

다케다제약, 진행성 ALK양성 NSCLC환자의 1차 치료에서 ‘알룬브릭’(브리가티닙)이 크리조티닙보다 질환 진행 또는 사망 위험성을 50% 이상 감소시킨 것으로 나타난 ALTA-1L 임상시험의 긍정적 데이터 발표

ALTA-1L임상시험에서 브리가티닙이 크리조티닙에 비해 무진행생존률(PFS)이 우수한 것으로 맹검 독립평가위원회가 평가... 1차 평가지표 충족시켜
임상 결과 데이터는 제19회 세계폐암학술대회(WCLC)의 프레지덴셜 심포지엄에서 발표하는 동시에 ‘뉴잉글랜드 저널 오브 메디슨’지에 게재 예정

케임브리지, 매사추세츠/오사카, 일본--([BUSINESS WIRE](#))--다케다제약(Takeda Pharmaceutical Company Limited, 이하 ‘다케다’)(도쿄증권거래소: 4502)이 이전에 역형성 임파종 키나제(ALK)억제제로 치료 받지 않은 ALK 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암(NSCLC) 성인 환자를 대상으로 ‘알룬브릭(ALUNBRIG®)’(브리가티닙[brigatinib])을 사용하여 크리조티닙(crizotinib)과 비교한 3상 ALTA-1L(ALK 양성 폐암 1차 치료를 위한 브리가티닙의 임상시험) 임상시험에서 맹검 독립평가위원회(BIRC)가 평가한 무진행 생존률(PFS)로 알려진 질환 진행 또는 사망 위험성이 크리조티닙 보다 50% 이상 감소한 것을 입증한 결과를 오늘 발표했다. ALTA-1L 임상시험의 1차 중간 분석 결과는 토론토에서 2018년 9월 25일(화) 개최되는 국제폐암연구학회(International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC)의 제 19회 세계폐암학술대회(World Conference on Lung Cancer, WCLC)의 프레지덴셜 심포지엄(Presidential Symposium)에서 발표할 예정이다. 이와 동시에 이 데이터는 뉴잉글랜드 저널 오브 메디슨(The New England Journal of Medicine, NEJM)지에 게재됐다. 현재 ‘알룬브릭’은 진행성 ALK 양성 NSCLC 1차 치료제로 승인되지 않았다.

ALTA-1L은 이전에 ALK 억제로 치료 받지 않았지만 진행된 상태에서 화학요법을 1회 받은 일이 있는 ALK 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암(NSCLC) 환자 275명을 대상으로 ‘알룬브릭’을 사용하여 전 세계적으로 진행 중인 무작위, 공개 라벨, 비교 방식, 다기관 임상시험이다. 환자들은 각 지역에서 ALK 시험을 받은 것을 바탕으로 이 임상시험 참여 자격을 부여 받았다. 이 임상시험에서 환자 중 일부는 ‘알룬브릭’을 7일간의 도입 기간에는 90mg을 1일 1회, 그 다음부터는 180mg을 1일 1회 투여 받고 다른 환자들은 크리조티닙 250mg을 1일 2회 투여 받았다. 맹검 독립평가위원회(BIRC)가 평가한 결과, ‘알룬브릭’으로 치료한 환자들은 크리조티닙 투여 환자군 보다 PFS가 우수한 것으로 나타나(위험비=0.49[신뢰구간(CI) 95%, 0.33~0.74]; 로그-등급 p=0.0007)질환 진행이나 사망 위험성이 51% 감소한 것과 일치한다. ‘알룬브릭’과 관련한 안전성 프로파일은 기존 미국 처방 정보와 대체로 일치했다. D 로스 캐미지(D. Ross Camidge) 콜로라도대학교 암센터(University of Colorado Cancer Center)의 폐암연구 조이스 제프 과장(Joyce Zeff Chair)이며 ALTA-1L 임상시험의 수석 연구위원은 “ALK 양성 NSCLC 치료 상황은 지난 10년 동안에 엄청나게 많이 변화했으며 ALTA-

