

## 용법용량

이 약은 피하로 투여한다. 이 약은 자격을 갖춘 전문 의료진이 투여해야 한다.

이 약의 주기 별 권장 용량은 아래 표 1을 참고한다. 1 주기는 28일로 한다.

표 1. 투여 일정 (Dosing schedule)

투여 일정	치료 주기	각 주기의 투여일	이 약의 용량 (mg) <sup>a</sup>
매주	1 주기	1	0.16 mg (기폭용량)
		8	0.8 mg (중간용량)
		15	48 mg (첫 정상용량)
		22	48 mg
매주	2 - 3 주기	1, 8, 15, 22	48 mg
2주마다	4 - 9 주기	1, 15	48 mg
4주마다	10 주기 및 그 이후	1	48 mg

<sup>a</sup> 0.16 mg은 기폭용량 (priming dose), 0.8 mg은 중간용량(intermediate dose), 48 mg은 정상용량 (full dose)

이 약은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.

### 투약 전 처치와 예방

충분히 수분이 공급된 환자에게 이 약을 투여해야 한다.

사이토카인 방출 증후군(Cytokine Release Syndrome, CRS)의 위험을 줄이기 위해 권장되는 예비 투약은 표 2에 기재되어 있다.

표 2. 예비 투약

주기	예비 투약이 필요한 환자	예비 투약	투여
1주기	모든 환자	<ul style="list-style-type: none"> <li>프레드니솔론 (100mg 경구 또는 정맥주사) 또는 이와 동등</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>매주 이 약을 투여하기 30-120분 전</li> <li>그리고 1 주기에서 매주 이 약을 투여한 후 연속 3일 동안</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>디펜히드라민 (50mg 경구 또는 정맥주사) 또는 이와 동등</li> <li>아세트아미노펜 (650-1,000mg 경구)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>이 약을 투여하기 30-120분 전</li> </ul>
2주기 및 그 이후	이전 투여로 2등급 또는 3등급 <sup>a</sup> 사이토카인 방출 증후군을 경험한 환자	<ul style="list-style-type: none"> <li>프레드니솔론 (100mg 경구 또는 정맥주사) 또는 이와 동등</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2등급 또는 3등급 사이토카인 방출 증후군 발생 후 이 약을 투여할 때, 이 약을 투여하기 30-120분 전</li> <li>그리고 이 약 투여 후 2등급 이상의 사이토카인 방출 증후군이 발생하지 않을 때까지는 이 약 투여 후 연속 3일 동안</li> </ul>

<sup>a</sup> 환자에게 4등급의 사이토카인 방출 증후군이 발생하면 이 약을 영구적으로 중단한다.

특히 스테로이드를 동시에 사용할 경우, 폐포자충 폐렴(Pneumocystis jiroveci pneumonia, PCP)과 헤르페스 바이러스 감염(herpes virus infections)의 예방이 강하게 권고된다.

1 주기 및 의사의 재량에 따라 그 이후 주기 동안 이 약 투여 후의 잠재적인 CRS 및 면역 효과 세포-관련 신경독성 증후군(immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)에 대해 환자를 모니터링한다. 첫 번째 정상용량 (full dose)을 투여한 후 환자는 최소 24시간 동안 잠재적인 CRS 및/또는 ICANS를 평가하고 관리할 수 있는 의료 기관과 가까운 거리에 있어야 한다. CRS 및 ICANS와 관련된 징후와 증상을 설명하고 해당 징후나 증상이 발생할 경우 언제든지 즉각 의학적 치료를 받도록 환자에게 안내한다. ('경고'항 참조)

#### 용량 누락 또는 지연 시 투여

다음의 경우 재-기폭(re-priming) 주기가 필요하다. (표준 CRS 예비 투약과 함께 투여되는 1 주기와 동일)

- 기폭용량 (priming dose) (0.16 mg)과 중간용량(intermediate dose) (0.8 mg) 사이에 8일을 초과하는 간격이 발생했을 경우, 또는
- 중간용량(intermediate dose) (0.8 mg)과 첫 정상용량 (full dose) (48 mg) 사이에 14일을 초과하는 간격이 발생했을 경우, 또는
- 정상용량 (full dose) (48 mg)간 투여 간격이 6주를 초과했을 경우

재-기폭(re-priming) 주기 이후, 환자는 다음 계획된 치료 주기(투여가 지연된 주기의 다음)의 1일차 투여로 치료를 재개해야 한다.

#### 용량 조정 및 이상반응 관리

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

이 약을 치료받은 환자에게 CRS가 발생할 수 있다.

열, 저산소증 및 저혈압의 다른 원인을 평가하고 치료한다. CRS가 의심되는 경우 표 3의 권장 사항에 따라 관리해야 한다. CRS를 경험한 환자는 다음 예정된 이 약 투약 시 더 자주 모니터링해야 한다.

표 3: CRS 등급 및 관리 지침

등급 <sup>1</sup>	권장 요법	이 약의 용량 조정
	항-사이토카인 요법: 고령, 부담이 높은 종양, 순환 종양 세포, 해열제에 불응하는 열과 같은 특정 경우 항-사이토카인 요법을 고려한다. 토실리주맙 8mg/kg을 1시간에	

<p>1등급: 저혈압이나 저산소증이 없는 열(체온 <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math>)</p>	<p>걸쳐 정맥주사(최대 용량 800 mg)한다. 필요에 따라 최소 8시간 후에 토실리주맙을 반복 투여한다. 24시간 동안 최대 2회 투여한다.</p> <p>ICANS가 동반되는 경우 토실리주맙의 대안(예: 실룩시맙, 아나킨라)을 선택한다. 표 4를 참조한다.</p> <p>코르티코스테로이드: ICANS가 동반되는 경우, 코르티코스테로이드를 시작하는 것이 적극 권장된다. 1일 10-20mg의 덱사메타손(또는 이와 동등)을 고려한다.</p>	<p>CRS가 해소될 때까지 이 약의 투여를 중단한다.</p>
<p>2등급<sup>a</sup> 열(체온 <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math>)</p> <p>및</p> <p>혈압상승제를 필요로 하지 않는 저혈압</p> <p>및/또는</p> <p>저유량(<math>\leq 6\text{L}/\text{분}</math>) 비강 캐놀라(nasal cannula) 또는 blow-by를 필요로 하는 저산소증</p>	<p>항-사이토카인 요법: 1시간에 걸쳐 토실리주맙 8mg/kg을 정맥주사(최대 용량 800 mg)한다. 필요에 따라 최소 8시간 후에 토실리주맙을 반복 투여한다. 24시간 동안 최대 2회 투여한다.</p> <p>CRS가 초기 항-사이토카인 요법에 불응하는 경우 코르티코스테로이드 요법을 시작/증량하고 대체 항-사이토카인 요법을 고려한다.</p> <p>ICANS가 동반되는 경우 토실리주맙의 대안(예: 실룩시맙, 아나킨라)을 선택한다. 표 4를 참조한다.</p> <p>코르티코스테로이드: ICANS가 동반되는 경우, 코르티코스테로이드를 시작하는 것이 적극 권장된다. 1일 10-20mg의 덱사메타손(또는 이와 동등)을 고려한다.</p>	<p>CRS가 해소될 때까지 이 약의 투여를 중단한다.</p>
<p>3등급<sup>a</sup> 열(체온 <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math>)</p> <p>및</p> <p>바소프레신과 함께 혹은 단독으로 1가지의 혈압상승제를 필요로 하는 저혈압</p> <p>및/또는</p> <p>고유량(<math>&gt; 6\text{L}/\text{분}</math>) 비강 캐놀라(nasal cannula), 페이스 마스크, 비-재호흡 마스크 혹은 벤츄리 마스크를 필요로 하는 저산소증</p>	<p>항-사이토카인 요법: 1시간에 걸쳐 토실리주맙 8mg/kg을 정맥주사(최대 용량 800 mg)한다. 필요에 따라 최소 8시간 후에 토실리주맙을 반복 투여한다. 24시간 동안 최대 2회 투여한다.</p> <p>CRS가 초기 항-사이토카인 요법에 불응하는 경우 코르티코스테로이드 요법을 시작/증량하고 대체 항-사이토카인 요법을 고려한다.</p> <p>ICANS가 동반되는 경우 토실리주맙의 대안(예: 실룩시맙, 아나킨라)을 선택한다. 표 4를 참조한다.</p> <p>코르티코스테로이드: 덱사메타손(예, 6시간마다 10-20mg 정맥주사). 반응이 없을 경우, 메틸프레드니솔론 1000 mg/day를 시작한다.</p>	<p>CRS가 해소될 때까지 이 약의 투여를 중단한다.</p> <p>72시간을 초과하여 지속되는 3등급의 CRS가 발생했을 경우, 이 약을 중단한다. 독립적인 3등급 CRS가 2건을 초과하여 발생했을 경우, 각 CRS가 72시간 이내에 2등급으로 해소되더라도 이 약을 중단한다.</p>
<p>4등급: 열(체온 <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math>)</p> <p>및</p>	<p>항-사이토카인 요법: 1시간에 걸쳐 토실리주맙 8mg/kg을 정맥주사(최대 용량 800 mg)한다. 필요에 따라 최소 8시간 후에 토실리주맙을 반복 투여한다. 24시간 동안 최대 2회 투여한다.</p>	

