의약품 품목허가 보고서

접수일자		2016.06.23.	접수번호	20160152135
신청구분		희귀의약품(■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		(주)한국얀센		
제 품 명		다잘렉스주(다라투무맙)		
주성분명 (원료의약품등록번호)		다라투무맙		
분류번호		421 (항악성종양제)		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		제형 : 용액 주사 함량 : 1 바이알(5mL) 당 다라투무맙 100밀리그램 1 바이알(20mL) 당 다라투무맙 400밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2017.11.02.		
	효능·효과	붙임1. 참조		
	용법·용량	붙임1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 냉장(2-8℃)보관 사용기간 : 제조일로부터 18개월		
	허가조건	붙임 1. 참조		
국외 허가현황		FDA 허가 : 2015.11.16. EMA 허가 : 2016.05.20.		
허가부서		바이오심사조정과	허가담당자	김미애, 남경탁, 박윤주
심사부서		유전자재조합의약품과	심사담당자	(안유) 강수현, 오일웅, 서수경 (기시) 김광제, 오일웅, 서수경
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	조성혜, 김영림, 최승진

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

<붙임 1> 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

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

○ 용법·용량

이 약은 자격을 갖춘 전문의료인에 의해 투여되어야 한다.

모니터링

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

투여방법

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

1. 전 처치

주입관련반응의 위험을 줄이기 위하여 다음의 약을 매번 이 약을 주입하기 약 1시간 전에 모든 환자에게 투여한다.

- 코르티코스테로이드 (장시간 또는 중간시간 작용형)
  - 메틸프레드니솔론 100 mg 또는 이와 동등한 용량을 정맥 투여한다. 이어지는 두 번째 투여부터는 감량할 수 있다. (경구 또는 정맥주사 메틸프레드니솔론 60 mg)
- 해열제 (경구 아세트아미노펜 650 - 1,000 mg)
- 항히스타민제 (경구 또는 정맥투여 디펜히드라민 25 - 50 mg 또는 이와 동등한 약물)

2. 이 약의 투여

만 18세 이상의 성인에 대한 이 약의 권장용량은 16 mg/kg 이며, 아래의 투여 스케줄에 따라 정맥 주입한다.

[표 1]

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

[a] 2주 간격 투여 일정의 첫 번째 투여는 9주차에 한다.

[b] 4주 간격 투여 일정의 첫 번째 투여는 25주차에 한다.

이 약은 0.9% 염화나트륨액으로 희석한 후 정맥 주입한다.

약을 희석한 후에 아래의 표 2의 초기 주입 속도로 정맥 주입하여야 한다.

주입속도의 단계적 증가는 표 2에 정의된 대로 이전의 투여 후 주입관련반응이 없는 경우에만 고려할 수 있다.

표 2. 이 약의 투여시 주입 속도

	희석용량	초기 주입 속도 (1시간)	주입속도의 증가	최대 주입속도
첫번째 투여	1000 mL	50 mL/hour	매시간 50 mL/hour	200 mL/hour
두번째 투여[a]	500 mL	50 mL/hour	매시간 50 mL/hour	200 mL/hour
이후의 투여[b]	500 mL	100 mL/hour	매시간 50 mL/hour	200 mL/hour

[a] 조정된 속도로의 투여는 첫 번째 투여 이후 내약성이 좋을 때만 즉, 초기 3시간 동안 Grade 1 이상의 주입관련반응이 없을 때 가능하다.

[b] 조정된 속도로의 투여는 첫 번째, 두 번째 투여 후 내약성이 좋을 때 즉, 최종 주입속도 ≥ 100 mL/hr 동안 Grade 1 이상의 주입관련반응이 없을 때만 가능하다.

