

설명서작성년월일: 2019.01.03

설명서개정년월일: 2025.02.03

전문의약품, 희귀의약품, 정맥주사용

베스폰사® 주 (이노투주맙오조가마이신)

BESPONSA® Injection (inotuzumab ozogamicin)

[원료약품 및 그 분량]

1 바이알 중,

유효성분: 이노투주맙오조가마이신 (별규)1 mg

첨가제: 트로메타민, 백당, 폴리소르베이트80, 염화나트륨

[성상]

이 약은 황갈색 유리 바이알에 충전된 흰색-회백색의 동결 건조 분말임. 재구성 후에는 투명 내지 유백색이고, 무색 내지 연한 황갈색이며, 눈에 보이는 이물질이 없는 용액임

[효능·효과]

재발 또는 불응성 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병(ALL) 성인 환자의 치료

필라델피아 염색체 양성인 재발 또는 불응성 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병 환자는 1가지 이상의 티로신 키나제 억제제(TKI)에 실패한 적이 있어야 한다.

[용법·용량]

1. 권장 용량

- 1) 매 용량투여 전 예비투약한다 ('2. 권장 예비투약 및 세포수 감소' 참조)
- 2) 주기 1 에서, 이 약의 총 권장용량은 모든 환자에서 주기당 1.8 mg/m^2 이며 총 3 회로 나누어 제 1 일에 0.8 mg/m^2 , 제 8 일에 0.5 mg/m^2 , 제 15 일에 0.5 mg/m^2 를 투여한다. 주기 1 의 투여 기간은 3 주이지만, 환자가 CR(완전관해) 또는 CRi(불완전한 혈액학적 회복을 동반한 완전관해)를 달성한 경우 및/또는 독성을

설명서작성년월일: 2019.01.03

설명서개정년월일: 2025.02.03

회복 할 수 있도록 4 주로 연장될 수 있다.

3) 이후 주기에서,

- CR 또는 CRi 를 달성한 환자의 경우, 이 약의 총 권장용량은 주기 당 1.5 mg/m² 으로서, 3 회로 나누어 제 1 일, 제 8 일, 제 15 일에 각각 0.5 mg/m² 씩 투여한다. 이후 주기의 투여 기간은 4 주이다.

또는

- CR 또는 CRi 를 달성하지 않은 환자의 경우, 이 약의 총 권장용량은 주기 당 1.8 mg/m² 으로서, 3 회로 나누어 제 1 일에 0.8 mg/m², 제 8 일에 0.5 mg/m², 제 15 일에 0.5 mg/m² 를 투여한다. 이후 주기의 투여 기간은 4 주이다. 3 주기 안에 CR 또는 CRi 를 달성하지 못한 환자에서는 투여가 중단되어야 한다.

4) 조혈모세포이식(HSCT)을 시행하는 환자의 경우, 이 약의 권장 투여기간은 2 주기이다. 2 주기 투여 후 CR 또는 CRi 를 달성하지 못하거나, MRD(미세잔존질환) 음성을 달성하지 못한 환자에서 세번째 주기가 고려될 수 있다.

5) HSCT 를 시행하지 않는 환자의 경우, 추가적으로 최대 6 주기까지 투여될 수 있다.

표 1 에 권장 투여 요법이 제시되어 있다.

[표 1] 주기 1 및 치료 반응에 따른 이후 주기의 투여 요법

	제1일	제8일 ^a	제15일 ^a
주기1의 투여 요법			
모든 환자			
투여량 ^b	0.8 mg/m ²	0.5 mg/m ²	0.5 mg/m ²
주기 기간	21일 ^c		
치료 반응에 따른 이후 주기의 투여 요법			
CR ^d 또는 CRi ^e 를 달성한 환자:			
투여량 ^b	0.5 mg/m ²	0.5 mg/m ²	0.5 mg/m ²
주기 기간	28일 ^f		
CR ^d 또는 CRi ^e 를 달성하지 못한 환자:			
투여량 ^b	0.8 mg/m ²	0.5 mg/m ²	0.5 mg/m ²
주기 기간	28 일 ^f		

^a +/- 2 일 (투여간격 최소 6 일 유지).

^b 투여량은 환자의 체표면적(m²)에 기반한다.

설명서작성년월일: 2019.01.03

설명서개정년월일: 2025.02.03

- c CR 또는 CRi 를 달성한 환자의 경우 및/또는 독성을 회복 할 수 있도록, 주기 기간은 최대 28 일까지로 연장될 수 있다(즉, 제 21 일에 7 일간의 무투약 기간 시작).
- d CR 은 골수 내 5% 미만의 모세포 및 말초 혈액 백혈병 모세포의 부재, 말초 혈액 수치 완전 회복(혈소판 $100 \times 10^9/L$ 이상 및 절대호중구수[ANC] $1 \times 10^9/L$ 이상) 및 골수의 질병의 소실로 정의된다.
- e CRi 는 골수 내 5% 미만의 모세포 및 말초 혈액 백혈병 모세포의 부재, 말초 혈액 수치의 불완전 회복(혈소판 $100 \times 10^9/L$ 미만 및/또는 ANC $1 \times 10^9/L$ 미만) 및 골수의 질병의 소실로 정의된다.
- f 제 21 일에 7 일간의 무투약 기간 시작함.

2. 권장 예비투약 및 세포수감소

- 1) 투여 전 코르티코스테로이드, 해열제 및 항히스타민제로 예비투약하는 것이 권장된다. 주입 중 및 주입 후 최소 1 시간동안, 환자에서 주입관련 반응의 증상을 관찰해야 한다.
- 2) 순환 림프모세포가 있는 환자의 경우, 첫 번째 투여 전 말초 모세포 수를 $10,000/mm^3$ 이하로 줄이기 위해 히드록시우레아, 스테로이드 및/또는 빈크리스틴 병용투여와 더불어 종양감축술을 실시하는 것이 권장된다.
- 3) 종양 부하가 높은 환자에서는 이 약 투여 전에 요산 수치의 감소를 위한 예비 투약 및 수액요법이 권고된다.

3. 용량 조절

독성에 따라 이 약 투여용량을 조절한다(표 2-4 참조). 치료 주기 동안(즉, 제 8 일 및/또는 제 15 일) 호중구감소증 또는 혈소판감소증으로 인해 이 약의 투여를 일시중단 할 필요는 없지만 비혈액학적 독성의 경우 주기 내 투여의 일시 중단이 권장된다. 이 약 관련 독성으로 인해 투여용량을 감소하는 경우, 이 투여용량을 다시 증량해서는 안된다.

[표 2] 혈액학적 독성에 따른 이 약의 투여용량 조절

기준	이 약의 투여용량 조절
이 약의 투여 전, ANC 가 $1 \times 10^9/L$ 이상인 경우	ANC가 감소하는 경우, ANC가 $1 \times 10^9/L$ 이상으로 회복될 때까지 다음 투여 주기를 일시 중단한다. 낮은 ANC가 28일 이상 지속되고, 이 약과 관련이 있다고 의심되는 경우, 이 약 투여를 중단한다.
이 약의 투여 전, 혈소판 수가 $50 \times 10^9/L$ 이상인 경우 ^a	혈소판 수가 감소하는 경우, 혈소판 수가 $50 \times 10^9/L^a$ 이상으로 회복될 때까지 다음 투여 주기를 일시 중단한다. 낮은 혈소판수가 28일 이상 지속되고, 이 약과 관련이 있다고 의심되는 경우, 이 약 투여를 중단한다.
이 약 투여 전, ANC 가 $1 \times 10^9/L$ 미만 및/또는	ANC 또는 혈소판 수가 감소하는 경우, 다음 중 최소 한가지가 발생할 때까지 다음 투여 주기를 일시 중단한다.

설명서작성년월일: 2019.01.03

설명서개정년월일: 2025.02.03

기준	이 약의 투여용량 조절
혈소판 수가 $50 \times 10^9/L$ 미만인 경우 ^a	- ANC 및 혈소판 수가 적어도 이전 주기의 베이스라인 수준까지 회복, 또는 - ANC가 $1 \times 10^9/L$ 이상으로 회복하고 혈소판 수가 $50 \times 10^9/L$^a 이상으로 회복, 또는 - 안정적 또는 개선된 질환(가장 최근 골수 평가를 기반으로 함) 및 ANC와 혈소판 수 감소가 기저질환으로 인한 것이라 간주된다(이 약과의 관련 독성으로 간주되지 않음).

^a 용량조절을 위해 측정된 혈소판 수치는 수혈과 별개이다.