<p>2가지 이상의 혈압상승제를 필요로 하는 저혈압(바소프레신 제외)</p> <p>및/또는</p> <p>양압 환기(예: CPAP, BiPAP, 삽관 및 기계적 인공호흡)을 필요로 하는 저산소증</p>	<p>CRS가 초기 항-사이토카인 요법에 불응하는 경우 코르티코스테로이드 요법을 시작/증량하고 대체 항-사이토카인 요법을 고려한다.</p> <p>ICANS가 동반되는 경우 토실리주맙의 대안(예: 실룩시맙, 아나킨라)을 선택한다. 표 4를 참조한다.</p> <p>코르티코스테로이드: 덱사메타손(예. 6시간마다 10-20mg 정맥주사) 반응이 없을 경우, 메틸프레드니솔론 1000 mg/day를 시작한다.</p>	<p>이 약을 영구 중단한다.</p>
<p><sup>1</sup> CRS 등급은 ASTCT 합의 기준에 기반 (Lee et al., 2019)</p> <p><sup>a</sup> 2등급 또는 3 등급 CRS가 두 번째 정상용량 (full dose) 또는 그 이후에 발생하는 경우, 이 약의 투여로 인해 어떠한 등급의 CRS라도 발생하지 않을 때까지, 이 약의 다음 투여 시 마다 CRS 예방을 한다.</p>		

면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(Immune Effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS)

ICANS의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링한다. 신경학적 증상의 다른 원인을 배제한다. ICANS가 의심되는 경우 표 4의 권장 사항에 따라 관리한다.

표 4: ICANS 등급 및 관리 지침

등급 <sup>a</sup>	권장 요법	이 약의 용량 조정
<p>1등급</p> <p>ICE 점수<sup>c</sup> 7-9<sup>b</sup></p> <p>또는</p> <p>의식 저하 수준<sup>b</sup>: 자발적으로 깨어남</p>	<p>덱사메타손을 12시간마다 10 mg 정맥주사한다.</p> <p>ICANS가 해소될 때까지 비-진정 항-발작제(예: 레비티라세탐)를 고려한다.</p> <p>항-사이토카인 요법: CRS를 동반하지 않는 경우: 항-사이토카인 요법은 권장되지 않는다.</p> <p>CRS를 동반하는 경우: 항-사이토카인 요법이 권장된다. 가능한 경우 토실리주맙의 대안(예: 실룩시맙, 아나킨라)을 선택한다. 신경독성 및 동시에 발생하는 기타 독성의 중증도에 따라 아나킨라의 1일100 mg 또는 200 mg (12시간마다 100mg) 피하 주사를 고려한다. 아나킨라로 인해 신경독성 및 동시에 발생한 기타 독성에 효과가 있을 때까지 계속 투여해야 한다. 실룩시맙의 1회 투여(1시간에 걸쳐 11mg/kg 정맥주사)를 고려한다.</p>	<p>ICANS가 해소될 때까지 이 약을 중단한다.</p>
	<p>덱사메타손을 12시간마다 10-20 mg 정맥주사한다.</p> <p>ICANS가 해소될 때까지 비-진정 항-발작제(예: 레비티라세탐)를 고려한다</p>	

<p>2등급</p> <p>ICE 점수<sup>c</sup> 3-6</p> <p>또는</p> <p>의식 저하 수준<sup>b</sup>: 목소리에 깨어남</p>	<p>항-사이토카인 요법: CRS를 동반하지 않는 경우: 항-사이토카인 요법은 권장되지 않는다.</p> <p>CRS를 동반하는 경우: 항-사이토카인 요법이 권장된다. 가능한 경우 토실리주맙의 대안(예: 실투시맙, 아나킨라)을 선택한다 신경독성 및 동시에 발생하는 기타 독성의 중증도에 따라 아나킨라의 1일100 mg 또는 200 mg (12시간마다 100mg) 피하 주사를 고려한다. 아나킨라로 인해 신경독성 및 동시에 발생한 기타 독성에 효과가 있을 때까지 계속 투여해야 한다. 실투시맙의 1회 투여(1시간에 걸쳐 11mg/kg 정맥 주사)를 고려한다.</p>	<p>ICANS가 해소될 때까지 이 약을 중단한다.</p>
<p>3등급</p> <p>ICE 점수<sup>c</sup> 0-2</p> <p>또는 의식 저하 수준<sup>b</sup>: 촉각 자극에만 깨어남</p> <p>또는</p> <p>다음 중 하나에 해당하는 발작<sup>b</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 신속하게 해소되는 국소적 또는 전신적 임상 발작,</li> <li>또는</li> <li>▪ 중재로 해소되는 뇌전도 (EEG)의 비경련성 발작, 또는 두개내압 상승: 신경 이미징<sup>c</sup> 상의 국소/국지적 부종<sup>b</sup></li> </ul>	<p>덱사메타손을 6시간마다 10-20 mg 정맥 주사한다. 반응이 없을 경우, 메틸프레드니솔론 1000 mg/day를 시작한다.</p> <p>ICANS가 해소될 때까지 비-진정 항-발작제(예: 레비티라세탐)를 고려한다.</p> <p>항-사이토카인 요법 CRS를 동반하지 않는 경우: 항-사이토카인 요법은 권장되지 않는다.</p> <p>CRS를 동반하는 경우: 항-사이토카인 요법이 권장된다. 가능한 경우 토실리주맙의 대안(예: 실투시맙, 아나킨라)을 선택한다 신경독성 및 동시에 발생하는 기타 독성의 중증도에 따라 아나킨라의 1일100 mg 또는 200 mg (12시간마다 100mg) 피하 주사를 고려한다. 아나킨라로 인해 신경독성 및 동시에 발생한 기타 독성에 효과가 있을 때까지 계속 투여해야 한다. 실투시맙의 1회 투여(1시간에 걸쳐 11mg/kg 정맥 주사)를 고려한다.</p>	<p>첫 번째 발생시: ICANS가 모두 해소될 때까지 이 약의 투여를 미룬다.</p> <p>두 번째 발생시: 이 약을 영구적으로 중단한다.</p>
<p>4등급</p> <p>ICE 점수<sup>c, b</sup> 0</p> <p>또는 다음 중 하나에 해당하는 의식 저하 수준<sup>b</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 환자가 깨어나지 못하거나, 격렬하고 반복적인 촉각 자극에 깨어남, 또는</li> <li>▪ 혼미 또는 혼수 상태</li> </ul> <p>또는</p> <p>다음 중 하나에 해당하는 발작<sup>b</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 생명을 위협하는 지속 발작 (&gt; 5 분), 또는</li> <li>▪ 반복적인 임상적 혹은 전기적 발작으로 발작 간 기저 상태로의 회복이 없음</li> </ul>	<p>덱사메타손을 6시간마다 10-20 mg 정맥 주사한다. 반응이 없을 경우, 메틸프레드니솔론 1000 mg/day를 시작한다.</p> <p>ICANS가 해소될 때까지 비-진정 항-발작제(예: 레비티라세탐)를 고려한다.</p> <p>항-사이토카인 요법 CRS를 동반하지 않는 경우: 항-사이토카인 요법은 권장되지 않는다</p>	

