

알지크루스100mg, 300mg, 500mg

(페메트렉시드이나트륨염2.5수화물)

원료약품의 분량(1바이알 중)
[알지크루사100mg]
페메트렉시드이나트륨염2.5수화물(별규) 120.8mg
(페메트렉시드로서 100mg)
부형제: 만니톨(EP) 106.4mg 첨가제: 염산, 수산화나트륨, 질소
[알지크루사300mg]
페메트렉시드이나트륨염2.5수화물(별규)362.48mg
(페메트렉시드로서 300mg)
부형제: 만니톨(EP) 300mg 첨가제: 염산, 수산화나트륨, 질소
[알지크루사500mg]
페메트렉시드이나트륨염2.5수화물(별규) 604.1mg
(페메트렉시드로서 500mg)
부형제: 만니톨(EP) 500mg 첨가제: 염산, 수산화나트륨, 질소

성상
100mg, 500mg: 흰색 내지 연황색 또는 황록색의 주사용 동결건조 분말이 충전된 바이알
300mg: 흰색 내지 연황색 또는 황록색의 주사용 동결건조 분말이 무색투명한 바이알에 충전된 주사제

- 효능·효과**
- 화학 요법을 받은 적이 없는 수술 불가능한 악성 흉막 증피종 환자에게 시스플라틴과 병용하여 사용
 - 편평상피세포 조직을 갖는 경우를 제외한 국소 진행성 혹은 전이성 비소세포암 환자에게 일차치료제로서 시스플라틴과 병용하여 사용
 - 이전 화학요법 실시 후, 편평상피세포 조직을 갖는 경우를 제외한 국소 진행성 혹은 전이성 비소세포암 환자에게 단독요법으로 사용
 - 백금계 약물을 기반으로 하는 1차 화학요법의 4주기 이후 질병진행이 없는, 편평상피세포 조직을 갖는 경우를 제외한 국소 진행성 또는 전이성 비소세포암 환자의 유지요법

용법·용량
이 약은 항암 화학 요법에 대한 자격을 갖춘 의사의 감독 하에 투여되어야 합니다. 이 약은 사용상의 주의사항의 8.적응군의 주의 항에 따라 준비하여야 합니다.

- 시스플라틴과 병용요법**
비소세포암 및 악성 흉막 증피종: 이 약의 권장 용량은 500mg/m² (체표면적)으로 각 21일 주기 중 제1일에 10분 동안 정맥내 주입으로 투여합니다. 시스플라틴의 권장 용량은 75mg/m²(체표면적)으로 각 21일 주기중 제1일에 이 약의 주입을 완료하고, 약 30여 2시간에 걸쳐 정맥내 주입으로 투여합니다. 환자는 시스플라틴 투여 전 및/또는 후에 적절한 항구토 치료와 수액 보충(hydration)을 받아야 합니다.
- 단독요법**
비소세포암: 이 약의 권장 용량은 500mg/m² (체표면적)으로 각 21일 주기중 제1일에 10분 동안 정맥내 주입으로 투여합니다.
- 투여전 주의사항 (premedication regimen)**
1) 피부 반응의 발생과 중증도를 줄이기 위해, 이 약 투여 전일, 당일, 다음 날 코르티스테로이드를 투여합니다. 코르티코스테로이드는 1일 2회 경구 투여 하는 덱사메타손 4 mg과 동등해야 합니다.
2) 독성을 줄이기 위해, 이 약으로 치료를 받는 환자는 비타민 보충제에 투여 받아야 합니다. 경구용 염산 또는 염산(350~1000 mg)을 함유한 종합 비타민을 매일 투여해야 합니다. 이 약 치료 시작 전 7일 동안 5회 염산을 복용해야 하며, 치료 전체 기간과 이 약 최종 투여 후 21일 동안 복용을 지속해야 합니다.
3) 이 약 최초 투여 전 1주 이내에 1회, 그 후로는 매 3주마다 1회씩, 비타민 B1(1000 mg) 근육 주사를 받아야 합니다. 3주마다 맞는 비타민 B12 주사는 이 약 투여와 같은 날 주사할 수 있습니다.
- 모니터링**: 이 약을 투여하는 환자는 투여 전에 differential white cell count (WCC)와 혈소판 수치를 포함하여 전혈구 수(complete blood count)를 모니터링해야 합니다. 각각의 화학요법을 투여하기 전에 혈액 화학 검사를 수집하여 신기능과 간 기능을 평가해야 합니다. 어떤 화학 요법 주기든지 시작하기 전에 환자는 다음 조건을 만족해야 합니다.

절대 호중구 수(Absolute Neutrophil Count (ANC))	≥ 1500 cells/mm ³
혈소판	≥ 100,000 cells/mm ³
크레아티닌 클리어런스	≥ 45 mL/min
총빌리루빈	≤ 정상 상한의 1.5배
Alkaline phosphatase (AP), aspartate transaminase (AST 혹은 SGOT), alanine transaminase (ALT 혹은 SGPT)	≤ 정상 상한의 3배 ≤ 정상 상한의 5배* (* 간증상이 있는 경우)

- 용량 조절**: 그 다음 주기를 시작할 때, 용량 조절은 이전 주기의 최저 혈액학 수치 또는 최대 비혈액학 독성에 기초해야 합니다. 충분한 회복 시간을 갖기 위해 치료를 연장할 수 있습니다. 환자가 회복되면 알지크루스 단독 요법 혹은 시스플라틴과 병용요법에 적용할 수 있는 표 1, 2, 3 지침을 사용하여 치료를 다시 시작합니다.

표 1- 알지크루스 단독 요법 혹은 병용요법과 시스플라틴을 위한 용량 조절표 - 혈액 독성			
최저 ANC (500 /mm ³ 및 최저 혈소판 ≥ 50,000 /mm ³)	이전 용량의 75% (알지크루와 시스플라틴 모두)		
최저 ANC와 상관 없이 최저 혈소판 (50,000 /mm ³)	이전 용량의 75% (알지크루와 시스플라틴 모두)		
최저 ANC와 상관 없이 최저 혈소판 (50,000 /mm ³ 및 출혈*)	이전 용량의 50% (알지크루와 시스플라틴 모두)		

ⓐ 이러한 기준은 CTC 2등급 이상의 출혈에 대한 National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, CTC v2.0을 만족하는 것입니다.

환자가 3등급 이상의 비혈액학 독성(신경 독성 제외)을 나타낼 경우 해당 독성의 치료 전 수치 또는 그 이하로 떨어지 회복될 때까지 페메트렉시드 투여를 보류해야 합니다. 치료는 표 2 지침에 따라 재개해야 합니다.

표 2- 알지크루스 단독 요법 혹은 병용 요법과 시스플라틴 용량 조절표 - 비혈액독성 ⓐ, ⓑ			
	알지크루 용량 (mg/m ²)	시스플라틴 용량 (mg/ m ²)	
점막염을 제외한 모든 3, 4등급 독성	이전 용량의 75%	이전 용량의 75%	
(등급과 상관 없이) 입원을 요하는 모든 설사 또는 3, 4 등급의 설사	이전 용량의 75%	이전 용량의 75%	
3, 4 등급 점막염	이전 용량의 50%	이전 용량의 100%	

ⓐ National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC)
ⓑ 신경 독성 제외

신경 독성의 경우, 알지크루와 시스플라틴의 권장 용량 조절 방법이 표3에 나와 있습니다. 3, 4 등급 신경 독성이 관찰된 경우 환자는 치료를 중단해야 합니다.

