

제이퍼카®정

50밀리그램(퍼토브루티닙) / 100밀리그램(퍼토브루티닙)

【**원료약품 및 그 분량**】

제 품 명	제이퍼카정50밀리그램(퍼토브루티닙)	제이퍼카정100밀리그램(퍼토브루티닙)
전 체 단 위	1정(236.5밀리그램) 중	1정(473.0밀리그램) 중
유 효 성 분	퍼토브루티닙(별규) — 50밀리그램	퍼토브루티닙(별규) — 100밀리그램
첨 가 제	히프토멜로오스아세테이트속시네이트, 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 크로스카멜로오스나트륨 이산화구소, 스테아르산마그네슘, 오파드라이파란색(03K105008)	

【**성 상**】

제 품 명	성 상
제이퍼카정	한 면에 "Lilly 50" 및 다른 면에 "6902"가 음각된 청색의 둥근모양 삼각형 필름코팅정
	한 면에 "Lilly 100" 및 다른 면에 "7026"이 음각된 청색의 원형 필름코팅정

【**효 능·효 과**】

이전에 브루톤 티로신 키나제(BTK) 억제제를 포함한 두 가지 이상의 치료를 받은 적이 있는 재발성 또는 불응성 외투세포 림프종(MCL) 성인 환자에서의 단독요법

이 약의 유효성을 치료적확증임상시험에서 입증한 자료는 없다.

【**용 법·용 량**】

1. 권장용량

이 약의 권장용량은 1일 1회 200mg으로 경구투여한다. 가능하면 매일 같은 시간에 복용해야 한다. 이 약은 질병이 진행하거나 환자에게 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 복용한다.

2. 투여방법

이 약은 식사와 관계없이 매일 일정한 시간에 물과 함께 복용한다. 이 약은 통째로 삼켜야 하며 부수거나 으개거나 씹지 않아야 한다.

3. 복용을 놓친 경우

이 약의 복용을 놓친 후 12시간 이상이 경과한 경우, 복용을 하지 말고 다음 복용량을 예정된 시간에 복용한다. 구토가 발생하면 추가 용량을 복용하지 말고 다음 예정된 용량을 계속 투여한다.

4. 용량 조절

1) 이상반응에 따른 용량 조절

개별적인 안전성 및 내약성에 기반하여 이 약을 일시적으로 중지하거나, 용량을 감량하거나 영구적으로 중단할 수 있다(사용상의 주의사항 참조).

표 1과 같은 이상반응이 나타날 경우 이 약의 투여를 해당 이상반응이 1등급 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 일시 중지한다.

표 1. 이상반응으로 인한 이 약의 용량 조절

이상반응 ^a	용량 조절이 필요한 발현 횟수	용량 조절
3등급 이상 비혈액학적 독성^b - 발열 및/또는 감염을 동반한 3등급 중성구 감소증 7일 이상 지속되는 4등급 중성구 감소증 - 출혈을 동반한 3등급 혈소판 감소증 4등급 이상 혈소판 감소증	1회	1등급 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 일시 중지한다. 복용 재개 시 1일 1회 200mg(원래 시작용량)으로 투여한다.
	2회	1등급 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 일시 중지한다. 복용 재개 시 1일 1회 100mg의 용량으로 투여한다.
	3회	1등급 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 일시 중지한다. 복용 재개 시 1일 1회 50mg의 용량으로 투여한다.
	4회	이 약의 투여를 영구 중단한다.

^a 무증상 림프구증가증 또는 무증상 리파아제 증가증은 이상반응으로 간주되어서는 안되며, 이 경우 이 약을 계속 복용한다.

^b 4등급 비혈액학적 독성의 경우에는 동일 용량으로 치료를 재개하기 전에 유익성-위해성을 평가한다.

2) 약물상호작용에 따른 용량조절

이 약과 강력한 CYP3A 억제제를 병용하여 사용하지 않는다. 강력한 CYP3A 억제제의 병용이 불가피한 경우, 이 약의 용량을 50mg로 감량한다. 현재 용량이 1일 1회 50mg인 경우, 강력한 CYP3A 억제제를 사용하는 동안 이 약 치료를 일시 중지한다. 강력한 CYP3A 억제제를 중단한 후 5번의 반감기가 지난 후, 강력한 CYP3A 억제제를 시작하기 전에 복용했던 이 약 용량을 재개한다.

이 약과 강력하거나 중등도 CYP3A 유도제를 병용하여 사용하지 않는다. 중등도 CYP3A 유도제와의 병용이 불가피하고, 이 약의 현재 용량이 1일 1회 200mg인 경우, 용량을 300mg으로 증량한다. 현재 용량이 1일 1회 50mg 또는 100mg인 경우, 용량을 50mg씩 증량한다.

