

[전문의약품]

옥타이로™ 캡슐 40 밀리그램(레포트렉티닙)
옥타이로™ 캡슐 160 밀리그램(레포트렉티닙)

[원료약품 및 그 분량]

옥타이로캡슐 40 밀리그램 : 1 캡슐 (447.75 밀리그램) 중

유효성분 : 레포트렉티닙(미분화) (별규) 40.00mg

첨가제 : 미결정셀룰로오스, 라우릴황산나트륨, 크로스카멜로오스나트륨, 콜로이드성이산화규소, 캡슐

옥타이로캡슐 160 밀리그램 : 1 캡슐 (516 밀리그램) 중

유효성분 : 레포트렉티닙(미분화) (별규) 160.00mg

첨가제 : 미결정셀룰로오스, 라우릴황산나트륨, 크로스카멜로오스나트륨, 콜로이드성이산화규소, 스테아르산마그네슘, 캡슐

첨가제(타르색소) : 청색 1 호

[성상]

옥타이로캡슐 40 밀리그램 : 흰색 내지 거의 흰색의 덩어리처럼 보일 수 있는 분말이 충전된 상하부 흰색의 경질캡슐제

옥타이로캡슐 160 밀리그램 : 흰색 내지 거의 흰색의 덩어리처럼 보일 수 있는 분말이 충전된 상하부 파란색의 경질캡슐제

[사용기한] 제조일로부터 36 개월

[저장방법] 밀폐용기, 실온(1-30℃) 보관

[포장단위]

옥타이로캡슐 40 밀리그램 : 60 캡슐/병, 120 캡슐/병

옥타이로캡슐 160 밀리그램 : 14 캡슐/병, 60 캡슐/병

※ 의사 또는 약사의 지시에 따라 사용하십시오.

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 유효기한 또는 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오염되었거나 손상된 의약품은 구입한 병원/약국을 통하여 교환해 드립니다.

※ 이 첨부문서의 개정년월일 이후 변경된 내용은 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템 의약품 안전나라(<https://nedrug.mfds.go.kr>)에서 확인하실 수 있습니다.

※ 의약품 용어 설명 및 기타 자세한 의약품에 대한 문의는 02)3404-1300 으로 연락하십시오.

수입자	(유)한국비엠에스제약 서울특별시 강남구 테헤란로 504 12층(대치동, 해성1빌딩) Tel. 02-3404-1300
제조의회자	Bristol-Myers Squibb Company, 미국 Princeton, New Jersey 08543
제조자	Patheon Inc., 캐나다 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, L5N 7K9
제조자(포장)	AndersonBrecon Inc., 미국 4545 Assembly Drive, Rockford, Illinois, 61109

개정연월일 : 2025 년 6 월 11 일

효능효과

1. ROS1 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 성인 환자의 치료

2. Neurotrophic tyrosine receptor kinase(NTRK) 유전자 융합을 보유한 다음 성인 및 12세 이상 소아의 고형암 치료

· 국소진행성, 전이성 또는 수술적 절제 시 중증 이환의 가능성이 높으며 기존 치료제(혹은 치료 요법) 이후 진행되었거나 현재 이용 가능한 적합한 치료제가 없는 고형암

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

용법용량

1. ROS1 검사

ROS1 양성인 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 선정을 위해 밸리데이션된 분석법이 요구된다. 치료를 개시하기 전에 ROS1-양성이 확정되어야 한다.

2. NTRK 검사

NTRK 융합 양성 고형암 환자의 선정을 위해 밸리데이션된 분석법이 요구된다. 치료를 개시하기 전에 NTRK 융합-양성이 확정되어야 한다.

3. 권장용량

성인 및 12세 이상 소아에서 이 약의 권장용량은 첫 14일 동안 160mg을 1일 1회, 이후에는 160mg을 1일 2회 식사 여부와 상관 없이 경구 투여한다. 질병이 진행되거나 허용되지 않는 독성이 있을 때까지 투여한다.

매일 같은 시간에 캡슐을 통째로 삼켜야 하며, 캡슐을 열거나, 부수거나, 씹거나, 녹이면 안된다.

복용을 잊었거나 환자가 약을 먹은 후 토한 경우, 다음 예정된 복용 시간에 투여해야 하며 두 번의 용량을 동시에 복용해서는 안 된다.

4. 이상반응으로 인한 용량 변경

이상반응 관리를 위한 이 약의 권장 용량 감량은 표 1과 같다.

표 1: 이상반응으로 인한 권장 용량 감량

용량	용량 감량	
	1차	2차
1일 1회 160 mg	1일 1회 120 mg	1일 1회 80 mg
1일 2회 160 mg	1일 2회 120 mg	1일 2회 80 mg

이상반응 관리를 위한 이 약의 권장 용량 변경은 표 2와 같다.

표 2: 이상반응으로 인한 권장 용량 변경

이상반응	중증도*	용량 변경
중추신경계 영향 (3. 일반적 주의 참고)	참을 수 없는 2 등급	1 등급 이하 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 이 약을 일시중단한다. 임상적 필요성에 따라 동일 용량 또는 감량한 용량으로 투여를 재개한다.
	3 등급	1 등급 이하 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 이 약을 일시중단한다.

		감량한 용량으로 투여를 재개한다.
	4 등급	이 약을 영구적으로 중단한다.
간질성 폐질환(ILD)/ 폐염증 (3. 일반적 주의 참고)	모든 등급	ILD/폐염증이 의심되면 이 약을 일시중단한다. ILD/폐염증이 확인되면 이 약을 영구적으로 중단한다.
간독성 (3. 일반적 주의 참고)	3 등급	1 등급 이하 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 이 약을 일시중단한다. 4 주 이내에 회복되면 동일 용량으로 투여를 재개한다. 4 주 이내에 회복되는 재발성 3 등급 사례의 경우 감량한 용량으로 투여를 재개한다.
	4 등급	1 등급 이하 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 이 약을 일시중단한다. 4 주 이내에 이상반응이 회복되지 않으면 영구적으로 중단한다. 재발성 4 등급 사례의 경우 영구적으로 중단한다.
	ALT 또는 AST가 정상 상한치 (ULN)의 3배를 초과하고 총 빌리루빈이 정상 상한치(ULN)의 1.5배를 초과하는 경우 (담즙 정체 또는 용혈이 없는 경우)	이 약을 영구적으로 중단한다.
크레아틴 포스포키나아제(CPK) 상승 (3. 일반적 주의 참고)	ULN의 5배를 초과하는 CPK 상승	1 등급 이하 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 이 약을 일시중단한다. 동일 용량으로 투여를 재개한다.
	ULN의 10배를 초과하는 CPK 상승 또는 두 번째로 ULN의 5배를 초과하는 CPK 상승이 발생한 경우	1 등급 이하 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 이 약을 일시중단한다. 감량한 용량으로 투여를 재개한다.
고요산혈증 (3. 일반적 주의 참고)	3 등급 또는 4 등급	증상 또는 징후가 개선될 때까지 이 약을 일시중단한다. 동일 용량 또는 감량한 용량으로 투여를 재개한다.
다른 임상적으로 유의한 이상반응 (2. 이상반응 참고)	참을 수 없는 2 등급 또는 3 등급 또는 4 등급	1 등급 이하 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 이 약을 일시중단한다. 4 주 이내에 회복되면 동일 용량 또는 감량한 용량으로 투여를 재개한다. 4 주 이내에 이상반응이 회복되지 않으면 영구적으로 중단한다. 재발성 4 등급 사례의 경우 영구적으로 중단한다.
* Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03에 따라 정의한 중증도		

사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 과민반응이 있는 환자

2. 이상반응

이 약의 안전성은 TRIDENT-1 연구에서 처음 14일 동안 이 약 160 mg을 1일 1회 투여한 이후 질병이 진행되거나 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 160 mg을 1일 2회 투여한 성인(연령 중앙값 57세, 범위 18~93세) 환자 426 명의 환자를 대상으로 평가되었으며, ROS1 양성 비소세포폐암(n=320), NTRK1/2/3 양성 고형암(n=104) 또는 기타 고형암(n=2) 환자가 포함되었다. 이들 환자 중 47.7%는 6 개월 이상 노출되었고, 28.2%는 1 년 이상 노출되었다.

