전문의약품 | 희귀의약품 | 수입완제품

레테브모®정

40밀리그램(셀퍼카티닙) / 80밀리그램(셀퍼카티닙)

Lilly

【 원료약품 및 그 분량 】

제 품 명	레테브모정40밀리그램(셀퍼카티닙)	레테브모정80밀리그램(셀퍼카티닙)
전체단위	1정(104.7밀리그램) 중	1정(207.4밀리그램) 중
유효성분	셀퍼카티닙(별칭) — 40.00밀리그램	셀퍼카티닙(별칭) — 80.00밀리그램
첨가제	만니톨, 미결정셀룰로오스, 스테아릴푸마르산나트륨, 오파드라이almost색(85F27783), 크로스카르멜로오스나트륨, 히드록시프로필셀룰로오스	만니톨, 미결정셀룰로오스, 스테아릴푸마르산나트륨, 오파드라이보라색(85F10001B), 크로스카르멜로오스나트륨, 히드록시프로필셀룰로오스

【 성　　상 】

제 품 명		성　　상
레테브모정	40밀리그램 (셀퍼카티닙)	한 면에 "5340" 및 다른 면에 "Ret 40"이 음각된 밝은 회색의 원형 필름코팅정
	80밀리그램 (셀퍼카티닙)	한 면에 "5082" 및 다른 면에 "Ret 80"이 음각된 어두운 자주색의 원형 필름코팅정

【 효 능 · 효 과 】

1. 국소 진행성 또는 전이성 RET(REarranged during Transfection) 융합-양성 비소세포폐암

이 약은 RET 유전자 융합이 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암(NSCLC) 성인 환자의 치료에 사용된다.

2. 전신요법을 요하는 진행성 또는 전이성 RET-변이 갑상선 수질암

이 약은 전신 요법을 요하는 RET 변이가 있는 진행성 또는 전이성 갑상선 수질암(MTC)이 있는 성인 및 12세 이상 소아 환자의 치료에 사용된다.

3. 이전 소라페닙 및/또는 렌바티닙의 치료 경험이 있는 전신요법을 요하는 RET 융합-양성 갑상선암

이 약은 방사성 요오드에 불응하고, 이전 소라페닙 및/또는 렌바티닙의 치료 경험이 있으며 전신요법을 요하는 RET 유전자 융합이 있는 진행성 또는 전이성 갑상선암이 있는 성인 환자의 치료에 사용된다.

이 약의 효능·효과는 전체 반응률을 근거로 허가되었으며, 생존 기간의 증가와 같은 임상적 유익성을 입증하는 임상시험 결과는 없다.

【 용 법 · 용 량 】

1. 환자 선택

종양 검체 또는 혈장에서 RET 유전자 융합(비소세포폐암 또는 갑상선암) 또는 특이적 RET 유전자 변이(갑상선 수질암)의 존재에 근거하여 이 약 치료를 위한 환자를 선택한다.

이 약의 치료 시작 전에 RET 융합-양성인 비소세포폐암 또는 갑상선암 환자에서 RET 유전자 융합을, RET 변이 갑상선 수질암 환자에서 RET-변이 상태를 충분히 검증된 신뢰성 있는 시험방법을 사용하여 확인하여야 한다.

2. 중요한 투여 지침

이 약은 프로톤 펌프 억제제(PPI)와 병용 투여하지 않는 한 음식 섭취 여부와 관계없이 투여할 수 있다.

3. 권장 용량

이 약의 권장 용량은 표 1에 제시되어 있다.

표 1. 이 약 권장 용량

집단	이 약 용량
체중에 근거한 성인 및 12세 이상의 소아 환자	
• 50kg 이만	1일 2회 120mg
• 50kg 이상	1일 2회 160mg

질병 진행 또는 허용될 수 없는 독성이 발생할 때까지 이 약을 1일 2회(약 12시간마다) 경구 투여한다.

이 약을 통째로 삼킨다. 이 약을 부수거나 씹지 않는다.

이 약을 놓친 경우 다음 예정된 투여까지 6시간 이상 남아 있지 않은 한 투여하지 않는다.

이 약을 투여한 후 구토한 경우, 추가 용량을 투여하지 말고 다음 예정된 투여 시간에 다음 용량을 투여한다.

4. 제산제(acid-reducing agent) 병용에서의 용량 조절

이 약과 프로톤 펌프 억제제, 히스타민-2(H2) 수용체 길항제, 또는 국소 작용 제산제의 병용을 피한다. 병용을 피할 수 없는 경우:

• 이 약을 프로톤 펌프 억제제와 병용 투여시 음식과 함께 투여한다.

• 이 약을 H2 수용체 길항제 투여 2시간 전 또는 투여 10시간 후에 투여한다.

• 이 약을 국소 작용 제산제 투여 2시간 전 또는 투여 2시간 후에 투여한다.

5. 이상반응에 따른 용량 조절

이상반응에 따른 용량 감소 권장 사항은 표 2에 제시되어 있다.

표 2. 이상반응에 따른 이 약 용량 감소 권장 사항

현재 이 약 용량	용량 감소		
	1차	2차	3차
120mg 1일 2회	80mg 1일 2회	40mg 1일 2회	40mg 1일 1회
160mg 1일 2회	120mg 1일 2회	80mg 1일 2회	40mg 1일 2회
3회의 용량 감소에 내약성이 양호하지 않은 환자들에 대해서는 이 약을 영구 중단한다.			

이상반응에 따른 용량 조절 권장 사항은 표 3에 제시되어 있다.

표 3. 이상반응에 따른 이 약 용량 조절 권장 사항

이상반응	중증도	용량 조절
간독성	3등급 또는 4등급	1등급 또는 베이스라인 수준으로 회복될 때까지 이 약을 보류하고 주 1회 AST/ALT를 모니터링한다. 2차 용량 감소 수준으로 감소된 용량으로 재개하고, 3등급 및 4등급 AST 또는 ALT 증가가 나타나기 전의 투여 용량에 도달한 후 4주까지 주 1회 AST 및 ALT를 모니터링한다. 재발 없이 최소 2주가 경과한 후 1차 용량 수준으로 용량을 증가시키고, 이후 재발 없이 최소 4주가 경과한 후, 3등급 및 4등급 AST 또는 ALT 증가가 나타나기 전 투여 용량까지 용량을 증가시킨다. 용량조절에도 불구하고 3 또는 4등급의 AST 또는 ALT 증가가 재발하는 경우 이 약을 중단한다.
간질성 폐 질환 (Interstitial Lung Disease, ILD)/폐렴 (Pneumonitis)	2등급	회복될 때까지 이 약 투여를 보류한다. 용량을 줄여서 투여를 재개한다. 재발성 ILD/폐렴 발생시 이 약을 중단한다.
	3등급 또는 4등급	ILD/폐렴 확진시 이 약을 중단한다.
고혈압	3등급	최적의 항고혈압 치료에도 불구하고 3등급의 고혈압이 지속되는 경우 이 약을 보류한다. 고혈압이 조절되면 감소된 용량으로 투여를 재개한다.
	4등급	이 약을 중단한다.
QT 간격 연장	3등급	베이스라인 또는 0등급 또는 1등급으로 회복될 때까지 이 약을 보류한다. 감량한 용량으로 투여를 재개하거나 이 약을 영구적으로 중단한다.
	4등급	이 약을 중단한다.
출혈	3등급 또는 4등급	베이스라인 또는 0등급 또는 1등급으로 회복될 때까지 이 약을 보류한다. 중증 또는 생명을 위협하는 출혈의 경우 이 약을 중단한다.
과민 반응	모든 등급	이상반응이 해결될 때까지 이 약을 보류한다. 코르티코스테로이드를 시작한다. 코르티코스테로이드를 계속 사용하면서 3차 용량 수준으로 감소된 용량으로 투여를 재개한다. 재발한 경우 이 약을 중단한다. 과민 반응 발현 전의 투여한 용량에 도달할 때까지 매주 1차 용량 수준씩 용량을 증가시키고, 이후 코르티코스테로이드를 서서히 줄인다.
감상선 저하증	3등급 또는 4등급	1등급 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 이 약을 보류한다. 중증도에 근거하여 이 약을 중단한다.
기타 약물이상반응	3등급 또는 4등급	베이스라인 또는 0등급 또는 1등급으로 회복될 때까지 이 약을 보류한다. 용량을 줄여서 투여를 재개한다. 중증 또는 생명을 위협하는 이상반응의 경우 이 약을 중단한다.

6. 강력한 및 중등도의 CYP3A 억제제의 병용에 대한 용량 조절

이 약과 강력한 및 중등도의 CYP3A 억제제의 병용을 피한다. 강력한 또는 중등도의 CYP3A 억제제의 병용을 피할 수 없다면, 표 4에 따라 이 약 용량을 감량한다. 스설반길기정 3-5배 기간 동안 억제제를 중단한 후 CYP3A 억제제 사작 전 투여한 용량으로 이 약 투여를 재개한다.

