

가브레토®캡슐 100 밀리그램(프랄세티닙)



전문의약품

원료약품 및 그 분량

이 약 1 캡슐 (363.5mg) 중

프랄세티닙분무건조분산체(별규) (프랄세티닙(으)로서 100.0mg).....200mg

첨가제(타르색소): 캡슐(청색 1 호)

기타 첨가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 시트르산, 전산화전분, 탄산수소나트륨

성상

백색-황백색 가루가 든, 바디에 “BLU-667”, 캡에 “100mg” 흰색으로 각인된 불투명한 밝은 파란색의 캡슐

효능·효과

1. RET(Rearranged during Transfection) 융합 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 성인 환자의 치료

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

2. 전신요법을 필요로 하는 RET 변이 국소 진행성 또는 전이성 갑상선 수질암 성인 환자의 치료

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

용법·용량

RET 유전자 융합(비소세포폐암)이나 RET 유전자 변이(갑상선 수질암) 환자의 선정을 위해 충분히 검증된 신뢰성 있는 시험방법을 사용하여 확인하여야 한다.

1. 권장용량

이 약은 공복에 복용해야 한다. 이 약을 복용하기 전 적어도 2 시간, 그리고 복용한 후 적어도 1 시간 동안은 식사하지 않는다.

이 약은 물 한 잔과 함께 통째로 삼켜야 하며, 캡슐을 열거나 씹어서는 안 된다.

1) 성인

성인에서 이 약의 권장 용량은 400mg 을 1 일 1 회 경구 투여한다.

2) 투여 기간

질병 진행 또는 관리 불가능한 독성이 나타날 때까지 이 약을 투여 하는 것이 권장된다.

3) 지연되거나 누락된 용량

이 약의 계획된 투여를 놓친 경우, 다음 투여가 12 시간 내에 예정되어 있지 않다면 해당 용량을 복용할 수 있다. 그 다음 날에 이 약의 통상적인 일일 투여 일정을 재개한다.

이 약을 복용하고 구토한 경우, 다음 용량을 예정된 시간에 복용해야 한다.

2. 용량조절

1) 약물이상반응

이상반응의 관리를 위해 환자의 안전 또는 내약성에 대한 처방의사의 평가에 근거하여 이 약의 일시적 중지, 용량 감량 또는 투여를 중단할 수 있다.

표 1 은 일반적인 용량 감량 권장사항을 제시한다. 특정 이상반응을 관리하기 위한 용량 조절 권장사항은 표 2 에 제시되어 있다. 환자가 100mg 용량 1 일 1 회 투여에 내약성이 없다면, 이 약의 치료를 영구 중단해야 한다.

표 1. 이상반응에 대한 용량 감량 권장사항

용량 감량	권장 용량
첫 번째	1 일 1 회 300mg
두 번째	1 일 1 회 200mg
세 번째	1 일 1 회 100mg

표 2. 이상반응에 대한 용량 조절 권장사항

이상반응	중증도*	용량 조절
폐염증/간질성폐질환	1 또는 2 등급	해소될 때까지 이 약을 보류한다. 표 1 에 제시한 감량한 용량으로 투여를 재개한다. 재발성 간질성폐질환/폐염증의 경우 이 약을 영구 중단한다.
	3 또는 4 등급	이 약을 중단한다.
고혈압	3 등급	최적의 항고혈압 요법에 도 불구하고 지속되는 3 등급 고혈압의 경우 이 약을 보류한다. 고혈압이 조절되는 경우 표 1 에 제시한 감량한 용량으로 투여를 재개한다.
	4 등급	이 약을 중단한다.
간의 아미노전이효소 증가	3 또는 4 등급	1 등급 또는 베이스라인으로 해소될 때까지 이 약을 보류하고 AST/ALT 를 주 1 회 모니터링한다. 표 1 에 제시한 감량한 용량으로 투여를 재개한다. 3 등급 이상으로 재발되는 사례에는 이 약을 중단한다.
출혈성 사례	3 또는 4 등급	1 등급으로 해소될 때까지 이 약을 보류한다. 표 1 에 제시한 감량한 용량으로 투여를 재개한다. 생명을 위협하거나 재발성 중증 출혈성 사례에는 이 약을 중단한다.

다른 이상반응	3 또는 4 등급	2 등급 이하로 개선될 때까지 이 약을 보류한다. 표 1 에 제시한 감량한 용량으로 투여를 재개한다. 재발성 4 등급 이상반응의 경우 이 약을 영구 중단한다.
---------	-----------	---

* 미국 국립암연구소 이상사례 공통용어기준(NCI-CTCAE) 버전 4.03 으로 분류한 이상반응

2) 다른 의약품과의 상호작용

① 강력한 CYP3A4 억제제 또는 P-gp 및 강력한 CYP3A4 억제제와 병용투여시 용량 조절

이 약을 알려진 강력한 CYP3A4 억제제 또는 P-gp 및 강력한 CYP3A4 억제제와 병용 투여하지 않는다. 강력한 CYP3A4 억제제 또는 P-gp 및 강력한 CYP3A4 억제제와의 병용 투여를 피할 수 없는 경우 표 3 에 제시된 권장사항에 따라 이 약의 용량을 감량한다. 강력한 CYP3A4 억제제 또는 P-gp 및 강력한 CYP3A4 억제제를 3~5 배의 소실 반감기만큼 중단한 후, 해당 억제제 투여에 앞서 복용했던 이 약 용량을 재개할 수 있다.

표 3. 강력한 CYP3A4 억제제 또는 P-gp 및 강력한 CYP3A4 억제제와의 병용 투여에 대한 용량 조절 권장사항

현재 용량	권장 용량
1 일 1 회 400mg	1 일 1 회 200mg
1 일 1 회 300mg	1 일 1 회 200mg
1 일 1 회 200mg	1 일 1 회 100mg

② 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여시 용량 조절

이 약을 강력한 CYP3A4 유도제와 병용 투여하지 않는다. 강력한 CYP3A4 유도제와의 병용 투여를 피할 수 없는 경우, 이 약을 강력한 CYP3A4 유도제와 병용 투여한 제 7 일부터 이 약의 용량을 사용중이던 용량의 2 배가 되도록 증량해야 한다. 적어도 14 일 동안 강력한 CYP3A4 유도제를 중단한 후 강력한 CYP3A4 유도제 사용에 앞서 복용했던 이 약 용량을 재개할 수 있다.