○ 투여일이 지났을 경우

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

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

3. 주입 후 약물
지연된 주입관련반응의 위험을 줄이기 위하여 매번 이 약을 투여한 이후 2일 동안(주입 후 다음 날 부터 시작) 경구 코르티코스테로이드(메틸프레드니솔론 20 mg 또는 이와 동등한 용량의 중간 시간 또는 장시간 작용형 코르티코스테로이드)를 투여한다.
그리고 만성 폐쇄성 폐질환의 병력이 있는 환자의 경우 단시간, 장시간 작용 기관지확장제, 흡입용 코르티코스테로이드를 포함한 주입 후 약물의 사용을 고려한다. 초기 4번째 투여까지 환자가 주요 주입관련반응을 겪지 않는다면 의사의 판단에 따라 이 약물의 투여를 중단할 수 있다.

○ 사용상의 주의사항

1. 약물이상반응

○ 임상시험에서 보고된 약물이상반응
3 건의 임상시험에서 이 약의 투여에 대한 전체적인 안전성 양상은 재발성 다발성골수종 환자 156명으로부터 얻은 자료를 근거로 한다.
이 약과 관련성이 있을 것으로 판단되는 약물이상반응의 빈도를 아래 표에 나타내었다.

표 1. 이 약 16mg/kg으로 치료를 받은 다발성골수종 환자에게서 가장 빈번하게 (10% 이상) 나타난 약물이상반응

기관계 분류	약물이상반응
손상, 중독 및 투여의 합병증	주입 관련 반응[a]
혈액 및 림프계 이상	빈혈, 호중구 감소증, 혈소판 감소증
전신 이상 및 투여 부위 상태	피로, 발열, 오한
호흡기, 흉부 및 종격 이상	기침, 코막힘, 호흡곤란
근골격계 및 결합조직 이상	등 통증, 관절통, 사지 통증, 근골격계 원인에 의한 흉부 통증
감염	상기도 감염, 인두염, 폐렴[b]
위장관계 이상	구역, 설사, 변비, 구토
대사 및 영양이상	식욕 부진
신경계 이상	두통
혈관계 이상	고혈압

[a] 주입 관련 반응과 연관된 증상으로는 코막힘, 기침, 오한, 알레르기성 비염, 인후 자극, 호흡곤란, 오심, 기관지 경련, 고혈압, 저산소증등이 있다. 중증의 주입관련 반응으로는 기관지 연축, 호흡곤란, 저산소증, 고혈압이 있다.
[b] 폐렴은 연쇄구균폐렴과 폐포성 폐렴을 포함한다.

○ 이 약을 투여받은 환자에서 가장 빈번하게 관찰된 약물이상반응은, 주입관련

반응, 피로, 구역, 요통, 빈혈, 호중구 감소증, 혈소판 감소증이었다.

○ 기타 중대한 이상사례에 대한 상세한 정보는 다음과 같다.
폐렴(6%), 건강악화(3%), 발열(3%),

○ 주입 관련 반응
임상시험에서 이 약으로 치료 받은 환자에서 가장 빈번하게 보고된 이상사례는 주입관련반응이며 치료기간 중에 환자의 46%가 첫 투여에서 주입관련 반응을 경험했다. 두 번째 이 약 주입시 주입관련반응의 빈도는 5%였고, 그 다음 투여시에 4%이었다. 첫 투여 이후, 3등급 이상의 주입관련 반응은 없었다.

주입관련반응의 대부분(91%)은 첫 번째 주입시 일어났다. 7%의 환자는 1번 이상의 주입관련반응이 나타났다. 증상은 주로 경증 및 중등도의 코막힘, 오한, 기침, 알레르기 비염, 인후자극, 호흡곤란, 구역이었다. 중증의 주입관련반응은 기관지연축, 고혈압, 저산소증이 보고되었다.
주입 관련 반응이 나타나는 시간은 평균 1.5시간(0.02-9.3시간)이었으며 주입 관련반응의 37%는 치료의 일시 중지를 요했다. 주입관련반응은 첫 투여 후 중앙값 7시간, 두 번째 투여 후 중앙값 4.6시간, 그 이후 투여에는 중앙값 3.4시간에 발생하였다.

