

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2024.9.2.	접수번호	20240163376, 20240163378, 20240163379
신청구분	자료제출의약품		
신청인 (회사명)	(주)보령		
제품명	렌바넵캡슐4밀리그램(렌바티넵메실산염디메틸설폭시드) 렌바넵캡슐10밀리그램(렌바티넵메실산염디메틸설폭시드) 렌바넵캡슐12밀리그램(렌바티넵메실산염디메틸설폭시드)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	렌바티넵메실산염디메틸설폭시드(수674-4-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	경질캡슐제 (4mg)1캡슐(106mg) 중 렌바티넵메실산염디메틸설폭시드 5.632mg(렌바티넵으로서 4mg) (10mg)1캡슐(218mg) 중 렌바티넵메실산염디메틸설폭시드 14.08mg(렌바티넵으로서 10mg) (12mg)1캡슐(279mg) 중 렌바티넵메실산염디메틸설폭시드 16.896mg(렌바티넵으로서 12mg)		
최종 허가 사항	허가일자	2025.2.6.	
	효능·효과	불임 참조	
	용법·용량	불임 참조	
	사용상의 주의사항	불임 참조	
	저장방법 및 사용기간	불임 참조	
	제조원	불임 참조	
	허가조건	불임 참조	
국외 허가현황	-		
허가부서	의약품허가총괄과	허가담당자	신나예 주무관, 이인선 사무관, 김영주 과장
심사부서	종양항생약품과 약효동등성과 침단의약품품질심사과	심사담당자	(안유) 권준엽 심사원, 박소라 연구관, 안미령 과장 (동등성) 김현아 주무관, 신보람 주무관, 이주현 주무관, 변정아 연구관, 이경신 연구관, 홍정희 과장 (기시) 이희진 주무관, 강나루 연구관, 고용석 과장
GMP* 평가부서	-	GMP 담당자	-

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

1. 방사성 요오드에 불응한, 국소 재발성 또는 전이성의 진행성 분화 갑상선암
2. 절제불가능한 간세포성암 환자의 1차 치료
3. 이전에 전신 치료를 받은 경험이 있고 질병이 진행하였으며, 수술적 치료 또는 방사선 치료가 부적합한, MSI-H (microsatellite instability high) 또는 dMMR (mismatch repair deficient) 상태가 아닌 진행성 자궁내막암 환자의 치료로서, 펌브롤리주맙과의 병용요법
4. 진행성 신세포암의 1차 치료로서, 펌브롤리주맙과의 병용요법

○ 용법·용량

이 약은 항암요법에 충분한 지식과 경험이 있는 전문의에 의해 투여가 시작되고 감독 되어야 한다. 이 약은 환자에게 더 이상 임상적인 유익성이 없거나 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 계속 투여해야 한다.

이 약은 매일 같은 시간에 식사와 관계없이 경구로 복용한다.

예정된 투여시간에 복용을 잊은 경우, 다음날 복용시간까지 12시간 미만으로 남았다면 당일 복용을 생략한다. 다음날 두 배로 복용하지 않는다.

환자 보호자는 캡슐 안에 든 물질에 반복 노출을 피하기 위해 캡슐을 열지 않아야 한다.

캡슐은 통째로 삼키거나 작은 컵에 녹일 수 있다. 액체에 녹이기 위해 캡슐을 부수거나 분쇄하지 않고 한 큰술의 물에 적어도 10분 동안 넣어두고, 적어도 3분 동안 짓는다. 그 현탁액을 마신 뒤, 한 큰술의 물을 컵에 넣어 몇 번 흔들어 행군 뒤 그 액을 마신다.

1. 권장용량 및 용법

● 분화갑상선암

성인에서 이 약의 권장 투여용량은 1일 1회 24mg이다.

이상반응 관리를 위하여 1일 투여량은 필요에 따라 조절할 수 있다(아래 '2) 용량조절' 항 참조). 이 약은 매일 같은 시간에 식사와 관계없이 경구로 복용한다.

● 간세포성암

이 약의 권장 투여용량은 체중을 기준으로 한다.

- 60kg 이상인 환자: 12mg

- 60kg 미만인 환자: 8mg

질병이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 이 약 1일 1회 투여를 지속한다. 간세포성암에서 10mg 용량의 사용에 대한 임상적 근거는 없다.

● 자궁내막암

이 약의 권장 투여용량은 1일 1회 20mg을 경구투여하는 것으로 질병이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 투여하며, 병용 투여하는 펙브롤리주맙은 3주마다 30분 동안 200mg을 정맥 점적주입한다. 펙브롤리주맙의 권장 용량 정보는 펙브롤리주맙의 허가사항을 참고한다.

● 신세포암

이 약의 권장 투여용량은 1일 1회 20mg을 경구투여 하는 것으로 펙브롤리주맙 200mg을 3주마다 30분동안 정맥 점적주입하여 병용 투여하며, 질병이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 또는 최대 2년까지 병용 투여한다. 2년의 병용 요법 투여 후, 이 약은 질병이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 단일 약제로서 투여될 수 있다. 펙브롤리주맙의 권장 용량 정보는 펙브롤리주맙의 허가사항을 참고한다.

2. 용량조절

이상반응 관리를 위하여 이 약의 일시적인 투여중지, 용량조절 또는 투여중단이 필요할 수 있다.

경증에서 중증도의 이상반응 (예 : 1등급 또는 2등급)은 적절한 관리에도 불구하고 환자가 견딜 수 없는 경우를 제외하고, 일반적으로 이 약의 투여중단의 사유가 되지 않는다.

중증의 이상반응 (예: 3등급) 또는 견딜 수 없는 이상반응의 경우 증상이 해결 또는 개선될 때 까지 이 약의 투여를 일시적으로 중지하고, 표1 및 표2에 제시된 대로 용량을 감소시킨 뒤 투여를 재개하여야 한다.

이 약의 용량감소 또는 일시중지 이전에 오심, 구토 및 설사에 대한 최적의 의학적 치료가 선행되어야 한다. 신장애 또는 신부전으로 발전할 위험을 감소시키기 위해 위장관계 독성이 적극적으로 관리되어야 한다 (사용상의주의사항 4. 일반적 주의 4) 신장애 및 신부전 참조).

표1. 이상반응에 따른 이 약의 권장 용량 조절

이상반응	중증도 ^a	용량 조절
고혈압	3등급	- 적절한 항고혈압 치료에도 불구하고 지속되는 3등급에 대해 일시 중단 - 고혈압이 2등급 이하로 조절되는 경우 감소된 용량으로 투여 재개
	4등급	- 영구 중단
심장 기능 장애	3등급	- 0-1등급 또는 베이스라인으로 개선될 때까지 일시 중단 - 이상 반응의 중증도 및 지속 여부에 따라 감소된 용량으로 투여 재개 또는 투여 중단
	4등급	- 영구 중단
동맥 혈전성 사례	모든 등급	- 영구 중단
간독성	3등급 또는 4등급	- 0-1등급 또는 베이스라인으로 개선될 때까지 일시 중단 - 간독성의 중증도 및 지속 여부에 따라 감소된 용량으로 투여 재개 또는 투여 중단 - 간부전에 대해 영구 중단
	3등급 또는 4등급	- 0-1등급 또는 베이스라인으로 개선될 때까지 일시 중단 - 신장애의 중증도 및 지속 여부에 따라 감소된 용량으로 투여 재개 또는 투여 중단

단백뇨	≥2g/24시간	- 2g/24시간 이하로 감소할 때까지 일시 중단 - 감소된 용량으로 투여 재개 - 신장 증후군에 대해 영구 중단
위장관 천공	모든 등급	- 영구 중단
누공 형성	3등급 또는 4등급	- 영구 중단
QT 연장	>500 ms 또는 베이스라인 대비 >60 ms 증가	- ≤480 ms 또는 베이스라인으로 개선될때까지 일시 중단 - 감소된 용량으로 투여 재개
가역적 후백질 뇌병증 증후군(RPLS)	모든 등급	- 완전히 회복될 때까지 일시 중단 - 신경 증상의 중증도 및 지속 여부에 따라 감소된 용량으로 투여 재개 또는 투여 중단
기타 이상 반응	지속되거나 견딜 수 없는 2-3등급 이상 반응 4등급의 실험실 수치 이상	- 0-1등급 또는 베이스라인으로 개선될 때까지 일시 중단 - 감소된 용량으로 투여 재개
	4등급 이상 반응	- 영구 중단

a NCI CTCAE version 4.0

표2. 이상반응 발생 시 이 약의 권장 용량 감량

효능효과	1차 용량 감량	2차 용량 감량	3차 용량 감량
분화갑상선암	20 mg 1일 1회	14 mg 1일 1회	10 mg 1일 1회
간세포성암			
체중 ≥ 60kg	8mg 1일1회	4mg 1일1회	4mg 격일1회
체중 < 60kg	4mg 1일1회	4mg 격일1회	투여 중단
자궁내막암	14mg 1일 1회	10mg 1일 1회	8mg 1일 1회
신세포암	14mg 1일 1회	10mg 1일 1회	8mg 1일 1회

이 약과 펌브롤리주맵을 병용투여 시, 한 가지 또는 두 가지 약물의 용량을 적절히 조절한다. 이 약을 표 1 및 표 2에 따라 일시중단하거나 용량을 감량하거나 영구 중단한다. 추가적인 용량 조절 정보에 대해서는 펌브롤리주맵의 허가 사항을 참조한다.

● 투여 중단

생명에 위협을 주는 이상반응 (예: 4등급)의 경우 투여를 영구 중단하여야 한다. 이때 생명에 위협을 주지 않는 것으로 판단되는 실험실 수치 이상은 제외하며, 이 경우에는 중증의 이상반응 (예: 3등급)에 준하여 관리되어야 한다.

3. 특정환자군

75세 이상 고령자, 아시아인, 동반질환 (고혈압, 간장애, 신장에 환자 등), 체중 60kg 미만 환자에서 이 약에 대한 내약성이 감소하는 경향을 나타내었다(사용상의 주의사항 3. 이상반응 3) 개별 이상반응 참조).

① 고혈압 환자

이 약의 투여 전 혈압의 조절이 선행되어야 하며, 이 약의 투여 중에 정기적으로 혈압이 모니터링 되어야 한다. 필요할 경우 고혈압은 표3과 같이 조절되어야 한다(사용상의주의사항 중 4. 일반적 주의 1) 고혈압 참조).

표3. 고혈압 관리

혈압	권장되는 조치
140mmHg ≤ 수축기 혈압 <160mmHg 또는 90mmHg ≤ 확장기 혈압 <100mmHg	- 항고혈압제를 투여받고 있지 않은 경우 : 이 약을 지속적으로 투여하면서 항고혈압요법을 시작 - 항고혈압제를 투여받고 있는 경우 : 이 약을 지속적으로 투여하면서, 현재 투여 받고 있는 항고혈압제의 용량 증가 또는 추가적인 항고혈압 요법을 시작
적절한 항고혈압 요법에도 불구하고 수축기 혈압 ≥160mmHg 또는 확장기 혈압 ≥100mmHg	1. 이 약 투여를 보류 2. 수축기 혈압 ≤150mmHg 및 확장기 혈압 ≤95mmHg이고, 최소 48시간 동안 항고혈압요법을 안정적으로 투여받고 있는 환자의 경우 한 단계 감소된 용량으로 투여 재개(용법·용량항의 표1 참조)
생명에 위협을 주는 결과 초래 시 (악성고혈압, 신경학적 결손, 고혈압위기)	신속한 증제가 요구됨. 이 약 투여를 중단하고 적절한 의학적 관리 시작

② 간장애 환자

● 분화갑상선암

경증 (Child-Pugh A) 또는 중등증 (Child-Pugh B)의 간장애 환자에서 간기능에 따른 초회 용량조절은 필요하지 않다. 중증 (Child-Pugh C) 간장애 환자에게는 일일 14mg의 초회 용량이 권장된다. 개개인의 내약성에 따라 추가적인 용량조절이 필요할 수 있다.

● 간세포성암

경증의 간장애 환자에 대한 용량 조절은 권장되지 않는다. 이 약은 중등증 또는 중증의 간장애 환자에서 연구되지 않았다.

● 자궁내막암

경증 또는 중등증 (Child-Pugh A 또는 B)의 간장애 환자에서 용량 조절은 권장되지 않는다. 중증 (Child-Pugh C) 간장애가 있는 환자에서 이 약의 권장 용량은 1일 1회 10mg 경구투여 하는 것이다.

● 신세포암

경증 또는 중등증 (Child-Pugh A 또는 B)의 간장애 환자에서 용량 조절은 권장되지 않는다. 중증 (Child-Pugh C) 간장애 환자에서 이 약의 권장 용량은 1일 1회 10mg 경구투여 하는 것이다.

③ 신장애 환자

● 분화갑상선암

경증 또는 중등증의 신장애 환자에서 신기능에 따른 초회 용량조절은 필요하지 않다.

중증의 신장애 환자에게는 1일 14mg 의 초회 용량이 권장된다. 개개인의 내약성에 따라 추가적인 용량조절이 필요할 수 있다. 말기 신질환 환자는 연구된 바가 없으며, 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

● 간세포성암

중증의 신장애 환자 및 말기 신질환 환자에 대해서는 연구되지 않았다.

● 자궁내막암

경증 또는 중등증의 신장애 환자에서 용량 조절은 권장되지 않는다. 중증의 신장애가 있는 환자에서 이 약의

권장 용량은 1일 1회 10mg 경구투여 하는 것이다.

● 신세포암

경증 또는 중등증의 신장에 환자에서 용량 조절은 권장되지 않는다. 중증의 신장애 환자 (Cockcroft-Gault식에 의한 크레아티닌 청소율 30mL/min 미만)에서 이 약의 권장 용량은 1일 1회 10mg 경구투여 하는 것이다.

④ 고령자

나이에 따른 초회 용량조절은 필요하지 않다. 75세 이상 환자에서의 이용 가능한 자료는 제한적이다.

⑤ 소아

이 약은 동물 실험으로부터 밝혀진 안전성 우려로 인해 만2세 미만의 소아에 투여되어서는 안 된다 (사용상의주의사항 11. 기타 1) 비임상 안전성시험 결과 참조). 만 2세부터 만18세 미만의 소아에서의 이용 가능한 자료는 없으며, 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

⑥ 인종

인종에 따른 초회 용량의 조절은 요구되지는 않는다. 백인과 아시아인 외에 다른 인종의 환자에서의 이용 가능한 자료는 제한적이다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 혹은 부형제에 대한 과민증이 있는 환자
- 2) 모유수유를 하고 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 고혈압환자
- 2) 혈전색전증 또는 병력이 있는 환자
- 3) 뇌전이 환자
- 4) 외과적 수술 후 상처가 치유되지 않은 환자
- 5) 경동맥, 경정맥 등에 종양 침윤이 있는 환자

3. 이상반응

1) 안전성 프로파일의 요약

표1은 렌바티닙메실산염의 임상시험에서 관찰된 약물이상반응 및 시판 후 보고된 약물이상반응의 발생률을 나타낸다. 이상반응 빈도 분류는 두 집단으로부터의 추정 빈도 중 가장 보수적인 빈도를 나타낸다. 발생빈도는 다음과 같은 정의에 따라 분류하였다:

- 매우 흔함 ($\geq 1/10$)
- 흔함 ($1/100 \leq, < 1/10$)
- 흔하지 않음 ($1/1000 \leq, < 1/100$)
- 알려지지 않음 (이용 가능한 자료로 추정이 불가능함)

각 빈도의 분류군 내에서는 심각성이 감소하는 순서로 이상반응을 나타내었다.

