

컬럼비®주(글로피타맙)



전문의약품, 정맥주사용

원료약품 및 그 분량

1 바이알(2.5 밀리리터) 중

유효성분: 글로피타맙(별규)..... 2.5 mg

첨가제(안정(화)제: L-메티오닌..... 3.7 mg

기타 첨가제: 백당, 주사용수, 폴리소르베이트 20, L-히스티딘, L-히스티딘염산염일수화물

1 바이알(10 밀리리터) 중

유효성분: 글로피타맙(별규)..... 10 mg

첨가제(안정(화)제: L-메티오닌..... 14.9 mg

기타 첨가제: 백당, 주사용수, 폴리소르베이트 20, L-히스티딘, L-히스티딘염산염일수화물

성상

무색투명한 액이 무색투명한 유리 바이알에 든 주사제

효능·효과

1. 자가 조혈 모세포 이식(ASCT)이 적합하지 않은 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B 세포 림프종 NOS (DLBCL Not Otherwise Specified) 성인 환자에서 점시타빈 및 옥살리플라틴과의 병용요법

2. 두 가지 이상의 전신치료 후 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B 세포 림프종 성인 환자의 치료

용법·용량

이 약은 항암 치료에 경험이 있고, 사이토카인 방출 증후군과 관련된 중증 반응에 대한 적절한 의료적 지원이 가능한 의료전문의의 감독 하에 투여되어야 한다. 사이토카인 방출 증후군이 발생할 경우 사용하기 위한 최소 1 회 용량의 토실리주맙이 이 약의 1 주기 및 2 주기 주입 전에 현장에 반드시 준비되어 있어야 한다. 이전 토실리주맙 사용 후 8 시간 이내에 토실리주맙의 추가 용량이 확보되어야 한다('사용상의 주의사항'의 '1. 경고'항 참조).

오비누투주맙 전처치

순환 및 림프조직의 B 세포 제거와 이를 통한 사이토카인 방출 증후군의 위험을 줄이기 위해 모든 환자에게 1 주기 제 1 일(이 약 투여 개시 7 일전)에 오비누투주맙 1000 mg 을 단회 투여하여야 한다('표 2', '표 3' 및 '투약일이 지났거나 투약을 놓친 경우'를 참조한다).

오비누투주맙은 50 mg/hr 의 속도로 점적정맥 투여하며, 주입 속도는 최대 400 mg/hr 까지 매 30 분마다 50 mg/hr 씩 증가시킬 수 있다.

오비누투주맙의 전처치, 조절, 주입방법 및 이상반응의 관리 등에 대한 자세한 사항은 오비누투주맙의 허가사항을 참조한다.

전처치 및 예방요법

사이토카인 방출 증후군(CRS)

이 약은 충분한 수분이 공급된 환자에게 투여하여야 한다. 사이토카인 방출 증후군 위험을 감소시키기 위한 전처치를 표 1 에 요약하였다('사용상의 주의사항'의 '1. 경고'항 참조).

표 1. 사이토카인 방출 증후군 위험을 감소시키기 위한 이 약 주입 전 전처치

투여주기(일자)	전처치가 필요한 환자	전처치	투여
1 주기 (제 8 일, 제 15 일); 2 주기 (제 1 일); 3 주기 (제 1 일)	모든 환자	덱사메타손 20mg 정맥투여 ^a	이 약 주입 최소 1 시간 이전에 완료
		경구 진통제/해열제 ^b	이 약 주입 최소 30 분 이전에 투여
		항히스타민제 ^c	
모든 후속 주입	모든 환자	경구 진통제/해열제 ^b 항히스타민제 ^c	이 약 주입 최소 30 분 이전에 투여
	이전 주입시 CRS 이 발생한 환자	덱사메타손 20mg 정맥투여 ^{a,d}	이 약 주입 최소 1 시간 이전에 완료

a. 환자가 덱사메타손에 불내성이거나 덱사메타손을 사용할 수 없는 경우, 100mg 프리드니손/프레드니솔론 또는 80mg 메칠프레드니솔론을 투여한다.

b. 예를 들어, 1000mg 아세트아미노펜/파라세타몰

c. 예를 들어, 50mg 디펜히드라민

d. 모든 환자에게 투여되어야 하는 전처치에 추가로 투여되어야 함

권장용량

이 약은 사이토카인 방출 증후군의 위험을 줄이기 위해, 권장용량인 30 mg 까지 단계적 용량 증가 일정에 따라 투여를 개시한다.

이 약 단독요법에서의 단계적 용량 증가 일정

1 주기 제 1 일 오비누투주맙 투여를 완료한 후, 이 약은 권장용량인 30 mg 에 이를 때까지 표 2 에 나타난 일정에 따라 단계적으로 용량을 증가시켜 점적정맥 투여한다. 각 주기는 21 일간이다.

표 2. 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B 세포 림프종 환자에서 이 약 단독요법의 단계적 용량 증가 일정

투여주기, 일자 ^a	이 약의 용량	주입 시간
1 주기 (투여 전 및 단계적 용량 증가)	제 1 일	오비누투주맙 전처치(오비누투주맙 1000 mg) ^b
	제 8 일	
	제 15 일	
2 주기	제 1 일	4 시간 ^c
	제 8 일	
3-12 주기	제 1 일	2 시간 ^d

- a. 각 주기는 21 일간이다.
- b. '오비누투주맙 전처치'를 참조한다.
- c. 이 약의 이전 투여에서 사이토카인 방출 증후군을 경험한 환자는 주입시간을 8 시간까지 연장할 수 있다('표 4' 및 '사용상의 주의사항'의 '1. 경고'항 참조).
- d. 이전 투여에서 내약성이 우수했을 경우, 담당의사의 판단 하에 2 시간 동안 주입할 수 있다. 이전 투여에서 사이토카인 방출 증후군이 발생한 환자의 경우, 4 시간 동안 주입하여야 한다.

젬시타빈 및 옥살리플라틴과 병용요법에서 이 약의 단계적 용량 증가 일정

1 주기 제 1 일 오비누투주맙 투여를 완료한 후, 이 약은 권장용량인 30 mg 에 이를 때까지 표 3 에 나타난 일정에 따라 단계적으로 용량을 증가시켜 점적정맥 투여한다. 1-8 주기에는 이 약과 젬시타빈 및 옥살리플라틴을 병용투여하고 9-12 주기에는 이 약을 단독투여한다. 각 주기는 21 일간이다.

표 3. 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B 세포 림프종 환자에서 젬시타빈 및 옥살리플라틴과의 병용요법에서 이 약의 단계적 용량 증가 일정

투여주기, 일자 ^a	이 약의 용량 (주입시간)	젬시타빈 용량	옥살리플라틴용량
1 주기 (투여 전 및 단계적 용량 증가)	제 1 일	오비누투주맙 전처치(오비누투주맙 1000 mg) ^b	
	제 2 일	--	1000 mg/m ² ^c
	제 8 일	2.5 mg (4 시간) ^d	--
	제 15 일	10 mg (4 시간) ^d	--
2 주기	제 1 일	30 mg (4 시간) ^{d,e}	1000 mg/m ² ^e
3-8 주기	제 1 일	30 mg (2 시간) ^{e,f}	1000 mg/m ² ^e
9-12 주기	제 1 일	30 mg (2 시간) ^f	N/A

N/A=해당 없음.

- a. 각 주기는 21 일간이다.
- b. '오비누투주맙 전처치'를 참조한다.
- c. 1 주기: 젬시타빈과 옥살리플라틴은 순서와 관계없이 투여할 수 있다.
- d. 이 약의 이전 투여에서 사이토카인 방출 증후군을 경험한 환자는 주입시간을 8 시간까지 연장할 수 있다('표 4' 및 '사용상의 주의사항'의 '1. 경고'항 참조).
- e. 2-8 주기: 이 약, 젬시타빈, 및 옥살리플라틴은 순서와 관계없이 투여할 수 있다. 젬시타빈 및 옥살리플라틴은 제 1 일 또는 제 2 일에 투여할 수 있다.
- f. 이전 투여에서 내약성이 우수했을 경우, 담당의사의 판단 하에 2 시간 동안 주입할 수 있다. 이전 투여에서 사이토카인 방출 증후군이 발생한 환자의 경우, 4 시간 동안 주입하여야 한다.

주입 후 모니터링

- 이 약을 단독요법으로 투여하는 경우, 이 약의 첫 투여 시(1 주기 제 8 일, 2.5 mg) 주입 중 및 주입 완료 후 최소 10 시간 동안 잠재적인 사이토카인 방출 증후군의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링해야 한다.
- 이 약을 젬시타빈 및 옥살리플라틴과 병용투여하는 경우, 이 약의 첫 투여 시(1 주기 제 8 일, 2.5 mg) 주입 중 그리고 주입 완료 후, 총 8 시간 동안 잠재적인 사이토카인 방출 증후군의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링해야 한다.

이 약의 이전 주입에서 2 등급 이상의 사이토카인 방출 증후군을 경험한 환자는 이 약 주입 완료 후까지 모니터링하여야 한다('표 4' 참조). 이 약 투여 후 면역 효과 세포-관련 신경독성 증후군(ICANS)을 포함한 신경학적 독성 및/또는 사이토카인 방출 증후(CRS)의 징후 및 증상에 대해 모든 환자를 모니터링해야 한다. 모든 환자에게 사이토카인 방출 증후군 및/또는 ICANS 를 포함한 신경학적 독성의 위험, 징후 및 증상에 대해 알려야 하며, 사이토카인 방출 증후군 및/또는 ICANS 를 포함한 신경학적 독성의 징후 및 증상이 나타나면 즉시 의료 전문가에게 연락하도록 안내하여야 한다.

치료기간

이 약 단독요법의 경우, 최대 12 주기, 또는 질병이 진행되거나 허용 불가능한 독성 중 먼저 발생하는 때까지 투여한다. 이 약과 젬시타빈 및 옥살리플라틴 병용요법 8 주기, 이후 이 약 단독요법 4 주기를 투여하여 최대 12 주기, 또는 질병이 진행되거나 허용 불가능한 독성 중 먼저 발생하는 때까지 투여한다.

투약일이 지났거나 투약을 놓친 경우

단계적 용량 증가 일정 중

- 오비누투주맙 전처치 후, 이 약의 첫 투여(2.5 mg 용량)가 1 주일 이상 지연된 경우, 오비누투주맙 전처치를 반복한다.
- 이 약 2.5mg 또는 10mg 용량 투여 후, 2~6 주 간 이 약의 다음 용량을 투약하지 않은 경우, 이 약의 마지막 내약 용량을 다시 투여하고, 계획된 단계적 용량 증가 일정을 재개한다.
- 이 약 2.5mg 또는 10mg 용량 투여 후, 6 주를 초과하여 이 약의 다음 용량을 투약하지 않은 경우, 오비누투주맙 전처치와 이 약의 단계적 용량 증가 일정('표 2' 및 '표 3'의 1 주기)을 반복한다.

2 주기 이후(30mg 용량)

- 각 주기 사이에 이 약을 6 주를 초과하여 투약하지 않은 경우, 오비누투주맙 전처치와 이 약의 단계적 용량 증가 일정('표 2' 및 '표 3'의 1 주기)을 반복하고, 그 이후 계획된 투여 주기를 재개한다.

준비 및 주입방법

준비

이 약은 투여 전 반드시 의료 전문가에 의해 무균 기술을 이용하여 희석되어야 한다('사용상의 주의사항'의 '12.적용상의 주의'항 참조).

주입방법

- 이 약은 전용 관을 통해 점적정맥 투여한다.
- 이 약은 급속정맥주입(intravenous push or bolus)으로 투여해서는 안 된다.
- 이 약은 다른 약과 혼합해서는 안 된다.

용량 조절

이 약의 감량은 권장되지 않는다.

사이토카인 방출 증후군(CRS)의 관리

사이토카인 방출 증후군은 환자의 임상 증상에 기반하여 확인되어야 한다(‘사용상의 주의사항’의 ‘1. 경고’항 참조). 환자들은 감염이나 패혈증과 같은 발열, 저산소증, 저혈압의 다른 원인에 대해 평가되어야 한다. 사이토카인 방출 증후군이 의심되는 경우, 표 4 의 미국 이식 및 세포치료학회(American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT) 합의 등급에 기반한 사이토카인 방출 증후군 관리 권고사항에 따라 관리해야 한다.

