

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2020-10-29	접수번호	20200235125
신청구분	신약		
신청인(회사명)	(주)빅씽크		
제품명	너링스정(네라티닙말레산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	네라티닙말레산염		
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입 <input type="checkbox"/> 전문/일반 <input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반		
제형/함량	1정 119.05밀리그램 중 네라티닙말레산염48.31mg(네라티닙으로서40.00mg)		
신청 사항	효능효과	<ol style="list-style-type: none">조기 유방암의 연장 보조치료 HER2(Human Epidermal growth factor Receptor 2 protein, 이명 : ErbB2) 수용체 양성인 조기 유방암 환자로, 이전에 수술 후 보조요법으로 트라스투주맙 기반 치료를 받은 환자에게 연장 보조치료(Extended adjuvant)로서 단독 투여진행성 또는 전이성 유방암 HER2 수용체 양성인 진행성 또는 전이성 유방암 환자로, 이전에 전이상태에서 2가지 이상의 항 HER2 기반 요법을 투여 받은 환자의 치료에 카페시타빈과 병용 투여	
	용법용량	<p>권장 용량 및 용법 조기 유방암의 연장 보조치료 이 약은 질병 재발시까지 최대 1년 동안 지속적으로 음식과 함께 240 mg(6정)을 1일 1회 경구 투여한다.</p> <p>진행성 또는 전이성 유방암 이 약은 질병 진행 또는 수용 불가능한 독성이 있을 때까지 21일 주기의 제 1-21일에 240 mg(6정)을 음식과 함께 1일 1회 경구 투여하고 21일 주기의 제 1-14일에 카페시타빈(750 mg/m² 1일 2회 경구 투여)을 함께 투여한다. 이 약은 매일 대략 동일한 시각에 복용하며, 정제를 씹거나 부수지 않고 통째로 삼켜야 한다. 복용을 잊은 경우에는 추가 용량을 투여해서는 안 된다. 예정된 다음 복용 시간에 다음 처방 용량을 복용해야 한다.</p> <p>지사제 예방요법 이 약의 첫 투여 시에 지사제 예방 요법을 개시하여 처음 2주기의 치료 기간 동안 투여한다. 아래 [표 1]에 따라 로페라미드를 복용하도록 환자들을 교육하고 1일당 배변 횟수가 1-2회가 되도록 로페라미드를 적정한다.</p>	

표 1: 로페라미드 예방요법

이 약 투여 기간	로페라미드 투여 용량 및 주기
1-2주 (1-14일)	1일 3회 4 mg
3-8주 (15-56일)	1일 2회 4 mg
9-52주(57-365일)	필요시 4 mg(1일 최대 16mg을 초과하지 않는다. 1일 1-2 배변 용량으로 적정)

예방요법에도 불구하고 설사가 발생하는 경우, 임상적 필요에 따라 추가적인 지사제, 수액, 전해질로 치료한다. 설사를 관리하기 이 약의 투여 중지 및 용량 감량도 요구될 수 있다.

3. 용량 조절

1) 약물이상반응으로 인한 용량 조절

개인별 안전성 및 내약성에 근거해 이 약의 용량 변경이 권장된다. 일부 약물 이상반응의 관리 시에는 [표 2] - [표 7]에 따라 투여 중지 및/또는 용량 감량이 요구될 수 있다.

다음의 경우에는 이 약의 투여를 중단한다.

- 0-1 등급 또는 기저치로 회복되지 않는 약물 이상반응이 지속되는 환자
- 3주를 초과하여 투여 지연을 초래하는 독성을 경험하는 환자
- 이 약 120 mg/day에 대해 내약성을 나타내지 않는 환자

임상적 필요에 따라 용량을 조절할 수 있다(예, 수용 불가능한 독성, 지속적인 2 등급 약물이상반응 등).

이 약을 카페시타빈과 병용하는 경우, 카페시타빈의 용량 변경에 대해서는 카페시타빈 처방 정보를 참고한다.

표 2: 단일 요법시 약물이상반응으로 인한 이 약의 용량 조절

용량 단계	투여 용량
권장 시작 용량	1일 240 mg (40 mg 6정)
1차 용량 감소	1일 200 mg (40 mg 5정)
2차 용량 감소	1일 160 mg (40 mg 4정)
3차 용량 감소	1일 120 mg (40 mg 3정)

표 3: 카페시타빈과 병용 투여 시 약물이상반응으로 인한 이 약의 용량 조절

용량 단계	투여 용량
권장 시작 용량	1일 240 mg (40 mg 6정)
2차 용량 감소	1일 160 mg (40 mg 4정)
3차 용량 감소	1일 120 mg (40 mg 3정)

표 4: 일반독성*으로 인한 이 약의 용량 조절 및 관리

독성의 심각도†	조치 사항
3 등급	치료 중단 후 3 주 이내에 1 등급 이하 또는 기준선으로 회복되는 경우 한 단계 낮은 용량에서 이 약을 재투여
4 등급	이 약의 영구 투여 중단

* 설사, 간독성에 대한 용량 조절은 표5, 표6, 표7 참고

† CTCAE v4.0 에 따름

2) 설사로 인한 용량 조절

설사가 있는 경우의 [표 5] 및 [표 6]에 따라 이 약의 용량을 조절한다. 설사 관리 시에는 임상적 필요에 따라 지사제 이용, 식이 변화, 수분 및 전해질 보충, 이 약의 적절한 용량 변경이 필요할 수 있다.

표 5: 단일요법시 설사로 인한 용량 조절

설사의 중증도*	조치 사항
<ul style="list-style-type: none"> • 1 등급 설사[기저치 대비 1일당 4회 미만의 배변 횟수 증가] • 5일 이상 지속되는 2 등급 설사 [기저치 대비 1일당 4-6회의 배변 횟수 증가] • 2일 이상 지속되는 3 등급 설사 [기저치 대비 1일당 7회 이상의 배변 횟수 증가; 일상적인 자기관리 활동에 제약이 있음] 	<ul style="list-style-type: none"> • 지사제 치료를 조절한다 • 식이 변경 • 탈수를 방지하기 위해 ~2 L의 수분 섭취를 유지해야 한다. • 1 등급 이하 또는 기저치로 회복한 후, 이 약을 투여 시 마다 로페라미드 4mg 투여를 시작한다.
<ul style="list-style-type: none"> • 합병증 동반 특성이 있는 모든 등급† • 5일 이상 지속된 2 등급 설사‡ • 2일을 초과하여 지속된 3 등급 설사‡ 	<ul style="list-style-type: none"> • 이 약의 투여를 중단한다. • 식이 변경 • 탈수를 방지하기 위해 ~2 L의 수분 섭취를 유지해야 한다. • 설사가 1주 이내에 0-1 등급으로 회복되면, 동일한 용량으로 이 약의 투여를 재개한다. • 설사가 1주가 지난 후에 0-1 등급으로 회복되면, 감량한 용량으로 이 약의 투여를 재개한다(표 2 참조). • 1 등급 이하 또는 기저치로 회복한 후, 이 약을 투여 시 마다 로페라미드 4mg 투여를 시작한다.
<ul style="list-style-type: none"> • 4 등급 설사[생명을 위협하는 결과; 긴급한 중재가 필요함] 	<ul style="list-style-type: none"> • 이 약의 투여를 영구 중단한다.
<ul style="list-style-type: none"> • 120 mg/day에서 등급 2 이상의 설사가 재발한 경우 	<ul style="list-style-type: none"> • 이 약의 투여를 영구 중단한다.

* CTCAE v4.0에 의거

† 합병증 동반 특성에는 탈수, 발열, 저혈압, 신부전, 등급 3 또는 4의 호중구 감소증이 포함된다

‡ 최적의 의학적 요법으로 치료했음에도 불구하고 발생한 경우

표 6: 카페시타빈과 병용 투여 시 설사로 인한 이 약의 용량 조절

설사의 중증도*	조치 사항
<ul style="list-style-type: none"> • 1 등급 설사[기저치 대비 1일당 4회 미만의 배변 횟수 증가] • 5일 이상 지속되는 2 등급 설사[기저치 대비 1일당 4-6회의 배변 횟수 증가] • 2일 이상 지속되는 3 등급 	<ul style="list-style-type: none"> • 지사제 치료를 조절한다 • 이 약 및 카페시타빈은 계속해서 투여한다. • 식이 변경 • 탈수를 방지하기 위해 하루에 ~2 L의 수분 섭취를 유지해야 한다.

	<p>설사: [기저치 대비 1일당 7회 이상의 배변 횟수 증가; 변 실금; 입원이 필요함; 자기관 리 및 일상 활동에 제약이 있 음]</p>	<ul style="list-style-type: none"> 1 등급 이하 또는 기저치로 회복한 후, 이 약을 투여 시 마다 로페라미드 4mg 투여를 시작한다.
	<ul style="list-style-type: none"> 지속적이며 내약성이 없는 2 등급 설사: 5일을 초과하여 지속 2일을 초과하여 지속된 3등급 설사 4등급 설사 [생명을 위협하는 결과; 긴급 한 중재가 필요함] 	<ul style="list-style-type: none"> 지사제 치료를 조절한다 1 등급 이하 또는 기저치로 회복될 때까지 이 약 및 카페시타빈의 투여를 중단한다. 식이 변경 필요시, 하루에 ~2 L의 정맥 내 수 액 투여를 유지해야 한다. 회복되는 경우: <ul style="list-style-type: none"> 투여 중단 후 1주 이내에 회복되는 경우에는 이 약 및 카페시타빈을 동일한 용량으로 투여를 재개한다. 투여 중단 후 1~3주 내에 회복되는 경우에는 이 약의 용량을 160 mg으로 감량하고 카페시타빈은 동일한 용량으 로 투여를 재개한다. 설사가 두 번째로 발생하고 이 약의 용량을 이전에 감량한 적이 없다면 160 mg으로 감량한다(카페시타빈은 동 일한 용량으로 유지한다). 이 약의 용 량을 이전에 감량한 적이 있다면, 이 약의 용량은 유지하고 카페시타빈의 용 량을 550 mg/m² 1일 2회a 투여로 감량한다. 이후에도 설사가 발생하는 경우, 다른 방식을 통해 이 약 또는 카페시타빈 의 용량을 다음으로 낮은 용량 단계로 감량한다(즉 이 약을 이전에 감량했다 면 카페시타빈을 375 mg/m² 1일 2회로 감량 또는 카페시타빈을 이전에 감량했다면 이 약을 120 mg으로 감량). 1 등급 이하 또는 기저치로 회복한 후, 이 약을 투여 시 마다 로페라미드 4mg 투여를 시작한다.

약어: L: 리터

* NCI CTCAE v.4.0

a 카페시타빈은 150 mg 또는 500 mg 정제로 제공되므로, 카페시타빈 용량을 감량할 때에는 1일 2회 용량으로 500 mg 또는 150 mg의 배수에 가장 근접하게 내림하여 용량을 구하는 것이 권장된다. 환자의 체표면적이 >2.0인 경우, 카페시타빈의 mg/m² 투여를 위해 해당 시험기관의 표준치료를 이용할 수 있다.

3) 간장애에서의 용량 조절

중증 간장애(Child Pugh C)가 있는 환자에서는 이 약의 시작 용량을 80 mg 으로 감량한다. 경증 내지 중등증 간장애(Child Pugh A 또는 B)가 있는 환자

	<p>에 대해서는 용량 변경이 권장되지 않는다.</p> <p>4) 간독성으로 인한 용량 조절</p> <p>간 독성 발생 시 이 약의 용량 조절이 [표 7]에 제시되어 있다. 정맥 수액 치료를 필요로 하는 3등급 이상의 3 설사를 경험하거나 피로의 악화, 오심, 구토, 우측 상복부 통증 또는 압통, 발열, 발진, 호산구 증가증과 같은 간독성의 징후 또는 증상을 경험하는 환자는 간기능 검사의 변화에 대해 평가를 받아야 한다. 간독성 평가 시에는 빌리루빈 비율(fractionated bilirubin) 및 프로트롬빈 시간도 수집해야 한다.</p> <p>표 7: 간독성으로 인한 용량 조절</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>간독성의 중증도*</th><th>조치 사항</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> 3 등급 ALT 또는 AST ($>5-20 \times ULN$) 또는 3 등급 빌리루빈 ($>3-10 \times ULN$) </td><td> <ul style="list-style-type: none"> 1 등급 이상으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. 다른 원인을 평가한다. 3주 내에 1등급 이하로 회복되는 경우, 다음으로 낮은 용량 단계로 이 약의 투여를 재개한다. 1회의 용량 감량에도 불구하고 3 등급 ALT 또는 3등급 빌리루빈이 재발생시 이 약의 투여를 영구 중단한다. </td></tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> 4 등급 ALT 또는 AST ($>20 \times ULN$) 또는 4 등급 빌리루빈 ($>10 \times ULN$) </td><td> <ul style="list-style-type: none"> 이 약의 투여를 영구 중단한다. 다른 원인을 평가한다. </td></tr> </tbody> </table> <p>ALT=알라닌 아미노전이효소; AST=아스파라진산 아미노전이효소; ULN=정상 상한</p> <p>* CTCAE v4.0에 의거</p> <p>5) 위산 억제제와의 병용</p> <ul style="list-style-type: none"> 양성자 펌프 억제제(PPI): 이 약과 병용을 피한다. H2-수용체 길항제: H2-수용체 길항제의 다음 용량을 투여하기 최소 2시간 전에 또는 H2-수용체 길항제를 투여하고 최소 10시간이 지난 후에 이 약을 투여한다. 제산제: 제산제 투여 후 3시간의 간격을 두고 이 약을 투여한다. 	간독성의 중증도*	조치 사항	<ul style="list-style-type: none"> 3 등급 ALT 또는 AST ($>5-20 \times ULN$) 또는 3 등급 빌리루빈 ($>3-10 \times ULN$) 	<ul style="list-style-type: none"> 1 등급 이상으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. 다른 원인을 평가한다. 3주 내에 1등급 이하로 회복되는 경우, 다음으로 낮은 용량 단계로 이 약의 투여를 재개한다. 1회의 용량 감량에도 불구하고 3 등급 ALT 또는 3등급 빌리루빈이 재발생시 이 약의 투여를 영구 중단한다. 	<ul style="list-style-type: none"> 4 등급 ALT 또는 AST ($>20 \times ULN$) 또는 4 등급 빌리루빈 ($>10 \times ULN$) 	<ul style="list-style-type: none"> 이 약의 투여를 영구 중단한다. 다른 원인을 평가한다.
간독성의 중증도*	조치 사항						
<ul style="list-style-type: none"> 3 등급 ALT 또는 AST ($>5-20 \times ULN$) 또는 3 등급 빌리루빈 ($>3-10 \times ULN$) 	<ul style="list-style-type: none"> 1 등급 이상으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. 다른 원인을 평가한다. 3주 내에 1등급 이하로 회복되는 경우, 다음으로 낮은 용량 단계로 이 약의 투여를 재개한다. 1회의 용량 감량에도 불구하고 3 등급 ALT 또는 3등급 빌리루빈이 재발생시 이 약의 투여를 영구 중단한다. 						
<ul style="list-style-type: none"> 4 등급 ALT 또는 AST ($>20 \times ULN$) 또는 4 등급 빌리루빈 ($>10 \times ULN$) 	<ul style="list-style-type: none"> 이 약의 투여를 영구 중단한다. 다른 원인을 평가한다. 						
최종 허가 사항	허가일자						
	2021.10.19.						
	효능·효과						
	붙임 참조						
	용법·용량						
	붙임 참조						
사용상의 주의사항	사용상의 주의사항						
	붙임 참조						
저장방법 및 사용기간	저장방법 및 사용기간						
	붙임 참조						
허가조건	허가조건						
	붙임 참조						
국외 허가현황	FDA 허가(2017.7.17.), EMA 허가(2018.9.12.)						

허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	김남윤, 김지선, 이수정
심사부서	종양항생약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 전설희, 안미령, 김영림, 박윤주 (기시) 이희진, 오일웅 (위해성) 김보라, 문성은, 오정원 전설희, 안미령, 김영림, 박윤주
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	박찬웅, 박미자, 강영아

* 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

- 조기 유방암의 연장 보조치료

호르몬 수용체 양성, HER2 수용체 양성인 조기 유방암 환자로, 이전에 수술 후 보조요법으로 트라스투주맙 기반 치료 완료일로부터 1년 이내인 환자에게 연장 보조치료(Extended adjuvant)로서 단독 투여

○ 용법·용량

1. 권장 용량 및 용법

이 약은 질병 재발시까지 최대 1년 동안 지속적으로 음식과 함께 240 mg(6정)을 1일 1회 경구 투여한다.

2. 지사제 예방요법

이 약의 첫 투여 시에 지사제 예방 요법을 개시하여 처음 2주기의 치료 기간 동안 투여한다.

아래 [표 1]에 따라 로페라미드를 복용하도록 환자들을 교육하고 1일당 배변 횟수가 1~2회가 되도록 로페라미드를 적정한다.

표 1: 로페라미드 예방요법

이 약 투여 기간	로페라미드 투여 용량 및 주기
1~2주 (1~14일)	1일 3회 4 mg
3~8주 (15~56일)	1일 2회 4 mg
9~52주 (57~365일)	필요시 4 mg(1일 최대 16mg를 초과하지 않는다. 1일 1~2 배변 용량으로 적정)

예방요법에도 불구하고 설사가 발생하는 경우, 임상적 필요에 따라 추가적인 지사제, 수액, 전해질로 치료한다. 설사를 관리하기 위해 이 약의 투여 중지 및 용량 감량도 요구될 수 있다.

3. 용량 조절

1) 약물이상반응으로 인한 용량 조절

개인별 안전성 및 내약성에 근거해 이 약의 용량 변경이 권장된다. 일부 약물이상반응의 관리 시에는 [표 2] ~ [표 5]에 따라 투여 중지 및/또는 용량 감량이 요구될 수 있다.

다음의 경우에는 이 약의 투여를 중단한다.

- 0~1 등급 또는 기저치로 회복되지 않는 약물 이상반응이 지속되는 환자
- 3주를 초과하여 투여 자연을 초래하는 독성을 경험하는 환자
- 이 약 120 mg/day에 대해 내약성을 나타내지 않는 환자

임상적 필요에 따라 용량을 조절할 수 있다(예, 수용 불가능한 독성, 지속적인 2 등급 약물이상반응 등).

표 2: 약물이상반응으로 인한 이 약의 용량 조절

용량 단계	투여 용량
권장 시작 용량	1일 240 mg (40 mg 6정)
1차 용량 감소	1일 200 mg (40 mg 5정)
2차 용량 감소	1일 160 mg (40 mg 4정)
3차 용량 감소	1일 120 mg (40 mg 3정)

표 3: 일반독성*으로 인한 이 약의 용량 조절 및 관리

독성의 심각도†	조치 사항
3 등급	치료 중단 후 3 주 이내에 1 등급 이하 또는 기저치로 회복되는 경우 한 단계 낮은 용량에서 이 약을 재투여 *
4 등급	이 약의 영구 투여 중단

설사, 간독성에 대한 용량 조절은 표4, 표5 참고

† CTCAE v4.0에 따름

2) 설사로 인한 용량 조절

설사가 있는 경우의 [표 4]에 따라 이 약의 용량을 조절한다. 설사 관리 시에는 임상적 필요에 따라 지사제 이용, 식이 변화, 수분 및 전해질 보충, 이 약의 적절한 용량 변경이 필요할 수 있다.

표 4: 설사로 인한 용량 조절

설사의 종증도*	조치 사항
<ul style="list-style-type: none"> 1 등급 설사[기저치 대비 1일당 4회 미만의 배변 횟수 증가] 5일 이내 지속되는 2 등급 설사[기저치 대비 1일당 4-6회의 배변 횟수 증가] 2일 이내 지속되는 3 등급 설사[기저치 대비 1일당 7회 이상의 배변 횟수 증가; 일상적인 자기관리 활동에 제약이 있음] 	<ul style="list-style-type: none"> 지사제 치료를 조절한다 식이 변경 탈수를 방지하기 위해 ~2 L의 수분 섭취를 유지해야 한다. 1 등급 이하 또는 기저치로 회복한 후, 이 약을 투여 시 마다 로페라미드 4mg 투여를 시작한다.
<ul style="list-style-type: none"> 합병증 동반 특성이 있는 모든 등급† 5일을 초과하여 지속된 2 등급 설사‡ 2일을 초과하여 지속된 3 등급 설사‡ 	<ul style="list-style-type: none"> 이 약의 투여를 중단한다. 식이 변경 탈수를 방지하기 위해 ~2 L의 수분 섭취를 유지해야 한다. 설사가 1주 이내에 0-1 등급으로 회복되면, 동일한 용량으로 이 약의 투여를 재개한다. 설사가 1주 초과 후 0-1 등급으로 회복되면, 감량한 용량으로 이 약의 투여를 재개한다.

	다(표 2 참조). <ul style="list-style-type: none"> • 1 등급 이하 또는 기저치로 회복한 후, 이 약을 투여 시 마다 로페라미드 4mg 투여를 시작한다.
• 4 등급 설사[생명을 위협하는 결과; 긴급한 중재가 필요함]	• 이 약의 투여를 영구 중단한다.
• 120 mg/day에서 2 등급 이상의 설사가 재발한 경우	• 이 약의 투여를 영구 중단한다.

* CTCAE v4.0에 의거

† 합병증 동반 특성에는 탈수, 발열, 저혈압, 신부전, 3 등급 또는 4 등급의 호중구 감소증이 포함된다

‡ 최적의 의학적 요법으로 치료했음에도 불구하고 발생한 경우

3) 간장애에서의 용량 조절

중증 간장애(Child Pugh C)가 있는 환자에서는 이 약의 시작 용량을 80 mg으로 감량한다. 경증 내지 중등증 간장애(Child Pugh A 또는 B)가 있는 환자에 대해서는 용량 변경이 권장되지 않는다.

4) 간독성으로 인한 용량 조절

간 독성이 발생 시 이 약의 용량 조절이 [표 5]에 제시되어 있다. 정맥 수액 치료를 필요로 하는 3 등급 이상 설사를 경험하거나 피로의 악화, 오심, 구토, 우측 상복부 통증 또는 압통, 발열, 발진, 호산구 증가증과 같은 간독성의 징후 또는 증상을 경험하는 환자는 간기능 검사의 변화에 대해 평가를 받아야 한다. 간독성 평가 시에는 빌리루빈 비율(fractionated bilirubin) 및 프로트롬빈 시간도 수집해야 한다.

표 5: 간독성으로 인한 용량 조절

간독성의 중증도*	조치 사항
• 3 등급 ALT 또는 AST ($>5-20 \times$ ULN) 또는 • 3 등급 빌리루빈 ($>3-10 \times$ ULN)	<ul style="list-style-type: none"> • 1 등급 이하로 회복될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. • 다른 원인을 평가한다. • 3주 내에 1 등급 이하로 회복되는 경우, 다음으로 낮은 용량 단계로 이 약의 투여를 재개한다. 1 회의 용량 감량에도 불구하고 3 등급 ALT 또는 3 등급 빌리루빈이 재발생시, 이 약의 투여를 영구 중단한다.
• 4 등급 ALT 또는 AST ($>20 \times$ ULN) 또는 • 4 등급 빌리루빈 ($>10 \times$ ULN)	<ul style="list-style-type: none"> • 이 약의 투여를 영구 중단한다. • 다른 원인을 평가한다.

ALT=알라닌 아미노전이효소; AST=아스파라진산 아미노전이효소; ULN=정상 상한

* CTCAE v4.0에 의거

5) 위산 억제제와의 병용

- 양성자 펌프 억제제(PPI): 이 약과 병용을 피한다.
- H2-수용체 길항제: H2-수용체 길항제의 다음 용량을 투여하기 최소 2시간 전에 또는 H2-수용체 길항제를 투여하고 최소 10시간이 지난 후에 이 약을 투여한다.
- 제산제: 제산제 투여 후 3시간의 간격을 두고 이 약을 투여한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 설사

이 약을 투여하는 동안 중증 설사와 탈수, 저혈압, 신부전 같은 후유증이 발생하였다. 지사제 예방요법 투여가 요구되지 않은 연장 보조요법 조건의 무작위배정 위약 대조 시험인 ExteNET에서 이 약을 투여한 환자의 95 %에 대해 설사가 보고되었다. 이 약을 투여받은 환자의 경우, 40 %의 환자에서 3 등급 설사가 발생하였고 0.1 %의 환자에서 4 등급 설사가 발생하였다. 대다수의 환자(93 %)가 치료 첫 달에 설사를 경험하였고, 3 등급 이상의 설사가 처음 발생하기까지 걸린 시간의 중앙값은 8 일(범위, 1-350)이었으며 3 등급 이상 설사의 누적 지속기간 중앙값은 5일(범위, 1-139일)이었다. 지사제 예방요법은 설사의 발생률 및 중증도를 낮추는 것으로 밝혀졌다. 이 약의 첫 투여와 함께 로페라미드를 이용한 지사제 예방요법을 개시하고 처음 56일의 투여 기간 동안 이를 지속하도록 환자들을 교육하며, 56일째 이후에는 1일당 배변 횟수가 1-2회가 되도록 하되 16 mg/day를 초과하지 않도록 로페라미드 용량을 적정한다. 임상적 필요에 따라 로페라미드에 다른 약물을 추가하는 것을 고려한다.

설사에 대해 환자를 모니터링하고 필요에 따라 추가 지사제로 치료한다. 탈수를 동반한 중증 설사가 발생하는 경우, 필요에 따라 수액과 전해질을 투여하고 이 약의 투여를 중지하고 후속 용량을 감량한다. 3 등급 또는 4 등급의 설사나 합병증 특성(탈수, 발열, 호흡구 감소증)이 동반된 모든 등급의 설사에 대해 감염성 원인을 배제하기 위해 임상적 필요에 따라 대변 배양을 실시한다.

2) 간독성

이 약은 간효소 증가를 특징으로 하는 간독성과 관련이 있었다. ExteNET에서, 10 %의 환자가 알라닌 아미노전이효소(ALT) 증가 $\geq 2x$ ULN를 경험하였고, 5 %의 환자가 아스파라진산 아미노전이효소(AST) 증가 $\geq 2x$ ULN를 경험하였고, 1.7%의 환자가 AST 또는 ALT 증가 $> 5 \times$ ULN (3 등급 이상)을 경험하였다. 간독성 또는 간 아미노전이효소 증가로 인해 이 약 투여 환자의 1.7%가 약물을 중단하게 되었다.

이 약을 투여를 개시하기 전, 처음 3개월의 투여 기간 동안 매월, 이후 투여 기간 동안 3개월마다 그리고 임상적 필요에 따라 총 빌리루빈, AST, ALT, 알칼리성 인산분해효소를 측정해야 한다. 이러한 검사는 3 등급 설사를 경험하거나 피로의 악화, 오심, 구토, 우측 상복부 압통, 발열, 발진, 호산구 증가증 같은 간독성의 징후 또는 증상을 경험하는 환자에서도 이러한 검사를 실시해야 한다.

3) 배태아 독성

동물시험의 결과와 약물의 작용기전에 근거할 때, 임신부에게 이 약을 투여 시 태아에게 해로울 수 있다. 동물 생식시험에서, 장기 형성기 동안 임신한 토끼에게 이 약을 투여했을 때에 권장 용량을 투여받는 환자에 대한 AUC의 약 0.2배에 해당하는 모체 AUC를 나타낸 토끼에서 유산, 배태자 사망, 태자 이상이 유발되었다. 임신부에게는 태아에 대한 잠재적 위험에 관하여 조언하도록 한다. 가임 여성에게는 투여 기간 및 최종 투여 후 최소 1개월 동안 효과적인 피임법을 이용하도록 권고한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분 또는 첨가제에 대한 과민증이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 간장애 환자

경증 내지 중등증 간장애(Child Pugh A 또는 B) 환자에 대한 이 약의 용량 변경은 권장되지 않는다. 기존에 중증 간장애(Child Pugh Class C)가 있는 환자들은 네라티닙의 청소율 감소와 C_{max} 및 AUC 증가를 경험하였다. 중증 간장애가 있는 환자의 경우에는 이 약의 용량을 감량한다.

2) 신장애 환자

경도나 중등도의 신장애 환자에 대한 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다. 투석 환자를 포함하여 중증의 신장애 환자에서 이 약의 투여는 연구된 바가 없다. 신장애를 가진 환자는 설사가 나타났을 때 탈수의 합병증 위험이 높으므로, 이러한 환자는 주의 깊게 모니터링해야 한다.

3) 좌심실 기능장애 환자

좌심실 부전은 HER2 억제와 관련되어 있다. 좌심실 박출률 (LVEF)이 정상 하한치보다 낮거나 유의한 심장 기왕력을 가진 환자를 대상으로 한 이 약에 대한 연구는 없었다. 알려진 심장 위험 인자가 있는 환자에서는 임상적으로 지시된 대로 좌심실 박출률 평가를 포함한 심장 모니터링을 수행하여야 한다.

4. 이상반응

1) 임상시험

임상시험은 다양한 조건에서 실시되므로 한 약물의 임상시험들에서 관찰된 이상반응 발생률을 다른 약물의 임상시험에서의 발생률과 직접적으로 비교할 수 없으며, 실제 관찰되는 발생률을 반영하지 못할 수도 있다.

① 조기 유방암의 연장 보조 치료

HER2 양성 조기 유방암이 있는 여성에서 트라스투주맙 기반 요법을 이용한 보조 치료를 완료한 후 2년 내에 투여한 이 약에 대한 다기관, 무작위배정, 이종 눈가림, 위약 대조 시험인 ExteNET에서 단일 제제로써 이 약에 대한 안전성을 평가했다. 이 시험에서는 설사를 예방하기 위해 지사제 예방 요법을 투여받는 것이 요구되지 않았다. 환자들은 질병이 재발할 때까지 또는 최대 1년 동안 지속적으로 음식과 함께 이 약 240 mg을 1일 1회 경구 투여하였다. 투여 기간의 중앙값은 이 약에서 11.6 개월이었고 위약군에서 11.8 개월이었다. 연령 중앙값은 52세였고(60 %는 ≥50세, 12 %는 ≥65세); 81 %가 백인, 3 %가 흑인 또는 아프리카계 미국인, 14 %가 아시아인, 3 %가 기타였다. 총 1408명의 환자가 이 약을 투여받았다.

모든 등급의 약물이상반응으로 인한 용량 감량은 위약 투여 환자의 2.6 %, 이 약의 투여 환자 31 %에서 발생하였다. 약물이상반응으로 인한 영구 중단은 이 약의 투여 환자 28 %에서 보고되었다. 중단을 초래한 가장 흔한 약물이상반응은 설사로, 이 약 투여 환자의 17 %를 차지하였다.

가장 흔한 약물이상반응(≥5%)은 설사, 오심, 복통, 피로, 구토, 발진, 구내염, 식욕 저하, 근경련, 소화불량, AST 또는 ALT 증가, 손발톱 장애, 피부 건조, 복부 팽만, 비출혈, 체중 감소, 요로 감염이었다. 가장 빈번하게 보고된 3등급 또는 4 등급의 약물이상반응은 설사, 구토, 오심, 복통이었다.

이 약을 투여한 환자군에서 발생한 중대한 약물이상반응에는 설사(1.6 %), 구토(0.9 %), 탈수(0.6 %), 복부팽만(0.4 %), 신부전(0.4 %), 홍반(0.4 %), ALT 증가 (0.3 %), AST 증가(0.3 %), 오심(0.3 %), 피로(0.2 %), 복통(0.2 %)이 포함되었다.

표 1은 ExteNET에서 발생한 약물이상반응을 요약한 것이다.

표 1: ExteNET의 이 약의 투여 환자 중 2% 이상에서 보고된 약물이상반응

기관계 (대표 용어)	이 약 (n=1408)			위약 (n=1408)		
	모든 등급(%)	3 등급 (%)	4 등급 (%)	모든 등급(%)	3 등급(%)	4 등급 (%)
위장관 장애						
설사	95	40	0.1	35	2	0
오심	43	2	0	22	0.1	0
복통*	36	2	0	15	0.4	0
구토	26	3	0	8	0.4	0
구내염†	14	0.6	0	6	0.1	0
소화불량	10	0.4	0	4	0	0
복부팽만	5	0.3	0	3	0	0
입마름	3	0.1	0	2	0	0
일반 장애 및 투여부위상태						
피로	27	2	0	20	0.4	0
간기능 장애						
ALT 증가	9	1	0.2	3	0.2	0
AST 증가	7	0.5	0.2	3	0.3	0
감염 및 기생충 감염						
요도 감염	5	0.1	0	2	0	0
검사						
제중 감소	5	0.1	0	0.5	0	0
대사 및 영양 장애						
식욕 감퇴	12	0.2	0	3	0	0
탈수	4	0.9	0.1	0.4	0.1	0
근골격계 및 결합 조직 장애						
근육 경련	11	0.1	0	3	0.1	0
호흡기, 흉부 및 종격동 장애						
비출혈	5	0	0	1	0.1	0
피부 및 피하 조직 장애						
발진‡	18	0.6	0	9	0	0
건성 피부	6	0	0	2	0	0
손발톱 장애§	8	0.3	0	2	0	0
피부 균열	2	0.1	0	0.1	0	0

* 복통, 상부 복통 및 하부 복통 포함

†구내염, 아프타성 구내염, 구강 궤양, 구강 점막 물집, 점막 염증, 구인두 통증, 구강 통증, 설통, 설염 및 치염 포함

‡발진, 흥반성 발진, 여포성 발진, 전신 발진, 가려움증 발진, 농포 발진, 반구 진 발진, 구진 발진, 피부염, 무색성 피부염 및 독성 피부 발진 포함

§ 손발톱 장애, 손발톱 염, 손발톱 부서짐, 손발톱 변색, 손발톱 독성, 손발톱 성장 이상 및 손발톱 이영양증 포함

② 지사제 예방요법

CONTROL (NCT02400476) 시험은 추가적인 지사제 치료를 병용하거나 병용하지 않고 로페라미드 예방요법을 투여받았으며 이 약 240 mg/day를 최대 1년간 투여받은 조기 HER2 양성 유방암 환자를 평가한 다기관, 공개, 다중 코호트 시험이었다.

모든 환자는 로페라미드 4 mg을 부하 용량으로 투여받은 후에 제 1-14일에 4 mg 1일 3회, 이후 제 15-56일에 4 mg 1일 2회로 투여받았다. 이후 이 약을 투여하는 1년의 기간 동안 필요에 따라 로페라미드를 투여받았다. 환자군 하나는 로페라미드에 추가하여 제1주기 제1-28일에 부데소니드 9 mg을 1일 1회로 투여받았다. 중간 분석 시점에, 모든 등급 설사의 발생률은 부데소니드 및 로페라미드를 투여받은 환자(n=64)에서 86 %였던 것에 비해 로페라미드를 단독으로 투여받은 환자

(n=109)에서 78 %였다. 2 등급 설사의 발생률은 각각 33 %와 비교하여 25 %였다. 3 등급 설사의 발생률은 각각 28 %와 비교하여 32 %였다. 투여 중단을 초래한 설사는 로페라미드와 부데소니드를 투여받은 환자의 11 %와 비교하여 로페라미드를 단독으로 투여받은 환자의 18 %에서 발생하였다.

5. 일반적주의

- 1) 이 약의 투여는 항암제 사용 경험이 있는 전문의에 의해 시작되고 감독 하에 실시되어야 한다.
- 2) 이 약의 운동 능력이나 운전 또는 기계 조작에 대한 영향과 관련된 시험은 실시되지 않았다. 이 약의 투여 시 피로, 어지러움, 탈수 및 실신과 같은 이상반응이 발생할 수 있으므로 운전이나 기계 조작 시 주의가 요구된다.
- 3) 이 약을 투여받은 환자에서 피부 및 피하 조직 장애가 보고되었다. 피부 및 피하 조직 장애를 가진 환자는 주의 깊게 모니터링해야 한다.

6. 상호작용

- 1) 이 약에 대한 다른 약물의 영향

표 2에는 이 약의 약동학에 영향을 주는 약물 상호작용이 기재되어 있다.

표 2: 이 약에 영향을 주는 다른 약물과 상호작용

위산 억제제		
임상적 영향	이 약을 양성자 펌프 억제제, H ₂ -수용체 길항제 또는 제산제와 병용하는 경우에는 이 약의 혈장 농도가 감소할 수 있다. 네라티닙의 AUC 감소는 이 약의 활성 감소로 이어질 수 있다. 란소프라졸(PPI)은 네라티닙의 C _{max} 를 71 % 감소시키고 AUC를 65 % 감소시켰다.	
예방 또는 관리	• 양성자 펌프 억제제(PPI)	병용을 피한다.
	• H ₂ -수용체 길항제	H ₂ -수용체 길항제의 다음 용량을 투여하기 최소 2시간 전에 또는 H ₂ -수용체 길항제를 투여하고 최소 10시간이 지난 후에 이 약을 투여한다.
	• 제산제	제산제 투여 후 3시간의 간격을 두고 이 약을 투여한다.
강력한 CYP3A4 억제제		
임상적 영향	<ul style="list-style-type: none"> • 강력한 CYP3A4 억제제(케토코나졸)를 이 약과 병용한 경우에는 네라티닙의 Cmax가 221 % 증가하고 AUC가 381 % 증가하였다. • 이 약을 다른 강력한 CYP3A4 억제제와 병용하는 경우에는 네라티닙의 농도가 증가할 수 있다. • 네라티닙의 농도 증가로 인해 독성의 위험이 증가할 수 있다. 	
예방 또는 관리	이 약을 강력한 CYP3A4 억제제와 병용하는 것은 피한다.	
중등도 CYP3A4 및 P-gp 이중 억제제		
임상적 영향	<ul style="list-style-type: none"> • 이 약과 중등도 CYP3A4 및 Pgp 이중 억제제(베라파밀)의 병용에 대한 시뮬레이션은 네라티닙의 Cmax 및 AUC가 각각 203 % 및 299 % 증가할 수 있음을 보여준다. • 이 약을 다른 중등도 CYP3A4 및 P-gp 이중 억제제와 병용하는 경우에는 네라티닙 농도가 증가할 수 있다. • 네라티닙의 농도 증가로 인해 독성의 위험이 증가할 수 있다. 	
예방 또는 관리	이 약을 다른 중등도 CYP3A4 및 P-gp 이중 억제제와 병용하는 것은 피한다.	

다. 강력한 또는 중등도인 CYP3A4 유도제	
임상적 영향	<ul style="list-style-type: none"> 강력한 CYP3A4 유도제(리팜핀)를 이 약과 병용한 경우에는 네라티닙의 Cmax가 76 % 감소하고 AUC가 87 % 감소하였다. 이 약을 다른 강력한 또는 중등도인 CYP3A4 유도제와 병용하는 경우에는 이 약의 농도가 감소할 수 있다. 네라티닙의 AUC 감소는 이 약의 활성 감소로 이어질 수 있다.
예방 또는 관리	이 약을 강력한 또는 중등도인 CYP3A4 유도제와 병용하는 것은 피한다.

AUC=곡선하면적; C_{max}=최대 농도

*이러한 예시는 지침을 제공하는 것이며, 이 범주에 해당할 수 있는 모든 가능성 있는 약물의 포괄적 목록으로 간주되지 않는다. 의료 전문가는 종합적인 정보를 위해 적절한 참고자료를 참고해야 한다.

2) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향

P-당단백(P-gp) 기질

이 약과 P-gp 기질인 디곡신의 병용 시에는 디곡신 농도가 증가하였다. 디곡신의 농도가 증가하면 심장 독성을 비롯한 약물이상반응의 위험이 증가할 수 있다. 약물 상호작용으로 인한 용량 조절 권장 사항에 대해서는 디곡신 처방 정보를 참고한다. 이 약은 다른 P-gp 기질(예, 다비가트란, 페소페나딘)의 수송을 억제할 수 있다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부

위해성 요약

동물시험의 결과와 작용기전에 근거할 때, 이 약은 임신한 여성에게 투여 시에 태아에게 해로울 수 있다.

임신한 여성에서의 약물 관련 위해성에 대해 정보를 제공하기 위해 이용할 수 있는 자료는 없다. 동물 생식시험에서, 장기형성기 동안 임신한 토끼에게 네라티닙을 투여했을 때에는 권장 용량을 투여한 환자에 대한 노출의 약 0.2배에 해당하는 모체 노출(AUC)을 나타낸 토끼에서 유산, 배태자 사망, 태자 이상이 초래되었다. 임신한 여성에게는 태아에 대한 잠재적 위험에 관하여 조언하도록 한다.

적응증의 대상이 되는 집단에서 주요 출생 결함 및 유산의 배경 위험은 알 수 없다. 하지만 미국의 일반 집단에서 주요 출생 결함의 배경 위험은 2 %-4 %이고 유산의 배경 위험은 임상적으로 인정된 임신의 15 %-20 %이다.

동물 자료

암컷 랫드를 대상으로 한 수태능 및 초기 배자 발생 시험에서 교미 전부터 임신 제7일까지 15일 동안 네라티닙을 경구 투여했으며, 최대 12 mg/kg/day 용량의 네라티닙은 모체 독성의 존재 시에 배자 독성을 유발하지 않았다. 랫드에서 12 mg/kg/day의 용량은 환자에 대한 mg/m² 기반의 최대 권장 용량인 240 mg/day의 약 0.5배에 해당한다.

랫드를 대상으로 한 배태자 발생 시험에서 임신한 랫드는 장기형성 기간 동안 최대 15 mg/kg/day의 네라티닙 경구 용량을 투여받았다. 배태자 발생 또는 생존에 대한 영향은 관찰되지 않았다. 15 mg/kg/day(최대 권장 용량인 240 mg/day를 투여받은 환자에 대한 AUC의 약 0.6배)에서는 모체 독성이 명백하였다.

토끼를 대상으로 한 배태자 발생 시험에서 임신한 토끼는 장기형성 기간 동안 최대 9 mg/kg/day의

네라티닙 경구 용량을 투여받았다. 6 mg/kg/day 이상의 네라티닙 투여 시에는 모체 독성, 유산, 배태자 사망(흡수 증가)이 초래되었다. 3 mg/kg/day 이상의 네라티닙 투여 시에는 태자의 육안상 외양(반구형 머리), 연조직(뇌실 확장 및 뇌실 중격의 결합), 골격(대천문 기형과 전측 및/또는 후측 천문 종대)) 이상의 발생률 증가가 초래되었다. 토끼에서 6 mg/kg/day 및 9 mg/kg/day 각각에 대한 AUC(0-t)는 최대 권장 용량인 240 mg/day를 투여받은 환자에 대한 AUC의 약 0.5배 및 0.8배 였다. 랫드를 대상으로 한 주산기 및 산욕기 발생 시험에서 재태기 제 7일부터 수유기 제 20일 까지 네라티닙을 10 mg/kg/day(mg/m² 기반으로 환자에서 최대 권장 용량인 240 mg/day의 약 0.4배)이상으로 경구 투여했을 때에는 체중, 체중 증가량, 사료 섭취의 감소를 포함한 모체 독성이 초래되었다. 모체 용량이 5 mg/kg/day(mg/m² 를 기반으로, 환자에서 최대 권장 용량인 240 mg/day의 약 0.2 배)이상인 경우에는 수컷 자손에서 장기 기억에 대한 영향이 관찰되었다.

2) 수유부

위해성 요약

인간 모유 내에서 네라티닙 및 그 대사체의 존재 또는 모유 수유 영아나 모유 생성에 대한 영향에 대하여 이용 가능한 자료는 없다. 모유 수유 영아에서 이 약으로 인한 중대한 약물이상반응의 가능성이 있으므로, 이 약을 투여하는 동안과 최종 투여 후 최소 1개월 동안은 수유부에게 모유 수유를 하지 않도록 한다.

3) 생식 능력이 있는 여성 및 남성

임신

동물 시험에 근거할 때, 이 약은 임신부에게 투여 시 태아에게 해로울 수 있다. 가임 여성은 이 약 투여를 시작하기 전에 임신 검사를 받아야 한다.

피임

(여성)

동물 시험에 근거할 때, 이 약은 임신부에게 투여 시 태아에게 해로울 수 있다. 가임 여성에게는 이 약의 투여기간 동안과 최종 투여 후 최소 1개월 동안 효과적인 피임법을 이용하도록 권고한다.

(남성)

동물 생식 시험의 결과에 근거하여, 가임 여성을 배우자로 둔 남성 환자에게는 치료를 받는 동안과 이 약의 최종 투여 후 3개월 동안 효과적인 피임법을 이용하도록 권고한다.