1L 임상시험은 브리가티닙이 1 차 치료에서 핵심 역할을 할 가능성이 있다는 것을 입증했다”며 “ALTA-1L 임상시험은 그 데이터를 실제 상황에 적용할 수 있게 하는 등 독특한 측면을 갖고 있다. 이 임상 연구는 이전에 화학요법 치료를 받은 환자도 등록시키고 중앙 실험실에서 ALK 시험 결과가 확인된 환자만을 고집하지 않고 지역의 ALK 시험 기준을 바탕으로 환자를 등록시켜 더 광범위한 환자들이 등록하도록 설계됐다. 발전하는 치료 상황에서 후속 연구를 더 진행하여 브리가티닙의 역할을 더 깊이 파악할 수 있게 될 것으로 기대한다”고 말했다. 데이빗 커스틴(David Kerstein) 다케다제약 브리가티닙 글로벌 임상 총괄 겸 폐암 임상 포트폴리오 전략 총괄은 “폐암 공동체에서 크게 기대하던 이러한 결과를 공유하여 매우 기쁘다”며 “ALTA-1L 임상 데이터는 ‘알룬브릭’이 특히 뇌에서 뚜렷하게 작용하면서 크리조티닙에 비해 질환 진행이나 사망률을 절반 이상으로 감소시킴으로써 1 차 치료에 우수하다는 것을 입증하고 있다. 이 중요한 임상연구에 참가한 모든 연구위원들과 특히 환자 및 간병인들에게 감사드린다”고 말했다.

ALK 억제제 치료 경험이 없는 진행성 ALK 양성 NSCLC 환자를 대상으로 한 브리가티닙과 크리조티닙의 비교: 3 상 임상시험(ALTA-1L)의 1 차 결과 보고(Brigatinib vs Crizotinib in Patients with ALK Inhibitor-Naïve Advanced ALK+ NSCLC: First Report of a Phase 3 Trial [ALTA-1L]) (프레지덴셜 심포지엄, 9 월 25 일[화] 오전 8:30[동부시간], 메트로 토론토 컨벤션 센터 노스 빌딩[Metro Toronto Convention Centre North Building]의 플레너리 홀[Plenary Hall]) 콜로라도대학교 암센터의 폐암연구 조이스 제프 과장이며 ALTA-1L 임상시험의 수석 연구위원인 D 로스 캐미지(D. Ross Camidge) 박사가 발표할 주요 연구 결과는 아래와 같다:

- 총 275 명의 환자들을 무작위로 분류하여 브리가티닙(n=137) 또는 크리조티닙(n=138)을 투여했다. 중위연령은 59 세(브리가티닙, 58 세; 크리조티닙, 60 세)이고 환자의 55%가 여자(브리가티닙, 50%; 크리조티닙, 59%)이다. 시작시점에 뇌 전이 비율은 29%(브리가티닙, 29%; 크리조티닙, 30%)로 등록 이전의 CNS(중추신경계) 방사선 치료 비율과 비슷했다. 전체 환자의 27%(브리가티닙, 26%; 크리조티닙, 27%)가 질환이 국소적으로 진행되거나 전이되어 이전에 화학요법 치료를 받았다.
- 1 차 중간 분석을 위해 데이터 정리를 중단한 시기(2018년 2월 19일)인 브리가티닙 투여 환자군과 크리조티닙 투여 환자군의 추적 연구기간 중앙치가 각각 11.0 개월과 9.3 개월일 때 브리가티닙 환자군 중 95 명(69%)과 크리조티닙 환자군 중 59 명(43%)이 임상 연구 치료를 계속 받았다.
- 이 임상시험은 1 차 중간 분석에서 사전에 명시된 1 차 평가지표의 우수성 임계 값을 충족시켰다. 맹검 독립평가위원회(BIRC)가 평가한 결과 총 99 건의 무진행생존률(PFS) 사례에서 브리가티닙이 크리조티닙보다 우수한 것으로 나타났다(위험비=0.49[신뢰구간(CI) 95%, 0.33~0.74]; 로그-등급 p=0.0007).
- 추가적인 효능 결과는 아래 표와 같다:

