, 활성대조군, 다기관 시험(시험 B7461006; NCT03052608)에서 확립되었다. ECOG 수행능력상태 0-2, VENTANA ALK(D5F3) CDx 분석에서 ALK-양성 NSCLC로 확인된 환자만 포함되었다. 연수막전이를 포함하여, 치료되거나 치료되지 않은 무증상성 CNS 전이를 가진 신경학적으로 안정적인

환자가 포함되었다. 환자는 무작위배정 최소 2주 전(정위 또는 부분방사선요법) 또는 4주 전(전뇌 방사선 조사)까지 방사선요법을 완료해야했다. 최근(지난 1년 이내) 또는 적극적인 자살생각 또는 행동을 포함한 중증 급성 또는 만성 정신질환 상태가 있는 환자는 제외되었다.

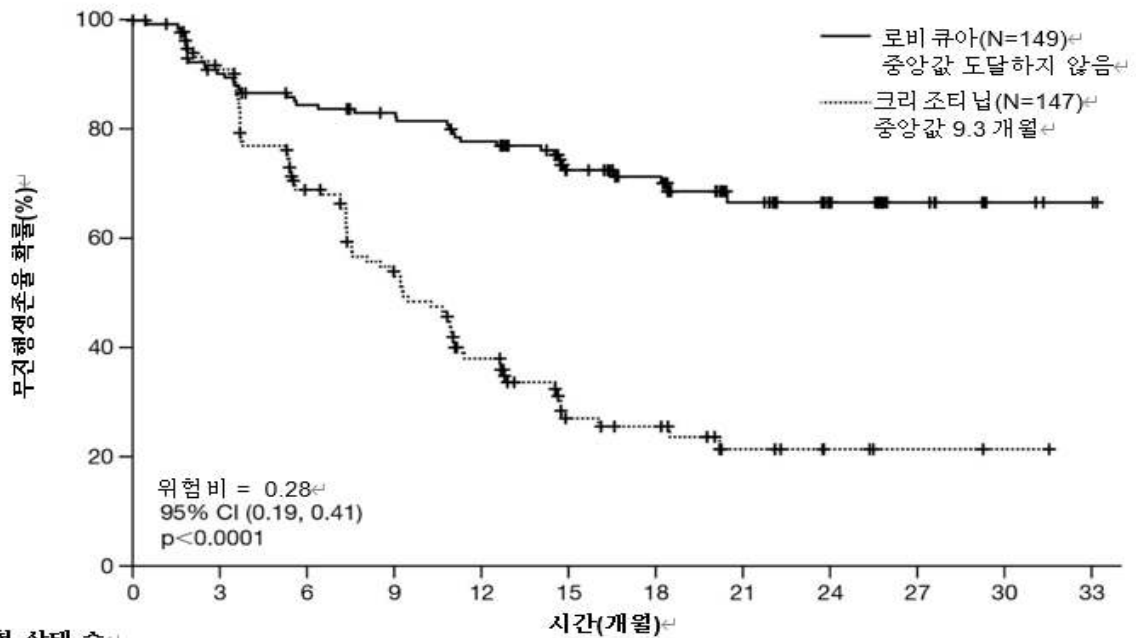
환자는 이 약 100 mg 1일 1회 경구투여 또는 크리조티닙 250 mg 1일 2회 경구투여에 1:1로 무작위 배정되었다. 무작위배정은 인종(아시아인 대비 비아시아인)과 베이스라인에서의 CNS 전이 유무에 따라 층화되었다. 두 군에 대한 치료는 질병이 진행되거나 허용 불가능한 독성이 나타날 때까지 계속되었다. 주요 유효성 결과 측정은 독립적중앙맹검평가위원회(Blinded Independent Central Review, BICR)가 고형 종양 반응평가기준(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) 버전 1.1(v1.1)에 따라 결정한 무진행생존율(PFS)이었다. 추가 유효성 결과 측정은 전체생존율(OS), 전체반응률(ORR), 반응지속 기간(DOR)을 비롯한 BICR의 종양평가 관련 데이터였다. 베이스라인에서 측정가능한 CNS 전이가 있는 환자에서 추가 결과 측정은 BICR에 의한 두개내 전체반응률(IC-ORR)과 두개내 반응기간(IC-DOR)이었다.

총 296명의 환자가 이 약(n=149) 또는 크리조티닙(n=147)에 무작위배정 되었다. 전체 시험모집단의 인구 학정보 특성으로, 연령 중앙값은 59세(범위: 26-90세), 65세이상(35%), 여성 59%, 백인 49%, 아시아인 44%, 흑인 0.3%였다. 베이스라인에서의 ECOG 수행능력상태는 환자의 96%가 0 또는 1이었다. 대부분의 환자는 선암(95%)이 있었고, 흡연 경험이 없었다(59%). CNS 전이는 환자의 26%(n=78)에서 나타났다. 이 중 30명의 환자에서 측정 가능한 CNS 병변이 있었다.

BICR의 평가에 따른 시험 B7461006의 유효성 결과는 표 2과 그림 1에 요약되어 있다. 이 약 투여군은 크리조티닙군 대비 유의성 있는 PFS 향상을 보였다. 자료 분석 기준일에서 OS 데이터는 충분하지 않았다.

[표 2] 시험 B7461006(CROWN)에서의 유효성 결과		
유효성 매개변수	이 약 N=149	크리조티닙 N=147
무진행생존율		
사례수, n(%)	41(28%)	86(59%)
질병 진행, n(%)	32(22%)	82(56%)
사망, n(%)	9(6%)	4(3%)
중앙값, 개월(95% CI) ^a	NE(NE, NE)	9.3(7.6, 11.1)
위험비(95% CI) ^b	0.28(0.19, 0.41)	
p-값 [*]	<0.0001	
전체반응률		
전체반응률(95% CI) ^c	76%(68, 83)	58%(49, 66)
완전 반응	3%	0%
부분 반응	73%	58%
반응기간		
반응자수, n	113	85
중앙값, 개월(범위)	NE(0.9, 31.3)	11(1.1, 27.5)
반응기간 ≥6개월, n(%)	101(89%)	53(62%)
반응기간 ≥12개월, n(%)	79(70%)	23(27%)
반응기간 ≥18개월, n(%)	34(30%)	9(11%)
약어: CI=신뢰구간; N=환자수; NE=추정불가		
[*] 단측 층화 로그순위검정에 기반한 p-값.		
^a Brookmeyer 및 Crowley 방법 기반.		
^b Cox 비례 위험모델에 기반한 위험비.		
^c 이항 분포에 기반한 정확확률 계산법 사용.		

[그림 1] 독립적중앙맹검평가위원회(BICR)에 따른 시험 B7461006(CROWN)의 무진행생존율 Kaplan-Meier 그래프



위험 상태 수												
로비큐아	149	129	118	113	105	73	59	33	20	11	4	2
크리조티닙	147	120	84	62	39	19	16	8	4	2	1	0

베이스라인에서 측정 가능한 CNS 병변이 있었던 30명의 환자에서 BICR에 의해 평가된 두개내 반응률의 사전에 명시된 탐색적 분석 결과가 표 3에 요약되어 있다.

[표 3] CROWN에서 측정 가능한 두개내 병변이 있는 환자의 두개내 반응률

두개내 종양반응 평가	이 약 N=17	크리조티닙 N=13
두개내 반응률(95% CI) ^a	82%(57, 96)	23%(5, 54)
완전 반응	71%	8%
반응기간		
반응자 수, n	14	3
반응기간 ≥12개월, n (%)	11(79%)	0
약어: CI=신뢰구간; N/n=환자수.		
^a 이항분포를 기반으로한 정확한 방법을 사용.		

