

전문약품 | 희귀약품 | 항악성종양제

[원료약품 및 그 분량]

비라토비®캡슐 75mg (엔코라페닙)
이 약 1캡슐 (499.5mg) 중
*유효성분 : 엔코라페닙 (별규) 75mg
*첨가제 : 코포비돈, 미결정셀룰로오스, 수산화, 폴록사머188, 크로스포비돈, 스테아르산마그네슘, 콜로이드성이산화규소, 공캡슐

[상성]

흰색-미백색의 분말 혹은 덩어리가 든 상부 실색, 하부 흰색의 불투명한 경질 캡슐

[효능효과]

이전 치료 경험이 있는 BRAF V600E 변이가 확인된 전이성 직결장암의 성인 환자의 치료 시 세특시암과의 병용요법

[용법용량]

이 약의 치료 시작 전에 중앙 검체에서의 BRAF V600E 변이 상태는 확인하여야 한다. BRAF V600E 변이 상태는 충분히 검증된 신뢰성 있는 시험방법을 시험방법을 사용하여 확인하여야 한다. 세특시암과 병용요법으로 이 약의 권장용량은 경구 300mg/75mg 캡슐 1회 1회이다. RAS 변이 상태는 세특시암의 처방정보에 적합해야 적합해야 한다. 이 약은 질병 진행 또는 수용 불가능한 독성이 발생할 때까지 투여한다. 세특시암의 권장 투여 정보는 세특시암의 처방정보를 참조한다.

이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있다. 이 약의 투여를 잊은 경우 다음 번 용량 투여 전 2시간 이내라면 잊은 용량을 투여하지 않는다. 이 약을 복용 후 구토를 하더라도 추가로 복용하지 말고 다음 번 예정된 투여 일정을 지속한다.

1) 이상반응에 따른 용량 조절

세특시암을 중단하는 경우, 이 약도 중단한다. 이 약과 관련된 이상반응에 대한 용량 감소 및 용량 조절 권장지침을 표 1과 표 2에 제시하였다.

표 1. 이상반응에 따른 용량 권장

조치	관장용량
1차 용량 감소	225mg(75mg 캡슐 3개) 1회 1회, 경구
2차 용량 감소	150mg(75mg 캡슐 2개) 1회 1회, 경구
후속 조절	이 약 150mg(75mg 캡슐 2개) 1회 1회에 내약성이 없는 경우 영구 중단

표 2. 이상반응에 대한 이 약의 용량 조절 권장지침

이상반응 중증도*	이 약의 용량 조절
새로운 원발암	
피부 외 RAS 돌연변이 양성 암	이 약의 투여를 영구 중단한다.
포도막염	
· 1~3등급	특정 안과 요법에 반응하지 않는 1 또는 2등급 포도막염, 또는 3등급 포도막염의 경우 최대 6주 동안 이 약의 투여를 보류한다. · 호전되는 경우 동일 또는 감소된 용량으로 재개한다. · 호전되지 않으면 이 약의 투여를 영구 중단한다.
· 4등급	이 약의 투여를 영구 중단한다.
QTc 연장	
· QTcF의 500ms 초과 및 베이스라인 대비 60ms 이하 증가	QTcF가 500ms 이하가 될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. 이후 감소된 용량으로 재개한다. · 1회를 초과하여 재발하는 경우, 이 약의 투여를 영구 중단한다.
· QTcF의 500ms 초과 및 베이스라인 대비 60ms 초과 증가	이 약의 투여를 영구 중단한다.
간독성	
· 2등급 AST 또는 ALT 증가	이 약의 용량을 유지한다. · 4주 내에 호전되지 않으면, 0~1등급 또는 투여 전/베이스라인 수준으로 호전될 때까지 이 약의 투여를 보류하고, 이후 동일한 용량으로 재개한다.
· 3 또는 4등급 AST 또는 ALT 증가	표 하단 기타 이상반응 참조.
피부(손발) 피부 반응(HFSR) 제외	
· 2등급	2주 내에 호전되지 않으면, 0~1등급이 될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. 이후 동일한 용량으로 재개한다.
· 3등급	0~1등급이 될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. 최초 발생의 경우 동일한 용량으로 재개한다. 재발의 경우 용량을 감소한다.
· 4등급	이 약의 투여를 영구 중단한다.
기타 이상반응(출혈 및 HFSR 포함)*	
· 2등급 재발 또는 3등급 최초 발생	최대 4주 동안 이 약의 투여를 보류한다. · 0~1등급 또는 투여 전/베이스라인 수준으로 호전되는 경우, 감소된 용량으로 재개한다. · 호전되지 않으면 이 약의 투여를 영구 중단한다.

· 4등급 최초 발생	이 약의 투여를 영구 중단하거나 최대 4주 동안 이 약의 투여를 보류한다. · 0~1등급 또는 투여 전/베이스라인 수준으로 호전되는 경우, 감소된 용량으로 재개한다. · 호전되지 않으면 이 약의 투여를 영구 중단한다.
· 3등급 재발	이 약의 투여 영구 중단을 고려한다.
· 4등급 재발	이 약의 투여를 영구 중단한다.

