수입·전문의약품 | 희귀의약품

7879826016

텝메코®정 225 밀리그램

테포티닙염산염수화물

MERCK

【원료약품 및 그 분량】
이 약 1정 (854.16 밀리그램) 중,
- 유효성분 : 테포티닙염산염수화물(별규) ····· 250 mg (테포티닙(으)로서 225 mg)
- 첨가제 (동물유래성분) : 유당일수화물 (건강한 젖소의 우유)
- 기타 첨가제 : 만니톨, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이II분홍33G240013, 콜로이드성이산화규소, 크로스포비돈

【성상】
연한 분홍색의 양면이 볼록한 타원형 필름코팅정제

【효능 · 효과】
MET 엑손 14 결손(skipping)이 확인된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료. 이 약의 유효성은 반응률 및 반응기간에 근거하였으며, 생존기간의 개선을 입증한 자료는 없다.

【용법 · 용량】
MET 엑손 14 결손(skipping) 변이에 대한 환자 선정
MET 엑손 14 결손(skipping)은 혈장 또는 종양 검체에서 분리된 핵산을 사용하여, 검증된 검사 방법을 통해 확인되어야 한다.
권장 용량
권장 용량은 테포티닙으로서 1일 1회 450mg(2정)을 투여한다(테포티닙염산염수화물로서 500mg에 해당). 치료는 임상적 유익성이 관찰되는 한 지속되어야 한다. 일일 복용량을 잊은 경우, 다음 투여가 8시간 이내에 예정되지 않은 한 같은 날 기억이 나는 즉시 투여할 수 있다.
이상반응에 따른 용량 변경
이상반응 관리를 위한 권장 용량 감소 수준은 1일 225mg(1정)이다. 용량 조정에 대한 자세한 권장 사항은 아래 표와 같다.

표. 이상반응에 따른 이 약의 권장 용량 조정

이상반응	중등도	용량조정
간질성 폐질환 (ILD)	모든 등급	ILD가 의심되는 경우, 이 약의 치료를 보류한다. ILD가 확인되면 이 약의 치료를 영구 중단한다.
총 빌리루빈 증가 없는 ALT 및/또는 AST 증가	3등급	ALT/AST 기준치로 회복될 때까지 이 약의 치료를 보류한다. 7일 이내에 기준치로 회복되면 동일한 용량으로 이 약의 치료를 다시 시작한다. 그렇지 않으면 감소된 용량으로 이 약의 치료를 다시 시작한다.
	4등급	이 약의 치료를 영구 중단한다.
담즙 정체 또는 용혈이 없는 총 빌리루빈 증가를 보이는 ALT 및/또는 AST 증가	ALT 및/또는 AST가 ULN의 3배보다 크고, 총 빌리루빈이 ULN의 2배보다 큰 경우	이 약의 치료를 영구 중단한다.
다른 이상반응	3등급 이상	이상반응이 2등급 이하로 회복될 때까지 이 약을 225mg으로 감량한다. 21일을 넘지 않는 범위에서 이 약치료의 일시적 중단을 고려할 수 있다.

신장애
경증 또는 중등증 신장애(크레아티닌 청소율 30에서 89mL/min) 환자에서 용량 조절은 권장되지 않는다. 중증 신장애(크레아티닌 청소율 30mL/min 미만) 환자에서 이 약의 약동학과 안전성은 연구된 바 없다.
간장애
경증(Child Pugh Class A) 또는 중등증(Child Pugh Class B) 간장애 환자에서 용량 조절은 권장되지 않는다. 중증 간장애(Child Pugh Class C) 환자에서 이 약의 약동학과 안전성은 연구된 바 없다.
고령자
65세 이상의 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. VISION 시험에서 1일 1회 테포티닙 450mg을 투여 받은, MET 엑손 14 결손(skipping) 변이가 있는 255명의 환자 가운데, 79%는 65세 이상이었고, 8%는 85세 이상이었다.
투여방법
이 약은 경구 투여한다. 정제는 음식물과 함께 투여되어야 하고 통째로 삼켜야 한다.