표 4. 미국 이식 및 세포치료학회(ASTCT) 사이토카인 방출 증후군(CRS) 등급 및 사이토카인 방출 증후군(CRS) 관리 권고사항

등급 ^a	CRS 관리	이 약의 다음 투여
1 등급 38 °C 이상의 발열	주입 중에 CRS 가 발생하는 경우: • 주입을 중단하고, 증상을 치료한다 • 증상이 해소되면, 더 느린 속도로 주입을 재개한다 • 증상이 재발하면 현재 주입을 중단한다 주입 후 CRS 가 발생하는 경우: • 증상을 치료한다 대증치료 후에도 CRS 가 48 시간 이상 지속되는 경우: • 코르티코스테로이드를 고려한다 ^c • 토실리주맙을 고려한다 ^d	• 다음 주입 최소 72 시간 전에 증상이 해결되었는지 확인한다 • 더 느린 주입속도를 고려한다 ^b
2 등급 38 °C 이상의 발열 및/또는 혈압상승제를 요하지 않는 저혈압 및/또는 비강캐놀라(nasal cannula) 또는 blow-by 에 의한 저유량 산소공급을 요하는 저산소증	주입 중에 CRS 가 발생하는 경우: • 현재의 주입을 중단하고 증상을 치료한다 • 코르티코스테로이드를 투여한다 ^c • 토실리주맙을 고려한다 ^d 주입 후 CRS 가 발생하는 경우: • 증상을 치료한다 • 코르티코스테로이드를 투여한다 ^c • 토실리주맙을 고려한다 ^d	• 다음 주입 최소 72 시간 전에 증상이 해결되었는지 확인한다 • 더 느린 주입속도를 고려한다 ^b • 주입 후 환자를 모니터링한다
2 등급에서 토실리주맙의 사용 6 주 동안 토실리주맙 ^d 은 3 회를 초과하여 사용하지 않는다. 이전에 토실리주맙을 사용하지 않았거나 지난 6 주 이내에 토실리주맙을 1 회 사용한 경우: • 1 번째 토실리주맙을 투여한다 ^d • 8 시간 이내에 호전되지 않는 경우, 2 번째 토실리주맙을 투여한다 ^d • 토실리주맙 2 회 투여 후, 대체 항사이토카인 및/또는 대체 면역억제제 요법을 고려한다 지난 6 주 이내에 토실리주맙을 2 회 사용한 경우: • 토실리주맙을 1 회만 투여한다 • 8 시간 이내에 호전되지 않는 경우, 대체 항사이토카인 및/또는 대체 면역억제제 요법을 고려한다		
3 등급 38 °C 이상의 발열 및/또는 혈압상승제(바소프레신 포함 또는 불포함)를 요하는 저혈압 및/또는 비강캐놀라(nasal cannula), 안면마스크(face mask), 비- 재호흡 마스크(non- rebreather mask), 또는 벤츨리 마스크(Venturi mask)에 의한 고유량 산소 공급을 요하는 저산소증	주입 중에 CRS 가 발생하는 경우: • 현재의 주입을 중단하고 증상을 치료한다 • 코르티코스테로이드를 투여한다 ^c • 토실리주맙을 투여한다 ^d 주입 후 CRS 가 발생하는 경우: • 증상을 치료한다 • 코르티코스테로이드를 투여한다 ^c • 토실리주맙을 투여한다 ^d	• 다음 주입 최소 72 시간 전에 증상이 해결되었는지 확인한다 • 더 느린 주입속도를 고려한다 ^b • 주입 후 환자를 모니터링한다 • 후속 투여에서 3 등급 이상의 CRS 가 재발하는 경우, 주입을 즉시 중단하고 이 약의 투여를 영구적으로 중단한다
4 등급 38 °C 이상의 발열 및/또는 여러 혈압상승제(바소프레신 제외)를 요하는 저혈압 및/또는 양압 산소 공급(예를 들어, CPAP, BiPAP, 기관내삽관 및 기계적 환기)을 요하는 저산소증	주입 중 또는 주입 후 CRS 가 발생하는 경우: • 이 약의 투여를 영구적으로 중단하고 증상을 치료한다 • 코르티코스테로이드를 투여한다 ^c • 토실리주맙을 투여한다 ^d	
3 등급 및 4 등급에서의 토실리주맙 사용 6 주 동안 토실리주맙 ^d 은 3 회를 초과하여 사용하지 않는다. 이전에 토실리주맙을 사용하지 않았거나 지난 6 주 이내에 토실리주맙을 1 회 사용한 경우: • 1 번째 토실리주맙을 투여한다 ^d • 8 시간 이내에 호전되지 않거나, CRS 가 빠르게 진행되는 경우, 2 번째 토실리주맙을 투여한다 ^d • 토실리주맙 2 회 투여 후, 대체 항사이토카인 및/또는 대체 면역억제제 요법을 고려한다 지난 6 주 이내에 토실리주맙을 2 회 사용한 경우: • 토실리주맙을 1 회만 투여한다 • 8 시간 이내에 호전되지 않거나, CRS 가 빠르게 진행되는 경우, 대체 항사이토카인 및/또는 대체 면역억제제 요법을 고려한다		

- a. 미국 이식 및 세포치료학회(ASTCT) 합의 등급 기준.
 b. 주입시간은 해당 주기에 적합하도록 8 시간까지 연장할 수 있다 ('표 2' 참조).
 c. 코르티코스테로이드(예를 들어, 1 일 10 mg 정맥 덱사메타손, 100 mg 정맥 프레드니솔론, 1-2 mg/kg 정맥 메틸프레드니솔론, 또는 이와 동등한 것).
 d. 토실리주맙 8 mg/kg 정맥 (800 mg 을 초과하지 않는다).

면역 효과 세포-관련 신경독성 증후군(ICANS)을 포함한 신경학적 독성의 관리

ICANS 를 포함한 신경학적 독성은 임상적 양상에 기반하여 확인되어야 한다('사용상의 주의사항'의 '1. 경고'항 참조). ICANS 를 포함한 신경학적 독성의 첫 번째 징후가 나타나면 신경학적 독성의 유형 및 중증도에 근거하여 표 5 에 따라 보조요법, 신경학적 평가 및 이 약 투여의 보류를 고려한다. 신경학적 증상의 다른 원인을 배제한다. ICANS 가 의심되는 경우 표 5 의 권고사항에 따라 관리하여 한다.

표 5. ICANS^b를 포함한 신경학적 독성^a 관리 권고사항

등급	조치
1 등급	- 이 약 투여를 지속하고 신경학적 독성 증상을 모니터링한다. 1 등급 ICANS 의 경우^b, 다른 코르티코스테로이드를 복용하지 않을 경우 덱사메타손 10mg 단회 용량을 고려한다.
2 등급	- 신경학적 독성 증상이 1 등급 또는 베이스라인으로 개선될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.^{c,d} - 보조요법을 실시하고 신경학적 진료 및 평가를 고려한다. 2 등급 ICANS 의 경우^b, 다른 코르티코스테로이드를 복용하지 않을 경우 매 12 시간 마다 덱사메타손 10mg 을 정맥 투여하여 1 등급으로 개선될 때까지 치료한 다음 서서히 감량한다.
3 등급	- 신경학적 독성 증상이 1 등급 또는 베이스라인으로 개선되어 최소 7 일 이상 지속될 때까지 이 약 투여를 보류한다.^{d,e} 3 등급 신경학적 사례가 7 일 이상 지속되는 경우, 이 약의 투여를 영구적으로 중단하는 것을 고려한다. - 집중 치료가 포함될 수 있는 보조요법을 실시하고, 신경학적 진료 및 평가를 고려한다 3 등급 ICANS 의 경우^b, 다른 코르티코스테로이드를 복용하지 않을 경우 매 6 시간 마다 덱사메타손 10mg 을 정맥 투여하여 1 등급으로 개선될 때까지 치료한 다음 서서히 감량한다. ICANS 가 해소될 때까지 발작 예방을 위해 비진정성 항발작제를 고려한다. 필요에 따라 발작 관리를 위해 항발작제를 사용한다.
4 등급	- 이 약 투여를 영구적으로 중단한다. - 집중 치료가 포함될 수 있는 보조요법을 실시하고, 신경학적 진료 및 평가를 고려한다. 4 등급 ICANS 의 경우^b,는 다른 코르티코스테로이드를 복용하지 않을 경우 매 6 시간마다 덱사메타손 10mg 을 정맥 투여하여 1 등급으로 개선될 때까지 치료한 다음 서서히 감량한다. ICANS 가 해소될 때까지 발작 예방을 위해 비진정성 항발작제를 고려한다. 필요에 따라 발작 관리를 위해 항발작제를 사용한다.

a National Cancer Institute(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) 버전 4.03 에 따른 신경학적 독성 등급

b 미국 이식 및 세포 치료 학회(ASTCT) 합의 등급 기준.

c 이 약 투여 보류를 결정하기 전에 신경학적 독성의 유형을 고려한다.

d 투여 지연 후, 이 약 투여 재개에 대한 권장사항은 '투약일이 지났거나 투약을 놓친 경우'를 참조한다.

e 이 약 투여를 재개하기 전에 유익성/위해성을 평가한다.

사용상의 주의사항

1. 경고

1) 사이토카인 방출 증후군(Cytokine Release Syndrome, CRS)

이 약을 투여 받는 환자에게서 생명을 위협하는 반응을 포함한 사이토카인 방출 증후군이 발생하였다.

사이토카인 방출 증후군의 가장 흔한 징후로는 발열, 빈맥, 저혈압, 오한 및 저산소증이 있다. 주입 관련 반응은 사이토카인 방출 증후군의 징후와 임상적으로 구별할 수 없을 수 있다.

사이토카인 방출 증후군의 발생을 줄이기 위해 환자는 이 약 투여 개시 7 일 전에 오비누투주맙으로 전처치 해야 하며, 해열제, 항히스타민제, 글루코코르티코이드로 전처치 해야한다(용법·용량 참조). 사이토카인 방출 증후군이 발생할 경우 사용하기 위한 최소 1 회 용량의 토실리주맙이 이 약의 1 주기 및 2 주기 주입 전에 반드시 준비되어 있어야 한다. 이전 토실리주맙 사용 후 8 시간 이내에 토실리주맙의 추가 용량이 확보되어야 한다.

이 약을 단독요법으로 투여하는 경우, 이 약의 주입 중, 그리고 첫 번째 주입 완료 후 최소 10 시간 동안 환자를 모니터링해야 한다.

이 약을 젤시타빈 및 옥살리플라틴과 병용투여하는 경우, 이 약의 주입 중, 그리고 첫 번째 주입 중 및 주입완료 후, 총 8 시간 동안 환자를 모니터링해야 한다.

모니터링에 관한 자세한 내용은 용법·용량을 참조한다. 처방의는 사이토카인 방출 증후군의 징후나 증상이 발생하는 경우에는 언제나 반드시 즉시 진료를 받도록 환자에게 조언해야 한다.

환자들은 감염이나 패혈증과 같은 발열, 저산소증, 저혈압의 다른 원인에 대해 평가 되어야 한다. 사이토카인방출 증후군은 환자의 임상 증상과 용법·용량의 표 4 에 제시된 사이토카인 방출 증후군 관리 권고사항에 따라 관리되어야 한다.

2) 면역 효과 세포-관련 신경독성 증후군(ICANS)을 포함한 신경학적 독성

이 약을 투여 받는 환자에서 중대하고 치명적인 반응을 포함하여 ICANS 를 포함한 신경학적 독성이 보고되었다. ICANS 의 징후는 졸림, 인지 장애, 혼돈 상태, 섬망, 지남력 장애를 포함한다. ICANS 사례의 대부분은 이 약 치료의 1 주기 동안 발생하였으나, 일부 사례는 이후 주기에 발생하였다(3. 이상사례의 2) 임상시험에서의 특정 약물이상반응에 대한 기술 항 참조).

이 약 투여 후 ICANS 를 포함한 신경학적 독성의 징후 및 증상에 대해 환자들을 모니터링되어야 한다. 처방의는 언제든지 징후 및 증상이 나타나면 즉시 의학적 도움을 받도록 환자에게 안내하여야 한다.

ICANS 의 첫 번째 징후 또는 증상이 나타나면, 표 5 에 제시된 ICANS 권고사항에 따라 관리한다. 권고사항에 따라 이 약의 투여를 보류하거나 중단해야 한다(용법·용량 참조).

3) 중대한 감염

이 약을 투여 받는 환자에서 중대한 감염(패혈증, 폐렴 등)이 발생하였다(3. 이상사례의 2) 임상시험에서의 특정 약물이상반응에 대한 기술 항 참조).