생명을 위협하는 주입관련반응이 나타날 경우 이 약물의 투여를 영구 중단한다.

○ 대상포진 바이러스 재활성화
이 임상시험의 환자 73%는 대상포진바이러스 감염을 막기 위하여 항생제를 예비 투약하였다. 전체 3% 환자에서 대상포진 감염이 보고되었다.

2. 일반적 주의
○ 주입 관련 반응
이 약의 투여 전에 주입관련반응의 위험을 감소시키기 위하여 환자에게 항히스타민제, 해열제, 코르티코스테로이드를 투여한다. 중증도에 상관없이 주입관련반응이 나타나면 약물투여를 중단한다. 필요시, 주입관련반응에 대한 의료 처치/보조치료를 행한다. 주입 재개시 주입속도를 감소시킨다.
주입관련반응이 발생하면, 반응 등급에 따라 주입을 조절해야 한다.
4등급 주입관련 반응의 경우, 주입을 멈추고 치료를 영구적으로 중단해야 한다.

3등급 주입관련반응의 경우, 주입을 일시적으로 중단하고, 증상을 치료하기 위한 적절한 조치를 해야한다. 증상이 완화되면 이전 속도의 절반 이내 속도로 주입을 재개하는 것을 고려한다. 만약 환자가 추가 증상을 호소하지 않으면 적절한 용량과 간격으로 주입속도를 증량할 수 있다. (용법・용량의 표 2 참조) 3등급에 해당하는 증상이 재발할 경우 위의 과정을 반복한다. 만약 환자가 3등급 이상의 주입관련증상이 3번 발생하면 이 약을 영구적으로 중단한다.

1-2등급 주입관련반응의 경우, 주입을 일시적으로 중단하고 적절히 증상을 치료한다. 증상이 완화되면, 이전 속도의 절반 이내 속도로 주입을 재개할 수 있다. 추가 증상이 나타나지 않으면, 치료 용량에 적절한 단위 및 주기로 주입속도를 다시 증가시킬 수 있다. (용법・용량의 표 2 참조)

지연된 주입관련반응의 위험을 줄이기 위하여, 모든 환자에게 매번 이 약을 투여한 이후 2일 동안(주입 후 다음 날 부터 시작) 경구용 코르티코스테로이드를 투여한다. 만성 폐쇄성 폐질환의 병력이 있는 환자에게는 발생할 수 있는 호흡기 합병증을 조절하기 위하여 이 약의 주입 후 추가적인 약물투여(단시간 및 장시간 작용 기관지 확장제인 흡입용 코르티코스테로이드)를 고려한다.

○ 대상포진 바이러스 재활성화
의사는 이 약으로 치료중인 환자에게 항바이러스 예방요법의 사용을 고려해야 한다.

3. 임부, 수유부에 대한 투여

○ 임부 : 임신 기간 중에 이 약의 사용으로 인한 위험성에 대한 사람 또는 동물실험데이터는 없다. 임신 초기에 IgG1 단클론 항체가 태반을 통과하는 것으로 알려져 있다. 그러므로 이 약은 임부에 대한 치료의 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험을 상회한다고 판단되는 경우를 제외하고 임신 중에 투여해서는 안 된다. 만약 환자가 이 약을 투여하는 동안 임신하게 되면 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험에 대해 알려야 한다.
태아에 대한 노출을 막기 위해 임신할 가능성이 있는 여성은 약물 투여 기간과 마지막 투여 후 3개월 동안에는 효과적인 피임을 하는 것이 적절하다.

○ 수유부 : 이 약이 모유 중으로 분비되는지의 여부는 알려져 있지 않다. 사람 면역글로불린 G는 모유 중으로 분비되며 신생아에 대한 위해, 흡수가능성이 알

려져 있지 않기 때문에 유아에 대한 수유의 유익성과 환자에 대한 치료의 유익성을 고려하여 수유를 중단할지 치료를 중단할지 결정해야 한다.

