

의약품 품목변경허가 보고서

접수일자		2024.12.27.		접수번호	20240234567
변경신청사항		허가조건, 사용상의주의사항, 용법·용량, 효능·효과			
신청인(회사명)		(주)유한양행			
제품명		렉라자정80밀리그램(레이저티닙메실산염일수화물)			
주성분명 (원료의약품등록번호)		레이저티닙메실산염일수화물 (1791-9-ND)			
제조/수입품목		☒ 제조	☐ 수입	전문/일반	☒ 전문 ☐ 일반
제형/함량		필름코팅정/이 약 1정(484.10mg 중) 레이저티닙메실산염일수화물 96.48mg			
기 허가 사항	허가일자	2021-01-18			
	효능·효과	EGFR 엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R) 치환 변이된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 1차 치료 이전에 EGFR-TKI로 치료받은 적이 있는 EGFR T790M 변이 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료			
	용법·용량	이 약을 투여하는 경우, 치료 시작 전에 EGFR 변이 상태를 평가해야 한다. 다음에 대해 충분히 검증된 신뢰성 있는 시험방법을 이용하여 확인하여야 한다. 임상시험 시 사용한 진단방법은 ‘사용상의 주의사항 항 5. 일반적 주의’를 참고한다. - 1차 치료 : 엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R) 치환 변이 - 이전에 EGFR-TKI로 치료받은 적이 있는 환자 : T790M 변이 이 약의 권장 용량은 1일 1회 240mg(80mg, 3정)이다. 매일 일정한 시간에 식사와 관계없이 경구 복용한다. 질병의 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 복용을 지속한다. 1. 투여방법 이 약은 경구투여하며 물과 함께 통째로 삼켜야 한다. 정제를 부수거나			

쪼개거나 씹어서는 안 된다.

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

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

2. 투여 누락

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

3. 용량 조절

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

표 1. 권장 용량 조절

표적 기관	이상반응 ^a		용량 변경
폐	간질성 폐질환(ILD)/ 폐염증(Pneumonitis)		이 약을 영구 중단한다.
피부	발진	1등급	발진에 대한 치료를 시작한다(예: 피부연화제, 국소 항생제 및 국소 스테로이드).
		2등급 또는 최대 2주간 치료 후 개선되지 않는 1등급	이 약의 용량 감소를 고려하며 발진에 대한 치료(예: 항생제, 국소 스테로이드)를 시작 또는 지속한다.
		3등급 또는 최대 2주간 치료 후 개선되지 않는 2등급	이 약을 일시 중지한다. 발진에 대한 치료(예: 항생제, 국소 스테로이드)를 시작 또는 지속하며 보조치료(예: 프레드니손)를 고려한다. 2주 이내에 개선되지 않는 경우 이 약을 영구

				급	중단한다.
		위 장 관 설사	설사	1등급	지사제(예: 로페라미드)를 투여한다. 설사 중에는 충분한 경구 수분섭취를 한다.
				2등급	지사제(예: 로페라미드)를 투여한다. 설사 중에는 충분한 경구 수분섭취를 하며 관찰한다. 24시간 이내에 1등급으로 개선되지 않으면 이 약을 일시 중지한다. 1등급 이하로 회복되면 동일한 용량으로 이 약의 투여를 재개한다. 처음 개선된 이후 1등급 이상의 설사가 다시 발생하는 경우, 용량 감소를 고려한다.
				3등급	이 약을 일시 중지한다. 설사에 대한 치료와 충분한 경구 수분섭취를 하며, 필요시 정맥 내로 수액 또는 전해질을 공급한다. 1등급 이하로 개선되면 감소된 용량으로 이 약의 투여를 재개한다.
		심장	QTc 연 장	3등급 이상 (>500msec)	이 약을 일시 중지한다. 베이스라인으로 회복될 때까지 정기적인 심전도 검사를 실시한다. 3주 이내에 베이스라인 또는 1등급 이하로 개선되지 않는 경우 이 약을 영구 중단한다.
				중대한 부정맥 징후/증상 동반	이 약을 영구 중단한다.
			좌심실 박출률 감소	2등급(40-45%)	이 약을 일시 중지한다. 베이스라인으로 회복될 때까지 정기적인 심초음파 검사를 실시한다. 3주 이내에 3등급(<40%)으로 악화되지 않는다면 동일한 용량 또는 감소된 용량으로 이 약의 투여를 재개할 수 있다.
				3등급(<40%) 또는 증상성 울혈성 심부전	이 약을 영구 중단한다.
		기타	3등급 이상의 이상반응		최대 3주간 이 약을 중단한다.
			3등급 이상의 이상반응이 이 약을 최대 3주간 중단한 이후 0-2등급으로 개선되는 경우		동일한 용량 또는 감소된 용량으로 이 약의 투여를 재개한다.
			최대 3주간 이 약을 중단한 이후 0-2등급으로 개선되지 않는 3등급 이상의 이상반응		이 약을 영구 중단한다.
		a 비고: 미국 국립암연구소(National Cancer Institute, NCI) 이상반응 공통 용어 기준(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 버전 5.0에 의해 등급이 분류된 임상적 이상반응의 중증도.			
변경 허가 사항	변경허가일자		2025.6.2.		
	효능·효과		불임 참조		
	용법·용량		불임 참조		
	사용상의 주의사항		불임 참조		
	허가조건		불임 참조		

국외 허가현황			
허가부서	의약품허가총괄과	허가담당자	나종덕 주무관, 이인선 사무관, 김영주 과장
심사부서	종양항생약품과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 구민지 주무관, 홍희정 과장 (RMP) 정희금 심사원, 박선임 사무관, 최희정 과장
GMP* 평가부서	-	GMP 담당자	-

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

○ 효능·효과

<단독요법>

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

이전에 EGFR-TKI로 치료받은 적이 있는 EGFR T790M 변이 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료

<병용요법>

EGFR 엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R) 치환 변이된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 1차 치료에서 아미반타맵과 병용요법

○ 용법·용량

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

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

<단독요법>

이 약의 권장 용량은 1일 1회 240mg(80mg, 3정)이다. 매일 일정한 시간에 식사와 관계없이 경구 복용한다. 질병의 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 복용을 지속한다.

<병용요법>

아미반타맵과 병용할 때 이 약의 권장 용량은 식사와 관계없이 1일 1회 240mg(80mg, 3정)이다. 같은 날 투여 시, 아미반타맵 투여 전에 이 약을 먼저 복용한다. 아미반타맵의 투여량 정보는 해당 약물의 허가사항을 참조한다. 질병의 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 복용을 지속한다.

1. 투여방법

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

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

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

2. 투여 누락

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

3. 용량 조절

각 환자의 안전성 및 내약성에 근거하여 투여 중단 및/또는 용량 감소가 필요할 수 있다.

<단독요법>

용량 감소가 필요한 경우, 이 약의 감소된 용량은 1일 1회 160mg(80mg, 2정)이다. 이 약의 투여 후 발생한 이상반응에 대한 권장 용량 조절 방법은 표 1에 제시되어 있다.

표 1. 단독요법 시 권장 용량 조절

표적기관	이상반응 ^a		용량 변경
폐	간질성 폐질환(ILD)/ 폐염증(Pneumonitis)		이 약을 영구 중단한다.
피부	발진	1등급	발진에 대한 치료를 시작한다(예: 피부연화제, 국소 항생제 및 국소 스테로이드).
		2등급 또는 최대 2주간 치료 후 개선되지 않는 1등급	이 약의 용량 감소를 고려하며 발진에 대한 치료(예: 항생제, 국소 스테로이드)를 시작 또는 지속한다.
		3등급 또는 최대 2주간 치료 후 개선되지 않는 2등급	이 약을 일시 중지한다. 발진에 대한 치료(예: 항생제, 국소 스테로이드)를 시작 또는 지속하며 보조치료(예: 프레드니손)를 고려한다. 2주 이내에 개선되지 않는 경우 이 약을 영구 중단한다.
위장관	설사	1등급	지사제(예: 로페라미드)를 투여한다. 설사 중에는 충분한 경구 수분섭취를 한다.
		2등급	지사제(예: 로페라미드)를 투여한다. 설사 중에는 충분한 경구 수분섭취를 하며 관찰한다. 24시간 이내에 1등급으로 개선되지 않으면 이 약을 일시 중지한다. 1등급 이하로 회복되면 동일한 용량으로 이 약의 투여를 재개한다. 처음 개선된 이후 1등급 이상의 설사가 다시 발생하는 경우, 용량 감소를 고려한다.
		3등급	이 약을 일시 중지한다. 설사에 대한 치료와 충분한 경구 수분섭취를 하며, 필요시 정맥 내로 수액 또는 전해질을 공급한다. 1등급 이하로 개선되면 감소된 용량으로 이 약의 투여를 재개한다.
심장	QTc 연장	3등급 이상(>500msec)	이 약을 일시 중지한다. 베이스라인으로 회복될 때까지 정기적인 심전도 검사를 실시한다. 3주 이내에 베이스라인 또는 1등급 이하로 개선되지 않는 경우 이 약을 영구 중단한다.
		중대한 부정맥 징후/증상 동반	이 약을 영구 중단한다.
	좌심실 박출률 감소	2등급(40-45%)	이 약을 일시 중지한다. 베이스라인으로 회복될 때까지 정기적인 심초음파 검사를 실시한다. 3주 이내에 3등급(<40%)으로 악화되지 않는다면 동일한 용량 또는 감소된 용량으로 이 약의 투여를 재개할 수 있다.
		3등급(<40%) 또는 증상성 윤�혈성 심부전	이 약을 영구 중단한다.
기타	3등급 이상의 이상반응		최대 3주간 이 약을 중단한다.
	3등급 이상의 이상반응이 이 약을 최대 3주간 중단한 이후 0-2등급으로 개선되는 경우		동일한 용량 또는 감소된 용량으로 이 약의 투여를 재개한다.
	최대 3주간 이 약을 중단한 이후 0-2등급으로 개선되지 않는 3등급 이상의 이상반응		이 약을 영구 중단한다.

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

<병용요법>

이상반응 발생 시 권장 감량 단계는 표 2에 제시되어 있고, 특정 이상반응에 대한 권장 용량 조절 방법은 표 3과 같다. 아미반타말의 용량 조절 방법은 해당 약물의 허가사항을 참조한다.

표 2. 병용요법 시 권장 감량 단계

1차 감량	2차 감량	3차 감량
1일 1회 160 mg (80 mg, 2정)	1일 1회 80 mg (80mg, 1정)	투여 중단

표 3. 병용요법 시 권장 용량 조절

이상반응	중등도	용량 변경
간질성 폐질환 (ILD)/폐염증 (Pneumonitis)	모든 등급	이상반응이 의심되면 이 약과 아미반타맵을 일시 중지하고, 이상반응이 확인될 경우 영구 중단한다.
정맥 혈전 색전증(VTE)	2~3등급	이 약과 아미반타맵을 일시 중지한다. 필요시 항응고제를 투여한다. 항응고제 투여가 시작되면 동일 용량에서 이 약과 아미반타맵의 투여 재개를 고려한다.
	4등급 또는 항응고제 치료에도 2~3등급 재발 시	이 약을 일시 중지하고 아미반타맵은 영구 중단한다. 필요시 항응고제를 투여한다. 항응고제 투여가 시작되면 동일 용량으로 이 약의 투여 재개를 고려한다.
피부 이상반응 (여드름양 피부염, 가려움증, 건성 피부 포함)	1등급	보조 처치 관리를 시작한다. 2주 후 개선되지 않을 경우 아미반타맵 용량을 감량을 고려하고, 이 약은 동일 용량을 투여한다.
	2등급	보조 처치 관리를 시작한다. 2주 후 개선되지 않을 경우 아미반타맵 용량을 감량하고, 이 약은 동일 용량을 투여한다. 매 2주마다 재평가하여 개선이 없을 경우, 표 2에 따라 1등급 이하가 될 때까지 이 약 용량을 감량하되, 이전 용량으로 재개를 고려한다.
	3등급	이 약과 아미반타맵을 일시 중지하고, 보조 처치 관리를 시작한다. 2등급 이하로 회복되면 이 약을 동일 용량으로 재개하거나 용량 감량을 고려하고, 아미반타맵은 감량된 용량으로 재개한다. 2주 이내에 개선이 없으면 이 약과 아미반타맵을 영구 중단한다.
	4등급 (중증 수포, 물집, 박리성 피부 질환 포함)	보조 처치 관리를 시작하고, 아미반타맵 투여를 영구 중단한다. 2등급 이하 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 이 약 투여를 중지한다. 2등급 이하로 회복되면, 감소된 용량으로 이 약 투여 재개를 고려한다.
기타	3~4등급	1등급 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 이 약과 아미반타맵을 일시 중지한다. 이 약과 아미반타맵을 감소된 용량으로 재개 또는 이 약의 단독요법을 재개한다. 4주 이내에 회복되지 않으면 병용요법의 영구 중단을 고려한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

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

레이저티닙 임상1/2상 시험(YH25448-201)에서 2차 치료 및 임상 3상 시험(YH25448-301)에서 1차 치료로 이 약 240mg을 투여 받은 총 274명 중 2.9%의 환자에서 간질성 폐질환/폐염증이 보고되었으며 이 중 중증도가 3등급 이상인 경우는 1.5%, 치명적인 건은 0.4%에서 보고되었다. 간질성 폐질환/폐염증 발현시점의 중앙값은 4.9개월이었다.

MARIPOSA 시험에서 이 약과 아미반타말 병용요법을 받은 환자의 3.1%에서 간질성 폐질환/폐염증이 발생했으며, 이 중 1.0%는 3등급, 0.2%는 4등급이었다. 치명적인 건은 0.2%에서 보고되었으며, 2.9%의 환자가 이 약과 아미반타말을 영구 중단하였다.

