

로즐리트렉®캡슐 100, 200 밀리그램(엔트렉티닙)



전문의약품

원료약품 및 그 분량

로즐리트렉캡슐 100 밀리그램 1 캡슐 (286.00mg) 중
 유효성분: 엔트렉티닙(별규) 100.00mg
 동물유래성분: 무수유당(기원동물: 소, 사용부위: 우유)
 기타 첨가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 캡슐, 콜로이드성이산화규소, 크로스포비돈, 타르타르산, 히프로멜로오스

로즐리트렉캡슐 200 밀리그램 1 캡슐 (546.00mg) 중
 유효성분: 엔트렉티닙(별규) 200.00mg
 동물유래성분: 무수유당(기원동물: 소, 사용부위: 우유)
 첨가제(타르색소): 캡슐(황색 5 호)
 기타 첨가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 콜로이드성이산화규소, 크로스포비돈, 타르타르산, 히프로멜로오스

성상

로즐리트렉캡슐 100 밀리그램: 흰색-황백색-연분홍 또는 연주황 가루 또는 덩어리진 가루가 든 불투명한 황색의 경질캡슐
 로즐리트렉캡슐 200 밀리그램: 흰색-황백색-연분홍 또는 연주황 가루 또는 덩어리진 가루가 든 불투명한 주황색의 경질캡슐

효능·효과

- 이 약은 알려진 획득 내성 돌연변이 없이 neurotrophic tyrosine receptor kinase(NTRK) 유전자 융합을 보유한 다음 성인 및 만 12 세 이상 소아의 고형암 치료에 사용한다.
 - 국소진행성, 전이성 또는 수술적 절제 시 종종 이환의 가능성이 높으며 기존 치료제(혹은 치료 요법) 이후 진행되었거나 현재 이용 가능한 적합한 치료제가 없는 고형암
- 성인의 ROS1 양성인 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암

이 약의 효능·효과는 전체 반응을 근거로 허가되었으며, 생존 기간의 증가와 같은 임상적 유익성을 입증하는 임상시험결과는 없다.

용법·용량

1. NTRK 검사

NTRK 융합 양성 국소 진행성 또는 전이성 고형암 환자의 선정을 위해 벨리데이션된 분석법이 요구된다. 치료를 개시하기 전에 NTRK 융합-양성이 확인되어야 한다.

2. ROS1 검사

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

3. 권장용량

이 약은 음식과 상관없이 투여할 수 있으며, 절대 캡슐을 열거나 녹이지 않고 통째로 삼켜야 한다.

1) 성인

성인에서 이 약의 권장 용량은 600 mg 을 1 일 1 회 경구 투여한다.

2) NTRK 유전자 융합 고형암 만 12 세 이상 소아 환자

캡슐을 삼킬 능력이 있는 소아 환자에서 이 약의 권장 용량은 300 mg/m² 1 일 1 회 경구 투여이다(표 1 참조).

표 1. 소아 환자에 대한 권장 용량

체표면적(BSA)	1 일 1 회 용량
0.81~1.10 m ²	300 mg
1.11~1.50 m ²	400 mg
≥ 1.51m ²	600 mg

3) 투여 기간

질병 진행 또는 허용 불가능한 독성이 있을 때까지 이 약을 투여 하는 것이 권장된다.

4) 지연되거나 누락된 용량

이 약의 계획된 용량을 놓친 경우, 다음 용량이 12 시간 내에 예정되어 있지 않다면 해당 용량을 복용할 수 있다. 이 약을 복용한 직후에 구토한 경우, 해당 용량을 다시 투여할 수 있다.

4. 용량조정

이상반응의 관리 시에는 환자의 안전 또는 내약성에 대한 처방의사의 평가에 근거하여 이 약의 일시적 중지, 용량 감량 또는 투여 중단이 있을 수 있다.

1) 성인

성인의 경우, 내약성에 근거하여 이 약의 용량을 최대 2 회 감량할 수 있다. 표 2 는 성인 환자의 일반적인 용량 감량 권장사항을 나타낸 것이다.

환자가 200 mg 용량 1 일 1 회 투여에 내약성이 없다면, 이 약의 투여를 영구 중단해야 한다.

표 2. 성인 환자의 용량 감량 일정

용량 감량 일정	용량 단계
시작 용량	1 일 1 회 600mg
첫 번째 용량 감량	1 일 1 회 400mg
두 번째 용량 감량	1 일 1 회 200mg

2) 만 12 세 이상 소아 환자

표 3 에 소아 환자를 위한 용량 감량 권장사항을 나타냈다. 소아 환자의 경우, 내약성에 근거하여 이 약의 용량을 최대 2 회 감량할 수 있다.

일부 환자의 경우, 권장하는 감량한 총 주간 소아 용량에 도달하기 위해 간헐적 투여 일정이 필요하다. 환자가 감량된 최저 용량에 내약성이 없다면, 이 약의 투여를 영구 중단해야 한다.

표 3. 소아 환자의 용량 감량 일정

1 일 1 회 시작 용량	첫 번째 용량 감량	두 번째 용량 감량
300 mg	1 일 1 회 200 mg	1 일 1 회 100 mg
400 mg	1 일 1 회 300 mg	매주 5 일 동안 1 일 1 회 200 mg *
600 mg	1 일 1 회 400 mg	1 일 1 회 200 mg
*매주 5 일: 월요일, 수요일, 금요일, 토요일, 일요일		

3) 특정 약물이상반응으로 인한 용량 변경

특정 약물이상반응으로 인한 성인 및 소아 환자에서 이 약의 용량 조절 권장사항을 표 4 에 나타낸다.

표 4. 성인 및 소아 환자의 특정 약물이상반응에 대해 권장되는 용량 변경

약물이상반응	중증도*	용량 조절
빈혈 또는 호중구 감소증	Grade 3 또는 Grade 4	≤ Grade 2 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 이 약을 보류한다. 임상적 필요성에 따라 동일한 용량 또는 감량한 용량으로 투여를 재개한다.
인지 장애	참을 수 없는 Grade ≥ 2	≤ Grade 1 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 이 약을 보류한다. 임상적 필요성에 따라 동일한 용량 또는 감량한 용량으로 투여를 재개한다.
	Grade 3	≤ Grade 1 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 이 약을 보류한다. 감량한 용량으로 투여를 재개한다.
	Grade 4	중증이거나, 견딜 수 없거나, 오래 지속되는 경우 임상적으로 적절히 중단한다.
아미노전이효소 증가	Grade 3	≤ Grade 1 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 이 약을 보류한다. 4 주 이내에 해소되면, 동일한 용량으로 투여를 재개한다. 4 주 이내에 이상반응이 해소되지 않으면, 영구적으로 중단한다. 4 주 이내에 해소되는 재발성 Grade 3 사례에는 감량한 용량으로 투여를 재개한다.
	Grade 4	≤ Grade 1 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 이 약을 보류한다. 4 주 이내에 해소되면, 감량한 용량으로 투여를 재개한다. 4 주 이내에 이상반응이 해소되지 않으면, 영구적으로 중단한다. 재발성 Grade 4 사례에는 영구적으로 중단한다.
	담즙정체 또는 용혈 없이 총 빌리루빈이 ULN 의 2 배를 초과하여 증가하면서, ALT 또는 AST 가 ULN 의 3 배를 초과하여 증가	이 약을 영구적으로 중단한다.
고요산혈증	증상성 또는 Grade 4	요산저하 약물을 개시한다. 징후 또는 증상이 개선될 때까지 이 약을 보류한다. 동일한 용량 또는 감량한 용량으로 투여를 재개한다.
울혈성 심부전	Grade 2 또는 Grade 3	≤ Grade 1 으로 회복될 때까지 이 약을 보류한다. 감량한 용량으로 투여를 재개한다.
	Grade 4	≤ Grade 1 으로 회복될 때까지 이 약을 보류한다. 임상적으로 적절히 감량한 용량으로 투여를 재개하거나 중단한다.
QT 간격 연장	QTc 481 ~ 500 ms	베이스라인으로 회복될 때까지 이 약을 보류한다. 동일한 용량으로 투여를 재개한다.
	QTc > 500 ms	QTc 간격이 베이스라인으로 회복될 때까지 이 약을 보류한다. QT 연장의 원인이 되는 요인을 파악하여 교정하는 경우 동일한 용량으로 투여를 재개한다. QT 연장의 원인이 되는 다른 요인이 확인되지 않을 경우 감량한 용량으로 투여를 재개한다.
	염전성 심실빈맥(Torsa de de pointes), 다형성 심실빈맥, 중대한 부정맥의 징후/증상	이 약을 영구적으로 중단한다.
다른 임상적으로 유의한 이상반응	Grade 3 또는 Grade 4	이상반응이 Grade 1 또는 베이스라인으로 해소되거나 개선될 때까지 이 약을 보류한다. 4 주 이내에 해소되면, 동일한 용량 또는 감량한 용량으로 투여를 재개한다. 4 주 이내에 이상반응이 해소되지 않을 경우, 영구적 중단을 고려한다. 재발성 Grade 4 사례에는 영구적으로 중단한다.
*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE)에 따라 정의한 중증도		

4) 특정 약물 상호작용으로 인한 용량 조절

① 강력하거나 중등도인 CYP3A 억제제의 병용:

(1) 성인

성인에서 강력하거나 중등도인 CYP3A 억제제와 이 약의 병용은 피하거나 14 일 이하로 제한해야 한다. 강력하거나 중등도인 CYP3A 억제제의 병용을 피할 수 없다면, 강력한 CYP3A 억제제와의 병용 시에는 이 약의 용량을 1 일 1 회 100 mg 으로 감량하고 중등도 CYP3A 억제제와의 병용 시에는 1 일 1 회 200 mg 으로 감량해야 한다.

강력하거나 중등도인 CYP3A 억제제의 병용 중단 후에는, 강력하거나 중등도인 CYP3A 억제제를 개시하기 전에 투여한 이 약의 용량을 재개할 수 있다. 반감기가 긴 CYP3A4 억제제에 대해서는 휴약기가 요구될 수 있다.

(2) 소아 환자

소아 환자에서 강력하거나 중등도인 CYP3A 억제제의 병용은 피해야 한다.

