의약품 품목허가 보고서

접수일자	2021-01-04	접수번호	20200288650
신청구분	희귀의약품		
신 청 인 (회사명)	디케이에스에이치코리아(주)		
제 품 명	엑스포비오정20밀리그램(셀리넥서)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	셀리넥서		
제조/수입 품목	□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량	1정(167.2밀리그램) 중 셀리넥서(별규) 20.00mg		

신청사항	효능효과	1. 이전에 네 가지의 치료 요법에서 적어도 두 가지 프로테아좀 억제제, 적어도 두 가지 면역조절 이미드 치료제 그리고 적어도 한 가지의 anti-CD38 항체 치료 를 받은 경우로, 재발 또는 불응성 다발성 골수종이 있는 성인 환자에 대한 덱사메타손과의 병용요법 2. 두 가지 이상의 전신치료 후 재발 또는 불응성 미만성 거대B-세포 림프종 성인환자의 치료
	용법용량	투여방법 이 약은 하루의 비슷한 시각에 물과 함께 복용하여야 하며, 정제를 깨뜨리거나 씹어서 복용해서는 안된다. 복용이 누락되거나 지연된 경우, 예정된 다음 복용 시간에 다음 처방 용량을 복용한다. 이 약을 구토한 경우, 같은 용량을 반복해서는 안 되며 다음 복용 시간에 다음 용량을 복용한다. 용량 1. 적응증에 따른 권장 용량 1) 이전에 네 가지의 치료 요법에서 적어도 두 가지 프로테아좀 억제제, 적어도 두 가지 면역조절 이미드 치료제 그리고 적어도 한 가지의 anti-CD38 항체 치료를 받은 경우로, 재발 또는 불응성 다발성 골수종이 있는 성인 환자에 대한 덱사메타손과의 병용하여 다음과 같이 이 약을 복용한다. 이 약의 권장 용량은 병의 진행 또는 수용 불가능한 독성이 발생할 때까지 매주 첫 날 및 셋째 날 경구용 80 mg이다. 경구용 덱사메타손 20 mg을 매주 첫 날 및 셋째 날 이 약과 병용하여 투여한다. 덱사메타손 투여에 대한 추가 정보는 덱사메타손 처방 정보를 참조한다. 2) 두 가지 이상의 전신치료 후 재발 또는 불응성 미만성 거대 B-세포 림프종 성인환자의 치료 : 이 약의 권장 용량은 병의 진행 또는 수용 불가능한 독성이 발생할 때까지 매주 첫 날 및 셋째 날 경구 60 mg이다. 2. 용량조절

이 약의 이상 반응에 대한 권장 용량 감소 단계는 표 1를 참고한다.

표 1: 이상 반응에 따른 용량 감소 단계

적응증	다발성 골수종	미만성 거대 B 세포 림프종
권장 초기 용량	매주 첫 날 및 셋째 날 80 mg (주당 총 160 mg)	매주 첫 날 및 셋째 날 60 mg (주당 총 120 mg)
첫번째 감소	주 1회 100 mg	매주 첫 날 및 셋째 날 40 mg (주당 총 80 mg)
두번째 감소	주 1회 80 mg	주 1회 60 mg
세번째 감소	주 1회 60 mg	주 1회 40 mg
네번째 감소	영구적으로 종료	영구적으로 종료

다발성 골수종 및 미만성 거대 B 세포 림프종 환자의 혈액학적 이상 반응에 따른 권장 용량 조정은 각각 표 2 및 표 3을 참고한다.

표 2: 다발성 골수종 환자의 혈액학적 이상 반응에 따른 용량 조정 지침

이상 반응	발생	조치
혈소판감소증		
혈소판 수치 25,000 부터 75,000/mcL 미만	모두	이 약 1회 용량만큼 감소(표 1 참조).
동반 출혈을 수반하는 혈소판 수치 25,000 부터 75,000/mcL 미만	모두	이 약 투여 중단. 출혈이 해소된 이후에 1회 용량이 더 적은 용량으로 이 약 투여 재개 (표 1 참조). 임상적 지침에 따라 혈소판 투여 시행.
혈소판 수치 25,000/mcL 미만	모두	이 약 투여 중단. 혈소판 수치가 최소 50,000/mcL 이상을 회복할 때까지 모니터링. 1회 용량이 더 적은 용량으로 이 약 투여 재개 (표 1 참조).
호중구 감소증		
동반하는 열 없이 절대적인 호중구 수치가 0.5 to 1 x 10^9/L	모두	이 약 1회 용량만큼 감소 (표 1 참조).
절대적인 호중구 수치가 0.5 x 10^9/L 미만 또는 발열성 호중구 감소증	모두	이 약 투여 중단. 호중구 수치가 최소 1 x 109/L 이상을 회복할 때까지 모니터링. 1회 용량이 더 적은 용량으로 이 약 투여 재개 (표 1 참조).
빈혈		
헤모글로빈 8 g/dL 미만	모두	이 약 1회 용량만큼 감소 (표 1 참조). 임상적 지침에 따라 수혈 시행.
생명을 위협하는 증상	모두	이 약 투여 중단. 헤모글로빈 수치가 8 g/dL 이상을 회복할 때까지 모니터링. 1회 용량이 더 적은 용량으로 이 약

		투여 재개 (표 1 참조). 임상적 지침에 따라 수혈 시행.

표 3: 미만성 거대 B 세포 림프종 환자의 혈액학적 이상 반응에 따른 용량 조정 지침

이상 반응	발생	조치
혈소판감소증		
혈소판 수치 50,000 부터 75,000/mcL 미만	모두	이 약 1회분 투여 중단. 동일한 용량 수준으로 이 약 투여 재개.
출혈없이 혈소판 수치 25,000 부터 50,000/mcL 미만	첫 발생	이 약 투여 중단. 혈소판 수치가 최소 50,000/mcL 이상을 회복할 때까지 모니터링. 이 약을 1회 용량만큼 감소 (표 1 참조).
동반 출혈을 수반하는 혈소판 수치 25,000 부터 50,000/mcL 미만	모두	이 약 투여 중단. 혈소판 수치가 최소 50,000/mcL 이상을 회복할 때까지 모니터링. 출혈이 해소된 이후 1회 용량이 더 적은 용량으로 이 약 투여 재개 (표 1 참조) 임상적 지침에 따라 혈소판 투여 시행.
혈소판 수치 25,000/mcL 미만	모두	이 약 투여 중단. 혈소판 수치가 최소 50,000/mcL 이상을 회복할 때까지 모니터링. 1회 용량이 더 적은 용량으로 이 약 투여 재개 (표 1 참조). 임상적 지침에 따라 혈소판 투여 시행.
호중구 감소증		
열 없이 절대적 호중구 수치 0.5 부터 1 x 10^9/L 미만	첫 발생	이 약 투여 중단. 호중구 수치가 1 x 10^9/L 이상 회복될 때까지 모니터링 같은 용량으로 이 약 투여 재시작
	재발	이 약 투여 중단. 호중구 수치가 최소 1 x 10^9/L 이상을 회복할 때까지 모니터링. 임상적 지침에 따라 성장 인자 투여 시행. 1회 용량이 더 적은 용량으로 이 약 투여 재개 (표 1 참조).
절대적인 호중구 수치가 0.5 x 10^9/L 미만 또는 발열성 호중구 감소증	모두	이 약 투여 중단. 호중구 수치가 최소 1 x 10^9/L 이상을 회복할 때까지 모니터링. 임상적 지침에 따라 성장 인자 투여 시행. 1회 용량이 더 적은 용량으로 이 약 투여 재개 (표 1 참조).
빈혈		
헤모글로빈 8 g/dL 미만	모두	이 약 1회 용량만큼 감소(표 1 참조).

		임상적 지침에 따라 수혈 시행.
생명을 위협하는 증상	모두	이 약 투여 중단. 헤모글로빈 수치가 최소 8 g/dL 이상을 회복할 때까지 모니터링. 1회 용량이 더 적은 용량으로 이 약 투여 재개 (표 1 참조). 임상적 지침에 따라 수혈 시행.

비-혈액학적 이상 반응에 따른 권장 용량 조정은 표 4를 참고한다.

표 4: 비-혈액학적 이상 반응에 따른 이 약 용량 조정 지침

이상 반응	발생	조치
메스꺼움 및 구토		
등급 1 또는 2 메스꺼움 (상당한 체중 감소, 탈수 또는 영양 실조 없이 경구 섭취량 감소) 또는 등급 1 또는 2 구토 (하루당 5 이하의 에피소드)	모두	• 이 약 사용을 유지하고 추가적인 항-메스꺼움 약물 사용 시작.
등급 3 메스꺼움 (경구로 불충분한 칼로리 및 수분 섭취) 또는 등급 3 또는 그 이상의 구토 (하루당 6 이상의 에피소드)	모두	이 약 투여 중단. 메스꺼움 또는 구토가 등급 2 이하 또는 기준치로 회복 될 때까지 모니터링. 추가적인 항-메스꺼움 약물 사용 시작. 1회 용량이 더 적은 용량으로 이 약 투여 재개 (표 1 참조).
설사		
등급 2 (기준치에 비해 하루에 4 ~ 6 번의 대변 배출 횟수 증가)	첫 발생	이 약 사용을 유지하고 지지 치료 시작.
	두 번째 및 이후의 발생	이 약을 1회 용량만큼 감소 (표 1 참조). 지지 치료 시작.
등급 3 또는 그 이상 (기준치에 비해 하루에 7회 이상의 대변 배출 횟수 증가; 입원 지시)	모두	이 약 투여 중단 및 지지 치료 시작. 설사가 등급 2 이하로 해소할 때까지 모니터링. 1회 용량이 더 적은 용량으로 이 약 투여 재개 (표 1 참조).
체중 감소 및 거식증		
10 ~ 20 % 미만의 체중 감소 또는 상당한 체중 감소와 관련된 거식증 또는 영양 실조	모두	이 약 투여 중단 및 지지 치료 시작. 체중이 기준 체중의 90% 이상을 회복할 때까지 모니터링. 1회 용량이 더 적은 용량으로 이 약 투여 재개 (표 1 참조).
저나트륨혈증		
나트륨 수치 130 mmol/L 이하	모두	이 약 투여 중단, 평가 및 지지 치료 제공.

				나트륨 수치가 130 mmol/L 이상을 회복할 때까지 모니터링. 1회 용량이 더 적은 용량으로 이 약 투여 재개 (표 1 참조).
		피로		
		7일 이상 등급 2 지속 또는 등급 3	모두	이 약 투여 중단. 피로가 등급 1 또는 기준 수준을 회복할 때까지 모니터링. 1회 용량이 더 적은 용량으로 이 약 투여 재개 (표 1 참조).
		안구 독성		
		백내장을 제외한 등급 2	모두	안과적 평가 수행. 이 약 투여 중단 및 지지 치료 제공. 안과적 증상이 등급 1 또는 기준 수준으로 해소될 때까지 모니터링. 1회 용량이 더 적은 용량으로 이 약 투여 재개 (표 1 참조).
		등급 ≥3	모두	이 약 사용을 영구적으로 중단. 안과적 평가 수행.
		백내장(등급 ≥2)	모두	안과적 평가 수행. 이 약을 1회 용량만큼 감소 (표 1 참조). 진행 정도를 모니터링. 수술 전 24시간 동안 그리고 수술 후 72시간 동안 이 약 복용 중단.
		여타의 비-혈액학적 이상 반응		
		등급 3 또는 4	모두	이 약 투여 중단. 등급 2 이하로 해소될 때까지 모니터링; 1회 용량이 더 적은 용량으로 이 약 투여 재개 (표 1 참조).

최종 허가 사항	허가일자	2021.7.29.
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조
	사용상의 주의사항	붙임 참조
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조
	허가조건	붙임 참조

국외 허가현황	FDA 허가: 2019.7.3., EMA 허가: 2021.3.26.		
허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	김남윤, 김지선, 이수정
심사부서	종양항생약품과 첨단의약품품질심사과	심사담당자	(안유) 구민지, 최경숙, 김영림, 김미정

	의약품안전평가과		(기시) 서지희, 이경신, 오일웅 (위해성) 민지, 최경숙, 김영림, 김미정/ 김보라, 문성은, 오정원
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	안창수, 박미자, 정명훈

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

1. 이전에 네 가지의 치료 요법에서 적어도 두 가지 프로테아좀 억제제, 적어도 두 가지 면역조절 이미드 치료제 그리고 적어도 한 가지의 anti-CD38 항체 치료 를 받은 경우로, 재발 또는 불응성 다발성 골수종이 있는 성인 환자에 대한 덱사 메타손과의 병용요법 2. 두 가지 이상의 전신치료 후 재발 또는 불응성 미만성 거대 B 세포 림프종 성인환자의 치료

○ 용법·용량

투여방법

이 약은 하루의 비슷한 시각에 물과 함께 복용하여야 하며, 정제를 깨뜨리거나 씹어서 복용해서는 안 된다.

복용이 누락되거나 지연된 경우, 예정된 다음 복용 시간에 다음 처방 용량을 복용한다.

이 약을 구토한 경우, 같은 용량을 반복해서는 안 되며 다음 복용 시간에 다음 용량을 복용한다.

용량

1. 권장 용량

1) 이전에 네 가지의 치료 요법에서 적어도 두 가지 프로테아좀 억제제, 적어도 두 가지 면역조절 이미드 치료제 그리고 적어도 한 가지의 anti-CD38 항체 치료를 받은 경우로, 재발 또는 불응성 다발성 골수종이 있는 성인 환자에 대한 덱사메타손과의 병용요법
   : 이 약을 매주 첫째 날 및 셋째 날, 80 mg 씩 주 2회 복용한다. 경구용 덱사메타손은 매주 첫째 날 및 셋째 날, 20 mg 씩 주 2회 이 약과 병용하여 복용한다.

2) 두 가지 이상의 전신치료 후 재발 또는 불응성 미만성 거대 B-세포 림프종 성인환자의 치료
   : 이 약을 매주 첫째 날 및 셋째 날, 60 mg 씩 주 2회 복용한다.

2. 용량조절

이 약의 이상 반응에 대한 권장 용량 감소 단계는 표 1를 참고한다.

표 1: 이상 반응에 따른 용량 감소 단계

적응증	다발성 골수종	미만성 거대 B 세포 림프종
권장 초기 용량	매주 첫째 날 및 셋째 날 80 mg (주당 총 160 mg)	매주 첫째 날 및 셋째 날 60 mg (주당 총 120 mg)
첫번째 감소	주 1회 100 mg	매주 첫째 날 및 셋째 날 40 mg (주당 총 80 mg)
두번째 감소	주 1회 80 mg	주 1회 60 mg
세번째 감소	주 1회 60 mg	주 1회 40 mg
네번째 감소	투여 중단	투여 중단

다발성 골수종 및 미만성 거대 B 세포 림프종 환자의 혈액학적 이상 반응에 따른 권장 용량 조정은 각각 표 2 및 표 3을 참고한다.

표 2: 다발성 골수종 환자의 혈액학적 이상 반응에 따른 용량 조정 지침

이상 반응	발생	조치
혈소판 감소증		
혈소판 수치 25,000 부터 75,000/mcL 미만	모두	· 이 약 1회 용량만큼 감소(표 1 참조).
동반 출혈을 수반하는 혈소판 수치 25,000 부터 75,000/mcL 미만	모두	· 이 약 투여 중단. · 출혈이 해소된 이후에 1회 용량이 더 적은 용량으로 이 약 투여 재개 (표 1 참조). · 임상적 지침에 따라 혈소판 투여 시행.
혈소판 수치 25,000/mcL 미만	모두	· 이 약 투여 중단. · 혈소판 수치가 최소 50,000/mcL 이상을 회복할 때까지 모니터링. · 1회 용량이 더 적은 용량으로 이 약 투여 재개 (표 1 참조).
호중구 감소증		
동반하는 열 없이 절대적인 호중구 수치가 0.5 부터 1 x 10^9/L 미만	모두	· 이 약 1회 용량만큼 감소 (표 1 참조).
절대적인 호중구 수치가 0.5 x 10^9/L 미만 또는 발열성 호중구 감소증	모두	· 이 약 투여 중단. · 호중구 수치가 최소 1 x 10^9/L 이상을 회복할 때까지 모니터링. · 1회 용량이 더 적은 용량으로 이 약 투여 재개 (표 1 참조).
빈혈		
헤모글로빈 8 g/dL 미만	모두	· 이 약 1회 용량만큼 감소 (표 1 참조). · 임상적 지침에 따라 수혈 시행.
생명을 위협하는 증상	모두	· 이 약 투여 중단. · 헤모글로빈 수치가 8 g/dL 이상을 회복할 때까지 모니터링. · 1회 용량이 더 적은 용량으로 이 약 투여 재개 (표 1 참조). · 임상적 지침에 따라 수혈 시행.

표 3: 미만성 거대 B 세포 림프종 환자의 혈액학적 이상 반응에 따른 용량 조정 지침

이상 반응	발생	조치
혈소판 감소증		
혈소판 수치 50,000 부터 75,000/mcL 미만	모두	· 이 약 1회분 투여 중단. · 동일한 용량 수준으로 이 약 투여 재개.
출혈없이 혈소판 수치 25,000 부터 50,000/mcL 미만	첫 발생	· 이 약 투여 중단. · 혈소판 수치가 최소 50,000/mcL 이상을 회복할 때까지 모니터링. · 이 약을 1회 용량만큼 감소 (표 1 참조).
동반 출혈을 수반하는 혈소판	모두	· 이 약 투여 중단.

수치 25,000 부터 50,000/mcL 미만		· 혈소판 수치가 최소 50,000/mcL 이상을 회복할 때까지 모니터링. · 출혈이 해소된 이후 1회 용량이 더 적은 용량으로 이 약 투여 재개 (표 1 참조) · 임상적 지침에 따라 혈소판 투여 시행.
혈소판 수치 25,000/mcL 미만	모두	· 이 약 투여 중단. · 혈소판 수치가 최소 50,000/mcL 이상을 회복할 때까지 모니터링. · 1회 용량이 더 적은 용량으로 이 약 투여 재개 (표 1 참조). · 임상적 지침에 따라 혈소판 투여 시행.
호중구 감소증		
열 없이 절대적 호중구 수치 0.5 부터 1 x 10^9/L 미만	첫 발생	· 이 약 투여 중단. · 호중구 수치가 1 x 10^9/L 이상 회복될 때까지 모니터링 · 같은 용량으로 이 약 투여 재시작
	재발	· 이 약 투여 중단. · 호중구 수치가 최소 1 x 10^9/L 이상을 회복할 때까지 모니터링. · 임상적 지침에 따라 성장 인자 투여 시행. · 1회 용량이 더 적은 용량으로 이 약 투여 재개 (표 1 참조).
절대적인 호중구 수치가 0.5 x 10^9/L 미만 또는 발열성 호중구 감소증	모두	· 이 약 투여 중단. · 호중구 수치가 최소 1 x 10^9/L 이상을 회복할 때까지 모니터링. · 임상적 지침에 따라 성장 인자 투여 시행. · 1회 용량이 더 적은 용량으로 이 약 투여 재개 (표 1 참조).
빈혈		
헤모글로빈 8 g/dL 미만	모두	· 이 약 1회 용량만큼 감소(표 1 참조). · 임상적 지침에 따라 수혈 시행.
생명을 위협하는 증상	모두	· 이 약 투여 중단. · 헤모글로빈 수치가 최소 8 g/dL 이상을 회복할 때까지 모니터링. · 1회 용량이 더 적은 용량으로 이 약 투여 재개 (표 1 참조). · 임상적 지침에 따라 수혈 시행.