따라서 이 약 투여 시, 환자에게 이 약의 이상반응에 대해 충분히 설명을 하고, 임상 증상(예: 호흡곤란, 기침 및 발열 등)에 대해 유의하여 관찰한다. 간질성 폐질환/폐염증을 의심할 수 있는 호흡기 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하고(병용요법 시 아미반타말 포함) 이러한 증상에 대해 신속히 조사하여 확진되는 경우, 영구중단하고 적절한 치료를 실시하여야 한다.

2) 정맥 혈전 색전증(VTE)

이 약과 아미반타말 병용요법 시 심부 정맥 혈전증(DVT)과 폐 색전증(PE)을 포함한 중증의 치명적인 정맥 혈전 색전증이 발생할 수 있다. 대부분 치료 첫 4개월 동안 발생하였다.

MARIPOSA 시험에서 이 약과 아미반타말 병용요법을 받은 환자의 36%에서 정맥 혈전 색전증이 발생했으며, 이 중 10%는 3등급, 0.5%는 4등급이었다. 항응고제 치료를 받는 동안 1.2%(5명)에서 발생하였다. 치명적인 건은 2건(0.5%) 보고되었고, 7%의 환자가 이 약 투여를 일시 중지하였고, 0.5%의 환자는 이 약 용량을 감량하였고, 1.9%의 환자는 이 약 투여를 영구 중단하였다. 정맥 혈전 색전증의 발현시점의 중앙값은 84일(범위: 6~777일)이었다.

이 약과 아미반타말 병용요법 첫 4개월 동안 항응고제 예방요법을 시행하되, 비타민 K 길항제 투여는 권장되지 않는다. 정맥 혈전 색전증의 징후 및 증상을 면밀히 모니터링하고, 적절한 의학적 조치를 취한다. 이 약과 아미반타말 병용요법은 중증도에 따라 일시 중지 또는 영구 중단을 고려한다(용법용량 참고). 아미반타말의 용량 조절 방법은 해당 약물의 허가사항을 참조한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분이나 첨가제에 대해 중증의 과민증이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

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

4. 이상반응

<단독요법>

이 약 단독요법의 안전성 데이터는 YH25448-201 시험(2차 치료) 및 YH25448-301 시험(1차 치료)에서 이 약 1일 240mg을 투여 받은 대상자(274명)로부터 수집된 데이터를 기반으로 한다.

이 중 268명(97.8%)에서 이상반응이 보고되었으며, 대부분의 이상반응 중증도는 1등급 또는 2등급이었다. 20% 이상에서 발생한 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 발진(55%), 지각 이상(52%), 가려움증(29%), 설사(27%), 손발톱독성(23%), 피로(21%), 식욕 감소(20%)이었다. 환자의 45.6%에서 중증 이상반응(CTCAE grade 3등급 이상)이 나타났다. 2% 이상에서 발생한 가장 빈번하게 보고된 중증 이상반응은 폐 색전증(4.0%), 발진(3.6%), 지각 이상(3.3%), 빈혈(2.9%), 설사(2.2%), 피로(2.2%)이었다. 이상반응으로 인한 용량 감소는 21.2%의 환자들에서 나타났으며 9.5%가 이상반응으로 인하여 투약을 중단하였다.

다음 표 4에 YH25448-201 및 YH25448-301 시험에서 이 약 240mg 용량을 투여 받은 환자에서 이 약에 대해 보고된 이상반응을 MedDRA 기관계 대분류(System Organ Class, SOC)에 따라 빈도 별로 통합 정리하였

다. 빈도가 높은 이상반응부터 나열하였다. 이하 이상반응 빈도는 다음 기준에 의해 정의하였다: 매우 흔하게 (10% 이상), 흔하게(1% 이상 10% 미만), 흔하지 않게(0.1% 이상 1% 미만), 드물게(0.01% 이상 0.1% 미만), 매우 드물게(0.01% 미만), 빈도 불명(가용한 데이터로부터 추정 불가능함).

표 4. YH25448-201 및 YH25448-301 시험들에서 보고된 이상반응†

기관계 대분류(MedDRA SOC)	YH25448-201 및 YH25448-301 통합 (N=274)	
NCI-CTCAE 등급‡	모든 등급(%)	3등급 이상(%)
대표 용어 (MedDRA Preferred Term, PT)		
피부 및 피하 조직 장애(Skin and subcutaneous tissue disorders)		
발진(Rash) ^a	매우 흔하게(55)	3.6
가려움증(Pruritus)	매우 흔하게(29)	0.4
손발톱 독성(Nail toxicity) ^b	매우 흔하게(23)	0.7
건성 피부(Dry skin) ^c	매우 흔하게(15)	0.4
각종 신경계 장애(Nervous system disorders)		
지각 이상(Paraesthesia) ^d	매우 흔하게(52)	3.3
두통(Headache)	매우 흔하게(16)	0.4
어지러움(Dizziness)	흔하게(8.8)	0
각종 위장관 장애(Gastrointestinal disorders)		
설사(Diarrhoea)	매우 흔하게(27)	2.2
구내염(Stomatitis) ^e	매우 흔하게(18)	0.4
오심(Nausea)	매우 흔하게(18)	0
변비(Constipation)	매우 흔하게(17)	0
구토(Vomiting)	흔하게(6.9)	0.7
소화 불량(Dyspepsia)	흔하게(6.9)	0
전신 장애 및 투여 부위 병태(General disorders and administration site conditions)		
피로(Fatigue) ^f	매우 흔하게(21)	2.2
대사 및 영양 장애(Metabolism and nutrition disorders)		
식욕 감소 (Decreased appetite)	매우 흔하게(20)	1.5
근골격 및 결합 조직 장애(Musculoskeletal and connective tissue disorders)		
근육 연축(Muscle spasms)	매우 흔하게(18)	0.4
근육통(Myalgia)	흔하게(6.2)	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애(Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)		
기침(Cough) ^g	매우 흔하게(17)	0
폐 색전증(Pulmonary embolism)	흔하게(9.1)	4.0 ^h
간질성 폐질환(Interstitial lung disease) ⁱ	흔하게(2.9)	1.5 ^j
임상 검사(Investigations)		
알라닌 아미노 전이 효소 증가(Alanine aminotransferase increased)	매우 흔하게(16)	1.1
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가(Aspartate aminotransferase increased)	매우 흔하게(13)	0.4
혈액 크레아티닌 증가(Blood creatinine increased)	흔하게(7.7)	0
혈액 및 림프계 장애(Blood and lymphatic system disorders)		
빈혈(Anaemia)	매우 흔하게(16)	2.9
감염 및 기생충 감염(Infections and infestations)		
COVID-19 ^k	매우 흔하게(12)	0
각종 눈 장애(Eye disorders)		
눈 독성(Ocular toxicity) ^l	흔하게(5.5)	0

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

‡미국 국립 암 연구소(National Cancer Institute, NCI) 이상사례 공통 용어 기준(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), YH25448-201 시험의 경우 버전 4.03, YH25448-301 시험의 경우 버전 5.0이 사용되었다.

a 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 여드름(Acne), 농포성 여드름(Acne pustular), 피부염(Dermatitis), 여드름양 피부염(Dermatitis acneiform), 약물 발진(Drug eruption), 홍반(Erythema), 모낭염(Folliculitis), 손 피부염(Hand dermatitis), 고름 물집(Pustule), 발진(Rash), 홍반성 발진(Rash erythematous), 반상 발진(Rash macular), 반상-구진 발진(Rash maculo-papular), 구진 발진(Rash papular), 소양성 발진(Rash pruritic), 농포성 발진(Rash pustular), 항문 발진(Anal rash), 피부 독성(Skin toxicity), 피부 반응(Skin reaction), 피부 탈락(Skin exfoliation), 피부 병변(Skin lesion), 피부 궤양(Skin ulcer), 지루성 피부염 (Seborrhoeic dermatitis), 수포성 피부염(Dermatitis bullous), 일광성 피부염(Solar dermatitis), 수염 모낭염(Folliculitis barbae), 피부염 감염(Dermatitis infected)

b 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 감입 손발톱(Ingrowing nail), 손발톱 변색(Nail discolouration), 손발톱장애(Nail disorder), 손발톱이영양증(Nail dystrophy), 손발톱감염(Nail infection), 손발톱 능선 형성(Nail ridging), 손발톱파손(Onychoclasia), 손발톱 진균증(Onychomycosis), 손발톱 주위염(Paronychia)

c 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 건성 피부(Dry skin), 습진(Eczema), 건조 습진(Eczema asteatotic), 눈꺼풀 습진(Eczema eyelids), 피부 열창(Skin fissures), 건조증(Xerosis), 피부 장애(Skin disorder)

d 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 감각 저하(Hypoesthesia), 신경통(Neuralgia), 말초 신경 병증(Neuropathy peripheral), 지각 이상(Paraesthesia), 구강 지각 이상(Paraesthesia oral), 운동 말초 신경 병증(Peripheral motor neuropathy), 감각 운동 말초 신경 병증(Peripheral sensorimotor neuropathy), 말초 감각 신경 병증(Peripheral sensory neuropathy), 다발

신경증(Polyneuropathy)
e 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 구각 입술염(Angular cheilitis), 아프타성 궤양(Aphthous ulcer), 입술염(Cheilitis), 설염(Glossitis), 입술 통증(Lip pain), 구내염(Stomatitis), 입 궤양 형성(Mouth ulceration), 점막 염증(Mucosal inflammation), 혀 궤양 형성(Tongue ulceration)
f 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 피로(Fatigue), 무력증(Asthenia), 기면(Lethargy), 권태(Malaise)
g 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 기침(Cough), 습성 기침(Productive cough)
h 이 약군에서 2건의 CTCAE 5등급(치명적)이 보고되었다.
i 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 간질성 폐질환(Interstitial lung disease), 폐염증(Pneumonitis)
j 이 약군에서 1건의 CTCAE 5등급(치명적)이 보고되었다.
k 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: COVID-19, COVID-19 폐렴(COVID-19 pneumonia), COVID-19 감염 의심(Suspected COVID-19)
l 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 눈 건조(Dry eye), 눈 소양증(Eye pruritus), 점상 각막염(Punctate keratitis), 시야 흐림(Vision blurred), 시각 장애(Visual impairment)

표 5. YH25448-301 시험에서 보고된 이상반응†

기관계 대분류(MedDRA SOC)	YH25448-301			
	이 약 (N=196)		게피티니브 (N=197)	
NCI-CTCAE 등급‡	모든 등급 (%)	3등급 이상 (%)	모든 등급 (%)	3등급 이상 (%)
대표 용어 (MedDRA Preferred Term, PT)				
피부 및 피하 조직 장애(Skin and subcutaneous tissue disorders)				
발진(Rash) ^a	56	4.6	61	3.6
가려움증(Pruritus)	27	0.5	19	0
손발톱 독성(Nail toxicity) ^b	23	0.5	20	0.5
건성 피부(Dry skin) ^c	17	0.5	13	0
각종 신경계 장애(Nervous system disorders)				
지각 이상(Paraesthesia) ^d	53	3.1	9.6	0.5
두통(Headache)	12	0.5	7.1	0.5
각종 위장관 장애(Gastrointestinal disorders)				
설사(Diarrhoea)	27	2.6	40	0.5
구내염(Stomatitis) ^e	19	0.5	12	0.5
오심(Nausea)	18	0	11	0
변비(Constipation)	16	0	13	0
전신 장애 및 투여 부위 병태(General disorders and administration site conditions)				
피로(Fatigue) ^f	21	3.1	12	2.0
혈액 및 림프계 장애(Blood and lymphatic system disorders)				
빈혈(Anaemia)	20	3.6	12	3.6
대사 및 영양 장애(Metabolism and nutrition disorders)				
식욕 감소(Decreased appetite)	18	2.0	17	1.0
임상 검사(Investigations)				
알라닌 아미노 전이 효소 증가(Alanine aminotransferase increased)	17	1.5	32	9.1
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가(Aspartate aminotransferase increased)	13	0.5	28	6.6
감염 및 기생충 감염(Infections and infestations)				
COVID-19 ^g	16	0	11	2.0 ^h
근골격 및 결합 조직 장애(Musculoskeletal and connective tissue disorders)				
근육 연축(Muscle spasms)	14	0.5	3.6	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애(Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)				
기침(Cough) ⁱ	14	0	14	0
간질성 폐질환(Interstitial lung disease) ^j	3.6	1.5 ^k	1.5	1.0
각종 눈 장애(Eye disorders)				
눈 독성(Ocular toxicity) ^l	5.1	0	3.0	0

YH25448-301 시험에서 시험 치료기간의 중앙값은 이 약군의 환자에서 21.5개월이었고, 게피티니브 군의 환자에서 11.1개월이었다.
 †무작위배정된 치료로서 이 약을 최소 1회 이상 투여 받은 환자 중 최소 10% 이상에서 발생하였거나, 임상적으로 중요하다고 판단한 사례를 요약하였다.