4. 소아 등에 대한 투여

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

5. 고령자에 대한 투여

이 환자군에서 용량 조절은 필요하지 않다.

6. 신장애 환자

이 환자군에서 용량 조절은 필요하지 않다.

7. 간장애 환자

간장애 환자에 대한 공식적인 연구는 수행되지 않았다.

8. 임상검사치에의 영향

○ 간접 항글로불린검사에서의 간섭(간접쿰스검사)

이 약은 적혈구에서 낮은 농도로 발견되는 CD38에 결합하여 간접쿰스검사에서 양성을 나타낼 수 있다. 이 약으로 인한 간접쿰스검사의 양성은 마지막 약물 투여 후 6개월 동안 지속될 수 있다.

이 약은 적혈구와 결합하여 환자의 혈액에 있는 소수항원(minor antigen)에 대한 항체 검출을 방해할 수 있다.

환자의 ABO 와 Rh 혈액형의 결과에는 영향을 미치지 않는다.

표현형 검사는 환자가 이 약을 투여하기 전에 시행되어져야 한다. 적혈구 유전형 검사는 이 약의 영향을 받지 않는다. 수혈을 계획하게 되면 혈액은행에 이러한 간접 항글로불린 검사의 방해요소에 대해 알려야 한다. 만약 긴급 수혈이 요구되는 경우, 혈액은행의 관행에 따라, 교차시험을 실시하지 않은 ABO/Rh 적합 RBC 단위를 투여할 수 있다.

○ 이 약은 적혈구의 CD38에 결합하여 항체검사 및 교차시험을 포함한 적합성 시험을 간섭한다. 이 약의 개입을 완화하기 위하여 디티오트레이톨(DTT) 시약처리를 할 수 있다. Kell 혈액 검사는 DTT처리에 민감하게 반응하므로 Kell 음성 혈액이 공급되어야 한다. 다른 대안으로 적혈구 유전형을 분석할 수 있다.

9. 과량 투여시의 처치

이 약의 과량투여에 대한 정보는 없다. 과량투여 시 약물이상반응 징후나 증상에 대해 면밀히 모니터링하고, 적절한 대증치료를 실시해야 한다.

10. 적용상의 주의

주입용액은 다음과 같이 무균조작하여 조제한다.

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

약이나 폐기물은 국내 규정에 따라 폐기해야 한다.

11. 기타

○ 약력학적 정보

• 자연살해세포(Natural killer (NK) cell): NK cell 은 높은 수치의 CD38을 발현하며 다라투무맙 매개 세포 용해에 감수성이 있는 것으로 알려져 있다. 이 약으로 치료 중, 말초 전혈 및 골수에서 총 NK cell(CD16+CD56+) 및 활성화 NK cell(CD16+CD56^{dim})의 절대 수와 백분율의 감소가 관찰되었다. 그러나 NK cell의 베이스라인 수치는 임상적 반응과의 연관성을 나타내지 않았다.

○ 약동학적 정보

• 연령 : 단독요법으로 치료받은 환자의 특수 모집단 PK 분석결과를 바탕으로 연령(31 – 84세)에서 이 약의 PK에 임상적으로 중요한 영향을 나타내지 않았으며, 이 약의 노출은 65세 미만 (n=127) 과 65세 이상(n=96) 에서 비슷하였다.

• 성별 : 남성과 여성인구의 특수 모집단 PK 분석에서 이 약은 비슷한 노출을 나타냈다.