* 미국 국립 암연구소 이상반응 공통용어기준(NCI CTCAE) 버전 4.03

† 세특시암과의 병용요법에서 새로운 원발 피부암, 포도막염/총채염/총채섬모체염 이외의 안과 사례, 간질성 폐질환/간질성 폐렴, 심장기능장애, 크레아틴 포스포키나아제(CPK) 상승, 횡문근융해증, 정맥 혈전색전증에 대해서는 이 약의 용량 조절이 권장되지 않는다.

2) 강력한 또는 중등도 CYP3A4 억제제와 병용 시 용량 조절

이 약과 강력한 또는 중등도 CYP3A4 억제제는 병용투여하지 않는다. 병용 투여를 피할 수 없는 경우, 표 3의 권장지침에 따라 이 약의 용량을 감소시킨다. CYP3A4 억제제 병용 중단 시, CYP3A4 억제제 제거 반감기의 3-5배 기간이 지난 후부터 이 약의 CYP3A4 병용 이전 용량을 적용한다.

표 3. 강력한 또는 중등도 CYP3A4 억제제와 병용 시 이 약의 용량 감소 권장지침

현재 일일 용량*	중등도 CYP3A4 억제제 병용 시 용량	강력한 CYP3A4 억제제 병용 시 용량
300 mg	150mg (75mg 캡슐 2개)	75 mg
225 mg	75 mg	75 mg
150 mg	75 mg	75 mg ^b

* 현재 일일 용량은 적응증에 기초한 이 약의 권장용량 또는 표 1의 용량 권장지침에 기초한 이상반응으로 인해 감소된 용량을 나타낸다.

† 강력한 CYP3A4 억제제와의 병용 시 이 약 75mg QD 용량에서 이 약의 노출은 CYP3A4 억제제와 병용하지 않을 때 150mg QD 용량에서보다 높고 CYP3A4 억제제와 병용하지 않을 때 225mg QD 용량에서의 노출과 유사할 것으로 예상된다. 150mg 용량 수준에서 이 약과 강력한 CYP3A4 억제제를 병용하는 경우 환자를 이상반응에 대해 면밀하게 모니터링하고 임상적 판단에 따른다.

[사용상의 주의사항]

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 유효성분 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자

2. 이상반응

다음의 이상반응에 대한 내용은 3. 일반적 주의 항에 기술되어 있다.

- 새로운 원발암, 출혈, 포도막염, QT 연장

1) 임상시험 경험

BRAF V600E 돌연변이 양성 전이성 대장암(CRC)

세특시암(초기 용량 400mg/m² 이후 250mg/m² 주 1회)과 병용한 이 약 300mg 1회 1회의 안전성 위 무작위 배정, 공개, 활성 대조 임상시험(BEACON CRC)에서 BRAF V600E 돌연변이 양성 전이성 CRC 환자 216명을 대상으로 평가되었다. BEACON CRC 임상시험에서 길버트 증후군 병력, 좌심실 박출물 이상, QTc 연장(480ms), 조절되지 않는 고혈압, 망막정맥폐쇄(RVO) 병력 또는 현재 증가, 또는 RVO에 대한 현재 위험인자가 있는 환자는 제외되었다. 노출 기간 중간값은 세특시암과 병용하여 이 약을 투여한 환자의 경우 4.4개월이었고, 세특시암과 병용하여 이리노테칸 또는 5-플루오로우라실(5-FU)/폴리신(FA)/이리노테칸(FOLFIRI) 주입 투여를 받은 환자의 경우는 1.6개월이었다.

세특시암과 병용하여 이 약을 투여받은 환자에서 가장 흔한(≥ 25%) 이상반응은 피로, 오심, 설사, 여드름모양 피부염, 부종, 식욕감소, 관절통 및 발진이었다.

이 약의 투여 중단을 초래한 이상반응은 세특시암과 병용하여 이 약을 투여받은 환자의 33%에서 발생했다. 가장 흔한 사례는 구토(4%), 피로(4%), 오심(4%), 발열(3%) 및 설사(3%)였다. 이 약의 용량 감소를 초래한 이상반응은 세특시암과 병용하여 이 약을 투여받은 환자의 9%에서 발생했다. 가장 흔한 사례는 피로(2%), 관절통(2%) 및 말초신경병증(2%)이었다. 세특시암과 병용하여 이 약을 투여받은 환자의 10%가 이 약의 투여 영구 중단을 초래한 이상반응을 경험했고, 이 중 환자 1명을 초과하여(0.5%) 발생한 이상반응은 없었다.

표 1과 표 2는 각각 BEACON CRC에서 확인된 약물이상반응과 임상검사치 이상을 나타낸 것이다.