[표 3] 비혈액학적 독성에 따른 이 약의 투여용량 조절

비혈액학적 독성	투여용량 조절
VOD 또는 기타 중증 간 독성	투여의 영구 중단 (사용상의 주의사항 중 '1. 경고' 항 참조)
총빌리루빈이 $1.5 \times ULN$ 초과 및 AST/ALT 가 $2.5 \times ULN$ 초과	길버트 증후군 또는 용혈로 인한 경우를 제외하고, 각 용량 투여 전에 총빌리루빈치가 정상상한치의 1.5 배 이하 및 AST/ALT 가 정상상한치의 2.5 배 이하로 회복 될 때까지 투여를 일시 중단한다. 총빌리루빈이 정상상한치의 1.5 배 이하로 회복되지 않거나 AST/ALT 가 정상상한치의 2.5 배 이하로 회복되지 않는 경우 투여를 영구 중단한다 (사용상의 주의사항 중 '1. 경고' 항 참조).
주입 관련 반응	주입을 일시 중단하고 적절한 의료적 처치를 시작한다. 주입 관련 반응의 중증도에 따라, 스테로이드 및 항히스타민제의 주입 또는 투여중단을 고려한다. 중증 또는 생명을 위협하는 주입 관련 반응의 경우, 투여를 영구 중단한다 (사용상의 주의사항 중 '4. 일반적 주의' 항 참조).
2 ^a 등급 이상의 비혈액학적 독성	각 용량 투여 전 1 등급 또는 치료 전 등급 수준으로 회복될 때까지 투여를 일시 중단한다.

ALT=알라닌 아미노전달효소, AST=아스파르테이트 아미노전달효소, ULN=정상상한치, VOD (Venoocclusive disease)=정맥폐쇄간질환

^aNCI CTCAE(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) 버전 3.0에 따른 중증도 등급.

[표 4] 독성으로 인한 투여 일시 중단 기간에 따른 이 약의 투여용량 조절

독성으로 인한 투여의 일시 중단 기간	투여용량 조절
7일 미만 (주기 내)	일시적으로 다음 투여를 중단한다(투여 간격 최소 6일 유지).
7 일 이상	해당 주기 내 다음 투여를 생략한다.
14 일 이상	충분한 회복 후, 이후 주기에 대한 총 투여량은 25% 감량한다. 추가로 용량조절이 필요한 경우, 이후 주기의 투여 횟수를 주기 당 2회로 줄인다. 총 투여량을 25% 감량하고 주기 당 투여 횟수를 2회로 줄였을 때에도 내약성이 없는 경우, 투여를

	영구 중단한다.
28 일 초과	투여의 영구 중단을 고려한다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 간독성(정맥폐쇄간질환/굴혈관폐쇄증후군(VOD/SOS) 포함)

이 약을 투여받은 재발성 또는 불응성 전구 B 세포 급성 림프모구성 백혈병(ALL) 환자에서 치명적이고 생명을 위협하는 정맥폐쇄 간질환/굴혈관폐쇄증후군 (VOD/SOS)을 포함하는 간독성이 발생하였다.

이 약 투여 후 HSCT 를 받은 환자에서 VOD 위험성이 더 높았다; 2 개의 알킬화 약물을 포함한 HSCT 전치치(conditioning) 요법의 사용 및 HSCT 이전의 마지막 총빌리루빈 수치가 정상상한치 이상인 환자가 VOD 위험성 증가와 유의한 관련이 있었다. 이 약을 투여받은 환자에서 VOD 의 기타 위험요인은 진행중인 간질환 또는 간질환병력, 이전에 HSCT 를 받은 경험, 연령 증가, 후기 구제요법 및 더 많은 이 약 투여 주기횟수를 포함했다.

간 수치 평가결과 이 약의 일시 중단, 감량, 영구적인 중단이 필요할 수 있다. VOD 가 발생하였다면 이 약의 투여를 영구 중단해야 한다. 중증 VOD 가 발생하였다면 표준의료행위에 따라 치료해야 한다.

2) 조혈모세포이식(HSCT) 후 비재발성 사망률의 위험 증가

이 약을 투여받은 환자가 조혈모세포이식 후 100 일째 사망률을 평가했을 때 비재발성 사망률이 더 높았다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 이 약의 구성성분에 과민증 인 환자
- 2) 이전에 중증의 정맥폐쇄 간질환/굴혈관폐쇄증후군(VOD/SOS)를 경험했거나 진행 중인 환자
- 3) 심각한 간질환이 진행중인 환자(예, 간경변, 결절 재생 과다형성, 활성 간염)

3. 약물이상반응

1) 임상시험 경험

임상시험은 다양한 조건에서 수행되므로, 특정 약물의 임상시험에서 관찰된 이상사례율은 다른 약의 임상시험에서 관찰된 이상사례율과 직접적으로 비교될 수 없고 실제 임상에서 관찰되는 비율을 반영하지 않을 수 있다.

아래에 기술된 이상사례는 이 약 대비 연구자 선택 화학요법 (플루다라빈+시타라빈+과립구집락자극인자 [FLAG], 미토산트론 + 시타라빈 [MXN/Ara-C] 또는 고용량 시타라빈 [HIDAC])의 무작위 배정 임상시험(INO-VATE ALL 임상시험[NCT01564784])에 참여한 재발 또는 불응성 ALL 환자 164 명에서 이 약에 대한 노출을 반영한다.

이 약을 투여받은 환자 164 명의 연령 중앙값은 만 47 세(범위: 만 18-78 세)였고, 56%가 남성이었으며, 68%가 ALL 에 대해 이전에 1 가지 치료요법을 받았으며, 31%가 ALL 에 대해 이전에 2 가지 치료요법을 받았고, 68%는 백인, 19%는 아시아인, 2%는 흑인이었다.

이 약을 투여받은 환자에서, 각 환자에서 투여 주기 중앙값은 3 이었고, 투여기간의 중앙값은 8.9 주(범위: 0.1-26.4 주)였다. 연구자 선택 화학요법을 받은 각 환자에서 투여 주기 중앙값은 1 이었고, 투여기간의 중앙값은 0.9 주(범위: 0.1-15.6 주)였다.

이 약을 투여받은 환자에서 가장 흔한(20% 이상) 이상사례는 혈소판감소증, 호중구감소증, 감염, 빈혈, 백혈구감소증, 피로, 출혈, 발열, 구역, 두통, 발열성 호중구감소증, 트랜스아미나제 증가, 복통, 감마-글루타밀전달효소 증가 및 고빌리루빈혈증이 있었다.

이 약을 투여받은 환자에서 가장 흔한(2% 이상) 중대한 이상사례는 감염, 발열성 호중구감소증, 출혈, 복통, 발열, VOD 및 피로였다.

이 약을 투여받은 환자에서 영구 투여 중단으로 보고된 가장 흔한(2% 이상) 이상사례는 감염(6%), 혈소판감소증(2%), 고빌리루빈혈증(2%), 트랜스아미나제 증가(2%) 및 출혈(2%)이었으며, 투여 일시 투여 중단으로 보고된 가장 흔한(5% 이상) 이상사례는 호중구감소증(17%), 감염(10%), 혈소판감소증(10%), 트랜스아미나제 증가(6%) 및 발열성 호중구감소증 (5%)이었고, 투여용량 감소의 이유로 보고된 가장 흔한(1% 이상) 이상사례는 호중구감소증(1%),

설명서작성년월일: 2019.01.03

설명서개정년월일: 2025.02.03

혈소판감소증(1%) 및 트랜스아미나제 증가(1%)가 있었다.

이 약 투여 중이거나 투여 후 또는 투여 완료 후 HSCT 를 받은 환자 23/164 명(14%)에서 VOD 가 보고되었다.

표 5 는 이 약 또는 연구자 선택 화학요법을 받은 재발 또는 불응성 ALL 환자에서 10% 이상 보고된 이상사례를 보여준다.