‡미국 국립 암 연구소 (National Cancer Institute, NCI) 이상사례 공통 용어 기준 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), 버전 5.00이 사용되었다.

a 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 여드름(Acne), 피부염(Dermatitis), 여드름양 피부염(Dermatitis acneiform), 약물 발진(Drug eruption), 홍반(Erythema), 모낭염(Folliculitis), 발진(Rash), 홍반성 발진(Rash erythematous), 반상 발진(Rash macular), 반상-구진 발진(Rash maculo-papular), 구진발진(Rash papular), 농포성 발진(Rash pustular), 소양성 발진(Rash pruritic), 피부 병변(Skin lesion), 피부 궤양(Skin ulcer), 손 피부염(Hand dermatitis), 고름 물집(Pustule), 농포성 여드름(Acne pustular), 항문 발진(Anal rash), 피부 독성(Skin toxicity), 피부 반응(Skin reaction), 피부 탈락(Skin exfoliation), 지루성 피부염 (Seborrheic

- dermatitis), 수포성 피부염(Dermatitis bullous), 일광성 피부염(Solar dermatitis), 수염 모낭염(Folliculitis barbae), 피부염 감염(Dermatitis infected)
- b 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 손발톱 변색(Nail discolouration), 손발톱장애(Nail disorder), 손발톱 이영양증(Nail dystrophy), 손발톱감염(Nail infection), 손발톱 능선 형성(Nail ridging), 손발톱파손(Onychoclasia), 손발톱 진균증(Onychomycosis), 손발톱 주위염(Paronychia), 감입 손발톱(Ingrowing nail)
- c 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 건성 피부(Dry skin), 습진(Eczema), 건조 습진(Eczema asteatotic), 피부 열창(Skin fissures), 건조증(Xerosis), 피부 장애(Skin disorder), 눈꺼풀 습진(Eczema eyelids)
- d 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 감각 저하(Hypoaesthesia), 신경통(Neuralgia), 말초 신경 병증(Neuropathy peripheral), 지각 이상(Paraesthesia), 구강 지각 이상(Paraesthesia oral), 운동 말초 신경 병증(Peripheral motor neuropathy), 감각 운동 말초 신경 병증(Peripheral sensorimotor neuropathy), 말초 감각 신경 병증(Peripheral sensory neuropathy), 다발 신경증(Polyneuropathy)
- e 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 구각 입술염(Angular cheilitis), 입술염(Cheilitis), 설염(Glossitis), 입술 통증(Lip pain), 구내염(Stomatitis), 아프타성 궤양(Aphthous ulcer), 입 궤양 형성(Mouth ulceration), 혀 궤양 형성(Tongue ulceration), 점막 염증(Mucosal inflammation)
- f 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 피로(Fatigue), 무력증(Asthenia), 기면(Lethargy), 권태(Malaise)
- g 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: COVID-19, COVID-19 폐렴(COVID-19 pneumonia), COVID-19 감염 의심(Suspected COVID-19)
- h 게피티니브 군에서 1건의 CTCAE 5등급(치명적)이 보고되었다
- i 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 기침(Cough), 습성 기침(Productive cough)
- j 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 간질성 폐질환(Interstitial lung disease), 폐염증(Pneumonitis)
- k 이 약군에서 1건(간질성 폐질환)의 CTCAE 5등급(치명적)이 보고되었다
- l 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 눈 건조(Dry eye), 눈 소양증(Eye pruritus), 점상 각막염(Punctate keratitis), 시야 흐림(Vision blurred), 시각 장애(Visual impairment)

표 6. YH25448-201시험에서 보고된 이상반응†

기관계 대분류(MedDRA SOC)	YH25448-201 (N=78)	
NCI-CTCAE 등급‡	모든 등급(%)	3등급 이상(%)
대표 용어 (MedDRA Preferred Term, PT)		
피부 및 피하 조직 장애(Skin and subcutaneous tissue disorders)		
발진(Rash) ^a	51	1.3
가려움증(Pruritus)	35	0
손발톱 독성(Nail toxicity) ^b	22	1.3
건성 피부(Dry skin) ^c	12	0
각종 신경계 장애(Nervous system disorders)		
지각 이상(Paraesthesia) ^d	50	3.8
두통(Headache)	28	0
어지러움(Dizziness)	13	0
근골격 및 결합 조직 장애(Musculoskeletal and connective tissue disorders)		
근육 연축(Muscle spasms)	28	0
근육통(Myalgia)	13	0
각종 위장관 장애(Gastrointestinal disorders)		
설사(Diarrhoea)	27	1.3
변비(Constipation)	19	0
오심(Nausea)	17	0
구내염(Stomatitis) ^e	15	0
소화 불량(Dyspepsia)	12	0
구토(Vomiting)	10	1.3
대사 및 영양 장애(Metabolism and nutrition disorders)		
식욕 감소(Decreased appetite)	26	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애(Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)		
기침(Cough) ^f	23	0
폐 색전증(Pulmonary embolism)	13	6.4 ^g
간질성 폐 질환(Interstitial lung disease) ^h	1.3	1.3
전신 장애 및 투여 부위 병태(General disorders and administration site conditions)		
피로(Fatigue) ⁱ	19	0
임상 검사(Investigations)		
알라닌 아미노 전이 효소 증가(Alanine aminotransferase increased)	14	0
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가(Aspartate aminotransferase increased)	13	0
혈액 크레아티닌 증가(Blood creatinine increased)	12	0
각종 눈 장애(Eye disorders)		
눈 독성(Ocular toxicity) ^j	6.4	0

†할당된 치료로서 이 약을 최소 1회 이상 투여 받은 환자 중 최소 10% 이상에서 발생하였거나, 임상적으로 중요하다고 판단한 사례를 요약하였다.

‡미국 국립 암 연구소(National Cancer Institute, NCI) 이상사례 공통 용어 기준(Common Terminology Criteria for Adverse Events,

CTCAE), 버전 4.03이 사용되었다.

- a 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 여드름(Acne), 농포성 여드름(Acne pustular), 피부염(Dermatitis), 홍반(Erythema), 모낭염(Folliculitis), 손 피부염(Hand dermatitis), 고름 물집(Pustule), 발진(Rash), 홍반성 발진(Rash erythematous), 반상-구진 발진(Rash maculo-papular), 반상 발진(Rash macular), 구진발진(Rash papular), 소양성 발진(Rash pruritic), 농포성 발진(Rash pustular), 약물 발진(Drug eruption), 항문 발진(Anal rash), 여드름양 피부염(Dermatitis acneiform), 피부 독성(Skin toxicity), 피부 반응(Skin reaction), 피부 탈락(Skin exfoliation), 피부 병변(Skin lesion), 피부 궤양(Skin ulcer), 지루성 피부염(Seborrheic dermatitis), 수포성 피부염(Dermatitis bullous), 일광성 피부염(Solar dermatitis), 수염 모낭염(Folliculitis barbae), 피부염 감염(Dermatitis infected)
- b 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 손발톱 주위염(Paronychia), 감입 손발톱(Ingrowing nail), 손발톱장애(Nail disorder), 손발톱 변색(Nail discolouration), 손발톱 이영양증(Nail dystrophy), 손발톱감염(Nail infection), 손발톱 능선 형성(Nail ridging), 손발톱파손(Onychoclasia), 손발톱 진균증(Onychomycosis)
- c 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 건성 피부(Dry skin), 습진(Eczema), 건조 습진(Eczema asteatotic), 피부 열창(Skin fissures), 건조증(Xerosis), 피부 장애(Skin disorder), 눈꺼풀 습진(Eczema eyelids)
- d 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 감각 저하(Hypoaesthesia), 신경통(Neuralgia), 말초 신경 병증(Neuropathy peripheral), 지각 이상(Paraesthesia), 구강 지각 이상(Paraesthesia oral), 운동 말초 신경 병증(Peripheral motor neuropathy), 감각 운동 말초 신경 병증(Peripheral sensorimotor neuropathy), 말초 감각 신경 병증(Peripheral sensory neuropathy), 다발 신경증(Polyneuropathy)
- e 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 구각 입술염(Angular cheilitis), 입술염(Cheilitis), 설염(Glossitis), 입술 통증(Lip pain), 구내염(Stomatitis), 아프타성 궤양(Aphthous ulcer), 입 궤양 형성(Mouth ulceration), 혀 궤양 형성(Tongue ulceration), 점막 염증(Mucosal inflammation)
- f 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 기침(Cough), 습성 기침(Productive cough)
- g 이 약군에서 1건의 CTCAE 5등급(치명적)이 보고되었다
- h 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 간질성 폐 질환(Interstitial lung disease), 폐염증(Pneumonitis)
- i 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 피로(Fatigue), 무력증(Asthenia), 기면(Lethargy), 권태(Malaise)
- j 눈 건조(Dry eye), 눈 소양증(Eye pruritus), 점상 각막염(Punctate keratitis), 시야 흐림(Vision blurred), 시각 장애(Visual impairment)

<병용요법>

이 약과 아미반타말 병용요법의 안전성 데이터는 MARIPOSA 시험에서 이 약 1일 240mg 및 아미반타말(제4주까지 주 1회 체중 80kg 미만 환자에게 1,050 mg, 80kg 이상인 환자에게 1,400 mg 투여 후 제5주부터 2주마다 1회 투여)을 병용 투여 받은 대상자(421명)로부터 수집된 데이터를 기반으로 한다. 환자들은 질병이 진행되거나 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 지속했다. 이 약과 아미반타말을 병용투여한 421명의 환자 중 84%는 6개월 이상 노출되었고, 73%는 1년 넘게 노출되었다.

20% 이상에서 발생한 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 발진, 손발톱 독성, 주입 관련 반응(아미반타말), 근육격계 통증, 부종, 구내염, 정맥 혈전 색전증(VTE), 지각 이상, 피로, 설사, 변비, COVID-19, 출혈, 건성 피부, 식욕 감소, 가려움증, 오심, 눈 독성이었다. 2% 이상에서 발생한 가장 빈번하게 보고된 실험실적 검사 이상으로는 알부민 감소, 알라닌 아미노전이효소 증가, 나트륨 감소, 헤모글로빈 감소, 아스파르트산 아미노전이효소 증가, 감마 글루타밀 전이효소 증가 그리고 마그네슘 증가가 있었다.

환자의 49%에서 중대한 이상반응이 나타났다. 2% 이상에서 발생한 가장 빈번하게 보고된 중대한 이상반응은 정맥 혈전 색전증(VTE)(11%), 폐렴(4%), 발진 및 간질성 폐질환(ILD)/폐염증(각 2.9%), COVID-19(2.4%), 흉막 삼출 및 주입 관련 반응(아미반타말)(각 2.1%)이었다. 이 약과 레이저티닙을 병용투여 받은 환자들에서 생명에 치명적인 이상반응은 7%에서 발생했으며, 달리 명시되지 않은 사망 (1.2%), 패혈증 및 호흡부전(각각 1%), 폐렴, 심근경색 및 급사(각각 0.7%), 뇌경색, 폐 색전증 및 코로나19(각각 0.5%) 그리고 간질성 폐질환/폐염증, 급성 호흡 곤란 증후군 및 심폐 정지(각각 0.2%)로 인해 발생했다.

이상반응으로 이 약을 영구 중단한 환자는 21%였다. 환자의 1% 이상에서 이 약의 영구 중단을 초래한 이상반응으로는 간질성 폐질환/폐염증, 폐렴, 정맥 혈전 색전증, 발진, 호흡부전 및 급사가 있었다.

이상반응으로 인해 이 약을 투여 중단한 환자는 72%였다. 환자의 5% 이상에서 이 약의 투여 중단을 초래한 이상반응으로는 발진, 손발톱 독성, 코로나19, 정맥 혈전 색전증, 알라닌 아미노 전이효소 증가 및 아스파르트산 아미노 전이효소 증가가 있었다.

이상반응으로 이 약의 용량을 감소한 환자는 42%였다. 환자의 5% 이상에서 이 약의 용량 감량을 초래한 이상반응으로는 발진 및 손발톱 독성이 있었다.

다음 표 7에 MARIPOSA 시험에서 보고된 이상반응을 MedDRA 기관계 대분류(System Organ Class, SOC)에 따라 빈도가 높은 이상반응부터 나열하였다.