(2) 이전에 ALK 키나아제 억제제 치료를 받은 ALK 양성 전이성 NSCLC

2세대 ALK TKI 를 1회이상 투여한 ALK-양성 진행성 비소세포폐암 치료에 이 약 사용이 단일군, 다기관 1/2상 임상시험A에서 조사되었다. 2세대 ALK TKI를 1회이상 투여받은 ALK-양성 진행성 비소세포폐암 환자 139명이 2상단계에 등록되었다. 환자는 이 약 권장용량 1일 1회 100 mg을 경구로 계속투여받았다. 제2상단계의 일차 유효성평가변수는 고형종양에서 수정된 반응평가기준에 따른 독립심사위원회(ICR)의 두개내-객관적반응율(ORR)을 포함한 ORR이었다(수정된 RECIST 버전 1.1). 이차 평가변수는 반응지속기간(DOR), IC-DOR, 종양반응시간(TTR), 무진행생존율(PFS)을 포함하였다.

2세대 ALK TKI를 1회이상 투여한, 139명의 ALK-양성 진행성 비소세포폐암 환자의 인구학정보는 여성 56%, 백인 48%, 아시아인 38%였고, 연령의 중앙값은 53세(범위: 29-83세)로 65세이상의 환자는 16%였다. 베이스라인에서의 ECOG수행능력은 96%의 환자에서 0 또는 1이었다. 환자의 67%가 베이스라인에서 뇌 전이가 있었다. 139명 중 20%는 이전에 1회의 ALK TKI투여(크리조티닙 제외), 47%는 이전에 2회의 ALK TKI투여, 33%는 3회이상의 ALK TKI 를 투여 받았다.

시험 A에서의 주요 유효성결과는 표 4 및 5과 같다.

[표 4] 이전 투여에 따른 시험 A에서의 전반적인 유효성 결과

유효성 파라미터	이전 화학요법 유무와 상관없이, 하나의 이전 ALK TKI ^a	이전 화학요법 유무와 상관없이, 2회이상의 이전 ALK TKI
	(N = 28)	(N = 111)
객관적반응율 ^b	42.9%	39.6%
(95% CI)	(24.5, 62.8)	(30.5, 49.4)
완전반응, n	1	2
부분반응, n	11	42
반응기간	5.6	9.9
중앙값, 개월	(4.2, NR)	(5.7, 24.4)
(95% CI)		
무진행생존율	5.5	6.9
중앙값, 개월	(2.9, 8.2)	(5.4, 9.5)
(95% CI)		
N/n=number of patients(환자 수); NR=not reached(도달하지 못함)		
^a 알렉티닙, 브리가티닙 또는 세리티닙.		
^b ICR 기준.		

[표 5] 이전투여에 따른 시험 A에서의 두개내*유효성 결과

유효성 파라미터	이전 화학요법 유무와 상관없이, 하나의 이전 ALK TKI ^a	이전 화학요법 유무와 상관없이, 2회이상 의 이전 ALK TKI
	(N = 9)	(N = 48)
객관적반응율 ^b	66.7%	52.1%
(95% CI)	(29.9, 92.5)	(37.2, 66.7)
완전반응, n	2	10
부분반응, n	4	15
두개내반응기간	NR	12.4
중앙값, 개월	(4.1, NR)	(6.0, NR)
(95% CI)		
* 베이스라인에서 1건이상의 측정 가능한 뇌전이가 있는 환자 중.		
^a 알렉티닙, 브리가티닙 또는 세리티닙.		
^b ICR 기준.		

139명의 전체 유효성모집단에서, 56명의 환자는 TTR중앙값 1.4개월(범위: 1.2-16.6개월)로 ICR기준 객관적반응이 확인되었다. ORR은 아시아인의 경우 49.1%(95% CI: 35.1, 63.2), 비아시아인은 31.5%(95% CI: 21.1, 43.4)이었다. 베이스라인에서 ICR 기준 IC 객관적 중앙반응 및 적어도 1개이상의 측정가능한 뇌전이가 있었던 31명의 환자 중, IC-TTR중앙값은 1.4개월(범위: 1.2-16.2개월)이었다. IC ORR은 아시아인의 경우 54.5%(95% CI: 32.2, 75.6), 비아시아인의 경우 46.4%(95% CI: 27.5, 66.1)이었다.

3) 약동학적 특성

(1) 흡수

이 약의 혈장 최고 농도는 100 mg 단회투여 후 1.2시간과 1일 1회 100 mg 다회투여 후 2.0시간으로 중앙값 T_{max}에 빠르게 도달한다.

이 약 정제의 경구투여 후, 평균 절대생체이용률은 정맥투여(IV) 대비 80.8%(90% CI: 75.7, 86.2)이다. 고지방 고칼로리 식사와 이 약을 투여하면, 공복조건에 비해 노출이 5% 증가했다. 이 약은 음식물과 관계없이 투여할 수 있다.

1일 1회 100 mg에서 암환자의 기하평균(%변동계수[CV]) 최고혈장농도는 577(42) ng/mL, AUC_{24} 는 5,650(39) ng·h/mL이었다. 기하평균(% CV) 경구청소율은 17.7(39)L/h였다.

(2) 분포

In vitro 에서 이 약의 사람혈장 단백결합은 66%로, 알부민 또는 α 1-acid 당단백질에 중등도로 결합한다.

(3) 생체내변환

사람에서 이 약은 주요 대사경로로 산화 및 글루쿠로니화를 거친다. In vitro에서 이 약은 CYP3A4 및 UGT1A4에 의해 주로 대사되며 CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 및 UGT1A3에 의해서도 미미한 대사를 거친다.

혈장에서, 이 약의 벤조산 대사체가 주 대사물로(아미드 및 방향족에테르 결합의 산화적절단의 결과) 순환 방사성표지의 21%를 차지한다. 산화적절단 대사체는 약리학적으로 비활성이다.

(4) 배설

이 약 100 mg을 단회투여 후, 혈장 반감기는 23.6시간이었다. 방사성표지된 이 약100 mg을 경구투여 후, 소변에서 평균 47.7%의 방사성표지가 회수되었고, 방사성표지의 40.9%는 대변에서 회수되었으며, 전체 평균 총 회수율은 88.6%이었다.

대사되지 않은 이 약은 사람 혈장 및 대변에서의 주요성분으로, 각각 총 방사성표지물의 44%와 9.1%를 차지했다. 이 약의 1% 미만이 소변에서 미변화체로 검출되었다.

또한, 이 약은 사람 프레그난-X 수용체(PXR) 및 사람 구성 안드로스테인 수용체(CAR)의 유도제이다.

(5) 선형성/비선형성

단회투여시 이 약의 전신노출(AUC_{inf} , C_{max})은 10-200 mg 용량범위에서 용량-관련되게 증가했다. 10-200 mg 용량범위에 대한 자료는 거의 없다. 그러나, 단회투여 후 AUC_{inf} 및 C_{max} 에서 선형성의 이탈은 관찰되지 않았다.

1일 1회 용법으로 다회투여 후, 이 약의 C_{max} 는 용량 비례적으로 증가하였고, AUC_{tau} 는 1일 1회 10-200 mg 용량범위에 걸쳐 비례적 보다 약간 덜 증가했다.

또한, 순 시간-의존적 자가-유도 효과를 나타내는 단회투여 약동학으로부터 예측된것보다 항정상태에서 이 약의 혈장노출은 낮다.

(6) 간장애

이 약은 간에서 대사되므로, 간장애는 이 약의 혈장농도를 증가시킬 수 있다. 수행된 임상시험에서는 AST 또는 ALT가 $>2.5 \times ULN$, 기저질환인 악성종양에 의한 경우, $>5.0 \times ULN$ 또는 총빌리루빈 $>1.5 \times ULN$ 인 환자는 제외되었다. 집단 약동학분석에 의하면, 경증 간장애환자(n=50)에서 이 약의 노출은 임상적으로 유의미하게 변화되지 않았다. 경증 간장애환자에서 용량조절은 권장되지 않는다. 중등도 또는 중증의 간장애 환자에 대한 정보는 없다.