표 3- 알지크루스 단독 요법 혹은 병용 요법과 시스플라틴의 용량 조절 - 신경 독성			
CTC* 등급	알지크루 용량 (mg/m ²)	시스플라틴 용량 (mg/m ²)	
0-1	이전 용량의 100%	이전 용량의 100%	
2	이전 용량의 100%	이전 용량의 50%	

* Common Toxicity Criteria (CTC)

2회 권장 후 3, 4 등급의 혈액학 또는 비혈액학 독성을 경감하거나 3, 4 등급 신경 독성이 관찰될 경우 즉시 알지크루 치료를 중단해야 합니다.

고려해야 대한 투여: 임상 시험에서 65세 이상 환자가 65세 미만 환자에 비해 이성 반응을 위험히 증가하지는 않았습니다. 전체 환자에 대해 권장되는 권장 일의의 용량조절은 필요하지 않습니다.

소아와 청소년에 대한 투여: 이 약은 18세 미만 환자에 대한 안전성과 유효성이 확립되어 있지 않으므로 해당 환자군에 대해서는 권장되지 않습니다.

신장에 환자에 대한 투여 (Standard Cockcroft and Gault formula or

Glomerular Filtration Rate measured Tc99m-DPTA serum clearance method): 이 약은 주로 신배설에 의해 대사되지 않은 채 배설됩니다. 임상 시험에서 크레아티닌 클리어런스가 45 mL/min 이상인 환자는 전체 환자에 대해 권장되는 권장 이외의 용량 조절이 필요하지 않았습니다. 크레아티닌 클리어런스가 45mL/min 미만인 환자에서의 사용자료는 충분하지 않으므로 사용이 권장되지 않습니다.

간장애 환자에 대한 투여: AST (SGOT), ALT (SGPT), 총빌리루빈과 이 약의 약독학 사이에는 어떠한 관계도 없는 것으로 확인되었습니다. 그러나 빌리루빈치가 정상 상한의 1.5배 이상 및/또는 transaminase치가 정상 상한의 3.0배 이상간 전이 없음은 정상 상한의 5.0배 이상간 전이 있음/인 간장애 환자에 대해서는 특별한 연구된 적이 없습니다.

사용상의 주의사항

- 다음 경우에는 투여하지 마십시오.
 - 이 약 또는 부형제 성분에 대해 과민증 환자
 - 황열병(yellow fever) 백신의 동시 접종
- 경고 및 다음 환자에게는 신중히 투여하십시오.
 - 이 약은 호중구감소증, 혈소판감소증, 빈혈 등에서 입증되었어 골수기능을 억제할 수 있습니다. 골수 억제는 일반적으로 용량 제한적인 독성 (dose-limiting toxicity)입니다. 치료기간 동안 환자에게 골수 억제에 대하여 모니터링해야 하고, 절대 호중구수가 (absolute neutrophil count (ANC))가 1500 cells/mm³미만까지 이 약을 투여해서는 안됩니다. 다음 주기에서, 감량은 이전 주기에 나타난 최저 ANC와 혈소판 수치, 그리고 최대 비혈액학 독성을 바탕으로 합니다.
 - 3상 증피종 시험에서 염산과 비타민 B12를 전두여했을 경우 전반적으로 독성이 감소했고, 호중구감소증, 발열성 호중구감소증, 3/4 등급 호중구 감소증으로 인한 감염과 같은 3/4 등급 혈액학, 비혈액학 독성이 감소했습니다. 따라서, 치료 관련 독성을 줄이기 위한 예방 조치로서 염산과 비타민 B12를 복용하도록 시도해야 합니다.
 - 코로나바이러스로 인해 전두여하지 않은 환자에서 피부 반응이 보고되었 합니다. 덱사메타손(혹은 그와 동등한)으로 전두여할 경우 피부 반응의 발생과 중증도가 감소될 수 있습니다.
 - 크레아티닌 클리어런스가 45mL/min 미만인 환자에 대하여 충분한 환자수로 연구가 되지 않았습니다. 따라서 크레아티닌 클리어런스가 45mL/min 미만인 환자에게는 이 약의 사용이 권장되지 않습니다.
 - 경증에서 중증도의 신부전 환자(크레아티닌 클리어런스가 45~79mL/min)는 이부프로펜과 같은 비스테로이드성 항염증제(non-steroidal anti-inflammatory drugs(NSAIDs))와 아스피린(매일 1.3g 이상) 투여를 이 약의 투여 2일 전부터 투여 후 2일 동안 피해야 합니다. 경증에서 중증도 신부전 환자는 이 약을 투여하기 최소한 5일 전부터 투여 후 최소한 2일 동안은 반감기가 긴 NSAIDs의 투여를 중단해야 합니다.
 - 페메트렉시드는 단독 요법 또는 다른 화학 요법 제제와 함께 사용시 급성 신부전을 포함하여, 중증의 신장에 발생이 보고되었습니다. 이러한 증상이 발생한 환자는 대부분 이전에 탈수 또는 기증에 존재하는 고혈압 또는 당뇨병 등 신장에 발생에 대한 위험 요인을 갖고 있었습니다.
 - 흉막 삼출물이 또는 복수과 같은 3차 공간 체액(third space fluid)이 이 약에 의해 형성에 대해 완전히 발치하지 않았을 합니다. 안정된 3차 공간 체액 저류가 있는 3명의 고혈압 환자를 대상으로 한 페메트렉시드의 제 2상 시험에서 3차 공간의 체액 저류가 없는 환자와 비교할 때 이 약의 용량-정상학 혈장 농도 또는 청상층에서 차이가 없는 것으로 나타났습니다. 따라서 이 약 투여 전에 3차 공간 체액을 배액하는 것을 고려해야 하지만, 필수적은 아닙니다.
 - 시스플라틴과 병용 투여로 인해 위장관계 독성이 나타나 심각한 탈수가 관찰 되었습니다. 따라서 치료 전 및/또는 치료 후 적당한 항구토 치료와 적절한 수액 공급을 실시해야 합니다.
 - 심근 경색과 뇌혈관 중상을 포함한 심각한 심혈관계 증상이 이 약 임상시험 기간 동안 드물게 보고되었으며, 주로 다른 세포 독성 제제와 병용투여 하였을 때 나타났습니다. 이러한 증상이 관찰된 환자는 대부분 이전에 이미 심혈관계 위험 요인을 갖고 있었습니다.
 - 암 환자는 면역 억제 상태가 되기 쉽습니다. 따라서 악독학 생균 백신 (황열병 제외)을 면역에 사용해서는 것은 권장되지 않습니다.
 - 이 약은 유전적 손상을 입힐 수 있습니다. 성적으로 성숙한 남성은 치료 기간과 치료 후 6개월까지 아이를 만들지 않도록 권장됩니다. 파임 중지 혹은 절제가 권장됩니다. 이 약의 치료는 비가역적 불임을 유발할 수 있으므로 남성은 치료를 시작하기 전 정자 저장에 대한 상담을 구하도록 권장됩니다. 가임 여성은 이 약 치료 기간 동안 효과적으로 피임해야 합니다.
 - 페메트렉시드 치료 전, 치료 중인 또는 치료 후에 방사선 치료를 받은 환자에서 방사선 폐렴 (radiation pneumonitis)의 증례들이 보고되었습니다. 이러한 환자들에게 특별한 주의를 기울여야 하지만 다른 방사선 민간 제제들을 이용할 때 주의를 기울여야 합니다. 수 주 또는 몇 년 전에 방사선 요법을 받은 적이 있는 환자에서 방사선 리콜(radiation recall)이 보고되었습니다.
- 이상 반응 (흉막 증피종)**
아래 표는 시스플라틴과 이 약을 투여하도록 무작위 배정된 증피종 환자 168 명과 시스플라틴 단독 요법을 받도록 무작위 배정된 증피종 환자 163명 중 5% 초과에서 보고된 이상 반응의 빈도와 중증도를 나타낸 것입니다. 두 군 모두, 이전에 화학 요법을 받은 적이 없는 환자들이었고 염산과 비타민 B12를 충분히 공급하였습니다.