표 7. MARIPOSA 시험에서 보고된 이상반응[†]

기관계 대분류(MedDRA SOC)	이 약과 아미반타맵 병용요법 (N=421)		오시머티닙 (N=428)	
	모든 등급 (%)	3~4등급 (%)	모든 등급 (%)	3~4등급 (%)
피부 및 피하 조직 장애(Skin and subcutaneous tissue disorders)				
발진(Rash) ^a	86	26	48	1.2
손발톱 독성(Nail toxicity) ^b	71	11	34	0.7
건성 피부(Dry skin) ^c	25	1	18	0.2
가려움증(Pruritus)	24	0.5	17	0.2
손상, 중독 및 시술 합병증(Injury, poisoning and procedural complications)				
주입 관련 반응(Infusion-related reaction) [†]	63	6	0	0
근골격 및 결합 조직 장애(Musculoskeletal and connective tissue disorders)				
근골격 통증(Musculoskeletal pain) ^d	47	2.1	39	1.9
각종 위장관 장애(Gastrointestinal disorders)				
구내염(Stomatitis) ^e	43	2.4	27	0.5
설사(Diarrhoea) ^f	31	2.6	45	0.9
변비(Constipation)	29	0	13	0
오심(Nausea)	21	1.2	14	0.2
구토(Vomiting)	12	0.5	5	0
복통(Abdominal pain) ^g	11	0	10	0
치핵(Hemorrhoids)	10	0.2	2.1	0.2
전신 장애 및 투여 부위 병태(General disorders and administration site conditions)				
부종(Oedema) ^h	43	2.6	8	0
피로(Fatigue) ⁱ	32	3.8	20	1.9
발열(Pyrexia)	12	0	9	0
각종 혈관 장애(Vascular disorders)				
정맥 혈전 색전증(Venous thromboembolism) ^j	36	11	8	2.8
출혈(Hemorrhage) ^k	25	1	13	1.2
각종 신경계 장애(Nervous system disorders)				
지각 이상(Paresthesia) ^l	35	1.7	10	0.2
어지러움(Dizziness) ^m	14	0	10	0
두통(Headache) ⁿ	13	0.2	13	0
감염 및 기생충 감염(Infections and infestations)				
COVID-19	26	1.7	24	1.4
결막염(Conjunctivitis)	11	0.2	1.6	0
대사 및 영양 장애(Metabolism and nutrition disorders)				
식욕 감소(Decreased appetite)	24	1	18	1.4
호흡기, 흉곽 및 종격 장애(Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)				
기침(Cough) ^o	19	0	23	0
호흡 곤란(Dyspnea) ^p	14	1.7	17	3.5
간질성 폐질환(Interstitial lung disease) ^q	3.1	1.4	3.0	1.4
각종 눈 장애(Eye disorders)				
눈 독성(Ocular toxicity) ^r	16	0.7	7	0
각종 정신 장애(Psychiatric disorders)				
불면(Insomnia)	10	0	11	0
[†] 무작위배정된 치료로서 이 약 및 아미반타맵을 최소 1회 이상 투여 받은 환자 중 최소 10% 이상에서 발생하였거나, 임상적으로 중요하다고 판단한 사례를 요약하였다. [‡] 아미반타맵에만 해당 a 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 발진(Rash), 여드름양 피부염(Dermatitis acneiform), 반상-구진 발진(Rash maculo-papular), 피부염(Dermatitis), 소양성 발진(Rash pruritic), 홍반성 발진(Rash erythematous), 반상 발진(Rash macular), 농포성 발진(Rash pustular), 구진 발진(Rash papular), 다형성 홍반(Erythema multiforme), 피부 탈락(Skin exfoliation), 약물 발진(Drug eruption), 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군(Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome), 알레르기성 피부염(Dermatitis allergic), 피부염 감염(Dermatitis infected), 유사 천포창(Pemphigoid), 발한 이상 습진(Dyshidrotic eczema), 원형 습진(Eczema nummular), 눈꺼풀 발진(Eyelid rash), 생식기 발진(Genital rash), 아토피 피부염(Dermatitis atopic), 모낭성 발진(Rash follicular), 소수포성 발진(Rash vesicular), 음경 발진(Penile rash), 습진(Eczema), 건조 습진(Eczema asteatotic) b 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 손발톱 주위염(Paronychia), 손발톱 장애(Nail disorder), 손발톱 박리증(Onycholysis), 감입 손발톱(Ingrowing nail), 손발톱 파손(Onychoclasia), 손발톱 독성(Nail toxicity), 손발톱 탈락(Onychomadesis), 손발톱 감염(Nail infection), 손발톱 진균증(Onychomycosis), 손발톱 이영양증(Nail dystrophy), 손발톱 바닥 염증(Nail bed inflammation), 손발톱 바닥 감염(Nail bed infection), 손발톱 소피 균열(Nail cuticle fissure) c 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 건성 피부(Dry skin), 피부 열창(Skin fissures), 피부 건조(Xeroderma), 건조증(Xerosis) d 다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 관절통(Arthralgia), 등허리 통증(Back pain), 골 통증(Bone pain),				

	근육 연축(Muscle spasms), 비-심장성 흉통(Non-cardiac chest pain), 사지 통증(Pain in extremity), 근육통(Myalgia), 경부 통증(Neck pain), 근골격성 흉부 통증(Musculoskeletal chest pain), 척추 통증(Spinal pain, Arthritis), 근골격 경직(Musculoskeletal stiffness), 근골격 통증(Musculoskeletal pain), 근골격 불편감(Musculoskeletal discomfort), 근육염(Myositis), 근막 통증 증후군(Myofascial pain syndrome), 근육 긴장(Muscle tightness)
e	다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 구내염(Stomatitis), 입 궤양 형성(Mouth ulceration), 아프타성 궤양(Aphthous ulcer), 구각 입술염(Angular cheilitis), 점막 염증(Mucosal inflammation), 입술염(Cheilitis), 입술 궤양 형성(Lip ulceration), 설염(Glossitis), 혀 궤양 형성(Tongue ulceration)
f	다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 설사(Diarrhoea), 위장염(Gastroenteritis), 결장염(Colitis), 바이러스 위장염(Gastroenteritis viral), 배변 잦음(Frequent bowel movements), 소장 결장염(Enterocolitis), 위장 바이러스 감염(Gastrointestinal viral infection)
g	다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 복통(Abdominal pain), 상복부 통증(Abdominal pain upper), 복부 불편감(Abdominal discomfort), 하복부 통증(Abdominal pain lower), 상복부의 불편감(Epigastric discomfort), 위장관 통증(Gastrointestinal pain)
h	다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 말초 부종(Oedema peripheral), 부종(Oedema), 안면 부종(Face oedema), 국소 부종(Localised oedema), 전신 부종(Generalised oedema), 얼굴 종창(Swelling face), 눈꺼풀 부종(Eyelid oedema), 안와 주위 부종(Periorbital oedema), 눈 부종(Eye oedema), 눈꺼풀의 종창(Swelling of eyelid)
i	다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 무력증(Asthenia), 피로(Fatigue)
j	다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 폐 색전증(Pulmonary embolism), 심부 정맥 혈전증(Deep vein thrombosis), 사지 정맥 혈전증(Venous thrombosis limb), 혈전증(Thrombosis), 정맥 혈전증(Venous thrombosis), 색전증(Embolism), 정맥 색전증(Embolism venous), 경정맥 혈전증(Jugular vein thrombosis), 에스상 정맥동 혈전증(Sigmoid sinus thrombosis), 시상 정맥굴 혈전(Superior sagittal sinus thrombosis), 액와 정맥 혈전증(Axillary vein thrombosis), 대정맥 혈전증(Vena cava thrombosis), 간문맥 혈전증(Portal vein thrombosis), 골반 정맥 혈전증(Pelvic venous thrombosis), 폐 혈전증(Pulmonary thrombosis), 심장 내 혈전(Intracardiac thrombus)
k	다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 종양 출혈(Tumour haemorrhage), 혈뇨(Haematuria), 결막 출혈(Conjunctival haemorrhage), 혈변 배설(Haematochezia), 객혈(Haemoptysis), 폐출혈(Pulmonary haemorrhage), 치은 출혈(Gingival bleeding), 뇌출혈(Cerebral haemorrhage), 비출혈(Epistaxis), 출혈성 뇌졸중(Haemorrhagic stroke), 경막하 출혈(Subdural haemorrhage), 항문 출혈(Anal haemorrhage), 치핵성 출혈(Haemorrhoidal haemorrhage), 출혈(Haemorrhage), 질 출혈(Vaginal haemorrhage), 위장관 출혈(Gastrointestinal haemorrhage), 복강-내 출혈(Intra-abdominal haemorrhage), 피부 출혈(Skin haemorrhage), 눈 출혈(Eye haemorrhage), 폐포 출혈(Pulmonary alveolar haemorrhage), 귀 출혈(Ear haemorrhage), 혀 출혈(Tongue haemorrhage), 혈흉(Haemothorax), 상부 위장관 출혈(Upper gastrointestinal haemorrhage), 직장 출혈(Rectal haemorrhage), 외음 출혈(Vulval haemorrhage), 피하 출혈(Haemorrhage subcutaneous), 입 출혈(Mouth haemorrhage), 홍채 혈관(Iris haemorrhage), 후두 출혈(Laryngeal haemorrhage)
l	다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 지각 이상(Paraesthesia), 말초 신경 병증(Neuropathy peripheral), 감각 저하(Hypoaesthesia), 말초 감각 신경 병증(Peripheral sensory neuropathy), 이상 감각(Dysaesthesia), 다발 신경증(Polyneuropathy), 운동 말초 신경 병증(Peripheral motor neuropathy), 감각 운동 말초 신경 병증(Peripheral sensorimotor neuropathy), 신경통(Neuralgia)
m	다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 어지러움(Dizziness), 현훈 (Vertigo), 체위성 어지러움(Dizziness postural), 체위성 현훈(Vertigo positional)
n	다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 두통(Headache), 후두 신경통(Occipital neuralgia), 편두통(Migraine), 부비동 두통(Sinus headache), 긴장성 두통(Tension headache)
o	다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 기침(Cough), 습성 기침(Productive cough), 상-기도 기침 증후군(Upper-airway cough syndrome), 알레르기성 기침(Allergic cough)
p	다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 호흡 곤란(Dyspnoea), 노력성 호흡 곤란(Dyspnoea exertional)
q	다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 간질성 폐질환(Interstitial lung disease), 폐염증(Pneumonitis)
r	다음의 군집 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 눈 건조(Dry eye), 각막염(Keratitis), 눈 소양증(Eye pruritus), 시야 흐림(Vision blurred), 시각 장애(Visual impairment), 시력 저하(Visual acuity reduced), 비감염성 결막염(Noninfective conjunctivitis), 결막 충혈(Conjunctival hyperaemia)

표 8에 MARIPOSA 연구에서 나타난 실험실 검사 이상을 요약하였다.

표 8. MARIPOSA 연구에서 이전에 치료받지 않은 EGFR 엑손 19 결손 또는 엑손 21 (L858R) 치환 변이된 비소세포폐암 환자에서 베이스라인보다 악화된 실험실 검사 이상 ($\geq 20\%$)+

실험실 검사 이상*	이 약과 아미반타맙 병용요법 (N=421)		오시머티닙 (N=428)	
	모든 등급 (%)	3~4 등급 (%)	모든 등급 (%)	3~4 등급 (%)
화학 검사				
알부민 감소	89	8	22	0.2

알라닌 아미노 전이효소 증가	65	7	29	2.6
아스파르트산 아미노 전이효소 증가	52	3.8	36	1.9
알칼리 인산 분해 효소 증가	45	0.5	15	0.5
칼슘 감소(보정)	41	1.4	27	0.7
감마-글루타밀 전이효소 증가	39	2.6	24	1.9
나트륨 감소	38	7	35	5
칼륨 감소	30	5	15	1.2
크레아티닌 증가	26	0.7	35	0.7
마그네슘 감소	25	0.7	10	0.2
마그네슘 증가	12	2.6	20	4.8
혈액학 검사				
혈소판 감소	52	0.7	57	1.4
헤모글로빈 감소	47	3.8	56	1.9
백혈구 감소	38	1.0	66	0.7
중성구 감소	15	1.4	33	1.4

+ 특정 실험실 시험에 대한 베이스라인 값과 최소 하나의 치료 후 값이 있는 환자 수를 비율을 계산하는 데에 분모로 사용하였다.

5. 일반적 주의

1) EGFR 변이 상태 검사

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

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

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

MARIPOSA(병용요법 1차 치료) 임상시험에서는 EGFR 변이 양성 비소세포폐암을 진단하기 위해, 한국로슈진단(주)의 Cobas® EGFR Mutation Test v2를 사용하였고, 인증 받은 지역 실험실 검사도 사용되었다. 이 약과 아미반타맵의 1차 치료 병용요법에 적합하게 허가된 동반진단의뢰기기로는 한국로슈진단(주)의 'Cobas® EGFR Mutation Test v2'가 있다.

2) QTc 간격 연장

이 약 240mg을 단독요법으로 투여 받은 274명 환자 중 4.4% 환자에서 심전도 QT 연장이 나타났으며 이 중 중등도가 3등급인 경우는 0.7%이었다. 전해질 이상이 있는 환자 또는 QTc 간격이 연장되는 것으로 알려진 약물을 투여 중인 환자에게 이 약을 투여할 때에는 심전도(ECG) 및 전해질의 주기적인 모니터링을 고려해야 한다.

3) 좌심실 박출률 변화

이 약 240mg을 단독요법으로 투여 받은 274명 환자 중 심박출률 감소(1.5%)가 흔하지 않게 나타났으며 이 중 중등도가 3등급인 경우는 0.4%이었다. 심장 위험인자가 있거나 좌심실 박출률에 영향을 미칠 수 있는 상태의 환자에게 이 약을 투여할 때에는 치료 전 및 치료 중 좌심실박출률 평가를 포함하는 심장 모니터링을 고려해야 한다.

4) 눈 독성

이 약 240mg을 단독요법으로 투여 받은 274명 환자 중 눈 독성이 5.5%에서 발생하였으며, 중증도는 2등급이었던 1명 외에는 모두 1등급이었다. 눈 독성 군집 용어 중 가장 빈도가 높았던 이상사례는 눈 건조로 4.4%에서 발생하였으며, 나머지 이상사례는 모두 1% 미만에서 발생하였다.

MARIPOSA 시험에서 이 약과 아미반타맵 병용요법을 받은 환자 중 16%에서 눈 독성이 발생하였으며, 이 중 중등도가 3등급 또는 4등급인 경우는 0.7%이었다.

눈 건조증상, 눈물 분비 증가, 빛에 민감한 눈, 시야 흐림, 눈의 통증 및/또는 눈의 충혈과 같은 각막염의 징후 및 증상을 보이는 환자들은 즉시 안과 전문의에게 상담을 받아야 한다. 병용 요법 시 눈 독성의 중증도에 따라 아미반타맵 투여를 일시 중지, 용량 감량 또는 영구 중단하고, 이 약 투여를 지속한다(용법용량 참고).

5) 간기능 이상

이 약 240mg을 단독요법으로 투여 받은 환자 274명 중 알라닌 아미노 전이효소(ALT), 아스파르트산 아미노

전이효소(AST) 증가가 각각 16%, 13% 나타났다. 이 중 중증도가 3등급인 경우는 각각 1.1%, 0.4% 이었고, 중대한 이상반응은 없었다. 이 약을 투여 중에 AST, ALT 등, 간수치 증가와 함께 간기능 이상이 일어날 수 있다. 간기능의 변화를 관찰하기 위한 주기적인 혈액검사를 고려해야 한다. 간기능 검사 결과의 중증도에 따라 이 약 투여를 일시 중지하고 추후 재개하거나 용량을 감량한다.