이 약은 활성형 감염이 있는 환자에게 투여해서는 안 된다. 만성 또는 재발성 감염력이 있는 환자, 감염에 취약할 수 있는 기저 조건을 가진 환자 또는 이전에 상당한 면역억제 치료를 받은 환자에게 이 약의 사용을 고려할 때에는 주의를 기울여야 한다.

이 약의 치료 전 및 치료 중에 세균, 진균 및 신구 또는 재활성화된 바이러스 감염의 발생 가능성에 대해 환자들을 모니터링 하고, 적절한 치료를 하여야 한다.

활성형 감염이 발생한 경우, 감염이 회복될 때까지 이 약의 투여를 일시적으로 보류 해야 한다. 감염을 암시하는 징후와 증상이 발생할 경우 의사의 조언을 구하도록 환자에게 안내하여야 한다.

이 약의 치료 중 발열성 중성구 감소증이 보고되었다. 발열성 중성구 감소증 환자에 대해서는 감염 여부를 평가하고 신속하게 치료해야 한다.

4) 종양 발작

이 약을 투여 받은 환자에서 종양 발작이 보고 되었으며, 그 징후로는 국소 통증과 종창이 포함되었다(3. 이상사례의 2) 임상시험에서의 특정 약물이상반응에 대한 기술 항 참조). 이 약의 작용기전에서, 이 약 투여 시 T 세포가 종양 부위로 유입되기 때문에 종양 발작이 발생할 수 있으며 질병의 진행처럼 보일 수 있다. 종양 발작은 치료 실패를 의미하거나 종양 진행을 나타내지 않는다.

종양 발작에 대한 특정 위험 요인은 확인되지 않았지만, 기도 및/또는 중요 기관에 가까운 곳에 위치한 부피가 큰 종양을 가진 환자에서 종양 발작에 대한 이차적인 질량 효과로 인해 손상 및 이환율이 높아질 위험이 있다. 이 약을 투여 받고 있는 환자에서 중요한 해부학적 부위의 종양 발작에 대해서는 모니터링과 평가가 권장되며, 임상 증상에 따라 관리 하여야 한다.

5) 종양 용해 증후군

이 약을 투여 받은 환자에서 종양 용해 증후군(Tumor Lysis Syndrome, TLS)이 보고 되었다(3. 이상사례의 2) 임상시험에서의 특정 약물이상반응에 대한 기술 항 참조). 종양 부하가 높거나 빠르게 증식되는 종양이 있는 환자, 신장에 또는 탈수증 환자는 종양 용해 증후군의 위험이 더 높다.

종양 용해 증후군의 위험이 있는 환자는 전해질 상태, 수분 공급 및 신장 기능에 대한 적절한 임상적, 실험실적 검사를 통해 면밀히 모니터링 하여야 한다. 이 약 주입 전에 항고요산 혈증 치료제(예를 들어, 알로푸리놀 또는 라스부리카제) 및 적절한 수분 공급과 같은 적절한 예방 조치를 고려해야 한다.

종양 용해 증후군의 관리로는 적극적인 수분공급, 전해질 이상 교정, 항고요산 혈증 치료제 및 보조요법이 포함될 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 및 이 약의 첨가제에 알려진 과민증이 있는 환자

오비누투주압의 허가사항에 따른 오비누투주압 관련 투여 금기를 참고하여야 한다.

3. 이상사례

1) 임상시험

안전성 프로파일 요약

아래에 기술된 약물이상반응은 이 약의 단독요법(N=145) 또는 젬시타빈 및 옥살리플라틴과의 병용요법(N=172)에서 이 약의 권장용량을 투여 받은 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B 세포 림프종 환자를 대상으로 한 임상시험 확인되었다.

표 6, 표 7 의 약물이상반응은 MedDRA 기관계 대분류에 따라 작성되었다. 각 약물이상반응에 대한 빈도는 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100$, $< 1/10$), 흔하지 않게($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), 드물게($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), 매우 드물게($< 1/10,000$)로 구분하였다.

표 6. 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B 세포 림프종 환자에서 이 약 단독 투여 후 발생한 약물이상반응

기관계 대분류 약물이상반응	이 약 N=145		
	모든 등급 (빈도 범주)	모든 등급 (%)	3-4 등급 (%)
각종 면역계 장애			
사이토카인 방출 증후군 ^a	매우 흔하게	67.6	4.1
혈액 및 림프계 장애			
중성구 감소증 ^b	매우 흔하게	40.0	29.0
빈혈 ^c	매우 흔하게	30.3	7.6
혈소판 감소증 ^d	매우 흔하게	24.1	6.9
림프구 감소증 ^e	흔하게	4.8	4.8
발열성 중성구 감소증 ^f	흔하게	3.4	3.4
전신 장애 및 투여 부위 병태			
발열	매우 흔하게	15.9	0
대사 및 영양 장애			
저인산 혈증	매우 흔하게	18.6	6.2
저마그네슘 혈증	매우 흔하게	15.2	0
저칼슘 혈증	매우 흔하게	12.4	0
저칼륨 혈증	매우 흔하게	10.3	0.7
저나트륨 혈증	흔하게	8.3	1.4
종양 용해 증후군	흔하게	1.4	1.4
피부 및 피하 조직 장애			
발진 ^g	매우 흔하게	20.0	1.4
각종 위장관 장애			
변비	매우 흔하게	14.5	0
설사	매우 흔하게	13.8	0
오심	매우 흔하게	10.3	0
위장관 출혈 ^h	흔하게	2.8	2.8
구토	흔하게	4.1	0
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)			
종양 발작	매우 흔하게	11.7	2.8
각종 신경계 장애			
두통	매우 흔하게	10.3	0
면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군 ^{a,c}	흔하게	4.8	0.7 [*]

기관계 대분류 약물이상반응	이 약 N=145		
	모든 등급 (빈도 범주)	모든 등급 (%)	3-4 등급 (%)
졸림	흔하게	1.4	0.7
진전	흔하게	1.4	0
척수염 ^l	흔하지 않게	0.7	0.7
감염 및 기생충 감염			
바이러스 감염 ^j	매우 흔하게	11.0	3.4*
세균 감염 ^k	흔하게	6.2	1.4
상기도 감염 ^l	흔하게	5.5	0
패혈증 ^m	흔하게	4.1	2.8*
하기도 감염 ⁿ	흔하게	2.1	0
폐렴	흔하게	4.1	0.7
요로 감염 ^o	흔하게	2.8	0.7
진균 감염 ^p	흔하게	1.4	0
임상 검사			
알라닌 아미노 전이 효소 증가	흔하게	9.0	2.8
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	흔하게	8.3	2.8
혈액 알칼리 인산 분해 효소 증가	흔하게	9.0	1.4
감마-글루타밀 전이 효소 증가	흔하게	6.9	2.8
혈액 빌리루빈 증가	흔하게	4.1	0.7
간 효소 증가	흔하게	1.4	1.4
각종 정신 장애			
혼돈 상태	흔하게	1.4	0

* 보고된 5 등급 이상반응은 COVID-19 (2.1%), 패혈증(1.4%), COVID-19 폐렴 (1.4%) 및 섬망(0.7%)을 포함한다.

- 미국 이식 및 세포치료학회(ASTCT) 합의 등급을 기준으로 한다.
- 중성구 감소증 및 중성구 수 감소를 포함한다.
- 빈혈 및 헤모글로빈 감소를 포함한다.
- 혈소판 감소증 및 혈소판 수 감소를 포함한다.
- 림프구 감소증 및 림프구 수 감소를 포함한다.
- 발열성 중성구 감소증 및 호중구 감소성 감염을 포함한다.
- 발진, 소양성 발진, 반상-구진 발진, 피부염, 여드름양 피부염, 탈락 피부염, 홍반, 손바닥 홍반, 소양증 및 홍반성 발진을 포함한다.
- 위장관 출혈, 대장출혈, 및 위 출혈을 포함한다.
- 척수염은 사이토카인 방출 증후군과 동시에 발생하였다.
- COVID-19, COVID-19 폐렴, 대상 포진, 인플루엔자 및 안구 대상 포진을 포함한다.
- 혈관 기기 감염, 세균 감염, 캄필로박터 감염, 세균성 담관 감염, 세균성 요로 감염, 클로스트리듐 디피실레 감염, 에스케리키아 감염, 및 복막염을 포함한다.
- 상기도 감염, 부비동염, 비인두염, 만성 부비동염, 및 비염을 포함한다.
- 패혈증 및 패혈성 쇼크를 포함한다.
- 하기도 감염, 및 기관지염을 포함한다.
- 요로 감염 및 대장균 요로 감염을 포함한다.
- 식도 칸디다증 및 구강 칸디다증을 포함한다.
- 졸림, 인지 장애, 혼돈 상태, 섬망 및 지남력 장애를 포함한다.

표 7 개발성 또는 불응성 미만성 거대 B 세포 림프종 환자에서 이 약과 젬시타빈 및 옥살리플라틴 병용 투여 후 발생한 약물이상반응

기관계 대분류 약물이상반응	이 약 + GemOx N=172		
	모든 등급 (빈도 범주)	모든 등급 (%)	3-4 등급 (%)
각종 면역계 장애			
사이토카인 방출 증후군 ^a	매우 흔하게	44.2	2.3
혈액 및 림프계 장애			
혈소판 감소증 ^b	매우 흔하게	50.0	26.7
중성구 감소증 ^c	매우 흔하게	44.2	35.5
빈혈	매우 흔하게	41.3	16.9
림프구 감소증 ^d	매우 흔하게	24.4	12.2
발열성 중성구 감소증	흔하게	2.9	2.9
각종 위장관 장애			
오심	매우 흔하게	41.3	0.6
설사	매우 흔하게	34.9	3.5
구토	매우 흔하게	23.8	0.6
복통 ^e	매우 흔하게	18.6	2.3
변비	매우 흔하게	18.6	0
결장염 ^f	흔하게	2.3	1.2
췌장염 ^g	흔하게	1.7	1.2
각종 신경계 장애			
말초 신경 병증 ^h	매우 흔하게	37.2	1.2
두통	흔하게	8.7	0
면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군 ⁱ	흔하게	2.3	0.6
진전	흔하지 않게	0.6	0

기관계 대분류 약물이상반응	이 약 + GemOx N=172		
	모든 등급 (빈도 범주)	모든 등급 (%)	3-4 등급 (%)
임상검사			
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	매우 흔하게	34.3	3.5
알라닌 아미노 전이 효소 증가	매우 흔하게	32.6	2.9
혈액 알칼리 인산 분해 효소 증가	매우 흔하게	18.0	0.6
감마-글루타밀 전이 효소 증가 ^j	매우 흔하게	15.1	2.3
혈액 젖산 탈수소 효소 증가	매우 흔하게	11.6	0
혈액 빌리루빈 증가 ^k	흔하게	3.5	0
간 효소 증가	흔하지 않게	0.6	0
피부 및 피하 조직 장애			
발진 ^l	매우 흔하게	26.7	0.6
전신 장애 및 투여 부위 병태			
발열	매우 흔하게	24.4	0.6
근골격 및 결합 조직 장애			
근골격 통증 ^m	매우 흔하게	18.6	2.3
대사 및 영양 장애			
저칼륨 혈증	매우 흔하게	18.6	2.9
저나트륨 혈증	매우 흔하게	11.0	0.6
저마그네슘 혈증	흔하게	7.6	0
저칼슘 혈증	흔하게	6.4	0.6
저인산 혈증	흔하게	5.8	1.7
중양 용해 증후군	흔하게	1.7	1.7
감염 및 기생충 감염			
COVID-19 ^{*,n}	매우 흔하게	17.4	3.5
기도 감염 ^{*,o}	매우 흔하게	13.4	1.7
폐렴 ^{*,p}	매우 흔하게	12.8	5.2
거대 세포 바이러스 감염 ^q	흔하게	5.8	0.6
각종 헤르페스 바이러스 감염 ^r	흔하게	5.8	0.6
오로 감염 ^s	흔하게	3.5	1.7
패혈증 ^{*,t}	흔하게	2.9	2.3
칸디다 감염 ^u	흔하게	1.7	0
사람 폐포자충 폐렴	흔하지 않게	0.6	0.6
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)			
종양 발적 ^v	흔하게	2.3	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애			
폐렴증 [*]	흔하게	1.2	0

* 보고된 5 등급 이상반응은 COVID-19 (1.7%), 폐렴증 (1.2%), 패혈성 쇼크 (0.6%), 폐렴 (0.6%), 및 기도 감염 (0.6%)을 포함한다.