기관조직 분류	빈도	이상 반응*	Pemetrexed/ Cisplatin (N=168)		Cisplatin (N=163)	
			모든 등급의 독성(%)	Grade 3~4의 독성(%)	모든 등급의 독성(%)	Grade 3~4의 독성(%)
혈액 및 림프계 이상	매우 흔함	호중구/ 과립구 감소	56.0	23.2	13.5	3.1
		백혈구 감소	53.0	14.9	16.6	0.6
		헤모글로빈 감소	26.2	4.2	10.4	0.0
		혈소판 감소	23.2	5.4	8.6	0.0
		결막염	5.4	0.0	0.6	0.0
눈의 이상	흔함	오심	82.1	11.9	76.7	5.5
		구토	56.5	10.7	49.7	4.3
위장관계 이상	매우 흔함	구내염/인두염	23.2	3.0	6.1	0.0
		식욕부진	20.2	1.2	14.1	0.6
신장 및 뇨 이상	매우 흔함	설사	16.7	3.6	28.0	0.0
		변비	11.9	0.6	7.4	0.6
		소화 불량	5.4	0.6	0.6	0.0
전신 이상	매우 흔함	피로	47.6	10.1	42.3	9.2
		탈수	6.5	4.2	0.6	0.6
신경계 이상	매우 흔함	감각 신경장애	10.1	0.0	9.8	0.6
		미각장애	7.7	0.0***	6.1	0.0
신장 및 뇨 이상	매우 흔함	크레아티닌 상승	10.7	0.6	9.8	1.2
		크레아티닌 클리어런스 감소**	16.1	0.6	17.8	1.8
피부 및 피하 조직 이상	매우 흔함	발진	16.1	0.6	4.9	0.0
		탈모	11.3	0.0***	5.5	0.0***

* 각 독성 등급은 National Cancer Institute CTC version 2를 참고함
(크레아티닌 클리어런스 감소 라는 용어는 제외)
** 이 용어는 '신장/비노생성기 기타'에서 나온 용어임.

*** National Cancer Institute CTC v2.0에 따르면, 미각 장애 및 탈모는 1 또는 2등급으로만 보고되어야 합니다.
'매우 흔함' 은 10% 이상; '흔함' 은 1% 이상, 10% 미만으로 정의됩니다. 이 표에서는 이 약 및 시스플라틴과 관련이 있을 것으로 생각되는 모든 증상의 포함 기준을 5%로 하였습니다.
무작위 배정되어 시스플라틴과 이 약을 투여받은 환자의 1% 이상, 5% 이하 (흔한 이상반응)에서 보고된 임상적으로 관련된 CTC 독성으로는 AST, ALT, GGT 의 증가, 간염, 발열, 발열성 호중구감소증, 신부전, 흉통, 담낭염이 있습니다.
무작위 배정되어 시스플라틴과 이 약을 투여받은 환자의 1% 미만(흔하지 않은 이상반응)에서 보고된 임상적으로 관련있는 CTC 독성으로는 부정맥과 운동 신경 장애가 있습니다.

(이전 화학요법 실시 후, 국소 진행성 혹은 전이성 비소세포암)
아래 표는 무작위 배정되어 이 약 단독 제제와 염산 및 비타민 B12 보충제를 투여 받은 환자 265명과 무작위 배정되어 단독 요법으로 치료한 환자 276명의 5% 초과에서 보고된 이상 반응의 빈도와 중증도를 나타낸 것입니다. 모든 환자는 국소 진행성 혹은 전이성 비소세포암으로 진단되었고 이전에 화학 요법을 받은 적이 있습니다.

기관조직 분류	빈도	이상 반응*	Pemetrexed (N=265)		Docetaxel (N=276)	
			모든 등급의 독성(%)	Grade 3~4의 독성(%)	모든 등급의 독성(%)	Grade 3~4의 독성(%)
혈액 및 림프계 이상	매우 흔함	헤모글로빈 감소	19.2	4.2	22.1	4.3
		백혈구 감소	12.1	4.2	34.1	27.2
		호중구/과립구 감소	10.9	5.3	45.3	40.2
	흔함	혈소판 감소	8.3	1.9	1.1	0.4
위장관계 이상	매우 흔함	오심	30.9	2.6	16.7	1.8
		식욕부진	21.9	1.9	23.9	2.5
		구토	16.2	1.5	12.0	1.1
	구내염/인두염	14.7	1.1	17.4	1.1	
	설사	12.8	0.4	24.3	2.5	
흔함	변비	5.7	0.0	4.0	0.0	
전신 이상	매우 흔함	피로	34.0	5.3	35.9	5.4
		발열	8.3	0.0	7.6	0.0
간담관계 이상	흔함	SGPT(ALT) 상승	7.9	1.9	1.4	0.0
		SGOT(AST) 상승	6.8	1.1	0.7	0.0
피부 및 피하 조직 이상	매우 흔함	발진/ 표피탈락	14.0	0.0	6.2	0.0
		소양증	6.8	0.4	1.8	0.0
		탈모	6.4	0.4**	37.7	2.2**

* 각 독성 등급은 National Cancer Institute CTC version 2를 참고함.
**National Cancer Institute CTC v2.0에 따르면, 탈모는 1 또는 2 등급으로만 보고되어야 합니다.

매우 흔함' 은 10% 이상; '흔함' 은 1% 이상, 10% 미만으로 정의됩니다. 이 표에서는 이 약과 관련이 있을 것으로 생각되는 모든 증상의 포함 기준을 5%로 하였습니다.