(7) 신장애

투여된 용량의 1% 미만이 소변에서 이 약의 미변화체로 검출된다. 집단 약동학분석에 따르면 경증(n=103) 또는 중등도 신장애환자(n=41, $CL_{cr} > 30 mL/min$)에서 이 약의 노출은 임상적으로 유의미하게 변화되지 않았다. 신장애 시험에 근거할 때, 경증 또는 중등도 신장애환자에서 시작용량의 조절은 권장되지 않는다[신장질환 연구의 식이변경(Modification of Diet in Renal Disease Study equation, MDRD)으로 도출한 $eGFR (mL/min/1.73m^2)$ 에 근거한 절대 $eGFR \times$ 측정된 체표면적/ $1.73 \geq 30 mL/min$]. 이

시험에서, 이 약의 AUC_{inf} 는 정상 신기능 시험대상자(절대 $eGFR \geq 90 mL/min$)에 비해 중증 신장애 시험대상자(절대 $eGFR < 30 mL/min$)에서 41% 증가했다. 중증 신장애 환자에서는 이 약의 용량 감소가 권장된다(시작 용량 75 mg 1일 1회 경구투여).

(8) 연령, 성별, 인종, 체중, 표현형

진행된 비소세포폐암환자와 건강한자원자를 대상으로한 집단약동학분석에서 연령, 성별, 인종, 체중, CYP3A5 및 CYP2C19 표현형의 임상적으로 유의미한 영향은 없다.

(9) 심장 전기생리학

시험 A에서 환자 2명(0.7%)은 절대 QTcF(Fridericia's correction QTc) > 500 msec를 나타냈고, 환자 5명(1.8%)은 베이스라인으로부터의 QTcF 변화가 > 60 msec이었다.

또한, 1일 1회 200 mg의 이트라코나졸 병용여부에 상관없이 이 약 단회 경구투여(50 mg, 75 mg, 100 mg)의 영향을 16명의 건강한자원자에서 2-방향 교차시험으로 평가했다. 이 시험에서 관찰된 이 약의 평균 농도에서 평균 QTc의 증가는 없었다.

시험 A에서 권장용량 1일 1회 100 mg의 이 약을 투여받고 ECG 측정을 받은 환자 295명에서, QTc 간격이 > 470 msec인 경우를 제외한 환자 모집단을 대상으로 이 약이 연구되었다. 시험모집단에서, 베이스라인으로부터 PR간격의 최대 평균변화는 16.4 msec(양측 90% 상한 CI 19.4 msec)이었다. 이 중 7명은 베이스라인 PR이 > 200 msec이었다. PR 간격이 200 msec미만인 환자 284명 중 14%는, 이 약 투여시작 후 PR간격 연장이 200 msec이상이었다. PR 간격의 연장은 농도의존적으로 발생하였다. 방실차단은 환자의 1.0%에서 나타났다.

PR 연장이 발생한 환자의 경우, 용량조절이 필요할 수 있다.

4) 독성시험 정보

(1) 반복투여독성

사람 권장용량에서의 임상노출에 상응하는 용량에서 관찰된 주요독성은, 여러조직에서 발생한 염증(랫드의 피부 및 자궁경부, 개의 폐, 기도관, 피부, 림프절 및/또는 아래턱뼈를 포함한 구강; 백혈구수, 피브리노겐 및/또는 글로불린의 증가 및 알부민 감소와 연관된), 췌장의 변화(아밀라제 및 리파제 증가 동반), 간담도계(간효소 증가 동반), 남성 생식기관, 심혈관계, 신장 및 위장관, 말초신경 및 CNS(인지기능장애 가능성)이었다. 급성투여후 동물에서 혈압 및 심박수, QRS 복합체, PR간격의 변화도 관찰되었다(C_{max} 기준, 100 mg 단회투여후 사람 임상노출의 약 2.6배). 간담관 증식을 제외한 모든 표적장기소견은 일부에서 전부 가역적이었다.

(2) 유전독성

이 약은 변이원성이 아니지만, in vitro 및 in vivo에서 이수체유발성(aneugenic)이다. AUC기준, 100 mg 사람 임상노출의 약 16.5배에서 이수체유발성(aneugenicity)은 관찰되지 않았다.

(3) 발암성

이 약의 발암성시험은 실시되지 않았다.

(4) 생식독성

랫드와 개에서 정세관변성 및/또는 고환위축, 부고환변화(염증 및/또는 공포형성)가 관찰되었다. 개의 전립선에서는 사람 권장용량의 임상노출에 상응하는 용량에서 최소 내지 경증의 선 위축이 관찰되었다. 수컷 생식기관에 미치는 영향은 일부 또는 모두 가역적이었다.

랫드와 토끼에서 각각 수행된 배태자독성시험에서 배아치사성, 태자 체중감소 및 기형이 관찰되었다. 태자의 형태학적 이상에는 사지뒤틀림, 다지증, 위벽파열, 신장(kidney)기형, 반구형머리, 높은 아치형입천장, 뇌실확장이 있었다. 동물에서 배태자에 미치는 최저용량에서의 노출은 AUC기준 100 mg 사람 임상 노출과 동등했다.

- 저장방법 및 사용기간 (전과 동일)

기밀용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

- 주성분명 : 톨라티닙

등록번호 : 수87-30-ND

제조소 명칭 및 소재지 : Pfizer Ireland Pharmaceuticals / Ringaskiddy API Plant, P.O. Box 140, Ringaskiddy, Co. Cork, Ireland

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- (재심사) 약사법 제32조 및 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상
- (위해성 관리계획) 의약품의 품목허가 신고 심사 규정 제7조의2제1항제1호<붙임 2 참조>
- (기타) “진행성 ALK 양성 비소세포폐암 환자에 대한 일차 치료제로 톨라티닙 단독요법 대 크리조티닙 단독요법을 비교하는 제3상, 무작위 배정, 공개 임상시험 (B7461006)”의 최종 생존기간(OS) 분석을 포함한 임상시험보고서를 제출할 것

1.5 개량신약 지정 여부

- 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

- 해당사항 없음

1.7 사전검토

- 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목(변경) 허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2021.11.24.	-		-	-
보완요청 일자	2022.02.16.	-	2022.02.16.	-	-
보완접수 일자	2022.03.30.	-	2022.03.30.	-	-
최종처리 일자	2022.05.11.	2022.02.08. (원료완제 연계심사)	2022.04.11.	-	-

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

[심사자 종합의견]

- ALK 양성 NSCLC 1차 환자로 적응증을 확대하며 희귀의약품을 해제하고자 하는 신청 건으로 희귀해제 시 제출해야 할 비임상시험자료의 경우, 희귀 허가 시 검토되어 재검토하지 않음
- 효능효과 추가 관련
 - 크리조티닙 대비 PFS의 우월성을 확인하기 위한 대조 임상시험에서 시험약은 HR 0.28로 우월성을 입증하였으며 이는 이차 평가변수인 ORR, 두개 내 ORR, DOR 등으로 뒷받침됨
 - OS에 대한 조건 부관이 필요함(미국의 경우, 2029.06까지 제출 예정)
 - 안전성 측면에서 크리조티닙 대비 3, 4등급 AE 비율이 높았으나 이로 인한 영구적인 치료중단이 낮게 나타나 이상반응이 투여량 조절을 통해 적절히 관리될 수 있음을 확인하였으며 새롭게 발견된 고혈압, 고혈당증의 경우, 허가사항의 용법용량, 사용상의주의사항 항을 통해 관리하도록 문구가 추가되었음
- 용법용량 변경 관련
 - 중증 신장장애 환자에서 이 약의 초기 투여용량을 75 mg로 감량하는 용량 변경을 신청하였으며 신장장애 환자 대상 임상시험(1010)을 제출하였음, 제출된 임상시험에서 중증 신장장애 환자는 정상 신기능을 가진 사람 대비 AUC가 41% 증가했으며 이를 토대로 제안된 변경용량은 타당함
 - 플루코나졸과 병용 시 이 약의 초기 투여용량을 75 mg로 감량하는 용량 변경을 신청하였으며 플루코나졸과 병용 시 예측 AUC는 59% 증가하는 것으로 나타남
 - 새롭게 발견된 이상반응인 고혈압, 고혈당증 관리를 위한 용량조절 지침이 적절히 제시되었고 사용상의주의사항(이상반응, 일반적주의항)에 관련 내용이 추가되었음
- 기타
 - 희귀 해제에 해당하며, ‘동반진단 의료기기를 사용하는 의약품의 허가사항 기재 가이드라인’에 따라 동반진단 관련 문구를 용법용량 항에 추가함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 로비큐아정25, 100밀리그램(몰라티닙)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 항악성종양제 (421)
- 민원인이 신청한 효능효과, 용법용량, 대상환자 연령 등을 요약기재: 검토서 참조
- 약리작용 기전: ALK 억제제

