코셀루고캡슐10밀리그램, 25밀리그램 (셀루메티닙황산염)

전문의약품

[성분·함량]

코셀루고캡슐10밀리그램(셀루메티닙황산염) 1캡슐 (158.0 mg) 중
- 유효성분: 셀루메티닙황산염 (별규) .... 12.10 mg (셀루메티닙으로서 10 mg)
- 기타 첨가제: 비타민E폴리에틸렌글리콜숙시네이트, 캡슐, 히프로멜로오스

코셀루고캡슐25밀리그램(셀루메티닙황산염) 1캡슐 (188.0 mg) 중
- 유효성분: 셀루메티닙황산염 (별규) .... 30.25 mg (셀루메티닙으로서 25 mg)
- 첨가제 (타르색소): 청색2호, 청색2호레이크
- 기타 첨가제: 비타민E폴리에틸렌글리콜숙시네이트, 캡슐, 히프로멜로오스

[성상]

코셀루고캡슐10밀리그램(셀루메티닙황산염): 흰색 내지 옅은 황백색의 고체가 든 'SEL 10'이 표시된 흰색 내지 옅은 황백색의 경질캡슐

코셀루고캡슐25밀리그램(셀루메티닙황산염): 흰색 내지 옅은 황백색의 고체가 든 'SEL 25'가 표시된 파란색의 경질캡슐

[효능·효과]

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

[용법·용량]

치료는 신경섬유종증 1형 관련 질환 환자를 진단 및 치료한 경험이 있는 의사가 개시해야 한다.

이 약의 권장 용량은 경구로 1일 2회 (대략 12시간마다) 1회 25 mg/m²이다.

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

표 1 체표면적에 따른 이 약의 권장 용량

체표면적 (BSA)[a]	권장 용량
0.55 – 0.69 m²	아침 20 mg 및 저녁 10 mg
0.70 – 0.89 m²	20 mg 1일 2회
0.90 – 1.09 m²	25 mg 1일 2회
1.10 – 1.29 m²	30 mg 1일 2회
1.30 – 1.49 m²	35 mg 1일 2회
1.50 – 1.69 m²	40 mg 1일 2회
1.70 – 1.89 m²	45 mg 1일 2회
1.90 m² 이상	50 mg 1일 2회

a BSA가 0.55 m² 미만인 환자에 대한 권장 용량은 확립되지 않았다.

이 약은 총상 신경섬유종이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 투여한다. 만18세 초과 환자에 대한 자료는 제한적이므로 성인이 된 이후의 지속적인 치료는 의사가 평가한 개별 환자에 대한 유익성과 위해성을 기반으로 한다. 그러나 이 약의 치료를 성인에서 시작하는 것은 적절하지 않다.

투여방법

이 약은 물 이외의 음식이나 음료 없이 공복에 복용해야 한다. 투여 전 2시간과 투여 후 1시간 동안 음식을 먹지 않는다 (사용상의 주의사항 '4. 상호작용' 및 '11. 2) 약동학 정보' 참조).

이 약 캡슐은 물과 함께 통째로 삼켜야 하며 씹거나 녹이거나 열면 안 된다.

캡슐을 통째로 삼킬 수 없는 경우 이 약을 투여해서는 안 된다.

투여 누락

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

구토

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

용량 조절

이상반응으로 인한 용량 조절

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

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

표 2 이상반응으로 인한 이 약의 용량 감량

체표면적 (BSA)	첫 번째 용량 감량 (mg/회)		두 번째 용량 감량 (mg/회)[a]	
	아침	저녁	아침	저녁
0.55 – 0.69 m²	10	10	1일 1회 10 mg	
0.70 – 0.89 m²	20	10	10	10
0.90 – 1.09 m²	25	10	10	10
1.10 – 1.29 m²	25	20	20	10
1.30 – 1.49 m²	25	25	25	10
1.50 – 1.69 m²	30	30	25	20
1.70 – 1.89 m²	35	30	25	20
1.90 m² 이상	35	35	25	25

a 용량 감소 2회 이후 이 약에 내약성이 없는 환자는 이 약을 영구 중단한다.

이상반응에 대한 용량 변경은 표 3과 같다.

표 3 이상반응으로 인한 이 약의 용량 조절

이상반응의 중증도	이 약의 권장 용량 조절
좌심실 박출률 (Left ventricular ejection fraction, LVEF) (사용상의 주의사항 '1. 경고 1)' 참조)	
• 기저치 대비 10% 이상 감소 및 정상 하한치 (lower level of normal, LLN) 이하인 무증상의 LVEF 감소	회복될 때까지 이 약 투여를 일시 중단한다. 치료를 재개하는 경우 표2에 따라 용량을 감량하여 투여한다.
• 증상이 있는 LVEF 감소 • 3등급 또는 4등급의 LVEF 감소	이 약 투여를 영구 중단한다 (사용상의 주의사항 '1. 경고' 참조). 신속하게 심장내과에 의뢰한다.
안독성 (사용상의 주의사항 '1. 경고 2)' 참조)	
• 망막색소상피박리 (retinal pigment epithelial detachment, RPED) 또는 중심장액성 망막병증 (central serous retinopathy, CSR)	회복될 때까지 이 약 투여를 일시 중단한다. 치료를 재개하는 경우 표2에 따라 용량을 감량하여 투여한다.
• 망막정맥폐색 (retinal vein occlusion, RVO)	이 약 투여를 영구 중단한다 (사용상의 주의사항 '1. 경고' 참조).
위장관 독성 (사용상의 주의사항 '3. 일반적 주의 2)' 참조)	
• 3등급 설사	0등급 또는 1등급으로 개선될 때까지 이 약 투여를 일시 중단한다. 치료를 재개하는 경우 동일 용량으로 투여한다. 3일 이내 개선되지 않을 경우 이 약 투여를 영구 중단한다.
• 4등급 설사	이 약 투여를 영구 중단한다.
• 3등급 또는 4등급 결장염	이 약 투여를 영구 중단한다.
피부 독성 (사용상의 주의사항 '3. 일반적 주의 3)' 참조)	
• 3등급 또는 4 등급	개선될 때까지 이 약 투여를 일시 중단한다. 치료를 재개하는 경우 표 2에 따라 용량을 감량하여 투여한다.
크레아틴 인산 활성 효소 (CPK) 증가 (사용상의 주의사항 '3. 일반적 주의 4)' 참조)	
• 4등급 CPK 증가 • CPK 증가 및 근육통	0등급 또는 1등급으로 개선될 때까지 이 약 투여를 일시 중단한다. 치료를 재개하는 경우 표 2에 따라 용량을 감량하여 투여한다. 3주 이내 개선되지 않을 경우 이 약 투여를 영구 중단한다.
• 횡문근 융해	이 약 투여를 영구 중단한다.