표 1. BEACON CRC에서 이 약을 세특시암과 병용 투여한 환자의 ≥10%에서 발생한 이상반응*

이상반응	이 약과 세특시암 N=216		이리노테칸과 세특시암 또는 FOLFIRI와 세특시암 N=193	
	모든 등급 (%)	≥ 3등급 ^b (%)	모든 등급 (%)	≥ 3등급 (%)
전이이상 및 투여부위 상태				
피로 ^c	51	7	50	8
발열 ^d	17	1	15	1
위장관계 이상				
오심	34	1	41	1
설사 ^e	33	2	48	10
복통 ^f	30	4	32	5
구토	21	1	29	3
변비	15	0	18	1
대사 및 영양 이상				
식욕감소	27	1	27	3

근골격계 및 결합조직 이상				
관절통 ^a	27	1	3	0
근육병증 ^c	15	1	4	0
사지통증	10	0	1	0
피부 및 피하조직 이상				
여드름 모양 피부염 ^b	32	1	43	3
발진 ^b	26	0	26	2
가려움 ^c	14	0	6	0
멜라닌세포모반	14	0	0	0
피부건조 ^c	13	0	12	1
신경계 이상				
두통 ^c	20	0	3	0
말초신경병증 ^c	12	1	6	0
혈관 이상				
출혈 ^a	19	2	9	0
정신의학적 이상				
불면증 ^c	13	0	6	0

^a 미국 국립 암연구소 CTCAE v4.03에 따른 등급.

^b 이 약과 세특시삽 병용군에서 4~5등급 이상반응은 5등급 출혈(n=1)로 한정되었다.

^c 관련된 여러 우선 용어를 포함하는 복합 용어이다.

이 약과 세특시삽을 병용 투여한 환자의 (<10%에서 발생한 기타 임상적으로 중요한 이상반응은 아래와 같다. 위장관계 이상, 체장염

표 2. BEACON CRC에서 이 약을 세특시삽과 병용 투여한 환자의 ≥10%에서 발생한 임상검사치 이상(모든 등급)^b

임상검사치 이상 ^a	이 약과 세특시삽		이리노테칸과 세특시삽 또는 FOLFIRI와 세특시삽	
	모든 등급(%)	3등급 및 4등급(%)	모든 등급(%)	3등급 및 4등급(%)
혈액화학사				
빈혈	34	4	48	5
림프구감소증	24	7	35	5
활성화 부분 트롬보 플라스틴 시간 증가	13	1	7	1
화학검사				
저마그네슘혈증	19	0	22	1
알칼리성 포스파타아제 증가	18	4	30	7
ALT 증가	17	0	29	3
AST 증가	15	1	22	2
저칼륨혈증	12	3	32	5
저나트륨혈증	11	2	13	2

^a 미국 국립 암연구소 CTCAE v4.03에 따른 등급.

^b 베이시리안 수치와 적어도 하나 이상의 투여 중 임상검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다.

3. 일반적 주의

1) BRAF V600E 돌연변이 검사

이 약을 투여하는 경우, 이러한 기술의 사용이 능숙한 실험실에서 BRAF V600E 변이 상태를 확인하는 것이 중요하다. 임상시험(BEACON 연구)에서는 중앙실험실 검사 (Qiagen 사의 Therascreen BRAF V600E RGQ PCR Kit)와 각 지역에서의 검사 (종합효소분석반응 시험방법 혹은 차세대 염기서열분석)를 통하여 BRAF V600E 변이 상태를 확인하였다. 원칙적으로 각 지역에서의 검사를 통하여 등록된 환자는 중앙실험실 검사(Qiagen 사의 Therascreen BRAF V600E RGQ PCR Kit)로 변이상태를 재확인하였다.

2) 새로운 원발암

BRAF 억제제를 투여받은 환자에서 피부 및 피부 외 새로운 원발암이 관찰되었으며, 이 약 투여로도 발생할 수 있다.

피부암

BEACON CRC에서, 각질세포종양(KA)을 포함한 피부 편평세포암(cSCC)이 CRC 환자의 1.4%에서 발생했으며, 이 약과 세특시삽을 병용 투여한 환자의 1.4%에서 새로운 원발 흑색종이 발생했다.

투여를 시작하기 전, 투여 중 2개월마다, 그리고 투여 중단 후 최대 6개월 동안 피부과적 평가를 실시한다. 의심되는 피부 병변은 절개하여 피부병리학적 평가를 통해 관리한다. 새로운 원발 피부암에 대해서는 용량 조절이 권장되지 않는다.

피부 외 암

작용 기전에 근거할 때, 이 약은 돌연변이 또는 기타 기전을 통한 RAS 활성화와 관련된 암의 생성을 촉진할 수 있다. 이 약을 투여하는 환자는 피부 외 암의 징후 및 증상에 대해 모니터링한다. RAS 돌연변이 양성 피부 외 암의 경우 이 약의 투여를 중단한다.

3) BRAF 야생형 종양에서의 종양 촉진

생체 외 시험 결과, BRAF 억제제에 노출된 BRAF 야생형 세포에서 MAP-키나아제 신호전달의 역설적 활성화 및 세포 증식 증가가 확인되었다. 이 약을 시작하기 전 BRAF V600E 돌연변이에 대한 증거를 확인한다.