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 제출자료 증명(미국)

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적자료 : 총 5건, 1상 3건, 1/2상 1건, 3상 1건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 B7461006임

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 신장장애 환자

3. 특수 모집단

1) 신장장애

경증 또는 중등도 신장장애환자[절대 추정 사구체 여과율(eGFR): ≥ 30 mL/min]에서 용량조절이 필요치 않다. 중증 신장장애환자(eGFR: <30 mL/min)에서는 용량 감소가 권장된다(시작 용량 75 mg 1일 1회 경구 투여).

- 신장장애 환자 대상 임상시험(1010)

Protocol No. Study Status	Study Design	Treatment Groups (Formulation)	Number of Participants	Sampling	PK Analysis	Demographics
B7461010 Completed	Phase 1, open-label, multi-center, single treatment study in participants with normal renal function and varying degrees of renal impairment who were otherwise healthy to evaluate PK of lorlatinib.	Group A (Normal Function): lorlatinib 100 mg single dose, fasted. Group B (Mild Impairment): lorlatinib 100 mg single dose, fasted. Group C (Moderate Impairment): lorlatinib 100 mg single dose, fasted. Group D (Severe Impairment): lorlatinib 100 mg single dose, fasted. (Lorlatinib 25 mg free base tablets)	29 participants	Full PK profiles	NCA	Sex: 12 Females/ 17 Males Mean age (SD): 59.7 (6.81) years Age range: 43-71 years Race: 5 Black/ 23 White/ 1 Asian

- 집단약동학

최종 popPK 모델(섹션2.7.2.3.2)에서 WNCL은 롤라티닙 청소율에 대한 공변량이었습니다. 따라서, 악화되는 베이스라인 신장애 및 시험 중 최악의 신장애에서 롤라티닙 사후 단회 투여 청소율 및 항정상태 청소율, Cmax 및 AUCtau를 평가했습니다.

표24에는 시험 1001 및 1006에서 100mg QD를 투여받는 ALK-양성 또는 ROS1-양성 NSCLC 환자의 사후 추정 단회 투여 및 항정상태 청소율과 항정상태 Cmax 및 AUCtau가 제시되어 있으며, CKD에 대한 K/DOQI 임상진료 지침(2002년 미국 국립 신장 재단) 병기로 정의된 베이스라인 신기능에 따라 층화되었습니다. 중증 베이스라인 신장애 환자는 없었으나, 베이스라인에서 장애가 악화되면서 단회 투여 및 항정상태 롤라티닙 청소율이 감소하는 경향이 있었습니다. 이에 따라, 베이스라인 신장애가 악화되면서 롤라티닙 항정상태 Cmax 및 AUCtau가 증가하는 경향이 있었습니다.

표25에는 시험 1001 및 1006에서 롤라티닙 100mg QD를 투여받는 암 환자에 대한 사후 추정 단회 투여 및 항정상태 롤라티닙 청소율 추정치와 항정상태 Cmax 및 AUCtau가 제시되어 있으며, K/DOQI 병기로 정의된 각 환자의 시험 중 최악의 신장애로 층화되었습니다.

시험 중 중증 신장애가 있었던 환자에 대한 데이터는 제한적이었지만(n=1), 아래 요약에 바탕으로 했을 때, 시험 중 신장애가 가장 많이 악화되면서 단회 투여 및 항정상태 청소율이 감소하는 경향이 있었습니다. 이에 따라, 시험 중 신장애 범주가 악화되면서 항정상태 Cmax 및 AUCtau가 증가하는 경향이 있었습니다.

롤라티닙 popPK 분석의 롤라티닙 PK 평가(모듈 5, 섹션 5.3.3.5, PMAR-1041)에 기반하여, 베이스라인 신기능이 악화되면서 그리고 시험 중 최악의 신장애에서 롤라티닙 단회 투여 및 항정상태 사후 청소율이 감소하는 경향이 있었습니다. 이러한 결과는 신장애 특정 시험(시험 1010)과 일치합니다.

전반적으로, 경증 또는 중등도 신장애 환자(eGFR ≥ 30 mL/min)에게는 롤라티닙 용량 조절이 필요하지 않으며, 이는 현재 라벨 권장사항과 일치합니다. 공식 신장애 시험(B7461010)의 결과를 바탕으로, 중증 신장애 환자(eGFR <30 mL/min)에서 롤라티닙 용량을 감량하는 것이 권장됩니다(예: 시작용량 75mg QD 경구 투여).

표 14. 로그 변환 혈장 롤라티닙 PK 매개변수의 통계 요약(ANOVA) - AUC_{inf}, AUC_{last} 및 C_{max}, 임상시험계획서 B7461010

Parameter (Unit)	Adjusted Geometric Means		Ratio (%) (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means ^a	90% CI (%) for Ratio ^a
	Test	Reference		
Mild vs Normal				
AUC _{inf} (ng.hr/mL)	8683	8329	104.25	(79.73, 136.31)
AUC _{last} (ng.hr/mL)	8307	8015	103.65	(79.93, 134.41)
C _{max} (ng/mL)	549.7	546.8	100.53	(66.48, 152.02)
Moderate vs Normal				
AUC _{inf} (ng.hr/mL)	9890	8329	118.75	(91.43, 154.24)
AUC _{last} (ng.hr/mL)	8867	8015	110.63	(86.63, 141.28)
C _{max} (ng/mL)	485.9	546.8	88.87	(64.18, 123.06)
Severe vs Normal				
AUC _{inf} (ng.hr/mL)	11760	8329	141.14	(97.82, 203.66)
AUC _{last} (ng.hr/mL)	10310	8015	128.67	(90.23, 183.47)
C _{max} (ng/mL)	504.8	546.8	92.32	(56.58, 150.63)

표 25. 최악의 신장애틀 기반으로 한 롤라티닙 약동학 평가

Renal Function	Normal	Mild	Moderate	Severe	Total
Single Dose Lorlatinib Clearance (L/h)					
N (%)	330 (74)	95 (21)	20 (4)	1 (<1)	446 (100)
GeoMean	8.575	7.673	7.464	-	8.317
GeoCV	0.167	0.152	0.130	-	0.171
Missing (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Steady-State Lorlatinib Clearance (L/h)					
N (%)	330 (74)	95 (21)	20 (4)	1 (<1)	446 (100)
GeoMean	13.647	12.340	11.809	-	13.274
GeoCV	0.168	0.147	0.127	-	0.170
Missing (%)	9 (3)	7 (7)	1 (5)	0 (0)	17 (4)
Steady-State Lorlatinib C _{max} (ng/mL)					
N (%)	330 (74)	95 (21)	20 (4)	1 (<1)	446 (100)
GeoMean	589.998	666.649	700.798	-	610.023
GeoCV	0.237	0.285	0.208	-	0.253
Missing (%)	9 (3)	7 (7)	1 (5)	0 (0)	17 (4)
Steady-State Lorlatinib AUC _{0-∞} (ng•h/mL)					
N (%)	330 (74)	95 (21)	20 (4)	1 (<1)	446 (100)
GeoMean	5328.122	5725.408	6241.714	-	5449.379
GeoCV	0.237	0.244	0.202	-	0.241
Missing (%)	9 (3)	7 (7)	1 (5)	0 (0)	17 (4)

Source: Module 5, Section 5.3.3.5, PMAR-1041, Table 7.

