

이 문서는 '다잘렉스주(다라투무맴)'의 최신의 허가사항이 반영된 E-라벨입니다.

[E-라벨 목차 바로가기]

- [원료약품 및 그 분량](#)
- [성상](#)
- [효능 효과](#)
- [용법 용량](#)
- [사용상의 주의사항](#)
 1. [다음 환자에는 투여하지 말 것](#)
 2. [다음 환자에는 신중히 투여할 것](#)
 3. [약물이상반응](#)
 4. [일반적 주의](#)
 5. [임부, 수유부에 대한 투여](#)
 6. [소아 등에 대한 투여](#)
 7. [고령자에 대한 투여](#)
 8. [신장애 환자](#)
 9. [간장애 환자](#)
 10. [과량 투여시의 처치](#)
 11. [적용상의 주의](#)
 12. [기타](#)
- [사용기한](#)
- [포장단위](#)
- [저장방법](#)



다잘렉스® 주 (다라투무맙)

전문의약품 | 희귀의약품 | 정맥주사용(I.V.)

Darzalex® IV (Daratumumab)

【원료약품 및 그 분량】

• **다잘렉스주 100 mg**

1 바이알 (5 mL) 당

유효성분: 다라투무맙(별규).....100 mg

안정제: 염화나트륨.....17.5 mg

만니톨.....127.5 mg

첨가제: 빙초산, 아세트산나트륨삼수화물, 폴리소르베이트 20, 주사용수

• **다잘렉스주 400 mg**

1 바이알 (20 mL) 당

유효성분: 다라투무맙(별규)400 mg

안정제: 염화나트륨70.1 mg

만니톨510.0 mg

첨가제: 빙초산, 아세트산나트륨삼수화물, 폴리소르베이트 20, 주사용수

【성상】

무색 내지 노랑색의 액이 무색투명한 바이알에 든 주사제

【효능효과】

새롭게 진단된 조혈모세포이식이 적합하지 않은 다발골수종 환자에 대한 보르테조밍, 멜팔란 및 프레드니솔론과 병용요법

새롭게 진단된 조혈모세포이식이 적합한 다발골수종 환자에 대한 보르테조밍, 탈리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법

새롭게 진단된 조혈모세포이식이 적합하지 않은 다발골수종 환자 또는 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발골수종 환자에서 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법

이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발골수종 환자에서 보르테조밍 및 덱사메타손과의 병용요법

프로테아좀억제제와 면역조절제제를 포함하여 적어도 세 가지 치료를 받은 경우로서 재발 또는 불응성 다발골수종의 치료

【용법용량】

이 약은 주입관련반응이 나타났을 시 응급 장비에 즉각적인 접근과 적절한 의료 지원을 할 수 있는, 자격을 갖춘 전문의료인에 의해 투여되어야 한다.

모니터링

환자는 이 약을 주입하기 전/후에 주입관련반응에 대해 면밀히 모니터링 되어야 한다.

투여방법

주입 전/후 약물을 투여해야하며, 만일 주입관련반응이 나타나는 경우 적절한 의료처치를 행해야 한다.

1. 전 처치

주입관련반응의 위험을 줄이기 위하여 아래 세 종류의 약을 매번 이 약을 주입하기 1-3시간 전에 모든 환자에게 투여한다.

1) 코르티코스테로이드 (장시간 또는 중간시간 작용형)

단독요법 시

- 첫 번째 및 두 번째 투여 전, 메틸프레드니솔론 100 mg 또는 이와 동등한 용량을 정맥 투여한다. 세 번째 투여부터 용량을 감량할 수 있다. (경구 또는 정맥주사 메틸프레드니솔론 60 mg)

병용요법 시

덱사메타손 20mg(또는 이와 동등한)을 이 약을 투여하기 전 매번 투여한다. 덱사메타손이 기저요법으로의 코르티코스테로이드인 경우, 이 약의 투여일에는 덱사메타손 치료 용량이 전 처치 약물을 대신한다. 이 약 첫 번째 투여 시에는 투여 전 덱사메타손을 정맥 주사하고, 이후부터는 이 약 투여 전 경구 투여를 고려할 수 있다. 환자가 전 처치 약물로 덱사메타손을 투여받은 경우, 추가적인 기저요법으로의 코르티코스테로이드(예, 프레드니솔론)는 이 약 투여일에 투여해서는 안 된다.

2) 해열제 (경구 아세트아미노펜 650 - 1,000 mg)

3) 항히스타민제 (경구 또는 정맥투여 디펜히드라민 25 - 50 mg 또는 이와 동등한 약물)

2. 이 약의 투여

1) 새로 진단된 다발골수종

조혈모세포이식이 적합하지 않은 환자에 대한 보르테조밍, 멜팔란, 프레드니솔론과 병용요법 시 투여일정 (6주 사이클)

만 18세 이상의 성인에 대한 이 약의 권장용량은 16 mg/kg 이며, 아래 표 1의 투여 스케줄에 따라 정맥 주입한다. (주입속도는 표 6에 제시되었다.)

[표 1] 이 약을 보르테조밍, 멜팔란, 프레드니솔론과 6주 사이클 병용요법으로 투여할 경우의 투여일정(VMP: Velcade+Melphalan+Prednisolone)

주	투여일정
1주에서 6주까지	1주 간격 투여 (총 6회)
7주에서 54주까지 ^a	3주 간격 투여 (총 16회)

55주부터 질병 진행 전까지 ^b	4주 간격 투여
------------------------------	----------

^a 3주 간격 투여 일정의 첫 번째 투여는 7주차에 한다.

^b 4주 간격 투여 일정의 첫 번째 투여는 55주차에 한다.

병용약물의 권장 용법용량은 다음과 같다.

보르테조밍은 제1주기(6주)에서는 피하주사로 체표면적 당 1.3mg/m² 용량으로 1, 2, 4, 5주차에 주 2회 투여하고(제1주기: 8회 투여), 이후 8번의 주기(1 치료주기 당 각 6주)에서는 1, 2, 4, 5 주차에 주 1회 투여한다(제2~9주기: 각 주기 당 4회 투여). 멜팔란은 9mg/m² 용량으로, 프레드니솔론은 60mg/m² 용량으로 9주기(1 치료주기 당 각 6주) 동안 각각 1~4일차에 경구 투여한다(제1~9주기).

조혈모세포이식이 적합한 환자에 대한 보르테조밍, 탈리도마이드, 덱사메타손과 병용요법 시 투여일정 (4주 사이클)

만 18세 이상의 성인에 대한 이 약의 권장용량은 16 mg/kg 이며, 아래 표 2의 투여 스케줄에 따라 정맥 주입한다. (주입속도는 표 6에 제시되었다.)

[표 2] 이 약을 보르테조밍, 탈리도마이드, 덱사메타손과 4주 사이클 병용요법으로 투여할 경우의 투여일정(VTd: Velcade+Thalidomide+Dexamethasone)

치료 단계	주	투여일정
유도요법	1주에서 8주까지	1주 간격 투여 (총 8회)
	9주에서 16주까지 ^a	2주 간격 투여 (총 4회)
고용량 항암화학요법과 조혈모세포이식을 위한 중단		
공고요법	1주에서 8주까지 ^b	2주 간격 투여 (총 4회)

^a 2주 간격 투여 일정의 첫 번째 투여는 9주차에 한다.

^b 2주 간격 투여 일정의 첫 번째 투여는 ASCT 이후 치료를 재 시작하는 1주차에 한다.

병용약물의 권장 용법용량은 다음과 같다.

보르테조밍은 체표면적 당 1.3mg/m² 용량으로 2주 동안 주 2회(1, 4, 8, 11일) 투여하는 28일(4주)을 한 주기로 하여 유도요법(제1~4주기)과, 제 4주기 이후 조혈모세포이식에 이어 두 주기의 공고요법(제5~6주기)을 반복한다.

탈리도마이드는 보르테조밍을 투여하는 6주기 동안 100mg 1일 1회 경구 투여한다. 덱사메타손은 경구 또는 정맥투여로서 제1~2주기의 1,2,8,9,15,16,22,23일에 40mg을 투여하고, 제 3~4주기의 1,2 일에는 40mg, 그 이후 투약일(8, 9, 15, 16일)에는 20mg을 투여한다. 제 5~6주기에는 1, 2, 8, 9, 15, 16일에 덱사메타손 20mg을 투여한다. 이 약 다라투무맙의 투여일에는 덱사메타손 용량은 전 처치약물로서 정맥으로 투여한다. 보르테조밍, 탈리도마이드와 덱사메타손의 용량 조절은 해당 약물의 허가사항을 참조한다.

조혈모세포이식이 적합하지 않은 환자에 대한 레날리도마이드/덱사메타손과의 병용요법 (4주 사이클)

만 18세 이상의 성인에 대한 이 약의 권장용량은 16 mg/kg 이며, 아래 표 3의 투여 스케줄에 따라 정맥 주입한다. (주입속도는 표 6에 제시되었다.)

[표 3] 이 약을 단독요법 및 레날리도마이드/덱사메타손과 4주 사이클 병용요법으로 투여할 경우의 투여일정

주	투여일정
1주에서 8주까지	1주 간격 투여 (총 8회)
9주에서 24주까지 ^a	2주 간격 투여 (총 8회)
25주부터 질병 진행 전까지 ^b	4주 간격 투여

^a 2주 간격 투여 일정의 첫 번째 투여는 9주차에 한다.

^b 4주 간격 투여 일정의 첫 번째 투여는 25주차에 한다.

병용약물의 권장 용법용량은 다음과 같다.

레날리도마이드는 28일(4주)을 1 치료주기로 하여 반복투여하며, 1일~21일까지 25mg 1일 1회 경구 투여하고, 덱사메타손은 40mg/주(75세 초과 혹은 BMI 18.5 미만의 경우 20mg/주로 감량)로 경구투여 또는 정맥투여한다. 이 약 다라투무맙의 투여일에는 덱사메타손 용량이 전처치 약물을 대신한다. 레날리도마이드와 덱사메타손의 용량조절은 해당 약물의 허가사항을 참조한다.

2) 재발/불응성 다발골수종

단독요법 및 레날리도마이드/덱사메타손과의 병용요법 (4주 사이클)

만 18세 이상의 성인에 대한 이 약의 권장용량은 16 mg/kg 이며, 아래 표 4의 투여 스케줄에 따라 정맥 주입한다. (주입속도는 표 6에 제시되었다.)

[표 4] 이 약을 단독요법 및 레날리도마이드/덱사메타손과 4주 사이클 병용요법으로 투여할 경우의 투여 일정

주	투여일정
1주에서 8주까지	1주 간격 투여 (총 8회)
9주에서 24주까지 ^a	2주 간격 투여 (총 8회)
25주부터 질병 진행 전까지 ^b	4주 간격 투여

^a 2주 간격 투여 일정의 첫 번째 투여는 9주차에 한다.

^b 4주 간격 투여 일정의 첫 번째 투여는 25주차에 한다.

병용약물의 권장 용법용량은 다음과 같다.

레날리도마이드는 28일(4주)을 1 치료주기로 하여 반복투여하며, 1일~21일까지 25mg 1일 1회 경구 투여하고, 덱사메타손은 40mg/주(75세 초과 혹은 BMI 18.5 미만의 경우 20mg/주로 감량)로 경구투여 또는 정맥투여한다. 이 약 다라투무맙의 투여일에는 덱사메타손 용량이 전 처치 약물로서 투여되고, 나머지 용량은 이 약의 주입일 다음날에 투여한다. 덱사메타손 용량 감량에 해당되는 환자의 경우, 전체 20mg 용량을 이 약의 전 처치 약물로서 투여한다. 레날리도마이드와 덱사메타손의 용량조절은 해당 약물의 허가사항을 참조한다.

보르테조밍/덱사메타손과의 병용요법 (3주 사이클)

만 18세 이상의 성인에 대한 이 약의 권장용량은 16 mg/kg 이며, 아래 표 5의 투여 스케줄에 따라 정맥 주입한다. (주입속도는 표 6에 제시되었다.)

[표 5] 이 약을 보르테조밍/덱사메타손과 3주 사이클 병용요법으로 투여할 경우의 투여일정

주	투여일정
1주에서 9주까지	1주 간격 투여 (총 9회)
10주에서 24주까지 ^a	3주 간격 투여 (총 5회)
25주부터 질병 진행 전까지 ^b	4주 간격 투여

^a 3주 간격 투여 일정의 첫 번째 투여는 10주차에 한다.

^b 4주 간격 투여 일정의 첫 번째 투여는 25주차에 한다.

병용약물의 권장 용법용량은 다음과 같다.

보르테조밍은 체표면적 당 1.3mg/m² 용량으로 2주 동안 주 2회(1, 4, 8, 11일) 투여하는 21일(3주)을 한 주기로 하여 총 8번의 주기를 반복한다. 덱사메타손은 보르테조밍을 투여하는 8주기 동안 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12일에 20mg씩 경구 투여하거나(보르테조밍 1 치료주기(3주) 중 2주 간 80mg/주), 75세 초과, BMI 18.5 미만, 당뇨가 잘 조절되지 않거나 이전에 스테로이드 요법에 내약성이 낮았던 경우 20mg/주로 감량하여 투여한다. 보르테조밍과 덱사메타손의 용량 조절은 해당 약물의 허가사항을 참조한다.

이 약은 0.9% 염화나트륨액으로 희석한 후 정맥 주입한다.

약을 희석한 후에 아래의 표 6의 초기 주입 속도로 정맥 주입하여야 한다.

주입속도의 단계적 증가는 주입관련반응이 없는 경우에만 고려할 수 있다.

투여를 용이하게 하기 위해, 아래 표 6에 제시된 바와 같이 제 1주 투여 시 처음 처방된 16mg/kg 용량을 이틀 연속, 즉, 제1일 및 제 2일에 걸쳐 각 8mg/kg 씩 나누어 투여할 수 있다.

표 6. 이 약(16mg/kg)의 투여 시 주입 속도

	희석용량	초기 속도 (1시간)	속도 증가 ^a	최대 속도
첫 번째 투여 (제 1주)				
옵션 1 (단회 투여)				
제 1주 제 1일 (16mg/kg)	1000 mL	50 mL/hour	매시간 50 mL/hour	200 mL/hour
옵션 2 (분할 투여)				

제 1주 제 1일 (8mg/kg)	500 mL	50 mL/hour	매시간 50 mL/hour	200 mL/hour
제 1주 제 2일 (8mg/kg)	500 mL	50 mL/hour	매시간 50 mL/hour	200 mL/hour
두 번째 투여 (제 2주, 16mg/kg) ^b	500 mL	50 mL/hour	매시간 50 mL/hour	200 mL/hour
이후 투여(제 3주부터 계속, 16mg/kg) ^c	500 mL	100 mL/hour	매시간 50 mL/hour	200 mL/hour

^a 주입속도의 단계적 증가는 주입관련반응이 없는 경우에만 고려한다.

^b 16mg/kg 용량을 500mL로 희석하는 것은 제 1주 투여 시 주입관련반응이 없었을 때만 가능하다. 그렇지 않을 경우, 1000mL로 희석한다.

