

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2020-09-28	접수번호	20200212568 20200212859	
신청구분	희귀의약품			
신청인 (회사명)	한국화이자제약(주)			
제 품 명	로비큐아정25밀리그램(롤라티닙), 로비큐아정100밀리그램(롤라티닙)			
주성분명 (원료의약품등록 번호)	롤라티닙			
제조/수입 품목	☐ 제조 ☒ 수입	전문/일반	☒ 전문 ☐ 일반	
제 형/함량	1정(257.500밀리그램) 중 롤라티닙(별규) 25.000mg 1정(686.670밀리그램) 중 롤라티닙(별규) 100.000mg			
신청 사항	효능효과	역형성 림프종 인산화효소(ALK)-양성 진행성 비소세포성 폐암(NSCLC) 성인 환자의 치료에 단독요법으로, 이전에 아래의 요법을 받았으나 진행된 경우에 사용. - 알렉티닙 또는 세리티닙을 1차 ALK 저해제로 치료받은 경우; 또는 - 크리조티닙 및 적어도 다른 1개의 ALK 저해제로 치료받은 경우		
	용법용량	이 약은 항암제 사용경험이 있는 의사에 의해 투여가 시작되고 감독되어야 한다. 1. 용법용량 이 약의 권장용량은 1일 1회 100 mg 경구 투여이다. (1) 투여 기간 환자에게 견딜수 없는 독성이 나타나지 않고 임상적 유익성이 지속되는 한, 이 약 투여가 권장된다. (2) 복용이 늦거나 잊은 경우 이 약 복용을 잊은 경우, 다음 복용까지 남은시간이 4시간 이상이면 기억한 즉시 복용해야 하며, 4시간 미만이면 복용하지 않는다. 잊은 투여량을 보충하기 위해 2회 용량을 한꺼번에 복용해서는 안된다. (3) 용량 조절 환자 개개인의 안전 및 내약성에 근거하여 투여중단 또는 용량감소가 필요할 수 있다. 이 약의 용량 감소는 아래와 같이 한다. • 첫 번째 투여용량 감소: 1일 1회 75 mg 경구투여 • 두 번째 투여용량 감소: 1일 1회 50 mg 경구투여 환자가 1일 1회 50 mg 경구투여에도 내약성이 없는 경우, 이 약 투여를 영구 중단해야 한다. 독성 및 방실(AV) 차단이 발생한 환자에 대한 권장 용량조절은 표 1과 같다. [표1] 이상반응에 대한 이 약의 권장 용량조절 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <tr> <td style="width: 50%;">이상반응^a</td> <td style="width: 50%;">이 약 투여용량</td> </tr> </table>		이상반응 ^a
이상반응 ^a	이 약 투여용량			

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

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

		증상 있음	병용약물의 영향을 고려하고, PR 간격을 연장시킬 수 있는 전해질 불균형을 평가하여 교정한다. 심장 관찰 및 모니터링을 위해 의뢰한다. 증상이 있는 AV 차단이 지속되면 박동조율기 장착을 고려한다. 증상 및 2도 AV 차단이 해소되거나 무증상성 1도 AV 차단으로 역전되면 1단계 낮춘 용량으로 이 약 투여를 재개한다.
		완전 AV 차단	이 약 투여를 일시중단한다. 병용약물의 영향을 고려하고, PR 간격을 연장시킬 수 있는 전해질 불균형을 평가하여 교정한다. 심장 관찰 및 모니터링을 위해 의뢰한다. AV 차단과 관련된 중증 증상에 대해서는 박동조율기를 장착하여 사용할 수 있다. AV 차단이 해소되지 않을 경우, 박동조율기 영구 장착을 고려할 수 있다. 박동조율기가 장착될 경우, 정상 용량(full doses)으로 이 약 투여를 재개한다. 박동조율기를 장착하지 않은 경우에는, 증상이 해소되고 PR 간격이 200 msec 미만으로 떨어졌을 때 1단계 낮춘 용량으로 이 약 투여를 재개한다.
		기타 이상반응	
		1등급: 경증 또는 2등급: 중등도	임상적 상황에 따라 용량조절을 하지 않거나, 용량을 1단계 낮춘다.
		3등급 이상: 중증	증상이 2등급 이하 또는 베이스라인으로 해소될 때까지 이 약 투여를 중단한다. 이후, 1단계 낮춘 용량으로 이 약 투여를 재개한다.
a.등급은 NCI CTCAE분류 기준으로 한다.			
b.지질저하요법에는 다음이 포함될 수 있다: HMG CoA 환원효소억제제, 니코틴산, 피브릭산 유도체 또는 오메가-3 지방산에틸에스테르.			
(4) 강력한 시토크롬 P-450 (CYP) 3A4/5 억제제			
이 약과 강력한 CYP3A4/5 억제제 및 자몽주스의 병용은 이 약의 혈장농도를 증가시킬 수 있다. CYP3A4/5를 억제할 가능성이 낮은 대체 병용약물을 고려해야 한다. 강력한 CYP3A4/5 억제제를 반드시 병용투여해야 하는 경우, 이 약의 시작용량(1일 1회 100 mg)을 1일 1회 75 mg으로 감량해야 한다. 강력한 CYP3A4/5 억제제 병용을 중단하는 경우, 이 약은 강력한 CYP3A4/5억제제 투여 이전의 용량으로, 강력한 CYP3A4/5 억제제의 반감기의 3-5배에 해당하는 휴약기 이후 투여를 재개해야 한다.			
2. 특수 모집단			
(1) 신장애			

		집단 약동학 분석에 따르면 신기능이 정상이거나, 경증 또는 중등도($CL_{cr}: \geq 30 \text{ mL/min}$) 신장애헤환자에서 용량조절이 필요치 않다. 중증($CL_{cr}: <30 \text{ mL/min}$) 신장애헤환자에서 이 약 사용에 관한 정보는 매우 제한적이다. 따라서, 중증 신장애헤환자에게 이 약은 권장되지 않는다. (2) 간장애 경증 간장애 환자에서 용량조절은 권장되지 않는다. 중등도 또는 중증 간장애 환자에대한 이 약의 정보는 없다. 따라서, 이 약은 중등도-중증 간장애 환자에게 권장되지 않는다. 3. 투여 방법 이 약은 경구용이다. 환자가 음식물과 관계없이 매일 같은 시간에 이 약을 복용하도록 독려해야 한다. 정제는 통째로 삼켜야한다(삼키기 전에 씹거나, 으깨거나, 또는 쪼개지 않아야 한다). 부서지거나, 금이 가거나, 온전하지 않은 정제는 복용하면 안 된다.	
최종 허가 사항	허가일자	2021.07.29.	
	효능·효과	불입 참조	
	용법·용량	불입 참조	
	사용상의 주의사항	불입 참조	
	저장방법 및 사용기간	불입 참조	
	허가조건	불입 참조	
국외 허가현황		FDA 허가: 2018.11.2., EMA 허가: 2019.5.6. 등	
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자 김남윤, 김지선, 이수정
심사부서		중앙항생약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자 (안유) 전설희, 안미령, 김영립, 박윤주 (기시) 이성원, 강진욱, 오일웅 (위해성) 전설희, 안미령, 김영립, 박윤주 / 김보라, 문성은, 오정원
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자 이영재, 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

역형성 림프종 인산화효소(ALK)-양성 진행성 비소세포폐암(NSCLC) 성인 환자의 치료에 단독요법으로, 이전에 아래의 요법을 받았으나 진행된 경우에 사용.

- 알렉티닙 또는 세리티닙을 1차 ALK 저해제로 치료받은 경우; 또는
- 크리조티닙 및 적어도 다른 1개의 ALK 저해제로 치료받은 경우

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

○ 용법·용량

이 약의 권장용량은 1일 1회 100 mg 경구 투여이다.

(1) 투여 기간

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

(2) 복용이 늦거나 잊은 경우

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

(3) 용량 조절

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

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

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

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

[표1] 이상반응에 대한 이 약의 권장 용량조절

이상반응 ^a	이 약 투여용량
고콜레스테롤혈증 또는 고중성지방혈증	
경증 고콜레스테롤혈증 (콜레스테롤이 정상상한치(ULN)와 300 mg/dL 사이 또는 ULN와 7.75 mmol/L사이) 또는 중등도 고콜레스테롤혈증 (콜레스테롤이 301 mg/dL과 400 mg/dL 사이 또는 7.76 mmol/L과 10.34 mmol/L 사이) 또는 경증 고중성지방혈증 (중성지방이 150 mg/dL과 300 mg/dL사이 또는 1.71 mmol/L과 3.42 mmol/L 사이)	각각의 처방정보에 따라 지질저하요법 ^b 을 시작 또는 조절한다. 동일용량으로 이 약 투여를 계속한다.

또는 중등도 고중성지방혈증 (중성지방이 301 mg/dL과 500 mg/dL사이 또는 3.43 mmol/L과 5.7 mmol/L사이)	
중증 고콜레스테롤혈증 (콜레스테롤이 401 mg/dL과 500 mg/dL사이 또는 10.35 mmol/L과 12.92 mmol/L사이) 또는 중증 고중성지방혈증 (중성지방이 501 mg/dL과 1,000 mg/dL사이 또는 5.71 mmol/L과 11.4 mmol/L사이)	지질저하요법 ^b 을 시작한다. 현재 저하요법을 진행 중인 경우, 각각의 처방정보에 따라 투여 ^b 용량을 높인다. 또는 새로운 지질저하요법 ^b 으로 변경한다. 중단 없이 동일용량으로 이 약 투여를 계속한다.
생명을 위협하는 고콜레스테롤혈증 (500 mg/dL 또는 12.92 mmol/L을 초과하는 콜레스테롤) 또는 생명을 위협하는 고중성지방혈증 (1,000 mg/dL 또는 11.4 mmol/L을 초과하는 중성지방)	지질저하요법 ^b 을 시작하거나 각각의 처방정보에 따라 투여 ^b 용량을 높인다. 또는 새로운 지질저하요법 ^b 으로 변경한다. 고콜레스테롤혈증 및/또는 고중성지방혈증이 중등도 또는 경증의 등급으로 회복될 때까지 이 약 투여를 중단한다. 각각의 처방정보에 따라 지질저하요법 ^b 을 극대화하면서 동일용량으로 이 약 투여를 시도 해본다. 각각의 처방정보에 따라 지질저하요법 ^b 을 극대화했음에도 불구하고 중증 고콜레스테롤혈증 및/또는 고중성지방혈증이 재발하면 이 약 용량을 1단계 감량한다.
중추신경계 영향 (인지, 기분 또는 언어상 변화)	
2등급: 중등도 또는	독성이 1등급 이하가 될 때까지 투여를 중단한다. 이후, 1단계 감량한 용량으로 이 약 투여를 재개한다.
3등급: 중증	이 약 투여를 영구 중단한다.
4등급: 생명을 위협하는/긴급한 중재 필요 리파제(지질 분해 효소)/아밀라아제 증가	
3등급: 중증 또는	리파제 또는 아밀라아제가 베이스라인으로 회복될 때까지 이 약 투여를 중단한다. 이후, 1단계 감량한 용량으로 이 약 투여를 재개한다.
4등급: 생명을 위협하는/긴급한 중재 필요 간질성 폐 질환(ILD)/폐렴	
1등급: 경증 또는 2등급: 중등도	증상이 베이스라인으로 회복될 때까지 이 약 투여를 중단하고, 코르티코스테로이드 투여시작을 고려한다. 1단계 감량한 용량으로 이 약 투여를 재개한다. 간질성폐질환/폐렴이 재발하거나, 이 약 투여중단 및 스테로이드 투여의 6주 후까지 회복되지 않으면 이 약 투여를 영구 중단한다.
3등급: 중증 또는 4등급: 생명을 위협하는/시급한 중재 필요	이 약 투여를 영구 중단한다.
PR 간격 연장/방실(AV) 차단	
1도 AV 차단: 증상 없음	투여중단 없이 동일용량으로 이 약 투여를 계속한다. 병용약물의 영향을 고려하고, PR 간격을 연장시킬

	수 있는 전해질불균형을 평가하여 교정한다. AV 차단과 관련이 있을 수 있는 심전도(ECG)/증상을 면밀히 모니터링한다.
1도 AV 차단: 증상 있음	이 약 투여를 일시중단한다. 병용약물의 영향을 고려하고, PR 간격을 연장시킬 수 있는 전해질 불균형을 평가하여 교정한다. AV 차단과 관련이 있을 수 있는 ECG/증상을 면밀히 모니터링한다. 증상이 해소되면 1단계 낮춘 용량으로 이 약 투여를 재개한다.
2도 AV 차단: 증상 없음	이 약 투여를 일시중단한다. 병용약물의 영향을 고려하고, PR 간격을 연장시킬 수 있는 전해질 불균형을 평가하여 교정한다. AV 차단과 관련이 있을 수 있는 ECG/증상을 면밀히 모니터링한다. 이후 ECG에서 2도 AV 차단이 나타나지 않으면 1단계 낮춘 용량으로 이 약 투여를 재개한다.
2도 AV 차단: 증상 있음	이 약 투여를 일시중단한다. 병용약물의 영향을 고려하고, PR 간격을 연장시킬 수 있는 전해질 불균형을 평가하여 교정한다. 심장 관찰 및 모니터링을 위해 의뢰한다. 증상이 있는 AV 차단이 지속되면 박동조율기 장착을 고려한다. 증상 및 2도 AV 차단이 해소되거나 무증상성 1도 AV 차단으로 역전되면 1단계 낮춘 용량으로 이 약 투여를 재개한다.
완전 AV 차단	이 약 투여를 일시중단한다. 병용약물의 영향을 고려하고, PR 간격을 연장시킬 수 있는 전해질 불균형을 평가하여 교정한다. 심장 관찰 및 모니터링을 위해 의뢰한다. AV 차단과 관련된 중증 증상에 대해서는 박동조율기를 장착하여 사용할 수 있다. AV 차단이 해소되지 않을 경우, 박동조율기 영구 장착을 고려할 수 있다. 박동조율기가 장착될 경우, 정상 용량(full dose)으로 이 약 투여를 재개한다. 박동조율기를 장착하지 않은 경우에는, 증상이 해소되고 PR 간격이 200 msec 미만으로 떨어졌을 때 1단계 낮춘 용량으로 이 약 투여를 재개한다.
기타 이상반응	
1등급: 경증 또는 2등급: 중등도	임상적 상황에 따라 용량조절을 하지 않거나, 용량을 1단계 낮춘다.
3등급 이상: 중증	증상이 2등급 이하 또는 베이스라인으로 해소될 때까지 이 약 투여를 중단한다. 이후, 1단계 낮춘 용량으로 이 약 투여를 재개한다.

a. 등급은 NCI CTCAE분류 기준으로 한다.

b. 지질저하요법에는 다음이 포함될 수 있다: HMG CoA 환원효소억제제, 니코틴산, 피브릭산 유도체

또는 오메가-3 지방산에틸에스테르.

(4) 강력한 시토크롬 P-450 (CYP) 3A4/5 억제제

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

특수 모집단

(1) 신장장애

집단 약동학 분석에 따르면 신기능이 정상이거나, 경증 또는 중등도(CL_{Cr} : ≥ 30 mL/min) 신장장애 환자에서 용량조절이 필요치 않다. 중증(CL_{Cr} : <30 mL/min) 신장장애 환자에서 이 약 사용에 관한 정보는 매우 제한적이다. 따라서, 중증 신장장애 환자에게 이 약은 권장되지 않는다.