* 미국 국립암연구소 이상사례 표준용어기준 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.03을 따름

표 4 기타 이상반응으로 인한 이 약의 용량 조절

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

*이상사례 표준용어기준 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)

특수 환자 집단

신장애 환자에 대한 투여

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

간장애 환자에 대한 투여

경증 간장애 환자에서 용량 조절은 권장되지 않는다. 중등증 간장애 환자에서 시작 용량은 1회 20 mg/m², 1일 2회로 감량한다 (표 5). 이 약은 중증 간장애 환자에게 권장되지 않는다 (사용상의 주의사항 '8. 간장애 환자에 대한 투여' 및 '11. 2) 약동학 정보' 참조).

표 5 중등도 간장애 환자에서 이 약의 권장 용량

체표면적	중등도 간장애 (Child-Pugh B) (mg/회)	
	아침	저녁
0.55 – 0.69 m²	10	10
0.70 – 0.89 m²	20	10
0.90 – 1.09 m²	20	20
1.10 – 1.29 m²	25	25
1.30 – 1.49 m²	30	25
1.50 – 1.69 m²	35	30
1.70 – 1.89 m²	35	35
≥1.90 m²	40	40

약물 상호작용에 대한 용량 변경

CYP3A4 또는 CYP2C19 억제제와의 병용투여 시 용량 조절

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

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

체표면적	현재 용량이 25 mg/m² 1일 2회인 경우, 20 mg/m² 1일 2회로 감량 (mg/회)		현재 용량이 20 mg/m² 1일 2회인 경우, 15 mg/m² 1일 2회로 감량 (mg/회)	
	아침	저녁	아침	저녁
0.55 – 0.69 m²	10	10	10 mg 1일 1회	
0.70 – 0.89 m²	20	10	10	10
0.90 – 1.09 m²	20	20	20	10
1.10 – 1.29 m²	25	25	25	10
1.30 – 1.49 m²	30	25	25	20
1.50 – 1.69 m²	35	30	25	25
1.70 – 1.89 m²	35	35	30	25
≥ 1.90 m²	40	40	30	30

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 좌심실 박출률 감소

SPRINT 임상시험에서 이 약을 투여 받은 소아 환자 74명 중 23%에서 좌심실 박출률 감소 (기저치 대비 10% 이상 감소)가 보고되었다. 최초 발현까지의 시간 중앙값은 232일이었다. 좌심실 박출률 감소를 경험한 환자의 4%가 정상 하한치 이하였다. 1명이 3등급의 좌심실 박출률 감소를 경험하였으며 용량 감량 후 해소되었다. 좌심실 박출률 감소를 경험한 모든 환자는 무증상이었고 일반 심장초음파검사로 확인되었다. 좌심실 박출률 감소를 경험한 환자의 71%가 회복되었다.

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

치료 첫 1년 동안 3개월 간격, 이후 6개월 간격 및 임상적으로 나타난 경우 박출률을 평가한다. 이상반응 중증도에 따라 투여 일시 중단, 용량 감량, 영구 중단으로 관리하며, 좌심실 박출률 감소로 이 약 투여를 일시 중단하는 경우 3~6주마다 심전도 또는 자기공명영상 (MRI) 검사를 한다. 정상 하한치 이상으로 회복될 때까지 2~3개월 마다 검사한다.

2) 안독성

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

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

3) 비타민 E 보충

환자에게 어떠한 비타민 E 보충제도 복용하지 않도록 권고한다.

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

2. 이상반응

1) 안전성 프로파일의 전반적인 요약

셀루메티닙 단독요법의 안전성은 신경섬유종증 1형 총상 신경섬유종 소아 환자 74명 (1일 2회 20~30 mg/m²) 및 다양한 종양 유형의 성인 환자 347명 (1일 2회 75~100 mg)에 대해 통합된 안전성 집단에서 평가했다.

SPRINT 시험에서 신경섬유종증 1형 총상 신경섬유종 소아 환자 (74명)에서 셀루메티닙 치료의 총 기간 중앙값은 28개월 (범위: <1 ~ 71개월)이었고, 환자의 23%가 48개월이 넘는 동안 셀루메티닙 치료에 노출되었다.

