의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2017.12.21.</td><td>접수번호</td><td>20170269173</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품(□ 최초, ■ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국다케다제약(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">애드세트리스주(브렌툭시맙베도틴)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">브렌툭시맙베도틴</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td colspan="3">수입</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">- 제형 : 용액용 동결건조 분말주사
- 함량 : 1 바이알 중, 브렌툭시맙베도틴 50밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="5">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2013.05.16.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임1. 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임1. 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임1. 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">- 기 허가사항과 동일
밀봉용기, 2~8℃에서 보관, 제조일로부터 48개월</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가조건</td><td colspan="3">- 기 허가사항과 동일</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">- 유럽(EMA) : 2012.11.22. 최초 허가
- 미국(FDA) : 2011.08.19. 최초 허가</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오심사조정과</td><td>허가담당자</td><td>박지혜, 남경탁, 최영주</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과</td><td>심사담당자</td><td>강수현, 김종원, 오호정</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>-</td><td>GMP 담당자</td><td>-</td></tr>
</table>

* 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 : 붙임2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

1. 자가조혈모세포이식(Autologous Stem Cell Transplant, ASCT)을 실패하거나 자가조혈모세포이식 비대상 환자에서의 최소 두가지 이상의 이전 복합 화학요법에 실패한 호지킨림프종 환자의 치료

2. 최소 한가지 이상의 이전 복합 화학요법에 실패한 전신역형성대세포림프종 (systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma, sALCL) 환자의 치료

3. 자가조혈모세포이식 이후 재발 또는 진행의 위험이 높은(1차 치료에 불응성이거나 1차 치료 후 1년 이내에 재발한 경우 혹은 자가조혈모세포 이식 전 림프절 이외의 부분에 종양 발생) 호지킨 림프종 환자의 치료

4. 이전에 한 가지 이상의 전신요법을 받은 CD30양성 피부T세포림프종 환자의 치료

○ 용법·용량

이 약은 항암제 사용에 숙련된 의사의 감독 하에 투여해야 한다.

1. 용량 및 용량 조절

1) 용량

- 이 약은 1.8mg/kg을 3주마다 30분에 걸쳐 정맥 내 주입으로 투여한다.

신장애 및 간장애 환자는 다음에 주의하여 사용한다.

- 중증 신장애 환자에서의 권장 시작 용량은 1.2mg/kg으로 3주마다 30분에 걸쳐 정맥 내 주입으로 투여한다. 신장애가 있는 환자는 유해사례에 대해 면밀히 모니터링해야 한다.
- 간장애 환자에서의 권장 시작 용량은 1.2mg/kg으로 3주마다 30분에 걸쳐 정맥 내 주입으로 투여한다. 간장애가 있는 환자는 유해사례에 대해 면밀히 모니터링해야 한다.

- 환자의 체중이 100kg을 초과한다면, 체중 100kg에 해당하는 용량을 사용해야 한다.
- 이 약을 투여하기 전 매번 전체 혈구수를 모니터링해야 한다.
- 주입 도중 및 이후에 환자를 모니터링해야 한다.

- 치료는 질병의 진행 또는 용인할 수 없는 독성이 발생할 때까지 계속해야 한다.
- 안정적인 질병 또는 그보다 양호한 상태에 도달한 환자는 최소 8주기 그리고 최대 16주기(약 1년)를 받아야 한다.
- 자가조혈모세포이식 이후 재발 또는 진행의 위험이 높은 호지킨 림프종 환자들은 의학적 진 단에 근거하여 ASCT 후 회복 후에 치료를 시작해야 한다. 이 환자들은 최대 16주기까지의 치료를 받아야 한다.
- 이전에 이 약의 투여시 효과가 있었던 재발 및 불응성 호지킨림프종 혹은 전신역형성대세림프종환자에게 재투여시(retreatment)에는 이 약 1.8mg/kg을 3주마다 30분에 걸쳐 정맥 내주입으로 투여한다. 대신에 최종내약용량으로 투여를 시작해도 좋다.
- 피부T세포림프종 환자는 16주기까지의 치료를 받아야 한다.

2) 용량 조절

- 호중구 감소증

치료 도중 호중구 감소증이 발생한다면 투여를 연기하여 호중구 감소증을 관리해야 한다. 적절한 투여 권고사항은 아래의 표를 참조한다.

<호중구 감소증에 대한 투여 권고사항>

호중구 감소증의 중증도 등급 (징후 및 증상[CTCAE의 간략한 설명[a]])	투여 일정의 변경
1등급 (1500/mm^3 ~ < LLN 1.5 x 10^9/L ~ < LLN) 또는 2등급 (1000 ~ <1500/mm^3 1.0 ~ <1.5 x 10^9/L)	동일한 용량 및 일정으로 계속 투여
3등급 (500 ~ <1000/mm^3 0.5 ~ <1.0 x 10^9/L) 또는 4등급 (<500/mm^3 <0.5 x 10^9/L)	독성이 ≤2등급 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 투여를 보류하고, 그 다음에 동일한 용량 및 일정으로 치료를 재개[b]. 3등급 또는 4등급 호중구 감소증이 발생하는 환자의 경우 다음 주기에서 성장인자(G-CSF 또는 GM-CSF) 보충을 고려

a. NCI CTCAE v3.0을 기준으로 등급을 지정함, LLN : 정상 하한치

b. 3등급 또는 4등급 림프구 감소증이 발생하는 환자는 일시 중지 없이 치료를 계속할 수 있다.