<p>또는</p> <p>운동 소견<sup>b</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 반신 불완전 마비 (hemiparesis) 또는 하반신 불완전 마비(paraparesis)와 같은 심층 국소 운동 능력 약화,</li> </ul> <p>또는</p> <p>다음과 같은 징후/증상이 있는 두개 내압 증가/뇌부종<sup>b</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 신경 이미지상 미만성 뇌부종(diffuse cerebral oedema), 또는</li> <li>▪ 제뇌(decerebrate) 또는 피질 제거(decorticate) 자세, 또는</li> <li>▪ 6번 뇌신경 마비, 또는</li> <li>▪ 유두부종(papilloedema), 또는</li> <li>▪ 쿠싱 3가지 증상(Cushing's triad)</li> </ul>	<p>CRS를 동반하는 경우: 항-사이토카인 요법이 권장된다. 가능한 경우 토실리주맙의 대안(예: 실투시맙, 아나킨라)을 선택한다</p> <p>신경독성 및 동시에 발생하는 기타 독성의 중증도에 따라 아나킨라의 1일 100 mg 또는 200 mg (12시간마다 100mg) 피하 주사를 고려한다. 아나킨라로 인해 신경독성 및 동시에 발생한 기타 독성에 효과가 있을 때까지 계속 투여해야 한다.</p> <p>실투시맙의 1회 투여(1시간에 걸쳐 11mg/kg 정맥 주사)를 고려한다.</p>	<p>이 약을 영구적으로 중단한다.</p>
--	---	-------------------------

<sup>a</sup> ICANS 등급은 ASTCT ICANS 합의 등급에 기반(Lee et al., 2019)

<sup>b</sup> ICANS 등급은 다른 요인에 기인하지 않은 가장 중증의 증상(ICE 점수, 의식수준, 발작, 운동 소견, 증가된 두개 내압/뇌부종)에 의해 결정

<sup>c</sup> 환자가 깨어나거나 면역효과세포-관련 뇌병증(Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy (ICE)) 평가를 수행할 수 있는 경우, 다음을 평가한다: 지남력(Orientation)(년도, 월, 도시, 병원 = 4 점); 명명(Naming)(세가지 물체를 명명, 예, 시계, 펜, 버튼을 가리키기 = 3 점); 지시 수행능력(Following Commands)(예, "2개의 손가락을 보여달라", 또는 "눈을 감고 혀를 내밀어라" = 1 점); 글쓰기(Writing)(표준적인 문장 작성 능력 = 1 점); 및 주의(Attention)(100부터 10까지 거꾸로 세기 = 1 점). 환자가 깨어나지 못하거나 ICE 평가를 수행할 수 없는 경우(ICANS 4등급) = 0점.

그 외 이상 반응 발생 시의 용량 조정

이상 반응 <sup>1</sup>	중증도 <sup>1</sup>	용량 조정
감염 (사용상의 주의사항 '일반적 주의'항 참조)	1-4 등급	- 감염 활성 상태인 환자에게는 감염 상태가 해소될 때까지 이 약을 중단한다. - 4등급일 경우, 이 약의 영구 중단을 고려한다.
중성구 감소증 또는 발열성 중성구 감소증 (사용상의 주의사항 '이상사례'항 참조)	절대 중성구 수 $0.5 \times 10^9 / L$ 미만	- 절대 중성구 수가 $0.5 \times 10^9 / L$ 또는 그 이상이 될 때까지 이 약을 중단한다.
혈소판 감소증 (사용상의 주의사항 '이상사례'항 참조)	혈소판 수 $50 \times 10^9 / L$ 미만	- 혈소판 수가 $50 \times 10^9 / L$ 또는 그 이상이 될 때까지 이 약을 중단한다.
그 외 이상반응 (사용상의 주의사항 '이상사례'항 참조)	3등급 또는 그 이상	- 독성이 1등급이나 기본 상태(baseline)로 해소될 때까지 이 약을 중단한다.

<sup>1</sup> National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events 기반 (NCI CTCAE), Version 5.0.



# 사용상의주의사항

## 1. 경고

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

이 약의 치료를 받은 환자에서 생명을 위협하거나 치명적일 수 있는 사이토카인 방출 증후군이 발생하였다. CRS의 가장 흔한 징후와 증상으로는 발열, 저혈압 및 저산소증이 있다. 2명 이상의 환자에서 나타난 CRS의 다른 징후 및 증상으로는 오한, 빈맥, 두통 및 호흡 곤란이 있었다.

가장 최근에 이 약을 투여한 시점으로부터 CRS 발생까지 걸리는 시간의 중앙값은 2일(범위: 1일-11일)이었다. 첫 번째 정상용량 (full dose) 투여 후 CRS 발생까지 걸린 시간의 중앙값은 20.6시간(범위: 0.2일-7일)이었다.

대부분의 CRS는 1 주기에 발생했으며, 이 약의 첫 번째 정상용량 (full dose)과 연관되어 있었다. CRS 지속 기간의 중앙값은 2일(범위: 1 - 27일)이었다. CRS의 위험을 완화하기 위해 예방적 코르티코스테로이드를 투여한다. ('용법 용량'항 참조)

의사의 판단에 따라 1 주기 및 필요 시 그 이후 주기 동안 이 약 투여 후에 나타날 수 있는 잠재적인 CRS에 대해 환자를 모니터링한다. 첫 번째 정상용량 (full dose)을 투여한 후 환자는 최소 24시간 동안 잠재적인 CRS를 평가하고 관리할 수 있는 의료기관과 가까운 거리에 있어야 한다. CRS의 첫 징후 또는 증상이 나타나면 토실리주맙 및/또는 코르티코스테로이드로 적절한 지지 요법 치료를 시작한다. CRS와 관련된 징후 및 증상에 대해 환자에게 안내하고 해당 징후나 증상이 발생하면 언제든지 의료 전문가에게 연락하고 즉각적인 치료를 받도록 환자를 교육한다. CRS 관리를 위해, CRS의 중증도에 따라 이 약의 일시적인 지연 또는 중단이 필요할 수 있다. ('용법 용량'항 참조)

### 2) 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군 (Immune Effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS)

이 약의 치료를 받은 환자에서 치명적인 사례를 포함한 ICANS가 발생했다. ICANS는 언어 상실증, 의식 수준 변화, 인지 능력 장애, 운동 약화, 발작 및 뇌부종으로 나타날 수 있다.

이 약의 치료 시작(1주기 1일차)부터 ICANS 발병까지 걸리는 시간의 중앙값은 16.5일(범위: 8 -141일)이었다. ICANS 발생 사례의 대다수는 이 약 치료의 1주기에 발생했지만 일부는 지연되어 발생하기도 했다. ICANS 지속 기간의 중앙값은 5일(범위: 1-9일)이었다. ICANS는 CRS의 해소 후, CRS가 없는 경우, 또는 CRS와 동시에 발생할 수 있다.