SPRINT 2상 계층1 시험에서의 안전성 요약

증상이 있고 수술이 불가능한 신경섬유종증 1형 총상 신경섬유종 소아 환자 50명이 SPRINT 2상 계층1 시험에서 셀루메티닙 1일 2회 25 mg/m²로 치료를 받았다. 치료 기간 중앙값은 26개월이었으며, 22%의 환자가 1~2년, 66%가 2~3년 치료받았다. 중대한 이상반응은 24%에서 보고되었고, 2명 이상에서 보고된 중대한 이상반응은 빈혈, 저산소증, 설사 (각 4%)였다. 환자의 12%가 이상반응으로 이 약 투여를 영구중단하였으며, 영구중단을 초래한 이상반응은 크레아티닌 증가, 체중증가, 설사, 손발톱주위염, 악성 말초 신경초 종양, 급성신부전, 피부궤양이었다. 이상반응으로 인한 투여 일시 중단 및 용량 감량은 각 80%, 24%에서 보고되었다.

모든 등급의 가장 흔한 이상반응 (발생률 ≥45%)은 구토, 발진, 복통, 설사, 오심, 건성 피부, 근골격계 통증, 무력증 사례, 발열, 여드름양발진, 구내염, 두통, 손발톱주위염 및 소양증이었다.

2) 이상반응 표

SPRINT 2상 계층 1에서 확인된 이상반응이 표 7에 제시되어 있다. 약물이상반응은 MedDRA 기관계 대분류 (System Organ Class, SOC)에 따라 정리되어 있다. 각각의 SOC 내에서 대표 용어는 빈도가 감소하는 순에 이어 중대성이 감소하는 순으로 배열되어 있다. 이상반응 발생 빈도는 다음과 같이 정의되어 있다: 매우 흔하게 (≥1/10), 흔하게 (≥1/100 ~ <1/10), 흔하지 않게 (≥1/1,000 ~ <1/100), 드물게 (≥1/10,000 ~ <1/1000), 매우 드물게 (<1/10,000) 및 단일 보고를 포함한 빈도불명 (사용 가능한 자료로부터 추정할 수 없음).

표 7 SPRINT 2상 계층 1에서 보고된 약물이상반응

MedDRA SOC	MedDRA 용어	전체 빈도 (모든 CTCAE 등급)	CTCAE 3등급 이상의 빈도†
눈 장애	시야 흐림	흔하게 (8.0%)	-
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	호흡곤란*	흔하게 (4.0%)	-
위장관 장애	구토	매우 흔하게 (82.0%)	흔하게 (6.0%)
	복통*	매우 흔하게 (76.0%)	-
	설사	매우 흔하게 (70.0%)	매우 흔하게 (16.0%)
	오심	매우 흔하게 (66.0%)	흔하게 (2.0%)
	구내염	매우 흔하게 (50.0%)	-
	변비	매우 흔하게 (34.0%)	-
	입 건조	흔하게 (4.0%)	-
피부 및 피하 조직 장애	발진 (모두)*	매우 흔하게 (78.0%)	흔하게 (6.0%)
	건성 피부	매우 흔하게 (60.0%)	-
	여드름양발진*	매우 흔하게 (50.0%)	흔하게 (4.0%)
	손발톱주위염	매우 흔하게 (46.0%)	흔하게 (6.0%)
	소양증	매우 흔하게 (46.0%)	-
	피부염	매우 흔하게 (36.0%)	흔하게 (4.0%)
	모발 변화*	매우 흔하게 (32.0%)	-
근골격계 및 결합조직 장애	근골격계 통증	매우 흔하게 (58.0%)	-
전신 장애	무력증 사례*	매우 흔하게 (56.0%)	-
	발열	매우 흔하게 (56.0%)	흔하게 (8.0%)
	말초부종*	매우 흔하게 (12.0%)	-
	안면부종*	흔하게 (4.0%)	-
신경계 장애	두통	매우 흔하게 (48.0%)	흔하게 (2.0%)

미국 국립암연구소의 CTCAE version 4.03에 따름

† 모든 사례는 CTCAE 3등급이었지만, CTCAE 4등급 사례인 혈액 CPK 증가 1건 및 CTCAE 4등급 사례인 혈액 크레아틴 증가 1건은 예외였다. 사망은 없었다.

*개별적인 대표 용어 (PT)의 분류에 기반한 약물이상반응:
- 복통은 복통, 상복부 통증을 포함한다.
- 발진 (모두): 여드름양피부염, 반상-구진발진, 구진발진, 발진, 홍반성발진, 반상발진
- 발진 (여드름양): 여드름양피부염
- 모발 변화: 탈모증, 모발색 변화
- 무력증 사례: 피로, 무력증
- 말초부종: 말초부종, 부종
- 안면부종: 안와주위부종, 안면부종
- 호흡곤란: 노작성호흡곤란, 호흡곤란, 안정 시 호흡곤란

SPRINT 2상 계층 1에서 확인된 이 약 투여 후 실험실 수치 이상은 표 8에 제시되어 있다.

표 8 SPRINT 2상 계층1에서 이 약을 투여 받은 환자의 기저치 대비 악화로 선택된 실험실 수치 이상 (≥ 15 %)[1)]

항목	모든 등급 (%)	3등급 이상 (%)
크레아티닌 인산화활성효소 (CPK) 상승	79	7[2)]
알부민 감소	51	0
아스파르트산 아미노전이효소 (AST) 상승	41	2
알라닌 아미노전이효소 (ALT) 상승	35	4
리파제 증가	32	5
칼륨 증가	27	4[2)]
칼륨 감소	18	2
알칼린 인산화효소 증가	18	0
아밀레이스 증가	18	0
나트륨 증가	18	0
나트륨 감소	16	0
헤모글로빈 감소	41	4
호중구 감소	33	4
림프구수 감소	20	2

1) 실험실수치 이상은 기저치 대비 악화된 것으로 기저치 및 투여후 검사치가 있는 환자 대상으로 평가되었음

2) 4등급 사례 1건 포함

3) 선택된 이상반응

① 좌심실 박출률 감소

SPRINT 2상 계층1 시험에서 50명 중 11명 (22%)에서 좌심실 박출률 감소 (대표 용어: 박출률 감소)가 보고되었고, 모든 증례는 2등급으로 증상이 없었으며 투여 중지, 감소 또는 중단으로 이어지지 않았다. 11명의 환자 중 6명의 환자가 회복되었고 5명의 환자는 결과가 보고되지 않았다. 좌심실 박출률 감소의 최초 발현까지의 시간 중앙값은 226일 (지속 기간 중앙값은 78일)이었다. 좌심실 박출률 감소 이상사례의 대부분은 베이스라인 대비 감소 (≥10% 감소)로 보고되었지만 여전히 정상 범위 내인 것으로 간주되었다. 베이스라인 시에 좌심실 박출률이 기관의 정상 하한치보다 낮은 환자는 주요 시험에 포함되지 않았다.