[표 5] 이 약 또는 연구자 선택 화학요법(FLAG, MXN/Ara-C 또는 HIDAC)을 받은 재발 또는 불응성 전구 B세포 ALL 환자에서 10% 이상 발생한 이상사례^a

기관계 이상사례	이 약 (N=164)		FLAG, MXN/Ara-C 또는 HIDAC (N=143 ^b)	
	모든 등급	3등급 이상	모든 등급	3등급 이상
	%	%	%	%
감염				
감염 ^c	48	28	76	54
혈액 및 림프계				
혈소판감소증 ^d	51	42	61	59
호중구감소증 ^e	49	48	45	43
빈혈 ^f	36	24	59	47
백혈구감소증 ^g	35	33	43	42
발열성 호중구감소증	26	26	53	53
림프구감소증 ^h	18	16	27	26
대사 및 영양				
식욕 감소	12	1	13	2
신경계				
두통 ⁱ	28	2	27	1
혈관계				
출혈 ^j	33	5	28	5
위장관				
구역	31	2	46	0
복통 ^k	23	3	23	1
설사	17	1	38	1
변비	16	0	24	0
구토	15	1	24	0
구내염 ^l	13	2	26	3

설명서작성년월일: 2019.01.03

설명서개정년월일: 2025.02.03

기관계 이상사례	이 약 (N=164)		FLAG, MXN/Ara-C 또는 HIDAC (N=143 ^b)	
	모든 등급	3등급 이상	모든 등급	3등급 이상
	%	%	%	%
간·담도				
고빌리루빈혈증	21	5	17	6
전신 및 투여부위				
피로 ^m	35	5	25	3
발열	32	3	42	6
오한	11	0	11	0
검사				
트랜스아미나제 증가 ⁿ	26	7	13	5
감마-글루타밀전달효소 증가	21	10	8	4
알칼리성 인산분해효소 증가	13	2	7	0

이상사례에는 이 약 주기 1 의 1 일차부터 이 약 마지막 용량투여 후 42 일 이내에 발생한 (그러나, 새로운 항암 치료(HSCT 포함)를 시작하기 전), 인과관계와 관계없이 투여후 발생한 모든 사례가 포함되었다.

선호용어(PT)는 Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) 18.1 를 사용하여 검색되었다.

이상사례의 중증도 등급은 NCI CTCAE 3.0 에 따른다.

^a 이 약 투여군에서 10% 이상 발생한 이상사례만을 포함한다.

^b FLAG, MXN/Ara-C 또는 HIDAC에 무작위 배정된 19명의 환자는 약물을 투여받지 않았다.

^c 감염에는 기관계 감염 및 감염증에서 검색된 이 약에서 보고된 모든 PT를 포함한다.

^d 혈소판감소증은 다음의 보고된 PT를 포함한다: 혈소판 수 감소, 혈소판감소증.

^e 호중구감소증은 다음의 보고된 PT를 포함한다: 호중구감소증, 호중구 수 감소.

^f 빈혈은 다음의 보고된 PT를 포함한다: 빈혈, 헤모글로빈 감소.

^g 백혈구감소증은 다음의 보고된 PT를 포함한다: 백혈구감소증, 단핵구감소증, 백혈구 수 감소.

^h 림프구 감소증은 다음의 보고된 PT를 포함한다: B 림프구 수 감소, 림프구 수 감소, 림프구감소증.

ⁱ 두통은 다음의 보고된 PT를 포함한다: 두통, 편두통, 부비강 두통.

^j 출혈은 출혈 용어(실험실 용어 제외)에 대한 Standard MedDRA Query (narrow)를 적용하여 검색된 이 약에 대해 보고된 모든 PT를 포함하며 다음과 같다: 결막 출혈, 타박상, 반상출혈, 코피, 눈꺼풀 출혈, 위장관 출혈, 출혈성 위염, 잇몸 출혈, 토혈, 혈변, 혈액고실, 혈뇨, 두개내출혈, 피하 출혈, 출혈성 치질, 복강내 출혈, 입술 출혈, 하부 위장관 출혈, 장간막 출혈, 자궁출혈, 구강 출혈, 근육 출혈, 구강 점막 혈종, 점상출혈, 시술 후 혈종, 직장 출혈, 쇼크성 출혈, 피하 출혈, 경막하혈종, 상부 위장관 출혈, 질 출혈.

^k 복통은 다음의 보고된 PT를 포함한다: 복통, 하복부 통증, 상복부 통증, 복부 압통, 식도 통증, 간 통증.

^l 구내염은 다음의 보고된 PT를 포함한다: 아프타성 궤양, 점막 염증, 구강 궤양, 구강 통증, 인두 통증, 구내염.

^m 피로는 다음의 보고된 PT를 포함한다: 무력증, 피로.

ⁿ 트랜스아미나제 증가는 다음의 보고된 PT를 포함한다: 아스파르테이트 아미노전달효소 증가, 알라닌 아미노전달효소 증가, 간세포 손상, 고아미노전달효소혈증.

이 약을 투여한 환자 10% 미만에서 보고되었던 추가 이상사례(모든 등급)에는

설명서작성년월일: 2019.01.03

설명서개정년월일: 2025.02.03

다음이 포함된다: 지질분해효소 증가(9%), 복부 팽창(6%), 아밀라아제 증가(5%), 고요산혈증(4%), 복수(4%), 주입관련 반응(2%; 과민증 및 주입관련 반응 포함), 범혈구감소증(2%; 골수 부전, 발열성 골수 무형성증, 범혈구감소증 포함), 종양 용해 증후군(2%) 및 심전도 QT 연장(1%).

표 6 은 이 약 또는 연구자 선택 화학요법을 받은 재발 또는 불응성 ALL 환자에서 보고된 임상적으로 중요한 실험실 검사 이상을 보여준다.

[표 6] 이 약 또는 연구자 선택 화학요법(FLAG, MXN/Ara-C 또는 HIDAC)을 받은 재발 또는 불응성 전구 B세포 ALL 환자의 실험실 검사 이상

실험실 검사 이상 ^a	N	이 약		N	FLAG, MXN/Ara-C 또는 HIDAC	
		모든 등급	3 등급/4 등급		모든 등급	3 등급/4 등급
		%	%		%	%
혈액학						
혈소판 수 감소	161	98	76	142	100	99
헤모글로빈 감소	161	94	40	142	100	70
백혈구 감소	161	95	82	142	99	98
호중구 수 감소	160	94	86	130	93	88
림프구 (절대) 감소	160	93	71	127	97	91
화학						
GGT 증가	148	67	18	111	68	17
AST 증가	160	71	4	134	38	4
ALP 증가	158	57	1	133	52	3
ALT 증가	161	49	4	137	46	4
혈중 빌리루빈 증가	161	36	5	138	35	6
지질분해효소 증가	139	32	13	90	20	2
고요산혈증	158	16	3	122	11	0
아밀라아제 증가	143	15	2	102	9	1

실험실 검사 이상의 중증도 등급은 NCI CTCAE 3.0에 따름

ALP=알칼리성 인산분해효소, GGT=감마-글루타밀전달효소

^a 실험실검사 이상은 투여 종료후 +42일까지, 그러나 새로운 항암치료 시작 전까지만 요약되었다.

2) 면역원성

모든 치료용 단백질과 마찬가지로, 면역원성 가능성이 있다. 항체 형성 검출은 분석법의 민감도와 특이성에 크게 의존적이다. 또한, 분석법에서 항체 양성

설명서작성년월일: 2019.01.03

설명서개정년월일: 2025.02.03

발생률(중화항체 포함)은 분석방법, 샘플취급, 샘플채취 시기, 병용약물 및 기저 질환 등의 여러가지 요인에 의해 영향을 받을 수 있다. 이러한 이유로, 아래에 기술된 시험에서 이노투주맙 오조가마이신에 대한 항체 발생률을 다른 시험 또는 다른 약물의 항체 발생률과 비교하는 것은 적절치않다.

재발 또는 불응성 ALL 환자를 대상으로 한 이 약의 임상시험에서, 이 약의 면역원성은 전기화학발광(ECL) 기반 면역분석법을 이용한 항-이노투주맙 오조가마이신 항체검사로 평가되었다. 혈청 항-이노투주맙 오조가마이신 항체 양성인 환자에서, 중화항체를 검출하기 위해 세포 기반 발광분석법이 수행되었다.

재발 또는 불응성 ALL 환자를 대상으로 한 이 약의 임상시험에서, 환자 7/236 명(3%)이 항-이노투주맙 오조가마이신 항체 양성이었다. 항-이노투주맙 오조가마이신 중화항체 양성인 환자는 없었다. 항-이노투주맙 오조가마이신 항체 양성인 환자에서, 항-이노투주맙 오조가마이신 항체는 이 약 투여 후 청소율에 영향을 주지 않았다.

