

용법용량

이 약은 병원 내에서만 사용하도록 제한되며 항암 화학요법 사용경험이 있는 의사의 감독 하에 투여해야 한다. 이 약은 아나필락시스를 포함한 중증 과민반응에 대응할 수 있는 의료 전문기관에서 투여되어야 한다.

1. 투여 방법

- 1) 이 약은 정맥 주입(intravenous infusion)하며, 말초 또는 중심 정맥 주사선을 통해 투여해야 한다. 정맥으로 병용 투여되는 다른 제제는 별도의 주입 라인을 통해 투여해야 한다(‘사용상의 주의사항’ 중 ‘10. 적용상의 주의’ 참고).
- 2) 지속 주입하는 경우에는 의약품주입펌프를 사용하여 2 mL/hr (48 mL/day)의 속도로 투여한다.
- 3) 1일당 8시간씩 주입하는 경우에는 약 13 mL/hr의 속도로 투여한다.
- 4) 매 주입을 시작하기 전에 항상 예비투약을 고려해야 한다(‘사용상의 주의사항’ 중 ‘1. 경고’ 참고).
- 5) 투여 전 의약품 희석에 대한 지침은 ‘사용상의 주의사항’ 중 ‘10. 적용상의 주의’를 참고한다.

2. 투여 용량

이 약의 치료는 5개의 연속 주기로 구성되며, 각 주기는 35일로 이루어진다. 개별 용량은 체표면적에 따라 결정되며, 1주기당 총 100 mg/m^2 이어야 한다.

투여 방법은 다음 두 가지가 가능하다.

- 매 주기의 첫 10일 동안(총 240시간) 1일 용량을 10 mg/m^2 으로 하여 지속 정맥 주입
- 매 주기의 첫 5일 동안 1일 용량을 20 mg/m^2 으로 하여 8시간에 걸쳐 정맥 주입

매 주기를 시작하기 전에 아래 임상변수를 평가해야 하며 해당 수치에 도달할 때까지 치료를 연기해야 한다.

- 실내 공기에서 산소포화도 94% 초과
- 적절한 골수 기능: 절대 중성구 수 $500/\mu\text{L}$ 이상, 혈소판 수 $20,000/\mu\text{L}$ 이상, 헤모글로빈 8.0 g/dL 초과
- 적절한 간 기능: 알라닌 아미노 전이효소(alanine aminotransferase, ALT)/ 아스파르트산 아미노 전이효소(aspartate aminotransferase, AST), 정상 상한치(upper limit of normal, ULN)의 5배 미만

- 적절한 신장 기능: 크레아티닌 청소율 또는 사구체 여과율(glomerular filtration rate, GFR) 60 mL /min/1.73 m² 초과

3. 용량 조절

이 약에 대한 약물이상반응의 중증도에 대한 의사의 평가에 따라 환자는 용량을 50% 감량하거나 일시적으로 투여를 중단할 수 있다. 이에 따라, 총 용량을 투여하기 위해서는 주입 기간을 연장하거나, 환자 내약성에 따라 주입 속도를 최대 3 mL/hr(지속 주입인 경우)까지 증가시킬 수 있다.

1) 용량 조절에 대한 권고 사항

약물이상반응	중증도 ^a	용량 조절
모두 해당	1-2등급	주입 속도를 50%로 낮추고, 회복된 후 원래 속도로 주입을 재개한다.
과민반응	예: 저혈압	일시적으로 투여를 중단하고 지지요법을 실시한다. 회복된 후 원래 주입 속도로 투여를 재개한다.
빛 반사 지연을 동반한 동공 확장 (광선공포증 여부와 무관)		일시적으로 투여를 중단한다. 회복된 후 주입 속도를 50%로 낮추어 투여를 재개한다.
모두 해당	3등급 이상	일시적으로 투여를 중단하고 지지요법을 실시한다. 약물이상반응이 해소되거나 1-2등급으로 호전되면, 주입 속도를 50%로 낮추어 투여를 재개한다. 회복된 후 주입 속도를 원래의 속도로 높인다.
	재발	투여를 중단한다. 약물이상반응이 해소되는 경우 다음 날 투여를 재개한다.
과민반응	예: 기관지연축, 혈관부종	즉시 투여를 일시 중지하고 적절히 치료한다(‘사용상의 주의사항’의 ‘1. 경고’ 참고). 후속 과정에서 투여를 재개한다.
모세혈관 누출 증후군		일시적으로 투여를 중단하고 지지요법을 실시한다. 약물이상반응이 해소되거나 1-2등급으로 호전되면, 주입 속도를 50%로 낮추어 투여를 재개한다.
중추신경독성		즉시 투여를 중단하고, 다른 영향 요인을 배제한 후 적절히 치료한다. 투여 재개와 관련하여 이용 가능한 자료가 제한적이며 권고사항을 제시할 수 없다.