- 말초 신경병증

치료 도중 말초 감각 또는 운동 신경병증이 나타나거나 악화되는 경우 적절한 투여 권고사항은 아래의 표를 참조한다.

<새로운 또는 악화되는 말초 감각 또는 운동 신경병증에 대한 투여 권고사항>

말초 감각 또는 운동 신경병증의 중증도 (징후 및 증상[CTCAE의 간략한 설명[a]])	용량 및 일정의 변경
1등급(기능의 상실을 동반하지 않는 감각 이상 및/또는 반사 상실)	동일한 용량 및 일정으로 계속
2등급(기능을 저해하지만 일상생활의 활동을 저해하지는 않음) 또는 3등급(일상생활의 활동을 저해함)	독성이 ≤1등급 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 투여를 보류하고, 그 이후에 1.2mg/kg의 감량된 용량으로 3주마다 치료를 재개
4등급(무능력을 유발하는 감각 신경병증 또는 생명을 위협하거나 마비를 유도하는 운동 신경병증)	치료를 중단

a. NCI CTCAE v3.0을 기준으로 등급을 지정함

2. 투여방법

이 약은 30분에 걸쳐 정맥 내 주입한다. 이 약은 정맥 내 급속 또는 일시로 투여해서는 안 된다. 이 약은 전용 정맥 내 라인을 통해 투여해야 하며 다른 의약품과 섞으면 안 된다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 진행성 다초점 백질뇌병증(Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)

이 약으로 치료받은 환자에서 진행성 다초점 백질뇌병증(PML) 및 사망을 초래하는 John Cunningham virus(JCV) 재활성화가 발생할 수 있다. PML은 여러 이전 화학요법을 받은 후 이 치료를 받은 환자에서 보고되었다. PML은 잠복 JCV의 재활성화로부터 초래되는 중추신경계의 드문 탈수초 질환이며 종종 치명적이다. PML을 시사하는 것일 수 있는 새로운 또는 악화되는 신경학적, 인지적, 또는 행동적 징후 또는 증상에 대해 환자를 면밀히 모니터링해야 한다. PML이 의심되는 경우 이 약 투여를 보류해야 한다. 제안된 PML의 평가에는 신경학 자문, 뇌의 가돌리늄-증강 자기공명영상, 중합효소 연쇄반응에 의한 JCV DNA 검출을 위한 뇌척수액 분석 또는 JCV의 증거가 있는 뇌 생검이 포함된다. 음성 JCV PCR은 PML을 배제하지 않는다. 대안적인 진단이 확립될 수 없다면, 추가 추적조사 및 평가가 필요할 수 있다. PML의 진단이 확인된다면 이 약 투여를 영구히 중단해야 한다. 의사는 환자가 인식하지 못했을 수 있는 PML을 시사하는 증상(예. 인지적, 신경학적, 또는 정신적 증상)을 특히 경계해야 한다.

2) 췌장염

이 약으로 치료받은 환자에서 급성 췌장염이 관찰되었다. 치명적 결과가 보고되었다. 급성 췌장염을 시사하는 것일 수 있는 새로운 또는 악화되는 복부 통증에 대해 환자를 면밀히 모니터링해야 한다. 환자 평가는 신체검

사, 혈청 아밀라아제 및 혈청 리파아제에 대한 실험실적 평가, 초음파 및 다른 적당한 진단법과 같은 복부 영상을 포함할 수 있다. 급성 췌장염이 의심되는 경우 이 약 투여를 보류해야 한다. 급성 췌장염으로 확진될 경우 이 약 투여를 중단해야 한다.

3) 폐독성 : 이 약을 투여받은 환자에서 폐렴, 간질성폐질환, 급성호흡곤란증후군(ARDS), 치명적 결과 등을 포함한 폐독성 사례가 보고되었다. 이 약과의 상관관계는 확립되지 않았으나 폐독성의 위험은 배제될 수 없다. 새로운 또는 악화되는 폐증상(예. 기침, 호흡곤란)이 나타날 경우에는 즉각적인 진단평가가 행해져야 하며 환자는 적절하게 치료되어야만 한다. 진단평가기간 동안 및 증상의 개선이 있을 때까지 이 약의 투여 중단을 고려한다.

4) 중대한 감염 및 기회감염

이 약으로 치료받은 환자에서 폐렴, 포도알균혈증, 패혈증/패혈성 쇼크(치명적 결과 포함) 및 대상포진과 같은 중대한 감염, 그리고 사람 폐포자충 폐렴 및 구강 칸디다증과 같은 기회감염이 보고되었다. 중대한 감염 및 기회감염의 출현 가능성에 대해 환자들을 치료 도중 신중하게 모니터링해야 한다.

5) 주입 관련 반응

즉각적 및 지연된 주입 관련 반응 그리고 아나필락시스 반응이 보고되었다. 주입 도중 및 이후에 환자를 신중하게 모니터링해야 한다. 아나필락시스 반응이 발생한다면, 이 약 투여를 즉시 영구적으로 중단해야 하며 적절한 의학적 요법을 실시해야 한다. 주입 관련 반응이 발생한다면, 주입을 일시 중지하고 적절한 의학적 관리를 시행해야 한다. 증상 소실 후 더 느린 속도로 주입을 재개할 수 있다. 이전에 주입 관련 반응을 경험한 환자는 후속 주입을 위해 사전 투약을 해야 한다. 사전 투약은 파라세타몰, 항히스타민제 및 코르티코스테로이드를 포함할 수 있다. 주입 관련 반응은 브렌툭시맙베도틴에 대한 항체가 있는 환자에서 더 빈번하고 더 중증이다.