표1. 렌바티닙메실산염 투여를 받은 환자에서 관찰된 약물이상반응

기관계 MedDRA 용어*	매우 흔함	흔함	흔하지 않음	알려지지 않음
감염 및 침습	요로 감염		회음부 종기	
혈액 및 림프이상	혈소판 감소증 [ⓐ] 백혈구 감소증 [ⓐ] 호중구 감소증 [ⓐ]	림프구 감소증 [ⓐ]	비장경색	
내분비계 이상	갑상선기능저하증	혈중 갑상선 자극 호르몬 증가		
대사 및 영양 이상	저칼슘혈증 [‡] 저칼륨혈증 체중감소 식욕감퇴	탈수 저마그네슘혈증 [‡] 고콜레스테롤혈증 [‡]		
정신계 이상	불면증			
신경계 이상	어지럼증 두통 미각이상	뇌혈관사고	가역적 후백질 뇌병증 증후군(PRES/RPLS) 단일불완전마비 일과성 뇌허혈 발작	
심장 이상		심근경색, [†] 심부전증 심전도 QT간격 연장 박출율감소		
혈관 이상	출혈 ^{‡, †} 고혈압 [‡] 저혈압			동맥류 및 동맥박리
호흡계, 흉곽 및 종격이상	발음곤란	폐 색전증 [‡]	기흉	
위장관 이상	설사 위장관 및 복부통증 [‡] 구토 메스꺼움 구강염증 [‡] 구강통증 [‡] 변비 소화불량 구강건조	항문천공 고창 리파아제 증가 아밀라아제 증가	췌장염 [†]	
간담도 이상	혈중 빌리루빈 증가 [‡] 저알부민혈증 [‡] 알라닌아미노전이효소 증가 [‡] 아스파르트산아미노전이효소 증가 [‡]	간부전 ^{‡, †} 간뇌병증 ^{‡, †} 혈중 알칼리 인산분해효소증가 간기능이상 감마글루타밀전이효소 증가 담낭염	간세포손상/간염 [‡]	
피부 및 피하조직 이상	손-발바닥 홍반성 감각이상 증후군 발진 탈모	각화과다증		
근골격 및 결합조직 이상	등통증 관절통 근육통 사지통증		턱 골 괴사	

	근육골격 통증			
신장 및 비뇨생식기계	단백뇨 [‡]	신부전사례 [†] 신장애 혈중크레아티닌농도 상승 혈중요소농도상승	신장 증후군	
일반적 장애 및 투여부위 이상	피로 무력증 말초부종	권태	손상된 상처회복 ^{**}	비위장관 누공 ^o

*: MedDRA 용어 version 16.1.

** : 렌바티닙메실산염의 시판 후 사용에서 확인되었음

† : 사망을 초래하는 사례 포함

‡ : '3) 개별 이상반응' 항에 더 자세히 기술 되었다.

다음의 용어는 통합되었다.

- 혈소판 감소증은 혈소판 감소증 및 혈소판 수 감소를 포함. 호중구 감소증은 호중구 감소증 및 호중구 수 감소를 포함. 백혈구 감소증은 백혈구 감소증 및 백혈구 수 감소를 포함. 림프구 감소증은 림프구 감소증 및 림프구 수 감소를 포함.
- 저마그네슘혈증은 저마그네슘혈증 및 혈중 마그네슘 농도 감소를 포함. 고콜레스테롤혈증은 고콜레스테롤혈증 및 혈중 콜레스테롤 농도 증가를 포함.
- 심근경색은 심근경색 및 급성심근경색을 포함.
- 출혈은 코피, 객혈, 혈뇨, 타박상, 혈변, 잇몸출혈, 점상출혈, 폐출혈, 직장출혈, 혈뇨, 혈종, 질출혈, 결막출혈, 치핵출혈, 두개내 종양출혈, 후두출혈, 반상출혈, 멍(타박상) 증가 경향, 수술후 출혈, 자반증, 피부출혈, 동맥류파열, 동맥출혈, 안구출혈, 위출혈, 위십이지장출혈, 위장출혈, 토혈, 출혈, 출혈성 뇌졸중, 혈변, 자궁출혈, 손발톱출혈, 늑막출혈, 폐경후 출혈, 직장염 출혈, 신장혈종, 비장출혈, 비골출혈, 지주막하출혈, 기관출혈, 종양출혈을 포함. 종양 축소 또는 괴사와 관련된 경동맥 출혈 및 종양 출혈 포함.
- 고혈압은 고혈압, 고혈압 위기, 확장기 혈압 상승, 기립성 고혈압 및 혈압의 상승을 포함.
- 위장관 및 복부통증은 복부불편감, 복부통증, 하복부통증, 상복부통증, 복부압통, 상복부의 불편, 위장관 통증을 포함.
- 구강염증은 아프타성 구내염, 아프타성 궤양, 잇몸 부식, 잇몸 궤양, 경구 점막 물집, 구내염, 설염, 입궤양형성 및 점막염증을 포함.
- 구강통증은 구강통증, 혀통증, 잇몸 통증, 구강인두 불편감, 입인두통증 및 혀의 불편감을 포함.
- 췌장염은 췌장염 및 급성 췌장염을 포함.
- 고빌리루빈혈증은 고빌리루빈혈증, 혈중 빌리루빈 증가, 황달, 포합 빌리루빈 증가를 포함. 저알부민혈증은 저알부민혈증 및 혈중 알부민 감소를 포함.
- 간부전은 간부전, 급성 간부전 및 만성 간부전을 포함.
- 간뇌병증은 간뇌병증, 간성 혼수, 대사성 뇌병증 및 뇌병증을 포함.
- 간세포 손상 및 간염은 약물유도 간손상, 간지방증 및 담즙울체성 간손상을 포함.
- 신부전은 급성진신성부전, 신부전, 급성신부전 및 신요세관괴사를 포함.
- 비위장관누공은 기관, 기관식도, 식도, 여성 생식관 누공 및 피부 누공과 같은 위 및 소장 외부에서 발생한 누공의 사례를 포함.

● 분화갑상선암

방사성요오드에 불응인 분화갑상선암환자 452명에서 가장 흔하게 보고된 (30% 이상의 환자에서 발생) 약물이상 반응은 고혈압(68.6%), 설사(62.8%), 식욕감퇴(51.5%), 체중감소(49.1%), 피로(45.8%), 메스꺼움(44.5%), 단백뇨

(36.9%), 구내염(35.8%), 구토(34.5%), 발음곤란(34.1%), 두통(34.1%), 및 손-발바닥 홍반성 감각이상증후군 (PPE) (32.7%)이었다. 고혈압 및 단백뇨는 렌바티닙메실산염 투여 초기에 발생하는 경향을 보였다. 설사는 치료 내내 발생하였고, 체중감소는 시간이 지날수록 누적되는 경향이 있었지만, 이를 제외한 대부분의 3등급에서 4등급의 약물이상반응은 치료 초기 6개월 동안 발생하였다.

가장 중요한 중대한 약물이상반응은 신부전 및 신장애(2.4%), 심부전(0.7%), 두개골내 종양출혈(0.7%), 가역적 후백질 뇌병증 증후군(PRES/RPLS) (0.2%), 간부전 (0.2%), 동맥 혈전 색전증 (뇌혈관 장애, 1.1%), 일과성 뇌허혈발작 (0.7%), 및 심근경색 (0.9%) 이었다.

방사성요오드에 불응인 분화갑상선암 환자 452명에서 약물이상반응으로 인해 63.1%의 환자에서 용량 감소, 19.5%의 환자에서 영구적 투여중단의 조치를 취하였다.

렌바티닙메실산염의 용량 감소를 야기한 가장 흔한 (환자의 5% 이상) 약물이상반응은 고혈압, 단백뇨, 설사, 피로, 손-발바닥 홍반성 감각이상증후군, 체중감소, 식욕감퇴였다.

렌바티닙메실산염의 투여중단을 야기한 가장 흔한 약물이상반응은 단백뇨, 무력증, 고혈압, 뇌혈관 사고, 설사, 폐색전증이었다.

● 간세포성암

이 약의 안전성은 렌바티닙메실산염 군 (N=476) 또는 소라페닙 군 (N=475)으로 1:1 무작위배정 된 절제불가능한 간세포성암 환자에 대한 3상 (REFLECT) 임상시험에서 평가되었다. 렌바티닙메실산염의 용량은 베이스라인 체중이 60kg 이상인 환자에서 1일 1회 12mg 경구 투여 및 60kg 미만인 환자에서 1일 1회 8mg 경구 투여였다. 소라페닙의 용량은 400mg 1일 2회였다. 투여 지속기간이 6개월 이상인 환자는 렌바티닙메실산염 군과 소라페닙 군에서 각 49% 및 32%였다. 3상 (REFLECT) 임상 시험에서 렌바티닙메실산염을 투여 받은 476명의 환자에서 연령의 중앙값은 63세였고, 남성이 85%, 백인이 28%였고 아시아인은 70%였다.

렌바티닙메실산염을 투여 받은 군에서 관찰된 가장 흔한 이상반응 ($\geq 20\%$)은 빈도가 감소하는 순으로 고혈압, 피로, 설사, 식욕 감소, 관절통/근육통, 체중 감소, 복통, 손-발바닥 홍반성 감각이상증후군, 단백뇨, 발음곤란, 출혈사례, 갑상선기능저하증 및 메스꺼움이었다.

가장 흔하게 발생한 중대한 이상 반응 ($\geq 2\%$)은 간뇌병증 (5%), 간부전 (3%), 복수 (3%) 및 식욕 감소 (2%)였다.

이상반응은 렌바티닙메실산염 투여군의 62%에서 용량 감소 및 일시중지로 이어졌다. 렌바티닙메실산염 투여군에서 용량 감소 또는 일시중지로 이어진 가장 흔한 이상 반응 ($\geq 5\%$)은 피로 (9%), 식욕 감소 (8%), 설사 (8%), 단백뇨 (7%), 고혈압 (6%) 및 손-발바닥 홍반성 감각이상증후군 (5%)이었다.

이상반응으로 인한 투여 중단은 렌바티닙메실산염 투여군의 20%에서 발생했다. 렌바티닙메실산염 투여군에서 투여 중단으로 이어진 가장 흔한 이상반응 ($\geq 1\%$)은 피로 (1%), 간뇌병증 (2%), 고빌리루빈혈증 (1%) 및 간부전 (1%)이었다.

표2는 3상 (REFLECT) 임상시험의 렌바티닙메실산염 투여 환자의 10% 이상에서 발생한 이상반응을 나타낸다. REFLECT 시험은 표2에 기재된 어떠한 이상반응에 대해서도 소라페닙 대비 렌바티닙메실산염의 이상반응 비율의 통계적으로 유의한 감소를 설명하기 위해 설계되지 않았다.

표2. 3상 (REFLECT) 임상시험에서 렌바티닙메실산염 투여군의 10% 이상에서 발생한 이상반응

이상 반응	렌바티닙메실산염 8mg/12mg N=476		소라페닙 800mg N=475	
	1-4등급 (%)	3-4등급 (%)	1-4등급 (%)	3-4등급 (%)
내분비				
갑상선 기능 저하증 ^a	21	0	3	0

위장관				
설사	39	4	46	4
복통 ^b	30	3	28	4
메스꺼움	20	1	14	1
구토	16	1	8	1
변비	16	1	11	0
복수 ^c	15	4	11	3
구내염 ^d	11	0.4	14	1
일반				
피로 ^e	44	7	36	6
발열 ^f	15	0	14	0.2
말초 부종	14	1	7	0.2
대사 및 영양				
식욕 감소	34	5	27	1
체중 감소	31	8	22	3
근골격계 및 결합조직				
관절통/근육통 ^g	31	1	20	2
신경계				
두통	10	1	8	0
신장 및 비뇨계				
단백뇨 ^h	26	6	12	2
호흡, 흉곽 및 종격				
말음 곤란	24	0.2	12	0
피부 및 피하 조직				
손-발바닥 홍반성 감각이상 증후군	27	3	52	11
발진 ⁱ	14	0	24	2
혈관 이상				
고혈압 ^j	45	24	31	15
출혈 사례 ^k	23	4	15	4

a 갑상선기능저하증, 혈중 갑상선 자극 호르몬 증가를 포함
b 복부 불편감, 복부 통증, 복부 압통, 상복부 불편감, 위장 통증, 하복부 통증 및 상복부 통증을 포함.
c 복수, 악성 복수를 포함
d 아프타성 궤양, 잇몸 부식, 잇몸 궤양, 설염, 입궤양형성, 구강 점막의 물집 및 구내염을 포함.
e 무력증, 피로, 졸음증 및 권태를 포함.
f 체온 증가, 발열을 포함
g 관절통, 등통증, 사지 통증, 근육골격가슴통증, 근골격계 불편감, 근육골격 통증 및 근육통을 포함.
h 단백뇨, 뇨단백 증가, 단백뇨 발현을 포함.
i 홍반, 홍반성 발진, 박탈성 발진, 생식기 발진, 반점발진, 반구진성 발진, 구진발진, 소양성 발진, 농포성 발진 및 발진을 포함.
j 확장기 혈압 증가, 혈압 증가, 고혈압 및 기립성 고혈압을 포함.
k 모든 출혈 용어를 포함. 두 투여군 중 5명 이상에서 발생한 출혈은 다음을 포함한다.: 코피, 혈뇨, 잇몸 출혈, 객혈, 식도정맥류 출혈, 치질 출혈, 구강 출혈, 직장 출혈 및 상부 위장관 출혈

표3에서, 3상 (REFLECT) 임상시험에서 렌바티닙메실산염 투여군의 2% 이상에서 발생한 3-4등급의 실험실 수치 이상을 제시하고 있다.

표3. 3상 (REFLECT) 임상시험에서 렌바티닙메실산염 투여군의 2% 이상에서 발생한 3-4등급의 실험실 수치 이상

실험실 수치 이상	렌바티닙메실산염 (%)	소라페닙 (%)
화학		

감마글루타밀전이효소 (GGT) 증가	17	20
저나트륨혈증	15	9
고빌리루빈혈증	13	10
아스파르트산 아미노 전이효소 (AST) 증가	12	18
알라닌 아미노 전이효소 (ALT) 증가	8	9
알칼리인산분해효소 증가	7	5
리파아제 증가	6	17
저칼륨혈증	3	4
고칼륨혈증	3	2
알부민 감소	3	1
크레아티닌 증가	2	2
혈액학		
혈소판 수 감소	10	8
림프구 수 감소	8	9
호중구 수 감소	7	3
빈혈	4	5
a 베이스라인으로부터 적어도 1등급 증가 b 실험실 수치이상 백분율은 각 파라미터에 대해 베이스라인 및 베이스라인 이후 적어도 하나의 실험실 수치가 있는 환자 수에 근거함 (렌바티닙메실산염 n=278~470, 소라페닙 n=260~473)		

● 자궁내막암

렌바티닙메실산염과 펌브롤리주맵 병용요법의 안전성은 이전에 수술 전 선행화학요법 및 수술 후 보조요법을 포함한 어떤 요법에서든 최소한 하나의 백금 기반 화학 요법으로 치료받은 진행성 자궁내막암 환자에서 진행된 다기관, 공개 라벨, 1:1 무작위배정, 활성대조군 시험인 시험 309에서 연구되었다. MSI-H 또는 dMMR 상태가 아닌 자궁내막암 환자들은 렌바티닙메실산염 20mg을 1일 1회 경구 투여하고 3주 간격으로 펌브롤리주맵 200mg을 정맥으로 병용 투여(n=342)받거나 독소루비신 또는 파클리탁셀을 투여(n=325)받았다.

MSI-H 또는 dMMR 상태가 아닌 자궁내막암 환자에서 시험약의 투여 기간 중앙값은 7.2개월 (범위: 1일-26.8개월)이었고, 렌바티닙메실산염에 대한 노출 기간 중앙값은 6.7개월 (범위: 1일-26.8개월)이었다.

