의약품 품목 변경허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2020-09-30</td><td>접수번호</td><td colspan="2">20200208962
20200208963</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="4">신약(변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="4">암젠코리아유한회사</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="4">키프롤리스주60밀리그램(카르필조밉)
키프롤리스주30밀리그램(카르필조밉)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="4">카르필조밉</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td colspan="2">■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="4">1바이알 중 카르필조밉 (별규) 61.8밀리그램
1바이알 중 카르필조밉 (별규) 32밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="4">이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발성골수종 환자의 치료를 위한 다음 약물과의 병용요법:
• 레날리도마이드 및 덱사메타손 또는
• 덱사메타손 또는
• 다라투무맙 및 덱사메타손</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="4">
1. 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법
이 약은 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법으로 표 1과 같이 3주 동안 매주 2일 연속으로 10분 동안 정맥내 주입으로 투여 후 12일간 휴약하여 총 28일을 1치료주기로 한다. 이 약은 첫 번째 주기의 1일, 2일에 20 mg/m^{2}을 시작용량으로 투여하는 것이 권장된다. 내약성이 좋은 경우 첫 번째 주기의 8일에 용량 27 mg/m^{2}로 증량한다. 13주기부터는 8일과 9일에 이 약의 투여를 하지 않는다. 18주기 이후에는 이 약의 투여를 중단한다. 레날리도마이드는 1~21일에 25 mg을 경구 투여하고, 덱사메타손은 28일 주기의 1일, 8일, 15일, 22일에 40 mg을 경구 또는 정맥투여한다.

표 1. 이 약 20/27 mg/m^2 주 2회(10분 동안 정맥내 주입)와 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법
<table>
<tr><td></td><td colspan="11">1주기</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">1주</td><td colspan="3">2주</td><td colspan="3">3주</td><td colspan="2">4주</td></tr>
<tr><td></td><td>1일</td><td>2일</td><td>3–7일</td><td>8일</td><td>9일</td><td>10–14일</td><td>15일</td><td>16일</td><td>17–21일</td><td>22일</td><td>23–28일</td></tr>
<tr><td>이 약 (mg/m^2)</td><td>20</td><td>20</td><td>-</td><td>27</td><td>27</td><td>-</td><td>27</td><td>27</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>덱사메타손 (mg)</td><td>40</td><td>-</td><td>-</td><td>40</td><td>-</td><td>-</td><td>40</td><td>-</td><td>-</td><td>40</td><td>-</td></tr>
<tr><td>레날리도마이드</td><td colspan="9">1일~21일에 25 mg</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="11">2~12주기</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">1주</td><td colspan="3">2주</td><td colspan="3">3주</td><td colspan="2">4주</td></tr>
<tr><td></td><td>1일</td><td>2일</td><td>3–7일</td><td>8일</td><td>9일</td><td>10–14일</td><td>15일</td><td>16일</td><td>17–21일</td><td>22일</td><td>23–28일</td></tr>
<tr><td>이 약 (mg/m^2)</td><td>27</td><td>27</td><td>-</td><td>27</td><td>27</td><td>-</td><td>27</td><td>27</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>덱사메타손 (mg)</td><td>40</td><td>-</td><td>-</td><td>40</td><td>-</td><td>-</td><td>40</td><td>-</td><td>-</td><td>40</td><td>-</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

레날리도마이드	1일~21일에 25 mg										-	-
	13주기 및 그 이후[a]											
	1주			**2주**			**3주**			**4주**		
	1일	**2일**	**3–7일**	**8일**	**9일**	**10–14일**	**15일**	**16일**	**17–21일**	**22일**	**23–28일**	
이 약 (mg/m²)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-	
덱사메타손 (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	
레날리도마이드	1일~21일에 25 mg										-	-

[a] 이 약은 18주기에 걸쳐 투여하며, 레날리도마이드 및 덱사메타손은 그 이후에도 계속 투여한다

질병이 진행되거나 수용하지 못할 독성이 발생하기 전까지 치료를 계속한다. 레날리도마이드 및 덱사메타손의 허가사항에서 병용이 필요할 수 있는 항응고제와 제산제의 예방적 사용과 같은 기타 병용약물에 관한 사항을 참조한다.

2. 덱사메타손과의 병용요법

주 2회 20/56 mg/m^2 요법(30분 동안 정맥내 주입)

이 약은 덱사메타손과의 병용요법으로 표 2와 같이 3주 동안 매주 2일 연속으로 30분 동안 정맥내 주입으로 투여 후 12일간 휴약하여 총 28일을 1치료주기로 한다. 이 약은 첫 번째 주기의 1일, 2일에 20 mg/m^{2}을 시작용량으로 30분 동안 정맥내 주입하는 것이 권장된다. 내약성이 좋은 경우 첫 번째 주기의 8일에 용량 56 mg/m^{2}로 증량한다. 매 28일 주기의 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23일에 덱사메타손 20 mg을 경구 또는 정맥투여한다. 덱사메타손은 이 약 투여의 30분에서 4시간 이전에 투여한다.

표 2. 이 약 20/56 mg/m² 주 2회(30분 동안 정맥내 주입)와 덱사메타손과의 병용요법

	1주기											
	1주			**2주**			**3주**			**4주**		
	1일	**2일**	**3–7일**	**8일**	**9일**	**10–14일**	**15일**	**16일**	**17–21일**	**22일**	**23일**	**24–28일**
이 약 (mg/m²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
덱사메타손 (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	2주기 및 그 이후											
	1주			**2주**			**3주**			**4주**		
	1일	**2일**	**3–7일**	**8일**	**9일**	**10–14일**	**15일**	**16일**	**17–21일**	**22일**	**23일**	**24–28일**
이 약 (mg/m²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
덱사메타손 (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

질병이 진행되거나 수용하지 못할 독성이 발생하기 전까지 치료를 계속한다. 덱사메타손의 허가사항에서 기타 병용약물에 관한 사항을 참조한다.

주 1회 20/70 mg/m^2 요법(30분 동안 정맥내 주입)

이 약은 덱사메타손과의 병용요법으로 표 3과 같이 3주 동안 매주 1일에 30분 동안 정맥내 주입으로 투여 후 13일간 휴약하여 총 28일을

1치료주기로 한다. 이 약은 첫 번째 주기의 1일에 20 mg/m^{2}을 시작용량으로 30분 동안 정맥내 주입한다. 내약성이 좋은 경우 첫 번째 주기의 8일에 용량 70 mg/m^{2}로 증량한다. 모든 주기의 1, 8 및 15일과 1~9주기의 22일에 덱사메타손 40 mg을 경구 또는 정맥투여한다. 덱사메타손은 이 약 투여의 30분에서 4시간 이전에 투여한다.

표 3. 이 약 20/70 mg/m^2 주 1회(30분 동안 정맥내 주입)와 덱사메타손과의 병용요법

	1 주기											
	1 주			2 주			3 주			4 주		
	1 일	2 일	3–7 일	8 일	9 일	10–14 일	15 일	16 일	17–21 일	22 일	23 일	24–28 일
이 약 (mg/m^2)	20	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
덱사메타손 (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-
	2~9 주기											
	1 주			2 주			3 주			4 주		
	1 일	2 일	3–7 일	8 일	9 일	10–14 일	15 일	16 일	17–21 일	22 일	23 일	24–28 일
이 약 (mg/m^2)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
덱사메타손 (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-
	10 주기 및 그 이후											
	1 주			2 주			3 주			4 주		
	1 일	2 일	3–7 일	8 일	9 일	10–14 일	15 일	16 일	17–21 일	22 일	23 일	24–28 일
이 약 (mg/m^2)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
덱사메타손 (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	-	-	-

질병이 진행되거나 수용하지 못할 독성이 발생하기 전까지 치료를 계속한다. 덱사메타손의 허가사항에서 기타 병용약물에 관한 사항을 참조한다.

3. 다라투무맙(정맥내 주입) 및 덱사메타손과의 병용요법

주 2회 20/56 mg/m^2 요법(30분 동안 정맥내주입)

이 약은 다라투무맙(정맥내 주입) 및 덱사메타손과의 병용요법으로 표 4와 같이 3주 동안 매주 2일 연속으로 30분 동안 정맥내 주입으로 투여 후 12일간 휴약하여 총 28일을 1치료주기로 한다. 이 약은 첫 번째 주기의 1일, 2일에 20 mg/m^{2}을 시작용량으로 투여하는 것이 권장된다. 내약성이 좋은 경우 첫 번째 주기의 8일에 용량 56 mg/m^{2}로 증량한다. 다라투무맙은 실체중 기준 16 mg/kg 용량을 1주기의 1일과 2일에 8 mg/kg씩의 분할 용량으로 정맥내 주입한다. 16 mg/kg을 매주 1회 1주기의 8, 15 및 22일에 투여하고, 2주기의 1, 8, 15 및 22일에 투여한 후 3~6주기에는 2주 간격, 나머지 주기에는 4주 간격으로 투여한다. 매 28일 주기의 1, 2, 8, 9, 15 및 16일에 덱사메타손 20 mg, 22일에 40 mg을 경구 또는 정맥투여한다. 덱사메타손은 이 약 투여의 30분에서 4시간 이전, 다라투무맙 정맥내 주입의 1시간에서 3시간 이전에 투여한다.

표 4. 이 약 20/56 mg/m^2 주 2회(30분 동안 주입)와 다라투무맙(정맥내 주입) 및 덱사메타손과의 병용요법

	1 주기											
	1 주			2 주			3 주			4 주		
	1 일	2 일	3–7 일	8 일	9 일	10–14 일	15 일	16 일	17–21 일	22 일	23 일	24–28 일
이 약 (mg/m^2)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
덱사메타손 (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
다라투무맙 (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	2 주기											
	1 주			2 주			3 주			4 주		
	1 일	2 일	3–7 일	8 일	9 일	10–14 일	15 일	16 일	17–21 일	22 일	23 일	24–28 일
이 약 (mg/m^2)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
덱사메타손 (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
다라투무맙 (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	3~6 주기											
	1 주			2 주			3 주			4 주		
	1 일	2 일	3–7 일	8 일	9 일	10–14 일	15 일	16 일	17–21 일	22 일	23 일	24–28 일
이 약 (mg/m^2)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
덱사메타손 (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
다라투무맙 (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
	7 주기 및 그 이후											
	1 주			2 주			3 주			4 주		
	1 일	2 일	3–7 일	8 일	9 일	10–14 일	15 일	16 일	17–21 일	22 일	23 일	24–28 일
이 약 (mg/m^2)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
덱사메타손 (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
다라투무맙 (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*75세를 초과하는 환자는 첫째 주 이후부터 매주 덱사메타손 20 mg을 경구 투여하거나 정맥내 주입한다.

질병이 진행되거나 수용하지 못할 독성이 발생하기 전까지 치료를 계속한다. 다라투무맙(정맥내 주입) 및 덱사메타손의 허가사항에서 자세한 투여량 정보를 참조한다.

주 1회 20/70 mg/m^2 요법(30분 동안 정맥내 주입)
이 약은 다라투무맙(정맥내 주입) 및 덱사메타손과의 병용요법으로 표 5와 같이 3주 동안 매주 1일에 30분 동안 정맥내 주입으로 투여 후 13일간 휴약하여 총 28일을 1치료주기로 한다. 이 약은 첫 번째 주기의 1일에 20 mg/m^{2}을 시작용량으로 투여하는 것이 권장된다. 내약성이 좋은 경우 첫 번째 주기의 8일에 용량 70 mg/m^{2}로 증량한다. 다라투무맙은 실체중 기준 16 mg/kg 용량을 1주기의 1일과 2일에 8 mg/kg씩의 분할 용량으로 정맥내 주입한다. 16 mg/kg을 매주 1회 1주기의 8, 15 및 22일에 투여하고, 2주기의 1, 8, 15 및 22일에 투여한 후 3~6주기에는 2주 간격, 나머지 주기에는 4주 간격으로 투여한다. 1 및 2주기의 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 및 23일에 덱사메타손 20 mg을 경구 투여하거나 정맥내 주입한다. 3~6주기의 1, 2, 15 및 16일에 덱사메타손 20 mg, 8 및 22일에 40 mg을 경구 투여

또는 정맥내 주입한다. 7주기 및 그 이후로 1 및 2일에 덱사메타손 20 mg, 8, 15 및 22일에 40 mg을 경구 투여 또는 정맥내 주입한다. 덱사메타손은 이 약 투여의 30분에서 4시간 이전, 다라투무맙 정맥내 주입의 1시간에서 3시간 이전에 투여한다.

표 5. 이 약 20/70 mg/m^2 주 1회(30분 동안 정맥내 주입)와 다라투무맙(정맥내 주입) 및 덱사메타손과의 병용요법

	1 주기											
	1 주			2 주			3 주			4 주		
	1 일	2 일	3–7 일	8 일	9 일	10–14 일	15 일	16 일	17–21 일	22 일	23 일	24–28 일
이 약 (mg/m^2)	20	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
덱사메타손 (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
다라투무맙 (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	2 주기											
	1 주			2 주			3 주			4 주		
	1 일	2 일	3–7 일	8 일	9 일	10–14 일	15 일	16 일	17–21 일	22 일	23 일	24–28 일
이 약 (mg/m^2)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
덱사메타손 (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
다라투무맙 (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	3~6 주기											
	1 주			2 주			3 주			4 주		
	1 일	2 일	3–7 일	8 일	9 일	10–14 일	15 일	16 일	17–21 일	22 일	23 일	24–28 일
이 약 (mg/m^2)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
덱사메타손 (mg)*	20	20	-	40	-	-	20	20	-	40	-	-
다라투무맙 (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
	7 주기 및 그 이후											
	1 주			2 주			3 주			4 주		
	1 일	2 일	3–7 일	8 일	9 일	10–14 일	15 일	16 일	17–21 일	22 일	23 일	24–28 일
이 약 (mg/m^2)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
덱사메타손 (mg)*	20	20	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-
다라투무맙 (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*75세를 초과하는 환자는 첫째 주 이후부터 매주 덱사메타손 20 mg을 경구 투여하거나 정맥내 주입한다.

질병이 진행되거나 수용하지 못할 독성이 발생하기 전까지 치료를 계속한다. 다라투무맙(정맥내 주입) 및 덱사메타손의 허가사항에서 자세한 투여량 정보를 참조한다.

4. 이상반응에 대한 투여량 조절

이 약에 대한 권장조치와 투여량 조절은 표 6과 같다. 용량 수준 감량은 표 7과 같다. 레날리도마이드, 다라투무맙(정맥내 주입) 및 덱사메타손 각각의 허가사항에서 각 제품과 관련된 투여량 조절 정보를 참조한다.

표 6. 이 약의 치료 중 이상반응[a]에 대한 투여량 조절

혈액학적 독성	권장 사항

• ANC 0.5 × 10^9/L 미만	• 투여 중지 • 0.5 × 10^9/L 이상으로 회복되면, 같은 용량 수준에서 투여 재개 • 그 이후에도 0.5 × 10^9/L 미만으로 수치가 떨어지면 위의 권장사항에 따르고 이 약 투여 재개 시 1용량 수준[a]으로 감량을 고려함
• 열성 호중구감소증 ANC가 0.5 × 10^9/L 미만 및 구강 온도가 38.5℃ 이상 또는 2시간 동안 38.0℃ 이상 2회 연속 측정된 경우	• 투여 중지 • ANC가 베이스라인 수준으로 회복되거나 발열이 없어지는 경우 동일한 용량 수준으로 투여 재개
• 혈소판 10 × 10^9/L 미만 또는 혈소판감소증을 동반한 출혈의 증거	• 투여 중지 • 10 × 10^9/L 이상으로 회복하거나 출혈이 조절되면 같은 용량수준에서 투여 재개 • 그 이후에도 10 × 10^9/L 미만으로 수치가 떨어지면 위 권장사항에 따르고, 이 약의 재개 시 1용량 수준[a]으로 감량을 고려함
신장독성	**권장 사항**

• 베이스라인 2배 이상의 혈청 크레아티닌 또는
• 15 mL/분 미만의 크레아티닌 청소율, 또는 크레아티닌 청소율이 베이스라인의 50% 이하로 감소하거나 혈액투석이 필요한 경우
	• 투여 중지 및 신기능에 대한 지속적인 모니터링 (혈청 크레아티닌 또는 크레아티닌 청소율)
	  • 이 약으로 인한 경우, 신기능이 베이스라인의 25% 이내로 회복 시 1용량 수준으로 감량하여 투여를 재개[a]
	  • 이 약으로 인한 것이 아닐 경우, 전문 의료인의 판단에 따라 투약 재개
	• 이 약을 투여 받는 혈액투석환자의 경우, 혈액투석 이후에 투여함

기타 비혈액학적 독성	**권장 사항**
• 모든 심각하거나 생명을 위협하는[b] 비혈액학적 독성	• 해소 시 또는 베이스라인으로 회복 시까지 투여 중지 • 1용량 수준 감소[a]에서 다음 투여 계획을 재개 고려

ANC = 절대호중구수

[a] 표 7. 용량 수준 감량 참조

[b] CTCAE Grade 3, 4

표 7. 이 약의 치료 중 이상반응에 대한 용량 수준 감량

요법	용량	첫 번째 용량 감소	두 번째 용량 감소	세 번째 용량 감소
이 약, 레날리도마이드 및 덱사메타손 병용요법	27 mg/m^2	20 mg/m^2	15 mg/m^{2a}	—
이 약 및 덱사메타손 병용요법	56 mg/m^2	45 mg/m^2	36 mg/m^2	27 mg/m^{2a}
	70 mg/m^2	56 mg/m^2	45 mg/m^2	36 mg/m^{2a}

이 약, 다라투무맙 및 덱사메타손 병용요법	56 mg/m^2	45 mg/m^2	36 mg/m^2	27 mg/m^{2a}
	70 mg/m^2	56 mg/m^2	45 mg/m^2	36 mg/m^{2a}

참고: 용량 감량 동안 주입 시간 변경없음
[a] 독성이 지속된다면 이 약의 투여를 중지함

5. 간장애 환자에서의 투여량 조절

경증(총 빌리루빈 1~1.5 × 정상 상한선(ULN) 및 모든 AST 또는 총 빌리루빈 ≤ 정상 상한선(ULN) 및 AST > 정상 상한선(ULN)) 또는 중등도(총 빌리루빈 > 1.5~3 × 정상 상한선(ULN) 및 모든 AST)의 간장애 환자에서 이 약의 용량을 25% 감량한다. 중증의 간장애 환자에서는 평가되지 않았다.

6. 말기신질환 (End stage renal disease) 환자에서의 권장 투여량

혈액투석을 하는 말기신질환 (End stage renal disease) 환자는 혈액투석 후 이 약을 투여한다.

7. 투여 시 주의사항

- 수분공급 - 첫 주기 투여 전에 적절한 수분공급이 필요하며, 특히 종양용해증후군 (TLS) 또는 신장독성의 위험이 높은 환자에게서 요구된다. 권장되는 수분공급은 경구수액 (첫 주기 1일째 투여 최소 48시간 이전에 30 mL/kg)과 정맥내 수액주입 (첫 주기의 각 용량 투여 전에 250~500 mL의 적절한 정맥수액)이다. 필요 시 이 약 투여 후 250~500 mL을 추가로 정맥내 수액 주입한다. 필요에 따라 이후의 치료주기에도 경구 또는 정맥 수분공급을 지속한다. 환자에 대하여 용적 과부하를 모니터링 하고 개별 환자의 필요에 따라 수분공급량을 조절하되, 특히 심부전 또는 심부전의 위험이 있는 환자에게서 요구된다.

- 전해질 모니터링 - 이 약을 투여하는 동안 혈청 칼륨 농도를 정기적으로 모니터링 한다.

- 전처치 - 덱사메타손의 권장 용량으로 전처치한다. 주입 반응의 발생 및 중증도를 감소시키기 위해 첫 번째 주기 동안 이 약 투여의 30분에서 4시간 이전에 덱사메타손을 경구 또는 정맥투여한다. 이어지는 주기 동안 이러한 증상이 나타나는 경우 덱사메타손 전처치를 재개한다.

- 용법 – 이 약은 5% 포도당주사액 50 mL 또는 100 mL 정맥주사용 수액백(IV백)을 이용하여 투여할 수 있다. 이 약은 치료요법에 따라 10분 내지 30분 동안 주입한다. 정맥내 주입으로 투여한다. 정맥 주입 라인은 이 약의 투여 직전과 투여 후에 생리식염수 또는 5% 포도당주사액으로 세척하여야 한다. 이 약을 다른 약물들과 함께 혼합하거나 투여하지 않도록 한다.

- 투여용량 계산 - 이 약의 투여 용량은 시작시점에서 환자의 체표면적(BSA)을 기준으로 계산한다. 체표면적이 2.2 m2 보다 큰

		환자에게는 체표면적 2.2 m2를 기준으로 해당 용량을 계산한다. • 항응고요법 - 이 약을 덱사메타손, 레날리도마이드 및 덱사메타손, 또는 다라투무맙(정맥내 주입) 및 덱사메타손과 병용하여 투여받는 환자에게 항응고요법이 권장된다. 항응고요법은 환자의 기저 위험평가에 기반하여 이루어져야 한다. • 감염 예방 - 대상포진 바이러스 재활성화의 위험을 줄이기 위해 이 약 투여 시 항바이러스제를 예방적으로 투여하는 것을 고려한다. • 혈액투석 환자 – 혈액 투석후 이 약을 투여한다. • 정맥 투여를 위한 재구성 및 조제방법은 사용상 주의사항의 10. 적용상의 주의를 참조한다
최종 허가 사항	허가일자	2021.05.04. (최초허가 2017.03.31.)
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조
	사용상의 주의사항	붙임 참조
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조
	허가조건	붙임 참조
국외 허가현황		FDA 2012.07.20., EMA 2015.11.19.

허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	김남윤, 김지선, 이수정
심사부서	종양항생약품과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 정시연, 최경숙, 김영림 (위해성) 정시연, 최경숙, 김영림 김보라, 문성은, 김정연
GMP* 평가부서	해당 없음	GMP 담당자	해당 없음

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발성골수종 환자의 치료를 위한 다음 약물과의 병용요법:
- 레날리도마이드 및 덱사메타손 또는
- 덱사메타손 또는
- 다라투무맙 및 덱사메타손

○ 용법·용량

1. 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법

이 약은 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법으로 표 1과 같이 3주 동안 매주 2일 연속으로 10분 동안 정맥내 주입으로 투여 후 12일간 휴약하여 총 28일을 1치료주기로 한다. 이 약은 첫 번째 주기의 1일, 2일에 20 mg/m^{2}을 시작용량으로 투여하는 것이 권장된다. 내약성이 좋은 경우 첫 번째 주기의 8일에 용량 27 mg/m^{2}로 증량한다. 13주기부터는 8일과 9일에 이 약의 투여를 하지 않는다. 18주기 이후에는 이 약의 투여를 중단한다. 레날리도마이드는 1~21일에 25 mg을 경구 투여하고, 덱사메타손은 28일 주기의 1일, 8일, 15일, 22일에 40 mg을 경구 또는 정맥투여한다.

표 1. 이 약 20/27 mg/m^2 주 2회(10분 동안 정맥내 주입)와 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법

	1주기										
	1주			2주			3주			4주	
	1일	2일	3-7일	8일	9일	10-14일	15일	16일	17-21일	22일	23-28일
이 약 (mg/m^2)	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
덱사메타손 (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
레날리도마이드	1일~21일에 25 mg									-	-
	2~12주기										
	1주			2주			3주			4주	
	1일	2일	3-7일	8일	9일	10-14일	15일	16일	17-21일	22일	23-28일
이 약 (mg/m^2)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
덱사메타손 (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
레날리도마이드	1일~21일에 25 mg									-	-
	13주기 및 그 이후[a]										
	1주			2주			3주			4주	
	1일	2일	3-7일	8일	9일	10-14일	15일	16일	17-21일	22일	23-28일
이 약 (mg/m^2)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
덱사메타손 (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
레날리도마이드	1일~21일에 25 mg									-	-

[a] 이 약은 18주기에 걸쳐 투여하며, 레날리도마이드 및 덱사메타손은 그 이후에도 계속 투여한다

질병이 진행되거나 수용하지 못할 독성이 발생하기 전까지 치료를 계속한다.

레날리도마이드 및 덱사메타손의 허가사항에서 병용이 필요할 수 있는 항응고제와 제산제의 예방적 사용과 같은 기타 병용약물에 관한 사항을 참조한다.

2. 덱사메타손과의 병용요법

주 2회 20/56 mg/m^2 요법(30분 동안 정맥내 주입)

이 약은 덱사메타손과의 병용요법으로 표 2와 같이 3주 동안 매주 2일 연속으로 30분 동안 정맥내 주입으로 투여 후 12일간 휴약하여 총 28일을 1치료주기로 한다. 이 약은 첫 번째 주기의 1일, 2일에 20 mg/m^{2}을 시작용량으로 30분 동안 정맥내 주입하는 것이 권장된다. 내약성이 좋은 경우 첫 번째 주기의 8일에 용량 56 mg/m^{2}로 증량한다. 매 28일 주기의 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23일에 덱사메타손 20 mg을 경구 또는 정맥투여한다. 덱사메타손은 이 약 투여의 30분에서 4시간 이전에 투여한다.

표 2. 이 약 20/56 mg/m^2 주 2회(30분 동안 정맥내 주입)와 덱사메타손과의 병용요법

	1주기											
	1주			2주			3주			4주		
	1일	2일	3-7일	8일	9일	10-14일	15일	16일	17-21일	22일	23일	24-28일
이 약 (mg/m^2)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
덱사메타손 (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	2주기 및 그 이후											
	1주			2주			3주			4주		
	1일	2일	3-7일	8일	9일	10-14일	15일	16일	17-21일	22일	23일	24-28일
이 약 (mg/m^2)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
덱사메타손 (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

질병이 진행되거나 수용하지 못할 독성이 발생하기 전까지 치료를 계속한다. 덱사메타손의 허가사항에서 기타 병용약물에 관한 사항을 참조한다.

주 1회 20/70 mg/m^2 요법(30분 동안 정맥내 주입)

이 약은 덱사메타손과의 병용요법으로 표 3과 같이 3주 동안 매주 1일에 30분 동안 정맥내 주입으로 투여 후 13일간 휴약하여 총 28일을 1치료주기로 한다. 이 약은 첫 번째 주기의 1일에 20 mg/m^{2}을 시작용량으로 30분 동안 정맥내 주입한다. 내약성이 좋은 경우 첫 번째 주기의 8일에 용량 70 mg/m^{2}로 증량한다. 모든 주기의 1, 8 및 15일과 1~9주기의 22일에 덱사메타손 40 mg을 경구 또는 정맥투여한다. 덱사메타손은 이 약 투여의 30분에서 4시간 이전에 투여한다.

표 3. 이 약 20/70 mg/m^2 주 1회(30분 동안 정맥내 주입)와 덱사메타손과의 병용요법

	1주기											
	1주			2주			3주			4주		
	1일	2일	3-7일	8일	9일	10-14일	15일	16일	17-21일	22일	23일	24-28일
이 약 (mg/m^2)	20	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
덱사메타손 (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-
	2~9주기											
	1주			2주			3주			4주		
	1일	2일	3-7일	8일	9일	10-14일	15일	16일	17-21일	22일	23일	24-28일
이 약 (mg/m^2)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
덱사메타손 (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-

	10주기 및 그 이후											
	1주			2주			3주			4주		
	1일	2일	3-7일	8일	9일	10-14일	15일	16일	17-21일	22일	23일	24-28일
이 약 (mg/m^2)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
덱사메타손 (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	-	-	-

질병이 진행되거나 수용하지 못할 독성이 발생하기 전까지 치료를 계속한다. 덱사메타손의 허가사항에서 기타 병용약물에 관한 사항을 참조한다.

3. 다라투무맙(정맥내 주입) 및 덱사메타손과의 병용요법

주 2회 20/56 mg/m^2 요법(30분 동안 정맥내주입)

이 약은 다라투무맙(정맥내 주입) 및 덱사메타손과의 병용요법으로 표 4와 같이 3주 동안 매주 2일 연속으로 30분 동안 정맥내 주입으로 투여 후 12일간 휴약하여 총 28일을 1치료주기로 한다. 이 약은 첫 번째 주기의 1일, 2일에 20 mg/m^{2}을 시작용량으로 투여하는 것이 권장된다. 내약성이 좋은 경우 첫 번째 주기의 8일에 용량 56 mg/m^{2}로 증량한다. 다라투무맙은 실체중 기준 16 mg/kg 용량을 1주기의 1일과 2일에 8 mg/kg씩의 분할 용량으로 정맥내 주입한다. 16 mg/kg을 매주 1회 1주기의 8, 15 및 22일에 투여하고, 2주기의 1, 8, 15 및 22일에 투여한 후 3~6주기에는 2주 간격, 나머지 주기에는 4주 간격으로 투여한다. 매 28일 주기의 1, 2, 8, 9, 15 및 16일에 덱사메타손 20 mg, 22일에 40 mg을 경구 또는 정맥투여한다. 덱사메타손은 이 약 투여의 30분에서 4시간 이전, 다라투무맙 정맥내 주입의 1시간에서 3시간 이전에 투여한다.

표 4. 이 약 20/56 mg/m^2 주 2회(30분 동안 주입)와 다라투무맙(정맥내 주입) 및 덱사메타손과의 병용요법

	1주기											
	1주			2주			3주			4주		
	1일	2일	3-7일	8일	9일	10-14일	15일	16일	17-21일	22일	23일	24-28일
이 약 (mg/m^2)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
덱사메타손 (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
다라투무맙 (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	2주기											
	1주			2주			3주			4주		
	1일	2일	3-7일	8일	9일	10-14일	15일	16일	17-21일	22일	23일	24-28일
이 약 (mg/m^2)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
덱사메타손 (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
다라투무맙 (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	3~6주기											
	1주			2주			3주			4주		
	1일	2일	3-7일	8일	9일	10-14일	15일	16일	17-21일	22일	23일	24-28일
이 약 (mg/m^2)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
덱사메타손 (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
다라투무맙 (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
	7주기 및 그 이후											
	1주			2주			3주			4주		
	1일	2일	3-7일	8일	9일	10-14일	15일	16일	17-21일	22일	23일	24-28일
이 약 (mg/m^2)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
덱사메타손 (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
다라투무맙 (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*75세를 초과하는 환자는 첫째 주 이후부터 매주 덱사메타손 20 mg을 경구 투여하거나 정맥내 주입한다.

질병이 진행되거나 수용하지 못할 독성이 발생하기 전까지 치료를 계속한다. 다라투무맙(정맥내

주입) 및 덱사메타손의 허가사항에서 자세한 투여량 정보를 참조한다.

주 1회 20/70 mg/m^2 요법(30분 동안 정맥내 주입)

이 약은 다라투무맙(정맥내 주입) 및 덱사메타손과의 병용요법으로 표 5와 같이 3주 동안 매주 1일에 30분 동안 정맥내 주입으로 투여 후 13일간 휴약하여 총 28일을 1치료주기로 한다. 이 약은 첫 번째 주기의 1일에 20 mg/m^{2}을 시작용량으로 투여하는 것이 권장된다. 내약성이 좋은 경우 첫 번째 주기의 8일에 용량 70 mg/m^{2}로 증량한다. 다라투무맙은 실체중 기준 16 mg/kg 용량을 1주기의 1일과 2일에 8 mg/kg씩의 분할 용량으로 정맥내 주입한다. 16 mg/kg을 매주 1회 1주기의 8, 15 및 22일에 투여하고, 2주기의 1, 8, 15 및 22일에 투여한 후 3~6주기에는 2주 간격, 나머지 주기에는 4주 간격으로 투여한다. 1 및 2주기의 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 및 23일에 덱사메타손 20 mg을 경구 투여하거나 정맥내 주입한다. 3~6주기의 1, 2, 15 및 16일에 덱사메타손 20 mg, 8 및 22일에 40 mg을 경구 투여 또는 정맥내 주입한다. 7주기 및 그 이후로 1 및 2일에 덱사메타손 20 mg, 8, 15 및 22일에 40 mg을 경구 투여 또는 정맥내 주입한다. 덱사메타손은 이 약 투여의 30분에서 4시간 이전, 다라투무맙 정맥내 주입의 1시간에서 3시간 이전에 투여한다.

표 5. 이 약 20/70 mg/m^2 주 1회(30분 동안 정맥내 주입)와 다라투무맙(정맥내 주입) 및 덱사메타손과의 병용요법

	1주기											
	1주			2주			3주			4주		
	1일	2일	3-7일	8일	9일	10-14일	15일	16일	17-21일	22일	23일	24-28일
이 약 (mg/m^2)	20	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
덱사메타손 (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
다라투무맙 (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	2주기											
	1주			2주			3주			4주		
	1일	2일	3-7일	8일	9일	10-14일	15일	16일	17-21일	22일	23일	24-28일
이 약 (mg/m^2)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
덱사메타손 (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
다라투무맙 (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	3~6주기											
	1주			2주			3주			4주		
	1일	2일	3-7일	8일	9일	10-14일	15일	16일	17-21일	22일	23일	24-28일
이 약 (mg/m^2)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
덱사메타손 (mg)*	20	20	-	40	-	-	20	20	-	40	-	-
다라투무맙 (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
	7주기 및 그 이후											
	1주			2주			3주			4주		
	1일	2일	3-7일	8일	9일	10-14일	15일	16일	17-21일	22일	23일	24-28일
이 약 (mg/m^2)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
덱사메타손 (mg)*	20	20	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-
다라투무맙 (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

* 75세를 초과하는 환자는 첫째 주 이후부터 매주 덱사메타손 20 mg을 경구 투여하거나 정맥내 주입한다.

질병이 진행되거나 수용하지 못할 독성이 발생하기 전까지 치료를 계속한다. 다라투무맙(정맥내 주입) 및 덱사메타손의 허가사항에서 자세한 투여량 정보를 참조한다.

4. 이상반응에 대한 투여량 조절

이 약에 대한 권장조치와 투여량 조절은 표 6과 같다. 용량 수준 감량은 표 7과 같다. 레날리도마이드, 다라투무맙(정맥내 주입) 및 덱사메타손 각각의 허가사항에서 각 제품과 관련된 투여량 조절 정보를 참조한다.

표 6. 이 약의 치료 중 이상반응[a]에 대한 투여량 조절

혈액학적 독성	**권장 사항**
• ANC 0.5 × 10^9/L 미만	• 투여 중지 • 0.5 × 10^9/L 이상으로 회복되면, 같은 용량 수준에서 투여 재개 • 그 이후에도 0.5 × 10^9/L 미만으로 수치가 떨어지면 위의 권장사항에 따르고 이 약 투여 재개 시 1용량 수준[a]으로 감량을 고려함
• 열성 호중구감소증 ANC가 0.5 × 10^9/L 미만 및 구강 온도가 38.5° C 이상 또는 2시간 동안 38.0° C 이상 2회 연속 측정된 경우	• 투여 중지 • ANC가 베이스라인 수준으로 회복되거나 발열이 없어지는 경우 동일한 용량 수준으로 투여 재개
• 혈소판 10 × 10^9/L 미만 또는 혈소판감소증을 동반한 출혈의 증거	• 투여 중지 • 10 × 10^9/L 이상으로 회복하거나 출혈이 조절되면 같은 용량수준에서 투여 재개 • 그 이후에도 10 × 10^9/L 미만으로 수치가 떨어지면 위 권장사항에 따르고, 이 약의 재개 시 1용량 수준[a]으로 감량을 고려함
신장독성	**권장 사항**
• 베이스라인 2배 이상의 혈청 크레아티닌 또는 • 15 mL/분 미만의 크레아티닌 청소율, 또는 크레아티닌 청소율이 베이스라인의 50% 이하로 감소하거나 혈액투석이 필요한 경우	• 투여 중지 및 신기능에 대한 지속적인 모니터링 (혈청 크레아티닌 또는 크레아티닌 청소율) • 이 약으로 인한 경우, 신기능이 베이스라인의 25% 이내로 회복 시 1용량 수준으로 감량하여 투여를 재개[a] • 이 약으로 인한 것이 아닐 경우, **의사**의 판단에 따라 투약 재개 • 이 약을 투여 받는 혈액투석환자의 경우, 혈액투석 이후에 투여함
기타 비혈액학적 독성	**권장 사항**
• 모든 심각하거나 생명을 위협하는[b] 비혈액학적 독성	• 해소 시 또는 베이스라인으로 회복 시까지 투여 중지 • 1용량 수준 감소[a]에서 다음 투여 계획을 재개 고려

ANC = 절대호중구수

[a] 표 7. 용량 수준 감량 참조

[b] CTCAE Grade 3, 4

표 7. 이 약의 치료 중 이상반응에 대한 용량 수준 감량

요법	**용량**	**첫 번째 용량 감소**	**두 번째 용량 감소**	**세 번째 용량 감소**
이 약, 레날리도마이드 및 덱사메타손 병용요법	27 mg/m^2	20 mg/m^2	15 mg/m^{2a}	—
이 약 및 덱사메타손 병용요법	56 mg/m^2	45 mg/m^2	36 mg/m^2	27 mg/m^{2a}
	70 mg/m^2	56 mg/m^2	45 mg/m^2	36 mg/m^{2a}
이 약, 다라투무맙 및 덱사메타손 병용요법	56 mg/m^2	45 mg/m^2	36 mg/m^2	27 mg/m^{2a}
	70 mg/m^2	56 mg/m^2	45 mg/m^2	36 mg/m^{2a}

참고: 용량 감량 동안 주입 시간 변경없음

[a] 독성이 지속된다면 이 약의 투여를 중지함

5. 간장애 환자에서의 투여량 조절

경증(**AST 수치와 관계없는** 총 빌리루빈 > 1~1.5 × 정상 상한선(ULN) 또는 총 빌리루빈 ≤ 정상 상한선(ULN) 및 AST > 정상 상한선(ULN)) 또는 중등도(**AST 수치와 관계없는** 총 빌리루빈 > 1.5~3 × 정상 상한선(ULN))의 간장애 환자에서 이 약의 용량을 25% 감량한다. 중증의 간장애 환자에서는 평

가되지 않았다.

6. 말기신질환 (End stage renal disease) 환자에서의 권장 투여량

혈액투석을 하는 말기신질환 (End stage renal disease) 환자는 혈액투석 후 이 약을 투여한다.

7. 투여 시 주의사항

- 수분공급 - 첫 주기 투여 전에 적절한 수분공급이 필요하며, 특히 종양용해증후군 (TLS) 또는 신장독성의 위험이 높은 환자에게서 요구된다. 권장되는 수분공급은 경구수액 (첫 주기 1일째 투여 최소 48시간 이전에 30 mL/kg)과 정맥내 수액주입 (첫 주기의 각 용량 투여 전에 250~500 mL의 적절한 정맥수액)이다. 필요 시 이 약 투여 후 250~500 mL을 추가로 정맥내 수액 주입한다. 필요에 따라 이후의 치료주기에도 경구 또는 정맥 수분공급을 지속한다. 환자에 대하여 용적 과부하를 모니터링 하고 개별 환자의 필요에 따라 수분공급량을 조절하되, 특히 심부전 또는 심부전의 위험이 있는 환자에게서 요구된다.
- 전해질 모니터링 - 이 약을 투여하는 동안 혈청 칼륨 농도를 정기적으로 모니터링 한다.
- 전처치 - 덱사메타손의 권장 용량으로 전처치한다. 주입 반응의 발생 및 중증도를 감소시키기 위해 첫 번째 주기 동안 이 약 투여의 30분에서 4시간 이전에 덱사메타손을 경구 또는 정맥투여한다. 이어지는 주기 동안 이러한 증상이 나타나는 경우 덱사메타손 전처치를 재개한다.
- 용법 - 이 약은 5% 포도당주사액 50 mL 또는 100 mL 정맥주사용 수액백(IV백)을 이용하여 투여할 수 있다. 이 약은 치료요법에 따라 10분 내지 30분 동안 주입한다. 정맥내 주입으로 투여한다 (intravenous infusion). 정맥 주입 라인은 이 약의 투여 직전과 투여 후에 생리식염수 또는 5% 포도당주사액으로 세척하여야 한다. 이 약을 다른 약물들과 함께 혼합하거나 투여하지 않도록 한다.
- 투여용량 계산 - 이 약의 투여 용량은 시작시점에서 환자의 체표면적(BSA)을 기준으로 계산한다. 체표면적이 2.2 m^2 보다 큰 환자에게는 체표면적 2.2 m^2를 기준으로 해당 용량을 계산한다.
- 항응고요법 - 이 약을 덱사메타손, 레날리도마이드 및 덱사메타손, 또는 다라투무맙(정맥내 주입) 및 덱사메타손과 병용하여 투여받는 환자에게 항응고요법이 권장된다. 항응고요법은 환자의 기저 위험평가에 기반하여 이루어져야 한다.
- 감염 예방 - 대상포진 바이러스 재활성화의 위험을 줄이기 위해 이 약 투여 시 항바이러스제를 예방적으로 투여하는 것을 고려한다.
- 혈액투석 환자 - 혈액 투석후 이 약을 투여한다.
- 정맥 투여를 위한 재구성 및 조제방법은 사용상 주의사항의 10. 적용상의 주의를 참조한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분 및 첨가제 성분에 과민증이 있는 환자.

2. 이상반응

다음의 임상적으로 중요한 이상반응은 3. 일반적 주의 항목에 상세히 기술되어 있다:

- 심장독성
- 급성신부전
- 종양용해증후군
- 폐독성

- 폐동맥고혈압
- 호흡곤란
- 고혈압
- 정맥혈전증
- 주입 관련 반응
- 출혈
- 혈소판감소증
- 간독성 및 간부전
- 혈전성 미세혈관병증
- 가역성 후두부 뇌병증 증후군
- B 형 간염 바이러스 (HBV) 재활성화
- 진행성 다초점 백질 뇌병증
- 새롭게 진단된 이식이 불가능한 다발성골수종 환자에서의 멜팔란 및 프레드니손과의 병용요법에서 치명적이고 중대한 독성의 증가

1) 임상시험

매우 다양한 조건 하에서 이 약에 대한 임상시험들이 실시되었으므로, 임상시험에서 관찰된 이 약의 이상반응 발생률은 다른 약제의 임상시험에서 관찰된 발생률과 직접적으로 비교해서는 안되며, 실제 임상현장에서 환자들에게 관찰되는 발생률을 나타내는 것이 아닐 수 있다.

3. 일반적 주의에서 설명하는 합산된 안전성 모집단은 Study 1, Study 2, Study 3, Study 4 및 Study 5에서 다른 약과의 병용요법을 투여받은 1874명의 환자에서 이 약에 대한 노출을 반영한다. 이 약을 병용요법으로 투여받은 환자의 최소 20%에서 발생한 가장 흔한 이상반응은 빈혈, 설사, 피로, 고혈압, 발열, 상기도감염, 혈소판감소증, 기침, 호흡 곤란, 불면증이었다.

1.1) 다발성골수종 환자에 대한 이 약의 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법에서 안전성

이 약의 안전성은 재발성 다발성골수종환자를 대상으로 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법 (KRd)에 대한 공개, 무작위배정 임상시험(Study 1)에서 평가되었다. 개시된 치료주기에 대한 중앙값은 KRd군에서 22주기, Rd군에서 14주기였다. 상세정보는 12. 전문가를 위한 정보 2.1 항을 참조한다.

마지막 투여 30 일 이내에 이상반응으로 인한 사망은 KRd 군에서 392 명 중 45 명 (12%), Rd 군에서 389 명 중 42 명 (11%)으로 발생하였다. 두 치료군 (KRd 군 대비 Rd 군)에서 발생한 가장 흔한 사망 원인(%)으로는 감염 (12 명 [3%] 대비 11 명 [3%]), 심장관련 (10 명 [3%] 대비 9 명 [2%]), 그 밖의 이상반응 (23 명 [6%] 대비 22 명 [6%]) 으로 나타났다. 중대한 이상반응은 KRd 군의 65% 환자에서, Rd 군의 57% 환자에서 보고되었다. Rd 군과 비교하여 KRd 군에서 보고된 가장 흔한 중대한 이상반응은 폐렴 (17% 대비 13%), 기도 감염 (4% 대비 2%), 발열 (4% 대비 3%), 폐색전증 (3% 대비 2%) 이었다. 이상반응으로 인해 투약이 중단된 경우는 KRd 군에서 33%, Rd 군에서 30%이었다. 이 약의 투약 중단을 가져온 이상반응은 12%의 환자에서 발생하였으며 가장 흔한 이상반응은 폐렴 (1%), 심근경색 (0.8%) 및 상기도감염 (0.8%)이었다. 심부전 이상반응의 발생률은 KRd 군에서 7% 대비 Rd 군에서 4%이었다.

KRd군에서 10% 이상의 비율로 발생한 첫 12주기에서의 이상반응은 표 8과 같다.

표 8. Study 1의 KRd(20/27 mg/m^2 요법)를 투여받은 환자에서 1~12주기에 발생한 이상반응 (10% 이상 보고)

기관계별 이상반응	KRd군 (N = 392) n (%)		Rd군 (N = 389) n (%)	
	모든 등급	Grade 3 이상	모든 등급	Grade 3 이상
혈액 및 림프계 장애				
빈혈	138 (35)	53 (14)	127 (33)	47 (12)
호중구감소증	124 (32)	104 (27)	115 (30)	89 (23)
혈소판감소증	100 (26)	58 (15)	75 (19)	39 (10)
위장관 장애				
설사	119 (30)	8 (2)	106 (27)	12 (3)
변비	68 (17)	0 (0)	55 (14)	1 (0)
구역	63 (16)	1 (0)	43 (11)	3 (1)
전신 및 투여부위 장애				
피로	113 (29)	23 (6)	107 (28)	20 (5)
발열	93 (24)	5 (1)	64 (17)	1 (0)
말초부종	59 (15)	3 (1)	48 (12)	2 (1)
무력증	54 (14)	11 (3)	49 (13)	7 (2)
감염증				
상기도감염	87 (22)	7 (2)	54 (14)	4 (1)
기관지염	55 (14)	5 (1)	40 (10)	2 (1)
바이러스성 상기도감염	55 (14)	0 (0)	44 (11)	0 (0)
폐렴[a]	54 (14)	35 (9)	43 (11)	27 (7)
대사 및 영양장애				
저칼륨혈증	78 (20)	22 (6)	35 (9)	12 (3)
저칼슘혈증	55 (14)	10 (3)	39 (10)	5 (1)
고혈당증	43 (11)	18 (5)	33 (9)	15 (4)
근골격계 및 결합조직 장애				
근육경련	92 (24)	3 (1)	75 (19)	3 (1)
요통	41 (11)	4 (1)	54 (14)	6 (2)
신경계 장애				
기타 분류되지 않는 말초신경병증[b]	43 (11)	7 (2)	39 (10)	4 (1)
정신과 장애				
불면증	64 (16)	6 (2)	51 (13)	8 (2)
호흡기, 흉부 및 종격 장애				
기침[c]	93 (24)	2 (1)	54 (14)	0 (0)
호흡곤란[d]	71 (18)	8 (2)	61 (16)	6 (2)
피부 및 피하조직장애				
발진	45 (12)	5 (1)	54 (14)	5 (1)
혈관계 장애				
색전증 및 혈전증[e]	49 (13)	16 (4)	23 (6)	9 (2)
고혈압[f]	41 (11)	12 (3)	15 (4)	4 (1)

KRd = 이 약 및 레날리도마이드 및 덱사메타손; Rd = 레날리도마이드 및 덱사메타손

[a] 폐렴은 폐렴과 기관지폐렴

[b] 말초신경병증은 말초신경병증, 말초 감각 신경병증, 말초 운동 신경병증을 포함
[c] 기침은 기침, 젖은 기침 포함
[d] 호흡곤란은 호흡곤란, 운동성 호흡곤란 포함
[e] 정맥 색전증 및 혈전성 반응은 심부 정맥혈전증, 폐색전증, 표재성 혈전성 정맥염, 혈전성 정맥염, 사지정맥혈전증 및 혈전후 증후군, 정맥혈전증을 포함
[f] 고혈압은 고혈압, 고혈압위기를 포함

12 주기 이상 투여 받은 KRd 군 환자는 274 명 (70%) 이었다. 이후 치료주기에서 나타난 임상적으로 관련된 새로운 이상반응은 없었다.

10% 미만으로 발생한 이상반응

- **혈액 및 림프계 장애**: 열성 호중구감소증, 림프구감소증
- **심장장애**: 심정지, 심부전, 울혈성심부전, 심근경색, 심근허혈, 심낭삼출
- **귀 및 미로장애**: 난청, 이명
- **안과장애**: 백내장, 시야흐림
- **위장관장애**: 복통, 상복부통증, 소화불량, 위장관 출혈, 치통, 급성 췌장염(췌장염 및 급성 췌장염 포함)
- **전신 및 투여부위 장애**: 오한, 주입부위반응, 다장기부전, 통증
- **감염증**: clostridium difficile 대장염, 인플루엔자, 폐감염, 비염, 패혈증, 요로감염, 바이러스감염
- **대사 및 영양 장애**: 탈수, 고칼륨혈증, 고요산혈증, 저알부민혈증, 저나트륨혈증, 종양용해증후군
- **근골격 및 결합조직 장애**: 근육약화, 근육통
- **신경계이상**: 감각저하, 두개내출혈, 감각이상
- **정신과 장애**: 불안, 섬망
- **신장 및 비뇨계 장애**: 신부전, 급성신부전, 신장애
- **호흡기, 흉부 및 종격 장애**: 발성장애, 비출혈, 인두통증, 폐색전증, 폐부종, 폐출혈
- **피부 및 피하조직 장애**: 홍반, 다한증, 가려움증
- **혈관계 장애**: 심부정맥혈전증, 출혈, 저혈압

1~12 주기 동안 발생한 3 등급 이상의 이상반응에서 두 치료군 사이에 실질적인 차이 (2% 이상)는 호중구감소증, 혈소판감소증, 저칼륨혈증, 및 저인산혈증이었다.

