식 품 의 약 품 안 전 처

수신자　암젠코리아유한회사, 대표:노상경 귀하 (우 04539 서울특별시 중구 을지로5길 19 20층)

(경유)

제목　재심사 결과통지서 발급 및 허가사항 변경명령[암젠코리아유한회사, 키프롤리스주30밀리그램(카르필조밉) 외 1건]

1. 관련: 의약품안전평가과-416(2024.1.16.)

2. 귀 사에서 2023.07.03.자로 우리 처에 제출한 "키프롤리스주30밀리그램(카르필조밉) 외 1건"의 재심사 신청서 (접수번호:20230119919 외 1건)를 '신약 등의 재심사 기준'에 따라 검토하고 「약사법」 제32조, 제42조제5항 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제23조제3항에 따라 붙임과 같이 의약품 재심사 결과통지서를 발급합니다.

3. 아울러, 재심사 결과를 토대로「약사법」제31조제15항, 제76조제1항 단서조항,「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제8조제3항제2호, 제12조 및 '의약품의 품목허가ㆍ신고ㆍ심사 규정'제53조에 따라 붙임과 같이 허가사항을 변경명령 하니,

4. 귀 사에서는 해당품목에 대하여 변경명령 일자로부터 3개월 이내에 다음 방법에 따라 품목허가 사항 변경 등 필요한 조치를 취하여 주시기 바랍니다.

가. 품목허가(신고)증 원본 이면(변경 및 처분사항 등)에 다음과 같이 기재할 것

변 경 및 처 분 사 항 등	
연 월 일	내　　용
2024.5.1. ↑ 변경일자	사용상의 주의사항 (의약품안전평가과-　　호, 2024.2.1.) ↑　　　　↑ 변경명령 항목 기재　　변경명령 문서번호 및 시행일자

※ 별도로 사용상의 주의사항이 설정된 첨가제를 함유한 품목에 대하여는 '의약품의 품목허가·신고·심사 규정' 제17조제1항에 따라 최신의 안전성 관련사항이 모두 기재될 수 있도록 자체적으로 관리할 것

나. 품목허가(신고)증 원본에 변경 명령한 내용을 첨부한 후 자체 보관· 관리할 것(다만, 전자허가증의 경우 변경반영일 이후 허가사항을 확인할 것)

다. 이미 제조· 수입된 의약품 중 변경일 이후 출고되는 모든 제품은 별도의 변경내용(변경대비문서 또는 추가사항 안내쪽지 등과 필요시 새로운 제품설명서도 가능)을 추가 첨부(부착)하여 유통할 것

라. 이미 유통 중인 제품설명서(포장, 첨부문서 등)에 대하여는 당해 품목의 공급업소(도매상, 병·의원 및 약국 등)에 변경내용에 대한 정보를 통보하고 이를 해당업체 홈페이지에 게재할 것

5. 본 행정처분에 이의가 있을 경우 행정심판법에 따라 처분이 있음을 안 날로부터 90일 이내 또는 처분이 있었던 날로부터 180일 이내에 우리 처 또는 중앙행정심판위원회에 행정심판을 청구하거나, 행정소송법에 따라 처분이 있음을 안 날로부터 90일 이내 또는 처분이 있었던 날로부터 1년 이내에 관할 행정법원에 행정소송을 제기할 수 있습니다.

6. 참고로, 동 기간 내에 상기 명령사항을 이행하지 아니할 경우에는 관련 법령에 의거 행정 조치됨을 알려드리니 이점 양지하여 주시기 바랍니다.

붙임 1. 재심사 결과통지서(별도송부)
2. 허가사항 변경내용(변경대비표 포함, 홈페이지 참조)
3. 품목 및 업체현황(홈페이지 참조)

※ 붙임의 자료는 의약품안전나라 홈페이지(http://nedrug.mfds.go.kr)의 상단메뉴 '고시/공고/알림 →의약품 허가·승인 → 변경명령'에서 내려 받으실 수 있습니다. 끝.

식 품 의 약 품 안 전 처 장

전결 02.01

심사원 **김민지** 사무관 **박선임** 과장 **최희정**

시행 의약품안전평가과-273 (2024.02.01) 접수 20230119919 외 1건 (2023.07.03)
우 28159 충북 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187 오송보건의료행정타운 식품의약품안전처 / www.mfds.go.kr
전화 043-719-2709 전송 043-719-2700 / 828iii@korea.kr 비공개

□ 별첨 : 일괄기안 목록

접수번호	민원사무명	제품명	접수일자
20230119224	신약등의재심사신청-재심사신청	키프롤리스주30밀리그램(카르필조밉)	2023.07.03
20230119919	신약등의재심사신청-재심사신청	키프롤리스주60밀리그램(카르필조밉)	2023.07.03

사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분 및 첨가제 성분에 과민증이 있는 환자.

2. 이상반응

다음의 임상적으로 중요한 이상반응은 3. 일반적 주의 항목에 상세히 기술되어 있다:

- 심장독성
- 급성신부전
- 종양용해증후군
- 폐독성
- 폐동맥고혈압
- 호흡곤란
- 고혈압
- 정맥혈전증
- 주입 관련 반응
- 출혈
- 혈소판감소증
- 간독성 및 간부전
- 혈전성 미세혈관병증
- 가역성 후두부 뇌병증 증후군
- B형 간염 바이러스 (HBV) 재활성화
- 진행성 다초점 백질 뇌병증

• 새롭게 진단된 이식이 불가능한 다발성골수종 환자에서의 멜팔란 및 프레드니손과의 병용요법에서 치명적이고 중대한 독성의 증가

1) 임상시험

매우 다양한 조건 하에서 이 약에 대한 임상시험들이 실시되었으므로, 임상시험에서 관찰된 이 약의 이상반응 발생률은 다른 약제의 임상시험에서 관찰된 발생률과 직접적으로 비교해서는 안되며, 실제 임상현장에서 환자들에게 관찰되는 발생률을 나타내는 것이 아닐 수 있다. 3. 일반적 주의에서 설명하는 합산된 안전성 모집단은 Study 1, Study 2, Study 3, Study 4 및 Study 5에서 다른 약과의 병용요법을 투여받은 1874명의 환자에서 이 약에 대한 노출을 반영한다. 이 약을 병용요법으로 투여받은 환자의 최소 20%에서 발생한 가장 흔한 이상반응은 빈혈, 설사, 피로, 고혈압, 발열, 상기도감염, 혈소판감소증, 기침, 호흡 곤란, 불면증이었다.

1.1) 다발성골수종 환자에 대한 이 약의 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법에서 안전성

이 약의 안전성은 재발성 다발성골수종환자를 대상으로 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법 (KRd)에 대한 공개, 무작위배정 임상시험(Study 1)에서 평가되었다. 개시된 치료주기에 대한 중앙값은 KRd군에서 22주기, Rd군에서 14주기였다. 상세정보는 12. 전문가를 위한 정보 2.1 항을 참조한다.

마지막 투여 30일 이내에 이상반응으로 인한 사망은 KRd군에서 392명 중 45명 (12%), Rd군에서 389명 중 42명 (11%)으로 발생하였다. 두 치료군 (KRd군 대비 Rd군)에서 발생한 가장 흔한 사망원인(%)으로는 감염 (12명 [3%] 대비 11명 [3%]), 심장관련 (10명 [3%] 대비 9명 [2%]), 그 밖의 이상반응 (23명 [6%] 대비 22명 [6%]) 으로 나타났다. 중대한 이상반응은 KRd군의 65% 환자에서, Rd군의 57% 환자에서 보고되었다. Rd군과 비교하여 KRd군에서 보고된 가장 흔한 중대한 이상반응은 폐렴 (17% 대비 13%), 기도 감염 (4% 대비 2%), 발열 (4% 대비 3%), 폐색전증 (3% 대비 2%)이었다. 이상반응으로 인해 투약이 중단된 경우는 KRd군에서 33%, Rd군에서 30%이었다. 이 약의 투약 중단을 가져온 이상반응은 12%의 환자에서 발생하였으며 가장 흔한 이상반응은 폐렴 (1%), 심근경색 (0.8%) 및 상기도감염 (0.8%)이었다. 심부전 이상반응의 발생률은 KRd군에서 7% 대비 Rd군에서 4%이었다.

KRd군에서 10% 이상의 비율로 발생한 첫 12주기에서의 이상반응은 표 8과 같다.

표 8. Study 1의 KRd(20/27 mg/m^2 요법)를 투여받은 환자에서 1~12주기에 발생한 이상반응 (10% 이상 보고)

기관계별 이상반응	KRd군 (N = 392) n (%)		Rd군 (N = 389) n (%)	
	모든 등급	Grade 3 이상	모든 등급	Grade 3 이상
혈액 및 림프계 장애				

혈액 및 림프계 장애				
빈혈	138 (35)	53 (14)	127 (33)	47 (12)
호중구감소증	124 (32)	104 (27)	115 (30)	89 (23)
혈소판감소증	100 (26)	58 (15)	75 (19)	39 (10)
위장관 장애				
설사	119 (30)	8 (2)	106 (27)	12 (3)
변비	68 (17)	0 (0)	55 (14)	1 (0)
구역	63 (16)	1 (0)	43 (11)	3 (1)
전신 및 투여부위 장애				
피로	113 (29)	23 (6)	107 (28)	20 (5)
발열	93 (24)	5 (1)	64 (17)	1 (0)
말초부종	59 (15)	3 (1)	48 (12)	2 (1)
무력증	54 (14)	11 (3)	49 (13)	7 (2)
감염증				
상기도감염	87 (22)	7 (2)	54 (14)	4 (1)
기관지염	55 (14)	5 (1)	40 (10)	2 (1)
바이러스성 상기도감염	55 (14)	0 (0)	44 (11)	0 (0)
폐렴[a]	54 (14)	35 (9)	43 (11)	27 (7)
대사 및 영양장애				
저칼륨혈증	78 (20)	22 (6)	35 (9)	12 (3)
저칼슘혈증	55 (14)	10 (3)	39 (10)	5 (1)
고혈당증	43 (11)	18 (5)	33 (9)	15 (4)
근골격계 및 결합조직 장애				
근육경련	92 (24)	3 (1)	75 (19)	3 (1)
요통	41 (11)	4 (1)	54 (14)	6 (2)
신경계 장애				
기타 분류되지 않는 말초신경병증[b]	43 (11)	7 (2)	39 (10)	4 (1)
정신과 장애				
불면증	64 (16)	6 (2)	51 (13)	8 (2)
호흡기, 흉부 및 종격 장애				

기침[c]	93 (24)	2 (1)	54 (14)	0 (0)
호흡곤란[d]	71 (18)	8 (2)	61 (16)	6 (2)
피부 및 피하조직장애				
발진	45 (12)	5 (1)	54 (14)	5 (1)
혈관계 장애				
색전증 및 혈전증[e]	49 (13)	16 (4)	23 (6)	9 (2)
고혈압[f]	41 (11)	12 (3)	15 (4)	4 (1)

KRd = 이 약 및 레날리도마이드 및 덱사메타손; Rd = 레날리도마이드 및 덱사메타손

[a] 폐렴은 폐렴과 기관지폐렴

[b] 말초신경병증은 말초신경병증, 말초 감각 신경병증, 말초 운동 신경병증을 포함

[c] 기침은 기침, 젖은 기침 포함

[d] 호흡곤란은 호흡곤란, 운동성 호흡곤란 포함

[e] 정맥 색전증 및 혈전성 반응은 심부 정맥혈전증, 폐색전증, 표재성 혈전성 정맥염, 혈전성 정맥염, 사지정맥혈전증 및 혈전후 증후군, 정맥혈전증을 포함

[f] 고혈압은 고혈압, 고혈압위기를 포함

12주기 이상 투여 받은 KRd군 환자는 274명 (70%) 이었다. 이후 치료주기에서 나타난 임상적으로 관련된 새로운 이상반응은 없었다.

10% 미만으로 발생한 이상반응

- 혈액 및 림프계 장애: 열성 호중구감소증, 림프구감소증
- 심장장애: 심정지, 심부전, 울혈성심부전, 심근경색, 심근허혈, 심낭삼출
- 귀 및 미로장애: 난청, 이명
- 안과장애: 백내장, 시야흐림
- 위장관장애: 복통, 상복부통증, 소화불량, 위장관 출혈, 치통, 급성 췌장염(췌장염 및 급성 췌장염 포함)

- 전신 및 투여부위 장애: 오한, 주입부위반응, 다장기부전, 통증
- 감염증: clostridium difficile 대장염, 인플루엔자, 폐감염, 비염, 패혈증, 요로감염, 바이러스감염
- 대사 및 영양 장애: 탈수, 고칼륨혈증, 고요산혈증, 저알부민혈증, 저나트륨혈증, 종양용해증후군
- 근골격 및 결합조직 장애: 근육약화, 근육통
- 신경계이상: 감각저하, 두개내출혈, 감각이상
- 정신과 장애: 불안, 섬망
- 신장 및 비뇨계 장애: 신부전, 급성신부전, 신장애
- 호흡기, 흉부 및 종격 장애: 발성장애, 비출혈, 인두통증, 폐색전증, 폐부종, 폐출혈
- 피부 및 피하조직 장애: 홍반, 다한증, 가려움증
- 혈관계 장애: 심부정맥혈전증, 출혈, 저혈압

1~12주기 동안 발생한 3 등급 이상의 이상반응에서 두 치료군 사이에 실질적인 차이 (2% 이상)는 호중구감소증, 혈소판감소증, 저칼륨혈증, 및 저인산혈증이었다.

임상검사치 이상

병용요법으로 투여받은 KRd군 환자 중 10% 이상에서 보고된 3~4등급 임상검사치 이상은 표 9에 나타내었다.

표 9. Study 1의 KRd(20/27 mg/m^2요법)를 투여받은 환자에서1~12주기의 Grade 3~4 임상검사치 이상 (10% 이상 보고)

임상검사치 이상	KRd (N = 392) n (%)	Rd (N = 389) n (%)
림프구감소	182 (46)	119 (31)
절대호중구수 감소	152 (39)	141 (36)
인 감소	122 (31)	106 (27)
혈소판감소	101 (26)	59 (15)
총 백혈구수 감소	97 (25)	71 (18)
헤모글로빈감소	58 (15)	68 (18)
혈당 증가	53 (14)	30 (8)

칼륨 감소	41 (11)	23 (6)

KRd = 이 약 및 레날리도마이드 및 덱사메타손; Rd = 레날리도마이드 및 덱사메타손

1.2) 다발성골수종 환자에 대한 덱사메타손과 이 약의 병용요법에서 안전성

덱사메타손과 이 약의 병용요법에서 이 약의 안전성이 재발성 다발성골수종 환자를 대상으로 2건의 공개, 무작위 임상시험에서 평가되었다(Study 2 및 Study 3). 상세정보는 12. 전문가를 위한 정보 2.2 항을 참조한다.

Study 2

이 약 20/56 mg/m^2 주 2회와 덱사메타손과의 병용요법(Kd)의 안전성은 Study 2에서 평가되었다. 환자들이 투여 받은 중앙기간(median duration)은 이 약/덱사메타손(Kd)군에서 48주 및 보르테조밉/덱사메타손(Vd) 군에서 27주이었다.

최종 투여 후 30일 이내에 이상반응으로 인한 사망이 Kd군에서 32/463 (7%), Vd 군에서 21/456 (5%) 발생하였다. 양쪽 군(Kd군 대비 Vd군)의 환자에서 발생한 사망의 원인은 심장관련 4 (1%) 대비 5 (1%), 감염 8 (2%) 대비 8 (2%), 질병 진행 7 (2%) 대비 4 (1%), 폐 3 (1%) 대비 2 (< 1%), 신장 1 (< 1%) 대비 0 (0%) 및 기타 이상반응 9 (2%) 대비 2 (< 1%)이었다. 중대한 이상반응은 Kd군에서 59%, Vd군에서 40%로 보고되었다. 양 쪽 군에서 폐렴이 가장 흔하게 보고된 중대한 이상반응이었다(8% 대비 9%). 이상반응으로 인한 중단은 Kd 군에서 29%, Vd군에서 26%이었다. 중단하게 된 가장 흔한 이상반응은 Kd군에서 심부전(n = 8, 2%)이며 Vd군에서는 말초 신경병증(n = 22, 5%)이었다. 심부전 이상반응의 발생률은 Kd군에서 11% 대비 Vd군에서 3%이었다.

Kd군에서 투여 첫 6개월에서 10% 이상 발생한 이상반응을 표 10에 나타내었다.