의사의 판단에 따라 1 주기 및 필요 시 그 이후 주기 동안 이 약 투여 후에 나타날 수 있는 잠재적인 CRS에 대해 환자를 모니터링한다. 첫 번째 정상용량 (full dose)을 투여한 후 환자는 최소 24시간 동안 잠재적인 ICANS를 평가하고 관리할 수 있는 의료기관과 가까운 거리에 있어야 한다. ICANS의 첫 징후 또는 증상이 나타나면 코르티코스테로이드와 비-진정 항-발작제로 적절한 치료를 시작한다. ('용법 용량'항 참조) ICANS의 징후와 증상 및 해당 반응이 지연되어 나타날 수 있음을 환자에게 안내한다. 관련 징후나 증상이 발생하면 언제든지 의료 전문가에게 연락하고 즉각적인 치료를 받도록 환자를 교육한다. 권장사항에 따라 이 약의 투여를 미루거나 중단한다. ('용법 용량'항 참조)

## 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 및 이 약의 첨가제에 알려진 과민증이 있는 환자

## 3. 이상사례

### 1) 임상 시험 경험

#### EPCORE™ NHL-1

이 약의 안전성은 2개 이상의 전신 요법 후 재발성 또는 불응성 LBCL(large B-cell lymphoma, 거대 B세포 림프종) 환자 167명을 대상으로 한 비무작위 배정 단일군 연구에서 평가되었으며, 48mg 용량에 등록하고 이 약을 1회 이상 투여 받은 모든 환자를 포함했다.

이 약에 노출된 기간의 중앙값은 3.7개월(범위: 0-20개월)이었다.

환자의 40 %에서 심각한 이상반응이 발생했다. 가장 빈번하게 발생한 중대한 이상반응( $\geq 10\%$ )은 사이토카인 방출 증후군 (31%)이었다. 2명의 환자(1.2%)가 치명적인 이상반응을 경험했다; 각각 ICANS 및 폐렴

이상반응으로 인한 치료 중단은 환자의 2.4 %에서 발생했다. 폐렴의 발생으로 이 약의 치료를 중단한 환자는 2명이었고, CRS 또는 ICANS의 발생으로 인해 이 약의 치료를 중단한 환자는 각각 1명이었다.

이상반응으로 인한 투여 지연은 환자의 20 %에서 발생했다. 투여 지연( $\geq 3\%$ )으로 이어지는 이상반응은 CRS (7.2%), 중성구 감소증(4.2%), 발열(3.0%) 및 혈소판 감소증(3.0%)이었다.

표 5는 재발성 또는 불응성 LBCL환자에서 보고된 이상반응이다. 이상반응은 MedDRA 신체 계통 기관 분류, 비율 및 빈도별로 나열된다. 빈도는 매우 흔하게 ( $\geq 1/10$ ), 흔하게 ( $\geq 1/100 \sim <1/10$ ), 흔하지 않게 ( $\geq 1/1,000 \sim <1/100$ ), 드물게 ( $\geq 1/10,000 \sim <1,000$ ), 매우 드물게 ( $<1/10,000$ ), 알려지지 않음 (이용 가능한 자료로부터 추정할 수 없음)으로 정의된다. 각 빈도 그룹 내에서 원하지 않은 결과는 심각도가 감소하는 순으로 제시되어 있다.

표 5: EPCORE NHL-1 연구에서 이 약으로 치료받은 재발성 또는 불응성 LBCL 환자에서 보고된 이상반응

신체 계통 별 이상반응	이 약 N=167		
	모든 등급 빈도	모든 등급(%)	3등급 이상 (%)
감염 및 기생충 감염			
폐렴 <sup>a</sup>	흔하게	7.2	3.6
상기도 감염 <sup>b</sup>	흔하게	6.0	1.2
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물 (낭종 및 용종 포함)			
종양 발적	흔하게	3.0	
혈액 및 림프계 장애			
중성구 감소증 <sup>c</sup>	매우 흔하게	28	22
빈혈 <sup>d</sup>	매우 흔하게	19	10
혈소판 감소증 <sup>e</sup>	매우 흔하게	15	7.2
발열성 중성구 감소증	흔하게	2.4	2.4
각종 면역계 장애			
사이토카인 방출 증후군 <sup>f</sup>	매우 흔하게	50	2.4
대사 및 영양 장애			
종양 용해 증후군 <sup>g</sup>	흔하게	1.8	1.8
각종 신경계 장애			
두통	매우 흔하게	13	0.6
면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군 (ICANS) <sup>f</sup>	흔하게	6.0	0.6
각종 위장관 장애			
오심	매우 흔하게	20	1.2
설사	매우 흔하게	20	
구토	매우 흔하게	12	0.6
피부 및 피하 조직 장애			

발진 <sup>h</sup>	흔하게	7.8	
소양증	흔하게	6.6	
전신 장애 및 투여 부위 병태			
주사 부위 반응 <sup>i</sup>	매우 흔하게	30	
발열 <sup>j</sup>	매우 흔하게	23	
<p>등급은 NCI CTCAE v5.0기반; CRS등급은 ASTCT 합의 기준에 기반(Lee et. al., 2019)</p> <p><sup>a</sup> 폐렴에는 COVID-19 폐렴 및 폐렴이 포함</p> <p><sup>b</sup> 상기도 감염(Upper respiratory tract infection)에는 후두염(laryngitis), 인두염(pharyngitis), 호흡기 세포 융합 바이러스 감염(respiratory syncytial virus infection), 비염(rhinitis), 리노바이러스 감염(rhinovirus infection) 및 상기도 감염이 포함</p> <p><sup>c</sup> 중성구 감소증에는 중성구 감소증, 중성구 수 감소, 발열성 중성구 감소증이 포함</p> <p><sup>d</sup> 빈혈에는 빈혈과 혈청 페리틴 감소가 포함</p> <p><sup>e</sup> 혈소판 감소증에는 혈소판 수 감소 및 혈소판 감소증이 포함</p> <p><sup>f</sup> 이상반응 등급은 American Society for Transplant and Cellular Therapy 합의 기준에 기반</p> <p><sup>g</sup> 임상적 중양 용해 증후군 등급은Cairo-Bishop에 기반</p> <p><sup>h</sup> 발진에는 발진, 홍반성 발진(rash erythematous), 반상-구진 발진(rash maculo-papular) 및 농포성 발진(rash pustular)이 포함</p> <p><sup>i</sup> 주사 부위 반응에는 주사 부위 멍, 주사 부위 홍반, 주사 부위 비대, 주사 부위 염증, 주사 부위 종괴, 주사 부위 통증, 주사 부위 소양증, 주사 부위 발진, 주사 부위 반응, 주사 부위 종창, 주사 부위 두드러가 포함</p> <p><sup>j</sup> 발열에는 발열과 체온 상승이 포함</p>			

## 2) 중요한 이상반응

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

이 약으로 치료받은 환자의 50%(84/167)에서 모든 등급의 CRS가 발생했다. 1등급의 발생률은 31%(52/167), 2등급은 17%(28/167), 3등급은 2.4%(4/167)였다.

가장 최근에 이 약을 투여한 후부터 CRS 발생까지 걸리는 시간의 중앙값은 2일(범위: 1-11일)이었다. CRS는 환자의 98.8%에서 해소되었으며 CRS의 지속 기간 중앙값은 2일(범위: 1-27일)이었다. CRS의 가장 흔한 징후와 증상은 발열 50%(83/167), 저혈압 16%(26/167) 및 저산소증 9.6%(16/167)이었다. 2명 보다 많은 환자에서 나타난 CRS의 다른 징후 및 증상으로는 오한(4.8%), 빈맥(동성 빈맥 포함[7.8%]), 두통(13%) 및 호흡 곤란(7.8%)이었다. 코르티코스테로이드 사용 외에도, 환자의 15%에서 CRS 관리를 위해 토실리주맙이 사용되었다.

