astellas

전문의약품

XOSPATA
gilteritinib

조스파타®정 40mg

(길테리티닙 푸마르산염)

원료약품의 분량

이 약 1정(144.2mg) 중
유효성분 길테리티닙 푸마르산염(별규) 44.2mg (길테리티닙으로서 40mg)
첨 가 제 D-만니톨, 스테아르산 마그네슘, 히드록시프로필셀룰로오스, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 오파드라이 노란색(03F42203)

성상

미황색의 원형 필름코팅정제

효능 · 효과

FLT3 변이 양성인 재발 또는 불응성 급성 골수성 백혈병 성인 환자의 치료

용법 · 용량

이 약의 치료 시작 전에 FLT3 변이 상태는 충분히 검증된 신뢰성 있는 시험방법을 사용하여 확인하여야 한다.

[투여 방법]
이 약은 식이와 관계없이 1일 1회 경구로 투여한다. 정제를 자르거나 부수지 않는다.
이 약은 매일 같은 시간에 투여한다. 투여를 잊었거나 해당 시각에 투여하지 않은 경우, 가능한 빨리 당일 내에 그리고 다음 복용 시점보다 12시간 이전에 투여하고, 다음날부터 기존 시각으로 돌아간다. 12시간 이내에 2회 분량을 투여하면 안 된다.
이 약을 복용 후 구토를 하더라도 추가로 복용하지 말고 다음 날 정상적인 투여 일정에 맞추어야 한다.

[투여 용량]
이 약의 권장 시작 용량은 길테리티닙으로서 1일 1회 120mg 이다. 이 약의 투여 전, 첫 주기 동안 치료 8, 15일째, 두 번째 주기 동안 2주마다, 그리고 이후 치료기간 중 매월 크레아틴 인산활성효소를 포함한 혈액화학 검사 수치를 평가한다. 또한, 이 약의 투여 전, 치료 첫 주기의 8일째와 15일째, 그리고 이후 두번의 연속된 투여 주기를 시작하기 전에 심전도 검사를 실시한다.
일일 용량은 120mg에서 80mg 으로 감량할 수 있다.
독성에 따른 이 약의 용량 조절 및 복용 중단은 아래 표1에 따라 시행한다.

[표1] 이 약과 관련된 독성에 따른 용량 조절

기준	이 약의 투여
분화증후군 증상	분화증후군이 의심되면 코르티코스테로이드를 투여하고 혈류 동태를 모니터링한다(사용상의 주의사항 중 '1. 경고' 참조). 코르티코스테로이드를 투여한 후 48시간이 지나도록 증상이 유지되거나 악화의 징후를 보이는 경우 이 약의 투여를 중지한다. 2 등급a 또는 그 이하로 증상이나 징후가 개선되는 경우 동일 용량으로 이 약의 투여를 재개한다.
가역적 후두부 뇌병증 증후군(PRES: posterior reversible encephalopathy syndrome) 증상	이 약의 투여를 중지한다.
QTc 간격이 500 msec을 초과하는 경우	이 약의 투여를 중단한다. QTc 간격이 기준치에서 30 msec 이내로 개선되거나 480 msec 이하인 경우, 80mg으로 감량한 용량으로 투여를 재개한다.
첫 주기의 8일째 ECG검사에서 QTc 간격이 30 msec을 초과하여 증가한 경우	9일째에 ECG를 확인한다. 확인되면 80mg으로 감량을 고려한다.
췌장염 증상	췌장염이 회복될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. 80mg으로 감량한 용량으로 투여를 재개한다.
이 약의 투여와 관련된 기타 3등급a 또는 그 이상의 독성이 나타나는 경우	독성이 회복되거나 1 등급a으로 개선될 때까지 투여를 중단한다. 80mg으로 감량한 용량으로 투여를 재개한다.

a. 1등급은 경증, 2등급은 중등증, 3등급은 중증, 4등급은 생명을 위협하는 증상이다.

간장애 환자
경증 및 중등증 간장애 환자에서 이 약의 용량조절은 필요없다. 중증 간장애 환자에서 이 약은 평가되지 않았다.