표 10. Study 2의 Kd(20/56 mg/m^2 요법)를 투여받은 환자에서 1~6개월에 발생한 이상반응 (10% 이상 보고)

기관계별 이상반응	Kd (N = 463) n (%)		Vd (N = 456) n (%)	
	모든 등급	Grade 3 이상	모든 등급	Grade 3 이상
혈액 및 림프계 장애				
빈혈	161 (35)	57 (12)	112 (25)	43 (9)
혈소판감소증[a]	125 (27)	45 (10)	112 (25)	64 (14)
위장관 장애				

설사	117 (25)	14 (3)	149 (33)	27 (6)
구역	70 (15)	4 (1)	68 (15)	3 (1)
변비	60 (13)	1 (0)	113 (25)	6 (1)
구토	45 (10)	5 (1)	33 (7)	3 (1)
전신 및 투여부위 장애				
피로	116 (25)	14 (3)	126 (28)	25 (6)
발열	102 (22)	9 (2)	52 (11)	3 (1)
무력증	73 (16)	9 (2)	65 (14)	13 (3)
말초부종	62 (13)	3 (1)	62 (14)	3 (1)
감염증				
상기도감염	67 (15)	4 (1)	55 (12)	3 (1)
기관지염	54 (12)	5 (1)	25 (6)	2 (0)
근골격계 및 결합조직 장애				
근육경련	70 (15)	1 (0)	23 (5)	3 (1)
요통	64 (14)	7 (2)	61 (13)	10 (2)
신경계 장애				
두통	67 (15)	4 (1)	39 (9)	2 (0)
말초신경병증[b, c]	56 (12)	7 (2)	170 (37)	23 (5)
정신과 장애				
불면증	105 (23)	5 (1)	116 (25)	10 (2)
호흡기, 흉부 및 종격 장애				
호흡곤란[d]	128 (28)	23 (5)	69 (15)	8 (2)
기침[e]	97 (21)	0 (0)	61 (13)	2 (0)
혈관계 장애				
고혈압[f]	83 (18)	30 (7)	33 (7)	12 (3)

Kd = 이 약 및 덱사메타손; Vd = 보르테조밉 및 덱사메타손

[a] 혈소판감소증은 혈소판수 감소 및 혈소판감소증을 포함

[b] 말초신경병증은 말초신경병증, 말초 감각 신경병증, 말초 운동 신경병증을 포함

[c] 임상 연구 참조 (12, 2.2항 참조)

[d] 호흡곤란은 호흡곤란, 운동성 호흡곤란을 포함

[e] 기침은 기침, 젖은 기침을 포함

[f] 고혈압은 고혈압, 고혈압위기, 고혈압성 응급증을 포함

2등급 이상의 말초 신경병증은 Kd 군에서 7% (95% CI: 5, 9), Vd 군에서 35% (95% CI: 31, 39) 발생하였다.

10% 미만으로 발생한 이상반응

- 혈액 및 림프계 장애: 열성 호중구감소증, 백혈구감소증, 림프구감소증, 호중구감소증, 혈전성 미세혈관병증, 혈전성 혈소판감소성 자반증
- 심장장애: 심방세동, 심정지, 심부전, 울혈성심부전, 심근경색, 심근허혈, 심계항진, 빈맥
- 귀 및 미로장애: 이명
- 안과장애: 백내장, 시야흐림
- 위장관장애: 복통, 상복부통증, 소화불량, 위장관 출혈, 치통, 급성 췌장염(췌장염 및 급성 췌장염 포함)
- 전신 및 투여부위 장애: 흉통, 오한, 인플루엔자 유사 질환, 주입부위반응(감염, 통증 및 홍반 포함), 권태감, 통증
- 간담도장애: 담즙정체, 간부전, 고빌리루빈혈증
- 면역계 장애: 약물 과민반응
- 감염증: 기관지 폐렴, 위장염, 인플루엔자, 폐감염, 비인두염, 폐렴, 비염, 패혈증, 요로감염, 바이러스감염
- 대사 및 영양 장애: 식욕감소, 탈수, 고칼슘혈증, 고칼륨혈증, 고요산혈증, 저알부민혈증, 저칼슘혈증, 저마그네슘혈증, 저나트륨혈증, 저인산혈증, 종양용해증후군
- 근골격계 및 결합조직 장애: 근육약화, 근골격성 흉통, 근골격성 통증, 근육통
- 신경계 장애: 뇌혈관사고, 현기증, 감각저하, 감각이상, 가역성 후두부 뇌병증 증후군(PRES)

• 정신과 장애: 불안

• 신장 및 비뇨계 장애: 신부전, 급성신부전, 신장애

• 호흡기, 흉부 및 종격 장애: 급성호흡곤란증후군, 발성장애, 비출혈, 간질성 폐질환, 인두통증, 폐색전증, 폐부종, 폐고혈압, 천명

• 피부 및 피하조직 장애: 홍반, 다한증, 가려움증, 발진

• 혈관계 장애: 심부정맥혈전증, 홍조, 저혈압

임상검사치 이상

Kd군에서 10% 이상에서 보고된 3~4등급 임상검사치 이상은 표 11에 나타내었다.

표 11. Study 2의 Kd(20/56 mg/m^{2}요법)를 투여받은 환자에서 1~6개월의 Grade 3~4 임상검사치 이상 (10% 이상 보고)

임상검사치 이상	Kd (N = 463) n (%)	Vd (N = 456) n (%)
림프구감소	249 (54)	180 (40)
요산증가	244 (53)	198 (43)
헤모글로빈감소	79 (17)	68 (15)
혈소판감소	85 (18)	77 (17)
인 감소	74 (16)	61 (13)
크레아티닌 청소율[a] 감소	65 (14)	49 (11)
칼륨증가	55 (12)	21 (5)

Kd = 이 약 및 덱사메타손; Vd = 보르테조밉 및 덱사메타손

[a] Cockcroft-Gault 공식을 이용하여 계산

Study 3

이 약과 덱사메타손 병용요법의 안전성은 Study 3에서 평가되었다. 환자들이 투여받은 중앙기간(median duration)은 Kd 20/70 mg/m^2 주 1회군에서 38주 및 Kd 20/27 mg/m^2 주 2회군에서 29.1주였다. 주 1회 Kd 20/70 mg/m^2 요법의 안전성 프로파일은 주 2회 Kd 20/27 mg/m^2 요법과 유사하였다.

마지막 투여 후 30일 이내에 이상반응으로 인한 사망이 Kd 20/70 mg/m^2군에서 22/238 (9%), Kd 20/27 mg/m^2군에서 18/235 (8%) 발생하였다. 두 시험군(주 1회 Kd 20/70 mg/m^2 대비 주 2회 Kd 20/27 mg/m^2)의 환자에서 가장 흔히 발생한 치명적 이상반응은 패혈증 2 (< 1%) 대비 2 (< 1%), 패혈성 쇼크 2 (< 1%) 대비 1 (< 1%), 감염 2 (< 1%) 대비 0 (0%)이었다. 중대한 이상반응은 Kd 20/70 mg/m^2군에서 43%, Kd 20/27 mg/m^2군에서 41%로 보고되었다. 양쪽 군에서 폐렴이 가장 흔하게 보고된 중대한 이상반응이었다(8% 대비 7%).

이상반응으로 인한 중단은 Kd 20/70 mg/m^2군에서 13% 대비 Kd 20/27 mg/m^2군에서 12%이었다. 중단으로 이어진 가장 흔한 이상반응은 급성 신손상(2% 대비 2%)이었다. 심부전 이상반응 발생률은 주 1회 Kd 20/70 mg/m^2군에서 3.8% 대비 주 2회 Kd 20/27 mg/m^2군에서 5.1%이었다.

어느 한쪽의 Kd군에서 10% 이상 발생한 이상반응을 표 12에 나타내었다.

표 12. Study 3의 Kd를 투여받은 환자에서의 이상반응 (어느 한쪽의Kd군에서 10% 이상 보고)

기관계별 이상반응	주 1회 Kd 20/70 mg/m^2 (N = 238) n (%)		주 2회 Kd 20/27 mg/m^2 (N = 235) n (%)	
	모든 등급	Grade 3 이상	모든 등급	Grade 3 이상
혈액 및 림프계 장애				
빈혈[a]	64 (27)	42 (18)	76 (32)	42 (18)
혈소판감소증[b]	53 (22)	26 (11)	41 (17)	27 (12)
호중구감소증[c]	30 (13)	21 (9)	27 (12)	17 (7)
위장관 장애				
설사	44 (19)	2 (1)	47 (20)	3 (1)
구역	34 (14)	1 (< 1)	26 (11)	2 (1)
전신 및 투여부위 장애				
발열	55 (23)	2 (1)	38 (16)	4 (2)
피로	48 (20)	11 (5)	47 (20)	5 (2)
무력증	24 (10)	3 (1)	25 (11)	2 (1)
말초부종	18 (8)	0 (0)	25 (11)	2 (1)
감염증				

기도 감염[d]	70 (29)	7 (3)	79 (34)	7 (3)
폐렴	28 (12)	24 (10)	20 (9)	16 (7)
기관지염	27 (11)	2 (1)	25 (11)	5 (2)
근골격계 및 결합조직 장애				
요통	28 (12)	2 (1)	28 (12)	4 (2)
신경계 장애				
두통	25 (11)	1 (< 1)	23 (10)	1 (< 1)
정신과 장애				
불면증	35 (15)	2 (1)	47 (20)	0 (0)
호흡기, 흉부 및 종격 장애				
기침[e]	37 (16)	2 (1)	31 (13)	0 (0)
호흡곤란[f]	28 (12)	1 (< 1)	26 (11)	2 (1)
혈관계 장애				
고혈압[g]	51 (21)	13 (6)	48 (20)	12 (5)

Kd = 이 약 및 덱사메타손

[a] 빈혈은 빈혈, 적혈구용적률 감소 및 헤모글로빈 감소를 포함

[b] 혈소판감소증은 혈소판수 감소 및 혈소판감소증을 포함

[c] 호중구감소증은 호중구수 감소 및 호중구감소증을 포함

[d] 기도 감염은 기도 감염, 하기도감염, 상기도감염 및 바이러스성 상기도감염을 포함

[e] 기침은 기침, 젖은 기침을 포함

[f] 호흡곤란은 호흡곤란, 운동성 호흡곤란을 포함

[g] 고혈압은 고혈압, 고혈압위기를 포함

10% 미만으로 발생한 이상반응

- 혈액 및 림프계 장애: 열성 호중구감소증, 백혈구감소증, 림프구감소증, 호중구감소증, 혈전성 미세혈관병증

- 심장장애: 심방세동, 심정지, 심부전, 울혈성심부전, 심근경색, 심근허혈, 심계항진, 심낭삼출, 빈맥

- 귀 및 미로장애: 이명

- 안과장애: 백내장, 시야흐림

- 위장관 장애: 복통, 상복부통증, 변비, 소화불량, 치통, 구토

- 전신 및 투여부위 장애: 흉통, 오한, 인플루엔자 유사 질환, 주입부위반응(염증, 통증 및 홍반 포함), 권태감, 통증

- 간담도 장애: 담즙정체, 간부전, 고빌리루빈혈증

- 감염증: clostridium difficile 대장염, 위장염, 인플루엔자, 폐감염, 비인두염, 비염, 패혈증, 패혈성 쇼크, 요로감염, 바이러스감염

- 대사 및 영양 장애: 식욕감소, 탈수, 고칼슘혈증, 고혈당, 고칼륨혈증, 고요산혈증, 저알부민혈증, 저칼슘혈증, 저마그네슘혈증, 저나트륨혈증, 저인산혈증, 종양용해증후군

- 근골격계 및 결합조직 장애: 근경련, 근육약화, 근골격성 흉통, 근골격성 통증, 근육통

- 신경계이상: 뇌혈관사고, 현기증, 감각이상, 말초 신경병증

- 정신과 장애: 불안, 섬망

- 신장 및 비뇨계 장애: 급성 신손상, 신부전, 신기능 장애

- 호흡기, 흉부 및 종격 장애: 급성호흡곤란증후군, 발성장애, 비출혈, 간질성 폐질환, 입인두통증, 폐렴, 폐출혈, 폐색전증, 폐고혈압, 폐부종, 천명

- 피부 및 피하조직 장애: 홍반, 다한증, 가려움증, 발진

- 혈관계 장애: 심부정맥혈전증, 홍조, 저혈압

1.3) 다발성골수종 환자에 대한 이 약의 다라투무맙(정맥내 주입) 및 덱사메타손과의 병용요법에서 안전성

다라투무맙 및 덱사메타손과 이 약의 병용요법에서 이 약의 안전성이 재발성 다발성골수종 환자를 대상으로 2건의 임상시험에서 평가되었다(Study 4 및 Study 5). 상세정보는 12 전문가를 위한 정보 2.3 항을 참조한다.

Study 4

이 약 20/56 mg/m^2 주 2회와 다라투무맙(정맥내 주입) 및 덱사메타손과의 병용요법(KdD)의 안전성은 Study 4에서 평가되었다. 환자들이 이 약을 투여받은 중앙기간(median duration)은 KdD군에서 58주, Kd군에서 40주였다.

중대한 이상반응은 KdD군에서 56%, Kd군에서 46%로 보고되었다. KdD군에서 Kd군과 비교하여 가장 흔히 보고된 중대한 이상반응은 폐렴(14% 대비 9%), 발열(4.2% 대비 2.0%), 인플루엔자(3.9% 대비 1.3%), 패혈증(3.9% 대비 1.3%), 빈혈(2.3% 대비 0.7%), 기관지염(1.9% 대비 0%), 설사(1.6% 대비 0%)이었다. 양쪽 시험 치료의 마지막 투여 후 30일 이내의 치명적 이상반응은 Kd군에서 153명 중 5%와 비교하여 KdD군에서 308명 중 10%에서 발생하였다. 가장 흔히 발생한 치명적 이상반응(KdD 대비 Kd)은 감염(4.5% 대비 2.6%)이었다. 이 약을 투여받은 환자에서 이상반응으로 인한 영구적 중단은 KdD군의 21% 대비 Kd군의 22%에서 발생하였다. 이 약의 중단으로 이어지는 가장 흔한 이상반응은 KdD군에서 심부전(1.9%) 및 피로(1.9%)였고, Kd군에서 심부전(2.0%), 고혈압(2.0%) 및 급성 신손상(2.0%)이었다. 이상반응으로 인한 이 약의 일시적 중단은 KdD군의 71% 대비 Kd군의 63%에서 발생하였다. 이상반응으로 인한 이 약의 용량 감량은 KdD군의 25% 대비 Kd군의 20%에서 발생하였다.

이 약의 첫 번째 용량 투여 후 발생한 주입 관련 반응은 KdD군에서 13% 대비 Kd군에서 1%였다.

KdD 또는 Kd군에서 15% 이상 발생한 이상반응을 표 13에 나타내었다.

표 13. Study 4의 KdD 또는 Kd(20/56 mg/m^2 요법)를 투여받은 환자에서의 이상반응 (15% 이상 보고)

기관계별 이상반응	주 2회 KdD (N = 308)		주 2회 Kd (N = 153)	
	모든 등급 (%)	Grade 3 또는 4 (%)	모든 등급 (%)	Grade 3 또는 4 (%)
전신 및 투여부위 장애				
주입 관련 반응[a]	126 (41)	38 (12)	43 (28)	8 (5)
피로[b]	98 (32)	33 (11)	43 (28)	12 (8)
발열	60 (20)	6 (2)	23 (15)	1 (1)
감염증				

기도 감염[c]	124 (40)[g]	21 (7)	45 (29)	5 (3)
폐렴	55 (18)[g]	41 (13)	19 (12)	13 (9)
기관지염	52 (17)	8 (3)	18 (12)	2 (1)
혈액 및 림프계 장애				
혈소판감소증[d]	115 (37)	76 (25)	46 (30)	25 (16)
빈혈[e]	101 (33)	51 (17)	48 (31)	22 (14)
위장관 장애				
설사	97 (32)	12 (4)	22 (14)	1 (1)
구역	56 (18)	0 (0)	20 (13)	1 (1)
혈관계 장애				
고혈압	94 (31)	54 (18)	42 (28)	20 (13)
호흡기, 흉부 및 종격 장애				
기침[f]	63 (21)	0 (0)	32 (21)	0 (0)
호흡곤란	61 (20)	12 (4)	34 (22)	4 (3)
정신과 장애				
불면증	55 (18)	12 (4)	17 (11)	3 (2)
근골격계 및 결합조직 장애				
요통	50 (16)	6 (2)	15 (10)	2 (1)

KdD = 이 약, 다라투무맙 및 덱사메타손, Kd = 이 약 및 덱사메타손

[a] 주입 관련 반응의 발생률은 KdD 또는 Kd 투여 후 1일 이내에 발생한 주입 반응과 관련된 증상 그룹(고혈압, 발열, 발진, 근육통, 저혈압, 혈압 증가, 두드러기, 급성 신손상, 기관지경련, 안면 부종, 과민반응, 실신, 천명, 안구 소양증, 눈꺼풀 부종, 신부전, 안면 종창 포함)에 기초한다.