【사용상의주의사항】

1. 경고
(1) 간질성 폐 질환
간질성 폐 질환(ILD) 또는 ILD-유사 이상반응이 3등급 이상인 1건의 사례를 포함하여, 권장 투여 요법으로 테포티닙 단일요법을 투여 받은(n = 255), METex14 스키핑 변이가 있는 진행성 비소세포폐암 환자 6명(2.4%)에서 보고되었으며, 중대한 사례가 2명의 환자(0.8%)에서 발생했고, 1건의 사례는 치명적이었다.
ILD와 유사한 반응을 나타내는 폐 증상이 있는지 환자를 모니터링해야 한다. 이 약의 투여를 중단하고 환자는 즉시 간질성 폐질환의 대체 진단이나 특이적 병인에 대해 조사되어야 한다. 이 약은 간질성 폐 질환이 확인되고 환자가 이에 따라 치료받는 경우 영구 중단되어야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
(1) 이 약의 유효성분 또는 이 약의 구성성분에 대해 과민증을 나타내는 환자
(2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.

3. 이상반응
이 약의 안전성 프로파일은 5건의 공개-라벨, 단일군 시험에 등록된 다양한 고형암 환자 448명을 대상으로 한 테포티닙의 노출을 반영하는데, 이 시험에서 환자들은 단일 제제인 테포티닙을 1일 1회 450mg의 용량으로 투여 받았다.
이는 주요 임상시험(VISION)에 포함된 METex14 스키핑 변이가 있는 진행성 비소세포폐암 환자 255명을 포함한다. VISION 시험의 환자 특성은 다음과 같았다: 연령 중앙값 72세(범위: 41에서 94세); 65세 미만 21%; 남성 48%, 여성 52%; 백인 67%, 아시아인 28%. 이 시험에서 노출 기간의 중앙값은 22.3주였다(범위 0에서 188주).
VISION 시험에서 관찰된 가장 흔한 이상반응은 부종, 주로 말초 부종(환자의 60.0%), 오심, 설사, 크레아티닌 증가 및 저알부민혈증이었다. 가장 흔한 중대한 이상반응으로 전신 부종(2.0%) 및 말초 부종(2.4%)이 보고되었다. 말초 부종이 영구 치료 중단(3.5%), 일시적 치료 중단(16.9%) 또는 용량 감량(14.1%)의 가장 빈번한 원인이었다.

표. METex14 스키핑 변이가 있는 비소세포폐암 환자의 이상반응 (VISION)

기관계 분류/이상반응	이 약 N=255	
	전체 Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
전신 장애 및 투여 부위 병태		
부종[a]	178 (69.8)	24 (9.4)
위장관 장애		
오심	68 (26.7)	2 (0.8)
설사	67 (26.3)	1 (0.4)
구토	33 (12.9)	3 (1.2)
대사 및 영양 장애		
저알부민혈증[b]	61 (23.9)	14 (5.5)
간담도 장애		
알라닌 아미노전이효소 (ALT) 증가	29 (11.4)	8 (3.1)
알칼리 인산분해효소(ALP) 증가	20 (7.8)	0 (0)
아스파라진산 아미노전이효소 (AST) 증가	19 (7.5)	3 (1.2)
임상 검사		
크레아티닌 증가[c]	66 (25.9)	1 (0.4)
아밀라아제 증가[d]	22 (8.6)	8 (3.1)
리파아제 증가	18 (7.1)	9 (3.5)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		
ILD[e]	6 (2.4)	1 (0.4)

a 말초 부종, 부종, 전신 부종, 생식기 부종, 안면 부종, 국소 부종, 눈 주위 부종, 말초 종창, 음낭 부종의 용어를 포함한다.
b 저알부민혈증, 혈중 알부민 감소의 용어를 포함한다.
c 혈중 크레아티닌 증가, 고크레아티닌혈증의 용어를 포함한다.
d 아밀라아제 증가, 고아밀라아제혈증
e 간질성 폐 질환, 폐렴, 급성 호흡 부전의 용어를 포함한다.

