

루마크라스™ 정 120 mg

(소토라십)

[원료약품 및 그 분량]

1 정(618.0 mg) 중

유효성분: 소토라십(별규) 120.0 mg

첨가제: 미결정셀룰로오스, 유당일수화물, 크로스카멜로오스나트륨, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 II 노란색(85F120132)

[성상]

노란색의 장방형 필름코팅정

[효능효과]

이전에 적어도 한 번의 치료를 받은 적이 있는 KRAS G12C 변이 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암(NSCLC) 성인 환자의 치료

이 약의 유효성은 반응률 및 반응기간에 근거하였으며, 치료적 확증 시험에서 생존기간의 개선을 입증한 자료는 없다.

[용법용량]

1 KRAS G12C 검사

이 약을 투여하는 경우 치료 시작 전에 충분히 검증된 신뢰성 있는 시험방법을 사용하여 KRAS G12C 변이 상태를 평가해야 한다.

2 권장 용량

이 약은 1 일 1 회 960 mg(120 mg 정제 8 정) 용량으로 질병 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 경구 투여 한다.

이 약은 매일 일정한 시간에 식사와 상관없이 복용한다. 정제를 있는 그대로 삼킨다. 정제를 씹거나 부수거나 쪼개서 복용하지 않는다. 6 시간 넘게 이 약의 복용을 누락한 경우, 그 다음 날 처방대로 다음 용량을 복용한다. 누락된 용량을 만회하기 위해 2 회 용량을 동시 복용하지 않는다.

이 약 복용 후 구토한 경우 추가 용량을 복용하지 않는다. 그 다음 날 처방대로 다음 용량을 복용한다.

3 환자가 정제를 삼킬 수 없는 경우

정제를 부수지 않고 실온의 물 120 mL 에 넣어 분산시킨다. 다른 용액은 사용하지 않는다. 정제가 작은 입자로 될 때까지 섞은 후(정제는 완전히 용해되지 않음) 즉시 또는 2 시간 이내에 마신다. 혼합 용액의 성상은 옅은 노란색에서 밝은 노란색이다. 정제를 분산시킨 용액을 마신다. 분산된 용액의 정제 조각을 씹지 않는다. 물 120 mL 을 추가하여 용기를 헹군 후 마신다. 혼합 용액을 즉시 마시지 못한 경우 혼합 용액을 다시 저어 정제를 분산시킨다.

4 이상반응 발생 시 용량조절

이 약의 용량 감소 수준은 표 1 에 요약되어 있다. 이상반응 발생 시 용량 조절은 표 2 를 참조한다.

이상반응이 나타날 경우 최대 2 회의 용량 감소가 허용된다. 환자가 1 일 1 회 240 mg 의 최소 용량도 견딜 수 없는 경우 이 약을 중단한다.

표 1. 이상반응 발생 시 이 약의 권장 용량감소 수준

투여량 감량 수준	투여량
최초 용량 감소	480 mg(4 정) 1 일 1 회
2 차 용량 감소	240 mg(2 정) 1 일 1 회

표 2. 이상반응 발생 시 이 약의 권장 용량 조절

약물이상반응	중증도 ^a	용량 조절
간독성	증상이 있는 2 등급 AST 또는 ALT 또는 3 등급 이상 AST 또는 ALT	<ul style="list-style-type: none">1 등급 이하 또는 베이스라인 등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 중단한다.그 다음 낮은 용량 수준으로 이 약의 투여를 재개한다.
	AST 또는 ALT > 3 × ULN 및 총 빌리루빈 > 2 × ULN(다른 원인이 없는 경우)	<ul style="list-style-type: none">이 약을 영구 중단한다.
간질성 폐질환(ILD)/간질폐렴	모든 등급	<ul style="list-style-type: none">ILD/간질폐렴이 의심되는 경우 이 약의 투여를 중단한다.ILD/간질폐렴이 확인될 경우 이 약을 영구 중단한다.