이러한 환자에서 치명적인 이상반응은 렌바티닙메실산염과 펌브롤리주맵 치료를 받은 환자의 4.7%에서 발생하였고, 2건의 폐렴과 1건의 급성 신손상, 급성 심근경색, 결장염, 식욕감소, 장 천공, 하부 위장관 출혈, 악성 위장관 폐쇄, 다발성 장기 기능 부전 증후군, 골수 형성 이상 증후군, 폐 색전증, 우심실 기능 장애가 포함되었다.

중대한 이상반응은 렌바티닙메실산염과 펌브롤리주맵 치료를 받은 이러한 환자의 50%에서 발생했다. 빈도 3% 이상의 중대한 이상반응은 고혈압 (4.4%) 및 요로 감염 (3.2%)이었다.

이상반응으로 인한 렌바티닙메실산염의 영구 중단은 이러한 환자의 26%에서 발생했다. 렌바티닙메실산염의 영구 중단을 야기한 가장 흔한 이상반응($\geq 1\%$)은 고혈압 (2%), 무력증 (1.8%), 설사 (1.2%), 식욕감소 (1.2%), 단백뇨 (1.2%), 구토 (1.2%)였다.

이상반응으로 인한 렌바티닙메실산염의 용량 감소는 이러한 환자의 67%에서 발생했다. 렌바티닙메실산염의 용량 감소를 야기한 가장 흔한 이상반응($\geq 5\%$)은 고혈압 (18%), 설사 (11%), 손-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군 (9%), 단백뇨 (7%), 피로 (7%), 식욕감소 (6%), 무력증 (5%), 체중감소 (5%)였다.

이상반응으로 인한 렌바티닙메실산염의 일시 중단은 이러한 환자의 58%에서 발생했다. 렌바티닙메실산염의 일시 중단을 야기한 가장 흔한 이상반응($\geq 2\%$)은 고혈압 (11%), 설사 (11%), 단백뇨 (6%), 식욕감소 (5%), 구토 (5%), 알라닌 아미노전이효소 증가 (3.5%), 피로 (3.5%), 오심 (3.5%), 복통 (2.9%), 체중감소 (2.6%), 요로 감염 (2.6%), 아스파르트산 아미노전이효소 증가 (2.3%), 무력증 (2.3%), 손-발바닥 홍반성 감각 이상 (2%)이었다.

표4와 5에서 각각 시험 309에서 렌바티닙메실산염을 투여 받은 환자의 이상반응과 실험실 수치 이상을 요약하였다.

표4. 시험 309에서 렌바티닙메실산염과 펨브롤리주맵을 투여 받은 환자의 20% 이상에서 발생한 이상반응

	MSI-H 또는 dMMR 상태가 아닌 자궁내막암			
	렌바티닙메실산염 20mg + 펨브롤리주맵 200mg N=342		독소루비신 또는 파클리탁셀 N=325	
이상반응	모든 등급 ^a (%)	3-4등급 (%)	모든 등급 ^a (%)	3-4등급 (%)
내분비				
갑상선 저하증 ^b	67	0.9	0.9	0
혈관				
고혈압 ^c	67	39	6	2.5
출혈 사례 ^d	25	2.6	15	0.9
일반				
피로 ^e	58	11	54	6
위장관				
설사 ^f	55	8	20	2.8
오심	49	2.9	47	1.5
구토	37	2.3	21	2.2
구내염 ^g	35	2.6	26	1.2
복통 ^h	34	2.6	21	1.2
변비	27	0	25	0.6
근골격계 및 결합조직				
근골격 장애 ⁱ	53	5	27	0.6
대사				
식욕감소 ^j	44	7	21	0
기타 (Investigations)				
체중감소	34	10	6	0.3
신장 및 비뇨계				
단백뇨 ^k	29	6	3.4	0.3
감염				
요로 감염 ^l	31	5	13	1.2
신경계				
두통	26	0.6	9	0.3
호흡기, 흉곽 및 종격				
발성 장애	22	0	0.6	0
피부 및 피하조직				
손-발바닥 홍반성 감각 이상 ^m	23	2.9	0.9	0
발진 ⁿ	20	2.3	4.9	0

a NCI CTCAE v4.03에 따라 등급 지정

b 갑상선 저하증, 혈액 갑상선 자극 호르몬 증가, 갑상선염, 원발성 갑상선 저하증 및 이차 갑상선 저하증을 포함

c 고혈압, 혈압 증가, 고혈압 위기, 이차 고혈압, 혈압 이상, 고혈압 뇌 병증 및 혈압 변동을 포함

d 비출혈, 질 출혈, 혈뇨, 치은 출혈, 부정 자궁 출혈, 직장 출혈, 타박상, 혈변 배설, 뇌출혈, 결막 출혈, 위장관 출혈, 객혈, 요로관 출혈, 허부 위장관 출혈, 입 출혈, 점상 출혈, 자궁 출혈, 항문 출혈, 혈액 수포, 눈 출혈, 혈종, 두개 내 출혈, 출혈성 뇌졸중, 주사 부위 출혈, 흑색변, 자색반, 스토마 부위 출혈, 상부 위장관 출혈, 상처 출혈, 혈뇨 존재, 성교 출혈, 반상 출혈, 토혈, 피하 출혈, 간 혈종, 주사 부위 타박상, 장의 출혈, 후두 출혈, 폐출혈, 경막하 혈종, 제대에

서의 출혈 및 혈관 천자 부위 타박상을 포함

e 피로, 무력증, 병감(권태) 및 기면을 포함

f 설사 및 위장염을 포함

g 구내염, 점막 염증, 구인두 통증, 아프타성 궤양, 입 궤양 형성, 입술염, 구강 점막 홍반 및 혀 궤양 형성을 포함

h 복통, 상복부 통증, 하복부 통증, 복부 불편감, 위장관 통증, 복부 압통 및 상복부의 불편감을 포함

i 관절통, 근육통, 등허리 통증, 사지 통증, 골 통증, 경부 통증, 근골격 통증, 관절염, 근골격성 흉부 통증, 근골격 경직, 비-심장성 흉통, 턱 통증을 포함

j 식욕 감소 및 조기 포만감을 포함

k 단백뇨, 요단백 존재, 헤모글로빈뇨를 포함

l 요로 감염, 방광염 및 신우신염을 포함

m 손-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군, 손바닥 홍반, 발바닥 홍반 및 피부 반응을 포함

n 발진, 반상-구진 발진, 소양성 발진, 홍반성 발진, 반상 발진, 농포성 발진, 구진 발진, 소수포성 발진 및 적용 부위 발진을 포함

표5. 시험 309에서 렌바티닙메실산염과 펙트롤리주맙을 투여 받은 환자의 20% 이상 (모든 등급) 또는 3% 이상 (3-4등급)에서 발생한 베이스라인a 대비 악화된 실험실 수치 이상

	MSI-H 또는 dMMR 상태가 아닌 자궁내막암			
	렌바티닙메실산염 20mg + 펙트롤리주맙 200mg N=342		독소루비신 또는 파클리탁셀 N=325	
실험실 수치 이상 ^b	모든 등급 ^c (%)	3-4등급 (%)	모든 등급 ^c (%)	3-4등급 (%)
화학				
고중성지방혈증	70	6	45	1.7
저알부민혈증	60	2.7	42	1.6
아스파르트산 아미노전이효소 증가	58	9	23	1.6
고혈당증	58	8	45	4.4
저마그네슘혈증	53	6	32	3.8
알라닌 아미노전이효소 증가	55	9	21	1.2
고콜레스테롤혈증	53	3.2	23	0.7
저나트륨혈증	46	15	28	7
알칼리 인산분해효소 증가	43	4.7	18	0.9
저칼슘혈증	40	4.7	21	1.7
리파아제 증가	36	14	13	3.9
크레아티닌 증가	35	4.7	18	1.9
저칼륨혈증	34	10	24	5
저인산혈증	26	8	17	3.2
아밀라아제 증가	25	7	8	1
고칼륨혈증	23	2.4	12	1.2
크레아틴 활성효소 증가	19	3.7	7	0
빌리루빈 증가	18	3.6	6	1.6
혈액학				
림프구 감소증	50	16	65	20
혈소관 감소증	50	8	30	4.7
빈혈	49	8	84	14
백혈구 감소증	43	3.5	83	43
중성구 감소증	31	6	76	58

a 베이스라인으로부터 적어도 1등급 증가

b 실험실 수치 이상 백분율은 각 파라미터에 대해 베이스라인 및 베이스라인 이후 적어도 하나

의 실험실 수치가 있는 환자 수에 근거함: 렌바티닙메실산염/팸브롤리주맙 (범위: 312-404명 환자) 및 독소루비신 또는 파클리탁셀(280-380명)
 c NCI CTCAE v4.03에 따라 등급 지정

● 신세포암의 1차 치료로서 팸브롤리주맙과의 병용요법 (CLEAR)

렌바티닙메실산염과 팸브롤리주맙 병용 요법의 안전성은 CLEAR 시험에서 평가되었다. 환자들은 1일 1회 경구 투여하는 렌바티닙메실산염 20mg과 3주 간격으로 정맥 투여하는 팸브롤리주맙 200mg의 병용 투여 (n=352), 또는 1일 1회 경구 투여하는 렌바티닙메실산염 18mg과 1일 1회 경구 투여하는 에베로리무스 5mg의 병용 투여 (n=355), 또는 4주간 1일 1회 50mg 경구 투여 후 2주간 휴약하는 수니티닙 (n=340)을 투여 받았다. 렌바티닙메실산염과 팸브롤리주맙 병용 요법에의 노출 기간 중앙값은 17개월이었다 (범위: 0.1-39).

심폐 정지 (0.9%), 패혈증 (0.9%) 및 각 한 건 (0.3%)의 부정맥, 자가 면역성 간염, 호흡 곤란, 고혈압 위기, 혈액 크레아티닌 증가, 다발성 장기 기능 부전 증후군, 근육 무력 증후군, 심근염, 신장염, 폐염증, 동맥류 파열 및 거미막하 출혈을 포함한 치명적인 이상 반응이 렌바티닙메실산염과 팸브롤리주맙을 투여 받은 환자의 4.3%에서 발생했다.

중대한 이상 반응은 렌바티닙메실산염과 팸브롤리주맙을 투여 받은 환자의 51%에서 발생했다. 2% 이상의 환자에서 발생한 중대한 이상 반응은 출혈성 사건 (5%), 설사 (4%), 고혈압 (3%), 심근 경색 (3%), 폐염증 (3%), 구토 (3%), 급성 신 손상 (2%), 부신 부전 (2%), 호흡 곤란 (2%) 및 폐렴 (2%)이었다.

이상 반응으로 인한 렌바티닙메실산염, 팸브롤리주맙 또는 두 약의 영구 중단은 37%의 환자에서 발생했다; 렌바티닙메실산염 26%, 팸브롤리주맙 29%, 및 두 약 13%. 렌바티닙메실산염, 팸브롤리주맙 또는 두 약 모두의 영구적인 투여 중단을 야기할 가장 흔한 이상 반응 ($\geq 2\%$)은 폐염증 (3%), 심근 경색 (3%), 간독성 (3%), 급성 신 손상 (3%), 발진 (3%) 및 설사 (2%)였다.

이상반응으로 인한 렌바티닙메실산염, 팸브롤리주맙 및 두 약의 일시 중단은 렌바티닙메실산염과 팸브롤리주맙 병용 요법을 투여 받은 환자의 78% 에서 발생했으며, 렌바티닙메실산염은 73%의 환자에서, 두 약은 39%의 환자에서 일시 중단 되었다. 렌바티닙메실산염의 용량은 69%의 환자에서 감소되었다. 렌바티닙메실산염의 용량 감량 또는 일시 중단으로 이어진 가장 흔한 이상 반응 ($\geq 5\%$)은 설사 (26%), 피로 (18%), 고혈압 (17%), 단백뇨 (13%), 식욕 감소 (12%), 손바닥-발바닥 홍반성 감각이상증후군 (11%), 오심 (9%), 구내염 (9%), 근육골격통증 (8%), 발진 (8%), 리파아제 증가 (7%), 복통 (6%), 구토 (6%), 알라닌 아미노 전이효소 증가 (5%) 및 아밀라아제 증가 (5%)였다.

표6과 표7은 CLEAR 시험에서 렌바티닙메실산염과 팸브롤리주맙으로 치료 받은 환자의 20% 이상에서 발생한 이상 반응과 실험실 수치이상을 나타낸다.

표6. CLEAR 시험에서 렌바티닙메실산염과 팸브롤리주맙을 투여 받은 환자의 20% 이상에서 발생한 이상 반응

	렌바티닙메실산염 20mg + 팸브롤리주맙 200mg N=352		수니티닙 50 mg N=340	
	모든 등급 (%)	3-4등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4등급 (%)
이상반응				
일반				
피로 ^a	63	9	56	8
위장관				
설사 ^b	62	10	50	6
구내염 ^c	43	2	43	2
오심	36	3	33	1
복통 ^d	27	2	18	1
구토	26	3	20	1
변비	25	1	19	0

근골격계 및 결합조직				
근골격 통증 ^e	58	4	41	3
내분비				
갑상선 저하증 ^f	57	1	32	0
혈관				
고혈압 ^g	56	29	43	20
출혈성 사건 ^h	27	5	26	4
대사				
식욕 감소 ⁱ	41	4	31	1
피부 및 피하조직				
발진 ^j	37	5	17	1
손바닥-발바닥 홍반성 감각이상 증후군 ^k	29	4	38	4
호흡기, 흉곽 및 종격				
발성장애	30	0	4	0
신장 및 요로				
단백뇨 ^l	30	8	13	3
급성 신 손상 ^m	21	5	16	2
임상감사 (Investigations)				
체중 감소	30	8	9	0.3
간담도				
간독성 ⁿ	25	9	21	5
신경계				
두통	23	1	16	1
a 무력증, 피로, 기면 및 권태를 포함				
b 설사 및 위장염을 포함				
c 아프타성 궤양, 잇몸 통증, 설염, 설통, 입 궤양 형성, 점막 염증, 구강 불편감, 구강 점막 물집 형성, 구강 통증, 구인두 통증, 인두 염증 및 구내염을 포함				
d 복부 불편감, 복통, 복부 경직, 복부 압통, 상복부의 불편감, 하복부 통증 및 상복부 통증을 포함				
e 관절통, 관절염, 등허리 통증, 골 통증, 유방 통증, 근골격성 흉부 통증, 근골격 불편감, 근골격 통증, 근골격 경직, 근육통, 경부 통증, 비-심장성 흉통, 사지 통증 및 턱 통증을 포함				
f 갑상선 저하증, 혈액 갑상선 자극 호르몬 증가 및 이차 갑상선 저하증을 포함				
g 본태성 고혈압, 혈압 증가, 확장기 혈압 증가, 고혈압, 고혈압 위기, 고혈압성 망막 병증 및 불안정한 혈압을 포함				
h 모든 출혈 용어를 포함. 투여군 중 1명 이상의 시험대상자에서 발생한 출혈 용어는 다음을 포함한다: 항문 출혈, 동맥류 파열, 혈액 수포, 실혈성 빈혈, 혈뇨 존재, 카테터 부위 혈종, 대뇌 미세 출혈, 결막 출혈, 타박상, 출혈성 설사, 파종 혈관 내 응고, 반상 출혈, 비출혈, 눈 출혈, 위 출혈, 출혈성 위염, 치은 출혈, 요로관 출혈, 혈흉, 토혈, 혈중, 혈변 배설, 혈뇨, 객혈, 치핵성 출혈, 타박상 경향 증가, 주사 부위 혈종, 주사 부위 출혈, 복강-내 출혈, 하부 위장관 출혈, 말로리-바이스 증후군, 흑색변, 점상 출혈, 직장 출혈, 신장 출혈, 후복막 출혈, 소장 출혈, 선상 출혈, 피하 혈종, 경막하 혈종, 거미막하 출혈, 혈전성 혈소판 감소성 자색반, 종양 출혈, 외상성 혈종 및 상부 위장관 출혈				
i 식욕 감소 및 조기포만감을 포함				
j 생식기 발진, 주입 부위 발진, 음경 발진, 회음 발진, 발진, 홍반성 발진, 반상 발진, 반상-구진 발진, 구진 발진, 소양성 발진 및 농포성 발진을 포함				
k 손바닥 홍반, 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군 및 발바닥 홍반을 포함				
l 헤모글로빈뇨, 신장 증후군 및 단백뇨를 포함				
m 급성 신 손상, 질소 혈증, 혈액 크레아티닌 증가, 신장 크레아티닌 청소율 감소, 고크레아티닌 혈증, 신부전, 신 기				

능 장애, 소변 감소증, 사구체 여과율 감소 및 독성 신장 병증을 포함
 n 알라닌 아미노 전이 효소 증가, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가, 혈액 빌리루빈 증가, 약물-유발 간 손상, 간 효소 증가, 간부전, 간 기능 이상, 간세포 손상, 간독성, 고빌리루빈혈증, 고아미노 전달 효소 혈증, 면역-매개 간염, 간 기능 시험 증가, 간 손상, 아미노 전이 효소 증가 및 감마-글루타미드 전이 효소 증가

렌바티닙메실산염과 팜브롤리주맵을 투여 받은 환자에서 발생한 임상적으로 관련된 이상 반응 (<20%)은 심근 경색 (3%) 및 협심증 (1%)이었다.

