

렉라자® 정 80mg

(레이저티닙메실산염입상화물)

【원료약품 및 분량】1정 중

·유효성분 : 레이저티닙메실산염입상화물(별규) ----- 96.48mg
(레이저티닙으로서 80mg)
·첨가제 : 마일광셀룰로오스, 수산화클로리드, 이산화규소, 스테아르산마그네슘, 오프드라이AM3노란색(80W62860), 크로스카멜로소나트륨, D-만니톨

【성상】노란색의 타원형 필름코팅형



【용량·효과】

이전에 EGFR-TKI로 치료받은 적이 있는 EGFR T790M 변이 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포암 환자 치료
이 약의 유효성은 반응률 및 반응기간에 근거하였으며, 생존기간의 개선을 입증한 자료는 없다.

【용법·용량】

국소 진행성 또는 전이성 비소세포암 환자의 치료로 이 약을 투여하는 경우, 치료 시작 전에 EGFR T790M 변이 상태를 평가해야 한다. EGFR T790M 변이 상태는 충분히 검증된 실험실 또는 실시간 증폭호소 연쇄반응 시험방법을 사용하여 확인하여야 한다. 이 약의 권장 용량은 1일 1회 240mg(80mg, 3정)이며 매일 일정한 시간에 식사와 관계없이 경구 복용한다. 질병의 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 나타나 때까지 복용을 지속한다.

1. 투여방법

이 약은 경구투여하며 물과 함께 통째로 삼켜야 한다. 정제를 부수거나 쪼개거나 씹어서 안 된다.

환자가 정제를 삼킬 수 없는 경우, 정제를 물(바탄수)에 분산시켜 복용할 수 있다. 정제 3정을 부수지 않고 50mL의 물에 넣고 잘 분산되도록 저어 후 즉시 마신다. 그 다음, 잔류물이 남지 않도록 약 50mL의 물을 추가하여 즉시 마신다. 다른 액체는 사용하지 않도록 한다. 저용량 (160mg(80mg, 2정))을 복용하는 경우에도 동일한 물의 양을 사용한다. 비위관(Nasogastric tube)을 통한 투여가 필요한 경우, 위와 같은 방법으로 처음 녹일 때 약 50mL의 물을 사용하고 추가로 잔류물을 행구는데 약 50mL의 물을 사용하여 투여한다. 약물을 녹인 용액과 잔류물을 행구고 용액은 정제를 물에 넣은 지 30분 안에 투여해야 한다.

2. 투여 량

이 약의 복용을 누락한 경우, 다음 투여까지 12시간 이상 남았으면 즉시 복용한다.

3. 용량 조절

각 환자의 안전성 및 내약성에 근거하여 투여 중단 및/또는 용량 감소가 필요할 수 있다. 용량 감사가 필요한 경우, 이 약의 용량은 1일 1회 160mg(80mg, 2정)으로 감감되어야 한다. 이 약과 관련한 이상반응 독성에 대한 용량 조절 방법은 표 1에 제시되어 있다.

【표 1. 권장 용량 조절】

표적 기관	이상반응 ^a	용량 변경
폐	간질성 폐질환(ILD)/간질성 폐렴	이 약을 영구 중단한다.
	3등급 이상의 이상반응	최대 3주간 이 약을 중단한다.
기타	3등급 이상의 이상반응이 이 약을 최대 3주간 중단한 후 0-2등급으로 개선되는 경우	이 약을 동일 용량(240mg(80mg, 3정)) 또는 저용량(160mg(80mg, 2정))으로 다시 시작 할 수 있다.
	최대 3주간 이 약을 중단한 이후 0-2등급으로 개선되지 않은 3등급 이상의 이상반응	이 약을 영구 중단한다.

^a비고 : 미국 국립암연구소(National Cancer Institute, NCI) 이상반응 표준 용어 4.0판(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 버전 4.0에 의해 등급이 분류된 임상적 이상반응의 중증도.