표 4. 강력한 및 중등도의 CYP3A 억제제의 병용을 위한 이 약 권장 용량

현재 이 약 용량	이 약 권장 용량	
	중등도의 CYP3A 억제제	강력한 CYP3A 억제제
120mg 1일 2회 정구 투여	80mg 1일 2회 경구 투여	40mg 1일 2회 경구 투여
160mg 1일 2회 경구 투여	120mg 1일 2회 경구 투여	80mg 1일 2회 경구 투여

7. 중증 간장애에 대한 용량 조절

중증 간장애 투여를 대체서는 이 약 권장용량을 표 5의 권고에 따라 줄인다.

표 5. 중증 간장애에 권장되는 이 약 용량

현재 이 약 용량	권장 이 약 용량
120mg 1일 2회 경구 투여	80mg 1일 2회 경구 투여
160mg 1일 2회 경구 투여	80mg 1일 2회 경구 투여

【 사 용 상 의　주 의 사 항 】

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 간독성

중대한 간 약물이상반응이 이 약을 투여한 환자의 3%에서 발생하였다. AST 증가는 환자의 59%에서 발생하였고, 그 중 3등급 및 4등급은 11%였으며, ALT 증가는 환자의 55%에서 발생하였고, 그 중 3등급 및 4등급은 12%였다. AST 증가의 최초 발현까지 걸린 시간의 중앙값은 6주(범위: 1일-3.4년)였고, ALT 증가의 최초 발현까지 걸린 시간의 중앙값은 5.8주였다(범위: 1일-2.5년).

이 약 투여를 시작하기 전, 처음 3개월간 2주마다, 이후 매달 그리고 임상적으로 필요할 때 ALT 및 AST를 모니터링한다. 중증도에 따라 이 약을 보류하거나 용량을 줄이거나 영구 중단한다.

2) 간질성 폐질환(Interstitial Lung Disease, ILD)/폐렴(Pneumonitis)

이 약을 투여받는 환자들에서 중증의 생명을 위협하는 치명적인 간질성 폐질환(ILD)/폐렴이 발생할 수 있다. ILD/폐렴은 이 약 투여 환자의 3.0%에서 발현되었으며, 그 중 5등급 또는 4등급은 0.3%, 치명적 반응은 0.3%였다. ILD/폐렴을 나타내는 폐 증상이 있는지 관찰하여야 한다. ILD를 나타낼 수 있는 급성 또는 악화되는 호흡기 증상(예: 호흡 곤란, 기침 및 발열)을 보이는 모든 환자에 대하여 이 약 투여를 보류하고 ILD에 대해 즉시 검사한다. 확인된 ILD의 중증도에 따라 이 약 투여를 보류하거나 용량을 줄이거나 영구 중단한다.

3) 고혈압

고혈압은 41%의 환자에서 발생하였고, 그 중 3등급은 20%, 4등급은 1명(0.1%) 이었다. 전반적으로, 고혈압으로 인해 6.3%가 투여를 일시 중단하였고, 1.3%는 용량을 줄였다. 투여 후 발생한 고혈압은 가장 흔하게 항고혈압제로 관리되었다.

조절되지 않는 고혈압 환자에게 이 약을 시작하지 않는다. 이 약을 시작하기 전 혈압을 최적화시킨다. 1주 후, 이후 적어도 매달 그리고 임상적으로 필요할 때마다 혈압을 모니터링한다. 항고혈압 요법을 적절히 시작하거나 조절한다. 중증도에 따라 이 약을 보류하거나 용량을 줄이거나 영구 중단한다.

4) QT 간격 연장

이 약은 농도 의존적 QT 간격 연장을 일으킬 수 있다. 환자의 7%에서 QTcF 간격이 500msec보다 증가한 것으로 측정되었으며, 환자의 20%에서 베이스라인 대비 최소 60ms를 넘는 QTcF 간격 증가가 측정되었다. 이 약은 임상적으로 유의한 활성 심혈관계 질환 또는 최근의 심근경색 환자에 대해 연구되지 않았다.

알려진 긴 QT 증후군, 임상적으로 유의한 서맥부정맥, 중증 또는 조절되지 않는 심부전이 있는 환자를 포함하여 QTc 연장이 발생할 위험이 높은 환자를 모니터링한다. 섭사를 포함한 위험 인자에 따라 빈도를 조정하면서, 베이스라인 및 투여 중 주기적으로 QT 간격, 전해질 및 TSH를 평가한다. 이 약을 시작하기 전 및 투여 기간 중 저갑통칭, 저마그네슘혈증 및 저칼슘혈증을 바로잡는다.

이 약을 강력한 및 중등도의 CYP3A 억제제 또는 QTc 간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물과 병용 투여할 때 QT 간격을 더 자주 모니터링한다. 중증도에 따라 이 약을 보류하고 용량을 줄이거나 영구 중단한다.

5) 출혈

이 약 투여 시 치명적 출혈을 포함한 중대한 출혈이 발생할 수 있다. 3등급 이상의 출혈은 이 약을 투여한 환자의 3.1%에서 발생하였으며, 뇌출혈(2건), 기관 절개술 부위 출혈(n=1), 객혈(n=1)을 포함한 치명적 출혈 환자 4명(0.5%)을 포함하였다.

중증 또는 생명을 위협하는 출혈 환자에 대해서는 이 약을 영구 중단한다.

6) 과민반응

과민반응은 이 약을 투여한 환자의 6%에서 발생하였으며, 그 중 3등급 과민반응은 1.9%이다. 발현까지 걸린 시간의 중앙값은 1.9주였다(범위: 5일-2년). 과민반응의 징후 및 증상은 혈소판 감소 또는 트랜스아미나제 증가를 동반한 발열, 발진, 관절통 또는 근육통을 포함하였다.

과민반응이 발생하면, 이 약을 보류하고, 1mg/kg 프레드니손(또는 이와 동등한) 용량으로 코르티코스테로이드를 시작한다. 이 반응이 소실되면, 이 약의 용량을 줄여서 재개하고 과민반응 발현 전 투여한 용량에 도달할 때까지 매주 1차 용량 수준씩 이 약 용량을 증가시킨다. 환자가 목표 용량에 도달할 때까지 스테로이드 투여를 유지하고, 이후 서서히 줄인다. 과민반응이 재발할 경우 이 약을 영구 중단한다.

7) 종양 용해 증후군

종양 용해 증후군(Tumor Lysis Syndrome, TLS)은 이 약을 투여받은 갑상선 수질암 환자의 0.6%에서 발생하였다. 종양이 급격하게 증식하거나, 높은 종양 부하, 신기능 장애 또는 탈수를 나타내는 경우 환자에게 TLS의 위험이 있을 수 있다. 위험 대상 환자들을 면밀히 모니터링하고, 수분공급(hydration)을 포함한 적절한 예방을 고려하며, 임상적 필요에 따라 치료한다.

8) 상처 치유 장애의 위험

혈관 내피 성장 인자(VEGF) 신호전달 경로를 억제하는 약물을 투여하는 환자에게 상처 치유 장애가 발생할 수 있다. 따라서, 이 약은 상처 치유에 잠재적으로 악영향을 미칠 수 있는 가능성이 있다.

선택된 수술 전 최소 7일 이상 이 약을 보류한다. 주요 수술 후 적절히 상처 치유가 될 때까지 최소 2주 이상 투여하지 않는다. 상처 치유 합병증 해소 후 이 약 투여 재개에 대한 안전성은 확립되지 않았다.

9) 감상선 저하증

이 약은 갑상선 저하증을 유발할 수 있다. 갑상선 저하증은 이 약 투여를 받은 환자의 13%에서 발생했다. 모든 반응은 1등급 또는 2등급이었다. 갑상선 저하증은 갑상선암 환자의 13%(50/373)와 NSCLC를 포함한 기타 고형암 환자의 13%(53/423)에서 발생하였다.

이 약 투여 전과 투여 중 주기적으로 갑상선 기능을 모니터링한다. 임상적 필요에 따라 갑상선 호르몬 대체 요법을 받는다. 갑상선으로 안정될 때까지 이 약 투여를 보류하거나 중증도에 근거하여 이 약을 영구 중단한다.

10) 배태자 독성

동물 생식 연구로부터의 자료 및 이 약 작용 기전에 따르면, 이 약은 임신한 여성에게 투여시 태아에게 유해할 수 있다. 임신한 랫드에게 기관 형성 기간 중 인체 권장 용량인 1일 2회 160mg에서 관찰되는 것과 거의 동등한 모체 노출로 셀퍼카티닙을 투여한 결과 배아치사 및 기형을 나타내었다.

임신한 여성 및 가임 여성에게 태아에 대한 잠재적 위험을 알려야 한다. 생식 능력이 있는 여성에게 이 약 투여 기간 중 및 마지막 투여 후 1주간 효과적인 피임법을 사용할 것을 조언한다. 생식 능력이 있는 여성 파트너가 있는 남성에게 이 약 투여 기간 중 및 마지막 투여 후 1주간 효과적인 피임법을 사용할 것을 조언한다.

3. 이상반응

1) 임상시험 경험

임상시험은 매우 다양한 조건에서 수행되므로, 한 약물의 임상시험에서 관찰되는 약물이상반응 발생률은 다른 약물의 임상시험에서 발생한 발생률과 직접 비교될 수 없으며, 실제 관찰되는 발생률을 반영하지 않을 수 있다. 사용상의 주의사항에 기술된 안전성 집단은 LIBRETTO-001에서 진행성 고형암 환자 796명에서 평가된 1일 2회 160mg으로 경구 투여된 단일 상분으로서의 이 약에 대한 노출을 반영한다.