표7. CLEAR 시험에서 렌바티닙메실산염과 팜브롤리주맵을 투여 받은 환자의 20% 이상 (모든 등급)에서 발생한 실험실 수치 이상

실험실 수치 이상 ^a	렌바티닙메실산염 20mg + 팜브롤리주맵 200mg N=352		수니티닙 50 mg N=340	
	모든 등급 % ^b	3-4등급 % ^b	모든 등급 % ^b	3-4등급 % ^b
화학				
고중성지방 혈증	80	15	71	15
고콜레스테롤 혈증	64	5	43	1
리파아제 증가	61	34	59	28
크레아티닌 증가	61	5	61	2
아밀라아제 증가	59	17	41	9
아스파르트산 아미노 전이 효소(AST) 증가	58	7	57	3
고혈당증	55	7	48	3
알라닌 아미노 전이 효소(ALT) 증가	52	7	49	4
고칼륨 혈증	44	9	28	6
저혈당증	44	2	27	1
저나트륨 혈증	41	12	28	9
알부민 감소	34	0.3	22	0
알칼리 인산 분해 효소 증가	32	4	32	1
저칼슘 혈증	30	2	22	1
저인산 혈증	29	7	50	8
저마그네슘 혈증	25	2	15	3
크레아틴 인산 활성 효소 증가	24	6	36	5
고마그네슘 혈증	23	2	22	3
고칼슘 혈증	21	1	11	1
혈액학				
림프구 감소증	54	9	66	15
혈소판 감소증	39	2	73	13
빈혈	38	3	66	8
백혈구 감소증	34	1	77	8
중성구 감소증	31	4	72	16

a 베이스라인으로부터 적어도 1등급 증가

b 실험실 수치 이상 백분율은 각 파라미터에 대해 베이스라인 및 베이스라인 이후 적어도 하나의 실험실 수치가 있는 환자 수에 근거함. 렌바티닙메실산염/펨브롤리주맙 n=343-349 및 수니티닙 n=329-335.

3등급 및 4등급의 ALT 또는 AST 증가는 9%의 환자에서 관찰되었다. 2등급 이상의 ALT 또는 AST 증가는 64명 (18%)의 환자에서 보고되었고, 그 중 20명 (31%)은 일일 40mg 이상의 경구용 프레드니손 등가 용량을 투여 받았다. 2등급 이상의 ALT 또는 AST 증가의 재발은 렌바티닙메실산염을 재투여한 환자 중 3명, 그리고 렌바티닙메실산염과 펨브롤리주맙을 재투여한 환자 중 10명에서 관찰되었다.

2) 개별 이상반응

① 고혈압

분화갑상선암 3상 (SELECT) 임상시험에서 고혈압 (고혈압, 고혈압 위기, 확장기 혈압상승 및 혈압상승 포함)은 렌바티닙메실산염 투여군의 72.8%, 위약 투여중단군의 16.0%에서 나타났다. 렌바티닙메실산염 투여군에서 발현시기의 중앙값은 16일이었다. 3등급 또는 그 이상 (4등급의 이상반응 1건 포함)의 이상반응은 렌바티닙메실산염 투여군의 44.4%, 위약군의 3.8%에서 나타났다. 13.0%의 환자에서는 투여의 일시중지, 13.4%의 환자에서는 용량의 감소로써 대부분의 이상반응은 회복 또는 해결되었다. 1.1%의 환자에서 고혈압으로 인한 투여중단이 야기되었다. 간세포성암 3상 (REFLECT) 임상시험에서 고혈압은 렌바티닙메실산염 8mg 또는 12mg을 1일 1회 경구 투여받은 환자의 45%에서 발생했다. 새로운 고혈압의 발생 또는 고혈압의 악화가 나타날 때까지 시간의 중앙값은 26일이었다. 간세포성암 3상 임상시험에서 3등급 고혈압은 24%에서 발생하였고, 4등급 고혈압은 보고되지 않았다. 적절히 조절되지 않는 고혈압의 심각한 합병증이 보고되었다.

② 심장 기능 장애

갑상선암 3상 (SELECT) 임상시험에서, 박출률 감소/심부전이 렌바티닙메실산염 투여군의 6.5% (3등급 이상 1.5%) 및 위약군의 2.3% (3등급 이상 없음)에서 보고되었다.

간세포성암 3상 (REFLECT) 임상시험에서, 울혈성 심부전, 심장성 쇼크 및 심폐부전을 포함한 심장 기능 장애가 렌바티닙메실산염 투여군의 0.6% (3등급 이상 0.4%)에서 보고되었다.

③ 동맥 혈전색전증 사례

렌바티닙메실산염을 투여받은 환자 중, 중증도와 관계없이 동맥 혈전색전증 사례가 간세포성암 3상 (REFLECT) 임상시험에서 2%의 환자 및 분화갑상선암 3상 (SELECT) 임상시험에서 5%의 환자에서 발생했다. 모든 임상시험에 걸쳐 3~5등급의 동맥 혈전색전증 사례는 2~3%에서 발생했다.

CLEAR 임상시험에서 렌바티닙메실산염과 펨브롤리주맙을 투여 받은 환자 중, 중증도와 관계없이 동맥 혈전색전증 사례가 5%의 환자에서 발생했으며 이는 심근경색 (3.4%) 및 뇌혈관 사고 (2.3%)를 포함한다.

④ 간독성

간세포성암 외의 다른 악성종양에 대해 렌바티닙메실산염을 투여받은 1327명의 환자가 포함된 임상시험에서, 심각한 간 관련 이상반응이 1.4%에서 발생했다. 간부전, 급성간염 및 간신 증후군을 포함한 치명적인 사례가 0.5%의 환자에서 보고되었다.

분화갑상선암 3상 (SELECT) 임상시험에서 가장 흔하게 보고된 간 관련 약물이상반응은 저알부민혈증 (렌바티닙메실산염 투여군 9.6% vs. 위약군 1.5%) 및 알라니아미노전이효소 (렌바티닙메실산염 투여군 7.7% vs. 위약군 0%), 아스파르트산 아미노전이효소 (렌바티닙메실산염 투여군 6.9% vs. 위약군 1.5%) 및 혈중 빌리루빈 (렌바티닙메실산염 투여군 1.9% vs. 위약군 0%)의 증가를 포함한 간효소치 증가이다. 렌바티닙메실산염 투여군에서 간 관련 사례 발현시기의 중앙값은 12.1주였다. 3등급 및 그 이상(5등급의 간부전 1건 포함)의 간 관련 이상

반응이 렌바티닙메실산염 투여군의 5.4%, 위약군의 0.8%에서 나타났다. 간 관련 약물이상반응은 4.6%의 환자에서 투여의 일시중지, 2.7%의 환자에서 용량의 감소 및 0.4%의 환자에서 투여중단을 야기하였다.

간세포성암 3상 (REFLECT) 임상시험에서, 간뇌병증 (간뇌병증, 뇌병증, 대사성 뇌병증 및 간성혼수를 포함)이 렌바티닙메실산염 투여군의 8% 및 소라페닙 투여군의 3%에서 보고되었다. 3~5등급의 간뇌병증은 렌바티닙메실산염 투여군의 5%와 소라페닙 투여군의 2%에서 발생했다. 3~5등급의 간부전은 렌바티닙메실산염 투여군의 3% 그리고 소라페닙 투여군의 3%에서 발생했다. 렌바티닙메실산염 투여군의 2%의 환자와 소라페닙 투여군의 0.2% 환자가 간뇌병증으로 인해 투여를 중단했고, 1%의 환자가 간부전으로 인해 렌바티닙 또는 소라페닙 투여를 중단했다.

⑤ 신부전 및 신장애

렌바티닙메실산염 투여 시 치명적인 신부전 또는 신장애를 포함한 심각한 사례가 발생할 수 있다. 신장애는 분화갑상선암 3상 (SELECT) 임상시험에서 렌바티닙메실산염 투여군의 14%에서 발생했고, 간세포성암 3상 (REFLECT) 임상시험에서 이 약 투여군의 7%에서 발생했다. 3~5등급의 신부전 또는 신장애는 분화갑상선암과 간세포성암 임상시험에서 각각 1명의 사망을 포함하여 3%와 2%의 환자에서 발생했다.

⑥ 단백뇨

분화갑상선암 3상 (SELECT) 임상시험에서 렌바티닙메실산염 투여군의 33.7%, 위약군의 3.1%에서 단백뇨가 나타났다. 발현시기의 중앙값은 6.7주였다. 3등급의 유해사례가 렌바티닙메실산염 투여군 10.7%의 환자에서 나타났으며 위약군에서는 나타나지 않았다. 16.9%의 환자에서는 투여의 일시중지, 10.7%의 환자에서는 용량 감소로 대부분의 이상반응은 회복 또는 해결되었다. 0.8%의 환자에서 단백뇨로 인한 투여중단이 야기되었다.

간세포성암 3상 (REFLECT) 임상시험에서, 단백뇨는 렌바티닙메실산염 투여군의 26%에서 발생했고, 3등급 이상의 단백뇨는 6%에서 발생했다.

⑦ 설사

분화갑상선암 3상 (SELECT) 임상시험과 간세포성암 3상 (REFLECT) 임상시험에서 렌바티닙메실산염을 투여 받은 737명의 환자 중, 3등급의 설사를 나타낸 6%의 환자를 포함하여 49%의 환자에서 설사가 발생했다.

⑧ 위장관 천공 및 누공 형성

분화갑상선암 3상 (SELECT) 임상시험에서 위장관 천공 또는 누공은 렌바티닙메실산염 투여군의 1.9%와 위약군 0.8% 환자에서 보고되었다.

간세포성암 3상 (REFLECT) 임상시험에서, 위장관 천공 또는 누공 사례는 렌바티닙메실산염 투여군의 1.9%에서 보고되었다.

⑨ QT 간격 연장

분화갑상선암 3상 (SELECT) 임상시험에서 QT/QTc 간격 연장이 렌바티닙메실산염 투여군의 9%에서 보고되었고, 500 ms를 초과하는 QT 간격 연장은 2%의 환자에서 발생했다.

간세포성암 3상 (REFLECT) 임상시험에서 60 ms를 초과하는 QTc 간격 증가가 렌바티닙메실산염 투여군의 8%에서 보고되었고, 500 ms를 초과하는 QTc 간격은 렌바티닙메실산염 투여군의 2%에서 발생했다.

⑩ 저칼슘혈증

분화갑상선암 3상 (SELECT) 임상시험에서 렌바티닙메실산염 투여군 12.6%에서 저칼슘혈증이 보고되었으며 위

약군에서는 발생하지 않았다. 이 약 투여군에서 발생시기의 중앙값은 11.1주였다. 3등급 또는 4등급의 이상반응은 렌바티닙메실산염 투여군의 5.0%에서 발생하였으며, 위약군에서는 발생하지 않았다. 대부분의 이상반응은 보조적 치료로서 해결되었지만, 일부 환자에서 일시중지 (1.5%) 또는 용량 감소(1.1%)를 야기하였고, 1명의 환자에게 4등급의 저칼슘혈증이 나타나 투여를 중단하였다.

간세포성암 3상 (REFLECT) 임상시험에서 3등급의 저칼슘혈증이 렌바티닙메실산염 투여군의 0.8%에서 발생했다.

⑪ 가역적 후백질 뇌병증 증후군 (Reversible Posterior Leucoencephalopathy Syndrome)

임상 시험에서 렌바티닙메실산염을 단독 투여 받은 1823명의 환자 중 0.3%에서 가역적 후백질 뇌병증 증후군이 발생했다.

⑫ 출혈사례

분화갑상선암 3상 (SELECT) 임상시험에서 출혈사례는 렌바티닙메실산염 투여군의 34.9%, 위약군의 18.3%에서 나타났다. 위약에서보다 0.75% 이상의 발생률로 나타난 이상반응은 코피(11.9%), 혈뇨(6.5%), 타박상(4.6%), 잇몸출혈(2.3%), 혈변(2.3%), 직장출혈 (1.5%), 혈종(1.1%), 치질출혈 (1.1%), 후두출혈(1.1%), 점상출혈 (1.1%) 및 두개내 중앙출혈 (0.8%)이었다.

위약군에 비해 렌바티닙메실산염의 노출기간이 4배 더 긴 것을 고려하여 조정하는 경우, 다음의 이상반응은 위약군 보다 렌바티닙메실산염 투여군에서 더 적은 빈도로 나타났다: 객혈 (0.05회/렌바티닙메실산염 노출기간(년) vs. 0.21회/위약 노출기간(년)) 및 폐정맥 출혈 (0.02 회/렌바티닙메실산염 노출기간(년) vs. 0.09회/위약 노출기간(년)).

렌바티닙메실산염 투여군에서 발생시기의 중앙값은 10.1주였다. 렌바티닙메실산염 투여군과 위약군에서 관찰된 중대한 이상반응 (3.4% vs. 3.8%), 조기 투여중단을 야기한 이상반응 (1.1% vs. 1.5%), 투여의 일시중지를 야기한 이상반응 (3.4% vs. 3.8%) 또는 용량의 감소를 야기한 이상반응(0.4% vs. 0%)의 발생률에는 차이가 없었다.

간세포성암 3상 (REFLECT) 임상시험에서 출혈은 24.6%의 환자에서 보고되었고, 5%는 3등급 이상이었다. 3등급 이상반응은 3.4%에서, 4등급 이상반응은 0.2%에서 발생했고, 7명 (1.5%)의 환자는 뇌출혈, 상부위장관 출혈, 장출혈 및 중앙출혈을 포함하는 5등급의 이상반응을 나타냈다. 첫 번째 발생까지 기간의 중앙값은 11.9주였다. 출혈 사례는 각 3.2%, 0.8%의 환자에서 일시중지 또는 용량 감소를 야기했고, 1.7%의 환자에서 투여 중단을 야기했다.

간세포성암을 제외한 다른 적응증에 대해 렌바티닙메실산염을 단독으로 투여 받은 1327명이 포함된 임상 시험에 걸쳐, 3등급 이상의 출혈은 2%의 환자에서 보고되었고, 3명 (0.2%)은 4등급 출혈을, 8명 (0.6%)은 동맥출혈, 출혈성 뇌졸중, 두개내 출혈, 두개내 중앙출혈, 토혈, 혈변, 객혈 및 중앙출혈을 포함한 5등급 이상반응을 나타냈다.

