

# 의약품 품목허가 보고서

접수일자	2024.6.25.	접수번호	20240075363, 20240075381
신청구분	희귀의약품		
신청인(회사명)	(유)한국비엠에스제약		
제품명	옥타이로캡슐40밀리그램(레포트렉티닙), 옥타이로캡슐160밀리그램(레포트렉티닙)		
주성분명 (원료의약품등록번호)	레포트렉티닙(해당없음)		
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	경질캡슐제 (40밀리그램) 1캡슐 447.75밀리그램 중 레포트렉티닙 40.00밀리그램 (160밀리그램) 1캡슐 516밀리그램 중 레포트렉티닙 160밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2025.6.	
	효능·효과	불임 참조	
	용법·용량	불임 참조	
	사용상의 주의사항	불임 참조	
	저장방법 및 사용기간	불임 참조	
	제조원	불임 참조	
	허가조건	불임 참조	
국외 허가현황	미국('23.11.15.), 유럽('25.01.28.)		
허가부서	의약품허가총괄과	허가담당자	신나예 주무관, 이인선 사무관, 김영주 과장
심사부서	중앙항생약품과(안유) 첨단의약품품질심사과(기시) 의약품안전평가과(RMP)	심사담당자	(안유) 구민지 주무관, 박소라 연구관, 안미령 과장 (기시) 허민희 심사원, 강나루 연구관, 고용석 과장 (RMP) 정희금 심사원, 박선임 사무관, 최희정 과장
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	김종민 심사원, 조경진 사무관, 김정연 과장

\* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

# 1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

## 1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

## 1.2 최종 허가사항

### ○ 효능·효과

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  
· 국소 진행성, 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.

### ○ 용법·용량

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

2. NTRK 검사  
NTRK 융합 양성 고형암 환자의 선정을 위해 밸리데이션된 분석법이 요구된다. 치료를 개시하기 전에 NTRK 융합-양성이 확인되어야 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	1 등급 이하 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 이 약을 일시중단한다. 감량한 용량으로 투여를 재개한다.

	ULN의 5배를 초과하는 CPK 상승이 발생한 경우	
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		

○ 사용상의 주의사항

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 중단의 원인이 된 이상반응 중 1% 이상의 특정 이상반응은 관찰되지 않았다. 이상반응으로 인해 이 약의 투여를 중단한 환자는 50%였고, 투여 중단의 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, 오심이였다.

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

	모든 등급	3등급 이상
이상반응 <sup>1</sup>	%	%

각종 신경계 장애		
어지러움 <sup>a</sup>	65	2.8
미각 이상 <sup>b</sup>	54	0
말초 신경병증 <sup>c</sup>	49	1.4
운동 실조 <sup>d</sup>	28	0.5
인지 장애 <sup>e</sup>	25	0.9
두통 <sup>f</sup>	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 <sup>g</sup>	30	6
기침 <sup>h</sup>	18	0.2
폐렴 <sup>i</sup>	11	6
전신 장애 및 투여 부위 병태		
피로 <sup>j</sup>	30	1.2
부종 <sup>k</sup>	15	0.5
식욕 감소	11	0.2
근골격 및 결합 조직 장애		
근육 쇠약	20	2
근육통 <sup>l</sup>	13	0.7
대사 및 영양 장애		
체중 증가	16	3
각종 눈 장애		
시력 장애 <sup>m</sup>	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 부기, 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)<sup>2</sup>

실험실적 이상 <sup>1</sup>	모든 등급 %	3등급 이상 %
<b>혈액학</b>		
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
<b>임상 화학</b>		
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

<sup>1</sup> NCI CTCAE v4.03에 기반함

<sup>2</sup> 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)<sup>1</sup>

	모든 등급 %	3등급 이상 %
<b>감염 및 기생충 감염</b>		
폐렴	5.3	2.6
<b>혈액 및 림프계 장애</b>		
빈혈	50.0	15.8
<b>대사 및 영양 장애</b>		
식욕 증가	13.2	0
고칼륨혈증	10.5	0

고요산혈증 <sup>a</sup>	15.8	0
<b>각종 신경계 장애</b>		
어지러움	21.1	0
운동 실조 <sup>b</sup>	15.8	0
인지 장애 <sup>c</sup>	10.5	0
이상 감각	13.2	0
수면 장애 <sup>d</sup>	18.4	2.6
두통	31.6	0
미각 이상 <sup>e</sup>	26.3	0
말초 감각 신경병증 <sup>f</sup>	5.3	0
<b>각종 눈 장애</b>		
시력 장애 <sup>g</sup>	10.5	0
<b>호흡기, 흉곽 및 종격 장애</b>		
호흡 곤란	15.8	2.6
기침	26.3	0
흉막 삼출	5.3	2.6
<b>각종 위장관 장애</b>		
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
<b>근골격 및 결합 조직 장애</b>		
골격 골절 <sup>h</sup>	18.4	5.3
관절통	10.5	0
근육통	7.9	0
근육 쇠약	7.9	0
<b>전신 장애 및 투여 부위 병태</b>		
발열	26.3	0
피로	36.8	2.6
<b>임상 검사</b>		
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
<b>손상, 중독 및 시술 합병증</b>		
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 일시중단하고, 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 시사한다.

### 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 경우 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. 신장에 환자**

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

중증 신장애 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 수치와 상관없이 총 빌리루빈이 1.5×ULN 초과에서 3×ULN 사이) 또는 중증 (AST 수치와 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<sup>G2032R</sup>, CD74-ROS1, CD74-ROS1<sup>G2032R</sup>, CD74-ROS1<sup>D2033N</sup> 및 CD74-ROS1<sup>L2026M</sup>을 포함한 ROS1 융합 및 돌연변이를 발현하는 배양 세포에서 항종양 활성을 나타냈다. 레포트렉티닙은 또한 LMNA-TRKA, LMNA-TRKA<sup>G595R</sup>, EVT6-TRKB<sup>G639R</sup> 및 ETV6-TRKC<sup>G623R</sup>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, 겉보기 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, 겉보기 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 않

았다.

#### 간장애

집단 약동학(popPK) 분석 결과 경증 (총 빌리루빈이 정상 상한치[ULN] 초과에서 1.5×ULN 사이 또는 AST 수치가 ULN 초과) 간장애 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) 간장애 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(위장관)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 이상이었던. 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 확

인한 모든 환자는 분석법이 검증된 NGS 검사를 사용하여 중앙 검사실에서 ROS1 융합을 확인했다. ROS1 융합은 51%가 NGS로, 26%가 FISH로, 23%가 PCR로 확인되었다. 주요 유효성 결과 평가는 독립적 중앙 검토 위원회(BICR)에서 평가한 RECIST v1.1에 따른 전체 반응률(ORR)과 반응 지속 기간(DOR)이었다. 수정된 RECIST v1.1에 따른 두개 내 반응도 BICR에 의해 평가되었다. 영상을 이용한 중앙 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 <sup>a</sup>		
중앙값, 개월 (95% CI) <sup>b</sup>	34.1 (25.6, NE)	14.8 (7.6, NE)
범위 (개월)	1.4+, 42.4+	3.6, 22.9+
12 개월 이상 DOR % <sup>c</sup>	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 5 명에서 관찰되었다.

이전에 ROS1 억제제 투여 경험이 있는 56 명의 환자 중, 8 명은 TKI 투여 후 내성 돌연변이를 보였

다. 이들 8명의 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 양성 증양은 밸리데이션된 NGS 시험법을 사용한 증양 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 40명과 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 <sup>a</sup> , 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 (%) <sup>b</sup>	87	71
9 개월 이상 DOR (%) <sup>b</sup>	83	63
12 개월 이상 DOR (%) <sup>b</sup>	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 밸리테이션된 NGS 시험법을 사용한 중앙 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 가능한 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.

○ 저장방법 및 사용기간

밀폐용기, 실온(1-30°C)보관, 제조일로부터 36개월

○ 제조원

**수입(수입자)**, (유)한국비엠에스제약, 대한민국, 서울특별시 강남구 테헤란로 504 12층(대치동, 해성1빌딩)

**전공정위탁제조(제조의뢰자)**, Bristol-Myers Squibb Company, 미국, Princeton, New Jersey 08543, USA

**일부공정위탁제조(제조사)**, Patheon Inc., 캐나다, 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario L5N 7K9, Canada (원료칭량~1차포장)

**일부공정위탁제조(제조사)**, AndersonBrecon Inc., 미국, 4545 Assembly Drive, Rockford, IL 61109 USA (2차포장)

### 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 해당사항 없음(희귀의약품)

### 1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- (시판 후 임상시험) 'ROS1 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 성인 환자의 치료' 및 'NTRK 유전자 융합을 보유한 고형암 성인 환자의 치료'에 대하여 최종 생존 분석을 포함한 임상시험 보고서 제출
- (위해성 관리계획) 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제7조의2제1항제2호에 따른 위해성 관리계획 제출 대상에 해당함 <붙임 2 참조>
- (기타) 희귀의약품

### 1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

### 1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

### 1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

### 1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료
신청일자	2024.6.25.	-	-	-
보완요청 일자	2024.9.30. 2025.5.19.	2024.9.30. 2025.5.19.	2024.9.30. 2025.5.19.	2024.10.10. 2025.5.2.
보완접수 일자	2025.4.4. 2025.5.29.	2025.4.4. 2025.5.29.	2025.4.4. 2025.5.29.	2024.4.8. 2025.5.12.
최종처리 일자	2025.6.	-	-	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약



- 나. 완제의약품에 관한 자료
  - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
  - 2) 가속시험자료
- 4. 독성에 관한 자료
  - 가. 단회투여독성시험자료
  - 나. 반복투여독성시험자료
  - 다. 유전독성시험자료
  - 라. 생식발생독성시험자료
  - 바. 기타독성시험자료
    - 7) 기타(광독성)
- 5. 약리작용에 관한 자료
  - 가. 효력시험자료
  - 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
  - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
    - 1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
    - 2) 흡수
    - 3) 분포
    - 4) 대사
    - 5) 배설
  - 라. 약물상호작용 등에 관한 자료
- 6. 임상시험성적에 관한 자료
  - 가. 임상시험자료집
    - 1) 생물약제학 시험보고서
    - 2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
    - 3) 약동학(PK) 시험보고서
    - 4) 약력학(PD) 시험 보고서
    - 5) 유효성과 안전성 시험 보고서
    - 6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
    - 7) 증례기록서와 개별 환자 목록
- 7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
- 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

## [심사자 종합의견]

- 동 건은 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품의 희귀의약품 품목허가 신청 건임
  - 동 품목에 대한 희귀의약품 지정 신청 및 지정 완료(관련: 의약품정책과-228호)
- 독성시험자료 (희귀의약품, 단회/반복 독성자료로서 같음 가능)
  - 동 규정 [별표 1]에서 요구하는 신약에 대한 독성시험자료 중 단회, 반복, 유전, 생식·발생(예비시험으로서 배태자 발생시험 1건), 광 독성 자료를 제출함. 대부분의 핵심 비임상을 포함하여 GLP를 준수함
    - 1) 반복투여독성시험: 랫드에서는 피부, CNS 및 골수, 원숭이에서는 골수 및 위장관임
    - 2) 유전독성시험: 양성
    - 3) 생식독성: 초기형성 가능성 확인
    - 4) 기타독성(광 독성): 음성
- 약리에 관한 자료 (희귀의약품, 임상시험자료로서 같음 가능)
  - 1) 효력시험: In vitro 및 in vivo 효력 제출
  - 2) 안전성 약리시험: 심혈관계 및 호흡기계에서는 이상 영향은 없었으며, 중추신경계에서 바람직하지 않을 가능성이 있는 약력학적 효과가 확인됨
  - 3) 흡수·분포·대사·배설: 제출
  - 4) 약물상호작용: P-gp의 기질이고, BCRP 및 MATE2-K 기질일 가능성이 관찰되었음. CYP2B6, CYP3A4를 유도할 수 있고 잠재적으로 CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19의 유도제로서 작용할 수 있음. P-gp 및 BCRP는 억제할 수 있고, 잠재적으로 CYP3A4, UGT1A1, OATP1B1, MATE1, MATE2-K의 억제제로 작용할 수 있음
- 임상약리시험
  - 임상시험 중 현탁액 제형 1개와 캡슐제 4개 종류를 사용하였으며, 각각의 제형에 대한 PK 프로파일을 확인하기 위한 BA, BE 및 식이영향 평가가 수행됨. 전반적으로 제형의 변화에 따른 제제간의 PK 프로파일은 유사한 경향으로 관찰됨(CARE 임상시험에 사용된 10mg 캡슐제 제형 제외)
  - 건강한 성인 남성과 진행성 고형암 환자에서 경구투여 후 약동학적 프로파일을 비교하여 확인하였으며, 경구투여시의 절대 생체이용률은 공복 기준 45.7% 수준임
  - 용량 증량에 따라 Cmax와 AUClast의 증가는 대략 용량 비례적이었음. 다회투여시 주성분의 PK는 시간 의존적이었고, CYP3A4 및 P-gp의 유도가 예상됨. 항정상태는 약 14일 시점에 도달하였음
  - 집단 약동학 분석 결과 내인성 인자에 따른 유의적인 차이는 관찰되지 않았음(연령, 성별, 인종, 체중, 유전적 다형성). 간장애 환자의 경우 증등증 이상 간장애의 경우 자료가 확보되지 않았으며, 신장애 환자의 경우 중증등 신장애까지 의미있는 약동학적 차이가 관찰되지 않았음(신장 배설이 매우 적은 점을 고려할 때(<5%) 신기능 차이에 의한 PK 변동은 비교적 적을 것으로 예상)
  - 3편의 단회투여 후 식전/식후 상대 생체이용률 비교 시 일관된 결과가 관찰되지 않았음. 진행성 고형암 환자를 대상으로 수행된 식이영향 평가 결과에서, 유의적인 식이 영향이 관찰되지 않음에 따라 핵심 임상시험에서 식사와 관계 없이 투여하는 용법을 선택하였음
  - 강력한 CYP3A4 및 P-gp 억제제인 이트라코나졸과 강력한 CYP3A4 및 P-gp 유도제인 리팜핀과의 DDI 시험 결과 레포트렉티닙의 유의적인 PK 변화가 관찰됨. 레포트렉티닙은 CYP3A4에 의해 대사의 영향이 크며,