6) 지각 이상

이 약 240mg을 단독요법으로 투여 받은 274명 환자 중 지각 이상(52%)이 매우 흔하게 나타났으며 이 중 중증도가 3등급인 경우는 3.3%이었다. 대부분 처음 4개월 치료 동안에 증상이 나타났으며, 용량 조절 시 호전되었다. 지각 이상의 중증도에 따라 이 약 투여를 일시 중지하고 추후 재개하거나 용량을 감량한다.

7) 빈혈

이 약 240mg을 단독요법으로 투여 받은 274명 환자 중 빈혈(16%)이 매우 흔하게 나타났으며 이 중 중증도가 3등급인 경우는 2.9%이었다. 이 약의 투여 중 빈혈을 암시하는 징후 및 증상이 발생하면 환자를 면밀히 모니터링하고, 빈혈의 중증도에 따라 이 약 투여를 일시 중단하고 추후 재개하거나 용량을 감량한다.

8) 피부 이상반응

이 약과 아미반타말 병용요법 시 여드름양 피부염, 가려움증 및 건성 피부를 포함한 중증의 발진이 발생할 수 있다. MARIPOSA 시험에서 이 약과 아미반타말 병용요법을 받은 환자의 86%에서 발진이 발생했으며, 이 중 26%는 3등급이었다. 발진의 발현시점의 중간값은 14일이었고(범위: 1~556일), 19%의 환자에서 이 약 용량을 감량하였고, 30%의 환자는 이 약 투여를 일시 중지했으며, 영구 중단한 환자는 1.7%였다.

이 약과 아미반타말 병용요법을 시작할 때, 피부 이상반응 위험을 줄이기 위해 무알콜 피부연화크림을 바른다. 환자에게 이약과 아미반타말 치료 도중 및 이후 2개월간은 직사광선 노출을 피하도록 한다. 보호복 및 광범위 UVA/UVB 자외선차단제 사용을 권고한다.

피부 부작용을 줄이기 위한 예방 요법(경구 항생제 투여 등)을 고려한다. 피부 반응이 발생하면 국소 코르티코스테로이드와 국소 및/또는 경구 항생제를 투여한다. 3등급 반응에는 경구 스테로이드를 투여하고 피부과 상담을 고려한다. 환자가 중증의 발진, 비정형 양상이나 분포를 보이거나 2주내 개선되지 않으면 즉시 피부과 진료를 의뢰한다. 중증도에 따라 이 약과 아미반타말 투여를 일시 중지, 용량 감량 또는 영구 중단을 고려한다(용법용량 참고).

9) 배아-태아 독성

동물 시험 결과와 작용 기전에 근거할 때, 이 약은 임신한 여성에게 투여 시 태아 독성을 유발할 수 있다. 동물 생식 시험에서 임신한 동물에게 기관 형성기 동안 레이저티닙을 경구 투여한 결과, 랫드에서 배자-태자 생존 수 및 태자 중량 감소와 토끼에서 기형이 각각 사람 노출도(권장 용량 1일 240mg AUC 기반)의 약 4배 및 0.5배 수준에서 관찰되었다.

임부 및 임신 가능 여성에게 태아에 대한 잠재적 위험을 알려야 한다. 임신 가능 여성에게는 이 약 투여 도중 및 마지막 투여 후 3주 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 권장한다. 남성 환자에게도 이 약 투여 도중 및 마지막 투여 후 3주 동안 효과적인 피임법을 사용할 것을 권장한다.

6. 상호작용

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

2) CYP3A4 저해제와의 병용투여에 의해 레이저티닙의 혈중 농도가 증가할 수 있다. 건강인을 대상으로 한 약동학적 임상시험에서 이 약 1일 160mg과 강력한 CYP3A4 저해제인 이트라코나졸 1일 200mg 병용투여 시 레이저티닙의 C_{max} 1.2배, AUC 1.5배 증가하였다. 강력한 CYP3A4 저해제와 병용투여 시에는, 레이저티닙의 내약성 변화의 징후에 대해 면밀히 모니터링 하여야 한다.

3) 이 약을 CYP3A4 유도제와 병용투여 시 레이저티닙의 혈중 농도가 감소되어 이 약의 효과가 감소할 수 있다. 건강인을 대상으로 한 약동학적 임상시험에서 이 약 1일 240mg과 강력한 CYP3A4 유도제인 리팜피신 1일 600mg 병용투여 시 레이저티닙의 C_{max} 72%, AUC 83% 감소하였다. 또한, 시뮬레이션 결과 중등도 CYP3A4 유도제인 에파비렌즈와 이 약의 병용 투여 시 레이저티닙의 정상 상태 C_{max} 최소 32%, AUC 최소 44% 감소가 예측되었다. 이 약에 대한 약한 CYP3A4 유도제의 영향은 알려진 바 없다. 따라서 이 약은 강력한 또는 중등도 CYP3A4 유도제와 가능한 병용하지 않도록 한다.

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

- 5) 이 약은 사람의 유방암 저항단백질(breast cancer resistance protein, BCRP) 저해제이므로, BCRP 기질과의 병용투여에 의해 BCRP 기질의 혈중 농도가 증가할 수 있다. 건강인을 대상으로 한 약동학적 임상시험에서 이 약 1일 160mg과 BCRP 기질인 로수바스타틴 1일 10mg 병용 투여 시 로수바스타틴의 C_{max} 2.2배, AUC 2배 증가하였다. BCRP 기질로 알려진 약물과의 병용 투여 시, 작은 농도 차이로 인해 중대한 이상반응이 초래될 수 있는 약물은 해당 허가사항에 권장된대로 면밀한 모니터링을 하여야 한다.
- 6) 이 약은 약한 CYP3A4 저해제이므로 CYP3A4의 기질과의 병용투여에 의해 CYP3A4 기질의 혈중 농도가 증가할 수 있다. 건강인을 대상으로 한 약동학적 임상시험에서 이 약 1일 160mg과 CYP3A4 기질인 미다졸람 1일 2mg 병용 투여 시 미다졸람의 C_{max} 1.4배, AUC 1.5배 증가하였다. 따라서 대표적인 CYP3A4 기질과의 병용투여 시, 기질의 내약성 변화의 징후에 대해 면밀히 모니터링 하여야 한다.
- 7) 이 약을 위산분비억제제와 병용 투여 시 레이저티닙의 C_{max} 및 AUC 에 임상적으로 의미 있는 차이는 관찰되지 않았다.
- 8) 건강인을 대상으로 한 약동학적 임상시험에서 이 약 1일 160mg과 OCT1 기질인 메트포르민 1일 500mg 병용 투여 시 임상적으로 의미 있는 약동학적 차이는 관찰되지 않았다. 또한, 시뮬레이션 결과 UGT1A1 기질인 라테그라비르와 이 약의 병용 투여 시 임상적으로 의미 있는 약동학적 차이는 예측되지 않았다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약을 임부에게 투여한 자료는 없다. 동물 시험 결과와 작용 기전에 근거할 때, 이 약은 임신한 여성에게 투여 시 태아 독성을 유발할 수 있다. 동물 생식 시험에서 임신한 동물에게 기관 형성기 동안 레이저티닙을 경구 투여한 결과, 랫드에서 배자-태자 생존 수 및 태자 중량 감소와 토끼에서 기형이 각각 사람 노출도(권장 용량 1일 240mg AUC 기반)의 약 4배 및 0.5배 수준에서 관찰되었다. 이 약은 임부에게 투여하지 않는다.

2) 수유부

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

3) 수태능

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

4) 남성/가임 여성

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

8. 소아에 대한 투여

소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

이 약 240mg을 단독요법으로 투여 받은 환자 274명 중 65세 이상의 환자는 52.6%이었고, MARIPOSA 시험에서 병용요법으로 투여 받은 환자 421명 중 65세 이상의 환자는 45%이었다. 보고된 이상반응의 종류는 연령과 관계없이 유사하였다. 65세 이상 환자와 65세 미만 환자간 안전성이나 유효성에서 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

경증(총빌리루빈이 정상상한치(upper limit normal, ULN) 이하이고 아미노 전이 효소(AST)이 ULN 초과 또는 총빌리루빈이 $1.5 \times$ ULN 및 모든 수치의 AST 이하) 또는 중등증(총빌리루빈이 $1.5 \times$ ULN에서 $3 \times$ ULN 사이 및 모든 수치의 AST 이하)의 간장애 환자에게 용량 조절이 필요하지 않다. 중증(총빌리루빈이 $3 \times$ ULN 및 모든 수치의 AST 초과)의 간장애 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

11. 신장애 환자에 대한 투여

경증 또는 중등증 신장애 환자(사구체 여과율(eGFR) 30 - 89 mL/min)에게 용량 조절이 필요하지 않다. 중증 및 말기 신장애 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다(eGFR 30 mL/min 미만).

12. 임상검사치에의 영향

임상검사치에 미치는 레이저티닙의 영향은 확립 되어있지 않았다.

13. 과량투여시의 처치

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

14. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

15. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

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

In vitro 실험에서 레이저티닙은 단일 돌연변이(Del19, L858R, T790M)와 이중 돌연변이(Del19/T790M 및 L858R/T790M)를 포함하는 돌연변이 EGFR 키나제에서 강력한 저해 효과를 보였다(IC50 값: 1.7–20.6 nM). 반면 레이저티닙은 Her2, Her4 또는 EGFR 야생형에 대하여 우수한 선택성을 보였다. EGFR 돌연변이 비소세포폐암 세포주를 이용한 기전연구에서 레이저티닙은 EGFR, AKT 및 ERK의 인산화 활성을 현저하게 감소시켰고, 세포사멸 전구체 단백질인 BimEL 및 caspase-3/7의 유도 활성을 보였다. 결론적으로 레이저티닙은 야생형 EGFR 비소세포폐암 세포의 증식에 최소한의 영향을 주면서 EGFR 돌연변이 암 세포 증식에 강력한 저해 효과를 보였다.

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

심장 전기생리학

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

2) 약동학적 정보

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

(1) 흡수

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

(2) 분포

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

(3) 대사

In vitro 시험에서 레이저티닙의 주요 대사 경로는 GST M1에 의한 글루타티온 포함이었고, 상대적으로 더 작은 산화 대사는 주로 CYP3A4에 의한 것이었다. 비소세포폐암 환자에게 이 약을 투여한 후, 항정 상태에서 레이저티닙 노출에 대비 10% 이상의 노출이 관찰되는 대사체는 없었다.

(4) 배설

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

3) 임상시험 정보

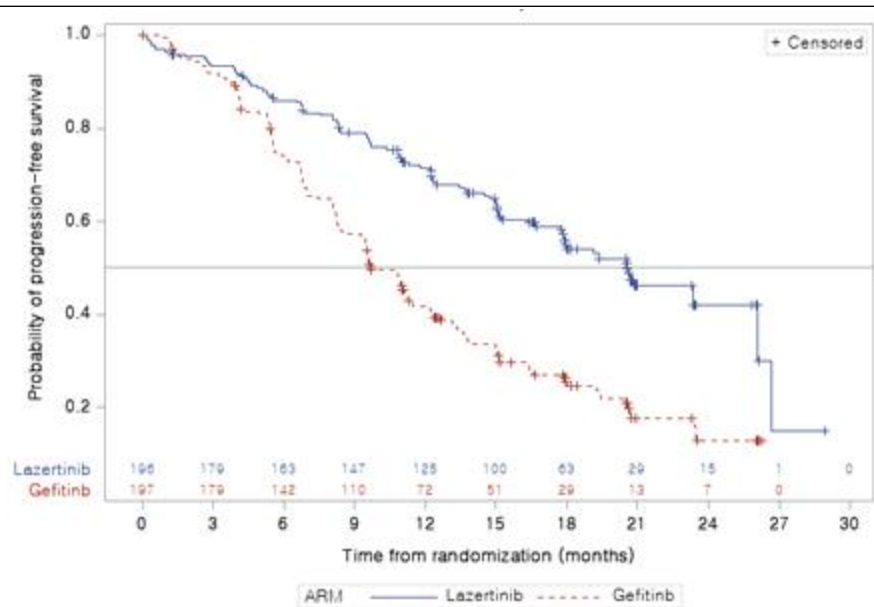
(1) 이전에 치료 받은 적 없는 EGFR 변이 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자에 대한 단독요법 -YH25448-301

진행성 질환에 대하여 이전에 전신 치료를 받지 않은 EGFR 변이 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자 치료 시 이 약의 유효성 및 안전성이 무작위배정, 이중 눈가림, 활성 대조 시험(LASER301)에서 입증되었다. LASER301 임상 의 자료 중도 절단일자는 2022년 7월 29일이다. 환자들은 치료에 불내성이 생길 때까지 또는 시험자가 판단하기에 환자가 더 이상 임상적인 유익성을 경험하지 않을 때까지 시험 치료를 투여 받았다. 대조약(게피티니브)을 투여 받은 환자의 경우, 질병 진행(progressive disease, PD)이 발생한 후 혈장 또는 종양 검체 검사 시 T790M 변이에 양성인 경우 이 약 공개라벨로 교차가 허용되었다. 이 약은 대조약(게피티니브)과 비교하여 임상적으로 의미 있고 통계적으로 크게 유의한 무진행 생존 기간(progression-free survival, PFS) 개선을 입증하였다(종양값 각각 20.6개월 및 9.7개월, HR=0.45, 95% CI: 0.34, 0.58; P<0.001). 시험자 평가에 의한 LASER301에서의 유효성 결과가 표 9에 요약되어 있으며, PFS에 대한 Kaplan-Meier 곡선을 그림 1에 나타내었다.