6) 종양 용해 증후군

이 약 사용 시 종양 용해 증후군(Tumour lysis syndrome)이 보고되었다. 급속하게 증식하는 종양 및 높은 종양 부담이 있는 환자는 종양 용해 증후군의 위험이 있다. 이러한 환자는 면밀히 모니터링해야 하며 최적의 의료 관행에 따라 관리해야 한다. 종양 용해 증후군의 관리에는 집중적인 수분 공급, 신기능의 모니터링, 전해질 비정상의 수정, 항 고뇨산혈증 요법 등이 포함될 수 있다.

7) 말초 신경병증

이 약 치료는 감각 및 운동 말초 신경병증을 유발할 수 있다. 2상 임상시험에서 투여 전 말초 신경병증 발생률은 24%였으며, 투여 후 이 약으로 유발된 신경병증은 56%였다. 이 약으로 유발된 말초 신경병증은 이 약에 대

한 누적 노출의 영향인 것이 일반적이며 대부분의 경우 가역적이다. 2상 임상시험에서, 최종 평가 시점에 환자의 대다수가(62%) 말초 신경병증 증상이 개선 또는 해소되었다. 말초 신경병증을 보고한 환자들의 경우, 환자의 9%에서 이 약 치료 중단이 발생했고, 8%에서 용량 감량이 보고되었으며, 13%에서 투약 지연이 발생했다.

이 약을 재투여한 재발 또는 불응성의 호지킨림프종 혹은 전신역형성대세림프종환자에서 투여 전 말초 신경병증 발생률은 48%였고, 투여 후 이 약으로 유발된 신경병증은 69%였다. 최종 평가 시점에 환자의 대다수가(80%) 말초 신경병증 증상이 개선 또는 해소되었다. 말초 신경병증을 보고한 환자들의 경우, 환자의 21%에서 이 약 치료 중단이 발생했고, 34%에서 용량 감량이 보고되었다.

감각저하, 감각과민, 감각이상, 불편, 작열감, 신경병성 통증 또는 쇠약과 같은 신경병증의 증상에 대해 환자를 모니터링해야 한다. 새로운 또는 악화되는 말초 신경병증을 경험하는 환자는 이 약의 투약 지연 및 용량 감량 혹은 치료의 중단을 필요로 할 수 있다.

8) 혈액학적 독성

이 약 사용 시 3등급 또는 4등급 빈혈, 혈소판 감소증 및 장기(≥1주) 3등급 또는 4등급 호중구 감소증이 발생할 수 있다. 각 용량을 투여하기에 앞서 전체 혈구수를 모니터링해야 한다.

9) 발열성 호중구 감소증

이 약 치료 시 발열성 호중구 감소증(절대 호중구 수 $<1.0 \times 10^9/L$, 열 ≥ 38.5° C)을 동반하면서 임상적으로 또는 미생물학적으로 기록된 감염이 없는 기원 불명의 열)이 보고되었다. 이 치료의 각 용량을 투여하기에 앞서 전체 혈구수를 모니터링해야 한다. 환자를 열에 대해 면밀히 모니터링해야 하며 발열성 호중구 감소증이 발생한다면 최적의 의료 관행에 따라 관리해야 한다.

10) 스티븐스-존슨 증후군, 독성표피괴사용해

이 약 사용 시 스티븐스-존슨 증후군(Stevens-Johnson syndrome)과 독성표피괴사용해(toxic epidermal necrolysis)가 보고되었다. 치명적 결과가 보고되었다. 스티븐스-존슨 증후군 또는 독성표피괴사용해가 발생하면 이 약 치료를 중단해야 하며 적절한 의학적 요법을 실시해야 한다.

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분이나 부형제에 과민반응이 있는 환자

2) 블레오마이신(Bleomycin)과 이 약의 병용은 폐독성을 유발한다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 간기능 : ALT(alanine aminotransferase), AST(aspartate aminotransferase)의

상승시 간독성이 보고되었다. 치명적인 결과를 포함하여 간독성의 심각한 사례도 발생하였다. 기존 간 질환자이거나, 다른 영향을 줄 수 있는 질환(comorbidities), 약물(concomitant medication)이 위험을 증가시킬 수 있다. 이 약을 투여받는 환자에서 정기적으로 간기능을 모니터링해야 한다. 간독성이 발생한 환자들은 이 약 투여의 지연, 용량조절, 투약중지를 요청할 수 있다.

2) 고혈당증 환자 : 당뇨병의 병력이 있거나 또는 없으며 체질량지수(BMI)가 상승한 환자의 임상시험 도중 고혈당증이 보고되었다. 모든 고혈당증 경험 환자들에 대해 혈청 포도당을 면밀히 모니터링해야 한다. 항당뇨 치료를 적절하게 실시해야 한다.