임상검사치 이상

병용요법으로 투여받은 KRd 군 환자 중 10% 이상에서 보고된 3~4 등급 임상검사치 이상은 표 9 에 나타내었다.

표 9. Study 1의 KRd(20/27 mg/m^{2}요법)를 투여받은 환자에서1~12주기의 Grade 3~4 임상검사치 이상 (10% 이상 보고)

임상검사치 이상	KRd (N = 392) n (%)	Rd (N = 389) n (%)
림프구감소	182 (46)	119 (31)
절대호중구수 감소	152 (39)	141 (36)
인 감소	122 (31)	106 (27)
혈소판감소	101 (26)	59 (15)
총 백혈구수 감소	97 (25)	71 (18)
헤모글로빈감소	58 (15)	68 (18)
혈당 증가	53 (14)	30 (8)
칼륨 감소	41 (11)	23 (6)

KRd = 이 약 및 레날리도마이드 및 덱사메타손; Rd = 레날리도마이드 및 덱사메타손

1.2) 다발성골수종 환자에 대한 덱사메타손과 이약의 병용요법에서 안전성

덱사메타손과 이 약의 병용요법에서 이 약의 안전성이 재발성 다발성골수종 환자를 대상으로 2건의 공개, 무작위 임상시험에서 평가되었다(Study 2 및 Study 3). 상세정보는 12. 전문가를 위한 정보 2.2 항을 참조한다.

Study 2

이 약 20/56 mg/m^2 주 2회와 덱사메타손과의 병용요법(Kd)의 안전성은 Study 2에서 평가되었다. 환자들이 투여 받은 중앙기간(median duration)은 이 약/덱사메타손(Kd)군에서 48주 및 보르테조밉/덱사메타손(Vd) 군에서 27주이었다.

최종 투여 후 30일 이내에 이상반응으로 인한 사망이 Kd군에서 32/463 (7%), Vd 군에서 21/456 (5%) 발생하였다. 양쪽 군(Kd군 대비 Vd군)의 환자에서 발생한 사망의 원인은 심장관련 4 (1%) 대비 5 (1%), 감염 8 (2%) 대비 8 (2%), 질병 진행 7 (2%) 대비 4 (1%), 폐 3 (1%) 대비 2 (< 1%), 신장 1 (< 1%) 대비 0 (0%) 및 기타 이상반응 9 (2%) 대비 2 (< 1%)이었다. 중대한 이상반응은 Kd군에서 59%, Vd군에서 40%로 보고되었다. 양 쪽 군에서 폐렴이 가장 흔하게 보고된 중대한 이상반응이었다(8% 대비 9%). 이상반응으로 인한 중단은 Kd 군에서 29%, Vd군에서 26%이었다.

중단하게 된 가장 흔한 이상반응은 Kd군에서 심부전(n = 8, 2%)이며 Vd군에서는 말초 신경병증(n = 22, 5%)이었다. 심부전 이상반응의 발생률은 Kd군에서 11% 대비 Vd군에서 3%이었다.
Kd군에서 투여 첫 6개월에서 10% 이상 발생한 이상반응을 표 10에 나타내었다.

표 10. Study 2의 Kd(20/56 mg/m^2 요법)를 투여받은 환자에서 1~6개월에 발생한 이상반응 (10% 이상 보고)

기관계별 이상반응	Kd (N = 463) n (%)		Vd (N = 456) n (%)	
	모든 등급	Grade 3 이상	모든 등급	Grade 3 이상
혈액 및 림프계 장애				
빈혈	161 (35)	57 (12)	112 (25)	43 (9)
혈소판감소증[a]	125 (27)	45 (10)	112 (25)	64 (14)
위장관 장애				
설사	117 (25)	14 (3)	149 (33)	27 (6)
구역	70 (15)	4 (1)	68 (15)	3 (1)
변비	60 (13)	1 (0)	113 (25)	6 (1)
구토	45 (10)	5 (1)	33 (7)	3 (1)
전신 및 투여부위 장애				
피로	116 (25)	14 (3)	126 (28)	25 (6)
발열	102 (22)	9 (2)	52 (11)	3 (1)
무력증	73 (16)	9 (2)	65 (14)	13 (3)
말초부종	62 (13)	3 (1)	62 (14)	3 (1)

감염증				
상기도감염	67 (15)	4 (1)	55 (12)	3 (1)
기관지염	54 (12)	5 (1)	25 (6)	2 (0)
근골격계 및 결합조직 장애				
근육경련	70 (15)	1 (0)	23 (5)	3 (1)
요통	64 (14)	7 (2)	61 (13)	10 (2)
신경계 장애				
두통	67 (15)	4 (1)	39 (9)	2 (0)
말초신경병증[b, c]	56 (12)	7 (2)	170 (37)	23 (5)
정신과 장애				
불면증	105 (23)	5 (1)	116 (25)	10 (2)
호흡기, 흉부 및 종격 장애				
호흡곤란[d]	128 (28)	23 (5)	69 (15)	8 (2)
기침[e]	97 (21)	0 (0)	61 (13)	2 (0)
혈관계 장애				
고혈압[f]	83 (18)	30 (7)	33 (7)	12 (3)

Kd = 이 약 및 덱사메타손; Vd = 보르테조밉 및 덱사메타손

[a] 혈소판감소증은 혈소판수 감소 및 혈소판감소증을 포함

[b] 말초신경병증은 말초신경병증, 말초 감각 신경병증, 말초 운동 신경병증을 포함

[c] 임상 연구 참조 (12, 2.2항 참조)

[d] 호흡곤란은 호흡곤란, 운동성 호흡곤란을 포함

[e] 기침은 기침, 젖은 기침을 포함

[f] 고혈압은 고혈압, 고혈압위기, 고혈압성 응급증을 포함

2 등급 이상의 말초 신경병증은 Kd 군에서 7% (95% CI: 5, 9), Vd 군에서 35% (95% CI: 31, 39) 발생하였다.

10% 미만으로 발생한 이상반응

- **혈액 및 림프계 장애**: 열성 호중구감소증, 백혈구감소증, 림프구감소증, 호중구감소증, 혈전성 미세혈관병증, 혈전성 혈소판감소성 자반증
- **심장장애**: 심방세동, 심정지, 심부전, 울혈성심부전, 심근경색, 심근허혈, 심계항진, 빈맥
- **귀 및 미로장애**: 이명
- **안과장애**: 백내장, 시야흐림
- **위장관장애**: 복통, 상복부통증, 소화불량, 위장관 출혈, 치통, 급성 췌장염(췌장염 및 급성 췌장염 포함)
- **전신 및 투여부위 장애**: 흉통, 오한, 인플루엔자 유사 질환, 주입부위반응(감염, 통증 및 홍반 포함), 권태감, 통증
- **간담도장애**: 담즙정체, 간부전, 고빌리루빈혈증
- **면역계 장애**: 약물 과민반응
- **감염증**: 기관지 폐렴, 위장염, 인플루엔자, 폐감염, 비인두염, 폐렴, 비염, 패혈증, 요로감염, 바이러스감염
- **대사 및 영양 장애**: 식욕감소, 탈수, 고칼슘혈증, 고칼륨혈증, 고요산혈증, 저알부민혈증, 저칼슘혈증, 저마그네슘혈증, 저나트륨혈증, 저인산혈증, 종양용해증후군

· **근골격계 및 결합조직 장애**: 근육약화, 근골격성 흉통, 근골격성 통증, 근육통
· **신경계 장애**: 뇌혈관사고, 현기증, 감각저하, 감각이상, 가역성 후두부 뇌병증 증후군(PRES)
· **정신과 장애**: 불안
· **신장 및 비뇨계 장애**: 신부전, 급성신부전, 신장애
· **호흡기, 흉부 및 종격 장애**: 급성호흡곤란증후군, 발성장애, 비출혈, 간질성 폐질환, 인두통증, 폐색전증, 폐부종, 폐고혈압, 천명
· **피부 및 피하조직 장애**: 홍반, 다한증, 가려움증, 발진
· **혈관계 장애**: 심부정맥혈전증, 홍조, 저혈압

임상검사치 이상

Kd 군에서 10% 이상에서 보고된 3~4 등급 임상검사치 이상은 표 11 에 나타내었다.

표 11. Study 2의 Kd(20/56 mg/m^{2}요법)를 투여받은 환자에서1~6개월의 Grade 3~4 임상검사치 이상 (10% 이상 보고)

임상검사치 이상	Kd (N = 463) n (%)	Vd (N = 456) n (%)
림프구감소	249 (54)	180 (40)
요산증가	244 (53)	198 (43)
헤모글로빈감소	79 (17)	68 (15)
혈소판감소	85 (18)	77 (17)
인 감소	74 (16)	61 (13)
크레아티닌 청소율[a] 감소	65 (14)	49 (11)
칼륨증가	55 (12)	21 (5)

Kd = 이 약 및 덱사메타손; Vd = 보르테조밉 및 덱사메타손

[a] Cockcroft-Gault 공식을 이용하여 계산

Study 3

이 약과 덱사메타손 병용요법의 안전성은 Study 3 에서 평가되었다. 환자들이 투여받은 중앙기간(median duration)은 Kd 20/70 mg/m^2 주 1 회군에서 38 주 및 Kd 20/27 mg/m^2 주 2 회군에서 29.1 주였다. 주 1 회 Kd 20/70 mg/m^2 요법의 안전성 프로파일은 주 2 회 Kd 20/27 mg/m^2 요법과 유사하였다.

마지막 투여 후 30 일 이내에 이상반응으로 인한 사망이 Kd 20/70 mg/m^2 군에서 22/238 (9%), Kd 20/27 mg/m^2 군에서 18/235 (8%) 발생하였다. 두 시험군(주 1 회 Kd 20/70 mg/m^2 대비 주 2 회 Kd 20/27 mg/m^2)의 환자에서 가장 흔히 발생한 치명적 이상반응은 패혈증 2 (< 1%) 대비 2 (< 1%), 패혈성 쇼크 2 (< 1%) 대비 1 (< 1%), 감염 2 (< 1%) 대비 0 (0%)이었다. 중대한 이상반응은 Kd 20/70 mg/m^2 군에서 43%, Kd 20/27 mg/m^2 군에서 41%로 보고되었다. 양쪽 군에서 폐렴이 가장 흔하게 보고된 중대한 이상반응이었다(8% 대비 7%).

이상반응으로 인한 중단은 Kd 20/70 mg/m^2 군에서 13% 대비 Kd 20/27 mg/m^2 군에서 12%이었다. 중단으로 이어진 가장 흔한 이상반응은 급성 신손상(2% 대비 2%)이었다. 심부전 이상반응 발생률은 주 1 회 Kd 20/70 mg/m^2 군에서 3.8% 대비 주 2 회 Kd 20/27 mg/m^2 군에서 5.1%이었다.

어느 한쪽의 Kd 군에서 10% 이상 발생한 이상반응을 표 12 에 나타내었다.

표 12. Study 3 의 Kd 를 투여받은 환자에서의 이상반응 (어느 한쪽의 Kd 군에서 10% 이상 보고)

기관계별 이상반응	주 1 회 Kd 20/70 mg/m^2 (N = 238) n (%)		주 2 회 Kd 20/27 mg/m^2 (N = 235) n (%)	
	모든 등급	Grade 3 이상	모든 등급	Grade 3 이상
혈액 및 림프계 장애				
빈혈[a]	64 (27)	42 (18)	76 (32)	42 (18)
혈소판감소증[b]	53 (22)	26 (11)	41 (17)	27 (12)
호중구감소증[c]	30 (13)	21 (9)	27 (12)	17 (7)
위장관 장애				
설사	44 (19)	2 (1)	47 (20)	3 (1)
구역	34 (14)	1 (< 1)	26 (11)	2 (1)
전신 및 투여부위 장애				
발열	55 (23)	2 (1)	38 (16)	4 (2)
피로	48 (20)	11 (5)	47 (20)	5 (2)
무력증	24 (10)	3 (1)	25 (11)	2 (1)
말초부종	18 (8)	0 (0)	25 (11)	2 (1)
감염증				
기도 감염[d]	70 (29)	7 (3)	79 (34)	7 (3)
폐렴	28 (12)	24 (10)	20 (9)	16 (7)
기관지염	27 (11)	2 (1)	25 (11)	5 (2)
근골격계 및 결합조직 장애				
요통	28 (12)	2 (1)	28 (12)	4 (2)
신경계 장애				
두통	25 (11)	1 (< 1)	23 (10)	1 (< 1)
정신과 장애				
불면증	35 (15)	2 (1)	47 (20)	0 (0)
호흡기, 흉부 및 종격 장애				
기침[e]	37 (16)	2 (1)	31 (13)	0 (0)
호흡곤란[f]	28 (12)	1 (< 1)	26 (11)	2 (1)
혈관계 장애				
고혈압[g]	51 (21)	13 (6)	48 (20)	12 (5)

Kd = 이 약 및 덱사메타손

[a] 빈혈은 빈혈, 적혈구용적률 감소 및 헤모글로빈 감소를 포함

[b] 혈소판감소증은 혈소판수 감소 및 혈소판감소증을 포함

[c] 호중구감소증은 호중구수 감소 및 호중구감소증을 포함

[d] 기도 감염은 기도 감염, 하기도감염, 상기도감염 및 바이러스성 상기도감염을 포함

[e] 기침은 기침, 젖은 기침을 포함

[f] 호흡곤란은 호흡곤란, 운동성 호흡곤란을 포함

[g] 고혈압은 고혈압, 고혈압위기를 포함

10% 미만으로 발생한 이상반응

- **혈액 및 림프계 장애**: 열성 호중구감소증, 백혈구감소증, 림프구감소증, 호중구감소증, 혈전성 미세혈관병증
- **심장장애**: 심방세동, 심정지, 심부전, 울혈성심부전, 심근경색, 심근허혈, 심계항진, 심낭삼출, 빈맥
- **귀 및 미로장애**: 이명
- **안과장애**: 백내장, 시야흐림
- **위장관 장애**: 복통, 상복부통증, 변비, 소화불량, 치통, 구토
- **전신 및 투여부위 장애**: 흉통, 오한, 인플루엔자 유사 질환, 주입부위반응(염증, 통증 및 홍반 포함), 권태감, 통증
- **간담도 장애**: 담즙정체, 간부전, 고빌리루빈혈증
- **감염증**: clostridium difficile 대장염, 위장염, 인플루엔자, 폐감염, 비인두염, 비염, 패혈증, 패혈성 쇼크, 요로감염, 바이러스감염
- **대사 및 영양 장애**: 식욕감소, 탈수, 고칼슘혈증, 고혈당, 고칼륨혈증, 고요산혈증, 저알부민혈증, 저칼슘혈증, 저마그네슘혈증, 저나트륨혈증, 저인산혈증, 종양용해증후군
- **근골격계 및 결합조직 장애**: 근경련, 근육약화, 근골격성 흉통, 근골격성 통증, 근육통
- **신경계이상**: 뇌혈관사고, 현기증, 감각이상, 말초 신경병증

· **정신과 장애**: 불안, 섬망
· **신장 및 비뇨계 장애**: 급성 신손상, 신부전, 신기능 장애
· **호흡기, 흉부 및 종격 장애**: 급성호흡곤란증후군, 발성장애, 비출혈, 간질성 폐질환, 입인두통증, 폐렴, 폐출혈, 폐색전증, 폐고혈압, 폐부종, 천명
· **피부 및 피하조직 장애**: 홍반, 다한증, 가려움증, 발진
· **혈관계 장애**: 심부정맥혈전증, 홍조, 저혈압

1.3) 다발성골수종 환자에 대한 이 약의 다라투무맙(정맥내 주입) 및 덱사메타손과의 병용요법에서 안전성

다라투무맙 및 덱사메타손과 이 약의 병용요법에서 이 약의 안전성이 재발성 다발성골수종 환자를 대상으로 2 건의 임상시험에서 평가되었다(Study 4 및 Study 5). 상세정보는 12 전문가를 위한 정보 2.3 항을 참조한다.

Study 4

이 약 20/56 mg/m^2 주 2 회와 다라투무맙(정맥내 주입) 및 덱사메타손과의 병용요법(KdD)의 안전성은 Study 4 에서 평가되었다. 환자들이 이 약을 투여받은 중앙기간(median duration)은 KdD 군에서 58 주, Kd 군에서 40 주였다.

중대한 이상반응은 KdD 군에서 56%, Kd 군에서 46%로 보고되었다. KdD 군에서 Kd 군과 비교하여 가장 흔히 보고된 중대한 이상반응은 폐렴(14% 대비 9%), 발열(4.2% 대비 2.0%), 인플루엔자(3.9% 대비 1.3%), 패혈증(3.9% 대비 1.3%), 빈혈(2.3% 대비 0.7%), 기관지염(1.9% 대비 0%), 설사(1.6% 대비 0%)이었다. 양쪽 시험 치료의 마지막 투여 후 30 일 이내의 치명적 이상반응은 Kd 군에서 153 명 중 5%와 비교하여 KdD 군에서 308 명 중 10%에서 발생하였다. 가장 흔히 발생한 치명적 이상반응(KdD 대비 Kd)은 감염(4.5% 대비 2.6%)이었다. 이 약을 투여받은 환자에서 이상반응으로 인한 영구적 중단은 KdD 군의 21% 대비 Kd 군의 22%에서 발생하였다. 이 약의 중단으로 이어지는 가장 흔한 이상반응은 KdD 군에서 심부전(1.9%) 및 피로(1.9%)였고, Kd 군에서 심부전(2.0%), 고혈압(2.0%) 및 급성 신손상(2.0%)이었다. 이상반응으로 인한 이 약의 일시적 중단은 KdD 군의 71% 대비 Kd 군의 63%에서 발생하였다. 이상반응으로 인한 이 약의 용량 감량은 KdD 군의 25% 대비 Kd 군의 20%에서 발생하였다.

이 약의 첫 번째 용량 투여 후 발생한 주입 관련 반응은 KdD 군에서 13% 대비 Kd 군에서 1%였다.

KdD 또는 Kd 군에서 15% 이상 발생한 이상반응을 표 13 에 나타내었다.

표 13. Study 4 의 KdD 또는 Kd(20/56 mg/m^2 요법)를 투여받은 환자에서의 이상반응 (15% 이상 보고)

기관계별 이상반응	주 2 회 KdD (N = 308)		주 2 회 Kd (N = 153)	
	모든 등급 (%)	Grade 3 또는 4 (%)	모든 등급 (%)	Grade 3 또는 4 (%)
전신 및 투여부위 장애				
주입 관련 반응 [a]	126 (41)	38 (12)	43 (28)	8 (5)
피로 [b]	98 (32)	33 (11)	43 (28)	12 (8)
발열	60 (20)	6 (2)	23 (15)	1 (1)
감염증				
기도 감염 [c]	124 (40)[g]	21 (7)	45 (29)	5 (3)
폐렴	55 (18)[g]	41 (13)	19 (12)	13 (9)
기관지염	52 (17)	8 (3)	18 (12)	2 (1)
혈액 및 림프계 장애				
혈소판감소증 [d]	115 (37)	76 (25)	46 (30)	25 (16)
빈혈 [e]	101 (33)	51 (17)	48 (31)	22 (14)
위장관 장애				
설사	97 (32)	12 (4)	22 (14)	1 (1)
구역	56 (18)	0 (0)	20 (13)	1 (1)

혈관계 장애				
고혈압	94 (31)	54 (18)	42 (28)	20 (13)
호흡기, 흉부 및 종격 장애				
기침[f]	63 (21)	0 (0)	32 (21)	0 (0)
호흡곤란	61 (20)	12 (4)	34 (22)	4 (3)
정신과 장애				
불면증	55 (18)	12 (4)	17 (11)	3 (2)
근골격계 및 결합조직 장애				
요통	50 (16)	6 (2)	15 (10)	2 (1)

KdD = 이 약, 다라투무맙 및 덱사메타손, Kd = 이 약 및 덱사메타손

[a] 주입 관련 반응의 발생률은 KdD 또는 Kd 투여 후 1일 이내에 발생한 주입 반응과 관련된 증상 그룹(고혈압, 발열, 발진, 근육통, 저혈압, 혈압 증가, 두드러기, 급성 신손상, 기관지경련, 안면 부종, 과민반응, 실신, 천명, 안구 소양증, 눈꺼풀 부종, 신부전, 안면 종창 포함)에 기초한다.

[b] 피로는 피로 및 무기력증을 포함

[c] 기도 감염은 기도 감염, 하기도감염, 상기도감염 및 바이러스성 상기도감염을 포함

[d] 혈소판감소증은 혈소판수 감소 및 혈소판감소증을 포함

[e] 빈혈은 빈혈, 적혈구용적률 감소 및 헤모글로빈 감소를 포함

[f] 기침은 젖은 기침 및 기침을 포함

[g] 치명적 이상반응을 포함

15% 미만으로 발생한 이상반응

- **혈액 및 림프계 장애**: 열성 호중구감소증, 혈전성 혈소판감소자반증
- **심장 장애**: 심방세동, 심정지, 심부전, 심근병증, 심근경색, 심근허혈, 빈맥
- **안과장애**: 백내장
- **위장관장애**: 복통, 위장관 출혈
- **전신 및 투여부위 장애**: 흉통, 권태감
- **감염증**: 위장염, 인플루엔자, 폐감염, 비인두염, 패혈증, 패혈성 쇼크, 요로감염, 바이러스감염
- **실험실 검사**: 알라닌 아미노전이효소 증가, 혈중 크레아티닌 증가, C 반응성 단백질 증가, 박출계수 감소
- **대사 및 영양 장애**: 탈수, 고혈당, 고칼륨혈증, 저칼륨혈증, 저나트륨혈증, 종양용해증후군
- **근골격 및 결합조직 장애**: 사지 통증
- **신경계이상**: 뇌혈관사고, 두개내출혈, 가역성 후두부 뇌병증 증후군, 말초 신경병증
- **정신과 장애**: 불안
- **신장 및 비뇨계 장애**: 급성 신손상, 신부전, 신기능 장애
- **호흡기, 흉부 및 종격 장애**: 급성호흡부전, 비출혈, 간질성 폐질환, 폐렴, 폐색전증, 폐고혈압, 폐부종
- **피부 및 피하조직 장애**: 발진
- **혈관계 장애**: 심부정맥혈전증, 고혈압위기

Study 5

이 약 20/70 mg/m^2 주 1회와 다라투무맙 및 덱사메타손과의 병용요법(KdD)의 안전성은 Study 5에서 평가되었다. 환자들은 이 약을 중앙기간(median duration) 66주 동안 투여받았다.

중대한 이상반응은 48%의 환자에서 보고되었다. 가장 흔히 보고된 중대한 이상반응은 폐렴(4.7%), 상기도감염(4.7%), 기저세포암종(4.7%), 인플루엔자(3.5%), 전신적 건강 악화(3.5%), 고칼슘혈증(3.5%)이었다. 시험 치료의 마지막 투여 후 30일 이내의 치명적 이상반응은 전신적 건강 악화, 폐아스페

르길루스증의 이차성 다장기부전 및 질병 진행으로 사망한 환자의 3.5%에서 발생하였다. 이 약의 중단은 19%의 환자에서 발생하였다. 중단으로 이어진 가장 흔한 이상반응은 무기력증(2%)이었다. 이상반응으로 인한 이 약의 일시적 중단은 77%의 환자에서 발생하였다. 이상반응으로 인한 이 약의 용량 감량은 KdD 군 환자의 31%에서 발생하였다.

이 약의 첫 번째 용량 투여 후 주입 관련 반응은 11%에서 발생하였다. Study 5 에서 폐고혈압 이상반응이 4.7%의 환자에서 보고되었다.

KdD 군에서 15% 이상 발생한 이상반응을 표 14 에 나타내었다.

표 14. Study 5 의 KdD (20/70 mg/m^2 요법)를 투여받은 환자에서의 이상반응 (15% 이상 보고)

기관계별 이상반응	주 1 회 KdD (N = 85)	
	모든 등급 (%)	Grade 3 또는 4 (%)
혈액 및 림프계 장애		
혈소판감소증[a]	58 (68)	27 (32)
빈혈[b]	44 (52)	18 (21)
호중구감소증[c]	26 (31)	18 (21)
림프구감소증[d]	25 (29)	21 (25)
전신 및 투여부위 장애		
피로[e]	46 (54)	15 (18)
주입 관련 반응[f]	45 (53)	10 (12)
발열	31 (37)	1 (1)
감염증		
기도 감염[g]	45 (53)	3 (4)
기관지염	16 (19)	0 (0)
비인두염	15 (18)	0 (0)
인플루엔자	14 (17)	3 (4)
위장관 장애		
구역	36 (42)	1 (1)
구토	34 (40)	1 (1)
설사	32 (38)	2 (2)
변비	14 (17)	0 (0)
호흡기, 흉부 및 종격 장애		
호흡곤란	30 (35)	3 (4)
기침[h]	28 (33)	0 (0)
혈관계 장애		
고혈압	28 (33)	17 (20)
정신과 장애		
불면증	28 (33)	4 (5)
신경계 장애		
두통	23 (27)	1 (1)
근골격계 및 결합조직 장애		
요통	21 (25)	0 (0)
사지 통증	13 (15)	0 (0)

KdD = 이 약, 다라투무맙 및 덱사메타손, Kd = 이 약 및 덱사메타손

[a] 혈소판감소증은 혈소판수 감소 및 혈소판감소증을 포함

[b] 빈혈은 빈혈, 적혈구용적률 감소 및 헤모글로빈 감소를 포함

[c] 호중구감소증은 호중구수 감소 및 호중구감소증을 포함

[d] 림프구감소증은 림프구수 감소 및 림프구감소증을 포함

[e] 피로는 피로 및 무기력증을 포함

[f] 주입 관련 반응의 발생률은 KdD 투여 후 1일 이내에 발생한 주입 반응과 관련된 증상 그룹(고혈압, 발열, 발진, 근육통, 저혈압, 혈압 증가, 두드러기, 급성 신손상, 기관지경련, 안면 부종, 과민반응, 실신, 천명, 안구 소양증, 눈꺼풀 부종, 신부전, 안면 종창 포함)에 기초한다.

[g] 기도 감염은 기도 감염, 하기도감염, 상기도감염 및 바이러스성 상기도감염을 포함

[h] 기침은 젖은 기침 및 기침을 포함

15% 미만으로 발생한 이상반응

- **혈액 및 림프계 장애**: 열성 호중구감소증, 혈전성 미세혈관병증
- **심장장애**: 심부전, 심근허혈
- **위장관장애**: 복통
- **전신 및 투여부위 장애**: 다발성 장기 부전 증후군
- **감염증**: 폐렴, 패혈증, 패혈성 쇼크
- **대사 및 영양 장애**: 탈수, 고칼슘혈증
- **신장 및 비뇨계 장애**: 급성 신손상, 신부전, 신기능 장애
- **호흡기, 흉부 및 종격 장애**: 폐색전증, 폐고혈압
- **혈관계 장애**: 저혈압

2) 시판 후 경험

이 약의 허가 후 사용에서 다음과 같은 이상반응이 확인되었다. 심근병증, B형 간염 바이러스(HBV) 재활성화, 용혈요독증후군 (HUS), 위장관 천공, 심낭염, 대상포진, 착란 상태, 거대세포바이러스 감염(맥락망막염, 폐렴, 소장대장염, 바이러스 혈증 포함) 및 장폐색의 반응들은 불특정 규모의 집단에서 자발적으로 보고되므로 사용빈도 또는 약물 노출과의 인과관계를 추정하는 것이 항상 가능한 것은 아니다.

3. 일반적 주의

1) 심장독성

이 약 투여에 따른 심부전 (예, 울혈성심부전, 폐부종, 박출계수감소), 심근병증, 심근허혈 및 심근경색의 새로운 발생 또는 사망을 포함한 기존 질환의 악화가 발생하였다. 몇몇의 반응은 정상적 베이스라인 심실기능을 보이는 환자에게서 발생하였다. 이 약에 대한 임상시험에서 이러한 반응들은 보통 이 약 치료 주기 전반에 걸쳐 발생하였다. 심정지로 인한 사망은 이 약 투여 당일에 발생하였다. 병용요법에 대한 무작위, 공개, 다기관 임상시험에서 심부전 이상반응 발생률은 8%였고, 부정맥 이상반응 발생률도 8%(이의 대부분은 심방세동 및 동성빈맥)였다.

심부전 또는 심근허혈의 임상적 징후 또는 증상에 대해 환자를 모니터링한다. 심독성이 의심된다면 즉시 평가한다. 3 또는 4 등급의 심장관련 이상반응에 대해 회복 시까지 이 약의 투여를 중지하고 이익/위험 평가를 기반으로 1용량 수준으로 감량하여 투여 재개를 고려한다.

첫 주기에서 각 용량 투여 전에 적절한 수분공급이 필요하며, 모든 환자에서 용적 과부하에 대해 모니터링 하여야 하고 특히 심부전 환자에서는 모니터링이 중요하다. 총 수액량은 임상적 요구에 따라 베이스라인에서 심부전 또는 심부전의 위험이 있는 환자에서 조절되어야 한다.

75세 미만 환자와 비교하여 75세 이상 환자에서 심부전의 위험이 증가한다. 또한,아시아 환자에서도 심부전의 위험이 증가하였다. 약물로 조절되지 않는 뉴욕심장협회 심기능분류 III 및 IV의 심부전, 최근 심근경색, 전도이상, 협심증, 부정맥 환자는 임상시험에 부적합하였다. 이러한 환자들은

심장 합병증의 위험이 크며 이 약으로 치료하기 전에 포괄적인 의학적 평가 (혈압조절 및 체액관리포함)를 받아야 하며 이를 면밀히 추적관찰한다.

2) 급성신부전

이 약을 투여 받은 환자에서 급성신부전 사례가 발생하였다. 몇몇 사례는 치명적이었다. 신장기능 저하(신부전포함)는 이 약을 투여받은 환자의 약 9%에서 발생하였다.

급성 신부전은 이 약을 단독요법으로 투여 받은 진행성 재발 및 불응성 다발성골수종 환자에게서 더욱 빈번하게 보고되었다. 치명적인 신부전의 위험은 베이스라인에서 추정 크레아티닌 청소율이 감소한 환자 (Cockcroft-Gault 방정식에 따라 산출)에게서 더 크게 나타났다.
혈청 크레아티닌 또는 추정 크레아티닌 청소율의 정기적인 검사로 신기능을 모니터링 해야 한다. 적절히 용량을 감량하거나 투여를 중지한다.

3) 종양용해증후군

이 약을 투여 받은 환자들에게서 치명적인 경우를 포함한 종양용해증후군 (TLS)이 보고되었다. 다발성골수종 환자 및 높은 종양 부하량을 보이는 환자들은 종양용해증후군의 위험도가 증가한다. 이 약의 첫 주기 투여 전에 환자의 수분공급이 적절한 지 확인하고, 이후의 주기에서도 필요 시 수분공급을 시행한다. 종양용해증후군의 위험이 있는 환자들에게는 요산저하제의 투여를 고려해야 한다. 치료 중에 종양용해증후군의 징후를 모니터링하고 종양용해증후군이 해소될 때까지 이 약 투여 중단을 포함한 즉각적인 관리를 시행한다.

4) 폐독성

급성호흡곤란증후군 (ARDS) 및 급성호흡부전은 이 약을 투여받은 환자의 약 2%에서 발생하였다. 추가로 폐렴 및 간질성 폐질환과 같은 급성 미만성 침윤성 폐질환이 이 약을 투여 받은 환자의 약 2%에서 발생하였다. 이 중 몇몇 증례는 치명적이었다. 약물유도 폐독성인 경우, 이 약의 투여를 중지해야 한다.

5) 폐동맥고혈압

폐동맥고혈압은 이 약을 투여 받은 환자의 약 2%에서 보고되었으며 환자의 1% 미만이 3등급 또는 그 이상에 해당하였다. 심장 영상 또는 지시되는 다른 검사들을 통하여 평가해야 한다. 폐동맥고혈압이 해소되거나 베이스라인으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 중지하고 이익/위험 평가를 기반으로 투여 재개를 고려한다.

6) 호흡곤란

호흡곤란은 이 약을 투여 받은 환자의 25%에서 보고되었으며 환자의 4%가 3등급 이상에 해당하였다. 심부전 및 폐증후군을 포함하는 심폐조건을 제외하여 호흡곤란을 평가한다. 3등급 또는 4등급의 호흡곤란이 해소되거나 베이스라인으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 중지하고 이익/위험 평가를 기반으로 투여 재개를 고려한다.

7) 고혈압

고혈압위기 및 고혈압성 응급증을 포함하는 고혈압이 이 약을 투여 받은 환자에서 관찰되었다. KRd 대비 Rd에서 이 약을 평가하기 위한 무작위, 공개, 다기관 임상시험에서 고혈압 발생률은 KRd 군에서 17%, Rd 군에서 9% 였다. 주 2회 Kd 대비 Vd 군에 대한 무작위, 공개, 다기관 임상시

험에서 고혈압 발생률은 Kd 군에서 34% 대비 Vd 군에서 11%였다. 주2회 KdD 대비 주 2회 Kd를 평가하기 위한 무작위, 공개, 다기관 임상시험에서 고혈압 발생률은 KdD군에서 31% 대비 Kd군에서 28%였다. 몇몇 증례에서는 치명적이었다.

이 약을 시작하기 전에 혈압 조절이 권장된다. 이 약의 투여 중 모든 환자들에서 혈압을 정기적으로 모니터링 하여야 한다. 만일 고혈압이 적절하게 조절되지 않는다면, 이 약의 투여를 중지하고 평가한다. 이익/위험 평가를 기반으로 투여 재개를 고려한다.

8) 정맥혈전증

정맥 혈전색전증 (심부정맥혈전증 및 폐색전증을 포함)이 이 약을 투여 받은 환자에서 관찰되었다. KRd 대비 Rd 군 평가의 무작위, 공개, 다기관 임상시험(양쪽 군에서 항응고요법이 사용됨)에서 첫 12주기에서의 정맥 혈전색전증의 발생율은 이 약 KRd군에서 13%, Rd군에서 6% 였다. 주 2회 Kd 대비 Vd에 대한 무작위, 공개, 다기관 임상시험의 첫 1~6개월에서의 정맥 혈전색전증의 발생률은 Kd군에서 9% 대비 Vd군에서 2%였다.

덱사메타손, 레날리도마이드 및 덱사메타손, 또는 다라투무맙(정맥내 주입) 및 덱사메타손과 이 약의 병용요법을 투여받은 환자들에게 항응고요법이 권장된다. 항응고요법은 환자들의 기저위험의 평가를 기반으로 시행되어야 한다.

혈전증 위험과 관련한 경구피임 또는 호르몬 피임제를 사용하는 환자들은 덱사메타손, 레날리도마이드 및 덱사메타손, 또는 다라투무맙(정맥내 주입) 및 덱사메타손과 이 약의 병용요법을 실시하는 동안 효과적인 대체피임방법을 고려해야 한다.

9) 주입 관련 반응

이 약을 투여받은 환자에서 생명을 위협하는 반응을 포함한 주입 관련 반응이 발생하였다. 증상 및 징후는 열, 오한, 관절통, 근육통, 안면홍조, 안면부종, 후두부종, 구토, 쇠약, 호흡곤란, 저혈압, 실신, 가슴통증 또는 협심증이었다. 이러한 반응은 이 약의 투여 직후부터 24 시간까지 발생할 수 있다.

주입 관련 반응의 발생이나 강도의 감소를 위해 이 약 투여 전에 덱사메타손을 투여한다.

10) 출혈

이 약을 투여받은 환자에서 치명적이거나 중대한 출혈이 보고되었다. 출혈 사례는 위장관출혈, 폐출혈, 두개내출혈, 비출혈을 포함한다. 출혈은 자발적일 수 있으며, 두개내출혈은 외상없이 발생하였다. 출혈은 낮은 또는 정상 혈소판 수치를 나타내는 환자에서 보고되었다. 출혈은 항혈소판 혹은 항응고치료를 받고 있지 않은 환자에서도 보고되었다. 즉시 출혈의 증상 및 징후를 평가하여야 한다. 적절히 용량을 감량하거나 투여를 중지한다.

11) 혈소판감소증

이 약은 각 28 일 주기 중 8 일 또는 15 일 사이에 혈소판 수치가 최저로 되어 혈소판감소증을 일으키고 보통 다음 주기 시작 전까지 베이스라인 수준으로 회복된다. 혈소판감소증은 이 약 임상시험 환자의 약 32%에서 보고되었다. 출혈이 발생할 수 있다.

이 약 치료 중 혈소판 수치를 자주 모니터링 하여 적절히 용량을 감량하거나 투여를 중지해야 한다.

12) 간독성 및 간부전

이 약 투여 중 치명적인 경우를 포함한 간부전이 보고되었다(2%). 이 약은 혈청 아미노전이효소를 증가시킬 수 있다. 베이스라인 수준에 관계없이 간효소 수치를 정기적으로 모니터링하고 적절히 용량을 감량하거나 투여를 중단한다.

13) 혈전성 미세혈관병증

이 약을 투여 받은 환자에게서 혈전성 혈소판감소성 자반증/용혈요독증후군 (TTP/HUS)을 포함한 혈전성 미세혈관병증이 보고되었다. 이러한 반응 중 몇몇은 치명적이었다. TTP/HUS 의 징후 및 증상에 대해 모니터링 해야 하며, 의심되는 경우 이 약을 중단하고 평가한다. 진단결과 TTP/HUS 의 가능성이 없다면 이 약 투여를 재개할 수 있다. 이전에 TTP/HUS 를 경험한 환자들에게서의 이 약 투여 재개에 대한 안전성은 알려지지 않았다.

14) 가역성 후두부 뇌병증 증후군

이 약을 투여 받은 환자에게서 가역성 후두부 뇌병증 증후군 (PRES)이 보고되었다. 이전에 가역적 후백질 뇌병증 증후군 (RPLS)으로 알려진 PRES 는 신경계질환으로 신경-방사선 영상 (MRI)을 통해 확진 되며, 고혈압과 함께 발작, 두통, 졸음증, 혼란, 실명, 의식변화, 그 밖의 시각 및 신경학적 장애를 발생시킬 수 있다. 만일 PRES 가 의심될 경우 이 약 투여를 중지하고 평가해야 한다. 이전에 PRES 를 경험한 환자들에서의 이 약 투여 재개에 대한 안전성은 알려지지 않았다.

15) B형 간염 바이러스 (HBV) 재활성화

이 약을 투여 받은 환자에게서 B 형 간염 바이러스 (HBV) 재활성화가 보고되었다.

환자는 치료를 시작하기 전에 HBV 감염 검사를 받아야 한다. HBV 보균자인 환자는 항바이러스제를 예방적으로 투여하는 것을 고려한다. 이 약으로 치료가 필요한 HBV 보균자는 치료 중과 치료 종료 후에 활동성 HBV 감염의 증상과 징후에 대해 면밀히 모니터링되어야 한다. 치료 전 또는 치료 중에 HBV 감염 검사결과 양성인 환자는 전문의에게 자문을 고려한다.

HBV 재활성화가 적절히 조절된 이후 이 약 투여 재개에 대한 안전성은 알려지지 않았다. 그러므로 처방의는 이러한 경우 치료 재개를 고려할 때 위험과 이익을 평가해야 한다.

16) 진행성 다초점 백질 뇌병증

치명적일 수 있는 진행성 다초점 백질 뇌병증 (PML) 사례들이 이 약으로 치료받은 환자들에서 보고되었다. 이 약 외에도 기타 잠재적인 기여요인에는 면역억제를 유발할 수 있는 이전 또는 동시에 사용된 면역억제요법이 포함된다.

환자는 중추신경계 장애 감별진단의 일부로서, PML을 암시하는 모든 새롭거나 악화된 신경학적, 인지 혹은 행동 증상 또는 징후에 대해 모니터링되어야 한다.

PML이 의심되면, 이 약의 투여를 보류하고 환자는 즉시 전문의에게 의뢰되어야 하고 적절한 진단 검사를 시작해야 한다. 만약 PML이 확진되면 이 약의 투여를 중단한다.

17) 새롭게 진단된 이식이 불가능한 다발성골수종 환자에서의 멜팔란 및 프레드니손과의 병용 요법에서 치명적이고 중대한 독성의 증가

임상시험에서 955명의 새롭게 진단된 이식이 불가능한 다발성골수종 환자가 이 약(매 6주 주기 중 4주 동안, 20/36 mg/m^2를 주 2회 30분 간 정맥내 주입), 멜팔란 및 프레드니손 병용군(KMP군) 또는 보르테조밉, 멜팔란 및 프레드니손 병용군(VMP군)에 무작위배정되어 각각 6주로 구성된 9주기 동

안 투여 받았다.

VMP 군 환자에 비해 KMP 군 환자에서 치명적인 이상반응(7% 대 4%) 및 중대한 이상반응(50% 대 42%)이 각각 더 높은 발생률을 보였다. KMP 군 환자는 심부전(11% 대 4%), 고혈압(25% 대 8%), 급성신부전(14% 대 6%) 및 호흡곤란(18% 대 9%)과 관련된 모든 등급의 이상반응에서 더 높은 발생률을 보였다. 이 임상시험은 KMP 군의 무진행 생존기간(PFS)의 우월성을 평가하는 1 차 목표를 충족하지 못하였다. 새롭게 진단된 이식이 불가능한 다발성골수종 환자에서의 이 약과 멜팔란, 프레드니손의 병용요법은 허가되지 않았다.

18) 배태자독성

이 약은 작용기전과 동물시험 결과로 볼 때 임신한 여성에게 투여 시 태아독성을 보일 수 있다. 이 약을 임산부에 사용한 통제된 임상시험 결과는 없다.

가임 여성은 이 약을 투여받는 동안 임신을 피해야 한다. 남성은 이 약을 투여받는 동안 배우자가 임신하는 것을 피해야 한다. 임신 중 이 약을 사용하거나 이 약 투여 중에 임신한 여성에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려야 한다.

4. 간장애 환자에서의 투여

경증 또는 중등도의 간장애 환자에서 이 약의 용량을 25% 감량한다. 중증의 간장애 환자에서는 평가되지 않았다.

진행된 악성 종양 환자 중 정상 간기능 환자, 또는 경증(AST와 관계없는 총 빌리루빈 > 1 ~ 1.5× 정상 상한선(ULN) 또는 총 빌리루빈 ≤ 정상 상한선(ULN) 및 AST > 정상 상한선(ULN)), 중등도(AST와 관계없는 총 빌리루빈 > 1.5 ~ 3×정상 상한선(ULN)), 또는 중증(AST와 관계없는 총 빌리루빈 > 3×정상 상한선(ULN))의 간장애 환자를 대상으로 이 약의 약동학 및 안전성을 평가하였다.

카르필조밉의 AUC 는 정상 간기능 환자와 비교 시 경증 및 중등도 간장애 환자에서 약 50% 증가하였다. 중증의 간장애 환자에서의 약동학 데이터는 수집되지 않았다. 중대한 이상반응은 정상 간기능 환자(3/11 또는 27%)와 비교하여 경증, 중등도, 중증 간장애 환자 통합군(22/35 또는 63%)에서 높게 나타났다.

기저 검사치와 관계없이, 간효소를 정기적으로 모니터링하고, 독성에 따라 용량을 조절한다.

5. 신장애 환자에서의 투여

경증, 중등도 및 중증의 신장애 환자 또는 만성적으로 혈액투석을 받는 환자에게서 시작 용량 조절이 필요하지 않다. 임상 2 상 시험에서 정상 신기능 환자와 경증, 중등도 또는 중증 신장애 환자, 만성적으로 혈액투석을 받는 환자를 대상으로 이 약의 약동학 및 안전성을 평가하였다. 또한, 정상 신기능 환자와 말기 신질환(End stage renal disease)환자에서 약동학 연구가 수행되었다.

이러한 임상시험에서 이 약의 약동학은 투석 환자를 포함하여 베이스라인 신장애 상태에서 영향을 받지 않았다. 이 약 농도의 투석 청소율에 대한 연구는 진행된 바 없으므로 이 약의 투여는 혈액투석 이후에 이루어져야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

위험성요약

이 약은 동물시험결과와 이 약의 작용기전에 근거하여 투여 시 태아독성을 야기할 수 있다. 이 약을 임산부에 사용한 통제된 임상시험 결과는 없다.

가임 여성은 이 약을 투여받는 동안 임신을 피해야 한다. 남성은 이 약을 투여받는 동안 배우자가 임신하는 것을 피해야 한다. 이 약을 임산부에 처방 시 이 약의 이익/위험과 태아에 가해질 수 있는 위험성을 고려해야 한다. 이 약을 임신 중 사용하거나 환자가 이 약을 투여 중에 임신하게 된다면, 환자에게 태아에 위험이 있음을 알려야 한다.

동물시험결과

이 약을 임신한 랫트와 토끼의 기관형성기 동안 랫트에는 2 mg/kg/일 용량, 토끼에는 0.8 mg/kg/일 용량까지 정맥투여 하였을 때 모든 시험용량에서 기형발생을 나타내지 않았다. 토끼에서는 0.4 mg/kg/일 용량 이상에서 착상 전 소실 증가가 일어났으며 0.8 mg/kg/일의 모계 독성 용량에서는 조기 흡수 및 착상 후 소실 증가와 태아 체중 감소가 관찰되었다. 토끼에서의 0.4 및 0.8 mg/kg/일 용량은 각각 체표면적을 기준으로 사람에서의 27 mg/m^2 상당 권장 용량의 약 20%와 40%에 해당한다.

2) 수유부

위험성요약

이 약의 모유 중 존재 여부, 수유받은 신생아 및 영아에 대한 영향, 및 모유 생성에 대한 영향은 알려져 있지 않다. 모유수유 영아에 중대한 이상반응 발생 가능성 때문에 이 약의 치료 기간 동안과 치료 후 2주 동안은 산모에게 모유수유를 하지 말 것을 권고한다.

3) 가임 여성 및 남성

피임

이 약은 태아독성을 야기할 수 있다. 가임 여성은 이 약 치료 중이나 치료 종료 후 최소 **6개월**동안 임신을 방지하기 위해 효과적인 피임법을 사용하거나 금욕하여야 한다. 이 약으로 치료받는 남성 환자 및/또는 그의 여성 파트너는 이 약 치료 중이나 치료 후 최소 **3개월**동안 효과적인 피임법을 사용하거나 금욕하여야 한다.

7. 소아에 대한 투여

소아에서의 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상시험에 참여한 2,387 명의 환자 중 51%는 65 세 이상이었고 14%는 75 세 이상이었다. 중대한 이상반응의 발생률은 65 세 미만 환자에서 49%, 65~74 세 환자에서 58%, 75 세 이상 환자에서 63%였다. 이 약(주 2 회 20/56 mg/m^2 용량)과 다라투무맙(정맥내 주입) 및 덱사메타손의 병용요법으로 치료한 308 명의 환자 중 47%는 65 세 이상이었고 9%는 75 세 이상이었다.

KdD 군에서 치명적인 이상반응의 발생률은 65 세 미만 환자에서 6%, 65~74 세 환자에서 14%, 75 세 이상 환자에서 14%였다. 고령자와 젊은 환자들 간 효과에 대한 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.

9. 과량투여시의 처치

이 약 200 mg 용량 투여 오류로 인해 오한, 저혈압, 신부전, 혈소판감소증, 림프구감소증의 급성 발병이 보고되었다.

이 약의 과량투여에 대한 명확한 해독제는 알려진 바 없다. 과량투여가 발생한 경우 특히 알려진 이상반응에 대한 모니터링을 실시한다.

10. 적용상의 주의

정맥 투여를 위한 재구성 및 조제방법

이 약이 든 바이알은 보존제를 포함하지 않으므로 일회용으로 사용한다. 이 약의 미개봉 바이알은 2° C~8° C 에서 원래의 포장상태를 유지하여 보관하며, 보관 시 명시된 사용기간까지 안정하다. 재구성 액은 카르필조밉 2 mg/mL 를 포함한다.

재구성하기 전 조제방법을 숙지하여야 한다. 비경구 약물은 용액 및 용기에 대해 투여 전에 미립자 및 변색에 대해 육안으로의 확인이 필요하다.

재구성/조제 방법:

① 사용 전 냉장보관 상태에서 바이알을 꺼낸다.

② 이 약의 필요한 용량 (mg/m^2) 및 바이알 수는 환자의 베이스라인 체표면적 (BSA)을 이용하여 계산한다. 체표면적이 2.2 m^2보다 큰 환자는 체표면적 2.2 m^2에 해당하는 용량을 투여한다. 체중변화가 20% 이하일 경우 용량 조절은 필요하지 않다.

③ 이 약 각 바이알을 표 15에 서술된 양의 멸균 주사용수만을 사용하여 무균상태에서 재구성한다. 21 게이지(gauge) 또는 더 큰 주사침(0.8 mm 또는 더 작은 바깥 지름의 주사침)을 사용하여 거품 발생을 최소화하기 위해 마개를 통해 멸균 주사용수가 **바이알의 한쪽 면**에 직접 닿게 천천히 주입하여 각 바이알을 재구성한다.



표 15. 재구성 용량

함량	재구성에 필요한 멸균 주사용수의 양
30 mg 바이알	15 mL
60 mg 바이알	29 mL

④ 약 1분 가량 또는 완전히 용해될 때까지 바이알을 천천히 돌리거나 위 아래로 뒤집어 준다. 거품 발생을 방지하기 위해 **절대로 흔들지 않는다**. 거품 발생 시에는 거품이 가라앉아 용액이 투명해질 때까지 바이알에 있는 용액을 약 5분 간 정치시킨다.

⑤ 투여 전에 미립자 물질 및 변색의 상태를 육안으로 확인한다. 재구성한 제품은 무색투명한 액이며 변색이나 미립자가 관찰될 경우 투여해서는 안 된다.