4. 일반적 주의

- 1) 정맥폐쇄간질환(VOD)을 포함한 간독성 (굴혈관폐쇄증후군(SOS)으로도 알려져 있음)

재발 또는 불응성 ALL 환자를 대상으로 한 이 약의 무작위배정 임상시험(INOVATE ALL)에서, 중증의, 생명을 위협하는, 때로는 치명적인 간 VOD 를 포함한 간독성이 약물투여 중이거나 투여 후 또는 투여 완료 후 HSCT 를 받은 이 약 투여군 23/164 명(14%)에서 관찰되었다. HSCT 없이 투여 중 또는 추적관찰 중에서 마지막 투여 후 최대 56 일까지 VOD 가 보고되었다. 후속 HSCT 로부터 VOD 발생까지의 기간 중앙값은 15 일이었다(범위: 3-57 일). 이 약 투여군에서, 후속 HSCT 를 진행한 환자 79 명 중, 18/79 명(23%)에서 VOD 가 보고되었고, 이 약을 투여받은 전체 164 명 중, HSCT 없이 투여 중 또는 추적관찰 시점의 환자 5/164 명(3%)에서 VOD 가 보고되었다.

이 약 투여 후 HSCT 를 받은 환자에서 VOD 위험성이 더 높았다; 2 개의 알킬화 약물(예, 다른 알킬화약물과 부설판의 병용)을 포함한 HSCT 전처치(conditioning) 요법의 사용 및 HSCT 이전의 마지막 총빌리루빈 수치가 정상상한치 이상인 환자가 VOD 위험성 증가와 유의한 관련이 있다. 이 약을 투여받은 환자에서

설명서작성년월일: 2019.01.03

설명서개정년월일: 2025.02.03

VOD 의 기타 위험요인은 진행중인 간질환 또는 간질환병력, 이전에 HSCT 를 받은 경험, 연령 증가, 후기 구제요법 및 더 많은 이 약 투여 주기횟수를 포함한다.

VOD 의 징후와 증상을 면밀히 모니터링하며, 여기에는 총빌리루빈 증가, 간 비대(통증이 있을 수 있다), 급격한 체중증가 및 복수가 포함될 수 있다. VOD 위험성으로 인해, HSCT 를 진행하는 환자에서 권장되는 이 약 투여기간은 2 주기이다. 2 주기 투여 후 CR 또는 CRi 와 MRD-음성을 달성하지 못한 환자에서 세번째 주기가 고려될 수 있다. HSCT 를 진행하는 환자에서, 표준의료행위에 따라 HSCT 후 첫 한달 동안은 간 검사를 면밀히 모니터링하고 그 이후에는 더 적은 빈도로 모니터링한다.

INO-VATE ALL 임상시험에서, 간 검사치의 증가가 보고되었다. 3 등급/4 등급의 AST, ALT 및 총빌리루빈 이상이 환자 7/160 명(4%), 7/161 명(4%) 및 8/161 명(5%)에서 각각 발생하였다.

모든 환자에서, 이 약 각용량의 투여 전과 후에 ALT, AST, 총빌리루빈 및 ALP 를 포함한 간검사치를 모니터링한다. 간 검사치 증가로 이 약 투여의 일시중단, 투여용량 감소 또는 영구 중단이 필요할 수 있다. ('용법·용량 중 3. 용량 조절'항 참조)

2) 이식 후 비재발성 사망률의 위험 증가

INO-VATE ALL 임상시험에서, 연구자선택 화학요법군보다 이 약 투여군에서 HSCT 후 비재발성 사망률이 더 높게 관찰되었으며, 이는 더 높은 HSCT 후 100 일 시점 사망률을 야기했다.

전반적으로 이 약 투여군 79/164 명(48%) 및 연구자선택 화학요법군 35/162 명(22%)은 후속 HSCT 를 받았다. HSCT 후 비재발성 사망률은 연구자선택 화학요법군과 이 약 투여군에서 각각 8/35 명(23%) 및 31/79 명(39%)이었다.

이 약 투여군에서 HSCT 후 비재발 사망의 가장 흔한 원인은 VOD 와 감염을 포함한다. HSCT 후 발생한 18 건의 VOD 사례 중 5 건은 치명적이었다. 이 약 투여군에서 사망 시 VOD 가 진행 중이었던 환자 중 6 명이 다기관 기능 부전(MOF) 또는 감염으로 인해 사망했다. (3 명의 환자가 MOF 로 사망, 2 명은 감염으로 사망, 1 명은 MOF 와 감염으로 사망)

감염과 VOD 의 징후 및 증상을 포함한 HSCT 이후 독성을 면밀히

설명서작성년월일: 2019.01.03

설명서개정년월일: 2025.02.03

모니터링하도록 한다.

3) 골수억제

INO-VATE ALL 임상시험의 이 약 투여군에서 골수억제가 관찰되었다.

혈소판감소증 및 호중구감소증이 환자 83/164 명(51%) 및 81/164 명(49%)에서 각각 보고되었다. 3 등급의 혈소판감소증 및 호중구감소증이 환자 23/164 명(14%) 및 33/164 명(20%)에서 각각 보고되었다. 4 등급의 혈소판감소증 및 호중구감소증이 환자 46/164 명(28%) 및 45/164 명(27%)에서 각각 보고되었다. 생명을 위협할 수도 있는 발열성 호중구감소증은 환자 43/164 명(26%)에서 보고되었다. 투여종료 시점에 CR 또는 CRi에 도달한 환자의 경우, 50,000/mm³ 초과로의 혈소판수 회복은 이 약 투여군 15/164 명(9%) 및 연구자선택 화학요법 투여군 3/162 명(2%)에서 마지막 투여로부터 45 일 이후에 나타났다.

골수억제와 관련된 합병증(감염 및 출혈사례 포함)이 이 약을 투여받은 환자에서 관찰되었다.

중대한 감염을 포함한 감염은 환자 79/164 명(48%)에서 보고되었으며, 이 중 일부는 생명에 위협적이거나 치명적이었다. 폐렴, 호중구감소성 폐혈증, 패혈증, 패혈성 쇼크 및 녹농균성 패혈증을 포함한 치명적인 감염이 환자 8/164 명(5%)에서 보고되었다. 세균, 바이러스, 진균 감염이 보고되었다.

출혈 사례는 환자 54/164 명(33%)에서 보고되었다. 3 등급 또는 4 등급의 출혈 사례는 환자 8/164 명(5%)에서 보고되었다. 5 등급(치명적) 출혈 사례 (복강내 출혈)가 환자 1/164 명(1%)에서 보고되었다. 가장 흔한 출혈 사례는 코피였으며, 환자 24/164 명(15%)에서 보고되었다.

이 약 각 용량의 투여 전 전혈구 수를 모니터링하고 이 약 투여 중 감염, 출혈 또는 골수억제의 그 외 영향의 징후 및 증상을 모니터링한다. 적절한 경우, 이 약 투여 중 및 투여 후 예방적 항감염제를 투여하고 감시 검사를 실시한다. 중증의 호중구감소증이나 혈소판감소증을 포함한 중증의 감염, 출혈 또는 골수억제의 그 외 영향에 대한 관리로 이 약의 투여 일시 중단, 투여용량 감소 또는 영구 투여 중단이 필요할 수도 있다.

4) 주입 관련 반응

INO-VATE ALL 임상시험의 이 약 투여군에서 주입관련 반응이 관찰되었다. 주입

설명서작성년월일: 2019.01.03

설명서개정년월일: 2025.02.03

관련 반응(모두 2 등급)이 환자 4/164 명(2%)에서 보고되었다. 이러한 주입 관련 반응은 일반적으로 이 약의 주기 1 에서 주입 완료 후 바로 발생했으며 자연적으로 또는 의료적 처치로 소멸되었다.

이 약 투여 전 코르티코스테로이드, 해열제 및 항히스타민제로 예비투약한다.

주입 동안과 주입이 끝난 후 최소 1 시간 동안, 환자에서 발열, 오한, 발진 또는 호흡장애와 같은 증상을 포함한 주입관련 반응의 발생 가능성에 대해 면밀히 모니터링한다. 주입 관련 반응이 발생하면, 주입을 일시 중단하고 적절히 의료적 처치를 한다. 주입 관련 반응의 중증도에 따라, 주입을 중단하거나 스테로이드 및 항히스타민제 투여를 고려한다. 중증 또는 생명을 위협하는 주입 반응의 경우, 이 약 투여를 영구 중단한다.

5) 종양용해증후군

INO-VATE ALL 임상시험에서, 생명을 위협하거나 치명적일 수 있는 종양용해증후군이 환자 4/164 명(2%)에서 보고되었다. 3 등급/4 등급의 종양 용해 증후군은 환자 3/164 명(2%)에서 보고되었다. 종양용해증후군은 이 약의 주입이 끝난 후 바로 발생했으며 의료적 처치로 소멸되었다.

종양용해증후군의 징후 및 증상을 모니터링하고 표준의료행위에 따라 처치한다.