3) 중증 신장애 환자

중증 신장애 환자(eGFR 15-29mL/min)의 경우, 현재 복용 용량이 1일 1회 200mg 이라면 이 약의 용량을 100mg 1일 1회로 감량하고, 100mg이라면 50mg으로 감량한다. 현재 복용량이 1일 1회 50mg인 경우, 이 약을 중단한다.

투석 중인 말기 신장애 환자에 대해서는 연구되지 않았다.

【**사 용 상 의 주 의 사 항**】

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 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 안 된다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 감염

이 약을 투여받은 환자에서 치명적인 증례를 포함하는 중대한 감염이 발생하였다. 가장 빈번하게 보고된 3등급 이상 감염은 폐렴, COVID-19 폐렴, COVID-19, 그리고 패혈증이었다. 기회감염의 위험이 높은 환자의 경우에는 예방적 항균 요법을 고려해야 한다. 감염의 중증도에 따라, 그리고 중성구 감소증 동반 여부에 따라 투여 일시 중지가 필요할 수 있다.

2) 출혈

이 약을 투여받은 환자에서 치명적인 사례를 포함하여 혈소판 감소증을 동반하거나 동반하지 않은 출혈 사건이 발생하였다. 위장관 출혈 및 두개 내 출혈을 포함하는 3등급 이상 대출혈 사건이 관찰되었다. 출혈의 증상 및 징후에 대해 환자를 모니터링해야 한다. 항응고제 또는 항혈소판제를 투여 중인 환자에서는 출혈 위험이 증가할 수 있다. 이 약과 병용 시 항응고제 또는 항혈소판제의 위해성과 유익성을 고려해야 하며 출혈의 징후에 대한 추가적인 모니터링을 고려해야 한다. 이 약과 와파린 또는 기타 비타민 K 길항제와의 병용은 연구되지 않았다.

3등급 또는 4등급 출혈 사건이 발생하는 경우 투여 일시 중지가 필요할 수 있다(용법·용량 참조).

수술 전후 3~5일 동안 이 약 투여 일시 중지에 대한 유익성과 위해성은 수술의 유형 및 출혈 위험에 따라 고려해야 한다.

3) 혈구 감소증

중성구 감소증, 빈혈, 그리고 혈소판 감소증을 포함하는 3등급 또는 4등급 혈구 감소증이 이 약을 투여받은 환자에서 발생하였다. 의학적으로 필요 시 이 약 투여 중 환자의 전혈구 수를 모니터링해야 한다. 혈구 감소증의 중증도에 따라 투여 일시 중지가 필요할 수 있다.

4) 심방 세동/심방 조동

심방 세동 및 심방 조동이 이 약을 투여받은 환자에서 발생하였으며, 특히 심방 세동 및/또는 다수의 심혈관계 동반 이환 병력이 있는 환자에서 발생하였다. 심방 세동 및 심방 조동의 징후 및 증상에 대하여 환자를 모니터링해야 한다. 의학적으로 필요한 경우 심전도 검사를 수행해야 한다. 심방 세동/심방 조동의 중증도에 따라 투여 일시 중지가 필요할 수 있다.

5) 이차 원발성 암

이차 원발성 암이 이 약을 투여받은 환자에서 흔하게 발생하였으며, 가장 빈번하게 발생한 유형은 비흑색종 피부암이었다. 피부암의 발현에 대하여 환자를 모니터링해야 하며, 환자에게 햇빛 노출을 차단할 것을 권고해야 한다.

6) 중앙 용해 증후군

이 약 치료 시 중앙 용해 증후군(tumour lysis syndrome, TLS)이 드물게 보고되었다. TLS의 위험이 높은 환자는 투여 전 중앙 부담이 높은 환자이다. TLS의 위험 가능성에 대하여 환자를 평가해야 하며, 임상적으로 필요한 경우 환자를 면밀히 모니터링해야 한다.

7) 배태자 독성

동물시험 결과에 근거하였을 때, 이 약은 임부에 투여하는 경우 태아에게 위해를 유발할 수 있다. 임부 및 가임 여성에게 임신 중 이 약을 사용하거나 환자가 이 약을 복용하는 동안 임신을 하게 되는 경우 태아에 대한 잠재적 위해성에 대해 조언해야 한다. 가임 여성은 이 약 투여기간 및 마지막 투여 후 5주 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다. 남성은 이 약 투여기간 및 마지막 투여 후 3개월 동안 효과적인 피임법을 사용하고 임신시키지 않도록 권고된다.