이 약군에 무작위 배정된 환자의 1% 이상, 5% 이하 (흔한 이상반응)에서 보고된 임상적으로 관련된 CTC 독성으로는 감각 신경 장애, 운동 신경 장애, 복통, 크레아티닌 증가, 발열성 호중구감소증, 호중구감소증을 동반하지 않은 감염, 알러지 반응/과민 반응, 다형 홍반이 있습니다. 이 약군에 무작위 배정된 환자의 1% 미만(흔하지 않은 이상반응)에서 보고된 임상적으로 관련있는 CTC 독성으로는 심실상(supraventricular) 부정맥이 있습니다. 임상적으로 관련있는 3, 4 등급의 심혈실적 독성은, 3개의 이 약 단독 투여군 시험(n = 164)에서 얻은 통합 2상 시험결과와 위에서 설명한 이 약의 단독 투여 3상 시험 사이에서 유사했습니다. 단, 호중구감소증(각각 12.8% 대 5.3%)과 알라닌 트랜스아미나제 상승(각 15.2% 대 1.9%)은 예외입니다. 이러한 차이는 환자군의 차이에 기인할 가능성이 크며, 이는 2상 시험에는 화학 요법을 받은 적이 없는 환자와 기존 전이 및/또는 간 기능 검사 결과 비정상이었으며 이전에 많은 치료를 받았던 유방암 환자가 모두 포함되었기 때문입니다.

(국소 진행성 혹은 전이성 비소세포암)
아래의 표에서는 시스플라틴과 이 약을 투여하도록 무작위배정된 비소세포암 환자 839명 및 시스플라틴과 젬시타빈을 투여하도록 무작위배정된 비소세포암 환자 830명 중 5% 초과에서 보고된, 시험결과와 관련되어 있을 가능성이 있는 것으로 사료되는 이상반응의 빈도 및 중증도를 보여주고 있습니다. 모든 환자들은 국소 진행성 또는 전이성 비소세포암에 대한 초기 치료로서 시험 치료를 받았으며, 두 치료 집단 모두의 환자들은 염산 및 비타민 B12 보충을 충분히 받았습다.

기관조직 분류	빈도	이상 반응*	Pemetrexed/ Cisplatin (N=839)		Gemcitabine/ Cisplatin (N=830)	
			모든 등급의 독성(%)	Grade 3~4의 독성(%)	모든 등급의 독성(%)	Grade 3~4의 독성(%)
혈액 및 림프계 이상	매우 흔함	헤모글로빈 감소	33.0*	5.6*	45.7*	9.9*
		백혈구 감소	17.8	4.8*	20.6	7.6*
		혈소판 감소	10.1*	4.1*	26.6*	12.7*
		호중구/과립구 감소	29.0*	15.1*	38.4*	26.7*
		위장관계 이상	매우 흔함	오심	56.1	7.2*
신경계 이상	흔함	구토	39.7	6.1	35.5	6.1
		식욕부진	26.6	2.4*	24.2	0.7
		변비	21.0	0.8	19.5	0.4
		구내염/인두염	13.5	0.8	12.4	0.1
		결장투가 없는 설사	12.4	1.3	12.8	1.6
		소화 불량/ 속쓰림	5.2	0.1	5.9	0.0
	전신 및 두어 부위 이상	매우 흔함	피로	42.7	6.7	44.9
신장 및 뇨 이상	매우 흔함	감각 신경장애	8.5*	0.0*	12.4*	0.6*
		미각장애	8.1	0.0***	8.9	0.0***
피부 및 피하 조직 이상	매우 흔함	크레아티닌 증가	10.1*	0.8	6.9*	0.5
		탈모	11.9*	0.0***	21.4*	0.5***
	흔함	발진/표피 탈락	6.6	0.1	8.0	0.5

* Fisher의 정확도 검정을 이용하여 페메트렉시드/시스플라틴을 젬시타빈/시스플라틴과 비교하였을 때 P 값 < 0.05.

** 독성의 각 등급에 대해서는 National Cancer Institute CTC v2.0을 참조합니다.

*** National Cancer Institute CTC v2.0에 따르면, 미각 장애 및 탈모는 1 또는 2등급으로만 보고되어야 합니다.
'매우 흔함' 은 10% 이상; '흔함' 은 1% 이상, 10% 미만으로 정의됩니다. 이 표에서는 이 약 및 시스플라틴과 관련이 있을 것으로 생각되는 모든 증상의 포함 기준을 5%로 하였습니다. 무작위 배정되어 시스플라틴과 이 약을 투여받은 환자의 1% 이상, 5% 이하 (흔한 이상반응)에서 보고된 임상적으로 관련된 CTC 독성으로는 AST 증가, ALT 증가, 간염, 열성 호중구 감소증, 신부전, 발열, 탈수, 결막염, 및 크레아티닌 청소율 감소가 있습니다. 무작위 배정되어 시스플라틴과 이 약을 투여받은 환자의 1% 미만(흔하지 않은 이상반응)에서 보고된 임상적으로 관련있는 CTC 독성으로는 GGT 증가, 흉통, 부정맥 및 운동 신경병증이 있습니다. 성별에 대한 임상적으로 의미 있는 독성은 여성(16%)과 비교해 남성(24%)에게 발현되는 발진을 제외하고는, 이 약과 시스플라틴을 투여하는 환자에서 전반적 독성과 비교하였

유사하였습니다.

(**백금계 약물을 기본으로 하는 1차 화학요법 4주기 후 국소 진행성 또는 전이성 비소세포암 환자요법**)

이래 보는 단일 성분 페메트렉시드 유지 시험(JMEN：N=663) 및 연속 페메트렉시드 유지 시험(PARAMOUNT：N=539)에서 단일 성분 페메트렉시드를 투여하도록 무작위 배정된 800명의 환자와 위약을 투여하도록 무작위 배정된 402명의 환자들의 5%에서 보고된 시험약과 관련 가능성이 있는 것으로 판단된 위약 사례의 빈도 및 중증도를 나타낸 것입니다. 모든 환자들은 Stage IIIb 또는 IV NSCLC로 진단을 받았고, 이전에 백색에 기반한 항암화학요법을 받은 적이 있었습니다. 이 두 시험군에 속한 환자들은 엽산과 비타민 B12 를 충분히 보충하였습니다.

신체계통 기관	빈도*	이상 반응**	페메트렉시드*** (N=800)		위약*** (N=402)	
			전체 등급 독성 (%)	Grade 3~4 독성 (%)	전체 등급 독성 (%)	Grade 3~4의 독성 (%)
혈액 및 림프계 이상	매우 흔함	헤모글로빈 감소	14.6	3.5	4.7	0.5
	흔함	백혈구 감소	4.9	1.6	0.7	0.2
신경계 이상	흔함	호중구 감소	6.9	3.3	0.2	0.0
		오심	15.1	0.6	4.0	0.2
		식욕부진	11.9	1.1	3.2	0.0
위장관 이상	매우 흔함	구토	7.4	0.1	1.5	0.0
	흔함	점막염/구내염	6.0	0.5	1.7	0.0
간담도계 이상	흔함	ALT (SGPT) 상승	6.3	0.1	2.2	0.0
		AST (SGOT) 상승	5.4	0.0	1.7	0.0
피부 및 피하 조직 이상	흔함	발진/ 피부낙설	7.6	0.1	3.2	0.0
전신 이상 및 두여 부위 이상	매우 흔함	피로	20.8	4.6	10.4	0.5
	흔함	통증	6.6	0.6	4.2	0.0

약어：ALT = alanine transaminase; AST = aspartate transaminase; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Event; NCI = National Cancer Institute; SGOT = serum glutamic oxaloacetic transaminase; SGPT = serum glutamic pyruvic transaminase.