⑥ 바이알에 남은 미사용 용액은 폐기한다. 바이알에 남은 미사용 용액을 모으지않는다. 한 바이알에서 1회 용량 이상 사용하지 않는다.

⑦ 이 약은 직접 정맥내 주입을 통해 투여하거나, 또는 **5% 포도당 주사액**을 함유하는 50 mL 또는 100 mL 정맥주사용 수액백(IV 백)을 이용하여 투여할 수 있다. IV push 나 bolus 로 투여해서는 안된다.

⑧ 정맥주사용 수액백(IV백)을 이용하여 투여할 경우, 21 게이지 또는 더 큰 게이지의 주사침(0.8 mm 또는 더 작은 바깥 지름의 주사침)을 사용하여 바이알에서 계산된 용량을 취해 **5% 포도당 주사액만을 함유하는 50 mL 또는 100 mL 정맥주사용 수액백(IV백)에 희석하여** 사용한다 (계산된 총 용량 및 주입 시간에 근거).

⑨ 이 약을 다른 약물들과 함께 혼합하거나 투여하지 않도록 한다.

여러 온도 및 용기조건에서의 재구성된 이 약의 안정성은 표 16 과 같다.

표 16. 재구성된 이 약의 안정성

저장조건	용기별 안정성[a]		
	바이알	주사기	IV백 (D5W[b])
냉장보관 (2° C~8° C)	24 시간	24 시간	24 시간
실온보관 (15° C~30° C)	4 시간	4 시간	4 시간

[a] 재구성하여 투약까지 24시간을 초과해서는 안 됨

[b] 5% 포도당주사액

11. 보관 및 취급상의 주의사항

미개봉 바이알은 반드시 냉장보관 (2° C~8° C) 해야 하며, 차광을 위해 원래의 포장상태를 유지한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약동학적 정보

다발성골수종 환자에 대해 이 약은 30 분 주입으로 투여된 20 mg/m^2 와 70 mg/m^2 사이의 용량에서 최고 혈장 농도(C_{max}) 및 무한 시간까지 곡선하 면적(AUC_{0-INF})의 용량 의존적 증가가 나타났다. C_{max} 및 AUC_{0-INF} 의 용량 의존적 증가는 재발성 또는 불응성 다발성골수종 환자에 대해 2 ~ 10 분 주입으로 투여된 이 약 20 mg/m^2 와 56 mg/m^2 사이의 용량에서도 관찰되었다. 30 분 주입은 동일한 용량의 2 ~ 10 분 주입에서 관찰된 결과와 비교 시 AUC_{0-INF} 는 유사하였지만 C_{max} 는 2 ~ 3 배 더 낮았다. 이 약을 70 mg/m^2 주 1 회 30 분 주입 또는 15 및 20 mg/m^2 주 2 회 2 ~ 10 분 주입으로 반복 투여한 후에도 이 약 축적의 증거는 없었다.

표 17 은 각기 다른 투여 요법에서 첫 번째 주기의 추정 평균 일일 곡선하 면적($AUC_{C1,avg}$), 항정상태에서의 평균 일일 곡선하 면적(AUC_{ss}) 및 첫 번째 주기의 최대 용량에서의 C_{max} ($C_{max,C1}$)를 보여준다.

표 17. 각기 다른 투여 요법에 대한 이 약의 노출 매개변수

추정 매개변수 (%CV)	20/27 mg/m^2 주 2 회 2 ~ 10 분 주입	20/56 mg/m^2 주 2 회 30 분 주입	20/70 mg/m^2 주 1 회 30 분 주입
$AUC_{C1,avg}$ (ng•hr/mL)	95 (40)	170 (35)	114 (36)
AUC_{ss} (ng•hr/mL)	111 (34)	228 (28)	150 (35)
$C_{max,C1}$ (ng/mL)	1282 (17)	1166 (29)	1595 (36)

CV = 변동계수

분포: 이 약 20 mg/m^2 용량의 분포의 평균 항정상태 용적은 28 L 이었다. In vitro 에서 사람 혈장 단백질과 이 약의 결합은 0.4~4 μM 의 농도범위로 평균 97%이었다.

대사: 이 약은 빠르고 광범위하게 대사된다. 사람 혈장 및 뇨에서 측정하고 사람 간세포에 의해 in vitro 로 생성된 주대사물은 이 약의 peptide fragments 와 diol 으로, 이는 펩티드분해효소 분해와 에폭시드 가수분해가 주요 대사 경로임을 보여준다. 이 약의 전 대사에서 사이토크롬 P450-매개 대사는 미미한 역할을 한다. 대사물에 대한 생물학적 활성은 알려진 바 없다.

배설: 15 mg/m^2 이상 용량을 정맥내 투여 후, 첫 번째 주기의 1 일에 1 시간 이하의 반감기로 이 약은 전신 순환에서 빠르게 제거된다. 전신 청소율은 151 ~ 263 L/시간에 걸쳐 간 혈류를 초과하며 이는 이 약이 간 외적으로 주로 제거됨을 보여준다. 24 시간에서 이 약의 투여량 중 약 25%는 대사체로서 뇨로 배설된다. 모화합물의 뇨 및 변 배설은 미미한 수준이었다(총량의 0.3%).

특정 집단

나이, 성별, 인종: 이 약의 약동학에서 나이(35~89세), 성별, 인종에 따른 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

간장애 환자: 정상 간기능 대비 경증(AST 와 관계없는 총 빌리루빈 > 1 ~ 1.5×정상 상한선(ULN) 또는 총 빌리루빈 ≤ 정상 상한선(ULN) 및 AST > 정상 상한선(ULN)) 또는 중등도(AST 와 관계없는 총 빌리루빈 > 1.5 ~ 3×정상 상한선(ULN)) 간장애를 가진 재발성 또는 진행성 악성종양 환자에서 카르필조밉의 약동학을 연구하였다.

정상 간기능 환자에 비하여, 경증 및 중등도의 간장애 환자에서 카르필조밉의 AUC 는 약 50% 높았다. 중증 간장애 환자(AST 와 관계없는 총 빌리루빈 > 3×정상 상한선(ULN))에서의 카르필조밉의 약동학은 평가되지 않았다.

신장애 환자: 카르필조밉의 약동학은 정상 신기능; 경증, 중등도 또는 중증 신장애; 및 혈액투석을 요하는 말기신질환(end stage renal disease)을 가진 재발성 다발성 골수종 환자에서 연구되었다. 경증, 중등도, 중증 신장애 환자에서의 카르필조밉의 노출(AUC 및 C_{max})은 정상 신기능환자에서의 노출도와 유사하였다. 정상 신기능 환자에 비하여, 혈액투석을 하는 말기신질환(end stage renal disease) 환자에서 카르필조밉의 AUC 는 약 33% 높았다. 기저 신장애 환자에서 시작용량 조절은 필요하지 않다. 이 약 농도의 투석 청소율에 대한 연구는 진행된 바 없으므로, 이 약의 투여는 혈액투석 이후에 이루어져야 한다.

약물 상호작용

이 약은 펩티드분해효소와 에폭시드 가수분해효소 활성을 통해 대사되며, 그 결과 이 약의 약동학적 프로파일은 사이토크롬 P450 저해제나 유도제와의 병용 투여에 영향을 거의 받지 않는다. 이 약은 다른 약물들의 노출에 영향을 줄 것으로 예상되지 않는다.

사이토크롬 P450: 사람의 간 마이크로솜을 사용한 in vitro 시험에서 이 약은 사람 사이트크롬 CYP3A4/5 의 시간 의존적 억제 (Ki = 11 micromolar) 및 중등도의 직접적 억제 (Ki = 1.7 micromolar)를 나타냈다. In vitro 시험에서 배양된 신선한 사람 간세포에서 이 약이 사람 CYP1A2 및 CYP3A4 을 유도하지 않는 것으로 나타났다. 사이토크롬 P450-매개의 기전은 이 약의 전반적인 대사에서 미미한 역할을 한다. CYP3A probe 으로 경구 미다졸람을 사용한 17 명에서의 임상시험에서 미다졸람의 약동학이 이 약 병용 투여에 의한 영향을 받지 않았음을 보여주었다. 이 약은 CYP3A4/5 활성을 억제 및/또는 CYP3A4/5 기질에 대한 노출에 영향을 미치지 않을 것으로 보인다.

P-gp: 이 약은 P-glycoprotein (P-gp) 기질이다. In vitro 에서 이 약은 Caco-2 monolayer system 에서 P-gp substrate digoxin 의 방출 수송(efflux transport)을 25% 억제하였다. 그러나 이 약이 정맥

으로 투여되며 광범위하게 대사된다는 점을 고려하면 이 약의 약동학은 P-gp 억제제 또는 유도제에 의한 영향을 받을 가능성은 없다.

2) 임상시험 정보

2.1) 재발 또는 불응성 다발성골수종에 대한 레날리도마이드와 덱사메타손과의 병용요법(Study 1)

Study 1은 1~3차 요법의 약물을 투여받은 경험이 있는 재발 또는 불응성 다발성골수종 환자를 대상으로 이 약의 레날리도마이드 및 덱사메타손(KRd)과 병용요법 대 레날리도마이드와 덱사메타손(Rd) 요법을 평가한 무작위, 공개, 다기관 우월성 시험이었다 (재발 또는 진행성 질환과 같은 유효성 결여로 인한 중단없이 치료요법은 계획된 치료경과[순차적 유도, 이식, 공고 및/또는 유지를 포함]를 보임). 이 시험에서 다음과 같은 환자들은 제외되었다: 가장 최근 요법에서 보르테조밉에 반응하지 않은 경우, 가장 최근 요법에서 레날리도마이드와 덱사메타손에 반응하지 않은 경우, 이전 어떠한 요법에 반응하지 않은 경우, 크레아티닌 청소율이 50 mL/분 미만, ALT/AST가 정상 상한선(ULN)의 3.5 배 초과하며 빌리루빈이 정상 상한선(ULN)의 2배 초과, 뉴욕심장협회 심기능분류 III 내지 IV의 울혈성 심부전 또는 최근 4개월 이내에 심근경색증을 경험.

KRd 군에서 이 약 20 mg/m^2의 시작 용량으로, 첫 주기, 8일 및 그 이후에 27 mg/m^2로 증량하여 이 약을 평가하였다. 이 약은 첫 번째 주기에서 12주기까지 각 28일 주기의 1, 2, 8, 9, 15 및 16일에 10분 동안 투여되었다. 이 약은 13주기에서 18주기까지 각 28일 주기의 1, 2, 15 및 16일에 투여되었다. 덱사메타손 40 mg을 각 주기의 1, 8, 15 및 22일에 경구 또는 정맥 투여하였다. 레날리도마이드 25 mg을 각 28일 주기의 1일에서 21일까지 경구로 투여하였다. Rd 투여군에서 레날리도마이드와 덱사메타손의 용법은 KRd 군과 사용한 것과 동일하였다. 질병이 진행되거나 수용하지 못할 독성 발생으로 인한 조기 중단하지 않는 경우, 이 약은 최대 18주기 동안 투여되었다. 질병이 진행되거나 수용하지 못할 독성이 발생할 때까지 레날리도마이드와 덱사메타손 투여는 지속하였다. 항응고요법과 프로톤펌프억제제의 동시 사용이 양쪽 군에서 요구되었다. 항바이러스 예방이 KRd 군에서 요구되었다.

Study 1에서 792명의 환자가 KRd 군 또는 Rd 군으로 1:1 무작위 배정되었다. 인구학적 정보 및 베이스라인 특징은 양쪽 군 간 비슷하였다(표 18 참고). 이 환자들 중 53%에 대해서만 유전 변이에 대한 시험을 실시하였다; 고위험 유전 변이가 KRd 군에서 12%의 환자, Rd 군에서 13%의 환자에서 확인되었다.

표 18. Study 1에서 인구학적 정보 및 베이스라인 특징 (재발 또는 불응성 다발성골수종에 대한 병용요법)

특징	KRd 병용요법	
	KRd 군 (N = 396)	Rd 군 (N = 396)
나이, 중앙, 년(최소, 최대)	64 (38, 87)	65 (31, 91)
나이 ≥ 75 세, n (%)	43 (11)	53 (13)
남성, n (%)	215 (54)	232 (59)
인종, n (%)		
백인	377 (95)	377 (95)
흑인	12 (3)	11 (3)
기타 또는 보고되지 않음	7 (2)	8 (2)
이전에 받은 치료요법 수, n (%)		

1	184 (46)	157 (40)
2	120 (30)	139 (35)
3[a]	92 (23)	100 (25)
이전 이식 경험, n (%)	217 (55)	229 (58)
ECOG 활동상태(Performance Status), n (%)		
0	165 (42)	175 (44)
1	191 (48)	186 (47)
2	40 (10)	35 (9)
임상시험 베이스라인에서 ISS Stage, n (%)		
I	167 (42)	154 (39)
II	148 (37)	153 (39)
III	73 (18)	82 (21)
알 수 없음(unknown)	8 (2)	7 (2)
크레아티닌 청소율(CrCL), mL/분, 중앙(최소, 최대)	79 (39, 212)	79 (30, 208)
30 to < 50, n (%)	19 (5)	32 (8)
50 to < 80, n (%)	185 (47)	170 (43)
마지막 치료에 대해 반응을 보이지 않은 환자 수, n (%)	110 (28)	119 (30)
다음의 요법에서 반응을 보이지 않은 환자수, n (%):		
보르테조밉(Bortezomib)	60 (15)	58 (15)
레날리도마이드(Lenalidomide)	29 (7)	28 (7)
보르테조밉(Bortezomib) + 면역조절제	24 (6)	27 (7)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; CrCL = creatinine clearance; IgG = immunoglobulin G; ISS = International Staging System; KRd = 이 약, 레날리도마이드, 덱사메타손; Rd = 레날리도마이드, 덱사메타손

[a] 이전에 4가지 요법을 받은 2명의 환자를 포함

Standard International Myeloma Working Group (IMWG)/European Blood and Marrow Transplantation (EBMT) 반응 기준을 사용하여 독립적심사위원회 (Independent Review Committee (IRC))평가에서, KRd 군에서 환자들은 Rd 군의 환자들에 비해 개선된 무진행 생존기간(PFS)를 보였다(Hazard Ratio, HR = 0.69, 양측검정 P-value = 0.0001).

PFS 중앙값은 KRd 군에서 26.3개월, Rd 군에서 17.6 개월이었다(표19 및 그림 1 참고).

사전 계획된 전체 생존기간(OS) 분석은 KRd 군에서 246 건, Rd 군에서 267 건의 사망 발생 후 수행되었다. 추적기간의 중앙값은 약 67 개월이다. Rd 군의 환자에 비해 KRd 군의 환자에서 전체 생존기간(OS)에 있어서 통계적으로 유의한 강점이 관찰되었다(표 19 및 그림 2 참고).

표 19. Study 1에서 유효성 결과 (재발 또는 불응성 다발성골수종에 대한 병용요법)[a]

	병용요법	
	KRd 군 (N = 396)	Rd 군 (N = 396)
PFS[b]		
중앙[c], 개월(95% CI)	26.3 (23.3, 30.5)	17.6 (15.0, 20.6)
HR (95% CI)[d]	0.69 (0.57, 0.83)	
P-value (양측검정)[e]	0.0001	
전체 생존기간 (OS)		
중앙[c], 개월(95% CI)	48.3 (42.4, 52.8)	40.4 (33.6, 44.4)
HR (95% CI)[d]	0.79 (0.67, 0.95)	
P-value (양측검정)[e]	0.0091	
전체 반응(OR)[b]		
반응을 보인 환자수	345	264
전체 반응률(ORR) (%) (95% CI)[f]	87 (83, 90)	67 (62, 71)
P-value (양측검정)[g]	< 0.0001	
반응 분류, n (%)		
엄격한 완전반응(sCR)	56 (14)	17 (4)
완전반응(CR)	70 (18)	20 (5)
매우 좋은 부분반응(VGPR)	151 (38)	123 (31)
부분반응(PR)	68 (17)	104 (26)

CI = 신뢰구간(confidence interval); CR = 완전반응(complete response); HR = 위험비(hazard ratio); KRd = 이 약, 레날리도마이드, 덱사메타손; PFS = 무진행 생존기간(progression-free survival); PR = 부분반응(partial response); Rd = 레날리도마이드, 덱사메타손; sCR = 엄격한 완전반응(stringent CR); VGPR = 매우 좋은 부분반응(very good partial response)

[a] 적합한 환자들은 이전에 1～3가지의 치료(line)을 받은 적 있음

[b] 독립적심사위원회(Independent Review Committee)에 의한 평가

[c] Kaplan-Meier 추정치를 근거로 함

[d] stratified Cox' s model을 근거로 함

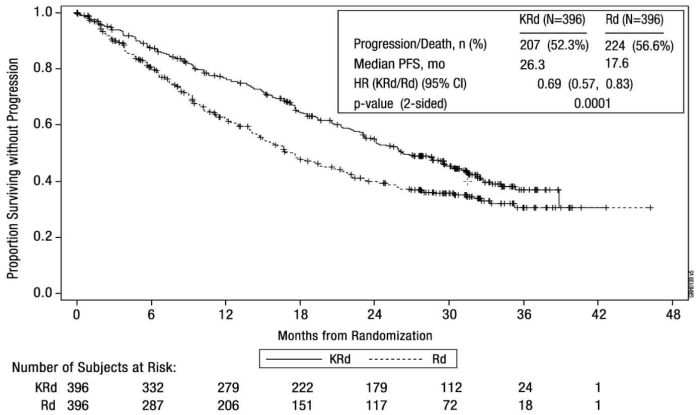
[e] stratified log-rank test을 사용하여 P-value를 얻음

[f] 정확한 신뢰구간

[g] Cochran Mantel Haenszel test를 사용하여 P-value를 얻음

KRd 군에서 반응을 보인 345 명의 환자들에서 반응 지속 기간의 중앙값(duration of response, DOR)은 28.6 개월(95% CI: 24.9, 31.3), Rd 군에서 반응을 보인 264 명의 환자들에서 21.2 개월(95% CI: 16.7, 25.8)이었다. KRd 군에서 반응이 나타나기까지 걸린 기간의 중앙값은 1 개월(1～14 개월), Rd 군에서는 1 개월(1～16 개월)이었다.

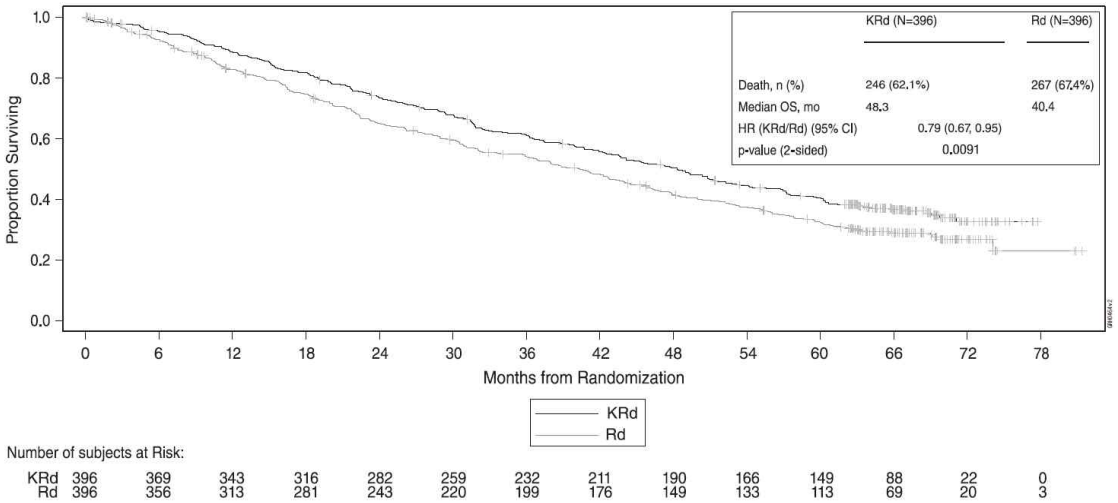
그림 1. Study 1 에서 무진행 생존기간(PFS)의 Kaplan-Meier Curve



CI = 신뢰구간(confidence interval); EBMT = European Blood and Marrow Transplantation; HR = 위험비(hazard ratio); IMWG = International Myeloma Working Group; KRd = 이 약, 레날리도마이드, 덱사메타손 군; mo = 개월(months); PFS = 무진행 생존기간; Rd = 레날리도마이드, 덱사메타손 군

참고: 반응 및 PD 결과는 표준 및 객관적인 IMWG/EBMT 반응 기준을 사용하였다

그림 2. Study 1에서 전체 생존기간(overall survival)에 대한 Kaplan-Meier Curve



CI = 신뢰구간(confidence interval); HR = 위험비(harzard ratio); KRd = 이 약, 레날리도마이드, 덱사메타손 군; mo = 개월(month); OS = 전체생존기간(overall survival); Rd = 레날리도마이드, 덱사메타손 군

2.2) 재발 또는 불응성 다발성골수종에 대한 덱사메타손과의 병용요법(Study 2 및 Study 3)

이 약과 덱사메타손 병용요법의 유효성은 2건의 공개 무작위 임상시험에서 평가되었다.

Study 2

Study 2는 이전에 1~3가지 치료요법을 받은 적이 있는 재발 또는 불응성 다발성골수종 환자를 대상으로 이 약과 덱사메타손(Kd) 대 보르테조밉과 덱사메타손(Vd)의, 무작위, 공개, 다기관 우월성 시험이었다.

총 929 명의 환자가 등록되었으며 무작위 배정되었다(Kd 군에서 464 명; Vd 군에서 465 명). 무작위는 프로테아좀 억제제 요법(proteasome inhibitor therapy, 예 대 아니오), 이전에 받은 치료요법 차수(1 대 2 또는 3), 현재 International Staging System stage(1 대 2 또는 3), 예정된 보르테조밉 투여 경로에 따라 층화하였다. 다음의 환자는 제외되었다; 이전의 모든 요법이 부분반응(PR)보다 낮은 결과를 보인 경우; 크레아티닌 청소율이 15 mL/분 미만, 간아미노전이효소가 정상상한치(ULN)의 3 배 이상; 또는 좌심실 박출계수가 40% 미만 또는 기타 유의한 심장상태.

이 시험은 20 mg/m^2 의 초기 용량, 이후 첫 번째 주기, 8 일째에 56 mg/m^2 으로 증량하여 이 약을 평가하였다. 이 약은 각 28 일 주기의 1, 2, 8, 9, 15, 16 일에 30 분 동안 투여로 매주 2 회 투여되었다. 덱사메타손 20 mg 은 각 주기의 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23 일에 경구 또는 정맥으로 투여되었다. Vd 군에서 보르테조밉 1.3 mg/m^2 이 21 일 주기의 1, 4, 8, 11 일에 정맥 또는 피하로 덱사메타손 20 mg 이 각 주기의 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 일에 경구 또는 정맥으로 투여되었다. 항응고제와의 병용은 선택적이었으며 항바이러스제와 프로톤 펌프 억제제로 예방하는 것이 요구되었다. Vd 군에서 465 명의 환자 중 381 명의 환자들이 피하로 투여받았다. 질병이 진행되거나 수용하지 못할 독성이 발생하기 전까지 치료를 지속하였다.

인구학적 정보 및 베이스라인 특징은 표20에 요약되었다.

표 20. Study 2에서 인구학적 정보 및 베이스라인 특징 (재발 또는 불응성 다발성골수종에 대한 병용요법)

특징	Kd 군 (N = 464)	Vd 군 (N = 465)
나이, 년		
중앙(최소, 최대)	65 (35, 89)	65 (30, 88)
< 65, n (%)	223 (48)	210 (45)
65–74, n (%)	164 (35)	189 (41)
≥ 75, n (%)	77 (17)	66 (14)
성별, n (%)		
여성	224 (48)	236 (51)
남성	240 (52)	229 (49)
인종, n (%)		
백인	353 (76)	361 (78)
흑인	7 (2)	9 (2)
아시안	56 (12)	57 (12)
기타 또는 보고되지 않음	48 (10)	38 (8)
ECOG 활동상태(Performance Status), n (%)		
0	221 (48)	232 (50)
1	210 (45)	203 (44)
2	33 (7)	30 (6)
크레아티닌 청소율(mL/분)		
중앙(최소, 최대)	73 (14, 185)	72 (12, 208)
< 30, n (%)	28 (6)	28 (6)

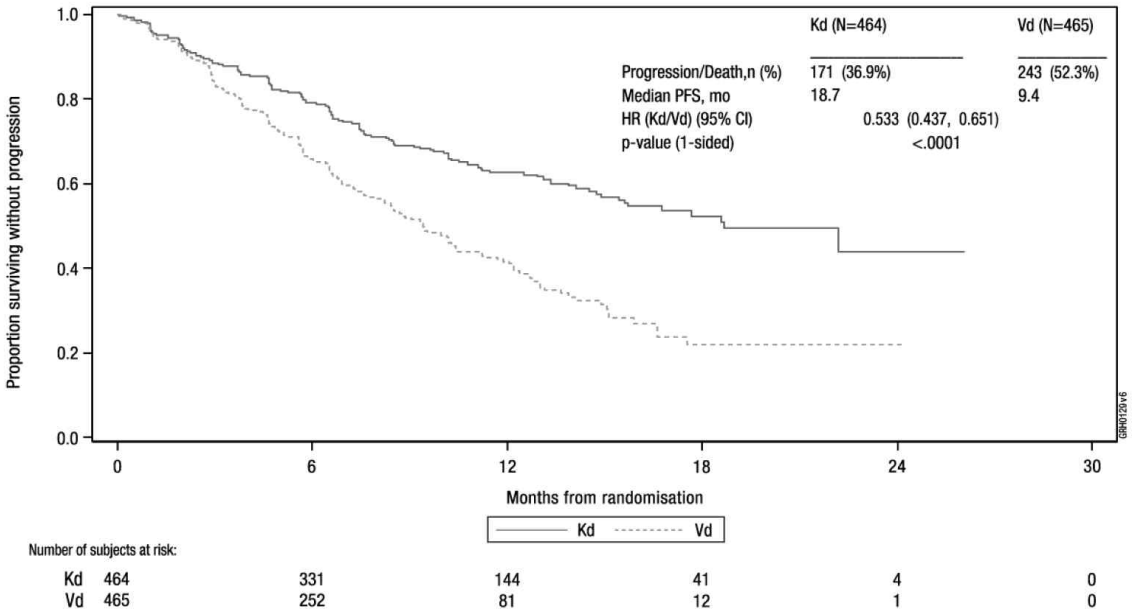
30 - < 50, n (%)	57 (12)	71 (15)
50 - < 80, n (%)	186 (40)	177 (38)
≥ 80, n (%)	193 (42)	189 (41)
FISH, n (%)		
고위험	97 (21)	113 (24)
표준위험	284 (61)	291 (63)
알려지지 않은 위험	83 (18)	61 (13)
임상시험 베이스라인에서 ISS Stage, n (%)		
ISS I	219 (47)	212 (46)
ISS II	138 (30)	153 (33)
ISS III	107 (23)	100 (22)
이전에 받은 치료요법 수, n (%)		
1	232 (50)	231 (50)
2	158 (34)	144 (31)
3	74 (16)	88 (19)
4	0 (0)	2 (0.4)
이전에 받은 치료요법, n (%)	464 (100)	465 (100)
보르테조밉(Bortezomib)	250 (54)	252 (54)
다발성골수종으로 인한 이식	266 (57)	272 (59)
탈리도마이드(Thalidomide)	212 (46)	249 (54)
레날리도마이드(Lenalidomide)	177 (38)	178 (38)
보르테조밉(Bortezomib) + 면역조절제	159 (34)	168 (36)
이전 마지막 치료에 대해 반응을 보이지 않은 환자수, n (%)[a]	184 (40)	189 (41)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FISH = Fluorescence in situ hybridization; ISS = International Staging System; Kd = 이 약, 덱사메타손 군; Vd = 보르테조밉, 덱사메타손 군

[a] 불응성 = 최소 반응(MR) 이상의 반응을 보이지 않은 질병, 투여하는 동안 진행 또는 투여 종료 후 60일 이내에 진행된 경우

이 약의 유효성은 IMWG 반응 기준을 사용한 IRC의 결정에 따라 무진행 생존기간(PFS)에 의해 평가되었다. 이 시험에서 PFS 중앙값은 Kd군에서 18.7개월 대비 Vd군에서 9.4 개월을 보였다(표21 및 그림 3 참고).

그림 3. Study 2에서 무진행 생존기간(PFS)에 대한 Kaplan-Meier Plot



CI = 신뢰구간(confidence interval); HR = 위험비(hazard ratio); Kd = 이 약, 덱사메타손; mo = 개월(month); PFS = 무진행 생존기간(progression-free survival); Vd = 보르테조밉, 덱사메타손

다른 평가변수로 전체생존기간(OS) 및 전체 반응률(ORR)을 포함하였다.
사전 계획된 전체 생존기간(OS) 분석은 Kd 군에서 189건, Vd 군에서 209건의 사망 발생 후 수행되었다. 추적기간의 중앙값은 약 37개월이다. Kd군의 환자에서 Vd군의 환자에 비해 유의하게 더 긴 전체 생존기간(OS)이 관찰되었다 (HR = 0.79; 95% CI: 0.65, 0.96; P-value = 0.01) (표21 및 그림4 참고).
전체 반응률(ORR)은 Kd 군에서 77%의 환자, Vd 군에서 63%의 환자에서 보였다(표21 참고).

표 21. Study 2에서 주요 결과 요약 (투여환자, Intent-to-Treat Population)[a]

	Kd 군 (N = 464)	Vd 군 (N = 465)
무진행 생존기간(PFS)[b]		
증례 수 (%)	171 (37)	243 (52)
중앙[c], 개월(95% CI)	18.7 (15.6, NE)	9.4 (8.4, 10.4)
Hazard Ratio (Kd/Vd) (95% CI)[d]	0.53 (0.44, 0.65)	
P-value (단측)[e]	< 0.0001	
전체 생존기간(OS)		
사망 수 (%)	189 (41)	209 (45)
중앙[c], 개월(95% CI)	47.6 (42.5, NE)	40.0 (32.6, 42.3)
Hazard Ratio (Kd/Vd) (95% CI)[d]	0.79 (0.65, 0.96)	
P-value (단측)[e]	0.01	
전체 반응(OR)[b]		
반응을 보인 환자수	357	291

전체 반응률(ORR) (%) (95% CI)[f]	77 (73, 81)	63 (58, 67)
P-value (단측)[g]	< 0.0001	
반응 분류, n (%)		
엄격한 완전반응(sCR)	8 (2)	9 (2)
완전반응(CR)	50 (11)	20 (4)
매우 좋은 부분반응(VGPR)	194 (42)	104 (22)
부분반응(PR)[h]	105 (23)	158 (34)

CI = 신뢰구간(confidence interval); CR = 완전반응(complete response); Kd = 이 약, 덱사메타손 군; ORR = 전체 반응률(overall response rate); PFS = 무진행 생존기간(progression-free survival); PR = 부분 반응(partial response); sCR = 엄격한 완전반응(stringent CR); Vd = 보르테조밉, 덱사메타손 군; VGPR = 매우 좋은 부분반응(very good partial response); NE = 평가할 수 없음(non-estimable)

[a] 이전에 1~3가지의 치료(line)을 받은 적 있는 환자들이 적합하였음

[b] PFS 및 ORR은 Independent Review Committee에서 결정한 바에 따름

[c] Kaplan-Meier 추정치를 근거로 함

[d] stratified Cox's model을 근거로 함

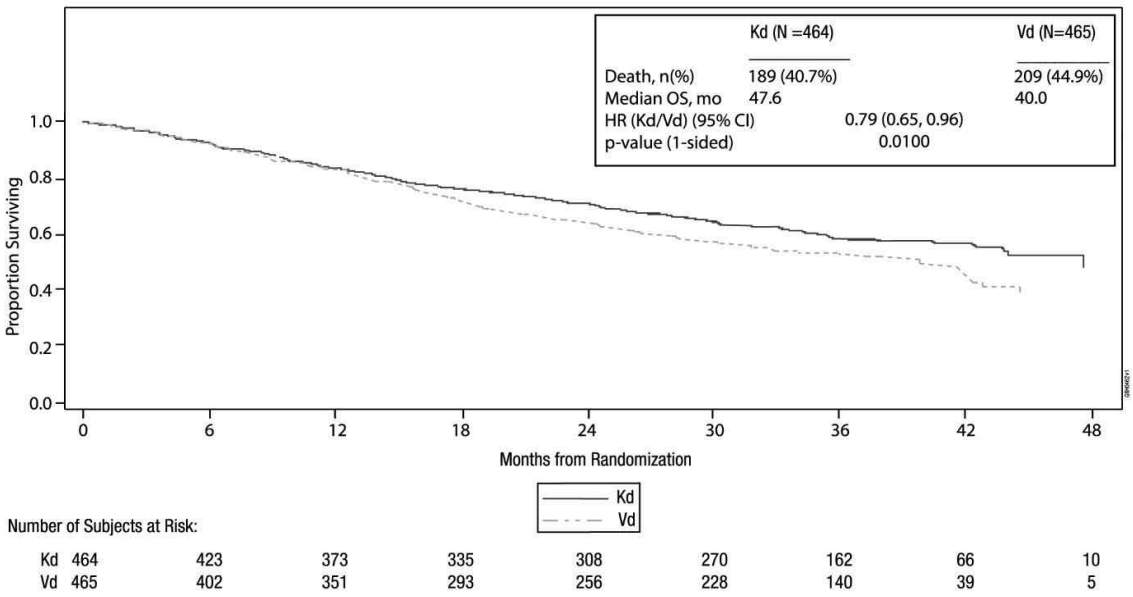
[e] stratified log-rank test을 사용하여 P-value를 얻음

[f] 정확한 신뢰구간

[g] Cochran Mantel Haenszel test를 사용하여 P-value를 얻음

[h] 최상의 반응이 아닌 부분반응으로 확정된 각 군에서 한 명의 환자를 포함한다

그림 4. Study 2에서 전체 생존기간(OS)에 대한 Kaplan-Meier Plot



CI = 신뢰구간(confidence interval); HR = 위험비(hazard ratio); Kd = 이 약, 덱사메타손; mo = 개월(month); OS = 전체 생존기간(overall survival); Vd = 보르테조밉, 덱사메타손

부분반응(PR) 또는 그 이상의 반응을 보인 환자들에서 반응 지속 기간의 중앙값(DOR)은 Kd 군에서 21.3 개월(95% CI: 21.3, 평가할 수 없음), Vd 군에서 10.4 개월(95% CI: 9.3, 13.8)이었다. 반응이 나타나기까지 걸린 기간의 중앙값은 양쪽 군에서 1 개월 (1 개월 미만에서 8 개월)이었다.

Study 3

Study 3은 이전에 2~3가지 치료요법을 받은 적이 있는 재발성 및 불응성 다발성골수종 환자를 대상으로 이 약과 덱사메타손(Kd) 주 1회 (20/70 mg/m^2) 대 Kd 주 2회 (20/27 mg/m^2) 병용요법에 대한 무작위, 공개, 다기관 우월성 시험이다. 환자가 최소 1건의 이전 요법에 부분반응(PR)보다 낮은 결과를 보인 경우, 크레아티닌 청소율이 30 mL/분 미만, 간아미노전이효소가 정상상한치(ULN)의 3배 이상, 또는 좌심실 박출계수가 40% 미만 또는 기타 유의한 심장상태를 가지는 경우는 제외되었다. 총 478명의 환자가 등록 후 무작위 배정되었다(20/70 mg/m^{2}군에서 240명, 20/27 mg/m^{2}군에서 238명). 무작위배정은 현재 International Staging System stage(1기 대 2 또는 3기), 보르테조밉 치료에 불응성(예 대 아니요) 및 연령(65세 미만 대 65세 이상)에 따라 층화되었다.

이 시험의 1군에서는 20 mg/m^{2}의 초기 용량, 이후 첫 번째 주기, 8일부터 70 mg/m^{2}으로 증량하여 이 약을 평가하였다. 1군에서 이 약은 각 28일 주기의 1, 8 및 15일에 30분 주입으로 주 1회 투여되었다. 이 시험의 2군에서는 20 mg/m^{2}의 초기 용량, 이후 첫 번째 주기, 8일부터 27 mg/m^{2}으로 증량하여 이 약을 평가하였다. 2군에서 이 약은 각 28일 주기의 1, 2, 8, 9, 15 및 16일에 10분 주입으로 주 2회 투여되었다. 양쪽 요법 모두에서 모든 주기의 1, 8, 15일 및 주기 1 ~ 9에 한해 22일에 덱사메타손 40mg가 경구 또는 정맥내로 투여되었다. 항응고제와의 병용은 선택적이었으며 항바이러스제를 사용한 예방이 권장되었고 프로톤 펌프 억제제를 사용한 예방이 요구되었다. 질병이 진행되거나 수용하지 못할 독성이 발생하기 전까지 치료를 지속하였다.

인구학적 정보 및 베이스라인 특징은 표 22에 요약되었다.

표 22. Study 3에서 인구학적 정보 및 베이스라인 특징 (재발 및 불응성 다발성골수종에 대한 병용요법)

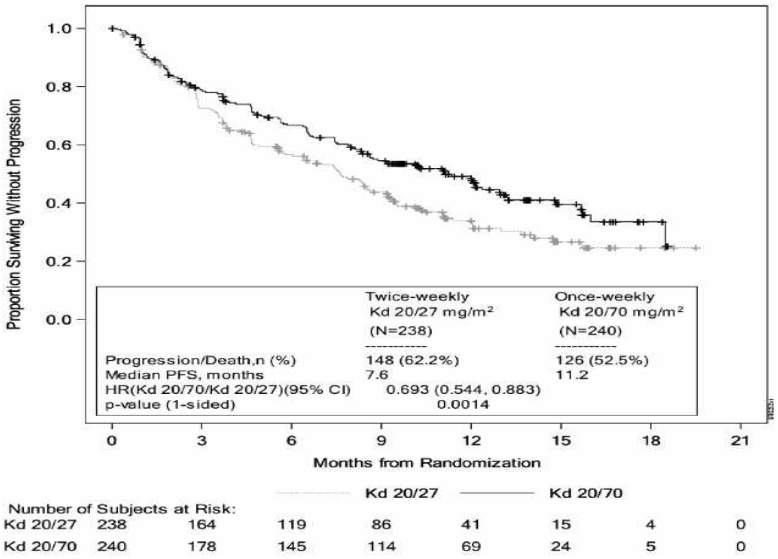
특징	주 1회 Kd 20/70 mg/m^2 (N = 240)	주 2회 Kd 20/27 mg/m^2 (N = 238)
나이, 년		
중앙(최소, 최대)	66 (39, 85)	66 (35, 83)
< 65, n (%)	104 (43)	104 (44)
65 - 74, n (%)	90 (38)	102 (43)
≥ 75, n (%)	46 (19)	32 (13)
성별, n (%)		
여성	108 (45)	110 (46)
남성	132 (55)	128 (54)
인종, n (%)		
백인	200 (83)	202 (85)
흑인	3 (1)	2 (1)
아시안	30 (13)	15 (6)
기타 또는 보고되지 않음	7 (3)	19 (8)
ECOG 활동상태(Performance Status), n (%)		
0	118 (49)	118 (50)
1	121 (50)	120 (50)
2	1 (0.4)	0 (0)
크레아티닌 청소율(mL/분)		
중앙(최소, 최대)	70.80 (28, 212)	73.20 (29, 181)
< 30, n (%)	2 (1)	1 (0.4)
30 - < 50, n (%)	48 (20)	34 (14)
50 - < 80, n (%)	91 (38)	111 (47)
≥ 80, n (%)	99 (41)	91 (38)
FISH, n (%)		
고위험	34 (14)	47 (20)
표준위험	47 (20)	53 (22)
알려지지 않은 위험	159 (66)	138 (58)
임상시험 베이스라인에서 ISS Stage, n (%)		
ISS I	94 (39)	99 (42)

ISS Ⅱ	80 (33)	81 (34)
ISS Ⅲ	63 (26)	54 (23)
이전에 받은 치료요법 수, n (%)		
2	116 (48)	125 (53)
3	124 (52)	112 (47)
>3	0 (0)	1 (0.4)
이전에 받은 치료요법, n (%)		
보르테조밉(Bortezomib)	236 (98)	237 (100)
이식	146 (61)	157 (66)
탈리도마이드(Thalidomide)	119 (50)	119 (50)
레날리도마이드(Lenalidomide)	207 (86)	194 (82)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FISH = Fluorescence in situ hybridization; ISS = International Staging System; Kd = 이 약 및 덱사메타손

이 약의 유효성은 IMWG 반응 기준을 사용한 무진행 생존기간(PFS)에 의해 평가되었다. 유효성 결과는 표 23 및 그림 5에 나타내었다.

그림 5. Study 3에서 무진행 생존기간(PFS)에 대한 Kaplan-Meier Plot



CI = 신뢰구간(confidence interval); HR = 위험비(hazard ratio); Kd = 이 약 및 덱사메타손; PFS = 무진행 생존기간(progression-free survival)

표 23. Study 3에서 주요 결과 요약 (투여환자, Intent-to-Treat Population)

	주 1회 Kd 20/70 mg/m² (N = 240)	주 2회 Kd 20/27 mg/m² (N = 238)
PFS		
증례 수, n (%)	126 (52.5)	148 (62.2)
중앙, 개월(95% CI)	11.2 (8.6, 13.0)	7.6 (5.8, 9.2)
HR (95% CI)	0.69 (0.54, 0.88)	
P-value (단측)	0.0014	
전체 반응(OR)[a]		
반응을 보인 환자수	151	97
전체 반응률(ORR) (%) (95% CI)	62.9 (56.5, 69.0)	40.8 (34.5, 47.3)
P-value (단측)	< 0.0001	
반응 분류, n (%)		
엄격한 완전반응(sCR)	4 (1.7)	0 (0.0)
완전반응(CR)	13 (5.4)	4 (1.7)
매우 좋은 부분반응(VGPR)	65 (27.1)	28 (11.8)
부분반응(PR)	69 (28.8)	65 (27.3)

CI = 신뢰구간(confidence interval); CR = 완전반응(complete response); HR = 위험비(hazard ratio); Kd = 이 약 및 덱사메타손; ORR = 전체 반응률(overall response rate); PFS = 무진행

생존기간(progression-free survival); PR = 부분반응(partial response); sCR = 엄격한 완전반응(stringent CR); VGPR = 매우 좋은 부분반응(very good partial response)

[a] 전체 반응은 PR, VGPR, CR 또는 sCR의 최상의 전체 반응을 달성하는 것으로 정의된다.

부분반응(PR) 또는 그 이상의 반응을 보인 환자들에서 반응 지속 기간의 중앙값(DOR)은 Kd 20/70 mg/m^2 군에서 15개월(95% CI: 12.2, 평가할 수 없음), Kd 20/27 mg/m^2 군에서 13.8개월(95% CI: 9.5, 평가할 수 없음)이었다. 반응이 나타나기까지 걸린 기간의 중앙값은 Kd 20/70 mg/m^2 군에서 1.1개월, Kd 20/27 mg/m^2 군에서 1.9개월이었다.

이 약은 덱사메타손 단독과의 병용요법으로 주 2회 20/27 mg/m^2 투여가 허가되지 않았다.

2.3) 재발 또는 불응성 다발성골수종에 대한 다라투무맙(정맥내 주입) 및 덱사메타손과의 병용요법(Study 4 및 Study 5)

이 약과 다라투무맙 및 덱사메타손 병용요법(KdD)의 유효성은 2건의 공개 임상시험에서 평가되었다.

Study 4

Study 4는 1~3가지 치료요법을 받은 적이 있는 재발 또는 불응성 다발성골수종 환자를 대상으로 이 약 20/56 mg/m^2 주 2회와 다라투무맙(정맥내 주입) 및 덱사메타손과의 병용요법(KdD) 대비 이 약 20/56 mg/m^2 주 2회와 덱사메타손과의 병용요법(Kd)을 평가한 무작위, 공개, 다기관 임상시험이다. 환자가 지난 2년 내의 알려진 중등도 또는 중증의 지속성 천식, FEV1가 추정 정상치의 50% 미만인 알려진 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 활동성 울혈성 심부전을 가지는 경우 제외되었다. 무작위배정은 스크리닝 시의 ISS(1 또는 2기 대 3기), 이전 프로테아좀 억제제 노출 여부(예 대 아니요), 이전 치료요법 수(1 대 ≥ 2) 또는 이전 세표표면항원무리 38 (CD38) 항체 요법 치료 여부(예 대 아니요)에 따라 층화되었다.

이 약은 1주기의 1일과 2일에는 20 mg/m^2의 용량으로, 1주기의 8, 9, 15 및 16일과 그 이후 매 28일 주기의 1, 2, 8, 9, 15 및 16일에는 56 mg/m^2의 용량으로 30분 동안 정맥내로 투여되었다. 매 28일 주기의 1, 2, 8, 9, 15 및 16일에 덱사메타손 20 mg, 22일에 40 mg은 경구 또는 정맥내로 투여되었다. KdD군에서 다라투무맙은 1주기의 1일과 2일에 8 mg/kg의 용량으로 정맥내로 투여되었다. 이후부터 다라투무맙은 1주기의 8, 15 및 22일에, 2주기의 1, 8, 15 및 22일에, 3~6주기의 1일과 15일에 그리고 나머지 주기 동안 또는 질병 진행이 발생할 때까지 1일에 16 mg/kg의 용량으로 정맥내로 투여되었다. 20 mg으로 감량된 용량의 덱사메타손을 투여받는 75세를 초과하는 환자의 경우, 전체 20 mg 용량은 다라투무맙을 투여하는 날 다라투무맙의 전 투약 약물로 투여되었다. 이 외에 이 약이 두 시험군에서 모두 투여되는 경우 덱사메타손의 투여량은 전체 투약일에 걸쳐 분배되었다. 질병이 진행되거나 수용하지 못할 독성이 발생하기 전까지 두 시험군에서 치료를 지속하였다.

총 466명의 환자가 KdD군에 312명, Kd군에 154명이 무작위 배정되었다. 인구학적 정보 및 베이스라인 특징은 표 24에 요약되었다.

표 24. Study 4에서 인구학적 정보 및 베이스라인 특징 (재발 또는 불응성 다발성골수종에 대한 병용요법)

특징	KdD (N = 312)	Kd (N = 154)
무작위배정 시 연령 (세)		
중앙(최소, 최대)	64 (29, 84)	65 (35, 83)
연령대 – n (%)		

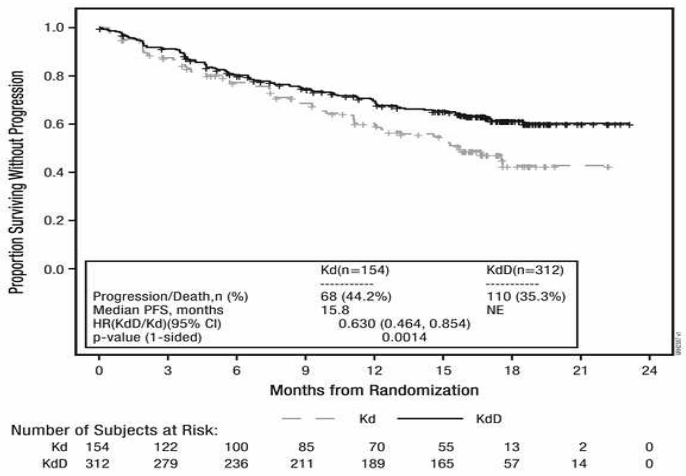
18~64세	163 (52)	77 (50)
65~74세	121 (39)	55 (36)
75세 이상	28 (9)	22 (14)
성별 - n (%)		
남성	177 (57)	91 (59)
여성	135 (43)	63 (41)
인종 - n (%)		
아시안	46 (15)	20 (13)
흑인 또는 아프리카계 미국인	7 (2.2)	2 (1.3)
백인	243 (78)	123 (80)
기타	16 (5)	9 (6)
지리학적 지역 - n (%)		
북미	21 (7)	12 (8)
유럽	207 (66)	103 (67)
아시아 태평양	84 (27)	39 (25)
ECOG 활동상태(Performance Status) - n (%)		
0 또는 1	295 (95)	147 (95)
2	15 (4.8)	7 (4.5)
수치 누락	2 (0.6)	0 (0.0)
FISH를 통해 결정되는 위험군 - n (%)		
고위험	48 (15)	26 (17)
표준위험	104 (33)	52 (34)
알 수 없음(unknown)	160 (51)	76 (49)
스크리닝 시 I x RS 기준 ISS stage - n (%)		
I 또는 II	252 (81)	127 (82)
III	60 (19)	27 (17)
이전에 받은 치료요법 수 - n (%)		
1	144 (46)	70 (45)
2	99 (32)	46 (30)
3	69 (22)	37 (24)
이전에 받은 치료요법		
레날리도마이드(Lenalidomide)	123 (39)	74 (48)
레날리도마이드 불응성	99 (32)	55 (36)
보르테조밉(Bortezomib)	287 (92)	134 (87)
이전에 받은 CD38 항체 요법 - n (%)	1 (0.3)	0 (0.0)
이전에 받은 줄기세포 이식(ASCT) - n (%)	195 (62)	75 (49)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FISH = Fluorescence in situ hybridization; ISS = International Staging System; KdD = 이 약, 다라투무맙 및 덱사메타손

*이전에 받은 요법이 3가지를 초과하는 시험대상자는 KdD군에서 0명, Kd군에서 1명이었다.

유효성은 IMWG 반응 기준을 사용한 무진행 생존기간(PFS)의 IRC 평가를 통해 평가되었다. 유효성 결과는 표 25 및 그림 6에 나타내었다. KdD군에서의 반응 중앙기간(median duration)은 평가할 수 없었고 Kd군에서는 16.6개월(13.9, NE)이었다. 반응이 나타나기까지 걸린 기간의 중앙값(최소, 최대)은 KdD군에서 1.0 (1, 14)개월, Kd군에서 1.0 (1, 10)개월이었다.