사용상의 주의사항

1. 경고
1) 분화증후군
이 약을 투여받은 환자 319명 중 3%에서 분화증후군이 보고되었다. 분화증후군은 골수 세포의 급격한 증식 및 분화와 관련이 있으며 치료되지 않을 경우 생명을 위협하거나 치명적일 수 있다. 이 약으로 치료된 환자에서 확인된 분화증후군의 증상은 발열, 호흡곤란, 흉막 삼출, 심낭 유출, 폐부종, 저혈압, 빠른 체중 증가, 말초부종, 발진 그리고 신기능 장애였다. 일부의 경우 급성 열성 호중구 피부질환이 동반되어 나타났다. 분화증후군은 이 약물의 투여 후 1일부터 82일 이내에 발생하였고, 백혈구증가증이 동반되거나 또는 동반되지 않은 형태로 나타났다.
분화증후군이 의심되면 증상이 개선될 때까지 코르티코스테로이드와 혈류 동태 모니터링을 시작한다. 증상이 개선된 이후에는 코르티코스테로이드를 점차 감량하고 코르티코스테로이드를 최소 3일 동안 투여한다. 분화증후군의 증상은 코르티코스테로이드 치료의 조기 중단으로 인해 재발할 수 있다. 코르티코스테로이드 치료를 시작한 이후 심각한 징후 및/또는 증상이 48 시간 이상 지속되는 경우, 징후와 증상이 더 이상 악화되지 않을 때까지 이 약의 투여를 중단한다(용법 · 용량 및 '4. 이상반응' 참조).
2) 가역적 후두부 뇌병증 증후군(PRES: posterior reversible encephalopathy syndrome)
이 약을 투여받은 환자들(1%)에서 발작과 정신상태 변화 등의 증상을 동반하는 가역적 후두부 뇌병증 증후군(PRES)이 발생했다는 보고가 있었다. 해당 증상들은 치료 중단 후 소실되었다. PRES의 진단에는 뇌 영상, 가급적이면 자기공명영상법(MRI)에 의한 확인이 필요하다. PRES가 발생한 환자들에게는 이 약의 사용을 중단하여야 한다(용법 · 용량 및 '4. 이상반응' 참조).
3) QT 간격의 연장
이 약을 투여받은 환자 중 1%에서 QTcF가 500 msec를 초과하였고, 7%에서 QTcF가 기저 대비 60 msec 이상 증가하였다. 이 약은 심실 재분극의 지연(QT 간격의 연장)과 연관이 있는 것으로 나타났다('4. 이상반응' 참조). 이 약의 치료 전, 치료 첫 주기의 8일째와 15일째, 그리고 이후 두 번의 연속된 투여 주기를 시작하기 전에 심전도(ECG) 검사를 실시한다. QTcF가 500 msec를 초과하는 환자들에 대해서는 이 약의 투여를 중단하거나 투여를 재개할 경우 감량하여 투여한다. 저칼륨혈증이나 저마그네슘혈증이 있으면 QT 간격이 연장될 가능성이 높아질 수 있다. 이 약의 치료 전과 치료기간 중에 저칼륨혈증이나 저마그네슘혈증을 교정한다(용법 · 용량 및 '4. 이상반응' 참조).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 유효성분 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자. 아나필락시스 반응이 보고되었다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

이 약을 투여받은 환자(4%)에서 췌장염이 보고되었다. 췌장염을 시사하는 징후 및 증상이 발생한 환자들을 평가하고 지속적으로 관찰한다. 췌장염 증상이 있을 경우 회복될 때까지 이 약 투여를 중단하고 투여 재개하는 경우 감량하여 투여한다.

4. 이상반응

이 약 120mg을 적어도 1회 이상 투여 받은 재발 또는 불응성 급성 골수성 백혈병 환자 319명을 대상으로 이 약의 안전성이 평가되었다. 이들에 대한 임상 시험으로 다국가 활성 대조 방식의 3상 시험 1건(2215-CL-0301)과 보조적인 용량 증량 방식의 1/2상 시험 2건(2215-CL-0101과 2215-CL-0102의 120mg 용량군)이 진행되었다. 최종 분석에서 이 약의 노출 기간은 중앙값 기준으로 111일(범위 4 ~ 1,320일)로 확인되었다.

이 약의 사용과 관련하여 가장 빈번하게 발생한 약물이상반응은, 알라닌 아미노전이효소 증가(82.1%), 아스파르테이트 아미노전이효소 증가(80.6%), 혈중 알칼리 인산분해효소 증가(68.7%), 혈중 크레아티닌 인산활성효소 증가(53.9%), 설사(35.1%), 피로(30.4%), 오심(29.8%), 변비(28.2%), 기침(28.2%), 말초부종 (24.1%), 호흡곤란(24.1%), 어지럼증(20.4%), 저혈압 (17.2%), 사지통증(14.7%), 무력증(13.8%), 관절통(12.5%), 근육통(12.5%) 등이었다.

가장 빈번하게 발생한 중대한 이상반응(2% 이상)으로는 급성 신손상, 설사, 알라닌 아미노전이효소 증가, 호흡곤란, 아스파르테이트 아미노전이효소 증가, 저혈압, 그리고 분

화증후군이었다.

임상시험 중에 관찰된 이상반응을 아래 표 2에 발생 빈도 별로 구분하여 열거하였다. 발생 빈도는 다음과 같이 구분된다: 매우 흔하게(≥1/10); 흔하게(≥1/100 ~ <1/10); 흔하지 않게(≥1/1,000 ~ <1/100); 드물게(≥1/10,000 ~ <1/1,000); 매우 드물게(<1/10,000); 빈도 불명(예측할 수 없음). 각 빈도 범주안에서는 중대성이 감소하는 순서로 나열되었다.