3) 특정 환자군

① 소아 환자

소아 환자(만 18 세 미만)에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다

② 고령자

만 65 세 이상 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다(사용상의주의사항 중 10. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보 참조).

③ 신장에 환자

경증 및 중등증 신장에 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 신장에 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다. (사용상의주의사항 중 7. 신장에 환자에 대한 투여 및 10. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보 참조).

④ 간장에 환자

경증 간장에 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다(사용상의주의사항 중 10. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보 참조). 중등증 또는 중증 간장에 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 사용하지 말 것

이 약의 주성분 또는 첨가제에 알려진 과민증이 있는 환자

2. 이상반응

1) 안전성 프로파일 요약

이 약의 안전성은 공개, 단일군 시험("ARROW")에서 400mg QD(1 일 1 회)로 치료를 받은 환자 540 명을 대상으로 평가하였다. RET 용합 양성 비소세포폐암, RET 변이 감상선 수질암, 그리고 그 외 RET 변이 진행성 고형 종양 환자가 해당 시험에 포함되었다. 환자는 치료에 불내성을 나타내거나, 질병이 진행되거나, 또는 해당 환자가 치료에서 더 이상 이익을 얻을 수 없다고 시험자가 결정하기까지 1 일 1 회 400mg 의 시작 용량을 투여 받았다.

2) 임상시험의 약물이상반응에 대한 요약 표

임상시험에서의 약물이상반응(표 4)은 MedDRA 19.1 기관계 대분류별로 기재되어 있다. 각각의 약물이상반응에 해당하는 빈도 범주는 다음의 관례를 근거로 하고 있다: 매우 흔함($\geq 1/10$), 흔함($\geq 1/100$, $< 1/10$), 흔하지 않음($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), 드물($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), 매우 드물($< 1/10,000$).

표 4. ARROW 임상시험에서 이 약으로 치료 받은 환자에게 발생한 약물이상반응의 요약(안전성 집단)

기관계 대분류 이상반응	빈도 범주 (모든 등급)	이 약 N=540	
		모든 등급(%)	3~4 등급(%)
혈액 및 림프계 장애			
빈혈 ¹	매우 흔함	53.0	22.4
호중구감소증 ²	매우 흔함	46.7	21.1
백혈구감소증 ³	매우 흔함	37.0	8.9
림프구감소증 ⁴	매우 흔함	26.9	17.4
혈소판감소증 ⁵	매우 흔함	19.6	4.8
각종 위장관 장애			
변비	매우 흔함	43.9	0.6
설사	매우 흔함	33.1	3.1
구역	매우 흔함	19.6	0.2
복통 ⁶	매우 흔함	17.8	1.5
입 건조	매우 흔함	16.5	0
구토	매우 흔함	14.8	1.1
구내염 ⁷	흔함	6.9	1.3
전신 장애 및 투여 부위 병태			
피로 ⁸	매우 흔함	42.2	4.1 [*]
부종 ⁹	매우 흔함	31.5	0.2
발열	매우 흔함	27.8	1.5
간담도 장애			
아스파르테이트 아미노전이효소 증가	매우 흔함	49.1	6.9
알라닌 아미노전이효소 증가	매우 흔함	37.0	4.8
감염 및 기생충 감염			
폐렴 ¹⁰	매우 흔함	22.4	13.1 [#]

요로감염	매우 흔함	14.8	4.4°
근골격 및 결합 조직 장애			
근골격 통증 ¹¹	매우 흔함	44.4	2.6
혈중 크레아티닌 인산화효소 증가	매우 흔함	16.7	7.6
각종 신경계 장애			
두통 ¹²	매우 흔함	18.0	0.6
미각 장애 ¹³	매우 흔함	16.7	0
신장 및 요로 장애			
혈중 크레아티닌 증가	매우 흔함	25.4	0.6
호흡기, 흉곽 및 종격 장애			
기침 ¹⁴	매우 흔함	28.1	0.6
호흡 곤란	매우 흔함	20.4	2.0†
폐염증 ¹⁵	매우 흔함	12.2	3.3°
피부 및 피하 조직 장애			
발진 ¹⁶	매우 흔함	19.1	0
각종 혈관 장애			
고혈압 ¹⁷	매우 흔함	35.0	17.6
출혈 ¹⁸	매우 흔함	20.6	3.9°

¹ 다음의 대표 용어 포함: 빈혈, 적혈구 수 감소, 재생 불량성 빈혈, 적혈구용적률 감소, 혈색소 감소
² 다음의 대표 용어 포함: 호중구감소증, 호중구 수 감소
³ 다음의 대표 용어 포함: 백혈구감소증, 백혈구 수 감소
⁴ 다음의 대표 용어 포함: 림프구감소증, 림프구 수 감소
⁵ 다음의 대표 용어 포함: 혈소판감소증, 혈소판 수 감소
⁶ 다음의 대표 용어 포함: 복통, 상복부 통증
⁷ 다음의 대표 용어 포함: 구내염, 아프타성 궤양
⁸ 다음의 대표 용어 포함: 피로, 무력증
⁹ 다음의 대표 용어 포함: 부종, 부은 얼굴, 말초 부기, 전신 부종, 말초 부종, 얼굴 부종, 안와주위 부종, 눈꺼풀 부종, 부기, 국소 부종
¹⁰ 다음의 대표 용어 포함: 폐렴, 폐포자충 폐렴, 거대 세포 바이러스성 폐렴, 비정형 폐렴, 폐 감염, 세균성 폐렴, 호혈균 폐렴, 인플루엔자 폐렴, 연쇄구균성 폐렴, 모락셀라 폐렴, 포도상 구균 폐렴, 바이러스 폐렴, 대장균 폐렴, 슈도모나스 폐렴
¹¹ 다음의 대표 용어 포함: 근육통, 관절통, 사지 통증, 목 통증, 근골격 통증, 등 통증, 근골격계 통증, 뼈 통증, 척추 통증, 근골격 감직
¹² 다음의 대표 용어 포함: 두통, 긴장성 두통
¹³ 다음의 대표 용어 포함: 이상미각, 미각소실
¹⁴ 다음의 대표 용어 포함: 기침, 젖은 기침
¹⁵ 다음의 대표 용어 포함: 폐염증, 간질성 폐질환
¹⁶ 다음의 대표 용어 포함: 발진, 반점구진발진, 여드름모양 피부염, 홍반, 전신 발진, 구진발진, 농포진, 반점발진, 홍반발진
¹⁷ 다음의 대표 용어 포함: 고혈압, 혈압 증가
¹⁸ MedDRA 19.1 SMQ 출혈(실험실 용어 제외) 상세(narrow)를 사용하여 식별된 선호 용어 포함. 단, 침습적 약물 투여와 관련된 용어, 파열과 관련된 용어, 파종 혈관 내 응고 병증, 외상성 출혈과 관련된 용어 및 임신, 출산 또는 신생아와 관련된 출혈 용어 제외
° 이 밖에도 5 등급 사례 1 건(0.2%)이 보고되었음
이 밖에도 5 등급 사례 12 건(2.2%)이 보고되었음
† 이 밖에도 5 등급 사례 2 건(0.4%)이 보고되었음