② CYP3A 유도제의 병용:

성인 및 소아 환자에서 CYP3A 유도제와 이 약의 병용 투여는 피해야 한다.

5) 특정 환자군

① 소아 환자

소아 환자는 반드시 캡슐을 통째로 삼킬 수 있어야 한다. 환자의 용량은 체표면적(mg/m²)에 근거하며, 최대 일일 용량은 600 mg 이다(소아에서의 투여는 표 1 참조).

②고령자

≥ 65 세 환자에서 이 약의 용량 조절은 요구되지 않는다.

③ 신장에 환자

집단 약동학 분석에 근거할 때, 경증 또는 중증증의 신장에 환자에서는 용량 조절이 요구되지 않는다. 중증 신장에 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

④ 간장에 환자

간장에 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

사용상의 주의사항

1. 경고

1) 울혈성 심부전

이 약의 임상시험 전반에서 울혈성 심부전(CHF)이 보고되었다. 이러한 반응은 심장 질환의 과거력이 있거나 없는 환자에서 관찰되었으며 이뇨제 투여 및/또는 이 약의 용량 감량/투여 일시 중지 시에 해결되었다.

울혈성 심부전의 증상 또는 알려진 위험 인자가 있는 환자는 이 약 치료를 시작하기 전에 좌심실박출률(left ventricular ejection fraction, LVEF)을 평가해야 한다. 이 약을 투여 받는 환자들을 면밀히 모니터링해야 하고, 숨참 또는 부종을 포함한 울혈성 심부전의 임상적 징후 및 증상이 있는 환자들은 임상적으로 적절히 평가하고 치료해야 한다. 울혈성 심부전의 중증도에 따라, 용법용량 항의 표 4에 기술된 대로 용량을 조절한다.

2) 인지 장애

이 약의 임상시험에서 혼돈, 정신 상태 변화, 기억 장애, 환각을 포함한 인지 장애가 보고되었다. 환자들은 인지 변화의 징후에 대해 모니터링을 받아야 한다. 인지 장애의 중증도에 따라, 용법용량 항의 표 4에 기술된 대로 용량을 조절한다. 환자는 이 약의 투여 시 인지 변화 가능성에 대해 조언을 받아야 한다. 환자가 인지 장애 증상을 경험하는 경우에는 증상이 해결될 때까지 운전 또는 기계 조작을 하지 않도록 환자를 교육해야 한다.

3) 골절

이 약은 골절의 위험을 증가시킨다(특정 약물이상반응에 대한 기술 참조). 골절의 징후 또는 증상(예: 통증, 움직임 변화, 변형)이 있는 환자는 즉시 평가해야 한다. 성인 환자의 경우 낙상이나 환부에 대한 기타 외상 시에 일부 골절이 발생했고, 소아 환자의 경우 외상이 최소화되거나 없는 환자에서 골절이 발생했다. 이 약이 알려진 골절의 치유에 미치는 영향과 향후 골절 발생 위험에 미치는 영향에 대한 데이터는 없다. 대다수의 환자는 이 약으로 치료를 계속했고 골절은 회복 되었다.

4) QTc 간격 연장

임상시험에서 이 약을 투여 받는 환자에서 QT 간격 연장이 관찰되었다. 선천성 QT 연장 증후군 환자 및 QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물을 투여하는 환자는 이 약의 사용을 피해야 한다. 베이스라인 시점의 ECG 평가와 ECG 및 전해질의 주기적 모니터링이 권장된다. QTc 연장의 중증도에 따라, 용법용량 항의 표 4에 기술된 대로 용량을 조절한다.

5) 배태자 독성

동물 시험에서의 결과에 근거할 때, 이 약을 임신부에게 투여하는 경우에는 태아에게 위해를 유발할 수 있다. 임신한 랫드에게 투여했을 때, 이 약은 권장 용량에서의 AUC에 의거한 인간 노출의 2.3 배에 해당하는 노출에서 모체 독성 및 발달 독성을 유발하였다. 이 약을 투여 받는 여성 환자들은 태아에 대한 잠재적 위해에 관하여 조언을 받아야 한다. 생식 능력이 있는 여성 환자들은 반드시 투여 기간 및 이 약의 최종 투여 후 5 주 동안 효과적임 피임법을 이용해야 한다.

2. 다음 환자에는 사용하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 알려진 과민증이 있는 환자

2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것(로즐리트렉캡슐 200 밀리그램에 한함)

이 약은 황색 5 호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

4. 이상반응

1) 안전성 프로파일 요약

이 약에 대한 임상 개발 프로그램에서, 총 504 명의 환자가 4 건의 임상시험(ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2, STARTRK-NG)에서 이 약을 투여 받았다. 이러한 임상시험 4 건의 통합 분석으로써 이 약의 안전성을 평가하였다. 이 약에 대한 노출 기간의 중앙값은 5.5 개월이었다. 성인 환자에서 이 약의 안전성은 ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2 시험에서 NTRK 융합 양성, ROS1 양성 또는 ALK 양성 고형암 환자 총 475 명을 대상으로 평가하였다.

이 약의 안전성은 29 명의 고형암 소아 환자에서 평가하였다(STARTRK-NG 시험에서 27 명 등록, STARTRK-2 시험에서 2 명 등록). 이 중 1 명은 1 세 미만, 21 명은 2-11 세, 7 명은 12-17 세였다.

2) 임상시험의 약물이상반응에 대한 요약 표

표 5는 이 약을 투여 받은 성인 및 소아 환자에서 발생한 약물이상반응(ADR)을 요약한 것이다. 임상시험의 약물이상반응은 MedDRA 기관계 분류에 따라 목록으로 작성한다. 다음의 빈도 범주를 이용하였다: 매우 흔함($\geq 1/10$), 흔함($\geq 1/100$, $< 1/10$), 흔하지 않음($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), 드물($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$), 매우 드물($< 1/10,000$).

표 5. 임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자에게 발생한 약물이상반응의 요약(통합 안전성 집단)

기관계 분류 약물이상반응	이 약 (N=504)		빈도 범주 (모든 등급)
	모든 등급(%)	≥3 등급 (%)	
전신 장애 및 투여 부위 상태			
피로 ¹⁴	45.0	5.0	매우 흔함
부종 ⁶	37.3	1.4	매우 흔함
통증 ⁷	24.4	1.6	매우 흔함
발열	20.0	0.8	매우 흔함
위장 장애			
변비	42.9	0.4	매우 흔함
설사	33.5	2.6	매우 흔함
오심	32.1	0.8	매우 흔함
구토	23.2	1.2	매우 흔함
복통	11.1	0.6	매우 흔함
연하곤란	10.1	0.4	매우 흔함

신경계 장애			
미각이상	42.3	0.4	매우 흔함
현기증 ⁵	39.7	1.2	매우 흔함
감각이상 ³	29.0	0.2	매우 흔함
인지 장애 ¹	24.2	4.4	매우 흔함
두통	17.5	1.0	매우 흔함
말초 감각 신경병증 ²	15.7	1.0	매우 흔함
운동 실조 ⁴	15.7	0.8	매우 흔함
수면장애 ¹⁶	13.5	0.4	매우 흔함
기분장애 ¹⁷	9.1	0.6	흔함
실신	4.6	3.0	흔함
호흡기 장애			
호흡곤란	27.0	5.8*	매우 흔함
기침	21.4	0.6	매우 흔함
혈액 장애			
빈혈	28.2	9.7	매우 흔함
호중구 감소증 ¹⁰	11.3	4.4	매우 흔함
대사 및 영양 장애			
체중 증가	26.4	7.3	매우 흔함
식욕 저하	11.9	0.2	매우 흔함
고요산혈증	9.1	1.8	흔함
탈수	7.9	1.0	흔함
총양양해증후군	0.2	0.2*	흔하지 않음
신장 및 비뇨기 장애			
혈액 크레아티닌 증가	25.4	0.6	매우 흔함
근골격 장애			
근육통	19.6	0.6	매우 흔함
관절통	19.0	0.6	매우 흔함
근위약	12.3	1.2	매우 흔함
골절 ¹¹	6.2	2.4	흔함
간담도 장애			
AST 증가	17.5	3.6	매우 흔함
ALT 증가	16.1	3.4	매우 흔함
감염 및 감염증			
폐 감염 ⁸	13.1	6.0*	매우 흔함
요로 감염	12.7	2.6	매우 흔함
안구 장애			
시야 혼탁 ¹³	11.9	0.4	매우 흔함
피부 및 피하조직 장애			
발진 ¹²	11.5	1.4	매우 흔함
혈관 장애			
저혈압 ¹⁵	16.5	2.4	매우 흔함
심장 장애			
울혈성 심부전 ⁹	3.0	2.2	흔함
심전도 QT 연장	2.0	0.6	흔함
ALT: 알라닌 아미노전이효소 AST: 아스파라진산 아미노전이효소 * 3 등급부터 5 등급까지 치명적인 이상반응 포함(폐렴 2 개 반응, 호흡곤란 2 개 반응, 총양양해증후군 1 개 반응 포함) ¹ 다음의 대표 용어 포함: 인지 장애, 혼돈 상태, 주의력 장애, 기억 장애, 기억상실, 정신상태 변화, 환각, 섬망, '환시' 및 정신 장애. ² 다음의 대표 용어 포함: 신경통, 말초 신경병증, 말초 운동 신경병증, 말초 감각 신경병증 ³ 다음의 대표 용어 포함: 감각이상, 감각과민, 감각저하, 불쾌한 이상감각(dysesthesia) ⁴ 다음의 대표 용어 포함: 운동실조, 균형 장애, 보행 장애 ⁵ 다음의 대표 용어 포함: 현기증, 현훈, 체위성 현기증 ⁶ 다음의 대표 용어 포함: 안면 부종, 체액 저류, 전신 부종, 국소 부종, 부종, 말초 부종, 말초 종창 ⁷ 다음의 대표 용어 포함: 요통, 목 통증, 근골격성 흉통, 근골격 통증, 사지 통증 ⁸ 다음의 대표 용어 포함: 기관지염, 하기도 감염, 폐 감염, 폐렴, 호흡기 감염, 상기도 감염 ⁹ 다음의 대표 용어 포함: 급성 우심실부전, 심부전, 울혈성 심부전, 만성 우심실부전, 박출계수 감소, 폐 부종 ¹⁰ 다음의 대표 용어 포함: 호중구 감소증, 호중구 수 감소 ¹¹ 다음의 대표 용어 포함: 발목 골절, 대퇴 경부 골절, 대퇴골 골절, 비골 골절, 발 골절, 골절, 상완골 골절, 턱 골절, 하지 골절, 병적 골절, 늑골 골절, 척추 압박 골절, 척추 골절, 피로 골절, 경골 골절, 손목 골절 ¹² 다음의 대표 용어 포함: 발진, 반구진성 발진, 소양성 발진, 홍반성 발진, 구진성 발진 ¹³ 다음의 대표 용어 포함: 복시, 시야혼탁, 시각 장애 ¹⁴ 다음의 대표 용어 포함: 피로, 무력증 ¹⁵ 다음의 대표 용어 포함: 저혈압, 기립성 저혈압 ¹⁶ 다음의 대표 용어 포함: 과다수면, 불면증, 수면장애, 졸립 ¹⁷ 다음의 대표 용어 포함: 불안, 정동 불안정성, 정동장애, 초조, 우울한기분, 다행감, 변화된 기분, 기분요동, 과민성, 우울증, 지속성 우울장애, 정신운동성 지연			

