NOVARTIS

전문의약품

희귀의약품

# 라이답™ 연질캡슐 25 mg

미도스타우린


# 라이답™ 연질캡슐 25 mg

미도스타우린

# 라이답™ 연질캡슐 25 mg

미도스타우린


**[원료약품 및 그 분량]**

이 약 1캡슐 중,

- 유효성분 : 미도스타우린(별규)··························25 mg
- 첨가제 : 마크로골글리세롤히드록시스테아레이트, 폴리에틸렌글리콜400, 무수에탄올, 콘오일-모노-디-트리글리세리드, 토코페롤, 젤라틴, 글리세롤85%, 산화티탄, 글리세롤85%함유 황색산화철슬러리, 글리세롤85%함유 적색산화철슬러리, 정제수

**[성상]**

노란색 내지 녹황색 내지 매우 어두운 노란색 내지 매우 어두운 녹황색의 투명 내지 약간 불투명한 용액이 들어있는 연한 주황색, 장방형 연질캡슐제

**[효능 · 효과]**

1. FLT3 변이 양성을 나타내는 새로 진단받은 급성 골수성 백혈병 환자들의 표준 시타라빈 및 다우노루비신의 유도요법과 고용량 시타라빈의 공고요법과의 병용
2. 공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병

**[용법 · 용량]**

이 약의 치료는 항암 요법 사용에 숙련된 임상의에 의해 시작되어야 한다.

급성 골수성 백혈병의 치료로 이 약을 투여하는 경우, 치료 시작 전에 FLT3 변이 상태를 평가해야 한다. FLT3 변이 상태는 충분히 검증된 신뢰성 있는 시험방법을 사용하여 확인하여야 한다.

[투여방법]

이 약은 경구투여 한다.

이 약의 캡슐을 열거나, 부수거나, 씹지 말고 그대로 물과 함께 삼킨다.

만약 복용하는 것을 잊거나 복용 후 구토를 하더라도 추가로 복용하지 말고 다음 번 투약일정에 맞추어 예정된 용량만큼만 복용한다.

[투여용량]

이 약은 약 12시간의 간격을 두고 1일 2회 경구로 투약되며, 음식과 함께 복용한다.

환자의 내약성에 따라 적절한 예방적 항구토제가 투여되어야 한다.

**1. 급성 골수성 백혈병**

이 약의 권장용량은 1일 2회, 1회 50mg 이다.

이 약은 표준 시타라빈 및 다우노루비신의 유도요법 및 고용량 시타라빈의 공고요법에서 매 주기마다 제8-21 일에 투여된다.

조혈모세포이식(SCT)이 예정된 환자는 전처치(conditioning regimen) 48시간 이전에 이 약을 중단해야 한다.

〈용량조절〉

급성 골수성 백혈병 환자에서 이 약의 용량조절은 아래 표1에 따라 시행한다.

표1. 급성 골수성 백혈병 환자에서 이 약의 일시투약중단, 감량 혹은 중단

| 기준 | 용량 조절 방법 |
|---|---|
| 3/4 등급에 해당하는 폐 침윤이 나타나는 경우 | 주기 내 남은 기간 동안 이 약의 투여를 일시중단한다. 1 등급 이하로 회복되면 기존 투여용량으로 재개한다. |
| 기타 3/4 등급에 해당하는 비 혈액학적 독성이 나타나는 경우 | 이 약의 투여를 일시중단하고, 이 약과 관련이 있을 수 있다고 판단되는 독성이 1 등급 이하로 회복되면 다시 투여를 재개한다. |
| 470msec < QTc 간격 ≤ 500msec | 주기 내 남은 기간동안 50mg씩 1일 1회로 용량을 감량한다. 다음번 주기의 시작 시점에 QTc간격이 470msec이하로 개선된다면 초기용량을 투여하고, 개선이 없다면 50mg 1일 1회 투여를 지속한다. |
| QTc 간격 > 500msec | 주기내 남은 기간 동안 이 약의 투여를 보류 혹은 일시중단한다. 만약 다음번 주기의 시작직전에 QTc간격이 470msec 이하로 개선된다면 초기용량으로 이 약의 투여를 재개한다. 만약 다음번 주기의 시작시점에도 QTc간격의 개선이 보이지 않을 경우 그 주기 동안에는 이 약을 투여하지 않는다. 이 약은 QTc가 개선되는 데에 필요한 만큼의 기간(주기)동안 투약되지 않을 수도 있다. |
| ANC: 절대 호중구 수치(Absolute Neutrophil Count)<br>CTCAE 중증도: 1등급=경증; 2등급=중등증; 3등급=중증; 4등급=생명을 위협하는 증상. | |

**2. 공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병**

이 약의 권장 초기 용량은 1일 2회, 1회 100mg이다.

치료는 임상효과가 관찰되는 한 또는 용인할 수 없는 독성이 발생할 때까지 지속한다.

〈용량조절〉

공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병환자에서 이 약의 용량조절은 아래 표2에 따라 시행한다.

표2. 공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병환자에서 일시투약중단, 감량, 및 중단

| 기준 | 용량조절 |
|---|---|
| 비만세포백혈병이 아닌 환자의 ANC 수치가 $1.0 \times 10^9$/L미만인 경우. 또는 기준시점 (베이스라인)에 ANC값 0.5 ~ $1.5 \times 10^9$/L을 보이던 환자의 ANC 수치가 $0.5 \times 10^9$/L미만이 되는 경우. | ANC ≥ $1.0 \times 10^9$/L까지 이 약을 일시중단한 후, 치료를 재개할 때는 50 mg 1일 2회로 시작한다. 내약성이 있는 경우 100mg 1일 2회까지 증량한다. 이 약과 관련된 것으로 의심되는 낮은 ANC 수치가 21일이 넘게 지속되는 경우, 이 약을 중단한다. |
| 비만세포백혈병이 아닌 환자의 혈소판수치가 $50 \times 10^9$/L 미만인 경우. 또는 기준시점 (베이스라인)에 혈소판수치가 25-$75 \times 10^9$/L 였던 환자가 $25 \times 10^9$/L미만이 된 경우. | 혈소판수치 ≥ $50 \times 10^9$/L까지 이 약을 일시중단 한 후, 치료를 재개할 때는 50mg 1일 2회로 시작한다. 내약성이 있는 경우 100mg 1일 2회까지 증량한다. 이 약과 관련된 것으로 의심되는 낮은 혈소판수치가 21일이 넘게 지속되는 경우, 이 약을 중단한다. |
| 비만세포백혈병이 아닌 환자의 헤모글로빈 수치가 8g/L 미만인 경우. 또는 기준시점 (베이스라인)에 헤모글로빈수치가 8-10g/L 였던 환자가 생명을 위협하는 수준의 빈혈을 보이는 경우 | 헤모글로빈 ≥ 8g/L까지 이 약을 일시중단 한 후, 치료를 재개할 때는 50mg 1일 2회로 시작한다. 내약성이 있는 경우 100mg 1일 2회까지 증량한다. 이 약과 관련된 것으로 의심되는 낮은 헤모글로빈수치가 21일이 넘게 지속되는 경우, 이 약을 중단한다. |
| 최적의 항-구토 요법에도 불구하고 3/4 등급의 오심 및/또는 구토가 있는 경우 | 3 일 동안 이 약을 일시중단하고(6회 투여분) 50mg 1 일 2 회로 치료를 재개한 후, 내약성이 있는 경우 100mg 1일 2회까지 증량한다. |
| 3/4 등급에 해당하는 비 혈액학적 독성이 나타나는 경우 | 2 등급 이하로 개선될 때까지 이 약의 투여를 일시중단하고, 치료를 재개할 때는 50mg 1일 2회로 시작한다. 내약성이 있는 경우 100mg 1일 2회까지 증량한다. 21일이 넘도록 2 등급 이하로 개선되지 않고 독성이 지속되거나 감량된 용량을 투여했을 때 심각한 독성이 재발되는 경우 이 약을 중단한다. |
| ANC : 절대 호중구 수치(Absolute Neutrophil Count)<br>CTCAE 중증도 : 1등급=경증; 2등급=중등증; 3등급=중증; 4등급=생명을 위협하는 증상. | |

**[사용상의 주의사항]**

**1. 경고**

1) 호중구 감소증 및 감염

단독요법으로 그리고 화학요법과 병용하여 이 약을 투여 받은 환자에서 호중구 감소증이 발생했다(3. 이상반응 참조). 공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병 환자 대상 연구 중 발생한 중증 호중구 감소증 (ANC가 $0.5 \times 10^9$/L미만)은 일반적으로 일시투약중단(회복될 때 까지)하거나 중단하면 가역적으로 회복되었다. 백혈구 수는 정기적으로 모니터링되어야 하며, 특히 치료를 시작할 때 모니터링 하도록 한다.

설명되지 않는 중증 호중구 감소증이 발생한 환자에서, 이 약의 치료는 용법용량의 표2 에 따라 ANC가 $1.0 \times 10^9$/L이상이 될 때까지 일시중지 되어야 한다. 이 약과 관련된 것으로 의심되는 중증 호중구 감소증이 재발 혹은 지속되는 환자에서는 이 약을 중단하여야 한다(용법용량 참조).

모든 중대한 활동성 감염은 이 약의 단독요법을 시작하기 전에 모두 통제되어야 한다.

환자는 모든 기기-관련 감염을 포함하여 감염의 징후 및 증상에 대해 모니터링되어야 하고, 감염이 진단된 경우에는 즉시 적절한 치료를 실시하며 필요에 따라 이 약을 중단한다.