약물이상반응	중증도 ^a	용량 조절
적절한 지지 요법(항구토제 포함)에도 불구하고 조절되지 않는 오심 또는 구토	3 ~ 4 등급	<ul style="list-style-type: none"> • 1 등급 이하 또는 베이스라인 등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. • 그 다음 낮은 용량 수준으로 이 약의 투여를 재개한다.
적절한 지지 요법(지사제 포함)에도 불구하고 조절되지 않는 설사	3 ~ 4 등급	<ul style="list-style-type: none"> • 1 등급 이하 또는 베이스라인 등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. • 그 다음 낮은 용량 수준으로 이 약의 투여를 재개한다.
기타 이상반응	3 ~ 4 등급	<ul style="list-style-type: none"> • 1 등급 이하 또는 베이스라인 등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. • 그 다음 낮은 용량 수준으로 이 약의 투여를 재개한다.

ALT = 알라닌 아미노전이효소; AST = 아스파테이트 아미노전이효소; ULN = 정상치 상한

^a 등급은 미국국립암연구소 이상반응 표준용어기준(NCI CTCAE) 버전 5.0 에 따라 정의됨

5 제산제와 이 약의 병용투여

프로톤 펌프 억제제 및 H₂ 수용체 길항제와 이 약의 병용투여는 피한다. 제산제 치료를 피할 수 없는 경우 국소 작용 제산제 투여 4 시간 전 또는 10 시간 후에 이 약을 투여한다.

[사용상 주의사항]

1. 경고

간질성 폐질환(ILD)/간질폐렴

이 약은 치명적일 수 있는 간질성 폐질환/간질폐렴을 유발할 수 있다. 임상시험(CodeBreak 100)에서 이 약을 투여 받은 357 명의 환자 중 0.8%의 환자에서 간질성 폐질환/간질폐렴이 발생했으며, 모든 사례가 발병 시 3 또는 4 등급이었고, 한 건의 사례는 치명적이었다. 간질성 폐질환/간질폐렴의 최초 발생까지 시간의 중앙값은 2 주였다(범위: 2 ~ 18 주). 이 약은 0.6%의 환자에서 간질성 폐질환/간질폐렴으로 인해 투여가 중단되었다. 간질성 폐질환/간질폐렴을 시사하는 새로운 또는 악화 중인 폐 증상(예: 호흡곤란, 기침, 발열)이 있는지 환자를 모니터링한다. 간질성 폐질환/간질폐렴이 의심되는 환자는 즉시 이 약의 투여를 중단하고 간질성 폐질환/간질폐렴의 다른 잠재적인 원인이 식별되지 않으면 이 약을 영구 중단한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 기타 구성성분에 대한 과민반응이 있는 환자
- 2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

간독성

이 약은 약인성 간손상 및 간염으로 이어질 수 있는 간독성을 유발할 수 있다. CodeBreak 100 에서 이 약을 투여 받은 357 명의 환자 중 1.7%(모든 등급) 및 1.4%(3 등급)에서 간독성이 발생했다. 이 약을 투여 받은 총 18%의 환자에서 알라닌 아미노전이효소(ALT)/아스파테이트 아미노전이효소(AST)가 상승했으며, 이 중 6%는 3 등급이었고 0.6%는 4 등급이었다. ALT/AST 상승의 최초 발생까지 시간의 중앙값은 9 주였다(범위: 0.3 ~ 42 주). 투여 중지 또는 감량으로 이어진 ALT/AST 상승은 7%의 환자에서 발생했다. 이 약은 ALT/AST 상승으로 인해 2.0%의 환자에서 투여가 중단되었다. 투여 중지 또는 감량 외에도 5%의 환자는 간독성 치료를 위해 코르티코스테로이드를 투여 받았다.

이 약의 투여를 시작하기 전, 처음 3 개월 치료 기간 동안에는 3 주마다, 그 이후부터는 매월 또는 임상적 징후가 있을 때 간기능 검사 결과(ALT, AST 및 총 빌리루빈)를 모니터링하고 아미노전이효소 및/또는 빌리루빈 상승이 나타나는 환자는 검사를 더 자주 실시한다. 이상반응의 중증도에 따라 이 약을 투여 중단, 용량 감소 또는 영구 중단한다.