3) 신장애 및 간장애 환자 : 신장애 및 간장애가 있는 환자들의 사용 경험은 제한적이다. 이용 가능한 자료에 의하면 MMAE(monomethyl auristatin E) 청소율은 중증 신장애와 간장애에 의해, 그리고 낮은 혈청 알부민 농도에 의해 영향을 받을 수 있는 것으로 나타났다.

4) 위장관합병증

이 약을 투여받은 환자에서 장폐쇄, 장폐색, 장염, 호중구감소성 장염, 미란, 궤양, 천공, 출혈, 치명적 결과를 일으키는 것들을 포함하는 위장관 합병증이 보고되었다. 장 천공 중 일부 사례는 기저질환인 림프종과 관련된 것으로 보고되었다. 새로운 소화기 증상이 있거나 기존 증상이 악화될 경우 즉각적인 진단평가와 처치를 적절히 수행한다.

4. 약물이상반응

1) 안전성 프로파일의 요약

이 약의 안전성 프로파일은 이용 가능한 임상시험 자료, Named Patient Program(NPP)* 및 지금까지의 시판 후 사용경험을 기반으로 하고 있다. 아래의 내용 및 표에 기재된 이상사례의 빈도는 임상시험으로부터 생성된 자료를 기반으로 결정되었다.

* Named Patient Program : 품목허가 전 환자의 요청에 의한 사용

이 약은 허가용 2상 임상시험(SG035-0003 and SG035-0004)에서 재발 또는 불응성의 호지 킨림프종 혹은 전신역형성대세포림프종 환자 160명에게 단독요법으로 투여되었다. 투여횟수 의 중간값은 재발 또는 불응성의 호지킨림프종환자에서는 9번, 재발 또는 불응성의 전신역형성대 세포림프종 환자에서는 7번 이었다. (투여횟수의 범위 1～16)

이 약은 재발 또는 불응성의 호지킨림프종 환자 21명과 재발한 전신역형성대세포림프종 환자 8 명에게 반복투여되었다.(retreatment) (SGN35-006) 투여횟수의 중간값은 7이었다. (투여횟 수의 범위 2～37)

이 약은 무작위, 위약대조 3상 임상시험(SGN35-005)에서 자가조혈모세포 이식 후 재발 또는 진행의 위험이 있는 환자 329명 중 167명에게 단독요법

으로 투여되었다. 대조군 및 시험군에서 투여횟수의 중간값은 15였다.

이 약은 무작위, 오픈라벨, **3상 대조** 임상시험에서 피부T세포림프종 환자 128명 중 66명에게 단독요법으로 투여되었다. 투여횟수의 중간값은 12였다. (투여횟수의 범위 **1-16**)

호지킨림프종, 역형성대세포림프종, 피부T세포림프종 임상시험(SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001 and C25007)에서 이 약이 단독요법으로 사용된 자료에서 가장 흔한 이상사례(10%이상)는 말초 감각 신경병증, 오심, 피로, 설사, 열, 상기도감염, 호중구 감소증, 발진, 기침. 구토, 관절통, 말초 운동 신경병증, 주입관련 반응, 소양증, 변비, 호흡곤란, 체중감소, 근육통, 복통이었다.

이 약을 재투여한(retreatment) 환자들에서 보고된 이상사례의 종류나 빈도는 기존 2상의 9%에 비해 28%로 더 높게 나타난 말초 운동 신경병증을 제외하고는 기존의 2상 임상시험과 동일한 안정성 프로파일을 나타냈고, 대부분 grade 2였다. 환자들에서 관절통과 grade 3의 빈혈, 요통이 기존 2상 임상시험에 비해 높은 발생율을 나타냈다.

2상과 3상 임상시험에서 보고된 이상사례는 다음과 같았다.

이 약으로 치료받은 환자의 10%에서 중대한 감염 및 기회감염이 보고되었다.

중대한 약물이상반응은 다음과 같았다 : 폐렴, 급성 호흡곤란 증후군, 두통, 호중구 감소증, 혈소판 감소증, 변비, 설사, 구토, 오심, 열, 말초 운동 신경병증 및 말초 감각 신경병증, 고혈당증, 탈수초 다발성 신경병증, 종양 용해 증후군 및 스티븐스-존슨 증후군.

이 약을 투여받은 환자 중 24%가 이상사례로 치료를 중단했다. 2% 이상 호지킨림프종(HL) 또는 전신역형성대세포림프종(sALCL) 환자들에서 치료 중단을 초래한 중대한 이상사례는 말초 감각 신경병증 및 말초 운동 신경병증이었다. 환자의 15%가 말초 신경병증으로 치료를 중단하였다. 호중구감소증으로 치료를 중단한 환자는 없었다.

임상 1상 용량증가시험 및 임상 약리시험(15명)과 Named Patient Program(26명)에서 자가 줄기세포 이식을 받지 않았고 3주마다 권장 용량 1.8mg/kg으로 치료받은 재발 또는 불응성 호지킨림프종 환자에서의 안전성 자료는 2상 임상시험의 안전성 프로파일과 일치했다.

2) 이상사례 목록표

이 약에 대한 이상사례를 MedDRA 신체기관분류에 따라 나열하였다(아래 표 참조). 각 신체기관분류 내에서, 이상사례는 다음과 같은 빈도 범주 하에 나열하였다

: 매우 흔하게(≥1/10); 흔하게(≥1/100 부터 <1/10); 흔하지 않게(≥1/1,000 부터 <1/100); 드물게(≥1/10,000 부터 <1/1,000); 매우 드물게(<1/10,000); 알

려지지 않은(이용 가능한 자료로부터 빈도를 추정할 수 없음).