^c 이전의 모든 투여에서 주입관련반응이 없었을 때만, '이후 투여(제 3주부터 계속)'에 명시된 초기 속도(100mL/hour)로 투여한다. 그렇지 않을 경우, 계속하여 표에 명시된 '두 번째 투여(제 2주)'의 주입 속도 지시를 따라야 한다.

투여일이 지났을 경우

계획된 투약일에 투여를 못했을 경우, 가능한 빨리 투여를 시작한다. 이에 따라 투여일정을 조정하고, 치료 간격을 유지할 수 있도록 한다.

용량 조절

이 약의 용량 감소는 권장하지 않는다. 혈액학적 독성이 나타나는 경우 혈구 수 회복을 위해 투여 지연이 필요할 수 있다. 병용약물에 대한 투여 정보는 해당 약물의 허가사항을 참조한다.

3. 주입 후 약물

지연된 주입관련반응의 위험을 줄이기 위하여 주입 후 약물을 다음과 같이 투여한다.

단독요법 시

매번 이 약을 투여한 이후 2일 동안(주입 후 다음 날 부터 시작) 경구 코르티코스테로이드(메틸프레드니솔론 20 mg 또는 이와 동등한 용량의 중간 시간 또는 장시간 작용형 코르티코스테로이드)를 투여한다.

병용요법 시

이 약 투여 다음 날 저용량 경구 메틸프레드니솔론(20mg 이하의 용량) 또는 이와 동등한 약물 투여를 고려한다. 그러나 기저 요법(background regimen)으로 코르티코스테로이드(예, 덱사메타손, 프레드니솔론)를 이 약 투여 다음 날 투여할 경우, 추가적인 주입 후 약물은 필요하지 않을 수 있다.

만성 폐쇄성 폐질환의 병력이 있는 환자의 경우 단시간 및 장시간 작용형 기관지확장제 및 흡입용 코르티코스테로이드를 포함한 주입 후 약물의 사용을 고려한다. 초기 4번째 주입까지 환자가 주요 주입관련반응을 겪지 않는다면

의사의 판단에 따라 이 흡입용 주입 후 약물의 투여를 중단할 수 있다.

4. 주입관련반응의 관리

1-2등급(경증-중등증) 주입관련반응: 주입을 일시적으로 중단하고 적절히 증상을 치료한다. 증상이 완화되면, 이전 속도의 절반 이내 속도로 주입을 재개할 수 있다. 추가 증상이 나타나지 않으면, 치료 용량에 적절한 단위 및 주기로 최대 200mL/hr까지 주입속도를 다시 증가시킬 수 있다. (표 6 참조)

3등급(중증) 주입관련반응: 주입을 일시적으로 중단하고, 증상을 치료하기 위한 적절한 조치를 해야 한다. 증상이 완화되면 이전 속도의 절반 이내 속도로 주입을 재개하는 것을 고려한다. 만약 환자가 추가 증상을 호소하지 않으면 적절한 용량과 간격으로 주입속도를 증량할 수 있다. (표 6 참조) 3등급에 해당하는 증상이 재발할 경우 위의 과정을 반복한다. 만약 환자가 3등급 이상의 주입관련증상이 3번 발생하면 이 약을 영구적으로 중단한다.

4등급(생명을 위협하는) 주입관련반응: 주입을 멈추고 치료를 영구적으로 중단해야 한다.

【사용상의 주의사항】

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 또는 이 약의 구성성분에 중증의 과민반응 이력이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 이전에 이 약에 대한 주입관련반응 이력이 있는 환자
- 2) 기저요법으로 인해 유도된 호중구감소증이 있는 환자
- 3) 기저요법으로 인해 유도된 혈소판감소증이 있는 환자

3. 약물이상반응

1) 임상시험에서 보고된 약물이상반응

아래에 기술한 안전성 정보는 이 약(16mg/kg)에 노출된 2066명의 다발골수종 환자 자료를 바탕으로 하며, 여기에는 이 약을 단독요법으로 투여 받은 156명의 환자와 기저요법과 병용하여 이 약을 투여 받은 1910명의 환자가 포함되었다.

가장 빈번한(20% 이상) 약물이상반응은 주입관련반응, 피로, 구역, 설사, 변비, 발열, 호흡곤란, 기침, 호중구감소증, 혈소판감소증, 빈혈, 말초부종, 무력증, 말초감각신경병증, 상기도감염이었다. 중대한 약물이상반응은 패혈증, 폐렴, 기관지염, 상기도감염, 폐부종, 독감, 발열, 탈수, 설사, 심방세동이었다. 아래 표 1은 이 약을 투여 받은 환자에서 나타난 약물이상반응을 나타낸다.

표 1. 이 약 16mg/kg를 투여 받은 다발골수종 환자에게서 나타난 약물이상반응

기관계 분류	약물이상반응
--------	--------

감염 및 기생충 감염	상기도감염 ⁺ , 폐렴 ⁺ , 기관지염 ⁺ , 요로감염, 패혈증 ⁺ , 거대세포바이러스 감염 ⁺
혈액 및 림프계 이상	호중구감소증 ⁺ , 혈소판감소증 ⁺ , 빈혈 ⁺ , 림프구감소증 ⁺ , 백혈구감소증 ⁺
면역계 이상	저감마글로불린혈증 ⁺
대사 및 영양 이상	식욕감소, 저칼륨 혈증 ⁺ , 고혈당증, 저칼슘혈증, 탈수
각종 정신 장애	불면 [*]
신경계 이상	말초 신경 병증 ⁺ , 두통, 감각이상, 어지러움 [*] , 실신
심장계 이상	심방세동
혈관계 이상	고혈압 ⁺
호흡기, 흉부 및 종격 이상	기침 ⁺ , 호흡곤란 ⁺ , 폐부종 ⁺
위장관계 이상	변비, 설사, 구역, 구토, 복통 ⁺ , 췌장염 ⁺
기타 피부 및 피하 조직 장애	발진 [*] , 소양증 [*]
근골격계 및 결합조직 이상	근골격 통증 ⁺ , 관절통 [*] , 근육연축
전신 이상 및 투여 부위 상태	말초부종 ⁺ , 피로, 발열, 무력증, 오한
손상, 중독 및 투여의 합병증	주입관련반응 [#]

⁺ 용어 묶음을 나타냄.

[#] 주입관련반응은 시험자가 주입과 관련되었다고 판단한 용어들을 포함한다. 주입관련반응 항목을 참고한다.

^{*} 다라투무맙 피하주사 제형의 임상시험에 따라, 약물이상반응으로 평가됨.

(1) 새롭게 진단된 다발골수종 환자에서 보르테조밍(V), 멜팔란(M) 및 프레드니솔론(P)과 병용투여한 임상시험에서의 약물이상반응

아래 표 2에 기술된 부작용은 3상 활성-대조 임상시험(MMY3007)에서, D-VMP군에서의 중간치료기간인 14.7개월(0~25.8개월)동안 그리고 VMP군에서는 중간치료기간인 12개월(0.1~14.9개월) 동안 나타낸 것이다. 가장 빈번한(20% 이상) 이상반응은 주입관련반응, 상기도감염 및 말초부종이었다. VMP군 대비 D-VMP군에서 적어도 2% 이상 발생한 중대한 약물이상반응은 폐렴(D-VMP 11% vs VMP 4%), 상기도감염(D-VMP 5% vs VMP 1%) 및 폐부종(D-VMP 2% vs VMP 0%)이었다.

표 2. MMY3007 시험에서 보고된 약물이상반응

기관계 분류	D-VMP (N=346)			VMP (N=354)		
	모든	3등급(%)	4등급(%)	모든	3등급(%)	4등급(%)
약물이상반응						

	등급(%)			등급(%)		
주입관련반응 ^a	28	4	1	0	0	0
전신 이상 및 투여 부위 상태						
말초부종 ^b	21	1	< 1	14	1	0
감염 및 기생충 감염						
상기도감염 ^b	48	5	0	28	3	0
폐렴 ^b	16	12	< 1	6	5	< 1
호흡기, 흉부 및 종격 이상						
기침 ^b	16	< 1	0	8	< 1	0
호흡곤란 ^b	13	2	1	5	1	0
폐부종 ^b	2	1	< 1	< 1	< 1	0
혈관계 이상						
고혈압 ^b	10	4	< 1	3	2	0

D-VMP=다라투무맙-보르테조밍-멜팔란-프레드니솔론, VMP=보르테조밍-멜팔란-프레드니솔론

^a 주입관련반응은 시험자가 주입과 관련되었다고 판단한 용어들을 포함한다. 주입관련반응항을 참고한다.

^b 용어 묶음을 나타냄.

*참고: D-VMP군에서 10% 이상의 환자에서 발생하고, 적어도 5% 이상의 빈도로 발생한 약물이상반응이 기술됨. 또한, VMP군에 비해 D-VMP군에서 적어도 2% 이상 발생한 중대한 약물이상반응이 나열됨.

치료기간 동안 베이스라인 대비 악화된 임상검사치는 아래 표 3과 같다.

표 3. MMY3007 시험에서의 투여 후 발생한 혈액 임상검사치 이상

	D-VMP (N=346)			VMP (N=354)		
	모든 등급(%)	3등급(%)	4등급(%)	모든 등급(%)	3등급(%)	4등급(%)
빈혈	47	18	0	50	21	0
혈소판감소증	88	27	11	88	26	16
호중구감소증	86	34	10	87	32	11
림프구감소증	85	46	12	83	44	9

D-VMP=다라투무맙-보르테조밍-멜팔란-프레드니솔론, VMP=보르테조밍-멜팔란-프레드니솔론

(2) 새롭게 진단된 다발골수종 환자에서 보르테조밍(V), 탈리도마이드(T) 및 덱사메타손(d)과 병용투여한 임상시험에서의 약물이상반응

아래 표 4에 기술된 부작용은 3상 활성-대조 임상시험(MMY3006)에서 이식 후 최대 100일까지 이 약에 대한 노출을 나타낸다. 유도요법/이식(ASCT)/공고요법의 평균 기간은 DVTd 군에서는 8.9개월(7.0~12.0개월)이었고, VTd 군에서는 8.7개월(6.4~11.5개월)이었다. 가장 빈번한(20% 이상) 이상반응은 주입관련반응, 구역, 발열, 상기도감염 및 기관지염이었다. VTd군 대비 DVTd군에서 적어도 2% 이상 발생한 중대한 약물이상반응은 기관지염(DVTd 2% vs VTd <1%) 및

폐렴((DVTd 6% vs VTd 4%)이었다.

표 4. MMY3006 시험에서 보고된 약물이상반응

기관계 분류	DVTd (N=536)			VTd (N=538)		
	모든 등급(%)	3등급(%)	4등급(%)	모든 등급(%)	3등급(%)	4등급(%)
주입관련반응 ^a	35	3	<1	0	0	0
위장관계 이상						
구역	30	4	0	24	2	<1
구토	16	2	0	10	2	0
전신 이상 및 투여 부위 상태						
발열	26	2	<1	21	2	0
감염 및 기생충 감염						
상기도감염 ^b	27	1	0	17	1	0
기관지염 ^c	20	1	0	13	1	0
호흡기, 흉부 및 종격 이상						
기침 ^d	17	0	0	9	0	0
혈관계 이상						
고혈압	10	4	0	5	2	0

DVTd=다라투무맙-보르테조밍-탈리도마이드-덱사메타손, VTd=보르테조밍-탈리도마이드-덱사메타손

^a 주입관련반응은 시험자가 주입과 관련되었다고 판단한 용어들을 포함한다. 주입관련반응 항을 참고한다.

^b 후두염, 바이러스성 후두염, 메타뉴모바이러스 감염, 비인두염, 구인두 칸디다증, 인두염, 호흡기 세포융합 바이러스 감염, 호흡기 감염, 바이러스성 호흡기감염, 비염, 리노바이러스 감염, 부비동염, 편도선염, 기관염, 상기도 감염, 바이러스성 인두염, 바이러스성 비염, 바이러스성 상기도감염

^c 모세기관지염, 기관지염, 만성기관지염, 호흡기 세포융합 바이러스성 기관지염, 기관기관지염

^d 기침, 객담을 수반하는 기침

*참고: DVTd군에서 10% 이상의 환자에게서 발생하고, 적어도 5% 이상의 빈도로 발생한 약물이상반응이 기술됨.

치료기간 동안 베이스라인 대비 악화된 임상검사치는 아래 표 5과 같다.

표 5. MMY3006 시험에서의 투여 후 발생한 혈액 임상검사치 이상

	DVTd (N=536)			VTd (N=538)		
	모든 등급(%)	3등급(%)	4등급(%)	모든 등급(%)	3등급(%)	4등급(%)
빈혈	36	4	0	35	5	0
혈소판감소증	81	9	5	58	8	3
백혈구감소증	82	14	10	57	6	9

호중구감소증	63	19	14	41	10	9
림프구감소증	95	44	15	91	37	10

DVTd=다라투무맙-보르테조밍-탈리도마이드-덱사메타손, VTd=보르테조밍-탈리도마이드-덱사메타손

(3) 새롭게 진단된 다발골수종 환자에서 레날리도마이드(R) 및 덱사메타손(d)과 병용투여한 임상시험에서의 약물이상반응

아래 표 6에 기술된 부작용은 3상 활성-대조 임상시험(MMY3008)에서, DRd군에서의 중간치료기간인 25.3개월(0.1~40.44개월)동안 그리고 Rd군에서는 중간치료기간인 21.3개월(0.03~40.64개월) 동안 나타낸 것이다. 가장 빈번한(20% 이상) 이상반응은 주입관련반응, 설사, 변비, 구역, 말초부종, 피로, 요통, 무력증, 발열, 상기도감염, 기관지염, 폐렴, 식욕감소, 근육연축, 말초감각신경병증, 호흡곤란 및 기침이었다. Rd군 대비 DRd군에서 적어도 2% 이상 발생한 중대한 약물이상반응은 탈수(DRd 2% vs Rd <1%), 기관지염(DRd 4% vs Rd 2%) 및 폐렴 pneumonia (DRd 15% vs Rd 8%)이었다.

표 6. MMY3008 시험에서 보고된 약물이상반응

기관계 분류	DRd (N=364)			Rd (N=365)		
	모든 등급(%)	3등급(%)	4등급(%)	모든 등급(%)	3등급(%)	4등급(%)
주입관련반응 ^a	41	2	<1	0	0	0
위장관계 이상						
설사	57	7	0	46	4	0
변비	41	1	<1	36	<1	0
구역	32	1	0	23	1	0
구토	17	1	0	12	<1	0
전신 이상 및 투여 부위 상태						
말초부종 ^b	41	2	0	33	1	0
피로	40	8	0	28	4	0
요통	34	3	<1	26	3	<1
무력증	32	4	0	25	3	<1
발열	23	2	0	18	2	0
오한	13	0	0	2	0	0
감염 및 기생충 감염						
상기도감염 ^c	52	2	<1	36	2	<1
기관지염 ^d	29	3	0	21	1	0
폐렴 ^e	26	14	1	14	7	1
요로감염	18	2	0	10	2	0
대사 및 영양 이상						

식욕감소	22	1	0	15	<1	<1
고혈당증	14	6	1	8	3	1
저칼슘혈증	14	1	<1	9	1	1
근골격계 및 결합조직 이상						
근육연축	29	1	0	22	1	0
신경계 이상						
말초감각신경병증	24	1	0	15	0	0
두통	19	1	0	11	0	0
감각이상	16	0	0	8	0	0
호흡기, 흉부 및 종격 이상						
호흡곤란 ^f	32	3	<1	20	1	0
기침 ^g	30	<1	0	18	0	0
혈관계 이상						
고혈압 ^h	13	6	<1	7	4	0

DRd=다라투무맙-레날리도마이드-덱사메타손, Rd=레날리도마이드-덱사메타손

^a 주입관련반응은 시험자가 주입과 관련되었다고 판단한 용어들을 포함한다. 주입관련반응항을 참고한다.