(2) 간장장애

경증 간장장애 환자에서 용량조절은 권장되지 않는다. 중등도 또는 중증 간장장애 환자에 대한 이 약의 정보는 없다. 따라서, 이 약은 중등도-중증 간장장애 환자에게 권장되지 않는다.

투여 방법

이 약은 경구용이다.

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

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 간질성 폐질환(ILD)/폐렴

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

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자

2) 강력한 CYP3A4/5 유도제와 병용하지 않는다.

3) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 이상반응

1) 안전성자료 요약

가장 빈번하게 보고된 이상반응은 고콜레스테롤혈증(84.4%), 고중성지방혈증(67.1%), 부종(54.6%), 말초신경병증(47.8%), 인지영향(28.8%), 피로(28.1%), 체중증가(26.4%), 관절통(24.7%), 기분영향(22.7%) 및 설사(22.7%)이었다.

이 약 투여 환자들의 23.4%에서 이상반응으로 인해 투여용량을 감소시켰다. 용량감소로 이어진 가장 흔한 이상반응은 부종 및 말초신경병증이었다. 이 약 투여환자들의 3.1%에서 이상반응 관련 영구 투여중단이 있었다. 영구 투여중단으로 이어진 가장 빈번한 이상반응은 인지영향이었다.

2) 이상반응 표

표1은 시험 A에서 이 약 1일 1회 100 mg을 투여한 진행성 비소세포폐암 성인환자 295명에서의 이상반응이다.

표1의 이상반응은 기관계(SOC) 및 아래의 빈도구분으로 기재되었다.

매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100 - < 1/10$), 흔하지 않게($\geq 1/1,000 - < 1/100$), 드물게($\geq 1/10,000 - < 1/1,000$), 매우 드물게($< 1/10,000$)

각 빈도 내에서, 이상반응은 의학적 중증도가 감소하는 순으로 기재하였다.

[표 1] 이상반응

기관계 및 이상반응	빈도분류	모든 등급 %	3 - 4등급 %
혈액 및 림프계 빈혈	매우 흔하게	15.9	5.1
대사 및 영양 고콜레스테롤혈증 ^a	매우 흔하게	84.4	16.6
고중성지방혈증 ^b	매우 흔하게	67.1	16.6
정신계 기분영향 ^c	매우 흔하게	22.7	1.7
환각 ^d	흔하게	7.8	1.0
신경계 인지영향 ^e	매우 흔하게	28.8	2.0
말초신경병증 ^f	매우 흔하게	47.8	2.7
두통	매우 흔하게	18.0	0.7
언어영향 ^g	흔하게	9.8	0.3
눈 시야장애 ^h	매우 흔하게	15.3	0.3
호흡기, 흉부 및 종격 폐렴 ⁱ	흔하게	1.4	1.0
위장관 설사	매우 흔하게	22.7	1.0
오심	매우 흔하게	18.3	0.7
변비	매우 흔하게	15.9	0
피부 및 피하조직 발진 ^j	매우 흔하게	14.2	0.3
근골격계 및 결합조직 관절통	매우 흔하게	24.7	0.7
근육통 ^k	매우 흔하게	19.3	0
전신 및 투여부위 부종 ^l	매우 흔하게	54.6	2.4
피로 ^m	매우 흔하게	28.1	0.7
검사 체중 증가	매우 흔하게	26.4	5.4
리파제 증가	매우 흔하게	13.9	8.8
아밀라제 증가	매우 흔하게	10.2	3.1
심전도 PR 연장	흔하지 않게	0.7	0

동일한 의학적 개념 또는 조건의 이상반응은 그룹화하여 위 표에 하나의 이상반응으로 보고하였다. 임상시험에서 실제 보고된 이상반응 용어는 아래의 괄호안과 같다.

- ^a 고콜레스테롤혈증(혈중 콜레스테롤증가, 고콜레스테롤혈증 포함).
- ^b 고중성지방혈증(혈중 중성지방증가, 고중성지방혈증 포함).
- ^c 기분영향(정동장애, 감정불안정, 공격성, 초조, 불안, 우울감, 우울증, 다행감, 자극과민성, 조증, 기분변화, 기분동요, 인격변화, 스트레스 포함).
- ^d 환각(환청, 환각, 환시 포함).
- ^e 인지영향(신경계 SOC에 속하는 기억상실, 인지장애, 치매, 주의력장애, 기억력장애, 정신장애와, 정신계 SOC에 속하는 주의력결핍/과잉행동장애,

- 혼돈상태, 섬망, 방향감장애, 읽기장애 포함). 이 중 신경계 SOC에 속하는 용어들이 정신계 SOC에 속하는 용어들보다 더 자주 보고되었다.
- f 말초신경병증(작열감, 손목굴증후군, 감각이상, 스멀거림, 보행장애, 지각감퇴, 근육약화, 신경통, 말초 신경병증, 신경독성, 지각이상, 말초감각신경병증, 종아리신경마비, 감각장애 포함).
 - g 언어영향(구어장애, 느린언어, 언어장애 포함).
 - h 시각장애(복시, 눈부심, 광시증, 흐린시력, 시력감퇴, 시력장애, 유리체부유물 포함).
 - i 폐렴(간질성폐질환, 폐렴 포함).
 - j 발진(여드름모양피부염, 반구진발진, 소양성발진, 발진 포함).
 - k 근육통(근골격계 통증, 근육통 포함).
 - l 부종(전신부종, 부종, 말초부종, 말초종창, 종창 포함).
 - m 피로(무력증, 피로 포함).

3) 특정 이상반응에 대한 설명

(1) 고콜레스테롤혈증/고중성지방혈증

혈청 콜레스테롤 또는 중성지방 증가의 이상반응은 각각 환자의 84.4%와 67.1%에서 보고되었다. 이 중 경증 또는 중등도의 고콜레스테롤혈증 또는 고중성지방혈증 이상반응은 각각 환자의 67.8%와 50.5%에서 발생했다. 고콜레스테롤혈증 및 고중성지방혈증이 발생하기까지 소요된 시간의 중앙값은 15일(범위: 1-399일)이었다. 고콜레스테롤혈증 및 고중성지방혈증의 기간 중앙값은 각각 381일과 405일이었다.

(2) 중추신경계 영향

중추신경계 이상반응은 주로 인지영향(28.8%), 기분영향(22.7%), 언어영향 (9.8%)이었고, 일반적으로 경미하고 일시적이며 투여지연 및/또는 용량감소 후 자연적으로 회복되었다. 등급에 상관없이 가장 흔한 인지영향은 기억력장애(11.5%)였고, 가장 흔한 3등급 또는 4등급의 이상반응은 인지영향과 혼돈상태(각각 0.7%)였다. 등급에 상관없이 가장 흔한 기분영향은 자극과민성(6.1%)이었고, 이 또한 대부분 3등급 또는 4등급 이상반응이었다(1.0%). 등급에 상관없이 가장 흔한 언어영향은 구어장애(4.1%)였고, 가장 흔한 3등급 또는 4등급의 이상반응은 느린언어이었다(0.3%). 인지, 기분 및 언어영향이 발생하기까지의 시간 중앙값은 각각 92일, 44일, 42일이었다. 인지, 기분 및 언어영향의 기간 중앙값은 각각 224일, 83일, 106일이었다.

4. 일반적 주의

1) 고지혈증

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

2) 중추신경계(CNS) 영향

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

3) 방실(AV) 차단

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

이 약을 투여받은 환자에서 PR 간격 연장 및 AV 차단이 보고되었다. 이 약 투여 시작 전, 이후 매 월, 특히 임상적으로 유의미한 심장사례가 발생할 소인이 있는 환자에서 심전도(ECG)를 모니터링 한다. AV 차단이 발생한 환자의 경우 용량조절이 필요하다.

4) 좌심실박출량(LVEF) 감소

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

5) 리파제 및 아밀라제 증가

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

6) 약물 상호작용

건강한 자원자를 대상으로 한 시험에서 이 약과 강력한 CYP3A4/5 유도제 리팜핀의 병용은 총 빌리루빈과 알칼리인산분해효소의 증가없이 ALT 및 AST증가와 연관이 있었다. 강력한 CYP3A4/5 유도제와의 병용은 금기이다.

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

7) 식이 나트륨

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

8) 운전 및 기계사용 능력에 미치는 영향

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

5. 상호작용

1) 약동학적 상호작용

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

(1) 이 약에 영향을 미치는 약물

- CYP3A4/5 유도제

건강한 자원자에 강력한 CYP3A4/5유도제인 경구 리팜핀을 1일 1회 600 mg으로 12일동안 투여시, 이 약 100 mg 단회 경구투여시와 비교하여 이 약의 AUCinf는 85%, Cmax는 76% 감소했다. AST와 ALT의 증가도 관찰되었다. 이 약과 강력한 CYP3A4/5유도제(예: 리팜피신, 카바마제핀, 엔잘루타마이드, 미토탄, 페니토인, 세인트존스워트)와의 병용투여는 이 약의 혈장농도를 감소시킬 수 있다. 이 약과 강력한 CYP3A4/5유도제와의 병용은 금기이다. 중등도의 CYP3A4/5유도제 또한 이 약의 혈장농도를 감소시킬 수 있으므로, 가능하면 병용을 피해야 한다.

- CYP3A4/5 억제제

건강한 자원자에 강력한 CYP3A4/5억제제인 경구 이트라코나졸을 1일 1회 200 mg으로 5일동안 투여시, 이 약 100 mg 단회 경구투여시와 비교하여 이 약의 AUCinf는 42%, Cmax는 24% 증가했다. 이 약과 강력한 CYP3A4/5억제제와의 병용투여는 이 약의 혈장농도를 증가시킬 수 있다(예:

보세프레비르, 코비시스타트, 이트라코나졸, 케토코나졸, 포사코나졸, 트롤레안도마이신, 보리코나졸, 리토나비르; 파리타프레비르와 리토나비르 및 옴비타스비르 및/또는 다사부비르의 병용; 리토나비르와 엘비테그라비르, 인디나비르, 로피나비르, 또는 티프라나비르 중 하나와 병용). 자몽함유 제품도 이 약의 혈장 농도를 증가시킬 수 있으므로 피해야 한다. CYP3A4/5를 억제할 가능성이 낮은 대체 병용약물을 고려해야 한다. 강력한 CYP3A4/5 억제제를 반드시 병용투여해야 하는 경우, 이 약 투여용량을 감소시키는 것이 권장된다.

(2) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향

- CYP3A4/5 기질

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

- CYP2B6 기질

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

- CYP2C9 기질

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

- UGT 기질

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

- P-당단백질 (P-gp) 기질

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

- 시험관내 다른 CYP 효소의 억제 및 유도 시험

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

- 시험관내 P-gp 이외의 다른 약물 수송체 관련 시험

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

6. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부

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

이 약은 임부에 투여시 태아에게 유해할 수 있다.

이 약은 임부 및 피임을 하지 않는 가임여성에게 권장되지 않는다.

2) 수유부

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

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

3) 수태능

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

4) 피임

이 약은 임부에 투여 시 태아에게 유해할 수 있다.

(1) 여성

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

(2) 남성

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

7. 소아에 대한 투여

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

8. 고령자에 대한 투여

65세 이상 환자에 대한 권장용량을 제시하기에는 자료가 제한적이다.

9. 과량투여시의 처치

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

10. 보관 및 취급상의 주의사항

어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

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

11. 전문가를 위한 정보

1) 약력학적 특성

(1) 작용기전

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

비임상시험의 재조합효소 및 세포기반분석에서 이 약은 비돌연변이ALK 및 임상적으로 관련된 ALK돌연변이키나제의 촉매활성을 억제하였다. ALK 돌연변이 L1196M, G1269A, G1202R, I1171T를 포함하는 ALK변이1(v1)과 EML4(echinoderm microtubule-associated protein-like 4) 융합체를 발현하는 종양 이종이식 마우스에서 이 약은 뚜렷한 항종양 활성을 나타냈다. 이 ALK 돌연변이체 중 2개(G1202R과 I1171T)는 알렉티닙, 브리가티닙, 세르티닙, 크리조티닙에 대한 내성을 갖는 것으로 알려져 있다. 이 약은 혈액뇌장벽을 통과했다. 이 약은 동소 EML4-ALK 또는 EML4-ALKL1196M 뇌종양이식물을 가진 마우스에서 활성이 입증되었다.

2) 임상적 유효성

2세대 ALK TKI 를 1회이상 투여한 ALK-양성 진행성 비소세포폐암 치료에 이 약 사용이 단일군, 다기관 1/2상 임상시험A에서 조사되었다. 2세대 ALK TKI를 1회이상 투여받은 ALK-양성 진행성 비소세포폐암 환자 139명이 2상단계에 등록되었다. 환자는 이 약 권장용량 1일 1회 100 mg을 경구로 계속투여받았다.

제2상단계의 일차 유효성평가변수는 고형종양에서 수정된 반응평가기준에 따른 독립심사위원회(ICR)의 두개내-객관적반응율(ORR)을 포함한 ORR이었다(수정된 RECIST 버전 1.1). 이차 평가변수는 반응지속기간(DOR), IC-DOR, 종양반응시간(TTR), 무진행생존율(PFS)을 포함하였다.

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

시험 A에서의 주요 유효성결과는 표 2 및 3과 같다.

[표 2] 이전 투여에 따른 시험 A에서의 전반적인 유효성 결과

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

[표 3] 이전투여에 따른 시험 A에서의 두개내* 유효성 결과

유효성 파라미터	이전 화학요법 유무와 상관없이, 하나의 이전 ALK TKI ^a	이전 화학요법 유무와 상관없이, 2회이상의 이전 ALK TKI
	(N = 9)	(N = 48)
객관적반응율 ^b (95% CI)	66.7% (29.9, 92.5)	52.1% (37.2, 66.7)
완전반응, n	2	10
부분반응, n	4	15

두개내반응기간 중앙값, 개월 (95% CI)	NR (4.1, NR)	12.4 (6.0, NR)
--------------------------------	-----------------	-------------------

* 베이스라인에서 1건이상의 측정 가능한 뇌전이가 있는 환자 중.

^a 알렉티닙, 브리가티닙 또는 세리티닙.

^b ICR 기준.

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

3) 약동학적 특성

(1) 흡수

이 약의 혈장 최고 농도는 100 mg 단회투여후 1.2시간과 1일 1회 100 mg 다회투여 후 2.0시간으로 중앙값 Tmax에 빠르게 도달한다.

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

1일 1회 100 mg에서 암환자의 기하평균(%변동계수[CV]) 최고혈장농도는 577(42) ng/mL, AUC₂₄는 5,650(39) ng·h/mL이었다. 기하평균(% CV) 경구청소율은 17.7(39)L/h였다.

(2) 분포

In vitro 에서 이 약의 사람혈장 단백결합은 66%로, 알부민 또는 α1-acid 당단백질에 중등도로 결합한다.

(3) 생체내변환

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

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

(4) 배설

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

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

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

(5) 선형성/비선형성

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

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

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

(6) 간장애

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

(7) 신장애

투여된 용량의 1% 미만이 소변에서 이 약의 미변화체로 검출된다. 집단 약동학분석에 따르면 경증($n=103$) 또는 중등도 신장애환자($n=41$, $\text{CLcr} > 30\text{mL/min}$)에서 이 약의 노출은 임상적으로 유의미하게 변화되지 않았다. 경증 또는 중등도 신장애환자에서 시작용량의 조절은 권장되지 않는다. 중증 신장애환자($\text{CLcr} < 30\text{mL/min}$)에서 이 약 사용에 관한 정보는 제한적이다($n=1$).

