

사용상의주의사항

1. 경고

1) 동맥 폐색성 사례

OPTIC 및 PACE 연구에서 이 약을 투여 받은 환자에게 사망을 포함한 동맥 폐색성 사례가 발생했다.

OPTIC 연구에서 45mg (45mg → 15mg)의 시작 용량으로 투여 받은 94명의 환자 중, 14%가 동맥 폐색성 사례를 경험하였고, 그 중 7%, 4.3% 및 2.1%가 각각 심혈관, 뇌혈관 또는 말초혈관 동맥 폐색성 사례를 경험하였다. 최초 심혈관, 뇌혈관 또는 말초혈관 사례의 발생 시까지의 기간 중앙값은 각각 4.7개월 (범위: 12일-2.1년), 11.7개월 (범위: 15일-1.6년) 및 3.6개월 (범위: 23일-6.3개월)이었다. 3 또는 4등급 동맥 폐색성 사례가 6%의 환자에서 발생하였고, 가장 흔한 3 또는 4등급 동맥 폐색성 사례는 심근경색, 급성 관상동맥 증후군, 동맥 혈전증, 허혈성 뇌졸중, 허혈성 뇌경색 및 불안정 협심증 (각 1.1%)이었다. 치명적인 동맥 폐색성 사례가 2명의 환자 (2.1%)에게 발생하였으며, 두 사례 모두 급사였다. 동맥 폐색성 사례는 연령이 증가할수록 더 흔하게 나타났다.

PACE 연구에서 449명의 환자 중 26%가 동맥 폐색성 사례를 경험하였으며, 그 중 15%, 7% 및 11%가 각각 심혈관, 뇌혈관 및 말초혈관 동맥 폐색성 사례를 경험하였다. 일부 환자는 재발성 또는 다병소성 혈관 폐색을 경험하였다. 최초 심혈관, 뇌혈관 및 말초혈관 동맥 폐색성 사례의 발생 시까지의 기간 중앙값은 각각 1년 (범위: 1일-4.1년), 1.4년 (범위: 2일-4.5년) 및 2년 (범위: 10일-4.9년)이었다. 3 또는 4등급 동맥 폐색성 사례가 14%의 환자에서 발생하였고, 가장 흔한 3 또는 4등급 동맥 폐색성 사례는 말초 동맥 폐색성 질환 (3.1%), 심근경색 (2%), 관상동맥질환 (1.6%) 및 뇌경색 (1.6%)이었다. 치명적인 동맥 폐색성 사례가 9명의 환자 (2%)에게 발생하였으며, 가장 흔한 치명적 동맥 폐색성 사례는 심정지 (0.9%)였다.

PACE 연구에서 45mg으로 치료 시작 후 2주 이내 및 하루 15mg 정도의 낮은 용량에도 치명적이고 생명을 위협하는 동맥 폐색성 사례가 발생하였다.

심혈관 위험인자가 있었던 환자와 없었던 환자 모두에서 동맥 폐색성 사례를 경험하였으며, 여기에는 50세 이하 환자도 포함되어 있었다. 동맥 폐색성 사례는 연령이 증가할수록, 그리고 허혈, 고혈압, 당뇨병 또는 고콜레스테롤혈증의 과거력이 있는 환자일수록 더 흔하게 나타났다. 동맥 폐색성 사례 환자에서 가장 흔한 위험인자는 고혈압 (67%; 77/115), 고콜레스테롤혈증 (59%; 68/115) 및 비허혈성 심장 질환 (43%; 49/115)의 병력이었다.

PACE 연구에서 환자들에게 심근경색과 함께 또는 그 뒤에 심장 부전이 발생하였다. 환자들은 혈관 재형성 시술 (관상동맥, 뇌혈관 및 말초동맥)을 받아야 했다. 이 약은 뇌로 혈액을 공급하는 주요 동맥 (예: 경동맥, 추골동맥, 중대뇌 동맥)의 여러 분절에서 협착을 유발하였다.

환자들은 수지 또는 원위 사지 괴사가 발생하여 절단술을 받아야 했다. 몇몇 환자들에서 고혈압의 악화, 불안정 또는 저항성 고혈압과 관련된 신장 동맥 협착이 발생하였다.

이 약은 심근경색, 사전 혈관 재형성, 뇌졸중의 병력이 있는 환자에서 잠재적인 치료의 유익성이 위해성을 상회하지 않는 경우 사용되어서는 안 된다. 이 환자들에서 다른 치료 방법이 없는지 먼저 고려되어야 한다.

이 약의 투여를 시작하기 전에, 환자의 병력, 신체검사 등을 포함한 심혈관계 상태를 평가해야 하며 심혈관계 위험인자를 적극적으로 관리해야 한다. 심혈관계 상태는 지속적으로 모니터링 되어야 하고 이 약을 투여하는 동안 심혈관계 위험과 관계된 질환들에 대한 의학 및 보조요법이 적절하게 이뤄져야 한다.

고혈압은 동맥 혈전성 사례의 위해성에 영향을 끼칠 수 있다. 고혈압이 의학적으로 관리되지 않을 경우 이 약의 투여를 일시적으로 중단한다.

OPTIC 연구에서는 조절되지 않는 고혈압 또는 당뇨병 환자와 임상적으로 유의하거나 조절되지 않거나 활성인 심혈관 질환 (심근경색, 말초혈관경색, 혈관 재형성 시술, 울혈성 심부전, 정맥 혈전색전증 또는 임상적으로 유의한 심방/심실 부정맥의 병력 포함) 환자가 제외되었다. PACE 연구에서는 조절되지 않는 고중성지방 혈증 환자와 임상적으로 유의하거나 활성인 심혈관 질환 (임상적으로 유의한 심방/심실 부정맥의 병력 또는 이 약의 최초 투여 전 3개월 이내에 심근경색, 불안정 협심증 또는 울혈성 심부전의 병력 포함) 환자가 제외되었다. 이 약의 유익성이 위해성을 초과할 것으로 예상되는지 여부를 고려한다.

동맥 폐색성 사례의 증거를 모니터링 한다. 재발/중증도를 토대로 이 약을 일시 중지한 다음 동일한 용량 또는 감량한 용량으로 재개하거나 중단한다 (용법용량 참고). 유익성-위해성을 고려하여 이 약의 재개 여부를 결정한다.

2) 정맥 혈전색전성 사례

이 약을 투여 받은 환자에서 중대한 또는 중증 정맥 혈전색전성 사례가 발생하였다.

OPTIC 연구에서 45mg의 시작 용량으로 투여 받은 94명의 환자 중 1명의 환자가 정맥 혈전색전성 사례 (1등급 망막 정맥 폐색)를 경험하였다.

PACE 연구에서 449명의 환자 중 6%에서 정맥 혈전색전성 사례가 발생하였으며, 여기에는 5.8%에서 발생한 중대한 또는 중증 (3 또는 4등급) 정맥 혈전색전성 사례도 포함되었다. 정맥 혈전색전성 사례에는 심부정맥 혈전증 (2.2%), 폐색전증 (1.8%), 표재 혈전 정맥염 (0.7%), 망막 정맥 폐색 (0.7%) 및 시야 상실을 동반한 망막 정맥 혈전증 (0.4%)이 포함되었다. 정맥 혈전색전성 사례는 BP-CML환자 62명 중 10%, Ph+ ALL 환자 32명 중 9%, CP-CML 환자 270명 중 6% 그리고 AP-CML 환자 85명 중 3.5%에서 발생하였다.

혈전 색전증과 혈관 폐색에 대한 모니터링을 실시해야하며 시야 감소와 시야 흐림이 나타나면 안저 검안경 검사를 포함한 안과 검사를 실시해야 한다. 혈관 폐색이 나타나면 바로 투여를 일시 중지해야 한다. 이 약의 재개 여부는 유익성-위해성을 고려하여 이뤄져야 한다.

정맥 혈전색전성 사례의 증거를 모니터링 한다. 재발/중증도를 토대로 이 약을 일시 중지한 다음 동일한 용량 또는 감량한 용량으로 재개하거나 중단한다 (용법용량 참고).

3) 심장 부전

이 약을 투여 받은 환자에서 치명적, 중대한 또는 중증 심장 부전 사례가 발생하였다.

OPTIC 연구에서 45mg의 시작 용량으로 투여 받은 94명의 환자 중 13%에서 심장 부전 사례가 발생하였고, 1.1%는 중대한 또는 중증 (3 또는 4등급) 심장 부전을 경험하였다. 가장 흔하게 보고된 심장 부전 사례들 (각각 >1명)은 좌심실 비대증 (3.2%) 및 BNP 증가 (3.2%)였다.

PACE 연구에서 치명적 또는 중대한 심장 부전이 발생하였다. 심장 부전 사례는 449명의 환자 중 9%에서 발생하였으며, 7%가 중대한 또는 중증 (3등급 이상) 심장 부전을 경험하였다. 가장 흔하게 보고된 심장 부전 사례들 ($\geq 2\%$)은 울혈성 심부전 (3.1%) 및 박출률 감소 (2.9%), 그리고 심부전 (2%)이었다.

심장 부전 징후 또는 증상에 대해 모니터링하고, 임상적 필요에 따라 심장 부전을 관리한다. 새로운 또는 악화되는 심장 부전에 대해 이 약을 일시 중지한 다음 감량한 용량으로 재개하거나 중단한다 (용법용량 참고).

4) 간 독성

이 약은 간부전 및 사망을 포함한 간 독성을 유발할 수 있다. 3명의 환자에서 사망을 야기한 전격성 간부전이 발생하였으며, 이들 중 1명의 환자는 이 약을 시작한 후 1주 이내에 간부전이 발생하였다. 이러한 치명적인 사례는 급성기(Blast Phase, BP) CML 또는 Ph+ ALL 환자에서 발생하였다. OPTIC 연구에서 45mg의 시작 용량으로 투여 받은 94명의 환자 중 28%의 환자에서 간독성이 발생하였으며, 6%가 3 또는 4등급 간독성을 경험하였다. 간독성 발생 시점까지의 기간 중앙값은 1.9개월(범위: 3일에서 4.1년)이었다. 가장 흔한 간독성 사례들은 알라닌 아미노전이효소 (ALT), 아스파르트산 아미노전이효소 (AST), 알칼리 인산 분해 효소 및 감마-글루타밀 전이효소 (GGT)의 상승이었다. 알라닌 아미노전이효소 또는 아스파르트산 아미노전이효소 상승을 보고한 21명의 환자 중 29%는 최종 추적조사일까지 사례가 회복되지 않았다.

PACE 연구에서 449명의 환자 중 32%에서 간독성이 발생하였고, 13%가 3 또는 4등급 간독성을 경험하였다. 간독성 발생 시점까지의 기간 중앙값은 3.1개월(범위: 1일 - 4.9년)이었다. 가장 흔한 간독성 사례들은 알라닌 아미노전이효소, 아스파르트산 아미노전이효소, 감마-글루타밀 전이효소, 빌리루빈 및 알칼리 인산 분해 효소의 상승이었다. 알라닌 아미노전이효소 또는 아스파르트산 아미노전이효소 상승을 보고한 88명의 환자 중 9%는 최종 추적조사일까지 사례가 회복되지 않았다.