표 9. 시험자 평가에 따른 LASER301에서의 유효성 결과

유효성 지표	이 약 (N=196)	게피티니브 (N=197)
무진행 생존 기간 (Progression-free survival)†		
사건 수 (%maturity)	92 (46.9)	147 (74.6)
중앙값 (개월) (95% CI)	20.6 (17.8, 26.1)	9.7 (9.2, 11.3)
HR (95% CI); P-값	0.45 (0.34, 0.58); <0.001	
객관적 반응을 (Objective Response Rate)		
반응률 (95% CI)	76.0% (69.4, 81.8)	76.1% (69.6, 81.9)
오즈비 (95% CI); P-값	0.99 (0.62, 1.59); P=0.973	
반응 기간 (Duration of Response, DoR)		
중앙값 (개월) (95% CI)	19.4 (16.6, 24.9)	8.3 (6.9, 10.9)
HR (Hazard Ratio)=위험비; CI (Confidence Interval)=신뢰구간; RECIST v1.1에 따른 시험자 평가에 근거한 모든 유효성 결과 HR< 1 및 오즈비 >1은 이 약에 유리하다.		
† 눈가림된 독립적 중앙 검토(Blinded Independent Central Review, BICR)에서 평가한 PFS 결과는 연구자 평가에서 보고된 것과 유사하였다; BICR 평가에 따른 PFS 중앙값은 이 약에서 18.0개월(95% CI: 15.1, 23.3)이었고 게피티니브에서 9.5개월 (95% CI: 8.1, 11.3)이었다.		

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



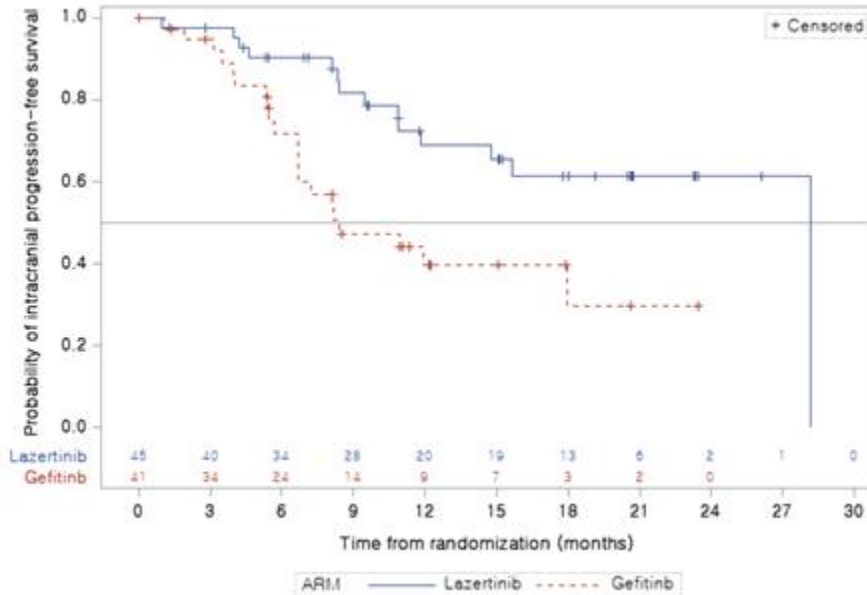
PFS에 있어 대조약(게피티니브)과 비교하여 이 약의 유익성은 인종, 나이, 성별, 흡연 유무, 시험 시작 시 CNS 전이 상태, 및 EGFR 변이 유형 (엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R) 치환)을 포함하여 사전에 정의된 모든 분석 하위군에 걸쳐 일관성 있게 관찰되었다.

증상이 없고 신경학적으로 안정한 뇌-전이 대상자는 LASER301 시험에 참여할 수 있었다. 눈가림된 독립적 중앙 검토(Blinded Independent Central Review, BICR)에 따른 두개강 내 무진행 생존 기간(iPFS)은 이 약을 투여 받은 환자에서 28.2개월 (95% CI: 14.8, 28.2), 대조약(게피티니브)을 투여 받은 환자에서 8.4개월 (95% CI: 6.7, 도달하지 않음(not reached))이었다(표 10, 그림 2).

표 10. BICR평가에 따른 LASER301 두개강 내 유효성 결과

유효성 지표	이 약	게피티니브
두개강 내 무진행 생존 기간 (Intracranial Progression-free survival)		
평가 가능한 뇌병변이 있는 대상자 수(명)	45	41
사건 수 (%maturity)	14 (31.1)	21 (51.2)
중앙값 (개월) (95% CI)	28.2 (14.8, 28.2)	8.4 (6.7, NR)
두개강 내 객관적 반응을 (Intracranial Objective Response Rate)		
측정 가능한 뇌병변이 있는 대상자 수(명)	18	15
반응률 (95% CI)	94.4% (72.7, 99.9)	73.3% (44.9, 92.2)
두개강 내 반응 지속 기간 (Intracranial Duration of Response)†		
중앙값 (개월) (95% CI)	NR (8.3, NR)	6.3 (2.8, NR)
CI (Confidence Interval)=신뢰구간; NR(Not Reached)=도달하지 않음		
RECIST v1.1에 따른 눈가림된 독립적 중앙 검토에 근거한 모든 유효성 결과		
† 반응 지속 기간의 종료일로부터 산출하거나, 중도절단된 경우 중도 절단일자로 산출하였다.		

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



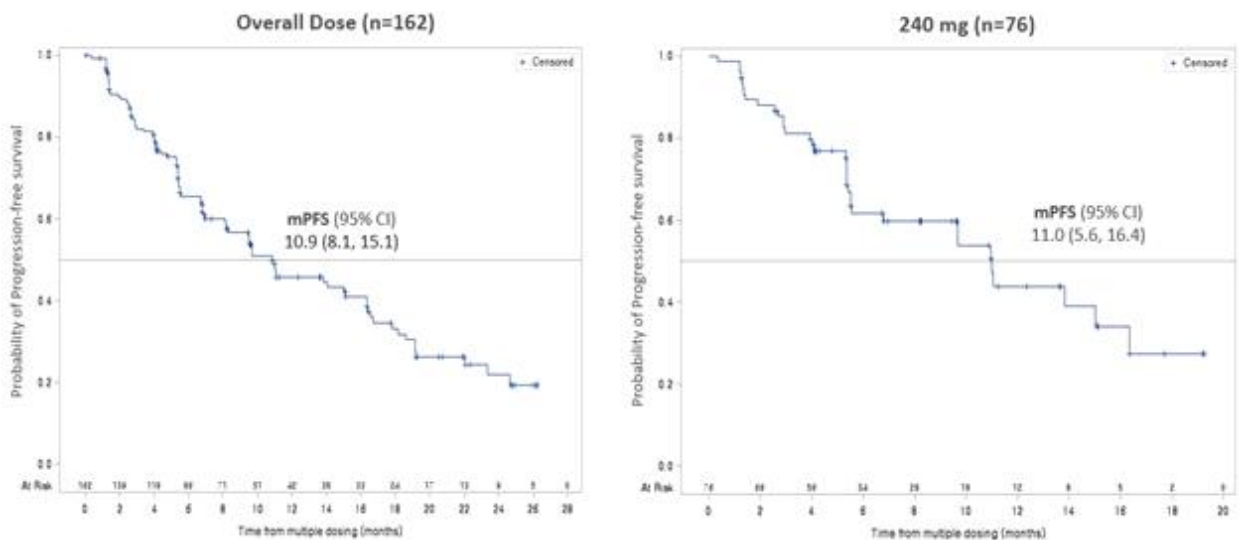
전체 생존(Overall Survival, OS)에 대한 최종 분석(52% 성숙)에서 대조약(게피티니브)과 비교하여 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

(2) 이전에 치료 받은 적 있는 T790M 양성 비소세포폐암 환자에 대한 단독요법 - YH25448-201

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

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

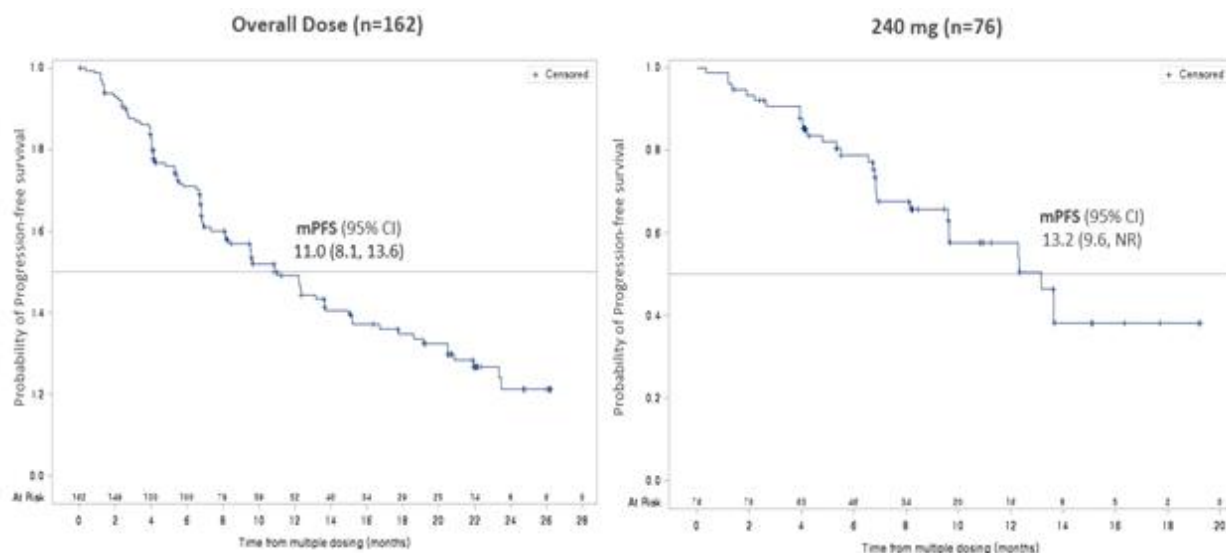
그림 3. T790M 돌연변이 양성 환자에서 독립 중앙 검토(ICR)에 따른 무진행 생존기간 (임상시험 번호: YH25448-201)



CI: 신뢰구간(confidence interval); ICR: 독립 중앙 검토(independent central review); mPFS: 무진행 생존 기

간 중앙값(median progression-free survival)

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



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

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

(3) 이전에 치료 받은 적 없는 EGFR 변이 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자에 대한 아미반타맙과 병용요법 - MARIPOSA

진행성 질환에 대하여 이전에 전신 치료를 받지 않은 EGFR 변이 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자 치료 시 이 약과 아미반타맙 병용요법의 유효성 및 안전성이 무작위배정, 이중 눈가림, 활성 대조 시험(MARIPOSA)에서 입증되었다. MARIPOSA 임상의 자료 중도 절단일자는 2023년 11월 28일이다. 환자들은 이 약과 아미반타맙 병용 요법, 오시머티닙 단독 요법, 이 약 단독 요법에 무작위배정(2:2:1)되었다. 이 약은 240mg이 1일 1회 경구 투여되었다. 아미반타맙은 1050mg (80kg 미만 환자의 경우) 또는 1400mg (80kg 이상 환자의 경우)이 4주간 매주 1회 정맥투여된 후 5주차부터 2주마다 정맥투여되었다. 오시머티닙은 1일 1회 80mg이 경구 투여되었다.

무작위배정은 EGFR 돌연변이 유형(엑손 19 결손 또는 엑손 21 L858R), 인종(아시아인 또는 비아시아인), 뇌 전이 병력(예 또는 아니오)에 따라 층화되었다. 중앙 평가는 30개월 동안 8주마다, 이후 질병 진행 시까지 12주마다 실시되었다.

주요 유효성 평가 변수는 눈가림된 독립적 중앙 검토(BICR)에 의해 평가된 무진행 생존기간(PFS)이었다. 추가적인 유효성 평가 변수로는 전체 반응률(ORR), 반응 기간(DoR)이 포함되었다.