3) 실험실적 이상

아래의 표는 ARROW 시험에서 이 약을 치료 받은 환자에 대해, 투여 후에 발생한 실험실적 이상의 베이스라인 대비 변동을 제시한 것이다.

표 5 ARROW 임상시험에서 이 약 400mg QD 투여 받은 20% 이상의 환자에서 베이스라인 대비 악화된 주요 실험실적 이상의 치료 후 변동(안전성 집단)

실험실적 검사 이상	이 약 400mg QD N=540	
	1~4 등급으로 악화됨(%)	3~4 등급으로 악화됨(%)
혈액학		
백혈구 감소	76.3	12.6
혈색소 감소	75.9	18.0
림프구 감소	72.2	32.8
호중구 감소	66.3	20.2
혈소판 감소	32.6	4.6
화학		
아스파르테이트 아미노전이효소(AST) 증가	79.8	7.0
알라닌 아미노전이효소(ALT) 증가	59.4	5.7
크레아티닌 증가	44.1	1.3
알칼리성 인산분해효소 증가	37.0	2.4
빌리루빈 증가	22.6	2.4
보정 칼슘치 감소	56.9	5.0
알부민 감소	49.6	1.7
인산염 감소	44.3	13.3
나트륨 감소	39.4	7.2

이 약을 투여 받은 환자 중 20% 미만에서 임상적으로 유의한 실험실적 이상에는 인산염 증가(17.4%)가 있었다.

3. 일반적 주의

1) 폐염증/간질성폐질환

이 약의 임상시험에서 중증이고 생명을 위협하며 치명적인 폐염증/간질성폐질환의 사례가 보고되었다. 폐염증/간질성폐질환을 시사하는 급성 폐 증상이나 폐 증상의 악화(예: 호흡곤란, 기침, 열)에 대하여 환자를 모니터링해야 한다. 확인된 폐염증/간질성폐질환의 중증도를 근거로 이 약의 투여를 보류하거나, 용량을 감량하거나, 영구 중단해야 한다.

2) 고혈압

이 약의 임상시험에서 고혈압이 보고되었다. 조절되지 않는 고혈압 환자는 이 약을 개시하지 않는다. 이 약을 개시하기에 앞서 혈압을 최적화한다. 1 주 후에, 그리고 그 후 적어도 월 1 회 및 임상적 징후에 따라 혈압을 모니터링한다. 적절히 항고혈압 요법을 개시하거나 조절한다. 중증이고 지속되는 고혈압의 경우 이 약의 투여를 보류하거나, 용량을 감량하거나, 영구 중단해야 한다.

3) 간의 아미노전이효소 증가

이 약의 임상시험에서 AST 증가 및 ALT 증가를 포함하여 중증인 간의 실험실적 이상이 보고되었다. 이 약을 개시하기에 앞서, 첫 3 개월 동안 매 2 주 마다, 그리고 그 후 월 1 회 및 임상적 징후에 따라 AST 및 ALT 를 모니터링한다. 간의 실험실적 이상의 중증도에 따른 용량 조절은 용법용량-용량조절 항을 참조한다.

4) 출혈성 사례

이 약으로 인해 치명적인 경우를 포함하는 중증 출혈성 사례가 발생할 수 있다. 생명을 위협하거나 재발성 중증 출혈 환자에서 이 약을 영구 중단해야 한다.

5) 배태자독성

동물실험 결과 및 작용 기전을 근거로 할 때, 이 약을 임부에게 투여하는 경우 태아에게 위해를 입힐 가능성이 있다. 임부에서 이 약의 사용에 대해 이용 가능한 자료는 없다. 기관 형성이 중 임신한 랫드에게 이 약을 경구 투여한 결과, 권장 임상 용량 1 일 1 회 400mg 에서의 사람 노출 보다 낮은 모체 노출에서 기형 및 배아치사성이 나타났다.

생식 능력이 있는 여성 환자들은 이 약 치료 동안, 그리고 최종 투여 후 2 주 동안 반드시 효과적인 비호르몬성 피임법을 사용해야 한다. 이 약은 호르몬성 피임법의 효과를 저해할 수 있다.

생식 능력이 있는 여성 파트너를 둔 남성 환자는 이 약 치료 동안, 그리고 최종 투여 후 적어도 1 주 동안 반드시 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

6) 운전 및 기계조작에 미치는 영향

이 약이 운전 또는 기계조작 능력에 미치는 영향에 대한 연구는 수행된 바 없다. 이 약을 복용하는 동안 환자가 피로를 겪을 수 있으므로 운전하거나 기계를 조작하는 경우 주의를 기울여야 한다.