## P-gp의 기질임이 확인됨

- 안전성 · 유효성 시험
  - 제출된 임상시험 결과는 총 2건임
  - (TRIDENT-1/TPX-0005-01) ALK, ROS1 또는 NTRK1-3 재배열이 있는 진행성 고형암 환자 대상, TPX-0005의 안전성, 내약성, 약동학 및 항-종양 활성을 평가하는 제 1/2상, 공개, 다기관, 첫 번째 인간 대상 시험
  - (CARE/TPX-0005-07) ALK, ROS1 또는 NTRK1-3 변이가 있는 진행성 또는 전이성 악성 종양이 있는 소아 및 청년 환자를 대상으로 레포트렉티닙의 안전성, 내약성, 약동학 및 항종양 활성을 평가하는 제 1/2상, 공개 시험
- 첫번째 임상시험(TRIDENT-1)은 조직학적 또는 세포학적으로 ROS1 또는 NTRK 1-3 유전자 융합이 있는 국소 진행성 또는 전이성 고형암(일차 CNS 종양 포함) 성인 환자를 대상으로 수행된 임상시험으로, 해당 시험의 임상 2상 중 모집된 환자의 수가 적은 이유로 의미있는 결과가 관찰되지 않은 코호트 2 및 3을 제외한 전반적인 반응을 결과는 아래와 같음
  - ROS1 양성 NSCLC 환자의 경우, 이전 치료 경험이 없는 환자에서의 ORR 77.8%(95% CI 65.5, 87.3), 이전 TKI 치료 경험이 있는 환자에서의 ORR 37.7%(95% CI: 24.8, 52.1)으로 비교적 높은 종양 반응이 관찰되었음
  - NTRK 양성 고형암 환자의 경우, 이전 TKI 치료 경험이 없는 환자에서의 ORR 62.9% (95% CI 44.9, 78.5), 이전 TKI 치료 경험이 있는 환자에서의 ORR 52.3%(95% CI: 36.7, 67.5)으로 비교적 높은 종양 반응이 관찰되었음
  - 안전성 프로파일에서 대부분 주성분의 약리작용과 일치하는 이상반응 프로파일이 확인되며, 주로 경증-중등증으로 가역적으로 해소되었음. 높은 복약 순응도(전체 용량 강도 중앙값 91.94%)와 투여 중앙값(5.62개월) 등을 근거로 내약성이 비교적 높은 것으로 판단됨. 대부분 환자에서 이상반응이 보고되었으나 해당 이상반응의 종류, 치료 관련 이상반응 비율, SAEs 빈도 등을 생명을 위협하는 대상 질환의 특성과 함께 고려할 때, 동 품목의 위해성-유익성 비율에 미치는 영향은 낮을 것으로 판단됨
- 두번째 임상시험(CARE)은 NTRK 1-3 유전자 융합이 있는 국소 진행성 또는 전이성 고형암(일차 CNS 종양 포함) 소아 환자를 대상으로 수행된 임상시험으로, 현재 제출된 보고서는 예비 분석에 대한 자료임
  - DCO 2023.10.15. 기준으로 임상시험결과보고서를 제출하였음(보완 후 추가 분석자료 제출)
  - 유효성 결과를 확인한 결과, 평가 가능한 환자의 수(추적 관찰 기간 6개월 이상)는 총 13명으로 ORR의 경우 5/8(38.5%)로 확인됨. 이전 TKIs 치료 경험이 없는 환자군의 ORR은 60.0%이며, 이전 TKIs 치료 경험이 있는 환자군의 ORR은 25.0%임
  - 안전성 측면을 보면, CARE 임상에서 새로운 DCO 자료를 통해 추가적인 안전성 자료가 확보되었으며 해당 임상시험에서 성인과 동일한 용량을 투여하였으나 DLT가 관찰되지 않았음. 12세 미만 환자와 12세 이상 환자 간의 안전성 프로파일도 전반적으로 일관되었으며, 성인에서 관찰된 이상반응의 빈도 및 강도와 전반적으로 유사하고, 새롭거나 예상하지 못한 이상반응이 관찰되지 않았다는 점을 고려할 때, 해당 자료는 소아에 대한 예비 안전성 자료로 해석 가능하다고 판단됨
- 가교자료
  - 동 규정 제7조제6호가목 및 별첨 1에 따라 가교자료 제출 면제 가능 가능함

## [약어 및 정의]

- AED : adult equivalent dose, 성인 등가 용량
- ALCL : anaplastic large cell lymphoma, 역형성 대세포 림프종
- ALK : Anaplastic lymphoma kinase, 역형성 림프종 키나제
- ALKi : ALK inhibitor, ALK 억제제
- CBR : Clinical Benefit Rate, 임상 이익률
- DOR : Duration of response, 반응 기간
- IC-ORR : Intracranial objective response rate, 두개 내 객관적 반응률
- IMT : inflammatory myofibroblastic tumor, 염증성 근섬유모세포성 종양
- NTRK : Neurotrophin receptor kinase, 뉴로트로핀 수용체 키나제
- ORR : Objective response rate, 객관적 반응률
- OS : Overall survival, 전체 생존
- PFS : Progression-free survival, 무진행 생존
- RANO : Response Assessment in Neuro-oncology Criteria, 신경종양학 반응 평가 기준
- ROS1 : Receptor tyrosine kinase encoded by the ROS1 gene, ROS1 유전자에 암호화된 수용체 티로신 키나제
- ROS1i : ROS1 inhibitor, ROS1 억제제
- RTK : Receptor tyrosine kinase, 수용체 티로신 키나제
- SFM : Solvent front mutation, 솔벤트 프론트 돌연변이
- TKI : Tyrosine kinase inhibitor, 티로신 키나제 억제제
- TRK : Tropomyosin receptor kinase, 트로포미오신 수용체 키나제
- TRKi : Tropomyosin receptor kinase inhibitor, 트로포미오신 수용체 키나제 억제제
- TTR : Time to response, 반응까지의 시간

# 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

## 1.1. 제품정보

- 제품명: 옥타이로캡슐 40, 160밀리그램(레포트렉티닙)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 항악성종양제(분류번호 421)
- 신청 효능·효과 및 용법·용량

### <효능·효과>

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  
· 국소 진행성, 전이성 또는 수술적 절제 시 중증 이환의 가능성이 높은 고형암
- 이 약의 효능·효과는 전체 반응률을 근거로 허가되었으며, 생존 기간의 증가와 같은 임상적 유의성을 입증하는 임상시험 결과는 없다.

### <용법·용량(요약)>

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

- 약리작용 기전 : 티로신 키나아제 억제제(tyrosine kinase inhibitor, TKI)
  - 종양 유전자 티로신-단백질 키나아제 ROS1 및 트로포미오신 수용체 티로신 키나아제 A, B, C의 억제제로 작용하여 종양 성장의 억제를 유도함

## 1.2. 기원 및 개발경위

- 국내·외 허가현황: 미국('23.11.15.), 유럽('25.01.28.) 등 품목 허가

## 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- NSCLC 환자 중 약 1~2%가 ROS1 염색체 재배열을 가지고 있는 것으로 추정됨. ROS1은 CD74, SLC34A2, SDC4, 등을 포함하여 임상에서 관찰된 여러가지 잠재적 융합 유전자 파트너를 가지며, NSCLC에서는 CD74-ROS1 융합 변이가 가장 흔함. 임상적으로 NSCLC의 ROS1 양성 재배열은 공격적인 질병과 불량한 예후를 시사하며, 이는 특히 진행성 또는 전이성 환경에서임. 또한 이러한 환자에서 흔한 전이 부위는 CNS이며, 이는 불량한 예후의 지표임
- NTRK 양성 고형 종양에서 NTRK1, NTRK2, NTRK3 유전자가 관련된 융합이 발암성 TRK 활성화의 가장 흔한 기전이며, NTRK 융합은 연조직 육종, 신경모세포종, 망막모세포종, Wilms 종양, Ewing 육종, 아교세포 종양, 갑상선 유두암, Spitzoid 신생물, 급성 림프모구성 백혈병을 비롯한 여러 성인 및 소아 종양 조직학 전반에서 확인됨. TRK 억제제에 노출되지 않은 메타 분석에서 NTRK 음성 종양이 있는 시험대상자와 비교하여 NTRK 양성인 종양 상태는 진단 또는 표준 요법 시작 후 첫 10년 이내에 사망 위험을 50% 증가시켰음. 또한 NTRK 양성 질병의 가장 흔한 전이 부위는 CNS이며, CNS 전이 및 원발성 CNS 종양은 불량한 예후와 관련이 있음
- NCCN - Advanced or metastatic disease (2024. Non-Small Cell Lung Cancer, ver1)에 따르면, 분자적 검사 결과 ROS1 양성 NSCLC의 경우 1차로 엔트렉티닙, 크리조티닙 및 레포트렉티닙을 추천하며 다른 치료 옵션으로서

세리티닙을 제안함. 분자적 검사 결과 NTRK1/2/3 양성 NSCLC의 경우, 1차로 라로트렉티닙 또는 엔트렉티닙을 추천함

• 국내 기허가 품목으로는

- 1) ROS1-양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 치료로서 켈코리캡슐(크리조티닙) 및 로즐리트렉캡슐(엔트렉티닙)이 허가되어 있으며,
- 2) 알려진 획득 내성 돌연변이가 없이 NTRK 유전자 융합을 보유한 고형암 환자의 치료로서 로즐리트렉캡슐(엔트렉티닙) 및 비트락비캡슐(라로트렉티닙)이 허가되어 있음

#### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 관심 대상 이상반응(AESIs): 운동실조증, 인지 장애, 현기증, 미각이상, 간수치 증가, 기분 장애, 근력 약화, 감각 이상, 폐렴, 말초감각 신경병증, QT 연장, 골절, 수면장애 및 시력장애 등

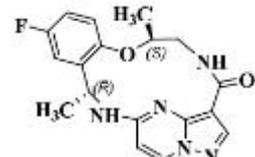
#### 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정 신청 및 최종 회신(관련: 의약품정책과-228호, 2024.04.02.)

### 2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

#### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

##### 2.1.1. 일반정보

명칭	일반명	분자식	구조식
레포트렉티닙	reprotrectinib	$C_{18}H_{18}FN_5O_2$ (MW: 355.37 g/mol)	

##### 2.1.2 원료의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 성상	<input checked="" type="checkbox"/> 확인시험	시정치 ( <input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타 )
<input type="checkbox"/> 순도시험	( <input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속 <input checked="" type="checkbox"/> 기타 )	
<input type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분	<input type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분	
<input type="checkbox"/> 특수시험	<input checked="" type="checkbox"/> 기타시험	<input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액
*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다		

#### 2.2. 완제의약품(Drug product)

##### 2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 첨가제의 종류를 기재한다 (양은 제외)

##### 2.2.2. 완제의약품 시험항목

성상     확인시험    시성치 (  pH    비중    기타 )  
 순도시험 (  유연물질    기타 )     건조감량/수분  
 특수시험    기타시험     함량시험     표준품/시약·시액  
 \*시험항목이 설정된 경우 로 기재한다.

---

제제시험  
 봉해/용출시험    질량(용량)편차/제제균일성시험    입도시험/입자도시험  
 금속성이물시험    단위분무량시험/단위분무당함량시험  
 무균시험     미생물한도시험    불용성미립자시험    불용성이물시험  
 알코올수시험    엔도독신/발열성물질시험    점착력시험    형상시험     기타시험  
 \*시험항목이 설정된 경우 로 기재한다.

\* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

\* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

### 3. 안정성에 관한 자료

#### 3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C/60%RH	double LDPE bag, HDPE drum	기준 내 적합
가속시험	40°C/75% RH		기준 내 적합

#### 3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치가 신청품목과 원료약품 및 그분량이 동일한 지를 기재한다. 안정성시험이 안정성배치와 시판배치를 구분하여 실시한 경우 이를 기재한다.

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C/60% RH	HDPE병, PP캡	기준 내 적합
가속시험	40°C/75% RH	HDPE병, PP캡	기준 내 적합
가혹시험	1,200,000 lux	-	기준 내 적합

#### 3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 밀폐용기, 실온(1-30°C)보관, 제조일로부터 36개월

#### 3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성시험 결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

#### 4. 독성에 관한 자료

##### 4.1. 독성시험자료 개요

- 요약표

시험종류		study #	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg) (제형)	시험결과	GLP 준수
단회투여 독성시험		00201	SD 랫드 (3M+3F)	경구	단회	400, 600, 800, 1000 (a)	LD: >1000 mg/kg -사망 개체는 없음	×
		00211	시노몰구스 원숭이 (1M+1F)	경구	단회	30, 100, 300, 1000 (a)	LD: >1000 mg/kg -사망 개체는 없음	×
반복투여 독성시험		00201	SD 랫드 (5M+5F)	경구	7일	0, 100, 300, 1000 (a)	NOAEL: ND -사망 개체는 없음 -주요 결과로서 체중 감소, 림프기관에의 영향으로 인한 조혈 기능 억제가 관찰됨	×
		00219	SD 랫드 (16M+16F)	경구	28일 (+회복기 28일)	(M) 0, 30, 100/50, 300 (F) 0, 6, 20, 60 (a)	NOAEL: 30 mg/kg (M); 20 mg/kg (F) -주요 결과로서 염증성 자극 및 림프기관에의 영향으로 인한 조혈 기능 억제가 관찰됨	○
		00272	SD 랫드 (15-20M 30+15-20F)	경구	91일 (+회복기 28일)	(M) 0, 5, 15, 50/40 (F) 0, 5, 15, 40/30 (a)	NOAEL: 15 mg/kg -주요 결과로서 염증성 자극 및 림프기관에의 영향으로 인한 조혈 기능 억제가 관찰됨. 지질 대사 변화가 관찰됨	○
		00211	시노몰구스 원숭이 (2M+2F)	경구	7일	0, 100, 300, 1000 (a)	NOAEL: ND -사망 개체는 없음 -주요 결과로서 구토 및 연변, 조혈 기능 억제, 혈소판 증가 및 최고 농도에서 경증의 BUN 증가, GFR 감소가 관찰됨	×
		00229	시노몰구스 원숭이 (4-6M+4-6F)	경구	28일 (+회복기 28일)	0, 10, 30, 100 (a)	NOAEL: 30 mg/kg -주요 결과로서 연변, 조혈 기능 억제, 혈소판 증가 및 염증이 관찰됨	○
		00357	시노몰구스 원숭이 (4-6M+4-6F)	경구	91일 (+회복기 28일)	0, 5, 15, 50 (a)	NOAEL: 5 mg/kg -주요 결과로서 연변, 조혈 기능 억제, GI 독성이 관찰됨	○
유전독성 시험	복귀돌연 변이	00270	in vitro	-	-	15 - 5000 µg/plate	Negative	○
	체외 소핵	00271	in vitro	-	-	0.1 - 12 µg/mL	Positive (aneugenic)	○

시험종류		study #	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg) (제형)	시험결과	GLP 준수
	체내 소핵	00248	SD 랫드 (5M)	경구	24, 48h	0, 500, 1000, 2000 mg/kg (a)	Positive	○
발암성시험								
생식· 발생 독성시험	Seg I							
	Seg II	00397	SD 랫드 (5F)	경구	GD 6~17	2, 6, 12, 20 mg/kg (a)	-최기형성 근거가 관찰됨	×
	Seg III							
발육기 독성시험		00480	SD 랫드 (10M+10F)	경구	PND 12~40	0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30 mg/kg	-10 및 30 mg/kg은 낮은 내약성이 관찰됨	×
		00481	SD 랫드 (20M+20F)	경구	PND 12~70	0.1, 0.3, 1, 3 mg/kg (a)	NOAEL: 1 mg/kg	○
면역독성 시험	항원성							
	기타면역							
의존성시험								
국소독성시험 (국소내성시험)								
기타독성	광 독성	00240	Long-Evans 랫드 (5F)	경구	3일	0, 100, 1000 (a)	음성 -피부 반응 또는 안과적 소견은 관찰되지 않음	○

(a) 0.5% carboxymethylcellulose 및 1% Tween-80 in deionized water

## 4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

### 4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- (00201) SD 랫드에서 모든 용량에서 사망은 없었으며 급성 경구 투여 시 LD는 >1000 mg/kg으로 확인됨
- (00211) 원숭이에서 모든 용량에서 사망은 없었으며 급성 경구 투여 시 LD는 >1000 mg/kg으로 확인됨