간질성 폐 질환
간질성 폐 질환(ILD) 또는 ILD-유사 반응이 권장 투여 요법으로 테포티닙 단일요법을 투여 받은, METex14 스키핑 변이가 있는 진행성 비소세포폐암 환자를 대상으로 하는 임상시험에서 보고되었다("용법 · 용량", "일반적 주의"항 참조)
간효소 증가
ALT 및/또는 AST의 증가는 대부분 심각하지 않고 낮은 등급이었다. ALT 및/또는 AST의 증가는 이 약의 영구적인 치료 중단으로 이어지지 않았으며 드물게 일시적인 중단 또는 용량 감소로 이어졌다. 실험실 수치에 근거하여, VISION 연구에서 ALT에 대한 환자의 42.0 %와 AST에 대한 환자의 32.9 %에서 최소 1등급의 치료 중 가장 심한 증가가 관찰되었다. ALT에 대한 환자의 3.9%와 AST에 대한 환자의 2.4 %에서 3등급 이상으로 증가하였다("용법 · 용량", "일반적 주의"항 참조)
ALP의 증가는 임상시험에서 주로 중증이 아니며, 심각하지 않고 무증상이었다. ALP의 증가는 용량 감소, 일시적 중단 또는 영구적 중단으로 이어지지 않았다. 관찰된 ALP 증가는 담즙 정체와 관련이 없다. 실험실 수치에 근거하여, VISION 연구에서 ALP에 대한 환자의 47.5%에서 최소 1등급의 치료 중 가장 심한 증가가 관찰되었으며, 환자의 1.6%에서 3등급 이상으로 증가하였다.
크레아티닌 증가
실험실 수치에 근거하여, 크레아티닌에서 최소 1등급의 이동이 환자의 52.9%에 대해 문서화되었으며, 1명의 환자가 3등급의 크레아티닌 증가에 이르는 이동을 보였다. 관찰된 크레아티닌 증가는 신 세뇨관 분비의 경쟁에 기인해 발생한 것으로 생각된다("일반적 주의"항 참조).
아밀라아제 또는 리파아제 증가
아밀라아제 또는 리파아제 증가는 대개 무증상으로 췌장염과 관련이 없었고 용량 감량 없이 관리될 수 있었다. 실험실 수치에 근거하여, VISION 시험에서 최소1등급인 치료 중 가장 심한 증가가 아밀라아제의 경우 환자의21.6%, 리파아제의 경우 환자의 17.3%에서 관찰되었다. 3등급 이상에 이르는 증가는 아밀라아제의 경우 환자의 4.3%, 리파아제의 경우 환자의 3.5%에서 발생하였다.

4. 일반적 주의
(1) 배아-태아 독성
이 약은 임신한 여성에게 투여할 때 태아에 해를 끼칠 수 있다("임부, 수유부에 대한 투여 및 수태능" 항 참조).
가임 여성 또는 가임 여성 파트너가 있는 남성 환자는 태아에 대한 잠재적 위험성에 대해 알아야 한다.
가임 여성은 이 약 치료 기간 동안 그리고 마지막 투여 이후 최소 1주일 동안 효과적인 피임 방법을 사용해야 한다. 가임 여성 파트너가 있는 남성 환자는 이 약 치료 기간 동안 그리고 마지막 투여 이후 최소 1주일 동안 차단 피임 방법을 사용해야 한다.
(2) ALT 및/또는 AST의 증가
ALT 및/또는 AST의 증가가 보고되었다.
간효소 (ALT 및 AST)와 빌리루빈은 이 약의 치료 시작 전과 그 이후에 임상적으로 지시된 대로 모니터링 해야 한다. 3등급 이상 증가가 발생하면 용량 조정이 권장된다.
(3) 실험실 검사 해석
비임상 시험 결과, 테포티닙 또는 그 주요 대사체가 신 세뇨관 수송체 단백질 유기 양이온 수송체(OCT) 2 그리고 다약제 및 독소 압출 수송체(MATE) 1 및 2를 억제하는 것으로 나타났다("전문가를 위한 정보, 약동학 정보"항 참조). 크레아티닌은 이들 수송체의 기질이고, 크레아티닌에서 관찰된 증가("이상반응"항 참조)는 신장 손상보다는 능동적 세뇨관 분비 억제의 결과일 수 있다. 혈청 크레아티닌에 의존하는 신 기능 추정치(크레아티닌 청소율 또는 추정 사구체 여과율)는 이 영향을 고려하여 신중하게 해석되어야 한다.
(4) 운전 및 기계 조작능에 대한 영향
이 약은 운전이나 기계를 조작하는 능력에 영향을 미치지 않는다.