[b] 피로는 피로 및 무기력증을 포함

[c] 기도 감염은 기도 감염, 하기도감염, 상기도감염 및 바이러스성 상기도감염을 포함

[d] 혈소판감소증은 혈소판수 감소 및 혈소판감소증을 포함

[e] 빈혈은 빈혈, 적혈구용적률 감소 및 헤모글로빈 감소를 포함

[f] 기침은 젖은 기침 및 기침을 포함

[g] 치명적 이상반응을 포함

15% 미만으로 발생한 이상반응

- 혈액 및 림프계 장애: 열성 호중구감소증, 혈전성 혈소판감소자반증
- 심장 장애: 심방세동, 심정지, 심부전, 심근병증, 심근경색, 심근허혈, 빈맥
- 안과장애: 백내장
- 위장관장애: 복통, 위장관 출혈
- 전신 및 투여부위 장애: 흉통, 권태감
- 감염증: 위장염, 인플루엔자, 폐감염, 비인두염, 패혈증, 패혈성 쇼크, 요로감염, 바이러스감염
- 실험실 검사: 알라닌 아미노전이효소 증가, 혈중 크레아티닌 증가, C 반응성 단백질 증가, 박출계수 감소
- 대사 및 영양 장애: 탈수, 고혈당, 고칼륨혈증, 저칼륨혈증, 저나트륨혈증, 종양용해증후군
- 근골격 및 결합조직 장애: 사지 통증
- 신경계이상: 뇌혈관사고, 두개내출혈, 가역성 후두부 뇌병증 증후군, 말초 신경병증
- 정신과 장애: 불안
- 신장 및 비뇨계 장애: 급성 신손상, 신부전, 신기능 장애
- 호흡기, 흉부 및 종격 장애: 급성호흡부전, 비출혈, 간질성 폐질환, 폐렴, 폐색전증, 폐고혈압, 폐부종
- 피부 및 피하조직 장애: 발진
- 혈관계 장애: 심부정맥혈전증, 고혈압위기

Study 5

이 약 20/70 mg/m^2 주 1회와 다라투무맙 및 덱사메타손과의 병용요법(KdD)의 안전성은 Study 5에서 평가되었다. 환자들은 이 약을 중앙기간(median duration) 66주 동안 투여받았다.

중대한 이상반응은 48%의 환자에서 보고되었다. 가장 흔히 보고된 중대한 이상반응은 폐렴(4.7%), 상기도 감염(4.7%), 기저세포암종(4.7%), 인플루엔자(3.5%), 전신적 건강 악화(3.5%), 고칼슘혈증(3.5%)이었다. 시험 치료의 마지막 투여 후 30일 이내의 치명적 이상반응은 전신적 건강 악화, 폐아스페르길루스증의 이차성 다장기부전 및 질병 진행으로 사망한 환자의 3.5%에서 발생하였다. 이 약의 중단은 19%의 환자에서 발생하였다. 중단으로 이어진 가장 흔한 이상반응은 무기력증(2%)이었다. 이상반응으로 인한 이 약의 일시적 중단은 77%의 환자에서 발생하였다. 이상반응으로 인한 이 약의 용량 감량은 KdD군 환자의 31%에서 발생하였다.

이 약의 첫 번째 용량 투여 후 주입 관련 반응은 11%에서 발생하였다. Study 5에서 폐고혈압 이상반응이 4.7%의 환자에서 보고되었다.

KdD군에서 15% 이상 발생한 이상반응을 표 14에 나타내었다.

표 14. Study 5의 KdD (20/70 mg/m^2 요법)를 투여받은 환자에서의 이상반응 (15% 이상 보고)

기관계별 이상반응	주 1회 KdD (N = 85)	
	모든 등급 (%)	Grade 3 또는 4 (%)
혈액 및 림프계 장애		
혈소판감소증[a]	58 (68)	27 (32)
빈혈[b]	44 (52)	18 (21)
호중구감소증[c]	26 (31)	18 (21)
림프구감소증[d]	25 (29)	21 (25)
전신 및 투여부위 장애		
피로[e]	46 (54)	15 (18)
주입 관련 반응[f]	45 (53)	10 (12)
발열	31 (37)	1 (1)
감염증		
기도 감염[g]	45 (53)	3 (4)
기관지염	16 (19)	0 (0)
비인두염	15 (18)	0 (0)
인플루엔자	14 (17)	3 (4)
위장관 장애		

구역	36 (42)	1 (1)
구토	34 (40)	1 (1)
설사	32 (38)	2 (2)
변비	14 (17)	0 (0)
호흡기, 흉부 및 종격 장애		
호흡곤란	30 (35)	3 (4)
기침[h]	28 (33)	0 (0)
혈관계 장애		
고혈압	28 (33)	17 (20)
정신과 장애		
불면증	28 (33)	4 (5)
신경계 장애		
두통	23 (27)	1 (1)
근골격계 및 결합조직 장애		
요통	21 (25)	0 (0)
사지 통증	13 (15)	0 (0)

KdD = 이 약, 다라투무맙 및 덱사메타손, Kd = 이 약 및 덱사메타손

[a] 혈소판감소증은 혈소판수 감소 및 혈소판감소증을 포함

[b] 빈혈은 빈혈, 적혈구용적률 감소 및 헤모글로빈 감소를 포함

[c] 호중구감소증은 호중구수 감소 및 호중구감소증을 포함

[d] 림프구감소증은 림프구수 감소 및 림프구감소증을 포함

[e] 피로는 피로 및 무기력증을 포함

[f] 주입 관련 반응의 발생률은 KdD 투여 후 1일 이내에 발생한 주입 반응과 관련된 증상 그룹(고혈압, 발열, 발진, 근육통, 저혈압, 혈압 증가, 두드러기, 급성 신손상, 기관지경련, 안면 부종, 과민반응, 실신, 천명, 안구 소양증, 눈꺼풀 부종, 신부전, 안면 종창 포함)에 기초한다.

[g] 기도 감염은 기도 감염, 하기도감염, 상기도감염 및 바이러스성 상기도감염을 포함

[h] 기침은 젖은 기침 및 기침을 포함

15% 미만으로 발생한 이상반응

- 혈액 및 림프계 장애: 열성 호중구감소증, 혈전성 미세혈관병증
- 심장장애: 심부전, 심근허혈
- 위장관장애: 복통
- 전신 및 투여부위 장애: 다발성 장기 부전 증후군
- 감염증: 폐렴, 패혈증, 패혈성 쇼크
- 대사 및 영양 장애: 탈수, 고칼슘혈증
- 신장 및 비뇨계 장애: 급성 신손상, 신부전, 신기능 장애
- 호흡기, 흉부 및 종격 장애: 폐색전증, 폐고혈압
- 혈관계 장애: 저혈압

2) 시판 후 경험

이 약의 허가 후 사용에서 다음과 같은 이상반응이 확인되었다. 심근병증, B형 간염 바이러스 (HBV) 재활성화, 용혈요독증후군 (HUS), 위장관 천공, 심낭염, 대상포진, 착란 상태, 거대세포바이러스 감염(맥락망막염, 폐렴, 소장대장염, 바이러스 혈증 포함) 및 장폐색의 반응들은 불특정 규모의 집단에서 자발적으로 보고되므로 사용빈도 또는 약물 노출과의 인과관계를 추정하는 것이 항상 가능한 것은 아니다.

3) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6 년 동안 463 명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 83.8% (388/463명, 총 1,432건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

		중대한 약물이상반응 7.8% (36/463명, 49건)	예상하지 못한 약물이상반응 8.0% (37/463명, 45건)
	혈액 및 림프계		

	장애	빈혈, 발열성 중성구 감소증, 혈소판감소증	혈구감소증, 범혈구 감소증, 혈소판무력증
	심장 장애	협심증, 심장기능장애, 심부전, 심근경색	심장기능장애, 심실 기외수축
	각종 눈 장애		괴사성 망막염
	각종 위장관 장애	혈변, 구토	구강궤양, 구내염
	전신 장애 및 투여부위 병태	무력증, 흉부 불편감, 발열	투여 부위 발진, 흉부 불편감, 종괴, 부종
	간담도 장애		간 장애
때때로 (0.1 ~ 5% 미만)	감염 및 기생충 감염	기기 관련 감염, 사람 폐포자충 폐렴, 폐렴, 패혈성 쇼크, 포도상 구균 감염	기기 관련 감염, 사람 폐포자충 폐렴, 폐렴, 신우염, 포도상 구균 감염
	임상 검사	혈중 크레아티닌 증가, 박출률 감소	혈중 크레아티닌 증가, 간효소 증가, 프로트롬빈 시간 연장, 체중감소
	대사 및 영양 장애	섭식 저하	섭식 저하
	각종 신경계 장애		신경 독성, 다발신경증, 발작
	각종 정신 장애		수면 장애
	신장 및 요로 장애	질소 혈증	질소 혈증, 혈뇨, 독성 신장 병증, 단백뇨
	호흡기, 흉부 및 종격 장애	호흡 곤란, 폐부종	폐 경착, 흉막삼출, 기흉
	피부 및 피하조직 장애	발진, 스티븐-존슨 증후군	약물 발진, 좁쌀종, 스티븐-존슨 증후군, 두드러기

3. 일반적 주의

1) 심장독성

이 약 투여에 따른 심부전 (예, 울혈성심부전, 폐부종, 박출계수감소), 심근병증, 심근허혈 및 심근경색의 새로운 발생 또는 사망을 포함한 기존 질환의 악화가 발생하였다. 몇몇의 반응은 정상적 베이스라인 심실기능을 보이는 환자에게서 발생하였다. 이 약에 대한 임상시험에서 이러한 반응들은 보통 이 약 치료 주기 전반에 걸쳐 발생하였다. 심정지로 인한 사망은 이 약 투여 당일에 발생하였다. 병용요법에 대한 무작위, 공개, 다기관 임상시험에서 심부전 이상반응 발생률은 8%였고, 부정맥 이상반응 발생률도 8%(이의 대부분은 심방세동 및 동성빈맥)였다.

심부전 또는 심근허혈의 임상적 징후 또는 증상에 대해 환자를 모니터링한다. 심독성이 의심된다면 즉시 평가한다. 3 또는 4등급의 심장관련 이상반응에 대해 회복 시까지 이 약의 투여를 중지하고 이익/위험 평가를 기반으로 1용량 수준으로 감량하여 투여 재개를 고려한다.

첫 주기에서 각 용량 투여 전에 적절한 수분공급이 필요하며, 모든 환자에서 용적 과부하에 대해 모니터링 하여야 하고 특히 심부전 환자에서는 모니터링이 중요하다. 총 수액량은 임상적 요구에 따라 베이스라인에서 심부전 또는 심부전의 위험이 있는 환자에서 조절되어야 한다.

75세 미만 환자와 비교하여 75세 이상 환자에서 심부전의 위험이 증가한다. 또한,아시아 환자에서도 심부전의 위험이 증가하였다. 약물로 조절되지 않는 뉴욕심장협회 심기능분류 III 및 IV의 심부전, 최근 심근경색, 전도이상, 협심증, 부정맥 환자는 임상시험에 부적합하였다. 이러한 환자들은 심장 합병증의 위험이 크며 이 약으로 치료하기 전에 포괄적인 의학적 평가 (혈압조절 및 체액관리포함)를 받아야 하며 이를 면밀히 추적관찰 한다.

2) 급성신부전

이 약을 투여 받은 환자에서 급성신부전 사례가 발생하였다. 몇몇 사례는 치명적이었다. 신장기능저하(신부전포함)는 이 약을 투여받은 환자의 약 9%에서 발생하였다. 급성 신부전은 이 약을 단독요법으로 투여 받은 진행성 재발 및 불응성 다발성골수종 환자에게서 더욱 빈번하게 보고되었다. 치명적인 신부전의 위험은 베이스라인에서 추정 크레아티닌 청소율이 감소한 환자 (Cockcroft-Gault 방정식에 따라 산출)에게서 더 크게 나타났다.

혈청 크레아티닌 또는 추정 크레아티닌 청소율의 정기적인 검사로 신기능을 모니터링 해야 한다. 적절히 용량을 감량하거나 투여를 중지한다.

3) 종양용해증후군

이 약을 투여 받은 환자들에게서 치명적인 경우를 포함한 종양용해증후군 (TLS)이 보고되었다. 다발성골수종 환자 및 높은 종양 부하량을 보이는 환자들은 종양용해증후군의 위험도가 증가한다. 이 약의 첫 주기 투여 전에 환자의 수분공급이 적절한 지 확인하고, 이후의 주기에서도 필요 시 수분공급을 시행한다. 종양용해증후군의 위험이 있는 환자들에게는 요산저하제의 투여를 고려해야 한다. 치료 중에 종양용해증후군의 징후를 모니터링하고 종양용해증후군이 해소될 때까지 이 약 투여 중단을 포함한 즉각적인 관리를 시행한다.

4) 폐독성

급성호흡곤란증후군 (ARDS) 및 급성호흡부전은 이 약을 투여받은 환자의 약 2%에서 발생하였다. 추가로 폐렴 및 간질성 폐질환과 같은 급성 미만성 침윤성 폐질환이 이 약을 투여 받은 환자의 약 2%에서 발생하였다. 이 중 몇몇 증례는 치명적이었다. 약물유도 폐독성인 경우, 이 약의 투여를 중지해야 한다.

5) 폐동맥고혈압

폐동맥고혈압은 이 약을 투여 받은 환자의 약 2%에서 보고되었으며 환자의 1% 미만이 3등급 또는 그 이상에 해당하였다. 심장 영상 또는 지시되는 다른 검사들을 통하여 평가해야 한다. 폐동맥고혈압이 해소되거나 베이스라인으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 중지하고 이익/위험 평가를 기반으로 투여 재개를 고려한다.

6) 호흡곤란

호흡곤란은 이 약을 투여 받은 환자의 25%에서 보고되었으며 환자의 4%가 3등급 이상에 해당하였다. 심부전 및 폐증후군을 포함하는 심폐조건을 제외하여 호흡곤란을 평가한다. 3등급 또는 4등급의 호흡곤란이 해소되거나 베이스라인으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 중지하고 이익/위험 평가를 기반으로 투여 재개를 고려한다.

7) 고혈압

고혈압위기 및 고혈압성 응급증을 포함하는 고혈압이 이 약을 투여 받은 환자에서 관찰되었다. KRd 대비 Rd에서 이 약을 평가하기 위한 무작위, 공개, 다기관 임상시험에서 고혈압 발생률은 KRd 군에서 17%, Rd 군에서 9% 였다. 주 2회 Kd 대비 Vd 군에 대한 무작위, 공개, 다기관 임상시험에서 고혈압 발생률은 Kd 군에서 34% 대비 Vd 군에서 11%였다. 주2회 KdD 대비 주 2회 Kd를 평가하기 위한 무작위, 공개, 다기관 임상시험에서 고혈압 발생률은 KdD군에서 31% 대비 Kd군에서 28%였다. 몇몇 증례에서는 치명적이었다.

이 약을 시작하기 전에 혈압 조절이 권장된다. 이 약의 투여 중 모든 환자들에서 혈압을 정기적으로 모니터링하여야 한다. 만일 고혈압이 적절하게 조절되지 않는다면, 이 약의 투여를 중지하고 평가한다. 이익/위험 평가를 기반으로 투여 재개를 고려한다.

8) 정맥혈전증

정맥 혈전색전증 (심부정맥혈전증 및 폐색전증을 포함)이 이 약을 투여 받은 환자에서 관찰되었다. KRd 대비 Rd 군 평가의 무작위, 공개, 다기관 임상시험(양쪽 군에서 항응고요법이 사용됨)에서 첫 12주기에서의 정맥혈전색전증의 발생율은 이 약 KRd군에서 13%, Rd군에서 6% 였다. 주 2회 Kd 대비 Vd에 대한 무작위, 공개, 다기관 임상시험의 첫 1~6개월에서의 정맥 혈전색전증의 발생률은 Kd군에서 9% 대비 Vd군에서 2%였다.

덱사메타손, 레날리도마이드 및 덱사메타손, 또는 다라투무맙(정맥내 주입) 및 덱사메타손과 이 약의 병용요법을 투여받은 환자들에게 항응고요법이 권장된다. 항응고요법은 환자들의 기저위험의 평가를 기반으로 시행되어야 한다.

혈전증 위험과 관련한 경구피임 또는 호르몬 피임제를 사용하는 환자들은 덱사메타손, 레날리도마이드 및 덱사메타손, 또는 다라투무맙(정맥내 주입) 및 덱사메타손과 이 약의 병용요법을 실시하는 동안 효과적인 대체 피임방법을 고려해야 한다.

9) 주입 관련 반응

이 약을 투여받은 환자에서 생명을 위협하는 반응을 포함한 주입 관련 반응이 발생하였다. 증상 및 징후는 열, 오한, 관절통, 근육통, 안면홍조, 안면부종, 후두부종, 구토, 쇠약, 호흡곤란, 저혈압, 실신, 가슴통증 또는 협심증이었다. 이러한 반응은 이 약의 투여 직후부터 24시간까지 발생할 수 있다.