베이스라인 및 그 이후 월 1회 이상 또는 임상적 필요에 따라 간 기능을 모니터링 한다. 재발/중증도를 토대로 이 약을 일시 중지한 다음 감량한 용량으로 재개하거나 중단한다 (용법용량 참고).

2. 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 투여하지 않아야 한다.

3. 이상사례

임상시험은 매우 다양한 조건 하에서 수행되기 때문에, 특정 약물의 임상시험에서 관찰된 이상반응의 발생률을 다른 약물의 임상시험에서 관찰된 발생률과 직접적으로 비교할 수 없으며, 실제 임상에서 관찰되는 발생률을 반영하지 않을 수 있다.

1) 임상시험

45mg의 시작 용량으로 이 약을 1일 1회 경구 투여한 543명의 CML 또는 Ph+ ALL 환자의 통합 안전성 분석군에서 확인된 주요 이상반응은 다음과 같다. 이 통합 안전성 분석군에서 가장 흔한 (>20%) 이상반응은 발진 및 관련 병태, 관절통, 복통, 두통, 변비, 건성 피부, 고혈압, 피로, 체액저류 및 부종, 발열, 오심, 궤양염/리파아제 상승, 출혈, 빈혈, 간 기능부전 및 동맥 폐색성 사례였다. 가장 흔한 3 또는 4등급 임상검사치 비정상 (>20%)은 혈소판 수 감소, 중성구 수 감소 및 백혈구 감소였다.

선행 치료 받은 CP-CML

OPTIC 연구에서 이 약의 안전성을 평가하였다. 환자들은 이 약의 세 가지 시작 용량인 45mg 경구 1일 1회 (n=94), 30mg 경구 1일 1회 (n=94) 또는 15mg 경구 1일 1회 (n=94) 중 한 가지를 투여 받았다. 조절되지 않는 고혈압 또는 당뇨병 환자와 임상적으로 유의하거나, 또는 조절되지 않거나, 또는 활성인 심혈관 질환(심근경색, 말초혈관경색, 혈관 재형성 시술, 울혈성 심부전, 정맥 혈전색전증 또는 임상적으로 유의한 심방/심실 부정맥의 병력 포함) 환자는 제외되었다. 권장 시작 용량 (45mg)에 대한 안전성 정보만 아래에서 설명하였다. 이 약 45mg을 시작 용량으로 1일 1회 경구투여 받은 환자는 $\leq 1\%$ BCR-ABL1^{IS} 달성 시 15mg 1일 1회로 의무적인 용량 감량이 있었다. 이들 환자 중 76%는 1년 이상 노출되었고 38%는 2년 넘게 노출되었다. 반응을 토대로 용량을 15mg으로 감량하기까지의 기간 중앙값은 6.4개월 (범위: 3.1개월 - 1.8년)이었다.

45mg의 시작 용량으로 이 약을 투여 받은 환자의 34%에서 중대한 이상반응이 발생하였다. >2%의 환자에서 발생한 중대한 이상반응에는 동맥 폐색성 사례 (9%, 그 중 2.1%는 급사), 심장 부정맥 (6%), 혈소판 감소증 (5%), 발열 (4.3%), 빈혈 (3.2%), 복통 (3.2%), 심방세동 (2.1%), 췌장염/리파아제 상승 (2.1%), 중성구 감소증 (2.1%) 및 고혈압 (2.1%)이 포함되었다. 2명의 환자 (2.1%)에서 치명적인 이상반응이 발생하였고, 둘 모두 급사였다.

45mg의 시작 용량으로 이 약을 투여 받은 환자의 19%에서 이상반응으로 인한 이 약의 영구 중단이 발생하였다. >2%의 환자에서 영구 중단을 초래한 이상반응에는 동맥 폐색성 사례, 혈소판 감소증, 고혈압 및 급사가 포함되었다.

45mg의 시작 용량으로 이 약을 투여 받은 환자의 71%에서 이상반응으로 인한 이 약의 용량 조절 (투여 일시 중지 또는 용량 감량)이 발생하였다. >5%의 환자에서 투여 일시 중지 또는 용량 감량이 필요한 이상반응에는 혈소판 감소증, 췌장염/리파아제 상승, 중성구 감소증, 간 기능부전, 발진 및 관련 병태, 그리고 빈혈이 포함되었다.

가장 흔한 (>20%) 이상반응은 발진 및 관련 병태, 고혈압, 관절통, 고지혈증, 간 기능부전, 췌장염/리파아제 상승 및 복통이었다. 가장 흔한 (>20%) 3 또는 4등급 임상검사치 비정상은 혈소판 수 감소 및 중성구 수 감소였다.

OPTIC 연구에서 45mg의 시작 용량으로 이 약을 투여 받은 환자에 대한 이상반응은 표 4와 같다.

표 4: OPTIC 연구에서 45mg의 시작 용량으로 이 약을 투여 받은 다음 $\leq 1\%$ BCR-ABL1^{IS} 달성 후 15mg으로 감량한 CP-CML 환자에서 발생한 이상반응 ($\geq 10\%$)

이상반응	아이클루시그 45mg → 15mg (N=94)	
	모든 등급 (%)	3 또는 4등급 (%)
피부 및 피하조직 장애		
발진 및 관련 병태	51	3.2
건성 피부	12	0
각종 혈관 장애		
고혈압	32	12
동맥 폐색성 사례	14	6
출혈	12	2.1
근골격 및 연결조직 장애		
관절통 ^(a)	30	0
대사 및 영양장애		

고지혈증 ^(b)	28	2.1
위장관계 장애		
복통 ^(c)	25	3.2
췌장염/리파아제 상승	23	15
변비	11	0
간담도 장애		
간독성	28	6
신경계 장애		
두통	17	0
전신장애 및 투여부위 이상		
발열	16	1.1
피로 또는 무력증	10	1.1
각종 심장 장애		
심장 부정맥	16	4.3
심부전	13	1.1

CTCAE v5.0 기준

- (a) 관절통에는 관절통, 관절염, 등허리 통증, 척추 내 추간판 변성, 골관절염, 통증, 경부 통증, 사지 통증, 피부 통증, 좌골신경통, 척추 통증, 건염, 건초염이 포함된다.
- (b) 고지혈증에는 혈중 콜레스테롤 증가, 혈중 중성지방 증가, 이상지질혈증, 고콜레스테롤혈증, 고지혈증, 고중성지방혈증, 저밀도 지질 단백질 증가가 포함된다.
- (c) 복통에는 복부 불편감, 복부 팽창, 복통, 하복부 통증, 상복부 통증, 만성위염, 결장염, 장염, 소장 결장염, 위궤양, 위염, 위장염, 위장관 통증, 위식도역류질환, 헬리코박터 위염이 포함된다.

45mg의 시작 용량으로 이 약을 투여 받은 환자의 ≤10%에서 발생한 임상적으로 유의한 이상반응은 신경병증 (9%), 체액 저류 및 부종 (5%), 그리고 갑상선 저하증 (3.2%)이었다.

OPTIC 연구에서 45mg의 시작 용량으로 이 약을 투여 받은 환자에 대한 임상검사치 비정상은 표 5와 같다.

표 5: OPTIC 연구에서 45mg의 시작 용량으로 이 약을 투여 받은 CP-CML 환자에서 베이스라인 대비 악화된 선별적 임상검사치 비정상 (>20%)

임상검사치 비정상	아이클루시그 45mg → 15mg (N=94)	
	모든 등급 (%)	3 또는 4등급 (%)
혈액학적 임상검사치		
혈소판 수 감소	65	31

백혈구 감소	56	13
중성구 수 감소	55	22
림프구 감소	42	7
헤모글로빈 감소	35	14
간기능 검사		
ALT 증가	49	1.1
AST 증가	40	0
알칼리 인산 분해 효소 증가	23	1.1
화학적 검사치		
포도당 증가	48	1.1
중성지방 증가	44	3.2
인산염 감소	27	3.2
중탄산염 감소	27	0
췌장 효소		
리파아제 증가	34	12

ALT=alanine aminotransferase, AST=aspartate aminotransferase

CTCAE v5.0 기준 (다만 포도당 증가는 CTCAE v4.03 기준).

선행 치료 받은 CML 또는 Ph+ ALL

PACE 연구에서 이 약의 안전성을 평가하였다. 연구에는 BCR-ABL T315I 돌연변이가 있는 환자를 포함하여, 선행 키나제 억제제에 저항성이거나 불내성을 보이는 CML 또는 Ph+ ALL 환자가 포함되었다. 조절되지 않는 고중성지방혈증 환자와 임상적으로 유의하거나 활성인 심혈관 질환 (임상적으로 유의한 심방/심실 부정맥의 병력 또는 이 약의 최초 투여 전 3개월 이내에 심근경색, 불안정 협심증 또는 울혈성 심부전의 병력 포함) 환자는 제외되었다. 환자들은 1일 1회 45 mg의 시작 용량으로 이 약을 경구 투여 받았다 (N=449). 이상 반응의 관리를 위하여 1일 1회 경구 30mg 또는 1일 1회 경구 15mg까지 용량 감량이 허용되었다. 지속적인 동맥 폐색성 사례 및 정맥 혈전색전성 사례 발생을 고려하여, 임상시험에서 약 2년의 추적조사 이후에도 여전히 1일 1회 45mg을 경구 투여받고 있는 환자들에게 용량감량을 하도록 권고하였다. 임상시험 완료 시점에서 (추적조사 60개월), 이 약 투여 지속기간의 중앙값은 CP-CML 환자에서 32개월, AP-CML 환자에서 19개월, BP-CML 환자에서 2.9개월, 그리고 Ph+ ALL 환자에서 2.7개월 이었다.

이 약을 투여 받은 환자의 69%에서 중대한 이상반응이 발생하였다. >2%의 환자에서 발생한 중대한 이상반응에는 동맥 폐색성 사례 (20%), 폐렴 (10%), 심장 부정맥 (8%), 췌장염/리파아제 상승 (7%), 복통 (6%), 심부전 (6%), 출혈 (6%), 패혈증 (5%), 정맥 혈전색전성 사례 (5%), 체액 저류 및 부종 (4.5%), 발열 (4.5%), 속발성 암 (5%), 빈혈 (3.3%), 고혈압 (3.1%), 혈소판 감소증 (3.1%), 발열성 중성구 감소증 (2.9%), 연조직염 (2.7%) 및 관절통(2.2%)이 포함되었다. 치명적인 이상반응은 이 약을 투여 받은 환자의 9%에서 발생하였으며, 가장 흔히 발생한 치명적인 이상반응은 동맥 폐색성 사례 (2%), 패혈증 (1.6%) 및 출혈 (1.3%)이었다.

이상반응으로 인한 이 약의 영구 중단은 CP-CML 환자의 21%, AP-CML 환자의 12%, BP-CML 환자의 15% 그리고 Ph+ ALL 환자의 9%에서 발생하였다. 투여 중단을 초래한 가장 흔한 이상반응은 혈소판 감소증 (4.5%)과 동맥 폐색성 사례 (4%)였다.