• 간장애 : 간장애 환자에 대한 공식적인 연구는 수행되지 않았다. 이 약의 단독요법으로 치료받은 환자의 특수 모집단 PK 분석에는 정상 간기능환자 189명(총 빌리루빈[TB]과 아스파테이트 아미노트랜스퍼레이즈[AST] 수치가 정상 상한 범위 이하)과 경도(TB가 정상 상한범위의 1.0 – 1.5 배 초과 혹은 AST 수치가 정상 상한범위를 초과)의 간장애 환자 34명이 포함되었다. 정상 간기능 환자와 경도의 간장애 환자 사이에서 이 약의 노출에 있어 임상적으로 중요한 차이점은 관찰되지 않았다.

○ 생식능력

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

○ 생식독성

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

○ 수태능력

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

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

1. 진행 중인 임상시험(GEN501, MMY2002) 완료 후 최종 결과보고서를 2018.6.30.까지 제출할 것. 동 결과에 따라 허가사항이 변경될 수 있음.
2. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2에 따라 제출된 위해성관리계획(v1.0)을 이행할 것. 위해성관리계획의 평가결과를 포함하여 이행실적을 허가 후 2년까지는 매6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.
3. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음.

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	'16.06.23.					
보완요청 일자		'16.11.24.			'16.10.07.	
보완접수 일자		'17.02.28.			'17.04.05.	
최종처리 일자	'17.11.02.	'17.05.30.	'17.10.26.		'17.04.25.	

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) 제6조

[별표1] Ⅰ. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

※ 제출자료 범위는 신약에 준하여 제출여부를 확인하였으나, 희귀의약품으로 지정된 성분으로 치료적 확증 임상시험자료 미제출로 신약은 부여하지 않음

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																			
	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나																
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	×	○	○	○	○	×	○	×	○	○
면제사유	희귀의약품으로 가교자료 면제																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
      2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 이전의 치료(프로테아좀 억제제, 면역조절 제제를 포함한 3가지 치료)를 받은 다발성 골수종환자를 대상으로 실시함. 해당 적응증은 표준치료가 존재하지 않으며, 희귀로 지정되었음. 임상 2상 시험에서 다잘렉스는 임상적 유효성을 증명함에 따라 OS자료 조건부 허가함. 주입관련 반응, 간접 쿰스검사 결과 양성 등의 이상반응에 대해 사용상의 주의사항에 반영함.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 다잘렉스주
- 항 CD38 단클론 항체
- 작용기전: 다발성 골수종 환자들의 형질세포는 높은 수치의 CD38을 발현, 다라투무맙은 CD38과 결합하고, 보체의존 세포독성, mAb 의존 세포성 세포독성, 대식세포에 의한 항체의존 세포성 포식작용처럼 강력한 세포독성 면역 작동기능을 활성화하여 종양세포의 면역매개 사멸을 유도한다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 다라투무맙은 CD38 분자에 있는 항원 결정부에 결합하는 면역글로불린 G1 카파(1gG1k) 인간 단일항체이며 CD38은 뉴클레오타이드 대사체의 생산에 관여하는 멀티기능효소이자 리셉터인 45kDa type 2 막전위 당단백질
- 혈액종양에서 높은 CD38의 발현은 혈장세포뿐만 아니라 혈장세포의 악성 대응부, 다발골수종 세포들에서 보고되었고, 이로 인하여 CD 138과 합하여 환자 골수의 악성 골수종세포를 계수하기 위한 표면 표지자로 널리 사용됨.
- 종양세포의 표면에 있는 CD38에 결합하고 항체 경계의 Fc 도메인에 대한 결합, 관여 및 결찰이 Complement-Dependant Cytotoxicity(CDC), Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity(ADCC), Antibody-Dependent Cell Phagocytosis(ADCP), 종양 세포소멸, CD38 효소활동의 조절을 포함하는 여러 가지 생물학적 효과를 이끈다는 사실을 보여왔음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 다발성 골수종: 조절되지 않은 진행성 형질세포 클론 증식을 특징으로 하는 형질세포 악성 질환
- 모든 악성 종양의 1%, 혈액암의 13%를 차지한다.
- 치료: proteosome inhibitor 및 면역 조절제가 포함됨. 재발한 경우 동일한 작용기전의 약물로 다시 치료를 받으며 질환은 표준치료에 대한 불응성으로 발전함.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항과 위해성 관리계획 참고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당 사항 없음

