

■ 타시그나 캡슐 (닐로티닙염산염일수화물) – 150mg, 200mg

Tasigna HGC (*nilotinib hydrochloride monohydrate*)

▶ 원료약품의 분량

150 mg : 1 캡슐 (376.01 mg) 중

- 유효성분 : 닐로티닙염산염일수화물(별규) 165.45밀리그램
(닐로티닙으로서 150 mg)
- 첨 가 제 : 유당수화물, 젤라틴, 크로스포비돈, 폴록사머188, 콜로이드성이산화규소, 스테아르산마그네슘, 정제수, 산화티탄, 산화철(적색), 산화철(황색)

200 mg : 1 캡슐 (496.0 mg) 중

- 유효성분 : 닐로티닙염산염일수화물(별규) 220.60밀리그램
(닐로티닙으로서 200 mg)
- 첨 가 제 : 유당수화물, 젤라틴, 크로스포비돈, 폴록사머188, 콜로이드성이산화규소, 스테아르산마그네슘, 정제수, 산화티탄, 산화철(황색)

▶ 성상

150mg: 흰색 또는 미황색의 분말을 함유하는 상.하부 적색의 불투명 경질캡슐

200mg : 흰색 또는 미황색의 분말을 함유하는 상.하부 밝은 황색의 불투명 경질캡슐

▶ 효능·효과

1. 새로 진단된 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+CML) 성인 환자의 치료.
이 약의 유효성은 주요 분자학적, 세포유전학적 반응을 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 반응을 근거로 하고 있다.
3. 새로 진단된 만 2 세 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

권장 용량

1. 새로 진단된 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+CML) 성인 환자의 치료 :
1 일 2 회, 1 회 300mg

2. 이매티닙을 포함하는 선행요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 만성기 또는 가속기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+CML) 성인 환자의 치료 : 1 일 2 회, 1 회 400mg

3. 새로 진단된 Ph+CML 소아 환자 및 저항성 또는 불내성의 Ph+ CML 소아 환자의 치료 : 소아 환자의 용량은 체표면적(BSA, mg/m²)에 근거하여 개인별로 계산한다. 이 약의 권장 용량은 1 일 2 회, 1 회 230 mg/m² 이며, 아래 <표 1>을 참고하여 가장 가까운 50mg의 배수용량으로 반올림하여 투여한다(1 회 최대용량 400mg). 서로 다른 용량의 캡슐을 조합하여 원하는 용량으로 투여할 수 있다. 이 약의 투여는 임상적 유익성이 관찰되는 한 또는 수용할 수 없는 독성이 나타나기 전까지 지속되어야 한다. 만 6 세 미만의 소아 환자에 대한 데이터는 제한적이다.

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

체표면적 (BSA, Body Surface Area)	1 회 용량 (1 일 2 회)
≤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 12 시간의 간격을 두어야하고, 음식과 함께 복용해서는 안된다. 최소한 식사 1 시간 전, 또는 2 시간 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 > QT 간격 연장에 따른 용량 조정

QTc 간격 >480 msec	<p>1. 이 약의 투여를 중단하고, 혈중 칼륨 수치와 마그네슘 수치를 측정하여 정상하한치보다 낮을 경우 정상치 범위에 들도록 치료하여야 한다. 병용투여약물을 모니터한다.</p> <p>2. 측정된 QTcF 가 450 msec 미만이고 기저치와의 차이가 20 msec 이내로 돌아오면 2 주안에 이전 용량으로 재개한다.</p> <p>3. 2 주 후에도 QTcF 가 450 msec 와 480 msec 사이면 성인 환자의 경우 1 일 1 회 400mg, 소아 환자의 경우 1 일 1 회 230 mg/m²으로 용량 감량을 고려해야 한다.</p>
------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>4. 용량 감량 후에도 측정된 QTcF 가 480 msec 를 초과하면 이 약을 중단한다.</p> <p>5. 용량 조정이 있으면 조정 후 7 일 후 ECG 를 반복 측정한다.</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------

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

<p>성인환자: ANC < 1 × 10⁹/L 및/또는 혈소판 수 < 50 × 10⁹/L</p>	<p>1. 이 약의 투여를 중단하고, 혈구 수치를 모니터한다.</p> <p>2. ANC > 1 × 10⁹/L 및/또는 혈소판 수 > 50 × 10⁹/L 로 2 주 안에 회복되면, 이전 투여량으로 치료를 재개한다.</p> <p>3. 혈구 수가 낮은 상태로 계속될 경우, 1 일 1 회 400mg 으로 용량 감량을 고려해야 한다.</p>
<p>소아환자 : ANC < 1 × 10⁹/L 및/또는 혈소판 수 < 50 × 10⁹/L</p>	<p>1. 이 약의 투여를 중단하고, 혈구 수치를 모니터한다.</p> <p>2. ANC > 1.5 × 10⁹/L 및/또는 혈소판 수 > 75 × 10⁹/L 로 2 주 안에 회복되면, 이전 투여량으로 치료를 재개한다.</p> <p>3. 혈구 수가 낮은 상태로 계속될 경우, 1 일 1 회 230mg/m² 으로 용량 감량을 고려해야 한다.</p> <p>4. 용량 감량 후에도 호중구 및 혈소판 수치가 낮을 경우, 이 약의 중단을 고려해야 한다.</p>