비-혈액학적 이상 반응에 따른 권장 용량 조정은 표 4를 참고한다.

표 4: 비-혈액학적 이상 반응에 따른 이 약 용량 조정 지침

이상 반응	발생	조치
오심 및 구토		

등급 1 또는 2 오심 (상당한 체중 감소, 탈수 또는 영양 실조 없이 경구 섭취량 감소) 또는 등급 1 또는 2 구토 (하루당 5회 이하)	모두	· 이 약 사용을 유지하고 추가적인 진토제 사용 시작.
등급 3 오심 (경구로 불충분한 칼로리 및 수분 섭취) 또는 등급 3 또는 그 이상의 구토 (하루당 6회 이상)	모두	· 이 약 투여 중단. · 오심 또는 구토가 등급 2 이하 또는 기준치로 회복될 때까지 모니터링. · 추가적인 진토제 사용 시작. · 1회 용량이 더 적은 용량으로 이 약 투여 재개 (표 1 참조).
설사		
등급 2 (기준치에 비해 하루에 4 ~ 6 번의 대변 배출 횟수 증가)	첫 발생	· 이 약 사용을 유지하고 지지 치료 시작.
	두 번째 이후	· 이 약을 1회 용량만큼 감소 (표 1 참조). · 지지 치료 시작.
등급 3 또는 그 이상 (기준치에 비해 하루에 7회 이상의 대변 배출 횟수 증가; 입원 지시)	모두	· 이 약 투여 중단 및 지지 치료 시작. · 설사가 등급 2 이하로 해소할 때까지 모니터링. · 1회 용량이 더 적은 용량으로 이 약 투여 재개 (표 1 참조).
체중 감소 및 거식증		
10 ~ 20 % 미만의 체중 감소 또는 상당한 체중 감소와 관련된 거식증 또는 영양실조	모두	· 이 약 투여 중단 및 지지 치료 시작. · 체중이 기준 체중의 90% 이상을 회복할 때까지 모니터링. · 1회 용량이 더 적은 용량으로 이 약 투여 재개 (표 1 참조).
저나트륨혈증		
나트륨 수치 130 mmol/L 이하	모두	· 이 약 투여 중단, 평가 및 지지 치료 제공. · 나트륨 수치가 130 mmol/L 이상을 회복할 때까지 모니터링. · 1회 용량이 더 적은 용량으로 이 약 투여 재개 (표 1 참조).
피로		
7일 이상 등급 2 지속 또는 등급 3	모두	· 이 약 투여 중단. · 피로가 등급 1 또는 기준 수준을 회복할 때까지 모니터링. · 1회 용량이 더 적은 용량으로 이 약 투여 재개 (표 1 참조).
안구 독성		
백내장을 제외한 등급 2	모두	· 안과적 평가 수행. · 이 약 투여 중단 및 지지 치료 제공. · 안과적 증상이 등급 1 또는 기준 수준으로 해소될

		때까지 모니터링. · 1회 용량이 더 적은 용량으로 이 약 투여 재개 (표 1 참조).
백내장을 제외한 등급 ≥3	모두	· 이 약 사용을 영구적으로 중단. · 안과적 평가 수행.
여타의 비-혈액학적 이상 반응		
등급 3 또는 4	모두	· 이 약 투여 중단. · 등급 2 이하로 해소될 때까지 모니터링; 1회 용량이 더 적은 용량으로 이 약 투여 재개 (표 1 참조).

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분 및 첨가제 성분에 과민증이 있는 환자

2. 이상반응

1) 다발성 골수종 환자

다발성 골수종 환자의 가장 흔한 이상 반응(증상 ≥20%)은 혈소판 감소증, 피로, 오심, 빈혈, 식욕저하, 체중 감소, 설사, 구토, 저나트륨혈증, 호중구 감소증, 백혈구 감소증, 변비, 호흡 곤란, 상부 호흡기 감염이다.

2) 미만성 거대 B 세포 림프종 환자

미만성 거대 B 세포 림프종 환자의 진단 검사 이상을 제외한 가장 일반적인 이상 반응(증상 ≥20%)은 피로, 오심, 설사, 식욕 저하, 체중 감소, 변비, 구토, 발열이다. 등급 3-4의 진단 검사 이상은(≥15%) 혈소판 감소증, 림프구 감소증, 호중구 감소증, 빈혈, 저나트륨혈증이다.

다발성 골수종 환자

STORM 시험에서 덱사메타손과 병용하였을 때 이 약의 안전성이 평가되었다. 환자들은 매주 첫째 날 및 셋째 날에 덱사메타손 20mg과 이 약 80 mg을 함께 경구 투여하였다(n=202). 이 약 치료 시간 중앙값은 8주(범위: 1～60 주)이었다. 투여용량 중앙값은 주당 115 mg (범위: 36～200 mg)이었다.

이 약을 투여 받은 환자 9%에서 치명적인 이상 반응이 발생하였으며, 심각한 이상 반응은 환자 58%에게서 발생하였다.

이 약을 투여 받은 환자의 27%에서 이상 반응으로 치료를 종료하였다. 환자의 53%는 약의 용량을 감소하였고. 환자의 65%는 이 약 용량을 중단하였다. 혈소판 감소증은 용량 조정의 주요한 원인이었고, 25%를 초과하는 환자들에 있어 용량 감소 그리고/또는 중단을 야기하였다. 영구적인 치료 종료가 요구되는 이 약을 투여 받은 4% 이상의 환자들에게서 발생하는 가장 빈번한 이상 반응은 피로, 오심, 및 혈소판 감소증을 포함하였다.

표 5에는 STORM 시험에서 이 약으로 치료받은 환자들에게 관찰된 흔한 이상반응이 요약되어 있다.

표 5: STORM 시험에서 이 약을 투여 받은 환자들에게서 발생하는 이상 반응(≥10%)

이상 반응	주 2회 이 약 80 mg + 덱사메타손 (n=202)	
	모든 등급 (%)	등급 ≥3 (%)
혈소판 감소증 [a]	74	61
피로 [b]	73	22
오심	72	9
빈혈 [c]	59	40
식욕 감소	53	4.5
체중 감소	47	0.5
설사	44	6
구토	41	3.5
저나트륨혈증	39	22
호중구 감소증 [d]	34	21
백혈구 감소증	28	11
변비	25	1.5
호흡 곤란 [e]	24	3.5 [k]
상기도 감염 [f]	21	3
기침 [g]	16	0
정신 상태 변화 [h]	16	7
발열	16	0.5
고혈당	15	7
어지럼증	15	0
불면증	15	2
림프구 감소증	15	10
탈수	14	3.5
고크레아티닌혈증 [i]	14	2
폐렴 [j]	13	9 [k]
비출혈	12	0.5
저칼륨혈증	12	3.5
미각 장애	11	0
시력 감퇴	10	0.5
두통	10	0

a. 혈소판 감소증은 혈소판 감소증 및 혈소판 수치 감소를 포함함.
b. 피로는 피로 및 무력증을 포함.
c. 빈혈은 빈혈 및 적혈구 용적 감소를 포함.
d. 호중구 감소증은 호중구 감소증 및 호중구 수치 감소를 포함.
e. 호흡 곤란 호흡 곤란, 운동성 호흡 곤란 및 휴식 중 호흡 곤란을 포함.
f. 상기도 감염은 상기도 감염, 기도 감염은, 인두염, 비인두염, 기관지염, 모세기관지염, 호흡기 세포

융합 바이러스성 감염, 파라인플루엔자 바이러스 감염증, 비염, 리노바이러스 감염증 및 아데노바이러스 감염증을 포함.

g. 기침은 기침, 젖은 기침 및 상기도 기침 증후군을 포함.

h. 정신 상태 변화는 정신 상태 변화, 착란 상태 및 섬망 포함.

i. 고크레아티닌 혈증은 고크레아티닌 혈증 및 고크레아틴 혈증 포함.

j. 폐렴은 폐렴, 비정형성 폐렴, 폐 감염, 하기도 감염, 폐포자충 폐렴, 흡인성 폐렴, 인플루엔자 폐렴 및 바이러스성 폐렴 포함.

k. 치명적인 증상 포함.

미만성 거대 B 세포 림프종 환자

SADAL 시험에서 이 약의 안전성이 평가되었다. 환자들은 매주 첫째 날 및 셋째 날에 이 약 60 mg를 경구투여 하였다. 이 임상시험은 림프종에 의한 비정상 상태가 아닌 한 절대 호중구 수 ≥1000/μL, 혈소판 수 ≥75,000/μL, 간 트랜스 아미나제 ≤ 2.5 × UNL, 빌리루빈 ≤ 2 × UNL인 환자가 참여했다. 이 시험은 미만성 거대 B 세포 림프종에 대한 이전의 전신 치료 경험을 최대 5회 허용하였다. 5HT-3 수용체 길항제를 포함하는 구토 예방법이 요구되었다. 이 약 치료 기간 중앙값은 2.1개월(범위: 1주~3.7년)이었고, 38%의 환자들은 최소 3개월 이상 그리고 22% 환자들은 최소 6개월 이상의 치료를 받았다. 투여용량 중앙값은 주당 100 mg이었다.

치명적인 이상 반응은 마지막 치료 30일 내 3.7%의 환자에게서 그리고 마지막 치료 60일 내 5%의 환자에게서 발생하였다. 가장 빈번한 치명적인 이상 반응은 감염이었다(4.5%의 환자). 심각한 이상 반응은 이 약을 투여 받은 환자 46%에게서 발생하였으며, 가장 빈번한 심각한 이상 반응은 감염이었다(21%의 환자).

이상 반응으로 인한 투여 종료는 이 약을 투여 받은 환자 17%에게서 발생하였다. 2% 이상의 환자에게서 투여 종료를 야기하는 이상 반응은 감염, 피로, 혈소판 감소증 및 오심을 포함한다.

이상 반응으로 인해 환자의 61%는 이 약의 용량 중단을 그리고 환자의 49%에게서 용량 감소가 발생했으며, 모든 환자들의 17%는 2회 이상의 용량 감소를 겪었다. 첫 용량 조정까지의(감소 또는 중단) 시간 중앙값은 4주였고 주요 원인은 혈소판 감소증(모든 환자의 40%), 호중구 감소증(16%), 피로(16%), 메스꺼움(16%) 및 빈혈(10%)이었다. 첫 용량 감소까지의 시간 중앙값은 6주였고, 첫 용량 감소는 첫 3개월 이내에 발생하였다.

진단 검사 이상을 제외한 20% 이상의 환자에게서 발생하는 가장 흔한 이상 반응은 피로, 오심, 설사, 식욕 감소, 체중 감소, 변비, 구토 및 발열이었다.

표 6은 SADAL 시험에서 이 약으로 치료받은 환자들에게 관찰된 흔한 이상반응이 요약되어 있다.

표 6: SADAL 시험에서 이 약을 투여받은 미만성 거대 B 세포 림프종 환자에 있어 진단 검사 용어를 제외한 이상 반응(≥10%)

이상반응	주 2회 이 약 60 mg (n=134)	
	모든 등급(%)	등급 3 또는 4(%)
전신		

피로 [a]	63	15
발열	22	4.5
부종 [b]	17	2.2
위장관		
오심	57	6
설사 [c]	37	3.0
변비	29	0
구토	28	1.5
복통 [d]	10	0
대사 및 영양		
식욕 감소 [e]	37	3.7
체중 감소	30	0
호흡기		
기침 [f]	18	0
호흡 곤란 [g]	10	1.5
감염		
상기도 감염 [h]	17	1.5
폐렴	10	6
요로 감염 [i]	10	3
신경계		
어지럼증 [j]	16	0.7
미각 장애 [k]	13	0
정신 상태 변화 [l]	11	3.7
말초신경병증, 2차성 [m]	10	0
근골격		
근골격계 통증 [n]	15	2.2
혈관		
저혈압	13	3.0
출혈 [o]	10	0.7
안구질환		
시력 감퇴 [p]	11	0.7

a. 피로는 피로 및 무력증을 포함.
b. 부종은 부종, 종창, 얼굴 종창, 말단 부종, 말단 종창, 급성 폐수종 포함.
c. 설사는 설사, 수술 후 설사, 위장염 포함.
d. 복통은 복통, 상부 복통, 배의 불쾌감, 소화불량 포함.
e. 식욕 감소는 식욕 감소 및 신경성 식욕 부진증 포함.
f. 감기는 감기 및 젖은 감기 포함.

g. 호흡 곤란은 호흡 곤란 및 운동성 호흡 곤란 포함.
h. 상기도 감염은 상기도 감염, 부비동염, 비인두염, 인두염, 비염, 바이러스성 상기도 감염 포함.
i. 요로 감염은 요로 감염 및 특정 종류의 요로 감염 포함.
j. 어지럼증은 어지럼증 및 현기증 포함.
k. 미각 장애는 미각 장애, 이상 미각, 미맹 포함.
l. 정신 상태 변화는 착란 상태, 기억상실증, 인지 장애, 환각, 섬망, 경면, 우울한 의식 수준, 기억 장애 포함.
m. 말초신경병증은 말초신경병증, 말초감각 신경병증, 지각 장애, 손발 저림, 신경통.
n. 근골격계 통증은 근골격계 통증, 요통, 근골격 흉통, 경부통, 사지 통증, 뼈 통증 포함.
o. 출혈은 출혈, 혈종, 혈뇨, 비출혈, 직장 출혈, 주사 부위 혈종, 경막하혈종, 상부 위장관 출혈, 각막 출혈 포함.
p. 시력 감퇴는 시력 감퇴, 시력 저하, 시각 장애 포함.

이 약을 투여 받은 환자 10% 미만에서 발생하는 임상적으로 연관된 이상 반응은 다음과 같다.
- 부상: 추락 (8%)
- 대사 및 영양 장애: 탈수 (7%)
- 신경 질환: 두통 (4.5%), 실신 (2.2%)
- 감염: 패혈증 (6%), 헤르페스 바이러스 감염 (3%)
- 안과 질환: 백내장(3.7%)
- 혈액 및 림프계 질환: 발열성 호중구 감소증 (3%)
- 심장병: 심부전 (3%)

표 7은 SADAL 시험에 있어 관찰된 새로운 또는 악화하는 진단 검사 이상이 요약되어 있다. 환자 15% 이상에서 발생하는 등급 3-4 진단 검사 이상은 혈소판 감소증, 림프구 감소증, 호중구 감소증, 빈혈 및 저나트륨혈증을 포함한다. 환자 5% 이상에서 발생하는 등급 4 진단 검사 이상은 혈소판 감소증(18%), 림프구 감소증(5%) 및 호중구 감소증(9%)을 포함한다.

표 7: SADAL 시험에서 이 약을 투여받은 미만성 거대 B 세포 림프종 환자에 있어 기저 상태에 비해 악화된 관찰된 진단 검사 이상(≥15%)

진단 검사 이상	주 2회 이 약 60 mg	
	모든 등급 (%)	등급 3 또는 4 (%)
혈액학적		
혈소판 수치 감소	86	49
헤모글로빈 감소	82	25
림프구 수치 감소	63	37
호중구 수치 감소	58	31
화학적		
나트륨 감소	62	16
포도당 증가	57[a]	5
크레아티닌 증가	47	3.9
인산염 감소	34	11

마그네슘 감소	30	2.6	
칼슘 감소	30	0.9	
칼륨 증가	26	3.9	
칼륨 감소	23	7	
CK 증가 [b]	21	1.9	
간과 연관된			
알라닌 아미노기 전이 효소 증가	29	0.8	
알부민 감소	25	0	
아스파르테이트 아미노기전이효소 증가	24	3.1	
빌리루빈 증가	16	1.6	

최소 하나 이상의 치료 후 수치를 가진 환자 수를 기준으로 할 때 비율 계산에 사용된 분모는 107부터 128까지 다양함.

a. 금식하지 않음.

b. CK 증가는 근위축증 또는 근육통 보고와 연관이 없었음.

3. 일반적 주의

1) 혈소판 감소증

이 약은 생명을 위협할 수 있는 혈소판 감소증을 일으켜 잠재적으로 출혈을 유발할 수 있다. 혈소판 감소증은 이 약의 용량 조절의 주요 원인이다. [용법・용량 항 참조]

이 약 80mg을 주 2회 투여한 다발성 골수종 환자(STORM, n=202명) 중 74%의 환자에서 혈소판 감소증이 보고되었다. 첫 번째 사건이 시작된 시간의 중앙값은 22일이었다. 출혈은 혈소판 감소증 환자의 23%에서 발생했으며, 임상적으로 유의한 출혈은 혈소판 감소증 환자의 5%에서 발생했고, 치명적인 출혈은 환자의 1% 미만에서 발생했다.

이 약 60mg을 주 2회 투여한 미만성 거대 B 세포 림프종 환자(SADAL, n=134명) 중 86%에서 혈소판 감소증이 발생하거나 악화되었고, 그 중 3～4 등급의 혈소판 감소증은 49%(4등급 18%)이었다. 첫 발생까지의 중앙값은 모든 등급의 경우 28일, 3～4 등급의 경우 33일 이었다.

이 약을 투여받는 환자는 치료 시작 및 치료 기간 전반에서 혈소판 수치를 모니터링해야 하며, 치료 후 첫 3개월 간은 더욱 자주 평가해야 한다.

2) 호중구 감소증

이 약은 생명을 위협할 수 있는 호중구 감소증을 일으켜 잠재적으로 감염의 위험을 높일 수 있다. [2. 이상반응 항 참조]

다발성 골수종 환자 (STORM, n=202명) 중 34%의 환자에서 호중구 감소증이 보고되었으며, 중증(3～4 등급)은 21%였다. 첫 번째 사건이 시작된 시간의 중앙값은 25일이었다. 열성 호중구 감소증이 환자의 3%에서 보고되었다.

