의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2023.6.30.</td><td>접수번호</td><td>1) 20230088800
2) 20230088815</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">희귀의약품, 신약</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">㈜한국얀센</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">1) 탈베이주2mg/mL(탈쿠에타맙)
2) 탈베이주40mg/mL(탈쿠에타맙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">탈쿠에타맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">1바이알(1.5밀리리터) 중 탈쿠에타맙 3밀리그램
1바이알(1.0밀리리터) 중 탈쿠에타맙 40밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2024.6.28.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">• FDA: 2023.8.9. 허가
• EMA: 2023.8.21. 허가</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오의약품정책과(바이오허가TF)</td><td>허가담당자</td><td>김미애 주무관, 도희정 연구관, 박현정 팀장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>(안유기시)혁신제품심사팀
(위해성관리계획)바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유기시) 김지예 주무관, 윤나영 주무관, 정주연 연구관, 김지현 연구관, 박재현 과장
(위해성관리계획) 김성민 주무관, 김영림 연구관, 안광수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP
담당자</td><td>유상아 주무관, 한연해 사무관, 안광수 과장</td></tr>
</table>

* 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

프로테아좀억제제, 면역조절제, 항-CD38 단클론항체를 포함하여 적어도 3차 이상의 치료를 받은 재발 또는 불응성 다발골수종 성인환자에 대한 단독요법 이 약의 유효성을 치료적확증시험에서 입증한 자료는 없다.

○ 용법·용량

이 약은 사이토카인 방출 증후군(CRS), 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)을 포함한 신경계 독성과 같은 중대한 이상반응을 관리하기 위하여 자격을 갖춘 전문의료인과 적절한 의료 장비가 사용 가능한 의료 전문기관에서 투여되어야 한다.

1. 권장 용량 및 투여일정

이 약은 피하 주사로만 투여하여야 한다. 이 약의 권장 용량 및 투여 일정은 표 1에 나와 있다. 표 1에 따라 이 약을 매주 또는 격주 투여 일정으로 질병의 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 투여를 지속한다.

표 1의 매주 투여 일정과 격주 투여 일정에서 초기용량 단계의 투여 일자에 따른 이 약의 각 투여 (1일 차, 3일 차, 5일 차, 7일 차) 전에 전처치 약물을 투여한다. ('2. 주입 전처치 약물' 항 참고)

사이토카인 방출 증후군(CRS) 및 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)의 발생률 및 중증도를 감소시키기 위해, 표 1의 투여 일정에 따라 이 약을 투여한다. 사이토카인 방출 증후군(CRS) 및 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)의 위험 때문에 환자에게 이 약의 초기용량 단계의 모든 투여 일자의 투여량을 투여한 후, 48시간 동안 의료 시설에 머물 것을 지시하고 증상 및 징후를 매일 모니터링한다('4. 이상반응 관리를 위한 투여 조절' 및 사용상의 주의사항의 '3. 이상사례' 및 '4. 일반적 주의' 항 참고).

표 1: 투여 일정

투여 일정	단계	투여 일자	이 약 투여량[a]

매주 투여 일정	초기용량단계	1일 차	0.01 mg/kg
		3일 차[b]	0.06 mg/kg
		5일 차[b]	0.4 mg/kg
	유지용량단계	그 이후 부터[c] 매주 1회	0.4 mg/kg
격주 투여 일정	초기용량단계	1일 차	0.01 mg/kg
		3일 차[b]	0.06 mg/kg
		5일 차[b]	0.4 mg/kg
		7일 차[b]	0.8 mg/kg
	유지용량단계	그 이후 부터[c] 격주로 1회	0.8 mg/kg

[a] 용량은 실제 체중을 기준으로 하여, 피하주사로 투여하여야 한다.

[b] 이전 투여 후 2~4일 사이에 투여할 수 있으며, 이상반응 해소를 위해 이전 투여 최대 7일 후에 투여할 수 있다.

[c] 매주 투여 시 최소 6일 간격, 격주로 투여 시 최소 12일 간격을 유지하도록 한다.

투여 지연 이후, 이 약의 치료 재개에 관한 지침은 '3. 투여 지연 후 이 약의 재개' 항을 참고한다.

2. 주입 전 처치 약물

사이토카인 방출 증후군(CRS)의 위험을 줄이기 위해, 초기용량 단계 동안 이 약의 각 투여 시점 1 – 3 시간 전에 다음의 처치 약물을 투여해야 한다(사용상의 주의사항 중 '4. 일반적 주의 – 1) 사이토카인 방출 증후군(CRS)' 항 참고).

- 코르티코스테로이드 (덱사메타손 경구제 또는 정맥주사제 16 mg 또는 이와 동등한 약물)
- 항히스타민제 (디펜히드라민 경구제 또는 정맥주사제 50 mg 또는 이와 동등한 약물)
- 해열제 (아세트아미노펜 경구제 또는 정맥주사제 650mg – 1000mg 또는 이와 동등한 약물)

다음의 환자에서 이 약의 유지용량 단계를 투여하기 전에 주입 전 처치 약물의 투여가 필요할 수 있다.