* 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 1 일 2 회 300mg 인 새롭게 진단된 성인 CML-CP 환자나 1 일 2 회 400mg 인 저항성 또는 불내성의 성인 CML-CP 및 CML-AP 환자는 이러한 독성이 해소된 이후에 1 일 1 회 400mg 으로 투여를 다시 시작할 수 있고, 이전 투여량이 1 일 2 회 230mg/m² 인 소아 환자는 이러한 독성이 해소된 이후 1 일 1 회 230mg/m² 으로 투여를 다시 시작할 수 있다. 이전 투여 용량이 1 일 1 회 400mg 였던 성인 환자나 1 일 1 회 230mg/m² 였던 소아 환자는 투여를 중단하여야 한다. 임상적으로 적절하다고 판단되는 경우, 권장용량으로 재증량 (새로 진단된 만성기 Ph+CML 성인 환자는 1 일 2 회, 1 회 300mg, 저항성 또는 불내약성을 보이는 만성기 또는 가속기의 Ph+CML 성인 환자는 1 일 2 회, 1 회 400mg, 소아환자는 1 일 2 회, 1 회 230mg/m²)을 시도한다.

혈청 리파아제 상승 :

혈청 리파아제 수치가 3-4 등급으로 상승하는 경우, 성인 환자는 1 일 1 회 400mg 으로의 용량 감량 또는 투약 중단을 고려하여야 한다. 소아 환자는 혈청 리파아제 수치가 1 등급 이하로 회복될 때까지 투여를 중단한다. 그 후에, 이전 투여 용량이 1 일 2 회 230mg/m² 였던 소아 환자는 1 일 1 회 230mg/m² 로 투여를 다시 시작할 수 있으며, 이전 투여 용량이 1 일 1 회

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 3-4 등급으로 상승하는 경우, 1일 1회 400mg으로의 용량 감량 또는 투약 중단을 고려하여야 한다. 소아 환자에서 2 등급 이상의 빌리루빈 수치 상승 또는 3 등급 이상의 간 트랜스아미나제 상승이 있을 경우, 수치가 1 등급 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 1 등급 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 잊은 경우, 약을 추가적으로 복용하지 말고 다음번 용량을 평상시대로 복용해야 한다.

신장애 환자

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

간장애 환자

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

<표 4> 간장애에 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 300mg 을 1 일 2 회 투여한 제 3 상 임상시험 결과, 항정상태에서 QTcF 간격의 평균 연장(베이스라인에서부터의 변화)은 6msec 였다. 300mg 1 일 2 회 권장용량에서 QTcF 가 480 msec 을 초과하는 환자는 없었고, Torsade de Pointes 이 보고된 건도 없었다. 이매티닙 저항성 또는 불내성의 만성기 및 가속기 만성골수성백혈병(CML) 환자에 이 약 400mg 을 1 일 2 회 투여한 제 2 상 임상시험 결과 항정상태에서 QTcF 간격의 평균 연장(베이스라인으로부터의 변화) 시간은 만성기 환자에서 5msec, 가속기 환자에서 8msec 였고, 4 명의 환자 (전체 환자의 1% 미만)에서 500msec 를 초과하는 QTcF 가 관찰되었다. 건강한 피험자를 대상으로 실시한 시험에서 평균 QTcF 연장은 7msec (CI ± 4msec)였다. QTcF 450msec 를 초과하는 피험자는 없었다. 또한 임상시험 동안 임상 관련 부정맥, 특히 Torsade de Pointes 에피소드 (일시적이거나 지속적인)는 보고되지 않았다.

이 약을 음식, 강력한 CYP3A4 저해제 및/또는 QT 를 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 QT 를 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, 율혈성 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 7 일 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 복용하는 약물이 있었을 때, 기저 종양 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 3 상 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 AUC 가 각각 35%, 35%, 19% 증가했다. 닐로티닙은 주로 간에서 대사되므로 간장애환자들에게는 주의가 요구된다. 소아 환자에서 3/4 등급의 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 생체내 이용률이 감소될 수 있으며, 이러한 환자들에서 더욱 빈번한 추적 관찰이 고려되어야 한다.

7) 종양용해증후군

이 약을 투여받은 환자들에서, 종양용해증후군(TLS)이 보고 되었으며, 용법용량에 따라 모니터링한다.

8) 혈중지질

새로 진단된 CML 환자에 대한 3 상 임상시험에서, 이 약을 하루에 두 번 400mg 을 투여하였을 때, 1.1%의 환자들에서 3/4 등급의 총 콜레스테롤 수치 상승이 관찰되었다. 하지만 하루에 두 번 300mg 를 투여한 환자군에서는 콜레스테롤 수치의 3/4 등급 상승이 관찰되지 않았다. 이 약으로 치료하기 전 지질 프로파일이 측정되어야 하며, 치료를 시작한 뒤 3 개월과 6 개월 후, 그리고 만성치료기 동안 적어도 1 년에 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 3 상 임상시험에서, 이 약을 하루에 두 번 400 mg 을 투약한 환자의 6.9%, 하루에 두 번 300 mg 을 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 결과와 치료가 필요한 경우, 의료진은 국내 표준 진료지침에 따라 치료해야 한다.