^a 최신 이상사례 공통용어기준(Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE)에 따라 평가

2) 다음 독성이 발생하는 경우 이 약의 투여를 영구적으로 중단해야 한다.

- 3등급 또는 4등급 아나필락시스
- 지속적인 2등급 말초 운동 신경병증
- 3등급 말초신경병증
- 3등급 시력 독성
- 적절한 체액 관리에도 불구하고 4등급 저나트륨혈증(<120 mEq/L)

- 재발성 또는 4등급 모세혈관 누출 증후군 (인공호흡기 필요)
- 다음을 포함하는 중증의 중추신경독성: 검출 가능한 이유 없이 상당히 장기간 지속되는 3-4등급의 신경학적 결손, 재발성 1-3등급 신경독성, 영구적인 신경학적 결손
- 모든 등급의 가역적 후뇌병증 증후군 및 횡단성 척수염

사용상의주의사항

1. 경고

1) 통증

신경병성 통증은 대개 이 약의 투여 시작 시 발생하므로, 매 투여에 앞서 정맥주사용 마약성 진통제를 포함한 예비 투약이 필요하다. 통증 치료에는 비마약성 진통제(WHO 지침에 따름), 가바펜틴, 마약성 진통제를 포함한 투여 요법이 권장되며, 환자의 상태에 따라 개별 용량을 조절할 수 있다.

① 비마약성 진통제

이 약을 투여하는 동안 아세트아미노펜 또는 이부프로펜과 같은 비마약성 진통제를 지속적으로 사용해야 한다.

② 가바펜틴

경구용 가바펜틴의 투여 용량 및 투여 기간은 신경모세포종 진료지침을 참고하여 환자의 상태에 따라 조절해야 한다.

③ 마약성 진통제

이 약을 투여 시의 마약성 진통제 투여는 표준요법이다. 마약성 진통제의 투여 용량 및 투여 기간은 신경모세포종 진료 지침을 참고하여 환자의 상태에 따라 조절해야 한다.

중등도 신경병성 통증의 경우, 트라마돌 경구제를 투여할 수 있다.

2) 과민반응

예비 투약에도 불구하고 사이토카인 방출 증후군(cytokine release syndrome, CRS), 아나필락시스 및 과민반응을 포함한 중증의 주입 관련 반응이 발생할 수 있다. 중증의 주입 관련 반응(CRS 포함)이 발생하면 즉시 이 약 투여를 중단하고 응급 치료가 필요할 수 있다.

사이토카인 방출 증후군은 흔히 첫 번째 투여를 시작한 후 수 분에서 수 시간 내에 발현되며 발열, 저혈압, 두드러기 등의 전신 증상을 특징으로 한다.

아나필락시스 반응은 이 약을 처음 투여한 후 수 분 이내에 발생할 수 있으며 흔히 기관지연축 및 두드러기와 연관 있다.

① 예비투약

항히스타민제 사전투약은 매 주기별 이 약을 투여하기 약 20분 전에 정맥주사로 투여해야 한다. 이 약을 투여하는 동안 필요에 따라 4 ~ 6시간마다 항히스타민제 투여를 반복하는 것이 권장된다. 특히 1 ~ 2주기 동안 아나필락시스 및 알레르기 반응이 있는지 환자를 면밀히 모니터링해야 한다.

② 과민반응의 치료

정맥주사용 항히스타민제, 에피네프린(아드레날린) 및 프레드니솔론은 생명을 위협하는 과민반응을 관리하기 위해 이 약 투여 중 병실에서 즉시 이용할 수 있어야 한다. 이러한 반응을 치료할 때에는 임상 반응에 따라 프레드니솔론 정맥 일시주입(intravenous bolus) 및 필요에 따라 3 ~ 5분마다 에피네프린 정맥 일시주입을 포함할 것을 권장한다. 기관지 및/또는 폐 과민반응의 경우, 에피네프린(아드레날린) 흡입이 권장되며 임상 반응에 따라 2시간마다 반복해야 한다.

3) 모세혈관 누출 증후군(CLS)

모세혈관 누출 증후군은 혈관 긴장도가 소실되고 혈장 단백질 및 체액이 혈관 외로 유출되는 것을 특징으로 한다. 모세혈관 누출 증후군은 대개 투여 개시 후 수 시간 이내에 발생하지만 임상 증상(즉, 저혈압, 빈맥)은 2 ~ 12시간 후에 발생하는 것으로 보고되어 있다. 순환 기능 및 호흡 기능을 주의 깊게 모니터링해야 한다.