- 미국 이식 및 세포치료학회(ASTCT) 합의 등급을 기준으로 한다.
- 혈소판 감소증 및 혈소판 수 감소를 포함한다.
- 중성구 감소증 및 중성구 수 감소를 포함한다.
- 림프구 감소증 및 림프구 수 감소를 포함한다.
- 복통, 복부 불편감, 상복부 통증, 하복부 통증, 및 위장관 통증을 포함한다.
- 결장염, 허혈성 결장염, 및 소장 결장염을 포함한다.
- 체장염 및 급성 체장염을 포함한다.
- 말초 신경 병증, 말초 감각 신경 병증, 이상 감각, 지각 이상, 감각 저하, 운동 말초 신경 병증, 및 다발 신경증을 포함한다.
- 혼돈 상태, 성망, 및 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군을 포함한다.
- 감마-글루타밀 전이 효소 증가 및 감마-글루타밀 전이 효소 이상을 포함한다.
- 혈액 빌리루빈 증가 및 고빌리루빈 혈증을 포함한다.
- 발진, 소양성 발진, 반상-구진 발진, 홍반, 소양증, 홍반성 발진, 두드러기, 및 다형성 홍반을 포함한다.
- 관절통, 근골격 통증, 등허리 통증, 골 통증, 근육통, 경부 통증, 사지 통증, 근골격성 흉부 통증, 및 비-심장성 흉통을 포함한다.
- COVID-19, COVID-19 폐렴, 및 SARS-CoV-2 시험 양성을 포함한다.
- 상기도 감염, 하기도 감염, 기도 감염, 및 세균성 기도 감염을 포함한다.
- 폐렴, 세균성 폐렴, 및 폐렴 구균 폐렴을 포함한다.
- 새로 발생 또는 재활성화. 거대 세포 바이러스 감염, 거대 세포 바이러스 시험 양성, 거대 세포 바이러스 감염 재활성화, 및 거대 세포 바이러스 바이러스 혈증을 포함한다.
- 새로 발생 또는 재활성화. 대상 포진 및 헤르페스 바이러스 감염을 포함한다.
- 오로 감염 및 오로성 패혈증을 포함한다.
- 패혈증, 연쇄상 구균 패혈증, 패혈성 쇼크, 및 장구균성 패혈증을 포함한다.
- 구강 칸디다증 및 칸디다 감염을 포함한다.
- 종양 발적 및 종양 통증을 포함한다.

2) 임상시험에서의 특정 약물이상반응에 대한 기술

아래의 설명은 이 약 단독요법 및/또는 병용요법의 주요한 이상반응에 대한 정보를 반영하고 있다. 병용요법의 이 약 투여에서 이 약 단독요법과 비교하여 임상적으로 유의한 차이가 확인된 경우, 이 약 병용요법의 주요한 이상반응에 대한 상세내용을 별도로 기재하였다.

① 사이토카인 방출 증후군(CRS)

이 약 단독요법

모든 등급 사이토카인 발출 증후군(ASTCT 기준)은 이 약 단독요법을 투여 받은 환자의 67.6%에서 발생했으며, 1 등급 CRS 는 환자의 50.3%, 2 등급 CRS 는 13.1%, 3 등급 CRS 는 2.8%, 4 등급 CRS 는 1.4%에서 보고되었다. CRS 의 치명적인 사례는 없었다. 한 명을 제외한 모든 환자에서 CRS 가 해소 되었다. 한 명의 환자가 CRS 로 인해 이 약을 중단하였다.

CRS 가 발생한 환자에서, 가장 흔한 CRS 의 증상으로는 발열(99.0%), 빈맥(25.5%), 저혈압(23.5%), 오한(14.3%) 및 저산소증(12.2%)이 포함되었다. CRS 와 관련된 3 등급 이상의 사례에는 저혈압(3.1%), 저산소증(3.1%), 발열(2.0%), 빈맥(2.0%)이 포함되었다.

모든 등급의 CRS 는 1 주기 제 8 일 에서 이 약 2.5mg 용량 투여 후, 환자의 54.5%에서 발생했으며 발생까지 시간(주입 시작으로부터)의 중앙값은 12.6 시간(범위: 5.2 – 50.8 시간)이었다. 1 주기 제 15 일 에서 10mg 용량 투여 후, 환자의 33.3%에서 발생했으며, 발생까지 시간의 중앙값은 26.8 시간(범위: 6.7 – 125.0 시간)이었다. 2 주기 제 1 일 에서 30 mg 용량 투여 후, 환자의 26.8%에서 발생하였으며, 발생까지 시간의 중앙값은 28.2 시간(범위: 15.0 – 44.2 시간)이었다. CRS 는 3 주기에서 환자의 0.9 %에서, 3 주기 이후에서는 환자의 2%에서 보고되었다.

2 등급 이상의 CRS 는 이 약의 첫 투여(2.5mg) 후, 환자의 12.4%에서 발생했으며, 발생까지 시간의 중앙값은 9.7 시간(범위: 5.2 – 19.1 시간)이었고, 지속기간의 중앙값은 50.4 시간(범위: 6.5–316.7 시간)이었다. 1 주기 제 15 일 에서 이 약 10mg 투여 후, 2 등급 이상의 CRS 발생률은 환자의 5.2%로 감소했으며, 발생까지 시간의 중앙값은 26.2 시간(범위: 6.7 – 144.2 시간), 지속기간의 중앙값은 30.9 시간(범위: 3.7 – 227.2 시간)이었다. 2 등급 이상의 CRS 는 2 주기 제 1 일에서 이 약 30mg 용량 투여 후, 한 명의 환자(0.8%)에서 발생하였으며, 발생까지 시간은 15.0 시간, 지속기간은 44.8 시간이었다. 2 주기 이후에서 2 등급 이상의 CRS 는 보고되지 않았다. 이 약 투여 후, 2 등급 이상의 CRS 를 경험한 25 명의 환자 중, 22 명(88%)이 토실리주맙을, 15 명(60%)이 코르티코스테로이드를 투여 받았으며, 14 명(56%)은 토실리주맙과 코르티코스테로이드를 모두 투여 받았다. 10 명(40%)의 환자가 산소를 공급받았다. 3-4 등급 CRS 환자 6 명 전원(24.0%)은 혈압상승제를 단회투여받았다.

1 주기 제 8 일에 이 약 2.5mg 용량 투여 후, 덱사메타손 전처치를 받은 환자(n=39) 대비 다른 글루코코르티코이드 전처치를 받은 환자(n=106)에서 모든 등급의 CRS 가 48.7% 대 56.6%, 1 등급 CRS 가 38.5% 대 43.4%, 2 등급 CRS 가 7.7% 대 9.4%, 3 등급 CRS 가 2.6% 대 1.9%, 4 등급 CRS 가 0% 대 1.9%로 발생하였다. 1 주기 제 15 일에 이 약 10 mg 투여 후, 덱사메타손 전처치를 받은 환자(n=36) 대비 다른 글루코코르티코이드 전처치를 받은 환자(n=99)에서, 모든 등급의 CRS 가 22.2% 대 37.4%, 1 등급 CRS 가 22.2% 대 30.3%, 2 등급 CRS 가 0% 대 6.1%, 3 등급 CRS 가 0% 대 1%로 발생하였다. 2 주기 제 1 일에서 이 약 30 mg 투여 후, 덱사메타손 전처치를 받은 환자(n=32) 대비 다른 글루코코르티코이드 전처치를 받은 환자(n=95)에서 모든 등급의 CRS 가 6.3% 대 33.7%, 1 등급 CRS 가 6.3% 대 32.6%, 2 등급의 CRS 는 0% 대 1.1%로 발생하였다.

이 약과 젬스타빈 및 옥살리플라틴 병용요법

모든 등급 사이토카인 발출 증후군(ASTCT 기준)은 이 약과 젬스타빈 및 옥살리플라틴을 투여받은 환자의 44.2%에서 발생했으며, 1 등급 CRS 는 환자의 31.4%, 2 등급 CRS 는 환자의 10.5%, 3 등급 CRS 는 환자의 2.3%에서 보고되었다. 4 등급 또는 치명적 사례의 CRS 는 없었다. 한 명을 제외한 모든 환자에서 CRS 가 해소되었다. 한명의 환자가 CRS 로 인해 이 약을 중단하였다.

CRS 가 발생한 환자에서 가장 흔한 CRS 의 증상으로는 발열(98.7%), 저혈압(22.4%), 오한(17.1%) 및 저산소증(14.5%)이 포함되었다. CRS 와 관련된 3 등급 이상의 사례에는 저혈압(6.6%), 저산소증(5.3%), 발열(3.9%), 오한(1.3%) 및 설사(1.3%)가 포함되었다.

모든 등급의 CRS 는 1 주기 제 8 일에 이 약 2.5mg 투여 후, 환자의 34.9%에서 발생했으며 발생까지 시간(주입 시작으로부터)의 중앙값은 12.6 시간(범위: 4.4 – 54.7 시간)이었다. 1 주기 제 15 일에 10 mg 용량 투여 후, 환자의 14.4%에서 발생했으며, 발생까지 시간의 중앙값은 22.8 시간(범위: 7.4 – 81.2 시간)이었다. 2 주기 제 1 일에서 30 mg 용량 투여 후, 환자의 9.3%에서 발생했으며, 발생까지 시간의 중앙값은 23.5 시간(범위: 14.7 – 33.4 시간)이었다. CRS 는 3 주기에서 환자의 6.7%에서, 3 주기 이후에서는 환자의 11.0%에서 보고되었다.

2 등급 이상의 CRS 는 이 약의 첫 투여(2.5mg) 후, 환자의 10.5%에서 발생했으며, 발생까지 시간의 중앙값은 12.0 시간(범위: 4.4 – 30.5 시간)이었고, 지속기간의 중앙값은 42.3 시간(범위: 3.5 – 143.7 시간)이었다. 2 등급 이상의 CRS 를 경험한 환자의 대다수(14/18 명)는 이 약의 첫 번째 용량(2.5mg)의 투여를 시작하고 8 시간 이내에 CRS 가 발생하였다. 1 주기 제 15 일에 이 약 10mg 투여 후, 2 등급 이상의 CRS 발생률은 환자의 1.8% 로 감소했으며, 발생까지 시간의 중앙값은 22.3 시간(범위: 7.4 – 22.8 시간), 지속기간 중앙값은 37.0 시간(범위: 34.8 – 248.5 시간)이었다. 2 주기 제 1 일에서 이 약 30mg 투여 후, 2 등급 이상의 CRS 사례는 없었다. 2 주기 이후에서 3 명(2%)의 환자가 2 등급 이상의 CRS 를 경험하였다(모두 2 등급 사례).

이 약 투여 후, 2 등급 이상의 CRS 를 경험한 22 명의 환자 중, 16 명(72.7%)이 토실리주맙을, 15 명(68.2%)이 코르티코스테로이드를 투여 받았으며, 12 명(54.5%)은 토실리주맙과 코르티코스테로이드를 모두 투여받았다. 11 명의 환자(50.0%)가 산소를 공급받았다. 3 등급 CRS 환자 4 명(18.2%) 모두 혈압상승제를 단회투여 받았다.

② 면역 효과 세포-관련 신경독성 증후군(ICANS)을 포함한 신경학적 독성

이 약 단독요법

이 약 단독요법을 투여 받은 환자의 40.0%에서 신경학적 독성이 보고되었다. 모든 등급에서 가장 빈번한 신경학적 독성은 두통(10.3%), 어지러움(5.5%), 불안(4.1%), 지각 이상(2.8%)이었다. 3 등급 이상의 신경학적 이상반응은 환자의 2.1% 에서 발생했으며, 졸림, 섬망 및 척수염을 포함하였다.

ICANS 를 경험한 환자는 7 명(4.8%)이었으며, 5 명(3.4%)이 1 등급 사례(혼돈 상태 2 명, 졸림, 인지 장애, 지남력 장애 각 1 명)를 경험하였고, 1 명(0.7%)이 3 등급 졸림을 경험하였다. 1 명(0.7%)의 환자가 치명적(5 등급) 섬망 사례를 경험하였다.

이 약 첫 투여로부터 최초 ICANS 사례 발생까지 시간의 중앙값은 8 일(범위: 1~106 일)이었다. ICANS 해소까지 시간의 중앙값은 1.5 일(범위: 1~8 일)이었다. ICANS 를 경험한 7 명의 환자 중, 5 명의 환자에서 ICANS 는 CRS 와 동시에 발생했으며 2 명의 환자에서는 CRS 와 동시에 발생하지 않았다.