10) 심혈관계 사건

새롭게 진단된 만성골수성백혈병 환자들을 대상으로 한 무작위 3 상 시험에서 심혈관계 사건이 보고되었고, 시판 후 조사에서 심혈관계 사건이 관찰되었다. 임상시험에서 치료기간의 중앙값인 60.5 개월에 3/4 등급의 심혈관계 사건은 말초동맥폐쇄성질환(하루 두 번 300mg 와 400mg 를 복용시 각각에서 1.4%와 1.1%), 허혈성 심질환(하루 두 번 300mg 와 400mg 를 복용시 각각에서 2.2%와 6.1%), 허혈성 뇌혈관사건(하루 두 번 300mg 와 400mg 를 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 CML 환자를 대상으로 한 3 상 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) B 형 간염 재활성화

BCR-ABL 티로신 키나아제 억제제를 투여 받은 B 형 간염 바이러스의 보균자에서 B 형 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-ABL 유전자의 전사체, e13a2/b2a2 또는 e14a2/b3a2 를 발현하는 것으로 확인되고 이 약의 투여중단 기준에 적합한 환자들에서 투약 중단이 고려될 수 있다. 환자들은 반드시 BCR-ABL 수준을 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 확진된(confirmed) MR4.0(BCR-ABL/ABL $\leq 0.01\%$ IS)을 소실한(최소 4 주 간격으로 시행한 연속 두 번의 측정에서 MR4.0 을 소실한) 환자는 소실이 일어난 것으로 알려진 때로부터 4 주 이내에 이 약을 재 투여해야 한다. 분자학적 반응 재발은 무치료관해기간 동안 나타날 수 있으며, 장기 연구 결과는 없다. 관해 소실 여부를 감지하기 위해 빈번한 BCR-ABL 전사수준의 모니터링 및 감별을 포함한 전혈구검사가 필요하다. 재치료 3 개월 후 MMR 에 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 1 일 2 회, 1 회 300mg 으로 최소 3 년간 투약하였고, 투약중단 직전까지 최소 1 년간 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 6 주 마다, 그 후에는 12 주 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 MMR 은 유지한 경우 BCR-ABL 전사 수준은 BCR-ABL 전사 수준이 MR4.0 과 MR4.5 사이로 회복될 때까지 2 주마다 모니터링 해야 한다. BCR-ABL 전사수준이 연속으로 최소 4 번의 검사에서 MMR 과 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 4 주 이내에 이 약을 재 투여해야 한다. 이 때, 이 약의 치료는 1 일 2 회, 1 회 300mg 으로 재 투여하거나, 투약중단 전 용량을 감량한 환자의 경우에는 1 일 1 회 400mg 으로 재 투여하여야 한다. 이 약의 투여를 재시작한 환자는 주요 분자학적 반응(MMR)이 다시 회복될 때까지 매달, 그리고 주요 분자학적 반응(MMR) 도달 이후에는 12 주 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 3 년간 투약하였고, 투약중단 직전까지 최소 1 년간 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 6 주마다, 그 후에는 12 주 간격으로 BCR-ABL 전사수준검사 및 감별을 포함한 전혈구 검사 모니터링을 실시해야 한다.

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

3. 이상반응

닐로티닙 안전성 프로파일은 새로 진단된 만성기 Ph+CML 환자의 무작위, 공개, 활성대조군 3상 임상시험과 저항성 또는 불내성의 만성기 및 가속기 Ph+CML 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 279 명이 300mg 1 일 2 회의 권장용량을 투여 받은 무작위 제 3 상 임상시험 데이터이다. 치료받은 기간의 중앙값은 60.5 개월(범위: 0.1-70.8 개월)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 2 등급). 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 1 일 2 회 복용한 환자의 2% 및 1% 미만에서 각각 발생하였다. 약물 연관성 여부와 무관하게 위장관 출혈은 3%에서 보고되었다.

권장용량으로 300mg 을 1 일 2 회 투여 후 항정상태에서 QTcF 간격의 평균 연장 (베이스라인에서부터의 변화) 시간은 6msec 였다. 400mg 1 일 2 회 투여 및 400mg 1 일 1 회 투여군에서 항정상태에서 QTcF 간격의 평균 연장(베이스라인으로부터의 변화) 시간은 각각 6msec 및 3msec 였다. 어느 시험약 투여군에서도 이 약 투여 중에 QTcF 가 500msec 를 초과하는 환자는 없었으며, Torsade de Pointes 또한 관찰되지 않았다. 이 약 투여 중에 QTcF 가 베이스라인에서부터 60 msec 를 초과하여 증가한 경우가 5 명의 환자에서 관찰되었다(300mg 1 일 2 회 투여군에서 1 명, 400mg 1 일 2 회 투여군에서 4 명). 어느 투여군에서도 투여 중에 45% 미만의 LVEF 를 나타낸 환자는 없었으며, 베이스라인에서부터 15% 이상 감소한 환자도 없었다. 어느 투여군에서도 급사가 보고된 적이 없었다. 이 약의 1 일 2 회 300mg 투여군에서 혈액학적 약물 이상반응은 골수 억제를 포함한다: 혈소판감소증(18%), 호중구감소증(15%) 및 빈혈(8%). 생화학적 약물이상반응은 알라닌아미노전이효소 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 7>에서 기술한다. 약물이상반응 때문에 투여를 중단한 환자는 10%였다.