2) 심장 기능장애

증상이 있는 울혈성 심부전 환자들은 임상 연구에서 제외되었다. 이 약을 사용한 공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병 환자 대상 무작위배정 연구에서, 일부 치명적인 사례를 포함하여 울혈성 심부전(congestive heart failure, CHF)과 일시적인 좌심실 박출률(left ventricular ejection fraction, LVEF)감소와 같은 심장 기능장애가 발생했다.

급성 골수성 백혈병 환자 대상 무작위배정 연구에서 이 약+표준화학요법군과 위약+표준화학요법군 간에 울혈성심부전의 차이는 관찰되지 않았다.

위험요인이 있는 환자에게는 이 약을 신중하게 사용하여야 하며, 기준시점(베이스라인) 및 치료 기간 동안 좌심실 박출률(left ventricular ejection fraction, LVEF)을 평가하여 환자를 면밀하게 모니터링하여야 한다.

미도스타우린으로 치료받은 환자에서 QTc 연장의 빈도가 증가하였지만(3. 이상반응 참조) 이에 대한 작용 기전은 밝혀지지 않았다. QTc 연장의 위험(예: 병용 의약품 및/또는 전해질 불균형)이 있는 환자에 대한 주의가 필요하다. 이 약과 QT 간격을 연장시킬 수 있는 의약품을 동시에 복용하는 경우 심전도(ECG)를 통한 QT 간격 평가가 고려되어야 한다.

3) 폐 독성

이 약의 단독요법 또는 화학요법과 병용하여 치료 받은 환자에서, 간질성 폐질환(Interstitial lung disease, ILD) 및 폐렴이 발생했고 그 중 일부는 치명적이었다.

환자는 ILD 또는 폐렴을 시사하는 폐 증상에 대해 모니터링되어야 하며, 감염성 원인이 없음에도 ILD 또는 폐렴을 시사하는 3등급 이상의 폐 증상이 나타난 환자는 이 약을 중단하여야 한다.

4) 배-태아 독성 및 수유

임신한 여성에게는 태아에 대한 잠재적 위험에 대해 안내 하여야 하며, 가임 여성에 대해서는 이 약으로 치료하기 전 7일 이내에 임신 테스트를 받고, 이 약 치료 기간 동안 그리고 치료 중단 후 최소한 4 개월 동안 효과적인 피임방법을 사용할 것을 권고하여야 한다.

이 약에 의해 수유영아에게 중대한 이상반응이 발생할 가능성이 있으므로 수유 중인 여성에 대해서는 이 약 치료 기간 동안 그리고 치료 중단 후 최소한 4 개월 동안 수유를 중단할 것을 권고하여야 한다(6. 가임여성, 임부 및 수유부에 대한 투여 항 참조).

가임 여성 파트너가 있는 남성의 경우 이 약 치료 기간 동안 그리고 치료 중단 후 최소한 4개월 동안 효과적인 피임방법을 사용할 것을 권고하여야 한다.

**2. 다음 환자에는 투여하지 말 것**

1) 이 약의 주성분 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자
2) 강력한 CYP3A4 유도제와 병용 투여하는 환자(예 : 리팜피신, 성요한풀(St. John's Wort), 카르바마제핀, 엔잘루타미드, 페니토인 (5. 상호작용 참조)

**3. 이상반응**

1) 안전성 프로파일 요약

① 급성 골수성 백혈병

FLT3 변이 양성을 나타내는 새로 진단받은 급성 골수성 백혈병 환자를 대상으로 한 이 약(1 일 2 회, 1회 50 mg)의 안전성 평가는 717명의 환자가 참여한 제 3 상, 무작위 배정, 이중-눈가림, 위약-대조 시험에 근거한다.

전체 노출 기간의 중앙값은 이 약+표준화학요법군 환자의 경우 42 일(2 ~ 576 일)이었고 위약+표준 화학요법군 환자의 경우에는 34 일(1 ~ 465 일)이었다.

유지단계에 진입한 환자 205 명의 경우(미도스타우린군이 120 명 그리고 위약군이 85 명), 유지단계에서 두 군의 노출 기간 중앙값은 11 개월이었다(미도스타우린군에서 16 ~ 520 일, 위약군에서 22 ~ 381 일).

이 약+표준 화학요법군에서 가장 빈번한(발생률 ≥ 30 %, 모든 등급, 북미 연구기관) 이상반응은 열성 호중구 감소증(83.4%), 오심(83.4%), 박리성 피부염(61.6%), 구토(60.7%), 두통 (45.9%), 점상 출혈(35.8%) 및 발열(34.5%)이었다. 가장 빈번한 3/4 등급의 이상반응(전체 연구기관)은 열성 호중구 감소증(83.5%), 림프구 감소증(20.0%), 기기 관련 감염 (15.7%), 박리성 피부염(13.6%), 고혈당증(7.0%) 및 오심(5.8%)이었다.

가장 빈번한 실험실 이상반응은 헤모글로빈 감소(97.3%), 절대호중구치(ANC) 감소(86.7%), ALT 증가(84.2%), AST 증가(73.9%), 그리고 저칼륨증(61.7%)이었다.

가장 빈번한 3/4 등급의 실험실 이상반응은 절대호중구치(ANC) 감소(85.8%), 헤모글로빈 감소(78.5%), ALT 증가(19.4%), 그리고 저칼륨증(13.9%)이었다.

중대한 이상반응 발생률은 이 약+표준화학요법군과 위약+표준화학요법군에서 유사하였다. 두 군 모두에서 가장 빈번한 중대한 이상반응은 열성 호중구 감소증 (16%)이었다.

이상반응으로 인해 중단한 경우는 이 약에서 3.1%, 위약군 환자에서 1.3%였다.

이 약 군에서 중단을 야기한 가장 빈번한 3/4 등급의 이상반응은 박리성 피부염(1.2 %)이었다.

② 진행성 전신성 비만세포증(공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병)

공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병 환자에서 이 약(100mg 1일 2회)의 단독투여에 따른 안전성은 총 142명 환자를 대상으로 한 2건의 단일군, 공개, 다기관 임상 시험에 근거한다.

이 약의 노출기간 중앙값은 11.4개월이었다(범위: 0~81개월).

가장 빈번한 이상반응은 오심(82%), 구토(68%), 설사(51%), 말초 부종(35%), 피로(31%)였다.

가장 빈번한 3/4 등급의 이상반응은 피로(8.5%), 패혈증(7.7%), 폐렴(7%), 열성 호중구 감소증(7%), 설사(6.3%)였다.

가장 빈번한 비-혈액학적 실험실 이상은 고혈당증(93.7%), 총 빌리루빈 증가(40.1%), 리파아제증가(39.4%), AST 증가(33.8%), ALT 증가(33.1%)이었고, 가장 빈번한 혈액학적 실험실 이상은 절대 림프구수 감소(73.2%), 절대호중구수 감소(58.5%)였다.

가장 빈번한 3/4 등급의 실험실 이상은 절대 림프구수 감소(45.8%), 절대 호중구수 감소(26.8%), 고혈당증(19%) 그리고 리파아제증가(17.6%)였다.

이상반응에 기인한 용량조절(일시투약중지 또는 조정)이 환자의 31%에서 이루어졌다. 용량 변경을 야기한 가장 빈번한 이상반응(발생률≥5 %)은 오심 및 구토였다.

치료 중단을 야기한 이상반응은 환자의 9.2%에서 발생하였으며 가장 빈번한 이상반응 (발생률≥1 %)은 열성 호중구 감소, 오심, 구토 그리고 흉막 삼출이었다.

2) 임상시험의 이상반응 요약

이상반응은 MedDRA 기관계 분류에 따라 수록되어 있다. 각 기관계 분류 내에서, 이상반응은 빈도에 따라 정렬되며 가장 빈번한 반응이 첫 번째에 수록된다. 그리고 다음의 방식(CIOMS III)을 이용한 빈도 카테고리를 개별 이상반응에 사용하였다: 매우 흔하게 (≥ 1/10); 흔하게 (≥ 1/100 ~ < 1/10); 흔하지 않게 (≥ 1/1,000 ~ < 1/100); 드물게 (≥ 1/10,000 ~ < 1/1,000); 매우 드물게 (< 1/10,000); 빈도불명 (예측할 수 없음). 각 빈도범주안에서는, 중대성이 감소하는 순서로 나열되었다.

① 급성 골수성 백혈병 임상시험의 이상반응 요약

표 3에는 새롭게 진단 받은 FLT3 변이 급성 골수성 백혈병 환자를 대상으로 한 제 3상 시험에서 보고된 이상반응과 그 빈도가 제시되어 있다.