(8) 연령, 성별, 인종, 체중, 표현형

진행된 비소세포폐암 환자와 건강한 자원자를 대상으로 한 집단약동학분석에서 연령, 성별, 인종, 체중, CYP3A5 및 CYP2C19 표현형의 임상적으로 유의미한 영향은 없다.

(9) 심장 전기생리학

시험 A에서 환자 2명(0.7%)은 절대 QTc(Fridericia's correction QTc) >500 msec를 나타냈고, 환자5명(1.8%)은 베이스라인으로부터의 QTcF 변화가 >60 msec이었다.

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

시험 A에서 권장용량 1일 1회 100 mg의 이 약을 투여받고 ECG 측정을 받은 환자295명에서, QTc 간격이 >470 msec인 경우를 제외한 환자 모집단을 대상으로 이 약이 연구되었다. 시험모집단에서, 베이스라인으로부터 PR간격의 최대 평균변화는 16.4 msec(양측 90% 상한 CI 19.4 msec)이었다. 이 중 7명은 베이스라인 PR이 >200 msec이었다. PR 간격이200 msec미만인 환자284명 중 14%는, 이 약 투여시작 후 PR간격 연장이 200 msec이상이었다. PR 간격의 연장은 농도의존적으로 발생하였다. 방실차단은 환자의 1.0%에서 나타났다.

PR 연장이 발생한 환자의 경우, 용량조절이 필요할 수 있다.

4) 독성시험 정보

(1) 반복투여독성

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

(2) 유전독성

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

(3) 발암성

이 약의 발암성시험은 실시되지 않았다.

(4) 생식독성

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

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

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온 (1~30℃) 보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항 : 해당 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ (희귀의약품)

○ (위해성 관리계획) 의약품의 품목허가 신고 심사 규정 제7조의2 제1항 제2호<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	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2020.9.28.			2020.9.28.	-
보완요청 일자	2020.12.11.(1차) 2021.06.17.(2차)	2020.12.11.(1차) 2021.06.17.(2차)	2020.12.11.(1차) 2021.06.17.(2차)	2020.12.4.	-
보완접수 일자	2021.05.21.(1차) 2021.06.28.(2차)	2021.05.21.(1차) 2021.06.28.(2차)	2021.05.21.(1차) 2021.06.28.(2차)	2021.5.21.	-
최종처리 일자	2021.7.29.				-

[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

구분 \ 제출자료		자 료 번 호																																
		1	2														3				4						5				6		7	8
			가								나						가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
			1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)														
1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
제출자료		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		

○ 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. 완제의약품에 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. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

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]

- 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제28조1항에 따라 희귀의약품의 경우, 최대 3개월의 반복투여독성시험으로 독성시험자료 제출을 갈음할 수 있음
 - 반복투여독성시험에서 나타난 피부, 간, 위장관 독성은 허가된 ALK억제제에서 공통적으로 발생한 이상반응임
 - 생식발생독성시험에서 이 약은 인체 동등용량 환산 시 치료용량과 거의 유사한 용량 수준에서 배태자 독성(최기형성) 및 모체독성 유발가능성이 있으므로 이에 대한 주의가 요구됨
- 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제28조1항에 따라 희귀의약품의 경우, 효력시험으로 약리시험자료 제출을 갈음할 수 있음
 - 효력시험에서 시험약은 크리조티닙보다 향상된 ALK 억제능을 나타냈으며 in vivo 시험에서 항종양 활성을 나타냄
 - 안전성약리시험에서 시험약은 혈압, 심전도 등 심혈관계 파라미터에 일관성 없는 변화를 유발시켰는데 ALK 억제제 계열에서 나타나는 서맥, 좌심실 수축력 이상 등으로 이어질 수 있음
- 주요 임상시험은 1001 1/2상 시험으로 신청 적응증에 해당하는 군은 3B, 4&5임
 - 해당군에서 평가된 ORR은 33.3, 38.7%로 다른 ALK 치료제의 2차 치료 시 값보다 낮으나 사실상의 3차 치료이고 알렉티닙 등 사용 후 사용할 표적치료제가 없다는 점을 고려했을 때, 유의미한 결과로 생각됨
 - PFS 측면에서도 3차 치료를 고려했을 때 2차 표적치료제 대비 큰 차이를 보이지 않음
 - 두개내 ORR 측면에서 기존에 뇌 전이에 유효한 것으로 알려진 기허가 제제와 유사한 수준의 ORR을 보임
 - 안전성 측면에서 이미 알려진 ALK 이상반응인 위장관, 피부 이상, 췌장염, 심장(전도)이상 등이 발생하였으며 이는 용법용량, 사용상의주의사항 및 RMP를 통해 관리함
 - 알려진 이상반응이나 중증도가 심하며 이 약과의 인과관계가 비교적 명확한 간질성폐질환/폐렴에 대해 다른 약물의 사례 등을 고려하여 경고항에 명시하는 것이 타당하다고 생각됨(시정)
- RMP 중, 확인된 이상반응은 CNS 영향, 간질성 폐질환이며 방실차단, 췌장염, 배타자독성 등 잠재적인 위험성을 관리하도록 계획하였음

[약어 및 정의]

- 동 내용에 사용되는 약어에 대하여 설명하며 필요시 작성한다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

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

1.2. 기원 및 개발경위 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

크리조티닙, 세리티닙 및 알렉티닙은 한국에서 NSCLC의 1차 치료에 현재 허가된 ALK 억제제입니다.

크리조티닙은 ALK 재배열이 있는 진행성 NSCLC 환자에게 특별하게 허가된 1차 요법이었습니다. 대부분의 ALK-양성 NSCLC 환자가 크리조티닙(XALKORI)으로부터 상당한 임상적 유익성을 얻지만, 일부 ALK-양성 NSCLC 환자는 어떠한 유익성도 얻지 못하며(내인성 내성으로 인해), 다른 환자는 초기에 유익성을 경험하더라도 이후 내성이 발생하게 됩니다(획득 내성). 이러한 크리조티닙 치료 실패의 원인에 대응하여, 세리티닙, 알렉티닙 및 브리가티닙 등의 차세대 ALK TKI가 개발되었고, 사전에 크리조티닙으로 치료받은 환자에서 전신 + IC 항종양 활성 및 허용 가능한 안전성 프로파일을 나타냈습니다.

이러한 발전에도, 최종적으로 환자에서 뇌 전이의 발생을 포함하나 이에 국한되지 않는 2세대 ALK TKI에 대한 내성이 발생하기 때문에 ALK-양성 NSCLC는 불치성 질환으로 남아 있습니다. 따라서, 기존 ALK TKI에서 질병 진행이 있는 환자를 대상으로 보다 광범위한 돌연변이 대응성과 CNS 투과성을 갖춘 추가적인 ALK TKI에 대한 절실한 요구가 존재합니다.

(1) 내성의 발생: 크리조티닙 치료 내성의 발생과 유사하게, 임상 환경에서 2세대 ALK TKI 치료 이후 ALK 돌연변이가 관찰되었습니다. 세리티닙, 알렉티닙 및 브리가티닙 등의 2세대 ALK TKI 치료 이후 내성 돌연변이의 발생률은 53%-71% 범위이며, 이는 크리조티닙 치료 이후 보고된 20%보다 더 높습니다. 이러한 돌연변이 중에서, ALKG1202R이 가장 흔했고 이어서 F1174L/C, ALKI1171T, E1210K가 흔하게 관찰되었습니다. 따라서, 이러한 2세대 TKI를 사용하는 경우에도 다양한 ALK 돌연변이가 발생하고 우회 내성 기전이 활성화되기 때문에 내성으로 인한 치료 과제가 계속해서 제기되고 있습니다.

(2) 2세대 ALK TKI에서 질병 진행 이후 유효성/안전성 자료의 부족: 1차 또는 2차 치료 환경에서 사용된 2세대 TKI에서 질병 진행이 있었던 환자의 경우, 해당 환경에 대한 2세대 ALK TKI는 한국에서 규제 허가를 받지 못했으므로 화학요법이 대체 치료기준이 될 것입니다. 화학요법의 유효성은 그다지 크지 않았으며 화학요법 관련 AE는 환자에게 부담이 되었습니다. 크리조티닙 및 백금 기반 화학요법으로 사전 치료받은 환자를 대상으로 한 알렉티닙 ALUR 3상 시험(N~36)의 최근 보고서에서, 단일 제제 화학요법 대조군의 ORR은 11.4%(95% CI: 발표되지 않음)였으며 어느 환자에서도 뇌 전이에 대한 반응이 없었습니다. DOR 중앙값은 2.7개월(95% CI: 발표되지 않음)이었고, PFS 중앙값은 1.6개월(95% CI: 발표되지 않음)이었습니다.

Table 1. ORR and Intracranial ORR for Second-Generation ALK TKIs in Patients Previously Treated with Crizotinib with or without Chemotherapy

	Ceritinib ASCEND-1	Alectinib ^a		Brigatinib ^c	
		NP28761	NP28673	ALTA	ALTA
				90 mg	180 mg
No. of patients, N	163 ^b	87	138	112	110
ORR by ICR, % (95% CI)	44 ^b (36, 52)	38 (28, 49)	44 (36, 53)	48 (39, 58)	53 (43, 62)
DOR by ICR, median (months), (95% CI)	7.1 ^b (5.6, NE)			13.8 (7.4, NE)	13.8 (9.3, NE)
Patients with measurable brain metastases at baseline, n	28 ^d		51 ^e	26	18
IC-ORR, % (95% CI)	36 ^d (19, 56)		61 ^e (46, 74)	42 (23, 63)	67 (41, 87)
IC-DOR by ICR, median (months), (95% CI)	11.1 (2.8, NE) ^d		9.1 (5.8, NE) ^e	NE (1.9+ to 9.2+) ^f	5.6 (1.9+ to 9.2+) ^f

ALK=anaplastic lymphoma kinase; CI=confidence interval; DOR=duration of response; IC-DOR=intracranial duration of response; IC-ORR=intracranial objective response rate; ICR=Independent Central Review; n/N=number; NE=not estimable; ORR=objective response rate; TKI=tyrosine kinase inhibitor; USPI=United States Prescribing Information.

a. ALECENSA USPI, November 2016.

b. ZYKADIA USPI, July 2017.

c. ALUNBRIG USPI, October 2017.

d. Kim D et al, Lancet Oncol 2016.

e. Pooled data from NP28761 and NP28673.

f. Range; + indicates censoring.

최근에는 ALK-양성 NSCLC를 포함하는 진행성 NSCLC 환자의 치료에 면역 관문 억제제(예: 펌브롤리주맵 및 니볼루맵)가 허가되었습니다. 그러나, 구체적으로 ALK-양성 NSCLC 환자에서 면역 관문 억제제의

활성에 대한 전향적 자료는 발표된 바 없으며, 후향적 자료에서는 ALK 재배열이 NSCLC의 질병 진행 (progressive disease, PD)-1 경로 차단에 대한 낮은 반응률과 관련되어 있는 것으로 나타났습니다. 따라서, 특히 질병 진행 이후 2세대 ALK TKI의 유효성/안전성 자료의 부족을 감안했을 때 지속적인 질병 조절 및 CNS 전이에 대항하는 활성을 통해 ALK 내성 기전을 극복하고 환자 결과를 개선할 수 있는 추가적인 약물이 요구됩니다.

롤라티닙은 ALK에 매우 선택적으로 설계되고 뛰어난 CNS 투과성을 달성할 수 있는 새로운 ALK TKI로서, G1202R을 포함하여 알려진 모든 ALK 내성 돌연변이에 대항하는 활성을 가지며 현재 이용 가능한 ALK TKI에서 진행이 있는 환자에게 표적화된 접근법을 제공합니다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 간질성폐렴, 간질환, 방실차단,

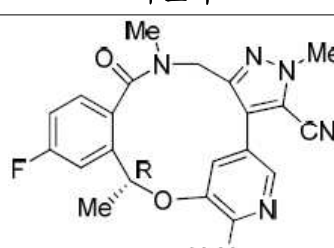
1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품지정(2020.02.17.)

연번	성분(일반명)	대상질환	비 고
268	롤라티닙(경구제)	<u>이전에 역형성 림프종 인산화효소(ALK) 저해제로 치료받은 적이 있는 ALK 양성 비소세포성 폐암 환자의 치료</u> - 알렉티닙 또는 세리티닙을 1차 ALK 저해제로 치료 받은 경우; 또는 - 크리조티닙 및 적어도 다른 1개의 ALK 저해제로 치료받은 경우	지정

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

2.1.1. 일반정보

	화학명	일반명	분자식	구조식
주성분	(10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimethyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H-4,8-methenopyrazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacyclotetradecine-3-carbonitrile	Lorlatinib	C ₂₁ H ₁₉ FN ₆ O ₂ (MW 406.41)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 롤라티닙 : 별첨규격

■ 정상	■ 확인시험	시정치 (☐ pH ☐ 비선광도 ☐ 굴절률 ☐ 융점 ☐ 기타)
순도시험 (■ 유연물질	■ 잔류용매시험	☐ 중금속 ☐ 기타)

☒ 건조감량/강열감량/수분 ☒ 강열잔분/회분/산불용성회분 ☐ 특수시험 ☒ 기타시험 (입도) ☒ 정량법 ☐ 표준품/시약.시액 *시험항목이 설정된 경우 ☒ 로 기재한다

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

☒ 정상 ☒ 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 ☐ 엔도독신/발열성물질시험 ☐ 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

- 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60%RH	HDPE 병, Alu-Alu 블리스터	기준 내 적합
중간조건시험	30℃/75% RH		기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험 결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함.