RET 유전자 융합 또는 유전자 변이 양성 고형암

LIBRETTO-001

이 약을 투여한 796명 중, 84%가 6개월 이상 노출되었고, 73%는 1년 이상 노출되었다. 이 환자들 중, 96%는 1일 2회 160mg 경구 투여의 권장 용량으로 이 약을 1회 용량 이상 투여하였다.

연령 중앙값은 만 59세였다(범위: 만 15-92세); 0.3%는 만 12-16세의 소아 환자였고, 51%는 남성이었으며, 69%는 백인, 23%는 아시아인, 3%는 흑인 또는 아프리카계 미국인, 5%는 히스패닉/라틴계였다. 가장 흔한 중양은 비소세포폐암(NSCLC)(45%), 갑상선 수질암(MTC)(40%), 및 갑상선 비-수질암(7%)이었다.

중대한 약물이상반응은 이 약을 투여한 환자의 44%에서 발생하였다. 가장 흔한 중대한 이상반응은(환자의 2% 이상) 폐렴, 출작 삼출, 복통, 출혈, 과민반응, 호흡 곤란 및 저나트륨 혈증이었다. 치명적 약물이상반응은 환자의 3%에서 발생하였다. 치명적 약물이상반응은 폐렴(n=6), 호흡 부전(n=5), 출혈(n=4), 폐렴(n=3), 폐경증(n=2), 심정지(n=2), 급사(n=1), 및 심부전(n=1)을 포함하였다.

이상반응으로 인한 영구 투여 중단은 이 약을 투여한 환자의 8%에서 발생하였다. 환자의 5%는 이상에서 영구 투여 중단을 초래한 약물이상반응은 AST 증가(0.6%), 피로(0.6%), 패혈증(0.5%), 및 AST 증가(0.5%)를 포함하였다. 이상반응으로 인한 투여 일시 중단은 이 약을 투여한 환자의 64%에서 발생하였다. 환자의 5% 이상에서 투여 일시 중단을 요하는 약물이상반응은 ALT 증가, AST 증가, 설사 및 고혈압을 포함하였다.

이상반응으로 인한 용량 감소는 이 약을 투여한 환자의 41%에서 발생하였다. 환자의 2% 이상에서 용량 감소를 요하는 약물이상반응은 ALT 증가, AST 증가, QT 연장, 피로, 설사, 약물 과민반응 및 부종을 포함하였다.

가장 흔한 이상반응(≥ 25%)은 부종, 설사, 피로, 입안 건조, 고혈압, 복통, 변비, 발진, 오심 및 두통이었다.

가장 흔한 3등급 또는 4등급의 실험실 검사 결과 이상(≥ 5%)은 림프구 감소, 알라닌 아미노기 전이효소(ALT) 상승, 아스파르테이트 아미노기 전이효소(AST) 상승, 나트륨 감소, 및 칼슘 감소였다. 표 1에 LIBRETTO-001에서의 약물이상반응을 요약하였다.

표 1. LIBRETTO-001에서 이 약을 투여한 환자에서의 약물이상반응(≥ 20%)

이상반응	이 약 (n = 796)	
	1-4 등급[#] (%)	3-4 등급 (%)
전신 장애 및 투여부위 병태		
부종[1]	49	0.8*
피로[2]	46	3.1*
관절통	21	0.3*
각종 위장관 장애		
설사[3]	47	5*
입 건조	43	0
복통[4]	34	2.5*
변비	33	0.8*
오심	31	1.1*
구토	22	1.8*
각종 혈관 장애		
고혈압	41	20
피부 및 피하 조직 장애		
발진[5]	33	0.6*
각종 신경계 장애		
두통[6]	28	1.4*
호흡기, 흉곽 및 종격계 장애		
기침[7]	24	0
호흡 곤란[8]	22	3.1
혈액 및 림프계 장애		
출혈[9]	22	2.6
임상 검사		
QT 간격 연장	21	4.8*

[1] 부종은 말초 부종, 안면 부종, 안와 주위 부종, 눈 부종, 눈꺼풀 부종, 안와 부종, 국소 부종, 림프 부종, 음낭 부종, 말초 종창, 음낭 종창, 종창, 얼굴 종창, 눈 종창, 전신 부종, 생식기 부종을 포함하였다.

[2] 피로는 무력증, 권태를 포함하였다.

[3] 설사는 배변 절박, 배변 장애, 위장관 운동과잉, 항문 실금을 포함하였다.

[4] 복통은 상복부 통증, 하복부 통증, 복부 불편감, 복부 압통, 상복부의 불편감, 위장관 통증을 포함하였다.

[5] 발진은 홍반성 발진, 반상 구진 발진, 홍반성 발진, 홍역양 발진, 구진 발진, 소양성 발진, 피부 모양 발진, 탈락성 발진, 모낭성 발진, 전신 발진, 소수포성 발진을 포함하였다.

[6] 두통은 부비동 두통, 긴장성 두통을 포함하였다.

[7] 기침은 습성 기침, 상기도 기침 증후군을 포함하였다.

[8] 호흡 곤란은 노작성 호흡 곤란, 안정 시 호흡 곤란을 포함하였다.

[9] 출혈은 비출혈, 혈뇨, 객혈, 타박상, 직장 출혈, 질 출혈, 반상 출혈, 혈뇌 배설, 점상 출혈, 잇몸 출혈, 위장관 출혈, 혈액 수포, 혈뇨, 존재, 뇌출혈, 위 출혈, 두개 내 출혈, 피하 출혈, 자연 발생 혈종, 복벽 혈종, 출혈성 수포양기나, 질막 출혈, 파종 혈관내 응고, 출혈성 장 게실, 눈 출혈, 위장관 출혈, 치은 출혈, 토혈, 출혈성 뇌졸중, 치핵성 출혈, 간 출혈, 간 혈종, 복부 내 출혈, 후두 출혈, 하부 위장관 출혈, 측색변, 입 출혈, 잠혈 양성, 시술 후 출혈, 폐경 후 출혈, 골반 혈종, 안와 주위 혈종, 안와 주위 출혈, 안두 출혈, 폐 타박상, 자세반, 망막 출혈, 후복막 혈종, 공막 출혈, 피부 출혈, 거미막하 출혈, 경막하 출혈, 상부 위장관 출혈, 자궁 출혈, 혈관 천자 부위 혈종을 포함하였다.

* 3등급 이상반응만 표함

이상반응에 대한 미국 암 학회 공통 용어 기준(NCI CTCAE) 버전 4.03에 따라 등급 분류

이 약을 투여한 환자의 15% 이하에서 임상적으로 관련된 약물이상반응은 갑상선 저하증(13%); 폐렴(11%); 과민반응(6%); 간질성 폐 질환/폐렴, 유미흉증, 유미성 복수 또는 종양 용해 증후군을 포함하다(모두 <2%).

표 2에 LIBRETTO-0010에서의 실험실 수치 이상을 요약하였다.

표 2. LIBRETTO-001에서 이 약을 투여한 환자에서 베이스라인에 비해 악화된 특정 실험실 수치 이상(≥ 20%)

실험실 수치 이상	이 약[1]	
	1-4 등급[#] (%)	3-4 등급 (%)
화학		
AST 증가	59	11
칼슘 감소	59	5.7
ALT 증가	56	12
알부민 감소	56	2.3
포도당 증가	53	2.8
크레아티닌 증가	47	2.4
나트륨 감소	42	11
알칼리 인산 분해 효소 증가	40	3.4
총 빌리루빈 증가	35	1.7
칼륨 증가	34	2.7
포도당 감소	34	1.0
마그네슘 감소	33	0.6
빌리루빈 증가	30	2.8
혈액학		
림프구 감소	52	20
혈소판 감소	37	3.2
헤모글로빈 감소	28	3.5
호중구 감소	25	3.2

[1] 각 실험실 파라미터에 대한 분모는 베이스라인 및 투여 후 실험실 수치가 있는 환자 수에 근거하며, 범위는 765명에서 791명의 환자였다.

이상반응에 대한 미국 암 학회 공통 용어 기준(NCI CTCAE) 버전 4.03에 따라 등급 분류

치료 경험이 없는 RET 융합-양성 비소세포폐암

LIBRETTO-431

아래 기술된 안전성 집단은 LIBRETTO-431에서 절제 불가능 국소 진행성 또는 전이성 RET 융합-양성 NSCLC 환자 158명에서 평가된 1일 2회 160mg으로 경구 투여된 단일 상분으로서의 이 약에 대한 노출을 반영한다. 이 약을 투여한 158 명 중, 노출 기간 중앙값은 16.7개월(범위: 5일에서 37.9 개월)이었으며; 87%는 6개월 이상 노출되었고, 70%는 1년 이상 노출되었다.

연령 중앙값은 61 세였다(범위: 31-87세); 46%는 남성이었으며; 36%는 백인, 58%는 아시아인, 1.3%는 흑인 또는 아프리카계 미국인, 1.3%는 이에러카 원주민 또는 알래스카 원주민이었고, 3.2%는 정보가 없었다.