표3. 급성 골수성 백혈병 임상시험에서 보고된 이상반응

| 이상반응 | 모든 등급 이 약 + 표준화학요법 n=229[1] % | 3/4 등급 이 약 + 표준화학요법 n=345[1] % | 빈도범주 |
|---|---|---|---|
| **감염** | | | |
| 기기 관련 감염 | 24 | 15.7 | 매우 흔하게 |
| 상기도 감염 | 5.2 | 0.6 | 흔하게 |
| 호중구 감소성 패혈증 | 0.9 | 3.5 | 흔하지 않게 |
| **혈액 및 림프계 이상** | | | |
| 열성 호중구 감소증 | 83.4 | 83.5 | 매우 흔하게 |
| 점상 출혈 | 35.8 | 1.2 | 매우 흔하게 |
| 림프구 감소증 | 16.6 | 20 | 매우 흔하게 |
| **면역계 이상** | | | |
| 과민반응 | 15.7 | 0.6 | 매우 흔하게 |
| **대사 및 영양 이상** | | | |
| 고요산 혈증 | 8.3 | 0.6 | 흔하게 |
| **정신 이상** | | | |
| 불면증 | 12.2 | 0 | 매우 흔하게 |
| **신경계 이상** | | | |
| 두통 | 45.9 | 2.6 | 매우 흔하게 |
| 실신 | 5.2 | 4.6 | 흔하게 |
| 떨림 | 3.9 | 0 | 흔하게 |
| **안구 이상** | | | |
| 눈꺼풀 부종 | 3.1 | 0 | 흔하게 |
| **심장 이상** | | | |
| 저혈압 | 14.4 | 5.5 | 매우 흔하게 |
| 동성 빈맥 | 9.6 | 1.2 | 흔하게 |
| 고혈압 | 7.9 | 2.3 | 흔하게 |
| 심낭 삼출 | 3.5 | 0.6 | 흔하게 |
| **호흡기계, 흉부 및 종격동 이상** | | | |
| 비출혈 | 27.5 | 2.6 | 매우 흔하게 |
| 후두 통증 | 11.8 | 0.6 | 매우 흔하게 |
| 폐렴(pneumonitis)[2] | 11.4 | 4.9 | 매우 흔하게 |
| 호흡 곤란 | 10.9 | 5.5 | 매우 흔하게 |
| 흉막 삼출 | 5.7 | 0.9 | 흔하게 |
| 비인두염 | 8.7 | 0 | 흔하게 |
| 급성 호흡 곤란 증후군 | 2.2 | 2.3 | 흔하게 |
| **위장관 이상** | | | |
| 오심 | 83.4 | 5.8 | 매우 흔하게 |
| 구토 | 60.7 | 2.9 | 매우 흔하게 |
| 구내염 | 21.8 | 3.5 | 매우 흔하게 |
| 상복부통증 | 16.6 | 0 | 매우 흔하게 |
| 치질 | 15.3 | 1.4 | 매우 흔하게 |
| 항문직장 불쾌감 | 7 | 0.9 | 흔하게 |
| 복부 불쾌감 | 3.5 | 0 | 흔하게 |
| **피부 및 피하 조직 이상** | | | |
| 박리성 피부염 | 61.6 | 13.6 | 매우 흔하게 |
| 다한증 | 14.4 | 0 | 매우 흔하게 |
| 피부 건조 | 7 | 0 | 흔하게 |
| 각막염 | 6.6 | 0.3 | 흔하게 |
| **근골격 및 결합 조직 이상** | | | |
| 등 통증 | 21.8 | 1.4 | 매우 흔하게 |
| 관절통 | 14 | 0.3 | 매우 흔하게 |
| 뼈 통증 | 9.6 | 1.4 | 흔하게 |
| 사지 통증 | 9.6 | 1.4 | 흔하게 |
| 목 통증 | 7.9 | 0.6 | 흔하게 |
| **전신 이상 및 투여 부위 상태** | | | |
| 발열 | 34.5 | 3.2 | 매우 흔하게 |
| 카테터-관련 혈전증 | 3.5 | 2 | 흔하게 |
| **검사** | | | |
| 헤모글로빈 감소* | 97.3 | 78.5 | 매우 흔하게 |
| 절대호중구수 감소* | 86.7 | 85.8 | 매우 흔하게 |
| 알라닌 아미노전이효소(ALT) 증가* | 84.2 | 19.4 | 매우 흔하게 |
| 아스파르트산 아미노전이효소 (AST) 증가* | 73.9 | 6.4 | 매우 흔하게 |
| 저칼륨혈증* | 61.7 | 13.9 | 매우 흔하게 |
| 고혈당증 | 20.1 | 7 | 매우 흔하게 |
| 고나트륨혈증* | 20 | 1.2 | 매우 흔하게 |
| 심전도 QT 연장[2] | 19.7 | 5.8 | 매우 흔하게 |
| 활성 부분 트롬보플라스틴 시간 연장 | 12.7 | 2.6 | 매우 흔하게 |
| 고칼슘혈증* | 6.7 | 0.6 | 흔하게 |
| 체중 증가 | 6.6 | 0.6 | 흔하게 |

[1] : 북미 연구기관에서는 13 가지 사전-명시 이상반응에 대해 모든 등급이 수집되었고, 그 밖의 모든 이상반응에 대해서는 3/4등급만이 수집되었다. 그러므로, 3/4등급의 이상반응은 모든 임상시험의 환자에 대해서 요약되어진 반면에, 모든 등급의 이상반응은 오직 북미임상시험의 환자에 대해서 요약되어졌다.

[2] : 해당 이상반응은 급성 골수성 백혈병 임상시험에서 관찰되었으며, 시판 후 조사 상황에서도 확인된 후 포함되었다.

* 빈도수는 실험실 검사치에 근거한다.

② 공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병 대상 임상시험의 이상반응 요약

표4는 공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병환자를 대상으로 한 2 건의 연구에서 얻어진 결과를 통합하여 이상반응의 빈도를 제시하였다.

표4. 진행 전신성 비만세포증(공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병) 연구에서 보고된 이상반응

| 이상반응 | 이 약 (100 mg 1일 2회) N=142 모든 등급 % | 이 약 (100 mg 1일 2회) N=142 3/4 등급 % | 빈도 범주 |
|---|---|---|---|
| **감염 및 침습** | | | |
| 요로 감염 | 13 | 2.8 | 매우 흔하게 |
| 상기도 감염 | 11 | 1.4 | 매우 흔하게 |
| 폐렴 | 8.5 | 7.0 | 흔하게 |
| 패혈증 | 7.7 | 7.7 | 흔하게 |
| 기관지염 | 5.6 | 0 | 흔하게 |
| 구강 헤르페스 | 4.9 | 0 | 흔하게 |
| 방광염 | 4.2 | 0 | 흔하게 |
| 부비동염 | 4.2 | 0.7 | 흔하게 |
| 단독(Erysipelas) | 3.5 | 1.4 | 흔하게 |
| 대상포진 | 3.5 | 0.7 | 흔하게 |
| **혈액 및 림프계 이상** | | | |
| 열성 호중구 감소증 | 7.7 | 7.0 | 흔하게 |
| **면역계 이상** | | | |
| 과민반응 | 2.1 | 0 | 흔하게 |
| 아나필락시스 쇼크 | 0.7 | 0.7 | 흔하지 않게 |
| **신경계 이상** | | | |
| 두통 | 26 | 1.4 | 매우 흔하게 |
| 어지러움 | 13 | 0 | 매우 흔하게 |
| 주의력 장애 | 7 | 0 | 흔하게 |
| 떨림 | 6.3 | 0 | 흔하게 |
| **귀 및 미로 이상** | | | |
| 현기증 | 4.9 | 0 | 흔하게 |
| **혈관 이상** | | | |
| 저혈압 | 9.2 | 2.1 | 흔하게 |
| 혈종 | 6.3 | 0.7 | 흔하게 |
| **호흡기계, 흉부 및 종격동 이상** | | | |
| 호흡 곤란 | 18 | 5.6 | 매우 흔하게 |
| 기침 | 16 | 0.7 | 매우 흔하게 |
| 흉막 삼출 | 13 | 4.2 | 매우 흔하게 |
| 비출혈 | 12 | 2.8 | 매우 흔하게 |
| 입인두 통증 | 4.2 | 0 | 흔하게 |
| 간질성 폐 질환[1] | 1.4 | 0 | 흔하게 |
| 폐렴(pneumonitis)[1] | 0.7 | 0 | 흔하지 않게 |
| **위장관 이상** | | | |
| 오심 | 82 | 5.6 | 매우 흔하게 |
| 구토 | 68 | 5.6 | 매우 흔하게 |
| 설사 | 51 | 6.3 | 매우 흔하게 |
| 변비 | 29 | 0.7 | 매우 흔하게 |
| 소화불량 | 5.6 | 0 | 흔하게 |
| 위장관 출혈 | 4.2 | 3.5 | 흔하게 |
| **전신 이상 및 투여 부위 상태** | | | |
| 말초 부종 | 35 | 3.5 | 매우 흔하게 |
| 피로 | 31 | 8.5 | 매우 흔하게 |
| 발열 | 27 | 4.2 | 매우 흔하게 |
| 무력증 | 4.9 | 0.7 | 흔하게 |
| 오한 | 4.9 | 0 | 흔하게 |
| 부종 | 4.2 | 0.7 | 흔하게 |
| **검사** | | | |
| 고혈당증(비-공복시)* | 93.7 | 19.0 | 매우 흔하게 |
| 절대 림프구수 감소* | 73.2 | 45.8 | 매우 흔하게 |
| 절대 호중구수 감소* | 58.5 | 26.8 | 매우 흔하게 |
| 총 빌리루빈 증가* | 40.1 | 4.9 | 매우 흔하게 |
| 리파아제 증가* | 39.4 | 17.6 | 매우 흔하게 |
| 아스파르트산 아미노전이효소 (AST) 증가* | 33.8 | 2.8 | 매우 흔하게 |
| 알라닌 아미노전이효소 (ALT) 증가* | 33.1 | 3.5 | 매우 흔하게 |
| 아밀라아제증가* | 20.4 | 7.0 | 매우 흔하게 |
| 심전도 QT 연장[1] | 10.6 | 0.7 | 매우 흔하게 |
| 체중 증가 | 5.6 | 2.8 | 흔하게 |
| **상해, 중독 및 시술상 합병증** | | | |
| 타박상 | 6.3 | 0 | 흔하게 |
| 낙상 | 4.2 | 0.7 | 흔하게 |

* 빈도수는 실험실 검사치에 근거한다

[1] : 해당 이상반응은 진행성 전신성 비만세포증 임상시험에서 관찰되었으며, 시판 후 조사 상황에서도 확인된 후 포함되었다.