【사용상의 주의사항】

1. 경과

1) 간질성 폐질환(Interstitial Lung Disease, ILD)/간질성 폐렴
레이저티닙 임상2상 시험(YH25448-201)의 2차 치료 환자 181명중 1.2%(2명)의 환자에서 간질성 폐렴이 보고되었으며, 각각 투여 후 9.8개월과 2.8개월 후에 투여 중단에 이어졌다. 따라서 이 약 투여 시, 환자에게 각 이 약의 이상반응에 대해 충분히 설명을 하고, 임상 증상(예 : 호흡곤란, 기침 및 발열 등)에 대해 주의하여 관찰한다. 간질성 폐질환/간질성 폐렴을 의심할 수 있는 호흡기 증상이 나타나 있는 경우에는 투여를 중지하고 이러한 증상에 대해 신속히 조사한다. 간질성 폐질환/간질성 폐렴이 임상적으로 의심되는 경우, 이 약을 영구중단하고 적절한 치료를 실시하여야 한다.

2. 다른 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 구성분이나 부형제에 대해 중증의 과민증이 있는 환자

3. 다른 환자에는 신중히 투여할 것

1) 간질성 폐질환/2)질성 폐렴의 발병 위험인자를 가지고 있는 환자나 급성 폐렴에, 특발성 폐상염증, 간질성 폐렴, 진균증, 방사선유도성 폐렴, 약물유도성 폐렴 환자 또는 이들 질환의 병력이 있는 환자(치료로 인한 유익성이 위험성을 상회할 것으로 판단되는 경우에만 투여한다).

4. 이상반응

이 약의 안전성 데이터는 임상개발 프로그램 경험을 근거로 하며, 이전에 치료받은 적이 있는 상피세포 성장인자 수용체 돌연변이 양성(EGFR+) 진행성 비소세포암 환자 중 20mg, 40mg, 80mg, 120mg, 160mg, 240mg, 320mg 용량의 이 약을 최소 1회 투여 받은 총 181명의 노출을 반영한다. 대부분의 이상반응 중증도는 1등급 또는 2등급이었다. 20% 이상에서 발생한 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 발진(28.7%), 가려움증(27.6%), 변비(22.2%), 감기(이상(21.0%))이었다. 환자의 24.9%에서 중증 이상반응(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE grade 3 이상)이 나타났다. 이상반응으로 인한 용량 감소는 8.3%의 환자들에서 나타났으며 3.9%가 이상반응으로 인하여 투약을 중단하였다. 간질성 폐렴은 환자의 약 1.2%(2명)에서 발생하였으며, 중대한 이상반응으로는 한 명에게 보고되었다(CTAE 등급 3). 이 약의 240mg 용량을 투여 받은 대상자(78명) 중 75 명(96.2%)에서 이상반응이 보고되었으며, 대부분의 이상반응 중증도는 1등급 또는 2등급이었다. 20% 이상에서 발생한 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 발진(34.6%), 가려움증(33.3%), 감기 이상(32.1%), 근육 연축(25.6%), 두통(24.4%), 설사(21.8%), 식욕 감소(20.5%)이었다. 환자의 28.2%에서 중증 이상반응(CTCAE grade 3 이상)이 나타났다. 이상반응으로 인한 용량 감소는 12.8%의 환자들에서 나타났으며 5.1%가 이상반응으로 인하여 투약을 중단하였다. 다음 표 2에 임상1/2상 시험의 240mg 용량을 투여 받은 환자에서 이 약에 대해 보고된 이상반응을 체내 기관별로 분류하여 빈도 별로 정리하였다. 빈도가 높은 이상반응부터 나열하였다. 빈도는 다음 기준에 의해 정렬하였다: 매우 흔하게(10% 이상), 흔하게(1% 이상 10% 미만), 흔하지 않게(0.1% 이상 1% 미만), 드물게(0.01% 이상 0.1% 미만), 매우 드물게(0.01% 미만), 빈도 불명(가능한 데이터로부터 추정 불가능함).

정리하였다. 빈도가 높은 이상반응부터 나열하였다. 빈도는 다음 기준에 의해 정렬하였다: 매우 흔하게(10% 이상), 흔하게(1% 이상 10% 미만), 흔하지 않게(0.1% 이상 1% 미만), 드물게(0.01% 이상 0.1% 미만), 매우 드물게(0.01% 미만), 빈도 불명(가능한 데이터로부터 추정 불가능함).