중대한 약물이상반응은 이 약을 투여한 환자의 35%에서 발생하였다. 가장 흔한 중대한 이상반응은(환자의 2% 이상) 흉막 삼출 및 간 기능 이상이었다. 치명적 약물이상반응은 이 약을 투여한 환자의 4.4%에서 발생하였다; 치명적 약물이상반응은 심근경색(n=2), 호흡 부전(n=2), 심정지, 영양실조 및 급사(각 n=1)를 포함하였다.

이상반응으로 인한 영구 투여 중단은 이 약을 투여한 환자의 10%에서 발생하였다. 환자의 1% 이상에서 영구 투여 중단을 초래한 약물이상반응은 ALT 증가(1.3%) 및 심근경색(1.3%)을 포함하였다.

이상반응으로 인한 투여 일시 중단은 이 약을 투여한 환자의 72%에서 발생하였다. 환자의 5% 이상에서 투여 일시 중단을 요하는 약물이상반응은 ALT 증가, 설사, AST 증가, QT 연장, 설사 및 COVID-19 감염을 포함하였다.

이상반응으로 인한 용량 감소는 이 약을 투여한 환자의 51%에서 발생하였다. 환자의 5% 이상에서 용량 감소를 요하는 약물이상반응은 ALT 증가, AST 증가, QT 연장을 포함하였다.

이 약을 투여한 환자들에서 가장 흔한 3등급 또는 4등급의 실험실 검사 결과 이상(≥ 5%)은 ALT 증가, AST 증가 및 림프구 감소였다.

표 3에 LIBRETTO-431에서의 약물이상반응을 요약하였다.

표 3. LIBRETTO-431에서 두 군의 환자에서의 약물이상반응(≥ 15%)

이상반응	이 약 (n = 158)		렘브롤리주맙과 병용하거나 병용하지 않는 항암화학요법 (n = 98)	
	1-4 등급[#] (%)	3-4 등급 (%)	1-4 등급[#] (%)	3-4 등급 (%)
혈관 장애				
고혈압	48	20*	7	3.1*
위장관 장애				
설사[1]	44	1.3*	24	2.0*
입 건조[2]	39	0	6	0
복통[3]	25	0.6*	19	2.0*
변비	22	0	40	1.0*
구내염[4]	18	0	16	0
오심	13	0	44	1.0*
구토[5]	13	0	23	1.0*
전신 장애 및 투여부위 병태				
부종[6]	41	2.5*	28	0
피로[7]	32	3.2*	50	5*
발열	13	0.6*	23	0
피부 및 피하 조직 장애				
발진[8]	33	1.9*	30	1.0*
근골격계 및 결합조직 장애*				
근골격계 통증[9]	25	0	28	0
임상 검사				
심전도 QT 연장	20	9*	1.0	0
감염 및 기생충 감염				
COVID-19 감염	19	0.6*	18	0
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	17	0	34	2.0*

[1] 설사는 설사, 항문 실금을 포함하다.

[2] 입 건조는 입 건조, 점막 건조를 포함하다.

[3] 복통은 복통, 상복부 통증, 복부 불편감, 하복부 통증, 위장관 통증을 포함하다.

[4] 구내염은 구내염, 입 궤양, 점막 염증을 포함하다.

[5] 구토는 구토, 구역질, 역류를 포함하다.

[6] 부종은 부종, 말초 부종, 안면 부종, 안와 주위 부종, 얼굴 종창, 말초 종창, 국소 부종, 눈꺼풀 부종, 안와 부종, 눈 부종, 음낭 부종, 음경 부종, 안와 종창, 안와 주위 종창을 포함하다.

[7] 피로는 피로, 무력증, 권태를 포함하다.

[8] 발진은 발진, 반상 구진 발진, 피부 탈락, 홍반성 발진, 반상 발진, 피부염, 두드러기, 구진 발진, 알레르기성 피부염, 모낭성 발진, 전신 발진, 농포성 발진, 니비 모양 발진, 홍역양 발진, 소수포성 발진을 포함하다.

[9] 근골격계 통증은 근골격계 통증, 등통증, 등허리 통증, 골 통증, 근골격성 흉부 통증, 비-심장성 흉통, 경부 통증, 사지 통증을 포함하다.

* 4등급의 이상은 보고되지 않았다.

이상반응에 대한 미국 암 학회 공통 용어 기준(NCI CTCAE) 버전 5.00에 따라 등급 분류

이 약을 투여한 환자의 15% 미만에서 임상적으로 관련된 약물이상반응은 두통(14%); 출혈(13%); 요로 감염(12%); 갑상선 저하증(9%); 폐렴(9%), 어지러움(8%); 간질성 폐 질환/폐렴증(4.4%); 과민반응, 유미성 복수 및 유미흉증(모두 <2%)을 포함하다.

표 4에 LIBRETTO-431에서의 실험실 수치 이상을 요약하였다.

표 4. LIBRETTO-431에서 두 군의 환자들에서 베이스라인에 비해 악화된 특정 실험실 수치 이상 (≥20%)

실험실 수치 이상[1]	이 약		렘브롤리주맙과 병용하거나 병용하지 않는 항암화학요법	
	1-4 등급[#] (%)	3-4 등급 (%)	1-4 등급[#] (%)	3-4 등급 (%)
화학				
ALT 증가	81	21	63	4.1
AST 증가	77	10	46	0
알칼리 인산 분해 효소 증가	35	1.3	22	0
총 빌리루빈 증가	52	1.3	9	0
혈중 크레아티닌 증가	23	0	21	0
마그네슘 감소	16	0.6	8	0
알부민 감소	25	0	5	0
칼슘 감소	53	1.9	24	1.0
나트륨 감소	31	3.2	41	2.1
칼륨 감소	17	1.3	15	1.0
혈액학				
혈소판 감소	53	3.2	39	5
림프구 수 감소	53	8	64	15
헤모글로빈 감소	21	0	91	5
호중구 수 감소	30	2.0	58	11

[1] 각 실험실 파라미터에 대한 분모는 베이스라인 및 투여 후 실험실 수치가 있는 환자 수에 근거한다: 이 약(범위: 154-157 명) 및 렘브롤리주맙과 병용하거나 병용하지 않는 항암화학요법(범위: 96-97명).

이상반응에 대한 미국 암 학회 공통 용어 기준(NCI CTCAE) 버전 5.00에 따라 등급 분류

크레아티닌 증가

이 약 160mg을 1일 2회 경구 투여한 건강한 시험 대상자들에서 혈청 크레아티닌은 10일 후 18% 증가하였다. 혈청 크레아티닌의 지속적 증가가 관찰되면 신 기능의 대체 지표를 고려한다.

RET-변이 갑상선 수질암

LIBRETTO-531

아래 기술된 안전성 집단은 LIBRETTO-531에서 키나제 억제제 치료 경험이 없는 진행된(progressive), 진행성(advanced) RET-변이 갑상선 수질암 환자들에서 1일 2회 160mg(성인) 또는 92 mg/m^2 (청소년, 160 mg을 초과하지 않음)으로 경구 투여된 단일 상분으로서의 이 약에 대한 노출을 반영한다. 이 약을 투여한 199 명 중, 관찰된 노출 기간 중앙값은 14.5개월(범위: 25일에서 36 개월)이었으며; 80%는 6개월 이상 노출되었고, 59%는 1년 이상 노출되었다.

연령 중앙값은 55 세였다(범위: 12-84세); 63%는 남성이었으며; 69%는 백인, 28%는 아시아인, 2.9%는 흑인 또는 아프리카계 미국인이었으며, 민족성(ethnicity)은 일상적으로 수집되지 않았다.

중대한 약물이상반응은 이 약을 투여한 환자의 22%에서 발생하였다. 가장 흔한 중대한 이상반응은 폐렴 및 발열(각 n=3), 그리고 고혈압 및 요로 감염(각 n=2)이었다. 치명적 약물이상반응은 환자의 2.1%에서 발생하였다; 치명적 약물이상반응은 COVID-19, 당뇨성 케톤산증, 다발성 장기 기능 부전 증후군, 급사, AST 증가, 당뇨성 케톤산증, 말초 염증, COVID-19 및 신체 증상 장애(각 n=1)였다.

이상반응으로 인한 투여 일시 중단은 이 약을 투여한 환자의 49%에서 발생하였다. 환자의 5% 이상에서 투여 일시 중단을 필요로 한 약물이상반응은 AST 증가(9%) 및 고혈압(7%)을 포함하였다.

이상반응으로 인한 용량 감소는 이 약을 투여한 환자의 39%에서 발생하였다. 한 가지 약물 이상반응, ALT 증가 (7%)는 환자의 5% 이상에서 용량 감소를 요하였다.