^b 일반적인 부종, 중력성 부종, 부종, 말초부종, 말초 부음

^c 급성 부비동염, 박테리아성 비염, 후두염, 메타뉴모바이러스 감염, 비인두염, 구인두 칸디다증, 인후염, 호흡기 세포융합 바이러스 감염, 호흡기 감염, 바이러스성 호흡기감염, 비염, 리노바이러스 감염, 부비동염, 편도선염, 기관염, 상기도 감염, 바이러스성 인후염, 바이러스성 비염, 바이러스성 상기도감염

^d 모세기관지염, 기관지염, 바이러스성 기관지염, 호흡기 세포융합 바이러스성 기관지염, 기관기관지염

^e 비정형성 폐렴, 기관지폐 아스페르길루스증, 폐감염, 폐포자충 감염, 폐포자충 폐렴, 폐렴, 흡인성 폐렴, 폐렴구균성 폐렴, 바이러스성 폐렴, 폐진균증

^f 호흡곤란, 운동성 호흡곤란

^g 기침, 객담을 수반하는 기침

^h 혈압 증가, 고혈압

*참고: DRd군에서 10% 이상의 환자에게서 발생하고, 적어도 5% 이상의 빈도로 발생한 약물이상반응이 기술됨.

치료기간 동안 베이스라인 대비 악화된 임상검사치는 아래 표 7과 같다.

표 7. MMY3008 시험에서의 투여 후 발생한 혈액 임상검사치 이상

	DRd (N=364)			Rd (N=365)		
	모든 등급(%)	3등급(%)	4등급(%)	모든 등급(%)	3등급(%)	4등급(%)
빈혈	47	13	0	57	24	0
혈소판감소증	67	6	3	58	7	4
백혈구감소증	90	30	5	82	20	4

호중구감소증	91	39	17	77	28	11
림프구감소증	84	41	11	75	36	6

DRd=다라투무맙-레날리도마이드-덱사메타손, Rd=레날리도마이드-덱사메타손

(4) 재발/불응성 다발골수종 환자에서 레날리도마이드(R) 및 덱사메타손(d)과 병용투여한 임상시험에서의 약물이상반응

아래 표 8에 기술된 부작용은 3상 활성-대조 임상시험(MMY3003)에서, DRd군에서의 중간치료기간인 13.1개월(0~20.7개월)동안 그리고 Rd군에서는 중간치료기간인 12.3개월(0.2~20.1개월) 동안 나타낸 것이다. 가장 빈번한(20% 이상) 이상반응은 주입관련반응, 설사, 구역, 피로, 발열, 상기도감염, 근육연축, 기침 및 호흡곤란이었다. 중대한 약물이상반응은 폐렴, 상기도 감염, 독감 및 발열이었다. 약물이상반응으로 인해 DRd 군에서는 7% (n=19), Rd군에서는 8%(n=22)의 환자가 중단되었다.

표 8. MMY3003 시험에서 보고된 약물이상반응

기관계 분류	DRd (N=283)			Rd (N=281)		
	모든 등급(%)	3등급(%)	4등급(%)	모든 등급(%)	3등급(%)	4등급(%)
약물이상 반응						
주입관련 반응 ^a	48	5	0	0	0	0
위장관계 이상						
설사	43	5	0	25	3	0
구역	24	1	0	14	0	0
구토	17	1	0	5	1	0
전신 이상 및 투여 부위 상태						
피로	35	6	< 1	28	2	0
발열	20	2	0	11	1	0
감염 및 기생충 감염						
독감	7	3	0	5	1	0
폐렴 ^b	19	10	2	15	7	2
상기도감염 ^b	65	6	< 1	51	4	0
근골격계 및 결합조직 이상						
근육연축	26	1	0	19	2	0
신경계 이상						
두통	13	0	0	7	0	0
호흡기, 흉부 및 종격 이상						
기침 ^b	30	0	0	15	0	0

호흡곤란	21	3	< 1	12	1	0
------	----	---	-----	----	---	---

DRd=다라투무맙-레날리도마이드-덱사메타손, Rd=레날리도마이드-덱사메타손

^a 주입관련반응은 시험자가 주입과 관련되었다고 판단한 용어들을 포함한다. 주입관련반응항을 참고한다.

^b 용어 묶음을 나타냄.

*참고: DRd군에서 10% 이상의 환자에게서 발생하고, 적어도 5% 이상의 빈도로 발생한 약물이상반응이 기술됨. 또한, Rd군에 비해 DRd군에서 적어도 2% 이상 발생한 중대한 약물이상반응이 나열됨.

치료기간 동안 베이스라인 대비 악화된 임상검사치는 아래 표 9와 같다.

표 9. MMY3003 시험에서의 투여 후 발생한 혈액 임상검사치 이상

	DRd (N=283)			Rd (N=281)		
	모든 등급(%)	3등급(%)	4등급(%)	모든 등급(%)	3등급(%)	4등급(%)
빈혈	52	13	0	57	19	0
혈소판감소증	73	7	6	67	10	5
호중구감소증	92	36	17	87	32	8
림프구감소증	95	42	10	87	32	6

DRd=다라투무맙-레날리도마이드-덱사메타손, Rd=레날리도마이드-덱사메타손

(5) 재발/불응성 다발골수종 환자에서 보르테조미(V) 및 덱사메타손(d)과 병용투여한 임상시험에서의 약물이상반응

아래 표 10에 기술된 부작용은 3상 활성-대조 임상시험(MMY3004)에서, DVd군에서의 중간치료기간인 6.5개월(0~14.8개월)동안 그리고 Vd군에서는 중간치료기간인 5.2개월(0.2~8.0개월) 동안 나타낸 것이다. 가장 빈번한(20% 이상) 이상반응은 주입관련반응, 설사, 말초부종, 상기도감염, 말초감각신경병증, 기침 및 호흡곤란이었다. 중대한 약물이상반응은 설사, 강기도감염 및 심방세동이었다. 약물이상반응으로 인해 DVd 군에서는 7% (n=18), Vd군에서는 9%(n=22)의 환자가 중단되었다.

표 10. MMY3004 시험에서 보고된 약물이상반응

기관계 분류	DVd (N=243)			Vd (N=237)		
약물이상반응	모든 등급(%)	3등급(%)	4등급(%)	모든 등급(%)	3등급(%)	4등급(%)
주입관련반응 ^a	45	9	0	0	0	0
심장계 이상						
심방세동	5	1	1	2	1	0
위장관계 이상						
설사	32	3	< 1	22	1	0
구토	11	0	0	4	0	0
전신 이상 및 투여 부위 상태						

말초부종 ^b	22	1	0	13	0	0
피로	16	1	0	11	1	0
감염 및 기생충 감염						
상기도감염 ^b	44	6	0	30	3	< 1
신경계 이상						
말초감각신경병증	47	5	0	38	6	< 1
호흡기, 흉부 및 종격 이상						
기침 ^b	27	0	0	14	0	0
호흡곤란 ^b	21	4	0	11	1	0

DVd =다라투무맙-보르테조밍-덱사메타손, Vd=보르테조밍-덱사메타손

^a 주입관련반응은 시험자가 주입과 관련되었다고 판단한 용어들을 포함한다. 주입관련반응향을 참고한다.

^b 용어 묶음을 나타냄.

*참고: DVd군에서 10% 이상의 환자에게서 발생하고, 적어도 5% 이상의 빈도로 발생한 약물이상반응이 기술됨. 또한, Vd군에 비해 DVd군에서 적어도 2% 이상 발생한 중대한 약물이상반응이 나열됨.

치료기간 동안 베이스라인 대비 악화된 임상검사치는 아래 표 11과 같다.

표 11. MMY3004 시험에서의 투여 후 발생한 혈액 임상검사치 이상

	DVd (N=243)			Vd (N=237)		
	모든 등급(%)	3등급(%)	4등급(%)	모든 등급(%)	3등급(%)	4등급(%)
빈혈	48	13	0	56	14	0
혈소판감소증	90	28	19	85	22	13
호중구감소증	58	12	3	40	5	<1
림프구감소증	89	41	7	81	24	3

DVd =다라투무맙-보르테조밍-덱사메타손, Vd=보르테조밍-덱사메타손

2) 특정 이상사례

(1) 주입관련반응

임상시험(단독 또는 병용요법으로 이 약을 투여 받은 환자(n=2066))에서 치료기간 중에 환자의 37%가 첫 번째(제 1주, 16mg/kg) 주입에서 주입관련반응을 경험했다. 이 약 제 2주 주입 시 주입관련반응의 빈도는 2%였고, 그 이후 주입 시 누적하여 6%이었다. 제 2주 혹은 그 이후 주입 시 3/4등급의 주입관련반응은 1% 미만에서 나타났다.

주입관련반응 발생까지 시간은 중앙값 1.5시간(범위: 0-72.8시간)이었으며 주입관련반응의 36%는 투여 조절을 요했다. 16mg/kg 용량 주입 시간은 대략적으로 첫 투여 시 중앙값 7시간, 두 번째 투여 시 중앙값 4시간, 그 이후 투여에서는 중앙값 3시간이었다.

중증의 주입관련반응으로 기관지연축, 호흡곤란, 후두부종, 폐부종, 저산소증, 고혈압을 포함하였다. 그 외 주입관련반응으로는 코막힘, 기침, 오한, 인후 자극, 구역, 구토를 포함하였다.

중양값 3.75개월(범위: 2.4-6.9)에서 조혈모세포이식(ASCT) (MMY3006 연구)으로 인해 이 약의 투여가 중단된 경우, 이 약을 재 시작했을 때 이식 후 첫 주입 시 주입관련반응의 발생률은 11%이었다. 투여 재개 시 주입 속도/희석 용량은 이식으로 인해 중단하기 전 마지막 이 약의 주입 때 사용된 것이었다. 이식 후 이 약의 재개 시 발생하는 주입관련반응은 증상 및 중증도(3/4등급: <1%)의 측면에서 2주 차 또는 그 이후의 주입 시 이전의 연구에서 보고된 바와 동일하였다.

MMY1001 임상시험에서, 병용요법으로 이 약을 투여 받은 환자(n=97)들이 첫 번째(제 1주) 이 약 16mg/kg 용량을 이틀에 나누어, 즉 제 1일 및 제 2일에 각 8mg/kg 씩 투여 받았다. 모든 등급의 주입관련반응 발생률은 42%였고, 이 중 제 1주 제 1일에 주입관련반응을 경험한 환자는 36%, 제 1주 제 2일에는 4%, 그 이후 주입 시 8%이었다. 주입관련반응 발생까지 시간은 중양값 1.8시간(범위: 0.1-5.4시간)이었다. 주입관련반응으로 인한 치료의 일시 중단 발생률은 30%였다. 주입 시간 중양값은 제 1주 제 1일 4.2시간, 제 1주 제 2일 4.2시간, 그 이후 투여에서는 3.4 시간이었다.

(2) 감염

이 약 병용요법 연구에서 3 또는 4등급의 감염이 아래와 같이 보고되었다.

- 재발/불응성 환자에 대한 연구: DVd: 21%, Vd: 19%, DRd: 28%, Rd: 23%, DPd: 28%, DKd^a: 36%, Kd^a: 27% ; DKd^b: 21%
 - ^a 카르필조립 20/56mg/m² 용량으로 2주 간격으로 투여
 - ^b 카르필조립 20/70mg/m² 용량으로 1주 간격으로 투여
- 새롭게 진단된 환자에 대한 연구: D-VMP: 23%, VMP: 15%, DRd: 32%, Rd:23%, DVTd: 22%, VTd: 20%

각 연구에서 폐렴은 가장 흔하게 보고된 중증(3 또는 4등급) 감염이었다.

활성대조군 연구에서 감염으로 인한 치료 중단은 1-4%의 환자에서 나타났다.

치명적인 감염은 주로 폐렴 및 패혈증에 기인하였다.

이 약 병용요법 연구에서 5등급의 치명적 감염이 아래와 같이 보고되었다.

- 재발/불응성 환자에 대한 연구: DVd: 1%, Vd: 2%, DRd: 2%, Rd: 1%, DPd: 2%, DKd^a : 5%, Kd^a: 3% ; DKd^b: 0%
 - ^a 카르필조립 20/56mg/m² 용량으로 2주 간격으로 투여
 - ^b 카르필조립 20/70mg/m² 용량으로 1주 간격으로 투여
- 새롭게 진단된 환자에 대한 연구: D-VMP: 1%, VMP: 1%, DRd: 2%, Rd:2%, DVTd: 0%, VTd: 0%

(3) 대상포진 바이러스 재활성화

이 약 임상시험 일부에서 대상포진 바이러스 재활성화 예방요법이 권장되었다. 단독요법 연구에서는 임상시험 환자 중 3%에서, 병용요법 연구에서는 이 약 투여 환자 중 2-5%에서 대상포진 감염이 보고 되었다.

3) 면역원성

이 약의 단일 요법 및 병용 요법을 투여 받은 다발 골수종 환자의 1%미만에서 치료로 인한 항-다라투무맙 항체가 생성되었다.

면역원성 자료는 사용한 시험법의 민감도와 특이성에 크게 좌우된다. 또한, 이 시험법에서 관찰된 양성 결과의 발생률은 시료 처리, 시료 수집 시점, 약물 간섭, 병용약물, 기저 질환 등을 포함하는 여러 요인의 영향을 받을 수 있다. 따라서, 이 약의 항체 발생률을 다른 품목의 항체발생률과 비교하는 것은 오해의 소지가 있을 수 있다.

4) 시판 후 자료

다라투무맙의 시판 후 경험에서 확인된 약물이상반응을 표 12에 나타내었다.