3. 이상반응

1) 안전성 프로파일 요약

이 약의 안전성은 다기관, 공개, 단일군 임상시험인 제1/2상 임상시험(LOXO-BTK-1800(BRUI))에서 평가되었으며, 모든 용량 수준에서 단독요법으로 최소 1회 용량 이상의 이 약을 투여받은 CLL/SLL, MCL 및 기타 NHL(미만성 대 B 세포 림프종, 변연부 림프종, 리히터 형질전환, 소포성 림프종 및 발덴스트롬 마크로글로블린 혈증 포함) 환자 725명으로부터 확보된 안전성 통합 분석 자료에 근거한다(자료 마감일: 2022년 1월 31일).

모든 등급에서 가장 흔하게 발생한 이상반응은 피로(26.3%), 중성구 감소증(22.8%), 설사(22.1%), 그리고 타박상(19.0%)이었다.

가장 흔하게 발생한 중증(≥3등급) 이상반응은 중성구 감소증(19.7%), 빈혈(7.9%), 그리고 혈소판 감소증(6.6%)이었다.

이상반응으로 인한 치료 중단의 빈도는 1.2%이었고, 이상반응으로 인한 용량 감량의 빈도는 3.3%이었다.

용량 감량으로 이어진 가장 흔한 이상반응(2명 이상 보고)은 중성구 감소증(1.8%), 피로(0.4%), 혈소판 감소증(0.3%), 빈혈(0.3%), 그리고 발진(0.3%)이었다. 투여 중단으로 이어진 가장 흔한 이상반응(2명 이상 보고)은 중성구 감소증(0.4%) 및 폐렴(0.3%)이었다.

이 약과 관련된 중대한 이상반응은 11.3% 발생하였으며, 가장 흔한 중대한 이상반응(≥1%의 환자에서 발생)은 폐렴(4.7%), 중성구 감소증(2.2%), 빈혈(1.7%), 그리고 요로 감염(1.0%)이었다.

치명적인 이상반응은 환자의 0.3%(2명)에서 관찰된 폐렴과 0.1%(1명)에서 관찰된 출혈이었다.

2) 약물이상반응 요약

이 약의 이상반응은 제1/2상 임상시험(BRUI)에서 용량 증량 없이 이 약을 200mg QD의 시작 용량으로 단독요법으로 투여받은 583명 환자로부터 얻은 통합 자료에 근거한다. 안전성 통합 분석군에는 MCL, 만성 림프구 백혈병/소림프구 림프종(chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma, CLL/SLL), 그리고 기타 비호지킨 림프종(non-Hodgkin lymphoma, NHL) 환자도 포함되었다. 이 약에 노출 기간 중양값은 8개월이었다. 약물이상반응(ADR) 발생률은 표 1에 요약되어 있다.

이상반응은 국제의약품어(MedDRA) 기관계 분류에 따라 나열하였다. 각 기관계 분류 내에서 이상반응은 빈도에 따라 순위를 매기고 가장 빈번한 반응을 먼저 열거하였다. 추가로, 각 이상반응에 대한 빈도는 다음과 같이 구분한다: 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).

기관계 분류	이상반응	이 약의 단독요법 ^a (N = 583)		
		모든 등급		3등급 이상 ^c
		빈도	n(%)	n(%)
감염 및 기생충 감염	폐렴	흔하게	48(8.2)	30(5.1)
	요로 감염	흔하게	40(6.9)	4(0.7)
	상기도 감염	흔하게	29(5.0)	0
혈액 및 림프계 장애	중성구 감소증 ^b	매우 흔하게	129(22.1)	112(19.2)
	빈혈 ^b	매우 흔하게	84(14.4)	48(8.2)
	혈소판 감소증 ^b	매우 흔하게	75(12.9)	41(7.0)
	림프구증 ^b	흔하게	30(5.1)	18(3.1)
	두통	흔하게	57(9.8)	2(0.3)
신경계 장애				
심장 장애	심방 세동/심방 조동	흔하게	16(2.7)	6(1.0)
	출혈 ^b	매우 흔하게	98(16.8)	14(2.4)
혈관 장애	비출혈	흔하게	22(3.8)	1(0.2)
	혈뇨	흔하게	18(3.1)	0.0
	혈종	흔하게	11(1.9)	1(0.2)
	명	매우 흔하게	127(21.8)	0.0
	타박상	매우 흔하게	106(18.2)	0.0
	점상 출혈	흔하게	27(4.6)	0.0
	설사	매우 흔하게	116(19.9)	5(0.9)
위장관 장애	오심	매우 흔하게	82(14.1)	1(0.2)
	복통	매우 흔하게	60(10.3)	6(1.0)
	발진 ^b	매우 흔하게	68(11.7)	2(0.3)
근골격 및 결합 조직 장애	관절통	매우 흔하게	71(12.2)	3(0.5)
전신 장애 및 투여 부위 병태	피로	매우 흔하게	138(23.7)	7(1.2)

^a 빈도는 용량 증량 없이 이 약을 200mg QD의 시작 용량으로 단독요법으로 투여받은 MCL을 포함한 B 세포암 환자에서 도출되었다(자료 마감일: 2022년 1월 31일).

