

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2018.12.27	접수번호	20180311655
신청구분	자료제출의약품		
신청인 (회사명)	한국노바티스(주)		
제품명	타시그나캡슐50밀리그램(닐로티닙염산염일수화물)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	닐로티닙염산염일수화물 (수2554-12-ND, 수163-9-ND)		
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	경질캡슐제 1캡슐 중, 닐로티닙염산염일수화물 55.15mg(닐로티닙으로서 50mg)		
신청 사항	효능효과	<p>1. 새로 진단된 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병 (Ph+ CML) 성인 환자의 치료.</p> <p>이 약의 유효성은 주요분자학적, 세포유전학적 반응률을 근거로 하고 있다.</p> <p>2. 이매티닙을 포함하는 선행요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 만성기 또는 가속기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML) 성인 환자의 치료.</p> <p>이 약의 유효성은 세포유전학적, 혈액학적 반응률을 근거로 하고 있다</p> <p>3. 새로 진단된 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병 (Ph+ CML) 소아 환자 및 이매티닙을 포함하는 선행요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML) 소아 환자의 치료.</p>	
	용법용량	<p>1. 새로 진단된 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병 (Ph+ CML) 성인 환자의 치료</p> <p>: 1일 2회, 1회 300mg</p> <p>2. 이매티닙을 포함하는 선행요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 만성기 또는 가속기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML) 성인 환자의 치료</p> <p>: 1일 2회, 1회 400mg</p> <p>3. 새로 진단된 Ph+ CML 소아 환자 및 저항성 또는 불내성의 Ph+ CML 소아 환자의 치료</p> <p>: 소아 환자의 용량은 체표면적(BSA, mg/m²)에 근거하여 개인별로 계산한다. 이 약의 권장 용량은 1일 2회, 1회 230 mg/m²이며, 아래 <표 1>을 참고하여 가장 가까운 50mg의 배수용량으로 반올림하여 투여한다(1회 최대용량 400mg). 서로 다른 용량의 캡슐을 조합하여 원하는 용량으로 투여할 수 있다. 이 약의 투여는 임상적 유의성이 관찰되는 한, 또는 수용할 수 없는 독성이</p>	

나타나기 전까지 지속되어야 한다.

2세 미만의 소아환자에 대한 치료 경험은 없다.

<표 1> 소아 환자에서 1회 230mg/m² 용량 도식(1일 2회)

체표면적 (BSA, Body Surface Area)	1회 용량 (1일 2회)
≤0.32 m ²	50 mg
0.33 - 0.54 m ²	100 mg
0.55 - 0.76 m ²	150 mg
0.77 - 0.97 m ²	200 mg
0.98 - 1.19 m ²	250 mg
1.20 - 1.41 m ²	300 mg
1.42 - 1.63 m ²	350 mg
≥1.64 m ²	400 mg

이상반응으로 인한 용량 조정

QT 간격 연장 :

<표 2> QT간격 연장에 따른 용량 조정

QTc 간격 >480 msec	<ol style="list-style-type: none"> 1. 이 약의 투여를 중단하고, 혈중 칼륨 수치와 마그네슘 수치를 측정하여 정상하한치보다 낮을 경우 정상치 범위에 들도록 치료하여야 한다. 병용투여약물을 모니터한다. 2. 측정된 QTcF가 450 msec 미만이고 기저치와의 차이가 20 msec 이내로 돌아오면 2주안에 이전 용량으로 재개한다. 3. 2주 후에도 QTcF가 450 msec와 480 msec 사이면 1일 1회 400mg으로 용량 감량을 고려해야 한다. 4. 용량 감량 후에도 측정된 QTcF가 480 msec를 초과하면 이 약을 중단한다. 5. 용량 조정이 있으면 조정 후 7일 후 ECG를 반복 측정한다.
---------------------	---

기저 질환 (백혈병)과 연관성이 없는 혈액학적 독성 (호중구감소증, 혈소판감소증)이 나타날 경우, 아래 <표-3>과 같은 일시적인 투여 중단 및/또는 용량 감량이 요구될 수 있다.

<표 3> 호중구감소증 및 혈소판감소증에 따른 용량 조정

성인환자 : ANC <1 × 10 ⁹ /L 및/또는 혈소판 수 <50 × 10 ⁹ /L	<ol style="list-style-type: none"> 1. 이 약의 투여를 중단하고, 혈구 수치를 모니터한다. 2. ANC >1 × 10⁹/L 및/또는 혈소판 수 >50 × 10⁹/L로 2주 안에 회복되면, 이전 투여량으로 치료를 재개한다. 3. 혈구 수가 낮은 상태로 계속될 경우, 1일 1회 400mg으로 용량 감량을 고려해야 한다.
소아환자 : ANC <1 × 10 ⁹ /L 및/또는 혈소판 수 <50 × 10 ⁹ /L	<ol style="list-style-type: none"> 1. 이 약의 투여를 중단하고, 혈구 수치를 모니터한다. 2. ANC >1.5 × 10⁹/L 및/또는 혈소판 수 >75 × 10⁹/L로 2주 안에 회복되면, 이전 투여량으로 치료를 재개한다. 3. 혈구 수가 낮은 상태로 계속될 경우, 1일 1회 230mg/m²으로 용량 감량을 고려해야 한다. 4. 용량 감량 후에도 호중구 및 혈소판 수치가 낮을 경우, 이 약의 중단을 고려해야 한다.

* ANC = Absolute neutrophil count

임상적으로 유의한 중등도 또는 중증의 비-혈액학적 독성이 나타나는 경우 이 약의 투여를 중단하며, 환자들을 적절히 모니터링, 치료 하여야 한다. 이전 투여량이 1일 2회 300mg인 새롭게 진단된 성인 CML-CP 환자와 1일 2회 400mg인 저항성 또는 불내성의 성인 CML-CP 및 CML-AP 환자는 이러한 독성이 해소된 이후에 1일 1회 400mg으로 투여를 다시 시작할 수 있고, 이전 투여량이 1일 2회 230mg/m²인 소아 환자는 이러한 독성이 해소된 이후 1일 1회 230mg/m²으로 투여를 다시 시작할 수 있다. 이전 투여 용량이 1일 1회 400mg였던 성인 환자나 1일 1회 230mg/m²였던 소아 환자는 투여를 중단하여야 한다. 임상적으로 적절하다고 판단되는 경우, 권장용량으로 재증량 (새로 진단된 만성기 Ph+ CML 성인 환자는 1일 2회, 1회 300mg, 저항성 또는 불내약성을 보이는 만성기 또는 가속기의 Ph+ CML 성인 환자는 1일 2회, 1회 400mg, 소아환자는 1일 2회, 1회 230mg/m²)을 시도한다.

혈청 리파아제 상승 :

혈청 리파아제 수치가 3-4등급으로 상승하는 경우, 성인 환자는 1일 1회 400mg으로의 용량 감량 또는 투약 중단을 고려하여야 한다. 소아 환자는 혈청 리파아제 수치가 1등급 이하로 회복될 때까지 투여를 중단한다. 그 후에, 이전 투여 용량이 1일 2회 230mg/m²였던 소아 환자는 1일 1회 230mg/m²로 투여를 다시 시작할 수 있으며, 이전 투여 용량이 1일 1회 230mg/m²였던 소아환자는 투여를 중단하여야 한다.

혈청 리파아제 수치는 1개월마다 또는 임상적 징후가 있을 때 검사해야 한다.

혈청 빌리루빈 및 간 트랜스아미나제 상승 :

성인환자에서 빌리루빈 수치가 3-4등급으로 상승하는 경우, 1일 1회 400mg으로의 용량 감량 또는 투약 중단을 고려하여야 한다. 소아 환자에서 2등급 이상의 빌리루빈 수치 상승 또는 3등급 이상의 간 트랜스아미나제 상승이 있을 경우, 수치가 1등급 이하로 회복될 때 까지 투여를 중단한다. 그 후에, 이전 투여 용량이 1일 2회 230mg/m²였던 소아 환자는 1일 1회 230mg/m²으로 투여를 다시 시작할 수 있고, 이전 투여 용량이 1일 1회 230mg/m²였던 소아환자는 수치가 1등급 이하로의 회복이 28일 이상 지속될 때까지 이 약을 중단하여야 한다. 빌리루빈과 간 트랜스아미나제 수치는 1개월마다 또는 임상적 징후가 있을 때 검사해야 한다. 이 약의 투여를 잇은 경우, 약을 추가적으로 복용하지 말고 다음번 용량을 평상시대로 복용해야 한다.

신장애 환자

신기능 장애 환자에 대한 임상시험이 실시되지 않았다. 혈청 크레아티닌 수치 >정상 범위상한치의 1.5배인 환자들은 임상시험에서 제외되었다. 닐로티닙과 그 대사체는 신장으로 배설되지 않으므로 신장애 환자에서 전체 체내 청소율의 감소는 예상되지 않는다. 따라서 신기능 장애 환자에서 용량 조정은 필요

		<p>하지 않다.</p> <p>간장애 환자 간장애 환자에게 투여시 다음 <표-4>과 같이 용량감량을 고려해야 한다. <표 4> 간장애에 따른 성인 환자 용량 조정</p> <table border="1"> <tr> <td>새로 진단된 만성기 Ph+CML - 1일 2회, 1회 300mg</td> <td>경증, 중등도, 중증</td> <td>초기용량으로 1일 2회 200mg를 투여하고, 환자의 내약성에 따라 1일 2회 300mg 용량 증가를 고려한다.</td> </tr> <tr> <td>저항성 또는 불내약성을 보이는 만성기 또는 가속기의 Ph+CML - 1일 2회, 1회 400mg</td> <td>경증, 중등도</td> <td>초기용량으로 1일 2회 300mg를 투여하고, 환자의 내약성에 따라 1일 2회 400mg 용량 증가를 고려한다.</td> </tr> <tr> <td></td> <td>중증</td> <td>초기용량으로 1일 2회 200mg를 투여하고, 환자의 내약성에 따라 순차적으로 1일 2회 300mg 투여 이후, 1일 2회 400mg 용량 증가를 고려한다.</td> </tr> </table> <p>*경증 : 경증간장애(Child-Pugh Class A), 중등도: 중등도간장애(Child-Pugh Class B), 중증: 중증간장애(Child-Pugh Class C)</p>		새로 진단된 만성기 Ph+CML - 1일 2회, 1회 300mg	경증, 중등도, 중증	초기용량으로 1일 2회 200mg를 투여하고, 환자의 내약성에 따라 1일 2회 300mg 용량 증가를 고려한다.	저항성 또는 불내약성을 보이는 만성기 또는 가속기의 Ph+CML - 1일 2회, 1회 400mg	경증, 중등도	초기용량으로 1일 2회 300mg를 투여하고, 환자의 내약성에 따라 1일 2회 400mg 용량 증가를 고려한다.		중증	초기용량으로 1일 2회 200mg를 투여하고, 환자의 내약성에 따라 순차적으로 1일 2회 300mg 투여 이후, 1일 2회 400mg 용량 증가를 고려한다.
새로 진단된 만성기 Ph+CML - 1일 2회, 1회 300mg	경증, 중등도, 중증	초기용량으로 1일 2회 200mg를 투여하고, 환자의 내약성에 따라 1일 2회 300mg 용량 증가를 고려한다.										
저항성 또는 불내약성을 보이는 만성기 또는 가속기의 Ph+CML - 1일 2회, 1회 400mg	경증, 중등도	초기용량으로 1일 2회 300mg를 투여하고, 환자의 내약성에 따라 1일 2회 400mg 용량 증가를 고려한다.										
	중증	초기용량으로 1일 2회 200mg를 투여하고, 환자의 내약성에 따라 순차적으로 1일 2회 300mg 투여 이후, 1일 2회 400mg 용량 증가를 고려한다.										
최종 허가 사항	허가일자	2019.8.20										
	효능·효과	붙임 참조										
	용법·용량	붙임 참조										
	사용상의 주의사항	붙임 참조										
	저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월										
	허가조건	해당없음										
국외 허가현황	미국, 유럽 허가											
허가부서	융복합혁신제품지원단 허가총괄팀	허가담당자	박병길, 도원임, 오정원									
심사부서	종양약품과 의약품규격과	심사담당자	(안유) 박소라, 정명아, 박창원 (기시) 김성민, 우선욱, 장정윤									
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	안창수, 이진란, 김강현, 이수정									

* 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. 새로 진단된 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML) 성인 환자의 치료.
이 약의 유효성은 주요분자학적, 세포유전학적 반응률을 근거로 하고 있다.
2. 이매티닙을 포함하는 선행요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 만성기 또는 가속기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML) 성인 환자의 치료.
이 약의 유효성은 세포유전학적, 혈액학적 반응률을 근거로 하고 있다
3. 새로 진단된 만 2세 이상의 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML) 소아 환자 및 이매티닙을 포함하는 선행요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML) 소아 환자의 치료.

○ 용법·용량

1. 새로 진단된 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML) 성인 환자의 치료
: 1일 2회, 1회 300mg
2. 이매티닙을 포함하는 선행요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 만성기 또는 가속기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML) 성인 환자의 치료
: 1일 2회, 1회 400mg
3. 새로 진단된 만2세 이상의 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML) 소아 환자 및 이매티닙을 포함하는 선행요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML) 소아 환자의 치료
: 소아 환자의 용량은 체표면적(BSA, mg/m²)에 근거하여 개인별로 계산한다. 이 약의 권장 용량은 1일 2회, 1회 230 mg/m²이며, 아래 <표 1>을 참고하여 가장 가까운 50mg의 배수용량으로 반올림하여 투여한다(1회 최대용량 400mg). 서로 다른 용량의 캡슐을 조합하여 원하는 용량으로 투여할 수 있다. 이 약의 투여는 임상적 유의성이 관찰되는 한, 또는 수용할 수 없는 독성이 나타나기 전까지 지속되어야 한다.

만6세 미만의 소아 환자에 대한 데이터는 제한적이다(사용상의 주의사항 8.소아에 대한 투여 및 12. 전문가를 위한 정보 2)임상시험 ⑤항 참조)

<표 1> 소아 환자에서 1회 230mg/m² 용량 도식(1일 2회)

체표면적 (BSA, Body Surface Area)	1회 용량 (1일 2회)
≤0.32 m ²	50 mg
0.33 - 0.54 m ²	100 mg
0.55 - 0.76 m ²	150 mg
0.77 - 0.97 m ²	200 mg
0.98 - 1.19 m ²	250 mg

1.20 - 1.41 m ²	300 mg
1.42 - 1.63 m ²	350 mg
≥1.64 m ²	400 mg

이 약은 약 12시간의 간격을 두어야하고, 음식과 함께 복용해서는 안된다. 최소한 식사 1시간 전, 또는 2시간 후에 복용한다. 캡슐을 물과 함께 그대로 삼킨다.

캡슐을 삼키기 어려운 환자인 경우, 캡슐을 열어 내용물을 1 티스푼의 사과소스(으깬 사과)에 뿌려 즉시 복용한다. 1 티스푼 이상의 사과소스나 사과소스(으깬 사과) 이외의 다른 음식을 사용해선 안 된다.

이상반응으로 인한 용량 조정

QT 간격 연장 :

<표 2> QT간격 연장에 따른 용량 조정

QTc 간격 msec >480	<ol style="list-style-type: none"> 1. 이 약의 투여를 중단하고, 혈중 칼륨 수치와 마그네슘 수치를 측정하여 정상하한치보다 낮을 경우 정상치 범위에 들도록 치료하여야 한다. 병용투여약물을 모니터한다. 2. 측정된 QTcF가 450 msec 미만이고 기저치와의 차이가 20 msec 이내로 돌아오면 2주안에 이전 용량으로 재개한다. 3. 2주 후에도 QTcF가 450 msec와 480 msec 사이면 성인 환자의 경우 1일 1회 400mg, 소아 환자의 경우 1일 1회 230 mg/m²으로 용량 감량을 고려해야 한다. 4. 용량 감량 후에도 측정된 QTcF가 480 msec를 초과하면 이 약을 중단한다. 5. 용량 조정이 있으면 조정 후 7일 후 ECG를 반복 측정한다.
------------------	---

기저 질환 (백혈병)과 연관성이 없는 혈액학적 독성 (호중구감소증, 혈소판감소증)이 나타날 경우, 아래 <표 3>과 같은 일시적인 투여 중단 및/또는 용량 감량이 요구될 수 있다.

<표 3> 호중구감소증 및 혈소판감소증에 따른 용량 조정

성인환자 : ANC <1 × 10 ⁹ /L 및/또는 혈소판 수 <50 × 10 ⁹ /L	<ol style="list-style-type: none"> 1. 이 약의 투여를 중단하고, 혈구 수치를 모니터한다. 2. ANC >1 × 10⁹/L 및/또는 혈소판 수 >50 × 10⁹/L로 2주 안에 회복되면, 이전 투여량으로 치료를 재개한다. 3. 혈구 수가 낮은 상태로 계속될 경우, 1일 1회 400mg으로 용량 감량을 고려해야 한다.
소아환자 : ANC <1 × 10 ⁹ /L 및/또는 혈소판 수 <50 × 10 ⁹ /L	<ol style="list-style-type: none"> 1. 이 약의 투여를 중단하고, 혈구 수치를 모니터한다. 2. ANC >1.5 × 10⁹/L 및/또는 혈소판 수 >75 × 10⁹/L로 2주 안에 회복되면, 이전 투여량으로 치료를 재개한다. 3. 혈구 수가 낮은 상태로 계속될 경우, 1일 1회 230mg/m²으로 용량 감량을 고려해야 한다. 4. 용량 감량 후에도 호중구 및 혈소판 수치가 낮을 경우, 이 약의 중단을 고려해야 한다.

* ANC = Absolute neutrophil count

임상적으로 유의한 중등도 또는 중증의 비-혈액학적 독성이 나타나는 경우 이 약의 투여를 중단하며, 환자들을 적절히 모니터링, 치료 하여야 한다. 이전 투여량이 1일 2회 300mg인 새롭게 진단된 성인 CML-CP 환자와 1일 2회 400mg인 저항성 또는 불내성의 성인 CML-CP 및 CML-AP 환자는 이러한 독성이 해소된 이후에 1일 1회 400mg으로 투여를 다시 시작할 수 있고, 이전 투여량이 1일 2회 230mg/m²인 소아 환자는 이러한 독성이 해소된 이후 1일 1회 230mg/m²으로 투여를 다시 시작할 수 있다. 이전 투여 용량이 1일 1회 400mg였던 성인 환자나 1일 1회 230mg/m²였던 소아 환자는 투여를 중단하여야 한다. 임상적으로 적절하다고 판단되는 경우, 권장용량으로 재증량 (새로 진단된 만성기 Ph+ CML 성인 환자는 1일 2회, 1회 300mg, 저항성 또는 불내약성을 보이는 만성기 또는 가

속기의 Ph+CML 성인 환자는 1일 2회, 1회 400mg, 소아환자는 1일 2회, 1회 230mg/m²을 시도한다.

혈청 리파아제 상승 :

혈청 리파아제 수치가 3-4등급으로 상승하는 경우, 성인 환자는 1일 1회 400mg으로의 용량 감량 또는 투약 중단을 고려하여야 한다. 소아 환자는 혈청 리파아제 수치가 1등급 이하로 회복될 때까지 투여를 중단한다. 그 후에, 이전 투여 용량이 1일 2회 230mg/m²였던 소아 환자는 1일 1회 230mg/m²로 투여를 다시 시작할 수 있으며, 이전 투여 용량이 1일 1회 230mg/m²였던 소아환자는 투여를 중단하여야 한다.

혈청 리파아제 수치는 1개월마다 또는 임상적 징후가 있을 때 검사해야 한다.

혈청 빌리루빈 및 간 트랜스아미나제 상승 :

성인환자에서 빌리루빈 수치가 3-4등급으로 상승하는 경우, 1일 1회 400mg으로의 용량 감량 또는 투약 중단을 고려하여야 한다. 소아 환자에서 2등급 이상의 빌리루빈 수치 상승 또는 3등급 이상의 간 트랜스아미나제 상승이 있을 경우, 수치가 1등급 이하로 회복될 때 까지 투여를 중단한다. 그 후에, 이전 투여 용량이 1일 2회 230mg/m²였던 소아 환자는 1일 1회 230mg/m²으로 투여를 다시 시작할 수 있고, 이전 투여 용량이 1일 1회 230mg/m²였던 소아환자는 수치가 1등급 이하로의 회복이 28일 이상 지속될 때까지 이 약을 중단하여야 한다. 빌리루빈과 간 트랜스아미나제 수치는 1개월마다 또는 임상적 징후가 있을 때 검사해야 한다. 이 약의 투여를 잇은 경우, 약을 추가적으로 복용하지 말고 다음번 용량을 정상시대로 복용해야 한다.

신장에 환자

신기능 장애 환자에 대한 임상시험이 실시되지 않았다. 혈청 크레아티닌 수치 >정상 범위상한치의 1.5배인 환자들은 임상시험에서 제외되었다. 닐로티닙과 그 대사체는 신장으로 배설되지 않으므로 신장애 환자에서 전체 체내 청소율의 감소는 예상되지 않는다. 따라서 신기능 장애 환자에서 용량 조정은 필요하지 않다.

간장애 환자

간장애 환자에게 투여시 다음 <표 4>과 같이 용량감량을 고려해야 한다.

<표 4> 간장애에 따른 따른 용량 조정

새로 진단된 만성기 Ph+CML - 1일 2회, 1회 300mg	경증, 중등도, 중증	초기용량으로 1일 2회 200mg를 투여하고, 환자의 내약성에 따라 1일 2회 300mg 용량 증가를 고려한다.
저항성 또는 불내약성을 보이는 만성기 또는 가속기의 Ph+CML - 1일 2회, 1회 400mg	경증, 중등도	초기용량으로 1일 2회 300mg를 투여하고, 환자의 내약성에 따라 1일 2회 400mg 용량 증가를 고려한다.
	중증	초기용량으로 1일 2회 200mg를 투여하고, 환자의 내약성에 따라 순차적으로 1일 2회 300mg 투여 이후, 1일 2회 400mg 용량 증가를 고려한다.