8. 소아에 대한 투여

소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

ExteNET 시험 중 이 약을 투여한 환자군에서 65세 미만 환자는 1236명이었고 65세 이상의 환자는 172명이었으며, 이 중 25명이 75세 이상이었다. 약물이상반응으로 인한 투여 중단의 빈도는 65세 미만 연령군보다 65세 이상 연령군에서 더 높았으며, 그 비율은 이 약을 투여한 환자군에서 각각 25 % 대비 45 %였고 위약군에서 각각 5 % 대비 6 %였다. 위약군 대비 이 약의 투여군에서 중대한 약물이상반응의 발생률은 6 % 대비 7 %(<65세) 및 8 % 대비 10 %(≥65세)였다. 65세 이상 연령군에서 가장 빈번하게 보고된 중대한 약물이상반응은 구토(2.3 %), 설사(1.7 %), 신부전(1.7 %), 탈수(1.2 %)였다.

10. 과량투여시의 처치

특별한 해독제는 없으며, 이 약의 과량 투여의 치료 시 혈액 투석의 유익성은 알 수 없다. 과량 투여 발생 시, 투여를 보류하고 일반적인 지지 조치를 취해야 한다.

임상시험 상황에서, 제한적인 수의 환자가 과량 투여를 보고하였다. 이러한 환자들이 경험한 약물이 상반응은 설사, 오심, 구토, 탈수였다. 위장 장애(설사, 복통, 오심, 구토)의 빈도와 중증도는 용량과 관련이 있는 것으로 보인다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하여야 한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 임상약리

(1) 작용 기전

네라티닙은 상피 성장인자 수용체(EGFR), HER2, HER4에 비가역적으로 결합하는 세포 내 키나제 억제제이다. 시험관 내에서, 네라티닙은 EGFR 및 HER2 자가 인산화, 하류 MAPK 및 AKT 신호전달 경로를 감소시키고 EGFR 및/또는 HER2 발현 암종 세포주에서 항종양 활성을 나타내었다. 네라티닙의 인체 대사체인 M3, M6, M7, M11은 시험관 내에서 EGFR, HER2, HER4의 활성을 억제하였다. 생체 내에서 네라티닙의 경구 투여 시에는 HER2 및 EGFR이 발현된 종양 세포주를 이용한 마우스 이종이식 모델에서 종양의 성장이 억제되었다.

(2) 약력학

심장 전기생리학

건강한 시험대상자 60명에 대한 무작위배정, 위약 및 양성약 대조, 이중 눈가림, 단회 투여, 교차 시험에서 이 약의 투여가 QTc 간격에 미치는 영향을 평가하였다. 이 약의 치료적 노출 대비 140 %에 해당하는 경우에, QTc 간격에 대한 임상적으로 유의한 영향은 없었다.

(3) 약동학

40 - 400 mg 범위에서 1일 용량이 증가함에 따라, 네라티닙은 용량에 비례하는 것보다 적은 AUC 증가를 동반한 비선형 약동학 프로파일을 나타낸다.

흡수

경구 투여 후에 네라티닙 및 주요 활성 대사체 M3, M6, M7의 최고 농도에 도달하는 시간의 범위는 2-8시간이다.

(식이 영향)

식이 영향 평가는 공복 상태 및 고지방 식사(대략 지방 55 %, 탄수화물 31 %, 단백질 14 %) 또는 표준 아침식사(대략 탄수화물 50 %, 지방 35 %, 단백질 15 %) 섭취 상태에서 이 약 240 mg을 투여받은 건강한 자원자를 대상으로 수행되었다. 고지방 식사 시에는 네라티닙의 Cmax 및 AUCinf 가 각각 70 %(90 % CI: 1.1-2.7) 및 120 %(90 % CI: 1.4-3.5) 증가하였다. 표준 아침식사 시에는 Cmax 및 AUCinf 가 각각 20 %(90 % CI: 0.97-1.42) 및 10 %(90 % CI: 1.02-1.24) 증가하였다.

분포

환자에서 이 약을 반복 투여한 후에, 항정상태에서 평균(%CV) 걸보기 분포용적(Vss/F)은 6433 (19%) L 였다. 시험관 내에서 인간 혈장 내 네라티닙의 단백 결합은 99 %를 초과하였으며 농도와 무관하였다. 네라티닙은 주로 인간 혈청 알부민 및 인간 알파-1 산 당단백과 결합하였다.

배설

건강한 시험대상자에서 이 약 240 mg/day를 7일간 경구 투여한 후에, 네라티닙, M3, M6, M7의 평균(%CV) 혈장 반감기는 각각 14.6(38 %), 21.6(77 %), 13.8(50 %), 10.4(33 %) 시간이었다. 환자에서 단회 경구 투여 후 네라티닙의 평균 소실 반감기는 7-17시간 범위였다. 암 환자에서 240 mg 1일 1회로 이 약을 반복 투여한 후에, 첫 투여 후와 항정상태에서의(제21일) 평균(%CV) CL/F는 각각 216(34 %) 및 281(40 %) L/hour였다.

(대사)

네라티닙은 간에서 주로 CYP3A4에 의해 대사되며, 그보다 적은 범위로 플라빈함유모노옥시게나제(FMO)에 의해 대사된다.

이 약의 경구 투여 후에, 네라티닙은 혈장에서 가장 주된 성분에 해당한다. 건강한 시험대상자에 대한 시험(n=25)에서 이 약 240 mg의 1일 경구 투여 후 항정상태에 대해, 활성 대사체인 M3, M6, M, M11의 전신 노출(AUC)은 각각 네라티닙 전신 노출(AUC)의 15 %, 33 %, 22 %, 4 % 였다.

(배설)

방사성 표지 네라티닙 경구 제형 200 mg(허가된 권장 용량의 0.83배)을 경구 투여한 후에, 대변 배설은 총 용량의 약 97 %를 차지하였고 소변 배설은 1.1 %를 차지하였다. 96시간 내에 배설된 방사능의 61 %가 회수되었고 10일 후에 98 %가 회수되었다.

특수 집단

연령, 성별, 인종, 신기능은 네라티닙의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 주지 않는다.

(간장애가 있는 환자)

네라티닙은 주로 간에서 대사된다. 암 환자가 아닌 만성 간장애 환자(Child Pugh Class A, B, C에서 각각 n=6) 및 간기능이 정상인 건강한 시험 대상자(n=9)에서 이 약 120 mg의 단회 용량을 평가하였다. 경증 장애(Child Pugh Class A) 및 중등증 장애(Child Pugh Class B) 환자에서 네라티닙의 노출은 건강한 정상 자원자의 경우와 비슷하였다. 간기능이 정상인 대조군과 비교하여 중증 간장애(Child Pugh Class C) 환자에서는 네라티닙의 청소율이 36 % 감소하였고, Cmax 및 AUC가 각각 173 % 및 181 % 증가하여 건강한 환자군에 비해 노출이 약 3배 증가하였다.

약물 상호작용 시험

위산 억제제: 이 약의 용해도는 위장관의 pH 값이 증가할수록 감소한다. 위장관의 pH 값을 변화시키는 약물은 네라티닙의 용해도를 변화시킬 수 있으며, 따라서 그 흡수 및 전신 노출을 변화시킬 수 있다. 양성자 펌프 억제제인 란소프라졸(30 mg/day)의 반복 용량을 이 약 240 mg 단회 경구 용량과 함께 투여했을 때, 네라티닙의 Cmax 및 AUC가 각각 71 % 및 65 % 감소하였다. H2 수용체 길항제인 라니티딘을 300 mg의 1일 용량으로 투여한 지 2시간 후에 이 약 240 mg의 단회 경구 용량을 투여했을 때에는 네라티닙의 Cmax 및 AUC가 각각 57 % 및 48 % 감소하였다. 1일 2회로 (아침과 저녁에 대략 12시간 간격으로 투여) 라니티딘 150 mg을 투여하기 2시간 전에 이 약 240 mg의 단회 경구 용량을 투여했을 때, 네라티닙의 Cmax 및 AUC가 44 % 및 32 % 감소하였다.

강력한 CYP3A4 억제제: 건강한 시험대상자(n=24)에서 강력한 CYP3A4 억제제 및 P-gp 억제제인 케토코나졸(5일간 400 mg 1일 1회)을 이 약 240 mg 단회 경구 용량과 병용했을 때, 네라티닙의 Cmax는 221 % 증가하고 AUC는 381 % 증가하였다.

중등도 CYP3A4 및 P-gp 이중 억제제: 생리학 기반 약동학(PBPK) 모델을 이용한 시뮬레이션은 중등도 CYP3A4 및 P-gp 이중 억제제(베라파밀)가 네라티닙의 Cmax 및 AUC를 각각 203 % 및 299 % 증가시킬 수 있음을 시사하였다.

중등도 CYP3A4 억제제: PBPK 모델을 이용한 시뮬레이션은 중등도 CYP3A4 억제제(플루코나졸)가 네라티닙의 Cmax 및 AUC를 각각 30 % 및 68 % 증가시킬 수 있음을 시사하였다.

강력한 또는 중등도인 CYP3A4 유도제: 건강한 시험대상자(n=24)에서 강력한 CYP3A4 유도제인 리팜핀을 이 약 240 mg 단회 경구 용량과 병용했을 때, 네라티닙의 Cmax가 76 % 감소하고 AUC가 87 % 감소하였다. 활성 대사체인 M6 및 M7의 AUC 또한 이 약의 단독 투여 시에 비해 37-49 % 감소하였다. PBPK 모델을 이용한 시뮬레이션은 중등도 CYP3A4 유도제(에파비렌즈)가 네라티닙의 Cmax 및 AUC를 각각 36 % 및 52 % 감소시킬 수 있음을 시사하였다.

P-gp 수송체에 대한 이 약의 영향: 건강한 시험대상자(n=18)에서 P-gp 기질인 디곡신(0.5 mg 단회 경구 용량)을 이 약 240 mg의 반복 경구 용량과 병용했을 때에, 평균 디곡신 Cmax가 54 % 증가하고 AUC가 32 % 증가하였다.

2) 비임상 독성

(1) 발암성, 돌연변이원성, 수태능 손상

랫드에서 네라티닙 1, 3, 10 mg/kg/day의 경구 투여에 대한 2년간의 발암성 시험을 수행하였다. 네라티닙은 최대 권장 용량인 240 mg/day를 투여받은 환자에 대한 AUC의 25배 이상에 해당하는 노출 수준의 수컷 및 암컷 랫드에서 발암성이 없었다. Tg.rasH2 형질전환 마우스에 대한 26주간의 시험에서 수컷에게 최대 50 mg/kg/day, 암컷에게 최대 125 mg/kg/day 용량을 경구 위관으로 일일 투여했을 때 네라티닙은 발암성이 없었다.

네라티닙은 시험관 내 박테리아 복귀 돌연변이(AMES) 시험에서 돌연변이원성을 나타내거나 시험관 내 인간 림프구 염색체 이상 시험 또는 생체 내 랫드 골수 소핵시험에서 염색체 이상 유발을 나타내지 않았다.

랫드에 대한 수태능 시험에서, 최대 12 mg/kg/day(mg/m² 기반으로, 환자에서 최대 권장 용량인 240 mg/day의 약 0.5배)의 네라티닙 투여는 동물의 교미 또는 수태 능력에 영향을 주지 않았다. 최대 39주 동안 네라티닙을 1일 경구 투여한 개에 대한 반복 투여 독성 시험의 경우, 0.5 mg/kg/day 이상에서 고환의 정세관 형성 부전이 관찰되었다. 이러한 결과는 최대 권장 용량인 240 mg을 투여한 환자에 대한 AUC의 약 0.4배에 해당하는 AUC에서 관찰되었다.

3) 임상시험

(1) 조기 유방암의 연장 보조 치료

이 약의 안전성 및 유효성은 HER2 양성 유방암이 있는 여성에서 트라스투주맙 기반 요법을 이용한 보조 치료 이후 이 약의 투여에 대한 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험인 ExteNET 시험(NCT00878709)에서 연구하였다.

트라스투주맙 보조 치료를 완료한 지 2년 이내의 조기(1-3c기) HER2 양성 유방암 환자 총 2840명이 이 약(n=1420) 또는 위약(n=1420)을 투여 받도록 무작위배정 되었다. 무작위배정은 다음 인자에 따라 충화되었다: 호르몬 수용체 상태, 림프절 상태(0개, 1-3개, 4개 이상의 양성 림프절), 트라스투주맙과 화학요법의 순차 투여 또는 동시 투여. 이 약 240 mg 또는 위약을 1년간 1일 1회로 경구 투여하였다. 주요 유효성 결과 변수는 무작위배정 일자로부터 침윤성 재발(국소/구역, 동측 또는 대측 유방암), 원격 재발 또는 모든 원인에 의한 사망의 첫 번째 발생까지 걸린 시간으로 정의한 무침윤성 질병 생존(iDFS)이었으며, 2년 및 28일의 추적관찰을 이용하였다.

환자의 인구학적 정보 및 종양 특성은 대체로 투여군 간에 균형을 이루었다. 환자의 연령 중앙값은 52세(23-83세 범위)였고 12 %의 환자가 65세 이상이었다. 대다수의 환자가 백인이었고(81 %) 대부분의 환자(99.7 %)가 ECOG 수행능력 상태 0 또는 1이었다. 57 %의 환자가 호르몬 수용체 양성 질병(ER 양성 및/또는 PR 양성으로 정의)이었고 24 %는 림프절 음성이었고 47 %는 1-3개의 양성 림프절이 있었고 30%는 4개 이상의 양성 림프절이 있었다. 10 %의 환자는 1기 질병이었고 41 %는 2기 질병이었고 31 %는 3기 질병이었다. 대다수(81 %)의 환자가 트라스투주맙 치료를 완료한

지 1년 이내에 등록되었다. 트라스투주맙 보조 치료의 최종 투여 후 무작위배정까지 걸린 시간의 중앙값은 이 약을 투여한 군에서 4.4개월이었고 위약군에서 4.6개월이었다. 투여 기간의 중앙값은 이 약을 투여한 군에서 11.6개월이었고 위약군에서 11.8개월이었다.

ExteNET 시험의 유효성 결과를 표 3, 표 4 및 그림 1에 요약하였다.

표 3: ITT 집단에 대한 iDFS 유효성 결과

사건 수/전체 N (%)		24개월* iDFS (%, 95% CI)		총화 위험비† (95% CI)	P-값‡
이 약	위약	이 약	위약		
67/1420 (4.7)	106/1420 (7.5)	94.2 (92.6, 95.4)	91.9 (90.2, 93.2)	0.66 (0.49, 0.90)	0.008

CI= 신뢰 구간; iDFS=침습성 무질환 생존(Invasive Disease Free-Survival); ITT=치료의향(Intent to Treat)

* 카플란-마이어 추정

†이전 트라스투주맙 치료(동시 vs. 순차), 림프절 상태(0-3 양성 노드 vs. 4 이상 양성 노드), ER/PR 상태(양성 vs. 음성)

‡총화된 로그순위검정

표 4: 하위군 분석*

집단	사건 수 / 전체 N (%)		24개월 iDFS† (%, 95% CI)		비총화 위험비 (95% CI)
	이 약	위약	이 약	위약	
호르몬 수용체 상태					
양성	29/816 (3.6)	63/815 (7.7)	95.6 (93.8, 96.9)	91.5 (89.2, 93.3)	0.49 (0.31, 0.75)
음성	38/604 (6.3)	43/605 (7.1)	92.2 (89.4, 94.3)	92.4 (89.8, 94.3)	0.93 (0.60, 1.43)
림프절 상태					
음성	7/335 (2.1)	11/336 (3.3)	97.2 (94.1, 98.7)	96.5 (93.7, 98.0)	0.72 (0.26, 1.83)
1-3 양성 노드	31/664 (4.7)	47/664 (7.1)	94.4 (92.2, 96.1)	92.4 (90.0, 94.2)	0.68 (0.43, 1.07)
≥4 양성 노드	29/421 (6.9)	48/420 (11.4)	91.4 (87.9, 94.0)	87.3 (83.4, 90.2)	0.62 (0.39, 0.97)
이전 트라스투주맙 치료					
동시	49/884 (5.5)	66/886 (7.4)	93.2 (91.0, 94.8)	92.0 (89.9, 93.7)	0.80 (0.55, 1.16)
순차	18/536 (3.4)	40/534 (7.5)	95.8 (93.4, 97.3)	91.6 (88.7, 93.8)	0.46 (0.26, 0.78)
이전 트라스투주맙 치료 완료					
≤1 년	58/1152 (5.0)	95/1145 (8.3)	93.8 (92.0, 95.2)	90.9 (89.0, 92.5)	0.63 (0.45, 0.88)
1-2 년	9/262 (3.4)	11/270 (4.1)	95.8 (92.0, 97.8)	95.7 (92.3, 97.6)	0.92 (0.37, 2.22)

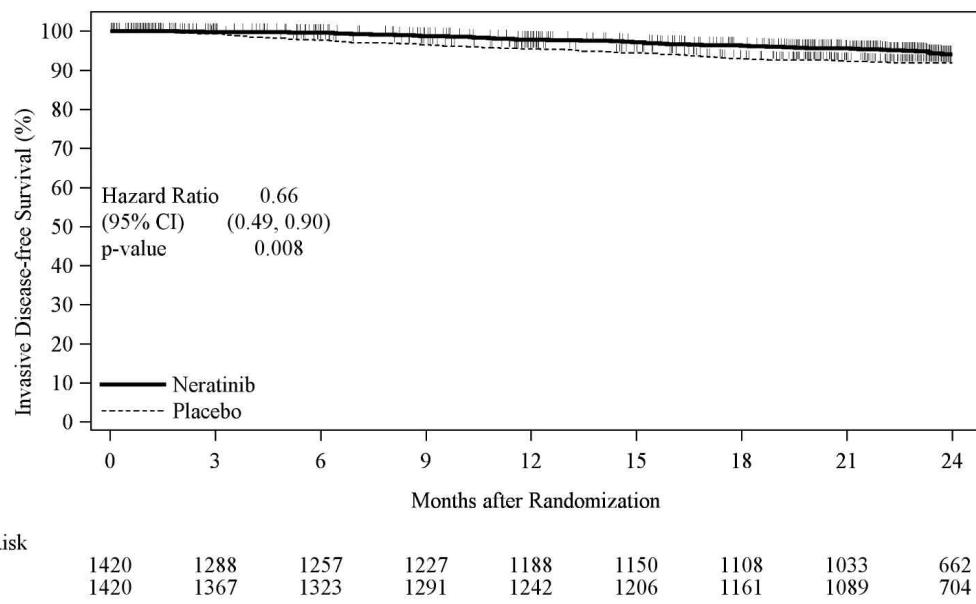
CI=신뢰구간(Confidence Interval)

* 다중 비교에 대한 조정 없는 탐색적 분석

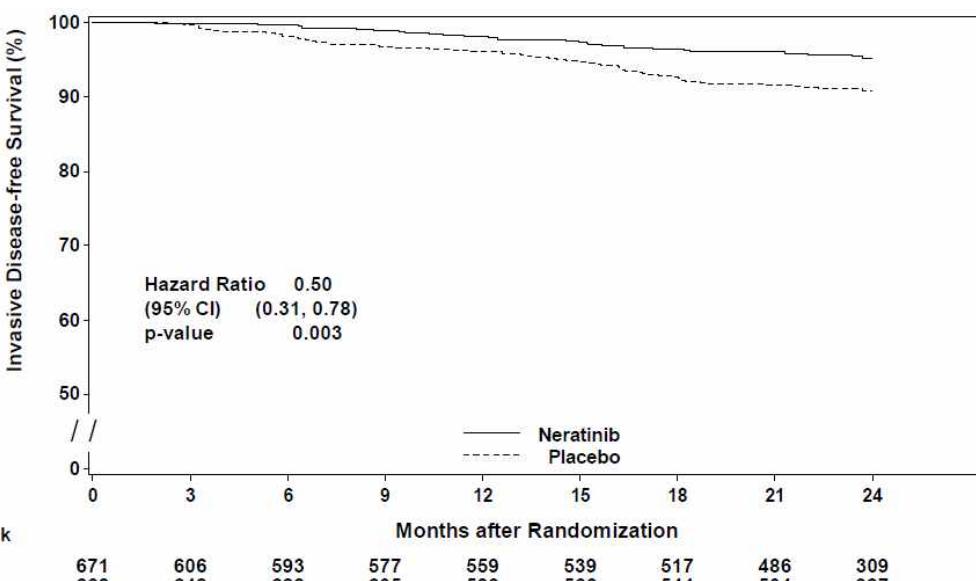
† iDFS=침습성 무질환 생존(Invasive Disease Free-Survival) 카플란-마이어 추정

그림 1: ExteNET 시험에서의 iDFS

1) ITT 집단



2) 트라스투주맙 기반 치료 완료일로부터 1년 이내인 호르몬 수용체 양성 모집단



CI= 신뢰 구간; iDFS=침습성 무질환 생존(Invasive Disease Free-Survival); ITT=치료의향(Intent to Treat)

약 75%의 환자가 24개월을 초과하는 연장 추적 관찰에 대해 재동의하였다. 결측 자료가 존재하는 관찰은 최종 평가 일자에 중도절단으로 처리하였다. 이러한 탐색적 분석은 5년 시점의 iDFS 결과가 ExteNET에서 관찰된 2년 시점의 iDFS 결과와 일관성이 있음을 보여준다. 중앙값 8년 추적 후 이 약과 위약군 간의 전체 생존율에 통계적으로 유의한 차이가 없었다[HR 0.95 (95 % CI: 0.75, 1.21)]. 전체 생존율의 5년 추정치는 이 약을 투여한 군에서 94.1 %(95 % CI, 92.7 %, 95.3 %), 위약군에서 93.3 %(95 % CI, 91.8 %, 94.5 %) 였다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(15~25℃)보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

주성분명 : 네라티닙말레산염

등록번호 : 수954-1-ND

제조소 명칭 및 소재지 : Esteve Química, S.A.

- Ctra. del Vendrell a St. Jaume dels Domenys, km. 5, 43711 Banyeres del Penedès (Tarragona), Spain
- C/Ter, 94 Polígon Industrial 17460 Celrà (Girona), Spain

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ (신약)

○ (재심사) 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목

○ (위해성 관리계획) 의약품의 품목허가 신고 심사 규정 제7조의2 제1항 제1호<붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2020.10.29.	-	-	-	2020.10.29.
보완요청 일자	2021.01.25. 2021.08.23.	2021.01.25. 2021.08.23.	2021.01.25. 2021.08.23.	2020.12.15.	2021.01.25. 2021.07.05.
보완접수 일자	2021.05.25. 2021.09.02.	2021.05.25. 2021.09.02.	2021.05.25. 2021.09.02.	2021.07.23.	2021.05.25. 2021.07.14.
최종처리 일자	2021.10.19.	-	-	-	2021.10.19.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

- 관련규정 : 의약품의 품목허가 · 신고 · 심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

- ### ○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
 2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 구조결정에 관한 자료
 - 2) 물리화학적 성질에 관한 자료
 - 3) 제조방법에 관한 자료
 - 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
 - 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
 - 6) 시험성적에 관한 자료
 - 7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
 - 8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 와제의약품에 관한 자료

- 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
 - 2) 제조방법에 관한 자료
 - 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
 - 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
 - 5) 시험성적에 관한 자료
 - 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
 - 7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 2) 가혹시험자료

나 와제의약품에 과학 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

- 가. 단회투여독성시험자료
- 나. 반복투여독성시험자료
- 다. 유전독성시험자료
- 라. 생식발생독성시험자료
- 마. 발암성시험자료
- 바. 기타독성시험자료
 - 1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
 - 2) 의존성
 - 3) 항원성 및 면역독성
 - 4) 작용기전독성
 - 5) 대사물
 - 6) 불순물
 - 7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

- 가. 효력시험자료
- 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
- 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
 - 1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
 - 2) 흡수
 - 3) 분포
 - 4) 대사
 - 5) 배설
- 라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 가. 임상시험자료집
 - 1) 생물약제학 시험보고서
 - 2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
 - 3) 약동학(PK) 시험보고서
 - 4) 약력학(PD) 시험 보고서
 - 5) 유효성과 안전성 시험 보고서
 - 6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
 - 7) 증례기록서와 개별 환자 목록
- 나. 가교자료

- 다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 비임상시험 중 독성, 약리작용에 관한 자료는 의약품의 품목허가 신고 심사 규정 제28조2항에 근거하여 면제 가능함.
- 신청한 적응증(조기유방암의 연장 보조치료 및 진행성 또는 전이성 유방암)에 이 약을 투여 했을 때 조기유방암의 연장 보조치료로서 위약대비 iDFS가 유의적으로 연장되었음.
 - 질병의 중증도를 고려할 때 위험-이익 측면에서 임상시험에서 가장 좋은 효과를 나타낸 하위군(이전에 수술 후 보조요법으로 트라스투주맙 기반 치료 완료일로부터 1년 이내인 호르몬 수용체 양성, HER2 수용체 양성 환자)을 대상으로 적응증을 변경한 것은 타당하다고 판단됨.
 - 설사 예방요법을 수행한 2상 임상시험(6201)에서 설사 발생률 및 중증도가 예방요법을 수행하지 않은 3상 임상시험(3004)보다 낮게 나타났으며 3상에서 설사가 발생하여 지사제를 투여한 환자가 대부분(91.6%)이고 매우 빠른 시간에(중앙값 3일) 설사가 나타난 점을 고려했을 때, 예방요법의 설정은 안전성 측면에서 바람직함.
- 전이성 유방암의 3차 치료의 경우, 회사에서 보완 접수 시 삭제함.
 - 양성 대조군을 설정한 3상 임상시험에서 OS의 대조군 대비 우월성을 확인하지 못함.
- AESI는 위장관 독성(설사), 간독성이었으며, 경고항에 포함되어 있음.
- 가교한국인은 모든 임상에서 총 110명이 참여하였음.
 - 안전성·유효성 측면에서 전체 환자군과 차이를 보이지 않는 것으로 보임.
 - 유효성 측면에서 조기유방암의 연장 보조치료 및 진행성 유방암 환자를 대상으로 한 통합분석시 PFS는 전체집단과 범아시아인 및 한국인 집단 간에 일관되게 긍정적 결과를 보였음.
 - 안전성 측면에서 한국인은 전체 집단과 이상반응 발생빈도 및 종류에서 유사한 양상을 보였으며 투여 용량 강도, 용량조절 빈도 등에서 전체군과 차이를 보이지 않았음.
 - 약동학적 측면의 분석은 PopPK를 바탕으로 3144A1-203-WW시험에 등록된 한국인 환자 4명에 대한 PK자료가 분석되었으며, 민족의 영향을 확인하였고, 유의하지 않은 것으로 판단됨.
- 위해성 관리계획에 환자용 사용설명서, 전문가용 설명자료를 제출하였으며, 간독성을 기준으로 설정한 시판 후 조사 예수(600례)는 타당함.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 너링스정
- 약리작용에 따른 분류: 항암성종양제(421)
- 민원인이 신청한 효능효과, 용법용량, 대상환자 연령 등을 요약기재: 검토서 참조
- 약리작용 기전 : tyrosine kinase 억제제

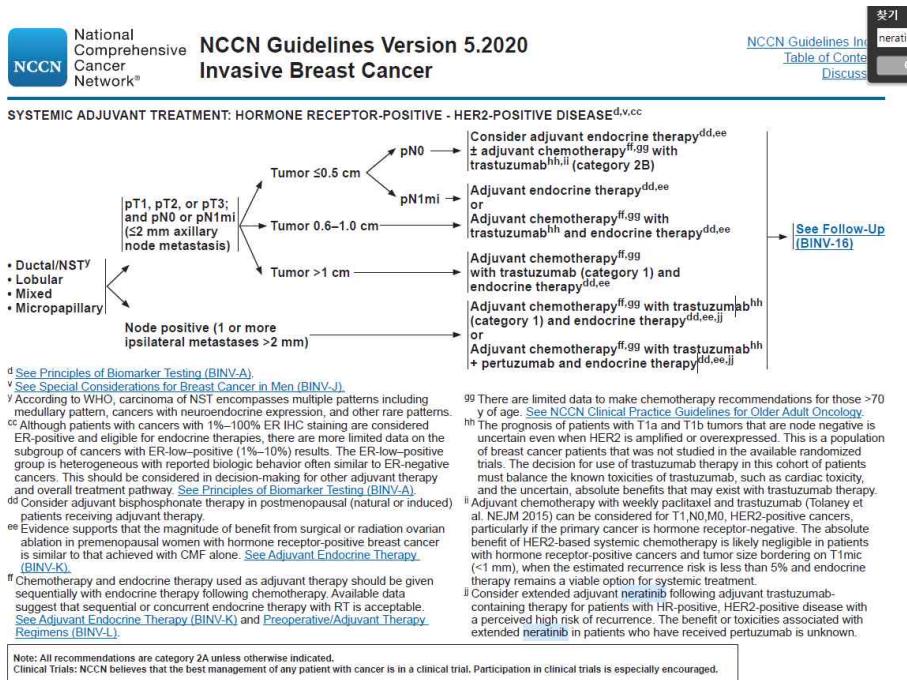
1.2. 기원 및 개발경위

- 네라티닙은 HER1, HER2, HER4 수용체의 세포내 티로신키나제 영역에 비가역적으로 결합하며, 경구 투여를 통해 생체에서 이용 가능한 강력한 저분자이다. 네라티닙과 결합하면 HER1 및 HER2 자가인산화, 하류신호전달, HER1 및 HER2 의존적 세포주의 성장이 감소하며, 세포반수저해농도(IC50)는 <100 nM이다(Rabindran et al, 2004). In vivo(생체내)에서, 네라티닙은 1일 1회 경구투여시에 HER2 및

HER1의존성 종양이종이식모델에 대해 활성이 있다.

- 네라티닙은 활성 HER 키나제3가지(HER1, HER2, HER4) 모두를 전체적으로 억제하는 능력이 있고 비가역적으로 결합한다는 점에서 다른 HER2 억제제들에 비해 이점을 가질 수 있다. 네라티닙의 작용 기전은 HER2 수용체의 세포 외 영역에서 막근접 부분에 결합하여 세포내 티로신키나제의 활성화를 막는 트拉斯투주맙과 차이가 있다. BT474 세포의 경우, 네라티닙은 세포증식의 억제에 부합하는 농도($IC_{50} = 2 \text{ nM}$)에서 HER2, 미토겐활성화 단백질키나제(MAPK로알려짐), 단백질키나제B(Akt로도지칭)의 인산화를 완전히 억제한다. 이와 대조적으로, 트拉斯투주맙 치료는 광범위한농도($0\text{-}30 \mu\text{g/ml}$) 전반에서 이 세포주에 대해 약하고 부분적인 억제를 유발할 뿐이다(Rabindran et al, 2004). 뿐만 아니라, 네라티닙의 일차적인 효과는 세포주기 정지였지만 sub-G1 DNA 내용물(세포자멸사를 시사함)이 존재하는 세포의 수가 용량 의존적으로 증가하는 것 또한 관찰되었다.
- 트拉斯투주맙 보조요법을 받은 HER2 양성유방암환자의 약 26%가 재발을 경험한다(Perez et al, 2014; Jackisch et al, 2015; Slamon et al, 2015). 재발을 잠재적으로 설명할 수 있는 것 한 가지는 트拉斯투주맙에 대한 획득저항성이며, 이는 절단된 HER2 수용체의 세포외 영역이 더 이상 항체에 의해 인식될 수 없는 경우에 발생하거나(Xia et al, 2004) HER1 신호전달의 동시활성화로 인해 발생할 수 있다(Rampaul et al, 2005; Zaczek et al, 2005). 네라티닙에 의한 HER2 하류인산화의 강력하고 비가역적인 억제로 인해, 트拉斯투주맙에 대한 저항성이 발생했더라도 네라티닙은 유효할 수 있다(Mosesson and Yarden, 2004; Nahta and Esteva, 2006). 최근의 *in vitro*(시험관내) 시험에 따르면, 트拉斯투주맙 저항성이 획득된 HER2 증폭세포주 모델 및 선천적으로 저항성이 있는 세포주에서 네라티닙이 트拉斯투주맙 저항성을 극복할 수 있는 것으로 나타났다(Canonici et al, 2013). 임상시험에서, 네라티닙 단일요법은 트拉斯투주맙 투여경험이 있는 경우와 투여경험이 없는 경우 모두의 HER2 양성, 국소진행성 또는 전이성유방암에 대해 활성이 있었다(3144A1-102-US 시험[102 시험], Wong et al, 2009; 3144A1-201-WW 시험[201 시험], Burstein et al, 2010).

1.3. 신청 적용증 개요 및 치료법



Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

BINV-5

Version 5.2020, 07/15/20 © 2020 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

PREOPERATIVE/ADJUVANT THERAPY REGIMENS^{a,b,c,d,e,f}

HER2-Positive^{k,l,m}

Preferred Regimens:

- AC followed by T + trastuzumab^{k,n} (doxorubicin/cyclophosphamide followed by paclitaxel plus trastuzumab, various schedules)
 - AC followed by T + trastuzumab^k + pertuzumabⁿ (doxorubicin/cyclophosphamide followed by paclitaxel plus trastuzumab plus pertuzumab)
 - Paclitaxel + trastuzumab^{k,o}
 - TCH (docetaxel/carboplatin/trastuzumab^k)
- Useful in Certain Circumstances:**
- Docetaxel + cyclophosphamide + trastuzumab^k
- Other Recommended Regimens:**
- AC followed by docetaxel + trastuzumab^{k,l} (doxorubicin/cyclophosphamide followed by docetaxel + trastuzumab)
 - AC followed by docetaxel + trastuzumab^k + pertuzumabⁿ (doxorubicin/cyclophosphamide followed by docetaxel + trastuzumab + pertuzumab)

^a Retrospective evidence suggests that anthracycline-based chemotherapy regimens may be superior to non-anthracycline-based regimens in patients with HER2-positive tumors.

^b Randomized clinical trials demonstrate that the addition of a taxane to an anthracycline-based chemotherapy provides an improved outcome.

^c CMF and RT may be given concurrently, or the CMF may be given first. All other chemotherapy regimens should be given prior to radiotherapy.

^d Chemotherapy and endocrine therapy used as adjuvant therapy should be given sequentially with endocrine therapy following chemotherapy.

^e Nab-paclitaxel may be substituted for paclitaxel or docetaxel due to medical necessity (ie, hypersensitivity reaction). If substituted for weekly paclitaxel or docetaxel, then the weekly dose of nab-paclitaxel should not exceed 125 mg/m².

^f Consider scalp cooling to reduce incidence of chemotherapy-induced alopecia for patients receiving chemotherapy. Results may be less effective with anthracycline-containing regimens.

^g An FDA-approved biologic is an appropriate substitute for trastuzumab.

^h Trastuzumab and hyaluronidase-oyk injection for subcutaneous use may be substituted for trastuzumab. It has different dosage and administration instructions compared to intravenous trastuzumab. Do not substitute trastuzumab and hyaluronidase-oyk for or with ado-trastuzumab emtansine.

^m Pertuzumab, trastuzumab, and hyaluronidase-zzxf injection for subcutaneous use may be substituted anywhere that the combination of intravenous pertuzumab and intravenous trastuzumab are given as part of systemic therapy.

Pertuzumab, trastuzumab, and hyaluronidase-zzxf injection for subcutaneous use has different dosing and administration instructions compared to the intravenous products.

ⁿ Trastuzumab given in combination with an anthracycline is associated with significant cardiac toxicity. Concurrent use of trastuzumab and pertuzumab with an anthracycline should be avoided.

^o Paclitaxel + trastuzumab may be considered for patients with low-risk T1,N0,M0, HER2-positive disease, particularly those not eligible for other standard adjuvant regimens due to comorbidities.

^p Consider extended adjuvant neratinib following adjuvant trastuzumab-containing therapy for patients with HR-positive, HER2-positive disease with a perceived high risk of recurrence. The benefit or toxicities associated with extended neratinib in patients who have received pertuzumab or ado-trastuzumab emtansine is unknown.

^q Ado-trastuzumab emtansine 3.6 mg/kg cycled every 21 days for 14 cycles. von Minckwitz G, Huang C, Mano M, et al. Trastuzumab-emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2019;380:617-628.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Continued

BINV-L
2 OF 6

Version 5.2020, 07/15/20 © 2020 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

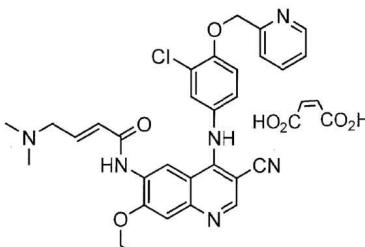
- 설사, 간독성

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당 없음

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

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명	구조식, 분자식	구조식
네라티닙 말레산염	Neratinib Maleate	$C_{30}H_{29}ClN_6O_3 \cdot C_4H_4O_4$ (MW 673.11)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 성상	<input checked="" type="checkbox"/> 확인시험	시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 용점 <input type="checkbox"/> 기타)
----------------------------------------	------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약·시액
*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) ■ 건조감량/수분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약·시액
*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다

제제시험

■ 봉해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험
□ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
□ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험
□ 알코올수시험 □ 엔도톡신/밸열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험
*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C/60% RH	LLDPE/LDPE 백	기준에 적합함
가속시험	40°C/75% RH		

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

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C/60% RH	HDPE 병	기준에 적합함
가속시험	40°C/75% RH		

- 가혹시험: 제출(온도, 습도, 광)

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청 저장방법 및 사용기간:

- 기밀용기, 실온(15~25°C)보관, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 6개월 가속시험 및 36개월 장기보존시험 결과에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(36개월) 설정 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 자료 면제인 경우 해당 사유, 관련 규정 및 조항을 기재한다.

4.1. 독성시험자료 개요

- FDA 자료제출증명 제출함
- * 의약품의 품목허가신고심사규정 제28조 제2항에 따라 독성 및 약리 면제 가능

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

시험종류	시험번호	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg/day)	GLP	결과(mg/kg)
단회투여 독성시험	RPT-482 21	마우스/마리/수컷/군	경구 (위관영양)	-	0,200,2000	○	LD > 2000, NOAEL 2000
단회투여 독성시험	RPT-482 23	마우스 마리/수컷/군	I.p.	-	0,200,700,2000	○	LD ≥ 700, NOAEL < 200
단회투여 독성시험	RPT-482 24	랫드 마리/수컷/군	경구 (위관영양)	-	0,200,700,2000	○	LD 2000, NOAEL 200
단회투여 독성시험	RPT-482 25	랫드 마리/수컷/군	I.p.	-	0,200,700,2000	○	LD ≥ 700, NOAEL < 200

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

시험종류	시험번호	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg/day)	GLP	결과(mg/kg)
반복투여 독성시험	RPT-441 93	마우스/마리/군	경구 (위관영양)	10일	0,20,60, 200	X	<ul style="list-style-type: none">200mg/kg 투여군에서 TP, ALB, GLOB, CHOL↓, 염소↑죽안적소견은 신장피질의 창백한 변색; 위, 심이지장, 공장, 회장, 맹장, 및 결장 내 비정상적 내용물; 장관 내 섭취물; 및 부신피질의 창백한 변색이 관찰됨 NTEL(20), MTD(200)
반복투여 독성시험	20065512	CByB6F1하이브리드 마우스/마리/군	경구 (위관영양)	28일	0,10,20,50, 125	○	<ul style="list-style-type: none">시험도중 사망, 임상소견 없었음 NOAEL(125), 암수통합 Cmax(2,555ng/ml), AUC0-t(18,950ng·hr/ml)

시험종류	시험번호	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg/day)	GLP	결과(mg/kg)
반복투여 독성시험	RPT-465 37	랫드/마리/군	경구 (위관영양)	14일	0,10,30, 100	X	· 100mg/kg투여군에서 13일에 4건의 사망발생, 이들 중 3건 네라티닙과 연관됨 -위장흔합세포염증 및 공포화 및/또는 궤양, 간괴사, 및/또는 흉선,비장, 및/또는 장간막 림프절 림프위축으로 확인됨 -당관과형성, 전립선, 정낭, 난소, 자궁, 질 및/또는 피부위축 또한 나타남 NTEL(30)
반복투여 독성시험	RPT-478 58	랫드/마리/군	경구 (위관영양)	28일	0,5,15,45	O	· 45mg/kg투여군에서 임상징후(국소병변, 연변, 혈뇨, 대변변화, 종창, 탈모, 코 입 또는 눈 주위의 적색색소), 체중 증가량 감소, 먹이섭취 감소, 임상병리학 파라미터변화, 조직병리(피부)관찰됨 NOAEL(15) 수컷Cmax(3418ng/ml), AUC0-24(30217ng·hr/ml), 암컷 Cmax(3555ng/ml), AUC0-24(34177ng·hr/ml)
반복투여 독성시험	20065516	랫드/마리/군	경구 (위관영양)	13주	0,3,10,15	O	· 시험물질과 관련된 임상관찰소견 또는 체중 또는 먹이섭취 변화는 없었음 NOAEL(15) 수컷Cmax(2290ng/ml), AUC0-t(31300ng·hr/ml), 암컷 Cmax(3250ng/ml), AUC0-t(38100ng·hr/ml)
반복투여 독성시험	RPT-657 14	랫드/마리/군	경구 (위관영양)	26주(28일 회복기)	0,3,10,30	O	· 30mg/kg투여군에서 사망(수컷2마리, 암컷1마리) 발생하였고, 체중감소, 유해 임상징후(대변변화, 애원 모습 등)가 투여기간 도중 나타남, 28일 회복기간 후 모든 파라미터에서 완전 또는 부분 회복이 관찰됨 NOAEL(10) 제176일 평균 수컷 Cmax(1.44μg/ml), AUC0-24(15.6μg·hr/ml), 암컷Cmax(3.22μg/ml), AUC0-24(38.9μg·hr/ml)
반복투여 독성시험	RPT-793 50	랫드/마리/군	IV주사	4주기(1주기=2회 용량/주) (4주 회복기)	0,1,5,5,15	O	· 모든 용량에서 어떠한 유해한 영향도 발생하지 않음 NOAEL(15) 제25일 평균 수컷 AUC0-72(90754ng·hr/ml), 암컷 AUC0-72(123659ng·hr/ml)
반복투여 독성시험	RPT-467 45	비글견/마리/군	경구 (위관영양)	14일	0,3,6,9	X	· 3mg/kg투여군에서 임상징후, 임상병리 및 장간막 동 출혈이 나타났음 NOEL(<3), NTEL(6) 제14일 평균 수컷 AUC0-24(321ng·hr/ml), 암컷 AUC0-24(1010ng·hr/ml)
반복투여 독성시험	RPT-493 52	비글견/마리/군	경구 (위관영양)	28일(28일 회복기)	0,0,5,2,0, 6,0	O	· 사망은 없었고, 체중 및 먹이 섭취 영향은 관찰되지 않았고, 화합물과 관련된 유의한 독성은 관찰되지 않음 NOAEL(6) 제28일 평균 수컷 AUC0-24(427ng·hr/ml), 암컷 AUC0-24(526ng·hr/ml)
반복투여 독성시험	RPT-664 66	비글견/마리/군	경구 (위관영양)	39주	0,0,5,2,0, 6,0	O	· 화합물과 관련된 사망 및 이상반응이 어느 용량 수준에서도 없었음, 용량비례성에 대한 확실한 결론은 내리기 어렵고, 수컷 및 암컷에서 179일 동안 매일 투여 후 평균 촉적비는 0.746~2.73이였음 NOAEL(6) 제179일 평균 수컷

시험종류	시험번호	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg/day)	GLP	결과(mg/kg)
							AUC0-24(870ng·hr/ml), AUC0-24(575ng·hr/ml) 암컷
반복투여 독성시험	RPT-797 89	랜드/마리/군	IV주사	4주기(1 주기=2회 용량/주)	0,1,3,9		· 9mg/kg에서 사망, 유해임상징후, 폐 간질염증 등이 나타남 NOAEL(3) 제22일 평균 수컷 AUC0-96(2242ng·hr/ml), AUC0-96(1957ng·hr/ml) 암컷

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

시험종류	시험번호	종 및 계통	활성계/ 투여경로	농도	GLP	결과
세균복귀 돌연변이 분석: 평 판법		Salmonella typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537 및 E. coli WP2 uvrA	±S9	≤5000µg/plate	O	·시험조건 하에 돌연변이 유발성 없음
시험관내 포유류 염색체이 상시험		human lymphocytes	±S9	≤30µg/ml	O	·시험조건 하에 염색체 파괴성은 없었음
골수소학 시험		CD-1 VAF 마우스	-	0,500,1000,2000 mg/kg, 단회, 경 구(위관)	O	·시험조건 하에 음성이었음