그림 6. Study 4에서 무진행 생존기간(PFS)에 대한 Kaplan-Meier Plot



KdD = 이 약, 다라투무맙 및 덱사메타손, Kd = 이 약 및 덱사메타손

표 25. Study 4에서 주요 결과 요약 (투여환자, Intent-to-Treat Population)

	KdD (N = 312)	Kd (N = 154)
PFS		
증례 수 (%)	110 (35)	68 (44)
중앙, 개월(95% CI)	NE (NE, NE)	15.8 (12.1, NE)
HR (95% CI)	0.63 (0.46, 0.85)	
P-value (단측)[a]	0.0014	
전체 반응(OR)		
반응을 보인 환자수	263	115
전체 반응률(ORR) (%) (95% CI)	84 (80, 88)	75 (67, 81)
P-value (단측)[b]	0.0040	
완전반응(CR)	89 (28)	16 (10)
매우 좋은 부분반응(VGPR)	127 (41)	59 (38)
부분반응(PR)	47 (15)	40 (26)
12개월에서 MRD [-] CR 비율 n (%)[c] (95% CI)	39 (12) (9, 17)	2 (1.3) (0.2, 4.6)
P-value (단측)[b]	< 0.0001	
MRD [-] CR[d]	43 (14)	5 (3.2)

CI = 신뢰구간(confidence interval); CR = 완전반응(complete response); HR = 위험비(hazard ratio); KdD = 이 약, 다라투무맙 및 덱사메타손; Kd = 이 약 및 덱사메타손; ORR = 전체 반응률(overall response rate); PFS = 무진행 생존기간(progression-free survival); PR = 부분 반응(partial response); MRD [-] CR = 미세잔존질환(MRD) 음성-완전반응(CR); NE = 평가할 수 없음(non-estimable); VGPR = 매우 좋은 부분반응(very good partial response)

[a] stratified log-rank test를 사용하여 P-value를 얻음

[b] stratified Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test를 사용하여 P-value를 얻음

[c] MRD [-] CR (10^{-5} 수준에서)은 12개월 랜드마크(8~13개월 범위)에서의 차세대 염기서열분석(ClonoSEQ)을 통해 평가되는 IMWG-URC 및 MRD[-] 상태에 따른 CR 도달로 정의됨

[d] MRD[-]CR (10^{-5} 수준에서)은 임상시험 기간 중 임의의 시점에서의 차세대 염기서열분석(ClonoSEQ)을 통해 평가되는 IMWG-URC 및 MRD[-] 상태에 따른 CR 도달로 정의됨

Study 5

Study 5는 1~3가지 치료요법을 받은 적이 있는 재발 또는 불응성 다발성골수종 환자를 대상으로 이 약과 다라투무맙(정맥내 주입) 및 덱사메타손 병용요법을 평가한 공개, 다중 코호트 임상시험이다. 환자가 지난 2년 내의 알려진 중등도 또는 중증의 지속성 천식, FEV1가 추정 정상치의 50% 미만인 알려진 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 활동성 울혈성 심부전(뉴욕심장협회 III-IV등급으로 정의)을 가지고 있는 경우 시험에서 제외되었다.

이 약은 1주기의 1일에는 20 mg/m^{2}의 용량으로, 1주기의 8일과 15일 및 매 28일 주기의 1, 8, 15일에는 70 mg/m^{2}의 용량으로 증량하여 매주 1회 30분 동안 정맥내로 투여되었다. 10명의 환자에게 1주기, 1일에 16 mg/kg 용량의 다라투무맙을 정맥내로 투여했고, 나머지 환자는 1주기, 1일과 2일에 8 mg/kg 용량의 다라투무맙을 정맥내로 투여받았다. 이후부터 다라투무맙은 1주기의 8, 15 및 22일에, 2주기의 1, 8, 15 및 22일에, 3~6주기의 1일과 15일에 그리고 매 28일 주기의 나머지 주기 동안 1일에 16 mg/kg의 용량으로 정맥내로 투여되었다. 1 및 2주기에서, 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 및 23일에 덱사메타손 20 mg은 경구 또는 정맥내로 투여되었고, 3~6 주기의 1, 2, 15 및 16일에는 덱사메타손 20 mg, 8일 및 22일에는 40 mg가 경구 또는 정맥내로 투여되었다. 7주기 및 그 이후부터는 1일과 2일에 덱사메타손 20 mg, 8, 15, 및 22일에 40 mg가 경구 또는 정맥내로 투여되었다. 75세를 초과하는 환자는 첫째 주 이후부터 매주 덱사메타손 20 mg을 경구 또는 정맥내로 투여받았다. 질병이 진행되거나 수용하지 못할 독성이 발생하기 전까지 치료를 지속하였다.

Study 5 시험에는 85명의 환자가 등록되었다. 인구학적 정보 및 베이스라인 특징은 표 26에 요약되었다.

표 26. Study 5에서 KdD 20/70 mg/m^{2}군의 인구학적 정보 및 베이스라인 특징 (재발 또는 불응성 다발성골수종에 대한 병용요법)

특징	환자 수 (%)
나이(세)	
중앙(최소, 최대)	66 (38, 85)
연령대 - n (%)	
< 65세	36 (42)
65 - < 75세	41 (48)
≥ 75세	8 (9)
성별 - n (%)	
남성	46 (54)
여성	39 (46)
인종 - n (%)	
아시안	3 (3.5)
흑인 또는 아프리카계 미국인	3 (3.5)
백인	68 (80)
ECOG 점수, n (%)	
0	32 (38)
1	46 (54)
2	7 (8)
FISH, n (%)	
N	67
표준위험	54 (81)
고위험	13 (19)
이전에 받은 치료요법 수	
1	20 (23)
2	40 (47)
3	23 (27)
> 3	2 (2.4)
이전에 받은 치료요법	
보르테조밉(Bortezomib)	85 (100)
레날리도마이드(Lenalidomide)	81 (95)
이전에 받은 줄기세포 이식(ASCT)	62 (73)
레날리도마이드 불응성	51 (60)
PI 및 IMiD 모두에 불응성	25 (29)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FISH = Fluorescence in situ hybridization 유효성 결과는 IMWG 기준을 사용한 전체 반응률(ORR)에 기초하였다. PI = 프로테아좀 억제제; IMiD = 면역조절제.

유효성은 IMWG 기준을 사용한 전체 반응률(ORR)에 기초하였다. 유효성 결과는 표 27에 나타내었다. 반응이 나타나기까지 걸린 기간의 중앙값은 0.95개월이었다(범위: 0.9, 14.3). 반응 지속 기간의 중앙값은 28개월이었다(95% CI: 20.5, 평가할 수 없음).

표 27. Study 5에서 주요 결과 요약 (투여환자, Intent-to-Treat Population)

	시험 환자 n (%)
전체 반응(OR)	
반응을 보인 환자수	69
전체 반응률(ORR) (%) (95% CI)	81 (71, 89)
반응 분류, n (%)	
엄격한 완전반응(sCR)	18 (21)
완전반응(CR)	12 (14)
매우 좋은 부분반응(VGPR)	28 (33)
부분반응(PR)	11 (13)

CI = 신뢰구간(confidence interval); sCR = 엄격한 완전반응(stringent complete response); CR = 완전반응(complete response); ORR = 전체 반응률(overall response rate); PR = 부분반응(partial response); VGPR = 매우 좋은 부분반응(very good partial response)

3) 약리작용 및 독성시험 정보

심장독성: 이 약 3 mg/kg(체표 면적 기준으로 사람의 27 mg/m^2 에서의 권장용량의 약 1.3 배)을 단독으로 일시(bolus) 정맥 주사한 원숭이에서 저혈압, 심박수 증가, 트로포닌-T 의 혈청 증가가 나타났다.

장기 투여: 임상적으로 사용된 용량 투여 스케쥴과 유사하게 랫트에서 이 약 2 mg/kg/dose 이상으로, 원숭이에서 2 mg/kg/dose 로 반복하여 일시 정맥투여한 결과, 심혈관계 (심부전, 심장섬유증, 심낭액 축적, 심출혈/변성), 위장관계 (괴사/출혈), 신장(사구체성신증, 세뇨관괴사/장애) 및 폐(출혈/염증)에 발생하는 독성으로 인한 치사율을 보였다. 랫트에서 2 mg/kg/dose 의 용량은 체표 면적 기준으로 사람의 27 mg/m^2 의 권장용량의 약 0.5 배에 해당한다. 원숭이에서 2 mg/kg/dose 의 용량은 체표 면적 기준으로 사람의 27 mg/m^2 의 권장용량과 동등하다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8℃) 보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

주성분명 : 카르필조밉

등록번호 : ① 수36-1-ND, ② 수36-2-ND

제조소명칭 및 소재지 :

① Sterling Wisconsin, LLC, W130 N10497 Washington Drive Germantown, WI 53022-4448, USA

② Helsinn Advanced Synthesis SA, Via Industria, 6710 Biasca, Switzerland

1.4 허가조건

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조에 따른 재심사 사유 및 재심사 기간

○ **(위해성 관리계획)** 관련조항 및 해당 사유

○ **(기타)** 관련조항 및 해당 사유

1. 신약 2. 약사법 제32조 및 의약품등의 안전에 관한 규칙 제22조 제1항 제1호 가목에 의한 재심사대상의약품임 - 재심사기간 : (6년) 2017. 3. 31 ~ 2023. 3. 30 - 재심사신청기간 : (3개월) 2023. 3. 31 ~ 2023. 6. 30 3. 신약등의재심사기준(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것 4. 승인받은 위해성관리계획(RMP Version 7)에 따라 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.

5. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2020.09.30.	-	2020.09.30.	-	-
보완요청 일자	2020.12.10.	-	2020.12.10.	-	-
보완접수 일자	2021.03.31	-	2021.03.31	-	-
최종처리 일자	2021.05.04.	-	2021.04.30.	-	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가 · 신고 · 심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 항악성종양제, 수입, 전문, 421
- 암젠코리아유한회사, 키프롤리스주30밀리그램, 60밀리그램(카르필조밉)
- 최초허가 2017.03.31.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- FDA 자료제출 증명서 제출 (TOC certificate)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

표 1. 임상 약리학 시험 요약

Study Population	Phase	Dose Regimen[a]	Clinical Pharmacology Analyses	Evaluable Subjects
A.R.R.O.W. (20140355)				
relapsed and refractory multiple myeloma, 2 to 3 prior treatments	3	Carfilzomib + dexamethasone 20/70 mg/m^2 QW (IV 30 min) 20/27 mg/m^2 BIW (IV 10 min)	PK (sparse sampling) PK (intensive, substudy)	116 (PK) 12 (PK)

BIW = twice-weekly; IV = intravenously; Kd = carfilzomib plus dexamethasone; MTD = maximum tolerated dose; ORR = overall response rate; P1 = phase 1; P2 = phase 2; PDn = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; QW = once-weekly; Vd = bortezomib plus dexamethasone

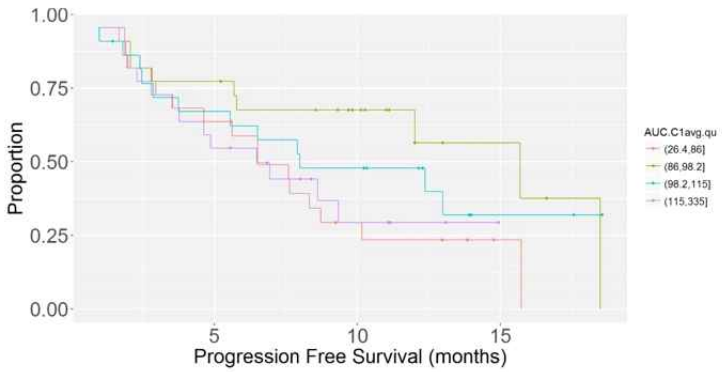
[a] Carfilzomib was administered in 28-day cycles until progressive disease either once-weekly on days 1, 8, and 15, or twice-weekly on days 1, 2, 8, 9, 15, and 16. Stepped-up dosing was allowed on cycle 1 day 8. Dexamethasone was administered at 40 mg weekly.

단계	대상환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과
§ 임상약리				
2 – 3차 이전 요법을 받았으며, 이전에 프로테아좀 억제제 및 IMiD로 치료를 받은 적이 있는 재발성 및 불응성 다발성 골수종 시험대상자에서 Kd 20/27 mg/m^2 주2회와 Kd 20/70 mg/m^2 주1회를 비교하는 3상 시험 (ARROW)				
3상	PK 하위 시험을 위한 12명 시험대상자의 59개 검체와, 116명 시험대상자의 414개 카르필조밉 검체	Carfilzomib + dexamethasone 20/70 mg/m^2 QW (IV 30 min) 20/27 mg/m^2 BIW (IV 10 min)	<평가항목> - 약동학 - 노출-반응 분석	<결과> • [전체적으로, Kd 20/27 mg/m^2 주2회 투여군의 노출은 Kd 20/70 mg/m^2 주1회 투여군의 PK 파라미터 범위 내에 포함되었으며, 평균 C_{max} 및 AUC_{inf} 값은 Kd 20/70 mg/m^2 주1회군과 Kd 20/27 mg/m^2

주2회군의 시험대상자 사이에 2배 이내였다. 주간 총 용량 (70 vs. 54 mg/m^2 [27 mg/m^2 x 2 회 투여])의 유사성 및 카르필조밉 노출의 큰 변동 계수 (주1회 및 주2회 치료 용법에 대해 각각 31.4% 및 58.4%)를 고려할 때 노출 유사성은 예상된 것이다. 또한, 카르필조밉 C_{max} 값은 용량 차이에도 불구하고 각 치료군이 다른 주입 시간 (즉, 30분간 20/70 mg/m^2 투여 및 10분간 20/27 mg/m^2 투여)을 사용했기 때문에 비슷했다.

- A.R.R.O.W.에서는 카르필조밉 노출과 유효성 평가변수 사이에 뚜렷한 관계가 없다고 관찰되었으며, 이는 다발성 골수종 시험대상자가 20/27 mg/m^{2}와 20/70 mg/m^2 /30분 주입 투여 용법을 비교했을 때 잠재적인 PK 차이와 상관없이 카르필조밉으로부터 이익을 얻을 수 있음을 의미한다.

그림 3. 주기 1 평균 AUC의 사분위수에 근거하여 시험 20140355 (A.R.R.O.W.)에서 카르필조밉에 대한 PFS의 카플란-메이어 곡선



AUC = area under the concentration-time curve; $AUC_{C1avg.qy}$ (ng•h/mL) = quartiles of average daily AUC in cycle 1; PFS = progression-free survival

(CTD2.7.2 중 발췌)

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 안전성유효성 임상시험 일람표

단계	임상시험제목 (번호/재널명)	디자인	대상환자 시험대상자 수	투여용량	투여 기간	평가항목	결과
3상	A.R.R.O.W.	phase 3 randomized 1:1 active-controlled study	A.R.R.O.W. (CFZ014; 20140355)			- PFS - ORR - OS - 안전성	- Kd 20/70 mg/m^2 once-weekly 요법의 PFS median은 11.2 Month - ORR은 62.9%임 - OS는 결정되지 않음 - 안전성 프로파일이 주2회 Kd 20/27 mg/m^2 와 주1회 Kd 20/70 mg/m^2 군에 대해 비교적 유사함
			Carfilzomib regimen[a]	Kd 20/70 mg/m^2 once-weekly			
			Comparator regimen[a]	Kd 20/27 mg/m^2 twice-weekly			
			Population	relapsed and refractory multiple myeloma			
			Prior	2 to 3 lines			

<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td><table><tr><td>treatment</td><td></td></tr><tr><td>Geographic regions</td><td>Asia-Pacific, Europe, and North America</td></tr><tr><td>Number of subjects</td><td>478</td></tr></table></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>3상</td><td>CANDOR</td><td>Phase 3, open-label randomized (2:1) active-controlled study</td><td><table><tr><td></td><td>CANDOR (20160275)</td></tr><tr><td>Description</td><td>Phase 3, open-label randomized (2:1) active-controlled study</td></tr><tr><td>Patient population</td><td>Relapsed or refractory MM; 1 to 3 prior lines of therapy</td></tr><tr><td>Dose regimen</td><td>KdD 20/56 mg/m^2 BIW Kd 20/56 mg/m^2 BIW</td></tr><tr><td>Number of subjects</td><td>466</td></tr></table></td><td>- PFS
- ORR
- OS
- 안전성</td><td>- PFS 는 결정되지 않음
- ORR은 84.3%임
- OS는 결정되지 않음
- KdD에 대해 관찰된 안전성 프로파일이 개별 시험 치료의 알려진 프로파일과 대체로 일치함</td></tr>
<tr><td>1b상</td><td>MMY1001</td><td>Phase 1b, open-label nonrandomized multi-cohort study of daratumumab in combination with various treatment regimens</td><td><table><tr><td></td><td>Study MMY1001 (54767414MMY1001)</td></tr><tr><td>Description</td><td>Phase 1b, open-label nonrandomized multi-cohort study of daratumumab in combination with various treatment regimens[a]</td></tr><tr><td>Patient population</td><td>Relapsed or refractory MM; 1 to 3 prior lines of therapy including bortezomib and an IMiD</td></tr><tr><td>Dose regimen</td><td>KdD 20/70 mg/m^2 QW</td></tr><tr><td>Number of</td><td>85</td></tr></table></td><td>- PFS
- ORR
- OS
- 안전성</td><td>- PFS는 25.72 Month임
- ORR은 81.2%임
- OS는 결정되지 않음
- KdD에 대해 관찰된 안전성 프로파일이 개별 시험 치료의 알려진 프로파일과 대체로 일치함</td></tr>
</table>

			subjects		

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) ARROW

- 임상약리학의 집단 약동학적 분석에서 카르필조밉에 대한 1주기의 노출은 A.R.R.O.W., CHAMPION-1, 그리고 ENDEAVOR 시험의 Kd 주 2회 20/27mg/m^2, Kd 주 1회 20/70mg/m^2, 그리고 Kd 주 2회 20/56mg/m^2 치료군에 대해 유사
- 유효성 결과는 주2회 Kd 20/27 mg/m^2 와 비교하여 주1회 Kd 20/70 mg/m^{2}에서 PFS, ORR, OS 개선
- 안전성 프로파일이 주2회 Kd 20/27 mg/m^2 와 주1회 Kd 20/70 mg/m^2 군에 대해 비교적 유사함

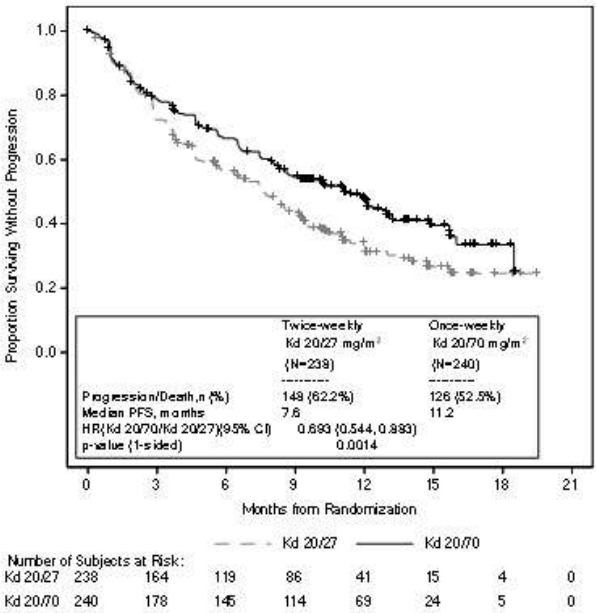
표 6. A.R.R.O.W.에서의 유효성 개요(치료 의향 집단)

	Kd 20/27 mg/m^2 Twice-weekly (N = 238)	Kd 20/70 mg/m^2 Once-weekly (N = 240)
PFS		
Number of subjects with a PFS event (n [%])	148 (62.2)	126 (52.5)
Median (95% CI) (months)[a]	7.6 [5.8, 9.2)	11.2 [8.6, 13.0)
Hazard ratio (QW/BIW) (95% CI)[b]	0.693 (0.544, 0.883)	
p-value (1-sided)[b]	0.0014	
ORR[c]		
Number of subjects with overall response (n)	97	151
ORR (% [95% CI])[d]	40.8 (34.5, 47.3)	62.9 (56.5, 69.0)
Odds ratio (QW/BIW) (95% CI)[e]	2.485 (1.716, 3.598)	
p-value (1-sided)[e]	< 0.0001	
OS		
Number of subjects with an OS event (n [%])	68 (28.6)	58 (24.2)
Median (95% CI) (months)[a]	NE [18.1, NE)	NE [NE, NE)
Hazard ratio (QW/BIW) (95% CI)[b]	0.800 (0.563, 1.138)	
p-value (1-sided)[b]	0.1070	

BIW = twice-weekly; Kd = carfilzomib plus dexamethasone; NE = not estimable;
ORR = overall response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; QW = once-weekly
Intent-to-treat population = all randomized subjects were analyzed according to their randomized treatment assignment, regardless of the treatment received
Stratification factors included International Staging System stage at study entry (stage 1 versus stage 2 or 3), refractory to bortezomib treatment (yes versus no), and age (< 65 versus ≥ 65 years).
Progression-free survival and ORR were based on a validated computational algorithm (Onyx Response Computational Assessment [ORCA]).

- [a] Median was estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding CIs were estimated using the method by Klein and Moeschberger (1997) with log-log transformation.
- [b] The hazard ratio and 95% CI were from stratified Cox regression, and the p-value was from stratified log-rank test.
- [c] Overall response rate is defined as achieving a best overall response of partial response or better.
- [d] Clopper-Pearson interval
- [e] The odds ratio and 95% CI were calculated using the Mantel-Haenszel method, and the p-value was from the stratified Cochran-Mantel-Haenszel test.

그림 1. A.R.R.O.W.에서 무진행 생존의 카플란-마이어 도표
(치료 의향 집단)



HR = hazard ratio; Kd = carfilzomib plus dexamethasone; PFS = progression-free survival
Progression-free survival was based on a validated computational algorithm (Onyx Response Computational Assessment [ORCA])
The survival curves and median PFS were derived by the unstratified Kaplan-Meier method, the HR and 95% CI were from Cox proportional hazards model stratified by the randomization stratification factors, and the 1-sided p-value was from the stratified log-rank test.

표 10. A.R.R.O.W.에서의 안전성 개요(안전성 집단)

	Twice-weekly Kd 20/27 mg/m² (N = 235) n (%)	Once-weekly Kd 20/70 mg/m² (N = 238) n (%)
All treatment-emergent adverse events	229 (97.4)	227 (95.4)
Grade ≥ 3	145 (61.7)	161 (67.6)
Serious	96 (40.9)	103 (43.3)
Leading to discontinuation of carfilzomib	27 (11.5)	30 (12.6)
Leading to discontinuation of dexamethasone	27 (11.5)	35 (14.7)
Fatal	18 (7.7)	22 (9.2)

Kd = carfilzomib plus dexamethasone
Treatment-emergent adverse events are defined as, for this reporting purpose, any adverse event with an onset date from the first dose through 30 days after the last dose of any investigational product.
Adverse events were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (version 20.0) and graded using National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03).

2) CANDOR

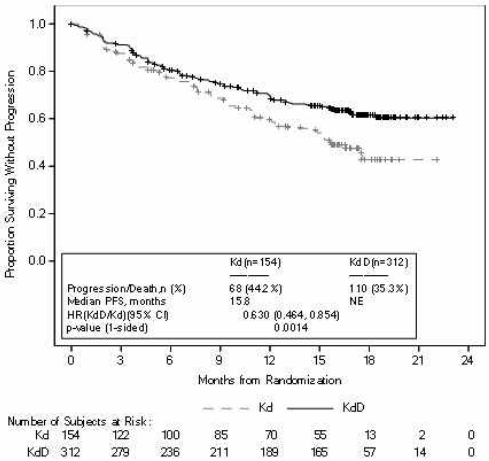
- CANDOR 시험에서는 1 – 3차 요법을 받은 재발성 또는 불응성 골수종 시험대상자에서 카밀조밉 및 덱사메타손 (Kd) 20/56 mg/m^2 주2회와 카밀조밉, 덱사메타손, 다라투무맙 (KdD) 20/56 mg/m^2 주2회 요법을 비교
- CANDOR의 유효성 결과는 유효한 Kd 용량 요법보다 KdD 에 대해 PFS, ORR 개선
- KdD에 대해 관찰된 안전성 프로파일이 개별 시험 치료의 알려진 프로파일과 대체로 일치함

표 4. CANDOR에서의 유효성 개요(치료 의향 집단)

	Kd 20/56 mg/m^2 BIW (N = 154)	KdD 20/56 mg/m^2 BIW (N = 312)
Progression-free survival		
Subjects with a PFS event (n [%])	68 (44.2)	110 (35.3)
Median (95% CI) (months)[a]	15.8 [12.1, NE)	NE [NE, NE)
Hazard ratio (KdD/Kd) (95% CI)[b]	0.630 (0.464, 0.854)	
1-sided p-value[c]	0.0014	
Overall response rate		
Subjects who achieved overall response (n)	115	263
ORR (95% CI) (%)[d]	74.7 (67.0, 81.3)	84.3 (79.8, 88.1)
Odds ratio (KdD/Kd) (95% CI)[e]	1.925 (1.184, 3.129)	
1-sided p-value[f]	0.0040	
MRD[-]CR rate at 12 months (as assessed by NGS at a 10^{-5} level)		
Subjects who achieved MRD[-]CR (n)	2	39
MRD[-]CR rate (95% CI) (%)[d]	1.3 (0.2, 4.6)	12.5 (9.0, 16.7)
Odds ratio (KdD/Kd) (95% CI)[e]	11.329 (2.703, 47.476)	
1-sided p-value[f]	< 0.0001	
Overall survival		
Subjects who died (n [%])	36 (23.4)	59 (18.9)
Median (95% CI) (months)[a]	NE [NE, NE)	NE [NE, NE)
Hazard ratio (KdD/Kd) (95% CI)[b]	0.745 (0.491, 1.131)	
1-sided p-value[c]	0.0836	

BIW = twice-weekly; Kd = carfilzomib plus dexamethasone; KdD = carfilzomib, dexamethasone, plus daratumumab; MRD[-]CR = minimal residual disease negative complete response; NE = not estimable; NGS = next generation sequencing; ORR = overall response rate; PFS = progression-free survival
Stratification factors included International Staging System stage (stage 1 or 2 versus stage 3) at screening, prior proteasome inhibitor exposure (yes versus no), and number of prior lines of therapy (1 versus ≥ 2).
Response and disease progression were assessed by an Independent Review Committee.
[a] Medians were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the method by Klein and Moeschberger (1997) with log-log transformation.
[b] Hazard ratios and corresponding 95% CIs were estimated using a stratified Cox proportional hazards model.
[c] P-values were calculated using the stratified log-rank test.
[d] 95% CIs for proportions were estimated using the Clopper-Pearson method (Clopper and Pearson, 1934).
[e] Odds ratios and corresponding 95% CIs were estimated using the stratified Mantel-Haenszel method.
[f] P-values were calculated using the stratified Cochran-Mantel-Haenszel Chi-Square test.

그림 2. CANDOR에 있어 독립적인 검토 위원회에서 평가한 무진행 생존의 카플란-마이어 곡선(치료 의향 집단)



HR = hazard ratio; Kd = carfilzomib plus dexamethasone; KdD = carfilzomib, dexamethasone, plus daratumumab; NE = not estimable; PFS = progression free survival

The survival curves and the median PFS were derived by Kaplan-Meier method, while other statistics were from Cox proportional hazards model and log rank test stratified by randomization stratification factors (International Staging System stage [stage 1 or 2 versus stage 3] at screening, prior proteasome inhibitor exposure [yes versus no], and number of prior lines of therapy [1 versus ≥ 2]).

표 4. 이상반응의 개요 (안전성 분석 세트)

	CANDOR		MMY1001	CANDOR + MMY1001
	20/56 mg/m² Kd BIW (N = 153) n (%)	20/56 mg/m² KdD BIW (N = 308) n (%)	20/70 mg/m² KdD QW (N = 85) n (%)	20/56 mg/m² KdD BIW + 20/70 mg/m² KdD QW (N = 393) n (%)
Subjects with at least 1 adverse event	147 (96.1)	306 (99.4)	85 (100.0)	391 (99.5)
Grade ≥ 3	113 (73.9)	253 (82.1)	70 (82.4)	323 (82.2)
Serious adverse events	70 (45.8)	173 (56.2)	41 (48.2)	214 (54.5)
Leading to discontinuation of carfilzomib	33 (21.6)	65 (21.1)	16 (18.8)	81 (20.6)
Leading to discontinuation of daratumumab	-	28 (9.1)	7 (8.2)	35 (8.9)
Fatal adverse events	8 (5.2)	30 (9.7)	3 (3.5)	33 (8.4)
Subjects with at least 1 treatment-related adverse event	129 (84.3)	260 (84.4)	82 (96.5)	342 (87.0)
Grade ≥ 3	74 (48.4)	187 (60.7)	56 (65.9)	243 (61.8)
Serious adverse events	32 (20.9)	84 (27.3)	21 (24.7)	105 (26.7)
Leading to discontinuation of carfilzomib	21 (13.7)	50 (16.2)	13 (15.3)	63 (16.0)
Leading to discontinuation of daratumumab	-	15 (4.9)	3 (3.5)	18 (4.6)
Fatal adverse events	0 (0.0)	5 (1.6)	1 (1.2)	6 (1.5)

BIW = twice-weekly; Kd = carfilzomib plus dexamethasone; KdD = carfilzomib, dexamethasone, plus daratumumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE = National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events; QW = once-weekly
In CANDOR, treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset after the administration of the first dose of any study treatment and within the end of study or 30 days of the last dose of any study treatment, whichever occurs earlier. In Study MMY1001, treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with onset date and time on or after that of the first dose of any study drug infusion through 30 days after the last dose of study drug or the day prior to start of subsequent therapy, whichever is earlier; or any adverse event that is considered related to (probably, possibly, or very likely related) study drug regardless of the start date of the event. Adverse events with missing or partial onset date and time were considered as treatment-emergent unless the onset date and time of an adverse event can be determined as earlier than that of the first dose, or later than 30 days after last infusion.
Treatment-related treatment-emergent adverse events are defined as adverse events considered related to at least 1 study drug determined by the investigator, including those with possible, probable, and very likely relationship in Study MMY1001, and those with related and unknown relationship in CANDOR.
Adverse events were coded using MedDRA version 22.0, and graded using NCI-CTCAE version 4.03.

3) MMY1001

- 시험 MMY1001에서는 1 – 3차 요법을 받았고 기존에 보르테조밉 및 면역조절약 (IMiD)로 치료받은 적이 있는 재발성 또는 불응성 다발성 골수종 시험대상자에게 KdD 20/70 mg/m² 주1회를 투여
- KdD 주 2회 20/56mg/m² 및 KdD 주 1회 20/70mg/m² 용법용량에 대한 유효성은 동등
- KdD에 대해 관찰된 안전성 프로파일이 개별 시험 치료의 알려진 프로파일과 대체로 일치함

표 6. 시험 MMY1001에서의 유효성 개요(전 치료 분석 대상군)

	KdD 20/70 mg/m² QW (N = 85)
Overall response rate	
Number of subjects with overall response (n)	69
ORR (% [95% CI]	81.2 (71.2, 88.8)
Progression-free survival	
Number of subjects with a PFS event (n [%])	40 (47.1)
Median (95% CI) (months)	25.72 (14.75, NE)
Overall survival	
Number of subjects with an OS event (n [%])	24 (28.2)
Median (95% CI) (months)	NE (NE, NE)

KdD = carfilzomib, dexamethasone, plus daratumumab; NE = not estimable; ORR = overall response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; QW = once-weekly

표 12. 이상반응 개요(안전성 분석 대상군)

	CANDOR				MMY1001		Pooled KdD	
	Kd 20/56 mg/m^2 BIW (N = 153)		KdD 20/56 mg/m^2 BIW (N = 308)		KdD 20/70 mg/m^2 QW (N = 85)		KdD 20/56 mg/m^2 BIW + KdD 20/70 mg/m^2 QW (N = 393)	
	n (%)	r (95% CI)	n (%)	r (95% CI)	n (%)	r (95% CI)	n (%)	r (95% CI)
All treatment-emergent adverse events	147 (96.1)	831.53 (707.41, 977.42)	306 (99.4)	1308.74 (1170.02, 1463.91)	85 (100.0)	8895.77 (7192.14, 11002.96)	391 (99.5)	1606.62 (1455.01, 1774.03)
Grade ≥ 3	113 (73.9)	172.47 (143.43, 207.39)	253 (82.1)	195.83 (173.12, 221.51)	70 (82.4)	173.25 (137.06, 218.98)	323 (82.2)	190.45 (170.77, 212.39)
Serious	70 (45.8)	73.35 (58.03, 92.72)	173 (56.2)	75.89 (65.38, 88.08)	41 (48.2)	45.66 (33.62, 62.01)	214 (54.5)	67.35 (58.90, 77.00)
Leading to discontinuation of carfilzomib	33 (21.6)	25.93 (18.43, 36.47)	65 (21.1)	21.20 (16.63, 27.04)	16 (18.8)	15.10 (9.25, 24.64)	81 (20.6)	19.63 (15.79, 24.41)
Leading to discontinuation of daratumumab	-	-	28 (9.1)	8.70 (6.01, 12.60)	7 (8.2)	6.09 (2.90, 12.77)	35 (8.9)	8.01 (5.75, 11.16)
Fatal	8 (5.2)	6.22 (3.11, 12.44)	30 (9.7)	9.08 (6.35, 12.99)	3 (3.5)	2.56 (0.83, 7.93)	33 (8.4)	7.37 (5.24, 10.37)

BIW = twice-weekly; Kd = carfilzomib plus dexamethasone; KdD = carfilzomib, dexamethasone, plus daratumumab; QW = once-weekly; r = exposure-adjusted risk estimate per 100 subject-years; - = not applicable

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 다라투무맙 및 덱사메타손과의 병용요법 추가와 관련하여 근거자료로서 CANDOR 연구, MMY1001 연구 결과가 제출되었으며 유효성이 제시됨
- CANDOR 연구에서 유효한 Kd 용량 요법보다 KdD 에 대해 PFS, ORR 개선
- MMY1001 연구에서 KdD 주 2회 20/56mg/m^2 및 KdD 주 1회 20/70mg/m^2 용법용량에 대한 유효성은 동등
- 덱사메타손과의 병용요법에 대하여 용법용량 추가에 대한 근거자료로서 ARROW 연구 결과가 제시됨

- 주2회 Kd 20/27 mg/m^2 와 비교하여 주1회 Kd 20/70 mg/m^2에서 PFS, ORR, OS 개선

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 다라투무맙 및 덱사메타손과의 병용요법 추가와 관련하여 근거자료로서 CANDOR 연구, MMY1001 연구 결과가 제출되었으며 안전성이 제시됨
- KdD에 대해 관찰된 안전성 프로파일이 개별 시험 치료의 알려진 프로파일과 대체로 일치함
- 덱사메타손과의 병용요법에 대하여 용법용량 추가에 대한 근거자료로서 ARROW 연구 결과가 제시됨
- 안전성 프로파일이 주2회 Kd 20/27 mg/m^2 와 주1회 Kd 20/70 mg/m^2 군에 대해 비교적 유사함
- 이상반응에 대한 투여량 조절, 간장애 환자에서의 투여량 조절, 말기신질환 환자에서의 권장 투여량 (문구 수정) 등의 업데이트에 대한 근거가 제시됨

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

기허가사항	변경신청사항 (2차 보완 후)	FDA (last updated: 2020.08.)	EMA (last updated: 2021.01.28.)
효능효과 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발성골수종 환자의 치료~~에 레날라도마이드 및 덱사메타손 또는 덱사메타손과의 병용요법~~.	**효능효과** 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발성골수종 환자의 치료를 위한 다음 약물과의 병용요법: • 레날리도마이드 및 덱사메타손, 또는 • 덱사메타손, 또는 • 다라투무맙 및 덱사메타손	1 INDICATIONS AND USAGE 1.1 Relapsed or Refractory Multiple Myeloma • Kyprolis is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma who have received one to three lines of therapy in combination with: o Lenalidomide and dexamethasone; or o Dexamethasone; or o Daratumumab and dexamethasone.	4. CLINICAL PARTICULARS 4.1 Therapeutic indications Kyprolis in combination with daratumumab and dexamethasone, with lenalidomide and dexamethasone, or with dexamethasone alone is indicated for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy
용법용량 **레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법** <생략> **표 1. 이 약<신설>(10분 동안 정맥내 주입)과 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법** <생략> 레날리도마이드 및 덱사메타손의 허가사항에서 병용이 필요할 수 있는 항응고제와 제산제의 예방적 사용과 같은 기타 병용약물에 관한 사항을 참조한다.	**용법용량** **레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법** <생략> **표 1. 이 약 20/27 mg/m^2 주 2회(10분 동안 정맥내 주입)와 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법** <생략> 레날리도마이드 및 덱사메타손의 허가사항에서 병용이 필요할 수 있는 항응고제와 제산제의 예방적 사용과 같은 기타 병용약물에 관한 사항을 참조한다.	2 DOSAGE AND ADMINISTRATION Kyprolis in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone Administer Kyprolis intravenously as a 10-minute infusion on Days 1, 2, 8, 9, 15, and 16 of each 28-day cycle in combination with lenalidomide and dexamethasone until Cycle 12 as shown in Table 1. The recommended starting dose of Kyprolis is 20 mg/m2 on Cycle 1, Days 1 and 2. If tolerated, escalate the dose to 27 mg/m2 on Cycle 1, Day 8. From Cycle 13, administer Kyprolis on Days 1, 2, 15, 16 until Cycle 18. Discontinue Kyprolis after Cycle 18. Continue lenalidomide and dexamethasone until disease progression or unacceptable toxicity occurs. Refer to the Prescribing Information for lenalidomide and dexamethasone for additional dosage	4.2 Posology and method of administration Kyprolis in combination with lenalidomide and dexamethasone When combined with lenalidomide and dexamethasone, Kyprolis is administered intravenously as a 10 minute infusion, on two consecutive days, each week for three weeks (days 1, 2, 8, 9, 15, and 16), followed by a 12-day rest period (days 17 to 28) as shown in table 1. Each 28-day period is considered one treatment cycle. (생략)

덱사메타손과의 병용요법
<신설>
이 약은 덱사메타손과의 병용요법으로 표 2와 같이 3주 동안 매주 2일 연속으로 30분 동안 정맥내 주입으로 투여 후 12일간 휴약하여 총 28일을 1치료주기로 한다.

<생략>

표 2. 이 약<신설>(30분 동안 정맥내 주입)과 덱사메타손과의 병용요법

<생략>

덱사메타손의 허가사항에서 기타 병용약물에 관한 사항을 참조한다.

<신설>

덱사메타손과의 병용요법
주 2회 20/56 mg/m^2 요법(30분 동안 정맥내 주입)
이 약은 덱사메타손과의 병용요법으로 표 2와 같이 3주 동안 매주 2일 연속으로 30분 동안 정맥내 주입으로 투여 후 12일간 휴약하여 총 28일을 1치료주기로 한다.

<생략>

표 2. 이 약 20/56 mg/m^2 주 2회(30분 동안 정맥내 주입)와 덱사메타손과의 병용요법

<생략>

덱사메타손의 허가사항에서 기타 병용약물에 관한 사항을 참조한다.

주 1회 20/70 mg/m^2 요법(30분 동안 정맥내 주입)
이 약은 덱사메타손과의 병용요법으로 표 3과 같이 3주 동안 매주 1일에 30분 동안 정맥내 주입으로 투여 후 13일간 휴약하여 총 28일을 1치료주기로 한다. 이 약은 첫 번째 주기의 1일에 20 mg/m^{2}을 시작용량으로 30분 동안 정맥내 주입한다. 내약성이 좋은 경우 첫 번째 주기의 8일에 용량 70 mg/m^{2}로 증량한다. 모든 주기의 1, 8 및 15일과 1~9주기의 22일에 덱사메타손 40 mg을 경구 또는 정맥

information.

Kyprolis in Combination with Dexamethasone
Twice weekly 20/56 mg/m2 regimen by 30-minute infusion

<생략>

Table 2: Kyprolis 20/56 mg/m^2 Twice Weekly (30-Minute Infusion) in Combination with Dexamethasone

	Cycle 1											
	Week 1			Week 2			Week 3			Week 4		
	Day 1	Day 2	Days 3–7	Day 8	Day 9	Days 10–14	Day 15	Day 16	Days 17–21	Day 22	Day 23	Days 24-28
Kyprolis (mg/m^2)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexamethasone (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	Cycles 2 and later											
	Week 1			Week 2			Week 3			Week 4		
	Day 1	Day 2	Days 3–7	Day 8	Day 9	Days 10–14	Day 15	Day 16	Days 17–21	Day 22	Day 23	Days 24-28
Kyprolis (mg/m^2)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexamethasone (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

Once weekly 20/70 mg/m2 regimen by 30-minute infusion
Administer Kyprolis intravenously as a 30-minute infusion on Days 1, 8, and 15 of each 28-day cycle in combination with dexamethasone until disease progression or unacceptable toxicity as shown in Table 3. The recommended starting dose of Kyprolis is 20 mg/m2 on Cycle 1, Day 1. If tolerated, escalate the dose to 70 mg/m2 on Cycle 1, Day 8. Administer dexamethasone 30 minutes to 4 hours before Kyprolis. Refer to Prescribing Information for dexamethasone for

Kyprolis in combination with dexamethasone
When combined with dexamethasone, Kyprolis is administered intravenously as a 30 minute infusion on two consecutive days, each week for three weeks (days 1, 2, 8, 9, 15, and 16) followed by a 12-day rest period (days 17 to 28) as shown in table 2. Each 28-day period is considered one treatment cycle.
Kyprolis is administered at a starting dose of 20 mg/m2 (maximum dose 44 mg) in cycle 1 on days 1 and 2. If tolerated, the dose should be increased on day 8 of cycle 1 to 56 mg/m2 (maximum dose 123 mg).
Treatment may be continued until disease progression or until unacceptable toxicity occurs.
When Kyprolis is combined with dexamethasone alone, dexamethasone is administered as 20 mg orally or intravenously on days 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, and 23 of the 28-day cycles.
Dexamethasone should be administered 30 minutes to 4 hours before Kyprolis.

투여한다. 덱사메타손은 이 약 투여의 30분에서 4시간 이전에 투여한다.

표 3. 이 약 20/70 mg/m^2 주 1회(30분 동안 정맥내 주입)와 덱사메타손과의 병용요법

	1주기											
	1주			2주			3주			4주		
	1일	2일	3-7일	8일	9일	10-14일	15일	16일	17-21일	22일	23일	24-28일
이 약 (mg/m^2)	20	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
덱사메타손 (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-
	2~9주기											
	1주			2주			3주			4주		
	1일	2일	3-7일	8일	9일	10-14일	15일	16일	17-21일	22일	23일	24-28일
이 약 (mg/m^2)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
덱사메타손 (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-
	10주기 및 그 이후											
	1주			2주			3주			4주		
	1일	2일	3-7일	8일	9일	10-14일	15일	16일	17-21일	22일	23일	24-28일
이 약 (mg/m^2)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
덱사메타손 (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	-	-	-

질병이 진행되거나 수용하지 못할 독성이 발생하기 전까지 치료를 계속한다. 덱사메타손의 허가사항에서 기타 병용약물에

additional dosage information.

Table 3: Kyprolis 20/70 mg/m^2 Once Weekly (30-Minute Infusion) in Combination with Dexamethasone

	Cycle 1											
	Week 1			Week 2			Week 3			Week 4		
	Day 1	Day 2	Days 3–7	Day 8	Day 9	Days 10–14	Day 15	Day 16	Days 17–21	Day 22	Day 23	Days 24-28
Kyprolis (mg/m^2)	20	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexamethasone (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-
	Cycles 2 to 9											
	Week 1			Week 2			Week 3			Week 4		
	Day 1	Day 2	Days 3–7	Day 8	Day 9	Days 10–14	Day 15	Day 16	Days 17–21	Day 22	Day 23	Days 24-28
Kyprolis (mg/m^2)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexamethasone (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40		-
	Cycles 10 and later											
	Week 1			Week 2			Week 3			Week 4		
	Day 1	Day 2	Days 3–7	Day 8	Day 9	Days 10–14	Day 15	Day 16	Days 17–21	Day 22	Day 23	Days 24-28
Kyprolis (mg/m^2)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexamethasone (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	-	-	-

관한 사항을 참조한다.

다라투무맙(정맥내 주입) 및 덱사메타손과의 병용요법

주 2회 20/56 mg/m^2 요법(30분 동안 정맥내주입)

이 약은 다라투무맙(정맥내 주입) 및 덱사메타손과의 병용요법으로 표 4와 같이 3주 동안 매주 2일 연속으로 30분 동안 정맥내 주입으로 투여 후 12일간 휴약하여 총 28일을 1치료주기로 한다. 이 약은 첫 번째 주기의 1일, 2일에 20 mg/m^{2}을 시작용량으로 투여하는 것이 권장된다. 내약성이 좋은 경우 첫 번째 주기의 8일에 용량 56 mg/m^{2}로 증량한다. 다라투무맙은 실체중 기준 16 mg/kg 용량을 1주기의 1일과 2일에 8 mg/kg씩의 분할 용량으로 정맥내 주입한다. 16 mg/kg을 매주 1회 1주기의 8, 15 및 22일에 투여하고, 2주기의 1, 8, 15 및 22일에 투여한 후 3~6주기에는 2주 간격, 나머지 주기에는 4주 간격으로 투여한다. 매 28일 주기의 1, 2, 8, 9, 15 및 16일에 덱사메타손 20 mg, 22일에 40 mg을 경구 또는 정맥투여한다. 덱사메타손은 이 약 투여의 30분에서 4시간 이전, 다라투무맙 정맥내 주입의 1시간에서 3시간 이전에 투여한다.

표 4. 이 약 20/56 mg/m^2 주 2회(30분 동안 주입)와 다라투무맙(정맥내 주입) 및 덱사메타손과의 병용요법

	1주기													
	1주			2주			3주			4주				
	1일	2일	3-7일	8일	9일	10-14일	15일	16일	17-21일	22일	23일	24-28일

Kyprolis in Combination with Intravenous Daratumumab and Dexamethasone

Twice weekly 20/56 mg/m2 regimen by 30-minute infusion

Administer Kyprolis intravenously as a 30-minute infusion on Days 1, 2, 8, 9, 15 and 16 of each 28-day cycle in combination the intravenous daratumumab and dexamethasone until disease progression or unacceptable toxicity as shown in Table 4 *[see Clinical Studies (14.3)]*. The recommended starting dose of Kyprolis is 20 mg/m2 on Cycle 1, Days 1 and 2. If tolerated, escalate the dose to 56 mg/m2 on Cycle 1, Day 8 and thereafter. Administer dexamethasone 30 minutes to 4 hours before Kyprolis and 1 to 3 hours before intravenous daratumumab. Refer to the Prescribing Information for intravenous daratumumab and dexamethasone for additional dosage information.

Kyprolis in combination with daratumumab and dexamethasone

When combined with daratumumab and dexamethasone, Kyprolis is administered intravenously as a 30-minute infusion on two consecutive days, each week for three weeks (days 1, 2, 8, 9, 15, and 16) followed by a 12-day rest period (days 17 to 28) as shown in table 3. Each 28-day period is considered one treatment cycle.

Kyprolis is administered at a starting dose of 20 mg/m2 (maximum dose 44 mg) in cycle 1 on days 1 and 2. If tolerated, the dose should be increased on day 8 of cycle 1 to 56 mg/m2 (maximum dose 123 mg).

Treatment may be continued until disease progression or until unacceptable toxicity occurs.

Dexamethasone is administered as 20 mg orally or intravenously on days 1, 2, 8, 9, 15 and 16 and 40 mg orally or intravenously on day 22 of each 28 day cycle. For patients > 75 years of age, administer 20 mg of dexamethasone orally or intravenously weekly after the first week. Dexamethasone should be administered 30 minutes to 4 hours before Kyprolis.

							14일			21일				일
이 약 (mg/m^2)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-		
덱사메타손 (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-		
다라투무맙 (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-		
	2주기													
	1주			2주			3주			4주				
	1일	2일	3-7일	8일	9일	10-14일	15일	16일	17-21일	22일	23일	24-28일		
이 약 (mg/m^2)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-		
덱사메타손 (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-		
다라투무맙 (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-		
	3~6주기													
	1주			2주			3주			4주				
	1일	2일	3-7일	8일	9일	10-14일	15일	16일	17-21일	22일	23일	24-28일		
이 약 (mg/m^2)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-		
덱사메타손 (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-		
다라투무맙 (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-		
	7주기 및 그 이후													
	1주			2주			3주			4주				
	1일	2일	3-	8일	9일	10	15	16	17	22	23	24-		

Table 4: Kyprolis 20/56 mg/m^2 Twice Weekly (30-Minute Infusion) in Combination with Intravenous Daratumumab and Dexamethasone

	Cycle 1											
	Week 1			Week 2			Week 3			Week 4		
	Day 1	Day 2	Days 3–7	Day 8	Day 9	Days 10–14	Day 15	Day 16	Days 17–21	Day 22	Day 23	Days 24-28
Kyprolis (mg/m^2)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexamethasone (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-

	Cycle 2											
	Week 1			Week 2			Week 3			Week 4		
	Day 1	Day 2	Days 3–7	Day 8	Day 9	Days 10–14	Day 15	Day 16	Days 17–21	Day 22	Day 23	Days 24-28
Kyprolis (mg/m^2)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexamethasone (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-

	Cycles 3-6											
	Week 1			Week 2			Week 3			Week 4		
	Day 1	Day 2	Days 3–7	Day 8	Day 9	Days 10–14	Day 15	Day 16	Days 17–21	Day 22	Day 23	Days 24-28
Kyprolis (mg/m^2)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexamethasone (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-

	Cycles 7 and onwards											
	Week 1			Week 2			Week 3			Week 4		
	Day 1	Day 2	Days 3–7	Day 8	Day 9	Days 10–14	Day 15	Day 16	Days 17–21	Day 22	Day 23	Days 24-28
Kyprolis (mg/m^2)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexamethasone (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*For patients > 75 years of age, administer 20 mg of dexamethasone orally or intravenously weekly after the first week.