2) 이매티닙 저항성 또는 불내성의 만성기 및 가속기 Ph+CML

다음은 이매티닙을 포함한 1 개 이상의 이전 치료에 저항성 또는 불내성인 만성기 (321 명)와 가속기 (137 명) Ph+CML 성인 환자 458 명이 400mg 1 일 2 회의 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. 500msec 를 초과하는 QTcF 가 4 명의 환자 (<1%)에서 관찰되었다. (일시적이거나 지속적인) Torsade de Pointes 의 에피소드가 관찰된 적이 없다. 혈액학적 약물 이상반응은 골수억제를 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 이상반응

<표 5>는 임상시험에서 이 약을 투여 받은 성인 환자의 5% 이상에서 보고된 비-혈액학적 약물 이상반응(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 (60개월 분석 결과)						저항성 또는 불내성 만성기 및 가속기 Ph+CML (24개월 분석 결과)			
		타시그 나 300mg 1일 2회	타시그 나 400mg 1일 2회	이매티 닙 400mg 1일 1회	타시그 나 300mg 1일 2회	타시그 나 400mg 1일 2회	이매티 닙 400mg 1일 1회	타시그나 400mg 1일 2회			
		모든등급 (%)			3 또는 4 등급 (%)			모든 등급 (%)	3/4 등급 (%)	CML- CP 3/4 등급 (%)	CML- AP 3/4 등급 (%)
장기 분류											
빈도	약물이상반 응	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 흔하 게	두통	16	22	10	2	1	<1	15	1	2	<1
위장관 장애											
매우 흔하 게	구역	14	21	35	<1	1	<1	20	<1	<1	<1
매우 흔하 게	변비	10	7	3	0	<1	0	12	<1	<1	0
매우 흔하 게	설사	9	7	31	<1	0	3	11	2	2	<1
매우 흔하 게	구토	6	9	19	0	1	0	10	<1	<1	0
매우 흔하 게	상복부 복 통	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 흔하 게	발진	33	39	14	<1	3	2	28	1	2	0
매우 흔하 게	가려움	18	16	5	<1	<1	0	24	<1	<1	0
매우 흔하 게	탈모	10	14	6	0	0	0	9	0	0	0
흔하게	건조 피부	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	뼈의 통증	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-2>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 60 개월 분석, 2. 저항성 또는 불내성을 보이는 만성기 또는 가속기 Ph+CML 환자의 24 개월 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, 저

	칼슘혈증, 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, 충혈(공막, 결막, 눈), 눈자극, 결막출혈
빈도 알려지지 않음	유두부종, 복시, 눈부심, 눈팽창, 눈꺼풀염, 안통, 맥락망막병증, 알려지성 결막염, 눈 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, 간헐성 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, 복막뒤 출혈, 토혈, 위궤양, 궤양성 식도염, 잠복성 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	당즙정체, 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 홍반성각각이상증후군, 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 불편감, 권태감
흔하지 않게	얼굴부종, 폐부종, 인플루엔자유사증상, 오한, 체온 변화 (열감, 한기 포함)
빈도 알려지지 않음	국소 부종
임상검사치	
매우흔하게	알라닌 아미노전이효소 증가, 아스파테이트 아미노전이효소 증가, 리파아제 증가, 지질단백질콜레스테롤 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> 3/4 등급 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 1일2회 CML-CP N=321	타시그나 400mg 1일2회 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%
생화적 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%
- 저인산혈증	8%	10%	10%	17%	15%
- 총 빌리루빈 상승	4%	9%	<1%	7%	9%
- 혈당상승	7%	7%	<1%	12%	6%
- 콜레스테롤 상승	0%	1%	0%	-	-
- 중성지방 상승	0%	<1%	0	-	-

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

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 2 상 임상시험(N=190)에서 근골격계 증상은 이 약을 중단하기 직전 1년 동안에는 16.3%의 환자에게서 보고된 반면, 투여를 중단한 뒤 1년 이내에는 24.7%의 환자에서 보고되었다.

이매티닙에 이어 이 약을 투여한 만성기의 Ph+ CML 성인 환자들을 대상으로 한 2 상 임상시험(N=126)에서 근골격계 증상은 이 약을 중단하기 직전 1년 동안에는 14.3%의 환자에게서 보고된 반면 투여를 중단한 뒤 1년 이내에는 42.1%의 환자에게서 보고되었다.

7) 자발보고 및 문헌에 보고된 약물유해반응 (빈도는 알려지지 않음)

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

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

8) 소아 환자

소아 (만 2 세부터 만 18 세 미만) 만성기 Ph+CML 환자에 대한 이 약의 안전성은 두 개의 임상시험(69 명)에서 연구되었다. 소아 환자에서 관찰된 이상반응의 빈도, 종류 및 중증도는

일반적으로 성인 환자에서 관찰된 결과와 유사하였으나 실험실적 이상 중 고빌리루빈혈증 (3/4 등급: 13.0%) 및 트랜스아미나제 상승(AST 3/4 등급: 1.4%, ALT 3/4 등급: 8.7%)은 성인 환자에서보다 더 높은 빈도로 보고되었다. 치료 중 빌리루빈과 간 트랜스아미나제 수치를 모니터링 하여야 한다.

9) 소아 환자의 성장지연

노출기간 중앙값 33 개월인 각각의 코호트 연구(새로 진단된 및 저항성/불내성 만성기 Ph+CML)를 포함한 소아에 대한 제 2 상 임상시험(n=58)에서, 키의 성장 및 성장 둔화와 연관된 경도 및 중등도의 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)
흔하지 않게 ≥0.1% 이고 <1%	피부 및 피하조직 장애	발진, 얼굴부종	발진
	위장관계 장애	기계적 장폐색증, 만성위염, 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, 세뇨관간질신염, 신장장애, 요관장애	-
	손상, 중독 및	발골절	-