[표 2] 이 약의 임상시험에서 보고된 이상반응

이상반응	이 약 120mg 1일 1회 투여 (N=319)		
	등급 전체 %	3등급 이상 %	빈도 구분
심장계 장애			
심장막 삼출	4.1	0.9	흔하게
심막염	1.6	0	흔하게
심부전	1.3	1.3	흔하게
심전도 QT 연장	8.8	2.5	흔하게
위장관계 장애			
설사	35.1	4.1	매우 흔하게
오심	29.8	1.9	매우 흔하게
변비	28.2	0.6	매우 흔하게
일반적 장애 및 투약 부위 상태			
피로	30.4	3.1	매우 흔하게
말초부종	24.1	0.3	매우 흔하게
무력증	13.8	2.5	매우 흔하게
권태	4.4	0	흔하게
면역계 장애			
아나필락시스 반응	1.3	1.3	흔하게
실험실 검사 소견			
알라닌 아미노전이효소 증가*	82.1	12.9	매우 흔하게
아스파르테이트 아미노전이효소 증가*	80.6	10.3	매우 흔하게
혈중 알칼리 인산분해효소 증가*	68.7	1.6	매우 흔하게
혈중 크레아티닌 인산활성효소 증가*	53.9	6.3	매우 흔하게
근골격계 및 결합조직 장애			
사지통증	14.7	0.6	매우 흔하게
관절통	12.5	1.3	매우 흔하게
근육통	12.5	0.3	매우 흔하게
근골격통	4.1	0.3	흔하게
신경계 장애			
어지럼증	20.4	0.3	매우 흔하게
가역적 후두부 뇌병증 증후군	0.6	0.6	흔하지 않게
비뇨기 및 배뇨장애			
급성 신손상	6.6	2.2	흔하게
호흡기, 흉부, 종격동 장애			
기침	28.2	0.3	매우 흔하게
호흡곤란	24.1	4.4	매우 흔하게
분화증후군	3.4	2.2	흔하게
혈관계 장애			
저혈압	17.2	7.2	매우 흔하게

MedDRA(v. 19.1)의 우선 용어(PT) 적용.
* 발생 빈도는 중앙 실험실 검사 수치를 기준으로 함.

관심대상 이상반응
1) 분화증후군
이 약의 임상시험에서 319명의 환자 중 11명(3%)이 분화증후군을 경험하였다. 분화증후군을 경험한 11명의 환자 중 9명(82%)는 치료 후 또는 이 약을 감량한 이후에 증상이 개선되었다. 분화증후군이 의심되는 경우에는 용법 · 용량 및 '1. 경고'를 참조한다.
2) 가역적 후두부 뇌병증 증후군(PRES)
이 약의 임상시험에서 319명의 환자 중 0.6%명이 PRES를 경험하였다. PRES는 드물고 가역적이며, 신경학적 장애로서 고혈압을 동반하거나 동반하지 않은 상태로 발작, 두통, 착란, 시각 및 신경학적 장애를 포함한 증상으로 빠르게 발전할 수 있다. 이 약의 치료를 중단한 이후에는 증상이 소실되었다(용법 · 용량 및 '1. 경고' 참조).
3) QT 연장
임상시험에서 319명의 환자 중 이 약 120mg을 투여한 환자에서 4명(1%)이 기저치 이후 QTc 값으로서 QTcF가 500 msec을 초과하였다. 추가로, 모든 용량에 걸쳐 12명의 재발성 불응성 급성 골수성 백혈병 환자(2.3%)에서 최대 기저치 이후 QTcF 간격이 500 msec을 초과하였다(용법 · 용량 및 '1. 경고', 그리고 '14. 전문가를 위한 정보의 (1) 약력학적 특성' 참조)

5. 일반적 주의

1) FLT3 검사
이 약을 투여하는 경우, 이러한 기술의 사용이 능숙한 실험실에서 충분히 검증된 신뢰성 있는 시험방법을 사용하여 FLT3 변이 상태를 확인하는 것이 중요하다.
2) 운전 및 기계 사용 능력에 대한 영향
이 약은 운전 및 기계 사용 능력에 영향을 미칠 수 있다. 이 약을 복용하는 환자에서 어지럼증이 보고되었으므로 운전이나 기계조작에 대한 환자의 수행능력을 가늠할 때 이를 고려하여야 한다.