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

② 시야 흐림

SPRINT 2상 계층1 시험에서 50명 중 4명 (8%)에서 시야 흐림의 1등급 및 2등급 사례가 보고되었다. 환자 2명은 투여 중지가 필요했다. 모든 사례는 용량 감소 없이 관리되었다. 소아 환자의 안과 검사에서 망막 관여는 관찰되지 않았다.

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

③ 손발톱주위염

SPRINT 2상 계층1 시험에서 50명 중 23명 (46%)에서 손발톱주위염이 보고되었고, 최고 등급 손발톱주위염 이상사례의 최초 발현까지의 시간 중앙값은 306일이었으며 해당 사례의 지속 기간 중앙값은 96일이었다. 이러한 사례의 대부분은 1등급 또는 2등급이었고 보조요법이나 대증요법 및 용량 변경으로 치료되었다. 3등급 이상의 사례는 환자 3명 (6%)에서 발생했다. 7명은 손발톱주위염 이상사례에 대해 이 약 투여를 중지했고, 그 중 3명은 투여 중지에 이어서 용량을 감량하였다 (2명은 두 번째 용량 감소가 필요했다). 1명 (2%)이 해당 사례로 인해 중단하였다.

④ 혈액 크레아틴 인산활성효소 (CPK) 증가

SPRINT 2상 계층1 시험에서 혈액 CPK 상승의 이상사례가 76%에서 발생했다. 최고 등급 CPK 증가의 최초 발현까지의 시간 중앙값은 106일이었으며 해당 사례의 지속 기간 중앙값은 126일이었다. 사례 대부분은 1등급 또는 2등급이었고 이 약의 용량 변경 없이 해소되었다. 3등급 이상의 사례는 3명 (6%)에서 발생했다. 4등급 사례 1건에서 치료 중지로 이어지고 용량을 감량하였다.

⑤ 위장관 독성

SPRINT 2상 계층1 시험에서 구토 (82%), 설사 (70%), 오심 (66%) 및 구내염 (50%)이 가장 흔하게 보고된 위장관 반응이었다. 이러한 증례의 대부분은 1등급 또는 2등급이었으며 투여 중지 또는 용량 감소를 필요로 하지 않았다.

3등급 사례는 설사 (16%), 오심 (2%) 및 구토 (6%)에 대해 보고되었다. 1명은 설사로 인해 용량 감량 후 투여 중단하였다. 오심, 구토 또는 구내염의 이상사례에 대해 용량 감소나 중단은 필요하지 않았다. 4등급 이상의 사례는 보고되지 않았다.

⑥ 피부 독성

SPRINT 2상 계층1 시험에서 50명 중 25명 (50%)에서 여드름양 발진이 관찰되었다 (최고 CTCAE 등급 사례에 대한 발현까지의 시간 중앙값은 13일, 지속 기간 중앙값은 60일). 이러한 증례의 대부분은 1등급 또는 2등급이었고 사춘기 이후 환자 (>만12세)에서 관찰되었으며 투여 중지 또는 용량 감소를 필요로 하지 않았다. 3등급 사례는 4%에서 보고되었다.

그 외 (여드름양이 아닌) 발진은 주요 시험 중 35명 (70%)에서 관찰되었고 대부분 1등급 또는 2등급이었다.

⑦ 모발 변화

SPRINT 2상 계층1 시험에서 50명 중 32%가 모발 변화 (환자 11명 (22%)에서 모발 밝아짐 [대표 용어: 모발색 변화] 및 환자 12명 (24%)에서 모발 가늘어짐 [대표 용어: 탈모증]으로 보고됨)를 경험했다; 환자 7명 (14%)에서 치료 중에 탈모증과 머리색 변화 둘 다 보고되었다. 모든 증례는 1등급이었고 투여 중지 또는 용량 감소를 필요로 하지 않았다.

3. 일반적 주의

1) 배태자 독성

비임상시험 결과 및 이 약의 작용기전을 고려하였을 때, 이 약은 임부에게 투여 시 태아에게 해가 될 수 있다. 마우스 대상 생식발생시험에서, 임상용량인 1일 2회 25 mg/m²에서의 사람 노출의 약 5 배를 초과하는 노출에서 태아 체중 감소, 부정적인 구조적 결함 및 배태자 생존에 대한 영향이 발생했다. 임부에게 태아에 대한 잠재적인 위험을 알려야 한다. 가임 여성에게 이 약으로 치료하는 동안 및 마지막 투여 후 1주일 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다. 가임 여성 파트너가 있는 남성에게 이 약으로 치료하는 동안 및 마지막 투여 후 1주일 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다 ('5. 2) 임신' 및 '5. 4) 남성 및 여성에서의 피임' 참조).

2) 위장관 독성

SPRINT에서 이 약을 투여 받은 소아 환자 74명 중 77%에서 설사가 발생했으며 15%는 3등급을 경험했다. 환자의 1.4%에서 설사로 이 약 투여를 영구 중단하였다. 투여 중지 또는 용량 감소를 초래하는 설사는 환자의 각 15% 및 1.4%에서 발생했다. 설사의 첫 발생까지의 시간 중앙값은 17일이었고 지속기간 중앙값은 2일이었다.

