

키프롤리스™주

60 mg/바이알, 30 mg/바이알

(카르필조밋)

[구성]

[60 mg 완제의약품] 1 바이알 중

주성분: 카르필조밋 (별규)61.8 mg

첨가제: 황화부틸에틸β-시클로텍스트린나트륨(SBECN), 시트르산, 수산화나트륨

[30 mg 완제의약품] 1 바이알 중

주성분: 카르필조밋 (별규)32 mg

첨가제: 황화부틸에틸β-시클로텍스트린나트륨(SBECN), 시트르산, 수산화나트륨

[성상]

흰색 내지 미백색의 동결건조 가루 또는 덩어리가 무색투명한 유리바이알에 든 주사제.

[효능효과]

이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발성골수종 환자의 치료에 레날리도마이드 및 텍사메타손 또는 텍사메타손과의 병용요법.

[용법용량]

레날리도마이드 및 텍사메타손과의 병용요법

이 약은 레날리도마이드 및 텍사메타손과의 병용요법으로 표 1과 같이 3주 동안 매주 2일 연속으로 10분 동안 정맥내 주입으로 투여 후 12일간 휴약하여 총 28일을 1치료주기로 한다. 이 약은 첫 번째 주기의 1일, 2일에 20 mg/m²을 시작용량으로 투여하는 것이 권장된다. 내약성이 좋은 경우 첫 번째 주기의

8일에 용량 27 mg/m²로 증량한다. 13주기부터는 8일과 9일에 이 약의 투여를 하지 않는다. 18주기 이후에는 이 약의 투여를 중단한다. 레날리도마이드는 1~21일에 25 mg을 경구 투여하고, 텍사메타손은 28일 주기의 1일, 8일, 15일, 22일에 40 mg을 경구 또는 정맥투여한다.

표 1. 이 약(10분 동안 정맥내 주입)과 레날리도마이드 및 텍사메타손과의 병용요법

	1주기										
	1주			2주			3주			4주	
	1일	2일	3-7일	8일	9일	10-14일	15일	16일	17-21일	22일	23-28일
이 약 (mg/m ²)	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
텍사메타손 (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
레날리도마이드	1일~21일에 25 mg									-	-
	2~12주기										
	1주			2주			3주			4주	
	1일	2일	3-7일	8일	9일	10-14일	15일	16일	17-21일	22일	23-28일
이 약 (mg/m ²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
텍사메타손 (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
레날리도마이드	1일~21일에 25 mg									-	-
	13주기 및 그 이후 ^a										
	1주			2주			3주			4주	
	1일	2일	3-7일	8일	9일	10-14일	15일	16일	17-21일	22일	23-28일
이 약 (mg/m ²)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
텍사메타손 (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
레날리도마이드	1일~21일에 25 mg									-	-

^a 이 약은 18주기에 걸쳐 투여하며, 레날리도마이드 및 텍사메타손은 그 이후에도 계속 투여한다

질병이 진행되거나 수용하지 못할 독성이 발생하기 전까지 치료를 계속한다. 레날리도마이드 및 텍사메타손의 허가사항에서 병용이 필요할 수 있는 항응고제와 제산제의 예방적 사용과 같은 기타 병용약물에 관한 사항을 참조한다.

텍사메타손과의 병용요법

이 약은 텍사메타손과의 병용요법으로 표 2와 같이 3주 동안 매주 2일 연속으로 30분 동안 정맥내 주입으로 투여 후 12일간 휴약하여 총 28일을 1치료주기로

한다. 이 약은 첫 번째 주기의 1일, 2일에 20 mg/m²을 시작용량으로 30분 동안 정맥내 주입하는 것이 권장된다. 내약성이 좋은 경우 첫 번째 주기의 8일에 용량 56 mg/m²로 증량한다. 매 28일 주기의 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23일에 텍사메타손 20 mg을 경구 또는 정맥투여한다. 텍사메타손은 이 약 투여의 30분에서 4시간 이전에 투여한다.

표 2. 이 약(30분 동안 정맥내 주입)과 텍사메타손과의 병용요법

	1주기											
	1주			2주			3주			4주		
	1일	2일	3-7일	8일	9일	10-14일	15일	16일	17-21일	22일	23일	24-28일
이 약 (mg/m ²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
텍사메타손 (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	2주기 및 그 이후											
	1주			2주			3주			4주		
	1일	2일	3-7일	8일	9일	10-14일	15일	16일	17-21일	22일	23일	24-28일
이 약 (mg/m ²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
텍사메타손 (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

질병이 진행되거나 수용하지 못할 독성이 발생하기 전까지 치료를 계속한다. 텍사메타손의 허가사항에서 기타 병용약물에 관한 사항을 참조한다.

독성에 따른 용량조절

독성에 따라 용량을 조절한다. 이 약에 대하여 권장조치와 용량조절은 표 3과 같다. 용량 수준 감량은 표 4와 같다. 각 약물의 권장용량에 관하여는 레날리도마이드와 텍사메타손의 처방정보를 참조한다.