6. 약물 상호 작용

1) CYP3A/P-gp 유도제
이 약을 건강한 성인에 강력한 CYP3A/P-gp 유도제(리팜핀)과 함께 투여 시 이 약의 노출이 약 70% 감소하였다.
강력한 CYP3A/P-gp 유도제(예: 페니토인, 리팜핀, St. John's Wort)는 이 약의 혈장 농도를 감소시킬 수 있으므로 이 약과 병용하는 것을 피해야 한다.
2) CYP3A 및/또는 P-gp 억제제
이 약을 강력한 CYP3A 및 P-gp 억제제(이트라코나졸)와 함께 투여 시 이 약의 노출이 건강한 성인 환자에서 약 2.2배 증가하였고, 재발성 또는 불응성 급성 골수성 백혈병 환자에서 약 1.5배 증가하였다.
이 약을 강력한 CYP3A 및/또는 P-gp 억제제 (예: 보리코나졸, 이트라코나졸, 포사코나졸, 클래리트로마이신, 에리스로마이신, 캅토프릴, 카르베딜롤, 리토나비르, 아지스로마이신)과 함께 투여 시 이 약의 혈장 농도를 증가시킬 수 있기 때문에 대체 약물을 고려하고 강력한 CYP3A 및/또는 P-gp 억제제를 투여해야하는 경우 신중히 투여하고 이상반응을 더 자주 모니터링한다.
3) 다른 약물에 대한 이 약의 영향
생체 외 데이터를 바탕으로, 이 약은 $5HT_{2B}$ 수용체 또는 시그마 비 특이 수용체를 표적으로 하는 약물(예: 에스시탈로프람, 플루옥세틴, 설트랄린)의 효과를 감소시킬 수 있다. 환자 치료를 위해 필수적이라고 판단되지 않으면, 이들 약물과의 병용은 피해야 한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부
동물 시험 결과에 따르면, 이 약은 태아 독성을 야기할 수 있다. 임신한 여성을 대상으로 한 연구는 없다. 랫드에서 진행한 태아 발육 시험 결과 이 약은 태아 성장을 억제하고, 배아-태아 사망 및 최기형성을 초래하는 것으로 확인되었다. 이 약은 임신 중이거나 피임방법을 사용하지 않는 가임기 여성에게는 사용하지 않는다. 가임 및/또는 임신한 여성에게는 태아에 대한 잠재적 위험을 알려야 한다.
2) 수유부
사람의 모유로 이 약이 이행하는 지, 수유중인 유아 또는 모유의 생산에 미치는 영향에 대한 정보는 없다. 동물 데이터에 따르면, 이 약과 이 약의 대사산물이 수유중인 랫드의 모유로 배출되고 모유를 통해 새끼 랫드의 조직에 분포하는 것으로 나타났다. 따라서 이 약의 투여 도중 및 최종 투여 시점으로부터 최소 2개월 이내에 수유하지 않는다.
3) 피임
(1) 임신 검사
가임기 여성의 경우 이 약의 치료 시작 전 7일 이내에 임신 검사가 권장된다.
(2) 피임
가임기 여성의 경우 이 약의 치료 기간 및 마지막 투여 이후 최소 6개월 간 효과적인 피임을 해야한다.
가임기 남성의 경우 이 약의 치료 기간 및 마지막 투여 이후 최소 4개월 간 효과적인 피임을 해야한다.

8. 소아에 대한 투여

소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 평가되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

만 65세 이상의 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 임상시험에서 이 약 120mg을 투여받은 환자 319명 중 만 65세 이상은 43%, 만 75세 이상은 13%가 포함되었다. 만 65세 이상 고령자와 젊은 환자에서 전반적인 안전성에 차이는 없었다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

경증 (Child-Pugh Class A) 또는 중등도 (Child-Pugh Class B) 간 장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애(Child-Pugh Class C) 환자들을 대상으로 한 연구는 실시되지 않았다. 간장애가 이 약의 약동학적 특성에 미치는 영향에 대한 연구가 경증(Child-Pugh Class A) 및 중등증(Child-Pugh Class B)의 간 장애가 있는 환자들을 대상으로 실시되었다. 연구 결과에 따르면, 경증 또는 중등증의 간 장애가 있는 피험자들에서 비결합 길테리티닙 노출량은 간 기능이 정상인 피험자들에서 관찰된 것과 유사한 수준이었다.

11. 신장애 환자에 대한 투여

경증, 중등도 또는 중증 신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 임상 및 비임상 데이터에 따르면, 신장을 통한 배출은 부차적인 제거 경로이므로 신 기능이 이 약의 약동학적 특성에 미치는 영향만을 평가하기 위한 목적으로 실시된 연구는 없었다. 집단 약동학 모형은 신 기능에 대한 표지자인 혈청 크레아티닌 수치를 통계적으로 유의한 공변량으로 포함하였으나, 길테리티닙 노출량에 대한 영향이 2배 미만이었고 임상적으로 유의미하다고 간주되지 않았다. 따라서 신장애가 있더라도 이 약의 노출량에 대한 유의한 영향은 없을 것으로 예측된다.

12. 과량투여시의 처치

과다 복용하는 경우, 113시간으로 추정되는 긴 반감기를 감안하여 이 약의 치료를 중단하고 일반적인 보조적 조치를 시작한다.