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

시험종류	시험번호	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg/day)	GLP	결과(mg/kg)
수태능 및 초기 배자발생 시험	RPT-676 99	랜드/마리/군	경구 (위관영양)	수컷(6주) 암컷(4주)	0,5,15, 45	O	·45mg/kg/day 수컷 및 암컷에서 용량 제한독성을 유발하였으며, 불량한 신체 상태, 체중감소, 먹이섭취 감소로 인해 투여가 교미 전에 중단되었음. 15mg/kg/day에서, 부계독성의 증거 없 었고, 투여수컷과 비투여 암컷을 교배했 을 때 배자독성은 없었음 ·암컷에 15mg/kg/day 투여시, 모계독성 증거가 있었으며(체중 증가량감소, 보정 체중증가량 감소, 무발정), 이는 배자 흡 수증가로 인한 배자독성과 상관관계가 있었음 ·5mg/kg/day에서는 부계 또는 배자독 성이 발생하지 않았음
수태능 및 초기 배자발생 착상시험	20070057	랜드/마리/군	경구 (위관영양)	성에 따라 다름 사육전, 도 중, 후에 제 7주까지(수 컷) 또는 GD 7 까지	3,6,12	O	·시험 중 네라티닙과 관련된 사망은 발 생하지 않았으며, 임상징후는 없었음 ·투여받은 수컷에서 고환 또는 부고환에 네라티닙 관련 육안적 및 현미경적 변 화, 수컷 생식기 중량, 정자 파라미터에 대한 영향은 관찰되지 않았음 ·암컷의 발정 주기성에 또는 암수의 교 미, 수태능, 또는 초기배자생존에 어떠 한 영향도 유발하지 않음 ICH Stage A-B에서 12mg/kg/day 까지

시험종류	시험번호	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg/day)	GLP	결과(mg/kg)
				(암컷)			투여시 암수랫드의 수태능에 또는 기타 생식파라미터에 유해한 영향은 없었음
배태자 시험	RPT-673 15	랫드/마리/군	경구 (위관영양)	12일 (GD6-17)	0,5,15, 45	O	·45mg/kg/day에서 무르고 변색된 대변, 생식기, 코, 입주위의 적색색소, 구소병변, 대변이 묻은 털로 이루어졌음 ·15mg/kg/day 이상의 용량수준에서 체중 및/또는 체중 증가량 감소를 유발함 ·용량을 제한하는 배태자 사망 및 태자 체중감소를 유발하였으나 모체독성이 있는 용량 45mg/kg/day에서 태자 외부 형태 변화는 없었음
배태자 시험	20065668	랫드/마리/군	경구 (위관영양)	10일 (GD7-19)	0,5,15	O	·네라티닙은 모든 용량에서 평균 모동물 체중 증가량을 일시적으로 감소시켰지만, 15mg/kg/day 용량만 투여기간 동안 전체 평균 모동물 체중 증가량을 감소시켰음 ·네라티닙의 모동물 NOAEL(10)(Cmax(505ng/ml), AUC(0-t)5150ng·hr/ml) ·배태자 파라미터에 대한 영향은 없었고, 네라타닙의 발생 NOAEL(15)(Cmax(786ng/ml), AUC(0-t)8550ng·hr/ml)
배태자 시험	RPT-670 35	토끼/마리/군	경구 (위관영양)	10일	0,10,30	X	·비-임신 암컷 토끼에게 30mg/kg/day에서 먹이섭취가 미미하거나 없었고, 이와 관련하여 대변 감소 및/또는 무른 대변 및 체중 감소가 나타났음
배태자 시험	RPT-678 95	토끼/마리/군	경구 (위관영양)	14일 (GD6-19)	0,2,6,20	O	·20mg/kg/day에서, 암컷 2마리가 GD22에 유산하였고, 또 다른 1마리가 예정된 안락사 당일에 조기 임신중지를 보였음 유산에 추가로, 케이지 받침판 위의 적색 색소 및 대변감소의 발생률 증가를 보임, 사후관찰소견은 액체가 차 있는 복강으로 이루어짐 ·네라티닙과 관련된 체중 증가량 감소가 모든 용량에서 발생함 ·6, 20mg/kg/day에서 관찰된 네라티닙과 관련된 형태적 이상에는 굴곡/회전 이상이 포함됨 → 6mg/kg/day 이상의 용량 수준에서 태자 형태학적 발생에 대한 영향이 발생함
배태자 시험	20065669	토끼/마리/군	경구 (위관영양)	13일 (GD7-19)	0,3,6,9	O	· ≥ 6 mg/kg/day 용량에서 네라티닙 투여가 유산 및 모동물 독성을 유발하였음, 네라티닙 관련 배태자 사망 증가가 관찰됨 ·9mg/kg/day에서 태자육안 외부이상, 연조직이상 및 골격이상이 낮은 발생률로 유발됨 ·NOAEL(3)(GD19에 Cmax 50.4ng/ml), AUC(0-t)162ng·hr/ml)
출생 전후 발달	20065672	랫드/마리/군	경구 (위관영양)	GD7-LD2 0	0,5,10, 15	O	·5mg/kg/day에서 평균 모동물 체중에 대해 네라티닙과 관련된 영향이 관찰되지 않았음, 10,15g/kg/day 용량은 평균 모동물 체중 변화에 지속적 감소를 나타냈고, 전체 평균 모동물 체중 증가량은 감소시켰음

시험종류	시험번호	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg/day)	GLP	결과(mg/kg)
							· 자연분만 관찰소견은 15mg/kg/day정도의 높은 네라티닙 용량에 의해 영향을 받지 않음 · 모동물 NOEL(5), 발달에 대한 NOAEL(15), F1세대 암수랫드의 성장 및 생식에 대한 NOAEL(15)

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

시험종류	시험번호	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg/day)	GLP	결과(mg/kg)
발암성시험	20065514	CByB6F1(Tg.rasH2) 반접합 마우스/마리/군	경구 (위관영양)	26주	수컷 8,20,50 암컷 20,50,125	O	· 최고용량에서 유해하지 않고 용량과 관련된 평균체중 감소 및 평균체중 증가량 감소는 최소였으며, 어떤 용량에서도 사망 또는 신생물 또는 비-신생물을 소견이 관찰되지 않았음, 고용량 수컷에서 관찰된 혈관육종 발생률의 미미한 증가는 우연인 것으로 간주됨 26주에, 수컷(50mg/kg/day) Cmax(1560ng/ml), AUC(0-t)≤10900hr·ng/ml, 암컷(125mg/kg/day) Cmax(5130ng/ml), AUC(0-t)≤36600hr·ng/ml
발암성시험	20065518	SD랫드/마리/군	경구 (위관영양)	104주(발암성시험 주요기간)	0,1,3,10	O	· 첫 1년 동안 3 및 10mg/kg/day 수컷에서, 그리고 2년 주요기간동안 10mg/kg/day 수컷 및 암컷에서 평균체중 및 체중증가량이 약간만 감소하였다. 1년 기간 종료시 시험물질과 관련하여 간효소가 증가하였으나 이에 상응하는 조직병리학 변화는 없었음 · 1년 기간 동안 측정된 독성동태학은 대체로 용량에 비례하였으며, 364일 노출이 1일 노출보다 높았음 · 1년 중간기간 또는 2년 주요기간 종료시 시험물질과 관련된 비-신생물 또는 신생물 조직병리학 변화는 없었음 NOAEL(10) 1년 시점에, 수컷 (10mg/kg/day) Cmax(1560ng/ml), AUC(0-t) 24400hr·ng/ml, 암컷 Cmax(3280ng/ml), AUC(0-t)39500hr·ng/ml

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

시험종류	시험번호	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg/day)	GLP	결과(mg/kg)
국소내성(피부자극)	20065520	토끼/마리/군	피부 적용, 4hr	-	0.5g	O	· FDA-CPSC 피부평가 기준에 따라 토끼의 피부에 자극성이 없는 것으로 간주됨
국소내성(안구자극)	20065519	토끼/3마리/군	안구적용	-	0.1mL 당량	O	· 최대 7일 동안 시험 및 대조 안구에서 자극의 징후를 검사했고, 3개 중 2개에

시험종류	시험번호	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg/day)	GLP	결과(mg/kg)																																						
극)							서 충혈 및 분비물을 유발함, EEC에 따라 토끼 안구조직에 경미한 자극제로 간주되며, FDA 평가기준에 따라 안구 3개 중 1개에서 양성반응을 보였음 →시험결과가 모호한 것으로 간주됨																																						
기타독성 (대사 물질)	RPT-754 95,78769 9601138, 9601141, 9601137, 9601140, 9601139, 9601142 등						•M3은 Aroclor로 유도한 랫드 간 S9 대사 활성화 존재하에 <i>Salmonella typhimurium</i> 시험 균주 TA98, S9 활성화 부재 하에 TA1537을 이용한 세균복귀돌연변이시험에서 돌연변이가 유발되었으나, 시험관 내 포유류 염색체 이상 시험과 소핵시험에서 음성으로 나왔음 •M6, M7, M10, M11은 유전독성시험에서 음성으로 나왔음 •유전독성 가능성 평가 DEREK, Topkat에서 돌연변이 유발 또는 암유발 가능성을 암시하는 관련 경고구조가 나타나지 않음																																						
기타독성 (불순물)		표 8 네라티닙 공정 및 분해 불순물																																											
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Drug Related Impurity</th><th>Molecular Weight</th><th>Origin</th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>3766 (WAY-352121)</td><td>MW 515.01</td><td>Process impurity</td></tr> <tr><td>3638 (WAY-188594)</td><td>MW529</td><td>Degradant</td></tr> <tr><td>3570 (WAY-184485)</td><td>MW 487</td><td>Process impurity</td></tr> <tr><td>3636 (WAY-191545)</td><td>MW 517</td><td>Process related impurity and not detected in the API.</td></tr> <tr><td>WAY-399690</td><td>MW 598</td><td>Process related impurity and not detected in the API.</td></tr> <tr><td>3637 (WYE-120918)</td><td>MW 516</td><td>Process impurity</td></tr> <tr><td>3578 (WAY-182563)</td><td>MW 465.93</td><td>Derived from another impurity</td></tr> <tr><td>3963 (WAY-132169)</td><td>MW459.93</td><td>Process impurity</td></tr> <tr><td>3495 (WAY-180665)</td><td>MW 445.9</td><td>Intermediate</td></tr> <tr><td>3571 (WAY-180665-A)</td><td>MW 518.82</td><td>Intermediate</td></tr> <tr><td>3493 (WAY-178073)</td><td>MW 264.66</td><td>Starting material</td></tr> <tr><td>3492 (WAY-183735)</td><td>MW 289.72</td><td>Intermediate</td></tr> </tbody> </table>					Drug Related Impurity	Molecular Weight	Origin	3766 (WAY-352121)	MW 515.01	Process impurity	3638 (WAY-188594)	MW529	Degradant	3570 (WAY-184485)	MW 487	Process impurity	3636 (WAY-191545)	MW 517	Process related impurity and not detected in the API.	WAY-399690	MW 598	Process related impurity and not detected in the API.	3637 (WYE-120918)	MW 516	Process impurity	3578 (WAY-182563)	MW 465.93	Derived from another impurity	3963 (WAY-132169)	MW459.93	Process impurity	3495 (WAY-180665)	MW 445.9	Intermediate	3571 (WAY-180665-A)	MW 518.82	Intermediate	3493 (WAY-178073)	MW 264.66	Starting material	3492 (WAY-183735)	MW 289.72	Intermediate
Drug Related Impurity	Molecular Weight	Origin																																											
3766 (WAY-352121)	MW 515.01	Process impurity																																											
3638 (WAY-188594)	MW529	Degradant																																											
3570 (WAY-184485)	MW 487	Process impurity																																											
3636 (WAY-191545)	MW 517	Process related impurity and not detected in the API.																																											
WAY-399690	MW 598	Process related impurity and not detected in the API.																																											
3637 (WYE-120918)	MW 516	Process impurity																																											
3578 (WAY-182563)	MW 465.93	Derived from another impurity																																											
3963 (WAY-132169)	MW459.93	Process impurity																																											
3495 (WAY-180665)	MW 445.9	Intermediate																																											
3571 (WAY-180665-A)	MW 518.82	Intermediate																																											
3493 (WAY-178073)	MW 264.66	Starting material																																											
3492 (WAY-183735)	MW 289.72	Intermediate																																											
기타독성 (광독성)	RPT-770 01	유색 (Long Evans) 랫드	경구 (위관영양)	-	0,10,200		•대조물질 또는 10, 200 용량으로 네라티닙을 투여받은 어떠한 랫드에서도 광독성을 암시하는 피부반응 또는 안과소견이 발생하지 않음																																						
						표 9: 개별적으로 연구된 불순물의 돌연변이 유발성 (Ames) 시험 결과																																							
						<table border="1"> <thead> <tr> <th>Impurity</th><th>Result</th><th>Study number</th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>3578 (Batch JE-47404-01)</td><td>Positive in TA100 without S9 Positive in TA98 with S9</td><td>AD52SP-503-BTL</td></tr> <tr><td>3578 (Batch JU-75271-01)</td><td>Negative</td><td>AD52SP-503R-BTL</td></tr> <tr><td>3963 (WAY-132169)</td><td>Equivocal in TA 98 with S9 only</td><td>AD61HG-502ICH-BTL</td></tr> <tr><td>3766 (WAY-352121)</td><td>Negative</td><td>AD61HH-502ICH-BTL</td></tr> <tr><td>3495 (WAY-180665)</td><td>Negative</td><td>RPT-492611</td></tr> <tr><td>3571 (WAY-180665-A)</td><td>Negative</td><td>RPT-492613</td></tr> <tr><td>3493 (WAY-178073)</td><td>Positive in <i>Salmonella</i> strains Negative in <i>E. Coli</i></td><td>RPT-492610</td></tr> <tr><td>3492 (WAY-183735)</td><td>Positive in <i>Salmonella</i> strains Negative in <i>E. Coli</i></td><td>RPT-492609</td></tr> <tr><td>3496 (WAY-179112)</td><td>Positive in TA 1535 Negative in other strains and <i>E. Coli</i></td><td>RPT-492612</td></tr> </tbody> </table>		Impurity	Result	Study number	3578 (Batch JE-47404-01)	Positive in TA100 without S9 Positive in TA98 with S9	AD52SP-503-BTL	3578 (Batch JU-75271-01)	Negative	AD52SP-503R-BTL	3963 (WAY-132169)	Equivocal in TA 98 with S9 only	AD61HG-502ICH-BTL	3766 (WAY-352121)	Negative	AD61HH-502ICH-BTL	3495 (WAY-180665)	Negative	RPT-492611	3571 (WAY-180665-A)	Negative	RPT-492613	3493 (WAY-178073)	Positive in <i>Salmonella</i> strains Negative in <i>E. Coli</i>	RPT-492610	3492 (WAY-183735)	Positive in <i>Salmonella</i> strains Negative in <i>E. Coli</i>	RPT-492609	3496 (WAY-179112)	Positive in TA 1535 Negative in other strains and <i>E. Coli</i>	RPT-492612								
Impurity	Result	Study number																																											
3578 (Batch JE-47404-01)	Positive in TA100 without S9 Positive in TA98 with S9	AD52SP-503-BTL																																											
3578 (Batch JU-75271-01)	Negative	AD52SP-503R-BTL																																											
3963 (WAY-132169)	Equivocal in TA 98 with S9 only	AD61HG-502ICH-BTL																																											
3766 (WAY-352121)	Negative	AD61HH-502ICH-BTL																																											
3495 (WAY-180665)	Negative	RPT-492611																																											
3571 (WAY-180665-A)	Negative	RPT-492613																																											
3493 (WAY-178073)	Positive in <i>Salmonella</i> strains Negative in <i>E. Coli</i>	RPT-492610																																											
3492 (WAY-183735)	Positive in <i>Salmonella</i> strains Negative in <i>E. Coli</i>	RPT-492609																																											
3496 (WAY-179112)	Positive in TA 1535 Negative in other strains and <i>E. Coli</i>	RPT-492612																																											

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 단회, 반복(설치류 26주, 비설치류 39주), 발암, 유전, 생식(SegI, II, III), 기타 독성시험자료를 제출하였으며 제출한 자료는 타당함

5. 약리작용에 관한 자료

5.2. 효력시험

- 시험관내 효력시험

<키나제 측정시험>

네라티닙은 ERBB2 키나제(IC50 ~59 nM) 및 EGFR 키나제(IC50 ~92 nM)의 강력한 저해제이다. 이러한 활성을 측정하기 위하여 무세포 자가 인산화측정시험이 사용되었다. 중합아미노산을 기질로 이용한 인산화 측정시험에서, 네라티닙은 ERBB2 (IC50 ~39 nM), EGFR (IC50 ~12 nM) 및 ERBB4 (IC50 ~19 nM)에 활성이 있었다. 시험한 다른 키나제에 대해서는 활성이 덜하였다. 네라티닙은 다른 2개 티로신키나제(KDR 및 src)의 약한 저해제로, 활성이 ERBB2에 대한 것보다 14배 및 24배 낮았다.
→ 네라티닙은 고도로 선택적인 ERBB 키나제 저해제이다.

<대사물질의 약리학>

- 인체에서 대사물질 M3, M6, M7 (CSR-3144A1-1116-US), 및 M11(RPT-79973)이 검출된 반면, 랫드 및 개에는 M3, M6, 및 M7이 존재한다.
- 비임상 약리시험에서 대사물질 M3, M6, M7, 및 M11이 ERBB2 또는 ERBB1 발현 세포를 이용하여 시험관내 시험되었다(시험: RPT-54307, 100023348, 100025180, 및 100026477). 네라티닙과 비교시, M7 대사물질이 EGFR 결합시험에서 동등한 활성을 가진 반면, M3 및 M11은 EGFR에 대해 각각 4배 및 7배정도 낮은 활성을 가졌다. M3이 ERBB2에서 네라티닙과 유사한 결합역리를 보인 반면, M7 및 M11은 ERBB2에서 약 20~30배 낮은 역리를 보였다. 세포-기반시험에서 M3, M7, 및 M11은 ERBB4에서 동등한 활성을 가졌다(네라티닙에 대한 자료는 없음)

표 1: 네라티닙 및 대사물질 M3, M7, 및 M11의 키나제 저해 활성

Assay System	IC ₅₀ (M)			
	Neratinib	M3	M7	M11
EGFR kinase (human)	2.7 x 10 ⁻⁹	1.0 x 10 ⁻⁸	4.4 x 10 ⁻⁹	1.9 x 10 ⁻⁸
ERBB2 kinase (human)	1.7 x 10 ⁻⁸	3.2 x 10 ⁻⁸	3.3 x 10 ⁻⁷	5.6 x 10 ⁻⁷
ERBB4 kinase (human)	ND	5.7 x 10 ⁻⁹	3.8 x 10 ⁻⁹	4.0 x 10 ⁻⁹

Abbreviations: h: human; IC₅₀: concentration required to reduce kinase activity by 50%; M3: pyridine N-oxide neratinib (WYE-121529); M7: neratinib dimethylamine N-oxide (WYE-121592); M11: neratinib bis-N-oxide

Source: 100023348; Table 5.3.1, Table 5.3.2, and Table 5.3.3

- 정제된 재조합C-말단영역 ERBB 수용체에서, 네라티닙 및 M6이 기질펩티드의 인산화를 저해하는 능력이 측정되었다(표2). 본시험에서 M6 및 네라티닙은 ERBB1, ERBB2, 및 ERBB4에 대해 유사한 활성을 가졌다. M6은 생체내에서도 평가되었고 종양 이종이식모델에서 효과가 없었는데, 이는 낮은 생체이용률 때문일 것이다(RPT-54307).

표 2: 네라티닙 및 대사물질 M6의 키나제 저해 활성

Assay System	IC ₅₀ (M)	
	Neratinib	M6
EGFR kinase (h)	12 x 10 ⁻⁹	7 x 10 ⁻⁹
ERBB2 kinase (h)	39 x 10 ⁻⁹	21 x 10 ⁻⁹
ERBB4 kinase (h)	19 x 10 ⁻⁹	13 x 10 ⁻⁹

Abbreviations: IC₅₀: concentration required to reduce kinase activity by 50%

Source: RPT-54307, Table 2

<세포증식 측정시험>

네라티닙은 ERBB2 및 EGFR를 발현하는 세포의 증식을 우선적으로 저해한다. 네라티닙은 ERBB2 종양 유전자를 이입한 마우스섬유모세포세포주(3T3/neu)의 증식을 3nM에서 50% (IC₅₀) 억제하였으나, 비-이입3T3 모세포주의 증식은 억제하지 않았다(IC₅₀ = 700 nM, 이는 230배 높은 값으로, 이 종양발생경로에 대한 고도의 선택성을 의미한다). 네라티닙은 다른 2개의 ERBB2 과발현 유방암세포주(SK-BR-3 및 BT-474) 및 EGFR 과발현세포주(A431) 또한 저해하였지만, EGFR 및 ERBB2 음성인 MDA-MB-435 및 SW-620 (각각유방암 및 대장암세포주)에서는 활성이 훨씬 낮았다(RPT-49272).

<자가인산화>

네라티닙은 ERBB2 및 EGFR 과발현 세포에서 리간드-비의존적 ERBB2 인산화를 감소시킴으로써 ERBB 수용체의 기능을 차단한다(BT-474 세포에서 IC₅₀ = 5 nM, A431 세포에서 IC₅₀ = 3 nM). 네라티닙에 의한 ERBB2 (HER2) [YS1] 및 EGFR (ERBB1)의 비가역적 결합 저해는 배지에서 화합물을 제거 후 세포의 수용체인산화저해가 지속된 것으로 입증되었고, 전체세포에서 14C-네라티닙으로 ERBB2를 표지하여 입증되었다. 비가역적결합은 네라티닙에 있는 Michael 수용자기능기와 EGFR 키나제 영역의

ATP 결합 부위내에 있는 시스테인잔기(HER2의 cysteine-805; EGFR의 cysteine-773)의 공유상호작용에 기인했을 가능성이 가장 높다.

<신호전달 차단을 통한 세포주기차단>

네라티닙은 ERBB2 및 EGFR에 의한 하류 신호전달에 영향을 미치고 이들 세포에서 세포주기 진행을 차단한다. BT-474 세포에서 네라티닙 처리는 세포증식을 저해한 농도와 유사한 농도에서 MAP 키나제 및 Akt의 인산화를 효과적으로 억제하였다. 세포내 신호전달에 대한 네라티닙의 저해효과는 사이클린D1의 발현 그리고 망막세포종유전자산물(pRB)의 인산화 및 발현을 억제하였고, 이에 상응하여 세포주기 진행저해제 p27을 증가시켰다. 사이클린D1, p27 및 pRB에 대한 네라티닙의 작용으로 인해 세포주기정지가 관찰되었으며, 이는 S기 세포비율(2%)이 낮은 것으로 제시되었다. 비록 네라티닙의 일차적 효과는 세포주기정지였으나, sub-G1 DNA(세포자멸사지표)를 함유한 세포수의 용량의존적 증가가 2 nM보다 높은 농도에서 관찰되었다.

• 효력시험 요약

시험항목	시험계	종, 투여경로	투여량, 농도	시험성적																																								
생체 내 효력 시험 (RPT-49430)	인간유방암세포 주(ERBB2 과발현) BT-474세포 주에 종양 양 (3mm ³)이식 control(10/group) neratanib(5/group)	암컷 누드마우스 경구	10,20,40 mpk	<p>그림 1: 암컷 누드 마우스에서 연속 20일 동안 네라티닙 10, 20, 및 40 mg/kg/day 경구 투여가 BT-474 성장에 미치는 영향</p> <table border="1"> <caption>Data extracted from Figure 1: Relative Tumor Growth vs Day</caption> <thead> <tr> <th>Day</th> <th>Vehicle</th> <th>(10 mg/kg)</th> <th>(20 mg/kg)</th> <th>(40 mg/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>1.0</td><td>1.0</td><td>1.0</td><td>1.0</td></tr> <tr><td>5</td><td>4.5</td><td>2.0*</td><td>1.8*</td><td>1.5*</td></tr> <tr><td>10</td><td>7.0</td><td>3.0*</td><td>2.5*</td><td>2.0*</td></tr> <tr><td>15</td><td>7.5</td><td>3.5*</td><td>3.0*</td><td>2.5*</td></tr> <tr><td>20</td><td>10.0</td><td>4.5*</td><td>4.0*</td><td>2.5*</td></tr> <tr><td>25</td><td>12.0</td><td>5.0*</td><td>4.5*</td><td>2.5*</td></tr> <tr><td>28</td><td>12.5</td><td>5.5*</td><td>4.8*</td><td>2.0*</td></tr> </tbody> </table> <p>ERBB2를 가장 높게 발현하는 종양 세포주인 BT-474에 대한 MED는 5mg/kg이었으며, 모든 경우에 네라티닙은 약물이 투여되는 한 종양 성장을 저해하였다.</p>	Day	Vehicle	(10 mg/kg)	(20 mg/kg)	(40 mg/kg)	0	1.0	1.0	1.0	1.0	5	4.5	2.0*	1.8*	1.5*	10	7.0	3.0*	2.5*	2.0*	15	7.5	3.5*	3.0*	2.5*	20	10.0	4.5*	4.0*	2.5*	25	12.0	5.0*	4.5*	2.5*	28	12.5	5.5*	4.8*	2.0*
Day	Vehicle	(10 mg/kg)	(20 mg/kg)	(40 mg/kg)																																								
0	1.0	1.0	1.0	1.0																																								
5	4.5	2.0*	1.8*	1.5*																																								
10	7.0	3.0*	2.5*	2.0*																																								
15	7.5	3.5*	3.0*	2.5*																																								
20	10.0	4.5*	4.0*	2.5*																																								
25	12.0	5.0*	4.5*	2.5*																																								
28	12.5	5.5*	4.8*	2.0*																																								

- ERBB2 발현 종양에 대한 효과에 추가로, 네라티닙은 EGFR 과발현 종양세포주 표피양 암종 A431의 성장을 저해할 수 있었다(Xu, et al., 1984). 이러한 결과는 EGFR 키나제영역이 ERBB2와 아미노산 일치성(82%)을 갖는 것 그리고 앞서 EGFR 키나제에 대해 네라티닙 활성이 입증된 것과 일관되었다. 참고할 만한 중요한 점으로, 네라티닙이 이 모델에서 우수한 저해효과를 나타내긴 했지만, 그 활성은 ERBB2 발현 세포주에서 관찰된 것보다 낮았다. 네라티닙이 ERBB군 키나제에 특이적인 것을 보이기 위하여, ERBB2 수준이 낮은 것으로 알려진 세포주에서 네라티닙을 시험하였다. 네라티닙은 ERBB2 및 EGFR 모두 낮은 수준으로 발현하는 인간유방암종세포주 MCF7 및 MX-1의 성장에 효과가 없었다. 따라서 네라티닙은 ERBB2 과발현 종양에 특이적인 것으로 간주되었다.

② 이차 효력시험

- 네라티닙의 시험관내 부작용 프로파일을 평가하기 위하여 NovaScreen® 수용체 결합스크린이 실시되었다. 신경전달물질, 이온통로, 프로스타글란딘, 성장인자, 스테로이드, 이차 메신저, 펫티드 및 다양

한 효소를 포함한 65개의 수용체표적에 대해 네라티닙이 0.001, 0.1, 및 10 μM 농도로 시험되었다 (RPT-49659). 가장 낮은 2개 농도에서는 어떠한 수용체 시험에서도 유의한 저해효과(즉,< 50%)가 확인되었고, IC₅₀ 값은 2.6.2 약리학 서면요약, 3.1항 수용체결합스크린(표5)에 제시된 바와 같이 별도의 시험에서 평가되었다.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

① 심혈관계에 대한 평가

시험종류	시험번호	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량	GLP	결과
hERG patch clamp assay		HEK cells	-	-	0,0.3,1,3,10 μM	YES	·IC ₅₀ =1.9 μM (임상용량 240mg에서 관찰된 인체최대농도(C _{max})에 기반할 때(CSR-3144A1-102-US), 단백결합 추정치 99%로 보정시(RPT-68175 및 RPT-61718), hERG 시험 IC ₅₀ 대 인체유리(단백질비-결합) C _{max} 노출비는 900을 초과한다. 일반적으로 수용되는 노출비는 30-1000이다(Redfern et al., 2003). 따라서, 네라티닙은 이 기전을 통해 인체에서 QT 연장을 유발하지 않을 것으로 예상된다.)
생체내 심혈관계 시험 (원격 계측기)		비글견			5,10,20mpk	YES	·개에서의 구토 임상소견으로 인해 심혈관 변화의 원인을 확인하기가 어려웠으며, HR 및 BP감소가 측정되었다. QT연장에는 영향이 없었다.

② 중추신경계에 대한 평가

시험종류	시험번호	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량	GLP	결과
중추신경계		비글견	경구	단회	0,5,25,100mpk	YES	·약물투여로 인한 임상징후는 관찰되지 않음

③ 호흡기계에 대한 평가

시험종류	시험번호	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량	GLP	결과
중추신경계		비글견	경구	단회	0,5,25,100mpk	YES	·약물투여로 인한 임상징후는 관찰되지 않음

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 네라티닙은 마우스, 랫드, 및 개에서 낮은-중등도 경구생체이용률을 보인다(11-39%). 경구투여 후, 네라티닙은 중간 정도의 속도로 흡수되었으며, 최대농도까지의 시간(t_{max})이 모든 종에서 투여 후 2-4시간 사이에 나타났다. 설치류에서 단회경구투여 PK는 중간정도의 청소율, 높은 분포용적, 및 짧은 반감기를 특징으로 하였다. 수컷개에서, 평균반감기는 단회투여 후 7.5시간이었다. 단기(10일 및 14일) 반복투여시험에서는 노출이 수컷보다 암컷에서 2-3배 높았지만, 장기(1-6개월) 시험에서

는 더 변동적이었다. 랫드에서 노출은 용량 증가시 대체로 용량비례적 방식으로 증가하였다. 개에서 는 성별과 관련된 차이가 없었다. 최대 39주의 시험에서, 용량 증가시 수컷 및 암컷 개 모두에서 네라티닙 노출이 증가하였으며, 축적은 최소였다. 개에서 주요 대사물질 대 모약물 노출비는 M6의 경우 24% (수컷) 및 35% (암컷)였고, M7의 경우 20% (수컷) 및 18% (암컷)였다.

- 누드마우스, CD-1 마우스, 랫드, 및 개에서 단회정맥내(IV) 투여 후 네라티닙의 약동학 프로파일은 총 신체청소율(CLT)이 랫드에서 낮았고(0.356 – 0.579 L/h/kg), CD-1 마우스에서 중간정도였고(3.63 L/h/kg) (RPT-47830), 개에서 높았으며(1.89 L/h/kg) (RPT-48135), 항정상태분포용적 (Vdss)이 랫드에서 중간정도였고(0.955 L/kg) (RPT-49201) CD-1 마우스에서 높았고(8.99 L/kg) (RPT-47830), 개에서 높았다(15.3 L/kg) (RPT-48135). 겉보기제거반감기(t_{1/2})는 마우스에서 짧았고(1.4 – 1.7시간), 랫드에서 중간정도였고(3.0 – 4.2 시간), 개에서 중간정도였다(10.7 시간). 랫드 26주 시험에서, 10 및 30 mg/kg/day 암컷의 노출은 같은 용량의 수컷보다 약 2배가 높았다 (RPT-66661). 개에서 반복투여 후 네라티닙은 축적이 없었다(랫드에서 평가되지 않음).
- 랫드 및 개에서 대사물질 N-데스메틸네라티닙(M6) 및 네라티닙 디메틸아민N-산화물(M7) 노출은 인체노출과 비교 시 유사하거나 더 높았다; 따라서, 이들 대사물질의 잠재적 독성이 비임상독성시험에서 자세히 평가되었다. M6 및 M7은 종합적 유전독성시험에서 음성이었다. 대사물질 네라티닙 피리딘N-산화물(M3)은 랫드 및 개에서 주목할 만한 수준으로 관찰되지 않았다; 따라서 M3으로 시험관내 염색체이상 및 세균복귀돌연변이 시험 및 랫드 2주 독성시험이 시행되었다. 본시험에서 새로운 독성이 관찰되지 않았다. M11은 인체 특이적 대사물질이고, 이 또한 종합적 유전독성시험에서 음성인 것으로 알려져 있다.

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- 조직 분포가 14C 표지를 이용한 시험에서 연구되었다. 이들 시험은 네라티닙이 광범위하게 대사되고 빠르게 제거되는 것을 입증하였다. 네라티닙은 혈장보다 전혈에 우선적으로 유지되었다. 피부 및 포도막등 멜라닌함유조직에 높은 친화력이 나타났다. 그러나 14C는 비-색소랫드의 피부에서도 높은 농도로 발견되었으며, 이는 피부에 대한 높은 친화력이 전적으로 멜라닌에 기인한 것은 아님을 의미한다. 잠재적 뇌침투가 20 mg/kg 단회 IP 용량을 투여한 수컷 CD-1 마우스에서 측정되었다. 뇌 대 혈장 노출비는 낮았으며, 이는 뇌침투가 불량함을 의미하였다.
- 시험관내에서 몇몇 종의 혈장단백질에 대한 네라티닙 결합이 초원심분리방법을 이용하여 연구되었다. 동물종에서 혈장 단백결합은 >98%였다. 네라티닙은 37°C에서 최대 3시간 동안 랫드 또는 인간 혈청알부민과 함께 배양했을 때 안정하였다.
- 공유결합은 종 특이적이고 pH, 시간, 및 온도에 의존하지만 농도에 의존하지 않는다. 공유결합은 개, 랫드, 및 마우스보다 원숭이 및 인간에서 높다(RPT-79001). M6은 주요 인간대사물질이기 때문에 이 또한 초원심분리를 이용하여 랫드 및 인간혈장단백결합에 대해 연구되었다(RPT-20138521). 혈장 단백결합은 두 종 모두에서 >99.5%였으며 M6 농도와 무관하였다. 랫드 및 개의 14C 표지 네라티닙 시험에서, 두 종 모두에서 적혈구에 방사활성이 흡수된 것으로 나타났다(RPT-49167).
- 태반통과는 평가되지 않았으며 치료 도중 임신을 피해야한다는 권고가 라벨에 포함될 것이다.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 마우스, 랫드, 개, 및 인간의 간마이크로솜을 이용한 시험관내 대사연구는 모든 종에서 유사한 대사 프로파일을 입증하였다. 주된 대사물질은 N-데스메틸네라티닙(M6) 및 디메틸아민N-산화물(M7)이었다. 글루쿠로니드 접합체는 검출되지 않았다. 글루타치온과 함께 배양시 네라티닙 M5의 글루타치온 접합체가 생성되었다.

- 생체내 대사가 랫드 및 개에서 평가되었다. 랫드에서 M3 대사물질(피리딘N-산화물)이 낮은 수준으로 형성되었으며, 약동학 파라미터를 평가할 수 없었다. M7 노출은 수컷보다 암컷 랫드에서 높았고, M6 노출은 암수에서 유사하였다. M6 대 네라티닙 비가 3.8–6.3%였고(각각 암컷 및 수컷), M7 대 네라티닙 비가 1.2%였다(수컷 및 암컷 모두). 네라티닙을 인간 CYP450 동종효소와 함께 배양한 결과, 형성된 대사물질은 CYP3A4에 의해서만 생성된 것으로 나타났다. N-산화물 대사물질(M7)의 과반이 플라빈함유모노옥시제나제(flavin-containing monooxygenase, FMO)에 의해 형성되었다.

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 질량균형시험의 랫드, 개 및 원숭이에서 수행되었다. 방사활성의 일차 배설경로는 대변이었다. 세 종 모두에서, 5일 후 소변으로 회수된 방사활성이 2% 미만이었고 과반(66.2 – 90.7%)이 대변으로 회수되었다.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 효력시험에서 시험약은 항종양활성을 나타냈으며 안전성약리 시험 결과, HR, BP감소가 나타남.
- ADME 시험에서 시험약물은 N-데스메틸네라티닙(M6) 및 네라티닙 디메틸아민N-산화물(M7)로 대사되며, 노출은 인체노출과 비교 시 유사하거나 더 높았음.
- CYP3A4의 주요 저해제 또는 유도제는 아닌 것으로 판단되며, P-gp의 저해제로 디곡신과 같은 기질과 병용시 DDI가능성이 있음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적에 관한 자료 : 총 34건(1상 21건, 1/2상 4건, 2상 7건 3상 2건) (CTD 5.2)

6.3. 생물약제학시험

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과																											
§ 식이영향평가(3144A1-1127-US/B1891021) 2010.6.24.~2010.9.10																															
A Single Dose Bioequivalence Study Comparing the Commercial Tablet Formulation to the Clinical Tablet of Neratinib in Healthy Subjects																															
1상	건강한 지원자 (28명)	reference: 40mgX6 commercial: 240mg	약물동태학 Cmax, Tmax, AUCinf 등 안전성 AEs, SAEs, 신체검사, vital signs등	<ul style="list-style-type: none"> commercial batch와 3상 임상시험배치간에 식전 식후 모두 비동등하였으며, 임상배치 경우 식후 투여시 조정된 geometric mean Cmax와 AUCinf 는 23%, 16% 증가하였고, commercial batch의 경우 17%, 13% 증가하였음 안전성관련 문제는 발생하지 않았음 																											
표 20: 식후 및 공복 상태에서 1X 240-mg 경제 또는 6X 40-mg 정제로 네라티닙 240 mg 을 단회 경구 투여한 후 건강한 시험대상자에 대한 네라티닙의 기하평균(%CV) 혈장 약동학 매개변수; 3144A1-1127-US 시험		표 21: 혈장 네라티닙 매개변수에 대한 치료 비교의 통계 분석: 식후 상태 대비 공복 상태; 3144A1-1127-US 시험																													
		<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameter (unit)</th> <th colspan="2">Adjusted Geometric Means</th> <th rowspan="2">Test/Reference Ratio of Adjusted Means^a</th> <th rowspan="2">90% CI for Ratio^a</th> </tr> <tr> <th>Fed Conditions (Test)</th> <th>Fasted Conditions (Reference)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 x 240 mg tablet C_{max} (ng/mL)</td> <td>55.73</td> <td>45.22</td> <td>123.24</td> <td>100.74, 150.76</td> </tr> <tr> <td>AUC_{inf} (ng•h/mL)</td> <td>985.5</td> <td>848.9</td> <td>116.09</td> <td>105.40, 127.87</td> </tr> <tr> <td>6 x 40 mg tablets C_{max} (ng/mL)</td> <td>45.53</td> <td>38.80</td> <td>117.34</td> <td>97.04, 141.88</td> </tr> <tr> <td>AUC_{inf} (ng•h/mL)</td> <td>829.4</td> <td>733.5</td> <td>113.07</td> <td>102.83, 124.32</td> </tr> </tbody> </table>			Parameter (unit)	Adjusted Geometric Means		Test/Reference Ratio of Adjusted Means ^a	90% CI for Ratio ^a	Fed Conditions (Test)	Fasted Conditions (Reference)	1 x 240 mg tablet C _{max} (ng/mL)	55.73	45.22	123.24	100.74, 150.76	AUC _{inf} (ng•h/mL)	985.5	848.9	116.09	105.40, 127.87	6 x 40 mg tablets C _{max} (ng/mL)	45.53	38.80	117.34	97.04, 141.88	AUC _{inf} (ng•h/mL)	829.4	733.5	113.07	102.83, 124.32
Parameter (unit)	Adjusted Geometric Means		Test/Reference Ratio of Adjusted Means ^a	90% CI for Ratio ^a																											
	Fed Conditions (Test)	Fasted Conditions (Reference)																													
1 x 240 mg tablet C _{max} (ng/mL)	55.73	45.22	123.24	100.74, 150.76																											
AUC _{inf} (ng•h/mL)	985.5	848.9	116.09	105.40, 127.87																											
6 x 40 mg tablets C _{max} (ng/mL)	45.53	38.80	117.34	97.04, 141.88																											
AUC _{inf} (ng•h/mL)	829.4	733.5	113.07	102.83, 124.32																											
		<p>Abbreviations: AUC_{inf} = area under the concentration-versus-time curve from time zero extrapolated to infinite time; AUC_t = area under the concentration-versus-time curve to the last quantifiable concentration at time T; %CV = percent coefficient of variation; C_{max} = peak concentration; N = number of subjects in the group; n1 = number of subjects who vomited within twice median t_{max}; n2 = number of subjects included in the analysis of t_{1/2} and AUC_{inf}; t_{max} = time to peak concentration; t_{1/2} = terminal-phase elimination half-life. ^a Values for t_{max} are median (min - max); values for t_{1/2} are arithmetic mean.</p> <p>Source: CSR for 3144A1-1127-US, Table 8</p>																													