* 경증 : 경증간장애(Child-Pugh Class A), 중등도: 중등도간장애(Child-Pugh Class B), 중증: 중증간장애(Child-Pugh Class C)

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 다른 성분들에 과민증 환자

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

3) 저칼륨혈증, 저마그네슘혈증 또는 QT 연장증후군이 있는 환자

2. 다음 환자에서는 신중히 투여할 것

1) QT 간격 연장

In vitro 자료에서 닐로티닙은 심실재분극 간격(QT interval)을 연장시킬 가능성이 있음이 제안되었다. 새로 진단된 만성기 Ph+CML 환자에 300mg을 1일 2회 투여한 제 3상 임상시험 결과, 항정상태에서 QTcF 간격의 평균 연장(베이스라인에서부터의 변화)은 6msec 였다. 300mg 1일 2회 권장용량에서 QTcF가 480 msec을 초과하는 환자는 없었고, Torsade de Pointes이 보고된 건도 없었다. 이매티닙 저항성 또는 불내성의 만성기 및 가속기 만성골수성백혈병(CML) 환자에 이 약 400mg을 1일 2회 투여한 제 2상 임상시험 결과 항정상태에서 QTcF 간격의 평균 연장(베이스라인으로부터의 변화) 시간은 만성기 환자에서 5msec, 가속기 환자에서 8msec 였고, 4명의 환자 (전체 환자의 1% 미만)에서 500msec를 초과하는 QTcF가 관찰되었다. 건강한 피험자를 대상으로 실시한 시험에서 평균 QTcF 연장은 7msec (CI ± 4msec)였다. QTcF 450msec를 초과하는 피험자는 없었다. 또한 임상시험 동안 임상관련 부정맥, 특히 Torsade de Pointes 에피소드 (일시적이거나 지속적인)는 보고되지 않았다.

이 약을 음식, 강력한 CYP3A4 저해제 및/또는 QT를 연장시킬 가능성이 있다고 알려진 의약품과 함께 부적절하게 투여할 경우, QT 간격이 임상적으로 유의하게 연장될 수 있다. 따라서 이 약과 음식의 병용 투여는 반드시 피해야 하며, 이 약과 강력한 CYP3A4 저해제 및/또는 QT를 연장시킬 가능성이 있는 의약품과의 병용 투여를 피해야 한다. 환자에게 저칼륨혈증과 저마그네슘혈증이 있을 경우 이러한 QT 연장의 위험이 증가할 수 있다.

이 약은 QTc 연장의 유의한 위험이 있는 환자 {선천적 long QT syndrome, 조절되지 않거나 또는 유의한 심장 질환 (최근의 심근경색, 울혈성 심부전, 불안정성 협심증 또는 임상적으로 유의한 서맥 포함)이 있는 환자}에게는 주의하여 사용되어야 한다.

이 약의 투여를 시작하기 전에 ECG 기저치를 측정할 것이 권장되며, 투약 시작 7일 후와 그 이후에는 임상적 징후가 있을 때 ECG 수치를 측정하여야 한다. 이 약의 투여를 시작하기 전에 저칼륨혈증과 저마그네슘혈증을 치료하여야 하며, 특히 이러한 전해질 이상의 위험이 있는 환자에서는 칼륨과 마그네슘 수치를 주기적으로 모니터링 해야 한다.

2) 급사

임상시험에서, 이 약을 복용한 이매티닙 저항성 또는 불내성의 만성기 및 가속기 CML 환자들 중 급사가 흔하지 않은 사례 (0.1-1%)로서 보고되었으며, 이는 과거 심장 질환의 병력이나 유의한 심장 위험 요인을 가진 환자 군에서 나타났다. 또한 병용하는 약물이 있었을 때, 기저 중양 이외의 동반 질환이 빈번히 나타났다. 심실 재분극 이상이 이에 기인하는 요소일 수 있다. Patient-years 동안 시판 후 노출에 근거하여, 자발 보고된 급사의 추정 보고율은 patient-years 당 0.02% 이다. 새로 진단된 만성기 Ph+CML 환자를 대상 제 3상 임상시험에서는 급사가 보고되지 않았다.

3) 상호작용

이 약은 강력한 CYP3A4 저해제 및 항 부정맥약물과 같이 QT 간격을 연장시킬 수 있는 약물과의 병용 투여를 피해야 한다. 이와 같은 약물을 투여해야 하는 경우, 가능하면 이 약의 투여를 중단하는 것이 권장된다. 이 약의 투여를 일시적으로 중단하는 것이 가능하지 않다면, 개개인마다 QT 간격의 연장을 세심하게 모니터링 해야 한다. 이 약과 강력한 CYP3A4 유도제의 병용 투여는 이 약에 대한 노출을 임상적으로 유의한 정도까지 감소시킬 수 있다. 따라서, 이 약을 투여 받는 환자는 CYP3A4 유도력이 더 낮은 대체약물을 선택해야 한다.

4) 간장애

간장애 환자에서 닐로티닙 노출도는 증가한다. 경증~ 중증의 간장애 환자에서 낮은 초기 용량이 요구되며, QT 간격 모니터링을 자주 해야 한다. 경증, 중등도, 중증의 간장애 환자에게 이 약을 투여시 간기능이 정상인 대조군과 비교하여 AUC가 각각 35%, 35%, 19% 증가했다. 닐로티닙은 주로 간에서 대사되므로 간장애 환자들에게는 주의가 요구된다. 소아 환자에서 3/4등급의 빌리루빈, AST 및 ALT 상승이 성인 환자에서 보다 더 높은 빈도로 나타났다. 매달 또는 임상적으로 필요시 간기능 수치를 모니터링 한다.

5) 혈청 리파아제

혈청 리파아제의 상승이 관찰되었으므로 췌장염의 병력이 있는 환자에게 주의가 요구된다. 리파아제의 상승이 복부증상을 동반할 경우, 췌장염이 발생하지 않도록 투여를 중단하고 적절한 진단을 고려한다.

6) 전체 위절제술

전체 위절제술을 받은 환자들에서 닐로티닙의 생체 내 이용률이 감소될 수 있으며, 이러한 환자들에서 더욱 빈번한 추적 관찰이 고려되어야 한다.

7) 중앙용해증후군

이 약을 투여 받은 환자들에서, 중앙용해증후군(TLS)이 보고되었으며, 용법용량에 따라 모니터링 한다.

8) 혈중지질

새로 진단된 CML 환자에 대한 3상 임상시험에서, 이 약을 하루에 두 번 400mg을 투여하였을 때, 1.1%의 환자들에서 3/4 등급의 총 콜레스테롤 수치 상승이 관찰되었다. 하지만 하루에 두 번 300mg을 투여한 환자군에서는 콜레스테롤 수치의 3/4 등급 상승이 관찰되지 않았다. 이 약으로 치료하기 전 지질 프로파일이 측정되어야 하며, 치료를 시작한 뒤 3개월과 6개월 후, 그리고 만성치료기 동안 적어도 1년에 한번은 지질프로파일이 평가되어야 한다. HMG CoA 환원효소 억제제들이 CYP3A4 경로에 의해서 대사가 되므로, 만일 HMG CoA 환원효소 억제제와 같은 지질 수치를 낮추는 약물이 요구되면 치료를 시작하기 전 이 약과의 상호작용을 고려해야 한다.

9) 혈당

새로 진단된 CML 환자에 대한 3상 임상시험에서, 이 약을 하루에 두 번 400 mg을 투약한 환자의 6.9%, 하루에 두 번 300 mg을 투약한 환자의 7.2%에서 3/4 등급의 혈당 증가가 관찰되었다. 이 약으로 치료하기 전 혈당 수치가 평가되어야 하며, 치료 중 임상적 징후가 있는 경우 혈당 모니터링이 권고된다. 혈당 검사 결과 치료가 필요한 경우, 의료진은 국내 표준 진료지침에 따라 치료해야 한다.

10) 심혈관계 사건

새롭게 진단된 만성골수성백혈병 환자들을 대상으로 한 무작위 3상 시험에서 심혈관계 사건이 보고되

있고, 시판 후 조사에서 심혈관계 사건이 관찰되었다. 임상시험에서 치료기간의 중앙값인 60.5개월에 3/4등급의 심혈관계 사건은 말초동맥폐쇄성질환(하루 두 번 300mg와 400mg를 복용시 각각에서 1.4%와 1.1%), 허혈성 심질환(하루 두 번 300mg와 400mg를 복용시 각각에서 2.2%와 6.1%), 허혈성 뇌혈관사건(하루 두 번 300mg와 400mg를 복용시 각각에서 1.1%와 2.2%)을 포함한다. 환자에게 심혈관계 사건의 급성 징후나 증상이 발생하면 즉시 의사의 치료를 받도록 조언해야한다. 이 약으로 치료하는 중에는 표준 지침에 따라서 환자의 심혈관계 상태가 평가되어야할 뿐 아니라, 심혈관계 위험요소가 모니터링되고 적극적으로 관리되어야 한다.

11) 체액저류

새로 진단된 CML환자를 대상으로 한 3상 임상시험에서 흉막삼출, 폐부종, 심낭삼출과 같은 약물관련 체액저류의 심각한 형태가 흔하지 않게(0.1 - 1%) 관찰되었다. 시판 후 보고에서도 유사한 사건들이 관찰되었다. 예상치 못한 급격한 체중의 증가는 주의 깊게 조사되어야 한다. 이 약으로 치료하는 동안 심각한 체액저류의 징후가 나타나면 병인을 평가하고, 환자를 이에 따라 치료해야 한다.

12) B형 간염 재활성화

BCR-ABL 티로신 키나아제 억제제를 투여 받은 B형 간염 바이러스의 보균자에서 B형 간염 재활성화가 나타났다. 일부 사례는 급성 간 부전 또는 간 이식이나 치명적인 결과로 이어지는 전격성 간염을 야기하였다.

환자들은 이 약의 치료를 시작하기 전에 B형 간염 바이러스(HBV) 감염 검사를 받아야 한다. B형 간염 혈청 검사에서 양성인 환자(활성 상태인 환자 포함)는 치료를 시작하기 전에 B형 간염 치료 전문가와 상담해야 하고 이 약의 치료 중 실시된 HBV 감염 검사에서 양성인 환자 또한 전문가와 상담해야 한다. 이 약의 치료가 요구되는 HBV 보균자는 치료 기간 및 치료 종료 후 수개월 동안 HBV 감염 활성화의 징후 및 증상에 대해 면밀하게 모니터링 되어야 한다.

13) 지속적인 깊은 분자학적 반응 유지 시 성인 환자에서의 투약 중단

전형적인 BCR-ABL유전자의 전사체, e13a2/b2a2 또는 e14a2/b3a2를 발현하는 것으로 확인되고 이 약의 투여중단 기준에 적합한 성인 환자들에서 투약 중단이 고려될 수 있다. 환자들은 반드시 BCR-ABL수준을 정량할 수 있는 전형적인 BCR-ABL 전사 및 깊은 분자학적 반응 평가를 받아야 하고, 이 약의 치료 중단 후 분자학적 관해 소실에 대해 평가받아야 한다. 치료 중단에 적합한 환자들의 BCR-ABL 전사 수준은 깊은 분자학적 반응(MR 4.5, BCR-ABL/ABL \leq 0.0032% IS) 이상의 민감도로 international scale(IS)에 따른 분자학적 반응 수준을 측정할 수 있는 신뢰할 수 있는 검증된 정량적 진단 검사를 통해 모니터링 되어야 한다. BCR-ABL 전사 수준은 치료 중단전 및 치료 중단 기간 동안 평가되어야 한다. 주요 분자학적반응(MMR, BCR-ABL/ABL \leq 0.1% IS)을 소실하거나 확증된(confirmed) MR4.0(BCR-ABL/ABL \leq 0.01% IS)을 소실한(최소 4주 간격으로 시행한 연속 두 번의 측정에서 MR4.0을 소실한) 환자는 소실이 일어난 것으로 알려진 때로부터 4주 이내에 이 약을 재 투여해야 한다. 분자학적 반응 재발은 무치료관해기간 동안 나타날 수 있으며, 장기 연구 결과는 없다. 관해 소실여부를 감지하기 위해 빈번한 BCR-ABL 전사수준의 모니터링 및 감별을 포함한 전혈구검사가 필요하다. 재치료 3개월 후 MMR에 도달하지 못한 경우 BCR-ABL kinase domain mutation 검사를 수행해야 한다.

① 새로 진단된 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병 (Ph⁺ CML) 성인 환자에서 지속적인 깊은 분자학적 반응 (MR4.5)을 유지하였을 때 투약 중단

이 약을 1일 2회, 1회 300mg으로 최소 3년간 투약하였고, 투약중단 직전까지 최소 1년간 깊은 분자학적 반응(MR 4.5, BCR-ABL/ABL $\leq 0.0032\%$ IS)을 유지한 만성기의 Ph+ CML 환자에서 이 약의 투여 중단이 고려될 수 있다. 이 약의 투여 중단은 만성 골수성 백혈병 환자에 대한 치료 경험이 있는 의사의 감독 하에서 이뤄져야 한다.

치료 중단 기준에 적합해 이 약의 투여를 중단한 환자들은 반드시 첫 번째 해에는 매 달마다, 두 번째 해에는 6주 마다, 그 후에는 12주 간격으로 BCR-ABL 전사수준검사 및 감별을 포함한 전혈구 검사 모니터링을 실시해야 한다.

무치료관해기간 동안 확진된(confirmed) MR4.0(BCR-ABL/ABL $\leq 0.01\%$ IS)을 소실하였으나 MMR은 유지한 경우 BCR-ABL 전사 수준은 BCR-ABL 전사 수준이 MR4.0과 MR4.5 사이로 회복될 때까지 2주마다 모니터링 해야 한다. BCR-ABL 전사수준이 연속으로 최소 4번의 검사에서 MMR과 MR4.0 사이를 유지한 환자는 원래의 모니터링 스케줄로 돌아갈 수 있다.

무치료관해기간 동안 주요 분자학적 반응(MMR, BCR-ABL/ABL $\leq 0.1\%$ IS)을 소실한 환자는 소실이 일어난 것을 알게 된 시점으로부터 4주 이내에 이 약을 재 투여해야 한다. 이 때, 이 약의 치료는 1일 2회, 1회 300mg으로 재 투여하거나, 투약중단 전 용량을 감량한 환자의 경우에는 1일 1회 400mg으로 재 투여하여야 한다. 이 약의 투여를 재시작한 환자는 주요 분자학적 반응(MMR)이 다시 회복될 때까지 매달, 그리고 주요 분자학적 반응(MMR) 도달 이후에는 12주 마다 BCR-ABL 전사수준을 모니터링 하여야 한다.

② 이매티닙 선행요법 이후 이 약을 투여한 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CML) 성인 환자에서 지속적인 깊은 분자학적 반응 (MR4.5)을 유지하였을 때 투약 중단 이 약을 최소 3년간 투약하였고, 투약중단 직전까지 최소 1년간 깊은 분자학적 반응을 유지한 만성기의 Ph+ CML 환자에서 이 약의 투여 중단이 고려될 수 있다. 이 약의 투여 중단은 만성 골수성 백혈병 환자에 대한 치료경험이 있는 의사의 감독 하에서 이뤄져야 한다.

치료 중단 기준에 적합해 이 약의 투여를 중단한 환자들은 반드시 첫 번째 해에는 매 달마다, 두 번째 해에는 6주마다, 그 후에는 12주 간격으로 BCR-ABL 전사수준검사 및 감별을 포함한 전혈구 검사 모니터링을 실시해야 한다.

무치료관해기간 동안 주요 분자학적반응(MMR)을 소실하거나 confirmed MR4.0을 소실한 (최소 4주 간격으로 시행한 연속 두 번의 측정에서 MR4.0의 소실) 환자는 소실이 일어난 것을 알게 된 시점으로부터 4주 이내에 이 약을 재 투여해야 한다. 이 때, 이 약의 치료는 1일 2회, 1회 300mg 또는 400mg으로 재 투여 되어야 한다. 이 약의 투여를 재시작한 환자는 주요 분자학적 반응(MMR) 또는 MR 4.0이 다시 회복될 때까지 매달, 그리고 주요 분자학적 반응(MMR) 도달 이후에는 12주 마다 BCR-ABL 전사수준을 모니터링 하여야 한다.

3. 이상반응

닐로티닙 안전성 프로파일은 새로 진단된 만성기 Ph+ CML 성인 환자의 무작위, 공개, 활성대조군 3상 임상시험과 저항성 또는 불내성의 만성기 및 가속기 Ph+ CML 성인 환자의 2상 임상시험에서 근거하였다. 또한 이 약의 투여 중단에 대해 연구한 두 개의 임상시험에서 얻어진 안전성 정보도 함께 포함되었다

1) 새로 진단된 만성기 Ph+ CML

다음은 새로 진단된 만성기 Ph+ CML 성인 환자 279명이 300mg 1일 2회의 권장용량을 투여 받은

무작위 제 3상 임상시험 데이터이다. 치료받은 기간의 중앙값은 60.5개월(범위: 0.1-70.8개월)이었다. 매우 흔하게 ($\geq 10\%$) 보고된 비-혈액학적 약물 이상반응은 발진, 가려움증, 두통, 구역, 피로, 탈모, 근육통 및 상복부 통증이었고, 대부분이 경증에서 중등도였다(1 또는 2등급). 변비, 설사, 건조 피부, 근육경련, 관절통, 복통, 말초부종, 구토 및 무력증은 덜 흔하게 ($<10\%$, $\geq 5\%$) 관찰되었고, 중증도는 경증에서 중등도로써, 조절가능하고 용량 감량이 필요하지 않았다. 약물 연관성 여부와 무관하게 흉막 및 심낭 삼출이 이 약 300mg 1일 2회 복용한 환자의 2% 및 1% 미만에서 각각 발생하였다. 약물 연관성 여부와 무관하게 위장관 출혈은 3%에서 보고되었다.

권장용량으로 300mg을 1일 2회 투여 후 항정상태에서 QTcF 간격의 평균 연장(베이스라인에서부터의 변화) 시간은 6msec였다. 400mg 1일 2회 투여 및 400mg 1일 1회 투여군에서 항정상태에서 QTcF 간격의 평균 연장(베이스라인으로부터의 변화) 시간은 각각 6msec 및 3msec였다. 어느 시험 약 투여군에서도 이 약 투여 중에 QTcF가 500msec를 초과하는 환자는 없었으며, Torsade de Pointes 또한 관찰되지 않았다. 이 약 투여 중에 QTcF가 베이스라인에서부터 60 msec를 초과하여 증가한 경우가 5명의 환자에서 관찰되었다(300mg 1일 2회 투여군에서 1명, 400mg 1일 2회 투여군에서 4명). 어느 투여군에서도 투여 중에 45% 미만의 LVEF를 나타낸 환자는 없었으며, 베이스라인에서부터 15% 이상 감소한 환자도 없었다. 어느 투여군에서도 급사가 보고된 적이 없었다. 이 약의 1일2회 300mg 투여군에서 혈액학적 약물 이상반응은 골수 억제제를 포함한다: 혈소판감소증(18%), 호중구감소증(15%) 및 빈혈(8%). 생화학적 약물이상반응은 알라니아미노전이효소 증가(24%), 고빌리루빈혈증(16%), 아스파테이트 아미노전이효소 증가(12%), 리파제 증가(11%), 혈중 빌리루빈 증가(10%), 고혈당증(4%), 고콜레스테롤혈증(3%), 고중성지방혈증($<1\%$)을 포함한다. 3/4 등급의 실험실적 이상은 표-7에서 기술한다. 약물이상반응 때문에 투여를 중단한 환자는 10%였다.

2) 이매티닙 저항성 또는 불내성의 만성기 및 가속기 Ph+ CML

다음은 이매티닙을 포함한 1개 이상의 이전 치료에 저항성 또는 불내성인 만성기 (321명)와 가속기 (137명) Ph+ CML 성인 환자 458명이 400mg 1일 2회의 권장용량을 투여 받은 공개 표식, 다기관 임상시험 데이터이다.

매우 흔하게 보고된 (만성기 및 가속기 집단 전체에서 $\geq 10\%$) 비-혈액학적 약물 이상반응은 발진, 가려움증, 구역, 두통, 피로, 변비, 설사, 구토 및 근육통으로 대부분은 경증에서 중등도였다. 탈모, 근육경련, 식욕감소, 관절통, 뼈의 통증, 복통, 말초부종 및 무력증이 더 낮은 빈도($<10\%$, $\geq 5\%$) 로 관찰되었으며, 이는 경증에서 중등도였다(1 또는 2 등급).

흉막 및 심낭 삼출뿐 아니라 체액 저류 합병증이 이 약을 복용한 환자의 1% 미만에서 발생하였다. 심부전은 1% 미만 환자에서 관찰되었고, 위장관 및 중추신경계 출혈은 1% 및 1% 미만에서 각각 보고되었다. 500msec를 초과하는 QTcF가 4명의 환자 ($<1\%$)에서 관찰되었다. (일시적이거나 지속적인) Torsade de Pointes의 에피소드가 관찰된 적이 없다. 혈액학적 약물 이상반응은 골수억제제를 포함한다: 혈소판감소증(31%), 호중구감소증(17%) 및 빈혈(14%). 3/4 등급의 실험실적 이상은 <표 7>에서 기술한다. 이상반응 때문에 투여를 중단한 환자는 만성기와 가속기에서 각각 16%와 10%였다.