13. 보관 또는 취급상의 주의사항

1) 어린이 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

14. 전문가를 위한 정보

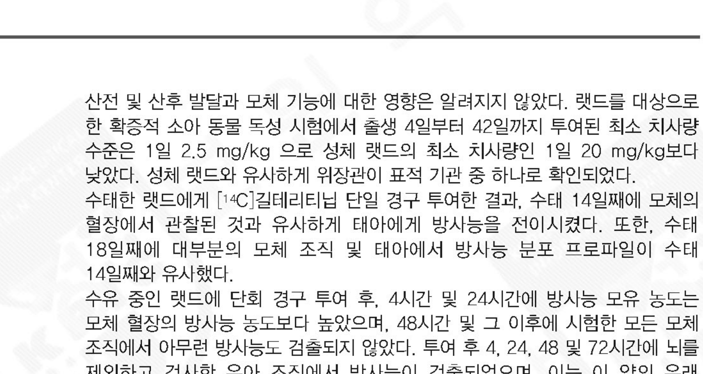
1) 임상약리
(1) 약력학적 특성
① 작용 기전
길테리티닙 푸마르산염은 FMS 유사 타이로신 키나아제(FLT3) 및 AXL의 억제제이다. 길테리티닙은 FLT3-ITD, FLT3-D835Y, FLT3-ITD-D835Y 등 FLT3를 외생적으로 발현하는 세포에서 FLT3 수용체의 신호전달 및 증식 작용을 억제하였고 FLT3-ITD를 발현하는 백혈병 세포에서 세포사멸을 유도하였다.
② 약력학적 효과
ex vivo 혈장 억제 활성(PIA) 분석시험을 통해 밝혀진 바와 같이, 길테리티닙 120mg을 투여 받은 재발 또는 불응성 급성 골수성 백혈병 환자에서 FLT3 인산화의 실질적인(90% 초과) 억제가 빠르게 진행되고(첫 투여 후 24시간 이내) 지속되었다.
QT 간격 연장
이 약의 투여 용량 20 ~ 450mg 범위에서 QTcF 기저치 대비 변화(ΔQTcF)가 약물 농도에 관련하여 증가하는 것으로 관찰되었다. 120mg 1일 용량에서 항정상태의 평균 C_{max}(282.0ng/mL)에서 QTcF의 기저치 대비 평균 변화의 예측치는4.95 msec 이었다(95% CI 상한 단측 = 6.20 msec). 임상시험에서 기저치 이후 QTc 값 기준으로 이 약 120mg을 치료받은 317명의 환자 중에 4명 (<1.3%) 이 QTcF > 500 msec을 경험하였다.
또한, 모든 용량에 걸쳐, 재발성 및 불응성 급성 골수성 백혈병 환자의 2.3% 에서 최대 기저치 이후 QTcF 간격이 > 500 msec 이었다.
(2) 약동학적 특성
① 흡수
건강한 지원자들과 재발 또는 불응성 급성 골수성 백혈병 환자들을 대상으로 길테리티닙의 경구 투여 시 최고 혈장 농도가 관찰되는 시간인 t_{max}는 중앙값 기준으로 투여 후 약 4~6시간이었다. 길테리티닙은 집단 약동학 모델에서 0.34시간의 흡수 지연을 보이면서 0.43 h-1의 추정 흡수율(k_a)로 일차 흡수되었다. 길테리티닙 120mg의 1일 1회 투여 후에 항정 상태 최대 농도(C_{max})는 평균(±SD) 374ng/mL(±190)이고, 24시간 투약 구간 중 혈장농도 곡선하 면적(AUC_{0-24})은 6943ng · h/mL(±3221)이었다. 길테리티닙은 1일 1회 투약한 지 15일 이내에 약 10배의 축적으로 항정 상태 혈장 농도에 도달하였다.
② 음식물의 영향
건강한 성인이 고지방식 섭취와 함께 길테리티닙을 40mg의 단회 용량으로 복용하였을 때, C_{max}와 AUC는 공복 상태에서 길테리티닙에 노출되었을 때와 비교해 각각 약 26%와 10% 감소하였다. 고지방식 섭취와 함께 투여 시 길테리티닙의 t_{max} 중앙값은 2시간 지연되었다. 길테리티닙은 음식물 섭취 여부에 관계없이 복용할 수 있다.
③ 분포
중심 및 말초 분포용적의 집단 추정치는 각각 1092L와 1100L이었다. 따라서 길테리티닙은 혈장 이외의 여러 조직으로 광범위하게 분포한다고 볼 수 있다. 인체 내 혈장 단백질 결합률은 in vivo 조건에서 약 90%이고 길테리티닙은 주로 알부민에 결합한다.
④ 대사
In vitro 데이터에 따르면, 길테리티닙은 주로 CYP3A4를 통해 대사된다. 인체 내에 형성된 주요 대사산물은 M17(N-탈알킬화 및 산화 작용을 통해 형성됨), M16과 M10(모두 N-탈알킬화를 통해 형성됨)이며, 이는 동물에서도 관찰되었다. 세 가지 대사산물들 중 어느 것도 모체 내 전체 노출량의10%를 초과하지 않았다.
⑤ 배설
[^{14}C]-길테리티닙의 단회 투여 후에 길테리티닙은 주로 대변으로 배출되는데, 투여된 총 용량의 64.5%가 대변에서 회수되었다. 신장은 부차적인 배출 경로이며 총 용량의 16.4%가 미변화체 약물 및 대사산물로 소변에서 회수되었다. 길테리티닙의 혈장 농도는 113시간의 집단 평균 추정 반감기를 보이며 급격하게 감소하였다. 집단 약동학 모델에서 추정된 겉보기 청소율(CL/F)은 14.85 L/h이다.
⑥ 선형성/비선형성
일반적으로 길테리티닙은 재발 또는 불응성 급성 골수성 백혈병 환자들에게 20~450mg의 용량으로 단회 또는 다회 투여 후에 선형적이고 용량에 비례하는 약동학적 특성을 나타냈다.
⑦ 특수 집단
다음 공변량에 대하여 길테리티닙의 약동학에 임상적으로 의미 있는 영향은 관찰되지 않았다: 연령 (20 ~ 90 세), 인종 (코카시안, 흑인, 아시아인 또는 기타), 경증 간 장애[총 빌리루빈 ≤ 정상 상한치 (ULN) 및 아스파르테이트아미노전이효소 (AST) > ULN 또는 총 빌리루빈 1 ~ 1.5배 ULN 및 모든 AST], 성별, 체중 (36 kg ~ 157 kg), 및 체표면적 (1.29 ~ 2.96 m²).