이 약과 젬스타빈 및 옥살리플라틴 병용요법

이 약과 젬스타빈 및 옥살리플라틴을 투여 받은 환자의 59.3%에서 신경학적 독성이 보고되었다. 모든 등급에서 가장 빈번한 신경학적 독성은 말초 신경 병증(37.2%), 불면(11.6%), 두통(8.7%), 어지러움(7.0%), 및 미각 이상(5.2%)이었다. 3 등급 이상의 신경학적 이상반응은 환자의 5.8%에서 발생했으며, 말초 감각 신경 병증, 실신, 추체외로 장애, 혼돈 상태, 섬망, 대상 포진, 무관 수막염, 경막하 혈종, 뇌출혈을 포함하였다.

ICANS 를 경험한 환자는 4 명(2.3%)이었으며, 1 명(0.6%)이 1 등급 사례(혼돈 상태), 2 명(1.2%)이 2 등급 사례(혼돈 상태 1 명, ICANS 1 명), 1 명(0.6%)이 3 등급 섬망을 경험하였다.

4 건의 ICANS 사례는 CRS 와 동시에 발생하였다. ICANS 해소까지 시간의 중앙값은 1.5 일(범위: 1 – 4 일)이었다.

③ 중대한 감염

이 약 단독요법을 투여 받은 환자의 15.9%에서 중대한 감염이 보고되었다. 환자의 2 % 이상에서 보고된 가장 흔한 중대한 감염은 폐렴(4.1%), COVID-19(3.4%), COVID-19 폐렴(2.8%)이었다. 감염과 관련된 사망은 환자의 4.8%에서 보고되었으며, 폐렴, COVID-19 폐렴, COVID-19 가 원인이었다. 4 명의 환자(2.8%)가 3-4 등급의 중성구 감소증과 동시에 중대한 감염을 경험하였다.

이 약과 젬스타빈 및 옥살리플라틴을 투여 받은 환자의 22.7%에서 중대한 감염이 보고되었다. 환자의 2% 이상에서 보고된 가장 흔한 중대한 감염은 폐렴 (5.8%), COVID-19(4.7%), 하기도 감염 (2.9%)이었다. 감염과 관련된 사망은 환자의 3.5%에서 보고 되었으며, COVID-19, 폐렴, 기도 감염, 폐렴성 쇼크가 원인이었다. 한 명(0.6%)의 환자가 3 등급 중성구 감소증과 동시에 중대한 감염(폐렴)을 경험하였다.

④ 폐염증

폐염증 이상사례(감염성 원인 제외)가 이 약과 젬시타빈 및 옥살리플라틴을 투여 받은 환자 중 2명(1.2%)에서 보고되었으며, 두 사례 모두 치명적인 사례였다. 이 약의 첫 투여 후 폐염증 발생까지 시간의 중앙값은 168일(범위: 102 – 255 일)이었다.

⑤ 결장염

결장염 이상사례(감염성 원인 제외)가 이 약과 젬시타빈 및 옥살리플라틴을 투여 받은 환자 중 4명(2.3%)에서 보고되었다. 2명(1.2%)의 환자가 3등급 사례를 경험하였다. 이 약의 첫 투여 후 결장염 발생까지 시간의 중앙값은 154일(범위: 115 – 187 일)이었다.

⑥ 기회 감염

거대 세포 바이러스(CMV) 사례가 이 약과 젬시타빈 및 옥살리플라틴을 투여 받은 환자 중 10명(5.8%)에서 보고 되었으며, 이 중 1명(0.6%)의 환자는 3등급 거대 세포 바이러스 바이러스 혈증을 경험하였다. 구강 칸디다증이 3명(1.7%)의 환자에서 보고되었으며, 모두 1~2등급의 사례였다. 사람 폐포자충 폐렴(3등급)이 1명의 환자(0.6%)에서 보고되었으며, 같은 환자가 3등급 거대 세포 바이러스 바이러스 혈증을 경험하였다. . 보렐리아 수막염(2등급)이 1명의 환자(0.6%)에서 보고되었다.

⑦ 중성구 감소증

중성구 감소증(중성구 수 감소를 포함한다)이 이 약 단독요법을 투여 받은 환자의 40.0%에서 보고되었으며, 중증의 중성구 감소증(3~4등급)은 환자의 29.0%에서 보고되었다. 첫 중성구 감소증이 발생할 때까지의 시간의 중앙값은 29일(범위: 1 – 203 일)이었다. 지속성 중성구 감소증(30일 이상 지속)은 환자의 11.7%에서 발생하였다. 중성구 감소증 환자의 대다수(79.3 %)는 G-CSF를 투여 받았다. 발열성 중성구 감소증은 환자의 3.4%에서 보고되었다.

⑧ 종양 발적

종양 발적은 이 약 단독요법을 투여 받은 환자의 11.7%에서 보고되었으며, 이 중 2등급 종양 발적은 환자의 4.8%, 3등급 종양 발적은 환자의 2.8%에서 보고되었다. 종양 발적은 머리와 목의 림프절과 연관된 통증과 흉부의 림프절과 연관된 흉막 삼출 발생으로 인한 숨이 찬 증상을 포함하는 것으로 보고 되었다. 대부분(16/17)의 종양 발적 사례는 1주기 동안 발생 하였으며, 2주기 이후에는 종양 발적이 보고되지 않았다. 모든 등급의 종양 발적 발생까지의 시간의 중앙값은 2일(범위: 1 – 16 일)이었으며, 지속기간의 중앙값은 3.5일(범위: 1 – 35 일)이었다. 종양 발적으로 이 약의 투여를 중단한 환자는 없었다.

⑨ 종양 용해 증후군

종양 용해 증후군은 이 약 단독요법을 투여 받은 2명의 환자(1.4%)에서 보고되었으며, 두 사례 모두 중증도 3등급이었다. 종양 용해 증후군 발생까지의 시간의 중앙값은 2일이었고, 지속기간의 중앙값은 4일(범위: 3~5 일)이었다.

⑩ 실험실 검사 이상

이 약 단독요법에서 실험실 검사 이상에 대한 베이스라인으로부터 치료와 관련한 변화를 표 8에 요약하였다.

이 약과 젬시타빈 및 옥살리플라틴 병용요법에서 실험실 검사 이상에 대한 베이스라인으로부터 치료와 관련한 변화를 표 9에 요약하였다.

표 8. 이 약을 단독 투여 받은 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B 세포 림프종 성인 환자의 10 %이상에서 발생한, 베이스라인으로부터 3~4 등급으로 악화된 실험실 검사 이상

실험실 검사 이상 ^a	이 약 NCI CTCAE 등급	
	모든 등급(%) ^b	3 또는 4 등급 (%) ^{b,c}
혈액학적지표		
림프구 감소	90.2	83.2
중성구 수 감소	55.6	25.7
백혈구 수 감소	71.0	13.8
화학적 지표		
저인산 혈증	68.8	27.8
고혈당증	14.2	14.2
고요산 혈증	22.6	22.6

a. 특정 실험실 변수에 대해 베이스라인 및 최소 하나 이상의 베이스라인 이후의 평가가 있는 환자를 기준으로 한 백분율(%).

b. 림프구 감소 N=143, 중성구 수 감소 N=144, 백혈구 수 감소 N=145, 저인산 혈증 N=144, 고혈당증 N=141, 고요산 혈증 N=137.

c. 베이스라인에서 NCI CTCAE 0~2 등급으로부터 베이스라인 이후 3 등급 이상으로의 변화 및 베이스라인에서 3 등급으로부터 베이스라인 이후 4 등급으로의 변화를 포함한다.

표 9. 이 약과 젬시타빈 및 옥살리플라틴 병용요법을 투여 받은 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B 세포 림프종 환자의 5 %이상에서 발생한, 베이스라인으로부터 3~4 등급으로 악화된 실험실 검사 이상

실험실 검사 이상 ^a	이 약+GemOx NCI CTCAE Grade	
	모든 등급(%) ^b	3 또는 4 등급 (%) ^{b,c}
혈액학적지표		
혈소판 수 감소	82.6	29.7
림프구 감소	81.1	50.3
헤모글로빈 감소	73.8	19.8
중성구 수 감소	65.3	39.5
백혈구 감소	58.1	26.2
화학적 지표		
고요산 혈증	21.9	21.9
저칼륨 혈증	23.3	5.8

a. 특정 실험실 변수에 대해 베이스라인 및 최소 하나 이상의 베이스라인 이후의 평가가 있는 환자를 기준으로 한 백분율(%).

- b. 혈소판 수 감소 N=172, 림프구 감소 N=143 헤모글로빈 감소 N=172, 중성구 수 감소 N=147, 백혈구 감소 N=172, 고요산 혈중 N=160, 저칼륨 혈중 N=172.
- c. 베이스라인에서 0~2 등급으로부터 베이스라인 이후 3 등급 이상으로의 변화 및 베이스라인에서 3 등급으로부터 베이스라인 이후 4 등급으로의 변화를 포함한다.

4. 일반적 주의

1) 중성구 감소증

이 약을 투여 받은 환자에서 발열성 중성구 감소증을 포함한 중성구 감소증이 보고되었다(3. 이상사례의 2) 임상시험에서의 특정

약물이상반응에 대한 기술 항 참조).

중증의 중성구 감소증이 있는 환자는 감염의 위험이 높다.

이 약의 치료기간 동안 혈구 수에 대해 실험실적 검사로 환자들을 모니터링 하여야 한다. 치료가 필요한 경우, 과립구 집락자극인자(G-CSF)의 투여를 고려한다.

2) 혈소판 감소증

이 약을 투여 받은 환자에서 혈소판감소증이 보고되었다.

NP30179 시험에서, 혈소판감소증(혈소판 수 감소를 포함한다)이 환자의 24.7 %에서 보고 보고되었으며, 3-4 등급 혈소판감소증은 환자의 7.9%에서 보고되었다. 1 명의 환자가 혈소판감소증/혈소판 수 감소와 동시에 출혈 사건을 경험하였다.

혈소판 감소증에 대해 환자를 면밀히 모니터링 하고, 사건이 해소될 때까지 정기적인 실험실 검사를 수행해야 한다. 중증 또는 생명을 위협하는 혈소판감소증의 경우 투여 연기를 고려하여야 한다.

의료가관 체계에 따른 혈액 제제 수혈(예, 혈소판 수혈)은 치료담당 의사의 재량에 따른다. 혈소판감소증 관련 사건을 악화시킬 수 있는 모든 병용 요법(예, 혈소판 억제제 및 항응고제 등)의 변경을 특히 1 주기에서 고려해야 한다.

3) 약물 남용과 의존성

이 약은 약물 남용과 의존성의 가능성이 없다.

4) 운전 및 기계조작에 미치는 영향

이 약은 운전 및 기계 조작 능력에 영향이 없거나 경미한 영향을 미칠 수 있다. 면역 효과 세포-관련 신경독성 증후군을 포함한 신경학적 독성의 증상 및/또는 사이토키인 발출 증후군 증상(발열, 빈맥, 저혈압, 오한, 저산소증)을 경험한 환자는 증상이 해소될 때까지 운전하거나 기계를 조작하지 않도록 권고 하여야 한다.

5. 상호작용

약물-약물 상호작용에 관한 임상시험은 수행된 바 없다.

사이토크롬 P450 효소, 다른 대사 효소 또는 수송체를 통한 이 약과의 약물 상호작용은 예상되지 않는다.

글로피타맵으로 유발된 인터루킨-6(IL-6) 수치의 일시적 상승은 CYP 활성에 영향을 미칠 수 있으며, 이로 인한 잠재적인 약물 상호작용의 크기를 추정하기 위해 생리학 기반의 약물동태학 모델링이 수행되었다. 모델링은 일시적 IL-6 증가에 따른 CYP 활성에 대한 억제 효과의 크기가 50 % 미만임을 입증한다. 또한 CYP3A4, CYP1A2 및 CYP2C9의 기질에 대한 노출의 변화는 2 배 또는 그 이하일 것으로 예상된다.

CYP450 기질, 특히 치료 영역이 좁은 약물(예: 와파린, 사이클로스포린)을 병용투여 중인 환자에서 이 약의 첫 2 회 투여(즉, 제 1 주기 제 8 일 및 제 15 일) 후 1 주일의 기간 동안 약물-약물 상호작용의 위험이 가장 높다. 이 약의 치료를 개시할 때에는 치료 영역이 좁은 CYP450 기질을 투여 중인 환자에 대한 면밀한 모니터링을 고려해야 한다.

이 약의 약동학은 젤시타빈 또는 옥살리플라틴과의 병용 투여에 영향을 받지 않는다.

6. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 피임

가임여성은 이 약 투여 중 및 이 약의 마지막 투여 후 최소 2 개월 간 높은 수준의 효과적인 피임법을 사용하여야 한다.