이 약을 투여한 환자의 35%에서 중대한 이상반응이 발생하였으며, 가장 빈번하게 보고된 중대한 이상반응(2% 이상)은 폐렴(6.3%), 호흡곤란(3.1%), 흉막삼출액(2.8%), 저산소증(2.6%)이었다. 이 약을 투여한 환자의 3.5%에서 폐렴, 폐렴 흡인, 심정지, 급성 심장사, 심부전, 저산소증, 호흡곤란, 호흡부전, 진전, 파종성 혈관내 응고를 포함한 치명적인 이상반응이 발생했으며, 이상반응으로 인해 이 약을 영구 중단 한 환자는 7%였다. 영구 중단된 원인이 된 이상반응 중 1% 이상의 특정 이상반응은 관찰되지 않았다. 이상반응으로 인해 이 약의 투여를 중단한 환자는 50%였고, 투여 중단된 원인이 된 이상반응 중 2% 이상으로 관찰된 이상반응은 어지러움, 호흡곤란, 근육 약화, 운동실조, 폐렴, 말초신경병증, 빈혈, 구토였다. 이상반응으로 인해 이 약의 용량을 감량한 환자는 38%였고, 용량 감량의 원인이 된 이상반응 중 2% 이상으로 관찰된 이상반응은 어지러움, 운동실조, 근육 약화, 말초신경병증, 인지 장애였다.

이 약을 투여한 환자에서 가장 빈번하게 보고된 이상반응 (20% 이상)은 어지러움, 미각 이상, 말초신경병증, 변비, 호흡 곤란, 피로, 운동 실조, 인지 장애, 근육 약화, 오심이었다.

표 3: TRIDENT-1 임상시험에서 이 약을 투여한 성인 환자에서 발생한 이상반응 (≥10%) (N=426)

이상반응 ¹	모든 등급 %	3등급 이상 %
각종 신경계 장애		
어지러움 ^a	65	2.8
미각 이상 ^b	54	0
말초 신경병증 ^c	49	1.4
운동 실조 ^d	28	0.5
인지 장애 ^e	25	0.9
두통 ^f	19	0
각종 위장관 장애		
변비	38	0.2
오심	20	0.7
설사	14	0.7
구토	12	1.2
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		
호흡 곤란 ^g	30	6

기침 ^h	18	0.2
폐렴 ⁱ	11	6
전신 장애 및 투여 부위 병태		
피로 ^j	30	1.2
부종 ^k	15	0.5
식욕 감소	11	0.2
근골격 및 결합 조직 장애		
근육 쇠약	20	2
근육통 ^l	13	0.7
대사 및 영양 장애		
체중 증가	16	3
각종 눈 장애		
시력 장애 ^m	12	0.5

1 NCI CTCAE v4.03에 기반함

a 어지러움, 현훈, 자세성 어지러움, 운동성 어지러움, 체위성 현훈 포함

b 미각 이상, 미각 장애, 후각 상실, 미각 감퇴 포함

c 신경통, 말초 신경병증, 말초 감각 신경병증, 이상 감각, 말초 운동 신경병증, 다발신경병증, 감각 이상, 감각 감소, 감각 과민 포함

d 운동 실조, 보행 장애, 균형 장애, 소뇌 운동 실조 및 협응력 이상 포함

e 기억 장애, 주의력 장애, 인지 장애, 혼돈 상태, 기억 상실, 주의력 결핍 과잉 행동 장애, 섬망, 의식 변화, 실어증, 망상, 의식 수준 저하, 환각, 정신 상태 변화, 신경학적 부전 포함

f 두통, 편두통, 긴장성 두통 포함

g 호흡 곤란, 운동성 호흡 곤란 포함

h 젖은 기침, 기침, 상기도 기침 증후군 포함

i 폐렴, 흡인성 폐렴, 하기도 감염, 바이러스성 폐렴, 세균성 폐렴, 하기도 감염, 클렙시엘라 폐렴 포함

j 피로, 무력증 포함

k 전신 부종, 안와주위 부종, 국소 부종, 안면 부종, 말초 부종, 부종, 눈 부종, 음낭 부종 포함

l 근육통, 근염, 근골격계 불편감, 근골격계 통증 포함

m 시력 저하, 안구 건조증, 시각 장애, 시야 결손, 백내장, 결막염, 눈 통증, 눈부심, 광과민 반응, 시력 감소, 유리체 부유물, 안검 경련, 색맹, 복시, 눈 혈종, 눈 붓기, 눈꺼풀 장애, 눈꺼풀 손상, 눈꺼풀 가려움증, 녹내장, 야맹증, 안과 대상포진 포함

10% 미만에서 관찰된 임상적으로 의미있는 이상반응으로 발열(9.2%) 및 낙상(3.8%)이 관찰되었다.

표 4: 임상시험에서 이 약을 투여한 성인 환자에서 발생한 베이스라인 대비 악화된 실험실적 이상 (≥20%)

(N=426)²

--	--	--

실험실적 이상 ¹	모든 등급 %	3등급 이상 %
혈액학		
헤모글로빈 감소	79	8.4
림프구 수 감소	43	10
호중구 수 감소	34	9
활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT) 증가	26	0.3
국제표준화 비율(INR) 증가	24	0
임상 화학		
크레아틴 포스포키나아제(CPK) 증가	61	7
감마 글루타밀 전이효소(GGT) 증가	50	13
아스파르트산 아미노전이효소(AST) 증가	41	2.9
알라닌 아미노전이효소(ALT) 증가	38	3.3
나트륨 증가	33	0.2
알칼리성 인산분해효소(ALP) 증가	29	2.1
포도당 증가	26	2.4
요산 증가	23	12
인산 감소	22	6
칼륨 증가	22	0.7
포도당 감소	20	0.2

1 NCI CTCAE v4.03에 기반함

2 빈도 계산을 위한 분모는 베이스라인 수치와 최소한 하나의 치료 후 수치를 갖는 환자의 수에 따라 233에서 423까지 다양함

1/2상, 공개, 단일군, 다기관, 다중코호트, CARE 연구에서 ALK, ROS1 또는 NTRK1-3 유전자 융합이 있는 소아 환자를 포함하여 진행성 또는 전이성 종양이 있는 38 명의 환자(2세 미만 5명, 2~11세 17명, 12~17세 14명, 18~25세 2명 포함)를 대상으로 이 약의 안전성을 평가하였다.