2. 구조결정・물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 다라투무맙
- 일반명 : 다라투무맙

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(성상, 순도, 미생물한도)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 빙초산, 아세트산나트륨삼수화물, 염화나트륨, 만니톨, 폴리소르베이트20

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시)
완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 □주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(삼투압, 탁도, 순도, 폴리소르베이트20)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 제품명, 원료약품 및 그 분량, 성상, 제조방법, 포장단위, 저장방법 및 사용(유효)기간, 기준 및 시험방법, 제조원 등 품질에 관한 자료의 적절성을 검토한 결과, 타당함

3. 안전성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 장기보존시험과 가속 및 가혹시험 결과를 제출함

3.2. 완제의약품의 안정성

- 장기보존시험, 가속 및 가혹시험과 광안정성시험 결과를 제출함

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 원료의약품 - 품질의 대표성이 인정되는 공정 밸리데이션 배치의 장기보존시험 자료를 토대로, -70℃에서 제조일로부터 18개월의 사용기간을 인정함
- 완제의약품 - 품질의 대표성이 인정되는 공정 밸리데이션 배치의 장기보존시험 자료를 토대로, 2~8℃에서 제조일로부터 18개월의 사용기간을 인정함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #
반복투여 독성시험	침팬지	정맥	6주(1주1회)	0→5, 0→25	○	8754-0101

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 침팬지에 대해서는 반복투여 독성시험이 불가하여 면제됨.
- 반복투여 독성시험에서 주입관련 반응의 이상반응이 있었으며 이는 임상에서도 발생한 AE임.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

시험번호	시험제목	시험결과
GMB 3003-002	Characteristics of daratumumab binding to human CD38	용량의존적인 결합 양상, 결합 특이성 나타냄
GMB 3003-008	Binding epitopes of daratumumab and HuMab-CD38	binding specificity 제공
GMB3003-003	Induction of complementdependent cytotoxicity of CD38-specific antibodies daratumumab and HuMab-CD38	CDC 증명
GMB3003-004	Stimulation of ADCC Activity Against Daudi	ADCC 증명

	Cells	
GMB3003-115	Antibody-mediated phagocytosis contributes to the anti-tumor activity of daratumumab in lymphoma and multiple myeloma	ADCP로 인한 효과 증명함
GMB 3003-115	Contribution of Phagocytosis to In Vivo Anti-Tumor Activity	macrophage에 의해 phagocytosis 유도함
GMB3003-013	Capacity of daratumumab and HuMab-CD38 to inhibit CD38 enzyme activity	Daratumumab은 CD38의 cyclase activity를 대조군 대비 약 70% 억제
GMB3003-011	Daratumumab induces programmed cell death in vitro and in vivo via Fc gamma receptor-mediated crosslinking	crosslinking으로 인한 효능을 증명함
GMB3003-116	Daratumumab induces programmed cell death in vitro and in vivo via Fc gamma receptor-mediated crosslinking	cross linking을 통한 종양세포 사멸을 증명
GMB3003-007	Evaluation of therapy with daratumumab and HuMab-CD38 in a human lymphoma xenograft model in SCID mice using optical imaging	종양 성장 억제능 입증
GMB3003-016	Investigation of the potential agonistic effect of HuMax-CD38 on cytokine release by human PBMCs	Daratumumab의 CD38 agonistic effect를 조사하였으나 관찰되지 않았다.
GMB 3003-005	Examination of cynomolgus and rhesus monkey crossreactivity of daratumumab and HuMab-CD38	다라투무맙은 rat/mouse/monkey/rabbit/pig 조직에 대해 모두 결합하지 않았다.