미만성 거대 B 세포 림프종 환자(SADAL, n=134명) 중 21%에서 3등급의 호중구 감소증이 발생하였고, 9% 환자에서 4등급의 호중구 감소증이 발생하였다. 3～4 등급 호중구 감소증의 첫 발생까지 중앙값은 32일 이었다. 열성 호중구 감소증이 환자의 3%에서 보고되었다.

이 약을 투여받는 환자는 치료 시작 및 치료 기간 전반에서 백혈구 수치를 모니터링해야 하며, 치료 후 첫 3개월 간은 더욱 자주 평가해야 한다.

3) 위장관 독성
이 약은 심각한 위장관 독성을 일으킬 수 있다. [2. 이상반응 항 참조]
미만성 거대 B 세포 림프종 환자(SADAL, n=134명) 중 80%의 환자에서 위장관 독성이 보고되었으며, 중증(3~4등급)은 13%였다.
오심/구토
다발성 골수종 환자(STORM, n=202명, 항구토 예방약 사용) 중 72%의 환자에서 오심이 보고되었으며, 3등급은 9%였다. 오심의 첫 발생까지 중앙값은 3일 이었다. 환자의 41%에서 구토가 보고되었으며, 3등급은 4%였다. 구토의 첫 발생까지 중앙값은 5일 이었다.
미만성 거대 B 세포 림프종 환자(SADAL, n=134명, 항구토 예방약 사용) 중 57%의 환자에서 오심이 보고되었으며, 3등급은 6%였다. 환자의 28%에서 구토가 보고되었으며, 3등급은 1.5%였다. 첫 발생까지 중앙값은 오심의 경우 3일, 구토의 경우 7일 이었다.
이 약을 투여받는 환자는 치료 시작 전 및 치료 기간 전반에서 항구토 요법을 투여할 수 있다.
설사
다발성 골수종 환자(STORM, n=202명) 중 44%의 환자에서 설사가 보고되었으며, 3등급은 6%였다. 첫 발생까지 중앙값은 15일 이었다.
미만성 거대 B 세포 림프종 환자(SADAL, n=134명) 중 37%의 환자에서 설사가 보고되었으며, 3등급은 3%였다. 첫 발생까지 중앙값은 12일 이었다.
거식증/체중 감소
다발성 골수종 환자(STORM, n=202명) 중 53%의 환자에서 거식증이 보고되었으며, 3등급은 5%였다. 거식증의 첫 발생까지 중앙값은 8일 이었다. 환자의 47%에서 체중 감소가 보고되었으며, 3등급은 1%였다. 체중 감소의 첫 발생까지 중앙값은 15일 이었다.
미만성 거대 B 세포 림프종 환자(SADAL, n=134명) 중 37%의 환자에서 거식증이 보고되었으며, 3등급은 3.7%였다. 체중 감소(1~2등급)은 환자의 30%에서 보고되었다.
이 약을 투여받는 환자는 치료 시작 및 치료 기간 전반에서 체중, 영양 상태 및 체적 상태를 모니터링해야 하며, 치료 후 첫 3개월 간은 더욱 자주 평가해야 한다.

4) 저나트륨혈증
이 약은 심각하거나 생명을 위협할 수 있는 저나트륨혈증을 유발할 수 있다. [2. 이상반응 항 참조]
다발성 골수종 환자(STORM, n=202명) 중 39%의 환자에서 저나트륨혈증이 보고되었으며, 중증(3~4등급)은 22%였다. 첫 번째 사건이 시작된 시간의 중앙값은 8일이었다.
미만성 거대 B 세포 림프종 환자(SADAL, n=134명) 중 62%에서 저나트륨혈증이 발생하였고, 16% 환자에서 3등급의 저나트륨혈증이 발생하였다. 약 63%의 사례에서 오심, 구토, 설사, 탈수 및 식욕 부진과 같은 위장관 독성과 관련된 저나트륨혈증을 유발했다.
이 약을 투여받는 환자는 치료 시작 및 치료 기간 전반에서 나트륨 수치를 모니터링해야 한다.

5) 심각한 감염
이 약은 심각하거나 생명을 위협할 수 있는 감염을 유발할 수 있다. 이와 같은 감염의 대부분은 3등급 이상의 호중구 감소증과 관련이 없었다. [2. 이상반응 항 참조]
다발성 골수종 환자(STORM, n=202명) 중 52%의 환자가 모든 등급의 감염을 보고했다. 3등급 이상의 감염은 25%에서 보고되었으며, 감염으로 인한 사망은 마지막 치료 30일 이내에 환자의 4%에서 발생했다. 모든 등급의 상기도 감염은 환자의 21%, 폐렴 13%, 패혈증 6%에서 발생했다. 가장 빈번하게 보고된 3등급 이상의 감염은 폐렴(9%)이었고 그 다음은 패혈증(6%)이었다. 발병까지의 중앙값은 폐렴

의 경우 54일, 패혈증의 경우 42일 이었다.
미만성 거대 B 세포 림프종 환자(SADAL, n=134명) 중 25%가 3등급 이상의 감염을 보고했으며 21%는 감염과 관련된 심각한 부작용을 경험했다. 49%는 모든 등급의 감염으로 진행했으며, 가장 빈번하게 보고된 3등급 이상의 감염은 하기도 감염(9%, 폐렴 포함 6%)이었고 그 다음은 패혈증(6%)이었다. 3등급 이상 감염 발병까지의 중앙값은 42일 이었다.
이 약의 투여 후 보고된 비정형 감염에는 진균성 폐렴 및 헤르페스 바이러스 감염이 포함되지만 이에 국한되지 않는다. 이 약을 투여받는 환자는 감염의 징후와 증상을 모니터링해야 한다.

6) 신경 독성
이 약은 생명을 위협할 수 있는 신경 독성을 유발할 수 있다. [2. 이상반응 항 참조]
다발성 골수종 환자(STORM, n=202명) 중 30%의 환자에서 어지럼증, 실신, 의식 저하, 정신 상태 변화(섬망 및 착란 상태 포함)를 포함하는 신경학적 이상반응이 보고되었으며, 중증(3～4 등급 이상)은 9%였다. 첫 번째 사건이 시작된 시간의 중앙값은 15일이었다.
미만성 거대 B 세포 림프종 환자(SADAL, n=134명) 중 25%에서 신경학적 이상반응이 보고되었으며, 중증(3～4 등급 이상)은 6%였다. 가장 흔한 증상은 어지럼증(16%)과 정신 상태 변화(11%)로 혼란, 인지 장애, 졸음, 환각, 섬망 및 우울한 의식 수준이 포함된다. 환자의 2.2%에서 실신이 발생했다. 첫 번째 사건이 시작된 시간의 중앙값은 28일이었다. 이러한 신경학적 이상반응이 있는 환자 중 68%가 회복되는데 평균 14일이 소요되었다.

7) 백내장
이 약으로 치료하는 동안 백내장의 새로운 발병 또는 악화가 발생했다. [2. 이상반응 항 참조]
이 약으로 수행된 임상시험에서 이 약 100mg을 주 1회 투여한 다발성 골수종 환자(n=195명)의 22%에서 백내장의 새로운 발병 또는 악화가 보고되었다. 백내장의 새로운 발병까지의 중앙값은 228일, 백내장의 악화까지의 중앙값은 237일 이었다.

4. 상호작용
1) 임상시험
- 아세트아미노펜: 이 약을 아세트아미노펜 하루 복용량 1,000 mg 까지 동반하여 투여되는 경우, 이 약 약동학에 있어 임상적으로 유의미한 차이는 관찰되지 않았다.

2) *In Vitro* 시험
- CYPs 효소 억제: 이 약은 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5를 저해하지 않는다.
- CYPs 효소 유도: 이 약은 CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6 유도제가 아니다.
- 비-CYP 효소 시스템: 이 약은 UDP-글루쿠론산 전이 효소, 글루타티온 S-전달 효소의 기질이 아니다.
- 수송체 시스템: 이 약은 OATP1B3를 저해하지만 여타의 용질 수송 (SLC) 수송체는 저해하지 않는다. 이 약은 P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, 또는 MATE2-K의 기질이 아니다.

5. 임부, 수유부, 가임 여성에 대한 투여
1) 임부
이 약은 비임상시험 결과 및 작용 기전에 근거할 때 임신한 여성에게 투여될 경우 태아 독성의 가능성이 있다. 이 약을 임부에게 투여하여 약물 관련 위험성을 평가한 자료는 없다. 비임상 배태자 독성

시험에서 이 약 0, 0.25, 0.75, 2 mg/kg을 임신한 랫트에 경구 투여한 결과, 0.75 mg/kg 용량(사람 권장 용량에서 AUC 약 0.08배 해당)에서 대조군 대비 불완전하거나 지연된 골형성, 골격 변화, 태아 체중 감소가 관찰되었다. 2 mg/kg 용량에서는 작은 안구증, 태아 부종, 위치 이상 신장, 지속적인 동맥간증을 포함하는 기형이 관찰되었다.

2) 수유부
이 약 또는 그 대사체가 모유로 이행되는지 여부를 평가한 자료는 없다. 이 약의 투여기간 및 최종 투약 후 1주일 동안은 모유 수유를 중단해야 한다.

3) 가임기 여성 및 남성에 대한 투여
가임기 여성의 경우 이 약의 투여 전에 임신 여부를 확인하고, 최종 투약 후 1주일 동안은 효과적인 피임방법을 사용해야 한다.
가임기 여성 파트너가 있는 남성의 경우 이 약의 투여기간 및 최종 투여 후 1주일 동안은 효과적인 피임방법을 사용해야 한다.

6. 소아에 대한 투여
소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여
이 약을 투여받은 다발성 골수종 환자(STORM, n=202명) 중 65세 이상은 49%, 75세 이상은 11% 이었다. 전반적으로 65세 이상 환자에서 이 약의 유효성 차이는 관찰되지 않았다. 75세 이상의 환자의 경우 투여 중단의 원인이 된 이상반응 발생률(44% vs 27%), 심각한 이상반응 발생률(70% vs 58%), 치명적인 이상반응 발생률(17% vs 9%)이 더욱 증가하는 경향이 관찰되었다.
미만성 거대 B 세포 림프종 환자(SADAL, n=134명) 중 65세 이상은 61%, 75세 이상은 25% 이었다. 전반적으로 65세 이상 환자에서 이 약의 유효성 차이는 관찰되지 않았다.

8. 과량 투여시의 처치
일반적으로 과다 복용은 표준 복용으로 보고된 것과 유사한 부작용이 있으며 일반적으로 1주일 이내에 되돌릴 수 있다. 잠재적인 급성 증상으로는 오심, 구토, 설사, 탈수, 혼동이 있으며, 잠재적인 징후로는 낮은 나트륨 수치, 간 효소 수치의 증가, 낮은 혈구 수치가 있다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의한다.
2) 30℃ 이하에서 보관한다.

10. 전문가를 위한 정보
1) 약리학적 정보
① 작용기전
비임상 연구에서 셀리넥서는 종양 억제 단백질, 성장 조절 인자 그리고 종양 단백질 mRNAs의 핵 밖 수출을 exportin 1 (XPO1)을 저해함으로써 가역적으로 저해한다. 셀리넥서에 의한 XPO1 저해는 종양 억제 단백질의 핵 내 축적, c-myc 및 cyclin D1과 같은 여러 종양 단백질 감소, 세포 주기 억류, 그리고 암세포의 아폽토시스를 유발한다. 셀리넥서는 체외의 다발성 골수종 세포에서 프로-아폽토시스 활성을 보여주었고, 다발성 골수종 및 미만성 거대 B 세포 림프종 쥐과의 이종 이식 모델에서 항암

활성을 보였다.
② 약동학적 정보
셀리넥서 Cmax 및 곡선 아래 면적은 3 mg/m2 ~ 85 mg/m2 (1.7 m2 체표면적 기준 최대 승인 권장 복용량의 0.06~1.8배) 용량에 걸쳐서 비례하여 증가하였다. 안정 상태에서 임상적으로 연관된 축적은 관찰되지 않았다.

표 8에는 혈액암 환자에 있어 이 약 1회 용량 투여 이후의 셀리넥서 Cmax 및 AUC0-INF가 있다.

표 8: 이 약 1회 용량 투여 이후의 셀리넥서 Cmax 및 곡선 아래 면적

평균 (표준편차)	이 약 용량	
	60 mg	80 mg
Cmax (ng/mL)	442 (188)	680 (124)
AUC0-INF (ng · h/mL)	4,096 (1,185)	5,386 (1,116)

• 흡수
Cmax는 이 약 경구 투여 4시간 이내에 도달한다.
고지방 식이 (800~1000 칼로리, 총 칼로리 함량의 약 50%를 지방이 차지)는 셀리넥서 약동학에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않았다.
• 분포
셀리넥서 분포의 겉보기 부피는 암 환자에 있어 133 L이다. 셀리넥서의 단백질 결합은 95%이다.
• 제거
이 약 1회 분량 투여 후의 평균 반감기는 6~8시간이다. 이 약의 겉보기 총 청소율은 암 환자에 있어 18.6 L/h이다.
• 대사
셀리넥서는 CYP3A4, 여러 UDP-글루쿠론산 전이 효소, 글루타티온 S-전달 효소에 의해 대사된다.
• 특정 모집단
셀리넥서의 약동학은 다음에 제시된 것에 대해서 임상적으로 유의미하게 다르지 않았다: 나이 (18~94 세), 성별, 체중 (36~168 kg), 인종, 경증~중증 신부전 (CLCR: 15~89 mL/min, CG 방정식 (Cockcroft-Gault Equation)에 의해 추정됨), 그리고 병의 종류(혈액학적 비-미만성 거대 B 세포 림프종, 고형암, 미만성 거대 B 세포 림프종). 신장병 말기(CLCR <15 mL/min) 또는 혈액 투석이 셀리넥서 약동학에 미치는 영향은 알려지지 않았다. 경증 간 장애는 셀리넥서 약동학에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않았다. 중등도 및 중증 간 장애가 셀리넥서 약동학에 미치는 영향은 알려지지 않았다.

③ 약력학적 특성
셀리넥서 투약 증가는 용량 조정 및 몇몇의 이상 반응의 확률 증가와 연관되어 있었다.
•심장 전기 생리학
QTc 간격에 대한 이 약 주 2회 175 mg까지의(최대 승인 권장 복용량의 2.2 배) 다중 투여 효과가 이전 치료 경험이 상당한 혈액암 환자에게서 평가되었다. 치료 용량 수준에 있어 이 약은 QTc 간격에 큰 영향을 미치지 않았다(즉, 20ms 이하).

2) 임상시험 정보
재발성 또는 불응성 다발성 골수종

이 약과 덱사메타손 병용 요법의 효능은 STORM (KCP-330-012; NCT02336815) 시험에서 평가되었다. STORM 시험은 재발성 또는 불응성 다발성 골수종 환자에 대한 다기관, 단일군, 공개 임상 시험이다. STORM 파트 2는 이전에 알킬화제, 글루코코르티코이드, 보르테조밉, 카르필조밉, 레날리도마이드, 포말리도마이드 그리고 항-CD38 모노클론 항체를 포함하는 항-다발성 골수종 치료를 3회 이상 받은 경험이 있는 재발성 또는 불응성 다발성 골수종 환자 122명을 포함하였다. 그리고 이들 환자들의 골수종은 글루코코르티코이드, 프로테아솜 저해제, 면역 조절제, 항-CD38 단클론 항체, 그리고 마지막 치료법에 불응하는 것으로 기록되었다.

STORM 파트 2에서 총 122명의 환자들은 매주 첫째 날 및 셋째 날에 이 약 80 mg을 덱사메타손 20 mg과 병용하여 경구 투여 받았다. 치료는 병의 진행 또는 수용 불가능한 독성이 발생할 때까지 지속되었다. 83명의 환자들이 보르테조밉, 카르필조밉, 레날리도마이드, 포말리도마이드 및 다라투무맙에 불응하는 재발성 또는 불응성 다발성 골수종을 가지고 있었다. 이들 83명의 환자들에 대한 기저 상태의 환자 인구 통계 특성 및 병의 특성은 각각 표 9 및 10에 있다.

효능은 다발성 골수종에 대한 국제 골수종 실무 그룹의 균일한 응답 기준에 근거하여 독립적인 심사 위원회가 평가한 전체 반응률을 근거로 하였다. 이 약에 대한 승인은 보르테조밉, 카르필조밉, 레날리도마이드, 포말리도마이드 및 다라투무맙에 불응하는 재발성 또는 불응성 다발성 골수종 환자 83명에 대해 미리 지정된 서브 그룹 분석에서의 효능 및 안정성을 근거로 하였는데 이는 유익성-위험성 비율이 이러한 이전 경험이 상당한 모집단에서 전반적인 임상시험 모집단에 비해 더욱 큰 것으로 나타났기 때문이다. 전체 반응률 결과는 표 11에 제시된다. 첫 반응까지의 시간 중앙값은 4주였다(범위: 1∼10주). 반응 기간 중앙값은 3.8개월이었다 (95% 신뢰 구간: 2.3, 추정 불가능)

표 9: 기저의 인구 통계 특성(STORM 시험)

인구 통계 특성	STORM (n=83)
연령 중앙값, 년 (범위)	65 (40, 86)
연령 범주, n (%)	
<65 세	40 (48)
65 - 74 세	31 (37)
≥75 세	12 (15)
성별, n (%)	
남성	51 (61)
여성	32 (39)
인종, n (%)	
백인	58 (70)
흑인 또는 아프리카계 미국인	13 (16)
아시아인	2 (2)
하와이 원주민 또는 다른 태평양 섬 주민	1 (1)
기타	6 (7)
누락	3 (4)

표 10: 기저 병의 특성(STORM)

매개 변수	STORM (n=83)

진단에서 시험 치료 시작까지의 년 수 중앙값 (범위)	7 (1, 23)
이전 치료 요법, 중앙값 (범위)	8 (4, 18)
보고된 불응성 상태, n (%)	
레날리도마이드	83 (100)
포말리도마이드	83 (100)
보르테조밉	83 (100)
카르필조밉	83 (100)
다라투무맙	83 (100)
특정 조합에 대해 보고된 불응성 상태, n (%)	
보르테조밉, 카르필조밉, 레날리도마이드, 포말리도마이드 및 다라투무맙	83 (100)
모든 조합에서의 다라투무맙	57 (69)
단독 약물로서의 다라투무맙 (+/- 덱사메타손)	26 (31)
이전의 줄기 세포 이식, n (%)	67 (81)
기저 상태의 개정된 국제 병기분류 체계, n (%)	
Ⅰ	10 (12)
Ⅱ	56 (68)
Ⅲ	17 (21)
미상	0
고위험 세포 유전학[a], n (%)	47 (57)

a. del(17p)/p53, t(14; 16), t(4; 14), 1q21 중 어느 것이라도 포함.