### 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군 (Immune Effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS)

이 약으로 치료받은 환자의 6%에서 ICANS가 발생했으며, 4.2%는 1등급을, 1.2%는 2등급을 경험했다. 한 명의 환자(0.6%)는 5등급(치명적)의 ICANS 사례를 경험했다. 이 약의 치료 시작 시점으로부터 첫 ICANS 발병까지 걸리는 시간의 중앙값은 16.5일(범위: 8-141일)이었다. ICANS는 지지 요법을 받은 환자의 90%(9/10)에서 해소되었다. ICANS의 해소에 걸리는 시간의 중앙값은 5일(범위: 1 - 9일)이었다.

### 중대한 감염

이 약으로 치료받은 환자의 16%에서 중대한 감염이 발생했다. 가장 빈번한 중대한 감염은 폐렴 (2.4 %), 패혈증 (2.4 %), COVID-19 (1.8 %), COVID-19 폐렴 (1.8 %), 균혈증(1.2%), 패혈성 쇼크(1.2%), 상기도 감염(1.2%)이었다. 치명적인 중대한 감염은 4 명 (2.4 %)의 환자에서 발생했다.

## 면역원성

이 약은 항약물항체(anti-product antibodies, ADA)를 유도할 가능성이 있다. 이 약에 대한 항체 발생률은 낮았으며 양성반응인 모든 환자의 역가가 낮았다(0.6%(1/158)에서  $\geq 1$ ). ADA가 나타난 환자 수가 적기 때문에 ADA가 안전성에 미치는 영향에 대한 의미 있는 분석은 제한적이다. ('특수 집단에서의 약동학' 항 참조)

## 실험실 검사수치 이상

EPCORE NHL-1 연구 LBCL 환자의 최소 10%에서 베이스라인 대비 악화된 것으로 보고된 3 또는 4등급 실험실 검사수치이상은 림프구 수 감소(78%), 중성구 수 감소(31%), 헤모글로빈 감소(13%) 및 혈소판 감소(13%)였다.

## 4. 일반적 주의

### 1) 중대한 감염

이 약으로 치료 시 감염위험이 증가할 수 있다. 임상시험에서 이 약으로 치료받은 환자에게 치명적인 감염을 포함한 중대한 감염이 관찰됐다. ('이상사례'항 참조)

임상적으로 유의한 활동성 전신 감염이 있는 환자에게는 이 약의 투여를 피한다. 해당하는 경우, 예방적 항균제를 투여한다. ('용법 용량'항 참조) 이 약의 치료 전 및 치료 도중 환자의 감염 징후와 증상을 모니터링하고 국제/국내 표준 치료지침 및 임상 지침에 따라 치료한다.

### 2) 예방 접종

생백신 및/또는 약독화 생백신을 이 약과 동시에 접종해서는 안 된다. 생백신을 접종한 환자에 대한 연구는 수행되지 않았다.

### 3) 운전 및 기계사용 능력에 미치는 영향

이 약이 운전 및 기계사용 능력에 미치는 영향에 대해 공식적으로 연구된 내용은 없다. 잠재적 ICANS의 가능성으로 인해, 환자들에게 운전, 중장비 혹은 잠재적으로 위험한 기계 조작에 주의를 가하도록(증상이 있을 경우 피하도록) 조언한다.

## 5. 상호작용

이 약에 대한 공식적인 약물 상호작용 연구는 수행되지 않았다.

## 6. 임부, 수유부 및 가임 환자에 대한 투여

### 임부

임부에게 이 약을 투여 시, 이 약의 작용 기전에 따라 B 세포 림프구 감소증 및 정상적인 면역 반응의 변화를 포함하여 태아에게 해를 끼칠 수 있다. 임부에서 이 약을 사용한 자료는 없다. 동물 생식 시험은 수행되지 않았다. 이 약과 같은 IgG1 항체는 태반을 통과하여 태아에게 노출될 수 있다. 태아에게 발생할 수 있는 잠재적 위험에 대해 임부에게 안내한다.

### 1) 동물 및/또는 사람에서의 자료

동물 생식 시험은 수행되지 않았다. 임부에서 이 약을 사용한 자료는 없다.

### 수유부

이 약이 사람의 모유로 분비되는지 또는 이 약의 모유 생성에 대한 영향은 알려져 있지 않다. IgG는 모유에 존재하는 것으로 알려져 있기 때문에, 수유를 통해 이 약이 신생아에게 노출될 수 있다. 모유 수유는 이 약의 치료 기간 및 마지막 투여 후 적어도 4 개월 동안 중단해야 한다.

## 가임 여성 및 남성

### 1) 가임 여성

이 약으로 치료를 시작하기 전에 가임 여성의 임신 상태를 확인한다.

### 2) 피임

가임 여성은 이 약으로 치료하는 동안 및 마지막 투여 후 최소 4 개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

### 3) 생식 능력(남성)

이 약에 대한 생식 능력 연구는 수행되지 않았다. ('비임상 정보'항 참조) 이 약이 남성과 여성의 생식 능력에 미치는 영향은 알려져 있지 않다.'

## 7. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

## 8. 고령자에 대한 투여

EPCORE NHL-1의 LBCL 환자에서 65세 이상 75세 미만이 48명(31%), 75세 이상이 29명(18%)이었다. 임상적으로 65세 이상 환자와 더 젊은 성인 환자 간의 유의미한 안전성 및 유효성 차이는 발견되지 않았다.

## 9. 신장장애 환자에 대한 투여

경증에서 중등도의 신장장애 환자에게는 용량 조절이 필요하지 않은 것으로 간주된다. 중증 신장장애 환자 및 말기 신장병 환자에 대한 권장 용량은 결정되지 않았다.

## 10. 간장애 환자에 대한 투여

경증 간장애 환자에게는 용량 조절이 필요하지 않은 것으로 간주된다. 중등도에서 중증의 간장애 환자에 대한 권장 용량은 결정되지 않았다.

## 11. 과량 투여시의 처치

과량 투여된 경우, 이상반응의 징후나 증상에 대해 모니터링하고 적절한 지지요법을 실시한다.

## 12. 적용상의 주의

### 투약 준비

이 약은 의료인에 의해 준비 및 피하주사로 투여되어야 한다. 이 약의 각 바이알은 1회 투여로만 사용된다.

이 약은 '용법 용량'항에 기재된 투약 일정에 따라 28 일 주기 동안 투약한다.

용액과 용기를 통해 확인이 가능할 때마다, 투여 전 용액 내 이물질 및 변색 여부를 육안 검사를 통해 확인한다.

### 용량 준비

무균 방법으로 이 약의 투약을 준비한다. 희석된 용액의 여과(Filtration)는 필요하지 않다.

이 약의 0.16 mg 및 0.8 mg 용량 준비 지침

0.16 mg 기폭용량 (priming dose) 준비 방법 - (두 단계의 희석 필요)

각각의 옮기는 단계에서 적절한 크기의 주사기, 바이알 및 주사바늘을 사용한다.