표 5: CARE 임상시험에서 이 약을 투여받은 소아 환자에서 발생한 이상반응 (N=38)¹

	모든 등급 %	3등급 이상 %
감염 및 기생충 감염		
폐렴	5.3	2.6
혈액 및 림프계 장애		
빈혈	50.0	15.8
대사 및 영양 장애		
식욕 증가	13.2	0
고칼륨혈증	10.5	0
고요산혈증 ^a	15.8	0
각종 신경계 장애		
어지러움	21.1	0
운동 실조 ^b	15.8	0
인지 장애 ^c	10.5	0

이상 감각	13.2	0
수면 장애 ^d	18.4	2.6
두통	31.6	0
미각 이상 ^e	26.3	0
말초 감각 신경병증 ^f	5.3	0
각종 눈 장애		
시력 장애 ^g	10.5	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		
호흡 곤란	15.8	2.6
기침	26.3	0
흉막 삼출	5.3	2.6
각종 위장관 장애		
오심	28.9	0
구토	21.1	0
변비	39.5	2.6
설사	18.4	5.3
복부 통증	15.8	2.6
구강 이상 감각	7.9	0
근골격 및 결합 조직 장애		
골격 골절 ^h	18.4	5.3
관절통	10.5	0
근육통	7.9	0
근육 쇠약	7.9	0
전신 장애 및 투여 부위 병태		
발열	26.3	0
피로	36.8	2.6
임상 검사		
크레아틴 포스포키나아제 증가	15.8	0
체중 증가	26.3	15.8
림프구 수 감소	18.4	0
백혈구 수 감소	23.7	0
호중구 수 감소	21.1	2.6
아스파르트산 아미노전이효소 증가	23.7	2.6
알칼리성 인산분해효소 증가	13.2	0
손상, 중독 및 시술 합병증		
낙상	7.9	0

1 성인 환자 2명 포함

a 고요산혈증, 혈중 요산 증가 포함

b 운동 실조, 보행 장애 포함

c 실어증, 혼란 상태, 기억 장애, 주의력 결핍 과잉 행동 장애, 의식 수준 저하 포함

d 졸음, 불면증, 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 포함

e 미각 이상, 이질통 포함

f 말초 감각 신경병증, 말초 운동 신경병증 포함

g 시야 흐림, 눈 통증, 동측 반맹, 눈부심, 시각 손상 포함

h 발목 골절, 발 골절, 피로 골절, 종아리 골절, 경골 골절 포함

(1) 중추신경계 이상반응

TRIDENT-1 연구에서 처음 14일 동안 이 약 160 mg을 1일 1회 투여한 이후 질병이 진행되거나 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 160 mg을 1일 2회 투여한 성인 환자 426 명 중 77%에서 어지러움, 운동 실조, 인지 장애를 포함한 광범위한 중추신경계 이상반응이 관찰되었으며, 그 중 3 등급 또는 4 등급의 중추신경계 이상반응은 4.5%에서 관찰되었다.

현훈을 포함하는 어지러움이 65%에서 관찰되었으며, 그 중 3 등급의 어지러움은 2.8%에서 관찰되었다. 증상 발생까지의 시간 중앙값은 7일(범위: 1일~1.4년)이었다. 어지러움으로 인해 9%에서 일시 중단을, 11%에서 용량 감량을 하였으며, 어지러움으로 인해 이 약을 영구 중단한 환자는 없었다.

보행 장애 및 균형 장애를 포함하는 운동 실조가 28%에서 관찰되었으며, 그 중 3 등급의 운동 실조는 0.5%에서 관찰되었다. 증상 발생까지의 시간 중앙값은 15일(범위: 1일~1.4년)이었다. 운동 실조로 인해 5%에서 일시 중단을, 8%에서 용량 감량을 하였으며, 1명(0.2%)은 영구 중단하였다.

기억 장애(15%), 주의력 장애(12%) 및 혼돈 상태(2%)를 포함하는 인지 장애가 25%에서 관찰되었으며, 그 중 3등급의 인지 장애는 0.9%에서 관찰되었다. 증상 발생까지의 중앙값은 37일(범위: 1일~1.4년)이었다. 인지 장애로 인해 2%에서 일시 중단을, 2.1%에서 용량 감량을 하였으며, 0.5%는 영구 중단하였다.

기분 장애는 6%에서 관찰되었으며, 그 중 >1%의 기분 장애로 불안(2.6%)이 포함되었다. 1명(0.2%)에서 4 등급의 기분 장애(조증)이 관찰되었다. 기분 장애로 인해 0.2%에서 일시 중단을, 0.2%에서 용량 감량을 하였다.

불면증 및 과수면을 포함하는 수면 장애가 18%에서 관찰되었으며, 그 중 >1%의 수면 장애로 졸음(9%), 불면증(6%), 과수면(1.6%)이 포함되었다. 수면 장애로 인해 0.7%에서 일시 중단을, 0.2%에서 용량 감량을 하였다.

관찰된 중추신경계 이상반응의 발생률은 중추신경계 전이가 있는 환자와 없는 환자 간에 유사하였다.

(2) 간질성 폐질환(ILD)/폐염증

TRIDENT-1 연구에서 처음 14일 동안 이 약 160 mg을 1일 1회 투여한 이후 질병이 진행되거나 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 160 mg을 1일 2회 투여한 성인 환자 426 명 중 3.1%에서 ILD(0.2%) 및 폐염증(2.8%)이 관찰되었으며, 그 중 3 등급의 ILD/폐염증은 1.2%에서 관찰되었다. 증상 발생까지의 시간 중앙값은 45일(범위: 19일~0.9년)이었다. ILD/폐염증으로 인해 1.4%에서 일시 중단을, 0.5%에서 용량 감량을 하였으며, 1.1%는 영구 중단하였다.

(3) 간독성

TRIDENT-1 연구에서 처음 14일 동안 이 약 160 mg을 1일 1회 투여한 이후 질병이 진행되거나 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 160 mg을 1일 2회 투여한 성인 환자 426 명 중 38%에서 알라닌 아미노 전이 효소(ALT) 증가, 41%에서 아스파르트산 아미노 전이 효소(AST) 증가가 관찰되었으며, 그 중 3 등급 또는 4 등급의 ALT 상승은 3.3%, AST 상승은 2.9%에서 관찰되었다. ALT/AST 상승 발생까지의 시간 중앙값은 15일(범위: 1일~1.9년)이었다. ALT/AST 상승으로 인해 2.8%에서 일시 중단을, 1.2%에서 용량 감량을 하였으며, 0.5%는 고빌리루빈혈증으로 일시 중단하였다.

(4) 크레아틴 포스포키나아제(CPK) 상승 및 근육통

TRIDENT-1 연구에서 처음 14일 동안 이 약 160 mg을 1일 1회 투여한 이후 질병이 진행되거나 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 160 mg을 1일 2회 투여한 성인 환자 426 명 중 13%에서 근육통이 관찰되었으며, 그 중 3 등급의 근육통은 0.7%에서 관찰되었다. 증상 발생까지의 시간 중앙값은 19일(범위: 1일~2년)이었다. 근육통이 CPK 상승과 동시(7일 이내 범위)에 발생한 환자는 3.7%였으며, 1명이 일시 중단하였다.

(5) 고요산혈증

TRIDENT-1 연구에서 처음 14일 동안 이 약 160 mg을 1일 1회 투여한 이후 질병이 진행되거나 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 160 mg을 1일 2회 투여한 성인 환자 426 명 중 5%에서 고요산혈증이 관찰되었으며, 그 중 3 등급 또는 4 등급의 고요산혈증은 0.7%에서 관찰되었다. 기존에 통풍 병력이 없는 1명의 환자는 요산 수치를 낮추는 약물 투여가 필요했다.

(6) 골절

TRIDENT-1 연구에서 처음 14일 동안 이 약 160 mg을 1일 1회 투여한 이후 질병이 진행되거나 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 160 mg을 1일 2회 투여한 성인 환자 426 명 중 2.3%에서 골절이 관찰되었으며, 그 중 3 등급의 골절은 0.2%에서 관찰되었다. 골절 발생까지의 시간 중앙값은 71일(범위: 31일~1.4년)이었다.