- 투여 지연 후, 이 약 초기용량 단계의 투여를 반복하는 환자(표2 참조)
- 이전에 이 약의 투여 후 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 경험한 환자(표3 참조)

감염을 예방하기 위하여 이 약의 치료를 시작하기 전에, 최신 임상 지침에 따라 예방적 항균제 및 항바이러스제의 투여를 고려해야 한다.

3. 투여 지연 후 이 약의 재개

이 약의 투여 지연 후, 표 2의 권장사항에 따라 치료를 다시 시작하고, 표 1의 투여일정에

따라 매주 또는 격주 투여 일정으로 이 약을 계속 투여한다(‘1. 권장 용량 및 투여일정’ 항 참고). 이상반응으로 이 약의 투여가 28일을 초과하여 지연된다면, 투여 재개의 유익성과 위해성을 재평가한다. 이 약의 투여를 재개하기 전에 전 처치 약물을 투여하고, 이 약 투여 후 환자를 모니터링 한다(‘2. 주입 전 처치 약물’ 항 참고).

표 2:투여 지연 후, 이 약의 투여 재개에 대한 권장 사항

투여 일정	마지막 투여량	마지막 투여 이후 경과 (지연)된 기간	이 약의 권장 사항*
매주 투여 일정	0.01 mg/kg	7일 초과	0.01 mg/kg으로 재개
	0.06 mg/kg	8 - 28일	0.06 mg/kg을 반복
		28일 초과	0.01 mg/kg부터 재개
	0.4 mg/kg	8 - 35일	0.4 mg/kg을 반복
		36 - 56일	0.06 mg/kg부터 재개
		56일 초과	0.01 mg/kg부터 재개
격주 투여 일정	0.01 mg/kg	7일 초과	0.01 mg/kg으로 재개
	0.06 mg/kg	8 - 28일	0.06 mg/kg을 반복
		28일 초과	0.01 mg/kg부터 재개
	0.4 mg/kg	8 - 35일	0.4 mg/kg을 반복
		36 - 56일	0.06 mg/kg부터 재개
		56일 초과	0.01 mg/kg부터 재개
	0.8 mg/kg	14 - 35일	0.8 mg/kg을 반복
		36 - 56일	0.4 mg/kg부터 재개
		56일 초과	0.01 mg/kg부터 재개

*이 약을 재개하기 전에 주입 전 처치 약물을 투여한다. 이 약 재개 후, 매주 또는 격주 투여 일정을 따른다 (‘1. 권장 용량 및 투여일정’ 항 참고).

4. 이상반응 관리를 위한 투여 조절

이 약과 관련된 독성을 관리하기 위해 투여 지연이 필요할 수 있다(사용상의 주의사항 중 ‘4. 일반적 주의’ 항 참고) 투여 지연 이후 이 약의 투여 재개에 대한 권장 사항은 표 2를 참고한다. 사이토카인 방출 증후군(CRS) 및 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)의 이상반응 관리를 위한 권장사항은 표 3, 표 4 및 표 5에 나와있다. 이 약의 투여에 따른 다른 이상반응에 대한 투여 조절 권장 사항은 표 6을 참고한다.

1) 사이토카인 방출 증후군 (CRS)

사이토카인 방출 증후군(CRS) 관리를 위한 권장 사항은 표3에 나와있다. 임상 증상을 기반으로 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 확인한다.(사용상의 주의사항 중 ‘4. 일반적 주의 - 1) 사이토카인 방출 증후군(CRS)’ 항 참고) 열, 저산소증 및 저혈압의 다른 원인을 평가하고 치료한다. 사이토카인 방출 증후군(CRS)이 의심되는 경우, 중증도에 따라 이상반응이 해소될 때까지 이 약의 치료를 보류하거나 영구중단하고, 표 3의 권장 사항에

따라 관리한다. 중증의 또는 생명을 위협하는 사이토카인 방출 증후군(CRS)에 대한 집중 치료를 포함하여 사이토카인 방출 증후군(CRS)에 대한 보조 요법(해열제, 정맥주입 수액 보충, 혈압상승제, 산소 보충 등을 포함하되 이에 국한되지 않음)을 시행한다. 파종성 혈관 내 응고(DIC), 혈액학적 수치와 함께 폐, 심장, 신장 및 간 기능을 모니터링하기 위해 실험실 검사를 고려한다.