1) 이 약 바이알 준비 a) 냉장고에서 이 약 4mg/0.8mL 바이알 1개를 꺼낸다. b) 바이알의 온도가 실온(20 - 25°C)이 되도록 1시간 이내로 기다린다. c) 이 약 바이알을 부드럽게 회전(swirl)시킨다. 바이알을 뒤집거나(invert), vortex하거나 세게 흔들어선(shake) 안 된다.
2) 첫 번째 희석하기 a) 적절한 크기의 빈 바이알에 "희석 A"라고 표시한다. b) 0.8mL의 이 약을 희석 A로 표시된 바이알에 옮긴다. c) 4.2mL의 0.9 % 염화나트륨 멸균주사액을 희석 A로 표시된 바이알에 옮긴다. d) 희석 A 바이알을 30 - 45초 동안 부드럽게 회전(swirl)시킨다.
3) 두 번째 희석하기 a) 적절한 크기의 빈 바이알에 "희석 B"라고 표시한다. b) 희석 A 바이알의 용액 2 mL를 희석 B 바이알로 옮긴다. 희석 A 바이알은 더 이상 필요하지 않다. c) 8 mL의 0.9 % 염화나트륨 멸균주사액을 희석 B 바이알에 옮겨 최종 농도가 0.16 mg/mL가 되게 한다. d) 희석 B 바이알을 30 - 45초 동안 부드럽게 회전(swirl)시킨다.
4) 투여 용량 취하기 a) 희석 B 바이알의 희석된 이 약 1mL를 주사기로 취한다.
5) 주사기에 표시하기 주사기에 용량(0.16 mg)과 그 날의 시간을 표시한다.

이 약의 바이알과 사용되지 않은 부분은 국내 규정에 따라 폐기한다.

0.8 mg 중간용량 (intermediate dose) 준비 방법 - (한 단계의 희석 필요)

각각의 옮기는 단계에서 적절한 크기의 주사기, 바이알 및 주사바늘을 사용한다.

1) 이 약 바이알 준비 a) 냉장고에서 이 약 4mg/0.8mL 바이알 1개를 꺼낸다. b) 바이알의 온도가 실온(20 - 25°C)이 되도록 1시간 이내로 기다린다. c) 이 약 바이알을 부드럽게 회전(swirl)시킨다. 바이알을 뒤집거나(invert), 소용돌이치게(vortex)하거나 세게 흔들어선(shake) 안 된다.
2) 희석하기 a) 적절한 크기의 빈 바이알에 "희석 A"라고 표시한다. b) 0.8mL의 이 약을 희석 A로 표시된 바이알에 옮긴다. c) 4.2mL의 0.9 % 염화나트륨 멸균주사액을 희석 A로 표시된 바이알에 옮겨 최종 농도가 0.8 mg/mL가 되게 한다. d) 희석 A 바이알을 30 - 45초 동안 부드럽게 회전(swirl)시킨다.
3) 용량 취하기 a) 희석 A 바이알의 희석된 이 약 1mL를 주사기로 취한다.
4) 주사기에 표시하기 주사기에 용량(0.8 mg)과 그 날의 시간을 표시한다.

이 약의 바이알과 사용되지 않은 부분은 국내 규정에 따라 폐기한다.

48 mg 정상용량 (full dose) 준비 방법 (희석이 필요하지 않음)

이 약 48mg/0.8mL 바이알은 투여 전 희석이 필요 없는 바로 사용 가능한 용액이다.

1) 이 약 바이알 준비 a) 냉장고에서 이 약 48mg/0.8mL 바이알 1개를 꺼낸다.
---

b) 바이알의 온도가 실온(20 - 25°C)이 되도록 1시간 이내로 기다린다. c) 이 약 바이알을 부드럽게 회전(swirl)시킨다. 바이알을 뒤집거나(invert), vortex하거나 세게 흔들어선(shake) 안 된다.
2) 약물 취하기 이 약 0.8 mL를 주사기로 취한다.
3) 주사기에 표시하기 주사기에 용량(48 mg)과 그 날의 시간을 표시한다.

이 약의 바이알과 사용되지 않은 부분은 국내 규정에 따라 폐기한다.

#### 회석 및 준비된 약의 보관

즉시 사용하거나 혹은 이 약의 투여용 용액을 준비한 시점에서부터 빛을 차단하여 최대 24시간 동안 냉장(2°C - 8°C) 보관한다. 이 24시간 이내에, 이 약은 투여 용액 준비 시작 시점에서부터 투여까지 실온(20 - 25°C)에서 12시간 동안 보관할 수 있다. 일광에 대한 노출을 최소화해야 한다. 투여 전에 이 약 용액이 온도가 실온과 동일해질 때까지 기다린다. 사용하지 않은 이 약의 용액이 허용 보관 시간을 초과한 경우 폐기한다.

#### 투여 부위

주사 부위는 하복부 또는 허벅지가 선호된다. 특히 1주 간격으로 투여하는 주기(1 - 3 주기)에는 주사 부위를 왼쪽에서 오른쪽 혹은 그 반대로 변경하는 것이 권장된다.

### 13. 보관 및 취급상의 주의사항

이 약은 냉장 보관 및 운송(2°C - 8°C)한다. 기존 상자에 넣어 차광 보관한다. 얼리지 않는다. 흔들지 않는다.

### 14. 전문가를 위한 정보

#### 1) 약리작용 정보

##### 작용 기전

이 약은 B 세포의 CD20과 T 세포의 CD3의 세포 외 특정 항원결정부(epitope)에 결합하는 인간화 이종 특이성 항체(IgG1)이다. CD20은 대부분의 인간 B 세포 림프종과 백혈병 및 말초 혈액의 B 세포에서 발현되지만 조혈 줄기 세포나 형질 세포에서는 발현되지 않는다. 이 약은 직접적인 면역 작동 기전을 갖지 않으며, 이 약은 CD20을 발현한 암세포와 CD3을 발현한 내인성 T세포에 동시에 작용함으로써 특정 T세포 활성화 및 T세포를 매개로 한 CD20발현 세포 사멸을 유도한다.

이 약의 Fc 영역은 항체 의존성세포독성 (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC), 보체 의존성 세포 독성 (complement-dependent cellular cytotoxicity, CDC) 및 항체 의존성 세포 식세포 작용 (antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP)과 같은 직접적인 면역 작동 기전으로부터 침묵화 된다.

#### 약력학

이 약은 첫 번째 정상용량 (full dose) (48mg) 후 순환 B 세포의 고갈(치료 시작 시 B세포가 검출 가능한 피험자에서 CD19 B 세포 수 <10 세포/ $\mu$ 로 정의)의 고갈을 유도했고, 이는 환자가 치료를 받는 동안 지속된다. 이 약을 사용한 후속 치료에서 기준선 대비 순환 T 세포의 확장 및 활성화가 유도되었다.

이 약의 피하 투여 후, 선택된 사이토카인(IFN- $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-6, IL-2 및 IL-10) 순환 수준의 일시적이고 적당한 상승이 발생했으며, 대부분 첫 번째 정상용량 (full dose) (48mg) 투여 후 1일에서 4일 사이에 최고 수준으로 발생했다. 순환 수준은 그 이후 정상용량 (full dose) 투여 전에 기준선으로 돌아왔다.

## 2) 약동학적 정보

이 약의 피하 투여 후 집단 약동학은 1차 피하 흡수 및 표적 매개 약물 제거를 갖는 2-구획 모델에 의해 설명되었다. 이 약에 대한 중간 및 높은 약동학적 변동성이 관찰되었으며, 이 약의 약동학 파라미터에 대해 25.7% ~ 137.5% 변동 계수(coefficient of variation, CV) 범위의 개인 간 변동성(inter-individual variability, IIV)을 특징으로 했다.

이 약의 권장 피하 주사 용량 48mg 투여 후, 이 약의 주간 투여 일정 종료 시점에서의 기하 평균(% CV)  $C_{max}$ 는 10.8mcg/mL(41.7%)이고  $AUC_{0-7d}$ 는 68.9일\*mcg/mL(45.1%)이다.

이 약의 2주 간격 투약 일정 종료 시점에서의 기하 평균(% CV)  $C_{max}$ 는 7.52mcg/mL(41.1%)이고  $AUC_{0-14d}$ 는 82.6일\*mcg/mL(49.3%)이다.

이 약의 4주간격 투약 일정 동안 정상 상태(steady state)에서 이 약의 기하 평균(% CV)  $C_{max}$ 는 4.76mcg/mL(51.6%)이고  $AUC_{0-28d}$ 는 74.3일\*mcg/mL(69.5%)이다.