5.2. 효력시험

- in vitro
  - 종양세포 표면에서의 결합력 평가
  - ADCC, CDC, ADCP, 종양세포 사멸, CD38 활성 조절에 관한 효력 시험 자료 제출
- in vivo
  - SCID mouse 림프종세포 이식 모델에서 iv 투여에 종양성장 억제 증명

5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험)

- 미실시. 다만 반복투여 독성시험에서 ECG, 호흡수, 맥박 등을 확인함

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 대체적으로 용량의존적 노출 증가

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- in vitro 및 in vivo 효력시험에서 신청 적응증에 적합한 효력 확인

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험 성적자료: 총 3건, 1상 2건, 2상 1건

6.2. 임상약리시험

임상단계	시험번호	시험목적	디자인	투여용량	대상환자	평가변수	결과
1b	MMY1002	안전성, 내약성, 용량선정	1b상, 공개	8, 16mg/kg	프로테오좀 억제제와 (AND) 면역조절제를 포함한 3차 치료 이후에도 질병이 진행한 환자	ORR, time to response	• 5명의 환자가 16mg/kg 으로 투여 받음, 이중 3명의 환자가 중단
1상	GEN501	안전성, 용량선정 ORR	1/2상 공개, 안전성	0.005-24 mg/kg	프로테오좀 억제제와 (AND) 면역조절제를 포함한 3차 치료 이후에도 질병이	안전성 내약성, ORR	• 부문1: 32명중 15명이 시험 완료, 12명(38%)은 진행질환, 5명(16%)은 이상반응으로 중단 • 8mg/kg 이상으로 시험약 투여, MTD 없음, 용량에 따른 독성

					진행한 환자		없음 • 부문2: 8,16mg/kg 에서 내약성이 좋았음, 안전성 차이 없음, • 16mg/kg 용량에서 반응이 신속하고 오래지속됨 12개월 생존률 77%
2상	MMY2002	2개 regimen의 효능을 ORR로 임증	2파트	8,16 mg/kg	프로테오좀 억제제와 (AND) 면역조절제를 포함한 3차 치료 이후에도 질병이 진행한 환자	1차 평가변수: ORR (overall response rate) 이차 평가 변수 :DOR, OS, 임상적 이익률, 반응시간, PFS, TTP 안전성 평가변수 :TEAE,실험실평가변수, 생체신호, ECOG, ECG	• 1차 중간분석 결과 part 1, 8mg/kg dose에서 6%(1명)의 환자가 반응, 16mg/kg에서 (31%)의 환자가 반응 • 16mg/kg을 투여받은 106명의 환자중 31명이 PR 이상의 반응을 보임 (ORR29.2%)

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성·안전성시험 개요

6.3.2. 핵심임상시험(pivotal studies) : MMY2002

- 시험명: 3가지 이상의 이전 요법(프로테아좀 억제제 및 IMiD 포함)을 투여 받았거나 프로테아좀 억제제 및 IMiD에 이중 불응하는 다발성 골수종 대상자에서의 다라투무맙의 유효성 및 안전성을 연구하는 공개, 다기관, 제2상 시험
- 시험목적
  - 일차 목적: 프로테아좀 억제제(PI) 및 면역조절약물(IMiD)을 포함한 3가지 이상 이전 요법을 투여 받았거나 PI 및 IMiD 제제 모두에 이중 불응하는 질환이 있는 대상자에서 전체반응률(ORR)(PR 이상)로 측정하여 다라투무맙의 유효성을 확인하고자 한다.
  - 이차목적: 다라투무맙의 안전성 및 내약성, 제2상 및 3상 약품의 약동학, 반응기간, 반응까지의 기간, 다라투무맙 치료 후의 임상효용 비율, 질병진행까지의 기간(TTP) 임상 결과, 무진행생존(PFS), 전체생존(OS), 약동학, 약력학, 다라투무맙에 대한 반응을 예측하는 생체표지자 연구, 다라투무맙에 대한 항체 생성(면역원성).
  - 가설: 다라투무맙을 투여받은 환자의 ORR의 15%를 초과한다.
- 대상질환 및 피험자수: 다발성 골수종, 최대 150명 예정, 124명 다라투무맙 치료(18명 8mg/kg, 106명 16mg/kg)
- 시험 설계: 제2상, 다기관, 공개시험, 2개 파트로 구성, 파트1을 통해 ORR이 높은 용량을 구하고, 파트2에서는 용량 확장군으로 시험.
  - [파트1] 그룹 A: 16mg/kg, 16명 배정, 그룹 B: 8mg/kg, 18명 배정