4) 눈의 신경학적 장애

이 약이 시신경 세포에 결합함에 따라 눈 장애가 발생할 수 있다. 안경으로 교정할 수 있는 시각 조절 장애의 경우, 견딜 수 있다고 판단되는 한 용량 조절은 필요하지 않다. 3등급 시력 독성(즉, 독성 척도에 따른 부분 시력 상실)을 경험한 환자는 투여를 일시 중단해야 한다. 이 약의 투여 이후 눈 장애가 나타나는 경우, 즉시 안과 전문의에게 진료를 받아야 한다.

5) 말초 신경병증

이 약의 투여 시, 때때로 말초 신경병증이 발생하는 것으로 보고되었다. 운동 신경병증 또는 감각 신경병증이 4일 넘게 지속되는 경우 환자의 상태를 평가해야 하며, 질병 진행, 감염, 대사 증후군, 병용 약물과 같은 비염증성 원인을 배제해야 한다.

이 약의 투여로 인한 객관적인 장기간의 쇠약을 경험한 환자는 이 약 투여를 영구적으로 중단해야 한다. 중등도(2등급) 신경병증(감각 신경병증을 동반하거나 동반하지 않은 운동 신경병증)이 있는 환자는 투여를 일시 중단해야 하며 신경학적 증상이 해소된 후 재개할 수 있다.

6) 중추 신경 독성

이 약의 투여 후 중추 신경 독성이 보고된 바 있다. 중추 신경 독성이 발생하는 경우, 즉시 이 약의 투여를 일시 중단하고 환자를 증상에 따라 치료해야 한다. 활동성 감염, 신경모세포종의 중추신경계 전이, 신경 독성을 유발하는 병용 약물과 같은 기타 영향 요인을 배제해야 한다.

중증의 중추 신경 독성(검출 가능한 이유 없이 상당히 장기간 지속되는 3 - 4등급의 신경학적 결손, 재발성 1 - 3등급 신경독성 및/또는 영구적 신경학적 결손 포함), 모든 등급의 가역적 후뇌 병증 증후군 및 횡단성 척수염이 발생한 후에는 이 약의 투여를 영구적으로 중단해야 한다.

7) 전신 감염

환자는 선행 치료로 인해 면역이 저하되어 있을 가능성이 높으며, 일반적으로 중심 정맥 카테터를 삽입하고 있기 때문에 전신 감염이 발생할 위험성이 있다. 환자는 전신 감염의 증거가 없어야 하며, 확인된 감염은 이 약을 투여하기 전에 치료되어야 한다.

8) 혈액학적 독성

이 약을 투여 시, 적혈구 감소증, 혈소판 감소증 또는 호중구 감소증과 같은 혈액학적 독성이 보고된 바 있다. 4등급 혈액학적 독성이 다음 주기가 시작할 때까지 최소 2등급 또는 기준치로 호전되는 경우, 용량 조절은 필요하지 않다.

9) 실험실 검사수치 이상

간 기능 및 전해질에 대한 정기적인 모니터링이 권장된다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 또는 이 약의 다른 구성성분에 대하여 과민반응을 나타내는 환자
- 2) 급성 3등급 또는 4등급, 또는 광범위한 만성 이식편 대 숙주병(graft-versus-host disease, GvHD)

3. 이상사례

1) 안전성 프로파일 요약

이 약의 안전성은 지속적 주입(261명) 또는 매일 반복 주입(416명)으로 투여 받은 고위험 및 재발성/불응성 신경모세포종 환자(677명)의 임상시험을 포함한 자료에서 평가되었다. 대부분의 환자에서 이소트레티노인이 병용 투여되었으며, 일부 환자에서 인터루킨-2(IL-2)가 병용 투여되었다.

가장 흔한 이상반응은 발열, 통증, 과민반응, 기침, 소양증, 구토, 설사, 모세혈관 누출 증후군, 빈혈, 중성구 감소증, 혈소판 감소증, 저혈압 등이었다.

2) 이상반응 목록

임상시험에서 보고된 이상반응을 기관계 대분류 및 빈도별로 정리하여 아래 표^a에 요약하였다. 이러한 이상반응은 MedDRA 기관계 분류 및 빈도로 표시되었다. 각 이상반응에 대한 빈도는 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100, < 1/10$), 흔하지 않게($\geq 1/1,000, < 1/100$)로 정의하였다. 이상반응은 각 빈도 그룹 내에서 중대성 내림차순으로 나열하였다. 시판 후 사용에서 관찰된 이상반응 유형은 임상시험에서 관찰된 반응과 유사한 경향을 나타내었다.