표 12. 시판 후 보고 된 약물이상반응

기관계 분류	약물이상반응
면역계 이상	아나필락시스 반응
감염 및 기생충 감염	COVID-19
	B형 간염 바이러스(HBV) 재활성화

5) 국내 시판 후 연구 결과

국내에서 4년동안 성인 다발골수종 환자 125명을 대상으로 실시한 시판 후 관찰 연구 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 96.80% (121/125명, 총 702건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

표 13. 국내 시판 후 연구 결과에 따른 중대한 약물이상반응 및 예상하지 못한 약물이상반응

		중대한 약물이상반응 3.20%(4/125 명, 4 건)	예상하지 못한 약물이상반응 20.80%(26/125 명, 32 건)
흔하게 (1% ~ 10% 미만)	전신 장애 및 투여 부위 병태		홍통
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애		콧물, 구인두 통증
	감염 및 기생충 감염	폐렴	
	각종 신경계 장애		어지러움
	각종 혈관 장애		홍조
흔하지 않게	전신 장애 및 투여 부위 병태		한랭감, 종창

(0.1% ~ 1% 미만)	호흡기, 흉곽 및 종격 장애		인두 종창, 천명
	각종 위장관 장애		구내염
	임상 검사	간 기능 시험 증가	간 기능 시험 증가, 산소 포화도 감소
	감염 및 기생충 감염	패혈증	
	각종 신경계 장애		진전, 반신 불완전 마비, 신경통
	피부 및 피하 조직 장애		식은땀, 발진, 피부염, 홍반, 다한증
	손상, 중독 및 시술 합병증		열 화상
	신장 및 요로 장애		질소 혈증
	각종 눈 장애		눈 건조
	각종 심장 장애		동성빈맥

4. 일반적 주의

1) 주입관련반응

이 약은 아나필락시스 반응을 포함하는 중대한 주입관련반응을 야기할 수 있다. 이러한 반응은 생명을 위협할 수 있으며 치명적 결과가 보고된 바 있다. 환자를 주입 중, 그리고 주입 후에 걸쳐 모니터링한다.

임상시험에서, 이 약을 투여 받은 약 절반의 환자에서 주입관련반응이 보고되었다. 주입관련반응의 대부분은 첫 번째 주입시 일어났고, 1-2등급이었다. 4%의 환자는 2회 이상의 투여에서 주입관련반응이 나타났다. 기관지연축, 저산소증, 호흡곤란, 고혈압, 후두부종, 폐부종, 심근경색, 안구 이상 반응(맥락막 삼출, 급성 근시, 급성 우각 폐쇄성 녹내장을 포함)을 포함한 중증의 주입관련반응이 발생하였다. 증상 및 징후로는 오한, 구역, 구토 뿐 아니라 코막힘, 기침, 인후 자극과 같은 호흡기 증상을 포함할 수 있다. 덜 흔하게 나타난 증상으로는 썩썩거림, 알레르기성 비염, 발열, 가슴 불편함, 가려움증, 저혈압 및 둔화된 시야 등이 있었다.

이 약의 투여 전에 주입관련반응의 위험을 감소시키기 위하여 환자에게 항히스타민제, 해열제, 코르티코스테로이드를 투여한다. 중증도에 상관없이 주입관련반응이 나타나면 이 약물의 주입을 중단하고, 필요시, 주입관련반응에 대한 의료 처치/보조치료를 행한다. 1, 2, 3등급 반응을 보였던 환자는, 주입 재개시 주입속도를 감소시킨다. 아나필락시스 반응 또는 생명을 위협하는(4등급) 주입관련반응이 발생하면, 치료를 영구적으로 중단하고 적절한 응급 치료를

시행한다. 안구 증상이 발생하면 이 약 주입을 중단하고 이 약 투여를 다시 시작하기 전에 즉시 안과 검진을 받아야 한다. (용법용량 참조)

2) 호중구감소증/혈소판감소증

이 약은 기저 요법으로 인해 유도된 호중구감소증과 혈소판감소증을 악화시킬 수 있다. (2. 약물이상반응 참조)

기저 요법의 허가사항에 따라 주기적으로 전혈구 수를 모니터링 한다. 호중구 감소가 있는 환자에서 감염의 징후에 대해 모니터링한다. 혈구 수 회복을 위해 투여 지연이 필요할 수 있다. 이 약의 용량 감소는 권장하지 않는다. 수혈 또는 성장인자와 함께 보조 치료를 고려한다.

3) 대상포진 바이러스 재활성화

의사는 이 약으로 치료중인 환자에게 대상포진 바이러스 재활성화를 방지하기 위해 항바이러스 예방요법의 사용을 고려해야 한다.

4) B형 간염 바이러스(HBV) 재활성화

일부 치명적인 사례를 포함한 B형 간염 바이러스(HBV) 재활성화가 이 약으로 치료 받은 환자에서 보고 되었다. 이 약으로 치료를 시작하기 전, 모든 환자에게 HBV 스크리닝을 시행해야 한다.

혈청 검사 결과 HBV 양성인 환자는 이 약 투여 중 그리고 이 약 투여 종료 후 최소 6개월 동안 HBV 재활성화의 임상적, 실험실적 징후를 모니터링한다. 최신 임상 지침에 따라 환자를 관리한다. 임상적으로 필요한 경우 간 질환 전문의의 자문을 고려한다.

이 약을 투여하는 동안 HBV 재활성화가 나타난 경우, 이 약 및 병용요법(스테로이드, 항암화학요법) 치료를 중단하고, 적절한 치료를 진행한다. HBV 재활성화가 적절히 조절되고 있는 환자에서 이 약의 재개는 HBV 전문의와 상의하여야 한다.

5) 간접 항글로불린검사에서의 간섭(간접쿰스검사)

- 이 약은 적혈구에서 낮은 농도로 발견되는 CD38에 결합하여 간접쿰스검사서 양성을 나타낼 수 있다. 이 약으로 인한 간접쿰스검사의 양성은 마지막 약물 투여 후 6개월 동안 지속될 수 있다. 이 약은 적혈구와 결합하여 환자의 혈액에 있는 소수항원(minor antigen)에 대한 항체 검출을 방해할 수 있다. 환자의 ABO 와 Rh 혈액형의 결과에는 영향을 미치지 않는다. 표현형 검사는 환자가 이 약을 투여하기 전에 시행되어야 한다. 적혈구 유전형 검사는 이 약의 영향을 받지 않는다. 수혈을 계획하게 되면 혈액은행에 이러한 간접 항글로불린 검사의 방해요소에 대해 알려야 한다. 만약 긴급 수혈이 요구되는 경우, 혈액은행의 관행에 따라, 교차시험을 실시하지 않은 ABO/Rh 적합 RBC 단위를 투여할 수 있다.

- 이 약은 적혈구의 CD38에 결합하여 항체검사 및 교차시험을 포함한 적합성

시험을 간섭한다. 이 약의 개입을 완화하기 위하여 디티오프레이톨(DTT) 시약처리를 할 수 있다. Kell 혈액 검사는 DTT처리에 민감하게 반응하므로 Kell 음성 혈액이 공급되어야 한다. 다른 대안으로 적혈구 유전형을 분석할 수 있다.

5. 임부, 수유부에 대한 투여

- 임부 : 임신 기간 중에 이 약의 사용으로 인한 위험성에 대한 사람 또는 동물실험데이터는 없다. 임신 초기에 IgG1 단클론 항체가 태반을 통과하는 것으로 알려져 있다. 그러므로 이 약은 임부에 대한 치료의 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험을 상회한다고 판단되는 경우를 제외하고 임신 중에 투여해서는 안 된다. 만약 환자가 이 약을 투여하는 동안 임신하게 되면 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험에 대해 알려야 한다.

태아에 대한 노출을 막기 위해 임신할 가능성이 있는 여성은 약물 투여 기간과 마지막 투여 후 3개월 동안에는 효과적인 피임을 해야 한다.

- 수유부 : 이 약이 모유 중으로 분비되는지의 여부는 알려져 있지 않다. 사람 면역글로불린 G는 모유 중으로 분비되며 신생아에 대한 위해, 흡수가능성이 알려져 있지 않기 때문에 유아에 대한 수유의 유익성과 환자에 대한 치료의 유익성을 고려하여 수유를 중단할지 치료를 중단할지 결정해야 한다.

6. 소아 등에 대한 투여

만 18세 미만의 소아환자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

7. 고령자에 대한 투여

만 65세 이상의 환자군에서 용량 조절은 필요하지 않다.

중대한 이상반응의 발생률은 젊은층보다 노년층에서 높았다. 재발/불응성 다발골수종 환자(n=1213) 중 만 65세 이상 고령자에서 더 빈번하게 발생한 가장 흔한 중대한 이상반응은 폐렴과 패혈증이었다. 새롭게 진단된 조혈모세포이식이 적합하지 않은 다발골수종 환자(n=710) 중 만 75세 이상 고령자에서 더 빈번하게 발생한 가장 흔한 중대한 이상반응은 폐렴이었다.

8. 신장애 환자

이 환자군에서 용량 조절은 필요하지 않다.

9. 간장애 환자

이 환자군에서 용량 조절은 필요하지 않다.

10. 과량 투여시의 처치

- 1) 증상 및 징후

이 약의 과량투여에 대한 정보는 없다. 임상시험에서 최대내약용량에 도달하지 않고 최대 24mg/kg까지 정맥 주입한 바 있다.

2) 처치

이 약 과량 투여 시에 대해 알려진 해독제는 없다. 과량투여 시 약물이상반응 징후나 증상에 대해 면밀히 모니터링하고, 즉시 적절한 대증치료를 실시해야 한다.

11. 적용상의 주의

주입용액은 다음과 같이 무균조작하여 조제한다.

- 환자의 무게를 이용하여 필요한 이 약의 용량(mg), 총 부피(mL)를 계산하여 필요한 바이알의 수를 계산한다.
- 용액이 무색에서 노랑색인지 확인한다. 불투명한 입자, 변색, 이물질이 있을 경우 사용하지 않는다.
- 무균 조제 방식으로 필요한 이 약 용액의 부피만큼 주입백에서 0.9% 염화나트륨액을 빼낸다.
- 필요한 양만큼 이 약 용액을 취하고 0.9% 염화나트륨의 주입백에 적정량을 추가하여 적정한 용량으로 희석한다. (용법·용량 참조) 주입백은 폴리염화비닐(PVC), 폴리프로필렌(PP), 폴리에틸렌(PE) 또는 폴리올레핀 조합(PP+PE)로 만들어야 한다. 희석은 적절한 무균 환경 하에서 이루어져야 한다. 바이알에 남겨진 사용하지 않은 이 약의 용액은 버린다.
- 주입백을 부드럽게 뒤집어 용액을 섞는다. 흔들거나 얼리지 않는다.
- 주사용 제품은 투여전에 주사용액과 포장용기가 관찰이 가능한 때에 미립자물, 변색 여부에 대해 육안으로 관찰해야 한다. 이 약은 단백질이므로 희석된 용액은 투명 흰색의 아주 작은 단백질입자를 형성할 수 있다. 눈에 보이는 불투명한 입자, 변색, 이물질이 관찰될 경우 사용하지 않는다.
- 이 약은 보존제를 함유하고 있지 않으므로, 희석 용액은 15 - 25 °C 상온조건과 일반적인 실내 빛에서 15시간 이내(주입시간 포함)에 투여하는 것이 적절하다.
- 만약 바로 투여하지 않을 경우, 희석용액은 투여전에 냉장보관조건(2 - 8 °C) 및 차광조건에서 24시간까지 보관할 수 있다. 얼리지 않는다. 냉장고에 보관한 경우, 투여 전 약액이 주변 온도에 도달하도록 한다.
- 조제용액은 유량조절주입기와 단백질결합력이 낮은 0.2 또는 0.22 µm의 멸균된 비발열성 인라인 폴리에테르설폰(PES) 필터가 있는 주입세트를 이용하여 정맥주입한다. 폴리우레탄(PU), 폴리부타디엔(PBD), PVC, PP 또는 PE의 투여세트를 반드시 사용해야 한다.
- 이 약과 다른 약물을 같은 정맥 주사 라인을 이용하여 동시에 병용 주입하지 않는다.

- 사용하지 않은 조제용액은 재사용을 위해 보관하지 않는다. 사용하지 않은 약이나 폐기물은 국내 규정에 따라 폐기해야 한다.

12. 기타

○ 약동학적 정보

- 연령 : 이 약을 단독요법 또는 여러 병용요법으로 치료 받은 환자의 특수 모집단 PK 분석 결과, 연령(범위: 31-93세)은 이 약의 PK에 임상적으로 중요한 영향을 나타내지 않았으며, 이 약의 노출은 비-고령 환자군(65세 미만, n=518)과 고령 환자군(65세 이상-75세 미만, n=761, 75세 이상, n=334)에서 비슷하였다.
- 성별 : 남성과 여성인구의 특수 모집단 PK 분석에서 이 약은 비슷한 노출을 나타냈다.
- 간장애 : 간장애 환자에 대한 공식적인 연구는 수행되지 않았다. 이 약의 단독요법 및 여러 병용요법으로 치료받은 환자의 특수 모집단 PK 분석에는 정상 간기능환자 1404명(총 빌리루빈[TB]과 아스파테이트 아미노트랜스퍼레이즈[AST] 수치가 정상 상한 범위 이하)과 경증(TB가 정상 상한범위의 1.0 - 1.5 배 혹은 AST 수치가 정상 상한범위를 초과)의 간장애 환자 189명, 중등증(TB가 정상상한범위의 1.5배 초과에서 3.0 배, n=7) 혹은 중증(TB가 정상상한범위 3.0배 초과, n=1)의 간장애 환자 8명이 포함되었다. 정상 간기능 환자와 간장애 환자 간 이 약의 노출에 있어 임상적으로 중요한 차이는 관찰되지 않았다.