3) 특정 약물이상반응에 대한 기술

① 인지 장애

임상시험 전반에서 다양한 인지 증상이 보고되었다. 여기에는 인지 장애(6.3%), 혼돈 상태(7.3%), 주의력 장애(3.8%), 기억 장애(4.2%), 기억상실(2.8%), 정신상태 변화(1.2%), 환각(1.0%), 섬망(0.8%), 환시(0.4%), 정신 장애(0.2%)로 보고된 사건이 포함되었다. 3등급 사건은 4.4%의 환자에서 보고되었다. 소아 집단에서, 3.4%(1/29명)의 소아 환자가 1등급 중증도의 주의력 장애를 경험하였다. 성인 집단에서,

베이스라인 시점에 중추신경계 질환이 있었던 환자의 경우에는 중추신경계 질환이 없었던 환자(23.1%)와 비교하여 이러한 사건의 빈도가 더 높았다(29.7%).

② 골절

골절은 성인 환자의 5.3%(25/475 명)와 소아 환자의 20.7%(6/29 명)가 경험했다. 일반적으로, 골절 부위의 중앙 관여에 대한 불충분한 평가가 있었지만, 일부 환자에서 중앙 관여를 나타내는 가능성이 있는 방사선 이상이 보고 되었다. 성인 및 소아 환자 모두에서 대부분의 골절은 고관절 또는 기타 하지 골절(예: 대퇴골 또는 경골축)이었다. 2 명의 소아 환자에서 양측 대퇴골 경부 골절이 발생했다. 골절로 인해 이 약을 중단한 환자는 없었다.

성인 환자의 경우, 낙상이나 환부에 대한 기타 외상 시에 일부 골절이 발생했다. 골절까지의 중앙 시간은 성인에서 3.42 개월(범위:

0.26~18.5 개월)이었다. 골절을 경험한 성인 환자의 36.0%는 이 약의 사용이 중지되었다.

소아 환자의 경우, 모든 골절은 외상이 최소화되거나 없는 환자에서 발생했다. 골절까지의 중앙 시간은 소아 환자에서 3.38 개월(범위:

1.77~7.39 개월)이었다. 골절을 경험한 소아 환자의 33.3%는 이 약의 사용이 중지되었다.

③ 운동 실조

운동실조(운동실조, 평형장애, 보행장애 사례를 포함)는 15.7%의 환자에서 보고됐다. 운동실조 발병까지의 중앙 시간은 0.36 개월(범위: 0.03~28.19 개월)이었고, 지속기간 중간값은 0.66 개월(범위: 0.03~11.99 개월)이었다. 대다수의 환자(67.1%)가 운동실조에서 회복했다.

운동실조 관련 이상사례는 65 세 미만 환자(12.8%)에 비해 고령 환자(23.8%)에서 더 자주 관찰됐다.

④ 실신

실신 사례는 4.6%의 환자에서 보고됐다. 일부 환자의 경우에는 저혈압, 탈수, 또는 QTc 연장을 동반하는 실신이 보고됐으며, 다른 환자의 경우에는 동반 관련 상태들이 보고되지 않았다.

⑤ QTc 간격 연장

임상시험 전반에서 이 약을 투여 받은 504 명의 환자 중, 1 회 이상의 베이스라인 이후 ECG 평가를 받은 환자 17 명(4.0%)은 이 약 시작 후 >60 ms의 QTcF 간격 연장을 경험했고, 12 명(2.8%)의 환자는 >500ms의 QTcF 간격을 경험했다.

⑥ 말초 감각 신경병증

말초 감각 신경병증은 15.7%의 환자에서 보고됐다. 발병까지의 중앙 시간은 0.49 개월(범위: 0.03~20.93 개월)이었고, 지속기간 중간값은 0.76 개월(범위: 0.07~6.01 개월)이었다. 대다수의 환자(55.7%)가 말초 신경병증에서 회복했다.

⑦ 안구 장애

임상시험 전반에서 보고된 안구 장애에는 시야흐림(8.5%), 복시(2.6%), 시각장애(1.6%)가 포함됐다. 안구 장애 발병까지의 중앙 시간은 1.87개월(범위: 0.03~21.59개월)이었다. 안구 장애의 지속기간 중간값은 1.02개월(범위: 0.03~14.49개월)이었다. 대다수의 환자(61.7%)는 안구 장애 사례에서 회복했다.

4) 실험실적 이상

아래의 표는 4건의 임상시험 전반에서 이 약을 투여 받은 환자에 대해, 투여 후에 발생한 실험실적 이상의 베이스라인 대비 변동을 제시한 것이다.

표 6 이 약 투여 후 발생한, 주요 실험실적 이상의 베이스라인 대비 변동

실험실 검사 이상 ¹	이 약 NCI-CTCAE Grade (N= 504 ²)	
	베이스라인 대비 변화 모든 등급(%)	베이스라인으로부터 3 등급 또는 4 등급으로의 변화(%) ³
화학		
혈액 크레아티닌 증가	94.8	3.1
고요산혈증	50.8	6.8
AST 증가	43.3	3.3
ALT 증가	38.4	3.1
혈액학		
호중구 감소	27.8	6.3
헤모글로빈 감소	65.7	9.2
AST: 아스파라진산 아미노전이효소; ALT: 알라닌 아미노전이효소		
¹ 베이스라인 및 1 회 이상의 투여 중 검사 수치가 입수된 환자의 수에 근거함		
² 혈액 크레아티닌에 대한 N=480; AST에 대한 N=478; ALT에 대한 N=479; 고요산혈증에 대한 N=382; 호중구에 대한 N=457; 헤모글로빈에 대한 N=487		
³ 0-2 등급의 베이스라인 값으로부터 베이스라인 이후 어느 시점에도 3 등급 또는 4 등급의 값으로 변화된 환자		

5. 일반적 주의

1) 중앙 유형 전반에 걸친 유효성

이 약의 유효성은 비교적 적은 수의 NTRK 유전자 융합암 환자 또는 ROS1 양성 비소세포폐암 환자들이 포함된 단일군 시험에서 확립되었다. 이 약의 긍정적인 효과는 제한된 중앙 유형에서의 객관적 반응률(overall response rate)과 반응 기간에 기반하여 증명되었다. 이 효과는 중앙 유형 그리고 동반된 유전적 변이에 따라 정량적으로 다를 수 있다. 이러한 이유로 이 약은 임상적 유효성이 확립된 치료옵션이 없거나, 이러한 치료옵션이 소진된 경우에만 사용해야 한다 (예, 만족스러운 치료옵션이 없는 경우).

2) 운전 및 기계조작에 미치는 영향

이 약은 운전 및 기계조작에 영향을 줄 수 있다. 이 약을 투여하는 동안 환자들이 인지 관련 약물이상반응, 실신, 시야 혼탁 또는 현기증을 경험하는 경우에는 증상이 해결될 때까지 운전이나 기계조작을 하지 않도록 환자들을 교육해야 한다.

6. 상호작용

1) 다른 약물이 이 약에 미치는 영향

In vitro 자료에 근거할 때, CYP3A4는 이 약의 대사 및 그 주요 활성 대사체 M5의 형성을 매개하는 주요 효소이다.

① CYP3A 유도제

강력한 CYP3A 유도제인 리팜핀의 반복 경구 용량을 이 약의 단회 경구 용량과 병용 투여했을 때, 이 약의 전신 노출이 77% 감소하였다. 리팜핀 병용/비병용 시의 기하평균비(GMR)은 AUC_{inf}(90% CI)에 대해 23.3%(18.4%, 29.5%)였고 C_{max}(90% CI)에 대해 44.4%(35.3%, 55.9%)였다. 이 약과 CYP3A 유도제의 병용 투여를 피해야 한다.

② CYP3A 억제제

이 약의 단회 경구 용량을 강력한 CYP3A4 억제제인 이트라코나졸의 반복 경구 용량과 함께 투여했을 때에는 이 약의 전신 노출이 500% 증가하였다. 이트라코나졸 병용/비병용 시의 GMR은 AUC_{inf}(90% CI)에 대해 604%(454%, 804%)였고 C_{max}(90% CI)에 대해 173%(137%, 218%)였다. 강력한 CYP3A 억제제 및 중등도 CYP3A 억제제(항진균제, 항레트로바이러스제를 포함하되 이에 국한되지 않음)를 이 약과 병용 투여하는 것은 피하거나 14일로 제한해야 한다. 병용 투여가 불가피한 경우, 용법용량 항에 기술된 대로 이 약의 용량 조절이 요구된다.