4. 이상반응

이 약의 안전성은 CodeBreak 100 에서 KRAS G12C 변이 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암(NSCLC) 환자의 하위 그룹에서 평가되었다. 환자는 질병 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 이 약 960 mg 을 1 일 1 회 경구 투여 받았다(n = 204). 이 약을 투여 받은 환자 중 39%는 6 개월 이상 노출되었고 3%는 1 년 넘게 노출되었다.

이 약을 투여 받은 환자의 연령 중앙값은 66 세(범위: 37 ~ 86 세)였고, 이 중 55%는 여성, 80%는 백인, 15%는 아시안, 3%는 흑인이었다.

중대한 이상반응은 이 약으로 치료받은 환자의 50%에서 발생했다. 2% 이상의 환자에서 발생한 중대한 이상반응은 폐렴(8%), 간독성(3.4%) 및 설사(2%)였다. 치명적 이상반응은 호흡부전(0.8%), 간질폐렴(0.4%), 심정지(0.4%), 심부전(0.4%), 위궤양(0.4%) 및 폐렴(0.4%)으로 인한 것이었으며 이 약을 투여 받은 환자의 3.4%에서 발생했다.

이상반응으로 인한 이 약의 영구 중단은 환자의 9%에서 발생했다. 2% 이상의 환자에서 이 약의 영구 중단으로 이어진 이상반응에는 간독성(4.9%)이 포함된다.

이상반응으로 인한 이 약의 투여 중지는 환자의 34%에서 발생했다. 용량 감소로 이어진 이상반응($\geq 2\%$)은 간독성(11%), 설사(8%), 근골격 통증(3.9%), 오심(2.9%) 및 폐렴(2.5%)이었다.

이상반응으로 인한 이 약의 용량 감소는 환자의 5%에서 발생했다. 2% 넘는 환자에서 용량 감소로 이어진 이상반응에는 ALT 상승(2.9%) 및 AST 상승(2.5%)이 포함된다.

가장 흔한 이상반응($\geq 20\%$)은 설사, 근골격 통증, 오심, 피로, 간독성 및 기침이었다. 가장 흔한 검사 결과 이상($\geq 25\%$)은 림프구 감소, 헤모글로빈 감소, 아스파테이트 아미노전이효소 상승, 알라닌 아미노전이효소 상승, 칼슘 감소, 알칼리 인산분해효소 상승, 요단백 상승 및 나트륨 감소였다.

표 3 에는 CodeBreak 100 에서 관찰된 흔한 이상반응이 요약되어 있다.

표 3. CodeBreaK 100 에서 이 약을 투여 받은 KRAS G12C 변이 NSCLC 환자에서 발생한 이상반응(≥ 10%)*

이상반응	이 약 N = 204	
	모든 등급 (%)	3 ~ 4 등급 (%)
위장관 장애		
설사	42	5
오심	26	1
구토	17	1.5
변비	16	0.5
복통 ^a	15	1.0
간담도 질환		
간독성 ^b	25	12
호흡기		
기침 ^c	20	1.5
호흡곤란 ^d	16	2.9
근골격 및 결합조직 질환		
근골격 통증 ^e	35	8
관절통	12	1.0
전신 장애 및 투여 부위 상태		
피로 ^f	26	2.0
부종 ^g	15	0
대사 및 영양 장애		
식욕 감소	13	1.0
감염 및 기생충 감염		
폐렴 ^h	12	7
피부 및 피하 조직 질환		
발진 ⁱ	12	0

* 등급은 NCI CTCAE 버전 5.0 에 따라 정의됨

^a 복통은 복통, 상부 복통 및 하부 복통 포함

^b 간독성은 알라닌 아미노전이효소 상승, 아스파테이트 아미노전이효소 상승, 혈중 빌리루빈 상승, 약인성 간손상, 간염, 아미노전이효소 이상 및 아미노전이효소 상승 포함

^c 기침은 기침, 객담 동반 기침 및 상기도 기침 증후군 포함

^d 호흡곤란은 호흡곤란 및 운동호흡곤란 포함

^e 근골격 통증은 요통, 뼈 통증, 근골격 흉통, 근골격 불편감, 근골격 통증, 근육통, 목 통증, 비심인성 흉통 및 사지 통증 포함

^f 피로는 피로 및 무력증 포함

g 부종은 전신 부종, 국소 부종, 부종, 말초 부종, 안와 주위 부종 및 고환 부종 포함

h 폐렴은 폐렴, 흡인성 폐렴, 세균성 폐렴 및 포도상구균성 폐렴 포함

i 발진은 피부염, 여드름양 피부염, 발진, 반구진 발진 및 농포성 발진 포함

표 4에서는 CodeBreak 100에서 관찰된 검사 결과 이상을 선별하여 요약하였다.