Renal function as described by K/DOQI staging. Worst renal impairment defined as the highest renal impairment grade experienced while on study.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 약물-약물상호작용(DDI)

(5) 플루코나졸의 용량 조절

이 약과 플루코나졸의 병용은 피한다. 병용투여가 불가피한 경우, 이 약의 시작 용량을 100 mg 1일 1회 경구 투여에서 75 mg 1일 1회 경구 투여로 감량한다.

PBPK 레포트 024314 (Module 5, Section 5.3.2.2, PF-6463922_02Nov18_024314)에 기재한대로 플루코나졸과 롤라티닙에 대한 표준 SimCYP파일을 이용해 수행한 시뮬레이션은 롤라티닙 AUC의 57% 증가를 예측하였습니다.

(AUC ratio : 1.57).

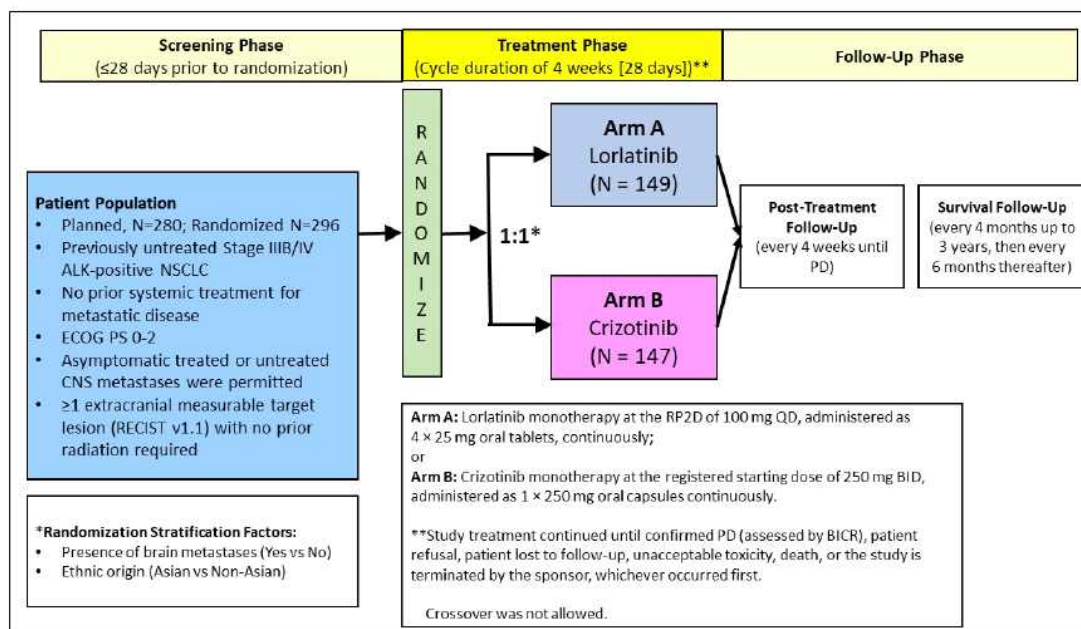
6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량 및 일정	평가항 목	결과																					
3상	(B7461006)진행성 ALK 양성 비소세포폐암 환자에 대한 일차 치료제로 로라티닙 (PF-06463922) 단독요법 대 크리조티닙 단독요법을 비교하는 제 3 상, 무작위 배정, 공개 임상 시험	3상, 무작위 배정, 공개, 다기관	국소진행성, 전이성 ALK 양성 NSCLC	Lorlatinib monotherapy: 100 mg QD orally in 28 - day cycles n=149 Crizotinib monotherapy: 250 mg BID orally in 28-day cycles n=147	PFS OS ORR 두 개 내 ORR	<table><tr><td>성분명</td><td>롤라티닙</td><td>크리조티닙</td></tr><tr><td>피험자수</td><td>149</td><td>147</td></tr><tr><td>ORR</td><td>75.8%</td><td>57.8%</td></tr><tr><td>DOR</td><td>NE</td><td>11.0</td></tr><tr><td>PFS</td><td>NE (추적기간 18.3 개월)</td><td>9.3 7.6, 11.1</td></tr><tr><td>PFS HR</td><td colspan="2">0.28 0.19, 0.41</td></tr><tr><td>두개내ORR</td><td>65.8% (38)</td><td>20.0 (40)</td></tr></table>	성분명	롤라티닙	크리조티닙	피험자수	149	147	ORR	75.8%	57.8%	DOR	NE	11.0	PFS	NE (추적기간 18.3 개월)	9.3 7.6, 11.1	PFS HR	0.28 0.19, 0.41		두개내ORR	65.8% (38)	20.0 (40)
						성분명	롤라티닙	크리조티닙																			
						피험자수	149	147																			
						ORR	75.8%	57.8%																			
						DOR	NE	11.0																			
						PFS	NE (추적기간 18.3 개월)	9.3 7.6, 11.1																			
						PFS HR	0.28 0.19, 0.41																				
두개내ORR	65.8% (38)	20.0 (40)																									

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

① 시험 설계



- 환자분포

표 5. 인구학적 특성 - 전체 분석군(임상시험계획서 B7461006)

	Lorlatinib (N=149)	Crizotinib (N=147)	Total (N=296)
Demographic			
Age (Years) *, n (%)			
18 < 45	26 (17.4)	35 (23.8)	61 (20.6)
45 < 65	64 (43.0)	68 (46.3)	132 (44.6)
≥ 65	59 (39.6)	44 (29.9)	103 (34.8)
n1	149	147	296
Mean (SD)	59.1 (13.12)	55.6 (13.52)	57.4 (13.41)
Median (Q1, Q3)	61.00 (51.00, 69.00)	56.00 (45.00, 66.00)	59.00 (47.50, 68.00)
Range (Min, Max)	(30, 90)	(26, 84)	(26, 90)
Gender, n (%)			
Male	65 (43.6)	56 (38.1)	121 (40.9)
Female	84 (56.4)	91 (61.9)	175 (59.1)
Race, n (%)			
White	72 (48.3)	72 (49.0)	144 (48.6)
Black or African American	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Asian	65 (43.6)	65 (44.2)	130 (43.9)
Other	0	0	0
Missing	12 (8.1)	9 (6.1)	21 (7.1)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	13 (8.7)	11 (7.5)	24 (8.1)
Not Hispanic or Latino	124 (83.2)	126 (85.7)	250 (84.5)
Unknown	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Not reported	12 (8.1)	9 (6.1)	21 (7.1)
Racial Designation for Asian, n (%)	65	65	130
Japanese	25 (38.5)	23 (35.4)	48 (36.9)
Korean	8 (12.3)	13 (20.0)	21 (16.2)
Chinese	26 (40.0)	23 (35.4)	49 (37.7)
Other	6 (9.2)	6 (9.2)	12 (9.2)

② 유효성

- PFS

자료 분석 기준일인 2020년 3월 20일 현재 127건의 PFS 사례(PFS에 대한 최종 분석에서 계획된 177건의 사례 중 72%)가 발생한 후 IA를 수행했습니다. 유효성 경계는 IA에서 분석한 실제 PFS 사례 수를 기반으로 업데이트했으며 $z < -2.402$, $p < 0.008$ (단측)에 해당했습니다.

PFS 추적관찰 기간 중앙값은 롤라티닙군의 경우 18.3개월(95% CI: 16.4, 20.1)이었고 크리조티닙군의 경우에는 14.8개월(95% CI: 12.8, 18.4)이었습니다. 시험은 BICR에서 평가한 PFS가 크리조티닙군 참여자에 비해 롤라티닙이군 참여자에서 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미하게 개선되었음을 입증하는 일차 목적을 충족시켰습니다(표 6).