2) 임상시험
재발성 또는 불응성 급성 골수성 백혈병
이 약의 안전성 및 유효성은 활성 대조 3상 임상시험(ADMIRAL, 2215-CL-0301)에서 평가되었다.
ADMIRAL 시험(2215-CL-0301)
ADMIRAL 시험은 FLT3 돌연변이를 동반한 재발성 또는 불응성 급성 골수성 백혈병 환자들을 대상으로 한 공개, 다기관, 무작위 배정 방식의 3상 임상시험이다. 이 약(일일 용량 120mg)의 안전성과 유효성을 다음의 구제 화학요법들과 비교하였다:
시타라빈 20mg을 피하 주사(SC) 또는 정맥 주사(IV)로 10일 동안(1일째부터 10일째까지) 1일 2회 투여
아자시티딘 75mg/m²을 SC 또는 IV로 7일 동안(1일째부터 7일째까지) 1일 1회 투여
미톡산트론 8mg/m², 에토포시드 100mg/m², 시타라빈 1000mg/m²을 IV로 5일 동안(1일째부터 5일째까지) 1일 1회 투여
과립구 집락 자극 인자 300mcg/m²을 SC로 5일 동안(1일째부터 5일째까지) 1일 1회 투여, 플루다라빈 30mg/m²을 IV로 5일 동안(2일째부터 6일째까지) 1일 1회 투여, 시타라빈 2000mg/m²을 IV로 5일 동안(2일째부터 6일째까지) 1일 1회 투여, 아이다루비신 10mg/m²을 IV로 3일 동안(2일째부터 4일째까지) 1일 1회 투여.
이 시험에서 FLT3 변이는 LeukoStrat® CDx FLT3 Mutation Assay로 진단되었다.
전체 생존기간(OS)에 대한 분석이 이 약 또는 구제 화학요법을 받도록 2:1로 무작위 배정된 371명의 환자들(이 약 247명, 구제 화학요법 124명)에서 실시되었다. 1차 치료에 대한 반응 및 사전 선택된 구제화학요법(고강도 또는 저강도요법)으로 층화되었고 사전 선택된 구제요법을 받은 환자는 고강도요법이 60.5%, 저강도요법이 39.5%이었다. 이 약은 시작 용량을 일일 120mg으로 하여 허용할 수 없는 수준의 독성이 나타나거나 임상적 유익성이 더 이상 나타나지 않을 때까지 경구 투여되었다. 조혈모세포 이식이 예정된 경우, 조혈모세포 이식을 위한 전처치(conditioning regimen) 1주일 이전에 이 약의 투여가 중단되었다. 조혈모세포 이식이 성공적으로 완료되고 2등급 이상의 이식편대숙주병이 없고 복합 완전 관해{CRc, 완전 관해(CR), 혈소판 회복이 불완전한 완전 관해(CRp, CR은 달성하였으나 혈소판 회복 수치가 100 x 10⁹/L 미만), 혈액학적 회복이 불완전한 완전 관해(CRi, 모든 CR 기준은 충족하였으나 혈소판 회복 여부에 관계없이 잔류 호중구 감소증이 1 x 10⁹/L 미만)를 모두 포함}를 달성한 경우 이식후 30일 이후 이 약의 투여를 재개한 경험이 있다.
두 치료군(이 약과 구제 화학요법)은 인구통계 특성과 기저치 특성에 있어 적절한 균형을 이루었다. 무작위 배정 시 연령의 중앙값은 만 62세로 이 약 투여군(범위 만 20~84세)과 구제 화학요법 투여군(범위 19~85세)이 같았으며 만 65세 이상이 42%였다. 환자들 중 54%가 여성이었고 연구에 참여한 환자들의 대부분은 백인(59.3%)이었고 나머지는 아시아인(27.5%), 흑인(5.7%), 기타 인종(4%), 확인불가(3.5%)이었다. 대다수(83.8%) 환자들이 0 또는 1의 ECOG 활동도 점수를 나타냈다. FLT3 관련 확인된 변이는 FLT3-ITD만 확인된 경우가 88.4%, FLT3-TKD만 확인된 경우가 8.4%, FLT3-ITD와 FLT3-TKD가 모두 확인된 경우가 1.9%이었다. 연구에 참여한 환자들 중 대부분은 중간 정도의 세포유전학적 위험도를 나타내었고(73%), 10%는 예후불량, 1.3%는 양호한 세포유전학적 예후인자를 가졌으며, 15.6%는 분류되지 않은 세포유전학적 특성을 보였다. 이 약 치료 전에 39.4%의 환자들에서 원발성 불응성 급성 골수성 백혈병이 확인되었고 이들 대다수는 항암화학요법의 첫 번째 주기 후에 불응성으로 분류되었으며, 19.7%는 동종 조혈모세포 이식 후에, 41%는 동종 조혈모세포 이식을 받지 않은 상태에서 재발성 급성 골수성 백혈병을 진단 받았다.
최종 분석에서 일차 유효성 평가항목은 무작위 배정일부터 임의의 원인으로 사망에 이르는 시점까지의 기간으로 측정된 전체 생존기간(OS)이었다(분석된 사례 수는 261건이었다). 분석시점에서 추적기간 중앙값은 17.8개월(95% CI 14.9-19.1개월)이었다. 이 약 투여군에서 구제화학요법 투여군에 비해 더 긴 생존기간을 보였다(HR 0.637; 95% CI 0.490 - 0.830; 단측 p-값: 0.0004). OS 중앙값은 이 약 투여군에서 9.3개월이고 구제 화학요법 투여군에서 5.6개월이었다(표 3, 그림 1).