6) QT 간격 연장

INO-VATE ALL 임상시험에서, Fridericia 식을 이용한 심박수보정 QT 간격 (QTcF)의 베이스라인으로부터 60 msec 이상 증가가 환자 4/162 명(3%)에서 측정되었다. QTcF 가 500 msec 초과인 환자는 없었다. 2 등급의 QT 연장이 환자 2/164 명(1%)에서 보고되었다. 3 등급 이상의 QT 연장 또는 염전성 심실빈맥 (Torsade de Pointes) 사례는 보고되지 않았다.

이 약은 QTc 연장의 병력 또는 소인이 있는 환자, QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물을 복용중인 환자, 전해질이상 환자에게 투여시 주의해야 한다. 심전도 (ECGs) 및 전해질은 이 약 투여 시작 전과 QTc 를 연장시키는 것으로 알려진 약물투여 이후에 확인하며, 투여 중 임상적으로 필요한 경우 정기적으로 모니터링해야 한다.

7) 배태자 독성

이 약의 작용기전과 동물시험 결과에 근거하면, 이 약을 임부에 투여시 배태자에

유해할 수 있다. 동물시험에서 이 약은 AUC 기준 최대권장용량에서 사람노출의 약 0.4 배인 용량에서 시작시 배태자 독성을 유발했다. 가임여성에게 이 약 투여 중 및 마지막용량 투여 후 최소 8 개월 동안은 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다. 가임여성의 배우자 남성에게는 이 약 투여 중 및 마지막용량 투여 후 최소 5 개월 동안은 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다.

임부에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려준다. 이 약을 투여받는 동안 임신하거나 임신이 의심되는 여성은 의료전문가와 상의하도록 권고한다.

8) 간장애

집단 약동학 분석에 근거하면, 경증 간장애(총빌리루빈이 정상상한치 이하이고 AST가 정상상한치 초과, 또는 총빌리루빈이 정상상한치 1.0-1.5 배 초과이고 모든 수준의 AST; n=150) 환자의 이 약의 청소율은 정상 간기능(총빌리루빈/AST가 정상상한치 이하; n=611) 환자와 유사했다. 중등도(총빌리루빈이 정상상한치 1.5-3 배 초과 및 모든 수준의 AST; n=3) 및 중증(총빌리루빈이 정상상한치 3 배 초과 및 모든 수준의 AST; n=1)간장애 환자에서 이 약의 청소율은 저하되지 않았다.

총빌리루빈이 정상 상한치의 1.5 배 이하이고 AST/ALT가 정상상한치의 2.5 배 이하인 간장애 환자에서 이 약 투여 시 시작 용량 조절은 필요하지 않다.

약물 투여전 총빌리루빈이 정상상한치의 1.5 배 초과이며 AST/ALT가 정상상한치의 2.5 배 초과인 간장애 환자에 대한 안전성 정보는 제한적이다. 길버트증후군 또는 용혈로 인한 경우를 제외하고 각용량 투여 전 총빌리루빈이 정상상한치의 1.5 배 이하와 AST/ALT가 정상상한치의 2.5 배 이하로 회복될 때까지 투여를 일시 중단한다. 총빌리루빈이 정상상한치의 1.5 배 이하거나 AST/ALT가 정상상한치의 2.5 배 이하로 회복되지 않는 경우 영구적으로 투여를 중단한다.

9) 중요한 잠재적 위험성

중요한 잠재적 위험성이란 이 약과 연관 가능성이 있지만, 이를 인과관계로 결론내리기에는 현재 증거가 충분하지 않은 경우를 말한다.

이 약 투여 환자에서 중요한 잠재적 위험성은 간질성 폐질환, 염증성 위장관 증례, 췌장염, 신경독성, 신독성, 2차 원발성 암과 생식·발생독성을 포함한다.

5. 상호작용

1) QT 간격을 연장시키는 약물

QT 간격을 연장시키거나 염전성 심실빈맥 (Torsades de Pointes)를 유도하는 것으로 알려진 약물과 이 약의 병용 투여는 QTc 간격 연장의 위험을 임상적으로 유의하게 증가시킬 수 있다. 이 약을 투여하는 동안 환자는 QT/QTc 간격을 연장시키지 않는 대체 약물을 사용하거나 투여를 중단한다. QT/QTc를 연장시키는 것으로 알려진 약물을 병용투여해야하는 경우, 해당약물의 투여시작 전 및 투여 후 ECG 와 전해질을 확인하며, 임상적으로 필요한 경우 투여중에 정기적으로 모니터링한다.

6. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부

(1) 이 약의 작용기전 및 동물시험 결과에 근거하면, 이 약은 임부에게 투여 시 배아와 태아에게 유해할 수 있다. 임부에서 약물관련 주요 선천적기형 및 유산 위험성에 대한 이 약의 자료는 없다. 랫드의 배태자 발생 시험에서, 이 약은 AUC 기준 최대권장용량에서 사람노출의 0.4 배 이상인 모체 전신노출에서 배태자 독성을 유발했다. 임부에게 이 약을 투여하거나 이 약을 투여받는 동안 임신한 경우, 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려준다. 임신 중 유해한 결과는 산모의 건강상태나 약물투여와 관계없이 발생한다. 특정 모집단에 대해 주요 선천적기형 및 유산의 산정(estimated) 배경 위험성은 알려져 있지 않다. 미국내 일반 모집단에서, 임상적으로 인정된 임부의 주요 선천적 기형 및 유산에 대해 추정되는 배경 위험성은 각각 2%-4% 및 15%-20%이다.

(2) 동물 자료

랫드에 대한 배태자 발생시험에서, 임신 중 동물에게 기관형성기 동안 이 약을 0.36 mg/m² 까지 매일 정맥주사로 투여했다. 흡수증가 및 생존 태아 체중감소와 골격 골화지연으로 입증된 태아 성장지연을 포함한 배태자 독성은 0.11 mg/m² 이상(AUC 기준 최대권장용량에서 사람노출의 약 2 배)에서 관찰되었다. 또한 태아 성장지연이 0.04 mg/m²(AUC 기준 최대권장용량에서 사람노출의 약 0.4 배)에서 발생했다.

설명서작성년월일: 2019.01.03

설명서개정년월일: 2025.02.03

토끼에 대한 배태자 발생시험에서, 임신중 동물에게 기관형성기 동안 0.15 mg/m²(AUC 기준 최대권장용량에서 사람노출의 약 3 배)까지의 용량을 매일 정맥주사했다. 0.15 mg/m² 용량에서, 배태자 발생에 영향을 미치지 않는 경미한 모체독성이 관찰되었다.

2) 수유부

사람 모유에서 이 약 또는 그 대사체의 존재 여부, 이 약이 수유한 영아 또는 모유생성에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 수유한 영아에서 이상사례 발생의 가능성이 있으므로, 여성이 이 약 투여 중 및 마지막 용량 투여 후 최소 2 개월 동안은 수유하지 않도록 권고한다.

3) 가임여성 및 남성 [12. 전문가를 위한 정보, 4) 비임상 정보 참조]

(1) 임신 검사

이 약의 작용기전 및 동물시험 결과에 근거하면, 이 약을 임부에 투여 시 배아와 태아에게 유해할 수 있다. 이 약 투여 시작 전 임신여부를 확인한다.

(2) 피임(여성)

가임여성은 이 약을 투여받는 동안 임신을 피하도록 권고한다. 가임여성에게 이 약을 투여하는 동안과 마지막 용량 투여 후 최소 8 개월 동안은 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다.

(3) 피임(남성)

가임 여성의 파트너인 남성에게 이 약을 투여하는 동안 및 마지막 용량 투여 후 최소 5 개월 동안은 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다.

(4) 불임(여성)

동물시험 결과에 근거하면, 이 약 투여로 가임여성의 수태능이 손상될 수 있다.

(5) 불임(남성)

동물시험 결과에 근거하면, 이 약 투여로 남성의 수태능이 손상될 수 있다.

7. 소아에 대한 투여

설명서작성년월일: 2019.01.03

설명서개정년월일: 2025.02.03

소아(만 18세 미만)에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

INO-VATE ALL 임상시험에서, 이 약을 투여한 만 65세이상 환자는 30/164명(18%)이었다. 고령자 및 젊은 환자간 반응의 차이는 관찰되지 않았다.

환자 765명에 대한 집단 약동학 분석에 근거하면, 연령에 따른 시작용량 조절은 필요치 않다.