^b 다수의 이상 반응 용어를 포함한다.

^c 미국 국립암연구소 이상사례 공통용어기준(NCI CTCAE, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) 버전 5.0.

4. 일반적 주의

1) 이 약은 항암제 투여 경험이 있는 의사에 의해 투여가 시작되어야 하고 감독되어야 한다.

2) 이 약 치료가 운전이나 기계 조작 능력에 미치는 영향을 평가한 연구는 수행되지 않았다. 이 약을 복용한 일부 환자에서 피로, 어지러움, 및 무력증이 보고되었으므로 환자의 운전이나 기계 사용 능력 평가시 고려하여야 한다.



5. 약물상호작용

이 약은 일차적으로 CYP3A4, UGT1A8, UGT1A9에 의해 대사된다.

1) 이 약에 대한 다른 약물의 영향

(1) CYP3A 억제제

CYP3A 억제제와 병용투여는 이 약의 노출을 증가시킬 수 있어 이 약의 이상반응이 증가될 수 있다.

이 약과 강력한 CYP3A 억제제의 병용투여를 피하여야 한다. 병용을 피할 수 없는 경우 이 약의 용량을 감량한다(용법·용량 '2) 약물상호작용에 따른 용량조절' 항 참조).

임상시험에서 강력한 CYP3A4 억제제인 이트라코나졸은 이 약의 AUC를 49% 증가시켰으며 이 약의 Cmax는 변하지 않았다.

(2) CYP3A 유도제

강력하거나 중등도의 CYP3A 유도제와 병용투여는 이 약의 노출을 감소시킬 수 있고 이로 인해 이 약의 유효성을 저하시킬 수 있다.

이 약과 강력하거나 중등도인 CYP3A 유도제의 병용을 피한다. CYP3A 유도제와 병용을 피할 수 없는 경우 용량을 증량한다(용법·용량 '2) 약물상호작용에 따른 용량조절 항 참조).

임상시험에서 강력한 CYP3A 유도제인 리팜핀은 이 약의 AUC와 Cmax를 각각 71% 및 42% 감소시켰다.

(3) 프로톤 펌프 억제제

프로톤 펌프 억제제인 오메프라졸과의 병용 시 이 약에 대한 약동학의 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

2) 다른 약물에 대한 이 약의 영향

(1) CYP2C8 기질

이 약은 CYP2C8의 중등도의 억제제이다. 이 약은 레파글리니드(CYP2C8의 기질)의 AUC와 Cmax를 각각 130% 및 98% 증가시켰다. 따라서 이 약이 CYP2C8 기질의 혈장 농도를 증가시킬 수 있으므로 CYP2C8 기질(예: 레파글리니드, 다사부비르, 셀렉시파к, 로시글리타존, 피오글리타존, 몬테루카스트)과 병용투여하는 경우 주의를 기울여야 한다. 치료역이 좁은 BCRP 기질(예: 고용량 메토트렉세이트, 미톡산트론)과의 병용을 피할 수 없는 경우, 면밀한 임상 모니터링을 고려해야 한다.

(2) BCRP 기질

이 약은 BCRP의 중등도의 억제제이다. 이 약은 로수바스타틴(BCRP의 기질)의 AUC와 Cmax를 각각 140% 및 146% 증가시켰다. 따라서, 이 약이 BCRP 기질의 혈장 농도를 증가시킬 수 있으므로 BCRP 기질(예: 로수바스타틴)과 병용투여하는 경우 주의를 기울여야 한다. 치료역이 좁은 BCRP 기질(예: 고용량 메토트렉세이트, 미톡산트론)과의 병용을 피할 수 없는 경우, 면밀한 임상 모니터링을 고려해야 한다.

(3) P-gp 기질

이 약은 P-gp의 약한 억제제이다. 이 약은 디곡신(P-gp의 기질)의 AUC와 Cmax를 각각 35% 및 55% 증가시켰다. 따라서 이 약은 P-gp 기질의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 치료역이 좁은 P-gp 기질(예: 다비가트란 에텍실레이트 및 디곡신)과의 병용을 피할 수 없는 경우, 면밀한 임상 모니터링을 고려해야 한다.

(4) CYP2C19 기질

이 약은 CYP2C19의 약한 억제제이다. 이 약은 오메프라졸(CYP2C19의 기질)의 AUC와 Cmax를 각각 56% 및 49% 증가시켰다. 따라서 이 약은 CYP2C19 기질의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 치료역이 좁은 CYP2C19 기질(예: 페노바르비탈 및 메페니토인)과의 병용을 피할 수 없는 경우, 면밀한 임상 모니터링을 고려해야 한다.