[표 3] ADMIRAL 시험에서 재발성 또는 불응성 급성 골수성 백혈병 환자들의 전체 생존기간(OS) 및 완전관해(CR)

	이 약 (N=247)	구제 화학요법 (N=124)
사망자 수, n(%)	171명 (69.2%)	90명 (72.6%)
OS 중앙값(95% CI)	9.3개월 (7.7, 10.7)	5.6개월 (4.7, 7.3)
위험비(95% CI)	0.637 (0.490, 0.830)	
p-값(단측)	0.0004	
Complete Remission(CR)*(95% CI)	34명(13.8%)(9.7, 18.7)	13명(10%)(5.7, 17.3)

* CR은 조혈모세포이식 전 반응임.
CR은 절대 호중구 수가 ≥1.0 x 10⁹/L,혈소판 수가 ≥100 x 10⁹/L,골수 내 아세포 감별 수치가 <5%으로 정상이고 적혈구 및 혈소판 수혈에 의존하지 않으면서 골수외 백혈병의 증거가 없는 상태로 정의되었음.

[그림 1] ADMIRAL 시험에서 전체 생존기간에 대한 Kaplan-Meier 곡선



이식 전 CR/CRh※를 보인 환자는 이 약 투여군에서 26.3%(65/247명), 구제 화학요법 투여군에서 15.3%(19/124명)이었다.
시험 전체기간 동안 CR/CRh※를 보인 환자는 이 약 투여군에서 34%(84/247명), 구제 화학요법 투여군에서 15.3%(19/124명)이었다.
시험 전체기간 동안 CR/CRh를 달성한 환자들의 경우, 최초 CR/CRh이 나타나기까지 걸린 시간의 중앙값은 이 약 투여군에서 3.7개월(범위: 0.9~10.6개월)이고 구제 화학요법 투여군에서 1.2개월(범위: 1.0~2.6개월)이었다. 시험 전체기간 동안 CR이 나타나기까지 걸린 시간의 중앙값은 이 약 투여군에서 4.4개월(범위: 0.9~16.0개월)이고 구제 화학요법 투여군에서 1.2개월(범위: 1.0~2.6개월)이었다. 최적의 CR/CRh을 보이기까지 걸린 시간의 중앙값은 이 약 투여군에서 3.8개월(범위: 0.9~16.0개월)이고 구제 화학요법 투여군에서 1.2개월(범위: 1.0~2.6개월)이었다.
투여 전 적혈구나 혈소판 수혈에 의존했던 197명의 환자들 중 68명(34.5%)이 투여 이후 56일의 기간 동안 적혈구 및 혈소판 수혈에 의존하지 않게 되었다. 투여 전 적혈구와 혈소판 수혈에 모두 비의존적이었던 환자 49명 중 29명(59.2%)은 투여 이후 56일의 기간 동안 수혈에 의존하지 않는 상태를 유지하였다.
※ CR은 절대 호중구 수가 ≥1.0 x 10⁹/L,혈소판 수가 ≥100 x 10⁹/L,골수 내 아세포 감별 수치가 <5%으로 정상이고 적혈구 및 혈소판 수혈에 의존하지 않으면서 골수외 백혈병의 증거가 없는 상태로 정의되었다. CRh는 CR로 분류될 수는 없지만 골수 아세포가 <5%, 절대 호중구 수가 ≥0.5 x 10⁹/L,혈소판 수가 ≥50 x 10⁹/L이고 혈액학적 부분 회복을 보이면서 골수외 백혈병의 증거가 없는 상태로 정의되었다.
3) 비임상시험
(1) 안전성 약리
길테리티닙은 hERG로 형질 전환된 HEK293 세포에서 사람 ether-a-go-go 관련 유전자 (hERG) 전류에 대한 용량 의존적 억제 효과를 보였다. IC50은 1.6 x 10^{-5} mol/L (8.84 mcg/mL)였다.
길테리티닙은 1 x 10^{-6} mol/L(553ng/mL)이상의 농도로 HEK293 세포에서 중국햄스터 난소 세포에서 $Ca_V1.2$칼슘 채널 및 $K_V7.1$/분K 칼륨 채널을 통해 전류를 증가시켰다.