2) 임부

가임여성은 이 약을 투여 받는 동안 피임 하도록 반드시 권고 하여야 한다. 임부에서 이 약의 사용에 대한 자료는 없다. 글로피타맵은 면역글로불린 G(IgG)이며, IgG 는 태반을 통과하는 것으로 알려져 있다. 글로피타맵의 작용 이전에 기초할 때, 임부에게 글로피타맵 투여 시 태아의 B 세포 고갈을 유발할 가능성이 있다. 이 약을 투여 받는 여성 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험성 알려져 하며, 이 약 투여 중 임신하는 경우 담당의사와 상의 하도록 하여야 한다.

진통 및 분만 중 이 약의 안전한 사용에 대해서는 확립되어 있지 않다.

3) 수유부

글로피타맵이 사람의 모유로 배출 되는지 여부는 알려져 있지 않다. 글로피타맵이 모유 생성에 미치는 영향 또는 모유 내 존재에 대해 평가한 연구는 수행된 바 없다. 인간 IgG 는 사람 모유에 존재하는 것으로 알려져 있다. 수유 중인 유아에서 글로피타맵의 흡수 및 이상반응의 가능성에 대해 알려진 바는 없다. 이 약으로 치료 중이거나 마지막 투여 후 2 개월 후까지는 수유하지 않도록 권고해야 한다.

4) 수태능: 14. 전문가를 위한 정보 중 5) 비임상 정보 항의 (3) 수태능 장애 항을 참조한다.

7. 소아에 대한 투여

소아 환자에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되어 있지 않다.

8. 고령자에 대한 투여

65 세 이상 환자와 65 세 미만 환자 간에 이 약의 안전성 또는 유효성의 차이는 관찰되지 않았다.

65 세 이상 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 14. 전문가를 위한 정보 중 2) 약동학적 정보 항을 참조한다.

9. 신장에 환자에 대한 투여

집단 약동학 분석에 기초하여 경증 또는 중등도의 신장애(크레아티닌 청소율(CrCL) 30 mL/min 이상 90 mL/min 미만) 환자에서의 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 신장애 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다. 14. 전문가를 위한 정보 중 2) 약동학적정보 항을 참조한다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

경증의 간장애(총 빌리루빈이 정상 상한치(ULN)를 초과하거나 1.5 x ULN 이하, 또는 아스파르트산 아미노 전이 효소(AST) 가 정상 상한치(ULN)를 초과) 환자에서의 용량 조절은 필요하지 않다. 중등도 또는 중증의 간장애 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다. 14. 전문가를 위한 정보 중 2) 약동학적정보 항을 참조한다.

11. 과량투여시의 처리

임상시험에서 이 약의 과량투여 경험은 없다.

12. 적응상의 주의

1) 희석액의 조제

- 이 약은 보존제를 함유하고 있지 않으며, 단회용이다.
- 이 약은 투여 전 의료 전문가에 의해 무균 기술을 이용하여 희석되어야 한다.
- 투여 전, 바이알에 이물 또는 변색이 있는지 육안으로 확인한다. 이 약은 무색 투명한 용액이다. 용액이 흐리거나 변색된 경우 또는 눈에 보이는 이물이 있는 경우 바이알을 폐기한다.
- 멸균 주사침과 주사기를 이용하여 0.9% 또는 0.45% 염화나트륨 용액의 추출 필요량(표 10 참조)을 주입용 백으로부터 추출한 후 폐기 한다.
- 멸균 주사침과 주사기를 이용하여 이 약의 투여 용량에 필요한 이 약의 투입량을 바이알로부터 추출한 후, 주입용 백에 넣어 희석한다(표 10 참조). 바이알에 남아 있는 미사용 분은 폐기한다.
- 희석 후 최종 약물 농도는 0.1 mg/mL ~ 0.6 mg/mL 이어야 한다.
- 과도한 거품 생성을 방지하기 위해, 주입용 백을 부드럽게 뒤집어 용액을 섞는다. 흔들어서는 안 된다.
- 주입용 백에 이물이 있는지 확인하고, 이물이 있는 경우 폐기한다.
- 정맥주사를 시작하기 전, 주입용 백은 실온에 두어야 한다.

표 10. 점적주사를 위한 이 약의 희석

이 약의 투여용량	0.9% 또는 0.45% 염화나트륨 주입용 백의 용량	추출 및 폐기해야 하는 0.9% 또는 0.45% 염화나트륨 용액의 양	주입용 백에 추가하는 이 약의 양
2.5 mg	50 mL	27.5 mL	2.5 mL
	100 mL	77.5 mL	2.5 mL
10 mg	50 mL	10 mL	10 mL
	100 mL	10 mL	10 mL
30 mg	50 mL	30 mL	30 mL
	100 mL	30 mL	30 mL

투여

점적 정맥 주입(intravenous infusion)으로만 투여한다.

급속 정맥 주입(intravenous push or bolus)으로 투여해서는 안 된다.

전용 주입 라인을 통해 주사기 또는 주입용 백을 사용하여 최대 8 시간 동안 점적정맥 투여한다.

2) 정맥주입용 희석액

준비된 주입액은 즉시 사용해야 한다. 무균 조건에서 조제되어야 하고, 즉시 사용하지 않을 경우 2~8 °C 에서 최대 64 시간, 상온(25°C)에서 최대 4 시간 동안 보관할 수 있다.

3) 비적합성

다른 희석액에 대해서는 시험되지 않았기 때문에, 이 약의 희석에는 0.9% 또는 0.45%의 염화나트륨 용액만 사용하여야 한다.

이 약을 0.9% 염화나트륨 용액으로 희석하는 경우, 폴리염화비닐(PVC), 폴리에틸렌(PE), 폴리프로필렌(PP) 또는 비-PVC 폴리올레핀으로 구성된 정맥 주입용 백과 적합하였다. 이 약을 0.45% 염화나트륨 용액으로 희석하는 경우, 폴리염화비닐(PVC)로 구성된 정맥 주입용 백과 적합하였다.

이 약을 0.9% 또는 0.45% 염화나트륨 용액으로 희석하는 경우, 폴리프로필렌(PP) 으로 구성된 주사기와 적합하였다.

폴리우레탄(PUR), PVC, PE, 폴리부타디엔(PBD), 폴리에테르우레탄(PEU), 폴리카보네이트(PC), 실리콘, 폴리테트라플루오로에틸렌(PTFE), 또는 아크릴로니트릴부타디엔스티렌(ABS) 성분의 제품 접촉면이 있는 주입세트 및 폴리에테르설폰(PES) 또는 폴리설폰으로 구성된 인라인 필터 막(in-line filter membrane)과의 비적합성은 관찰되지 않았다. 인라인 필터 막의 사용은 선택사항이다.

4) 미사용/사용기간 만료 의약품의 폐기

환경으로 의약품을 배출하는 것을 최소화 해야한다. 의약품은 폐수를 통해 폐기해서는 안 되며, 가정용 쓰레기로 폐기해서는 안 된다.

의료용 주사기 등 날카로운 의료용품의 사용과 폐기 시에는 다음 사항을 엄격히 준수해야 한다:

- 주사침과 주사기는 절대로 재사용 해서는 안 된다.
- 사용한 주사침과 주사기는 샤프 컨테이너(뚫림 방지 일회용 수거함)에 버린다.

미사용 의약품이나 폐기물은 국내 규정에 따라 폐기해야 한다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 2°C~8°C 에서 보관한다.

2) 빛으로부터 보호하기 위해 바이알은 외부 상자 안에 보관한다.

3) 얼리거나 흔들지 않는다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

작용기전

글로피타맷은 B 세포의 표면에 발현된 CD20 과 이가로 결합하고 T 세포의 표면에 발현된 T-세포 수용체 복합체의 CD3 와 일가로 결합하는 이중특이성 단클론 항체이다. B 세포의 CD20 및 T 세포의 CD3 와 동시에 결합함으로써 글로피타맷은 면역학적 시냅스 형성과 함께 후속 T-세포 활성화 및 증식, 사이토카인 분비, 및 세포 용해 단백질의 매개를 통해 CD20 이 발현된 B 세포의 용해를 야기한다.

약력학

NP30179 시험에서 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B 세포 림프종이 있는 거의 모든 환자(98.6%)에서 이 약의 치료 개시 전, 말초 B 세포 수는 70 세포/μL 미만 이었고, 이 약의 치료기간 동안 낮은 수준을 유지하였다.

1 주기(단계적 용량증가 투여) 동안, 이 약 주입 후 6 시간 시점에 혈장 IL-6 수치의 일시적인 증가가 관찰되었다. 이는 주입 후 20 시간 시점까지 상승한 상태를 유지하였으며, 다음 주입 전 베이스라인으로 수준으로 복귀하였다.

GO41944 (STARGLO) 시험에서 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B 세포 림프종 환자의 대부분(79.4%)에서 이 약의 치료 개시 전, 말초 B 세포 수는 70 세포/μL 미만 이었으며, 이 약의 치료기간 동안 낮은 수준을 유지하였다.

2) 약동학적 정보

비구획 분석에서 글로피타맵의 혈청 농도는 주입 종료 시 최고농도(C_{max})에 이르며 이중 지수 방식으로 감소하는 것으로 나타났다. 글로피타맵은 연구한 용량 범위(0.005mg ~ 30mg)에 걸쳐 선형적이고, 용량 비례적인 약동학적 특성을 나타내며, 시간과 무관하다.

(1) 흡수

이 약은 점적 정맥 주입으로 투여한다. 주입 종료 시 글로피타맵 최고혈중농도(C_{max})에 도달했다.

(2) 분포

정맥 투여 후 중심 분포용적은 3.34 L였으며, 이는 총 혈청 용적에 가깝다. 말초 분포용적은 2.35 L였다.

(3) 대사

글로피타맵의 대사는 직접적으로 연구되지 않았다. 항체는 주로 이화작용에 의해 소실된다.

(4) 제거

글로피타맵의 혈청 농도-시간 자료는 2 구획 및 시간에 독립적인 청소율과 시간에 가변적인 청소율 모두를 포함하는 집단 약동학 모델로 설명된다.

시간에 독립적인 청소율 경로는 0.633 L/day 로 추산되었고 시간에 가변적인 초기 청소율 경로는 0.814 L/day 로 추산되었으며 시간 경과에 따른 지수 함수적인 제거($K_{des} \sim 1.5/\text{day}$)가 있었다. 초기 총 청소율 값부터 시간에 독립적인 청소율까지만 추산된 반감기는 0.471 일로 추산되었다.

선형 단계(즉, 시간에 가변적인 청소율의 기여가 무시할 수 있는 양으로 줄어들음)에서의 유효 반감기는 집단 약동학적 분석에 근거하여 7.92 일(기하 평균, 95% CI: 4.69, 11.90)이다.

(5) 특정 집단에서의 약동학

① 소아

소아 환자를 대상으로 글로피타맵의 약동학을 연구하기 위한 시험은 실시되지 않았다.

② 고령자

집단 약동학 분석에 근거하여, 65 세 이상의 환자와 65 세 미만의 환자에서 글로피타맵의 노출의 차이는 확인되지 않았다.

③ 신장애

집단 약동학 분석에서 크레아티닌 청소율은 글로피타맵의 약동학에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 경증 또는 중증도의 신장애(크레아티닌 청소율(CrCL) 30 mL/min 이상 90 mL/min 미만) 환자에 있어 글로피타맵의 약동학은 신기능이 정상인 환자와 유사하였다. 경증 또는 중증도 신장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 신장애 환자를 대상으로 한 시험은 실시되지 않았다.

④ 간장애

집단 약동학 분석에서 간장애는 글로피타맵의 약동학에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 경증의 간장애(총 빌리루빈이 정상 상한치(ULN)를 초과하거나 1.5 x ULN 이하, 또는 아스파르트산 아미노 전이 효소(AST)가 정상 상한치(ULN)를 초과) 환자에서 글로피타맵의 약동학은 정상 간기능 환자와 유사했다. 경증의 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 중증도 및 중증의 간장애 환자에 대해 연구되지 않았다.

3) 임상시험 정보

• 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)

이 약 단독요법

이 약의 단독요법의 유효성은 적어도 두 가지 이상의 전선요법 후 재발성 또는 불응성 DLBCL 환자 155 명을 대상으로 한 단일군, 공개 다기관, 다중 코호트 임상시험인 NP30179 시험에서 평가하였다. 이 시험에서는 이전에 동종 조혈 모세포 이식을 받은 환자, 이전의 또는 활동성 중추신경계(CNS) 림프종을 나타낸 환자, ECOG 수행 상태가 2 이상인 환자, 크레아티닌 청소율(CrCL)이 50mL/min 미만인 환자 또는 간의 아미노 전이 효소가 ULN 의 3 배를 초과하는 환자는 제외하였다.