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과																																																																																																																																		
§ ADME시험(PUMA-NER-0102)																																																																																																																																						
A Phase 1, Open-Label, Single-Dose Study to Assess the Absorption, Metabolism, and Excretion of Neratinib After Oral Administration in Healthy Subjects																																																																																																																																						
1상	건강한 성인지원자	정제, 240mg, 35일투여	<p>1차 네라티닙의 배설 및 네라티닙과 대사체(M3,M6,M7,M11)의 혈중농도 및 PK분석</p> <p>2차 안전성과 내약성 확인 안전성 AEs, SAEs, 신체검사, vital signs 등 약물동태학 Cmax, Tmax, T1/2, AUClast, AUCinf, Vz/F, CL/F 등</p>	<ul style="list-style-type: none"> 음식물과 함께 투여시 네라티닙, M6의 혈중 Tmax는 약 6시간(3~6)이었으며, M3, M7은 4시간(2~6)이었음 Cmax는 네라티닙(28.7(73.5%)ng/ml), M3(4.53(6.34%)ng/ml), M6(9.95(82.6%)ng/ml), M7(6.63(64.3%)ng/ml)이었음 AUC0-inf는 네라티닙(557(62%)ng/ml), M3(84.7(38.8%)ng/ml), M6(169(56.3%)ng/ml), M7(104(61.8%)ng/ml)이었음 이전연구에서 네라티닙은 t1/2가 12~23시간이었으며, t1/2는 약 18시간이었음. CL/F(511L/hr), Vz/F(12200L)임 																																																																																																																																		
<p>Summary of the Geometric Mean (CV%) Pharmacokinetic Parameters of Plasma Neratinib and its M3, M6, and M7 Metabolites</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Pharmacokinetic Parameters</th> <th colspan="2">Neratinib</th> <th colspan="2">M3</th> <th colspan="2">M6</th> <th colspan="2">M7</th> </tr> <tr> <th>GM (CV%)</th> <th>n</th> <th>GM (CV%)</th> <th>n</th> <th>GM (CV%)</th> <th>n</th> <th>GM (CV%)</th> <th>n</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC0-X (ng·hr/mL)</td> <td>504 (70.2)</td> <td>13</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>AUC0-t (ng·hr/mL)</td> <td>460 (75.2)</td> <td>13</td> <td>23.8 (116)</td> <td>11</td> <td>101 (107)</td> <td>13</td> <td>54.2 (111)</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>AUC0:t (ng·hr/mL)</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>0.0435 (62.4)</td> <td>11</td> <td>0.225 (44.7)</td> <td>13</td> <td>0.115 (34.7)</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>AUC0-inf (ng·hr/mL)</td> <td>557 (62.0)</td> <td>12</td> <td>84.7 (38.8)</td> <td>5</td> <td>169 (56.3)</td> <td>10</td> <td>104 (61.8)</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>AUC0-inf M:P Ratio</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>0.0997 (24.7)</td> <td>5</td> <td>0.273 (32.8)</td> <td>10</td> <td>0.175 (28.0)</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>AUC%extrap (%)</td> <td>10.1 ± 7.04</td> <td>12</td> <td>32.1 ± 6.14</td> <td>5</td> <td>19.6 ± 9.06</td> <td>10</td> <td>34.9 ± 17.4</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>Cmax (ng/ml)</td> <td>28.7 (73.5)</td> <td>13</td> <td>4.53 (63.4)</td> <td>11</td> <td>9.95 (82.6)</td> <td>13</td> <td>6.63 (64.3)</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>Cmax M:P Ratio</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>0.132 (34.0)</td> <td>11</td> <td>0.356 (28.6)</td> <td>13</td> <td>0.225 (28.3)</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>Tmax (hr)</td> <td>6.00 (3.00, 6.06)</td> <td>13</td> <td>4.00 (3.01, 6.01)</td> <td>11</td> <td>6.00 (3.01, 6.01)</td> <td>13</td> <td>4.00 (2.00, 6.01)</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>kel (1/hr)</td> <td>0.0470 ± 0.0180</td> <td>12</td> <td>0.0810 ± 0.0474</td> <td>5</td> <td>0.0744 ± 0.0270</td> <td>10</td> <td>0.0680 ± 0.0265</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>T1/2 (hr)</td> <td>18.0 ± 11.5</td> <td>12</td> <td>10.7 ± 5.04</td> <td>5</td> <td>10.6 ± 4.11</td> <td>10</td> <td>11.5 ± 4.09</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>CL/F (L/hr)</td> <td>511 ± 362</td> <td>12</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>Vz/F (L)</td> <td>12200 ± 9850</td> <td>12</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>NA</td> </tr> </tbody> </table> <p>Single oral dose of 240 mg neratinib (6 x 40 mg neratinib tablets) administered at Hour 0 on Day 1 under fed condition M:P Ratio = Metabolite to Parent Ratio NA = Not applicable Tmax is presented as Median (Minimum, Maximum) AUC%extrap, kel, T1/2, CL/F, and Vz/F are presented as Mean ± SD Source: Tables 14.2.1.1.2, 14.2.1.2.2, 14.2.1.2.3, 14.2.1.3.2, 14.2.1.3.3, 14.2.1.4.2, and 14.2.1.4.3 Program: /CA17345/sas_prg/pkssas/adam_intext_pkparam.sas 12JUN2018 6:57</p>	Pharmacokinetic Parameters	Neratinib		M3		M6		M7		GM (CV%)	n	AUC0-X (ng·hr/mL)	504 (70.2)	13	NA	NA	NA	NA	NA	NA	AUC0-t (ng·hr/mL)	460 (75.2)	13	23.8 (116)	11	101 (107)	13	54.2 (111)	13	AUC0:t (ng·hr/mL)	NA	NA	0.0435 (62.4)	11	0.225 (44.7)	13	0.115 (34.7)	13	AUC0-inf (ng·hr/mL)	557 (62.0)	12	84.7 (38.8)	5	169 (56.3)	10	104 (61.8)	11	AUC0-inf M:P Ratio	NA	NA	0.0997 (24.7)	5	0.273 (32.8)	10	0.175 (28.0)	11	AUC%extrap (%)	10.1 ± 7.04	12	32.1 ± 6.14	5	19.6 ± 9.06	10	34.9 ± 17.4	11	Cmax (ng/ml)	28.7 (73.5)	13	4.53 (63.4)	11	9.95 (82.6)	13	6.63 (64.3)	13	Cmax M:P Ratio	NA	NA	0.132 (34.0)	11	0.356 (28.6)	13	0.225 (28.3)	13	Tmax (hr)	6.00 (3.00, 6.06)	13	4.00 (3.01, 6.01)	11	6.00 (3.01, 6.01)	13	4.00 (2.00, 6.01)	13	kel (1/hr)	0.0470 ± 0.0180	12	0.0810 ± 0.0474	5	0.0744 ± 0.0270	10	0.0680 ± 0.0265	11	T1/2 (hr)	18.0 ± 11.5	12	10.7 ± 5.04	5	10.6 ± 4.11	10	11.5 ± 4.09	11	CL/F (L/hr)	511 ± 362	12	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Vz/F (L)	12200 ± 9850	12	NA	NA	NA	NA	NA	NA						
Pharmacokinetic Parameters		Neratinib		M3		M6		M7																																																																																																																														
	GM (CV%)	n	GM (CV%)	n	GM (CV%)	n	GM (CV%)	n																																																																																																																														
AUC0-X (ng·hr/mL)	504 (70.2)	13	NA	NA	NA	NA	NA	NA																																																																																																																														
AUC0-t (ng·hr/mL)	460 (75.2)	13	23.8 (116)	11	101 (107)	13	54.2 (111)	13																																																																																																																														
AUC0:t (ng·hr/mL)	NA	NA	0.0435 (62.4)	11	0.225 (44.7)	13	0.115 (34.7)	13																																																																																																																														
AUC0-inf (ng·hr/mL)	557 (62.0)	12	84.7 (38.8)	5	169 (56.3)	10	104 (61.8)	11																																																																																																																														
AUC0-inf M:P Ratio	NA	NA	0.0997 (24.7)	5	0.273 (32.8)	10	0.175 (28.0)	11																																																																																																																														
AUC%extrap (%)	10.1 ± 7.04	12	32.1 ± 6.14	5	19.6 ± 9.06	10	34.9 ± 17.4	11																																																																																																																														
Cmax (ng/ml)	28.7 (73.5)	13	4.53 (63.4)	11	9.95 (82.6)	13	6.63 (64.3)	13																																																																																																																														
Cmax M:P Ratio	NA	NA	0.132 (34.0)	11	0.356 (28.6)	13	0.225 (28.3)	13																																																																																																																														
Tmax (hr)	6.00 (3.00, 6.06)	13	4.00 (3.01, 6.01)	11	6.00 (3.01, 6.01)	13	4.00 (2.00, 6.01)	13																																																																																																																														
kel (1/hr)	0.0470 ± 0.0180	12	0.0810 ± 0.0474	5	0.0744 ± 0.0270	10	0.0680 ± 0.0265	11																																																																																																																														
T1/2 (hr)	18.0 ± 11.5	12	10.7 ± 5.04	5	10.6 ± 4.11	10	11.5 ± 4.09	11																																																																																																																														
CL/F (L/hr)	511 ± 362	12	NA	NA	NA	NA	NA	NA																																																																																																																														
Vz/F (L)	12200 ± 9850	12	NA	NA	NA	NA	NA	NA																																																																																																																														

6.4. 임상약리시험

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과
§ 용량증량시험(3144A1-107-US/B1891032) 2006.7~12				
FINAL REPORT: Ascending Single Dose Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of HKI-272 Administered Orally to Healthy Subjects				
1상	건강한 성인지원자	<p>캡슐, 40mg, 80mg 사용 fast Group 120~800mg 투여 meal Group 240, ~640mg 투여</p>	<p>1차 네라티닙의 경구투여에 따른 용량증량의 안전성 및 내약성</p> <p>2차 고지방식섭취에 따른 네라티닙의 초기PK 및 PD 평가</p>	<ul style="list-style-type: none"> 고지방식이는 240mg의 네라티닙 투여 후에 평균 AUC 및 AUClt를 약 2배로 유의하게($p=0.021$) 증가시켰으며(평균), Cmax 역시 45ng/ml에서 74ng/ml로 증가하였으나, 이는 통계적으로 유의하지 않았음($p=0.057$). 400mg 투여 후에는 노출에 대해 통계적으로 유의한 식이영향은 없었으나, 640mg 투여후에는 Cmax, AUClt, AUC가 유의하게 증가했음($p=0.057$) 노출은 고지방식이후 240~640mg의 용량에 대해 선형으로 증가하였으나, 식전의 경우는 선형성을 나타내지 않았음(400mg에서 plateau 이름)

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과

Table 7-3: Summary of Mean Pharmacokinetic Parameters of HKI-272 Following 240-mg Oral Dose of HKI-272 to Healthy Subjects Under Fasted or Fed Conditions

Treatment	
240 mg (Fasted) (n=6)	240 mg (Fed) (n=5)
Mean \pm SD (CV%) [Geometric Mean]	
C_{max} (ng/mL)	44.62 \pm 14.99 (34) [41.81] 74.36 \pm 20.87 (38) [71.97]
t_{max} (hr)	4.00 6.00 (3.00, 8.00) (4.00, 8.00)
$t_{1/2}$ (hr)	9.75 \pm 2.97 (31) [9.34] 11.00 \pm 1.84 (17) [10.88]
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	585 \pm 275 (47) [515] 1296 \pm 372 (29) [1234]
AUC (ng·hr/mL)	667 \pm 368 (40) 1357 \pm 386 (28) [607] [1314]
t_{eq} (hr)	0.59 2.00 (0.50, 0.50) (0.50, 2.00)
CL/F (L/hr)	456 \pm 310 (68) [397] 189 \pm 52.79 (28) [183]
CL/F (L/hr/kg)	6.27 \pm 4.63 (74) [5.36] 2.62 \pm 0.66 (25) [2.56]
$V_{d,F}$ (L)	5681 \pm 2301 (41) 2921 \pm 590 (20) [5345] [2869]
$V_{d,F}$ (L/kg)	78.56 \pm 36.39 (46) 40.84 \pm 7.86 (19) [72.27] [40.16]

Values for t_{eq} and t_{max} are Median (Min, Max).

Source: Clinical Pharmacology

Table 7-4: Summary of Mean Pharmacokinetic Parameters of HKI-272 Following 400-mg Oral Dose of HKI-272 to Healthy Subjects Under Fasted or Fed Conditions

Treatment	
400 mg (Fasted) (n=6)	400 mg (Fed) (n=6)
Mean \pm SD (CV%) [Geometric Mean]	
C_{max} (ng/mL)	110 \pm 32.58 (30) [106] 100 \pm 41.55 (41) [93.14]
t_{max} (hr)	6.01 6.00 (4.00, 6.27) (6.00, 24.00)
$t_{1/2}$ (hr)	17.39 \pm 6.95 (40) [16.23] 12.37 \pm 2.30 (19) [12.18]
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	1919 \pm 702 (37) [1811] 1780 \pm 1060 (60) [1564]
AUC (ng·hr/mL)	2018 \pm 740 (37) [1904] 1854 \pm 1079 (58) [1638]
t_{eq} (hr)	1.00 2.00 (0.00, 2.00) (1.00, 4.00)
CL/F (L/hr)	223 \pm 85.56 (38) [210] 271 \pm 121.71 (45) [244]
CL/F (L/hr/kg)	2.79 \pm 1.00 (36) [2.63] 3.58 \pm 1.73 (48) [3.23]
$V_{d,F}$ (L)	5122 \pm 1470 (29) 4627 \pm 1922 (42) [4933] [4291]
$V_{d,F}$ (L/kg)	63.12 \pm 14.36 (33) 61.85 \pm 30.00 (48) [61.80] [56.78]

Values for t_{eq} and t_{max} are Median (Min, Max).

Source: Clinical Pharmacology

Table 7-5: Summary of Mean Pharmacokinetic Parameters of HKI-272 Following 640-mg Oral Dose of HKI-272 to Healthy Subjects Under Fasted or Fed Conditions

Treatment	
640 mg (Fasted) (n=6)	640 mg (Fed) (n=6)
Mean \pm SD (CV%) [Geometric Mean]	
C_{max} (ng/mL)	115 \pm 37.97 (33) [110] 161 \pm 32.90 (20) [157]
t_{max} (hr)	6.00 7.01 (3.00, 8.00) (6.00, 12.00)
$t_{1/2}$ (hr)	13.67 \pm 2.20 (16) [13.52] 16.12 \pm 3.64 (23) [15.77]
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	2053 \pm 435 (21) [2014] 3747 \pm 1331 (36) [3549]
AUC (ng·hr/mL)	2141 \pm 438 (20) 3866 \pm 1370 (35) [2102] [3666]
t_{eq} (hr)	1.00 1.00 (0.50, 2.00) (1.00, 2.00)
CL/F (L/hr)	310 \pm 65.21 (21) [304] 184 \pm 66.01 (36) [175]
CL/F (L/hr/kg)	3.74 \pm 0.65 (18) [3.69] 2.28 \pm 0.91 (40) [2.16]
$V_{d,F}$ (L)	6147 \pm 1838 (30) 4100 \pm 1103 (27) [5940] [3972]
$V_{d,F}$ (L/kg)	74.30 \pm 21.48 (29) 50.55 \pm 14.32 (28) [71.97] [49.04]

Values for t_{eq} and t_{max} are Median (Min, Max).

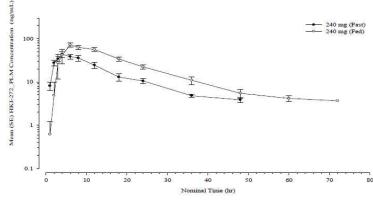
Source: Clinical Pharmacology

240mg(fast vs fed)

400mg(fast vs fed)

800mg(fast vs fed)

Figure 7-7: Mean Concentration vs. Time Profiles of HKI-272 in Plasma Following 240-mg Oral Dose of HKI-272 to Healthy Subjects Under Fasted or Fed Conditions



Source: Clinical Pharmacology

Figure 7-8: Mean Concentration vs. Time Profiles of HKI-272 in Plasma Following 400-mg Oral Dose of HKI-272 to Healthy Subjects Under Fasted or Fed Conditions

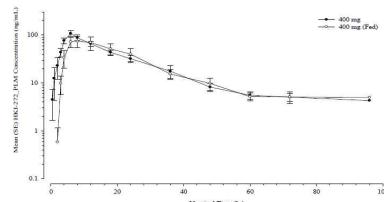
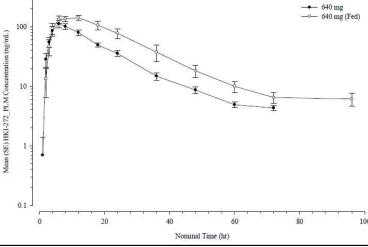


Figure 7-9: Mean Concentration vs. Time Profiles of HKI-272 in Plasma Following 640-mg Oral Dose of HKI-272 to Healthy Subjects Under Fasted or Fed Conditions



6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 집단 약동학(POPK) 모델이 처음 개발되었고(모델 1450), 이후 변경되어 14건의 시험으로부터 수집된 환자 약동학 자료에 맞게 적합화 되었다(모델 1800). 변경된 모델(1800)은 PUMA-NER-0101, PUMA-NER-0103, PUMA-NER-1301 시험에서의 PK 관찰을 포함한 추가 자료와 병용 로페라미드, 병용 양성 자평프억제제(PPI), 신기능을 포함한 추가 공변량 효과를 이용하여 측적 데이터(legacy) 모델 1450을 업데이트한 것이다.

시험 식별번호	제목
1 3144A1-102-US	An Ascending Single and Multiple Dose Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of HKI-272 Administered Orally to Subjects with HER2/neu-Positive Tumors
2 3144A1-104-JA	An Ascending Single and Multiple Dose Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of HKI-272 Administered Orally to Japanese Subjects with Advanced Solid Tumors
3 3144A1-201-WW	Phase 2 Study of Neratinib (HKI-272) in Subjects with Advanced Breast Cancer
4 3144A1-2206-WW	A Phase 1/2, Open-label Study of Neratinib (HKI-272) in Combination With Capecitabine in Subjects With Solid Tumors and ErbB-2 Positive Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer
5 3144A2-3003-WW	An Open-Label, Phase 2 Study of Neratinib in HER2 (ERBB2) Mutation Positive Solid Tumor Patients
6 3144A1-105-US	A Single Dose, Crossover, Placebo- and Moxifloxacin- Controlled Study of the Effects of HKI-272 on Cardiac Repolarization in Healthy Adult Subjects
7 3144A1-107-US	Ascending Single Dose Study of The Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of HKI-272 Administered Orally To Healthy Subjects
8 3144A1-1116-US	A Double-Blind, Sponsor-Unblinded, Randomized, Multiple-Dose, Parallel Group Study to Characterize the Occurrence of Mild to Moderate Diarrhea After Administration of Neratinib Either 240-mg Once Daily or 120-mg Twice Daily for 14 Days to Healthy Subjects
9 3144A1-1117-US	A Single Dose Relative Bioavailability Study of a New Tablet Formulation (2 Dose Strength) and a Reference Capsule of Neratinib (HK-272) in Healthy Adult Subjects

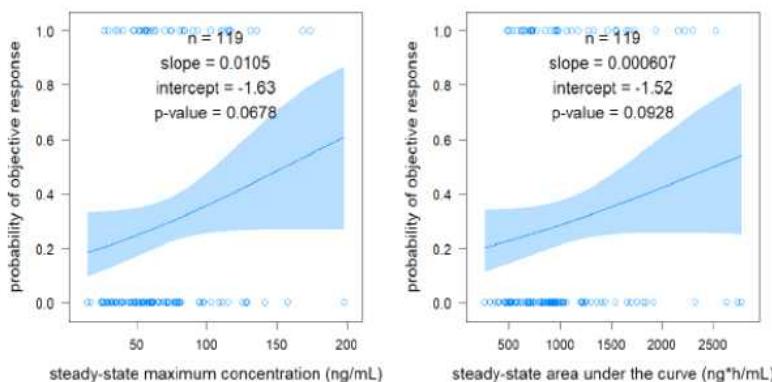
10	3144A1-1127	A Single Dose Bioequivalence Study Comparing the Commercial Tablet Formulation to the Clinical Tablet of Neratinib in Healthy Subjects
11	PUMA-NER-4201	A Phase 2 Study of Neratinib and Neratinib Plus Temsirolimus in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Carrying Known HER2 Activating Mutations
12	PUMA-NER-0101	An Open-label, 2-Period, Fixed-sequence Study to Evaluate the Effect of Lansoprazole on the Pharmacokinetics of Neratinib in Healthy Subjects
13	PUMA-NER-0103	An Open-Label, 2-Period, Fixed-Sequence Study to Evaluate the Effect of Loperamide on the Pharmacokinetics of Neratinib in Healthy Subject
14	UMA-NER-1301	A Study of Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in Patients With HER2+ Metastatic Breast Cancer Who Have Received Two or More Prior HER2 Directed Regimens in the Metastatic Setting (NALA)

- 분석방법은 R소프트웨어 버전 3.2.1을 이용하여 수행하였으나 모델링 및 시뮬레이션 변경에는 R 버전 3.5.0을 이용하였다. 내포된 임의효과를 필요로 하는 모든 모델적합화(즉, 집단PK)는 Intel® Visual Fortran 또는 GNU Fortran을 동반한 비선형흔합효과모델링 소프트웨어(NONMEM) 7.3.0을 이용하여 실행하였다. 후속분석을 위해 NONMEM 입력자료 파일형식의 R환경으로부터 자료를 내보내기 하였다. 모델적합도의 도표평가 및 통계평가를 위해 NONMEM 출력파일을 R환경으로 다시 불러오기하였다. 상호작용을 동반한 일차조건부추정값(FOCE)을 독점적으로 이용하였다.

표 56: PK 집단 공변량의 요약(연속형 및 범주형)			표 56: PK 집단 공변량의 요약(연속형 및 범주형) (계속)						
Continuous Covariates			Categorical Covariates						
Covariate	min	median	mean	maximum	n	Covariate	Description	count	percent
AGE	18.000	48.00	47.80	90.00	752	HV	healthy volunteer	235	31.2
BIL	0.171	3.55	3.19	53.00	752	HV	patient	517	68.8
BMI	15.600	25.10	25.90	50.50	752	INDUCER	no inducer	34	4.5
BSA	1.130	1.78	1.80	2.55	752	INDUCER	so inducer	718	95.5
CRLBSA	30.600	98.50	99.40	266.00	752	INHIBTR	inhibitor	36	4.8
HGT	139.000	164.00	165.00	198.00	752	INHIBTR	no inhibitor	716	95.2
WGT	33.000	69.40	71.00	130.00	752	PRMTUN	Breast Cancer	432	57.4
						PRMTUN	Colorectal Cancer	21	2.8
						PRMTUN	Gastric Cancer	2	0.3
ANTDIA	antidiarrheal	477	63.4	PRMTUN	Globlastoma Cancer	4	0.5		
ANTDIA	no antidiarrheal	275	36.6	PRMTUN	Head and Neck - Squamous Cell Cancer	1	0.1		
CRLCLAT	[20,40]	3	0.4	PRMTUN	Healthy Volunteer	235	31.2		
CRLCLAT	[40,60]	41	5.5	PRMTUN	Non-Small Cell Lung Cancer	39	5.2		
CRLCLAT	[60,]	708	94.1	PRMTUN	Other: Adenocarcinoma of lung wt multifocal bronchitis	1	0.1		
HEPTCAT	bilirubin more than 3 times normal high	1	0.1						
HEPTCAT	bilirubin up to 3 times normal high	4	0.5						
HEPTCAT	bilirubin up to 3 times normal high	162	21.5						
HEPTCAT	normal bilirubin and AST	584	77.7						
HEPTCAT	NA	1	0.1						

- 유효성 집단의 시험대상자 119명 중 약 29%가 반응자였다(OR: 부분반응+ 완전반응). 시뮬레이션한 OR 특이적 Cmax,ss의 범위는 14.6ng/mL-198ng/mL였고 시뮬레이션한 OR 특이적 AUCss의 범위는 258 ng*h/mL-2780ng*h/mL였다. 로지스틱 회귀기울기는 유의하지 않았으나($p > 0.05$), Cmax,ss에 대한 기울기는 AUCss보다 더 큰 양수였다. 불확실성을 무시했을때, 240 mg의 명목 평균 일일용량은 약 80ng/mL의 명목Cmax,ss 및 약 31%의 OR 확률과 관련이 있으며(그림7); 200 mg의 평균 일일용량은 약66 ng/mL의 명목Cmax,ss 및 약 28%의 객관적 반응확률과 연관이 있다. 마찬가지로, 240 mg의 명목 평균일일용량은 약1380 ng*h/mL의 명목AUCss 및 약34%의 OR 확률과 관련이 있으며; 200 mg의 평균일일용량은 약1150 ng*h/mL의 명목AUCss 및 약31%의 OR 확률과 연관이 있다.

그림 7: 객관적 반응 확률 vs 네라티닙 노출(C_{maxss} 또는 AUC_{ss})



Source: PUMA-PCS-108, Figure 7

- 안전성 관련해서 변경된 분석에 대한 특정관심대상 이상반응은 모든 grade의 설사, grade 3+ 설사, 간효소증가, 빌리루빈증가였다. 이상반응과 탐색적 로지스틱회귀를 통해 확인된 시뮬레이션노출 (Cmaxss 또는 AUCss)간에 확실한 관련성은 없다. 카페시타빈과 병용하여 네라티닙을 투여받는 가상의 전이성유방암 집단에 대한 시뮬레이션에서 로페라미드 병용 또는 PPI 병용투여에 대한 안전성 측면의 위험성 증가는 나타나지 않는다. 그에 따른 안전성 관련성 중에서 유의한 것은 없었고($p > 0.05$) 로지스틱 회귀기울기 중 다수가 음수였으며, 이는 네라티닙 노출시에 이상반응의 위험이 증가하지 않음을 강력히 시사한다. 이러한 결론은 병용요법 또는 단일요법에 대한 AUCss와의 선형관계 중 어떤 것도 설사(PUMA-PCS-101, 그림14), 피로(PUMA-PCS-101, 그림15), 간효소증가(PUMA-PCS-101, 그림16)의 발생률에 대한 0.95 신뢰수준에서 유의하지 않았다는 최초분석을 뒷받침한다.

<간장애 환자>

경증 내지 중등증 간장애(Child Pugh A 또는 B) 환자에 대한 이 약의 용량 변경은 권장되지 않는다. 기존에 중증 간장애(Child Pugh Class C)가 있는 환자들은 네라티닙의 청소율 감소와 Cmax 및 AUC 증가를 경험하였다. 중증 간장애가 있는 환자의 경우에는 이 약의 용량을 감량한다.

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과
§ 간장애환자평가(3144A1-1111-EU/B1891009)				
An Open-Label, Single-Dose, Parallel-Group Study of the Pharmacokinetics and Safety of Neratinib in Subjects With Chronic Hepatic Impairment and in Matched Healthy Adults				

1상 경증(Child-Pugh 정제, 120mg, 4주 A):6명 표준아침식사와 함께 복용 중등(Child-Pugh B):6명 중증(Child-Pugh C):6명 건강인: 9명

- 약물동태학
 • 중증 간장애 환자(Child-Pugh Class C)에서 네라티닙에 대한 노출이 약 3배 증가했으며, 겉보기 소실 반감기 역시 3배 증가했음
안전성
 • 사망, SAEs, 사망, 실험실적 안전성 검사, 활력징후, EGG 등
안전성
 • 사망, SAE, 또는 기타 유의한 이상반응은 나타나지 않음

표 29: (단회 투여) 평행 설계에 대한 네라티닙(총 약물) PK 개개변수의 통계적 비교(1111 시험)

Factor Group	pharmacokinetics: Statistical Comparison for a (Single-Dose) Parallel Design						
	P-Values from Log-Transformed Analysis of Variance						
	C _{max} (ng/mL)	AUC _T (ng·h/mL)	AUC (ng·mL)	Cl/F (L/h)	V _Z F (L/kg)	Cl _{IF} /F (L/kg·h)	V _Z F/F
Residual CV%	76%	133%	80%	80%	48%	78%	45%
Ratio of Least Square Geometric Means (%)	179 (98, 330)	183 (171, 355)	127 (65, 243)	79 (41, 133)	71 (41, 100)	84 (44, 159)	76 (51, 113)
90% Confidence Interval around Ratio	(56, 188)	(44, 270)	(31, 187)	(54, 198)	(70, 162)	(58, 208)	(76, 169)
Ratio of Least Square Geometric Means (%)	102 (56, 188)	109 (44, 270)	97 (31, 187)	103 (54, 198)	106 (70, 162)	109 (58, 208)	113 (76, 169)
90% Confidence Interval around Ratio	(23, 385)	(18, 386)	(28, 359)	(38, 393)	(39, 142)	(39, 217)	(103, 103)
Pair-wise Comparison: 120 mg Child-Pugh A (Test) versus Healthy Subject (Reference)							
Pair-wise Comparison: 120 mg Child-Pugh B (Test) versus Healthy Subject (Reference)							
Pair-wise Comparison: 120 mg Child-Pugh C (Test) versus Healthy Subject (Reference)							
Ratio of Least Square Geometric Means (%)	873 (149, 952)	385 (158, 559)	281 (148, 559)	38 (19, 88)	93 (81, 142)	39 (21, 74)	103 (69, 153)
90% Confidence Interval around Ratio	(149, 592)	(158, 559)	(148, 559)	(19, 88)	(81, 142)	(21, 74)	(69, 153)
Testmean = 120mg Child-Pugh A, 120 mg Child-Pugh B, 120 mg Child-Pugh C, Healthy adult							
Abbreviations: AUC=total area under the concentration-time curve ($\int_0^{\infty} C(t) \cdot dt$); AUC _T =area under the concentration-time curve to the last measurable concentration at time T (CT); Cl/F=apparent oral clearance (dose/AUC); C _{max} =peak concentration; CV% =percent coefficient of variation; PK=pharmacokinetic; V _Z F=apparent volume of distribution.							
Source: CSK for Study 3144A1-1111-EU, Table 8-2							

Table 8-9: Summary of Mean Pharmacokinetic Parameters and Correction for Fraction Unbound Neratinib Following a Single Oral Dose of Neratinib 120 mg in Healthy Subjects and Hepatically Impaired Subjects (Child-Pugh Class A, B, and C)

Subject	Healthy Subjects 120 MG			PK Parameters			
	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng·h·mL)	Cl/F (L/h)	Fraction unbound	C _{max} u (ng/mL)	AUC _u (ng·h·mL)	Cl _u /F (L/h)
N	9	8	8	7	7	7	7
Mean	18.5	296	648	0.122	2.59	37.1	78.2
SD	11.9	182	576	0.021	1.57	22.7	65.7
CV%	66	61	89	17.1	60.7	61.1	84.1
CHILD-PUGH A 120 MG							
N	6	6	6	6	6	6	6
Mean	31.2	394	494	0.097	2.54	31.7	63.0
SD	20.5	328	353	0.060	1.56	25.7	86.8
CV%	66	83	71	61.6	61.1	81.1	138
CHILD-PUGH B 120 MG							
N	6	6	6	3	3	3	3
Mean	17.1	286	600	0.065	1.02	15.4	54.1
SD	9.93	224	342	0.044	0.068	4.77	70.2
CV%	58	78	57	68.1	6.71	30.9	130
CHILD-PUGH C 120 MG							
N	6	6	6	5	5	5	5
Mean	47.0	767	215	0.061	3.07	45.7	13.2
SD	27.7	352	176	0.017	2.64	22.1	10.0
CV%	59	46	82	28.7	86.0	48.4	75.9

Abbreviations: C_{max}u = C_{max} * fraction unbound; AUC_u = AUC * fraction unbound; Cl_u/F = Cl/F * fraction unbound

<신장애환자>

경도나 중등도의 신장애 환자에 대한 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다. 투석 환자를 포함하여 중증의 신장애 환자에서 이 약의 투여는 연구된 바가 없다. 신장애를 가진 환자는 설사가 나타났을 때 탈수의 합병증 위험이 높으므로, 이러한 환자는 주의 깊게 모니터링해야 한다

study 3004(선정기준)	study 1301(제외기준)
------------------	------------------

16. Adequate organ function as defined by:	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Laboratory Endpoint</th><th>Required Limit for Exclusion</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Absolute neutrophil count (ANC)</td><td><1500/μL ($<1.5 \times 10^9/L$)</td></tr> <tr> <td>Platelet count</td><td><100,000/μL ($<100 \times 10^9/L$)</td></tr> <tr> <td>Hemoglobin (Hb)</td><td><8 g/dL (transfusions allowed) Transfusions had to be at least 14 days prior to randomization.</td></tr> <tr> <td>Total bilirubin</td><td>>1.5 \times institutional upper limit of normal (ULN)</td></tr> <tr> <td>Aspartate aminotransferase (AST) and/or Alanine aminotransferase (ALT)</td><td>>3 \times institutional ULN ($>5 \times$ ULN if liver metastases were present)</td></tr> <tr> <td>Creatinine clearance</td><td><50 mL/min (as calculated by Cockcroft and Gault formula^a or Modification of Diet in Renal Disease [MDRD] formula^b)</td></tr> </tbody> </table>	Laboratory Endpoint	Required Limit for Exclusion	Absolute neutrophil count (ANC)	<1500/ μ L ($<1.5 \times 10^9/L$)	Platelet count	<100,000/ μ L ($<100 \times 10^9/L$)	Hemoglobin (Hb)	<8 g/dL (transfusions allowed) Transfusions had to be at least 14 days prior to randomization.	Total bilirubin	>1.5 \times institutional upper limit of normal (ULN)	Aspartate aminotransferase (AST) and/or Alanine aminotransferase (ALT)	>3 \times institutional ULN ($>5 \times$ ULN if liver metastases were present)	Creatinine clearance	<50 mL/min (as calculated by Cockcroft and Gault formula ^a or Modification of Diet in Renal Disease [MDRD] formula ^b)
Laboratory Endpoint	Required Limit for Exclusion														
Absolute neutrophil count (ANC)	<1500/ μ L ($<1.5 \times 10^9/L$)														
Platelet count	<100,000/ μ L ($<100 \times 10^9/L$)														
Hemoglobin (Hb)	<8 g/dL (transfusions allowed) Transfusions had to be at least 14 days prior to randomization.														
Total bilirubin	>1.5 \times institutional upper limit of normal (ULN)														
Aspartate aminotransferase (AST) and/or Alanine aminotransferase (ALT)	>3 \times institutional ULN ($>5 \times$ ULN if liver metastases were present)														
Creatinine clearance	<50 mL/min (as calculated by Cockcroft and Gault formula ^a or Modification of Diet in Renal Disease [MDRD] formula ^b)														
	^a Cockcroft and Gault, 1976 ^b Levey, 1999														

FDA 가이드라인, 2020년	EMA																														
Table 1. Classifications of Renal Function^{a,b} for Dedicated Renal Impairment Studies <table border="1"> <thead> <tr> <th>Description</th><th>Range of Values for Renal Function (mL/min)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Control (normal renal function)</td><td>≥ 90</td></tr> <tr> <td>Mild impairment</td><td>60-89</td></tr> <tr> <td>Moderate impairment</td><td>30-59</td></tr> <tr> <td>Severe impairment</td><td>15-29</td></tr> <tr> <td>Kidney failure^c</td><td><15 or dialysis patients on non-dialysis days</td></tr> </tbody> </table>	Description	Range of Values for Renal Function (mL/min)	Control (normal renal function)	≥ 90	Mild impairment	60-89	Moderate impairment	30-59	Severe impairment	15-29	Kidney failure ^c	<15 or dialysis patients on non-dialysis days	Table 1. Renal function groups <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th><th>Description</th><th>GFR (mL/min)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td><td>Normal renal function</td><td>≥ 90</td></tr> <tr> <td>2</td><td>Mildly decreased renal function</td><td>60- <90</td></tr> <tr> <td>3</td><td>Moderately decreased renal function</td><td>30- <60</td></tr> <tr> <td>4</td><td>Severely decreased renal function</td><td><30 not requiring dialysis</td></tr> <tr> <td>5</td><td>End stage renal disease (ESRD)</td><td><15 requiring dialysis treatment</td></tr> </tbody> </table>	Group	Description	GFR (mL/min)	1	Normal renal function	≥ 90	2	Mildly decreased renal function	60- <90	3	Moderately decreased renal function	30- <60	4	Severely decreased renal function	<30 not requiring dialysis	5	End stage renal disease (ESRD)	<15 requiring dialysis treatment
Description	Range of Values for Renal Function (mL/min)																														
Control (normal renal function)	≥ 90																														
Mild impairment	60-89																														
Moderate impairment	30-59																														
Severe impairment	15-29																														
Kidney failure ^c	<15 or dialysis patients on non-dialysis days																														
Group	Description	GFR (mL/min)																													
1	Normal renal function	≥ 90																													
2	Mildly decreased renal function	60- <90																													
3	Moderately decreased renal function	30- <60																													
4	Severely decreased renal function	<30 not requiring dialysis																													
5	End stage renal disease (ESRD)	<15 requiring dialysis treatment																													

→ FDA 가이드라인에서 중등도를 creatinine clearance 30~59ml/min으로 설정하고 있으며, 유사제제인 타이커브정의 경우도 임상3상시험에서 기준이 50ml/min이상이며, 사용상주의사항에 경도나 중등도의 신장애 환자에 대한 용량조절은 권장되지 않는다고 하고 있으므로 타당하다고 판단됨.

<타이커브정 사용상의주의사항>

8) 신장애 환자 : 신장애 환자 또는 혈액 투석 중인 환자에서의 라파티닙의 약동학은 특별히 연구되지 않았다. 이 약을 중증 신장애 환자에 투여한 경험은 없으나 이 약 투여량의 2% 미만(라파티닙 및 대사체들)이 신장을 통해 배설되므로 신장애가 이 약의 약동학에 영향을 미칠 것으로는 생각되지 않는다. 이용 가능한 자료는 경증 또는 중등증 신장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않음을 시사한다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과
§ 설사환자평가(PUMA-NER-6201) 2015.2.27.~				
An open label study to characterize the incidence and severity of diarrhea in patients with early stage HER+2 breast cancer treated with neratinib and intensive loperamide prophylaxis				
2상	트라스트주맙 치료 후 HER2+ 조기유방암환자 501명	Loperamide(L) Budesonide+L Colestpol+L 모든 군에 네라타닙은 투여함	1차목적 설사의 발생정도와 심한정도 2차목적 로페라미드와 설사사이의 관련성 평가 SAEs, AESI	

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과																																																																																
Table 1: Summary of Enrollment Dates by Cohort (Study 6201, Safety Population)																																																																																				
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Cohort</th><th>First Patient Date of Enrollment</th><th>Last Patient Date of Enrollment</th><th>Number of Patients Enrolled</th><th></th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Original Protocol</td><td>27-FEB-2015</td><td>21-OCT-2015</td><td>28</td><td></td></tr> <tr> <td>Loperamide Cohort (Amendment 1 or 2)</td><td>26-MAY-2015</td><td>23-MAY-2016</td><td>109</td><td></td></tr> <tr> <td>Loperamide plus Budesonide XR Cohort (Amendment 3)</td><td>09-MAY-2016</td><td>12-DEC-2016</td><td>64</td><td></td></tr> <tr> <td>Loperamide plus Colestipol Cohort (Amendment 4)</td><td>29-NOV-2016</td><td>10-AUG-2017</td><td>92</td><td></td></tr> </tbody> </table>					Cohort	First Patient Date of Enrollment	Last Patient Date of Enrollment	Number of Patients Enrolled		Original Protocol	27-FEB-2015	21-OCT-2015	28		Loperamide Cohort (Amendment 1 or 2)	26-MAY-2015	23-MAY-2016	109		Loperamide plus Budesonide XR Cohort (Amendment 3)	09-MAY-2016	12-DEC-2016	64		Loperamide plus Colestipol Cohort (Amendment 4)	29-NOV-2016	10-AUG-2017	92																																																								
Cohort	First Patient Date of Enrollment	Last Patient Date of Enrollment	Number of Patients Enrolled																																																																																	
Original Protocol	27-FEB-2015	21-OCT-2015	28																																																																																	
Loperamide Cohort (Amendment 1 or 2)	26-MAY-2015	23-MAY-2016	109																																																																																	
Loperamide plus Budesonide XR Cohort (Amendment 3)	09-MAY-2016	12-DEC-2016	64																																																																																	
Loperamide plus Colestipol Cohort (Amendment 4)	29-NOV-2016	10-AUG-2017	92																																																																																	
Source: Table 14.1.4																																																																																				
Table 2: Patient Disposition (Study 6201, Safety Population)																																																																																				
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Characteristic</th><th>Loperamide Cohort (N=137) n (%)</th><th>Loperamide plus Budesonide XR Cohort (N=64) n (%)</th><th>Loperamide plus Colestipol Cohort (N=92) n (%)</th><th>Total (N=293) n (%)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patients continuing study treatment</td><td>0</td><td>38 (59.4)</td><td>72 (78.3)</td><td>110 (37.5)</td></tr> <tr> <td>Patients who discontinued treatment</td><td>137 (100.0)</td><td>26 (40.6)</td><td>20 (21.7)</td><td>183 (62.5)</td></tr> <tr> <td>Adverse Event</td><td>52 (38.0)</td><td>7 (10.9)</td><td>7 (7.6)</td><td>66 (22.5)</td></tr> <tr> <td>Withdrawal By Subject</td><td>4 (2.9)</td><td>3 (4.7)</td><td>10 (10.9)</td><td>17 (5.8)</td></tr> <tr> <td>Completed</td><td>76 (55.5)</td><td>15 (23.4)</td><td>0</td><td>91 (31.1)</td></tr> <tr> <td>Disease Relapse</td><td>1 (0.7)</td><td>1 (1.6)</td><td>0</td><td>2 (0.7)</td></tr> <tr> <td>Physician Decision</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (1.1)</td><td>1 (0.3)</td></tr> <tr> <td>Other</td><td>4 (2.9)</td><td>0</td><td>1 (1.1)</td><td>5 (1.7)</td></tr> <tr> <td>Missing</td><td>0</td><td>0</td><td>1 (1.1)</td><td>1 (0.3)</td></tr> <tr> <td>Patients continuing study</td><td>0</td><td>44 (68.8)</td><td>75 (81.5)</td><td>119 (40.6)</td></tr> <tr> <td>Patients who discontinued study</td><td>137 (100.0)</td><td>20 (31.3)</td><td>17 (18.5)</td><td>174 (59.4)</td></tr> <tr> <td>Adverse Event</td><td>57 (41.6)</td><td>7 (10.9)</td><td>6 (6.5)</td><td>70 (23.9)</td></tr> <tr> <td>Withdrawal By Subject</td><td>2 (1.5)</td><td>2 (3.1)</td><td>9 (9.8)</td><td>13 (4.4)</td></tr> <tr> <td>Completed</td><td>76 (55.5)</td><td>10 (15.6)</td><td>0</td><td>86 (29.4)</td></tr> <tr> <td>Other</td><td>2 (1.5)</td><td>1 (1.6)</td><td>2 (2.2)</td><td>5 (1.7)</td></tr> </tbody> </table>					Characteristic	Loperamide Cohort (N=137) n (%)	Loperamide plus Budesonide XR Cohort (N=64) n (%)	Loperamide plus Colestipol Cohort (N=92) n (%)	Total (N=293) n (%)	Patients continuing study treatment	0	38 (59.4)	72 (78.3)	110 (37.5)	Patients who discontinued treatment	137 (100.0)	26 (40.6)	20 (21.7)	183 (62.5)	Adverse Event	52 (38.0)	7 (10.9)	7 (7.6)	66 (22.5)	Withdrawal By Subject	4 (2.9)	3 (4.7)	10 (10.9)	17 (5.8)	Completed	76 (55.5)	15 (23.4)	0	91 (31.1)	Disease Relapse	1 (0.7)	1 (1.6)	0	2 (0.7)	Physician Decision	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)	Other	4 (2.9)	0	1 (1.1)	5 (1.7)	Missing	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)	Patients continuing study	0	44 (68.8)	75 (81.5)	119 (40.6)	Patients who discontinued study	137 (100.0)	20 (31.3)	17 (18.5)	174 (59.4)	Adverse Event	57 (41.6)	7 (10.9)	6 (6.5)	70 (23.9)	Withdrawal By Subject	2 (1.5)	2 (3.1)	9 (9.8)	13 (4.4)	Completed	76 (55.5)	10 (15.6)	0	86 (29.4)	Other	2 (1.5)	1 (1.6)	2 (2.2)	5 (1.7)
Characteristic	Loperamide Cohort (N=137) n (%)	Loperamide plus Budesonide XR Cohort (N=64) n (%)	Loperamide plus Colestipol Cohort (N=92) n (%)	Total (N=293) n (%)																																																																																
Patients continuing study treatment	0	38 (59.4)	72 (78.3)	110 (37.5)																																																																																
Patients who discontinued treatment	137 (100.0)	26 (40.6)	20 (21.7)	183 (62.5)																																																																																
Adverse Event	52 (38.0)	7 (10.9)	7 (7.6)	66 (22.5)																																																																																
Withdrawal By Subject	4 (2.9)	3 (4.7)	10 (10.9)	17 (5.8)																																																																																
Completed	76 (55.5)	15 (23.4)	0	91 (31.1)																																																																																
Disease Relapse	1 (0.7)	1 (1.6)	0	2 (0.7)																																																																																
Physician Decision	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)																																																																																
Other	4 (2.9)	0	1 (1.1)	5 (1.7)																																																																																
Missing	0	0	1 (1.1)	1 (0.3)																																																																																
Patients continuing study	0	44 (68.8)	75 (81.5)	119 (40.6)																																																																																
Patients who discontinued study	137 (100.0)	20 (31.3)	17 (18.5)	174 (59.4)																																																																																
Adverse Event	57 (41.6)	7 (10.9)	6 (6.5)	70 (23.9)																																																																																
Withdrawal By Subject	2 (1.5)	2 (3.1)	9 (9.8)	13 (4.4)																																																																																
Completed	76 (55.5)	10 (15.6)	0	86 (29.4)																																																																																
Other	2 (1.5)	1 (1.6)	2 (2.2)	5 (1.7)																																																																																
For Loperamide, if applicable, a patient is counted under the Amendment subgroup based on their latest consent or re-consent date that is prior to or on the start date of neratinib. For Budesonide and Colestipol, a patient is counted under the enrollment cohort.																																																																																				
Source: Table 14.1.4																																																																																				
Table 2: PUMA-NER-6201 (CONTROL Trial) Completed Treatment Cohorts (Safety Population)																																																																																				
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Amendment</th><th>Cohort</th><th>Daily Neratinib Regimen</th><th>Loperamide Regimen</th><th>Other Antidiarrheal Agent</th><th>First Patient Date of Enrollment</th><th>Last Patient Date of Enrollment</th><th>Number of Patients Enrolled</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Original Protocol</td><td>Loperamide (L)</td><td>240 mg 13 cycles</td><td>2 Cycles then PRN^a</td><td>N/A</td><td>2015-02-27</td><td>2015-10-21</td><td>28</td></tr> <tr> <td>Amendment 1 or 2</td><td>Loperamide (L)</td><td>240 mg 13 cycles</td><td>2 Cycles then PRN^b</td><td>N/A</td><td>2015-05-26</td><td>2016-05-23</td><td>109</td></tr> <tr> <td>Amendment 3</td><td>Budesonide + Loperamide (BL)</td><td>240 mg 13 cycles</td><td>2 Cycles then PRN^b</td><td>Budesonide</td><td>2016-05-09</td><td>2016-12-12</td><td>64</td></tr> <tr> <td>Amendment 4</td><td>Colestipol + Loperamide (CL)</td><td>240 mg 13 cycles</td><td>1 Cycle then PRN^c</td><td>Colestipol</td><td>2016-11-29</td><td>2017-11-13</td><td>136</td></tr> <tr> <td>Amendment 5</td><td>Colestipol+ Loperamide PRN (CL-PRN)</td><td>240 mg 13 cycles</td><td>PRN Only^d</td><td>Colestipol</td><td>2017-11-09</td><td>2018-05-02</td><td>104</td></tr> <tr> <td>Amendment 6 or 6.1</td><td>Neratinib Dose Escalation (DE)</td><td>120 mg Week 1, 160 mg Week 2, 240 mg Week 3 and thereafter</td><td>PRN Only^d</td><td>N/A</td><td>2018-07-16</td><td>2019-02-25</td><td>60</td></tr> </tbody> </table>					Amendment	Cohort	Daily Neratinib Regimen	Loperamide Regimen	Other Antidiarrheal Agent	First Patient Date of Enrollment	Last Patient Date of Enrollment	Number of Patients Enrolled	Original Protocol	Loperamide (L)	240 mg 13 cycles	2 Cycles then PRN ^a	N/A	2015-02-27	2015-10-21	28	Amendment 1 or 2	Loperamide (L)	240 mg 13 cycles	2 Cycles then PRN ^b	N/A	2015-05-26	2016-05-23	109	Amendment 3	Budesonide + Loperamide (BL)	240 mg 13 cycles	2 Cycles then PRN ^b	Budesonide	2016-05-09	2016-12-12	64	Amendment 4	Colestipol + Loperamide (CL)	240 mg 13 cycles	1 Cycle then PRN ^c	Colestipol	2016-11-29	2017-11-13	136	Amendment 5	Colestipol+ Loperamide PRN (CL-PRN)	240 mg 13 cycles	PRN Only ^d	Colestipol	2017-11-09	2018-05-02	104	Amendment 6 or 6.1	Neratinib Dose Escalation (DE)	120 mg Week 1, 160 mg Week 2, 240 mg Week 3 and thereafter	PRN Only ^d	N/A	2018-07-16	2019-02-25	60																								
Amendment	Cohort	Daily Neratinib Regimen	Loperamide Regimen	Other Antidiarrheal Agent	First Patient Date of Enrollment	Last Patient Date of Enrollment	Number of Patients Enrolled																																																																													
Original Protocol	Loperamide (L)	240 mg 13 cycles	2 Cycles then PRN ^a	N/A	2015-02-27	2015-10-21	28																																																																													
Amendment 1 or 2	Loperamide (L)	240 mg 13 cycles	2 Cycles then PRN ^b	N/A	2015-05-26	2016-05-23	109																																																																													
Amendment 3	Budesonide + Loperamide (BL)	240 mg 13 cycles	2 Cycles then PRN ^b	Budesonide	2016-05-09	2016-12-12	64																																																																													
Amendment 4	Colestipol + Loperamide (CL)	240 mg 13 cycles	1 Cycle then PRN ^c	Colestipol	2016-11-29	2017-11-13	136																																																																													
Amendment 5	Colestipol+ Loperamide PRN (CL-PRN)	240 mg 13 cycles	PRN Only ^d	Colestipol	2017-11-09	2018-05-02	104																																																																													
Amendment 6 or 6.1	Neratinib Dose Escalation (DE)	120 mg Week 1, 160 mg Week 2, 240 mg Week 3 and thereafter	PRN Only ^d	N/A	2018-07-16	2019-02-25	60																																																																													
Note: Patients enrolled under the Original protocol, Amendment 1, and Amendment 2 are grouped into the single Loperamide "L" Cohort.																																																																																				
^a Initial dose of loperamide was 4 mg with the first dose of neratinib, followed by 2 mg every 4 hours for the first 3 days. After the first 3 days, loperamide 2 mg every 6 to 8 hours was to be taken for the rest of the first 2 cycles (Days 4-56) of therapy. Thereafter, loperamide was to be taken on an as needed basis (Cycles 3 through 13).																																																																																				
^b Initial dose of loperamide was 4 mg with the first dose of neratinib. For the first 14 days, loperamide 4 mg was to be taken 3 times a day (total 12 mg per day). After the first 14 days, loperamide 4 mg was to be taken twice a day (total 8 mg per day), for the rest of the first 2 cycles (Days 15-56) of therapy. Loperamide was to be taken on an as needed basis (Cycles 3 through 13).																																																																																				
^c Initial dose of loperamide was 4 mg with the first dose of neratinib. For the first 14 days, loperamide 4 mg was to be taken 3 times a day (total 12 mg per day). After the first 14 days, loperamide 4 mg was to be taken twice a day (total 8 mg per day), for the rest of the first cycle (Days 15-28). Thereafter, loperamide was to be taken on an as needed basis (Cycles 2 through 13).																																																																																				
^d Loperamide was to be taken on a PRN basis only (not to exceed 16 mg per day).																																																																																				
Source: Table 14.1.4																																																																																				

	6201 original	3004(초기유방암) N	1301(전이성유방암), N+C
설사예방요법	첫날: 4mg Day1,2,3: 4시간마다 2mg(12mg TDD) Day4~56: 6~8시간마다 2mg(6~8mg TDD)	예방요법 없음	첫날: 4mg Day1,2,3: 4시간마다 2mg(12mg TDD) Day4~21: 6~8시간마다 2mg(6~8mg TDD)
로페라마이드	amendment 1 or 2 Day1~14: 1일 3회 4mg(12mg TDD) Day15~56: 1일 2회 4mg(8mg TDD) 그 이후: 16mg TDD초과하지 않도록 투여		
설사	109(79.6)	1343(95.4)	252(83.2)
grade1	34(24.8)	323(22.9)	91(30.0)
grade2	33(24.1)	458(32.5)	87(28.7)
grade3	42(30.7)	561(39.8)	74(24.4)
grade4	0	1(0.1)	0
grade5	0	0	0

<위산 억제제와의 병용>

- 양성자 펌프 억제제(PPI): 이 약과 병용을 피한다.
- H₂-수용체 길항제: H₂-수용체 길항제의 다음 용량을 투여하기 최소 2시간 전에 또는 H₂-수용체 길항제를 투여하고 최소 10시간이 지난 후에 이 약을 투여한다.