기관	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게
감염 및 기생충 감염	감염(폐렴, 피부 감염, 헤르페스 바이러스 감염, 척수염, 뇌척수염 포함), 의료기기 관련 감염	패혈증	
혈액 및 림프계 장애	빈혈, 백혈구감소증, 중성구 감소증, 혈소판 감소증	림프구 감소증	파종 혈관내 응고, 호산구 증가
면역계 장애	과민반응, 사이토카인 방출 증후군	아나필락시스 반응	혈청병
대사 및 영양 장애	체액 저류	식욕 감소, 저알부민혈증, 저나트륨혈증, 저칼륨혈증, 저인산혈증, 저마그네슘혈증, 저칼슘혈증, 탈수	
정신계 장애		초조, 불안	
신경계 장애	두통	말초 신경병증, 발작, 지각 이상, 어지러움, 떨림	두개내압 상승, 가역적 후뇌 병증 증후군
눈 장애	산동, 동공 긴장증, 눈 부종 (눈꺼풀, 안와 주위)	안근마비, 시신경 유두부종, 조절 장애, 시야 흐림, 광선공포증	
심장 장애	빈맥	심부전, 좌심실 기능이상, 심장막 삼출	
혈관 장애	저혈압, 모세혈관 누출 증후군	고혈압	저혈량성 쇼크, 정맥폐쇄질환
호흡, 흉부 및 종격 장애	저산소증, 기침	기관지연축, 호흡곤란, 호흡부전, 폐 침윤, 폐부종, 흉막삼출, 빠른 호흡, 후두연축	
각종 위장관 장애	구토, 설사, 변비, 구내염	오심, 입술 부종, 복수, 복부 팽창, 장폐색증, 입술 건조	소장결장염
간담도 장애			간세포 손상
피부 및 피하 조직 장애	소양증, 발진, 두드러기	피부염(탈락성 포함), 홍반, 건성 피부, 다한증, 점상출혈, 광민감성 반응	
근골격 및 결합 조직 장애		근육 연축	
신장 및 비뇨기계 장애		소변 감소증, 소변 정체, 고인산뇨증, 혈뇨, 단백뇨	신부전
전신 장애 및 투여 부위 상태	발열, 오한, 통증 ^b , 말초 부종, 안면 부종	주사 부위 반응	
검사수치 이상	체중 증가, 아미노전이효소 증가, 감마 글루타밀전이효소 증가, 혈액 빌리루빈 증가, 혈액 크레아티닌 증가	체중 감소, 사구체 여과율 감소, 고중성지방혈증, 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 연장, 프로트롬빈 시간 연장, 트롬빈 시간 연장	

^a 이상사례 공통용어기준(Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE), 버전 4.0에 따라 평가하였음

^b 환자의 >10%에서 보고된 복통, 사지통증, 구강인두통증, 등통증을 포함한다. 기타 통증 유형으로 관절통, 주사 부위 통증, 근골격통증, 뼈통증, 가슴통증, 목통증이 보고되었다.

3) 특정 이상반응에 대한 설명

① 과민반응

가장 빈번한 과민반응은 저혈압, 두드러기, 기관지연축이었다. 사이토카인 방출 증후군 및 중대한 아나필락시스 반응이 보고되었다.

② 통증

통증은 일반적으로 이 약의 첫 번째 주입 중에 발생하며 치료 과정에서 감소한다. 가장 흔하게 보고된 통증은 복통, 사지통증, 등통증, 가슴통증 또는 관절통이었다.

③ 모세혈관 누출 증후군(CLS)

전반적으로 모세혈관 누출 증후군의 10%가 중증(3~4등급)이었고 치료 과정에서 빈도가 감소했다.

④ 눈 장애

안경으로 교정 가능한 시각 조절 장애와 산동, 안와 주위 부종 및 눈꺼풀 부종, 둔화된 시야 또는 광선공포증이 보고되었으며, 이러한 증상은 대개 치료 중단 후 가역적이었다. 안근 마비와 시신경 위축을 포함한 중증 눈 장애도 보고되었다.

⑤ 말초 신경병증

운동 말초신경병증 및 감각 말초신경병증이 보고되었고, 대부분 1~2등급이었고 해소되었다.

⑥ 중추신경독성

가역적 후뇌병증 증후군 및 발작을 포함한 중추신경독성 및 중증신경독성이 보고되었다.

⑦ 인터루킨-2(IL-2) 병용 여부에 따른 안전성 프로파일

이 약과 IL-2를 병용한 경우에는 IL-2와 병용하지 않고 이 약만 투여한 경우에 비해 약물이상반응, 특히 발열, 모세혈관 누출 증후군, 이 약 관련 통증, 저혈압, 말초신경병증의 발생이 증가하였다.

4. 일반적 주의

1) 재발성 신경모세포종의 치료에 앞서 모든 진행성 질환은 적절한 조치를 통해 안정화되어야 한다.

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

3) 이 약은 운전 및 기계 조작 능력에 큰 영향을 미친다. 환자는 이 약을 투여하는 동안 기계를 조작하거나 운전해서는 안 된다.