○ 임상시험 정보

1) 새롭게 진단된 다발골수종

- 조혈모세포이식이 적합하지 않은 환자에 대한 보르테조미, 멜팔란 및 프레드니솔론과의 병용요법

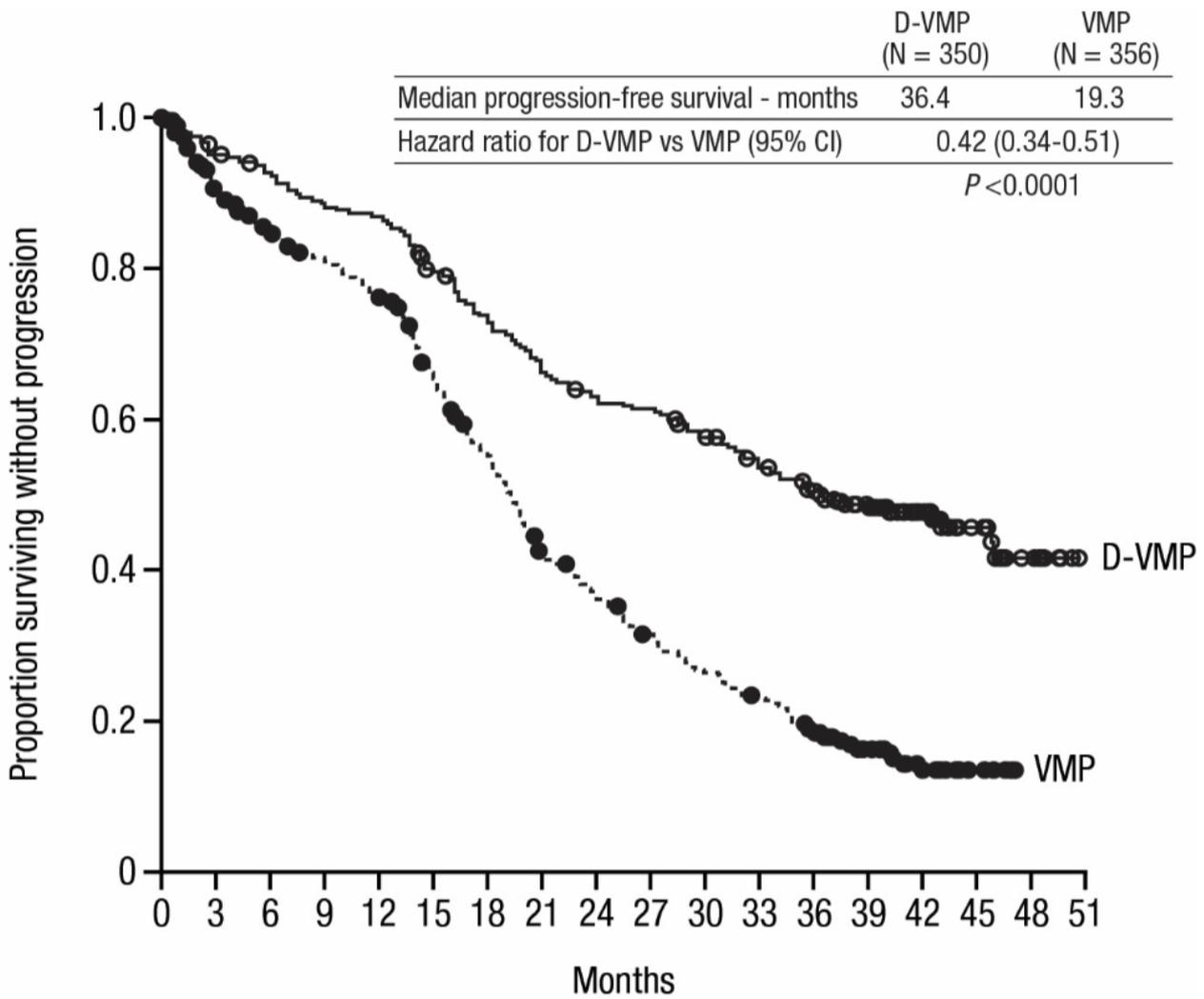
공개, 무작위배정, 활성대조, 3상 임상시험 MMY3007에서 새롭게 진단된 다발골수종 환자의 치료에 이 약 16mg/kg를 보르테조미, 멜팔란 및 프레드니솔론과 병용하는 요법(D-VMP)을 보르테조미, 멜팔란 및 프레드니솔론 병용요법(VMP)과 비교하였다. 병용약물의 용법용량에 대해서는 용법용량 항에 기술하였다. 이 약은 질병이 진행하거나 허용 불가능한 독성이 발생할 때까지 투여하였다.

D-VMP 군에 350명, VMP 군에 356명으로 총 706명의 환자가 무작위배정되었다. 베이스라인 인구 통계 및 질병의 특성은 두 치료군 사이에 유사했다. 평균 연령은 71세(범위: 40~93세)이었으며, 환자의 30%가 75세 이상이었다. 유효성은 국제다발골수종연구그룹(IMWG) 기준에 따라 무진행생존기간(PFS)과 전체생존기간(OS)에 의해 평가되었다.

MMY3007 연구는 추적기간 중앙값 16.5개월의 무진행생존기간(PFS) 일차분석 결과에서 VMP 군과 비교하여 D-VMP 군에서 개선을 입증하였다. PFS 중앙값은

D-VMP 군에서는 도달하지 못했고, VMP 군에서는 18.1개월(위험도[HR]=0.5; 95% CI: 0.38, 0.65; $p < 0.0001$)이었으며, 이는 D-VMP 로 치료받은 환자에서 질병의 진행 또는 사망의 위험이 50% 감소됨을 나타낸다. 추적기간 중앙값 40개월 후 업데이트된 무진행생존기간(PFS) 분석 결과에서도 VMP군과 비교하여 D-VMP 군에서 지속적으로 무진행생존기간(PFS)의 개선을 보였다. PFS 중앙값은 D-VMP 군에서 36.4개월, VMP 군에서는 19.3개월(위험도[HR]=0.42; 95% CI: 0.34, 0.51; $p < 0.0001$)이었으며, 이는 D-VMP 로 치료받은 환자에서 질병의 진행 또는 사망의 위험이 58% 감소됨을 나타낸다.

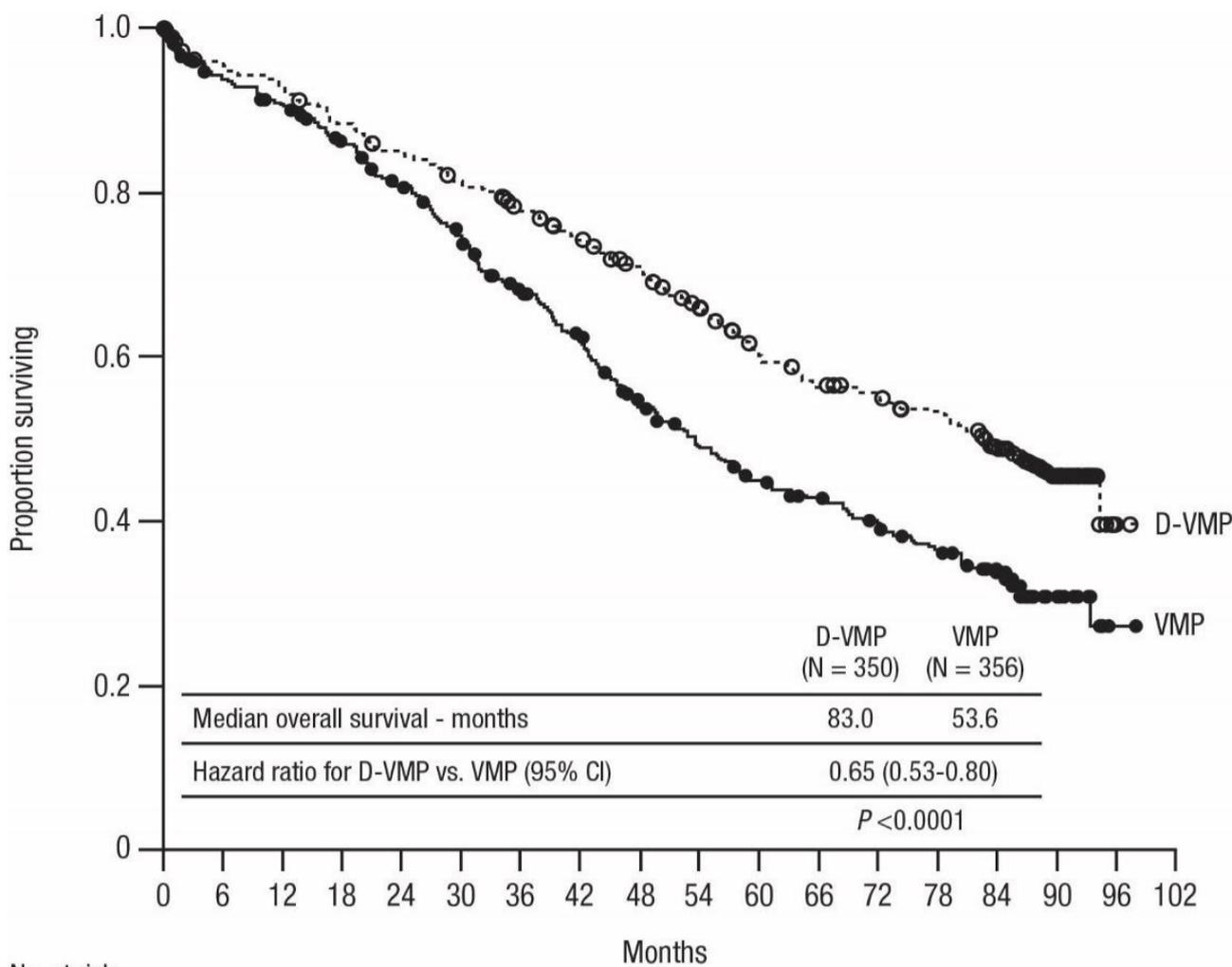
그림 1. MMY3007 연구에서의 카플란마이어 무진행생존(PFS) 곡선



No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
VMP	356	304	278	263	246	207	171	128	110	93	78	67	51	29	15	7	0	0
D-VMP	350	322	312	298	292	265	243	220	207	202	188	173	160	113	63	26	9	0

추적기간 중앙값 40개월 후 D-VMP 군은 VMP 군에 비교하여 전체생존기간(OS)에서 우위를 보였으며(위험도[HR]=0.60; 95% CI: 0.46, 0.80; $p = 0.0003$), 이는 D-VMP 군에서 치료받은 환자에서 사망의 위험이 40% 감소됨을 나타낸다. 추적기간 중앙값 87개월 후 전체생존기간(OS)의 중앙값은 D-VMP 군에서 83개월(95% CI: 72.5, NE), VMP 군에서 53.6개월(95% CI: 46.3, 60.9)이었다.

그림 2. MMY3007 연구에서의 카플란마이어 전체생존기간(OS) 곡선



No. at risk

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102
VMP	356	323	311	291	268	242	217	197	167	148	133	124	113	102	79	27	1	0
D-VMP	350	327	318	301	288	275	258	244	227	205	183	171	164	154	128	42	1	0

추가적인 유효성평가 결과는 아래 표 13과 같다.

표 13. MMY3007 연구의 추가적인 유효성평가 결과

	D-VMP (N=350)	VMP (N=356)
전체반응(OR) (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	318 (90.9%)	263 (73.9%)
p-값	<0.0001	
엄격한 완전 관해(sCR)	63 (18.0%)	25 (7.0%)
완전 관해(CR)	86 (24.6%)	62 (17.4%)
매우 좋은 부분 관해(VGPR)	100 (28.6%)	90 (25.3%)
부분 관해(PR)	69 (19.7%)	86 (24.2%)
MRD 음성 비율(95% CI) (%)	22.3 (18.0, 27.0)	6.2 (3.9, 9.2)
95% CI 오즈비	4.36 (2.64, 7.21)	
p-값 ^e	<0.0001	

D-VMP = 다라투무맙-보르테조밍-멜팔란-프레드니솔론; VMP = 보르테조밍-멜팔란-프레드니솔론; MRD = 미세잔류질환; CI = 신뢰구간

- 조혈모세포이식(ASCT)이 적합한 환자에 대한 보르테조밍, 탈리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법

공개, 무작위배정, 활성대조, 3상 임상시험 MMY3006에서 조혈모세포이식이 적합한 새롭게 진단된 다발골수종 환자의 치료에 이 약 16mg/kg의 유도요법 및 공고요법 시, 보르테조밍, 탈리도마이드 및 덱사메타손과 병용하는 요법(DVTd)을 보르테조밍, 탈리도마이드 및 덱사메타손 병용요법(VTd)과 비교하였다.

공고요법은 조혈모세포이식 후 최소 30일 이후 환자가 충분히 회복되고, 생착이 완료된 후에 시작하였다.

병용약물의 용법용량에 대해서는 용법용량 항에 기술하였다.

DVTd군에 543명, VTd 군에 542명으로 총 1085명의 환자가 무작위배정 되었다. 베이스라인 인구 통계 및 질병의 특성은 두 치료군 사이에 유사했다. 평균 연령은 58세(범위: 22~65세)이었다.

유효성은 이식 후 100일 차에 엄격한 완전 관해(sCR)에 의해 평가되었다.

표 14. MMY3006연구의 유효성평가 결과

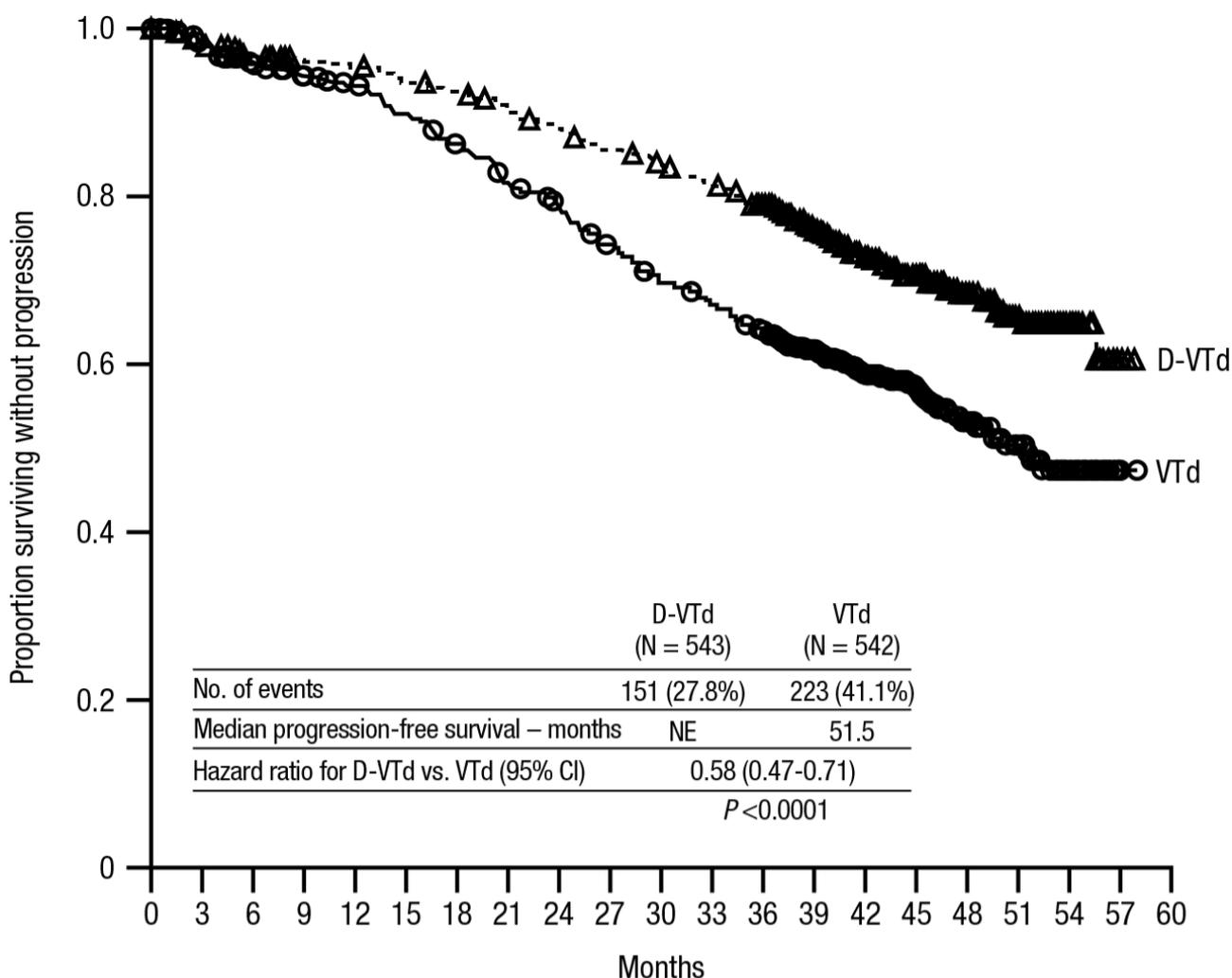
	DVTd (n=543)	VTd (n=542)	P value
이식 후 100일 차 반응 평가			
엄격한 완전 관해(sCR)	157 (28.9%)	110 (20.3%)	0.0010
완전 관해(CR) 또는 그 이상(sCR+CR)	211 (38.9%)	141 (26.0%)	<0.0001
매우 좋은 부분 관해(VGPR) 또는 그 이상(sCR+CR+VGPR)	453 (83.4%)	423 (78.0%)	
MRD 음성 n(%)	346 (63.7%)	236 (43.5%)	<0.0001
95% CI (%)	(59.5%, 67.8%)	(39.3%, 47.8%)	
95% CI 오즈비	2.27 (1.78, 2.90)		

D-VTd = 다라투무맙-보르테조밍-탈리도마이드-덱사메타손; VTd = 보르테조밍-탈리도마이드-덱사메타손;

MRD = 미세잔류질환; CI = 신뢰구간; HR = 위험도(Harazard Ratio)

중앙값 18.8개월 추적 결과 MMY3006 연구는 VTd 군과 비교하여 DVTd 군에서 무진행생존기간(PFS)의 개선을 입증하였다. PFS 중앙값은 두 군에서 모두 도달하지 못했다. DVTd로 치료받은 환자에서 질병의 진행 또는 사망이 VTd 단독에 비해 53% 감소하였다. (HR=0.47; 95% CI: 0.33, 0.67; p<0.0001) 중앙값 44.5개월의 추적 후 업데이트된 무진행생존기간(PFS) 분석 결과, VTd군에 비해 DVTd군 환자의 무진행생존기간이 여전히 개선된 것으로 나타났다. PFS 중앙값은 DVTd군에서는 도달하지 못했고, VTd군에서 51.5개월(위험도[HR]=0.58; 95%CI: 0.47,0.71; p<0.0001)이었으며, 이는 DVTd로 치료받은 환자에서 질병의 진행 또는 사망 위험이 42% 감소됨을 나타낸다.