<이 약 투여시 보고된 이상사례>

신체기관분류	이상사례
감염 및 기생충 감염	
매우 흔하게	감염*
흔하게	패혈증/패혈성 쇼크, 상기도 감염, 대상포진, 폐렴
흔하지 않게	구강 칸디다증, 사람 폐포자충 폐렴, 포도알균 세균혈증
빈도가 알려지지 않은	진행성 다초점 백질뇌병증
혈액 및 림프계 장애	
매우 흔하게	호중구 감소증
흔하게	빈혈, 혈소판 감소증
빈도가 알려지지 않은	발열성 호중구 감소증
면역계 장애	
빈도가 알려지지 않은	아나필락시스 반응
대사 및 영양 장애	
흔하게	고혈당증
흔하지 않게	종양 용해 증후군
신경계 장애	
매우 흔하게	말초 감각 신경병증, 말초 운동 신경병증
흔하게	어지럼증
흔하지 않게	탈수초 다발성 신경병증
호흡기, 흉부 및 종격 장애	
흔하게	기침, 호흡곤란
위장관 장애	
매우 흔하게	오심, 설사, 구토, 변비, 복통
빈도가 알려지지 않은	급성 췌장염
간담도 장애	
흔하게	ALT/AST 상승
피부 및 피하 조직 장애	
매우 흔하게	발진, 가려움증
흔하게	탈모
드물게	스티븐스-존슨 증후군*, 독성표피괴사용해
근골격 및 결합조직 장애	
매우 흔하게	관절통, 근육통
흔하게	요통
전신 장애 및 투여 부위 상태	
매우 흔하게	피로, 열, 주입-관련 반응*[a,]
흔하게	오한
임상	
매우 흔하게	체중감소

*MedDRA 선호 용어 이용

a. 주입 관련 반응은 전체 환자의 13%에서 발생하였다.

이 약을 투여받은 환자에서 다음의 이상사례가 보고되었고, 사용상의 주의사항에서 자세히 기술되었다.

* 진행성 다초점 백질뇌병증(Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)
* 폐독성 (치명적 결과를 포함)
* 중대한 감염 및 기회감염 (치명적 결과를 포함)
* 아나필락시스를 포함하는 주입 관련 반응
* 종양 용해 증후군
* 스티븐스-존슨 증후군, 독성표피괴사용해 (치명적 결과를 포함)
* 위장관 합병증 (치명적 결과를 포함)
* 간독성 (치명적 결과를 포함)

3) 선정된 이상사례의 설명

5%가 넘는 환자에서 최대 3주의 투약 지연을 초래한 이상사례는 호중구 감소증및 말초 신경병증(17%)이었고, 호중구 감소증으로 인한 용량 감량은 없었다. 그리고 5%가 넘는 환자에서 용량 감소를 초래한 이상사례는 말초 신경병증(15%)이었다. 이 치료 시 중증의 장기(≥1주) 호중구 감소증이 발생할 수 있으며 이는 환자에게 중대한 감염발생 위험을 증가시킬 수 있다. 3등급 또는 4등급 호중구 감소증의 지속기간 중간 값은 길지 않았다(1주). 환자의 2%가 7일 이상 지속되는 4등급 호중구 감소증이 있었다. 3등급 또는 4등급 호중구 감소증이 있는 2상 임상시험 환자의 절반 미만에서 일시적인 감염이 있었고, 일시적인 감염의 대다수가 1등급 또는 2등급이었다. 말초 신경병증을 경험한 환자에서, 치료 종료부터 최종 평가까지의 추적조사기간 중간값은 약 10주였다. 최종 평가 시점에, 말초 신경병증을 경험한 환자 84명 중 62%가 말초 신경병증 증상이 소실 또는 개선되었다. 모든 건에 대하여 발생부터 소실 또는 개선까지의 시간 중간값은 6.6주였다(범위는 0.3주부터 54.4주까지).

임상시험과 시판 후에 이 약 사용 시 스티븐스-존슨 증후군(Stevens-Johnson syndrome)과 독성표피괴사용해(toxic epidermal necrolysis)가 보고되었다. 치명적 결과가 보고되었다

2상 임상시험 외에서 다음의 이상사례가 보고되었다.

PML이 보고되었다.

급성 췌장염(치명적 결과 포함)이 보고되었다. 새로운 또는 악화되는 복부 통증을 나타내는 환자에 대해 급성 췌장염 진단을 고려해야 한다.

아나필락시스 반응이 보고되었다. 아나필락시스 반응의 증상은 두드러기, 혈관 부종, 저혈압 및 기관지 연축을 포함할 수 있지만 이에 국한되지 않는다.

발열성 호중구 감소증이 보고되었다. 1상 용량 증량 임상시험에 등록된 환자 1명이 브렌툭시맙베도틴 3.6mg/kg의 단회 용량을 투여 받은 후 5등급 발열성 호중구 감소증을 경험했다.