5. 상호작용

상호작용 시험은 수행되지 않았다. TNF- α 및 IL-6 수치가 높아짐에 따라 CYP 활성이 간접적으로 감소할 위험이 있으므로, 병용 약물과의 상호작용을 배제할 수 없다.

1) 코르티코스테로이드

코르티코스테로이드는 면역억제 활성이 있으므로, 생명을 위협하는 상태를 제외하고 이 약의 첫 주기 2주 전부터 마지막 주기 종료 1주 후까지 코르티코스테로이드와의 병용 투여는 권장되지 않는다.

2) 예방 접종

이 약은 면역을 자극할 수 있으며 드물게 신경학적 독성이 발생할 가능성이 있으므로, 이 약의 투여기간 및 마지막 투여 후 10주까지 예방 접종을 피해야 한다.

3) 면역글로불린 정맥투여

면역글로불린 정맥투여 시 이 약 의존적인 세포독성을 방해할 수 있으므로, 이 약과 면역글로불린 정맥투여의 병용은 권장되지 않는다.

6. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 임부

임신한 여성에 대한 자료는 없다. 초기형성 또는 배아독성에 대한 비임상 자료는 없다. 이 약의 표적(GD2)은 특히 배태자 발생 중에 신경세포 조직에서 발현되며 태반을 통과할 수 있다. 따라서, 이 약을 임신한 여성에게 투여 시 태아에게 유해할 수 있다. 임신 중에는 이 약을 사용해서는 안 된다.

2) 수유부

수유 중인 여성에 대한 자료는 없다. 이 약이 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 이 약의 투여기간 및 이 약의 마지막 투여 후 6개월 동안은 수유를 중단해야 한다.

3) 가임여성

피임법을 사용하지 않는 가임 여성에서 이 약을 사용해서는 안 된다. 임신 가능성이 있는 여성은 치료 중단 후 6개월 동안 피임법을 사용할 것을 권장한다.

4) 수태능

이 약이 사람의 수태능에 미치는 영향은 알려져 있지 않다. 동물을 대상으로 전용 수태능 시험을 실시하지는 않았으나, 기니피그 및 시노물구스 원숭이를 대상으로 한 독성 시험에서 생식 기관에 대한 이상사례는 관찰되지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

생후 12개월 미만의 소아에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

8. 신장애 및 간장애 환자에 대한 투여

신장애 및 간장애가 있는 환자에 대한 자료는 없다(‘사용상의 주의사항’ 중 ‘12. 전문가를 위한 정보’ 참고).

9. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여 증례는 보고되지 않았다.

과량투여된 경우, 이상반응의 징후나 증상이 있는지 환자를 주의 깊게 관찰하고 적절하게 지지요법을 실시해야 한다.

10. 적용상의 주의

1) 주입용 용액은 무균 조건에서 조제해야 한다. 주입용 용액은 직사광선이나 열에 노출되어서는 안 된다.

2) 조제 방법 (희석)

이 약의 환자별 1일 용량은 체표면적을 기준으로 계산한다(‘용법·용량’ 참고). 1% 사람혈청알부민을 함유한 0.9% (9 mg/mL) 염화나트륨 주사액 (예: 염화나트륨 주사액 100 mL당 20% 사람혈청알부민 5 mL)을 사용하여 환자별 농도/용량으로 무균 희석해야 한다

- 10일 동안 지속적으로 주입하는 경우, 주입용 용액을 매일 새로 조제해야 한다. 이 약의 1일 투여량은 10 mg/m²이다. 1일 투여용은 체표면적 기준으로 계산한 이 약의 1일 투여량을 1% 사람혈청알부민을 함유한 0.9% 염화나트륨 주사액에 희석하며, 총 부피가 48mL이 되도록 한다(예: 1일 투여량 7.2mg의 경우, 이 약 1.6mL, 20% 사람혈청알부민 2.4mL 및 0.9% 염화나트륨 주사액 44mL에 해당함). 50 mL 주사기에 50 mL 용액을 조제하는 것을 권장하며, 주입 시스템의 잔량(dead volume)를 고려하여 2 mL (주사기)를 과충전하는 것을 권장한다.

- 5일동안 매일 8시간씩 반복 주입하는 경우, 이 약의 1일 투여용량은 20 mg/m²이며, 계산된 용량을 1% 사람혈청알부민을 함유한 0.9% (9 mg/mL) 염화나트륨 주사액에 희석하며, 총 부피가 100 mL이 되도록 한다.