③ 위의 pH를 증가시키는 의약품

In vitro 에서 이 약의 물에 대한 용해도는 pH 의존적이다. 임상시험에서 이약과 란소프라졸(양성자 펌프 억제제(PPI))의 병용 투여 시에는 이 약의 전신 노출이 25% 감소하였으며, 이는 임상적으로 관련성이 없다. 란소프라졸 병용/비병용 시의 GMR 은 $AUC_{inf}(90\% \text{ CI})$ 에 대해 74.5%(64.7%, 85.9%)였고 $C_{max}(90\% \text{ CI})$ 에 대해 76.5%(67.6%, 86.6%)였다. 따라서, 이 약을 PPI 또는 위 pH 를 증가시키는 다른 약물(예, H_2 수용체 길항제 또는 제산제)과 병용 투여하는 경우에는 용량 조절이 요구되지 않는다.

④ 수송체가 이 약의 분포에 미치는 영향

In vivo 에서 랫드 및 개의 항정상태 뇌:혈장 농도 비(≥ 0.6)와 in vitro P-gp 발현 세포 분석에서 P-gp 억제제에 대한 민감도가 없었던 점에 근거할 때, 이 약은 P-gp 의 불량 기질로 간주된다. 이 약의 주요 활성 대사체인 M5 는 P-gp 의 기질이다. 이 약은 BCRP 의 기질이 아니지만, M5 는 BCRP 의 기질이다. 이 약과 M5 는 유기 음이온 수송 폴리펩티드(OATP) 1B1 또는 OATP1B3 의 기질이 아니다.

2) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향

① CYP 기질

인체 간 마이크로좀에 대한 in vitro 시험에 근거할 때, 이 약은 CYP3A에 대해 억제 가능성을 나타낸다. In vitro 시험에 따르면, 이 약과 그 주요 활성 대사체인 M5 는 임상적으로 관련성 있는 농도에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 을 억제하지 않는 것으로 보인다. In vitro 결과는 이 약이 CYP3A 및 CYP2C8/9 에 대해 약한 유도 가능성을 갖는다는 것을 보여준다. 임상시험에서 이 약의 반복 용량을 민감한 CYP3A 기질인 미다졸람과 병용 투여한 경우에는 미다졸람의 전신 노출이 약 50% 증가하였으며, 이는 미다졸람의 대사에 대한 이 약의 억제 효과가 약하다는 것을 시사한다(이 약 병용/비병용 시 AUC_{inf} 에 대한 기하평균비(GMR) (90% CI)는 150% (129%, 173%)였다). 따라서 이 약을 CYP3A 기질과 함께 투여하는 경우에는 용량 조절이 요구되지 않는다.

② P-gp 기질

In vitro 자료는 이 약이 P-gp 에 대해 억제 가능성을 갖는다는 것을 시사한다. 임상시험에서, 이 약의 단독 경구 용량을 민감한 P-gp 기질인 디곡신과 병용 투여했을 때에는 디곡신의 C_{max} 가 약 28% 증가하였고 전체 노출이 약 18% 증가하였다(이 약 병용/비병용 시 GMR 은 $C_{max}(90\% \text{ CI})$ 에 대해 128%(98.2%, 167%)였고 $AUC_{inf}(90\% \text{ CI})$ 에 대해 118%(106%, 132%)였다). 디곡신의 신장 청소율은 디곡신을 단독 투여한 경우와 디곡신 및 이 약을 병용 투여한 경우에 비슷했으며, 이는 이 약이 디곡신의 신장 청소율에 미미한 영향을 준다는 것을 시사한다. 이러한 결과는 이 약이 약한 P-gp 억제제라는 점과 P-gp 기질인 디곡신과 이 약 간에 임상적으로 유의한 상호작용이 존재하지 않는다는 것을 시사한다. 따라서 이 약을 P-gp 기질과 함께 투여하는 경우에는 용량 조절이 요구되지 않는다.

③ BCRP 기질

P-gp 와 마찬가지로, in vitro 시험에서 BCRP 의 약한 억제제 가 관찰되었다. P-gp 기질인 디곡신과의 임상적으로 유의한 상호작용이 관찰되지 않았다는 점을 고려할 때, BCRP 와의 상호작용은 예상되지 않는다. 이 약을 BCRP 기질과 함께 투여하는 경우에는 용량 조절이 요구되지 않는다.

④ 기타 수송체 기질

In vitro 자료는 이 약이 유기 음이온 수송 폴리펩티드(organic anion transporting polypeptide; OATP) 1B1 과 다약제 및 독소배출 수송체 1(multidrug and toxin extrusion protein 1; MATE1)에 대해 약한 억제 가능성을 갖는다는 것을 시사한다.

⑤ 경구용 피임제

이 약의 반복 경구 용량을 경구용 피임제인 에티닐에스트라디올과 병용 투여하는 경우의 영향에 대한 생리학 기반의 약동학 시뮬레이션에서는 약물간 상호작용이 없을 것으로 예측되었다. 이 약 병용/비병용 시의 GMR 은 $AUC_{inf}(90\% \text{ CI})$ 에 대해 112%(111%, 113%)였고 $C_{max}(90\% \text{ CI})$ 에 대해 112%(111%, 113%)였다. 따라서 이 약을 경구용 피임제와 함께 투여할 수 있다.

7. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 임부

생식 능력이 있는 여성 환자에게는 이 약을 투여 받는 동안 반드시 임신을 피하도록 조언해야 한다. 임부에서 이 약의 사용에 대해 이용 가능한 자료는 없다. 이 약의 동물 시험 및 작용기전에 근거할 때, 임부에게 투여 시 이 약은 태아에 대한 위해를 유발할 수 있다. 이 약을 투여 받는 환자들은 태아에 대한 잠재적 위해에 대해 조언을 받아야 한다. 임신이 발생하는 경우에는 의사에게 연락하도록 여성 환자들에게 조언해야 한다. 분만 및 출산을 하는 동안의 안전한 이 약의 사용은 확립된 바 없다.

2) 수유부

이 약 또는 그 대사체가 인간의 모유로 배출되는지 여부는 알려지지 않았다. 이 약이 모유 생선에 미치는 영향 또는 모유 내 존재를 평가하기 위한 시험은 수행되지 않았다. 모유수유 영아에게 위해를 미칠 가능성을 알 수 없으므로, 이 약을 투여하는 동안에는 모유수유를 중단하도록 수유부에게 조언해야 한다.

3) 수태능

이 약의 영향을 평가하기 위한 동물에서의 수태능 시험은 수행되지 않았다. 랫드와 개를 대상으로 한 반복투여 독성시험에서, 인체 권장 용량의 AUC 에 의거한 인체 노출 대비 약 2.4 배 및 0.6 배에 해당하는 이 약이 생식기관에 미치는 영향은 관찰되지 않았다.

4) 가임/피임 여성

① 임신검사

생식 능력이 있는 여성 환자들은 이 약 치료를 개시하기 전에 의학적 감독 하에 임신검사를 받아야 한다.

② 피임

생식 능력이 있는 여성 환자들은 반드시 이 약의 투여 기간 및 최종 투여 후 5 주 동안 매우 효과적인 피임법을 이용해야 한다. 유전독성 가능성에 근거하여, 가임 여성 파트너를 둔 남성 환자들은 반드시 이 약의 투여 기간 및 최종 투여 후 3 개월 동안 매우 효과적인 피임법을 이용해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

이 약의 안전성 및 유효성은 소아를 대상으로 연구가 진행 중이다. 성인 및 소아 환자에서 비슷한 약물 노출을 나타낸 집단 약동학 자료에 근거하여 성인을 대상으로 한 임상시험의 증거를 소아 집단에 외삽한 것 또한 만 12 세 이상 소아 환자에서의 이 약의 사용을 뒷받침한다.

9. 고령자에 대한 투여

≥ 65 세 환자와 그보다 낮은 연령의 환자 사이에 안전성 또는 유효성의 차이는 관찰되지 않았다. ≥ 65 세 환자에서 용량 조절은 요구되지 않는다.

10. 신장에 환자

집단 약동학 분석에 근거할 때, 경증 또는 중등증의 신장장애가 있는 환자에서는 용량 조절이 요구되지 않는다. 중증 신장에 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

11. 간장애 환자

간장애 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

12. 과량투여시의 처리

이 약의 임상시험에서 과량투여의 경험은 없다. 과량투여를 경험하는 환자들에 대해서는 면밀한 감독이 이루어져야 하고 보조치료가 도입되어야 한다. 이 약에 대해 알려진 해독제는 없다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고의 원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

14. 약리작용

이 약은 수용체 티로신 키나제 TRKA, TRKB, TRKC(각각 신경영양 티로신 수용체 키나제[NTRK] 유전자 NTRK1, NTRK2, NTRK3에 의해 암호화), 원종양유전자 티로신 단백질 키나제 ROS(ROS1; ROS1 유전자에 의해 암호화), 역형성 림프종 키나제(ALK; ALK 유전자에 의해 암호화)의 강력한 억제제이다. 이 약의 주요 활성 대사체인 M5는 비슷한 in vitro 효력 및 활성을 나타내었다. TRK, ROS1 또는 ALK 키나제 영역을 포함하는 융합 단백질은 제한되지 않는 세포 증식을 초래하는 하류 신호전달 경로의 과활성을 통해 종양원성 가능성을 제공한다. 이 약은 TRK 키나제, ROS1, ALK를 강력히 억제하여, 하류 신호전달 경로와 세포 증식의 억제, 그리고 종양 세포의 세포자멸사 유도를 초래한다. 이 약은 종양 유형과 상관없이 NTRK, ROS1, ALK 융합 유전자가 있는 암 세포주의 강력한 억제를 나타낸다. 이 약은 NTRK 및 ROS1 융합에 의해 유도된 종양 모델에서 항종양 효력을 나타냄으로써 육종, 두경부암종, 비소세포폐암종(NSCLC), 대장암(CRC), 급성 골수성 백혈병(AML), 교종을 포함한 다양한 종양 유형 전반에서 종양의 퇴행을 유발한다. 이 약은 다양한 동물 종(마우스, 랫드, 개)에서 0.4~2.2의 뇌:혈장 농도 비를 나타내는 CNS 투과 분자다. 이 약은 TRKA에 의해 유도된 두개 내 종양 모델 3가지와 ALK에 의해 유도된 두개 내 종양 모델 1가지에서 강력한 항종양 활성을 나타내었다. 이러한 자료는 이 약의 투여가 충분한 뇌 노출을 초래하여 항정상태 및 임상적으로 관련성 있는 전신 노출에서 목표 약리학적 활성을 달성한다는 점에 부합한다.