(5) CYP3A 기질

이 약은 CYP3A의 약한 억제제이다. 이 약은 경구로 투여한 미다졸람(CYP3A의 민감한 기질)의 AUC와 Cmax를 각각 70% 및 58% 증가시켰으나 정맥 내 투여한 미다졸람의 노출에는 임상적으로 의미 있는 영향을 미치지 않았다. 따라서 이 약은 CYP3A 기질의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 치료역이 좁은 CYP3A 기질(예: 알펜타닐, 미다졸람, 타크로리무스)과의 병용을 피할 수 없는 경우, 면밀한 임상 모니터링을 고려해야 한다.

6. 임부, 수유부, 가임여성 및 남성에 대한 투여

1) 임부

임신한 여성에서 이 약 사용에 대한 자료는 없다. 임신한 랫드 동물시험 결과, 생식독성이 관찰되었다. 동물시험 결과와 이 약의 유전독성에 근거할 때, 이 약은 임신한 여성에게 투여 시 태아에 독성을 나타낼 수 있다. 이 약은 임신 기간 동안 사용해서는 안 된다.

2) 수유부

이 약 투여 후 모유 중으로 전달되는지 여부는 알려지지 않았다. 모유 수유아 또는 모유 생생에 이 약이 미치는 영향에 대한 자료는 없다.

모유 수유아에서 중대한 약물이상반응 가능성으로 인해, 이 약 투여기간 및 마지막 투여 후 최소 1주 동안은 모유 수유를 중단해야 한다.

3) 가임여성 및 남성

(1) 피임

가임기 여성은 이 약을 투여하는 동안 및 이 약의 마지막 투여 후 5주 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다. 남성은 이 약을 투여하는 동안 및 이 약의 마지막 투여 후 3개월 동안 효과적인 피임법을 사용하고 아기를 가지지 않도록 주의시킨다.

(2) 수태능

이 약이 사람의 수태능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다.

7. 소아 환자에 대한 투여

18세 미만 소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령 환자에 대한 투여

연령에 따른 용량 조절은 요구되지 않는다.

시험 18001에서 이 약의 단독요법 투여를 1회 이상 받았던 MCL 환자 164명 중 117명(71.3%)은 65세 이상이었다. 3~4등급의 TEAE는 65세 미만 17명(36.2%), 65세 이상 48명(41.0%)에서 보고되었고, 5등급의 TEAE는 65세 이상에서만 11명(9.4%)가 보고되어 65세 이상 환자는 65세 미만 환자에 비해 3등급 이상의 이상반응 발생률과 중대한 이상반응 발생률이 더 높았다.

9. 간장애 환자에 대한 투여

경증, 중등도 또는 중증 간장애 환자에게 용량 조절은 요구되지 않는다.

10. 신장애 환자에 대한 투여

경증(eGFR 60~89 mL/min/1.73m2), 중증도(eGFR 30~59 mL/min/1.73m2) 신장애 환자에게 용량 조절은 요구되지 않는다.

중증 신장애(eGFR 15~29 mL/min) 환자의 경우, 이 약의 노출을 증가시킬 수 있으므로 용량을 감량한다(용법·용량 참조).

투석 중인 말기 신장애 환자에 대해서는 연구되지 않았다.

11. 과량투여시의 처치

이 약에 대한 해독제는 확인된 바 없다. 이 약을 과량 투여한 경우, 환자의 임상적 상태를 모니터링하면서 일반적인 지지요법을 실시한다.

12. 작용상의 주의

이 약은 통째로 삼켜야 하며 부수거나 으개거나 씹지 않아야 한다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

어린이의 눈에 띄지 않고 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 작용기전

이 약은 브루톤 티로신 키나제(BTK)의 가역적인 비공유결합 억제제이다. BTK는 B 세포 항원 수용체(B cell antigen receptor, BCR) 및 사이토카인 수용체 경로의 신호 전달 단백질이다. B 세포에서 BTK 신호 전달은 B 세포의 증식(proliferation), 수송(trafficking), 화학 주성(chemotaxis), 그리고 부착(adhesion)에 필요한 경로를 활성화시킨다. 이 약은 C481 변이가 있는 BTK 뿐만 아니라 야생형 BTK에도 결합하여 BTK 키나제 활성을 억제한다.

(2) 약력학

권장 용량으로 투여 시 이 약은 최저 농도에서 BTK IC96을 초과할 수 있는 약동학적 노출에 도달하였으며, 따라서 BTK의 고유 전환율(turnover)과 관계없이 투여 간격 전체에 걸쳐 BTK 억제가 유지된다.