ALTA-1L 임상시험 효능 결과

효능 평가지표	브리가티닙	크리조티닙
치료 대상 환자수	n=137	n=138
BIRC 가 평가한 PFS		
중앙값, 개월(95% CI)	미달(미달 대 미달)	9.8 (9.0 대 12.9)
12 개월 추산(95% CI)	67% (56% 대 75%)	43% (32% 대 53%)
위험비(95% CI)	0.49 (0.33 대 0.74)	
로그-등급 p-값	0.0007	
연구원이 평가한 PFS		
중앙 값, 개월(95% CI)	미달(미달 대 미달)	9.2 (7.4 대 12.9)
12 개월 추산(95% CI)	69% (59% 대 76%)	40% (30% 대 50%)
위험비(95% CI)	0.45 (0.30 대 0.68)	
로그-등급 p-값	0.0001	
BIRC 가 평가 확인한 ORR(95% CI)	71% (62% 대 78%)	60% (51% 대 68%)
P-값	0.07	
BIRC 가 평가한 전반적 ORR(1 회 이상 평가에서 나타난 객관적 반응)(95% CI)	76% (68% 대 83%)	73% (65% 대 80%)
시작시점에 BIRC 가 평가하여 뇌 전이가 나타난 환자		
	n=43	n=47
두개 내 PFS		
중앙 값, 개월(95% CI)	미달(11.0 대 미달)	5.6 (4.1 대 9.2)
12 개월 추산(95% CI)	67% (47% 대 80%)	21% (6% 대 42%)

위험비(95% CI)	0.27 (0.13 대 0.54)
로그-등급 p-값	<0.0001

시작시점에 BIRC 가 평가하여 측정 가능한 뇌 전이가 나타난 환자

	n=18	n=21
확인된 두개 내 ORR (95% CI)	78% (52% 대 94%)	29% (11% 대 52%)
P-값	0.0028	
전반적 두개 내 ORR(1 회 이상 평가에서 나타난 객관적 반응)(95% CI)	83% (59% 대 96%)	33% (15% 대 57%)

NR = 미달

CI = 신뢰 구간

PFS= 무진행 생존률(기간)

ORR= 객관적 반응을

- ‘알룬브릭’과 관련한 안전성 프로파일은 기존 미국 처방 정보와 대체로 일치했다.
 - 브리가티닙 치료 환자에서 크리조티닙 치료 환자 보다 5% 포인트 이상 발생한 긴급 치료를 요하는 모든 등급의 부작용은 혈액 크레아틴 포스포키나제(blood creatine phosphokinase)의 상승(브리가티닙, 39% 대 크리조티닙, 15%), 기침(25% 대 16%), 고혈압(23% 대 7%), 리파아제 증가(19% 대 12%) 등이다.
 - 크리조티닙 치료 환자에서 브리가티닙 치료 환자 보다 5% 포인트 이상 발생한 긴급 치료를 요하는 모든 등급의 부작용은 메스꺼움(크리조티닙, 56% 대 브리가티닙, 26%), 설사(55% 대 49%), 변비(42% 대 15%), 말초 부종(39% 대 4%), 구토(39% 대 18%), 알라닌 아미노 전이효소의 증가(32% 대 19%), 식욕 감퇴(20% 대 7%), 광시증(20% 대 1%), 미각 장애(19% 대 4%), 시각 장애(16% 대 0) 등이다.
 - 긴급 치료를 요하는 3~5 급 부작용은 브리가티닙 치료 환자군의 61%, 크리조티닙 치료 환자군의 55%에서 발생했다. 브리가티닙에서 가장 흔하게 발생한 긴급 치료를 요하는 3 급 이상의 부작용은 혈액 크레아틴 포스포키나제의 상승(16%), 리파아제 증가(13%), 고혈압(10%), 아밀라아제의 증가(5%)이고 크리조티닙의 부작용은 알라닌 아미노 전이효소의 증가(9%), 아스파르트산 아미노전달효소의 증가(6%), 리파아제 증가(5%) 등이다.

- 간질성 폐 질환/간질성 폐렴은 브리가티닙 환자군의 4%(5/136)에서, 크리조티닙 환자군의 2%(3/137)에서 수시로 발생했다. 치료 시작 초기(치료를 시작한지 14 일 이내)의 간질성 폐 질환/간질성 폐렴은 브리가티닙 환자군(시작 후 3~8 일)의 3%에서 관찰되고 크리조티닙 환자군에서는 관찰되지 않았다.