⑬ 혈중 갑상선 자극 호르몬 (TSH)의 증가

분화갑상선암 3상(SELECT) 임상시험에 참여한 88%의 환자에서 베이스라인 TSH 수치가 0.5mU/L와 동등하거나 이보다 낮았다. 베이스라인에서 정상 TSH 수치를 보였던 환자 중 약물 투여 후 0.5 mU/L를 초과하여 상승한 비율은 렌바티닙메실산염 투여군에서 57%, 위약군에서 14%이었다.

간세포성암 3상 (REFLECT) 임상시험에서, 1등급 또는 2등급의 갑상선 기능 저하증이 렌바티닙메실산염 투여군의 21%에서 발생했다. 베이스라인에서 갑상선 자극 호르몬이 정상이거나 낮았던 환자 중 70%의 환자에서 베이스라인 이후 갑상선 자극 호르몬의 증가가 관찰되었다.

⑭ 상처 회복의 손상

렌바티닙메실산염을 투여 받은 환자에서 상처 회복의 손상이 보고되었다. 예정된 수술 전 최소 1주일간 렌바티닙메실산염 투여를 중단한다. 대수술 이후 최소 2주동안, 그리고 적절한 상처 회복 전까지 렌바티닙메실산염을 투여해서는 안된다. 상처 회복 합병증의 회복 후에 렌바티닙메실산염을 재투여하는 것에 대한 안전성은 확립되지 않았다.

⑮ 급성 담낭염

무결석 담낭염을 포함한 급성 담낭염이 발생할 수 있고, 담낭 천공으로 이어진 경우가 보고되었다. 환자들은 주의깊게 모니터링 되어야 하고, 이상이 관찰되는 경우 휴약과 같은 적절한 조치를 취해야 한다.

⑯ 간질성 폐질환

간질성 폐질환이 발생할 수 있으므로 주의 깊게 관찰하고, 이상이 확인된 경우에는 투여를 중지하고 적절한 조치를 취해야 한다.

3) 특수 집단에서의 이상반응

① 소아에서의 이상반응

소아에서 이용 가능한 자료는 없다.

② 고령자에서의 이상반응

● 분화갑상선암

75세 이상의 고령 갑상선암 환자에서 3등급에서 4등급의 고혈압, 단백뇨, 식욕감소, 탈수가 나타날 가능성이 높다.

● 간세포성암

간세포성암 3상 (REFLECT) 임상시험에서 렌바티닙메실산염을 투여 받은 476명의 간세포성암 환자 중, 44%는 65세 이상이었으며 12%는 75세 이상이었다. 65세 이상인 환자와 그 미만인 환자 간에 안전성 및 유효성에 있어서 전반적인 차이가 관찰되지 않았다. 75세 이상인 환자는 이 약에 대해 감소된 내약성을 보였다.

● 자궁내막암

시험 309에서 렌바티닙메실산염과 펙트롤리주맙 병용요법을 투여 받은 406명의 자궁내막암 성인 환자에서 201명 (50%)은 65세 이상이었다. 고령 환자와 젊은 환자 간에 안전성 또는 유효성에 있어 전반적인 차이가 관찰되지 않았다.

● 신세포암

CLEAR 시험에서 렌바티닙메실산염과 펙트롤리주맙을 투여받은 352명의 신세포암 환자 중, 45%는 65세 이상이었으며 13%는 75세 이상이었다. 이러한 고령의 환자와 젊은 환자 간에 안전성 또는 유효성에 있어 전반적인 차이가 관찰되지 않았다.

다음의 자료 (③~⑧)는 분화갑상선암과 관련된다.

③ 성별에 따른 이상반응

여성에서 고혈압 (3등급 또는 4등급 포함), 단백뇨, 손-발바닥 홍반성 감각이상증후군 (PPE)의 발생률이 높았고, 남성의 경우 심박출량 감소 및 위장관 천공 및 누공 형성의 발생률이 높았다.

④ 인종에 따른 이상반응

아시아인에서 백인에 비해 말초부종, 고혈압, 피로, 손-발바닥 홍반성 감각이상증후군 (PPE), 단백뇨, 혈소판감소증 및 혈중 갑상선 자극호르몬 수치 증가의 발생률이 높았다.

3상 임상시험에서 렌바티닙메실산염을 투여 받은 한국인 환자의 20%이상에서 발생한 치료와 연관된 이상반응은 고혈압, 단백뇨 (각각 55.6%), 피로, 무기력, 혈소판 수 감소 (각각 33.3%), 설사, 식욕감소, 체중감소, 구내염, 손-발바닥 홍반성감각이상증후군, 근육통, 혈뇨, 잇몸통증 (각각 22.2%) 이었으며, 렌바티닙메실산염의 치료와 연관된 중대한 이상반응은 청각손실, 괴사성 폐렴 및 돌연사였다.

⑤ 렌바티닙메실산염 투여전 이미 고혈압으로 진단된 환자

렌바티닙메실산염 투여전 이미 고혈압이 있었던 환자에서 3등급에서 4등급의 고혈압, 단백뇨, 설사, 탈수의 발생률이 높았으며, 더 심각한 탈수, 저혈압, 폐색전, 악성 흉막 삼출, 심방세동 및 위장관 증상 (복부통증, 설사, 구토)이 나타났다.

⑥ 간장애 환자에서의 이상반응

렌바티닙메실산염 투여전 이미 간장애가 있었던 환자에서 고혈압, 손-발바닥 홍반성 감각이상 증후군 (PPE)의 발생률이 높았으며, 간기능이 정상인 환자에 비해 3등급에서 4등급의 고혈압, 무력증, 피로 및 저칼슘혈증의 발생률이 높았다.

⑦ 신장애 환자에서의 이상반응

렌바티닙메실산염 투여전 이미 신장애가 있었던 환자에서 신기능이 정상인 환자에 비해 3등급에서 4등급의 고혈압, 단백뇨, 피로, 구내염, 말초 부종, 혈소판감소증, 탈수, QT 간격 연장, 갑상선기능저하증, 혈중 갑상선 자극 호르몬 증가, 폐렴의 발생률이 높았다. 또한 이 환자군에서는 신장 반응의 발생률이 높았으며, 간장 반응의 발생률이 높은 경향을 나타내었다.

⑧ 체중 60kg 미만의 환자에서의 이상반응

체중 60kg 미만의 환자에서 손-발바닥 홍반성 감각이상증후군 (PPE), 단백뇨, 3등급에서 4등급의 저칼슘혈증, 저나트륨혈증의 발생률이 높았으며 3등급에서 4등급의 식욕 감소의 발생률이 높은 경향을 나타내었다.

4) 시판 후 경험

다음은 렌바티닙메실산염의 시판 후 사용 기간동안 확인된 이상반응이다. 이러한 반응은 분명하지 않은 크기의 모집단으로부터 자발적으로 보고되었기 때문에, 그 빈도를 확실하게 측정하거나 약의 노출과의 인과 관계를 확립하는 것이 항상 가능하지는 않다.

- 위장관: 췌장염, 아밀라아제 증가
- 일반적 장애: 손상된 상처 회복
- 간담도 장애: 담낭염
- 근육격 및 결합조직 장애: 누공
- 혈관 장애: 동맥류, 동맥 박리 및 동맥 파열 (대동맥 포함)
- 신장 및 비뇨기 장애: 신장 증후군

5) 재심사에 따른 국내 시판 후 조사결과

● 분화갑상선암 환자에 대한 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 분화갑상선암 환자 132명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 93.94%(124/132명, 총 659건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다

발현빈도	기관계	증대한 약물이상반응 8.33%(11/132명, 15건)	예상하지 못한 약물이상반응 27.27%(36/132명, 60건)
흔하게 (1~ 10% 미만)	각종 위장관 장애	설사	-
	전신 장애 및 투여 부위 병태	-	통증, 부종, 흉통
	임상 검사	-	간 기능 시험 감소
	대사 및 영양 장애	-	섭식 저하
	간담도 장애	-	간의 장애
흔하지 않게 (0.1~ 1% 미만)	감염 및 기생충 감염	림프절 농양	림프절 농양, 모낭염, 요도염
	각종 신경계 장애	발작	감각 저하, 말초 감각 신경 병증, 발작
	전신 장애 및 투여 부위 병태	무력증, 사망	전신 건강 상태 악화, 사망, 전신 부종, 말초 종 창
	혈액 및 림프계 장애	혈소판 감소증	범혈구 감소증
	간담도 장애	급성 담관염, 급성 담낭염	급성 담관염
	각종 혈관 장애	동맥 색전증, 고혈압	불충분한 혈압 조절
	임상 검사	간 효소 이상	갑상선 글로불린 증가, 아스파르트산 아미노 전 이 효소 이상, 사구체 여과율 이상, 간 효소 이 상, 간 기능 시험 이상
	대사 및 영양 장애	섭식 저하	고지혈증, 다음증
	피부 및 피하 조직 장애	-	피부염, 건성 피부, 입 주위 피부염, 두드러기
	각종 위장관 장애	-	연하 곤란, 위염, 항문 열창, 치은 부종
	근골격 및 결합 조직 장애	-	옆구리 통증
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	-	무기폐
	양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포 합))	-	악성 신생물 진행
	각종 눈 장애	-	눈 분비물, 눈꺼풀 부종, 안와 주위 부종
	각종 정신 장애	-	섬망, 수면 장애
	생식계 및 유방 장애	-	빈발성 월경
	신장 및 요로 장애	-	요관 결석증
각종 심장 장애	-	두근거림	
각종 내분비 장애	-	갑상선 항진증	

● 간세포성암 환자에 대한 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 4년 동안 658명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 73.9%(486/658명, 총 1,567건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 증대한 약물이상 반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계	증대한 약물이상반응 7.9%(52/658명, 63건)	예상하지 못한 약물이상반응 13.2%(87/658명, 100건)
흔하게 (1~	각종 위장관 장애	-	위 식도 역류 질환
	피부 및 피하 조직 장애	-	소양증

10% 미만)	근골격 및 결합 조직 장애	-	근육 쇠약
	각종 내분비 장애	-	갑상선 장애
흔하지 않게 (0.1~1% 미만)	각종 위장관 장애	복통, 설사, 복수, 상복부 통증, 복부 팽창, 흑색변, 식도 정맥류 출혈, 십이지장 궤양, 위염, 십이지장 천공, 직장 출혈	복부 팽창, 십이지장 궤양, 위 궤양, 변실금, 위장관 장애, 연하통
	전신 장애 및 투여 부위 병태	무력증, 발열, 말초 부종, 사망, 전신 건강 상태 악화	상태 악화, 수행 능력 감소, 흉부 불편감, 인플루엔자 유사 질병, 얼굴 종창
	피부 및 피하 조직 장애	손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군, 발진	피부 탈락, 여드름, 다한증, 피부 궤양
	각종 혈관 장애	고혈압, 출혈	-
	대사 및 영양 장애	섭식 저하, 대사성 산증	당뇨병, 대사성 산증
	근골격 및 결합 조직 장애	근육 쇠약	-
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	-	기침, 습성 기침
	각종 신경계 장애	간성 뇌 병증, 가역적 후뇌 병증 증후군	운동 이상
	신장 및 요로 장애	급성 신 손상	소변 이상
	임상 검사	아스파르트산 아미노 전이 효소 증가, 동부 종양학 협력 그룹(ECOG) 수행 능력 상태 악화, 국제 표준화 비율 증가	C-반응 단백질 증가, 백혈구 수 증가, 혈액 크레아틴 증가, 동부 종양학 협력 그룹(ECOG) 수행 능력 상태 악화, 적혈구 용적률 증가, 국제 표준화 비율 증가
	간담도 장애	간 부전, 간신 증후군	-
	감염 및 기생충 감염	폐렴, 자연 세균성 복막염, 간 농양, 클로스트리듐 디피실레 감염	자연 세균성 복막염, 수족구병, 간 농양, 피하 농양, 연조직염, 클로스트리듐 디피실레 감염, 후두염, 폐 농양
	각종 내분비 장애	갑상선 저하증	-
	양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함))	-	양성 갑상선 신생물
	각종 정신 장애	섬망	정신적 장애
	손상, 중독 및 시술 합병증	-	피부 찰과상
혈액 및 림프계 장애	중성구 감소증	-	
귀 및 미로 장애	-	이명, 난청	

4. 일반적 주의

1) 고혈압

고혈압은 렌바티닙메실산염 투여환자에서 주로 치료 초기 단계에 발생하였다. 3상 (SELECT) 시험의 렌바티닙메실산염 투여군에서 발현시기의 중앙값은 16일이었다. 이 약 투여를 시작하기 전에 혈압이 잘 조절되어야 하

며, 만약 환자가 고혈압으로 알려진 경우에는 이 약 투여 최소 1주일 전부터 안정적인 용량의 항고혈압제를 복용하고 있어야 한다. 대동맥 박리를 포함한 적절히 조절되지 않는 고혈압의 심각한 합병증이 보고되었다.

고혈압의 초기 발견 및 효과적인 관리는 이 약의 투여중단 및 용량 감소의 필요성을 최소화시키는 데 중요하다. 항고혈압제는 혈압이 상승되는 것이 확인된 후에 되도록 빨리 투여하여야 한다.

혈압은 이 약 투여 후 1주일 후부터 모니터링 되어야 하며, 치료 처음 두 달간은 2주 간격으로, 그 후부터는 한 달 간격으로 모니터링 되어야 한다.

항고혈압제의 선택은 환자의 의료환경과 진료지침에 맞추어 개별화되어야 한다. 이전에 혈압이 정상이었던 환자에서 혈압 상승이 관찰되면 단일요법의 항고혈압제를 투여받아야 한다. 기존에 항고혈압제를 투여받고 있었던 환자에서 혈압 상승이 관찰되면, 기존에 투여받았던 항고혈압제의 용량을 증량하거나, 적절하다면, 한 가지 또는 그 이상의 다른 계열의 항고혈압제를 추가로 투여받아야 한다. 고혈압과 단백뇨가 있는 환자의 경우 안지오텐신-전환 효소 저해제 또는 안지오텐신-II 수용체 길항제가 선호된다.

2) 임신 가능성이 있는 여성

잠재적으로 임신 가능성이 있는 여성은 이 약을 투여받는 동안 및 이 약의 치료 중단 후 최소 한 달까지 매우 효율적인 피임방법을 사용하여야 한다. 아직까지 이 약과 경구용 피임약을 동시에 복용하였을 때 혈전색전증의 위험이 증가하는지에 대해서는 알려진 바 없다.

3) 심부전

렌바티닙메실산염을 투여한 환자에서 심부전(<1%) 및 좌심실 박출을 감소가 보고되었다. 환자의 심장 대상부전의 임상 증상 또는 징후가 나타나는지 관찰되어야 하며, 그에 따른 투여의 일시적인 중지, 조절 또는 투여중단이 필요할 수 있다. ('용법·용량'항 참조)

4) 동맥 혈전색전증 사례

렌바티닙메실산염을 투여한 환자에서 동맥 혈전색전증 사례 (뇌혈관 사고, 일시적인 허혈성 발작 및 심근경색)가 보고되었다. 이 약은 이전 6개월 동안 동맥 혈전색전증 사례가 있었던 환자에게 연구된 바가 없다. 따라서 이러한 환자에서는 신중하게 투여되어야 하며, 환자 개별로 위험/이익의 평가를 통하여 치료가 결정되어야 한다. 이 약은 동맥 혈전색전증 사례가 나타나는 경우 투여를 중단하여야 한다.

5) 간독성

분화갑상선암에서, 렌바티닙메실산염을 투여한 환자에서 알라닌아미노전이효소의 증가, 아스파르트산 아미노전이효소의 증가 및 혈중 빌리루빈의 증가를 포함하여 간과 관련된 이상반응이 가장 흔하게 보고되었다. 렌바티닙메실산염을 투여한 환자에서 간부전 및 급성간염(<1%)이 보고되었다. 간부전은 진행성 간 전이가 있는 환자에게서 일반적으로 보고되었다.