	시술상 합병증		
	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)
흔하지 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 3/4 등급)과 종종 연관이 있으며, 그 발생은 이매티닙 저항성 또는 불내성 만성골수성백혈병, 특히 가속기에서 더 빈번하다. 따라서 전혈구수는 투여 첫 2 개월 동안은 2 주마다, 이후에는 1 개월 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 3 개월과 6 개월 후, 그리고 만성치료기 동안 적어도 1 년에 한번은 지질프로파일이 평가되어야 한다.
- 5) 이 약의 치료에서 혈당 수치의 상승이 보고되었다. 이 약을 투여하기 전에 평가하고, 투여 중 모니터링 해야 한다.
- 6) 종양용해증후군(TLS)의 발생가능성이 있으므로 이 약을 투여하기 전에 임상적으로 의미있는 탈수를 교정하고 고요산혈증의 치료를 권장한다.
- 7) 임상시험에서 최근의 심근경색, 율혈성 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 반응상실, 환자의 낮은 순응도 또는 약물상호작용 가능성을 확인하기 위해 이 약의 반응에 대한 모니터링을 수행해야 한다. 모니터링을 통하여 만성골수성백혈병 환자의 적절한 관리가 이루어져야 한다.
- 9) 소아환자의 성장과 발달에 미치는 영향
 새로 진단되거나 이매티닙 또는 다사티닙에 저항성 또는 불내성 소아 환자의 만성기 CML 에 대한 이 약의 소아 임상연구(노출기간 중앙값 33 개월)에서, 키의 성장 및 성장 둔화와 연관된 경도 및 중등도의 약물이상반응이 3 명(5.2%)에서 보고되었다. 소아 환자에서 뼈의 성장 및 발달에 대하여 모니터링 한다.(3.이상반응 9)항 참조)

5. 상호작용

- 1) 닐로티닙은 주로 간의 CYP3A4 에 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-gP 에 영향을 미치는 약물에 의해 영향을 받을 수 있다.
- 2) 닐로티닙의 혈장 농도를 증가시킬 수 있는 약물
 닐로티닙과 이매티닙 (P-gp 와 CYP3A4 의 기질이자 조정자)을 병용 투여한 1 상 임상시험에서, 두 약물이 모두 CYP3A4 및/또는 Pgp 에 약간의 저해 효과를 보였다. 두 약물을 병용 투여했을 때, 이매티닙의 AUC 는 18%에서 39%로 증가하였으며, 닐로티닙의 AUC 는 18%에서 40%로 증가하였다. 건강한 피험자에서 강력한 CYP3A4 저해제인 케토코나졸과 병용투여되었을 때 닐로티닙의 생체이용율은 3 배까지 증가되었다. 따라서 케토코나졸 또는 다른 강력한 CYP3A4 저해제(예: 이트라코나졸, 보리코나졸, 클래리스로마이신, 텔리스로마이신, 리토나비어, 다른 단백분해효소(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 1 일 600mg 12 일간 투여했을 때, 닐로티닙에 대한 전신 노출 (AUC)은 약 80% 감소하였다.
 CYP3A4 활성 유도제는 닐로티닙의 대사를 증가시켜 약물의 혈장 농도를 감소시킬 수 있다. CYP3A4 를 유도시키는 약물(예, 페니토인, 리팜피신, 카르바마제핀, 페노바르비탈, St.John's Wort)과의 병용투여는 닐로티닙의 노출을 감소시킬 수 있다. CYP3A4 유도제 치료가 필요한 환자에서는 더 낮은 효소 유도력을 가진 약물의 선택이 고려되어야 한다. 닐로티닙의 용해도는 pH 의존적이며, pH 가 높아질수록 용해도가 감소한다. 건강한 피험자에서 에소메프라졸을 1 일 40mg 5 일간 투여했을 때, 위장내 pH 는 현저하게 상승하였으나, 닐로티닙의 흡수는 경미하게 감소하였다 (Cmax 27% 감소, AUC_{0-∞} 34% 감소). 이 약은 필요시 에소메프라졸 또는 다른 PPI (proton pump inhibitor)와 함께 투여할 수 있다.
 건강인을 대상으로 한 시험에서 파모티딘 투여 2 시간 전 및 10 시간 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 10 시간 전 및 2 시간 후에 투여할 수 있다.
 같은 시험에서 이 약 투여 2 시간 전 또는 후에 제산제(수산화알루미늄/수산화마그네슘/시메티콘)를 투여하였을 때 닐로티닙의 약동학에는 변화가 없었다. 그러므로 필요시, 닐로티닙 투여 약 2 시간 전 또는 후에 제산제를 투여할 수 있다.
- 4) 닐로티닙에 의해 약물의 전신 농도가 변동될 수 있는 약물
 닐로티닙은 in vitro 에서 경쟁적 CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 및 UGT1A1 저해제로 알려져 있으며, Ki 수치는 CYP2C9 에서 가장 낮았다 (Ki=0.13 microM). 효소유도 시험에서 닐로티닙은 CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 의 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 400mg 을 하루에 두 번 12 일 동안 투여했을때, 경구 미다졸람(CYP3A4 기질)의 전신노출이 2.6 배 증가하였다. 닐로티닙은 중등도 CYP3A4 저

해제이므로, CYP3A4 에 의해 주로 대사되는 다른 약물 (예, 특정 HMG-CoA 환원효소 억제제)들을 닐로티닙과 병용투여하면 전신노출이 증가할 수 있다. CYP3A4 기질이거나 좁은 치료계수를 가지는 약물들(알펜타닐, 사이클로스포린, 디하이드로에르고타민, 에르고타민, 펜타닐, 시롤리무스, 타크로리무스 등)을 닐로티닙과 병용투여할 때에는 적절한 모니터링과 용량조절이 필요하다.