표 11: 재발성 또는 불응성 다발성 골수종(STORM)에 있어 독립적인 심사위원회 당 효능 결과

반응	STORM (n=83)
전체 반응률(ORR)[a], n (%)	21 (25.3)
95% 신뢰 구간	16.4, 36
엄격한 완전 반응(sCR)	1 (1)
완전 반응 (CR)	0
아주 좋은 부분 반응(VGPR)	4 (5)
부분 반응 (PR)	16(19)

a. 엄격한 완전 반응 + 완전 반응 + 아주 좋은 부분 반응 + 부분 반응을 포함.

재발성 또는 불응성 미만성 거대 B 세포 림프종

이 약 단일 요법의 효능은 SADAL(KCP-330-009; NCT02227251) 시험에서 평가되었다. SADAL은 별도로 명시되지 않은 경우 2-5회의 전신 치료 후 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B 세포 림프종 성인 환자에 대한 다기관, 단일군의 공개 임상시험이다. 적합한 환자들은 자가 조혈모 세포 이식에 대한 후보자들이 아니었다. 이 시험은 마지막 전신 치료 이후에 최소 60일 이상을 요구하였고 마지막 전신 치료에 불응하는 병을 가진(부분 반응 미만으로 정의된) 환자들에 있어 최소 98일 이상을 요구하

였다.
환자들은 매주 첫째 날 및 셋째 날에 이 약 60 mg를 경구 투여 받았다. 치료는 병의 진행 또는 수용 불가능한 독성이 나타날 때까지 지속되었다.
평가된 134명의 환자들의 연령 중간 값은 67세였고 (범위: 35～91세), 59%는 남성, 79%는 백인 그리고 7%는 아시아인이었다. 대부분의 환자들은(88%) ECOG 전신 수행 상태 0 또는 1 이었다. 진단은 별도로 명시되지 않은 경우, 75%에서 새로운 미만성 거대 B 세포 림프종이고 23%에서 변형성 미만성 거대 B 세포 림프종이었다. 이전의 전신 치료 경험 중앙값은 2 (범위: 1～5)이고 63% 환자들은 이전의 전신 치료 경험 2, 24%는 이전의 전신 치료 경험이 3, 그리고 10% 이전의 전신 치료 경험이 4 또는 5이었다. 28%는 가장 최신 치료에 불응하는 병을 가진 것으로 기록되었다. 30%는 이전에 자가 조혈모 세포 이식 치료를 받은 경험이 있었다. 마지막 전신 치료부터 이 약 투여 시작까지의 시간 중앙값은 전체적으로 5.4개월 그리고 불응성 질병 환자에 있어 3.6개월이었다.
효능은 Lugano 2014 기준을 사용하는 독립적인 심사 위원회에 의해 평가된 전체 반응률 및 반응 지속 기간을 바탕으로 하였다(표 12). 첫 반응까지의 시간 중앙값은 8.1주였다(범위: 6.7～16.4 주).

표 12: 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B 세포 림프종에 있어 독립적인 심사 위원회 당 효능 결과 (SADAL)

매개 변수	주 2회 이 약 60 mg (n=134)
Lugano 기준에 대한 전체 반응률, n (%)	39 (29)
95% 신뢰 구간, %	22, 38
완전 반응	18 (13)
부분 반응	21 (16)
반응 지속 기간	
3개월 시점에 반응을 유지하는 환자들, n/N (%)	22/39 (56)
6개월 시점에 반응을 유지하는 환자들, n/N (%)	15/39 (38)
12개월 시점에 반응을 유지하는 환자들, n/N (%)	6/39 (15)

3) 비임상적 독성시험 정보
셀리넥서에 대한 발암성 연구는 수행되지 않았다.
박테리아 복귀 돌연변이(Ames) 검사에서 셀리넥서는 체외에서 돌연변이 유발성이 아니었고 사람 림프구 체외 세포 유전학 검사 또는 랫트 체내 미소핵 검사에서 염색체 이상 유발성을 보이지 않았다.

셀리넥서에 대한 동물의 생식력 실험은 수행되지 않았다.
랫트 및 원숭이 13주 반복투여 독성시험(경구 투여) 결과 랫트 ≥1 mg/kg 용량에서 정자, 정자 세포 그리고 부고환 및 고환에서의 생식 세포 감소가 관찰되었고, 랫트 ≥2 mg/kg 용량에서 난포 감소가 관찰되었다. 그리고 원숭이 ≥1.5 mg/kg 용량에서 고환의 단일 세포 괴사가 관찰되었다. 이들 용량은 각각 사람에서의 권장 용량 80 mg 투약(AUClast) 기준의 약 0.11, 0.28 및 0.53 배의 노출도 수준이다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온 (1~30℃) 보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항 : 해당 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(희귀의약품)**

○ **(위해성 관리계획)** 의약품의 품목허가 신고 심사 규정 제7조의2 제1항 제2호<붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2021.01.04.				-
보완요청 일자	2021.03.12.(1차) 2021.06.11.2차)	2021.05.12.(1차) 2021.06.22.(2차)	2021.05.12.(1차) 2021.06.22.(2차)	2021.03.02.	-
보완접수 일자	2021.05.12.(1차) 2021.06.22.(2차)	2021.05.12.(1차) 2021.06.22.(2차)	2021.05.12.(1차) 2021.06.22.(2차)	2021.05.03.	-
최종처리 일자	2021.7.29.				-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제7호

[별표1] I. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 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	라	가	나			
				1)	2)	1)	2)															
제출범위	○	해당 없음	해당 없음	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	주2
제출여부	○	해당 없음	해당 없음	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	

※ 개발국(미국)외 사용국이 있어 독성, 약리 면제 가능(관련: 허가규정 제28조제2항)

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발 경위에 관한 자료

4. 독성에 관한 자료

5. 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판 후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

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

[심사자 종합의견]

- 신청 질환의 희귀성 : 신청 품목은 ① 최소 네 번의 치료 요법에서 적어도 두 가지 프로테아좀 억제제(proteasome inhibitor, PI), 적어도 두 가지 면역조절 이미드 치료제(Immunomodulatory imide drugs, IMiD) 그리고 적어도 한번의 CD38 항체(aCD38)를 투여 받았음에도 치료에 실패한 재발성 다발성 골수종과 ② 최소 두 번의 다중 요법 치료에 실패한 재발성, 불응성 미만성 거대 B-세포 림프종 환자를 대상으로 하는 품목으로서 해당 적응증에 해당하는 국내 기허가 품목은 없음
- 신청 허가사항: 전반적으로 희귀의약품 지정 공고 및 미국 허가사항을 바탕으로 작성함
- 작용기전: 셀리넥서(KPT-330)는 XPO1을 선택적으로 차단하는 경구형, 강력한, 가역적인 (t 1/2~24시간) 공유 핵공 운반 선택적 저해제(SINE) 화합물임. XPO1은 현재까지 연구된 모든 암(다중 골수종 포함)에서 2-4배 과발현되며 높은 수준의 발현이 예후 불량 및/또는 생존 감소와 자주 상관관계가 있다고 알려져 있으며, XPO1을 차단하면 모든 세포의 핵에 주요 종양 억제 단백질(TSP)가 축적되어 G1±G2 관문에서 암 세포 주기 억류, DNA 손상 수리 및 NF- κB 경로의 저해로 이어짐
- 독성시험자료 (희귀의약품, 단회/반복 독성자료로서 갈음 가능)

- 동 규정 [별표 1]에서 요구하는 신약에 대한 독성시험자료 중 단회, 반복, 유전, 생식·발생, 안구독성 및 광 독성 자료를 제출함. 대부분의 핵심 비임상을 포함하여 GLP를 준수함
  1) 반복투여독성시험: 치료 관련 변화로 체중 변화, 조혈 림프구 감소, 생식기 영향 관찰
  2) 유전독성시험: 음성
  3) 생식독성: Seg II 시험에서 모체 및 태자 독성 가능성 확인
  4) 기타독성(안구독성, 광독성): 음성

- 약리에 관한 자료 (희귀의약품, 임상시험자료로서 갈음 가능)
  1) 효력시험: 다양한 암종의 악성 세포에서 In vitro 및 in vivo 효력 제출
  2) 안전성약리시험: 중추신경계 및 심혈관계에서는 이상 영향은 없었으며, 호흡기계에서 바람직하지 않을 가능성이 있는 잠재력이 확인됨
  3) 흡수·분포·대사·배설: 제출

- 임상약리시험

- 제형 변경에 따른 PK 변화 관찰되지 않음
- 식이 영향으로 약 15-25%의 노출도가 증가, 임상적으로 유의미하지 않으며 고/저지방에서 Cmax 변화는 관찰되지 않음
- 셀리넥서는 중등도의 흡수 속도, 공복 및 식후에서 평균 Tmax 약 2-4h, 넓은 분포, 낮은 청소율, 반감기는 6-7h로 확인됨
- Cmax는 전반적으로 용량 의존적인 경향이며 3mg/㎡에서 30.0ng/mL, 85mg/㎡에서 1312ng/mL, AUCinf로 판단한 총 노출도는 전반적으로 용량 의존적이며 3mg/㎡에서 355ng*h/mL, 85mg/㎡에서 12050ng*h/mL임

- 안전성・유효성 시험

- KCP-330-012 임상에서 재발성 또는 불응성 MM 환자에서 셀리넥서는 1차 유효성 평가변수인 part 2에서의 (N=122) ORR은 32명(26.2%) 이었으며, 주요 CBR은 48명(39.3%)로 임상적 유익성을 확인함. mITT 군 중 신청 적응증에 해당하는 '보르테조밉, 카르필조밉, 레날리도마이드, 포말리도마이드, 다라투무맙에 불응한다고 기록된 다발골수종 환자(N=83)'의 전체 생존률(Overall Survival)을 포함한 평가 자료가 제출됨 (전제 mITT 군에서 이전 항암치료 경험에 따른 반응률은 유의적인 차이를 보이지 않음)

- KCP-330-009 임상에서 재발성 또는 불응성 DLBCL 환자에서 셀리넥서는 1차 유효성 평가변수인 ORR은 28.3% (95% 신뢰 구간: 20.7, 37.0) 이었고, 이 중 완전 반응을 보인 환자는 15명(11.8%), 부분 반응을 보인 환자는 21명 (28.3%), 안정 병변 반응을 보인 환자는 11명(8.7%)으로 동 약물의 임상적 유용성을 확인하였음
- 전반적으로 안전성 측면에서 가장 빈번하게 발생한 이상반응은 혈소판 감소증, 피로, 메스꺼움, 구토, 설사, 식욕 저하 및 체중 감소 등으로 이에 대한 용량조절기준과 함께 위해성 저감조치(환자용 사용설명서)를 제출하였음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 신청 효능효과, 용법용량, 대상환자 연령

- 효능효과:

  1. 이전에 네 가지의 치료 요법에서 적어도 두 가지 프로테아좀 억제제, 적어도 두 가지 면역조절 이미드 치료제 그리고 적어도 한 가지의 anti-CD38 항체 치료를 받은 경우로, 재발 또는 불응성 다발성 골수종이 있는 성인 환자에 대한 덱사메타손과의 병용요법

  2. 두 가지 이상의 전신치료 후 재발 또는 불응성 미만성 거대 B-세포 림프종 성인 환자의 치료

- 용법용량: <요약>

  1. 이전에 네 가지의 치료 요법에서 적어도 두 가지 프로테아좀 억제제, 적어도 두 가지 면역조절 이미드 치료제 그리고 적어도 한 가지의 anti-CD38 항체 치료를 받은 경우로, 재발 또는 불응성 다발성 골수종이 있는 성인 환자에 대한 덱사메타손과의 병용하여 다음과 같이 이 약을 복용한다. 이 약의 권장 용량은 병의 진행 또는 수용 불가능한 독성이 발생할 때까지 매주 첫 날 및 셋째 날 경구용 80 mg이다. 경구용 덱사메타손 20 mg을 매주 첫 날 및 셋째 날 이 약과 병용하여 투여한다. 덱사메타손 투여에 대한 추가 정보는 덱사메타손 처방 정보를 참조한다.

  2. 두 가지 이상의 전신치료 후 재발 또는 불응성 미만성 거대 B-세포 림프종 성인환자의 치료 : 이 약의 권장 용량은 병의 진행 또는 수용 불가능한 독성이 발생할 때까지 매주 첫 날 및 셋째 날 경구 60 mg이다.

- 대상환자 연령: 성인 (소아 환자에서의 안전성·유효성은 미확립)

- 약리작용 기전 : Selective inhibitor of nuclear export(SINE, 선택적 핵공 운반 억제제) (First-in-Class 신약)

  * 핵공 운반(nuclear export, 고분자의 경우 Karyopherins 이라는 단백질 그룹에 의해 세포질과 진핵세포의 핵 사이에서 분자를 운반함) 단백질인 Exportin 1(XPO1)에 결합, 선택적 억제

- Exportin 1(XPO1): 다발성 골수종(MM), 골육종, 췌장암, 난소암, 신경교종, 백혈병, 림프종을 포함하는 다양한 악성 종양에서 과발현되며 진행성 질병, 치료 저항성, 생존 저하와 상관관계가 있음. XPO1은 종양 억제 단백질 [TSP; 즉, p53, p73, 망막모세포종 단백질 (pRb) Foxhead box O (FOXO), 선종성 용종증 (APC), phosphatase and tensin homolog (PTEN)] 및 성장 조절 단백질[GRPs, 예를 들어, B세포 저해인자 (IκB) 내 카파 경성 폴리펩타이드 유전자 증진제에 대한 핵내 인자, p21, p27, survivin]을 핵 밖으로 이동시킴. 이러한 단백질 수송물은 핵 내에서 세포 주기 관문/종양 억제 기능을 매개함

- XPO1은 또한 세포질 국부화 및 결국 XPO의 수송 단백질인 진핵생물 번역 개시 인자 4E (eIF4E)와 함께 복합체를 형성하는 주요 원발암의 mRNA(예: c-Myc, B-cell 림프종 2(BCL2), BCL6 및 Cyclin D)의 단백질 번역을 조절함. 또한 XPO1는 글루코르티코이드 수용체(GR)의 핵 내 양 조절에 관여함

- XPO1는 약 220여 종류의 수송 단백질들을 핵에서부터 세포질까지 단일 방향으로 수송하는 역할을 담당. 핵공 운반 선택적 저해제(SINE)의 종양 억제는 종양 억제 단백질(tumor suppressor proteins, TSPs), 종양 단백질 (oncoproteins) 및 글루코코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptor)와 연관된 아래의 3 가지의 경로를 통해 발현한다고 추정됨

  1) 종양 억제 단백질(TSP 예: p53, p73, pRb, FOXO, APC, PTEN)과 성장 조절 단백질 (GRP 예: IκB, p21, p27, survivin)은 일반적으로 종양성 발달을 검출하고 정지시키는 작용을 함. TSP와 GRP은 핵 내에서 이러한 세포

주기 관문/종양 억제 기능을 중재함. XPO1은 이들 단백질의 유일한 핵으로부터 세포질로의 수송체임. 핵으로부터 XPO1에 의해 매개되는 수송 기능 불활성화는 다발골수종 등 악성 세포의 빠른 세포사멸을 야기

2) XPO1에 결합한 eIF4E를 강제적으로 핵에 머무르게 함으로써 c-Myc, hDM2, Cyclin D1및 Bcl-XL을 포함하는 종양 단백질 mRNAs의 세포질 내에서의 단백질 합성을 감소

3) 글루코코르티코이드 존재 시 골수종에 기여하는 글루코코르티코이드 수용체의 신호전달 체계를 회복(글루코코르티코이드 수용체에 대한 리간드인 덱사메타손과 병용할 때 덱사메타손 단독 투여 대비 글루코코르티코이드 수용체의 핵 국부화 증가 관찰)

1.2. 기원 및 개발경위

- 국내·외 개발현황에 관한 자료 : 미국 FDA(2019.07.03.), 유럽 EMA (2021.03.26.) 품목 허가

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 다발성 골수종 (회사 제출자료)
  - 다발성 골수종은 비-호지킨 림프종의[NHL] 뒤를 이어 두번째로 흔한 혈액 악성 종양이며, 모든 암의 1% 및 모든 암으로 인한 사망의 2%를 차지함. 2019년 발표된 국가암등록통계에 따르면 2017년 우리나라의 암 발생 총 232,255건 중, 다발골수종은 총 1,629건으로 전체 암 발생의 0.7%를 차지함(보건복지부 중앙암등록본부 2019년 12월 발표 자료)
  - 지난 20년간 알킬화제(alkylating agents), 면역조절제(IMiDs), 프로테아좀 저해제(PIs) 및 가장 최근의 항-CD38 단일 클론성 항체인 '다라투무맙'을 포함하는 효과적인 치료법의 증가에도 불구하고, 거의 모든 환자들이 결국 재발하고 승인된 항-다발성 골수종 치료에 불응하는 경향임. 3종류의 치료제(프로테아좀 저해제, 면역조절제, 항-CD38 단일 클론 항체)에 불응하는 다발골수종 환자들의 예상 수명은 3-4개월이며, 불응하는 다발성 골수종 환자들은 이미 이전에 현재 승인된 치료제들 5종 모두(보르테조밉, 카르필조밉, 레날리도마이드, 포말리도마이드 및 다라투무맙에 대한 투약)를 투약 받음
  - NCCN의 최근 가이드라인(2020, Ver.4)에 따르면 재발성 다발성 골수종 환자에 대해 다라투무맙/보르테조밉/덱사메타손, 다라투무맙/레날리도마이드/덱사메타손을 추천하며, 동 품목은 특정 상황(최소 4 번의 치료 요법에서 적어도 두 가지 프로테아좀 억제제, 적어도 두 가지 면역조절제, 그리고 적어도 한 번의 CD38 항체를 투여받은 재발성 다발골수종)에서 사용하도록 권고함
- 미만성 거대 B-세포 림프종 (회사 제출자료)
  - 신장의 에리스로포이에틴 생산 감소로 인한 에리스로포이에틴 결핍
  - 조직 저산소증에 대한 반응 저하를 수반하는 에리스로포이에틴 저항성
  - 보관된 철을 흡수 및 이용하는 능력의 저하