15. 약동학적 정보

NTRK 양성 고형암 및 ROS1 양성 비소세포폐암 환자와 건강한 시험대상자에서 이 약 및 그 주요 활성 대사체(M5)에 대한 약동학 매개변수의 특징을 규명하였다. 이 약 600 mg 단회 용량을 투여한 후에, 추정된 이 약의 평균($\pm$ SD) C_{max} 는 1990 ($\pm$ 1050) nM이고 AUC_{0-24} 는 33900 ($\pm$ 15800) nM·h였으며 M5의 C_{max} 는 765 ($\pm$ 598) nM이고 AUC_{0-24} 는 13300 ($\pm$ 10200) nM·h였다. 항정상태에서 추정된 이 약의 평균 C_{max} 는 3490 ($\pm$ 1600) nM이고 AUC_{0-24} 는 62800 ($\pm$ 29100) nM·h였으며 M5의 C_{max} 는 1340 ($\pm$ 934) nM이고 AUC_{0-24} 는 25500 ($\pm$ 29100) nM·h였다. 이 약을 1 일 1 회 600 mg 투여 후 항정상태에서 집단 PK 모델에 의해 추정된 평균 축적은 1.89 ($\pm$ 0.381)였고 M5의 경우에는 2.01 ($\pm$ 0.437)이었다.

① 흡수

식후 상태에서 NTRK 융합 양성 및 ROS1 양성 비소세포폐암 환자에게 이 약 600 mg을 단회 경구 투여한 후에, 이 약은 신속히 흡수되어 약 4~6 시간 후에 최고혈중농도 도달시간(T_{max})에 도달하였다. 집단 약동학 분석에 근거할 때, 1 일 1 회 600 mg 투여 시 5 일 이내에 이 약의 항정상태에 도달하였다. 생리학 기반 약동학적 모델링(PBPK modeling)에 근거하여 추정된 이 약의 절대 생체이용률은 55%였다. 음식이 이 약의 생체이용률에 미치는 임상적으로 유의한 영향은 관찰되지 않았다. 공복 상태 및 고지방 고열량 식사 후 조건에서 건강한 시험대상자에게 이 약 600 mg을 단회 경구 투여한 후, 식후/공복 상태에서의 GMR은 AUC_{inf} (90%CI)에 대해 115% (107, 124)였고 C_{max} (90%CI)에 대해 106% (98.9, 115)였다. 이 약은 식사와 상관없이 투여할 수 있다.

② 분포

이 약 및 그 주요 활성 대사체인 M5는 약물 농도와 상관없이 인간 혈장 단백질에 높은 비율로 결합한다. 인간 혈장에서, 이 약과 M5는 비슷한 단백질 결합을 나타내었으며, 임상적으로 관련성 있는 농도에서 >99%의 결합을 나타내었다. [^{14}C]-표지 이 약의 단회 경구 투여 후에 분포용적(V_z/F)의 기하평균은 860 L였으며, 이는 광범위한 조직 내 분포를 시사하였다. 집단 약동학 분석에서, 이 약과 M5에 대해 각각 551 L 및 81.1 L의 분포용적이 추정되었다.

③ 대사

이 약은 주로 CYP3A4에 의해 대사된다(~76%). 몇 가지 기타 CYP 및 UGT1A4의 기여는 총 <25%로 미미한 것으로 추정되었다. 활성 대사체 M5(CYP3A4에 의해 형성) 및 직접 N-글루쿠로니드 포합체 M11(UGT1A4에 의해 형성)은 확인된 주요 순환 대사체 2가지이다.

④ 소실

건강한 시험대상자에게 [^{14}C]-표지된 이 약의 단회 용량을 경구 투여한 후에, 방사능의 대다수가 대변으로 배설되었고(82.9%) 소변으로의 배설은 미미하였다(3.06%). 대변에서 용량의 35.7% 및 22.1%가 각각 미변화체 및 M5로 배설되었으며, 이는 간을 통한 소실이 주요 소실 경로를 시사한다. 이 약과 M5는 C_{max} 에서 전신 순환 방사능의 약 73%를 차지하고 총 방사능 AUC_{inf} 의 약 절반을 차지한다. 집단 PK 분석에서, 이 약과 M5에 대해 각각 19.6 L/h 및 52.4 L/h의 CL/F가 추정되었다. 이 약과 M5의 소실 반감기는 각각 20 시간 및 40 시간으로 추정되었다.

⑤ 특수 집단에서의 약동학

(1) 소아

비구획 분석 및 집단 약동학 모델링 방법에 따르면, 이 약 및 M5의 약동학이 성인과 소아에서 비슷하여 성인에서의 자료를 소아 환자에게 외삽할 수 있는 것으로 입증되었다. 집단 약동학 분석에서 입수된 자료는 소아 환자에서 이 약 1 일 1 회 300 mg/m²의 용량이 이 약 1 일 1 회 600 mg을 투여 받은 성인에서 달성된 것과 비슷한 전신 노출을 초래한다는 것을 보여준다. 집단 약동학 분석 자료는 BSA $\geq$ 1.5 m²의 소아 환자에서 이 약 1 일 1 회 600 mg 투여를 뒷받침한다.

(2) 고령자

약동학 분석에 근거할 때, >65 세 환자와 그보다 연령이 낮은 성인에서 이 약의 노출 차이는 발견되지 않았다.

(3) 신장에 환자

미변화 상태로 소변으로 배설되는 이 약 및 활성 대사체 M5의 양은 무시할 만한 수준이며(용량의 ~3%), 이는 신장을 통한 소실이 이 약의 소실에서 미미한 역할을 한다는 것을 시사한다. 경증 및 중등증 장애가 있는 환자에서 입수된 집단 약동학 자료는 신장애가 있는 경우에 이 약의 약동학에 유의한 영향이 없다는 것을 보여준다. 공식적인 약동학 시험은 수행된 적이 없으며, 중증 신장애 환자에서 수집된 집단 약동학 자료는 없었다.

(4) 간장애 환자

이 약은 주로 간에서의 대사를 통해 소실되므로, 간장애가 있는 경우에는 이 약 및/또는 그 주요 활성 대사체 M5의 혈장 농도가 증가할 수 있다. 간장애가 있는 환자에 대해 이용 가능한 임상 자료는 제한적이며, 특별히 간장애가 있는 환자를 대상으로 한 약동학 시험은 수행된 적이 없다. 집단 약동학 분석에 근거할 때, 이 약 및 M5 노출은 경증, 중등증 또는 중증 간장애가 있는 환자와 간기능이 정상인 환자에서 비슷하였다.

(5) 민족

건강한 일본인 및 백인 자원자에게 이 약의 단회 경구 용량을 투여한 후, 이 약의 노출에서 임상적으로 관련성 있는 차이는 관찰되지 않았다. 집단 약동학 분석에 근거할 때, 이 약의 전신 노출과 인종/민족(아시아인, 일본인, 백인, 기타 민족) 간의 관련성은 없었다. 상이한 인종/민족의 환자들에 대한 용량 조절은 요구되지 않는다.

16. 임상시험 정보

① NTRK 융합 양성 고형암

(1) 성인 환자에서의 유효성

성인 환자에서 NTRK 융합 양성 고형암 치료 시 이 약의 유효성은 사전에 명시된 통합 분석을 통해 3건의 단일군 공개 임상시험(ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2) 결과를 통합함으로써 평가하였다.

ALKA 시험은 최대 내약 용량을 결정하기 위해 NTRK1/2/3, ROS1 또는 ALK 분자적 변이가 동반된 고형암이 있는 $\geq$ 18 세 환자를 대상으로 한 제 1 상 단일군 공개 시험이었다. STARTRK-1 시험은 NTRK1/2/3, ROS1 또는 ALK 분자적 변이가 동반된 고형암이 있는 $\geq$ 18 세 환자를 대상으로 한 제 1 상 다기관, 단일군, 공개 시험이었다. 이 시험은 용량 증량 부분 및 용량 확장 부분을 포함하였다. 용량 확장 부분에서, 환자들은 4 주 반복 주기로 600 mg을 매일 투여 받았으며 일차 목적은 제 2 상 권장 용량을 평가하는 것이었다. STARTRK-2 시험은 NTRK1/2/3, ROS1 또는 ALK 유전자 재배열이 있는 고형암 환자를 대상으로 한 다기관, 국제 제 2 상 단일군 바스켓 시험이었다. 환자들은 4 주 주기로 이 약 600 mg을 1 일 1 회 투여 받았다.

통합 분석에서 일차 유효성 결과 척도는 Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 에 따라 눈가림 상태의 독립적 중앙 검토(BICR)를 통해 평가한 객관적 반응을(ORR) 및 반응 지속기간(DOR)이었다. 이차 유효성 결과 척도는 임상적 이득률(CBR), 무진행 생존(PFS), 중추신경계(CNS) 진행까지 걸린 시간, 전체 생존(OS), 베이스라인 시점에 CNS 전이를 나타낸 환자에서 - 두개 내(IC) ORR, IC-DOR, IC-PFS(마찬가지로 RECIST v1.1 을 이용하여 BICR 에 의해 평가)를 포함하였다.

유효성 평가 가능 분석군은 이 약을 투여 받았으며 확인된 NTRK 융합 양성 고형암이 있고 이전에 TRK 억제제를 투여 받지 않았고 베이스라인 시점에 시험자의 평가에 따라 측정 가능 질병이 존재하였고 6 개월 이상의 추적관찰을 받은 성인 환자 총 74 명으로 구성되었다. NTRK 융합 양성 상태는 시험에 등록되기 전에 Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) 인증 또는 동등한 인증을 받은 실험실에서 수행되었던 밸리데이션된 핵산 기반 검사를 통해 확인되었다.

