의약품 품목변경허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2025. 5. 29.</td><td>접수번호</td><td>20250096097, 20250096091</td></tr>
<tr><td colspan="2">변경신청사항</td><td colspan="3">효능효과, 용법・용량, 사용상의 주의사항, 위해성관리계획</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국아스트라제네카(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">코셀루고캡슐10밀리그램(셀루메티닙황산염)
코셀루고캡슐25밀리그램(셀루메티닙황산염)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">해당없음</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3"><10mg> 1캡슐(158.0밀리그램) 당 셀루메티닙황산염 12.10밀리그램(셀루메티닙(으)로서 10 밀리그램)
<25mg> 1캡슐(188.0밀리그램) 당 셀루메티닙황산염 30.25밀리그램(셀루메티닙(으)로서 25 밀리그램)</td></tr>
<tr><td rowspan="3">기
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2021. 5. 28.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">증상이 있고 수술이 불가능한 총상 신경섬유종 (plexiform neurofibroma)을 동반한 신경섬유종증 1형인 만 3세 이상 소아 환자의 치료</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">치료는 신경섬유종증 1형 관련 질환 환자를 진단 및 치료한 경험이 있는 의사가 개시해야 한다.
이 약의 권장 용량은 경구로 1일 2회 (대략 12시간마다) 1회 25 mg/m^{2}이다.
용량은 체표면적 (BSA)에 따라 개별화하고 가능한 가장 가까운 5 mg 또는 10 mg 용량 (1회 최대 용량 50 mg)으로 서로 다른 용량의 캡슐을 조합하여 투여할 수 있다.
<table>
<tr><td colspan="2">표 1. 체표면적에 따른 이 약의 권장 용량</td></tr>
<tr><td>체표면적 (BSA)[a]</td><td>권장 용량</td></tr>
<tr><td>0.55 – 0.69 m^2</td><td>아침 20 mg 및 저녁 10 mg</td></tr>
<tr><td>0.70 – 0.89 m^2</td><td>20 mg 1일 2회</td></tr>
<tr><td>0.90 – 1.09 m^2</td><td>25 mg 1일 2회</td></tr>
<tr><td>1.10 – 1.29 m^2</td><td>30 mg 1일 2회</td></tr>
<tr><td>1.30 – 1.49 m^2</td><td>35 mg 1일 2회</td></tr>
<tr><td>1.50 – 1.69 m^2</td><td>40 mg 1일 2회</td></tr>
<tr><td>1.70 – 1.89 m^2</td><td>45 mg 1일 2회</td></tr>
<tr><td>1.90 m^2 이상</td><td>50 mg 1일 2회</td></tr>
<tr><td colspan="2">[a] BSA가 0.55 m^2 미만인 환자에 대한 권장 용량은 확립되지 않았다.</td></tr>
</table>
이 약은 총상 신경섬유종이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 투여한다. 만18세 초과 환자에 대한 자료는 제한적이므로 성인이 된 이후의 지속적인 치료는 의사가 평가한 개별 환자에 대한 유익성과 위해성을 기반으로 한다. 그러나 이 약의 치료를 성인에서 시작하는 것은 적절하지 않다.
투여방법
이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있다. (사용상의 주의사항 ‘11. 2) 약동학 정보’ 참조).
이 약 캡슐은 물과 함께 통째로 삼켜야 하며 씹거나 녹이거나 열면 안 된다.
캡슐을 통째로 삼킬 수 없는 경우 이 약을 투여해서는 안 된다.
투여 누락
이 약의 투여를 누락한 경우, 다음 예정 투여까지 남은 시간이 6시간 이상인 경우에만</td></tr>
</table>

복용해야 한다.

구토

이 약 투여 후 구토가 발생한 경우 추가적인 용량을 복용하지 않는다. 다음 예정 투여는 지속한다.

용량 조절

이상반응으로 인한 용량 조절

개별적인 안전성 및 내약성에 기반하여 이 약의 투여 중지 및/또는 용량 감소 또는 영구 중단이 필요할 수도 있다 (사용상의 주의사항 '1. 경고' 및 '2. 이상반응' 참조).

권장 용량 감소는 표 2에 제시되어 있으며, 1일 용량을 서로 다른 함량으로 2회에 나눠 투여하거나 1일 1회 용량으로 투여하는 것이 필요할 수 있다.

표 2. 이상반응으로 인한 이 약의 용량 감량

체표면적 (BSA)	첫 번째 용량 감량 (mg/회)		두 번째 용량 감량 (mg/회)[a]	
	아침	저녁	아침	저녁
0.55 - 0.69 m^2	10	10	1일 1회 10 mg	
0.70 - 0.89 m^2	20	10	10	10
0.90 - 1.09 m^2	25	10	10	10
1.10 - 1.29 m^2	25	20	20	10
1.30 - 1.49 m^2	25	25	25	10
1.50 - 1.69 m^2	30	30	25	20
1.70 - 1.89 m^2	35	30	25	20
1.90 m^2 이상	35	35	25	25
[a] 용량 감소 2회 이후 이 약에 내약성이 없는 환자는 이 약을 영구 중단한다.				

이상반응에 대한 용량 변경은 표 3과 같다.

표 3. 이상반응으로 인한 이 약의 용량 조절

이상반응의 중증도	이 약의 권장 용량 조절
좌심실 박출률 (Left ventricular ejection fraction, LVEF) (사용상의 주의사항 '1. 경고 1)' 참조)	
• 기저치 대비 10% 이상 감소 및 정상 하한치 (lower level of normal, LLN) 이하인 무증상의 LVEF 감소	회복될 때까지 이 약 투여를 일시 중단한다. 치료를 재개하는 경우 표 2에 따라 용량을 감량하여 투여한다.
• 증상이 있는 LVEF 감소 • 3등급 또는 4등급의 LVEF 감소	이 약 투여를 영구 중단한다 (사용상의 주의사항 '1. 경고' 참조). 신속하게 심장내과에 의뢰한다.
안독성 (사용상의 주의사항 '1. 경고 2)' 참조)	
• 망막색소상피박리 (retinal pigment epithelial detachment, RPED) 또는 중심장액성 망막병증 (central serous retinopathy, CSR)	회복될 때까지 이 약 투여를 일시 중단한다. 치료를 재개하는 경우 표 2에 따라 용량을 감량하여 투여한다.
• 망막정맥폐색 (retinal vein occlusion, RVO)	이 약 투여를 영구 중단한다 (사용상의 주의사항 '1. 경고' 참조).
위장관 독성 (사용상의 주의사항 '3. 일반적 주의 2)' 참조)	
• 3등급 설사	0등급 또는 1등급으로 개선될 때까지 이 약 투여를 일시 중단한다. 치료를 재개하는 경우 동일 용량으로 투여한다. 3일 이내 개선되지 않을 경우 이 약 투여를 영구

	중단한다.
• 4등급 설사	이 약 투여를 영구 중단한다.
• 3등급 또는 4등급 결장염	이 약 투여를 영구 중단한다.
피부 독성 (사용상의 주의사항 '3. 일반적 주의 3)' 참조)	
• 3등급 또는 4 등급	개선될 때까지 이 약 투여를 일시 중단한다. 치료를 재개하는 경우 표 2에 따라 용량을 감량하여 투여한다.
크레아틴 인산 활성 효소 (CPK) 증가 (사용상의 주의사항 '3. 일반적 주의 4)' 참조)	
• 4등급 CPK 증가 • CPK 증가 및 근육통	0 등급 또는 1등급으로 개선될 때까지 이 약 투여를 일시 중단한다. 치료를 재개하는 경우 표 2에 따라 용량을 감량하여 투여한다. 3주 이내 개선되지 않을 경우 이 약 투여를 영구 중단한다.
• 횡문근 융해	이 약 투여를 영구 중단한다.
* 미국 국립암연구소 이상사례 표준용어기준 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.03을 따름	

표 4. 기타 이상반응으로 인한 이 약의 용량 조절

CTCAE 등급*	이 약의 권장되는 용량 조절
1등급 또는 2등급 (견딜 수 있음)	치료를 지속하고 임상적으로 권고되는 대로 모니터링한다.
2등급 (견딜 수 없음) 또는 3등급	0등급 또는 1등급으로 개선될 때까지 치료를 일시 중단한다. 치료를 재개하는 경우 표 2에 따라 용량을 감량하여 투여한다.
4등급	0등급 또는 1등급으로 개선될 때까지 치료를 일시 중단한다. 치료를 재개하는 경우 표 2에 따라 용량을 감량하여 투여한다. 투여 중단을 고려한다.
*이상사례 표준용어기준 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)	

특수 환자 집단

신장애 환자에 대한 투여

임상시험에 근거했을 때 경증, 중등증, 중증 신장애나 말기 신질환 (End Stage Renal Disease, ESRD) 환자에서 용량 조절은 권장되지 않는다 (사용상의 주의사항 '7. 신장애 환자에 대한 투여' 및 '11. 2) 약동학 정보' 참조).

간장애 환자에 대한 투여

경증 간장애 환자에서 용량 조절은 권장되지 않는다. 중등증 간장애 환자에서 시작 용량은 1회 20 mg/m^2, 1일 2회로 감량한다 (표 5). 이 약은 중증 간장애 환자에게 권장되지 않는다 (사용상의 주의사항 '8. 간장애 환자에 대한 투여' 및 '11. 2) 약동학 정보' 참조).

표 5. 중등도 간장애 환자에서 이 약의 권장 용량

체표면적	중등도 간장애 (Child-Pugh B) (mg/회)	
	아침	저녁
0.55 - 0.69 m^2	10	10
0.70 - 0.89 m^2	20	10
0.90 - 1.09 m^2	20	20
1.10 - 1.29 m^2	25	25
1.30 - 1.49 m^2	30	25
1.50 - 1.69 m^2	35	30
1.70 - 1.89 m^2	35	35
≥1.90 m^2	40	40

약물 상호작용에 대한 용량 변경

CYP3A4 또는 CYP2C19 억제제와의 병용투여 시 용량 조절

이 약과 강력한 또는 중등도 CYP3A4 또는 CYP2C19 억제제의 병용투여를 피하고 대

<table>
<tr><td colspan="2"></td><td>체 약제를 고려한다. 강력한 또는 중등도 CYP3A4 또는 CYP2C19 억제제와의 병용을 피할 수 없는 경우, 표 6에 따라 이 약 용량을 감량한다. 강력한 또는 중등도 CYP3A4 또는 CYP2C19 억제제와의 병용을 중단하는 경우, 병용 약제의 소실반감기(elimination half-life)의 3배 기간 후, 강력한 또는 중등도 CYP3A4 또는 CYP2C19 억제제를 투여하기 전에 복용했던 이 약의 용량을 재개한다. (사용상의 주의사항 ‘4. 상호작용’ 참조).
표 6 강력한 또는 중등도 CYP3A4 또는 CYP2C19 억제제와 병용할 경우 이 약의 권장 용량
<table>
<tr><td rowspan="2">체표면적</td><td colspan="2">현재 용량이 25 mg/m^2 1일 2회인 경우, 20 mg/m^2 1일 2회로 감량 (mg/회)</td><td colspan="2">현재 용량이 20 mg/m^2 1일 2회인 경우, 15 mg/m^2 1일 2회로 감량 (mg/회)</td></tr>
<tr><td>아침</td><td>저녁</td><td>아침</td><td>저녁</td></tr>
<tr><td>0.55 – 0.69 m^2</td><td>10</td><td>10</td><td colspan="2">10 mg 1일 1회</td></tr>
<tr><td>0.70 – 0.89 m^2</td><td>20</td><td>10</td><td>10</td><td>10</td></tr>
<tr><td>0.90 – 1.09 m^2</td><td>20</td><td>20</td><td>20</td><td>10</td></tr>
<tr><td>1.10 – 1.29 m^2</td><td>25</td><td>25</td><td>25</td><td>10</td></tr>
<tr><td>1.30 – 1.49 m^2</td><td>30</td><td>25</td><td>25</td><td>20</td></tr>
<tr><td>1.50 – 1.69 m^2</td><td>35</td><td>30</td><td>25</td><td>25</td></tr>
<tr><td>1.70 – 1.89 m^2</td><td>35</td><td>35</td><td>30</td><td>25</td></tr>
<tr><td>≥ 1.90 m^2</td><td>40</td><td>40</td><td>30</td><td>30</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td rowspan="5">변경 허가 사항</td><td>변경허가일자</td><td colspan="3">2025.12.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의 주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">-</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>의약품허가총괄과</td><td>허가담당자</td><td>신나예 주무관, 이인선 사무관, 김영주 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>종양항생약품과
의약품안전평가과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 이승현 심사원, 송 현 연구관, 안미령 과장
(RMP) 정희금 심사원, 주진영 사무관, 최희정 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP* 평가부서</td><td>-</td><td>GMP 담당자</td><td>-</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

○ 효능·효과

증상이 있고 수술이 불가능한 총상 신경섬유종 (plexiform neurofibroma)을 동반한 신경섬유종증 1형인 만 3세 이상 소아 및 성인 환자의 치료

○ 용법·용량

치료는 신경섬유종증 1형 관련 질환 환자를 진단 및 치료한 경험이 있는 의사가 개시해야 한다.
이 약의 권장 용량은 경구로 1일 2회 (대략 12시간마다) 1회 25 mg/m^2이다.

소아 및 성인 환자 용량은 체표면적 (BSA)에 따라 개별화하고 가능한 가장 가까운 5 mg 또는 10 mg 용량 (1회 최대 용량 50 mg)으로 서로 다른 용량의 캡슐을 조합하여 투여할 수 있다.

표 1. 체표면적에 따른 이 약의 권장 용량

체표면적 (BSA)[a]	권장 용량
0.55 – 0.69 m^2	아침 20 mg 및 저녁 10 mg
0.70 – 0.89 m^2	20 mg 1일 2회
0.90 – 1.09 m^2	25 mg 1일 2회
1.10 – 1.29 m^2	30 mg 1일 2회
1.30 – 1.49 m^2	35 mg 1일 2회
1.50 – 1.69 m^2	40 mg 1일 2회
1.70 – 1.89 m^2	45 mg 1일 2회
1.90 m^2 이상	50 mg 1일 2회
[a]BSA가 0.55 m^2 미만인 환자에 대한 권장 용량은 확립되지 않았다.	

이 약은 총상 신경섬유종이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 투여한다.

투여방법
이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있다. (사용상의 주의사항 '12. 2) 약동학 정보' 참조).
이 약 캡슐은 물과 함께 통째로 삼켜야 하며 씹거나 녹이거나 열면 안 된다.
캡슐을 통째로 삼킬 수 없는 경우 이 약을 투여해서는 안 된다.

투여 누락
이 약의 투여를 누락한 경우, 다음 예정 투여까지 남은 시간이 6시간 이상인 경우에만 복용해야 한다.

구토
이 약 투여 후 구토가 발생한 경우 추가적인 용량을 복용하지 않는다. 다음 예정 투여는 지속한다.

용량 조절

이상반응으로 인한 용량 조절
개별적인 안전성 및 내약성에 기반하여 이 약의 투여 중지 및/또는 용량 감소 또는 영구 중단이 필요할 수도 있다 (사용상의 주의사항 '1. 경고' 및 '2. 이상반응' 참조).

권장 용량 감소는 표 2에 제시되어 있으며, 1일 용량을 서로 다른 함량으로 2회에 나눠 투여하거나 1일 1회 용량으로 투여하는 것이 필요할 수 있다.

표 2. 이상반응으로 인한 이 약의 용량 감량

체표면적(BSA)	첫 번째 용량 감량(mg/회)		두 번째 용량 감량(mg/회)[a]	
	아침	저녁	아침	저녁
0.55-0.69 m^2	10	10	1일 1회 10mg	
0.70-0.89 m^2	20	10	10	10
0.90-1.09 m^2	25	10	10	10
1.10-1.29 m^2	25	20	20	10
1.30-1.49 m^2	25	25	25	10
1.50-1.69 m^2	30	30	25	20
1.70-1.89 m^2	35	30	25	20
1.90 m^2 이상	35	35	25	25
[a] 용량 감소 2회 이후 이 약에 내약성이 없는 환자는 이 약을 영구 중단한다.				

이상반응에 대한 용량 변경은 표 3과 같다.