소아 환자를 대상으로 진행 중인 CARE 연구에서 평가 가능한 환자 38명 중 18.4%에서 골절이 관찰되었으며, 그 중 3 등급의 골절은 5.3%에서 관찰되었다. 골절 발생까지의 시간 중앙값은 4.2개월(범위: 25일~16.9개월)이었다.

3. 일반적 주의

1) 중추신경계 영향

이 약을 투여한 환자에서 어지러움, 운동 실조, 인지 장애를 포함한 광범위한 중추신경계 이상반응이 관찰되었다(2. 이상반응 참고).

이 약의 투여는 운전 및 기계 사용 능력에 영향을 줄 수 있다. 이 약의 투여 후 중추신경계 이상반응이 발생하는 경우 운전 또는 기계 사용을 하지 않아야 하며, 이상반응의 중증도에 따라 1 등급 이하 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 일시중단 후 임상적 필요성에 따라 동일 용량 또는 감량한 용량으로 투여를 재개하거나 영구적으로 중단해야 한다(용법·용량 참고).

2) 간질성 폐질환(ILD)/폐염증

이 약을 투여한 환자에서 ILD/폐염증 이상반응이 관찰되었다(2. 이상반응 참고).

이 약의 투여 후 호흡 곤란, 기침, 천명음, 흉통 또는 흉부 압박감, 객혈 등을 포함하여 ILD/폐염증 증상이 새로 나타나거나 악화되는지 여부를 모니터링 해야 한다. ILD/폐염증이 의심되는 환자에서는 이 약을 즉시 일시중단 하고, ILD/폐염증이 확인되면 이 약을 영구적으로 중단해야 한다(용법·용량 참고).

3) 간독성

이 약을 투여한 환자에서 ALT/AST 상승 이상반응이 관찰되었다(2. 이상반응 참고).

이 약의 투여 후 치료 첫 달 동안 2주 간격, 그 이후로는 1달 간격으로(또는 임상적으로 필요한 경우 포함) ALT /AST, 빌리루빈을 포함한 간기능 수치를 모니터링 해야 한다. 이 약의 투여 후 간독성 이상반응이 발생하는 경우 이상반응의 중증도에 따라 1 등급 이하 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 일시중단 후 동일 용량 또는 감량한 용량으로 투여를 재개하거나 영구적으로 중단해야 한다(용법·용량 참고).

4) 크레아틴 포스포키나아제(CPK) 상승 및 근육통

이 약을 투여한 환자에서 CPK 상승 여부와 상관없이 근육통 이상반응이 관찰되었다(2. 이상반응 참고).

이 약의 투여 후 설명할 수 없는 근육통, 압통 또는 근력 약화 증상이 새로 나타나거나 악화되는지 여부를 모니터링 해야 한다.

이 약의 투여 후 치료 첫 달 동안 2주 간격, 그 이후로는 임상적으로 필요한 경우 혈청 CPK 수치를 모니터링 해야 한다. 이 약의 투여 후 관련 이상반응이 발생하는 경우 이상반응의 중증도에 따라 1 등급 이하 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 일시중단 후 동일 용량 또는 감량한 용량으로 투여를 재개하거나 영구적으로 중단해야 한다(용법·용량 참고).

5) 고요산혈증

이 약을 투여한 환자에서 고요산혈증 이상반응이 관찰되었다(2. 이상반응 참고).

이 약의 투여 전 및 투여 후 혈청 요산 수치를 모니터링하고, 임상적으로 필요한 경우 요산 수치를 낮추는 약물을 투여한다. 이 약의 투여 후 관련 이상반응이 발생하는 경우 이상반응의 중증도에 따라 증상 또는 징후가 개선될 때까지 일시중단 후 동일 용량 또는 감량한 용량으로 투여를 재개하거나 영구적으로 중단해야 한다(용법·용량 참고).

6) 골절

이 약을 투여한 환자에서 골절 이상반응이 관찰되었다(2. 이상반응 참고).

이 약의 투여 후 통증, 운동성 변화, 변형 등을 포함하여 골절의 징후나 증상이 있는지 여부를 모니터링 해야 한다.

7) 배아-태아 독성

TRK 경로 단백질에 선천적 돌연변이가 있는 사람에 대한 문헌 보고, 비임상시험 결과 및 작용 기전(10. 전문가를 위한 정보 참고)에 따르면, 이 약을 임부에게 투여하면 태아에 심각한 위험을 초래할 수 있다. 임부에 대해 이 약을 사용한 이용 가능한 자료는 없다. 기관 형성 기간 동안 임신한 랫트에게 레포트렉티닙을 경구 투여한 결과 체표면적(BSA) 기준 권장 용량인 1일 2회 160 mg 용량의 약 0.3 배 용량에서 태아 기형이 발생했다.

이 약의 투여를 시작하기 전에 가임기 여성의 임신 상태를 확인하여야 한다. 가임기 여성은 이 약을 투여하는 동안과 마지막 투여 후 2 개월 동안 효과적인 비호르몬 피임법을 사용해야 한다. 이 약은 일부 호르몬 피임약의 효과가 없게 만들 수 있다 (4. 상호작용 참고). 가임기 여성 파트너가 있는 남성 환자는 이 약을 투여하는 동안과 마지막 투여 후 4 개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다 (10. 전문가를 위한 정보 참고).

4. 상호작용

1) 다른 약물이 이 약에 미치는 영향

(1) 강력한 또는 중등도의 CYP3A 억제제

강력한 또는 중등도의 CYP3A 억제제와 병용 투여를 피해야 한다. 이 약을 강력한 또는 중등도의 CYP3A 억제제와 병용 투여하면 이 약의 노출이 증가할 수 있으며, 이로 인해 이 약의 이상반응 발생률 및 중증도가 증가할 수 있다. 이 약을 투여하기 전에 CYP3A 억제제 소실반감기의 3~5배 기간 동안 CYP3A 억제제를 중단해야 한다 (10. 전문가를 위한 정보 참고).

(2) P-gp 억제제

P-gp 억제제와 병용 투여를 피해야 한다. 이 약을 P-gp 억제제와 병용하면 이 약의 노출이 증가할 수 있으며, 이로 인해 이 약의 이상반응 발생률과 중증도가 증가할 수 있다 (10. 전문가를 위한 정보 참고).

(3) 강력한 또는 중등도의 CYP3A 유도제

강력한 또는 중등도의 CYP3A 유도제와 병용 투여를 피해야 한다. 이 약을 강력한 또는 중등도의 CYP3A 유도제와 병용 투여하면 이 약의 혈장 농도가 감소할 수 있으며, 이 약의 효과가 감소할 수 있다 (10. 전문가를 위한 정보 참고).

2) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향

(1) 특정 CYP3A4 기질

이 약은 CYP3A4 유도제이다. 이 약을 CYP3A4 기질 약물과 병용하면 CYP3A4 기질 약물의 노출이 감소하여 효과가 감소할 수 있다 (10. 전문가를 위한 정보 참고).

허가사항에서 권장되는 경우가 아니라면 약간의 농도 변화와 효과가 감소할 수 있는 CYP3A 기질과 병용 투여를 피해야 한다. 병용 투여가 불가피한 경우, 승인된 제품 허가사항에 따라 CYP3A 기질 투여량을 늘린다.

(2) 피임약

이 약은 CYP3A4 유도제로서 프로게스틴 또는 에스트로겐 노출을 감소시켜 호르몬 피임약의 효과가 감소할 수 있다.