표 4. CodeBreak 100에서 이 약을 투여 받은 KRAS G12C 변이 NSCLC 환자에서 베이스라인 대비 악화를 보인 선별된 검사 결과 이상(≥ 20%)

검사 결과 이상	이 약 N = 204	
	1 ~ 4 등급 (%)	3 ~ 4 등급 (%)
화학		
아스파테이트 아미노전이효소 상승	39	9
알라닌 아미노전이효소 상승	38	11
칼슘 감소	35	0
알칼리 인산분해효소 상승	33	2.5
요단백 상승	29	3.9
나트륨 감소	28	1.0
알부민 감소	22	0.5
혈액학		
림프구 감소	48	2
헤모글로빈 감소	43	0.5
활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 증가	23	1.5

* N = 관심 매개변수에 대한 시험 중 평가를 최소 1회 이상 받은 환자 수

5. 일반적 주의

이 약을 투여할 환자 선택 시 KRAS G12C 변이 비소세포폐암 진단이 필요하다. KRAS G12C 변이 비소세포폐암의 평가는 이러한 기술의 사용이 능숙한 실험실에서 수행해야 한다.

임상시험(CodeBreak 100)에서는 KRAS G12C 변이 비소세포폐암을 진단하기 위해 Qiagen사의 theascreen® KRAS RGQ PCR을 사용하였다.

6. 약물 간 상호작용

1) 제산제

제산제와 이 약의 병용투여는 소토라십의 혈장 농도를 감소시키며 소토라십의 유효성을 저하시킬 수 있다. 프로톤 펌프 억제제, H2 수용체 길항제 및 국소 작용 제산제와 이 약의

병용투여는 피한다. 제산제 병용투여를 피할 수 없는 경우 국소 작용 제산제 투여 4 시간 전 또는 10 시간 후에 이 약을 투여한다.

2) 강력한 CYP3A4 유도제

강력한 CYP3A4 유도제와 이 약의 병용투여는 소토라십의 혈장 농도를 감소시키며 소토라십의 유효성을 저하시킬 수 있다. 강력한 CYP3A4 유도제와 이 약의 병용투여는 피한다.

3) CYP3A4 기질

CYP3A4 기질과 이 약의 병용투여는 기질의 혈장 농도를 감소시키며 기질의 유효성을 저하시킬 수 있다. 소량의 농도 변화로도 기질의 치료 실패로 이어질 수 있기 때문에 민감한 CYP3A4 기질과 이 약의 병용투여는 피한다. 병용투여를 피할 수 없는 경우 해당 제품 허가사항에 따라 민감한 CYP3A4 기질의 용량을 증가한다.

4) P 당단백(P-gp) 기질

P-gp 기질(디곡신)과 이 약의 병용투여는 디곡신 혈장 농도를 증가시키며 디곡신의 이상반응을 증가시킬 수 있다. 소량의 농도 변화로도 중증 독성으로 이어질 수 있기 때문에 P-gp 기질과 이 약의 병용투여는 피한다. 병용투여를 피할 수 없는 경우 해당 제품 허가사항에 따라 P-gp 기질의 용량을 감소한다.

7. 임부, 수유부, 소아, 및 고령자에 대한 투여

1) 임부

임부를 대상으로 이 약을 사용한 데이터는 없다. 랫드와 토끼의 배아 태아 발달 시험에서 경구 소토라십은 960 mg 임상 용량에서 인체 노출의 최대 4.6 배 노출 시 발달 상의 이상반응 또는 배아 치사를 유발하지 않았다.