발생한 이상반응으로 인해 71%의 환자가 이 약의 투여를 3일 이상 일시 중지하였고, 발생한 이상반응으로 인해 68%의 환자가 이 약의 용량을 감량하였다. >5%의 환자에서 투여 일시 중지 또는 용량 감량을 필요로 했던 이상반응은 혈소판감소증 (31%), 헤모글로빈/리파아제 상승 (17%), 복통 (14%), 발진 및 관련 병태 (14%), 중성구 감소증 (14%), 간 기능부전 (12%), 동맥 폐색성 사례 (10%), 관절통 (8%), 빈혈 (7%), 알라닌 아미노전이효소 상승 (6%) 및 아스파르트산 아미노전이효소 상승 (5%)을 포함한다.

가장 흔한 (>20%) 비-혈액학적 이상반응은 발진 및 관련 병태, 관절통, 복통, 피로, 변비, 두통, 건성 피부, 체액 저류 및 부종, 간 기능부전, 고혈압, 발열, 오심, 출혈, 헤모글로빈/리파아제 상승, 동맥 폐색성 사례, 설사, 구토 및 근육통이었다.

표-6: PACE 연구에서 이 약을 투여 받은 CML 또는 Ph+ ALL 환자에서 나타난 이상반응 (>10%)

	CP-CML (N=270)		AP-CML (N=85)		BP-CML (N=62)		Ph+ ALL (N=32)	
이상반응	모든 등급 (%)	3 또는 4 등급 (%)	모든 등급 (%)	3 또는 4 등급 (%)	모든 등급 (%)	3 또는 4 등급 (%)	모든 등급 (%)	3 또는 4 등급 (%)
피부 및 피하조직 장애								
발진 및 관련 병태	75	9	68	12	55	7	50	3.1
건성 피부	42	3.3	32	1.2	26	1.6	25	0
탈모	8	0	11	0	8	0	6	0
근골격 및 연결조직 장애								
관절통	61	9	58	6	52	4.8	41	0
근육통	24	1.1	21	0	18	0	6	0
근육 연축	14	0	7	0	4.8	0	13	0
골 통증	14	0.4	13	1.2	11	3	9	3
근골격 통증	11	1.5	7	0	8.1	0	6	3
위장관계 장애								
복통	54	11	49	9	45	13	34	6
변비	42	2.6	29	2.4	27	0	53	3.1
헤모글로빈/리파아제 상승	32	19	21	15	19	16	9	6
오심	29	0.7	32	0	34	1.6	22	0
설사	20	0.7	29	2.4	24	3.2	13	3.1
구토	19	1.5	27	0	27	1.6	25	0

구강 점막염 ^(a)	16	1.1	20	1.2	24	0	9	3.1
전신장애								
피로 또는 무력증	44	3.7	47	8	36	4.8	34	3.1
체액저류 및 부종	31	3.7	37	3.5	32	4.8	41	6
발열	26	1	40	7	36	3	25	0
오한	8	0	12	0	13	1.6	9	0
신경계 장애								
두통	43	3.3	31	1.2	31	3.2	25	0
신경병증	26	3.3	18	2.4	13	0	13	0
어지러움	17	0.4	11	0	4.8	0	3.1	0
각종 혈관 장애								
고혈압 ^(b)	42	30	53	28	48	6	31	25
동맥 폐색성 사례	31	17	22	12	13	10	13	6
출혈	23	3	38	12	37	8	31	13
간담도 장애								
간독성	32	10	39	14	34	19	16	13
각종 심장 장애								
심장 부정맥	19	7	17	4.7	24	8	25	6
심부전	9	5	8	4.7	16	10	6	3.1
호흡기, 흉부 및 종격동 장애								
기침 ^(c)	19	0	24	0	21	0	6	0
호흡 곤란 ^(d)	19	3	20	3.5	23	6	16	0
감염								
상기도감염 ^(e)	14	1.1	13	0	13	1.6	3.1	0
요로감염 ^(f)	12	2.2	14	3.5	1.6	1.6	9	0
비인두염	12	0	18	0	3.2	0	3.1	0
폐렴	8	4.8	18	11	18	13	22	16
연조직염	4.4	1.9	8	3.5	13	4.8	0	0
패혈증 ^(g)	2.6	1.9	11	6	18	6	28	25
대사 및 영양장애								
식욕감소	13	0.4	14	1.2	8	0	31	0
고지혈증	13	0.7	7	0	3.2	0	3.1	0
임상검사치								

체중 감소	10	0.4	9	0	4.8	0	13	0
정신 장애								
불면	11	0	13	0	11	0	13	0
불안	4.8	0	18	0	8	0	6	0
혈액 및 림프계 장애								
발열성 중성구 감소증	1.1	1.1	4.7	4.7	13	13	25	25

CTCAE v4.03 기준으로 등급을 나누었다.

- (a) 구강 점막염에는 아프타성 궤양, 잇몸 통증, 입술 물집, 입술 통증, 입술 종창, 입 궤양 형성, 구인두통증, 구강 점막 물집 형성, 구강점막발진, 구강통증, 인두 궤양화, 구내염, 혀 궤양 형성이 포함된다.
- (b) 혈압 측정으로 확인
- (c) 기침에는 기침, 습성 기침 및 상기도 기침 증후군이 포함된다.
- (d) 호흡 곤란에는 호흡 곤란 및 노작성 호흡 곤란이 포함된다.
- (e) 상기도 감염에는 상기도 감염 및 바이러스 상기도 감염이 포함된다.
- (f) 요로 감염에는 대장균 요로 감염, 요로 감염 및 세균성 요로 감염이 포함된다.
- (g) 패혈증에는 복부 패혈증, 균혈증, 기기 관련 패혈증, 대장균 혈증, 진균 혈증, 클레브시엘라 균혈증, 클레브시엘라 패혈증, 중성구 감소성 패혈증(Neutropenic sepsis), 패혈증, 패혈성 쇼크, 포도상 구균 균혈증, 포도상 구균 패혈증, 연쇄구균 균혈증 및 요로성 패혈증이 포함된다.

≤10%의 환자에서 발생한 임상적으로 유의한 이상반응: 당부하 장애 (9%)^{*}, 정맥 혈전색전성 사례 (6%)^{*}, 속발성 암^{*} (6%) 및 갑상선 저하증 (3%).

* 그룹화된 용어: 속발성 암에는 기저 세포 암종, 피부의 편평 세포 암종, 흑색종, 만성 골수단핵구성 백혈병, 대장암, 상피 모양 중피종, 재발성 대세포 폐암, 폐 신생물, 악성 복수, 골수 형성 이상 증후군, 전이성 신경 내분비 암종, 비-호지킨 림프종, 췌장암, 갑상선 신생물, 외음부암이 포함된다; 정맥 혈전색전성 사례에는 심부 정맥 혈전증, 폐색전증, 망막 정맥 폐색, 망막 정맥 혈전증, 표재 혈전 정맥염, 정맥 색전증, 정맥 폐색성 간 질환, 간문맥 혈전증이 포함된다; 당부하 장애에는 혈당 증가, 당뇨병, 당부하 장애, 당화 혈색소 증가, 고혈당증, 인슐린 저항성 및 2형 당뇨병이 포함된다.

PACE 연구에서의 3 또는 4등급 혈액학적 임상검사치 비정상 또는 모든 등급의 비혈액학적 임상검사치 비정상은 표7과 표8에서 요약한다.

표-7: PACE 연구에서 이 약을 투여 받은 환자에서 선별적 3 또는 4등급* 혈액학적 임상검사치 비정상 (N=449)

임상검사치 비정상	CP-CML (N=270) (%)	AP-CML (N=85) (%)	BP-CML (N=62) (%)	Ph+ ALL (N=32) (%)
혈액학				
혈소판수 감소	35	49	45	47
중성구 수 감소	23	52	48	59
백혈구 감소	12	37	48	63
림프구 감소	10	25	32	19
헤모글로빈 감소	8	31	52	34

* CTCAE v4.03 기준

표-8: PACE 연구에서 이 약을 투여 받은 환자에서 선별적 비혈액학적 임상검사치 비정상 (≥20%)

임상검사치 비정상	통합 안전성 분석군 N=449	
	모든 등급* (%)	3 또는 4등급 (%)
화학적 검사치		
포도당 증가	54	7
인산염 감소	34	10
칼슘 감소	30	0.9
나트륨 감소	27	4.9
크레아티닌 증가	21	0.2
칼륨 증가	20	2.2
중탄산염 감소	20	0.2
간기능 검사		
ALT 증가	41	6
AST 증가	35	3.6
알칼리 인산 분해 효소 증가	40	2
알부민 감소	28	0.2
빌리루빈 증가	13	0.9
췌장 효소		
리파아제 증가	40	14
아밀라아제 증가	18	3.6

ALT=alanine aminotransferase, AST=aspartate aminotransferase.

* CTCAE v 4.03 기준

새로 진단된 만성기 CML 환자에서의 임상시험

새로 진단된 CP-CML 환자를 대상으로 진행된 전향적 무작위 임상시험에서 1차 치료제로서 이 약 45mg을 단독으로 1일 1회 투약 시, 이매티닙(Imatinib) 400mg 단독 1일 1회 투약 대비 중대한 이상반응의 위험이 2배 증가되었다. 치료에 노출된 기간의 중앙값은 6개월 미만이었다. 이 시험은 안전을 위하여 중단되었다.

동맥과 정맥 혈전증 및 혈관폐색이 이 약을 투여한 군에서 이매티닙(Imatinib)을 투여한 군 대비 적어도 2배는 빈번하게 나타났다. 이매티닙 투여환자 대비 이 약을 투여한 환자들에서 골수억제, 궤양, 간독성, 심부전, 고혈압, 피부 및 피하조직 질환의 발병률이 더 높게 나타났다. 이 약은 새로 진단된 CP-CML 환자의 치료에 사용하지 않는다.

2) 국외 시판 후 조사 결과

이 약의 시판 후 사용기간 동안 다음의 이상반응들이 확인되었다. 이 이상반응들은 불특정 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 발생빈도를 신뢰성 있게 예측하거나 약물 노출과의 인과관계를 확립하는 것이 항상 가능한 것은 아니다.

신경계 장애: 가역적 후뇌 백질 뇌 병증 증후군(RPLS, reversible posterior leukoencephalopathy syndrome)

대사 및 영양장애: 탈수

피부 및 피하조직 장애: 중증 피부 반응 (예: 다형홍반, 스티븐스-존슨증후군), 상처 치유 장애, 지방층염(결절 홍반 포함)

수포 형성, 벗겨짐, 점막 침범 또는 전신증상과 같은 피부 반응이 의심되는 경우 의사에게 즉시 보고하도록 환자들에게 경고해야 한다.

혈액 및 림프계 장애: 혈전성 미세 혈관 병증

각종 혈관 장애: 동맥류 및 동맥 박리, 동맥파열

각종 위장관 장애: 위장관 천공, 루

각종 내분비 장애: 갑상선 항진증

3) 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 6년 동안 146명의 환자를 대상으로 시판 후 조사를 실시한 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 71.23% (104/146 명, 총 356 건)으로 보고되었다.

이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표 9에 나열하였다.