표3. 이상반응으로 인한 이 약의 용량 조절

이상반응의 중증도	이 약의 권장 용량 조절
좌심실 박출률 (Left ventricular ejection fraction, LVEF) (사용상의 주의사항 '1. 경고 1)' 참조)	
• 기저치 대비 10% 이상 감소 및 정상 하한치 (lower level of normal, LLN) 이하인 무증상의 LVEF 감소	회복될 때까지 이 약 투여를 일시 중단한다. 치료를 재개하는 경우 표 2에 따라 용량을 감량하여 투여한다.
• 증상이 있는 LVEF 감소 • 3등급 또는 4등급의 LVEF 감소	이 약 투여를 영구 중단한다 (사용상의 주의사항 '1. 경고' 참조). 신속하게 심장내과에 의뢰한다.
안독성 (사용상의 주의사항 '1. 경고 2)' 참조)	
• 망막색소상피박리 (retinal pigment epithelial detachment, RPED) 또는 중심장액성 망막병증 (central serous retinopathy, CSR)	회복될 때까지 이 약 투여를 일시 중단한다. 치료를 재개하는 경우 표 2에 따라 용량을 감량하여 투여한다.
• 망막정맥폐색 (retinal vein occlusion, RVO)	이 약 투여를 영구 중단한다 (사용상의 주의사항 '1. 경고' 참조).
위장관 독성 (사용상의 주의사항 '3. 일반적 주의 2)' 참조)	
• 3등급 설사	0등급 또는 1등급으로 개선될 때까지 이 약 투여를 일시 중단한다. 치료를 재개하는 경우 동일 용량으로 투여한다. 3일 이내 개선되지 않을 경우 이 약 투여를 영구 중단한다.
• 4등급 설사	이 약 투여를 영구 중단한다.
• 3등급 또는 4등급 결장염	이 약 투여를 영구 중단한다.
피부 독성 (사용상의 주의사항 '3. 일반적 주의 3)' 참조)	
• 3등급 또는 4 등급	개선될 때까지 이 약 투여를 일시 중단한다. 치료를 재개하는 경우 표 2에 따라 용량을 감량하여 투여한다.
크레아틴 인산 활성 효소 (CPK) 증가(사용상의 주의사항 '3. 일반적 주의 4)' 참조)	
• 4등급 CPK 증가 • CPK 증가 및 근육통	0 등급 또는 1등급으로 개선될 때까지 이 약 투여를 일시 중단한다. 치료를 재개하는 경우 표 2에 따라 용량을 감량하여

	투여한다. 3주 이내 개선되지 않을 경우 이 약 투여를 영구 중단한다.
• 횡문근 융해	이 약 투여를 영구 중단한다.
* 미국 국립암연구소 이상사례 표준용어기준 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 5.0을 따름	

표 4. 기타 이상반응으로 인한 이 약의 용량 조절

CTCAE 등급*	이 약의 권장되는 용량 조절
1등급 또는 2등급 (견딜 수 있음)	치료를 지속하고 임상적으로 권고되는 대로 모니터링한다.
2등급 (견딜 수 없음) 또는 3등급	0등급 또는 1등급으로 개선될 때까지 치료를 일시 중단한다. 치료를 재개하는 경우 표 2에 따라 용량을 감량하여 투여한다.
4등급	0등급 또는 1등급으로 개선될 때까지 치료를 일시 중단한다. 치료를 재개하는 경우 표 2에 따라 용량을 감량하여 투여한다. 투여 중단을 고려한다.
*이상사례 표준용어기준 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)	

특수 환자 집단

신장애 환자에 대한 투여

임상시험에 근거했을 때 경증, 중등증, 중증 신장애나 말기 신질환 (End Stage Renal Disease, ESRD) 환자에서 용량 조절은 권장되지 않는다 (사용상의 주의사항 '8. 신장애 환자에 대한 투여' 및 '12. 2) 약동학 정보' 참조).

간장애 환자에 대한 투여

경증 간장애 환자에서 용량 조절은 권장되지 않는다. 중등증 간장애 환자에서 시작 용량은 1회 20 mg/m^2, 1일 2회로 감량한다 (표 5). 이 약은 중증 간장애 환자에게 권장되지 않는다 (사용상의 주의사항 '9. 간장애 환자에 대한 투여' 및 '12. 2) 약동학 정보' 참조).

표 5. 중등도 간장애 환자에서 이 약의 권장 용량

체표면적	중등도 간장애(Child-Pugh B) (mg/회)	
	아침	저녁
0.55-0.69 m^2	10	10
0.70-0.89 m^2	20	10
0.90-1.09 m^2	20	20
1.10-1.29 m^2	25	25
1.30-1.49 m^2	30	25
1.50-1.69 m^2	35	30
1.70-1.89 m^2	35	35
≥ 1.90 m^2	40	40

약물 상호작용에 대한 용량 변경

CYP3A4 또는 CYP2C19 억제제와의 병용투여 시 용량 조절

이 약과 강력한 또는 중등도 CYP3A4 또는 CYP2C19 억제제의 병용투여를 피하고 대체 약제를 고려한다. 강력한 또는 중등도 CYP3A4 또는 CYP2C19 억제제와의 병용을 피할 수 없는 경우, 표 6에 따라 이 약 용량을 감량한다. 강력한 또는 중등도 CYP3A4 또는 CYP2C19 억제제와의 병용을 중단하는 경우, 병용 약제의 소실반감기 (elimination half-life)의 3배 기간 후, 강력한 또는 중등도 CYP3A4 또는 CYP2C19 억제제를 투여하기 전에 복용했던 이 약의 용량을 재개한다. (사용상의 주의사항 '4. 상호작용' 참조).

표 6 강력한 또는 중등도 CYP3A4 또는 CYP2C19 억제제와 병용할 경우 이 약의 권장 용량

체표면적	현재 용량이 25 mg/m^2 1일 2회인 경우, 20 mg/m^2 1일 2회로 감량 (mg/회)		현재 용량이 20 mg/m^2 1일 2회인 경우, 15 mg/m^2 1일 2회로 감량 (mg/회)	
	아침	저녁	아침	저녁
0.55-0.69 m^2	10	10	10mg 1일 1회	
0.70-0.89 m^2	20	10	10	10
0.90-1.09 m^2	20	20	20	10
1.10-1.29 m^2	25	25	25	10
1.30-1.49 m^2	30	25	25	20
1.50-1.69 m^2	35	30	25	25
1.70-1.89 m^2	35	35	30	25
≥ 1.90 m^2	40	40	30	30

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 좌심실 박출률 감소

이 약을 투여 받은 환자에서 좌심실 박출률 감소가 보고되었으며, 이로 인해 일부 환자에서는 용량 감량 및 투여 중지가 발생했다. 대부분의 환자에서 좌심실 박출률 감소가 회복되었다.

좌심실 기능 장애의 과거력이 있거나 기저상태의 좌심실 박출률이 기관의 정상 하한치 아래인 환자에 대해 연구되지 않았다. 기저치를 설정하기 위해 치료를 개시하기 전 박출률을 평가해야 한다. 이 약 치료를 시작하기 전에 환자의 박출률이 기관의 정상 하한치보다 높아야 한다.

치료 첫1년 동안3개월 간격, 이후6개월 간격 및 임상적으로 나타난 경우 박출률을 평가한다. 이상반응 중증도에 따라 투여 일시 중단, 용량 감량, 영구 중단으로 관리하며, 좌심실 박출률 감소로 이 약 투여를 일시 중단하는 경우3~6주마다 심전도 또는 심장 자기공명영상(MRI) 검사를 한다. 정상 하한치 이상으로 회복된 이후에는 2~3개월 마다 검사한다.

2) 안독성

환자에게 새로운 시각 장애를 모두 보고하도록 권고한다. 이 약을 투여 받은 환자에서 시야 흐림의 이상사례가 보고되었다. 이 약 단독요법 및 다른 항암제와 병용으로 치료를 받은 여러 종양 유형의 성인 환자와 이 약 단독요법을 받은 털모양별아교세포종 (pilocytic astrocytoma)의 단일 소아 환자에서 망막색소상피박리, 중심장액성 망막병증 및 망막정맥폐색의 단일 사례가 관찰되었다 (‘2. 이상반응’ 참조).

치료를 개시하기 전과 환자가 새로운 시각 장애를 보고 또는 악화되는 경우 임상적 절차에 따라 안과적 평가가 권장된다. 망막색소상피박리 또는 중심장액성 망막병증으로 진단된 환자의 경우, 치료를 일시 중단하고 해소될 때까지 3주마다 안과 평가를 실시해야 한다. 치료를 재개할 때 용량을 감량하여 투여한다. 망막정맥폐색이 진단된 경우, 이 약 치료를 영구적으로 중단해야 한다 (‘용법・용량’ 참조).

3) 비타민 E 보충

환자에게 어떠한 비타민 E 보충제도 복용하지 않도록 권고한다.

이 약 캡슐 10 mg은 첨가제 D-알파-토코페릴 폴리에틸렌글리콜 1000 숙시네이트 (D-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate, TPGS)로서 32 mg의 비타민 E를 함유한다. 이 약 캡슐 25 mg은 TPGS로서 36 mg의 비타민 E를 함유한다. 고용량의 비타민 E는 항응고 또는 항혈소판 약물 (예를 들어, 와파린 또는 아스피린)을 병용하는 환자에서 출혈 위험을 증가시킬 수도 있다. 이러한 환자에서 출혈에 대해 모니터링하고 국제표준화비율 (international normalized ratio) 또는 프로트롬빈 시간을 포함한 항응고 평가를 더 자주 실시해야 한다 (‘4. 상호작용’ 참조). 필요 시 항혈소판 약물 또는 비타민 K 길항제의 용량을 조절한다.

2. 이상반응

1) 안전성 프로파일의 전반적인 요약

셀루메티닙 단독요법의 안전성은 수술이 불가능한 총상 신경섬유종을 동반한 신경섬유종증 1형 환자를대상으로 한 4개의 연구에서 수집된 소아 환자 126명(1일 2회 캡슐, 20~30 mg/m^2)에 대한 통합 안전성 집단에서[신경섬유종증 1형 총상 신경섬유종 소아 집단으로, SPRINT 1상(D1532C00057, N=24), SPRINT 2상 계층 1 (D1532C00057,

N=50), 중국 1상 연구; 소아 집단 (D1346C00011, N=16), 일본 1상 연구(D1346C00013, N=12), 및 1상 식사 영향 연구(D1346C00015, N=24)의 안전성 데이터가 포함됨], 그리고 2개의 연구에서 수집된 수술이 불가능한 총상 신경섬유종을 동반한 신경섬유종증 1형 환자에 대한 153명의 성인 환자(1일 2회 캡슐, 25 mg/m^2)에 대한 통합 안전성 집단에서 평가되었다[신경섬유종증 1형 총상 신경섬유종 성인 집단으로, 3상 KOMET 연구(D134BC00001, N=137) 및 중국 1상 연구; 성인 집단(D1346C00011, N=16)의 안전성 데이터가 포함됨].

신경섬유종증1형 총상 신경섬유종 소아 집단에서 셀루메티닙 치료의 총 기간 중앙값은 약 27개월 (범위: <1 ~ 97개월)이었고, 환자의 57%가 24개월이 넘는 동안 그리고 40%가 36개월이 넘는 동안 셀루메티닙 치료에 노출되었다.

신경섬유종증 1형 총상 신경섬유종 성인 집단에서 셀루메티닙 치료의 총 기간 중앙값은 약 15개월 (범위: <1 ~ 32개월)이었고, 환자의 53.6%가 12개월 이상 그리고 12%가 24개월이 넘는 동안 셀루메티닙 치료에 노출되었다.

신경섬유종증 1형 총상 신경섬유종 소아 집단에서 모든 등급의 가장 흔한 이상반응(발생률≥ 40%)은 구토(61.9%), 여드름양 발진(60.3%), 설사(56.3%), 혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가(54%), 구역(52.4%), 손발톱주위염(50%), 건성 피부(44.4%), 발열(43.7%) 및 구내염(40.5%)이었다. 투여 중지 및 용량 감량으로 이어진 이상사례는 각각 61.9%, 27.8%의 환자에서 보고되었다. 총 47.6%의 환자가 셀루메티닙의 용량 변경(투여중지 또는 감량)으로 이어진 이상반응을 경험하였다. 셀루메티닙의 용량 변경으로 이어진 이상반응(발생률≥ 5%)은 구토(19.8%), 손발톱주위염(15.9%), 구역(11.1%), 설사(8.7%), 발열(6.3%) 및 발진(여드름양 및 비여드름양 각각 5.6%)이었다. 치료 중단으로 이어진 이상반응은 4.8%의 환자에서 보고되었다.

신경섬유종증 1형 총상 신경섬유종 성인 집단에서 모든 등급의 가장 흔한 이상반응(발생률≥ 20%)은 여드름양 발진(58.2%), 혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가(36.6%), 설사(28.1%) 및 발진(여드름양이 아닌)(24.2%)이었다. 투여 중지 및 용량 감량으로 이어진 이상사례는 각각 32.7%, 11.8%의 환자에서 보고되었다. 총 24.2%의 환자가 셀루메티닙의 용량 변경(투여 중지 또는 감량)으로 이어진 이상반응을 경험하였다. 셀루메티닙의 용량 변경으로 이어진 이상반응(발생률≥ 5%)은 혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가(5.2%)였다. 치료 중단으로 이어진 이상반응은 1.3%의 환자에서 보고되었다.

2) 이상반응 표

총상신경섬유종을 동반한 신경섬유종증 1형 환자를 대상으로 한 셀루메티닙 소아 및 성인 연구에서 확인된 이상반응이 표 7에 제시되어 있다. 약물이상반응은 MedDRA 기관계 대분류 (System Organ Class, SOC)에 따라 정리되어 있다. 각각의 SOC 내에서 대표 용어는 빈도가 감소하는 순에 이어 중대성이 감소하는 순으로 배열되어 있다. 이상반응 발생 빈도는 다음과 같이 정의되어 있다: 매우 흔하게 (≥1/10), 흔하게 (≥1/100 ~ <1/10), 흔하지 않게 (≥1/1,000 ~ <1/100), 드물게 (≥1/10,000 ~ <1/1,000), 매우 드물게 (<1/10,000) 및 단일 보고를 포함한 빈도 불명 (사용 가능한 자료로부터 추정할 수 없음).

표 7. 신경섬유종증 1형 총상신경섬유종 연구에서 보고된 약물이상반응

MedDRA SOC 및 MedDRA 용어	소아 집단[a] (N = 126)		성인 집단[b] (N = 153)	
	전체 빈도 (모든 CTCAE 등급) [c]	CTCAE 3등급 이상의 빈도[d]	전체 빈도 (모든 CTCAE 등급) [c]	CTCAE 3등급 이상의 빈도[e]
각종 눈 장애				
시야 흐림	흔하게 (9%)	-	흔하게 (3%)	-
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
호흡 곤란*	흔하게 (6%)	-	흔하게 (3%)	흔하게 (1%)
각종 위장관 장애				
구토	매우 흔하게 (62%)	흔하게 (7%)	매우 흔하게 (18%)	-
설사	매우 흔하게 (56%)	매우 흔하게 (10%)	매우 흔하게 (28%)	-
구역	매우 흔하게 (52%)	흔하게 (2%)	매우 흔하게 (16%)	-
구내염 *	매우 흔하게 (41%)	흔하게 (1%)	매우 흔하게 (13%)	흔하게 (1%)
변비	매우 흔하게 (25%)	-	흔하게 (9%)	-
입 건조	흔하게 (4%)	-	흔하게 (7%)	-
피부 및 피하 조직 장애				
발진 (여드름양) *	매우 흔하게 (60%)	흔하게 (2%)	매우 흔하게 (58%)	흔하게 (2%)
손발톱주위염	매우 흔하게 (50%)	매우 흔하게 (10%)	매우 흔하게 (18%)	흔하게 (3%)
건성 피부	매우 흔하게 (44%)	흔하게 (1%)	매우 흔하게 (13%)	-

발진 (여드름양이 아닌) *	매우 흔하게 (39%)	흔하게 (2%)	매우 흔하게 (24%)	흔하게 (1%)
모발 변화*	매우 흔하게 (29%)	-	매우 흔하게 (16%)	-
전신 장애				
발열	매우 흔하게 (44%)	흔하게 (5%)	흔하게 (5%)	흔하게 (1%)
무력증 사례*	매우 흔하게 (37%)	-	매우 흔하게 (13%)	-
말초부종 *	매우 흔하게 (18%)	-	매우 흔하게 (16%)	-
안면부종 *	흔하게 (9%)	-	흔하게 (4%)	-
임상 검사 [f]				
혈액 크레아틴 인산활성 효소(CPK) 증가	매우 흔하게 (54%)	흔하게 (6%)	매우 흔하게 (37%)	흔하게 (6%)
아스파르트산 아미노 전이 효소(AST) 증가	매우 흔하게 (37%)	흔하게 (2%)	매우 흔하게 (18%)	흔하게 (1%)
헤모글로빈 감소 *	매우 흔하게 (35%)	흔하게 (2%)	매우 흔하게 (11%)	흔하게 (2%)
혈액 알부민 감소 *	매우 흔하게 (35%)	-	흔하게 (4%)	-
알라닌 아미노 전이 효소(ALT) 증가	매우 흔하게 (29%)	흔하게 (2%)	매우 흔하게 (14%)	흔하게 (1%)
박출률 감소	매우 흔하게 (21%)	흔하게 (1%)	흔하게 (7%)	흔하게 (1%)
혈액 크레아티닌 증가	매우 흔하게 (19%)	흔하게 (1%)	흔하게 (1%)	-
혈압 증가*	매우 흔하게 (11%)	-	흔하게 (3%)	흔하게 (1%)

[a] NF1-PN 소아 집단 데이터(N = 126)는 SPRINT 1상 (D1532C00057, N = 24), SPRINT 2상 계층 1 (D1532C00057, N = 50), 중국 1상 연구; 소아 집단 (D1346C00011, N = 16), 일본 1상 연구 (D1346C00013, N = 12), 및 1상 식사 영향 연구 (D1346C00015, N = 24)에서 집계된 것이다. ADR 표 7에서는 빈도 비율 숫자가 다음의 정수로 반올림되어 표시된다.

[b] NF1-PN 성인 집단 데이터(N = 153)는 KOMET 연구 (D134BC00001, N = 137)와 중국 1상 연구; 성인 집단 (D1346C00011, N = 16)에서 집계된 것이다. ADR 표 7에서는 빈도 비율 숫자가 다음의 정수로 반올림되어 표시된다.

[c] CTCAE v4.03를 따른 SPRINT 소아 연구를 제외하고 모든 연구는 CTCAE v5.0을 따름.

[d] 모든 사례는 CTCAE 3등급이었지만, CTCAE 4등급 사례인 혈액 CPK 증가 2건 및 CTCAE 4등급 사례인 혈액 크레아티닌 증가 1건은 예외였다. 사망은 없었다.

[e] 모든 사례는 CTCAE 3등급이었지만, CTCAE 4등급 사례인 발열 1건 및 CTCAE 4등급 사례인 혈액 CPK 증가 4건은 예외였다. 사망은 없었다.