천공, 결장염, 장폐색증 및 장 폐쇄를 포함한 중대한 위장관 독성은 이 약을 단일제로 또는 다른 항암제와 병용으로 투여한 허가되지 않은 여러 종양 유형의 성인 환자 집단에서 발생했다. 결장염은 이 약을 단일제로 투여한 허가되지 않은 여러 종양 유형의 소아 환자 집단에서 발생했다.

환자에게 묽은 변의 첫 사례 발생 후 즉시 지사제 투여를 시작하고 설사 사례 발생 동안 수분 섭취량을 늘리도록 권고한다. 이상반응의 중증도에 따라 이 약을 중지, 감량 또는 영구 중단한다 ('용법·용량'의 '용량 조절' 참조).

3) 피부 독성

SPRINT에서 이 약을 투여 받은 소아 환자 74명 중 91%에서 발진이 발생했다. 가장 흔하게 보고된 발진은 여드름양 피부염 (54%), 반상 구진 발진 (39%) 및 습진 (28%)을 포함했다. 환자의 8%에서 3등급 발진이 발생했다. 환자의 11%에서 투여 중지를, 환자의 4%에서 용량 감소를 초래한 발진이 보고되었다.

중증 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군을 포함한 다른 피부 독성이 이 약을 단일제로 다른 항암제와 병용으로 투여한 허가되지 않은 여러 종양 유형의 성인 환자 집단에서 발생했다.

중증 피부 발진에 대해 모니터링한다. 이상반응의 중증도에 따라 이 약을 중지, 감량 또는 영구 중단한다 ('용법·용량'의 '용량 조절' 참조).

4) 크레아틴 인산 활성 효소 증가

SPRINT에서 이 약을 투여 받은 소아 환자 74명 중 76%에서 크레아틴 인산 활성 효소 (Creatine phosphokinase, CPK) 증가가 발생했으며 이는 환자 9 %에서의 3등급 또는 4등급을 포함한다. CPK 증가는 환자의 7%에서 용량 감량을 초래했다. 환자의 8%에서 근육통을 동반한 CPK 증가가 발생했고, 이 중 1명이 근육통으로 인해 이 약 투여를 영구 중단하였다.

횡문근 융해는 이 약을 단일제로 투여한 허가되지 않은 성인 집단에서 발생했다.

이 약 치료 시작 전, 치료하는 동안 주기적으로, 그리고 임상적으로 나타난 경우 CPK 검사를 수행한다. CPK가 증가하는 경우, 횡문근 융해 또는 다른 원인에 대해 환자를 평가한다. 이상반응의 중증도에 따라 이 약을 중지, 감량 또는 영구 중단한다 ('용법·용량'의 '용량 조절' 참조).

5) 운전 및 기계사용 능력에 미치는 영향

운전 및 기계사용 능력에 미치는 영향에 대한 시험은 실시되지 않았다. 이 약은 운전 및 기계사용 능력에 경미한 영향을 미칠 수도 있다. 셀루메티닙으로 치료하는 동안 피로, 무력증 및 시각 장애가 보고된 바 있으며 이러한 증상을 겪는 환자는 운전하거나 기계를 사용 시 주의해야 한다.

4. 상호작용

1) 약동학적 상호작용

상호작용 연구는 건강한 성인 (만18세 이상)에서만 실시되었다.

2) 셀루메티닙 혈장 농도를 증가시킬 수 있는 약물

건강한 성인에서 강력한 CYP3A4 억제제 (4일간 1일 2회 200 mg 이트라코나졸)와의 병용투여 시 셀루메티닙 C_{max}는 19% (90% CI 4, 35) 및 AUC는 49% (90% CI 40, 59) 증가했다.

건강한 성인에서 강력한 CYP2C19 억제제/중등도 CYP3A4 억제제 (4일간 1일 1회 200 mg 플루코나졸)와의 병용투여로 셀루메티닙 C_{max}는 26% (90% CI 10, 43) 및 AUC는 53% (90% CI 44, 63) 각각 증가했다.

에리트로마이신 (중등도 CYP3A4 억제제) 또는 플루옥세틴 (강력한 CYP2C19/CYP2D6 억제제)와의 병용투여는 셀루메티닙 AUC를 약 30~40%, C_{max}를 약 20% 증가시킬 것으로 예상된다.

강력한 CYP3A4 억제제 (예를 들어 클래리트로마이신, 자몽주스, 경구용 케토코나졸) 또는 강력한 CYP2C19 억제제 (예를 들어 티클로피딘)와의 병용투여는 피해야 한다. 중등도 CYP3A4 억제제 (예를 들어 에리트로마이신 및 플루코나졸) 또는 중등도 CYP2C19 억제제 (예를 들어 오메프라졸)와의 병용은 피해야 한다. 병용투여가 불가피한 경우, 이상사례에 대해 신중히 모니터링해야 하며 셀루메티닙 용량을 감량해야 한다 ('용법·용량' 및 표 6 참조).

3) 셀루메티닙 혈장 농도를 감소시킬 수 있는 약물

강력한 CYP3A4 유도제 (8일간 1일 600 mg 리팜피신)와의 병용투여로 셀루메티닙 C_{max}는 26% (90% CI -17, -34) 및 AUC는 51% (90% CI -47, -54) 감소했다.

강력한 CYP3A4 유도제 (예를 들어 페니토인, 리팜피신, 카르바마제핀, 세인트존스워트 (St. John's Wort)) 또는 중등도 CYP3A4 유도제와 이 약의 병용투여는 피한다.