### 4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- (00219) SD 랫드 4주 반복투여(4주 회복기 포함) 후 NOAEL은 수컷 30 mg/kg, 암컷 20 mg/kg로 결정됨
  - 수컷 저용량  $\geq 30$  mg/kg 및 암컷 저용량  $\geq 6$  mg/kg에서 피부의 미란/궤양이 관찰되었으나 28일 회복기 종료 시점에는 모두 회복되었음. 적혈구 중량 및 망상적혈구 감소 등 골수 및 림프 억제가 관찰되었으나 28일 회복기 종료 시점에는 모두 회복되었음
  - 수컷 저용량  $\geq 30$  mg/kg 및 암컷 중용량  $\geq 20$  mg/kg에서 염증성 자극의 증거가 관찰됨. 현미경상에서 골수 과립 백혈구 과증식과 함께 피부 미란/궤양 형성의 상관성이 확인되었으며, 염증성 자극과 관련성이 높은 트롬보플라스틴 시간(APTT)의 경미한 감소가 관찰됨. 28일 회복기 종료 시점에는 모두 회복되었음
  - 수컷 중용량  $\geq 100$  mg/kg 및 암컷 고용량 60 mg/kg에서 투여 3주 시점에 낮은 자세, 코 주위 물질, 야원 외양, 진전, 입모 및 체중과 사료 섭취량 감소 및 빠른 호흡/호흡 곤란을 포함한 임상적 징후와 함께 사망 개체가 관찰됨. 수컷 생존 개체의 중용량은 50mg/kg으로 감량 후 종료시점 까지 모두 생존하였으며 시험물질 소견은 회복되었음
  - 수컷 고용량 300 mg/kg 및 암컷 고용량 60 mg/kg은 빈사 상태 개체의 발생으로 인해 제20일 시점에 조기 안락사됨

- (00272) SD 랫드 3개월 반복투여(4주 회복기 포함) 후 NOAEL은 15 mg/kg로 결정됨
  - 수컷 저용량  $\geq 5$  mg/kg 및 암컷 저용량  $\geq 5$  mg/kg에서 치료와 관련된 피부 미란/궤양 형성이 관찰되었으며 염증성 자극의 증거로서 단핵구, 호중구 수 증가 및 피브리노겐 및/또는 글로불린 증가 등이 관찰됨. 용량과 관련된 적혈구 중량 감소, 림프구, 호산구 및/또는 호염기구, 혈소판 수 감소가 관찰됨. 림프구 수 감소에 의한 비장의 림프구 감소가 관찰됨. 수컷의 지질 대사 변화로 평균 혈청 중성지방 및/또는 콜레스테롤 농도 증가가 관찰됨
  - 암컷 중용량  $\geq 15$  mg/kg에서 지질 대사 변화로 평균 혈청 중성지방 및/또는 콜레스테롤 농도 증가가 관찰됨
  - 수컷 고용량 50 mg/kg 및 암컷 고용량 40 mg/kg의 경우 독성의 임상 징후 및 빈사 상태 개체의 발생으로 인해 25일 시점부터 각각 30 및 40 mg/kg으로 감량함. 적혈구 중량 감소, 순환 림프구 감소 등이 관찰되었으나, 혈액학적 소견은 회복기 이후 부분/완전히 회복됨
- (00229) 원숭이 3개월 반복투여(4주 회복기 포함) 후 NOAEL은 30 mg/kg로 결정됨
  - $\geq 30$  mg/kg에서 연변과 적혈구 중량 및 망상적혈구 감소로 확인된 적혈구 생성 억제가 관찰됨. 염증성 자극 증거로 호중구 및 단핵구 수 증가가 암컷에서 관찰되었으나 회복됨
  - 100 mg/kg에서 망상적혈구 감소와 염증성 자극 증거가 관찰됨. 28일 시점에 수컷 1마리가 활동성 감소, 체중 감소와 차가운 피부 증상으로 조기 안락사됨. 해당 개체에서 중증의 림프구 감소와 흉선 피질의 림프구 감소가 확인됨. 그 외 개체에서 관찰된 변화는 치료 중단 후 가역적으로 회복됨
- (00357) 원숭이 3개월 반복투여(4주 회복기 포함) 후 NOAEL은 5 mg/kg로 결정됨
  - $\geq 5$  mg/kg에서 적혈구 중량 및 망상적혈구 감소가 관찰됨. 대장의 염증성 변화와 함께 염증 세포(호중구, 단핵구, 호산구, 호염기구) 증가 및 알부민 감소가 관찰됨
  - 15 mg/kg에서 72일 시점에 암컷 1마리가 중증 탈수, 연변, 누운 자세로 인해 조기 안락사되었으며, 해당 개체에서 대장의 시험 물질 관련 소견으로 염증 및 점막 과증식이 관찰됨
  - 50 mg/kg에서 연변 증상의 빈도가 증가하였으며 회복기에도 일부 개체에서는 증상이 지속되었음

#### 4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- (00270) 복귀돌연변이시험(S. typhimurium 4개 균주, E. coli 1개 균주): 음성
- (00271) 체외 소핵시험(TK6 cell, 인간 말초 혈액 림프구): 양성(aneugenic mechanism)
  - 4h 배양에서 S9-에서는 소핵 유발 증가가 관찰되지 않았으나, S9+에서는 최고 농도에서 소핵 유발 증가가 관찰됨 (12  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). S9-에서는 27h 배양시 최고 농도에서 소핵 유발 증가가 관찰됨(0.4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
  - 반복 시험에서 통계적으로 유의하고 농도 의존적인 소핵 유발 증가가 확인됨(S9-, 4h, 14 $\mu\text{g}/\text{mL}$  및 S9-, 27h, 0.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
- (00248) 체내 소핵시험(SD 랫드): 양성
  - 24h 시점의 중용량 1000 mg/kg 및 고용량 2000 mg/kg에서, 48h 시점의 고용량 2000 mg/kg에서 세포독성이 관찰되고, 두 시점 모두 부형제 대비 유의적인 소핵 발생률 증가가 관찰되었으며 해당 결과는 과거 대조군 범위를 초과하였음
  - 고용량 2000 mg/kg에서 털세움 증상이 관찰되었으나 체중 변화 또는 사망 개체는 없음

#### 4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

##### 4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 해당 없음

#### 4.2.4.2. 배·태자발생시험 (신약만 해당)

- (00397) 임신 암컷 SD 랫드(GD 6~17)에서 DRF 목적의 EFD 시험 중 최기형성이 확인됨
  - 모든 용량 수준에서 모체 생존, 평균 임신 중 체중에 대한 변화는 관찰되지 않았으며, 황체 또는 착상 관련(착상 수, 생존 가능/불가능 태자 수, 착상 전/후 소실 지수 등) 및 자궁 무게 등에서의 변화도 관찰되지 않았음
  - 모체에 대한 효과로서 12 mg/kg 및 20 mg/kg 용량에서 자궁경부와 목부분에서 가피/찰과상을 포함하는 임상적 소견이 있었으며, 뒷다리가 뒤틀린(malrotated) 태자의 외부 기형이 각 용량 별로 2마리 및 1마리 관찰됨

#### 4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 해당 없음

#### 4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- (00481) 8주 발육기 독성시험에서 NOAEL은 1 mg/kg으로 결정됨
  - $\geq 3$  mg/kg에서 사료 섭취량 감소와 함께 낮은 평균 체중 증가량이 관찰되었음. 경미한 혈소판 수 증가가 관찰되었으나 회복기 중 완전히 회복되었음. 시험 후 평균 대퇴골 길이 감소는 대조군 대비 유의적으로 관찰되었으며 회복기에도 지속되었음. 사료 섭취량의 감소 결과의 영향일 수 있으며, 시험 물질 투여에 의한 현미경상 변화는 관찰되지 않았음

#### 4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 해당 없음

#### 4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- (00240) 광 독성 시험 결과, 피부 반응 또는 안과적 소견은 관찰되지 않음

#### 4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 동 규정 [별표 1]에서 요구하는 신약에 대한 독성시험자료 중 단회, 반복, 유전, 생식·발생, 광독성 자료를 제출함. 모든 핵심 비임상시험은 GLP를 준수하였음
- 반복투여 독성시험 결과, 주요 표적기관은 랫드에서는 피부, CNS 및 골수, 원숭이에서는 골수 및 위장관으로 관찰됨. 이와 같은 변화는 임상시험 중 안전성 프로파일에서도 관찰되는지 확인이 필요함
- 반복투여 독성시험에서 수행된 TK 결과와 성인 인체 권장 용량인 160mg BID 투여에서 노출도를 비교한 결과는 아래와 같음(랫드의 경우 수컷보다 암컷에서 높은 노출도 관찰)
  - (피부 관련) SD 랫드의 28일 및 91일 반복투여 독성시험에서 관찰된 피부 미란/궤양은  $\geq 5$  mg/kg(91일 기준)에서 관찰되었음. 해당 비임상 결과는 160 mg BID에서 성인 사람 노출과 비교했을 때 수컷 및 암컷에서 Cmax의 경우 각각 0.61배 및 1.14배, AUC의 경우 각각 0.33배 및 0.52배의 노출에 해당함. 해당 변화는 28일 회복기 기간에서 해소됨
  - (CNS 관련) SD 랫드의 91일 반복투여 독성시험에서 관찰된 운동 실조 및 진전은 고용량 군에서만 관찰되었음(수컷 50/40 mg/kg 및 암컷 40/30 mg/kg). 해당 비임상 결과는 160 mg BID에서 성인 사람 노출과 비교했을 때 수컷 및 암컷에서 Cmax의 경우 각각 2.81배 및 3.52배, AUC에 대해 각각 2.08배 및 2.65배의 노출에 해당함. 운동

실조 또는 진정 증상이 관찰된 개체는 대부분 내약성의 문제로 조기 안락사되었으며, 시험 종료시 생존한 동물의 경우 CNS의 완전한 회복이 확인되었음(CNS의 영향은 TRK 억제로 인함)

- (골수 관련) SD 랫드의 28일 및 91일 반복투여 독성시험에서 관찰된 적혈구 중량 및 망상적혈구 감소의 경우  $\geq 5$  mg/kg(91일 기준)에서 관찰되었음. 해당 비임상 결과는 160 mg BID에서 성인 사람 노출과 비교했을 때 수컷 및 암컷에서 Cmax의 경우 각각 0.61배 및 1.14배, AUC의 경우 각각 0.33배 및 0.52배의 노출에 해당함. 원숭이의 91일 반복투여 독성시험에서 관찰된 변화는  $\geq 5$  mg/kg에서 관찰되었음. 해당 비임상 결과는 160 mg BID에서 성인 사람 노출과 비교했을 때 Cmax의 경우 0.17배, AUC의 경우 0.11배의 노출에 해당함(TKI 계열 독성 중 하나임)
- (GI 관련) 원숭이의 28일 및 91일 반복투여 독성시험에서 관찰된 구토, 연변, 대장의 염증 및 점막 과증식 등의 변화는  $\geq 5$  mg/kg(91일 기준)에서 관찰되었음. 해당 비임상 결과는 160 mg BID에서 성인 사람 노출과 비교했을 때 Cmax의 경우 0.17배, AUC의 경우 0.11배의 노출에 해당함
- 유전독성: 양성
- 생식·발생독성: 최기형성 가능성 확인, 발육기 NOAEL 1 mg/kg
- 광 독성: 음성

## 5. 약리작용에 관한 자료

### 5.1. 약리작용시험 개요

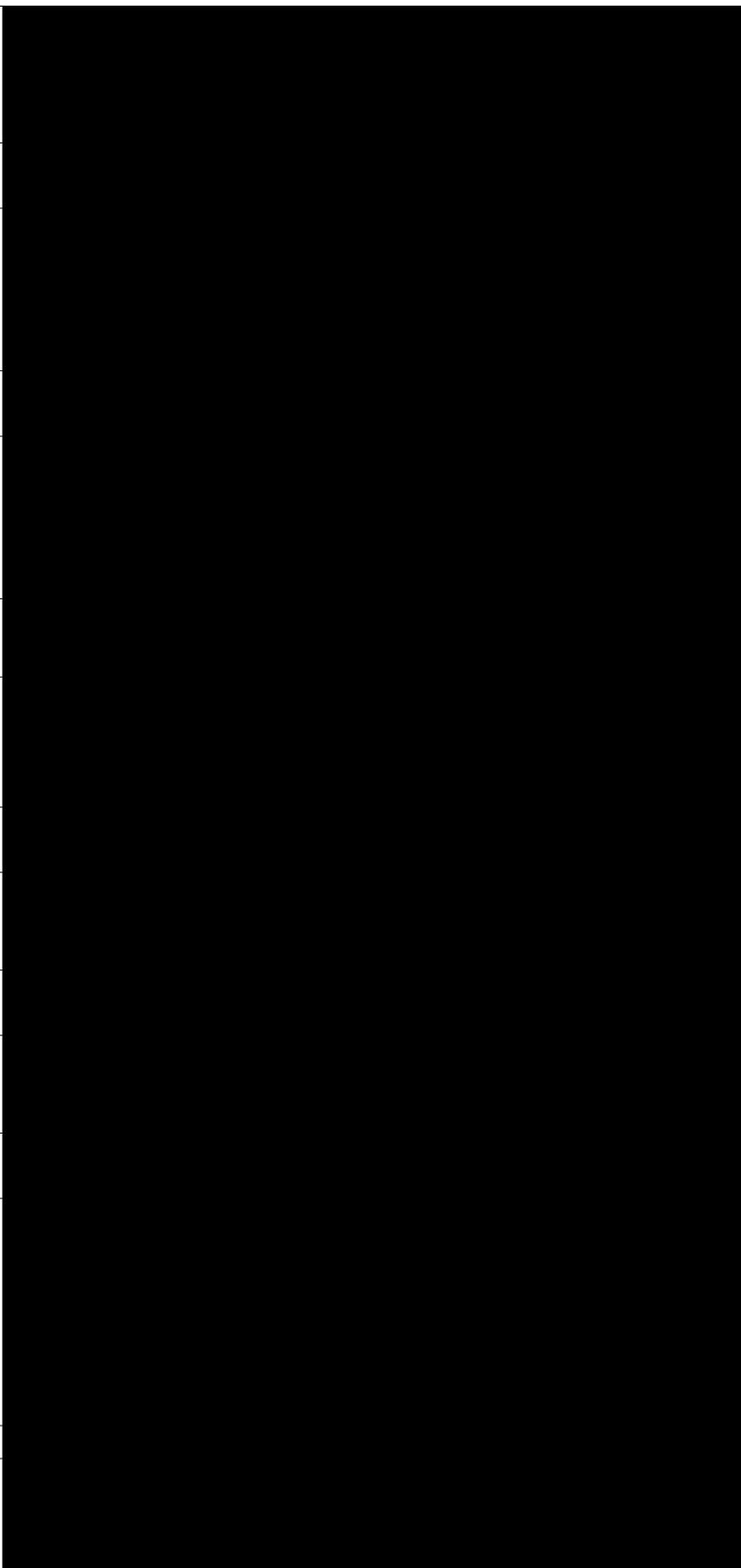
- *In vitro* 시험에서 ROS1, ALK 및 TRK A/B/C를 강력하게 저해함
- *In vivo* 마우스 이종이식 종양 모델에서 ROS1 또는 이들의 G2032R 돌연변이를 발현하는 세포에서 유도된 종양의 성장과 키나아제 자가 인산화를 강력하게 억제하였으며, TRK 융합 단백질 발현 이종이식 모델에서도 항종양 활성이 확인됨
- 2차 약리학 *in vitro* 스크리닝 패널 분석을 통해 광범위한 키나아제 선택성을 관찰한 결과, 추가적인 표적 외 활성은 나타나지 않음 (10 $\mu$ M 수준에 한하여 3가지 표적 리간드 확인)
- 별도의 안전성 약리 시험은 수행되지 않았으나, 반복투여 독성시험 결과에서 심혈관계 및 호흡기계에서의 이상 영향은 없었으며, 중추신경계에서 바람직하지 않을 가능성이 있는 결과가 확인됨

### 5.2. 효력시험

#### 5.2.1. 생체 외 시험(*in vitro*)

study #	시험제목	시험목적/작용기전 및 시험결과	
00111	kinase activity	시험목적	
		시험결과	
00114	cellular activity	시험목적	
		시험결과	