- 제산제: 제산제 투여 후 3시간의 간격을 두고 이 약을 투여한다.

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과
§ 약물상호작용평가(PUMA-NER-0104)				
An Open-Label, Randomized, 3-Period, Crossover, Drug-Drug Interaction Study to Evaluate the Effect of Once Daily and Twice Daily Ranitidine Administration on the Pharmacokinetics of Neratinib in Healthy Subjects				
1상	건강한 성인	Period A 란소프라졸 정제, 240mg Period B 연속6일 동안 라니티딘 300mg, QD/3일째 라니티딘 투여 후 2시간에 네라티진 240mg 투여 Period C 연속6일 동안 BID 라니티딘 150mg 투여 /3일째 네라티닌 240mg 투여 후 2시간 후 라니티딘 투여	약물동태학 Cmax, Tmax, AUCinf 등 <u>안전성</u> AEs, SAEs, 사망, 실험실적 안전성 검사, 활력징후, EGG 등	네라티닙 투여 전 또는 투여 후에 투여한 라니티딘에 의해 네라티닙에 대한 노출이 유의하게 감소하지만, 라니티딘을 투여하기 2시간 전에 투여한 경우와 비교하여 라니티딘을 투여한지 2시간 후에 네라티닙을 투여한 경우 노출이 25% 더 낮았음. →네라티닙을 투여한 지 2시간 후에 라니티딘을 투여하도록 시차를 두면, 상호작용의 수준이 낮아지므로, 최소 2시간 전은 가능할 것으로 판단되며, 라니티딘 투여 후 2시간 후 50% 정도 네라티닙의 흡수가 억제되는 것을 고려하여 10시간이 지난 후 투여는 탄당할 것으로 판단됨.

표 36: 네라티닙 240 mg의 단회 경구 투여(치료 A) 또는 라니티딘 300 mg 투여 후 2시간에 투여한 네라티닙 240 mg의 단회 경구 투여(치료 B) 또는 라니티딘 300 mg 투여 전 2시간에 투여한 네라티닙 240 mg의 단회 경구 투여(치료 C) 후 네라티닙의 기하평균(%CV) PK

Plasma Neratinib Geometric Mean (Geometric CV%)						
PK Parameter (units)	Treatment A: Neratinib 240 mg		Treatment B: Neratinib 240 mg dosed 2 hours after ranitidine 300 mg		Treatment C: Neratinib 240 mg dosed 2 hours before ranitidine 150 mg	
	Day 1	Day 3	(QD regimen)	(BID regimen)	Day 1	Day 3
N	40	39 ^a			40	
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	1054 (37.4)	517 (54.5)			712 (64.2)	
AUC _{0-∞} (ng ² ·h ² /mL)	1163 (33.6)	616 (45.9)			810 (57.1)	
C _{max} (ng/mL)	67.3 (37.8)	30.5 (41.8)			39.6 (49.7)	
t _{max} (h)	5.00 (3.00 – 24.00)	6.00 (4.00 – 24.00)			6.00 (3.00 – 24.00)	
t _{1/2} (h)	14.8 (24.5)	13.8 (25.2)			13.8 (25.3)	
CL/F (L/h)	206 (33.6)	389 (45.9)			296 (57.1)	
V _d /F (L)	4408 (30.2)	7761 (40.6)			5915 (42.3)	

^aMedian (minimum-maximum)

^bSubject 1 data excluded because there was only 1 neratinib concentrations above BLQ in Treatment B (240 mg neratinib plus 300 mg ranitidine QD)

Source: CSR for PUMA-NER-0104, Table 10

Neratinib is a Biopharmaceutics Classification System class IV molecule with its absorption being solubility and permeability rate limited. The solubility of neratinib is pH dependent. Neratinib maleate is sparingly soluble at pH 1.2 (32.90 mg/mL) and insoluble at approximately pH 5.0 and above (0.08 mg/mL or less). Treatments that alter gastrointestinal pH—such as proton pump inhibitors (PPIs), H2-receptor antagonists, and antacids—may therefore lower the solubility of neratinib. In a trial of 15 healthy subjects, administration of a single 240 mg dose of neratinib with lansoprazole, a PPI, at steady state decreased neratinib C_{max} by 71% and AUC by 65%, compared when neratinib was administered alone. There was a delay in median t_{max} of 1.5 hours (Keyvanjah et al., 2017; Neratinib IB; Neratinib Package Insert).

표 37: 네라티닙의 약동학 매개변수에 대한 추론적 통계 분석: 네라티닙 240 mg의 단회 경구 투여(치료 A) 또는 라니티딘 300 mg 투여 후 2시간에 투여한 네라티닙 240 mg의 단회 경구 투여(치료 B) 후 네라티닙에 대한 노출

PK Parameter (units)	Geometric LSM (SE)		% Ratio of Least Squares Means (90% CI)
	Test (Treatment B)	Reference (Treatment A)	
AUC _{last} (ng·h/mL)	39 511 (46.0)	40 1057 (120)	48.3 (37.80 – 51.73)
AUC _{0-∞} (ng ² ·h ² /mL)	38 611 (48.2)	39 1186 (116)	51.5 (42.10 – 63.12)
C _{max} (ng/mL)	39 29.8 (2.30)	40 70.0 (6.97)	42.6 (33.98 – 53.34)

SE = standard error
 Treatment A: Neratinib 240 mg
 Treatment B: Neratinib 240 mg administered 2 hours after ranitidine 300 mg (QD regimen)
 Source: CSR for PUMA-NER-0104, Table 11

7.3. Ranitidine

Ranitidine is a competitive, reversible inhibitor of the action of histamine at the histamine H2 receptors, including receptors on the gastric cells. Serum concentrations necessary to inhibit 50% of stimulated gastric acid secretion are estimated to be 36 to 94 ng/mL. Such levels are reached after a single dose and are maintained within that range up to 12 hours postdose. Ranitidine inhibits both daytime and nocturnal basal gastric acid secretion as well as gastric acid secretion stimulated by food, betazole, or pentagastrin. The onset of intragastric pH increase by ranitidine is approximately 60 minutes after dosing. Oral bioavailability of ranitidine is 50% compared to an intravenous injection with mean peak levels of 440 to 545 ng/mL occurring 2 to 3 hours after a 150-mg dose. Absorption is not significantly impaired by the administration of food or antacids.

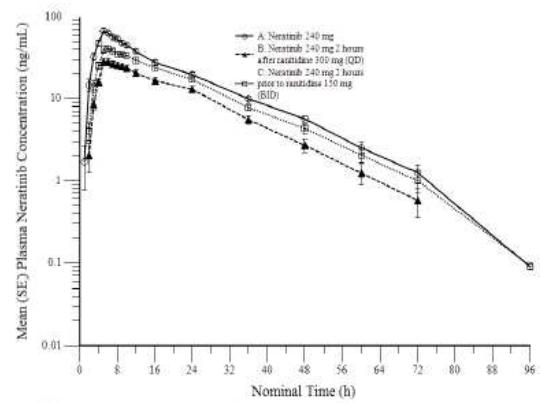
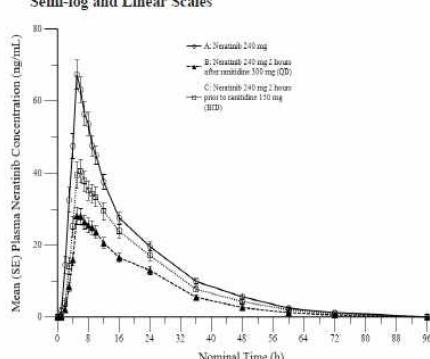
The recommended adult oral dosage of ranitidine for the treatment of duodenal ulcer, benign gastric ulcer, and gastroesophageal reflux disease is 150 mg twice daily (BID). An alternative dosage of 300 mg once daily (QD) after the evening meal or at bedtime can be used for dosing convenience (see Ranitidine Package Insert).

표 38: 네라티닙의 약동학 매개변수에 대한 추론적 통계 분석: 네라티닙 240 mg의 단회 경구 투여(치료 A) 또는 라니티딘 150 mg 투여 전 2시간에 투여한 네라티닙 240 mg의 단회 경구 투여(치료 C) 후 네라티닙에 대한 노출

PK Parameter (units)	Geometric LSM (SE)		% Ratio of Least Squares Means (90% CI)
	Test (Treatment C)	Reference (Treatment A)	
AUC _{last} (ng·h/mL)	40 711 (63.1)	40 1057 (120)	67.2 (52.75 – 85.70)
AUC _{0-∞} (ng ² ·h ² /mL)	39 803 (63.3)	39 1186 (116)	67.7 (55.22 – 82.98)
C _{max} (ng/mL)	40 38.8 (2.95)	40 70.0 (6.97)	55.5 (44.37 – 69.36)

SE = standard error
 Treatment A: Neratinib 240 mg
 Treatment C: Neratinib 240 mg administered 2 hours before ranitidine 150 mg BID regimen
 Source: CSR for PUMA-NER-0104, Table 12

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과
Figure 2: Summary Neratinib Concentration vs. Time Plots Following a Single Administration of Neratinib 240 mg (Treatment A) or Neratinib 240 mg Given 2 Hours After Ranitidine 300 mg QD (Treatment B) or Neratinib 240 mg Given 2 Hours Prior Ranitidine 150 mg BID (Treatment C) – Semi-log and Linear Scales				



단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과																					
§ 약물상호작용평가(PUMA-NER-0101)																									
An Open-Label, 2-Period, Fixed-Sequence Study to Evaluate the Effect of Lansoprazole on the Pharmacokinetics of Neratinib in Healthy Subjects																									
1상	건강한 성인	Period 1 란소프라졸 정제, 240mg Period 2 란소프라졸 30mg(1~7일) 네라티닙 240mg(5일째)	약물동태학 Cmax, Tmax, AUCinf 등 안전성 AEs, SAEs, 사망, 실험실적 안전성 검사, 활력징후, EGG 등	네라티닙 240mg를 PPI인 란소프라졸과 함께 투여시, 네라티닙에 대한 노출(Cmax, AUC0-t, AUC)은 약 70% 감소하였음																					
<table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <caption>Statistical Comparisons of Plasma Neratinib Pharmacokinetic Parameters: Neratinib + Lansoprazole (Treatment B) Versus Neratinib Alone (Treatment A)</caption> <thead> <tr> <th rowspan="2">Pharmacokinetic Parameter</th> <th colspan="2">Geometric LSM</th> <th rowspan="2">90% Confidence Intervals</th> <th rowspan="2">Intra-Subject %CV</th> </tr> <tr> <th>Treatment B (Period 2): Neratinib + Lansoprazole (test, N=15*)</th> <th>Treatment A (Period 1): Neratinib Alone (reference, N=15)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cmax (ng/mL)</td> <td>24.486</td> <td>84.502</td> <td>28.977</td> <td>22.17 - 37.87</td> <td>43.5</td> </tr> <tr> <td>AUC0-t (ng·hr/mL)</td> <td>426.15</td> <td>1478.0</td> <td>28.833</td> <td>22.68 - 36.65</td> <td>38.6</td> </tr> <tr> <td>AUC0-inf (ng·hr/mL)</td> <td>541.57</td> <td>1557.2</td> <td>34.778</td> <td>28.68 - 42.18</td> <td>30.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>* N = 14 for AUC0-inf for Treatment B Parameters were ln-transformed prior to analysis Geometric least-squares means (LSMs) were calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA. % Geometric Mean Ratio = $100 \times \sqrt{(\text{Geometric Mean Ratio})}$ Intra-subject coefficient of variation (%CV) = $100 \times \sqrt{(\text{S}^2_{\text{within}}/\text{Mean}^2)}$ Treatment A (Period 1): A single oral dose of 240 mg neratinib on Day 1 (reference) Treatment B (Period 2): Multiple oral doses of 30 mg lansoprazole QD from Day 1 to Day 7 with a single oral dose of 240 mg neratinib on Day 5 (test)</p>	Pharmacokinetic Parameter	Geometric LSM		90% Confidence Intervals	Intra-Subject %CV	Treatment B (Period 2): Neratinib + Lansoprazole (test, N=15*)	Treatment A (Period 1): Neratinib Alone (reference, N=15)	Cmax (ng/mL)	24.486	84.502	28.977	22.17 - 37.87	43.5	AUC0-t (ng·hr/mL)	426.15	1478.0	28.833	22.68 - 36.65	38.6	AUC0-inf (ng·hr/mL)	541.57	1557.2	34.778	28.68 - 42.18	30.0
Pharmacokinetic Parameter		Geometric LSM				90% Confidence Intervals	Intra-Subject %CV																		
	Treatment B (Period 2): Neratinib + Lansoprazole (test, N=15*)	Treatment A (Period 1): Neratinib Alone (reference, N=15)																							
Cmax (ng/mL)	24.486	84.502	28.977	22.17 - 37.87	43.5																				
AUC0-t (ng·hr/mL)	426.15	1478.0	28.833	22.68 - 36.65	38.6																				
AUC0-inf (ng·hr/mL)	541.57	1557.2	34.778	28.68 - 42.18	30.0																				

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과
§ 약물상호작용평가(3144A1-106-US/B1891025)				
AN OPEN-LABEL, RANDOMIZED, 2-PERIOD CROSSOVER, DRUG INTERACTION STUDY TO EVALUATE THE POTENTIAL PHARMACOKINETIC INTERACTION BETWEEN MULTIPLE DOSES OF KETOCONAZOLE AND A SINGLE DOSE OF HKI-272 ADMINISTERED ORALLY TO HEALTHY SUBJECTS				
1상	건강한 성인	Period 1 네라티닙, 240mg Period 2 네라티닙, 240mg(1일) 케토코나졸 400mg/day	약물동태학 Cmax, Tmax, AUCinf 등 안전성 AEs, SAEs, 사망, 실험실적 안전성 검사, 활력징후, EGG 등	• 네라티닙의 단독 투여시와 비교하여 케토코나졸과 병용투여시에 네라티닙에 대한 노출은 Cmax의 경우 3.2배 증가하고, AUC의 경우 4.8배 증가했음 →이는 네라티닙이 CYP3A의 민감한 기질이고, 강력한 CYP3A 억제제와의 상호작용에 민감할 수 있음을 시사함.

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과
Table 7-1: Summary of HKI-272 Pharmacokinetic Parameters After a Single 240-mg Oral Dose of HKI-272 Alone or in Combination With Ketoconazole (Keto) in Healthy Subjects (n=22)				Table 7-2: Summary of ANOVA on Log-Transformed PK Parameters of HKI-272, and Least Squares Geometric Mean Ratios With 90% Confidence Interval Around the Ratios (n=21)

Mean \pm SD (CV%) [Geometric Mean]	Treatment	
	240 mg	240 mg+Keto
C _{max} (ng/mL)	55.32 \pm 19.71 (36) [51.50]	201 \pm 116 (58) [164]
t _{max} (hr)	6.00 (4.00, 8.00)	6.00 (3.00, 8.00)
t _{1/2} (hr)	11.65 \pm 3.08 (26) [11.30]	18.02 \pm 4.05 (22) [17.64]
AUC _T (ng·hr/mL)	835 \pm 400 (48) [727]	4355 \pm 2308 (53) [3527]
AUC (ng·hr/mL)	903 \pm 411 (45) [802]	4660 \pm 2490 (53) [3796]
t _{last} (hr)	0.50 (0.00, 1.00)	0.50 (0.00, 1.00)
CL/F (L/hr)	346 \pm 212 (61) [299]	87.10 \pm 88.10 (101) [63.22]
V _D /F (L)	5476 \pm 3254 (59) [4877]	2365 \pm 2683 (113) [1609]

Values for t_{last} and t_{max} are Median (Min, Max).

Data Source: Clinical Pharmacology.

Table 7-2: Summary of ANOVA on Log-Transformed PK Parameters of HKI-272, and Least Squares Geometric Mean Ratios With 90% Confidence Interval Around the Ratios (n=21)

PK Stats: Statistical Comparison for a (Single-Dose) Crossover Design		
p-Values from Log-Transformed Analysis of Variance		
Factor	*C _{max} (ng/mL)	*AUC _T (ng·hr/mL)
Period	0.286	0.581
Seq	0.094	0.191
Treatment	<0.001	<0.001

Pair-wise Comparison: 240 mg+Keto (Test) versus 240 mg (Ref)

*These parameters were dose normalized before statistical analysis.

Reference (Ref): single dose HKI-272 oral 240 mg alone

Test: single dose HKI-272 oral 240 mg + ketoconazole oral 400 mg QD

Abbreviations: AUC = total area under the concentration-time curve; AUCT = area under the concentration-time-curve; CI = confidence interval; Cmax = peak concentration; keto = ketoconazole; LSMG = least squares geometric mean; PK=pharmacokinetics; Seq=sequence.

Data Source: Clinical Pharmacology.

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과
§ 약물상호작용평가(3144A1-1110-US/B1891008)				
A STUDY TO EXAMINE THE POTENTIAL EFFECT OF RIFAMPIN ON THE PHARMACOKINETICS OF NERATINIB WHEN ADMINISTERED CONCOMITANTLY TO HEALTHY SUBJECTS				
1상	건강한 성인	Period 1 네라티닙, 240mg Period 2 네라티닙, 240mg 리팜핀 600mg	약물동태학 Cmax, Tmax, AUCinf 등 안전성 AEs, SAEs, 사망, 실험실적 안전성 검사, 활력징후, EGG 등	

Mean \pm SD	Plasma Concentrations of Neratinib	
	Neratinib 240 mg	Neratinib 240 mg+Rifampin
N	23 ^a	22 ^b
C _{max} (ng/mL)	47.6 \pm 24.7	10.7 \pm 4.12
t _{max} (h)	4.00 (2.00 - 12.00)	4.00 (1.00 - 6.00)
t _{1/2} (h)	13.05 \pm 3.02	5.71 \pm 2.4 ^d
AUC _T (ng·hr/mL)	833 \pm 403	64.7 \pm 34.4
AUC (ng·hr/mL)	928 \pm 432	113 \pm 43 ^d
Cl/F (L/h)	321 \pm 165	2410 \pm 867 ^d
V _D /F (L)	6200 \pm 4310	18200 \pm 5690 ^d

a. n=23 because for subject 1110-001-000022, all plasma concentrations were below quantitation limit (BQL).

b. n=22 because for subject 1110-001-000016, all plasma concentrations BQL.

c. Median (Min - Max)

d. n=19, subjects 1110-001-000007, 1110-001-000009, and 1110-001-000023 not included in calculation of summary statistic.

Abbreviations: AUC=total area under the concentration-time curve; AUC_T=area under the concentration-time curve to the last measurable concentration at time T; Cl/F=apparent oral dose clearance; C_{max}=peak plasma concentration; h=hour; NA=not applicable; SD=standard deviation; t_{1/2}=terminal-phase elimination half-life; t_{max}=time to peak plasma concentration; V_D/F=apparent volume of distribution.

Source: Clinical pharmacology – 06 Nov 2009, 2:56:24 PM

Table 8-5: Statistical Comparison of Neratinib PK Parameters for a Nonrandomized Crossover Design: Study 3144A1-1110-US

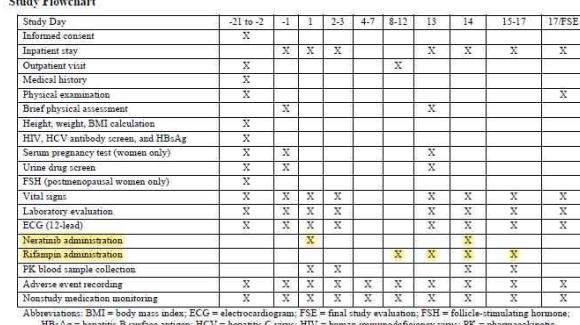
P-value of Treatment	Pair-wise Comparison: Neratinib 240 mg+Rifampin (Test) vs Neratinib 240 mg (Reference)		
	Effect	Ratio of LSMG	90% CI
C _{max} (ng/mL)	<0.001	24.05	(19.49, 29.68)
AUC _T (ng·hr/mL)	<0.001	6.87	(4.78, 9.87)
AUC (ng·hr/mL)	<0.001	12.69	(10.32, 15.60)

Abbreviations: AUC=total area under the concentration-time curve; AUC_T=area under the concentration-time curve to the last measurable concentration at time T; C_{max}=peak plasma concentration; CI=confidence interval;

LSGM=least-squares geometric mean; PK=pharmacokinetics.

Source: Clinical pharmacology.

Study Flowchart



Abbreviations: BMI = body mass index; ECG = electrocardiogram; FSE = final study evaluation; FSH = follicle-stimulating hormone;

HBsAg = hepatitis B surface antigen; HCV = hepatitis C virus; HIV = human immunodeficiency virus; PK = pharmacokinetic.

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과
§ 약물상호작용평가(3144A1-1119-US/B1891011)				
AN OPEN-LABEL, NONRANDOMIZED, CROSSOVER STUDY TO EVALUATE THE POTENTIAL EFFECT OF MULTIPLE DOSES OF NERATINIB ON THE PHARMACOKINETICS OF A SINGLE DOSE OF DIGOXIN WHEN ADMINISTERED ORALLY TO HEALTHY ADULT SUBJECTS				
1상	건강한 성인	Period 1 디고신 0.5mg Period 2 네라티닙, 240mg 디고신 0.5mg	유효성 ORR 약물동태학 Cmax, Tmax, AUCinf 등 <u>안전성</u> AEs, SAEs, 사망, 실험실적 안전성 검사, 활력징후, EGG 등	디고신에 대한 노출(Cmax, AUC)은 네라티닙에 의해 각각 대략 54%, 32%만큼 유의하게 증가했음 디고신의 신장 청소율은 네라티닙 투여에 의해 변화하지 않았음

Table 8-1: Digoxin Pharmacokinetic Parameters After a Single Oral Dose of Digoxin 0.5 mg Alone or Coadministered With Multiple Oral Doses of Neratinib 240 mg in Healthy Subjects: Study 3144A1-1119-US

Mean ± SD	Plasma Concentrations of Digoxin	
	Digoxin	Digoxin+Neratinib 240 mg
N	27	18
C _{max} (ng/mL)	1.54 ± 0.352	2.49 ± 1.10
t _{max} ^a (hour)	1.00 (0.50 - 2.00)	0.88 (0.50 - 3.00)
λ ₁ (1/hour)	0.0180 ± 0.00267	0.0185 ± 0.00263
t _{1/2} (hour)	39.34 ± 6.23	38.13 ± 5.57
AUC _r (ng·hr/ml)	25.9 ± 5.32	34.4 ± 4.87
AUC (ng·hr/ml)	31.7 ± 6.40	41.4 ± 5.90
CL/F (L/hr)	16.6 ± 4.43	12.4 ± 2.14
V _d /F (L)	94.5 ± 31.7	67.8 ± 14.0

a. Median (minimum-maximum).
Abbreviations: AUC=total area under the concentration-time curve; AUC_r=area under the concentration-time curve to the last measurable concentration at time; CL/F=apparent oral clearance; C_{max}=peak plasma concentration; hr=hour; SD=standard deviation; t_{1/2}=terminal elimination phase half-life; t_{max}=time to peak concentration; V_d/F=apparent volume of distribution; λ₁=terminal phase disposition rate constant.

Source: U-HKI-272(Healthy study)Study 1119(Automation-Dig-plasma); Date-Time (11/4/2009 1:58:11 PM); /CLINICAL R&D DATA CHECKING SUPPLEMENTAL SOURCE MATERIAL (Formerly Data Quality Supplemental Source Material)/CLINICAL STUDY REPORTS/3144 HKI-272/1119_PK information.

Table 8-2: Statistical Comparison of Pharmacokinetic Parameters (C_{max}, AUC_r, and AUC) of Digoxin Between Test (Digoxin Coadministered With Neratinib) and Reference (Digoxin Alone) Treatment Groups: Study 3144A1-1119-US

Factor	C _{max} (ng/mL)	AUC _r (ng·hr/ml)	AUC (ng·hr/ml)
Analyte	Digoxin	Digoxin	Digoxin
Treatment ^a	-0.05	-0.05	-0.05
Intrasubject CV%	31.0	21.5	20.6
Pairwise Comparison:			
Ratio of Least Square Geometric Means (%)	154	135	132
90% Confidence Interval around Ratio	132-180	121-150	119-147

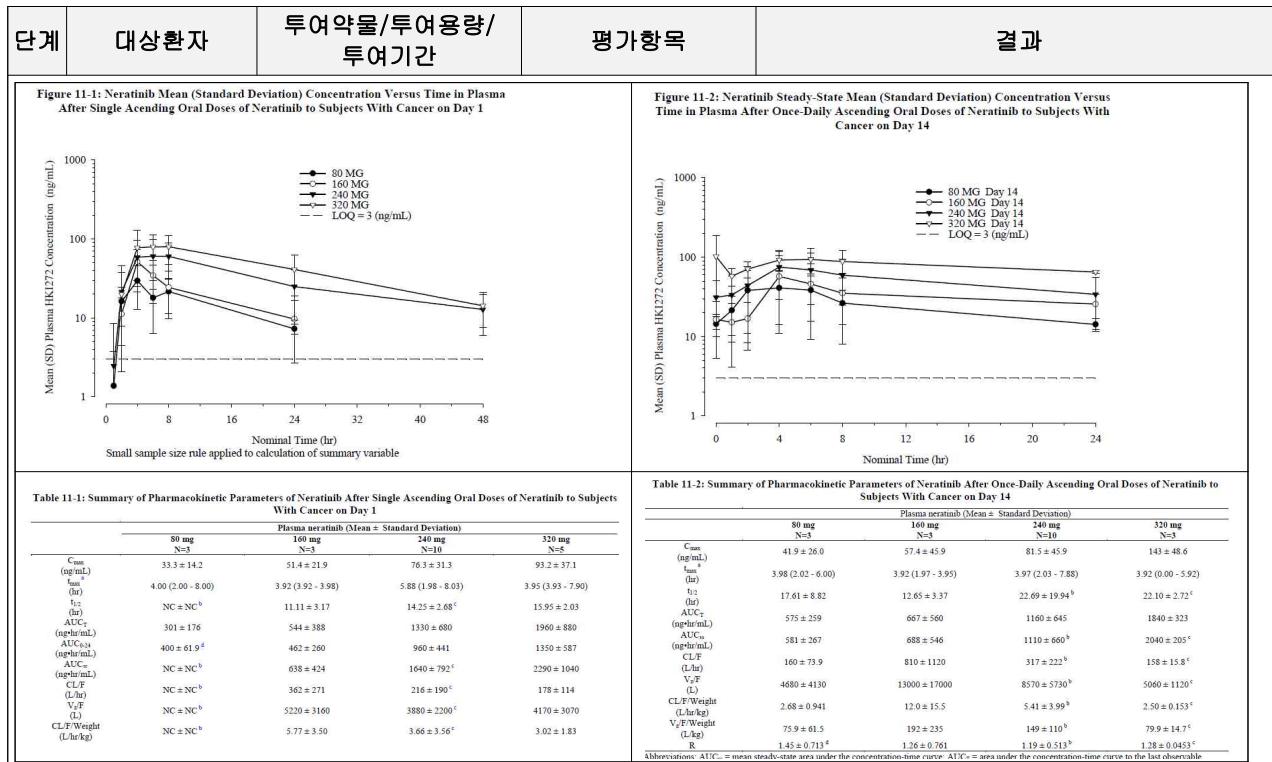
Note: Treatments: [Reference group=digoxin alone; Test group=digoxin+neratinib 240 mg].

a. p-Values from log-transformed analysis of variance.

Abbreviations: AUC=area under the concentration-time curve; AUC_r=AUC truncated at the last reported plasma concentration at time; T: C_{max}=peak plasma concentration; CV% =coefficient of variation.

Source: U-HKI-272(Healthy study)Study 1119(Automation-Dig-plasma); Date-Time (11/4/2009 1:58:11 PM); /CLINICAL R&D DATA CHECKING SUPPLEMENTAL SOURCE MATERIAL (Formerly Data Quality Supplemental Source Material)/CLINICAL STUDY REPORTS/3144 HKI-272/1119_PK information.

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과
§ 인증(3144A1-104-JA/B1891030)				
AN ASCENDING SINGLE AND MULTIPLE DOSE STUDY OF THE SAFETY, TOLERABILITY, AND PHARMACOKINETICS OF HKI-272 ADMINISTERED ORALLY TO JAPANESE SUBJECTS WITH ADVANCED SOLID TUMORS				
1상	표준치료에 반응하지 않는 전이성 또는 진행성 암환자(21명)	네라티닙80mg(3명) 네라티닙160mg(3명) 네라티닙240mg(10명) 네라티닙320mg(명) 음식과 함께 복용(고지방식이에 대한 내용은 확인 못함)	약물동태학 Cmax, Tmax, AUCinf 등 <u>안전성</u> AEs, SAEs, 사망, 실험실적 안전성 검사, 활력징후, EGG 등	네라티닙의 흡수는 느렸으며, Cmax는 대체로 4-6시간내에 달성되었음 단회 또는 반복 일일 경구투여 후에, Cmax 및 AUC는 용량이 증가함에 따라 증가하였음, 반복 투여 후네 나라티닙의 중대한 축적은 없었음(80-320mg의 용량에서 평균축적비는 1.19-1.45였음), 겉보기 항정상태 분포용적은 컸으며, 이는 광범위한 조직분포를 시사함 1일 단회투여 후 평균반감기는 11-16시간범위였음



6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 경구투여 후 네라티닙의 약동학은 1차 흡수 및 1차 소실을 적용한 2구획 모델을 통해 적절히 설명된다. 로페라미드 병용투여시에는 흡수지연시간이 약 73% 증가하고 이는 GI 운동성에 대한 영향으로 인한 것으로 보이는 한편, PPI의 병용투여시에는 Ka가 약 41% 감소하고 상대생체이용률이 약 46%감소하며 이는 네라티닙의 pH 의존적 용해도 감소로 인한 것으로 보인다. 신기능은 네라티닙 노출의 중요한 결정인자가 아니다.
- 연령, 성별, 체중, 빌리루빈, ALT, AST, 알칼리성 인산분해효소(ALP), 크레아티닌 청소율, 크레아티닌 청소율 범주, 간기능 범주, 트拉斯투주맙, 카페시타빈, CYP3A4 유도제, CYP3A4 억제제, 지사제이용 또는 건강상태에 대한 임의효과에서 모델링 되지 않은 경향은 없다. 모든 grade의 설사, grade 3+ 설사, 고지방식이, 케토코나졸, 로페라미드 또는 PPI 공변량에 대해 명백한 잔차의 군간 차이는 없다.
- 연구한 노출범위의 네라티닙단일요법에 대해, 객관적 반응은 노출과 양의 관련성을 나타낸다. 그 외에 설사, 피로 또는 간효소증가에 대한 노출-반응 관련성은 확인되지 않으며, 이는 안전성집단에서의 용량조절이 위장관이상반응의 발생률을 의미있게 감소시키지 않을 것임을 시사한다. 전반적으로, PK 분석에서 나타난 공변량 효과 중에서 분석대상유효성 및 안전성평가변수에 대해 임상적으로 관련성을 가질 것으로 예상되는 것은 없다. 탄당한 용량-노출관련성과 결합된 유효성 E-R vs 안전성 E-R의 상대강도는 이상반응의 중대한 추가 위해성을 동반하지 않고 유효성을 향상시키기 위해 조절할 수 있는 네라티닙 용량의 범위를 제시한다.
- 카페시타빈을 병용투여받는 HER2+전이성 유방암 집단에서의 OR(1301 시험)은 POPPK 모델로부터 시뮬레이션한 네라티닙의 AUC_{ss} 및 C_{maxss}와 양의 관련성이 있다. 로페라미드의 병용투여시 임상적으로 관련있는 유효성감소는 없다; 하지만 가상 시험대상자의 절반 이상이 PPI 병용투여시에 >20%의 유효성 손실을 경험하였다(대부분의 시험대상자가 AUC_{ss} (50.9%) 및 C_{max} (68.1%) 모두에 대해 참고값인 0.8보다 낮은 유효성 효과비를 나타내었다). POPPK 분석은 임상적으로 관련 있을 가능성성이 낮은, 네라티닙 청소율에 대한 병용카페시타빈의 영향이 적고 적절히 추정되었음을 입증한다. 하지만

PPI의 병용투여시에는 네라티닙의 흡수감소로 인해 반응의 확률이 감소했을 수 있다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과																																																			
§ 유효성안전성(3144A2-3004-WW/B1891004) 조기유방암 연장보조, 2009.7.9.~2014.3.27																																																							
A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Neratinib(HKI-272) After Trastuzumab in Women with Early-Stage HER2/neu Overexpressed/Amplified Breast Cancer																																																							
3상 3상 2840(ITT) 2816(treated)	12개월간의 트라 스트주맙 보조치 료 후에 조기 ERBB2+유방암환 자 2840(ITT) 2816(treated)	<시험군> 네라티닙40mg(6알), PO, 음식과 함께 복용 <대조군> Placebo 1년	유효성 <1차> iDFS <2차> DFS-DCIS, TTDR, DDFS, CNS재발, OS <연장> QoL, 바이오마커 안전성 AEs, SAEs, 사망, 실 험실적 안전성 검사, 활력징후, EGG 약물동태학 Cmax, Tmax, AUCinf 등	<p>1차유효성평가</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>DFS(%)</th> <th>Neratinib (N=1420)</th> <th>Placebo (N=1420)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12개월 (95%CI)</td> <td>97.9 (97.0~98.6)</td> <td>95.6 (94.3~96.5)</td> </tr> <tr> <td>24개월 (95%CI)</td> <td>94.2 (92.6~95.4)</td> <td>91.9 (90.2~93.2)</td> </tr> <tr> <td>p-value</td> <td colspan="2">0.008</td> </tr> <tr> <td>HR(95% CI)</td> <td colspan="2">0.66(0.49,0.90)</td> </tr> </tbody> </table> <p>그림 12: 5년 무질병 생존의 Kaplan-Meier 도표(3004 시험, ITT 집단)</p> <p>Disease-free Survival (%)</p> <p>Number at Risk</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Month</th> <th>Neratinib</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>1420</td><td>1420</td></tr> <tr><td>6</td><td>1336</td><td>1334</td></tr> <tr><td>12</td><td>1273</td><td>1278</td></tr> <tr><td>18</td><td>1226</td><td>1196</td></tr> <tr><td>24</td><td>1196</td><td>1078</td></tr> <tr><td>30</td><td>1065</td><td>965</td></tr> <tr><td>36</td><td>1029</td><td>949</td></tr> <tr><td>42</td><td>991</td><td>911</td></tr> <tr><td>48</td><td>978</td><td>891</td></tr> <tr><td>54</td><td>920</td><td>827</td></tr> <tr><td>60</td><td>885</td><td>827</td></tr> </tbody> </table> <p>Source: Addendum CSR 3004, Figure 14.2.11.4.0-dfs-ittr-5yr-new</p>	DFS(%)	Neratinib (N=1420)	Placebo (N=1420)	12개월 (95%CI)	97.9 (97.0~98.6)	95.6 (94.3~96.5)	24개월 (95%CI)	94.2 (92.6~95.4)	91.9 (90.2~93.2)	p-value	0.008		HR(95% CI)	0.66(0.49,0.90)		Month	Neratinib	Placebo	0	1420	1420	6	1336	1334	12	1273	1278	18	1226	1196	24	1196	1078	30	1065	965	36	1029	949	42	991	911	48	978	891	54	920	827	60	885	827
DFS(%)	Neratinib (N=1420)	Placebo (N=1420)																																																					
12개월 (95%CI)	97.9 (97.0~98.6)	95.6 (94.3~96.5)																																																					
24개월 (95%CI)	94.2 (92.6~95.4)	91.9 (90.2~93.2)																																																					
p-value	0.008																																																						
HR(95% CI)	0.66(0.49,0.90)																																																						
Month	Neratinib	Placebo																																																					
0	1420	1420																																																					
6	1336	1334																																																					
12	1273	1278																																																					
18	1226	1196																																																					
24	1196	1078																																																					
30	1065	965																																																					
36	1029	949																																																					
42	991	911																																																					
48	978	891																																																					
54	920	827																																																					
60	885	827																																																					

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 시험집단

첨윤성 ERBB2 양성 유방암1-3기(3차 변경에서 2-3기로 변경)가 혼자에서 확진되었으며 재발의 증거가 없는 여성이 적합하였다. 선행/보조 트라스투주맙은 무작위 배정전 2년(3차 변경에서 1년으로 변경)까지 완료되었다. 적합한 환자는 정상적인 장기기능 및 LVEF 기능을 나타내었다. HRc 양성질병에 대한 병용 보조 내분비요법이 권장되었다. 임상시험계획서에 따른 지사제 예방요법은 요구되지 않았으나, 발생시에는 최대한 신속히 설사를 치료하도록 권장하였다.

- 용법 및 투여요법

음식과 함께 240 mg 1일 1회 경구투여하는 네라티닙의 투여요법은 Section 3.1.1에 기술된 것처럼 네라티닙 240 mg/d 용량의 내약성이 320 mg/d보다 우수했음을 시사한 이전의 시험에 근거하여 선택되었다. Grade 3 이상의 독성에 대해서는 임상시험계획서에서 240 mg/d로부터 40 mg/d 단위로 용량을 감량하도록 허용하는 용량조절가이드라인을 제시하였다; 120 mg/d의 용량에 내약성이 없는 경우에는 임상시험용의약품을 중단하도록 하였다. 간기능검사 비정상, 폐장염/간질성폐질환(pneumonitis/interstitial lung disease), 설사, LVEF 저하에 대한 특별가이드라인이 제공되었다.

Table 27: Summary of Dose Reductions, Safety Population		
	Neratinib (N=1408)	Placebo (N=1408)
Patients With Dose Reduction ^a - n (%)		
No Dose Reduction	889 (63.1)	1296 (92.0)
One Or More Dose Reduction	519 (36.9)	112 (8.0)
Lowest Dose Reduction Level - n (%)		
No Dose Reduction	889 (63.1)	1296 (92.0)
Reduce To 200 mg/day	258 (18.3)	61 (4.3)
Reduce To 160 mg/day	148 (10.5)	13 (0.9)
Reduce To <160 mg/day ^b	112 (8.0)	38 (2.7)
Reduce To 180 mg/day ^b	1 (0.1)	0
Dose Reduction Reason - n (%)		
Reduced Due To AE	439 (31.2)	36 (2.6)
Non-compliance	89 (6.3)	66 (4.7)
Other ^c	253 (18.0)	30 (2.1)

Table 28: Summary of Dose Holds, Safety Population		
	Neratinib (N=1408)	Placebo (N=1408)
Patients With Dose Hold ^a - n (%)		
No Dose Hold	559 (39.7)	785 (55.8)
One Or More Dose Hold	849 (60.3)	623 (44.2)
Number Of Dose Holds - n (%)		
No Dose Hold	559 (39.7)	785 (55.8)
1 Dose Hold	295 (21.0)	218 (15.5)
2 Dose Holds	172 (12.2)	118 (8.4)
≥3 Dose Holds	382 (27.1)	287 (20.4)
Dose Hold Reason - n (%)		
Temporarily Stopped Due To AE	587 (41.7)	174 (12.4)
Non-compliance	458 (32.5)	492 (34.9)
Other ^b	104 (7.4)	91 (6.5)

^aPatient is considered to have dose reduction if the total daily dose taken (actual dose) is <240 mg/day and >0 mg/day.

^bOne patient's dose was reduced to 180 mg/day and then subsequently increased to 240 mg/day.

^cOther includes any other reasons given for dose reduction.

Dose reduction reasons are not mutually exclusive.

Source: Table 155

^aPatient is considered to have a dose hold if, during the treatment period, the total daily dose taken (actual dose) is 0 mg/day.