3) 조제 용액 투여방법

- 주입용 용액은 말초 또는 중심 정맥 주사선을 통해 투여해야 한다. 정맥 내로 병용 투여되는 다른 제제는 별도의 주입 라인을 통해 투여해야 한다. 투여 전 용기 내에 미립자가 있는지 육안으로 검사해야 한다. 주입 중에는 0.22 μm 인라인 필터를 사용하는 것이 권장된다.

- 10일동안 지속적으로 주입하는 경우, 주사기 주입 펌프/주입기, 전동식 이동형 주입펌프와 같이 시간당 2 mL의 속도로 주입하기에 적합한 의료기기를 사용할 수 있다. 수동식 의약품 주입 펌프 (elastomeric pumps)는 인라인 필터와 함께 사용하기에 적합하지 않은 것으로 간주된다.

- 이 약은 '10. 적용상의 주의'에 언급된 의약품을 제외한 다른 의약품과 혼합해서는 안 된다.

4) 조제 용액 보관방법

- 희석한 주입용 용액은 미생물학적 관점에서 즉시 사용해야 한다.

- 희석한 주입용 용액의 개봉 후 물리화학적 안정성은 냉장 조건(2°C~8°C)에서 72시간 동안 누적 보관 후 50 mL 주사기에서는 25°C에서 최대 48시간 동안, 250 mL 주입용기에서는 37°C에서 최대 7일 동안 입증되었다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 바이알은 냉장 보관(2~8°C)할 것

2) 빛으로부터 제품을 보호하기 위해 바이알을 상자에 포장된 상태로 보관해야 한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

(1) 작용기전

이 약은 신경모세포종 세포에서 과발현되는 디시알로강글리오시드2(disialoganglioside2, GD2)의 탄수화물 잔기를 특이적으로 인식하는 키메라 단클론 IgG1 항체이다.

(2) 약력학적 특성

생체 외(in vitro) 시험에서, 이 약은 GD2를 발현한다고 알려진 신경모세포종 세포주에 결합하여 항체 의존성 세포매개 세포독성(antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) 및 보체 의존성 세포독성(complement dependent cytotoxicity, CDC)을 유도하는 것으로 나타났다. 정상 사람 공여자의 말초혈액 단핵 세포 및 과립구와 같은 효과기 세포가 존재할 때, 이 약은 용량 의존적으로 사람 신경모세포종 및 흑색종 세포주의 용해를 매개하는 것으로 밝혀졌다. 또한, 생체 내(in vivo) 시험에서는 동계 간 전이 마우스 모델에서 이 약은 신경모세포종의 간 전이를 감소시키는 것으로 나타났다.

이 약과 관련된 신경독성은 말초 신경 섬유 및 수초의 표면에 위치한 GD2 항원에 이 약이 반응하면서 매개될 수 있는 기계적 이질통의 유도에 의한 것일 수 있다.

2) 약동학적 정보

이 약의 약동학적 특성은 단기 주입($20 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ 로 8시간씩 5일간 주입) 및 장기 주입(10일간 100 mg/m^2 로 지속 주입)시의 약동학 정보에 근거하였다.

(1) 흡수

이 약은 정맥 내 주입으로 투여하며, 장기 주입 종료 시 평균 C_{max} (표준편차)는 $11.2(\pm 3.3) \text{ mg/L}$ 였다. 이 약의 다른 투여 경로에 대한 시험은 수행되지 않았다.

장기 주입 시(시험 2), 첫 번째 주입 용량의 변경에 따라, 10일 동안 주기당 권장 용량인 100 mg/m^2 까지 노출(AUC_{∞})이 용량에 비례하여 증가하는 것으로 확인되었다.

(2) 분포

평균 분포용적(표준편차) 추정치로서 중앙 분포용적(V_c)은 $2.04(\pm 1.05)\text{L}$ 였고, 말초 분포용적(V_p)은 $2.65(\pm 1.01)\text{L}$ 였다.

(3) 대사

이 약의 대사 시험은 수행되지 않았다. 이 약은 단백질이기 때문에 작은 펩타이드와 개별 아미노산으로 대사될 것으로 예상된다.

(4) 배설

장기 주입 이후 이 약의 평균 청소율(표준편차)은 $0.72(\pm 0.24) \text{ L/day/m}^2$ 였다. 5주기 장기 주입 이후 C_{max} 의 평균 축적비(표준편차)는 $1.13(\pm 0.54)$ 이었고, 평균 걸보기 말단 소실 반감기(표준편차)는 $8.7(\pm 2.6)$ 일이었다. 이 약의 청소율은 중화 활성과 관계없이항암물 항체 역가가 높을 때 증가하였다('12. 전문가를 위한 정보' 중 3) 임상시험 정보-(3) 면역원성 참고).