【표 2. 이상반응 (임상시험 번호 : YH25448-201)】

MedDRA 기관계	MedDRA 용어	이상반응 발생한 환자수(비율) N=78	빈도	
각종 위장관 장애	설사	17 (21.8)	매우 흔하게	
	변비	13 (16.7)	매우 흔하게	
	오심	12 (15.4)	매우 흔하게	
	구토	8 (10.3)	매우 흔하게	
	구내염	7 (9.0)	흔하게	
피부 및 피하조직 장애	발진 ^a	35 (44.9)	매우 흔하게	
	가려움증	26 (33.3)	매우 흔하게	
	손발톱 주위염	13 (16.7)	매우 흔하게	
각종 신경계 장애	피부 건조	8 (10.3)	매우 흔하게	
	감각 이상	25 (32.1)	매우 흔하게	
	두통	19 (24.4)	매우 흔하게	
	어지러움	8 (10.3)	매우 흔하게	
	말초 신경 병증 ^b	6 (7.7)	흔하게	
근골격 및 결합 조직 장애	감각 저하	4 (5.1)	흔하게	
	근육 연축	20 (25.6)	매우 흔하게	
	근육통	10 (12.8)	매우 흔하게	
	감염 및 기생충 감염	상기도 감염 ^c	9 (11.5)	매우 흔하게
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침 ^d	15 (19.2)	매우 흔하게
임상 검사	간질성 폐렴	1 (1.3)	흔하게	
	알라닌 아미노 전이 효소 증가	9 (11.5)	매우 흔하게	
	아스파르트산아미노 전이 효소 증가	9 (11.5)	매우 흔하게	
	심전도 QT 연장	4 (5.1)	흔하게	
	식욕 감소	16 (20.5)	매우 흔하게	
전신 장애 및 투여 부위 병태	피로	12 (15.4)	매우 흔하게	
각종 눈 장애	눈 건조	4 (5.1)	흔하게	

^a 다량의 구진 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 발진, 홍반성 발진, 반상-구진 발진, 반상 발진, 여드름양 피부염
^b 다량의 구진 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 말초 신경 병증, 다발 신경 병증
^c 다량의 구진 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 상기도 감염, 비인두염, 기관지염, 폐렴 등
^d 다량의 구진 용어 중에서 보고된 사례를 포함한다: 기침, 잦은 기침

5. 일반적 주의

1) T790M 돌연변이 검사

국소 진행성 또는 전이성 비소세포암의 치료제로서 이 약의 사용을 고려할 때, 이러한 기술의 사용이 능숙한 실험실에서 EGFR T790M 변이 상태를 확인하는 것이 중요하다. 임상시험에서 EGFR T790M 변이 양성 비소세포암을 진단하기 위해, 루신단단(주)의 Cobas® EGFR Mutation Test를 사용하였다.

2) QTc 간격 연장

이 약을 투여 받은 환자 중 6명(3.3%) 환자에서 심전도 QT 연장이 나타났다. 이 중 240mg을 투여한 환자는 4명(5.1%)이다. 이중 중대한 이상반응은 없었으며, 중증도는 모두 1등급이었다. 대부분 발진 치료 없이 회복되었으나 QTc 간격이 연장되는 것으로 알려진 약물과 병용 투여 시에는 면밀히 모니터링을 고려해야 한다.

3) 심장독성 변화

이 약을 투여 받은 환자 중 심박박동 감소(1명, 0.6%)가 흔하지 않게 나타났다. 이 중 중증도는 1등급이었다. 240mg을 투여 받은 환자는 나타나지 않았으나, 심혈관의 위험인자가 있는 환자에서는 좌심실 수축을 평가할 심근도 모니터링을 고려할 수 있다.

4) 눈 영향

이 약을 투여 중에 눈 건조증상, 눈물 분비 감소, 빛에 민감한 눈, 시야 흐림, 눈의 통증 및/또는 눈의 충혈과 같은 각막염의 징후 및 증상을 보이는 환자들은 즉시 안과 전문의에게 상담을 받아야 한다.