00115	cellular activity	시험목적
		시험결과
00112	cellular activity	시험목적
		시험결과
00113	cellular activity	시험목적
		시험결과
00117	cellular activity	시험목적
		시험결과
00116	cellular activity	시험목적
		시험결과
00218	cellular activity	시험목적
		시험결과
00098	kinase selectivity	시험목적
		시험결과



		시험목적	
00110	kinase activity	시험결과	
00108	cellular activity	시험목적	

		시험결과	
00236	cellular activity	시험목적	
		시험결과	

(업체 요청에 따라 비공개)

### 5.2.2. 생체 내 시험(*in vivo*)

study #	시험제목	시험목적/작용기전 및 시험결과	
00153	TGI	시험목적	
		시험결과	
00183	TGI	시험목적	
		시험결과	
00182	TGI	시험목적	
		시험결과	
00235	PK/PD	시험목적	
		시험결과	
00151	TGI 및 PK/PD	시험목적	
		시험결과	

00152	TGI	시험목적	
		시험결과	
00181	TGI	시험목적	
		시험결과	
00181 및 00182	PK	시험목적	
		시험결과	
00154	TGI	시험목적	
		시험결과	
00210	TGI 및 PK	시험목적	
		시험결과	
00225	TGI 및 PK	시험목적	
		시험결과	
00232	PK/PD	시험목적	
		시험결과	

(업체 요청에 따라 비공개)

### 5.2.3. 이차 약력학

study #	시험제목	시험목적/작용기전 및 시험결과
00206	off-target 수용체 결합 활성 시험	

(업체 요청에 따라 비공개)

### 5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 반복투여 독성시험 중 CNS, 심혈관 및 호흡기 효과를 평가하기 위한 추가 평가변수 설정하여 관찰하였으며, 추가로 in vitro hERG 분석을 포함하는 이온 채널 평가를 수행함
  - (중추신경계) SD 랫드 28일 반복투여 독성시험에서 수컷의 중용량 및 고용량, 암컷의 고용량 군에서 진전 및 운동실조가 관찰되었으며, 91일 반복투여 독성시험에서 수컷과 암컷 고용량 군에서 동일한 증상이 관찰되었음. CNS 증상이 관찰된 개체의 경우 조기 안락사 또는 사망이 발생하였으며, 시험 종료 시점에 생존한 동물의 경우 CNS의 완전한 회복이 확인됨. 발육기 DRF 독성시험 중  $\geq 10$  mg/kg에서 유사한 CNS 증상이 관찰된 바, 발달 중인 설치류에서 신경학적 영향이 있는 것으로 판단됨
  - (심혈관계) 원숭이 28일, 91일 반복투여 독성시험에서 심전도 검사를 수행한 결과, 정성 및 정량적 항목 모두에서 ECG 파라미터의 변화는 관찰되지 않았음. CHO 세포주에서 수행된 in vitro hERG 칼륨 채널 억제 관찰 결과, IC<sub>50</sub>은 18  $\mu$ M으로, 해당 농도는 성인 인체 권장 용량인 160mg BID 투여에서 비결합 최고 혈장농도인 평균 Cmax 0.072  $\mu$ M 대비 약 250배에 해당함(#00204)
  - (호흡기계) 랫드 및 원숭이에 대한 반복투여 독성시험에서 호흡기 관련 영향을 관찰한 결과, 랫드 28일의 고용량 및 91일의 고용량에 한하여 일부 개체의 호흡수 및 호흡량 등 변화가 관찰되었으나 이는 빈사 상태의 동물에만 한하였으며 폐의 조직병리학적 소견은 동반되지 않았음

### 5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

#### 5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

study #	시험방법 요약	시험목적/작용기전 및 시험결과
00100 00209 00203 00208	ICR 마우스, SD 랫드, 비글견 및 시노볼구스 원숭이의 BA 비교 및 PK 파라미터 확인	

00403	담관 삼관 SD 랫드에서 흡수	
00396 00234	비글견 및 시노물구스 원숭이에서 현탁액 및 캡슐 제형의 PK 비교	
00201	SD 랫드에서 7일 반복투여 후 PK	
00219	SD 랫드에서 28일 반복투여 후 PK	
00272	SD 랫드에서 91일 반복투여 후 PK	
00212	원숭이에서 5일 반복투여 후 PK	
00211	원숭이에서 7일 반복투여 후 PK	
00229	원숭이에서 28일 반복투여 후 PK	
00357	원숭이에서 91일 반복투여 후 PK	
00106 00493	인간 결장 선암종 (Caco-2) 세포에서 투과성 평가	

(업체 요청에 따라 비공개)

#### 5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

study #	시험방법 요약	시험목적/작용기전 및 시험결과
00100 00226 00390	마우스 및 랫드 뇌 투과도 평가	
00273	랫드에서 방사능 표지 TPX-0005의 전신 분포도 평가	
00453	간 수송체 OATP1B1, B3 및 BSEP의 TPX-0005	

	<i>in vitro</i> 섭취 및 유출 평가	
00101	<i>In Vitro</i> 단백질 결합 측정	
00455	인간 혈청 알부민 및 인간 $\alpha$ -1-산 당단백질 결합 비교	
00485	인간 적혈구 분포 시험	

(업체 요청에 따라 비공개)

#### 5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

study #	시험방법 요약	시험목적/작용기전 및 시험결과
00207	비임상 중 선정을 위한 예비시험	
00216	<i>In Vitro</i> 대사 안정성 및 간세포 내 대사체 연구	
00217	P450 효소 매개 대사체 연구	
00403 00402 TPX-000 5-09	랫드, 원숭이 및 인간에서 대사체 프로파일 비교	

(업체 요청에 따라 비공개)

#### 5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

study #	시험방법 요약	시험목적/작용기전 및 시험결과
00273	SD 랫드에서 배설	

00403	및 질량 균형 평가	
00402	원숭이에서 배설 및 질량 균형 평가	
TPX-000 5-09	인간에서 배설 및 질량 균형 평가	
00453	신장 수송체 기질 여부 평가	

(업체 요청에 따라 비공개)

#### 5.4.5. 약물 상호작용(CTD 4.2.2.6) (신약만 해당)

study #	시험방법 요약	시험목적/작용기전 및 시험결과
00221	CYP 억제 효과 평가	
00222	대사 의존적 억제 효과 평가	
00099	PXR 활성화 평가	
00250	CYP 유도 효과 평가	
00494	CYP 유도 효과 평가	
00237	UGT 억제 효과 평가	
00227 00238	장, 간, 신장 내 수송체와의 상호작용 평가	

(업체 요청에 따라 비공개)

## 5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- ROS1 저해제로서 TPX-0005의 선택성 및 효능이 다양한 키나아제 스크리닝 분석에서 확인되었음. 특히 크리조티닙 저항성 ROS1 양성 NSCLC 환자에서 보고된 솔벤트 프론트 돌연변이 ROS1 G2032R 및 D2033N에서도 TPX-0005의 효과적인 세포 증식 억제 효과가 관찰됨
- TPX-0005는 TRK 저해제로서 TRK 융합 단백질 WT(A,B,C) 또는 돌연변이 발현 세포주(TRKA G595R, TRKB G639R, 및 TRKC G623R)에서 항증식 활성 및 키나아제 인산화 억제 활성이 효과적으로 관찰됨
- TPX-0005는 ALK 저해제로도 작용하면서 획득 저항성 돌연변이(G1202R, L1196M, F1174C, C1156Y, L1152P 또는 G1269S)에서도 억제 효과가 관찰된 바, ALK 억제제로서의 임상적 이점도 예상됨
- 안전성 약리 측면에서 심혈관계 및 호흡기계 영향은 없거나 거의 없는 것으로 판단되며, 중추신경계의 영향은 반복투여 독성시험 중 관찰되었음
- TPX-0005는 비임상 동물에서 빠른 흡수 및 중등도의 생체이용률이 관찰되었으며, 랫드에 한하여 성별의 생체 이용률 차이가 관찰됨(암컷에서 ~2배 증가). 랫드와 원숭이 2종 모두에서 용량-비례 미만의 노출도 증가가 관찰되었으며, 특히 일정 농도 이상에서는 노출도가 증가하지 않는 경향이 관찰됨. 원숭이에서 반복투여 후 축적의 경향은 관찰되지 않았음
- TPX-0005는 인간 및 비임상 동물에서 광범위하게 대사되며, 가장 높은 비율의 대사 경로는 산화 및 그에 따르는 글루쿠론산화로 관찰됨. 랫드, 원숭이 및 인간에서 유사한 대사 프로파일이 확인되었으며, 인간에서 관찰된 10개의 대사체는 랫드 및/또는 원숭이에서도 모두 관찰됨에 따라 비임상 독성시험 중 동물 종 선정의 타당성이 인정됨. 인간에서 주된 순환 요소는 모약물로서, 10%를 초과하는 대사체는 관찰되지 않았음. TPX-0005의 산화에 주로 기여하는 효소는 CYP3A4로 판단됨
- 인간 및 비임상 동물에서 주된 배설 경로는 대변이며, 소변 배설은 미미한 수준으로 관찰됨
- TPX-0005는 P-gp의 기질이며 BCRP 및 MATE2-K 기질일 가능성이 관찰되었음. CYP2B6, CYP3A4를 유도할 수 있고 잠재적으로 CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19의 유도제로서 작용할 수 있음. P-gp 및 BCRP는 억제할 수 있고, 잠재적으로 CYP3A4, UGT1A1, OATP1B1, MATE1, MATE2-K의 억제제로 작용할 수 있음
- 전반적으로 TPX-0005에 대한 PK, ADME 및 DDI의 프로파일 특성이 확인되었음

## 6. 임상시험성적에 관한 자료

### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 자료제출증명서 제출(EMA, 공증)

### 6.2. 임상시험자료집 개요

- 총 8건의 임상시험에 관한 자료 제출(임상 1상 6건 및 2상 2건 포함)
  - 생물약제학시험 3건(TPX-0005-08, 12, 14)
  - 식이영향에 대한 평가 2건(TPX-0005-11, 14)
  - 절대 생체이용률에 대한 평가 1건(TPX-0005-09)
  - 약물상호작용에 대한 평가 1건(TPX-0005-10)
  - 안전성·유효성 임상 2건(TPX-0005-01, 07)
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 조직학적 또는 세포학적으로 ROS1 또는 NTRK 1-3 유전자 융합이

있는 국소 진행성 또는 전이성 고형암(일차 CNS 종양 포함) 환자를 대상으로 수행된 TPX-0005-01(TRIDENT-1)이며, NTRK-positive 고형암 소아 환자 대상으로 진행 중인 TPX-0005-07(CARE) 시험이 지지함

### 6.3. 생물약제학시험

- TPX-0005는 BCS Class II 약물로서 투과도가 높고 용해도가 낮음

- [Redacted]

- [Redacted]

- [Redacted]

- [Redacted]

(업체 요청에 따라 비공개)

- 임상시험에서는 현탁액 제형 1개와 캡슐제 4개 종류를 사용하였으며, 각각의 제형에 대한 PK 프로파일을 확인하기 위한 BA, BE 및 식이영향 평가가 수행됨

제형 타입	합량	임상시험 투여
1세대 캡슐	[Redacted]	TPX-0005-01 (TRIDENT-1 시험)
		TPX-0005-07 (CARE 시험)
경구 현탁액	[Redacted]	TPX-0005-07 (CARE 시험)
2세대 캡슐	[Redacted]	TPX-0005-14 (BE, 식이영향)

(업체 요청에 따라 비공개)

- 제형에 따른 PK 비교
  - (TPX-0005-08) 소아용 목적으로 개발된 현탁액과 40mg 캡슐제의 PK 비교 (유사함)
  - (TPX-0005-12) 160 mg 캡슐제 2개의 PK 비교 (2개 제형 중 1가지가 시판용으로 선택)
  - (TPX-0005-14) 40mg 캡슐제와 160 mg 캡슐제의 PK 비교 (시판용 160mg)
  - 전반적으로 제형의 변화에 따른 제제간 PK 프로파일은 유사한 경향으로 관찰됨

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
<b>생물약제학 시험</b>								
1상	TPX-0005-08	· 제형 간 생체이용률 비교 -현탁액 및 1세대 40mg 캡슐 생체이용률 비교	공개, 무작위 배정, 2×2, 교차 시험	건강한 성인 남성, 14명 (11명 완료)	(A) 공복, 현탁액으로 160mg (5mL) (B) 공복, 캡슐제로서 160mg (40×4개)	단회, 공복 (14일 간격)	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	· A 및 B군은 농도-시간 프로파일이 유사함 -1세대 캡슐제(대조) 대비 경구 현탁액(시험) 기하 LSM비(90% CI)는 아래와 같음

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과															
								<table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">현탁액/캡슐제</td> </tr> <tr> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> <tr> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> <tr> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> </table> <p>(업체 요청에 따라 비공개)</p> <p>· 캡슐제 단회투여 시 <math>T_{max}</math> 중앙값은 2h, 반감기 평균은 42.8h임</p>		현탁액/캡슐제		■	■	■	■	■	■	■	■	■			
	현탁액/캡슐제																						
■	■	■																					
■	■	■																					
■	■	■																					
1상	TPX-000 5-12	· 제형 간 생체이용률 비교 -1세대 40mg 캡슐 및 2세대 160mg 캡슐 2개 생체이용률 비교	공개, 무작위 배정, 3×3, 교차 시험	건강한 성인 남성, 17명 (16명 완료)	(A) 공복, 캡슐제로서 160mg (40×4개), 1세대 (B) 공복, 캡슐제로서 160mg (160×1개), 2세대-제제 1 (B) 공복, 캡슐제로서 160mg (160×1개), 2세대-제제 2	단회, 공복 (14일 간격)	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	<p>· 전반적으로 농도-시간 프로파일이 유사함 -대조군인 1세대 캡슐제 대비 2세대-제제 2는 <math>C_{max}</math>에서 80~125% 범위를 초과함</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>B/A</td> <td>C/A</td> </tr> <tr> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> </table> <p>(업체 요청에 따라 비공개)</p> <p>1세대 캡슐제(대조) 대비 2세대 캡슐제(시험) 기하 LSM비(90% CI)는 아래와 같음</p> <p>· 최종 시판용 160mg 캡슐제(2세대-제제 1) 단회투여 시 <math>T_{max}</math> 중앙값은 2h, 반감기 평균은 44.8h임</p>		B/A	C/A	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	B/A	C/A																					
■	■	■																					
■	■	■																					
■	■	■																					
■	■	■																					
1상	TPX-000 5-14	· 생체이용률 및 food-effect	공개, 무작위 배정, 3×4, 교차 시험	건강한 성인 남성, 36명	(A, BE 대조군) 공복, 캡슐제 160mg (40×4개) (B, BE 시험군, FE 대조군) 공복, 캡슐제 160mg (160×1개)	단회	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	<p>· 40mg 4개와 160mg 1개의 생체이용률은 동등하였음(80-125%)</p>															