*빈도 용어정의: 매우 흔함－≥ 10%; 흔함－) 5% 내지 10%, 이 표에서, 모든 환자나 페메트렉시드와의 관련 가능성을 고려하는 모든 이상 반응을 포함시킬 때 5%의 기준을 사용하였습니다.

** 각 등급의 독성에 대해서는 NCI CTCAE 기준 2차 개정 (Version 3.0; NCI 2003), 이 표에 보고된 비율은 CTCAE version 3.0에 따름.

***통합된 이상 반응 표는 JMEN 페메트렉시드 유지 시험 (N=663) 및 PARAMOUNT 연속 페메트렉시드 유지(N=539) 시험의 결과를 합한 것입니다. 이 약에 무작위 배정된 환자의 1% 이상 5% 이하에서 보고된 전체 등급의 임상적으로 관련된 CTC 독성은 다음을 포함합니다: 열성 호중구 감소증, 감염, 혈소판 감소, 크레아티닌 클리어런스 감소, 설사, 변비, 부종, 탈모, 크레아티닌 상승, 가려움증, 발열/호중구 감소증 없음, 안구 표면 염증(점막염 포함), 눈물분비 증가, 사기제 여과율 감소, 헛기증 및 운동 신장장애. 이 약에 무작위 배정된 환자의 1% 미만에서 보고된 임상적으로 관련된 CTC 독성은 다음을 포함 합니다: 알러지 반응/과민증, 다형 홍반, 신부전, 상심장성 부종맥 및 폐색전증. 이 약을 투여하도록 무작위 배정된 환자에 대하여 안전성을 평가하였을 때 (N=800), 6 주기 이하의 페메트렉시드 유지 요법을 받은 환자에 대하여 이상 반응의 발생을 평가하고(N=568), 6주기 이하 페메트렉시드를 투여한 환자에서(N=232) 비교하였습니다. 더 긴 기간 노출하였을 때 이상 반응 증가(전체 등급)가 관찰되었습니다. 하지만, 개별적인 Grade 3/4/5 이상 반응에서 통계적으로 유의한 차이는 없었습니다. (기타 이상반응)

심근 경색, 협심증, 뇌혈관 증상, 일시적 허혈성 발작을 포함한 심각한 심혈관과 뇌혈관 증상이 이 약의 임상 시험 기간에 드물게 보고되었고, 보통은 다른 세포 독성 제제와 복합 투여한 경우였습니다. 이러한 증상이 관찰된 환자는 대부분 기존 심혈관계 위험 인자가 있었습니다. 이 약의 임상 시험에서 심각한 가능성이 있는 감염이 드물게 보고되었습니다. 이 약의 임상 시험에서 동안 변별구 감소증이 흔하지 않게 보고되었습니다. 이 약의 임상 시험에서 다장양의 중증들이(가끔은 치명적이기도 한 장 및 직장 출혈, 장 천공, 장 과사 및 맹장염 포함) 흔하지 않게 보고되었습니다. 이 약의 임상 시험에서 가끔은 치명적이기도 한 호흡 부전이 나타나는 간질성 폐렴이 페메트렉시드 치료를 받은 환자에서 흔하지 않게 보고되었습니다. 이 약 치료를 받은 환자에서 두통의 증례가 흔하지 않게 보고되었습니다. 이 약을 사용한 임상 시험서 중증 시도염은 흔하지 않게 보고되었습니다. 이 약의 임상 시험에서 몇몇에서 치명적인 패혈증이 약 1% 환자에서서 보고되었습니다.

(**구내 시판 후 조사**)

시판후 조사 기간 동안, 다음의 이상반응이 페메트렉시드 치료를 받은 환자에서 보고되었습니다.

－페메트렉시드 단독 또는 다른 화학요법 제제와 병용하였을 때 급성 신부전이 보고되었습니다.

－페메트렉시드 치료 중, 또는 이후에 방사선 치료를 받은 환자에서 방사선 폐렴(radiation pneumonitis)의 증례가 보고되었습니다.

－이전에 방사선 요법을 받은 적이 있는 환자에서 방사선 리콜(radiation recall)의 증례가 보고되었습니다.

－때때로 사지 괴사에 이르게 되는 말초성 허혈의 증례가 보고되었습니다.

－스티븐스 존슨 증후군(Stevens-Johnson syndrome)과 독성표피괴사 용해증(Toxic epidermal necrolysis)과 같은 몇몇 예에서 치명적인 수포성 상태가 드물게 보고되었습니다.

(**국내 시판 후 조사**)

1) 약효율/약중독성：국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 56명을 대상으로 실시한 사용성조사 결과, 유효사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 64.29%(36/56명, 117건)로 보고되었습니다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유효사례 발현율은 51.79%(29/56명, 75건)로 빈율이 16.07%로 가장 많았고, 그 다음은 오심 12.50%, 식욕부진 10.71%, 구토 8.93%, 백혈구감소증, 무력증 각 7.14%, 혈소판감소증, 호중구감소증 각 5.36%, 설사, 피로, 점막염, 헤모글로빈 감소, 근육통 각 3.57%, 변비, 상복부통, 발열, 혈변, 호르몬관, 빈혈, 백혈구감소증, 혈소판감소증, 백혈구 증가증, 뇌출혈, 신장후곤 각 1.79%로 보고되었으며, 예상하지 못한 유효 사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 10.71%(6/56명, 11건)로 폐렴 3.57%, 복통, 혈변, 호르몬관, 빈혈, 백혈구감소증, 혈소판감소증, 백혈구 증가증, 뇌출혈, 신장후곤 각 1.79%로 보고되었으며, 예상하지 못한 유효 사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 23.21%(13/56명, 15건)로 호르몬관 5.36%, 백혈구증가증, 불면증 각 3.57%, 혈변, 콧물, 자산소증, 다한증, 불안, 신장후곤, 시술통증 각 1.79%로 보고되었습니다.