심장 전기 생리학

이 약의 900 mg 단회투여가 보정된 QT (corrected QT, QTc) 간격에 미치는 영향은 건강한 시험대상자 30명에서 위약 및 양성 대조군을 이용한 1건의 시험에서 평가되었다. 이 선정된 용량은 권장 용량인 200 mg 1일 1회 투여 시 도달된 항정상태에서의 농도의 약 2배에 해당된다. 이 약은 프리데리시아 공식을 이용하여 심박수로 보정된 QT(QT corrected for heart rate using Fridericia's formula, QTcF) 간격의 변화(즉, >10 ms)에 임상적으로 의미 있는 영향을 미치지 않았으며, 이 약 노출과 QTc 간격의 변화 간 관련성은 없었다.

2) 약동학적 정보

이 약의 약동학적 특성은 건강한 시험대상자 및 암환자에서 규명되었다. 용량 범위는 25 mg ~ 300 mg 1일 1회(권장 용량인 200 mg 1일 1회의 0.125 ~ 1.5 배)였으며, 단회 용량으로 900 mg까지 투여되었다. 혈장 노출은 대략적으로 용량에 비례하여 증가하였다. 항정상태는 1일 1회 투여 시 5일 이내에 도달되었으며, 암환자에서 200 mg 1일 1회 투여 후 평균(변이계수, CV%) 누적 비는 AUC 기준으로 1.63(26.7%)이었다.

집단약동학 모델 분석 결과, 권장 용량인 200 mg 1일 1회 투여 시 항정상태 Cmax,ss, Cmin,ss, AUC0-24,ss 평균(변이계수, CV%)은 각각 6460 ng/mL(26%), 2260 ng/mL(65%), 91300 ng*h/mL(41%)였다.

(1) 흡수

건강한 시험대상자에서 200mg 단회 경구투여 후 이 약의 절대 생체이용률은 85.5%였다. 최고혈장농도(Tmax) 중앙값은 암환자와 건강한 시험대상자 모두에서 약 2시간이다. 흡수의 pH 의존성은 없었다.

[음식의 영향]

건강한 시험대상자에게 고지방, 고칼로리 식사를 투여한 결과 이 약의 약동학에서 임상적으로 유의한 차이는 없었다. 고지방 식사는 이 약의 Cmax를 23% 감소시켰고 Tmax를 1시간 지연시켰으나 AUC에는 영향이 없었다. 이 약은 음식에 상관없이 복용할 수 있다.

(2) 분포

이 약의 평균 겉보기 중심구획 분포용적은 32.8 L이다. 혈장단백결합률은 약 96%이고 0.5~50 μM 범위에서 농도에 비의존적이었다. 평균 혈액 대 혈장 비는 0.79이다.

(3) 대사

간 대사는 이 약의 주요 제거 경로이다. 이 약은 CYP3A4, UGT1A8, 및 UGT1A9에 의해 여러 비활성 대사체로 대사된다.

이 약은 시험관 내(in vitro)에서 CYP2C8, CYP2C9, 및 CYP3A4를 억제하고 60 μM의 농도에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, 또는 CYP2D6을 매우 약하게 억제한다. 이 약은 in vitro에서 CYP3A4, CYP3A5, CYP2C19, 및 CYP2B6를 유도한다.

이 약은 in vitro에서 UGT1A1를 매우 약하게 억제하며, 이 때 IC50 = 18 μM이다. 수송체 기질/억제제와의 병용

시험관 내 연구 결과, 이 약은 P-gp 및 BCRP의 기질이다.

이 약은 in vitro에서 P-gp 및 BCRP의 억제제이다. 이 약은 임상시험에서 P-gp의 기질인 디곡신, 그리고 BCRP의 기질인 로수바스타틴의 PK에 영향을 미쳤다.

(4) 배설

이 약의 평균 겉보기 청소율은 2.02 L/h이며, 유효 반감기는 약 19시간이다. 건강한 시험대상자에서 방사성 물질로 표지된 이 약 200mg을 단회투여 후, 투여용량의 37%는 대변(미변화 18%)에서, 그리고 57%는 소변(미변화 10%)에서 회수되었다.

특수집단

연령, 성별, 인종, 체중

집단 약동학 분석에 따라, 연령(범위 27~95세), 성별(남성 66%, 여성 34%), 인종(백인 86%, 아시아인 7%), 체중(범위 35.7~152.5 kg)에 따른 이 약의 노출에는 임상적으로 유의한 차이가 없었다.