단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과								
					(식후) 고지방식이 후 30분 시점에 레포트렉티닙 40, 80 또는 160mg			<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>(업체 요청에 따라 비공개)</p> <p>-식후 상태에서, <math>C_{max}/Dose</math> 및 <math>AUC_{inf}/Dose</math>는 공복 상태 대비 각각 15% 및 23% 증가하였음</p> <p>-식사 후 임상적으로 의미있는 PK 변화는 관찰되지 않았음</p> <p>-공복, <math>AUC_{inf}</math>로 판단한 용량 대비 노출도의 변화는 40-80mg은 비교적 용량-비례적인 경향으로, 80-160mg은 용량-비례 미만이었음</p>								
1상	TPX-000 5-11	· food-effect	공개, 무작위 배정, 2×2, 교차 시험	건강한 성인 남성, 14명 (11명 완료)	(A) 공복, 캡슐제로서 160mg (40×4개) (B) 식후, 캡슐제로서 160mg (40×4개)	단회	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	<p>· 공복 대비 식후 <math>C_{max}</math>가 증가하였으며, <math>C_{max}</math> 및 AUC에 대한 90%CI가 125% 범위를 초과함</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>식후/공복</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> </tbody> </table> <p>(업체 요청에 따라 비공개)</p>		식후/공복	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	식후/공복															
[Redacted]	[Redacted]															
[Redacted]	[Redacted]															
[Redacted]	[Redacted]															
1상	TPX-000 5-14	· 생체이용률 및 food-effect	공개, 무작위 배정, 3×4, 교차 시험	건강한 성인 남성, 36명	(A, BE 대조군) 공복, 캡슐제 160mg (40×4개) (B, BE 시험군, FE 대조군) 공복, 캡슐제 160mg (160×1개) (C, FE 시험군) 식후, 고지방, 캡슐제 160mg (160×1개) (D, FE 시험군) 식후, 저지방, 캡슐제 160mg (160×1개)	단회	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	<p>· 공복 160mg 투여 대비 고지방 160mg 투여는 <math>AUC_{last}</math>, <math>AUC_{inf}</math> 및 <math>C_{max}</math>는 각각 47.35%, 41.54% 및 110.16% 높게 관찰됨</p> <p>· 공복 160mg 투여 대비 저지방 160mg 투여는 <math>AUC_{last}</math>, <math>AUC_{inf}</math> 및 <math>C_{max}</math>는 각각 약 41.70%, 35.83% 및 124.20% 높게 관찰됨</p>								

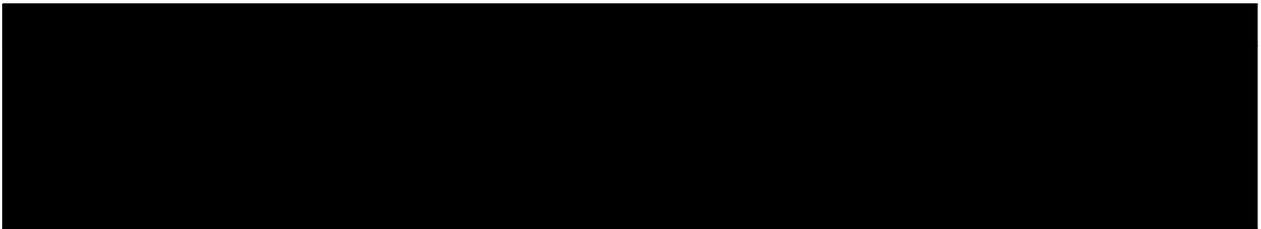
단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과								
1상	TPX-000 5-10 파트 1	DDI (Itraconazole) *강력한 CYP3A4 및 P-gp 억제제	공개, 2×2, 교차 시험	건강한 성인 16명	(A) 공복, 단독투여, 레포트렉티닙 80mg (40×2개) (B) 공복, itraconazole 200mg(11일) 병용투여 5일째 레포트렉티닙 80mg (40×2개)	단회	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	<p>· 레포트렉티닙 단독 대비 이트라코나졸과 병용 시 레포트렉티닙의 AUC<sub>last</sub>는 약 5.9배, C<sub>max</sub>는 약 1.7배의 증가가 관찰됨</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>N=16</th> <th>병용/단독</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>(업체 요청에 따라 비공개)</p>	N=16	병용/단독						
N=16	병용/단독															
1상	TPX-000 5-10 파트 2	DDI (Rifampin) *강력한 CYP3A4 및 P-gp 유도제	공개, 2×2, 교차 시험	건강한 성인 14명	(A) 공복, 단독투여, 레포트렉티닙 160mg (40×4개) (B) 공복, rifampin 600mg(14일) 병용투여 8일째 레포트렉티닙 160mg (40×4개)	단회	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	<p>· 레포트렉티닙 단독 대비 리팜핀과 병용 시 레포트렉티닙의 AUC<sub>inf</sub>는 약 92%, C<sub>max</sub>는 약 79%의 감소가 관찰됨</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>N=14</th> <th>병용/단독</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>(업체 요청에 따라 비공개)</p>	N=14	병용/단독						
N=14	병용/단독															
1상	TPX-000 5-1 (TRIDEN T-1)	· DDI (Midazolam) *CYP3A4의 기질	공개, 2×2, 교차 시험	환자 대상, 14명 (6명 완료)	(A) 공복, midazolam 5mg 단독투여 (B) 공복, midazolam 5mg 및 레포트렉티닙 160mg (40×4개) 병용투여	part 1: 15일	<약동학> PK 파라미터 <유효성> <안전성> 이상반응 및 내약성 등	<p>· (midazolam) 레포트렉티닙과 병용 시 AUC<sub>inf</sub>는 약 69%, C<sub>max</sub>는 약 48%의 감소가 관찰됨</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>N=10</th> <th>병용/단독</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>(업체 요청에 따라 비공개) -레포트렉티닙은 CYP3A4의 유도제임</p>	N=10	병용/단독						
N=10	병용/단독															

#### 6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

- ADME

- (TPX-0005-09) 건강한 성인 남자에게 캡슐제로 160mg을 경구투여 시 기하 평균 절대 생체이용률은 45.7%(범위 35.1-65.2%, CV% 19.6)이었음.

- (TRIDENT-1) 진행성 고형암 성인 환자에서 160mg 단회투여 후 기하 평균(CV%) 겔보기 분포 용적( $V_z/F$ )은 432 L(55.9%), 겔보기 경구 청소율(CL/F)은 15.9 L/h(45.5%)이었음. 다회투여 후 축적 경향은 용량이 증가할 수록 감소하는 경향이 관찰되었음
- (CARE) 진행성 고형암이 있는 소아(<12세) 및 청소년( $\geq 12$ 세에서 <18세) 환자에서 현탁액 또는 경구용 캡슐을 투여할 때,  $T_{max}$  중앙값은 2-4 시간 범위였음. 소아 및 청소년 환자에서 레포트렉티닙 160mg(AED) QD 노출은 고형암 성인 시험대상자에서의 160mg QD 노출과 유사한 PK 프로파일이 관찰됨
- 용량 비례성
  - (TRIDENT-1) 40, 80, 160mg 범위에서 공복,  $AUC_{inf}$ 로 판단한 용량 대비 노출도의 변화는 40~80mg 증량시 비교적 용량-비례적인 경향으로, 80~160mg 증량시 비교적 약간 용량-비례 미만으로 관찰됨.



(업체 요청에 따라 비공개)

#### 6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 연령(소아, 노인)
  - 별도 임상자료 없음. 집단 약동학 분석 결과에서 18-93세 연령 범위의 시험대상자들을 포함, 연령은 레포트렉티닙의 노출에 영향을 미치는 공변량이 아닌 것으로 판단됨
- 성별(남성, 여성)
  - 별도 임상자료 없음. 집단 약동학 분석 결과에서도 별도로 성별의 차이는 평가되지 않음
- 인종
  - 별도 임상자료 없음. 집단 약동학 분석 결과에서 아시아인의 임상적으로 의미있는 약동학적 차이는 관찰되지 않았음
- 체중
  - 별도 임상자료 없음. 집단 약동학 분석 결과에서 체중에 따른 약간의 경향은 관찰되었으나 임상적으로 의미있는 약동학적 차이는 관찰되지 않았음
- 유전적 다형성
  - 별도 임상자료 없음. 집단 약동학 분석 결과에서 유전자 돌연변이(ALK, NTRK, ROS1)의 종류에 따라 임상적으로 의미있는 약동학적 차이는 관찰되지 않았음
- 간 장애 환자
  - 별도 임상자료 없음. 집단 약동학 분석 결과에서 간 기능(NCI에 따른 정상, 경증, 중등증)에 따라 임상적으로

의미있는 약동학적 차이는 관찰되지 않았음. 레포트렉티닙은 대부분 간 대사를 경유하므로 간 기능의 차이는 PK에 영향을 미칠 수 있음. 집단 약동학 분석 결과 경증 간장애 환자의 경우 유사한 것으로 판단되어 추가적인 용량 조절은 필요하지 않을 것으로 판단되나 중등증의 경우 1명의 환자만이 포함되었음. 중등증-중증 간장애 환자에서 레포트렉티닙의 PK에 대한 자료는 확립되지 않았음

- 신 장애 환자

- 별도 임상자료 없음. 집단 약동학 분석 결과에서 신장 기능(eGFR 결과에 따른 정상, 경증, 중등증)에 따라 임상적으로 의미있는 약동학적 차이는 관찰되지 않았음. 레포트렉티닙의 경우 신장 배설이 매우 적은 점을 고려할 때(<5%) 신기능에 의한 PK 변동은 비교적 적을 것으로 예상됨

### 6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 식이영향

- 3편의 단회투여 후 식전/식후 상대 생체이용률 비교 시 일관된 결과가 관찰되지 않았음
- 건강한 성인을 대상으로 수행된 핵심 식이영향 평가 시험(#11, 14)에서는 식후 노출도가 확실하게 증가하였으며, 특히 C<sub>max</sub>의 경우 2배 이상 증가하였음
- 환자를 대상으로 수행된 식이영향 평가 시험(TRIDENT-1)에서는 식이 영향이 관찰되지 않았음. 그러나 해당 시험은 핵심 FE 시험(최소 10시간 동안 하룻밤 금식, 공복 상태 투여, 레포트렉티닙 투여 후 4시간 공복 유지)과 달리 완화된 공복 투여 기준(레포트렉티닙 투여 1시간 전, 투여 후 2시간)이 적용된 영향으로 판단됨. 레포트렉티닙의 경우 BCS class II 성분으로서 경구 흡수가 위장관 내 용출 및 용해도에 의해 제한되는데, 위 배출 시간(약 1.5~2시간)을 고려하면 TRIDENT-1의 완화된 공복 상태에서는 위장관 내 잔류 음식으로 인해 레포트렉티닙의 용출 및 용해도가 증가한 것으로 판단됨. 또한 핵심 FE 시험과 달리 환자에서의 위장관 내 흡수가 낮아 고지방 식이 기준으로 TRIDENT-1에서의 노출도가 약간 감소한 것이 관찰됨
- 집단 약동학 분석 결과에서 식이 영향을 평가한 결과, 160mg 단회투여 대비 160mg BID 반복투여 시 항정 상태에서 식이 영향은 완화되었으며(C<sub>avg</sub> 기준 식후/공복 기하 평균비 단회투여 시 2.03, 항정상태에서 1.46), 최종 음식과 관계 없이 투여할 수 있도록 결정함

- 위 내 pH 영향

- 별도 임상자료 없음. 레포트렉티닙의 pH는 중성이며, 생리적 pH 범위(1.2-7.4)에서 수용액 용해도가 일정한 바, 위 내 pH의 영향은 없을 것으로 판단됨

- 약물-약물 상호작용(DDI)

- *in vitro* 시험 결과에 따르면 레포트렉티닙 대사에 영향을 주는 P450 효소는 CYP3A4이며, 레포트렉티닙은 CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 및 CYP3A4 활성을 유도할 수 있고, UGT1A1를 억제할 수 있으며, P-gp와 BCRP, OATP1B1, MATE1, MATE2-K를 억제할 수 있음
- (TRIDENT-1) 진행성 고형암 환자를 대상으로 내인성 UGT1A1 기질(빌리루빈)을 사용한 평가 결과, 레포트렉티닙이 UGT1A1에 미치는 영향은 억제가 아니라 약한 유도 가능성이 있으며, 레포트렉티닙과 UGT1A1 간의 약물 상호작용 위험은 낮은 것으로 판단됨
- (TPX-0005-10) 강력한 CYP3A4 및 P-gp 억제제인 이트라코나졸과 레포트렉티닙의 병용투여 결과, 레포트렉티닙 단독투여 대비 C<sub>max</sub> 및 AUC<sub>inf</sub>가 약 2.7배 및 6.9배 증가한 것이 관찰됨. 강력한 CYP3A4 및 P-gp 유도제인

리팜핀과 레포트렉티닙의 병용투여 결과에는 레포트렉티닙 단독투여 대비 Cmax 및 AUCinf가 약 1/5배 및 1/2배로 감소한 것이 관찰됨. 레포트렉티닙은 CYP3A4에 의해 대사의 영향이 크며, P-gp의 기질임이 확인됨

#### 6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 7개의 임상 1상 및 1/2상(TPX-0005-01(TRIDENT-1), TPX-0005-08, TPX-0005-09, TPX-0005-10, TPX-0005-11, TPX-0005-12, 및 TPX-0005-14)의 자료를 이용하여 평가함(집단 약동학 분석 결과는 개별 항목별로 요약하여 기재하였음)

#### 6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- QT 시험
  - (TRIDENT-1) 별도 TQT 시험은 수행되지 않았으나, 진행성 고형암 환자에서 레포트렉티닙 투여 후 수행한 삼중 12-유도 ECG로 실시한 심장 안전성 분석 결과, 심박수, PR 간격 또는 QRS 지속시간의 변화는 관찰되지 않았음. 농도-QTc 분석 결과와 함께 시점별, 시간 평균 및 범주형 이상 수치 분석 결과에서도 QTc에 미치는 임상적으로 유의한 영향은 없었음. 기하 평균 최고 레포트렉티닙 농도에서 예측된 최대  $\Delta$ QTcF의 간격은 10 msec 미만이므로, 최대 약 3750 ng/mL(160 mg QD 투여에서 관찰된 항정 상태 평균 Cmax인 747 ng/mL의 >5배)까지 범위에서 20 msec을 초과하는  $\Delta$ QTcF에 대한 영향은 없을 것으로 판단됨
- 환자 약동학/약력학
  - ROS1-양성 NSCLC에서 ORR 및 PFS에 대한 E-R 분석 결과, 레포트렉티닙 노출(ORR의 경우 Cavg56, PFS의 경우 Cavgc)에 따라 유의적으로 ORR이 증가하고 PFS는 연장되었음
  - NTRK-양성 고형암에서는 레포트렉티닙 노출이 ORR 또는 PFS에 유의적인 영향을 미치지 않는 것으로 관찰됨. 다만 노출이 증가할수록 PFS가 연장되는 경향이 확인됨
  - 전체 고형암 환자에서 레포트렉티닙의 노출도(Cavgc) 증가에 따라 2등급 이상의 어지러움, 호흡곤란, 미각이상, 감각이상, 운동실조 등의 발생이 유의적으로 증가하는 경향이 관찰됨
  - TRIDENT-1 시험 중 2상에 대한 RP2D는 DCO 2019.3.4. 기준으로 1상에서 확보된 안전성 및 예비 유효성 자료를 바탕으로 선택됨. 40~240 mg QD 및 160~200 mg BID 용량에서 ROS1-양성 NSCLC 및 NTRK1-3-양성 진행성 고형암에 대한 유효성이 관찰되었으며, 확인된 ORR은  $\geq$ 160 mg QD 용량에서 가장 높았음(83%, 5/6명). 관찰된 안전성 프로파일은 관리 가능하고 내약성이 있다고 판단됨. 가장 흔한 이상반응은 어지러움증이었으나 대부분 2등급 이하로 투여 시작 2주 이내에 관찰되었음(67%, 36/54명). 어지러움에 의한 2건의 DLT가 발생함으로 인해(160mg BID 및 240mg QD 각 1건 포함) 적정을 하는 용법을 시도하였으며, 적정 코호트(7일간 160mg QD 투여 후 160mg BID 투여)에 등록된 8명의 시험대상자 중 DLT 또는 3등급 이상의 어지러움증이 관찰된 환자는 없었음