Daratumumab is administered intravenously at a dose of 16 mg/kg actual body weight: with a split dose of 8 mg/kg in cycle 1 on days 1 and 2. Afterwards, daratumumab is administered as 16 mg/kg once weekly on days 8, 15 and 22 of cycle 1 and days 1, 8 and 15 and 22 of cycle 2, then every 2 weeks for 4 cycles (cycles 3 to 6) and then every 4 weeks for the remaining cycles or until disease progression.
On days when more than one of these medicines is administered, the recommended order of administration is as follows: dexamethasone, pre-infusion medications for daratumumab (see section *Concomitant medicinal products*), carfilzomib, daratumumab, and post-infusion medications for daratumumab (see section *Concomitant medicinal products*).
Refer to the daratumumab and dexamethasone summary of product characteristics for additional details on administration.

			7일			-14일	일	일	-21일	일	일	28일		
이 약 (mg/m^2)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-		
덱사메타손 (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-		
다라투무맙 (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

*75세를 초과하는 환자는 첫째 주 이후부터 매주 덱사메타손 20 mg을 경구 투여하거나 정맥내 주입한다.

질병이 진행되거나 수용하지 못할 독성이 발생하기 전까지 치료를 계속한다. 정맥내 주입 다라투무맙 및 덱사메타손의 허가사항에서 자세한 투여량 정보를 참조한다.

주 1회 20/70 mg/m^2 요법(30분 동안 정맥내 주입)

이 약은 다라투무맙(정맥내 주입) 및 덱사메타손과의 병용요법으로 표 5와 같이 3주 동안 매주 1일에 30분 동안 정맥내 주입으로 투여 후 13일간 휴약하여 총 28일을 1치료주기로 한다. 이 약은 첫 번째 주기의 1일에 20 mg/m^{2}을 시작용량으로 투여하는 것이 권장된다. 내약성이 좋은 경우 첫 번째 주기의 8일에 용량 70 mg/m^{2}로 증량한다. 다라투무맙은 실체중 기준 16 mg/kg 용량을 1주기의 1일과 2일에 8 mg/kg씩의 분할 용량으로 정맥내 주입한다. 16 mg/kg을 매주 1회 1주기의 8, 15 및 22일에 투여하고, 2주기의 1, 8, 15 및 22일에 투여한 후 3~6주기에는

Once weekly 20/70 mg/m2 regimen by 30-minute infusion

Administer Kyprolis intravenously as a 30-minute infusion on Days 1, 8 and 15 of each 28-day cycle in combination with intravenous daratumumab and dexamethasone until disease progression or unacceptable toxicity as shown in Table 5 *[see Clinical Studies (14.3)]*. The recommended starting dose of Kyprolis is 20 mg/m2 on Cycle 1, Day 1. If tolerated, escalate the dose to 70 mg/m2 on Cycle 1, Day 8 and

2주 간격, 나머지 주기에는 4주 간격으로 투여한다. 1 및 2주기의 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 및 23일에 덱사메타손 20 mg을 경구 투여하거나 정맥내 주입한다. 3~6주기의 1, 2, 15 및 16일에 덱사메타손 20 mg, 8 및 22일에 40 mg을 경구 투여 또는 정맥내 주입한다. 7주기 및 그 이후로 1 및 2일에 덱사메타손 20 mg, 8, 15 및 22일에 40 mg을 경구 투여 또는 정맥내 주입한다. 덱사메타손은 이 약 투여의 30분에서 4시간 이전, 다라투무맙 정맥내 주입의 1시간에서 3시간 이전에 투여한다.

표 5. 이 약 20/70 mg/m² 주 1회(30분 동안 정맥내 주입)와 다라투무맙(정맥내 주입) 및 덱사메타손과의 병용요법

	1주기											
	1주			2주			3주			4주		
	1일	2일	3-7일	8일	9일	10-14일	15일	16일	17-21일	22일	23일	24-28일
이 약 (mg/m²)	20	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
덱사메타손 (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
다라투무맙 (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	2주기											
	1주			2주			3주			4주		
	1일	2일	3-7일	8일	9일	10-14일	15일	16일	17-21일	22일	23일	24-28일
이 약 (mg/m²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-

thereafter. Administer dexamethasone 30 minutes to 4 hours before Kyprolis and 1 to 3 hours before intravenous daratumumab. Refer to the Prescribing Information for intravenous daratumumab and dexamethasone for additional dosage information.

Table 5: Kyprolis 20/70 mg/m² Once Weekly (30-Minute Infusion) in Combination with Intravenous Daratumumab and Dexamethasone

	Cycle 1											
	Week 1			Week 2			Week 3			Week 4		
	Day 1	Day 2	Days 3–7	Day 8	Day 9	Days 10–14	Day 15	Day 16	Days 17–21	Day 22	Day 23	Days 24-28
Kyprolis (mg/m²)	20	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexamethasone (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
Daratumumab (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	Cycle 2											
	Week 1			Week 2			Week 3			Week 4		
	Day 1	Day 2	Days 3–7	Day 8	Day 9	Days 10–14	Day 15	Day 16	Days 17–21	Day 22	Day 23	Days 24-28
Kyprolis (mg/m²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexamethasone (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-

	Cycles 3-6											
	Week 1			Week 2			Week 3			Week 4		
	Day 1	Day 2	Days 3–7	Day 8	Day 9	Days 10–14	Day 15	Day 16	Days 17–21	Day 22	Day 23	Days 24-28
Kyprolis (mg/m²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexamethasone (mg)*	20	20	-	40	-	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
	Cycles 7 and thereafter											
	Week 1			Week 2			Week 3			Week 4		
	Day 1	Day 2	Days 3–7	Day 8	Day 9	Days 10–14	Day 15	Day 16	Days 17–21	Day 22	Day 23	Days 24-28
Kyprolis (mg/m²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexamethasone (mg)*	20	20	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*For patients > 75 years of age, administer 20 mg of dexamethasone orally or intravenously weekly after the first week.

덱사메타손 (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
다라투무맙 (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	3~6주기											
	1주			2주			3주			4주		
	1일	2일	3-7일	8일	9일	10-14일	15일	16일	17-21일	22일	23일	24-28일
이 약 (mg/m^2)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
덱사메타손 (mg)*	20	20	-	40	-	-	20	20	-	40	-	-
다라투무맙 (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
	7주기 및 그 이후											
	1주			2주			3주			4주		
	1일	2일	3-7일	8일	9일	10-14일	15일	16일	17-21일	22일	23일	24-28일
이 약 (mg/m^2)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
덱사메타손 (mg)*	20	20	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-
다라투무맙 (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*75세를 초과하는 환자는 첫째 주 이후부터 매주 덱사메타손 20 mg을 경구 투여하거나 정맥내 주입한다.

질병이 진행되거나 수용하지 못할 독성이 발생하기 전까지 치료를 계속한다. 정맥내 주입 다라투무맙 및 덱사메타손의 허

가사항에서 자세한 투여량 정보를 참조한다.

~~독성에 따른 용량~~조절

~~독성에 따라 용량을 조절한다. 이 약에 대하여 권장조치와 용량조절은 표 3과 같다. 용량 수준 감량은 표 4와 같다. 각 약물의 권장용량에 관하여는 레날리도마이드와<신설> 덱사메타손의 처방정보를 참조한다.~~

표 3. 이 약의 치료 중 ~~독성~~[a]에 대한 ~~용량~~ 조절

~~혈액학적 독성~~	~~권장 사항~~
• ANC ~~0.5 × 10^9/L 미만~~	• 투여 중지 • ~~0.5 × 10^9/L 이상으로 회복되면, 같은 용량 수준에서 투여 재개~~ • ~~그 이후에도 0.5 × 10^9/L 미만으로 수치가 떨어지면 위의 권장사항에 따르고 이 약 투여 재개 시 1용량 수준[a]으로 감량을 고려함~~
• ~~열성 호중구 감소증 ANC가 0.5 × 10^9/L 미만 및 구강 온도가 38.5℃ 이상 또는 2시간 동안 38.0℃ 이상 2회 연속 측정된~~	• 투여 중지 • ~~ANC가 베이스라인 수준으로 회복되거나 발열이 없어지는 경우 동일한 용량 수준으로 투여 재개~~

이상반응에 대한 투여량 조절

이 약에 대한 권장조치와 투여량 조절은 표 6과 같다. 용량 수준 감량은 표 7과 같다. 레날리도마이드, 정맥내 투여 다라투무맙 및 덱사메타손 각각의 허가사항에서 각 제품과 관련된 투여량 조절 정보를 참조한다.

표 6. 이 약의 치료 중 이상반응[a]에 대한 투여량 조절

혈액학적 독성	권장 사항
• ANC 0.5 × 10^9/L 미만	• 투여 중지 • 0.5 × 10^9/L 이상으로 회복되면, 같은 용량 수준에서 투여 재개 • 그 이후에도 0.5 × 10^9/L 미만으로 수치가 떨어지면 위의 권장사항에 따르고 이 약 투여 재개 시 1용량 수준[a]으로 감량을 고려함
• 열성 호중구 감소증 ANC가 0.5 × 10^9/L 미만 및 구강 온도가 38.5℃ 이상 또는 2시간 동안 38.0℃	• 투여 중지 • ANC가 베이스라인 수준으로 회복되거나 발열이 없어지는 경우 동일한 용량 수준으로 투여 재개

2.3 Dosage Modifications for Adverse Reactions

Recommended actions and dosage modifications for Kyprolis are presented in Table 8. Dose level reductions are presented in Table 9. See the lenalidomide, intravenous daratumumab, and dexamethasone Prescribing Information respectively for recommended dosage modifications associated with each product.

Recommended dose modifications

Dosing should be modified based on Kyprolis toxicity. Recommended actions and dose modifications are presented in table 4. Dose level reductions are presented in table 5.

경우	
• 혈소판 10×10^9/L 미만 또는 혈소판감소증을 동반한 출혈의 증거	• 투여 중지 • 10×10^9/L 이상으로 회복하거나 출혈이 조절되면 같은 용량수준에서 투여 재개 • 그 이후에도 10×10^9/L 미만으로 수치가 떨어지면 위 권장사항에 따르고, 이 약의 재개 시 1용량 수준[a]으로 감량을 고려함
신장독성	**권장 사항**
• 베이스라인 2배 이상의 혈청 크레아티닌 또는 • 15 mL/분 미만의 크레아티닌 청소율, 또는 크레아티닌 청소율이 베이스라인의 50% 이하로 감소하거나 혈액투석이 필요한 경우	• 투여 중지 및 신기능에 대한 지속적인 모니터링 (혈청 크레아티닌 또는 크레아티닌 청소율) • 이 약으로 인한 경우, 신기능이 베이스라인의 25% 이내로 회복 시 1용량 수준으로 감량하여 투여를 재개[a] • 이 약으로 인한 것이 아닐 경우, 의사의 판단에 따라 투약 재개 • 이 약을 투여 받는 혈액투석환자의 경우, 혈액투석 이후에 투여함
기타 비혈액학적 독성	**권장 사항**
• 모든 심각하거나 생명을 위협하는[b] 비혈액학적 독성	• 해소 시 또는 베이스라인으로 회복 시까지 투여 중지 • 1용량 수준 감소[a]에서 다음 투여 계획을 재개 고려

이상 2회 연속 측정된 경우	
• 혈소판 10×10^9/L 미만 또는 혈소판감소증을 동반한 출혈의 증거	• 투여 중지 • 10×10^9/L 이상으로 회복하거나 출혈이 조절되면 같은 용량수준에서 투여 재개 • 그 이후에도 10×10^9/L 미만으로 수치가 떨어지면 위 권장사항에 따르고, 이 약의 재개 시 1용량 수준[a]으로 감량을 고려함
신장독성	**권장 사항**
• 베이스라인 2배 이상의 혈청 크레아티닌 또는 • 15 mL/분 미만의 크레아티닌 청소율, 또는 크레아티닌 청소율이 베이스라인의 50% 이하로 감소하거나 혈액투석이 필요한 경우	• 투여 중지 및 신기능에 대한 지속적인 모니터링 (혈청 크레아티닌 또는 크레아티닌 청소율) • 이 약으로 인한 경우, 신기능이 베이스라인의 25% 이내로 회복 시 1용량 수준으로 감량하여 투여를 재개[a] • 이 약으로 인한 것이 아닐 경우, 의사의 판단에 따라 투약 재개 • 이 약을 투여 받는 혈액투석환자의 경우, 혈액투석 이후에 투여함
기타 비혈액학적 독성	**권장 사항**
• 모든 심각하거나 생명을 위협	• 해소 시 또는 베이스라인으로 회복 시까지 투여 중지

Table 8: Dosage Modifications for Adverse Reactions[a]

Hematologic Toxicity *[see Warnings and Precautions (5.11), Adverse Reactions (6.1)]*	**Recommended Action**
• ANC less than 0.5×10^9/L	• Withhold dose • If recovered to greater than or equal to 0.5×10^9/L, continue at the same dose level • For subsequent drops to less than 0.5×10^9/L, follow the same recommendations as above and consider 1 dose level reduction when restarting Kyprolis[a]
• Febrile neutropenia: ANC less than 0.5×10^9/L and an oral temperature more than 38.5°C or two consecutive readings of more than 38.0°C for 2 hours	• Withhold dose • If ANC returns to baseline grade and fever resolves, resume at the same dose level
• Platelets less than 10×10^9/L or evidence of bleeding with thrombocytopenia	• Withhold dose • If recovered to greater than or equal to 10×10^9/L and/or bleeding is controlled, continue at the same dose level • For subsequent drops to less than 10×10^9/L, follow the same recommendations as above and consider 1 dose level reduction when restarting Kyprolis[a]
Renal Toxicity *[see Warnings and Precautions (5.2)]*	**Recommended Action**
• Serum creatinine greater than or equal to 2 × baseline, or • Creatinine clearance less than 15 mL/min, or creatinine clearance decreases to less than or equal to 50% of baseline, or need for hemodialysis	• Withhold dose and continue monitoring renal function (serum creatinine or creatinine clearance) • If attributable to Kyprolis, resume when renal function has recovered to within 25% of baseline; start at 1 dose level reduction[a] • If not attributable to Kyprolis, dosing may be resumed at the discretion of the healthcare provider • For patients on hemodialysis receiving Kyprolis, the dose is to be administered after the hemodialysis procedure
Other Non-hematologic Toxicity *[see Adverse Reactions (6.1)]*	**Recommended Action**
• All other severe or life-threatening[b] non-hematological toxicities	• Withhold until resolved or returned to baseline • Consider restarting the next scheduled treatment at 1 dose level reduction[a]

ANC = absolute neutrophil count
[a] See Table 9 for dose level reductions.
[b] Grade 3 and 4.

ANC = 절대호중구수
[a] 표 4. 용량 수준 감량 참조
[b] CTCAE Grade 3, 4

표 4. <신설>용량 수준 감량

요법	용량	첫 번째 용량 감소	두 번째 용량 감소	세 번째 용량 감소
이 약, 레날리도마이드 및 덱사메타손 병용 요법 ~~(20/27 mg/m²)~~	27 mg/m²	20 mg/m²	15 mg/m²[a]	–
이 약 및 덱사메타손 병용 요법 ~~(20/56 mg/m²)~~	56 mg/m²	45 mg/m²	36 mg/m²[a]	27 mg/m²[a]

<신설, 표 업데이트>
참고: 용량 감량 동안 주입 시간 변경없음
[a] 독성이 지속된다면 이 약의 투여를 중지함

하는[b] 비혈액학적 독성	• 1용량 수준 감소[a] 에서 다음 투여 계획을 재개 고려

ANC = 절대호중구수
[a] 표 7. 용량 수준 감량 참조
[b] CTCAE Grade 3, 4

표 7. 이 약의 치료 중 이상반응에 대한 용량 수준 감량

요법	용량	첫 번째 용량 감소	두 번째 용량 감소	세 번째 용량 감소
이 약, 레날리도마이드 및 덱사메타손 병용요법	27 mg/m²	20 mg/m²	15 mg/m²[a]	–
이 약 및 덱사메타손 병용요법	56 mg/m²	45 mg/m²	36 mg/m²	27 mg/m²[a]
	70 mg/m²	56 mg/m²	45 mg/m²	36 mg/m²[a]
이 약, 다라투무맙 및 덱사메타손 병용요법	56 mg/m²	45 mg/m²	36 mg/m²	27 mg/m²[a]
	70 mg/m²	56 mg/m²	45 mg/m²	36 mg/m²[a]

참고: 용량 감량 동안 주입 시간 변경없음
[a] 독성이 지속된다면 이 약의 투여를 중지함

Table 9: Dose Level Reductions for Adverse Reactions

Regimen	Dose	First Dose Reduction	Second Dose Reduction	Third Dose Reduction
Kyprolis and Dexamethasone OR Kyprolis, Daratumumab and Dexamethasone (once weekly)	70 mg/m²	56 mg/m²	45 mg/m²	36 mg/m²[a]
Kyprolis and Dexamethasone OR Kyprolis, Daratumumab, and Dexamethasone OR Kyprolis Monotherapy (twice weekly)	56 mg/m²	45 mg/m²	36 mg/m²	27 mg/m²[a]
Kyprolis, Lenalidomide, and Dexamethasone OR Kyprolis Monotherapy (twice weekly)	27 mg/m²	20 mg/m²	15 mg/m²[a]	—

Note: Infusion times remain unchanged during dose reduction(s).
[a] If toxicity persists, discontinue Kyprolis treatment.

간장애 환자에서의 용량조절 경증<신설> 또는 중등도<신설>의 간장애 환자에서 이 약의 용량을 25% 감량한다. 중증의 간장애 환자에서는 평가되지 않았다.	**간장애 환자에서의 투여량 조절** 경증(AST 수치와 관계없는 총 빌리루빈 > 1~1.5 × 정상 상한선(ULN) 또는 총 빌리루빈 ≤ 정상 상한선(ULN) 및 AST > 정상 상한선(ULN)) 또는 중등도(AST 수치와 관계없는 총 빌리루빈 > 1.5~3 × 정상 상한선(ULN))의 간장애 환자에서 이 약의 용량을 25% 감량한다. 중증의 간장애 환자에서는 평가되지 않았다.		Special populations *Renal impairment* Patients with moderate or severe renal impairment were enrolled in Kyprolis-dexamethasone combination studies, but were excluded from Kyprolis-lenalidomide combination studies. Thus, there are limited data for Kyprolis in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with creatinine clearance (CrCL < 50 mL/min). Appropriate dose reduction for the starting dose of lenalidomide in patients with baseline renal impairment should be considered according to the recommendations in the lenalidomide summary of product characteristics. (생략)
말기신질환 (End stage renal disease) 환자에서의 <신설>투여 <신설>투석을 하는 말기신질환 (End stage renal disease) 환자는 혈액투석 후 이 약을 투여한다.	**말기신질환 (End stage renal disease) 환자에서의 권장 투여량** 혈액투석을 하는 말기신질환 (End stage renal disease) 환자는 혈액투석 후 이 약을 투여한다.	**2.4 Dosage Modifications for Hepatic Impairment** For patients with mild (total bilirubin 1 to 1.5 × ULN and any AST or total bilirubin ≤ ULN and AST > ULN) or moderate (total bilirubin > 1.5 to 3 × ULN and any AST) hepatic impairment, reduce the dose of Kyprolis by 25%	*Hepatic impairment* Patients with moderate or severe hepatic impairment were excluded from Kyprolis studies in combination with either lenalidomide and dexamethasone or dexamethasone alone. The pharmacokinetics of Kyprolis has not been evaluated in patients with severe hepatic impairment. No starting dose adjustment is recommended in patients with mild or moderate hepatic impairment based on available pharmacokinetic
투여 시 주의사항 <생략> • **항응고요법** – 이 약을 덱사메타손 또는 레날리도마이드 및 덱사메타손과 <신설> 병용하여 투여받는 환자에게 항응고요법이 권장된다. 항응고요법은 환자의 기저 위험평가에 기반하여 이루어져야 한다.	**투여 시 주의사항** <생략> • **항응고요법** – 이 약을 덱사메타손, 레날리도마이드 및 덱사메타손, 또는 정맥내 주입 다라투무맙 및 덱사메타손과 병용하여 투여받는 환자에게 항응고요법이 권장된다. 항응고요법은 환자의 기저 위	**2.5 Recommended Dosage for End Stage Renal Disease** For patients with end stage renal disease who are on hemodialysis, administer Kyprolis after the hemodialysis procedure.	

<생략>	험평가에 기반하여 이루어져야 한다. <생략>		data. However, higher subject incidence of hepatic function abnormalities, ≥ grade 3 adverse events and serious adverse events have been reported in patients with mild or moderate baseline hepatic impairment compared with patients with normal hepatic function (see sections 4.4 and 5.2). Liver enzymes and bilirubin should be assessed at treatment initiation and monitored monthly during treatment with carfilzomib, regardless of baseline values, and appropriate dose modifications based on toxicity should be made (see table 4). Special attention should be paid to patients with moderate and severe hepatic impairment in view of the very limited efficacy and safety data on this population.
2. 이상반응 <생략> • 정맥혈전증 • 주입<신설>반응 • 출혈 • 혈소판감소증 • 간독성 및 간부전 • 혈전성 미세혈관병증 • 가역성 후두부 뇌병증 증후군 <신설> • 새롭게 진단된 이식이 불가능한 다발성	2. 이상반응 <생략> • 정맥혈전증 • 주입 관련 반응 • 출혈 • 혈소판감소증 • 간독성 및 간부전 • 혈전성 미세혈관병증 • 가역성 후두부 뇌병증 증후군 • B형 간염 바이러스 (HBV) 재활성화 • 진행성 다초점 백질 뇌병증	6 ADVERSE REACTIONS • Venous Thrombosis • Infusion-Related Reactions • Hemorrhage • Thrombocytopenia • Hepatic Toxicity and Hepatic Failure • Thrombotic Microangiopathy • Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome • Progressive Multifocal	4.4 Special warnings and precautions for use Cardiac disorders Electrocardiographic changes Pulmonary toxicity Pulmonary hypertension Dyspnoea Hypertension Acute renal failure Tumour lysis syndrome Infusion reactions Haemorrhage and thrombocytopenia

골수종 환자에서의 멜팔란 및 프레드니손과의 병용요법에서 치명적이고 중대한 독성의 증가	• 새롭게 진단된 이식이 불가능한 다발성 골수종 환자에서의 멜팔란 및 프레드니손과의 병용요법에서 치명적이고 중대한 독성의 증가	Leukoencephalopathy 6.2 Postmarketing Experience hepatitis B virus reactivation	Venous thromboembolic events Hepatic toxicity Thrombotic microangiopathy Posterior reversible encephalopathy syndrome Hepatitis B Virus (HBV) Reactivation Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Contraception
1) 임상시험 매우 다양한 조건 하에서 이 약에 대한 임상시험들이 실시되었으므로, 임상시험에서 관찰된 이 약의 이상반응 발생률은 다른 약제의 임상시험에서 관찰된 발생률과 직접적으로 비교해서는 안되며, 실제 임상현장에서 환자들에게 관찰되는 발생률을 나타내는 것이 아닐 수 있다. <신설>	1) 임상시험 매우 다양한 조건 하에서 이 약에 대한 임상시험들이 실시되었으므로, 임상시험에서 관찰된 이 약의 이상반응 발생률은 다른 약제의 임상시험에서 관찰된 발생률과 직접적으로 비교해서는 안되며, 실제 임상현장에서 환자들에게 관찰되는 발생률을 나타내는 것이 아닐 수 있다. 3. 일반적 주의에서 설명하는 합산된 안전성 모집단은 Study 1, Study 2, Study 3, Study 4 및 Study 5에서 다른 약과의 병용요법을 투여받은 1874명의 환자에서 이 약에 대한 노출을 반영한다. 이 약을 병용요법으로 투여받은 환자의 최소 20%에서 발생한 가장 흔한 이상반응은 빈혈, 설사, 피로, 고혈압, 발열, 상기도감염, 혈소판감소증, 기침, 호흡 곤란, 불면증이었다.	6.1 Clinical Trials Experience Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared with rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice. The pooled safety population described in the *Warnings and Precautions* reflect exposure to Kyprolis in 1789 patients administered in combination with other drugs in ASPIRE, ENDEAVOR, A.R.R.O.W., and CANDOR. The most common adverse reactions occurring in at least 20% of patients who received Kyprolis in combination were anemia, diarrhea, fatigue, hypertension, pyrexia, upper respiratory tract infection, thrombocytopenia, cough, dyspnea, and insomnia.	4.8 Undesirable effects Following initial doses of carfilzomib at 20 mg/m2, the dose was increased to 27 mg/m2 in study PX-171-009 and to 56 mg/m2 in study 2011-003 (see section 5.1). A cross-study comparison of the adverse reactions occurring in the Kyprolis and dexamethasone (Kd) arm of study 2011-003 versus the Kyprolis, lenalidomide and dexamethasone (KRd) arm of study PX-171-009 suggest that there may be a potential dose relationship for the following adverse reactions: cardiac failure (Kd 8.2%, KRd 6.4%), dyspnoea (Kd 30.9%, KRd 22.7%), hypertension (Kd 25.9%, KRd 15.8%), and pulmonary hypertension (Kd 1.3%, KRd 0.8%).
1.1) 다발성골수종 환자에 대한 이 약의 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법에서 안전성	1.1) 다발성골수종 환자에 대한 이 약의 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법에서 안전성	Kyprolis in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone Discontinuation due to any adverse	Tabulated list of adverse reactions Adverse reactions are presented below by system organ class and frequency category (see table 6). Frequency categories were

이 약의 안전성은 재발성 다발성골수종 환자를 대상으로 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법 (KRd)에 대한 공개, 무작위배정 임상시험에서 평가되었다. <생략>

이 약의 투약 중단을 가져온 이상반응은 12%의 환자에서 발생하였으며 가장 흔한 이상반응은 폐렴 (1%), 심근경색 (0.8%) 및 상기도감염 (0.8%)이었다. <신설>

~~*일반적인*~~ *이상반응 (≥ 10%)*

KRd군에서 10% 이상의 비율로 발생한 첫 12주기에서의 이상반응은 표 5와 같다.

표 5. 1~12 주기에서의 일반적인 이상반응 (KRd군에서 10% 이상 보고됨) (레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용에서 20/27 mg/m^2 요법)

	KRd군 (N = 392) n (%)		Rd군 (N = 389) n (%)	
~~기관계별 이상반응~~	모든 등급	Grade 3 이상	모든 등급	Grade 3 이상
<생략>				

이 약의 안전성은 재발성 다발성골수종환자를 대상으로 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법 (KRd)에 대한 공개, 무작위배정 임상시험(Study 1)에서 평가되었다. <생략>

이 약의 투약 중단을 가져온 이상반응은 12%의 환자에서 발생하였으며 가장 흔한 이상반응은 폐렴 (1%), 심근경색 (0.8%) 및 상기도감염 (0.8%)이었다. 심부전 이상반응의 발생률은 KRd군에서 7% 대비 Rd군에서 4%이었다.

KRd군에서 10% 이상의 비율로 발생한 첫 12주기에서의 이상반응은 표 8과 같다.

표 8. Study 1 의 KRd(20/27 mg/m^2 요법)를 투여받은 환자에서 1~12 주기에 발생한 이상반응 (10% 이상 보고)

기관계별 이상반응	KRd 군 (N = 392) n (%)		Rd 군 (N = 389) n (%)	
	모든 등급	Grade 3 이상	모든 등급	Grade 3 이상
<생략>				

reaction occurred in 33% in the KRd arm *versus* 30% in the Rd arm. Adverse reactions leading to discontinuation of Kyprolis occurred in 12% of patients and the most common reactions included pneumonia (1%), myocardial infarction (0.8%), and upper respiratory tract infection (0.8%). The incidence of cardiac failure events was 7% in the KRd arm *versus* 4% in the Rd arm.

determined from the crude incidence rate reported for each adverse reaction in a dataset of pooled clinical studies (n = 3,878). Within each system organ class and frequency category, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

근골격계 및 결합조직 장애				
근육경련	92 (24)	3 (1)	75 (19)	3 (1)
등 통증	41 (11)	4 (1)	54 (14)	6 (2)
신경계 장애				
기타 분류되지 않는 말초신경병증[b]	43 (11)	7 (2)	39 (10)	4 (1)

<생략>

<생략>

10% 미만으로 발생한 이상반응

<생략>

- **안과장애:** 백내장, 시야흐림
- **위장관장애:** 복통, 상복부통증, 소화불량, 위장관 출혈, 치통<신설>

근골격계 및 결합조직 장애				
근육경련	92 (24)	3 (1)	75 (19)	3 (1)
요통	41 (11)	4 (1)	54 (14)	6 (2)
신경계 장애				
기타 분류되지 않는 말초신경병증[b]	43 (11)	7 (2)	39 (10)	4 (1)

<생략>

<생략>

10% 미만으로 발생한 이상반응

<생략>

- **안과장애:** 백내장, 시야흐림

Table 12: Adverse Reactions (≥ 10%) Occurring in Cycles 1–12 in Patients Who Received KRd (20/27 mg/m² Regimen) in ASPIRE

Adverse Reactions	KRd (N = 392) n (%)		Rd (N = 389) n (%)	
	Any Grade	≥ Grade 3	Any Grade	≥ Grade 3
Blood and Lymphatic System Disorders				
Anemia	138 (35)	53 (14)	127 (33)	47 (12)
Neutropenia	124 (32)	104 (27)	115 (30)	89 (23)
Thrombocytopenia	100 (26)	58 (15)	75 (19)	39 (10)
Gastrointestinal Disorders				
Diarrhea	119 (30)	8 (2)	106 (27)	12 (3)
Constipation	68 (17)	0 (0)	55 (14)	1 (0)
Nausea	63 (16)	1 (0)	43 (11)	3 (1)
General Disorders and Administration Site Conditions				
Fatigue	113 (29)	23 (6)	107 (28)	20 (5)
Pyrexia	93 (24)	5 (1)	64 (17)	1 (0)
Edema peripheral	59 (15)	3 (1)	48 (12)	2 (1)
Asthenia	54 (14)	11 (3)	49 (13)	7 (2)
Infections				
Upper respiratory tract infection	87 (22)	7 (2)	54 (14)	4 (1)
Bronchitis	55 (14)	5 (1)	40 (10)	2 (1)
Viral upper respiratory tract infection	55 (14)	0 (0)	44 (11)	0 (0)
Pneumonia[a]	54 (14)	35 (9)	43 (11)	27 (7)
Metabolism and Nutrition Disorders				
Hypokalemia	78 (20)	22 (6)	35 (9)	12 (3)
Hypocalcemia	55 (14)	10 (3)	39 (10)	5 (1)
Hyperglycemia	43 (11)	18 (5)	33 (9)	15 (4)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders				
Muscle spasms	92 (24)	3 (1)	75 (19)	3 (1)
Back pain	41 (11)	4 (1)	54 (14)	6 (2)
Nervous System Disorders				
Peripheral neuropathies[b]	43 (11)	7 (2)	39 (10)	4 (1)
Psychiatric Disorders				
Insomnia	64 (16)	6 (2)	51 (13)	8 (2)

Adverse Reactions	KRd (N = 392) n (%)		Rd (N = 389) n (%)	
	Any Grade	≥ Grade 3	Any Grade	≥ Grade 3
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders				
Cough[c]	93 (24)	2 (1)	54 (14)	0 (0)
Dyspnea[d]	71 (18)	8 (2)	61 (16)	6 (2)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				
Rash	45 (12)	5 (1)	54 (14)	5 (1)
Vascular Disorders				
Embolic and thrombotic events[e]	49 (13)	16 (4)	23 (6)	9 (2)
Hypertension[f]	41 (11)	12 (3)	15 (4)	4 (1)

KRd = Kyprolis, lenalidomide, and dexamethasone; Rd = lenalidomide and dexamethasone
[a] Pneumonia includes pneumonia and bronchopneumonia.
[b] Peripheral neuropathies includes peripheral neuropathy, peripheral sensory neuropathy, and peripheral motor neuropathy.
[c] Cough includes cough and productive cough.
[d] Dyspnea includes dyspnea and dyspnea exertional.
[e] Embolic and thrombotic events, venous includes deep vein thrombosis, pulmonary embolism, thrombophlebitis superficial, thrombophlebitis, venous thrombosis limb, post thrombotic syndrome, venous thrombosis.
[f] Hypertension includes hypertension, hypertensive crisis.

Adverse Reactions Occurring at a Frequency of < 10%

Description of selected adverse reactions

Cardiac failure, myocardial infarction and myocardial ischaemia

Dyspnoea

Hypertension including hypertensive crises

Thrombocytopenia

Venous thromboembolic events

Hepatic failure

Peripheral neuropathy

• **전신 및 투여부위 장애:** 오한, 주입부 위반응, 다장기부전, 통증 <생략> ***임상검사치 이상*** 병용요법으로 투여받은 KRd군 환자 중 10% 이상에서 보고된 3~4등급 임상검사치 이상은 표 6에 나타내었다. **표 6. 1~12주기에서 Grade 3~4의 임상검사치 이상 (KRd군에서 10%이상 보고됨)** **(레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용에서 20/27 mg/m^{2}요법)** <생략> **1.2) 다발성골수종 환자에 대한 덱사메타손과 이약의 병용요법에서 안전성** 덱사메타손과 이 약의 병용요법에서 이 약의 안전성이 재발성 다발성골수종 환자를 대상으로 <신설>공개, 무작위 임상시험에서 평가되었다<신설>.~~임상시험 투여에 대한 상세사항은 12. 전문가를 위한 정보 2.2항에 기술되어 있다.~~ <신설>	• **위장관장애:** 복통, 상복부통증, 소화불량, 위장관 출혈, 치통, 급성 췌장염 (췌장염 및 급성 췌장염 포함) • **전신 및 투여부위 장애:** 오한, 주입부 위반응, 다장기부전, 통증 <생략> ***임상검사치 이상*** 병용요법으로 투여받은 KRd 군 환자 중 10% 이상에서 보고된 3~4 등급 임상검사치 이상은 표 9 에 나타내었다. **표 9. Study 1의 KRd(20/27 mg/m^{2}요법)를 투여받은 환자에서1~12주기의 Grade 3~4 임상검사치 이상 (10% 이상 보고)** <생략> **1.2) 다발성골수종 환자에 대한 덱사메타손과 이약의 병용요법에서 안전성** 덱사메타손과 이 약의 병용요법에서 이 약의 안전성이 재발성 다발성골수종 환자를 대상으로 2 건의 공개, 무작위 임상시험에서 평가되었다(Study 2 및 Study 3). 상세정보는 12. 전문가를 위한 정보 2.2 항을 참조한다. *Study 2*	• **Eye disorders:** cataract, vision blurred • **Gastrointestinal disorders:** abdominal pain, abdominal pain upper, dyspepsia, gastrointestinal hemorrhage, toothache • **General disorders and administration site conditions:** chills, infusion site reaction, multi-organ failure, pain Table 13 describes Grade 3-4 laboratory abnormalities reported in ASPIRE. **Table 13: Grade 3–4 Laboratory Abnormalities (≥ 10%) in Cycles 1-12 in Patients Who Received KRd (20/27 mg/m^2 Regimen) in ASPIRE** KRd = Kyprolis, lenalidomide, and dexamethasone; Rd = lenalidomide and dexamethasone Kyprolis in Combination with Dexamethasone The safety of Kyprolis in combination with dexamethasone was evaluated in two open-label, randomized trials (ENDEAVOR and A.R.R.O.W.).	*Infusion reaction* *Respiratory tract infections* *Secondary primary malignancies* *Opportunistic infections* *Hepatitis B reactivation* **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES** **5.1 Pharmacodynamic properties** *Kyprolis in combination with lenalidomide and dexamethasone for the treatment of patients with relapsed multiple myeloma – study PX-171-009 (ASPIRE)* *Kyprolis in combination with dexamethasone for the treatment of patients with relapsed multiple myeloma – study 2011-003 (ENDEAVOR)* The safety and efficacy of Kyprolis were evaluated in a phase 3, randomised, open-label, multicentre study of Kyprolis plus dexamethasone (Kd) versus bortezomib plus dexamethasone (Vd). A total of 929 patients with relapsed or refractory multiple myeloma who had received 1 to 3 prior lines of

Laboratory Abnormality	KRd (N = 392) n (%)	Rd (N = 389) n (%)
Decreased lymphocytes	182 (46)	119 (31)
Decreased absolute neutrophil count	152 (39)	141 (36)
Decreased phosphorus	122 (31)	106 (27)
Decreased platelets	101 (26)	59 (15)
Decreased total white blood cell count	97 (25)	71 (18)
Decreased hemoglobin	58 (15)	68 (18)
Increased glucose	53 (14)	30 (8)
Decreased potassium	41 (11)	23 (6)

환자들이 투여 받은 중앙기간 (median duration)은 이 약/덱사메타손(Kd)군에서 48주 및 보르테조밉/덱사메타손(Vd) 군에서 27주이었다.

<생략>

중단하게 된 가장 흔한 <신설>반응은 Kd군에서 심부전 (n = 8, 2%)이며 Vd군에서는 말초 신경병증(n = 22, 5%)이었다.<신설>

흔한 이상반응(≥ 10%)

Kd 군에서 투여 첫 6개월에서 10% 이상 발생한 이상반응을 표 ~~7~~에 나타내었다.

표 ~~7~~. 1~6개월에서 발생한 가장 흔한 이상반응 (Kd군에서 10%이상 보고됨) (덱사메타손과 병용에서 20/56 mg/m²요법)

	Kd (N = 463) n (%)		Vd (N = 456) n (%)	
~~커관계별~~ 이상반응	모든 등급	Grade 3 이상	모든 등급	Grade 3 이상

이 약 20/56 mg/m² 주 2회와 덱사메타손과의 병용요법(Kd)의 안전성은 Study 2에서 평가되었다. 환자들이 투여 받은 중앙기간(median duration)은 이 약/덱사메타손(Kd)군에서 48주 및 보르테조밉/덱사메타손(Vd) 군에서 27주이었다.

<생략>

중단하게 된 가장 흔한 이상반응은 Kd군에서 심부전(n = 8, 2%)이며 Vd군에서는 말초 신경병증(n = 22, 5%)이었다. 심부전 이상반응의 발생률은 Kd군에서 11% 대비 Vd군에서 3%이었다.

Kd 군에서 투여 첫 6개월에서 10% 이상 발생한 이상반응을 표 10에 나타내었다.

표 10. Study 2의 Kd(20/56 mg/m² 요법)를 투여받은 환자에서 1~6개월에 발생한 이상반응 (10% 이상 보고)

기관계별 이상반응	Kd (N = 463) n (%)		Vd (N = 456) n (%)	
	모든 등급	Grade 3 이상	모든 등급	Grade 3 이상

ENDEAVOR

The safety of Kyprolis 20/56 mg/m2 twice weekly in combination with dexamethasone (Kd) was evaluated in ENDEAVOR. Patients received treatment for a median duration of 48 weeks in the Kd arm and 27 weeks in the bortezomib/dexamethasone (Vd) arm.

Discontinuation due to any adverse reaction occurred in 29% in the Kd arm *versus* 26% in the Vd arm. The most frequent adverse reaction leading to discontinuation was cardiac failure in the Kd arm (n = 8, 2%) and peripheral neuropathy in the Vd arm (n = 22, 5%). The incidence of cardiac failure events was 11% in the Kd arm *versus* 3% in the Vd arm.

Adverse reactions in the first 6 months of therapy that occurred at a rate of 10% or greater in the Kd arm are presented in Table 14.

therapy were enrolled and randomised (464 in the Kd arm; 465 in the Vd arm).
This study evaluated Kyprolis at an initial dose of 20 mg/m2, which was increased to 56 mg/m2 on cycle 1, day 8, administered twice weekly for 3 out of 4 weeks as a 30 minute infusion until progression or unacceptable toxicity.
Patients randomised to the Vd arm could receive bortezomib either by the intravenous (n = 108) or subcutaneous (n = 357) route. Patients who had the following were excluded from the study: creatinine clearance rates < 15 mL/min, NYHA Class III to IV congestive heart failure, myocardial infarction within the last 4 months or those with left ventricular ejection fraction (LVEF) < 40%. Study eligibility criteria allowed patients previously treated with carfilzomib (n = 3) or bortezomib (n = 502) to be enrolled as long as patients had at least a partial response (PR) to prior proteasome inhibitor therapy, were not removed from proteasome inhibitor therapy due to toxicity, and had at least a 6-month proteasome inhibitor treatment-free interval from last dose.
The demographics and baseline characteristics for study 2011-003 were well-balanced between the two

	Kd (N = 463) n (%)		Vd (N = 456) n (%)	
기관계별 이상반응	모든 등급	Grade 3 이상	모든 등급	Grade 3 이상
<생략>				

<생략>

10% 미만으로 발생한 이상반응

<생략>

- **안과장애:** 백내장, 시야흐림
- **위장관장애:** 복통, 상복부통증, 소화불량, 위장관출혈, 치통<신설>

	Kd (N = 463) n (%)		Vd (N = 456) n (%)	
기관계별 이상반응	모든 등급	Grade 3 이상	모든 등급	Grade 3 이상
<생략>				

<생략>

10% 미만으로 발생한 이상반응

<생략>

- **안과장애:** 백내장, 시야흐림
- **위장관장애:** 복통, 상복부통증, 소화불량, 위장관 출혈, 치통, 급성 췌장염 (췌장염 및 급성 췌장염 포함)
- **전신 및 투여부위 장애:** 흉통, 오한, 인플루엔자 유사 질환, 주입부위반응 (감염, 통증 및 홍반 포함), 권태감, 통증

Table 14: Adverse Reactions (≥ 10%) Occurring in Months 1–6 in Patients Who Received Kd (20/56 mg/m² Regimen) in ENDEAVOR

Adverse Reactions	Kd (N = 463) n (%)		Vd (N = 456) n (%)	
	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade
Blood and Lymphatic System Disorders				
Anemia	161 (35)	57 (12)	112 (25)	43 (
Thrombocytopenia[a]	125 (27)	45 (10)	112 (25)	64 (
Gastrointestinal Disorders				
Diarrhea	117 (25)	14 (3)	149 (33)	27 (
Nausea	70 (15)	4 (1)	68 (15)	3 (
Constipation	60 (13)	1 (0)	113 (25)	6 (
Vomiting	45 (10)	5 (1)	33 (7)	3 (
General Disorders and Administration Site Conditions				
Fatigue	116 (25)	14 (3)	126 (28)	25 (
Pyrexia	102 (22)	9 (2)	52 (11)	3 (
Asthenia	73 (16)	9 (2)	65 (14)	13 (
Peripheral edema	62 (13)	3 (1)	62 (14)	3 (
Infections				
Upper respiratory tract infection	67 (15)	4 (1)	55 (12)	3 (
Bronchitis	54 (12)	5 (1)	25 (6)	2 (
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders				
Muscle spasms	70 (15)	1 (0)	23 (5)	3 (
Back pain	64 (14)	8 (2)	61 (13)	10 (
Nervous System Disorders				
Headache	67 (15)	4 (1)	39 (9)	2 (
Peripheral neuropathies[b,c]	56 (12)	7 (2)	170 (37)	23 (
Psychiatric Disorders				
Insomnia	105 (23)	5 (1)	116 (25)	10 (
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders				
Dyspnea[d]	128 (28)	23 (5)	69 (15)	8 (
Cough[e]	97 (21)	0 (0)	61 (13)	2 (
Vascular Disorders				
Hypertension[f]	83 (18)	30 (7)	33 (7)	12 (

Kd = Kyprolis and dexamethasone; Vd = bortezomib and dexamethasone
[a] Thrombocytopenia includes platelet count decreased and thrombocytopenia.
[b] Peripheral neuropathies includes peripheral neuropathy, peripheral sensory neuropathy, and peripheral motor neuropathy.
[c] See Clinical Studies (14.2).
[d] Dyspnea includes dyspnea and dyspnea exertional.
[e] Cough includes cough and productive cough.
[f] Hypertension includes hypertension, hypertensive crisis, and hypertensive emergency.

Adverse Reactions Occurring at a Frequency of < 10%

- **Eye disorders:** cataract, vision blurred
- **Gastrointestinal disorders:** abdominal pain, abdominal pain upper, dyspepsia, gastrointestinal hemorrhage, toothache
- **General disorders and administration site conditions:** chest pain, chills, influenza like illness, infusion site reactions (including inflammation, pain, and erythema), malaise, pain

arms, including prior treatment with bortezomib (54%), prior treatment with lenalidomide (38%), lenalidomide refractory (25%), age (65 years, range 30–89 years), gender (51% male), ECOG performance status (45% with performance status 1), high risk genetic mutations, consisting of the genetic subtypes t(4;14) or t(14;16) in 10% or more of screened plasma cells, or deletion 17p in ≥ 20% of plasma cells (23%) unknown-risk genetic mutations, which included subjects with results not collected or not analysed (9%) and baseline ISS stage III disease (24%).

The results of study 2011-003 are summarised in table 8.

Table 8. Summary of efficacy analysis in relapsed multiple myeloma study 2011-003

	Kd Arm (N = 464)	Vd Arm (N = 465)
PFS months median (95% CI)[a]	18.7 (15.6, NE)	9.4 (8.4, 10.4)
HR (95% CI); 1-sided p-value[b]	0.533 (0.44, 0.65); < 0.0001	
Overall survival months median (95% CI)	47.6 (42.5, NE)	40.0 (32.6, 42.3)
HR (95% CI); 1-sided p-value[b]	0.791 (0.65, 0.96); 0.010	
ORR n (%)[a, c]	357 (76.9)	291 (62.6)
≥ CR[d]	58 (12.5)	29 (6.2)
≥ VGPR[e]	252 (54.3)	133 (28.6)
95% CI of ORR	72.8, 80.7	58.0, 67.0
1-sided p-value[b]	< 0.0001	

Kd = Kyprolis plus dexamethasone; Vd = bortezomib and dexamethasone; CI = confidence interval; NE = not estimable; HR = Hazard Ratio; ORR = overall response rate; CR = complete response; VGPR = very good partial response
[a] These endpoints were determined by an Independent Review Committee
[b] Statistically significant
[c] Overall response is defined as achieving a best overall response of PR, VGPR, CR, or sCR
[d] Statistically significant. 1-sided p-value = 0.0005
[e] Statistically significant. 1-sided p-value = 0.0001

(생략)

- **전신 및 투여부위 장애:** 흉통, 오한, 인플루엔자 유사 질환, 주입부위반응(감염, 통증 및 홍반 포함), 권태감, 통증

<생략>

임상검사치 이상

Kd군에서 10% 이상에서 보고된 3~4등급 임상검사치 이상은 표 8에 나타내었다.

표 8. 1~6개월에서 Grade 3~4의 임상검사치 이상 (10%이상에서 보고됨) (덱사메타손과 병용에서 20/56 mg/m^{2}요법)

임상검사치 이상	Kd (N = 463) n (%)	Vd (N = 456) n (%)
림프구감소	249 (54)	180 (40)
요산증가	244 (53)	198 (43)
헤모글로빈 감소	79 (17)	68 (15)
혈소판감소	85 (18)	77 (17)
인 감소	74 (16)	61 (13)
크레아티닌 청소율[a] 감소	65 (14)	49 (11)
칼륨증가	55 (12)	21 (5)

Kd = 이 약 및 덱사메타손; Vd = 보르테조밉 및 덱사메타손

[a] Cockcroft-Gault 공식을 이용하여 계산

<생략>

임상검사치 이상

Kd 군에서 10% 이상에서 보고된 3~4 등급 임상검사치 이상은 표 11 에 나타내었다.

표 11. Study 2의 Kd(20/56 mg/m^{2}요법)를 투여받은 환자에서1~6개월의 Grade 3~4 임상검사치 이상 (10% 이상 보고)

임상검사치 이상	Kd (N = 463) n (%)	Vd (N = 456) n (%)
림프구감소	249 (54)	180 (40)
요산증가	244 (53)	198 (43)
헤모글로빈감소	79 (17)	68 (15)
혈소판감소	85 (18)	77 (17)
인 감소	74 (16)	61 (13)
크레아티닌 청소율[a] 감소	65 (14)	49 (11)
칼륨증가	55 (12)	21 (5)

Kd = 이 약 및 덱사메타손; Vd = 보르테조밉 및 덱사메타손

[a] Cockcroft-Gault 공식을 이용하여 계산

Study 3

이 약과 덱사메타손 병용요법의 안전성은 Study 3 에서 평가되었다. 환자들이 투여받은 중앙기간(median duration)은 Kd 20/70 mg/m^2 주 1 회군에서 38 주 및 Kd 20/27 mg/m^2 주 2 회군에서 29.1 주였다.

Table 15 describes Grade 3–4 laboratory abnormalities reported at a rate of ≥ 10% in the Kd arm.