주입 관련 반응의 발생이나 강도의 감소를 위해 이 약 투여 전에 덱사메타손을 투여한다.

10) 출혈

이 약을 투여받은 환자에서 치명적이거나 중대한 출혈이 보고되었다. 출혈 사례는 위장관출혈, 폐출혈, 두개내출혈, 비출혈을 포함한다. 출혈은 자발적일 수 있으며, 두개내출혈은 외상없이 발생하였다. 출혈은 낮은 또는 정상 혈소판 수치를 나타내는 환자에서 보고되었다. 출혈은 항혈소판 혹은 항응고치료를 받고 있지 않은 환자에서도 보고되었다. 즉시 출혈의 증상 및 징후를 평가하여야 한다. 적절히 용량을 감량하거나 투여를 중지한다.

11) 혈소판감소증

이 약은 각 28일 주기 중 8일 또는 15일 사이에 혈소판 수치가 최저로 되어 혈소판감소증을 일으키고 보통 다음 주기 시작 전까지 베이스라인 수준으로 회복된다. 혈소판감소증은 이 약 임상시험 환자의 약 32%에서 보고되었다. 출혈이 발생할 수 있다.

이 약 치료 중 혈소판 수치를 자주 모니터링 하여 적절히 용량을 감량하거나 투여를 중지해야 한다.

12) 간독성 및 간부전

이 약 투여 중 치명적인 경우를 포함한 간부전이 보고되었다(2%). 이 약은 혈청 아미노전이효소를 증가시킬 수 있다. 베이스라인 수준에 관계없이 간효소 수치를 정기적으로 모니터링하고 적절히 용량을 감량하거나 투여를 중단한다.

13) 혈전성 미세혈관병증

이 약을 투여 받은 환자에게서 혈전성 혈소판감소성 자반증/용혈요독증후군 (TTP/HUS)을 포함한 혈전성 미세혈관병증이 보고되었다. 이러한 반응 중 몇몇은 치명적이었다. TTP/HUS의 징후 및 증상에 대해 모니터링 해야 하며, 의심되는 경우 이 약을 중단하고 평가한다. 진단결과 TTP/HUS의 가능성이 없다면 이 약 투여를 재개할 수 있다. 이전에 TTP/HUS를 경험한 환자들에게서의 이 약 투여 재개에 대한 안전성은 알려지지 않았다.

14) 가역성 후두부 뇌병증 증후군

이 약을 투여 받은 환자에게서 가역성 후두부 뇌병증 증후군 (PRES)이 보고되었다. 이전에 가역적 후백질 뇌병증 증후군 (RPLS)으로 알려진 PRES는 신경계질환으로 신경-방사선 영상 (MRI)을 통해 확진 되며, 고혈압과 함께 발작, 두통, 졸음증, 혼란, 실명, 의식변화, 그 밖의 시각 및 신경학적 장애를 발생시킬 수 있다. 만일 PRES가 의심될 경우 이 약 투여를 중지하고 평가해야 한다. 이전에 PRES를 경험한 환자들에서의 이 약 투여 재개에 대한 안전성은 알려지지 않았다.

15) B형 간염 바이러스 (HBV) 재활성화

이 약을 투여 받은 환자에게서 B형 간염 바이러스 (HBV) 재활성화가 보고되었다.

환자는 치료를 시작하기 전에 HBV 감염 검사를 받아야 한다. HBV 보균자인 환자는 항바이러스제를 예방적으로 투여하는 것을 고려한다. 이 약으로 치료가 필요한 HBV 보균자는 치료 중과 치료 종료 후에 활동성 HBV 감염의 증상과 징후에 대해 면밀히 모니터링되어야 한다. 치료 전 또는 치료 중에 HBV 감염 검사결과 양성인 환자는 전문의에게 자문을 고려한다.

HBV 재활성화가 적절히 조절된 이후 이 약 투여 재개에 대한 안전성은 알려지지 않았다. 그러므로 처방의는 이러한 경우 치료 재개를 고려할 때 위험과 이익을 평가해야 한다.

16) 진행성 다초점 백질 뇌병증

치명적일 수 있는 진행성 다초점 백질 뇌병증 (PML) 사례들이 이 약으로 치료받은 환자들에서 보고되었다. 이 약 외에도 기타 잠재적인 기여요인에는 면역억제를 유발할 수 있는 이전 또는 동시에 사용된 면역억제요법이 포함된다.

환자는 중추신경계 장애 감별진단의 일부로서, PML을 암시하는 모든 새롭거나 악화된 신경학적, 인지 혹은 행동 증상 또는 징후에 대해 모니터링되어야 한다.

PML이 의심되면, 이 약의 투여를 보류하고 환자는 즉시 전문의에게 의뢰되어야 하고 적절한 진단 검사를 시작해야 한다. 만약 PML이 확진되면 이 약의 투여를 중단한다.

17) 새롭게 진단된 이식이 불가능한 다발성골수종 환자에서의 멜팔란 및 프레드니손과의 병용 요법에서 치명적이고 중대한 독성의 증가

임상시험에서 955명의 새롭게 진단된 이식이 불가능한 다발성골수종 환자가 이 약(매 6주 주기 중 4주 동안, 20/36 mg/m^2를 주 2회 30분 간 정맥내 주입), 멜팔란 및 프레드니손 병용군(KMP군) 또는 보르테조밉, 멜팔란 및 프레드니손 병용군(VMP군)에 무작위배정되어 각각 6주로 구성된 9주기 동안 투여 받았다. VMP군 환자에 비해 KMP군 환자에서 치명적인 이상반응(7% 대 4%) 및 중대한 이상반응(50% 대 42%)이 각각 더 높은 발생률을 보였다. KMP군 환자는 심부전(11% 대 4%), 고혈압(25% 대 8%), 급성신부전(14% 대 6%) 및 호흡곤란(18% 대 9%)과 관련된 모든 등급의 이상반응에서 더 높은 발생률을 보였다. 이 임상시험은 KMP군의 무진행 생존기간(PFS)의 우월성을 평가하는 1차 목표를 충족하지 못하였다. 새롭게 진단된 이식이 불가능한 다발성골수종 환자에서의 이 약과 멜팔란, 프레드니손의 병용요법은 허가되지 않았다.

18) 배태자독성

이 약은 작용기전과 동물시험 결과로 볼 때 임신한 여성에게 투여 시 태아독성을 보일 수 있다. 이 약을 임산부에 사용한 통제된 임상시험 결과는 없다.

가임 여성은 이 약을 투여받는 동안 임신을 피해야 한다. 남성은 이 약을 투여받는 동안 배우자가 임신하는 것을 피해야 한다. 임신 중 이 약을 사용하거나 이 약 투여 중에 임신한 여성에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려야 한다.

19) 심전도 변화

임상 시험 및 시판 후 사례로 QT 간격 연장이 보고되었다. 이 약을 투여하는 환자들에서 심실 빈맥 사례가 보고되었다.

4. 간장애 환자에서의 투여

경증 또는 중등도의 간장애 환자에서 이 약의 용량을 25% 감량한다. 중증의 간장애 환자에서는 평가되지 않았다.

진행된 악성 종양 환자 중 정상 간기능 환자, 또는 경증(AST와 관계없는 총 빌리루빈 > 1 ~ 1.5×정상 상한선(ULN) 또는 총 빌리루빈 ≤ 정상 상한선(ULN) 및 AST > 정상 상한선(ULN)), 중등도(AST와 관계없는 총 빌리루빈 > 1.5 ~ 3×정상 상한선(ULN)), 또는 중증(AST와 관계없는 총 빌리루빈 > 3×정상 상한선(ULN))의 간장애 환자를 대상으로 이 약의 약동학 및 안전성을 평가하였다. 카르필조밉의 AUC는 정상 간기능 환자와 비

교 시 경증 및 중등도 간장애 환자에서 약 50% 증가하였다. 중증의 간장애 환자에서의 약동학 데이터는 수집되지 않았다. 중대한 이상반응은 정상 간기능 환자(3/11 또는 27%)와 비교하여 경증, 중등도, 중증 간장애 환자 통합군(22/35 또는 63%)에서 높게 나타났다.

기저 검사치와 관계없이, 간효소를 정기적으로 모니터링하고, 독성에 따라 용량을 조절한다.

5. 신장애 환자에서의 투여

경증, 중등도 및 중증의 신장애 환자 또는 만성적으로 혈액투석을 받는 환자에게서 시작 용량 조절이 필요하지 않다. 임상 2상 시험에서 정상 신기능 환자와 경증, 중등도 또는 중증 신장애 환자, 만성적으로 혈액투석을 받는 환자를 대상으로 이 약의 약동학 및 안전성을 평가하였다. 또한, 정상 신기능 환자와 말기 신질환(End stage renal disease)환자에서 약동학 연구가 수행되었다.

이러한 임상시험에서 이 약의 약동학은 투석 환자를 포함하여 베이스라인 신장애 상태에서 영향을 받지 않았다. 이 약 농도의 투석 청소율에 대한 연구는 진행된 바 없으므로 이 약의 투여는 혈액투석 이후에 이루어져야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

위험성요약

이 약은 동물시험결과와 이 약의 작용기전에 근거하여 투여 시 태아독성을 야기할 수 있다. 이 약을 임산부에 사용한 통제된 임상시험 결과는 없다.

가임 여성은 이 약을 투여받는 동안 임신을 피해야 한다. 남성은 이 약을 투여받는 동안 배우자가 임신하는 것을 피해야 한다. 이 약을 임산부에 처방 시 이 약의 이익/위험과 태아에 가해질 수 있는 위험성을 고려해야 한다. 이 약을 임신 중 사용하거나 환자가 이 약을 투여 중에 임신하게 된다면, 환자에게 태아에 위험이 있음을 알려야 한다.

동물시험결과

이 약을 임신한 랫트와 토끼의 기관형성기 동안 랫트에는 2 mg/kg/일 용량, 토끼에는 0.8 mg/kg/일 용량까지 정맥투여 하였을 때 모든 시험용량에서 기형발생을 나타내지 않았다. 토끼에서는 0.4 mg/kg/일 용량 이상에서 착상 전 소실 증가가 일어났으며 0.8 mg/kg/일의 모계 독성 용량에서는 조기 흡수 및 착상 후 소실 증가와 태아 체중 감소가 관찰되었다. 토끼에서의 0.4 및 0.8 mg/kg/일 용량은 각각 체표면적을 기준으로 사람에서의 27 mg/m^2 상당 권장 용량의 약 20%와 40%에 해당한다.

2) 수유부

위험성요약

이 약의 모유 중 존재 여부, 수유받은 신생아 및 영아에 대한 영향, 및 모유 생성에 대한 영향은 알려져 있지 않다. 모유수유 영아에 중대한 이상반응 발생 가능성 때문에 이 약의 치료 기간 동안과 치료 후 2주 동안은 산모에게 모유수유를 하지 말 것을 권고한다.

3) 가임 여성 및 남성

피임

이 약은 태아독성을 야기할 수 있다. 가임 여성은 이 약 치료 중이나 치료 종료 후 최소 6개월 동안 임신을 방지하기 위해 효과적인 피임법을 사용하거나 금욕하여야 한다. 이 약으로 치료받는 남성 환자 및/또는 그의 여성 파트너는 이 약 치료 중이나 치료 후 최소 3개월 동안 효과적인 피임법을 사용하거나 금욕하여야 한다.

7. 소아에 대한 투여

소아에서의 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상시험에 참여한 2,387명의 환자 중 51%는 65세 이상이었고 14%는 75세 이상이었다. 중대한 이상반응의 발생률은 65세 미만 환자에서 49%, 65~74세 환자에서 58%, 75세 이상 환자에서 63%였다. 이 약(주 2회 20/56 mg/m^2 용량)과 다라투무맙(정맥내 주입) 및 덱사메타손의 병용요법으로 치료한 308명의 환자 중 47%는 65세 이상이었고 9%는 75세 이상이었다. KdD군에서 치명적인 이상반응의 발생률은 65세 미만 환자에서 6%, 65~74세 환자에서 14%, 75세 이상 환자에서 14%였다. 고령자와 젊은 환자들 간 효과에 대한 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.

9. 과량투여시의 처치

이 약 200 mg 용량 투여 오류로 인해 오한, 저혈압, 신부전, 혈소판감소증, 림프구감소증의 급성 발병이 보고되었다.

이 약의 과량투여에 대한 명확한 해독제는 알려진 바 없다. 과량투여가 발생한 경우 특히 알려진 이상반응에 대한 모니터링을 실시한다.

10. 적용상의 주의

정맥 투여를 위한 재구성 및 조제방법

이 약이 든 바이알은 보존제를 포함하지 않으므로 일회용으로 사용한다. 이 약의 미개봉 바이알은 2°C~8°C에서 원래의 포장상태를 유지하여 보관하며, 보관 시 명시된 사용기간까지 안정하다. 재구성 액은 카르필조밉 2 mg/mL를 포함한다.

재구성하기 전 조제방법을 숙지하여야 한다. 비경구 약물은 용액 및 용기에 대해 투여 전에 미립자 및 변색에 대해 육안으로의 확인이 필요하다.

재구성/조제 방법:

① 사용 전 냉장보관 상태에서 바이알을 꺼낸다.

② 이 약의 필요한 용량 (mg/m^2) 및 바이알 수는 환자의 베이스라인 체표면적 (BSA)을 이용하여 계산한다. 체표면적이 2.2 m^2보다 큰 환자는 체표면적 2.2 m^2에 해당하는 용량을 투여한다. 체중변화가 20% 이하일 경우 용량 조절은 필요하지 않다.

③ 이 약 각 바이알을 표 15에 서술된 양의 멸균 주사용수만을 사용하여 무균상태에서 재구성한다. 21 게이지(gauge) 또는 더 큰 주사침(0.8 mm 또는 더 작은 바깥 지름의 주사침)을 사용하여 거품 발생을 최소화하기 위해 마개를 통해 멸균 주사용수가 바이알의 한쪽 면에 직접 닿게 천천히 주입하여 각 바이알을 재구성한다.

표 15. 재구성 용량

함량	재구성에 필요한 멸균 주사용수의 양
30 mg 바이알	15 mL
60 mg 바이알	29 mL

④ 약 1분 가량 또는 완전히 용해될 때까지 바이알을 천천히 돌리거나 위 아래로 뒤집어 준다. 거품 발생을 방지하기 위해 절대로 흔들지 않는다. 거품 발생 시에는 거품이 가라앉아 용액이 투명해질 때까지 바이알에 있는 용액을 약 5분 간 정치시킨다.

⑤ 투여 전에 미립자 물질 및 변색의 상태를 육안으로 확인한다. 재구성한 제품은 무색투명한 액이며 변색이나 미립자가 관찰될 경우 투여해서는 안 된다.

⑥ 바이알에 남은 미사용 용액은 폐기한다. 바이알에 남은 미사용 용액을 모으지않는다. 한 바이알에서 1회 용량 이상 사용하지 않는다.

⑦ 이 약은 직접 정맥내 주입을 통해 투여하거나, 또는 5% 포도당 주사액을 함유하는 50 mL 또는 100 mL 정맥주사용 수액백(IV백)을 이용하여 투여할 수 있다. IV push 나 bolus로 투여해서는 안된다.

⑧ 정맥주사용 수액백(IV백)을 이용하여 투여할 경우, 21 게이지 또는 더 큰 게이지의 주사침(0.8 mm 또는 더 작은 바깥 지름의 주사침)을 사용하여 바이알에서 계산된 용량을 취해 5% 포도당주사액만을 함유하는 50 mL 또는 100 mL 정맥주사용 수액백(IV백)에 희석하여 사용한다 (계산된 총 용량 및 주입 시간에 근거).

⑨ 이 약을 다른 약물들과 함께 혼합하거나 투여하지 않도록 한다.

여러 온도 및 용기조건에서의 재구성된 이 약의 안정성은 표 16과 같다.

표 16. 재구성된 이 약의 안정성

저장조건	용기별 안정성[a]		
	바이알	주사기	IV백 (D5W[b])
냉장보관 (2°C~8°C)	24 시간	24 시간	24 시간
실온보관 (15°C~30°C)	4 시간	4 시간	4 시간

[a] 재구성하여 투약까지 24시간을 초과해서는 안 됨

[b] 5% 포도당주사액

11. 보관 및 취급상의 주의사항

미개봉 바이알은 반드시 냉장보관 (2°C~8°C) 해야 하며, 차광을 위해 원래의 포장상태를 유지한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약동학적 정보

다발성골수종 환자에 대해 이 약은 30분 주입으로 투여된 20 mg/m^2 와 70 mg/m^2 사이의 용량에서 최고 혈장 농도(C_{max}) 및 무한 시간까지 곡선하 면적(AUC_{0-INF})의 용량 의존적 증가가 나타났다. C_{max} 및 AUC_{0-}

$_{INF}$의 용량 의존적 증가는 재발성 또는 불응성 다발성골수종 환자에 대해 2 ~ 10분 주입으로 투여된 이 약 20 mg/m^2 와 56 mg/m^2 사이의 용량에서도 관찰되었다. 30분 주입은 동일한 용량의 2 ~ 10분 주입에서 관찰된 결과와 비교 시 $AUC_{0\text{-}INF}$는 유사하였지만 C_{max}는 2 ~ 3배 더 낮았다. 이 약을 70 mg/m^2 주 1회 30분 주입 또는 15 및 20 mg/m^2 주 2회 2 ~ 10분 주입으로 반복 투여한 후에도 이 약 축적의 증거는 없었다.