## 흡수

이 약의 정상용량 (full dose) 48mg을 투여 받은 LBCL 환자에서, 투여 후 3-4 일( $T_{max}$ )에 최고 혈장 농도에 도달했다.

## 분포

기하 평균(% CV) 중심 분포 용적은 모집단 약동학 모델링을 기준으로 8.27L(27.5%)이다.

## 생체내 변환(Biotransformation)

이 약의 대사 경로에 대한 직접적인 연구는 수행되지 않았다. 다른 단백질 치료제와 마찬가지로, 이 약은 이화 경로를 통해 작은 펩타이드와 아미노산으로 분해될 것으로 예상된다.

## 배설

이 약은 포화 가능한 표적 매개 제거를 받을 것으로 예상된다. 기하 평균(% CV) 청소율(L/일)은 0.441 (27.8%)이다. 이 약의 반감기는 농도 의존적이다. 이 약 정상용량 (full dose) (48mg)의 모집단 약동학 모델 기반 기하 평균 반감기는 투여 빈도에 따라 22일에서 25일 사이였다.

### 약물 상호작용

이 약에 의한 특정 전염증성 사이토카인(proinflammatory cytokines) 증가는 CYP450효소의 활성을 저해할 수 있다. 치료 지수가 좁은 CYP450 기질로 치료 중인 환자에게 이 약물 치료를 시작할 시에는 치료 약물 모니터링을 고려해야 한다.

### 특수 집단에서의 약동학

체중의 차이를 고려한 후의 연령(20-89세), 성별, 인종/민족(백인, 아시아인 및 기타), 경증에서 중등도의 신장장애( $30\text{mL}/\text{min} \leq \text{CLcr} < 90\text{mL}/\text{min}$ ), 경증 간장애(총 빌리루빈  $\leq \text{ULN}$  및 AST  $> \text{ULN}$  또는 총 빌리루빈이 ULN의 1-1.5배 및 any AST)가 이 약의 약동학에 미치는 임상적으로 중요한 영향은 관찰되지 않았다. 중증 신장장애 환자 및 말기 신장병 환자 ( $\text{CLcr} < 30\text{mL}/\text{min}$ ) 또는 중증 간장애(총 빌리루빈  $> \text{ULN}$  3배 및 any AST)가 있는 환자에 대한 연구는 수행되지 않았다. 중등도 간장애(총 빌리루빈  $> \text{ULN}$ 의 1.5-3배 및 any AST)에 대한 데이터는 매우 제한적이다. 따라서 이 집단에 대한 이 약의 약동학적 정보는 알려져 있지 않다.

다른 단백질 치료제와 마찬가지로 체중(39-144kg)은 이 약의 약동학에 통계적으로 유의한 영향을 미치지 않지만, 이 영향은 체중 범주( $< 65\text{kg}$ ,  $65 < 85$ ,  $\geq 85$ )에 걸쳐 임상적으로 관련이 없다.

### 1 소아

소아 환자에 대한 약동학은 확립되지 않았다.

### 2 면역원성

EPCORE 임상시험에서, 이 약 정상용량 (full dose) 48 mg으로 치료받고 ADA의 존재가 평가 가능한 환자 158명 중 4명의 환자에서 역가 1:320 혹은 그 미만에서 이 약의 항체에 대한 양성 반응이 있었다. (2명은 2주기 22일차, 한 명은 1 주기 22일차, 1명은 2주기 1일차) 모집단 PK 분석에서, 이 약에 결합하는 항체 생성으로 인한 약동학적 변화 근거는 발견되지 않았다.

### 3) 임상시험 정보

#### EPCORE NHL-1

EPCORE NHL-1 연구는 두 가지 이상의 전신 치료 후 재발성 또는 불응성 거대 B 세포 림프종(LBCL) 환자를 대상으로 이 약을 단독 요법으로 평가한 공개 임상, 다중 코호트, 다기관, 단일군 연구이며, 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)환자를 포함한다. 이 연구는 용량 증량(escalation) 부분 및 확장(expansion) 부분을 포함

한다. 이 연구의 확장(expansion) 부분에는 aggressive non-Hodgkin lymphoma (aNHL) 코호트, indolent NHL (iNHL) 코호트 및 mantle-cell lymphoma (MCL) 코호트가 포함되었다. aNHL pivotal 코호트는 DLBCL 환자(N=139, 이 중 12명의 환자는 MYC, BCL2 및/또는 BCL6 재배열, 즉 DH/TH를 가진 환자)를 포함한 LBCL 환자(N=157), 고-등급 B-세포 림프종 환자(high-grade B-cell lymphoma, HGBCL) (N=9), 소포성 림프종3B등급 환자(follicular lymphoma, FL) (N=5) 및 원발성 종격동 B세포 림프종 환자(primary mediastinal B-cell lymphoma, PMBCL) (N=4)로 구성되었다.

이 연구는 림프종의 중추신경계 침범이 있는 환자, 동종 조혈모세포이식 또는 고형 장기 이식 환자, 진행 중인 활동성 감염질환이 있는 환자, 알려진 T 세포 면역 장애가 있는 환자, 크레아티닌 청소율이 45mL/min 미만인 환자, 알라닌 아미노전이효소(alanine aminotransferase)가 정상 상한치의 3배가 넘는 환자 및 심박출 계수가 45% 미만인 환자는 제외했다.

이 약의 유효성은 이 약을 4주 주기, 즉 28일 주기로 피하투여한 157명의 환자에서 평가되었다. 이 약은 다음과 같이 단독요법으로 투여되었다.

- 1주기: 이 약을 1일차에 0.16 mg, 8일차에 0.8 mg, 15일차 및 22일차에 48 mg 피하주사
- 2-3 주기: 이 약을 1일, 8일, 15일 및 22일차에 48 mg 피하주사
- 4-9주기: 이 약을 1일차 및 15일차에 48 mg 피하주사
- 10주기 및 그 이후: 이 약을 1일차에 48 mg 피하 주사

환자들은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 이 약을 계속 투여 받았다.

인구통계학적 및 베이스라인 특성은 표 6에 제시되어 있다.

표 6. EPCORE NHL-1연구에서 DLBCL 환자의 인구통계학적 및 베이스라인 특성

특성	(N=139)
연령	
중앙값, 년 (최소, 최대)	66 (22, 83)
<65세, n (%)	66 (47)
65세 이상 <75세, n (%)	44 (32)
≥ 75 세, n (%)	29 (21)
남성, n(%)	85 (61)
인종, n (%)	
백인	84 (60)
아시아인	27 (19)
기타	5 (4)
보고되지 않음	23 (17)
ECOG 수행 능력 평가; n (%)	

0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
첫 진단시의 질병 등급, n (%)	
III	16 (12)
IV	86 (62)
이전 항-림프종 치료제 갯수	
중양값 (최소, 최대)	3 (2, 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
≥4, n (%)	51 (37)
DLBCL 질병 이력; n (%)	
신규 DLBCL	97 (70)
무통성 림프종에서 변환된 DLBCL	40 (29)
Centra Lab <sup>d</sup> 의 FISH 분석, N=88	
Double-hit/Triple-hit림프종, n (%)	12 (14)
이전 자가 HSCT	26 (19)
이전 치료; n (%)	
이전 CAR-T	53 (38)
원발성 불응성 질환 <sup>a</sup>	82 (59)
이전 항림프종 요법의 연속 2개 이상의 치료에 불응성 <sup>b</sup>	104 (75)
전신 항종양 요법의 마지막 치료에 불응성 <sup>b</sup>	114 (82)
항-CD20 요법에 대한 불응성	117 (84)
CAR-T에 불응성	39 (28)
<sup>a</sup> 환자가 항-림프종1차 치료제(frontline)에 불응하는 경우 원발성 불응성으로 간주 <sup>b</sup> 치료 중 환자의 질환이 진행되거나 또는 치료 완료 후 6개월내에 질병의 진행을 경험하는 경우 불응성(refractory)으로 간주. 환자가 치료 완료 6개월 이후에 질병이 재발할 경우 재발성(relapsed)으로 간주 <sup>c</sup> Ann Arbor Staging에 따름 <sup>d</sup> Post hoc central lab FISH analysis는 88명 DLBCL 환자의 사용 가능한 diagnostic baseline tumor tissue sections에 대해 수행되었다.	