표-9: 시판 후 조사 결과에서 중대한 약물이상반응 및 예상하지 못한 약물이상반응

발현빈도	기관계명	중대한 약물이상반응 8.90% (13/146, 24건)	예상하지 못한 약물이상반응 12.33% (18/146, 33건)
때때로 (0.1~5% 미만)	피부 및 피하 조직 장애	탈락 피부염	소양증, 두드러기, 탈락 피부염, 홍반성 발진, 피부염, 접촉 피부염, 피부 자극
	혈액 및 림프계 장애	발열성 중성구 감소증, 범혈구 감소증, 중성구 감소증, 혈소판 감소증	범혈구 감소증, 혈구 감소증, 림프절 병증
	임상 검사	중성구 수 감소, 혈소판 수 감소	간 기능 수치 증가(Liver function test increased)
	각종 위장관 장애	급성 췌장염	급성 췌장염, 복부 압통, 소화 불량, 미란성 위염
	전신 장애 및 투여 부위 병태	발열, 통증	
	각종 신경계 장애	시신경염	시신경염, 다발성 경화증, 근육 강직
	감염 및 기생충 감염		비정형 폐렴, 진균성 폐렴, 슈도모나스 감염
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	호흡 곤란	발성 장애
	신장 및 요로 장애	급성 신 손상	급성 신 손상
	간담도 장애		고빌리루빈 혈증
	대사 및 영양 장애		고칼륨 혈증
	근골격 및 결합 조직 장애	근육통	

4. 일반적 주의

1) 고혈압

이 약을 투여 받은 환자에서 고혈압성 위기를 포함하여 중대한 또는 중증 고혈압이 발생하였다.

OPTIC 연구에서는 45mg의 시작 용량으로 투여 받은 94명의 환자 중 32%에서 고혈압 사례가 보고되었고, 12%는 중대한 또는 중증 고혈압을 경험하였다. 활력징후 데이터를 토대로, 최초 혈압이 정상인 18명의 환자들 중 8명 (44%)에서 1등급 혈압 상승이 발생하였고, 최초 혈압이 2등급 미만인 81명의 환자들 중 28명

(35%)에서 2등급이 발생하였으며, 최초 혈압이 3등급 미만인 92명의 환자들 중 18명 (20%)에서 3등급이 발생하였다. 3명의 환자 (3.2%)는 고혈압성 위기를 경험하였다.

PACE 연구에서는 449명의 환자들 중 32%에서 고혈압 사례가 보고되었고, 13%가 중대한 또는 중증 고혈압을 경험하였다. 베이스라인 혈압이 정상인 환자들 중 베이스라인 이후 2등급 이상의 수축기 또는 이완기 혈압 상승은 449명의 환자들 중 44%에서 발생하였다. 1등급 혈압 상승은 26%, 2등급은 45% 그리고 3등급은 26%에서 발생하였다. 2명의 환자 (<1%)가 4등급 고혈압 (고혈압성 위기)을 경험하였다.

환자들은 혼돈, 두통, 흉통 또는 숨참과 관련된 고혈압에 대한 응급 임상적 중재가 필요할 수 있다.

베이스라인에서 임상적 필요에 따라 혈압을 모니터링하고 임상적 필요에 따라 고혈압을 관리해야 한다. 고혈압이 의학적으로 조절되지 않는다면, 이 약을 일시 중지, 용량 감량 또는 중단한다 (용법용량 참고). 유의하게 고혈압이 악화되고 불안정하거나 저항성고혈압이 발생할 경우, 이 약을 일시 중지하고 신장 동맥 협착 평가를 고려한다.

2) 체장염

이 약을 투여 받은 환자에서 중대한 또는 중증 체장염이 발생하였다.

OPTIC 연구에서 45mg의 시작 용량으로 투여 받은 94명의 환자 중 23%에서 체장염이 발생하였으며, 15%가 중대한 또는 중증 (3 또는 4등급) 체장염을 경험하였다. 체장염은 1.1%의 환자에서 치료의 중단 및 20%의 환자에서 투여 일시 중지 및/또는 용량 감량을 야기하였다. 체장염 발생 시기의 중앙값은 23일 (범위: 3일 - 5.6개월)이었다. 임상적 체장염으로 용량 조절 또는 치료 중단이 야기된 2명의 환자에서 체장염은 2주 이내에 해소되었다. 아밀라아제 상승의 임상검사치 비정상은 11%의 환자에서 발생한 반면 리파아제 상승은 34%의 환자에서 발생하였다.

PACE 연구에서는 449명의 환자들 중 26%에서 체장염이 발생하였으며, 17%가 중대한 또는 중증 (3 또는 4등급) 체장염을 경험하였다. 체장염은 환자의 0.4%에서 치료의 중단 및 환자의 17%에서 일시 중지 및/또는 용량 감량을 야기하였다. 체장염 발생 시기의 중앙값은 29일(범위: 1일 - 4년) 이었다. 용량 조절 또는 치료 중단을 초래한 임상적 체장염 28건 중 19건은 2주 이내에 해소되었다. 아밀라아제 상승의 임상검사치 비정상은 18%의 환자에서 발생한 반면 리파아제 상승은 39%의 환자에서 발생하였다.

처음 2개월 동안은 2주마다, 이후에는 월 1회 또는 임상적 필요에 따라 혈청 리파아제를 모니터링한다. 체장염 또는 알코올 남용의 과거력이 있는 환자에서 추가적인 혈청 리파아제 모니터링을 고려한다. 중증도를 토대로 이 약을 일시 중지한 다음 동일한 용량 또는 감량한 용량으로 재개하거나 이 약을 중단한다 (용법용량 참고). 리파아제 상승이 복부 증상과 동반된 경우, 체장염에 대해 평가한다.

3) 신경병증

OPTIC 연구에서 45mg의 시작 용량으로 투여 받은 94명의 환자들 중 9%에서 신경병증이 발생하였다. 말초 신경병증은 6%의 환자에서 발생하였다. 가장 흔하게 보고된 말초신경병증은 감각저하 (2.1%), 근육쇠약 (2.1%) 및 지각 이상 (2.1%)이었다. 뇌신경병증은 2명의 환자에서 발생하였다. 말초신경병증 및 뇌신경병증 발생 시기의 중앙값은 각각 7.7개월 (범위: 1.5개월 - 1.4년) 및 2.1년 (범위: 1일 - 4.2년)이었다.

PACE 연구에서는 22%의 환자에게 신경병증이 발생하였고, 2.4%가 3 또는 4등급 신경병증을 경험하였다. 말초신경병증은 449명의 환자들 중 20%에서 발생하였으며, 1.8%가 3 또는 4등급 말초신경병증을 경험하였다. 가장 흔한 말초신경병증은 지각 이상 (5%), 말초신경병증 (4.5%) 및 감각저하 (3.6%)였다. 뇌신경병증은 3%의 환자에서 발생하였고, 0.7%가 3 또는 4등급이었다. 말초신경병증 및 뇌신경병증 발생 시기의 중앙값은 각각 5.3개월 (범위: 1일 - 4.6년) 및 1.2년 (범위: 18일 - 4년)이었다.

감각저하, 감각과민, 지각 이상, 불편감, 작열감, 신경병성 통증 또는 쇠약과 같은 신경병증의 증상에 대해 환자를 모니터링한다. 재발/중증도를 토대로 이 약을 일시 중지한 다음 동일한 용량 또는 감량한 용량으로 재개하거나 중단한다 (용법용량 참고).

4) 안구 독성

이 약을 투여 받은 환자에서 실명 또는 시야흐림을 야기한 중대한 안과 독성이 발생하였다.

OPTIC 연구에서 45mg의 시작 용량으로 투여 받은 94명의 환자들 중 11%에서 안구 독성이 발생하였으며, 1.1%가 중대한 또는 중증 안구 독성을 경험하였다. 가장 흔한 안구 독성은 시야흐림 및 눈통증이었다. 연령 관련 황반 변성 및 망막 정맥 폐색을 포함한 망막 독성이 2.1%의 환자에서 발생하였다.

PACE 연구에서는 449명의 환자들 중 30%에서 안구 독성이 발생하였으며, 3.6%가 중대한 또는 중증 안구 독성을 경험하였다. 가장 흔한 안구 독성은 눈 건조, 시야흐림 및 눈통증이었다. 망막 독성은 3.6%의 환자에서 발생하였다. 가장 흔한 망막 독성은 황반 부종, 망막 정맥 폐색, 망막 출혈 및 유리체 부유물 (각각 0.7%)이었다. 베이스라인 및 치료 중 주기적으로 종합 안과 검사를 실시한다.

5) 출혈

이 약을 투여 받은 환자에서 치명적이고 중대한 출혈 사례가 발생하였다.

OPTIC 연구에서 45mg의 시작 용량으로 투여 받은 94명의 환자들 중 12%에서 출혈이 발생하였으며, 1명의 환자가 중대한 경막하혈종을 경험하였다.

PACE 연구에서는 449명의 환자들 중 28%에서 출혈이 발생하였으며, 6%가 중대한 출혈을 경험하고 1.3%가 치명적인 출혈을 경험하였다. 중대한 출혈의 발생률은 AP-CML, BP-CML 및 Ph+ ALL 환자에서 더 높았다. 위장관 출혈 및 경막하혈종은 가장 흔하게 보고된 중대한 출혈로, 각각 0.9%의 환자에서 발생하였다. 대부분의 출혈은 4등급의 혈소판 감소증이 있는 환자에서 발생하였다. 출혈을 모니터링하고 임상적 필

요에 따라 환자를 관리한다. 재발/중증도를 토대로 이 약을 일시 중지한 다음 동일한 용량 또는 감량한 용량으로 재개하거나 중단한다.

6) 동맥류 및 동맥 박리

고혈압 유무와 상관없이 VEGF 경로 억제제를 사용하는 환자에게 동맥류 및/또는 동맥 박리가 나타날 수 있다. 고혈압 또는 동맥류 병력이 있는 환자에게 이 약으로 치료를 시작하기 전에, 동맥류 및 동맥 박리의 위험을 주의 깊게 고려해야한다.

7) 체액 저류

이 약을 투여 받은 환자에서 치명적이고 중대한 체액 저류가 발생하였다.

OPTIC 연구에서 45mg의 시작 용량으로 투여 받은 94명의 환자들 중 5%에서 체액 저류가 발생하였다. 가장 흔한 체액 저류 사례는 말초부종 (2.1%) 및 흉막 삼출 (2.1%)이었다.

PACE 연구에서는 449명의 환자들 중 33%에서 체액 저류 사례가 발생하였으며, 4.5%가 중대한 체액 저류를 경험하였다. 뇌 부종 중 1건은 치명적이었다. 중대한 체액 저류에는 흉막 삼출 (1.6%), 심장막 삼출 (1.6%), 및 혈관부종 (0.4%)이 포함되었다.

가장 흔한 체액 저류 사례는 말초부종 (17%), 흉막 삼출 (9%), 심장막 삼출(4.2%) 및 말초 종창 (3.8%)이었다.

체액 저류에 대해 모니터링하고, 임상적 필요에 따라 환자를 관리한다. 재발/중증도를 토대로 이 약을 일시 중지한 다음 동일한 용량 또는 감량한 용량으로 재개하거나 중단한다 (용법용량 참고).

8) 심장 부정맥

OPTIC 연구에서 45mg의 시작 용량으로 투여 받은 94명의 환자들 중 16%에서 심장 부정맥이 발생하였으며, 4.3%는 3 또는 4등급 심장 부정맥을 경험하였다. 3 또는 4등급 심장 부정맥에는 심방세동, 심폐정지, 심실 위 기외수축 및 실신이 포함되었다.