5) 간기능 이상

이 약 투여 받은 환자 중 알라닌 아미노 전이효소(ALT), 아스파르트산 아미노 전이효소(AST) 증가가 각각 13명(7.2%), 12명(6.8%) 나타났다. 이중 240mg을 투여 받은 환자는 각각 9명(11.5%)에서 나타났다. 중대한 이상반응은 없었으며, 중증도는 모두 1-2등급이었다. 이 약을 투여 중에 ALT, AST 등, 간 수치 증가와 함께 21% 이상이 일일 상승 수 있다. 간 기능의 변화를 관찰하기 위한 주기적인 혈액검사를 고려할 수 있으며, 중증의 간기능 변화가 있을 경우, 이 약의 감량이나 중단하는 등 적절한 조치를 취해야 한다.

6. 상호작용

1) 이 약은 주로 글루타티온 S-전이효소 Mu (Glutathione S-transferase Mu 1, GST M1) 및 cytochrome P450 3A4(CYP3A4)에 의해 대사된다. 따라서 이 약을 GST M1 및 CYP3A4의 활성에 영향을 미치는 약제와의 병용투여 시 주의할 요한다.

2) CYP3A4 저해제(에라크리나놀, 케토코나졸, 포스코나졸, 보리코나졸 등) 아졸계 진균제, 에라크리나민, 테트라졸리딘 등 마크로리드 항생제, 리토나비어, 인디나비르 등 단백백화효소억제제, 딜티아제 및 베라파릴 등, 자궁 주산의 병용투여에 의해 레이저티닙의 혈중 농도가 증가할 수 있다. 따라서 이 약은 강력한 CYP3A4 저해제와 가능한 병용투여하지 않도록 한다. 대체 약물이 존재하여 강력한 CYP3A4 저해제와 병용투여 시에는 레이저티닙의 내약성 변화의 징후에 대해 면밀히 모니터링 하여야 한다.

3) 이 약을 CYP3A4 유도제(페니토인, 카바마제핀, 리팜핀, 비르비리유이트 및 세인트존스워트(St. John's Wort)(hypericum perforatum))등과 병용투여 시 레이저티닙의 혈중 농도가 감소되어 이 약의 효과와 감소할 수 있다. 따라서 이 약은 CYP3A4 유도제와 가능한 병용투여하지 않도록 한다.

4) 생체 외 실험 결과, 이 약은 P-글리코플린(P-glycoprotein, P-gp)의 기질이다. 현재 자료로는 이러한 생체 외 실험 결과와 임상적 유의성은 없다.

5) 이 약은 사람의 유방암 저항단백질(breast cancer resistance protein, BCRP) 저해제로 추정되며, BCRP 기질로 알려진 약물(루신타티딘, 메토트렉세이트, 설파살라진, 플루바티딘, 이마티니비르)과의 병용 투여, 항암제 효과의 감소의 위험이 있다.

6) 이 약은 CYP3A4 저해제로 추정되며 CYP3A4의 기질(디아졸람, 알프로라람 등) 항정신병 및 항불안제, 로비타딘, 살비스타틴과 등 자극조제제, 디아피리딘, 드로페리돈 등 항부정맥제, 베르비일, 멜토리딘 등 일출제제(진정제)와 병용투여에 의해 CYP3A4 기질의 혈중 농도가 증가할 수 있다. 따라서 대용량 CYP3A4 기질과의 병용투여 시, 기질의 내약성 변화의 징후에 대해 면밀히 모니터링 하여야 한다.

7) 이 약과 위산분비억제제와의 상호작용을 확인하기 위한 임상시험은 수행되지 않았다. 다만, 비소세포암 환자에서 위산분비억제제의 영향을 탐색한 결과, 위산분비억제제가 이 약의 생체 이용률에 미치는 영향은 낮았다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약을 임부에 투여한 자료는 없다. 동물시험에서는 생식독성을 보였다. 임신 랫드에서 레이저티닙 투여 시 사할 예상 노출도의 4.3배 높은 수준에서 태자의 착상 후 손실 증가와 태자 중량 감소가 관찰되었다. 작용기전 및 비임상시험 결과에 근거하여, 이 약은 임신한 여성에게 투여 시 태아 독성을 유발할 수 있다. 이 약은 임부에 투여하지 않는다.