표 3. 이 약의 치료 중 독성^a에 대한 용량 조절

혈액학적 독성	권장 사항
<ul style="list-style-type: none"> ANC 0.5 x 10⁹/L 미만 	<ul style="list-style-type: none"> 투여 중지 <ul style="list-style-type: none"> 0.5 x 10⁹/L 이상으로 회복되면, 같은 용량 수준에서 투여 재개 그 이후에도 0.5 x 10⁹/L 미만으로 수치가 떨어지면 위의 권장사항에 따르고 이 약 투여 재개 시 1용량 수준^a으로 감량을 고려함
<ul style="list-style-type: none"> 열성 호중구감소증 ANC가 0.5 x 10⁹/L 미만 및 구강 온도가 38.5°C 이상 또는 2시간 동안 38.0°C 이상 2회 연속 측정된 경우 	<ul style="list-style-type: none"> 투여 중지 <ul style="list-style-type: none"> ANC가 베이스라인 수준으로 회복되거나 발열이 없어지는 경우 동일한 용량 수준으로 투여 재개
<ul style="list-style-type: none"> 혈소판 10 x 10⁹/L 미만 또는 혈소판감소증을 동반한 출혈의 증거 	<ul style="list-style-type: none"> 투여 중지 <ul style="list-style-type: none"> 10 x 10⁹/L 이상으로 회복하거나 출혈이 조절되면 같은 용량수준에서 투여 재개 그 이후에도 10 x 10⁹/L 미만으로 수치가 떨어지면 위 권장사항에 따르고, 이 약의 재개 시 1용량 수준^a으로 감량을 고려함
신장독성	권장 사항
<ul style="list-style-type: none"> 베이스라인 2배 이상의 혈청 크레아티닌 또는 15 mL/분 미만의 크레아티닌 청소율, 또는 크레아티닌 청소율이 베이스라인의 50% 이하로 감소하거나 혈액투석이 필요한 경우 	<ul style="list-style-type: none"> 투여 중지 및 신기능에 대한 지속적인 모니터링 (혈청 크레아티닌 또는 크레아티닌 청소율) <ul style="list-style-type: none"> 이 약으로 인한 경우, 신기능이 베이스라인의 25% 이내로 회복 시 1용량 수준으로 감량하여 투여를 재개^a 이 약으로 인한 것이 아닐 경우, 의사의 판단에 따라 투약 재개 이 약을 투여 받는 혈액투석환자의 경우, 혈액투석 이후에 투여함
기타 비혈액학적 독성	권장 사항
<ul style="list-style-type: none"> 모든 심각하거나 생명을 위협하는^b 비혈액학적 독성 	<ul style="list-style-type: none"> 해소 시 또는 베이스라인으로 회복 시까지 투여 중지 1용량 수준 감소^a에서 다음 투여 계획을 재개 고려

ANC = 절대호중구수

^a 표 4. 용량 수준 감량 참조

^b CTCAE Grade 3, 4

표 4. 용량 수준 감량

요법	용량	첫 번째 용량 감소	두 번째 용량 감소	세 번째 용량 감소
이 약, 레날리도마이드 및 텍사메타손 병용요법 (20/27 mg/m ²)	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ^{2a}	—
이 약 및 텍사메타손 병용요법 (20/56 mg/m ²)	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ^{2a}

참고: 용량 감량 동안 주입 시간 변경없음

^a 독성이 지속된다면 이 약의 투여를 중지함

간장애 환자에서의 용량조절

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

말기신질환 (End stage renal disease) 환자에서의 투여

투석을 하는 말기신질환 (End stage renal disease) 환자는 혈액투석 후 이 약을 투여한다.

투여 시 주의사항

- **수분공급** - 첫 주기 투여 전에 적절한 수분공급이 필요하며, 특히 종양용해증후군 (TLS) 또는 신장독성의 위험이 높은 환자에게서 요구된다. 권장되는 수분공급은 경구수액 (첫 주기 1일째 투여 최소 48시간 이전에 30 mL/kg)과 정맥내 수액주입 (첫 주기의 각 용량 투여 전에 250~500 mL의 적절한 정맥수액)이다. 필요 시 이 약 투여 후 250~500 mL을 추가로 정맥내 수액 주입한다. 필요에 따라 이후의 치료주기에도 경구 또는 정맥 수분공급을 지속한다. 환자에 대하여 용적 과부하를 모니터링 하고 개별 환자의 필요에 따라 수분공급량을 조절하되, 특히 심부전 또는 심부전의 위험이 있는 환자에게서 요구된다.
- **전해질 모니터링** - 이 약을 투여하는 동안 혈청 칼륨 농도를 정기적으로 모니터링 한다.
- **전처치** - 텍사메타손의 권장 용량으로 전처치한다. 주입 반응의 발생 및 중증도를 감소시키기 위해 첫 번째 주기 동안 이 약 투여의 30분에서 4시간 이전에 텍사메타손을 경구 또는 정맥투여한다. 이어지는 주기 동안 이러한

증상이 나타나는 경우 텍사메타손 전처치를 재개한다.

- **용법** - 이 약은 **5% 포도당주사액** 50 mL 또는 100 mL 정맥주사용 수액백(IV백)을 이용하여 투여할 수 있다. 이 약은 치료요법에 따라 10분 내지 30분 동안 주입한다. 정맥내 주입으로 투여한다. 정맥 주입 라인은 이 약의 투여 직전과 투여 후에 생리식염수 또는 5% 포도당주사액으로 세척하여야 한다. 이 약을 다른 약물들과 함께 혼합하거나 투여하지 않도록 한다.
- **투여용량 계산** - 이 약의 투여 용량은 시작시점에서 환자의 체표면적(BSA)을 기준으로 계산한다. 체표면적이 2.2 m² 보다 큰 환자에게는 체표면적 2.2 m²를 기준으로 해당 용량을 계산한다.
- **항응고요법** - 이 약을 텍사메타손 또는 레날리도마이드 및 텍사메타손과 병용하여 투여받는 환자에게 항응고요법이 권장된다. 항응고요법은 환자의 기저 위험 평가에 기반하여 이루어져야 한다.
- **감염 예방** - 대상포진 바이러스 재활성화의 위험을 줄이기 위해 이 약 투여 시 항바이러스제를 예방적으로 투여하는 것을 고려한다.
- **혈액투석 환자** - 혈액 투석후 이 약을 투여한다.
- **정맥 투여를 위한 재구성 및 조제방법**은 사용상 주의사항의 10. 적용상의 주의를 참조한다

[사용상 주의사항]

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
- 중앙용해증후군
- 폐독성
- 폐동맥고혈압
- 호흡곤란
- 고혈압
- 정맥혈전증
- 주입반응
- 출혈
- 혈소판감소증
- 간독성 및 간부전
- 혈전성 미세혈관병증
- 가역성 후두부 뇌병증 증후군
- 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.

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

이 약의 안전성은 재발성 다발성골수종환자를 대상으로 레날리도마이드 및 텍사메타손과의 병용요법 (KRd)에 대한 공개, 무작위배정 임상시험에서 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.

일반적인 이상반응 (≥10%)

KRd군에서 10% 이상의 비율로 발생한 첫 12주기에서의 이상반응은 표 5와 같다.