PACE 연구에서는 449명의 환자들 중 20%에서 심장 부정맥이 발생하였으며, 7%가 3 또는 4등급 심장 부정맥을 경험하였다. 부정맥을 보고한 89명의 환자들 3.4%에서 심실성 부정맥이 발생하였으며, 한 사례는 3 또는 4등급이었다. 환자의 1%에서 심박조율기 삽입을 요하는 증상성 서맥부정맥이 발생하였다.

심방세동은 가장 흔한 심장 부정맥이었으며 (8%), 3.3%가 3 또는 4등급 이었다. 다른 3등급 또는 4등급 부정맥 사례들은 실신(2%), 빈맥 및 서맥 (각각 0.4%) 및 QT 간격 연장, 심방 조동, 동성 서맥, 심실 위 빈맥, 심실 빈맥, 심방 빈맥, 완전 방실 차단, 심폐정지, 의식 소실 및 동결절 기능 장애(각각 0.2%)이 포함되었다. 환자 31명은 부정맥으로 인해 입원하였다.

느린 심박수(실신, 어지러움) 또는 빠른 심박수(홍통, 두근거림 또는 어지러움)의 징후 및 증상에 대해 모니터링하고 임상적 필요에 따라 환자를 관리한다. 재발/중증도를 토대로 이 약을 일시 중지한 다음 동일한 용량 또는 감량한 용량으로 재개하거나 중단한다.

9) 골수억제

OPTIC 연구에서 45mg의 시작 용량으로 투여 받은 94명의 환자들 중 55%에서 중성구 감소증 (3 또는 4등급은 22%에서 발생), 65%에서 혈소판 감소증 (3 또는 4등급은 31%에서 발생) 그리고 35%에서 빈혈 (3 또는 4등급은 14%에서 발생)이 발생하였다. 3 또는 4등급 골수억제의 발생 시기 중앙값은 1.4개월 (범위: 1일 - 1.2년)이었다.

PACE 연구에서는 환자의 56%에서 중성구 감소증 (3 또는 4등급은 34%에서 발생), 63%에서 혈소판 감소증 (3 또는 4등급은 40%에서 발생), 그리고 52%에서 빈혈 (3 또는 4등급은 20%에서 발생)이 발생하였다. 골수억제의 발생률은 CP-CML 환자보다 AP-CML, BP-CML 및 Ph+ ALL 환자에서 더 높았다.

중증 골수억제(3 또는 4등급)가 치료 초기에 관찰되었고, 발생 시기 중앙값은 29일 (범위: 1일 - 4.1년)이었다.

처음 3개월 동안은 2주마다, 이후에는 월 1회 또는 임상적 필요에 따라 전혈구검사를 실시한다. ANC가 $1 \times 10^9 / L$ 미만이거나 혈소판이 $50 \times 10^9 / L$ 미만일 경우, ANC가 최소 $1.5 \times 10^9 / L$ 그리고 혈소판이 최소 $75 \times 10^9 / L$ 가 될 때까지 이 약을 일시 중지한 다음 동일한 용량 또는 감량한 용량으로 재개한다 (용법용량 참고).

10) 종양 용해 증후군

OPTIC 연구에서 45mg의 시작 용량으로 투여 받은 94명의 환자들 중 1.1%에서 중대한 종양 용해 증후군이 발생하였다. 고요산혈증은 2.1%의 환자에서 발생하였다.

PACE 연구에서는 449명의 환자들 중 0.4%에서 중대한 종양 용해 증후군이 발생하였다. 진행성 AP-CML 환자에서 1건, BP-CML 환자에서 1건의 사례가 발생하였다. 고요산혈증은 환자의 7%에서 발생하였다.

이 약의 투여를 시작하기 전에 반드시 적절한 수분공급을 하고 높은 요산 수치에 대해 치료한다.

11) 가역적 후뇌 백질 뇌 병증 증후군

이 약을 투여받은 환자에서 가역적 후뇌 백질 뇌 병증 증후군(RPLS: 가역적 후뇌 병증 증후군으로도 알려짐)이 보고되었다. 환자는 고혈압, 발작, 두통, 각성도 감소, 정신기능변화, 시야 상실 및 기타 시각 및 신경장애를 보일 수 있다. 진단을 확인하기 위해서는 자기공명영상(MRI)이 필요하다. 해소될 때까지 이 약을 일시 중지한다. RPLS가 해소된 환자에서 이 약을 재개하는 것의 안전성은 알려지지 않았다.

12) 상처 치유 장애 및 위장관 천공

이 약을 투여 받은 환자에서 상처 치유 장애가 발생하였다. 선택적 수술 전 최소 1 주 이상 이 약의 투여를 일시 중단한다. 큰 수술 후 최소 2 주 동안 그리고 충분한 상처 치유 시까지 이 약을 투여하지 않는다. 상처 치유 합병증 치료 후 이 약의 투여 재개에 대한 안전성은 확립되지 않았다.

이 약을 투여 받은 환자에서 위장관 천공 또는 루가 발생하였다. 위장관 천공이 발생한 환자는 이 약을 영구적으로 중단한다.

13) 배태자 독성

이 약의 작용기전 및 동물연구에서의 결과를 토대로 할 때, 이 약은 임신한 여성에 투여할 경우 태아에게 유해할 수 있다. 동물 생식독성시험에서, 임신한 랫드를 대상으로 기관형성기 동안 포나티닙을 경구투여한 결과, 사람권장용량에서의 인체 노출보다 낮은 노출 용량에서 발달에 부정적인 영향을 유발하였다. 임신부에게 이 약의 태아에 대한 잠재적인 위해성에 대해 조언한다. 가임기 여성의 경우 이 약을 투여하는 동안과 마지막 투약 이후 3주간 효과적인 피임법을 사용하도록 조언한다.

14) B형 간염 재활성화

BCR-ABL 티로신 키나아제 억제제를 투여 받은 B형 간염 바이러스의 보균자에서 B형 간염 재활성화가 나타났다. 일부 사례는 급성 간 부전 또는 간 이식이나 치명적인 결과로 이어지는 전격성 간염을 야기하였다.

환자들은 이 약의 치료를 시작하기 전에 B형 간염 바이러스(HBV) 감염 검사를 받아야 한다. B형 간염 혈청 검사에서 양성인 환자(활성 상태인 환자 포함)는 치료를 시작하기 전에 B형 간염 치료 전문가와 상담해야 하고 이 약의 치료 중 실시된 HBV 감염 검사에서 양성인 환자 또한 전문가와 상담해야 한다. 이 약의 치료가 요구되는 HBV 보균자는 치료 기간 및 치료 종료 후 수개월 동안 HBV 감염 활성화의 징후 및 증상에 대해 면밀하게 모니터링 되어야 한다.

5. 상호작용

다른 약물의 이 약에 대한 영향

강력한 CYP3A 억제제

이 약과 강력한 CYP3A 억제제의 병용 투여는 혈장 포나티닙 농도를 증가시켜서 이 약의 이상반응 위험이 증가할 수 있다. 이 약과 강력한 CYP3A 억제제(예: 보세프레비어, 클래리스로마이신, 코니밥탄, 자몽주스, 인디나비어, 이트라코나졸, 케토코나졸, 로피나비어/리토나비어, 네파조돈, 네피나비어, 포사코나졸, 리토나비어, 사퀴나비어, 텔라프레비어, 텔리스로마이신, 보리코나졸)의 병용 투여를 피해야 한다. 이 약과 강력한 CYP3A 억제제의 병용 투여를 피할 수 없을 경우, 이 약의 용량을 감량한다 (용법용량 참고).

강력한 CYP3A 유도제

이 약과 강력한 CYP3A 유도제의 병용 투여는 혈장 포나티닙 농도를 감소시킨다. 포나티닙의 유익성이 포나티닙 노출 감소의 위해성을 상회하지 않는 한, 이 약과 강력한 CYP3A 유도제(예: 카르바마제핀, 페니토인, 리팜핀 및 세인트 존스 워트 (St. John's Wort))의 병용은 피해야 한다. 유효성 감소에 대해 환자를 모니터링한다. CYP3A 유도 가능성이 없거나 최소인 병용 약물의 선택을 권장한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

위해성 요약

동물에서의 소견 및 작용 기전을 토대로 할 때, 이 약은 임신한 여성에 투여할 경우 태아에게 유해할 수 있다. 임신한 여성을 대상으로 이 약을 사용한 데이터는 없다. 동물생식독성시험에서, 임신한 랫드를 대상으로 기관형성기 동안 이 약을 경구투여한 결과, 사람권장용량에서의 인체 노출보다 낮은 노출 용량에서 발달에 부정적인 영향을 유발하였다. 임신부에게 이 약의 태아에 대한 잠재적인 위해성에 대해 조언한다.

특정 인구집단에서 주요 선천성 기형 및 유산에 대해 추정된 기저 위험은 알려지지 않았다. 모든 임신기에는 선천적 기형, 유산 또는 기타 유해한 결과에 대한 기저 위험을 가지고 있다.

동물 데이터

기관형성기에 포나티닙 0.3, 1 및 3 mg/kg/일을 투여 받은 임신한 랫드에서 배태자 발달에 대한 포나티닙의 영향을 연구하였다(각 시험군별 랫드 25마리). 모체 독성 용량 3 mg/kg/일 (권장 용량 45 mg/일을 투여 받은 환자에서의 AUC와 동등)에서, 포나티닙은 배태자 독성을 유발하였으며, 이는 태아 흡수 증가, 체중 감소, 외형 변화, 여러 연조직 및 골격 변화, 그리고 골화 감소로 나타났다. 또한 배태자 독성은 1 mg/kg/일 (권장 용량을 투여 받은 환자에서의 AUC의 약 24%)에서도 관찰되었으며, 여러 태아 연조직 및 골화 감소를 포함한 골격 변화가 포함되었다.

2) 수유부

위해성 요약

사람의 모유에 포나티닙의 존재여부, 젖먹이 유아 또는 모유생산에 대한 영향과 관련된 데이터는 없다.

젖먹이 유아에서 포나티닙에 의해 중대한 이상반응이 발생할 가능성이 있으므로, 이 약 투여하는 동안과 마지막 투약 이후 6일 동안 수유를 중단 하도록 조언한다.

3) 가임기 여성 및 남성

이 약은 임신부에게 투약할 시 태아에게 해로울 수 있다.

임신테스트

이 약을 시작하기 전에 가임기 여성의 임신여부를 확인하도록 한다.

피임

여성

이 약의 투여기간 및 마지막 투약 이후 3주 동안 가임기 여성에게 효과적인 피임법을 사용하도록 조언한다.