2) 수유부

레이저티닙 또는 그 대사체나 사할 모유로 분비되는지는 알려져 있지 않다. 모유를 통한 레이저티닙 또는 그 대사체 배출을 동물을 대상으로 조사하지 않았다. 젖먹이 아이에게의 위험을 배제할 수 있다. 수유부에게 이 약 치료 중 수유를 중단하도록 해야 한다.

3) 수태능

사람의 수태능에 이 약이 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 동물실험 결과 이 약이 남성 및 여성 생식기관에 영향을 주어 생식능력을 저하시킬 수 있는 것으로 나타났다.

4) 남성/기인 여성

기인 여성은 이 약 투여 중 임신을 피하여야 한다. 환자는 이 약 투여 완료 후 여성 및 남성은 최소 3개월 동안 효과적인 피임법을 계속 사용하도록 해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

이 약의 240mg 용량을 투여 받은 환자 78명 중 65세 이상의 환자는 27명(34.6%)이었다. 240mg에서의 약물 관련 이상반응 및 3등급 이상 이상반응 발생률은 65세 미만환자 86.3%(44/51명)와 7.8% (4/51명), 65세 이상 고령자에서는 88.9%(24/27명)와 7.4%(2/27명)로 유사하게 보고되었다. 전반적인 안전성 측면에서 65세 미만 환자군과 65세 이상의 환자군 간 차이는 확인되지 않았다. 65세 이상 고령자에서 이 약의 안전성과 유효성평가를 위한 충분한 수의 환자에서 임상시험은 수행되지 않았으며, 고령자(만 65세 이상)에서 이 약의 시작용량 조절은 필요치 않다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

중증의 간장애 환자에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 기저질환에서의 알라닌 아미노 전이 효소(ALT) 또는 아스파르트산 아미노 전이 효소(AST) 증가가 2.5 x 정상상한치(upper limit normal, ULN)를 초과하거나(중증 기능장애 간 전이 없는 경우) 5 x 정상상한치(간 전이가 있는 경우)인 환자 또는 빌리루빈 수치가 1.5 x 정상상한치(중증 기능장애 간 전이가 없는 경우) 또는 3 x 정상상한치(간 전이가 있는 경우)를 초과하는 환자는 임상시험에서 제외되었으나 이들에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 기저질환에서 간장애를 가진 환자는 이 약의 투여를 중단하도록 해야 한다.

11. 신장애 환자에 대한 투여

신장질환 환자(Cockcroft and Gault 방정식에 의해 계산된 크레아티닌 청소율(CrCl) 50mL/min 미만)에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 중증, 중증 및 말기 신장애 환자에서 투여 시 주의해야 한다.

12. 임상시험에서의 영향

임상시험에서 미치는 레이저티닙의 영향은 확립 되어있지 않았다.

13. 과량투여시의 대처

임상 1/2상 시험의 용량제한독성 파트에서 레이저티닙 20mg에서 320mg까지 용량 증감 단계 동안 용량제한독성(dose limiting toxicities, DLTI)가 관찰되지 않았다. 이 약과 과량투여에 대한 독성 치료는 없으며, 과량투여에 의한 증상은 관찰되지 않았다. 과량투여와 관련된 이상반응은 일반적이지 보지 않으며 대증적으로 치료해야 한다.

14. 보관 및 취급상의 주의사항

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

15. 전라각을 위한 정보

1) 원리작용

레이저티닙은 타이로신 키나아제 억제제(Tyrosine Kinase Inhibitor, TKI)이다. 이 약은 EGFR 돌연변이 선택성 높은 비가역적 EGFR-TKI로 아상형 EGFR을 보존하면서 활성 EGFR 돌연변이 Ex19del, L858R 및 T790M 돌연변이를 표적으로 하고 뇌혈관장벽(blood brain barrier, BBB)을 통과한다.