4) 출혈

BEACON CRC에서, 이 약과 세특시삽을 병용 투여한 환자의 19%에서 출혈이 발생했다. 환자의 0.5%에서 발생한 치명적 위장관계 출혈을 포함하여 3등급 이상의 출혈은 환자의 1.9%에서 발생했다. 가장 빈번한 출혈 사례는 비출혈(6.9%), 혈변(2.3%) 및 직장출혈(2.3%)이었다. 이상반응의 중증도에 근거하여 투여 보류, 용량 감소 또는 영구 중단한다.

5) 포도막염

총채염 및 총채세포염을 포함한 포도막염이 이 약을 투여받은 환자에서 보고되었다. 각 방안에 따라 증상에 대해 평가한다. 정기적으로, 그리고 새로운 시각장애 발생 또는 시각장애 악화 시 안과적 평가를 실시하고 새로 발생하거나 지속되는 안과 소견을 추적관찰한다. 이상반응의 중증도에 근거하여 투여 보류, 용량 감소 또는 영구 중단한다.

6) QT 연장

이 약은 일부 환자에서 용량 의존적 QTc 간격 연장과 관련이 있다. 이미 QTc 연장이 발생했거나 알려진 긴 QT 증후군, 임상적으로 유의한 사맥성 부정맥, 중증 또는 조절되지 않는 심부전 등 QTc 연장 발생에 대한 위험이 있는 환자 및 QT 연장과 관련된 다른 약물을 투여 중인 환자에 대해 모니터링을 실시한다. 이 약 투여 전 및 투여 중 저칼륨혈증 및 저마그네슘혈증을 교정한다. QTc > 500ms의 경우 투여 보류, 용량 감소 또는 영구 중단한다.

7) 배태자 독성

작용기전에 근거할 때, 이 약을 임부에 투여할 경우 태아에 대한 치명적인 손상을 유발할 수 있다. 이 약은 랫드와 토끼에서 배태자 발생 변화를 유발했으며, 권장용량 300mg에서의 인체 노출의 약 46배(랫드의 경우)와 312배(토끼의 경우) 노출을 야기하는 용량 이상에서 토끼의 유산을 유발했고, 더 낮은 용량에서는 분명한 소견이 없었다. 여성에게는 태아에 대한 잠재적 위험에 대해 알려주어야 한다. 이 약은 호르몬 피임제의 효과를 무효하게 할 수 있으므로, 가임여성에게 이 약을 투여하는 동안 및 최종 투여 후 최소 1개월 동안 효과적인 비호르몬성 피임법을 사용하도록 알려주어야 한다.

8) 병용 요법과 관련된 위험

이 약은 세특시삽과의 병용요법으로 사용해야 한다. 추가적인 위험 정보에 대해서는 세특시삽의 처방정보를 참조한다.

4. 약의 상호작용

1) 이 약에 대한 다른 약의 영향

강력한 또는 중등도 CYP3A4 억제제

이 약과 강력한 또는 중등도 CYP3A4 억제제의 병용은 이 약이 약의 혈장 농도를 증가시키며 이 약이 약의 이상반응을 증가시킬 수 있다. 이 약과 강력한 또는 중등도 CYP3A4 억제제(자몽주스 포함)는 병용투여하지 않는다. 병용투여를 피할 수 없는 경우, 이 약의 용량을 감소시킨다.

강력한 또는 중등도 CYP3A4 유도제

이 약과 강력한 또는 중등도 CYP3A4 유도제의 병용은 이 약이 약의 혈장 농도와 유효성을 감소시킬 수 있다. 이 약과 강력한 또는 중등도 CYP3A4 유도제는 병용투여하지 않는다.

2) 다른 약에 대한 이 약의 영향

민감한 CYP3A4 기질

이 약과 민감한 CYP3A4 기질의 병용은 이상반응을 증가시키거나 이들 약제의 유효성을 감소시킬 수 있다.

이 약과 호르몬 피임제(CYP3A4 기질)의 병용은 농도 감소 및 호르몬 피임제 유효성 소실을 야기할 수 있다. 이 약과 호르몬 피임제는 병용투여하지 않는다.

3) QT 간격을 연장하는 약물

이 약은 용량 의존적 QTc 간격 연장과 관련이 있다. 이 약과 QT/QTc 간격을 연장하는 것으로 알려진 약물은 병용투여하지 않는다.

5. 임부, 수유부, 가임여성 및 임신에 대한 투여

1) 임부

작용기전에 근거할 때, 이 약을 임부에 투여할 경우 치명적인 손상을 유발할 수 있다. 임신 중 이 약의 투여에 대해 이용 가능한 임상 자료는 없다. 동물 생식 시험에서, 이 약은 랫드와 토끼에서 배태자 발생 변화를 유발했으며, 임상 용량 300mg에서의 인체 노출의 약 46배(랫드의 경우)와 312배(토끼의 경우) 노출을 야기하는 용량 이상에서 토끼의 유산을 유발했고, 더 낮은 용량에서는 분명한 소견이 없었다(자료 참조). 임부에게는 태아에 대한 잠재적 위험에 대해 알려주어야 한다.