- 자발보고 및 문헌 사례로부터의 약물 이상반응(빈도 불명): 다음과 같은 이상반응은 이 약의 시판 후 경험에서 자발보고 및 문헌 사례를 통해 보고되었다. 이러한 이상반응은 불확실한 규모의 모집단에서 자발적으로 보고되기 때문에 그 빈도를 항상 신뢰성 있게 추정할 수 있는 것은 아니다.

표5. 자발보고 및 문헌 사례로부터의 약물 이상반응

| 이상반응 | 빈도 범주 |
|---|---|
| **호흡기계, 흉부 및 종격동 이상** | |
| 간질성 폐 질환* | 알려지지 않음 |
| *급성 골수성 백혈병 적응증에만 해당함 | |

- 위장관 이상 : 공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병 환자에서 오심, 구토 및 설사가 관찰되었다.

이로 인해 공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병 환자들의 26%가 일시 중지 혹은 용량조정을 하였고, 4.2%는 투여를 중단하였다. 사건 대부분은 치료의 첫 6개월 이내에 발생했고 예방요법을 통해 잘 관리되었다.

**4. 일반적 주의**

1) FLT3 검사

급성 골수성 백혈병의 치료로 이 약을 투여하는 경우, 이러한 기술의 사용이 능숙한 실험실에서 충분히 검증된 신뢰성 있는 시험방법을 사용하여 FLT3 변이 상태를 확인하는 것이 중요하다.

2) 상호작용

항진균제(예. 케토코나졸), 특정 항바이러스제(예. 리토나비어), 마크롤라이드계 항생제(예. 클래리스로마이신) 혹은 네파조돈과 같은 강력한 CYP3A4억제제를 이 약과 함께 투여할 경우, 이 약의 (재)투여 시작 시 이 약의 혈중농도가 증가할 수 있으므로 주의가 필요하다.

강력하지 않은 CYP3A4억제제가 대체 약제로 고려될 수 있다. 만족스러운 대체치료제가 없을 경우에, 이 약과 관련된 독성에 대해 환자를 면밀히 모니터링 해야 한다.

3) 첨가제

이 약은 위장불편감과 설사를 유발할 수 있는 마크로골글리세롤히드록시스테아레이트를 함유하고 있다.

이 약 100mg은 약 14 vol.%의 무수에탄올을 함유하고 있으며 이는 333mg의 알코올에 해당한다. 이 양은 맥주 8.4mL나 와인 3.5mL과 같다. 알코올은 알코올관련질환, 뇌전증, 간질환, 임신 및 수유중인 환자에게 유해할 수 있다.

4) 치료 중 모니터링

이 약을 QT 간격을 연장시킬 수 있는 약물과 병용할 경우, ECG를 통하여 QT 간격을 평가하는 것을 고려해야 한다.

**5. 상호작용**

미도스타우린은 다수의 약물에 의해 유도되거나 억제되는 CYP3A4 효소를 통해 광범위한 간대사를 받는다.

1) 이 약에 영향을 미치는 약물

CYP3A4의 활성에 영향을 미치는 것으로 알려진 약물이나 물질은 미도스타우린의 혈장 농도에 영향을 미치고, 그로 인해 이 약의 안전성 및/또는 유효성에도 영향을 미칠 수 있다.

① 강력한 CYP3A4 유도제

이 약과 강력한 CYP3A4 유도제의 병용은 금기이다.(예: 카르바마제핀, 리팜피신, 엔잘루타미드, 페니토인, 성요한풀 (St. John's Wort))(2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조)

강력한 CYP3A4 유도제는 미도스타우린과 활성 대사체(CGP52421 및 CGP62221)의 혈중 농도를 감소시킬 수 있다.

건강한 사람을 대상으로 한 연구에서, 미도스타우린 50mg 단일 투여와 강력한 CYP3A4 유도제 리팜피신(rifampicin)(1일 600mg)을 항정 상태까지 병용 투여한 결과 미도스타우린의 $C_{max}$가 73% 감소되었고 $AUC_{inf}$는 96%감소되었다.

CGP62221도 유사한 경향을 보였다. CGP52421의 평균 $AUC_{last}$은 60%까지 감소하였다.

② 강력한 CYP3A4 억제제

강력한 CYP3A4 억제제는 미도스타우린의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다.

36 명의 건강한 사람을 대상으로 한 연구에서 강력한 CYP3A4 억제제인 케토코나졸과 이 약(50mg 단회투여)을 병용 투여한 결과, 미도스타우린의 노출량이 현저하게 증가($C_{max}$가 1.8배 증가, $AUC_{inf}$가 10배 증가)하였고, 활성 대사체(CGP62221과 CGP52421)의 $C_{max}$가 절반으로 감소한 반면에 CGP62221의 $AUC_{inf}$는 3.5배 증가하였다. (14. 전문가를 위한 정보 중 1)임상약리 참조)

환자 하위군(N=7)을 대상으로 이 약을(21일 동안 50mg씩 1일 2회 투여) 강력한 CYP3A4 억제제인 이트라코나졸과 병용투여하였을 때 항정상태에서 미도스타우린의 $C_{min}$이 2.09배 증가하였고, CGP52421이 1.3배 증가한 반면 CGP62221에 대한 유의한 영향이 관찰되지 않았다(사용상주의사항 중 1. 경고 참조)

2) 이 약이 다른 약물에게 미치는 영향

**CYP효소의 기질**

건강한 사람을 대상으로 한 연구에서, 부프로피온(CYP2B6 기질) 단일용량을 미도스타우린(50mg, 1일 2회) 다회 용량과 항정 상태까지 병용 투여한 결과, 부프로피온 단독투여 시보다 $AUC_{inf}$ 과 $AUC_{last}$는 각각 48%, 49% 감소되었고, $C_{max}$가 55% 감소되었다. 이는 미도스타우린이 CYP2B6의 약한 유도제라는 것을 나타낸다. 치료역이 좁고 CYP2B6의 기질이 되는 약물들은 미도스타우린과 병용 투여될 때 신중하게 사용되어야 하고 최적의 노출을 유지하기 위하여 용량조절이 필요할 수 있다.

In vitro 시험 자료에 근거하여, 미도스타우린과 그 활성 대사체인 CGP52421, CGP62221은 CYP1A2억제제, CYP2E1억제제, CYP1A2 유도제로 간주된다. 따라서 치료역이 좁고 CYP1A2와 CYP2E1의 기질이 되는 약물들은 미도스타우린과 병용 투여될 때 신중하게 사용되어야 하고 최적의 노출을 유지하기 위하여 용량조절이 필요할 수 있다.

**수송체의 기질**

건강한 사람을 대상으로 한 연구에서, 로수바스타틴(BCRP 기질) 단일 용량을 미도스타우린 단일 용량(100mg)과 병용 투여한 결과, 로수바스타틴 단독투여 시보다 AUCinf 과 AUClast는 각각 37%, 48% 증가하였고, Cmax가 대략 두 배(2.01배)가 되었다. 이는 미도스타우린이 BCRP 기질들에 대해 약한 억제 효과를 가짐을 나타낸다. 치료역이 좁고 BCRP 수송체의 기질이 되는 약물들은 미도스타우린과 병용 투여될 때 신중하게 사용되어야 하고 최적의 노출을 유지하기 위하여 용량조절이 필요할 수 있다.

**호르몬성 피임약**

건강한 여성들을 대상으로 에티닐에스트라디올(ethinyl estradiol)과 레보노르게스트렐(levonorgestrel)을 포함하는 경구피임약과 미도스타우린(50mg 1일 2회) 다회 용량을 항정 상태까지 병용 투여하였을 때, 임상적으로 유의미한 약동학적 약물-약물 상호작용은 없었다. 따라서 미도스타우린과의 병용으로 인하여 복합 경구피임약의 작용이 감소될 것으로 예상되지 않는다.

3) 음식과의 상호작용

건강한 사람에게서, 미도스타우린의 흡수(AUC)는 일반표준식이와 같이 투여한 경우 평균 22%, 고지방식이와 같이 투여한 경우 평균 59% 증가하였다. 미도스타우린의 최고혈중농도($C_{max}$)는 일반 식이의 경우 공복상태 대비 20%, 고지방식이의 경우 27% 감소하였다.

이 약은 음식과 함께 복용한다.

**6. 가임여성, 임부 및 수유부에 대한 투여**

1) 가임여성/피임

가임 여성에게는 동물 시험 결과 이 약이 태아 발생에 유해할 수 있는 것으로 나타났음을 안내하여야 한다. 성적으로 성숙한 가임 여성은 이 약으로 치료를 시작하기 7일 이내에 임신검사를 받도록 권고되며, 이 약의 투여기간 및 투여중단 후 최소 4 개월 동안에는 효과적인 피임방법 (1 % 미만의 임신율을 야기하는 방법)을 사용해야 한다.