5. 상호작용
(1) P-gp 유도제
테포티닙은 P-당단백질(P-gp)의 기질이다("전문가를 위한 정보, 약동학 정보"항 참조). 강력한 P-gp 유도제는 테포티닙의 노출을 감소시킬 가능성이 있다. 강력한 P-gp 유도제(예를 들어, 카바마제핀, 페니토인, 리팜피신, 세인트 존스 워트(St. John's wort))의 병용 투여는 피해야 한다.
(2) P-gp 기질
테포티닙은 P-gp의 민감한 기질의 수송을 억제할 수 있다("전문가를 위한 정보, 약동학 정보"항 참조).
이 약과 병용-투여하는 동안 치료역이 좁은 P-gp-의존적 물질(예를 들어, 디곡신)의 임상 효과 모니터링이 권장된다.
(3) BCRP 기질
테포티닙은 민감한 유방암 저항성 단백질(BCRP) 기질의 수송을 억제할 수 있다("전문가를 위한 정보, 약동학 정보" 항 참조). 이 약과 병용-투여하는 동안 민감한 BCRP 기질의 임상 효과 모니터링이 권장된다.
(4) 메트포르민
생체 외(In-vitro) 데이터에 따르면, 테포티닙 또는 그 주요 대사체는 OCT1 및 2 그리고 MATE1 및 2를 통해 매개되는 메트포르민의 신 배설 또는 간 흡수 억제를 통해 사람에서 병용-투여된 메트포르민에 대한 노출을 변경할 가능성이 있을 수 있다("전문가를 위한 정보, 약동학 정보"항 참조). 이 약과 병용-투여하는 동안 메트포르민의 임상 효과 모니터링이 권장된다.

6. 임부, 수유부에 대한 투여 및 수태능
남성 및 여성의 피임
이 약으로 치료를 시작하기 전에 가임 여성을 대상으로 한 임신 검사가 권장된다. 가임 여성은 이 약 치료 기간 동안 그리고 마지막 투여 이후 최소 1주일 동안 효과적인 피임 방법을 사용해야 한다.
가임 여성 파트너가 있는 남성 환자는 이 약 치료 기간 동안 그리고 마지막 투여 이후 최소 1주일 동안 차단 피임 방법을 사용해야 한다.
(1) 임부
임신한 여성에서 이 약의 사용에 대한 임상 자료는 없다. 동물 시험은 최기형성을 보였다("전문가를 위한 정보, 독성 시험 정보"항 참조). 작용 기전 및 동물에서 발견한 사항에 근거하여, 이 약은 임신한 여성에게 투여하였을 때 태아에 해를 끼칠 수 있다.
이 약은 여성의 임상 상태가 테포티닙 치료를 필요로 하지 않는 이상, 임신 기간 동안 사용될 수 없다. 가임 여성 또는 가임 여성 파트너가 있는 남성 환자는 태아에 대한 잠재적 위험성에 대해 알아야 한다.
(2) 수유부
테포티닙 또는 그 대사체가 사람의 모유로 분비되는지 여부 및 수유하는 영아나 모유 생산에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 이 약 치료 기간 동안 수유는 중단되어야 한다.
(3) 수태능
이 약이 수태능에 미치는 영향에 대하여 사람에서 연구된 자료는 없다. 랫드 및 개를 대상으로 한 반복-투여 독성 시험에서 수컷 또는 암컷 생식 기관의 형태학적 변화는 관찰되지 않았다("전문가를 위한 정보, 독성 시험 정보"항 참조).

7. 소아에 대한 투여
18세 미만의 소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립된 바 없다.

8. 과량 투여시의 처치
테포티닙은 최대 1,261mg의 용량으로 조사되었다. 과량투여의 증상은 확인되지 않았다. 테포티닙 과량 투여 시 특별한 치료법은 없다. 과량 투여의 경우, 이 약의 투여를 중단하고 증상 치료를 시작해야 한다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항
어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않다.