동물시험 자료

생식독성시험에서, 랫드의 기관형성기 중 이 약을 투여했을 때 20mg/kg/day 용량(권장 임상 용량 300mg 1일 1회에서 농도-시간 곡선하 면적AUC)에 기초한 인체 노출의 약 46배에서 모체 독성, 태아 체중 감소 및 전체 골격 변이 발생률 증가가 야기되었다. 임신한 토끼의 경우, 기관형성기 중 이 약을 투여했을 때 75mg/kg/day 용량(권장 임상 용량 300mg 1일 1회에서 AUC)에 기초한 인체 노출의 약 312배에서 모체 독성, 태아 체중 감소, 전체 골격 변이 발생률 증가 및 총 임신 소실을 포함한 착상후 소실 증가가 야기되었다. 공식적으로 태반 이행 시험은 실시되지 않았지만, 랫드와 토끼 모두에서 태아의 혈장에 약 노출이 모체 노출의 각각 최대 1.7%와 0.8%였다.

2) 수유부

인간의 모유에서 이 약 또는 그 대사물의 존재 또는 이 약이 수유아 또는 모유 생성에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 수유아에서 이 약으로 인한 중대한 이상반응 가능성이 있으므로, 여성에게 이 약 투여 중 및 마지막 투여 후 2주 동안은 모유수유를 하지 않도록 권고한다.

3) 가임여성 및 임신

임신 검사

이 약을 시작하기 전 가임여성의 임신 상태를 확인한다.

피임

이 약을 임부에 투여할 경우 태아에 대한 치명적인 손상을 유발할 수 있다.

여성

가임여성에게는 이 약을 투여하는 동안과 마지막 투여 후 적어도 1개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다. 이 약은 호르몬 피임제의 효과를 무효하게 할 가능성이 있으므로 환자와 비호르몬성 피임법에 대해 상담한다.

불임

남성

300mg 임상 용량에서의 인체 노출의 약 6배 용량을 투여한 수컷 랫드에서의 결과에 근거하여, 이 약의 사용은 남성의 생식능력에 영향을 미칠 수 있다.

6. 소아에 대한 투여

소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 효과는 확인되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여

이 약 300mg QD를 세특시삽과 병용 투여받은 BRAF V600E 돌연변이 양성 전이성 CRC 환자 216명 중, 62명(29%)이 65세~75세 미만이었으며, 20명(9%)이 75세 이상이었다. 노인 환자와 젊은 환자 간에 이 약과 세특시삽 병용요법의 안전성 또는 효과에서 전반적인 차이는 보고되지 않았다.

8. 간장애 환자에 대한 투여

경중 간장애(Child-Pugh Class A) 환자에게 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다. 중등도(Child-Pugh Class B) 또는 중증(Child-Pugh Class C) 간장애 환자에 대한 권장용량은 확인되지 않았다.

9. 신장애 환자에 대한 투여

경중 내지 중등도 신장애(Cl_{cr} 30~(< 90 mL/min) 환자에서 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다. 중증 신장애(Cl_{cr} < 30 mL/min) 환자에 대한 권장용량은 확인되지 않았다.

10. 과량투여

이 약은 혈장 단백질에 86% 결합하므로, 이 약의 과량투여에 대한 치료로 혈액투석은 효과가 없을 가능성이 높다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 임상약리

① 작용 기전

이 약은 BRAF V600E 및 야생형 BRAF와 CRAF를 표적으로 하는 키나아제 억제제로, 생체 외 무세포 분석에서 IC50 값은 각각 0.35, 0.47 및 0.3nM이다. BRAF V600E와 같은 BRAF 유전자 돌연변이는 종양 세포 성장을 자극할 수 있는 BRAF 키나아제의 본질적 활성화를 야기할 수 있다. 이 약은 또한 생체 외에서 JNK1, JNK2, JNK3, LIMK1, LIMK2, MEK4 및 STK36을 포함한 다른 키나아제에도 결합하여 임상적으로도 도달 가능한 농도(≤0.9nM)에서 이들 키나아제에 대한 리간드 결합을 감소시킬 수 있었다. 이 약은 BRAF V600E, D 및 K 돌연변이 발현 종양 세포주의 생체 외 성장을 억제했다. BRAF V600E발현 종양 세포를 이식한 마우스에서 이 약은 RAF/MEK/ERK 경로 억제와 관련된 종양 퇴행을 유도했다. BRAF 돌연변이 CRC 상황에서 EGFR 매개 MAPK 경로 활성화 유도가 BRAF 억제제에 대한 내성 기전인 것으로 확인되었다. 비임상 모델에서 BRAF 억제제와 EGFR을 표적으로 하는 약제의 병용으로 이러한 내성 기전을 극복할 수 있는 것으로 나타났다. 돌연변이 BRAF V600E가 있는 대장암 마우스 모델에서 이 약과 세특시삽의 병용은 각 약물의 단독투여보다 높은 항종양 효과를 보였다.