- HR은 0.28(95% CI: 0.191, 0.413; 층화 단측 p 값 < 0.0001)이었으며 롤라티닙군에 유리하게 진행 또는 사망 위험성이 72% 감소했습니다. • BICR에서 평가한 PFS 중앙값(95% CI)은 롤라티닙군의 경우 추산이 불가능했고(95% CI: NE, NE) 크리조티닙군의 경우에는 9.3개월(95% CI: 7.6, 11.1)이었습니다(그림 2).

- 12개월차에 무사례일 확률은 롤라티닙이군(0.78 [95% CI: 0.70, 0.84])이 크리조티닙군(0.39 [95% CI: 0.30, 0.48])보다 더 높았습니다(표 6).

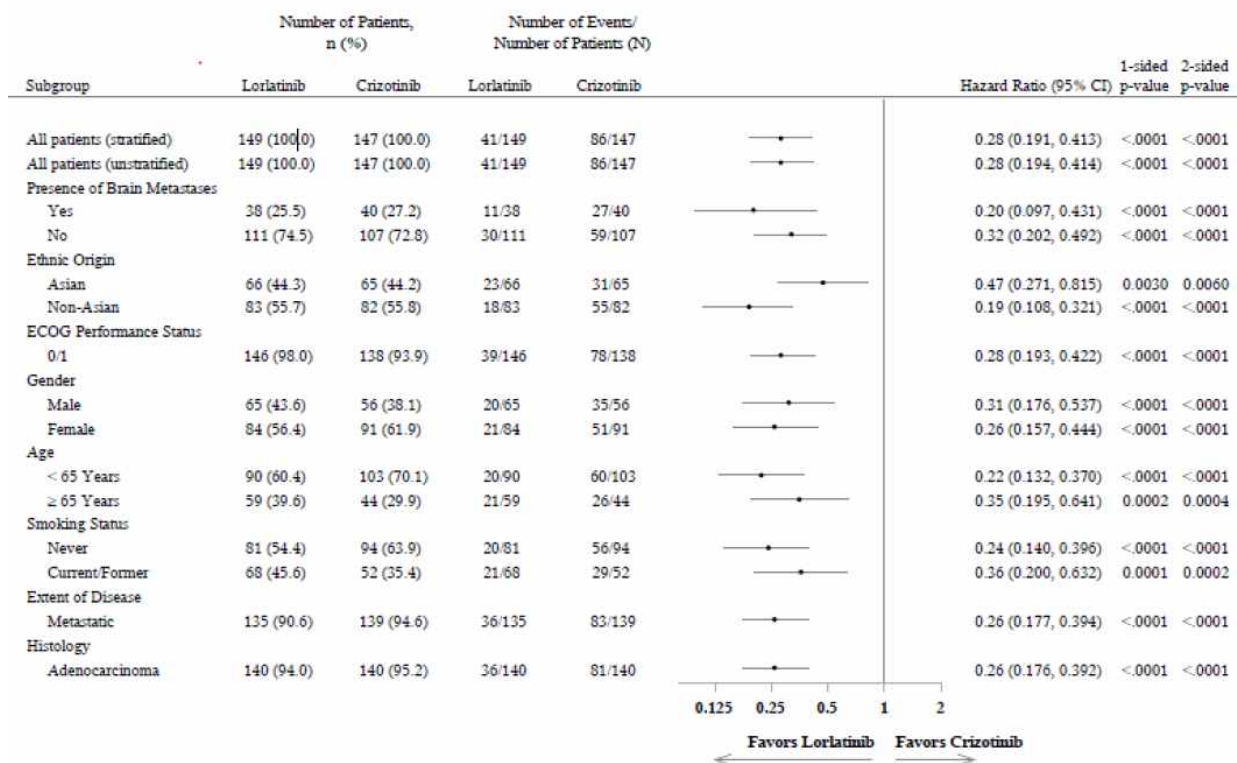


표 6. BICR 평가(RECIST v1.1)에 기반한 무진행 생존율 요약(일차 분석) - 전체 분석군(임상시험계획서 B7461006)

	Lorlatinib (N=149)	Crizotinib (N=147)
Patients with event, n (%)	41 (27.5)	86 (58.5)
Type of event, n (%)		
Progressive disease	32 (21.5)	82 (55.8)
Death	9 (6.0)	4 (2.7)
Patients censored, n (%)	108 (72.5)	61 (41.5)
Reason for censoring, n (%)		
No adequate baseline assessment	0	0
Start of new anti-cancer therapy	10 (6.7)	24 (16.3)
Event after ≥ 2 missing or inadequate post-baseline assessments	1 (0.7)	0
Withdrawal of consent	3 (2.0)	14 (9.5)
Lost to follow-up	1 (0.7)	0
No adequate post-baseline tumor assessment	0	0
Ongoing without an event	93 (62.4)	23 (15.6)
Probability of being event-free (95% CI) ^a		
at 12 months	0.781 (0.703, 0.840)	0.387 (0.298, 0.475)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months)		
Quartiles (95% CI) ^b		
Q1	14.7 (10.8, NE)	5.4 (3.7, 7.2)
Median	NE (NE, NE)	9.3 (7.6, 11.1)
Q3	NE (NE, NE)	18.5 (14.6, NE)
Stratified analysis ^c		
Comparison vs Crizotinib		
Hazard Ratio ^d	0.28	
95% CI ^d	0.191, 0.413	
RCI ^e	0.175, 0.451	
1-sided p-value ^f	<.0001	
2-sided p-value ^f	<.0001	

- 두개 내 유효성 결과

Endpoint	Patients without Brain Metastases at Baseline		Patients with Brain Metastases at Baseline		Overall	
	Lorlatinib (N=111)	Crizotinib (N=107)	Lorlatinib (N=38)	Crizotinib (N=40)	Lorlatinib (N=149)	Crizotinib (N=147)
Patients with event, n (%)	1 (0.9)	19 (17.8)	4 (10.5)	26 (65.0)	5 (3.4)	45 (30.6)
Kaplan-Meier Estimates of Median Time to Event (months) (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (16.6, NE)	NE (NE, NE)	7.3 (3.7, 9.3)	NE (NE, NE)	16.6 (11.1, NE)
Probability of Being Event-Free at 12 Months (95% CI) ^a	0.990 (0.934, 0.999)	0.753 (0.623, 0.843)	0.883 (0.718, 0.955)	0.217 (0.081, 0.395)	0.962 (0.911, 0.984)	0.597 (0.487, 0.690)
Stratified Analysis ^b - Comparison vs Crizotinib						
Hazard Ratio ^c	0.03		0.08		0.07	
95% CI ^c	0.004, 0.230		0.026, 0.227		0.026, 0.170	
1-sided p-value ^d	<.0001		<.0001		<.0001	

	Lorlatinib (N=38)	Crizotinib (N=40)
Confirmed Best Overall Response, n (%)		
Complete response (CR)	23 (60.5)	6 (15.0)
Partial response (PR)	2 (5.3)	2 (5.0)
Stable disease (SD)	1 (2.6)	5 (12.5)
Non-CR/Non-PD	10 (26.3)	17 (42.5)
Progressive disease (PD)	2 (5.3)	7 (17.5)
Not evaluable (NE)	0	3 (7.5)
Objective Response (CR+PR), n (%)	25 (65.8)	8 (20.0)
95% CI ^a	48.6, 80.4	9.1, 35.6
Stratified analysis of Objective Response Rate ^b Comparison vs Crizotinib		
Odds Ratio	8.407	
95% CI ^c	2.586, 27.233	
1-sided p-value ^d	<.0001	
2-sided p-value ^d	<.0001	

- OS

자료 분석 기준일 현재, OS 데이터는 충분하지 않았으며 FA에서 총 51명의 참여자(롤라티닙이군 23명[15%] 및 크리조티닙군 28명[19%])가 사망했습니다. 크리조티닙과 비교하여 롤라티닙의 사망 HR은 0.72(95% CI: 0.41, 1.25)였습니다.