가임 여성 파트너가 있는 남성의 경우 이 약 치료 기간 동안 그리고 치료 중단 후 최소한 4개월 동안 효과적인 피임방법을 사용할 것을 권고하여야 한다.

2) 임부

이 약은 임신한 여성에게 투여되었을 때 태아에게 유해할 수 있다.

임신한 여성을 대상으로 한 적절하고 잘 통제된 연구는 존재하지 않는다. 랫드와 토끼를 대상으로 한 생식 시험을 통해 미도스타우린이 태자 독성을 유발함이 확인되었다. (14. 전문가를 위한 정보 중 1) 임상 약리 참조)

이 약은 임신 중이거나 피임방법을 사용하지 않는 가임기 여성에게 권장되지 않는다.

임신한 여성에게는 태아에 대한 잠재적 위험을 안내하여야 한다.

3) 수유부

미도스타우린 또는 그 활성 대사체가 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 동물 시험 결과를 통해 경구 투여된 미도스타우린과 그 활성 대사체가 수유 중인 랫드의 모유로 이행함이 확인되었다.

약 투여기간 및 투여중단 후 최소 4 개월 동안은 모유-수유를 중단해야 한다.

4) 수태능

이 약이 사람의 수태능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 이 약의 동물 시험결과에서는 생식능력장애가 확인되었으므로 이 약은 남성 및 여성의 수태능에 영향을 미칠 수 있다. 생식능력에 대한 영향이 가역적인지 여부는 알려지지 않았다.

**7. 소아에 대한 투여**

만18세 미만의 소아 및 청소년에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

**8. 고령자에 대한 투여**

만 65세가 넘는 환자에서 용량조절은 필요하지 않다.

만60~70세 급성 골수성 백혈병 환자에 대한 사용 경험이 제한적이고, 만70세 이상 환자에서는 사용 경험이 없다. 만60세 이상의 환자는, 충분한 수행능력이 있고 유의한 합병증이 없으며, 집중유도화학요법을 받을 수 있는 대상자에게만 이 약을 투여한다.

진행성 전신성 비만세포증 환자 대상 연구에서 142명 중 만65세 이상은 64명(45%), 만75세 이상은 16명(11%)이 포함되었다. 이 연구에서 만65세 이상 고령자와 젊은 환자에서 전반적인 안전성에 차이는 없었다.

**9. 신장애 환자에 대한 투여**

경증 또는 중등증 신장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 신 장애 환자를 대상으로 한 임상 경험은 제한적이다. 말기 신장질환 환자에 대한 자료는 없다. (14. 전문가를 위한 정보 중 1) 임상 약리 참조)

**10. 간장애 환자에 대한 투여**

경증, 중등증 또는 중증(Child-Pugh A, B 또는 C) 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다(14. 전문가를 위한 정보 중 1) 임상약리 참조).

**11. 기타 환자**

급성 전골수성 백혈병(Acute promyelocytic leukaemia) : 이 약은 급성 전골수성백혈병 환자에게 연구된 적이 없다.

**12. 과량 투여 시의 처치**

사람에서 보고된 과량 투여에 대한 경험은 매우 제한적이다. 단회투여로 최대 600 mg까지의 급성 내약성은 확인되었다. 설사, 복통 그리고 구토가 이상반응으로 관찰되었다.

미도스타우린에 대한 해독제는 알려져 있지 않다. 과다 복용하는 경우, 이상반응의 징후 및 증상을 면밀히 관찰하고 적절한 대증요법 및 지지 요법이 시작되어야 한다.

**13. 운전 및 기계조작**

이 약은 운전 및 기계조작능력에 경미한 영향을 미친다. 어지럼증과 현기증이 이 약을 복용한 환자에게서 보고되었으므로 운전이나 기계조작에 대한 환자의 수행능력을 가늠할 때 반드시 고려되어야 한다.

**14. 전문가를 위한 정보**

1) 임상약리

① 약력학적 특성

(1) 작용 기전

미도스타우린은 FLT3 및 KIT 키나아제를 포함하는 다양한 수용체 티로신 키나아제(receptor tyrosine kinase)를 억제한다. 미도스타우린은 FLT3 수용체 신호전달을 억제하고 ITD 및 TKD 변이형 수용체를 발현하거나 또는 야생형 수용체를 과발현하는 백혈병 세포에서 세포 주기 정지와 세포자멸사를 유도한다.

*in vitro* 자료에 의하면 미도스타우린은 환자에서 얻은 노출 수준($IC_{50}$보다 높은 평균 노출값)에서 D816V 변이형 KIT 수용체를 억제한다. *In vitro* 자료에 따르면 KIT 야생형 수용체는 이 농도($IC_{50}$보다 낮은 평균 노출값)에서 훨씬 적게 억제된다.

KIT D816V의 이상 신호전달을 간섭하고 비만 세포 증식과 생존, 그리고 히스타민분비를 억제한다.

또한, 미도스타우린은 PDGFR(platelet-derived growth factor receptor) 또는 VEGFR2(vascular endothelial growth factor receptor 2)와 같은 기타 몇몇 수용체 티로신 키나아제를 억제할 뿐만 아니라 세린/트레오닌 키나아제 계열 PKC(Protein Kinase C)도 억제한다.

미도스타우린은 이들 키나아제의 촉매 도메인(catalytic domain)에 결합하고 세포에서 각 성장 인자의 분열촉진(mitogenic) 신호전달을 억제하여 성장 정지를 초래한다.

FLT-ITD를 발현하는 AML 세포주에서 화학요법제들(시타라빈, 독소루비신, 이다루비신, 다우노루비신)과 미도스타우린을 병용했을 때 성장억제에 대한 상승효과가 확인되었다.

(2)약력학적 효과

설치류모델과 사람에서 2 가지 주요 대사체(예, CGP62221 및 CGP52421)가 확인되었다.

FLT3-ITD 발현세포의 증식에 관한 분석연구에서, CGP62221은 모 화합물과 비교하였을 때 유사한 역가를 보였던 한편, CGP52421은 약 10 배 덜 강력했다.

(3)심장 전기생리학

1 일 2 회, 1회 75 mg의 용량으로 192명의 건강한 사람을 대상으로 한 전용 QT 연구에서, 미도스타우린 및 CGP62221에 대해 임상적으로 유의한 QT연장은 나타나지 않았고 연구기간은 지속형 대사체 CGP52421의 QTc 연장 효과를 추정하기에 충분히 길지 않았다.

116명의 공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병 환자를 대상으로 한 제 2 상 시험에서, 미도스타우린 및 두 대사체에 대해 QTcF의 변화를 추가로 탐색하였다. 1일 2회 100 mg용량에서 얻어진 피크 $C_{min}$농도의 중앙값에서, 미도스타우린, CGP62221과 CGP52421은 임상적으로 유의한 QTcF 연장 유발 가능성을 보이지 않았고, 이들 농도 수준에서 예측된 변화의 상한은 10msec 미만이었다(각각 5.8, 2.4, 및 4.0msec). 공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병 환자 중 QTcF > 450mes 인 환자는 25.4%였고, QTcF > 480mes인 환자는 4.7%였으며 베이스라인 대비 QTcF > 60ms인 환자는 6.3%였다. 급성 골수성 백혈병 환자 대상 무작위배정 위약대조 시험에서 QTc 연장을 보인 환자는 위약군보다 이 약 투여군에서 더 높았다(QTcF>480ms:10.1% 대 5.7%, QTcF>500ms:6.2% 대 2.6%, QTcF>60ms:18.4% 대 10.7%).

② 약동학적 특성

미도스타우린은 흡수성이 좋고 용해도가 낮은 물질이다. 두 가지 대사물질(CGP52421 및 CGP62221) 이 약리학적 활성을 보였다. 반복 투여 후 미도스타우린과 CGP62221의 약동학은 시간-의존적이며, 첫 주에 초기 농도 증가가 관찰된 후 항정 상태에 도달할 때까지(28일) 농도가 감소하였다. CGP52421의 농도는 미도스타우린 및 CGP62221만큼 현저하게 감소하지는 않았다.

(1) 흡수

경구 투여 후 미도스타우린의 절대적 생체이용률에 대해서는 알려져 있지 않다.

사람에서 경구 투여 후 미도스타우린의 흡수는 신속하였고, 총 방사능표지의 $T_{max}$는 투여 후 1~3시간에 관찰되었다. 집단 약동학 분석에서 1회 50mg을 초과하는 용량으로 1일 2회 복용하였을 때 흡수량은 용량비례보다 적었다.

건강한 시험대상자에서, 음식과 함께 미도스타우린 50mg을 단회 투여했을 때 미도스타우린의 AUC는 20800 ng*h/ml으로 증가하였고, $C_{max}$는 963 ng/ml으로 감소하였다. 이와 유사하게 CGP52521 및 CGP62221의 AUC는 각각 19000, 29200 ng*h/ml 로 증가, 그리고 $C_{max}$는 172, 455 ng/ml으로 감소하였다.

고지방식이와 병행할 때에는 최고농도 도달시간이 지연되었다. 모든 개체에서 $T_{max}$가 지연되었고, 미도스타우린의 $T_{max}$중앙값은 3시간, CGP52421 및 CGP62221은 각각 6시간, 7시간이었다.