② 약력학

심장 전기생리

이 약의 QT 연장 가능성을 평가하기 위한 단독 시험은 수행되지 않았다. 이 약은 용량 의존적 QTc간격 연장과 관련이 있다. 비니메티딘과 병용하여 이 약의 권장용량을 투여받은 성인 흑색종 환자 대상 시험의 QTc 중심경향분석에 근거할 때, 베이시리안 대비 최고 평균(90% CI) QTcF 변화(ΔQTcF)는 18(14~22) ms였다.

③ 약동학

이 약의 약동학은 건강한 시험대상자와 BRAF V600E 또는 V600K 돌연변이가 있는 진행성 및 절제 불가능하거나 전이성인 피부 흑색종 및 BRAF V600E 돌연변이 양성 전이성 CRC를 포함한 고형암 환자를 대상으로 시험되었다. 단회 투여 후 이 약의 전신 노출은 50mg~700mg 용량 범위(최대 권장용량 300mg의 0.2~2.3배)에서 용량 비례적이었다. 1일 1회 투여 후 이 약의 전신 노출은 50mg~800mg 용량 범위(최대 권장용량 300mg의 0.2~2.7배)에서 용량 비례 미만이였다. 항정 상태는 15일 내에 도달되었으며, 노출은 제1일 대비 50% 낮았다. AUC의 시험대상자 간 변이(CV%)는 12%~69% 범위였다.

흡수

이 약의 Tmax 증강값은 2시간이다. 용량의 최소 86%가 흡수된다.

음식의 영향

고지방, 고칼로리 식사(대략 단백질 150 칼로리, 탄수화물 350 칼로리, 지방 500 칼로리로 구성)와 함께 이 약 100mg(최대 권장용량 300mg의 0.3배)의 단회 투여 후, 평균 최대 이 약 농도(Cmax)가 36% 감소했으며 AUC에 대한 영향은 없었다.

분포

겉보기 분포용적의 기하평균(CV%)은 164(70%)이다. 생체 외에서 이 약의 단백질결합률은 86%이다. 혈액-혈장 농도 비는 0.58이다.

제거

이 약의 평균(CV%) 말단 반감기(t1/2)는 3.5시간(17%)이며, 겉보기 청소율은 제1일에 14L/h(54%)이고 450mg 용량에서의 항정상태에서 32L/h(59%)로 증가한다.

대사

이 약은 주로 CYP3A4(83%)에 의해 대사되며, CYP2C19(16%) 및 CYP2D6(1%)에 의해서도 더 적은 정도로 대사된다.

배설

이 약 100mg의 단회 방사성표지 투여 후, 투여된 용량의 47%(미변화 5%)가 대변에서 회수되었으며 47%(미변화 2%)가 소변에서 회수되었다.

특정 인구집단

연령(19~94세), 성별, 체중(34~168kg), 경증 간장애(Child-Pugh Class A) 및 경증 내지 중등도 신장애 (Clcr 30~< 90mL/min)에 기초하여 이 약의 약동학에서 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 이 약 약동학에 대한 인종이나 민족, 중등도 또는 중증 간장애(Child-Pugh Class B 또는 C), 중증 신장애(Clcr < 30mL/min)의 영향은 시험되지 않았다.

약물 상호작용 시험

임상시험

CYP3A4 억제제: 포사코나졸(강력한 CYP3A4 억제제) 또는 딜티아젯(중등도 CYP3A4 억제제)의 병용투여는 이 약 50mg(최대 권장용량 300mg의 0.2배) 단회 투여 후 이 약의 AUC를 각각 3배 및 2배 증가시켰으며 Cmax를 각각 68% 및 45% 증가시켰다.

CYP3A4 유도제: 이 약 노출에 대한 CYP3A4 유도제의 영향은 시험되지 않았다. 그러나 임상시험에서 첫 번째 투여와 비교하여 항정상태에서 이 약(생체 외 CYP3A4 유도제) 노출이 더 낮았으며, 이는 CYP3A4의 자가 유도를 시사한다.

프로톤 펌프 억제제: 라베프라졸과 병용 투여했을 때 이 약 약동학에서 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

생체 외 시험: 이 약의 권장용량 300mg과 세특시탐을 병용 투여했을 때 이 약 또는 세특시탐의 약동학에서 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

생체 외 시험

UGT 효소: 이 약은 임상적으로 관련된 혈장 농도에서 UGT1A1, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8/9, CYP2D6 및 CYP3A4의 가역적 억제제이며, CYP3A4의 시간 의존적 억제제이다. 이 약은 임상적으로 관련된 혈장 농도에서 CYP2B6, CYP2C9 및 CYP3A4의 유도제이다.