3) 가장 빈번히 보고된 약물이상반응

<표 5>는 임상시험에서 이 약을 투여 받은 성인 환자의 5% 이상에서 보고된 비-혈액학적 약물이상반응(실험실적 이상 제외)을 기술한 것이다. 약물이상반응은 다음과 같이 가장 빈번하게 나타난 반응을 먼저 기재하고 심각성이 감소하는 순으로 기재하였다. 또한 개별 약물이상반응의 빈도 카테고리는

다음의 방식(CIOMS III)에 근거하였다: 매우 흔하게 ($\geq 1/10$), 흔하게 ($\geq 1/100, < 1/10$).

<표 5> 가장 빈번히 보고된 비-혈액학적 약물이상반응 ($\geq 5\%$)

		새로 진단된 만성기 Ph+CML						저항성 또는 불내성 만성기 및 가속기 Ph+CML			
		60개월 분석 결과						24개월 분석 결과			
		타 시 그 나 300mg 1일 2회	타 시 그 나 400mg 1일 2회	이 매 티 닙 400mg 1일 1회	타 시 그 나 300mg 1일 2회	타 시 그 나 400mg 1일 2회	이 매 티 닙 400mg 1일 1회	타시그나 400mg 1일 2회			
		모든 등급 (%)			3 또는 4 등급 (%)			모든 등급 (%)	3/4 등급 (%)	CML-CP 3/4 등급 (%)	CML-AP 3/4 등급 (%)
장기분류 /빈도	약물이상반응	279명 %	277명 %	280명 %	279명 %	277명 %	280명 %	458명 %	458명 %	321명 %	137명 %
대사 및 영양 장애											
흔하게	식욕감소	4	4	3	0	0	0	8	<1	<1	0
신경계 장애											
매우 흔하게	두통	16	22	10	2	1	<1	15	1	2	<1
위장관 장애											
매우 흔하게	구역	14	21	35	<1	1	<1	20	<1	<1	<1
매우 흔하게	변비	10	7	3	0	<1	0	12	<1	<1	0
매우 흔하게	설사	9	7	31	<1	0	3	11	2	2	<1
매우 흔하게	구토	6	9	19	0	1	0	10	<1	<1	0
매우 흔하게	상복부 통증	10	9	8	1	0	<1	5	<1	<1	0
흔하게	복통	6	6	4	0	<1	0	6	<1	<1	<1
흔하게	소화불량	5	5	6	0	<1	0	3	0	0	0
피부 및 피하조직 장애											
매우 흔하게	발진	33	39	14	<1	3	2	28	1	2	0
매우 흔하게	가려움	18	16	5	<1	<1	0	24	<1	<1	0
매우 흔하게	탈모	10	14	6	0	0	0	9	0	0	0
흔하게	건조피부	10	12	5	0	0	0	5	0	0	0
흔하게	홍반	3	6	3	0	0	0	5	<1	<1	0
근골격계 및 결합조직 장애											
매우 흔하게	근육통	10	12	13	<1	<1	<1	10	<1	<1	<1
매우 흔하게	관절통	8	10	8	<1	0	<1	7	<1	1	0
흔하게	근육경련	9	9	30	0	<1	1	8	<1	<1	0
흔하게	뼈의통증	4	5	4	0	<1	<1	6	<1	<1	0
흔하게	사지 끝 통증	5	3	8	<1	<1	<1	5	<1	<1	<1
전신장애 및 투여 부위											
매우 흔하게	피로	12	11	13	0	<1	1	17	1	1	<1
흔하게	무력감	9	5	9	<1	<1	0	6	0	0	0
흔하게	말초부종	5	7	18	<1	0	0	6	0	0	0

4) 임상시험에서 얻은 추가적인 결과

아래<표 6>의 약물이상반응은 임상시험에서 이 약의 권장용량을 투여받은 성인 환자 중 5% 미만의 빈도로 보고된 것이다 (빈도 : 흔하게 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), 흔하지 않게 ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), 단독 사례는 "빈도 알려지지 않음"으로 기술). 실험실적 이상에 대해서는, <표 5>에 기재되지 않은 매우 흔한 사례 ($\geq 1/10$)를 아래에 포함시켰다. 약물이상반응은 임상적 관련성에 근거하여 포함되었으며, 각각의 분류 내에서 중증도가 높은 순서대로 기재되었다 (두 임상 시험에서 얻은 약물이상반응 : 1. 새로 진단된 만성기 Ph+CML 환자의 60개월 분석, 2. 저항성 또는 불내성을 보이는 만성기 또는 가속기 Ph+CML 환자의 24개월 분석).

<표 6> 성인환자 대상 임상시험에서 나타난 약물이상반응

감염 및 침습	
흔하게	모낭염, 상기도 감염(인두염, 코인두염, 비염을 포함)
흔하지 않게	폐렴, 기관지염, 요도감염, 단순포진 감염, 칸디다증(구강 칸디다증 포함), 위장관염
빈도 알려지지 않음	패혈증, 피하 고름, 항문 고름, 종기, 무좀, B형간염 재활성화
양성, 악성 및 미확인 신생물	
흔하게	피부 유두종
빈도 알려지지 않음	구강 유두종, 파라단백혈증
혈액 및 림프계 장애	
흔하게	백혈구감소증, 호산구증가증, 발열성 호중구감소증, 범혈구감소증, 림프구감소증
빈도 알려지지 않음	혈소판증가증, 백혈구증가증
면역계 장애	
빈도 알려지지 않음	과민반응
내분비계 장애	
흔하지 않게	갑상선항진증, 갑상선저하증
빈도 알려지지 않음	이차성 부갑상선항진증, 갑상선염
대사 및 영양 장애	
매우 흔하게	저인산혈증 (혈중 인 감소 포함)
흔하게	전해질 불균형(저마그네슘혈증, 고칼륨혈증, 저칼륨혈증, 저나트륨혈증, 저칼슘혈증, 고칼슘혈증, 고인산혈증), 당뇨, 고혈당증, 고콜레스테롤혈증, 고지혈증, 고중성지방혈증
흔하지 않게	통풍, 탈수, 식욕증가, 이상지질혈증
빈도 알려지지 않음	고요산혈증, 저혈당증
정신 장애	
흔하게	우울, 불면증, 불안
빈도 알려지지 않음	지남력장애, 혼동, 기억상실증, 불쾌감
신경계 장애	
흔하게	어지럼증, 말초신경병증, 감각저하, 지각이상
흔하지 않게	두개내 출혈, 허혈성 뇌졸중, 일과성허혈발작, 뇌경색증, 편두통, 의식상실(실신 포함), 진전, 주의력 장애, 지각과민증
빈도 알려지지 않음	뇌혈관사고, 뇌기저동맥협착증, 대뇌부종, 시각신경염, 기면, 이상감각, 하지불안증후군
눈 장애	
흔하게	눈출혈, 눈주위부종, 눈 가려움, 결막염, 눈건조(눈마름증 포함)
흔하지 않게	시력장애, 흐린시력, 시력감소, 눈꺼풀 부종, 광시증, 총혈(공막, 결막, 눈), 눈자극, 결막출혈
빈도 알려지지 않음	유두부종, 복시, 눈부심, 눈팽창, 눈꺼풀염, 안통, 맥락망막병증, 알려지지성 결막염, 눈

지 않음	표면 질환
귀 및 미로 장애	
흔하게	현기증
빈도 알려지지 않음	청력손상, 귀 통증, 이명
심장 장애	
흔하게	협심증, 부정맥(방실블럭, 심장조동, 주기외수축, 심방세동, 빈맥, 서맥을 포함), 두근거림, QT 연장
흔하지 않게	심부전, 심근경색증, 관상동맥질환, 심장잡음, 심낭삼출, 청색증
빈도 알려지지 않음	심실기능장애, 심장막염, 박출율 장애
혈관 장애	
흔하게	고혈압, 흉조
흔하지 않게	고혈압성 발작, 말초동맥 폐쇄성 질환, 간혈성 파행, 사지동맥협착, 혈중, 동맥경화증
빈도 알려지지 않음	출혈성 쇼크, 저혈압, 혈전증, 말초동맥협착증
호흡기, 흉부 및 종격 장애	
흔하게	호흡곤란, 운동호흡곤란, 비출혈, 기침, 발성장애
흔하지 않게	폐부종, 흉막삼출, 간질폐질환, 흉통, 흉막염, 인후두통, 인후자극
빈도 알려지지 않음	폐고혈압, 쌉쌉거림, 입인두 통증
위장관 장애	
흔하게	체장염, 복부불쾌, 복부 팽만, 소화불량, 미각이상, 위장내 가스
흔하지 않게	위장관 출혈, 혈변, 구강궤양, 위식도 역류, 구내염, 식도통증, 구내건조, 위염, 치아민감
빈도 알려지지 않음	위장궤양성 천공, 복막위 출혈, 토혈, 위궤양, 궤양성 식도염, 장복성 장폐색, 장염, 치질, 열공 탈장, 직장 출혈, 치은염
간담도계 장애	
매우 흔하게	고빌리루빈혈증(혈중 빌리루빈 상승 포함)
흔하게	간 기능 이상
흔하지 않게	간 독성, 독성 간염, 황달
빈도 알려지지 않음	담즙정체, 간 비대
피부 및 피하조직장애	
흔하게	야간발한, 습진, 두드러기, 다한증, 타박상, 여드름, 피부염(알레르기성, 박탈성 및 여드름성 포함)
흔하지 않게	박탈성 발진, 악물발진, 피부 통증, 반상출혈, 얼굴부종
빈도 알려지지 않음	건선, 다형홍반, 결절홍반, 피부궤양, 손-발바닥 홍반성감각이상증후군, 점상출혈, 광과민증, 물집, 피부 낭종, 피지선 증식, 피부 위축, 피부 변색, 피부박리, 피부 색소침착, 피부 비대, 과다각화증
근골격계 및 결합조직 장애	
흔하게	근골격성 흉통, 근골격성 통증, 요통, 목통증, 측복통, 근약화,
흔하지 않게	근골격 경직, 관절종창
빈도 알려지지 않음	관절염
신장 및 요도 장애	
흔하게	빈뇨증
흔하지 않게	배뇨장애, 긴박성 배뇨, 야뇨증
빈도 알려지지 않음	신부전, 혈뇨, 요실금, 색뇨증
생식기계 및 유방 장애	
흔하지 않게	유방통, 여성형유방증, 발기장애
빈도 알려지지 않음	유방의 경화, 월경 과다증, 유두종창
전신장애 및 투여부위	

흔하게	발열, 흉통(비심인성 흉통 포함), 통증, 흉부 불쾌감, 권태감
흔하지 않게	얼굴부종, 폐부종, 인플루엔자 유사 증상, 오한, 체온 변화 (열감, 한기 포함)
빈도 알려지지 않음	국소 부종
임상검사치	
매우 흔하게	알라닌 아미노전이효소 증가, 아스파테이트 아미노전이효소 증가, 리파아제 증가, 지질 단백질콜레스테롤 증가(저밀도 및 고밀도 포함), 총콜레스테롤 증가, 혈중 중성지방 증가
흔하게	헤모글로빈 감소, 혈중 아밀라제 증가, 감마-글루타밀 전이효소 증가, 혈중 크레아틴 인산활성효소 증가, 혈중 알칼리 포스파타제 증가, 혈중 인슐린 증가, 체중 감소, 체중 증가, 글로불린 감소
흔하지 않게	혈중 젖산탈수소효소 증가, 혈중 요소 증가
빈도 알려지지 않음	트로포닌 증가, 혈중 비결합 빌리루빈 증가, 혈중 인슐린 감소, 인슐린 C-단백 감소, 혈중 부갑상선 호르몬 증가

5) 실험실적 이상

성인 환자에서 일상 혈액학적 또는 생화학적 실험실 수치에 있어 임상적으로 관련이 있거나 중증인 이상은 아래 <표 7>에 나타나 있다.

<표 7> 3/4등급 실험실적 이상

	새로 진단된 만성기 Ph+CML			저항성 또는 불내성 Ph+CML	
	타시그나 300mg 1일 2회 N=279	타시그나 400mg 1일 2회 N=277	이매티닙 400mg 1일 1회 N=280	타시그나 400mg 1일 2회 CML-CP N=321	타시그나 400mg 1일 2회 CML-AP N=137
혈액학적 지표					
골수 억제					
- 호중구감소증	12%	11%	22%	31%	42%
- 혈소판감소증	10%	12%	9%	30%	42%
- 빈혈	4%	5%	6%	11%	27%
생화학적 지표					
- 크레아티닌 상승	0%	0%	<1%	1%	<1%
- 리파아제 상승	9%	10%	4%	18%	18%
- SGOT (AST) 상승	1%	3%	1%	3%	2%
- SGPT (ALT) 상승	4%	9%	3%	4%	4%
- 지인산혈증	8%	10%	10%	17%	15%
- 총 빌리루빈 상승	4%	9%	<1%	7%	9%
- 혈당상승	7%	7%	<1%	12%	6%
- 콜레스테롤상승	0%	1%	0%	-	-
- 중성지방 상승	0%	<1%	0%	-	-

6) 지속적인 깊은 분자학적 반응을 유지한 Ph+CML 성인 환자에서의 치료중단

이 약의 투여를 중단할 시, 환자는 중단 이전 보다 빈번한 근골격계 증상(근육통, 사지통증, 관절통, 뼈통증, 척추통증 또는 근골격 통증)을 경험할 수 있다.

새롭게 진단된 만성기의 Ph+ CML 성인 환자들을 대상으로 한 2상 임상시험(N=190)에서 근골격계 증상은 이 약을 중단하기 직전 1년 동안에는 16.3%의 환자에서 보고된 반면, 투여를 중단한 뒤 1년 이내에는 24.7%의 환자에서 보고되었다.

이매티닙에 이어 이 약을 투여한 만성기의 Ph+ CML 성인 환자들을 대상으로 한 2상 임상시험

(N=126)에서 근골격계 증상은 이 약을 중단하기 직전 1년 동안에는 14.3%의 환자에서 보고된 반면 투여를 중단한 뒤 1년 이내에는 42.1%의 환자에서 보고되었다.

7) 자발보고 및 문헌에 보고된 약물유해반응

다음 이상반응은 자발보고, 문헌, 동정적 사용 및 허가용 임상시험 이외의 임상연구를 통한 시판 후 경험을 통해 보고되었다. 이 반응들은 규모가 명확하지 않은 집단에서 자발적으로 보고되었기 때문에 그 빈도나 널로티넵 노출과의 인과관계를 신뢰성 있게 추정하는 것이 항상 가능하지는 않다.

빈도 알려지지 않음: 중앙용해증후군, B형 간염 재활성화가 이 약을 투여 받은 환자에서 보고되었다.

8) 소아 환자

소아 (만2세부터 만18세 미만) 만성기 Ph+CML 환자에 대한 이 약의 안전성은 두 개의 임상시험(69명)에서 연구되었다. 소아 환자에서 관찰된 이상반응의 빈도, 종류 및 중증도는 일반적으로 성인 환자에서 관찰된 결과와 유사하였으나 실험실적 이상 중 고빌리루빈혈증 (3/4등급: 13.0%) 및 트랜스아미나제 상승(AST 3/4등급: 1.4%, ALT 3/4등급: 8.7%)은 성인 환자에서보다 더 높은 빈도로 보고되었다. 치료 중 빌리루빈과 간 트랜스아미나제 수치를 모니터링 하여야 한다.

9) 소아 환자의 성장지연

노출기간 중앙값 33개월인 각각의 코호트 연구(새로 진단된 및 저항성/불내성 만성기 Ph+CML)를 포함한 소아에 대한 제 2상 임상시험(n=58)에서, 키의 성장 및 성장 둔화와 연관된 정도 및 중증도의 약물 이상반응이 3명(5.2%)의 환자에서 보고되었다. 3명 중 2명의 청소년 환자는 성장지연(키의 감소)을, 1명의 어린이 환자는 성장호르몬 결핍 및 정상보다 작은 키를 보였다. 골연령 혹은 골생화학표지자와 관련된 부정적인 영향 또는 사춘기의 지연은 없었다. 이 약으로 치료받는 소아 환자의 경우, 성장을 면밀히 모니터링해야 한다. (7. 소아 환자에 대한 투여 참조)

10) 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 669명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 61.3%(410/669명, 973건)이 보고되었다. 이 중 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

		중대한 이상사례 4.5%(30/669명, 37건)	중대한 약물이상반응 0.7%(5/669명, 8건)
흔 하 지 않게 ≥0.1% 이고 <1%	피부 및 피하조직 장애	발진, 얼굴부종	발진
	위장관계 장애	기계적 장폐색증, 만성 위염, 상복부통, 위염, 위출혈	만성위염
	근골격계 및 결합조직 장애	골절불유합	-
	감염 및 침습	감염성대상포진, 비정형폐렴, 요도감염, 위막성대상포진, 인두염	-
	혈액 및 림프계 장애	림프절염, 혈소판감소증, 호중구감소증	혈소판감소증, 호중구감소증
	신경계 장애	두통, 대뇌동맥폐색, 시상경색	두통, 대뇌동맥폐색
	전신장애 및 투여부위 상태	발열, 무력증	무력증
	간담도 장애	만성담낭염	-
	호흡기계, 흉부 및 종격 장애	흉막삼출	-
	심장 장애	두근거림, 불안정성협심증, 울혈성심부전	-
신장 및 비뇨기 장애	급성신손상, 세뇨관간질	-	

	신염, 신장장애, 요관장애	
손상, 중독 및 시술상 합병증	발골절	-
신생물 양성, 악성 및 상세불명(낭종 및 용종 포함)	악성구개신생물, 악성신생물진행	-
제품 문제	기구이탈	-

또한, 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

	예상하지 못한 이상사례 6.9%(46/669명, 55건)	예상하지 못한 약물이상반응 1.2%(8/669명, 8건)	
흔 하지 않게 ≥0.1% 이고 <1%	피부 및 피하조직 장애	피부플라크	-
	위장관계 장애	십이지장궤양, 대장용종, 매복니, 식도정맥류, 위용종, 치통, 항문열창, 항문염증	-
	근골격계 및 결합조직 장애	건초염, 골다공증, 골절불유합, 근육병증, 서혜부통증, 족저근막염, 추간판탈출증, 피부경화증	근육병증, 피부경화증
	감염 및 침습	눈의연조직염, 독감, 부고환염, 비정형폐렴, 연조직염, 질감염, 충수돌기염, 치주염	눈의연조직염, 부고환염
	신경계 장애	대뇌동맥폐색, 안면마비	대뇌동맥폐색
	전신장애 및 투여부위 상태	보행장애	-
	대사 및 영양 장애	다음증(조갈증), 철결핍	-
	간담도 장애	간낭종, 간염, 만성담낭염, 증식성담낭병증	간염
	시각 장애	눈꺼풀기능장애, 눈물흘림증가, 망막색소침착, 야맹, 핵백내장	눈꺼풀기능장애
	정신 장애	공황발작, 섬망	-
	생식계 및 유방 장애	외음부질가려움, 월경통	월경통
	신장 및 비뇨기 장애	세뇨관간질신염, 신장장애, 요관장애	-
	손상, 중독 및 시술상 합병증	발골절	-
	내분비 장애	갑상선종괴	
	신생물 양성, 악성 및 상세불명(낭종 및 용종 포함)	악성구개신생물, 지방종, 혈관종	-
	제품 문제	기구이탈	-

4. 일반적 주의

- 1) 이 약은 만성골수성백혈병 환자에 대한 치료경험이 있는 의사의 감독 하에서만 투여한다.
- 2) 이 약의 투여는 혈소판감소증, 호중구감소증 및 빈혈(NCI CTC 3/4등급)과 종종 연관이 있으며, 그 발생은 이매티닙 저항성 또는 불내성 만성골수성백혈병, 특히 가속기에서 더 빈번하다. 따라서 전혈구수는 투여 첫 2개월 동안은 2주마다, 이후에는 1개월 마다 또는 임상적 징후가 있을 때 검사해야 한다. 골수억제는 대체로 가역적이며, 이 약을 일시적으로 중단하거나 또는 용량을 감량함으로써 조절될 수 있다.
- 3) 이 약의 운동 능력이나 운전 또는 기계 조작에 대한 영향과 관련된 시험은 실시되지 않았다. 이 약 투여 시 어지러움, 구역, 구토와 같은 이상반응이 발생할 수 있으므로 운전이나 기계 조작 시 주의가 요구된다.

4) 이 약의 치료에서 총 혈중 콜레스테롤 상승이 보고되었다. 이 약을 투여하기 전에 지질프로파일을 측정하고, 치료를 시작한 뒤 3개월과 6개월 후, 그리고 만성치료기 동안 적어도 1년에 한번은 지질프로파일이 평가되어야 한다.

5) 이 약의 치료에서 혈당 수치의 상승이 보고되었다. 이 약을 투여하기 전에 평가하고 투여 중 모니터링 해야 한다.

6) 중앙용해증후군(TLS)의 발생가능성이 있으므로 이 약을 투여하기 전에 임상적으로 의미있는 탈수를 교정하고 고요산혈증의 치료를 권장한다.

7) 임상시험에서 최근의 심근경색, 울혈성 심부전, 불안정성 협심증 또는 임상적으로 유의한 서맥을 포함한 조절되지 않거나 중대한 심장질환 환자는 제외되었다. 심장질환을 가진 환자에 투여할 때는 주의해야 한다.

8) 주기적으로 또는 치료법이 변경되었을 때에는 불충분한 반응(Suboptimal response), 치료법에 대한 반응 상실, 환자의 낮은 순응도 또는 약물상호작용 가능성을 확인하기 위해 이 약의 반응에 대한 모니터링을 수행해야 한다. 모니터링을 통하여 만성골수성백혈병환자의 적절한 관리가 이루어져야 한다.