간기능 검사는 치료 시작 전에 반드시 실시되어야 하고 치료 시작 후 첫 두 달간은 매 2주마다, 그 후에는 매 달 실시되어야 한다. 이 약으로 치료받는 간세포성암 환자는 간뇌병증을 포함한 간부전의 징후를 면밀히 모니터링 받아야 한다. 간독성이 발생한 경우 투여의 일시적인 중지, 조절 또는 투여중단이 필요할 수 있다. ('용법·용량'항 참조)

중증 간장애가 있는 분화갑상선암 환자의 경우, 이 약의 초회용량이 조절되어야 한다. 이 약은 중등증 또는 중증의 간장애가 있는 간세포성암 환자에서 연구되지 않았다.

6) 신장애 및 신부전

렌바티닙메실산염을 투여한 환자에서 신장애와 신부전이 보고되었다. 확인된 일차적인 위험요소는 위장관계 독성에 기인한 탈수 및/또는 체액량 감소이다. 설사 또는 탈수/저혈량증에 대해 즉각적인 관리를 시작해야 한다. 투여의 일시적인 중지, 조절 또는 투여중단이 필요할 수 있다.

중증 신장애가 있는 분화갑상선암 환자의 경우, 이 약의 초회용량이 조절되어야 한다. 이 약은 중증의 신장애가 있는 간세포성암 환자 및 말기 신질환 환자에 대해서는 연구되지 않았다.

7) 단백뇨

단백뇨는 렌바티닙메실산염의 투여환자에서 주로 치료 초기 단계에 발생하였다. 뇨중의 단백농도는 이 약 투여 시작 전 및 투여기간 동안 정기적으로 모니터링 되어야 한다. 소변 시험지에서 단백뇨가 2+이상으로 측정된 경우, 투여의 일시적인 중지, 용량조절 또는 영구중단이 필요할 수 있다 ('용법·용량'항 참조). 렌바티닙메실산염을 투여한 환자에서 신장증후군 사례가 보고되었다. 이 약은 신장증후군이 나타나는 경우 투여가 중단되어야 한다.

8) 설사

설사 발생 시 즉각적인 관리를 시작해야 한다. 중증도에 따라 이 약 투여를 일시 중단하고 회복 시에 감소된 용량으로 재투여하거나 이 약 투여를 영구적으로 중단한다.

9) 위장관 천공 및 누공 형성 (fistula formation)

렌바티닙메실산염을 투여한 환자에서 위장관 천공 또는 누공이 보고되었다. 위장관 천공 또는 누공이 나타나는 환자들의 대부분은 이전에 수술 또는 방사선요법을 받은 위험요소가 있는 환자였다. 위장관 천공 또는 누공이 있는 환자의 경우 투여의 일시적인 중지, 조절 또는 투여중단이 필요할 수 있다. ('용법·용량'항 참조)

10) 비위장관누공 (Non-gastrointestinal fistula)

렌바티닙메실산염을 투여한 환자에서 누공 발생의 위험성이 증가할 수 있다. 임상 시험 및 시판 후 조사에서 위 또는 장 외의 신체 부위와 연관된 누공 형성 또는 확대 사례가 관찰되었다 (예: 기관, 기관식도, 식도, 피부, 여성생식기관 누공). 또한 명확한 기관지흉막루의 근거를 동반하거나 동반하지 않은 기흉이 보고되었다. 누공 및 기흉에 관한 일부 보고는 종양 퇴행 또는 괴사와 관련해 발생했다. 이전의 수술 경험 및 방사선 치료가 위험 요소를 가중시킬 수 있다. 폐전이 또한 기흉의 위험을 증가시킬 수 있다. 누공 악화를 방지하기 위해 누공이 있는 환자에게 이 약의 치료를 시작하여서는 안되며, 식도 또는 기관지 기관 침범이 있고, 4등급의 누공이 있는 환자에게는 투여를 영구적으로 중단하여야 한다. 이 외의 이상반응을 조절하기 위한 용량의 일시 중단 또는 감소에 대한 이용 가능한 자료가 제한적이나, 몇몇의 사례에서 악화가 관찰되어 주의를 요한다. 이 약은 동일계열의 타 약물들처럼 상처 치유 과정에 부정적인 영향을 줄 수 있다.

11) QT 간격 연장

QT/QTc 간격 연장은 위약을 투여받은 환자군에서보다 렌바티닙메실산염을 투여받은 환자군에서 더 높은 발생률로 보고되었다. 모든 환자에서 심전도가 모니터링되어야 하며, 특히 선천적 QT 연장 증후군 환자, 율혈성 심부전, 서맥성부정맥, Class Ia 및 III 항부정맥 약을 포함한 QT 간격을 증가시키는 것으로 알려져있는 약물을 복용한 환자들에서는 특별한 주의를 기울인다.

저칼륨혈증, 저칼슘혈증 또는 저마그네슘혈증 같은 전해질 이상은 QT 연장의 위험성을 증가시키므로 이 약의 치료 시작 전 모든 환자에 대해서 전해질 이상을 모니터링 및 교정하여야 한다. ECG 및 전해질(마그네슘, 칼륨 및 칼슘)의 주기적인 모니터링이 치료 중에도 고려되어야 한다.

12) 저칼슘혈증

렌바티닙메실산염을 투여받는 환자군에서 저칼슘혈증이 보고되었다. 혈중 칼슘농도를 적어도 한 달 주기로 측정하고 이 약을 투여받는 동안 칼슘을 대체하는 것이 필요하다. 심각성, ECG의 변화, 저칼슘혈증이 지속되는 정도에 따라 이 약의 중단 또는 조절이 고려되어야 한다.

13) 가역적 후백질 뇌병증 증후군 (Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)/ Reversible Posterior Leucoencephalopathy Syndrome(RPLS))

렌바티닙메실산염을 투여한 환자에서 PRES의 발생이 보고되었다(<1%). PRES 는 두통, 발작, 무력증, 혼란, 정신기능 이상, 실명 및 기타 시각 또는 신경계의 장애로 나타날 수 있는 신경계의 이상이다. 경증 내지 중증 고혈압이 나타날 수 있다. PRES를 진단하기 위해서는 자기공명영상(MRI)이 필요하다. 혈압의 조절을 위해서 적절한 조치가 수반되어야 한다. PRES의 증상 또는 징후가 보이는 환자에서 용량의 일시적인 중지, 조절 또는 투여중단이 필요할 수 있다. ('용법·용량'항 참조)

14) 출혈

렌바티닙메실산염을 투여한 환자에서 중대한 출혈사례가 보고되었다. 뇌전이가 있는 몇몇 환자에서 치명적인 두개내출혈이 보고된 바 있다. 이 약의 치료에 의한 종양 축소/괴사와 관련된 심각한 출혈의 잠재적인 위험 때문에 주요 혈관 (예: 경동맥)의 종양 침윤/침습 정도가 고려되어야 한다. 노출된 경동맥 부위 또는 누공 형성 부위로부터 대량 출혈 발생 사례가 보고되었다. 기관루 또는 식도루를 지닌 환자들은 객혈 또는 토혈의 위험이 있다. 이 약의 투여기간 동안 환자를 유심히 관찰하고 누공 형성 유무를 충분히 확인하여야 한다. 출혈이 나타나는 경우 투여의 일시적인 중지, 조절 또는 투여중단이 필요할 수 있다. ('용법·용량'항 참조)

15) 갑상선 자극 호르몬 억제제의 손상

이 약은 외인성 갑상선 억제제전을 손상시킨다. 이 약 투여 시작 전 및 투여 기간 동안 적어도 한 달 주기로 갑상선 기능을 모니터링 해야한다. 표준 의료 행위에 따라 갑상선 기능 저하증을 치료해야 한다. 갑상선 자극 호르몬 (TSH)의 혈중농도는 규칙적으로 모니터링 되어야 하며, 환자의 치료 목표에 따라 적절한 갑상선 자극 호르몬의 농도에 도달할 수 있도록 갑상선호르몬의 투여가 조절되어야 한다.

16) 동맥류 및 동맥박리

고혈압 유무와 상관없이 VEGF 경로 억제제를 사용하는 환자에게 동맥류 및 동맥박리가 나타날 수 있다. 고혈압 또는 동맥류 병력이 있는 환자에게 이 약으로 치료를 시작하기 전에, 동맥류 및 동맥박리의 위험을 주의 깊게 고려해야 한다.

17) 턱 골 괴사

턱 골 괴사는 렌바티닙메실산염을 투여 받은 환자에서 보고되었다. 비스포스포네이트, 데노수맙, 치과 질환 또는 침습적 치과 시술과 같은 다른 위험 요인에 함께 노출되는 경우, 턱 골 괴사의 위험이 증가할 수 있다. 이 약 치료 전 및 치료 기간 중에 주기적으로 구강 검사를 수행한다. 환자에게 적절한 구강 위생 방법에 대해 권고한다. 특히 고위험군의 환자에서는 가능하다면 이 약으로 치료하는 동안 침습적 치과 시술을 피한다. 가능하다면 예정된 치과 수술 또는 침습적 치과 시술 전 최소 1주 간 이 약 투여를 일시 중단한다. 침습적 치과 시술을 요하는 환자는 비스포스포네이트를 중단하는 경우 턱 골 괴사의 위험을 줄일 수 있다. 턱 골 괴사가 발생하는 경우 이 약을 일시 중단하고, 적절한 회복에 대한 임상적 판단을 근거로 재투여 한다.

18) 특수환자군

백인과 아시아인 이외의 인종 및 75세 이상의 환자에서는 이용 가능한 자료가 제한적이다. 아시아인과 고령자에서는 이 약에 대한 내약성이 감소하였으므로 치료가 신중하게 이루어져야 한다.

이 약을 소라페닙 또는 다른 항암제의 치료 후 즉시 투여가 가능한지 여부에 대한 자료는 없으며 양 치료 간 적절한 휴약기간이 없을 경우 추가적인 독성에 의한 잠재적인 위험이 있을 수 있다. 임상시험에서 최소 휴약기간은 4주였다.

19) 운전 및 기계조작 주의

이 약은 피로감 및 어지럼증 같은 이상반응 때문에 운전능이나 기계조작능에 경미한 영향을 준다. 이러한 증상을 경험한 환자는 운전이나 기계를 조작 시에 주의하여야 한다.

5. 상호작용

1) 다른 약물이 이 약에 미치는 영향

이 약을 CYP3A, P-glycoprotein (P-gp), 유방암 저항 단백질 (breast cancer resistance protein, BCRP) 억제제 또는 CYP3A, P-gp 유도제의 기질과 병용 시 용량 조절이 요구되지 않는다.

● CYP3A, P-gp, BCRP 억제제: 케토코나졸 (400mg, 18일간 투여)은 이 약(5mg, 5일째 단회투여)의 AUC 및 Cmax를 각각 15%, 19% 증가시켰다.

● P-gp 저해제: 리팜피신 (600mg, 단회투여)은 이 약 (24mg, 단회투여)의 AUC 및 Cmax를 각각 31%, 33% 증가시켰다.

● CYP3A, P-gp 유도제: 리팜피신 (600mg, 21일간 투여)은 이 약 (24mg, 15일째 투여)의 AUC를 18% 감소시켰으며, Cmax는 변화되지 않았다.

집단 약동학 분석은 펌브롤리주마피 이 약의 약동학에 의미있는 영향을 미치지 않음을 보였다.

2) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향

암 환자에서의 약물 상호작용 임상 시험 결과, 이 약이 미다졸람 (CYP3A 및 Pgp 민감 기질)의 혈장 농도를 변화시키지 않음을 보였다. 따라서 이 약과 다른 CYP3A4/Pgp 기질과의 의미 있는 약물 상호작용이 없을 것으로 예상된다.

집단 약동학 분석은 렌바티닙이 펌브롤리주마피의 약동학에 의미있는 영향을 미치지 않음을 보였다.

3) 기타 항암화학요법 약물

이 약과 카보플라틴 및 파클리탁셀을 병용 시, 이 세 가지 성분에서 약물동태학에 유의적인 영향을 주지 않았다.

4) 경구용 피임제

현재까지 이 약이 호르몬성 피임제의 효능을 감소시키는지에 대해 알려진 바가 없다. 경구용 호르몬성 피임제를 사용하고 있는 여성에서는 장벽 방식을 추가하여야 한다.

6. 임부, 수유부 및 수정능력에 대한 영향

1) 임신가능성이 있는 여성

임신가능성이 있는 여성은 임신을 피해야 하며, 이 약을 투여받는 동안 및 이 약의 치료를 중단한 최소 한 달 까지 매우 효율적인 피임방법을 사용하여야 한다. 아직까지 이 약이 호르몬성 피임약의 효능을 감소시키지는 알려진 바가 없으며, 경구용 호르몬성 피임약을 사용하는 여성은 장벽 방식을 추가하여야 한다.

2) 임부

임부에서 이 약의 투여에 대한 정보가 불충분하다. 이 약을 투여한 랫드 및 토끼에서 배아독성 및 최기형성을 보였다.

이 약은 태아에 미치는 위험성과 임신부에서의 필요성에 대한 신중한 검토 후 반드시 필요하지 않는 한 임신부에게는 투여하지 않는다.

3) 수유부

이 약이 모유를 통해 이행되는지 여부는 밝혀지지 않았다. 이 약 및 이 약의 대사체가 랫드의 모유를 통해 분비되었다. 영유아에 대한 위험성을 배제할 수 없기 때문에, 이 약 투여 중 그리고 마지막 투여 후 최소 1주일 동안 수유를 중단해야 한다.

4) 수정 능력

사람에 대한 영향은 밝혀지지 않았다. 그러나 랫드, 개 및 원숭이에서 고환 및 난소에 대한 독성이 관찰되었다.

7. 소아에 대한 투여

만 2세 미만의 소아에 투여하지 않는다. 만2세부터 만18세 미만의 소아에서의 이용 가능한 자료는 없으며, 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

8. 고령자에 대한 투여

연령에 따른 초회 용량 조절은 필요하지 않다. 75세 이상 환자에서의 이용 가능한 자료는 제한적이다.

9. 과량 투여시의 처치

임상적으로 연구된 렌바티닙메실산염의 가장 높은 용량은 1일 32mg 및 40mg이며, 임상시험 중 투약오류로 인하여 단일 투여로써 40mg에서 48mg까지 발생한 경우가 있다. 이러한 용량에서 가장 흔하게 관찰된 이상반응은 고혈압, 메스꺼움, 설사, 피로, 구내염, 단백뇨, 두통 및 PPE의 악화였다.

단일 투여로써 렌바티닙메실산염의 1일 권장용량의 6배에서 10배까지 투여된 것을 포함하여 과량 투여된 사례들이 보고된 바 있다. 이 때, 렌바티닙메실산염의 알려진 안전성 프로파일과 일치하는 이상반응(예: 신부전 또는 심장부전)을 보였거나 이상반응을 보이지 않았다.

렌바티닙메실산염 120mg을 경구로 단회 투여받은 환자에서 다기관 기능 장애로 인한 사망이 발생했다.

<증상 및 치료>

이 약의 과량 투여시 해독제로 알려진 것은 없다. 과량투여가 의심되는 경우 이 약의 투여를 보류해야 하며, 적절한 보조요법이 필요하다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손에 닿지 않게 보관하여야 한다.
- 2) 캡슐을 열어서는 안 된다. 환자 보호자는 이 약의 내용물에 반복적으로 노출되는 것을 피해야 한다.
- 3) 카톤 상자 및 블리스터 포장에 인쇄된 사용기한이 지난 의약품을 사용하지 않는다.
- 4) 미사용 의약품이나 폐기물은 국내 규정에 따라 폐기하여야 한다.
- 5) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

11. 기타

1) 비임상시험 안전성 자료

렌바티닙메실산염은 반복투여 독성시험결과 (최대 39주)에서 랫드와 개 및 원숭이에서 신사구체병증, 고환세포 감소, 난소여포폐쇄, 위장관 변화, 뼈 변화, 부신 변화(랫드, 개), 동맥 부위 변화 (동맥섬유화괴사, 내측변질 또

는 출혈)를 포함한 다양한 기관 및 조직에서 렌바티닙메실산염의 약리학적 효과에 의한 것이라고 예상되는 독성학적인 변화를 일으켰다. 아미노전이효소의 증가는 간독성의 징후와 관련이 있으며, 랫드, 개 및 원숭이에서 또한 관찰되었다. 독성학적인 변화는 연구한 모든 시험동물군에서 4주의 회복기간 후에 가역적으로 회복되었다.