표 5. 1~12 주기에서의 일반적인 이상반응 (KRd군에서 10% 이상 보고됨)
(레날리도마이드 및 텍사메타손과의 병용에서 20/27 mg/m² 요법)

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

기관계별 이상반응	KRd군 (N = 392) n (%)		Rd군 (N = 389) n (%)	
	모든 등급	Grade 3 이상	모든 등급	Grade 3 이상
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)
등 통증	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)

기관계별 이상반응	KRd군 (N = 392) n (%)		Rd군 (N = 389) n (%)	
	모든 등급	Grade 3 이상	모든 등급	Grade 3 이상
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 텍사메타손; Rd = 레날리도마이드 및 텍사메타손

^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, 사지정맥 혈전증 및 혈전후 증후군, 정맥혈전증을 포함

^f 고혈압은 고혈압, 고혈압위기를 포함

12주 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
- 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, 중앙용해증후군
- 근골격계 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 저인산혈증이였다.

임상검사치 이상

병용요법으로 투여받은 KRd군 환자 중 10% 이상에서 보고된 3~4등급 임상검사치 이상은 표 6에 나타내었다.

**표 6. 1~12 주기에서 Grade 3~4 의 임상검사치 이상 (KRd 군에서 10%이상 보고됨)
(레날리도마이드 및 텍사메타손과의 병용에서 20/27 mg/m² 요법)**

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 텍사메타손; Rd = 레날리도마이드 및 텍사메타손

1.2) 다발성골수종 환자에 대한 텍사메타손과 이약의 병용요법에서 안전성

텍사메타손과 이 약의 병용요법에서 이 약의 안전성이 재발성 다발성골수종 환자를 대상으로 공개, 무작위 임상시험에서 평가되었다. 임상시험 투여에 대한 상세사항은 12. 전문가를 위한 정보 2.2항에 기술되어 있다. 환자들이 투여 받은 중앙기간 (median duration)은 이 약/텍사메타손(Kd)군에서 48주 및 보르테조밍/텍사메타손(Vd) 군에서 27주이였다.

최종 투여 후 30일 이내에 이상반응으로 인한 사망이 Kd군에서 32/463 (7%), Vd군에서 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 반응은 Kd군에서 심부전 (n = 8, 2%)이며 Vd군에서는 말초 신경병증(n = 22, 5%)이었다.

흔한 이상반응($\geq 10\%$)

Kd 군에서 투여 첫 6개월에서 10% 이상 발생한 이상반응을 표 7에 나타내었다.

표 7. 1~6개월에서 발생한 가장 흔한 이상반응 (Kd군에서 10%이상 보고됨)
(텍사메타손과 병용에서 20/56 mg/m²요법)

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)

기관계별 이상반응	Kd (N = 463) n (%)		Vd (N = 456) n (%)	
	모든 등급	Grade 3 이상	모든 등급	Grade 3 이상
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 텍사메타손; Vd = 보르테조미드 및 텍사메타손

^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, 위장관출혈, 치통

- 전신 및 투여부위 장애: 흥통, 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, 중앙용해증후군
- 근골격계 및 결합조직 장애: 근육약화, 근골격성 흥통, 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 8에 나타내었다.

**표 8. 1~6개월에서 Grade 3~4의 임상검사치 이상 (10%이상에서 보고됨)
(텍사메타손과 병용에서 20/56 mg/m²요법)**

임상검사치 이상	Kd (N = 463)	Vd (N = 456)
	n (%)	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 텍사메타손; Vd = 보르테조밐 및 텍사메타손

^a Cockcroft-Gault 공식을 이용하여 계산

2) 시판 후 경험

다음과 같은 추가의 이상반응이 시판 후 경험에서 보고되었다. 용혈요독증후군 (HUS), 위장관 천공, 심낭염, 대상포진, 착란 상태의 반응들은 불특정 규모의 집단에서 자발적으로 보고되므로 사용빈도 또는 약물 노출과의 인과관계를 추정하는 것이 항상 가능한 것은 아니다.

3. 일반적 주의

1) 심장독성

이 약 투여에 따른 심부전 (예, 울혈성심부전, 폐부종, 박출계수감소), 제한심장근육병증, 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.

레날리도마이드 및 텍사메타손과의 이 약의 병용요법(KRd) 대비 레날리도마이드 및 텍사메타손과의 병용요법(Rd)을 평가하기 위한 무작위, 공개 다기관 임상시험에서 심부전의 발생은 KRd 군에서 7%, Rd 군에서 4% 였다.

텍사메타손과 이 약의 병용요법(Kd) 대비 보르테조밋과 텍사메타손 병용요법(Vd)에 대한 무작위, 공개, 다기관 임상시험에서 심부전 반응의 발생은 Kd 군에서 11%, Vd 군에서 3% 였다.

심부전 또는 심근허혈의 임상적 징후 또는 증상에 대해 환자를 모니터링한다. 심독성이 의심된다면 즉시 평가한다. Grade 3 또는 4의 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 뉴욕심장 협회 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 추적관찰한다.

2) 급성신부전

이 약을 투여 받은 환자에서 급성신부전 사례가 발생하였다. 몇몇 사례는 치명적이었다. 신부전 이상반응 (신부전포함)은 이 약을 투여받은 환자의 약 11%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) 중앙용해증후군

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

4) 폐독성

급성 호흡곤란 증후군 (ARDS), 급성 호흡기능상실, 폐렴 및 간질성 폐질환과 같은 급성 미만성 침윤성 폐질환이 이 약을 투여 받은 환자의 약 1%에서 발생하였으며 몇몇 증례에서는 치명적이었다. 약물유도 폐독성인 경우, 이 약의 투여를 중지해야 한다.

5) 폐동맥고혈압

폐동맥고혈압은 이 약을 투여 받은 환자의 약 1%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 31%에서 보고되었으며 환자의 5%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. Kd 대비 Vd 군에 대한 무작위, 공개, 다기관 임상시험에서 고혈압 발생율은 Kd 군에서 34%, Vd 군에서 11% 였다. 몇몇 증례에서는 치명적이었다. 이 약을 시작하기 전에 혈압 조절이 권장된다. 이 약의 투여 중 모든 환자들에서 혈압을 정기적으로 모니터링 하여야 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 정맥 혈전색전증의 발생율은 이 약 KRd군에서 13%, Rd군에서 6% 였다. Kd 대비 Vd에 대한 무작위, 공개, 다기관 임상시험의 첫 1~6개월에서의 정맥 혈전색전증의 발생율은 Kd군에서 9%, Vd 군에서 2%였다.