4) 셀루메티닙으로 혈장 농도가 달라질 수 있는 약물

시험관 내 (in vitro)에서 셀루메티닙은 OAT3의 억제제이며 병용투여하는 OAT3 기질의 약동학에 임상적으로 유의미한 영향을 미칠 가능성을 배제할 수 없다 ('11. 2) 약동학 정보' 참조).

5) 비타민 E

이 약 캡슐은 첨가제 D-알파-토코페릴 폴리에틸렌글리콜 1000 숙시네이트 (D-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate, TPGS)로서 비타민 E를 함유한다. 따라서 비타민 E 보충제 복용을 피해야 하고 항응고 또는 항혈소판 약물을 병용투여하는 환자는 국제표준화비율 (INR) 모니터링 등 항응고 평가를 더 자주 실시해야 한다 ('1. 경고' 참조).

5. 임부, 수유부, 가임 여성에 대한 투여

1) 임신

임부에서 셀루메티닙의 사용에 대한 자료는 없다. 동물시험에서 배태자 사망, 구조적 결손 및 태아의 체중 감소를 포함한 생식독성이 나타났다 ('11. 4) 비임상 안전성 자료' 참조). 이 약은 임신 중에 권장되지 않는다.

치료를 개시하기 전 가임 여성에게 임신 검사를 실시한다.

가임 여성에게 셀루메티닙을 투여 받는 동안 임신을 피하도록 한다. 이 약을 투여 받는 여성 환자나 남성 환자의 여성 파트너가 임신한 경우, 태아에 대한 잠재적인 위험을 알려야 한다.

2) 수유 및 모유 수유

셀루메티닙과 그 활성 대사체는 수유하는 마우스의 모유로 배설되었다 ('11.4) 비임상 안전성 자료' 참조). 셀루메티닙이나 그 대사체가 사람의 모유로 배설되는지 여부는 알려져 있지 않다. 모유를 먹는 영아에 대한 위험을 배제할 수 없기 때문에 수유부는 이 약으로 치료하는 동안 및 마지막 투여 후 7일 동안 수유하지 않도록 권고된다.

3) 수태능

이 약이 사람의 수태능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다.

셀루메티닙은 수컷 및 암컷 마우스에서 생식능력 및 교미 수행에 영향이 없었지만, 암컷 마우스에서 배아 생존의 감소가 관찰되었다 ('11. 4) 비임상 안전성 자료' 참조).

4) 남성 및 여성에서의 피임

가임 여성은 이 약을 투여 받는 동안 임신을 피하도록 권고되어야 한다. (생식 능력이 있는) 남성 및 여성 모두 이 약으로 치료 중 및 마지막 투여 후 최소 1주일간 효과적으로 피임하도록 권고되어야 한다.

이 약은 피임을 사용하지 않는 가임 여성에게 권장되지 않는다.

6. 소아에 대한 투여

만3세 미만의 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 현재 사용 가능한 자료가 없다.

수컷 랫드 대상 반복투여독성시험에서 이 약 1일 10 mg/kg 이상 용량 (사람 임상권장용량인 1일 2회 25 mg/m² 용량에서의 인체 노출 (AUC)의 약 60배)에서 성장판 형성 이상이 관찰되었다.

7. 신장애 환자에 대한 투여

임상시험에 근거했을 때 경증, 중등증, 중증 신장애나 말기 신질환 (End Stage Renal Disease, ESRD) 환자에서 용량 조절은 권장되지 않는다 ('용법·용량' 및 '11. 2) 약동학 정보' 참조).

8. 간장애 환자에 대한 투여

경증 간장애 환자에서 용량 조절은 권장되지 않는다. 중등증 간장애 환자에서 시작 용량은 20 mg/m² 1일 2회로 감량한다. 이 약은 중증 간장애 환자에게 권장되지 않는다 ('용법·용량' 및 '11. 2) 약동학 정보' 참조).

9. 과량투여 시의 처치

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

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 30°C가 넘는 곳에 보관하지 않는다.

3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않다. 습기로부터 보호하기 위해 원래의 병에 닫아서 보관한다.

4) 건조제를 제거하지 않는다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

작용기전

셀루메티닙은 ATP에 대해 경쟁적이지 않은 미토겐 활성화 단백질 키나아제 1 및 2 (mitogen-activated protein kinase, MEK1/2)의 강력하고 선택적인 경구용 억제제이다. MEK1/2 단백질은 *RAS* 조절 RAF (rapidly accelerated fibrosarcoma)-MEK-ERK (extracellular signal-related kinase) 경로의 결정적인 구성 요소이며, 이는 흔히 서로 다른 종류의 암에서 활성화된다. 셀루메티닙은 MEK의 활성을 차단하며 RAF-MEK-ERK 경로가 활성화된 세포주의 성장을 억제한다.

약력학적 효과

사람의 1형 신경섬유종에 대한 유전형 및 표현형을 재현하는 신경섬유종이 발생하는 NF1의 유전자 변형 마우스 모델에서 셀루메티닙 경구 투여가 ERK 인산화를 억제하고 신경섬유종의 부피, 증식, 수 및 성장을 감소시켰다.

심장 전기생리학

건강한 성인 48명을 대상으로 한 위약 및 양성 대조 (목시플록사신) 시험에서 단회 75 mg을 경구 투여한 이후 QTc 간격에 대한 셀루메티닙의 영향은 QTc 간격에 임상적으로 유의미한 영향이 없는 것으로 나타났다 (<10 msec 변화).