임상 시험에서, 가벼운 식사와 함께 투여했을 때 이 약의 유효성 및 안전성이 평가되었다. 공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병 환자에서, 식후에 미도스타우린 100mg을 단회 투여한 결과 미도스타우린의 $AUC_{inf}$, $C_{max}$, $T_{max}$는 각각 49600 ng*h/ml, 2940 ng/ml, 3시간 이었다. CGP52421의 $AUC_{0-12h}$및 $C_{max}$는 2770 ng*h/ml 및 299 ng/ml이었고, CGP62221의 $AUC_{0-12h}$및 $C_{max}$는 8700 ng*h/ml 및 931 ng/ml 이었다. 급성 골수성 백혈병과 공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증 및 비만세포 백혈병 환자에서 미도스타우린을 100mg씩 1일 2회 투여한 후 항정상태에서의 미도스타우린의 $C_{min}$은 각각 919, 1060 ng/ml이고, CGP62221의 $C_{min}$은 1610 ng/ml, 2020 ng/ml이었으며 CGP52421의 $C_{min}$은 8630 ng/ml, 2860 ng/ml 이었다.

(2)분포

기하평균 Vz/F = 95.2L의 높은 조직 분포를 보인다. 미도스타우린과 그 대사체는 적혈구보다는 혈장에 주로 분포된다. *in vitro* 시험자료는 미도스타우린이 98 % 넘게 혈장단백에 결합되며 주로 알파-1-산성 당단백(alpha-1-acid glycoprotein, AGP)에 결합됨을 보여 주었다.

(3)생체 내 변환/대사

미도스타우린은 주로 산화 경로를 통해 CYP3A4에 의해 대사된다.

주요 혈장 성분은 미도스타우린 및 2가지 주요 활성 대사체(O-탈메틸화에 의한 CGP62221 및 수산화에 의한 CGP52421)를 포함하고, 미도스타우린 50mg을 단회 투여하고 96시간 시점에 CGP62221 및 CGP52421은 각각 전체 혈장 노출의 27.7±2.7% 및 37.97±6.6%를 차지했다.

(4)소실

혈장에서 미도스타우린, CGP62221, CGP52421의 반감기 중앙값은 각각 약 20.9, 32.3, 471시간이다. 건강한 성인에서 평균 혈장클리어런스(CL/F)는 2.4-3.1 L/h 였다.

급성 골수성 백혈병 환자와 공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증 및 비만세포 백혈병환자에게서의 집단약동학 결과, 항정상태에서의 미도스타우린 클리어런스는 각각 5.9L/h, 4.4L/hr로 예측되었다.

인간 질량 균형 연구결과에서는 주요 배설경로가 대변배설임이 확인되었으며(투여량의 78%), 이는 주로 대사체 형태였고(투여량의 73%), 투여량의 3%가 미변화 미도스타우린이었다. 투여량의 4%만이 소변에서 회수되었다.

(5)선형성/비-선형성

전반적으로 미도스타우린과 그 대사체는 25~100 mg 범위의 단회 투여에서 용량-비례의 주요한 이탈을 보이지 않았다. 그러나 1 일 50~225 mg 용량 범위 이내에서 반복 투여 시, 용량-비례 정도보다 적은 노출량 증가가 확인되었다.

경구 반복 투여 이후, 미도스타우린은 시간-의존적 약동학을 보였는데 첫 주 동안 혈장 농도의 초기 증가를 보였고(최고$C_{min}$),약 28일 이후의 항정 상태까지 시간에 따른 감소가 나타났다(2.5배 감소).

미도스타우린 농도 감소에 대한 기전이 분명하지는 않지만 미도스타우린과 두 활성 대사체(CGP52421 및 CGP62221)의 CYP3A4효소 자가-유도에 기인되었을 가능성이 있다. 대사체 CGP62221의 약동학도 유사한 경향을 보였다.

그러나 1개월 치료 후 CGP52421 농도를 미도스타우린과 비교하였을 때 공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병에서 최대 2.5배 그리고 급성 골수성 백혈병환자에서 9배까지 증가되었다.

(6)약물 상호작용 가능성에 대한 *In vitro* 시험 평가

In vitro 시험 자료에 근거하여, 미도스타우린과 그 활성 대사체인 CGP52421, CGP62221은 CYP1A2억제제, CYP2E1 억제제, CYP1A2 유도제로 간주된다. In vitro 시험자료에 근거하여, 미도스타우린은 BSEP를 억제할 수 있다. 생리학 기반 약물동태(PBPK) 모델을 이용한 시뮬레이션을 통해, 미도스타우린(50mg, 1일 2회)은 항정상태에서 임상적으로 관련된 OATP1B의 억제를 일으키지 않을 것으로 예측된다.

(7)특정 집단에 대한 투여

가. 고령자 환자 : 집단약동학 분석에 근거하면 만65~85세 환자에서 연령이 미도스타우린과 그 활성 대사체의 약동학에 유의한 영향을 미치지 않는 것을 확인하였다.

공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병 또는 급성 골수성 백혈병의 성인 환자에서 연령에 따른 미도스타우린 용량 조절은 필요하지 않다.

나. 소아 환자 : 소아 환자를 대상으로 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

급성골수성백혈병 또는 MLL-재배열 급성림프구성백혈병인 22명의 환자(0~2세 12명, 10~17세 10명)에 대한 제 1 상 용량-증량 단독요법 시험에서, 소아 환자를 대상으로 한 미도스타우린의 약동학이 집단약동학으로 평가되었다.

미도스타우린의 약동학은 30mg/$m^2$및 60mg/$m^2$의 용량의 단회 및 반복투여에서 용량비례 보다 적었다. 소아 환자에 대한 약동학 자료가 제한적이므로 성인의 미도스타우린 약동학 결과를 비교할 수 없다.

다. 성별 : 성별이 미도스타우린과 그 활성 대사체의 청소율에 미치는 영향에 대한 집단약동학 분석에서, 통계학적으로 유의한 차이는 나타나지 않았고 예상된 노출량 변화(<20%)는 임상적으로 무의미한 것으로 간주되지 않았다. 성별에 따른 미도스타우린 용량 조절은 필요하지 않다.

라. 인종 : 코카시안과 흑인 시험대상자에서 약동학적 프로파일의 차이는 발견되지 않았다. 건강한 일본인을 대상으로 한 1상 임상시험에서 얻어진 미도스타우린과 그 2개 대사체(CGP62221, CGP52421)의 약동학 프로파일은 코카시안 및 흑인을 대상으로 한 기타 약동학연구들의 값과 비교했을 때 유사했다. 인종에 따른 미도스타우린 용량 조절은 필요하지 않다.

마. 간장애 환자 : 기준시점에 경증, 중등증 또는 중증 간장애(각각 Child-Pugh Class A, B 또는 C)를 가진 시험대상자와 정상 간기능의 대조 시험대상자를 대상으로 한 연구를 통해 미도스타우린 전신 노출이 평가되었다. 정상 간기능 시험대상자와 비교하였을 때 경증, 중등증 또는 중증 간장애 시험대상자에서 임상적으로 관련된 미도스타우린과 그 대사체(CGP52421, CGP62221)의 혈장노출량(AUC)증가는 없었다. 경증, 중등도 또는 중증 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.

바. 신장애 환자에 대한 투여 : 신배설은 미도스타우린의 부수적인 배설경로이다. 미도스타우린에 대한 전용 신장애 연구는 수행된 적 없다. 급성 골수성 백혈병(n=180) 및 공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병(n=141) 환자 대상 임상시험 자료를 사용하여 집단약동학분석이 실시되었다.

321 명의 환자 가운데, 177 명의 환자가 경증(n=113), 중등도(n=60) 또는 중증(n=4) 신장애(15mL/min ≤ 크레아티닌 청소율 <90 mL/min)를 이미 가지고 있었다.

144 명의 환자가 기준시점에 정상 신장 기능(크레아티닌 청소율>90 mL/min)이었다. 집단약동학 분석결과 미도스타우린 청소율은 신장애에 의해 유의하게 영향을 받지 않았으므로 경증 또는 중등도 신장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 신장애 환자에 대한 자료는 제한적이고 말기 신장애 환자에서 평가된 바 없다.

2) 임상 시험

① 급성 골수성 백혈병

연구 1

FLT3 변이 양성을 나타내는 새로 진단받은 급성 골수성 백혈병 환자 717명을 대상으로 하여 이 약과 표준화학요법의 병용요법(이하 이 약+표준화학요법)에 대해 위약(이하 위약+표준화학요법) 대조, 무작위배정, 이중-눈가림 임상시험이 수행되었다. 이 연구에서, FLT3 변이 상태는 임상시험(PCR)에서 전향적으로 정해졌고 Leukostrat® CDx FLT3 변이 분석 동반진단기기(PCR)를 사용해서 후향적으로 확인했는데, 이는 이 약으로 치료를 받을 급성 골수성 백혈병 환자를 선택하는데 있어 FDA에서 승인 받은 시험법이다. 환자는 FLT3 변이 상태(TKD, ITD<0.7, ITD≥0.7)에 따라 층화되었다. 급성 전골수세포 백혈병(M3) 또는 치료 관련 급성 골수성 백혈병 환자는 제외되었다.