간장애 환자

Child-Pugh 분류에 근거한 모든 등급의 간장애를 보이는 시험대상자를 대상으로 임상시험이 수행되었다. 이 약의 AUC는 이 약 200mg 단회 경구투여 시 정상 간기능 시험대상자에 비해 경증 간장애(Child-Pugh A) 시험대상자의 평균 AUC 및 Cmax는 유사했다. 중등증 간장애(Child-Pugh B) 시험대상자에서 AUC는 15% 더 낮았으며 Cmax는 유사했다. 중증 간장애(Child-Pugh C) 시험대상자에서 AUC는 21% 더 낮았고 Cmax는 24% 더 낮았다. 시험대상자에서 이 약의 비결합 분획[fraction unbound(fu)]은 간장애의 중증도가 높아질수록 대체로 증가하였다. 이 약의 PK 노출 변수를 fu에 따라 보정했을 때, 모든 등급의 간장애가 있는 시험대상자와 정상 간기능 시험대상자 간 비결합 AUCu 및 Cmax,u에 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

신장애 환자

정상 신기능(eGFR ≥ 90mL/min) 시험대상자 8명 및 중증 신장애(eGFR 15~29 mL/min) 시험대상자 4명을 포함한 임상시험이 수행되었다. 이 약 200mg 단회 경구투여 시 정상 신기능 시험대상자에 비해 중증 신장애 시험대상자의 겉보기 청소율은 35% 더 낮았으며, AUCinf는 62% 더 높았고, Cmax는 7% 더 낮았다(AUCinf 115,000 ng*h/mL, Cmax 2,980 ng/mL).

특석 중인 말기 신질환 환자는 연구되지 않았다.

3) 임상시험 정보

다기관, 라벨 공개, 단일군 제1/2상 임상시험인 LOXO-BTK-18001(BRUIN)에서 이전에 한 가지 이상의 BTK 억제제로 치료를 받은 MCL 성인 환자를 대상으로 이 약의 임상적 유효성 및 안전성을 평가하였다. 이 시험에는 2개 파트가 포함되었다: 이 약 단독요법 25 mg - 300 mg 1일 1회 용량 범위를 연구한 제1상 용량 증량 및 제2상 용량 확장 파트. 제1상 부분의 일차 목적은 이 약의 제2상 권장 용량을 결정하는 것이었으며, 이는 200 mg 1일 1회로 결정되었고, 최대 내약 용량은 확립되지 않았다. 제2상 부분의 일차 목적은 독립검토위원회 (IRC)에 의해 평가된 전체 반응률(ORR)에 근거하여 이 약의 항종양 활성을 평가하는 것이었다. 환자는 질병 진행 또는 수용할 수 없는 독성 발생 시까지 이 약을 매일 경구 투여하였다.

시험 18001은 MCL로 진단받은 환자 총 164명을 등록하여 투여하였으며, 유효성 평가를 위한 일차 분석군(primary analysis set, PAS)은 알려진 중추신경계 (central nervous system, CNS) 침범이 없고, 이전에 BTK 억제제를 투여받았고, 이 약을 1회 이상 투여받았고, 방사선학적으로 평가가능한 질병 부위가 1개 이상 있는 MCL 환자들 중 처음 등록된 90명에 기반하였다. 연령 중앙값은 70세(범주: 46-87세)였고, 80%가 남성이었고, 84.4%가 백인이었고, ECOG 전신 수행 상태는 67.8%가 0이었고 31.1%가 1이었다. 환자가 투여받은 이전 치료 차수의 중앙값은 3(범위 1 - 8)였고, 가장 최근에 투여받은 이전 BTK 억제제 요법의 중단 사유는 질병 진행(81.1%)과 불내성(13.3%)이었다. 이전 요법으로는 항-CD20 요법(95.6%), 화학 요법(87.8%), 자가 줄기세포 이식 (18.9%), 동종 이형 줄기세포 이식(4.4%), 이전 BCL2 억제제(15.6%), 그리고 이전 CAR-T 요법(4.4%)을 투여받았다. 환자의 38.9%는 림프절 외 침범이 있었고, 26.7%는 중앙 부피가 5cm 이상이었다. 단순 MCL 국제 예후 인자 (simplified MCL International Prognostic Index, s-MIPI) 점수는 환자의 22.2%에서 낮음이었고, 55.6%에서 중간이었고, 22.2%에서 높음이었다.

이 약의 1차 유효성 평가변수는 2014년 루가노(Lugano) 기준을 이용하여 독립검토위원회(Independent Review Committee, IRC)의 평가에 따른 전체 반응률(overall response rate)에 기반하였다. 이전에 BTK 억제제를 1가지 이상 투여받았고 PAS에 포함된 90명의 환자에서의 유효성 결과는 표 2에 요약되어 있다. PAS에 포함된 환자 9명 중 79명은 200 mg QD로 1회 이상 투여받았다.