Table 15: Grade 3–4 Laboratory Abnormalities (≥ 10%) in Months 1–6 in Patients Who Received Kd (20/56 mg/m^2 Regimen) in ENDEAVOR

Laboratory Abnormality	Kd (N = 463) n (%)	Vd (N = 456) n (%)
Decreased lymphocytes	249 (54)	180 (40)
Increased uric acid	244 (53)	198 (43)
Decreased hemoglobin	79 (17)	68 (15)
Decreased platelets	85 (18)	77 (17)
Decreased phosphorus	74 (16)	61 (13)
Decreased creatinine clearance[a]	65 (14)	49 (11)
Increased potassium	55 (12)	21 (5)

Kd = Kyprolis and dexamethasone; Vd = bortezomib and dexamethasone

[a] Calculated using the Cockcroft-Gault formula.

A.R.R.O.W.

The safety of Kyprolis in combination with dexamethasone was evaluated in A.R.R.O.W. Patients received treatment for a median duration of 38

<신설> <br

<신설>

10% 이상 보고)

기관계별 이상반응	주 1회 Kd 20/70 mg/m² (N = 238) n (%)		주 2회 Kd 20/27 mg/m² (N = 235) n (%)	
	모든 등급	Grade 3 이상	모든 등급	Grade 3 이상
혈액 및 림프계 장애				
빈혈 [a]	64 (27)	42 (18)	76 (32)	42 (18)
혈소판감소증 [b]	53 (22)	26 (11)	41 (17)	27 (12)
호중구감소증 [c]	30 (13)	21 (9)	27 (12)	17 (7)
위장관 장애				
설사	44 (19)	2 (1)	47 (20)	3 (1)
구역	34 (14)	1 (< 1)	26 (11)	2 (1)
전신 및 투여부위 장애				
발열	55 (23)	2 (1)	38 (16)	4 (2)
피로	48 (20)	11 (5)	47 (20)	5 (2)
무력증	24 (10)	3 (1)	25 (11)	2 (1)
말초부종	18 (8)	0 (0)	25 (11)	2 (1)
감염증				
기도감염 [d]	70 (29)	7 (3)	79 (34)	7 (3)
폐렴	28 (12)	24 (10)	20 (9)	16 (7)

<신설>

versus 5.1% in the twice weekly Kd 20/27 mg/m2 arm.

Adverse reactions that occurred at a rate of 10% or greater in either Kd arm are presented in Table 16.

Table 16: Adverse Reactions in Patients Who Received Kd (≥ 10% in either Kd Arm) in A.R.R.O.W.

Adverse Reactions	Once weekly Kd 20/70 mg/m² (N = 238) n (%)		Twice weekly Kd 20/27 mg/m² (N = 235) n (%)	
	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3
Blood and Lymphatic System Disorders				
Anemia[a]	64 (27)	42 (18)	76 (32)	42 (18)
Thrombocytopenia[b]	53 (22)	26 (11)	41 (17)	27 (12)
Neutropenia[c]	30 (13)	21 (9)	27 (12)	17 (7)
Gastrointestinal Disorders				
Diarrhea	44 (19)	2 (1)	47 (20)	3 (1)
Nausea	34 (14)	1 (< 1)	26 (11)	2 (1)
General Disorders and Administration Site Conditions				
Pyrexia	55 (23)	2 (1)	38 (16)	4 (2)
Fatigue	48 (20)	11 (5)	47 (20)	5 (2)
Asthenia	24 (10)	3 (1)	25 (11)	2 (1)
Peripheral edema	18 (8)	0 (0)	25 (11)	2 (1)
Infections				
Respiratory tract infection[d]	70 (29)	7 (3)	79 (34)	7 (3)
Pneumonia	28 (12)	24 (10)	20 (9)	16 (7)
Bronchitis	27 (11)	2 (1)	25 (11)	5 (2)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders				
Back pain	28 (12)	2 (1)	28 (12)	4 (2)
Nervous System Disorders				
Headache	25 (11)	1 (< 1)	23 (10)	1 (< 1)
Psychiatric Disorders				
Insomnia	35 (15)	2 (1)	47 (20)	0 (0)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders				
Cough[e]	37 (16)	2 (1)	31 (13)	0 (0)
Dyspnea[f]	28 (12)	1 (< 1)	26 (11)	2 (1)
Vascular Disorders				
Hypertension[g]	51 (21)	13 (6)	48 (20)	12 (5)

Kd = Kyprolis and dexamethasone
[a] Anemia includes anemia, hematocrit decreased, and hemoglobin decreased.
[b] Thrombocytopenia includes platelet count decreased and thrombocytopenia.
[c] Neutropenia includes neutrophil count decreased and neutropenia.
[d] Respiratory tract infection includes respiratory tract infection, lower respiratory tract infection, upper respiratory tract infection, and viral upper respiratory tract infection.
[e] Cough includes cough and productive cough.
[f] Dyspnea includes dyspnea and dyspnea exertional.
[g] Hypertension includes hypertension and hypertensive crisis.

기관지염	27 (11)	2 (1)	25 (11)	5 (2)
근골격계 및 결합조직 장애				
요통	28 (12)	2 (1)	28 (12)	4 (2)
신경계 장애				
두통	25 (11)	1 (< 1)	23 (10)	1 (< 1)
정신과 장애				
불면증	35 (15)	2 (1)	47 (20)	0 (0)
호흡기, 흉부 및 종격 장애				
기침 [e]	37 (16)	2 (1)	31 (13)	0 (0)
호흡곤란 [f]	28 (12)	1 (< 1)	26 (11)	2 (1)
혈관계 장애				
고혈압 [g]	51 (21)	13 (6)	48 (20)	12 (5)

Kd = 이 약 및 덱사메타손

[a] 빈혈은 빈혈, 적혈구용적률 감소 및 헤모글로빈 감소를 포함

[b] 혈소판감소증은 혈소판수 감소 및 혈소판감소증을 포함

[c] 호중구감소증은 호중구수 감소 및 호중구감소증을 포함

[d] 기도 감염은 기도 감염, 하기도감염, 상기도감염 및 바이러스성 상기도감염을 포함

[e] 기침은 기침, 젖은 기침을 포함

[f] 호흡곤란은 호흡곤란, 운동성 호흡곤란을 포함

[g] 고혈압은 고혈압, 고혈압위기를 포함

10% 미만으로 발생한 이상반응

- **혈액 및 림프계 장애:** 열성 호중구감소증, 백혈구감소증, 림프구감소증, 호중구감소증, 혈전성 미세혈관병증
- **심장장애:** 심방세동, 심정지, 심부전, 울혈성심부전, 심근경색, 심근허혈,

Adverse Reactions Occurring at a Frequency of < 10%

• Blood and lymphatic system disorders: febrile neutropenia,

<신설>	심계항진, 심낭삼출, 빈맥 • **귀 및 미로장애:** 이명 • **안과장애:** 백내장, 시야흐림 • **위장관 장애:** 복통, 상복부통증, 변비, 소화불량, 치통, 구토 • **전신 및 투여부위 장애:** 흉통, 오한, 인플루엔자 유사 질환, 주입부위반응(염증, 통증 및 홍반 포함), 권태감, 통증 • **간담도 장애:** 담즙정체, 간부전, 고빌리루빈혈증 • **감염증:** clostridium difficile 대장염, 위장염, 인플루엔자, 폐감염, 비인두염, 비염, 패혈증, 패혈성 쇼크, 요로감염, 바이러스감염 • **대사 및 영양 장애:** 식욕감소, 탈수, 고칼슘혈증, 고혈당, 고칼륨혈증, 고요산혈증, 저알부민혈증, 저칼슘혈증, 저마그네슘혈증, 저나트륨혈증, 저인산혈증, 종양용해증후군 • **근골격계 및 결합조직 장애:** 근경련, 근육약화, 근골격성 흉통, 근골격성 통증, 근육통 • **신경계이상:** 뇌혈관사고, 현기증, 감각이상, 말초 신경병증 • **정신과 장애:** 불안, 섬망 • **신장 및 비뇨계 장애:** 급성 신손상, 신부전, 신기능 장애 • **호흡기, 흉부 및 종격 장애:** 급성호흡곤란증후군, 발성장애, 비출혈, 간질성 폐질환, 입인두통증, 폐렴, 폐출혈, 폐색전증, 폐고혈압, 폐부종, 천명 • **피부 및 피하조직 장애:** 홍반, 다한증, 가려움증, 발진	leukopenia, lymphopenia, neutropenia, thrombotic microangiopathy • **Cardiac disorders:** atrial fibrillation, cardiac arrest, cardiac failure, cardiac failure congestive, myocardial infarction, myocardial ischemia, palpitations, pericardial effusion, tachycardia • **Ear and labyrinth disorders:** tinnitus • **Eye disorders:** cataract, vision blurred • **Gastrointestinal disorders:** abdominal pain, abdominal pain upper, constipation, dyspepsia, toothache, vomiting • **General disorders and administration site conditions:** chest pain, chills, influenza like illness, infusion site reactions (including inflammation, pain, and erythema), malaise, pain • **Hepatobiliary disorders:** cholestasis, hepatic failure, hyperbilirubinemia • **Infections:** clostridium difficile colitis, gastroenteritis, influenza, lung infection, nasopharyngitis, rhinitis, sepsis, septic shock, urinary tract infection, viral infection • **Metabolism and nutrition disorders:** decreased appetite, dehydration, hypercalcemia, hyperglycemia, hyperkalemia, hyperuricemia, hypoalbuminemia, hypocalcemia, hypomagnesemia, hyponatremia, hypophosphatemia, tumor lysis syndrome	

<신설>	• **혈관계 장애:** 심부정맥혈전증, 홍조, 저혈압	• **Musculoskeletal and connective tissue disorders:** muscle spasms, muscular weakness, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal pain, myalgia • **Nervous system disorders:** cerebrovascular accident, dizziness, paresthesia, peripheral neuropathy • **Psychiatric disorders:** anxiety, delirium • **Renal and urinary disorders:** acute kidney injury, renal failure, renal impairment • **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:** acute respiratory distress syndrome, dysphonia, epistaxis, interstitial lung disease, oropharyngeal pain, pneumonitis, pulmonary hemorrhage, pulmonary embolism, pulmonary hypertension, pulmonary edema, wheezing • **Skin and subcutaneous tissue disorders:** erythema, hyperhidrosis, pruritus, rash • **Vascular disorders:** deep vein thrombosis, flushing, hypotension	
<신설>	**1.3) 다발성골수종 환자에 대한 이 약의 정맥내 주입 다라투무맙 및 덱사메타손과의 병용요법에서 안전성** 다라투무맙 및 덱사메타손과 이 약의 병용요법에서 이 약의 안전성이 재발성 다발성골수종 환자를 대상으로 2건의 임상시험에서 평가되었다(Study 4 및 Study 5). 상세정보는 12 전문가를 위한 정보	**Kyprolis in Combination with Intravenous Daratumumab and Dexamethasone** The safety of Kyprolis in combination with intravenous daratumumab and dexamethasone was evaluated in two trials (CANDOR and EQUULEUS).	*Kyprolis in combination with daratumumab and dexamethasone for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma – study 20160275 (CANDOR)* *Kyprolis monotherapy in patients with relapsed and refractory multiple*

<신설>	2.3 항을 참조한다. *Study 4* 이 약 20/56 mg/m^2 주 2 회와 정맥내 주입 다라투무맙 및 덱사메타손과의 병용요법(KdD)의 안전성은 Study 4 에서 평가되었다. 환자들이 이 약을 투여받은 중앙기간(median duration)은 KdD 군에서 58 주, Kd 군에서 40 주였다. 중대한 이상반응은 KdD 군에서 56%, Kd 군에서 46%로 보고되었다. KdD 군에서 Kd 군과 비교하여 가장 흔히 보고된 중대한 이상반응은 폐렴(14% 대비 9%), 발열(4.2% 대비 2.0%), 인플루엔자(3.9% 대비 1.3%), 패혈증(3.9% 대비 1.3%), 빈혈(2.3% 대비 0.7%), 기관지염(1.9% 대비 0%), 설사(1.6% 대비 0%)이었다. 양쪽 시험 치료의 마지막 투여 후 30 일 이내의 치명적 이상반응은 Kd 군에서 153 명 중 5%와 비교하여 KdD 군에서 308 명 중 10%에서 발생하였다. 가장 흔히 발생한 치명적 이상반응(KdD 대비 Kd)은 감염(4.5% 대비 2.6%)이었다. 이 약을 투여받은 환자에서 이상반응으로 인한 영구적 중단은 KdD 군의 21% 대비 Kd 군의 22%에서 발생하였다. 이 약의 중단으로 이어지는 가장 흔한 이상반응은 KdD 군에서 심부전(1.9%) 및 피로(1.9%)였고, Kd 군에서 심부전(2.0%), 고혈압(2.0%) 및 급성 신손상(2.0%)이었다. 이상반응으로 인한 이 약의 일시적 중단은 KdD 군의 71% 대비 Kd 군의 63%에서 발생하였다. 이상반응으로 인한 이 약의 용량 감량은 KdD 군의 25% 대비 Kd 군의 20%에서 발생하였다.	*CANDOR* The safety of Kyprolis 20/56 mg/m2 twice weekly in combination with intravenous daratumumab and dexamethasone (DKd) was evaluated in CANDOR *[see Clinical Studies (14.3)]*. Patients received Kyprolis for a median duration of 58 weeks in the DKd arm and 40 weeks in the Kd arm. Serious adverse reactions were reported in 56% of the patients in the DKd arm and 46% of the patients in the Kd arm. The most frequent serious adverse reactions reported in the DKd arm as compared with the Kd arm were pneumonia (14% *versus* 9%), pyrexia (4.2% *versus* 2.0%), influenza (3.9% *versus* 1.3%), sepsis (3.9% *versus* 1.3%), anemia (2.3% *versus* 0.7%), bronchitis (1.9% *versus* 0%) and diarrhea (1.6% *versus* 0%). Fatal adverse reactions within 30 days of the last dose of any study treatment occurred in 10% of 308 patients in the DKd arm compared with 5% of 153 patients in the Kd arm. The most frequent fatal adverse reaction (DKd versus Kd) was infection 4.5% *versus* 2.6%. Permanent discontinuation due to an adverse reaction in patients who received Kyprolis occurred in 21% of patients in the DKd arm *versus* 22% in	*myeloma* Additional clinical experience has been generated with Kyprolis monotherapy in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. Study PX-171-011 was an open-label randomised phase 3 study (N = 315; exposure to ≥ 3 prior therapies required). Patients enrolled to study PX-171-011 were more heavily pre-treated with lower organ and marrow function as compared to those enrolled in study PX-171-009. PX-171-011 evaluated Kyprolis monotherapy versus a control arm (corticosteroids and cyclophosphamide). The study did not meet its primary efficacy endpoint of demonstrating superiority of Kyprolis monotherapy over the active control arm in overall survival (HR = 0.975 [95% CI: 0.760, 1.249]). PX-171-003A1 was a single-arm phase 2 study (N = 266; exposure to ≥ 2 prior therapies required), which met its primary efficacy endpoint of IRC-assessed ORR (22.9%).

<신설>

이 약의 첫 번째 용량 투여 후 발생한 주입 관련 반응은 KdD 군에서 13% 대비 Kd 군에서 1%였다.

KdD 또는 Kd 군에서 15% 이상 발생한 이상반응을 표 13 에 나타내었다.

표 13. Study 4 의 KdD 또는 Kd(20/56 mg/m^2 요법)를 투여받은 환자에서의 이상반응 (15% 이상 보고)

기관계별 이상반응	주 2 회 KdD (N = 308)		주 2 회 Kd (N = 153)	
	모든 등급 (%)	Grade 3 또는 4 (%)	모든 등급 (%)	Grade 3 또는 4 (%)
전신 및 투여부위 장애				
주입 관련 반응[a]	126 (41)	38 (12)	43 (28)	8 (5)
피로[b]	98 (32)	33 (11)	43 (28)	12 (8)
발열	60 (20)	6 (2)	23 (15)	1 (1)
감염증				
기도 감염[c]	124 (40)[g]	21 (7)	45 (29)	5 (3)
폐렴	55 (18)[g]	41 (13)	19 (12)	13 (9)
기관지염	52 (17)	8 (3)	18 (12)	2 (1)
혈액 및 림프계 장애				
혈소판 감소증[d]	115 (37)	76 (25)	46 (30)	25 (16)

the Kd arm. The most frequent adverse reactions leading to discontinuation of Kyprolis were cardiac failure (1.9%) and fatigue (1.9%) in the DKd arm and cardiac failure (2.0%), hypertension (2.0%) and acute kidney injury (2.0%) in the Kd arm. Interruption of Kyprolis due to adverse reactions occurred in 71% of patients in DKd arm *versus* 63% in the Kd arm. Dose reduction of Kyprolis due to adverse reactions occurred in 25% of patients in DKd arm *versus* 20% in the Kd arm.

Infusion-related reactions that occurred following the first Kyprolis dose was 13% in the DKd arm *versus* 1% in the Kd arm.

Table 17 summarizes the adverse reactions in CANDOR.

Table 17: Adverse Reactions (≥ 15%) in Patients Who Received either DKd or Kd (20/56 mg/m^2 Regimen) in CANDOR

Adverse Reactions	Twice weekly DKd (N = 308)		Twice weekly Kd (N = 153)	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
General Disorders and Administration Site Conditions				
Infusion-related reaction[a]	41	12	28	5
Fatigue[b]	32	11	28	8
Pyrexia	20	1.9	15	0.7
Infections				
Respiratory tract infection[c]	40[g]	7	29	3.3
Pneumonia	18[g]	13	12	9
Bronchitis	17	2.6	12	1.3
Blood and lymphatic system disorders				
Thrombocytopenia[d]	37	25	30	16
Anemia[e]	33	17	31	14
Gastrointestinal Disorders				
Diarrhea	32	3.9	14	0.7
Nausea	18	0	13	0.7
Vascular Disorders				
Hypertension	31	18	28	13

<신설>

<신설>

기관계별 이상반응	주 2 회 KdD (N = 308)		주 2 회 Kd (N = 153)	
	모든 등급 (%)	Grade 3 또는 4 (%)	모든 등급 (%)	Grade 3 또는 4 (%)
빈혈 [e]	101 (33)	51 (17)	48 (31)	22 (14)
위장관 장애				
설사	97 (32)	12 (4)	22 (14)	1 (1)
구역	56 (18)	0 (0)	20 (13)	1 (1)
혈관계 장애				
고혈압	94 (31)	54 (18)	42 (28)	20 (13)
호흡기, 흉부 및 종격 장애				
기침 [f]	63 (21)	0 (0)	32 (21)	0 (0)
호흡곤란	61 (20)	12 (4)	34 (22)	4 (3)
정신과 장애				
불면증	55 (18)	12 (4)	17 (11)	3 (2)
근골격계 및 결합조직 장애				
요통	50 (16)	6 (2)	15 (10)	2 (1)

KdD = 이 약, 다라투무맙 및 덱사메타손, Kd = 이 약 및 덱사메타손

[a] 주입 관련 반응의 발생률은 KdD 또는 Kd 투여 후 1 일 이내에 발생한 주입 반응과 관련된 증상 그룹(고혈압, 발열, 발진, 근육통, 저혈압, 혈압 증가, 두드러기, 급성 신손상, 기관지경련, 안면 부종, 과민반응, 실신, 천명, 안구 소양증, 눈꺼풀 부종, 신부전, 안면 종창 포함)에 기초한다.

Adverse Reactions	Twice weekly DKd (N = 308)		Twice weekly Kd (N = 153)	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders				
Cough[f]	21	0	21	0
Dyspnea	20	3.9	22	2.6
Psychiatric Disorders				
Insomnia	18	3.9	11	2.0
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders				
Back pain	16	1.9	10	1.3

DKd = Kyprolis, daratumumab, and dexamethasone; Kd = Kyprolis and dexamethasone

[a] The incidence of infusion related reactions is based on a group of symptoms (including hypertension, pyrexia, rash, myalgia, hypotension, blood pressure increased, urticaria, acute kidney injury, bronchospasm, face edema, hypersensitivity, rash, syncope, wheezing, eye pruritus, eyelid edema, renal failure, swelling face) related to infusion reactions which occurred within 1 day after DKd or Kd administration.

[b] Fatigue includes fatigue and asthenia.

[c] Respiratory tract infection includes respiratory tract infection, lower respiratory tract infection, upper respiratory tract infection and viral upper respiratory tract infection.

[d] Thrombocytopenia includes platelet count decreased and thrombocytopenia.

[e] Anemia includes anemia, hematocrit decreased and hemoglobin decreased.

[f] Cough includes productive cough and cough.

[g] Includes fatal adverse reactions.

<신설>	[b] 피로는 피로 및 무기력증을 포함 [c] 기도 감염은 기도 감염, 하기도감염, 상기도감염 및 바이러스성 상기도감염을 포함 [d] 혈소판감소증은 혈소판수 감소 및 혈소판감소증을 포함 [e] 빈혈은 빈혈, 적혈구용적률 감소 및 헤모글로빈 감소를 포함 [f] 기침은 젖은 기침 및 기침을 포함 [g] 치명적 이상반응을 포함 *15% 미만으로 발생한 이상반응* • **혈액 및 림프계 장애:** 열성 호중구감소증, 혈전성 혈소판감소자반증 • **심장 장애:** 심방세동, 심정지, 심부전, 심근병증, 심근경색, 심근허혈, 빈맥 • **안과장애:** 백내장 • **위장관장애:** 복통, 위장관 출혈 • **전신 및 투여부위 장애:** 흉통, 권태감 • **감염증:** 위장염, 인플루엔자, 폐감염, 비인두염, 패혈증, 패혈성 쇼크, 요로감염, 바이러스감염 • **실험실 검사:** 알라닌 아미노전이효소 증가, 혈중 크레아티닌 증가, C 반응성 단백질 증가, 박출계수 감소 • **대사 및 영양 장애:** 탈수, 고혈당, 고칼륨혈증, 저칼륨혈증, 저나트륨혈증, 종양용해증후군 • **근골격 및 결합조직 장애:** 사지 통증 • **신경계이상:** 뇌혈관사고, 두개내출혈, 가역성 후두부 뇌병증 증후군, 말초신경병증 • **정신과 장애:** 불안	*Adverse Reactions Occurring at a Frequency of < 15%* • **Blood and lymphatic system disorders:** febrile neutropenia, thrombotic thrombocytopenic purpura • **Cardiac disorders:** atrial fibrillation, cardiac arrest, cardiac failure, cardiomyopathy, myocardial infarction, myocardial ischemia, tachycardia • **Eye disorders:** cataract • **Gastrointestinal disorders:** abdominal pain, gastrointestinal hemorrhage • **General disorders and administration site conditions:** chest pain, malaise • **Infections:** gastroenteritis, influenza, lung infection, nasopharyngitis, sepsis, septic shock, urinary tract infection, viral infection • **Investigations:** alanine aminotransferase increased, blood creatinine increased, C-reactive protein increased, ejection fraction decreased • **Metabolism and nutrition disorders:** dehydration, hyperglycemia, hyperkalemia, hypokalemia, hyponatremia, tumor lysis syndrome • **Musculoskeletal and connective tissue disorders:** pain in extremity • **Nervous system disorders:** cerebrovascular accident, intracranial	

<신설>	• **신장 및 비뇨계 장애:** 급성 신손상, 신부전, 신기능 장애 • **호흡기, 흉부 및 종격 장애:** 급성호흡부전, 비출혈, 간질성 폐질환, 폐렴, 폐색전증, 폐고혈압, 폐부종 • **피부 및 피하조직 장애:** 발진 • **혈관계 장애:** 심부정맥혈전증, 고혈압위기 *Study 5* 이 약 20/70 mg/m^2 주 1 회와 다라투무맙 및 덱사메타손과의 병용요법(KdD)의 안전성은 Study 5 에서 평가되었다. 환자들은 이 약을 중앙기간(median duration) 66 주 동안 투여받았다. 중대한 이상반응은 48%의 환자에서 보고되었다. 가장 흔히 보고된 중대한 이상반응은 폐렴(4.7%), 상기도감염(4.7%), 기저세포암종(4.7%), 인플루엔자(3.5%), 전신적 건강 악화(3.5%), 고칼슘혈증(3.5%)이었다. 시험 치료의 마지막 투여 후 30 일 이내의 치명적 이상반응은 전신적 건강 악화, 폐아스페르길루스증의 이차성 다장기부전 및 질병 진행으로 사망한 환자의 3.5%에서 발생하였다. 이 약의 중단은 19%의 환자에서 발생하였다. 중단으로 이어진 가장 흔한 이상반응은 무기력증(2%)이었다. 이상반응으로 인한 이 약	hemorrhage, posterior reversible encephalopathy syndrome, peripheral neuropathy • **Psychiatric disorders:** anxiety • **Renal and urinary disorders:** acute kidney injury, renal failure, renal impairment • **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:** acute respiratory failure, epistaxis, interstitial lung disease, pneumonitis, pulmonary embolism, pulmonary hypertension, pulmonary edema • **Skin and subcutaneous tissue disorders:** rash • **Vascular disorders:** deep vein thrombosis, hypertensive crisis *EQUULEUS* The safety of Kyprolis 20/70 mg/m2 once weekly in combination with daratumumab and dexamethasone (DKd) was evaluated in EQUULEUS. Patients received Kyprolis for a median duration of 66 weeks. Serious adverse reactions were reported in 48% of patients. The most frequent serious adverse reactions reported were pneumonia (4.7%), upper respiratory tract infection (4.7%), basal cell carcinoma (4.7%), influenza (3.5%), general physical health deterioration (3.5%) and hypercalcemia (3.5%). Fatal adverse reactions within	

<신설>

의 일시적 중단은 77%의 환자에서 발생하였다. 이상반응으로 인한 이 약의 용량 감량은 KdD 군 환자의 31%에서 발생하였다.
이 약의 첫 번째 용량 투여 후 주입 관련 반응은 11%에서 발생하였다. Study 5 에서 폐고혈압 이상반응이 4.7%의 환자에서 보고되었다.

KdD 군에서 15% 이상 발생한 이상반응을 표 14 에 나타내었다.

표 14. Study 5 의 KdD (20/70 mg/m^2 요법)를 투여받은 환자에서의 이상반응 (15% 이상 보고)

기관계별 이상반응	주 1 회 KdD (N = 85)	
	모든 등급 (%)	Grade 3 또는 4 (%)
혈액 및 림프계 장애		
혈소판감소증[a]	58 (68)	27 (32)
빈혈[b]	44 (52)	18 (21)
호중구감소증[c]	26 (31)	18 (21)
림프구감소증[d]	25 (29)	21 (25)
전신 및 투여부위 장애		
피로[e]	46 (54)	15 (18)
주입 관련 반응[f]	45 (53)	10 (12)
발열	31 (37)	1 (1)
감염증		
기도 감염[g]	45 (53)	3 (4)
기관지염	16 (19)	0 (0)
비인두염	15 (18)	0 (0)

30 days of the last dose of any study treatment occurred in 3.5% of patients who died of general physical health deterioration, multi-organ failure secondary to pulmonary aspergillosis, and disease progression.
Discontinuation of Kyprolis occurred in 19% of patients. The most frequent adverse reaction leading to discontinuation was asthenia (2%). Interruption of Kyprolis due to adverse reactions occurred in 77% of patients. Dose reduction of Kyprolis due to adverse reactions occurred in 31% of patients in DKd.
Infusion-related reactions that occurred following the first Kyprolis dose was 11%. Pulmonary hypertension adverse reactions were reported in 4.7% of patients in EQUULEUS.
Table 18 summarizes the adverse reactions in EQUULEUS.

기관계별 이상반응	주 1회 KdD (N = 85)	
	모든 등급 (%)	Grade 3 또는 4 (%)
인플루엔자	14 (17)	3 (4)
위장관 장애		
구역	36 (42)	1 (1)
구토	34 (40)	1 (1)
설사	32 (38)	2 (2)
변비	14 (17)	0 (0)
호흡기, 흉부 및 종격 장애		
호흡곤란	30 (35)	3 (4)
기침[h]	28 (33)	0 (0)
혈관계 장애		
고혈압	28 (33)	17 (20)
정신과 장애		
불면증	28 (33)	4 (5)
신경계 장애		
두통	23 (27)	1 (1)
근골격계 및 결합조직 장애		
요통	21 (25)	0 (0)
사지 통증	13 (15)	0 (0)

KdD = 이 약, 다라투무맙 및 덱사메타손, Kd = 이 약 및 덱사메타손

[a] 혈소판감소증은 혈소판수 감소 및 혈소판감소증을 포함

[b] 빈혈은 빈혈, 적혈구용적률 감소 및 헤모글로빈 감소를 포함

[c] 호중구감소증은 호중구수 감소 및 호중구감소증을 포함

[d] 림프구감소증은 림프구수 감소 및 림프구감소증을 포함

[e] 피로는 피로 및 무기력증을 포함

[f] 주입 관련 반응의 발생률은 KdD 투여 후 1일 이내에 발생한 주입 반응과 관련된 증상 그룹(고혈압, 발열, 발진, 근육통, 저혈압, 혈압 증가, 두드러기, 급

Table 18: Adverse Reactions (≥ 15%) in Patients Who Received DKd (20/70 mg/m² Regimen) in EQUULEUS

Adverse Reactions	Once weekly DKd (N = 85)	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Blood and Lymphatic System Disorders		
Thrombocytopenia[a]	68	32
Anemia[b]	52	21
Neutropenia[c]	31	21
Lymphopenia[d]	29	25
General Disorders and Administration Site Conditions		
Fatigue[e]	54	18
Infusion-related reaction[f]	53	12
Pyrexia	37	1.2
Infections		
Respiratory tract infection[g]	53	3.5
Bronchitis	19	0
Nasopharyngitis	18	0
Influenza	17	3.5
Gastrointestinal Disorders		
Nausea	42	1.2
Vomiting	40	1.2
Diarrhea	38	2.4
Constipation	17	0
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders		
Dyspnea	35	3.5
Cough[h]	33	0
Vascular Disorders		
Hypertension	33	20
Psychiatric Disorders		
Insomnia	33	4.7
Nervous System Disorders		
Headache	27	1.2
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders		
Back pain	25	0
Pain in extremity	15	0

DKd = Kyprolis, daratumumab, and dexamethasone; Kd = Kyprolis and dexamethasone

[a] Thrombocytopenia includes platelet count decreased and thrombocytopenia.

[b] Anemia includes anemia, hematocrit decreased and hemoglobin decreased.

[c] Neutropenia includes neutrophil count decreased and neutropenia.

[d] Lymphopenia includes lymphocyte count decreased and lymphopenia

[e] Fatigue includes fatigue and asthenia.

[f] The incidence of infusion related reactions is based on a group of symptoms (including hypertension, pyrexia, rash, myalgia, hypotension, blood pressure increased, urticaria, acute kidney injury, bronchospasm, face edema, hypersensitivity, rash, syncope, wheezing, eye pruritus, eyelid edema, renal failure, swelling face) related to infusion reactions which occurred within 1 day after DKd administration.

[g] Respiratory tract infection includes respiratory tract infection, lower respiratory tract infection, upper respiratory tract infection and viral upper respiratory tract infection.

[h] Cough includes productive cough and cough.

	성 신손상, 기관지경련, 안면 부종, 과민반응, 실신, 천명, 안구 소양증, 눈꺼풀 부종, 신부전, 안면 종창 포함)에 기초한다. [g] 기도 감염은 기도 감염, 하기도감염, 상기도감염 및 바이러스성 상기도감염을 포함 [h] 기침은 젖은 기침 및 기침을 포함 ***15% 미만으로 발생한 이상반응*** • **혈액 및 림프계 장애:** 열성 호중구감소증, 혈전성 미세혈관병증 • **심장장애:** 심부전, 심근허혈 • **위장관장애:** 복통 • **전신 및 투여부위 장애: 다발성 장기부전 증후군** • **감염증:** 폐렴, 패혈증, 패혈성 쇼크 • **대사 및 영양 장애:** 탈수, 고칼슘혈증 • **신장 및 비뇨계 장애:** 급성 신손상, 신부전, 신기능 장애 • **호흡기, 흉부 및 종격 장애:** 폐색전증, 폐고혈압 • **혈관계 장애:** 저혈압	*Adverse Reactions Occurring at a Frequency of < 15%* • **Blood and lymphatic system disorders:** febrile neutropenia, thrombotic microangiopathy • **Cardiac disorders:** cardiac failure, myocardial ischemia • **Gastrointestinal disorders:** abdominal pain • **General disorders and administration site conditions:** multiple organ dysfunction syndrome • **Infections:** pneumonia, sepsis, septic shock • **Metabolism and nutrition disorders:** dehydration, hypercalcemia • **Renal and urinary disorders:** acute kidney injury, renal failure, renal impairment • **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:** pulmonary embolism, pulmonary hypertension • **Vascular disorders:** hypotension	

2) 시판 후 경험 <신설>다음과 같은 ~~추가의~~ 이상반응이 ~~시판 후 경험에서 보고~~되었다. 심근병증, B형 간염 바이러스 (HBV) 재활성화, 용혈요독증후군 (HUS), 위장관 천공, 심낭염, 대상포진, 착란 상태, 거대세포바이러스 감염(맥락망막염, 폐렴, 소장대장염, 바이러스 혈증 포함)<신설>의 반응들은 불특정 규모의 집단에서 자발적으로 보고되므로 사용빈도 또는 약물 노출과의 인과관계를 추정하는 것이 항상 가능한 것은 아니다.	**2) 시판 후 경험** 이 약의 허가 후 사용에서 다음과 같은 이상반응이 확인되었다. 심근병증, B형 간염 바이러스 (HBV) 재활성화, 용혈요독증후군 (HUS), 위장관 천공, 심낭염, 대상포진, 착란 상태, 거대세포바이러스 감염(맥락망막염, 폐렴, 소장대장염, 바이러스 혈증 포함) 및 장폐색의 반응들은 불특정 규모의 집단에서 자발적으로 보고되므로 사용빈도 또는 약물 노출과의 인과관계를 추정하는 것이 항상 가능한 것은 아니다.	**6.2 Postmarketing Experience** The following adverse reactions have been identified during postapproval use of Kyprolis. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure: hemolytic uremic syndrome (HUS), hepatitis B virus reactivation, gastrointestinal perforation, pericarditis, and cytomegalovirus infection, including chorioretinitis, pneumonitis, enterocolitis, viremia, and intestinal obstruction.	
3. 일반적 주의 **1) 심장독성** 이 약 투여에 따른 심부전 (예, 울혈성심부전, 폐부종, 박출계수감소), ~~재한~~심장근육병증, 심근허혈 및 심근경색의 새로운 발생 또는 사망을 포함한 기존 질환의 악화가 발생하였다. 몇몇의 반응은 정상적 베이스라인 심실기능을 보이는 환자에게서 발생하였다. 이 약에 대한 임상시험에서 이러한 반응들은 보통 이 약 치료 주기 전반에 걸쳐 발생하였다. 심정지로 인한 사망은 이 약 투여 당일에 발생하였	**3. 일반적 주의** **1) 심장독성** 이 약 투여에 따른 심부전 (예, 울혈성심부전, 폐부종, 박출계수감소), 심근병증, 심근허혈 및 심근경색의 새로운 발생 또는 사망을 포함한 기존 질환의 악화가 발생하였다. 몇몇의 반응은 정상적 베이스라인 심실기능을 보이는 환자에게서 발생하였다. 이 약에 대한 임상시험에서 이러한 반응들은 보통 이 약 치료 주기 전반에 걸쳐 발생하였다. 심정지로 인한 사망은 이 약 투여 당일에 발생하였다. 병용요법에 대한 무작위, 공개, 다기관 임상시험에서 심부전 이상반응 발생률은 8%였고, 부정맥 이상반응 발생률도 8%(이의 대부분은 심방세동 및 동성빈맥)였다.	**5 WARNINGS AND PRECAUTIONS** **5.1 Cardiac Toxicities** New onset or worsening of pre-existing cardiac failure (e.g., congestive heart failure, pulmonary edema, decreased ejection fraction), cardiomyopathy, myocardial ischemia, and myocardial infarction including fatalities have occurred following administration of Kyprolis. Some events occurred in patients with normal baseline ventricular function. In clinical studies with Kyprolis, these events occurred throughout the course of Kyprolis therapy. Death due to cardiac arrest has occurred within one day of	**4.4 Special warnings and precautions for use** Cardiac disorders New or worsening cardiac failure (e.g. congestive cardiac failure, pulmonary oedema, decreased ejection fraction), myocardial ischaemia and infarction have occurred following administration of Kyprolis. Death due to cardiac arrest has occurred within a day of Kyprolis administration and fatal outcomes have been reported with cardiac failure and myocardial infarction. For potential dose-related effects, see section 4.8. While adequate hydration is required

다. <신설> ~~레날리도마이드 및 덱사메타손과의 아약의 병용요법(KRd) 대비 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법(Rd)을 평가하기 위한 무작위, 공개 다기관 임상시험에서 심부전의 발생은 KRd 군에서 7%, Rd 군에서 4% 였다. 덱사메타손과이 약의 병용요법(Kd) 대비 보르테조밉과 덱사메타손 병용요법 (Vd)에 대한 무작위, 공개, 다기관 임상시험에서 심부전 반응의 발생은 Kd 군에서 11%, Vd 군에서 3% 였다.~~ 심부전 또는 심근허혈의 임상적 징후 또는 증상에 대해 환자를 모니터링한다. 심독성이 의심된다면 즉시 평가한다. ~~Grade~~ 3 또는 4<신설>의 심장관련 이상반응에 대해 회복 시까지 이 약의 투여를 중지하고 이익/위험 평가를 기반으로 1용량 수준으로 감량하여 투여 재개를 고려한다. <생략> **2) 급성신부전** 이 약을 투여 받은 환자에서 급성신부전 사례가 발생하였다. 몇몇 사례는 치명적이었다. ~~신부전 이상반응~~ (신부전포함)~~은~~ 이 약을 투여받은 환자의 약 ~~11~~%에서 발생하였다. <생략>	심부전 또는 심근허혈의 임상적 징후 또는 증상에 대해 환자를 모니터링한다. 심독성이 의심된다면 즉시 평가한다. 3 또는 4 등급의 심장관련 이상반응에 대해 회복 시까지 이 약의 투여를 중지하고 이익/위험 평가를 기반으로 1 용량 수준으로 감량하여 투여 재개를 고려한다. <생략> **2) 급성신부전** 이 약을 투여 받은 환자에서 급성신부전 사례가 발생하였다. 몇몇 사례는 치명적이었다. 신장기능저하(신부전포함)는 이 약을 투여받은 환자의 약 9%에서 발생하였다. <생략> **4) 폐독성** 급성호흡곤란증후군 (ARDS) 및 급성호흡부전은 이 약을 투여받은 환자의 약 2%	Kyprolis administration. In randomized, open-label, multicenter trials for combination therapies, the incidence of cardiac failure events was 8% and that of arrythmias was 8% (majority of which were atrial fibrillation and sinus tachycardia) Monitor patients for clinical signs or symptoms of cardiac failure or cardiac ischemia. Evaluate promptly if cardiac toxicity is suspected. Withhold Kyprolis for Grade 3 or 4 cardiac adverse reactions until recovery and consider whether to restart Kyprolis at 1 dose level reduction based on a benefit/risk assessment **5.2 Acute Renal Failure** Cases of acute renal failure have occurred in patients receiving Kyprolis. Some of these events have been fatal. Renal insufficiency (including renal failure) has occurred in approximately 9% of patients who received Kyprolis. **5.4 Pulmonary Toxicity** Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and acute respiratory failure have occurred in approximately 2% of	prior to dosing in cycle 1, all patients should be monitored for evidence of volume overload, especially patients at risk for cardiac failure. The total volume of fluids may be adjusted as clinically indicated in patients with baseline cardiac failure or who are at risk forcardiac failure (see section 4.2). Stop Kyprolis for grade 3 or 4 cardiac events until recovery and consider whether to restart Kyprolis at 1 dose level reduction based on a benefit/risk assessment (see section 4.2). The risk of cardiac failure is increased in elderly patients (≥ 75 years). The risk of cardiac failure is also increased in Asian patients. Electrocardiographic changes There have been cases of QT interval prolongation reported in clinical studies. An effect of Kyprolis on QT interval cannot be excluded (see section 5.1). Pulmonary toxicity Acute respiratory distress syndrome (ARDS), acute respiratory failure, and acute diffuse infiltrative pulmonary disease such as pneumonitis and

4) 폐독성 급성 호흡곤란 증후군 (ARDS),<신설> ~~급성 호흡기능상실<신설>,~~폐렴 및 간질성 폐질환과 같은 급성 미만성 침윤성 폐질환이 이 약을 투여 받은 환자의 약 ~~1~~%에서 발생하였으며 몇몇 증례에서는 치명적이었다. 약물유도 폐독성인 경우, 이 약의 투여를 중지해야 한다.	에서 발생하였다. 추가로 폐렴 및 간질성 폐질환과 같은 급성 미만성 침윤성 폐질환이 이 약을 투여 받은 환자의 약 2%에서 발생하였으며 몇몇 증례에서는 치명적이었다. 약물유도 폐독성인 경우, 이 약의 투여를 중지해야 한다.	patients who received Kyprolis. In addition, acute diffuse infiltrative pulmonary disease, such as pneumonitis and interstitial lung disease, occurred in approximately 2% of patients who received Kyprolis. Some events were fatal. In the event of drug-induced pulmonary toxicity, discontinue Kyprolis.	interstitial lung disease have occurred in patients receiving Kyprolis. Some of these events have been fatal. Evaluate and stop Kyprolis until resolved and consider whether to restart Kyprolis based on a benefit/risk assessment (see section 4.2).
5) 폐동맥고혈압 폐동맥고혈압은 이 약을 투여 받은 환자의 약 ~~1~~%에서 보고되었으며 환자의 1% 미만이 3등급 또는 그 이상에 해당하였다. 심장 영상 또는 지시되는 다른 검사들을 통하여 평가해야 한다. 폐동맥고혈압이 해소되거나 베이스라인으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 중지하고 이익/위험 평가를 기반으로 투여 재개를 고려한다.	**5) 폐동맥고혈압** 폐동맥고혈압은 이 약을 투여 받은 환자의 약 2%에서 보고되었으며 환자의 1% 미만이 3등급 또는 그 이상에 해당하였다. 심장 영상 또는 지시되는 다른 검사들을 통하여 평가해야 한다. 폐동맥고혈압이 해소되거나 베이스라인으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 중지하고 이익/위험 평가를 기반으로 투여 재개를 고려한다.	**5.5 Pulmonary Hypertension** Pulmonary arterial hypertension was reported in approximately 2% of patients who received Kyprolis, with Grade 3 or greater in less than 1%. Evaluate with cardiac imaging and/or other tests as indicated. Withhold Kyprolis for pulmonary hypertension until resolved or returned to baseline and consider whether to restart Kyprolis based on a benefit/risk assessment.	Pulmonary hypertension Pulmonary hypertension has been reported in patients treated with Kyprolis. Some of these events have been fatal. Evaluate as appropriate. Stop Kyprolis for pulmonary hypertension until resolved or returned to baseline and consider whether to restart Kyprolis based on a benefit/risk assessment (see section 4.2).
6) 호흡곤란 호흡곤란은 이 약을 투여 받은 환자의 ~~31~~%에서 보고되었으며 환자의 ~~5~~%가 3등급 이상에 해당하였다. 심부전 및 폐증후군을 포함하는 심폐조건을 제외하여 호흡곤란을 평가한다. 3등급 또는 4등급의 호흡곤란이 해소되거나 베이스라인으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 중지하고 이익/위험 평가를 기반으로 투여 재개를 고려한다.	**6) 호흡곤란** 호흡곤란은 이 약을 투여 받은 환자의 25%에서 보고되었으며 환자의 4%가 3등급 이상에 해당하였다. 심부전 및 폐증후군을 포함하는 심폐조건을 제외하여 호흡곤란을 평가한다. 3등급 또는 4등급의 호흡곤란이 해소되거나 베이스라인으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 중지하고 이익/위험 평가를 기반으로 투여 재개를 고려한다.	**5.6 Dyspnea** Dyspnea was reported in 25% of patients treated with Kyprolis, with Grade 3 or greater in 4%. Evaluate dyspnea to exclude cardiopulmonary conditions including cardiac failure and pulmonary syndromes. Stop Kyprolis for Grade 3 or 4 dyspnea until resolved or returned to baseline. Consider whether to restart Kyprolis based on a benefit/risk	Dyspnoea Dyspnoea was commonly reported in patients treated with Kyprolis. Evaluate dyspnoea to exclude cardiopulmonary conditions including cardiac failure and pulmonary syndromes. Stop Kyprolis for grade 3 and 4 dyspnoea until resolved or returned to baseline and consider whether to restart Kyprolis based on a benefit/risk assessment

로 회복될 때까지 이 약의 투여를 중지하고 이익/위험 평가를 기반으로 투여 재개를 고려한다. **7) 고혈압** 고혈압위기 및 고혈압성 응급증을 포함하는 고혈압이 이 약을 투여 받은 환자에서 관찰되었다. KRd 대비 Rd에서 이 약을 평가하기 위한 무작위, 공개, 다기관 임상시험에서 고혈압 발생률은 KRd 군에서 17%, Rd 군에서 9% 였다. <신설>Kd 대비 Vd 군에 대한 무작위, 공개, 다기관 임상시험에서 고혈압 발생율은 Kd 군에서 34%, Vd 군에서 11% 였다. <신설> 몇몇 증례에서는 치명적이었다. <생략> **8) 정맥혈전증** 정맥 혈전색전증 (심부정맥혈전증 및 폐색전증을 포함)이 이 약을 투여 받은 환자에서 관찰되었다. KRd 대비 Rd 군 평가의 무작위, 공개, 다기관 임상시험(양쪽 군에서 항응고요법이 사용됨)에서 첫 12주기에서의 정맥 혈전색전증의 발생율은 이 약 KRd군에서 13%, Rd군에서 6% 였다. <신설>Kd 대비 Vd에 대한 무작위, 공개, 다기관 임상시험의 첫 1~6개월에서의 정맥 혈전색전증의 발생율은 Kd군에서 9%, Vd 군에서 2%였다.	**7) 고혈압** 고혈압위기 및 고혈압성 응급증을 포함하는 고혈압이 이 약을 투여 받은 환자에서 관찰되었다. KRd 대비 Rd에서 이 약을 평가하기 위한 무작위, 공개, 다기관 임상시험에서 고혈압 발생률은 KRd 군에서 17%, Rd 군에서 9% 였다. 주 2회 Kd 대비 Vd 군에 대한 무작위, 공개, 다기관 임상시험에서 고혈압 발생률은 Kd 군에서 34% 대비 Vd 군에서 11%였다. 주2회 KdD 대비 주 2회 Kd를 평가하기 위한 무작위, 공개, 다기관 임상시험에서 고혈압 발생률은 KdD군에서 31% 대비 Kd군에서 27%였다. 몇몇 증례에서는 치명적이었다. <생략> **8) 정맥혈전증** 정맥 혈전색전증 (심부정맥혈전증 및 폐색전증을 포함)이 이 약을 투여 받은 환자에서 관찰되었다. KRd 대비 Rd 군 평가의 무작위, 공개, 다기관 임상시험(양쪽 군에서 항응고요법이 사용됨)에서 첫 12주기에서의 정맥 혈전색전증의 발생율은 이 약 KRd군에서 13%, Rd군에서 6% 였다. 주 2회 Kd 대비 Vd에 대한 무작위, 공개, 다기관 임상시험의 첫 1~6개월에서의 정맥 혈전색전증의 발생률은 Kd군에서 9% 대비 Vd군에서 2%였다. 덱사메타손, 레날리도마이드 및 덱사메타손, 또는 정맥내 주입 다라투무맙 및 덱	assessment **5.7 Hypertension** Hypertension, including hypertensive crisis and hypertensive emergency, has been observed with Kyprolis. In ASPIRE, the incidence of hypertension events was 17% in the KRd arm *versus* 9% in the Rd arm. In ENDEAVOR, the incidence of hypertension events was 34% in the Kd arm *versus* 11% in the Vd arm. In CANDOR, the incidence of hypertension events was 31% in the DKd arm *versus* 27% in the Kd arm. Some of these events have been fatal. **5.8 Venous Thrombosis** Venous thromboembolic events (including deep venous thrombosis and pulmonary embolism) have been observed with Kyprolis. In ASPIRE, with thromboprophylaxis used in both arms, the incidence of venous thromboembolic events in the first 12 cycles was 13% in the KRd arm *versus* 6% in the Rd arm. In ENDEAVOR, the incidence of venous thromboembolic events in months 1-6 was 9% in the Kd arm *versus* 2% in the Vd arm. With Kyprolis monotherapy, the incidence of venous thromboembolic events was 2%. Provide thromboprophylaxis for patients	Hypertension Hypertension, including hypertensive crisis and hypertensive emergency, has been observed with Kyprolis. Some of these events have been fatal. It is recommended to control hypertension prior to starting and during treatment. All patients should be routinely evaluated for hypertension while on Kyprolis and treated as needed. If the hypertension cannot be controlled, the Kyprolis dose should be reduced. <생략> Acute renal failure Cases of acute renal failure have been reported in patients who received Kyprolis. Some of these events have been fatal. Acute renal failure was reported more frequently in patients with advanced relapsed and refractory multiple myeloma who received Kyprolis monotherapy. In phase 3 clinical studies the incidence of adverse events of acute renal failure was higher in subjects with lower baseline creatinine clearance than that among subjects with higher baseline creatinine clearance. Creatinine clearance was stable over time for the majority of patients. Renal function should be monitored at least monthly or in accordance with accepted clinical