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 36개월)은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

Type of Study	Species/Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses ^a (mg/kg/day)	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number
Single-Dose Toxicity Acute	Rat/Wistar Han	Oral Gavage	Single	0, 10, 30, 100	No	Pfizer WRD	12LJ011
Escalating-Dose	Dog/Beagle	Oral Gavage	Single	25, 50, 100 (12.5, 25, 50 BID)	No	Pfizer WRD	12LJ032
Repeat-Dose Toxicity ^b Nonpivotal	Rat/Wistar Han	Oral Gavage	2 Days	100/50, 300/150 ^c	No	Pfizer WRD	14LJ077
	Rat/Wistar Han	Oral Gavage	7 Days ^d	2, 8, 15 (1, 4, 7.5 BID)	No	Pfizer WRD	16LJ025
	Rat/Wistar Han	Oral Gavage	14 Days	0, 6, 20, 60 (0, 3, 10, 30 BID)	No	Pfizer WRD	12LJ022
	Dog/Beagle	Oral Gavage	14 Days	0, 5, 15, 50 (0, 2.5, 7.5, 25 BID)	No	Pfizer WRD	12LJ056
Pivotal	Rat/Wistar Han	Oral Gavage	4 Weeks (with 4-Week Recovery)	0/0, 2/1, 8/4, 30/15 (0/0, 1/0.5, 4/2, 15/7.5 BID) ^e	Yes	Pfizer WRD	12GR341
	Rat/Wistar Han	Oral Gavage	13 Weeks (with 4-Week Recovery)	0/0, 2/1, 8/4, 15/15 (0/0, 1/0.5, 4/2, 7.5/7.5 BID) ^e	Yes	Charles River Labs ^g	8001588
	Dog/Beagle	Oral Gavage	4 Weeks (with 4-Week Recovery)	0, 2, 7, 25 (0, 1, 3.5, 12.5 BID)	Yes	Pfizer WRD	12GR342
	Dog/Beagle	Oral Gavage	13 Weeks	0, 2, 7, 25 (0, 1, 3.5, 12.5 BID)	Yes	Charles River Labs ^g	8001589
Genotoxicity Bacterial Mutation	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, and TA1537) <i>Escherichia Coli</i> WP2 <i>uvrA</i> pKM101	In Vitro	NA	25 to 5000 µg/plate ^f	Yes	WIL Research ^h	WIL-655113
Micronucleus, FISH	TK6 cells	In Vitro	NA	MN: 112 to 1000 µM FISH: 269, 1000 µM	No	Pfizer WRD	17GR094
Micronucleus	TK6 cells	In Vitro	NA	293 to 406 µg/mL ^b 18.5 to 57.8 µg/mL ⁱ	Yes	WIL Research ^h	WIL-655112
Micronucleus	Rat/Wistar Han	Oral Gavage	2 Days	0, 10, 30, 100	Yes	BioReliance ^j	AD99WW, 125021ICH.BTL
Carcinogenicity Not conducted							
Reproductive and Developmental Toxicity Developmental	Mouse embryonic stem cells and 3T3 fibroblasts	In Vitro	NA	0.04 to 10 µg/mL	No	Pfizer WRD	16GR240
Developmental	Zebrafish	In Vitro	NA	0.25 to 1000 µM	No	Pfizer WRD	16GR239
Embryo-Fetal Development	Rat/Wistar Han	Oral Gavage	Gestation Days 6-17	0, 1, 4, 15, 30 (0, 0.5, 2, 7.5, 15 BID)	Yes	Charles River Labs ^k	20090724
Embryo-Fetal Development	Rabbit/New Zealand White	Oral Gavage	Gestation Days 7-19	0, 1, 4, 15, 30 (0, 0.5, 2, 7.5, 15 BID)	Yes	Charles River Labs ^k	20090725

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.2. 반복투여독성시험

- 랫드에게 13주 동안 로라티닙을 BID 투여한 후 로라티닙 NOAEL은 보다 높은 용량에서의 피부, 췌장, 간, 좌골 신경, 신장 부작용을 바탕으로 수컷 8mg/kg/day, 암컷 4mg/kg/day였습니다. 제13주에 NOAEL에서의 전신 노출(비결합 AUC₂₄)은 수컷과 암컷에서 각각 6240ng/day, 및 7820ng/day, 였습니다. 개에게 13주 BID 투여 후 NOAEL은 예정되지 않은 안락사와 더 높은 용량에서의 폐, 아래턱뼈, 구강, 간 이상 임상 병리 및 해부학적 병리 변화를 바탕으로 7mg/kg/day였습니다. 제13주에 NOAEL에서의 전신 노출(비결합 AUC₂₄)은 2980ng/day, 수컷, 암컷 통합)였습니다.
- 최대 13주의 반복투여독성 시험의 랫드와 개에서의 중요 독성에는 다양한 조직에서의 염증 관련 변화 및 췌장, 간담도계, 심혈관계, 수컷 생식계 및 위장관의 변화가 포함되었습니다. 이외에 랫드의 말초신경, CNS(인지 및 신경 기능), 신장에서 중요한 소견이 관찰되었습니다. 랫드와 개 모두 로라티닙을 투여한 후 최소 수준 내지 현저한 수준의 염증이 용량 관련 중증도로 관찰되었으며 이러한 염증은 임상 징후, 임상 병리 매개변수 변화, 현미경 소견과 관련이 있었습니다. 미란/궤양, 상피 염증, 피부 섬유증으로 특성화된 피부 현미경 소견이 랫드에서 확인되었으며 피부 병변(상처, 흉터 및/또는 딱지)과 관련이 있었습니다. 랫드에서 자궁/자궁 경부 염증 또한 관찰되었습니다. 폐와 기관지의 아급성 염증, 상피 궤양, 피부 염증 및 딱지, 림절의 형질세포증가증 및 염증, 구강 내 염증이 개에서 관찰되었으며 이러한 조직의 색 및 밀도 이상과 관련이 있었습니다. 더 높은 백혈구(WBC)수 및 감별구수, 피브리노겐, 글로불린과 더 낮은 알부민 및 알부민/글로불린 비율이 주 시험의 랫드와 개 모두에서 관찰되었으며 염증 반응과 일치했습니다. 13주 시험의 랫드와 4주 시험의 개에서 WBC수 변화는 골수 내 골수성 세포질 증가 및 림프절의 림프성 세포질 증가와 관련이 있었습니다.

4.2.3. 유전독성시험

- 로라티닙은 5000µg/plate까지 검사했을 때 세균 역돌연변이 분석에서 돌연변이유발성이 아니었습니다. 로라티닙은 시험관 내 소핵 분석의 사람 림프구에서 소핵 형성을 유발했으며, 이는 동원체 분석에서 이수체유발성 기전으로 확인되었던 사항이었습니다. 생체 내 소핵 분석에서 100mg/kg/day를 투여받은 랫드에서 유의성 있는 소핵 다염성적혈구 증가가 관찰되었습니다. 소핵 형성 NOEL은 30mg/kg/day로 규명되었으며 관련 비결합 최대(피크) 관찰 약물 농도(C_{max}) 및 AUC₂₄는 각각 2180ng/mL 및 31,600ngL yyI였습니다.

4.2.4. 생식발생독성시험

- 랫드 : 더 높은 용량에서의 안락사, 임상 징후, 체중 손실을 바탕으로 모체 NOAEL은 4mg/kg/day였습니다. 1mg/kg/day에서의 더 적은 태아 체중과 외부 및 내장 기형의 낮은 발생률, 그리고 모든 용량에서의 더 낮은 배태자 생존도를 바탕으로 발달 NOAEL은 확립되지 않았습니다. 발달 최소영향관찰 농도(lowest observed adverse effect level, LOAEL)은 1mg/kg/day였습니다.
- 토끼 : 더 높은 용량에서의 유산을 바탕으로 모체 NOAEL은 4mg/kg/day였습니다. 더 높은 용량에서의 외부 및 내장 기형과 더 낮은 배태자 생존도를 바탕으로 발달 NOAEL은 1mg/kg/day였습니다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제28조1항에 따라 희귀의약품의 경우, 최대 3개월의 반복투여독성시험으로 독성시험자료 제출을 갈음할 수 있음
- 반복투여독성시험에서 나타난 피부, 간, 위장관 독성은 기허가된 ALK억제제에서 공통적으로 발생한

이상반응임

- 생식발생독성시험에서 이 약은 인체 동등용량 환산 시 치료용량과 거의 유사한 용량 수준에서 배태자 독성(최기형성) 및 모체독성 유발가능성이 있으므로 이에 대한 주의가 요구됨
 - 독성평가자의 견해가 시험책임자와 결론이 다른 경우 타당한 과학적 근거와 함께 의견을 제시
- 사용상의 주의사항에 반영해야 하는 시정사항을 기재한다.
 - ‘임부 및 수유부에 대한 투여’ 항에 생식발생독성에 관한 사항
 - ‘12.기타’ 항에 유전독성, 발암성에 관한 사항

5. 약리작용에 관한 자료

5.2. 효력시험

표 2.4.2-3. 세포 내 ALK 융합 변이 및 ALK 융합 돌연변이에 대한 로라티닙의 효력(ALK 인산화)

Cell-based ALK phosphorylation (Tyrosine 1604) ELISA Assay	IC ₅₀ (Mean)		IC ₅₀ Ratio Crizotinib/ Lorlatinib
	Lorlatinib, nM	Crizotinib, nM	
Endogenous cell lines expressing:			
EML4-ALKv1 in H3122 cells	2.4	87	36
EML4-ALKv3a/b in H2228 cells	1.3	206	158
NCI-H3122 engineered cells expressing:			
H3122-EML4-ALKv1 ^{L1196M}	11	535	49
H3122-EML4-ALKv1 ^{G1269A}	17	504	30
NIH3T3 engineered cells expressing:			
EML4-ALKv1	1.5	80	53
EML4-ALKv2	1.4	96	69
EML4-ALKv3a	0.9	55	61
EML4-ALKv3b	1.0	76	76
KIF5B-ALK	0.5	29	58
EML4-ALKv1 ^{L1196M}	21	843	40
EML4-ALKv1 ^{G1269A}	15	605	40
EML4-ALKv1 ^{F1174L}	0.2	165	825
EML4-ALKv1 ^{C1156Y}	1.6	478	299
EML4-ALKv1 ^{L1152R}	9	1026	114
EML4-ALKv1 ^{G1202R}	65	1148	18
EML4-ALKv1 ^{I1151Tins}	46	3039	66
EML4-ALKv1 ^{S1206Y}	4.2	626	149
EML4-ALKv1 ^{I1171T}	7.1	240	34
Cell-based ROS1 phosphorylation ELISA Assay			
Endogenous cell lines expressing:			
SLC34A2-ROS1(s/L) in HCC78	0.14	96	686
NIH3T3 engineered cells expressing:			
CD74-ROS1(s)	0.23	16	70
FIG-ROS1(s)	0.31	104	335
FIG-ROS1(L) cells	0.29	48	166
SLC34A2-ROS1(s) cells	1.00	61	61
SLC34A2-ROS1(L)	1.30	123	95
BaF3 engineered cells expressing:			
CD74-ROS1(s)	0.95	202	213

ALK = Anaplastic lymphoma kinase; ELISA = Enzyme-linked immunosorbent assay; EML= echinoderm microtubule-associated protein-like; FIG = Fused in glioblastoma; IC₅₀ = 50% inhibitory concentration; solute carrier family 34 (SLC34)A2-ROS1 short/long isoforms (s/L).
Sources: [Study PF-06463922_12Mar13_174542](#) and [Study PF-06463922_29Mar16_055600](#)

표 2.4.2-6. 마우스 ALK 및 ROS1 융합 양성 모델을 대상으로 한 PK/PD 시험에서 도출한 유효한 농도 (Ceff) 요약

Model/ Regimen	Target Kinase Inhibition						Antitumor Efficacy			
	EC ₅₀ (Free)		EC ₇₅ (Free)		EC ₉₀ (Free)		Tumor Stasis (Free)		Emax 35-63% Regression (Free)	
	nM	ng/ mL	nM	ng/ mL	nM	ng/ mL	nM	ng/ mL	nM	ng/ mL
H3122-EML4 Regres ^{L1196M} / Oral BID	36	15	100	41	280	114	51	21	395	161
H3122-EML4 Regre ^{L1196M} / SC infusion	66	27	153	62	356	145	68	28	346	141
H3122-EML4 iong ^{G1269A} / SC infusion	31	13	104	42	351	143	54	22	308	125
H3122 parental EML4- ALKv1/ SC infusion	4.4	1.8	13	5.3	39	14	6.5	2.6	25-7 5	10-3 0
NIH3T3-CD74-ROS1/Oral BID	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5.6	2.3	NA	NA

ALK = Anaplastic lymphoma kinase; BID = Twice a day; EC = Effective concentration; E_{max} = Maximum effective concentration; h = Hour; NA = Not available; ng/mL = Nanogram per milliliter; nM = Nanomolar; PK/PD = Pharmacokinetic/Pharmacodynamic; ROS-1 = c-ROS oncogene 1; SC = Subcutaneous.

Source: [Study PF-06463922_12Mar13_174736](#)

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 랫드에서 심혈관계 영향(혈압 및 심박수)에 대한 NOAEL은 판정된 바가 없었습니다. LOAEL은 10mg/kg일 것으로 간주되며, 비결합 C_{max}는 524ng/mL이고 관련 한계는 권장용량 100mg QD에서의 비결합 사람 항정상상태 C_{max} 노출 236ng/mL의 2.2배에 해당합니다. 12일 개 시험에서 심혈관계 영향(혈압, 심박수, ECG 변화)에 대한 NOAEL은 2mg/kg/day일 것으로 간주되었으며, 비결합 C_{max}는 67.7ng/mL이고 관련 한계는 권장용량 100mg QD에서의 비결합 사람 항정상상태 C_{max} 노출 236ng/mL의 0.3배에 해당합니다. 랫드 대상 13주 시험에서 심장 영향에 대한 NOAEL은 8/4(M/F)mg/kg/day로 확인되었으며 관련 비결합 AUC₂₄ 노출은 6240/7820ngkg/da입니다. NOAEL은 권장용량 100mg QD에서의 비결합 사람 항정상상태 AUC 노출 1920ngQD0ng에 대해 3.3배(수컷)/4.1배(암컷)의 한계를 제공합니다.

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 랫드와 개에서 로라티딘은 낮은 혈장 청소율(CL)과 총 체수분을 초과하는 항정상상태 분포용적(V_{ss})을 보였으며, 이는 조직에 대한 포괄적인 분포와 높은 경구 생체이용률(96.6% 내지 >100%)을 시사합니다.

다. 로라티닙은 P-당단백질(P-gp) 또는 유방암 내성 단백질(BCRP)의 기질이 아니었으며, 따라서 이들 유출 수송체에 의해 흡수가 제한되지 않았습니다. 로라티닙 전신 노출(최대관찰농도[Cmax] 및 농도-시간 곡선하 면적[AUC]으로 측정)은 독성 시험에서 평가한 용량 범위 전반에서 용량 증가에 따라 증가했습니다. 암컷 랫트는 수컷 랫드에 비해 동량 사용 시 약물 노출이 더 높았으나 개에서는 이러한 성별 관련 차이가 관찰되지 않았습니다. 4주 시험의 부검에서 확보한 샘플의 용량 관련 뇌 및 뇌척수액(CSF) 로라티닙 농도 증가는 랫드 및 개 중추신경계(CNS) 조직의 약물 노출을 나타냈습니다. 랫드와 개에게 로라티닙을 경구 투여한 후 로라티닙의 주요 약리학적 비활성 사람 순환 대사체인 PF-06895751의 비결합 혈장 AUC는 사람 혈장에서 관찰된 것보다 낮았습니다. 시험관 내에서 로라티닙은 간 흡수 수송체 유기 음이온 수송 폴리펩티드(OATP) 1B1 또는 OATP1B3의 기질이 아닙니다.