ALTA-1L 임상시험 개요

ALTA-1L(ALK 양성 폐암 1 차 치료를 위한 AP26113 의 임상시험)은 이전에 ALK 억제제로 치료 받지 않은 ALK 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암(NSCLC) 성인 환자 275 명을 대상으로 ‘알룬브릭’을 사용하여 전세계적으로 진행 중인 무작위, 공개 라벨, 비교 방식, 다기관 3 상 임상시험이다. 이 임상연구에서 일부 환자들은 ‘알룬브릭’을 7 일간의 도입 기간(lead-in)에는 90mg 을 1 일 1 회, 그 다음부터는 180mg 을 1 일 1 회 투여 받고 다른 환자들은 크리조티닙 250mg 을 1 일 2 회 투여 받았다. 이 임상시험의 1 차 평가지표는 독립평가위원회(IRC)가 평가하는 무진행생존률(PFS)이다. 2 차 평가지표는 RECIST v1.1(고형종양 반응 평가기준 버전 1.1)로 평가한 개관적 반응률(ORR), 두개 내 ORR, 두개 내 PFS, 전반적 생존률(OS), 안전성 및 내약성 등이다. 크리조티닙에 비해 무진행 생존기간(PFS)이 최소 6 개월 연장됐다는 것을 입증하기 위해 1 차 평가지표의 최종 분석에서 약 198 건의 무진행생존률(PFS) 사례 평가를 계획했다. 이 임상시험은 1 차 평가지표를 위한 중간 분석을 계획된 무진행생존률(PFS)이 50%일 때와 무진행생존률(PFS)이 75%일 때 등 두 번 실시하는 것으로 사전에 설계했다.

역형성 임파종 키나제 양성 비소세포폐암(ALK+ NSCLC) 개요

세계보건기구(WHO)에 따르면 비소세포폐암(NSCLC)은 가장 흔한 형태의 폐암으로 전 세계적으로 매년 폐암으로 새로 진단 받는 약 180 만 명의 환자 중 약 85%가 NSCLC 환자이다. 유전자 연구에서 역형성 림프종 키나아제(ALK)의 염색체 재배열이 NSCLC 환자 중 일부의 핵심 병증으로 나타나고 있다. 전이성 NSCLC 환자의 약 3~5%는 ALK 유전자가 재배열되어 있다.

다케다제약은 이처럼 심각하고 희귀한 형태의 폐암으로 매년 진단 받는 전세계 환자 약 4 만명의 삶을 향상시키기 위해 NSCLC 를 지속적으로 연구하는데 최선을 다하고 있다.

알룬브릭(ALUNBRIG™)(브리가티닙, brigatinib)

알룬브릭(ALUNBRIG)은 다케다가 2017 년 2 월 인수한 아리아드 파마슈티컬스(ARIAD Pharmaceuticals, Inc.)가 개발한 표적 항암제다. 2017 년 4 월 알룬브릭은 크리조티닙에 내성이

생기거나 크리조티닙에 과민증이 있는 ALK+ NSCLC 환자의 치료와 관련해 미식품의약국(FDA)의 가속 승인을 취득했다. 이는 중앙 반응률과 반응 기간에 바탕을 둔 가속 승인 하에 인가되었다. 차후 계속 승인이 될지 여부는 확증 임상 시험을 통한 검증 및 임상적 효용 유무에 달려 있다. ‘알룬브릭’은 2018년 7월 캐나다 보건부(Health Canada)가 ALK 억제제(크리조티닙) 사용 후 질환이 진행됐거나 그에 과민증이 있는 ALK 양성 전이성 NSCLC 성인 환자 치료제로 승인했다. 미국 FDA와 캐나다 보건부는 주로 중추적 2상 ALTA(ALK 양성 폐암 치료를 위한 AP26113의 임상시험) 임상시험 결과를 바탕으로 ‘알룬브릭’을 승인했다.

알룬브릭은 크리조티닙에 과민성이 있는 종양을 가진 ALK+ NSCLC 환자 치료와 관련해 FDA에서 혁신치료제로 지정됐고, ALK+ NSCLC, ROS1+, 상피세포 성장인자 수용체 양성(EGFR+) NSCLC 치료와 관련해 FDA에서 희귀의약품으로 지정됐다. 2017년 2월 알룬브릭에 대한 판매 승인 신청(Marketing Authorization Application (MAA))이 유럽 의약품청(European Medicines Agency (EMA))에 제출됐다.

브리가티닙의 임상 개발 프로그램은 전세계 ALK 양성 NSCLC 환자와 그들을 치료하는 의료 전문가들을 위한 혁신적 치료제를 개발하기 위해 지속적으로 최선을 다하고 있는 다케다제약의 의지를 더욱 강화하는 것이다. 종합적인 개발 프로그램에는 아래와 같은 임상시험이 포함돼 있다.