2) 수유부

사람의 모유에서의 소토라십 또는 이 약 대사물의 존재 여부, 수유 받은 영아에의 영향 또는 모유 생성에 대한 영향과 관련된 정보는 없다. 수유 받는 영아에게 중대한 이상반응이 나타날 수 있는 잠재적인 위험성으로 인해 이 약 투여 기간 동안과 마지막 투여 후 1주일간은 수유하지 않는 것이 권고된다.

3) 소아에 대한 투여

소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 효과는 입증되지 않았다.

4) 고령자에 대한 투여

CodeBreaK 100 에서 이 약 960 mg 을 1 일 1 회 경구 투여 받은 모든 중양 유형의 환자 357 명 중 46%는 65 세 이상, 10%는 75 세 이상이었다. 고령자와 젊은 환자들 간 안전성 또는 효과에 대한 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.

8. 신장장애 환자에 대한 투여

경증 및 중증증의 신장장애(추정 사구체 여과율(eGFR): ≥ 30 mL/min/1.73m²)환자에서 임상적으로 유의한 약동학적 차이는 없었다. 중증의 신장장애(<30 mL/min/1.73m²) 환자에 대해서는 연구되지 않았다.

9. 간장애 환자에 대한 투여

경증의 간장애(AST 또는 ALT<2.5×정상상한치(ULN) 또는 총 빌리루빈<1.5×정상상한치(ULN)) 환자에서 임상적으로 유의한 약동학적 차이는 없었다. 이 약은 중등증 또는 중증의 간장애 환자에 대해서는 연구되지 않았다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

작용기전

소토라십은 RAS GTPase 계열인 KRAS 의 종양 제한적이고 변이 발암성 형태인 KRAS G12C 의 억제제이다. 소토라십은 KRAS G12C 의 고유한 시스테인에 비가역적인 공유 결합을 형성하여, 단백질을 비활성 상태로 잠가 야생형 KRAS 에는 영향을 주지 않으면서 하향 신호 전달을 차단한다. 소토라십은 KRAS G12C 종양 세포주에서만 KRAS 신호 전달을 차단하고, 세포 성장을 억제하였으며, 세포자멸사를 촉진하였다. 소토라십은 체외 및 체내 시험에서 감지 가능한 비표적 활성을 최소화하면서 KRAS G12C 를 억제하였다. 쥐 종양 이종 이식 모델에서 소토라십 치료는 종양 관해 및 생존 연장으로 이어졌으며, KRAS G12C 모델의 항종양 면역과 연관성이 있었다.

심장 전기생리학

권장 용량에서 이 약은 QTc 간격 평균값의 큰 폭의 증가(>20 msec)를 유발하지 않는다.

2) 약동학적 정보

소토라십의 약동학은 건강한 시험대상자와 NSCLC 포함 KRAS G12C 변이 고형 종양을 가진 환자를 대상으로 특성화되었다. 소토라십은 정상 상태의 전체 용량 범위에서 전신 노출(즉, AUC_{0-24h} 및 C_{max})과 유사한 1 일 1 회 180 mg ~ 960 mg 의 용량 범위(권장 용량의 0.19 ~ 1 배)에서 비선형, 시간 종속적 약동학을 보였다. 소토라십 전신 노출은 공복 상태에서 필름코팅정과 물에 분산된 필름코팅정 간에 유사하였다. 소토라십의 혈장 농도는 22 일 내에 정상 상태에 도달하였다. 이 약의 반복 투여 후 축적은 관찰되지 않았으며 평균 축적비는 0.56 이었다(변동 계수(CV): 59%).

흡수

소토라십의 최고 혈중 농도까지 시간 중앙값은 1 시간이다.

음식물의 영향

환자에게 이 약 960 mg 을 고지방 고칼로리 식사(약 800 ~ 1000 칼로리를 포함하며 단백질, 탄수화물 및 지방에서 각각 150, 250 및 500 ~ 600 칼로리 제공)와 함께 투여할 경우 공복 상태에서의 투여와 비교하여 소라토십 AUC_{0-24h} 가 25% 증가하였다.