4) 면역원성

임상시험에서 환자들이 민감한 전기화학발광 면역분석법(Electrochemiluminescent 항약물항체(anti-therapeutic antibodies, ATA)에 대해 검사한 환자들 중 35~47%에서 항체가 발생했다. 중화항체가 보고된 임상시험에서 ATA양성 환자의 30%~83%에 중화항체가 있었다. 지속적으로 항약물 항체가 양성인 경우, 일시적으로 양성이거나 음성인 환자들에 비해 주입 관련 반응이 더 높게 나타났다. 이 약에 대한 항체의 존재는 혈청 브렌툭시맙베도틴 수치의 임상적으로 유의한 감소와 상관관계가 없었으며 이 약의 유효성 감소를 야기하지 않았다.

5. 일반적 주의

1) 균상식육종(MF)와 피부원발성 역형성대세포림프종(pcALCL) 이외의 CD30 양성 피부T세포림프종 아형에서의 치료효과의 정도는 높은 수준의 근거자료 부족으로 명확하지 않다.

이 약에 대한 두 가지 단독군 2상 임상시험에서 세자리증후군(SS), 림프종모양구진증(LyP), 혼합형 피부T세포림프종에 대해 유효성이 나타났다. 이 자료를 통해 다른 아형의 CD30양성 피부T세포림프종에 대한 유효성과 안전성을 추론할 수 있다. 다른 CD30양성 피부T세포림프종의 경우 환자 별로 잠재적인 유익성-위해성을 고려하여 주의해서 투여해야 한다.

2) 부형제의 나트륨 함유

이 약은 투여량 당 나트륨을 최대 2.1mmol(또는 47mg)을 함유한다. 나트륨식이 통제 중인 환자의 경우 고려해야 한다.

3) 운전 및 기계사용 능력에 대한 영향

이 약은 운전 및 기계사용 능력에 가벼운 영향을 미칠 수 있다.

6. 상호작용

1) CYP3A4 경로를 통해 대사되는 의약품과의 상호작용(CYP3A4 억제제/유도제)

강력한 CYP3A4 및 P-gp 억제제인 케토코나졸과 이 약의 병용은 항-미세소관제인 MMAE에 대한 노출을 약 73% 증가시켰으며, 이 약에 대한 혈장 노출을 변화시키지 않았다. 따라서 강력한 CYP3A4 및 P-gp 억제제와 이 약의 병용은 호중구 감소증의 발생을 증가시킬 수 있다.

강력한 CYP3A4 유도제인 리팜피신과 이 약의 병용은 이 약에 대한 혈장

노출을 변화시키지 않았다. 그러나 MMAE의 노출은 약 31% 감소시켰다. CYP3A4 기질인 미다졸람과 이 약의 병용은 미다졸람의 대사를 변화시키지 않았다. 따라서 이 약은 CYP3A4 효소에 의해 대사되는 약물에 대한 노출을 변화시킬 것으로 예상되지 않는다.

7. 임부, 수유부, 가임여성 및 남성에 대한 투여

1) 가임기 여성 : 가임기 여성은 이 약 치료 도중 그리고 치료 후 6개월까지 두 가지의 효과적인 피임법을 사용해야 한다.
2) 임부 : 임신한 여성에서 이 약을 사용한 자료는 없다. 동물 연구에서는 생식 독성을 나타냈다. 이 약은 임부에 대한 유익성이 태아에 대한 잠재적인 위험을 상회하는 경우가 아니라면 임신 중에 사용해서는 안 된다. 임신 여성이 치료를 받아야 할 필요가 있는 경우 태아에 대한 잠재적인 위험에 대해 알려야 한다.
3) 수유부 : 이 약 또는 그 대사체가 사람 유즙으로 분비되는지 여부에 대한 자료는 없다. 신생아/유아에 대한 위험을 배제할 수 없다. 영유아에 대한 수유의 잠재적인 위험 및 수유부에 대한 유익성을 고려하여 수유를 중단할 것인지 또는 이 요법을 중단/금지할 것인지 여부를 결정해야 한다.
4) 생식능력 : 비임상 연구에서, 이 약의 투여는 고환 독성을 보였으며, 남성 생식능력을 변화시킬 수 있다. MMAE는 수적 이상(aneugenic)을 갖게 하는 성질이 있는 것으로 나타났다. 따라서 이 약으로 치료 받고 있는 남성에게 치료 전에 정액 검체를 냉동 보관하도록 조언한다. 이 약으로 치료 받고 있는 남성은 치료 중 및 최종 투약 후 최대 6개월 동안 임신의 가능성에 주의하도록 한다.

8. 소아에 대한 투여

18세 미만 소아의 안전성 및 유효성은 아직 확립되지 않았으나, 비임상 연구에서 흉선 고갈이 관찰되었다.

9. 고령자에 대한 투여

65세 이상인 고령 환자에서 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

10. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여에 대한 알려진 해독제는 없다. 과량투여의 경우, 환자를 이상사례에 대하여, 특히 호중구 감소증에 대하여 면밀히 모니터링해야 하며 적절한 치료를 실시해야 한다.

11. 적용상의 주의

1) 주사제 조제에 대한 지시사항

반드시 각 바이알을 주사용수 10.5ml를 사용하여 용해해야 하며, 이 때 최종 농도는 5mg/ml가 된다. 각 바이알에는 이 약 55mg을 제공하는 10%의 과량이 들어있으며, 용해된 용액의 총 부피는 11ml가 된다.