수송체 시스템: 이 약은 임상적으로 관련된 혈장 농도에서 P-당단백(P-gp)의 기질이지만, 유방암 내성 단백질(BCRP), 다제내성 관련 단백질 2(MRP2), 유기 음이온 수송 폴리펩타이드(OATP1B1/OATP1B3) 또는 유기 양이온 수송체(OCT1)의 기질은 아니다. 이 약은 임상적으로 관련된 혈장 농도에서 P-gp, BCRP, OCT2, 유기 음이온 수송체(OAT1, OAT3), OATP1B1 및 OATP1B3의 억제제이지만, OCT1 또는 MRP2의 억제제는 아니다.

2) 비임상 시험

① 발암성, 돌연변이원성, 생식능력 장애

이 약을 이용한 발암성 시험은 수행되지 않았다. 이 약은 세균 복귀돌연변이, 포유류 세포 염색체 이상 또는 랫드 골수 소핵을 평가하는 시험에서 유전독성이 없는 것으로 평가되었다. 동물을 대상으로 이 약의 단독 생식능력 시험은 수행되지 않았다. 랫드 대상의 일반 독성시험에서 고환 및 부고환 무게 감소, 고환의 세관 퇴화, 부고환의 정자부족이 AUC에 기초한 300mg 임상 용량에서의 일일 노출의 약 6배 용량에서 관찰되었다. 비인간 영장류 독성시험의 어느 성별에서도 생식 기관에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

② 동물 독성 및/또는 약리

4주 및 13주 시험 모두에서 이 약 용량 20mg/kg/day(AUC 기준 임상 용량 300mg에서의 인체 노출의 약 22 배) 이상을 투여한 랫드의 위에서 과장성 및 과다자화증의 이상 조직병리 소견이 발생했다.

3) 임상시험

이 약은 세특시탐과 병용요법으로 무작위 배정, 활성 대조, 공개, 다기관 임상시험(BEACON CRCNCT 02928224)에서 BRAF V600E 돌연변이 양성 전이성 대장암(CRC)이 있고 1차지 또는 2차지 이전요법 후 질병이 진행한 환자를 대상으로 평가되었다. 기타 주요 적합성 기준에는 RAF, MEK 또는 EGFR 억제제를 이전에 투여받지 않았고, 중앙 RAS 상태와 관련하여 현지 표시기재 내용에 따라 세특시탐 투여에 적합하고, ECOG 수행 상태(PS) 0~1인 것이 포함되었다. 무작위 배정은 미국 동부 중앙학 협회그룹(ECOG) 수행 상태(0 vs 1), 이전의 이리노테칸 사용(예 vs 아니오), 사용한 세특시탐 제품(미국 허가 vs EU 승인)으로 층화되었다.

환자들은 다음 투여군 중 하나에 1:1로 무작위 배정되었다.

- 이 약 300mg 1일 1회 경구 투여와 세특시탐의 병용
- 이 약 300mg 1일 1회 경구 투여와 비니메티닙 및 세특시탐의 병용
- 이리노테칸과 세특시탐 또는 FOLFIRI와 세특시탐 (대조군)

모든 환자에서 세특시탐의 용량은 초회 용량으로 400mg/m² 정맥 투여 후 250mg/m² 주 1회 투여였다. 대조군 환자에게는 세특시탐과 함께 각 28일 주기의 제1일과 15일에 이리노테칸 180mg/m² 정맥 투여 또는 FOLFIRI 정맥 투여(제1일과 15일 이리노테칸 180mg/m², 제1일과 15일에 플린산 400mg/m², 이후 제1일과 15일에 플루오로우라실 400mg/m² 정맥내 일시 투여 후 2일에 걸쳐 플루오로우라실 2400mg/m²/day 연속 주입)가 이루어졌다.

투여는 질병 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 지속되었다. 허가된 요법(이 약과 세특시탐 병용)의 결과만 아래에 기술하였다.

주요 유효성 결과 척도는 전체 생존(OS)이었다. 추가 유효성 결과 척도에는 논기간된 독립적 중앙 평가(BICR)로 평가된 무진행 생존(PFS), 전체 반응률(ORR), 반응 지속기간(DoR)이 포함되었다. 모든 무작위 배정 환자에서 OS와 PFS가 평가되었다. ORR과 DoR은 이 시험에서 이 약/세특시탐 군(n=113)과 대조군(n=107)의 무작위 배정 부분에 포함된 첫 220명 환자의 부분집합에 대해 평가되었다.

총 220명의 환자가 이 약/세특시탐 군에, 221명이 대조군에 무작위 배정되었다. 이들 441명에서, 연령 중값은 61세였고, 53%가 여성이었으며, 80%가 백인, 그리고 15%가 아시아인이었다. 50%에서 배아사태인 ECOG 수행 상태가 있었고, 66%가 1가지의 이전 요법을 투여받았으며, 34%는 두 가지의 이전 요법을 투여받았다. 93%가 이전에 옥살리플라틴을 투여받았고 52%는 이전에 이리노테칸을 투여받았다.