2) 약동학 정보

소아 환자 (만3세에서 만18세 이하)에서의 권장 용량인 1일 2회 25 mg/m²에서 첫 번째 투여 시 기하 평균 (변동 계수 [CV%]) 최고 혈장 농도 (C_{max})는 731 (62%) ng/mL였고 약물 농도 곡선하 면적 (AUC_{0-12hr})은 2009 (35%) ng·h/mL였다. 항정상태에서 C_{max}는 798 (52%) ng/mL, AUC_{0-6hr}는 1958 (41%) ng·h/mL였다. 1일 2회 투여에 따른 항정상태에서 약 1.1배의 최소 축적이 관찰되었다.

소아 환자에서 25 mg/m²에서의 셀루메티닙의 겉보기 경구 청소율은 8.8 L/h, 항정상태에서의 평균 겉보기 분포용적은 78 L, 평균 제거 반감기는 약 6.2시간이다.

① 흡수

건강한 성인에서 셀루메티닙의 평균 절대 경구 생체이용률은 62%였다.

경구투여 후 셀루메티닙은 신속히 흡수되어 투여 후 1-1.5시간 사이에 항정상태 최고 혈장농도 (T_{max})를 보인다.

식이 영향

건강한 성인 및 진행성 고형암 성인 환자에서 셀루메티닙 75 mg을 고지방 식사와 병용투여한 결과 공복 투여 대비 C_{max}가 각각 50% 및 62% 감소하였다. 셀루메티닙의 AUC는 각각 16% 및 19% 감소했으며 T_{max}는 약 1.5~3시간 지연되었다 ('용법·용량' 참조).

건강한 성인에서 셀루메티닙 50 mg을 저지방 식사와 병용투여한 결과 공복 투여 대비 C_{max}가 60% 감소했다. 셀루메티닙의 AUC는 38% 감소했고 T_{max}는 약 0.9시간 지연되었다 ('용법·용량' 참조).

② 분포

소아 환자에서 20 mg/m²~30 mg/m² 용량에서 셀루메티닙의 항정상태 시 평균 겉보기 분포용적 범위는 78 L부터 171 L였다.

시험관 내 (in vitro) 혈장 단백결합은 사람에서 98.4%이다. 셀루메티닙은 α-1산성당단백질 (<35%)보다 혈청 알부민 (96.1%)에 주로 결합한다.

③ 생체 내 변환/대사

시험관 내 (in vitro)에서 셀루메티닙은 곁사슬의 산화, N-탈메틸화, 및 아마이드 및 산 대사체를 형성하는 곁사슬의 소실을 포함하는 1상 대사 반응을 받는다. CYP3A4는 셀루메티닙의 산화적 대사에 원인이 되는 우세한 아형 (isoform)이며 CYP2C19, CYP1A2, CYP2C9, CYP2E1 및 CYP3A5는 그보다 적게 관여한다. 시험관 내 연구에서 셀루메티닙은 효소 UGT1A1 및 UGT1A3가 주로 관여해서 글루쿠로나이드 접합체 (glucuronide conjugate)를 형성하는 직접적인 2상 대사 반응도 받는 것으로 나타난다. 글루쿠로나이드화는 여러 UGT 아형이 관여하는 셀루메티닙 1상 대사체의 중요한 제거 경로이다.

N-데스메틸셀루메티닙은 사람 혈장에서 셀루메티닙 수치의 10% 미만으로 나타났지만 모화합물보다 약 3배에서 5배 더 강력하며 전체 약리활성의 약 21%에서 35%에 기여한다.

④ 제거

건강한 성인에서 방사능 표지된 셀루메티닙 75 mg을 단회 경구투여 시 9일 이후 투여량의 59%가 대변에서 회수 (19%는 미변화체)되었고 33% (모화합물로서 1% 미만)가 뇨에서 회수되었다.

⑤ 상호작용

시험관 내 (in vitro)에서 셀루메티닙은 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 및 CYP2E1의 억제제가 아니다. 시험관 내에서 셀루메티닙은 CYP3A4, CYP1A2 및 CYP2B6의 유도제가 아니다. 시험관 내에서 셀루메티닙은 UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6 및 UGT1A9를 억제하지만 이러한 효과가 임상적으로 관련이 있을 것으로 예상되지 않는다.

수송 단백질과의 상호작용

시험관 내 (in vitro) 연구에 근거하여 셀루메티닙은 BCRP 및 P-gp 수송체의 기질이다. 시험관 내 연구는 셀루메티닙이 권장 소아 용량에서 breast cancer resistance protein (BCRP), P-glycoprotein (P-gp), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE1 및 MATE2K를 억제하지 않는 것으로 나타낸다. 병용투여하는 OAT3 기질의 약동학에 미치는 임상적으로 유의미한 영향은 배제할 수 없다.

⑥ 특수집단

신장애

정상 신기능 성인 (n=11) 및 말기 신질환 (ESRD) 환자 (n=12)에 셀루메티닙 50 mg을 경구 투여 시 ESRD 환자에서 C_{max} 및 AUC가 각각 16% 및 28% 더 낮은 것으로 나타났고, 비결합 셀루메티닙의 분획은 ESRD 환자에서 35% 더 높았다. ESRD 환자에서의 비결합 C_{max} 및 AUC는 정상 신기능 성인의 각 113%, 97%였다 ('7. 신장애 환자에 대한 투여' 참조).

간장애

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

인종

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

3) 임상시험 정보

SPRINT

이 약의 유효성은 상당한 병증을 유발한 수술이 불가능한 총상 신경섬유종 (PN)을 동반한 신경섬유종증1형 소아 환자 50명에 대한 공개, 다기관, 단일군 시험 [SPRINT 2상 계층 1 (NCT01362803)]에서 평가되었다. 수술이 불가능한 PN은 PN이 중요 구조물로 둘러싸이거나 아주 근접하거나 PN의 침습성 또는 높은 혈관분포로 인해 상당한 병적 위험 없이 외과적으로 완전히 제거할 수 없는 PN으로 정의하였다. 환자는 지속적인 투여 일정으로 28일 주기로 하여 1일 2회 25 mg/m² (BSA)를 투여 받았다. 치료는 환자가 더 이상 임상적 유익성을 얻지 않거나 수용할 수 없는 독성 또는 PN의 진행을 겪었던 경우 또는 연구자의 재량으로 중단하였다.