분포

정상 상태에서 소토라십의 평균 분포 용적(Vd)은 211 L(CV: 135%)이다. 체외 시험에서 소토라십의 혈장 단백질 결합률은 89%이다.

제거

소토라십 평균 말단 반감기는 5 시간이다(표준 편차(SD): 2). 이 약의 960 mg 1 일 1 회 복용 시 소토라십 정상 상태 겉보기 청소율은 26.2 L/hr 이다(CV: 76%).

대사

소토라십의 주 대사 경로는 비효소 포함 및 CYP3A 를 통한 산화적 대사이다.

배설

방사성표지 소토라십을 단일 용량으로 투여한 후 용량의 74%(53%는 변화 없음)는 대변으로 회수되었고 6%(1%는 변화 없음)는 소변으로 회수되었다.

특수 집단

연령(28 ~ 86 세), 성별, 인종(백인, 흑인 및 아시안), 체중(36.8 ~ 157.9 kg), 사용된 치료요법, ECOG 전신수행상태(0, 1)에 기반 하는 임상적으로 유의미한 소토라십의 약동학적 차이는 관찰되지 않았다.

약물 상호작용 시험

임상시험

제산제: 음식을 섭취한 상태에서 반복 용량의 오메프라졸(프로톤 펌프 억제제)과 이 약 단일 용량 병용투여 시 소토라십의 C_{max} 는 65%, AUC 는 57% 감소하였고, 공복 상태에서는 소토라십의 C_{max} 는 57%, AUC 는 42% 감소하였다. 음식을 섭취한 상태에서 이 약 단일 용량 투여 10 시간 전 및 2 시간 후 단일 용량의 파모티딘(H₂ 수용체 길항제)의 병용투여 시 소토라십의 C_{max} 는 35%, AUC 는 38% 감소하였다.

강력한 CYP3A4 유도제: 반복 용량의 리팜핀(강력한 CYP3A4 유도제)과 이 약 단일 용량 병용투여 시 소토라십의 C_{max} 는 35%, AUC 는 51% 감소하였다.

기타 약물: 이트라코나졸(강력한 CYP3A4 및 P-gp 억제제 조합), 단일 용량의 리팜핀(OATP1B1/1B3 억제제) 또는 메트포르민(MATE1/MATE2 K 기질)과 이 약의 병용투여 후 소토라십 노출에 대한 임상적으로 유의미한 영향은 관찰되지 않았다.

CYP3A4 기질: 미다졸람(민감한 CYP3A4 기질)과 이 약의 병용투여 시 미다졸람의 C_{max} 는 48%, AUC 는 53% 감소하였다.

P-gp 기질: 디곡신(P-gp 기질)과 이 약의 병용투여 시 디곡신의 C_{max} 는 91%, AUC 는 21% 증가하였다.

MATE1/MATE2 K 기질: 이 약과 병용투여 후 메트포르민(MATE1/MATE2 K 기질)의 노출에 대한 임상적으로 유의미한 영향은 관찰되지 않았다.

체외 시험

사이토크롬 P450 (CYP) 효소: 소토라십은 CYP2C8, CYP2C9 및 CYP2B6 을 유도할 수 있다. 소토라십은 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 또는 CYP2D6 을 억제하지 않는다.

수송체 시스템: 소토라십은 BCRP 를 억제할 수 있다.

3) 임상시험 정보

이 약의 유효성은 단일군, 공개, 다기관 임상시험(CodeBreak 100)에 등록된 환자의 하위 그룹에서 입증되었다. 적격환자는 면역관문 억제제 및/또는 백금 기반 화학요법 투여 후 질병 진행, Eastern Cooperative Oncology Group 활동상태(ECOG PS) 0 또는 1, 고형 종양 반응 평가 기준(RECIST v1.1)에 따라 정의되는 최소한 1 개 이상의 측정 가능한 병소 등이 포함된 국소 진행성 또는 전이성 KRAS G12C 변이 NSCLC 를 가지고 있어야 했다.