[f] SPRINT 연구에서 모든 실험실 수치 이상은 이상사례(AEs)로 보고되었다. 신경섬유종증 1형 총상 신경섬유종 소아 및 성인 집단에 포함된 다른 연구에서는 실험실 수치 이상이 중대한 이상사례(SAE) 기준을 충족하거나 치료 중단을 초래했거나, 연구자가 판단했을 때 임상적으로 의미가 있는 경우에만 이상사례로 보고되었다.

MedDRA version 26.1

CPK = creatine phosphokinase; AST = aspartate aminotransferase; ALT = alanine aminotransferase.

* 개별적인 대표 용어 (PT)의 분류에 기반한 약물이상반응:

무력증 사례: 피로, 무력증

혈액 알부민 감소: 저알부민 혈증, 혈액 알부민 감소.

호흡 곤란: 노작성 호흡 곤란, 호흡 곤란, 안정 시 호흡 곤란

안면 부종: 안와 주위 부종, 안면 부종, 입술 종창, 눈꺼풀 부종, 얼굴 종창

헤모글로빈 감소: 빈혈, 헤모글로빈 감소

모발 변화: 탈모증, 모발색 변화

혈압 증가: 고혈압, 혈압 증가

말초부종: 말초부종, 부종, 국소 부종, 말초종창

발진 (여드름양): 여드름양 피부염, 여드름, 모낭염

발진 (여드름양이 아닌): 반상-구진발진, 구진발진, 발진, 홍반성발진, 반상발진, 소양성 발진

구내염: 구내염, 입 궤양 형성, 아프타성 궤양, 치은 종창

3) 선택된 이상반응

① 좌심실 박출률 감소

신경섬유종증 1형 총상 신경섬유종 소아 환자 집단(N = 126)에서 좌심실 박출률 감소(대표 용어: 박출률 감소)가 26명 (20.6%) 환자에서 보고되었으며, 이 중 25명 (19.8%) 환자는 CTCAE 2등급의 사례가 보고되었고, 1명(0.8%)에서 CTCAE 3등급의 사례가 보고되었다. 4명(3.2%)의 환자가 좌심실 박출률 감소로 인해 용량 감량이 이루어졌고, 2명 (1.6%)의 환자에서 좌심실 박출률 감소로 인해 투여를 중지했다. 분석 시점에서, 26명 중 20명이 회복된 상태였다. 최고 CTCAE 등급 좌심실 박출률 감소의 최초 발현까지의 시간 중앙값은 283일(약 9개월)[지속 기간 중앙값은 110.5일(약 4개월)]이었다.

신경섬유종증 1형 총상 신경섬유종 성인 환자 집단(N = 153)에서 좌심실 박출률 감소(대표 용어: 박출률 감소)가 10명 (6.5%) 환자에서 보고되었으며, 이 중 1명 (0.7%) 환자는 CTCAE 3등급의 사례가 보고되었다. 2명 (1.3%)의 환자에서는 좌심실 박출률 감소로 인해 투여를 중지했다. 분석 시점에서, 10명 중 7명이 회복된 상태였다. 최고 CTCAE 등급 좌심실 박출률 감소의 최초 발현까지의 시간 중앙값은 169일(약 6개월)[지속 기간 중앙값은 112.5일(약 4개월)]이었다.

베이스라인 시에 좌심실 박출률이 기관의 정상 하한치보다 낮은 환자는 주요 시험에 포함되지 않았다.

좌심실 박출률의 감소는 치료 중지, 용량 감소 또는 치료 중단으로 관리해야 한다 (‘용법·용량’ 및 ‘1. 경고’ 참조).

② 시야 흐림

신경섬유종증 1형 총상 신경섬유종 소아 환자 집단(N = 126)에서 11명 (8.7%) 환자에게 시야 흐림의 CTCAE 1 및 2등급 사례가 보고되었다. 환자2명(1.6%)은 투여 중지가 필요했다. 분석 시점에서 11명 중 10명이 회복된 상태였다.

신경섬유종증 1형 총상 신경섬유종 성인 환자 집단(N = 153)에서 5명 (3.3%) 환자에게 시야 흐림의 CTCAE 1 등급 사례가 보고되었다. 환자1명(0.7%)은 투여 중지가 필요했다. 모든 사례는 용량 감소 없이 관리되었으며, 분석 시점에서 5명 모두가 회복된 상태였다.

환자가 새로운 시각 장애를 보고하는 경우 완전한 안과학적 평가가 권장된다. 망막 독성은 치료 중지, 용량 감소 또는 치료 중단으로 관리할 수 있다 (‘용법·용량’ 및 ‘1. 경고’ 참조).

③ 손발톱주위염

신경섬유종증 1형 총상 신경섬유종 소아 환자 집단(N = 126)에서 63명 (50%) 환자에게 손발톱주위염이 보고되었다. 최고 CTCAE 등급 손발톱주위염의 최초 발현까지의 시간 중앙값은 375일(약 12개월)이었으며, 해당 사례의 지속 기간 중앙값은 55일(약 2개월)이었다. 환자 51명(40.5%)의 최대 CTCAE 등급은 1 또는 2이었다. 환자 12명(9.5%)에서 3등급 사례가 발생하였다. 환자 18명 (14.3%)은 손발톱주위염으로 인해 투여 중지가 필요했고, 환자 9명(7.1%)은 손발톱주위염으로 인해 용량 감량이 이루어졌다. 환자 1명(0.8%)은 손발톱주위염으로 인해 치료가 중단되었다. 분석 시점에서 63명 중 50명이 회복된 상태였다.

신경섬유종증 1형 총상 신경섬유종 성인 환자 집단(N = 153)에서는 27명 (17.6%)환자에게 손발톱주위염이 보고되었다. 최고 CTCAE 등급 손발톱주위염의 최초 발현까지의 시간 중앙값은 165일(약 5개월)이었으며, 최고 등급 사례의 지속 기간 중앙값은 63.5일(약 2개월)이었다. 환자 22명(14.4%)의 최대 CTCAE 등급은 1 또는 2이었다. 환자 5명 (3.3%)에서 3등급 사례가 발생하였다. 환자 1명(0.7%)은 손발톱주위염으로 인해 투여 중지가 필요했고, 환자 4명(2.6%)은 손발톱주위염으로 인해 용량 감량이 이루어졌다. 손발톱주위염으로 인해 투여가 중단된 환자는 없었다. 분석 시점에서 27명 중 14명이 회복된 상태였다.

④ 혈액 크레아틴 인산활성효소 (CPK) 증가

신경섬유종증1형 총상 신경섬유종 소아 환자 집단(N = 126)에서 혈액CPK 증가가 68명 (54%)에서 발생했다. 최고 CTCAE 등급 혈액CPK 증가의 최초 발현까지의 시간 중앙값은 112일(약4개월)이고, 해당 사례의 지속 기간 중앙값은 126일(약4개월)이었다. 61명 (48.4%)은 최고 CTCAE 등급이 1 또는 2등급이었다. 최고 CTCAE 3등급 사례는 5명 (4%) 환자에게 발생하였고, CTCAE 4등급 사례는 2명 (1.6%) 환자에게 발생하였다. 5명(4.0%)은 혈액 CPK 증가로 인해 투여 중지가 필요하였으며, 이들 모두 용량 감량이 요구되었다. 분석 시점에서 68명 중 54명이 회복된 상태였다.

신경섬유종증 1형 총상 신경섬유종 성인 환자 집단(N = 153)에서는 혈액 CPK 증가가 56명 (36.6%)에서 발생했다. 최고 CTCAE 등급 혈액 CPK 증가의 최초 발현까지의 시간 중앙값은 99일(약 3개월)이고, 사례의 지속 기간

중앙값은 116.5일(약4개월)이었다. 47명 (30.7%) 환자는 최고 CTCAE 등급이 1 또는 2등급이었다. 최고 CTCAE 3등급 사례는 5명 (3.3%) 환자에게 발생하였고, CTCAE 4등급 사례는 4명 (2.6%) 환자에게 발생하였다. 6명(3.9%)은 혈액CPK 증가로 인해 투여 중지가 필요하였으며, 3명(2.0%)은 용량 감량이 요구되었다. 분석 시점에서 56명 중 26명이 회복된 상태였다.

⑤ 위장관 독성

신경섬유종증 1형 총상 신경섬유종 소아 환자 집단(N = 126)에서 구토 (78명, 61.9%), 설사 (71명, 56.3%), 구역 (66명, 52.4%), 구내염 (51명, 40.5%) 및 변비 (31명, 24.6%)가 가장 많이 보고된 위장관 사례였다. 대부분의 사례는 CTCAE 1 또는 2등급이었다. CTCAE 3등급 사례는 설사 (13명, 10.3%), 구토 (9명, 7.1%), 구역 (2명, 1.6%), 그리고 구내염 (1명, 0.8%)에서 보고되었다. 구토가 있는 25명(19.8%), 구역이 있는 14명(11.1%), 설사가 있는 11명(8.7%), 구내염이 있는 6명(4.8%)에서 투여 중지가 필요하였다. 설사 이상반응이 있는 환자 1명에서 용량 감량이 이루어졌고, 구내염 이상반응이 있는 환자 2명에서도 용량 감량이 발생하였다. 설사, 구역 및 구내염의 사례로 인해 각 1명의 환자가 치료 중단되었다.

신경섬유종증 1형 총상 신경섬유종 성인 환자 집단(N = 153)에서 설사 (43명, 28.1%), 구토 (27명, 17.6%), 구역 (24명, 15.7%) 및 구내염 (20명, 13.1%)이 가장 많이 보고된 위장관 사례였다. 대부분의 사례는 CTCAE 1 또는 2등급이었다. 1명 (0.7%) 환자에서 CTCAE 3등급 구내염 사례가 보고되었다. 구역과 구토 각 2명 (1.3%)과 설사와 구내염 각 1명 (0.7%)에서 투여 중지가 필요하였다. 구역과 구내염 이상반응이 있는 1명 (0.7%)환자에서 용량 감량이 발생하였다. 한 환자가 구역으로 인해 치료 중단되었다.

⑥ 피부 독성

신경섬유종증 1형 총상 신경섬유종 소아 환자 집단(N = 126)에서 발진(여드름양)이 76명 (60.3%) 환자에게 관찰되었으며[최고CTCAE 등급 사례의 최초 발현까지의 시간 중앙값은 29일(약 1개월), 지속 기간 중앙값은 176일(약 6개월)]. 73명 (57.9%) 환자는 최고 CTCAE 등급이 1 또는 2등급인 사례를 보고하였다. CTCAE 3등급 사례는 3명 (2.4%) 환자에게 보고되었다. 4명(3.2%) 환자에서는 발진(여드름양)으로 인해 투여 중지가 발생하였고, 3명(2.4%) 환자에서는 여드름양 발진으로 인해 용량 감량이 이루어졌다. 발진(여드름양이 아닌)이 49명(38.9%) 환자에게 관찰되었으며, 이 중 대부분(46명, 36.5%)이 CTCAE 1 또는 2등급이었다.

신경섬유종증1형 총상 신경섬유종 성인 환자 집단(N = 153)에서 발진(여드름양)이 89명 (58.2%) 환자에게 관찰되었으며[최고 CTCAE 등급 사례의 최초 발현까지의 시간 중앙값은 12일, 지속 기간 중앙값은 178일(약 6개월)]. 86명 (56.2%) 환자는 최고 CTCAE 등급이 1 또는 2등급인 사례를 보고하였다. CTCAE 3등급 사례는 3명 (2%) 환자에게 보고되었다. 3명 (2%) 환자에서는 여드름양 발진으로 인해 투여 중지, 2명(1.3%) 환자에서는 여드름양 발진으로 인해 각각 용량 감량 및 치료 중단이 필요하였다. 발진(여드름양이 아닌)이 37명 (24.2%) 환자에게 관찰되었으며, 이 중 대부분(36명, 23.5%)이 CTCAE 1 또는 2등급이었다.

⑦ 모발 변화

신경섬유종증 1형 총상 신경섬유종 소아 환자 집단(N = 126)에서 37명 (29.4%) 환자가 모발 변화 [21명 (16.7%)에서 (대표 용어: 모발색 변화) 및 30명 (23.8%)에서 모발 가늘어짐 (대표 용어: 탈모)]를 경험했다. 모든 증례는 CTCAE 1 또는 2 등급이었으며, 1명 (0.8%) 환자에서 투여 중지가 보고되었다.

신경섬유종증 1형 총상 신경섬유종 성인 환자 집단(N = 153)에서 24명 (15.7%) 환자가 모발 변화[6명 (3.9%)에서 (대표 용어: 모발색 변화) 및 20명 (13.1%)에서 모발 가늘어짐 (대표 용어: 탈모)]를 경험했다. 모든 증례는 CTCAE 1 등급 또는 2 등급이었다. 1명 (0.7%) 환자에서 투여 중지가 보고되었고, 2명 (1.3%) 환자에서 용량 감량이 필요하였다.

3. 일반적 주의

1) 배태자 독성

비임상시험 결과 및 이 약의 작용기전을 고려하였을 때, 이 약은 임부에게 투여 시 태아에게 해가 될 수 있다. 마우스 대상 생식발생시험에서, 임상용량인 1일 2회 25 mg/m^{2}에서의 사람 노출의 약 5 배를 초과하는 노출에서 태아 체중 감소, 부정적인 구조적 결함 및 배태자 생존에 대한 영향이 발생했다. 임부에게 태아에 대한 잠재적인 위험을 알려야 한다. 가임 여성에게 이 약으로 치료하는 동안 및 마지막 투여 후 1주일 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다. 가임 여성 파트너가 있는 남성에게 이 약으로 치료하는 동안 및 마지막 투여 후 1주일 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다 (‘5. 2) 임신’ 및 ‘5. 4) 남성 및 여성에서의 피임’ 참조).

2) 위장관 독성

이 약을 투여받은 환자에서 주로 설사, 구토, 구역 및 구내염을 포함하는 위장관 독성이 발생하였으며('2. 이상반응' 참조), 일부 환자에서는 투여 중지, 용량 감량 및 영구적 치료 중단으로 이어졌다.
천공, 결장염, 장폐색증 및 장 폐쇄를 포함한 중대한 위장관 독성은 이 약을 단일제로 또는 다른 항암제와 병용으로 투여한 허가되지 않은 여러 종양 유형의 성인 환자 집단에서 발생했다. 결장염은 이 약을 단일제로 투여한 허가되지 않은 여러 종양 유형의 소아 환자 집단에서 발생했다.
환자에게 묽은 변의 첫 사례 발생 후 즉시 지사제 투여를 시작하고 설사 사례 발생 동안 수분 섭취량을 늘리도록 권고한다. 이상반응의 중증도에 따라 이 약을 중지, 감량 또는 영구 중단한다 ('용법·용량'의 '용량 조절' 참조).
3) 피부 독성
이 약을 투여받은 환자에서 주로 여드름양 피부염이 나타났으며('2. 이상 반응' 참조), 일부 환자에서는 투여 중지, 용량 감량 및 영구적 치료 중단으로 이어졌다.
중증 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군을 포함한 다른 피부 독성이 이 약을 단일제로 다른 항암제와 병용으로 투여한 허가되지 않은 여러 종양 유형의 성인 환자 집단에서 발생했다.
중증 피부 발진에 대해 모니터링한다. 이상반응의 중증도에 따라 이 약을 중지, 감량 또는 영구 중단한다 ('용법·용량'의 '용량 조절' 참조).
4) 크레아틴 인산 활성 효소 증가
이 약을 투여받은 환자에서 크레아틴 인산 활성 효소(Creatine phosphokinase, CPK) 증가가 발생했으며('2. 이상 반응' 참조), 일부 환자에서는 투여 중지 및 용량 감량으로 이어졌다. 또한, 일부 환자에서는 근육통을 동반한 CPK 증가가 발생했다.
횡문근 융해는 이 약을 단일제로 투여한 허가되지 않은 성인 집단에서 발생했다.
이 약 치료 시작 전, 치료하는 동안 주기적으로, 그리고 임상적으로 나타난 경우 CPK 검사를 수행한다. CPK가 증가하는 경우, 횡문근 융해 또는 다른 원인에 대해 환자를 평가한다. 이상반응의 중증도에 따라 이 약을 중지, 감량 또는 영구 중단한다 ('용법·용량'의 '용량 조절' 참조).
5) 운전 및 기계사용 능력에 미치는 영향
운전 및 기계사용 능력에 미치는 영향에 대한 시험은 실시되지 않았다. 이 약은 운전 및 기계사용 능력에 경미한 영향을 미칠 수도 있다. 셀루메티닙으로 치료하는 동안 피로, 무력증 및 시각 장애가 보고된 바 있으며 이러한 증상을 겪는 환자는 운전하거나 기계를 사용 시 주의해야 한다.