표 17은 각기 다른 투여 요법에서 첫 번째 주기의 추정 평균 일일 곡선하 면적($AUC_{C1,avg}$), 항정상태에서의 평균 일일 곡선하 면적(AUC_{ss}) 및 첫 번째 주기의 최대 용량에서의 C_{max} ($C_{max,C1}$)를 보여준다.

표 17. 각기 다른 투여 요법에 대한 이 약의 노출 매개변수

추정 매개변수 (%CV)	20/27 mg/m^2 주 2회 2 ~ 10분 주입	20/56 mg/m^2 주 2회 30분 주입	20/70 mg/m^2 주 1회 30분 주입
$AUC_{C1,avg}$ (ng • hr/mL)	95 (40)	170 (35)	114 (36)
AUC_{ss} (ng • hr/mL)	111 (34)	228 (28)	150 (35)
$C_{max,C1}$ (ng/mL)	1282 (17)	1166 (29)	1595 (36)

CV = 변동계수

분포: 이 약 20 mg/m^2 용량의 분포의 평균 항정상태 용적은 28 L이었다. In vitro에서 사람 혈장 단백질과 이 약의 결합은 0.4~4 μM의 농도범위로 평균 97%이었다.

대사: 이 약은 빠르고 광범위하게 대사된다. 사람 혈장 및 뇨에서 측정하고 사람 간세포에 의해 in vitro로 생성된 주대사물은 이 약의 peptide fragments와 diol으로, 이는 펩티드분해효소 분해와 에폭시드 가수분해가 주요 대사 경로임을 보여준다. 이 약의 전 대사에서 사이토크롬 P450-매개 대사는 미미한 역할을 한다. 대사물에 대한 생물학적 활성은 알려진 바 없다.

배설: 15 mg/m^2 이상 용량을 정맥내 투여 후, 첫 번째 주기의 1일에 1시간 이하의 반감기로 이 약은 전신 순환에서 빠르게 제거된다. 전신 청소율은 151 ~ 263 L/시간에 걸쳐 간 혈류를 초과하며 이는 이 약이 간 외적으로 주로 제거됨을 보여준다. 24시간에서 이 약의 투여량 중 약 25%는 대사체로서 뇨로 배설된다. 모화합물의 뇨 및 변 배설은 미미한 수준이었다(총량의 0.3%).

특정 집단

나이, 성별, 인종: 이 약의 약동학에서 나이(35~89세), 성별, 인종에 따른 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

간장애 환자: 정상 간기능 대비 경증(AST와 관계없는 총 빌리루빈> 1 ~ 1.5×정상 상한선(ULN) 또는 총 빌리루빈 ≤ 정상 상한선(ULN) 및 AST > 정상 상한선(ULN)) 또는 중등도(AST와 관계없는 총 빌리루빈 > 1.5 ~ 3×정상 상한선(ULN)) 간장애를 가진 재발성 또는 진행성 악성종양 환자에서 카르필조밉의 약동학을 연구하였다.

정상 간기능 환자에 비하여, 경증 및 중등도의 간장애 환자에서 카르필조밉의 AUC는 약 50% 높았다. 중증 간장애 환자(AST와 관계없는 총 빌리루빈 > 3×정상 상한선(ULN))에서의 카르필조밉의 약동학은 평가되지 않았다.

신장애 환자: 카르필조밉의 약동학은 정상 신기능; 경증, 중등도 또는 중증 신장애; 및 혈액투석을 요하는 말기신질환(end stage renal disease)을 가진 재발성 다발성 골수종 환자에서 연구되었다. 경증, 중등도, 중증 신장애 환자에서의 카르필조밉의 노출(AUC 및 C_{max})은 정상 신기능환자에서의 노출도와 유사하였다. 정상 신기능 환자에 비하여, 혈액투석을 하는 말기신질환(end stage renal disease) 환자에서 카르필조밉의 AUC는 약 33% 높았다. 기저 신장애 환자에서 시작용량 조절은 필요하지 않다. 이 약 농도의 투석 청소율에 대한 연구는 진행된 바 없으므로, 이 약의 투여는 혈액투석 이후에 이루어져야 한다.

약물 상호작용

이 약은 펩티드분해효소와 에폭시드 가수분해효소 활성을 통해 대사되며, 그 결과 이 약의 약동학적 프로파일은 사이토크롬 P450 저해제나 유도제와의 병용 투여에 영향을 거의 받지 않는다. 이 약은 다른 약물들의 노출에 영향을 줄 것으로 예상되지 않는다.

사이토크롬P450: 사람의 간 마이크로솜을 사용한 in vitro 시험에서 이 약은 사람 사이트크롬 CYP3A4/5의 시간 의존적 억제 (Ki = 11 micromolar) 및 중등도의 직접적 억제 (Ki = 1.7 micromolar)를 나타냈다. In vitro 시험에서 배양된 신선한 사람 간세포에서 이 약이 사람 CYP1A2 및 CYP3A4을 유도하지 않는 것으로 나타났다. 사이토크롬P450-매개의 기전은 이 약의 전반적인 대사에서 미미한 역할을 한다. CYP3A probe으로 경구 미다졸람을 사용한 17명에서의 임상시험에서 미다졸람의 약동학이 이 약 병용 투여에 의한 영향을 받지 않았음을 보여주었다. 이 약은 CYP3A4/5 활성을 억제 및/또는 CYP3A4/5 기질에 대한 노출에 영향을 미치지 않을 것으로 보인다.

P-gp: 이 약은 P-glycoprotein (P-gp) 기질이다. In vitro에서 이 약은 Caco-2 monolayer system에서 P-gp substrate digoxin의 방출 수송(efflux transport)을 25% 억제하였다. 그러나 이 약이 정맥으로 투여되며 광범위하게 대사된다는 점을 고려하면 이 약의 약동학은 P-gp 억제제 또는 유도제에 의한 영향을 받을 가능성은 없다.

2) 임상시험 정보

2.1) 재발 또는 불응성 다발성골수종에 대한 레날리도마이드와 덱사메타손과의 병용요법(Study 1)

Study 1은 1~3차 요법의 약물을 투여받은 경험이 있는 재발 또는 불응성 다발성골수종 환자를 대상으로 이 약의 레날리도마이드 및 덱사메타손(KRd)과 병용요법 대 레날리도마이드와 덱사메타손(Rd) 요법을 평가한 무작위, 공개, 다기관 우월성 시험이었다 (재발 또는 진행성 질환과 같은 유효성 결여로 인한 중단없이 치료요법은 계획된 치료경과[순차적 유도, 이식, 공고 및/또는 유지를 포함]를 보임). 이 시험에서 다음과 같은 환자들은 제외되었다: 가장 최근 요법에서 보르테조밉에 반응하지 않은 경우, 가장 최근 요법에서 레날리도마이드와 덱사메타손에 반응하지 않은 경우, 이전 어떠한 요법에 반응하지 않은 경우, 크레아티닌 청소율이 50 mL/분 미만, ALT/AST가 정상 상한선(ULN)의 3.5 배 초과하며 빌리루빈이 정상 상한선(ULN)의 2배 초과, 뉴욕 심장협회 심기능분류 III 내지 IV의 울혈성 심부전 또는 최근 4개월 이내에 심근경색증을 경험.

KRd 군에서 이 약 20 mg/m^2의 시작 용량으로, 첫 주기, 8일 및 그 이후에 27 mg/m^2로 증량하여 이 약을 평가하였다. 이 약은 첫 번째 주기에서 12주기까지 각 28일 주기의 1, 2, 8, 9, 15 및 16일에 10분 동안 투여되었다. 이 약은 13주기에서 18주기까지 각 28일 주기의 1, 2, 15 및 16일에 투여되었다. 덱사메타손 40 mg을 각 주기의 1, 8, 15 및 22일에 경구 또는 정맥 투여하였다. 레날리도마이드 25 mg을 각 28일 주기의 1일에서 21일까지 경구로 투여하였다. Rd 투여군에서 레날리도마이드와 덱사메타손의 용법은 KRd 군과 사용한 것과 동일하였다. 질병이 진행되거나 수용하지 못할 독성 발생으로 인한 조기 중단하지 않는 경우, 이 약은 최대 18주기 동안 투여되었다. 질병이 진행되거나 수용하지 못할 독성이 발생할 때까지 레날리도마이드와 덱사메타손 투여는 지속하였다. 항응고요법과 프로톤펌프억제제의 동시 사용이 양쪽 군에서 요구되었다. 항바이러스 예방이 KRd군에서 요구되었다.

Study 1에서 792명의 환자가 KRd 군 또는 Rd 군으로 1:1 무작위 배정되었다. 인구학적 정보 및 베이스라인 특징은 양쪽 군 간 비슷하였다(표 18 참고). 이 환자들 중 53%에 대해서만 유전 변이에 대한 시험을 실시하였다; 고위험 유전 변이가 KRd 군에서 12%의 환자, Rd 군에서 13%의 환자에서 확인되었다.

표 18. Study 1에서 인구학적 정보 및 베이스라인 특징

(재발 또는 불응성 다발성골수종에 대한 병용요법)

특징	KRd 병용요법	
	KRd 군 (N = 396)	Rd 군 (N = 396)
나이, 중앙, 년(최소, 최대)	64 (38, 87)	65 (31, 91)
나이 ≥ 75 세, n (%)	43 (11)	53 (13)
남성, n (%)	215 (54)	232 (59)
인종, n (%)		
백인	377 (95)	377 (95)

흑인	12 (3)	11 (3)
기타 또는 보고되지 않음	7 (2)	8 (2)
이전에 받은 치료요법 수, n (%)		
1	184 (46)	157 (40)
2	120 (30)	139 (35)
3[a]	92 (23)	100 (25)
이전 이식 경험, n (%)	217 (55)	229 (58)
ECOG 활동상태(Performance Status), n (%)		
0	165 (42)	175 (44)
1	191 (48)	186 (47)
2	40 (10)	35 (9)
임상시험 베이스라인에서 ISS Stage, n (%)		
I	167 (42)	154 (39)
II	148 (37)	153 (39)
III	73 (18)	82 (21)
알 수 없음(unknown)	8 (2)	7 (2)
크레아티닌 청소율(CrCL), mL/분, 중앙(최소, 최대)	79 (39, 212)	79 (30, 208)
30 to < 50, n (%)	19 (5)	32 (8)
50 to < 80, n (%)	185 (47)	170 (43)
마지막 치료에 대해 반응을 보이지 않은 환자수, n (%)	110 (28)	119 (30)
다음의 요법에서 반응을 보이지 않은 환자수, n (%):		
보르테조밉(Bortezomib)	60 (15)	58 (15)
레날리도마이드(Lenalidomide)	29 (7)	28 (7)
보르테조밉(Bortezomib) + 면역조절제	24 (6)	27 (7)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; CrCL = creatinine clearance;

IgG = immunoglobulin G; ISS = International Staging System; KRd = 이 약, 레날리도마이드, 덱사메타손; Rd = 레날리도마이드, 덱사메타손

[a] 이전에 4가지 요법을 받은 2명의 환자를 포함

Standard International Myeloma Working Group (IMWG)/European Blood and Marrow Transplantation (EBMT) 반응 기준을 사용하여 독립적심사위원회 (Independent Review Committee (IRC))평가에서, KRd 군에서 환자들은 Rd 군의 환자들에 비해 개선된 무진행 생존기간(PFS)를 보였다 (Hazard Ratio, HR = 0.69, 양측검정P-value = 0.0001).

PFS 중앙값은 KRd 군에서 26.3개월, Rd 군에서 17.6 개월이었다(표19 및 그림 1 참고).

사전 계획된 전체 생존기간(OS) 분석은 KRd 군에서 246건, Rd 군에서 267건의 사망 발생 후 수행되었다. 추적기간의 중앙값은 약 67개월이다. Rd군의 환자에 비해 KRd군의 환자에서 전체 생존기간(OS)에 있어서 통계적으로 유의한 강점이 관찰되었다(표19 및 그림2 참고).

표 19. Study 1에서 유효성 결과

(재발 또는 불응성 다발성골수종에 대한 병용요법)[a]

	병용요법	
	KRd 군 (N = 396)	Rd 군 (N = 396)
PFS[b]		
중앙[c], 개월(95% CI)	26.3 (23.3, 30.5)	17.6 (15.0, 20.6)
HR (95% CI)[d]	0.69 (0.57, 0.83)	
P-value (양측검정)[e]	0.0001	
전체 생존기간 (OS)		
중앙[c], 개월(95% CI)	48.3 (42.4, 52.8)	40.4 (33.6, 44.4)
HR (95% CI)[d]	0.79 (0.67, 0.95)	
P-value (양측검정)[e]	0.0091	
전체 반응(OR)[b]		
반응을 보인 환자수	345	264
전체 반응률(ORR) (%) (95% CI)[f]	87 (83, 90)	67 (62, 71)
P-value (양측검정)[g]	〈 0.0001	
반응 분류, n (%)		
엄격한 완전반응(sCR)	56 (14)	17 (4)
완전반응(CR)	70 (18)	20 (5)

매우 좋은 부분반응(VGPR)	151 (38)	123 (31)
부분반응(PR)	68 (17)	104 (26)

CI = 신뢰구간(confidence interval); CR = 완전반응(complete response); HR = 위험비(hazard ratio); KRd = 이 약, 레날리도마이드, 덱사메타손; PFS = 무진행 생존기간(progression-free survival); PR = 부분반응(partial response); Rd = 레날리도마이드, 덱사메타손; sCR = 엄격한 완전반응(stringent CR); VGPR = 매우 좋은 부분반응(very good partial response)

[a] 적합한 환자들은 이전에 1～3가지의 치료(line)을 받은 적 있음

[b] 독립적심사위원회(Independent Review Committee)에 의한 평가

[c] Kaplan-Meier 추정치를 근거로 함

[d] stratified Cox's model을 근거로 함

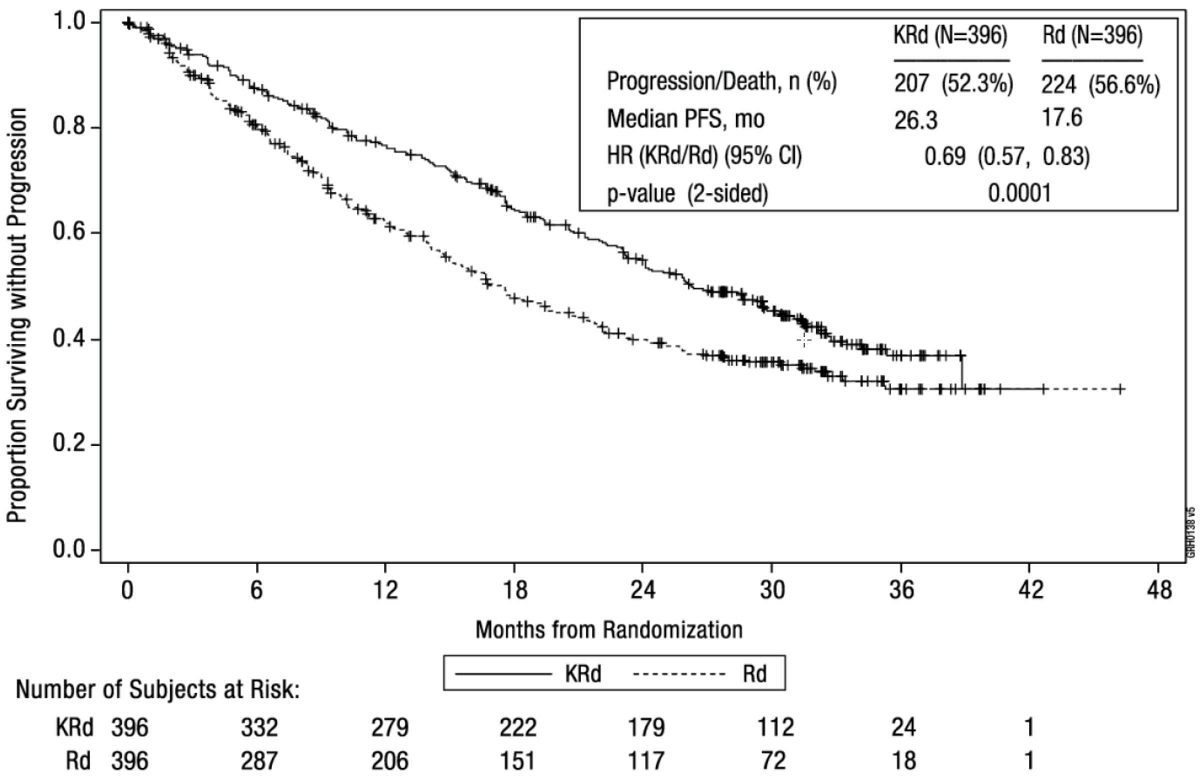
[e] stratified log-rank test을 사용하여 P-value를 얻음

[f] 정확한 신뢰구간

[g] Cochran Mantel Haenszel test를 사용하여 P-value를 얻음

KRd 군에서 반응을 보인 345명의 환자들에서 반응 지속 기간의 중앙값(duration of response, DOR)은 28.6 개월(95% CI: 24.9, 31.3), Rd 군에서 반응을 보인 264명의 환자들에서 21.2개월(95% CI: 16.7, 25.8)이었다. KRd 군에서 반응이 나타나기까지 걸린 기간의 중앙값은1개월(1～14개월), Rd군에서는 1개월(1～16개월)이었다.