- 만성 신장질환과 관련한 빈혈의 표준치료
  - 미만성 거대 B-세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)은 가장 일반적인 비-호지킨 림프종(NHL)으로, 주로 50-60세 이상의 환자에서 발생하나 모든 연령에서 나타남. 우선 요법은 항-CD20 단일 클론 항체를 사용한 다중-제제 화학요법이며, 이 요법으로 환자의 30-50%를 치료함
  - 3차 요법을 받는 재발성 불응성(rr) DLBCL 환자(N = 24)는 치료 중에 약 42% 사망률을 보였으며, 반응이 있는 환자의 25%에서 최대 치료 기간은 11개월로(Morrison 2019), rrDLBCL 환자의 예후는 좋지 않음
  - NCCN 가이드라인(2020, ver.3)에 따르면 rrDLBCL 환자에게 일반적으로 리툭시맙이 있는 다양한 비경구 화학

요법을 권장하며, non-GCB DLBCL 환자들에서 경구제 레날리도마이드 ± 리툭시맙 또는 이브루티닙을 제시함. 이 요법에 대한 반응은 6개월 미만으로 rrDLBCL 치료를 위해 신규, 내약성이 우수한 약물이 요구됨. 동 품목은 특정 상황(최소 두 번의 다중 요법 치료에 실패한 재발성, 불응성 DLBCL)에 사용하도록 권고함

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 혈소판 감소증, 호중구 감소증, 빈혈, 오심 및 구토, 설사, 체중감소 및 거식증, 저나트륨혈증, 피로 등

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

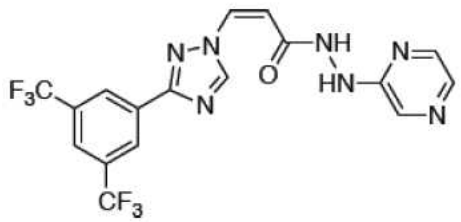
- (2020.08.10.) 희귀의약품 지정 신청, (2020.11.02.) 희귀의약품 지정 공고 완료

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭: 셀리넥서
- 일반명: (2Z)-3-{3-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl}-N'-(pyrazin-2-yl)prop-2-enehydrazide
- 분자식: $C_{17}H_{11}F_6N_7O$
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목 (별규)

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 ■ 중금속 □ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험 (입자도, 미생물한도시험) ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 첨가제의 종류를 기재한다 (양은 제외)

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) ■ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 ■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 ■ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

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

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	PTP(PVC/PCTFE -Alu호일 블리스터)	기준에 적합
가속시험	40℃/75% RH		기준에 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 - 기밀용기, 1~30℃보관, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 36개월)은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- '허가규정' 제28조제2항에 의거, 면제 가능(미국, 유럽 허가)

5. 약리작용에 관한 자료

- '허가규정' 제28조제2항에 의거, 면제 가능(미국, 유럽 허가)

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출 (미국)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 총 8편 (1상 3편, 2상 5편) 제출
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 총 2편으로,
  - 재발성 또는 불응성 다발성 골수종 환자에 대한 KCP-330-012(STORM) 임상의 1차 유효성 결과는 KCP-330-012 파트 2의 대리평가 변수인 전체 반응률(ORR), 반응 지속 기간(DOR) 및 전체 생존률(OS)에 근거함. 추가적인 유효성 결과들은 시험 KCP-330-012 파트 1 및 KCP-330-001로부터 지지됨
  - 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B 세포 림프종의 단독 요법의 경우 KCP-330-009(SADAL) 임상의 전체 반응률(ORR) 및 반응 지속 기간(DOR)을 바탕으로 판단됨
- 요약표

단계	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목
[KCP-330-001] A Phase 1 Study of the Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Escalating Doses of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) KPT-330 in Patients with Advanced Hematological Malignancies						
1상	dose-escalation study	공개, 용량 증량 시험	진행성 혈액암 환자 285명 (MM 81명, DLBCL 58명 포함)	-3mg/㎡(~5mg) 부터 60mg/㎡(~100mg) 까지 증량 -주1-2회로 3 또는 4주 주기, 또는 2일에 한번(QoD)×3(1, 3주)+주2회(2, 4주) 용법 -셀리넥서 경구용 정제(10, 25mg) 또는 캡슐제(1, 5, 20mg)	3주 또는 4주 cycle	<1차> RP2D 결정 <2차> PK, PD, anti-tumor response, OS 등
	<PK> -경구 흡수율은 비교적 빠른 편으로, 최고 혈중 농도는 약 2-4h -셀리넥서는 광범위하게 분포되며(1.5-2.1 L/kg), 반감기는 약 6h이며 복용 후 48h 시점에는 대부분의 약물이 배설됨 -체내 축적의 근거는 관찰되지 않음 <PD> -용량 의존적으로 XPO1 mRNA가 유도되며, 이는 전반적인 PK 프로파일과 유사하게 일치함 -최고 XPO1 mRNA 유도(Fmax)는 약 4h 이내에 확인되며, XPO1 mRNA의 유도는 투여 후 약 48h 까지 유지됨. 종양의 타입에 따른 유의적인 차이는 관찰되지 않음 <RP2D 결정> -용량-증량은 3+3 디자인으로 진행, 1주일 중 1, 3일째에 셀리넥서를 단독 또는 덱사메타손과 병용 투여한 후 DLT를 관찰 -체표면적으로 계산하여 투여하는 용량은 별도의 이점이 없었으며, MTD에는 도달하지 않음 -AML 환자에서 RP2D는 60mg, 주 2회 복용임 -MM 환자에서 RP2D는 80mg(약 45mg/㎡ 해당), 주 2회 복용에 대하여 덱사메타손 20mg을 주 2회 병용하는 요법임 -DLBCL 환자에서 RP2D는 60mg, 주 2회 복용임 <MM 환자에서의 유효성> -MM 환자 전체 n=81 -전체 ORR은 8.6%, 임상적 이점 비율(CBR)은 24.7%로 1명(1.2%) sCR 및 6명(7.4%) PR 포함. 객관적인 반응을 보인 7명의 환자에서 DOR 중앙값은 180일로 가장 긴 반응은 518일 이었음 -셀리넥서를 덱사메타손 주 2회, 20mg/1회 병용의 경우(n=25), ORR은 24%, CBR은 32%로 1명(4%) sCR, 5명(20%) PR 포함함. 8명(32%)은 SD					

단계	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목
	-셀리넥서를 덱사메타손과의 병용 없이 복용한 경우(n=11), ORR은 0%이었음 -셀리넥서 45 mg/㎡(~80mg)를 덱사메타손과 주 2회, 20mg/1회 병용의 경우(n=12), ORR은 50.0%, CBR은 58%로, 1명(8.3%) sCR, 5명(41.7%) PR을 포함함. 객관적 반응을 보인 6명 환자에서 DOR은 180일임 -RP2D인 셀리넥서 60 mg/㎡를 덱사메타손과 주 2회, 20mg/1회 병용의 경우(n=13), ORR은 0%, CBR은 7.7%였음. 낮은 반응률과 함께 내약성의 문제로 60 mg/㎡ 용량은 제외됨 <DLBCL 환자에서의 유효성> -DLBCL 환자 전체 n=58 -셀리넥서를 단독으로 투여받은 환자(n=43)의 전체 ORR은 25.6%로 CR 4명(9.3%) 및 PR 7명(16.3%) 임. 객관적인 반응을 보인 11명의 환자에서 DOR 중앙값은 391일로 가장 긴 반응은 522일임 -셀리넥서를 리툭시맙과 병용한 환자(n=15)의 전체 ORR은 6.7%로 1명(6.7% CR 및 5명(33.3%) SD 포함. 내약성의 문제로 투여 지속시간 매우 짧았음(중앙값 39일). 객관적인 반응을 보인 1명에서 DOR 중앙값은 279일 <안전성> -중단으로 이어진 TEAE는 피로, 어지러움증, 식욕 감소, 탈수, 발열성 호중구 감소증 및 구토 -실험실적 검사, ECG, vital 검사 등에서 특이사항은 관찰되지 않음 -가장 주요 독성 기관은 지정되지 않았으며, 심혈관계 특이적인 효과는 관찰되지 않음				
[KCP-330-002] A Phase 1 Study of the Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Escalating Doses of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) KPT-330 Compound in Patients with Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies						
1상	dose-escalation study	공개, 용량 증량 시험	진행성 또는 전이성 고형암 환자 189명	-3-85mg/㎡ 증량 -주1-2회로 3 또는 4주 주기, 또는 2일에 한번(QoD)×3(1, 3주)+주2회(2, 4주) 용법	3주 또는 4주 cycle	<1차> 안전성 및 내약성, RP2D 평가 <2차> PK, PD, anti-tumor response, OS 등
	<PK> -셀리넥서는 고형암 환자에서 3-85mg/㎡ 용량에서 빠르게 흡수되어 전신 순환에 이르며, Tmax는 약 2.1-4.2h로 용량과 무관함 -Cmax는 전반적으로 용량 의존적인 경향이며 3mg/㎡에서 30.0ng/mL, 85mg/㎡에서 1312ng/mL -AUCinf로 판단한 총 노출도는 전반적으로 용량 의존적이며 3mg/㎡에서 355ng*h/mL, 85mg/㎡에서 12050ng*h/mL임 -셀레넥서는 Cmax 및 AUC로 판단한 inter-subject CV가 50.2% 및 11.8%로 상대적으로 중등도 이하의 변동성이 확인됨 -평균 Vd/F는 1.4-2.8L/kg으로 분포는 central compartment를 벗어나는 것으로 판단되며, 반면 평균 청소율(Cl/F)은 0.16-0.27L/h/kg으로 낮은 편으로 용량과 무관함 -반감기는 2.5-7.3h로 용량과 무관하였음 -PK에서 성별에 의한 차이는 관찰되지 않음 -소그룹(스케쥴 6, N=17)에서 주2회 500mg 또는 1000mg 의 아세트아미노펜을 셀리넥서 투약 1시간 전에 투여한 후 DDI 가능성을 평가, 아세트아미노펜 용량과 셀리넥서 약동학 사이에 통계적으로 유의미한 연관성을 보인 것은 없었으며(p = 0.08-0.98), 아세트아미노펜 용량 1000 mg 까지의 동반 투여는 셀리넥서 투약에 유의미한 임상적 영향을 미치지 않는 것으로 예상됨				
[KCP-330-003] An Open -Label Phase 1b Trial to Evaluate the Effects of Food and Formulation on Pharmacokinetics of the Oral Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Compound KPT-330 in Patients with Soft-Tissue or Bone Sarcoma						
1b상	Food, Formulation 평가를 위한 생물약제학 시험	공개, 무작위 배정 시험	진행성 또는 전이성 soft-tissue 또는 bone sarcoma 환자 54명	-주 2회, 30mg/㎡ 또는 50mg/㎡ 또는 60mg(고정) -캡슐제, 정제(1세대, 2세대), 현탁액(3mg/mL)	4주 cycle	<1차> 약동학 평가 <2차> anti-tumor response, 안전성 및 내약성 등
	<PK> -셀리넥서는 중등도의 흡수 속도, 공복 및 식후에서 평균 Tmax 약 2-4h, 넓은 분포, 낮은 청소율,					

단계	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목
	반감기는 6-7h로 관찰됨 -식이영향: 약 15-25%의 노출도가 증가, 임상적으로 유의미하지 않으며 고지방 및 저지방에서 Cmax 변화는 관찰되지 않음. Tmax 중앙값은 1.5h(공복)에서 3.4~3.8h(식후)로 증가함. Cmax의 기하 평균 비율은 114.7-125.5%로 치료법 사이에 Cmax가 큰 차이가 없음 -제형변화: 제형에 따른 노출도 및 Cmax 변화는 관찰되지 않음					
[KCP-330-008] A Randomized, Open-Label, Phase 2 Study of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330) versus Specified Physician's Choice in Patients ≥ 60-Years-Old with Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) Who are Ineligible for Intensive Chemotherapy and/or Transplantation						
2상	안전성 및 유효성	공개	재발성 및 불응성 AML 60세 이상의 환자 216명	시험군: 셀리넥서 55mg/㎡ 또는 60mg 고정용량 대조군: PC(외과의 선택)	4주 cycle	<1차> OS <2차> CRR, mCRR, ORR, DOR 등을 포함하는 안전성 및 유효성
	ITT 군에서 셀리넥서의 치료는 OS 측면에서 PC 대비 유익성을 보이지 않음. 시험군 OS 중간값은 94일, 대조군 OS 중간값은 170일로 확인됨(p=0.4221). 체표면적(㎡) 기준으로 용량을 선정하여 투여하는 방법의 이점은 관찰되지 않음					
[KCP-330-009] A Phase 2b Open-label, Study of Selinexor (KPT-330) in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)						
2b상 (핵심 임상)	안전성 및 유효성 [SADAL]	공개, 단일군	재발성 및 불응성 DLBCL 환자 267명	셀리넥서 저용량(60mg, BIW) (N=175) 고용량(100mg, BIW) (N=92) +식후 또는 공복 복용 *셀리넥서 20mg 정제	4주 cycle	<1차> 60mg의 ORR <2차> DOR, DCR, PFS, OS, QoL 등 안전성 및 유효성
	<선정기준> -이전에 새로운 또는 변형된 DLBLC 치료를 위해 최소 2-5회의 전신요법(적어도 1회의 안트라사이클린계 화학요법(심기능 부전으로 인하여 투여 금기인 경우 다른 활성약으로 에토포사이드, 벤다무스틴 또는 젬시타빈), 적어도 1회의 항-CD20 면역요법제(예: 리툭시맙)의 사용(심각한 독성으로 인한 투여 금기 제외) 포함) 치료를 받았거나, 만약 표준 다제면역화학요법에 적합하지 않은 환자의 경우 적어도 1회의 항-CD20 면역요법제 치료를 포함하여 최소 2-5회의 이전 치료요법을 받았어야 함 -가장 최근의 항암요법으로 PR 또는 CR을 유발한 환자의 경우, 가장 최근의 요법 종료 후 최소 60일이 경과한 환자이어야 하며, 모든 환자는 가장 최근 DLBCL 치료 이후 적어도 14주(98일)이 경과해야 함 -제외기준: 점막 관련 조직(MALT) 림프종, 복합림프종, 저등급 비-호지킨 림프종 이외의 병에서 변형된 미만성 거대 B 세포 림프종, 원발성 종격동 거대 B세포 림프종 <용량 및 디자인 설계> -임상 1상 KCP-330-001에서 60mg 용량군에서의 Cmax가 442 ng/mL(~1uM; MW 443.3), AUCinf가 4096 ng/mL이며 40mg 용량군에서의 Cmax가 277 ng/mL(~0.62uM), AUCinf가 2706 ng/mL인 점을 확인함. in vitro 시험에서 Cmax ~1uM 수준(60mg 용량 해당)에서 세포사멸 유도가 가능할 것으로 예측된 점을 고려하여 60mg 용량을 시작용량으로 설정함 -in vivo 비글견 시험에서 셀리넥서와 유사한 SINE compound인 verdinexor의 1.5 mg/kg 또는 30 mg/㎡, 3 times weekly 투여에서 ORR 33%, CBR 67%로 유효성이 확인됨. 해당 용량은 내약성이 좋았으며, 평균 Cmax는 253ng/mL로 사람에서 셀리넥서 60mg 용량이 verdinexor의 비글견에서의 PK가 유사한 점을 고려하여 60mg이 지지됨 -또한 임상 1상 KCP-330-001에서 XPO1 mRNA 발현은 Cmax 및 AUC에 비례하여 증가하였으며, 60mg(35mg/㎡) 용량은 XPO1 수용체를 완전히 활성화시키지 않음에 따라 고용량으로 증량 가능할 것으로 예측되었음. 해당 임상에서 RP2D는 60mg, BIW로 확인되었음 * 초기 임상 설계는 덱사메타손(12mg, BIW)과의 병용요법이었으나 병용 삭제. 초기 디자인은 저용량과 고용량의 유효성 평가를 관찰하고자 하였으나, 60mg 저용량 군이 유의적으로 낮은 AE 발생비율과 투약 중단률 감소와 함께 100mg 고용량군 대비 유효성(ORR, DOR, OS 등)이 동등한 것으로 확인된 바, 최종 protocol ver 7.0 이후 100mg 투약군은 삭제됨(satety set에 포함) -mITT 군은 총 127명으로, PV 6.0 이전에 60mg을 투여받았거나 PV 7.0 이후 모집된 환자임			