- ORR

롤라티닙군의 ORR은 크리조티닙군에 비해 임상적으로 유의미한 개선을 보였습니다.

- ORR은 롤라티닙군이 크리조티닙군보다 수치상 더 높았습니다(각각 75.8%[95% CI: 68.2, 82.5] 및 57.8%[95% CI: 49.4, 65.9]).
- 도출된 시험자 평가에 기반한 ORR은 BICR 평가에 기반한 것과 일치했습니다.

③ 안전성

- 약물에 대한 노출

표 2. 임상시험용 의약품에 대한 노출 - 치료 기간 - 안전성 분석군(임상시험계획서 B7461006)		
	Lorlatinib (N=149)	Crizotinib (N=142)
Duration of treatment (Months)*		
n	149	142
Mean (SD)	16.6 (8.32)	10.4 (6.90)
Median (Q1, Q3)	16.7 (12.9, 22.4)	9.6 (4.7, 14.5)
Range (Min, Max)	(0.1, 34.3)	(0.2, 32.6)
Treatment duration, n (%)		
≥ 6 months	126 (84.6)	97 (68.3)
≥ 12 months	113 (75.8)	49 (34.5)
≥ 18 months	67 (45.0)	19 (13.4)

a. Duration of treatment was defined as Duration (Months) = (last dose date - first dose date + 1)/30.4375.
 PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13AUG2020 (05:02) Source Data: ADEX Table Generation: 03SEP2020 (23:36)
 (Cutoff date : 20MAR2020 Snapshot date : 26JUN2020) Output File: \\B746e_1L\B7461006\adex_s001_imm
 Table 14.4.1.1 is for Pfizer internal use.

- 안전성 요약

3상시험 1006의 안전성 데이터는 새로 규명된 고혈압 및 고혈당증 위험성을 제외하고 롤라티닙의 규명된 안전성 프로파일과 대체로 일치했습니다. 4등급 사례나 고혈압 또는 고혈당증으로 인한 영구적 치료 중단은 없었습니다. 고혈압 및 고혈당증은 용량 조절 및/또는 치료를 통해 관리가 가능했습니다. 치료 기간 중앙값은 롤라티닙이군(16.7개월; 범위: 0.1-34.3)이 크리조티닙군(9.6개월; 범위: 0.2-32.6)보다 더 길었으며, 이러한 차이에 대해 AE 빈도를 조절하지 않았습니다. 시험 1006의 주요 안전성 관찰 조건에는 다음이 포함됩니다.

• 모든 인과관계의 AE

— 등급에 관계없이 모든 인과관계의 AE를 경험한 참여자의 전체 빈도는 치료군 간에 유사했습니다. 3등급 및 4등급 AE는 크리조티닙에 비해 롤라티닙 치료 시 발생 빈도가 더 높았습니다.

■ 크리조티닙군보다 롤라티닙군에서 발생 빈도가 더 높은 AE는 다음과 같았습니다(군집용어는 모두 대문자로 표기함).

모든 등급, 치료군 간 ≥10% 절대차: 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 부종, 체중 증가, 말초신경병증, 인지예 미치는 영향, 빈혈, 고혈압, 기분에 미치는 영향 및 고지혈증

3등급, 치료군 간 ≥5% 절대차: 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 체중 증가 및 고혈압

4등급, 치료군 간 ≥2% 절대차: 고중성지방혈증

■ 크리조티닙군보다 롤라티닙군에서 발생 빈도가 더 낮은 AE는 다음과 같았습니다.

모든 등급, 치료군 간 ≥10% 절대차: 설사, 오심, 시야 장애, 구토, ALT 증가, 피로, 변비, AST 증가, 식욕 저하, 미각장애 및 서맥

3등급, 치료군 간 ≥5% 절대차: 호중구 감소증

4등급, 치료군 간 ≥2% 절대차: 호중구 수 감소

— 각 치료군에서 발생 빈도가 가장 높은(참여자의 ≥20%) AE는 다음과 같았습니다.

■ 롤라티닙이군: 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 부종, 체중 증가, 말초신경병증, 인지에 미치는 영향, 설사 및 호흡곤란

○ 빈도가 가장 높은 3등급(≥3%) 또는 4등급(≥2%) AE는 대체로 실험실 검사 이상 또는 활력 징후 이상과 관련이 있었습니다: 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 부종, 체중 증가, 고혈압, GGT 증가 및 고혈당증.

■ 크리조티닙군: 설사, 오심, 부종, 시야 장애, 구토, ALT 증가, 피로, 변비, AST 증가 및 식욕 저하

○ 크리조티닙군에서 빈도가 가장 높은 3등급(≥3%) 또는 4등급(≥2%) AE는 실험실 검사 이상과 관련이 있었습니다: 호중구 감소증/호중구 수 감소, 저알부민혈증, 혈중 크레아틴 포스포키나제 증가, AST 증가, ALT 증가, GGT 증가 및 리파제 증가.

• 치료 관련 AE

— 전체 등급: 롤라티닙이군: 96.6%; 크리조티닙군: 93.7% ■ 빈도가 가장 높은 3등급(≥5%) 및 4등급(≥2%) AE는 롤라티닙군의 경우 실험실 검사 이상 및 활력 징후 이상과 관련이 있었고 크리조티닙군의 경우에는 실험실 검사 이상과 관련이 있었습니다.

• SAE — 전체적으로, 모든 인과관계의 SAE는 롤라티닙이군 참여자의 34.2% 및 크리조티닙군 참여자의 27.5%에

서 보고되었습니다.

- 크리조티닙군에 비해 롤라티닙군에서 발생 빈도가 더 높은($\geq 2\%$ 절대차) SAE는 호흡곤란(2.7% vs. 0), 호흡부전(2.7% vs. 0) 및 인지에 미치는 영향(2.0% vs. 0)이었습니다.
- 크리조티닙군에 비해 롤라티닙군과에서 발생 빈도가 더 낮은($\geq 2\%$ 절대차) SAE는 없었습니다.

— 각 치료군에서 발생 빈도가 가장 높은($\geq 2\%$) SAE는 다음과 같았습니다(모두 $< 5\%$ 빈도).

- 롤라티닙이군: 호흡곤란, 호흡부전, 인지에 미치는 영향 폐렴 및 발열,
- 크리조티닙군: 폐렴 및 발열

• 5등급 AE — 모든 인과관계의 5등급 AE는 롤라티닙이군(7명[4.7%])과 크리조티닙군(7명[4.9%])에서 발생 빈도가 유사했습니다.

- 사망

- 사망 — 전체적으로, 롤라티닙이군 참여자의 15.4%가 시험 중에 사망했고, 크리조티닙군에서는 참여자의 19.7%가 시험 중에 사망했습니다.
 - 치료 중(즉, 마지막 투여 후 28일 이내) 사망 빈도는 롤라티닙군의 경우 4.0%였고 크리조티닙군은 5.6%였습니다.
 - 질병 진행은 전체 사망(롤라티닙이군, 11.4% vs. 크리조티닙군, 16.2%) 및 치료 중 사망(1.3% vs. 3.5%)의 가장 빈번한 원인이었습니다.
- 2건(1.3%)의 사망은 치료와 관련이 있었으며, 치료 중에 발생한 1건은 감염성 폐렴 환경에서의 호흡부전으로 인한 것이었고 1건은 롤라티닙 중단 시점으로부터 대략 2개월 후 급성 심부전으로 인한 것이었습니다.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

성분명	롤라티닙
제품명	로비큐아정
시험명	1006
피험자수	149
ORR	75.8%
PFS	NE (추적기간 18.3 개월)
HR	0.28
두개내ORR	65.8%

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 특별 관심 이상반응

① 고혈압

고혈압은 롤라티닙에 대한 새로운 안전성 소견이며, ADR로 간주됩니다.

고혈압은 크리조티닙군에 비해 롤라티닙군에서 빈도가 더 높습니다.