그림 3. MMY3006 연구에서의 카플란마이어 무진행생존(PFS) 곡선



No. at risk

VTd	542	522	499	483	472	454	434	409	391	368	345	330	312	250	191	142	90	60	26	2	0
D-VTd	543	524	507	499	495	485	478	463	452	438	426	413	395	318	237	171	119	76	29	4	0

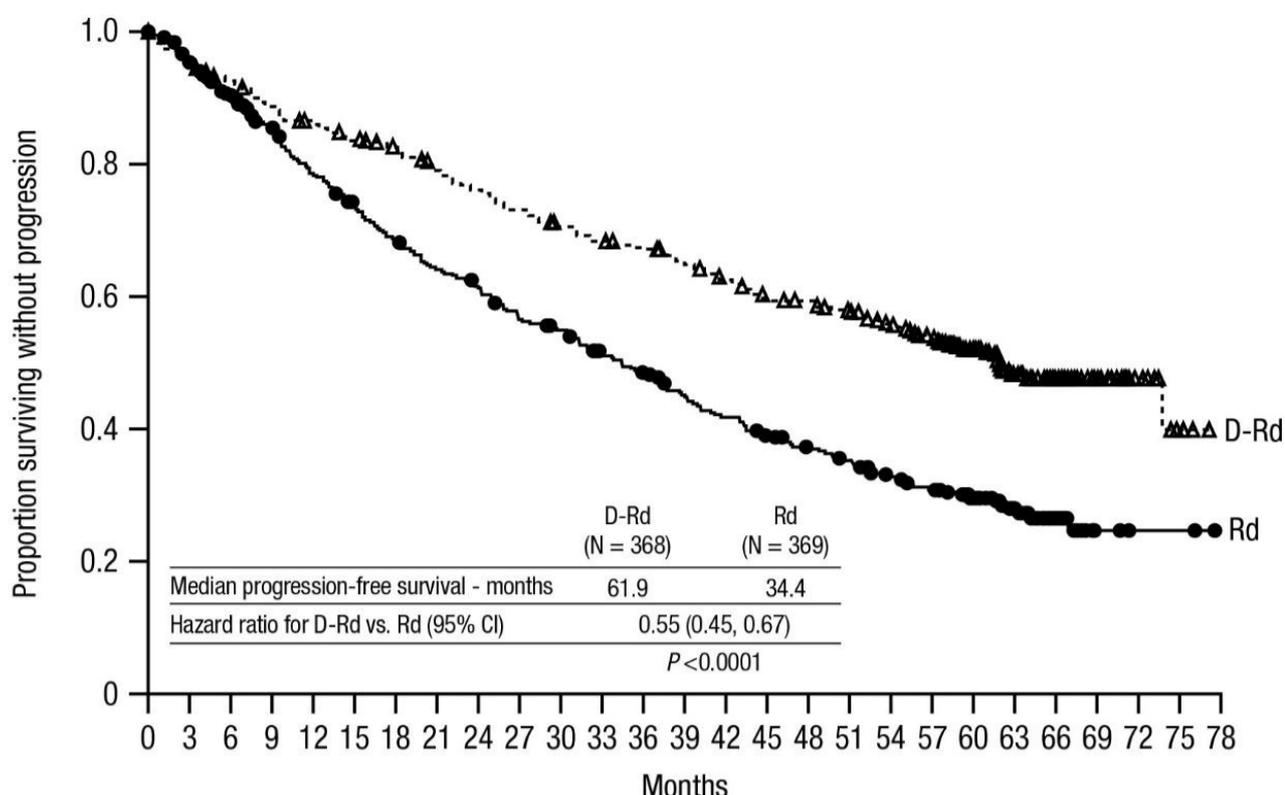
■ 조혈모세포이식이 적합하지 않은 환자에 대한 레날리도마이드와 덱사메타손과의 병용요법

공개, 무작위배정, 활성대조, 3상 임상시험 MMY3008에서 새롭게 진단된 다발골수종 환자의 치료에 이 약 16mg/kg를 레날리도마이드 및 저용량의 덱사메타손과 병용하는 요법(DRd)을 레날리도마이드 및 저용량의 덱사메타손 병용요법(Rd)과 비교하였다. 병용약물의 용법용량에 대해서는 용법용량 항에 기술하였다. 이 약은 질병이 진행하거나 허용 불가능한 독성이 발생할 때까지 투여하였다.

DRd 군에 368명, Rd 군에 369명으로 총 737명의 환자가 무작위배정 되었다. 베이스라인 인구 통계 및 질병의 특성은 두 치료군 사이에 유사했다. 평균 연령은 73세(범위: 45~90세)이었으며, 환자의 44%가 75세 이상이었다. 유효성은 국제다발골수종연구그룹(IMWG) 기준에 따라 무진행생존기간(PFS)과 전체생존기간(OS)에 의해 평가되었다.

중앙값 28개월 추적에 따른 MMY3008연구에서 무진행생존기간(PFS)의 일차 분석 결과, Rd군에 비해 DRd군에서 개선이 입증되었다. PFS 중앙값은 DRd 군에서는 도달하지 못했고, Rd 군에서는 31.9개월(위험도[HR]= 0.56; 95% CI: 0.43, 0.73; *p*<0.0001)이었으며, 이는 DRd로 치료받은 환자에서 질병의 진행 또는 사망의 위험이 44% 감소됨을 나타낸다. 중앙값 64개월 추적 후 업데이트된 무진행생존기간(PFS) 분석 결과 DRd군 환자의 PFS가 Rd군에 비해 여전히 개선된 것으로 나타났다. PFS 중앙값은 DRd 군에서는 61.9개월이었고, Rd군에서 34.4개월(위험도[HR]=0.55; 95% CI: 0.45, 0.67; *p*<0.0001)이었으며 DRd로 치료된 환자의 질병 진행 또는 사망 위험이 45% 감소하였다.

그림 4. MMY3008 연구에서의 카플란마이어 무진행생존(PFS) 곡선

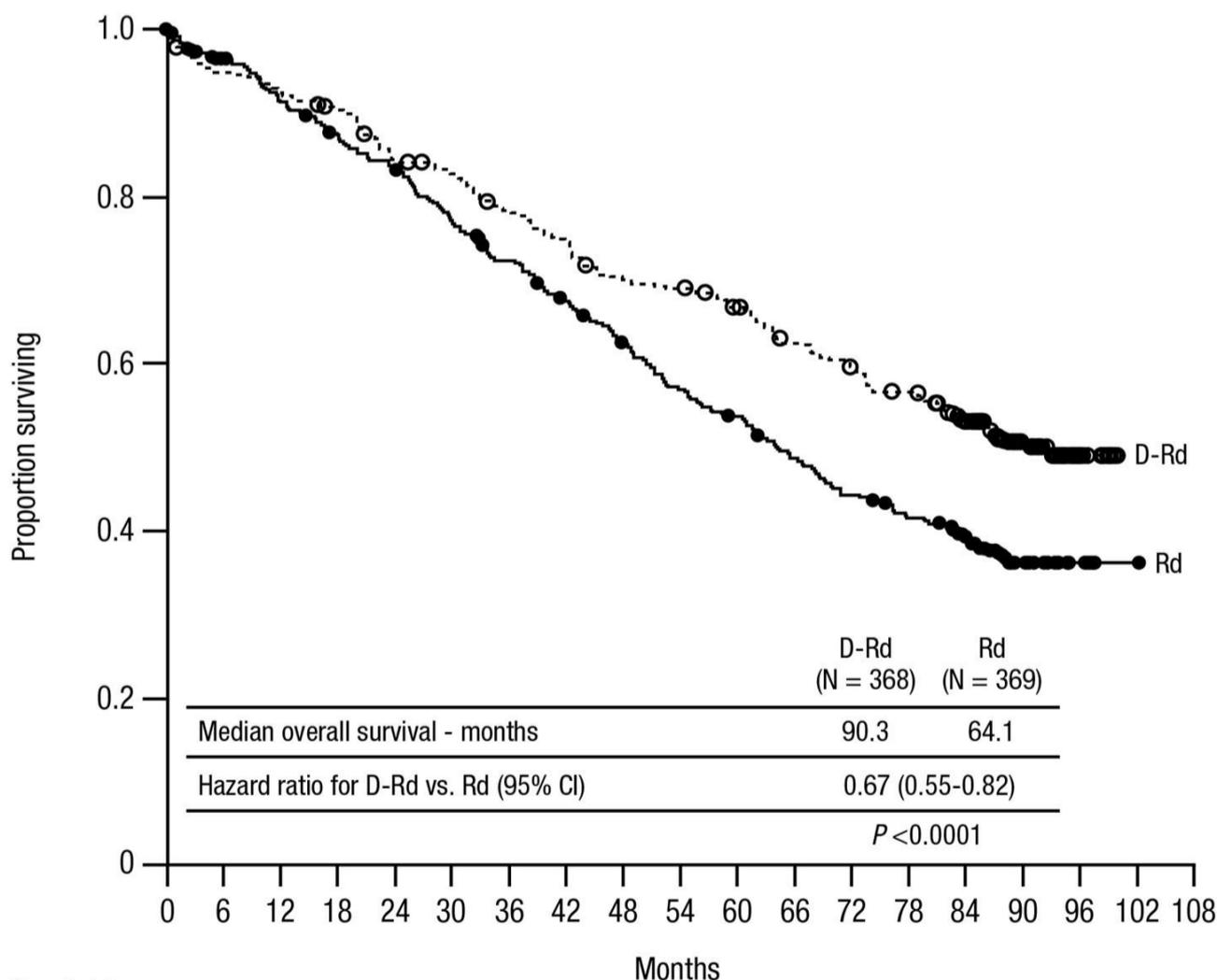


No. at risk

Rd	369	333	307	280	255	237	220	205	196	179	172	156	147	134	124	114	106	99	88	81	64	47	20	4	2	2	0
D-Rd	368	347	335	320	309	300	290	276	266	256	246	237	232	223	211	200	197	188	177	165	132	88	65	28	11	3	0

중앙값 56개월 추적 후, DRd군은 Rd군보다 전체생존기간(OS)에서 우위를 보여주었으며 (위험도[HR]=0.68; 95%CI: 0.53,0.86; p=0.0013), 이는 DRd군에서 치료받은 환자의 사망 위험이 32% 감소됨을 나타낸다. 추적기간 중앙값 89개월 후, OS 중앙값은 DRd 군에서 90.3개월(95% CI: 80.8, NE), Rd 군에서 64.1개월(95% CI: 56, 70.8)이었다. DRd 군의 84개월 생존율은 53% (95% CI: 48, 58)였고, Rd군의 생존율은 39% (95% CI: 34, 45)였다.

그림 5. MMY3008 연구에서의 카플란마이어 전체생존기간(OS) 곡선



No. at risk

Rd	369	343	324	308	294	270	251	232	213	194	182	164	149	138	120	59	11	2	0
D-Rd	368	346	338	328	305	297	280	266	249	246	233	217	206	195	168	90	21	0	0

추가적인 유효성평가 결과는 아래 표 15와 같다.

표 15. MMY3008 연구의 추가적인 유효성평가 결과

	DRd (n=368)	Rd (n=369)
전체반응(OR) (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	342 (92.9%)	300 (81.3%)
p-값	<0.0001	
엄격한 완전 관해(sCR)	112 (30.4%)	112 (30.4%)
완전 관해(CR)	63 (17.1%)	63 (17.1%)
매우 좋은 부분 관해(VGPR)	117 (31.8%)	117 (31.8%)
부분 관해(PR)	50 (13.6%)	50 (13.6%)
완전 관해(CR) 또는 그 이상(sCR+CR)	175 (47.6%)	92 (24.9%)
p-값	<0.0001	
매우 좋은 부분 관해(VGPR) 또는 그 이상 (sCR+CR+VGPR)	292 (79.3%)	196 (53.1%)
p-값	<0.0001	
MRD 음성 비율(95% CI) (%)	89 (24.2%)	27 (7.3%)
95% CI	(19.9%, 28.9%)	(4.9%, 10.5%)
95% CI 오즈비	4.04 (2.55, 6.39)	
p-값	<0.0001	