9) 소아환자의 성장과 발달에 미치는 영향

새로 진단되거나 이매티닙 또는 다사티닙에 저항성 또는 불내성 소아 환자의 만성기 CML에 대한 이 약의 소아 임상연구(노출기간 중앙값 33개월)에서, 키의 성장 및 성장 둔화와 연관된 정도 및 중등도의 약물이상반응이 3명(5.2%)에서 보고되었다. 소아 환자에서 뼈의 성장 및 발달에 대하여 모니터링 한다.(3.이상반응 9)항 참조)

5. 상호작용

1) 닐로티닙은 주로 간의 CYP3A4에 의해 산화적 대사되며 다중 약물 유입 펌프인 P-glycoprotein(P-gp)에 대한 기질이다. 따라서, 전신 흡수된 닐로티닙의 흡수와 이에 따른 소실은 CYP3A4 및/또는 P-gp에 영향을 미치는 약물에 의해 영향을 받을 수 있다.

2) 닐로티닙의 혈장 농도를 증가시킬 수 있는 약물

닐로티닙과 이매티닙 (P-gp와 CYP3A4의 기질이자 조정자)을 병용 투여한 1상 임상시험에서, 두 약물이 모두 CYP3A4 및/또는 Pgp에 약간의 저해 효과를 보였다. 두 약물을 병용 투여했을 때, 이매티닙의 AUC는 18%에서 39%로 증가하였으며, 닐로티닙의 AUC는 18%에서 40%로 증가하였다. 건강한 피험자에서 강력한 CYP3A4저해제인 케토코나졸과 병용투여되었을 때 닐로티닙의 생체이용율은 3배까지 증가되었다. 따라서 케토코나졸 또는 다른 강력한 CYP3A4저해제(예: 이트라코나졸, 보리코나졸, 클래리스로마이신, 텔리스로마이신, 리토나비어, 다른 단백질분해효소(protease) 저해제)와 병용 투여해서는 안된다. CYP3A4 저해효과가 없거나 극미한 대체약물과의 병용투여가 고려되어야 한다.

3) 닐로티닙의 혈장 농도를 감소시킬 수 있는 약물

건강한 피험자에서 CYP3A4 유도제인 리팜피신을 1일 600mg 12일간 투여했을 때, 닐로티닙에 대한 전신 노출 (AUC)은 약 80% 감소하였다.

CYP3A4 활성 유도제는 닐로티닙의 대사를 증가시켜 약물의 혈장 농도를 감소시킬 수 있다. CYP3A4를 유도시키는 약물(예, 페니토인, 리팜피신, 카르바마제핀, 페노바르비탈, St.John's Wort)과의 병용투여는 닐로티닙의 노출을 감소시킬 수 있다. CYP3A4유도제 치료가 필요한 환자에서는 더 낮은 효소 유도력을 가진 약물의 선택이 고려되어야 한다. 닐로티닙의 용해도는 pH 의존적이며, pH

가 높아질수록 용해도가 감소한다. 건강한 피험자에서 에소메프라졸을 1일 40mg 5일간 투여했을 때, 위장내 pH는 현저하게 상승하였으나, 닐로티닙의 흡수는 경미하게 감소하였다 (Cmax 27% 감소, AUC0-∞ 34% 감소). 이 약은 필요시 에소메프라졸 또는 다른 PPI (proton pump inhibitor)와 함께 투여할 수 있다.

건강인을 대상으로 한 시험에서 파모티딘 투여 2시간 전 및 10시간 후 이 약 400 mg 을 단회 투여 하였을 때 닐로티닙 약동학에 유의한 변화는 관찰되지 않았다. 그러므로 H2 억제제의 병용 투여가 필요할 때에는 닐로티닙 투여 약 10시간 전 및 2시간 후에 투여할 수 있다.

같은 시험에서 이 약 투여 2시간 전 또는 후에 제산제(수산화알루미늄/수산화마그네슘/시메티콘)를 투여하였을 때 닐로티닙의 약동학에는 변화가 없었다. 그러므로 필요시, 닐로티닙 투여 약 2시간 전 또는 후에 제산제를 투여할 수 있다.

4) 닐로티닙에 의해 약물의 전신 농도가 변동될 수 있는 약물

닐로티닙은 in vitro에서 경쟁적 CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 및 UGT1A1 저해제로 알려져 있으며, Ki 수치는 CYP2C9에서 가장 낮았다 (Ki=0.13 microM). 효소유도 시험에서 닐로티닙은 CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9의 in vitro 유도제로 알려졌다. 건강한 피험자에서, 닐로티닙은 임상적으로 유의한 농도에서 민감한 CYP2C9 기질인 와파린의 약물동태 또는 약물역학을 변화시키지 않았다. 이 약은 항응고 효과를 증가시키지 않고 와파린과 동시에 투여될 수 있다. CML 환자에서 닐로티닙 400mg을 하루에 두 번 12일 동안 투여했을 때, 경구 미다졸람(CYP3A4기질)의 전신노출이 2.6배 증가하였다. 닐로티닙은 중등도 CYP3A4 저해제이므로, CYP3A4에 의해 주로 대사되는 다른 약물 (예, 특정 HMG-CoA 환원효소 억제제)들을 닐로티닙과 병용투여하면 전신노출이 증가할 수 있다. CYP3A4기질이거나 좁은 치료계수를 가지는 약물들(알펜타닐, 사이클로스포린, 디하이드로에르고타민, 에르고타민, 펜타닐, 시롤리무스, 타크로리무스 등)을 닐로티닙과 병용투여할 때에는 적절한 모니터링과 용량조절이 필요하다.

5) 항부정맥 약물과 QT를 연장시킬 수 있는 다른 약물

이 약과 항부정맥 약물 (예: 아미오다론, 디소피라미드, 프프로카인아미드, 퀴니딘, 소타롤) 또는 QT 간격을 연장시킬 수 있는 다른 약물 (예: 클로로퀸, 할로판트린, 클레리스로마이신, 할로페리돌, 메타돈, 목시플록사신, 베프리딜, 피모자이드)와의 병용을 피해야 한다.

6) 음식과의 상호작용

이 약과 음식을 함께 복용할 경우, 닐로티닙의 혈청 농도가 증가하여 흡수와 생체이용률이 증가될 수 있다. CYP3A4를 저해하는 것으로 알려진 자몽주스나 다른 음식들은 피해야 한다.

6. 임부 및 수유부 및 가임여성에 대한 투여

1) 임부

(1) 위험성 요약: 이 약은 임부에게 투여 시 태아에게 유해한 영향을 미칠 수 있다. 이 약의 임부에서의 사용에 대한 충분한 자료는 없다. 랫드 및 토끼에 대한 생식시험 결과에 따르면, 사람에서의 닐로티닙 최대 권장 용량인 1일 2회 400mg 노출보다 낮거나 동일한 노출량에서 닐로티닙으로 유도된 배태자 독성이 (태아기의 닐로티닙 노출 후) 나타났다. 이 약은 꼭 필요한 경우가 아니라면 임신기간 동안 투여되어서는 안 된다. 임신 동안 이 약의 투여가 필요한 경우 또는 이 약을 복용하는 중 임신하게 된 경우에는 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험을 알려줘야 한다.

이 약을 투여 받는 환자가 임신을 고려하는 경우, 사용상의 주의사항의 "다음 환자에는 신중히 투여

할 것"항에 정해진 기준에 따라 적합한 환자에게 이 약의 투여 중단이 고려될 수 있다. 무치료 관해 기 중 임신한 환자에 대한 임상데이터는 제한적이다. 무치료 관해기 동안 임신을 계획 중인 환자에게는 임신기간 중 이 약의 재 투여 가능성이 있음을 알려야 한다.

(2) 동물시험: 닐로티닙은 최기형성을 유발하지는 않았으나, 모체독성을 보였던 용량에서 배·태자 독성을 보였다. 암수컷을 대상으로 한 생식시험과 암컷을 대상으로 한 배자독성시험 모두에서 착상 후 배자 손실의 증가가 관찰되었다. 랫드에서는 배자 치사율 및 태자 영향(주로 태자 체중 감소, 내장 및 골격 변형) 및 토끼에서는 태자흡수 증가 및 골격변형이 배자독성시험에서 나타났다. 일반적으로 닐로티닙의 암컷에서의 NOAEL은 사람에서 800mg/일 용량에서보다 더 낮거나 동등하였다. 출생 전후 발생 시험에서 임신 6일차부터 산후 21일 또는 22일 까지의 암컷 랫드에게 닐로티닙을 경구 투여한 결과, 모체에 영향을 미쳤고 (음식섭취 감소 및 체중증가의 감소), 60mg/kg의 용량에서 임신기간의 연장이 나타났다. 모체용량 60mg/kg에서 새끼의 체중감소 및 일부 신체발달지수의 변화(컷바퀴 발육, 개안, 치아발아까지의 평균 일수가 빠름)가 나타났다. 모체 및 자손의 NOAEL은 모체용량 20mg/kg에서 나타났다.

2) 수유부

닐로티닙이 사람의 모유로 배설되는지 여부는 알려져 있지 않다. 동물시험에서 이 약은 모유로 배설되는 것으로 확인되었다. 영아에 대한 위험성을 배제할 수 없으므로, 이 약 투여 기간 및 마지막 용량 투여 후 2주 동안 수유해서는 안 된다.

3) 가임여성 및 남성

(1) 피임: 임신 가능성이 있는 여성에게 이 약 투여기간 및 마지막 용량 투여 후 2주 후까지 고효율의 피임법(임신을 1% 미만의 방법)을 사용해야 한다.

(2) 수태능: 이 약의 남성과 여성의 생식능력에의 영향은 알려지지 않았다. 동물시험에서 수컷과 암컷 랫드에게 사람의 권장용량의 약 5배 이상의 용량까지 투여했을 때, 정자수/운동성과 생식능력에 영향이 없었다.

7. 소아 환자에 대한 투여

소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 만2세부터 만18세 미만의 만성기의 Ph+ CML 소아 환자(새로 진단받은 만성기 Ph+ CML 소아 환자 25명, 저항성 또는 불내성인 만성기 Ph+ CML 소아 환자 44명)를 대상으로 평가되었다. 만2세 미만의 소아 환자 및 가속기 또는 급성기의 Ph+ CML 소아 환자에 대한 경험은 없으며, 새로 진단받은 만성기 Ph+ CML 소아 환자에서 만10세 미만 소아 환자에 대한 자료는 없고, 이때티닙 또는 다사티닙에 저항성 또는 불내성인 소아 환자에서 만6세 미만 소아에 대한 자료는 제한적이다. 소아에게 장기적으로 투여하였을 때 장기간의 영향에 대해서는 알려져 있지 않다. 소아 환자에 대한 안전성 프로파일은 전반적으로 성인과 유사하였으나 실험실적 이상 중 고빌리루빈혈증 및 트랜스아미나제 상승은 성인 환자에서 보다 높은 빈도로 나타났다. 치료 치료 중 빌리루빈과 간기능 수치를 모니터링 한다. 이 약으로 치료받은 소아 환자들에게서 성장 지연 사례가 보고되었다(3명, 5.2%). 이 약으로 치료받는 소아 환자의 경우, 성장 및 발달을 면밀히 모니터링해야 한다.(3.이상반응항 8) 및 9)항 참조)

8. 고령 환자에 대한 투여

1) 임상시험에서 피험자의 약 12%(새로 진단된 만성기 Ph+ CML 임상시험), 30%(저항성 또는 불내 약성을 보이는 만성기 또는 가속기의 Ph+ CML임상시험)가 만65세 이상의 환자였으며, 이 환자군에서

이 약의 안전성과 유효성은 만18-65세 환자와 비교하여 중대한 차이가 관찰되지 않았다.

2) 만65세 이상 환자에 대한 용량 조정이 필요하지 않다.

9. 과량투여시의 처치

닐로티닙을 의도적으로 과량 복용한 단독 사례들이 보고되었으며, 이 약 (수량은 알려지지 않음)과 알콜 및 다른 약물들이 함께 섭취되었다. 이 사례들에서 호중구감소증, 구토 및 졸음이 나타났으며, ECG 변화 또는 간독성은 보고되지 않았다. 나타난 증상은 회복되었다고 보고되었다. 과량투여가 발생했을 때 환자를 면밀하게 관찰하고 적절한 보조적 치료를 실시해야 한다.

10. 적용상의 주의

1) 캡슐과 접촉을 한 후에는 즉시 손을 씻어야 한다.

2) 만약 캡슐이 손상되었을 경우 캡슐 안의 가루를 흡입하거나 피부나 점막에 접촉해서는 안 된다.

3) 피부에 닿았을 경우 그 부위를 비누와 물로 씻어야 하며 눈에 닿았을 경우에는 물로 씻어낸다.

4) 캡슐의 가루를 쏟았을 경우에는 젖은 티슈를 이용하여 닦아낸 후 봉인된 용기에 적절하게 폐기해야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 30℃이하 실온에서 보관한다.

2) 원래의 포장에 보관한다.

3) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 임상 약리학① 작용기전: 닐로티닙은 세포주 및 원발성 필라델피아 염색체 양성 백혈병 세포 모두에서 BCR-ABL 종양단백질의 ABL 티로신 키나아제 활성에 대한 강력한 선택적 억제제이다. 이는 야생형 BCR-ABL의 강력한 억제제로 작용하여 ATP 결합 부위 내에서 강력하게 결합하며, BCR-ABL의 32/33 이매티닙 내성 돌연변이형에 대한 활성을 유지한다. 이러한 생화학적 작용의 결과로, 닐로티닙은 BCR-ABL 의존성 세포주 및 CML 환자의 원발성 필라델피아 염색체 양성 백혈병 세포에서 선택적으로 증식을 억제하여 세포자멸사를 유도한다. CML의 마우스 모델에서 닐로티닙은 단일제로 경구 투여 후 종양 부하를 감소시키며 생존기간을 연장시킨다.

② 약력학(PD): 이 약은 CML 치료를 위해 권장되는 치료 용량의 경구 투여 후 도달된 농도 범위에서 PDGF, KIT 및 Ephrin 수용체 키나아제를 제외하고는 Src를 포함한 다른 단백질 키나아제 대부분에 대해 영향을 미치지 않거나 거의 미치지 않았다.

<표 8> 닐로티닙의 키나아제 프로파일(인산화 IC50nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

③ 약동학(PK)

흡수

닐로티닙의 최고 농도는 경구 투여 후 3시간에 도달한다. 경구 투여 후 닐로티닙 흡수율은 약 30%였다. 닐로티닙의 절대 생체이용률은 확인되지 않았다. 경구용 액제(pH 1.2~1.3)와 비교했을 때, 닐로티닙 캡슐의 상대 생체이용률은 약 50%이다. 건강한 지원자에서 닐로티닙의 Cmax와 농도-시간 곡선하 면적(AUC)은 이 약을 식사와 함께 투여했을 때 공복 상태와 비교하여 각각 112% 및 82%까지 증가한다. 식후 30분 또는 2시간에 이 약 투여 시 닐로티닙의 생체이용률은 각각 29% 또는 15%까지 증가했다. 닐로티닙의 흡수(상대 생체이용률)는 위전절제술 및 부분 위절제술 환자에서 각각 약 48%와

22%까지 감소할 수 있다.

분포

닐로티닙의 혈액 대 혈장 비는 0.68 이다. 혈장 단백결합은 in vitro 기준으로 약 98%이다.

생체전환/대사

건강한 시험대상자에서 확인된 주요 대사경로는 산화와 수산화이다. 닐로티닙은 주로 혈청 내 순환하며, 주로 CYP3A4에 의해 대사된다. 닐로티닙의 약리학적 활성에 유의한 기여를 하는 대사체는 없다.

소실

건강한 시험대상자에서 방사선표지 닐로티닙의 단회 투여 후, 투여량의 90% 초과량이 7일 내에 주로 대변으로 제거되었다. 모약물이 용량의 69%를 차지했다.

매일 투여한 다회 투여 약동학 파라미터로부터 추정된 겉보기 소실 반감기는 약 17시간이었다. 닐로티닙 PK의 환자 간 변이는 중등도~높은 정도였다(%CV: 33% ~ 43%).

선형성/비선형성

항정상태에서 닐로티닙의 노출은 1일 1회 400 mg 초과 용량 투여 시 전신 노출의 용량 비례적 증가량 미만으로 용량 의존성을 보였다. 400mg 1일 2회 투여 시 항정상태에서 닐로티닙의 일일 전신 노출은 800 mg 1일 1회 투여의 경우보다 35% 높았다. 400 mg 1일 2회 투여 시 항정상태에서 닐로티닙의 AUC는 300 mg 1일 2회의 경우보다 약 13.4% 높았다. 12개월 동안 닐로티닙의 평균 최저 및 최고 농도는 300 mg 1일 2회 투여시와 비교하여 400 mg 1일 2회 투여 후 각각 약 15.7%와 14.8% 더 높았다. 용량을 400 mg 1일 2회에서 600 mg 1일 2회로 늘렸을 때 닐로티닙 노출은 증가를 보이지 않았다.

항정상태 조건은 기본적으로 8일차에 도달되었다. 초회 투여와 항정상태 간 닐로티닙에 대한 전신 노출 증가값은 400 mg 1일 1회 투여의 경우 약 2배, 400 mg 1일 2회 투여의 경우 3.8배였다.

생체이용률/생물학적 동등성 시험

200 mg 2캡슐을 사용하여 각 캡슐의 내용물을 사과소스 1 티스푼에 분산시켜 닐로티닙 400 mg을 단회 투여했을 때, 200 mg 2캡슐 단회 투여와 생물학적으로 동등한 것으로 나타났다.

소아 집단

소아 환자에게 230 mg/m²으로 가장 가까운 50 mg 용량으로 반올림하여 닐로티닙을 1일 2회 투여한 후(최대 단일 용량 400 mg), 닐로티닙의 항정상태 노출 및 소실이 400 mg 1일 2회를 투여한 성인 환자와 유사한 것으로(2배 이내) 확인되었다. 단회 또는 다회 투여 후 닐로티닙의 약동학적 노출은 만2세부터 10세 미만, 만10세 이상 18세 미만 소아 환자 사이에서 유사한 것으로 나타났다.

약동학(PK)

흡수

닐로티닙의 최고 농도는 경구 투여 후 3시간에 도달한다. 경구 투여 후 닐로티닙 흡수율은 약 30%였다. 닐로티닙의 절대 생체이용률은 확인되지 않았다. 경구용 액제(pH 1.2~1.3)와 비교했을 때, 닐로티닙 캡슐의 상대 생체이용률은 약 50%이다. 건강한 지원자에서 닐로티닙의 C_{max}와 농도-시간 곡선하 면적(AUC)은 이 약을 식사와 함께 투여했을 때 공복 상태와 비교하여 각각 112% 및 82%까지 증가한다. 식후 30분 또는 2시간에 이 약 투여 시 닐로티닙의 생체이용률은 각각 29% 또는 15%까지 증가했다. 닐로티닙의 흡수(상대 생체이용률)는 위전절제술 및 부분 위절제술 환자에서 각각 약 48%와 22%까지 감소할 수 있다.

분포

닐로티닙의 혈액 대 혈장 비는 0.68 이다. 혈장 단백질결합은 in vitro 기준으로 약 98%이다.

생체전환/대사

건강한 시험대상자에서 확인된 주요 대사경로는 산화와 수산화이다. 닐로티닙은 주로 혈청 내 순환하며, 주로 CYP3A4에 의해 대사된다. 닐로티닙의 약리학적 활성에 유의한 기여를 하는 대사체는 없다.

소실

건강한 시험대상자에서 방사선표지 닐로티닙의 단회 투여 후, 투여량의 90% 초과량이 7일 내에 주로 대변으로 제거되었다. 모약물이 용량의 69%를 차지했다.

매일 투여한 다회 투여 약동학 파라미터로부터 추정된 걸보기 소실 반감기는 약 17시간이었다. 닐로티닙 PK의 환자 간 변이는 중등도~높은 정도였다(%CV: 33% ~ 43%).

선형성/비선형성

항정상태에서 닐로티닙의 노출은 1일 1회 400 mg 초과 용량 투여 시 전신 노출의 용량 비례적 증가량 미만으로 용량 의존성을 보였다. 400mg 1일 2회 투여 시 항정상태에서 닐로티닙의 일일 전신 노출은 800 mg 1일 1회 투여의 경우보다 35% 높았다. 400 mg 1일 2회 투여 시 항정상태에서 닐로티닙의 AUC는 300 mg 1일 2회의 경우보다 약 13.4% 높았다. 12개월 동안 닐로티닙의 평균 최저 및 최고 농도는 300 mg 1일 2회 투여시와 비교하여 400 mg 1일 2회 투여 후 각각 약 15.7%와 14.8% 더 높았다. 용량을 400 mg 1일 2회에서 600 mg 1일 2회로 늘렸을 때 닐로티닙 노출은 증가를 보이지 않았다.

항정상태 조건은 기본적으로 8일차에 도달되었다. 초회 투여와 항정상태 간 닐로티닙에 대한 전신 노출 증가율은 400 mg 1일 1회 투여의 경우 약 2배, 400 mg 1일 2회 투여의 경우 3.8배였다.

생체이용률/생물학적 동등성 시험

200 mg 2캡슐을 사용하여 각 캡슐의 내용물을 사과소스 1 티스푼에 분산시켜 닐로티닙 400 mg을 단회 투여했을 때, 200 mg 2캡슐 단회 투여와 생물학적으로 동등한 것으로 나타났다.

소아 집단

소아 환자에게 230 mg/m²으로 가장 가까운 50 mg 용량으로 반올림하여 닐로티닙을 1일 2회 투여한 후(최대 단일 용량 400 mg), 닐로티닙의 항정상태 노출 및 소실이 400 mg 1일 2회를 투여한 성인 환자와 유사한 것으로(2배 이내) 확인되었다. 단회 또는 다회 투여 후 닐로티닙의 약동학적 노출은 만2세부터 10세 미만, 만10세 이상 18세 미만 소아 환자 사이에서 유사한 것으로 나타났다.