이 약을 투여한 환자들에서 가장 흔한 3등급 또

7. 소아에 대한 투여

이 약의 안전성 및 유효성은 전신요법을 요하는 감상선 수질암(MTC)이 있는 12세 이상의 소아 환자에서 평가되었다. 이러한 적응증에 대한 이 약의 사용은 12세 이상 소아 환자에 대한 추가 약동학 및 안전성 자료가 있는 성인에 대한 적절하고 잘 통제된 임상시험으로부터의 증거에 의해 뒷받침된다. 12세 미만 환자에서 이러한 적응증에 대해 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

18세 미만 소아 환자에서 전신요법을 요하고 방사성요오드 불응성인 진행성 RET 융합 양성 갑상선암 및 전신요법을 요하는 전이성 RET 융합 양성 비소세포폐암에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

성장기 동물 독성 자료

성장기 동물 독성 시험으로서 랫드에서 사람 기준으로 소아부터 청소년기 후기에 해당하는 출생 후 21일부터 70일까지 셀퍼카티닙을 매일 투여하였다. 임상 용량인 160mg 1일 2회 투여 시 성인 사람 노출과 거의 동일하거나 그 이상 용량인 설정된 시험 용량(간독성이 관찰되는 여러 뼈의 성장판 두께 증가와 해면골 감소와 관련이 있었으며 이와 같은 결과는 비가역적이었다. 성장판 변화는 뼈 형성의 손상과 관련이 있으며, 그 결과 대퇴골 길이가 감소하고 골밀도가 감소하였다.

수컷 랫드에 투여한 셀퍼카티닙은 ≥30mg/kg(임상 용량인 160mg 1일 2회 투여 시 성인 인체 노출과 거의 동일하거나 그 이상) 용량에서 가역적인 저세포성 골수를 유발했으며, ≥50mg/kg(임상 용량인 160mg 1일 2회 투여 시 성인 인체 노출의 약 3배) 용량에서는 가역적인 상아질 조성 변화를 유발하였다. 세르톨리 세포의 공포화 및 이에 상응하는 부고환의 정자 고갈을 포함하는 고환 변이 상피의 비가역적 변화는 ≥30mg/kg 용량에서 용량 의존적으로 관찰되었으며, 50mg/kg 용량에서는 수컷 생식 기능에 영향을 주었다.

암컷 랫드에 투여한 셀퍼카티닙은 125mg/kg(임상 용량인 160mg 1일 2회 투여 시 성인 인체 노출의 약 4배)에서 성 성숙의 지연과 정상 개통이 지연되었으며, 이러한 영향은 평균 체중 감소와 관련이 있었다.

이와 유사한 영향이 셀퍼카티닙을 최대 13주 반복 투여한 일반독성 시험에서 관찰되었으며, 그 결과 성숙한 암컷의 미니피그에서 불규칙한 성장판 두께 증가, 성숙한 랫드에서 치아 이형성증 및 부정교합으로 인한 치아 손실이 확인되었다. 성장판이 열린 청소년기 환자에 대한 셀퍼카티닙 사용 안전성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약을 투여한 796명 중, 34%(269명)가 65세 이상이었으며, 9%(74명)는 75세 이상이었다. 65세 이상 환자와 더 젊은 환자 간에 이 약의 안전성 또는 유효성에서 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.

9. 신장애 환자에 대한 투여

경증에서 중증의 신장애(신장병 식이 조절(Modification of Diet in Renal Disease, MDRD) 식에 의해 추정되는 추정 사구체 여과율(eGFR) 15-89mL/min) 환자들에 대한 용량 조절은 권장되지 않는다. 말기 신질환(ESRD) 환자들에 대한 권장 용량은 확립되지 않았다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

중증(총빌리루빈이 정상범위 상한(ULN)의 3배 초과 내지 10배 이내이며, 모든 AST) 간장애 환자에게 이 약을 투여할 때 감량한다(용법-용량 참조). 경증(총빌리루빈이 ULN 이하이고, AST가 ULN 초과이거나, 총빌리루빈이 ULN의 1배 초과 내지 1.5배 이내이고, 모든 AST) 또는 중등도(총빌리루빈이 ULN의 1.5배 초과 내지 3배 이내이고, 모든 AST) 간장애 환자에 대한 용량 조절은 권장되지 않는다. 간장애 환자에서 이 약과 관련된 약물이상반응을 모니터링한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

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

12. 전문가를 위한 정보

1) 임상약리

(1) 작용 기전

셀퍼카티닙은 키나제 억제제이다. 셀퍼카티닙은 야생형 RET 및 여러 변이 RET(Rearranged during transfection) isoforms뿐 아니라 VEGFR1 및 VEGFR3을 IC_{50}값 0.92nM 내지 67.8nM로 억제한다. 기타 효소 시험에서, 셀퍼카티닙은 임상적으로 도달 가능한 더 높은 농도에서 FGFR 1, 2, 3도 억제하였다. 세포 시험에서, 셀퍼카티닙은 FGFR1 및 2에 비해 약 60배 더 낮은 농도에서 그리고 VEGFR3에 비해 약 8배 더 낮은 농도에서 RET를 억제하였다.

RET에서 특정 점 돌연변이 또는 다양한 파트너와 RET의 in-frame 융합을 포함하는 염색체 재배열은 구성적으로 활성화된 키메라 RET 융합 단백질을 나타낼 수 있으며, 이는 종양 세포주의 세포 증식을 촉진함으로써 발암성 원인 인자로 작용할 수 있다. in vitro 및 in vivo 종양 모델에서, 셀퍼카티닙은 CCDC6-RET, KIF5B-RET, RET V804M, 및 RET M918T를 포함한 유전자 융합 및 변이로 인한 RET 단백질의 구성적 활성을 포함한 세포에서 항종양 활성을 나타내었다. 또한, 셀퍼카티닙은 환자로부터 유래된 RET 융합 양성 종양이 뇌에 이식된 마우스에서 항종양 활성을 나타내었다.

(2) 약력학

노출-반응 관계

셀퍼카티닙 노출-반응 관계 및 약력학적 반응의 시간경과에 대해서는 완전하게 확립되지 않았다.

심장 전기생리학

이 약의 QTc 간격에 미치는 영향은 건강한 시험대상자들에서 평가되었다. QTc의 가장 큰 평균 증가는 1일 2회 160mg 투여한 후 환자에서 관찰된 평균 정상 상태 최대 농도($C_{max,ss}$)에서 10.6msec로 예측되었다(90% 신뢰 구간 상한: 12.1msec). 이러한 QTc 증가는 농도 의존적이었다. 이 약을 투여받은 환자에서 QTc 간격 연장이 보고되었다. 이러한 환자들에서 용량조절이 필요할 수 있다(용법-용량 참조).

(3) 약동학

셀퍼카티닙 캡슐의 약동학은 별도의 명시가 없는 한 1일 2회 160mg으로 투여한 국소 진행성 또는 전이성 고형암 환자들에서 평가되었다. 셀퍼카티닙 캡슐 및 정제 제형은 생물학적으로 동등하다. 항정 상태(steady-state) 셀퍼카티닙 AUC 및 C_{max}는 20mg 1일 1회-240mg 1일 2회 용량 범위에서 용량 비례적 관계보다 약간 더 높게 증가하였다(1일 총 최대 권장 용량의 0.06-1.5배).

항정 상태는 약 7일 후에 도달하였고, 160mg 1일 2회 투여 후 축적비 중앙값은 3.4배였다. 평균 항정 상태 셀퍼카티닙(분산 상관계수(CV%)) C_{max}는 2,980(53%)ng/mL였고, AUC_{0-24h}는 51,600(58%)ng*h/mL였다.

흡수

셀퍼카티닙의 T_{max}중앙값은 2시간이다. 건강한 시험대상자들에서 이 약 캡슐의 평균 절대 생체 이용률은 73%(60%-82%)였다.

음식의 영향

캡슐 및 정제 제형 모두에서 건강한 시험대상자들에서 고지방식(약 900칼로리, 58g의 탄수화물, 56g의 지방, 및 43g의 단백질) 투여 후 셀퍼카티닙 AUC 또는 C_{max}에서 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

분포

셀퍼카티닙의 겉보기 분포 용적(Vss/F)은 203L이다.

셀퍼카티닙의 단백질 결합은 in vitro에서 96%이며, 농도에 의존적이지 않다. 혈액 대 혈장 농도비는 0.70이다.

소실

셀퍼카티닙의 겉보기 청소율(CL/F)은 환자들에서 6L/h이며, 건강한 시험대상자들에서 이 약의 경구 투여 후 반감기는 32시간이다.

대사

셀퍼카티닙은 주로 CYP3A4에 의해 대사된다. 방사선 표지 160mg 용량의 셀퍼카티닙을 건강한 시험대상자에게 단회 경구 투여한 후, 미변화체 셀퍼카티닙은 혈장 내 방사능 약물 성분의 86%를 구성하였다.

배설

방사선 표지 160mg 용량의 셀퍼카티닙을 건강한 시험대상자에게 단회 경구 투여한 후, 투여된 용량의 69%는 분변으로(14% 미변화체), 24%는 소변으로(12% 미변화체) 회수되었다.

특수 집단

셀퍼카티닙의 겉보기 분포 용적 및 청소율은 체중 증가에 따라(27kg-179kg) 증가한다.

연령(만 15세-92세), 성별, 또는 경증, 중등도 또는 중증 신장애(eGFR ≥ 15-89mL/min)에 근거할 때 셀퍼카티닙의 약동학에서 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 셀퍼카티닙 약동학에 대한 말기 신부전의 영향은 연구되지 않았다.