- ‘알룬브릭’의 안전성, 내약성, 약물동태학, 예비적 항암 작용을 평가하기 위해 설계된 1/2 상 임상시험
- 크리조티닙 사용 후 질환이 진행된 ALK 양성 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC 환자를 대상으로 ‘알룬브릭’의 두 가지 용량을 사용하여 효능과 안전성을 분석한 중추적 ALTA 2상 임상시험
- 이전에 ALK 억제제로 치료받은 일이 없는 ALK 양성 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC 환자를 대상으로 ‘알룬브릭’과 크리조티닙을 투여하여 효능과 안전성을 평가한 ALTA-1L 3상 임상시험
- 알렉티닙(alectinib) 사용 후 질환이 진행된 일본의 ALK 양성 NSCLC 환자를 대상으로 한 단일 환자군에 대한 다기관 2상 임상시험
- 알렉티닙 또는 세리티닙(certinib) 사용 후 질환이 진행된 진행성 ALK 양성 NSCLC 환자를 대상으로 ‘알룬브릭’을 사용하여 평가한 글로벌 2상 임상 연구

· 크리조티닙 사용 후 질환이 진행된 ALK 양성 NSCLC 환자를 대상으로 '알룬브릭'과 알렉티닙의 효능 및 안전성을 비교한 글로벌 무작위 3상 임상시험

브리가티닙의 임상시험에 관한 추가 정보는 www.clinicaltrials.gov 에서 확인할 수 있다.

알룬브릭 중요 안전 정보(미국)

경고 및 주의사항

간질성 폐 질환(ILD)/간질성 폐렴: 간질성 폐 질환(ILD)/간질성 폐렴 같은 중증의 생명을 위협하는 치명적인 폐 부작용이 발생했다. ALTA 실험에서 90mg 그룹(1일 1회 90mg 투약) 환자들의 3.7 퍼센트, 90→180 mg 그룹(7일 간 1일 1회 90mg 을 투약한 후 1일 1회 180mg 을 투약) 환자들의 9.1 퍼센트가 ILD/간질성 폐렴 증상을 나타냈다. 전체 환자의 6.4 퍼센트가 ILD/간질성 폐렴 같은 부작용을 초기(알룬브릭 투약을 시작한 지 9일 이내, 중간 발병 2일)에 나타냈고, 2.7 퍼센트는 3~4 등급 부작용을 나타냈다. 따라서 특히 알룬브릭 투약을 시작한 첫째 주에는 호흡기 증상(가령 호흡곤란, 기침 등)이 새로 나타나거나 기존 증상이 악화되는지 여부를 잘 지켜봐야 한다. 환자가 호흡기 증상을 새로 나타내거나 기존 증상이 악화된다면 알룬브릭 투약을 중지하고 신속히 ILD/간질성 폐렴 또는 다른 호흡기 증상의 원인(가령 폐색전, 종양 진행, 전염성 폐렴 등)이 무엇인지 조사해야 한다. 1~2 등급 ILD/간질성 폐렴의 경우, 환자의 상태가 회복된 후 투약량을 기준치로 줄여 알룬브릭 투약을 재개하거나, 알룬브릭 투약을 완전히 중단해야 한다. 3~4 등급 ILD/간질성 폐렴을 나타내거나 1~2 등급 ILD/간질성 폐렴이 재발한 경우 알룬브릭 투약을 완전히 중단해야 한다.

고혈압: ALTA 실험에서, 알룬브릭을 90mg 씩 투약한 그룹 환자들의 11 퍼센트, 90→180 mg 그룹 환자들의 21 퍼센트가 고혈압 증상을 나타냈다. 그리고 전체 환자의 5.9 퍼센트가 3 등급 고혈압 증상을 나타냈다. 따라서 알룬브릭 투약 치료 전에 혈압을 제어해야 한다. 투약을 시작하고 2 주일 후에 혈압을 확인하고 그 후 알룬브릭 투약 치료를 진행하는 동안 적어도 한 달에 한 번씩 혈압을 체크해야 한다. 최적의 항고혈압 요법이긴 하지만 3 등급 고혈압 부작용이 나타날 경우 알룬브릭 투약을 중지해야 하며, 1 등급으로 부작용이 해결 혹은 개선된 후에 투약량을 줄여서 알룬브릭 투약을 재개해야 한다. 4 등급 고혈압 또는 3 등급 고혈압이 재발한 경우 알룬브릭 요법의 완전 중단을 염두에 두어야 한다. 서맥을 유발하는 항고혈압제와 함께 알룬브릭을 투약할 경우 주의를 요한다.