수태능

동물 데이터를 토대로 할 때, 이 약은 가임기 여성에서 가임능력 손상을 유발할 수 있다. 수태능력에 대한 이 영향이 가역적인지는 알려지지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

어린 동물에서의 독성자료

생후 15일된 랫드를 대상으로 포나티닙 하루 0.75, 1.5 또는 3mg/kg/일 용량을 21일 동안 경구 위관 투여한 발육기 독성시험이 진행되었다. 이 연구에서 어린 랫드의 발달 기준척도(질개구, 음경포피분리 또는 뼈 측정)에 대한 포나티닙의 부정적 영향은 나타나지 않았다. 생후 15일째의 어린 랫드에게 포나티닙 1일1회 3mg/kg/일 경구투여한 결과 치료개시 이후 6에서 7일째에 염증반응과 연관된 사망이 발생하였다. 3mg/kg/일의 용량은 소아에 대한 mg/m^2 기준 임상용량의 약 0.32배에 해당한다.

8. 고령자에 대한 투여

OPTIC 연구에서 45mg의 시작 용량으로 이 약을 투여 받은 94명의 CP-CML 환자들 중 17%가 65세 이상 이었고 2.1%가 75세 이상이었다. 65세 이상 환자 (27%)는 65세 미만 환자 (47%)보다 12개월 시점에서

$\leq 1\%$ BCR-ABL1^{IS} 비율이 더 낮았다. 동맥 폐색성 사례는 65세 이상 환자의 38% (6/16) 및 65세 미만 환자의 9% (7/78)에서 발생하였다.

PACE 연구에서 이 약을 투여 받은 449명의 환자들 중 35%가 65세 이상이었고 8%가 75세 이상이었다. CP-CML 환자에서, 65세 이상 환자 (40%)는 65세 미만 환자 (65%)보다 주요 세포유전학적 반응률이 낮았다. AP-CML, BP-CML 및 Ph+ ALL 환자에서, 65세 이상 환자 (45%)는 65세 미만 환자 (44%)와 혈액학적 반응률이 유사했다. 65세 이상 환자의 35% (54/155)와 65세 미만 환자의 21% (61/294)에서 동맥 폐색성 사례가 발생하였다.

65세 이상 환자는 혈관 폐색, 혈소판 수 감소, 말초 부종, 리파아제 상승, 호흡곤란, 무력증, 근육 연축 및 식욕 감소를 포함한 이상반응을 경험할 확률이 높다. 일반적으로, 고령 환자에 대한 용량 선택은 간, 신장 또는 심장 기능 저하의 더 높은 빈도 및 동반 질환 또는 다른 약물 요법을 반영하여 신중을 기해야 한다.

9. 간장애 환자에 대한 투여

간장애 환자는 간기능이 정상인 환자에 비해 이상반응을 경험할 확률이 더 높다. 기존 간장애 (Child-Pugh A, B 또는 C) 환자에서는 이 약의 시작 용량을 감량한다 (용법용량 참고).

간장애 환자에서 반복 투여 또는 30 mg이 넘는 용량의 안전성은 연구되지 않았다.

10. 신장애 환자에 대한 투여

신장애 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 평가되지 않았다.

11. 과량투여시의 처치

임상시험에서 이 약의 과량 투여가 보고되었다. 환자 1명에게 비위관을 통해 540mg을 투여한 것으로 추정되었다. 과량 투여 2시간 후에 환자는 520 msec의 비보정 QT 간격을 보였다. 이후 ECG에서 480 및 400 msec의 비보정 QT 간격과 함께 정상적인 동리듬이 나타났다. 환자는 과량 투여로부터 9일 후에 폐렴 및 패혈증으로 사망하였다. 또 다른 환자는 1주기 제 2일에 165 mg을 자가 투여하였다. 이 환자는 제 3일에 피로와 비-심장 흉통을 경험하였다. 1명의 환자에서 12일 동안 매일 90 mg의 반복 투여는 폐렴, 전신성 염증 반응, 심방세동 및 중등도의 심장막 삼출을 유발하였다.

과량 투여가 발생할 경우, 이 약을 일시 중지하고 환자를 관찰하면서 지지 치료를 적절하게 제공한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 임상 약리학

(1) 작용 기전

포나티닙은 키나제 억제제이다. 포나티닙은 각각 0.4 및 2.0 nM의 IC₅₀ 농도에서 ABL 및 T315I 돌연변이 ABL의 in vitro 티로신 키나제 활성을 억제하였다. 포나티닙은 0.1 - 20 nM의 IC₅₀ 농도로 키나제의 VEGFR, PDGFR, FGFR, EPH 수용체 및 SRC 계열의 구성요소와 KIT, RET, TIE2 및 FLT3를 포함하여, in vitro 키나제 활성을 억제하였다. 포나티닙은 T315I을 포함한 네이티브 또는 돌연변이 BCR-ABL을 발현하는 세포의 in vitro 생존을 억제하였다. 마우스에서, 포나티닙 치료는 대조군과 비교하여 네이티브 또는 T315I 돌연변이 BCR-ABL을 발현하는 종양의 크기를 감소시켰다.

(2) 약력학

PACE 연구의 용량-안전성 상관관계에서, 15-45 mg의 용량 범위에 걸쳐서 3등급 이상의 이상반응 (고혈압, 혈소판 감소증, 체장염, 중성구 감소증, 발진, ALT 상승, AST 상승, 리파아제 상승, 골수억제)가 유의하게 증가하는 것으로 나타났다. 용량 외에도 고령과 허혈, 고혈압, 당뇨병 또는 고콜레스테롤혈증의 병력 또한 동맥 폐색성 사례의 발생률을 높이는 기여 인자였다.

OPTIC 연구에서는 12개월 시점에서의 포나티닙 노출과 분자적 반응을 간의 노출-반응 상관관계가 관찰되었다. 높은 포나티닙 노출과 혈소판 감소증 (≥3등급) 및 동맥 폐색성 사례를 포함한 이상반응의 높은 발생률 간에 상관관계가 관찰되었다.

임상에서 포나티닙에 의한 혈소판 응집이 나타나는 농도 및 0.7 µg/mL (1.23 µM)까지의 농도에 대해 in vitro에서는 유의한 억제가 관찰되지 않았다.

심장 전기생리학

이 약 30 mg, 45 mg 또는 60 mg (승인된 권장 시작 용량의 0.67 - 1.33배)을 1일 1회 경구투여 받은 39명의 암 환자에서 이 약의 QT 간격 연장 가능성을 평가하였다. 평균 QTc 간격의 큰 증가 (즉, > 20 msec)는 관찰되지 않았다.

(3) 약동학

암 환자에게 투여한 포나티닙은 2mg - 60mg (승인된 권장 시작 용량의 0.04 - 1.33배)의 용량 범위에 걸쳐 항정 상태 C_{max} 및 AUC 모두에서 대략 용량 비례적인 증가를 보였다. 진행성 혈액학적 악성 종양 환자에

서, 추정 항정 상태에서 매일 이 약 45mg 1일 1회 경구 투여 시 평균 (CV%) C_{max} 및 $AUC_{(0-24)}$ 는 각각 73 ng/mL (74%) 및 1253 ng • hr/mL (73%)였다. 최초 투여와 추정 항정 상태 간에 노출이 약 90% (중앙값) [범위: 20% - 440%] 증가하였다.

흡수

포나티닙의 절대 생체이용률은 알려지지 않았다. 포나티닙의 최고 농도는 경구 투여 후 6시간 이내에 관찰된다.

음식물 영향: 22명의 건강한 지원자에서, 고지방식 (단백질, 탄수화물 및 지방으로 각각 약 150, 250 및 500 - 600 칼로리를 포함하여, 약 900 - 1000 칼로리) 또는 저지방식 (단백질, 탄수화물 및 지방으로 각각 약 56, 428 및 63 칼로리를 포함하여, 약 547 칼로리)을 섭취한 후의 혈장 포나티닙 노출 (AUC 및 C_{max})은 공복 상태와 비교해 다르지 않았다.

분포

포나티닙은 in vitro에서 99% 이상 혈장 단백질과 결합한다. In vitro에서, 단백질과 강하게 결합하는 다른 약물 (이부프로펜, 니페디핀, 프로프라놀롤, 살리실산 및 와파린)에 의한 포나티닙 (145 nM)의 혈장 단백질 결합 대체는 없었다. 암 환자에서 28일 동안 이 약 45 mg의 1일 1회 경구 투여 후에 항정 상태 겔보기 분포 용적의 평균 (CV%)은 1,223 L (102%)이다.

대사

용량의 최소 64%는 제 1상 및 제 2상 대사를 거친다. CYP3A4, 그리고 정도는 덜하지만 CYP2C8, CYP2D6 및 CYP3A5가 in vitro에서 포나티닙의 제 1상 대사에 관여한다. 또한 포나티닙은 에스테라제 및/또는 아마다제에 의해서도 대사된다.

제거

암 환자에서 28일 동안 이 약 45 mg 1일 1회 경구 투여 후에 포나티닙의 말단 제거 반감기 평균 (범위)은 약 24 (12-66)시간이었다.

배설

방사성 표지 포나티닙의 단회 경구 투여 후에 분변에서 방사선량의 약 87%, 그리고 소변에서 약 5%가 회수되었다.

특수 환자군

연령 (19 - 85세), 체중 (41 - 152 kg) 및 경증에서 중등도 신장장애 (Cockcroft-Gault 공식으로 추정된 크레아티닌 청소율 30 - 89 mL/min)를 토대로 한 포나티닙의 약동학에서 임상적으로 중요한 차이는 관찰되지 않았다.

간장애

간기능이 정상인 시험대상자와 경증 [Child-Pugh A], 중등도 [Child-Pugh B] 및 중증 [Child-Pugh C] 간장애가 있는 시험대상자에게 이 약 30 mg의 단회 경구 용량을 투여하였다. 간기능이 정상인 시험대상자와 비교해서, 간장애가 있는 시험대상자에서 포나티닙 노출의 증가 경향이 없었다. 간기능이 정상인 시험대상자와 비교해서, 간장애가 있는 시험대상자에서 이상반응 (예: 중증 췌장염 1건을 포함한 각종 위장관 질환)의 발생률이 증가하였다.

신장장애

이 약은 중증 신장장애 환자에서 연구되지 않았다. 신장 배설은 포나티닙의 주요 제거 경로가 아니지만, 중증 신장장애가 간 제거에 영향을 미칠 가능성은 확인되지 않았다.

약물 상호작용

임상시험

강력한 CYP3A 억제제

포나티닙과 케토코나졸 (강력한 CYP3A 억제제) 반복 용량의 병용 투여는 포나티닙의 AUC_{0-INF}를 78% 증가시키고 C_{max}를 47% 증가시켰다.

강력한 CYP3A 유도제

포나티닙과 리팜핀 (강력한 CYP3A 유도제) 반복 용량의 병용 투여는 포나티닙의 AUC_{0-INF}를 62% 감소시키고 C_{max}를 42% 감소시켰다.

제산제

포나티닙과 란소프라졸 (프로톤 펌프 억제제) 반복 용량의 병용 투여는 포나티닙의 AUC_{0-INF}를 6% 감소시키고 C_{max}를 25% 감소시켰다.

In vitro 연구

CYP 효소

포나티닙은 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A 또는 CYP2D6를 억제하지 않고, CYP1A2, CYP2B6 또는 CYP3A를 유도하지 않는다.

수송체 시스템: 포나티닙은 P-당단백질 (P-gp) 및 유방암 내성 단백질 (BCRP) 모두에 대한 약한 기질이다. 포나티닙은 유기 음이온 수송 폴리펩티드 (OATP1B1, OATP1B3) 및 유기 양이온 수송체 1 (OCT1)에 대한 기질이 아니다.