4. 상호작용
1) 약동학적 상호작용
상호작용 연구는 건강한 성인 (만18세 이상)에서만 실시되었다.
2) 셀루메티닙 혈장 농도를 증가시킬 수 있는 약물
건강한 성인에서 강력한 CYP3A4 억제제 (11일간 1일 2회 200 mg 이트라코나졸 그리고 8일차 25mg 셀루메티닙 단회 경구 투여)와의 병용투여 시 셀루메티닙 C_{max}는 19% (90% CI 4, 35) 및 AUC는 49% (90% CI 40, 59) 증가했다.
건강한 성인에서 강력한 CYP2C19 억제제/중등도 CYP3A4 억제제 (1일차 400mg 플루코나졸 단 회 투여, 그 이후 10일간 1일 1회 200 mg 플루코나졸 투여 그리고 8일차 25mg 셀루메티닙 단회 경구 투여)와의 병용투여로 셀루메티닙 C_{max}는 26% (90% CI 10, 43) 및 AUC는 53% (90% CI 44, 63) 증가했다.
에리트로마이신 (중등도 CYP3A4 억제제) 또는 플루옥세틴 (강력한 CYP2C19/ CYP2D6 억제제)와의 병용투여는 셀루메티닙 AUC를 약 30~40%, Cmax를 약 20% 증가시킬 것으로 예상된다.
강력한 CYP3A4 억제제 (예를 들어 클래리트로마이신, 자몽주스, 경구용 케토코나졸) 또는 강력한 CYP2C19 억제제 (예를 들어 티클로피딘)와의 병용투여는 피해야 한다. 중등도 CYP3A4 억제제 (예를 들어 에리트로마이신 및 플루코나졸) 또는 중등도 CYP2C19 억제제 (예를 들어 오메프라졸)와의 병용은 피해야 한다. 병용투여가 불가피한 경우, 이상사례에 대해 신중히 모니터링해야 하며 셀루메티닙 용량을 감량해야 한다 ('용법·용량' 및 표 6 참조).
3) 셀루메티닙 혈장 농도를 감소시킬 수 있는 약물
강력한 CYP3A4 유도제 (8일간 1일 600 mg 리팜피신)와의 병용투여로 셀루메티닙 C_{max}는 26% (90% CI -17, -34) 및 AUC는 51% (90% CI -47, -54) 감소했다.

강력한 CYP3A4 유도제 (예를 들어 페니토인, 리팜피신, 카르바마제핀, 세인트존스워트 (St. John’s Wort)) 또는 중등도 CYP3A4 유도제와 이 약의 병용투여는 피한다.
4) 셀루메티닙으로 혈장 농도가 달라질 수 있는 약물
시험관 내 (in vitro)에서 셀루메티닙은 OAT3의 억제제이며 병용투여하는 OAT3 기질의 약동학에 임상적으로 유의미한 영향을 미칠 가능성을 배제할 수 없다 (‘12. 2) 약동학 정보’ 참조).
5) 비타민 E
이 약 캡슐은 첨가제 D-알파-토코페릴 폴리에틸렌글리콜 1000 숙시네이트 (D-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate, TPGS)로서 비타민 E를 함유한다. 따라서 비타민 E 보충제 복용을 피해야 하고 항응고 또는 항혈소판 약물을 병용투여하는 환자는 국제표준화비율 (INR) 모니터링 등 항응고 평가를 더 자주 실시해야 한다 (‘1. 경고’ 참조).

5. 임부, 수유부, 가임 여성에 대한 투여
1) 임신
임부에서 셀루메티닙의 사용에 대한 자료는 없다. 동물시험에서 배태자 사망, 구조적 결손 및 태아의 체중 감소를 포함한 생식독성이 나타났다 (‘12. 4) 비임상 안전성 자료’ 참조). 이 약은 임신 중에 권장되지 않는다.
치료를 개시하기 전 가임 여성에게 임신 검사를 실시한다.
가임 여성에게 셀루메티닙을 투여 받는 동안 임신을 피하도록 한다. 이 약을 투여 받는 여성 환자나 남성 환자의 여성 파트너가 임신한 경우, 태아에 대한 잠재적인 위험을 알려야 한다.
2) 수유 및 모유 수유
셀루메티닙과 그 활성 대사체는 수유하는 마우스의 모유로 배설되었다 (‘12.4) 비임상 안전성 자료’ 참조). 셀루메티닙이나 그 대사체가 사람의 모유로 배설되는지 여부는 알려져 있지 않다. 모유를 먹는 영아에 대한 위험을 배제할 수 없기 때문에 수유부는 이 약으로 치료하는 동안 및 마지막 투여 후 7일 동안 수유하지 않도록 권고된다.
3) 수태능
이 약이 사람의 수태능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다.
셀루메티닙은 수컷 및 암컷 마우스에서 생식능력 및 교미 수행에 영향이 없었지만, 암컷 마우스에서 배아 생존의 감소가 관찰되었다 (‘12. 4) 비임상 안전성 자료’ 참조).
4) 남성 및 여성에서의 피임
가임 여성은 이 약을 투여 받는 동안 임신을 피하도록 권고되어야 한다. (생식 능력이 있는) 남성 및 여성 모두 이 약으로 치료 중 및 마지막 투여 후 최소 1주일간 효과적으로 피임하도록 권고되어야 한다.
이 약은 피임을 사용하지 않는 가임 여성에게 권장되지 않는다.

6. 소아에 대한 투여
만3세 미만의 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 현재 사용 가능한 자료가 없다.
수컷 랫드 대상 반복투여독성시험에서 이 약 1일 10 mg/kg 이상 용량 (사람 임상권장용량인 1일 2회 25 mg/m^2 용량에서의 인체 노출 (AUC)의 약 60배)에서 성장판 형성 이상이 관찰되었다.
7. 고령자에 대한 투여
만65세 초과의 신경섬유종증 1형 총상 신경섬유종 성인 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 만65세 초과의 신경섬유종증 1형 총상 신경섬유종 성인 환자에 대한 현재 사용 가능한 자료가 없다.
8. 신장애 환자에 대한 투여
임상시험에 근거했을 때 경증, 중등증, 중증 신장애나 말기 신질환 (End Stage Renal Disease, ESRD) 환자에서 용량 조절은 권장되지 않는다 (‘용법・용량’ 및 ‘12. 2) 약동학 정보’ 참조).

9. 간장애 환자에 대한 투여
경증 간장애 환자에서 용량 조절은 권장되지 않는다. 중등증 간장애 환자에서 시작 용량은 20 mg/m^2 1일 2회로 감량한다. 이 약은 중증 간장애 환자에게 권장되지 않는다 (‘용법・용량’ 및 ‘12. 2) 약동학 정보’ 참조).

10. 과량투여 시의 처치

과량투여에 대한 특별한 치료는 없다. 과량투여가 발생한 경우, 필요에 따라 적절한 모니터링과 함께 환자를 지지요법으로 치료해야 한다. 투석은 과량투여의 처치로 효과적이지 않다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 30° C가 넘는 곳에 보관하지 않는다.
3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않다. 습기로부터 보호하기 위해 원래의 병에 닫아서 보관한다.
4) 건조제를 제거하지 않는다.

12. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용
작용기전
셀루메티닙은 ATP에 대해 경쟁적이지 않은 미토겐 활성화 단백질 키나아제 키나아제 1 및 2 (mitogen-activated protein kinase kinase, MEK1/2)의 강력하고 선택적인 경구용 억제제이다. MEK1/2 단백질은 RAS 조절 RAF (rapidly accelerated fibrosarcoma)-MEK-ERK (extracellular signal-related kinase) 경로의 결정적인 구성 요소이며, 이는 흔히 서로 다른 종류의 암에서 활성화된다. 셀루메티닙은 MEK의 활성을 차단하며 RAF-MEK-ERK 경로가 활성화된 세포주의 성장을 억제한다.
약력학적 효과
사람의 1형 신경섬유종에 대한 유전형 및 표현형을 재현하는 신경섬유종이 발생하는 NF1의 유전자 변형 마우스 모델에서 셀루메티닙 경구 투여가 ERK 인산화를 억제하고 신경섬유종의 부피, 증식, 수 및 성장을 감소시켰다.
심장 전기생리학
건강한 성인 48명을 대상으로 한 위약 및 양성 대조 (목시플록사신) 시험에서 단회 75 mg을 경구 투여한 이후 QTc 간격에 대한 셀루메티닙의 영향은 QTc 간격에 임상적으로 유의미한 영향이 없는 것으로 나타났다 (<10 msec 변화).
2) 약동학 정보
총상 신경섬유종을 동반한 신경섬유종증 1형인 소아 환자(만 3세에서 만 18세 이하)와 성인 환자(만 18세 이상) 간의 약물동태학(PK) 매개변수는 유사하다.

SPRINT 2상 계층1 시험에서, 소아 환자 (만3세에서 만18세 이하)에서의 권장 용량인 1일 2회 25 mg/m^{2}에서 첫 번째 투여 시 기하 평균 (변동 계수 [CV%]) 최고 혈장 농도 (C_{max})는 731 (62%) ng/mL였고 약물 농도 곡선하 면적 (AUC_{0-12hr})은 2009 (35%) ng・h/mL였다. 항정상태에서 C_{max}는 798 (52%) ng/mL, AUC_{0-6hr}는 1958 (41%) ng・h/mL였다. 1일 2회 투여에 따른 항정상태에서 약 1.1배의 최소 축적이 관찰되었다.
KOMET 시험에서, 성인 환자 (만 18세 이상)에서의 권장 용량인 1일 2회 25 mg/m^{2}에서 첫 번째 투여 시 기하 평균 (기하 변동 계수 [gCV%]) 최고 혈장 농도 (C_{max})는 789 (47%) ng/mL였고, 약물 농도 곡선하 면적 (AUC_{0-12})은 2986 (43%) ng・h/mL이었다.
모든 연령대에서 셀루메티닙 투여 후 최소 축적 범위는 1.2배에서 1.5배로 나타났다.
소아 환자 (만3세에서 만18세 이하)에서 25 mg/m^{2}에서의 셀루메티닙의 겉보기 경구 청소율은 8.8 L/h, 항정상태에서의 평균 겉보기 분포용적은 78 L, 평균 제거 반감기는 약 6.2시간이다.
성인 환자 (만 18세 이상)에서 25 mg/m^{2}에서의 셀루메티닙의 겉보기 경구 청소율은 14.1 L/h, 항정상태에서의 평균 겉보기 분포용적은 126.1 L, 평균 제거 반감기는 약 9.0시간이다.

① 흡수
건강한 성인에서 셀루메티닙의 평균 절대 경구 생체이용률은 62%였다.
경구투여 후 셀루메티닙은 신속히 흡수되어 투여 후 1-1.5시간 사이에 항정상태 최고 혈장농도 (t_{max})를 보인다.
식이 영향
건강한 성인 및 진행성 고형암 성인 환자에서 셀루메티닙 75 mg을 고지방 식사와 병용투여한 결과 공복 투여 대비 C_{max}가 각각 50% 및 62% 감소하였다. 셀루메티닙의 AUC는 각각 16% 및 19% 감소했으며 t_{max}는 약 1.5~3

시간 지연되었다 (‘용법・용량’ 참조).
건강한 성인에서 셀루메티닙 50 mg을 저지방 식사와 병용투여한 결과 공복 투여 대비 C_{max}가 60% 감소했다. 셀루메티닙의 AUC는 38% 감소했고 t_{max}는 약 0.9시간 지연되었다 (‘용법・용량’ 참조).
수술이 불가능한 총상 신경섬유종을 동반한 신경섬유종증 1형인 청소년 환자에서 1일 2회 25 mg/m2 로 셀루메티닙을 저지방 식사와 다회 병용 투여한 결과 공복 투여 대비 Cmax 가 24% 감소하였다. 셀루메티닙의 AUC는 8% 감소했고 tmax는 약 0.57시간 지연되었다 (‘용법・용량’ 참조).
수술이 불가능한 총상 신경섬유종을 동반한 신경섬유종증 1형인 소아 및 청소년 환자, 진행성 고형암 성인 환자 그리고 건강한 성인을 포함하는 15개의 연구에서 집단 약동학적 분석에 따르면 저지방 또는 고지방 식사와 병용투여는 셀루메티닙의 노출(AUC)에 임상적으로 의미있는 영향을 미치지 않은 것으로 나타났다.
② 분포
소아 환자에서 20 mg/m^2~30 mg/m^2 용량에서 셀루메티닙의 항정상태 시 평균 겉보기 분포용적 범위는 78 L부터 171 L였다. 성인 환자에서도 25 mg/m^2에서 유사한 값이 관찰되었으며, 40 L부터 3710 L까지의 범위를 보였다. 이러한 값은 조직으로의 중간 정도의 분포를 나타낸다.
시험관 내 (in vitro) 혈장 단백결합은 사람에서 98.4%이다. 셀루메티닙은 α-1산성당단백질 (<35%)보다 혈청 알부민 (96.1%)에 주로 결합한다.
③ 생체 내 변환/대사
시험관 내 (in vitro)에서 셀루메티닙은 곁사슬의 산화, N-탈메틸화, 및 아마이드 및 산 대사체를 형성하는 곁사슬의 소실을 포함하는 1상 대사 반응을 받는다. CYP3A4는 셀루메티닙의 산화적 대사에 원인이 되는 우세한 아형 (isoform)이며 CYP2C19, CYP1A2, CYP2C9, CYP2E1 및 CYP3A5는 그보다 적게 관여한다. 시험관 내 연구에서 셀루메티닙은 효소 UGT1A1 및 UGT1A3가 주로 관여해서 글루쿠로나이드 접합체 (glucuronide conjugate)를 형성하는 직접적인 2상 대사 반응도 받는 것으로 나타난다. 글루쿠로나이드화는 여러 UGT 아형이 관여하는 셀루메티닙 1상 대사체의 중요한 제거 경로이다.
N-데스메틸셀루메티닙은 사람 혈장에서 셀루메티닙 수치의 10% 미만으로 나타났지만 모화합물보다 약 3배에서 5배 더 강력하며 전체 약리활성의 약 21%에서 35%에 기여한다.
④ 제거
건강한 성인에서 방사능 표지된 셀루메티닙 75 mg을 단회 경구투여 시 9일 이후 투여량의 59%가 대변에서 회수 (19%는 미변화체)되었고 33% (모화합물로서 1% 미만)가 뇨에서 회수되었다.
⑤ 상호작용
시험관 내 (in vitro)에서 셀루메티닙은 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C19, CYP3A4 또는 CYP2E1의 가역적 억제제가 아니며, CYP1A2 및 CYP2B6의 유도제가 아니며, CYP2C9, CYP2D6 또는 CYP3A4/5를 시간의존적으로 억제하지 않았다. 시험관 내에서 셀루메티닙은 CYP2C9, CYP2B6, CYP2D6, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6 및 UGT1A9의 가역적 억제제, CYP3A4의 유도제 그리고 CYP1A2 및 CYP2C19의 시간의존적 억제제지만 이러한 효과가 임상적으로 관련이 있을 것으로 예상되지 않는다.
수송 단백질과의 상호작용
시험관 내 (in vitro) 연구에 근거하여 셀루메티닙은 breast cancer resistance protein(BCRP) 및 P-glycoprotein(P-gp) 수송체의 기질이다. 시험관 내 연구에 근거하여 셀루메티닙은 OATP1B1 또는 OATP1B3 수송체의 기질이 아니다. 시험관 내 연구에서 셀루메티닙은 BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 및 MATE2K의 억제제이나 P-gp 또는 OCT1을 억제하지 않는 것으로 나타난다. 이러한 시험관 내 억제 효과는 병용투여하는 OAT3 기질의 약동학에 미치는 임상적으로 유의미한 영향을 배제할 수 없는 OAT3를 제외하고는 임상적으로 관련이 없을 것으로 예상된다.
⑥ 특수집단
신장애
정상 신기능 성인 (N=11) 및 말기 신질환 (ESRD) 환자 (N=12)에 셀루메티닙 50 mg을 경구 투여 시 ESRD 환자에서 C_{max} 및 AUC가 각각 16% 및 28% 더 낮은 것으로 나타났고, 비결합 셀루메티닙의 분획은 ESRD 환자에서 35% 더 높았다. ESRD 환자에서의 비결합 C_{max} 및 AUC는 정상 신기능 성인의 각 113%, 97%였다 (‘8. 신장애 환자에 대한 투여’ 참조).
간장애
정상 간기능 성인 (N=8) 및 경증 간장애 성인 (Child-Pugh A, N=8)에 셀루메티닙 50 mg을, 중등증 간장애 환자

(Child-Pugh B, N=8)에 50 mg 또는 25 mg을, 중증 간장애 환자 (Child-Pugh C, N=8)에 20 mg 투여 시, 용량 표준화 (dose-normalized)한 총 AUC 및 비결합 AUC는 정상 간기능 성인에 비해 경증 간장애 환자에서 각각 14%, 31% 낮았고, 중등증 간장애 환자에서는 각각 59%, 41% 높았으며, 중증 간장애 환자에서는 각각 57%, 217% 높았다 ('9. 간장애 환자에 대한 투여' 참조).

인종

성인에서의 셀루메티닙 또는 N-데스메틸 대사체의 약동학은 인종에 따른 임상적 의미있는 차이는 없었다. 1회 투여 후 셀루메티닙 노출은 서양인 성인에 비해 일본인, 비일본-아시아인 및 인도인 건강한 성인에서 높은 것으로 나타났으나 체중 또는 BSA에 대해 보정할 경우 서양인과 임상적으로 의미있는 차이는 없었다. 아시아인 환자에서 시작 용량에 대한 특별한 조절이 권장되지 않지만, 이상사례에 대해 면밀히 모니터링해야 한다.

3) 임상시험 정보

셀루메티닙의 신경섬유종증 1형 총상 신경섬유종 소아 및 성인 환자에서의 유효성은 아래 설명된 시험에서 평가되었다.

SPRINT

이 약의 유효성은 상당한 병증을 유발한 수술이 불가능한 총상 신경섬유종 (PN)을 동반한 신경섬유종증1형 소아 환자 50명에 대한 공개, 다기관, 단일군 시험 [SPRINT 2상 계층 1 (NCT01362803; EudraCT: 2016-000847-16)]에서 평가되었다. 수술이 불가능한 PN은 PN이 중요 구조물로 둘러싸이거나 아주 근접하거나 PN의 침습성 또는 높은 혈관분포로 인해 상당한 병적 위험 없이 외과적으로 완전히 제거할 수 없는 PN으로 정의하였다. 환자는 지속적인 투여 일정으로 28일 주기로 하여 1일 2회 25 mg/m^2 (BSA)를 투여 받았다. 치료는 환자가 더 이상 임상적 유익성을 얻지 않거나 수용할 수 없는 독성 또는 PN의 진행을 겪었던 경우 또는 연구자의 재량으로 중단하였다.