서맥: 알룬브릭 투약 시 서맥이 나타날 수 있다. ALTA 실험에서 90 mg 그룹 환자 5.7 퍼센트, 90→180mg 그룹 환자 7.6 퍼센트의 심장박동수가 분당 50 회 미만으로 떨어졌다. 90mg 그룹

환자 1명(0.9 퍼센트)은 2 등급 서맥 부작용을 나타냈다. 따라서 알룬브릭 투약 치료 중에는 환자의 심장박동수와 혈압을 잘 지켜보아야 한다. 서맥을 유발하는 것으로 알려진 약물의 병용이 불가피한 경우, 환자의 심장박동수와 혈압을 더 자주 확인해야 한다. 환자가 서맥 증상을 나타내면 알룬브릭 투약을 중지하고 서맥을 유발하는 것으로 알려진 약물의 병용을 재검토해야 한다. 어떤 병용 약물이 서맥을 유발하는지 확인하고 그 약물의 투약을 중단하거나 투약량을 조절된 경우, 서맥 증상이 해결된 후에 알룬브릭 투약을 동일량으로 재개해야 한다. 또는 서맥 증상이 해결된 후 알룬브릭 투약량을 줄여야 한다. 생명을 위협할 정도의 서맥 증상이 어떤 병용 약물 때문인지 확인하지 못한 경우, 알룬브릭 투약을 중단해야 한다.

시력장애: ALTA 실험에서 알룬브릭 90mg 투약 그룹 환자들의 7.3 퍼센트, 90→180 mg 그룹 환자들의 10 퍼센트가 시야 흐려짐, 복시, 시력 저하 등 시력장애로 이어지는 부작용을 경험한 것으로 나타났다. 90→180 mg 그룹의 환자 1명은 3 등급 황반부종, 백내장 부작용을 나타냈다. 그러므로 시력장애 부작용이 나타나면 알려달라고 환자들에게 말해야 한다. 2 단계 또는 그보다 심한 시력장애 부작용이 새로 나타내거나 기존 증상이 그 정도로 악화된 경우 알룬브릭 투약을 중단하고 환자에게 안과 진단을 받아보게 해야 한다. 2 단계 또는 3 단계 시력장애 부작용이 1 단계나 기준치 정도로 회복된 후에 알룬브릭 투약량을 줄여 투약을 재개해야 한다. 환자가 4 단계 시력장애 부작용을 나타내면 알룬브릭 투약 치료를 완전히 중단해야 한다.

크레아틴 포스포키나제(CPK) 증가: ALTA 실험에서 알룬브릭 90mg 투약 그룹 환자들의 27 퍼센트, 90→180 mg 그룹 환자들의 48 퍼센트가 크레아틴 포스포키나제(CPK) 증가 증상을 나타냈다. 그리고 90mg 그룹 환자들의 2.8 퍼센트, 90→180mg 그룹 환자들의 12 퍼센트가 3~4 등급 CPK 증가 부작용을 나타냈다. CPK 증가로 인해 90mg 그룹 환자들의 1.8 퍼센트, 90→180mg 그룹 환자들의 4.5 퍼센트에 대해 알룬브릭 투약량을 감소시켰다. 이유를 알 수 없는 근육통, 허약, 무기력증이 나타날 경우 바로 알려달라고 환자들에게 말해야 한다. 알룬브릭 투약 기간 동안 CPK 수치를 잘 지켜보아야 한다. 3 등급이나 4 등급 CPK 증가 부작용이 나타나면 알룬브릭 투약을 중단해야 한다. 부작용이 1 등급이나 기준치로 해결 또는 회복된 후에 동일한 양이나 감소된 양으로 알룬브릭 투약을 재개해야 한다.

체장효소 증가: ALTA 실험에서 90mg 그룹 환자들의 27 퍼센트, 90→180mg 그룹 환자들의 39 퍼센트가 아밀라아제 증가 증상을 나타냈다. 그리고 90mg 그룹 환자들의 21 퍼센트, 90→180mg 그룹 환자들의 45 퍼센트가 리파아제 증가 증상을 나타냈다. 90mg 그룹 환자들의 3.7 퍼센트, 90→180mg 그룹 환자들의 2.7 퍼센트는 3 내지 4 등급 아밀라아제 증가 부작용을 나타냈다. 90mg 그룹 환자들의 4.6 퍼센트, 90→180mg 그룹 환자들의 5.5 퍼센트는 3 내지 4 등급 리파아제 증가 부작용을 나타냈다. 따라서 알룬브릭 투약 치료 기간 동안 리파아제와 아밀라아제 수치 변화를 잘 지켜보아야 한다. 3 내지 4 등급 체장효소 증가 부작용이 나타날 경우

알룬브릭 투약을 중단해야 한다. 부작용이 1 등급이나 기준치로 해결 또는 회복된 후에 동일한 량이나 감소된 량으로 알룬브릭 투약을 재개해야 한다.