단계	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목
	<유효성> -1차 유효성 평가변수: 60mg 투여군에서 ORR*(신뢰구간 하한값 15%) *revised criteria for response assessment of lymphoma (Cheson 2014)에 의함 [PET-CT를 이용한 5-point scale(5-PS, 종격동 및 간의 uptake 등 기준)과 함께 스크리닝 대비 변화 여부, 새로운 병변의 발생 유무에 따라 CR(5-PS 1-3점, 스크리닝 대비 감소, 새로운 병변 없음), PR(5-PS 4-5점, 스크리닝 대비 감소, 새로운 병변 없음), SD(5-PS 4-5점, 스크리닝 대비 변화 없음, 새로운 병변 없음), PD(새로운 병변 여부와 무관하게 5-PS 4-5점, 스크리닝 대비 증가인 경우, 또는 5-PS 점수 및 스크리닝 대비 변화와 무관하게 새로운 병변이 발견된 경우)] -2차 유효성 평가변수: 반응 지속시간(DOR), 질병 관리율(DCR), 무진행 생존률(PFS), 전체생존율(OR) 및 삶의 질(QoL) 등 평가 <환자 상태 특성(mITT군)> -환자 나이 35-87세 (평균 67.0세) -이전의 전신 항암 요법의 수 중간값은 2이며(2-5), 75명(60%) 환자가 과거 2회의 전신 항암 요법을 받음. 또한 임상에 참여한 환자의 질병 진단 기간 중앙값은 2.6년으로 이는 대부분의 환자가 이전 치료에서 비교적 짧은 치료 효과를 경험했다는 의미임 -대부분의 환자(71.7%)가 이전 치료에서 재발(no-ASCT의 경우 6개월 이내, ASCT의 경우 12개월 이내에 PD)을 경험했으며, 52%의 환자는 첫 전신 치료에서 1년 이내에 재발함 <유효성 결과> -전체 ORR은 36명(28.3%)으로 CR 15명(11.8%), PR 21명(16.5%)임 -DOR(CR 또는 PR 환자에서) 중앙값은 9.3개월이며, CR 환자에서는 23.0개월로 더욱 길었음 -PFS 중앙값은 2.6개월, OS 중앙값은 9.1개월로 6개월 생존률은 60.9%, 12개월 생존률은 47.6%, 18개월 생존률은 32.3%, 24개월 생존률은 28.1% 이었음. CR 환자 15명은 OS 중앙값에 도달하지 않았으며 6개월 생존률 100%, 12, 18, 24개월 생존률이 약 93.3%로 예상되었음. PR 환자에서 OS 중앙값은 도달되지 않았으며, 6개월 생존률 100%, 12, 18, 24개월 생존률은 각각 81.6%, 62.9%, 62.9%로 예상됨 -임상 초기 part A에서 60mg과 100mg 간의 유효성 차이를 비교한 결과, 60mg 군에서 ORR은 28.1%로 100mg의 ORR 29.0%와 유사하였으며, 투여 지속 기간은 더욱 증가하였음. 또한 AE 측면에서 3등급 이상의 피로/무력증은 11% vs 26%, 혈소판 감소증은 32% vs 46%, 식욕부진은 3% vs 11%로 100mg 대비 60mg 군에서 감소한 경향이 관찰되었음 -노출 대비 안전성 및 유효성 확인 시뮬레이션 모델에서 저용량인 40mg BIW의 경우 60mg BIW는 대비 4.7%의 ORR 감소 확인. 임상적으로 추가적인 약제의 선택이 없는 RR DLBLC 환자에서 ORR 5%의 감소는 의미있는 변화로 판단, 60mg BIW를 최적 용량으로 판단함 -하위그룹에서 유효성 평가도 전반적으로 의미있는 결과를 확인함. 전체 ORR은 28.3%, 70세 이상 환자군에서 ORR은 24.6%, 이전에 2회 이상 치료 경험이 있는 환자에서 ORR은 30.8%, 가장 최근 DLBCL 요법에서 재발성인 경우 ORR 27.5%, 최초 요법에서 재발한 경우 ORR 22.7%, 과거 ASCT 경험이 있는 환자의 경우 ORR은 42.1% 였음 <안전성 결과> -대부분의 AEs는 가역적이며 용량조절 등으로 감소되는 경향을 확인하였음 -치료 중앙값은 9주로서, 24주 이상 투여는 mITT 군에서 33명(26%), 60mg 군에서 35명(20%), 100mg 군에서 15명(16.3%)이며, 56주 이상 투여는 mITT 군에서 11명(8.7%), 60mg 군에서 12명(6.9%), 100mg 군에서 6명(6.5%)였음 -mITT 군에서 35명(27.6%)이 주 1회 용법(QW)으로 용량을 감량하였으며, 이 중 22명은 TEAEs에 의함(16명은 혈소판 감소증, 4명은 호중구 감소증, 2명은 피로 TEAEs). 35명의 환자 중 대부분인 23명은 60mg QW 용법으로 전환하였으며, 9명이 80mg QW, 2명이 40mg QW, 1명이 20mg QW로 전환함. QW 용법의 Best overall response은 CR/PR이 23명, SD 4명, PD 5명이었으며 3명은 NE. -QW 용법으로 전환한 환자와 전체 mITT 군 간의 AE 비교 결과 전반적으로 AE 감소 경향 관찰 -mITT 군에서 대부분의 환자인 125명(98.4%)이 적어도 1회 이상 TEAE를 경험하였으며, 그 중 43명(33.9%)은 용량을 감량, 77명(60.6%)은 약물 치료, 22명(17.3%)는 투약 중지, 5명(18.5%)은 생명을 위협하는 TEAE였음. 22명의 환자가 TEAE로 인해 셀리넥서의 투약을 중지하였으며, 5명(18.5%)는 질병의 진행으로 투약을 중지함 -mITT 군에서 가장 흔한 TEAEs(>20%)로는 혈소판 감소증 78명(61.4%), 오심 74명(58.3%), 피로 60명(47.2%), 빈혈 54명(42.5%), 식욕 감소 47명(37.0%), 설사 45명(35.4%), 변비 39명(30.7%), 호중구 감소증 38명(29.9%), 체중감소 38명(29.9%), 구토 37명(29.1%), 발열 28명(22.0%), 무력증 27명(21.3%)					

단계	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목
	<용량 조절> -mITT 군에서 TEAEs에 의한 용량 감소는 43명(33.9%)로 3등급 이상의 혈소판 감소증 30명(23.6%), 호중구 감소증 11명(8.7%), 피로 6명(4.7%) 및 오심 4명(3.1%)에 의했음(1명의 경우 운동기능 저하 증상이었으며 점차적인 투약 오류로 최종 투약 중단). 가장 일반적인 최초 용량 감량은 40mg BIW 24명(57%)이었으며, 그 다음은 60mg QW 12명(29%) 임 -최초 혈소판 감소증 30명 환자 중 40mg BIW로 감량한 경우 77.8%가 해소되었으며, 60mg QW로 감량한 경우 90%가 해소되었음. 두 번째 발생한 혈소판 감소증 11명 환자 중 60mg QW로 감량한 경우 83.3%가 해소되었음. -피로 이상반응 6명 환자 중 40mg BIW로 감량한 경우 75%가 해소되었으며, 60mg QW로 감량한 경우는 1명 환자가 모두 해소됨(100%) -전반적으로 발생한 AE에서 용량 감소를 통해 대부분의 이상반응이 조절되었으며, 실제 임상에서의 TEAEs에 따른 용량 감량 및 AE의 해소를 바탕으로 용법·용량을 설정하여 신청함 -QW 용법으로 전환한 35명(27.6%) 환자 중 CR/PR은 23명으로, DOR 중앙값은 6.02개월이었음				
[KCP-330-010] A Phase 2 Study of the Safety and Anti-tumor Activity of the Oral Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330) in Patients with Initial or Refractory and/or Relapsed Richter's Transformation (RT)						
2상	안전성 및 유효성	공개, 단일군	재발성 또는 초기 불응성 리히터 형질 CLL 환자 27명	셀리넥서 60mg, BIW	4주 cycle	<1차> ORR(PR, CR, DOR 포함) <2차> DCR, PFS, OS 등을 포함하는 안전성 및 유효성
	Best overall responses로서 PR 1명, SD 6명 확인. 6명의 SD 환자 중 4명의 경우 cycle 3에서 종양 용적이 베이스라인 대비 35% 이상 감소하였음. ORR은 4.0%(PR 1명), DCR(CT+PR+SD, disease control rate)은 28%(1명 PR, 6명 SD), PFS는 38.0일이었음. 셀리넥서 60mg은 내약성이 좋았으며, 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 혈소판감소증이었으며 등급 3 이상이었음					
[KCP-330-012] A Phase 2b, Open-Label, Single-Arm Study of Selinexor(KPT-330) Plus Low-Dose Dexamethasone (Sd) in Patients with Multiple Myeloma Previously Treated with Lenalidomide, Pomalidomide, Bortezomib, Carfilzomib, and an anti-CD38 Monoclonal Antibody (mAb) and Refractory to Prior Treatment with Glucocorticoids, an Immunomodulatory Agent, a Proteasome Inhibitor and an anti-CD38 mAb						
2b상 (핵심 임상)	안전성 및 유효성 [STORM]	공개, 단일군	재발성 또는 불응성 MM 환자 202명 (79+123)	셀리넥서 80mg, BIW(Days 1, 3) + 덱사메타손 20mg, BIW(Days 1, 3) 병용요법 *셀리넥서 20mg 정제	4주 cycle	<1차> part 2 ORR <2차> DOR, CBR, PFS, TTP, OR, QoL 등 안전성 및 유효성
	<선정기준> -Part 1: 4개 약물이 투여된, 2종류 약물에 불응하는 (double class-refractory, lenalidomide, pomalidomide, bortezomib, carfilzomib) (N=48) 또는 5개 약물이 투여된 (penta-exposed), 3종류 약물에 불응하는(triple class refractory, quad + refractory and either daratumumab or isatuximab) 다발골수종 (N=31) (총 N=79) -Part 2: 5개 약물이 투여된, 3종류 약물에 불응하는(① glucocorticoids, ② at least 1 IMiD, ③ at least 1 proteasome inhibitor, ④ the anti-CD38 mAb daratumumab) 다발골수종 (N=123) * Refractory was defined as either ≤25% response to therapy (≤MR) or progression during or within 60 days after completion of therapy per IMWG criteria (Kumar 2016) * 초기 part 1의 경우 anti-CD38 mAb의 사용이 일반적이지 않을 시기였기 때문에(daratumumab 17년 허가) anti-CD38 mAb에 불응하는 환자에 대한 설계가 part 2로 추가되었음 <용량 및 디자인 설계> -임상 1상 KCP-330-001에서 RRMM 환자들은 셀리넥서 45mg/㎡(~80mg)을 덱사메타손 20mg과 병용하여 주 2회 투여(Days 1, 3)할 때 충분한 내약성과 함께 임상적 반응을 확인함. 따라서 임상 2상에서 해당 용량으로 투약 결정. Cycle 2 이후는 최대 100mg(<70mg/㎡)까지 증량 가능 * 덱사메타손의 경우 기허가 RRMM 환자에 대한 병용요법으로 20mg, BIW 용법이 허가된 바 있음 (포말리도마이드, 다라투무맙 등) <병용의 타당성>				

단계	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목

-비임상 및 임상(1상) 자료를 통해 시너지 효과 관찰 (셀리넥서의 경우 GR(glucocorticoid receptor) protein 수치를 높이므로 셀리넥서와 GR ligand 덱사메타손과에 노출된 세포는 상대적으로 덱사메타손 단독 투여 대비 GR nuclear 국소화 증가)

<용량조절>

-Dose reduction은 전체 76명(61.8%)에서 이뤄졌으나, 대부분은 -1 단계 감량으로 100-120mg/주 해당 용량이 62명(50.4%) 이었으며, 100mg 이하 용량의 경우 12명(9.8%)이었음

-전반적으로 신청된 용법·용량 중 2. 용량조절 항과 유사하게 AE에 따른 용량조절을 수행하였음

<유효성>

-1차 유효성 평가변수: part 2에서 ORR*

* IMWG response criteria (Kumar 2016)에 따른 partial response (PR), very good partial response (VGPR), CR, 및 sCR(stringent)의 비율 [(sCR) 혈청유리경쇄검사에서 정상범위이며 골수의 면역조직염색 또는 면역형광에서 골수 내 골수종 세포가 보이지 않는 경우, (CR) M-단백이 측정되지 않으며 골수 내 형질세포 비율이 정상적이거나 골수종세포가 관찰되지 않는 경우, (VGPR) M-단백이 90% 이상 감소된 경우, (PR) M-단백이 50% 이상 감소된 경우, (MR) M-단백이 25% 이상 감소된 경우, (SD) CR, VGPR, PR, PD가 아닌 경우, (PD) M-단백이 25% 이상 증가하거나 골병변이 생긴 경우]

-2차 유효성 평가변수: 반응 지속시간(DOR), 임상적 유익률(CBR), 질병 관리율(DCR), 무진행 생존률(PFS), 진행까지의 시간(TTP), 전체생존율(OR) 및 삶의 질(QoL) 등 평가

<환자 상태 특성(part 2)>

-총 173명 스크리닝, 123명 투약. 이 중 70명(56.9%)은 질병 PD로, 39명(31.7%)은 AE로 중단(이 중 약물과 관련된 AE는 24명(19.5%)), 환자 동의 철회 5명(4.1%), 임상의 판단 4명(3.3%), 기타 사유 5명(4.1%)으로 100% 투약 중단. 이 중 mITT 군은 122명(1명은 이전 carfilzomib 미투약으로 제외)

-환자 나이 40-86세 (평균 65.2세)

-이전의 전신 항암 요법의 수 중간값은 7이며(3-18) 87.7%의 환자들은 이전에 5회 이상의 전신치료 수행, 29.5%의 환자들은 이전에 9회 이상의 전신치료 라인을 수행

-환자 95.9%는 카르필조밉, 포말리도마이드, 다라투무맙에, 82.8%는 카르필조밉, 레날리도마이드, 포말리도마이드, 다라투무맙에, 77.0%는 보르테조밉, 카르필조밉, 포말리도마이드, 다라투무맙에, 68.0%는 보르테조밉, 카르필조밉, 레날리도마이드, 포말리도마이드, 다라투무맙에 불응한다고 기록된 다발골수종 환자임 (N=83)

<유효성 결과>

-part 2 전체의 ORR은 32명(26.2%), CBR은 48명(39.3%)임

-part 2 중 이전 항암치료 경험에 따른 반응률 비교는 아래와 같음

	BCLPD (N=83)	CLPD (N=101)	BCPD (N=94)	CPD (N=117)	전체 (N=122)
ORR, n(%)	21명 (25.3%)	26명 (25.7%)	25명 (26.6%)	31명 (26.5%)	32명 (26.2%)
DOR 중앙값	3.8개월	3.8개월	4.4개월	4.4개월	4.4개월
CBR, n(%)	31명 (37.3%)	37명 (36.6%)	36명 (38.3%)	45명 (38.5%)	48명 (39.3%)
DBC 중앙값	3.8개월	3.8개월	4.4개월	3.8개월	3.8개월
PFS 중앙값	2.8개월	3.0개월	3.0개월	3.7개월	3.7개월
TTP 중앙값	3.0개월	3.7개월	3.8개월	3.8개월	4.1개월
OS 중앙값	8.4개월	7.6개월	8.6개월	8.4개월	8.4개월
B = bortezomib; C = carfilzomib; L= lenalidomide; P = pomalidomide; D = daratumumab					

<안전성 결과>

-치료 중앙값은 9주로서, 약 37.4% 환자가 12주 이상, 29.3%가 16주 이상, 13.8% 이상이 24주 이상, 4.9% 환자가 32주 이상 셀리넥서를 복용함. 3종류 치료제에 불응하는 MM 환자의 예상 수명이 약 3-4개월인 점을 근거로 임상적 유익성을 확인

-주당 셀리넥서 투여량 중앙값은 113mg(22-240mg), 덱사메타손 투여량 중앙값은 33.3mg(7-60mg)임

-총 50.4%가 감량(100 또는 120mg/주)하였으며 약 9.8%는 100mg 이하로 감량함. 감량까지의 기간 중앙값은 36일임

-모든 환자(100%)에서 이상반응이 관찰되었으며, 가장 흔하게 관찰된 TEAEs(>20%)는 혈소판감소증 (75.2%), 빈혈(59.9%), 호중구감소증(35.6%), 백혈구감소증(30.2%) 임. 비혈액학적 TEAEs(>20%)는 오심(74.3%), 피로(65.3%), 체중감소(50.0%), 설사(47.0%), 구토(42.1%), 저나트륨혈증(40.1%), 변비(23.8%), 호흡곤란(25.2%)임

단계	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목
	-part 2 중 총 28명 환자가 사망함. 질병 악화로 인한 사망이 15명이고 12명은 TEAE에 의한 사망, 1명은 원인 미상임. TEAE에 의한 15명 중 3명의 경우 셀리넥서에 의한 이상반응으로 확인되었음					
[KCP-330-013] A Multi-Center, Phase II, Open-label Study of Efficacy and Safety of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330) in Patients with Relapsed or Refractory Peripheral T-cell Lymphoma (PTCL) and Cutaneous T-cell Lymphoma (CTCL)						
2상	안전성 및 유효성	공개, 단일군	재발성 또는 불응성 PTCL, CTCL 환자 16명	셀리넥서 60mg, BIW	4주 cycle	<1차> ORR(PR+CR) <2차> DOR, DCR, PFS, OS, TTP 등을 포함하는 안전성 및 유효성
	모집의 속도가 느린 이유로 진행 중간에 임상시험을 중단, 안전성 및 유효성의 평가가 의미 없는 환자 수로 임상시험을 수행됨. 총 16명 환자 중 PTCL환자는 9명으로 best overall response는 PR 1명(11.1%), SD 2명(22.2%), PD 2명(22.2%)과 평가 불가 4명(44.4%)이었음. 평가 불가 4명 중 2명의 경우 질병의 임상적인 악화로 측정이 어려웠으며 2명은 동의 철회함. ORR 은 11.1%, DCR은 33.3% 이었음. 9명 환자에서 PFS 중앙값은 111일임. CTCL 환자 7명 중 PR 1명(16.7%), SD 4명(66.7%) 및 평가 불가 1명이었음. ORR은 16.7%, DCR은 83.3%이었음					

6.3. 생물약제학시험

- (KCP-330-003)
  - 진행성 또는 전이성 암 환자를 대상으로 한 임상 1상 PK 시험 결과, 셀리넥서는 경구 복용 후 매우 빠르게 흡수되어 혈중 노출이 시작됨(in vitro 시험 중 Caco-2 세포주에서 셀리넥서 투과율은 고투과율을 보이는 표준적인 메토프롤롤과 비슷한 결과였음)
  - 평균 Tmax 약 2-4h, 반감기는 6-7h
  - 임상에서 사용된 다양한 제형(캡슐, 정제 및 현탁액) 간의 PK 비교 결과, 임상적으로 의미 있는 제형에 따른 노출도 변화는 관찰되지 않음
  - 식사 후 복용은 공복 복용 대비 약 15-25%의 노출도 증가가 관찰되었으나, 임상적으로 유의미하지 않다고 판단됨(기하 평균 비율(GMR)의 범위: 114.7-125.5%)

6.4. 임상약리시험

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학 시험(PK)과 최초 내약성

- (KCP-330-001/혈액암, 용량-단계적 증가), (KCP-330-002/고형암, 용량-단계적 증가)
  - 진행성 또는 전이성 고형암 환자를 대상으로 한 임상 1상 PK 시험 결과, 셀리넥서는 경구 복용 후 매우 빠르게 흡수되어 혈중 노출이 시작됨(in vitro 시험 중 Caco-2 세포주에서 셀리넥서 투과율은 높은 투과율을 보이는 표준적인 메토프롤롤과 비슷한 결과였음)
  - 평균 Tmax 약 2.1-4.2h로 용량과 무관하였음
  - 경구투여 후 겉보기 부피(V/F)는 용량 비의존적이었으며, 1.5-2.1 K/kg, 80mg(~45 mg/㎡)에서 경구투여 이후 분포의 V/F는 1.8 L/kg
  - 80mg 용량에서 평균 Cmax 값은 셀리넥서 1회 용량 투여 후 680ng/mL, 셀리넥서 반복 투여 후 542ng/mL 이었음
  - 셀리넥서는 모 약물 그대로 전신 순환하며, 가장 흔한 대사체는(모 약물의 최대 5% 미만) transe-isomer인 KPT-375임. 해당 이성체는 모 약물 대비 약 10%의 약리활성을 보임. 기타 대사체는 최대의 셀리넥서 혈장