### 6.5. 유효성 및 안전성

#### 6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 제출된 임상시험 결과는 총 2건임
  - (TRIDENT-1/TPX-0005-01) ALK, ROS1 또는 NTRK1-3 재배열이 있는 진행성 고형암 환자 대상, TPX-0005의 안전성, 내약성, 약동학 및 항-종양 활성을 평가하는 제 1/2상, 공개, 다기관, 첫 번째 인간 대상 시험
  - (CARE/TPX-0005-07) ALK, ROS1 또는 NTRK1-3 변이가 있는 진행성 또는 전이성 악성 종양이 있는 소아 및

청년 환자를 대상으로 레포트렉티닙의 안전성, 내약성, 약동학 및 항종양 활성을 평가하는 제 1/2상, 공개 시험

### 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- TRIDENT-1

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[TRIDENT-1] ALK, ROS1 또는 NTRK1-3 재배열이 있는 진행성 고형암 환자를 대상으로 TPX-0005 의 안전성, 내약성, 약동학 및 항-종양 활성을 평가하는 제 1/2상, 공개, 다기관, 첫 번째 인간 대상 시험								
1/2상	TRIDENT T-1 (TPX-0005-01) *DCO 22.12.19. *ongoing	안전성 및 유효성	공개, 다기관	ALK, ROS1, NTRK1, 2 3 유전자 재배열이 있는 국소 진행성 또는 전이성 고형암(성인)	·시험군: 레포트렉티닙 QD, BID 경구투여, 1주기 28일	DCO 기준 2상 투여 중앙값: 5.62개월 (7.0주기)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1상 목적 -MTD 및 RP2D</li> <li>• 2상 목적 -ORR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1상 -(RP2D) 14일간 160mg QD 투여 후 160mg BID, 식사와 관계 없이 투여</li> <li>• 2상 -(ORR) EXP-1 77.8%, EXP-4 37.7%, EXP-5 62.9%, EXP-6 52.3%</li> </ul>
<p><b>&lt;시험설계&gt;</b>                      -공개, 다기관, 임상 1/2상                      1) 1상: 용량 증량 및 약동학                      · Phase 1a dose-escalation (modified fasted conditions),                      · Phase 1b food-effect substudy,                      · Phase 1c dose-escalation (administered with standard meal),                      · Midazolam DDI substudy                      2) 2상: 안전성 및 유효성                      · ROS1-positive NSCLC Expansion Cohorts (EXP-1~4)                      · NTRK-positive advanced Solid Tumors Expansion Cohorts (EXP-5~6)</p> <p><b>&lt;시험목적&gt;</b>                      -1차 목적                      1) 1상: ALK, ROS1, NTRK1, NTRK2 또는 NTRK3 유전자 재배열이 있는 진행성 고형 악성종양이 있는 성인 시험대상자에서 레포트렉티닙의 DLT, MTD 및 RP2D 결정                      2) 2상: ROS1, NTRK1, NTRK2 또는 NTRK3 유전자 재배열이 있는 진행성 고형암 각 시험대상자군 확장 코호트에서 BICR가 평가한 ORR 결정                      -2차 목적                      1) 1상: ALK, ROS1, NTRK1, NTRK2 또는 NTRK3 유전자 재배열이 있는 진행성 고형 악성종양이 있는 성인 시험대상자에서 레포트렉티닙의 안전성·내약성, 단회 및 반복투여 시 약동학, 식이 영향, 미다졸람(CYP3A 기질) DDI, 예비 ORR 및 CBR 평가                      2) 2상: ROS1, NTRK1, NTRK2 또는 NTRK3 유전자 재배열이 있는 진행성 고형암 각 시험대상자군 확장 코호트에서 BICR가 평가한 DoR, TTR, CBR, PFS 및 OS 등 평가</p> <p><b>&lt;1상 결과&gt;</b> [시험 시작 2017.02.24., DCO 2022.12.19.(addendum), 보고서 작성일 2023.08.15.]                      ↳ 이전 DCO 2022.06.20. 기준 original CSR 자료 함께 제출</p> <p>• <b>베이스라인 특성</b>                      -총 93명의 환자가 등록됨(1a상 44명, 1b상 28명, 1c상 21명 포함)                      -이전 DCO 2022.06.20. 기준으로 83명의 환자가 종료, 7명의 환자는 투여 중, 3명은 장기 추적 중이었음. 6개월의 추적관찰 결과가 포함된 동 addendum(DCO 2022.12.19. 기준) 보고서에서는 85명의 환자가 종료(2명 사망 추가), 7명의 환자는 투여 중, 2명은 장기 추적 중이었음                      -연령 중앙값은 53.4세(범위 18-79세), 여성이 52.7%, 백인 51.6% 및 아시아인 40.9% 포함, 68.8%이 ECOG PS 1임                      -대부분의 환자는 NSCLC(82.8%) 환자이며, 그 외 다른 암종으로 glioblastoma 3.2%, soft tissue sarcoma, thyroid cancer 및 renal cell cancer이 각각 2.2% 포함되었고, 기타 renal cell, gallbladder, uterine, gastric, inflammatory myofibroblastic tumor, intrahepatic cholangiocarcinoma, melanoma, 및 salivary gland cancer이 1명(1.1%)씩 포함됨                      -베이스라인 시점에 변이 상태로 ROS1이 55.9%, ALK 33.3%, NTRK1-3 10.8% 포함                      -대부분(98.9%)의 환자는 이전 치료 경험이 있었으며, 항암화학요법이 86.0%, 백금 기반 화학요법 79.6%, TKI 74.2%, 기타 표적치료 32.3%, 면역치료 17.2% 등이었음</p>								

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								<p>• <b>약동학 평가 결과</b> (이전 DCO 2022.06.20. 기준 original CSR 자료에서 확인)</p> <p>1) 제1a상  -공복 상태에서 40~240mg 공복, 단회투여 후 혈장 약동학은 아래와 같음. 40~240mg 용량 범위에서 비교적 빠르게(<math>T_{max}</math> 2~3h) 흡수되었으며, 레포트렉티닙의 노출(<math>C_{max}</math>, <math>AUC_{last}</math>)은 비교적 용량 비례적으로 증가함. 평균 반감기(<math>t_{1/2}</math>)는 약 20.1~28.4h으로 비교적 긴 편이었음  -공복 상태에서 40~240mg 공복, 15일 시점 다회투여 후 혈장 약동학은 아래와 같음. 레포트렉티닙의 노출(<math>C_{max}</math>, <math>AUC</math>)은 비교적 용량 비례적으로 증가함. 항정상태에서의 약물 축적은 긴 반감기 대비 예상보다 낮았으며, 저용량 대비 고용량(160, 240mg QD)에서 덜 축적되는 경향이 있었음(CYP3A4, P-gp 유도 등과 관련된 것으로 추정)</p> <p>2) 제1b상  -식이영향을 확인하기 위하여 40, 80, 160mg에서의 공복 및 식후 전신 노출(<math>C_{max}</math>, <math>AUC</math>)을 관찰한 결과, 용량 정규화 기하 평균 비율(식후/공복)은 <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{last}</math>, <math>AUC_{inf}</math>에서 각각 1.151, 1.274, 1.230 이었음. 식후 약간의 전신 노출도가 증가하는 경향은 있었으나 임상적으로 유의미한 변화는 아닌 것으로 확인함</p> <p>3) 제1c상  -식후 120~160 mg을 단회 투여 후 24h 까지 확인한 결과, <math>T_{max}</math> 중앙값은 2.12~3.99h 범위였으며, 제1a상에서 관찰된 결과와 비교할 때 공복 대비 약간의 노출도(<math>C_{max}</math>) 증가만이 관찰됨. 15일까지 반복투여 후 관찰된 항정상태의 PK 파라미터는 용량의 증량에 따라 약간 증가하는 경향이 관찰되었으나, 단회투여 대비 반복투여에서 축적의 경향은 확인되지 않았음. 반복투여에서 160mg QD 용법 대비 160mg BID 용법의 <math>AUC_{0-24}</math>가 약 10% 정도 증가한 것으로 보이며, 이는 160mg QD 단회투여 PK <math>AUC_{0-24}</math>와 유사한 수준임. BID 용법을 통해 레포트렉티닙의 CYP 효소 및 수송체에 대한 자가-유도 효과에 따른 노출도 감소를 보정할 수 있을 것으로 예상됨</p> <p>4) Midazolam DDI 평가  -레포트렉티닙 160mg BID 투여는 미다졸람의 <math>AUC_{last}</math> 및 <math>AUC_{inf}</math>를 약 69%, <math>C_{max}</math>를 약 48% 감소시킴</p> <p>• <b>유효성 평가 결과</b>  -BICR에 의해 유효성이 평가된 총 75명 중, 160mg QD 이상에 해당하는 53명 중 ORR은 16명(ORR 30.2%, 95% CI 18.2, 44.3), 160mg QD 미만에 해당하는 22명 중 ORR은 7명(ORR 31.8%, 95% CI 51.7, 78.5)으로 확인됨  -160mg QD 이상에 해당하는 53명의 CBR은 35명(CBR 66.0%, 95% CI 51.7, 78.5), 160mg QD 미만에 해당하는 22명 중 CBR은 13명(CBR 59.1%, 95% CI 36.4, 59.0)으로 확인됨</p> <p>• <b>안전성 평가 결과</b>  -6개월의 추가 장기 추적 결과(추적 관찰 기간 중앙값 63.9개월), 레포트렉티닙은 전반적으로 내약성이 확인되었음. 상대 용량 강도 중앙값은 100%로 전반적으로 복약 순응도가 높았음  -MTD 용량에는 도달하지 않았으며, 총 3명의 환자에서 DLT가 관찰됨(160mg BID 군 2명, 240mg QD 군 1명). 160mg BID에서 관찰된 DLT는 3등급의 호흡곤란 및 저산소증, 3등급의 어지러움증이었으며, 240mg QD에서 관찰된 DLT는 3등급의 어지러움증이었음  -모든 환자에서 AEs가 보고되었으며, 가장 빈번하게 보고된 AEs는 어지러움증(61.3%)이었으나 대부분은 1등급(47.3%) 또는 2등급(9.7%)이며 투여 초기 14일 이내에 관찰되었음. 그 외 빈번하게(<math>\geq 30\%</math>) 보고된 AEs으로는 미각이상(49.5%), 호흡곤란(35.5%), 변비(35.5%), 빈혈(31.2%) 및 피로(30.1%)가 관찰됨  -용량 감량 또는 투여 중단이 된 원인이 된 AEs는 각각 18.3%, 15.1%에서 보고됨  -사망은 7명(7.5%) 보고되었으나 시험약 투여와 관련된 AEs는 3명(3.2%)이었으며, 시험약 투여에 의한 사망은 없었음(모두 기저 질환의 진행에 의함)  -SAEs는 총 46.2%로 보고되었으나 시험약에 의한 SAEs는 3.2%로 어지러움증 2명(용량 단계 8 및 9)과 흉막 삼출 1명(용량 단계 6)이 포함됨</p> <p><b>&lt;2상 결과&gt;</b> [시험 시작 2019.08.20., DCO 2022.12.19.(addendum), 보고서 작성일 2023.08.15.]  ↳ 이전 DCO 2022.06.20. 기준 original CSR 함께 제출 (해당 보고서는 75명 결과 포함)</p> <p>• <b>베이스라인 특성</b>  -총 417명의 환자가 등록됨(1회 이상 시험약이 투약된 환자 416명 포함)  -417명 중 ROS1-positive NSCLC Expansion Cohorts (EXP-1~4)에 해당하는 환자는 313명, NTRK-positive advanced Solid Tumors Expansion Cohorts (EXP-5~6)에 해당하는 환자는 104명 포함  -전체 417명 중 시험약 투여 중 환자는 197명(47.2%) 이었으며, 투여를 중단한 환자의 가장 빈번한 이유는 질병의 방사선허적 진행이었음(27.1%). 시험을 중단한 환자는 158명(37.9%)이었으며, 가장 빈번한 이유는 사망임(118명, 28.3%). 장기 추적관찰 중 환자는 62명(14.9%)였음</p>

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
----	---------	------	-----	-------	-----------	-------	------	----

-코호트-1부터 4에 등록된 모든 환자는 12개월 이상, 코호트-5 및 6에 등록된 모든 환자는 6개월 이상 추적관찰됨  
 -추적관찰 기간 중앙값은 15.57개월(범위 0.23-39.75개월)  
 -연령 중앙값은 57세(범위 18-93세), 여성이 58.9%, 백인 42.1% 및 아시아인 47.6% 포함, 63.9%이 ECOG PS 1임  
 -NTRK-positive advanced Solid Tumors Expansion Cohorts (EXP-5-6)에 해당하는 환자 중 NSCLC(38.5%)가 가장 빈번했으며, 그 외 Salivary Gland Cancer 15.4%, Thyroid Cancer 10.6%, Soft Tissue Sarcoma 9.6%, Colorectal Cancer 4.8%로 구성되었음  
 -대부분(392명, 94.2%)의 환자가 IV기 병기에 해당하였으며, 23명은 III기 병기였음

• 유효성 평가 결과

1) 코호트-1(ROS1 TKI 투여 경험이 없는 ROS1+ NSCLC)

-총 63명의 환자 중 49명(77.8%, 95% CI: 65.5, 87.3)이 반응하였으며, CR 반응이 7명(11.1%), PR 반응이 42명(66.7%) 포함되었음. CBR은 60명(95.2%, 95% CI: 86.7, 99.0)로 비교적 높은 중앙 반응이 관찰됨  
 -TTR은 1.84개월(범위 0.9-5.6)으로 비교적 빠른 반응 개시가 관찰되었음  
 -모든 환자(100%)에서 post-baseline scans 결과 표적 종양의 크기 감소가 관찰되었음  
 -PFS, DoR 및 OS의 경우 중앙값에 미도달하였음  
 -KM plot에 따른 12개월 시점의 PFS 비율은 75.6%임  
 -IC-ORR은 9명 중 8명(88.9%)으로 비교적 높은 중앙 반응이 관찰됨

2) 코호트-4(1차의 이전 ROS1 TKI 투여 경험만 있는 ROS1+ NSCLC)

-총 53명의 환자 중 20명(37.7%, 95% CI: 24.8, 52.1)이 반응하였으며, CR 반응이 3명(5.7%), PR 반응이 17명(32.1%) 포함되었음. CBR은 42명(79.2%, 95% CI: 65.9, 89.2)로 비교적 높은 중앙 반응이 관찰됨  
 -TTR은 1.81개월(범위 1.6-3.6)으로 비교적 빠른 반응 개시가 관찰되었음  
 -post-baseline scans을 측정환 환자 52명 중 7명을 제외한 환자에서 표적 종양의 크기 감소가 관찰되었음  
 -DoR 중앙값은 14.75개월(95% CI: 7.5, NE), PFS 중앙값은 9.03개월(95% CI: 6.8, 19.6), OS 중앙값은 20.53개월(95% CI: 17.8, NE)이었음  
 -KM plot에 따른 12개월 시점의 PFS 비율은 42.5%  
 -IC-ORR은 13명 중 5명(38.5%)으로 관찰됨

3) 코호트-5(TRK TKI 투여 경험이 없는 NTRK+ 고형암)

-총 35명의 환자 중 22명(62.9%, 95% CI: 44.9, 78.5)이 반응하였으며, CR 반응이 5명(14.3%), PR 반응이 17명(48.6%) 포함되었음. CBR은 29명(82.9%, 95% CI: 66.4, 93.4)로 비교적 높은 중앙 반응이 관찰됨  
 -TTR은 1.79개월(범위 1.6-11.0)으로 비교적 빠른 반응 개시가 관찰되었음  
 -PFS, DoR 및 OS의 경우 중앙값에 미도달 하였음  
 -KM plot에 따른 12개월 시점의 PFS 비율은 61.4%  
 -IC-ORR은 2명 중 2명(100.0%)으로 관찰됨  
 -대부분은 NSCLC 환자로서 암종 별 ORR의 경향을 관찰할 때 의미있는 결과를 확인할 수는 없었음