이 약과 아미반타맙 병용요법은 대조약(오시머티닙)에 비해 통계적으로 유의한 PFS 개선을 입증하였다(중앙값 각각 23.7개월 및 16.6개월, HR=0.70, 95% CI: 0.58, 0.85; P=0.0002). BICR 평가에 의한 MARIPOSA 에서의 유효성 결과가 표 11에 요약되어 있으며, PFS에 대한 Kaplan-Meier 곡선을 그림 5에 나타내었다

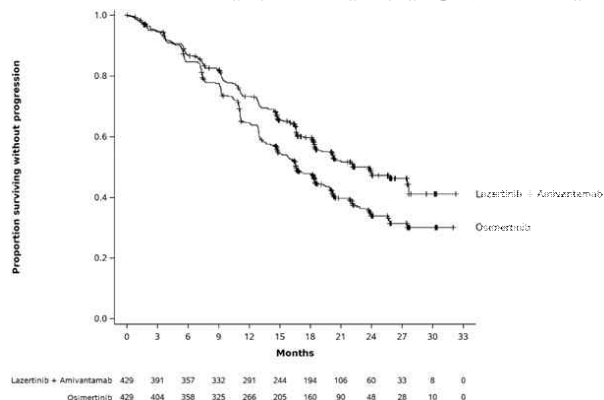
표 11. BICR 평가에 따른 MARIPOSA에서의 유효성 결과

유효성 지표	A 투여군: 이 약과 아미반타맙 병용요법 (N=429)	B 투여군: 오시머티닙 (N=429)	C 투여군: 이 약 (N=216)
무진행 생존 기간(Progression-free survival)			
사건 수 (%maturity)	192 (45)	252 (59)	121 (56)

중양값 (개월) (95% CI)	23.7 (19.1, 27.7)	16.6 (14.8, 18.5)	18.5 (14.8, 20.1)
HR ^{1,2} (95% CI); P-값 ³ (A vs B, A vs C)	-	0.70 (0.58, 0.85); P=0.0002	0.72 (0.59, 0.90); P=0.0046
객관적 반응률(Objective Response Rate)⁴			
반응률 (95% CI)	86.2% (82.6%, 89.4%)	84.5% (80.7%, 87.9%)	82.7% (77.0%, 87.5%)
완전 관해	6.9%	3.6%	4.2%
부분 관해	79.3%	80.9%	78.5%
반응 지속 기간(Duration of Response, DoR)⁵			
중양값 (개월) (95% CI)	25.8 (20.1, NE)	16.7 (14.8, 18.5)	16.6 (14.8, 20.2)
≥ 6개월 반응 보이는 환자 ⁶	86.3%	85.0%	82.5%
≥ 12개월 반응 보이는 환자 ⁶	67.9%	57.6%	58.8%

HR (Hazard Ratio)=위험비; CI (Confidence Interval)=신뢰구간; NE (not estimable)=측정 불가;
1 돌연변이 유형(엑손 19 결실 또는 엑손 21 L858R), 뇌 전이 병력, 아시아인 여부에 따라 층화됨
2 층화된 Cox 비례 위험 회귀 분석
3 층화된 로그 순위 검정
4 고형암 반응평가 기준 버전1.1에 의해 눈가림된 독립적 중앙 검토에 의한
5 확인된 반응자 중
6 관찰된 비율 기준

그림 5. MARIPOSA에서 BICR에 의해 평가된 PFS에 대한 Kaplan-Meier 곡선



무작위 배정된 전체 환자(n=858) 중 367명(43%)은 수정된 RECIST를 사용하여 BICR로 기저 시점의 두개강 내 병변을 평가 받았다. 기저 시점에 두개강 내 병변이 있는 환자 하위군에서 이 약과 아미반타맵 병용요법군과 오시머티닙군의 BICR에 따른 두개강 내 ORR(전체 반응률) 및 DoR(반응 기간)에 대한 사전 규정된 분석 결과는 표 12에 요약하였다.

표 12. BICR 평가에 따른 두개강 내 탐색적 유효성 분석 결과

유효성 지표	이 약과 아미반타맵 병용요법 (N=180)	오시머티닙 (N=187)	이 약 (N=93)
두개강 내 종양 반응 평가(Intracranial Tumor Response Assessment)			
두개강 내 ORR(95% CI)	76.7% (69.8, 82.6)	76.5% (69.7, 82.4)	74.2% (64.1, 82.7)
완전 관해	62.2%	57.8%	54.8%
두개강 반응 지속 기간(Intracranial DoR)²			
반응자 수	138	143	69
≥ 12개월 반응 보이는 환자	58.0	53.8	52.2
≥ 18개월 반응 보이는 환자	31.2	21.0	18.8

CI (Confidence Interval)=신뢰구간

4) 독성시험정보

(1) 일반독성

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

(2) 유전독성 및 발암성

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

(3) 생식독성

레이저티닙은 랫드 수태능 초기배 발생시험에서 30mg/kg 투여군에서 태자의 착상 후 손실 증가와 생존 태자 수의 감소가 관찰되었다. 또한, 임신 랫드 배태자 발생시험에서 60mg/kg 투여군에서 태자의 착상 후 손실 증가와 태자 중량 감소가 보였으나, 태자의 외형, 내장, 골격 검사에서 최기형성은 관찰되지 않았다. 임신 토끼를 이용한 배태자 발생시험에서도 레이저티닙 관련 최기형성은 보이지 않았다.

(4) 광독성

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

1.3 허가조건 (변경 항목만 작성)

- (위해성 관리계획) 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항제11호 및 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조의2, [별표 6의2] <붙임 2 참조>

1.5 사전검토 (해당하는 경우)

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2024.12.27.	
보완요청일자	2025.2.19.	2025.2.14.
보완접수일자	2025.4.21.	2025.4.22.
최종처리일자	2025.6.2.	2025.5.29.

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제7호

[별표1] II. 자료제출의약품 2. 새로운 효능군 의약품

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

면제여부 :

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발 경위에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품 등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 동 건은 EGFR-TKI로 이미 치료받은 적이 있는 EGFR 변이 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료제로서 국내 기허가 된 의약품 '렉라자정80밀리그램'의 새로운 효능·효과, 용법·용량 및 사용상 주의사항 변경허가 신청 건임
- 효력시험자료는 미제출되었으나, 동 규정 제7조제5호나항에 따라 임상시험결과로 갈음함
- 제출된 핵심 임상시험(MARIPOSA)은 이전에 치료를 받은 적이 없는 EGFR 돌연변이 양성(엑손 19 결실 또는 엑손 21 치환)을 동반한 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC 환자에서 오시머티닙 및 레이저티닙 단독요법 대비 레이저티닙 및 아미반타맵 병용요법의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 치료적 확증 임상시험임
- 제출된 자료 중 유효성에 관한 자료를 검토한 결과,
 - 제출된 자료를 검토한 결과, 레이저티닙과 아미반타맵을 병용투여한 A군은 오시머티닙을 단독투여한 B군 또는 레이저티닙을 단독투여한 C군 대비 1차 유효성 평가변수(PFS) 분석 결과 각각 $HR=0.70(95\% \text{ CI}; 0.58, 0.85)$ 및 $HR=0.72(95\% \text{ CI}; 0.57, 0.90)$ 로 군 간 유의적인 차이가 관찰되었음. 24개월 시점에서의 생존률에서도 A군은 48%, B군 및 C군은 34~35% 수준으로 아미반타맵과 레이저티닙의 병용투여는 오시머티닙 단독투여 또는 레이저티닙 단독투여 대비 유리한 PFS 경향이 관찰됨. 베이스라인 시점에서의 시험대상자 특성(연령, 성별, 인종, 체중, 돌연변이 유형, ECOG 점수, 흡연력, 뇌전이 여부)에 따른 하위군 분석 결과에서도 전체 분석 경향과 동일한 결과가 재현되었으며, 유의미한 결과는 관찰되지 않음. 군 간 PFS 결과의 경향을 K-M plot에서 관찰할 때, 군 간 차이는 약 6~9개월 시점부터 관찰되기 시작했으며 해당 결과는 투여의 진행에 따라 유지되었음
 - 2차 유효성 평가결과 중 ORR 분석에서는 3개 군의 결과가 각각 86.2%, 84.5%, 82.7%으로 유사하게 관찰되었으나, DoR 분석에서 3개 군 중앙값(개월)(95% CI)이 각각 25.8 (20.1, NE), 16.7 (14.8, 18.5), 16.6 (14.8, 20.2)으로 다른 두 개 군 대비 A군에서 약 9개월의 연장된 반응 유지가 관찰되었음
- 제출된 자료 중 안전성에 관한 자료를 검토한 결과,
 - 안전성 분석 결과에서 전반적으로 아미반타맵과 레이저티닙의 병용은 개별 약물에서 확인되었던 안전성 프로파일과 유사한 경향으로 관찰되었으며, 발생한 대부분의 AEs는 보조요법 또는 시험 약물의 투여 중단 및 용량 감량으로 조절되었음. 다만 A군에서 증가한 모든 등급의 VTE 사건이 관찰되었음. 대부분의 VTE 사건은 등급 1 또는 2에 해당하였으나, 등급 3에 해당하는 환자의 비율도 A군에서 더욱 높게 관찰됨(10.2% vs 2.8%). 해당 VTE 사건의 불균형이 보고된 이후 임상시험계획서 변경을 통해 치료 시작 4개월간 항응고제 병용이 권고되었고, 이후 대부분의 VTE 사건은 항응고제를 병용하지 않은 환자에서 발생하였음. 따라서 사용상의 주의사항(경고항)에 해당 내용을 기재하고, 투여 초기 4개월 간 예방적 항응고제를 투여하도록 권장하며, RMP 중 환자용 사용설명서에 '알아야 하는 가장 중요한 정보'로서 추가하여 제출함

[약어]

- CR/Complete Response, 완전 반응
- DCR/Disease Control Rate, 질병 조절율
- EGFR-TKI/Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor, 상피세포 성장인자 수용체 타이로신 키나아제 억제제
- EORTC-QLQ-C30, 유럽 암 연구 및 치료 기구 삶의 질 설문지 핵심 30
- HR/Hazard Ratio, 위험비
- ILD/Interstitial lung disease, 간질성 폐질환
- iORR/Objective Response Rate, 두개 내 객관적 평가 반응률
- iPFS/Intracranial progression-free survival, 두개 내 무진행 생존기간
- IRR/Infusion Related Reaction, 주입 관련 반응
- NSCLC/Non-Small Cell Lung Cancer, 비소세포폐암
- NSCLC-SAQ, 비소세포폐암-증상 평가 설문지
- ORR/Objective Response Rate, 객관적 평가 반응률
- OS/Overall Survival, 전체 생존기간
- PD/Progression Disease, 질병의 진행
- PFS/Progression-Free Survival, 무진행 생존기간
- PFS2/PFS after first subsequent therapy, 첫 번째 후속 요법 후 무진행 생존
- PR/Partial Response, 부분 반응
- TKIs/Tyrosine kinase inhibitors, 티로신 키나아제 억제제
- TTSP/Time to Symptomatic Progression, 증상 진행까지의 시간
- TTD/Time to Treatment Discontinuation, 치료 중단 소요기간

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

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

1.2. 기원 및 개발경위

- 국내 개발 신약(제31호)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- NCCN NSCLC 가이드라인(2025 ver1, 2024.12.20.) - 진행성 또는 전이성 비소세포폐암
 - EGFR, ALK, KRAS, ROS1, BRAF, NTRK1/2/3, METex14 skipping, RET 및 PD-L1 검사를 수행, EGFR 엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R) 치환 변이된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자에서의 1차 치료로서 오시머티닙(타그리소정, 한국아스트라제네카)이 제안되며, 추가 제안으로 아미반타맙과 레이저티닙의 병용요법 또는 오시머티닙과 페메트렉시드의 병용요법(비편평세포에 한함)이 제안됨(카테고리 1)

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- EGFR TKIs의 일반적인 이상반응인 위장관계 부작용(설사, 오심, 구토), 피부 부작용(발진, 두드러기, 가려움)
- 기타 중요한 안전성 쟁점: 간질성 폐질환(폐렴), QT 연장, 정맥 혈전 색전증(VTE)

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 임상시험 승인 이력('24년 12월 기준)
 - 허가용 임상시험 총 7건, 연구자 임상시험 총 18건 승인

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

- 해당 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- ‘허가규정’ 제7조제5호나항에 따라 임상시험결과로 같음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 총 1편 (3상 1편) 제출

6.3. 생물약제학시험

- 해당 없음

6.4. 임상약리시험

- 해당 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 총 1편임

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- (제목) A Phase 3, Randomized Study of Amivantamab and Lazertinib Combination Therapy Versus Osimertinib Versus Lazertinib as First-Line Treatment in Patients with EGFR-Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer

단 계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과												
[73841937NSC3003] A Phase 3, Randomized Study of Amivantamab and Lazertinib Combination Therapy Versus Osimertinib Versus Lazertinib as First-Line Treatment in Patients with EGFR-Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer																				
3상	MARIPO	이전에	다국가,	총 1074명	1일 1회,	진행	1차 평가변수 • 유효성 -PFS	• 유효성 분석 요약표												
	SA	치료를 받은	무작위	(A:B:C=2:2:	240mg을	중														
		적이 없는	배정,	1)	경구투여															
	최초	EGFR	활성약	-A군:		-투여														
								<table><tr><td>유효성 지표</td><td>A군 (N=429)</td><td>B군 (N=429)</td><td>C군 (N=216)</td></tr><tr><td>무진행 생존 기간 *primary</td><td colspan="3"></td></tr><tr><td>사건 수(%)</td><td>192</td><td>252</td><td>121</td></tr></table>	유효성 지표	A군 (N=429)	B군 (N=429)	C군 (N=216)	무진행 생존 기간 *primary				사건 수(%)	192	252	121
유효성 지표	A군 (N=429)	B군 (N=429)	C군 (N=216)																	
무진행 생존 기간 *primary																				
사건 수(%)	192	252	121																	