고혈당증: ALTA 실험에서 알룬브릭을 투약한 환자의 43 퍼센트가 고혈당증이 새로 나타나거나 기존 증상이 악화됐다. 공복 혈청 혈당 수준의 실험실 평가를 기준으로, 전체 환자의 3.7 퍼센트가 3 등급 고혈당증 부작용을 나타냈다. 기준치 정도로 당뇨병이나 포도당 과민증이 있는 환자 20 명 중 2 명(10 퍼센트)은 알룬브릭을 투약하면서 인슐린 요법을 같이 시작해야 했다. 따라서 알룬브릭 투약을 시작하기 전에 공복 혈청 혈당 수준을 측정하고, 투약 이후에도 주기적으로 지켜보아야 한다. 필요하면 항고혈당 약제 투약을 시작하거나 활용해야 한다. 최적의 의학적 관리를 실시했는데도 고혈당증을 적절히 제어할 수 없는 경우, 고혈당증이 적절히 제어될 때까지 알룬브릭 투약을 중지한 후, 알룬브릭 투약량 감소나 알룬브릭 투약의 완전 중단을 고려해야 한다.

태아 독성: 동물을 대상으로 한 작용 기전 및 발견된 결과물에 따르면, 알룬브릭은 임신부에게 투약할 경우 태아에게 유해할 수 있다. 알룬브릭의 임신부 투약에 관한 임상 데이터는 없지만, 알룬브릭을 투약할 경우 태아에게 유해할 수 있음을 임신부에게 알려주어야 한다. 가임기 여성에게는 알룬브릭 투약 치료 기간 동안과 최종 투약 후 최소한 4 개월 간 효과적인 비호르몬 피임법을 사용하도록 조언해야 한다. 가임기 여성 파트너가 있는 남성에게는 알룬브릭 투약 치료 기간과 최종 투약 후 최소한 3 개월 간 효과적인 피임법을 사용하도록 조언해야 한다.

부작용

90mg 그룹 환자들의 38 퍼센트, 90→180mg 그룹 환자들의 40 퍼센트가 중증 부작용을 나타냈다. 가장 흔한 중증 부작용은 폐렴(전체 5.5 퍼센트, 90 mg 그룹 3.7 퍼센트, 90→180 mg 그룹 7.3 퍼센트), ILD/간질성 폐렴(전체 4.6 퍼센트, 90 mg 그룹 1.8 퍼센트, 90→180 mg 그룹 7.3 퍼센트)이었다. 치명적인 부작용은 전체 환자들 중 3.7 퍼센트의 환자에게서 나타났는데 주로 폐렴 (환자 2 명), 돌연사, 호흡 곤란, 호흡 부전, 폐색전, 박테리아성 뇌수막염, 요로성패혈증 (각각 환자 1 명)이었다.

가장 흔한 부작용(≥ 25 퍼센트)은 90 mg 그룹의 경우 메스꺼움(33 퍼센트), 피로감(29 퍼센트), 두통(28 퍼센트), 호흡 곤란(27 퍼센트)이었고 90→180 mg 그룹의 경우 메스꺼움(40 퍼센트), 설사(38 퍼센트), 피로감(36 퍼센트), 기침(34 퍼센트), 두통(27 퍼센트)이었다.

약물 상호 작용

CYP3A 억제제: 강력한 CYP3A 억제제와 알룬브릭을 병용 투약하지 말아야 한다.

그рей프프루트나 그рей프프루트 주스는 브리가티닙의 혈장 농도를 높일 수 있으므로 피해야 한다. 강력한 CYP3A 억제제의 병용 투약이 불가피하다면 알룬브릭의 투약량을 줄여야 한다.

CYP3A 유도제: 강력한 CYP3A 유도제와 알룬브릭을 병용 투약하지 말아야 한다.

CYP3A 기질: 호르몬 피임제를 포함해 CYP3A 기질과 알룬브릭을 병용 투약하면 CYP3A 기질의 농도 감소 및 효능 감소를 초래할 수 있다.