4. 상호작용

In vitro 자료는 이 약이 주로 CYP3A4 에 의해 대사되고 P-gp 에 의해 수송됨을 시사한다. 따라서 CYP3A4 및 P-gp 의 유도제와 억제제는 이 약의 혈장 농도를 바꿀 수 있다.

1) 다른 약물이 이 약에 미치는 영향

① 강력한 CYP3A4 억제제, 그리고 P-gp 및 강력한 CYP3A4 억제제

건강한 시험대상자에서 이트라코나졸(제 1 일에 1 일 2 회 200mg, 이어서 13 일 동안 1 일 1 회 200mg) 투여 제 4 일에 이 약 단회 200mg 용량과 병용 투여한 것은 이 약 단회 200mg 용량 단독 투여 대비 이 약의 C_{max} 를 84%만큼, 그리고 AUC_{0-inf} 를 251%만큼 증가시켰다. 이 약을 강력한 CYP3A4 억제제 또는 P-gp 및 강력한 CYP3A4 억제제와 병용 투여하는 것은 이 약의 혈장 농도를 증가시킬 수 있고, 그 결과 이상반응이 늘어날 수 있다. 이 약을 강력한 CYP3A4 억제제 또는 P-gp 및 강력한 CYP3A4 억제제와 병용 투여하지 않도록 한다. P-gp 및 강력한 CYP3A4 억제제와의 병용 투여를 피할 수 없는 경우 이 약의 용량을 감량한다.

② 강력한 CYP3A4 유도제

건강한 시험대상자에서 리판핀(16 일 동안의 1 일 1 회 600mg) 투여 제 9 일에 이 약 단회 400mg 용량과 병용 투여한 것은 이 약 단회 400mg 용량 단독 투여 대비 이 약의 C_{max} 를 30%만큼, 그리고 AUC_{0-inf} 를 68%만큼 감소시켰다.

이 약을 강력한 CYP3A4 유도제와 병용 투여하는 것은 이 약의 혈장 농도를 감소시킬 수 있고, 그 결과 이 약의 유효성이 줄어들 수 있다. 이 약을 강력한 CYP3A4 유도제와 병용 투여하지 않도록 한다. 병용 투여를 피할 수 없는 경우 이 약의 용량을 증량한다.

③ P-gp 억제제

P-gp 억제제는 이 약의 위장관 분비를 감소시키고 이 약의 혈장 농도를 잠재적으로 증가시킬 수 있다. 임상적 약물 상호작용 시험은 수행된 바 없다.

5. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 임부

가임기 여성 환자는 이 약을 투여받는 동안 반드시 임신을 피하도록 한다. 이 약을 투여받는 환자는 태아에 대한 잠재적인 위해에 대해 안내받아야 한다. 여성 환자는 임신이 발생하면 주치의에게 연락하도록 한다.

분만 및 출산을 하는 동안의 이 약의 안전한 사용은 확립되지 않았다.

2) 수유부

이 약이 사람의 모유로 배설되는지는 알려져 있지 않다. 이 약이 모유 생성에 미치는 영향 또는 모유 내 존재를 평가하기 위한 시험은 수행되지 않았다. 모유수유 영아에게 위해를 미칠 가능성을 알 수 없으므로, 이 약을 투여하는 동안 그리고 최종 투여 후 1 주 동안 모유수유를 중단하도록 수유부에게 권고해야 한다.

3) 가임/피임 여성

① 임신검사

이 약을 개시하기에 앞서, 가임기 여성환자의 임신 상태를 확인한다.

② 피임

가임기 여성 환자는 이 약을 치료하는 동안, 그리고 최종 투여 후 2 주 동안 반드시 효과적인 비호르몬성 피임법을 사용해야 한다. 이 약은 호르몬성 피임법의 효과를 저해할 수 있다.

가임기 여성 파트너를 둔 남성 환자는 이 약을 치료하는 동안, 그리고 최종 투여 후 적어도 1 주 동안 반드시 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

6. 소아에 대한 투여

소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다

비임상 반복투여독성시험에서, 400mg QD 용량에서의 임상적 노출과 유사한 노출(AUC_{0-24})에서 비인간 영장류의 성장판 형성 이상과 랫드의 성장판 두께 증가 및 앞니 변성이 관찰되었다.

7. 신장에 환자에 대한 투여

경증 및 중증증 신장에 환자에게 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 신장에 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다. 신장을 통한 이 약의 소실이 무시해도 될 정도이기 때문에, 중증 신장에 환자나 말기 신질환 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다(10. 전문가를 위한 정보의 2) 약동학적 정보 참조).

8. 과량투여시의 처치

이 약의 사람 대상 임상시험에서 과량투여의 경험은 없다. 과량투여를 겪은 환자의 경우 면밀히 감독해야 하며, 지지요법을 시작해야 한다. 이 약의 과량투여에 특이적인 해독제는 없다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고의 원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

10. 전문가를 위한 정보

1) 약력학적 정보

이 약은 다른 요법에 대한 내성과 관련된 V804 문지기 돌연변이를 비롯하여 발암성 RET 융합 및 변이를 표적으로 하는 티로신 키나아제 억제제이다. In vitro 에서 이 약은 임상적으로 유의한 농도인 반수 최대 억제 농도로 여러 발암성 RET 융합 및 돌연변이(CCDC6 RET, RET V804L, RET V804M 및 RET M918T)를 억제하였다. 광범위한 정제 효소 패널 분석에서 이 약은 VEGFR2 대비 81 배의 선택성으로 RET 에 대한 선택성을 입증하였다.

RET 융합 단백질 및 활성화 점 돌연변이는 조절되지 않는 세포 증식의 원인이 되는 하위 신호전달 경로의 과활성화를 통해 종양 형성의 가능성을 유발할 수 있다. 이 약은 발암성 RET 융합이나 돌연변이(KIF5B-RET, CCDC6-RET, RET M918T, RET C634W 와 아울러 카보잔틴립 및 반데타립 내성과 관련된 V804L 및 V804M 돌연변이체)를 지닌 복수의 종양 유형에 해당하는 배양된 세포 및 동물 종양 이식 모델에서 항종양 활성을 보였다.