덱사메타손 또는 레날리도마이드 및 덱사메타손과<신설> 이 약의 병용요법을 투여받은 환자들에게 항응고요법이 권장된다. 항응고요법은 환자들의 기저위험의 평가를 기반으로 시행되어야 한다. 혈전증 위험과 관련한 경구피임 또는 호르몬 피임제를 사용하는 환자들은 덱사메타손 또는 레날리도마이드 및 덱사메타손<신설>과 이 약의 병용요법을 실시하는 동안 효과적인 대체피임방법을 고려해야 한다. **9) 주입<신설>반응** 이 약을 투여받은 환자에서 생명을 위협하는 반응을 포함한 주입 <신설>반응이 발생하였다. 증상 및 징후는 열, 오한, 관절통, 근육통, 안면홍조, 안면부종, 후두부종, 구토, 쇠약, 호흡곤란, 저혈압, 실신, 가슴통증 또는 협심증이었다. 이러한 반응은 이 약의 투여 직후부터 24시간까지 발생할 수 있다. 주입<신설>반응의 발생이나 강도의 감소를 위해 이 약 투여 전에 덱사메타손을 투여한다. ~~환자에게 위험성 및 증상에 대한 정보를 알려야 하며 주입 반응 증상이 발생한 경우 의사에게 즉시 연락하도록 한다.~~ <생략>	사메타손과 이 약의 병용요법을 투여받은 환자들에게 항응고요법이 권장된다. 항응고요법은 환자들의 기저위험의 평가를 기반으로 시행되어야 한다. 혈전증 위험과 관련한 경구피임 또는 호르몬 피임제를 사용하는 환자들은 덱사메타손, 레날리도마이드 및 덱사메타손, 또는 정맥내 주입 다라투무맙 및 덱사메타손과 이 약의 병용요법을 실시하는 동안 효과적인 대체피임방법을 고려해야 한다. **9) 주입 관련 반응** 이 약을 투여받은 환자에서 생명을 위협하는 반응을 포함한 주입 관련 반응이 발생하였다. 증상 및 징후는 열, 오한, 관절통, 근육통, 안면홍조, 안면부종, 후두부종, 구토, 쇠약, 호흡곤란, 저혈압, 실신, 가슴통증 또는 협심증이었다. 이러한 반응은 이 약의 투여 직후부터 24 시간까지 발생할 수 있다. 주입 관련 반응의 발생이나 강도의 감소를 위해 이 약 투여 전에 덱사메타손을 투여한다. <생략> **11) 혈소판감소증** 이 약은 각 28 일 주기 중 8 일 또는 15 일 사이에 혈소판 수치가 최저로 되어 혈	being treated with Kyprolis in combination with lenalidomide and dexamethasone; with dexamethasone; or with intravenous daratumumab and dexamethasone. Select the thromboprophylaxis regimen based the patient's underlying risks. For patients using oral contraceptives or hormonal contraception associated with a risk of thrombosis, consider non-hormonal contraception during treatment when Kyprolis is administered in combination **5.9 Infusion-Related Reactions** Infusion-related reactions, including life-threatening reactions, have occurred in patients receiving Kyprolis. Signs and symptoms include fever, chills, arthralgia, myalgia, facial flushing, facial edema, laryngeal edema, vomiting, weakness, shortness of breath, hypotension, syncope, chest tightness, or angina. These reactions can occur immediately following or up to 24 hours after administration of Kyprolis. Administer dexamethasone prior to Kyprolis to reduce the incidence and severity of infusion-related reactions **5.11 Thrombocytopenia** Kyprolis causes thrombocytopenia with platelet nadirs observed between Day	practice guidelines, particularly in patients with lower baseline creatinine clearance. Reduce or stop dose as appropriate (see section 4.2). Tumour lysis syndrome (생략) Infusion reactions Infusion reactions, including life-threatening reactions, have been reported in patients who received Kyprolis. Symptoms may include fever, chills, arthralgia, myalgia, facial flushing, facial oedema, vomiting, weakness, shortness of breath, hypotension, syncope, chest tightness, or angina. These reactions can occur immediately following or up to 24 hours after administration of Kyprolis. Dexamethasone should be administered prior to Kyprolis to reduce the incidence and severity of reactions (see section 4.2). Haemorrhage and thrombocytopenia Cases of haemorrhage (e.g. gastrointestinal, pulmonary and intracranial haemorrhage) have been reported in patients treated with Kyprolis, often associated with thrombocytopenia. Some of these events have been fatal (see section 4.8). Kyprolis causes thrombocytopenia

11) 혈소판감소증 이 약은 각 28일 주기 중 8일 또는 15일 사이에 혈소판 수치가 최저로 되어 혈소판감소증을 일으키고 보통 다음 주기 시작 전까지 베이스라인 수준으로 회복된다. 혈소판감소증은 이 약 임상시험 환자의 약 ~~3~~4%에서 보고되었다. <신설> 이 약 치료 중 혈소판 수치를 자주 모니터링 하여 적절히 용량을 감량하거나 투여를 중지해야 한다. ~~출혈이 발생할 수 있다.~~ **12) 간독성 및 간부전** 이 약 투여 중 치명적인 경우를 포함한 간부전이 보고되었다 (~~<~~ 1%). 이 약은 혈청 아미노전이효소를 증가시킬 수 있다. 베이스라인 수준에 관계없이 간효소 수치를 정기적으로 모니터링하고 적절히 용량을 감량하거나 투여를 중단한다. <생략> **16) 진행성 다초점 백질 뇌병증** ~~이 약의 투여 이전 또는 동시에 면역억제요법을 받은 환자에게서 진행성 다초점 백질 뇌병증 (PML)이 보고되었다. 이 약과의 인과관계는 알려지지 않았다.~~ <신설>	소판감소증을 일으키고 보통 다음 주기 시작 전까지 베이스라인 수준으로 회복된다. 혈소판감소증은 이 약 임상시험 환자의 약 32%에서 보고되었다. 출혈이 발생할 수 있다. 이 약 치료 중 혈소판 수치를 자주 모니터링 하여 적절히 용량을 감량하거나 투여를 중지해야 한다. **12) 간독성 및 간부전** 이 약 투여 중 치명적인 경우를 포함한 간부전이 보고되었다(2%). 이 약은 혈청 아미노전이효소를 증가시킬 수 있다. 베이스라인 수준에 관계없이 간효소 수치를 정기적으로 모니터링하고 적절히 용량을 감량하거나 투여를 중단한다. <생략> **16) 진행성 다초점 백질 뇌병증** 치명적일 수 있는 진행성 다초점 백질 뇌병증 (PML) 사례들이 이 약으로 치료받은 환자들에서 보고되었다. 이 약 외에도 기타 잠재적인 기여요인에는 면역억제를 유발할 수 있는 이전 또는 동시에 사용된 면역억제요법이 포함된다. 환자는 중추신경계 장애 감별진단의 일부로서, PML을 암시하는 모든 새롭거나 악화된 신경학적, 인지 혹은 행동 증상 또는 징후에 대해 모니터링되어야 한다. PML이 의심되면, 이 약의 투여를 보류하고 환자는 즉시 전문의에게 의뢰되어야	8 and Day 15 of each 28-day cycle, with recovery to baseline platelet count usually by the start of the next cycle. Thrombocytopenia was reported in approximately 32% of patients in clinical trials with Kyprolis. Hemorrhage may occur. Monitor platelet counts frequently during treatment with Kyprolis. Reduce or withhold dose as appropriate **5.12 Hepatic Toxicity and Hepatic Failure** Cases of hepatic failure, including fatal cases, have been reported (2%) during treatment with Kyprolis. Kyprolis can cause increased serum transaminases. Monitor liver enzymes regularly, regardless of baseline values. Reduce or withhold dose as appropriate **5.15 Progressive Multifocal Leukoencephalopathy** Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), which can be fatal, has been reported with Kyprolis. In addition to Kyprolis, other possible contributary factors include prior or concurrent immunosuppressive therapy that may cause immunosuppression. Consider PML in any patient with new onset of or changes in pre-existing neurological signs or symptoms. If	with platelet nadirs observed on day 8 or day 15 of each 28-day cycle with recovery to baseline platelet count by the start of the next cycle (see section 4.8). Platelet counts should be monitored frequently during treatment with Kyprolis. Reduce or stop dose as appropriate (see section 4.2). Venous thromboembolic events Cases of venous thromboembolic events, including deep vein thrombosis and pulmonary embolism with fatal outcomes, have been reported in patients who received Kyprolis. Patients with known risk factors for thromboembolism – including prior thrombosis – should be closely monitored. Action should be taken to try to minimise all modifiable risk factors (e.g. smoking, hypertension and hyperlipidaemia). Caution should be used in the concomitant administration of other agents that may increase the risk of thrombosis (e.g. erythropoietic agents or hormone replacement therapy). Patients and physicians are advised to be observant for the signs and symptoms of thromboembolism. Thromboprophylaxis should be considered based on an individual

환자는 중추신경계 장애 감별진단의 일부로서, PML을 암시하는 모든 새롭거나 악화된 신경학적, 인지 혹은 행동 증상 또는 징후에 대해 모니터링되어야 한다. PML이 의심되면, 환자는 즉시 전문의에게 의뢰되어야 하고 적절한 진단 검사를 시작해야 한다. 만약 PML이 확진되면 이 약의 투여를 중단한다.	하고 적절한 진단 검사를 시작해야 한다. 만약 PML이 확진되면 이 약의 투여를 중단한다.	PML is suspected, discontinue Kyprolis and initiate evaluation for PML including neurology consultation.	benefit/risk assessment. Hepatic toxicity Cases of hepatic failure, including fatal cases, have been reported. Kyprolis can cause elevations of serum transaminases (see section 4.8). Reduce or stop dose as appropriate (see section 4.2). Liver enzymes and bilirubin should be monitored at treatment initiation and monthly during treatment with carfilzomib, regardless of baseline values.
17) 새롭게 진단된 이식이 불가능한 다발성골수종 환자에서의 멜팔란 및 프레드니손과의 병용 요법에서 치명적이고 중대한 독성의 증가 임상시험에서 955명의 새롭게 진단된 이식이 불가능한 다발성골수종 환자가 이 약(매 6주 주기 중 4주 동안, 20/36 mg/m^{2}를 주 2회 30분 간 정맥내 주입), 멜팔란 및 프레드니손 병용군(KMP군) 또는 보르테조밉, 멜파란 및 프레드니손 병용군(VMP군)에 무작위배정되어 각각 6주로 구성된 9주기 동안 투여 받았다. <생략>	**17) 새롭게 진단된 이식이 불가능한 다발성골수종 환자에서의 멜팔란 및 프레드니손과의 병용 요법에서 치명적이고 중대한 독성의 증가** 임상시험에서 955명의 새롭게 진단된 이식이 불가능한 다발성골수종 환자가 이 약(매 6주 주기 중 4주 동안, 20/36 mg/m^{2}를 주 2회 30분 간 정맥내 주입), 멜팔란 및 프레드니손 병용군(KMP군) 또는 보르테조밉, 멜팔란 및 프레드니손 병용군(VMP군)에 무작위배정되어 각각 6주로 구성된 9주기 동안 투여 받았다. <생략>	5.16 Increased Fatal and Serious Toxicities in Combination with Melphalan and Prednisone in Newly Diagnosed Transplant-Ineligible Patients In CLARION, a clinical trial of 955 transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma randomized to Kyprolis (20/36 mg/m2 by 30-minute infusion twice weekly for four of each six-week cycle), melphalan and prednisone (KMP) or bortezomib, melphalan and prednisone (VMP), a higher incidence of fatal adverse reactions (7% *versus* 4%) and serious adverse reactions (50% *versus* 42%) were observed in the KMP arm compared to patients in the VMP arm, respectively.	Thrombotic microangiopathy (생략) Posterior reversible encephalopathy syndrome (생략) Hepatitis B Virus (HBV) Reactivation (생략) Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (생략)
4. 간장애 환자에서의 투여 경증 또는 중등도의 간장애 환자에서 이	**4. 간장애 환자에서의 투여** 경증 또는 중등도의 간장애 환자에서 이 약의 용량을 25% 감량한다. 중증의 간장애 환자에서는 평가되지 않았다. 진행된 악성 종양 환자 중 정상 간기능 환자, 또는 경증(AST와 관계없는 총 빌	8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.6 Hepatic Impairment Reduce the dose of Kyprolis by 25% in patients with mild (total bilirubin 1 to 1.5 × ULN and any AST or total	

약의 용량을 25% 감량한다. 중증의 간장애 환자에서는 평가되지 않았다. 진행된 악성 종양 환자 중 정상 간기능 환자, 또는 경증(<신설>빌리루빈 > 1 ~ 1.5×정상상한선(ULN) <신설> 또는<신설> AST > 정상 상한선(ULN)), 중등도(<신설>빌리루빈 > 1.5 ~ 3×정상 상한선(ULN)<신설>), 또는 중증(<신설>빌리루빈 > 3×정상 상한선(ULN)<신설>)의 간장애 환자를 대상으로 이 약의 약동학 및 안전성을 평가하였다. <생략> **6. 임부 및 수유부에 대한 투여** **2) 수유부** **위험성요약** 이 약의 모유 중 존재 여부, 수유받은 신생아 및 영아에 대한 영향, 및 모유 생성에 대한 영향은 알려져 있지 않다. <신설>~~모유수유의 발달 및 건강상 유익은 이 약에 대한 모체의 임상적 필요와 이 약으로 인하거나 기저 모성 병태로 인하여 모유 영양아에 미칠 잠재적인 유해작용에 따라 고려되어야 한다.~~ **3) 가임 여성 및 남성** **피임**	리루빈 > 1 ~ 1.5×정상 상한선(ULN) 또는 총 빌리루빈 ≤ 정상 상한선(ULN) 및 AST > 정상 상한선(ULN)), 중등도(AST와 관계없는 총 빌리루빈 > 1.5 ~ 3×정상 상한선(ULN)), 또는 중증(AST와 관계없는 총 빌리루빈 > 3×정상 상한선(ULN))의 간장애 환자를 대상으로 이 약의 약동학 및 안전성을 평가하였다. <생략> **6. 임부 및 수유부에 대한 투여** **2) 수유부** **위험성요약** 이 약의 모유 중 존재 여부, 수유받은 신생아 및 영아에 대한 영향, 및 모유 생성에 대한 영향은 알려져 있지 않다. 모유수유 영아에 중대한 이상반응 발생 가능성 때문에 이 약의 치료 기간 동안과 치료 후 2주 동안은 산모에게 모유수유를 하지 말 것을 권고한다. **3) 가임 여성 및 남성** **피임** 이 약은 태아독성을 야기할 수 있다. 가임 여성은 이 약 치료 중이나 치료 종료 후 최소 6개월 동안 임신을 방지하기 위해 효과적인 피임법을 사용하거나 금욕하여야 한다. 이 약으로 치료받는 남성 환	bilirubin ≤ ULN and AST > ULN) or moderate (total bilirubin > 1.5 to 3 × ULN and any AST) hepatic impairment. A recommended dosage of Kyprolis has not been established for patients with severe hepatic impairment (total bilirubin > 3 × ULN and any AST) <생략> **8.2 Lactation** Risk Summary There are no data on the presence of Kyprolis in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects of the drug on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in the breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment with Kyprolis and for 2 weeks after treatment. **8.3 Females and Males of Reproductive Potential** Contraception *Females* Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with Kyprolis and for	

이 약은 태아독성을 야기할 수 있다. 가임 여성은 이 약 치료 중이나 치료 종료 후 최소 30일 동안 임신을 방지하기 위해 효과적인 피임법을 사용하거나 금욕하여야 한다. 이 약으로 치료받는 남성 환자<신설>는 이 약 치료 중이나 치료 후 최소 90일 동안 효과적인 피임법을 사용하거나 금욕하여야 한다.	자 및/또는 그의 여성 파트너는 이 약 치료 중이나 치료 후 최소 3개월 동안 효과적인 피임법을 사용하거나 금욕하여야 한다.	at least 6 months following the final dose. *Males* Advise males with female sexual partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with Kyprolis and for at least 3 months following the final dose.	
8. 고령자에 대한 투여 <신설> ~~이 약 20/27 mg/m^{2}의 용량을 10분 동안 정맥내 주입의 단독요법의 임상시험에서 598명의 환자 중 49%는 65세 이상, 16%는 75세 이상이었다. 중대한 이상반응의 발생율은 65세 미만 환자에서 44%, 65~74세 환자에서 55%, 75세 이상 환자에서 56%였다. 이 약의 20/27 mg/m^2 용량 단독요법의 단일군, 다기관 임상시험[PX-171-003 시험 (n = 266)]에서 고령자와 젊은 환자들 간 효과에 대한 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.~~ ~~레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법으로 이 약을 투여 받은 392명의 환자 중 47%는 65세 이상이며 11%는 75세 이상이었다. 중대한 이상반응의 발생율은 65세 미만 환자에서 57%, 65~74세 환자에서 73%, 75세 이상 환자에서 81%였다. 고령자와 젊은 환자들 간 효과에 대한 전반적인 차이는 관찰되지 않았~~	8. 고령자에 대한 투여 이 약의 임상시험에 참여한 2,387 명의 환자 중 51%는 65 세 이상이었고 14%는 75 세 이상이었다. 중대한 이상반응의 발생률은 65 세 미만 환자에서 49%, 65~74 세 환자에서 58%, 75 세 이상 환자에서 63%였다. 이 약(주 2 회 20/56 mg/m^2 용량)과 정맥내 주입 다라투무맙 및 덱사메타손의 병용요법으로 치료한 308 명의 환자 중 47%는 65 세 이상이었고 9%는 75 세 이상이었다. KdD 군에서 치명적인 이상반응의 발생률은 65 세 미만 환자에서 6%, 65~74 세 환자에서 14%, 75 세 이상 환자에서 14%였다. 고령자와 젊은 환자들 간 효과에 대한 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.	8.5 Geriatric Use Of the 2,387 patients in clinical studies of Kyprolis, 51% were 65 years and older, while 14% were 75 years and older. The incidence of serious adverse reactions was 49% in patients < 65 years of age, 58% in patients 65 to 74 years of age, and 63% in patients ≥ 75 years of age. Of the 308 patients in CANDOR who received DKd, 47% of patients were 65 years and older, while 9% were 75 years and older. Fatal adverse reactions in the DKd arm of CANDOR occurred in 6% of patients <65 years of age, 14% of patients between 65 to 74 years of age, and 14% of patients ≥ 75 years of age *[see Adverse Reactions (6.1)]*. No overall differences in effectiveness were observed between older and younger patients.	

~~다.~~ ~~이 약과 덱사메타손의 병용요법의 임상시험에서 이 약 20/56 mg/m²의 용량을 30분 동안 정맥내 주입으로 투여받은 463명의 환자 중 52%는 65세 이상이며, 17%는 75세 이상이었다. 중대한 이상반응의 발생율은 65세 미만 환자에서 54%, 65~74세 환자에서 60%, 75세 이상 환자에서 70%였다. 고령자와 젊은 환자들 간 효과에 대한 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.~~ **10. 적용상의 주의** <생략> **재구성/조제 방법:** <생략> ③ 이 약 각 바이알을 표 ~~9~~에 서술된 양의 멸균 주사용수만을 사용하여 무균상태에서 재구성한다. 21 게이지(gauge) 또는 더 큰 주사침(0.8 mm 또는 더 작은 바깥 지름의 주사침)을 사용하여 거품 발생을 최소화하기 위해 마개를 통해 멸균 주사용수가 **바이알의 한쪽 면**에 직접 닿게 천천히 주입하여 각 바이알을 재구성한다. <생략> **표 ~~9~~. 재구성 용량** <생략>	**10. 적용상의 주의** <생략> **재구성/조제 방법:** <생략> ③ 이 약 각 바이알을 표 15에 서술된 양의 멸균 주사용수만을 사용하여 무균상태에서 재구성한다. 21 게이지(gauge) 또는 더 큰 주사침(0.8 mm 또는 더 작은 바깥 지름의 주사침)을 사용하여 거품 발생을 최소화하기 위해 마개를 통해 멸균 주사용수가 **바이알의 한쪽 면**에 직접 닿게 천천히 주입하여 각 바이알을 재구성한다. <생략> **표 15. 재구성 용량** <생략> ⑧ 정맥주사용 수액백(IV백)을 이용하여 투여할 경우, 21 게이지 또는 더 큰 게이지의 주사침(0.8 mm 또는 더 작은 바깥 지름의 주사침)을 사용하여 바이알에서	**2.6 Preparation and Administration** Reconstitution/Preparation Steps: <생략> 8. When administering in an intravenous bag, use a 21-gauge or larger gauge needle (0.8 mm or smaller external diameter needle) to withdraw the calculated dose from the vial and **dilute into 50 mL or 100 mL intravenous bag containing only 5% Dextrose Injection, USP** (based on the calculated total dose and infusion time). 9. Flush the intravenous administration line with normal saline or 5% Dextrose Injection, USP immediately before and after Kyprolis administration.	

⑧ 정맥주사용 수액백(IV백)을 이용하여 투여할 경우, 21 게이지 또는 더 큰 게이지의 주사침(0.8 mm 또는 더 작은 바깥지름의 주사침)을 사용하여 바이알에서 계산된 용량을 취해 **5% 포도당주사액만을 함유하는 50 mL 또는 100 mL 정맥주사용 수액백(IV백)에 희석하여** 사용한다 (계산된 총 용량 및 주입 시간에 근거).
<신설>

여러 온도 및 용기조건에서의 재구성된 이 약의 안정성은 표 ~~10~~과 같다.

표 ~~10.~~ 재구성된 이 약의 안정성

저장조건	용기별 안정성[a]		
	바이알	주사기	IV백 (D5W[b])
냉장보관 (2℃~8℃)	24 시간	24 시간	24 시간
실온보관 (15℃~30℃)	4 시간	4 시간	4 시간

[a] 재구성하여 투약까지 24시간을 초과해서는 안 됨
[b] ~~USP~~ 5% 포도당주사액

12. 전문가를 위한 정보
1) 약동학적 정보

<신설>

계산된 용량을 취해 **5% 포도당주사액만을 함유하는 50 mL 또는 100 mL 정맥주사용 수액백(IV백)에 희석하여** 사용한다 (계산된 총 용량 및 주입 시간에 근거).
⑨ 이 약을 다른 약물들과 함께 혼합하거나 투여하지 않도록 한다.

여러 온도 및 용기조건에서의 재구성된 이 약의 안정성은 표 16 과 같다.

표 16. 재구성된 이 약의 안정성

저장조건	용기별 안정성[a]		
	바이알	주사기	IV백 (D5W[b])
냉장보관 (2℃~8℃)	24 시간	24 시간	24 시간
실온보관 (15℃~30℃)	4 시간	4 시간	4 시간

[a] 재구성하여 투약까지 24시간을 초과해서는 안 됨
[b] 5% 포도당주사액

12. 전문가를 위한 정보
1) 약동학적 정보
다발성골수종 환자에 대해 이 약은 30 분 주입으로 투여된 20 mg/m^2 와 70 mg/m^2 사이의 용량에서 최고 혈장 농도 (C_{max}) 및 무한 시간까지 곡선하 면적 (AUC_{0-INF})의 용량 의존적 증가가 나타났다. C_{max} 및 AUC_{0-INF} 의 용량 의존적 증가는 재발성 또는 불응성 다발성골수종 환자에 대해 2 ~ 10 분 주입으로 투여된

10. Do not mix Kyprolis with or administer as an infusion with other medicinal products.

The stabilities of reconstituted Kyprolis under various temperature and container conditions are shown in Table 11.

Table 11: Stability of Reconstituted Kyprolis

Storage Conditions of Reconstituted Kyprolis	Stability[a] per Container		
	Vial	Syringe	Intravenous Bag (D5W[b])
Refrigerated 2°C to 8°C (36°F to 46°F)	24 hours	24 hours	24 hours
Room Temperature 15°C to 30°C (59°F to 86°F)	4 hours	4 hours	4 hours

[a] Total time from reconstitution to administration should not exceed 24 hours.
[b] 5% Dextrose Injection, USP.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.3 Pharmacokinetics
Carfilzomib at doses between 20 mg/m2 and 70 mg/m2 administered as a 30-minute infusion resulted in dose-dependent increases in maximum plasma concentrations (Cmax) and area under the curve over time to infinity (AUC0-INF) in patients with

5.2 Pharmacokinetic properties
Absorption
The Cmax and AUC following a 2 to 10 minute intravenous infusion of 27 mg/m2 was 4,232 ng/mL and 379 ng•hr/mL, respectively. Following repeated doses of Kyprolis at 15 and 20 mg/m2, systemic exposure (AUC) and half-life were similar on days 1 and 15 or 16 of cycle 1, suggesting

~~이 약의 27 mg/m^{2}을 2~10 분 동안 투여에 따른 평균(CV%) C_{max} 및 AUC는 각각 4232 ng/mL (49%) 및 379 ng•hr/mL (25%)이었다. 이 약 15 및 20 mg/m^{2}에서 반복투여에 따른 전신 노출(AUC) 및 반감기는 첫 번째 주기의 1일, 15일 또는 16일에 유사하였으며 이는 이 약의 전신 축적이 없음을 보여준다.~~

~~56 mg/m^{2}의 용량을 30 분 동안 투여에 따른 평균(CV%) AUC는 948 ng•hr/mL (34%) 로 이 약 27 mg/m^{2}의 용량을 2~10 분 동안 투여에서 관찰된 평균 AUC (CV%)인 379 ng•hr/mL (25%)의 약 2배이었다. 이 약 27 mg/m^{2}의 용량을 2~10 분 동안 투여에 따른 평균C_{max} (CV%) 4232 ng/mL (49%)과 비교하여 56 mg/m^{2}의 용량을 30분 동안 투여에 따른 평균C_{max} (CV%) 는 2079 ng/mL (44%)로 낮은 값을 보였다.~~

~~20 mg/m^{2}과 56 mg/m^2 용량 간, 각 투여시간에서 노출에 대해 용량 의존적 증가가 있었다.~~

이 약 20 mg/m^2 와 56 mg/m^2 사이의 용량에서도 관찰되었다. 30 분 주입은 동일한 용량의 2 ~ 10 분 주입에서 관찰된 결과와 비교 시 AUC_{0-INF} 는 유사하였지만 C_{max} 는 2 ~ 3 배 더 낮았다. 이 약을 70 mg/m^2 주 1 회 30 분 주입 또는 15 및 20 mg/m^2 주 2 회 2 ~ 10 분 주입으로 반복 투여한 후에도 이 약 축적의 증거는 없었다.
표 17 은 각기 다른 투여 요법에서 첫 번째 주기의 추정 평균 일일 곡선하 면적($AUC_{C1,avg}$), 항정상태에서의 평균 일일 곡선하 면적(AUC_{ss}) 및 첫 번째 주기의 최대 용량에서의 C_{max} ($C_{max,C1}$)를 보여준다.

표 17. 각기 다른 투여 요법에 대한 이 약의 노출 매개변수

추정 매개변수 (%CV)	20/27 mg/m^2 주 2 회 2 ~ 10 분 주입	20/56 mg/m^2 주 2 회 30 분 주입	20/70 mg/m^2 주 1 회 30 분 주입
$AUC_{C1,avg}$ (ng•hr/mL)	95 (40)	170 (35)	114 (36)
AUC_{ss} (ng•hr/mL)	111 (34)	228 (28)	150 (35)
$C_{max,C1}$ (ng/mL)	1282 (17)	1166 (29)	1595 (36)

CV = 변동계수

<생략>

특정 집단

multiple myeloma. A dose-dependent increase in Cmax and AUC0-INF was also observed between carfilzomib 20 mg/m2 and 56 mg/m2 as a 2- to 10-minute infusion in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. A 30-minute infusion resulted in a similar AUC0-INF, but 2- to 3-fold lower Cmax than that observed with a 2- to 10-minute infusion at the same dose. There was no evidence of carfilzomib accumulation following repeated administration of carfilzomib 70 mg/m2 as a 30-minute once weekly infusion or 15 and 20 mg/m2 as a 2- to 10-minute twice weekly infusion.
Table 21 lists the estimated mean average daily area under the curve in the first cycle (AUCC1,avg), average daily area under the curve at steady-state (AUCss) and Cmax at the highest dose in the first cycle (Cmax,C1) for the different dosing regimens.

Table 21: Carfilzomib Exposure Parameters for Different Dosing Regimens

Estimated Parameters (%CV)	20/27 mg/m^2 twice weekly with 2- to 10-minute infusion	20/56 mg/m^2 twice weekly with 30-minute infusion	20/70 mg/m^2 once weekly with 30-minute infusion
$AUC_{C1,avg}$ (ng•hr/mL)	95 (40)	170 (35)	114 (36)
AUC_{ss} (ng•hr/mL)	111 (34)	228 (28)	150 (35)
$C_{max,C1}$ (ng/mL)	1282 (17)	1166 (29)	1595 (36)

CV = Coefficient of variation

Specific Populations

there was no systemic carfilzomib accumulation. At doses between 20 and 56 mg/m2, there was a dose-dependent increase in exposure.
A 30 minute infusion resulted in a similar half-life and AUC, but 2- to 3-fold lower Cmax compared to that observed with a 2 to 10 minute infusion of the same dose. Following a 30 minute infusion of the 56 mg/m2 dose, the AUC (948 ng•hr/mL) was approximately 2.5-fold that observed at the 27 mg/m2 level, and Cmax (2,079 ng/mL) was lower compared to that of 27 mg/m2 over the 2 to 10 minute infusion.

<생략>

Hepatic impairment
A pharmacokinetic study evaluated 33 patients with relapsed or progressive advanced malignancies (solid tumours; n = 31 or haematologic malignancies; n = 2) who had normal hepatic function (bilirubin ≤ upper limit of normal [ULN]; aspartate aminotransferase [AST] ≤ ULN, n = 10), mild hepatic impairment (bilirubin > 1-1.5 × ULN or AST > ULN, but bilirubin ≤ ULN, n = 14), or moderate hepatic impairment (bilirubin > 1.5-3 × ULN; any AST, n = 9). The

<생략> **특정 집단** **나이, 성별, 인종:** 이 약의 약동학에서 나이(35~88세), 성별, 인종에 따른 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다. **간장애 환자:** 정상 간기능 대비 경증(<신설>빌리루빈 > 1 ~ 1.5×정상 상한선(ULN) <신설> 또는<신설> AST > 정상 상한선(ULN)) 또는 중등도(<신설>빌리루빈 > 1.5 ~ 3×정상 상한선(ULN)<신설>) 만성 간장애를 가진 재발성 또는 진행성 악성종양 환자에서 카르필조밉의 약동학을 연구하였다. <생략> 중증 간장애 환자(<신설>빌리루빈 > 3×정상 상한선(ULN) 및 모든 AST)에서의 카르필조밉의 약동학은 평가되지 않았다. <생략> **2) 임상시험 정보** **2.1) 재발 또는 불응성 다발성골수종 환자 치료를 위한 레날리도마이드와 덱사**	**나이, 성별, 인종:** 이 약의 약동학에서 나이(35~89세), 성별, 인종에 따른 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다. **간장애 환자:** 정상 간기능 대비 경증(AST 와 관계없는 총 빌리루빈 > 1 ~ 1.5×정상 상한선(ULN) 또는 총 빌리루빈 ≤ 정상 상한선(ULN) 및 AST > 정상 상한선(ULN)) 또는 중등도(AST 와 관계없는 총 빌리루빈 > 1.5 ~ 3×정상 상한선(ULN)) <삭제>간장애를 가진 재발성 또는 진행성 악성종양 환자에서 카르필조밉의 약동학을 연구하였다. <생략> 중증 간장애 환자(AST 와 관계없는 총 빌리루빈 > 3×정상 상한선(ULN) <삭제>)에서의 카르필조밉의 약동학은 평가되지 않았다. <생략> **2) 임상시험 정보** **2.1) 재발 또는 불응성 다발성골수종에 대한 레날리도마이드와 덱사메타손과의 병용요법(Study 1)** <생략>	Age (35–89 years), sex, race or ethnicity (80% White, 11% Black, 6% Asians, 3% Hispanics), and mild to severe renal impairment (creatinine clearance 15–89 mL/min) did not have clinically meaningful effects on the pharmacokinetics of carfilzomib. *Patients with Hepatic Impairment* Compared to patients with normal hepatic function, patients with mild (total bilirubin 1 to 1.5 × ULN and any AST or total bilirubin ≤ ULN and AST > ULN) and moderate (total bilirubin > 1.5 to 3 × ULN and any AST) hepatic impairment had approximately 50% higher carfilzomib AUC. The pharmacokinetics of carfilzomib has not been evaluated in patients with severe hepatic impairment (total bilirubin > 3 × ULN and any AST). 14 CLINICAL STUDIES **14.1 In Combination with Lenalidomide and Dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma** ASPIRE (NCT01080391)	pharmacokinetics of carfilzomib has not been studied in patients with severe hepatic impairment (bilirubin > 3 × ULN and any AST). (생략) **4.8 Undesirable effects** *Elderly patients* Overall, the subject incidence of certain adverse events (including cardiac arrhythmias, cardiac failure (see section 4.4), dyspnoea, leukopenia and thrombocytopenia) in

메타손 병용요법(Study 1)

<생략>

Study 1에서 792명의 환자가 KRd 군 또는 Rd 군으로 1:1 무작위 배정되었다. 인구학적 정보 및 ~~카저션~~ 특징은 양쪽 군 간 비슷하였다(표 ~~11~~참고). <생략>

표~~11~~. Study 1에서 인구학적 정보 및 베이스라인 특징
(재발 또는 불응성 다발성골수종에 대한 병용요법)

특징	KRd 병용요법	
	KRd 군 (N = 396)	Rd 군 (N = 396)
<생략>		
인종, n (%)		
백인	377 (95)	377 (95)
흑인	12 (3)	11 (3)
기타,<신설> 보고되지 않음	7 (2)	8 (2)
<생략>		

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; CrCL = creatinine clearance;
IgG = immunoglobulin G; ISS = International Staging System; KRd = 이 약, 레날리도마이드, 덱사메타손; Rd = 레날리도마이드, 덱사메타손

Study 1에서 792명의 환자가 KRd 군 또는 Rd 군으로 1:1 무작위 배정되었다. 인구학적 정보 및 베이스라인 특징은 양쪽 군 간 비슷하였다(표 18 참고). <생략>

표 18. Study 1에서 인구학적 정보 및 베이스라인 특징
(재발 또는 불응성 다발성골수종에 대한 병용요법)

특징	KRd 병용요법	
	KRd 군 (N = 396)	Rd 군 (N = 396)
<생략>		
인종, n (%)		
백인	377 (95)	377 (95)
흑인	12 (3)	11 (3)
기타 또는 보고되지 않음	7 (2)	8 (2)
<생략>		

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; CrCL = creatinine clearance;
IgG = immunoglobulin G; ISS = International Staging System; KRd = 이 약, 레날리도마이드, 덱사메타손; Rd = 레날리도마이드, 덱사메타손
[a] 이전에 4가지 요법을 받은 2명의 환자를 포함

The 792 patients in ASPIRE were randomized 1:1 to the KRd or Rd arm. The demographics and baseline characteristics were well-balanced between the two arms (see Table 22). Only 53% of the patients had testing for genetic mutations; a high-risk genetic mutation was identified for 12% of patients in the KRd arm and in 13% in the Rd arm.

Table 22: Demographics and Baseline Characteristics in ASPIRE

Characteristics	KRd (N = 396)	Rd (N = 396)
Age, Median, Years (min, max)	64 (38, 87)	65 (31, 91)
Age ≥ 75 Years, n (%)	43 (11)	53 (13)
Males, n (%)	215 (54)	232 (59)
Race, n (%)		
White	377 (95)	377 (95)
Black	12 (3)	11 (3)
Other or Not Reported	7 (2)	8 (2)
Number of Prior Regimens, n (%)		
1	184 (46)	157 (40)
2	120 (30)	139 (35)
3[a]	92 (23)	100 (25)
Prior Transplantation, n (%)	217 (55)	229 (58)
ECOG Performance Status, n (%)		
0	165 (42)	175 (44)
1	191 (48)	186 (47)
2	40 (10)	35 (9)
ISS Stage at Study Baseline, n (%)		
I	167 (42)	154 (39)
II	148 (37)	153 (39)
III	73 (18)	82 (21)
Unknown	8 (2)	7 (2)
Creatinine Clearance mL/min, Median (min, max)	79 (39, 212)	79 (30, 208)
30 to < 50, n (%)	19 (5)	32 (8)
50 to < 80, n (%)	185 (47)	170 (43)
Refractory to Last Therapy, n (%)	110 (28)	119 (30)

Characteristics	KRd (N = 396)	Rd (N = 396)
Refractory at Any Time to, n (%):		
Bortezomib	60 (15)	58 (15)
Lenalidomide	29 (7)	28 (7)
Bortezomib + immunomodulatory agent	24 (6)	27 (7)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IgG = immunoglobulin G; ISS = International Staging System; KRd = Kyprolis, lenalidomide, and dexamethasone; Rd = lenalidomide and dexamethasone
[a] Including 2 patients with 4 prior regimens.

clinical studies with Kyprolis was higher for patients who were ≥ 75 years of age compared to patients who were < 75 years of age.
In study 20160275, 47% of the 308 patients who received KdD 20/56 mg/m2 twice weekly were ≥ 65 years of age. In the KdD arm of the study, fatal treatment-emergent adverse events occurred in 6% of patients < 65 years of age and 14% of patients ≥ 65 years of age. In the Kd arm, these events occurred in 8% of patients < 65 years of age and 3% of patients ≥ 65 years of age.

[a] 이전에 4가지 요법을 받은 2명의 환자를 포함 <생략> PFS중앙값은 KRd 군에서 26.3개월, Rd 군에서 17.6 개월이었다(표~~11~~및 그림 1 참고). <생략> 추적기간의 중앙값은 약 67개월이다. Rd군의 환자에 비해 KRd군의 환자에서 전체 생존기간(OS)에 있어서 통계적으로 유의한 강점이 관찰되었다(표~~12~~및 그림2 참고). **표~~12~~. Study 1에서 유효성 결과 (재발 또는 불응성 다발성골수종에 대한 병용요법)[a]** <생략> **2.2) 재발 또는 불응성 다발성골수종 환자를 대상으로 덱사메타손과 병용요법 (Study 2<신설>)** <신설> <신설> Study 2는 이전에 1~3가지 치료요법을	<생략> PFS 중앙값은 KRd 군에서 26.3개월, Rd 군에서 17.6 개월이었다(표19 및 그림 1 참고). <생략> 추적기간의 중앙값은 약 67개월이다. Rd군의 환자에 비해 KRd군의 환자에서 전체 생존기간(OS)에 있어서 통계적으로 유의한 강점이 관찰되었다(표19 및 그림2 참고). **표 19. Study 1에서 유효성 결과 (재발 또는 불응성 다발성골수종에 대한 병용요법)[a]** <생략> **2.2) 재발 또는 불응성 다발성골수종에 대한 덱사메타손과의 병용요법(Study 2 및 Study 3)** 이 약과 덱사메타손 병용요법의 유효성은 2건의 공개 무작위 임상시험에서 평가되었다. *Study 2* Study 2는 이전에 1~3가지 치료요법을 받은 적이 있는 재발 또는 불응성 다발성골수종 환자를 대상으로 이 약과 덱사메타손(Kd) 대 보르테조밉과 덱사메타손	The median PFS was 26.3 months in the KRd arm *versus* 17.6 months in the Rd arm (see Table 23 and Figure 1). A pre-planned overall survival (OS) analysis was performed after 246 deaths in the KRd arm and 267 deaths in the Rd arm. The median follow-up was approximately 67 months. A statistically significant advantage in OS was observed in patients in the KRd arm compared to patients in the Rd arm (see Table 23 and Figure 2). **14.2 In Combination with Dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma** The efficacy of Kyprolis in combination with dexamethasone was evaluated in two open-label randomized trials (ENDEAVOR and A.R.R.O.W.) ENDEAVOR (NCT01568866) ENDEAVOR was a randomized,	**5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES** **5.1 Pharmacodynamic properties** <생략> Clinical efficacy and safety *Kyprolis in combination with lenalidomide and dexamethasone for the treatment of patients with relapsed multiple myeloma – study PX-171-009 (ASPIRE)* The safety and efficacy of Kyprolis were evaluated in a randomised, open-label, multicentre study of 792 patients with relapsed multiple myeloma, which evaluated the

받은 적이 있는 재발 또는 불응성 다발성 골수종 환자를 대상으로 이 약과 덱사메타손(Kd) 대 보르테조밉과 덱사메타손(Vd)의, 무작위, 공개, 다기관 우월성 시험이었다.

<생략>

인구학적 정보 및 베이스라인 특징은 표 13에 요약되었다.

표~~13~~. Study 2에서 인구학적 정보 및 ~~기저선~~ 특징 (재발 또는 불응성 다발성골수종에 대한 병용요법)

특징	Kd 군 (N = 464)	Vd 군 (N = 465)
<생략>		
FISH, n (%)		
고위험	97 (21)	113 (24)
표준위험	284 (61)	291 (63)
알려지지 않은 위험	83 (18)	61 (13)
임상시험 ~~기저선~~에서 ISS Stage, n (%)		
ISS I	219 (47)	212 (46)
ISS II	138 (30)	153 (33)
ISS III	107 (23)	100 (22)
<생략>		

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FISH = Fluorescence *in situ* hybridization; ISS = International Staging System; Kd = 이 약, 덱사메타손 군; Vd =보르테조밉, 덱사메타손 군

[a] 불응성 = 최소 반응(MR) 이상의 반응

(Vd)의, 무작위, 공개, 다기관 우월성 시험이었다.

<생략>

인구학적 정보 및 베이스라인 특징은 표 20에 요약되었다.

표 20. Study 2에서 인구학적 정보 및 베이스라인 특징
(재발 또는 불응성 다발성골수종에 대한 병용요법)

특징	Kd 군 (N = 464)	Vd 군 (N = 465)
<생략>		
FISH, n (%)		
고위험	97 (21)	113 (24)
표준위험	284 (61)	291 (63)
알려지지 않은 위험	83 (18)	61 (13)
임상시험 베이스라인에서 ISS Stage, n (%)		
ISS I	219 (47)	212 (46)
ISS II	138 (30)	153 (33)
ISS III	107 (23)	100 (22)
<생략>		

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FISH = Fluorescence *in situ* hybridization; ISS = International Staging System; Kd = 이 약, 덱사메타손 군; Vd = 보르테조밉, 덱사메타손 군

[a] 불응성 = 최소 반응(MR) 이상의

open-label, multicenter trial of Kyprolis and dexamethasone (Kd) *versus* bortezomib and dexamethasone (Vd) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma who had received 1 to 3 lines of therapy.

The demographics and baseline characteristics are summarized in Table 24.

Table 24: Demographics and Baseline Characteristics in ENDEAVOR

Characteristics	Kd (N = 464)	Vd (N = 465)
Age, Years		
Median (min, max)	65 (35, 89)	65 (30, 88)
< 65, n (%)	223 (48)	210 (45)
65–74, n (%)	164 (35)	189 (41)
≥ 75, n (%)	77 (17)	66 (14)
Sex, n (%)		
Female	224 (48)	236 (51)
Male	240 (52)	229 (49)
Race, n (%)		
White	353 (76)	361 (78)
Black	7 (2)	9 (2)
Asian	56 (12)	57 (12)
Other or Not Reported	48 (10)	38 (8)
ECOG Performance Status, n (%)		
0	221 (48)	232 (50)
1	210 (45)	203 (44)
2	33 (7)	30 (6)
Creatinine Clearance (mL/min)		
Median (min, max)	73 (14, 185)	72 (12, 208)
< 30, n (%)	28 (6)	28 (6)
30 – < 50, n (%)	57 (12)	71 (15)
50 – < 80, n (%)	186 (40)	177 (38)
≥ 80, n (%)	193 (42)	189 (41)
FISH, n (%)		
High-risk	97 (21)	113 (24)
Standard-risk	284 (61)	291 (63)
Unknown-risk	83 (18)	61 (13)
ISS Stage at Study Baseline, n (%)		
ISS I	219 (47)	212 (46)
ISS II	138 (30)	153 (33)
ISS III	107 (23)	100 (22)
Number of Prior Regimens, n (%)		
1	232 (50)	231 (50)
2	158 (34)	144 (31)

combination of Kyprolis with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone, randomised 1:1.

(생략)

Kyprolis in combination with dexamethasone for the treatment of patients with relapsed multiple myeloma – study 2011-003 (ENDEAVOR)

The safety and efficacy of Kyprolis were evaluated in a phase 3, randomised, open-label, multicentre study of Kyprolis plus dexamethasone (Kd) versus bortezomib plus dexamethasone (Vd). A total of 929 patients with relapsed or refractory multiple myeloma who had received 1 to 3 prior lines of therapy were enrolled and randomised (464 in the Kd arm; 465 in the Vd arm).

특징	Kd 군 (N = 464)	Vd 군 (N = 465)

을 보이지 않은 질병, 투여하는 동안 진행 또는 투여 종료 후 60일 이내에 진행된 경우

이 약의 유효성은 IMWG 반응 기준을 사용한 IRC의 결정에 따라 무진행 생존기간(PFS)에 의해 평가되었다. 이 시험에서 PFS 중앙 값은 Kd 군에서 18.7 개월, Vd 군에서 9.4 개월을 보였다(표~~14~~ 및 그림 3 참고).

<생략>

다른 평가변수로 전체생존기간(OS) 및 전체 반응율 (ORR)을 포함하였다.

<생략> Kd군의 환자에서 Vd군의 환자에 비해 유의하게 더 긴 전체 생존기간(OS)이 관찰되었다 (HR = 0.79; 95% CI: 0.65, 0.96; P-value = 0.01) (표~~14~~ 및 그림4 참고).

전체 반응율(ORR)은 Kd 군에서 77%의 환자, Vd 군에서 63%의 환자에서 보였다(표~~14~~ 참고).

표~~14~~. Study 2에서 주요 결과 요약 (투여환자, Intent-to-Treat Population)[a]

	Kd 군	Vd 군

반응을 보이지 않은 질병, 투여하는 동안 진행 또는 투여 종료 후 60일 이내에 진행된 경우

이 약의 유효성은 IMWG 반응 기준을 사용한 IRC의 결정에 따라 무진행 생존기간(PFS)에 의해 평가되었다. 이 시험에서 PFS 중앙값은 Kd군에서 18.7개월 대비 Vd군에서 9.4 개월을 보였다(표21 및 그림 3 참고).

<생략>

다른 평가변수로 전체생존기간(OS) 및 전체 반응률(ORR)을 포함하였다.

<생략> Kd군의 환자에서 Vd군의 환자에 비해 유의하게 더 긴 전체 생존기간(OS)이 관찰되었다 (HR = 0.79; 95% CI: 0.65, 0.96; P-value = 0.01) (표21 및 그림4 참고).

전체 반응률(ORR)은 Kd 군에서 77%의 환자, Vd 군에서 63%의 환자에서 보였다(표21 참고).

표 21. Study 2에서 주요 결과 요약 (투여환자, Intent-to-Treat Population)[a]

	Kd 군 (N = 464)	Vd 군 (N = 465)
<생략>		
전체 반응(OR)[b]		
반응을 보인 환자수	357	291

Characteristics	Kd (N = 464)	Vd (N = 465)
3	74 (16)	88 (19)
4	0 (0)	2 (0.4)
Prior Therapies, n (%)	464 (100)	465 (100)
Bortezomib	250 (54)	252 (54)
Transplant for Multiple Myeloma	266 (57)	272 (59)
Thalidomide	212 (46)	249 (54)
Lenalidomide	177 (38)	178 (38)
Bortezomib + immunomodulatory agent	159 (34)	168 (36)
Refractory to last prior therapy, n (%)[a]	184 (40)	189 (41)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FISH = Fluorescence *in situ* hybridization; ISS = International Staging System; Kd = Kyprolis and dexamethasone; Vd = bortezomib and dexamethasone
[a] Refractory = disease not achieving a minimal response or better, progressing during therapy, or progressing within 60 days after completion of therapy.

(생략)

The efficacy of Kyprolis was evaluated by PFS as determined by an IRC using IMWG response criteria. The trial showed a median PFS of 18.7 months in the Kd arm *versus* 9.4 months in the Vd arm (see Table 25 and Figure 3).

<생략>

Table 25: Summary of Key Results in ENDEAVOR (Intent-to-Treat Population)[a]

	Kd (N = 464)	Vd (N = 465)
PFS[b]		
Number of events (%)	171 (37)	243 (52)
Median[c], Months (95% CI)	18.7 (15.6, NE)	9.4 (8.4, 10.4)
HR (Kd/Vd) (95% CI)[d]	0.53 (0.44, 0.65)	
P-value (1-sided)[e]	< 0.0001	
Overall Survival		
Number of deaths (%)	189 (41)	209 (45)

(생략)

	(N = 464)	(N = 465)
<생략>		
전체 반응(OR)[b]		
반응을 보인 환자수	357	291
전체 반응율 (ORR) (%) (95% CI)[f]	77 (73, 81)	63 (58, 67)
P-value (단측)[g]	< 0.0001	
<생략>		

<생략>

[g] Cochran Mantel Haenszel test을 사용하여 P-value를 얻음

[h] 최상의 반응이 아닌 부분반응으로 확정된 각 군에서 한 명의 환자를 포함한다.

<생략>

반응이 나타나기까지 걸린 기간의 중앙값은 양쪽 군에서 1개월 (1개월 미만에서 8개월)이었다.

<신설>

전체 반응율 (ORR) (%) (95% CI)[f]	77 (73, 81)	63 (58, 67)
P-value (단측)[g]	< 0.0001	
<생략>		

<생략>

[g] Cochran Mantel Haenszel test를 사용하여 P-value를 얻음

[h] 최상의 반응이 아닌 부분반응으로 확정된 각 군에서 한 명의 환자를 포함한다

<생략>

반응이 나타나기까지 걸린 기간의 중앙값은 양쪽 군에서 1개월 (1개월 미만에서 8개월)이었다.