2) 비소세포암

가. 일차요법

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 194명을 대상으로 실시한 사용성적 조사 결과, 유효사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 47.49%(91/194명, 303건)로 보고되었습니다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유효사례 발현율은 31.44%(61/194명, 169건)로 오심 8.76%로 가장 많았고, 그 다음은 호중구감소증, 빈혈 각 6.70%, 식욕부진 4.64%, 무력증 4.12%, 피로 3.09%, 설사, 헤모글로빈 감소 각 3.09%, 혈소판감소증 2.09%, 구토, 복통, 호르몬관, 상기도감염 각 1.55%, 변비, 점막염, 가래증가, 콧물, 자나드름혈증, 저혈압빈혈증, 두통, 구강건조증, ALT 상승 각 1.03% 등의 순으로 나타났습니다. 또한 중대한 임상적의 발현율은 인과관계와 상관없이 5.15%(10/194명, 15건)로 폐렴 1.03%, 구토, 복통, 무력증, 발열, 다발기관부전, 호중구감소증, 혈소판감소증, 뇌경색, 운동이상, 대상포진, 구강건조증, 폐농양, 말초동맥폐쇄성질환 각 0.52%로 보고되었으며, 예상하지 못한 유효사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 14.43% (28/194명, 60건)로 호르몬관 3.09%, 기침, 가래증가, 단핵구증가증 각 2.06%, 말초직질, 불면증 각 1.55%, 콧물, 혈소판증가증, 자나드름혈증 , 저혈압빈혈증, 혈종및그네츨감소 각 1.03% 등의 순으로 보고되었습니다. 나. 이차요법

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,243명을 대상으로 실시한 사용성적 조사 결과, 유효사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 47.49%(1,540/3,243명, 3,961건)로 보고되었습니다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유효사례 발현율은 36.26%(1,176/3,243명, 2,761건)로 식욕부진 61.97%로 가장 많았고, 그 다음은 오심 4.81%, 무력증 4.04%, 호중구감소증 3.95%, 빈혈 3.24%, 백혈구감소증 2.81%, 기침 2.41%, 피로 2.19%,

헤모글로빈 감소 2.07%, 구토 1.91%, 발진 1.79%, 소양증 1.76%, 변비 1.73%, ALT 상승 1.67%, 혈소판감소증 1.63%, AST 상승 1.39%, 설사 1.30%, 근육통 1.11%, 호르몬관 1.02% 등의 순으로 나타났습니다. 또한 중대한 유효사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 4.63%(150/3,243명, 245건)로 폐렴 1.23%, 무력증 0.31%, 혈소판감소증 0.28%, 호중구감소증 0.25%, 오심 0.22% 등의 순으로 보고되었으며, 예상하지 못한 유효사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 16.28%(528/3,243명, 880건)로 기침 5.40%, 호르몬관 3.18%, 가래 증가 1.88%, 불면증 1.30%, 객혈 0.99% 등의 순으로 보고되었습니다.

4. 상세작용

- 이 약은 주로 세포관 분비와 일부는 사구체 여과에 의해 대사되지 않은 형태로 배설됩니다. In vitro 시험에서 이 약은 OAT3(유기음이온 운반체 3)에 의해 활발히 배설되었습니다. 신독성 약물에, 아마노글라이코사이드, loop 이노제, platinum compounds, 사이클로스포린의 병용 투여로 이 약의 클리어런스 지연이 나타날 수 있습니다. 이러한 병용요법은 주의하여 사용되어야 합니다. 필요하다면 크레아티닌 클리어런스를 주의 깊게 모니터링 합니다.
- 세포관으로 배설되는 물질에, 프로베네시드, 페나실린의 병용 투여로 이 약의 클리어런스 지연이 나타날 수 있습니다. 이러한 약물들이 이 약과 함께 사용될 때는 주의해야 합니다. 필요하다면 크레아티닌 클리어런스를 주의 깊게 모니터링 합니다.
- 신기능이 정상인 환자크레아티닌 클리어런스 80 mL/min 이상에게는 고용량의 비스테로이드성 항염증제(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs, 예를 들면 이부프로펜 1일 1600 mg 이상)와 고용량의 아스피린(매일 1.3 g 이상)이 이 약의 배설을 감소시켜 결과적으로 이 약의 임상 반응을 증가시킬 수 있습니다. 따라서 신기능이 정상인 환자크레아티닌 클리어런스 80mL/min 이상에게 고용량의 NSAIDs 또는 고용량의 아스피린을 이 약과 동시에 투여할 때는 주의해야 합니다.
- 경증에서 중증도의 신부전 환자크레아티닌 클리어런스 가 45~79mL/min)는 비스테로이드성 항염증제에, 이부프로펜) 또는 고용량의 아스피린과 병용 투여를 이 약 투여 2일 전부터 투여 후 2일 동안 피해야 합니다.
- 피록시마닌나 로페록시브와 같은 반감기가 긴 NSAIDs와의 상호 작용에 대한 지료가 없으므로, 경증에서 중증도의 신부전 환자에게 이 약을 투여하기 최소한 5일 전부터 투여 후 최소한 2일 동안은 이러한 NSAIDs와 이 약의 병용 투여를 중단해야 합니다. 만약, NSAID 제제와의 병용투여가 필요한 경우, 특히 골수억제, 신독성, 위장관 독성을 포함하여, 환자의 독성을 면밀히 모니터링 해야 합니다.
- 이 약은 치명적인 간 대사를 거칩니다. 인체 간의 마이크로솜을 이용한 In vitro 시험 결과, 이 약은 CYP3A, CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2에 의해 대사되는 약물의 대사 클리어런스를 임상적으로 유의하게 저해하지 않는 것으로 나타났습니다.
- 모든 세포독성 제제에 공통적인 상호작용：환 자는 혈액 응고 위험이 증가하므로, 항응고제 치료의 사용이 빈번합니다. 질병 기간 동안 응고 상태가 한 환자에게서도 다양하게 변화하고, 경구 항응고제와 항암 화학 요법 사이에 상호 작용의 가능성이 있으므로, 환자에게 경구 항응고 제제를 투여하고도 결정해야한 INR (International Normalised Ratio) 모니터링의 빈도를 높여야 합니다.
- 병용 금기 제제：항혈 액산－치명적인 전신 백신성 질환의 위험
- 경장되지 않는 병용 제제：약독화 생균 배산(항혈 액제)－치명적일 수도 있는 전신 질환의 위험. 기존 질환으로 인해 이미 약제 상태인 환자의 경우에는 위험이 증가합니다. 비활성화 액산이 존재하면적수성 소아마비)) 항응 액산을 사용하도록 합니다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 임신부에게 이 약을 사용한 자료는 없지만, 다른 항 대사제와 마찬가지로 임신 기간 중 중독 증상을 볼 심각한 선천성 결함을 유발할 수 있습니다. 동물 시험에서 생식 독성이 나타났습니다. 이 약은 모체의 요구와 태아에 미칠 위험을 주의 깊게 고려한 후 명확히 필요하다고 판단되었을 때는 이상, 임신 중 사용될 수 있습니다.
- 가임 여성은 이 약 치료 기간 동안 효과적으로 피해야 합니다. 이 약은 유전적 손상을 입힐 수 있습니다. 성적으로 성숙한 남성은 치료 기간과 치료 후 6개월까지 아이를 만들지 않도록 권합니다. 피임 조치 혹은 질적여 권장합니다. 이 약의 치료는 비가역적 불임을 유발할 수 있으므로 남성은 치료를 시작하기 전 정자 저장에 대한 상담을 구하도록 권장합니다.
- 이 약이 모유로 분비되는지는 알려져 있지 않으며, 모유를 먹는 아가에 대한 이상 반응을 배제할 수 없습니다. 이 약 치료 기간에는 모유 수유를 중단해야 합니다.

6. 운전 및 기계 사용 능력에 미치는 영향：운전과 기계 사용 능력에 미치는 영향에 대해서는 연구된 바 없습니다. 그러나 이 약이 피로를 유발할 수 있다는 보고가 있습니다. 따라서 이러한 증상이 나타날 경우, 운전이나 기계 조작시 주의해야 한다는 사실을 환자에게 알려야 합니다.