이 약은 호르몬 피임약과 병용을 피해야 한다 (5. 임부 및 수유부에 대한 투여 참고). 임신 가능성이 있는 여성은 효과적인 비호르몬 피임법(예, 차단 피임법)을 사용해야 한다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

TRK 경로 단백질에 선천적 돌연변이가 있는 사람에 대한 문헌 보고, 비임상시험 결과 및 작용 기전(10. 전문가를 위한 정보 참고)에 따르면, 이 약을 임부에게 투여하면 태아에 심각한 위험을 초래할 수 있다. 임부에 대해 이 약을 사용한 이용 가능한 자료는 없다. 기관 형성 기간 동안 임신한 랫트에게 레포트렉티닙을 경구 투여한 결과 체표면적(BSA) 기준 권장 용량인 1일 2회 160 mg 용량의 약 0.3 배 용량에서 태아 기형이 발생했다.

사람에서의 자료

TRK 경로 단백질에 선천적 돌연변이가 있는 사람에 대한 문헌 보고에 따르면 TRK 매개 신호전달의 감소가 비만, 발달 지연, 인지 장애, 통증에 대한 무감각 및 무한증과 상관관계가 있음을 시사 한다.

동물에서의 자료

임신한 랫트를 대상으로 한 예비 배태자 발달 연구에서 임신 6일부터 17일까지의 기관 형성 기간 동안 임신한 랫트에게 레포트렉티닙을 1일 1회 경구 투여한 결과, 6 mg/kg 이상의 용량에서 체중 증가와 피부 찰과상/궤양이 모체에서 관찰되었고, 12 mg/kg[BSA 기준 권장 용량인 1일 2회 160 mg 용량의 약 0.3 배] 이상의 용량에서 뒷다리 회전 이상의 태아 기형, 태아 체중 감소가 나타났다. 태아 치사는 관찰되지 않았다.

2) 수유부

이 약이 모유에 존재하는지 또는 모유 수유 중인 아이나 모유 생성에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 이 약으로 인해 모유 수유 중인 아이에게 중대한 이상반응이 발생할 가능성이 있으므로, 수유 중인 여성은 이 약을 투여하는 동안과 마지막 투여 후 10 일 동안 모유수유를 중단해야 한다.

3) 임신 가능성이 있는 여성 및 남성

이 약은 임부에게 투여 시 태아에 심각한 위험을 끼칠 수 있다.

(1) 임신 검사

이 약의 투여를 시작하기 전에 가임기 여성의 임신 상태를 확인하여야 한다.

(2) 피임

이 약을 임신한 여성에게 투여하면 배태자에 위험을 끼칠 수 있다.

여성

가임기 여성은 이 약을 투여하는 동안과 마지막 투여 후 2 개월 동안 효과적인 비호르몬 피임법을 사용해야 한다. 이 약은 일부 호르몬 피임약의 효과가 없게 만들 수 있다 (4. 상호작용 참고).

남성

유전독성 결과에 따라 가임기 여성 파트너가 있는 남성 환자는 이 약을 투여하는 동안과 마지막 투여 후 4 개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다 (10. 전문가를 위한 정보 참고).

6. 소아에 대한 투여

ROS1 양성 비소세포폐암이 있는 소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

NTRK 유전자 융합을 보유한 12세 미만의 고형암 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

12세 이상의 국소 진행성 또는 전이성 NTRK 양성 고형암 소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 현재 진행 중인 CARE 연구에서 관찰하였다. 전반적인 이상반응의 종류 및 빈도는 성인과 유사하였으나, 골절의 경

우 성인(2.3%) 대비 소아(18.4%)에서 높은 빈도로 관찰되었다. 12세 이상의 국소 진행성 또는 전이성 NTRK 양성 고형암 소아 환자에서 이 약의 장기 사용에 대한 안전성 자료는 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여

TRIDENT-1 연구에서 처음 14일 동안 이 약 160 mg을 1일 1회 투여한 이후 질병이 진행되거나 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 160 mg을 1일 2회 투여한 성인 환자 426 명 중 19%는 65 세 이상~75 세 미만이었으며, 6%는 75 세 이상이었다. 65 세 미만인 환자와 65 세 이상인 환자 간에 안전성과 유효성에 임상적으로 유의미한 차이는 관찰되지 않았다.

8. 신장장애 환자

경증 또는 중등증의 신장장애 환자 (eGFR 30~90 mL/min)에게는 용량 조절이 권장되지 않는다 (10. 전문가를 위한 정보 참고).

중증 신장장애 또는 신부전 환자 (eGFR 30 mL/min 미만) 및 투석 중인 환자에 대한 이 약의 권장 용량은 확립되어 있지 않다.

9. 간장애 환자

경증 (총 빌리루빈이 정상 상한치[ULN] 초과에서 1.5×ULN 사이 또는 AST 수치가 ULN 초과) 간장애 환자에서 용량 조절은 권장되지 않는다 (10. 전문가를 위한 정보 참고).

중등증 (AST 수치가 상관없이 총 빌리루빈이 1.5×ULN 초과에서 3×ULN 사이) 또는 중증 (AST 수치가 상관없이 총 빌리루빈이 3×ULN 초과) 간장애 환자에서 이 약의 권장 용량은 확립되지 않았다.

10. 전문가를 위한 정보

1) 작용기전

레포트렉티닙은 원종양유전자 티로신 단백질 키나제 ROS1 (ROS1) 및 트로포마이오신 수용체 티로신 키나제 (TRKs) TRKA, TRKB 및 TRKC의 억제제이다.

ROS1 또는 TRK 영역을 포함하는 융합 단백질은 하위 신호 전달 경로의 과다활성화를 통해 종양 형성 가능성을 유도하며 제한되지 않는 세포 증식을 유도할 수 있다. 레포트렉티닙은 SDC4-ROS1, SDC4-ROS1^{G2032R}, CD74-ROS1, CD74-ROS1^{G2032R}, CD74-ROS1^{D2033N} 및 CD74-ROS1^{L2026M}을 포함한 ROS1 융합 및 돌연변이를 발현하는 배양 세포에서 항종양 활성을 나타냈다. 레포트렉티닙은 또한 LMNA-TRKA, LMNA-TRKA^{G595R}, EVT6-TRKB^{G639R} 및 ETV6-TRKC^{G623R}을 포함한 NTRK 융합 및 돌연변이를 발현하는 배양 세포에서도 세포 증식을 억제했다.

2) 약리학적 정보

레포트렉티닙 노출-반응 관계 및 시간 경과에 따른 약리학적 반응은 완전히 규명되지 않았다.

심전기 생리학

TRIDENT-1 연구에서 이 약의 권장 용량(처음 14일 동안 160 mg을 1일 1회 투여한 이후 160 mg을 1일 2회 투여)을 투여한 환자에서 20 밀리초(ms)를 초과하는 평균 QTc 간격의 증가는 관찰되지 않았다.

3) 약동학적 정보

이 약 160 mg을 1일 2회 투여한 환자에서 항정 상태 최고 농도 ($C_{max,ss}$)의 기하 평균 (CV%)은 713 (32.5%) ng/mL였으며 시간 농도 곡선하 면적 ($AUC_{0-24h,ss}$)은 7210 (40.1%) ng·h/mL였다. 레포트렉티닙 C_{max} 및 AUC_{0-inf} 는 40 mg에서 240 mg (권장 용량의 0.25에서 1.5 배)의 단회 투여 용량 범위에 걸쳐서 대략적으로 용량 비례적으로 증가하였다 (추정 기울기는 각각 0.78 및 0.70으로 선형 미만임). 항정 상태 약동학(PK)은 CYP3A4의 자가 유도에 따라 시간 의존적이었다. 항정 상태는 1일 160 mg 투여 후 14일 이내에 달성되었다.

(1) 흡수

레포트렉티닙의 절대 생체이용률의 기하평균(CV%)은 45.7%(19.6%)이었다. 레포트렉티닙의 최고 농도는 공복 상태에서 40 mg에서 240 mg (권장 용량의 0.25~1.5배)을 단회 경구 투여하였을 때 약 2~3시간 후에 관찰되었다.