표 3: 이 약의 투여 후 사이토카인 방출 증후군(CRS) 관리에 대한 권장 사항

CRS 등급[a]	**이 약에 대한 조치**	**토실리주맙**	**코르티코스테로이드[b]**
1 등급 체온: 38°C (100.4°F) 이상[c]	사이토카인 방출 증후군(CRS)이 해소될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. 이 약의 다음 투여 전, 주입 전 처치 약물을 투여한다.	고려될 수 있다.	해당 없음
2 등급 체온: 38°C (100.4°F) 이상[c] 이면서, 다음 중 하나를 동반: · 수액에 반응하면서 혈압상승제를 필요로 하지 않는 저혈압, 또는 · 저유량 비강 캐뉼라[d], 또는 블로우바이(blow-by)를 통한 산소공급이 필요한 경우	사이토카인 방출 증후군(CRS)이 해소될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. 이 약의 다음 투여 전, 주입 전 처치 약물을 투여한다. 이 약의 후속 투여 후, 48시간 동안 매일 환자를 모니터링한다. 매일 모니터링하는 동안 환자에게 의료 시설 가까이에 머물도록 지시한다.	토실리주맙 8 mg/kg을 1시간에 걸쳐 정맥 투여한다 (최대 용량 800 mg). 보조 산소 증가나 정맥 수액에 반응하지 않는 경우, 필요에 따라 8시간마다 토실리주맙을 반복 투여한다. 24시간동안 최대 3회 투여로 제한한다 (최대 총 4회 투여).	토실리주맙 투여 후 24시간 이내에 개선되지 않으면 메틸프레드니솔론을 1 mg/kg로 1일 2회 정맥주입 하거나 덱사메타손 10 mg을 6시간마다 정맥주입한다. 증상이 1등급 이하로 개선될 때까지 코르티코스테로이드 투여를 지속하고, 이후 3일에 걸쳐 점차 감량한다.
3 등급 체온: 38°C (100.4°F) 이상[c] 이면서, 다음 중 하나를 동반: · 바소프레신과 함께 혹은 단독으로 한 가지의 혈압상승제를 필요로 하는 저혈압, 또는	48시간 미만으로 지속되는 경우: 2 등급 조치를 따른다. 반복되거나 48시간 이상 지속되는 경우: 이 약의 투여를 영구 중단한다.	토실리주맙 8 mg/kg을 1시간에 걸쳐 정맥 투여한다 (최대 용량 800 mg). 보조 산소 증가나 정맥 수액에 반응하지 않는 경우, 필요에 따라 8시간마다 토실리주맙을 반복 투여한다. 24시간 동안 최대 3회	개선되지 않으면 메틸프레드니솔론을 1 mg/kg로 1일 2회 정맥주입 하거나 덱사메타손 (예: 10 mg을 6시간마다 정맥주입)을 투여한다.

· 고유량 비강 캐뉼라[d], 안면마스크, 비재호흡마스크 또는 벤츄리마스크를 통한 산소 공급이 필요한 경우		투여로 제한한다 (최대 총 4회 투여).	증상이 1등급 이하로 개선될 때까지 코르티코스테로이드 투여를 지속하고, 이후 3일에 걸쳐 점차 감량한다.
4 등급 체온: 38°C (100.4°F) 이상[c] 이면서, 다음 중 하나를 동반: · 다수의 혈압상승제 (바소프레신 제외)를 필요로 하는 저혈압, 또는 · 양압의 산소 공급이 필요한 경우 (예: 지속적 기도 양압(CPAP), 양방향 기도 양압(BiPAP), 삽관, 기계 인공호흡)	이 약의 투여를 영구 중단한다.	토실리주맙 8 mg/kg을 1시간에 걸쳐 정맥 투여한다 (최대 용량 800 mg). 보조 산소 증가나 정맥 수액에 반응하지 않는 경우, 필요에 따라 8시간마다 토실리주맙을 반복 투여한다. 24시간 동안 최대 3회 투여로 제한한다 (최대 총 4회 투여).	위와 같이 조치하거나 의료전문가의 판단에 따라 메틸프레드니솔론을 1일 1000 mg씩 3일간 정맥 주입한다. 개선되지 않거나, 증상이 악화되면 다른 면역조절제를 고려한다.[b]

[a] 사이토카인 방출 증후군(CRS)에 대한 미국이식 세포 치료 학회(ASTCT) 등급 기준을 따른다.

[b] 증상이 개선되지 않는 사이토카인 방출 증후군(CRS)은 최신 임상 지침을 따른다.

[c] 사이토카인 방출 증후군(CRS)으로 인한 것이다. 열은 해열제 또는 항사이토카인 요법(예: 토실리주맙 또는 코르티코스테로이드) 등으로 은폐될 수 있어 저혈압 또는 저산소증과 동시에 나타나지 않을 수 있다.

[d] 저유량 비강 캐뉼라는 6 L/min 이하, 그리고 고유량 비강 캐뉼라는 6 L/min초과인 경우이다.

2) 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군 (ICANS)을 포함한 신경계 독성

면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)과 그 외 신경계 독성에 대한 관리 권장 사항이 표 4와 표 5에 요약되어 있다. 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)을 포함한 신경계 독성의 첫 징후가 있을 시, 이 약을 보류하고 신경학적 평가를 고려해야 한다. 신경학적 증상의 다른 원인을 배제한다. 중증의 또는 생명을 위협하는 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)에 대해 집중 치료 및 보조요법을 사용한다(사용상의주의사항 중 '4. 일반적 주의 - 2) 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군 (ICANS)을 포함한 신경계 독성' 항 참고).