5) 항부정맥 약물과 QT 를 연장시킬 수 있는 다른 약물

이 약과 항부정맥 약물 (예: 아미오다론, 디소피라미드, 프푸로카인아미드, 퀴니딘, 소타롤) 또는 QT 간격을 연장시킬 수 있는 다른 약물 (예: 클로로퀸, 할로판트린, 클래리스로마이신, 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. CYP3A4 를 저해하는 것으로 알려진 자몽주스나 다른 음식들은 피해야 한다.

6. 임부 및 수유부에 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 배·태자 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 투여할 것"항에 정해진 기준에 따라 적합한 환자에게 이 약의 투여 중단이 고려될 수 있다. 무치료 관해기 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 초기형성을 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/kg 에서 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 2주동안 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 만 2 세부터 만 18 세 미만의 만성기의 Ph+ CML 소아 환자(새로 진단받은 만성기 Ph+ CML 소아 환자 25 명, 저항성 또는 불내성인 만성기 Ph+ CML 소아 환자 44 명)를 대상으로 평가되었다. 만 2 세 미만의 소아 환자 및 가속기 또는 급성기의 Ph+ CML 소아 환자에 대한 경험은 없으며, 새로 진단받은 만성기 Ph+ CML 소아 환자에서 만 10 세 미만 소아 환자에 대한 자료는 없고, 이매티닙 또는 다사티닙에 저항성 또는 불내성인 소아 환자에서 만 6 세 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(3 명, 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 불내약성을 보이는 만성기 또는 가속기의 Ph+CML 임상시험)가 65 세 이상의 환자였으며, 이 환자군에서 이 약의 안전성과 유효성은 18-65 세 환자와 비교하여 중대한 차이가 관찰되지 않았다.

2) 65 세 이상 환자에 대한 용량 조정이 필요하지 않다.

9. 과량투여시의 처치

닐로티닙을 의도적으로 과량 복용한 단독 사례들이 보고되었으며, 이 약 (수량을 알려지지 않음)과 알콜 및 다른 약물들이 함께 섭취되었다. 이 사례들에서 호중구 감소증, 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 안된다.

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. 전문가용 정보

1) 임상 약리학

- ① 작용기전: 닐로티닙은 세포주 및 원발성 필라델피아 염색체 양성 백혈병 세포 모두에서 BCR-ABL 중양단백질의 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 생존 기간을 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 액체(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 0.68이다. 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 겉보기 소실 반감기는 약 17시간이었다. 닐로티닙 PK의 환자 간 변이는 중등도~높은 정도였다(%CV: 33% ~ 43%).

선형성/비선형성

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

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

생체이용률/생물학적 동등성 시험

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

소아 집단

소아 환자에게 230mg/m²으로 가장 가까운 50mg 용량으로 반올림하여 닐로티닙을 1일 2회 투여한 후(최대 단일 용량 400mg), 닐로티닙의 항정상 상태 노출 및 소실이 400mg 1일 2회를 투여한 성인 환자와 유사한 것으로(2배 이내) 확인되었다. 단회 또는 다회 투여 후 닐로티닙의 약동학적 노출은 만 2세부터 10세 미만, 만 10세 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 400mg 1일 1회군 283명, 닐로티닙 300mg 1일 2회군 282명, 닐로티닙 400mg 1일 2회군 281명)를 기준으로 분석되었다.

베이스라인 특성은 3 개군 사이에서 균형을 이루었다. 연령 중앙값은 이매티닙군에서 만 46 세, 두 닐로티닙군에서 만 47 세였으며, 만 65 세 이상은 이매티닙 400mg 1 일 1 회, 닐로티닙 300 mg 1 일 2 회, 닐로티닙 400 mg 1 일 2 회 투여군에서 각각 12.4%, 12.8%, 10.0%였다. 모든 군에서 여성보다 남성이 다소 더 많았다(이매티닙, 닐로티닙 300 mg 1 일 2 회 및 닐로티닙 400 mg 1 일 2 회 투여군에서 각각 55.8%, 56.0% 및 62.3%). 전체 중 60%를 넘는 환자들이 백인이었고, 25%는 아시아인이었다.

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

주요 분자학적 반응(Major Molecular Response, MMR)

일차 유효성 평가변수는 12 개월 시점의 MMR 이었다. MMR 은 RQ-PCR 로 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.

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

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

CCyR 은 최소 20 회 평가를 기준으로 골수의 0% Ph+ 중기(0% Ph+ metaphases)로 정의된다. 12 개월까지의 CCyR 비율(반응자로 12 개월 시점 또는 그 이전에 CCyR 에 도달한 환자 포함) 및 24 개월까지의 CCyR 비율(반응자로 24 개월 시점 또는 그 이전에 CCyR 에 도달한 환자 포함)은 닐로티닙 300 mg 1 일 2 회군과 400 mg 1 일 2 회 군 모두에서 이매티닙 400 mg 1 일 1 회 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 400 mg)	<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 400 mg)	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 1 일 2 회)의 유효성을 확인하기 위해 공개, 다기관, 제 2 상 임상시험을 수행하였다. 이매티닙 저항성에는 완전 혈액학적 반응(3 개월까지), 세포유전학적 반응(6 개월까지), 또는 주요 세포유전학적 반응(12 개월까지) 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 321 명의 CP 환자와 137 명의 AP 환자를 기반으로 수행되었으며 치료 기간 중앙값은 각각 561 일과 264 일이었다. 이 약은 불충분한 반응 또는 질병 진행 증거가 없는 한 연속적으로 투여했다. 600 mg 1 일 2 회로의 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(4 주후 confirmed hematologic response, HR)이었다.