DRd = 다라투무맙-레날리도마이드-덱사메타손; Rd = 레날리도마이드-덱사메타손

MRD = 미세잔류질환; CI = 신뢰구간

2) 재발/불응성 다발골수종

▪ 레날리도마이드와 덱사메타손과의 병용요법

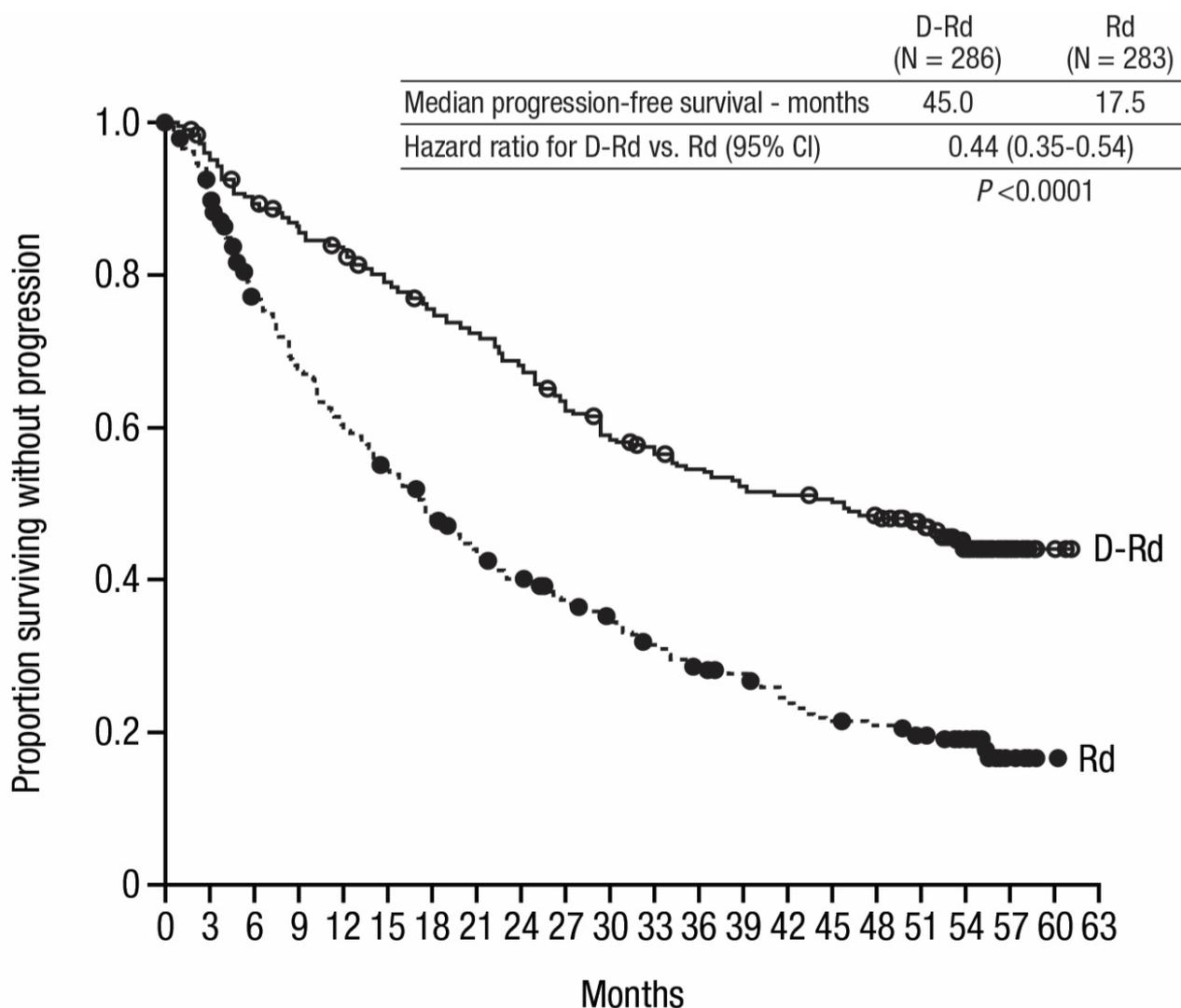
공개, 무작위배정, 활성대조, 3상 임상시험 MMY3003에서 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발골수종 환자의 치료에 이 약 16mg/kg를 레날리도마이드 및 저용량 덱사메타손과 병용하는 요법(DRd)을 레날리도마이드 및 저용량 덱사메타손 병용요법(Rd)과 비교하였다. 병용약물의 용법용량에 대해서는 용법용량 항에 기술하였다. 이 약 투여일에는 덱사메타손 20mg를 이 약 전 처치 약물로 투여하였고, 나머지 용량은 이 약 투여 후에 투여하였다. 덱사메타손을 감량하여 투여하는 환자에서는 20mg 전체 용량을 이 약 전 처치 약물로 투여하였다. 레날리도마이드와 덱사메타손 용량 조절은 해당 약물의 허가사항을 참고하였다. 이 약은 질병이 진행하거나 허용 불가능한 독성이 발생할 때까지 투여하였다.

DRd 군에 286명, Rd 군에 283명으로 총 569명의 환자가 무작위배정 되었다. 베이스라인 인구 통계 및 질병의 특성은 두 군 사이에 유사했다. 평균 연령은 65세(범위: 34~89세)이었으며, 환자의 11%가 75세 이상이었고, 59%가 남성, 백인 69%, 아시아인 18% 그리고 흑인이 3%이었다. 환자는 평균적으로 이전에 한

가지 이상의 치료를 받았었다. 환자의 63%가 이전에 조혈모세포이식(ASCT)를 받았다. 대다수의 환자(86%)는 이전에 프로테아좀억제제(PI)를 받았고, 환자의 55%는 이전에 면역조절제제(IMiD)를 받았으며, 환자의 18%는 이전에 레날리도마이드를 투여 받았고, 환자의 44%는 이전에 프로테아좀억제제와 면역조절제제 둘 다 투여 받은 환자가 포함되었다. 베이스라인에서 환자의 27%는 마지막 치료에 대해 불응성이었다. 환자의 18%는 프로테아좀억제제에만 불응성이었고, 21%는 보르테조밍에 불응성이었다. 유효성은 국제다발골수종연구그룹(IMWG) 기준에 따라 무진행생존기간(PFS)과 전체생존기간(OS)에 의해 평가되었다.

MMY3003 연구는 추적기간 중앙값 13.5개월의 무진행생존기간(PFS) 일차분석 결과에서 Rd 군과 비교하여 DRd 군에서 무진행생존기간(PFS)의 개선을 입증하였다. PFS 중앙값은 DRd 군에서는 도달하지 못했고, Rd 군에서는 18.4개월(위험도[HR]=0.37; 95% CI: 0.27, 0.52; p<0.0001)이었으며, 이는 DRd 로 치료받은 환자에서 질병의 진행 또는 사망의 위험이 63% 감소됨을 나타낸다. 추적기간 중앙값 55개월 후 업데이트된 무진행생존기간(PFS) 분석 결과에서도 DRd군은 Rd군과 비교하여 지속적으로 무진행생존기간(PFS)의 개선을 보였다. PFS 중앙값은 DRd 군에서 45.0개월, Rd 군에서는 17.5개월(위험도[HR]=0.44; 95% CI: 0.35, 0.54; p<0.0001)이었으며, 이는 DRd로 치료받은 환자에서 질병의 진행 또는 사망의 위험이 56% 감소됨을 나타낸다.

그림 6. MMY3003 연구에서의 카플란마이어 무진행생존(PFS) 곡선



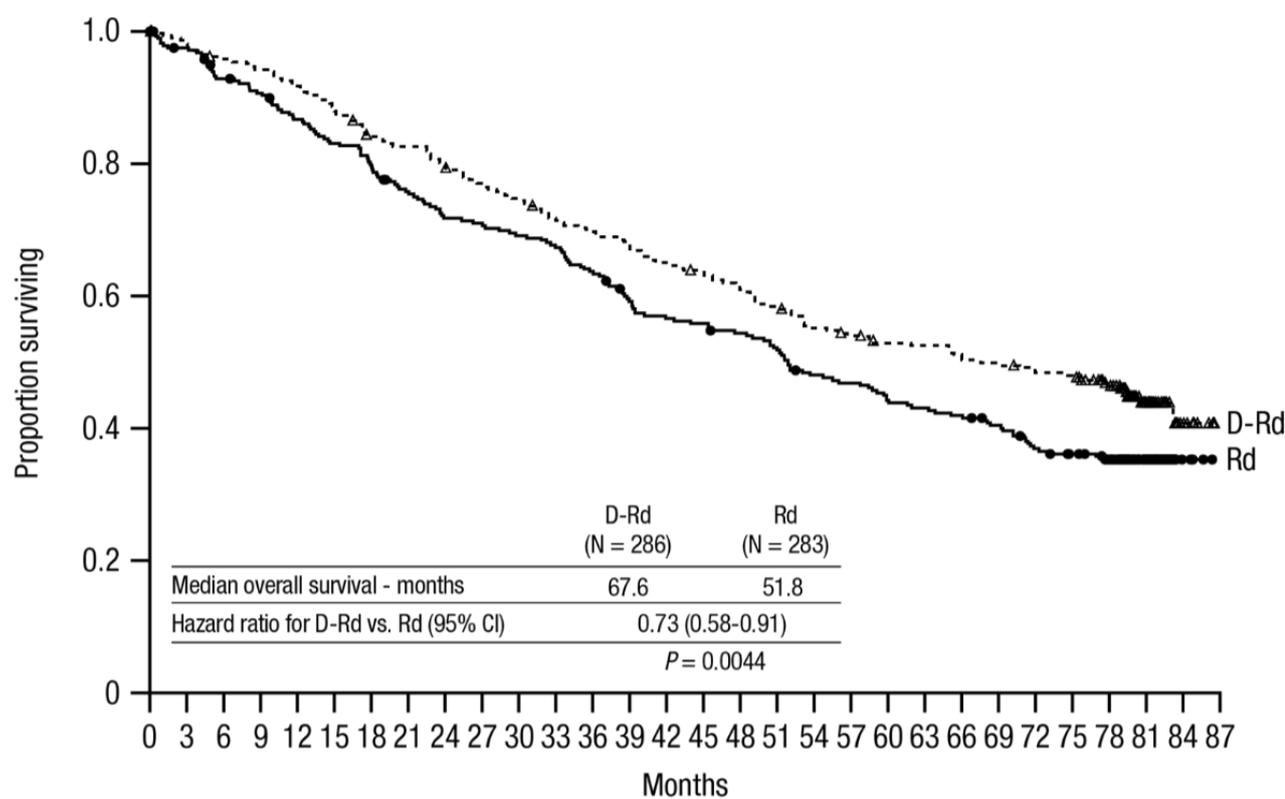
No. at risk

Rd	283	249	206	181	160	144	127	112	102	91	83	75	66	63	53	48	45	40	28	5	1	0
D-Rd	286	266	249	238	229	215	204	195	184	168	156	151	143	136	134	131	125	115	76	16	3	0

80개월의 중앙값 추적 관찰 후 DRd군은 Rd군에 비해 전체생존기간(OS)의

우위(HR=0.73; 95% CI:0.58, 0.91; p=0.0044)를 보여 DRd군에서 치료된 환자의 사망 위험이 27% 감소했다. OS 중앙값은 DRd 군에서 67.6개월, Rd군에서 51.8개월이었다.

그림7. MMY3003 연구에서의 카플란마이어 전체생존기간(OS) 곡선



No. at risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72	75	78	81	84	87
Rd	283	273	258	251	239	229	220	206	196	194	189	184	174	160	153	151	145	138	127	124	117	114	111	105	95	90	81	31	4	0
D-Rd	286	277	271	266	260	250	236	231	222	215	207	198	193	186	180	175	168	160	151	147	141	140	136	133	130	127	111	40	8	0

추가적인 유효성평가 결과는 아래 표 16과 같다.

표 16. MMY3003 연구의 추가적인 유효성평가 결과

	DRd (n=286)	Rd (n=283)
전체반응(OR) (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	261 (91.3%)	211 (74.6%)
p-값	<0.0001	
엄격한 완전 관해(sCR)	51 (17.8%)	20 (7.1%)
완전 관해(CR)	70 (24.5%)	33 (11.7%)
매우 좋은 부분 관해(VGPR)	92 (32.2%)	69 (24.4%)
부분 관해(PR)	48 (16.8%)	89 (31.4%)
MRD 음성 비율(95% CI) (%)	21.0(16.4, 26.2)	2.8(1.2, 5.5)
95% CI 오즈비	9.31 (4.31, 20.09)	
p-값 ^e	<0.0001	

DRd = 다라투무맙-레날리도마이드-덱사메타손; Rd = 레날리도마이드-덱사메타손;

MRD = 미세잔류질환; CI = 신뢰구간

▪ 보르테조밍과 덱사메타손과의 병용요법

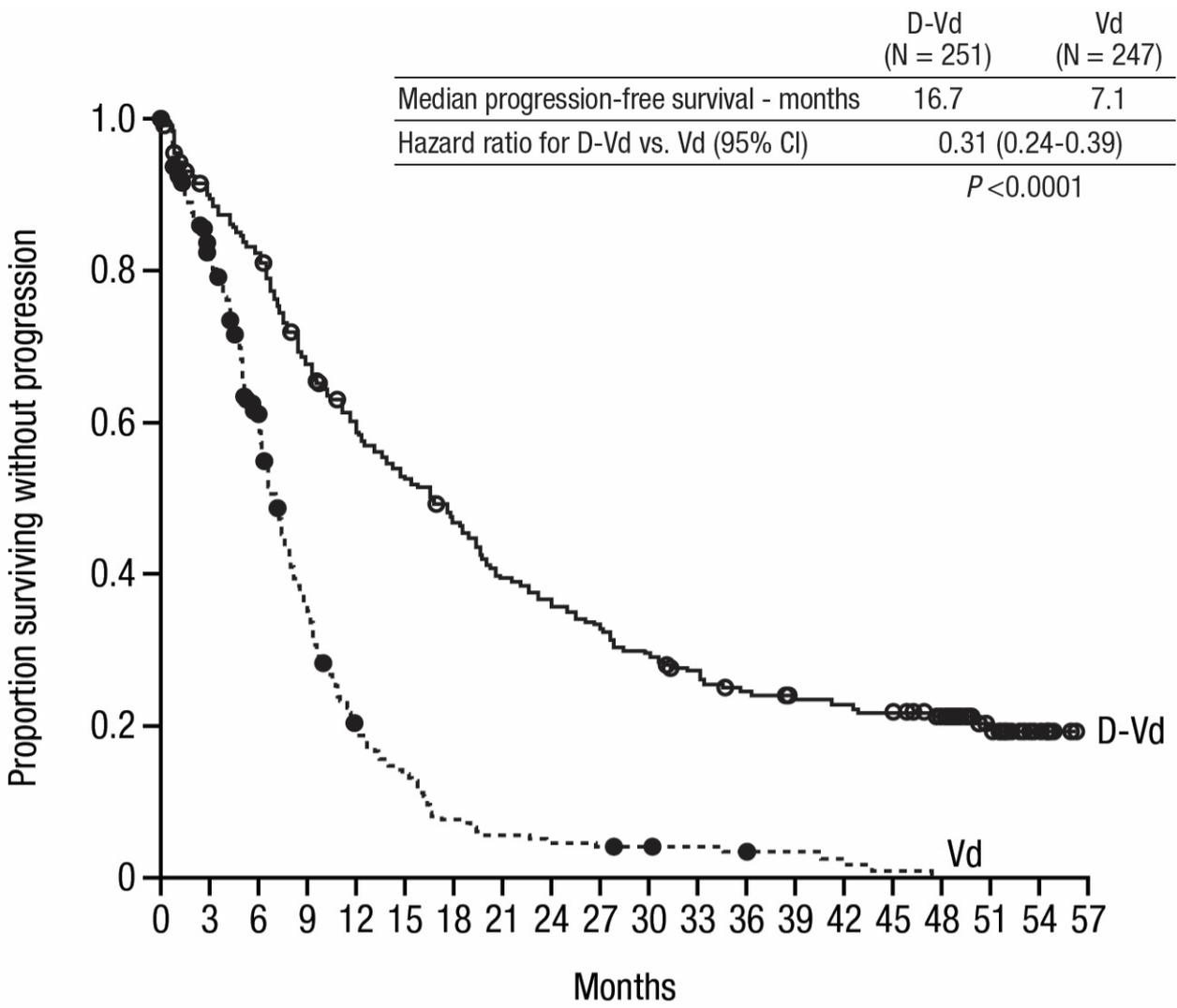
공개-라벨, 무작위배정, 활성대조, 3상 임상시험 MMY3004에서 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발골수종 환자의 치료에 이 약 16mg/kg를 보르테조밍 및 덱사메타손과 병용하는 요법(DVd)을 보르테조밍 및 덱사메타손 병용요법(Vd)과 비교하였다. 병용약물의 용법용량에 대해서는 용법용량 항에 기술하였다. 이 약 투여일에는 20mg 덱사메타손 용량을 전 처치 약물로 투여하였다. 덱사메타손을

감량하여 투여하는 환자에서는 20mg 전체 용량을 이 약 전 처치 약물로 투여하였다. 보르테조밍과 덱사메타손은 각 치료군에서 모두 8회 3주 사이클로 투여하였고, 이 약은 질병이 진행하거나 허용 불가능한 독성이 발생할 때까지 투여하였다. 하지만 DVd 군에서는 이 약 전 처치 약물로서 덱사메타손 20mg을 계속 투여하였다. 보르테조밍과 덱사메타손의 용량 조절은 해당 약물의 허가사항을 참조하였다.