9. 과량투여시의 처치

재발 또는 불응성 ALL 임상시험에서 각 주기당 이 약의 최대 단회 및 반복투여 용량은 각각 0.8 mg/m² 및 1.8 mg/m² (총 3회로 나누어 제1일에 0.8 mg/m², 제8일에 0.5 mg/m², 제15일에 0.5 mg/m²)이었다. 과량 투여시 권고 치료용량을 투여했을 때, 관찰된 것과 같은 이상사례가 발생할 수 있다.

과량 투여 시 주입을 일시적으로 중단해야 하며, 환자의 간 및 혈액학적 독성에 대해 모니터링해야 한다. 정정된 치료용량으로 이 약 투여를 다시 시작하는 것은 모든 독성이 해결되었을 때 고려해야 한다.

10. 적응상의 주의

이 약의 재구성액 및 희석용액은 차광보관한다. 재구성액 및 희석용액은 얼리지 않는다.

재구성부터 투여 종료 시점까지의 최대 시간은 8시간 이하여야 하며, 재구성과 희석 사이의 간격은 4시간 이하여야 한다.

1) 재구성

(1) 이 약은 세포독성약물이다. 적절한 취급 및 폐기 절차를 따른다.

(2) 필요한 이 약의 투여량(mg)과 바이알 개수를 계산한다.

(3) 주사용 증류수 4 mL로 각 바이알을 재구성하여 0.25 mg/mL가 되도록 한다(재구성 용액). 희석시에는 재구성 용액 1바이알에서 3.6 mL(0.9 mg)을 취할 수 있다.

- (4) 잘 용해되도록 바이알을 천천히 돌린다. 흔들지 않는다.
- (5) 재구성한 용액에 미립자 및 변색을 검사한다. 재구성한 용액은 투명 내지 유백색이며, 무색 내지 연한 황갈색이고 기본적으로 눈에 보이는 이물질이 없어야 한다.
- (6) 재구성 용액의 보관 시간 및 조건은 표 7을 참조한다.

2) 희석

- (1) 환자 체표면적에 따른 적정투여량 확보에 필요한 재구성 용액의 양을 계산한다. 계산된 양을 시린지를 사용하여 바이알에서 빼낸다. 바이알에 남아있는 이 약의 미사용 재구성 용액은 폐기한다.
- (2) 주입 용기에 재구성 용액을 넣고, 0.9% 염화나트륨 주사액을 총 용량 50 mL가 되도록 추가한다. 폴리염화비닐(PVC)(di(2-ethylhexyl)phthalate [DEHP]-또는 non-DEHP 함유), 폴리올레핀(폴리프로필렌 및/또는 폴리에틸렌) 또는 에틸렌비닐아세테이트(EVA)로 만들어진 주입 용기가 권장된다.
- (3) 주입 용기를 천천히 뒤집어 희석 용액을 혼합한다. 흔들지 않는다.
- (4) 희석 용액의 보관시간 및 조건은 표 7을 참조한다.

3) 투여

- (1) 희석 용액 투여 전과 투여 중 보관시간 및 조건은 표 7을 참조한다.
- (2) 희석 용액의 여과는 필요하지 않다. 그러나, 희석 용액을 여과할 경우, 폴리에테르설폰(PES), 폴리비닐리덴플루오라이드(PVDF) 또는 친수성 폴리설폰(HPS) 기반의 필터가 권장된다. 나일론 또는 혼합셀룰로스에스테르(MCE)로 만들어진 필터는 사용하지 않는다.
- (3) 희석용액은 실온(20°C-25°C)에서 50 mL/h의 속도로 1시간 동안 주입한다. PVC(DEHP- 또는 non-DEHP 함유), 폴리올레핀(폴리프로필렌 및/또는 폴리에틸렌) 또는 폴리부타디엔으로 만들어진 주입 라인이 권장된다.

이 약은 다른 의약품과 혼합하거나 다른 의약품과 함께 주입하지 않는다.

표 7은 이 약의 재구성용액, 희석용액, 투여시의 보관 시간 및 조건을 제시한다.

[표 7] 이 약 재구성 및 희석용액의 보관 시간 및 조건

설명서작성년월일: 2019.01.03

설명서개정년월일: 2025.02.03

재구성부터 투여 종료 시점까지 최대시간은 8시간 이하 ^a		
재구성 용액		이 약은 정균성 보존제를 함유하지 않는다. 재구성 용액은 즉시 사용하거나 4시간까지 냉장보관(2°C-8°C)하여 사용한다. 차광보관. 얼리지 않는다.
회석 용액	회석 시작 후	회석 용액은 즉시 사용하거나 4시간까지 실온보관(20°C-25°C) 또는 3시간까지 냉장보관(2°C-8°C)하여 사용한다. 차광보관. 얼리지 않는다.
	투여 방법	회석 용액이 냉장보관(2°C-8°C)된 경우, 투여 전 약 1시간 동안 실온(20°C-25°C)에 둔다. 재구성 시점부터 8시간내에 회석 용액을 실온(20°C-25°C) 에서 50 mL/h의 속도로 1시간동안 주입투여한다. 차광보관한다.

^a 재구성과 회석 사이의 간격은 4시간 이하이다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 의약품은 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.
- 3) 이 약 바이알을 원래 상자에 보관한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

(1) 작용 기전

이노투주맙 오조가마이신은 CD22-표적 (CD22-directed) 항체-약물 결합체(antibody-drug conjugation; ADC)이다. 이노투주맙은 사람의 CD22를 인식한다. 저분자인 N-아세틸-감마-칼리키아마이신은 세포독성 제제로, 연결자(linker)를 통해 항체와 공유 결합한다. 비임상 자료에 따르면, 이노투주맙 오조가마이신의 항암 활성은 ADC가 CD22 발현 종양 세포에 결합한 후 ADC-CD22 복합체의 내재화 및 연결자의 가수분해성 절단(hydrolytic cleavage)을 통한 N-아세틸-감마-칼리키아마이신 디메틸하이드라지드의 세포 내 방출로 인한 것임을 시사한다. N-아세틸-감마-칼리키아마이신 디메틸하이드라지드의 활성화는 이중 가닥 DNA의 절단을 유도하고 이어서 세포주기정지 및 세포사멸기작을 유도한다.

(2) 약력학

투여 기간 중, 이 약에 대한 약력학적 반응은 CD22-양성 백혈병 모세포 고갈이 그 특징이었다.

<심장 전기생리학>

재발 또는 불응성 ALL 환자를 대상으로 한 이 약의 무작위배정 임상시험에서, 이 약 투여군 환자 4/162명(3%) 및 연구자 선택 화학요법 투여군 환자 3/124명(2%)에서 베이스라인으로부터 60 msec 이상의 QTcF 증가가 관찰되었다. 500 msec 초과 증가의 QTcF는 이 약 투여군에서는 없었고, 연구자 선택 화학요법 투여군에서는 환자 1/124명(1%)에서 관찰되었다. 베이스라인으로부터 QTcF 간격 변화의 중심화 경향분석은 QTcF에 대한 최고 평균(양측 90% 신뢰구간의 상한계)은 이 약 투여군에서 15.3(21.1) msec이었고, 이는 주기4/제1일/1시간차에 관찰되었다.

2) 약동학적 정보

이 약의 평균 C_{max} 는 308 ng/mL이었다. 주기 당 시뮬레이션된 평균 총 AUC는 100,000 ng·h/mL였다. 재발 또는 불응성 ALL 환자에서, 항정상태 약물 농도는 주기 4에 달성되었다. 반복투여 후, 이 약의 5.3배 축적은 주기 4까지에서 예측되었다.

<분포>

In vitro (시험관 내)에서, N-아세틸-감마-칼리키아마이신 디메틸하이드라지드와 사람 혈장 단백질의 결합은 약 97%이다. 사람에서, 이 약의 총 분포용적은 약 12 L였다.

<대사>

*In vitro*에서, N-아세틸-감마-칼리키아마이신 디메틸하이드라지드는 주로 비효소적 환원을 통해 대사되었다. 사람에서, N-아세틸-감마-칼리키아마이신 디메틸하이드라지드 혈청 수치는 일반적으로 정량 한계 이하였다.

<배설>

이 약의 약동학은 선형 및 시간 의존적 청소율 구성의 2-compartment 모델에 의해 잘 특징지어졌다. 재발 또는 불응성 ALL 환자 234명에서, 항정상태에서 이노투주맙 오조가마이신 청소율은 0.0333 L/h였으며

설명서작성년월일: 2019.01.03

설명서개정년월일: 2025.02.03

말단제거반감기($t_{1/2}$)는 12.3 일이었다. 다회 투여 후, 이노투주맙 오조가마이신의 5.3배 축적은 주기4까지에서 예측되었다.