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

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

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

기저상태에서의 질환 특성은 표 9와 같다.

표 9 기저상태에서의 질환 특성

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

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

일차 평가변수인 ORR은 66% (95% CI, 51.2 – 78.8)였다. 환자의 대부분 (24/33명 [72.7%])에서 반응 발현까지의 시간은 8주기 (범위 4 – 20주기) 이내였다.

표 10 SPRINT 2상 계층 1시험에서 NF1 PN 유효성 결과

유효성 지표	SPRINT (N=50)
객관적 반응률[a]	
객관적 반응률, % (95% CI)	66.0 (51.2 – 78.8)
최적의 객관적 반응, n (%)[b, c]	
완전반응	0
확인된 부분반응	33 (66%)
확인되지 않은 부분반응	4 (8%)
안정성 질병	11 (22%)
진행성 질병	0
반응 기간	
반응 기간 ≥ 12개월, n (%)	27 (82%)

CI - confidence interval (신뢰구간)

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

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

c 환자 2명은 평가할 수 없었다.

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

4) 비임상 안전성 자료

① 변이원성

셀루메티닙은 시험관 내 (in vitro)에서 변이원성 또는 염색체 이상 유발 (clastogenic) 가능성을 보이지 않았지만 마우스 소핵시험에서 소핵 미성숙 적혈구 (염색체 이상)의 증가가 대부분 수적 이상 (aneugenic) 작용기전을 통해 >160 mg/kg 용량 (사람에서의 임상권장용량 25 mg/m²에서 사람에서의 C_{max}의 약 38배)에서 확인되었다.

② 발암성

셀루메티닙은 rasH2 유전자 이식 마우스 6개월 시험 (사람 임상권장용량 25 mg/m²에서 사람에서의 노출도 대비 24배 (수컷), 36배 (암컷)), 랫드 대상 2년 시험 (사람 임상권장용량 25 mg/m²에서 사람에서의 노출도 대비 20배 (수컷), 15배 (암컷))에서 발암성이 없었다.

③ 생식독성

수태능

6개월 마우스 시험에서 셀루메티닙은 1일 2회 20 mg/kg (사람 임상권장용량 25 mg/m²에서 사람에서의 노출도 대비 약 33배)까지 수컷의 교미 수행에 영향을 미치지 않았다. 1일 2회 12.5 mg/kg의 셀루메티닙에 노출된 암컷 마우스에서 교미 수행과 생식능력은 영향을 받지 않았지만, 생존 태아의 수가 다소 감소했다. 모체독성 및 수태능에 미치는 영향 모두에 대한 최대무독성용량 (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL)은 1일 2회 2.5 mg/kg (사람 임상권장용량 25 mg/m²에서 사람에서의 노출도 대비 약 5배)이었다.

배태자 독성

마우스에서의 배태자발생시험에서 >1일 2회 2.5 mg/kg 용량 (사람 임상권장용량 25 mg/m²에서 사람에서의 노출도 대비 약 5배)에서 착상 후 소실의 증가로 인한 생존 태아의 수 감소, 태아 및 한 배에서 난 새끼들 평균 무게의 감소, 개안 및 구개열의 발생 증가를 유발했다.

출생전후 발생

임신한 마우스에 셀루메티닙을 임신 6일부터 수유 20일까지 투여한 결과 새끼의 체중이 감소하였고, 산후 21일에 동공 수축 기준을 만족한 새끼가 적어졌다. 기형 (이르게 개안 및 구개열)의 발생률은 최저용량 0.5 mg/kg 1일 2회 (모체 C_{max}로 사람 임상권장용량 25 mg/m²에서 사람에서의 C_{max} 약 0.6배)을 포함한 모든 용량 수준에서 증가하였다.

셀루메티닙과 그 활성 대사체는 혈장과 거의 동일한 농도로 수유하는 마우스의 모유에서 분비되었다.

[저장방법] 기밀용기, 실온 (1~30°C) 보관

[포장단위] 60캡슐/병

※ 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품인 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드리며, 공정거래위원회고시 "소비자분쟁해결기준"에 의거 소비자의 정당한 피해는 보상하여 드립니다.

문헌개정년월일: 2022년 12월 15일

이 첨부문서의 개정년월일 이후 변경된 내용은 자사의 웹사이트 (http://www.astrazeneca.co.kr)를 방문하시거나, 전화번호 02-2188-0800으로 문의하셔서 확인하실 수 있습니다. 의약품 용어설명 및 기타 자세한 의약품정보는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템 (https://nedrug.mfds.go.kr) 의약품 정보를 참조하시기 바랍니다.

제조자: Patheon Pharmaceuticals Inc., 2110 East Galbraith Road, Cincinnati, Ohio 45237, 미국

포장제조자: AstraZeneca UK Ltd., Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, 영국

수입(수입자):

한 국 아 스 트 라 제 네 카

서울시 강남구 영동대로 517 아셈타워 21층

전화: (02) 2188-0800

의약품 사용 후 부작용 발생 시, 부작용 신고 및 피해구제 신청은 한국의약품안전관리원에 할 수 있습니다.

신청방법 1644-6223, 14-3330 | karp.drugsafe.or.kr

신청대상 의약품 부작용으로 사망, 장애, 질병 피해를 입은 환자 및 유족

보상범위 사망일시보상금, 장애비, 장애일시보상금, 진료비

110026953