① 유전독성

렌바티닙메실산염은 유전독성을 나타내지 않았다.

렌바티닙메실산염에 대한 발암성시험은 수행되지 않았다.

② 생식·발생독성

동물에서 수태능에 대한 이 약의 영향을 평가하기 위한 구체적인 연구가 실시된 바는 없다.

그러나, 반복투여 독성시험결과 임상에서 사람의 최대내약용량 투여 시 예상되는 노출 (AUC 기준)의 11배-15배 (랫드) 및 0.6배-7배 (원숭이) 농도에서 고환 (정세관 상피 세포 수 감소) 및 난소의 변화 (여포폐쇄)가 나타났다. 이러한 변화는 4주 회복기간 후에 가역적으로 회복되었다.

기관발생기간 동안 렌바티닙메실산염의 투여는 사람의 최대내약용량 투여 시 예상되는 노출 (AUC 기준)보다 낮은 용량에 노출된 랫드에서 태자 외표 및 뼈 기형을 야기하였고, 체표면적으로 환산한 사람의 최대내약용량 (mg/m²)에 노출된 토끼에서 태자 외부, 내장 또는 뼈 기형에 해당하는 배·태자 사망 및 최기형성을 야기하였다. 이러한 결과는 신생혈관생성을 억제하는 물질로서의 약리학적인 활성화와 연관하여, 이 약이 최기형성을 유발할 잠재성이 있다는 것을 의미한다.

렌바티닙메실산염 및 그 대사산물은 랫드의 모유로 분비되었다.

③ 발육기독성

발육기 랫드에서 용량제한독성은 사망이었다. 이는 성인기 랫드에서 사망이 관찰된 용량의 각각 125배 및 12배 낮은 용량을 각각 출생 후 7일째 및 출생 후 21일째 랫드에 투여 시 관찰되었다. 이 시험결과는 나이가 어릴수록 렌바티닙메실산염의 독성에 더 민감함을 시사하였다. 그러므로 사망은 일차성 심이지장 병변 및 미성숙한 대상기관에 미치는 추가적인 독성과 관련된 합병증에 기인할 수 있다.

렌바티닙메실산염의 독성은 출생 후 21일째에 투여를 시작한 랫드에 비해 더 어린 랫드 (출생 후 7일째 투여 시작)에서 더 현저하게 나타났다. 청소년기 랫드에 10mg/kg의 투여 시 나타나는 사망률 및 몇몇 독성은 성인기 랫드에서 동일 용량으로 투여 시 나타나는 시기보다 더 먼저 나타났다.

성장 저해, 신체발달의 2차 지연 및 약리학적인 효과에서 기인한 병변 (전치, 대퇴골(성장판), 신장, 부신, 심이지장)이 청소년기 랫드에서 관찰되었다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리학

렌바티닙메실산염은 혈관 내피 성장인자 (VEGF) 수용체인 VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) 및 VEGFR3 (FLT4)의 키나아제 활성을 억제하는 키나아제 억제제이다. 렌바티닙메실산염은 정상적인 세포 기능과 더불어 병리학적 혈관신생, 종양 성장 및 암의 진행과 연관되는 다른 키나아제를 억제하며, 섬유아세포 성장인자 (FGF) 수용체 FGFR 1, 2, 3 및 4, 혈소판 유래 성장인자 수용체 α (PDGFRα), KIT 및 RET을 포함한다.

렌바티닙메실산염은 또한 간세포성암 세포주에서 FGF 수용체 기질 2α (FRS2α) 인산화를 동시에 억제하면서 활성화된 FGFR 신호 의존적인 항증식 활성을 나타냈다.

동계 마우스 종양 모델에서, 렌바티닙메실산염은 종양 관련 대식세포를 감소시켰고, 활성 세포독성 T세포를 증가시켰으며, 항 PD-1 단일클론항체와 병용 시 각 치료제 단독 대비 큰 항종양 활성을 보였다.

2) 약동학

렌바티닙메실산염을 1일 1회 단회 투여 및 반복 투여한 고형암 환자에서, 렌바티닙의 최대 혈장 농도 (C_{max}) 및 농도-시간 곡선하 면적 (AUC)는 3.2mg (24mg 권장 임상 용량의 0.1배)~32mg (24mg 권장 임상 용량의 1.33 배) 용량 범위에서 비례적으로 증가했고, 축적 지수 (accumulation index)의 중앙값은 0.96 (20mg)~1.54 (6.4mg) 였다.

정상 상태에서 신세포암, 분화갑상선암 및 간세포성암에 대한 C_{max} 및 AUC 값의 기하 평균은 표 8에 요약되어 있다.

표 8: 고형암 환자에서 렌바티닙의 C_{max} 및 AUC^a

암종	용량	파라미터	N	기하평균	%CV
신세포암	20 mg	C _{max} (ng/mL)	346	275	32.6
		AUC (ng • h/mL)	346	3135	41.3
분화갑상선암	24 mg	C _{max} (ng/mL)	251	323	33.3
		AUC (ng • h/mL)	251	3483	34.7
간세포성암 (체중 < 60 kg)	8 mg	C _{max} (ng/mL)	150	154	25.4
		AUC (ng • h/mL)	150	1835	34.0
간세포성암 (체중 ≥ 60 kg)	12 mg	C _{max} (ng/mL)	318	172	23.1
		AUC (ng • h/mL)	318	2013	29.3

^a모델로 예측된 정상 상태의 약동학적 파라미터를 제시함.

① 흡수

최대 혈장 농도까지의 시간 (T_{max})은 일반적으로 투여 후 1~4시간이었다.

고지방식이 (지방 55%, 단백질 15% 및 탄수화물 30%에서 기인한 약 900 칼로리)와 복용하는 것은 흡수량에는 영향을 미치지 않았으나, 흡수율을 감소시켰고 T_{max} 중앙값을 2~4시간 지연시켰다.

② 분포

모델로 예측된 정상 상태에서 분포 용적의 기하 평균은 97L (%CV, 30.2%)이다. 렌바티닙의 단백질 결합은 97-99%로, 농도에 비의존적이며 간기능 또는 신기능의 영향을 받지 않는다. 생체외시험 (in vitro)에서 전혈 (blood) - 혈장 (plasma) 간 약물 농도 비율은 0.1~10 µg/mL 농도에서 0.59~0.61 범위였다.

③ 제거

렌바티닙의 최종 소실 반감기는 약 28시간이었다.

④ 대사

사람에서 렌바티닙의 주요 대사 경로는 효소적 (CYP3A 및 알데히드 산화효소) 및 비효소적 과정으로 확인되었다.

⑤ 배설

방사선 표지된 렌바티닙의 단회 투여 10일 후, 방사선표지의 약 64% 및 25%가 각각 대변 및 소변으로 배설되었다.

3) 임상 시험

● 자궁내막암

렌바티닙메실산염과 펌브롤리주맵 병용요법의 유효성은 이전에 수술 전 선행화학요법 및 수술 후 보조요법을 포함한 어떤 요법에서든 최소한 하나의 백금 기반 화학 요법으로 치료받은 진행성 자궁내막암 환자 827명에서 진행된 다기관, 공개 라벨, 무작위배정, 활성대조군 시험인 시험 309(NCT03517449)에서 연구되었다. 암육종을 포함한 자궁 내막 육종 환자 또는 활성 자가 면역 질환이 있거나 면역 억제가 필요한 상태인 환자는 참여할 수 없었다. MSI-H 또는 dMMR이 아닌 자궁내막암 환자는 ECOG 수행능력(Performance status, PS), 지리적 위치 및 골반 방사선 조사 이력에 따라 층화되었다. 환자는 다음 치료군 중 하나에 1:1 무작위배정 되었다.

- 렌바티닙메실산염 20mg을 1일 1회 경구 투여하고 3주 간격으로 펌브롤리주맵 200mg을 정맥으로 병용 투여
- 연구자 선택 약제로 3주 간격으로 독소루비신 60mg/m² 또는 매주 파클리탁셀 80mg/m²을 투여, 3주 투약/1주 휴약

렌바티닙메실산염과 펌브롤리주맵의 치료는 BICR (맹검된 독립적 중앙평가)에 의해 확인된 RECIST v1.1에서 정의한 질병 진행이나 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 계속되거나, 펌브롤리주맵의 경우 최대 24개월까지 계속되었다. 연구자에 의해 임상적 유익성이 나타나고 치료의 내약성이 있다고 판단되는 경우 RECIST v1.1에서 정의한 질병 진행 후에도 치료가 허용되었다. 중앙 상태의 평가는 8주 간격으로 실시하였다. 주요 유효성 결과 평가는 전체생존 (OS)과 무진행 생존 (PFS)이었으며, 무진행 생존은 최대 10개의 표적 병변과 기관당 최대 5개의 표적 병변을 추적하도록 수정된 RECIST v1.1에 따라 BICR에 의해 평가되었다. 추가적인 유효성 결과 평가는 BICR에 의해 평가된 객관적 반응률 (ORR)과 반응 지속기간 (DOR)을 포함하였다.

총 697명의 MSI-H 또는 dMMR이 아닌 환자 중 346명은 렌바티닙메실산염과 펌브롤리주맵 병용요법으로 351명은 연구자 선택 약제인 독소루비신 (n=254) 또는 파클리탁셀 (n=97)로 무작위배정 되었다. 이러한 시험대상자의 특성은 나이 중앙값 65세 (범위: 30-86세), 65세 이상 52%; 백인 62%, 아시아인 22%, 흑인 3%; ECOG PS 0 (60%), ECOG PS 1 (40%)이었다. 조직학적 아형은 자궁내막암종 (55%), 장액성 (30%), 투명세포암종 (7%), 혼합 (4%), 기타 (3%)였다. 697명의 환자 모두 자궁내막암에 대해 이전의 전신 치료를 받았다; 67%는 1개, 30%는 2개, 3%는 3개 이상의 이전 전신 치료를 받았다. 환자의 37%는 수술 전 선행화학요법 또는 수술 후 보조요법만을 받았다.

이러한 환자의 유효성 결과는 표9에 요약하였다.

표9. 시험 309에서 자궁내막암에서의 유효성 결과

평가변수	MSI-H 또는 dMMR 상태가 아닌 자궁내막암	
	렌바티닙메실산염 + 펌브롤리주맵 N=346	독소루비신 또는 파클리탁셀 N=351
전체 생존 (OS)		
사건발생 환자 수 (%)	165 (48%)	203 (58%)
개월 중앙값 (95% CI)	17.4 (14.2, 19.9)	12.0 (10.8, 13.3)
위험비 ^a (95% CI)	0.68 (0.56, 0.84)	

D-값 ^b	0.0001	
무진행 생존 (PFS)		
사건발생 환자 수 (%)	247 (71%)	238 (68%)
개월 중앙값 (95% CI)	6.6 (5.6, 7.4)	3.8 (3.6, 5.0)
위험비 ^a (95% CI)	0.60 (0.50, 0.72)	
D-값 ^b	<0.0001	
객관적 반응률 (ORR)		
객관적 반응률 ^c (95% CI)	30% (26, 36)	15% (12,19)
완전 반응	5%	3%
부분 반응	25%	13%
D-값 ^d	<0.0001	
반응 지속 기간 (DOR)	N=105	N=53
개월 중앙값 (범위)	9.2 (1.6+, 23.7+)	5.7 (0.0+, 24.2+)
a 층화된 Cox 회귀 모형(Cox regression model)에 기반함		
b 층화된 로그 순위 테스트(log-rank test)에 기반함		
c 독립적인 방사선 검토에 따름		
d ECOG 수행능력, 지리적 위치 및 골반 방사선 조사 이력에 따라 층화된 Miettinen and Nurminen method 기반함		

● 신세포암

신세포암 환자의 1차 치료로서 펌브롤리주맙과의 병용 요법 (CLEAR)

1차 요법으로 렌바티닙메실산염과 펌브롤리주맙 병용 요법의 유효성은 진행성 신세포암 환자 1069명이 등록된 다기관, 공개라벨, 무작위배정 시험인 CLEAR 시험 (NCT02811861)에서 연구되었다. 환자들은 PD-L1 중양 표현형 상태와 관계 없이 등록되었다. 활성 자가 면역 질환이 있거나 면역 억제를 필요로 하는 상태인 환자는 참여할 수 없었다. 무작위배정은 지리학적 지역 (북미 및 서유럽 대 기타 국가), MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) 예후 그룹 (양호, 중등도 및 고위험)에 따라 층화되었다.

환자들은 다음의 치료 군 중 하나에 무작위배정 (1:1:1) 되었다.

- 렌바티닙메실산염 1일 1회 20mg 경구 투여 및 최대 24개월까지 3주 간격 펌브롤리주맙 200mg 정맥 투여의 병용 투여
- 렌바티닙메실산염 1일 1회 18mg 경구 투여 및 1일 1회 에베로리무스 5mg 경구 투여의 병용 투여
- 4주간 1일 1회 50mg 투여 후 2주간 휴약하는 수니티닙 군

치료는 수용할 수 없는 독성이 나타나거나 질병 진행이 나타날 때까지 지속되었다.

렌바티닙메실산염과 펌브롤리주맙 투여는 환자가 임상적으로 안정적이고 연구자에 의해 임상적 유용성이 나타난다고 판단되는 경우에는 RECIST 정의에 따른 질병 진행 후에도 허용되었다. 펌브롤리주맙 투여는 최대 24개월까지 지속 되었으나, 이 약 치료는 24개월 이후에도 지속될 수 있었다. 중양 상태의 평가는 베이스라인 및 8주 간격으로 수행되었다.

시험 모집단의 특성은 다음과 같았다: 연령 중앙값 62세 (범위: 29-88세); 65세 이상 42%, 남성 75%; 백인 74%, 아시아인 21%, 흑인 1% 및 기타 인종 2%; 베이스라인 KPS 70-80 및 90-100인 환자가 각 18% 및 82%; MSKCC 위험 카테고리에 따른 분포는 27%가 양호, 64%가 중등도 및 9%가 고위험이었다. 환자들에서 흔한 전이 부위는 폐 (68%), 림프절 (45%) 및 뼈 (25%)였다.

주요 유효성 결과 평가는 독립적 영상 검토 위원회에 의해 평가된 RECIST 1.1에 따른 무진행 생존 (PFS) 및 전체 생존 (OS)이었다. 추가적인 유효성 결과 평가는 독립적 영상 검토 위원회에 의해 평가된 객관적 반응률 (ORR)을 포함하였다. 렌바티닙메실산염과 펌브롤리주맙의 병용 요법은 무진행 생존, 전체 생존 및 객관적 반응률에 있어서 수니티닙 대비 통계적으로 유의한 개선을 입증했다. 표10은 CLEAR의 유효성 결과를 요약하고 있다.