2) 임상시험

① 새로 진단된 만성기(Chronic Phase, CP) Ph+ CML(Ph+ CML-CP)

세포유전학적으로 확인된 새로 진단된 Ph+ CML-CP 성인 환자에서 이매티닙 대비 이 약의 유효성 확인을 위해 공개, 다기관, 무작위 배정 제3상 임상시험을 수행하였다. 환자들은 6개월 이내에 진단되었으며 히드록시우레아 및/또는 아나그렐리드를 제외하고, 이전에 CML-CP에 대한 치료를 받은 적이 없었다.

유효성은 총 846명의 환자(이매티닙 400 mg 1일 1회군 283명, 닐로티닙 300 mg 1일 2회군 282명, 닐로티닙 400 mg 1일 2회군 281명)를 기준으로 분석되었다.

베이스라인 특성은 3개군 사이에서 균형을 이루었다. 연령 중앙값은 이매티닙군에서 만46세, 두 닐로티닙군에서 만47세였으며, 만65세 이상은 이매티닙 400mg 1일 1회, 닐로티닙 300 mg 1일 2회, 닐

로티닙 400 mg 1일 2회 투여군에서 각각 12.4%, 12.8%, 10.0%였다. 모든 군에서 여성보다 남성이 다소 더 많았다(이매티닙, 닐로티닙 300 mg 1일 2회 및 닐로티닙 400 mg 1일 2회 투여군에서 각각 55.8%, 56.0% 및 62.3%). 전체 중 60%를 넘는 환자들이 백인이었고, 25%는 아시아인이었다.

일차 자료 분석은 846명의 모든 환자가 12개월의 투여를 완료한(또는 조기 중단한) 시점에 수행되었다. 후속 분석은 환자가 24, 36, 48 및 60개월의 투여를 완료한 때(또는 조기 중단)에 이루어졌다. 투여 기간 중앙값은 3개의 모든 투여군에서 약 61개월이었다. 실제 투여 강도 중앙값은 이매티닙군에서 400 mg/day, 닐로티닙 300 mg 1일 2회 군에서는 593 mg/day, 닐로티닙 400 mg 1일 2회 군에서는 773 mg/day였다.

주요 분자학적 반응(Major Molecular Response, MMR)

일차 유효성 평가변수는 12개월 시점의 MMR이었다. MMR은 RQ-PCR로 측정된 국제 척도(International Scale, IS)에 의한 $\leq 0.1\%$ BCR-ABL/ABL %로 정의되었다. 이는 표준 베이스라인 대비 BCR-ABL 전사체의 ≥ 3 로그 감소에 해당한다.

12개월 시점의 일차 유효성 평가변수 MMR 비율은 닐로티닙 300 mg 1일 2회 군에서 이매티닙 400 mg 1일 1회 군 대비 통계적으로 유의하게 높았다(44.3% vs. 22.3%, $p < 0.0001$).

12, 24, 36, 48, 60개월 시점의 MMR 비율은 <표 9>에 제시되어 있다.

<표 9> MMR 비율

	타시그나 300mg 1일 2회 N=282 n (%)	타시그나 400mg 1일 2회 N=281 n (%)	이매티닙 400mg 1일 1회 N=283 n (%)
12개월 MMR 반응에 대한 95% CI	125 (44.3) [38.4,50.3]	120 (42.7) [36.8,48.7]	63 (22.3) [17.6,27.6]
24개월 MMR 반응에 대한 95% CI	174 (61.7) [55.8,67.4]	166 (59.1) [53.1,64.9]	106 (37.5) [31.8,43.4]
36개월 MMR2 반응에 대한 95% CI	165 (58.5) [52.5,64.3]	161 (57.3) [51.3,63.2]	109 (38.5) [32.8,44.5]
48개월 MMR3 반응에 대한 95% CI	169 (59.9) [54.0,65.7]	155 (55.2) [49.1,61.1]	124 (43.8) [38.0,49.8]
60개월 MMR4 반응에 대한 95% CI	177 (62.8) [56.8,68.4]	172 (61.2) [55.2,66.9]	139 (49.1) [43.2,55.1]

1 반응률에 대한 CMH 검정 p 값(vs. 이매티닙 400 mg) < 0.0001 .

2 특정 시점에 MMR 상태였던 환자만 해당 시점에 반응자로 포함되었다. 모든 환자 중 총 199명(35.2%)이 결측/평가불가능한 PCR 평가(n=17), 베이스라인 시점에 비정형 전사체(n=7), 또는 36개월 시점 이전 중단(n=175)로 인해 36개월 시점에 MMR에 대해 평가가 불가능했다(닐로티닙 300 mg BID 군 87명과 이매티닙군 112명).

3 특정 시점에 MMR 상태였던 환자만 해당 시점에 반응자로 포함되었다. 모든 환자 중 총 305명(36.1%)이 결측/평가불가능한 PCR 평가(n=18), 베이스라인 시점에 비정형 전사체(n=8), 또는 48개월 시점 이전 중단(n=279)로 인해 48개월 시점에 MMR에 대해 평가가 불가능했다(닐로티닙 300 mg BID 군 98명, 닐로티닙 400 mg BID 군 88명과 이매티닙군 119명).

4 특정 시점에 MMR 상태였던 환자만 해당 시점에 반응자로 포함되었다. 모든 환자 중 총 322명(38.1%)이 결측/평가불가능한 PCR 평가(n=9), 베이스라인 시점에 비정형 전사체(n=8), 또는 60개월 시점 이전 중단(n=305)로 인해 60개월 시점에 MMR에 대해 평가가 불가능했다(닐로티닙 300 mg BID 군 99명, 닐로티닙 400 mg BID 군 93명과 이매티닙군 130명).

완전 세포유전학적 반응(Complete Cytogenetic Response, CCyR)

CCyR은 최소 20회 평가를 기준으로 골수의 0% Ph+ 중기(0% Ph+ metaphases)로 정의된다. 12개월까지의 CCyR 비율(반응자로 12개월 시점 또는 그 이전에 CCyR에 도달한 환자 포함) 및 24개월까지의 CCyR 비율(반응자로 24개월 시점 또는 그 이전에 CCyR에 도달한 환자 포함)은 닐로티닙 300

mg 1일 2회군과 400 mg 1일 2회 군 모두에서 이매티닙 400 mg 1일 1회 군 대비 통계적으로 유의하게 더 높았다.

<표 10> CCyR 비율

	타시그나 300mg 1일 2회 N=282 n (%)	타시그나 400mg 1일 2회 N=281 n (%)	이매티닙 400mg 1일 1회 N=283 n (%)
12개월 시점			
완전 세포유전학적 반응 반응에 대한 95% CI	226 (80.1%) [75.0,84.6]	219 (77.9%) [72.6,82.6]	184 (65.0%) [59.2,70.6]
반응률에 대한 CMH 검정 p 값(vs. 이매티닙 400mg)	<0.0001	0.0005	
24개월 시점			
완전 세포유전학적 반응 반응에 대한 95% CI	245 (86.9%) [82.4, 90.6]	238 (84.7%) [79.9, 88.7]	218 (77.0%) [71.7, 81.8]
반응률에 대한 CMH 검정 p 값(vs. 이매티닙 400mg)	0.0018	0.0160	

② 저항성 또는 불내성 Ph+ CML

만성기(Chronic Phase, CP) 및 가속기(Accelerated Phase, AP) 질병에 대해 별도의 투여군을 이용하여 이매티닙 저항성 또는 불내성 CML 성인 환자에서 이 약(400 mg 1일 2회)의 유효성을 확인하기 위해 공개, 다기관, 제2상 임상시험을 수행하였다. 이매티닙 저항성에는 완전 혈액학적 반응(3개월까지), 세포유전학적 반응(6개월까지), 또는 주요 세포유전학적 반응(12개월까지) 도달에 실패하거나 이전 세포유전학적 또는 혈액학적 반응 이후 질병 진행이 포함되었다. 이매티닙 불내성은 독성 때문에 치료를 중단하고 시험 등록 시 주요 세포유전학적 반응이 없는 것으로 정의되었다. 유효성 평가는 등록된 321명의 CP 환자와 137명의 AP 환자를 기반으로 수행되었으며 치료 기간 중앙값은 각각 561일과 264일이었다. 이 약은 불충분한 반응 또는 질병 진행 증거가 없는 한 연속적으로 투여했다. 600 mg 1일 2회로의 용량 증량은 허용되었다. 환자의 73%는 이매티닙에 저항성이었고 27%가 불내성이었다.

CP 환자에서의 일차 유효성 평가변수는 Ph+ 중기 0%인 CCyR 또는 <Ph+ 중기 35%로 유의한 감소인 부분 세포유전학적 반응(Partial Cytogenetic Response, PCyR)로 정의된 주요 세포유전학적 반응(Major Cytogenetic Response, MCyR)이었다. AP 환자에서의 일차 유효성 평가변수는 완전 혈액학적 반응(Complete Hematological Response, CHR)*, 백혈병 또는 만성기로의 복귀 증거 없음(No Evidence of Leukemia, NEL)**으로 정의된 전체적으로 확인된 혈액학적 반응(4주후 confirmed hematologic response, HR)이었다.

* 완전 혈액학적 반응(Complete Hematological Response, CHR): 호중구수 1.5X10⁹/L 이상, 혈소판수 100X10⁹/L 이상, 말초혈액에서 골수아세포(myeloblast) 없음, 골수에서 골수아세포(myeloblast) 5% 미만 및 골수의 백혈병세포 침착 증거 없음.

** 백혈병 또는 만성기로의 복귀 증거 없음(No Evidence of Leukemia, NEL): 호중구수 1.0X10⁹/L 이상, 수혈 또는 출혈 없이 혈소판수 20X10⁹/L 이상, 이외 CHR과 동일

만성기: 321명의 CP 환자에서 MCyR 비율은 51%였다. 대부분의 반응자가 이 약 투여 시작 3개월(중

양값 2.8개월) 내에 신속히 MCyR에 도달되었으며 지속되었다. CCyR 비율은 37%였다. CCyR 도달까지의 시간 중앙값은 3개월이었다(중앙값 3.4개월). MCyR에 도달한 환자들 중, 77%(95% CI: 70% ~ 84%)에서 24개월 시점에 반응이 유지되었다. MCyR 지속기간 중앙값은 도달하지 않았다. CCyR에 도달한 환자들 중, 85%(95% CI: 78% ~ 93%)에서 24개월 시점에 반응이 유지되었다. CCyR 지속기간 중앙값은 도달하지 않았다. 베이스라인 시점에 CHR이 있었던 환자는 MCyR에 더 빠르게 도달했다(1.9 vs. 2.8개월).

가속기: 137명의 AP 환자에서 전체 확인 HR 비율은 39%였다. 대부분의 반응자가 이 약 투여로 조기에 HR에 도달했으며(중앙값 1.0개월), 이는 지속적이었다(확증된 HR 지속기간 중앙값이 24.2개월이었다). HR에 도달한 환자들 중, 53%(95% CI: 39% ~ 67%)에서 24개월 시점에 반응이 유지되었다. MCyR 비율은 30%였으며, MCyR 도달까지의 기간 중앙값은 2.8개월이었다. MCyR에 도달한 환자들 중, 63%(95% CI: 45% ~ 80%)에서 24개월 시점에 반응이 유지되었다. MCyR 지속기간 중앙값은 32.7개월이었다.

③ 지속적인 깊은 분자반응(Sustained Molecular Response 4.5, MR 4.5)에 도달한 새로 진단된 Ph+ CML-CP 성인 환자에서의 치료 중단

공개, 다기관, 단일군 임상시험에서, MolecularMD MRDx™ BCR-ABL 검사로 측정하여 MR4.5에 도달한 환자로 2년 이상 동안 1차 요법으로 이 약을 투여받은 Ph+ CML-CP 성인 환자 215명을 등록하여 추가로 52주(이 약 강화기) 동안 이 약의 투여를 지속했다. 215명의 환자 중, 190명(88.4%)가 강화기 동안 지속적인 깊은 분자 반응에 도달한 후 다음 기준으로 정의된 "무치료 관해"(Treatment-free Remission, TFR)기에 들어갔다:

- 마지막 4회의 분기별 평가(12주마다 평가)에서 MR 4.0(BCR-ABL/ABL ≤ 0.01% IS) 이상이었으며 1년 간 유지

- 마지막 평가에서 MR4.5(BCR-ABL/ABL ≤ 0.0032% IS)

- MR4.0과 MR4.5(0.0032% IS < BCR-ABL / ABL ≤ 0.01% IS) 사이에 포함되는 평가가 2회 이하 TFR기에 들어간 환자 집단의 연령 중앙값은 만 55세였다. 여성 환자의 비율은 49.5%였으며, 만65세 이상 환자는 21.1%였다. 52주의 이 약 강화기 동안 실제 용량 강도 중앙값은 600.0 mg/day였다.

BCR-ABL 수준은 TFR기의 처음 48주 동안 4주마다 모니터링 되었다. MR4.0 소실 시 모니터링 빈도가 2주마다로 강화되었다. 2주마다의 모니터링은 다음 시점 중 한 시점에 종료되었다:

- 환자의 이 약 투여 재개를 요하는 MMR 소실

- BCR-ABL 수준이 MR4.0과 MR4.5 사이 범위로 회복된 경우

- BCR-ABL 수준이 연속 4회 측정에 대해 MMR 미만으로 유지되는 경우(MR4.0의 처음 소실로부터 8주)

TFR기 중 MMR 소실을 보인 환자는 MMR 소실이 확인된 혈액 검체 채취일 이후 5주 이내에 300 mg 1일 2회 또는 내약성 측면에서 필요한 경우 400 mg 1일 1회의 감량한 용량으로 이 약 투여를 재개했다. 이 약 투여 재개가 필요했던 환자는 처음 24주 동안은 4주마다, 이후에는 MMR을 회복한 환자에서 12주마다 BCR-ABL 수준에 대해 모니터링되었다.

일차 유효성은 TFR기 시작 후 48주 시점에 MMR 상태에 있었던 환자의 비율로 평가되었다(투여 재개가 필요한 환자는 비반응자로 간주). TFR기에 들어간 환자 190명 중 98명((51.6% [95% CI: 44.2, 58.9])이 48주에 TFR 기간 동안 MMR 이었다.

88명의 환자(46.3%)가 MMR 소실로 인해 TFR 로부터 중단되었고, 1명(0.5%), 1명(0.5%) 및 3명(1.6%)은 각각 알려지지 않은 원인에 의한 사망, 의사의 결정 및 시험대상자의 결정으로 인해 중단되었다. TFR을 MMR 소실로 인해 중단한 환자 88명 중, 86명은 이 약 투여를 재개했고, 2명은 영구적으로 시험을 중단했다.

MMR 소실로 인해 TFR기 동안 이 약 투여를 재개한 환자 86명 중, 85명(98.8%)은 MMR을 회복했고(1명은 시험대상자의 결정으로 영구적으로 시험 중단), 76명(88.4%)은 48주 자료 마감일 시점까지 MR4.5가 회복되었다.

MMR 및 MR4.5 회복까지 이 약 투여 기간에 대한 Kaplan-Meier(KM) 추정 중앙값은 각각 7.9주(95% CI: 5.1, 8.0)와 13.1주(95% CI: 12.3, 15.7)였다. 이 약 투여 재개 24주 시점에서 KM 추정 MMR 비율은 98.8%(95% CI: 94.2, 99.9)이었고 MR4.5 비율은 90.9%(95% CI: 83.2, 96.0)였다.

48주 자료 마감일 기준, TFS 중앙값의 KM 추정치에는 아직 도달하지 않았다(그림 11).

<그림11> TFR 시작 후 무치료 생존에 대한 Kaplan-Meier 추정치(전체 분석군)

④ 이전 이매티닙 요법 후 타시그나로 지속적인 깊은 분자반응(Sustained Molecular Response 4.5, MR 4.5)에 도달한 Ph+ CML-CP 성인 환자에서의 치료 중단

공개, 다기관, 단일군 임상시험에서, 3년 이상 동안 티로신 키나아제 억제제(TKI)를 투여받고(초기 TKI 요법으로 4주 초과 기간 동안 이매티닙을 투여받고 이 약으로 전환 시점에 이매티닙으로 MR4.5가 확인되지 않았으며, 이후 최소 2년 동안 이 약으로 전환) MolecularMD MRDx™ BCR-ABL Test로 측정했을 때 이 약 투여로 MR4.5에 도달한 Ph+ CML-CP 성인 환자 163명이 등록되어 추가로 52주(이 약 강화기) 동안 이 약 투여를 지속했다. 163명의 환자 중, 126명(77.3%)가 강화기 동안 지속적인 깊은 분자 반응(MR 4.5)에 도달한 후 다음 기준으로 정의된 "무치료 관해"(TFR)기에 들어갔다:

- 마지막 4회의 분기별 평가(12주마다 평가)에서 1년 동안 확인된 MR4.5(BCR-ABL/ABL \leq 0.0032% IS) 소실이 나타나지 않음

TFR기에 들어간 환자의 연령 중앙값은 만56세였다. 여성 환자의 비율은 55.6%였으며, 만65세 이상 환자는 27.8%였다. 52주의 이 약 강화기 동안 실제 용량 강도 중앙값은 771.8 mg/day였으며, TFR기 시작 직전 일일 이 약 용량 800 mg 및 600 mg을 투여받은 환자는 각각 52.4%와 29.4%였다.

TFR기에 들어갔으나 연속 2회 측정에서 BCR-ABL/ABL $>$ 0.01% IS를 경험한 환자는 이 약 투여 재개를 요하는 MR4.0 소실이 확인된 환자로 간주하였다. TFR기에서 MMR이 소실된 환자는 확인 없이 즉시 이 약 투여를 재개했다. 이 약 요법을 재개한 모든 환자는 처음 24주간은 4주마다, 그리고 이후에는 12마다 한 번씩 BCR-ABL 전사체 수준을 모니터링했다.

일차 유효성은 이 약 요법 중단 후 48주 내에 확진된(confirmed) MR4.0 소실 또는 MMR 소실이 없는 환자 비율로 평가되었다. TFR기에 들어간 환자 126명 중, 73명(57.9%, [95% CI: 48.8, 66.7])은 TFR기 시작 후 48주 내에 MMR 소실 및 확진된(confirmed) MR4.0 소실이 없었으며 이 약 요법을 재개하지 않았다.

확증된(confirmed) MR4.0 소실 또는 MMR 소실로 인해 TFR기를 중단한 환자 53명 중, 51명이 이 약 요법을 재개했고 2명은 영구적으로 시험을 중단했다. 이 약 요법을 재개한 환자 51명 중, 48명(94.1%)에서 MR4.0이 회복되었고 3명(5.9%)에서는 MR4.0이 회복되지 않았다. 48주 자료 마감일 시점까지 47명(92.2%)에서 MR4.5가 회복되었고 4명(7.8%)에서는 MR4.5가 회복되지 않았다.

MR4.0 및 MR4.5 회복까지 이 약 투여 기간에 대한 Kaplan-Meier(KM) 추정 중앙값은 각각 12.0주(95% CI: 8.3, 12.7)와 13.1주(95% CI: 12.4, 16.1)였다. 이 약 투여 재개 48주 시점에 MR4.0의 KM 추정 비율은 100.0%였고(95% CI: 추정되지 않음) MR4.5 비율은 94.8%(95% CI: 85.1, 99.0)였다.

TFR기의 환자 126명 중, 74명(58.7%)은 48주 자료 마감일 또는 그 이전에 무치료 생존(TFS) 사례가 없었다. 48주 자료 마감일 기준, TFS 중앙값의 KM 추정치에는 아직 도달하지 않았다(그림 12).

<그림12> TFR 시작 후 무치료 생존에 대한 Kaplan-Meier 추정치(전체 분석군)

⑤ 새로 진단된 Ph+ CML-CP 또는 저항성/불내성 Ph+ CML-CP 소아 환자

Ph+ CML-CP 소아 환자에서 닐로티닙의 안전성 및 유효성이 2건의 임상시험에서 연구되었다. 새로 진단된 Ph+ CML-CP(n=25, 만10세부터 만12세 미만 6명, 만12세부터 만18세 미만 19명) 또는 이매티닙/다사티닙 저항성 또는 이매티닙 불내성 Ph+ CML-CP(n=44, 만2세부터 만12세 미만 18명, 만12세부터 만18세 미만 26명) 소아 환자(만2세부터 만18세 미만까지)에게 가장 가까운 50 mg 용량으로 반올림한 230 mg/m²용량의 닐로티닙(최대 단일 용량 400 mg)을 1일 2회 투여했다.

통합 CML 환자 집단에서, 실제 용량 강도 중앙값은 435.5 mg/m²/day(범위: 149 ~ 517 mg/m²/day)였으며, 상대 용량 강도 중앙값은 94.7%(범위: 32 ~ 112%)였다. 환자 40명(58.0%)이 상대 용량 강도가 90%를 초과했다. 이 약 투여 기간 중앙값은 13.80개월(범위: 0.7~30.9개월)이었다. 저항성 또는 불내성 CML 환자에서, 주요 분자학적 반응(MMR; BCR-ABL/ABL ≤0.1% IS) 비율은 12주기(28일/주기)에 40.9%(95% CI: 26.3, 56.8)였으며, 18명이 MMR에 있었다. 새로 진단된 CML 환자에서는 MMR 비율이 12주기에 60.0%(95% CI: 38.7, 78.9)였고 15명이 MMR에 도달했다. 저항성 또는 불내성 CML 환자에서 누적 MMR 비율은 12주기까지 47.7%였다. 새로 진단된 CML 환자에서 12주기까지 누적 MMR 비율은 64.0%였다.

치료 중 어느 시점에서든 MMR에 있었던 저항성 또는 불내성 CML 환자 21명 중, 첫 번째 MMR까지의 기간 중앙값은 2.76개월(범위: 0.0-11.3)이었다. MMR에 도달한 새로 진단된 CML 환자 17명의 경우, 첫 번째 MMR까지의 기간 중앙값은 5.55개월(범위: 2.7-16.6)이었다.