관련 임상적 증상 또는 합병증 (PN과 관련된 이환)을 유발한 PN인 표적 PN은 신경섬유종증 및 슈반세포종증 (Schwannomatosis)에서의 반응 평가 (Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis, REiNS) 기준에 따라 중앙에서 판독한 용적측정 자기공명영상 (volumetric MRI) 분석을 사용하여 반응률에 대해 평가하였다. 종양 반응은 베이스라인 시 및 치료받는 동안 2년간 4주기마다, 이후 6주기마다 평가하였다.

환자는 표적 PN MRI 용적측정 평가와 기능적 평가 및 환자가 보고한 결과를 포함한 임상적 결과 평가를 받았다.

등록 당시, 환자의 연령 중앙값은 10.2세 (범위: 3.5 – 17.4세)였고 60%는 남성, 84%는 백인이었다.

기저상태에서의 신경섬유종증 1형 총상 신경섬유종 질환 특성은 표 8과 같다.

표 8 SPRINT 시험에서 기저상태에서의 질환 특성

특성	SPRINT (N=50)
표적 PN 용적 (mL):	
평균 (SD)	837.11 (925.011)
중앙값 (범위)	487.5 (5.6 – 3820)
PN과 관련된 이환의 수:	
중앙값 (범위)	3 (1 – 4)
표적 PN과 관련된 이환율 (%):	
외모 손상	88%
운동 기능 이상	66%
통증	52%
기도 기능 장애	32%
시각 장애	20%
방광/장 기능 장애	20%

일차 유효성 평가변수는 NCI (National Cancer Institute) 중앙 검토에 근거하여 완전반응 (표적 PN 소실로 정의) 또는 확인된 부분반응 (3-6개월 내 후속 종양 평가로 확인된 PN 용적 기저상태 대비 20% 이상 감소로 정의)인 환자의 백분율이라고 정의된 객관적 반응률 (Objective Response Rate, ORR)이었다. 반응 지속 기간 (Duration of Response, DoR)도 평가되었다.

달리 명시하지 않는 한 유효성 결과는 2021년 3월 까지의 데이터를 기준으로 한다.

일차 평가변수인 ORR은 68% (95% CI, 53.3 – 80.5)였다. 환자의 대부분 (24/34명 [70.6%])에서 반응 발현까지의 시간은 8주기 (범위 4 – 42주기) 이내였다. 반응 발현까지 시간의 중간값은 7.2개월 (범위 3.3개월 – 3.2년) 이었다.

표 9 SPRINT 2상 계층 1시험에서 NF1 PN 유효성 결과

유효성 지표	SPRINT (N=50)
객관적 반응률[a]	
객관적 반응률, % (95% CI)	68.0 (53.3 – 80.5)
최적의 객관적 반응, n (%)[b, c]	
완전반응	0
확인된 부분반응	34 (68%)
확인되지 않은 부분반응	3 (6%)
안정성 질병	11 (22%)
진행성 질병	0
반응 기간[d]	
반응 기간 ≥ 12개월, n (%)	31 (91.2%)
반응 기간 ≥ 24개월, n (%)	26 (76.5%)
반응 기간 ≥ 36개월, n (%)	21 (61.8%)

CI – confidence interval (신뢰구간)

[a] 반응은 첫 번째 부분반응에 대한 기준을 충족한 지 최소 3개월 후의 확인을 필요로 하였다.

[b] 완전반응 (Complete response): 표적 병변의 소실; 부분반응 (Partial Response): 표적 PN의 용적이 기저상태 대비 20% 이상 감소; 안정성 질병 (Stable Disease): 베이스라인 대비 용적 변화가 부분반응 또는 진행성 질병 중 하나에 불충분; 진행성 질병 (Progressive Disease): 표적 PN 용적이 베이스라인 또는 최적 반응에 대해 기록된 시간 대비 20% 이상 증가.

[c] 환자 2명은 평가할 수 없었다.

[d] 확인된 부분반응이 있는 환자의 반응 시작부터 반응 기간

REiNS 기준에 따라 독립적 중앙 검토위원회에서 평가한 ORR은 44% (95% CI 30, 59)였다.

KOMET

이 약의 성인 환자에서의 유효성은 증상이 있고 수술이 불가능한 총상 신경섬유종(PN)을 동반한 신경섬유종증 1형 18세 이상 성인에 대해 1:1 무작위 배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행군 시험 디자인을 가진 다기관, 다국가, 3상 시험에서 평가되었다[KOMET (NCT04924608; EudraCT: 2023-507336-20)]. 총145명의 환자가 셀루메티닙 25 mg/m^2(BSA) 또는 위약을 1일 2회 12주기(28일 주기) 동안 투여받도록 무작위 배정되었다. 12주기 종료 후, 공개 시험으로 전환되어 위약을 받은 환자들은 모두 셀루메티닙을 투여받았으며, 질병의 진행이 독립적 중앙 검토위원회에 의해 확인된 경우 더 일찍 셀루메티닙을 투여받았다. 치료는 환자가 더 이상 임상적 유익성을 얻지 않거나 수용할 수 없는 독성을 경험하거나, 환자의 결정, PN의 진행을 겪었던 경우 또는 연구자의 재량에 따라 중단하였다.

표적 PN은 임상적으로 가장 연관성이 높고, MRI 용적측정 평가로 측정 가능한 하나의 PN으로, REiNS 기준에 따라 중앙에서 판독한MRI 용적측정을 통해 반응률이 평가되었으며, 필요 시 비표적 PN 하나를 추가로 평가하였다. 종양 반응은 베이스라인 시 및 치료받는 동안 2년간 4주기마다, 이후 6주기마다 평가하였다. 환자는 표적 및 비표적 PN에 대한 MRI 용적측정 평가와 환자가 보고한 결과를 포함한 임상적 결과 평가를 받았다.

셀루메티닙 및 위약군 간의 인구통계학적 및 기초 질환 특성은 전반적으로 잘 균형 잡혀 있었다. 셀루메티닙 및 위약군의 기초 인구통계학적 사항은 다음과 같다: 등록 당시, 연령 중앙값은 29세 (범위: 18 – 60세), 남성 (51.7%), 백인(55.9%), 아시아인(31%)이었다. 표적 PN의 용적 중앙값은 셀루메티닙군에서 110.18 mL, 위약군에서 221.85 mL였다. PN과 관련된 이환의 수 중앙값은 셀루메티닙군과 위약군 모두에서 2였다. 가장 흔한 PN 관련 이환은 통증, 운동 기능 장애 및 외모 손상이었으며, 두 군 모두에서 23% 이상의 환자에게 영향을 미쳤다. 기도, 시각 및 장/방광 이환은 덜 발생하였으며, 두 군 모두에서 4.2% 이하의 환자에 영향을 미쳤다. 기저상태에서의 NF1-PN 질환 특성은 아래의 표 10과 같다.

표 10 KOMET시험에서 기저상태에서의 질환 특성

특성	셀루메티닙 (N = 71)	위약 (N = 74)
표적 PN 용적 (mL):		
중앙값 (범위)	110.18 (3.3 – 13574.9)	221.85 (9.1 – 5621.9)
PN과 관련된 이환의 수:		
표적PN 중앙값 (범위)	2 (1 – 5)	2 (1 – 5)
표적 PN과 관련된 이환율(%)		
통증	87.3%	82.4%

운동 기능	42.3%	36.5%
외모 손상	32.4%	23%
기도	4.2%	4.1%
시각	4.2%	4.1%
장/방광	2.8%	2.7%
기타	15.5%	27%

일차 유효성 평가변수는 16주기 종료 시 셀루메티닙에 대한 ORR이었다. ORR은 확인된 완전 반응(표적 PN의 소실, 첫 반응 후 3-6개월 이내의 연속 스캔으로 확인됨) 또는 확인된 부분 반응(표적 PN 용적이 기저상태 대비 20% 이상 감소, 첫 반응 후 3-6개월 이내의 연속 스캔으로 확인됨)을 가진 환자의 비율로 정의되며, 이는 REiNS 기준에 따라 독립적 중앙 검토위원회에 의해 결정되었다. 또한, 단일군(즉, 셀루메티닙으로만 무작위 배정된 환자 집단)에 대한 ORR, 반응까지의 시간(Time to response, TTR), 그리고 반응 지속 기간(DoR) 등도 2차 평가변수로 평가되었다. 달리 명시하지 않는 한 유효성 결과는 자료마감일(DCO, 2024년8월5일)까지의 데이터를 기준으로 한다.

계획된 일차 분석에서 본 연구는 위약 대비 통계적으로 유의미하고 임상적으로 의미있는 ORR을 입증하여 일차 평가변수를 충족하였다. 16주기 종료 시 셀루메티닙의 ORR은 19.7% (95% CI: 11.2, 30.9)로 보고되었으며, 위약의 ORR은 5.4% (95% CI: 1.5, 13.3)였다. DCO 시점에서, 셀루메티닙으로 무작위 배정된 환자들의 총 노출 기간 중앙값은 554일(약 18.2개월)이었다. TTR 중앙값은 3.7개월(95% CI: 3.61, 11.07)로 나타났으며, 반응 시작부터의 DoR 중앙값은 도달하지 않았다. 셀루메티닙군에서 확인된 부분 반응을 보인 14명 중 12명(85.7%) 환자가 6개월 후에도 반응 상태를 유지하였다. 유효성 결과는 아래의 표 11에 제시되어 있다.

표 11 KOMET시험에서 NF1-PN 유효성 결과

유효성 지표 [a]	셀루메티닙 (N = 71)	위약 (N = 74)
16주기 종료 시 객관적 반응률 [b, c]		
객관적 반응률 % (95% CI)	19.7 (11.2, 30.9)	5.4 (1.5, 13.3)
p-값 [d]	0.0112	
16주기 종료 시 최적의 객관적 반응, n (%) [b, c, e]		
확인된 완전반응	0	0
확인된 부분반응	14 (19.7%)	4 (5.4%)
전체 안정성 질병	50 (70.4%)	63 (85.1%)
확인되지 않은 완전반응	0	0
확인되지 않은 부분반응	5 (7%)	8 (10.8%)
안정성 질병	45 (63.4%)	55 (74.3%)
진행성 질병	1 (1.4%)	5 (6.8%)
평가 불가	6 (8.5%)	2 (2.7%)
단일군 객관적 반응률[h]		
객관적 반응률 % (95% CI)	19.7 (11.2, 30.9)	ND
반응까지의 시간 (TTR) [h]		
중앙값 (95% CI) 개월 [g]	3.7 (3.61, 11.07)	ND
반응 지속 기간 (DOR) [f, g, h]		
중앙값 (95% CI) 개월	NR (11.5, NE)	ND
반응을 유지하는 수와 비율		
≥ 6 개월, n (%)	12 (85.7%)	ND

CI – confidence interval (신뢰구간), NE – not estimated (추정되지 않음), NR – not reached (도달하지 않음), ND – Not determined for placebo treatment arm (위약 치료 군에 대해 결정되지 않음).

[a] 결과는 시험 시작 32개월 후인 계획된 일차 분석(DCO: 2024년 8월 5일)을 기반으로 하며, 일차 분석에 포함된 총 환자 수는 145명이다

[b] 시험의 각 치료 주기는 28일(16주기는 약 15개월에 해당됨)이다.

[c] 독립적 중앙 검토위원회에 의해 REiNS 기준에 따라 확인된 완전 반응 또는 부분 반응을 보인 환자들이다. 반응 확인은 ICR에 의해 REiNS 기준에 따라 첫 반응 후 3-6개월 이내의 연속 스캔으로 이루어졌다.

[d] 셀루메티닙 대 위약 비교에 따라 Fisher's exact method를 사용하여 계산된 양측 p-값(0.047의 alpha 값)이다.

[e] 완전반응 (Complete response): 표적 병변의 소실; 부분반응 (Partial Response): 표적 PN의 용적이 기저상태 대비 20% 이상 감소; 안정성 질병 (Stable Disease): 베이스라인 대비 용적 변화가 부분반응 또는 진행성 질병 중 하나에 불충분; 진행성 질병 (Progressive Disease): 표적 PN 용적이 베이스라인 또는 최적 반응에 대해 기록된 시간 대비 20% 이상 증가.

[f] 반응 시작 날짜(그 후 확인됨)부터 ICR에 의해 REiNS 기준에 따라 문서화된 질병 진행 날짜까지의 반응 지속

기간

[g] 카플란-마이어 방법을 사용하여 계산됨.

[h] DCO(2024년 8월 5일)까지의 데이터를 포함하여 셀루메티닙 군에 무작위 배정된 환자에 대해 계산됨

임상 결과 평가 – 환자 보고 결과 (PRO, Patient Reported Outcomes)

환자 보고 결과(PRO)는 12주기 종료 시 평가되었다. 통증 강도 점수(PAINS-pNF)는 아래의 표 12에 제시되어 있다.

표12 KOMET 시험에서 통증 강도 점수

통증 강도 점수 [a]	셀루메티닙	위약	p-값
만성 표적 PN Pain Intensity (PAINS-pNF) 점수 [b, e] 베이스라인 대비LS 변화 평균값 (95% CI), 베이스라인에서 통증 강도 점수가 ≥ 3인 환자	-2.0 [c] (-2.6, -1.4)	-1.3 (-1.8, -0.7)	0.070
만성 표적PN Pain Intensity (PAINS-pNF) 점수 [b, f] 베이스라인 대비LS 변화 평균값 (95% CI), 모든 무작위 배정된 환자	-1.6 (-2.0, -1.1)	-0.9 (-1.3, -0.5)	0.024 [d]
스파이크 표적PN Pain Intensity (PAINS-pNF) 점수 [b, g] 베이스라인 대비LS 변화 평균값 (95% CI)	-2.5 (-3.1, -1.9)	-1.5 (-2.0, -0.9)	0.009 [d]

[a] 12주기에서 보고됨. 각 치료 주기는 28일이며, 12주기는 약 11개월에 해당한다.

[b] PAINS-pNF 척도(조정된 NRS-11 척도)는 NF1-PN과 관련된 일시적 통증과 만성 통증을 각각 평가하도록 설계되었다. 참가자는 통증이 없는 상태를 0, 최악의 통증을 10으로 하여, 통증의 급증과 표적 종양 위치의 일반적인 만성 통증을 고려하여 2개의 별도 척도를 사용해 통증을 평가한다.

[c] 임상적으로 유의미한 감소가 관찰되었음(베이스라인 대비2점 감소)

[d] 명목값

[e] 셀루메티닙 군과 위약 군 각각 n=42

[f] 셀루메티닙 군 n=57, 위약 군 n=62

[g] 셀루메티닙 군 n=58, 위약 군 n=64

추가적으로, 통증 간섭 지수(PII-pNF, pain interference index)와 만성 PN 통증 조절 약물 사용이 12주기에서 평가되었다. PII-pNF 총점의 경우, PN 통증이 참가자의 일상 기능에 미치는 정도는 0-6의 7점 Likert 척도로 평가되었다. 개선을 나타내는 감소가 PII-pNF 총점에서 관찰되었으며 (평균 LS 차이= -0.5; 95% CI: -0.9, -0.1; 명목적 p = 0.023) 이는 셀루메티닙 군 (평균 LS = -0.9; 95% CI: -1.3, -0.6)과 위약 군 (평균 LS = -0.5; 95% CI: -0.8, -0.1)을 비교한 결과이다. 셀루메티닙 군은 위약 군에 비해 만성 PN 통증 조절 약물 사용에서 베이스라인 대비 수치적 감소를 보였다(오즈비 = 2.2; 95% CI: 0.9, 5.7; 명목값 p = 0.098).

4) 비임상 안전성 자료

① 변이원성

셀루메티닙은 시험관 내 (in vitro)에서 변이원성 또는 염색체 이상 유발 (clastogenic) 가능성을 보이지 않았지만 마우스 소핵시험에서 소핵 미성숙 적혈구 (염색체 이상)의 증가가 대부분 수적 이상 (aneugenic) 작용기전을 통해 >160 mg/kg 용량 (사람에서의 임상권장용량 25 mg/m^{2}에서 사람에서의 C_{max}의 약 38배)에서 확인되었다.

② 발암성

셀루메티닙은 rasH2 유전자 이식 마우스 6개월 시험 (사람 임상권장용량 25 mg/m^{2}에서 사람에서의 노출도 대비 24배 (수컷), 36배 (암컷)), 랫드 대상 2년 시험 (사람 임상권장용량 25 mg/m^{2}에서 사람에서의 노출도 대비 20배 (수컷), 15배 (암컷))에서 발암성이 없었다.

③ 생식독성

수태능

6개월 마우스 시험에서 셀루메티닙은 1일 2회 20 mg/kg (사람 임상권장용량 25 mg/m^{2}에서 사람에서의 노출도 대비 약 33배)까지 수컷의 교미 수행에 영향을 미치지 않았다. 1일 2회 12.5 mg/kg의 셀루메티닙에 노출된 암컷 마우스에서 교미 수행과 생식능력은 영향을 받지 않았지만, 생존 태아의 수가 다소 감소했다. 모체독성 및 수태능에 미치는 영향 모두에 대한 최대무독성용량 (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL)은 1일 2회 2.5 mg/kg (사람 임상권장용량 25 mg/m^{2}에서 사람에서의 노출도 대비 약 5배)이었다.