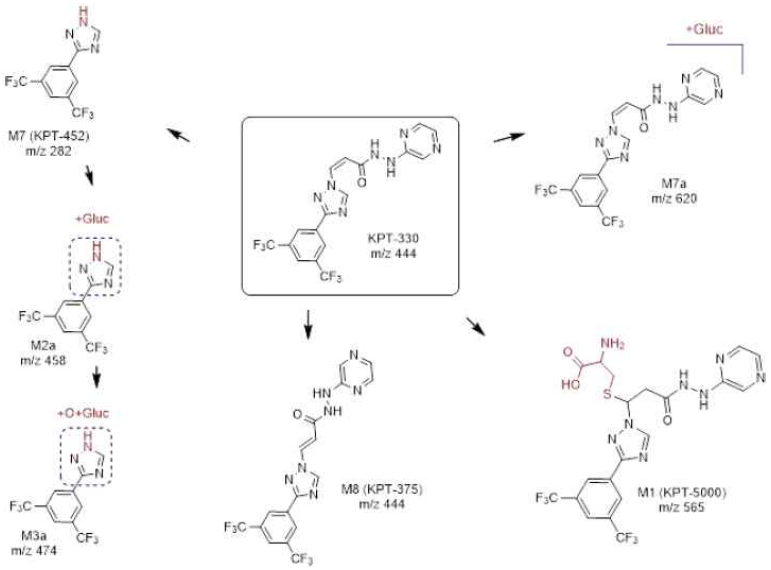
농도에서 모 화합물의 1% 미만으로, 모 약물의 직접적인 글루크론산화(glucuronidation) 및 hydroxylated glucuronide와 해당하는 두 개의 글루쿠로나이드(glucuronide) 물질들이 관찰됨. 이는 셀리넥서가 CYP3A4를 통한 Phase 1(산화) 경로와[Phase 1 (oxidation) pathway], 글루크론산화(glucuronidation) 및 글루타치온-관련 공유결합(GSH-related conjugation)에 의한 Phase 2 경로에 의해 대사됨을 의미함

- 셀리넥서는 체내 축적은 관찰되지 않았으며, 용량 의존적으로 노출이 증가하는 경향임

• (KCP-330-003)

- 1일, 15일 및 22일에(Days 1, 15, and 22) 수집한 소변 및 대변 샘플을 분석, 총 6종류의 대사물질을 확인함. 대변에서의 주요 대사물질은, 글루타티온 S-전달효소 (glutathione S-transferase, GST)에 의해 촉매되는 KPT-452(M7, N-탈알킬화[N-dealkylation]; 비활성 대사물질)임. 기타 대사 경로에는 직접적인 N-글루크론산화(glucuronidation)(M7a), N-탈알킬화와 이후의 글루크론산화(M2a), 산화와 함께하는 N-탈알킬화와 이후의 글루크론산화(N-dealkylation with oxidation followed by glucuronidation)(M3a)가 있음. 셀리넥서 및 셀리넥서의 trans form(M8, KPT-375)은 소변과 대변 샘플 양쪽 모두에서 관찰되었음. 1일과 22일의(Day 1 and Day 22) 대사물질 프로필은 거의 비슷하였음

• 체내에서 예상 셀리넥서 대사 경로는 아래와 같음



6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

• 간 장애 환자

- 1상 및 2상 임상시험의 통합 모집단에 대한 약동학 분석에서, 경증 환자 119명, 중등도 환자 10명, 중증 환자 3명이 포함되었음
- 기저 상태 또는 투약 중에 나타나는 다양한 정도의 간 손상 환자에서 셀리넥서의 PK 분석 결과 약동학 파라미터들은 크게 변하지 않았으며, 중등도-중증 간장애 환자에서의 CL/F가 미미하게 감소 되었으나, 이는 정상 변동성 범위 내에 해당하였음

• 신 장애 환자

- 셀리넥서는 주로 간담도 경로에서 대사되지 않은 약물 상태, 또는 대사체로서 대변에서 배설되며 소변을 통한 배설은 최소한임(1% 미만)
- 1상 및 2상 임상시험에 등록된 정상(n=283), 경증(n=309), 중등도(n=185), 중증(n=13)의 신 장애를 가진(기저 상태의 크레아티닌 청소[creatinine clearance] 정상에서 15 mL/min 초과까지의 범위) 환자들에 대한 모집단

약동학 분석이 수행됨. 기저 상태의 크레아티닌 청소는 셀리넥서 약동학에 영향을 미치지 않았음

- 연령
  - 모집단 약동학 자료에서 연령 중간값은 68세임. 공변량 분석에서 낮은 연령(18세) 환자의 흡수 상수가 감소하며 65세 이상 환자에서는 연령 증가에 따라 흡수 상수가 소폭(30%) 상승 하였으나 투약량에 대한 연령의 영향은 없는 것으로 나타남
- 체중
  - 모집단 약동학 자료에서 체질량 지수 중간 값은 25.8 kg/㎡임. 공변량 분석 결과 체질량 지수는 청소율에 영향을 주며, 체질량 지수가 증가함에 따라 청소율이 증가하는 것을 관찰하였으나 그 차이는 40% 미만으로 임상적으로 무의미하다고 판단함
- 성별
  - 여성의 청소율은 14.3 L/h로 남성의 청소율 17.7 L/h 대비 감소하였음. 19%의 감소는 임상적으로 관련성이 없을 것으로 판단함
- 인종
  - 백인(n=607), 흑인/아프리카계 미국인, 아시아인, 또는 기타로 분류되었다. 인종은 중요한 공변량이 아니었고, 이는 셀리넥서 투약에 대한 인종의 영향은 미미한 것을 의미함

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 약물-약물 상호작용(DDI): 별도의 DDI 시험 미수행, 다만 KCP-330-002 중 소그룹 평가를 통해 주 2회 500mg 또는 1000mg 의 아세트아미노펜을 셀리넥서 투약 1시간 전에 투여한 후 DDI 가능성을 평가, 아세트아미노펜 용량과 셀리넥서 약동학 사이에 통계적으로 유의미한 연관성을 보이지 않음
  - 셀리넥서 약동학에 대한 강력한 CYP3A 저해제의 영향은 시험 KCP-330-017에서 수행 중
- 식이 영향
  - (KCP-330-003) 식사 후 복용은 공복 복용 대비 약 15-25%의 노출도 증가가 관찰되었으나, 임상적으로 유의미하지 않다고 판단됨(기하 평균 비율(GMR)의 범위: 114.7-125.5%)

6.4.4. 집단 약동학시험

- CL/F는 18.6 L/hr, t1/2는 6.2 hr
- (투약-AE 분석) 일반적이고 임상적으로 관련 있는 3등급 이상의 심각성을 가진 셀리넥서 치료 중 발생한 치료에 따른 이상 반응들(TEAEs)에 대한 투약(곡선 아래 영역, AUC) 및 용량의 강도의 효과를 탐색적으로 확인한 결과 오심/구토, 체중 감소 또는 설사의 발생 비율은 곡선 아래 영역 또는 용량 강도와 극히 낮은 상관관계를 보이거나 상관관계가 없었음. 3등급 이상의 혈소판 감소증, 저나트륨혈증, 및 피로감의 빈도에 있어 통계적으로 유의미한 증가 경향이 투약(곡선 아래 영역, AUC) 및 용량 강도 분석 양쪽에서 관찰되었고, 이는 이러한 TEAEs이 셀리넥서 용량과 관련 있음을 의미함
- (투약-유효성 분석) 이전에 상당한 치료 경험이 있으며 셀리넥서 플러스 덱사메타손을 투약받은 다발성 골수종 환자들에 대한 일차적인 평가 변수(endpoint)로서의 전체 반응률 및 2차적인 평가변수로서 전체생존율 및 무진행 생존률에 대한 투약(곡선 아래 영역, AUC) 및 용량 강도의 효과를 관찰한 결과 셀리넥서 투약과 유효성 결과(최대 전체 반응[BOR], 무진행 생존률 및 전체 생존률) 사이에서 주목할 만한 상관성은 관찰되지 않음. 시험 KCP-330-009 및 ‑001 시험을 바탕으로 미만성 거대 B 세포 림프종 환자에서 다양한 투약 측정(첫 날의 곡선 아래 면적 및 첫 날 최대 관측 농도)과 효능 매개 변수들(전체 생존, 무진행 생존, 또는 반응 지속 기간 매개

변수들) 사이의 잠재적 관계를 평가하기 위하여 사분위 수로 층을 이룬 카플란 마이어 플롯이 생성되었음. 첫 날의 곡선 아래 면적 및 첫 날 최대 관측 농도를 바탕으로 층화된 경우 전체 생존, 무진행 생존, 또는 반응 지속 기간에 대한 뚜렷한 투약 반응 경향은 관찰되지 않았음

- CYP3A4 억제제(예: 케토코나졸, 이트라코나졸, 플루코나졸 등)인 동반 약물을 복용한 환자 143명에서 셀리넥서에 대한 노출은 CYP3A4 억제제 또는 유도제를 포함한 주요 인간 CYP 조절자가 있는 상태에서는 변하지 않았음. 환자들은 또한 CYP2C9/19(예: 플루코나졸), CYP2D6(예: 부프로피온, 파록세틴, 테르비나핀) 및 CYP1A2(예: 시프로플록사신)의 억제제를 동반 투여받았음. 셀리넥서에 대한 이상 반응을 유발하는 약동학의 명백한 차이는 관찰되지 않았으며 이들(또는 다른 동반 약물)의 이상 반응 프로필에 큰 변화는 보고되지 않았음. 셀리넥서는 매주 2회 복용하며 시간에 따른 축적이 관찰되지 않아 약물-약물 상호 작용 가능성을 더욱 낮을 것으로 예상함

6.4.5. 약력학시험(PD)

- 집단 약동학 분석(KCP-330-001 및 KCP-330-003 환자 85명)을 통해 QT 간격에 대한 효과를 관찰한 결과 용량 정도에 따른 ΔQTcF와 셀리넥서 농도 사이의 뚜렷한 상관성은 관찰되지 않음. 셀리넥서 농도 1200 ng/mL(예상 치료 효과적 농도 대비 약 2.7배 더 높은 농도)는 잠재적인 ΔQTcF 평균 값 증가 7.2 msec와 상관관계를 보였으며, 기준선을 넘는 20 msec 미만의 증가에 대해 90% 신뢰 구간을 나타내었음. 추가적으로 약동학 모집단에 속한 환자 중 ΔQTcF >60 msec 인 환자는 없었음. 따라서, 셀리넥서 투약은 QT prolongation 위험을 증가시키지 않았으며, 이는 셀리넥서의 임상 경험과 일치하였음
- 약력학 분석으로 셀리넥서에 의한 XPO1 mRNA 유도를 확인함. 일반적으로 투여 4-8h 이후 XPO1 mRNA의 배수 유도량 최대치에[maximal XPO1 mRNA fold induction (Fmax)] 도달하였으며, Fmax는 셀리넥서 Cmax와 일치함

6.5. 유효성 및 안전성

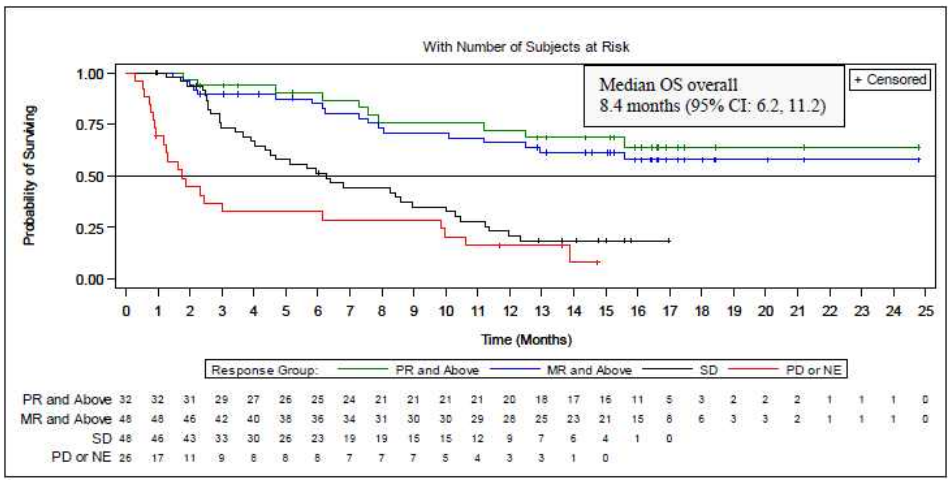
6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 총 2편으로,
  - 재발성 또는 불응성 다발성 골수종 환자에 대한 KCP-330-012(STORM) 임상의 1차 유효성 결과는 KCP-330-012 파트 2의 대리평가 변수인 전체 반응률(ORR), 반응 지속 기간(DOR) 및 전체 생존률(OS)에 근거함. 추가적인 유효성 결과들은 시험 KCP-330-012 파트 1 및 KCP-330-001로부터 지지됨
  - 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B 세포 림프종의 단독 요법의 경우 KCP-330-009(SADAL) 임상의 전체 반응률(ORR) 및 반응 지속 기간(DOR)을 바탕으로 판단됨

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- KCP-330-012(STORM)
  - KCP-330-012 시험은 재발성 및 불응성 다발성 골수종 환자들에 있어 셀리넥서에 대한 핵심적인 임상 시험임. 이 시험은 세계적인, 2b상 임상의, 다기관의, 공개 임상으로서, 5개 약물이 투여된 (penta-exposed), 3종류 약물에 불응하는(triple class refractory) 다발성 골수종 환자들(파트 2 및 1) 또는 4개 약물이 투여된(quad-exposed), 2종류 약물에 불응하는(double class-refractory) 다발성 골수종 환자들(파트 1에만 해당)에게 셀리넥서-저용량의 덱사메타손 2제 요법(Sd)의 유익성 및 안정성을 평가하기 위해 설계됨

- KCP-330-012 파트 2는 5개 약물이 투여된, 3종류 약물에 불응하는(이전의 글루코코르티코이드, 최소 하나 이상의 프로테아좀 저해제, 최소 하나 이상의 면역 조절제, 다라투무맙 치료에 불응하고 환자들의 가장 최근 치료에 불응하는) 다발성 골수종 환자들 환자들을 등록 되었으며, 1차 유효성 평가변수는 전체 반응률(ORR)임
- 파트 2에서 (n=123) 연령 중간 값은 65.2세였음(범위: 40-86세). 환자들 대부분은 남성이었고(58.2%), 가장 많은 인종은 백인(69.7%)이었으며 그 다음이 흑인/아프리카계 흑인임(17.2%)
- 수정된 배정된 대로 분석 모집단(mITT population; n=122)에 포함된 환자들 중 대부분은(88.5%) 0 또는 1의 ECOG 전신 수행 상태(ECOG PS)를 보였음. 초기 진단 시점부터의 지속 기간 중앙값은 6.58년이었음(범위: 1.1-23.4년). 대부분 환자들은 기저 상태에서 개정된 국제 병기분류 체계(R-ISS) 단계 II 이상을 보임(Baseline R-ISS stage (82.8%) ≥II)
- 파트 2의 mITT 군에서 전체 반응률은 26.2% (95% 신뢰 구간: 18.0, 35.0)이었고, 이는 엄격한 완전 반응/완전 반응을 보인 환자 2명(1.6%), 매우 좋은 부분 반응을 보인 환자 6명(4.9%), 부분 반응을 보인 환자 24명(19.7%), 안정 병변을 보인 환자 48명(39.3%) 및 병의 진행/평가 불가능을 보인 환자 26명(21.3%)을 포함함. 2차 평가변수에서 전체 생존률 중앙값은 8.4 개월이었음(95% 신뢰 구간: 6.2, 11.2). 전체 생존률은 부분 반응 또는 그 이상의 반응 및 최소 반응 또는 그 이상의 반응을 보였던 환자들에 한 값이며, 이 양쪽 그룹 모두에서 전체 생존률 중앙값은 아직 도달하지 못함. 최대 반응으로 안정 병변을 보인 48명의 환자들 전체 생존 중앙값은 6.3개월이었고, 최대 반응으로 병의 진행/평가 불가능을 보인 환자들 전체 생존 중앙값은 1.7개월이었음. 이는 시험 KCP-330-012에서 병의 진행/평가 불가능을 보인 환자들에 대한 선택 가능한 치료법이 부족하다는 것을 의미함. 반응하지 않은 환자들에 비해서(최대 반응으로 병의 진행/평가 불가능을(PD/NE) 보인 환자들; p<0.0001) 어떠한 반응이라도 보인 환자들은(최소 반응 이상 또는 부분 반응 이상), 전체 생존 시간 중앙값이 유의미하게 더 길었음. 그리고 안정 병변을 보인 환자들은 병의 진행/평가 불가능을(PD/NE) 보인 환자들 대비 전체 생존 시간이 유의미하게 더 길었음(p=0.0068)
- 예상되는 전체 생존률은 6개월 예상 60.7%, 12개월 예상 37.7%임



- 파트 2에서 약물에 대해 다양한 반응을 보이는 환자들에 대한 예상되는 6-개월 및 12-개월 생존에 대한 요약은 아래와 같음

  * 6-개월 생존 예상

    · 부분 반응 또는 이보다 개선된 반응을 보이는 환자들에 있어서 = 90.3%.

    · 최소 반응 또는 이보다 개선된 반응을 보이는 환자들에 있어서 = 84.9%.

    · 최대 반응으로 안정 병변을 보이는 환자들에 있어서 = 51.2%

    · 병의 진행/ 평가 불가능을(PD/NE) 보이는 환자들에 있어서 = 32.6%

* 12-개월 생존 예상

· 부분 반응 또는 이보다 개선된 반응을 보이는 환자들에 있어서 = 72.2%.

· 최소 반응 또는 이보다 개선된 반응을 보이는 환자들에 있어서 = 66.1%.