10. 전문가를 위한 정보
(1) 약리작용
작용기전
MET의 발암 활성화는 암 치료에 대한 저항성을 매개할 뿐 아니라 암 세포 증식, 생존, 이동 및 침범, 그리고 종양 혈관신생을 촉진하는 것으로 나타났다.
테포티닙은 선택적이고 강력한, 가역적인 Type I 아데노신 삼인산(ATP)-경쟁적 소분자 억제제 또는 MET이다. 테포티닙은 MET 인산화 및 포스파티딜이노시톨 3-키나아제(phosphatidylinositol 3-kinase)/단백질 키나아제 B 및 미토겐(mitogen)-활성화 단백질 키나아제/세포 외-신호 조절 키나아제 경로와 같은 MET-의존적 후속 신호전달을 용량 의존적으로 차단한다.
테포티닙을 이용한 감수성 종양 세포의 치료는 MET-의존적 종양 세포의 증식, 비-부착 증식 및 이동을 억제했다. 테포티닙을 이용한 종양-보유 마우스의 치료는 MET 인산화의 효과적이고 지속적인 억제와 약력학적 생체표지자의 변화를 야기했는데, 이는 종양 세포 증식 억제, 증가된 종양 세포 자멸사 및 감소된 종양 혈관 신생을 시사한다.
테포티닙은 다양한 암 유형에서 기원한 다수의 종양 모델에서 종양 성장을 억제했다. 테포티닙의 항-종양 활성은 METex14 스키핑 변이와 같이, MET의 발암 활성화를 동반하는 종양에서 특히 현저했다. 또한, 테포티닙 치료는 전이 형성을 방지하였다.
테포티닙 치료는 또한 발암성 MET 활성화가 있는 비소세포폐암 환자-유래 이종 식으로부터 확립된 두개 내 뇌 전이 모델의 퇴행으로 이어졌다. 항정 상태의 랫드 뇌 조직에서 테포티닙의 미결합 농도는 혈장 내 상응하는 농도의 약 25%였다.
테포티닙의 항-종양 활성에 대한 주요 순환 대사체의 기여는 무시할 수 있는 것으로 간주된다.