(5) 특수 집단

환자의 연령 범위는 만 1세~만 27세(중앙값 만 6세)였다. 체중 범위는 $9 \sim 75 \text{ kg}$ (중앙값 18.3 kg), 체표면적 범위는 $0.44 \sim 1.94 \text{ m}^2$ (중앙값 0.75 m^2)이었다. 체적이 커짐에 따라 전체 범위에서 분포용적 및 청소율이 증가했다. 체중 및 ADA 역가는 청소율에 영향을 주는 공변량이며, 체중, 연령 및 IL-2 병용투여는 분포용적에 대한 공변량이었다.

① 연령

약동학 분석에서 이 약을 100 mg/m^2 로 투여 시의 이 약에 대한 노출은 모든 연령의 환자에서 유사하게 나타났다.

② 성별

여성 89명(40%) 및 남성 135명(60%)을 포함한 약동학 분석에서 성별은 이 약의 약동학적 특성에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다.

③ 인종

약동학 분석 집단은 대부분 백인(92.9%)이었고, 아시아인은 1.3% 포함되었다. 인종은 잠재적 PK 공변량으로 공식적으로 조사하지 않았다.

④ 체중

체표면적에 근거한 투여는 모집단 전체에서 일관된 노출을 제공한다.

⑤ 신장장애

신장애 환자에서의 약동학 시험은 실시하지 않았다. 정상 신기능 환자 및 경증 신장애를 가진 환자를 포함한 집단 약동학 분석에서 신기능은 유의한 공변량이 아니었다.

⑥ 간장애

간장애 환자에서의 약동학 시험은 실시하지 않았다. ALT가 ULN의 3배를 초과한 환자와 ALT가 ULN의 3배 이하인 환자는 유사한 약동학을 보였다.

3) 임상시험 정보

이 약의 유효성은 고위험군 신경모세포종 환자의 1차 치료에서 IL-2 병용투여 유무에 따라 비교하는 무작위 배정, 대조 임상시험 1건과 재발성 또는 불응성 신경모세포종 환자 대상의 단일군 임상시험 2건에서 평가되었다.

(1) 재발성 및 불응성 신경모세포종 환자

단일군 공개 임상시험(시험 1 : 동정적 사용 프로그램)에서 고위험 신경모세포종 환자 및 불응성 또는 재발성 신경모세포종 환자 54명을 대상으로 이 약을 5주 주기로 10일 동안 $10 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ (24시간/일)씩 지속 정맥 주입하였다. 병용 요법으로 인터루킨-2(IL-2)을 $6 \times 10^6 \text{ IU/m}^2/\text{day}$ 으로 매 주기의 1~5일 및 8~12일에 피하투여하였고, 이후 이소트레티노인 경구제를 $160 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ 으로 매 주기의 22일에 투여를 시작하여 14일 동안 복용하였다. 44명의 재발성 및 불응성 신경모세포종 환자를 등록한 단일군 공개 임상시험(시험 2)에서도 동일한 처방이 적용되었다.

두 임상시험의 98명의 환자는 일차 불응성 신경모세포종(40명) 또는 재발성 신경모세포종(49명)을 가지고 있었으며, 추가로 9명의 환자가 1차 치료 요법 이후 등록되었다. 대상 환자는 만 1세 ~ 만 26세(중앙값 만 5세)의 남아 61명과 여아 37명으로 구성되었다. 대부분 최초 진단 시 MYCN 증폭이 없는 INSS 4기로 진단되었다(시험대상자의 16%는 MYCN 증폭이 있었고 14%는 정보가 누락됨). 대부분의 재발성 환자는 첫 재발 후에 등록되었으며, 진단부터 첫 재발까지의 시간 중앙값은 약 14개월이었다. 면역요법의 이전 치료에는 골수제거요법 후 자가 줄기세포 이식, 방사선요법 및 수술이 포함되었다. 기저치에서 72명의 환자는 측정 가능한 질병이 있었고 26명은 검출 가능한 질병이 없었다.

질병 유형별 생존율(무사건 생존[event-free survival, EFS], 전체 생존[overall survival, OS])은 표 1과 같다. 기저치에서 질병의 증거(evidence of disease)가 있는 환자의 전체 반응률(완전반응 + 부분반응)(95% CI)은 36%(25, 48)였으며, 불응성 환자의 전체 반응률은 41%(23, 57)로 재발성 환자의 전체 반응률 29%(15, 46)보다 높았다.