7. 과량투여시의 처치：과용량 증상으로서는 호중구감소증, 빈혈, 혈소판감소증, 점막염, 발진등이 보고되었습니다. 과용량으로 예측되는 합병증으로는 호중구 감소증, 혈소판감소증, 빈혈에서 입증되듯이, 골수 억제가 포함됩니다. 또한 위약을 동반하거나 동반하지 않는 감염, 설사, 열/육은 점막염이 나타날 수 있습니다. 과용량의 의심되는 경우에는 환자의 혈구 수치를 모니터링하고 필요에 따라 보조적 치료를 실시해야합니다. 이 약의 과량투여에 대한 치료시, calcium iodinate /folinic acid의 사용을 고려해야 합니다.

8. 적응상의 주의

- 정맥 주입 투여를 위한 이 약의 조제와 화석시, 무균 방법을 사용합니다.
- 필요한 용량과 이 약의 바이알 용 수를 계산합니다. 각 바이알에는 라벨 용량의 공극을 정확하게 하기 위해 과량이 들어있습니다.
- 다음의 용량에 따라 해당 바이알을 염화나트륨 9mg/mL(0.9%) 용액과 혼합하여 보조제를 넣지 않고 즉시 용액을 제조하면 25mg/mL의 정제된 용액을 함유한 용액이 됩니다. 가법제 용액이 분량을 완전히 녹입니다. 녹인 용액은 투명하고 색깔은 무색에서 노랑 혹은 초록 노랑 (green-yellow)이며 제물의 질에는 영향을 미치지 않습니다. 제조된 용액의 pH는 6.6에서 7.8 사이입니다. 이 상태에서 다시 희석해야 합니다.

바이알 (페메트렉시드의 양)	염화나트륨 (sodium chloride) 9mg/mL(0.9%) 용액의 양	조제된 용액의 농도
1 바이알(100mg)	4.2mL	
1 바이알(300mg)	12mL	25mg/mL
1 바이알(500mg)	20mL	

4) 이 약의 제조된 용액 적정량을 sodium chloride 9mg/mL (0.9%) 주사액으로 다시 희석하여 보조제를 넣지않고 100mL로 만들고, 10분 동안 정맥 주입 하여 투여합니다.

5) 위의 설명대로 조제한 이 약의 주입 용액은 polyvinyl chloride and polyolefin 라인 투여 세트 및 주입 병과 사용할 수 있습니다.

6) 주사용 용액들은 투여 전에 입자 물질이나 변성이 없는지 눈으로 확인해야 합니다. 만약, 입자 물질이 관찰되면 투여하지 않습니다.

7) 이 약의 용액은 일회용입니다. 사용하지 않은 제물이나 폐기 물질은 각 기관의 의과에 따라 폐기하여야 합니다.

8) 이 약은 lactated Ringer's Injection과 Ringer's Injection을 포함하여 감소를 함유한 희석제와 물리적으로 배합 금기입니다. 기타 약이나 희석제를 이용한 배합 금기에 대한 연구가 없으므로 이 약은 다른 의약품과 혼합할 수 없습니다.

9) 잠재적 독성이 있는 다른 항암 제제와 마찬가지로 이 약 주입 용액의 취급과 제조에는 주의가 필요합니다. 창상의 사용이 권장됩니다. 만약 이 약의 용액이 피부에 닿을 경우 즉시 비누와 물로 피부를 완전히 씻어냅니다. 이 약의 용액이 점막에 닿을 경우, 물로 완전히 세척합니다. 이 약은 발포성이 아닙니다. 이 약의 혈관 외 유출에 대한 특정한 해독제는 없습니다. 이 약의 혈관 외 유출이 보고된 경우는 거의 없으며, 연구자에 의해 심각한 것으로 평가되지 않았습니다. 혈관 외 유출은 다른 비발포제와 마찬가지로 각 기관의 표준 관행에 따라 처리하여야 합니다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

- 개봉안된 바이알：이 약은 특별한 저장 조건을 필요로 하지 않습니다.
- 희석한 주입 용액：지시사항대로 조제한 경우, 이 약의 희석 주입 용액은 항미생물 보존제를 함유하지 않습니다. 이 약의 희석 주입 용액의 사용시, 화학적 및 물리적 안정성은 냉장 온도에서 24 시간으로 입증되었습니다. 미생물학적 관점에서 보면, 이 약은 즉시 사용되어야 합니다. 즉시 사용하지 않은 경우, 사용 중 저장 시간과 사용 전 조건은 사용자의 책임이며, 2~8℃에서 24 시간을 넘지 않습니다.

10. 기타

1) 약력학적 특성

약물치료군：Folic acid analogues, ATC 코드: L01BA04
Pemetrexed는 대표적 항암 antitolate 제제로서 세포 복제에 필수적인 결정적 엽산 의존 대사 과정을 저해함으로써 효능을 발휘합니다.
생체 외 시험에서 pemetrexed는 티미딘과 푸린 뉴클레오타이드의 de novo 생합성을

위한 주요 idlate 의존 효소인 thymidylate synthase (TS), dihydrotolate reductase (DHFR), glycnamide ribonucleotide formyltransferase (GARF)를 저해함으로써 대표적 antitolate 로서의 역할을 합니다.
Peme-trexed는 감소된 idlate carrier 및 세포막 idlate 결합 단백질 수송 체계를 통해 세포로 수송됩니다. 일단 세포 안으로 들어가면 pemetrexed는 idlypolyglutamate synthetase 효소에 의해 신속하고 효율적으로 poly-glutamate 형태로 전환됩니다. polyglutamate 형태는 세포 내에 머무르며 더욱 강력하게 TS와 GARF를 저해합니다. Polyglutamation은 시간 의존적, 농도 의존적 과정으로서 중양 세포 내에서 발생하고, 어느 정도는 정상 조직에서도 발생합니다. Polyglutamate metabolites는 세포내 반감기가 증가하므로 중양 세포 내에서 약물 작용이 연장됩니다.
임상적 특성：EMPHASIS, 화학 요법을 받은 적이 없는 악성 흉막 종피종 환자를 대상으로 페메트렉시드와 시스플라틴 대 시스플라틴을 비교하는 다기관, 무작위 배정, 단일 맹검, 3상 시험에서 페메트렉시드와 시스플라틴 복합 투여 후 차이는 시스플라틴 단독 투여 환자에서 비해 생존 기간 중앙값이 2.8 개월 길었으며 이는 임상적으로 유의한 수치입니다. 이 시험에서 독성을 줄이기 위해 환자 치료에 사용량의 엄격한 모니터링 B12 보충제를 도입하였습 니다. 시험을 투여하는 치료군에 무작위 배정된 모든 환자를 대상으로 1차 분석을 실시하였습니다. 전체 시험 기간 동안 엽산과 비타민 B12 보충제를 받은 환자를 대상으로 하위군 분석을 실시하였습니다. 이러한 유효성 분석 결과가 아래 표에 요약되어 있습니다.