환자 765명의 집단 약동학 분석을 기반으로 했을 때, 체표면적이 이 약의 분해에 유의미한 영향을 미치는 것으로 확인되었다. 이 약의 투여량은 체표면적을 토대로 투여된다. (용법·용량 참조)

<특정 모집단>

이 약의 약동학에 대한 내인성 인자의 영향은 별도로 명시되어있지 않는 한, 집단 약동학 분석을 통해 평가되었다. 연령(만 18-92세), 성별 및 인종(아시아인 vs. 비아시아인[백인, 흑인 및 불특정인])은 이 약의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 주지 않았다. 체표면적이 이 약의 기질에 유의한 영향을 미치는 것으로 나타났다. 이 약은 체표면적을 기준으로 투여된다.

<신장장애 환자>

경증 신장장애(크레아티닌 청소율[CLCr: Cockcroft-Gault formula 기준] 60-89 mL/min, n=237), 중등도 신장장애(CLCr 30-59 mL/min, n=122) 또는 중증 신장장애(CLCr 15-29 mL/min, n=4) 환자에서 이 약의 청소율은 정상 신기능(CLCr ≥ 90 mL/min, n=402) 환자와 유사했다. 말기 신질환(혈액투석을 받거나 받지 않는)환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 알려진 바 없다.

<간장애 환자>

경증 간장애(총빌리루빈이 정상상한치 이하이고 AST가 정상상한치 초과, 또는 총빌리루빈이 정상상한치 1.0-1.5배 초과이고 모든 수준의 AST; n=150) 환자에서 이 약의 청소율은 정상 간기능(총빌리루빈/AST가 정상상한치 이하; n=611) 환자와 유사했다. 중등도 및 중증 간장애(총빌리루빈이 정상상한치 1.5배 초과)환자에 대한 자료는 충분치않다.

<약물 상호작용>

In vitro

- 대사경로 및 운반체 시스템이 이 약에 미치는 영향

N-아세틸-감마-칼리키아마이신 디메틸하이드라지드는 P-당단백질(P-gp)의 기질이다.

- 이 약이 대사경로 및 운반체 시스템에 미치는 영향

설명서작성년월일: 2019.01.03

설명서개정년월일: 2025.02.03

임상적으로 유의미한 농도에서, N-아세틸-감마-칼리키아마이신 디메틸하이드라지드는 다음의 가능성이 낮았다.:

- 시토크롬 P450 (CYP450) 효소 억제: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP3A4/5
- CYP450 효소 유도: CYP1A2, CYP2B6 및 CYP3A4.
- UGT 효소 억제: UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 및 UGT2B7
- 약물 운반체 억제: P-gp, 유방암 저항 단백질(BCRP), 유기 음이온 운반체(OAT)1, OAT3, 유기 양이온 운반체(OCT)2 및 유기 음이온 운반 폴리펩티드(OATP)1B1 및 OATP1B3

임상적으로 유의미한 농도에서, 이 약은 다음의 가능성이 낮았다.:

- CYP450 효소 억제: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5
- CYP450 효소 유도: CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4

3) 임상시험 정보

(1) 재발 또는 불응성 ALL 환자 – INO-VATE ALL

재발 또는 불응성 ALL 환자를 대상으로 이 약의 안전성 및 유효성이 INO-VATE ALL (NCT01564784) 무작위배정(1:1), 공개라벨, 국제, 다기관시험에서 평가되었다. 환자는 무작위배정시, 첫번째 관해기간(12개월 미만 또는 12개월 이상), 구제요법(구제요법 1 또는 구제요법 2) 및 연령(만 55세 미만 또는 만 55세 이상)에 따라 층화되었다. 적격 환자는 필라델피아 염색체 음성 또는 필라델피아 염색체 양성인 재발 또는 불응성 전구 B세포 ALL인 만 18세 이상의 환자였다. 모든 환자는 5% 이상의 골수모세포를 가지고 있어야 했으며 ALL에 대해 이전에 1가지 또는 2가지의 유도 화학요법을 받았어야 했다. 필라델피아 염색체 양성 전구 B세포 ALL 환자의 경우 티로신кина아제 억제제 및 표준 화학치료에 최소 1회 실패한 질병이 있어야 했다. 표 1은 환자를 치료하는 데 사용된 투여 요법을 나타낸다.

이 약 (N=164) 또는 연구자 선택 화학요법 투여군(N=162)에 무작위 배정된 총 326명의 환자 중, 환자 215명(66%)은 ALL에 대해 이전에 1가지 치료요법을 받았고, 환자 108명(33%)은 ALL에 대해 이전에 2가지

설명서작성년월일: 2019.01.03

설명서개정년월일: 2025.02.03

치료요법을 받았다. 연령 중앙값은 47세(범위: 18-79세)였으며, 환자 276명(85%)은 필라델피아 염색체 음성 ALL이었고, 환자 206명(63%)은 첫번째 관해기간이 12개월 미만이었으며, 환자 55명(17%)은 이 약 또는 연구자 선택 화학요법을 받기 전에 HSCT를 받았다. 두 치료군은 베이스라인에서의 인구학적정보 및 질환특성면에서 전체적으로 균형을 이루었다.

중앙 검사실에서 유동세포계수법으로 평가시 평가 가능한 모든 환자는 CD22 발현 전구 B 세포 ALL이 있었으며, 평가 가능한 환자의 90% 이상에서 약물투여 전 CD22 양성 백혈병 모세포가 70% 이상이었다.

이 약의 유효성은 무작위배정된 초기 218명의 환자를 대상으로 CR, CR기간 및 MRD-음성 CR 비율(유동세포계산법에 의해 골수 유효세포의 1×10^{-4} 미만)을 토대로 확립되었다. 초기에 무작위배정된 환자 218명에서 CR, 관해 기간(Duration of Remission, DoR) 및 MRD 결과는 무작위 배정된 전체 환자 326명에서의 결과와 일치하였다.

초기에 무작위배정된 환자 218명 중, 이 약 투여군 64/88명(73%) 및 21/88명(24%)이 각각 주기 1과 주기 2에서 EAC(평가변수 심사위원회)에 따른 CR/CRi 를 달성하였고, 연구자 선택 화학요법 투여군 29/32명(91%) 및 1/32명(3%)이 각각 주기 1과 주기2에서 EAC에 따른 CR/CRi를 달성하였다.

표 8은 이 임상시험의 유효성 결과를 보여준다.

[표 8] 이 약 또는 연구자 선택 화학요법(FLAG, MXN/Ara-C 또는 HIDAC)을 받은 재발 또는 불응성 전구 B세포 ALL 환자에서의 유효성 결과

	CR ^a		CRi ^b		CR/CRi ^{a,b}	
	이 약 (N=109)	HIDAC, FLAG 또는 MXN/Ara-C (N=109)	이 약 (N=109)	HIDAC, FLAG 또는 MXN/Ara- C (N=109)	이 약 (N=109)	HIDAC, FLAG 또는 MXN/Ara- C (N=109)
반응 (CR/CRi) 환자						
환자수 (%)	39 (35.8)	19 (17.4)	49 (45.0)	13 (11.9)	88 (80.7)	32 (29.4)
[95% CI]	[26.8-45.5]	[10.8-25.9]	[35.4-54.8]	[6.5-19.5]	[72.1-87.7]	[21.0-38.8]
p-value ^c					<0.0001	
DoR ^d						

설명서작성년월일: 2019.01.03

설명서개정년월일: 2025.02.03

환자수	39	18	45	14	84	32
중앙값, 개월 [95% CI]	8.0 [4.9-10.4]	4.9 [2.9-7.2]	4.6 [3.7-5.7]	2.9 [0.6-5.7]	5.4 [4.2-8.0]	3.5 [2.9-6.6]
MRD-음성^e						
환자수	35	6	34	3	69	9
비율 ^f (%) [95% CI]	35/39 (89.7) [75.8-97.1]	6/19 (31.6) [12.6-56.6]	34/49 (69.4) [54.6-81.7]	3/13 (23.1) [5.0-53.8]	69/88 (78.4) [68.4-86.5]	9/32 (28.1) [13.7-46.7]

HR=위험비

^a EAC에 따라 CR은 골수 내 5% 미만의 모세포 및 말초혈액 백혈병모세포의 부재, 말초혈액 수치 완전회복(혈소판 $100 \times 10^9/L$ 이상 및 절대호중구수[ANC] $1 \times 10^9/L$ 이상) 및 골수의 질병의 소실로 정의된다.