(1) 심장에 대한 전기 생리학

이 약의 QT 간격 연장 가능성은 1 일 1 회 400mg 을 투여 받은, RET 양성 고형 종양 환자 34 명에서 평가하였다. 해당 시험에서 QTc 에 있어 임상적으로 유의한 평균 증가(즉 20 밀리초를 넘음)는 발견되지 않았다. 심박수 또는 심장의 전도(PR, QRS, 그리고 RR 간격)에 미치는 영향은 관찰되지 않았다.

2) 약동학적 정보

1 일 1 회 이 약을 투여한 이후 항정상태에는 3~5 일쯤에 이르렀다. 1 일 1 회 이 약을 단회 투여 및 반복 투여한 후 60~600mg 의 용량 범위에서 걸쳐 전신 노출의 용량 의존적인 증가가 관찰되었지만, 이러한 증가는 용량에 비례하지 않았다. 400mg QD 투여에서 AUC 에 근거한 항정상태 평균 축적비(%CV)는 2.46(1.83%)이었다. 400mg 에서 이 약의 최대 관측 혈장 농도(C_{max}) 및 농도-시간 곡선하 면적(AUC_{0-24h})의 항정상태 기하 평균[% 변동 계수(CV%)]은 각각 2,470(55.1%)ng/mL 및 36,700(66.3%)h·ng/mL 였다.

(1) 흡수

60~600mg 의 이 약 단회 경구 용량을 투여한 이후 최고 농도까지의 시간(T_{max}) 중앙값은 투여 후 2~4 시간 범위였다.

① 식이 영향

식이는 흡수의 속도 및 정도 모두에 영향을 미쳤다. 표준화된 고지방 식사(800~1,000 칼로리가량이고 열량의 50~60%가량이 지방에서 나옴) 후에 이 약을 투여한 건강한 시험대상자에서 이 약의 C_{max} 및 AUC_{0-inf} 는 야간 공복 후의 C_{max} 및 AUC_{0-inf} 대비 각각 104%와 122%만큼 증가하였다.

식이는 이 약의 흡수를 통계적으로 유의하게(p -값 < 0.0001) 지연했으며 중앙값 T_{max} 가 지연되었다(공복 조건하에서 4 시간 대 식후 조건하에서 8.5 시간).

이 약은 공복에 투여하는 것이 권장된다.

(2) 분포

이 약은 in vitro 에서 사람의 혈장 단백질에 97.1% 결합했으며 이러한 결합은 농도 의존적이지 않다. 혈액 대 혈장 비는 0.6~0.7 이다. 이 약의 단회 400mg 경구 투여 이후 이 약의 기하 평균(CV%) 겔보기 분포 용적(V_d/F)은 303L(68%)였으며, 이는 혈장에서 조직으로의 광범위한 분포를 시사한다.

(3) 대사

시험관 내 연구는 이 약의 산화적 대사를 주로 CYP3A4 가 매개하며 CYP2D6 및 CYP1A2 가 약간의 기여를 한다는 것을 보여주었다.

글루쿠로니드화는 주로 UGT1A4 에 의해 촉매 된다. 건강한 시험대상자에게 방사성 동위 원소로 표지된 이 약 310mg 가량을 단회 경구 투여한 이후 산화(M531, M453, M549b) 및 글루쿠로니드화(M709)로 인한 이 약 대사체는 5% 이하로 발견되었다.

(4) 소실

이 약의 평균($\pm$ 표준 편차) 혈장 소실 반감기는 이 약을 단회 투여한 이후 15.7 시간(9.8)이었고 단회 투여한 이후 20(11.7)시간이었다.

1 일 1 회 이 약 400mg 을 경구 투여한 이후 항정상태 기하 평균 겔보기 경구 청소율(CL/F)은 10.9L/h(66%)였다.

건강한 시험대상자에게 3x100mg 캡슐과 ~10mg(~100 μ Ci)의 [^{14} C]이 약을 함유하는 캡슐 1 개로 투여한 ~310mg 의 단회 경구 용량 이 후, 방사성 투여량 중 73%는 대변에서, 그리고 6%는 소변에서 회수되었다. 미변화체는 대변 및 소변에서 총 방사성 투여량 중 각각 66%가량 및 4.8%가량에 해당하였다.

(5) 특수 집단에서의 약동학

① 소아

RET 변이 감상성 수질암

집단 약동학 자료 분석에서 나이 및 체중은 이 약에 대한 항정상태 노출에 임상적으로 의미 있는 영향을 미치지 않았고, 약물 노출은 성인과 만 12 세 이상인 소아 환자 사이에서 유사할 것으로 예상된다.

② 고령자

고령 환자에서 얻어진 자료는 고령자 집단에서 이 약에 대한 약동학 파라미터가 유의하게 영향 받지 않음을 나타낸다.

③ 신장에 환자

집단 약동학 분석에 근거할 때, 이 약에 대한 노출은 경증 신장애(CL_{CR} 60~89mL/min) 시험대상자 94 명, 중등증 신장애(CL_{CR} 30~59mL/min) 시험대상자 12 명, 정상 신기능($CL_{CR} \geq 90$ mL/min) 시험대상자 76 명 사이에서 유사했다. 중증 신장애(CL_{CR} 15~29mL/min) 또는 말기 신질환(CL_{CR} 15mL/min 미만) 환자에서 이 약의 약동학은 연구되지 않았다.

④ 간장애 환자

간을 통한 제거가 이 약의 주요 배설 경로이기 때문에 간장애는 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 집단 약동학 분석에 근거할 때, 이 약에 대한 노출은 경증 간장애(총 빌리루빈이 정상상한치[U_{LN}] 이내이고 AST 가 U_{LN} 을 초과, 또는 AST 수치에 상관없이 총 빌리루빈이 U_{LN} 의 1~1.5 배를 초과) 시험대상자 7 명과 정상 간기능(총 빌리루빈과 AST 가 U_{LN} 이내) 시험대상자 175 명 사이에서 유사했다. 중등증(AST 수치에 상관없이 총 빌리루빈이 U_{LN} 의 1.5~3.0 배를 초과) 또는 중증 간장애(AST 수치에 상관없이 총 빌리루빈이 U_{LN} 의 3.0 배를 초과) 환자에서 이 약의 약동학은 연구되지 않았다.