표 4: 이 약의 투여 후 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS) 관리에 대한 권장 사항

면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS) 등급[a, b]	사이토카인 방출 증후군(CRS)을 동반한 경우	사이토카인 방출 증후군(CRS)을 동반하지 않은 경우

	1등급 ICE[c] 점수 7-9 또는 의식 수준 저하[d]: 자발적으로 깨어남.	표 3에 따른 사이토카인 방출 증후군(CRS) 관리를 따른다. 신경학적 증상을 모니터링한다. 의료전문가의 판단에 따라 신경과 상담 및 평가를 고려한다.	신경학적 증상을 모니터링한다. 의료전문가의 판단에 따라 신경과 상담 및 평가를 고려한다.
		면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)이 해소될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. 발작 예방을 위해 비진정 항경련제(예: 레비티라세탐)를 고려한다.	
	2등급 ICE[c] 점수 3-6 또는 의식 수준 저하[d]: 청각자극에 반응.	표 3의 사이토카인 방출 증후군(CRS) 관리에 따라 토실리주맙을 투여한다. 토실리주맙 투여 후에도 개선되지 않는 경우, 다른 코르티코스테로이드를 투여하고 있지 않다면 덱사메타손[e] 10 mg을 6시간마다 정맥 주입한다. 증상이 1등급 이하로 개선될 때까지 덱사메타손 투여를 지속한 다음 점차 감량한다.	6시간마다 덱사메타손[e] 10 mg을 정맥주입한다. 증상이 1등급 이하로 개선될 때까지 덱사메타손 투여를 지속한 다음 점차 감량한다
		면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)이 해소될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. 발작 예방을 위해 비진정 항경련제(예: 레비티라세탐)를 고려한다. 필요에 따라 추가 평가를 위해 신경과 및 기타 전문가 상담을 고려한다. 이 약의 후속 투여 후, 48시간 동안 매일 환자를 모니터링한다. 매일 모니터링하는 동안 환자에게 의료 시설에 머물도록 지시한다.	
	3등급 ICE[c] 점수 0-2 (ICE 점수가 0이지만, 환자가 의식을 찾아 (예: 완전 언어 상실증인 상태로 깨어남) 평가 할 수 있는 경우) 또는 의식 수준 저하[d]: 촉각자극에만 반응. 또는 다음 중 하나에 해당하는	표 3의 사이토카인 방출 증후군(CRS) 관리에 따라 토실리주맙을 투여한다. 토실리주맙 첫 투여 시, 덱사메타손[e] 10 mg을 함께 정맥 주입하고 6시간마다 반복 투여한다. 증상이 1등급 이하로 개선될 때까지 덱사메타손 투여를 지속한 다음 점차 감량한다.	6시간마다 덱사메타손[e] 10 mg을 정맥 주입한다. 증상이 1등급 이하로 개선될 때까지 덱사메타손 투여를 지속한 다음 점차 감량한다.
		발작 예방을 위해 비진정 항경련제(예: 레비티라세탐)를 고려한다. 필요에 따라 추가 평가를 위해 신경과 및 기타	

<table>
<tr><td>발작[d]:
• 신속하게 해소되는 국소적 또는 전신적 임상 발작, 또는
• 중재로 해소되는 뇌파검사(EEG)의 비경련성 발작, 또는
두개내압 상승: 신경영상[d] 상의 국소/국지적 부종</td><td colspan="2">전문가 상담을 고려한다.

첫 번째 발생 시: 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)이 해소될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. 이 약의 후속 투여 후, 48시간동안 매일 환자를 모니터링한다. 매일 모니터링하는 동안 환자에게 의료 시설에 머물도록 지시한다.