텍사메타손 또는 레날리도마이드 및 텍사메타손과 이 약의 병용요법을 투여받은 환자들에게 항응고요법이 권장된다. 항응고요법은 환자들의 기저위험의 평가를

기반으로 시행되어야 한다.

혈전증 위험과 관련한 경구피임 또는 호르몬 피임제를 사용하는 환자들은 텍사메타손 또는 레날리도마이드 및 텍사메타손과 이 약의 병용요법을 실시하는 동안 효과적인 대체피임방법을 고려해야 한다.

9) 주입반응

이 약을 투여받은 환자에서 생명을 위협하는 반응을 포함한 주입 반응이 발생하였다. 증상은 열, 오한, 관절통, 근육통, 안면홍조, 안면부종, 구토, 쇠약, 호흡곤란, 저혈압, 실신, 가슴통증 또는 협심증이였다. 이러한 반응은 이 약의 투여 직후부터 24시간까지 발생할 수 있다. 주입반응의 발생이나 강도의 감소를 위해 이 약 투여 전에 텍사메타손을 투여한다. 환자에게 위험성 및 증상에 대한 정보를 알려야 하며 주입 반응 증상이 발생한 경우 의사에게 즉시 연락하도록 한다.

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 34%에서 보고되었다. 이 약 치료 중 혈소판 수치를 자주 모니터링 하여 적절히 용량을 감량하거나 투여를 중지해야 한다. 출혈이 발생할 수 있다.

12) 간독성 및 간부전

이 약 투여 중 치명적인 경우를 포함한 간부전이 보고되었다 (<1%). 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 환자에서 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 환자에서 가역성 후두부 뇌병증 증후군 (PRES)이 보고되었다. 이전에 가역적 후백질 뇌병증 증후군 (RPLS)으로 알려진 PRES는 신경계질환으로 신경-방사선 영상 (MRI)을 통해 확진되며, 고혈압과 함께 발작, 두통, 졸음 증, 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 환자에서의 이 약 투여 재개에 대한 안전성은 알려지지 않았다.

15) 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/m²를 주 2회 30분 간 정맥내 주입), 멜팔란 및 프레드니손 병용군(KMP군) 또는 보르테조미드, 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.

16) 배태자독성

이 약은 작용기전과 동물시험 결과로 볼 때 임신한 여성에게 투여 시 태아독성을

보일 수 있다. 이 약을 임신부에 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.

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(빌리루빈 $> 1 \sim 1.5$ x 정상 상한선(ULN) 또는 AST $>$ 정상 상한선(ULN)), 중등도(빌리루빈 $> 1.5 \sim 3$ x 정상 상한선(ULN)), 또는 중증(빌리루빈 > 3 x 정상 상한선(ULN))의 간장애 환자를 대상으로 이 약의 약동학 및 안전성을 평가하였다. 카르필조립의 AUC는 정상 간기능 환자와 비교 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 환자에서 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 임신부에 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 임신부에 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/m² 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. 모유수유의 발달 및 건강상 유익은 이 약에 대한 모체의 임상적 필요와 이 약으로 인하거나 기저 모성 병태로 인하여 모유 영양아에 미칠 잠재적인 유해작용에 따라 고려되어야 한다.

3) 가임 여성 및 남성

피임

이 약은 태아독성을 야기할 수 있다. 가임 여성은 이 약 치료 중이나 치료 종료 후 최소 30일 동안 임신을 방지하기 위해 효과적인 피임법을 사용하거나 금욕하여야 한다. 이 약으로 치료받는 남성 환자는 이 약 치료 중이나 치료 후 최소 90

일 동안 효과적인 피임법을 사용하거나 금욕하여야 한다.

7. 소아에 대한 투여

소아에서의 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약 20/27 mg/m²의 용량을 10분 동안 정맥내 주입의 단독요법의 임상시험에서 598명의 환자 중 49%는 65세 이상, 16%는 75세 이상이었다. 중대한 이상반응의 발생율은 65세 미만 환자에서 44%, 65~74세 환자에서 55%, 75세 이상 환자에서 56%였다. 이 약의 20/27 mg/m² 용량 단독요법의 단일군, 다기관 임상시험 [PX-171-003 시험 (n=266)]에서 고령자와 젊은 환자들 간 효과에 대한 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.

레날리도마이드 및 텍사메타손과의 병용요법으로 이 약을 투여 받은 392명의 환자 중 47%는 65세 이상이며 11%는 75세 이상이었다. 중대한 이상반응의 발생율은 65세 미만 환자에서 57%, 65~74세 환자에서 73%, 75세 이상 환자에서 81%였다. 고령자와 젊은 환자들 간 효과에 대한 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.

이 약과 텍사메타손의 병용요법의 임상시험에서 이 약 20/56 mg/m²의 용량을 30분 동안 정맥내 주입으로 투여받은 463명의 환자 중 52%는 65세 이상이며, 17%는 75세 이상이었다. 중대한 이상반응의 발생율은 65세 미만 환자에서 54%, 65~74세 환자에서 60%, 75세 이상 환자에서 70%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, 림프구 감소증의 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 카르필조립 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/m²) 및 바이알 수는 환자의 베이스라인 체표면적 (BSA)을 이용하여 계산한다. 체표면적이 2.2 m²보다 큰 환자는 체표면적 2.2 m²에 해당하는 용량을 투여한다. 체중변화가 20% 이하일 경우 용량 조절은 필요하지 않다.
- ③ 이 약 각 바이알을 표 9에 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 면**에 직접 닿게 천천히 주입하여 각 바이알을 재구성한다.



표 9. 재구성 용량

합량	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 5분간 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 모으지 않는다. 한 바이알에서 1회 용량 이상 사용하지 않는다.
- ⑦ 이 약은 직접 정맥내 주입을 통해 투여하거나, 또는 **5% 포도당 주사액**을 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).

여러 온도 및 용기조건에서의 재구성된 이 약의 안정성은 표 10과 같다.