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- 로라티닙 및 PF-06895751의 혈장 단백 결합은 마우스, 랫드, 토끼, 개, 사람 혈장에서 중간 수준이었습니다. 로라티닙은 마우스, 랫드, 토끼, 개, 사람에서 혈장과 혈액 세포 분획 간 유사한 분배를 보였습니다. 색소 침착된 룡 에반스 랫드에게 [14C]로라티닙을 단회 경구 투여한 후 약물 유래 방사능은 대부분의 조직에 광범위하게 분포되었으며, 이는 로라티닙의 Vss 값이 총 체수분을 초과하는 것과 부합했습니다. 뇌실주위 CNS 외 조직에서 약물투여 후 24시간 동안 방사능 농도가 관찰되었으며, 이는 Wistar Han 랫드에게 로라티닙을 경구 투여한 후 로라티닙이 뇌로 분포된 것과 일치합니다. [14C]로라티닙 유래 방사능은 색소 침착된 포도막에서 가장 높았습니다.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 로라티닙의 시험관 내 간 미세소체 및 간세포 대사는 평가한 종에서 전반적으로 낮았습니다. 질적으로는, 사람 간 미세소체(human liver microsomes, HLM)와 간세포에서 관찰된 대사체 관련 일차 산화 대사경로는 랫드, 토끼 및/또는 개(독성 시험 종)의 간 미세소체 및/또는 간세포에도 존재했습니다. 리팜핀을 사용한 임상 약물 간 상호작용(DDI) 시험에서는 로라티닙과 리팜핀을 동시 투여 시 간 효소 상승이 관찰되었습니다(모듈 2.7.2, 임상약리학 요약). 이 소견을 다루기 위해 리팜핀으로 전처리를 하거나 하지 않고 사람 간세포에서 로라티닙의 시험관 내 대사체 프로파일을 평가하는 시험을 추가로 수행했습니다. 리팜핀으로 전처리를 하거나 하지 않은 사람 간세포에서 [14C]로라티닙 대사체 프로파일은 유사했습니다. 리팜핀 유도에 특이적인 로라티닙 대사체는 관찰되지 않았습니다. 사람 간세포에 4시간 동안 [14C]로라티닙을 접종한 후 세포 조직파편과 관련한 비추출 방사능의 농도가 낮다는 사실은(원료 의약품의 <1%) 시험관 내 대사활성화를 시사했습니다. 이 소견과 사람을 대상으로 한 리팜핀-로라티닙 시험에서 관찰된 간 효소 상승 간 관련성은 불명확합니다. 몇몇 키나제 억제제(예: 다사티닙, 엘로티닙, 에베로리무스, 제피티닙, 이마티닙, 라파티닙, 닐로티닙, 리보시클립, 소라페닙, 수니티닙)는 시험관 내 대사 생물활성을 거치는 것으로 나타났습니다. 그러나 사람을 대상으로 한 각 DDI 시험의 일환으로 리팜핀(또는 라파티닙의 경우 카바마제핀)을 다회투여하여 전처리한 후 이러한 키나제 억제제 각각을 리팜핀(또는 라파티닙의 경우 카바마제핀)과 병용투여했을 때 어떤 경우에도 리팜핀-로라티닙 동시 투여 시 관찰된 것과 유사한 간 효소 상승은 보고된 바가 없었습니다.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제28조1항에 따라 희귀의약품의 경우, 효력시험으로 약리시험자료 제출을 갈음할 수 있음
- 효력시험에서 시험약은 크리조티닙보다 향상된 ALK 억제능을 나타냈으며 in vivo 시험에서 항종양활성을 나타냄
- 안전성약리시험에서 시험약은 혈압, 심전도 등 심혈관계 파라미터에 일관성 없는 변화를 유발시켰는데

ALK 억제제 계열에서 나타나는 서맥, 좌심실 수축력 이상 등으로 이어질 수 있음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 제출자료 증명(유럽)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 8건, 1상 7건, 1/2상 1건, 3상 0건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 1001임

6.3. 생물약제학시험

- 제제의 개발과정에서 제제처방이나 제조방법이 변경되는 경우, 변경 전후 의약품을 비교하는 약동학 (PK) 시험이나 비교용출시험(1016)
- 로라티닙 100mg 투여량 상용 제형은 시험 1001의 2상 부분에서 사용된 100mg 유리 염기 제형 정제와 생물학적으로 동등했습니다.

• 표 25. 로라티닙의 시험 제형 대 대조 제형 통계 요약, 시험 1016

Adjusted Geometric Means [†]				
Parameter (Units) [‡]	Test [†] (n=20) [‡]	Reference [†] (n=20) [‡]	Ratio	90% CI for Ratio [‡]
			(Test/Reference) of Adjusted Means [§]	
Commercial 4 × 25 mg Tablet (Test 1) vs Clinical 4 × 25 mg Tablet (Reference) [‡]				
AUC _{inf} (ng•hr/mL) [‡]	7769 [‡]	7683 [‡]	101.12 [‡]	(97.53, 104.84) [‡]
AUC _{last} (ng•hr/mL) [‡]	7526 [‡]	7482 [‡]	100.59 [‡]	(97.19, 104.10) [‡]
C _{max} (ng/mL) [‡]	567.3 [‡]	532.0 [‡]	106.64 [‡]	(96.42, 117.95) [‡]
Commercial 2 × 50 mg Tablet (Test 2) vs Clinical 4 × 25 mg Tablet (Reference) [‡]				
AUC _{inf} (ng•hr/mL) [‡]	7770 [‡]	7683 [‡]	101.14 [‡]	(97.55, 104.87) [‡]
AUC _{last} (ng•hr/mL) [‡]	7539 [‡]	7482 [‡]	100.76 [‡]	(97.37, 104.28) [‡]
C _{max} (ng/mL) [‡]	539.8 [‡]	532.0 [‡]	101.47 [‡]	(91.74, 112.23) [‡]
Commercial 1 × 100 mg Tablet (Test 3) vs Clinical 4 × 25 mg Tablet (Reference) [‡]				
AUC _{inf} (ng•hr/mL) [‡]	8054 [‡]	7683 [‡]	104.84 [‡]	(101.12, 108.70) [‡]
AUC _{last} (ng•hr/mL) [‡]	7785 [‡]	7482 [‡]	104.05 [‡]	(100.54, 107.68) [‡]
C _{max} (ng/mL) [‡]	569.3 [‡]	532.0 [‡]	107.02 [‡]	(96.76, 118.37) [‡]
Source: Module 5, Section 5.3.1.2, Study 1016 CSR In-text Table 12. [†]				

Source: Module 5, Section 5.3.1.2, Study 1016 CSR In-text Table 12.

- (식이영향평가) BA 및 BE 판정에 대한 음식물의 영향(음식물의 종류 또는 음식물의 섭취시간에 의한 영향)에 대한 시험

환자가 음식물과 관계없이 매일 같은 시간에 이 약을 복용하도록 독려해야 한다.

시험 번호	디자인	시험 대상 자	투여방법, 기간	평가 변수	시험결과																																																																					
1001	1상, 음식 물 - 효 과 하위시험	ALK+ NSCL C	공복상태 후, 고 지방 아침 식사 후 로라티닙 100 mg 투여	약 동 학 , 안전성	<table><thead><tr><th colspan="2">Geometric Least Squares Means^{a)}</th><th colspan="2">Statistical Comparison^{a)}</th></tr><tr><th>Pharmacokinetic Parameter^{a)}</th><th>Test^{a)}</th><th>Reference^{a)}</th><th>Ratio (Test/Reference)^{a)}</th><th>90% Confidence Interval for Ratio^{a)}</th></tr></thead><tbody><tr><td colspan="5">Study 1001^{a)}</td></tr><tr><td>High-fat meal^{a)}</td><td>Overnight fasted^{a)}</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Acetic Acid Solvate^{b)}</td><td>100 mg^{a)}</td><td>100 mg^{a)}</td><td></td><td></td></tr><tr><td>N = 4^{a)}</td><td>N = 5^{a)}</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>AUC_{inf} (ng·hr/mL)^{a)}</td><td>7221^{a)}</td><td>9391^{a)}</td><td></td><td></td></tr><tr><td>C_{max} (ng/mL)^{a)}</td><td>509.6^{a)}</td><td>516.9^{a)}</td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="5">Study 1008^{a)}</td></tr><tr><td>High-fat meal^{a)}</td><td>Overnight fasted^{a)}</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>(Form 7)^{a)}</td><td>100 mg^{a)}</td><td>100 mg^{a)}</td><td></td><td></td></tr><tr><td>N = 23^{a)}</td><td>N = 24^{a)}</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>AUC_{inf} (ng·hr/mL)^{a)}</td><td>8874^{a)}</td><td>8473^{a)}</td><td>104.73^{a)}</td><td>(101.28, 108.30)^{a)}</td></tr><tr><td>C_{max} (ng/mL)^{a)}</td><td>484.5^{a)}</td><td>533.1^{a)}</td><td>90.89^{a)}</td><td>(84.82, 97.40)^{a)}</td></tr></tbody></table>	Geometric Least Squares Means ^{a)}		Statistical Comparison ^{a)}		Pharmacokinetic Parameter ^{a)}	Test ^{a)}	Reference ^{a)}	Ratio (Test/Reference) ^{a)}	90% Confidence Interval for Ratio ^{a)}	Study 1001 ^{a)}					High-fat meal ^{a)}	Overnight fasted ^{a)}				Acetic Acid Solvate ^{b)}	100 mg ^{a)}	100 mg ^{a)}			N = 4 ^{a)}	N = 5 ^{a)}				AUC _{inf} (ng·hr/mL) ^{a)}	7221 ^{a)}	9391 ^{a)}			C _{max} (ng/mL) ^{a)}	509.6 ^{a)}	516.9 ^{a)}			Study 1008 ^{a)}					High-fat meal ^{a)}	Overnight fasted ^{a)}				(Form 7) ^{a)}	100 mg ^{a)}	100 mg ^{a)}			N = 23 ^{a)}	N = 24 ^{a)}				AUC _{inf} (ng·hr/mL) ^{a)}	8874 ^{a)}	8473 ^{a)}	104.73 ^{a)}	(101.28, 108.30) ^{a)}	C _{max} (ng/mL) ^{a)}	484.5 ^{a)}	533.1 ^{a)}	90.89 ^{a)}	(84.82, 97.40) ^{a)}
Geometric Least Squares Means ^{a)}		Statistical Comparison ^{a)}																																																																								
Pharmacokinetic Parameter ^{a)}	Test ^{a)}	Reference ^{a)}	Ratio (Test/Reference) ^{a)}	90% Confidence Interval for Ratio ^{a)}																																																																						
Study 1001 ^{a)}																																																																										
High-fat meal ^{a)}	Overnight fasted ^{a)}																																																																									
Acetic Acid Solvate ^{b)}	100 mg ^{a)}	100 mg ^{a)}																																																																								
N = 4 ^{a)}	N = 5 ^{a)}																																																																									
AUC _{inf} (ng·hr/mL) ^{a)}	7221 ^{a)}	9391 ^{a)}																																																																								
C _{max} (ng/mL) ^{a)}	509.6 ^{a)}	516.9 ^{a)}																																																																								
Study 1008 ^{a)}																																																																										
High-fat meal ^{a)}	Overnight fasted ^{a)}																																																																									
(Form 7) ^{a)}	100 mg ^{a)}	100 mg ^{a)}																																																																								
N = 23 ^{a)}	N = 24 ^{a)}																																																																									
AUC _{inf} (ng·hr/mL) ^{a)}	8874 ^{a)}	8473 ^{a)}	104.73 ^{a)}	(101.28, 108.30) ^{a)}																																																																						
C _{max} (ng/mL) ^{a)}	484.5 ^{a)}	533.1 ^{a)}	90.89 ^{a)}	(84.82, 97.40) ^{a)}																																																																						

6.4. 임상약리시험

(작성예시)

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
임상약리시험								
1상		A의 대사체인 B의 정맥 투여시의 안전성 및 예비 약동학과 초기 뇨 대사체 생성에 관한 연구	공개, 단 일군	건강한 남성 6명	B를 10mg, 2hr IV inf.	단회	<약동학> A의 혈중농도 뇨 중 B 대사체 분석 <안전성> 이상반응, 실험실적 검사 콜레스테라민 투여시 혈중농도	· B를 IV 투여시 A의 경구투여와 유사한 PK 양상을 보임

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

시험 번호	디자인	시험 대상자	투여방법, 기간	평가 변수	시험결과
1004	1상, 공개	6명의 건강한 남성 시험대상 자를 대상으로 약 100mCi [14C]로라티닙을 함유한 로 라티닙 100mg을 단회 경구 투여한 후 로라티닙의 물질 수지 및 PK를 평가	약동학		표 7. 로라티닙 단회 경구 투여 후 로라티닙 및 총 방사능에 대한 혈장 약동학 매개변수: 시험 1004
					Parameter Summary Statistics ^a
					Parameter Plasma Plasma Total
					(units) Lorlatinib Radioactivity
					N, n 6, 6 6, 6
					C m a x 596.3 (18) 833.1 (16)
					(ng/mLb)
					Tmax (hr) 1 . 0 0 1.00 (1.00-2.00)
					(1.00-2.00)
					AUClast (ng• 7578 (26) 29990 (21)
hr/mLb)					
AUCinf (ng• 7670 (26) 30280 (21)					
hr/mLb)					
t½ (hr) 21.4 ± 34.0 ± 2.98					
4.14					
CL/F (L/hr) 13.03 (26) 3.301 (21)					
Vz/F (L) 397.1 (31) 161.7 (19)					

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

• 신장애 환자

집단 약동학 분석에 따르면 신기능이 정상이거나, 경증 또는 중등도(CL_{Cr}: ≥30 mL/min) 신장애환자에서 용량 조절이 필요치 않다. 중증(CL_{Cr}: <30 mL/min) 신장애환자에서 이 약 사용에 관한 정보는 매우 제한적이다. 따라서, 중증 신장애환자에게 이 약은 권장되지 않는다.

pop-PK 모델링 결과

최종 popPK 모델에서(섹션 2.7.2.3.3) 베이스라인 표준 크레아티닌 청소율(WNCL)은 로라티닙 CL에 대해 통계적으로 유의성이 있는 공변량으로 유지되었습니다. 모델로 예측한 개별 로라티닙 CL 추정치는 표 42에 신장애 군별로 요약되어 있습니다. 신장애 병기는 만성 신장 질환(CKD)에 대한 K/DOQI 임상진료지침에 기반합니다(미국 국립 신장 재단, 2002). 신장아가 악화될수록 로라티닙 청소율이 다소 감소하는 추세가 있었습니다(단회 투여 및

항정상태 청소율). 그러나 경증 또는 중등도 신장애 환자의 개별 로라티닙 청소율 추정치 범위는 대체로 정상 신기능 환자의 범위에 속했습니다. 또한 평균 청소율 변화 정도와 그에 따른 혈장 노출은 임상적으로 유의미하지 않았습니다. 따라서 경증 및 중등도 신장애 환자에 대해서는 투여량 조절을 권장하지 않습니다. 그러나 베이스라인 중증 신장애 군에 속하는 환자는 1명뿐이었습니다. 공식적인 신장애 시험이 계획되어 있습니다.

표 42. K/DOQI 분류를 사용하여 베이스라인 신기능별로 요약한 로라티닙 100mg QD 단회 투여 및 항정상태 청소율

Baseline Renal Function Stage (CrCL range)	Single-Dose Clearance (L/hr)			Steady-State Clearance (L/hr)		
	n	Median (Range)	Mean ± SD	n	Median (Range)	Mean ± SD
Normal (≥90)	226	9.8 (6.35-17.09)	9.84 ± 1.63	133	15.17 (10.15-23.09)	15.21 ± 2.52
Mild impairment (60-89)	120	8.0 (5.84-11.42)	8.17 ± 1.17	103	12.70 (9.33-18.25)	12.90 ± 1.80
Moderate impairment (30-59)	45	7.22 (5.38-9.87)	7.16 ± 1.01	41	11.61 (8.60-15.77)	11.50 ± 1.66
Severe impairment (15-29)	1	4.81	4.81	1	7.68	7.68

Source: Module 5, Section 5.3.3.5, PMAR-681, Table 15 and Table 16.

CrCL=Cockcroft-Gault calculated creatinine clearance; hr=hour; n=number of patients; K/DOQI=Kidney Disease Outcome Quality Initiative; QD=once daily; SD=standard deviation.

a. The lorlatinib steady state clearance reported are the individual clearance estimates for each patient in Study 1001 at Cycle 1 Day 15, after multiple dosing.