^bOther includes any other reasons given for dose hold.

Dose hold reasons are not mutually exclusive.

Source: Table 156

• 시험의 구성

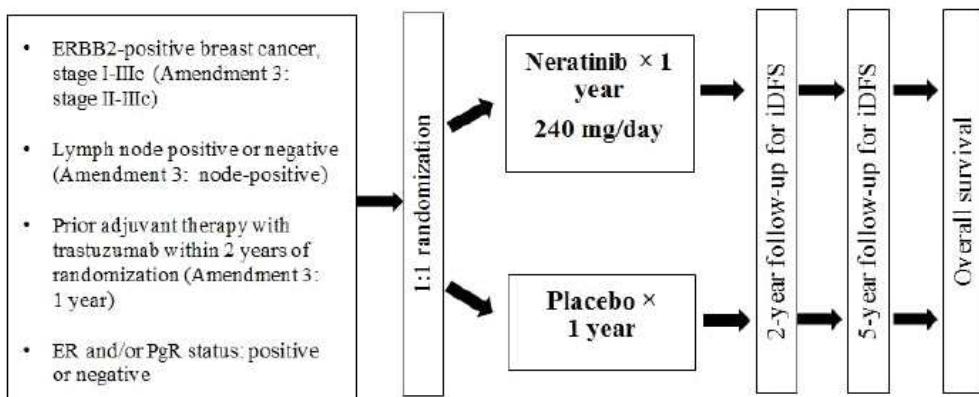
적합한 환자는 1년 기간의 네라티닙(240 mg/d) 또는 위약투여에 1:1의 비율로 무작위배정 되었다. 무작위배정은 아래의 3가지 인자에 따라 층화하였다:

- 현지에서 확인된 호르몬 수용체 상태(ER 및/또는 PgR 양성vs ER 및 PgR 음성)
- 림프절 상태(0, 1-3 또는 ≥4개의 양성림프절)
- 트라스투주맙 보조요법(순차적 투여vs 동시투여)

시험의 설계는 그림2에 도표로 제시한다:

- 일차시험-무작위 배정후 2년(±28일)의 추적관찰기간. 이 기간 동안 수집된 자료는 시험기간 중의 질병재발 및 사망에 대한 일차분석을 구성한다.
- 장기추적관찰-치료효과의 지속성을 평가하기 위한, 무작위 배정후 5년(+90일)까지의 추적관찰기간 연장. 환자들의 재동의 이후에는 의무기록의 검토를 통해 질병재발사건 및 사망을 확인한다. OS에 대한 장기추적관찰이 진행중이며, 분석 전 목표사망건수는 248건이다. 의뢰자는 OS 자료에 대한 치료배정에 눈가림된 상태를 유지하고 있다.

그림 2: 3004 시험의 설계



Source: CSR 3144A2-3004-WW

• 일차유효성평가변수

일차유효성평가변수인 iDFS는 무작위배정이후 침윤성 동측종양재발, 침윤성 대측유방암, 국소/구역침윤성재발, 원격재발 또는 모든 원인에 의한 사망 중 가장 먼저 발생한 사건까지 걸린 시간으로 정의하였다. 이러한 기준은 iDFS의 정의를 표준화하기 위해 전문가패널이 발표한 기준(즉, STEEP 체계; Hudis et al, 2007)에 부합하며, 예외적으로 2009년 3월에 있었던 인체의약품위원회(CHMP)의 과학적조언에 근거하여 iDFS의 정의에서 유방외의 두 번째 침윤성 원발암을 제외하였다.

• 이차유효성평가변수

- 유관상피내암종(DCIS)을 포함한 무질병생존(DFS-DCIS): 무작위배정시점부터 DCIS 또는 iDFS 사건의 첫 번째 발생까지 걸린 시간으로 정의
- 원격재발까지 걸린 시간(TTDR): 무작위배정시점부터 첫 번째 원격종양재발 또는 유방암으로 인한 사망일자까지 걸린 시간으로 정의
- 무원격질병생존(DDFS): 무작위배정시점부터 원격재발 또는 모든 원인에 의한 사망의 첫 번째 발생까지 걸린 시간으로 정의
- CNS 재발의 누적발생률: 무작위배정시점부터 첫 번째 원격재발로써의 CNS 재발까지 걸린시간
- 전체생존(OS): 무작위배정일자부터 생존한 것으로 알려진 마지막일자에 종도절단한 사망일자까지 걸린 시간으로 정의

• 통계방법

<표본크기>

이 시험은 원래 단측 $\alpha = 0.025$ 유의수준에서 iDFS에 대해 0.70의 HR을 확인할 90%의 검정력을 적용하여, 3850명의 환자를 등록하도록 설계되었다. 3차 변경(2010년 2월)에 따라, aITT 집단이 일차분석집단이 되었다. 9차 변경(2011년 10월)에 따라, 2840명의 환자가 무작위배정된 후에 등록이 중단되었고 추적관찰은 5년에서 2년으로 단축되었으며 일차분석은 사건주도방식에서 시간주도방식으로 변경되었고 2년 iDFS 분석이 일차분석으로 간주되었다. 13차 변경(2014년 1월)에서는 일차유효성분석을 aITT 집단에서 원래의 ITT 집단으로 되돌렸다. 단측 $\alpha = 0.025$ 유의수준에서 총 241건의 iDFS 사건과 0.667의 HR을 가정했을 때, 검정력은 88%로 예상되었다.

• 분포

표 4: 분포(3004 시험, ITT 집단)				표 5: 환자의 인구학적 정보(3004 시험, ITT 집단)			
	Neratinib (N=1420)	Placebo (N=1420)	Total (N=2840)		Neratinib (N=1420)	Placebo (N=1420)	Total (N=2840)
Patients Randomized - n (%)	1420 (100)	1420 (100)	2840 (100)	Region - n (%)			
Did Not Receive Study Drug	12 (0.8)	12 (0.8)	24 (0.8)	North America	519 (36.5)	477 (33.6)	996 (35.1)
Received Study Drug	1408 (99.2)	1408 (99.2)	2816 (99.2)	Western Europe/ Australia/South Africa	487 (34.3)	532 (37.5)	1019 (35.9)
Patients Ended Treatment - n (%)	1408 (100)	1408 (100)	2816 (100)	Asia Pacific/ East Europe/South America	414 (29.2)	411 (28.9)	825 (29.0)
Reason for End of Treatment ^a				Race - n (%)			
Phase Completed ^b	860 (61.1)	1167 (82.9)	2027 (72.0)	Asian	188 (13.2)	197 (13.9)	385 (13.6)
Disease Recurrence	15 (1.1)	59 (4.2)	74 (2.6)	Black/African-American	27 (1.9)	47 (3.3)	74 (2.6)
Adverse Event	372 (26.4)	72 (5.1)	444 (15.8)	White	1165 (82.0)	1135 (79.9)	2300 (81.0)
Subject Request	121 (8.6)	69 (4.9)	190 (6.7)	Other	40 (2.8)	41 (2.9)	81 (2.9)
Protocol Violation	12 (0.9)	20 (1.4)	32 (1.1)	Age (years)			
Lost To Follow-Up	4 (0.3)	4 (0.3)	8 (0.3)	Mean (SD)	52.31 (10.08)	52.27 (10.28)	52.29 (10.18)
Other	23 (1.6)	17 (1.2)	40 (1.4)	Median	52.00	52.00	52.00
Missing	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	Min, Max	25.0, 83.0	23.0, 82.0	23.0, 83.0

^aDenominator is based on the number of patients who received at least one dose of study drug
^b“Phase completed” refers to completion of treatment
Source: CSR 3004, Table 14.1.2.1.

^aDenominator is based on the number of patients who received at least one dose of study drug
^b“Phase completed” refers to completion of treatment
Source: CSR 3004, Table 14.1.5.1.

→유럽, 아시아, 호주, 뉴질랜드, 북아메리카 및 남아메리카, 남아프리카의 지역사회기반기관 및 학술기

관 571개에서 수행되었다. 2009년 7월부터 2011년 10월까지 총 2840명의 환자가 무작위 배정되었다: 네라티닙군 1420명과 위약군 1420명. 이 중 24명의 환자(각 투여군에 12명)는 임상시험용 의약품을 투여받지 않았다. 투여기간 중앙값은 네라티닙군과 위약군에서 각각 11.60개월(범위, 0.03–13.34개월) 및 11.83개월(범위, 0.13–13.17개월)이었다. 실제용량강도의 중앙값은 각각 235.4 mg/day 및 240.0 mg/day였다. 상대 실제용량강도 중앙값은 두 군에서 각각 98% 및 100%였다.

네라티닙군환자 총 860명(61.1%)과 위약군환자 1167명(82.9%)이 투여를 완료하였다(표4). 가장 빈번한 투여중단 사유는 이상반응이었다: 네라티닙군에서 372건(26.4%) 및 위약군에서 72건(5.1%). 시험대상자의 요청으로 인해 투여를 중단한 환자는 위약군(69명[4.9%])보다 네라티닙군(121명[8.6%])에서 더 많았다; 반대로, 재발로 인해 투여를 중단한 환자는 네라티닙군(15명[1.1%])보다 위약군(59명[4.2%])에서 더 많았다. 전체시험집단에서, 연령중앙값은 52.0세였다; 81%가 백인이었고 14%가 아시아인이었고 3%가 흑인 또는 아프리카계 미국인이었고 3%는 기타였다(표5). 지역분포는 북아메리카, 서유럽/호주/남아프리카, 아시아태평양/동유럽/남아메리카 각각에서 약1/3이었다. 인구학적특성은 두 군간에 적절히 균형을 이루었으며, 두드러진 분포차이는 없었다.

<질병관련특징>

전체 시험집단에서, 대다수의 환자가 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 수행능력점수 0이었고(92.3%), 폐경후 상태였고(53.3%), HRc 양성이었다(57.4%)(표6). 총 23.6%의 여성이 림프절 음성이었으며, 시험참여시에 46.8%가 1–3개의 양성림프절을 가지고 있었고 29.6%는 ≥ 4개의 양성림프절을 가지고 있었다. 이전의 트라스투주맙요법은 62.3%의 여성에서 화학요법과 동시에 실시되었고 37.7%에서 순차적으로 실시되었다. 진단 후 무작위배정까지 걸린 시간의 중앙값은 두 투여군 모두에서 대략 22개월이었다.

모든 베이스라인 질병특성은 두 투여군간에 적절히 균형을 이루었으며, 두드러진 분포차이는 없었다.

표 6: 베이스라인의 질병 관련 특성(3004 시험, ITT 집단)

	Neratinib (N=1420)	Placebo (N=1420)	Total (N=2840)
ECOG Performance Status - n (%)			
0	1317 (92.7)	1303 (91.8)	2620 (92.3)
1	98 (6.9)	114 (8.0)	212 (7.5)
Unknown	5 (0.4)	3 (0.2)	8 (0.3)
Nodal Status - n (%)			
Negative	335 (23.6)	336 (23.7)	671 (23.6)
1-3 Positive Nodes	664 (46.8)	664 (46.8)	1328 (46.8)
≥ 4 Positive Nodes	421 (29.6)	420 (29.6)	841 (29.6)
Hormone Receptor Status - n (%)			
Positive	816 (57.5)	815 (57.4)	1631 (57.4)
Negative	604 (42.5)	605 (42.6)	1209 (42.6)
Prior Trastuzumab - n (%)			
Concurrent	884 (62.3)	886 (62.4)	1770 (62.3)
Sequential	536 (37.7)	534 (37.6)	1070 (37.7)
Menopausal Status at Diagnosis - n (%)			
Premenopausal	663 (46.7)	664 (46.8)	1327 (46.7)
Postmenopausal	757 (53.3)	756 (53.2)	1513 (53.3)
Stage - n (%)			
I	139 (9.8)	152 (10.7)	291 (10.2)
IIA	328 (23.1)	306 (21.5)	634 (22.3)
IIIB	268 (18.9)	258 (18.2)	526 (18.5)
IIIA	273 (19.2)	260 (18.3)	533 (18.8)
IIIB	27 (1.9)	24 (1.7)	51 (1.8)
IIIC	144 (10.1)	146 (10.3)	290 (10.2)
Unknown	241 (17.0)	274 (19.3)	515 (18.1)
Time from Diagnosis to Randomization (months)			
n	1419	1420	2839
Mean (SD)	23.90 (7.90)	23.97 (8.00)	23.94 (7.95)
Median	21.82	22.29	22.05
Min, Max	17.97, 27.83	18.17, 28.22	18.10, 28.06

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; SD = standard deviation

Source: CSR 3004, Table 14.1.6.1.

① 1차 유효성 결과

표 7: 무질병 생존(3004 시험, ITT 집단)

	Neratinib (N=1420)	Placebo (N=1420)
Patients With Events - n (%)	67 (4.7)	106 (7.5)
Local/Regional Invasive Recurrence	8 (0.6)	25 (1.8)
Invasive Ipsilateral Breast Tumor Recurrence	4 (0.3)	4 (0.3)
Invasive Contralateral Breast Cancer	2 (0.1)	5 (0.4)
Distant Recurrence	51 (3.6)	71 (5.0)
Bone	20 (1.4)	21 (1.5)
Liver	13 (0.9)	21 (1.5)
Brain	11 (0.8)	14 (1.0)
Lymph Nodes	6 (0.4)	9 (0.6)
Lung	5 (0.4)	12 (0.8)
Pleura	1 (0.1)	3 (0.2)
Subcutaneous Tissue	1 (0.1)	1 (0.1)
Other Abdominal Viscera	0 (0)	2 (0.1)
Other	5 (0.4)	2 (0.1)
Unknown	1 (0.1)	0 (0)
Death From Any Cause	2 (0.1)	1 (0.1)
Patients Censored - n (%)	1353 (95.3)	1314 (92.5)
Disease-free Survival rates (%)		
12-month (95% CI)	97.9 (97.0 – 98.6)	95.6 (94.3 – 96.5)
24-month (95% CI)	94.2 (92.6 – 95.4)	91.9 (90.2 – 93.2)
Stratified Log-rank Test p-value (two-sided) ^b	0.008	
Unstratified Log-rank Test p-value (two-sided)	0.009	
Stratified Cox Proportional Hazards Model		
Hazard Ratio (95% CI) ^{b,c}	0.66 (0.49, 0.90)	
Unstratified Cox Proportional Hazards Model		
Hazard Ratio (95% CI) ^c	0.67 (0.49, 0.90)	

그림 3: 무질병 생존의 Kaplan-Meier 도표(3004 시험, ITT 집단)

Source: CSR 3004, Figure 14.2.1.1-dfs-itt

→ 총 173명의 환자가 무작위배정후 2년 내에 질병진행 또는 사망을 경험하였다: 네라티닙군 67명(4.7%) 및 위약군 106명(7.5%) (표7). 따라서 2년 iDFS 비율은 위약군보다 네라티닙군에서 더 높았으며(각각 94.2% 및 91.9%), 이는 위험의 34% 상대감소를 의미한다(HR 0.66; 95% CI, 0.49 – 0.90; P = 0.008). 그림3에 제시된 것처럼, 약 3개월 시점부터 2개의 곡선이 분리되어 2년의 시험기간내내 분리된 상태를 유지한다. 어떠한 군에서도 iDFS 중앙값에 도달하지 못했다.

네라티닙 투여환자에서 가장 빈번한 원격재발부위는 뼈였고(각각 네라티닙에서 1.4% vs 위약에서 1.5%), 간(0.9% vs 1.5%)과 뇌(0.8% vs 1.0%)가 그 뒤를 이었다.

<일차유효성 평가변수의 민감도 분석>

표 8: 무질병 생존의 민감도 분석(3004 시험, ITT 집단)

Population	Number of Events / Number of Patients		24-month DFS Rate (%) (95% CI)		Stratified Hazard Ratio (95% CI)	Stratified Log rank Test P-value (two-sided)
	Neratinib	Placebo	Neratinib	Placebo		
ITT	67/1420	106/1420	94.2 (92.6 – 95.4)	91.9 (90.2 – 93.2)	0.66 (0.49 – 0.90)	0.008
aITT ^a	53/938	84/935	93.1 (91.1 – 94.7)	90.1 (87.9 – 92.0)	0.65 (0.46 – 0.92)	0.015
Centrally-confirmed ERBB2-positive	42/917	70/879	94.6 (92.7 – 96.0)	91.4 (89.3 – 93.2)	0.57 (0.39 – 0.84)	0.004

Abbreviations: aITT = amended intent-to-treat; ITT = intent-to-treat

^a The aITT population is defined as all patients with node-positive disease who were randomized within 1 year of completing prior trastuzumab

Source: CSR 3004, Table 14.2.1.1, Table 14.2.1.2, Table 14.2.1.3, Table 14.2.1.24-dfs-erbb2new

→ iDFS에 대한 네라티닙의 유익한 효과는 사전에 명시된 몇 가지 민감도분석에서도 관찰되었다: 이를 표8에 요약한다. aITT 집단(N = 1873)의 분석에서, 위약군에 비해 네라티닙의 경우에는 2년 iDFS 위험 0.35% 감소하였다: HR 0.65; 95% CI, 0.46–0.92; P = 0.015.

중앙에서 확인된 ERBB2 양성집단(N = 1796)에 대한 분석의 경우, 2년 iDFS 위험은 위약군에 비해 네라티닙군에서 43% 감소하였다: HR 0.57; 95% CI, 0.39–0.84; P = 0.004. 현지에서 평가한 HER2 상태에 근거하여 등록된 환자 2840명 중 2160명(76.1%)이 중앙HER2 검사결과를 이용할 수 있었다(그림 14.2.6.24); 이 중 1796명(83.1%)이 중앙FISH 검사를 통해 ERBB2 양성으로 확인되었다.

<호르몬 수용체 상태에 따른 하위군 분석>

표 9: 호르몬 수용체 상태에 따른 무질병 생존의 하위군 분석(3004 시험, ITT 집단)

Population	Number of Events by 24 Months		24-month DFS Rate (%) (95% CI)		Unstratified Hazard Ratio (95% CI)	Unstratified Log rank Test p-value (two-sided)
	Neratinib	Placebo	Neratinib	Placebo		
HRc-positive	29/816	63/815	95.6 (93.8 – 96.9)	91.5 (89.2 – 93.3)	0.49 (0.31 – 0.75)	0.001
HRc-negative	38/604	43/605	92.2 (89.4 – 94.3)	92.4 (89.8 – 94.3)	0.93 (0.60 – 1.43)	0.730

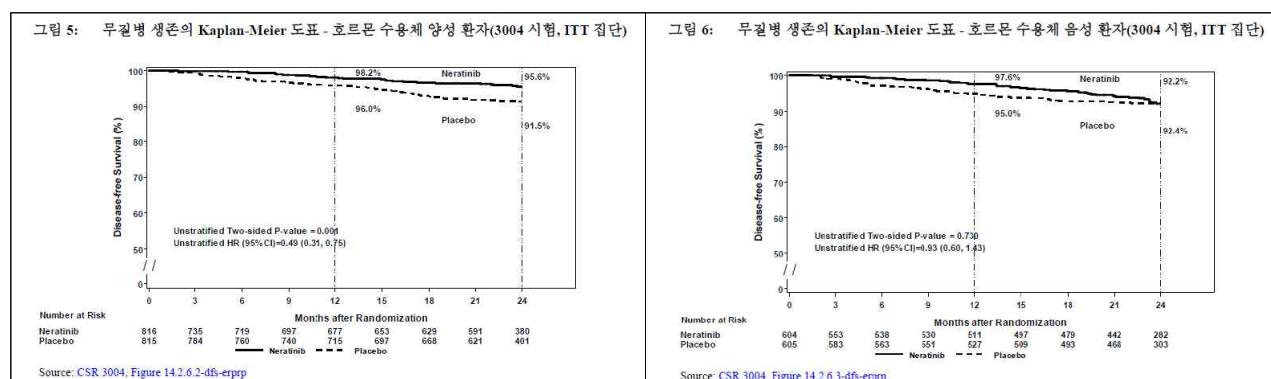
Abbreviations: CI = confidence interval; DFS = disease-free survival; HRc = hormone receptor, ITT = intent-to-treat

Source: CSR 3004, Table 14.2.6.2, and Table 14.2.6.3.

→ 조기유방암이 있는 여성에서 호르몬수용체 상태는 예측적 가치가 있으며 HRc 음성환자는 치료 완료 후에 조기재발의 위험이 더 높고 HRc 양성환자는 시간이 지남에 따라 재발의 위험이 비교적 일정하다는 증거의 관점에서(Colzani et al, 2011; Schettini et al 2016), 호르몬수용체 상태에 따른 일차유효성 평가변수의 하위군 분석을 사전에 명시하였다.

HRc 양성여성에서, 네라티닙은 위약에 비해 24개월 시점의 재발 또는 사망위험을 51% 감소시켰다(HR 0.49; 95% CI, 0.31–0.75; P = 0.001) (표9). 2가지 투여군에 대한 Kaplan-Meier 곡선의 분리는 3개월에서 나타나고 24개월의 시험기간 내내 분리된 상태를 유지한다(그림5). 상호작용에 대한 검정(P = 0.045)은 HRc 상태와 네라티닙 투여 간의 잠재적 상호작용을 시사한다.

HRc 음성인 여성의 경우, ITT 집단에서의 24개월 iDFS 비율은 두 군간에 차이가 없었다(HR 0.93; 95% CI, 0.60–1.43; P = 0.73). 두 투여군에 대한 Kaplan-Meier 곡선의 분리는 3개월에서 나타나고 임상시험용의약품의 투여기간(즉, 12개월) 내내 분리된 상태를 유지하지만 23–24개월에 다시 합쳐진다(그림6).



호르몬 수용체 상태에 따른 안전성 하위군 분석

Table 14.3.1.3.10. Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term for Hormone Receptor Status Negative (Monotherapy Breast Cancer Safety Analysis Set)						
	Study 3004 Placebo (N=594)	Study 3003 Neratinib (N=63)	Study 201 Neratinib (N=70)	Study 6201 Neratinib (N=14)	All Neratinib (N=746)	
Any TEAE	531 (89.4)	596 (99.5)	61 (96.8)	70 (100.0)	11 (78.6)	738 (98.9)
Gastrointestinal disorders	346 (58.2)	587 (98.0)	56 (88.9)	68 (97.1)	10 (71.4)	721 (96.6)
Diarrhoea	212 (35.7)	579 (96.7)	56 (88.9)	67 (95.7)	8 (57.1)	710 (95.2)
Nausea	129 (21.7)	249 (41.6)	24 (38.1)	28 (40.0)	6 (42.9)	307 (41.2)
Vomiting	53 (8.9)	154 (25.7)	23 (36.5)	24 (34.3)	3 (21.4)	204 (27.3)
Abdominal pain	66 (11.1)	148 (24.7)	5 (7.9)	13 (18.6)	3 (21.4)	169 (22.7)
Abdominal pain upper	40 (6.7)	86 (14.7)	3 (4.8)	3 (4.3)	0 (0.0)	94 (12.6)
Dyspepsia	23 (3.9)	63 (10.5)	4 (6.3)	4 (5.7)	0 (0.0)	76 (10.2)
Stomatitis	13 (2.2)	49 (8.2)	5 (7.9)	6 (8.6)	1 (7.1)	61 (8.2)
Constipation	62 (10.4)	44 (7.3)	3 (4.8)	4 (5.7)	5 (35.7)	56 (7.5)
Abdominal distension	18 (3.0)	30 (5.0)	1 (1.6)	1 (1.4)	0 (0.0)	32 (4.3)
Dry mouth	9 (1.5)	23 (3.8)	1 (1.6)	2 (2.9)	1 (7.1)	27 (3.6)
Abdominal discomfort	11 (1.9)	16 (2.7)	2 (3.2)	3 (4.3)	0 (0.0)	21 (2.8)
Flatulence	16 (2.7)	21 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (2.8)
Haemorrhoids	4 (0.7)	18 (3.0)	1 (1.6)	2 (2.9)	0 (0.0)	21 (2.8)
Gastroesophageal reflux disease	1 (0.2)	13 (2.2)	2 (3.2)	3 (4.3)	1 (6.1)	16 (2.1)
Gastritis	5 (0.8)	10 (1.7)	1 (1.6)	1 (1.4)	0 (0.0)	12 (1.6)
Glossodynia	2 (0.3)	7 (1.2)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (1.1)
Gastric/oesophageal pain	1 (0.2)	7 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.9)
Gingival bleeding	0 (0.0)	5 (0.8)	1 (1.6)	1 (1.4)	0 (0.0)	7 (0.9)

Table 14.3.1.3.9. Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term for Hormone Receptor Status Positive (Monotherapy Breast Cancer Safety Analysis Set)						
	Study 3004 Placebo (N=814)	Study 3003 Neratinib (N=809)	Study 201 Neratinib (N=62)	Study 6201 Neratinib (N=36)	All Neratinib (N=959)	
Any TEAE	769 (87.1)	791 (97.8)	51 (98.1)	62 (100.0)	33 (91.1)	937 (97.7)
Gastrointestinal disorders	447 (54.9)	768 (94.9)	47 (76.4)	60 (96.8)	32 (88.9)	907 (94.6)
Diarrhoea	287 (35.3)	764 (94.4)	44 (84.4)	57 (91.9)	22 (61.1)	887 (92.5)
Nausea	174 (21.4)	356 (44.0)	25 (48.1)	22 (35.5)	14 (38.9)	417 (43.5)
Vomiting	60 (7.4)	215 (26.6)	16 (30.8)	17 (27.4)	6 (16.7)	254 (26.5)
Abdominal pain	78 (9.6)	192 (23.7)	9 (17.3)	11 (17.7)	7 (19.4)	219 (22.8)
Abdominal pain upper	51 (6.3)	124 (15.3)	5 (9.6)	2 (3.2)	1 (2.8)	132 (13.8)
Constipation	73 (9.0)	71 (8.8)	5 (9.6)	3 (4.8)	14 (38.9)	93 (9.7)
Dyspepsia	36 (4.4)	76 (9.4)	4 (7.7)	7 (11.3)	2 (5.6)	89 (9.3)
Abdominal distension	31 (3.8)	43 (5.3)	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (3.0)	50 (5.2)
Flatulence	24 (3.0)	45 (5.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (2.5)	47 (5.0)
Stomatitis	16 (2.0)	36 (4.4)	4 (7.7)	2 (3.2)	1 (2.8)	43 (4.5)
Dry mouth	13 (1.6)	24 (3.0)	2 (3.2)	6 (9.7)	3 (6.3)	35 (3.6)
Abdominal discomfort	14 (1.7)	20 (2.5)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	22 (2.3)
Haemorrhoids	3 (0.4)	13 (1.6)	1 (1.9)	3 (4.8)	0 (0.0)	17 (1.8)
Gastroesophageal reflux disease	6 (0.7)	12 (1.5)	1 (1.9)	2 (3.2)	1 (2.8)	16 (1.7)
Haematochezia	3 (0.4)	12 (1.5)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (2.8)	14 (1.5)
Mouth ulceration	1 (0.1)	7 (0.9)	2 (3.2)	0 (0.0)	11 (1.1)	11 (1.1)
Aphthous stomatitis	1 (0.1)	8 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.6)	10 (1.0)
Gastritis	6 (0.7)	10 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (1.0)	

Page 1 of 45

Page 1 of 47

<트라스투주맙 요법 완료 후 경과시간에 따른 하위군 분석>

→ NCCTG N9831 및 유방암국제연구그룹(Breast Cancer International Research Group, BCIRG) 006 시험의 자료는 트라스투주맙보조요법의 완료 시점에 가까울수록 재발위험이 더 높다는 것과 시간이 지날수록 재발의 위험이 감소한다는 것을 시사하였다(Slamon et al, 2009; Perez et al, 2009; Romond et al, 2005). 따라서, 트라스투주맙요법 완료 후 경과시간에 따른 하위군분석을 사전에 명시하였다. 무작위배정으로부터 >1년 전에 트라스투주맙을 완료한 여성(HR 0.92; 95% CI, 0.37–2.23; P = 0.859) 보다 무작위배정으로부터 ≤1년 전 내에 트라스투주맙요법을 완료한 여성인 경우(HR 0.63; 95% CI, 0.45–0.88; P = 0.006)에, 24개월 iDFS 평가변수에 대해 관찰된 네라티닙의 유익성이 위약에 비해 더 컸다(표10). 하지만 후자에 해당하는 군에서는 사건의 수가 상당히 적었다(2가지 투여군에서 각각 9건 및 11건).

② 2차 유효성 결과

표 10: 트라스투주맙 요법 완료 후 경과 시간에 근거한 무질병 생존의 하위군 분석(3004 시험, ITT 집단)

Population	Number of Events by 24 Months		24-month DFS Rate (%) (95% CI)		Unstratified Hazard Ratio (95% CI)	Unstratified Log Rank Test P-value (two-sided)
	Neratinib	Placebo	Neratinib	Placebo		
≤ 1 year from completion of trastuzumab	58/1152	95/1145	93.8 (92.0 – 95.2)	90.9 (89.0 – 92.5)	0.63 (0.45 – 0.88)	0.006
> 1 year from completion of trastuzumab	9/268	11/275	95.8 (92.1 – 97.8)	95.7 (92.4 – 97.6)	0.92 (0.37 – 2.23)	0.859

Abbreviations: CI = confidence interval; DFS = disease-free survival; ITT = intent-to-treat

Source: CSR 3004, Table 14.2.6.4, and Table 14.2.6.5.

표 12: 이차 유효성 평가변수 분석의 결과에 대한 요약(3004 시험, ITT 집단)

Efficacy Endpoint	24-month DFS Rate (%)		Stratified Hazard Ratio ¹ (95% CI)	Stratified Log Rank Test p-value (two-sided)
	Neratinib	Placebo		
DFS-DCIS	94.2	91.3	0.61 (0.45 – 0.83)	0.001
DDFS	95.3	94.0	0.74 (0.52 – 1.05)	0.094
TTDR	95.5	94.2	0.73 (0.51 – 1.04)	0.087
CNS Recurrence, Cumulative Incidence ^a	0.92	1.16	NA	0.548

Abbreviations: CNS = central nervous system; DDFS = distant disease-free survival; DFS = disease-free survival; DFS-DCIS = disease-free survival including ductal carcinoma in situ; TTDR = time to disease recurrence

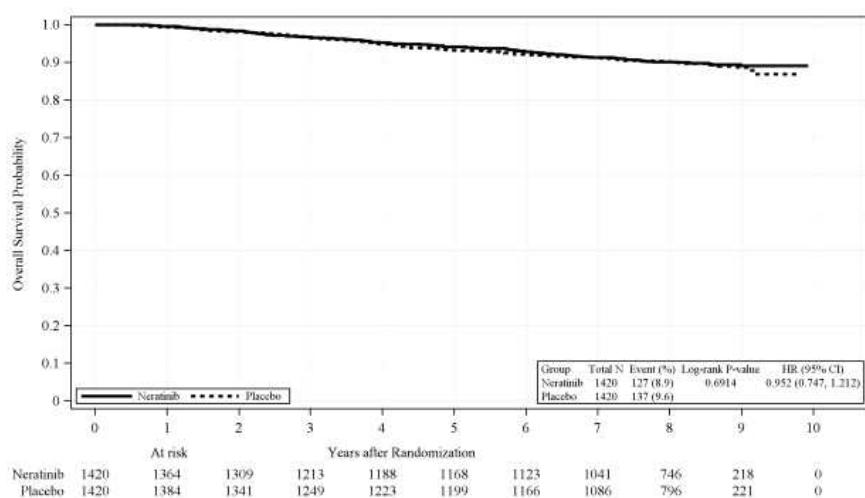
^a Estimate by Gray's method (Gray, 1988) stratified for prior trastuzumab (concurrent or sequential), nodal status (≤ 3 or ≥ 4) and ER/PgR status (positive or negative).

Source: CSR 3004, Table 14.2.2.1, Table 14.2.3.1, Table 14.2.4.1, and Table 14.2.5.1.

→ 이차 유효성 평가변수(DFS-DCIS, DDFS, TTDR, CNS 재발의 발생률, 전체 생존)에 대한 결과의 요약이 표 12에 제시되어 있다. 이차 유효성 평가변수의 민감도 분석(예, 중앙에서 확인된 ERBB2 양성 및 aITT 집단에서의 DFS-DCIS) 및 하위군 분석(예, HRc 상태 및 트라스투주맙요법 완료 후 경과 시간에 따른 분석)은 일차 유효성 평가변수인 iDFS에 대한 결과와 일관성이 있었다.

- 전체 생존(OS)

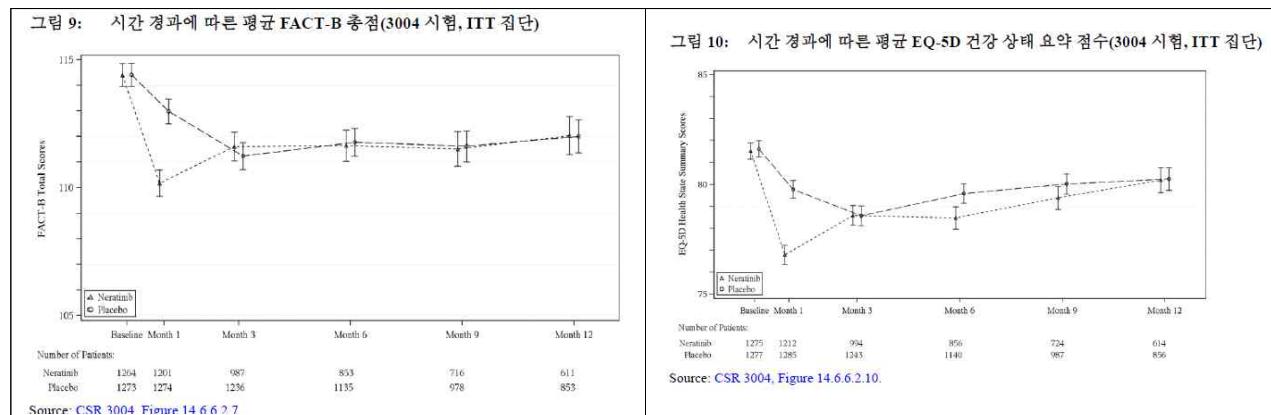
전체 생존에 대한 Kaplan-Meier 그래프, ITT 집단 (2019년 7월 10일 스냅샷)



Source: Figure 14.2.6.1

→ ITT 집단에 대한 OS 분석 결과가 표 12에 요약되었고 Kaplan-Meier (K-M) 그래프가 아래 그림에 제시되었다. 집단은 두 치료 군에 무작위 배정된 환자로 구성되었다: 네라티닙 군 1420명 및 위약 군 1420명. OS 사건이 있는 환자 수는 264명 (9.3%)이었다; 네라티닙 치료 환자에서 127건 (8.9%) 및 위약 치료 환자에서 137건 (9.6%). 무작위 배정 후 9년 시점에, 네라티닙 군의 OS 비율이 위약 군의 비율과 유사하였다: 각각 89.1% 및 88.7%. 네라티닙 vs 위약에 대한 총화 위험비 (HR)는 0.95 (95% 신뢰 구간 [CI], 0.75, 1.21)였다. OS에 있어 치료 군 간에 차이가 있는지 확인하기 위하여 총화 로그 순위 검정이 사용되었다. 치료 군 간에 통계적 차이는 없었다; 총화 로그 순위 검정의 양측 p 값이 0.6910이었다.

• 환자보고결과의 분석



→ 각 척도에서 첫 달의 차이는 임상적으로 중요한 것으로 간주되지 않았다(Eton et al, 2004; Pickard et al, 2007). 뿐만 아니라, 첫 달 이후에는 두 군 모두에서 환자들의 삶의 질 점수가 베이스라인 수치에 근접하는 방향으로 회복되었고 두 군간의 차이가 식별 불가능하거나(FACT-B) 미미하였다(EQ-5D).

③ 5년 추적관찰

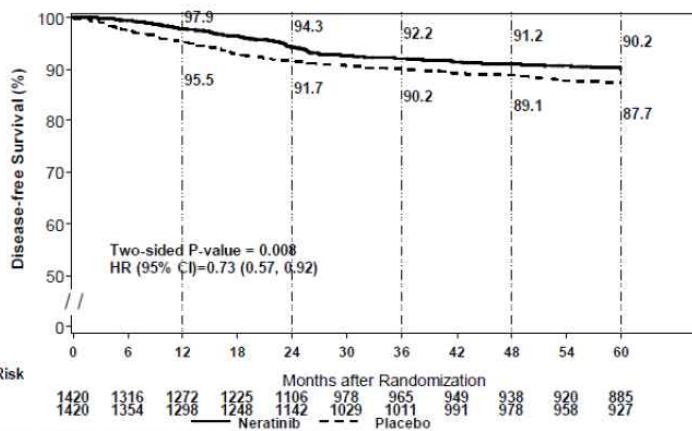
표 13: 2년, 업데이트된 2년, 5년 무질병 생존에 대한 일차 분석(3004 시험, ITT 집단)

	Primary 2-Year (Data Cutoff 07-JUL-2014)		Updated 2-Year (Data Cutoff 17-MAR-2017)		5-Year	
	Neratinib (N=1420)	Placebo (N=1420)	Neratinib (N=1420)	Placebo (N=1420)	Neratinib (N=1420)	Placebo (N=1420)
Patients With Events - n (%)	67 (4.7)	106 (7.5)	76 (5.4)	114 (8.0)	116 (8.2)	163 (11.5)
Patients Censored - n (%)	1353 (95.3)	1314 (92.5)	1344 (94.6)	1306 (92.0)	1304 (91.8)	1257 (88.5)
Kaplan-Meier Estimate (%)						
12 Month (95% CI)	97.9 (97.0–98.6)	95.6 (94.3–96.5)	97.9 (96.9–98.5)	95.5 (94.3–96.5)	97.9 (96.9–98.5)	95.5 (94.3–96.5)
24 Month (95% CI)	94.2 (92.6–95.4)	91.9 (90.2–93.2)	94.3 (92.9–95.4)	91.7 (90.1–93.1)	94.3 (92.9–95.4)	91.7 (90.1–93.1)

	Primary 2-Year (Data Cutoff 07-JUL-2014)	Updated 2-Year (Data Cutoff 17-MAR-2017)		5-Year	
36 Month (95% CI)				92.2 (90.6–93.6)	90.2 (88.5–91.7)
48 Month (95% CI)				91.2 (89.4–92.7)	89.1 (87.3–90.7)
60 Month (95% CI)				90.2 (88.3–91.8)	87.7 (85.7–89.4)
Stratified Log-rank Test P-value (two-sided)	0.008		0.009		0.008
Stratified Hazard Ratio (95% CI) ^a	0.66 (0.49–0.90)		0.68 (0.51–0.91)		0.73 (0.57–0.92)

^aFrom the Cox Proportional hazards model
Source: CSR 3004, Table 14.2.1.1 and Addendum CSR for Study 3004, Table 14.2.1.1, Table 14.2.1.3.1

그림 12: 5년 무질병 생존의 Kaplan-Meier 도표(3004 시험, ITT 집단)



Source: Addendum CSR 3004, Figure 14.2.1.1.4.0-dfs-itt-Syr-new

→ 5년 시점에 ITT 집단에서 iDFS 사건을 경험한 환자의 수는 279명이었다: 네라티닙군과 위약군에서 각각 116명(8.2%) 및 163명(11.5%) (표13 및 그림12). 따라서 5년 iDFS 비율은 위약군보다 네라티닙 군에서 더 높았으며(각각 87.7% 및 90.2%), 이는 질병재발 또는 사망위험의 27% 상대감소를 의미한다 (HR 0.73; 95% CI, 0.57–0.92; P = 0.008).

그림 13: 5년 무질병 생존의 하위군별 숨 도표(3004 시험, ITT 집단)

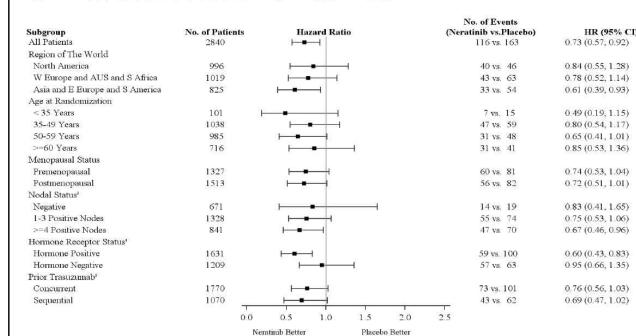
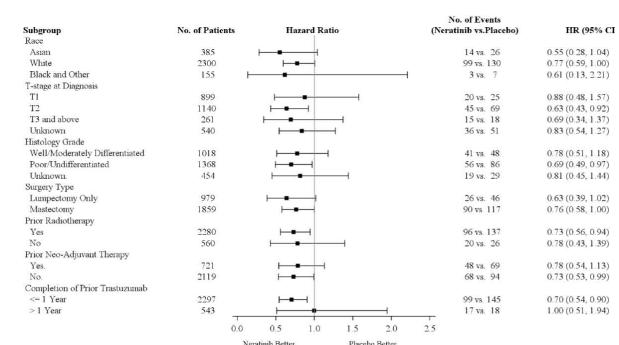


그림 13: 5년 무질병 생존의 하위군별 숨 도표(3004 시험, ITT 집단) (계속)



Source: Addendum CSR 3004, Figure 14.2.1.3.61

→ 5년 주적관찰 시점의 iDFS에 대한 하위군 분석결과가 그림13에 제시되어 있으며, 대체로 일관되게 네라티닙군에 유리한 치료효과를 나타낸다. 5년 자료에 근거하여 사전에 명시한 하위군의 분석은 2년 시점의 분석과 일관성이 있다.

③ 안전성 결과

- 노출

표 6: 노출의 요약(단일요법 유방암 자료세트)

Parameter	Study 3004		Study 3003	Study 201	Study 6201	All Neratinib Monotherapy N=1710
	Placebo N=1408	Neratinib N=1408	Neratinib N=116	Neratinib N=136	Neratinib N=50	
Duration of Treatment (months): n (%)						
≥0 to <3	72 (5.1)	379 (26.9)	52 (44.8)	35 (25.7)	33 (66.0)	499 (29.2)
≥3 to <6	76 (5.4)	96 (6.8)	24 (20.7)	33 (24.3)	14 (28.0)	167 (9.8)
≥6 to <12	940 (66.8)	742 (52.7)	17 (14.7)	31 (22.8)	3 (6.0)	793 (46.4)
≥12	320 (22.7)	191 (13.6)	23 (19.8)	37 (27.2)	0	251 (14.7)
Duration of Treatment (weeks)						
Mean (SD)	46.6 (12.4)	35.8 (21.2)	32.0 (38.2)	47.8 (58.0)	10.7 (9.6)	35.8 (27.7)
Median	51.4	50.4	18.1	26.4	8.1	49.6
Min, Max	0.6, 57.3	0.1, 58.0	0.1, 182.0	1.1, 260.1	0.1, 29.7	0.1, 260.1
Actual Dose Intensity^a (mg/day)						
Median	240.0	235.4	240.0	240.0	240.0	236.7
Min, Max	109.3, 241.3	19.4, 240.7	91.0, 243.5	43.6, 242.4	90.4, 440.0	19.4, 440.0
Relative Actual Dose Intensity^b (%)						
Median	100.0	98.1	100.0	100.0	100.0	98.6
Min, Max	45.5, 100.6	8.1, 100.3	37.9, 101.4	18.2, 101.0	37.7, 183.3	8.1, 183.3

^a Actual cumulative dose divided by treatment duration.

^b Actual dose intensity divided by 240.

Abbreviations: SD=standard deviation

Source: Table 14.3.0.1.1

→ 3004 시험의 경우, 위약군보다 네라티닙군에서 더 많은 환자가 ≥0개월 – <3개월 간 임상시험용의 약품을 투여 받았으며(5.1% vs 26.9%) 주된 원인은 TEAE로 인한 조기종단이었다. 하지만 투여기간 중앙값(51.4주 vs 50.4주)과 실제 및 상대용량강도 중앙값은 모두 두 군간에 비슷하였다. 단일요법 유방암자료세트에서, 1710명의 환자가 네라티닙에 노출되었다(표6); 거의 절반(46.4%)이 6–12개월 동안 임상시험용의약품을 투여받았다. 투여기간의 중앙값은 49.6주였다(범위: 0.1 ~260.1주). 실제용량강도의 중앙값은 237 mg/day였다; 상대 실제용량강도 중앙값은 98.6%였다.