4) 코호트-6(TRK TKI 투여 경험이 있는 NTRK+ 고형암)

-총 44명의 환자 중 23명(52.3%, 95% CI: 36.7, 67.5)이 반응하였으며, 모두 PR 반응이었음. CBR은 33명(75.0%, 95% CI: 59.7, 86.8)로 비교적 높은 중앙 반응이 관찰됨  
 -DoR 중앙값은 9.56개월(95% CI: 5.6, NE), PFS 중앙값은 7.36개월(95% CI: 3.9, 9.7), OS 중앙값은 19.12개월(95% CI: 9.6, 25.7)이었음  
 -KM plot에 따른 12개월 시점의 PFS 비율은 24.0%  
 -IC-ORR은 3명 중 3명(100.0%)으로 관찰됨  
 -암종별 ORR 경향을 관찰할 때, 개별 암종별 소수의 환자만이 포함되어 의미있는 경향을 확인할 수는 없었음

<종합 요약표> \* 코호트-2(n=23) 및 코호트-3(n=17)의 경우 평가된 환자의 수가 적은 이유로 의미있는 결과 미흡

Efficacy Endpoint	EXP-1 ROS1-positive NSCLC TKI-Narve (N = 63)	EXP-4 ROS1-positive NSCLC TKI-Pretreated (N = 53)	EXP-5 NTRK-positive TKI-Narve (N = 35)	EXP-6 NTRK-positive TKI-Pretreated (N = 44)
ORR (CR + PR), n (%)	49 (77.8)	20 (37.7)	22 (62.9)	23 (52.3)
(95% CI)	65.5, 87.3	24.8, 52.1	44.9, 78.5	36.7, 67.5
BOR, n (%)				

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과	
	CR				7 (11.1)		3 (5.7)	5 (14.3)	0
	PR				42 (66.7)		17 (32.1)	17 (48.6)	23 (52.3)
	Stable disease				11 (17.5)		22 (41.5)	7 (20.0)	10 (22.7)
	PD				2 (3.2)		8 (15.1)	4 (11.4)	7 (15.9)
	NE				1 (1.6)		3 (5.7)	2 (5.7)	4 (9.1)
	<b>CBR (CR + PR + Stable Disease), n (%)</b>				60 (95.2)		42 (79.2)	29 (82.9)	33 (75.0)
	(95% CI)				86.7, 99.0		65.9, 89.2	66.4, 93.4	59.7, 86.8
	<b>Time to first response (months)</b>								
	n				49		20	22	23
	Median				1.84		1.81	1.79	1.87
	Min, Max				0.9, 5.6		1.6, 3.6	1.6, 11.0	1.8, 3.7
	<b>DOR (months)</b>								
	Median (95% CI)				NE (25.6, NE)		14.75 (7.5, NE)	NE	9.56 (5.6, NE)
	Min, Max				1.4+, 31.3+		3.6, 22.9+	3.7+, 25.2+	1.8, 17.5
	<b>DOR Landmark Analyses</b>								
	<b>Survival Probabilities by KM (95% CI)</b>								
	≥ 6 months				91.5 (83.6, 99.5)		75.0 (56.0, 94.0)	90.5 (77.9, 100.0)	68.1 (48.4, 87.7)
	≥ 9 months				89.4 (80.6, 98.2)		60.0 (38.5, 81.5)	90.5 (77.9, 100.0)	55.7 (33.4, 78.0)
	≥ 12 months				85.0 (74.8, 95.3)		55.0 (33.2, 76.8)	90.5 (77.9, 100.0)	41.8 (18.1, 65.4)
	<b>PFS (months)</b>								
	Median (95% CI)				NE (27.4, NE)		9.03 (6.8, 19.6)	NE (5.8, NE)	7.36 (3.9, 9.7)
	Min, Max				0.0+, 33.2+		0.0+, 26.8	0.0+, 27.6+	0.8, 19.4
	<b>PFS Landmark Analyses</b>								
	<b>Survival Probabilities by KM (95% CI)</b>								
	≥ 6 months				89.8 (82.0, 97.5)		66.0 (52.4, 79.6)	64.5 (48.3, 80.6)	54.5 (39.4, 69.7)
	≥ 9 months				81.0 (70.9, 91.1)		52.0 (37.4, 66.6)	61.4 (44.9, 77.9)	41.6 (26.3, 56.8)
	≥ 12 months				75.6 (64.5, 86.8)		42.5 (27.8, 57.1)	61.4 (44.9, 77.9)	24.0 (9.2, 38.9)
	<b>OS (months)</b>								
	Median (95% CI)				NE		20.53 (17.8, NE)	NE (22.2, NE)	19.12 (9.6, 25.7)
	Min, Max				2.3+, 34.4+		0.9+, 34.5+	0.9, 30.1+	0.8, 34.2+
	<b>OS Landmark Analyses</b>								
	<b>Survival Probabilities by KM (95% CI)</b>								
	≥ 12 months				91.7 (84.7, 98.7)		69.3 (55.9, 82.7)	77.1 (63.2, 91.1)	61.7 (46.7, 76.6)
	≥ 18 months				88.2 (80.0, 96.4)		57.5 (41.9, 73.1)	71.6 (55.0, 88.2)	51.7 (35.5, 67.9)
	≥ 24 months				78.7 (66.1, 91.3)		49.0 (31.7, 66.3)	57.3 (28.9, 85.7)	34.5 (14.9, 54.1)
	<b>ORR in Subjects with SFMs at Baseline</b>								
	ORR (CR + PR), n/N (%)				NA		3/5 (60.0%)	NA	14/22 (63.6%)
	(95% CI)				NA		14.7, 94.7	NA	40.7, 82.8
	<b>Intracranial ORR per BICR</b>								
	IC-ORR (CR + PR), n/N (%)				8/9 (88.9%)		5/13 (38.5%)	2/2 (100%)	3/3 (100%)
	(95% CI)				51.8, 99.7		13.9, 68.4	15.8, 100.0	29.2, 100.0
	<p><b>• 약물 노출 특성</b>  -전체 투여 중앙값은 5.62개월(범위 0.1-36.5), 7.0주기(범위 1-40)이었음. ROS1+ NSCLC 환자의 경우 투여 중앙값 5.62개월(범위 0.3-36.5), 7.0주기(범위 1-40), NTRK+ 고형암 환자의 경우 투여 중앙값 5.73개월(범위 0.1-30.1), 6.5주기(범위 1-33)으로 관찰됨</p>								

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								<p>-용량 강도 전체 중앙값은 91.94%, ROS1+ NSCLC 환자의 경우 93.41%(18.5, 103.4), NTRK+ 고형암 환자의 경우 84.13%(13.3, 101.1)로 두 군 모두에서 비교적 높은 복약 순도도가 관찰되었음</p> <p>-절반 이상(55.8%)에 해당하는 시험대상자가 6개월 이상의 투여를 유지하였으며, 28.8%는 12개월 이상, 15.1%는 18개월 이상 투여를 유지하였음. 이를 통해 시험약의 장기 tolerability가 지지됨</p> <p>-대부분의 환자(85.6%)가 160mg QD 용법에서 160mg BID 용법으로 전환하였음</p> <p><b>• 안전성 평가 결과</b></p> <p>-전체 환자군 416명 중 대부분의 환자(412명, 99.0%)에서 AEs가 보고되었으며, 3등급 이상의 AEs는 50.2%로 보고됨</p> <p>-가장 빈번하게(≥30%) 보고된 AEs는 어지러움증(62.5%), 미각이상(52.6%), 변비(38.2%) 및 감각이상(34.1%)이었음. 가장 빈번하게(≥5%) 보고된 3등급 이상의 AEs는 빈혈(7.7%), 호흡곤란(5.5%)이었음 →빈혈 및 중추신경계 관련 AEs는 비임상시험에서 관찰된 결과에 따라 예상할 수 있는 AEs였음</p> <p>-가장 빈번하게(≥2명) 보고된 4등급 이상의 AEs는 혈중 CPK 증가(5명, 1.2%), 호흡곤란(3명, 0.7%), 고중성지방혈증, 패혈증 및 호중구 수 감소(각 2명, 0.5%)이었음</p> <p>-치료와 관련된 AEs는 400명(96.2%)에서 보고되었으며, 대부분은 2등급 이하였고 3등급 이상의 경우 29.1% 보고됨. 가장 빈번하게(≥20%) 보고된 치료 관련 AEs는 어지러움증(58.2%), 미각이상(50.2%), 감각이상(30.0%), 변비(26.7%), 빈혈(26.7%) 및 운동실조(20.4%)이었음</p> <p>-SAEs는 33.7%에서 보고되었고, 가장 빈번한 SAEs는 폐렴(5.0%)이었음. 보고된 SAEs는 전반적으로 환자의 기저 질환으로 발생하였으며 ≥1% 보고된 치료 관련 SAEs는 폐렴(1.2%)과 근육 약화(1.0%)이었음</p> <p>-시험약의 치료 중 또는 치료 종료 후 28일 이내 발생한 사망은 총 45명으로 시험약 투여와 관련된 AEs는 18명(4.3%)이었으며, 시험약 투여에 의한 사망은 없었음(모두 기저 질환의 진행에 의함)</p> <p>-전반적으로 ECG 분석, 활력징후, 임상실험실적 검사 매개변수에서 임상적으로 유의미한 결과 또는 예상되지 않은 결과는 관찰되지 않았음</p> <p>-전반적으로 투여 중단 원인이 된 이상반응의 빈도는 매우 낮으며, 3명 이상 투여 중단 원인이 된 AE는 폐렴과 근육 약화만이 보고됨. 두가지 AE 모두 ADR로 평가되었음</p> <p>-가장 빈번하게 용량 조절(≥3%)의 원인이 된 이상반응은 어지러움(12.7%), 운동실조(6.3%), 근육 약화(6.7%), 호흡곤란(5.3%), 혈중 CPK 증가(4.1%), 폐렴 및 빈혈(각각 3.6%)이었음</p> <p>-총 33.7%(140/416명)에서 SAEs가 보고되었으며, 가장 빈번하게 보고된 SAEs는 폐렴(5.0%)이었음</p> <p>-그 중 약물에 의한 것으로 판단된 SAEs는 폐렴(1.2%)과 근육 약화(1.0%)가 보고되었음 →CPK 증가와 함께 증상 발현?</p> <p>-특별 관심대상 이상반응(AESIs)은 운동실조, 인지 장애, 현기증, 미각이상, 간수치 증가, 기분 장애, 근력 약화, 감각 이상, 폐렴, 말초 감각 신경병증, QT 연장, 골절, 수면 장애 및 시력 장애임</p> <p>-가장 빈번하게 보고된 AESIs는 어지러움(64.2%)이었으며, 그 중 3등급 이상은 3.1%(16명)에 해당하였음. 발생까지의 중앙값은 7일이었음. 용량 감량의 원인이 된 환자는 10.6%였으며, 8.9%는 일시 중지가 필요했음. 어지러움증에 의해 투여를 중단한 환자는 없었음</p> <p>-3등급 이상 또는 중대한 AESIs는 각각 12.3% 및 5.5% 보고됨. 개별 AESIs는 낮은 빈도(&lt;1%)로 보고되었음</p> <p>-가장 빈번하게 보고된 중대한 AESIs(≥2명)는 폐렴(6명, 1.4%), 근육 약화(5명, 1.2%), 골절(4명, 1.0%), 어지러움(3명, 0.7%), 및 운동실조, 인지 장애, 시력 장애(각 2명, 0.5%)임</p> <p>-가장 빈번하게 보고된 3등급 이상의 AESIs(≥1%)은 간수치 증가(15명, 3.6%), 어지러움(11명, 2.6%), 근육 약화(8명, 1.9%), 및 폐렴(5명, 1.2%)임</p> <p>-AESIs에서 골절이 15명(2.9%) 포함되었음. 해당 AEs가 시험약물에 의한 직접적인 원인은 아닌 것으로 판단되었으나, 동 약물의 주요 AEs 중 하나인 중추신경계 이상반응(Ataxia - balance disorder, Dizziness 등)으로 인한 경우이거나 또는 근육 약화로 인한 2차 증상일 가능성이 있음. 또한 질병 부위 또는 이전 방사선 치료 부위에서 발생한 점으로 인해 혼동된 사례가 많이 포함되었음. 그러나 동일 계열 약물에서도 유사한 골절 관련 AEs가 보고된 점을 고려할 때 레포트레티닙에 의한 발생은 완전히 배제되지 않았음</p> <p>-간독성의 경우 ALT 증가는 23.8%, AST 증가는 21.4%으로, 3등급 이상의 증가는 각각 2.2%, 1.9%로 보고됨. ALT 또는 AST 증가가 시작되기까지의 평균 시간은 15일(범위: 1일~2년)이었음. 용량 중단 또는 감량은 각각 2.8%와 1.4%의 환자에서 발생함. 투여 중단을 초래한 고빌리루빈혈증은 0.6%에서 발생함 →간기능 관련 수치의 변화를 고려할 때 동 품목의 투여 초기 간수치의 모니터링이 필요할 것으로 판단됨</p> <p>-근육 약화는 19.7%으로, 3등급 이상의 경우 1.9%로 보고됨. 근육 약화 발생까지의 중앙값은 42일(범위: 1일~2.45년)이었음. CPK 증가는 18.0%으로, 3등급 이상의 경우 3.6%로 보고됨</p> <p>-시력 장애는 13.0%으로, 대부분 2등급 이하로 보고됨. 시력 장애 발생까지의 중앙값은 38.5일(범위: 2일~1.7년)이었음 →안구 독성은 TKIs에서 이미 알려진 독성 프로파일에 해당되며, 일반 독성학 연구를 통해 인체에서의 안구 독성이 예측되기 어려운 특성이 있음(TRIDENT-1 시험 중 별도의 안과학적 평가는 수행되지 않아 정보의 제한이 있고, 용량 중단은 1명(0.3%)에서 '시야 흐림(Blurred vision)'으로 발생함)</p> <p>-임상 실험실적 검사 결과, 베이스라인 대비 3~4등급으로 악화된 것으로 보고된 혈액학적 매개변수로서 낮은 헤모글로빈, 림프구, 백혈구 및 호중구 수가 관찰되었음</p> <p>-베이스라인 대비 3~4등급으로 악화된 것으로 보고된 임상 화학 실험실적 수치로서 GGT의 증가(13.6%)와 요산염(9.9%)이 보고되었음. 베이스라인 대비 3~4등급으로 악화된 ALT/AST는 각각 2.5% 및 2.9%로 보고되었음</p>

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								<p>→간기능 관련 수치(GGT, ALT/AST)의 베이스라인 대비 3-4 등급 악화와 함께 요산염의 악화가 관찰됨</p> <p>-160mg QD 코호트에 참여한 18세 남성 1명(0.2%)의 환자에서 Hy law의 기준에 충족한 실험실적 결과(ALT 또는 AST &gt; 3× ULN 및 총 빌리루빈 &gt; 2× ULN 및 ALP &lt; 2× ULN)가 관찰되었으나, 해당 환자의 경우 질병의 진행과 함께 간 전이 악화가 동시에 발생하여 타당한 대체 원인으로 판단하였음</p> <p>-QLQ-C30(건강 관련 QOL, 기능, 질병 증상 및 치료 관련 부작용을 평가하는 데 사용하며 9개의 여러 기관계 척도, 5개의 기능 척도(신체, 역할, 인지, 정서, 사회), 3개의 증상 척도(피로, 통증, 오심 및 구토), 전반적 건강 상태(GHS)/QOL 척도를 포함하는 30개의 문항이 포함됨)</p> <p>-QLQ-LC13(벨리데이션된 13개 항목의 폐암 관련 보조 모듈로서, EORTC QLQ-C30을 보강하고 폐암 관련 QOL 문제의 민감도와 특이도를 향상시키기 위해 개발됨)</p> <p>-ROS1 양성 NSCLC 환자에서 기침과 가슴 통증 증상에서 안정 또는 개선된 경향이 관찰되었으나 동 시험은 현재 진행중임에 따라 향후 추가적인 결과의 누적 관찰이 필요함</p>