음식 영향

환자에서 이 약을 고지방 식이(약 800~1000 칼로리, 50% 지방) 후 투여한 경우, 레포트렉티닙 약동학에 임상적으로 유의미한 차이는 관찰되지 않았다.

(2) 분포

환자에서 이 약 160 mg을 단회 경구 투여한 경우, 겔보기 분포 용적(V_z/F)의 기하 평균(CV%)은 432 L (55.9%)였다.

시험관 내(in vitro) 시험에서 레포트렉티닙의 혈장 단백질 결합률은 95.4%이고, 혈액-혈장 비율은 0.56이었다.

(3) 제거

레포트렉티닙의 제거는 CYP3A4의 자가 유도로 인해 시간 의존적이다.

환자에서 레포트렉티닙의 평균 최종 반감기는 단회 투여 시 약 60.7 시간이고, 항정 상태 최종 반감기는 약 40.3 시간이었다.

환자에서 이 약 160 mg을 단회 경구 투여한 경우, 겔보기 경구 청소율(CL/F) 기하 평균(CV%)은 15.9 L/h (45.5%)였다.

(4) 대사

레포트렉티닙은 주로 CYP3A4에 의해 대사된 후 2차 글루쿠론산화에 의해 대사된다.

(5) 배설

방사성 표지된 레포트렉티닙 160 mg을 단회 경구 투여 시 소변에서 4.84% (미변화체로 0.56%), 대변에서 88.8% (미변화체로 50.6%)가 회수되었다.

(6) 특수 집단

신장장애

집단 약동학(popPK) 분석 결과 경증 또는 중등도 (eGFR-CKD-EPI 30~90 mL/min) 신장장애 환자와 정상 신기능 환자 사이에서 레포트렉티닙 청소율에 임상적으로 의미 있는 차이는 관찰되지 않았다.

중증 (eGFR-CKD-EPI 30 mL/min 미만) 신장장애 환자에 대한 레포트렉티닙의 약동학은 확립되지 않았다.

간장장애

집단 약동학(popPK) 분석 결과 경증 (총 빌리루빈이 정상 상한치[ULN] 초과에서 1.5×ULN 사이 또는 AST 수치가 ULN 초과) 간장장애 환자와 정상 간기능 환자 사이에서 레포트렉티닙 청소율에 임상적으로 의미 있는 차이는 관찰되지 않았다.

중등도 (AST 수치와 상관없이 총 빌리루빈이 1.5×ULN 초과에서 3×ULN 사이) 또는 중증 (AST 수치와 상관없이 총 빌리루빈이 3×ULN 초과) 간장장애 환자에 대한 레포트렉티닙의 약동학은 확립되지 않았다.

연령, 체중, 인종 및 성별의 영향

집단 약동학(popPK) 분석 결과 성별, 연령 (12~93 세), 체중 (30~169 kg), 인종 (아시아인, 백인 및 기타)에 따른 레포트렉티닙의 약동학에서 임상적으로 의미 있는 차이는 관찰되지 않았다.

소아 환자

12세 이상 소아 환자(13명, 연령 13~15세, 체중 46.4~76.7 kg)에서 관찰된 약동학 자료를 통한 집단 약동학(popPK) 시뮬레이션 분석 결과, 12 세 이상 소아 환자에게 성인 권장 용량(처음 14일 동안 160 mg을 1일 1회 투여한 이후 160 mg을 1일 2회 투여)을 투여했을 때 성인과 유사한 전신 노출이 관찰되었다.

(7) 약물상호작용 연구

임상시험

강력한 CYP3A 및 P-gp 억제제: 건강한 성인에서 이 약을 이트라코나졸(강력한 CYP3A 및 P-gp 억제제)과 병용투여 시 레포트렉티닙의 AUC_{0-inf}는 5.9배, C_{max}는 1.7배 증가했다.

강력한 CYP3A 및 P-gp 유도제: 건강한 성인에서 이 약을 리팜핀(강력한 CYP3A 및 P-gp 유도제)과 병용투여 시 레포트렉티닙 AUC_{0-inf}는 92%, C_{max}는 79% 감소했다.

CYP3A 기질: 이 약을 14일 동안 160 mg을 1일 1회 투여한 이후 7일 동안 160 mg을 1일 2회 투여한 건강한 성인에서 미다졸람(CYP3A 기질)을 병용 투여 시 미다졸람의 AUC_{0-inf}가 69%, C_{max}가 48% 감소했다.

In vitro 연구

CYP 효소: 레포트렉티닙은 CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2C9를 유도하고 CYP3A4/5(위 장관)을 억제한다. 레포트렉티닙은 CYP1A2를 유도하지 않는다.

기타 대사 경로: 레포트렉티닙은 UGT1A1을 억제한다.

수송체 시스템: 레포트렉티닙은 P-gp, BCRP, OATP1B1 및 MATE2-K를 억제한다. 레포트렉티닙은 P-gp의 기질이다.

4) 임상시험 정보

(1) 국소진행성 또는 전이성 ROS1 양성 NSCLC

이 약의 유효성은 다기관, 단일군, 공개, 다중코호트 임상시험인 TRIDENT-1에서 평가되었다. 환자는 ROS1 양성 국소진행성 또는 전이성 NSCLC 환자로서, ECOG 수행 점수 1 이하, RECIST v1.1에 따라 측정 가능한 질병, 첫 번째 투여 후 8개월 이상이었다. 모든 환자는 베이스라인에서 CNS 병변에 대해 평가되었으며 증상이 있는 뇌 전이가 있는 환자는 시험에서 제외되었다. 환자들은 처음 14일 동안 이 약 160 mg을 1일 1회 투여한 이후 질병이 진행되거나 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 160 mg을 1일 2회 투여하였다. 종양 평가는 적어도 8주마다 수행되었다. 종양 표본에서 ROS1 유전자 융합의 확인은 차세대 염기서열 분석 (NGS), 중합효소 연쇄 반응 (PCR) 또는 형광 제자리 부합법 (FISH)을 사용하여 지역 검사실에서 전향적으로 확인하였다. 지역 FISH 검사에서 ROS1 양성을 확인한 모든 환자는 분석법이 검증된 NGS 검사를 사용하여 종양 검사실에서 ROS1 융합을 확인했다. ROS1 융합은 51%가 NGS로, 26%가 FISH로, 23%가 PCR로 확인되었다. 주요 유효성 결과 평가는 독립적 종양 검토 위원회(BICR)에서 평가한 RECIST v1.1에 따른 전체 반응을 (ORR)과 반응 지속 기간(DOR)이었다. 수정된 RECIST v1.1에 따른 두개 내 반응도 BICR에 의해 평가되었다. 영상을 이용한 종양 평가는 8주마다 수행되었다. 유효성 모집단에는 이전에 최대 1회 백금 기반 화학요법 또는 면역요법을 받은 ROS1 TKI 투여 경험이 없는 환자 71명과 이전에 백금 기반 화학요법 또는 면역요법을 받지 않고 이전에 1회 ROS1 TKI를 투여받은 환자 56명이 포함되었다.

ROS1 TKI 투여 경험이 없는 환자 71명의 연령 중앙값은 57 세 (범위: 28~80)였으며, 이 중 여성(60.6%), 아시아인(67.6%), 백인(25.4%), 히스패닉 또는 라틴계(4.2%), 흑인 또는 아프리카계 미국인(1.4%), 흡연 경험이 없는 환자(66.2%) 및 베이스라인에서 ECOG 수행 점수가 1인 환자(66.2%)이었다. 베이스라인에서 환자의 94.4%가 전이성 질환을 가지고 있었고, 25.4%의 환자가 BICR 평가에 따른 CNS 전이를 가지고 있었으며, 97.2%가 선암종을 가지고 있었고, 28.2%의 환자가 이전에 백금 기반 화학요법 및/또는 면역요법으로 구성된 이전 화학요법을 받았다.