저항성 또는 불내성 CML 환자 중, 자료 마감일까지 BCR-ABL/ABL ≤0.01% IS(MR4.0)에 도달한 환자 비율은 11.4%였던 반면, BCR-ABL/ABL ≤0.0032% IS(MR4.5)에 도달한 환자 비율은 4.5%였다. 새로 진단된 환자 중, MR4.0에 도달한 환자 비율은 32%였으며, MR4.5 도달 비율은 28.0%였다.

치료 중 MMR에 있었던 저항성 또는 불내성 CML 환자 21명 중 확진된(confirmed) MMR 소실이 있었던 환자는 없었다(추적기간 중앙값 11.3개월). MMR에 도달한 새로 진단된 CML 환자 17명 중, 1명에서 확진된(confirmed) MMR 소실이 확인되었다(이 환자는 호염구 수 증가로 인해 CHR이 소실되었으나 가속기(Accelerated Phase, AP)/급성기(blast crisis, BC)로 진행되지는 않았다. 추적기간 중앙값 11.1개월). 저항성 또는 불내성 CML 환자 1명이 치료 중 약 10개월 후 AP/BC로 진행되었다. 두 임상시험 모두에서 치료 중 또는 치료 중단 후 사망은 보고되지 않았다.

3) 비임상시험

① 안전성 약리학 및 반복투여에 따른 독성

닐로티닙은 중추신경계나 호흡기계 기능에 영향을 미치지 않았다. In vitro에서 심장에 대한 안전성 시험을 실시한 결과 QT 연장이 나타났다. 39주까지 개 또는 원숭이에서 ECG 측정 또는 개에서 특별한 원격측정시험을 실시한 결과 영향이 관찰되지 않았다.

개에서 4주까지 원숭이에서 9개월까지 반복독성시험을 실시한 결과 닐로티닙의 1차 표적장기인 간에서의 독성이 나타났다. 변화는 알라닌아미노전이효소의 증가, 알카라인 인산화효소의 활성화, 조직병리학적 소견(주로 sinusoidal 세포, Kupffer 세포의 증식/비대, 담도 증식, 문맥주위 섬유화)을 포함한다. 일반적으로 임상화학에서의 변화는 4주간의 회복기 이후 완전한 가역성을 보이거나 병리학적 변화는 단지 부분적으로 가역성을 보인다. 간에서 반응을 나타낸 가장 낮은 용량의 노출은 사람에서 800mg/일 용량에서의 노출보다 낮다. 26주까지 투여한 마우스와 랫드의 간에서는 최소 변화만이 발견되었다. 랫드, 개 및 원숭이에서는 콜레스테롤 수치의 가역적 증가가 주로 관찰되었다.

② 발암성 및 변이원성

In vitro에서 박테리아, in vitro 및 in vivo(대사활성의 유·무 하에서)에서 포유류를 이용한 유전 독성 시험 결과, 닐로티닙의 돌연변이 가능성에 대한 어떠한 증거도 나타나지 않았다.

2년의 랫드 발암성 시험에서, 닐로티닙의 5, 15, 40mg/kg/일 용량은 발암성을 나타내지 않았다. 최대 투여량에서의 노출(AUC)은 사람에서 닐로티닙 800mg/일 용량에서 노출(AUC)의 2배에서 3배로 나타났다. 비종양 병변의 주요 대상기관은 자궁(비대증, 혈관확장증, 내피과형성, 염증 및/또는 상피과증식)이었다.

Tg.rasH2 마우스의 26주 발암성시험에서, 닐로티닙 30, 100, 300 mg/kg/일 용량으로 투여 시, 사람에서의 최대 허용 용량인 800 mg/일 (400 mg 1일 2회 투여) 노출의 약 30~40배(AUC 기반)에 달하는 300 mg/kg 용량에서 피부 유두종/암종이 관찰되었다. 피부 종양성 병변의 NOEL은 100 mg/kg/일 이었으며, 이는 사람에서 최대 허용 용량인 800 mg/일 (400 mg 1일 2회 투여) 노출의 약 10~20배를 나타내는 값이다. 비종양성 병변의 주요 대상 기관은 피부(표피증식), 치아 성장(상절치의 에나멜질 기관의 퇴화/위축 및 앞니 잇몸/치성 상피의 염증), 및 흉선(림프구 감소의 발생률 및/또는 중증도 증가) 이었다.

③ 광독성

In vitro에서 닐로티닙은 UV-B와 UV-A 파장의 빛을 흡수시켜 피부에 분포시킴으로써 광독성을 일으킬 가능성이 있는 것으로 나타났다. 하지만 in vivo에서는 이러한 영향이 관찰되지 않았다. 따라서 닐로티닙이 광과민성을 일으킬 위험은 매우 낮은 것으로 보인다.

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 닐로티닙염산염일수화물, 수163-9-ND, Novartis Pharma AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, [체분 공정] Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, 4332, Stein, Switzerland
- 닐로티닙염산염일수화물, 수2254-12ND, Novartis Ringaskiddy ltd, Ringaskiddy Co. Cork, Ireland, [체분 공정] Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, 4332, Stein, Switzerland

1.4 허가조건

○ (재심사) 해당없음

○ (위해성 관리계획) 해당없음

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2018.12.27				기등록
보완요청 일자		(1차) 2019.3.7. (2차) 2019.7.30	(1차) 2019.3.7. (2차) 2019.7.30	2019.3.13.	
보완접수 일자		(1차)2019.6.28. (2차) 2019.8.9.	(1차)2019.6.28. (2차) 2019.8.9.	2019.6.28.	
최종처리 일자	2019.08.20.				

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제2조제8호 [별표1] II. 자료제출의약품 2. 새로운 효능군, 3.유효성분의 함량만의 증감 (함량 고→저)

구분	제출자료	자료번호 ^{주1)}																				비고												
		2								3				4				5			6		7	8										
		가				나				가		나		가	나	다	라	마	바	가	나				다	가	나							
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가				나	다	가	나						
제출자료																																		
2.새로운 효능군	0	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X							
3.유효성분의 함량만의 증감	0	*	*	*	△	○	○	○	X	△	△	△	△	○	○	X	△	X	X	○	X	*	X	X	X	△	*	*	*	○	X	○	○	
제출여부	○	*	*	*	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	X	X	○	X	*	X	X	X	X	△	○	*	*	○	X	○	○

○ 제출자료 목록

- 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
- 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
 - 가. 원료의약품에 관한 자료
 - 기준 및 시험방법이 기재된 자료
 - 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
 - 시험성적에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 기준 및 시험방법이 기재된 자료
 - 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
 - 시험성적에 관한 자료
- 안정성에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 약리작용에 관한 자료
 - 가. 효력시험자료
- 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
- 외국의 사용현황 등에 관한 자료
- 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 타시그나캡슐은 새로 진단된 Ph+ CML 성인 환자의 치료 및 이매티닙 포함 선행요법에 저항 또는 불내성인 Ph+ CP 또는 AP CML 성인 환자의 치료에 대하여 현재 150mg, 200mg이 허가되어 있으며, 본 신청 품목은 소아 CP CML 적응증 추가를 위한 50mg 함량 제형으로 새로운 효능군 및 유효성분의 함량증가의 자료제출

의약품임.

- 본 신청 50mg 제제의 원료약품 및 분량은 동일사 동일품목 기허가 150, 200mg 제제와 용량비례적임. 본 50mg 제제 허가를 뒷받침하는 임상시험에서 50, 150, 200mg 제제와 함께 사용되었음.
- 현재 타시그나캡슐은 150, 200mg 캡슐이 성인에 대하여 허가되었음. 이에 본 신청 품목인 50mg 캡슐은 성인에 대해서는 기허가 사항을 동일하게 신청하였으며, 소아 CP CML 적응증 추가에 대한 안전성 및 유효성을 입증하는 자료로서 2편의 임상시험을 제출하였음.
- 2편의 임상시험에서 소아에서의 안전성 및 유효성은 성인과 유사한 양상을 보였음. 임상시험은 만2세 이상 등록이 계획되었으나 실제 임상시험에서 만6세 미만은 제한적 수로 평가되었음. 소아에서의 약동학 평가 및 집단약동학 분석 시 만2세 소아 약동학을 포함하여 분석하였으며 소아 각 연령 그룹(2~12세, 12~18세)과 성인의 약동학이 유사함을 보였고, 제출된 자료와 CDC 성장 차트 등을 고려하였을 때 만2세 이상의 소아에서의 약동학은 다른 연령군의 소아와 유사할 것으로 예측되며 성인과도 유사할 것으로 예측되어 만 2세 이상의 소아에서의 230mg/m² 용량 설정은 뒷받침됨. 단, 만 2세 미만은 평가되지 않았으며 만6세 미만은 제한적으로 평가되어 이에 대한 정보를 허가사항에 반영함.
- 소아에서의 장기 투여에 대한 영향은 평가되지 않았으나 36주기까지의 안전성 f/u 자료에서 치료 기간 중앙값은 33.5개월(범위 0.7-55개월)이었으며 상대 용량 강도 중앙값은 230mg/m² bid 기준 95.4%였음. 전반적인 안전성 프로파일은 이전 보고된(12, 24주기 자료) 자료와 일치하며 이는 성인에서 알려진 프로파일과도 일치함. 두통, 발열, ALT 상승, 혈중 빌리루빈 상승, 발진이 가장 흔히 보고된 AE였으며 이는 모니터링과 용량조절을 통하여 관리 가능함. 성장 및 발달 관련하여 36주기에서 체중, 뼈나이, 뼈 바이오마커 또는 성성속도에 대하여 평가되었으며 3명에서 성장 발달 관련 키의 성장 및 성장 둔화와 연관된 경도 및 중등도의 ADR이 보고되었음. 3명 중 2명은 청소년 환자(이 중 1명은 등록 당시 10살 이었으나 성장 지연이 보고된 시점에서는 13세로 청소년이었음)로 키가 감소된 성장지연율, 1명의 어린이 환자에게서 성장 호르몬 결핍 및 작은 키를 보였음. 골연령 또는 골 바이오마커와 관련된 영향은 없었음. 이에 대한 정보는 이상반응항에 기재하였으며, 장기적 안전성 자료는 아직 도출되지 않았으므로 일반적 주의항에 추가 기재하여 주의를 하도록 함.
소아에서 3-4등급의 빌리루빈, ALT, AST 상승은 성인에서 보다 소아에서 더 높은 빈도로 나타났으며 이를 반영하여 간기능 수치를 모니터링할 필요가 있음.

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 항악성종양제(421)
- 약리작용 기전: BCR-ABL 저해제

1.2. 기원 및 개발경위

- 타시그나캡슐은 새로 진단된 Ph⁺ CML 성인 환자의 치료 및 이매티닙 포함 선행요법에 저항 또는 불내성인 Ph⁺ CP 또는 AP CML 성인 환자의 치료에 대하여 현재 150mg, 200mg이 허가되어 있으며, 본 신청 품목은 소아 CP CML 적응증 추가를 위한 50mg 함량 제형으로 새로운 효능군 및 유효성분의 함량증가의 자료제출

의약품임. 150, 200mg의 허가품목과 원료약품 및 분량은 용량 비례적임.

- 본 신청의 목적은 만성기(Ph+ CML-CP), 혹은 imatinib을 비롯한 이전 치료에 저항성 또는 불내성인 Ph+ CML-CP가 있는 필라델피아 염색체-양성 만성 골수성 백혈병을 새로 진단 받은 소아 환자의 치료를 포함하도록 현 적응증을 확장하기 위함으로 저체중 소아 환자 및 현재 시판 중인 150 mg 또는 200 mg 캡슐을 삼킬 수 없는 어린이에게 투여하기 위해 승인된 150 mg 및 200 mg 함량과 동일한 질적 조성을 가진 더 작은 50 mg 캡슐을 개발하였음.
- 소아 환자를 대상으로 한 두 임상시험의 자료에 근거함(CAMN107A2120, CAMN107A2203).

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- CML의 초기, 만성기는 비장, 골수, 및 말초 혈액에서 미성숙 골수 세포 및 성숙 과립구의 과잉 생성을 특징으로 함. 치료하지 않으면, 질병은 골수 및 말초 혈액에서 원시 모세포의 존재로 나타나는 가속기(AP)로 진행하며, 이는 말기 모구성 발증기(BC) 단계로 이어짐. 지속적인 분자 질병이 있는 환자도 진행 위험이 있음. BCR-ABL TK의 억제가 Ph+ CML에 효과적인 치료 방법임.
- 현재 소아의 CML에 대한 TKI 치료제로는 이메티닙과 다사티닙이 있음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 소아 집단의 총 AE 프로파일은 사건의 유형 및 중증도의 측면에서 성인 CML-CP 환자에서 보고된 것과 대체로 일치했으나, 간 관련 AE(즉, 증가된 ALT, AST, 빌리루빈 및 고빌리루빈혈증) 및 간 관련 실험실 이상은 저항성/불내성 및 새로 진단 받은 집단 모두에 대해, 성인보다 소아 환자에서 더 빈번하게 보고되었음.
- 성인과 동일한 안전성 관리가 필요함. 소아에서의 간 관련 모니터링 필요함.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

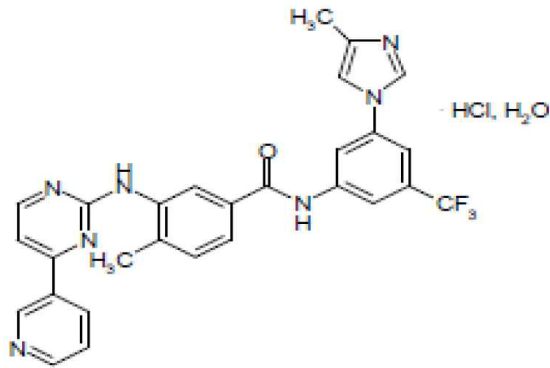
- 해당없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 닐로티닙염산염일수화물
- 일반명 : 닐로티닙(Nilotinib)
- 분자식 :
일수화물 염: $C_{28}H_{22}F_3N_7O \cdot HCl \cdot H_2O$ (mw 583.99)
무수물 연기의 염: $C_{28}H_{22}F_3N_7O \cdot HCl$ (mw 565.98)
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i>
제제시험 <input checked="" type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input type="checkbox"/> 무균시험 <input checked="" type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i>

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성: 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 시험결과

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C/60% RH	블리스터	기준 내 적합함
가속시험	40°C/75% RH		유의한 변화 없고, 기준 내 적합함

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항: 기밀용기, 실온보관(1~30°C), 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

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

4. 독성에 관한 자료

- 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가당시 자료제출증명서(유럽)를 제출함

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 2건, 1상 1건, 2상 1건

6.3. 생물약제학시험

- 해당없음

6.4. 임상약리시험

- 해당없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ Efficacy & Safety				
1. [A2120] 새로 진단 받은 만성기(CP) Ph+ CML, imatinib 및/또는 dasatinib 에 저항성/불내성 CP 또는 가속기 (AP) Ph+ CML, 혹은 불응성/재발성 Ph+ ALL 소아 환자에서 경구용 닐로티닙에 대한 다기관, 공개형, 약동학 시험				
1상	이전 이매티닙 또는 다사티닙에 재발/불	230mg/m ² bid 경구, 가장 근접한 50mg로 반올림하여	약동학	1.약동학 -1~10세 연령군, 10~18세 연령군에서 Cmax

	<p>응 Ph+ CP CML 소아 또는 재발/불응 Ph+ ALL 소아 환자</p>	<p>투여(최대 400mg)</p>		<p>및 Tmax는 유사. 두 연령군의 AUClast 차이는 30%. 항정상태에서 두 연령군의 AUCtau, BSA-보정, CL/F 차이는 10% 미만. -230mg/m² bid 투여한 소아에서의 항정상태 AUCtau, BSA-보정, CL/F 차이는 성인에서 400mg bid 투여시와 30% 이하. 2.유효성 -Ph+CP CML :11명 중 4명(각 연령군 2명씩)이 CCyR 도달, 10~18세 연령군에서 1명이 PCyR 도달 :11명 중 3명 MMR 도달 :11명 중 10명 CHR 도달 -Ph+ALL :4명 중 3명이 CR 도달 3.안전성 -5명에서 SAE 경험했으며 모두 회복되었음. -7명에서 투여 일시 중단 또는 용량 변경 AE 경험 -ADR 80%에서 경험 -1~10세 8명 중 1명에서 2등급의 리파아제 상승 경험했으며 정상 회복되었음. -QTcF >30ms 증가 3명, QTcF 간격 > 450ms 1명</p>
--	---	---------------------	--	--

2. [A2203] 새로 진단 받은 만성기(CP) Ph+ 만성 골수성 백혈병 또는 imatinib 이나 dasatinib 에 저항성/불내성 인 CP 또는 가속기(AP) Ph+ CML 소아 환자에서 경구용 닐로티닙의 유효성과 안전성을 평가하는 다기관, 공개형, 비대조 2 상 시험

<p>2상</p>	<p>이전 이매티닙 또는 다사티닙에 재발 또는 불응 Ph+ CP CML 소아, 새로 진단받은 Ph+ CP CML 소아</p>	<p>230mg/m² bid 경구(최대 400mg)</p>	<p>유효성 (CCyR, PCyR, MMR 등) 안전성</p>	<p>1.rr Ph+ CP CML 1)연령 중앙값 13세(2-17세) 2)일차 유효성 평가변수 6주기에서 MMR -MMR 39.4% 3)이차 유효성 평가 -첫 MMR 도달까지 시간 중앙값 2.79개월 -어느 시점에서든 1회 이상 MMR 57.6% -cutoff 시점까지 MCyR 84.8% -EFS 추정 12개월 96.3% -AP/BP로 진행 1명 4)안전성 -모든 환자에서 AE 보고 -3~4등급 AE 45.5% -중단 초래 AE 15.2% -용량 조절 또는 일시 중단 AE 57.6% -가장 흔한 3-4등급 비혈액학적 AE:ALT 증가, 혈중 빌리루빈 증가, 리파아제 증가, 발진 및 반구진성 발진 -가장 흔한 3-4등급 혈액학적 AE:빈혈 -가장 흔한 ADR:혈중 빌리루빈 증가, ALT 증가, 두통, AST 증가 2.naive CP CML 1)연령 중앙값 13세(10-16세) 2)일차 유효성 평가변수 12주기까지 MMR 및 12주기에서 CCyR -12주기까지 MMR 64% -12주기에서 CCyR 64% 3)이차 유효성 평가 -cutoff 시점까지 MMR 68% -첫 MMR 도달까지 시간 중앙값 5.55개월 -MMR 소실 1명 -12개월 동안 MMR 상태에서 K-M 추정 비율</p>
-----------	---	---	--	--

			<p>92.9%</p> <p>-cutoff 시점까지 CCyR 84%</p> <p>-CCyR 도달 중앙값 5.55개월</p> <p>-최소 6개월 CCyR 상태 환자에서의 K-M 추정 94.1%</p> <p>-cutoff 시점까지 MCyR 88%</p> <p>-MCyR 도달 중앙값 5.55개월</p> <p>-cutoff 시점까지 CHR 92%</p> <p>-추정 EFS 12개월 90%</p> <p>-AP/BP로 진행 1명</p> <p>4)안전성</p> <p>-모든 환자에서 AE 보고</p> <p>-3~4등급 AE 64%</p> <p>-중단 초래 AE 16%</p> <p>-용량 조절 또는 일시 중단 AE 68%</p> <p>-가장 흔한 3-4등급 비혈액학적 AE:고빌리루빈 혈증, ALT 증가</p> <p>-가장 흔한 3-4등급 혈액학적 AE:호중구감소증, 혈소판감소,</p> <p>-가장 흔한 ADR:ALT 증가, 두통, 혈중 빌리루빈 증가, AST 증가, 고빌리루빈 혈증, 발진, 오심, 구토, 피로 등</p>
--	--	--	--

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- [A2203] 새로 진단 받은 만성기(CP) Ph+ 만성 골수성 백혈병 또는 imatinib 이나 dasatinib 에 저항성/불내성인 CP 또는 가속기(AP) Ph+ CML 소아 환자에서 경구용 닐로티닙의 유효성과 안전성을 평가하는 다기관, 공개형, 비대조 2 상 시험

1) 시험 설계

- 새로 진단받은 Ph+ CP CML 또는 이매티닙이나 다사티닙에 저항/불내성인 Ph+ CP 또는 Ph+ AP CML 소아(1~18세 미만)에서 230mg/m² bid 투여시 유효성, 안전성 및 약동학 평가를 위한 다기관, 공개, 비대조 2 상 임상시험
- 코호트1: 이매티닙 또는 다사티닙에 저항 또는 불내성인 Ph+ CP CML 소아
- 코호트2: 이매티닙 또는 다사티닙에 저항 또는 불내성인 Ph+ AP CML 소아(실제 미등록)
- 코호트3: 새로 진단받은 Ph+ CP CML 소아
- 별도 가설 검증은 없음
- 1차 유효성 평가
 - 이매티닙 또는 다사티닙에 저항 또는 불내성인 Ph+ CP CML: 6주기 시점에서 MMR
 - 새로 진단받은 Ph+ CP CML: 12주기까지 MMR 및 12주기 시점에서 CCyR
- 분석시점
 - 1차 분석: 모든 환자가 12주기 완료 또는 시험 조기 중단 시점
 - 2차 분석: 모든 환자가 24주기 완료 또는 시험 조기 중단 시점
 - 최종 분석: 모든 환자가 66주기 완료 후 f/u 완료 또는 시험 조기 중단 시점
- 투여방법
 - 230mg/m² bid, 66주기까지 투여, 가장 근접한 50mg로 반올림하여 투여(최대 400mg)
 - 50, 150, 200mg 캡슐로 투여
 - 용량조절
 - : 230mg/m² qd 로 감량(성인에서 400mg qd로 감량과 동등), 결과보고서 표6-2에 따라 용량조절
 - : 독성 해결후 임상적으로 적절한 경우 230mg/m² bid로 재증량

2) 환자 기저 특성

- 기저 특성

- 이매티닙 또는 다사티닙에 저항 또는 불내성인 Ph+ CP CML 소아(n=34, FAS 33명)
 - : FAS 1~<12세 12명, 12~<18세 21명
 - : 연령 중앙값 13세(범위 2~17세)
 - : BSA 평균 1.315m², 중앙값 1.370m²(0.49-1.92)
 - : 첫 진단부터 시간 중앙값 658일(1589-4131일)
 - : 이매티닙 불응 6명, 다사티닙 불응 0, 불응까지 시간 중앙값 54일(1-652일)
 - : 이매티닙 저항 28명, 다사티닙 2명, 저항까지 시간 중앙값 65일(5-653일)
 - : Ph+ metaphase >95% 4명, 65-95% 1명, 35-65% 1명, 0-35% 7명, 0% 14명
 - : BCR-ABL ratio ≤0.0032% 1명, 0.0032~<0.01% 1명, 0.01~<0.1% 5명, 0.1~<1% 10명, 1~<10% 9명, >10% 5명
- 새로 진단받은 Ph+ CP CML 소아(n=25)
 - : FAS 1~<12세 6명, 12~<18세 19명
 - : 연령 중앙값 13세(범위 10~16세)
 - : BSA 평균 1.495m², 중앙값 1.540m²(4.06-2.01)
 - : 첫 진단부터 시간 중앙값 14일(1-51일)
 - : Ph+ metaphase >95% 0명, 65-95% 3명, 35-65% 0, 0-35% 1명, 0% 0
 - : BCR-ABL ratio >10% 25명

3) 유효성 결과

① 이매티닙 또는 다사티닙에 저항 또는 불내성인 Ph+ CP CML 소아

- 1차 유효성 평가(FAS) : 6주기 시점에서 MMR 39.4%(13/33명)(95%CI 22.9, 57.9)

	이매티닙/다사티닙 저항/불내성(n=33)
6주기째 MMR	
반응 - n(%)	13(39.4%)
95% CI	[22.9, 57.9]
비반응 - n(%)	20(60.6)

: 연령 층화 분석 결과 1~<12세 50%(95%CI 21.1, 78.9), ≥12~<18세 33.3%(95%CI 14.6, 57.0)

- 2차 유효성 평가

- cutoff 시점(16.6.1)에서 MMR 57.6%(19/33)
- 6주기까지 MMR 45.5%(15/33), 12주기까지 MMR 57.6%(19/33)
- 첫 MMR 도달까지 시간 중앙값 2.79개월(범위 0-11.3개월)
- MMR 기간 중앙값 NE : MMR 도달 환자 중 소실 환자 없음
- cutoff 시점(16.6.1)에서 CCyR 81.8%(27/33), PCyR 3%(1/33), MCyR 84.8%(28/33)
- 6주기까지 CCyR 72.7%(24/33), MCyR 75.8%(25/33)
- 12주기까지 CCyR 81.8%(27/33), MCyR 84.8%(28/33)
- 질병 진행까지 시간 : cutoff 시점에서 rr CML에서 1명만 치료 후 10.1개월에 AP/BP로 진행
- EFS 중앙값 NR, 12개월 시점 K-M EFS 추정치 96.3%
- 돌연변이 발생 없음.