* 완전 혈액학적 반응(Complete Hematological Response, CHR): 호중구수 $1.5 \times 10^9/L$ 이상, 혈소판수 $100 \times 10^9/L$ 이상, 말초혈액에서 골수아세포(myeloblast) 없음, 골수에서 골수아세포(myeloblast) 5% 미만 및 골수외 백혈병세포 침착 증거 없음.

** 백혈병 또는 만성기로의 복귀 증거 없음(No Evidence of Leukemia, NEL): 호중구수 $1.0 \times 10^9/L$ 이상, 수혈 또는 출혈 없이 혈소판수 $20 \times 10^9/L$ 이상, 이외 CHR 과 동일

만성기: 321 명의 CP 환자에서 MCyR 비율은 51%였다. 대부분의 반응자가 이 약 투여 시작 3 개월(중앙값 2.8 개월) 내에 신속히 MCyR 에 도달되었으며 지속되었다. CCyR 비율은 37%였다. CCyR 도달까지의 시간 중앙값은 3 개월이었다(중앙값 3.4 개월). MCyR 에 도달한 환자들 중, 77%(95% CI: 70% ~ 84%)에서 24 개월 시점에 반응이 유지되었다. MCyR 지속기간 중앙값은 도달하지 않았다. CCyR 에 도달한 환자들 중, 85%(95% CI: 78% ~ 93%)에서 24 개월 시점에 반응이 유지되었다. CCyR 지속기간 중앙값은 도달하지 않았다. 베이스라인 시점에 CHR 이 있었던 환자는 MCyR 에 더 빠르게 도달했다(1.9 vs. 2.8 개월).

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

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

- 마지막 4 회의 분기별 평가(12 주마다 평가)에서 MR 4.0($BCR-ABL/ABL \leq 0.01\% IS$) 이상이었으며 1 년 간 유지
- 마지막 평가에서 MR4.5($BCR-ABL/ABL \leq 0.0032\% IS$)
- MR4.0 과 MR4.5($0.0032\% IS < BCR-ABL / ABL \leq 0.01\% IS$) 사이에 포함되는 평가가 2 회 이하

TFR 기에 들어간 환자 집단의 연령 중앙값은 만 55 세였다. 여성 환자의 비율은 49.5%였으며, 만 65 세 이상 환자는 21.1%였다. 52 주의 이 약 강화기 동안 실제 용량 강도 중앙값은 600.0 mg/day 였다.

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

- 환자의 이 약 투여 재개를 요하는 MMR 소실
- BCR-ABL 수준이 MR4.0 과 MR4.5 사이 범위로 회복된 경우
- BCR-ABL 수준이 연속 4 회 측정에 대해 MMR 미만으로 유지되는 경우(MR4.0 의 처음 소실로부터 8 주)

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

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

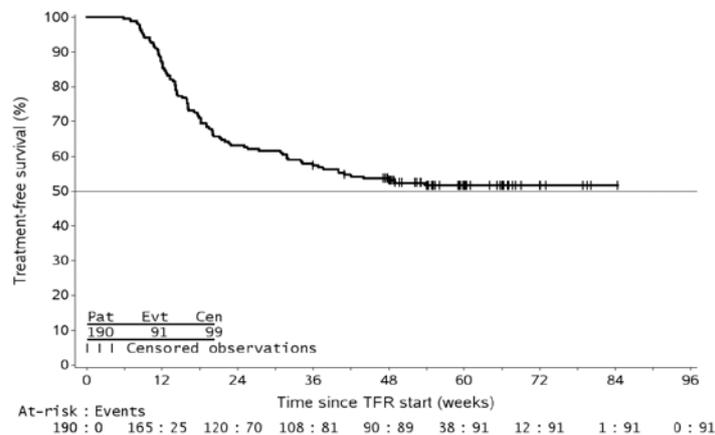
88 명의 환자(46.3%)가 MMR 소실로 인해 TFR 로부터 중단되었고, 1 명(0.5%), 1 명(0.5%) 및 3 명(1.6%)은 각각 알려지지 않은 원인에 의한 사망, 의사의 결정 및 시험대상자의 결정으로 인해 중단되었다. TFR 을 MMR 소실로 인해 중단한 환자 88 명 중, 86 명은 이 약 투여를 재개했고, 2 명은 영구적으로 시험을 중단했다.

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

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

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

<그림 11> 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 ≤ 0.0032% IS) 소실이 나타나지 않음
TFR기에 들어간 환자의 연령 중앙값은 만 56세였다. 여성 환자의 비율은 55.6%였으며, 만 65세 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.