모든 환자는 중앙 검사실에서 Qiagen therascreen® KRAS RGQ PCR 키트를 사용하여 전향적으로 중앙 조직 검체에서 KRAS G12C 변이형 NSCLC 식별이 요구되었다. 등록 시험대상자 총 126 명 중 2 명(2%)의 환자가 베이스라인에서 방사선영상을 통해 측정 가능한 병소의 부재로 인해 유효성 평가가 불가능하였다. 중앙 조직에서 KRAS G12C 변이를 가진 것으로 확인된 124 명의 환자 중 112 명 환자의 혈장 검체를 Guardant360® CDx 를 사용하여 후향적으로 검사하였다. 112 명 중 78 명의 환자(70%)가 혈장 검체에서 KRAS G12C 변이를 가진 것으로 식별되었고, 112 명 중 31 명의 환자(28%)는 혈장 검체에서 KRAS G12C 변이가 없는 것으로 식별되었으며, 112 명 중 3 명의 환자(2%)는 Guardant360® CDx 검사 실패로 인해 평가할 수 없었다.

총 124 명의 환자가 베이스라인에서 RECIST v1.1 에 따라 눈가림된 독립적 중앙 검토 위원회(BICR)에 의해 평가된 최소한 하나의 측정 가능한 병소를 가지고 있었고, 질병 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 이 약 960 mg 을 1 일 1 회 경구 투여 받았다. 주요

유효성 결과는 RECIST v1.1 에 따라 BICR 에서 평가되는 객관적 반응률(ORR) 및 반응 기간(DOR)을 통해 측정되었다.

시험 모집단의 베이스라인 인구학적 정보 및 질병 특성으로 연령 중앙값은 64 세(범위: 37 ~ 80 세)였고, 이 중 48%는 65 세 이상, 8%는 75 세 이상, 50%는 여성, 82%는 백인, 15%는 아시안, 2%는 흑인, 70%는 ECOG PS 1 이었으며, 96%는 IV 기 질병 보유자, 99%는 비편평세포암 병력 보유자였고, 81%는 과거 흡연자, 12%는 현재 흡연자, 5%는 비흡연자였다. 모든 환자는 이전에 최소한 1 차례 이상의 전이성 NSCLC 치료를 위한 전신 요법을 받았고, 이 중 43%는 이전에 1 회, 35%는 2 회, 23%는 3 회의 요법을 받았다. 91%는 이전에 항 PD-1/PD-L1 면역요법을 받았고, 90%는 이전에 백금 기반 항암요법, 81%는 백금 기반 항암요법과 항 PD-1/PD-L1 요법을 둘 다 받았다. 흉곽외 전이가 확인된 부위는 48%가 뼈, 21%가 뇌, 21%가 간이었다.

유효성 평가 결과는 표 5 에 요약되어 있다.

표 5. CodeBreaK 100 에서 이 약을 투여 받은 KRAS G12C 변이 NSCLC 환자에 대한 유효성 평가 결과

유효성 매개변수	이 약 N = 124
객관적 반응률(ORR)(95% CI) ^a	36(28, 45)
완전 반응률, %	2
부분 반응률, %	35
반응 기간(DOR) ^a	
중앙값 ^b , 개월(범위)	10.0(1.3+, 11.1)
기간이 6 개월 이상인 환자 ^c , %	58%

CI = 신뢰 구간

^a 눈가림된 독립적 중앙 검토 위원회(BICR)에서 평가됨

^b Kaplan-Meier 방법을 사용하여 추정됨

^c 지표 시간 이상 반응 기간 동안 관찰된 환자 비율

4) 독성시험 정보

(1) 발암성 및 유전독성

소토라십을 사용한 발암성 시험은 수행되지 않았다.

소토라십은 *체외* 세균 돌연변이유발성(Ames) 시험에서 돌연변이를 유발하지 않았으며, *체내* 랫드 소핵 및 코멧 시험에서 유전독성이 나타나지 않았다.

(2) 생식 발달 독성

소토라십을 사용한 수태능/초기 배아 발생 시험은 수행되지 않았다. 개와 랫드 대상으로 수행된 일반 독성 시험에서 암컷 및 수컷 생식기에 대한 부정적 영향은 나타나지 않았다.