표 2: 시험 LOXO-BTK-18001(BRUIN)에서 이전에 한 가지 이상의 BTK 억제제를 투여받은 MCL 환자의 유효성 결과

	이 약 200mg 1일 1회 (N=90)
전체 반응률(ORR)	
ORR, n(%) (95% CI, %)	51(56.7) (45.8, 67.1)
CR, n(%)	17(18.9)
PR, n(%)	34(37.8)
반응 기간(DoR)^a	
중앙값(개월) (95 % CI)	17.61 (7.29, 27.24)

약어: CI = confidence interval (신뢰구간), CR = complete response (완전 반응), PR = partial response (부분 반응).

자료 마감일: 2022년 7월 29일.

^a IRC 평가에 따른 DoR의 추적관찰기간 중앙값은 12.68개월이었다.

4) 비임상시험 정보

(1) 반복투여독성

반복투여 독성시험 결과, 랫드에서는 T 세포 의존성 항체 반응 감소(AUC를 기준으로 볼 때, 권장 용량인 200 mg으로 투여 시 사람에서의 노출의 0.69 배에서)가 관찰되었고, 개에서는 매우 약하거나 경증의 각막 병변(사람에서의 노출의 0.42 배에서)이 관찰되었다.

(2) 발암성 및 유전독성

이 약은 박테리아 복귀돌연변이시험에서 유전독성이 없었다. 이 약은 사람 말초혈액 림프구를 이용한 2건의 in vitro 소핵 시험에서 이수체 유발성(aneugenic) 이 있었다. In vivo 랫드 골수 소핵 시험에서 이 약은 사람에서 200 mg으로 투여 시 관찰되는 노출보다 약 11배 더 높은 노출(암컷 동물에서 비결합 Cmax 값 고려 시)에 해당하는 2,000 mg/kg (단회 용량)까지 투여 시 아무런 영향이 없었다.

이 약의 발암성 시험은 수행되지 않았다.

(3) 생식발생독성

배태자 발생시험에서 임신한 랫드에 기관형성기 동안 이 약을 경구투여한 결과, AUC를 기준으로 사람에서 권장 용량인 200 mg으로 투여 시 관찰되는 노출의 3.0배에 해당하는 모체 노출 시 태자 체중 감소, 배태자 사망, 그리고 태자 기형이 발생하였다.

이 약의 수태능 시험은 수행되지 않았다. 최대 3개월 동안 수행된 반복투여 독성시험에서 이 약은 AUC를 기준으로 사람에서 권장 용량인 200 mg으로 투여 시 관찰되는 노출의 각각 0.69배 및 0.42배에 해당하는 랫드와 개에서의 노출 시 이 약은 수컷 생식 기관에 어떠한 영향도 미치지 않았다. 이 약은 랫드와 개에서 사람에서의 노출의 각각 4.05 배 및 0.42 배에 해당하는 노출 시 암컷 생식 기관에 어떠한 영향도 미치지 않았다.

【포 장 단 위】28정/상자(14정/PTPX2), 56정/상자(14정/PTPX4)

【저 장 방 법】기밀용기, 실온(1-30℃) 보관

【사 용(유효)기 한】외부포장의 사용기한 참조

【제 조 원】전공정위탁제조 (제조의뢰자)	Eli Lilly Nederland B.V. Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, 네덜란드
일부공정위탁제조 (제조사)	[원료칭량~과립(SDD) 제조] Hovione FarmaCiencia S.A. Quinta Sao pedro Sete Casas 2674-506 Loures, 포르투갈
일부공정위탁제조 (제조사)	[필름코팅정 제조] Lilly del Caribe, Inc. 12.6KM 65th Infantry Road (PR01), Carolina, Puerto Rico (PR) 00985, 푸에르토리코
일부공정위탁제조 (제조사)	[포장] Lilly S.A. Avda. De la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, 스페인

【수 입 제】**한국릴리(유)**
서울특별시 중구 후암로 98
Tel)02-3459-2676, 제품상세정보: www.lilly.com/kr

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 구입시 사용(유효) 기한이 경과되었거나 변질, 또는 오손된 제품은 구입한 약국 등 의약품 판매업소에 한하여 본사 또는 영업소를 통하여 교환하여 드립니다.
※ 이 제품설명서 작성(개정일자) 이후 변경된 내용은 홈페이지 (www.lilly.com/kr)의 제품정보 또는 제품문의처 전화(02-3459-2676)를 통해 확인하실 수 있습니다.
※ 의약품 용어 설명 및 기타 자세한 의약품 정보는 “의약품통합정보시스템 (https://nedrug.mfds.go.kr) 의약품 정보” 참조
※ 의약품 부작용 신고 및 피해구제 신청: 한국의약품안전관리원 (1644-6223, 14-3330)