1 주기 제 1 일에 오비누투주맵 전처치 이후 환자는 단계적 용량 증가 일정에 따라 1 주기 제 8 일 에 이 약 2.5mg 을, 1 주기 제 15 일 에 이 약 10mg 을, 그리고 2 주기 제 1 일 에 이 약 30mg 을 투여받았다. 환자는 3-12 주기의 제 1 일 에 이 약 30mg 을 계속 투여받았다. 환자들은 해열제, 항히스타민제, 글루코코르티코이드를 포함한 전처치를 받았다(‘용법·용량’ 참조). 각 주기의 기간은 21 일이었다.

이 약 치료의 중앙값은 5 주기(범위: 1 ~ 13 주기)이었다.

베이스라인의 인구 통계학적 특성 및 질환 특성은 다음과 같았다. 중앙값 연령은 66 세(범위: 21 ~ 90 세)였고, 남성은 65.2%였으며, 백인은 76.8 %, 아시아인은 4.5 %, 그리고 흑인 또는 아프리카계 미국인은 1.9 %, 히스패닉계 또는 라틴계는 5.8 %였으며, ECOG 수행 상태는 0(44.5 %) 또는 1(54.2 %)이었다. 대부분의 환자(71.0 %)는 달리 명시되지 않은 DLBCL 을 가지고 있었고, 18.7 %는 여포성 림프종에서 변형된 DLBCL 을 나타냈으며, 6.5 %는 고등급 B 세포 림프종(HGBCL)을, 3.9 %는 원발성 종격동 거대 B 세포 림프종(PMBCL)을 가지고 있었다.

선행 요법의 차수와 관련된 중앙값 수는 3(범위: 2 ~ 7)이었고, 환자의 39.4 %가 2 차의 선행 요법을 받았으며 60.6 %가 3 차 이상의 선행 요법을 받았다. 모든 환자는 선행 화학요법 및 항-CD20 단클론 항체요법을 받았고, 환자의 33.5 %는 앞선 CAR T 세포 요법을 받았으며, 환자의 18.1 %는 자가 조혈 모세포 이식을 받았다. 대부분의 환자(89.7 %)는 불응성 질환을 나타냈고, 환자의 58.7 %는 일차 불응성 질환을 나타냈으며, 환자의 84.5 %는 그들의 마지막 선행 요법에 반응하지 않았으며, 이전에 CAR T 세포 요법을 받은 환자의 88.5 %는 CAR T 세포 요법에 불응성이었다.

일차 유효성 평가변수는 2014 Lugano 기준을 사용하여, IRC 가 평가한 완전 반응을(CR)이었다. 이차 유효성 평가변수에는 IRC 가 평가한 전체 반응률(ORR), 반응 지속기간(DOR), 완전 반응 지속기간(DOCR)이 포함되었다.

유효성 결과를 표 11 에 요약하였다. 첫 번 반응까지의 시간(TFOR)의 중앙값은 42 일이었다(범위 31-178 일). 반응자들의 반응 지속 기간(DOR)에 대한 추적 관찰 중앙값은 12 개월이었다.

표 11. 재발성 또는 불응성 DLBCL 환자에서의 이 약 단독요법 투여의 IRC 평가유효성 결과

유효성 평가변수	이 약 N=155
전체 반응률(ORR)	
CR 이나 PR 을 나타낸 환자, n(%)	80 (51.6)
95% CI	[43.46, 59.70]
CR 을 나타낸 환자, n(%)	62 (40.0)
95% CI	[32.22, 48.17]
부분 반응(PR), n(%)	18 (11.6)
95% CI	[7.03, 17.73]
반응 지속기간(DOR)^o	
중앙값 DOR, 개월 [95% CI]	16.8 [10.4, NE]
범위, 개월	0 ^a -27 ^a

유효성 평가변수	이 약 N=155
12 개월의 DOR, % [95% CI] ^b	59.6 [46.85, 72.28]

CI=confidence interval(신뢰 구간), IRC=Independent Review Committee(독립적 검토 위원회), NE=not estimable(추정 불가).

a. 중도탈락 된 관찰(Censored observations)

b. 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 추정치에 근거한 무사건을.

c. 최초 반응일(PR 또는 CR) 부터 질병진행 또는 어떤 원인으로 인한 사망까지.

완전 반응 지속기간(DOCR)의 중앙값은 추정할 수 없었다(95% CI: 16.8, NE). 완전반응자에서 첫 완전반응(CR) 이후 6, 12, 18 개월 시점에서 Kaplan-Meier 추정한 무사건을 (event-free rate)은 각각 88.4%, 73.1%, 63.9% 이었다.

유효성 평가집단에는 글로코코르티코이드 전처치로 덱사메타손이 필수인 환자 코호트(N=40)가 포함되었다. 이 코호트에서 IRC 평가 ORR 은 52.5% (95% CI: 36.1, 68.5), CR 비율은 47.5% (95% CI: 31.5, 63.9)였다.

그림 1: 이 약 단독요법을 투여 받은 재발성 또는 불응성 DLBCL 환자에서 IRC 평가 완전반응 기간

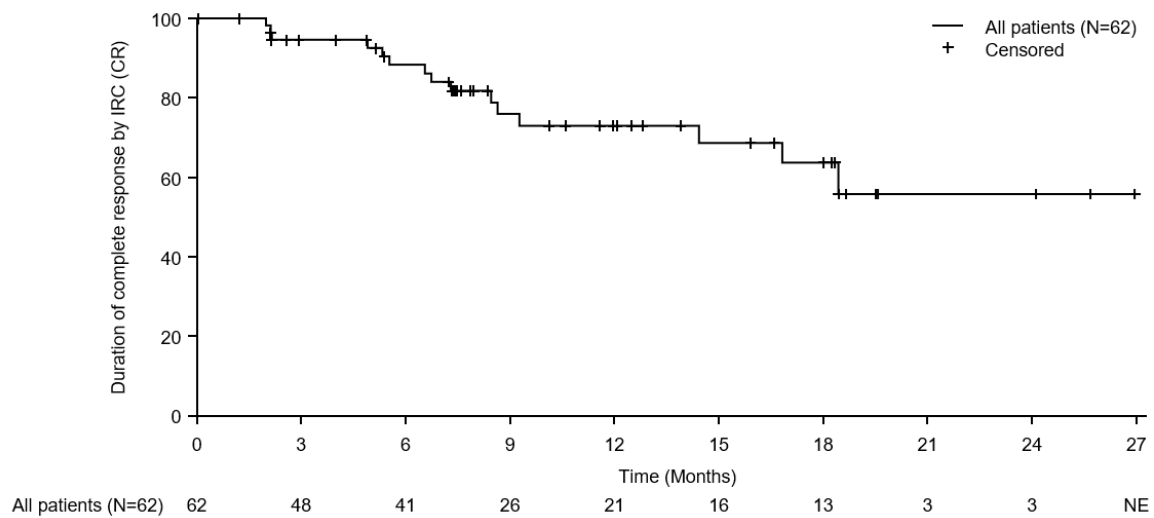
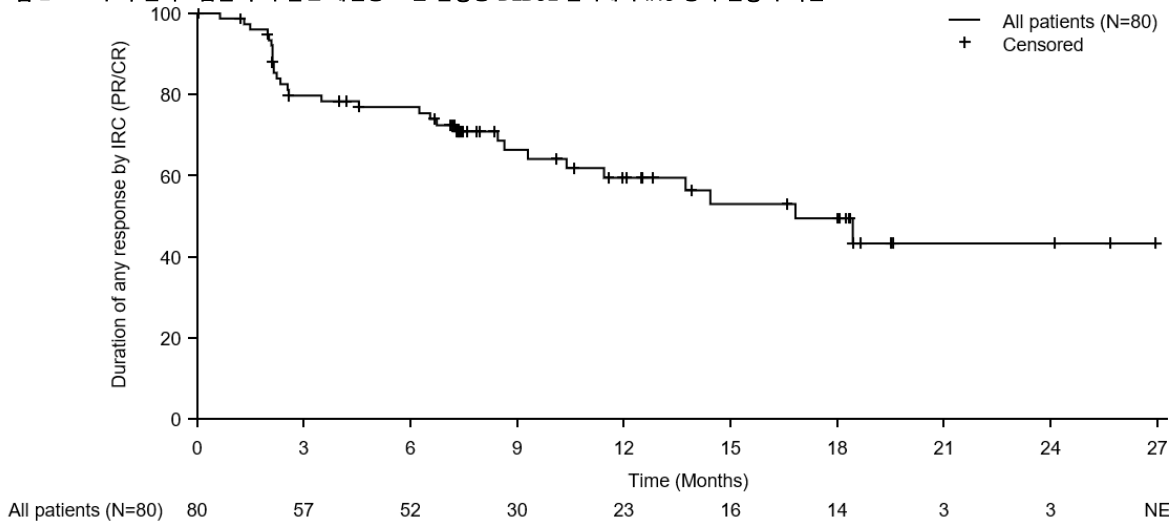


그림 2: 이 약 단독요법을 투여 받은 재발성 또는 불응성 DLBCL 환자에서 IRC 평가 반응의 기간



이 약과 젠시타빈 및 옥살리플라틴 병용요법

젠시타빈 및 옥살리플라틴과 병용요법(이 약 + GemOx)에서 이 약의 재발성 또는 불응성 DLBCL not otherwise specified (DLBCL NOS) 환자 274 명을 대상으로 한 공개, 다기관 무작위 배정 임상시험인 GO41944 (STARGLO) 시험에서 평가되었다. 이 시험에서는 오직 한 번의 이전 치료를 받은 조혈 모세포 이식 후보자, HGBCL, PMBCL 환자, 진행이 느린 질환이 DLBCL 로 변형된 병력이 있는 환자, 이전에 동종 조혈 모세포 이식을 받은 환자, 이전 또는 활동성 CNS 림프종을 나타낸 환자, ECOG 수행 상태가 2 보다 큰 환자, 크레아티닌 청소율(CrCl)이 30 mL/min 미만인 환자, 또는 간의 아미노 전이 효소가 ULN 의 2.5 배를 초과하는 환자는 제외하였다.

환자들은 8 주기 동안 이 약+GemOx (N=183) 또는 리툭시매판과 젠시타빈 및 옥살리플라틴 병용요법(R-GemOx; N=91)을 투여 받도록 2:1 로 무작위 배정되었으며, 이 약+GemOx 투여군의 환자들은 이후 이 약 단독요법을 추가로 4 주기 동안 투여받았다. 무작위 배정은 DLBCL 에 대한 이전의 전신 치료차수(1 대 ≥2)와 마지막 전신 치료의 결과(재발 대 불응)에 따라 층화되었다.

이 약+GemOx 군은, 1 주기 제 1 일에 오비누투주맙 전처치 후, 단계적 용량 증가 일정에 따라 1 주기 제 8 일에 이 약 2.5 mg 을, 1 주기 제 15 일에 이 약 10mg 을, 2 주기 제 1 일에 이 약 30 mg 을 투여 받았다. 환자들은 3 주기 - 12 주기 제 1 일에 이 약 30 mg 을 계속 투여 받았다. 환자들은 해열제, 항히스타민제 및 덱사메타손을 포함한 전처치를 받았다. 덱사메타손을 투여 받을 수 없는 환자는 대체 코르티코스테로이드를 투여 받았다(‘용법·용량’ 참조). 젠시타빈(1000 mg/m²)과 옥살리플라틴(100 mg/m²)은 1 주기 제 2 일 및 이후 주기의 제 1 일에, 8 주기까지 정맥 투여 하였다. 각 주기의 기간은 21 일이었다.

이 약 치료의 중앙값은 11 주기(범위: 1 - 13 주기)이었다.

베이스라인의 인구 통계학적 특성 및 질환 특성은 다음과 같았다. 연령 중앙값은 68 세(범위: 20 - 88 세)였고, 남성은 57.7%였으며, 백인은 42.0%, 아시아인은 50.0%, 흑인 또는 아프리카계 미국인은 1.1%, 히스패닉계 또는 라틴계는 5.8%였고, ECOG 수행 상태는 0 (43.3%), 1 (46.6%), 또는 2 (10.1%)였다. 대부분(62.8%)의 환자들은 이전에 한 번의 전신 치료를 받았고, 37.2%의 환자들은 두 번 이상의 이전 치료를 받았다. 모든 환자들은 선행화학요법을 받았고 대부분(98.5%)은 항-CD20 단클론 항체요법을 받았다. 환자의 7.7%는 CAR T-세포요법을 받았고, 환자의 4.0%는 자가 조혈 모세포 이식을 받았다. 대부분(66.8%)의 환자는 불응성 질환을 나타냈고, 55.8%는 원발성 불응성 질환이었으며, 환자의 60.6%는 그들의 마지막 선행 요법에 불응성이었다.