Study 3

Study 3은 이전에 2~3가지 치료요법을 받은 적이 있는 재발성 및 불응성 다발성 골수종 환자를 대상으로 이 약과 덱사메타손(Kd) 주 1회 (20/70 mg/m^2) 대 Kd 주 2회 (20/27 mg/m^2) 병용요법에 대한 무작위, 공개, 다기관 우월성 시험이다. 환자가 최소 1건의 이전 요법에 부분반응(PR)보다 낮은 결과를 보인 경우, 크레아티닌 청소율이 30 mL/분 미만, 간아미노전이효소가 정상상한치(ULN)의 3배 이상, 또는 좌심실 박출계수가 40% 미만 또는 기타 유의한 심장상태를 가지는 경우는 제외되었다. 총 478명의 환자가 등록 후 무작위 배정되었다(20/70 mg/m^{2}군에서

	Kd (N = 464)	Vd (N = 465)
Median[c], Months (95% CI)	47.6 (42.5, NE)	40.0 (32.6, 42.3)
HR (Kd/Vd) (95% CI)[d]	0.79 (0.65, 0.96)	
P-value (1-sided)[e]	0.01	
Overall Response[b]		
N with Response	357	291
ORR (%) (95% CI)[f]	77 (73, 81)	63 (58, 67)
P-value (1-sided)[g]	< 0.0001	
Response Category, n (%)		
sCR	8 (2)	9 (2)
CR	50 (11)	20 (4)
VGPR	194 (42)	104 (22)
PR[h]	105 (23)	158 (34)

CI = confidence interval; CR = complete response; HR= hazard ratio; Kd = Kyprolis and dexamethasone; ORR = overall response rate; PFS = progression-free survival; PR = partial response; sCR = stringent CR; Vd = bortezomib and dexamethasone; VGPR = very good partial response; NE = non-estimable

[a] Eligible patients had 1-3 prior lines of therapy.

[b] PFS and ORR were determined by an Independent Review Committee.

[c] Based on Kaplan-Meier estimates.

[d] Based on a stratified Cox's model.

[e] P-value was derived using a stratified log-rank test.

[f] Exact confidence interval.

[g] The P-value was derived using Cochran Mantel Haenszel test.

[h] Includes one patient in each arm with a confirmed PR which may not have been the best response.

<생략>

	240명, 20/27 mg/m^{2}군에서 238명). 무작위배정은 현재 International Staging System stage(1기 대 2 또는 3기), 보르테조밉 치료에 불응성(예 대 아니요) 및 연령(65세 미만 대 65세 이상)에 따라 층화되었다. 이 시험의 1군에서는 20 mg/m^{2}의 초기 용량, 이후 첫 번째 주기, 8일부터 70 mg/m^{2}으로 증량하여 이 약을 평가하였다. 1군에서 이 약은 각 28일 주기의 1, 8 및 15일에 30분 주입으로 주 1회 투여되었다. 이 시험의 2군에서는 20 mg/m^{2}의 초기 용량, 이후 첫 번째 주기, 8일부터 27 mg/m^{2}으로 증량하여 이 약을 평가하였다. 2군에서 이 약은 각 28일 주기의 1, 2, 8, 9, 15 및 16일에 10분 주입으로 주 2회 투여되었다. 양쪽 요법 모두에서 모든 주기의 1, 8, 15일 및 주기 1 ~ 9에 한해 22일에 덱사메타손 40mg가 경구 또는 정맥내로 투여되었다. 항응고제와의 병용은 선택적이었으며 항바이러스제를 사용한 예방이 권장되었고 프로톤 펌프 억제제를 사용한 예방이 요구되었다. 질병이 진행되거나 수용하지 못할 독성이 발생하기 전까지 치료를 지속하였다. 인구학적 정보 및 베이스라인 특징은 표 22에 요약되었다. **표 22. Study 3에서 인구학적 정보 및 베이스라인 특징** **(재발 및 불응성 다발성골수종에 대한 병용요법)** ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FISH = Fluorescence *in situ* hybridization;	A.R.R.O.W. (NCT02412878) A.R.R.O.W. was a randomized, open-label, multicenter superiority trial of Kyprolis and dexamethasone (Kd) once weekly (20/70 mg/m2) *versus* Kd twice weekly (20/27 mg/m2) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma who had received 2 to 3 prior lines of therapy. Patients were excluded if they had less than PR to at least one prior line; creatinine clearance < 30 mL/min; hepatic transaminases ≥ 3 × ULN; or left-ventricular ejection fraction < 40% or other significant cardiac conditions. A total of 478 patients were enrolled and randomized (240 in 20/70 mg/m2 arm; 238 in 20/27 mg/m2 arm). Randomization was stratified by current International Staging System stage (stage 1 *versus* stages 2 or 3), refractory to bortezomib treatment (yes *versus* no), and age (< 65 *versus* ≥ 65 years). Arm 1 of this trial evaluated Kyprolis at a starting dose of 20 mg/m2, which was increased to 70 mg/m2 on Cycle 1, Day 8 onward. Arm 1 Kyprolis was administered once weekly as a 30-minute infusion on Days 1, 8 and 15, of each 28-day cycle. Arm 2 of this trial evaluated Kyprolis at a starting dose of 20 mg/m2, which was increased to 27 mg/m2 on Cycle 1, Day 8 onward. Arm 2 Kyprolis was administered twice weekly as a	

<신설>

<신설>

특징	주 1회 Kd 20/70 mg/m^2 (N = 240)	주 2회 Kd 20/27 mg/m^2 (N = 238)
나이, 년		
중앙(최소, 최대)	66 (39, 85)	66 (35, 83)
< 65, n (%)	104 (43)	104 (44)
65 - 74, n (%)	90 (38)	102 (43)
≥ 75, n (%)	46 (19)	32 (13)
성별, n (%)		
여성	108 (45)	110 (46)
남성	132 (55)	128 (54)
인종, n (%)		
백인	200 (83)	202 (85)
흑인	3 (1)	2 (1)
아시안	30 (13)	15 (6)
기타 또는 보고되지 않음	7 (3)	19 (8)
ECOG 활동상태(Performance Status), n (%)		
0	118 (49)	118 (50)
1	121 (50)	120 (50)
2	1 (0.4)	0 (0)
크레아티닌 청소율(mL/분)		
중앙(최소, 최대)	70.80 (28, 212)	73.20 (29, 181)
< 30, n (%)	2 (1)	1 (0.4)
30 - < 50, n (%)	48 (20)	34 (14)
50 - < 80, n (%)	91 (38)	111 (47)
≥ 80, n (%)	99 (41)	91 (38)
FISH, n (%)		
고위험	34 (14)	47 (20)
표준위험	47 (20)	53 (22)
알려지지 않은 위험	159 (66)	138 (58)

10-minute infusion on Days 1, 2, 8, 9, 15, and 16 of each 28-day cycle. In both regimens, dexamethasone 40 mg was administered orally or intravenously on Days 1, 8, 15 for all cycles and on Day 22 for cycles 1 to 9 only. Concurrent use of thromboprophylaxis was optional, prophylaxis with an antiviral agent was recommended, and prophylaxis with a proton pump inhibitor was required. Treatment continued until disease progression or unacceptable toxicity.

The demographics and baseline characteristics are summarized in Table 26.

<신설>

임상시험 베이스라인에서 ISS Stage, n (%)		
ISS I	94 (39)	99 (42)
ISS II	80 (33)	81 (34)
ISS III	63 (26)	54 (23)
이전에 받은 치료요법 수, n (%)		
2	116 (48)	125 (53)
3	124 (52)	112 (47)
>3	0 (0)	1 (0.4)
이전에 받은 치료요법, n (%)		
보르테조밉 (Bortezomib)	236 (98)	237 (100)
이식	146 (61)	157 (66)
탈리도마이드 (Thalidomide)	119 (50)	119 (50)
레날리도마이드 (Lenalidomide)	207 (86)	194 (82)

ISS = International Staging System; Kd = 이 약 및 덱사메타손

이 약의 유효성은 IMWG 반응 기준을 사용한 무진행 생존기간(PFS)에 의해 평가되었다. 유효성 결과는 표 23 및 그림 5에 나타내었다.

그림 5. Study 3에서 무진행 생존기간(PFS)에 대한 Kaplan-Meier Plot

Table 26: Demographics and Baseline Characteristics in A.R.R.O.W.

Characteristics	Once weekly Kd 20/70 mg/m² (N = 240)	Twice weekly Kd 20/27 mg/m² (N = 238)
Age, Years		
Median (min, max)	66 (39, 85)	66 (35, 83)
< 65, n (%)	104 (43)	104 (44)
65 – 74, n (%)	90 (38)	102 (43)
≥ 75, n (%)	46 (19)	32 (13)
Sex, n (%)		
Female	108 (45)	110 (46)
Male	132 (55)	128 (54)
Race, n (%)		
White	200 (83)	202 (85)
Black	3 (1)	2 (1)
Asian	30 (13)	15 (6)
Other or Not Reported	7 (3)	19 (8)
ECOG Performance Status, n (%)		
0	118 (49)	118 (50)
1	121 (50)	120 (50)
2	1 (0.4)	0 (0)
Creatinine Clearance (mL/min)		
Median (min, max)	70.80 (28, 212)	73.20 (29, 181)
< 30, n (%)	2 (1)	1 (0.4)
30 – < 50, n (%)	48 (20)	34 (14)
50 – < 80, n (%)	91 (38)	111 (47)
≥ 80, n (%)	99 (41)	91 (38)
FISH, n (%)		
High-risk	34 (14)	47 (20)
Standard-risk	47 (20)	53 (22)
Unknown-risk	159 (66)	138 (58)
ISS Stage at Study Baseline, n (%)		
ISS I	94 (39)	99 (42)
ISS II	80 (33)	81 (34)
ISS III	63 (26)	54 (23)
Number of Prior Regimens, n (%)		
2	116 (48)	125 (53)
3	124 (52)	112 (47)
>3	0 (0)	1 (0.4)
Prior Therapies, n (%)		
Bortezomib	236 (98)	237 (100)
Transplantation	146 (61)	157 (66)
Thalidomide	119 (50)	119 (50)
Lenalidomide	207 (86)	194 (82)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FISH = Fluorescence *in situ* hybridization; ISS = International Staging System; Kd = Kyprolis and dexamethasone

<신설>

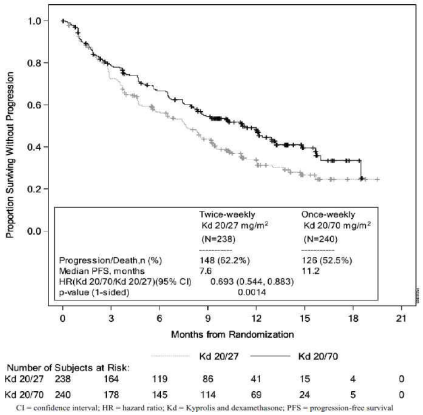
CI = 신뢰구간(confidence interval); HR = 위험비(hazard ratio); Kd = 이 약 및 덱사메타손; PFS = 무진행 생존기간 (progression-free survival)

표 23 Study 3에서 주요 결과 요약 (투여환자, Intent-to-Treat Population)

	주 1회 Kd 20/70 mg/m^2 (N = 240)	주 2회 Kd 20/27 mg/m^2 (N = 238)
PFS		
증례 수, n (%)	126 (52.5)	148 (62.2)
중앙, 개월(95% CI)	11.2 (8.6, 13.0)	7.6 (5.8, 9.2)
HR (95% CI)	0.69 (0.54, 0.88)	
P-value (단측)	0.0014	
전체 반응(OR)[a]		

The efficacy of Kyprolis was evaluated by PFS using IMWG response criteria. Efficacy results are provided in Table 27 and Figure 5.

Figure 5: Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival in A.R.R.O.W.



CI = confidence interval; HR = hazard ratio; Kd = Kyprolis and dexamethasone; PFS = progression-free survival

<신설>

	주 1회 Kd 20/70 mg/m^2 (N = 240)	주 2회 Kd 20/27 mg/m^2 (N = 238)
반응을 보인 환자수	151	97
전체 반응률 (ORR) (%) (95% CI)	62.9 (56.5, 69.0)	40.8 (34.5, 47.3)
P-value (단측)	< 0.0001	
반응 분류, n (%)		
엄격한 완전반응 (sCR)	4 (1.7)	0 (0.0)
완전반응(CR)	13 (5.4)	4 (1.7)
매우 좋은 부분반응(VGPR)	65 (27.1)	28 (11.8)
부분반응(PR)	69 (28.8)	65 (27.3)

CI = 신뢰구간(confidence interval); CR = 완전반응(complete response); HR = 위험비(hazard ratio); Kd = 이익 및 덱사메타손; ORR = 전체 반응률(overall response rate); PFS = 무진행 생존기간(progression-free survival); PR = 부분반응(partial response); sCR = 엄격한 완전반응(stringent CR); VGPR = 매우 좋은 부분반응(very good partial response)
[a] 전체 반응은 PR, VGPR, CR 또는 sCR의 최상의 전체 반응을 달성하는 것으로 정의된다.

부분반응(PR) 또는 그 이상의 반응을 보인 환자들에서 반응 지속 기간의 중앙값(DOR)은 Kd 20/70 mg/m^2 군에서 15개월(95% CI: 12.2, 평가할 수 없음), Kd 20/27 mg/m^2 군에서 13.8개월(95% CI: 9.5, 평가할 수 없음)이었다.

Table 27: Summary of Key Results in A.R.R.O.W. (Intent-to-Treat Population)

	Once weekly Kd 20/70 mg/m^2 (N = 240)	Twice weekly Kd 20/27 mg/m^2 (N = 238)
PFS		
Number of events, n (%)	126 (52.5)	148 (62.2)
Median, Months (95% CI)	11.2 (8.6, 13.0)	7.6 (5.8, 9.2)
HR (95% CI)	0.69 (0.54, 0.88)	
P-value (1-sided)	0.0014	
Overall Response[a]		
N with Response	151	97
ORR (%) (95% CI)	62.9 (56.5, 69.0)	40.8 (34.5, 47.3)
P-value (1-sided)	< 0.0001	
Response Category, n (%)		
sCR	4 (1.7)	0 (0.0)
CR	13 (5.4)	4 (1.7)
VGPR	65 (27.1)	28 (11.8)
PR	69 (28.8)	65 (27.3)

CI = confidence interval; CR = complete response; HR = hazard ratio; Kd = Kyprolis and dexamethasone; ORR = overall response rate; PFS = progression free survival; PR = partial response; sCR = stringent complete response; VGPR = very good partial response
[a] Overall response is defined as achieving a best overall response of PR, VGPR, CR or sCR.

The median DOR in subjects achieving PR or better was 15 months (95% CI: 12.2, not estimable) in the Kd 20/70 mg/m2 arm and 13.8 months (95% CI: 9.5, not estimable) in the Kd 20/27 mg/m2 arm. The median time to response was 1.1 months in the Kd 20/70 mg/m2 arm and 1.9 months in the Kd 20/27 mg/m2 arm.
Kyprolis is not approved for twice weekly 20/27 mg/m2 administration in combination with dexamethasone alone.

<신설>	반응이 나타나기까지 걸린 기간의 중앙값은 Kd 20/70 mg/m^2 군에서 1.1개월, Kd 20/27 mg/m^2 군에서 1.9개월이었다. 이 약은 덱사메타손 단독과의 병용요법으로 주 2회 20/27 mg/m^2 투여가 허가되지 않았다. **2.3) 재발 또는 불응성 다발성골수종에 대한 정맥내 주입 다라투무맙 및 덱사메타손과의 병용요법(Study 4 및 Study 5)** 이 약과 다라투무맙 및 덱사메타손 병용요법(KdD)의 유효성은 2건의 공개 임상시험에서 평가되었다. *Study 4* Study 4는 1~3가지 치료요법을 받은 적이 있는 재발 또는 불응성 다발성골수종 환자를 대상으로 이 약 20/56 mg/m^2 주 2회와 정맥내 주입 다라투무맙 및 덱사메타손과의 병용요법(KdD) 대비 이 약 20/56 mg/m^2 주 2회와 덱사메타손과의 병용요법(Kd)을 평가한 무작위, 공개, 다기관 임상시험이다. 환자가 지난 2년 내의 알려진 중등도 또는 중증의 지속성 천식, FEV1가 추정 정상치의 50% 미만인 알려진 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 활동성 울혈성 심부전을 가지는 경우 제외되었다. 무작위배정은 스크리닝 시의 ISS(1 또는 2기 대 3기), 이전 프로테아좀 억제제 노출 여부(예 대 아니요), 이전 치료요		*Kyprolis in combination with daratumumab and dexamethasone for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma – study 20160275 (CANDOR)* The safety and efficacy of Kyprolis were evaluated in a phase 3, randomised, open-label, multicentre superiority trial of Kyprolis with daratumumab plus dexamethasone (KdD) versus Kyprolis plus dexamethasone (Kd). A total of 466 patients with relapsed or refractory multiple myeloma who had received 1 to 3 prior lines of therapy were enrolled and randomised in a 2:1 randomisation (312 in KdD arm and 154 in Kd arm). In the KdD and Kd arms, Kyprolis was evaluated at a starting dose of 20 mg/m2, which was increased to 56 mg/m2 on cycle 1, day 8 administered twice weekly for 3 out

<신설>	법 수(1 대 ≥ 2) 또는 이전 세표표면항원 무리 38 (CD38) 항체 요법 치료 여부(예 대 아니요)에 따라 층화되었다. 이 약은 1주기의 1일과 2일에는 20 mg/m^{2}의 용량으로, 1주기의 8, 9, 15 및 16일과 그 이후 매 28일 주기의 1, 2, 8, 9, 15 및 16일에는 56 mg/m^{2}의 용량으로 30분 동안 정맥내로 투여되었다. 매 28일 주기의 1, 2, 8, 9, 15 및 16일에 덱사메타손 20 mg, 22일에 40 mg은 경구 또는 정맥내로 투여되었다. KdD군에서 다라투무맙은 1주기의 1일과 2일에 8 mg/kg의 용량으로 정맥내로 투여되었다. 이후부터 다라투무맙은 1주기의 8, 15 및 22일에, 2주기의 1, 8, 15 및 22일에, 3~6주기의 1일과 15일에 그리고 나머지 주기 동안 또는 질병 진행이 발생할 때까지 1일에 16 mg/kg의 용량으로 정맥내로 투여되었다. 20 mg으로 감량된 용량의 덱사메타손을 투여받는 75세를 초과하는 환자의 경우, 전체 20 mg 용량은 다라투무맙을 투여하는 날 다라투무맙의 전 투약 약물로 투여되었다. 이 외에 이 약이 두 시험군에서 모두 투여되는 경우 덱사메타손의 투여량은 전체 투약일에 걸쳐 분배되었다. 질병이 진행되거나 수용하지 못할 독성이 발생하기 전까지 두 시험군에서 치료를 지속하였다. 총 466명의 환자가 KdD군에 312명, Kd군에 154명이 무작위 배정되었다. 인구학	14.3 In Combination with Intravenous Daratumumab and Dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma The efficacy of Kyprolis in combination with daratumumab and dexamethasone (DKd) was evaluated in two open-label clinical trials (CANDOR and EQUULEUS). CANDOR (NCT03158688) CANDOR was a randomized, open-label, multicenter trial which evaluated the combination of Kyprolis 20/56 mg/m2 twice weekly with intravenous daratumumab and dexamethasone (DKd) *versus* Kyprolis 20/56 mg/m2 twice weekly and dexamethasone (Kd) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma who had received 1 to 3 prior lines of therapy. Patients who had the following were excluded from the trial: known moderate or severe persistent asthma within the past 2 years, known	of 4 weeks as a 30-minute infusion. Patients who had the following were excluded from the trial: known moderate or severe persistent asthma within the past 2 years, known chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with a FEV1 < 50% of predicted normal, active congestive heart failure. Demographics and baseline characteristics were generally consistent between the two arms, including gender (57.5% male), race (78.5% white subjects), age (64 years, range 29-84 years), prior treatment with bortezomib (90%), bortezomib refractory (29%), high-risk genetic mutations, consisting of the genetic subtypes t(4; 14), t(14; 16), or deletion17p (16%) and unknown-risk genetic-mutations which included subjects with results not done, failed or quantity insufficient (51%). A smaller proportion of subjects were aged ≥ 75 years in the KdD group (9.0%) than in the Kd group (14.3%). Subjects had a median (range) of 2.0 (1 to 4) prior lines of therapy. A higher percent of subjects had a prior transplant in the KdD group (62.5%) compared with the Kd group (48.7%). Only 1 patient in KdD group received previous anti-CD38 monoclonal antibody therapy. The results of study 20160275 are

<신설>

적 정보 및 베이스라인 특징은 표 24에 요약되었다.

표 24. Study 4에서 인구학적 정보 및 베이스라인 특징
(재발 또는 불응성 다발성골수종에 대한 병용요법)

특징	KdD (N = 312)	Kd (N = 154)
무작위배정 시 연령 (세)		
중앙(최소, 최대)	64 (29, 84)	65 (35, 83)
연령대 - n (%)		
18~64세	163 (52)	77 (50)
65~74세	121 (39)	55 (36)
75세 이상	28 (9)	22 (14)
성별 - n (%)		
남성	177 (57)	91 (59)
여성	135 (43)	63 (41)
인종 - n (%)		
아시안	46 (15)	20 (13)
흑인 또는 아프리카계 미국인	7 (2.2)	2 (1.3)
백인	243 (78)	123 (80)
기타	16 (5)	9 (6)
지리학적 지역 - n (%)		
북미	21 (7)	12 (8)
유럽	207 (66)	103 (67)
아시아 태평양	84 (27)	39 (25)
ECOG 활동상태(Performance Status) - n (%)		

chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with a FEV1 < 50% of predicted normal, and active congestive heart failure. Randomization was stratified by the ISS (stage 1 or 2 vs stage 3) at screening, prior proteasome inhibitor exposure (yes vs no), number of prior lines of therapy (1 vs ≥ 2), or prior cluster differentiation antigen 38 (CD38) antibody therapy (yes vs no).
Kyprolis was administered intravenously over 30 minutes at a dose of 20 mg/m2 in Cycle 1 on Days 1 and 2; at a dose of 56 mg/m2 in Cycle 1 on Days 8, 9, 15 and 16; and on Days 1, 2, 8, 9, 15 and 16 of each 28-day cycle thereafter. Dexamethasone 20 mg was administered orally or intravenously on Days 1, 2, 8, 9, 15 and 16 and then 40 mg orally or intravenously on Day 22 of each 28-day cycle. In the DKd arm, daratumumab was administered intravenously at a dose of 8 mg/kg in Cycle 1 on Days 1 and 2. Thereafter, daratumumab was administered intravenously at a dose of 16 mg/kg on Days 8, 15 and 22 of Cycle 1; Days 1, 8 and 15 and 22 of Cycle 2; Days 1 and 15 of Cycles 3 to 6; and Day 1 for the remaining cycles or until disease progression. For patients >75 years on a reduced dexamethasone dose of 20 mg, the entire 20 mg dose was given as a daratumumab

summarised in table 9 and figure 5 and figure 6.

The trial demonstrated an improvement in PFS in the KdD arm as compared to the Kd arm (hazard ratio [HR]=0.630; 95% CI: 0.464, 0.854; p=0.0014) which represents a 37% reduction in the risk of disease progression or death in patients treated with KdD. At the time of the primary PFS analysis, the median PFS was not estimable for the KdDarm and was 15.8 months in the Kd arm.
In patients who received prior lenalidomide (42.3%), median PFS was NE in the KdD arm versus 12.1 months in the Kd arm (HR = 0.52, 95% CI: 0.34, 0.80), ORR was 78.9% versus 74.3% (OR=1.29, 95% CI:0.65, 2.54), and MRD[-]CR at 12

<신설>

0 또는 1	295 (95)	147 (95)
2	15 (4.8)	7 (4.5)
수치 누락	2 (0.6)	0 (0.0)
FISH를 통해 결정되는 위험군 – n (%)		
고위험	48 (15)	26 (17)
표준위험	104 (33)	52 (34)
알 수 없음 (unknown)	160 (51)	76 (49)
스크리닝 시 I x RS 기준 ISS stage – n (%)		
I 또는 II	252 (81)	127 (82)
III	60 (19)	27 (17)
이전에 받은 치료요법 수 – n (%)		
1	144 (46)	70 (45)
2	99 (32)	46 (30)
3	69 (22)	37 (24)
이전에 받은 치료요법		
레날리도마이드 (Lenalidomide)	123 (39)	74 (48)
레날리도마이드 불응성	99 (32)	55 (36)
보르테조밉 (Bortezomib)	287 (92)	134 (87)
이전에 받은 CD38 항체 요법 – n (%)	1 (0.3)	0 (0.0)
이전에 받은 줄기세포 이식(ASCT) – n (%)	195 (62)	75 (49)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FISH = Fluorescence *in situ* hybridization; ISS = International Staging System; KdD = 이 약, 다라투무맙 및 덱사메타손

*이전에 받은 요법이 3가지를 초과하

pre-infusion medication on days when daratumumab was administered. Dosing of dexamethasone was otherwise split across days when Kyprolis was administered in both study arms. Treatment was continued in both arms until disease progression or unacceptable toxicity.

A total of 466 patients were randomized; 312 to the DKd arm and 154 to the Kd arm. The demographics and baseline characteristics are summarized in Table 28.

Table 28: Demographics and Baseline Characteristics in CANDOR

Characteristics	DKd (N = 312)	Kd (N = 154)
Age at randomization (years)		
Median (min, max)	64 (29, 84)	65 (29, 84)
Age group – n (%)		
18 – 64 years	163 (52)	77 (50)
65 – 74 years	121 (39)	55 (36)
75 years and older	28 (9)	22 (14)
Sex – n (%)		
Male	177 (57)	91 (59)
Female	135 (43)	63 (41)
Race – n (%)		
Asian	46 (15)	20 (13)
Black or African American	7 (2.2)	2 (1.3)
White	243 (78)	123 (80)
Other	16 (5)	9 (6)
Geographic region – n (%)		
North America	21 (7)	12 (8)
Europe	207 (66)	103 (67)
Asia Pacific	84 (27)	39 (25)
ECOG performance status – n (%)		
0 or 1	295 (95)	147 (95)
2	15 (4.8)	7 (4.5)
Missing	2 (0.6)	0 (0.0)
Risk group as determined by FISH – n (%)		
High risk	48 (15)	26 (17)
Standard risk	104 (33)	52 (34)
Unknown	160 (51)	76 (49)
ISS stage per I x RS at screening – n (%)		
I or II	252 (81)	127 (82)
III	60 (19)	27 (17)

months was 11.4% versus 0.0% (OR=NE, 95% CI: NE, NE). In patients refractory to lenalidomide (33%), median PFS was NE in the KdD arm versus 11.1 months in the Kd arm (HR = 0.45, 95% CI: 0.28, 0.74), ORR was 79.8% versus 72.7% (OR=1.48, 95%CI: 0.69, 3.20), and MRD[–]CR at 12 months 13.1% versus 0.0% (OR=NE, 95% CI: NE, NE).

Limited data are available in elderly patients (≥ 75 years). A total of 43 patients above 75 years of age were enrolled in study 20160275 (25 patients in the KdD group and 18 patients in the Kd group). A HR of 1.459 (95% CI: 0.504, 4.223) in PFS was observed. The risk of fatal treatment-emergent adverse events was higher among subjects ≥ 65 years of age (see section 4.8). KdD should be used with caution in patients ≥ 75 years after careful consideration of the potential benefit/risk on an individual basis.

<신설>

는 시험대상자는 KdD군에서 0명, Kd 군에서 1명이었다.

유효성은 IMWG 반응 기준을 사용한 무진행 생존기간(PFS)의 IRC 평가를 통해 평가되었다. 유효성 결과는 표 25 및 그림 6에 나타내었다. KdD군에서의 반응 중앙기간(median duration)은 평가할 수 없었고 Kd군에서는 16.6개월(13.9, NE)이었다. 반응이 나타나기까지 걸린 기간의 중앙값(최소, 최대)은 KdD군에서 1.0 (1, 14)개월, Kd군에서 1.0 (1, 10)개월이었다.

그림 6. Study 4에서 무진행 생존기간 (PFS)에 대한 Kaplan-Meier Plot

KdD = 이 약, 다라투무맙 및 덱사메타손, Kd = 이 약 및 덱사메타손

표 25. Study 4에서 주요 결과 요약 (투여환자, Intent-to-Treat Population)

	KdD (N = 312)	Kd (N = 154)
PFS		

Characteristics	DKd (N = 312)	Kd (N = 154)
Number of prior regimens – n (%)		
1	144 (46)	70 (45)
2	99 (32)	46 (30)
3	69 (22)	37 (24)
Prior Therapies		
Lenalidomide	123 (39)	74 (48)
Refractory to lenalidomide	99 (32)	55 (36)
Bortezomib	287 (92)	134 (87)
Prior CD38 antibody therapy – n (%)	1 (0.3)	0 (0.0)
Prior stem cell transplant (ASCT) – n (%)	195 (62)	75 (49)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FISH = Fluorescence *in situ* hybridization; ISS = International staging System; DKd = Kyprolis, daratumumab, and dexamethasone
*Subjects with number of prior regimens > 3 was 0 in the DKd arm and 1 in Kd arm.

ORR was 84.3% for patients in the KdD arm and 74.7% in the Kd arm (see table 9). The median duration of response was not estimable for the KdD arm and was 16.6 months (13.9, NE) for the Kd group. The median time to response was 1.0 (1, 14) months for the KdD arm and 1.0 (1, 10) months for the Kd arm.
A pre-planned interim OS analysis was performed approximately 36 months after first subject enrolled. The median follow-up was approximately 28 months. Overall survival data (see figure 6) were not mature at the time of the analysis, however, there was a trend toward longer OS in the KdD arm compared with Kd arm.

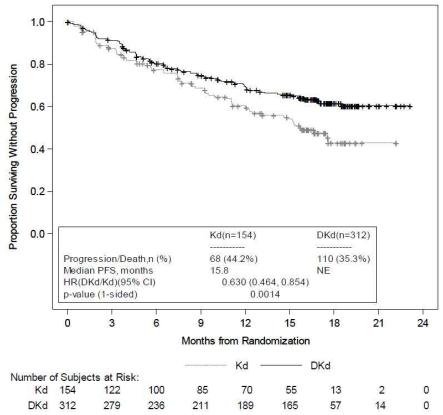
<신설>

증례 수 (%)	110 (35)	68 (44)
중앙, 개월 (95% CI)	NE (NE, NE)	15.8 (12.1, NE)
HR (95% CI)	0.63 (0.46, 0.85)	
P-value (단측)[a]	0.0014	
전체 반응(OR)		
반응을 보인 환자수	263	115
전체 반응률 (ORR) (%) (95% CI)	84 (80, 88)	75 (67, 81)
P-value (단측)[b]	0.0040	
완전 반응 (CR)	89 (28)	16 (10)
매우 좋은 부분 반응 (VGPR)	127 (41)	59 (38)
부분 반응 (PR)	47 (15)	40 (26)
12개월에서 MRD [-] CR 비율 n (%)[c] (95% CI)	39 (12) (9, 17)	2 (1.3) (0.2, 4.6)
P-value (단측)[b]	< 0.0001	
MRD [-] CR[d]	43 (14)	5 (3.2)

CI = 신뢰구간(confidence interval); CR = 완전반응(complete response); HR = 위험비(hazard ratio); KdD = 이 약, 다라투무맙 및 덱사메타손; Kd = 이 약 및 덱사메타손; ORR = 전체 반응률(overall response rate); PFS = 무진행 생존기간(progression-free survival); PR = 부분 반응(partial response); MRD [-] CR = 미세잔존질환(MRD) 음성-완전반응(CR); NE = 평가할 수 없음(non-estimable); VGPR = 매우 좋은 부분반응(very

Efficacy was assessed by an IRC evaluation of PFS using the IMWG response criteria. Efficacy results are provided in Table 29 and Figure 6. The median duration of response has not been reached for the DKd arm and was 16.6 months (13.9, NE) for the Kd arm. The median (min, max) time to response was 1.0 (1, 14) months for the DKd arm and 1.0 (1, 10) months for the Kd arm.

Figure 6: Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival in CANDOR



DKd = Kyprolis, daratumumab and dexamethasone; Kd= Kyprolis and dexamethasone;

[a] The P-value was derived using stratified log-rank test
[b] The P-value was derived using stratified Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test
[c] MRD [-] CR (at a 10^{-5} level) is defined as achievement of CR per IMWG-URC and MRD[-] status as assessed by the next-generation sequencing assay (ClonoSEQ) at the 12 months landmark (from 8 months to 13 months window)
[d] MRD[-]CR (at a 10^{-5} level) is defined as achievement of CR per IMWG-URC and MRD[-] status as assessed by the next-generation sequencing assay (ClonoSEQ) at any timepoint during the trial

<신설>

good partial response)
[a] stratified log-rank test를 사용하여 P-value를 얻음
[b] stratified Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test를 사용하여 P-value를 얻음
[c] MRD [-] CR (10^{-5} 수준에서)은 12개월 랜드마크(8~13개월 범위)에서의 차세대 염기서열분석(ClonoSEQ)을 통해 평가되는 IMWG-URC 및 MRD[-] 상태에 따른 CR 도달로 정의됨
[d] MRD[-]CR (10^{-5} 수준에서)은 임상시험 기간 중 임의의 시점에서의 차세대 염기서열분석(ClonoSEQ)을 통해 평가되는 IMWG-URC 및 MRD[-] 상태에 따른 CR 도달로 정의됨

Study 5
Study 5는 1~3가지 치료요법을 받은 적이 있는 재발 또는 불응성 다발성골수종 환자를 대상으로 이 약과 정맥내 주입 다라투무맙 및 덱사메타손 병용요법을 평가한 공개, 다중 코호트 임상시험이다. 환자가 지난 2년 내의 알려진 중등도 또는 중증의 지속성 천식, FEV1가 추정 정상치의 50% 미만인 알려진 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 활동성 울혈성 심부전(뉴욕심장협회 III-IV등급으로 정의)을 가지고 있는 경우 시험에서 제외되었다.

이 약은 1주기의 1일에는 20 mg/m^2의 용량으로, 1주기의 8일과 15일 및 매 28

Table 29: Summary of Key Results in CANDOR (Intent-to-Treat Population)

	DKd (N = 312)	Kd (N = 154)
PFS		
Number of events (%)	110 (35%)	68 (44%)
Median, Months (95% CI)	NE (NE, NE)	15.8 (12.1, NE)
HR (95% CI)	0.63 (0.46, 0.85)	
P-value (1-sided)[a]	0.0014	
Overall Response		
N with Response	263	115
ORR (%) (95% CI)	84% (80%, 88%)	75% (67%, 81%)
P-value (1-sided)[b]	0.0040	
CR	89 (28%)	16 (10%)
VGPR	127 (41%)	59 (38%)
PR	47 (15%)	40 (26%)
MRD [-] CR rate at 12 months n (%)[c] (95% CI)	39 (12%) (9%, 17%)	2 (1.3%) (0.2%, 4.6%)
P-value (1-sided)[b]	< 0.0001	
MRD [-] CR[d]	43 (14%)	5 (3.2%)

CI = confidence interval; CR = complete response; HR = hazard ratio; DKd = Kyprolis, daratumumab, and dexamethasone; Kd = Kyprolis and dexamethasone; ORR = overall response rate; PFS = progression-free survival; PR = partial response; MRD [-] CR = minimal residual disease negative-complete response; NE = non-estimable; VGPR = very good partial response

<신설>

일 주기의 1, 8, 15일에는 70 mg/m^{2}의 용량으로 증량하여 매주 1회 30분 동안 정맥내로 투여되었다. 10명의 환자에게 1주기, 1일에 16 mg/kg 용량의 다라투무맙을 정맥내로 투여했고, 나머지 환자는 1주기, 1일과 2일에 8 mg/kg 용량의 다라투무맙을 정맥내로 투여받았다. 이후부터 다라투무맙은 1주기의 8, 15 및 22일에, 2주기의 1, 8, 15 및 22일에, 3~6주기의 1일과 15일에 그리고 매 28일 주기의 나머지 주기 동안 1일에 16 mg/kg의 용량으로 정맥내로 투여되었다. 1 및 2주기에서, 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 및 23일에 덱사메타손 20 mg은 경구 또는 정맥내로 투여되었고, 3~6 주기의 1, 2, 15 및 16일에는 덱사메타손 20 mg, 8일 및 22일에는 40 mg가 경구 또는 정맥내로 투여되었다. 7주기 및 그 이후부터는 1일과 2일에 덱사메타손 20 mg, 8, 15, 및 22일에 40 mg가 경구 또는 정맥내로 투여되었다. 75세를 초과하는 환자는 첫째 주 이후부터 매주 덱사메타손 20 mg을 경구 또는 정맥내로 투여받았다. 질병이 진행되거나 수용하지 못할 독성이 발생하기 전까지 치료를 지속하였다.

Study 5 시험에는 85명의 환자가 등록되었다. 인구학적 정보 및 베이스라인 특징은 표 26에 요약되었다.

표 26. Study 5에서 KdD 20/70 mg/m^2 군의 인구학적 정보 및 베이스라인 특징 (재발 또는 불응성 다발성골수종에 대한 병용요법)

특징	환자 수 (%)
나이(세)	
중앙(최소, 최대)	66 (38, 85)

EQUULEUS (NCT01998971)
EQUULEUS was an open-label, multi-cohort trial which evaluated the combination of Kyprolis with intravenous daratumumab and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma who had received 1 to 3 prior lines of therapy. Patients who had the following were excluded from the trial: known moderate or severe persistent asthma within the past 2 years, known chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with a FEV1 < 50% of predicted normal, or active congestive heart failure (defined as New York

<신설>

연령대 - n (%)	
< 65세	36 (42)
65 - < 75세	41 (48)
≥ 75세	8 (9)
성별 - n (%)	
남성	46 (54)
여성	39 (46)
인종 - n (%)	
아시안	3 (3.5)
흑인 또는 아프리카계 미국인	3 (3.5)
백인	68 (80)
ECOG 점수, n (%)	
0	32 (38)
1	46 (54)
2	7 (8)
FISH, n (%)	
N	67
표준위험	54 (81)
고위험	13 (19)
이전에 받은 치료요법 수	
1	20 (23)
2	40 (47)
3	23 (27)
> 3	2 (2.4)
이전에 받은 치료요법	
보르테조밉 (Bortezomib)	85 (100)
레날리도마이드 (Lenalidomide)	81 (95)
이전에 받은 줄기세포 이식(ASCT)	62 (73)
레날리도마이드 불응성	50 (59)
PI 및 IMiD 모두에 불응성	25 (29)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FISH = Fluorescence *in situ* hybridization 유효성 결과는 IMWG 기준을 사용한 전체 반응률(ORR)에 기초하였다. PI = 프로테아좀 억제제; IMiD = 면역조절제.

유효성은 IMWG 기준을 사용한 전체 반응

Heart Association Class III-IV).

Kyprolis was administered intravenously over 30 minutes once weekly at a dose of 20 mg/m2 on Cycle 1 Day 1 and escalated to a dose of 70 mg/m2 on Cycle 1, Days 8 and 15; and on Days 1, 8, and 15 of each 28-day cycle. Ten patients were administered daratumumab at a dose of 16 mg/kg intravenously on Cycle 1, Day 1 and the remaining patients were administered daratumumab at a dose of 8 mg/kg intravenously on Cycle 1, Days 1 and 2. Thereafter, daratumumab was administered intravenously at a dose of 16 mg/kg on Days 8, 15 and 22 of Cycle 1; Days 1, 8, 15 and 22 of Cycle 2; Days 1 and 15 of Cycles 3 to 6; and then Day 1 for the remaining cycles of each 28-day cycle. In Cycles 1 and 2, dexamethasone 20 mg was administered orally or intravenously on Days 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 and 23; in cycles 3 to 6, dexamethasone 20 mg was administered orally or intravenously on Days 1, 2, 15 and 16 and at a dose of 40 mg on Day 8 and 22; and in cycles 7 and thereafter, dexamethasone 20 mg was administered orally or intravenously on Days 1 and 2 and at a dose of 40 mg on Days 8, 15, and 22. For patients > 75 years of age, dexamethasone 20 mg was administered orally or intravenously weekly after the first

률(ORR)에 기초하였다. 유효성 결과는 표 27에 나타내었다. 반응이 나타나기까지 걸린 기간의 중앙값은 0.95개월이었다(범위: 0.9, 14.3). 반응 지속 기간의 중앙값은 28개월이었다(95% CI: 20.5, 평가할 수 없음).

표 27. Study 5에서 주요 결과 요약 (투여환자, Intent-to-Treat Population)

	시험 환자 n (%)
전체 반응(OR)	
반응을 보인 환자수	69
전체 반응률 (ORR) (%) (95% CI)	81 (71, 89)
반응 분류, n (%)	
엄격한 완전반응(sCR)	18 (21)
완전반응(CR)	12 (14)
매우 좋은 부분반응(VGPR)	28 (33)
부분반응(PR)	11 (13)

CI = 신뢰구간(confidence interval); sCR = 엄격한 완전반응(stringent complete response); CR = 완전반응(complete response); ORR = 전체 반응률(overall response rate); PR = 부분반응(partial response); VGPR = 매우 좋은 부분반응(very good partial response)

week. Treatment continued until disease progression or unacceptable toxicity.

The EQUULEUS trial enrolled 85 patients. The demographics and baseline characteristics are summarized in Table 30.

Table 30: Demographics and Baseline Characteristics in DKd 20/70 mg/m² Regime EQUULEUS (Combination Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myelon

Characteristics	Number of Patients (%)
Age (years)	
Median (min, max)	66 (38, 85)
Age group – n (%)	
< 65 years	36 (42)
65 - < 75 years	41 (48)
≥ 75 years	8 (9)
Sex – n (%)	
Male	46 (54)
Female	39 (46)
Race – n (%)	
Asian	3 (3.5)
Black or African American	3 (3.5)
White	68 (80)
ECOG Score, n (%)	
0	32 (38)
1	46 (54)
2	7 (8)
FISH, n (%)	
N	67
Standard Risk	54 (81)
High Risk	13 (19)
Number of Prior regimens	
1	20 (23)
2	40 (47)
3	23 (27)
> 3	2 (2.4)
Prior Therapies	
Bortezomib	85 (100)
Lenalidomide	81 (95)
Prior stem cell transplant (ASCT)	62 (73)
Refractory to lenalidomide	50 (59)
Refractory to both a PI and IMiD	25 (29)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FISH = Fluorescence *in situ* hybridization Efficacy results were based on overall response rate using IMWG criteria; PI = proteasome inhibitor; IMiD = immunomodulatory agent.

Efficacy results were based on overall response rate using IMWG criteria.

		Efficacy results are provided in Table 31. The median time to response was 0.95 months (range: 0.9, 14.3). The median duration of response was 28 months (95% CI: 20.5, not estimable). **Table 31: Summary of Key Results in EQUULEUS** **(Intent-to-Treat Population)** Study Patients n (%) Overall Response N with Response: 69 ORR (%) (95% CI): 81% (71, 89) Response category, n (%) sCR: 18 (21%) CR: 12 (14%) VGPR: 28 (33%) PR: 11 (13%) CI = confidence interval; sCR = stringent complete response; CR = complete response; ORR = overall response rate partial response; VGPR = very good partial response	

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

화이자보르테조밉주(보르테조밉일수화물)	닌라로캡슐(익사조밉시트레이트)
한국화이자제약(주)	한국다케다제약(주)
2020-01-21	2017-07-28
1. 다발골수종 1) 조혈모세포이식이 적합하지 않고, 이전 치료경험이 없는 다발골수종 환자에 대한 멜파란 및 프레드니솔론과 병용요법 2) 조혈모세포이식이 적합하고, 이전 치료경험이 없는 다발골수종 환자에 대한 덱사메타손 또는 덱사메타손 및 탈리도마이드 병용의 유도요법 3) 한 가지 이상의 치료를 받은 다발골수종 환자	1. 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발골수종 환자의 치료에 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법 2. 자가조혈모세포 이식을 받은 다발골수종 환자의 유지요법

<table>
<tr>
<td>2. 외투세포림프종(Mantle Cell Lymphoma)
1) 조혈모세포이식이 적합하지 않고, 이전 치료경험이 없는 외투세포림프종
2) 한가지 이상의 치료를 받은 외투세포림프종</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>1. 조혈모세포이식이 적합하지 않고, 이전 치료경험이 없는 다발 골수종환자에 대한 멜파란 및 프레드니솔론과 병용요법
(생략)

2. 조혈모세포이식이 적합하고, 이전 치료경험이 없는 다발 골수종 환자에 대한 덱사메타손 또는 덱사메타손 및 탈리도마이드 병용의 유도요법
1) 이 약과 덱사메타손의 병용
이 약의 권장용량은 체표면적 당 1.3 mg/m2 를 2주 동안 주 2회(1, 4, 8, 11일) 투여하고, 다음 10일간(12-21일) 휴약하는 것으로 총 3주를 1치료주기로 하여 4주기까지 투여한다. 이 약의 투여 간격은 적어도 72시간 이상이 되도록 한다. 덱사메타손은 40 mg을 경구로 이 약 치료주기의 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11일에 투여한다.

2) 이 약과 덱사메타손 및 탈리도마이드의 병용

이 약의 권장용량은 체표면적 당 1.3 mg/m2 를 2주 동안 주 2회(1, 4, 8, 11일) 투여하고, 다음 17일간(12-28일) 휴약하는 것으로 총 4주를 1치료주기로 하여 4주기까지 투여한다. 부분관해 이상의 반응을 보이는 환자에게는 2주기를 추가로 투여하는 것이 권고된다. 이 약의 투여간격은 적어도 72시간 이상이 되도록 한다. 덱사메타손은 40 mg을 경구로 이 약의 치료주기의 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11일에 투여한다. 탈리도마이드는 1-14일까지 매일 50 mg을 경구투여하고, 이 용량에 내약성을 보이면 15-28일까지 100 mg으로 증량한 뒤, 2주기부터 매일 200 mg으로 증량할 수 있다.</td>
<td>1. 권장용량

1) 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발골수종 환자의 치료에 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법
• 이 약은 레날리도마이드 및 덱사메타손과 병용요법으로 28일을 1주기로 한다.
• 이 약의 권장 시작용량은 4 mg으로 28일 주기의 제 1, 8, 15일에 주 1회 경구 투여한다.
• 레날리도마이드의 권장 시작 용량은 25 mg으로 28일 주기의 제 1일부터 21일까지 매일 1회 경구투여한다.
• 덱사메타손의 권장 시작용량은 40 mg으로 28일 주기의 제 1, 8, 15, 22일에 주 1회 경구 투여한다.
• 레날리도마이드 및 덱사메타손에 대한 추가정보는 각각의 허가사항을 참조한다
표 1 . 이 약과 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법 (∨: 약물 투여)
<table>
<tr><td colspan="9">28일 주기 (4주 주기)</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">1주</td><td colspan="2">2주</td><td colspan="2">3주</td><td colspan="2">4주</td></tr>
<tr><td></td><td>1일</td><td>2-7일</td><td>8일</td><td>9-14일</td><td>15일</td><td>16-21일</td><td>22일</td><td>23-28일</td></tr>
<tr><td>익사조밉</td><td>∨</td><td></td><td>∨</td><td></td><td>∨</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>레날리도마이드</td><td>∨</td><td>∨(매일)</td><td>∨</td><td>∨ (매일)</td><td>∨</td><td>∨(매일)</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>덱사메타손</td><td>∨</td><td></td><td>∨</td><td></td><td>∨</td><td></td><td>∨</td><td></td></tr>
</table>
2) 자가조혈모세포 이식을 받은 다발골수종 환자의 유지요법</td>
</tr>
</table>

(생략)	• 이 약은 자가조혈모세포 이식 후 유지요법으로 28일을 1주기로 한다. • 이 약의 권장 시작용량은 3 mg으로 28일 주기의 제 1, 8, 15일에 주 1회 경구 투여하여 4주기까지 유지한다. • 4주기까지의 내약성이 좋은 경우, 5주기의 제1일에 4mg으로 증량한다. • 치료는 24 개월 동안 또는 질병이 진행되거나 허용되지 않는 독성이 있을 때까지 계속되어야 한다. (생략)

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	암젠코리아유한회사	**(최초)허가일**	2017-03-31
제품명	키프롤리스주60밀리그램 키프롤리스주30밀리그램 (카르필조밉)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	Version 7, 2021.05.04.
주성분 및 함량	1바이알 중 카르필조밉 (별규) 61.8밀리그램 1바이알 중 카르필조밉 (별규) 32밀리그램		
효능·효과	이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발성골수종 환자의 치료를 위한 다음 약물과의 병용요법: • 레날리도마이드 및 덱사메타손, 또는 • 덱사메타손, 또는 • 다라투무맙 및 덱사메타손		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 심장독성(심부전, 심근병증, 심근허혈, 심근경색 및 심정지) - 폐독성 - 폐동맥고혈압	▸ 일반적 약물 감시(안전성 정기보고), 추적정보 질문지) ▸ 시판후조사	- 첨부문서(안)
- 호흡곤란 - 고혈압 위기를 포함하는 고혈압	▸ 일반적 약물 감시(안전성 정기보고) ▸ 시판후조사	
- 급성신부전	▸ 일반적 약물 감시(안전성 정기보고,추적정보 질문지) ▸ 시판후조사	
- 혈전성미세혈관병증	▸ 일반적 약물 감시(안전성 정기보고) ▸ 시판후조사	
- 가역성 후두부 뇌병증 증후군	▸ 일반적 약물 감시(안전성 정기보고, 추적정보 질문지) ▸ 시판후조사	
- B형 간염 바이러스 재활성화	▸ 일반적 약물 감시(안전성 정기보고) ▸ 시판후조사	

2. 중요한 잠재적 위해성		
- 진행성 다초점 백질 뇌병증	▶ 일반적 약물 감시(안전성 정기보고, 추적정보 질문지) ▶ 시판후조사	- 첨부문서(안)
3. 중요한 부족정보		
- 해당없음	- 해당없음	- 해당없음