① 주사용수 주입방향을 바이알의 벽을 향하도록 하고 덩어리나 분말을 직접 향하지 않도록 한다.

② 용해를 돕도록 바이알을 부드럽게 빙빙 돌린다. 흔들어서는 안 된다.

③ 바이알 안의 용해된 용액은 맑거나 약간 유백광을 내는 무색의 용액으로 최종 pH는 6.6이다.

④ 용해된 용액을 외래성 이물질 또는 변색에 대하여 시각적으로 검사해야 한다. 둘 중 하나라도 이상이 관찰되는 경우, 의약품을 폐기한다.

2) 주입 용액의 조제

이 약을 최종 농도 0.4-1.2mg/ml에 도달하도록 적절한 양의 용해한 약을 바이알로부터 뽑아내어 0.9% 생리식염주사액을 포함하는 주입 백에 첨가한다. 권장 희석액 부피는 150ml이다. 또한 용해한 이 약은 주사용 5% 포도당 용액 또는 유산화 링거 주사액(Lactated Ringer's)으로 희석할 수 있다.

이 약을 첨가한 용액을 혼합하기 위해서 백을 부드럽게 뒤집는다. 흔들어서는 안 된다.

희석 조제할 양을 뽑아낸 후 바이알에 남은 부분은 반드시 내부 규칙에 따라 폐기해야 한다.

조제된 이 약 주입 용액 또는 정맥 내 주입 세트에 다른 의약품을 섞어서는 안 된다. 주입 라인은 0.9% 생리식염주사액, 주사용 5% 포도당 용액, 또는 유산화 링거 주사액으로 씻어내야 한다. 희석 후, 이 약 용액을 권장 주입 속도로 즉시 주입한다. 조제부터 주입까지 용액의 총 보관 시간은 24시간을 초과해서는 안 된다.

3) 투여량 결정

- 희석할 이 약의 총 용량(ml)을 결정하기 위한 계산

  참고 : 환자의 체중이 100kg을 초과한다면, 용량 계산은 100kg을 사용해야 한다. 최대 권장 용량은 180mg이다.

- 필요한 이 약 바이알의 총 수를 결정하기 위한 계산

<체중이 60kg부터 12kg까지의 범위인 경우 이 약 권장 용량(브렌툭시맙베도틴 1.8mg/kg)을 투여받는 환자에 대한 계산의 예>

환자 체중 (kg)	총 용량 = 환자 체중 × 권장 용량(1.8mg/kg[a])	희석할 총 부피[b] = 총 용량 ÷ 용해된 바이알 농도(5mg/ml)	필요한 바이알의 수 = 희석할 총 부피 ÷ 바이알 당 총 부피(10ml/바이알)
60kg	108mg	21.6ml	바이알 2.16개
80kg	144mg	28.8ml	바이알 2.88개
100kg	180mg	36ml	바이알 3.6개
120kg[c]	180mg[d]	36ml	바이알 3.6개

a. 용량 감량의 경우, 계산을 위해 1.2mg/kg을 사용한다.

b. 희석액 150ml에 희석하여 3주마다 30분에 걸쳐 정맥 내 주입으로 투여한다.
c. 환자의 체중이 100kg을 초과한다면, 용량 계산은 체중 100kg 시 투여용량을 사용해야 한다.
d. 최대 권장 용량은 180mg이다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 빛으로부터 보호하기 위해 외부 상자에 바이알을 보관한다.
2) 항암제의 적절한 취급 및 폐기 절차를 고려해야 한다.
3) 이 약을 취급하는 내내 적절한 무균 기법을 따라야 한다.
4) 이 약은 1회용이다. 모든 미사용 의약품 또는 폐기물은 현지 요건을 준수하여 폐기해야 한다.
5) 미생물학적 관점에서 이 약은 조제/희석 후 즉시 사용해야 한다. 그러나 2~8℃에서 24시간 동안 물리 화학적으로 안정하다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 2~8℃에서 보관, 제조일로부터 48개월

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 검토이력

구 분	품목(변경) 허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	'17.12.21.	'17.12.21.	-	-	-	-
보완요청 일자	'18.02.14.	'18.02.12.	-	-	-	-
보완접수 일자	'18.04.16.	'18.04.18.	-	-	-	-
최종처리 일자	'18.05.21. ('18.05.25.)	'18.05.11.	-	-	-	-

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) 제6조
[별표1] Ⅱ. 자료제출의약품 2)당해품목 허가변경 1. 새로운 효능・효과

구분 \ 제출자료	자 료 번 호																																			
	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	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	△	x	○	x	○	○
제출여부	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	○
면제사유	5. 약리작용에 관한 자료 중 가. 효력시험 자료는 자료제출증명서로 갈음함. 제4호가목 효력시험 및 다목 흡수, 분포, 대사 및 배설시험 자료는 기 허가시 제출된 자료로 갈음																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
5. 약리작용에 관한 자료
   가. 효력시험자료
   나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료
   다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
   라. 기타 약리작용에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
   나. 가교자료
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- pcALCL, MF에 대한 임상시험 수행자료를 제출, 관련한 유효성 및 안전성을 증명하였다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 애드세트리스주: SGN-35(브렌툭시맙베도틴)는 항체 결합의약품(antibody-drug conjugate, ADC) 으로서 3가지 구성요소로 구성됨 : 1) cAC10, 인체 특이적인 CD30 항체, 2) 항-미세튜불린 제제 monomethyl auristatin E(MMAE) 및 3) 단백효소-절단가능한 연결부위로서 MMAE 와 cAC10 공유결합으로 연결됨.