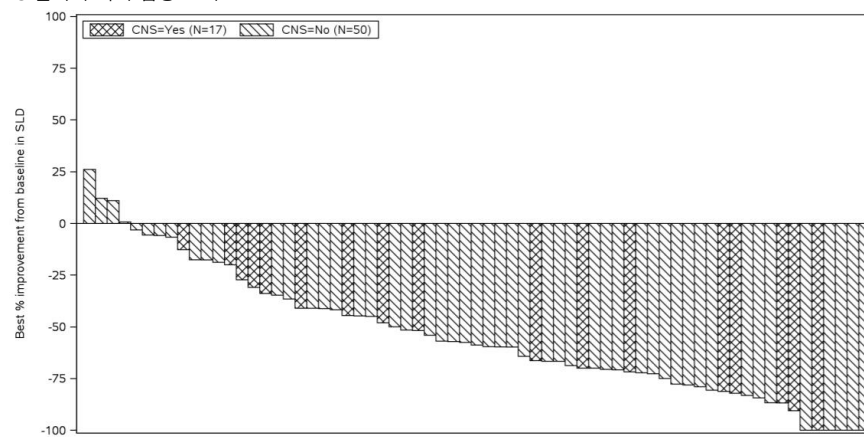
유효성 평가 가능 집단의 베이스라인 인구학적 정보 및 질병 특성은 다음과 같았다: 남성 47.3%, 연령 중앙값 57 세(범위: 21-83 세), 백인 70.0%, 아시아인 17.6%, 히스패닉 또는 라틴계 5.5%, 흡연 무경험자 59.7%. 베이스라인 시점의 ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 수행능력 상태는 0 (40.5%), 1 (45.9%) 또는 2 (13.5%)였다. 대부분의 환자(97.3%)가 전이성 질병[가장 흔한 부위는 폐(60.8%), 림프절(52.7%), 뇌(25.7%)였음]을 가지고 있었고, 2.7%의 환자가 국소 진행성 질병을 가지고 있었고, 27%의 환자는 이전에 전신 요법을 받은 적이 없었다. 전체 추적관찰 기간 중앙값은 14.2 개월이었다.

NTRK 융합 양성 고형암 환자의 유효성 결과가 표 7 에 요약되어 있다.

표 7. NTRK 융합 양성 고형 종양이 있는 성인에서 BICR 에 의한 전체 유효성

유효성 평가변수	이 약 N=74
일차 평가변수(BICR 평가, RECIST 1.1)	
ORR:	
CR+PR 의 수	47/74
ORR% (95% CI)	63.5% (51.5, 74.4)
완전 반응, n (%)	5 (6.8%)
부분 반응, n (%)	42 (56.8%)
안정 병변, n (%)	9 (12.2%)
질병 진행, n (%)	6 (8.1%)
DOR *	
사건을 경험한 환자의 수(%)	21/47 (44.7%)
중앙값, 개월(95% CI)	12.9 (9.3, NE)
6 개월간 지속된 반응 % (95% CI)	0.71 (0.58, 0.85)
9 개월간 지속된 반응 % (95% CI)	0.65 (0.51, 0.8)
12 개월간 지속된 반응 % (95% CI)	0.55 (0.39, 0.72)
이차 평가변수(BICR 평가, RECIST 1.1)	
CBR	
CR+PR+6 개월 SD 의 수/환자의 수	50/74
CBR% (95% CI)	67.6% (55.7, 78.0)
PFS *	
사건을 경험한 환자의 수(%) / 환자의 수	41/74 (55.4%)
중앙값, 개월(95% CI)	11.2 (8.0, 15.7)
CNS 진행까지 걸린 시간	
사건을 경험한 환자의 수(%)	27/74 (36.5%)
중앙값, 개월(95% CI)	16.8 (14.3, NE)
전체 생존	
사건을 경험한 환자의 수(%)	24/74 (32.4%)
중앙값, 개월(95% CI)	23.9 (16.0, NE)
CR: 완전 반응; PR: 부분 반응; NE: 추정 불가능. 신뢰구간(CI)은 Clopper-Pearson 방법을 이용하여 산출. * Kaplan-Meier 추정량에 근거한 중앙값 및 백분위수	

그림 1 에 제시된 것처럼, NTRK 융합 양성 고형 종양이 있는 대부분의 성인 환자가 RECIST 1.1 에 따른 BICR 평가에서 종양 축소를 경험하였다. 그림 1. NTRK 융합 양성 고형 종양이 있는 성인에서 표적 병변의 합에 대한 베이스라인 대비 최상의 변화율(BICR 평가), 베이스라인 시점의 CNS 전이에 따라 음영 표시



SLD: 최장 직경의 합

유효성 평가 가능 분석군에서 NTRK 융합 양성 고형 종양이 있는 성인 환자 74 명 중 19명은 시험자에 의해 베이스라인 시점에 CNS 전이가 있는 것으로 확인되었다. 베이스라인 시점에 CNS 전이가 있는 이러한 환자 하위군에서 RECIST v1.1 에 따른 BICR 에 의거한 유효성 결과가 표 8 에 요약되어 있다.

표 8. 베이스라인 시점에 CNS 전이가 동반된 NTRK 융합 양성 고형 종양이 있는 성인에서의 유효성

이차 평가변수 (BICR 평가, RECIST 1.1)	베이스라인 시점의 CNS 전이(시험자에 의거)	
	있음 N=19	없음 N=55
ORR: CR+PR 의 수 ORR% (95% CI) 완전 반응, n (%) 부분 반응, n (%) 안정 병변, n (%) 질병 진행, n (%)	11 57.9% (33.50, 79.75) 0 11 (57.9%) 4 (21.1%) 1 (5.3%)	36 65.5% (51.42, 77.76) 5 (9.1%) 31 (56.4%) 5 (9.1%) 5 (9.1%)
DOR 사건을 경험한 환자의 수 중앙값, 개월(95% CI)	5 (45.5%) 6.0 (4.2, NE)	16 (44.4%) 12.9 (9.3, NE)
PFS 사건을 경험한 환자의 수 중앙값, 개월(95% CI)	12 (63.2%) 6.7 (4.5, NE)	29 (52.7%) 13.7 (10.1, 16.0)
CR: 완전 반응; PR: 부분 반응; NE: 추정 불가능. 신뢰구간(CI)은 Clopper-Pearson 방법을 이용하여 산출.		

NTRK 융합 양성 고형암이 있는 유효성 평가 가능 성인 환자 모두에서 종양 유형에 따른 객관적 반응률과 반응 지속기간이 표 9 에 제시되어 있다.

표 9. NTRK 융합 양성 고형 종양이 있는 성인에서 종양 유형에 따른 유효성

종양 유형	환자 (N=74)	ORR		DOR
		n (%)	95% CI	범위(개월)
모든 종양	74	47 (63.5)	(51.5, 74.4)	1.4* to 26.0*
육종	16	9 (56.3)	(29.9, 80.3)	2.8, 15.1
비소세포폐암	13	9 (69.2)	(38.6, 90.9)	1.4*, 25.9*
침샘(MASC)	13	12 (92.3)	(64.0, 99.8)	2.8, 22.1*
유방암(분비성)	4	4 (100)	(39.8, 100)	5.5, 20.3*
유방암(비분비성)	2	NE, PR	NA	4.2
갑상선암	7	3 (42.9)	(9.9, 81.6)	5.6, 10.9*
대장암	7	2 (28.6)	(3.7, 71)	7.9*, 15.2
신경내분비암	4	2 (50.0)	(6.8, 93.2)	1.9*, 9.2*
췌장암	3	2 (66.7)	(9.4, 99.2)	7.1, 12.9
난소암	1	Non CR/PD	NA	NA
자궁내막암	1	PR	NA	26.0*
담도암	1	PR	NA	9.3
위장암(기타)	1	PR	NA	5.6*
신경아세포종	1	NE	NA	NA
* 중도절단 ORR: 객관적 반응률; DOR: 반응 지속기간; MASC: 유방암유사 분비암종; NA: 적은 수의 반응 또는 반응 부재로 해당 없음; CR: 완전 반응; PR: 부분 반응; PD: 질병 진행; NE: 추정 불가능.				

두개 내 반응

유효성 평가 가능 분석군에서 NTRK 융합 양성 고형 종양이 있는 성인 환자 74 명 중 16명은 BICR 에 의해 베이스라인 시점에 CNS 전이가 있는 것으로 평가되었으며, 여기에는 측정 가능한 CNS 병변이 있는 환자 8 명이 포함되었다. 베이스라인 시점에 측정 가능한 CNS 전이가 있는 이러한 환자 하위군에서 RECIST 버전 1.1 에 따라 BICR 에 의해 평가된 두개 내 ORR, DOR, PFS 가 표 10 에 요약되어 있다.

표 10. 베이스라인 시점에 BICR 에 의거 CNS 전이가 있는 NTRK 융합 양성 고형암 성인에서 두개 내 유효성

이차 평가변수 (BICR 평가, RECIST 1.1)	베이스라인 시점의 CNS 전이(BICR 에 의거)	
	측정 가능 질병 N=8	모든 환자 N=16
IC-ORR 반응자 IC-ORR% (95% CI) 완전 반응 n (%) 부분 반응 n (%)	5 62.5% (24.5, 91.5) 1 (12.5%) 4 (50%)	8 50% (24.7, 75.4) 4 (25%) 4 (25%)
IC-DOR 사건을 경험한 환자의 수(%) 중앙값, 개월(95%)	2 (40%) NE (5.0, NE)	4 (50%) 8.0 (6.7, NE)
IC-PFS 사건을 경험한 환자의 수(%) 중앙값, 개월(95% CI)	4 (50%) 10.1 (2.8, NE)	10 (62.5%) 8.9 (5.9, 14.3)
NE: 추정 불가능. RECIST 1.1 기준을 이용하여 도출한 IC-ORR 은 CNS 병변에만 적용됨. 신뢰구간(CI)은 Clopper-Pearson 방법을 이용하여 산출.		

원발성 CNS 종양

3건의 시험 전반에서, CNS 원발성 종양이 있는 성인 환자 7명이 이 약을 투여 받았고 최소 6개월의 추적관찰을 받았다. IC-ORR, DOR, PFS는 Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria(RANO)에 따라 BICR에 의해 평가되었다. 환자 1명은 객관적 반응을 경험하였으며, DOR은 2.79개월이고 PFS는 6.34개월이었다.