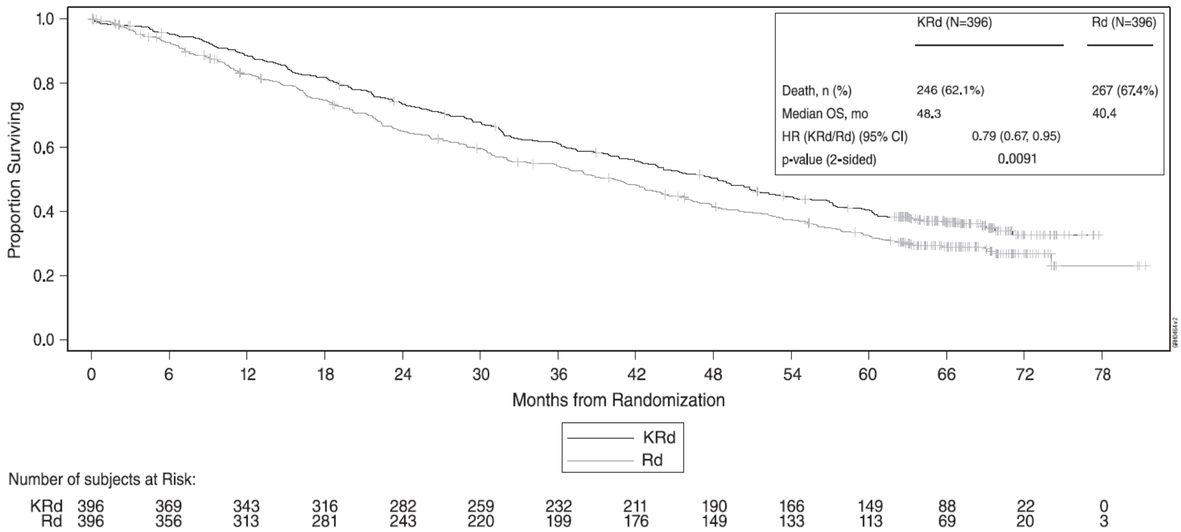
그림 1. Study 1에서 무진행 생존기간(PFS)의 Kaplan-Meier Curve



CI = 신뢰구간(confidence interval); EBMT = European Blood and Marrow Transplantation; HR = 위험비(hazard ratio); IMWG = International Myeloma Working Group; KRd = 이 약, 레날리도마이드, 덱사메타손 군; mo = 개월(months); PFS = 무진행 생존기간; Rd = 레날리도마이드, 덱사메타손 군

참고: 반응 및 PD 결과는 표준 및 객관적인 IMWG/EBMT 반응 기준을 사용하였다

그림 2. Study 1에서 전체 생존기간(overall survival)에 대한 Kaplan-Meier Curve



CI = 신뢰구간(confidence interval); HR = 위험비(harzard ratio); KRd = 이 약, 레날리도마이드, 덱사메타손 군; mo = 개월(month); OS = 전체생존기간(overall survival); Rd = 레날리도마이드, 덱사메타손 군

2.2) 재발 또는 불응성 다발성골수종에 대한 덱사메타손과의 병용요법(Study 2 및 Study 3)

이 약과 덱사메타손 병용요법의 유효성은 2건의 공개 무작위 임상시험에서 평가되었다.

Study 2

Study 2는 이전에 1~3가지 치료요법을 받은 적이 있는 재발 또는 불응성 다발성골수종 환자를 대상으로 이 약과 덱사메타손(Kd) 대 보르테조밉과 덱사메타손(Vd)의, 무작위, 공개, 다기관 우월성 시험이었다. 총 929명의 환자가 등록되었으며 무작위 배정되었다(Kd 군에서 464명; Vd 군에서 465명). 무작위는 프로테아좀 억제제 요법(proteasome inhibitor therapy, 예 대 아니오), 이전에 받은 치료요법차수(1 대 2 또는 3), 현재 International Staging System stage(1 대 2 또는 3), 예정된 보르테조밉 투여 경로에 따라 층화하였다. 다음의 환자는 제외되었다; 이전의 모든 요법이 부분반응(PR)보다 낮은 결과를 보인 경우; 크레아티닌 청소율이 15 mL/분 미만, 간아미노전이효소가 정상상한치 (ULN)의 3배 이상; 또는 좌심실 박출계수가 40% 미만 또는 기타 유의한 심장상태.

이 시험은 20 mg/m^2의 초기 용량, 이후 첫 번째 주기, 8일째에 56 mg/m^2으로 증량하여 이 약을 평가하였다. 이 약은 각 28일 주기의 1, 2, 8, 9, 15, 16일에 30분 동안 투여로 매주 2회 투여되었다. 덱사메타손 20 mg은 각 주기의 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23일에 경구 또는 정맥으로 투여되었다. Vd 군에서 보르테조밉 1.3 mg/m^2이 21일 주기의 1, 4, 8, 11일에 정맥 또는 피하로 덱사메타손 20 mg이 각 주기의 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12일에 경구 또는 정맥으로 투여되었다. 항응고제와의 병용은 선택적이었으며 항바이러스제와 프로톤 펌프 억제제로 예방하는 것이 요구되었다. Vd 군에서 465 명의 환자 중 381명의 환자들이 피하로 투여받았다. 질병이 진행되거나 수용하지 못할 독성이 발생하기 전까지 치료를 지속하였다.

인구학적 정보 및 베이스라인 특징은 표20에 요약되었다.

표 20. Study 2에서 인구학적 정보 및 베이스라인 특징

(재발 또는 불응성 다발성골수종에 대한 병용요법)

특징	Kd 군 (N = 464)	Vd 군 (N = 465)
나이, 년		
중앙(최소, 최대)	65 (35, 89)	65 (30, 88)
< 65, n (%)	223 (48)	210 (45)
65-74, n (%)	164 (35)	189 (41)
≥ 75, n (%)	77 (17)	66 (14)
성별, n (%)		
여성	224 (48)	236 (51)
남성	240 (52)	229 (49)

[illegible]	[illegible]	[illegible]
인종, n (%)		
백인	353 (76)	361 (78)
흑인	7 (2)	9 (2)
아시안	56 (12)	57 (12)
기타 또는 보고되지 않음	48 (10)	38 (8)
ECOG 활동상태(Performance Status), n (%)		
0	221 (48)	232 (50)
1	210 (45)	203 (44)
2	33 (7)	30 (6)
크레아티닌 청소율(mL/분)		
중앙(최소, 최대)	73 (14, 185)	72 (12, 208)
< 30, n (%)	28 (6)	28 (6)
30 - < 50, n (%)	57 (12)	71 (15)
50 - < 80, n (%)	186 (40)	177 (38)
≥ 80, n (%)	193 (42)	189 (41)
FISH, n (%)		
고위험	97 (21)	113 (24)
표준위험	284 (61)	291 (63)
알려지지 않은 위험	83 (18)	61 (13)
임상시험 베이스라인에서 ISS Stage, n (%)		
ISS I	219 (47)	212 (46)
ISS II	138 (30)	153 (33)
ISS III	107 (23)	100 (22)
이전에 받은 치료요법 수, n (%)		
1	232 (50)	231 (50)
2	158 (34)	144 (31)
3	74 (16)	88 (19)
4	0 (0)	2 (0.4)
이전에 받은 치료요법, n (%)	464 (100)	465 (100)

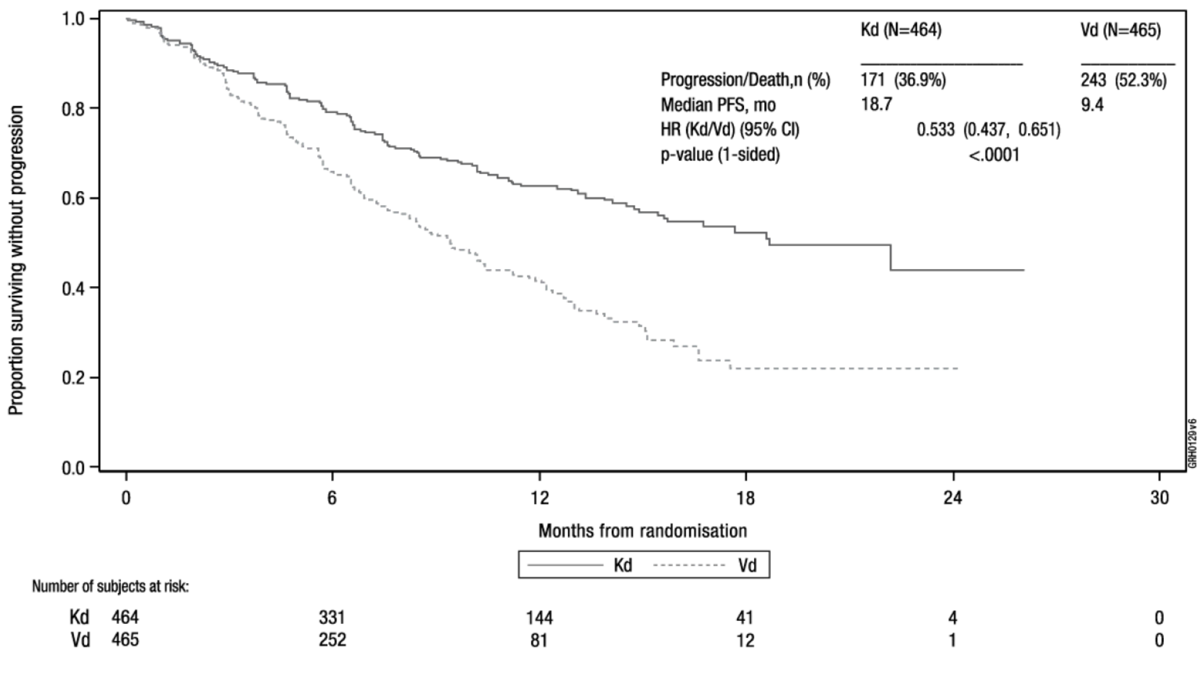
보르테조밉(Bortezomib)	250 (54)	252 (54)
다발성골수종으로 인한 이식	266 (57)	272 (59)
탈리도마이드(Thalidomide)	212 (46)	249 (54)
레날리도마이드(Lenalidomide)	177 (38)	178 (38)
보르테조밉(Bortezomib) + 면역조절제	159 (34)	168 (36)
이전 마지막 치료에 대해 반응을 보이지 않은 환자수, n (%)[a]	184 (40)	189 (41)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FISH = Fluorescence in situ hybridization;
ISS = International Staging System; Kd = 이 약, 덱사메타손 군; Vd = 보르테조밉, 덱사메타손 군

[a] 불응성 = 최소 반응(MR) 이상의 반응을 보이지 않은 질병, 투여하는 동안 진행 또는 투여 종료 후 60일 이내에 진행된 경우

이 약의 유효성은 IMWG 반응 기준을 사용한 IRC의 결정에 따라 무진행 생존기간(PFS)에 의해 평가되었다. 이 시험에서 PFS 중앙값은 Kd군에서 18.7개월 대비 Vd군에서 9.4 개월을 보였다(표21 및 그림 3 참고).

그림 3. Study 2에서 무진행 생존기간(PFS)에 대한 Kaplan-Meier Plot



CI = 신뢰구간(confidence interval); HR = 위험비(hazard ratio); Kd = 이 약, 덱사메타손; mo = 개월(month); PFS = 무진행 생존기간(progression-free survival); Vd = 보르테조밉, 덱사메타손

다른 평가변수로 전체생존기간(OS) 및 전체 반응률(ORR)을 포함하였다.

사전 계획된 전체 생존기간(OS) 분석은 Kd 군에서 189건, Vd 군에서 209건의 사망 발생 후 수행되었다. 추적기간의 중앙값은 약 37개월이다. Kd군의 환자에서 Vd군의 환자에 비해 유의하게 더 긴 전체 생존기간(OS)이 관찰되었다 (HR = 0.79; 95% CI: 0.65, 0.96; P-value = 0.01) (표21 및 그림4 참고).

전체 반응률(ORR)은 Kd 군에서 77%의 환자, Vd 군에서 63%의 환자에서 보였다(표21 참고).

표 21. Study 2에서 주요 결과 요약

(투여환자, Intent-to-Treat Population)[a]

	Kd 군 (N = 464)	Vd 군 (N = 465)
무진행 생존기간(PFS)[b]		
증례 수 (%)	171 (37)	243 (52)
중앙[c], 개월(95% CI)	18.7 (15.6, NE)	9.4 (8.4, 10.4)
Hazard Ratio (Kd/Vd) (95% CI)[d]	0.53 (0.44, 0.65)	
P-value (단측)[e]	＜0.0001	
전체 생존기간(OS)		
사망 수 (%)	189 (41)	209 (45)
중앙[c], 개월(95% CI)	47.6 (42.5, NE)	40.0 (32.6, 42.3)
Hazard Ratio (Kd/Vd) (95% CI)[d]	0.79 (0.65, 0.96)	
P-value (단측)[e]	0.01	
전체 반응(OR)[b]		
반응을 보인 환자수	357	291
전체 반응률(ORR) (%) (95% CI)[f]	77 (73, 81)	63 (58, 67)
P-value (단측)[g]	＜0.0001	
반응 분류, n (%)		
엄격한 완전반응(sCR)	8 (2)	9 (2)
완전반응(CR)	50 (11)	20 (4)
매우 좋은 부분반응(VGPR)	194 (42)	104 (22)
부분반응(PR)[h]	105 (23)	158 (34)

CI = 신뢰구간(confidence interval); CR = 완전반응(complete response); Kd = 이 약, 덱사메타손 군; ORR = 전체 반응률(overall response rate); PFS = 무진행 생존기간(progression-free survival); PR = 부분 반응(partial response); sCR = 엄격한 완전반응(stringent CR); Vd = 보르테조밉, 덱사메타손 군; VGPR = 매우 좋은 부분반응(very good partial response); NE = 평가할 수 없음(non-estimable)

[a] 이전에 1~3가지의 치료(line)을 받은 적 있는 환자들이 적합하였음

[b] PFS 및 ORR은 Independent Review Committee에서 결정한 바에 따름

[c] Kaplan-Meier 추정치를 근거로 함

[d] stratified Cox's model을 근거로 함

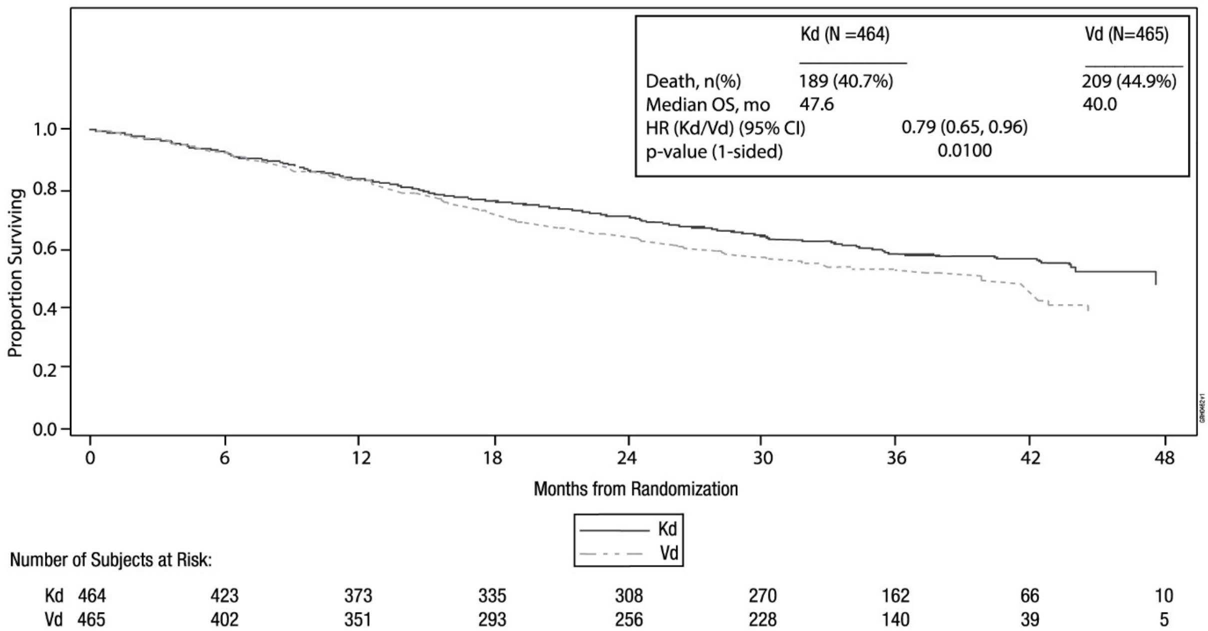
[e] stratified log-rank test을 사용하여 P-value를 얻음

[f] 정확한 신뢰구간

[g] Cochran Mantel Haenszel test를 사용하여 P-value를 얻음

[h] 최상의 반응이 아닌 부분반응으로 확정된 각 군에서 한 명의 환자를 포함한다

그림 4. Study 2에서 전체 생존기간(OS)에 대한 Kaplan-Meier Plot



CI = 신뢰구간(confidence interval); HR = 위험비(hazard ratio); Kd = 이 약, 덱사메타손; mo = 개월(month); OS = 전체 생존기간(overall survival); Vd = 보르테조밉, 덱사메타손

부분반응(PR) 또는 그 이상의 반응을 보인 환자들에서 반응 지속 기간의 중앙값(DOR)은 Kd 군에서21.3 개월(95% CI: 21.3, 평가할 수 없음), Vd 군에서 10.4개월(95% CI: 9.3, 13.8)이었다. 반응이 나타나기까지 걸린 기간의 중앙값은 양쪽 군에서 1개월 (1개월 미만에서 8개월)이었다.