표 10. 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 USP 5% 포도당주사액

11. 보관 및 취급상의 주의사항

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

12. 전문가를 위한 정보

1) 약동학적 정보

이 약의 27 mg/m²을 2~10 분 동안 투여에 따른 평균(CV%) C_{max} 및 AUC는 각각 4232 ng/mL (49%) 및 379 ng•hr/mL (25%)이었다. 이 약 15 및 20 mg/m²에서 반복투여에 따른 전신 노출 (AUC) 및 반감기는 첫 번째 주기의 1일, 15일 또는 16일에 유사하였으며 이는 이 약의 전신 축적이 없음을 보여준다.

56 mg/m²의 용량을 30 분 동안 투여에 따른 평균(CV%) AUC 는 948 ng•hr/mL (34%) 로 이 약 27 mg/m²의 용량을 2~10 분 동안 투여에서 관찰된 평균 AUC (CV%)인 379 ng•hr/mL (25%)의 약 2 배이었다. 이 약 27 mg/m²의 용량을 2~10 분 동안 투여에 따른 평균 C_{max} (CV%) 4232 ng/mL (49%)과 비교하여 56 mg/m²의 용량을 30 분 동안 투여에 따른 평균 C_{max} (CV%) 는 2079 ng/mL (44%)로 낮은 값을 보였다.

20 mg/m²과 56 mg/m² 용량 간 각 투여시간에서 노출에 대해 용량 의존적 증가가 있었다.

분포: 이 약 20 mg/m² 용량의 분포의 평균 항정상태 용적은 28 L 이었다. *In vitro* 에서 사람 혈장 단백질과 이 약의 결합은 0.4~4 μM 의 농도범위로 평균 97%이었다.

대사: 이 약은 빠르고 광범위하게 대사된다. 사람 혈장 및 뇨에서 측정하고 사람 간세포에 의해 *in vitro* 로 생성된 주대사물은 이 약의 peptide fragments 와 diol 으로, 이는 펩티드분해효소 분해와 에폭시드 가수분해가 주요 대사 경로를 보여준다. 이 약의 전 대사에서 사이토크롬 P450-매개 대사는 미미한 역할을 한다. 대사물에 대한 생물학적 활성은 알려진 바 없다.

배설: 15 mg/m² 이상 용량을 정맥내 투여 후, 첫 번째 주기의 1 일에 1 시간 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. 24 시간에서 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(35~88 세), 성별, 인종에 따른 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

간장애 환자: 정상 간기능 대비 경증(빌리루빈 > 1 ~ 1.5 x 정상 상한선(ULN) 또는 AST > 정상 상한선(ULN)) 또는 중등도(빌리루빈 > 1.5 ~ 3 x 정상 상한선(ULN)) 만성 간장애를 가진 재발성 또는 진행성 악성종양 환자에서 카르필조밋의 약동학을 연구하였다.

정상 간기능 환자에 비하여, 경증 및 중등도의 간장애 환자에서 카르필조밋의 AUC 는 약 50% 높았다. 중증 간장애 환자(빌리루빈 > 3 x 정상 상한선(ULN) 및 모든 AST)에서의 카르필조밋의 약동학은 평가되지 않았다.

신장애 환자: 카르필조밋의 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 카르필조밋의 노출(AUC 및 C_{max})은 정상 신기능환자에서의 노출도와 유사하였다. 정상 신기능 환자에 비하여, 혈액투석을 하는 말기신질환(End stage renal disease) 환자에서 카르필조밋의 AUC 는 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.

사이토크롬 P450: 사람의 간 마이크로솜을 사용한 *in vitro* 시험에서 이 약은 사람 사이토크롬 CYP3A4/5 의 시간 의존적 억제 ($K_i = 11$ micromolar) 및 중등도의 직접적 억제 ($K_i = 1.7$ micromolar)를 나타냈다. *In vitro* 시험에서 배양된 신선한 사람 간세포에서 이 약이 사람 CYP1A2 및 CYP3A4 을 유도하지 않는 것으로 나타났다. 사이토크롬 P450-매개의 기전은 이 약의 전반적인 대사에서 미미한 역할을 한다. CYP3A probe 으로 경구 미다졸람을 사용한 17 명에서의 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 vitro* 에서 이 약은 Caco-2 monolayer system 에서 P-gp substrate digoxin 의 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 다발성골수종 환자 치료를 위한 레날리도마이드와 텍사메타손 병용요법(Study 1)

Study 1은 1~3차 요법의 약물을 투여받은 경험이 있는 재발 또는 불응성 다발성골수종 환자를 대상으로 이 약의 레날리도마이드 및 텍사메타손(KRd)과 병용요법 대 레날리도마이드와 텍사메타손(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 보르테조미에 반응하지 않은 경우, 가장 최근 요법에서 레날리도마이드와 텍사메타손에 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, 뉴욕심장협회 심기능분류 III 내지 IV의 울혈성 심부전 또는 최근 4개월 이내에 심근경색증을 경험. KRd 군에서 이 약 20 mg/m²의 시작 용량으로, 첫 주기, 8일 및 그 이후에 27 mg/m²로 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. 텍사메타손 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 텍사메타손의 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 텍사메타손 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 기저선 특징은 양쪽 군 간 비슷하였다(표 11참고). 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.

**표11. 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, 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	110 (28)	119 (30)

특징	KRd 병용요법	
	KRd 군 (N = 396)	Rd 군 (N = 396)
않은 환자수, n (%)		
다음의 요법에서 반응을 보이지 않은 환자수, n (%):		
보르테조밍(Bortezomib)	60 (15)	58 (15)
레날리도마이드(Lenalidomide)	29 (7)	28 (7)
보르테조밍(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, 텍사메타손;
Rd= 레날리도마이드, 텍사메타손

^a 이전에 4 가지 요법을 받은 2 명의 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 환자에게 비해 개선된 무진행 생존기간(PFS)를 보였다(Hazard Ratio, HR=0.69, 양측검정 P-value = 0.0001).

PFS 중앙값은 KRd 군에서 26.3 개월, Rd 군에서 17.6 개월이었다(표 11 및 그림 1 참고).

사전 계획된 전체 생존기간(OS) 분석은 KRd 군에서 246 건, Rd 군에서 267 건의 사망 발생 후 수행되었다. 추적기간의 중앙값은 약 67 개월이다. Rd 군의 환자에 비해 KRd 군의 환자에서 전체 생존기간(OS)에 있어서 통계적으로 유의한 강점이 관찰되었다(표 12 및 그림 2 참고).