이전에 백금 기반 화학요법이나 면역요법을 받지 않고 이전에 1회 ROS1 TKI(크리조티닙[82%] 및 엔트렉티닙[16%] 포함)를 투여받은 환자 56명의 연령 중앙값은 57 세 (범위: 33~78)였으며, 여성(67.9%), 아시아인(48.2%), 백인(44.6%), 흑인 또는 아프리카계 미국인 및 히스패닉 또는 라틴계(각각 1.8%), 흡연 경험이 없는 환자(64.3%) 및 베이스라인에서 ECOG 수행 점수가 1인 환자(67.9%)이었다. 베이스라인에서 98.2%의 환자가 전이성 질환을 가지고 있었고, 42.9%의 환자가 BICR 평가에 따른 CNS 전이를 가지고 있었으며, 94.6%가 선암종을 가지고 있었다.

표 6.에 유효성 결과를 요약하였다.

표 6: TRIDENT-1에서 ROS1 양성 NSCLC 환자에서 유효성 결과

유효성 평가변수	이전에 ROS1 억제제를 투여받은 경험이 없는 환자 (N=71)	이전에 ROS1 억제제를 투여받은 환자 (N=56)
Confirmed ORR, % (95% CI)	79% (68, 88)	38% (25, 52)
완전 반응	6%	5%
부분 반응	73%	32%
DOR ^a		
중앙값, 개월 (95% CI) ^b	34.1 (25.6, NE)	14.8 (7.6, NE)
범위 (개월)	1.4+, 42.4+	3.6, 22.9+
12 개월 이상 DOR % ^c	70	48

약자: CI = 신뢰구간, NE = 평가되지 않음; “+”는 반응이 진행중임을 표시함

a ORR 결과는 2022년 6월 20일자, DOR 결과는 2022년 12월 19일자 자료에 근거함

b DOR 중앙값 (95% CI)은 Kaplan-Meier 평가법에 근거함

c DOR 랜드마크 분석은 관찰된 DOR에 근거함

이전에 TKI 투여 경험이 없는 환자 중, 8 명은 BICR에 의해 평가된 베이스라인에서 측정 가능한 CNS 전이가 있었으며, 두개 내 병변의 반응은 이들 8명의 환자 중 7명에서 관찰되었다. 이전에 백금 기반 화학요법을 받은 적이 없고 TKI를 투여 받은 경험이 있는 환자 중 12 명은 BICR에 의해 평가된 베이스라인에서 측정 가능한 CNS 전이가 있었으며, 두개 내 병변의 반응은 이들 12명의 환자 중 5명에서 관찰되었다.

이전에 ROS1 억제제 투여 경험이 있는 56 명의 환자 중, 8 명은 TKI 투여 후 내성 돌연변이를 보였다. 이들 8 명의 환자 중 6명에서 반응이 관찰되었으며, 반응을 보인 환자에는 솔벤트 영역(solvent front) (G2032R), 게이트키퍼(gatekeeper) (L2026M) 및 기타 돌연변이 (S1986F/Y)가 있는 환자가 포함되었다.

(2) 국소진행성 또는 전이성 NTRK 유전자 융합 양성 고형암

이 약의 유효성은 다기관, 단일군, 공개, 다중코호트 임상 시험인 TRIDENT-1에서 평가되었다. 평가 환자는 NTRK 유전자 융합 양성(NTRK1, NTRK2, NTRK3) 국소 진행성 또는 전이성 고형암, ECOG 수행 점수 1 이하, RECIST v1.1에 따라 측정 가능한 질병 및 첫 번째 투여 후 8개월 이상의 추적 관찰이 있었다. 모든 환자는 베이스라인에서 CNS 병변에 대해 평가되었으며 증상이 있는 뇌 전이가 있는 환자는 시험에서 제외되었다. 환자들은 이 약 160mg을 14일 동안 1일 1회 경구 투여받았고, 이후 질병이 진행되거나 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 160mg 1일 2회로 증량했다. 증량 평가는 적어도 8주마다 수행되었다. 증량 표본에서 NTRK 유전자 융합의 확인은 NGS, PCR 또는 FISH 시험법을 사용하여 지역 검사실에서 전향적으로 결정되었다. 지역 FISH 시험법을 통해 확인된 모든 NTRK 유전자 융합 증량은 밸리데이션된 NGS 시험법을 사용한 중앙 검사실에서 확인하였다. NTRK 유전자 융합은 NGS로 94%, FISH로 5%, PCR로 1%가 확인되었다. 주요 유효성 결과 측정은 BICR에서 평가한 RECIST v1.1에 따른 ORR 및 DOR이었다. 수정된 RECIST v1.1에 따른 두개내 반응도 BICR에 의해 평가되었다. 1차 유효성 모집단에는 TRK TKI 경험이 없는 환자 40 명과 이전에 TRK TKI를 받은 환자 48명이 포함되었다.

TRK TKI 투여 경험이 없는 환자 40명의 연령 중앙값은 61 세 (범위: 25~84)였으며, 이 중 여성(60%), 아시아인(53%), 백인(25%), 히스패닉 또는 라틴계(5%), 흑인 또는 아프리카계 미국인(5%) 및 베이스라인에서 ECOG 수행 점수가 1인 환자(55%)이었다. 베이스라인에서 환자의 98%가 전이성 질환을 가지고 있었고, 23%의 환자가 BICR 평가에 따른 CNS 전이를 가지고 있었다.

이전에 TRK TKI를 투여받은 환자 48명 중, 15 명(31%)은 이전에 2 개의 TKI 치료를 받았으며, 24 명(50%)은 엔트렉티닙 및 23 명(48%)은 라로트렉티닙을 투여받았으며, 연령 중앙값은 58 세 (범위: 20~81)였으며, 여성(48%), 백인(65%), 아시아인(25%), 흑인 또는 아프리카계 미국인(2%) 및 베이스라인에서 ECOG 수행 점수가 1인 환자(60%)이었다. 베이스라인에서 96%의 환자가 전이성 질환을 가지고 있었고, 25%의 환자가 BICR 평가에 따른 CNS 전이를 가지고 있었다.

표 7.에 유효성 결과를 요약하였다.

표 7: TRIDENT-1에서 NTRK 유전자 융합 양성 고형암 환자에서 유효성 결과

유효성 평가변수	이전에 TKI를 투여받은 경험이 없는 환자 (N=40)	이전에 TKI를 투여받은 환자 (N=48)
Confirmed ORR, % (95% CI)	58 (41, 73)	50 (35, 65)
완전 반응 (%)	15	0
부분 반응 (%)	43	50
DOR 중앙값 ^a , 개월 (95% CI)	NE (NE, NE)	9.8 (7.4, 13.0)
범위 (개월)	3.7+, 43.9+	1.8, 26.5+
6 개월 이상 DOR (%) ^b	87	71
9 개월 이상 DOR (%) ^b	83	63
12 개월 이상 DOR (%) ^b	83	42

NE = 평가되지 않음; “+”는 반응이 진행중임을 표시함

a DOR 중앙값 (95% CI)은 Kaplan-Meier 평가법에 근거함

b DOR 랜드마크 분석은 관찰된 DOR에 근거함

BICR에서 평가한 베이스라인에서 측정 가능한 CNS 전이가 있는 TKI 투여 경험이 없는 환자 2명 중 두 환자 모두에서 두개 내 반응이 관찰되었다. BICR에서 평가한 베이스라인에서 측정 가능한 CNS 병변이 있는 이전에 TKI를 투여받은 3 명의 환자 중 3명의 환자 모두에서 두개 내 반응이 관찰되었다.