• 간장애 환자

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

pop-PK 모델링 결과

최종 로라티닙 popPK 모델에서 간장애를 평가한 결과 베이스라인 연관 안전성 실험실 측정치(베이스라인 알라닌 아미노전이효소[BALT] 또는 베이스라인 총 빌리루빈[BBIL]) 중 어떠한 것도 집단 약동학 모델에서 통계적으로 유의성 있는 공변량으로 확인되지 않았습니다.

간장애가 최종 popPK 모델에 통계적으로 유의성 있는 공변량으로 선정되지는 않았으나(섹션 2.7.2.3.3), 각 간장애 군의 개별 로라티닙 CL 추정치를 비교하여 미국 국립암연구소(NCI) 기준(NCI 1단계 기관 기능 장애 - 간 템플릿 버전 3.0)으로 정의한 간장애의 영향을 평가했습니다(표 43). 단회 투여 후와 다회투여 후 모두 개별 로라티닙 CL 추정치 중앙값 및 평균에서 간장애 악화 시 NCI 간장애 분류 A 및 B에 대해 예상되는 명백한 로라티닙 CL 변화는 없습니다. 따라서 경증 간장애가 있는 환자에 대해서는 용량 조절이 권장되지 않습니다. 현재 이용 가능한 데이터로는 중등도 또는 중증 간장애 환자에서의 로라티닙 PK 평가를 수행할 수 없었습니다. 공식적인 간장애 시험이 계획되어 있습니다.

표 43. NCI 분류를 사용하여 베이스라인 NCI 간기능별로 요약한 로라티닙 100mg QD 단회 투여 및 항정상태 청소율

Baseline Hepatic Function	Single-Dose Clearance (L/hr)			Steady-State Clearance (L/hr)		
	n	Median (Range)	Mean ± SD	n	Median (Range)	Mean ± SD
A (Normal)	342	8.9 (4.81-17.09)	9.05 ± 1.75	236	13.39 (7.68-23.09)	13.78 ± 2.55
B1 (Mild)	41	8.2 (5.50-12.60)	8.57 ± 1.79	36	13.15 (8.79-20.15)	13.71 ± 2.98
B2 (Mild)	9	7.9 (7.23-12.33)	9.36 ± 2.22	6	12.5 (11.56-19.05)	14.08 ± 3.16

표 43. NCI 분류를 사용하여 베이스라인 NCI 간기능별로 요약한 로라티닙 100mg QD 단회 투여 및 항 정상상태 청소율

Baseline Hepatic Function	Single-Dose Clearance (L/hr)			Steady-State Clearance (L/hr)		
	n	Median (Range)	Mean ± SD	n	Median (Range)	Mean ± SD
All	392	8 . 8 8 (4.81-17.09)	9.01 ± 1.77	2 7 8	13.31 (7.68-23.09)	13.78 ± 2.61

Source: Module 5, Section 5.3.3.5, PMAR-681, Table 13 and Table 14.

The lorlatinib steady state clearance reported are the individual clearance estimates for each individual at Cycle 1 Day 15, after multiple dosing.

hr=hour; n=number of patients; NCI=National Cancer Institute; SD=standard deviation.; QD=once daily.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

• 약물-약물상호작용(DDI)

<용법용량>

강력한 시토크롬 P-450 (CYP) 3A4/5 억제제

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

<사용상의주의사항>

상호작용 항 중 발제

(1) 이 약에 영향을 미치는 약물

- CYP3A4/5 유도제

건강한자원자에 강력한 CYP3A4/5유도제인 경구 리팜핀을 1일 1회 600 mg으로 12일동안 투여시, 이 약 100 mg 단회 경구투여시와 비교하여 이 약의 AUCinf는 85%, Cmax는 76% 감소했다. AST와 ALT의 증가도 관찰되었다. 이 약과 강력한 CYP3A4/5유도제(예: 리팜핀신, 카바마제핀, 엔잘루타마이드, 미토탄, 페니토인, 세인트존스워트)와의 병용투여는 이 약의 혈장농도를 감소시킬 수 있다. 이 약과 강력한 CYP3A4/5유도제와의 병용은 금기이다. 중등도의 CYP3A4/5유도제 또한 이 약의 혈장농도를 감소시킬 수 있으므로, 가능하면 병용을 피해야 한다.

- CYP3A4/5 억제제

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

시험 번호	디자인	시험 대상자	투여방법, 기간	평가 변수	시험결과
1008	1 상, 무작위배정, 교차	건강한 사람, 27명	제1일부터 제5일까지 저녁에 2 × 10mg 정제로 라베프라졸 20mg QD 투여 및 제6일 오전에 공복	약동학	Lorlatinib 100 mg tablets + Rabeprazole 20 mg (Test) vs Lorlatinib 100 mg tablets (Reference) AUCinf 8547 8473 100.87 (97.56, 104.30) (ng · hr/mL) AUClast 7952 7980 99.66 (96.48, 104.30)

시험 번호	디자 인	시험 대상자	투여방법, 기간	평가 변수	시험결과												
			상태에서 4 × 25mg 정제로 로라티닙 100mg을 단회 투여.		(n g • 102.94) hr/mL) C m a x 377.0 533.1 70.71 (6 6 . 0 0 , (ng/mL) 75.76)												
1011	1 상 , 공개, 교차	건강한 사람 , 12명	제8일에 리팜핀 투여 를 제외하고 제1일부 터 제9일*까지 식사 1시간 전 또는 식사 2시간 후에 리팜핀 600mg을 투여, 여기 에서 로라티닙 및 리 팜핀은 최소 10시간 의 야간 공복 후 투 여됨	약 동 학	<table><tr><th>Paramete r (units)</th><th>Adjusted Means</th><th>Geometric Referen ce</th><th>R a t i o (Test/Re ference)</th></tr><tr><td>Test Rifampin 600 mg QD + Lorlatinib 100 mg Single Dose</td><td></td><td>100 mg Single Dose</td><td>of Adjuste d Meansa</td></tr><tr><td>AUCinf (n g • hr/mL) AUClast (n g • hr/mL) C m a x (ng/mL)</td><td>1292 1200 148.4</td><td>8766 8597 621.4</td><td>14.74 13.96 23.88</td></tr></table> 로라티닙 100mg 단독 단회 투여에 비해 리팜핀 다회투여 (600mg QD)와 병용투여 시 로라티닙 AUCinf가 85% 및 Cmax가 76% 감소했습니다.	Paramete r (units)	Adjusted Means	Geometric Referen ce	R a t i o (Test/Re ference)	Test Rifampin 600 mg QD + Lorlatinib 100 mg Single Dose		100 mg Single Dose	of Adjuste d Meansa	AUCinf (n g • hr/mL) AUClast (n g • hr/mL) C m a x (ng/mL)	1292 1200 148.4	8766 8597 621.4	14.74 13.96 23.88
Paramete r (units)	Adjusted Means	Geometric Referen ce	R a t i o (Test/Re ference)														
Test Rifampin 600 mg QD + Lorlatinib 100 mg Single Dose		100 mg Single Dose	of Adjuste d Meansa														
AUCinf (n g • hr/mL) AUClast (n g • hr/mL) C m a x (ng/mL)	1292 1200 148.4	8766 8597 621.4	14.74 13.96 23.88														
1012	1 상 , 공개, 교차	건강한 사람 , 16명	시험대상자는 기간 1 에서 로라티닙 50mg, 75mg 또는 100mg를 투여받은 다음, 기간 1과 2의 로라티닙 투여 사이 에 최소 10일간의 휴 약기를 가진 후 기간 2에서 로라티닙 50mg, 75mg 또는 100mg과 이트라코나 졸 다회투여를 병용 투여	약 동 학	이트라코나졸을 다회 병용투여한 결과(200mg QD) 로라티 닙 100mg을 단회 단독 투여했을 때에 비해 로라티닙 (100mg 단회 투여) AUCinf가 약 42%, Cmax가 약 24% 증가했습니다. <table><tr><th>Parameter [units]</th><th>Adjusted Means</th><th>Geometric Referenc e</th><th>R a t i o (Test/Ref erence)</th></tr><tr><td>AUCinf (ng •hr/mL) A U C l a s t (ng•hr/mL) C m a x (ng/mL)</td><td>10400 10180 514.4</td><td>7338 7119 413.6</td><td>141.79 142.94 124.39</td></tr></table>	Parameter [units]	Adjusted Means	Geometric Referenc e	R a t i o (Test/Ref erence)	AUCinf (ng •hr/mL) A U C l a s t (ng•hr/mL) C m a x (ng/mL)	10400 10180 514.4	7338 7119 413.6	141.79 142.94 124.39				
Parameter [units]	Adjusted Means	Geometric Referenc e	R a t i o (Test/Ref erence)														
AUCinf (ng •hr/mL) A U C l a s t (ng•hr/mL) C m a x (ng/mL)	10400 10180 514.4	7338 7119 413.6	141.79 142.94 124.39														

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량 및 일정	평가항 목	결과															
1/2 상	(1001) ALK-양 성 또는 ROS1- 양성 진행성 NSCLC 환자를 대상으로 한 단 일 제제로서의 로라티닙에 대해 계속 진행 중인 1/2상, 공개라 벨, 다기관, 다 회투여, 용량 증 가, 안전성, PK, 약력학 및 항암 활성 시험	공 개 , 다 기 관 , 용 량 증 가	ALK - 양 성 또 는 ROS1-양성 진 행 성 NSCLC 환 자, 총295명	로 라 티 닙 100mg, 1 일 1회 PO	안전성, ORR	• 유효성 <table><tr><td>피험자수</td><td>111</td><td>27</td></tr><tr><td>ORR</td><td>38.7</td><td>33.3</td></tr><tr><td>DOR</td><td>NR</td><td>NR</td></tr><tr><td>PFS</td><td>6.9</td><td>5.5</td></tr><tr><td>두개내ORR</td><td>53.0 (83)</td><td>41.7 (12)</td></tr></table> • 안전성 - 89명(32.4%)의 환자에서 모든 인과관계의 SAE가 발생했습니다. 가장 빈번하게(>2%) 보고된 모든 인과 관계의 SAE는 질병 진행(8.0%), 발열(2.2%) 및 호흡 곤란(2.2%)이었습니다.	피험자수	111	27	ORR	38.7	33.3	DOR	NR	NR	PFS	6.9	5.5	두개내ORR	53.0 (83)	41.7 (12)
피험자수	111	27																			
ORR	38.7	33.3																			
DOR	NR	NR																			
PFS	6.9	5.5																			
두개내ORR	53.0 (83)	41.7 (12)																			

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

① 시험 설계

Figure 3. Study 1001 Schema

Phase 1:



Phase 2:



- 2상 파트

1) EXP-1: 진행성 질환에 대해 치료미경험인 ALK-양성 진행성 NSCLC 환자.

- 2) EXP-2: 크리조티닙만으로 요법을 받은 후 재발한 ALK-양성 진행성 NSCLC 환자.
- 3) EXP-3: 크리조티닙 요법 및 1 또는 2개의 사전 화학요법 후 재발한 ALK-양성 진행성 NSCLC(EXP-3A) 또는 횡수와 무관하게 사전 화학요법을 포함하거나 포함하지 않는 크리조티닙을 제외한 1개의 ALK TKI 요법 후 재발한 환자(EXP-3B).
- 4) EXP-4: 횡수와 무관하게 사전 화학요법을 포함하거나 포함하지 않는 2개의 사전 ALK TKI 요법 후 재발한 ALK-양성 진행성 NSCLC 환자.
- 5) EXP-5: 횡수와 무관하게 사전 화학요법을 포함하거나 포함하지 않는 3개의 사전 ALK TKI 요법 후 재발한 ALK-양성 진행성 NSCLC 환자.
- 6) EXP-6: 치료미경험이거나 또는 횡수와 무관하게 사전 암 요법을 받은 진행성 ROS1-양성 NSCLC 환자.

- 환자분포

Table S3. Patient Disposition (Phase 2) - Full Analysis Population

Number (%) of Patients	EXP-1	EXP-2	EXP-3	EXP-4	EXP-5	EXP-6	Total
Assigned to study treatment	30	27	60	66	46	47	276
Treated	30	27	60	65	46	47	275
Ongoing on treatment at data cutoff	25 (83.3)	21 (77.8)	39 (65.0)	31 (47.7)	20 (43.5)	21 (44.7)	157 (57.1)
Discontinued from treatment	5 (16.7)	6 (22.2)	21 (35.0)	34 (52.3)	26 (56.5)	26 (55.3)	118 (42.9)
Reason for discontinuation							
AEs ^a	1 (3.3)	2 (7.4)	4 (6.6)	3 (4.6)	5 (10.9)	5 (10.6)	20 (7.2)
Global deterioration of health status	0	0	1 (1.7)	3 (4.6)	2 (4.3)	2 (4.3)	8 (2.9)
Objective progression or relapse	4 (13.3)	2 (7.4)	14 (23.3)	22 (33.8)	15 (32.6)	13 (27.7)	70 (25.5)
Patient died	0	1 (3.7)	2 (3.3)	2 (3.1)	2 (4.3)	1 (2.1)	8 (2.9)
Patient no longer willing to participate in the study	0	1 (3.7)	0	2 (3.1)	2 (4.3)	5 (10.6)	10 (3.6)
Protocol violation	0	0	0	1 (1.5) ^b	0	0	1 (0.4)
Other	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (0.4)

Abbreviation: AE=adverse event; EXP = expansion cohort.

a. Calculated by the addition of the number of patients who discontinued owing to all causality AEs.

b. Patient 10492008; machine read that the QTc results were >500 msec.

Table 6. Efficacy Cohorts of ALK-Positive NSCLC Patients Assessed by ICR (Phase 1 and Phase 2)

Study Portion	Cohort Name	Cohort Description	Total Number of Patients N	Patients with Brain Metastases at Baseline n
Phase 1	N/A	Treatment-naïve or pretreated with 1 or more ALK TKI ^a	41	34
Phase 2	EXP-3B	1 prior non-crizotinib ALK TKI ± chemotherapy	27	12
	EXP-4:EXP-5	2 or more prior ALK TKI ± chemotherapy	111	83
	EXP-2:3A	Prior crizotinib only ± prior chemotherapy	59	37

Source: SCE Tables 14.1.2.5.2.2.1 and 14.1.2.5.2.2.2, Study 1001 Phase 1 Table 14.1.1.1.1, and CO Table 14.1.1.1.2.co. Abbreviations: ALK=anaplastic lymphoma kinase; EXP=expansion; ICR=independent central review; N/n=number of patients; N/A=not applicable; NSCLC=non-small-cell lung cancer; QD=once daily; SCE=summary of clinical efficacy; TKI=tyrosine kinase inhibitor.

a. Patients in the dose-escalation part of Phase 1 were treated across all doses tested (10 to 200 mg QD).