표 12. Study 1 에서 유효성 결과
(재발 또는 불응성 다발성골수종에 대한 병용요법)^a

	병용요법	
	KRd 군 (N = 396)	Rd 군 (N = 396)
PFS ^b		
중양 ^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)		
중양 ^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, 텍사메타손; PFS = 무진행 생존기간(progression-free survival); PR = 부분반응(partial response); Rd = 레날리도마이드, 텍사메타손; sCR = 엄격한 완전반응(stringent CR); VGPR = 매우 좋은 부분반응(very good partial response)

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

^b 독립적심사위원회(Independent Review Committee)에 의한 평가

^c Kaplan - Meier 추정치를 근거로 함

^d stratified Cox's model 을 근거로 함

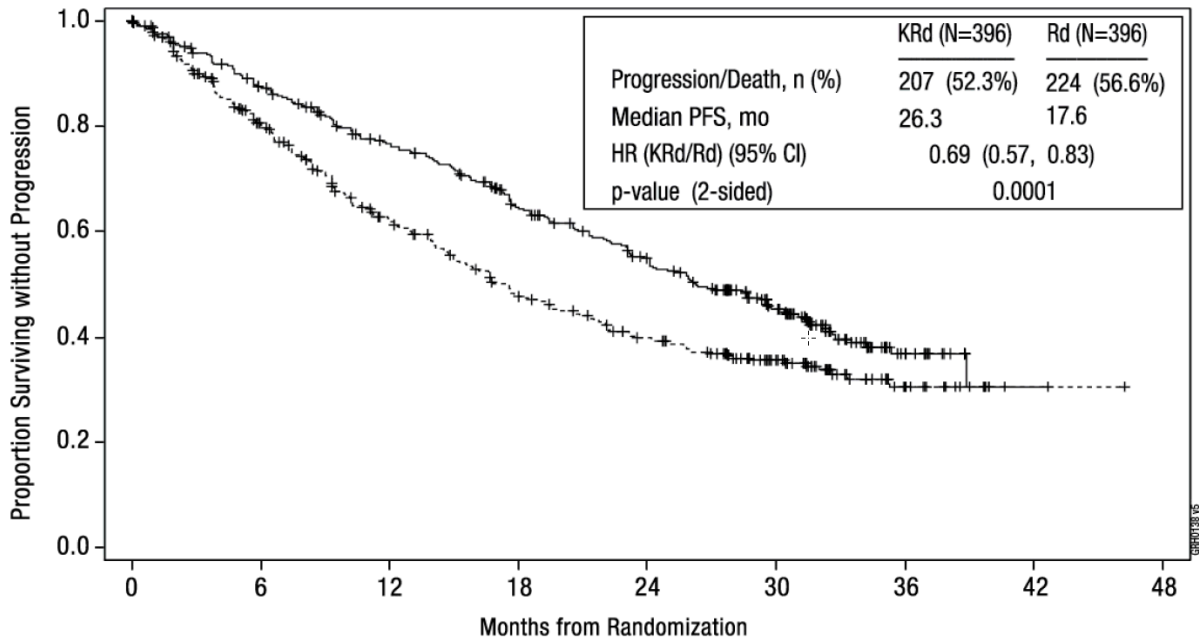
^e stratified log-rank test 을 사용하여 P-value 를 얻음

^f 정확한 신뢰구간

^g Cochran Mantel Haenszel test 를 사용하여 P-value 를 얻음

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

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

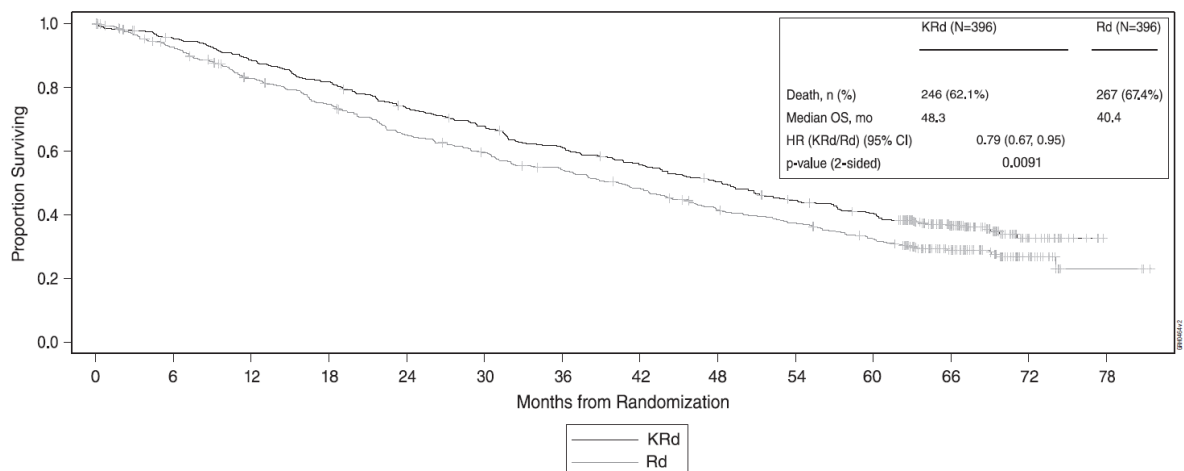


Number of Subjects at Risk:

	<table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">KRd</td> <td colspan="2">Rd</td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>KRd</td> <td>396</td> <td>332</td> <td>279</td> <td>222</td> <td>179</td> <td>112</td> <td>24</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Rd</td> <td>396</td> <td>287</td> <td>206</td> <td>151</td> <td>117</td> <td>72</td> <td>18</td> <td>1</td> </tr> </table>									KRd		Rd						KRd	396	332	279	222	179	112	24	1	Rd	396	287	206	151	117	72	18	1
	KRd		Rd																																
KRd	396	332	279	222	179	112	24	1																											
Rd	396	287	206	151	117	72	18	1																											

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



Number of subjects at Risk:

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78
KRd	396	369	343	316	282	259	232	211	190	166	149	88	22	0
Rd	396	356	313	281	243	220	199	176	149	133	113	69	20	3

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

2.2) 재발 또는 불응성 다발성골수종 환자를 대상으로 텍사메타손과 병용요법(Study 2)