(2) 약동학적 정보
① 흡수
음식물을 섭취한 상태에서 투여된 테포티닙 450mg 단회 투여에 대해 71.6%의 평균 절대 생체이용률이 관찰되었으며, Cmax까지 소요된 시간의 중앙값은 8시간이었다(범위 6에서 12시간).
음식물의 존재(표준 고지방, 고칼로리 아침식사)는 테포티닙의 AUC를 약 1.6배까지 그리고 Cmax를 2배까지 증가시켰다.
② 분포
사람 혈장에서, 테포티닙은 높은 단백 결합을 보인다(98%). 정맥 내 추적자 투여 이후(기하 평균 및 geoCV%) 테포티닙의 평균 분포 용적(Vz)은 574 L (14.4%)였다.
생체 외(In-vitro) 시험은 테포티닙이 P-당단백질(P-gp)의 기질임을 보여준다. P-gp 억제제가 테포티닙 노출을 임상적으로 관련된 정도까지 변화시킬 것으로 예상되지 않지만, 강력한 P-gp 유도제는 테포티닙 노출을 감소시킬 가능성이 있다.
③ 대사
대사는 주요 배설 경로가 아니다. 테포티닙 배설의 25% 이상을 차지하는 대사 경로는 없다. 1가지 주요 순환 혈장 대사체만이 확인되었다. 사람에서 테포티닙의 전반적인 유효성에 대한 주요 순환 대사체의 기여는 미미하다.
④ 배설
단회 정맥 내 투여 이후, 12.8 L/h의 총 전신 청소율(기하 평균 및 geoCV%)이 관찰되었다.
테포티닙은 대변을 통해 주로 배설되고(방사능 총 회수율 약 85%), 소변 배설은 경미한 배설 경로이다. 방사선 표지된 테포티닙 450 mg의 단회 경구 투여 이후, 미변화 테포티닙은 대변과 소변에서 각각 총 방사능의 45% 및 7%를 나타냈다. 주요 순환 대사체는 대변 내 총 방사능의 약 3%만을 차지했다.
테포티닙의 유효 반감기는 약 32시간이다. 테포티닙 450mg을 매일 여러 번 투여한 후, 축적의 중앙값은 Cmax에 대해 2.5배 그리고 AUC_{0-24h}에 대해 3.3배였다.
⑤ 용량 및 시간 의존성
테포티닙의 노출은 임상적으로 관련된 용량 범위에서 450mg까지 용량-비례적으로 증가한다. 테포티닙의 약동학은 시간에 따라 변화하지 않았다.
⑥ 특수 집단
집단 동력학 분석은 연령(범위 18에서 89세), 인종, 성별 또는 체중이 테포티닙의 약동학에 미치는 영향을 나타내지 않았다.
⑦ 신장애
경증 및 중등증 신장애 환자에 대한 노출은 임상적으로 유의미한 변화가 없었다. 중증 신장애(크레아티닌 청소율 30mL/min 미만) 환자는 임상 연구에 포함되지 않았다.
⑧ 간장애
450mg의 단회 경구 투여 이후, 테포티닙의 노출은 건강한 시험대상자와 경증 간장애(Child-Pugh Class A) 환자에서 유사했고, 건강한 시험대상자와 비교하여 중등증 간 장애(Child-Pugh Class B) 환자에서 약간 더 낮았다(-13% AUC 및 -29% Cmax). 그러나 테포티닙의 유리 혈장 농도는 건강한 시험대상자, 경증 간장애 환자 및 중등증 간장애 환자에서 유사한 범위였다. 테포티닙의 약동학은 중증 간장애(Child-Pugh Class C) 환자를 대상으로 연구된 바 없다.
⑨ 약동학적 상호작용
가. 임상시험
테포티닙이 CYP3A4의 기질에 미치는 영향 : 1일 1회 경구로 테포티닙 450mg을 여러 번 투여해도 민감한 CYP3A4의 기질인 미다졸람의 PK에 임상적으로 관련 있는 영향을 미치지 않았다.
테포티닙이 P-gp의 기질에 미치는 영향 : 테포티닙은 P-gp의 억제제이다. 1일 1회 경구로 테포티닙 450mg을 여러 번 투여하였을 때, 민감한 P-gp의 기질인 다비가트란 에텍실레이트(dabigatran etexilate)의 약동학에 약간의 영향을 미쳤는데, 그 AUCt가 약 50%까지 그리고 Cmax가 약 40%까지 증가하였다.
제산제가 테포티닙에 미치는 영향 : 오메프라졸의 병용-투여는 음식물을 섭취한 상태에서 투여되었을 때 테포티닙 및 그 대사체의 약동학에 뚜렷한 영향을 나타내지 않았다.
나. 생체 외 (In-vitro) 시험
테포티닙이 다른 수송체에 미치는 영향 : 테포티닙 또는 그 주요 순환 대사체는 임상적으로 관련 있는 농도에서 BCRP, OCT1 및 2, 유기-음이온-수송 폴리펩티드(OATP) 1B1 그리고 MATE1 및 2를 억제한다. 임상적으로 관련 있는 농도에서, 테포티닙이 담즙산염 유출 펌프(BSEP)에 대한 아주 드문 위험성을 나타내며 OATP 1B3, 유기 음이온 수송체(OAT)1 및 3에 대한 위험을 나타내지 않는다. 테포티닙이 UDP-글루쿠로노실전이효소(glucuronosyltransferase; UGT)에 미치는 영향 : UGT 1A1, 1A9 및 2B17에 대한 테포티닙 또는 주요 순환 대사체의 가해 위험성은 가능성이 낮은 것으로 간주되는 반면, 다른 동형(UGT1A3/4/6, 및 2B7/15)에 대해서는 제외된다.
테포티닙이 CYP 450 효소에 미치는 영향: 임상적으로 관련 있는 농도에서, 테포티닙과 그 주요 순환 대사체는 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP2E1에 대한 억제 위험성을 보이지 않는다. 테포티닙 또는 그 주요 순환 대사체는 CYP1A2, 및 2B6를 유도하지 않는다.
(3) 임상시험정보
테포티닙의 유효성이 METex14 스키핑 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포 폐암(NSCLC) 성인 환자(n=146)를 대상으로 한 단일군, 공개라벨, 다기관 시험(VISION)에서 평가되었다. 환자는 0 내지 1의 Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status(ECOG PS)를 보였고 치료 경험이 없거나 전신 요법 이전에 최대 2차수로 진행되었다. 중추 신경계 전이를 보이는 신경학적으로 안정적인 환자는 허용되었다. 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 또는 역형성 림프종 키나아제(ALK) 활성화 변이를 보이는 환자는 제외되었다.
환자의 연령 중앙값은 73세(범위 41에서 94)였고, 48%는 여성 그리고 52%는 남성이었다. 환자 대부분은 백인(70%)이었고, 아시아인 환자(26%)가 이를 뒤따랐으며 흡연을 한 적이 없거나(42%) 과거 흡연자(50%)였다. 대부분의 환자는 ≥65세였고(82%) 환자의 45%는 ≥75세였다.
환자 대부분은 IV기 질병을 보였고(98%), 87%는 샘암종 조직학을 보였다. 환자의 10%는 안정적인 뇌 전이를 보였다. 환자는 일차(45%) 또는 이차 이상의(55%) 요법으로 테포티닙을 투여 받았다.
METex14 스키핑은 종양(RNA-기반) 및/또는 혈장(ctDNA-기반)에서 차-세대 염기서열분석을 통해 전향적으로 검사되었다.
환자는 질병 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 1일 1회 테포티닙 450mg을 투여 받았다. 치료 기간의 중앙값은 8.02개월(범위 0.03에서 43.33개월)이었다.
일차 유효성 결과 척도는 독립적 검토 위원회(IRC)가 평가하는, 고형암에 대한 반응 평가 기준(RECIST v1.1)에 따라 확인된 객관적 반응(완전 반응 또는 부분 반응)이었다. 추가적인 유효성 결과 척도는 전체 생존과 더불어 IRC가 평가한 반응 기간 및 무-진행 생존을 포함했다.