- 롤라티닙이군: 18.1%(2.0% 치료 관련)
- 크리조티닙군: 2.1%(0.7% 치료 관련)

3등급 AE는 롤라티닙군에서 고혈압에만 발생했으며(15명[10.1%]), 3등급 사례 중 1건은 치료와 관련이 있었습니다. 4등급 AE는 없었습니다.

롤라티닙군에서 고혈압은 적절하게 관리되었습니다. 영구적 치료 중단 또는 투여량 감량으로 이어진 고혈압 사례는 없었습니다. 일시적 치료 중단으로 이어진 고혈압 사례는 롤라티닙이군 참여자 4명(2.7%)(모두 3등급) 및 크리조티닙군 참여자 1명(0.7%)에서 발생했습니다.

전체적으로 고혈압 AE를 경험한 참여자 23/27명(85.2%)은 최소 1개의 병용 항고혈압약을 투여받았으며, 19명의 참여자는 다른 중재를 받지 않았고 병용요법을 받은 4명은 치료가 일시적으로 중단되었습니다(1006 표 14.3.1.1.ph). 항고혈압약 개시까지 소요된 시간 중앙값은 62일(범위: 0-722)이었습니다.

② 고혈당증

고혈당증은 롤라티닙에 대한 새로운 안전성 소견이며, ADR로 간주됩니다.

고혈당증은 크리조티닙군에 비해 롤라티닙군에서 빈도가 더 높았습니다.

- 롤라티닙이군: 모든 인과관계 10.1% 및 치료 관련 5.4%
- 크리조티닙군: 모든 인과관계 3.5% 및 치료 관련 1.4%

3등급 AE인 고혈당증은 롤라티닙군에서만 발생했으며(5명[3.4%]), 1건은 치료와 관련이 있었습니다. 4등급 AE는 없었습니다. 영구적 치료 중단 또는 용량 조절로 이어진 고혈당증 AE는 없었습니다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 유익성-위해성 균형에 대한 고찰

2.5.6.2. 유익성

시험 1006은 일차 평가변수인 BICR에 의한 PFS를 충족시켰습니다. 이전에 치료 경험이 없는 ALK-양성 전이성 NSCLC 참여자에서, 롤라티닙 치료는 크리조티닙에 대해 통계적으로 유의하고 완전하며 임상적으로 유의미한 PFS 개선을 나타냈습니다(크리조티닙에 비해 진행 또는 사망 위험성 72% 감소). 시험자에 의한 PFS는 BICR에 기반한 일차 결과와 일치했습니다. 자료 분석 기준일 기준으로 OS 데이터는 충분하지 않았습니다.

민감도 및 하위군 분석은 일차 PFS 결과의 완전성과 일관성을 뒷받침합니다.

롤라티닙 치료는 베이스라인에서 뇌 전이가 있거나 없는 참여자에서 IC-CR 비율이 71%이며 CNS 진행 위험성을 >90% 감소시키는 등 IC 항암 활성을 임상적으로 유의미하게 개선했습니다. 이차 평가변수인 OR 및 DOR 결과 또한 크리조티닙 대비 롤라티닙의 전반적인 치료 유익성을 뒷받침합니다.

2.5.6.3. 위험성

전반적으로 롤라티닙 치료는 내약성이 있었고, 적절한 경우 AE는 일시적 치료 중단, 용량 감소 및/또는 표준 지지 의학 요법을 통해 관리할 수 있었습니다. 시험 1006에서 롤라티닙의 전체 안전성 프로파일은 관리 가능하며 영구적인 치료 중단이 필요하지 않았던 고혈압 및 고혈당증의 새로 규명된 위험성을 제외하면 이전에 보고된 것과 전반적으로 일치했습니다.

인지 및 기분에 대한 부작용은 주로 1등급 또는 2등급이었고 대부분의 경우 일시적 치료 중단 또는 용량 감소로 관리되었으며 영구적 치료 중단은 거의 발생하지 않았습니다(n=2). 롤라티닙 치료 시 3등급 또는 4등급 AE는 더 빈번했으나, 롤라티닙군에서 3등급 또는 4등급 AE 중 50% 이상이 콜레스테롤 및/또는 중성지방의 실험실 검사 상승이었습니다. 고콜레스테롤혈증 및 고중성지방혈증은 지질강화제 및 투여량 조절을 통해 쉽게 관리되었습니다.

롤라티닙 투여 시 3등급 또는 4등급 AE 비율이 더 높음에도 불구하고, AE로 인해 시험 치료를 영구적으로 중단한 환자는 롤라티닙군에서 크리조티닙군보다 적었습니다(6.7% vs. 9.2%). 참고로, 알렉티닙, 브리가티닙, 세리티닙과 같은 2세대 ALK TKI에서 보고된 AE로 인한 영구적 치료 중단 빈도 범위는 이전에 치료 경험이 없는 ALK-양성 진행성 NSCLC에서 11-13%였습니다. [12, 13, 14]

롤라티닙 치료의 위해성 및 해당 관리는 위해성 관리 계획뿐만 아니라 투여량 조절 지침과 위해성 모니터링을 포함하는 라벨링에 적절하게 기술됩니다.

7. 외국사용현황에 관한 자료

- 미국 허가조건

POSTMARKETING COMMITMENT SUBJECT TO REPORTING REQUIREMENTS UNDER SECTION 506B

We remind you of your postmarketing commitment:

- 4031-1 Submit the clinical study report and datasets for the final analysis of overall survival, planned to occur after a total of 198 events, for Study B7461006, "A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Lorlatinib Monotherapy versus Crizotinib Monotherapy in the First-line Treatment of Patients with Advanced ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer." The final results of these analyses may inform product labeling.

The timetable you submitted on February 25, 2021, states that you will conduct this trial according to the following schedule:

Final Protocol Submission: 10/2019
Trial Completion: 12/2028
Final Report Submission: 06/2029

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

제품명	젤코리캡슐	자이카디아캡슐	알레센자캡슐	알룬브릭정
성분명	크리조티닙	세리티닙	알렉티닙	브리가티닙
회사명	한국화이자제약(주)	한국노바티스(주)	(주)한국로슈	한국다케다제약(주)
허가일자	2011.12.29	2015.01.12	2016.10.26	2018.11.30
효능효과	1. 역형성 림프종 인산화효소 (ALK) 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 치료 2. ROS1-양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 치료	역형성 림프종 인산화효소 (ALK) 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 치료	역형성 림프종 인산화효소(ALK) 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료	역형성 림프종 인산화효소 (ALK) 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포성폐암 환자의 치료
용법용량	이 약은 성인에게 250 mg 을 1일 2회 경구투여한다.	이 약의 1일 권장 투여 용량은 세리티닙으로서 1일 1회 450 mg (이 약 150 mg 캡슐제 3캡슐에 해당)으로, 음식물과 함께 매일 같은 시간대에 경구 복용한다.	이 약의 권장용량은 600밀리그램(4캡슐)으로 1일 2회 경구투여한다(1일 용량 1200밀리그램).	• 처음 7일 동안 90 mg 1일 1회 경구투여; • 처음 7일 동안의 내약성이 좋은 경우, 용량을 180 mg 1일 1회로 증량한다.

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국화이자제약(주)	변경허가일	2022.05.11.
제품명	로비큐아정25밀리그램(톨라티닙), 로비큐아정100밀리그램(톨라티닙)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	V3.1/2021.9.1.
주성분 및 함량	1정(257.500밀리그램) 중 톨라티닙(별규) 25.000mg 1정(686.670밀리그램) 중 톨라티닙(별규) 100.000mg		
효능·효과	역형성 림프종 인산화효소(ALK)-양성 전이성 비소세포폐암(NSCLC) 성인 환자의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
- CNS 영향 - 간질성 폐질환/폐렴	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	첨부분서 환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 방실차단 - 체장염 - 배태아 독성	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	첨부분서 환자용 사용설명서
3. 중요한 부족정보		
- 중등도 또는 중증의 간장애 환자	- 시판 후 조사 - 톨라티닙 간장애 시험(B7461009)	해당없음

끝.