- ORR, BOR, mDOR

EXP-2:EXP-5(N=197), 1개 이상의 ALK TKI로 이전에 치료받은 환자:

- ORR: 1개 이상의 ALK TKI를 투여받은 197명의 ALK-양성 NSCLC 환자(EXP-2:EXP-5)에서 47.2%(95% CI: 40.1, 54.4)였습니다.
- BOR: CR 및 PR은 각각 4명(2.0%) 및 89명(45.2%)의 환자에서 발생했습니다().
- DOR 중앙값: 도달되지 않았으나 DOR의 95% CI 하한은 11.1개월(95% CI: 11.1, NR)이었고, 67.7%의 환자가 중도절단(즉, 자료 분석 시점에 PD가 없는 생존 환자)되었습니다. DOR 추적관찰 시간 중앙값은 6.9개월(95% CI: 6.9, 7.2)이었습니다. 최소 6개월의 DOR(자료 분석 시점)이 93명 중 43명(46.2%)의 환자에서 반응이 확인된 것으로 관찰되었습니다.

EXP-4:EXP-5(N=111), 2 또는 3개의 ALK TKI로 이전에 치료받은 환자:

- ORR: 38.7%(95% CI: 29.6, 48.5)였습니다().
- DOR 중앙값: 자료 분석 시점에 이 통합 코호트에서 도달되지 않았으며, 60.5%의 환자가 중도절단되었습니다. 그러나, 95% CI 하한은 5.5개월(95% CI: 5.5, NR)이었습니다. 반응이 확인된 43명의 환자 중에서, 20명(46.5%)의 환자가 최소 6개월의 DOR을 보였습니다.

EXP-2:EXP-3A(N=59), 사전 크리조티닙만으로 또는 사전 크리조티닙으로 치료받은 환자:

- ORR: 69.5%(95% CI: 56.1, 80.8)였습니다().
- DOR 중앙값: 이 통합 코호트에서 도달되지 않았으며 자료 분석 시점에서 78.1%의 환자가 중도절단되었습니다. 그러나, 95% CI 하한은 11.1개월(95% CI: 11.1, NR)이었습니다. 반응이 확인된 41명의 환자 중에서, 20명(48.8%)의 환자가 최소 6개월의 DOR을 보였습니다.

EXP-3B(N=27), 사전 화학요법을 포함하거나 포함하지 않는 크리조티닙 외 ALK TKI로 이전에 치료받은 환자:

- ORR: 33.3%(95% CI: 16.5, 54.0)였습니다().
- DOR 중앙값: 9명의 반응 환자에서, DOR 중앙값은 도달되지 않았으며 55.6%명의 환자가 중도절단되었습니다. 그러나, 95% CI 하한은 4.1개월(95% CI: 4.1, NR)이었습니다. 반응이 확인된 9명의 환자 중에서, 3명(33.3%)의 환자가 최소 6개월의 DOR을 보였습니다.

Table 7. Best Overall Response Based on ICR in Patients with ALK-Positive NSCLC EXP Cohorts - ITT Population (Study 1001, Phase 2)

Variable	EXP-2:EXP-5 (N=197)	EXP-4:EXP-5 (N=111)	EXP-2:EXP-3A (N=59)	EXP-3B (N=27)
Objective response rate [CR + PR], n (%)	93 (47.2) ^a	43 (38.7)	41 (69.5)	9 (33.3) ^a
95% exact CI ^b	(40.1, 54.4)	(29.6, 48.5)	(56.1, 80.8)	(16.5, 54.0)
Best overall response, n (%)				
Complete response (CR)	4 (2.0)	2 (1.8)	1 (1.7)	1 (3.7)
Partial response (PR)	89 (45.2)	41 (36.9)	40 (67.8)	8 (29.6)
Stable/no response	58 (29.4)	38 (34.2)	10 (16.9)	10 (37.0)
Objective progression	32 (16.2) ^a	20 (18.0)	6 (10.2)	6 (22.2) ^a
Indeterminate	14 (7.1)	10 (9.0)	2 (3.4)	2 (7.4)

Source: Study 1001 CSR Table 14.2.2.1.2.1.1.2.1.

Stable disease at Day <42 were rated as indeterminate EXP 2: patients relapsing after only crizotinib therapy.

ALK=anaplastic lymphoma kinase; CI=confidence interval; CR=complete response; EXP=expansion; ICR=independent central review; ITT=intention-to-treat; N/n=number of patients; NSCLC=non-small cell lung cancer; ORR=objective response rate; PR=partial response.

a. One additional patient in Cohort EXP-3B (Patient 10022026) with objective progression had undocumented ALK status and was excluded from the pre-specified ITT population. As such, inclusion of this patient, results in an ORR of 47.0% (93/198) and 32.1% (9/28) for EXP-2:EXP-5 and EXP-3B, respectively. The rates of objective progression values are 33/198 (16.7%) for EXP-2:EXP-5 and 7/28 (25.0%) for EXP-3B. (Source: Study 1001 CSR Table 14.2.2.1.2.1.1.2.1.f2).

b. Using exact method based on binomial distribution.

- 두개내 ORR, BOR, mDOR

Table 9. Best Overall Intracranial Response Based on ICR in Patients with ALK-Positive NSCLC and Brain Metastases - ITT Population in EXP Cohorts (Phase 2)

Variable	EXP-2:EXP-5 (N=132) ^b	EXP-4:EXP-5 (N=83)	EXP-2:EXP-3A (N=37)	EXP-3B (N=12) ^b
Objective response rate (CR + PR)	70 (53.0)	40 (48.2)	25 (67.6)	5 (41.7)
95% exact CI ^a	(44.2, 61.8)	(37.1, 59.4)	(50.2, 82.0)	(15.2, 72.3)
Best Overall Response				
Complete response (CR)	35 (26.5)	24 (28.9)	10 (27.0)	1 (8.3)
Partial response (PR)	35 (26.5)	16 (19.3)	15 (40.5)	4 (33.3)
Stable/no response	40 (30.3)	28 (33.7)	9 (24.3)	3 (25.0)
Objective progression	11 (8.3)	6 (7.2)	2 (5.4)	3 (25.0)
Indeterminate	11 (8.3)	9 (10.8)	1 (2.7)	1 (8.3)

Source: Study 1001 CSR Table 14.2.2.1.2.2.1.2.1.

Stable disease at Day <42 were rated as indeterminate.

ALK=anaplastic lymphoma kinase; CI=confidence interval; CR=complete response; CSR=clinical study report; EXP=Expansion; ITT=intention-to-treat; N=number of patients; NSCLC=non-small cell lung cancer; PR=partial response.

a. Using exact method based on binomial distribution.

b. One additional patient in Cohort EXP-3B (Patient 10022026) with objective progression had undocumented ALK status and was excluded from the pre-specified ITT population. As such, inclusion of this patient results in an IC ORR of 52.6% (70/133) and 38.4% (5/13) for EXP-2:EXP-5 and EXP-3B, respectively. The rates of objective progression values are 12/133 (9.0%) for EXP-2:EXP-5 and 4/13 (30.8%) for EXP-3B. (Source Study 1001 CSR Table 14.2.2.1.2.2.1.2.1f2).

- 최소 1개의 측정 가능한 베이스라인 뇌 병변이 있는 환자

Table 11. Best Overall Intracranial Response Based on ICR Assessment in Patients with ALK-Positive NSCLC and Brain Metastases with At Least 1 Measurable Lesion - ITT Population in EXP Cohorts (Phase 2)

Variable	EXP-2:EXP-5 (N=81)	EXP-4:EXP-5 (N=49)	EXP-2:EXP-3A (N=23)	EXP-3B (N=9)
Objective response rate (CR + PR)	51 (63.0)	26 (53.1)	20 (87.0)	5 (55.6)
n (%)				
95% exact CI ^a	(51.5, 73.4)	(38.3, 67.5)	(66.4, 97.2)	(21.2, 86.3)
Best Overall Response n (%)				
Complete response (CR)	16 (19.8)	10 (20.4)	5 (21.7)	1 (11.1)
Partial response (PR)	35 (43.2)	16 (32.7)	15 (65.2)	4 (44.4)
Stable/no response	20 (24.7)	17 (34.7)	3 (13.0)	0
Objective progression	7 (8.6)	4 (8.2)	0	3 (33.3)
Indeterminate	3 (3.7)	2 (4.1)	0	1 (11.1)

Source: Study 1001 SCE 14.2.2.1.2.2.1.2.1.t2.

Stable disease at Day <42 were rated as indeterminate.

Of note, the additional patient in Cohort EXP-3B (Patient 10022026) with Objective progression who had undocumented ALK status and was excluded from the pre-specified ITT population did not have measurable baseline brain metastases.

ALK=anaplastic lymphoma kinase; CI=confidence interval; CR=complete response; EXP=Expansion; ICR=Independent Central Review; ITT=intention-to-treat; N/n=number of patients; NSCLC=non-small cell lung cancer; PR=partial response.

a. Using exact method based on binomial distribution.

- 무진행생존율

각 코호트의 ICR 평가 기반 PFS 중앙값은 다음과 같았습니다.

EXP-2:EXP-5: 197명의 환자에서 7.4개월(95% CI: 5.6, 11.0)이었으며, 이들 중 100명(50.8%)의 환자가 PD가 있었거나 사망했고 78명(39.6%)은 계속 PD 추적관찰 중이었으며 97명(49.2%)의 환자는 중도절단되었습니다.
 EXP-4:EXP-5: 6.9개월(95% CI: 5.4, 9.5)이었습니다.
 EXP-2:EXP-3A: 도달되지 않았습니다(95% CI: 12.5, NR).
 EXP-3B: 5.5개월(95% CI: 2.9, 9.0)이었습니다.

③ 안전성

- 약물에 대한 노출

시험의 1상 부분은 단일 약제 로라티닙의 최대내성용량(MTD)을 추정하고 2상 권장용량(RP2D)을 확인하기 위해 설계되었습니다. 환자는 10 - 200mg QD 또는 35 - 100mg 매일 2회(BID) 용량 범위로 로라티닙 용량을 증가하여 투여받도록 배정되었습니다. 치료를 받은 환자(N=54)는 모두 안전성 분석군에 포함되었습니다. 1상에서 로라티닙 치료 기간 중앙값은 10.2개월이었습니다.
 시험의 2상 부분은 ALK/ROS1 상태 및 이전 요법 횟수를 기반으로 다수의 환자 하위 모집단에서 1상에서 확인된 RP2D로 단일 약제 로라티닙의 항암 활성도를 평가하기 위해 설계되었습니다. 치료를 받은 환자(N=275)는 모두 안전성 분석군에 포함되었습니다. 2상에서 치료 기간 중앙값은 8.3개월이었습니다.
 전체적으로, 중앙값 상대용량강도는 98.5%였습니다. 어떤 이유로든 환자 64명(23.3%)이 용량 감소를 경험했으며 188명(68.4%)이 일시적 중단을 경험했습니다(즉, AE 및 비 AE 모두에 대한 일시적 중단 및/또는 용량 감소). 100mg QD 통합 치료군에서 중앙값 치료 기간은 8.3개월(범위: 0.03, 29.07)이었습니다. 전체적으로, 중앙값 상대용량강도는 98.6%였습니다. 어떤 이유로든 환자 65명(22.0%)이 용량 감소를 경험했으며 202명(68.5%)이 일시적 중단을 경험했습니다(즉, AE 및 비 AE 모두에 대한 일시적 중단 및/또는 용량 감소)

- 안전성 요약

89명(32.4%)의 환자에서 모든 인과관계의 SAE가 발생했습니다. 가장 빈번하게(>2%) 보고된 모든 인과관계의 SAE는 질혈 진행(8.0%), 발열(2.2%) 및 호흡곤란(2.2%)이었습니다.
 26명(9.5%)의 환자가 시험 치료 중 또는 로라티닙 최종 투여 후 28일 이내에 사망했으며, 38명(13.8%)이 로라티닙 최종 투여 28일 후 사망했습니다. 이들 중 치료 관련 사망은 없었습니다.
 21명(7.6%)의 환자가 모든 인과관계의 AE와 관련되어 치료를 영구 중단했습니다. 급성 호흡부전증, 호흡곤란 및 호흡부전은 1명을 초과하는 환자에서 영구 치료 중단과 관련된 유일한 AE였습니다.
 7명(2.5%)의 환자가 치료 관련 AE와 연관되어 치료를 영구 중단했습니다. 이 7명의 환자 중 6명이 다음 AE 중 하나와 관련되어 치료를 영구 중단했습니다: 인지력장애, 혼돈 상태, 뇌수종, 백혈구증가증, 폐렴 및 이명. 1명의 환자가 3건의 AE(정동 불안정, 환청 및 환시)로 인해 치료를 영구 중단했습니다.
 64명(23.3%)의 환자가 모든 인과관계의 AE와 관련되어 용량 감소를 경험했습니다. 용량 감소와 관련된 가장 빈번하게 보고된(>2%) 모든 인과관계 AE는 부종(EDEMA)(6.5%), 말초신경병증(PERIPHERAL NEUROPATHY)(4.4%), 인지효과(COGNITIVE EFFECT)(2.9%) 및 기분효과(MOOD EFFECT)(2.5%)였습니다. 61명(22.2%)의 환자가 치료 관련 AE와 관련되어 용량 감소를 경험했습니다. 용량 감소와 관련된 가장 빈번하게 보고된(>2%) 치료 관련 AE는 부종(EDEMA)(6.5%), 말초신경병증(PERIPHERAL NEUROPATHY)(4.4%), 인지효과(COGNITIVE EFFECT)(2.9%) 및 기분효과(MOOD EFFECT)(2.5%)였습니다.

- 사망

100mg QD 통합군에서, 29명(9.8%)의 환자가 로라티닙을 투여받는 동안 또는 로라티닙 마지막 투여 후 28일 이내에 사망했으며, 이러한 사망 중 치료와 관련한 사망은 없었습니다. 대부분의 사망은 질환 진행으로 인한 것이었습니다. 질환 진행 외에도, 다음의 치명적인(5등급) AE가 각각 환자 1명에서 발생했습니다. 폐렴, 폐 감염, 급성 폐부종, 색전증, 전반적 신체 건강 악화, 심근경색증, 말초 동맥 폐색 및 호흡 장애. 이러한 치명적인 AE 중 치료와 관련한 것으로 간주된 사례는 없었습니다(SCS 표 13). 로라티닙 마지막 투여 후 28일이 지난 뒤 추가로 네(4)명의 환자에서 5등급 AE(질환 진행)가 발생했습니다. 총 42명(14.2%)의 환자가 로라티닙 마지막 투여 후 28일 뒤에 사망했으며, 이러한 사망 중 시험자가 치료와 관련한 것으로 간주한 사망은 없었습니다.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

성분명	롤라티닙	
제품명	로비큐아정	
시험명	1001	
피험자수	111	27
ORR	38.7	33.3
DOR	NR	NR
PFS	6.9	5.5
두개내ORR	53.0 (83)	41.7 (12)

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

• 특별 관심 이상반응

① 고지질혈증

100mg QD 통합군에서, 모든 인과관계의 AE인 고콜레스테롤혈증(HYPERCHOLESTEROLEMIA) 및 고중성지질혈증(HYPERTRIGLYCERIDEMIA)이 각각 82.4% 및 60.7%의 빈도로 보고되었습니다. 고지질혈증이 처음 발생하기까지 소요된 시간 중앙값은 15일(범위: 1 - 219일)이었습니다. 고콜레스테롤혈증(HYPERCHOLESTEROLEMIA)의 기간 중앙값은 218일이었고 고중성지질혈증(HYPERTRIGLYCERIDEMIA)은 216일이었습니다. 65명(22.2%)의 환자에게 모든 인과관계의 3등급 고지질혈증이 발생했고 11명(3.7%)의 환자에게는 모든 인과관계의 4등급 고지질혈증이 발생했습니다(SCS 표 32).