Study 2 는 이전에 1~3 가지 치료요법을 받은 적이 있는 재발 또는 불응성 다발성골수종 환자를 대상으로 이 약과 텍사메타손(Kd) 대 보르테조밍과 텍사메타손(Vd)의, 무작위, 공개, 다기관 우월성 시험이었다. 총 929 명의 환자가 등록되었으며 무작위 배정되었다(Kd 군에서 464 명; Vd 군에서 465 명). 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 보르테조밍 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 3 배 이상; 또는 좌심실 박출계수가 40% 미만 또는 기타 유의한 심장상태. 이 시험은 20 mg/m²의 초기 용량, 이후 첫 번째 주기, 8 일째에 56 mg/m²으로 증량하여 이 약을 평가하였다. 이 약은 각 28 일 주기의 1, 2, 8, 9, 15, 16 일에 30 분 동안 투여로 매주 2 회 투여되었다. 텍사메타손 20 mg 은 각 주기의 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23 일에 경구 또는 정맥으로 투여되었다. Vd 군에서 보르테조밍 1.3 mg/m²이 21 일 주기의 1, 4, 8, 11 일에 정맥 또는 피하로 텍사메타손 20 mg 이 각 주기의 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 일에 경구 또는 정맥으로 투여되었다. 항응고제와의 병용은 선택적이었으며 항바이러스제와 프로톤 펌프 억제제로 예방하는 것이 요구되었다. Vd 군에서 465 명의 환자 중 381 명의 환자들이 피하로 투여받았다. 질병이 진행되거나 수용하지 못할 독성이 발생하기 전까지 치료를 지속하였다.

인구학적 정보 및 베이스라인 특징은 표 13 에 요약되었다.

표 13. Study 2 에서 인구학적 정보 및 기저선 특징 (재발 또는 불응성 다발성골수종에 대한 병용요법)

특징	Kd 군 (N = 464)	Vd 군 (N = 465)
나이, 년		
중양(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)

특징	Kd 군 (N = 464)	Vd 군 (N = 465)
인종, n (%)		
백인	353 (76)	361 (78)
흑인	7 (2)	9 (2)
아시아인	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 기저선에서 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 (%)		
보르테조밍(Bortezomib)	250 (54)	252 (54)
다발성골수종으로 인한 이식	266 (57)	272 (59)
탈리도마이드(Thalidomide)	212 (46)	249 (54)
레날리도마이드(Lenalidomide)	177 (38)	178 (38)
보르테조밍(Bortezomib) + 면역조절제	159 (34)	168 (36)

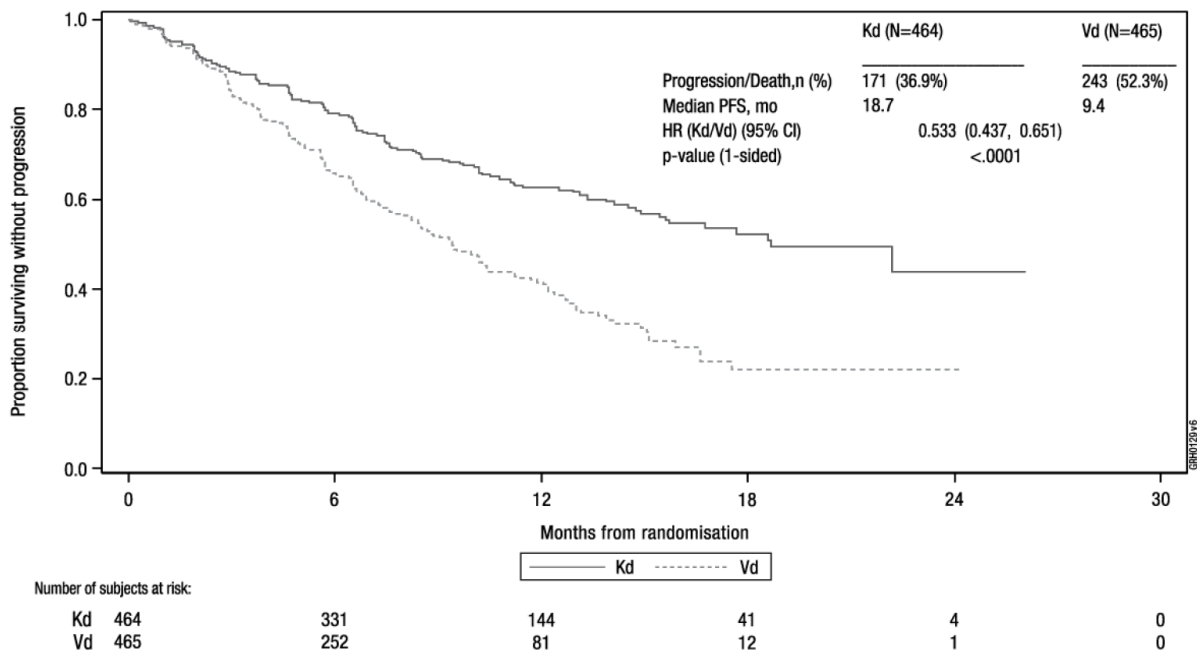
특징	Kd 군 (N = 464)	Vd 군 (N = 465)
이전 마지막 치료에 대해 반응을 보이지 않은 환자수, n (%) ^a	184 (40)	189 (41)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FISH = Fluorescence *in situ* hybridization; ISS = International Staging System; Kd = 이 약, 텍사메타손 군; Vd = 보르테조미드, 텍사메타손 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 Kd 군에서 18.7개월, Vd 군에서 9.4개월을 보였다(표 14 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, 텍사메타손; mo = 개월 (month); PFS = 무진행 생존기간 (progression-free survival); Vd = 보르테조미드, 텍사메타손

다른 평가변수로 전체 생존기간(OS) 및 전체 반응을 (ORR)을 포함하였다. 사전 계획된 전체 생존기간(OS) 분석은 Kd 군에서 189건, Vd 군에서 209건의 사망 발생 후 수행되었다. 추적기간의 중앙값은 약 37개월이다. Kd 군의 환자에서 Vd 군의 환자에 비해 유의하게 더 긴 전체 생존기간(OS)이 관찰되었다 (HR = 0.79;

95% CI: 0.65, 0.96; P-value = 0.01) (표 14 및 그림 4 참고).