간장애 환자

셀퍼카티닙 AUC_{0-Inf}는 경증(총빌리루빈은 ULN 이하이고, AST가 ULN 초과 또는 총빌리루빈이 ULN의 1배 초과 내지 1.5배 이내이고, 전체 AST), 중등도(총빌리루빈이 ULN의 1.5배 초과 내지 3배 이내이고 전체 AST), 중증(총빌리루빈이 ULN의 3배 초과 내지 10배 이내이고, 전체 AST) 간장애 시험대상자들에서 정상 간기능을 가진 시험대상자에 비해 1.1배, 1.3배 및 1.8배 증가하였다.

약물 상호작용 시험

임상시험 및 Model-Informed Approaches

프로문 펩티드 억제제(PPI): 이 약을 공복 상태에 투여하였을 때 오메프라졸(PPI)의 매일 다회 투여와 병용 투여 시 셀퍼카티닙 AUC_{0-Inf} 및 C_{max}를 감소시킨다. 이 약을 음식과 함께 투여하였을 때 오메프라졸 매일 다회 투여와 병용 투여 시 셀퍼카티닙 AUC_{0-Inf} 및 C_{max}를 유의하게 변화시키지 않았다(표 7).

표 7. PPI와 병용 투여 후 셀퍼카티닙 노출의 변화

	셀퍼카티닙 AUC_{0-INF}	셀퍼카티닙 C_{max}
이 약 공복 상태 투여	기준	기준
이 약 공복 상태 투여 + PPI	↓ 69%	↓ 88%
이 약 고지방식과 함께 투여[1] + PPI	↑ 2%	↓ 49%
이 약 저지방식과 함께 투여[2] + PPI	변화 없음	↓ 22%

[1] 고지방식: 단백질, 탄수화물, 및 지방 약 150, 250, 및 500-600칼로리; 총 약 800-1,000칼로리.

[2] 저지방식: 약 390칼로리 및 10g의 지방

H2 수용체 길항제: 이 약(공복 상태 투여) 투여 전 10시간 및 투여 후 2시간에 투여된 라니티딘(H2 수용체 길항제) 매일 다회 투여와 병용시 셀퍼카티닙 약동학에서 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

강력한 CYP3A 억제제: 이트리코나졸(강력한 CYP3A 억제제) 다회 투여를 병용하였을 때 셀퍼카티닙 AUC_{0-INF}를 2.3배, C_{max}를 1.3배 증가시켰다.

중등도 CYP3A 억제제: 딜티아젬, 플루코나졸 또는 베라파밀(중등도의 CYP3A 억제제)의 다회 투여와 병용은 셀퍼카티닙 AUC를 1.6-2배, C_{max}를 1.5-1.8배 증가시킬 것으로 예측된다.

강력한 CYP3A 유도제: 리팜핀(강력한 CYP3A 유도제) 다회 투여와 병용은 셀퍼카티닙 AUC_{0-INF}를 87%, C_{max}를 70% 감소시킨다.

중등도 CYP3A 유도제: 보센탄 또는 에피비헤전(중등도의 CYP3A 유도제) 다회 투여의 병용 투여는 셀퍼카티닙 AUC를 40-70%, C_{max}를 34-57% 감소시킬 것으로 예측된다.

약한 CYP3A 유도제: 모다피닐(약한 CYP3A 유도제) 다회 투여의 병용 투여는 셀퍼카티닙 AUC를 33%, C_{max}를 26% 감소시킬 것으로 예측된다.

CYP2C8 기질: 이 약을 레파글리니이드(민감한 CYP2C8 기질)와 병용 투여한 결과, 레파글리니이드 AUC_{0-INF}가 2.9배, C_{max}가 1.9배 증가하였다.

CYP3A 기질: 이 약을 미다졸람(민감한 CYP3A 기질)과 병용 투여한 결과, 미다졸람 AUC_{0-INF}를 1.5배, C_{max}를 1.4배 증가시켰다.

P-glycoprotein(P-gp) 기질: 이 약을 디비기트란(P-gp 기질)과 병용 투여 시 디비기트란 AUC_{0-INF}를 1.4배 그리고 C_{max}를 1.4배 증가시켰다.

BCRP 기질: 이 약을 로수바스타틴(BCRP 기질)과 병용 투여시 로수바스타틴 AUC_{0-INF}를 1.9배 그리고 C_{max}를 1.7배 증가시켰다.

P-gp 억제제: 리팜핀(P-gp 억제제) 단회 투여로 이 약과 병용 투여시 셀퍼카티닙 약동학에서 임상적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

MATE1 기질: 메트포르민(MATE1 기질)을 셀퍼카티닙과 병용 투여시 혈장 수준의 임상적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

In Vitro 시험

CYP 효소: 셀퍼카티닙은 임상적으로 관련된 농도에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, 또는 CYP2D6를 억제 또는 유도하지 않는다.

수송체 시스템: 셀퍼카티닙은 임상적으로 관련된 농도에서 MATE1를 억제한다. 셀퍼카티닙은 MATE1의 억제를 통해 크레아티닌의 신세뇨관 배설을 감소시킴으로써 혈청 크레아티닌을 증가시킬 수 있다.

셀퍼카티닙은 임상적으로 관련된 농도에서 OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP 및 MATE2-K를 억제하지 않는다.

셀퍼카티닙은 P-gp 및 BCRP에 대한 기질이지만, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, 또는 MATE2-K에 대한 기질은 아니다.

2) 비임상 독성

(1) 발암성, 돌연변이성, 수태능 손상

셀퍼카티닙은 2년 랫드 시험 및 6개월 형질전환 RasH2 마우스 시험에서 발암성에 대해 평가되었다. 질 종양은 40 mg/kg 용량에서 암컷 랫드의 5%에서 관찰되었으며, 노출은 160 mg 1일 2회 용량에서 AUC기반 임상노출과 유사했다. 이 시험에서 암컷 랫드의 생식관에서 전암성 변화는 관찰되지 않았다. 랫드에서의 이러한 소견의 임상적 관련성은 아직 알 수 없다. 셀퍼카티닙은 이 시험의 수컷 랫드에서 최대 20 mg/kg 용량으로 발암성이 없었다.

셀퍼카티닙은 최대 60 mg/kg 용량의 수컷 및 암컷 마우스에서 발암성이 없었다.

셀퍼카티닙은 in vitro 박테리아를 이용한 복귀돌연변이(Ames) 시험에서 대사적 활성 여부에 관계없이 돌연변이성이 없었고, 인체 말초 림프구 내에서의 in vitro 소핵시험에서 대사적 활성 여부에 관계없이 염색체 이상 유발성이 없었다. 셀퍼카티닙은 1일 2회 160mg 인체 용량에서의 C_{max}의 7배 초과하는 농도에서 랫드에 대해 실시된 in vivo 소핵시험에서 양성이었다.

일반 독성시험에서, 수컷 랫드와 미니피그는 1일 2회 160mg 임상 용량에서 AUC에 의한 임상 노출에 비해 약 0.4배(랫드) 및 0.1배(미니피그) 셀퍼카티닙 노출시 부고환에서 관강세포 파편 및/또는 관강 정자 수 감소와 관련된 고환 퇴행을 나타내었다. 수컷 랫드에 대한 수태능 시험에서 셀퍼카티닙을 투여받지 않은 암컷과 교미한 28일 동안 최대 30mg/kg/day(1일 2회 160mg 임상 용량에서의 AUC 기반 임상노출의 약 2배)를 투여한 결과 교미에 영향을 미치지 않았고, 수태능에 대한 명백한 영향이 없었다. 하지만, 수컷은 3mg/kg 이상의 용량(1일 2회 160mg 임상 용량의 AUC에 의한 임상 노출의 약 0.2배)에서 고환 생식세포 고갈 및 정세포 정체의 용량 의존적 증가를 나타내었고 30mg/kg에서 정자 형태의 변화를 동반하였다.

교미 전 15일부터 임신 제 7일까지 셀퍼카티닙을 투여한 암컷 랫드에 대한 수태능 시험에서, 75mg/kg의 용량에서(1일 2회 160mg 용량의 AUC에 의한 인체 노출과 거의 동등한 노출) 발정 주기 수가 감소하였다.

셀퍼카티닙은 모든 용량 수준에서 교미 능력 또는 임신 능력에 명백한 영향을 미치지 않았으나, 75mg/kg 용량 수준에서 암컷의 절반은 100% 생존률능 배아를 나타내었다. 동일한 용량 수준에서 일부 생존 가능 배아가 있는 암컷에서 착상 후 소실이 증가하였다. 미니피그에 대한 3개월간의 일반 독성시험에서, 셀퍼카티닙 15mg/kg 용량(1일 2회 160mg 임상 용량의 AUC에서 인체 노출에 비해 약 0.3배)에서 황체 감소 또는 부체의 소견이 있었다. 셀퍼카티닙 2mg/kg 이상(1일 2회 160mg 임상 용량의 AUC에서 인체 노출에 비해 약 0.07배)을 투여한 미니피그에서 황체 낭종이 존재하였다.

3) 임상시험

(1) RET 융합-양성 비소세포폐암

LIBRETTO-001

이 약의 유효성은 다기관, 공개, 다중 코호트 임상시험에 등록된 진행성 RET 융합-양성 NSCLC 환자들에서 평가되었다(LIBRETTO-001, NCT03157128). 이 시험은 백금 기반 항암화학요법 후 진행된 진행성 또는 전이성 RET 융합-양성 NSCLC 환자들 및 과거 전신 요법을 받은 적이 없는 국소 진행성이고자 절제술 또는 확정적 항암화학 방사선 요법에 적합하지 않은 stage III 환자) 또는 전이성 NSCLC 환자들을 별도의 코호트로 등록하였다.