② 새로 진단받은 Ph+ CP CML 소아

- 1차 유효성 평가(FAS)

- 12주기까지 MMR 64%(16/25명)(95%CI 42.5, 82.0)

새로 진단받은 환자(n=25)	
12주기까지 MMR	
반응 - n(%)	16(64.0%)
95% CI	[42.5, 82.0]
비반응 - n(%)	9(36.0)

- 12주기 시점에서 CCyR 64%(16/25명)(95%CI 42.5, 82.0)

새로 진단받은 환자(n=25)	
12주기째 CCyR	
반응 - n(%)	16(64.0%)
95% CI	[42.5, 82.0]
비반응 - n(%)	9(36.0)

: 연령 층화 분석 결과 12주기까지 MMR 1~<12세 66.7%, ≥12~<18세 63.2%, 12주기 시점에서 CCyR 1~<12세 66.7%, ≥12~<18세 63.2%

- 2차 유효성 평가

- cutoff 시점(16.6.1)에서 MMR 68%(17/25)
- 6주기까지 MMR 52%(13/25), 12주기까지 MMR 64%(16/25)
- 12주기 시점에서 MMR 60%
- 첫 MMR 도달까지 시간 중앙값 5.55개월(범위 2.7-16.6개월)
- MMR 기간 중앙값 NE : MMR 도달 환자 중 1명이 소실하였으나 cutoff 시점에서 치료 중임.
- 12개월 동안 MMR K-M 추정치 92.9%
- cutoff 시점(16.6.1)에서 CCyR 84%(21/25)
- 6주기까지 CCyR 84%(21/25)
- 12주기까지 CCyR 84%(21/25)
- 첫 CCyR 도달까지 시간 중앙값 5.55개월(범위 2.8-5.8)
- CCyR 기간 중앙값 NE : CCyR 도달 환자 중 1명이 소실하였으나 cutoff 시점에서 치료 중임.
- 6개월 동안 CCyR K-M 추정치 94.1%
- cutoff 시점(16.6.1)에서 MCyR 88%, 1명 MCyR 소실, 1명 PD
- 12개월 시점 K-M EFS 추정치 90%
- 돌연변이 발생 없음

③ 용량-반응 관계

- 날로티닙 혈중 농도

: rr CML 항정상태는 C1D8에 도달하였으며 평균 Ctrough 1407.89ng/mL.

: naive CML 항정상태는 C1D8에 도달하였으며 평균 Ctrough 1274.30ng/mL.

- 혈중농도 분위별 12주기 시점에서 MMR 도달 환자 비율은 노출도에 의존적이지 않았음.

4) 안전성

(cutoff 16.6.1)

(1) 노출기간

Table 11-22 Average nilotinib trough PK concentration (ng/mL) (PAS)

	Imatinib/dasatinib resistant/intolerant Concentration (ng/mL) N=32	Newly Diagnosed Concentration (ng/mL) N=25	All Patients Concentration (ng/mL) N=57
Statistics			
n	30	25	55
Mean (SD)	1513.8 (570.55)	1405.5 (697.07)	1464.6 (627.49)
CV% mean	37.689	49.596	42.844
Geo-mean	1407.89	1274.30	1345.51
CV% geo-mean	41.667	46.208	43.663
Median (Q2)	1533.5	1248.7	1361.3
[Q1; Q3]	(1196, 1750)	(1019, 1609)	(1032, 1750)
[Min; Max]	(577, 3178)	(539, 3390)	(539, 3390)

- ① 이매티닙 또는 다사티닙에 저항 또는 불내성인 Ph+ CP CML 소아
 - nil로티닙 노출기간 중앙값 15.1개월(범위 0.5, 30.9개월), 60.6%가 12개월 이상 투여, 24.2%가 24개월 이상 투여
 - 용량 강도: 평균 438.9mg/m²/day, 230mg/m² bid 기준 95.4% 강도임.
- ② 새로 진단받은 Ph+ CP CML 소아
 - nil로티닙 노출기간 중앙값 13.4개월(범위 0.7, 27.6개월), 56%가 12개월 이상 투여, 8%가 24개월 이상 투여
 - 용량 강도: 평균 384.5mg/m²/day, 230mg/m² bid 기준 83.6% 강도임.
- (2) 용량 감량 또는 일시중단
 - ① 이매티닙 또는 다사티닙에 저항 또는 불내성인 Ph+ CP CML 소아
 - 최소 1회 이상 감량 60.6%, 최소 1회 이상 일시 중단 54.5%
 - AE로 인한 용량 감량 45.5%, AE로 인한 일시 중단 54.5%
 - ② 새로 진단받은 Ph+ CP CML 소아
 - 최소 1회 이상 감량 48%, 최소 1회 이상 일시 중단 76%
 - AE로 인한 용량 감량 40%, AE로 인한 일시 중단 68%
- (3) 이상반응
 - ① 이매티닙 또는 다사티닙에 저항 또는 불내성인 Ph+ CP CML 소아
 - 안전성 분석 대상 33명 중 3-4등급 AE 45.5%, SAE 18.2% 경험, ADR 86.4%
 - 투여 중단을 유도한 AE 15.2%, 투여 중단 유도한 ADR 15.2%
 - 투여 일시 중단 또는 용량조절을 유도한 AE 57.6%, 투여 일시 중단 또는 용량조절을 유도한 ADR 57.6%
 - 가장 흔한 비혈액학적 독성: 두통(39.4%), 발열(36.4%), 혈중 빌리루빈 상승(33.3%), ALT 상승(24.2%), 상기도감염(27.3%), AST 상승(21.2%), 오심(21.2%).
 - 가장 흔한 3-4등급 비혈액학적 독성: ALT 상승(9.1%), 혈중 빌리루빈 상승(6.1%), 발진(6.1%), 반점구진발진(6.1%), 리파아제 상승(6.1%)
 - 가장 흔한 혈액학적 독성: 빈혈(4명, 12.1%), 3-4 등급 빈혈(2명, 6.1%)
 - 1명에서 4등급 아밀라제 상승이 있었으며 약물 일시 중단으로 해소되었음.
 - 가장 흔한 ADR: 혈중 빌리루빈 상승(33.3%), ALT 상승(24.2%), 두통(24.2%), AST 상승(21.2%)
 - SAE: 위장염(6.1%), 발열(6.1%), 탈수(3%), 성장호르몬결핍(3%), 충혈(3%), 백혈구증가증(3%), 근육긴장(3%), 말초부종(3%), 편도염(3%)
 - 투여 중단 유도 AE: 혈중 빌리루빈 상승(6.1%), 고빌리루빈혈증(3%), 발진(3%), 빈혈(3%), 식욕감소(3%), 두통(3%), 모공각화증(3%), 권태(3%), 오심(3%), 사지통증(3%)
 - ② 새로 진단받은 Ph+ CP CML 소아
 - 안전성 분석 대상 25명 중 3-4등급 AE 64%, SAE 8% 경험, ADR 88%
 - 투여 중단을 유도한 AE 16%, 투여 중단 유도한 ADR 16%

- 투여 일시 중단 또는 용량조절을 유도한 AE 68%(모두 ADR)
- 가장 흔한 비혈액학적 독성: 두통(56.0%), 발진(44.0%), ALT 상승(36.0%), 발열, 혈중 빌리루빈 상승, AST 상승, 오심, 고빌리루빈혈증, 구토, 복통(각 28.0%), 상기도 감염, 피로(각 24.0%), 비인두염(20.0%)
- 가장 흔한 3-4등급 비혈액학적 독성: 고빌리루빈혈증(16.0%), ALT 상승(12.0%)
- 가장 흔한 혈액학적 독성: 혈소판수감소(5명, 20.0%), 호중구수감소, 혈소판감소증(각 3명씩, 12.0%), 호중구감소증(2명, 8.0%). 3-4 등급 혈액학적 AEs: 호중구수감소(3명, 12.0%), 혈소판수감소, 호중구감소증(각 2명씩, 8.0%)
- 4등급 호중구수감소(2명), 호중구감소증 및 혈소판감소증(1명)
- 가장 흔한 ADR: ALT 상승(36%), 두통(32%), 혈중 빌리루빈상승(28%), AST 상승(28%), 고빌리루빈혈증(28%), 발진(24%), 오심(20%), 구토(20%), 피로(20%)
- SAE: 복통(4%), 설사(4%), QTc 연장(4%), 두통(4%), 고빌리루빈혈증(4%), 발진(4%), 실신(4%), 체중감소(4%)
- 투여 중단 유도 AE: 고빌리루빈혈증(4%), 발진(4%), ALT 상승(4%), AST 상승(4%), 혈소판수감소(4%), 반점구진 발진(4%)

③ 성장 및 발달

- 키, 키성장 속도, BMI, 체중속도에 대한 (standard deviation scores (SDS)는 닐로티닙 투여 전후 유사하였음. 24주기 시점에서 키성장속도 SDS는 18주기 보다 낮았으나 24주기에서 평가된 환자수가 적었으며 이들은 기저시점에서 정상 범위내 SDS였으며 짧은 f/u으로 시간에 따른 negative 경향에 대한 명확한 증거는 없었음.
- 뼈
 - : bone biochemical biomarkers(serum C-telopeptide, bone specific alkaline phosphatase)에 대한 SDS는 닐로티닙 투여 전후 유사하였음.
 - : 골밀도 SDS는 닐로티닙 투여 전 및 투여 12주기 후 유사하였음.
- 성성속도: 대상자수 및 평가기간이 짧아 평가가 제한적이나 사춘기의 지연에 대한 영향은 없었음.

(cutoff 18.4.11)

(1) 노출기간

- ① 이매티닙 또는 다사티닙에 저항 또는 불내성인 Ph+ CP CML 소아(33명)
 - 닐로티닙 노출기간 중앙값 33.41개월(범위 0.5, 55개월), 42.4%가 36개월 이상 투여
 - 용량 강도: 중앙값 387mg/m²/day, 230mg/m² bid 기준 95.4% 강도임.
- ② 새로 진단받은 Ph+ CP CML 소아(25명)
 - 닐로티닙 노출기간 중앙값 32.92개월(범위 0.7, 63.7개월), 32%가 36개월 이상 투여
 - 용량 강도: 중앙값 415.5mg/m²/day, 230mg/m² bid 기준 90.3% 강도임.

(2) 용량 감량 또는 일시중단

- ① 이매티닙 또는 다사티닙에 저항 또는 불내성인 Ph+ CP CML 소아(33명)
 - 최소 1회 이상 감량 63.6%, 최소 1회 이상 일시 중단 63.6%
 - AE로 인한 용량 감량 48.5%, AE로 인한 일시 중단 63.6%
- ② 새로 진단받은 Ph+ CP CML 소아(25명)
 - 최소 1회 이상 감량 64%, 최소 1회 이상 일시 중단 76%
 - AE로 인한 용량 감량 48%, AE로 인한 일시 중단 68%

(3) 이상반응

- ① 이매티닙 또는 다사티닙에 저항 또는 불내성인 Ph+ CP CML 소아
 - 안전성 분석 대상 33명 중 3-4등급 AE 57.6%, SAE 33.3%, ADR 87.9%
 - 투여 중단을 유도한 AE 15.2%, 투여 중단 유도한 ADR 15.2%
 - 투여 일시 중단 또는 용량조절을 유도한 AE 66.7%, 투여 일시 중단 또는 용량조절을 유도한 ADR 60.6%
 - 가장 흔한 ADR: 혈중 빌리루빈 상승(36.4%), ALT 상승(30.3%), AST 상승(24.2%), 두통(21.2%)

- 가장 흔한 비혈액학적 독성: 발열(39.4%), 두통(36.4%), 혈중 빌리루빈 상승(36.4%), ALT 상승(30.3%), 상기도감염(30.3%), AST 상승(24.2%), 오심(24.2%).
- 가장 흔한 3-4등급 비혈액학적 독성: ALT 상승(12.1%), 혈중 빌리루빈 상승(6.1%), 발진(6.1%), 반점구진발진(6.1%), 리파아제 상승(6.1%)
- 가장 흔한 혈액학적 독성: 빈혈(12.1%), 호중구감소증(6.1%), 3/4등급 빈혈(6.1%), 호중구감소증 1명
- 투여 중단을 유도한 AE는 24주기 분석에서 추가된 사례 없음.
- 3/4등급으로 새로 발생하거나 악화된 혈액학적 이상: 헤모글로빈 감소(6.1%), 호중구 감소(6.1%)
- 3/4등급으로 새로 발생하거나 악화된 생화학적 이상: ALT 상승(12.1%), 총 빌리루빈 상승(12.1%), 혈중 리파아제 상승(9.1%), 아밀라제 상승(6.1%)
- 500ms 이상 QTcF 간격을 보인 경우는 없었으며 기저 대비 60ms 상승을 보인 경우 없음.
- 1명이 생존 f/u 기간 동안 PD로 인하여 사망하였음.

② 새로 진단받은 Ph+ CP CML 소아

- 안전성 분석 대상 25명 중 3-4등급 AE 72%, SAE 16%, ADR 92%
- 투여 중단을 유도한 AE 32%, 투여 중단 유도한 ADR 28%
- 투여 일시 중단 또는 용량조절을 유도한 AE 72%, 투여 일시 중단 또는 용량조절을 유도한 ADR 68%
- 가장 흔한 비혈액학적 독성: 두통(56.0%), 발진(44.0%), ALT 상승(40%), 발열(36%), 혈중 빌리루빈 상승, AST 상승, 고빌리루빈혈증, 구토(각 32%), 복통, 오심, 상기도 감염(각 28%), 기침, 피로, 비인두염, 위장염, 사지통증(24%), 설사(20%)
- 가장 흔한 3-4등급 비혈액학적 독성: 고빌리루빈혈증(16%), ALT 상승(12%)
- 가장 흔한 혈액학적 독성: 혈소판수감소(5명, 20.0%), 호중구수감소, 혈소판감소증(각 3명씩, 12.0%), 호중구감소증, 빈혈(각 2명, 8.0%). 3-4 등급 혈액학적 AEs: 호중구수감소(3명, 12.0%), 혈소판수감소, 호중구감소증(각 2명씩, 8.0%)
- 4등급 호중구수감소(2명), 호중구감소증과 혈소판감소증(1명)
- 가장 흔한 ADR: ALT 상승(40%), 두통, 고빌리루빈혈증, AST 상승 및 혈중 빌리루빈 상승(각 32%), 발진(24%), 피로, 오심 및 구토(각 20%)
- 투여 중단 유도 AE: 24주기 분석에서 2건 추가됨(추가 AE: autoimmune thyroiditis, increased blood bilirubin)
- 3/4등급으로 새로 발생하거나 악화된 혈액학적 이상: 호중구 감소(28%), 혈소판수 감소(12%)
- 3/4등급으로 새로 발생하거나 악화된 생화학적 이상: 총 빌리루빈 상승(16%), ALT 상승(12%), 혈중 리파아제 상승(12%), 아밀라제 상승(8%)
- 500ms 이상 QTcF 간격을 보인 경우는 없었으며 기저 대비 60ms 상승을 보인 경우 없음.
- 투여 중단 후 사망례 없음.

③ 성장 및 발달

- 36주기 안전성 f/u 분석에서 노출기간 중앙값은 33개월이었음.
- 36주기 분석 자료에서 이매티닙/다사티닙 내성/불내성 및 새로 진단된 CML-CP 환자 모두에 대해 베이스라인 대비 투여 주기 전반에서 신장의 성장지체 경향이 나타났음.
- 이매티닙/다사티닙 저항 또는 불내성 환자 26명 중 2명과 베이스라인 시점에 정상 신장 SDS를 갖는 새로 진단된 CML-CP 환자 24명 중 1명에서 신장이 연구 중 5번째 백분위 수 미만으로 떨어졌음. 신장 속도 SDS는 최대 36주기까지 비교적 일정했으며, 중앙값은 항상 이매티닙/다사티닙 저항 또는 불내성 및 새로 진단된 CML-CP 환자 모두에 대한 기준 인구집단(SDS 0)의 50번째 백분위 수 미만이었음. 교차된 주요 백분위 선수에 대한 분석에서, 마지막 이용가능한 값을 베이스라인과 비교했을 때 최소 1개의 주요 백분위 선의 감소를 보인 환자 24명이 확인되었음. 이매티닙/다사티닙 내성/불내성 CML-CP 코호트 환자 3명(9.1%)과 새로 진단된 코호트 4명(16.0%)의 환자 7명(12.1%)에서 2개의 주요 백분위 선 감소가 나타났음.
- 각각의 코호트 연구(새로 진단된 및 저항성/불내성 만성기 Ph+CML)를 포함한 소아에 대한 제 2상 임상시험

(n=58)에서, 키의 성장 및 성장 둔화와 연관된 경도, 중등도의 약물 이상반응이 3명(5.2%)의 환자에서 보고되었음. 3명 중 2명의 청소년 환자는 성장지연(키의 감소)을, 1명의 어린이 환자는 성장호르몬 결핍 및 정상보다 작은 키를 보였음.

- 2041-00003 환자는 등록당시 10살이었고 등록당시 성장 호르몬 결핍(1등급), 정상 미만의 신장(1등급)을 보였음.
- 1090-00001 환자는 등록당시 13살, 성장지연(1등급)
- 5061-00001 환자는 등록당시 10살이었으나 성장지연(2등급)이 나타난 것은 3년 뒤여서 청소년으로 분류됨.

- BMI SDS와 체중 증가속도 SDS의 경우 어떠한 경향이 관찰되지 않았음.
- 골생화학표지자로 혈청 C-텔로페プチ드 및 골 특이 알칼리성 인산분해효소를 평가했으며 닐로티닙 투여 시작 후 유의한 변화 없었음.
- 골대사 영향과 관련하여 36주기 투여까지 골 SDS에서의 뚜렷한 경향은 관찰되지 않았음.
- 성적 성숙과 관련하여 닐로티닙 시작 시 사춘기 지연 위험이 있는 환자 중 사춘기 지연은 없었음.