Study 3

Study 3은 이전에 2~3가지 치료요법을 받은 적이 있는 재발성 및 불응성 다발성골수종 환자를 대상으로 이 약과 덱사메타손(Kd) 주 1회 (20/70 mg/m^2) 대 Kd 주 2회 (20/27 mg/m^2) 병용요법에 대한 무작위, 공개, 다기관 우월성 시험이다. 환자가 최소 1건의 이전 요법에 부분반응(PR)보다 낮은 결과를 보인 경우, 크레아티닌 청소율이 30 mL/분 미만, 간아미노전이효소가 정상상한치(ULN)의 3배 이상, 또는 좌심실 박출계수가 40% 미만 또는 기타 유의한 심장상태를 가지는 경우는 제외되었다. 총 478명의 환자가 등록 후 무작위배정되었다(20/70 mg/m^{2}군에서 240명, 20/27 mg/m^{2}군에서 238명). 무작위배정은 현재 International Staging System stage(1기 대 2 또는 3기), 보르테조밉 치료에 불응성(예 대 아니요) 및 연령(65세 미만 대 65세 이상)에 따라 층화되었다.

이 시험의 1군에서는 20 mg/m^{2}의 초기 용량, 이후 첫 번째 주기, 8일부터 70 mg/m^{2}으로 증량하여 이 약을 평가하였다. 1군에서 이 약은 각 28일 주기의 1, 8 및 15일에 30분 주입으로 주 1회 투여되었다. 이 시험의 2군에서는 20 mg/m^{2}의 초기 용량, 이후 첫 번째 주기, 8일부터 27 mg/m^{2}으로 증량하여 이 약을 평가하였다. 2군에서 이 약은 각 28일 주기의 1, 2, 8, 9, 15 및 16일에 10분 주입으로 주 2회 투여되었다. 양쪽 요법 모두에서 모든 주기의 1, 8, 15일 및 주기 1 ~ 9에 한해 22일에 덱사메타손 40mg가 경구 또는 정맥내로 투여되었다. 항응고제와의 병용은 선택적이었으며 항바이러스제를 사용한 예방이 권장되었고 프로톤 펌프 억제제를 사용한 예방이 요구되었다. 질병이 진행되거나 수용하지 못할 독성이 발생하기 전까지 치료를 지속하였다.

인구학적 정보 및 베이스라인 특징은 표 22에 요약되었다.

표 22. Study 3에서 인구학적 정보 및 베이스라인 특징

(재발 및 불응성 다발성골수종에 대한 병용요법)

특징	주 1회 Kd 20/70 mg/m^2 (N = 240)	주 2회 Kd 20/27 mg/m^2 (N = 238)
나이, 년		
중앙(최소, 최대)	66 (39, 85)	66 (35, 83)
〈 65, n (%)	104 (43)	104 (44)

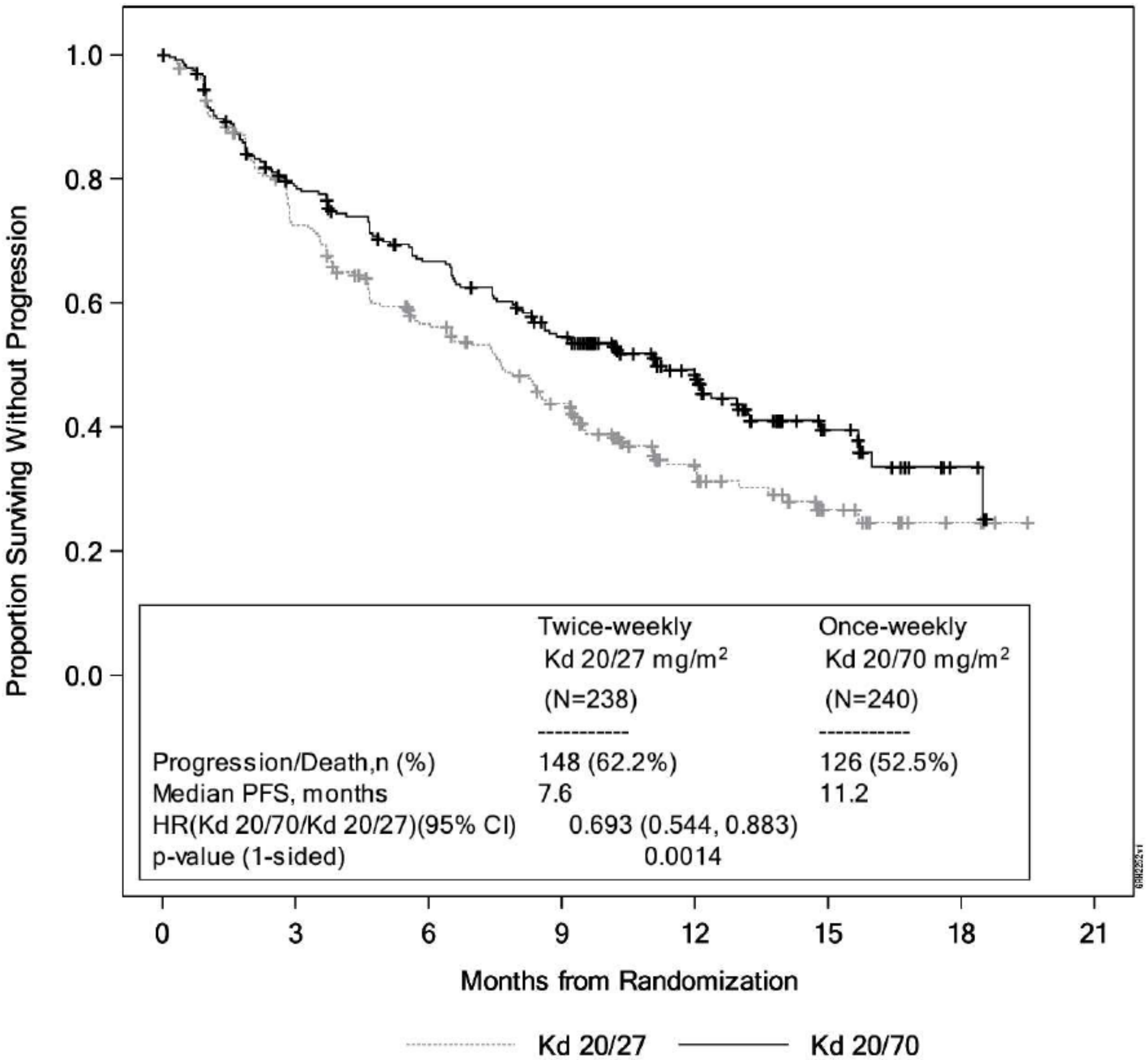
65 - 74, n (%)	90 (38)	102 (43)
≥ 75, n (%)	46 (19)	32 (13)
성별, n (%)		
여성	108 (45)	110 (46)
남성	132 (55)	128 (54)
인종, n (%)		
백인	200 (83)	202 (85)
흑인	3 (1)	2 (1)
아시안	30 (13)	15 (6)
기타 또는 보고되지 않음	7 (3)	19 (8)
ECOG 활동상태(Performance Status), n (%)		
0	118 (49)	118 (50)
1	121 (50)	120 (50)
2	1 (0.4)	0 (0)
크레아티닌 청소율(mL/분)		
중앙(최소, 최대)	70.80 (28, 212)	73.20 (29, 181)
< 30, n (%)	2 (1)	1 (0.4)
30 - < 50, n (%)	48 (20)	34 (14)
50 - < 80, n (%)	91 (38)	111 (47)
≥ 80, n (%)	99 (41)	91 (38)
FISH, n (%)		
고위험	34 (14)	47 (20)
표준위험	47 (20)	53 (22)
알려지지 않은 위험	159 (66)	138 (58)
임상시험 베이스라인에서 ISS Stage, n (%)		
ISS I	94 (39)	99 (42)
ISS II	80 (33)	81 (34)
ISS III	63 (26)	54 (23)
이전에 받은 치료요법 수, n (%)		
2	116 (48)	125 (53)

3	124 (52)	112 (47)
>3	0 (0)	1 (0.4)
이전에 받은 치료요법, n (%)		
보르테조밉(Bortezomib)	236 (98)	237 (100)
이식	146 (61)	157 (66)
탈리도마이드(Thalidomide)	119 (50)	119 (50)
레날리도마이드(Lenalidomide)	207 (86)	194 (82)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FISH = Fluorescence in situ hybridization; ISS = International Staging System; Kd = 이 약 및 덱사메타손

이 약의 유효성은 IMWG 반응 기준을 사용한 무진행 생존기간(PFS)에 의해 평가되었다. 유효성 결과는 표 23 및 그림 5에 나타내었다.

그림 5. Study 3에서 무진행 생존기간(PFS)에 대한 Kaplan-Meier Plot



Number of Subjects at Risk:

Kd 20/27	238	164	119	86	41	15	4	0
Kd 20/70	240	178	145	114	69	24	5	0

CI = 신뢰구간(confidence interval); HR = 위험비(hazard ratio); Kd = 이 약 및 덱사메타손; PFS = 무진행 생존기간(progression-free survival)

표 23 Study 3에서 주요 결과 요약

(투여환자, Intent-to-Treat Population)

	주 1회 Kd 20/70 mg/m^2 (N = 240)	주 2회 Kd 20/27 mg/m^2 (N = 238)
PFS		
증례 수, n (%)	126 (52.5)	148 (62.2)
중앙, 개월(95% CI)	11.2 (8.6, 13.0)	7.6 (5.8, 9.2)
HR (95% CI)	0.69 (0.54, 0.88)	

P-value (단측)	0.0014	
전체 반응(OR)[a]		
반응을 보인 환자수	151	97
전체 반응률(ORR) (%) (95% CI)	62.9 (56.5, 69.0)	40.8 (34.5, 47.3)
P-value (단측)	< 0.0001	
반응 분류, n (%)		
엄격한 완전반응(sCR)	4 (1.7)	0 (0.0)
완전반응(CR)	13 (5.4)	4 (1.7)
매우 좋은 부분반응(VGPR)	65 (27.1)	28 (11.8)
부분반응(PR)	69 (28.8)	65 (27.3)

CI = 신뢰구간(confidence interval); CR = 완전반응(complete response); HR = 위험비(hazard ratio); Kd = 이 약 및 덱사메타손; ORR = 전체 반응률(overall response rate); PFS = 무진행 생존기간 (progression-free survival); PR = 부분반응(partial response); sCR = 엄격한 완전반응(stringent CR); VGPR = 매우 좋은 부분반응(very good partial response)

[a] 전체 반응은 PR, VGPR, CR 또는 sCR의 최상의 전체 반응을 달성하는 것으로 정의된다.

부분반응(PR) 또는 그 이상의 반응을 보인 환자들에서 반응 지속 기간의 중앙값(DOR)은 Kd 20/70 mg/m^2 군에서 15개월(95% CI: 12.2, 평가할 수 없음), Kd 20/27 mg/m^2 군에서 13.8개월(95% CI: 9.5, 평가할 수 없음)이었다. 반응이 나타나기까지 걸린 기간의 중앙값은 Kd 20/70 mg/m^2 군에서 1.1개월, Kd 20/27 mg/m^2 군에서 1.9개월이었다.

이 약은 덱사메타손 단독과의 병용요법으로 주 2회 20/27 mg/m^2 투여가 허가되지 않았다.

2.3) 재발 또는 불응성 다발성골수종에 대한 다라투무맙(정맥내 주입) 및 덱사메타손과의 병용요법(Study 4 및 Study 5)

이 약과 다라투무맙 및 덱사메타손 병용요법(KdD)의 유효성은 2건의 공개 임상시험에서 평가되었다.

Study 4

Study 4는 1~3가지 치료요법을 받은 적이 있는 재발 또는 불응성 다발성골수종 환자를 대상으로 이 약 20/56 mg/m^2 주 2회와 다라투무맙(정맥내 주입) 및 덱사메타손과의 병용요법(KdD) 대비 이 약 20/56 mg

$/m^2$ 주 2회와 덱사메타손과의 병용요법(Kd)을 평가한 무작위, 공개, 다기관 임상시험이다. 환자가 지난 2년 내의 알려진 중등도 또는 중증의 지속성 천식, FEV1가 추정 정상치의 50% 미만인 알려진 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 활동성 울혈성 심부전을 가지는 경우 제외되었다. 무작위배정은 스크리닝 시의 ISS(1 또는 2기 대 3기), 이전 프로테아좀 억제제 노출 여부(예 대 아니요), 이전 치료요법 수(1 대 ≥ 2) 또는 이전 세표표면 항원무리 38 (CD38) 항체 요법 치료 여부(예 대 아니요)에 따라 층화되었다.

이 약은 1주기의 1일과 2일에는 20 mg/m^2의 용량으로, 1주기의 8, 9, 15 및 16일과 그 이후 매 28일 주기의 1, 2, 8, 9, 15 및 16일에는 56 mg/m^2의 용량으로 30분 동안 정맥내로 투여되었다. 매 28일 주기의 1, 2, 8, 9, 15 및 16일에 덱사메타손 20 mg, 22일에 40 mg은 경구 또는 정맥내로 투여되었다. KdD군에서 다라투무맙은 1주기의 1일과 2일에 8 mg/kg의 용량으로 정맥내로 투여되었다. 이후부터 다라투무맙은 1주기의 8, 15 및 22일에, 2주기의 1, 8, 15 및 22일에, 3~6주기의 1일과 15일에 그리고 나머지 주기 동안 또는 질병 진행이 발생할 때까지 1일에 16 mg/kg의 용량으로 정맥내로 투여되었다. 20 mg으로 감량된 용량의 덱사메타손을 투여받는 75세를 초과하는 환자의 경우, 전체 20 mg 용량은 다라투무맙을 투여하는 날 다라투무맙의 전 투약 약물로 투여되었다. 이 외에 이 약이 두 시험군에서 모두 투여되는 경우 덱사메타손의 투여량은 전체 투약일에 걸쳐 분배되었다. 질병이 진행되거나 수용하지 못할 독성이 발생하기 전까지 두 시험군에서 치료를 지속하였다.

총 466명의 환자가 KdD군에 312명, Kd군에 154명이 무작위 배정되었다. 인구학적 정보 및 베이스라인 특징은 표 24에 요약되었다.