RET 유전자 변이의 확인은 치세대 염기서열 분석(Next generation sequencing, NGS), 중합효소 연쇄 반응(Polymerase chain reaction, PCR), 형광 동소 교잡반응(Fluorescence in situ hybridization, FISH) 또는 기타 현지 검사 방법을 이용하여 현지 실험실에서 전향적으로 측정되었다. 상인 환자들은 허용할 수 없는 독성 또는 질병 진행시까지 이 약 160mg 1일 2회 경구 투여를 받았다. 종양 중심 기간에 등록된 환자들은 1일 2회 160mg 까지 용량을 조절하는 것이 허용되었다. 주요 유효성 결과 변수는 RECIST v1.1에 따라 눈기림된 독립적 심사위원회(Blinded independent review committee, BIRC)에 의해 확인된 전체 반응률(Overall response rate, ORR) 및 반응 기간(Duration of response, DOR)이었다.

이전에 백금 항암화학요법을 받은 적이 있는 RET 융합-양성 NSCLC

LIBRETTO-001의 코호트에 등록된 이전에 백금 항암화학요법을 받은 적이 있는 RET 융합 양성 NSCLC 환자 247명에 대해 유효성이 평가되었다(자료마감일 2021년 6월 15일).

주요 유효성 분석은 이전 연령 중앙값만 만 61세였으며(범위: 만 23–81세), 57%는 여성이었고, 44%는 백인이었으며, 48%는 아시아인, 4.9%는 흑인 또는 아프리카계 미국인, 2.8%는 히스패닉/라틴계였다. ECOG 수행 상태는 0-1(97%) 또는 2(3%)였고, 환자의 97%는 전이성 질병을 나타내었다. 환자들의 과거 전신 요법 수의 중앙값은 2개였다(범위 1–15). 58%는 과거 anti-PD-1/PD-L1 요법을 받았다. RET 융합은 환자의 94%에서 NGS를 이용하여 확인되었고(84.6% 중앙 검체; 9.2% 혈액 또는 혈장 검체), 4.0%에서는 FISH를, 1.6%에서는 PCR을 이용하여 그리고 0.4%는 기타 현지 검사 방법으로 확인되었다.

이전에 치료 경험이 있는 RET 융합-양성 NSCLC에 대한 유효성 결과는 표 8에 요약되었다.

표 8. LIBRETTO-001에서의 유효성 결과(이전에 백금 항암화학요법을 받은 적이 있는 RET 융합-양성 NSCLC)

	이 약 (n = 247)
전체 반응률[1](95% CI)	61%(55%, 67%)
완전 반응	7.3%
부분 반응	54%
반응 기간	
중앙값, 개월(95% CI)	28.6(20, NE)
≥ 12개월인 %[2]	63%

[1] BIRC에 의해 평가된 확인된 전체 반응률.

[2] 관찰된 반응 기간에 근거.

NE = not estimable(평가 불가능)

백금 기반 항암화학요법에 순차적으로 또는 동시에 anti-PD-1 또는 anti-PD-L1 치료 경험이 있는 144명에서, ORR의 탐색적 하위 분석 결과는 63%(95% CI: 54%, 70%)였으며, DOR 중앙값은 28.6개월이었다(95% CI: 14.8, NE). 이전에 치료 경험이 있는 RET 융합-양성 NSCLC 환자 247명 중, 16명이 BIRC에 의해 평가된 베이스라인에 측정가능한 CNS 전이를 나타내었다. 1명의 환자가 시험 시작 전 2개월 이내에 뇌에 방사선 요법(RT)을 받았다. 뇌 병변에서의 반응은 이 16명의 환자들 중 14명에서 관찰되었다; 39%의 반응자들에서 뇌 내 DOR은 12개월 이상이었다.

치료 경험이 없는 RET 융합-양성 NSCLC

LIBRETTO-001의 코호트에 등록된 치료 경험이 없는 RET 융합-양성 NSCLC 환자 69명에 대하여 유효성이 평가되었다(자료마감일 2021년 6월 15일).

연령 중앙값은 만 63세였으며(범위 만 23-92세), 62%는 여성이었고, 70%는 백인, 19%는 아시아인, 6%는 흑인 또는 아프리카계 미국인이었다. ECOG 수행 상태는 0-1(94%) 또는 2(6%)였으며, 환자의 99%가 전이성 질병을 나타내었다. RET 융합은 환자의 91%에서 NGS를 이용하여 확인되었고(60.9% 중앙 검체; 혈액에서 30.4%), 7.2%는 FISH를 이용하여 확인되었으며, 1.4%는 PCR을 이용하여 확인되었다.

치료 경험이 없는 RET 융합-양성 NSCLC의 유효성 결과는 표 9에 요약되어 있다.

표 9. LIBRETTO-001에서의 유효성 결과(치료 경험이 없는 RET 융합-양성 NSCLC)

	이 약 (n = 69)
전체 반응률[1](95% CI)	84%(73%, 92%)
완전 반응	5.8%
부분 반응	78%
반응 기간	
중앙값, 개월(95% CI)	20.2(13, NE)
≥ 12 개월인 %[2]	50%

[1] BIRC에 의해 평가된 확인된 전체 반응률.

[2] 관찰된 반응 기간에 근거

NE = not estimable(평가 불가능)

치료 경험이 없는 RET 융합-양성 NSCLC 환자 69명 중, 5명이 BIRC에 의해 평가시 베이스라인에 측정 가능한 CNS 전이를 나타내었다. 2명은 시험 시작 전 2개월 이내에 뇌에 RT를 받았다. 이 5명 중 4명에서 뇌 내 병변에서의 반응이 관찰되었다; 반응자들 중 38%는 뇌 내 DOR이 12개월 이상이었다.

LIBRETTO-431

이 약의 유효성은 다기관, 공개, 활성-대조, 무작위 배정 임상시험에 등록된 질제 불가능, 국소 진행성 또는 전이성 RET 융합-양성 NSCLC 환자들에서 평가되었다(LIBRETTO-431, NCT04194944). 이 시험은 이전에 전이성 질환에서 전신 요법을 받은 적이 없는 RET 융합-양성, 절제 불가능, 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC 환자들에 대하여 1일 2회 렘브롤리주맙과 병용하거나 병용하지 않는 조건의 백금 기반 및 페메트렉시드 항암화학요법과 비교하여 평가하였다.

환자들은(N=261) 연속 21일 주기로 이 약을 투여하거나(160mg 1일 2회 경구 투여) 21일마다 렘브롤리주맙 IV(200mg)과 병용하거나 병용하지 않는 조건으로 연구자가 선택한 백금 요법(카보플라틴 IV[AUC 5, 최대 용량 750mg] 또는 시스플라틴 IV [75mg/m²]과 함께 페메트렉시드를 정맥(IV)(500mg/m² 체표면적) 투여하도록 무작위 배정되었다. 투여는 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성을 나타낼 때까지 계속되었다. 질병 진행 후 대조군에서 이 약으로 교차가 허용되었다. 환자들은 지리적 위치(동아시아 vs 기타 지역), 베이스라인 뇌 전이(있음 vs 없음 또는 알려지지 않음) 및 환자에게 렘브롤리주맙을 투여할 것인지에 대한 연구자의 의도(무작위 배정 전)에 따라 층화되었다. 종양 평가는 2회의 평가에 대하여 6주마다, 이후 4회의 평가에 대하여 9주마다 그리고 이후 12주마다 실시되었다.

주요 유효성 평가변수는 렘브롤리주맙과 병용하여 항암화학요법을 받기로 계획된 환자 및 전체 시험 집단의 환자들에서 RECIST v1.1에 따라 눈기림된 독립적 심사 위원회(blinded independent review committee, BIRC)에 의해 확인된 무진행 생존(progression-free survival, PFS)이었다. 기타 유효성 평가변수는 전체 생존(overall survival, OS) 및 전체 반응률(overall response rate, ORR)을 포함하였다.

총 212 명의 환자들이 LIBRETTO-431에 등록하여 대조군에 무작위 배정되는 경우 렘브롤리주맙과 병용하도록 계획되었다(이 약 투여군에 129명, 렘브롤리주맙과 항암화학요법 병용군에 83명). 연령 중앙값은 61.5 세였으며(범위: 31-84 세), 47%는 남성이었고; 41%는 백인, 55%는 아시아인, 그리고 0.9%는 흑인 또는 아프리카계 미국인, 1.4%는 아메리카 원주민 또는 알래스카 원주민이었으며, 1.9%는 인종이 보고되지 않았다; 민족성(ethnicity)은 환자의 96%에서 보고되지 않았다. ECOG 수행상태는 0-1 (97%) 또는 2 (3%)였으며, 68%는 비흡연자였고, 환자의 93%는 전이성 질병을 나타내었으며, 14%는 베이스라인에 신경방사선학적 BRCM 의해 측정 가능한 뇌 내 병변이 있었다. RET 융합은 NGS를 사용하였을 때 환자의 60%에서 확인되었고, PCR을 사용하였을 때 환자의 40%에서 확인되었다(89% 중앙 검체; 11% 혈액).