표 1: 재발성 및 불응성 신경모세포종 환자에서 무사건 생존율 및 전체 생존율

유효성		시험 1	시험 2	시험 1	시험 2
		(N=29)	(N=19)	(N=15)	(N=25)
		재발성 환자		불응성 환자	
EFS	1년	45%	42%	58%	60%
	2년	31%	37%	29%	56%
OS	1년	90%	74%	93%	100%
	2년	69%	42%	70%	78%

(2) 자가 줄기세포 이식을 받은 1차 요법을 받은 환자

시험 3은 유도 화학 요법을 받고 적어도 부분반응을 달성한 후 골수 제거 요법 및 자가 줄기세포 이식을 받은 이력이 있는 고위험군 신경모세포종 환자를 대상으로 진행되었다. 이 시험에서 진행성 질병이 있는 환자는 제외되었다. 이 약은 5주 주기로 연속 5일간 매일 8시간에 걸쳐 $20 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ 로 단기 정맥 주입되었으며, 이소트레티노인을 병용하였다. 추가로 IL-2 피하주사를 이전 시험과 동일한 용량으로 병용하는 군과 병용하지 않는 군으로 나누어 실시되었다.

총 370명의 무작위 배정된 환자의 성별은 남성 64%, 여성 36%이었고, 연령 중앙값은 만 3세(만 0.6세 ~ 만 20세)이었다. 전체 환자에서 INSS 4기 환자는 89%, MYCN 증폭이 있는 환자는 44%였다. 1차 유효성 평가 변수는 3년 무사건 생존율(EFS)이었고, 2차 유효성 평가변수는 전체 생존율(OS)이었다. 기저치에서 질병의 증거 유무에 따른 무사건 생존율 및 전체 생존율은 다음의 표 2 및 표 3과 같이 나타났다.

기저치에서의 질병의 증거와 관계없이 IL-2 병용투여로 인한 무사건 생존율 및 전체 생존율의 현저한 개선은 나타나지 않았다.

표 2: 기저치에서 질병의 증거가 없는(최초 치료에 완전반응을 보인) 환자의 무사건 생존율 및 전체 생존율 (95% CI)

유효성	IL-2 비병용 (N=104)			IL-2 병용 (N=107)		
	1년	2년	3년	1년	2년	3년
EFS	77% (67, 84)	67% (57, 75)	62% (51, 71)	73% (63, 80)	70% (60, 77)	66% (56, 75)
OS	89% (81, 94)	78% (68, 85)	71% (60, 80)	89% (81, 93)	78% (68, 85)	72% (61, 80)

표 3: 기저치에서 질병의 증거가 있는(최초 치료에 완전반응을 보이지 않은) 환자에서 무사건 생존율 및 전체 생존율(95% CI)

유효성	IL-2 비병용 (N=73)			IL-2 병용 (N=76)		
	1년	2년	3년	1년	2년	3년
EFS	67% (55, 76)	58% (45, 69)	46% (33, 58)	72% (60, 81)	62% (49, 72)	54% (41, 65)
OS	83% (72, 90)	73% (61, 82)	54% (40, 66)	86% (75, 92)	71% (58, 80)	63% (50, 74)

(3) 면역원성

3건의 임상시험에서 치료 기간 동안 측정 가능한 항-약물 항체(anti-drug antibody, ADA) 반응이 최소 1회 이상 있는 경우를 기준으로 ADA 양성으로 분류했을 때, ADA 생성률은 57.1%(112명/196명)였다. 2건의 임상시험에서 중화 항체 활성은 ADA 양성 피험자의 48.2%(41명/85명)에서 관찰되었다. ADA 역가가 증가함에 따라(낮음, 중간, 높음) 전반적으로 이 약의 농도가 낮아지는 경향이 있었다. ADA 역가가 높은 16.8%(33명/196명)의 환자에서 이 약의 농도 감소는 약력학적 반응에 영향을 미쳤다. 기존의 자료를 근거하여 ADA 역가와 유효성에 대한 영향 사이의 정량적 연관성을 결정하는 것은 불가능하다. ADA 반응과 관련된 특정 안전성 사례 사이의 명확한 연관성은 관찰되지 않았다. 유효성 및 안전성 측면에서 측정된 ADA 반응에 따라 투여를 조절하거나 중단할 근거는 없다.

4) 비임상시험 정보

(1) 반복투여독성

발육기 암수 기니피그와 어린 암수 시노몰구스 원숭이에게 이 약의 권장 임상 용량을 초과한 용량으로 반복투여 시, 흉선 무게의 감소와 골수 변화(골수 및 적혈구 전구세포주에 영향을 미치는 위축)가 나타났다. 골수 변화의 중증도는 경증 ~ 중증이었고, 투여 중단 후 회복되었다. 시노몰구스 원숭이에서 심혈관 기능(심전도 및 혈압)에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

(2) 발암성, 유전독성 및 생식독성

이 약의 발암성, 유전독성 및 생식·발생독성을 평가하는 연구는 수행된 바 없다. 기니피그 및 시노몰구스 원숭이를 대상으로 한 반복투여독성시험에서 이 약의 임상 노출 수준을 초과하는 수준에서 생식기관에 대한 유해한 영향은 관찰되지 않았다.