재발 시: 이 약 투여를 영구 중단한다.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">4등급
ICE[c] 점수 0
(환자가 의식을 차릴 수 없고, ICE 평가를 할수 없는 경우)
또는
다음 중 하나에 해당되는 의식 수준 저하[d]:
• 환자가 깨어나지 못하거나, 격렬하거나 반복적인 촉각자극에 깨어남, 또는,
• 혼미 또는 혼수 상태
또는
다음 중 하나에 해당하는 발작[d]:
• 생명을 위협하는 지속 발작 (>5 분), 또는
• 발작 간 기저상태로의 회복이 없는 반복적인 임상적 혹은 전기적 발작
또는
운동 소견[d]:
• 반신 불완전 마비 또는 하반신 불완전 마비와 같은 심부 국소 운동 능력 약화, 또는
다음과 같은 징후/증상이 있는
두개내압상승/뇌부종[d]:
• 신경영상에서 확인되는 미만성 뇌부종, 또는
• 제뇌 또는 제피질 자세, 또는
• 6 번 뇌신경 마비, 또는</td><td>표 3의 CRS 관리에 따라 토실리주맙을 투여한다.
덱사메타손[e] 10 mg을 정맥 주입하고 6시간마다 반복 투여한다. 증상이 1등급 이하로 개선될 때까지 덱사메타손 투여를 지속한 다음 점차 감량한다.
또는, 토실리주맙의 첫 투여 시, 메틸프레드니솔론 1일 1000 mg을 함께 정맥 투여하는 것을 고려하고, 계속해서 메틸프레드니솔론 1일 1000 mg을 2일 이상 정맥 투여한다.</td><td>덱사메타손[e] 10 mg을 정맥 투여하고 6시간마다 반복 투여한다. 증상이 1등급 이하로 개선될 때까지 덱사메타손 투여를 지속한 다음 점차 감량한다.
또는, 메틸프레드니솔론 1일 1000 mg을 3일 간 정맥 투여하는 것을 고려한다. 개선되면, 위와 같이 관리한다.</td></tr>
<tr><td colspan="2">이 약을 영구 중단한다.
발작 예방을 위해 비진정 항경련제(예: 레비티라세탐)를 고려한다. 필요에 따라 추가 평가를 위해 신경과 및 기타 전문가 상담을 고려한다.

두개내압 상승/뇌부종의 경우 관리를 위한 최신 임상 지침을 참고한다.</td></tr>
</table>

• 시신경 유두부종, 또는 • 쿠싱 세징후.	

[a] 다른 원인에 기인하지 않는 가장 중증의 증상을 기준으로 관리가 결정된다.

[b] 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)에 대한 미국이식 세포 치료 학회 (ASTCT) 등급 기준을 따른다.

[c] 환자가 깨어나고, 면역 효과 세포-관련 뇌병증(ICE) 평가가 가능한 경우, 다음과 같이 평가한다: **지남력**(연도, 월, 도시, 병원 식별 = 4점), **명칭**(3개 사물의 이름 식별, 예: 시계, 펜, 버튼을 가리킴 = 3점), **지시 수행력**(예: 손가락 2개 보여주기 또는 눈감고 혀 내밀기 = 1점), **글쓰기**(표준 문장쓰기 능력 = 1점), **주의력**(100에서 10까지 거꾸로 세기 = 1점), 환자가 깨어나지 못하고, ICE 평가를 할 수 없는 경우(4등급 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)) = 0점

[d] 다른 원인이 없다.

[e] 모든 덱사메타손 투여는 이와 동등한 약물로 대체될 수 있다.

표 5: 신경계 독성(ICANS 제외) 관리에 대한 권장 사항

이상 반응	등급	용량 조절
신경 독성[a] (ICANS 제외)	1등급	· 신경계 독성 증상이 해소 또는 안정될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. [b] · 최신 임상 지침에 따라 보조요법을 시작한다.
	2등급 3등급(첫번째 발생)	· 신경계 독성 증상이 1등급 이하로 개선될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. [b] · 최신 임상 지침에 따라 보조요법을 시작한다.
	3등급(재발) 4등급	· 이 약을 영구 중단한다. · 최신 임상 지침에 따라 보조요법을 시작하며, 집중치료를 고려할 수 있다.

[a] 미국 국립 암 연구소 이상반응 공통 용어 표준(NCI-CTCAE) 최신 버전을 기반으로 한다.

[b] 투여 지연 후, 이 약의 투여 재개에 대한 권장 사항은 표 2를 참고하도록 한다.

3) 그 외 이상반응

그 외 이상반응에 대한 투여 조절 권장 사항은 표 6을 참고하도록 한다.

표6: 이 약의 투여 후 기타 이상반응에 대한 투여 조절 권장 사항

이상 반응	등급	용량 조절
중대한 감염 (사용상의주의사항 중 '4. 일반적 주의 - 4) 중대한 감염' 항 참고)	모든 등급	• 초기용량 단계에서는 감염이 해소될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.
	3등급	• 유지용량 단계에서는 감염이 1등급 이하로 개선될 때까지 이 약의 치료를 보류한다.
	4등급	• 이 약의 영구 중단을 고려한다. • 만약, 영구 중단하지 못한다면, 유지용량 단계에서 감염이 1등급