랫드의 배아 태아 발달 시험에서 임신한 랫드의 기관 발생 기간 중 소토라십의 1 일 1 회 경구 투여는 540 mg/kg 용량 수준[960 mg의 임상 용량에서 곡선하 면적(AUC)에 근거한 인체 노출의 약 4.6 배]에서 모독성을 유발했다. 소토라십은 최대 540 mg/kg 용량에서 발달 상의 부정적 영향을 유발하지 않았으며 배아 태아 생존에도 영향을 미치지 않았다.

토끼의 배아 태아 발달 시험에서 기관 발생 기간 중 소토라십의 1 일 1 회 경구 투여는 100 mg/kg 용량 수준(960 mg의 임상 용량에서 AUC에 근거한 인체 노출의 약 2.6 배)에서 태아의 체중 저하와 골화된 중수골 개수 감소를 유발했다. 이는 투약 기간 중 체중 증가 감소 및 음식 섭취 감소를 포함한 모독성과 연관성이 있었다. 소토라십은 최대 100 mg/kg 용량에서 발달 상의 부정적 영향을 유발하지 않았으며 배아 태아 생존에도 영향을 미치지 않았다.

(3) 일반 독성

랫드를 대상으로 960 mg의 임상 용량에서 인체 AUC의 약 0.5 배 이상의 노출을 유발하는 용량에서 최소 수준에서 현저한 수준의 조직학적 요세관 퇴행/괴사를 포함하는 신독성 및 신장 무게, 요소 질소, 크레아티닌 및 신장 요세관 손상의 비뇨기 바이오마커 증가가 나타났다. 인체와 비교하여 랫드의 신장에서 시스테인 S 포함 β 분해효소 경로 대사의 증가로 인해 랫드가 인간에 비해 황 추정물 함유 대사물의 국소적 형성 때문에 신독성에 더욱 취약해질 수 있다.

개를 대상으로 한 3개월 간의 독성 시험에서 960 mg의 임상 용량에서 AUC에 근거한 인체 노출의 약 0.4 배 노출 시 소토라십은 간에서 소엽중심성 간세포 비대, 뇌하수체에서 호염기구의 비대 및 갑상선에서 현저한 수준의 여포세포 위축, 중등도에서 현저한 수준의 콜로이드 고갈 및 여포세포 비대 등의 소견을 유발했다. 이러한 소견은 간세포 효소 유도 및 후속적인 갑상선 호르몬 수치 감소(즉, 이차성 갑상선기능저하증)에 대한 적응 반응으로 인한 것일 수 있다. 개의 갑상선 수치를 측정하지는 않았지만 갑상선 호르몬 대사에 관여하는 것으로 알려진 이인산 유리딘 글루쿠론산전이효소의 유도가 ~~체외~~개 간세포 시험에서 확인되었다.

[저장방법]

기밀 용기, 실온 보관(1~30°C)

[포장단위]

240 정/상자(8 정/PTP x 30)

[사용기한]

외부 포장기재 참조(년/월/일)

[제조의뢰자]

Amgen Inc. One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA 91320, USA

[제조자]

Patheon Inc. 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario L5N 7K9, Canada

[수입자]

암젠코리아유한회사 서울 중구 을지로 5 길 19, 20 층, 대한민국

- 제품이 분해, 변질, 손상, 오염, 또는 유효기간이 지난 경우 구입한 약국, 의원, 병원 또는 도매상에서 교환할 수 있습니다. 구입처에서 교환 또는 환불 받으시기 바랍니다.
- 소비자피해보상규정에 따라 소비자 피해보상을 받을 수 있습니다.
- 의약품부작용 피해구제 신청: 한국약품안전관리원(전화: 1644-6223, www.drugsafe.or.kr)
- 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(<http://nedrug.mfds.go.kr>) 또는 수입자 웹사이트(www.amgen.co.kr)에서 다음 개정일 이후 최신 제품설명서를 확인하실 수 있습니다.
- 수입자 연락처: 00798 611 3554 (수신자부담) / 02-3434-4899 / Medinfo.JAPAC@amgen.com

개정연월일: 2022. 02.14

개정번호: KRLUMPI01

LUMAKRAS™ is a trademark owned or licensed by Amgen Inc., its subsidiaries, or affiliates.