[악성 흉막 종피종에서 페메트렉시드와 시스플라틴 대 시스플라틴의 유효성]

	무작위 배정 및 투여 환자 수	원전 분석 요법 환자 수		
유효성 파라미터	Pemetrexed/ cisplatin (N=226)	Cisplatin (N=222)	Pemetrexed/ cisplatin (N=168)	Cisplatin (N=163)
전체 생존기간 중앙값 (개월) (95% CI)	12.1 (10.0~14.4)	9.3 (7.8~10.7)	13.3 (11.4~14.9)	10.0 (8.4~11.9)
Log Rank p-value*	0.020			
중앙 진행에 이르는 시간 중앙값(개월) (95% CI)	5.7 (4.9~6.5)	3.9 (2.8~4.4)	6.1 (5.3~7.0)	3.9 (2.8~4.5)
Log Rank p-value*	0.001			
치료 실패에 이르는 시간 (개월) (95% CI)	4.5 (3.9~4.9)	2.7 (2.1~2.9)	4.7 (4.3~5.6)	2.7 (2.2~3.1)
Log Rank p-value*	0.001			
전체 반응율** (95% CI)	41.3%, (34.8~48.1)	16.7%, (12.0~22.2)	45.5%, (37.8~53.4)	19.6%, (13.8~26.6)
Fisher's exact p-value*	(0.001)		(0.001)	

CI = 신뢰 구간

* p-value는 두 군 사이의 비교를 나타냅니다.

** 페메트렉시드/시스플라틴군에서 무작위 배정되어 치료를 받고(N = 225), 충분히 보존제를 투여한 환자(N = 167)

Lung Cancer Symptom Scale을 사용한 결과 페메트렉시드/시스플라틴군(212명에서 시스플라틴 단독 투여군(218명)에 비해 악성 흉막 종피종과 관련된 임상적 증상(통증과 호흡 곤란)이 통계적으로 유의하게 개선되었 습니다. 폐 기능 시험에서도 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었습니다. 페메트렉시드/시스플라틴군에서 폐 기능이 향상되고 대조군에서 시간이 지남에 따라 폐 기능이 악화되어 두 군 사이에 차이가 나타났습니다. 악성 흉막 종피종 종피종에 페메트렉시드를 단독 투여한 데이터는 제한적입니다. 악성 흉막 종피종 환자로서 화학 요법을 받은 적이 없는 환자 64명에게 페메트렉시드 500 mg/m² 을 투여하는 시험이 임상 시험이었습니다. 전체적인 반응율은 14.1, 이진 화학 요법 후 국소 진행성 혹은 전이성 NSCLC인 환자를 대상으로 페메트렉시드 대 세포독성을 비교한 다기관, 무작위 배정, 공개 3상 시험 결과 페메트렉시드 투여 환자(ITT to Treat Population n = 283)의 생존 기간 중앙값은 8.3 개월이었고, 도세탁셀 투여 환자(ITT n = 288)의 경우에는 7.9 개월이었습니다.

[NSCLC－ITT 환자군에서 페메트렉시드 대 도세탁셀의 유효성]

	페메트렉시드 (n=283)	도세탁셀 (n=283)
전체 생존기간(개월)	(n=283) 8.3	(n=283) 7.9
－중앙값(m)	8.3	7.9
－중앙값에 대한 95% CI	(7.0~9.4)	(6.3~9.2)
－HR		0.99
－HR에 대한 95% CI		(.82~1.20)
－비－평균상 p value(HR)		.226
진행에 이르는 생존 기간(개월)	(n=283) 2.9	(n=283) 7.9
－중앙값	2.9	7.9
－HR(95% CI)		0.97(.82 ~ 1.16)
치료 실패시까지의 기간(TTTT－개월)	(n=283) 2.3	(n=288) 2.1
－중앙값	2.3	2.1
－HR(95% CI)		0.84(.71 ~ .997)
비용(n: 비용에 포함된 피험자 수)	(n=264) 9,1(5.9~13.2)	(n=274) 8,8(5.7~12.8)
－비용율(%) (95% CI)		
－인정적 질병(%)	45.8	46.4

CI：Confidence interval, HR：Hazard ratio, ITT：Intent to treat, n：total population size

- 약동학적 특성：다양한 고통 암을 가진 암 환자 426명을 대상으로 단일 요법 후 pemetrexed 0.2~838 mg/m² 를 10분 동안 정맥주입하여 약동학을 평가하였습니다. Pemetrexed의 정상 상태 분포 용적은 9L/m² 이었습니다. 생체 외 시험에서 pemetrexed는 혈장 단백질에 약 81 % 결합하는 것으로 나타났습니다. 결합은 다양한 정도의 산장 장애에 의해 뚜렷한 영향을 받지 않았습니다. Pemetrexed는 제한적인 간 대사를 거칩니다. Pemetrexed는 주로 소변으로 배설되며 투여 용량의 70%~90 %가 투여 24 시간 이내에 대사되지 않은 상태로 소변에서 회수됩니다. 반감기는 총 전신 클리어런스는 91.8mL/min이며 혈장에서 배설된 반감기는 신 기능이 정상인 환자크레아티닌 클리어런스 90mL/min의 경우 3.5 시간입니다. 환자 사이의 클리어런스 변이는 적절하되 19.3 %입니다. Pemetrexed의 총 전신 노출(AUC)과 최대 혈장 농도는 용량에 비례하여 증가합니다. Pemetrexed의 약동학적 특성은 여러 치료 주기에 걸쳐서 일정합니다. Pemetrexed의 약동학적 특성은 병형 투여하는 시스플라틴에 의해 영향 받지 않습니다. 경구 엽산과 근육 주사 투여하는 비타민 B12 보충제는 pemetrexed의 약동학적 영향을 미치지 않습니다.
- 전임상 안전성 자료：Pemetrexed를 임신한 마우스에 투여한 결과 태아 생존율이 감소하고, 태아 체중이 감소했으며, 일부 골격 구조의 골화가 불완전했고, 구개열(cleft palate)이 나타났습니다. Pemetrexed를 수컷 마우스에 투여한 생식 독성 시험에서 생식률이 감소하고 고환 위축이 나타났습니다. 이러한 결과는 pemetrexed가 남성의 생식력을 저해할 수 있음을 나타냅니다. 여성 생식력에 대해서는 연구된 바 없습니다. Pemetrexed는 치아니드 염소나 내소 세포를 이용한 생체 외 염색체 이상 시험 또는 Ames test에서 돌연변이원성을 나타내지 않았습니다. Pemetrexed는 마우스를 이용한 생체 내 소핵 시험에서 염색체 이상 유발성을 나타내었습니다. Pemetrexed의 발암성을 평가하는 시험은 실시되지 않았습니다.

저장방법

발효용기, 실온(1~30℃)보관

포장단위

1바이알

- 이 제품은 공정거래위원회 고시 소비자 분쟁해결기준에 의거 교환 또는 보상을 받을 수 있습니다.
- 이 일일에서는 2015년 4월 30일까지 작성되었으나 이후로 변경된 내용은 홈페이지(www.ildong.com)에서 확인하실 수 있습니다.

일등제약주식회사

본사：서울특별시 서초구 바우뫼로27길 2
공장：경기도 안성시 공단로 25
소비자상담실：(전화) 080-022-1010 (수신자부담)