환자 보고 결과

STARTRK-2 시험은 EORTC QLQ-C30(European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core questionnaire), 폐암 모듈 (QLQ-LC13), 대장암 모듈 (QLQ-CR29)에 근거하여 치료가 증상, 기능, 건강 관련 삶의 질(HRQoL)에 미치는 영향에 관한 환자 보고 결과(PRO)를 평가하였다. 대부분의 안전성 평가 가능 환자는 이 약 투여와 흔히 관련된 증상(식욕부진, 오심, 설사, 구토)이 있더라도 중증도가 낮았다는 것을 보여주었다. NTRK 융합 양성 NSCLC가 있는 유효성 평가 가능 환자(n = 12)는 이 약을 투여 받는 동안 베이스라인 시점에 중증도의 폐 관련 증상을 보고하였고, 정성적으로 개선되는 경향이 있었다. mCRC 환자(n = 7)는 베이스라인 시점에 낮은 복부 증상 부담을 보고하였고, 일반적으로 시간이 지남에 따라 낮게 유지되었다. NTRK 융합 양성 고형암 환자에서 이 약을 투여 받는 동안 EORTC QLQ-C30의 신체 기능, 역할 기능, 전반적 건강 상태로 측정했을 때에 기능(베이스라인 시점에 중등도 - 높음) 및 HRQoL(베이스라인 시점에 높음)의 유지에 대한 정성적으로 개선되는 양상이 관찰되었다.

(2) 소아 환자에서의 유효성

STARTRK-NG (ST-NG) 시험에서 NTRK 융합 양성 고형암이 있는 소아 환자에 대해 이 약의 유효성을 평가하였다. 이 시험은 원발성 CNS 종양을 포함하여 NTRK, ROS1 또는 ALK 분자적 변이가 동반되거나 동반되지 않은 재발성 또는 불응성 고형암이 있는 소아 환자를 대상으로 한 다기관 제 1/2 상, 공개 용량 증량 및 확장 시험이다. 환자들은 4 주 주기로 이 약 250mg/m² - 750mg/m²을 1 일 1 회 투여 받았다. 생존 추적 관찰 기간의 범위는 6.9-18.0 개월 이었다.

두개의 종양에 대해서는 RECIST 버전 1.1에 따라, 원발성 CNS 종양에 대해서는 RANO에 따라 BICR에서 평가한 NTRK 융합 양성 고형암이 있는 7명의 소아 환자(18 세 미만)에서 이 약의 유효성은 표 11에 요약되어 있다. NTRK 융합 양성 고형암의 소아 환자에 대한 유효성 자료는 또한 각 성인 집단의 결과로부터 외삽하여 뒷받침된다.

표 11. BICR에 의해 평가된 NTRK 융합 양성 고형암 소아에서 유효성

종양 유형	최적의 반응률	반응 지속 기간(개월)
영아 섬유육종	PR	13.6*
영아 섬유육종	CR ^b	6.5*
상피모양 교모세포종 ^a	CR ^b	9.7*
고등급 신경교종 ^a	PR ^b	14.3*
전이성 흑색종	PR ^b	12.9*
역형성 신경절교종 ^a	CR ^b	5.5
CNS의 신경절아세포종 ^a	PR ^b	3.7*

^a 원발성 CNS 종양 (평가는 RANO 기준에 따름)
^b 환자는 임상 마감 시점(2019년 5월 1일)에 여전히 이 약 치료를 받고 있었다.
* 중도절단된 관찰 값

② ROS1 양성 NSCLC

ROS1 양성 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC의 치료 시 이 약의 유효성은 사전에 명시된 통합 분석을 통해 위에 기술한 3건의 단일군 공개 임상시험(ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2) 결과를 통합함으로써 평가하였다.

통합 분석에서 일차 유효성 결과 척도는 RECIST v1.1에 따라 BICR에 의해 평가된 ORR 및 DOR이었다. 이차 유효성 결과 척도는 CBR, PFS, CNS 진행까지 걸린 시간, OS, 베이스라인 시점에 CNS 전이를 나타낸 환자에서 - IC-ORR, IC-DOR, IC-PFS(마찬가지로 RECIST v1.1을 이용하여 BICR에 의해 평가)를 포함하였다.

유효성 평가 가능 분석군은 이 약을 투여 받았으며 조직학적으로 확인된 ROS1 양성 NSCLC가 있고 이전에 ROS1 억제제를 투여 받지 않았고 베이스라인 시점에 시험자에 의해 평가된 측정 가능 질병이 존재하였고 12개월 이상의 추적관찰을 받은 환자 총 94명으로 구성되었다. ROS1 양성 상태는 시험에 등록되기 전에 CLIA 인증 또는 동등한 인증을 받은 실험실에서 수행된 밸리데이션된 핵산 기반 검사를 통해 확인되었다. 유효성 평가 가능 집단의 베이스라인 인구학적 정보 및 질병 특성은 다음과 같았다: 남성 36.2%, 연령 중앙값 53세(범위: 27-86세), <65세 환자 79.8%, 백인 48.9%, 아시아인 43.6%, 흑인 5.3%, 히스패닉 또는 라틴계 2.4%, 흡연 무경험자 59.6%. 베이스라인 시점의 ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 수행능력 상태는 0 (37.2%), 1 (51.1%) 또는 2 (11.7%)였다. 대부분의 환자(98.9%)가 전이성 질병을 가지고 있었고 42.6%는 뇌 전이를 가지고 있었으며[다른 흔한 부위는 폐(57.4%)와 림프절(75.5%)이었음], 1.1%의 환자가 국소 진행성 질병을 가지고 있었고, 33%의 환자는 이전에 전신 요법을 받은 적이 없었다. 전체 추적관찰 기간 중앙값은 20.9개월이었다.

ROS1 양성 NSCLC 환자의 유효성 결과가 표 12에 요약되어 있다.

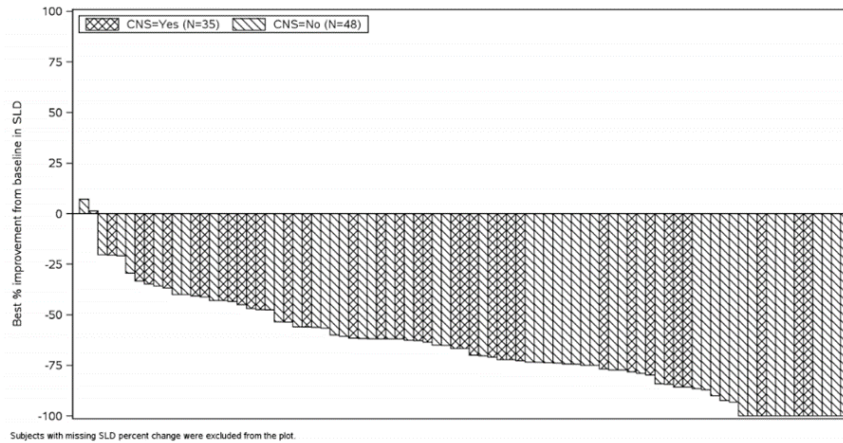
표 12. ROS1 양성 NSCLC 환자에서 BICR에 의한 전반적 유효성

유효성 평가변수	이 약 N=94
일차 평가변수(BICR 평가, RECIST 1.1)	
ORR:	
CR+PR의 수	69/94
ORR% (95% CI)	73.4 (63.3, 82.0)
완전 반응, n (%)	11 (11.7%)
부분 반응, n (%)	58 (61.7%)
안정 병변, n (%)	6 (6.4%)
질병 진행, n (%)	8 (8.5%)
DOR *	
사건을 경험한 환자의 수(%)	36/69 (52.2%)
중앙값, 개월(95% CI)	16.5 (14.6, 28.6)**
6개월간 지속된 반응 % (95% CI)	0.82 (0.72, 0.91)
9개월간 지속된 반응 % (95% CI)	0.79 (0.69, 0.89)
12개월간 지속된 반응 % (95% CI)	0.66 (0.54, 0.78)
이차 평가변수(BICR 평가, RECIST 1.1)	
CBR	
CR+PR+6개월 SD의 수	70/94
CBR% (95% CI)	74.5% (64.4, 82.9)
PFS*	
사건을 경험한 환자의 수(%)	54/94 (57.4%)
중앙값, 개월(95% CI)	16.8 (12.0, 21.4)
CNS 진행까지 걸린 시간	
사건을 경험한 환자의 수(%)	40/94 (42.6%)

중앙값, 개월(95% CI)	24.8 (16.1, NE)
전체 생존	
사건을 경험한 환자의 수(%)	25/94 (26.6%)
중앙값, 개월(95% CI)	NE (28.3, NE)
CR: 완전 반응; PR: 부분 반응; NE: 추정 불가능. 신뢰구간(CI)은 Clopper-Pearson 방법을 이용하여 산출. * Kaplan-Meier 추정량에 근거한 중앙값 및 백분위수 ** 안정적인 추정치는 아님	

RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에서 이 약을 투여 받은 대부분의 ROS1 양성 NSCLC 환자들은 규정된 표적 병변의 중앙 축소를 경험하였다. 그림 2를 참조한다.

그림 2. ROS1 양성 NSCLC 환자에서 표적 병변 합에 대한 베이스라인 대비 최상의 변화율(BICR 평가), 베이스라인 시점의 CNS 전이에 따라 음영 표시



SLD: 최장 직경의 합

유효성 평가 가능 분석군에서 ROS1 양성 NSCLC 환자 94명 중 40명은 시험자에 의해 베이스라인 시점에 CNS 전이가 있는 것으로 확인되었다. 베이스라인 시점에 CNS 전이가 있는 이러한 환자 하위군에서 RECIST v1.1에 따른 BICR에 의거한 유효성 결과가 표 13에 요약되어 있다.