: 파트1 중간분석 이후 그룹 A에서 4명 이상이 반응함, 추가 환자 25명을 파트2로 배정

- [파트2] 환자 65명 등록

- 선정기준: 18세 이상 다발성 골수종, 3가지 이상의 이전 요법(프로테아좀 억제제 및 IMiD 포함)을 투여받았거나 프로테아좀 억제제 및 IMiD에 이중 불응함
- 평가변수
  - 일차 평가변수 반응 평가/일차 분석: ORR, 반응기간, 반응 및 최선반응까지의 기간, 임상효용비율, TTP, PFS 및 OS.
  - 안전성 평가: 보고된 이상반응, 임상실험실검사, 활력징후 측정, ECG, 신체검사, 병용약제 사용. TEAE 중증도는 NCI CTCAE v4.03으로 분류함

6.3.3 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 임상2상에서 ORR에 대한 유효성을 입증하였음. 희귀질환으로 조건부 허가 부여함.

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 관련하여 주입관련반응, 감염등의 이상반응이 발생하였으며 이를 사용상의 주의사항에 반영함.

6.4. 가교자료

- 희귀 의약품, 면제

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽 허가 2016.05.20
- 미국 허가 2015.11.16.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 유사 품목 없음

<붙임 3> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	㈜한국얀센	**허가일**	2017.11.02
제품명	다잘렉스주(다라투무맙)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v1.0
주성분 및 함량	1 바이알(5mL) 당 다라투무맙 100밀리그램 1 바이알(20mL) 당 다라투무맙 400밀리그램		
효능·효과	프로테아좀억제제와 면역조절제제를 포함하여 적어도 세 가지 치료를 받은 경우로서, 재발성 또는 불응성 다발성 골수종의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
주입관련반응	일반적인 의약품 감시활동과 함께 지속적인 모니터링	허가사항: 사용상의 주의사항에 반영
혈액형 결정(소수 항원) 간섭(간접쿰스검사 양성)	일반적인 의약품 감시활동과 함께 임상결과(감염 및 이차원발성 악성종양)의 지속적인 모니터링	허가사항: 사용상의 주의사항에 반영 교육자료 배포
2. 중요한 잠재적 위해성		
감염	일반적인 의약품 감시활동과 함께 지속적인 모니터링	허가사항: 사용상의 주의사항에 반영
장기간의 NK세포 감소	일반적인 의약품 감시활동과 함께 지속적인 모니터링	허가사항: 사용상의 주의사항에 반영
3. 중요한 부족정보		
임부 및 수유부에서의 사용	일반적인 의약품 감시활동과 함께 지속적인 모니터링	허가사항: 사용상의 주의사항에 반영
수태 능력에 대한 영향	일반적인 의약품 감시활동과 함께 지속적인 모니터링	허가사항: 사용상의 주의사항에 반영
소아 환자에서의 사용	일반적인 의약품 감시활동과	허가사항: 사용상의 주의사항에 반영

	함께 지속적인 모니터링	
중등도 또는 중증 간장애를 가진 환자에서의 사용	일반적인 의약품 감시활동과 함께 지속적인 모니터링	허가사항: 사용상의 주의사항에 반영
장기 사용(>2년)	일반적인 의약품 감시활동과 함께 지속적인 모니터링	시판 후 조사중 평가

*** 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)**