유효성은 독립 평가 위원회(Independent Review Committee, IRC)에서 평가한 Lugano 기준(2014)에 의해 결정된 전체 반응률(overall response rate, ORR)을 기반으로 확립되었다. 추적 기간의 중앙값은 15.7개월이었다(범위: 0.3 - 23.5개월).

표 7. EPCORE NHL-1 연구의 DLBCL 환자에서 유효성 결과

평가변수 <sup>a</sup> IRC 평가	이 약 (N=139)
-----------------------------	----------------

ORR <sup>b</sup> , n (%)	86 (62)
(95% CI)	(53.3, 70)
CR <sup>b</sup> , n (%)	54 (39)
(95% CI)	(30.7, 47.5)
PR, n (%)	32 (23)
DOR <sup>b</sup>	
중앙값 (95% CI), 개월	15.5 (9.7, NR)
DOCR <sup>b</sup>	
중앙값(95% CI), 개월	NR (12.0, NR)
TTR, 중앙값(범위), 개월	1.4 (1, 8.4)
CI = 신뢰 구간 (confidence interval); CR = 완전 관해 (complete response); DOR = 반응 지속기간 (duration of response); DOCR = 완전 관해 지속 기간 (duration of complete response); IRC = 독립 평가위원회 (independent review committee); ORR = 전체 반응률 (overall response rate); PR = 부분 관해 (partial response); TTR = 반응이 나타나기까지의 시간(time to response)	
<sup>a</sup> 독립 평가 위원회(IRC)에서 평가한 Lugano 기준(2014)에 의해 결정됨	
<sup>b</sup> 최초Lugano에 따른 PD 또는 LYRIC에 따른 IR이었다가 이후 PR/CR이 된 환자들을 포함	

완전 관해(CR)의 중앙값은 2.6개월이었다. (범위: 1.2 - 10.2개월)

최선의 결과가 부분 관해(partial response, PR)였던 환자에 비해, 완전 관해를 달성한 환자에서의 반응 지속 기간이 더 길었다(표 7).

이 약에 대한 객관적 반응률과 완전 관해는 연령, 이전 치료제 개수 또는 반응 및 이전 CAR-T 경험과 같은 하위 그룹에서 일관되었다.

이전에 CAR-T치료를 받은 환자(n=61)군 분석에서 ORR은 53%(95% CI: 39, 67)였고 CR 비율은 34%(95% CI: 22, 48)였다. 이들 환자는 반응 지속 기간 중앙값에 도달하지 않았다. (95% CI: 5.4, NR)이었고, 무진행 생존 기간 중앙값은 2.7개월(95% CI: 1.4, 11)이었다.

이전 CAR-T 치료 경험이 없는 환자(n=88)군 분석에서 ORR은 67%(95% CI: 56, 77)이고 CR 비율은 42%(95% CI: 31, 53)였다. 이들 환자의 반응 지속 기간 중앙값은 15.5개월(95% CI: 6.6, NR)이었으며 무진행 생존 기간 중앙값은 5.5개월이었다(95% CI: 3.7, 16.7).

항-림프종 요법에 원발성 불응성인 환자(n=82)군 분석에서 ORR은 54%(95% CI: 42, 65)이고 CR 비율은 30%(95% CI: 21, 42)였다.

전체 생존 기간(overall survival, OS)은 18.5개월이었다. (95% CI: 11.7, NR)

주요 환자 보고 결과(patient reported outcomes, PROs)는 이 약이 환자의 삶의 질에 미치는 영향을 평가하기 위해 FACT-Lym에 의해 확인했다. FACT-Lym은 림프종 환자의 삶의 질을 평가하기 위해 완전히 검증

된 설문지다. 일반적인 삶의 질 평가 도구인 FACT-G와 특정 조건 모듈인 Lym으로 구성된다. FACT-G는 5가지 하위 척도(신체적 웰빙, 사회/가족 웰빙, 정서적 웰빙, 기능적 웰빙 및 추가 관심사)를 다룬다. Lym 모듈은 환자가 동일한 5점 척도로 평가하는 15개의 진술로 구성된다. 임상 연구 결과 지표(Trial Outcome Index, TOI)는 신체적 웰빙, 기능적 웰빙 및 Lym 하위 척도(LymS)로 구성된 하위 점수이다.

Fact Lym의 6가지 질문은 FACT-LymS 및 FACT-TOI를 포함하여 주요 림프종 증상(신체 통증, 발열, 야간 발한, 에너지 부족, 쉽게 지침, 체중 감소)을 다룬다. 치료를 받는 동안, C2D1에서 C13D1까지 환자가 보고한 6가지 주요 림프종 증상 모두에 개선이 있었다. 환자가 치료를 받는 동안 FACT-LymS 및 FACT-TOI의 지속적이고 일관된 개선도 관찰되었다.

C2D1에서 C13D1까지의 평균(표준 편차) 점수는 다음과 같다: 신체 통증: 1.3(1.25) - 0.4(0.60); 열: 0.4(0.85) - 0.0(0.00); 야간 발한: 0.5(0.80) - 0.2(0.42); 에너지 부족: 1.8(1.12) - 0.6(0.61); 쉽게 지침: 1.8(1.11) 0.9(0.66); 체중 감소: 0.8(0.93) - 0.1(0.32).

FACT-LymS 평균(표준 편차) 점수는 기준선(C1D1, N=122)에서 42.4(10.0)였으며 최종 치료 시점인 C9D1(N=43)에서 51.1(6.36)로 향상되었다. 기준선으로부터 FACT-LymS 점수의 평균(표준 편차) 변화는 C3D1의 3.6(6.98)에서 C9D1의 5.7(7.73)로 지속적으로 증가했으며, 이는 하위 척도에 대한 최소 중요 차이를 초과했다.

평균(표준 편차) FACT-TOI 점수는 기준선(C1D1, N=122)에서 79.7(20.03)에서 최종 치료 시점인 C9D1(N=43)에서 94.2(13.06)으로 향상되었다. 개선의 크기는 C3D1 기준 5.0(12.26)에서 C9D1 기준 8.5(15.52)까지의 기준선에서 TOI 점수의 평균(표준 편차) 변화에 반영되었다.

#### 4) 비임상 정보

##### 발암성

이 약의 발암성 연구는 수행되지 않았다.

##### 변이원성

이 약의 변이원성 연구는 수행되지 않았다.

##### 생식 능력 손상

이 약의 동물 생식 능력 연구는 수행되지 않았지만, 이 약은 5주 기간의 정맥 일반 독성 연구의 최대 1mg/kg/주의 용량에서 수컷 또는 암컷 원숭이(cynomolgus monkeys)의 생식 기관에 독성학적 변화를 일으키지 않았다.

##### 동물 약리학 및/또는 독성학

일반적으로 이 약의 약리학적 작용 기전과 일치하는 효과가 원숭이(cynomolgus monkeys)에서 관찰되었다. 이러한 결과에는 용량 관련 임상 부작용 징후(구토, 활동 감소 및 사망률[높은 용량에서] 포함) 및 사이토카인 방출, 가역적 혈액학적 변화, 말초 혈액의 가역적 B 세포 고갈 및 이차 림프 조직에서의 가역적 림프 세포형 감소가 포함되었다.