일차 유효성 평가변수는 전체 생존(OS)이었다. 사전 지정된 일차 분석 시점에서, 이 약+GemOx 군에 무작위 배정된 환자들이 R-GemOx 군에 배정된 환자들에 비해 통계적으로 유의한 OS 의 개선이 확인되었다. IRC 가 평가한 무진행 생존(PFS)과 완전 반응(CR) 비율에 대해서도 이 약+GemOx 군에서 R-GemOx 군 대비 통계적으로 유의한 개선이 관찰되었다.

추가적인 10.5 개월의 추적 조사 후 수행된 업데이트된 분석에서 전체 생존, PFS 및 CR 결과는 이 약+GemOx 의 R-GemOx 대비 유익성을 계속해서 입증하였다. 업데이트된 분석에서 이 약+GemOx 군의 OS 중앙값은 25.5 개월이었으며, R-GemOx 군은 12.9 개월이었다. 24 개월 OS 비율은 이 약+GemOx 군에서 52.8 %(95% CI: 44.8, 60.7)였고, R-GemOx 군에서 33.5 %(95% CI: 22.2, 44.9)였다.

유효성 결과를 표 12 에 요약하였다.

표 12 재발성 또는 불응성 DLBCL 환자에서 이 약과 젠시타빈 및 옥살리플라틴 병용요법의 유효성(ITT)

	업데이트된 분석 관찰 기간 중앙값 =20.7 개월	
	이 약+GemOx (N=183)	R-GemOx (N=91)
일차 평가변수		
전체 생존		
사망 수(%)	80 (43.7)	52 (57.1)
중앙값[95% CI], 개월	25.5 [18.3, NE]	12.9 [7.9, 18.5]
위험비 [95% CI]	0.62 [0.43, 0.88]	
이차 평가변수 - IRC-평가		
무진행 생존		
사건을 나타낸 환자 (%)	90 (49.2)	54 (59.3)
중앙값[95% CI], 개월	13.8 [8.7, 20.5]	3.6 [2.5, 7.1]
위험비 [95% CI]	0.40 [0.28, 0.57]	
완전 반응률		
반응자 (%)	107 (58.5)	23 (25.3)
반응률의 차(%) [95% CI]	33.2 [20.9, 45.5]	
객관적 반응률		
반응자(%) (CR, PR)	125 (68.3)	37 (40.7)
반응률 차(%) [95% CI]	27.7 [14.7, 40.6]	

CI=confidence interval(신뢰 구간), NE=not estimable(추정 불가).

그림 3: GO41944 시험(STARGLO, 업데이트된 분석; ITT)에서 전체 생존의 카플란-마이어 플롯

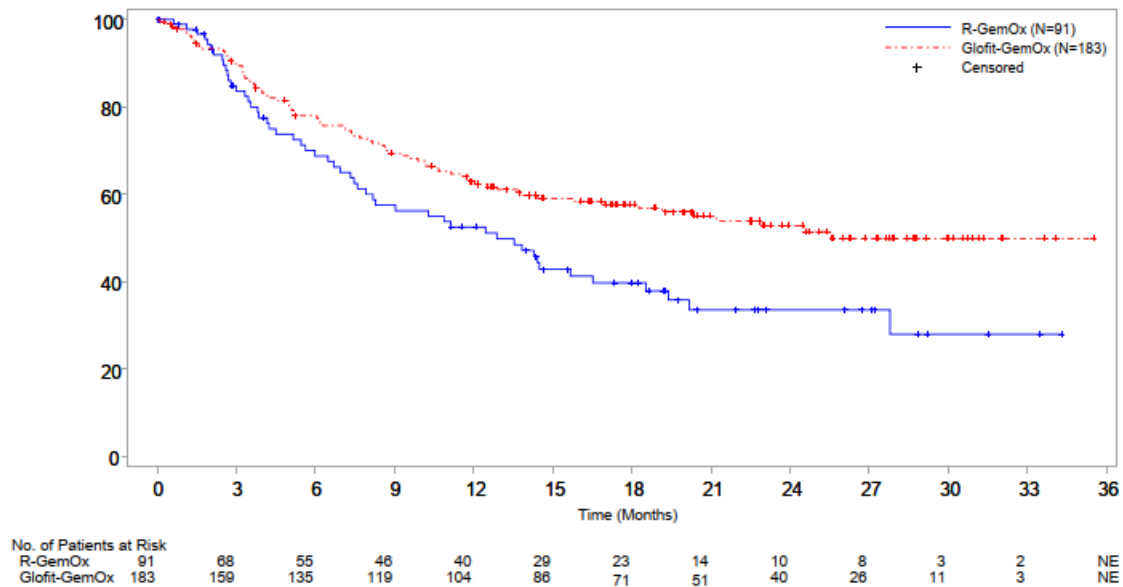
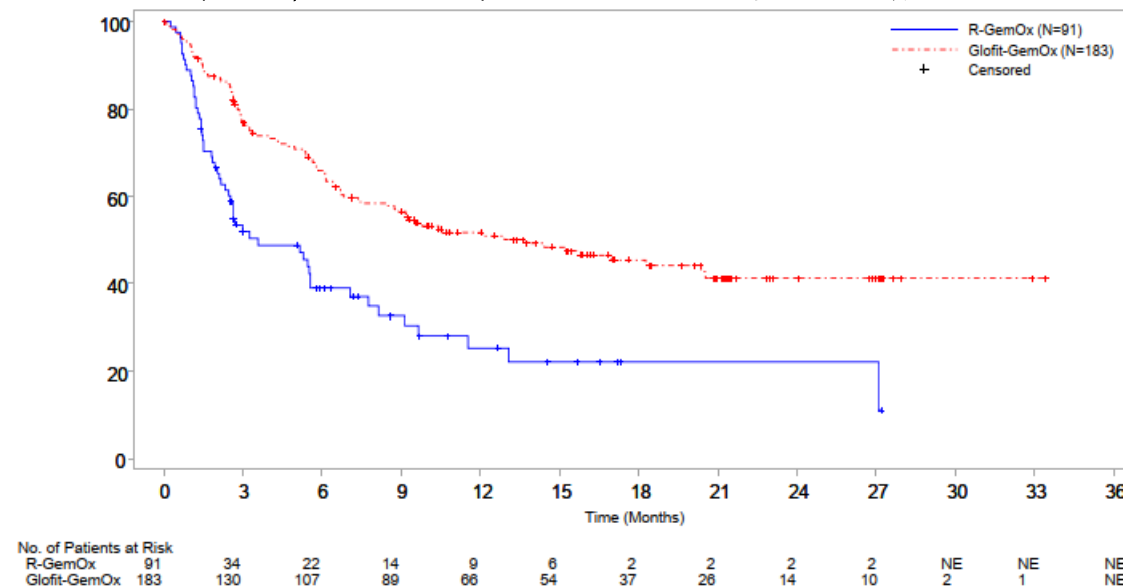


그림 4: GO41944 시험(STARGLO, 업데이트된 분석; ITT)에서 IRC-평가 무진행 생존의 카플란-마이어 플롯



4) 면역원성

모든 단백질 치료제와 같이 잠재적인 면역원성이 있다.

여러 시험에 걸쳐, 이 약을 투여 받았던 환자 중 대부분(574/608 명, 94.4%)은 베이스라인에서 항약물항체(ADA)에 대해 음성이었으며, 이 약의 치료 전반에서 계속 음성이었다. 4 명(0.7%)의 환자는 베이스라인에서 ADA 음성이었고 치료 중 ADA 양성 되었다. 환자 4 명(0.7%)은 베이스라인과 한 번 이상의 투여 후 시점에서 ADA 가 양성이었다. 글로피타마에 대한 항체를 보유한 환자의 수가 제한적이기 때문에 면역원성이 유효성 또는 안전성에 미치는 잠재적 영향에 대해 결론을 도출할 수 없다.

면역반응의 검출은 사용한 측정법의 민감도 및 특이성, 검체의 취급, 검체 채취 시기, 병용약물, 그리고 기저질환에 크게 영향을 받는다. 이러한 이유로 이 약에 대한 항체의 발생률과 다른 제품에 대한 항체의 발생률을 비교하는 것은 오해의 소지가 있을 수 있다.

5) 비임상 정보

(1) 발암성

이 약의 발암 가능성을 확립하기 위한 발암성시험은 수행하지 않았다.

(2) 유전독성

이 약의 변이원성 가능성을 확립하기 위한 시험은 수행하지 않았다.

(3) 수태능 장애

이 약의 영향을 평가하기 위한 동물에서의 수태능 평가는 수행하지 않았다.

(4) 생식독성

이 약의 영향을 평가하기 위한 동물에서의 생식독성 시험은 수행하지 않았다.

임신 첫 3 개월 동안의 항체의 낮은 태반 전이, 글로피타맙의 작용기전(B 세포 고갈, 표적 의존적인 T-세포 활성화 및 사이토카인 방출), 이 약의 이용 가능한 안전성 자료, 그리고 다른 항-CD20 항체에 대한 자료에 근거할 때, 최기형성과 관련한 위험은 낮다. 장기적인 B 세포 고갈은 기회감염의 위험도 증가로 이어질 수 있으며, 이는 태아 상실을 일으킬 수 있다. 이 약 투여와 관련된 일시적인 사이토카인 방출 증후군 또한 태아에게 해로울 수 있다.

(5) 기타

사이노몰거스(cynomolgus) 원숭이를 대상으로 한 시험에서, 오비투누주맙 전처치 없이 글로피타맙(0.1mg/kg)을 단회 정맥 내 투여한 후 중증 사이토카인 방출 증후군을 경험한 동물에서 위장관에서의 미란, 비장과 간의 굴맥관 및 산발적으로 몇몇 다른 장기에서의 염증성 세포 침윤이 나타났다. 이러한 염증성 세포 침윤은 사이토카인으로 유발된 면역세포 활성화에 의해 이차적으로 발생했을 가능성이 있다.

오비투누주맙으로 전처치한 결과 사이토카인 방출 및 말초혈액과 림프조직에서의 B 세포 고갈과 관련된 이상 영향이 약화되었고, 이는 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 적어도 10 배 더 높은 글로피타맙의 용량(1mg/kg)을 투여 가능하게 했으며, 그 결과 C_{max} 는 권장 용량인 30mg 에서의 인체 C_{max} 의 최대 3.74 배가 되었다.

글로피타맙에 대한 모든 소견은 약물학적으로 매개된 효과이며 가역적이라고 여겨졌다. 사이노몰거스 원숭이에서 글로피타맙은 높은 면역원성을 나타냈으며, 이는 노출 상실과 약물학적 효과의 상실로 이어졌기 때문에 4 주보다 더 긴 시험은 수행하지 않았다.

저장방법

밀봉용기, 차광하여 냉장(2-8°C)보관

포장단위

1 바이알/상자(바이알(2.5 mL))

1 바이알/상자(바이알(10 mL))

기타

※ 구입 시 사용기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변질, 변패, 오염되거나 손상된 제품은 약국 개설자 및 의약품 판매업자에 한하여 교환하여 드립니다.

※ 피해보상기준은 소비자분쟁해결기준(공정거래위원회고시)을 적용합니다.

※ 이 문서 작성일자(2025 년 07 월 11 일) 이후 변경된 내용은 한국로슈 웹사이트(www.roche.co.kr) 또는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(<https://nedrug.mfds.go.kr>)에서 확인하실 수 있습니다.

약은 어린이의 손이 닿지 않도록 보관하십시오.
유효기한 또는 사용기한이 지난 의약품은 사용하지 마십시오.

최초 작성 연월일: 2023 년 12 월 07 일, 최종 개정 연월일: 2025 년 07 월 11 일

제 조 원

전공정위탁제조(제조의뢰자)

F.Hoffmann-La Roche Ltd.

Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland

일부공정위탁제조(제조사)

(원료의약품)

Roche Diagnostics GmbH

Nonnenwald 2, D-82377 Penzberg, Germany

(완제의약품)

Genentech, Inc.

1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080, USA

(2 차 포장)

F.Hoffmann-La Roche Ltd.

Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland

수입·판매자

주식회사 한국로슈

서울특별시 서초구 서초대로 411(Tel. 02-3451-3600)