In vitro 실험에서 레이저티닙은 단일 돌연변이(Del19, L858R, T790M)와 이중 돌연변이(Del19/T790M)를 포함한 돌연변이 EGFR 키나아제에서 강력한 저해 효과를 보였다(C₅₀ 값: 1.7~20.6 nM). 반면 레이저티닙은 Her2, Her4 또는 EGFR 야생형에 대하여 우한 선택성을 보였다. EGFR 돌연변이 비소세포암 세포주를 이용한 기전연구에서 레이저티닙은 EGFR, AKT 및 ERK의 인산화 활성을 현저하게 감소시켰고, 세포사멸 전제 단백질 Bimel 및 caspase-3/7의 발현을 증가시켰다. 결론적으로 레이저티닙은 아상형 EGFR 비소세포암 세포의 증식에 미치는 영향을 주면서 EGFR 돌연변이 In vivo 독성에 있어 강력한 저해 효과를 보였다. In vivo 실험에서 이 약의 경구 투여로 단일 EGFR 돌연변이 또는 T790M 이 포함된 이중 돌연변이를 갖는 비소세포암 이종이식 마우스 모델에서 우수한 항종양 효과를 보였다.

2) 약동학적 정보

레이저티닙의 약동학 파라미터는 건강한 시험대상자 및 비소세포암 환자들에서 확인되었고, 240mg 단회 투여 시 투 전간 레이저티닙의 전신 노출은 유사하게 관찰되었다. 레이저티닙의 혈청 혈장 농도(C_{max}) 및 농도-시간 곡선하 면적(AUC)은 20~320mg 용량 범위에서 용량 비례(비선형)로 나타났다. 이 약은 1일 1회 투여한 결과, 항암성장은 투여 15일째에 도달하였고 단회 투여 시와 비교하여 2~3배의 속력이 나타났다.

1) 흡수

이 약을 경구 투여한 후, 레이저티닙의 최고 혈장농도 도달 시간(T_{max})의 중앙값은 2~4시간이었다. 240mg 투여 시 음식물이 레이저티닙의 전신 노출에 미치는 영향을 평가한 결과, C_{max} 및 AUC에 대한 전신 노출 비(식욕)의 90% 신뢰구간은 80~125%로 낮아 내포 포함되지, 음식물은 레이저티닙의 생체 이용률에 임상적으로 의미 있는 영향을 주지 않았다. 비소세포암 환자에서 위산분비억제제가 레이저티닙의 전신 노출에 미치는 영향을 탐색적으로 평가한 결과, C_{max} 및 AUC에 대한 전신 노출 비(위산분비억제제 병용)의 90% 신뢰구간은 각각 85.55%(90% 신뢰구간: 67.28~108.77%) 및 79.91%(90% 신뢰구간: 64.12~99.59%)로 관찰되어, 위산분비억제제가 레이저티닙의 생체 이용률에 미치는 영향은 낮았다.

2) 분포

이 약을 비소세포암 환자에서 240mg 단회 투여 시 레이저티닙의 평균 분포용적은 4263.97L로 신체 체액 광범위한 분포가 예상되었다. In vitro 시험에서 레이저티닙의 혈장 단백질 결합률은 99.1~99.7%이었다.

3) 대사

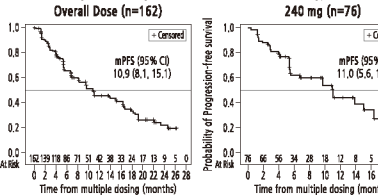
In vitro 시험에서 레이저티닙의 주요 대사 경로는 GST M1에 의한 글루타티온 S-전이효소, 비특이적으로 대 작은 산화 대사는 주로 CYP3A4에 의한 것이다. 비소세포암 환자에서 이 약을 투여한 후, 혈청 상태에서 레이저티닙 노출에 대비 10% 이상의 노출이 관찰되는 대사체는 없었다.

4) 배설

이 약을 비소세포암 환자에게 투여 시 레이저티닙의 혈장 농도는 이중 지수적(bi-exponential)으로 감소하였고, 240mg 단회 투여 후 레이저티닙의 평균 말단 소실 반감기는 64.72시간이었다. 쥐에게 90~레이저티닙을 투여하여 배설되는 방사성합성 결과, 담즙, 분변, 소변은 각각 60%, 24%, 4.4%가 배설되었다.