· 최대 반응으로 안정 병변을 보이는 환자들에 있어서 = 20.9%

· 병의 진행/ 평가 불가능을(PD/NE) 보이는 환자들에 있어서 = 16.3%

- 파트 1에서의 전체 반응률(ORR)은 16명(20.3%)로 전체 생존률은 20.5% 이었고, 반응 지속 기간 중앙값은 6.2 개월이었음. 무진행 생존률 중간 값은 4.7개월 이었고, 전체 모집단의 전제 생존률 중앙값은 9.3개월임. 파트 2와 동일하게 최대 반응으로 질병의 진행/평가 불가능한 반응을 보였던 환자들에 비해서, 최대 반응으로 최소 반응 이상($p<0.0001$) 및 부분 반응 이상을 보인 환자들의 전체 생존이 유의미하게 더 길었음
- 셀리넥서-저용량의 덱사메타손 2제 요법과 관련하여 가장 일반적인 치료 후 발생한 이상 반응들은 혈소판감소증, 구역질/구토, 피로, 빈혈, 식욕 감소, 체중 감소, 설사, 저나트륨혈증 및 호중구 감소증이었음. 이들 대부분은 특별 관심의 이상 반응들(AESIs)로서 추가로 평가됨. 이상 반응들은 일반적으로 용량 조정 그리고/또는 표준적인 예방적 또는 지지적 치료를 수반하여 관리가 가능하며, 이런 이상 반응들 거의 모두는 가역적이었음. 등급 3 또는 4의 혈소판 감소증은 일반적으로 출혈과 연관성이 없었고, 용량 조절, 혈소판 수혈, 그리고/또는 혈소판 자극 인자 길항제로 치료되었음. 높은-등급의 호중구 감소증은 덜 일반적이었고, 발열성 호중구 감소증과 관련이 없는 경우가 많았으며, 일반적으로 콜로니-활성 인자(colony-stimulating factors) 그리고/또는 용량조절에 빠르게 반응하였음. 지속 기간이 조정된 발생율(duration-adjusted incidence)을 고려할 때, 축적된 독성에 대한 명백한 증거는 없었음. 저용량의 덱사메타손과 병용하는 셀리넥서는 중요한 주요 장기 독성과 관련이 없었음

- KCP-330-009(SADAL)
  - KCP-330-009/SADAL에 등록된 환자 모집단은, 현재까지 가장 심하게 이전 치료를 경험한 환자들 중 하나로 예후가 좋지 않은 환자들이 KCP-330-009 시험에 참여함. 환자들은 기저 상태에서 고령의 경향을 보이고(>70세 44.9%), 여러 암, 치료 및 연령-관련 합병증을 가지고 있으며, 치료 요법이 제한적이고, 재발성 및 불응성 미만성 거대 B 세포 림프종으로서 문헌에 따른 예측으로 6개월 미만의 생존이 예측되는 환자로 구성됨
  - 셀리넥서 단독 요법 60mg 경구투여는, 상당히 충족되지 못한 의학적 요구를 가진 환자 모집단에 있어 임상적으로 유의미하고 지속되는 반응률을 보였음. 시험 KCP-330-009는 미리 지정된 매개 변수인 전체 반응률 28.3% (11.8% 완전 반응), 반응 지속 기간 9.3 개월 및 전체 생존 9.1개월 이었음. 5명의 환자들이 18개월 동안 계속 치료를 받았으며, 2명의 환자들은 3.5년간 지속적 치료를 받았음. 치료 반응은 더 긴 전체 생존 기간을 의미하며, 치료 반응을(전체 반응+부분 반응) 보인 환자들의 전체 생존은 아직 중앙값에 도달하지 못했는데, 이는 병의 진행/평가 불가능을 보인 환자들의 전체 생존 중앙값 4.3개월과 대비됨
  - 1차 유효성 평가변수인 전체 반응률은 28.3% (95% 신뢰 구간: 20.7, 37.0) 이었고, 이 중 완전 반응을 보인 환자는 15명(11.8%), 부분 반응을 보인 환자는 21명(28.3%), 안정 병변 반응을 보인 환자는 11명(8.7%) 이었음
  - 주요 2차 유효성 평가변수인 DOR은 반응을 보인 모든 재발성 및 불응성 미만성 거대 B 세포 림프종 환자들에 있어 반응 지속 기간 중앙값은 9.3개월, 완전 반응을 보인 환자들에 있어 반응 지속 기간 중앙값은 923개월이었음
  - 2차 평가변수에서 전체 생존률 중앙값은 9.1개월이었음(95% 신뢰 구간: 6.6, 15.1). 전체 생존률은 부분 반응 또는 그 이상의 반응 및 최소 반응 또는 그 이상의 반응을 보였던 환자들에 한 값이며, 이 양쪽 그룹 모두에서 전체 생존률 중앙값은 아직 도달하지 못함. 최대 반응으로 병의 진행/평가 불가능을 보인 환자들 전체 생존 중앙값은 4.3개월이었음. 이는 셀리넥서의 투약이 생존 중앙값 증가와 연관이 있음을 의미함
  - 예상되는 전체 생존률은 6개월 예상 60.9%, 12개월 예상 47.6%임

- 약물에 대해 다양한 반응을 보이는 환자들에 대한 예상되는 6-개월 및 12-개월 생존에 대한 요약은 아래와 같음

  * 6-개월 생존 예상

    · 최대 반응으로 완전 반응을 보이는 환자들에 있어서 = 100.0%.

    · 최대 반응으로 부분 반응을 보이는 환자들에 있어서 = 100.0%.

    · 최대 반응으로 완전 반응 또는 부분 반응을 보이는 환자들에 있어서 = 100.0%

    · 최대 반응으로 안정 병변을 보이는 환자들에 있어서 = 90.0%

    · 최대 반응으로 병의 진행 또는 평가 불가능을 보이는 환자들에 있어서 = 35.9%

  * 12-개월 생존 예상

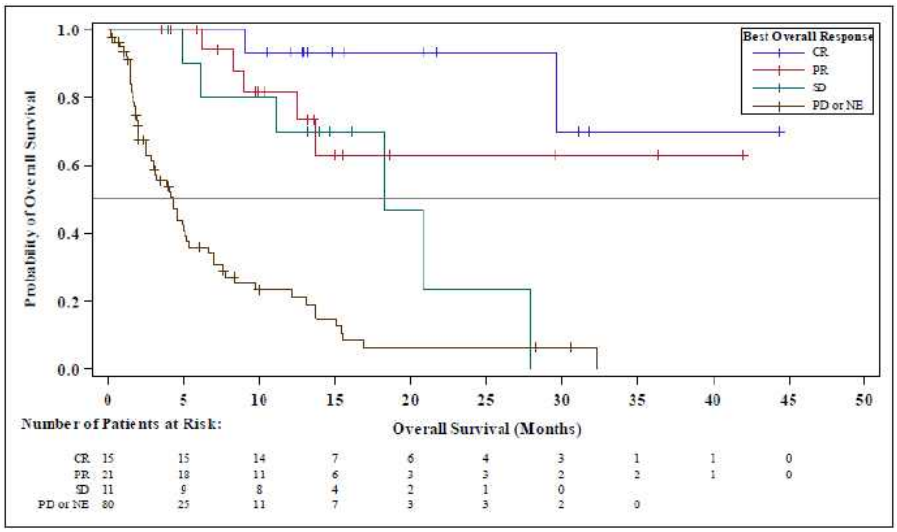
    · 최대 반응으로 완전 반응을 보이는 환자들에 있어서 = 93.3%.

    · 최대 반응으로 부분 반응을 보이는 환자들에 있어서 = 81.6%.

    · 최대 반응으로 완전 반응 또는 부분 반응을 보이는 환자들에 있어서 = 87.2%

    · 최대 반응으로 안정 병변을 보이는 환자들에 있어서 = 70.0%

    · 최대 반응으로 병의 진행 또는 평가 불가능을 보이는 환자들에 있어서 = 23.3%



- 이상반응의 경우 질적인 측면에서 재발성 및 불응성 다발성 골수종에 대한 안정성 프로파일과 일치하는 반면 이러한 이상 반응들은 일반적으로 STORM에 비해 발생 빈도가 더 낮고 심각성도 낮았음. STORM에서 언급된 바와 같이 셀리넥서와 관련된 이상반응들 대부분은 회복이 가능하며, 적절한 용량조절 중단이나 표준적인 지지 예방 치료에 의해 감소되거나 예방되었음
- 용량 감소 데이터에 대한 심사에 근거하면, 가장 일반적으로 보고되는 치료 후 발생한 이상 반응은 지지 치료와 병용하는 용량 감소에 의해 관리될 수 있음. 초기 용량 감소는 주2회 40mg으로였고, 두 번째 용량 감소는 주 2회 60mg으로, 세 번째 용량 감소는 주2회 40mg으로였음. 수정된 배정된 대로 분석 모집단에서 35명(27.6%) 환자들은 셀리넥서 주 1회 용법으로 전환하였음. 모든 임상적 관심 이상반응은 용량조절 후 발생 비율이 감소하였으며 내약성이 증가함

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

- 제출 (상기 요약표 참조)

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 제출 (상기 요약표 참조)

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

- 해당 없음

6.5.6. 시판 후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 제출

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- KCP-330-012(STORM)

- 재발성 및 불응성 다발성 골수종 환자들에서(파트 2의 mITT 군) 전체 반응률은 26.2% (95% 신뢰 구간: 18.0, 35.0)이었고, 이는 엄격한 완전 반응/완전 반응을 보인 환자 2명(1.6%), 매우 좋은 부분 반응을 보인 환자 6명(4.9%), 부분 반응을 보인 환자 24명(19.7%), 안정 병변을 보인 환자 48명(39.3%) 및 병의 진행/평가 불가능을 보인 환자 26명(21.3%)을 포함함
- 파트 2에서 부분 반응 또는 이보다 개선된 반응을 보이는 환자들에 있어서 6-개월 생존 예상은 90.3%, 최소 반응 또는 이보다 개선된 반응을 보이는 환자들에 있어서 6-개월 생존 예상은 84.9% 이었음. 부분 반응 또는 이보다 개선된 반응을 보이는 환자들에 있어서 12-개월 생존 예상은 72.2%, 최소 반응 또는 이보다 개선된 반응을 보이는 환자들에 있어서 12-개월 생존 예상은 66.1% 이었음. 3종류의 치료제(프로테아좀 저해제, 면역조절제, 항-CD38 단일 클론 항체)에 불응하는 다발성 골수종 환자의 예상 수명이 3-4개월인 점을 고려할 때, 동 약물의 치료적 유익성이 확인되었음

- KCP-330-009(SADAL)

- 재발성 및 불응성 미만성 거대 B 세포 림프종 환자들에서 전체 반응률은 28.3% (95% 신뢰 구간: 20.7, 37.0) 이었고, 이 중 완전 반응을 보인 환자는 15명(11.8%), 부분 반응을 보인 환자는 21명(28.3%), 안정 병변 반응을 보인 환자는 11명(8.7%) 이었음
- 최대 반응으로 완전 반응, 부분 반응을 보이는 환자들에 있어서 6-개월 생존 예상은 100.0%, 최대 반응으로 안정 병변을 보이는 환자들에 있어서 6-개월 생존 예상은 90.0% 이었음. 최대 반응으로 완전 반응을 보이는 환자들에 있어서 12-개월 생존 예상은 93.3%, 최대 반응으로 부분 반응을 보이는 환자들에 있어서 12-개월 생존 예상은 81.6% 이었음. 최대 반응으로 병의 진행/평가 불가능을 보인 환자들 전체 생존 중앙값은 4.3개월이었던 점을 고려할 때, 이 약의 투약이 생존 중앙값 증가와 연관이 있음을 확인함

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- KCP-330-012(STORM)

- 셀리넥서-저용량의 덱사메타손 2제 요법과 관련하여 가장 일반적인 치료 후 발생한 이상 반응들은 혈소판감소증, 구역질/구토, 피로, 빈혈, 식욕 감소, 체중 감소, 설사, 저나트륨혈증 및 호중구 감소증이었음. 이들 대부분은 특별 관심의 이상 반응들(AESIs)로서 추가로 평가됨. 이상 반응들은 일반적으로 용량 조정 그리고/또는 표준적인 예방적 또는 지지적 치료를 수반하여 관리가 가능하며, 이런 이상 반응들 거의 모두는 가역적이었음. 등급 3 또는 4의 혈소판 감소증은 일반적으로 출혈과 연관성이 없었고, 용량 조절, 혈소판 수혈, 그리고/또는 혈소판 자극 인자 길항제로 치료되었음. 높은-등급의 호중구 감소증은 덜 일반적이었고, 발열성 호중구 감소증과 관련이

없는 경우가 많았으며, 일반적으로 콜로니-활성 인자(colony-stimulating factors) 그리고/또는 용량조절에 빠르게 반응하였음. 지속 기간이 조정된 발생율(duration-adjusted incidence)을 고려할 때, 축적된 독성에 대한 명백한 증거는 없었음. 저용량의 덱사메타손과 병용하는 셀리넥서는 중요한 주요 장기 독성과 관련이 없었음

- KCP-330-009(SADAL)
  - 이상반응의 경우 질적인 측면에서 재발성 및 불응성 다발성 골수종에 대한 안정성 프로파일과 일치하는 반면 이러한 이상 반응들은 일반적으로 STORM에 비해 발생 빈도가 더 낮고 심각성도 낮았음. STORM에서 언급된 바와 같이 셀리넥서와 관련된 이상반응들 대부분은 회복이 가능하며, 적절한 용량조절 중단이나 표준적인 지지 예방 치료에 의해 감소되거나 예방되었음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- KCP-330-012(STORM)
  - 다양한 문헌 및 FHAD(Flatiron 네트워크에 속한 미국 내 환자들을 위한 전자 의료 기록, Flatiron Health Analytic Database) 모집단을 근거로 이 모집단은 3-4개월의 생존 기간을 보일 것으로 예상됨. 셀리넥서-저용량의 덱사메타손 2제 요법의 잠재적인 유익성은 최소한 병의 안정화(즉, 안정 병변 또는 그 이상의 개선) 이상의 개선된 반응을 보였던 STORM 시험의 환자들에게서 관찰된 전체 생존 중앙값의 증가로 인해 증명되었고, 최소한 최소 반응 이상을 보였던 약 39%의 환자들에게서 더욱 두드러졌음
  - 전체 생존 중앙값은, 병의 진행/평가 불가능을 보인 환자들 대비 최소 반응 이상의 모든 반응을 보인 환자들에 있어 유의미하게 더 길었음 (p=0.0001)
  - 부분 반응 또는 그 이상의 개선을 보인 환자들에서 셀리넥서-저용량의 덱사메타손 2제 요법의 생명-연장 유익성은 훨씬 더 두드러졌고, 71%의 환자들에게서 1년 생존이 예상되었는데, 이는 질병 제어를 하지 못한 환자들의 (즉, 최대 반응으로 병의 진행/측정 불가능을 보인 환자들) 1년 생존 추정치인 0%와 비교할 때 의미있는 결과임
  - 5개 약물이 투여된, 3종류 약물에 불응하는 다발성 골수종을 가진 환자들에게서 관찰된 셀리넥서-저용량의 덱사메타손 2제 요법의 부작용은 셀리넥서-저용량의 덱사메타손 2제 요법을 받은 여타의 환자들에게서 보고된 것과 비슷하였고, 이들 부작용 중 많은 부분은 이전의 치료 경험이 상당하며 심각한 병을 가진 환자 모집단에서 발생할 것으로 예상됨. 보고된 이상 반응 대부분은 가역적이며 지지 치료에 의해 개선될 수 있었음
- KCP-330-009(SADAL)
  - 시험 KCP-330-009/SADAL은, 대체 치료법이 제한적이고 충족되지 않은 격렬한 의학적 요구를 가진 불응성이 상당한 고령의 환자 모집단에 있어, 임상적으로 유의미한 전체 반응률(28.3%, 완전 반응 11.8%를 포함하여)과 반응 지속 기간 중앙값 9.3 개월(완전 반응을 보인 환자에게 있어서는 23개월)을 보여줌
  - 이상 반응들은 재발성 및 불응성 다발성 골수종에 있어 확립되고 승인된 안정성 프로파일과 질적으로 일치하는 반면에, STORM 시험에 비해 발생 빈도와 심각도는 더 낮았음

6.6. 가교자료 (신약만 해당)

- 해당 없음 (희귀의약품)

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- (KCP-330-012)
  - 재발성 또는 불응성 MM 환자에서 셀리넥서는 1차 유효성 평가변수인 part 2에서의 (N=122) ORR은 32명 (26.2%) 이었으며, 주요 CBR은 48명(39.3%)임
  - 2차 평가변수에서 전체 생존률 중앙값은 8.4 개월이었음(95% 신뢰 구간: 6.2, 11.2). 전체 생존률은 부분 반응 또는 그 이상의 반응 및 최소 반응 또는 그 이상의 반응을 보였던 환자들에 한 값임. 최대 반응으로 안정 병변을 보인 48명의 환자들 전체 생존 중앙값은 6.3개월이었고, 최대 반응으로 병의 진행/평가 불가능을 보인 환자들 전체 생존 중앙값은 1.7개월이었음. 3종류 치료제에 불응하는 MM 환자의 예상 수명이 약 3-4개월인 점을 근거로 임상적 유익성을 확인하였다고 판단됨
- (KCP-330-009)
  - 재발성 또는 불응성 DLBCL 환자에서 셀리넥서는 1차 유효성 평가변수인 ORR은 28.3% (95% 신뢰 구간: 20.7, 37.0) 이었고, 이 중 완전 반응을 보인 환자는 15명(11.8%), 부분 반응을 보인 환자는 21명(28.3%), 안정 병변 반응을 보인 환자는 11명(8.7%) 이었음
  - 주요 2차 유효성 평가변수인 DOR은 반응을 보인 모든 재발성 및 불응성 미만성 거대 B 세포 림프종 환자들에 있어 반응 지속 기간 중앙값은 9.3개월, 완전 반응을 보인 환자들에 있어 반응 지속 기간 중앙값은 923개월로 임상적 유용성을 확인하였음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 FDA(2019.07.03.), 유럽 EMA (2021.03.26.) 품목 허가

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

- 기허가 품목(유사품목)과의 허가사항 비교표 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	디케이에스에이치코리아(주)	허가일	2021.7.29.
제품명	엑스포비오정20밀리그램 (셀리넥서)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	ver 2.0
주성분 및 함량	이 약 1 정 중, 셀리넥서 20밀리그램		
효능·효과	1. 이전에 네 가지의 치료 요법에서 적어도 두 가지 프로테아좀 억제제, 적어도 두 가지 면역조절 이미드 치료제 그리고 적어도 한 가지의 anti-CD38 항체 치료를 받은 경우로, 재발 또는 불응성 다발성 골수종이 있는 성인 환자에 대한 덱사메타손과의 병용요법 2. 두 가지 이상의 전신치료 후 재발 또는 불응성 미만성 거대B-세포 림프종 성인 환자의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
혈소판 감소증 및 출혈 호중구 감소증으로 인한 중증 감염 피로 식욕 감소 체중 감소 저나트륨혈증 착란 상태	일반적인 의약품 감시활동 시판후 조사	첨부문서 환자용 사용 설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
종양 용해 증후군 급성 소뇌 증후군 약물 오류	일반적인 의약품 감시활동 시판후 조사	첨부문서
3. 중요한 부족정보		
중증 신장 장애 환자에서의 사용 중증 간 장애 환자에서의 사용	일반적인 의약품 감시활동 시판후 조사	첨부문서