• CARE

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
<p><b>[CARE]</b> ALK, ROS1 또는 NTRK1-3 변이가 있는 진행성 또는 전이성 악성 종양이 있는 소아 및 청년 환자를 대상으로 레포트렉티닙의 안전성, 내약성, 약동학 및 항종양 활성을 평가하는 제 1/2 상, 공개 시험</p>								
1/2 상	CARE (TPX-0005-07) *DCO 22.12.19. (보완후) 23.10.15.  *ongoing	안전성 및 유효성	공개, 다기관	ALK, ROS1, NTRK1, 2 3 유전자 재배열이 있는 국소 진행성 또는 전이성 고형암(소아)	·시험군: 레포트렉티닙 QD, BID 경구투여, 1주기 28일	DCO 기준 투여 중앙값: 4.764개월 (진행 중)	<p>• 1상 목적 -MTD 및 RP2D</p> <p>• 2상 목적 -ORR</p>	<p>• 1상 -(RP2D) 14일간 160mg QD 투여 후 160mg BID, 식사와 관계 없이 투여</p> <p>• 2상 -(ORR) 전체 13명의 환자 중 ORR은 5명(38.5%)에 해당함 · 이전 TKIs 치료 경험이 없는 환자군의 ORR은 60.0%, 이전 TKIs 치료 경험이 있는 환자군의 ORR은 25.0%</p>
<p><b>&lt;시험설계&gt;</b> -공개, 다기관, 임상 1/2상 1) 1상: 용량 증량 및 약동학 · Phase 1 dose-escalation (Rolling 6 설계) - 용량 단계 1에서 160mg QD 용법으로 n=6 투여 후, DLT ≥2인 경우, 용량 단계 -1로서 120mg QD를 투여, 만약 용량 단계 1에서 DLT ≤1인 경우, 용량 단계 2로서 160mg BID를 투여하여 소아에서의 RP2D를 결정함 2) 2상: 안전성 및 유효성 · Cohort 1: NTRK-positive solid tumors and TRK TKI-naive · Cohort 2: NTRK-positive solid tumors and TRK TKI-pretreated · Cohort 3: Others (Exploratory, ROS1 gene fusions or other ROS1 aberrations)</p> <p><b>&lt;시험목적&gt;</b> -1차 목적 1) 1상: ALK, ROS1, NTRK1, NTRK2 또는 NTRK3 유전자 재배열이 있는 진행성 고형 악성종양이 있는 소아 시험대상자에서 레포트렉티닙의 DLT, MTD 및 RP2D 결정 2) 2상: ROS1, NTRK1, NTRK2 또는 NTRK3 유전자 재배열이 있는 진행성 고형 악성종양이 있는 소아 시험대상자 각 확장 코호트에서 BICR가 평가한 ORR 결정 -2차 목적 1) 1상: ALK, ROS1, NTRK1, NTRK2 또는 NTRK3 유전자 재배열이 있는 진행성 고형 악성종양이 있는 소아 시험대상자에서 레포트렉티닙의 PK 및 예비 항종양 활성 평가 2) 2상: ROS1, NTRK1, NTRK2 또는 NTRK3 유전자 재배열이 있는 진행성 고형 악성종양이 있는 소아 시험대상자 각 확장 코호트에서 BICR가 평가한 DoR, TTR, CBR, PFS 및 OS 등 평가</p> <p><b>&lt;결과&gt;</b> DCO 2023.10.15. 기준</p>								

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								<p><b>• 베이스라인 특성</b></p> <p>-총 38명의 환자가 등록됨(1상 19명, 2상 19명 포함)  -19명의 환자가 NTRK 양성 고형암을 가지고 있었으며, 그 외 고형암 환자가 19명 포함됨  -DCO 2023.10.15. 기준으로 16명(42.1%)의 환자가 시험약 투여 중이었으며, 가장 빈번한 투여 중단 원인은 질병의 방사선학적 진행으로 의했음(12/38, 31.6%)  -연령 중앙값은 10세(범위 0-24)로, 대부분 시험대상자는 18세 미만이었음(18세 이상 2명 포함). 44.7%의 환자는 2-12세 사이였으며, 36.8%는 12-18세 범위였음. 체중 중앙값은 38.80kg(범위 5.9-86.7)임  -NTRK 변이 환자 19명 중 11명이 12세 미만이었으며, 12세 이상-18세 미만은 7명이었음  -베이스라인에서의 중앙 종류는 CNS 종양이 16명(42.1%), 연조직 Sarcoma 13명(34.2%), 신장암, Neuroblastoma이 각각 2명(5.3%), 그 외 두경부암, NSCLC, Neuroendocrine 및 갑상선암이 각각 1명(2.6%)</p> <p><b>• 약동학적 평가 결과</b></p> <p>-소아에서 캡슐제 및 현탁액의 경구투여 후 비교적 빠르게(<math>T_{max}</math> 2~4h) 흡수되었으며, 12세 미만의 소아에서 축적 지수(accumulation indexes, AI)는 청소년(12세 이상, 18세 미만) 대비 낮은 것으로 관찰됨(AI 0.710 vs 0.985)  -약간의 AI 차이에도 전반적으로 유사한 노출도(약 <math>\leq 20\%</math>)가 관찰되었으며, 성인에서의 PK 결과(TRIDENT-1)와 비교할 때 유사한 경향으로 관찰됨</p> <p><b>• 약물 노출 특성</b></p> <p>-전체 투여 중앙값은 6.1개월(범위 0.03-41.53)이었으며, 절반(55.3%) 이상의 환자가 6주기 이상 투여하였음  -용량 강도 중앙값은 193.547mg(범위 48.99-325-19)으로 비교적 높은 복약 순응도가 관찰되었음</p> <p><b>• 유효성 평가 결과</b></p> <p>Modified NTRK Efficacy Evaluable Set(N=13) 기준,  -총 13명의 NTRK 양성 환자가 시험약을 투여받고 측정 가능한 질환을 가지고 있었으며, 최소 6개월의 추적관찰 결과가 포함되었음  -전체 13명의 환자 중 ORR은 5명(38.5%)에 해당함  · 이전 TKIs 치료 경험이 없는 환자군의 ORR은 60.0%, 이전 TKIs 치료 경험이 있는 환자군의 ORR은 25.0%  -그 중 12세 이상의 경우 5명이 포함되며 ORR은 3명(60.0%)에 해당함  · 이전 TKIs 치료 경험이 없는 환자군의 ORR은 50.0%, 이전 TKIs 치료 경험이 있는 환자군의 ORR은 100.0%</p> <p><b>• 안전성 평가 결과</b></p> <p>-전반적으로 내약성이 확인되었음. 대부분의 AEs는 2등급 이하였으며 제1상 단계에서 DLT를 보고한 환자는 없었음. 이전 DCO 이후 새롭게 관찰된 안전성 이슈는 관찰되지 않았음  -모든 환자(38명, 100%)에서 AEs를 보고하였음. 가장 빈번하게 보고된 AEs는 빈혈(19/38, 50.0%), 변비(15/38, 39.5%), 피로(14/38, 36.8%)였으며, 가장 빈번하게 보고된 3등급 이상의 AEs는 빈혈(6/38, 15.8%), 체중 증가(6/38, 15.8%)이었음  -시험약 투여에 의한 AEs는 32명(84.2%)에서, 가장 빈번하게 보고된 AEs는 빈혈(12/38, 31.6%), 피로(11/38, 28.9%), 미각이상(9/38, 23.7%), WBC 수 감소(9/38, 23.7%)였음. 3등급 이상의 시험약 투여에 의한 AEs는 체중 증가(4/38, 10.5%) 및 빈혈(2/38, 5.3%)이 보고됨  -사망의 경우 총 14명(36.8%)에서 보고되었으며, 모두 시험 약물에 의한 사망은 아니었음  -SAEs는 14명(36.8%)에서 보고되었으며, 그 중 시험약 투여로 인한 SAEs는 2명(5.3%)였음  -3등급 이상의 AEs는 21명(55.3%)에서 보고되었으며, 그 중 시험약 투여로 인한 3등급 이상의 AEs는 8명(21.1%)였음  -시험약 투여 중단 원인이 된 AEs는 2명(5.3%, 3등급의 빈혈, 2등급의 경골 골절)에서 보고되었음  -용량 조절의 원인이 된 AEs는 5명(13.2%, 2등급의 발목 골절, 3등급의 피로 골절, 1등급의 운동실조, 3등급의 아밀라아제 증가, 2등급의 비골 골절)에서 보고되었음  -용량 감량의 원인이 된 AEs는 1명(2.6%, 2등급의 비골 골절)에서 보고되었음  -12세 미만과 12세 이상의 환자들 간에 전반적으로 이상반응의 유의미한 변화 양상은 관찰되지 않았으나, 적은 환자 수로 인해 해석에 제한점이 있음  -전반적으로 ECG 분석, 활력징후, 임상실험실적 검사 매개변수에서 임상적으로 유의미한 결과 또는 예상되지 않은 결과는 관찰되지 않았음</p>

### 6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

- 해당 없음

#### 6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당 없음

#### 6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- 해당 없음

#### 6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 제출

#### 6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- (ROS1 양성 NSCLC) 핵심 임상시험인 TRIDENT-1에서 ROS1 양성 NSCLC가 있는 환자 약 120명에서 관찰된 유효성 결과에서 12개월 이상의 DoR 추적관찰 중앙값으로 의미있는 결과가 관찰되었음. TKI naive 및 이전 치료 모집단 모두에서 유의적인 항종양 활성이 관찰되었으며, 1차 유효성 평가변수인 ORR은 SAP에서 계획한 표준 치료 ORR 기준치를 초과하여 달성함
- (NTRK 양성 고형암) TKI naive 환자에서 이전에 허가된 TRK 표적 요법과 유사한 ORR이 관찰되었으며, 이전 TKI 치료 경험이 있는 환자에서는 더 높은 반응을 및 반응 지속이 관찰되었음. 이는 특히 승인된 TRK TKI의 치료 경험 후 질병이 진행한 환자에서 활성이 알려진 유일한 TRK 표적 요법으로서의 의미가 있음

#### 6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 치료군 간 전반적으로 일관되고 관리 가능한 안전성 프로파일이 관찰되었으며, 치료 중단 원인이 된 AEs 또는 ADRs의 빈도도 비교적 낮은 수준으로 관찰됨. SAEs는 대부분 시험대상자의 대상 질환에 의한 병태와 유사하거나 또는 동 품목의 작용기전으로 인해 발생한 AEs 범위에 해당하였음
- 가장 빈번하게 보고된 이상반응으로서 어지러움증(62.5%), 미각이상(52.6%), 변비(38.2%), 빈혈(38.2%) 및 감각 이상(34.1%)이 비교적 높은 관찰되었으며, 3등급 이상의 AEs는 빈혈(7.7%), 호흡곤란(5.5%)이 관찰되었음. 시험 약물에 의한 AEs는 대부분 2등급 이하로 보고되었으나, 3등급 이상의 경우 29.1% 보고됨. 시험약물에 의한 이상반응 중 가장 높은 빈도로 실험실 검사 이상(전체 11.3%, CPK 증가 3.6% 포함), 신경계 이상(전체 4.8%, 어지러움 2.6% 포함), 혈액학적 이상(전체 4.1%, 빈혈 3.8% 포함), 근골격계 이상(전체 2.9%, 근육 약화 1.4% 포함)이 보고됨

#### 6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 유익성
- 유익한 효과: TRIDENT-1 시험 결과, 높은 수준의 중앙 반응률이 관찰되었음. 특히 이전 치료 경험이 없는 시험 대상자의 경우 ROS1 양성 NSCLC 환자의 경우 77.8%, NTRK 양성 고형암 환자의 경우 62.9%의 높은 ORR이 확인되었고, 해당 치료 반응은 12개월 시점에 각각 85.0%, 90.5%의 반응 지속이 유지됨이 관찰됨. 이전에 TKI 치료 경험이 있는 환자의 경우 ROS1 양성 NSCLC 환자의 경우 37.7%, NTRK 양성 고형암 환자의 경우 52.3%의 ORR이 확인되었고, 해당 치료 반응은 사전에 계획한 표준 치료 ORR의 기준치를 초과하여 달성한 점에서 의미있는 결과로 판단됨
- 유익한 효과에 대한 정보의 불확실성: 임상시험에 참여한 환자의 수가 많지 않고, 대조군 임상시험이 아닌

단일군 시험자료만이 확인되었고 해당 임상시험은 현재 진행 중에 있음. 또한 시험 대상자들에 대한 치료 기간이 충분히 길지 않기 때문에 약제에 따른 유효성 유지 여부 및 환자의 장기적인 생존 기간 개선에 영향을 미치는지 여부 등에 대한 정보는 아직은 불확실한 측면임

- 위해성
  - 바람직하지 않은 효과: 가장 빈번하게 보고된 이상반응으로서 어지러움증, 미각이상, 감각이상 등과 같은 CNS 관련 변화가 관찰되었으며, 3등급 이상의 AEs로 빈혈, 호흡곤란이 관찰되었음. 시험약물에 의한 이상반응 중 가장 높은 빈도로 실험실 검사 이상, 신경계 이상, 혈액학적 이상, 근골격계 이상이 보고됨
  - 바람직하지 않은 효과에 대한 정보의 불확실성: 높은 빈도로 관찰된 이상반응으로 실험실적 검사 항목 중 베이스라인 대비 높은 빈도로 3등급 이상의 악화가 보고된 혈액학적 수치와 CPK, 간기능 관련 수치 및 요산염 증가의 경우 이 약의 투여와의 관계가 명확히 평가되지 않았음

## 6.6. 가교자료

- ‘허가규정’ [별표 6] 제1조제2항 나목의 제2호에 따라 면제

## 6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 레포트렉티넵은 의미있는 임상 유효성, 치료 반응의 지속과 함께 비교적 양호한 내약성이 관찰되었음. 현재 ROS1 양성 NSCLC 및 NTRK 양성 고형암 환자의 충족되지 않은 치료 요구를 함께 고려할 때 유리한 유효성-위해성 프로파일로 판단됨

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 제출

## 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(유)한국비엠에스제약	허가일	
제품명	옥타이로캡슐 40, 160 밀리그램(레포트렉티닙)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	V1.3 (2025.04.28.)
주성분 및 함량	이 약 1캡슐(447.75 또는 516 밀리그램) 중 주성분 레포트렉티닙(미분화) 40 또는 160밀리그램		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
<b>1. 중요한 규명된 위해성</b>		
· 중추신경계 효과 · 골절	· 일반적인 의약품 감시활동 · 국내 시판 후 조사(사용성적조사)	-첨부분서
<b>2. 중요한 잠재적 위해성</b>		
· 간질성 폐질환/폐염증 · 배태자 독성 · 소아에서의 신경 발달 장애	· 일반적인 의약품 감시활동 · 국내 시판 후 조사(사용성적조사)	-첨부분서
<b>3. 중요한 부족정보</b>		
· 장기 사용 시의 안전성	· 일반적인 의약품 감시활동 · TRIDENT-1, CARE	-
· 간장애가 있는 환자에서의 사용	· 일반적인 의약품 감시활동 · 국내 시판 후 조사(사용성적조사)	-첨부분서

\* 첨부분서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)