표10. CLEAR 시험에서 독립적 영상 검토 위원회에 따른 신세포암에서의 유효성 결과

	렌바티닙메실산염 20mg+펌브롤리주맙 200mg N=355	수니티닙 50mg N=357
무진행 생존(PFS)		
사건 발생 수, n (%)	160 (45%)	205 (57%)
질병 진행	145 (41%)	196 (55%)
사망	15 (4%)	9 (3%)
무진행 생존 개월 중앙값 (95% CI)	23.9 (20.8, 27.7)	9.2 (6.0, 11.0)
위험비 (95% CI) ^a	0.39 (0.32, 0.49)	
p-값 ^b	<0.0001	
전체 생존 (OS)		
사망 발생 수, n (%)	80 (23%)	101 (28%)
전체 생존 개월 중앙값 (95% CI)	NR (33.6, NE)	NR (NE, NE)
위험비 (95% CI) ^a	0.66 (0.49, 0.88)	
p-값 ^b	0.0049	
(확인된) 객관적 반응률 (ORR)		
객관적 반응률, n (%)	252 (71%)	129 (36%)
(95% CI)	(66, 76)	(31, 41)
완전 반응률	16%	4%
부분 반응률	55%	32%
p-값 ^c	<0.0001	
중앙 평가는 RECIST 1.1에 근거함; 확인된 반응만 객관적 반응률에 포함됨. 자료 마감일 = 2020년 8월 28일 CI = confidence interval; NE= Not estimable; NR= Not reached a 위험비는 Cox 비례 위험 모델에 근거함. 지리학적 지역 및 MSKCC 예후 군에 따라 층화됨. b 양측 p-값은 층화 로그 순위 검정에 근거함. c 양측 p-값은 CMH 검정에 근거함.		

4) 의약품동등성시험 정보

가. 시험약 렌바티닙캡슐10밀리그램(렌바티닙메실산염디메틸설폭사이드)[(주)보령]과 대조약 렌비마캡슐10밀리그램(렌바티닙메실산염)[한국에자이(주)]을 2x2 교차시험으로 각 1캡슐씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 54 명의 혈중 렌바티닙을 측정 한 결과, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 80.00~125.00% 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분	비교평가항목		참고평가항목	
	AUC _{0-120hr} (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax(hr)	t _{1/2} (hr)

대조약	렌바넵캡슐10밀리그램(렌바티넵메실산염)[한국에자이㈜]	1283± 363	122.3± 44.5	2.50 (1.00~ 6.00)	27.07±8.73
시험약	렌바넵캡슐10밀리그램(렌바티넵메실산염디메틸설폭시드)(㈜보령)	1231± 399	125.7± 56.7	2.50 (1.00~ 6.00)	27.36±8.42
기하평균비율의 90% 신뢰구간 (기준 : 80.00~125.00%)		88.98~ 99.64%	83.73~ 109.76%	-	-

(AUC_t, C_{max}, t_{1/2} ; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=54)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C_{max} : 최고혈중농도

T_{max} : 최고혈중농도 도달시간

t_{1/2} : 말단 소실 반감기

나. 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 렌바넵캡슐4밀리그램(렌바티넵메실산염디메틸설폭시드) 및 렌바넵캡슐12밀리그램(렌바티넵메실산염디메틸설폭시드)(㈜보령)은 대조약 렌바넵캡슐10밀리그램(렌바티넵메실산염디메틸설폭시드)(㈜보령)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 12개월

○ 제조원

자사제조 (주)보령, 대한민국, 충청남도 예산군 응봉면 충서로 254

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 렌바티넵메실산염디메틸설폭시드 (등록번호 : 수674-4-ND)

- 제조소 명칭 : MSN Laboratories Private Limited

- 소재지 : Unit-II, Sy. No. 50, 53, 53/A, 54 & 54/A, Kardanur (Village), Patancheru (Mandal), Sangareddy District, Telangana, Pincode: 502 300, India

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ (기타) 특허관계 2번, 5번

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 안전성·유효성에 관한 자료 사전검토 (접수번호 20210212190, 접수일자 2021.8.20.)
- 기준 및 시험방법에 관한 자료 사전검토(접수번호 20240025444, 접수일자 2024.2.15.)

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	특허관계 관련 자료
신청일자	2024.9.2.	-	-	-
보완요청 일자	2024.12.13.	2024.12.13.	2024.12.13.	-
보완접수 일자	2024.12.24.	2024.12.24.	2024.12.24.	-
최종처리 일자	2025.2.6.	-	-	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가속시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가속시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목은 자료제출의약품으로, 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」(식품의약품안전처 고시) [별표1] II. 자료제출의약품, ‘1. 새로운 염을 유효성분으로 함유한 의약품’ 및 ‘3. 유효성분의 함량만을 증감한 의약품’에 해당함. (신청 품목은 디메틸설폭시드의 새로운 용매화물로 새로운 염에 준용하여 검토함)
 - 주성분: 렌바티닙메실산염 → 렌바티닙메실산염 **디메틸설폭시드**
 - 유효성분의 함량 증감: 4mg, 10mg → 4mg, 10mg, **12mg**
 - 대조약: 렌비마캡슐10밀리그램(렌바티닙메실산염), 한국에자이(주), 2015. 10. 7. 품목허가
- 대조약(렌비마캡슐10밀리그램)과의 임상 1상 시험(BR-LVTN-CT-101) 실시 결과, 대조약과 시험약(렌바티닙캡슐10밀리그램)의 AUC_t 및 C_{max} 를 로그 변환하여 산출한 기하 평균비는 동등성 기준(90% 신뢰구간 \log 0.8~1.25 이내)을 만족하였음
 - 건강한 성인 자원자 대상, 공개, 무작위배정, 단회 투여, 2군, 2기 교차설계 1상 시험
 - ※ AUC_t 88.98%~99.64%, C_{max} 83.73%~109.76%
- 비교용출시험 자료를 제출하여 렌바티닙캡슐10밀리그램과 렌바티닙캡슐4밀리그램 및 렌바티닙캡슐12밀리그램이 동등함을 입증하였음
 - 생물학적동등성을 입증한 렌바티닙캡슐10밀리그램과 제형, 주성분의 종류 및 제조방법이 동일하고, 주성분 및 첨가제의 함유율이 동일함
 - 이전 민원(의약품 등의 사전검토, 접수번호 20210212190, 접수일자 2021. 8. 20.)에서 렌바티닙 10mg 제형과 렌바티닙 12mg 제형 간 선형소실 약물동태*가 확인됨
 - * 10mg과 12mg 제형의 dose-adjusted AUC 차이 25% 이내

[약어 및 정의]

- DMSO: 디메틸설폭시드(Dimethyl Sulfoxide)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 렌바티닙캡슐(렌바티닙메실산염디메틸설폭시드)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): [421] 항악성종양제
- 약리작용 기전: 렌바티닙은 티로신 키나아제 저해제(TKI; Tyrosine kinase inhibitor)로 혈관내피성장인자(VEGF; vascular endothelial growth factor) 수용체, 섬유아세포성장인자(FGF; Fibroblast growth factor) 수용체 등을 저해하여 혈관 신생(angiogenesis) 및 종양의 증식을 억제함

1.2. 기원 및 개발경위

- 새로운 용매화물(렌바티닙메실산염디메틸설폭시드) 및 유효성분 용량 증감(12 mg 제형)
 - 한국에자이 ‘렌비마캡슐(4 mg, 10 mg)’ 과 동일한 주성분 함량(4 mg, 10 mg)을 가지는 캡슐 및 신규 용량(12 mg) 캡슐을 개발한 제품
 - 기허가 의약품의 주성분인 렌바티닙메실산염을 디메틸설폭시드 용매화물로 개발함
 - 대조약: 렌비마캡슐10밀리그램(렌바티닙메실산염), 한국에자이(주)
 - ※ 2015. 10. 17. 품목허가, 2023. 4. 28. 대조약 공고(신약)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 렌바티닙은 VEGF를 비롯한 티로신 키나아제를 저해하여 혈관 신생 및 종양의 증식을 억제하며, 분화 갑상선암, 간세포성암, 진행성 자궁내막암 또는 진행성 신세포암의 치료 목적으로 투여됨
- 렌바티닙은 단독 투여 또는 펙트롤리주맙과의 병용요법으로 투여됨

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 렌바티닙을 투여한 임상시험에서 고혈압, 동맥 혈전 색전증, 간독성, 신장애 등의 이상사례가 보고되었음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

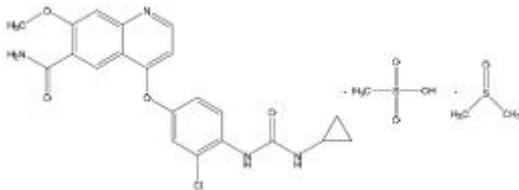
- 의약품 등의 사전검토(접수번호 20210212190, 접수일자 2021. 8. 20.)
 - 질의사항: 렌바티닙캡슐 10 mg, 12 mg 간 선형소실 약물동태 인정 가능 여부
 - 답변: 렌바티닙으로서 10 mg, 12 mg 용량 범위 내에서 유효성분의 선형소실 약물동태가 확인됨
- 임상시험계획승인(접수번호 20230066936, 접수일자 2023. 4. 12.)
 - 건강한 성인에서 ‘BR2016’ 과 ‘BR2016-1’ 투여의 약동학 및 안전성을 비교 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 공복, 단회, 경구 투여, 2군, 2기, 교차설계의 제1상 임상시험(BR-LVT-CT-102)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명 칭: 렌바티닙메실산염 디메틸설폭사이드 (Lenvatinib Mesylate Dimethyl sulfoxide)
- 일반명: 4-[3-chloro-4-(N¹-cyclopropylureido)phenoxy]-7-methoxyquinoline-6-carboxamide methanesulfonate dimethyl sulfoxide
- 분자식: C₂₁H₁₉ClN₄O₄·CH₄O₃S·C₂H₆O₂



- 구조식:

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상	■ 확인시험	시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타)
순도시험 (■ 유연물질	■ 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분	■ 강열잔분/회분/산불용성회분	
<input type="checkbox"/> 특수시험	■ 기타시험	■ 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액
제제시험 <input checked="" type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5°C/- RH	LDPE 백	기준에 적합함
가속시험	25°C/60% RH		

- 가혹시험(온도, 습도, 광): 제출(수용액 상태에서의 시험 포함)

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C/60% RH	블리스터 포장	적합
가속시험	40°C/75% RH		적합

- 가혹시험: 제출(온도, 습도, 광)

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온보관(1~30°C), 제조일로부터 12개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 6개월 가속시험 및 6개월 장기보존시험 결과에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(12개월)은 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 단회투여독성시험이 수행되었으며, 주성분인 렌바티닙메실산염디메틸설폭시드에 함유된 디메틸설폭시드(DMSO) 용량에 대한 안전성 근거가 제출됨
- ※ 해당 자료는 신청 품목의 이전 민원(임상시험계획 승인)에서 제출되어 검토된 바 있음

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

(GLP, B22847) Sprague-Dawley 6주령 랫드 대상 단회 투여 독성시험

- 군 구성(군당 암수 5마리)
 - 시험약: 렌바티닙메실산염디메틸설폭시드 [REDACTED]
 - 대조약: 렌바티닙메실산염 [REDACTED]
- [REDACTED] 이상 용량에서 투여 30분 후 유연(salivation) 증상이 관찰되었고, [REDACTED] 용량에서 사망, 체중감소, 설사, 불규칙 호흡, 전신 부종 등이 관찰됨
- 시험약에 대한 개략의 치사량은 수컷 [REDACTED], 암컷 [REDACTED]으로 간주됨
- 신청 품목의 주성분은 기허가된 품목의 주성분(렌바티닙메실산염)과 유사한 양상을 나타냈음
[REDACTED]을 HED로 환산하면 약 [REDACTED]이며, 체중 60 kg 기준 약 [REDACTED]에 해당함.
주성분의 1일 최대 투여량 [REDACTED]는 이에 비해 현저하게 낮았음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

디메틸설폭시드(DMSO)에 대한 안전성 근거 및 고찰

- 대한민국약전 일반정보 「의약품 잔류용매 기준 가이드라인」에서 디메틸설폭시드(DMSO)는 분류 3 (저독성 용매)에 해당하며, 분류 3의 용매에 대한 1일 노출 허용량은 50 mg임
 - 「의약품 잔류용매 기준 가이드라인」은 첨가제로서 의도적으로 사용하는 용매 및 용매화물을 대상으로 하지는 않으나, 신청 품목 투여 시 예상되는 DMSO 노출량은 약 5 mg으로 1일 노출 허용량에 비해 현저하게 낮음
- 물질안전보건자료(MSDS)에 등재된 DMSO의 LD₅₀은 마우스 7,920 mg/kg으로, 체중 60 kg 기준 인체 등가 용량(HED)은 약 38.5 g에 해당함. 신청 품목 투여 시 예상되는 DMSO 노출은 약 5 mg으로 비임상시험의 LD₅₀에 대한 HED 값에 비해 현저하게 낮음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 단회투여독성시험에서 신청 품목의 주성분은 기허가된 렌바티닙메실산염과 유사한 독성을 보였으며, 해당 시험의 투여량에 비해 환자 대상 1일 최대 투여량은 현저하게 낮음
- 주성분에 함유된 DMSO는 「의약품 잔류용매 기준 가이드라인」에서 분류 3(저독성 용매)에 해당하며, 예상되는 1일 최대 노출은 허용량의 약 10%이므로 장기 투여 시 안전성이 확보될 것으로 판단됨

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 제1상 임상시험 1건(10 mg) 및 비교용출시험 2건(4 mg, 12 mg) 제출됨

단계	번호	시험목적	디자인	시험대상자	투여방법	평가항목	결과
[BR-LVTN-CT-101] 건강한 성인 자원자를 대상으로 “BR2016” 과 “BR2016-1” 투여 시 약동학과 안전성을 비교·평가하기 위한 공개, 무작위배정, 공복, 단회, 경구 투여, 2군, 2기 교차설계의 제1상 임상시험							
1상	BR-LVTN-CT-101	건강한 성인 대상자에서 “BR2016” 및 “BR2016-1” 투여 시 약동학과 안전성을 비교 평가함	공개, 무작위배정, 공복, 단회, 경구 투여, 2군, 2기 교차 설계	건강한 성인 대상자 58명 (시험 완료 54명)	공복, 단회, 2군, 2기 교차설계 Day 1 및 Day 15에 교차하여 단회 투여함 - 시험약(BR2016): 렌바넵캡슐10mg - 대조약(BR2016-1): 렌비마캡슐10mg	1) 약동학 평가 일차 평가변수 - AUC_t , C_{max} 이차 평가변수 - AUC_{∞} , T_{max} , $t_{1/2}$, AUC_t/AUC_{∞} , CL/F , Vd/F 2) 안전성 평가 - 이상사례 - 병용약물 - 활력징후 (혈압(좌위), 맥박, 체온) - 진단검사 - 심전도검사 (ECG)	1) 약동학 평가 대조약과 시험약의 C_{max} 및 AUC_t 에 대하여 로그 변환하여 산출한 기하평균비의 90% 신뢰구간은 각각 83.73%~109.76%, 88.98%~99.64%이었으므로 의약품동등성시험기준을 충족하였음 2) 안전성 평가 이상사례: 12명(20.69%), 15건 - 시험군 4명, 4건 - 대조군 9명, 11건 진단검사 - 비정상 증례 11명(18.97%), 16건 활력징후 및 심전도: 임상적으로 유의한 이상소견 및 변화 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 1건의 건강한 성인 자원자 대상 비교 임상시험 자료 제출
 - 공개, 무작위배정, 단회 투여, 2군, 2기 교차설계
 - 제출된 제1상 임상시험에서 렌바넵캡슐10밀리그램과 대조약(렌비마캡슐10밀리그램)의 C_{max} 및 AUC_t 는 동등성 기준을 만족하였음
 - ※ C_{max} 83.73%~109.76%, AUC_t 88.98%~99.64%
- 비교용출시험 자료를 제출하여 렌바넵캡슐10밀리그램과 렌바넵캡슐4밀리그램 및 렌바넵캡슐12밀리그램이 동등함을 입증하였음
 - 이전 민원(의약품 등의 사전검토, 접수번호 20210212190, 접수일자 2021. 8. 20.)에서 렌바넵 10mg 제형과 렌바넵 12mg 제형 간 선형소실 약물동태*가 확인됨
 - * 10mg과 12mg 제형의 dose-adjusted AUC 25% 이내

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당 없음

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교