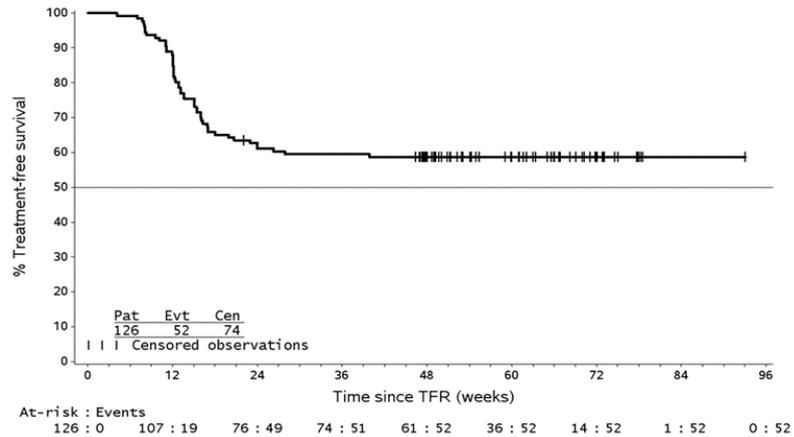
TFR기에 들어갔으나 연속 2회 측정에서 BCR-ABL/ABL >0.01% IS를 경험한 환자는 이 약 투여 재개를 요하는 MR4.0 소실이 확인된 환자로 간주하였다. TFR기에서 MMR이 소실된 환자는 확인 없이 즉시 이 약 투여를 재개했다. 이 약 요법을 재개한 모든 환자는 처음 24주간은 4주마다, 그리고 이후에는 12주마다 한 번씩 BCR-ABL 전사체 수준을 모니터링했다. 일차 유효성은 이 약 요법 중단 후 48주 내에 확진된(confirmed) MR4.0 소실 또는 MMR 소실이 없는 환자 비율로 평가되었다. TFR기에 들어간 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.

확진된(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).

<그림 12> 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 2 건의 임상시험에서 연구되었다. 새로 진단된 Ph+ CML-CP(n=25, 만 10 세부터 만 12 세 미만 6 명, 만 12 세부터 만 18 세 미만 19 명) 또는 이매티닙/다사티닙 저항성 또는 이매티닙 불내성 Ph+ CML-CP(n=44, 만 2 세부터 만 12 세 미만 18 명, 만 12 세부터 만 18 세 미만 26 명) 소아 환자(만 2 세부터 만 18 세 미만까지)에게 가장 가까운 50 mg 용량으로 반올림한 230 mg/m² 용량의 닐로티닙(최대 단일 용량 400 mg)을 1 일 2 회 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 40 명(58.0%)이 상대 용량 강도가 90%를 초과했다. 이 약 투여 기간 중앙값은 13.80 개월(범위: 0.7~30.9 개월)이었다.

저항성 또는 불내성 CML 환자에서, 주요 분자학적 반응(MMR; BCR ABL/ABL ≤0.1% IS) 비율은 12 주기(28 일/주기)에 40.9%(95% CI: 26.3, 56.8)였으며, 18 명이 MMR 에 있었다. 새로 진단된 CML 환자에서는 MMR 비율이 12 주기에 60.0%(95% CI: 38.7, 78.9)였고 15 명이 MMR 에 도달했다. 저항성 또는 불내성 CML 환자에서 누적 MMR 비율은 12 주기까지 47.7%였다. 새로 진단된 CML 환자에서 12 주기까지 누적 MMR 비율은 64.0%였다.

치료 중 어느 시점에서든 MMR 에 있었던 저항성 또는 불내성 CML 환자 21 명 중, 첫 번째 MMR 까지의 기간 중앙값은 2.76 개월(범위: 0.0-11.3)이었다. MMR 에 도달한 새로 진단된 CML 환자 17 명의 경우, 첫 번째 MMR 까지의 기간 중앙값은 5.55 개월(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, MR4.0 에 도달한 환자 비율은 32%였으며, MR4.5 도달 비율은 28.0%였다.

치료 중 MMR 에 있었던 저항성 또는 불내성 CML 환자 21 명 중 확진된(confirmed) MMR 소실이 있었던 환자는 없었다(추적기간 중앙값 11.3 개월). MMR 에 도달한 새로 진단된 CML 환자 17 명 중, 1 명에서 확진된(confirmed) MMR 소실이 확인되었다(이 환자는 호염구 수 증가로 인해 CHR 이 소실되었으나 가속기(Accelerated Phase, AP)/급성기(blast crisis, BC)로 진행되지는 않았다. 추적기간 중앙값 11.1 개월). 저항성 또는 불내성 CML 환자 1 명이 치료 중 약 10 개월 후 AP/BC 로 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 vitro 에서 심장에 대한 안전성시험을 실시한 결과 QT 연장이 나타났다. 39 주까지 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 활성, 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 vitro 에서 박테리아, in vitro 및 in vivo (대사활성의 유. 무 하에서)에서 포유류를 이용한 유전 독성시험 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 2 배에서 3 배로 나타났다. 비종양 병변의 주요 대상기관은 자궁(비대증, 혈관확장증, 내피과형성, 염증 및/또는 상피과증식)이었다.

Tg.rasH2 마우스의 26 주 발암성시험에서, 닐로티닙 30, 100, 300 mg/kg/일 용량으로 투여 시, 사람에서의 최대 허용 용량인 800 mg/일 (400 mg 1 일 2 회 투여) 노출의 약 30~40 배(AUC 기반)에 달하는 300 mg/kg 용량에서 피부 유두종/암종이 관찰되었다. 피부 종양성 병변의 NOEL 은 100 mg/kg/일 이었으며, 이는 사람에서 최대 허용 용량인 800 mg/일 (400 mg 1 일 2 회 투여) 노출의 약 10~20 배를 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 vitro 에서 닐로티닙은 UV-B 와 UV-A 파장의 빛을 흡수시켜 피부에 분포시킴으로써 광독성을 일으킬 가능성이 있는 것으로 나타났다. 하지만 in vivo 에서는 이러한 영향이 관찰되지 않았다. 따라서 닐로티닙이 광과민성을 일으킬 위험은 매우 낮은 것으로 보인다.

▶ 저장방법

기밀용기, 실온보관 (1-30℃)

▶ 최종개정년월일

2019-08-20