3) 임상시험 정보

이 약의 유효성은 성인을 대상으로 한 다기관, 공개 임상시험(ARROW)에서 입증되었다. RET 융합 양성 NSCLC, 갑상선암, 그리고 그 외 RET 변이 진행성 고형 종양 환자가 해당 시험에 포함되었다. RET 유전자 변형의 확인은 차세대 염기서열 분석법(NGS), 형광 제자리 부합법(FISH), 그리고 그 외 검사를 사용하여 현지 실험실에서 결정하였다.

유효성은 눈가림 상태의 독립적 종양 검토(BICR)에서 평가한 RECIST v1.1 에 따른 전체 반응률(ORR) 및 반응 지속 기간(DOR)을 기반으로 확립되었다. 그 밖의 유효성 결과 척도에는 역시 BICR에서 평가한 질환 조절률(DCR) 및 임상적 이득률(CBR)이 포함되었다.

(1) 전이성 RET 융합 양성 비소세포암(NSCLC)

① 이전에 백금 화학요법으로 치료를 받은 전이성 RET 융합 양성 NSCLC

유효성 평가는 1 일 1 회 400mg 의 시작 용량에서 이 약 치료를 받은, 이전에 백금 기반 화학요법을 받았으며 베이스라인 시 측정 가능한 질환 및 RET 변형의 충분한 증거가 있는 RET 융합 양성 NSCLC 환자 총 130 명을 근거로 하였다.

연령 중앙값은 만 59.0 세(범위: 26~85 세)였으며 50.8%는 여성, 40.0%는 백인, 50.0%는 아시아인, 4.6%는 히스패닉계 또는 라틴계였다.

ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 수행능력 상태는 0~1(95.4%) 또는 2(3.8%)였고, 99.2%의 환자는 전이성 질환을 나타냈으며 40.8%는 CNS 전이의 병력이나 현재 CNS 전이가 있었다. 환자는 중앙값이 2.0 회인 이전 전신 요법(범위: 1~6)을 받았으며, 41.5%는 이전 항 PD-1/PD-L1 요법을 그리고 26.9%는 이전 키나아제 억제제를 받았다. 환자 중 총 48.5%는 이전 방사선 요법을 받았다. 모든 환자는 로컬 테스트에 의해 결정된 RET 융합이 있었다. 가장 흔한 RET 융합 상대(fusion partner)는 KIF5B(70.0%) 및 CCDC6(19.2%)였다.

이전에 백금 기반 화학요법을 받은 RET 융합 양성 NSCLC 환자에 대한 유효성 결과는 표 6 에 요약되어 있다.

표 6. ARROW에서의 유효성 결과 (전이성 RET 융합 양성 NSCLC) (MDP)

유효성 파라미터	이전에 백금 화학요법으로 치료를 받음 (N=130)	이전에 전신치료로 치료를 받음 (N=153)	치료 경험이 없음 (N=107)
전체 반응률(ORR) ^a , % (95% CI)	63.1 (54.2, 71.4)	64.7 (56.6, 72.3)	77.6 (68.5, 85.1)
완전반응, %	6.2	5.2	6.5
부분반응, %	56.9	59.5	71.0
반응 지속 기간(DOR) (N=82)	(N=82)	(N=99)	(N=83)
중양값, 개월 (95% CI)	38.8 (14.8, 40.4)	23.4 (15.1, 40.4)	13.4 (9.4, 23.1)
DOR이 6개월 이상인 환자 ^b , %	80.5	82.8	74.7
MDP=measurable disease population(측정 가능한 질환 집단) NE=not estimable(추정 불가능) ^a BICR에서 평가한 확인된 전체 반응률 ^b 관찰된 반응 지속 기간이 적어도 6개월 이상인 반응자의 비율로 산출함			

항 PD-1 또는 항 PD-L1 요법을 백금 기반 화학요법과 동시에 또는 순차적으로 투여 받은 환자 54 명에서 ORR의 탐색적 하위군 분석은 59.3%(95% CI: 45.0, 72.4)였고 DOR(N=32) 중양값은 22.3 개월(95% CI: 8.0, NR)이었다.

이전에 백금으로 치료를 받은 모든 환자 가운데 RET 융합 상태별로 이 약에 대한 BICR 반응률은 다음과 같았다:

KIF5B 가 융합 상태인 환자 91 명에서의 ORR=63.7%(95% CI: 53.0, 73.6)

CCDC6 가 융합 상태인 환자 25 명에서의 ORR=68%(95% CI: 46.5, 85.1)

이전에 백금으로 치료를 받은 측정 가능한 질환 집단 13 명에서 BICR이 평가한 RECIST V1.1 에 따른 CNS ORR 은 53.8% (95% CI: 25.1, 80.8)였다. 2 명의 환자(15.4%)가 완전반응을, 5 명의 환자(38.5%)가 부분반응을 보였다. CNS 침범의 병력이 없고 400mg QD 의 시작 용량을 투여 받은 환자에서 시험 중 새로운 CNS 전이는 나타나지 않았다.

② 치료 경험이 없는 RET 융합 양성 NSCLC

유효성은 ARROW 에 등록된 측정 가능한 질환이 있고 백금 기반 화학요법의 후보자가 아니었던 치료 경험이 없는 RET 융합 양성 NSCLC 환자 107 명에서 평가하였다.

연령 중양값은 만 62.0 세(범위: 30~87 세)였으며 53.3%는 여성, 48.6%는 백인, 44.9%는 아시아인, 그리고 2.8%는 히스패닉계 또는 라틴계였다. ECOG 수행능력 상태는 환자의 99.1%에서 0~1 이었고 98.1%의 환자는 전이성 질환이 있었고, 28.0%는 CNS 전이의 병력이나 현재 CNS 전이가 있었다. 가장 흔한 RET 융합 상태는 KIF5B(71.0%) 및 CCDC6(17.8%)였다. 모든 환자는 로컬 테스트에 의해 결정된 RET 융합이 있었다.