사전에 계획된 중간 유효성 분석의 유효성 결과는 표 10에 요약되어 있다.

표 10. LIBRETTO-431에서의 유효성 결과: 이 약과 렘브롤리주맙 및 항암화학요법의 병용 요법 비교

	이 약 (n = 129)	렘브롤리주맙 및 항암화학요법의 병용 요법 (n = 83)
무진행 생존		
사건 발생 환자 수 (%)	49 (38%)	49 (59%)
중앙값, 개월 (95% CI)	24.8 (16.9, NE)	11.2 (8.8, 16.8)
위험비[1] (95% CI)	0.46 (0.31, 0.70)	
p-값[2]	0.0002	
전체 반응률 (95% CI)	84% (76, 90)	65% (54, 75)
완전 반응	7%	6%
부분 반응	77%	59%
반응 기간		
중앙값, 개월 (95% CI)	24.2 (17.9, NE)	11.5 (9.7, 23.3)
≥ 12 개월인 %[3]	60%	30%

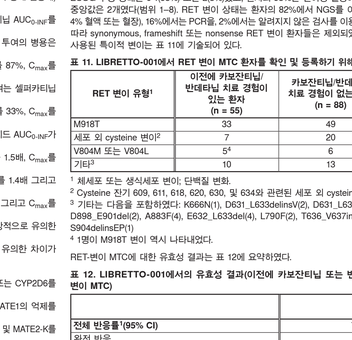

그림 1. LIBRETTO-431에서 무진행 생존의 Kaplan-Meier 곡선: 이 약과 렘브롤리주맙과 병용한 항암화학요법의 비교

무작위 배정된 212명 중, 29 명은 BIRC에 의해 평가 시 베이스라인에 측정 가능한 CNS 전이를 나타내었다. 두개내 병변에서의 반응은 이 약을 투여 받은 17명 중 14명과 렘브롤리주맙과 병용한 항암화학요법을 받은 12명 중 7명에서 관찰되었다.

(2) RET-변이 갑상선 수질암

LIBRETTO-001

이 약의 유효성은 다기관, 공개, 다중 코호트 임상 시험(LIBRETTO-001, NCT03157128)에 등록된 RET-변이 갑상선 수질암(MTC) 환자들에서 평가되었다. 이 시험은 이전에 카보잔티닙 또는 반데타닙(또는 두 가지 모두)을 투여한 적이 있는 진행성 또는 전이성 RET-변이 MTC 환자 및 이전에 카보잔티닙 또는 반데타닙 치료 경험이 없는 진행성 또는 전이성 RET-변이 MTC 환자를 별도의 코호트로 등록하였다.

이전에 카보잔티닙 또는 반데타닙 치료 경험이 있는 RET-변이 MTC

LIBRETTO-001의 코호트에 등록된 이전에 카보잔티닙 또는 반데타닙 치료 경험이 있는 RET-변이 진행성 MTC 환자 55명에 대하여 유효성이 평가되었다.

연령 중앙값은 57세(범위: 17-84세), 66%는 남성, 89%는 백인, 7%는 히스패닉/라틴계 및 1.8%는 흑인이었다. ECOG 수행 상태는 0-1(95%) 또는 2(5%)였고, 환자의 98%는 전이성 질병이었다. 환자들의 과거 전신 요법 수의 중앙값은 2개였다(범위 1–8). RET 변이 상태는 환자의 82%에서 NGS를 이용하여 확인되었고(78% 중앙 검체, 4% 혈액 또는 혈장), 16%에서는 PCR을, 2%에서는 알려지지 않은 검사를 이용하여 확인되었다. 임상시험 계획서에 따라 synonymous, frameshift 또는 nonsense RET 변이 환자들은 제외되었다. 환자를 구분하고 등록하기 위해 사용된 특이적 변이는 표 11에 기술되어 있다.

표 11. LIBRETTO-001에서 RET 변이 MTC 환자를 확인 및 등록하기 위해 사용된 변이

RET 변이 유형[1]	이전에 카보잔티닙/반데타닙 치료 경험이 있는 환자 (n = 55)	카보잔티닙/반데타닙 치료 경험이 없는 환자 (n = 88)	전체 (n = 143)
M918T	33	49	82
세포 외 cysteine 변이[2]	7	20	27
V804M 또는 V804L	5[4]	6	11
기타[3]	10	13	23

[1] 체세포 또는 생식세포 변이; 단백질 변화.

[2] Cysteine 잔기 609, 611, 618, 620, 630, 및 634와 관련된 세포 외 cysteine변이.

[3] 기타는 다음을 포함하였다: K666N(1), D631_L633delinsV(2), D631_L633delinsE(5), D378_G385delinsE(1), D898_E901del(2), A883F(4), E632_L633del(4), L790F(2), T636_V637insCRT(1), D898_E901del + D903_S904delinsEF(1)

[4] 1명이 M918T 변이 역시 나타내었다.

RET-변이 MTC에 대한 유효성 결과는 표 12에 요약하였다.

표 12. LIBRETTO-001에서의 유효성 결과(이전에 카보잔티닙 또는 반데타닙을 투여한 적이 있는 RET 변이 MTC)

	이 약 (n = 55)
전체 반응률[1](95% CI)	76% (63%, 87%)
완전 반응	18%
부분 반응	58%
반응 기간	
중앙값, 개월(95% CI)	45.3 (29.9, NE)
≥ 12 개월인 %[2]	76%

[1] BIRC에 의해 평가된 확인된 전체 반응률.

[2] 관찰된 반응 기간에 근거

NE = not estimable(평가 불가능)

이전에 카보잔티닙 또는 반데타닙 치료 경험이 없는 RET-변이 MTC

LIBRETTO-001의 코호트에 등록된 이전에 카보잔티닙 또는 반데타닙 치료 경험이 없는 RET-변이 MTC 환자 88명에 대하여 유효성이 평가되었다.

연령 중앙값은 58세(범위: 15-82세), 2명이(2.3%) 만 12-16세, 66%는 남성, 86%는 백인, 4.5%는 아시아인, 2.3%는 히스패닉/라틴계였다. ECOG 수행 상태는 0-1(97%) 또는 2(3.4%)였다. 모든 환자는(100%) 전이성 질병이었고, 18%는 1 또는 2개의 과거 전신 요법을 받았다(키나제 억제제 8%, 항암화학요법 4.5%, 항-PD1/PD-L1 요법 2.3%, 방사성 요오드 1.1% 포함). RET 변이 상태는 환자의 77.3%에서 NGS를 이용하여 확인되었으며(75.0% 중앙 검체; 2.3% 혈액 검체), 18.2%는 PCR로, 4.5%는 알려지지 않은 검사를 이용하여 확인되었다. 환자를 확인하고 등록하기 위해 사용된 변이는 표 11에 기술되어 있다.

카보잔티닙 및 반데타닙 치료 경험이 없는 RET-변이 MTC에 대한 유효성 결과는 표 13에 요약되어 있다.

표 13. LIBRETTO-001에서의 유효성 결과(이전에 카보잔티닙 또는 반데타닙을 투여한 적이 없는 RET 변이 MTC)

	이 약 (n = 88)
전체 반응률[1](95% CI)	81% (71%, 88%)
완전 반응	28%
부분 반응	52%
반응 기간	
중앙값, 개월(95% CI)	NR (51.3, NE)
≥ 12개월인 %[2]	90%

[1] BIRC에 의해 평가된 확인된 전체 반응률.

[2] 관찰된 반응 기간에 근거

NR= not reached(도달되지 않음), NE = not estimable(평가 불가능)

LIBRETTO-531

LIBRETTO-531은 진행성 또는 전이성 RET-변이 MTC를 나타내는 성인 및 청소년에 대한 무작위 배정(2:1), 다기관, 공개 시험이었다(NCT04211337). 이 시험은 카나파 억제제 치료 경험이 있는 진행된(progressive), 전행성(advanced) RET-변이 갑상선 수질암 환자들에서 이 약의 유효성을 의사가 선택한 카보잔티닙 또는 반데타닙과 비교하여 평가하였다.

환자들은 이 약(160 mg 1일 2회 투여) 또는 의사가 선택한 카보잔티닙(140mg 1일 1회) 또는 반데타닙(300mg 1일 1회)을 투여하도록 무작위 배정되었다. 환자들은 RET 변이(M918T vs 기타) 및 대조군에 무작위 배정되는 경우 계획된 투여(카보잔티닙 vs 반데타닙)에 근거하여 층화되었다. 1차 평가변수는 RECIST v1.1에 따라 눈기림된 독립적 심사 위원회(BIRC)에 의해 확인된 무진행 생존(progression-free survival, PFS)이었다.

연령의 중앙값은 55 세(범위: 12-84)였고, 63%는 남성, 58%는 백인, 23%는 아시아인, 2.4%는 흑인 또는 아프리카계 미국인이었으며, 17%는 인종이 알려지지 않았다. ECOG 수행 상태는 0-1(98%) 또는 2(1.0%)였으며, 0.7%는 상태가 알려지지 않았다. 환자의 77%는 전이성 질병을 나타내었고,