포나티닙은 P-gp, BCRP 및 담즙산염 배출펌프 (BSEP)를 억제한다. 포나티닙은 OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 또는 유기 음이온 수송체 OAT1 및 OAT3를 억제하지 않는다.

2) 비임상 독성

발암성, 변이원성, 수태능력 이상

2년간 진행된 발암성 연구에서, 수컷과 암컷 랫드에 매일 각각 0.05, 0.1, 0.2 와 0.2, 0.4, 0.8mg/kg/일 을 경구투여 하였다. 시험 최대용량에서의 동물 노출은 1일 1회 15mg 및 45mg 용량에서 인체노출(AUC 기준)의 0.3에서 0.8배였다. 포나티닙은 암컷에게 0.8mg/kg/일 투여 시, 음핵선의 편평세포암의 통계적으로 유의한 증가를 유발하였다.

포나티닙은 박테리아를 이용한 변이원성 (Ames) 시험에서 변이원성이 아니었고, 사람 림프구를 이용한 염색체 이상 시험에서 염색체 이상을 유발하지 않았으며, in vivo 마우스 소핵 시험에서 최대 2,000 mg/kg까지 경구 투여시, 염색체 이상을 유발하지 않았다.

포나티닙은 여성의 수태능력을 손상시킬 수 있다. 수컷 및 암컷 랫드를 대상으로 한 수태능력시험에서, 암컷 수태능력 기준척도가 1.5mg/kg/일 용량투여시 저하되었다. 이는 권장 용량 45mg/일 (AUC=1296 h·ng/mL) 및 15mg/일 (451.8 h·ng/mL)에서 사람의 일일 항정상태(daily steady state) AUC의 각각 0.43 및 1.23배와 동일한 노출이다. 착상전 배아폐사와 착상후 배아폐사의 근거가 암컷 랫드에서 관찰되었다. 랫드 수태능력시험에서 수컷 수태능력 기준척도에 대한 영향은 나타나지 않았으나, 원숭이를 대상으로 한 반복독성시험에서, 권장 용량 45mg/일을 투여받은 환자에서의 혈중 약물노출(AUC)의 3.3배에 가까운 노출에서 상피의 변성이 나타났다.

3) 임상시험

만성기 (CP) CML

용량 최적화 임상시험인 OPTIC 연구(NCT02467270)에서 이 약의 유효성을 평가하였다. 적합한 환자는 2가지 이상의 선행 키나제 억제제에 저항성 또는 저항성/불내성을 보이거나 T315I 돌연변이가 있는 CP-CML 환자였다. T315I 돌연변이 검사는 말초혈액에 대해 p190 또는 p210 BCR-ABL 영역의 Sanger 서열분석을 통

해 실시하였다. CP-CML에서의 저항성은 선행 키나제 억제제 요법을 받는 동안 완전 혈액학적 반응 (3개월 후), 소수 세포유전학적 반응 (6개월 후) 또는 주요 세포유전학적 반응 (12개월 후)에 도달하지 못하거나 새로운 BCR-ABL1 키나제 영역 돌연변이 또는 새로운 클론성 진화가 발생하는 것으로 정의하였다. 환자는 임상 시험 등록 시 >1%의 BCR-ABL1^{IS} (실시간 중합효소 연쇄 반응을 통해)를 보여야 했다. 환자는 세 가지 시작 용량인 45mg 경구 1일 1회, 30mg 경구 1일 1회 또는 15mg 경구 1일 1회 중 한 가지를 투여 받았다.

45mg 또는 30mg의 시작 용량을 투여 받은 환자는 ≤1% BCR-ABL1^{IS} 달성 시 15mg 1일 1회로 용량을 감량하였다. 주요 유효성 결과 척도는 12개월 시점의 ≤1% BCR-ABL1^{IS}였다. 45mg 코호트 (N=94)에 대한 추적조사 기간 중앙값은 27.0개월이었다. 45mg의 권장 시작 용량에 대한 유효성 결과만 아래에서 설명하였다.

총 282명의 환자가 이 약을 투여 받았고, 94명은 45mg의 시작 용량, 94명은 30mg의 시작 용량, 그리고 94명은 15mg의 시작 용량을 투여 받았다. 45mg의 시작 용량을 투여 받은 환자들에 대한 베이스라인 인구통계학 특성은 표 10에서 기술한다.

표 10: OPTIC 연구에서의 인구통계학 및 질환 특성

베이스라인 환자 특성	아이클루시그 45mg → 15mg (N = 94)
나이	
중앙값 (년) (범위)	46 (19 - 81)
성별, n (%)	
남성	50 (53%)
인종, n (%)	
백인	73 (78%)
아시아인	16 (17%)
기타/알려지지 않음	4 (4%)
흑인 또는 아프리카계 미국인	1 (1%)
ECOG 수행 상태, n (%)	
ECOG 0 또는 1	93 (99%)
과거 병력	
진단으로부터 처음 투여까지의 기간 중앙값 (년) (범위)	5.5 (1 - 21)
선행 키나제 억제제에 대한 저항성, n (%)	92 (98%)
하나 또는 그 이상의 BCR-ABL 키나제 영역 돌연변이의 존재, n (%)	41 (44%)
선행 키나제 억제제의 수, n (%)	
1	1 (1%)
2	43 (46%)
≥3	50 (53%)
베이스라인 T315I 돌연변이	25 (27%)
동반 질환	

고혈압	29 (31%)
당뇨병	5 (5%)
고콜레스테롤혈증	3 (3%)
허혈성 심장병의 과거력	3 (3%)

유효성 결과는 표 11에서 요약한다.

표 11: OPTIC 연구에서 45mg의 시작 용량으로 이 약을 투여 받은 CP-CML 환자의 유효성 결과

	아이클루시그 45mg → 15mg (N = 93) ^(a)
12개월 시점에서의 분자학적 반응 ^(b)	
전체 $\leq 1\%$ BCR-ABL1 ^{IS} 비율 % (n/N) (95% CI) ^(c)	44% (41/93) (34%, 55%)
T315I 돌연변이가 있는 환자 % (n/N) (95% CI)	44% (11/25) (24%, 65%)
T315I 돌연변이가 없는 환자 % (n/N) (95% CI)	44% (29/66) ^(d) (32%, 57%)
12개월 후 세포유전학적 반응	
주요 (MCyR) ^(e) % (n/N) (95% CI)	48% (44/91) ^(f) (38%, 59%)
T315I 돌연변이가 있는 환자 % (n/N) (95% CI)	52% (13/25) (31%, 72%)
T315I 돌연변이가 없는 환자 % (n/N) (95% CI)	46% (30/65) ^(g) (34%, 59%)

^(a) ITT 분석군 (N=93)은 b2a2/b3a2 BCR ABL1 유전자를 가진 환자로 정의하였다.

^(b) 일차 평가변수는 12개월 시점에서의 $\leq 1\%$ BCR-ABL1^{IS} 비율이었다. 말초혈액을 정량적 역전사 중합 효소 연쇄반응검사(qRT PCR)로 검사했을 때, International Scale(IS)로 BCR-ABL / ABL 의 비율이 1% 이하인 것으로 정의되어 있다 (즉, $\leq 0.1\%$ BCR-ABL^{IS}; 환자들은 반드시 b2a2/b3a2 (p210) 유전자를 가지고 있어야 함).

^(c) 95% CI는 이항 정확 (Clopper-Pearson) 방법을 이용하여 계산한다.

(d) 93명의 환자들 중 2명은 베이스라인 돌연변이 평가가 이루어지지 않았기 때문에 돌연변이 분석에 의한 반응에서 제외되었다.

(e) 이차 평가변수는 12개월까지의 완전 (검출 가능한 Ph+ 세포 없음) 및 부분 (최소 20개 이상의 중기 (metaphase) 중 1%에서 35%의 Ph+ 세포 존재) 세포유전학적 반응이 포함된 MCyR였다.

(f) 분석은 베이스라인에서 최소 20개 이상의 중기를 조사하여 세포유전학적 평가를 받은 환자로 정의한 ITT 세포유전학적 분석군 (N = 91)을 토대로 한다. 베이스라인에 완전한 세포유전학적 반응을 보인 1명의 환자는 분석에서 제외되었다.

(g) 91명의 환자들 중 1명은 베이스라인 돌연변이 평가가 이루어지지 않았기 때문에 돌연변이 분석에 의한 반응에서 제외되었다.

$\leq 1\%$ BCR-ABL^{IS}에 도달한 후 용량을 감량한 45명의 환자들 중 28명 (62%)은 감량한 용량에서 최소 90일 이상 반응이 유지되었다. 이들 28명의 환자들 중 18명 (64%)은 최소 1년 이상 반응이 유지되었다. 반응 (MR2) 기간의 중앙값에는 도달하지 않았다.

만성기 (CP), 가속기 (AP), 급성기 (BP) CML 및 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병 (Ph+ ALL)

단일군, 공개, 다국가, 다기관 임상시험인 PACE 연구(NCT01207440)에서 이 약의 유효성을 평가하였다. 적합한 환자는 선행 키나제 억제제에 저항성이거나 불내성을 보이는 CML 및 Ph+ ALL 질환이 있었다. 환자들은 질병 단계 (CP-CML, AP-CML 또는 BP-CML/Ph+ ALL), 선행 키나제 억제제에 대한 저항성 또는 불내성 (R/I) 및 T315I 돌연변이의 유무를 토대로 6개 코호트 중 1개로 배정되었다. T315I 돌연변이 검사는 말초 혈액에 대해 p190 또는 p210 BCR-ABL 영역의 Sanger 서열분석을 통해 실시하였다.

CP-CML에서의 저항성은 선행 키나제 억제제를 투여 받는 동안 완전 혈액학적 반응 (3개월 후), 소수 세포유전학적 반응 (6개월 후) 또는 주요 세포유전학적 반응 (12개월 후)의 도달에 실패한 것으로 정의하였다. 선행 키나제 억제제를 투여 받는 동안 어느 시점에서든 반응의 소실, 또는 완전 세포유전학적 반응이 없는 상태에서 키나제 영역 돌연변이의 발생 또는 AP-CML 또는 BP-CML로의 진행을 경험한 CP-CML 환자도 저항성으로 간주하였다. AP-CML, BP-CML 및 Ph+ ALL에서의 저항성은 선행 키나제 억제제 투여 도중 주요 혈액학적 반응 (AP-CML에서 3개월까지, 그리고 BP-CML 및 Ph+ ALL에서 1개월까지)에의 도달 실패, 주요 혈액학적 반응의 소실 (시점 상관없이), 또는 완전 주요 혈액학적 반응이 없는 상태에서 키나제 영역 돌연변이의 발생으로 정의하였다.

불내성은 CP-CML 환자에서 완전 세포유전학적 반응 또는 APCML, BP-CML 또는 Ph+ ALL 환자에서 주요 혈액학적 반응이 없는 상태에서, 최적의 관리에도 불구하고 독성으로 인해 선행 키나제 억제제 투여를 중단하는 경우로 정의하였다.

환자들에게 이 약 45mg의 시작 용량으로 1일 1회 경구로 투여하였다.