치료 경험이 없는 RET 융합 양성 NSCLC 에 대한 유효성 결과가 표 6 에 요약되어 있다.

치료 경험이 없던 환자 가운데 RET 융합 상태별로 이 약에 대한 BICR 반응률은 다음과 같았다:

KIF5B 가 융합 상태인 환자 76 명에서의 ORR=78.9%(95% CI: 68.1, 87.5)

CCDC6 가 융합 상태인 환자 19 명에서의 ORR=84.2%(95% CI: 60.4, 96.6)

(2) RET 변이 감상선 수집(MTC)

이 약의 유효성은 다기관, 공개, 다중 코호트 임상시험(ARROW)의 RET 변이 MTC 환자에서 입증되었다.

① 이전에 카보잔티닙과 반데타닙 또는 그 중 어느 하나로 치료를 받은 RET 변이 MTC

유효성은 이전에 카보잔티닙 또는 반데타닙(이나 2 가지 모두)으로 치료를 받은 RET 변이 진행성 MTC 환자 55 명에서 평가하였다.

연령 중양값은 만 59 세(범위: 25~83 세)였으며 69%는 남성, 78%는 백인, 6%는 아시아인, 6%는 히스패닉계 또는 라틴계였다. ECOG 수행능력 상태는 0~1(94%) 또는 2(6%)였고 모든 환자(100%)는 전이성 질환을 나타냈으며 7.3%는 CNS 전이의 병력이 있었다. 환자는 중양값이 2 회인 이전 요법(범위: 1~6)을 받았던 바 있다. RET 돌연변이 상태는 73%[55%는 종양 검체, 18%는 혈장]는 NGS 를 사용해, 26%는 PCR 염기서열 분석법을 사용해, 그리고 2%는 다른 방법으로 확인하였다. 이전에 카보잔티닙과 반데타닙 또는 그 중 어느 하나로 치료를 받은 RET 변이 MTC 에서 주된 돌연변이가 표 7 에 제시되어 있다.

표 7 ARROW 의 RET 변이 MTC 에서 주된 돌연변이

RET 돌연변이 유형	이전 카보잔티닙과 반데타닙 또는 그 중 어느 하나 (n=55)	치료 경험이 없음 (n=21)	전체 (n=84)
M918T	37	8	52
시스테인이 풍부한 영역 ¹	12	10	23
V804M 또는 V804L ²	2	1	3
기타 ³	4	2	6

¹ 시스테인이 풍부한 영역(다음의 시스테인 잔기 포함: 609, 611, 618, 620, 630 및 634 또는 그 중 어느 하나)

² 모든 환자에게는 M918T 돌연변이도 있었음

³ 기타에는 다음 사항들이 포함됨: D898_E901del(1), L790F(1), A883F(2), K666E(1), 그리고 R844W(1)

유효성 결과는 표 8 에 요약되어 있다. 첫 반응까지의 시간 중양값은 3.7 개월(범위: 1.8~12.9 개월)이었다.

표 8 RET 변이 MTC 에 대한 유효성 결과 (ARROW) (MDP)

유효성 파라미터	RET 변이 MTC	
	이전에 카보잔티닙과 반데타닙 또는 그 중 어느 하나로 치료를 받음	치료 경험이 없음
	이 약 (N=55)	이 약 (N=21)
전체 반응률(ORR) ^a , % (95% CI)	60.0 (45.9, 73.0)	71.4 (47.8, 88.7)
완전반응, %	1.8	4.8
부분반응, %	58.2	66.7
반응 지속 기간(DOR) (N=33)	(N=33)	(N=15)
개월 단위의 중양값(95% CI)	NE (15.1, NE)	NE (NE, NE)
DOR이 6개월 이상인 환자 ^b , %	78.8	80.0
MDP=measurable disease population(측정 가능한 질환 집단) NE=Not Estimable(추정 불가능) ^a BICR에서 평가한 확인된 전체 반응률 ^b 관찰된 반응 지속 기간이 적어도 6개월 이상인 반응자의 비율로 산출함		

② 치료 경험이 없는 RET 변이 MTC

유효성은 표준 전신 요법의 후보자가 아니었던 치료 경험이 없는 RET 변이 진행성 MTC 환자 21 명에서 평가하였다.

연령 중앙값은 만 64 세(범위: 19~81 세)였으며 76%는 남성, 76%는 백인, 19%는 아시아인, 5%는 히스패닉계 또는 라틴계였다. ECOG 수행능력 상태는 0~1(100%)이었고 모든 환자(100%)는 전이성 질환을 나타냈으며 19%는 CNS 전이의 병력이 있었다. RET 돌연변이 상태는 86%[43%는 중앙 검체, 38%는 혈액, 1%는 혈액]는 NGS 를 사용해, 그리고 14%는 PCR 염기서열 분석법을 사용해 확인하였다. 치료 경험이 없는 RET 변이 MTC 에서 주된 돌연변이가 표 7 에 제시되어 있다.

치료 경험이 없는 RET 변이 MTC 에 대한 유효성 결과가 표 8 에 요약되어 있다. 첫 반응까지의 시간 중앙값은 5.6개월(범위: 1.8~11.1 개월)이었다.

4) 독성시험 정보

(1) 발암성

이 약을 사용한 발암성시험은 실시된 바 없다

(2) 유전독성

이 약은 대사적 활성화 유무에 관계없이 박테리아 복귀돌연변이(Ames) 분석에서 in vitro 돌연변이원성이 없었다. 이 약은 in vitro 사람 림프구 염색체 이상 분석 및 레드 골수세포 소핵시험에서 돌연변이원성이 없었다.