표. ITT 집단을 대상으로 하는 IRC 평가를 통한 VISION 시험의 임상 결과

유효성 파라미터	ITT N = 146
객관적 반응률, % [95% CI]	45.2 [37.0, 53.6]
완전 반응, %	0
부분 반응, %	45.2
반응 기간 중앙값, 개월[α] [95% CI]	11.1 [8.4, 18.5]
반응 기간[β]	
≥ 6 개월, 반응자의 %	74.2
≥ 9 개월, 반응자의 %	43.9
≥ 12 개월, 반응자의 %	21.2
무-진행 생존 기간 중앙값, 개월[α] [95% CI]	8.9 [8.2, 11.0]
전체 생존 중앙값, 개월[α] [95% CI]	17.6 [15.0, 21.0]

IRC= 독립적 검토 위원회, ITT= 치료-의향, CI= 신뢰 구간
α Product-limit (Kaplan-Meier) 추정치, Brookmeyer와 Crowley방법을 사용한 중앙값에 대한 95% CI
β 등록 기간으로 인해 일부 환자는 각각 ≥ 9개월 및 ≥ 12개월의 반응기간에 도달할 수 없었음.
유효성 결과는 METex14 스키핑 상태 확립에 사용된 검사 방식 (액체 생검 또는 종양 생검)과 상관이 없었다. 하위그룹에서 이전 치료, 뇌 전이의 존재 또는 연령에 따른 일관된 유효성 결과가 관찰되었다.