특정 집단의 사용

임신부: 알룬브릭은 태아에게 유해할 수 있다. 따라서 태아에게 유해할 수 있다는 점을 가임기 여성에게 조언해야 한다.

수유부: 수유 중인 여성에게 알룬브릭 투약 치료 기간 동안과 최종 투약 후 일주일 동안 모유 수유를 하지 말라고 조언해야 한다.

가임기 여성 및 남성

피임: 가임기 여성에게는 알룬브릭 투약 치료 기간 동안과 최종 투약 후 최소한 4 개월 간 효과적인 비호르몬 피임법을 사용하도록 조언해야 한다. 가임기 여성 파트너가 있는 남성에게는 알룬브릭 투약 치료 기간과 최종 투약 후 최소한 3 개월 간 효과적인 피임법을 사용하도록 조언해야 한다.

불임: 알룬브릭은 남성에게 생식력 감소를 야기할 수 있다.

소아 사용: 소아 환자에 대한 알룬브릭의 안전성과 효능은 입증되지 않았다.

노인 사용: 알룬브릭 임상 연구는 65 세 이상 환자들을 충분히 확보해 진행하지 않았으므로, 65 세 이상 노인 환자들이 젊은 환자들과 다른 반응을 나타내는지 여부를 판단할 수 없다. ALTA 실험에 참가한 222 명의 환자들 중 19.4 퍼센트는 65-74 세였고, 4.1 퍼센트는 75 세 이상이었다. 65 세 이상 환자들과 65 세 미만 환자들 간에 임상적으로 연관된 안전성 또는 효능의 차이는 보이지 않았다.

간 손상 또는 신장 손상: 경증 간 손상이나 경증 또는 중등도의 신장 손상 환자들에게는 투약량 조절을 권하지 않는다. 경증/중증 간 손상 또는 중증 신장 손상 환자들에 대한 알룬브릭의 안전성은 아직 연구되지 않았다.

알룬브릭의 미국 처방 정보 전체 내용은 www.ALUNBRIG.com 에서 볼 수 있다.

다케다제약(Takeda Pharmaceutical Company Limited) 개요

다케다제약(도쿄증권거래소: 4502)은 과학을 삶에 변화를 주는 의약품으로 구현하여 환자에게 보다 나은 건강과 더 밝은 미래를 가져다 주기 위해 최선을 다 하고 있는 연구개발 기반의 글로벌 제약회사이다. 다케다는 중앙학, 위장병학, 중추신경계 치료분야 및 백신 분야에 연구 개발 노력을 쏟고 있다. 다케다는 사내 및 파트너들과의 연구개발을 통해 혁신의 선두의 자리를 지키고 있다. 신규 혁신 제품은 신흥 시장에서뿐만 아니라 특히 중앙학과 위장병학에서도 다케다의 성장을 견인하고 있다. 약 3 만명의 다케다 직원들이 환자의 삶의 질을 향상시키기 위해 최선을 다 하고 있으며 70 여 국가에서 헬스케어 파트너들과 사업을 진행하고 있다.

다케다에 대한 자세한 정보는 <https://www.takeda.com/newsroom/> 에서 얻을 수 있다.

다케다에 대한 추가 정보는 회사 웹사이트(www.takeda.com)에서 얻을 수 있으며 다케다 제약의 글로벌 중앙학 사업부인 다케다 온콜로지에 대한 추가 정보는 웹사이트(www.takedaoncology.com)에서 확인할 수 있다.

비즈니스 와이어(businesswire.com) 원문 보기:

<https://www.businesswire.com/news/home/20180925005644/en/>

[이 보도자료는 해당 기업에서 원하는 언어로 작성한 원문을 한국어로 번역한 것이다. 그러므로 번역문의 정확한 사실 확인을 위해서는 원문 대조 절차를 거쳐야 한다. 처음 작성된 원문만이 공식적인 효력을 갖는 발표로 인정되며 모든 법적 책임은 원문에 한해 유효하다.]

언론 연락처

다케다제약(Takeda Pharmaceutical Company Limited)

일본 언론문의

고바야시 카즈미(Kazumi Kobayashi)

+81 3 3278 2095

kazumi.kobayashi@takeda.com

유럽 언론 문의

케이트 버드(Kate Burd)

+41 79 514 9533

kate.burd@takeda.com

일본/EU 외 언론 문의

아만다 로더(Amanda Loder)

+1-212-259-0491

Amanda.Loder@takeda.com