• 베이스라인특징

표 7: 인구학적 정보(단일요법 유방암 자료세트)

Parameter	Study 3004	Study 3003	Study 201	Study 6201	All
	Placebo (N=1408)	Neratinib (N=1408)	Neratinib (N=116)	Neratinib (N=136)	Neratinib Monotherapy (N=1710)
Age (years)					
n	1408	1408	116	136	50
Mean (SD)	52.27 (10.25)	52.31 (10.08)	52.97 (10.11)	50.60 (10.31)	56.22 (11.32)
Median	52.00	52.00	52.00	50.00	55.00
Min, Max	23.0, 82.0	25.0, 83.0	28.0, 79.0	30.0, 83.0	34.0, 86.0
Age group (years) - n (%)					
<65	1235 (87.7)	1236 (87.8)	102 (87.9)	123 (90.4)	40 (80.0)
≥65	173 (12.3)	172 (12.2)	14 (12.1)	13 (9.6)	10 (20.0)
Sex - n (%)					
Female	1408 (100.0)	1408 (100.0)	116 (100.0)	136 (100.0)	50 (100.0)
Race - n (%)					
Asian	197 (14.0)	188 (13.4)	32 (27.6)	30 (22.1)	2 (4.0)
Black or African American	45 (3.2)	25 (1.8)	4 (3.4)	2 (1.5)	6 (12.0)
White	1125 (79.9)	1156 (82.1)	76 (65.5)	70 (51.5)	40 (80.0)
Other	41 (2.9)	39 (2.8)	4 (3.4)	28 (20.6)	2 (4.0)
Unknown	0	0	0	6 ^a (4.4)	0
Region - n (%)					
North America	474 (33.7)	516 (36.6)	22 (19.0)	41 (30.1)	50 (100.0)
Western Europe, Australia, South Africa	524 (37.2)	479 (34.0)	20 (17.2)	24 (17.6)	0
Asia Pacific, East Europe, South America	410 (29.1)	413 (29.3)	74 (63.8)	71 (52.2)	0
					558 (32.6)

Abbreviations: SD=standard deviation

Source: Table 14.1.2.1

→ 3004시험에서 베이스라인의 인구학적 특징은 두 투여군 간에 적절히 균형을 이루었다(표7). 단일요법 유방암자료세트에서, 모든 환자가 여성이었고 대부분(87.8%)이 <65세였다. 연령의 중앙값은 52세였다(범위, 25.0–86.0세). 대부분(78.5%)이 백인이었고; 14.7%가 아시아인이었으며, 2.2%가 흑인 또는 아프리카계미국인이었다. 환자들은 3가지 지리적 지역에 균등하게 분포하였다(30.6% –36.8%).

• 병용약물

3004 시험에서, HRc 양성여성의 93.4%(네라티닙93.1% vs 위약93.7%)가 병용내분비요법을 투여 받았고 HRc 음성여성은 2.6%(각각 2.0% vs 3.3%)가 투여받았다. 병용 비스포스포네이트요법 역시 적절히 균형을 이루었다(9.3% vs 8.2%). 네라티닙군에서는 위약군보다 더 많은 환자가 장관운동억제제를 복용하였다(87.2% vs 15.3%).

단일요법 유방암자료세트에서, 네라티닙 단일요법을 투여받은 대부분의 환자(98.7%)가 병용약물을 하나 이상 투여하였다. 가장 흔한 병용약물 계통은 장관운동억제제(85.8%)였고, 항에스트로겐(23.9%), 방향화효소억제제(23.6%), PPI(16.4%), 아닐리드계(15.8%)가 그 뒤를 이었다.

• 투여 후 발생한 이상반응

표 8: 투여 후 발생한 이상반응의 요약(단일요법 유방암 자료세트)

Parameter	Study 3004		Study 3003		Study 201		Study 6201		All Neratinib Monotherapy	
	Placebo N=1408 n (%)	Neratinib N=1408 n (%)	Neratinib N=116 n (%)	Neratinib N=136 n (%)	Neratinib N=50 n (%)					
Any TEAE	1240 (88.1)	1387 (98.5)	113 (97.4)	136 (100.0)	44 (88.0)				1680 (98.2)	
Grade 1	555 (39.4)	193 (13.7)	15 (12.9)	32 (23.5)	3 (6.0)				243 (14.2)	
Grade 2	501 (35.6)	493 (35.0)	36 (31.0)	41 (30.1)	29 (58.0)				599 (35.0)	
Grade 3	169 (12.0)	684 (48.6)	49 (42.2)	50 (36.8)	12 (24.0)				795 (46.5)	
Grade 4	14 (1.0)	15 (1.1)	5 (4.3)	9 (6.6)	0 (0.0)				29 (1.7)	
Treatment-related TEAE	805 (57.2)	1353 (96.1)	108 (93.1)	130 (95.6)	40 (80.0)				1631 (95.4)	
Fatal TEAE	1 (0.1)	2 (0.1)	8 (6.9)	4 (2.9)	0				14 (0.8)	
SAE	85 (6.0)	103 (7.3)	31 (26.7)	36 (26.5)	3 (6.0)				173 (10.1)	
TEAE leading to treatment discontinuation	76 (5.4)	388 (27.6)	6 (5.2)	--	15 (30.0)				409 (23.9)	
TEAE leading to dose reduction	35 (2.5)	440 (31.3)	22 (19.0)	32 (23.5)	8 (16.0)				502 (29.4)	
TEAE leading to dose hold	187 (13.3)	629 (44.7)	37 (31.9)	49 (36.0)	6 (12.0)				721 (42.2)	
TEAE leading to hospitalization	75 (5.3)	93 (6.6)	28 (24.1)	30 (22.1)	0				151 (8.8)	

Abbreviations: SAE=serious adverse event, TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: -- indicates no corresponding data were collected.

Source: Table 14.3.1.1.1 and Table 14.3.1.8.1

→ 3004 시험에서, 치료와 관련있는 TEAE의 발생률, 투여중단, 용량감량 또는 투여보류를 초래한 TEAE의 발생률, Grade 3 또는4 TEAE의 발생률은 위약군과 비교하여 네라티닙군에서 더 높았다(표8). 중대한이상반응(SAE)의 발생률은 네라티닙군과 위약군에서 각각 7.3% 및 6.0%였다; 입원을 초래한 TEAE의 발생률은 각각 6.6% 및 5.3%였다.

• 빈번했던, 투여 후 발생한 이상반응

표 9: 가장 흔했던(≥ 10%), 투여 후 발생한 이상반응의 요약(단일요법 유방암 자료세트)

Preferred Terms	Study 3004		Study 3003		Study 201		Study 6201		All Neratinib Monotherapy	
	Placebo N=1408 n (%)	Neratinib N=1408 n (%)	Neratinib N=116 n (%)	Neratinib N=136 n (%)	Neratinib N=50 n (%)					
Diarrhea	499 (35.4)	1343 (95.4)	100 (86.2)	128 (94.1)	30 (60.0)				1601 (93.6)	
Nausea	303 (21.5)	605 (43.0)	50 (43.1)	51 (37.5)	20 (40.0)				726 (42.5)	
Fatigue	283 (20.1)	382 (27.1)	30 (25.9)	33 (24.3)	21 (42.0)				466 (27.3)	
Vomiting	113 (8.0)	369 (26.2)	39 (33.6)	42 (30.9)	9 (18.0)				459 (26.8)	
Abdominal pain	144 (10.2)	340 (24.1)	14 (12.1)	25 (18.4)	10 (20.0)				389 (22.7)	
Headache	275 (19.5)	278 (19.7)	24 (20.7)	27 (19.9)	4 (8.0)				333 (19.5)	
Rash	100 (7.1)	211 (15.0)	26 (22.4)	23 (16.9)	3 (6.0)				263 (15.4)	
Decreased appetite	40 (2.8)	170 (12.1)	33 (28.4)	27 (19.9)	5 (10.0)				235 (13.7)	
Abdominal pain upper	96 (6.8)	212 (15.1)	8 (6.9)	5 (3.7)	1 (2.0)				226 (13.2)	
Muscle spasms	45 (3.2)	159 (11.3)	3 (2.6)	6 (4.4)	3 (6.0)				171 (10.0)	

Source: Table 14.3.1.9.8

→ 3004 시험에서 위장관(GI) TEAE, 특히 설사, 오심, 구토, 복통은 위약군과 비교하여 네라티닙군에서 더 빈번하게 발생하였다(표9).

• 투여 후 발생한 이상반응의 중증도

표 10: $\geq 1.0\%$ 의 환자에서 발생한 Grade 3 또는 Grade 4의 투여 후 발생한 이상반응(단일요법 유방암 자료세트)

Preferred Terms	Study 3004		Study 3003		Study 201		Study 6201		All Neratinib Monotherapy N=1710 n (%)
	Placebo N=1408 n (%)	Neratinib N=1408 n (%)	Neratinib N=116 n (%)	Neratinib N=136 n (%)	Neratinib N=59 n (%)				
Diarrhea									
Grade 3	23 (1.6)	561 (39.8)	32 (27.6)	30 (22.1)	8 (16.0)	631 (36.9)			
Grade 4	0	1 (0.1)	2 (1.7)	1 (0.7)	0	4 (0.2)			
Vomiting									
Grade 3	5 (0.4)	47 (3.3)	5 (4.3)	6 (4.4)	0	58 (3.4)			
Grade 4	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)			
Nausea									
Grade 3	2 (0.1)	26 (1.8)	5 (4.3)	2 (1.5)	0	33 (1.9)			
Grade 4	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)			
Fatigue									
Grade 3	6 (0.4)	23 (1.6)	3 (2.6)	2 (1.5)	2 (4.0)	30 (1.8)			
Abdominal pain									
Grade 3	3 (0.2)	24 (1.7)	2 (1.7)	1 (0.7)	1 (2.0)	28 (1.6)			
ALT increased									
Grade 3	3 (0.2)	15 (1.1)	5 (4.3)	4 (2.9)	0	24 (1.4)			
Grade 4	0	3 (0.2)	0	1 (0.7)	0	4 (0.2)			
Dehydration									
Grade 3	1 (0.1)	12 (0.9)	3 (2.6)	6 (4.4)	0	21 (1.2)			
Grade 4	0	1 (0.1)	1 (0.9)	0	0	2 (0.1)			
AST increased									
Grade 3	4 (0.3)	7 (0.5)	4 (3.4)	3 (2.2)	0	14 (0.8)			
Grade 4	0	3 (0.2)	0	1 (0.7)	0	4 (0.2)			

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase

Source: Table 14.3.1.9.5 and Table 14.3.1.8.1

→ 3004 시험의 경우, 위약투여 환자보다 네라티닙투여 환자들이 설사, 오심, 구토, 피로, 복통, 알라닌아미노전이효소(ALT) 또는 아스파라진산 아미노전이효소(AST) 증가, 탈수의 Grade 3 TEAE를 더 많이 보고하였다(표 10).

• 사망

3004 시험에서, 임상시험용의약품의 최종투여 후 28일 내에 사망결과를 동반한 TEAE는 보고되지 않았다. 3명의 환자가 임상시험용 의약품의 최종투여 후 28일을 초과한 시점에 치명적 TEAE를 경험하였다: 네라티닙군 2명(0.1%) (전이성 연수막 질병1명, 급성 골수성 백혈병1명)과 위약군1명(0.1%) (위암).

12.5.1. Deaths

There were no AEs with fatal outcome reported within 28 days after the last dose of the IP as of the data snapshot of this report (Part A of study). Three patients had AEs with fatal outcome more than 28 days after the last dose of the IP: 2 in the neratinib arm and 1 in the placebo arm. In the neratinib arm, 1 death (ID 004252) that occurred 110 days after the last dose of neratinib was attributed to cancer metastasis and reported as 2 separate AEs with outcome of death; 1 event (breast cancer metastasis) was assessed by the investigator to be unrelated to the IP and 1 event (metastasis to meninges) was assessed as related to the IP. In the CIOMS report it was noted that the investigator considered that there was not a reasonable possibility the event Grade 5 “leptomeningeal carcinomatosis” was related to the IP, previously reported as related. Another patient (ID 006591) died due to acute myeloid leukemia that was assessed by the investigator to be related to neratinib. The event was reported 295 days after initial administration of neratinib and 188 days after the last dose was confounded by previous exposure to alkylating agent, carboplatin. In the placebo arm, 1 patient (ID 011416) died due to gastric cancer 1104 days after the last dose; this event was assessed by the investigator to be unrelated to placebo.

• 중대한 이상반응

표 11: ≥ 3 명의 환자에서 발생했던, 투여 후 발생한 중대한 이상반응(단일요법 유방암 자료세트)

Preferred Term	Study 3004		Study 3003		Study 201		Study 6201		All Neratinib Monotherapy	
	Placebo N=1408 n (%)	Neratinib N=1408 n (%)	Neratinib N=116 n (%)	Neratinib N=136 n (%)	Neratinib N=50 n (%)					
Diarrhea	1 (0.1)	22 (1.6)	3 (2.6)	8 (5.9)	0				33 (1.9)	
Vomiting	1 (0.1)	12 (0.9)	2 (1.7)	9 (6.6)	0				23 (1.3)	
Dehydration	1 (0.1)	9 (0.6)	3 (2.6)	6 (4.4)	0				18 (1.1)	
Nausea	1 (0.1)	4 (0.3)	2 (1.7)	2 (1.5)	0				8 (0.5)	
ALT increased	0	4 (0.3)	0	2 (1.5)	1 (2.0)				7 (0.4)	
AST increased	0	4 (0.3)	0	2 (1.5)	1 (2.0)				7 (0.4)	
Dyspnoea	1 (0.1)	2 (0.1)	2 (1.7)	3 (2.2)	0				7 (0.4)	
Cellulitis	4 (0.3)	6 (0.4)	0	0	0				6 (0.4)	
Erysipelas	0	5 (0.4)	1 (0.9)	0	0				6 (0.4)	
Abdominal pain	0	2 (0.1)	3 (2.6)	0	0				5 (0.3)	
Fatigue	0	3 (0.2)	1 (0.9)	1 (0.7)	0				5 (0.3)	
Pleural effusion	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.9)	3 (2.2)	0				5 (0.3)	
Pulmonary embolism	3 (0.2)	3 (0.2)	1 (0.9)	1 (0.7)	0				5 (0.3)	
Pyrexia	1 (0.1)	2 (0.1)	2 (1.7)	1 (0.7)	0				5 (0.3)	
Decreased appetite	0	0	1 (0.9)	3 (2.2)	0				4 (0.2)	
Respiratory failure	0	0	4 (3.4)	0	0				4 (0.2)	
Asthenia	0	1 (0.1)	1 (0.9)	1 (0.7)	0				3 (0.2)	
Non-cardiac chest pain	0	3 (0.2)	0	0	0				3 (0.2)	
Renal failure acute	0	3 (0.2)	0	0	0				3 (0.2)	
Syncope	2 (0.1)	3 (0.2)	0	0	0				3 (0.2)	

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase

Source: Table 14 3 1 0 2

→ 3004 시험에서, SAE의 빈도는 네라티닙군에서 7.3%이고 위약군에서 6.0%였다(표8). 가장 흔한

SAE는 설사(네라티닙군과 위약군에서 각각 1.6% vs 0.1%), 구토(0.9% vs 0.1%), 탈수(0.6% vs 0.1%)였다(표11).

- 투여중단, 용량감량 또는 투여 보류를 초래한 TEAE

3004 시험의 경우, 위약투여 환자보다 네라티닙투여 환자에서 투여중단(각각 5.4% vs 27.6%), 용량감량(2.5% vs 31.3%), 또는 투여보류(13.3% vs 44.7%)를 초래한 TEAE를 경험한 비율이 더 높았다(표8). 위약투여 환자의 0.2%와 비교하여 네라티닙투여 환자의 총 16.8%가 설사로 인해 투여를 중단하였다(ISS 표23 [표14.3.1.2.7]).

Table 27: Summary of Dose Reductions, Safety Population

	Neratinib (N=1408)	Placebo (N=1408)
Patients With Dose Reduction^a - n (%)		
No Dose Reduction	889 (63.1)	1296 (92.0)
One Or More Dose Reduction	519 (36.9)	112 (8.0)
Lowest Dose Reduction Level - n (%)		
No Dose Reduction	889 (63.1)	1296 (92.0)
Reduce To 200 mg/day	258 (18.3)	61 (4.3)
Reduce To 160 mg/day	148 (10.5)	13 (0.9)
Reduce To <160 mg/day	112 (8.0)	38 (2.7)
Reduce To 180 mg/day ^b	1 (0.1)	0
Dose Reduction Reason - n (%)		
Reduced Due To AE	439 (31.2)	36 (2.6)
Non-compliance	89 (6.3)	66 (4.7)
Other ^c	253 (18.0)	30 (2.1)
^a Patient is considered to have dose reduction if the total daily dose taken (actual dose) is < 240 mg/day and > 0 mg/day.		
^b One patient's dose was reduced to 180 mg/day and then subsequently increased to 240 mg/day.		
^c Other includes any other reasons given for dose reduction.		
Dose reduction reasons are not mutually exclusive.		
Source: Table 154		

④ 관심있는 안전성 주제

- neratinib에 대해 선택된 AESI는 위장관 독성 (설사, 변비, 구내염), 간독성, 심장독성, 피부독성이다.

<설사>

설사는 네라티닙 단일요법의 가장 흔한 부작용이다. 3004 시험의 경우, 투여 후 발생한 설사의 빈도는 네라티닙군(95.4%)에서 위약군(35.4%)보다 더 높았고 설사 에피소드수의 중앙값은 각각 8.0건 대비 2.0건이었다. 네라티닙 투여환자에서 투여 후 발생한 설사의 대부분은 Grade 1 (22.9%) 또는 Grade 2 (32.5%)로 분류되었다; 39.8%가 Grade 3 설사를 경험하였고(위약환자의 1.6% 대비) 0.1%가 Grade 4 설사를 경험하였다. ≥Grade 3 설사에피소드수의 중앙값은 네라티닙군과 위약군에서 각각 2.0건 및 1.0건이었다(ISS 표31 [표14.3.1.3.1.1]).

3004 시험에서 투여 후 발생한 설사의 단일에피소드에 대한 지속기간의 중앙값은 Grade 3 설사 에피소드의 지속기간 중앙값과 마찬가지로 네라티닙군과 위약군 모두에서 2.0일이었다. 모든 grade의 설사에 대한 누적지속기간은 네라티닙군과 위약군에서 각각 59.0일 vs 6.0일이었다. ≥Grade 3 설사의 누적지속기간 중앙값은 2가지 투여군에서 각각 5.0일 vs 2.0일이었다. 설사 SAE는 각각 1.6% vs 0.1%의 환자에서 보고되었다; 두 투여군에서 16.8% vs 0.2%의 환자가 설사로 인해 임상시험용의약품을 중단하였고 26.4% vs 0.6%가 설사로 인한 용량감량을 경험하였다.

3004 시험에서 투여 후 발생한 설사는 대체로 네라타닙 투여 첫 달 동안 시작되었고, 83.6%의 환자가 첫 주에 이러한 독성을 보고하였다. 이후에는 발생률이 급격히 감소하였고 12개월 시점까지 비교적 안정적으로 유지되었다(40%–54%). 모든 grade의 투여 후 발생한 설사가 발생하기까지 걸린 시간의 중앙

값은 2일이었다(범위, 1–320일). Grade 3 설사는 비슷한 시기적 양상을 나타내었지만, 발생률이 첫 달의~29%로부터 꾸준히 감소하여 12개월 시점에는 약 3%가 되었다.

<변비>

변비는 네라티닙 요법과 관련 있는 것으로 보이지 않는다.

3004 시험에서, 변비는 위약군보다 네라티닙군에서 덜 빈번하게 발생하였다(9.6% vs 8.2%). 단일요법 유방암 자료세트에서, 환자의 8.7%가 변비를 보고하였고; Grade 3 또는 4는 없었다. 변비는 단일요법 유방암 자료세트보다 지사제예방요법에서 더 빈번하였다(36.6%) (ISS 표33 [표14.3.1.8.1, 표 14.3.1.8.11]).

<구내염>

자료는 네라티닙이 구내염 발생과 연관될 수 있지만 구내염이 빈번하거나 중증인 것은 아님을 보여준다.

3004 시험에서, 구내염의 빈도는 위약투여 환자보다 네라티닙투여 환자의 경우에 더 높았다(3.2% vs 10.8%). 단일요법 유방암 자료세트의 경우, 구내염은 11.2%의 환자에서 보고되었다. 10건(0.6%)이 Grade3 이었고 Grade4 는 없었으며, SAE는 1건(0.1%)이었다(ISS 표36 및 표37 [표14.3.1.13.1 및 표 14.3.1.12.1]).

<피부독성>

네라티닙 요법과 관련하여 피부독성, 특히 발진이 발생할 수 있으나 경증 또는 중등증의 중증도이며 용량 변경시에 가역적인 경향이 있다.

3004시험의 경우, 위약군 환자의 22.3%에 비해 네라티닙군 환자의 36.9%에서 피부 및 피하조직장애 SOC에 해당하는 TEAE가 보고 되었다. Grade3 사건은 각각 1.1% vs 0.4%의 환자에서 발생하였으며 Grade4 사건을 경험한 환자는 없었다. 발진은 가장 빈번하게 보고 된 PT로, 두 군에서 환자의 15% vs 7%에게 발생하였다. 두드러기 발생률은 네라티닙군과 위약군에서 0.7% vs 0.6%였다; 네라티닙투여 환자 1명에서 Grade1 결절성 흉반이 보고되었고 위약투여 환자 1명에서 다형성흉반이 보고 되었다. 손발톱장애는 각각 환자의 3.3% vs 1.4%에서 보고되었다(ISS 표65 [표14.3.1.24.2 및 표14.3.1.11.2]).

⑤ 혈액학 및 임상화학

표 12: 잠재적 약인성 간손상의 발생률(단일요법 유방암 자료세트)

Category	Study 3004		Study 3003		Study 201		Study 6201		All Neratinib Monotherapy N=1710 n (%)
	Placebo N=1408 n (%)	Neratinib N=1408 n (%)	Neratinib N=116 n (%)	Neratinib N=136 n (%)	Neratinib N=50 n (%)				
AST or ALT									
> 3× ULN	20 (1.4)	74 (5.3)	19 (16.4)	16 (11.8)	2 (4.0)				111 (6.5)
> 5× ULN	9 (0.6)	24 (1.7)	10 (8.6)	7 (5.1)	0				41 (2.4)
> 10× ULN	2 (0.1)	10 (0.7)	4 (3.4)	3 (2.2)	0				17 (1.0)
> 20× ULN	1 (0.1)	3 (0.2)	0	3 (2.2)	0				6 (0.4)
Total Bilirubin									
> 2× ULN	10 (0.7)	7 (0.5)	3 (2.6)	2 (1.5)	0				12 (0.7)
Alkaline Phosphatase									
> 1.5× ULN	162 (11.5)	145 (10.3)	47 (40.5)	46 (33.8)	0				238 (13.9)
Elevation of AT and Total Bilirubin									
AST or ALT > 3× ULN and bilirubin ≥ 2× ULN (same day)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (1.7)	1 (0.7)	0				4 (0.2)
AST or ALT > 3× ULN and bilirubin > 1.5× ULN (same day)	2 (0.1)	4 (0.3)	2 (1.7)	2 (1.5)	0				8 (0.5)

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; ULN=upper limit of normal
Source: Table 14.3.4.4.1

→네라티닙 개시 후에 일시적인 혈청아미노전이효소 증가가 발생할 수 있으나, 대개 경증 내지 중등증의 중증도이며 증상을 동반하지 않는다. 이러한 증가는 자연적으로 해결되거나 용량변경 후에 해결되는 경향이 있다.

3004 시험에서 광범위 검색용어전략을 이용했을 때, 간독성 TEAE는 각각 네라티닙군 및 위약군 환자의 12.4% vs 6.6%에서 보고되었다. Grade 3 TEAE는 1.6% 및 0.5%에서 발생하였고 Grade 4 사건은 각각 0.2% 및 0.1%의 환자에서 발생하였다. 중대한 간독성은 환자의 0.3% 및 0.1%에서 발생하였다. 실험실 자료의 조사에 따르면, >3xULN으로의 혈청아미노전이효소 증가는 3004 시험에서 위약투여 환자보다 네라티닙투여 환자의 경우에 더 많이 발생한 것으로 나타났으나(1.4% vs 5.3%; 표12 참조), 두드러진 증가는 흔하지 않았다(>10x ULN, 각각 0.2% vs 0.9%).

⑥ 활력징후, 체중, 신체검사

<심전도 평가>

모든 네라티닙 단일요법환자에서, 대부분의 환자에 대한 ECG는 베이스라인 시점에 정상(74.3%) 또는 임상적으로 유의하지 않은 비정상(24.7%)으로 간주되었다(ISS, 표62). 4명(0.2%)의 네라티닙 단일요법 환자가 베이스라인시점에 임상적으로 유의한 것으로 판단된 ECG 비정상을 경험하였다; 3004 시험의 위약환자 중에서 베이스라인시점에 임상적으로 유의한 비정상을 나타낸 환자는 없었다.

<좌심실 박출계수>

베이스라인 시점에, 네라티닙 단일요법통합군에서의 LVEF 중앙값은 62%(범위: 45%-86%)였다. 3004 시험의 두 투여군 모두에서 비슷한 결과가 관찰되었다.

전반적으로, 베이스라인 이후 최소값 및 최대값의 베이스라인 대비변화는 네라티닙 단일요법을 투여받은 환자에서 LVEF의 변화가 대체로 적었고 임상적으로 관련이 없었음을 보여준다(표30).

표 30: 좌심실 박출계수의 베이스라인 대비 변화(%) (단일요법 유방암 안전성 분석군)

Parameter	Study 3004		Study 3003	Study 201	Study 6201	All Neratinib Monotherapy N=1710
	Placebo N=1408	Neratinib N=1408	Neratinib N=116	Neratinib N=136	Neratinib N=50	
Baseline						
n	1405	1405	116	135	50	1706
Mean (SD)	63.46 (6.306)	62.87 (6.139)	63.25 (6.911)	62.38 (6.553)	59.14 (5.544)	62.75 (6.240)
Median	64.00	62.00	63.00	61.00	59.00	62.00
Min, Max	49.0, 86.0	45.0, 86.0	50.0, 83.0	50.0, 79.0	50.0, 70.0	45.0, 86.0
Minimum Postbaseline						
n	1362	1187	109	121	38	1455
Mean (SD)	60.52 (5.812)	60.05 (5.999)	60.18 (6.453)	59.96 (6.481)	57.29 (5.472)	59.98 (6.072)
Median	60.00	60.00	60.00	60.00	57.00	60.00
Min, Max	38.0, 81.0	37.0, 88.0	45.0, 78.0	42.0, 81.0	50.0, 70.0	37.0, 88.0
Change from Baseline to Minimum Postbaseline						
n	1359	1184	109	120	38	1451
Mean (SD)	-2.94 (5.336)	-2.85 (5.371)	-2.97 (6.151)	-2.68 (6.635)	-1.45 (3.978)	-2.81 (5.515)
Median	-2.00	-2.00	-2.00	-3.00	0.00	-2.00
Min, Max	-34.0, 16.0	-26.0, 15.0	-23.7, 13.0	-16.5, 21.0	-15.0, 5.0	-26.0, 21.0
Percent Change from Baseline to Minimum Postbaseline						
n	1359	1184	109	120	38	1451
Mean (SD)	-4.26 (8.102)	-4.20 (8.351)	-4.21 (9.200)	-3.77 (10.830)	-2.22 (6.451)	-4.11 (8.602)
Median	-3.33	-3.23	-3.51	-4.73	0.00	-3.23
Min, Max	-47.2, 28.8	-41.3, 28.0	-31.5, 20.0	-25.0, 40.0	-23.1, 9.1	-41.3, 40.0
Last Postbaseline						
n	1362	1187	109	121	38	1455
Mean (SD)	63.73 (6.449)	62.84 (6.523)	62.92 (7.090)	62.13 (6.942)	58.00 (5.292)	62.66 (6.615)
Median	64.00	62.00	62.00	61.00	59.00	62.00
Min, Max	38.0, 89.0	39.0, 88.0	50.0, 82.0	42.0, 83.0	50.0, 70.0	39.0, 88.0
Change from Baseline to Last Postbaseline						
n	1359	1184	109	120	38	1451
Mean (SD)	0.26 (5.890)	-0.05 (5.979)	-0.23 (6.411)	-0.56 (6.703)	-0.74 (4.291)	-0.13 (6.035)
Median	0.00	0.00	-0.80	0.00	0.00	0.00
Min, Max	-34.0, 24.0	-20.0, 24.0	-17.0, 16.1	-16.5, 21.0	-15.0, 10.0	-20.0, 24.0
Percent Change from Baseline to Last Postbaseline						
n	1359	1184	109	120	38	1451
Mean (SD)	0.83 (9.396)	0.30 (9.561)	0.12 (10.108)	-0.41 (10.979)	-0.94 (7.043)	0.20 (9.666)
Median	0.00	0.00	-1.54	0.00	0.00	0.00
Min, Max	-47.2, 43.6	-31.1, 38.7	-24.3, 28.5	-25.0, 40.0	-23.1, 18.2	-31.1, 40.0

Abbreviations: SD=standard deviation

Source: ISS, Table 14.3.5.3.3

⑦ 심장의 반응

네라티닙이 심장독성과 연관된다는 것을 시사하는 증거는 없다. 이전에 다른 심장독성화학요법에 노출되었음에도 불구하고 심장독성의 빈도 및 중증도는 낮았다. 하지만 단일요법 유방암자료세트의 모든 시험에 대한 적합성기준은 정상(또는 $\geq 50\%$) LVEF를 요구하였고 QTc 연장 또는 torsade de pointes의 과거력이 있거나 스크리닝시에 QTc 연장이 있거나 활동성의 허혈성, 심장전도 또는 심근병증질환의 증거가 있는 환자는 제외하였다.

3004시험에서 광범위 검색용어 전략을 이용했을때, 심장독성 TEAE는 네라티닙군과 위약군환자의 10.5% 및 12.9%에서 보고되었다. 심장독성 SAE는 각군의 0.4%에서 보고되었다; Grade 3 사건은 각각 1.4% vs 0.5%에서 발생하였고 Grade 4 사건은 0.1% vs 0에서 발생하였다. 심장 TEAE는 1.3% vs 0.9%에서 투여중단, 0.2% vs 0.1%에서 용량감량, 2.1% vs 2.4%에서 투여보류를 초래하였다(ISS 표 54 [표14.3.1.24.6]).

⑧ 이상약물반응

표 33: 3004 시험 환자의 ≥2%에서 네라티닙에 기인한 약물이상반응

System Organ Class/ Preferred Term	Neratinib N=1408 %			Placebo N=1408 %		
	All Grades	Grade 3	Grade 4	All Grades	Grade 3	Grade 4
Gastrointestinal Disorders						
Diarrhoea	95.4	39.8	0.1	35.4	1.6	0
Nausea	43.0	1.8	0	21.5	0.1	0
Vomiting	26.2	3.3	0	8.0	0.4	0
Abdominal pain	24.1	1.7	0	10.2	0.2	0
Abdominal pain upper	15.1	0.8	0	6.8	0.2	0
Stomatitis ^a	10.8	0.6	0	3.2	0.1	0
Dyspepsia	9.9	0.4	0	4.2	0	0
Abdominal distension	5.2	0.3	0	3.5	0	0
Dry mouth	3.3	0.1	0	1.6	0	0
General Disorders and Administration Site Conditions						
Fatigue	27.1	1.6	0	20.1	0.4	0
Hepatobiliary Disorders						
Alanine aminotransferase increased	8.5	1.1	0.2	3.2	0.2	0
Aspartate aminotransferase increased	7.4	0.5	0.2	3.3	0.3	0
Infections and Infestations						
Urinary tract infection	5.1	0.1	0	1.6	0	0
Investigations						
Weight decreased	4.8	0.1	0	0.5	0	0
Metabolism and Nutrition Disorders						
Decreased appetite	12.1	0.2	0	2.8	0	0
Dehydration	3.6	0.9	0.1	0.4	0.1	0
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders						
Muscle spasms	11.3	0.1	0	3.2	0.1	0
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders						
Epistaxis	5.0	0	0	1.3	0.1	0
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders						
Rash ^b	16.3	0.4	0	7.9	0	0
Dry skin	6.0	0	0	2.3	0	0
Nail Disorder ^c	8.0	0.3	0	1.8	0	0
Skin fissures	2.0	0.1	0	0.1	0	0

^a Includes stomatitis, aphthous stomatitis, mouth ulceration, oral mucosal blistering, and mucosal inflammation

^b Includes rash, rash erythematous, rash follicular, rash generalized, rash pruritic, and rash pustular

^c Includes nail disorder, paronychia, onychoclasia, and nail discolouration

Source: ISS, Table 14.3.1.2.1; ISS, Table 14.3.1.8.5; ISS, Table 14.3.1.11.1; ISS, Table 14.3.1.11.9.

→ 01 시험대상자 집단(n= 1,408)에서 네라티닙 투여시에 관찰된 가장 흔한ADR(>5%)은 설사, 오심, 복통, 피로, 구토, 발진, 식욕저하, 근경련, 상복부통증, 구내염, 피부건조, 소화불량, 알라닌 및 아스파라진산아미노전이효소증가, 손발톱장애, 비출혈, 요로감염이었다. 약물중단을 초래한 가장 흔한 ADR ($\geq 1\%$)은 설사, 구토, 오심, 피로, 복통, ALT 증가였다(ISS, 표14.3.1.2.7).

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- ITT집단에서 24개월 시점의 iDFS에 대해, 위약투여환자와 비교하여 네라티닙 투여 환자의 경우에는 질병 재발이나 사망의 위험이 34%까지 감소하였다(HR 0.66;95% CI,0.49–0.90;p=0.008). 사전에 명시한 고위험 aITT 및 중앙에서 확인된 ERBB2양성 집단을 포함한 iDFS의 민감도 분석을 통해 네라티닙 단일 요법의 위약대비 유익성이 관찰되었으나, OS분석에서 무작위배정 후 9년 시점에, 네라티닙 군의 OS 비율이 위약 군의 비율과 유사하였고, 치료 군 간에 통계적 차이는 없었다(p=0.691).
- 24개월 시점의 iDFS에 대한 네라티닙의 치료효과는 이전의 트拉斯투주맙 보조치료를 무작위배정으로

부터 1년 이내에 완료한 환자(HR 0.63; 95% CI, 0.45–0.88; P = 0.006) 및 HRc 양성여성(HR 0.49; 95% CI, 0.31–0.75; P = 0.001)에서 높았다. 이 시험은 ER 양성, ERBB2 양성 유방암에서 한가지 경로의 억제가 다른 경로의 출현을 초래할 수 있고, 최상의 임상적 결과를 얻기 위해서는 두 가지 경로를 모두 억제하는 것이 필요할 수 있다는 임상적 가설을 뒷받침하는 결과로 보임(Shou et al, 2004. Osborne et al, 2005, Prat and Baselge, 2008).

- 네라티닙투여는 ITT 집단에서 이차평가변수인 DFS-DCIS에 대한 위험의 39% 상대감소를 가져왔다 (HR 0.61; 95% CI, 0.45–0.83; P = 0.001). 사건의 수가 적었다는 점에서 한계가 있지만, DDFS (HR 0.74; 95% CI, 0.52–1.05; P = 0.094) 및 TTDR (HR 0.73; 95% CI, 0.51–1.04; P = 0.087)에 대한 결과 역시 위약에 비해 네라티닙 단일요법의 유익성을 나타내었다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 치료와 관련 있는 TEAE의 발생률(96.1 vs 57.2), 투여중단(27.6 vs 5.4), 용량감량 또는 투여보류를 초래한 TEAE의 발생률(44.7 vs 13.3), Grade 3(48.6 vs 12.0) 또는 4(1.1 vs 1.0) TEAE의 발생률은 위약군과 비교하여 네라티닙군에서 더 높았다.
- 가장 흔했던($\geq 10\%$) 투여 후, 이상반응은 설사, 오심, 구토, 복통으로 위약군 대비 현저히 높게 나타났고, 설사는 Grade 3(39.8 vs 1.6), 4(0.1 vs 0)으로 나타났다.
- 사망은 최종투여 후 28일 내에 관찰되지 않았으며, 3명의 환자가 임상시험용 의약품의 최종투여 후 28일 초과시험에서 치명적인 TEAE를 경험했다(네라티닙 2명(0.1%) vs 위약 1명(0.1%).
- 위약투여환자보다 네라티닙 투여환자에서 투여중단(각각5.4% vs 27.6%), 용량감량(2.5% vs 31.3%), 또는 투여보류(13.3% vs 44.7%)를 초래한 TEAE를 경험한 비율이 더 높았다(표8). 위약환자의 0.2%와 비교하여 네라티닙 환자의 총 16.8%가 설사로 인해 투여를 중단하였다
- 선택된 AESI는 위장관 독성 (설사, 변비, 구내염), 간독성, 심장독성, 피부독성이며, 그 중 피부독성은 특히 발진이 발생할 수 있으나, 경증 또는 중등증의 증증도이며, 용량 변경 시 가역적인 경향이 있다. 간독성은 네라티닙 및 위약 환자에서 12.4 vs 6.6%로 발생했으며, 심장독성과 연관된 증거는 없었다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 유익성

- 유익한 효과

HER2 수용체 양성, 조기 유방암 환자에서 수술과 Trastuzumab 1년을 포함한 선행/보조 전신요법을 완료한 뒤, 1년 간의 네라티닙 추가 투여는 위약과 비교하여 2년 invasive disease-free survival (iDFS)을 유의미하게 감소시키는 것을 (93.9% vs 91.6%, HR 0.67) 입증하였다. 이러한 경향은 5년 째에도 (iDFS, 90.2% vs 87.7%, HR 0.73) 유지되었다. 호르몬 수용체 발현 여부에 따른 subgroup analysis에서 호르몬 수용체 양성인 경우 (2년 iDFS HR 0.51, 5년 iDFS HR 0.60) 네라티닙의 명확한 이득이 있었던 것에 반해, 호르몬 수용체 음성군에서는 (2년 iDFS HR 0.93, 5년 iDFS HR 0.95) 네라티닙의 효과가 불분명하였다. 이 결과에 근거하여 NCCN 가이드라인에서도 호르몬 수용체 음성 HER2 양성 환자에는 권유하지 않고 있다.

- 유익한 효과에 대한 정보의 불확실성

OS 분석에서 8년 생존률 91.5% vs 89.4%, HR 0.79로 수치적으로는 연장되었으나, HR 95% CI 0.55 – 1.13, P-value 0.203으로 통계적 유의성은 없었다. 또한 네라티닙 3상 연구는 트라스트주맙 치료를 받은 환자들을 대상으로 진행되었는데, 현재 HER2 양성 조기 유방암 환자들은 neoadjuvant/adjuvant pertuzumab + trastuzumab 병합 치료, 수술 후 잔류병변이 있는 경우 adjuvant trastuzumab emtansine 요법을 표준치료로 받고 있다. Trastuzumab 외에 다른 anti-HER2 treatment를 받은 이후 네라티닙이 추가 이득이 있는지에 대해서는 밝혀진 바가 없다.

- 위해성

- 바람직하지 않은 효과

네라티닙 투여 후 가장 흔한 이상 반응인 설사는 네라티닙 복용 시 95%가 경험하였고, 40%의 환자에서는 Grade 3 이상으로 발생하였다. 위약군에서 Grade 3 이상의 설사를 경험한 비율이 2%인 것과 비교하면 현저하게 높다. 설사로 인해 26%에서 네라티닙 감량, 17%에서 네라티닙 중단이 이루어졌고 매달 30~35%의 환자가 지사제 복용을 필요로 하였다. 이에 대해 네라티닙 복용 중 예방적 지사제 복용에 대한 2상 연구를 시행하였고 (NCT02400476) 70% 이상의 환자가 설사를 경험, Grade 3 이상도 2~30%로 보고되어 설사 부작용은 네라티닙 사용의 주요 문제로 남아있다. 이외 오심, 구토, 복통, 발진, 식욕 감소, 근육 경련 등이 네라티닙 군에서 더 흔하게 나타났지만, Grade 3 이상의 부작용은 유의한 차이가 없었다.

- 유익성-위해성 균형에 대한 고찰

- HER2 양성, 호르몬 양성 조기 유방암에서 수술 및 1년 trastuzumab 치료 후 네라티닙의 1년 추가 복용은 iDFS를 연장시키는 것이 입증되었다. 그러나 대부분의 환자가 설사 부작용을 경험하여 1/3 이상에서 Grade 3 이상으로 나타나는 것이 주요 위해 요인으로 간주되며, 적극적 지사제 사용에도 조절되지 않는 빈도가 높다. 또한 현재 HER2 양성 조기 유방암의 표준치료인 trastuzumab + pertuzumab 병합 요법과 trastuzumab-emtansine과 같은 최신 항 HER2 요법 이후에도 네라티닙의 1년 복용이 추가적 재발 감소 이득을 가져오는 지에 대해서는 알려진 바가 없다. 이러한 점을 고려하면 위해성 (risk)이 유익성(benefit)을 상회한다고 판단된다.

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 별도 가교시험 미실시, 제출한 3상 시험 및 그 외 임상시험에서 한국인 결과 발췌

6.6.2 ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

Pharmacokinetics	Linear	Nonlinear	네라티닙의 치료범위에서 용량과 노출(Cmax 및 AUC)의 관련성은 비선형이었다. 노출은 용량이 증가함에 따라 증가했으나, 용량 증가에 비례하는 것보다 약간 적게 증가하였다. 흡수 및 노출은 식후 및 공복 시험대상자에서 용량이 40 mg에서 400 mg으로 증가함에 따라 증가하였고, 고지방식 이후에 240 mg에서 640 mg의 용량에 대해 선형을 나타내었으나, 공복 시험대상자에서 약 400 mg 또는 식후 시험대상자에서 640 mg를 초과하는 용량에 대해서는 비선형을 나타내었다(비례하는 것보다 적음).
Pharmacodynamic	Flat	Steep	HER2+ 유방암에서 효능의 대리평가에 대해 검증된 바이오마커는 없다. 피부 생검 또는 종양 샘플에서 네라티닙 노출(혈장 농도)과 ERBB 패밀리 활성의 억제 사이의 관계를 정의하는 유용한 바이오마커가 개발될 수 없었다. 이러한 관계의 부족은 조직 변동 및 조직 수집 및 제조에 대한 기술적 어려움으로 인한 것이었다. ABCG2 유전자형과 종종 설사(용량 제한 독성)의 심각성 또는 발병 사이에는 관계가 없었다. 집단 약동학 모델링을 통한 노출-반응(Exposure-Response) 분석결과, 80~320mg의 용량에서 전신노출증가에 따라 객관적 반응률(Objective Response Rate)이 증가하는 경향을 보였으나 노출 증가에 따른 뚜렷한 설사 부작용 증가는 보이지 않았다.