DVd 군에 251명, Vd 군에 247명으로 총 498명의 환자가 무작위배정 되었다. 베이스라인 인구 통계 및 질병의 특성은 두 군 사이에 유사했다. 평균 연령은 64세(범위: 30~88세)이었으며, 환자의 12%가 75세 이상이었고, 57%가 남성, 백인 87%, 아시아인 5% 그리고 흑인이 4%이었다. 환자는 평균적으로 이전에 두 가지 이상의 치료를 받았었다. 환자의 61%가 이전에 조혈모세포이식(ASCT)를 받았다. 환자의 69%는 이전에 프로테아좀억제제(PI)를 받았고(66%는 보르테조밍을 투여받았다.), 환자의 76%는 이전에 면역조절제제(IMiD)를 받았다(42%가 레날리도마이드를 투여받았다.). 베이스라인에서 환자의 32%는 마지막 치료에 대해 불응성이었고, 어느 특정한 이전 치료요법에 불응성인 환자의 비율은 치료군 간에 유사하였다. 환자의 33%는 면역조절제제에만 불응성이었고, 28%가 레날리도마이드에 불응성이었다. 유효성은 국제다발골수종연구그룹(IMWG) 기준에 따라 무진행생존기간(PFS)과 전체생존기간(OS)에 의해 평가되었다.

MMY3004 연구는 추적기간 중앙값 7.4개월의 무진행생존기간(PFS) 일차분석 결과에서 Vd 군과 비교하여 DVd 군에서 무진행생존기간(PFS)의 개선을 입증하였다. PFS 중앙값은 DVd 군에서는 도달하지 못했고, Vd 군에서는 7.2개월(위험도[95% CI]: 0.39 [0.28, 0.53]; $p < 0.0001$)이었으며, 이는 DVd 로 치료받은 환자에서 질병의 진행 또는 사망의 위험이 61% 감소됨을 나타낸다. 추적기간 중앙값 50개월 후 업데이트된 무진행생존기간(PFS) 분석 결과에서도 Vd군과 비교하여 DVd 군에서 지속적으로 무진행생존기간(PFS)의 개선을 보였다. PFS 중앙값은 DVd 군에서 16.7개월, Vd 군에서는 7.1개월(위험도[HR][95% CI]: 0.31 [0.24, 0.39]; $p < 0.0001$)이었으며, 이는 DVd 로 치료받은 환자에서 질병의 진행 또는 사망의 위험이 69% 감소됨을 나타낸다.

그림 8. MMY3004 연구에서의 카플란마이어 무진행생존(PFS) 곡선

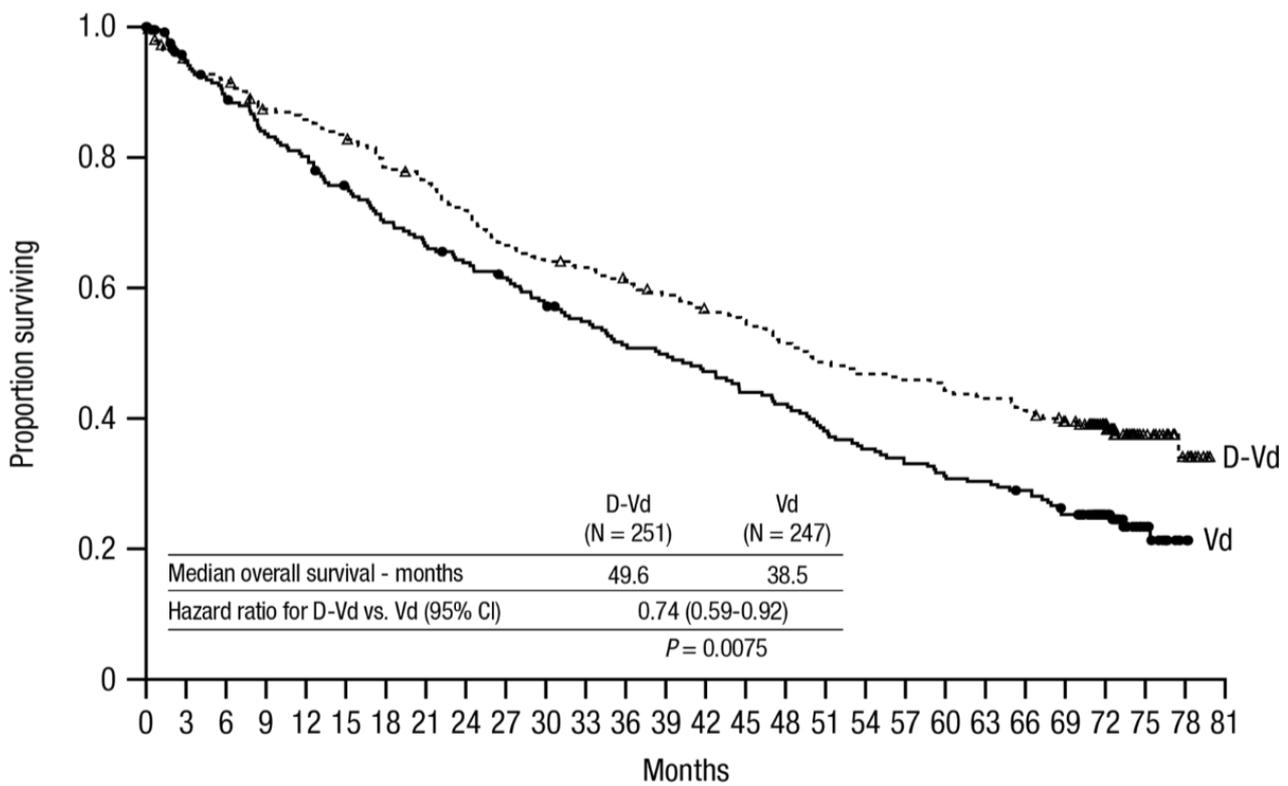


No. at risk

Vd	247	182	129	74	39	27	15	11	9	8	7	6	5	4	2	1	0	0	0	0
D-Vd	251	215	198	161	138	123	109	92	85	77	68	61	54	50	48	46	38	20	7	0

73 개월의 중앙값 추적 관찰 후 DVd 군은 Vd 군에 비해 전체생존기간 (OS)의 우위(HR=0.74, 95% CI:0.59, 0.92; p=0.0075)를 보여 DVd 군에서 치료된 환자의 사망 위험을 26% 감소시켰다. OS 중앙값은 DVd 군에서 49.6 개월, Vd 군에서 38.5 개월이었다.

그림9. MMY3004 연구에서의 카플란마이어 전체생존기간(OS) 곡선



No. at risk

Vd	247	219	206	192	184	172	159	151	144	138	129	121	113	110	104	97	93	84	78	73	68	67	63	54	34	13	2	0
D-Vd	251	231	225	211	207	201	189	182	172	159	154	150	144	138	132	128	120	113	109	107	103	100	96	88	54	24	9	0

추가적인 유효성평가 결과는 아래 표 17과 같다.

표 17. MMY3004 연구의 추가적인 유효성평가 결과

	DVd (n=251)	Vd (n=247)
전체반응(OR) (sCR+CR+VGPR+PR)	199 (79.3%)	148 (59.9%)

n(%)		
p-값	<0.0001	
엄격한 완전 관해(sCR)	11 (4.6)	5 (2.1)
완전 관해(CR)	35 (14.6)	16 (6.8)
매우 좋은 부분 관해(VGPR)	96 (40.0)	47 (20.1)
부분 관해(PR)	57 (23.8)	80 (34.2)
MRD 음성 비율(95% CI) (%)	8.8(5.6, 13.0)	1.2(0.3, 3.5)
95% CI 오즈비	9.04 (2.53, 32.21)	
p-값 ^e	0.0001	

DVd = 다라투무맙-보르테조밍-덱사메타손; Vd = 보르테조밍-덱사메타손;

MRD = 미세잔류질환; CI = 신뢰구간

▪ 단독요법

프로테아좀 억제제와 면역조절제제를 포함하여 이전 치료를 받은 재발 또는 불응성 다발골수종 환자에서 이 약 단독요법의 임상적 유효성과 안전성은 2건의 공개-라벨 임상시험에서 입증되었다.

MMY2002 시험에서, 106명의 환자가 이 약 16mg/kg를 질병이 진행하거나 허용 불가능한 독성이 발생할 때까지 투여 받았다. 평균 연령은 63.5세(범위: 31~84세)이었으며, 환자의 49%가 남성, 79%가 백인이었다. 환자는 평균적으로 이전에 다섯 가지 이상의 치료를 받았었다. 환자의 80%가 이전에 조혈모세포이식(ASCT)를 받았다. 이전 치료요법에는 보르테조밍(99%), 레날리도마이드(99%), 포말리도마이드(63%), 그리고 카르필조밍(50%)이 포함되었다. 베이스라인에서 환자의 97%는 마지막 치료에 대해 불응성이었고, 95%는 프로테아좀억제제와 면역조절제제 모두에 불응성, 77%는 알킬화제에 불응성, 63%는 포말리도마이드에 불응성, 그리고 48%는 카르필조밍에 불응성이었다.

유효성은 독립검토위원회(Independent Review Committee, IRC)의 평가에 따른 유효성평가 결과는 아래 표 18과 같다.

표 18. IRC의 MMY2002 연구에 대한 유효성평가 결과

	이 약 16 mg/kg, N=106
전체반응률 (ORR: sCR+CR+VGPR+PR)	31 (29.2)
n(%) 95% CI (%)	(20.8, 38.9)
엄격한 완전 관해(sCR) n(%)	3 (2.8)
완전 관해(CR) n	0
매우 좋은 부분 관해(VGPR) n(%)	10 (9.4)
부분 관해(PR) n(%)	18 (17.0)

MMY2002 연구에서 전체반응률(ORR)은 이전의 항-골수종 치료와 관계없이 유사했다. 전체 추적기간 중앙값 9개월(95% CI: 0.0, 14.9)에서 전체생존기간(OS)의

중양값은 도달하지 못했다. 12개월 전체생존률은 65%(95% CI: 51.2, 75.5)이었다. GEN501 시험에서, 42명의 환자가 이 약 16mg/kg를 질병이 진행하거나 허용 불가능한 독성이 발생할 때까지 투여 받았다. 평균 연령은 64세(범위: 44~76세)이었으며, 환자의 64%가 남성, 76%가 백인이었다. 환자는 평균적으로 이전에 네 가지 이상의 치료를 받았었다. 환자의 74%가 이전에 조혈모세포이식(ASCT)를 받았다. 이전 치료요법에는 보르테조밍(100%), 레날리도마이드(95%), 포말리도마이드(36%), 그리고 카르필조밍(19%)이 포함되었다. 베이스라인에서 환자의 76%는 마지막 치료에 대해 불응성이었고, 64%는 프로테아좀억제제와 면역조절제제 모두에 불응성, 60%는 알킬화제에 불응성, 36%는 포말리도마이드에 불응성, 그리고 17%는 카르필조밍에 불응성이었다.

이 약 16mg/kg으로의 치료는 5%의 완전관해(CR)과 5%의 매우 좋은 부분 관해(VGPR)를 포함하여 36%의 전체반응률을 보였다. 반응까지의 평균시간은 1개월(범위: 0.5~3.2개월)이었다. 반응지속기간의 중양값은 도달하지 못했다. (95% CI: 5.6 개월, 추정 불가능). 전체 추적기간 중양값 10개월)에서 전체생존기간(OS)의 중양값은 도달하지 못했다. 12개월 전체생존률은 77%(95% CI: 58.0, 88.2)이었다.

○ 생식능력

남성과 여성의 생식능력에 대한 이 약의 잠재적인 영향에 대한 자료는 없다.

○ 생식독성

생식과 발달에 대한 이 약의 잠재적 영향을 평가하기 위해 수행된 동물실험은 없다.

○ 수태능력

수컷이나 암컷의 수태능력에 대한 이 약의 잠재적인 영향을 평가하기 위해 수행된 동물실험은 없다.

【사용기한】

외부 포장에 표기된 사용기한 내에 사용하십시오.

【포장단위】

1바이알/상자 (바이알 (100mg/5ml))

1바이알/상자 (바이알 (400mg/20ml))

【저장방법】

밀봉용기, 차광하여 냉장(2-8°C)보관

- 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 구입시 사용기한 또는 유효기한이 지났거나 변질·변패·오염되거나 손상된 제품이 발견될 경우에는 약국개설자, 안전상비의약품 판매자 및 의약품 판매업자를 통하여 교환하여 드립니다.

의약품을 어린이의 손에 닿지 않게 보관하십시오.
유효기한 또는 사용기한이 지난 제품은 사용하지 마십시오.
첨부문서를 읽을 것, 첨부문서를 보관할 것.

이 설명서 작성일자(2025년 7월 8일) 이후 변경된 내용은 한국얀센 홈페이지 (<https://innovativemedicine.jnj.com/korea>) 또는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템 (<https://nedrug.mfds.go.kr>), 또는 전화 02-2094-4500에서 확인하실 수 있습니다.

© Janssen Korea Ltd., 2017

제조원

전공정위탁제조(제조의뢰자)

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340, Beerse, 벨기에

일부공정위탁제조(제조사)

Biogen Inc., 5000 Davis Drive Research Triangle Park, NC 27709, 미국

Janssen Sciences Ireland UC, Barnahely Ringaskiddy, Co. Cork, 아일랜드

Cilag A.G, Hochstrasse 201, 8200 Schaffhausen, 스위스

Vetter Pharma Fertigung GmbH & Co. KG, Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg, 독일

삼성바이오로지스 주식회사, 인천광역시 연수구 송도바이오대로 300 (송도동, 삼성바이오로지스), 대한민국

수입판매원

|주| 한국얀센

본사 : 서울특별시 용산구 한강대로 92, LS용산타워 25층
대표전화 : 02-2094-4500