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과			
	무작위 배정 '20.10.16. DCO '23.08.11. 보고서 작성일 '23.11.28.	돌연변이 양성 (엑손 19-결실 또는 엑손 21 치환)을 동반한 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC 환자에서 오시머티닙 및 레이저티닙 단독요법 대비 레이저티닙 및 아미반타맙 병용요법의 안전성 및 유효성을 평가	대조 시험 *층화 -인종 (아시아 vs 그외), 돌연변이 상태 (Ex19del vs L858R), 뇌전이 과거력 (있음 vs 없음)	레이저티닙 +아미반타 맙 병용투여 -B군: 오시머티닙 단독투여 -C군: 레이저티닙 단독투여 *아시아인 58.6%, 비아시아인 41.4% 포함 *EGFR 중 Ex19Del 60.1%, L858R 29.4% 포함 *뇌전이 과거력이 있는 환자 40.6% 포함		중양값 (개월): A군 18.50, B군 18.00, C군 17.05 -추적 중양값 (개월): A군 22.21, B군 21.98, C군 21.88	2차 평가변수 • 유효성 -ORR, DoR, PFS2, iPFS, OS 등 • 안전성 -안전성 및 내약성 등		(44.8)	(58.7)	(56.0)
								중양값(개월) (95% CI)	23.72 (19.12, 27.66)	16.59 (14.78, 18.46)	18.46 (14.75, 20.11)
								HR(95%CI); P-값 (A vs B, A vs C)	-	0.70 (0.58, 0.85); 0.0002	0.72 (0.59, 0.90); 0.0046
								전체 생존			
								사건 수(%)	97 (22.6)	117 (27.3)	56 (25.9)
								중양값(개월) (95% CI)	NE (NE,NE)	NE (NE,NE)	NE (NE,NE)
								HR(95%CI); P-값 (A vs B, A vs C)	-	0.80 (0.61, 1.05); 0.1099	0.82 (0.59, 1.14); 0.2343
								객관적 반응률			
								반응률(%) (95% CI)	86.2 (82.6, 89.4)	84.5 (80.7, 87.9)	82.7 (77.0, 87.5)
								BOR-CR(%)	6.9	3.6	4.2
								BOR-PR(%)	79.3	80.9	78.5
								BOR-SD(%)	7.1	10.1	10.7
								반응 지속 기간			
								중양값(개월) (95% CI)	25.76 (20.14, NE)	16.76 (14.75, 18.53)	16.56 (14.75, 20.21)
								반응 지속 ≥6개월(%)	86.3	85.0	82.5
								반응 지속 ≥12개월(%)	67.9	57.6	58.8
								두개 내 객관적 반응률			
								반응률(%) (95% CI)	76.7 (69.8, 82.6)	76.5 (69.7, 82.4)	74.2 (64.1, 82.7)
								iORR-CR(%)	62.2	57.8	54.8
								iORR-PR(%)	14.4	18.7	19.4
								iORR-SD(%)	19.4	20.9	18.3
두개 내 반응 지속 기간											
반응자(명)	138	143	69								
중양값(개월) (95% CI)	NE (20.24, NE)	NE (NE, NE)	20.27 (17.81, NE)								
반응 지속 ≥12개월(%)	58.0	53.8	52.2								
반응 지속 ≥18개월(%)	31.2	21.0	18.8								
iORR-SD(%)	19.4	20.9	18.3								

• 유효성 분석 결과

- **1차 유효성 분석(PFS) 결과**, PFS 중앙값(개월)(95% CI)은 A군 23.72(19.12, 27.66), B군 16.59(14.78, 18.46), C군 18.46(14.75, 20.11)으로 B군 대비 A군에서 HR=0.70(95% CI; 0.58, 0.85), p-value=0.0002로 군 간 유의적인 차이가 관찰됨. C군 대비 비교한 A군의 PFS 결과에서도 HR=0.72(95% CI; 0.57, 0.90), p-value=0.0046으로 A군에 유리한 경향이 관찰됨
- 24개월 시점의 생존률에서도 A군은 48%, B군 및 C군은 34~35% 수준으로 아미반타맙과 레이저티닙의 병용투여는 오시머티닙 단독투여 또는 레이저티닙 단독투여 대비 유리한 PFS 경향이 관찰됨
- 추적 관찰 중앙값 22.01개월 시점에서 A군의 44.8%, B군의 58.7%가 질병의 진행 또는 사망을 보고하였음. 군 간 PFS 결과의 경향을 K-M plot에서 관찰할 때, 군 간 차이는 약 6~9개월 시점부터 관찰되기 시작하며 해당 결과는 투여의 진행에 따라 유지되었음
- 추적 관찰 중앙값 22.01개월 시점에서 A군의 44.8%, C군의 56.0%가 질병의 진행 또는 사망을 보고하였음. 군 간 PFS 결과의 경향을 K-M plot에서 관찰할 때, 군 간 차이는 약 6~9개월 시점부터 관찰되기 시작하며 해당 결과는 투여의 진행에 따라 유지되었음
- 베이스라인 시점의 시험대상자 특성(연령, 성별, 인종, 체중, 돌연변이 유형, ECOG 점수, 흡연력, 뇌전이 여부)에 따른 하위군 분석 결과에서도 전체 분석 경향과 동일한 결과가 재현되었으며, 유의미한 결과는 관찰되지 않았음
- **2차 유효성 분석 결과**

- 1) OS 분석 결과, B군 및 C군 대비 A군의 HR은 각각 0.80 및 0.82로, A군에 유리한 OS 경향이 관찰됨
- 2) ORR 분석 결과, 3개 군의 ORR은 각각 86.2%, 84.5%, 82.7%으로 유사하게 관찰됨
- 3) DoR 분석 결과, 3개 군의 DoR 중앙값(개월)(95% CI)은 각각 25.76(20.14, NE), 16.76(14.75, 18.53), 16.56(14.75, 20.21)으로 A군에서 약 9개월 연장된 반응 유지가 관찰됨

- 탐색적 유효성 분석 결과

- 1) iORR은 3개 군의 ORR은 각각 76.7%, 76.5%, 74.2%으로 유사하게 관찰됨. 그 중 완전 반응에 해당하는 환자는 각각 62.2%, 57.8%, 54.8%였음
- 2) iDoR은 A군과 B군은 중앙값에 도달하지 않았고, C군에 한하여 20.27개월(95% CI 17.81, NE)로 관찰됨. 반응의 지속이 관찰된 시험대상자 수는 3개 군에서 각각 138명, 143명, 69명으로 18개월 이상 반응이 지속된 시험대상자 수는 각각 43명(31.2%), 30명(21.0%), 13명(18.8%) 이었음

• 안전성 분석 결과

- 전반적으로 아미반타맙과 레이저티닙의 병용은 개별 약물에서 확인되었던 안전성 프로파일과 유사한 경향으로 관찰됨
- 등급 3 이상의 AEs는 A군에서 75.1%로 가장 높게 관찰되었으며, B군 및 C군은 각각 42.8% 및 45.5%로 유사하였음. 높은 발생 빈도의 주요 원인은 발진 및 손발톱주위염(paronychia) 이었음
- 전반적인 SAEs의 발생 빈도는 A군에서 48.7%로 가장 높게 관찰되었으며, B군 및 C군은 각각 33.4% 및 35.2%로 유사하였음
- 발생한 대부분의 AEs는 보조요법 또는 시험 약물의 투여 중단 및 용량 감량으로 조절되었으며, 투여 중단의 원인이 된 AEs는 A군에서 34.9%으로 가장 높았고, B군 및 C군은 각각 13.6% 및 13.1%으로 유사하였음. A군 중 2% 이상의 시험대상자에서 투여 중단의 원인이 된 AEs로는 주입 관련 이상반응(IRR)이 4.5%으로 가장 높았으며, 손발톱주위염 3.3% 및 발진 2.6%가 관찰되었음

- 오시머티닙을 단독투여한 B군에서 가장 빈번하게 투여 중단의 원인이 된 AEs는 폐염증(1.6%)이었으며, 레이저티닙을 단독투여한 C군에서 가장 빈번하게 투여 중단의 원인이 된 AEs는 폐색전증, 폐염증, ILD가 각각 1.4%로 보고됨
- C2D1에 >500msec 이상의 QT 연장이 발생한 환자는 A군에서 1명(0.3%) 발생하였으며, B군의 경우 3명(0.7%)이 발생하였고 C군에서는 관찰되지 않았음.
- **VTE 사건**
 - A군에서 3등급의 사건이 10.2%, 4등급 및 5등급 사건이 각각 0.5% 발생하였으며, 발생한 사건 중 치명적이거나 또는 회복되지 않은 환자가 16.7%로 비교적 높게 관찰됨. CTCAE 등급에 따르면 3등급의 VTE 사건은 긴급한 의학적 중재가 요구되는 사건(예: 폐색전증 또는 심장내 혈전 등)임.
 - '22년 8월 시점에 최초로 B군 대비 A군에서 증가한 모든 등급의 VTE 사건(37.3% vs 9.1%)이 보고되었음. 대부분의 VTE 사건은 등급 1 또는 2에 해당하였으나, 등급 3에 해당하는 환자의 비율도 A군에서 더욱 높게 관찰됨(10.2% vs 2.8%). 등급 4 또는 5에 해당하는 사건은 두 군 모두에서 <1%로 관찰됨. 중대한 VTE 사건은 A군의 46명(10.9%)에서 보고되었으며 그 중 입원이 필요한 시험대상자는 43명이었으며, 31명은 항응고제의 투여 시작 또는 지역의 표준 의료 지침에 따른 치료가 요구되나 VTE의 증상 관리는 요구되지 않았음
 - VTE 사건에 대한 위해성 불균형은 치료 시작 4개월 이내에 발생하였으며(그 이후에는 위해성 불균형 (discordance) 감소) 대부분의 VTE 사건은 항응고제를 병용하지 않은 환자에서 발생했고, 항응고제와의 병용 또는 지역의 표준 의료 지침에 따른 치료는 VTE 사건의 재발, 등급 3 이상의 출혈 사건 발생률 등을 고려할 때 내약성이 높고 효과적인 것으로 관찰되었다고 설명함

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

- 해당 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- 해당 없음

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

- 해당 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 동 시험의 1차 유효성 평가변수인 PFS 결과, 대조군 대비 시험군에서 질병의 진행 또는 모든 원인에 의한 사망의 위험이 30% 감소하였으며, 해당 결과는 통계적으로 유의하였음(PFS 중앙값 시험군 23.72개월, 대조군 16.59개월, [HR=0.70(95% CI; 0.58, 0.85), p-value=0.0002])
- 24개월 시점의 생존률에서도 아미반타맙과 레이저티닙의 병용투여는 오시머티닙 단독투여 또는 레이저티닙 단독투여 대비 유리한 PFS 경향이 관찰됨
- 베이스라인 시점의 시험대상자 특성(연령, 성별, 인종, 체중, 돌연변이 유형, ECOG 점수, 흡연력, 뇌전이 여부)에

- 다른 하위군 분석 결과에서도 전체 분석 경향과 동일한 결과가 재현되었으며, 유의미한 결과는 관찰되지 않았음
- 2차 유효성 평가 결과, ORR은 군 간 유사한 수준이었으며, DoR의 경우 중앙값 시험군 25.76개월, 대조군 16.76개월로 군 간 약 9개월 차이가 관찰되었음
- OS의 경우 자료 성숙도가 낮아 두 군 모두 중앙값에 도달하지 못하였으나 시험군에 유리한 경향이 관찰됨

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 전반적으로 아미반타맙과 레이저티닙의 병용은 개별 약물에서 확인되었던 안전성 프로파일과 유사한 경향으로 관찰됨
- 등급 3 이상의 AEs는 시험군에서 75.1%로 가장 높게 관찰되었으며, 높은 발생 빈도의 주요 원인은 발진 및 손발톱주위염(paronychia)이었음
- 전반적인 SAEs의 발생 빈도는 시험군에서 48.7%로 가장 높게 관찰되었음
- 발생한 대부분의 AEs는 보조요법 또는 시험 약물의 투여 중단 및 용량 감량으로 조절되었으며, 시험군에서 투여 중단의 원인이 된 AEs는 34.9%로 가장 높았고, 2% 이상의 시험대상자에서 투여 중단의 원인이 된 AEs로는 주입 관련 이상반응(IRR)이 4.5%로 가장 높았으며, 손발톱주위염 3.3% 및 발진 2.6%가 관찰되었음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당 없음

6.6. 가교자료 (신약만 해당)

- 해당 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

[73841937NSC3003](MARIPOSA)]

- 이전에 치료를 받은 적이 없는 EGFR 돌연변이 양성(엑손 19 결실 또는 엑손 21 치환)을 동반한 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC 환자에서 오시머티닙 및 레이저티닙 단독요법 대비 레이저티닙 및 아미반타맙 병용요법의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 치료적 확증 3상 임상시험이 제출되었음
- 제출된 자료를 검토한 결과, 레이저티닙과 아미반타맙을 병용투여한 군은 오시머티닙을 단독투여한 군 또는 레이저티닙을 단독투여한 군 대비 1차 유효성 평가변수(PFS) 분석 결과 각각 HR=0.70(95% CI; 0.58, 0.85) 및 HR=0.72(95% CI; 0.57, 0.90)로 군 간 유의적인 차이가 관찰되었음
- 동 시험에서 확인된 안전성 프로파일은 이전의 임상에서 확인된 레이저티닙의 안전성 프로파일과 전반적으로 유사한 경향이 확인됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- FDA: 2024.08.19. 품목 허가(병용요법)
- EMA: 2025.01.20. 품목 허가(병용요법)

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

- 기허가 품목(유사품목)과의 허가사항 비교표 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)유한양행	허가일	
제품명	렉라자정80밀리그램 (레이저티닙메실산염일수화물)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	ver 8.2 (2025.5.23.)
주성분 및 함량	이 약 1정 중 주성분 ‘레이저티닙메실산염일수화물’(별규) 96.48밀리그램 - 레이저티닙(으)로서 80 밀리그램		
효능·효과 (추가)	EGFR 엑손 19 결손 또는 엑손 21(L858R) 치환 변이된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 1차 치료에서 아미반타맙과 병용요법		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 간질성 폐질환/폐염증	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동 · 시판 후 조사(사용성적조사)	- 첨부문서 - 환자용 사용설명서
- 정맥 혈전 색전증(VTE)*	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 추가적인 의약품 감시활동 · 시판 후 조사(사용성적조사)	- 첨부문서 - 환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
- QTc 연장 - 심부전/좌심실 박출률 감소 - 중증 눈독성 - 간독성 - 배태자 독성 - 지각 이상	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동 · 시판 후 조사(사용성적조사)	- 첨부문서
3. 중요한 부족정보		
- 임부 및 수유부 - 소아 - 중증의 간장애 환자 - 중증의 신장애 환자	- 일반적인 의약품 감시활동	- 첨부문서

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치

(해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)