이전에 TRK TKI를 투여한 환자 중 26 명은 베이스라인에서 저항성 돌연변이를 가지고 있었으며, 그 중 24 명은 solvent front 돌연변이 (NTRK1G595R 및 NTRK3G623L/R/E/V 돌연변이)가 있었고, 1 명은 solvent front 돌연변이 및 gatekeeper 돌연변이 (NTRK1F589L)가 모두 있었고, 1 명은 다른 돌연변이가 있었다. 베이스라인에서 solvent front 돌연변이가 있었던 이전에 TKI를 투여받은 환자 25 명의 ORR은 60% (95% CI: 39, 79)이었다.

NTRK 유전자 융합 양성 고형암이 있는 성인 환자의 종양 유형별 ORR 및 DOR을 아래 표 8 및 9에 기재하였다.

표 8: TKI 투여 경험이 없는 NTRK 유전자 융합 환자에서 종양 유형별 유효성 결과

종양유형	환자수 (N=40)	ORR		DOR
		n (%)	95% CI	범위 (개월)
NSCLC	21	13 (61.9)	38.4, 81.9	3.7+, 31.3+
갑상선암	5	5 (100.0)	47.8, 100.0	4.7, 43.9+
타액선암	3	3 (100.0)	29.2, 100.0	17.7+, 31.4+

육종, 연조직	3	1 (33.3)	0.8, 90.6	14.7+
유방암	2	PD, PD	NA	NA
그 외*	2	SD, SD	NA	NA
교모세포종	1	SD	NA	NA
담관암종	1	PD	NA	NA
대장암	1	SD	NA	NA
말초신경초종양	1	PR	NA	23.0+

* 식도암, 두경부암 포함

PD: 진행성 질환; PR: 부분 반응; SD: 안정병변; NA: 해당없음, '+'는 진행 중인 반응을 나타냄

표 9: 이전에 TKI 투여 경험이 있는 NTRK 유전자 융합 환자에서 종양 유형별 유효성 결과

종양유형	환자수 (N=48)	ORR		DOR
		n (%)	95% CI	범위 (개월)
NSCLC	14	6 (42.9)	17.7, 71.1	1.9, 23.0+
타액선암	8	7 (87.5)	47.3, 99.7	3.7, 26.5+
육종, 연조직	6	1 (16.7)	0.4, 64.1	5.6
갑상선암	4	2 (50.0)	6.8, 93.2	2.0, 9.6
교모세포종	3	1 (33.3)	0.8, 90.6	23.5
담관암종	2	PR, PD	NA	1.8
대장암	2	PR, SD	NA	17.5
말초신경초종양	2	PR, PR	NA	5.5, 11.1
신경내분비종양	2	PR, PR	NA	5.5, 9.1
췌장암	2	PD, PD	NA	NA
그 외*	2	SD, PD	NA	NA
유방암	1	PR	NA	15.6+

* 담낭암 및 알 수 없는 원발암 포함

PD: 진행성 질환; PR: 부분 반응; SD: 안정병변; NA: 해당없음, '+'는 진행 중인 반응을 나타냄

소아에서 이 약의 유효성은 다기관, 단일군, 공개, 다중코호트 임상 시험인 CARE에서 평가되었다. 평가 환자는 NTRK 유전자 융합 양성(NTRK1, NTRK2, NTRK3) 국소 진행성 또는 전이성 고형암, Lansky(<16세) 또는 Karnofsky(≥16세) 점수가 50점 이상, RECIST v1.1 또는 RANO(신경종양 반응 평가 기준)에 따라 측정 가능한 질병이 있었다. 환자들은 이 약을 질병이 진행되거나 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 투여했다. 종양 평가는 적어도 8주마다 수행되었다. 종양 표본에서 NTRK 유전자 융합의 확인은 NGS, PCR 또는 FISH 시험법을 사용하여 지역 검사실에서 전향적으로 결정되었다. 지역 FISH 시험법을 통해 확인된 모든 NTRK 유전자 융합 양성 종양은 밸리데이션된 NGS 시험법을 사용한 종양 검사실에서 확인하였다. 일차 유효성 결과 측정은 BICR에서 평가한 RECIST v1.1 또는 RANO에 따른 ORR이었고, 이차 유효성 결과 측정은 BICR에서 평가한 RECIST v1.1 또는 RANO에 따른 DOR, PFS 및 OS였다. 시험대상자 중 베이스라인 시점에 측정 가능

한 질병이 문서화되고 최초 베이스라인 스캔 이후 최소 6개월 이상의 추적 관찰 결과가 있는 NTRK 양성 소아 환자 13명에서 유효성을 평가하였다. 이 중 이전에 TKI를 투여받은 경험이 없는 환자 5명에서 1명은 완전 반응(CR), 2명이 부분 반응(PR)으로 관찰되었으며, 이전에 TKI를 투여받은 환자 8명에서 2명이 PR로 관찰되었다.

5) 독성시험 정보

(1) 발암성

레포트렉티닙에 대한 발암성시험은 수행되지 않았다.

(2) 유전독성

레포트렉티닙은 human lymphoblastoid TK6 세포를 이용한 in vitro 시험 및 랫트 골수 소핵을 이용한 in vivo 시험에서 염색체의 수적 이상(aneugenic)이 나타났다. 레포트렉티닙은 in vitro 박테리아 복귀 돌연변이(Ames) 시험에서 돌연변이를 유발하지 않았다.

(3) 생식·발생 독성

임신한 랫트를 대상으로 한 예비 배태자 발달 연구에서 임신 6일부터 17일까지의 기관 형성 기간 동안 임신한 랫트에게 레포트렉티닙을 1일 1회 경구 투여한 결과, 6 mg/kg 이상의 용량에서 체중 증가와 피부 찰과상/궤양이 모체에서 관찰되었고, 12 mg/kg[BSA 기준 권장 용량인 1일 2회 160 mg 용량의 약 0.3 배] 이상의 용량에서 뒷다리 회전 이상의 태아 기형, 태아 체중 감소가 나타났다. 태아 치사는 관찰되지 않았다.

수태능 연구는 수행되지 않았다.

랫트와 원숭이를 대상으로 한 최대 3개월의 반복투여 독성시험 중 시험한 모든 용량 수준에서 수컷 및 암컷의 생식 기관에 대한 영향은 관찰되지 않았다. 이는 사람 권장 용량(160 mg 1일 2회 투여)의 노출도(AUC 기준) 대비 수컷 랫트는 2.1배, 암컷 랫트는 2.6배에 해당하는 노출량이며, 원숭이의 경우 사람 권장 용량의 노출도 대비 낮은 노출량에 해당한다.

(4) 발육기 독성

출생 후 12일부터 최대 70일까지 발육기 랫트를 대상으로 한 반복투여 독성시험에서 성인 랫트에서 관찰된 것과 유사한 독성이 나타났다. 발육기 랫트에서는 사람 권장 용량(160 mg 1일 2회 투여)의 노출도(AUC 기준) 0.04배에 해당하는 1 mg/kg 이상의 용량에서 체중 증가의 감소가 관찰되었고, 사람 권장 용량의 노출도(AUC 기준) 0.1배에 해당하는 3 mg/kg 이상에서 대퇴골 길이 감소가 관찰되었다. 체중 증가 감소와 대퇴골 길이 감소는 4 주의 회복기에도 지속되었다.