이 약과 세특시탐의 병용요법에서 활성 대조와 대비 OS, ORR 및 PFS의 통계적으로 유의한 개선이 입증되었다. 유효성 결과는 표 3과 그림 1에 요약되었다.

표 3. BEACON CRC의 유효성 결과

	BRAF/VI와 세특시탐 N = 220	이리노테칸과 세특시탐 또는 FOLFIRI와 세특시탐 N = 221
전체 생존		
사례 수(%)	93 (42)	114 (52)
OS 중간값, 개월(95% CI)	8.4 (7.5, 11.0)	5.4 (4.8, 6.6)
HR (95% CI) ^{a,b}	0.60 (0.45, 0.79)	
P-값 ^{a,c}	0.0003	
전체 반응률(BICR에 기초)		
ORR (95% CI) ^d	20% (13%, 29%)	2% (0%, 7%)
CR	5%	0%
PR	15%	2%
P-값 ^e	< 0.0001	
DoR 중간값, 개월(95% CI)	6.1 (4.1, 8.3)	NR (2.6 NR)
무진행 생존(BICR에 기초)		
사례 수(%)	133 (60)	128 (58)
질병 진행	110 (50)	101 (46)
사망	23 (10)	27 (12)
PFS 중간값, 개월(95% CI)	4.2 (3.7, 5.4)	1.5 (1.4, 1.7)
HR (95% CI) ^{a,b}	0.40 (0.31, 0.52)	
P-값 ^{a,c}	< 0.0001	

CI = Confidence interval(신뢰구간); CR = Complete response(완전 반응); DoR = Duration of response(반응 지속기간); HR = Hazard ratio(위험비); NR = Not reached(도달되지 않음); ORR = Overall response rate(전체 반응률); OS = Overall survival(전체 생존); PFS = Progression-free survival(무진행 생존); PR = Partial response(부분 반응).

^a 무작위 배정 시 ECOG PS, 세특시탐 출처(US 허가 vs EU 승인) 및 이전의 이리노테칸 사용에 따라 층화한다.

^b 층화 Cox 비례 위험 모델(stratified Cox proportional hazard model)

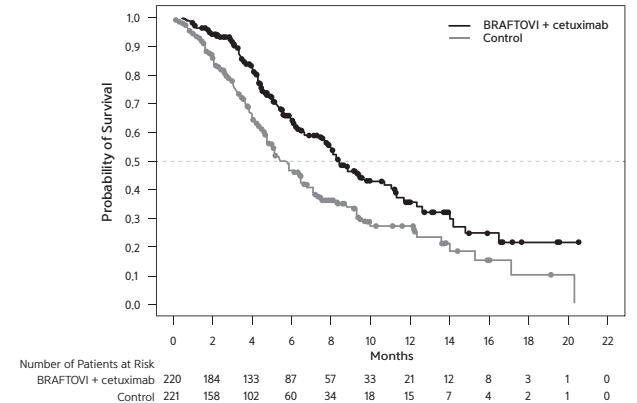
^c 층화된 로그 랭크 검정(stratified log-rank test), 알파 수준 0.0084에서 검정한다.

^d BRAF/VI/세특시탐 군(n=113) 및 대조군(n=107)

^e 코크란-멘델-헨젤 검정(Cochran-Mantel-Haenszel test), 알파 수준 0.05에서 검정한다.

^f 층화된 로그 랭크 검정, 알파 수준 0.0234에서 검정한다.

그림 1. BEACON CRC에서 전체 생존에 대한 Kaplan-Meier 곡선



[저장방법]

기밀용기, 실온(1~30°C)보관

[포장단위]

42 캡슐/사자 (6캡슐/PTP x 7)

[최신정보 확인방법]

최신의 품목허가 또는 신고사항은 식약처 의약품 전자민원창구 (<https://nedrug.mfds.go.kr>)의 '의약품등 정보란' 또는 한국노약품공업 홈페이지(www.onopharma.co.kr)에서 확인할 수 있습니다.

*사용기한이 경과되었거나 변질 또는 오손된 의약품은 구입하였을 때는 구입처를 통해 교환하여 드립니다.

[의약품 부작용 피해구제 제도 안내]

의약품 부작용 발생 시 한국의약품안전관리원에 피해구제를 신청할 수 있습니다. (상담: 1644-6223)

[문의전화]

02)928-8423 (제품문의)

이 약은 어린이의 손이 닿지 않도록 보관하십시오.

개정연월 : 2021년 9월

[제조자]

Catalent Pharma Solutions, LLC
14 Schoolhouse Road, Somerset, NJ 08873, 미국 (원료청량~캡슐충진)

Kanae Co., Ltd, Tochigi Plant
599-4, Terauchi, Moka-shi, Tochigi 321-4345, 일본 (포장)

[제조외지사]

Ono Pharmaceutical Co., Ltd.
1-5, Doshomachi, 2-Chome, Chuo-ku, Osaka, 일본

[수입판매자]

한국노약품공업주식회사
서울시 강남구 테헤란로 134 포스코P&E타워 19층

®등록상표
BRAKR-ab