(4) 독성시험정보
랫드에서 26주까지 그리고 개에서 39주까지 경구 반복-투여 독성 시험이 수행되었다. 현저한 담관염 및 담관주위염에 수반되는 간-담도 파라미터의 증가가 개에서 kg당 1일 30mg의 테포티닙염산염수화물 용량부터 관찰되었다(AUC에 근거하여 권장 용량인 테포티닙 1일 1회 450mg에서의 사람 노출의 약 18%). 약간 증가된 간 효소가 랫드에서 kg당 1일 15mg의 테포티닙염산염수화물 용량부터 관찰되었다(AUC에 근거하여 권장 용량인 테포티닙 1일 1회 450mg에서의 사람 노출의 약 3%). 개에서, 구토와 설사가 kg당 1일 2.5mg의 테포티닙염산염수화물 용량 그리고 AUC에 근거하여 권장 용량인 테포티닙 450mg에서의 사람 노출의 약 0.3%부터 관찰되었다. 모든 변화는 가역적인 것으로 입증되거나 가역성 또는 개선의 조짐을 보였다.
최대 무독성 용량(NOAEL)은 랫드 대상 26-주 시험에서 kg당 1일 45mg의 테포티닙염산염수화물 그리고 개 대상 39-주 시험에서 kg당 1일 10mg의 테포티닙염산염수화물에서 확립되었다(모두 AUC에 근거하여 권장 용량인 테포티닙 450mg에서의 사람 노출의 약 4%에 해당)
① 유전독성
생체 외 시험 및 생체 내 시험에서 테포티닙의 돌연변이유발 또는 유전독성 효과는 관찰되지 않았다. 주요 순환 대사체도 돌연변이유발성이 없는 것으로 나타났다.
② 발암성
테포티닙의 발암 가능성을 평가하는 시험은 수행된 바 없다.
③ 생식독성
첫 경구 배아-태아 발달 시험에서, 임신한 토끼가 기관형성 기간 동안 kg당 1일 50, 150, 및 450mg 용량의 테포티닙염산염수화물을 투여 받았다. 450mg/kg 용량은 중증 모체 독성 효과로 인해 중단되었다. 150mg/kg 그룹에서, 2마리의 동물이 유산하였고 1마리의 동물이 조기 사망했다. 평균 태아 체중은 kg당 1일 ≥150mg의 용량에서 감소되었다. 수반된 기형 견갑골 및/또는 이상위치의 쇄골 및/또는 종골 및/또는 거골과 함께 앞발 및/또는 뒷발의 이상회전을 포함하는 골격 기형의 용량-의존적 증가가 kg당 1일 50 및 150mg에서 관찰되었다.
두 번째 배아-태아 발달 시험에서, 임신한 토끼가 기관형성 기간 동안 kg당 1일 0.5, 5, 및 25mg의 테포티닙염산염수화물을 경구 투여 받았다. 일반적으로 뒷다리 과신전(hyperextension)을 보이는 태아의 발생률 증가와 함께, 이상회전된 뒷다리를 보이는 2마리의 기형 태아가 관찰되었다(5mg/kg 그룹 [AUC에 근거하여 테포티닙 1일 1회 450mg의 권장 용량에서의 사람 노출의 약 0.21%]에서 1마리 그리고 25mg/kg 그룹에서 1마리).
잠재적 수태능 저해를 평가하는 테포티닙의 수태능 시험은 수행되지 않았다. 랫드와 개를 대상으로 하는 반복-투여 독성 시험에서 수컷 또는 암컷 생식 기관의 형태학적 변화는 관찰되지 않았다.

【저장방법】 기밀용기, 실온(1-30 ℃) 보관

【포장단위】 60 정/상자(10정/블리스터 포장 x 6)

- 제품문의 : 소비자 상담전화 (02) 2185-3800
- 구입시 사용기한 또는 유효기한이 지났거나 변질,변패, 오염되었거나 손상된 의약품은 약국개설자, 의약품 판매업자에 한하여 교환하여 드립니다. 기타 자세한 사항은 당사 제품문의처로 문의하여 주시기 바랍니다.
- 사용(유효)기한이 경과한 제품은 투여하지 마십시오.
- 의약품을 사용하기 전에 첨부문서를 주의 깊게 읽으시고, 첨부문서를 의약품과 함께 보관하십시오.
- 이 첨부문서 작성(개정)연월일 이후 변경된 내용은 식약처 의약품통합정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr) 또는 당사 홈페이지(https://www.merckgroup.com/kr-ko)를 통해 확인하실 수 있습니다.
- 첨부문서에 기재되지 않은 부작용이 나타날 경우 의사나 약사 또는 한국의약품안전관리원(www.drugsafe.or.kr)에 알려주시기 바랍니다.
- 의약품을 어린이의 손에 닿지 않게 보관하십시오.
- 의약품의 부작용 피해구제 신청 및 상담은 한국의약품안전관리원(www.drugsafe.or.kr, 전화 1644-6223 (14-3330))에 하실 수 있습니다.

【제조의뢰자】 Merck (Schweiz) AG, Chamerstrasse 174, 6300 Zug, 스위스

【제조자(전공정)】 Merck Healthcare KGaA, Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt, 독일

【수입자】 머크주식회사, 서울특별시 강남구 테헤란로 508, 5층(대치동, 해성2빌딩) Tel : (02) 2185-3800

작성연월일 : 2021년 11월 23일
TM3482619L

7879826016