CP-CML 환자에 대한 주요 유효성 결과 척도는 완전 및 부분 세포유전학적 반응 (CCyR 및 PCyR)이 포함된 주요 세포유전학적 반응 (MCyR)이었다. AP-CML, BP-CML 및 Ph+ ALL 환자에 대한 주요 유효성 결과 척도는 완전 혈액학적 반응 (CHR) 또는 백혈병의 증거가 없는 상태 (NEL)로 정의한 주요 혈액학적 반응 (MaHR)이었다.

임상시험에서 449명의 환자를 등록하였으며, 그 중 444명이 유효성 분석에 적합하였다: CP-CML 환자 267명 (R/I 코호트: N=203, T315I: N=64), AP-CML 환자 83명, BP-CML 환자 62명 및 Ph+ ALL 환자 32명. 환자 5명은 T315I 돌연변이 상태가 확인되지 않아 유효성 분석에 적합하지 않았으며, 이들 환자는 이전에 다사티닙 또는 닐로티닙을 투여 받지 않았다.

임상시험 완료 시에 임상시험(모든 코호트)의 추적조사 기간 중앙값은 40.5개월 (범위: 0.1개월 - 79.5개월)이었다. 투여 지속기간의 중앙값은 CP-CML 환자에서 35개월, AP-CML 환자에서 21.1개월, BP-CML 환자에서 3.2개월 그리고 Ph+ ALL 환자에서 2.9개월 이었다. 베이스라인 인구통계학 특성은 표-12에서 기술한다.

표-12: PACE 연구에서의 인구통계학 및 질환 특성

베이스라인 환자특성	유효성 분석군 N=444
나이	
중앙값 (년), (범위)	59 (18 - 94)
성별, n (%)	
남성	236 (53%)
인종, n (%)	
백인	349 (79%)
아시아인	57 (13%)
흑인 또는 아프리카계 미국인	25 (6%)
기타/알려지지 않음	13 (3%)
ECOG 수행 상태, n (%)	
ECOG=0 또는 1	409 (92%)
과거 병력	
진단으로부터 처음 투여까지의 기간 중앙값 (년), (범위)	6.1 (0.3 - 29)
선행 키나제 억제제에 대한 저항성, n (%)	374 (88%)
하나 또는 그 이상의 BCR-ABL 키나제 부분 돌연변이의 존재 여부 [*] , n (%)	244 (55%)
선행 키나제 억제제의 수, n (%)	
1	29 (7%)
2	166 (37%)
≥3	249 (56%)

베이스라인 T315I 돌연변이	128 (29%)
동반 질환	
고혈압	159 (35%)
당뇨병	57 (13%)
고콜레스테롤혈증	100 (22%)
허혈 질환의 과거력	67 (15%)

* 베이스라인에서 하나 또는 그 이상의 BCR-ABL 키나제 부분에 돌연변이가 검출된 환자들에서 37개의 특정 돌연변이가 발견되었다.

유효성 결과는 표-13 및 표-14과 같다.

표-13: PACE 연구에서 저항성 또는 불내성을 보이는 CP-CML 환자에서의 유효성

	전체 (N=267)	코호트	
		R/I 코호트 (N=203)	T315I 코호트(N=64)
세포유전학적 반응			
주요 ^a (MCyR) (95% CI)	55% (49%, 62%)	51% (44%, 58%)	70% (58%, 81%)
완전 (CCyR) (95% CI)	46% (40%, 52%)	40% (33%, 47%)	66% (53%, 77%)
주요 분자학적 반응 ^b (95% CI)	40% (35%, 47%)	35% (28%, 42%)	58% (45%, 70%)

^a CP-CML 코호트에 대한 일차 유효성 평가변수는 12개월까지의 완전 (검출 가능한 Ph+ 세포 없음) 및 부분 (최소 20 metaphases 중 1%에서 35%의 Ph+ 세포 존재) 세포유전학적 반응이 포함된 MCyR이었다.

^b CP-CML 코호트에 대한 2차 유효성 평가변수는 말초혈액에서 측정된 MMR(투약시작 이후 최소 1회 MMR 기준에 도달한 환자의 비율)이었다. MMR은 말초혈액을 정량적 역전사 중합효소 연쇄반응검사 (qRT PCR)로 검사했을 때, International Scale(IS)로 BCR-ABL / ABL 의 비율이 0.1% 이하인 것으로 정의되어 있다(즉, $\leq 0.1\%$ BCR-ABL^{IS}; 환자들은 반드시 b2a2/b3a2 (p210) 유전자를 가지고 있어야 함).

MCyR 또는 MMR에 도달한 CP-CML 환자에서, 반응까지의 기간 중앙값은 각각 3개월 (범위: 1.8 - 12.3개월) 및 6개월 (범위: 2 - 60.2개월)이었다. 최소 60개월의 추적조사에서, MCyR (범위: 1일 - 70.1개월) 및 MMR(범위: 1일 - 67.8개월) 지속 기간은 중앙값에 아직 도달하지 않았다.

표-14: PACE 연구에서 저항성 또는 불내성을 보이는 진행성 환자에서의 유효성 (R/I 및 T315I 코호트 포함)

	AP-CML 전체 (N=83)	BP-CML 전체 (N=62)	Ph+ ALL 전체 (N=32)

혈액학적 반응			
주요 ^a (MaHR) (95% CI)	57% (45%, 68%)	31% (20%, 44%)	41% (24%, 59%)
완전 ^b (CHR) (95% CI)	51% (39%, 62%)	21% (12%, 33%)	34% (19%, 53%)

^a AP-CML, BP-CML 및 Ph+ALL에서 일차 유효성 평가변수는 완전 혈액학적 반응과 백혈병의 증거가 없는 상태로 정의한 6개월까지의 MaHR이었다.

^b CHR: WBC \leq ULN, ANC $\geq 1000/\text{mm}^3$, 혈소판 $\geq 100,000/\text{mm}^3$, 말초 혈액에 모세포 또는 전골수세포 없음, 골수 모세포 $\leq 5\%$, $<5\%$ 말초 혈액의 골수구와 후골수구 합, 말초 혈액의 호염기성 세포 $<5\%$, 골수외 관여 없음 (간비대 또는 간비장비대는 포함하지 않음).

AP-CML, BP-CML 및 Ph+ ALL 환자에서 MaHR까지의 기간 중앙값은 각각 0.8개월 (범위: 0.4 - 6.3개월), 1.0개월 (범위 0.4 - 4개월) 및 0.7개월 (범위: 0.4 - 6개월)이었다. AP-CML, BP-CML 및 Ph+ ALL 환자에서 MaHR의 지속 기간 중앙값은 각각 14개월 (범위: 1.3 - 74.3개월), 6.5개월 (범위: 1.9 - 64.7개월) 및 3.5개월 (범위: 1.9 - 13.7개월)이었다.

CP-CML 환자에서의 용량 감량

제2상 임상시험(PACE)에서 다음의 이상사례에 투약용량 감량이 권장 되었다; 혈관폐색성 사례 발생의 위해성을 감소시키기 위하여 이상사례가 없는 모든 CP-CML 환자에게 예비적인 투약용량 감량이 이 임상시험에서 추가적으로 권고 되었다.

최소 48개월 추적조사 및 예비적인 투약용량 감량 약 2년 이후, 110명의 CP-CML 환자가 치료를 지속 중이었다. 치료를 지속 중인 환자 중 대부분 (82/110; 75%)에서 마지막 투약용량은 15mg이었지만, 환자의 24/110 (22%)는 30mg, 4/110 (4%)는 45mg이었다.

이 제2상 임상시험(PACE)에서, CP-CML 환자 86명이 45mg용량에서 MCyR를 나타냈으며, CP-CML 환자 45명이 30mg으로 투약용량 감량 후(대부분 이상사례로 인해 감량) MCyR를 나타냈다.

최초 심혈관, 뇌혈관 및 말초동맥 폐색성 사례의 발생 시까지의 기간 중앙값은 각각 351일, 611일, 605일 이었다. 노출로서 보정하였을 때, 최초 동맥 폐색성 사례의 발생률은 추적조사 중 최초 2년에서 가장 높았으며, 일일 용량을 감량함에 따라 감소하였다 (예비적인 용량감량 권고에 따름). 용량 이외의 인자들도 동맥 폐색의 위해성에 영향을 미칠 수 있다.

이 제2상 임상시험(PACE)에서의 데이터에 의하면 투약용량을 감량했던 모든 CP-CML 환자에서 반응(주요 세포유전학적 반응(MCyR) 또는 주요 분자학적 반응(MMR))이 유지되었다. 표-15는 45mg에서 MCyR과 MMR을 나타낸 환자에 대한 자료를 보여주고 있다; 30mg에서 MCyR 및 MMR을 나타낸 환자에 대한 자료도 확인 가능하다.

용량을 감량했던 다수의 환자들이 현재 확인 가능한 추적기간동안 반응(MCyR 및 MMR)을 유지하였다. 일부 환자들은 개별 유익성-위해성 평가에 근거하여 투여용량을 감량하지 않았다.

표-15: 45mg 용량에서 MCyR 또는 MMR을 나타낸 CP-CML 환자에서의 반응 유지(2017년 2월 6일 데이터 기준)

	45mg에서 MCyR 도달 (N=86)		45mg에서 MMR 도달 (N=63)	
	환자 수	MCyR 유지	환자 수	MMR 유지
용량 감량하지 않은 경우	19	13 (68%)	18	11 (61%)
30mg으로만 감량한 경우	15	13 (87%)	5	3 (60%)
30mg으로 감량하여 3개월 이상 투여	12	10 (83%)	3	2 (67%)
30mg으로 감량하여 6개월 이상 투여	11	9 (82%)	3	2 (67%)
30mg으로 감량하여 12개월 이상 투여	8	7 (88%)	3	2 (67%)
30mg으로 감량하여 18개월 이상 투여	7	6 (86%)	2	2 (100%)
30mg으로 감량하여 24개월 이상 투여	6	6 (100%)	2	2 (100%)
30mg으로 감량하여 36개월 이상 투여	1	1 (100%)	-	-
15mg으로 감량한 경우	52	51 (98%)	40	36 (90%)
15mg으로 감량하여 3개월 이상 투여	49	49 (100%)	39	36 (92%)
15mg으로 감량하여 6개월 이상 투여	47	47 (100%)	37	35 (95%)
15mg으로 감량하여 12개월 이상 투여	44	44 (100%)	34	33 (97%)
15mg으로 감량하여 18개월 이상 투여	38	38 (100%)	29	29 (100%)
15mg으로 감량하여 24개월 이상 투여	32	32 (100%)	23	23 (100%)
15mg으로 감량하여 36개월 이상 투여	8	8 (100%)	4	4 (100%)

이 약의 항백혈병성 작용은 제1상 임상시험(투약용량 증량 시험, CML 및 Ph+ALL 환자 65명 대상, 현재 진행중)에서도 평가되었다. 43명의 CP-CML 환자 중 31명에게서 MCyR이 나타났으며, 추적조사 기간의 중앙값은 55.5개월(범위: 1.7에서 91.4개월)이었다. 보고시기에 25명의 CP-CML 환자들이 MCyR을 나타냈다. (MCyR의 기간 중앙값에는 도달하지 않았다.)