전체 반응율(ORR)은 Kd 군에서 77%의 환자, Vd 군에서 63%의 환자에서 보였다(표 14 참고).

**표 14. Study 2 에서 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 반응율(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, 텍사메타손 군; ORR = 전체 반응율(overall response rate); PFS = 무진행 생존기간(progression-free survival); PR = 부분 반응(partial response); sCR = 엄격한 완전반응(stringent CR); Vd = 보르테조밋, 텍사메타손 군; VGPR = 매우 좋은 부분반응(very good partial response); NE = 평가할 수 없음(non-estimable)

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

^b PFS 및 ORR 은 Independent Review Committee 에서 결정한 바에 따름

^c Kaplan - Meier 추정치를 근거로 함

^d stratified Cox's model 을 근거로 함

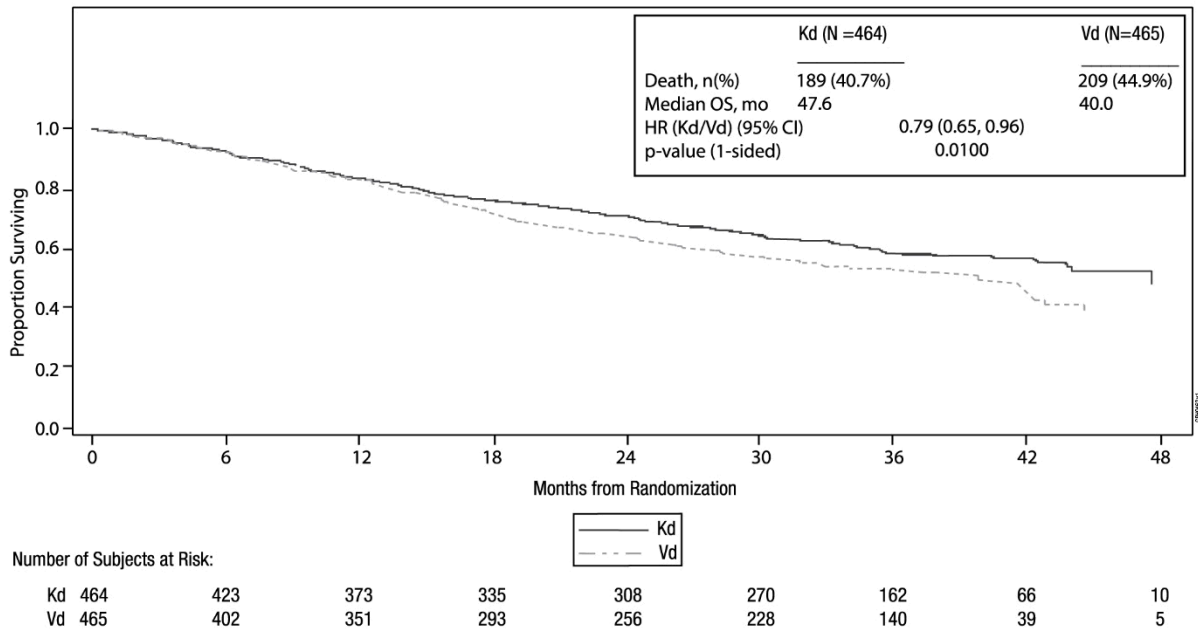
^e stratified log-rank test 을 사용하여 P-value 를 얻음

^f 정확한 신뢰구간

^g Cochran Mantel Haenszel test 을 사용하여 P-value 를 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, 텍사메타손; mo = 개월 (month); OS = 전체 생존기간 (overall survival); Vd = 보르테조미, 텍사메타손

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

3) 약리작용 및 독성시험 정보

심장독성: 이 약 3 mg/kg(체표면적 기준으로 사람의 27 mg/m²에서의 권장용량의 약 1.3 배)을 단독으로 일시(bolus) 정맥 주사한 원숭이에서 저혈압, 심박수 증가, 트로포닌-T의 혈청 증가가 나타났다.

장기 투여: 임상적으로 사용된 용량 투여 스케줄과 유사하게 랫트에서 이 약 2 mg/kg/dose 이상으로, 원숭이에서 2 mg/kg/dose 로 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/dose 의 용량은 체표면적 기준으로 사람의 27 mg/m²의 권장용량의 약 0.5 배에 해당한다. 원숭이에서 2 mg/kg/dose 의 용량은 체표면적 기준으로 사람의 27 mg/m²의 권장용량과 동등하다.

[저장방법]

밀봉용기, 차광하여 냉장 (2~8°C)보관.

[포장단위]

이 약 1 바이알/박스

[사용기한]

외부포장기재 참조 (년/월/일)

[제조원]

제조의회사 **Onyx Pharmaceuticals, Inc.**

Thousand Oaks, CA 91320-1799, USA

위탁제조사 **Patheon Manufacturing Services LLC**

5900 Martin Luther King Jr. Highway, Greenville, NC 27834, USA

Sharp Corporation (60 mg/바이알)

7451 Keebler Way, Allentown, PA 18106, USA

Amgen Manufacturing Ltd

State Rd 31 Km 24.6, Juncos, Puerto Rico 00777, USA

[수입원]

암젠코리아(유) 대한민국 서울특별시 중구 을지로 5길 19

- 제품이 분해, 변질, 손상, 오염, 또는 유효기간이 지난 경우 구입한 약국, 의원, 병원 또는 도매상에서 교환할 수 있습니다. 구입처에서 교환 또는 환불받으시기 바랍니다.
- 소비자피해보상규정에 따라 소비자 피해보상을 받을 수 있습니다.
- 의약품부작용 피해구제 신청: 한국의약품안전관리원 (Tel: 1644-6223, www.drugsafe.or.kr)
- 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템 (<http://nedrug.mfds.go.kr>) 또는 암젠코리아(유) 웹사이트 (www.amgen.co.kr)에서 개정된 최신 제품설명서를 확인하실 수 있습니다.
- 암젠코리아(유) 연락처: 00798 611 3554 (수신자부담) / 02-3434-4899 / medinfo.JAPAC@amgen.com

개정일자: 2019.08.07
 개정번호: KRKYPP106

키프롤리스™는 Amgen Inc., Amgen의 자회사 및 지사가 소유하거나 라이선스받은 상표입니다.