길테리티닙을 투여한 랫드의 경우, 30 mg/kg 이상 용량에서 배뇨 감소 및 100 mg/kg에서 배설 감소가 관찰되었다. 길테리티닙을 투여한 개의 경우, 3 mg/kg에서 구역, 10 mg/kg 이상에서 구토 및 양성 대변 잠혈, 30 mg/kg 에서 혈중 칼슘 농도의 감소, 그리고 100 mg/kg 에서 타액 분비 및 혈중 칼슘 농도의 감소 후 증가가 관찰되었다. 이러한 변화는 사람에서 임상 권장 용량에서의 노출 수준과 유사하거나 낮은 노출 수준에서 관찰되었다.
(2) 반복투여독성시험과 발암성시험
랫드 및 개를 대상으로 한 4주(개) 및 13주(랫드, 개) 반복투여독성시험에서 표적 장기 독성은 위장관, 림프 조혈 시스템, 눈, 폐, 신장, 간, 방광, 상피조직, 인지질에서 확인되었다. 이러한 변화는 사람에서 임상 권장 용량에서의 노출 수준과 유사하거나 낮은 노출 수준에서 관찰되었다. 대부분 변화의 가역성은 4주 회복기가 끝날 때까지 확인되었다.
발암성 시험은 수행되지 않았다.
(3) 유전독성시험
길테리티닙은 체외에서 돌연변이 유발 또는 염색체 이상을 유발하지 않았다. 마우스를 이용한 생체 내 소핵 시험에서 이 약은 소핵을 유도할 가능성이 있는 것으로 나타났다.
(4) 생식 독성
랫드를 대상으로 한 태아 발육 시험 결과 길테리티닙은 사람에서 임상 권장 용량에서의 노출도(AUC_{24})의 약 0.4배에 해당하는 모체 노출 수준에서 태아 발육 제한, 태아 사망 및 최기성을 보였다. 어미와 태아 발육에 대한 무독성량은 1일 10 mg/kg이었다.
산전 및 산후 발달과 모체 기능에 대한 영향은 알려지지 않았다. 랫드를 대상으로 한 확증적 소아 동물 독성 시험에서 출생 4일부터 42일까지 투여된 최소 치사량 수준은 1일 2.5 mg/kg 으로 성체 랫드의 최소 치사량인 1일 20 mg/kg보다 낮았다. 성체 랫드와 유사하게 위장관이 표적 기관 중 하나로 확인되었다.
수태한 랫드에게 [^{14}C]길테리티닙 단일 경구 투여한 결과, 수태 14일째에 모체의 혈장에서 관찰된 것과 유사하게 태아에게 방사능을 전이시켰다. 또한, 수태 18일째에 대부분의 모체 조직 및 태아에서 방사능 분포 프로파일이 수태 14일째와 유사했다.
수유 중인 랫드에 단회 경구 투여 후, 4시간 및 24시간에 방사능 모유 농도는 모체 혈장의 방사능 농도보다 높았으며, 48시간 및 그 이후에 시험한 모든 모체 조직에서 아무런 방사능도 검출되지 않았다. 투여 후 4, 24, 48 및 72시간에 뇌를 제외하고 검사한 유아 조직에서 방사능이 검출되었으며, 이는 이 약의 유래 성분이 모유를 통해 유아 조직으로 분배되었음을 시사한다.
(5) 광독성
길테리티닙은 배양된 포유류 세포에서 광독성을 유도할 잠재력이 없는 것으로 나타났다.

포장단위

42정 (21정/PTP X 2) / 박스

저장방법

기밀용기, 실온(1~30℃)보관

사용기간

제조일로부터 48개월

◈ 용법, 용량 등 제품에 관련된 문의는 당사 고객상담전화로 연락 주십시오.

◈ 약국 등의 개설자에 한하여 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패, 오염 또는 손상된 의약품은 당사에서 교환하여 드립니다.

◈ 이 첨부문서 작성일자 이후 변경된 내용은 당사 홈페이지(www.astellas.com/kr)에서 확인하실 수 있습니다.

작성일: 2020년 6월 1일

제품관련 문의는 당사 고객문의전화로 연락 주십시오.
TEL. 080-920-5388 (수신자부담전화)

제 조 자: Astellas Pharma Tech Co., Ltd.
Yaizu Technology Center
180 Ozumi, Yaizu-shi, Shizuoka 425-0072, Japan

수 입 자: 한국아스텔라스제약(주)
서울시 강남구 테헤란로 521 파르나스타워 7층

39661SgA