고콜레스테롤혈증(HYPERCHOLESTEROLEMIA) 또는 고중성지질혈증(HYPERTRIGLYCERIDEMIA) AE로 인해 영구 중단한 환자는 없었습니다. 고콜레스테롤혈증(HYPERCHOLESTEROLEMIA)은 일시 중단 또는 투여량 감소(각각 3.4% 및 0.7%)로 관리되었고, 고중성지질혈증(HYPERTRIGLYCERIDEMIA)은 일시 중단 또는 투여량 감소(4.7% 및 1.7%)로 관리되었습니다. 총 239명(81.0%)의 환자가 콜레스테롤 및/또는 트리글리세라이드 수치를 낮추기 위해 약을 복용했으며 약이 콜레스테롤 및/또는 트리글리세라이드 수치를 낮추기까지 걸리는 시간 중앙값은 20일(범위: 1 - 190일)이었습니다(SCS, 표 31).

고지질혈증은 지질저하제를 사용하고 중증도가 중등도 또는 경증으로 회복될 때까지 로라티닙의 투여를 일시 중단하여 관리되었습니다. 지질저하 요법을 최대화함에도 불구하고 중증 고지질혈증이 재발하는 경우, 로라티닙 투여량을 25mg 감소시켰습니다.

② 부종

100mg QD 통합군에서, 환자 151명(51.2%)에게 모든 인과관계의 AE인 부종(EDEMA)이 발생했으며(SCS 표 35), 처음 발생하기까지 소요된 시간 중앙값은 42일(범위 1 - 232일)이었습니다. 부종(EDEMA)의 기간 중앙값은 163일이었습니다. 가장 빈번하게(>5%) 보고된 모든 인과관계의 부종(EDEMA) PT는 말초부종(41.7%), 부종(7.5%) 및 말초 부종(6.1%)이었습니다(SCS 표 35). 모든 인과관계의 3등급 부종(EDEMA)은 낮은 비율(2.4%)의 환자에서 보고되었습니다. 4등급 부종(EDEMA)은 보고되지 않았습니다.

③ 말초신경병증

100mg QD 통합군에서, 환자 129명(43.7%)에게 모든 인과관계의 AE인 말초신경병증(PERIPHERAL NEUROPATHY)이 발생했으며, 처음 발생하기까지 소요된 시간 중앙값은 77일(범위: 1 - 723일)이었습니다. 말초신경병증(PERIPHERAL NEUROPATHY)의 기간 중앙값은 157일이었습니다. 가장 빈번하게(>5%) 보고된 모든 인과관계의 말초신경병증(PERIPHERAL NEUROPATHY) PT는 감각이상(13.2%), 말초신경병증(11.2%), 말초 감각 신경병증(8.5%) 및 근육 쇠약(5.1%)이었습니다. 말초신경병증(PERIPHERAL NEUROPATHY)은 영구 치료 중단과 관련이 없었습니다. 4등급 말초신경병증(PERIPHERAL NEUROPATHY) AE는 보고되지 않았으며, 환자 7명(2.4%)에게 모든 인과관계의 3등급 말초신경병증(PERIPHERAL NEUROPATHY)이 발생했습니다.

전반적으로, 말초신경병증(PERIPHERAL NEUROPATHY)은 투여량을 감소하거나 감소하지 않고 일시 중단하여 관

리되었으며(각각 4.1% 및 4.1%), 일부 경우에, 가바펜틴(환자 14명) 또는 프레가발린(환자 20명)을 포함한 표준 의료 치료를 추가로 사용했습니다. 추가 세부 내용은 SCS 섹션 2.7.4.2.1.5.3에 나와 있습니다.

④ 중추신경계 영향

100mg QD 통합군에서, 환자 68명(23.1%)에게 모든 인과관계의 AE인 인지 영향(COGNITIVE EFFECTS)이 발생했으며, 처음 발생하기까지 소요된 시간 중앙값은 53일(범위: 1 - 423일)이었습니다. 인지 영향(COGNITIVE EFFECTS)의 기간 중앙값은 158일이었습니다. 가장 빈번하게(>5%) 보고된 모든 인과관계의 인지 영향(COGNITIVE EFFECTS) PT는 기억력 장애(8.8%), 인지력장애(6.1%) 및 기억상실(5.4%)이었습니다. 환자 두(2)명이 인지 영향(COGNITIVE EFFECTS), 특히 치료 관련 3등급 SAE인 인지력장애 및 혼돈 상태와 관련된 치료를 영구 중단했습니다. 환자 11명(3.7%)은 모든 인과관계의 인지 영향(COGNITIVE EFFECTS)과 관련된 일시 중단을 필요로 했고 환자 8명(2.7%)은 투여량 감소를 필요로 했습니다. 대부분의 사례는 중증도가 1등급 또는 2등급이었습니다. 환자 5명(1.7%)에게서 모든 인과관계의 3등급 AE가 발생했고, 4등급 인지 영향(COGNITIVE EFFECTS) AE는 보고되지 않았습니다.

환자 62명(21.0%)에게서 모든 인과관계의 AE인 기분 영향(MOOD EFFECTS)이 발생했으며, 처음 발생하기까지 소요된 시간 중앙값은 43일(범위: 1 - 452일)이었습니다. 기분 영향(MOOD EFFECTS)의 기간 중앙값은 65일이었습니다. 가장 빈번하게(>5%) 보고된 기분 영향(MOOD EFFECTS) PT는 자극과민성(6.1%) 및 불안(5.1%)이었습니다. 환자 두(2)명은 기분 영향(MOOD EFFECTS) AE인 불안정 정동(치료와 관련됨, 2등급) 및 불안(치료과 관련되지 않음, 3등급)과 관련된 치료를 영구 중단하였습니다. 환자 8명(2.7%)은 기분 영향(MOOD EFFECTS)과 관련된 일시 중단을 필요로 했고 환자 7명(2.4%)은 투여량 감소를 필요로 했습니다. 대부분의 기분 영향(MOOD EFFECTS) 사례는 중증도가 1등급 또는 2등급이었으며, 4등급 사례는 없었습니다.

환자 28명(9.5%)에게서 모든 인과관계의 AE인 언어 영향(SPEECH EFFECTS)이 발생했으며, 처음 발생하기까지 소요된 시간 중앙값은 42일(범위: 1 - 404일)이었습니다. 언어 영향(SPEECH EFFECTS)의 기간 중앙값은 78일이었습니다. 가장 흔하게 보고된 모든 인과관계의 언어 영향(SPEECH EFFECTS) PT는 구어장애(3.7%)였으며, 느린 말증 및 언어장애(각각 3.4% 및 2.4%에서 보고됨)가 뒤를 이었습니다. 언어 영향(SPEECH EFFECTS)과 관련한 치료를 영구 중단한 환자는 없었습니다. 환자 한(1)명은 투여량 감소를 필요로 했으며 이 환자는 또한 두 번째 구어장애 사례로 인해 일시 치료 중단을 필요로 했습니다.

이러한 CNS 사례는 독성이 ≤1등급으로 감소될 때까지 로라티닙 치료를 일시 중단하여 관리되었고, 그 후 같은 투여량 또는 감소된 투여량으로 로라티닙 투여를 재개했습니다. 4등급 CNS 사례는 보고되지 않았지만, 로라티닙은 4등급 CNS사례로 인해 영구 중단되어야 했습니다.

⑤ 간질성 폐질환(ILD)

100mg QD 통합군의 환자 4명에게서 ILD/간질폐렴 AE가 보고되었습니다. 3등급 ILD는 환자 1명(0.3%)에게서 보고되었고 간질폐렴은 환자 3명(1.0%)(2등급, 3등급 및 4등급 각각 1명)에게서 보고되었습니다. 3등급 ILD(치료 관련)가 발생한 환자 1명은 로라티닙 투여 일시 중단을 필요로 했고, 간질폐렴으로 인한 일시 중단 또는 투여량 감소를 필요로 한 환자는 없었습니다. 로라티닙은 환자 1명에게서 4등급 간질폐렴(치료 관련)으로 인해 영구 중단되었습니다.

⑥ 방실차단

100mg QD 통합군에서, 베이스라인 PR 간격이 <200msec인 환자 284명 중, 40명(14.1%)에게 로라티닙 투여 시작 후 200msec 이상의 PR 간격 연장이 발생했습니다(SCS 섹션 2.7.4.4.3). 1도 AV 차단 AE가 환자 2명(모두 1등급, 치료 관련)에서 보고되었으며, 완전 AV 차단은 환자 1명(3등급, 치료와 관련되지 않음)에서 보고되었습니다. 1도 AV 차단 및 완전 AV 차단 AE의 기간 중앙값은 각각 141일 및 2일이었습니다. 3등급 AE와 관련된 일시 치료 중단이 1건 있었습니다. 기타 환자 중 AV 차단과 관련한 일시 중단, 투여량 감소 또는 영구 치료 중단을 필요로 한 환자는 없었습니다. 추가 세부 내용은 SCS 섹션 2.7.4.2.1.5.10에 나와 있습니다.

건강한 피험자를 대상으로 수행된 시험 1008(n=24명 환자)에서, 시험 치료 후 PR 간격의 미미하고 일시적인 증가가 관찰되었으며, 이는 4시간까지 감소되었고 근본적으로 96시간까지 해소되었습니다. 피험자 두(2)명(피험자 10011008 및 피험자 10011015)은 PR 간격 연장으로 인해 본 시험을 중단했습니다. 이러한 환자 중 임상 후유증

을 보인 환자는 없었습니다.

TQT 시험의 대안으로 수행된 이트라코나졸 약물 상호작용 시험인 시험 1012에서 얻은 홀터 모니터링 데이터의 노출-반응 분석에서는 로라티닙 농도와 RR 간격 간 아무런 관계가 없으며 QTc 증가가 로라티닙 혈장 농도와 연관이 있다는 증거도 없습니다(모듈 5, PMAR-684). 더 높은 로라티닙의 농도는 PR 간격 연장과 연관이 있었지만, 임상 투여량 100mg QD에서 PR 간격이 $\geq 200\text{msec}$ 일 확률은 낮습니다. 또한, 로라티닙이 PR 간격에 미치는 영향을 추가로 평가하기 위해, 하위시험에서 지속적인 환자의 Holter 원격측정을 시작하여 치료 중 PR 간격 관찰과 사전 약물 베이스라인을 비교하였습니다(임상시험계획서 1001, 개정 6). 추가 세부 내용은 임상시험계획서 1001, 섹션 7.1.6에서 확인할 수 있습니다. 홀터 원격측정은 여전히 진행 중이며 완료 시 별도로 분석될 것입니다. PR 간격 분석을 포함한 전체 ECG 데이터는 SCS 섹션 2.7.4.4.2에서 확인할 수 있습니다. 또한, PR 간격 증가 vs. 로라티닙 혈장 농도에 대한 E-R 분석은 PMAR-684에 나와 있습니다(모듈 5, 섹션 5.3.4.2). AV 차단 발생 시 로라티닙 투여량을 적절히 조절하여 로라티닙을 사용한 치료 중 및 베이스라인에서 ECG를 모니터링하는 것이 좋습니다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

Pivotal 시험 1001에서, 유효성 데이터는 빠르게 발생하는 심부 및 지속적인 종양 반응을 보이고, 이전 ALK TKI 및/또는 화학요법으로 이전에 여러 가지 치료를 투여받은 ALK-양성 NSCLC 환자에서 로라티닙에 대해 임상적으로 유의한 유익성을 뒷받침하였습니다. 중요한 것은 로라티닙이 뇌 전이에 대한 활성을 가졌으며 치료가 어려운 G1202R/G1202del 돌연변이를 포함하여 다양한 ALK 키나제 영역 내성 돌연변이 전체에서 항암 활성을 나타냈습니다. 또한 로라티닙은 검출 가능한 ALK 내성 돌연변이가 없는 이전 ALK TKI에 내성을 보인 종양에서 반응을 유발했습니다.

안전성 데이터에서는 AE의 중증도가 주로 경증 내지 중등도이고, 투여 일시 중단, 투여량 감소 및/또는 표준 의학 적 지지요법을 통해 관리가 가능했으며, AE와 연관된 영구 치료 중단 비율은 치료 관련 사망 없이 낮았기 때문에 로라티닙이 일반적으로 내약성이 있었다는 것을 나타냈습니다. 안전성 프로파일은 전반적인 안전성 모집단과 베이스라인 인구학적 정보(연령, 인종, 성별)의 하위군 간에 유사했습니다.

종합해 볼 때, 안전성, 유효성 및 PK 데이터는 유일한 ALK TKI로서 크리조티닙으로 치료받은 환자를 제외하고, 이전에 1회 이상 ALK 티로신 키나제 억제제(TKI)로 치료받은 역형성 림프종 키나제(ALK)-양성 진행성 비소세포폐암(NSCLC) 성인 환자 치료를 위한 로라티닙 100mg QD의 유리한 유익성/위험성 관계를 뒷받침합니다. NSCLC는 지난 몇 년 동안 효과적인 ALK TKI를 도입했음에도 불구하고 난치성 상태로 남아 있는 중대하고 생명을 위협하는 질환이며, 로라티닙은 이러한 환자를 위한 유용한 치료 옵션입니다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

○ FDA

LORBRENA(lorlatinib) tablets (2018.11.)

:LORBRENAR is indicated for the treatment of patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose disease has progressed on

- crizotinib and at least one other ALK inhibitor for metastatic disease; or
- alectinib as the first ALK inhibitor therapy for metastatic disease; or
- ceritinib as the first ALK inhibitor therapy for metastatic disease.

○ EMA

Lorviqua 25 mg film-coated tablets, Lorviqua 100 mg film-coated tablets(2019.5.6.)

:Lorviqua as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) whose disease has progressed after:

- alectinib or ceritinib as the first ALK tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy; or

- crizotinib and at least one other ALK TKI.

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

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

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국화이자제약(주)	허가일	2021.07.29.
제품명	로비큐아정25밀리그램(톨라티닙), 로비큐아정100밀리그램(톨라티닙)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	V2.2/2021.6.22.
주성분 및 함량	1정(257.500밀리그램) 중 톨라티닙(별규) 25.000mg 1정(686.670밀리그램) 중 톨라티닙(별규) 100.000mg		
효능·효과	역형성 림프종 인산화효소(ALK)-양성 진행성 비소세포폐암(NSCLC) 성인 환자의 치료에 단독요법으로, 이전에 아래의 요법을 받았으나 진행된 경우에 사용. - 알렉티닙 또는 세리티닙을 1차 ALK 저해제로 치료받은 경우; 또는 - 크리조티닙 및 적어도 다른 1개의 ALK 저해제로 치료받은 경우 이 약의 유효성은 반응을 및 반응기간에 근거하였으며, 생존기간의 개선을 입증한 자료는 없다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- CNS 영향 - 간질성 폐질환/폐렴	- 의약품 등의 안전에 관한 규칙에 따른 감시활동 등 - 시판 후 조사	- 첨부문서, 환자용 사용 설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 방실차단 - 체장염 - 배태아 독성	- 의약품 등의 안전에 관한 규칙에 따른 감시활동 등 - 시판 후 조사	- 첨부문서, 환자용 사용 설명서
3. 중요한 부족정보		
- 중등도 또는 중증의 간장애 환자 - 중증 신장애 환자	- 의약품 등의 안전에 관한 규칙에 따른 감시활동 등 - 시판 후 조사	- 첨부문서, 환자용 사용 설명서