1.2. 기원 및 개발경위

- 작용기전: SGN-35는 세포표면 CD30에 ADC가 결합하여 ADC-CD30 복합체가 내재화된다. 이후 리소좀 부위로 이송, 세포내에서 활성 물질로 정의되는 MMAE가 단백가수분해 절단을 통하여 방출된다. MMAE가 튜블린에 결합하여 세포 내의 미세튜블린 네트워트를 방해하여 세포 주기를 정지시키고 CD30 표현 종양세포의 세포사멸을 일으킨다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 질환 개요: (CTCL(피부T세포림프종) 악성 T세포가 피부에 이상축적되어 발생하는 질환으로 발진, 플라크, 종양등을 형성, 비호지킨 림프종에 속한다. 균상식육종(MF), pcALCL등을 포함, 균상식균종이 전체의 44%, 세자리 증후군이 3%, pcALCL이 3%를 차지함
- 국내 기허가제품

1) 로페론-에이프리필드주300만단위(인터페론알파-2에이) 유전자재조합의약품, 한국로슈
- 전문의약품
- 2003-05-16 최초 허가
- 피부 T-세포림프종 (이전 요법에 관한 내용 없음)

2) 졸린자캡슐(보리노스타트) 화학의약품, 한국엠에스디
- 전문, 희귀의약품
- 2012-03-26 최초 허가
- 두 가지의 전신요법을 사용중이거나 사용한 후, 진행성이거나 지속성 또는 재발성인 피부 T세포 림프종 (Cutaneous T-Cell Lymphoma, CTCL) 환자의 피부 병변의 치료
- 희귀로 인정, 임상2상, ORR자료 만으로 국내 허가

☞ 급성 백혈병, 비호지킨림프종, 육종 T세포림프종)

5. 약리작용에 관한 자료

- 최초 허가 시 기검토 되어 면제 가능함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
Efficacy and Safety				
의사 선택 약물(메토트렉세이트 또는 벡사로텐)와 비교하여 CD30-양성 피부T세포림프종 환자를 대상으로 브렌툭시맙 베도틴(SGN-35)을 사용한 무작위배정 3상 공개 시험(ALCANA)				
3상	CD30-양성 피부T세포림프종 환자	1.8mg/kg, iv, Q3W	ORR4	CD30-양성 피부T세포 림프종 환자에게 3주마다 1.8mg/kg으로 투여한 결과 ORR4에서 임상적으로 우월한 유효성을 나타내었으며 관리가능한 이상반응을 나타내었다.

- 시험명: : 의사 선택 약물(메토트렉세이트 또는 벡사로텐)와 비교하여 CD30-양성 피부T세포림프종 환자를 대상으로 브렌툭시맙 베도틴(SGN-35)을 사용한 무작위배정 3상 공개 시험(ALCANA)
- 임상단계: 3상
- 시험 목적

- 1차 목표:

: 대조군 요법에서 얻은 결과에 비해 CD30+ 균상식육종(MF) 환자 또는 1차 피부역형성대세포림프종(pcALCL) 환자에게 브렌툭시맙 베도틴을 투여했을 때 최소 4개월간 지속되는 객관적 반응률(ORR)을 결정한다.

- 주요 2차 목표:

: 대조군 요법에서 얻은 결과 대비 브렌툭시맙 베도틴을 사용했을 때 완전 관해율(CR)을 결정한다.

: 대조군 요법에서 얻은 결과 대비 브렌툭시맙 베도틴을 사용했을 때 무진행 생존율(PFS)을 결정한다.

: 대조군 요법에서 얻은 결과 대비 브렌툭시맙 베도틴을 사용했을 때 치료 동안 증상 부하를 결정한다.

- 피험자 수

- 전체 131명, ITT 128명, 계획서 순응 117명

- 디자인

- 다기관, 무작위배정 공개 임상

- 환자는 1투여군 또는 2투여군으로 1:1 무작위 배정, 시험약 또는 대조약으로 치료

- 유효성

- ITT군에서 ORR4 개선: 56.3% vs 12.5% (p<0.001)

- ITT군에서 CR개선: 15.6% vs 1.6%(p=0.0046)

- ITT군에서 PFS 개선: 16.7개월 vs 3.5개월 (<0.001)

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 1차 유효성 평가변수 만족함, 통계적으로 유의미한 유효성 입증

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 중대한 이상반응 발생률 및 사망률은 대조약과 차이가 없었으며 과거에 수행하였던 임상시험과 유사한 수준의 안전성을 나타냄

6.5. 임상에 대한 심사자의견

	신청사항	시정사항	시정근거
효능효과	이전에 한 가지 이상의 전신요법을 받은 피부T세포림프종 환자의 치료	이전에 한 가지 이상의 전신요법을 받은 CD30양성 피부 T 세포 림프종의 치료	제출한 임상시험의 선정기준을 참고함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- FDA

- 2011.08.19. 최초허가

- 2017.11.09. 적응증 추가

- EMA

- 2012.11.22. 최초허가

- 2017.12.15. 적응증 추가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당없음(최초 허가 시 확인)