^b EAC에 따라 CRi는 골수 내 5% 미만의 모세포 및 말초혈액 백혈병모세포의 부재, 말초혈액수치의 불완전회복(혈소판 $100 \times 10^9/L$ 미만 및/또는 ANC $1 \times 10^9/L$ 미만) 및 골수의 질병의 소실로 정의된다.

^c 카이 제곱 검정을 사용한 편측 p-value.

^d 연구자의 평가에 따라 CR/CRi를 달성한 환자에 대한 DoR은 CR/CRi보다 이후의 기준날짜(cutoff date)를 근거로, 연구자의 평가에 따른 CR^a 또는 CRi^b 최초 반응부터 PFS 사례 날짜(또는 PFS 사례가 기록되지 않은 경우 중도절단 날짜(censoring date))까지로 정의되었다.

^e MRD-음성은 유동세포계산법에 의해 골수 유헤세포의 1×10^{-4} (0.01%) 미만을 차지하고있는 백혈병 세포로 정의된다.

^f 비율은 EAC에 따라 MRD-음성을 달성한 환자수를 CR/CRi를 달성한 전체 환자수로 나눈 값으로 정의된다.

EAC 평가에 따른 초기 환자 218명 중, 부분적인 혈액학적 회복 수치를 동반한 완전관해(CRh: 골수 내 5% 미만의 모세포, ANC $0.5 \times 10^9/L$ 초과 및 혈소판수 $50 \times 10^9/L$ 초과이지만, 말초혈액수치 완전 회복을 충족하지는 않는 것으로 정의됨) 달성은 이 약 투여군 32/109명(29%) 대비 연구자선택 화학요법 투여군 6/109명(6%) 및 CR/CRh 달성은 이 약 투여군 71/109명(65%) 대비 연구자선택 화학요법 투여군 25/109명(23%)이었다.

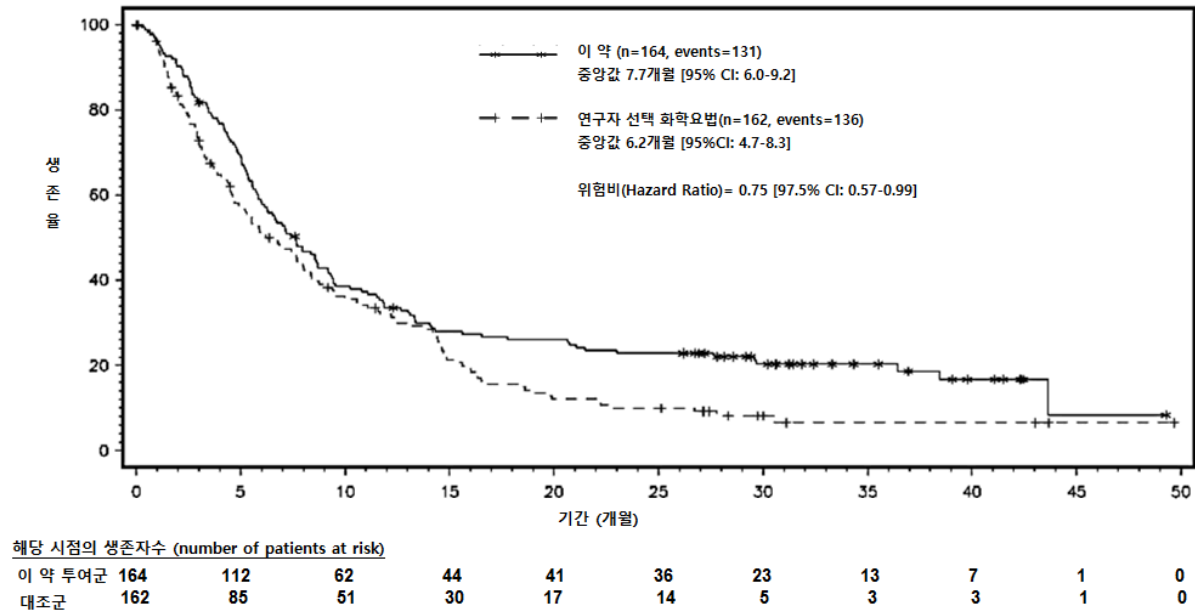
전반적으로 이 약 투여군 79/164명(48%) 및 연구자 선택 화학요법 투여군 35/162명(22%)은 후속 HSCT를 받았다.

그림1은 전체생존 분석을 나타낸다. 전체생존 분석은 사전에 정의된 통계적 유의성을 충족하지 못했다.

[그림 1] 전체 생존에 대한 Kaplan-Meier 곡선(ITT 모집단)

설명서작성년월일: 2019.01.03

설명서개정년월일: 2025.02.03



4) 비임상 정보

(1) 발암성, 돌연변이 유발, 수태능 장애

이 약에 대한 정식 발암성 시험은 수행되지 않았다. 독성 시험에서, 랫드에게 이 약을 4주 또는 26주 동안 각각 최대 4.1 mg/m² 및 0.73 mg/m²를 매주 투여했다. 26주 투여 후, 0.73 mg/m²(AUC 기준 최대권장용량에서 사람노출의 약 2배)에서 랫드의 간에 간세포 선종이 발생했다.

이 약을 단회투여로 1.1 mg/m² 이상 용량을 투여받은 수컷 마우스의 골수에서 생체 내 염색체이상을 유발했다. 이는 칼리키아마이신에 의해 알려진 DNA 절단 유도과 일치한다. N-아세틸-감마-칼리키아마이신 디메틸하이드라지드(이노투주맙 오조가마이신에서 방출된 세포독성 물질)는 시험관 내 Ames 분석에서 돌연변이를 유발했다.

암컷 수태능 및 조기배아 발달 시험에서, 암컷 랫드에게 교미 2주 전부터 임신 제 7일까지 매일 이노투주맙 오조가마이신을 최대 0.11 mg/m² 용량으로 정맥내투여했다. 0.11 mg/m² 용량수준(AUC 기준 최대권장용량에서 사람노출의 약 2배)에서 흡수비율 증가와 생존가능 태아의 수 및 임신자궁의 무게 감소가 관찰되었다. 반복투여독성시험에서 여성 생식기관에 대한 추가 결과가 나왔고, 여기에는 난소 및 자궁무게 감소와 난소 및 자궁 위축이 포함되었다. 반복투여독성시험에서 남성 생식기관에

설명서작성년월일: 2019.01.03

설명서개정년월일: 2025.02.03

대한 결과가 나왔고, 여기에는 고환무게감소, 고환변성, 정액저하증, 전립선 및 정낭 위축이 포함되었다. 고환변성 및 정액저하증은 4주의 비투약 이후에도 비가역적이었다. 26주의 만성독성시험에서 수컷 랫드와 암컷 원숭이의 0.07 mg/m² 이상 및 0.73 mg/m² 용량에서 생식기관에 대한 이상사례가 각각 발생하였다.

[포장단위]

바이알(1mg) X 1개/팩

[저장방법]

밀봉용기, 차광하여 냉장(2-8°C) 보관

[사용기한]

외부포장을 참조하십시오

[교환]

구입시 사용(유효)기한이 지났거나 변질·변패·오염되거나 손상된 의약품은 약국개설자, 의약품 판매업자에게 한하여 교환하여 드리오니 이와 같은 제품은 구입 유통 경로를 통해서 반송하여 주시기 바랍니다.

[기타]

1. 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2. 포장에 기록된 사용기한에 유의하고 사용기한이 경과된 약은 사용하지 않도록 한다.
3. 이 약을 처방·조제 또는 사용하기 전에 첨부문서를 참고한다.

<가장 최근 개정된 제품설명서의 내용은 당사 홈페이지(www.pfizer.co.kr)를 통해

설명서작성년월일: 2019.01.03

설명서개정년월일: 2025.02.03

확인하실 수 있습니다.>

* 제품 관련 의학정보 문의: 02-317-2148 / www.pfizermedinfo.co.kr

[제조사]

제조사:

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC.

One Burtt Road Andover, MA 01810, USA

Wyeth Pharmaceutical Division of Wyeth Holdings LLC.

401 North Middletown Road, Pearl River, NY 10965, USA

Pharmacia & Upjohn Company LLC.

7000 Portage Road, Kalamazoo, Michigan 49001, USA

Pfizer Global Supply Japan Inc. Nagoya Plant

Aza 5-gochi 2-banchi, Taketoyo-cho, Chita-gun, Aichi, 470-2393 Japan

수입자:

한국화이자제약

서울특별시 중구 퇴계로 100, 5층, 6층