(3) 생식발생독성시험

① 수태능 장애

처치한 암컷 랫드와 짝짓기 한 처치한 수컷 랫드에서 실시한 전용 수태능 및 초기배 발생시험에서, 이 약이 수컷이나 암컷의 짝짓기 성과나 임신하는 능력에 분명한 영향을 미치지 않는 않았지만 $\geq 5\text{mg/kg}$ (13 주 랫드 대상 독성시험에서 나온 독성동태 자료를 근거할 때 400mg 의 임상 용량에서의 사람 노출(AUC)의 0.35 배가량)에서 착상 후 소실이 발생하였다. 20mg/kg 용량 수준(13 주 랫드 대상 독성시험에서 나온 독성동태 자료를 근거할 때 400mg 의 임상 용량에서의 사람 노출(AUC)의 2.9 배가량)에서 암컷 랫드 중 82%가 완전히 재흡수된 한배새끼를 나타냈으며 92%가 착상 후 소실(조기 재흡수)을 나타냈다. 13 주간의 반복투여독성시험에서 수컷 랫드는 정소에 있어 관의 변성 또는 위축과 함께 부정소의 내강에 있어 속발성 세포 파열 및 줄어든 정자인 조직병리학적 증거를 보였으며, 이는 더 낮은 평균 정소·부정소 무게 및 육안 관찰 소견인 무르고 작은 정소와 상관관계가 있었다. 암컷 랫드는 난소에서 황체의 변성을 보였다. 2 가지 성별 모두와 관련하여 이러한 영향은 400mg 인 임상 용량에서의 AUC 에 근거한 사람 노출의 1 배가량인 10mg/kg/day 이상의 이 약 용량에서 관찰되었다.

최고 10mg/kg/day(1 일 1 회 400mg 용량에서 사람 노출의 1 배가량)의 용량 수준에 있어 성적으로 미숙한 원숭이 대상 13 주 반복투여 독성시험에서 생식 기관에 대한 소견은 확인되지 않았다.

② 배태자독성

배-태자발생시험에서 기관 형성기 중에 임신한 랫드에게 이 약을 1 일 1 회 경구 투여한 결과 $\geq 20\text{mg/kg}$ (400mg 인 임상 용량에서의 곡선하 면적[AUC]에 근거한 사람 노출의 1.8 배가량)의 용량 수준에서 100% 착상 후 소실이 나타났다. 착상 후 소실은 10mg/kg 용량 수준(400mg 인 임상 용량에서의 AUC 에 근거한 사람 대상 노출의 0.6 배가량)에서도 발생하였다. $\geq 5\text{mg/kg}$ (400mg 인 임상 용량에 있어 사람 AUC 의 0.2 배가량)의 용량 수준으로 이 약을 1 일 1 회 경구 투여한 결과 내장 기형 및 변이(신장 및 요관이 없거나 작음, 자궁각이 없음, 신장 또는 정소의 위치가 이상함, 식도후방대동맥궁)와 골격 기형 및 변이(척추뼈 및 갈비뼈 기형과 뼈 형성 감소)가 늘어났다.

(4) 기타독성

① 반복투여독성시험

랫드 및 사이노몰거스(cynomolgus) 원숭이를 대상으로 한 4 주 및 13 주 시험에서 400mg 인 임상 용량에 있어 사람 대상 노출(AUC)을 밑도는 노출로 2 가지 중 모두에 미치는 혈액학적 영향이 관찰되었다. 비인간 영장류를 대상으로 한 4 주 반복투여독성시험에서 400mg 인 임상 용량에 있어 사람 대상 노출(AUC)과 유사한 노출을 일으키는 용량으로 넵다리뼈의 성장판 형성 이상이 발생하였다. 랫드에서는 400mg 인 임상적 용량에 있어 사람 노출(AUC)과 유사한 노출을 일으키는 용량으로 4 주 및 13 주 시험 모두에서 넵다리뼈 및 복장뼈의 성장판 두께 증가와 아울러 앞니 비정상(파절, 상아질 기질 변형, 사기질모세포 또는 상아질모세포 변성, 과사)의 소견이 있었다. 회복은 13 주 독성시험에서 평가하지 않았지만, 넵다리뼈의 성장판 두께 증가 및 앞니 변성은 28 일 랫드 대상 시험에서 완전 회복의 증거를 나타내지 않았다. 더 높은 노출에 있어 그 밖의 유해 소견으로는, 400mg 인 임상 용량에서의 사람 AUC 대비해, 랫드의 고인산혈증 및 다기관 무기질침착(2 배가량), 그리고 조산된 망자의 심장 내 출혈(5.3 배가량)이 포함되었다.

② 심혈관 영향

25mg/kg(28 일 랫드 독성시험에서 나온 20mg/kg 에서의 독성동태 자료를 근거로 400mg 에 있어 사람 대상 임상적 C_{max} 의 2 배가량)을 단회 투여한 후 랫드에서 혈압이 증가한 것으로 관찰되었다.

저장방법

기밀용기, 실온(1~25℃) 보관

포장단위

60 캡슐/병, 90 캡슐/병, 120 캡슐/병

기타

※ 구입 시 사용하기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변질, 변패, 오염되거나 손상된 제품은 약국 개설자 및 의약품 판매업자에 한하여 교환하여 드립니다.

※ 피해보상기준은 소비자분쟁해결기준(공정거래위원회고시)을 적용합니다.

※ 이 문서 작성일자(2023 년 07 월 06 일) 이후 변경된 내용은 한국로슈 웹사이트(www.roche.co.kr) 또는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(<https://nedrug.mfds.go.kr>)에서 확인하실 수 있습니다.

약은 어린이의 손이 닿지 않도록 보관하십시오.
유효기한 또는 사용기한이 지난 의약품은 사용하지 마십시오.

최초 작성 연월일: 2022 년 03 월 29 일, 최종 개정 연월일: 2023 년 07 월 06 일

제조원

전공정위탁제조(제조의뢰자)

F. Hoffmann-La Roche Ltd.
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland

일부공정위탁제조(제조사)

Catalent CTS, LLC
10245 Hickman Mills Drive Kansas City, Missouri(MO) 64137, USA

일부공정위탁제조(제조사, 포장)

AndersonBrecon Inc.
4545 Assembly Drive, Rockford, Illinois(IL) 61109, USA

수입·판매자

주식회사 한국로슈
서울특별시 서초구 서초대로 411(Tel. 02-3451-3600)