		이하로 개선될 때까지 이 약의 치료를 보류한다.
혈구 감소증 (사용상의주의사항 중 '4. 일반적 주의 - 5) 혈구 감소증' 항 참고)	절대 중성구 수치가 0.5 × 10^9/L 미만인 경우	• 절대 중성구 수치가 0.5 × 10^9/L 이상이 될 때까지 투여를 보류한다.
	열성 중성구 감소증	• 절대 중성구 수치가 1.0 × 10^9/L 이상이고 열이 해소될 때까지 투여를 보류한다.
	헤모글로빈이 8 g/dL 미만인 경우	• 헤모글로빈이 8 g/dL 이상이 될 때까지 투여를 보류한다.
	혈소판 수가 25,000/μL 미만인 경우 혈소판 수가 25,000/μL에서 50,000/μL 사이이며, 출혈이 있는 경우	• 혈소판 수가 25000/μL 이상이고, 출혈이 없을 때까지 이 약의 투여를 보류한다.
체중 감소를 포함한 구강 독성 (사용상의주의사항 중 '4. 일반적 주의 - 3) 구강 독성' 항 참고)	모든 등급	• 증상이 안정화되거나 개선될 때까지 이 약을 일시적으로 중단하고, 다음과 같이 투여 일정을 변경하여 이 약을 재개하는 것을 고려한다. - 매주 0,4 mg을 투여하는 경우, 동량의 격주투여로, - 격주 0.8 mg을 투여하는 경우, 동량의 4주간격 투여로 투여간격을 늘리는 것을 고려한다.
피부 반응 및 손발톱장애 (사용상의주의사항 중 '4. 일반적 주의 - 6) 피부 반응' 항 참고)	3-4등급	• 1등급 또는 기저 상태로 이상반응이 개선될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.
다른 비혈액학적 이상반응[a] (사용상의주의사항 중 '3. 이상사례' 항 참고)	3등급	• 1등급 또는 기저 상태로 이상반응이 개선될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.
	4등급	• 이 약의 영구 중단을 고려한다. • 만약, 영구 중단하지 못한다면, 1등급 또는 기저 상태로 이상반응이 개선될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.

[a] 미국 국립 암 연구소-이상반응 공통 용어 표준(NCI-CTCAE) 최신 버전을 기반으로 함.

5. 조제 및 투여

이 약은 정맥주사가 아닌 피하 주사로 투여한다.

이 약은 사이토카인 방출 증후군(CRS) (사용상의주의사항 중 '4. 일반적주의 - 1) 사이토카인 방출 증후군(CRS)' 항 참고)을 포함한 중증의 이상반응을 관리할 수 있는 적절한 장비와 인력을 갖춘 의료 전문가에 의해 투여되어야 한다.

이 약의 2 mg/mL 바이알 및 40 mg/mL 바이알은 바로 사용할 수 있는 주입용 용액으로 공급되며, 투여 전 희석이 필요하지 않다.

치료 용량을 맞추기 위해 서로 다른 농도의 바이알을 섞지 않도록 한다.

무균 기법을 이용하여 이 약물을 준비하고 투여한다.

1) 이 약의 조제 방법

- 투여 전에 처방된 용량을 확인하며, 투여 오류를 줄이기 위해서 아래 표에 따라 이 약의 투여 준비를 한다.

- 표 7에 따라, 환자의 실제 체중을 기준으로 이 약 2 mg/mL 바이알을 사용하여 0.01 mg/kg 투여량의 총 용량, 주입량 및 필요한 바이알 수를 결정한다.

표 7: 0.01 mg/kg 투여량: 이 약 2 mg/mL 바이알을 사용한 주입량

0.01 mg/kg 투여량	체중 (kg)	총 용량 (mg)	주입량 (mL)	바이알 수 (1바이알 = 1.5 mL)
	35 - 39	0.38	0.19	1
	40 - 45	0.42	0.21	1
	46 - 55	0.5	0.25	1
	56 - 65	0.6	0.3	1
	66 - 75	0.7	0.35	1
	76 - 85	0.8	0.4	1
	86 - 95	0.9	0.45	1
	96 - 105	1.0	0.5	1
	106 - 115	1.1	0.55	1
	116 - 125	1.2	0.6	1
	126 - 135	1.3	0.65	1
	136 - 145	1.4	0.7	1
	146 - 155	1.5	0.75	1
	156 - 160	1.6	0.8	1

- 표 8에 따라, 환자의 실제 체중을 기준으로 이 약 2 mg/mL 바이알을 사용하여 0.06 mg/kg 투여량의 총 용량, 주입량 및 필요한 바이알 수를 결정한다.

표 8: 0.06 mg/kg 투여량: 이 약 2 mg/mL 바이알을 사용한 주입량

0.06 mg/kg 투여량	체중 (kg)	총 용량 (mg)	주입량 (mL)	바이알 수 (1바이알 = 1.5 mL)
	35 - 39	2.2	1.1	1
	40 - 45	2.6	1.3	1
	46 - 55	3	1.5	1
	56 - 65	3.6	1.8	2
	66 - 75	4.2	2.1	2

	76 - 85	4.8	2.4	2
	86 - 95	5.4	2.7	2
	96 - 105	6	3	2
	106 - 115	6.6	3.3	3
	116 - 125	7.2	3.6	3
	126 - 135	7.8	3.9	3
	136 - 145	8.4	4.2	3
	146 - 155	9	4.5	3
	156 - 160	9.6	4.8	4

- 표 9에 따라, 환자의 실제 체중을 기준으로 이 약 40 mg/mL 바이알을 사용하여 0.4 mg/kg 투여량의 총 용량, 주입량 및 필요한 바이알 수를 결정한다.