배태자 독성

마우스에서의 배태자발생시험에서 >1일 2회 2.5 mg/kg 용량 (사람 임상권장용량 25 mg/m^{2}에서 사람에서의 노출도 대비 약 5배)에서 착상 후 소실의 증가로 인한 생존 태아의 수 감소, 태아 및 한 배에서 난 새끼들 평균 무게의 감소, 개안 및 구개열의 발생 증가를 유발했다.
출생전후 발생
임신한 마우스에 셀루메티닙을 임신 6일부터 수유 20일까지 투여한 결과 새끼의 체중이 감소하였고, 산후 21일에 동공 수축 기준을 만족한 새끼가 적어졌다. 기형 (이르게 개안 및 구개열)의 발생률은 최저용량 0.5 mg/kg 1일 2회 (모체 C_{max}로 사람 임상권장용량 25 mg/m^{2}에서 사람에서의 C_{max} 약 0.6배)을 포함한 모든 용량 수준에서 증가하였다.
셀루메티닙과 그 활성 대사체는 혈장과 거의 동일한 농도로 수유하는 마우스의 모유에서 분비되었다.

1.3 허가조건 (변경 항목만 작성)

○ **(위해성 관리계획)** 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조의2제1항제2호 <붙임 2 참조>

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2025. 5. 29.	-
보완요청일자	2025. 8. 5.	2025. 8. 5.
보완접수일자	2025. 11. 17.	2025. 11. 17.
최종처리일자	2025. 12.	-

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항

[별표1] II. 자료제출의약품 2. 새로운 효능군 의약품

제출자료 / 구분	자료번호																						
	1	2		3				4								5			6		7	8	비고
		가	나	가		나		가	나	다	라	마	바			가	나	다	가	나			
				1)	2)	1)	2)						(1)	(2)	(3)								
제출범위	○	해당 없음	해당 없음	X	X	○	X	X	X	X	X	X	△	△	△	○	△	△	○	X	○	○	
제출여부	○	해당 없음	해당 없음	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○	

면제여부 : 적응증 추가(성인)에 따른 독성시험 및 약리작용에 관한 자료는 기 허가시 제출된 자료로 갈음

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품 등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 동 건은 ‘증상이 있고 수술이 불가능한 총상 신경섬유종(plexiform neurofibroma)을 동반한 신경섬유종증 1형인 만 3세 이상 소아 환자의 치료’에 국내 기허가된 의약품인 ‘코셀루고캡슐10밀리그램, 코셀루고캡슐25밀리그램(셀루메티닙)’ 중 새로운 효능·효과(성인) 추가를 위한 변경허가 신청 건임
- 신청 효능·효과에 대한 안전성 및 유효성을 입증하는 자료의 핵심 임상시험으로 소아와 동일한 적응증의 성인 환자를 대상으로 한 위약 대조 3상 임상시험(KOMET)을 제출하였음
- 효능·효과 변경과 관련하여 제출된 ‘KOMET(3상)’은 ‘증상이 있고 수술이 불가능한 총상 신경섬유종을 동반한 신경섬유종증 1형 성인 환자에서 위약 대비 셀루메티닙의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 1:1 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관, 다국가, 3상 시험’임

- 총 145명의 환자가 12주기(1주기는 28일에 해당) 동안 셀루메티닙 25 mg/m^2 (BSA) 또는 위약을 1일 2회 투여받도록 무작위 배정되었고, 위약에 배정된 환자들은 12주기 종료 후 공개 라벨 기간으로 진입하여 셀루메티닙 투여로 전환되었음
- 마지막 등록 대상자가 제16주기 투여를 완료한 시점(2024.8.5.)을 기준으로 1차 분석이 수행되었음

<1차 분석 결과(DCO ’24.8.5.)>

1) (유효성) 셀루메티닙은 부피 측정 MRI 분석을 사용하여 REiNS 기준에 따라 ICR이 결정한 제16주기 종료 시점의 객관적 반응률(ORR)인 1차 평가변수를 충족하였음. 셀루메티닙은 PN 부피를 임상적으로 유의하게 감소시켰으며, 셀루메티닙군(이하 시험군)과 위약군 간에 통계적으로 유의한 ORR 차이를 보였음(19.7% vs. 5.4%; p = 0.0112)

- 시험군에서 객관적 반응을 달성한 14명은 모두 확인된 부분 반응이었고, 제16주기 종료 시점까지 표적 PN 부피의 베이스라인 대비 최고 백분율 변화 중앙값은 -33.85% (최소 -58.1%, 최대 -22.6%)였음. 셀루메티닙 치료에 대한 반응은 치료 시작 후 빠르게 나타났고(반응까지의 시간 중앙값 3.73개월), DCO 당시에는 반응 지속 기간 중앙값에 도달하지 못했음. 14명 중 12명(85.7%)은 반응이 나타난 후 6개월 이상 반응을 유지하였음
- 무작위 배정 기간 종료 시점인 제12주기 투여 종료 시점까지 위약군은 베이스라인 대비 표적 PN 부피 중앙값에 변화가 없는 반면, 시험군은 베이스라인 대비 표적 PN 부피의 백분율 변화 중앙값이 -13.13%이었고, 제16주기 종료 시점까지 시험군에서는 지속적인 표적 PN의 부피가 감소가 관찰되었음
- 사전 정의된 주요 2차 유효성 평가변수인 베이스라인 PAINS-pNF 점수가 3점 이상인 환자(Pain FAS군)에서 베이스라인 대비 PAINS-pNF 만성 표적 통증 점수 변화를 분석한 결과, 두 군 간 차이가 통계적으로 유의하지 않았으나(시험약 -2.0(95% CI -2.6, -1.4) vs. 위약 -1.3(95% CI -1.8, -0.7); 두 군의 LS 평균 차이= -0.8(95% CI -1.6, 0.1; p=0.070)), 시험약 투여군에서 임상적으로 의미 있는 감소(-2.0)를 달성하였음. 아울러, 전체 FAS군을 대상으로 한 PAINS-pNF 분석에서는 위약군 대비 시험군에서 통계적으로 유의한 통증 개선을 보였음(LS 평균 차이 = -0.7; 95% CI = -1.3, -0.1; p = 0.024). 또한, 시험약 투여는 제12주기에 위약 대비 유의하게 PII-pNF 통증 간섭 지수를 개선 시켰으며(LS 평균 차이 = -0.5; 95% CI = -0.9, -0.1; p = 0.023), spike 표적 PN 통증 강도 점수를 감소시켰음(LS 평균 차이 = -1.1; 95% CI: -1.8, -0.3; p = 0.009)
- 다른 주요 2차 유효성 평가변수인 제12주기 종료 시점 PlexiQoL 삶의 질 총점에서 시험군과 위약군은 차이가 없었음

2) (안전성) 전반적으로 관리 가능한 안전성 프로파일이 관찰되었음. 기존 소아에서 확립된 셀루메티닙 안전성 프로파일과 비교할 때 대체로 일치하였으며, 새롭게 관찰되거나 가중된 안전성 이슈는 확인되지 않았음

[약어 및 정의]

- CR/Complete Response, 완전 반응
- BOR/Best objective response, 최적의 객관적 평가 반응
- BSA/Body surface area, 체표면적
- COA/Clinical Outcome Assessment, 임상 결과 평가
- cPR/confirmed partial response, 확인된 부분 반응
- CR/Complete Response, 완전 반응
- DCO/Data cutoff, 자료 마감일
- DoR/Duration of response, 반응 지속 기간
- ICR/Independent Central Review, 독립적 중앙 검토위원회
- MEK/mitogen activated protein kinase
- MSD/Meaningful score difference, 임상적으로 의미 있는 점수 변화
- NF1/Neurofibromatosis type 1, 신경섬유종증 1형
- ORR/Objective Response Rate, 객관적 반응률
- PD/Progressive Disease, 질병의 진행
- PFS/Progression-Free Survival, 무진행 생존 기간
- PII/Pain Interference Index, 통증 간섭 지수
- PN/Plexiform neurofibroma, 총상 신경섬유종
- PR/Partial Response, 부분 반응
- REiNS/Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis
- RVO/Retinal vein occlusion, 망막 정맥 폐색
- SD/Stable disease. 안정 질병
- TTP/Time to Progression, 질병 진행까지의 시간
- TTR/Time to Response, 반응까지의 시간

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 코셀루고캡슐 10밀리그램, 25밀리그램
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 기타의 종양치료제 (429)
- 약리작용 기전: MEK1, MEK2의 선택적 억제제
  - 셀루메티닙은 MEK 1/2 억제제로 NF1 변이에 의해 활성화된 RAS-RAF-MEK-ERK 신호전달경로를 차단하여 활성을 억제하고, 신경섬유종의 성장 및 증식을 저해함

1.2. 기원 및 개발경위

- 성인 적응증 추가

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신경섬유종증(Neurofibromatosis)은 피부, 골격계, 신경계 등에 다양한 임상증상을 보이는 유전질환으로 신경섬유종증 1형은 *NF1* 유전자의 돌연변이에 의해 나타남. *NF1* 유전자는 NF1 peptide (neufibromin)을 구성하며, neurofibromin은 RAS에 결합하는 GTP의 가수분해를 촉진하여 RAS를 억제함. *NF1* 변이 환자는 RAS-GTP를 RAS-GDP로 전환하지 못해 RAS가 지속적으로 활성화되므로, 세포가 비정상적으로 증식하여 종양이 발생할 수 있음. 주요 증상은 피부의 커피색 반점(cafe-au-lait spot) 겨드랑이 반점, 서혜부 반점, 다발성 신경섬유종, 홍채의 Lisch 결절, 시신경 교종, 골 형성 장애임
  - 총상 신경섬유종(plexiform neurofibroma, PN)은 신경섬유종증 1형의 약 1/3에서 발생하는 대표적인 임상증상으로 신경을 따라 얼굴 및 신체 다양한 부위에 불규칙하며 단단한 종괴가 나타남. 간혹 총상 신경섬유종의 크기가 커져 외관에 손상을 입히거나 골의 생성과 기능에 악영향을 줄 수 있으며 약 5~10%의 환자에서 신경섬유종이 악성 말초 신경초종으로 변형되어 악성화될 수 있음
  - PN은 일반적으로 출생 시 나타나지만, 후기 청소년기 및 초기 성인기까지 부피가 계속 증가할 수 있으며 통증 및 운동 기능 이상을 비롯한 유의한 임상 증상과 관련되는 경우가 많음. 18세 미만의 환자에서 평균 연간 PN 증식률이 14.6%인 것과 비교하여 성인기에는 PN 증식률이 감소하여 ≥18세 환자에서 연간 0.7% 증식률이 보고됨. 그러나, 남아 있는 PN은 계속해서 성인에게 통증 및 삶의 질에 대한 부정적 영향을 비롯해 유의한 부담을 유발함. 이러한 PN이 일상생활에 미치는 영향은 경미한 중등도 수준부터 중증 수준까지 달함. 최근 연구에서, 통증이 성인 환자에서 가장 흔한 베이스라인 이환으로 확인되었음. PN과 관련된 통증은 일상생활을 방해할 수 있으며, 진통제의 정기적 사용을 필요로 하는 것으로 보고되었음
- 성인에서 NF1 관련 PN을 치료 또는 관리하는 데 이용 가능한 옵션은 통증 관리 및 PN을 최대한 많이 제거하기 위한 외과적 절제임. 그러나, 중요한 구조를 둘러싸고 있거나 이에 근접하여 완전 절제가 가능하지 않기 때문에 많은 성인 환자에서 수술은 가능한 옵션이 아님. 또한, 완전 절제는 달성하기가 어려우며, 관련 신경 및 주변 연조직에 대한 의인성 손상 및 PN의 침습성 또는 높은 혈관 분포로 인한 출혈의 위험이 높음. 국내에서 성인의 신경섬유종증 1형에 승인된 치료제가 없으므로, 증상이 있고 수술이 불가능한 PN이 있는 NF1 성인 환자에서 충족되지 않은 요구가 남아 있음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 좌심실 박출률 감소, 시야 흐림, 손발톱주위염, 혈액 크레아틴 인산활성효소(CPK) 증가, 위장관 독성, 피부 독성, 모발 변화

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- (2021.05.28.) 수입, 희귀의약품 최초 품목 허가
- (2025.04.09.) 국내 희귀의약품 성인 추가 지정

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

- 해당 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 유럽 허가 당시 자료제출증명서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 총 3편 (1상 2편, 3상 1편)

- 신청 적응증을 입증하는 성인에 대한 핵심 임상시험은 KOMET 시험(D134BC00001)이며, 1상 임상시험 Study 11 (D1346C00011) 중 성인 코호트(N=16) 결과가 이를 지지함
- 그 외 사용상의 주의사항 중 안전성 정보 업데이트를 위해 1상 시험 2건(D1346C00011; 중국인(성인 및 소아), D1346C00013; 일본인(소아)) 결과를 제출

6.3. 생물약제학시험

- 해당 없음

6.4. 임상약리시험

단계	시험 (번호)	대상 환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가 항목
[Study 11] 신경섬유종증 1형(NF1) 및 수술이 불가능한 총상 신경섬유종(PN) 중국인 소아 및 성인을 대상으로 선택적 미토겐 활성화 단백질 키나아제(MEK) 1 억제제인 셀루메티닙의 안전성, 내약성, 약동학 및 임상 유효성을 평가하는 제1상 공개 시험				
1상	D1346C00011	증상이 있거나 임상적 합병증이	셀루메티닙 25 mg/m^2 po 단회 투여 후 single dose PK 측정 → wash out 2일	<1차> 안전성, 내약성, PK <2차>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험
(번호)</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법
투여기간</th><th>평가 항목</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>발생할
가능성이 있고,
수술이
불가능한 PN을
동반한 NF1
중국인 소아 및
성인 환자 32명</td><td>→ 셀루메티닙 25 mg/m^2
BID 28일/주기로 투여 지속
중 C1D8에 multiple dose
PK 측정
-코호트 1(소아): 등록 20명,
완료 16명
-코호트 2(성인): 등록 17명,
완료 16명</td><td>유효성 - ORR, DoR, PFS, TTP, TTR, pain scale 등
(종양 평가는 스크리닝 및 제4주기에 처음 2년 동안 4주기마다, 제24주기 종료 이후부터는 6주기마다)</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td colspan="3">〈결과〉
1. 약동학
●코호트 1(소아)
〈단회 투여 후〉
-셀루메티닙은 N-desmethyl (활성 형태)로 빠르게 대사되었으며, 모약물과 대사체 모두 빠르게 소실되었음
-셀루메티닙과 N-desmethyl 모두 t_{max} 중앙값은 1.5시간(범위 1~3시간).
셀루메티닙은 대사체보다 10배 더 높은 노출을 나타냈으며, AriMean $t_{1/2}$ λ_z는 각 7.20시간 및 7.85시간이었음
〈반복 투여 후〉
-셀루메티닙과 그 대사체의 축적은 뚜렷하지 않았음. 셀루메티닙에 대한 PK 노출 변동성은 중간 수준
●코호트 2(성인)
-성인 PK 특성은 일반적으로 소아 코호트에서 관찰된 것과 대체로 유사

2. 유효성(최종 DCO 기준)
●코호트 1(소아)
〈BOR (REiNS 기준, 연구자 또는 ICR 평가)〉
<table><tr><th></th><th colspan="2">Number (%) of patients (N = 16)</th></tr><tr><th></th><th>Investigator assessment</th><th>ICR assessment</th></tr><tr><td>Best overall response</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Complete response</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Confirmed partial response [a]</td><td>13 (81.3)</td><td>10 (62.5)</td></tr><tr><td>Unconfirmed partial response [b]</td><td>2 (12.5)</td><td>1 (6.3)</td></tr><tr><td>Stable disease [c]</td><td>1 (6.3)</td><td>4 (25.0)</td></tr><tr><td>REiNS progression [d]</td><td>0</td><td>1 (6.3)</td></tr><tr><td>Not evaluable</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Objective response rate [e]</td><td>13 (81.3)</td><td>10 (62.5)</td></tr><tr><td>95% CI [f]</td><td>54.4, 96.0</td><td>35.4, 84.8</td></tr></table>
●코호트 2(성인)
-전체 치료 기간 중앙값 25.08개월(최소 8.6개월, 최대 31.3개월)
〈BOR (REiNS 기준, 연구자 또는 ICR 평가)〉
<table><tr><th></th><th colspan="2">Number (%) of patients (N = 16)</th></tr><tr><th></th><th>Investigator assessment</th><th>ICR assessment</th></tr><tr><td>Best overall response</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Complete response</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Confirmed partial response [a]</td><td>6 (37.5)</td><td>5 (31.3)</td></tr><tr><td>Unconfirmed partial response [b]</td><td>5 (31.3)</td><td>3 (18.8)</td></tr><tr><td>Stable disease [c]</td><td>5 (31.3)</td><td>7 (43.8)</td></tr><tr><td>REiNS progression [d]</td><td>0</td><td>1 (6.3) [g]</td></tr><tr><td>Not evaluable</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Objective response rate [f]</td><td>6 (37.5)</td><td>5 (31.3)</td></tr><tr><td>95% CI [g]</td><td>15.2, 64.6</td><td>11.0, 58.7</td></tr></table>