			<p>Figure 16 Exposure-Response Analysis with Monotherapy Neratinib AUC vs Objective Response in Metastatic Breast Cancer and Solid Tumors</p>
			<p>Figure 15 Analysis of Diarrhea (Any Grade and \geq Grade 3) and Steady-State Exposures AUC_{ss} Adjusted by Average Daily Dose of Neratinib (Safety Analysis Set)</p>
Therapeutic Dose Range	Broad	Narrow	<p>네라티닙의 치료 용량은 집단 약동학적 평가 및 임상시험을 통해, 반복투여시 1 일 240 mg QD 경구투여로 결정되었으며, 내약성에 따라 120mg 까지 감량할 수 있다. 가장 흔한 이상반응인 설사는 예측 가능하며 용량 조절 또는 지사제 투여로 관리할 수 있다. 노출 반응(Exposure-Response) 분석결과, 네라티닙은 80mg 경구 투여시 정상 상태 AUC 수준에서 관찰된 ~ 25 %의 객관적 종양 반응을 나타내며, 80~320mg 의 용량에서 노출 증가에 따른 설사 위험은 크게 증가하지 않으며, 중증 설사에서는 위험성은 증가하지 않았다.</p>
Metabolism	Minimal or Multiple pathways	Extensive, single pathway-genetic polymorphism	<p>인간에서 형성되는 네라티닙의 주요 대사 산물은 M3, M6 및 M7이다. 네라티닙 및 이를 3 개의 주요 활성 대사 산물은 경구 투여 후 2 내지 8 시간 내에 최대 피크 농도에 도달하였다. 건강한 대상 연구 ($n = 25$)에서 네라티닙 240 mg QD 경구 투여 후 정상 상태에서 활성대사체 M3, M6, M7의 전신 노출(AUC)은 전신 네라티닙 노출(AUC)의 15 %, 33 %, 22 % 였다. 200 mg의 방사성 표지 된 네라티닙(po 제형)의 투여 후, 분변 배출은 대략 97.1 %를 차지하고, 소변 배출은 총 용량의 1.1 %를 차지하였다.</p> <p>네라티닙은 간에서 주로 CYP3A4에 의해 대사되며, 그보다 적은 범위로 플라빈항유모노옥시게나제(FMO)로 대사된다. CYP3A4의 시험관 내 유전자 발현 분석 실험결과 임상적으로 유의미한 기능적 다양성(functional polymorphism)을 나타내지 않았다.</p>
Bioavailability	High -moderate	Low	<p>인간에서 네라티닙의 생체이용률은 알려지지 않았다. 낮은 용해도로 인해 IV제형의 연구는 수행되지 않았으므로 절대생체이용률은 결정될 수 없었다. 임상에서 확인된 상대생체이용률은 다음과 같다. 고</p>

			지방 음식(약 55 % 지방, 31 % 탄수화물 14 % 단백질) 또는 표준 아침 식사(약 50 % 탄수화물, 35 % 지방, 15% 단백질)로 네라티닙 240mg을 투여한 건강한 지원자에서 식이영향 평가를 수행시, 고지방 식사는 네라티닙의 Cmax 및 AUCinf를 각각 70 % (90 % CI : 1.1–2.7) 및 120 % (90 % CI : 1.4–3.5) 증가시켰다. 표준 아침 식사시에는 Cmax와 AUCinf를 각각 20 % (90 % CI : 0.97–1.42) 및 10 % (90 % CI : 1.02–1.24) 증가시켰다.
Protein Binding	Low-moderate	High	인간 혈장에서 네라티닙의 시험관 내 단백 결합은 > 99 %이고 농도 독립적이며, 주로 인간 혈청 알부민 및 인간 알파 1 산 당단백질에 결합한다.
Drug interaction	Little	High	<p>강력한 CYP3A4 억제제: 건강한 시험대상자(n=24)에서 강력한 CYP3A4 억제제 및 P-gp 억제제인 케토코나졸(5일간 400 mg 1일 1회)을 네라티닙 240 mg 단회 경구 용량과 병용했을 때, 네라티닙의 Cmax는 221% 증가하고 AUC는 381% 증가하였다.</p> <p>중등도 CYP3A4 억제제: 생리학 기반 약동학(PBPK) 모델을 이용한 시뮬레이션은 중등도 CYP3A4 및 P-gp 이중 억제제(베라파밀)가 네라티닙의 Cmax 및 AUC를 각각 203% 및 299% 증가시킬 수 있음을 시사하였다.</p> <p>강력한 또는 중등도인 CYP3A4 유도제: 건강한 시험대상자(n=24)에서 강력한 CYP3A4 유도제인 리팜핀을 네라티닙 240 mg 단회 경구 용량과 병용했을 때, 네라티닙의 Cmax가 76% 감소하고 AUC가 87% 감소하였다. 활성 대사체인 M6 및 M7의 AUC 또한 네라티닙의 단독 투여 시에 비해 37–49% 감소하였다. PBPK 모델을 이용한 시뮬레이션은 중등도 CYP3A4 유도제(에파비렌즈)가 네라티닙의 Cmax 및 AUC를 각각 36% 및 52% 감소시킬 수 있음을 시사하였다.</p> <p>*카페시타빈, 파클리탁셀, 트拉斯투주맙, 비노렐빈, 로페라미드와 함께 투여했을 때, 네라티닙에 대해 관찰된 명백한 약물 간 상호작용은 없었다.</p>
Drug-disease interaction	Low-medium	High	
Mode of Action	Non-systemic	Systemic	네라티닙은 비가역적인 ERBB 티로신 키나제 억제제로, 3 개의 표피 성장 인자 수용체, ERBB1, ERBB2 및 ERBB4를 통한 신호 전달을 차단하여 이러한 성장 촉진 경로의 지속적인 억제를 초래하며, 전신적으로 작용한다.
Inappropriate Use	Low	High	네라티닙은 처방전을 통해서만 투여되는 전문의약품이므로 오용 또는 남용의 가능성이 낮다.
Multiple-Co-medication	Low	High	향암제이므로, 다른 약물과 병용투여 가능성은 높으나, 여러 약물과의 상호작용에 대한 임상연구가 수행되었으므로 병용투여에 대한 위험성은 의료전문가에 의해 조절이 가능할 것으로 판단된다.

6.6.3. 가교자료평가

① 분석대상군 분포

표 3: Disposition, ITT Population (Study 3004)

	Global			Pan-Asia			Korea		
	Neratinib (N=1420)	Placebo (N=1420)	Total (N=2840)	Neratinib (N=165)	Placebo (N=176)	Total (N=341)	Neratinib	Placebo	Total
Patients - Randomized	1420 (100.0)	1420 (100.0)	2840 (100.0)	165 (100.0)	176 (100.0)	341 (100.0)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Did Not Receive Study Drug	12 (0.8)	12 (0.8)	24 (0.8)	0	0	0	0	0	0
Received Study Drug	1408 (99.2)	1408 (99.2)	2816 (99.2)	165 (100.0)	176 (100.0)	341 (100.0)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patients Ended Treatment ^a - n(%)	1408 (100.0)	1408 (100.0)	2816 (100.0)	165 (100.0)	176 (100.0)	341 (100.0)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Phase Completed	860 (61.1)	1167 (82.9)	2027 (72.0)	116 (70.3)	151 (85.8)	267 (78.3)	16 (72.7)	12 (80.0)	28 (75.7)
Disease Recurrence	15 (1.1)	59 (4.2)	74 (2.6)	1 (0.6)	10 (5.7)	11 (3.2)	0	2 (13.3)	2 (5.4)
Adverse Event	372 (26.4)	72 (5.1)	444 (15.8)	28 (17.0)	5 (2.8)	33 (9.7)	2 (9.1)	0	2 (5.4)
Subject Request	121 (8.6)	69 (4.9)	190 (6.7)	19 (11.5)	9 (5.1)	28 (8.2)	4 (18.2)	1 (6.7)	5 (13.5)
Protocol Violation	12 (0.9)	20 (1.4)	32 (1.1)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	0
Lost to Follow-Up	4 (0.3)	4 (0.3)	8 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Other	23 (1.6)	17 (1.2)	40 (1.4)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0
Missing	1 (0.1)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0	0

Pan-Asian cohort includes patients from China Mainland, Hong Kong, Japan, South Korea, Malaysia, Singapore and Taiwan.

Denominator for EOT reason is based on patients who have received at least one dose of study drug.

^a End of treatment (EOT) due to death and end of study due to death are not included in the disposition table.

Source: Table 1.1.1

표 16: Patient Population by Study, 3 Study Pool

Study	Global			Pan-Asia			Korea		
	N+C (N=379)	L+C (N=430)	Total (N=809)	N+C (N=132)	L+C (N=144)	Total (N=276)	N+C	L+C	Total
3144A1-2206-WW	72 (19.0)	0	72 (8.9)	28 (21.2)	0	28 (10.1)	14 (82.4)	0	14 (35.0)
3144A2-3003-WW	0	116 (27.0)	116 (14.3)	0	46 (31.9)	46 (16.7)	0	14 (60.9)	14 (35.0)
1301 (NALA)	307 (81.0)	314 (73.0)	621 (76.8)	104 (78.8)	98 (68.1)	202 (73.2)	3 (17.6)	9 (39.1)	12 (30.0)

L+C – lapatinib + capecitabine; N+C – neratinib + capecitabine

Pan-Asian cohort includes China Mainland, Japan, Hong Kong, Malaysia, Singapore, Taiwan, and South Korea.

Source: Table 2.1.1

<조기유방암의 연장 보조치료>

② 유효성 및 안전성

표 6: Analysis of 5-Year Disease-Free Survival, ITT Population, Study 3004

	Global		Pan-Asia		Korea	
	Neratinib (N=1420)	Placebo (N=1420)	Neratinib (N=165)	Placebo (N=176)	Neratinib	Placebo
Patients with Events - n (%)	116 (8.2)	163 (11.5)	12 (7.3)	22 (12.5)	1 (4.5)	3 (20.0)
Distant Recurrence	91 (6.4)	111 (7.8)	8 (4.8)	17 (9.7)	1 (4.5)	0
Invasive Ipsilateral Breast Tumor	5 (0.4)	7 (0.5)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0
Recurrence						
Invasive Contralateral Breast Cancer	4 (0.3)	11 (0.8)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Local/Regional Invasive Recurrence	12 (0.8)	35 (2.5)	1 (0.6)	6 (3.4)	0	3 (20.0)
Death From Any Cause	4 (0.3)	5 (0.4)	0	0	0	0
Patients Censored - n (%)	1304 (91.8)	1257 (88.5)	153 (92.7)	154 (87.5)	21 (95.5)	12 (80.0)
Kaplan-Meier Estimates						
12 Month (95%CI)	97.9 (96.9,98.5)	95.5 (94.3,96.5)	98.7 (94.9,99.7)	94.8 (90.3,97.3)	100.0 (100.0,100.0)	86.7 (56.4,96.5)
24 Month (95%CI)	94.3 (92.9,95.4)	91.7 (90.1,93.1)	93.4 (88.1,96.4)	91.1 (85.7,94.6)	93.3 (61.3,99.0)	77.0 (43.2,92.2)
36 Month (95%CI)	92.2 (90.6,93.6)	90.2 (88.5,91.7)	93.4 (88.1,96.4)	88.5 (82.6,92.5)	93.3 (61.3,99.0)	77.0 (43.2,92.2)
48 Month (95%CI)	91.2 (89.4,92.7)	89.1 (87.3,90.7)	92.7 (87.1,95.9)	87.2 (81.0,91.5)	93.3 (61.3,99.0)	77.0 (43.2,92.2)
60 Month (95%CI)	90.2 (88.3,91.8)	87.7 (85.7,89.4)	91.9 (86.2,95.3)	87.2 (81.0,91.5)	93.3 (61.3,99.0)	77.0 (43.2,92.2)
Log-Rank Test P-value ^a	0.0083		0.1139		0.1773	
Cox Model Hazard Ratio (95% CI) ^a	0.73 (0.57,0.92)		0.57 (0.27,1.13)		0.24 (0.01,1.87)	

Pan-Asian cohort includes patients from China Mainland, Hong Kong, Japan, South Korea, Malaysia, Singapore, and Taiwan.

Disease-free survival time is defined as the time from date of randomization until the first disease recurrence of the following events: invasive ipsilateral breast tumor recurrence, invasive contralateral breast cancer, local/regional invasive recurrence, distant recurrence and death from any cause.

^aThe Log-rank test and Cox model in Global population are stratified by randomization stratification factors: prior trastuzumab (concurrent or sequential), nodal status (≤ 3 or ≥ 4) and ER/PgR status (positive or negative). The Log-rank test and Cox model in Pan-Asia and Korea subpopulations are unstratified. The Hazard ratio is presented as neratinib vs. placebo.

표 15: Summary of Characteristics of Treatment Emergent Diarrhea in Study 3004 (Safety Population)

	Global Neratinib (N=1408)	Global Placebo (N=1408)	Pan-Asia Neratinib (N=165)	Pan-Asia Placebo (N=176)	Korea Neratinib Placebo
Any Diarrhoea	1343 (95.4)	499 (35.4)	162 (98.2)	82 (46.6)	21 (95.5) 10 (66.7)
Serious	22 (1.6)	1 (0.1)	3 (1.8)	0	0 0
Treatment related	1330 (94.5)	411 (29.2)	162 (98.2)	79 (44.9)	21 (95.5) 8 (53.3)
Serious treatment related	22 (1.6)	1 (0.1)	3 (1.8)	0	0 0
Action Taken					
IP reduction	372 (26.4)	8 (0.6)	28 (17)	0	1 (4.5) 0
IP discontinuation	237 (16.8)	3 (0.2)	17 (10.3)	0	1 (4.5) 0
Hospitalization	20 (1.4)	1 (0.1)	3 (1.8)	0	0 0
Withdrawal from study	23 (1.6)	0	1 (0.6)	0	0 0
Concomitant Medication	1232 (87.5)	196 (13.9)	156 (94.5)	22 (12.5)	21 (95.5) 4 (26.7)
Temporarily stopping IP	477 (33.9)	26 (1.8)	54 (32.7)	1 (0.6)	2 (9.1) 0
Other	158 (11.2)	7 (0.5)	1 (0.6)	0	0 0
Maximum Toxicity, n(%)					
Grade 1	323 (22.9)	382 (27.1)	26 (15.8)	68 (38.6)	1 (4.5) 9 (60)
Grade 2	458 (32.5)	94 (6.7)	60 (36.4)	11 (6.3)	8 (36.4) 1 (6.7)
Grade 3	561 (39.8)	23 (1.6)	76 (46.1)	3 (1.7)	12 (54.5) 0
Grade 4	1 (0.1)	0	0	0	0 0
Time to First Onset in Days (Any grade)					
n	1343	499	162	82	21 10
Mean (SD)	5.32 (16.57)	61.02 (87.18)	2.93 (6.94)	45.52 (66.08)	2.19 (1.12) 49.70 (49.83)
Median	2.00	18.00	2.00	16.50	2.00 29.00
Min, Max	1.0, 320.0	1.0, 376.0	1.0, 83.0	1.0, 304.0	1.0, 6.0 1.0, 152.0
Cumulative Duration Per Patient in Days (Any grade)					
n	1342	499	162	82	21 10
Mean (SD)	104.87 (112.99)	40.74 (82.71)	148.64 (126.16)	42.44 (75.16)	87.29 (72.57) 3.10 (3.60)
Median	59.00	6.00	107.00	8.00	92.00 2.00
Min, Max	1.0, 523.0	1.0, 570.0	4.0, 415.0	1.0, 353.0	5.0, 288.0 1.0, 13.0
Cumulative Duration Per Patient in Days (Grade 3 or Above)					
n	562	23	76	3	12 0
Mean (SD)	8.15 (10.86)	4.35 (5.42)	6.64 (9.78)	2.00 (1.00)	2.42 (1.68) NE (NE)
Median	5.00	2.00	4.00	2.00	2.00 NE
Min, Max	1.0, 139.0	1.0, 23.0	1.0, 59.0	1.0, 3.0	1.0, 6.0 NE, NE
Number of Episodes Per Patient (Any grade)					
1	209 (14.8)	226 (16.1)	23 (13.9)	30 (17)	1 (4.5) 7 (46.7)

<진행성 또는 전이성 유방암>

② 유효성 및 안전성

표 18: Kaplan-Meier Assessment of Progression-free Survival for Study 1301, Study 2206, and Study 3003 in the Combined ITT Population (Global)

	N+C (N=379)	L+C (N=430)
Patients with Events - n (%)	311 (82.1)	348 (80.9)
Patients Censored - n (%)	68 (17.9)	82 (19.1)
Kaplan-Meier Quartiles (95% CI) - Month		
Q1	2.96 (2.79, 3.98)	3.22 (2.83, 4.14)
Median	6.90 (5.59, 8.08)	5.68 (5.52, 6.80)
Q3	13.0 (11.1, 15.3)	9.59 (8.44, 9.99)
Kaplan-Meier Estimate (95% CI) - %		
12 Month	27.0 (22.4, 31.8)	16.7 (13.0, 20.9)
24 Month	10.7 (7.50, 14.6)	2.67 (1.23, 5.05)
Unstratified Log-rank Test P-value	0.0003	
Unstratified Cox Proportional Hazards Model		
Hazard Ratio ^a (95% CI)	0.750 (0.641, 0.876)	
P-value	0.0003	

^aThe hazard ratio is presented as N+C (study PUMA-NER-1301 and 3144A1-2206) vs. L+C (study PUMA-NER-1301 and 3144A2-3003).

Source: Table 2.2.1

FIG 19: Kaplan-Meier Assessment of Progression-free Survival for Study 1301, Study 2206, and Study 3003 in the Combined ITT Population (pan-Asia)

	N+C (N=132)	L+C (N=144)
Patients with Events - n (%)	110 (83.3)	129 (89.6)
Patients Censored - n (%)	22 (16.7)	15 (10.4)
Kaplan-Meier Quartiles (95% CI) - Month		
Q1	4.11 (2.76, 4.24)	4.07 (2.79, 4.17)
Median	8.28 (6.83, 9.69)	5.68 (5.45, 6.90)
Q3	15.3 (11.7, 22.3)	9.20 (8.31, 11.0)
Kaplan-Meier Estimate (95% CI) - %		
12 Month	32.9 (24.8, 41.2)	14.5 (9.02, 21.2)
24 Month	15.4 (9.29, 22.9)	1.86 (0.37, 5.88)
Unstratified Log-rank Test P-value		0.0002
Unstratified Cox Proportional Hazards Model		
Hazard Ratio ^a (95% CI)	0.611 (0.469, 0.794)	
P-value	0.0002	

^aThe hazard ratio is presented as N+C (study PUMA-NER-1301 and 3144A1-2206) vs. L+C (study PUMA-NER-1301 and 3144A2-3003).

Pan-Asian cohort includes China Mainland, Japan, Hong Kong, Malaysia, Singapore, Taiwan, and South Korea.

Source: Table 2.2.2

FIG 20: Kaplan-Meier Assessment of Progression-free Survival for Study 1301, Study 2206, and Study 3003 in the Combined ITT Population (Korea)

	N+C	L+C
Patients with Events - n (%)	16 (94.1)	22 (95.7)
Patients Censored - n (%)	1 (5.9)	1 (4.3)
Kaplan-Meier Quartiles (95% CI) - Month		
Q1	6.87 (1.31, 9.69)	2.86 (1.38, 4.63)
Median	10.9 (4.11, 24.4)	5.04 (2.86, 6.90)
Q3	24.4 (10.9, 30.9)	6.93 (5.36, 15.7)
Kaplan-Meier Estimate (95% CI) - %		
12 Month	41.2 (18.6, 62.6)	13.6 (3.41, 30.9)
24 Month	29.4 (10.7, 51.1)	0 (0, 0)
Unstratified Log-rank Test P-value		0.0038
Unstratified Cox Proportional Hazards Model		
Hazard Ratio ^a (95% CI)	0.353 (0.164, 0.722)	
P-value	0.0054	

^aThe hazard ratio is presented as N+C (study PUMA-NER-1301 and 3144A1-2206) vs. L+C (study PUMA-NER-1301 and 3144A2-3003).

Source: Table 2.2.3

FIG 26: Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events in the Pooled Safety Population – 6 Study Pool

	Global			Pan-Asia			Korea		
	Neratinib Monotherapy (N=1524)	Neratinib Combination Therapy (N=758)	All Neratinib (N=2282)	Neratinib Monotherapy (N=197)	Neratinib Combination Therapy (N=271)	All Neratinib (N=468)	Neratinib Monotherapy (N=468)	Neratinib Combination Therapy (N=468)	All Neratinib (N=468)
Any TEAE	1501 (98.5)	753 (99.3)	2254 (98.8)	196 (99.5)	271 (100.0)	467 (99.8)	33 (100.0)	32 (100.0)	65 (100.0)
Grade 3 or 4 TEAE	768 (50.4)	496 (65.4)	1264 (55.4)	105 (53.3)	186 (68.6)	291 (62.2)	21 (63.6)	24 (75.0)	45 (69.2)
Fatal TEAE	12 (0.8)	40 (5.3)	52 (2.3)	1 (0.5)	8 (3.0)	9 (1.9)	1 (3.0)	1 (3.1)	2 (3.1)
Serious TEAE (SAE)	140 (9.2)	248 (32.7)	388 (17.0)	17 (8.6)	70 (25.8)	87 (18.6)	7 (21.2)	8 (25.0)	15 (23.1)
Treatment-related TEAE	1461 (95.9)	731 (96.4)	2192 (96.1)	196 (99.5)	264 (97.4)	460 (98.3)	33 (100.0)	32 (100.0)	65 (100.0)
Serious treatment-related TEAE	53 (3.5)	99 (13.1)	152 (6.7)	8 (4.1)	22 (8.1)	30 (6.4)	1 (3.0)	2 (6.3)	3 (4.6)
TEAE leading to treatment discontinuation	396 (26.0)	161 (21.2)	557 (24.4)	31 (15.7)	68 (25.1)	99 (21.2)	3 (9.1)	5 (15.6)	8 (12.3)
TEAE leading to dose reduction	462 (30.3)	239 (31.5)	701 (30.7)	40 (20.3)	93 (34.3)	133 (28.4)	8 (24.2)	18 (56.3)	26 (40.0)
TEAE leading to hospitalization	127 (8.3)	215 (28.4)	342 (15.0)	17 (8.6)	65 (24.0)	82 (17.5)	6 (18.2)	7 (21.9)	13 (20.0)
TEAE leading to dose hold	667 (43.8)	475 (62.7)	1142 (50.0)	83 (42.1)	169 (62.4)	252 (53.8)	8 (24.2)	23 (71.9)	31 (47.7)

Pan-Asian cohort includes China Mainland, Japan, Hong Kong, Malaysia, Thailand, Singapore, Taiwan, and South Korea.

Adverse events were coded using the MedDRA Dictionary V20.0.

TEAE: treatment emergent adverse event

Source: Table 3.3.2

④ 약동학

- 3004 시험에서는 PK 검체를 정기적으로 수집하여 분석하지 않았다. 따라서 한국인, 범 아시아인, 기타 국가(ROW) 환자의 집중적 PK 검체 채취를 이용할 수 있었던 임상시험 7건의 자료를 통합하여 분석하였다(표 28에 요약). 이러한 통합 분석의 결과는 별도의 POPPK 보고서(PSC-108-220319)에 제시된 집단 약동학(POPPK) 모델링의 결과를 보완한다.
- 이 분석의 목적은 한국인 환자에서의 PK를 범 아시아인(중국, 홍콩, 일본, 대만) 및 기타 국가(ROW) 와 비교하는 것이었다. 한국인은 3144A1-203-WW 시험에 등록된 한국인 환자 (4명)에 대해서만 이용 가능한 PK 자료가 확인되었다. 따라서, 한국을 포함한 범 아시아 국가의 PK 자료와 범 아시아 국가를 제외한 기타 국가(ROW) 환자의 PK 자료를 추가로 비교 분석하였다(표27).
- 이 분석은 임상적 권장 용량인 네라티닙 240 mg 경구 1일 1회 투여한 후 항정상태의 네라티닙 농도 (Css)로부터 노출(혈장 Cmax 및 AUC)을 도출하였다.

표 27 : Number of Subjects per Compared Population

Comparison	Population	Number of Subjects per Population
Korean vs. Pan-Asian (n = 127)	'KOR'	4
	'CHN, HKG, JPN, TWN'	123
Korean vs. Pan-Asian Paclitaxel arm* (n = 63)	'KOR'	4
	'CHN, HKG, JPN'	59
Korean vs. ROW ^a (n = 224)	'KOR'	4
	'ROW'	220
Pan-Asian (including Korea) vs. ROW ^b (n=224)	CHN, HKG, JPN, TWN, KOR	127
	ROW	97

Abbreviations: CHN = China Mainland; HKG = Hong Kong; JPN = Japan; TWN = Taiwan, KOR =South Korea; MYS =Malaysia; SPG =Singapore

PAN-ASIAN = China Mainland, Hong Kong, Taiwan, Japan; ROW^a = rest of the world, excluding Korea; ROW^b=rest of the world, excluding pan-Asian

* Only two studies had Paclitaxel arm that were used in the analysis: 3144A2-1115-JA and 3144A1-203-WW

표 28 : Summary of Studies with Extensive PK Sampling

Study	Number of Subjects per Study	Dose	Number of Subjects per Dose / Study
3144A1-104	21	80	3
		160	3
		240	10*
		320	5
3144A2-1115	6	160	2
		240	4*
3144A2-1118	6	240	6*
3144A1-1122	7	240	7*
3144A1-202	34	160	1
		240	33*
		320	1
3144A1-203	97	160	3
		240	94*
		320	70
3144A1-2204	70	240	70

* = Cohorts with neratinib dose of 240 mg were included in analysis. Four Korean patients were studied in 3144A1-203-WW

• 한국인 vs 범아시아인 환자에서 네라티닙의 약동학

3144A1-2030WW시험의 한국인 환자 4명에 대해 약동학 매개변수와 혈장 농도-시간 곡선을 이용할 수 있었으며, 네라티닙의 혈장 농도-시간 양상은 다양한 환자 집단 간에 변동성이 매우 크며, 한국인 환자 4명에서 고농도 및 저농도 모두의 농도 범위는 전체 집단에서 관찰된 전체농도 범위와 타당하게 일관성이 있었다.

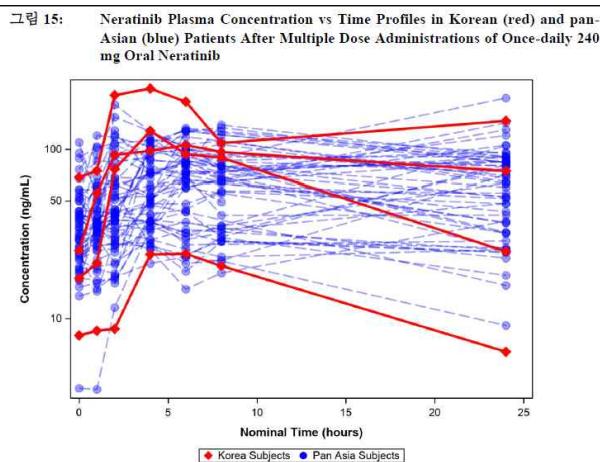


표 33: Statistical Comparisons (ANOVA) of the Neratinib Pharmacokinetic Parameters between Korean and Pan-Asian Populations Following Multiple Dose Administration of 240 mg Once Daily Neratinib in Combination with Paclitaxel

Pharmacokinetic Parameter (units)	Geometric LSMEANS (n) ^a		Ratio of Geometric LSMEANS (%)	90% C.I. for the Ratio (%) ^b	p-value
	Korean	Pan-Asian			
AUC _{0-tu} (ng [*] h/ml)	1393 (n=4)	1395 (n=58)	99.9	(63.50, 157.14)	0.9968
C _{max} (ng/ml)	108.3 (n=4)	93.72 (n=59)	115.6	(73.42, 181.89)	0.5962
t _{1/2} (h) ^c	7.093 (n=1)	15.01 (n=11)	47.3	(25.24, 88.52)	0.0563

표 30: Individual Neratinib Pharmacokinetic Parameters in Korean Patients Following Multiple Doses of 240 mg Once Daily Neratinib in Combination with Paclitaxel 80 mg/m²

Subject	Weight (kg)	Treatment	Visit	Neratinib PK Parameters in Korean Population				
				AUC _{tau} ng*h/mL	AUC _{last} ng*h/mL	AUC _{inf} ng*h/mL	C _{max} ng/mL	t _{1/2} h
0203-0025-025002	58.0	Neratinib 240 mg + Paclitaxel 80 mg/m ²	Day 15	335.27	335.27	NC	24.20	NC
0203-0025-025003	54.0	Neratinib 240 mg + Paclitaxel 80 mg/m ²	Day 15	1483.11	1483.11	1813.62	129.00	9.16
0203-0025-025004	57.0	Neratinib 240 mg + Paclitaxel 80 mg/m ²	Day 15	3423.67	3423.67	NC	230.00	NC
0203-0026-026003	54.9	Neratinib 240 mg + Paclitaxel 80 mg/m ²	Day 15	2068.30	2068.30	NC	106.00	NC

Abbreviations: AUC_{inf} = area under the concentration-versus-time curve from 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-versus-time curve from 0 to the last timepoint measured; AUC_{tau} = area under the concentration-time curve within the dosage interval (0-t); C_{max} = maximal plasma concentration; NC = not calculated t_{1/2}, plasma half-life

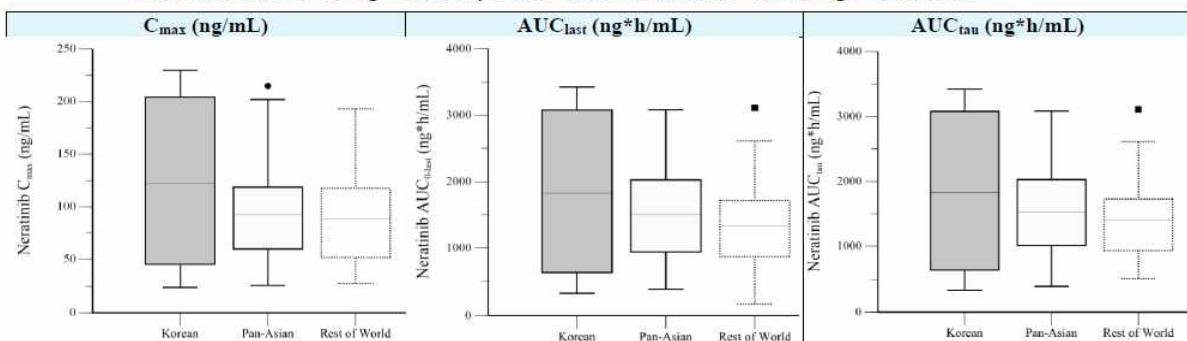
표 33: Summary Neratinib Pharmacokinetic Parameters by Sub-Population on Day 15 Following Multiple Dose Administration of 240 mg Once Daily Neratinib in Combination with Paclitaxel 80 mg/m²

Neratinib PK Parameters ^a	Korean	Pan-Asian	Rest of The World	Pan-Asian + Rest of the World Combined
AUC _{0-tau} (ng*h/mL)	1827.59 (622.23 - 3084.82); 4	1523.31 (998.87 - 2035.46); 58	1406.08 (925.84 - 1734.48); 33	1480.80 (970.35 - 1899.00); 91
AUC _{0-last} (ng*h/mL)	1827.59 (622.23 - 3084.82); 4	1500.38 (932.38 - 2033.71); 59	1340.31 (864.51 - 1724.59); 35	1440.78 (928.92 - 1896.02); 94
AUC _{0-inf} (ng*h/mL)	1813.62 (1813.62 - 1813.62); 1	2419.27 (1680.99 - 3471.42); 11	2294.66 (1088.84 - 2596.21); 17	2343.61 (1424.91 - 2836.38); 28
C _{max} (ng/mL)	122.30 (44.65 - 204.75); 4	92.11 (59.1 - 119.00); 59	88.57 (51.20 - 118.00); 35	90.79 (56.60 - 118.25); 94

Abbreviations: AUC_{inf} = area under the concentration-versus-time curve from 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-versus-time curve from 0 to the last timepoint measured; AUC_{tau} = area under the concentration-time curve within the dosage interval (0-t); C_{max} = maximal plasma concentration

^a Mean (Q1 - Q3)

그림 16: Box Plot of Neratinib Pharmacokinetic Parameters on Day 15 by Sub-Population Following Multiple Dose Administration of 240 mg Once Daily Neratinib in Combination with 80 mg/m² Paclitaxel



- 한국인 vs 기타 국가환자(ROW)에서 네라티닙의 약동학

한국인 집단을 구성하는 환자 4명에서의 노출 또한 변동이 커서, Cmax 및 AUC0–last에서 10배 범위를 나타내었다. LS 평균 AUCtau로 측정한 네라티닙 노출은 한국인, 범 아시아인, ROW 집단 각각에서 유사하였고(<3%) Cmax는 16–17%로 다소 더 높았다. 이러한 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 자료 부족으로 인해, 한국인 집단(n=1)에서 네라티닙의 반감기 중앙값을 ROW 집단과 비교할 수는 없다. 한국인 환자와 ROW 집단(범 아시아인 환자 포함 또는 불포함) 간에 노출의 통계적으로 유의한 차이는 없으며, 가중치 정규화 기반 비교를 실시하는 경우에도 이러한 결론에는 변화가 없다.

그림 19: Neratinib Plasma Concentration versus Time Profiles in Korean (red) and ROW Subjects (blue) After Multiple Dose Administration of Once-daily 240 mg Oral Neratinib

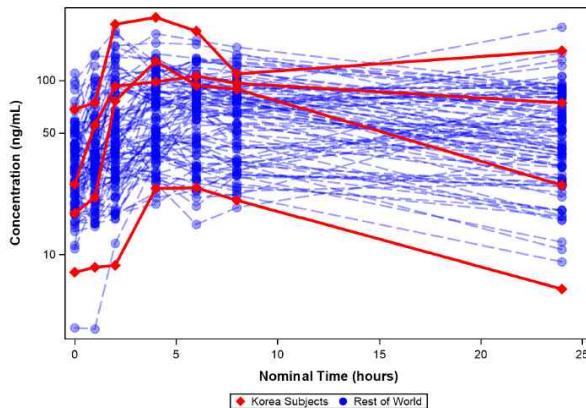


표 36: Statistical Comparisons (ANOVA) of the Neratinib PK Parameters on Day 15 between Korean Population vs Rest of World (Combined with Pan-Asian) Population Following Multiple Dose Administration of 240 mg Once Daily Neratinib in Combination with Paclitaxel

Pharmacokinetic Parameter (units)	Geometric LSMEANs (n)*		Ratio of Geometric LSMEANs (%)	90% C.I. for the Ratio (%) ^b	p-value
	Korean	ROW			
AUC _{0-tau} (ng [*] h/mL)	1412 (n=4)	1376 (n=91)	102.6	(67.11, 156.86)	0.9201
C _{max} (ng/mL)	108.9 (n=4)	93.17 (n=94)	116.9	(75.35, 181.42)	0.5559
t _{1/2} (h)	7.875 (n=1)	13.51 (n=28)	58.3	(29.19, 116.32)	0.1942

Abbreviations: AUC_{0-tau}, area under the concentration-time curve within the dosage interval (0-t); C_{max}, maximal plasma

표 37: Statistical Comparisons (ANOVA) of the Neratinib PK Parameters between Korean Population vs Rest of World (Combined with Pan-Asian) Population Following Multiple Dose Administrations of 240 mg Once Daily Neratinib Alone or in Combination with Paclitaxel, Trastuzumab, Capecitabine or Vinorelbine

Pharmacokinetic Parameter (units)	Geometric LSMEANs (n)*		Ratio of Geometric LSMEANs (%)	90% C.I. for the Ratio (%) ^b	p-value
	Korean	ROW			
AUC _{0-tau} (ng [*] h/mL)	1133 (n=4)	1104 (n=213)	102.6	(63.52, 165.72)	0.9296
C _{max} (ng/mL)	88.50 (n=4)	75.69 (n=220)	116.9	(72.24, 189.23)	0.5923
t _{1/2} (h)	9.278 (n=1)	15.92 (n=109)	58.3	(29.11, 116.63)	0.1993

표 38: Statistical Comparisons (ANOVA) of the Neratinib Weight-Normalized PK Parameters between Korean Population vs Rest of World (Combined with Pan-Asian) Population Following Multiple Dose Administration of 240 mg Once Daily Neratinib Alone or in Combination with Paclitaxel, Trastuzumab, Capecitabine or Vinorelbine

Pharmacokinetic Parameter (units)	Geometric LSMEANs (n)*		Ratio of Geometric LSMEANs (%)	90% C.I. for the Ratio (%) ^b	p-value
	Korean	ROW			
AUC _{0-tau} (ng [*] h/mL)/kg	21.01 (n=4)	18.23 (n=212)	115.2	(68.60, 193.56)	0.5584
C _{max} (ng/mL)/kg	1.649 (n=4)	1.251 (n=219)	131.7	(77.65, 223.52)	0.3900
t _{1/2} (h)/kg	0.1742 (n=1)	0.2610 (n=109)	66.7	(30.65, 145.29)	0.3902

- 범아시아인 vs 기타 국가 환자(ROW)에서 네라티닙의 약동학

비교 대상 집단에서, 노출에 대해 측정된 PK 매개변수(AUCtau 및 Cmax)는 변동성이 커다(기하 CV%는 범 아시아인 집단에서 AUCtau 및 Cmax에 대해 ≥ 57%였고 ROW 집단에서 AUCtau 및 Cmax에 대해 >67%였음). 뿐만 아니라, 동일한 PK 매개변수에 대한 변동성은 두 집단 간에 유사하였다.

표 39: Statistical Comparisons of the Neratinib PK Parameters Between Pan-Asian and ROW Populations After Multiple Dose Administration of 240 mg Once Daily Neratinib

Pharmacokinetic Parameter (Units)	Geometric LSMEANs (n)		Ratio of Geometric LSMEANs (%)	90% CI for the Ratio (%)	p-value
	Pan-Asian	ROW			
AUC _{tau} (ng [*] h/mL)	1152 (n = 124)	936.4 (n = 93)	123.0	(106.87, 141.62)	0.0159
C _{max} (ng [*] h/mL)	79.08 (n = 127)	64.44 (n = 97)	122.7	(106.76, 141.08)	0.0160

Abbreviations: AUC_{tau} = area under the concentration-time curve within the dosage interval (0-t); CI = confidence interval; C_{max} = maximum concentration; CV% = coefficient of variation percent; h = hour(s); LSMEANs = least square means; ROW = rest of world.

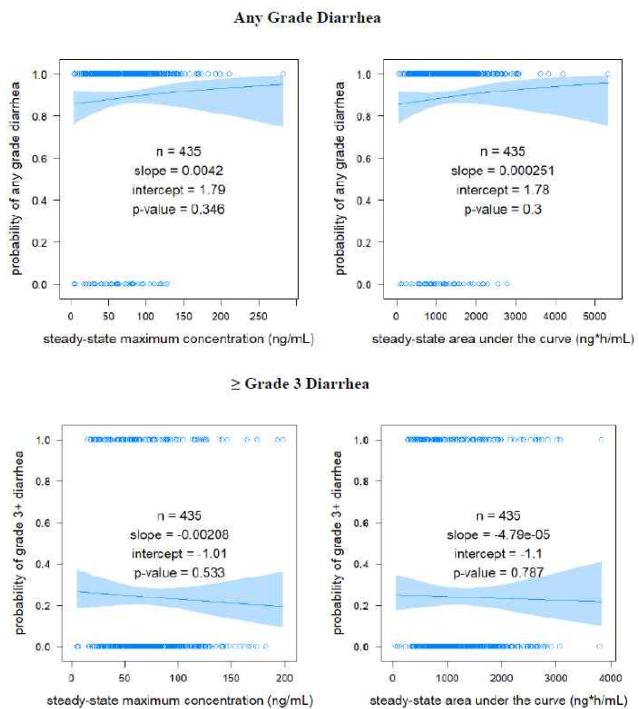
Pan-Asian: Patients from China Mainland, Hong Kong, Taiwan, Japan, South Korea, Malaysia, and Singapore (Test)
ROW: Patients from various other countries (Reference)

- 노출-반응 관련성 분석

네라티닙의 MTD는 240 mg이고 용량 제한 독성은 Grade 3 설사이다. AUC와 설사(모든 grade 및 ≥ Grade 3)의 노출-반응(E-R) 관련성에 대한 최초 POPPK 분석에서는 80–400 mg의 경구용 네라티닙

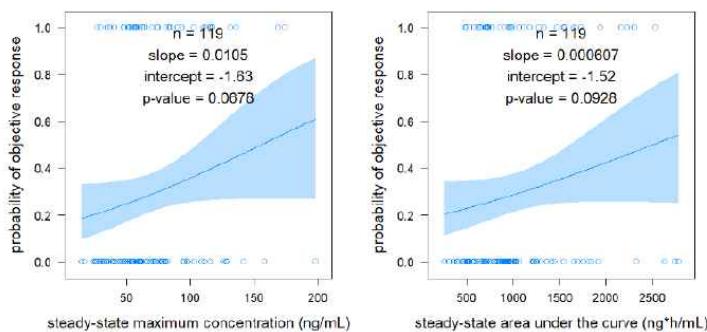
용량에 의해 발생한 노출(AUC)과 Grade 3을 포함한 모든 grade의 설사 사이에 직접적인 E-R 관련성이 없는 것으로 나타났고, 네라티닙 및 카페시타빈을 투여 받은 환자에 대한 후속 분석(1301 시험)에서 이와 같이 영향이 없다는 점이 확증되었다(그림 20). 따라서 이러한 분석에 따르면, E-R 관련성이 더 강하더라도 설사의 증증도 증가와는 상관관계가 없는 것으로 나타났다(PUMA-PCS-101 13apr16).

그림 20: Analysis of Diarrhea (Any Grade and \geq Grade 3) and Steady-State Exposures (C_{max} and AUC_{ss}) Adjusted by Average Daily Dose of Neratinib (Safety Analysis Set)



네라티닙에 대한 노출(AUC)은 용량이 증가함에 따라 증가하며, PK 및 PD(유효성)를 이용 가능한 네라티닙 시험의 자료를 이용하여 E-R 관련성을 분석했을 때에는 네라티닙의 전신 노출과 객관적 반응(OR)으로 측정한 유효성 사이에 양의 상관관계가 나타났고 업데이트된 POPPK 분석을 통해 이러한 관련성이 확증되었다(그림 21). 로지스틱 회귀 분석에서 용량 및 노출(AUC)과 종양 반응의 관련성을 평가했을 때, 네라티닙 240 mg 1일 1회 단회 투여가 최적의 권장 용량인 것으로 확인되었다.

그림 21: Exposure-Response Analysis with Neratinib AUC vs Objective Response in Metastatic Breast Cancer and other Solid Tumors



6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의 의견

- 한국인은 모든 임상에서 총 110명 참여했으며 안전성·유효성 측면에서 전체 환자군과 차이를 보이지 않는 것으로 보임
- 유효성 측면에서 3004 시험에서 위약 대비 네라티닙의 유익성은 전체 집단과 범아시아인 및 한국인 집단에 대해 일관성 있게 나타났고, HER2+전이성 진행성 유방암 여성을 대상으로 한 1301, 2206, 3003 시험의 유효성 통합분석시 PFS는 N+C(네라티닙+카페시타빈) 투여군에서 개선됨을 보였으며, 전체집단과 범 아시아인 및 한국인 집단 간에 유사함을 보임.
- 안전성 측면에서 3004 시험과 통합분석 모두에서 네라티닙 투여 환자에 대해 관찰된 가장 흔한 TEAE는 설사였으며, 설사(모든 grade 또는 ≥Grade3)의 발생률에 대해, 3004 시험 또는 통합분석과 범아시아인 및 한국인 집단의 모든 네라티닙 투여 환자 사이에 주목할 만한 차이는 관찰되지 않았으며, 네라티닙 병용요법을 받은 환자에서 설사의 발생률에 대한 상가효과는 없었으며, 범아시아인 및 한국인 환자 간에 일관되었음을 확인함.
- 네라티닙 240mg과 파클리탁셀 80mg/m² 또는 다른 병용 함암제를 투여 받은 한국인 환자 4명에서 네라티닙의 노출(Cmax 및 AUC)은 유사한 투여를 받은 범 아시아인 및 ROW집단에서의 노출과 유의한 차이가 없었으며, 이는 인종이 네라티닙 PK의 공변량에 해당하지 않는다는 popPK보고서의 결론을 뒷받침해주며, 또한 모델 시뮬레이션을 통한 네라티닙 노출 대비 안전성 및 유효성 평가변수의 로지스틱 회귀 모델링(E-R 모델링)은 노출이 증가함에 따라 네라티닙 단일요법 시의 OR이 확실히 증가한다는 것을 보여주었으나 설사의 확률에서는 그에 상응하는 유의한 증가가 나타나지 않았고 노출 및 Grade 3 설사에 대한 명목 로지스틱 회귀 기울기는 음수였으며, 모든 grade의 설사에 대한 기울기는 적은 양수였지만(통계적으로 유의하지는 않음) 그 결과는 용량을 조절하더라도 위장 관계에 대한 영향이 임상적으로 의미있는 방식으로 감소하지는 않을 것임을 시사했음. 모든 투여 환자의 E-R 분석에서는 네라티닙 약물 노출과 설사의 종증도 사이에 관련성이 없는 것으로 나타났음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- FDA, NERLYNX 2017.7.17
- EMA, Nerlynx 40mg film-coated tablets, 2018.9.12.
- 캐나다, NERLYNX 2019.7.15

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)빅씽크	허가일	2021.10.19.
제품명	너링스정(네라티닙말레산염)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	버전 1.0, 2020.10.30.
주성분 및 함량	1정 119.05밀리그램 중 네라티닙말레산염48.31mg(네라티닙으로서40.00mg)		
효능·효과	<ul style="list-style-type: none">조기 유방암의 연장 보조치료 <p>호르몬 수용체 양성, HER2 수용체 양성인 조기 유방암 환자로, 이전에 수술 후 보조요법으로 트라스투주맙 기반 치료 완료일로부터 1년 이내인 환자에게 연장 보조치료(Extended adjuvant)로서 단독 투여</p>		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 위장독성(설사) - 위장독성(구내염) - 간독성	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서 - 환자용 사용설명서 - 전문가용 사용설명서 - 첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 심장독성(LVEF 감소; 좌심실 박출률 감소) - 폐독성(간질성 폐질환) - 생식 및 발생 독성	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서
3. 중요한 부족정보		
- 해당없음	- 해당없음	- 해당없음