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

- (A2120) 새로 진단 받은 만성기(CP) Ph+ CML, imatinib 및/또는 dasatinib에 저항성/불내성 CP 또는 가속기 (AP) Ph+ CML, 혹은 불응성/재발성 Ph+ ALL 소아 환자에서 경구용 닐로티닙에 대한 다기관, 공개형, 약동학 시험
 - (대상환자) 1-10세 연령군 8명(범위 5~9세, CML 5명, ALL 3명), 10~18세 연령군 7명(범위 10-17세, CML 6명, ALL 1명)
 - (투여방법) 230mg/m² bid, 가장 근접한 50mg(최대 단회 투여량 400mg)으로 반올림하여 50, 150, 200mg 캡슐로 경구 투여. 계획서 3개정 이전 12주기까지, 이후 24주기까지 투여
 - (약동학 결과)
 - : 230mg/m² 단회투여시 및 항정상상태에서 1-10세, 10-18세 두 연령군의 노출도는 유사
 - : 230mg/m² bid 투여시 항정상상태에서 노출도 및 소실은 성인에서 400mg bid 투여시와 유사

1-10세					10-18세				
<단회투여시>									
Statistics	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng*h/mL)	AUC0-12h (ng*h/mL)	Statistics	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng*h/mL)	AUC0-12h (ng*h/mL)
n ¹	7	7	7	7	n ¹	7	7	7	7
Mean (SD)	433.286 (163.1050)	N/A	4397.063 (1500.786)	2932.341 (917.1243)	Mean (SD)	422.857 (140.8314)	N/A	6313.115 (3193.430)	3531.036 (1141.116)
CV% mean	37.6	N/A	34.1	31.3	CV% mean	33.3	N/A	50.6	32.3
Geo-mean	405.111	N/A	4160.969	2795.782	Geo-mean	402.715	N/A	5707.368	3393.206
CV% geo-mean	42.5	N/A	38.5	35.7	CV% geo-mean	35.2	N/A	51.2	30.4
Median	407.000	2.000	4374.288	2895.676	Median	397.000	3.000	5704.000	3331.763
[Min; Max]	[222.00; 669.00]	[1.02; 7.08]	[2116.92; 6820.32]	[1490.13; 4098.21]	[Min; Max]	[231.00; 636.00]	[2.00; 7.88]	[2759.76; 12625.46]	[2316.18; 5754.96]
<항정상상태>									

Statistics	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	CL/F (BSA adjusted) (L/h/m ²)	C _{min} (ng/mL)
n ¹	7	7	7
Mean (SD)	16036.175 (6017.8590)	16.231 (5.4766)	842.262 (270.1217)
CV% mean	37.5	33.7	32.1
Geo-mean	15129.182	15.356	804.791
CV% geo-mean	38.0	38.7	33.7
Median	14420.130	16.127	877.000
[Min; Max]	[9032.53; 26984.92]	[7.94; 22.99]	[549.00; 1236.67]

Statistics	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	CL/F (BSA adjusted) (L/h/m ²)	C _{min} (ng/mL)
n ¹	7	7	7
Mean (SD)	15006.959 (4413.9681)	16.928 (7.1759)	1091.917 (221.7097)
CV% mean	29.4	42.4	20.3
Geo-mean	14383.076	15.922	1072.850
CV% geo-mean	33.6	37.0	20.5
Median	14046.393	16.533	1055.667
[Min; Max]	[7943.94; 19807.20]	[11.72; 32.11]	[835.67; 1435.00]

: 성인과의 노출도는 유사하였음.

- (유효성 결과)

- : CCyR - 전체 연령 CML 11명 중 4명(36.4%), 1-10세 2명, 10-18세 2명
- : PCyR - 전체 연령 CML 11명 중 1명(16.7%)
- : MMR - 전체 연령 CML 11명 중 3명(27.3%), 1-10세 1명, 10-18세 2명
- : CR - 전체 연령 ALL 4명 중 3명(75%), 1-10세 2명, 10-18세 1명
- : SD - 전체 연령 ALL 4명 중 1명(33.3%)

- (투여 용량 강도)

- : 평균 투여용량 - 1-10세 453.7mg/m²/day, 10-18세 450.8mg/m²/day
- : 상대적 일일 용량 % - 1-10세 평균 98.67%(70-90% 12.5%, >90% 87.5%), 10-18세 평균 98%(70-90% 14.3%, >90% 85.7%)

- (안전성)

- : SAE 33.3%에서 경험. 모두 회복됨.
- : 투여 일시 중단 또는 용량 변경 유도 AE 46.7%
- : ADR 80%
- : 투여 일시 중단이 필요한 AESI가 1-10세 연령군 8명 중 3명 환자에게 발생(37.5%): ALT 증가, 혈중 빌리루빈 증가, 고빌리루빈혈증, 및 저알부민혈증. 10-18세 연령군 7명 환자 중, 투여 일시 중단이 필요한 AESI 1명 발생: 혈소판 감소증(14.3%).
- : 1-10세 연령군에서 1명이 베이스라인에서 0등급이었으나 2등급으로 리파아제 증가 변화가 있었음. 관련 AE는 보고되지 않았고 중재 없이 정상으로 회복됨.
- : torsades de pointes 사례 없었음. 3명에서 베이스라인 이후 QTcF > 30ms 증가, >60ms 증가는 없었음. 1명에서 QTcF 간격 >450ms 보고되었음.

6.5.4. 기타임상시험

- 해당없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료 분석 보고서

- 새로 진단 받은 Ph+ CML - CP 또는 imatinib 혹은 dasatinib에 저항성 또는 불내성인 Ph+ CML-CP 또는 -AP 성인 환자에서 경구용 닐로티닙의 집단 약동학
- (분석집단) 소아 230mg/m² bid 투여 A2120(n=14), A2230(n=58), 400mg bid 투여 성인 A2101(n=17), A2303(n=18)

- 107명 분석집단, 총 1155개 혈청 농도, NONMEM
- 12세 미만 27명, 12-18세 45명, 18세 이상 35명으로 세 연령군에서 PK 차이 없었음.
- 체표면적은 검토기 청소율 및 용적과 상관성 있었음. 총 빌리루빈은 겔보기청소율과 상관성 있었음.
- BSA는 가장 중요한 공변량이므로 소아에서 BSA 기반 투여가 적절함.
- 최종 모델에 근거 230mg/m² bid 소아 환자의 항정상태 BSA-정규화 청소율(L/h/m²) 및 PK 노출은 400mg bid 투여받은 성인 환자와 유사하였음.
 - : 400 mg bid 투여 후 성인 환자와 비교하여 230 mg/m²투여 후 소아 환자의 항정 상태 AUC로 측정된 노출 변화는 2 - <12세에서 -6.1% (90% CI: -19% ~ 9%), 12 - <18세 에서 -0.8% (90% CI: -5% ~ 3%).

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

<소아 CML 적응증 추가>

- 230mg/m² 용량 설정
- 성인 400mg과 BSA 기준 동량인 230mg/m²으로 설정하였음. 집단 약동학 결과 BSA가 가장 중요한 공변량으로 나타났으며 성인 400mg 투여시와 소아에서 230mg/m² 투여시 유사한 약동학을 보임으로써 소아에서의 230mg/m² 용량 설정 타당함.
 - : 또한 닐로티닙의 MTD는 600mg bid(350mg/m²)로 230mg/m²는 MTD 이하 용량이며, 소아에서의 이전 동정적 사용에서 300mg bid 또는 400mg bid 투여시 안전성 프로파일은 양호하였음.
 - : 현재 성인에서는 naive CP CML에서 300mg bid, rr CP CML에서 400mg bid이나, 소아 환자에서 질병이 더 공격적일 수 있음을 고려하여 소아에서는 성인의 400mg bid와 동량으로 모두 설정하였고 임상시험에서의 전반적인 내약성을 고려하였을 때 해당 용량 설정은 인정 가능할 것으로 사료됨.
- 집단약동학에서 연령군별 약동학을 평가하였으나, 분석시 사용된 소아 PK 자료는 소아 임상시험인 A2203, A2120으로 실제 등록된 환자 수는 만6세 미만은 제한적이었으나 소아 CML의 질병 희귀성을 고려하였을 때 현실적으로 6세 이하의 PK data 수집의 어려움은 인정됨. 2세에서 CYP3A4는 full maturity에 도달하고 따라서 닐로티닙의 clearance는 CYP3A4의 영향은 덜 할 것으로 사료됨.
- 소아 CML 적응증 추가
- 현재 소아 Ph+ CP CML에 대하여 기허가 품목은 이매티닙, 다사티닙이 있음. 닐로티닙은 2세대 TKI로서 이매티닙 저항성 돌연변이에 대한 활성이 있음.
- 핵심임상시험은 A2203으로 '새로 진단 받은 만성기(CP) Ph+ 만성 골수성 백혈병 또는 imatinib 이나 dasatinib 에 저항성/불내성인 CP 또는 가속기(AP) Ph+ CML 소아 환자에서 경구용 닐로티닙의 유효성과 안전성을 평가하는 다기관, 공개형, 비대조 2 상 시험'임.
- 해당 시험에서 새로 진단받은 CP CML, 이전 이매티닙 또는 다사티닙에 저항 또는 불내성인 CP CML 소아 환자에 대하여 평가되었으며 230mg/m² bid(가장 근접한 50mg로 반올림하여 투여(최대 400mg))로 투여되었음.
- 이매티닙 또는 다사티닙에 저항 또는 불내성인 Ph+ CP CML 소아에서 1차 유효성 평가변수는 6주기 시점에서 MMR이었으며 39.4%(13/33명)(95%CI 22.9, 57.9)이었음. 연령군별 1~<12세 50%(95%CI 21.1, 78.9), ≥12~<18세 33.3%(95%CI 14.6, 57.0)임. 2차 유효성 평가 결과 cutoff 시점(16.6.1)에서 MMR 57.6%(19/33), 6주기까지 MMR 45.5%(15/33), 12주기까지 MMR 57.6%(19/33), 첫 MMR 도달까지 시간 중앙값 2.79개월(범위 0-11.3개월), cutoff 시점(16.6.1)에서 CCyR 81.8%(27/33), PCyR 3%(1/33), MCyR 84.8%(28/33), EFS 중앙값 NR, 12개월 시점 K-M EFS 추정치 96.3%이었음. 돌연변이 발생은 없었음.
- 새로 진단받은 Ph+ CP CML 소아에서 1차 유효성 평가변수는 12주기까지 MMR 및 12주기 시점에서 CCyR이었

으며, 12주기까지 MMR은 64%(16/25명)(95%CI 42.5, 82.0), 12주기 시점에서 CCyR 64%(16/25명)(95%CI 42.5, 82.0)이었음. 2차 유효성 평가결과 cutoff 시점(16.6.1)에서 MMR 68%(17/25), 6주기까지 MMR 52%(13/25), 12주기까지 MMR 64%(16/25), 12주기 시점에서 MMR 60%, 첫 MMR 도달까지 시간 중앙값 5.55개월(범위 2.7-16.6개월), 12개월 동안 MMR K-M 추정치 92.9%, cutoff 시점(16.6.1)에서 CCyR 84%(21/25), 첫 CCyR 도달까지 시간 중앙값 5.55개월(범위 2.8-5.8), cutoff 시점(16.6.1)에서 MCyR 88%, 1명 MCyR 소실, 1명 PD, 12개월 시점 K-M EFS 추정치 90%이었음.

- 이매티닙 또는 다사티닙에 저항 또는 불내성인 CP CML 소아에서의 2편의 임상시험 A2120, A2203 시험을 통합한 유효성 결과는 총 44명에 대하여 평가되었으며 MMR은 3주기에서 31.8%(14/44), 6주기에서 34.1%(15/44), 12주기에서 40.9%(18/44)이었음. 12주기까지 최대 MMR은 47.7%였음. MMR 발생까지 시간은 중앙값은 2.76개월(0-11.3개월)이었으며, 12개월에 MMR 도달 K-M 추정값은 55.9%였음.
- 닐로티닙의 과거 성인에서의 유효성과 비교시 유사한 양상을 보였음.
- 현재 소아의 CML은 드물며 전체 소아 백혈병의 3% 미만을 차지함. 발생률은 연령에 따라 증가하며 1-14세 시기에는 0.7/million/year로 매우 드물고 청소년기에는 1.2/million/year로 증가함. 질병 발생 원인은 성인과 유사하나 소아에서 더 공격적인 임상적 질환 발현이 발생할 수 있음(백혈구수 증가, 비장비대증의 높은 비율).
- 소아 대상 안전성 및 유효성은 2203 및 2120의 2편의 시험에서 평가되었으며 핵심임상시험은 2203시험임. 안전성 및 유효성은 성인과 유사한 양상을 보였음. 통합 분석시 CML 환자는 총 69명(FAS), ALL 환자는 4명이었음. 통합 환자에서 이매티닙 저항성 또는 불내성 CML 소아 환자의 연령은 만6세 미만 소아는 제한적으로 평가되었음. 이에 신청사는 집단약동학 분석을 통하여 소아 각 연령 그룹(2~12세, 12~18세)와 성인과 의 약동학이 유사함을 확인하였고, 집단약동학 분석시 2세 소아의 약동학이 포함되어 분석되었음. 제출된 자료와 CDC 성장 차트 등을 고려하였을 때 2세 이상의 소아에서의 약동학은 다른 연령군의 소아와 유사할 것으로 예측되며 성인과도 유사할 것으로 예측됨. 따라서 2세 이상의 소아에 대한 허가는 가능할 것으로 사료됨. 단, 만 2세 미만은 평가되지 않았으며 만6세 미만은 제한적으로 평가되어 이에 대한 정보를 허가사항에 반영함.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 전반적인 안전성 프로파일은 기존 알려진 것과 유사하였음.
- A2120, A2203 전체 소아 CML 환자 통합 분석 결과는 다음과 같음.
 - 치료 중앙값은 13.8개월, 환자의 53.6%가 12개월 이상 치료 받았으며 상대 용량 강도 중앙값은 94.7%로, 58%가 >90%의 상대 용량 강도를 나타냈음.
 - 가장 흔한 AE: 두통, 발진, 간 기능 파라미터(ALT, AST, 빌리루빈, 및 고빌리루빈혈증) 증가, 및 위장(GI) 관련 사건(오심, 구토). 두통, 발진 ALT 증가, 비정상적 통증, 피로, 여드름, 흉통, 위장염, 혈소판 수 감소, 근육통 및 가려움증과 같은 특정 AE가 저항성/불내성 환자에 비해 새로 진단 받은 환자에서 더 빈번하게(>10% 차이) 보고되었음.
 - 가장 흔한 ADR: 두통, 간 기능 파라미터(ALT, AST, 빌리루빈) 증가, 고빌리루빈혈증, 발진(발진/반구진성 발진), 오심, 및 구토.
 - 가장 흔한 3-4 등급 AE: 고빌리루빈혈증, ALT 증가, 호중구 감소증 및 호중구수 감소
 - 소아 CML-CP 집단의 총 AE 프로파일은 사건의 유형 및 중증도의 측면에서 성인에 대해 보고된 것과 대체로 일치했으나, 간 안전성과 관련된 AE(즉, ALT, AST, 빌리루빈 증가 및 고빌리루빈혈증)는 저항성/불내성 및 새로 진단 받은 집단 모두에 대해, 성인보다 소아 환자에서 더 빈번한 것으로 나타났음.
 - 14.5%에서 SAE가 보고되었으며 7.2%는 약물과 관련된 SAE였음. 성장 호르몬 결핍 1명, 호중구감소증 2명, ECG QT 연장 및 고빌리루빈 혈증 1명, 설사, 비정상적 통증 및 발진 1명
 - 약물 중단을 초래한 AE는 9명으로 13%에서 보고되었으며, 이 중 5명은 간 관련 사건(빌리루빈 증가/고빌리루빈 혈증, ALT, AST 증가)로 중단하였음.

- 투여 일시 중단 또는 용량 조절을 초래한 AE는 59.4%에서 보고되었으며 가장 흔한 AE로는 혈중 빌리루빈 증가, 고빌리루빈혈증, 아미노전이효소 증가(ALT, AST), ECG QT 연장, 호중구 감소증, 및 발진(모두 >5%)이었음.
- 소아 집단 의 총 AE 프로파일은 사건의 유형 및 중증도의 측면에서 성인 CML-CP 환자에서 보고된 것과 대체로 일치했으나, 간 관련 AE(즉, 증가된 ALT, AST, 빌리루빈 및 고빌리루빈혈증) 및 간 관련 실험실 이상은 저항성/불내성 및 새로 진단 받은 집단 모두에 대해, 성인보다 소아 환자에서 더 빈번하게 보고되었음. 만성 빌리루빈 및 아미노전이효소 상승을 경험한 5명의 환자가 Hy's 법칙의 생화학적 기준을 충족하였음(4명 환자의 1개 혈액 검체 및 1명 환자의 2개의 다른 혈액 검체에서 기술적 정의를 충족); 환자 중 1명에 대해 교란 요인이 존재했으며, 나머지 4명 환자는 면밀한 모니터링, 및 용량 변경 또는 투여 일시 중단을 통해 효과적으로 조절되었음. 4명 중 3명이 Hy's 법칙 기준을 충족한 이후 몇 개월 동안 닐로티닙 치료를 지속할 수 있었으며, 1명 환자는 빌리루빈 증가 및 발진으로 인해 4주 후 중단하였으며 급성 간 부전, 간 이식 또는 사망의 사례는 보고되지 않았음.
- 임상적으로 유의한 ECG 이상은 보고되지 않았음.
- 성인에서 Ctrough는 QTcF 연장과 상관성이 있는 것으로 나타났으므로 소아에서도 유사한 영향이 있을 것으로 사료됨. 따라서 소아에서도 관리 필요하며 이에 대하여 용법용량항에 QTcF 연장시 용량조절 반영하였음.
- Ctrough와 관심대상 AE, 3-4 등급 관심대상 AE, 간 수치 이상은 상관성 없는 것으로 나타났음.
- 소아 성장 및 발달과 관련하여, 짧은 추적관찰 기간으로 인해, 신체 성장 및 성적 성숙도에 대한 자료는 불충분하며, 소아 환자의 성장 및 발달에 대한 닐로티닙의 영향에 관한 유의한 결론을 도출할 수 없으나 추가적으로 제출한 36주기 시점에서의 안전성 분석자료에서 키의 성장 및 성장 둔화와 연관된 정도, 중증도의 약물 이상반응이 3명(5.2%)의 환자에서 보고되었음. 3명 중 2명의 청소년 환자는 성장지연(키의 감소)을, 1명의 어린이 환자는 성장호르몬 결핍 및 정상보다 작은 키를 보였음. 따라서 성장 발달에 대하여 모니터링이 필요하며, 이에 대하여 이상반응, 일반적 주의에 정보를 제공하고 모니터링하도록 함.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당없음

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 소아에서의 투여용량 230mg/m² 과 관련하여 성인 400mg과 BSA 기준 동량인 230mg/m²으로 설정하였음. 집단 약동학 결과 BSA가 가장 중요한 공변량으로 나타났으며 성인 400mg 투여시와 소아에서 230mg/m² 투여시 유사한 약동학을 보였으며 닐로티닙의 MTD는 600mg big(350mg/m²), 소아에서의 질병의 더 공격적 가능성을 고려하여 소아에서의 230mg/m² 용량 설정 타당함. 집단 약동학 분석 결과 신청 용량으로 소아에 투여시 성인에서의 약동학과 유사함을 보였음.
- 소아 Ph+ CP CML에 대한 안전성 및 유효성을 입증하는 자료로서 2편의 임상시험을 제출하였으며 핵심임상 시험은 2203시험임. 해당 시험에서 안전성 및 유효성은 성인과 유사한 양상을 보였음. 집단약동학 분석을 통하여 소아 각 연령 그룹(2~12세, 12~18세)와 성인과의 약동학이 유사함을 확인하였고, 제출된 자료와 CDC 성장 차트 등을 고려하였을 때 2세 이상의 소아에서의 약동학은 다른 연령군의 소아와 유사할 것으로 예측되며 성인과도 유사할 것으로 예측됨. 따라서 2세 이상의 소아에 대한 허가는 가능할 것으로 사료됨. 다만, 6세 미만에서는 제한적으로 평가되었으므로 이에 대하여 허가사항에 반영함.

- 핵심임상시험에서 닐로티닙의 과거 성인에서의 유효성과 비교시 유사한 양상을 보였음.
- 전반적인 안전성 프로파일은 기존 알려진 것과 유사하였음.
- A2120, A2203 전체 소아 CML 환자 통한 분석에서 소아 집단의 총 AE 프로파일은 사건의 유형 및 중증도의 측면에서 성인 CML-CP 환자에서 보고된 것과 대체로 일치했으나, 간 관련 AE(즉, 증가된 ALT, AST, 빌리루빈 및 고빌리루빈혈증) 및 간 관련 실험실 이상은 저항성/불내성 및 새로 진단 받은 집단 모두에 대해, 성인 보다 소아 환자에서 더 빈번하게 보고되었음. 따라서 간 관련 AE는 성인 보다 높은 빈도로 발생함을 고려하여 투여 시 모니터링하도록 설정함.
- 임상적으로 유의한 ECG 이상은 보고되지 않았음.
- 성인에서 Ctrough는 QTcF 연장과 상관성이 있는 것으로 나타났으므로 소아에서도 유사한 영향이 있을 것으로 사료됨. 따라서 소아에서도 관리 필요하며 이에 대하여 용법용량항에 QTcF 연장시 용량조절 반영하였음.
- Ctrough와 관심대상 AE, 3-4 등급 관심대상 AE, 간수치 이상은 상관성 없는 것으로 나타났음.
- 소아 성장 및 발달과 관련하여, 짧은 추적관찰 기간으로 인해, 신체 성장 및 성적 성숙도에 대한 자료는 불충분하며, 소아 환자의 성장 및 발달에 대한 닐로티닙의 영향에 관한 유의한 결론을 도출할 수 없으나 추가적으로 제출한 36주기 시점에서의 안전성 분석자료에서 키의 성장 및 성장 둔화와 연관된 경도, 중증도의 약물 이상반응이 3명(5.2%)의 환자에서 보고되었음. 3명 중 2명의 청소년 환자는 성장지연(키의 감소)을, 1명의 어린이 환자는 성장호르몬 결핍 및 정상보다 작은 키를 보였음. 따라서 성장 발달에 대하여 모니터링이 필요하며, 이에 대하여 이상반응항, 일반적 주의에 정보를 제공하고 모니터링하도록 함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국, 유럽, 스위스 허가사항 제출

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 스프라이셀, 글리벡, 슈펙트캡슐과의 비교자료 제출