3. 안전성(최종 DCO 기준)
●코호트 1(소아)
- 가장 흔하게(>30%) 보고된 AE: COVID-19, 발열, 상기도감염, 혈중 알부민 감소, 고요산혈증, 손발톱주위염, 발진. 16명의 대상자 모두 1건 이상의 치료 관련 AE 경험. 대부분의 AE는 CTCAE 1등급 또는 2등급이었으며, 3명(18.8%)에서 보고된 AE는 3등급이었음</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험
(번호)</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법
투여기간</th><th>평가 항목</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td colspan="3">- SAE: 3명(18.8%)에서 5건 발생하였으며, 치료와는 관련이 없는 것으로 평가됨.
- AESI: 1 또는 2등급의 AESI가 총 7명(43.8%)에서 나타났으며, ALT/AST 증가, 혈액 CPK 상승 및 횡문근 융해증
•코호트 2(성인)
- 가장 흔하게(>40%) 보고된 AE: 여드름양 피부염, 고인산혈증, AST 증가, 결막염, 고요산혈증
- 16명의 대상자 모두 1건 이상의 치료 관련 AE를 경험하였고 대부분의 AE는 CTCAE 1등급 또는 2등급이었으며, 4명(25.0%)에서 보고된 4건(대상자당 사례 1건)은 3등급이었고, 이 중 2건은 잠재적으로 치료와 관련이 있는 것으로 평가됨.
- SAE: 2명(12.5%)에서 2건 발생하였으며, 치료와는 관련이 없는 것으로 평가됨.
- AESI: 1 또는 2등급의 AESI가 총 13명(81.3%)에서 나타났으며, ALT/AST 증가, 혈액 CPK 상승 및 말초 부종이었음. 급의 AESI가 총 13명(81.3%)에서 나타났으며, ALT/AST 증가, 혈액 CPK 상승 및 말초 부종이었음.</td></tr>
<tr><td colspan="5">[Study 13] 신경섬유종증 1형(NF1) 및 증상이 있고 수술이 불가능한 총상 신경섬유종(PN) 일본인 소아 환자를 대상으로 선택적 미토겐 활성화 단백질 키나아제(MEK) 1 억제제인 셀루메티닙의 안전성, 내약성, 약동학 및 유효성을 평가하는 제1상 공개 시험</td></tr>
<tr><td rowspan="2">1상</td><td rowspan="2">D1346C00013</td><td>수술이 불가능하며 증상이 있는 PN을 동반한 NF1 일본인 소아 환자 12명</td><td>셀루메티닙 25 mg/m^2 BID를 cycle 1 day 1부터 지속 투여
- 투여량은 BSA에 따라 개별화
- BSA가 1.9 m2 이상인 경우 50mg BID로 제한</td><td><1차>
안전성 및 내약성
<2차>
PK, 유효성</td></tr>
<tr><td colspan="3">1. 약동학(DCO1)
• 단회투여 및 반복투여 후 항정상태:
- Tmax 중앙값: 1.5시간
- 항정상태 노출은 단회투여에 비해 Cmax 및 AUC0-6의 Gmean 각각 1.1배 및 1.3배 증가
- Cmax 및 AUC0-6의 시험대상자 간 변동성은 단회 및 반복투여 후 40.3%~53.5% 범위의 gCV% 보임
- 모 약물에서 N-desmethyl 활성대사체로의 전환율은 낮았음
2. 유효성(최종 DCO 기준)
• 베이스라인 대비 target PN 용적 평균 백분율 변화(n=12): -20.35%(C25D1)로 수축하는 경향성을 보였음
- PN 용적의 평균 백분율 변화는 C9D1까지 -10%~-20% 사이였고, C13D1부터 C25D1까지 -20%~-25%였음
- ICR분석: 12명 중 6명 cPR, 1명 unconfirmed PR, 3명 SD, 2명 PD; ORR 50.0%(95%CI: 21.1%, 78.9%)
3. 안전성(최종 DCO 기준)
- 새로운 안전성 실마리 정보는 확인되지 않았으며, 장기투여에도 관리 가능한 안전성을 보였음
- 12명의 대상자 모두 적어도 1건 이상의 AE를 경험하였고, 대부분 경증~중등증으로 4등급 이상의 AE는 보고되지 않았음
- 시험약과 관련 있는 것으로 평가된 흔한 AE(≥30%):: 습진, 손발톱주위염 및 여드름양 피부염, 설사, 구내염
- 2건의 SAE가 발생하였는데, 모두 3등급의 손발톱주위염. 1건만 시험약과 관련이 있는 것으로 평가되었음
- 총 5명(41.7%)에게 총 7건의 AESI: 근육 독성과 관련된 1등급 AESI 3건(혈액 크레아틴 인산활성효소 증가 1건과 근육통 2건) 및 심장독성과 관련된 AESI 4건(2등급 박출률 감소 2건, 1등급 박출률 감소 1건, 1등급 말초 부종 1건). 최종 DCO 기준, 말초 부종을 제외한 모든 AESI는 해소되었음</td></tr>
</table>

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

- 해당 없음

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당 없음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당 없음

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 해당 없음

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 해당 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 총 1편임

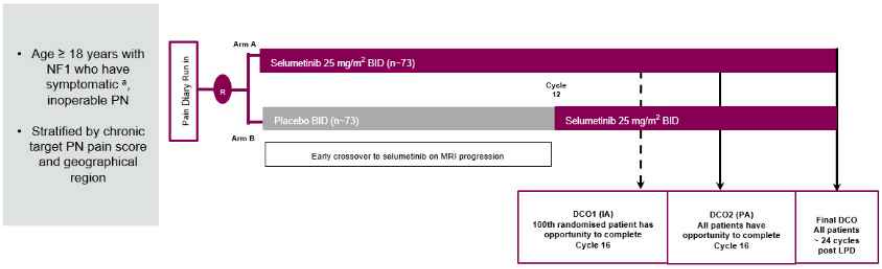
6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

단계	시험 (번호)	시험 목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[D134BC00001(KOMET)] A Phase III, Multicentre, International Study with a Parallel, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Two-Arm Design to Assess the Efficacy and Safety of Selumetinib in Adult Participants with NF1 who have Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas 증상이 있고 수술이 불가능한 총상 신경섬유종을 동반한 성인 NF1 환자를 대상으로 셀루메티닙의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 평행, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 2개군 설계의 다기관, 다국가 제3상 임상시험								
3상	**D134BC00001** 개시: 21.11.19. *DCO1 (IA) 24.4.26. *DCO2 (PA) 24.8.5. *Final DCO [redacted] (민원인 요청에 의해 비공개) 마지막 대상자 투여 24주기 지난 시점	안전성 및 유효성, 약동학 평가	다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군 (13개국: 미국, 영국, 프랑스, 독일, 중국, 일본 등)	증상이 있고 수술이 불가능한 PN을 동반한 성인 NF1 환자 *층화: 지리적 지역(유럽, 중국, 일본 및 기타 국가), 베이스라인 PAINS-pNF 만성 표적 PN 통증 점수 (≥3, <3)	시험약 또는 위약 (1:1), BID 경구투여, 1주기 28일 -총 145명 (시험약 71명 및 위약 74명)	실제 투여 기간 중앙값 -무작위배정 기간: 시험약 334일(범위 10-361일) -DCO2 기준: 시험약 528일(범위 10-935일), 위약/시험약 258.5일(범위 10-620일)	**<1차 유효성>** -제16주기 종료시점 ORR **<주요 2차 유효성>** -제12주기 PAINS-pNF 및 PlexiQoL **<기타 2차 유효성>** -단일군 ORR, DoR, TTP, TTR, PFS **<안전성>** -AE, 임상화학 검사, 활력 징후, ECG, LVEF, 안과적 평가 등	**• PA (DCO2), 1차 유효성 평가 결과** -16주기 종료 시 ORR은 시험군 19.7%(95% CI 11.2, 30.9)이었고 위약군 5.4%(95% CI 1.5, 13.3)로 유의한 차이가 관찰됨(p=0.0112) **• 제12주기, 주요 2차 유효성 평가 결과** -PAINS-pNF 만성 표적 PN 통증 강도 점수 변화는 베이스라인 통증 점수 ≥3 모집단 분석 시, 시험군에서 LS평균 -2.0(95% CI -2.6, -1.4)의 감소가 관찰되었으나, 위약군에서 LS평균 -1.3(95% CI -1.8, -0.7)으로 두 군간 LS평균 차이는 -0.8(95% CI -1.6, 0.1; p=0.070)로 유의하지 않았음 -PlexiQoL 총점의 베이스라인 대비 평균 변화는 두 군 간에 유의한 차이 없었음(LS평균 차이 -0.1(95% CI -1.2, 1.1; p=0.918)
	<시험설계>							

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

1) 중간 분석(IA): 100번째 무작위배정된 대상자가 제16주기 투여 완료 후 *DCO1 24.4.26.
2) 1차 분석(PA): 마지막 등록 대상자가 제16주기 투여 완료 후 *DCO2 24.8.5.
3) 최종 분석: 마지막 등록 대상자 제24주기 투여 완료 후 [redacted](민원인 요청에 의해 비공개)

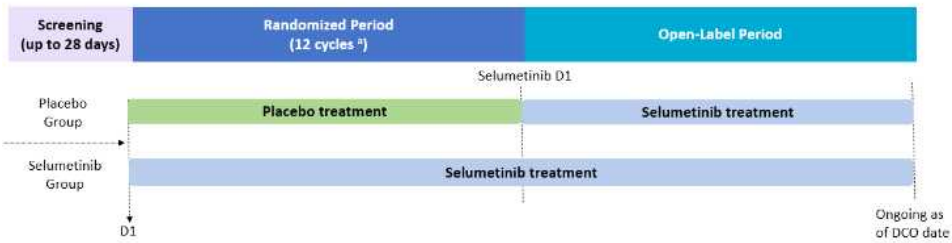
Figure 1 Schematic of Study Design



[a] Symptoms may include (but not limited to) pain, motor morbidity, disfigurement.
Source: Appendix 16.1.1 CSP Figure 2

-셀루메티닙 투여군에 무작위 배정된 환자는 투여를 계속하고, 위약군에 배정된 환자는 12주기 투여 후 셀루메티닙 투여군으로 교차되어 공개 라벨로 투여를 계속함
-단, 무작위배정된 기간 동안 질병 진행이 의심되어 시험자가 제12주기 완료 전에 눈가림 해제를 요청한 경우, ICR은 REiNS 기준에 따라 관련 MRI 스캔을 평가하였고, 눈가림 해제는 ICR이 결정한 대로 대상자가 영상 검사에서 질병 진행이 있는 경우에만 허용됨. 대상자가 위약 그룹에 속해 있는 경우, 셀루메티닙 치료로 조기 전환이 허용되었음
-마지막으로 투여를 시작한 환자가 24주기 투여를 완료하였을 때 시험을 종료함. 임상적 유익성을 보이는 환자는 final DCO) 이후에도 투여를 지속할 수 있음
-투여를 중단한 환자는 30일(+7일)까지 추적 관찰을 실시함

Figure 22 Schema for On-selumetinib Safety Period



<주요 선정기준>

1) 등록시점에 18세 이상 성인
2) 증상이 있고 수술이 불가능한 PN*을 동반한 NF1으로 진단받은 자
*수술이 불가능한 PN: 시험자의 판단에 따라 마취로 인한 수용할 수 없는 위험으로 인해, 또는 중요한 구조물에 둘러싸여 있거나 이에 가까이 있거나 PN의 침습성 또는 높은 혈관 분포로 인해 상당한 이환(신경 및/또는 주변의 중요한 구조물의 심각한 출혈 또는 손상 포함)의 위험 없이 완전히 수술로 제거할 수 없는 경우
3) 부피측정 MRI 분석으로 측정 가능한 표적 PN (3cm 이상)이 1개 이상 있는 자
4) 만성 표적 PN 통증 점수를 스크리닝 기간 동안 최소 2주 이상(7일 중 4일 이상의 빈도) 기록한 자이며, 등록 당시 만성 PN 통증 약물을 규칙적으로 사용하는 자

<투여방법 및 투약기간>

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

-셀루메티닙 25mg/m^2 또는 위약을 BID, 1주기 28일로 공복, 경구투여
BSA 기반으로 가장 가까운 5mg 또는 10mg 반올림하여 투여, BSA ≥1.9m^2인 경우 50mg
-AEs 발생 시 용량 감량은 총 2단계까지 허용하며, 2 단계 감량 후 독성 재발 시 투여 영구 중단

<시험 결과> [시험 시작 2021.11.19., DCO 2024.08.05.(PA)]

• 환자 참여 상태

-총 145명이 셀루메티닙에 71명 및 위약에 74명으로 1:1 무작위배정되어 시험약 또는 위약을 1회 이상 투여받음. 위약군 중 66명은 라벨 공개 기간에 셀루메티닙 투여로 교차하였으며(이하 위약/시험약군), 이 중 3명이 제12주기 종료 방문 전에 교차하였는데 2명은 ICR이 평가한 질병 진행이었고, 1명은 행정적 오류로 인해 제8주기 이후 교차 투여한 것이었음

• 환자 특성

-등록 시점에 연령 중앙값은 시험군에서 31세(범위 18-60세), 위약군에서 28세(범위 18-53세)였음
-전반적으로 인구통계학적 특성은 두 군 간 유사하였음
-층화 요인이었던 대상자의 지리적 분포는 시험군과 위약군에서 유사한 비율이었고, 유럽이 가장 높았음

• 질병 특성

-베이스라인 시점의 질병 특성을 관찰한 결과, 가장 흔한 NF1 진단 기준, PN 수술 불가 사유, 표적 PN의 전반적 위치, 베이스라인 시 평균 표적 PN 이환 수는 두 군이 유사했음.

• 유효성 결과

-모든 유효성 평가 변수는 제12주기 종료(무작위배정 기간 종료) 시점이 평가 시점으로 사용되었으며, 예외적으로 1차 평가변수(ORR)의 경우, 제12주기 종료 시점에 처음 관찰된 반응을 확인할 수 있는 시간을 확보하기 위해 제16주기 종료 시점까지의 자료가 사용되었음

<KOMET 표적 PN Volume 결과 요약>

Efficacy Parameters [a]	Selumetinib (N = 71)	Placebo (N = 74)
ORR by the End of Cycle 16 [b, c, d]		
ORR % (95% CI)	19.7 (11.2, 30.9)	5.4 (1.5, 13.3)
p value [e]	0.0112	
BOR by the End of Cycle 16, n (%) [b, c, d, e]		
Confirmed Complete Response	0	0
Confirmed Partial Response	14 (19.7%)	4 (5.4%)
Stable Disease	50 (70.4%)	63 (85.1%)
Unconfirmed Complete Response	0	0
Unconfirmed Partial Response	5 (7.0%)	8 (10.8%)
Stable Disease	45 (63.4%)	55 (74.3%)
Progressive Disease	1 (1.4%)	5 (6.8%)
Not Evaluable	6 (8.5%)	2 (2.7%)
ORR (Participants Randomized to Selumetinib Treatment, Data Until DCO) [c, d]		
ORR % (95% CI)	19.7 (11.2, 30.9)	ND
BOR (Participants Randomized to Selumetinib Treatment, Data Until DCO), n (%) [f, g]		
Confirmed Complete Response	0	ND
Confirmed Partial Response	14 (19.7%)	ND
Stable Disease	50 (70.4%)	ND
Unconfirmed Complete Response	0	ND
Unconfirmed Partial Response	6 (8.5%)	ND
Stable Disease	44 (62.0%)	ND
Progressive Disease	1 (1.4%)	ND
Not Evaluable	6 (8.5%)	ND

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

1) 1차 평가변수: REiNS 기준에 따라 ICR이 평가한 PN 부피 분석 및 객관적 반응률(ORR)

-제16주기 종료 시점 ORR은 시험군에서 19.7%(95% CI 11.2, 30.9), 위약군에서 5.4%(95% CI 1.5, 13.3)로 위약 대비 시험약에서 통계적으로 유의한 차이가 관찰됨(p=0.0112).

-제16주기 종료 시점 BOR은 모든 반응자에서 확인된 PR이었음(시험약: 14명[19.7%]; 위약: 4명[5.4%]).

시험군에서 70.4%(50명)가 SD를 보였고, 여기에는 확인되지 않은 PR을 보인 5명(7.0%)과 SD를 보인 45명(63.4%)이 포함되었음. 시험군 중 1명(1.4%)은 PD의 BOR을 보였으며, 6명(8.5%)은 투여 후 첫 번째 MRI 스캔 전에 시험을 중단하여 제16주기 종료 시점까지 평가할 수 없었음.

위약군에서는 85.1%(63명)가 SD를 보였으며, 여기에는 확인되지 않은 PR을 보인 8명(10.8%)과 SD를 보인 55명(74.3%)이 포함되었음. 위약군 중 5명(6.8%)은 PD의 BOR를 보였으며, 2명(2.7%)은 투여 후 첫 번째 MRI 스캔 전에 시험을 중단하여 제16주기 종료 시점까지 평가할 수 없었음.

-DCO 기준, 시험군의 ORR은 19.7%(95% CI 11.2, 30.9)로 제16주기 종료 시점과 동일하였음. 제16주기 종료 시점과 비교하여 시험군의 BOR은 확인된 CR 및 PR, SD, PD의 비율에 전체적인 변화가 없었으나, SD 중 1명이 제16주기 이후 확인되지 않은 PR을 보인 대상자로 분류되었음

-셀루메티닙을 1회 이상 투여한 모든 대상자(최초 위약에 무작위 배정되었지만, 라벨공개 기간 동안 셀루메티닙으로 전환하여 1회 이상 투여(N=66))를 포함하는 확장 셀루메티닙 FAS (N=137)에서 추가 분석이 수행되었으며, ORR 분석 결과, DCO 시점 기준 위약/시험약군의 8명이 확인된 PR에 추가되어 총 22명의 대상자가 반응을 보였음(ORR 16.1% [95% CI 10.3, 23.3])

-시간에 따른 표적 PN 부피의 감소율을 사후 분석한 결과,

제12주기 투여 종료 시점까지 위약군은 베이스라인 대비 표적 PN 부피 중앙값에 변화가 없는 반면, 셀루메티닙 투여군은 베이스라인 대비 표적 PN 부피의 백분율 변화 중앙값이 -13.13%이었고, 제16주기 종료 시점까지 셀루메티닙 투여군에서는 지속적으로 표적 PN의 부피가 감소하였음.