표 24. Study 4에서 인구학적 정보 및 베이스라인 특징

(재발 또는 불응성 다발성골수종에 대한 병용요법)

특징	KdD (N = 312)	Kd (N = 154)
무작위배정 시 연령 (세)		
중앙(최소, 최대)	64 (29, 84)	65 (35, 83)
연령대 - n (%)		
18~64세	163 (52)	77 (50)
65~74세	121 (39)	55 (36)
75세 이상	28 (9)	22 (14)
성별 - n (%)		
남성	177 (57)	91 (59)
여성	135 (43)	63 (41)

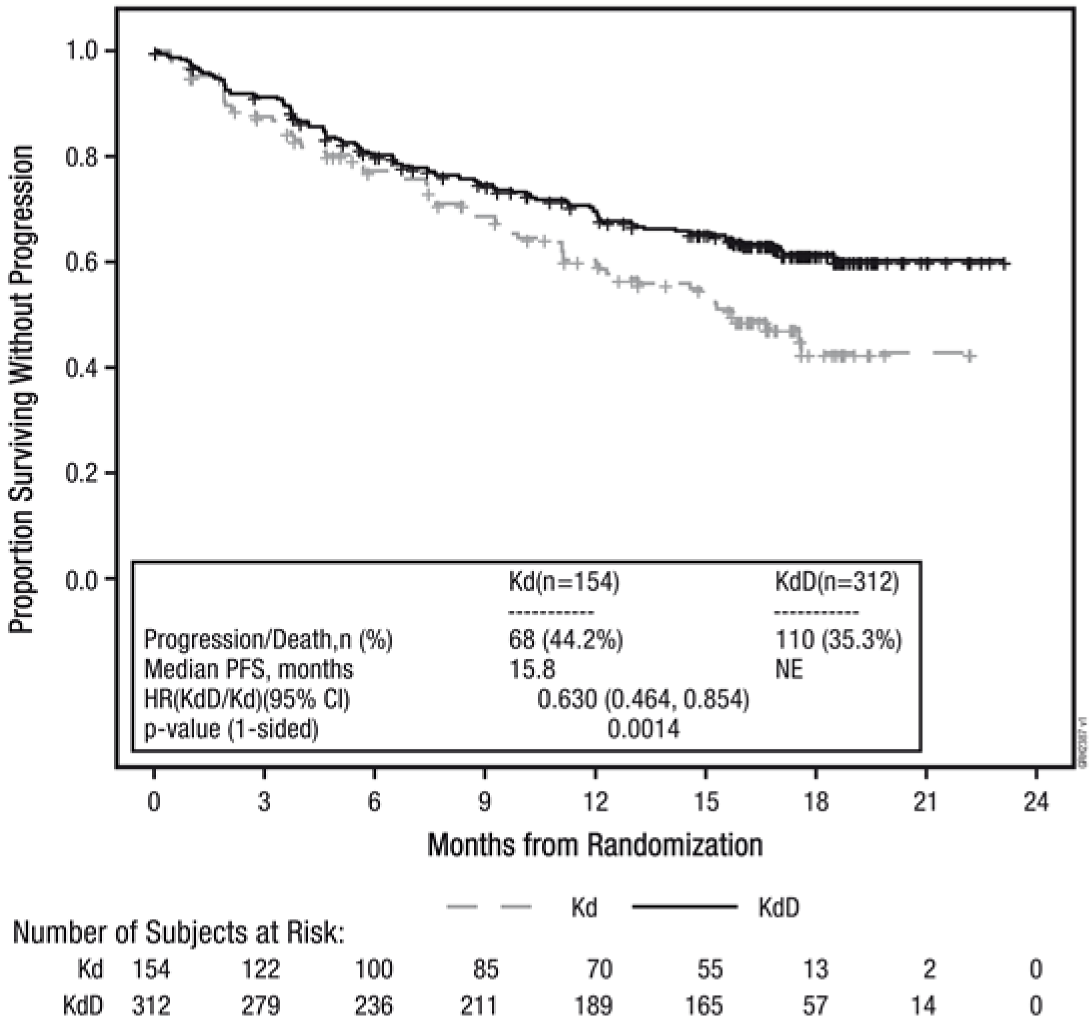
인종 - n (%)		
아시안	46 (15)	20 (13)
흑인 또는 아프리카계 미국인	7 (2.2)	2 (1.3)
백인	243 (78)	123 (80)
기타	16 (5)	9 (6)
지리학적 지역 - n (%)		
북미	21 (7)	12 (8)
유럽	207 (66)	103 (67)
아시아 태평양	84 (27)	39 (25)
ECOG 활동상태(Performance Status) - n (%)		
0 또는 1	295 (95)	147 (95)
2	15 (4.8)	7 (4.5)
수치 누락	2 (0.6)	0 (0.0)
FISH를 통해 결정되는 위험군 - n (%)		
고위험	48 (15)	26 (17)
표준위험	104 (33)	52 (34)
알 수 없음(unknown)	160 (51)	76 (49)
스크리닝 시 I x RS 기준 ISS stage - n (%)		
I 또는 II	252 (81)	127 (82)
III	60 (19)	27 (17)
이전에 받은 치료요법 수 - n (%)		
1	144 (46)	70 (45)
2	99 (32)	46 (30)
3	69 (22)	37 (24)
이전에 받은 치료요법		
레날리도마이드(Lenalidomide)	123 (39)	74 (48)
레날리도마이드 불응성	99 (32)	55 (36)
보르테조밉(Bortezomib)	287 (92)	134 (87)
이전에 받은 CD38 항체 요법 - n (%)	1 (0.3)	0 (0.0)
이전에 받은 줄기세포 이식(ASCT) - n (%)	195 (62)	75 (49)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FISH = Fluorescence in situ hybridization; ISS = International Staging System; KdD = 이 약, 다라투무맙 및 덱사메타손

*이전에 받은 요법이 3가지를 초과하는 시험대상자는 KdD군에서 0명, Kd군에서 1명이었다.

유효성은 IMWG 반응 기준을 사용한 무진행 생존기간(PFS)의 IRC 평가를 통해 평가되었다. 유효성 결과는 표 25 및 그림 6에 나타내었다. KdD군에서의 반응 중앙기간(median duration)은 평가할 수 없었고 Kd군에서는 16.6개월(13.9, NE)이었다. 반응이 나타나기까지 걸린 기간의 중앙값(최소, 최대)은 KdD군에서 1.0 (1, 14)개월, Kd군에서 1.0 (1, 10)개월이었다.

그림 6. Study 4에서 무진행 생존기간(PFS)에 대한 Kaplan-Meier Plot



KdD = 이 약, 다라투무맙 및 덱사메타손, Kd = 이 약 및 덱사메타손

표 25. Study 4에서 주요 결과 요약

(투여환자, Intent-to-Treat Population)

	KdD	Kd

	(N = 312)	(N = 154)
PFS		
증례 수 (%)	110 (35)	68 (44)
중앙, 개월(95% CI)	NE (NE, NE)	15.8 (12.1, NE)
HR (95% CI)	0.63 (0.46, 0.85)	
P-value (단측)[a]	0.0014	
전체 반응(OR)		
반응을 보인 환자수	263	115
전체 반응률(ORR) (%) (95% CI)	84 (80, 88)	75 (67, 81)
P-value (단측)[b]	0.0040	
완전반응(CR)	89 (28)	16 (10)
매우 좋은 부분반응(VGPR)	127 (41)	59 (38)
부분반응(PR)	47 (15)	40 (26)
12개월에서 MRD [-] CR 비율 n (%)[c] (95% CI)	39 (12) (9, 17)	2 (1.3) (0.2, 4.6)
P-value (단측)[b]	〈 0.0001	
MRD [-] CR[d]	43 (14)	5 (3.2)

CI = 신뢰구간(confidence interval); CR = 완전반응(complete response); HR = 위험비(hazard ratio); KdD = 이 약, 다라투무맙 및 덱사메타손; Kd = 이 약 및 덱사메타손; ORR = 전체 반응률(overall response rate); PFS = 무진행 생존기간(progression-free survival); PR = 부분 반응(partial response); MRD [-] CR = 미세잔존질환(MRD) 음성-완전반응(CR); NE = 평가할 수 없음(non-estimable); VGPR = 매우 좋은 부분반응(very good partial response)

[a] stratified log-rank test를 사용하여 P-value를 얻음

[b] stratified Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test를 사용하여 P-value를 얻음

[c] MRD [-] CR (10^{-5} 수준에서)은 12개월 랜드마크(8~13개월 범위)에서의 차세대 염기서열분석(ClonoSEQ)을 통해 평가되는 IMWG-URC 및 MRD[-] 상태에 따른 CR 도달로 정의됨

[d] MRD[-]CR (10^{-5} 수준에서)은 임상시험 기간 중 임의의 시점에서의 차세대 염기서열분석(ClonoSEQ)을 통해 평가되는 IMWG-URC 및 MRD[-] 상태에 따른 CR 도달로 정의됨

Study 5

Study 5는 1~3가지 치료요법을 받은 적이 있는 재발 또는 불응성 다발성골수종 환자를 대상으로 이 약과 다라투무맙(정맥내 주입) 및 덱사메타손 병용요법을 평가한 공개, 다중 코호트 임상시험이다. 환자가 지난 2년 내의 알려진 중등도 또는 중증의 지속성 천식, FEV1가 추정 정상치의 50% 미만인 알려진 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 활동성 울혈성 심부전(뉴욕심장협회 III-IV등급으로 정의)을 가지고 있는 경우 시험에서 제외되었다.

이 약은 1주기의 1일에는 20 mg/m^2의 용량으로, 1주기의 8일과 15일 및 매 28일 주기의 1, 8, 15일에는 70 mg/m^2의 용량으로 증량하여 매주 1회 30분 동안 정맥내로 투여되었다. 10명의 환자에게 1주기, 1일에 16 mg/kg 용량의 다라투무맙을 정맥내로 투여했고, 나머지 환자는 1주기, 1일과 2일에 8 mg/kg 용량의 다라투무맙을 정맥내로 투여받았다. 이후부터 다라투무맙은 1주기의 8, 15 및 22일에, 2주기의 1, 8, 15 및 22일에, 3~6주기의 1일과 15일에 그리고 매 28일 주기의 나머지 주기 동안 1일에 16 mg/kg의 용량으로 정맥내로 투여되었다. 1 및 2주기에서, 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 및 23일에 덱사메타손 20 mg은 경구 또는 정맥내로 투여되었고, 3~6 주기의 1, 2, 15 및 16일에는 덱사메타손 20 mg, 8일 및 22일에는 40 mg가 경구 또는 정맥내로 투여되었다. 7주기 및 그 이후부터는 1일과 2일에 덱사메타손 20 mg, 8, 15, 및 22일에 40 mg가 경구 또는 정맥내로 투여되었다. 75세를 초과하는 환자는 첫째 주 이후부터 매주 덱사메타손 20 mg을 경구 또는 정맥내로 투여받았다. 질병이 진행되거나 수용하지 못할 독성이 발생하기 전까지 치료를 지속하였다.

Study 5 시험에는 85명의 환자가 등록되었다. 인구학적 정보 및 베이스라인 특징은 표 26에 요약되었다.

표 26. Study 5에서 KdD 20/70 mg/m^2군의 인구학적 정보 및 베이스라인 특징

(재발 또는 불응성 다발성골수종에 대한 병용요법)

특징	환자 수 (%)
나이(세)	
중앙(최소, 최대)	66 (38, 85)
연령대 - n (%)	
< 65세	36 (42)
65 - < 75세	41 (48)
≥ 75세	8 (9)
성별 - n (%)	
남성	46 (54)

여성	39 (46)
인종 - n (%)	
아시안	3 (3.5)
흑인 또는 아프리카계 미국인	3 (3.5)
백인	68 (80)
ECOG 점수, n (%)	
0	32 (38)
1	46 (54)
2	7 (8)
FISH, n (%)	
N	67
표준위험	54 (81)
고위험	13 (19)
이전에 받은 치료요법 수	
1	20 (23)
2	40 (47)
3	23 (27)
〉3	2 (2.4)
이전에 받은 치료요법	
보르테조밉(Bortezomib)	85 (100)
레날리도마이드(Lenalidomide)	81 (95)
이전에 받은 줄기세포 이식(ASCT)	62 (73)
레날리도마이드 불응성	51 (60)
PI 및 IMiD 모두에 불응성	25 (29)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FISH = Fluorescence in situ hybridization 유효성 결과는 IMWG 기준을 사용한 전체 반응률(ORR)에 기초하였다. PI = 프로테아좀 억제제; IMiD = 면역조절제.

유효성은 IMWG 기준을 사용한 전체 반응률(ORR)에 기초하였다. 유효성 결과는 표 27에 나타내었다. 반응이 나타나기까지 걸린 기간의 중앙값은 0.95개월이었다(범위: 0.9, 14.3). 반응 지속 기간의 중앙값은 28개월이었다(95% CI: 20.5, 평가할 수 없음).

표 27. Study 5에서 주요 결과 요약

(투여환자, Intent-to-Treat Population)

	시험 환자 n (%)
전체 반응(OR)	
반응을 보인 환자수	69
전체 반응률(ORR) (%) (95% CI)	81 (71, 89)
반응 분류, n (%)	
엄격한 완전반응(sCR)	18 (21)
완전반응(CR)	12 (14)
매우 좋은 부분반응(VGPR)	28 (33)
부분반응(PR)	11 (13)

CI = 신뢰구간(confidence interval); sCR = 엄격한 완전반응(stringent complete response); CR = 완전반응(complete response); ORR = 전체 반응률(overall response rate); PR = 부분반응(partial response); VGPR = 매우 좋은 부분반응(very good partial response)

3) 약리작용 및 독성시험 정보

심장독성: 이 약 3 mg/kg(체표 면적 기준으로 사람의 27 mg/m^2에서의 권장용량의 약 1.3배)을 단독으로 일시(bolus) 정맥 주사한 원숭이에서 저혈압, 심박수 증가, 트로포닌-T의 혈청 증가가 나타났다.

장기 투여: 임상적으로 사용된 용량 투여 스케쥴과 유사하게 랫트에서 이 약 2 mg/kg/dose 이상으로, 원숭이에서 2 mg/kg/dose로 반복하여 일시 정맥투여한 결과, 심혈관계 (심부전, 심장섬유증, 심낭액 축적, 심출혈/변성), 위장관계 (괴사/출혈), 신장(사구체성신증, 세뇨관괴사/장애) 및 폐(출혈/염증)에 발생하는 독성으로 인한 치사율을 보였다. 랫트에서 2 mg/kg/dose의 용량은 체표 면적 기준으로 사람의 27 mg/m^2의 권장용량의 약 0.5배에 해당한다. 원숭이에서 2 mg/kg/dose의 용량은 체표 면적 기준으로 사람의 27 mg/m^2의 권장용량과 동등하다.

카르필조밉 성분 제제(주사제) 허가사항 변경대비표

<table>
<tr><th>구분</th><th>기허가 사항</th><th>허가사항 변경(안)</th></tr>
<tr><td>2.
이상
반응</td><td>〈생략〉</td><td>〈생략〉
3) 국내 시판 후 조사결과
국내에서 재심사를 위하여 6 년 동안 463 명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 83.8% (388/463명, 총 1,432건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.
<table>
<tr><th colspan="2"></th><th>중대한 약물이상반응
7.8% (36/463명, 49건)</th><th>예상하지 못한 약물이상반응
8.0% (37/463명, 45건)</th></tr>
<tr><td rowspan="7">때때로
(0.1 ~
5% 미만)</td><td>혈액 및 림프계 장애</td><td>빈혈, 발열성 중성구 감소증, 혈소판 감소증</td><td>혈구감소증, 범혈구 감소증, 혈소판 무력증</td></tr>
<tr><td>심장 장애</td><td>협심증, 심장기능장애, 심부전, 심근경색</td><td>심장기능장애, 심실 기외수축</td></tr>
<tr><td>각종 눈 장애</td><td></td><td>괴사성 망막염</td></tr>
<tr><td>각종 위장관 장애</td><td>혈변, 구토</td><td>구강궤양, 구내염</td></tr>
<tr><td>전신 장애 및 투여부위 병태</td><td>무력증, 흉부 불편감, 발열</td><td>투여 부위 발진, 흉부 불편감, 종괴, 부종</td></tr>
<tr><td>간담도 장애</td><td></td><td>간 장애</td></tr>
<tr><td>감염 및 기생충 감염</td><td>기기 관련 감염, 사람 폐포자충 폐렴, 폐렴, 패혈성 쇼크, 포도상구균 감염</td><td>기기 관련 감염, 사람 폐포자충 폐렴, 폐렴, 신우염, 포도상 구균 감염</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

			임상 검사	혈중 크레아티닌 증가, 박출률 감소	혈중 크레아티닌 증가, 간효소 증가, 프로트롬빈 시간 연장, 체중감소
			대사 및 영양 장애	섭식 저하	섭식 저하
			각종 신경계 장애		신경 독성, 다발신경증, 발작
			각종 정신 장애		수면 장애
			신장 및 요로 장애	질소 혈증	질소 혈증, 혈뇨, 독성 신장 병증, 단백뇨
			호흡기, 흉부 및 종격 장애	호흡 곤란, 폐부종	폐 경착, 흉막삼출, 기흉
			피부 및 피하조직 장애	발진, 스티븐-존슨 증후군	약물 발진, 좁쌀종, 스티븐-존슨 증후군, 두드러기