표 9: 0.4 mg/kg 투여량: 이 약 40 mg/mL 바이알을 사용한 주입량

0.4 mg/kg 투여량	체중 (kg)	총 용량 (mg)	주입량 (mL)	바이알 수 (1바이알 = 1.0 mL)
	35 - 39	14.8	0.37	1
	40 - 45	16	0.4	1
	46 - 55	20	0.5	1
	56 - 65	24	0.6	1
	66 - 75	28	0.7	1
	76 - 85	32	0.8	1
	86 - 95	36	0.9	1
	96 - 105	40	1	1
	106 - 115	44	1.1	2
	116 - 125	48	1.2	2
	126 - 135	52	1.3	2
	136 - 145	56	1.4	2
	146 - 155	60	1.5	2
	156 - 160	64	1.6	2

- 표 10에 따라, 환자의 실제 체중을 기준으로 이 약 40 mg/mL 바이알을 사용하여 0.8 mg/kg 투여량의 총 용량, 주입량 및 필요한 바이알 수를 결정한다.

표 10: 0.8 mg/kg 투여량: 이 약 40 mg/mL 바이알을 사용한 주입량

0.8 mg/kg 투여량	체중 (kg)	총 용량 (mg)	주입량 (mL)	바이알 수 (1바이알 = 1.0 mL)
	35 - 39	29.6	0.74	1
	40 - 45	34	0.85	1
	46 - 55	40	1	1
	56 - 65	48	1.2	2
	66 - 75	56	1.4	2
	76 - 85	64	1.6	2
	86 - 95	72	1.8	2

	96 - 105	80	2	2
	106 - 115	88	2.2	3
	116 - 125	96	2.4	3
	126 - 135	104	2.6	3
	136 - 145	112	2.8	3
	146 - 155	120	3	3
	156 - 160	128	3.2	4

각 주사 용량은 2.0mL을 초과해서는 안 된다. 2.0mL보다 많은 용량을 투여하여야 하는 경우 여러 개의 주사기로 균등하게 나누어 투여한다.

2) 이 약의 투여
복부의 피하조직에 주사할 것이 권장된다. 또는 다른 부위(예. 허벅지)의 피하 조직에 주사할 수도 있다. 연속 투여의 경우, 주사 부위로부터 최소 2cm 이상의 간격을 둔다.
피부가 붉거나, 멍이 있거나, 연한피부, 단단한 피부, 또는 문신, 흉터가 있는 부위에 이 약을 투여해서는 안 된다.

3) 투여 후 모니터링
환자에게 초기용량 일정 내에 각 용량을 투여한 후에는 의료시설에서 머물 것을 권고하고, 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 징후 및 증상에 대해 48시간 동안 매일 환자를 모니터링 하여야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

이 약을 투여 받은 환자에서 생명을 위협하거나 치명적인 반응을 포함하는 사이토카인 방출 증후군(CRS)이 발생할 수 있다. 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 위험을 줄이기 위해 초기용량 단계의 투여 일자와 투여량으로 이 약의 치료를 시작하고, 중증도에 따라서 이상반응이 해소될 때까지 이 약의 투여를 보류하거나 영구적으로 중단한다(용법・용량 중 '1. 권장 용량 및 투여일정' 및 '4. 이상반응 관리를 위한 투여 조절', 사용상의 주의사항 중 '4. 일반적 주의 - 1) 사이토카인 방출 증후군(CRS)' 항 참고).

이 약을 투여한 환자에서 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)을 포함하여 심각하고 생명을 위협하는 신경계 독성이 발생할 수 있다. 치료 중 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)을 포함한 신경계 독성의 징후와 증상이 있는지 환자를 모니터링하고 즉시 치료한다. 중증도에 따라서 이 약의 투여를 보류하거나 영구적으로 중단한다.
(용법・용량 중 '4. 이상반응 관리를 위한 투여 조절', 사용상의주의사항 중 '4. 일반적 주의 - 2) 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)' 항 참고)

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 자.