위약군에 배정된 환자를 셀루메티닙 투여로 전환한 제12주기 이후, 제16주기 평가에서는 위약/시험약군에서도 표적 병변 부피 중앙값의 감소가 나타났음

2) 주요 2차 유효성 평가변수

① 제12주기 종료 시점 PAINS-pNF 만성 PN 통증 점수 변화

- 베이스라인 PAINS-pNF 점수가 3점 이상인 환자(Pain FAS군)의 변화량을 비교한 결과, 시험군에서 더 많이 감소하였으나 통계적으로 유의한 차이는 아니었음(시험군 -2.0(95% CI -2.6, -1.4) vs. 위약군 -1.3(95% CI -1.8, -0.7); 두 군간 LS평균 차이 -0.8(95% CI -1.6, 0.1; p=0.070)) 다만, 전체 FAS군을 대상으로 한 PAINS-pNF 분석에서는 위약군 대비 시험군에서 통계적으로 유의한 통증 개선을 보였음(LS 평균차이 = -0.7; 95% CI = -1.3, -0.1; p = 0.024). 또한, 베이스라인 PAINS-pNF 만성 표적 통증 강도 점수가 각각 ≥1점과 ≥2점인 대상자를 대상으로 사후 분석한 결과에서도, 시험군과 위약군의 LS평균 차이가 전체 FAS 분석과 비슷하게 나타났으며, 통계적으로 유의하였음
- 민감도 분석 결과, FAS군에서 분석한 결과와 일치한 경향으로 관찰되어 결측 자료가 일차 분석의 신뢰성에 영향을 미치지 않았음을 확인함

② 제12주기 종료 시점 PlexiQoL 삶의 질

- PlexiQoL 설문지로 평가한 삶의 질 평가 결과, 두 군간 점수 변화는 유사하였음

3) 기타 2차 유효성 평가변수

① 표적 PN 부피의 최고 백분율 변화

- 무작위배정 기간 동안 표적 PN 부피의 베이스라인 대비 최고 백분율 변화는 위약군(LS 평균 = -4.2%), 시험군(LS

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

평균 = -15.3%)으로 시험군에서 유의하게 더 컸음(p <0.001).

- 제16주기 종료 시점까지 시험군 내 확인된 PR을 보인 대상자에서 제16주기 종료 시점까지 표적 PN 부피의 베이스라인 대비 최고 백분율 변화 중앙값은 -33.85% (최소 -58.1%, 최대 -22.6%)였음. 전반적으로, DCO 날짜까지의 모든 스캔을 포함하는 경우, 셀루메티닙 FAS에서 관찰된 베이스라인 대비 최고 백분율 변화 중앙값은 -15.75%였음

② 제12주기 종료 시점 통증 완화

- 통증 완화의 정의: PAINS-pNF 통증 점수 2점 이상 감소, 진통제 사용이 증가하지 않음
- 12주 투여 후 통증 완화를 보인 환자는 셀루메티닙 투여군에서 더 많았으나 통계적으로 유의한 차이는 아니었음

③ 제12주기 종료 시점 만성 PN 통증 약물 사용 비교

- 셀루메티닙 투여군에서 위약군에 비해 만성 PN 통증 약물 사용이 베이스라인 대비 감소하였음

④ 제12주기 종료 시점 PII-pNF 통증 간섭 지수 비교

- 베이스라인 대비 PII-pNF 통증 간섭 지수의 개선은 위약군보다 셀루메티닙 투여군에서 더 크게 나타났으며, 두 군 간 차이는 통계적으로 유의하였음(제12주기 종료 시점 LS 평균 차이 = -0.5; 95% CI = -0.9, -0.1; p = 0.023)

⑤ 제12주기 종료 시점 PAINS-pNF 급상승(Spike) 표적 PN 통증 강도

- PAINS-pNF 스파이크 표적 PN 통증 강도 점수에서 베이스라인 대비 평균 변화의 차이가 위약군(LS평균= -1.5; 95% CI: -2.0, -0.9)과 셀루메티닙군(LS 평균 = -2.5; 95% CI: -3.1, -1.9) 간에 통계적으로 유의한 차이가 있었음(p = 0.009)

4) 단일군 분석

① (DCO 기준) 반응 지속 기간(DoR)

- 시험군에서는 반응 시작 후 DoR 중앙값에 도달하지 못했으며, 시험군에서 객관적 반응을 달성한 14명 중 12명(85.7%)은 6개월 이상 반응이 유지되었음. 14명의 반응자 중 1명만이 치료 중에 질병이 진행되었음
- 확장 셀루메티닙 FAS의 추가 분석에서 DoR은 지속되었으며, 객관적 반응을 달성한 22명 중 15명(68.2%)의 대상자가 6개월 이상의 DoR을 보였고, 1명만 치료 중에 질병이 진행되었음

② (DCO 기준) 반응까지의 시간(TTR)

- TTR 중앙값은 3.73 개월(95% CI 3.61, 11.07)로 셀루메티닙에 대한 반응은 치료 시작 후 빠르게 나타났음
- 확장 셀루메티닙 FAS에서 TTR은 3.71 개월(95% CI 3.61, 6.93)이었음

③ (DCO 기준) 무진행 생존(PFS)

- PFS는 중앙값에 도달하지 못했음. 셀루메티닙 투여군(N=71) 중 8명(11.3%)에서 질병이 진행되었으나 사망한 환자는 없었음
- K-M 기법을 사용해 계산한 결과, 12개월 시점의 무진행 생존률은 89.79%(95% CI: 78.66%-95.29%)로 추정됨
- 확장 셀루메티닙 FAS에서 PFS 중앙값에 도달하지 못했으며, 14명(10.2%)에서 질병이 진행되었음. 12개월 시점 무진행 생존률은 87.6%으로 추정됨

④ (DCO 기준) 진행까지의 시간(TTP)

- 셀루메티닙 FAS 또는 확장 셀루메티닙 FAS에서 TTP 중앙값에 도달하지 못함

5) 1차 및 주요 2차 평가 변수에 대한 하위군 분석 결과에서 성별, 연령, 인종, 민족, 지리적 지역, 질병 중증도에 따른 유의미한 경향은 관찰되지 않았음

• 약동학 결과

- 셀루메티닙군에 무작위배정된 71명 중 셀루메티닙을 투여받은 64명의 성인이 PK 분석군에 포함되었음. 셀루메티닙은 일반적으로 경구투여 후 빠르게 흡수되었으며, t_{max} 중앙값은 1.50시간(범위: 0.50~5.97시간)이었음

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

- 1일 2회 셀루메티닙 25 mg/m^2 다회 투여 후 항정상태 노출 Cmax 및 AUC_{0-12} 기하평균은 각각 788.8 ng/mL 및 2986 h × ng/mL였으며 대상자 간 높은 변동성(> 40% gCV)을 보였음. t_{last} 중앙값은 8.00시간(범위: 7.75~8.17시간)이었음
- 활성 대사물인 N-데스메틸 셀루메티닙의 PK 프로파일은 모약물인 셀루메티닙과 대체로 유사했으며, MPC_{max} 및 MPAUC에 기반할 때 N-데스메틸 셀루메티닙에 대한 노출은 셀루메티닙 노출의 약 5%였음

• 안전성 결과

1) 노출도

- 시험 중재 총 노출 기간 중앙값은 KOMET 시험의 무작위배정 기간 동안 셀루메티닙 및 위약군 모두에서 유사했음

2) AEs

- 무작위배정 기간 동안 대부분의 환자에서 1건 이상의 AEs를 보고하였음(시험군 100%, 위약군 91.9% 해당)
- 3등급 이상의 AEs는 시험군에서 32.4%, 위약군에서 17.6%으로 시험군에서 높게 관찰되었음
- SAEs는 시험군에서 14.1%, 위약군에서 12.2%로 관찰되었으며, 그 중 치료 관련 SAEs는 시험군에서 5.6%, 위약군에서 1.4%가 해당하였음. AESI는 시험군에서 66.2%, 위약군에서 21.6%로 시험군에서 높게 관찰되었음
- 사망을 초래한 AE는 관찰되지 않았음.
- 전반적으로 성인에서는 소아에서 관찰되지 않은 새로운 이상 사례는 나타나지 않았음

<주요 AEs>

- 셀루메티닙 투여군(100%, 71/71명) : 여드름양 피부염 59.2%, 혈액 CPK 상승 45.1%, 설사 42.3%, 오심 25.4%, 구토 25.4%, 피로 19.7% 등
- 위약군(91.9%, 68/74명) :: COVID-19 20.3%, 오심 16.2%, 피로 13.5%, 설사 12.2% 등

3) 3등급 이상의 AEs

- 셀루메티닙 투여군(32.4%, 23/71명) : 혈액 CPK 상승 7.0%, 연조직염, 신경 섬유 육종, 두통, 복통(각 2.8%) 등
- 위약군(17.6%, 13/74명) : 신경 섬유 육종 4.1%, 근육 쇠약 2.7% 등

4) SAEs

- 시험군의 14.1%(10명) 및 위약군의 12.2%(9명)에서 1건 이상의 SAEs가 보고되었음

<무작위배정 기간 동안의 SAE (Randomized Period SAF)>

5) 특별 관심 대상 이상사례(AESI)

- AESI의 비교 결과는 아래와 같이 시험군에서 유의적인 증가 경향으로 관찰됨
- 셀루메티닙군에서 보고된 가장 흔한 AESI는 근육 독성(혈액 CPK 증가), 간독성(AST 및 ALT 증가) 및 심장독성(말초부종) 범주에 속하였음
- AESI는 전반적으로 1등급 또는 2등급이었으나, 혈액 CPK 증가에 대해 셀루메티닙군 2명에서 3등급, 3명에서 4등급의 AE가 보고되었음. 다른 3등급 AESI는 박출률 감소, ALT 증가 및 AST 증가(각각 셀루메티닙군 1명), 근육 쇠약(위약군 2명), 그리고 혈액 CPK 증가(위약군 1명)였음. 치료 중단을 초래한 AESI는 없었음
- 셀루메티닙군에서 용량 감량을 초래한 AESI는 혈액 CPK 증가(2명), ALT 증가(2명), AST 증가(2명), 및 말초부종(1명)이었음

6) 셀루메티닙 투여 중 SAF (1회 이상 셀루메티닙 투여받은 모든 대상자 포함)_DCO 2024.8.5.

- 셀루메티닙 투여 중 가장 흔히 보고된 치료 관련 AEs는 여드름양 피부염, 혈액 CPK 증가 및 손발톱 주위염으로 무작위배정 기간 동안 관찰된 AEs와 일치하였음
- 셀루메티닙 투여 중 가장 흔히 보고된 3등급 이상 AEs는 혈액 CPK 증가였으며, 이는 셀루메티닙에 무작위배정된 대상자 중 6명(8.5%)과 위약/시험약군 3명(4.5%)에서 보고되었음

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

System Organ Class Preferred Term	Selumetinib (N = 71)	Placebo (N = 74)
	n (%)	n (%)
Participants with any SAE	10 (14.1)	9 (12.2)
Infections and infestations	3 (4.2)	1 (1.4)
Cellulitis	2 (2.8)	0
Pneumonia	1 (1.4)	0
Urinary tract infection bacterial	0	1 (1.4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (2.8)	3 (4.1)
Neurofibrosarcoma	1 (1.4)	3 (4.1)
Neurofibrosarcoma recurrent	1 (1.4)	0
Metabolism and nutrition disorders	0	1 (1.4)
Decreased appetite	0	1 (1.4)
Psychiatric disorders	1 (1.4)	0
Psychiatric decompensation	1 (1.4)	0
Nervous system disorders	2 (2.8)	1 (1.4)
Headache	1 (1.4)	0
Paraparesis	1 (1.4)	0
Seizure	0	1 (1.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (1.4)	1 (1.4)
Acute respiratory failure	0	1 (1.4)
Dyspnoea	1 (1.4)	0
Gastrointestinal disorders	0	1 (1.4)
Dental caries	0	1 (1.4)
Renal and urinary disorders	0	1 (1.4)
Nephrolithiasis	0	1 (1.4)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (1.4)	1 (1.4)
Accident	0	1 (1.4)
Joint dislocation	1 (1.4)	0

- 셀루메티닙 투여 중 셀루메티닙군 13명(18.3%)과 위약/시험약군 5명(8.8%)이 SAE를 경험했음.
  위약/시험약군의 모든 사례는 셀루메티닙 치료로 교차한 후 첫 12주기 동안 발생했으며 신장 감염, 패혈증, 종양 출혈, 둔화된 시야, 혈종, 약물금단증후군, 천자부위출혈 및 발열이 포함되었음. 셀루메티닙군에서 라벨 공개 기간 동안 발생한 SAE에는 COVID-19 감염, 피부감염, 신장 투명세포 암종, 등 허리 통증 및 종창이 있었으며, 시험자가 치료와 관련된 것으로 평가한 건은 없었음
- 셀루메티닙을 투여받은 대상자 137명 중 75명(54.7%)이 1건 이상의 AESI를 경험했음. 위약/셀루메티닙군 66명 중 28명(42.4%)은 셀루메티닙으로 교차 후 AESI를 1건 이상 경험하였고, 해당 AESI에는 근육 독성(주로 혈액 CPK 증가) 및 심장독성(주로 말초부종)이 포함되어 무작위배정 기간 동안 셀루메티닙군에서 보고된 사례와 일치하였음

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)

- 해당 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 신청 품목은 핵심 임상시험(KOMET)에서 부피 측정 MRI 분석을 사용하여 REiNS 기준에 따라 ICR이 결정한 제16주기 종료 시점의 ORR인 1차 평가변수를 충족하였음. 시험약은 PN 부피를 임상적으로 유의하게 감소시켰으며, 시험군과 위약군 간에 통계적으로 유의한 ORR 차이를 보였음(각각 19.7% 및 5.4%; p = 0.0112)

- 시험군의 확인된 PR을 보인 대상자에서, 제16주기 종료 시점까지 표적 PN 부피의 베이스라인 대비 최고 백분율 변화 중앙값은 -33.85%(최소 -58.1%, 최대 -22.6%)였음. 시험약 치료에 대한 반응은 치료 시작 후 빠르게 나타났고(TTR 중앙값 3.73개월), DCO 당시에는 DOR 중앙값에 도달하지 못했음. 6개월 이상 반응을 유지할 확률은 85.7%였음
- 무작위 배정 기간 종료 시점인 제12주기 투여 종료 시점까지 위약군은 베이스라인 대비 표적 PN 부피에 변화가 없는 반면, 시험군은 베이스라인 대비 표적 PN 부피의 백분율 변화 중앙값이 -13.13%이었고, 제16주기 종료 시점까지 시험군에서는 지속적인 표적 PN의 부피가 감소가 관찰되었음
- 또한, 위약에 무작위 배정된 대상자가 셀루메티닙 투여로 교차한 후, 실제 노출 기간 중앙값이 약 258일 정도로 비교적 짧았음에도 불구하고 66명 중 8명에서 최상의 객관적 반응으로 확인된 PR이 추가적으로 나타났음
- 아울러, 추가적인 통증 관련 지표에서 셀루메티닙은 위약 대비 유의한 통증 개선 효과를 나타내었음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심 임상시험(KOMET)에서 시험약을 투여한 환자에서 전반적으로 관리 가능한 안전성 프로파일이 관찰되었으며, 3등급 이상 AEs, SAEs 및 치료 중단 원인이 된 AEs의 빈도도 비교적 낮은 수준으로 관찰됨
- 예상하지 못하거나 성인에서만 고유하게 발생한 AEs는 없었으며, 안전성 프로파일은 대체로 소아에서 확립된 프로파일과 유사하였음. 성인에서 셀루메티닙 투여 중 가장 빈번하게 보고된 치료 관련 AEs는 여드름양 피부염, 혈액 CPK 증가 및 손발톱 주위염이었음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당 없음

6.6. 가교자료 (신약만 해당)

- 해당 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

[D134BC00001(KOMET)]

- 증상이 있고 수술이 불가능한 총상 신경섬유종을 동반한 신경섬유종증 1형 성인 환자에서 위약 대비 셀루메티닙의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 3상 임상시험이 제출되었음

- 해당 모집단에서 표적 PN 부피는 위약군 대비 시험군에서 유의한 감소가 확인되었고, 셀루메티닙 투여로 PN과 관련된 주요 증상인 통증의 유의한 개선이 관찰되어 신청 적응증에 대한 셀루메티닙의 유효성을 입증함
- 안전성 프로파일은 이전의 소아 대상 임상에서 확인된 셀루메티닙의 안전성 프로파일과 전반적으로 유사한 경향이 확인됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 제출

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가 품목(유사품목)과의 허가사항 비교표 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국아스트라제네카(주)	**허가일**	
제품명	코셀루고캡슐 10, 25밀리그램 (셀루메티닙황산염)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v4.3 (2025.12.04.)
주성분 및 함량	이 약 1캡슐 중 주성분 '셀루메티닙황산염'(별규) 12.10mg, 30.25mg - 셀루메티닙으로서 10mg, 25mg		
효능·효과 (변경)	증상이 있고 수술이 불가능한 총상 신경섬유종(plexiform neurofibroma)을 동반한 신경섬유종증 1형인 만 3세 이상 소아 및 성인 환자의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
· 위장관 독성	· 일반적인 의약품 감시활동 · 2년간의 전수조사를 포함한 11년간의 시판 후 조사	· 첨부문서 · 2년간 전수조사 · 환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 성장판 형성이상 · 좌심실 수축기 기능 장애 · 망막 정맥 폐색 · 근병증 · 간 손상	· 일반적인 의약품 감시활동 · 2년간의 전수조사를 포함한 11년간의 시판 후 조사 · PASS: 다국가 전향적 코호트 연구	· 첨부문서 · 2년간 전수조사 · 환자용 사용설명서
3. 중요한 부족정보		
· 장기 노출(소아에서의 발달 독성에 관한 장기 안전성 자료 포함)	· 일반적인 의약품 감시활동 · 2년간의 전수조사를 포함한 11년간의 시판 후 조사 · PASS: 다국가 전향적 코호트 연구	· 환자용 사용설명서