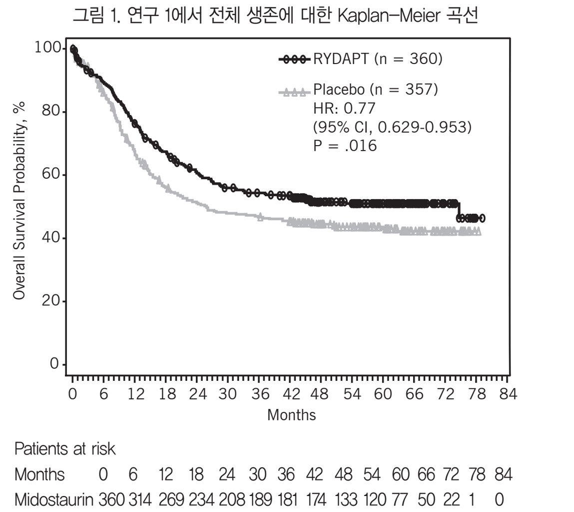
환자들은 2주기까지 다우노루비신(제 1~3일에 60mg/$m^2$)/시타라빈(제 1~7일에 200mg/$m^2$)의 표준유도요법과 4주기까지의 고용량 시타라빈(제 1,3,5일에 12시간마다 3g/$m^2$)공고요법과 병용하여 순차적으로 제 8~21일에 음식과 함께 이 약 50mg(n=360) 또는 위약(n=357)을 1일 2회 투여 받도록 무작위 배정되었고(1:1), 이후 추가 12주기(28일/1주기) 동안 최초 배정된 대로 이 약 또는 위약 치료를 지속했다. 공고 요법 후 치료를 시작할 때 재-무작위 배정은 없었다. 조혈모세포 이식(hematopoietic stem cell transplant)까지 진행한 환자는 투약을 중단했다.

연령 중앙값은 만47세(범위: 만18~60세)였고, 44%가 남자였으며, 환자 대부분(88%)이 0~1점의 ECOG 수행 상태를 보였다. 대부분 환자들(95%)은 신생 급성 골수성 백혈병(de novo AML)이었다. FLT3-ITD 대립 유전자 비가 0.7보다 낮은 환자, FLT3-ITD 대립 유전자 비가 0.7보다 크거나 같은 환자, FLT3-TKD 변이 환자의 비율이 두 군에서 동일(무작위 FLT3 층마다)했다(각각 48%, 30%, 23%). NPM1 시험을 한 환자 568명 중에서, 58%가 NPM1 변이를 가지고 있었다. 위약군에서 미도스타우린군(52%)보다 더 높은 여성 비율(59%)이 높았던 점을 제외하고, 두 치료 그룹은 기준시점(베이스라인) 인구통계와 질병 특성에 있어서 전반적으로 균형을 맞췄다. NPM1 변이는 미도스타우린 군에서 시험한 환자의 55%, 위약 군에서 시험한 환자의 60%에서 확인되었다.

환자의 25%가 유도요법의 2차를 받았고, 환자의 62%는 적어도 공고 요법의 1 주기를 개시했으며, 환자의 29%는 유지요법을 개시했고, 환자의 17%는 유지 요법의 예정된 모든 12 주기를 완료하였다. 첫 번째 완전 관해(complete remission, CR)를 보인 환자 중 21%는 SCT를 받았다. 전체 SCT 비율은 이 약+표준화학요법 군에서 환자의 59%(214/360)였고 위약+표준화학요법 군에서는 55%(197/357)였다. 모든 환자는 생존에 대해 추적되었다.

해당 연구의 일차 유효성 평가변수는 무작위 배정일부터 모든 원인으로 인한 사망에 이르는 시간을 측정한 전체 생존 기간(overall survival, OS)이었다. 일차 분석은 마지막 환자의 무작위 배정 이후 최소 약 3.5년의 추적관찰 후에 실시되었다. 이 약+표준화학요법이 위약+표준화학요법보다 OS에서 통계적 유의한 개선을 보였다(HR: 0.77 [95% CI, 0.63 to 0.95] 양측 p = 0.016)(그림 1). 생존 곡선이 중앙값에 도달하기 전에 안정 상태를 유지했기 때문에, 생존 중앙값은 신뢰할 수 있게 추정할 수 없다.

그림 1. 연구 1에서 전체 생존에 대한 Kaplan-Meier 곡선




Patients at risk

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Months | 0 | 6 | 12 | 18 | 24 | 30 | 36 | 42 | 48 | 54 | 60 | 66 | 72 | 78 | 84 |
| Midostaurin | 360 | 314 | 269 | 234 | 208 | 189 | 181 | 174 | 133 | 120 | 77 | 50 | 22 | 1 | 0 |
| Placebo | 357 | 284 | 221 | 179 | 163 | 152 | 148 | 141 | 110 | 95 | 71 | 45 | 20 | 1 | 0 |

치료 시작 이후 60 일 이내에 완전 관해(complete remission, CR)에 도달하는 데 실패한 경우, 또는 재발, 또는 모든 원인으로 인한 사망으로 정의되는 무사건 생존(event free survival, EFS)의 분석에서 EFS 중앙값은 이 약+표준화학요법에서 8.2개월, 위약+표준화학요법에서 3.0개월로 이 약 투여군에서 통계학적으로 유의한 개선을 보였다(HR: 0.78 [95% CI, 0.66 to 0.93] 양측 p=0.005). 유도요법 도중 언제라도 완전관해에 도달하는데 실패한 경우, 또는 재발, 또는 연구 day1에서 사건으로 할당되는 실패와 함께 모든 원인으로 인한 사망으로 정의하는 무사건 생존(EFS)의 탐구적 분석에서, EFS 중앙값은 위약+표준화학요법의 5.6개월 대비 이 약+표준화학요법의 10.6개월이었다(HR 0.72, 95% CI: 0.61, 0.86).

치료 시작 후 60일 이내 CR을 보인 환자 비율은 이 약+표준화학요법군에서 58.9%, 위약+표준화학요법군에서 53.5%로 이 약 투여군에서 유리한 경향을 보였고, 유도단계 동안 보여진 모든 CR을 보인 환자 비율도 이 약 투여군에서 유리하게 나타났다(65% 대 58%).

연구 2

FLT3 변이 양성을 나타내는 새로 진단받은 급성 골수성 백혈병 소아 환자들을 대상으로 이 약과 병용 화학요법에 대한 2상 임상시험이 수행되었다. 모집된 FLT3 변이를 가진 3명의 급성 골수성 백혈병 환자 중, 2명(만 10세, 만 14세)의 환자가 유도요법 2주기에 병용 화학요법(시타라빈 제 1-5일에 2 g/$m^2$/일, 플루다라빈 제 1-5일에 30 mg/$m^2$/일, 이다루비신 제 1-6일에 격일로 12 mg/$m^2$/일)과 함께 이 약(30 mg/$m^2$, 1일 2회)을 투여 받은 이후 용량 제한 독성(DLTs)을 경험하였다. 두 환자는 혈액학적 회복이 눈에 띄게 지연되었다(즉, 계속되는 4등급의 혈소판감소증이 1번째 환자에서 44일간 지속 및 2번째 환자에서 51일간 지속, 4등급의 호중구감소증이 2번째 환자에서 46일간 지속). 유도요법 1주기에서는 두 환자가 이 약과 병용하여 시타라빈, 에토포시드 그리고 이다루비신을 투여받았다.

② 전신성 비만세포증

연구 3

통합하여 진행성 전신성 비만세포증으로 지칭되는, 공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병 환자에 대한 단일군, 개방 표지, 다기관 연구를 통해 단일제로서 이 약의 유효성을 평가했다. 이전 0~2가지 치료요법에 재발 또는 질병이 진행된 전신성 비만세포증인 환자 116명이 임상시험에 등록되었다.

이 약은 질병이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 환자들은 28일을 주기로 이 약 100mg을 1일 1회 경구로 투여받았다.

등록된 116명의 환자 중 측정가능한 C-소견이 있고 반응 평가가 적합한 89명이 일차 유효성 평가 집단으로 구성되었다. 이 중 공격성 전신성 비만세포증 환자가 16명이었고, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증 환자가 57명, 비만세포 백혈병 환자가 16명이었다.

일차 유효성 평가 집단에서, 연령 중앙값은 만64세였고 50%가 만65세 이상이었고 환자의 36%가 전신성 비만 세포증에 대해 이전 항암 치료를 받았으며 환자의 65%는 기준시점에서 1개 이상의 측정 가능한 C-소견(혈소판감소증, 저알부민혈증, 빈혈, 높은 총빌리루빈, 수혈 의존성 빈혈, 체중감소, 호중구감소증, 높은 ALT 또는 AST)을 보였다. 환자의 82%에서 KIT D816V 변이가 발견되었다.

일차 유효성 평가변수는 전체 반응률(overall response rate, ORR)이었다. 반응률은 시험운영위원회에 의해 개정된 Valent 및 Cheson 기준에 따라 6개월까지 평가되었다. 이차 유효성 평가변수에는 반응기간 중앙값, 전체 생존율이 포함되었다. 유효성 결과는 표5와 같다. 확정된 반응(confirmed response)은 KIT D816V 변이 양성 환자에서 63%(ORR), KIT D816V 야생형 또는 알려지지 않은 환자에서 43.8%(ORR)이었다. 그러나 KIT D816V 변이 양성인 환자에서 생존 중앙값은 33.9개월(95%CI 20.7, 42)로 KIT D816V 야생형 또는 알려지지 않은 환자에서 10개월(95%CI 6.9, 17.4) 보다 길었다.