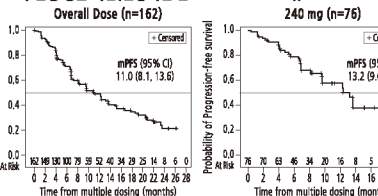
3) 임상시험 정보
유효성 및 안전성 결과는 상피세포 성장인자 수용체 돌연변이 양성(EGFR+) 진행성 비소세포암 환자 중 레이저티닙을 2차 치료제로 투여 받은 대상자에서 도출된 데이터에 기반한다. 레이저티닙 임상 1/2상 자료 중도 절단일자는 2019년 9월 30일이다. 전체 용량군 T790M 돌연변이 양성 대상자(162명)에서 독립 중앙 검토(ICR)와 시험자 평가(IA)에 따른 객관적 반응률(ORR)은 59% 및 68%이었다. 독립 중앙 검토와 시험자 평가에 따른 무진행 생존 기간(PFS) 중앙값은 10.9 개월(95% 신뢰구간, 8.1~15.1) 및 11.0 개월(95% 신뢰구간, 8.1~13.6)이었다(그림 1, 그림 2). 레이저티닙 240mg 용량군에 배정된 대상자(78명) 중, T790M 돌연변이 양성 대상자(76명)에 대한 독립 중앙 검토와 시험자 평가에 따른 객관적 반응률은 58% 및 72%이었다. 독립 중앙 검토와 시험자 평가에 따른 무진행 생존 기간은 11.0 개월(95% 신뢰구간, 5.6~16.4) 및 13.2 개월(95% 신뢰구간, 9.6~도달되지 않음(not reached))이었다(그림 1, 그림 2).

【그림 1. T790M 돌연변이 양성 환자에서 독립 중앙 검토(ICR)에 따른 무진행 생존 기간(임상시험 번호 : YH25448-201)】



CI : 신뢰구간(confidence interval); ICR : 독립 중앙 검토(independent central review); mPFS : 무진행 생존 기간 중앙값(median progression-free survival)

【그림 2. T790M 돌연변이 양성 환자에서 시험자 평가(IA)에 따른 무진행 생존 기간(임상시험 번호 : YH25448-201)】



CI : 신뢰구간(confidence interval); IA : 시험자 평가(investigator assessment); mPFS : 무진행 생존 기간 중앙값(median progression-free survival); NR : 도달되지 않음(not reached)

전체 용량군 대상 독립 중앙 검토와 시험자 평가에 따른 측정 가능한 뇌 병변(measurable brain lesion)이 있는 대상자의 수는 모두 22명이었다. 독립 중앙 검토와 시험자 평가에 따른 두개강 내 객관적 반응률(intracranial objective response rate)은 55% 및 64%이었다. 독립 중앙 검토와 시험자 평가에 따른 시험자 평가 가능 뇌 병변(evaluable brain lesion)이 있는 대상자 수는 각각 64명, 89명이었다. 독립 중앙 검토와 시험자 평가에 따른 두개강 내 무진행 생존 기간(intracranial PFS)의 중앙값은 모두 도달되지 않았다(독립 중앙 검토 95% 신뢰구간, 10.7개월-도달되지 않음(not reached), 시험자 평가 95% 신뢰구간, 13.7개월-도달되지 않음(not reached)).

4) 독성시험결과

1) 일반적 정보

임상 1/2상 시험의 용량제한독성 파트에서 레이저티닙 20mg에서 320mg까지 용량 증감 단계 동안 용량제한독성(dose limiting toxicities, DLTI)가 관찰되지 않았다. 이 약과 과량투여에 대한 독성 치료는 없으며, 과량투여에 의한 증상은 관찰되지 않았다. 과량투여와 관련된 이상반응은 일반적이지 보지 않으며 대증적으로 치료해야 한다.

2) 유전독성 및 발암성

레이저티닙은 in vitro 배양돌연변이시험, 염색체이상시험 및 in vivo 랫드 소핵시험에서 모두 유전독성을 보이지 않았고, 발암성 시험은 실시되지 않았다.

3) 생식독성

레이저티닙은 랫드 수태능 초기배 발생시험에서 30mg/kg 투여군에서 태자의 착상 후 손실 증가와 태자 중량의 감소가 관찰되었다. 또한, 임신 14일 배태자 시험에서 60mg/kg 투여군에서 태자의 착상 후 손실 증가와 태자 중량 감소가 보였으나, 태자의 외형, 내장, 골격 검사에서 초기형상은 관찰되지 않았다. 임신 표지를