표 13. 베이스라인 시점에 CNS 전이가 있는 ROS1 양성 NSCLC 환자에서의 유효성

이차 평가변수 (BICR 평가, RECIST 1.1)	베이스라인 시점의 CNS 전이(시험자에 의거)	
	있음 N=40	없음 N=54
ORR		
CR+PR의 수	27/40	42/54
ORR% (95% CI)	67.5% (50.9, 81.4)	77.8% (64.4, 88.0)
완전 반응, n (%)	4 (10.0)	7 (13.0)
부분 반응, n (%)	23 (57.5)	35 (64.8)
안정 병변, n (%)	2 (5.0)	4 (7.4)
질병 진행, n (%)	6 (15.0)	2 (3.7)
DOR		
사건을 경험한 환자의 수(%)	14/27 (51.9%)	22/42 (52.4%)
중앙값, 개월(95% CI)	16.5 (9.6, NE)	24.6 (13.9, 34.8)
PFS		
사건을 경험한 환자의 수(%)	25/40 (62.5%)	29/54 (53.7%)
중앙값, 개월(95% CI)	11.9 (6.3, 21.1)	21.1 (14.8, 30.8)
CR: 완전 반응; PR: 부분 반응; NE: 추정 불가능. 신뢰구간(CI)은 Clopper-Pearson 방법을 이용하여 산출.		

두개 내 반응

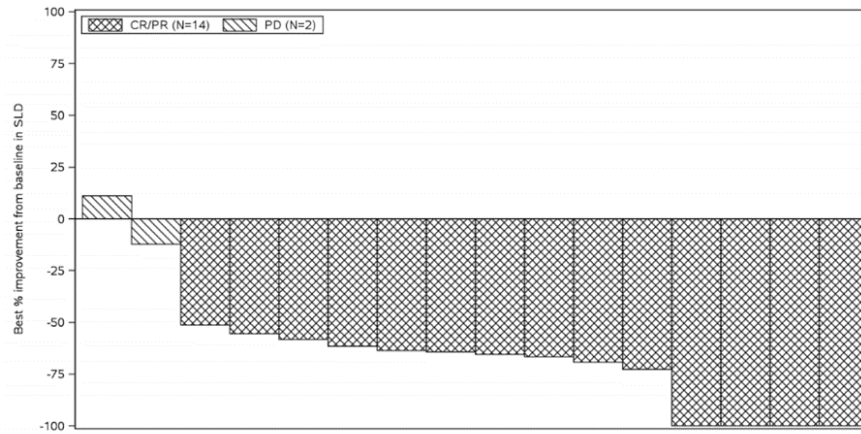
유효성 평가 가능 분석군에서 ROS1 양성 NSCLC 환자 94명 중 34명은 BICR에 의해 베이스라인 시점에 CNS 전이가 있는 것으로 평가되었으며, 여기에는 측정 가능한 CNS 병변이 있는 환자 18명이 포함되었다. 베이스라인 시점에 측정 가능한 CNS 전이가 있는 이러한 환자 하위군에서 RECIST 버전 1.1에 따라 BICR에 의해 평가된 두개 내 ORR, DOR, PFS가 아래의 표 14 및 그림 3에 요약되어 있다.

표 14. 베이스라인 시점에 CNS 전이가 있는 ROS1 양성 NSCLC 환자에서 BICR에 의거한 두개 내 유효성

이차 평가변수 (BICR 평가, RECIST 1.1)	베이스라인 시점의 CNS 전이(BICR에 의거)	
	측정 가능 질병 N=18	모든 환자 N=34
IC-ORR		
반응자	14	17
IC-ORR% (95% CI)	77.8% (52.4, 93.6)	50% (32.4, 67.6)
완전 반응 n (%)	2 (11.1%)	5 (14.7%)
부분 반응 n (%)	12 (66.7%)	12 (35.3%)
IC-DOR		
사건을 경험한 환자의 수(%)	10 (71.4%)	11 (64.7%)
중앙값, 개월(95%)	12.9 (5.3, 16.5)	12.9 (5.6, 22.1)

IC-PFS		
사건을 경험한 환자의 수(%)	13 (72.2%)	25 (73.5%)
중앙값, 개월(95% CI)	7.7 (4.6, 17.4)	7.7 (4.6, 15.7)
NE: 추정 불가능. RECIST 1.1 기준을 이용하여 도출한 IC-ORR은 CNS 병변에만 적용됨. 신뢰구간(CI)은 Clopper-Pearson 방법을 이용하여 산출.		

그림 3. 두개 내 활성 - BICR에 의거했을 때, 베이스라인 시점에 측정 가능한 CNS 전이가 있는 ROS1 양성 NSCLC 환자에서 중앙 합계의 베이스라인 대비 최상의 변화율



SLD: 최장 직경의 합

베이스라인 시점에 측정 가능한 CNS 질병이 없었거나 베이스라인 이후 측정이 없는 환자는 도표에서 제외함.

환자 보고 결과

ROS1 양성 NSCLC 환자는 EORTC QLQ LC13을 통해 측정된 폐암 증상(기침, 호흡곤란, 흉통)의 신속하고 지속적이며 임상적으로 의미있는 개선(0-100의 척도에서 베이스라인 대비 ≥ 10 점의 변화)을 보고하였다. 환자들이 이 약을 투여 받는 동안 자신의 일일 기능을 유지함에 따라 HRQoL의 개선이 일어났다(EORTC QLQ-C30의 신체 기능, 역할 기능, 전반적 건강 상태로 평가). 또한 대부분의 환자는 이 약 투여와 흔히 관련된 증상(식욕부진, 오심, 설사, 구토)이 있더라도 중증도가 낮았다는 것을 보여주었다.

17. 독성시험 정보

① 발암성

이 약의 발암 가능성을 확인하기 위한 발암성 시험은 수행된 적이 없다.

② 유전독성

In vitro에서 세균 복귀 돌연변이(Ames) 분석 시에 이 약은 돌연변이원성이 없었다. 이 약은 랫드를 대상으로 한 in vivo 소핵시험에서 염색체 이상을 유발하지 않았으며 랫드를 대상으로 한 comet 분석에서 DNA 손상을 유도하지 않았다. 비정상 염색체 분리 가능성(이수체 유발성)은 in vitro 조건에서 배양된 인간 말초 혈액 림프구(HPBL)에 대해 확인되었으나, 랫드를 대상으로 한 in vivo 소핵시험에서는 확인되지 않았다.

③ 생식발생독성시험,

(1) 수태능 손상

이 약의 영향을 평가하기 위한 동물에서의 수태능 시험은 수행되지 않았다. 수컷 개에서 용량 의존적인 전립선 무게 감소를 제외하고, 랫드와 개를 대상으로 한 반복투여 독성시험에서, 인체 권장 용량의 AUC에 의거한 인체 노출 대비 약 2.4 배 및 0.6 배에 해당하는 이 약이 생식기관에 미치는 영향은 관찰되지 않았다.

(2) 생식 독성

랫드를 대상으로 한 배태자 발달시험에서, 권장 용량에서의 AUC에 의한 인체 노출의 약 2 배에 해당하는 이 약 200 mg/kg/day에서 모체 독성(체중 증가량 감소 및 사료 섭취 감소)과 태자 기형(신체 폐쇄 결함 및 척추 및 늑골의 기형 포함)이 관찰되었다. 권장 용량에서의 AUC에 의거한 인체 노출의 0.7 배에 해당하는 노출에서 낮은 태자 체중과 골격의 골화 감소가 관찰되었다.

④ 기타독성

생후 7일부터 97 일까지(인간에서 신생아부터 16 세까지의 시기와 대략 동등) 새끼 랫드를 대상으로 한 13 주 독성시험의 투여 및 회복 단계에서 성장 및 발달에 대한 영향이 관찰되었으며, 여기에는 체중 증가량 감소 및 성적 성숙 지연(권장 용량에서의 AUC에 의거한 인체 노출의 약 0.1 배에 해당하는 ≥ 4 mg/kg/day에서 나타남), 기능 관찰 종합 평가와 학습 및 기억을 포함한 신경행동 평가 상의 결함(권장 용량에서의 AUC에 의거한 인체 노출의 약 0.2 배에 해당하는 ≥ 8 mg/kg/day에서 나타남), 대퇴골 길이 감소(권장 용량에서의 AUC에 의거한 인체 노출의 약 0.3 배에 해당하는 16 mg/kg/day에서 나타남)가 포함되었다.

이 약은 CNS를 통과하며, 반복 경구 일일 투여 후 뇌:혈장 농도 비는 마우스에서 ~0.4, 랫드에서 0.6-1.5, 개에서 1.4-2.2이다. 약한 P-gp 기질이라는 점과 일관되게, 이 약은 랫드에서 IV 주입 후에 높은 CNS 내 정체를 나타냄에 따라 임상적으로 관련성 있는 전신 노출에서 목표 약리학적 활성을 포함하기에 충분한 뇌 내 항정상태 농도를 달성하였다. 이 약을 단회 경구 투여 또는 IV 주입으로 투여한 후에 랫드의 뇌 균질액에서 5-6 시간 동안 M5 도 검출되었으나, 랫드의 혈장과 뇌 모두에서 M5의 노출은 이 약 보다 낮았다.

저장방법

기밀용기, 실온(1~30°C) 보관

포장단위

로즐리트렉캡슐 100 밀리그램: 30 캡슐/병

로즐리트렉캡슐 200 밀리그램: 90 캡슐/병

기타

※ 구입 시 사용기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변질, 변패, 오염되거나 손상된 제품은 약국 개설자 및 의약품 판매업자에 한하여 교환하여 드립니다.

※ 피해보상기준은 소비자분쟁해결기준(공정거래위원회고시)을 적용합니다.

※ 이 문서 작성일자(2022 년 07 월 15 일) 이후 변경된 내용은 한국로슈 웹사이트(www.rocche.co.kr) 또는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(<https://nedrug.mfds.go.kr>)에서 확인하실 수 있습니다.

약은 어린이의 손이 닿지 않도록 보관하십시오.
유효기한 또는 사용기한이 지난 의약품은 사용하지 마십시오.

최초 작성 연월일: 2020 년 04 월 21 일, 최종 개정 연월일: 2022 년 07 월 15 일

제 조 원

일부공정위탁제조(제 조 자)

Mayne Pharma Inc.

1240 Sugg Parkway, Greenville, NC 27834, USA

일부공정위탁제조(제 조 자, 포장)

F. Hoffmann-La Roche Ltd

Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland

수입·판매자

주식회사 한국로슈

서울특별시 서초구 서초대로 411(Tel. 02-3451-3600)