표6. 개정된 Valent 기준에 근거하여 전신성 비만세포증에서 이 약의 유효성

| 개정된 Valent 기준: | 평가된 전체 환자 (N=89) | 공격성 전신성 비만세포증 (N=16) | 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증 (N=57) | 비만세포 백혈병 (N=16) |
|---|---|---|---|---|
| 일차 유효성 평가 | | | | |
| 전체 반응률, n(%) | 53(59.6) | 12(75.0) | 33(57.9) | 8(50.0) |
| (95%CI) | (48.6, 69.8) | (47.6, 92.7) | (44.1, 70.9) | (24.7, 75.3) |
| 주요 반응률, n(%) | 40(44.9) | 10(62.5) | 23(40.4) | 7(43.8) |
| 부분 반응률, n(%) | 13(14.6) | 2(12.5) | 10(17.5) | 1(6.3) |
| 이차 유효성 평가 | | | | |
| 반응기간 중앙값(개월)(95%CI) | 31.4(10.8, NE) | NE(24.1, NE) | 12.7(7.4, 31.4) | NR(3.6, NE) |
| 전체 생존기간 중앙값(개월)(95%CI) | 26.8(17.6, 34.7) | 51.1(28.7, NE) | 20.74(16.3, 33.9) | 9.4(7.5, NE) |
| NE 추정되지 않음; NR 도달하지 않음<br>시험 운영 위원회에 의해 평가됨<br>반응기간은 첫 6주기 동안 전체 반응을 보인 환자 대상 대상으로 평가되었음. | | | | |

Post-hoc 탐색분석으로서, 2013 International Working Group – Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment – European Competence Network on Mastocytosis(IWG-MRT-ECNM)의 합의 기준에 따라 유효성이 추가로 분석되었다. 6주기 후 이 약에 대한 반응은 컴퓨터식 알고리즘을 적용하여 판단하였다. 115명 중 113명이 IWG-반응 기준에 의해 정의되는 C-소견이 있었다(C-소견으로 복수만 있는 환자는 제외). 모든 반응은 12주에 평가되었다.

표7. 공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병에서, 알고리즘 접근법으로 IWG-MRT-ECNM 합의기준에 따라 평가한 이 약의 유효성(연구 3)

| | 평가된 전체 환자 (N=113) | 공격성 전신성 비만세포증 (N=15) | 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증 (N=72) | 비만세포백혈병 (N=21) | 하위분류군 미상 (N=5) |
|---|---|---|---|---|---|
| 전체 반응률, n(%)<br>(95% CI) | 32(28.3)<br>(20.2, 37.6) | 9(60.0)<br>(32.3, 83.7) | 15(20.8)<br>(12.2, 32.0) | 7(33.3)<br>(14.6, 57.0) | 1(20.0)<br>(0.5, 71.6) |
| 최고의 전체 반응 Best overall response, n(%) | | | | | |
| 완전 관해 | 1(0.9) | 0 | 0 | 1(4.8) | 0 |
| 부분 관해 | 17(15.0) | 5(33.3) | 8(11.1) | 3(14.3) | 1(20.0) |
| 임상적 개선 | 14(12.4) | 4(26.7) | 7(9.7) | 3(14.3) | 0 |
| 반응 기간(개월)[a]<br>n/N(%)<br>중앙값(95%CI) | 11/32(34.4)<br>NE(27.0, NE) | 4/9(44.4)<br>36.8(10.3, 36.8) | 4/15(26.7)<br>NE(17.3, NE) | 3/7(42.9)<br>NE(4.1, NE) | 0/1(0)<br>NE |
| 전체 생존기간<br>n/N(%)<br>중앙값(95%CI) | 65/113(57.5)<br>29.9(20.3, 42.0) | 4/15(26.7)<br>51.1(34.7, NE) | 49/72(68.1)<br>22.1(16.8, 32.2) | 12/21(57.1)<br>22.6(8.3, NE) | 0/5(0)<br>NE |
| [a] 반응 확정기간 : 12주.<br>C-소견으로 복수만 있는 경우 제외 | | | | | |

연구 4

진행성 전신성 비만세포증(공격성 전신성 비만세포증, 혈액학적 신생물을 동반한 전신성 비만세포증, 비만세포 백혈병) 환자 26명에 대한 단일군, 다기관, 공개라벨 2상 임상시험이 수행되었다. 이 약은 28일을 1주기로 하여 1일 2회, 1일 100mg으로 경구 투여되었다. 2번째 주기까지 주요 반응 또는 부분 반응이 없을 경우 치료를 중단하였다. 20명(76.9%)의 환자가 공격성 전신성 비만세포증이었고(이 중 17명(85%)가 혈액학적 신생물을 동반함), 6명(23.1%)의 환자가 비만세포백혈병(이 중 2명(33.3%)이 혈액학적 신생물을 동반함)이었다. 연령 중앙값은 64.5세였고, 환자의 50%가 65세 이상이었다. 기준시점에서 환자의 88.5%가 1개 이상의 C-소견을 보였고 69.2%가 이전에 최소 1가지 이상 항암요법을 받았다. 일차 유효성 평가변수는 치료 첫 2주기 동안 Valent 기준에 따라 평가된 전체 반응률이었다. 19명(73.1%, 95%CI 52.2, 88.4)이 치료 첫 2주기 동안 반응을 달성하였다(주요 반응 13명, 부분 반응 6명). 추적 관찰기간 중앙값은 73개월이었고 반응기간 중앙값은 도달하지 않았다. 전체 생존기간 중앙값은 40개월이었다(환자의 치료 중단 이후 최대 1년 동안 생존 추적되었다.).

3) 비임상시험

용량 제한 독성으로 인해 동물에서는 임상적 치료 노출 수준에 도달할 수 없었다. 아래에 기술된 모든 동물 실험 결과는 미도스타우린 투여 시 치료 수준보다 유의하게 낮은 수준에서 관찰되었다.

① 안전성 약리 및 단회/반복 투여 독성

안전성 약리 시험 결과, 미도스타우린이 중추신경계의 생체 기능에 영향을 미치지 않을 것으로 나타났다. *in vitro* 시험에서, 미도스타우린은 12 μM의 용해도 한계까지 hERG 채널 활성을 억제하지 않았다. 2 가지 주요 인간 대사물인 GGP52421과 CGP6221은(역시 용해도 한계까지만 시험됨) hERG를 억제했다.

개를 대상으로 한 반복 투여 시험결과, 심박수 감소와 P-Q간격의 연장이 관찰되었으며 산발적으로 발생하는 방실차단이 개개동물에게서 관찰되었다.

반복 투여 시험에서 핵심 독성 표적 기관은 위장관(개와 원숭이에서 구토, 설사, 점막 변화), 고환(정자생성 감소), 골수(저세포성) 및 림프 기관(고갈/위축)이었다.

골수와 림프 기관에 대한 영향은 백혈구, 림프구, 적혈구 파라미터들의 감소와 같은 혈액학적 변화를 동반했다.

랫드, 개 및 원숭이를 대상으로 한 3개월 이상의 장기투여시험에서, 조직병리학적 연관성이 없는 간 효소(ALT 및 AST)의 증가가 일관되게 관찰되었다.

② 생식독성

랫드 수태능연구에서 미도스타우린은 수태능 감소, 고환 퇴행과 위축, 정자 운동성 감소, 무정자증, 재흡수 증가, 수태율 감소, 착상 및 생존 배자수 감소와 관련된다.

랫드와 토끼를 대상으로 한 태자 발달 연구에서 만기 재흡수 수의 증가, 태자 중량 감소 그리고 골격 골화 감소가 관찰되었다.

출생 전, 후 발생 시험에서 모체성 난산 및 감소된 산자수, 새끼의 저체중, 완벽한 개안 촉진, 늦은 청각반사 개체(delayed auricular startle ontogeny)가 관찰되었다.

③ 어린 동물 연구

어린 랫드의 독성 연구에서 산후 7일~70일까지 미도스타우린을 투여하였다. 체중 감소, 폐의 출혈 및 혼합세포 침윤, 장간막 림프절에서 적혈구증가증/적혈구포식이 관찰되었다.

신체발달, 감각기능 또는 행동기능에 영향을 없었다.

교배 지수, 수태능 지수 및 수태율은 0, 5, 15mg/kg/day에서 감소했지만 2mg/kg/day에서는 그렇지 않았다.

④ 유전독성

박테리아를 이용한 복귀돌연변이, 포유류 배양세포를 이용한 체외염색체이상시험, 랫드 생체내 소핵시험에서 돌연변이 유발 또는 염색체이상을 유발한다는 증거는 확인되지 않았다. 발암성 시험은 실시된 바 없다.

**[저장방법]** 기밀용기, 습기를 피해 실온(1~30℃)보관

**[포장단위]** 56캡슐 (4캡슐/PTP포장 X 14)

최종개정년월일 : 2022년 03월 30일

※ 본 의약품은 철저한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 사용기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오염되거나 손상된 제품을 구입하였을 때에는 약국개설자 및 의약품 판매업자에 한하여 교환하여 드립니다.

※ 제품관련 문의사항은 한국노바티스주식회사(Tel: 080-768-0800)로 문의하여 주시기 바랍니다.

※ 최신의 허가사항은 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr)에서도 확인하실 수 있습니다.

※ 부작용 피해구제 신청: 한국의약품안전관리원(Tel: 1644-6223, www.drugsafe.or.kr)

**[제조자]**

**Catalent Germany Eberbach GmbH**

Gammelsbacher Str.2, 69412 Eberbach, Germany

(벌크공정)

**Catalent Germany Schorndorf GmbH**

Steinbeisstr. 1 und 2, 73614 Schorndorf, Germany

(1,2차 포장공정)

**[수입판매자]**

**한국노바티스주식회사**

서울특별시 영등포구 국제금융로 10, Three IFC 49층

Tel. 080-768-0800