3. 이상사례

이 약의 안전성은 MonumenTAL-1 임상시험에서 평가되었으며, 이 약의 권장 용량으로 투여받은 재발 또는 불응성 다발골수종 성인 환자(이전에 T 세포 redirection 치료를 받은 적이 있는 환자들을 포함) 339명이 포함되었다. 치료 기간의 중앙값은 7.4개월(범위: 0.0 - 32.9 개월)이었다.
가장 흔하게 발생한 이상반응은(≥20%) 사이토카인 방출 증후군(CRS), 미각 이상, 저감마글로블린혈증, 손발톱 장애, 근골격 통증, 빈혈, 피로, 피부 장애, 체중감소, 발진, 구강건조, 중성구 감소증, 발열, 건조증, 혈소판 감소증, 상기도 감염, 림프구 감소증, 설사, 연하 곤란, 소양증(pruritus), 기침, 식욕감소, 통증 및 두통이었다.
환자의 2% 이상에서 보고된 중대한 이상반응은 사이토카인 방출 증후군(CRS), 발열, 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS), 패혈증, COVID-19, 세균 감염, 폐렴, 바이러스 감염, 중성구 감소증 및 통증을 포함하였다. 치료 중단으로 이어진 가장 흔하게 발생한 이상반응은 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS) (1.1%) 및 체중 감소(0.9%)였다.
임상시험에서 관찰된 이상반응을 빈도 범주에 따라 아래 표에 나열하였다. 빈도 범주는 다음과 같이 정의된다: 매우 흔하게≥ 1/10 (≥10%), 흔하게≥ 1/100, < 1/10 (≥1% 그리고<10%), 흔하지 않게≥1/1000,<1/100(≥0.1%그리고<1%), 드물게≥1/10000, <1/1000(≥0.01% 그리고 <0.1%), 매우 드물게<1/10000 (<0.01%) 및 알 수 없음 (가용한 데이터로부터 빈도가 추정될 수 없음). 각 빈도 범주에서, 이상반응은 빈도가 높은 것부터 낮은 순으로 나열되었다.
표 11에는 이 약을 투여 받은 환자에서 보고된 이상반응이 요약되어 있다.

표11: 임상시험(N=339)에서 이 약을 투여 받은 다발골수종 환자에서 발생한 이상반응

기관계 분류	이상반응	빈도 범주	모든 등급 (%)	3등급 또는 4등급 (%)
감염 및 기생충 감염	상기도 감염[1]	매우 흔하게	98 (28.9%)	7 (2.1%)
	COVID-19[2#]	매우 흔하게	63 (18.6%)	10 (2.9%)
	세균 감염[3]	매우 흔하게	40 (11.8%)	11 (3.2%)
	진균 감염[4]	매우 흔하게	39 (11.5%)	1 (0.3%)
	폐렴[5]	흔하게	23 (6.8%)	11 (3.2%)
	바이러스 감염[6]	흔하게	23 (6.8%)	6 (1.8%)
	패혈증[7#]	매우 흔하게	15 (4.4%)	14 (4.1%)
혈액 및 림프계 장애	빈혈[*]	매우 흔하게	158 (46.6%)	99 (29.2%)

	중성구 감소증*	매우 흔하게	120 (35.4%)	104 (30.7%)
	혈소판 감소증	매우 흔하게	101 (29.8%)	71 (20.9%)
	림프구감소증	매우 흔하게	91 (26.8%)	83 (24.5%)
	백혈구 감소증	매우 흔하게	62 (18.3%)	38 (11.2%)
각종 면역계 장애	사이토카인 방출 증후군(CRS)	매우 흔하게	260 (76.7%)	5 (1.5%)
	저감마글로불린혈증[8]	매우 흔하게	227 (67.0%)	0
대사 및 영양 장애	식욕 감소	매우 흔하게	76 (22.4%)	4 (1.2%)
	저칼륨혈증	매우 흔하게	55 (16.2%)	12 (3.5%)
	저인산혈증[9]	매우 흔하게	49 (14.5%)	21 (6.2%)
각종 신경계 장애	두통[10]	매우 흔하게	69 (20.4%)	2 (0.6%)
	감각신경병증[11]	매우 흔하게	58 (17.1%)	0
	운동기능이상[12]	매우 흔하게	43 (12.7%)	2 (0.6%)
	어지러움*	매우 흔하게	42 (12.4%)	8 (2.4%)
	뇌병증[13]	매우 흔하게	36 (10.6%)	0
	면역 효과 세포-관련 신경독성 증후군(ICANS)	흔하게	26 (9.8%)	6 (2.3%)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침[14]	매우 흔하게	78 (23.0%)	0
	구강 통증[15]	매우 흔하게	42 (12.4%)	0
	호흡 곤란*#	매우 흔하게	39 (11.5%)	5 (1.5%)
각종 위장관 장애	미각 이상[16]	매우 흔하게	245 (72.3%)	0
	구강건조	매우 흔하게	122 (36.0%)	0
	설사	매우 흔하게	84 (24.8%)	4 (1.2%)
	연하 곤란	매우 흔하게	82 (24.2%)	3 (0.9%)
	구내염[17]	매우 흔하게	67 (19.8%)	4 (1.2%)
	오심	매우 흔하게	64 (18.9%)	0
	변비	매우 흔하게	61 (18.0%)	0
	복통*	매우 흔하게	35 (10.3%)	1 (0.3%)
	구토	매우 흔하게	34 (10.0%)	2 (0.6%)
피부 및 피하 조직 장애	손발톱 장애[18]	매우 흔하게	191 (56.3%)	0
	피부 장애[19]	매우 흔하게	145 (42.8%)	0
	발진[20]	매우 흔하게	132 (38.9%)	12 (3.5%)
	건조증	매우 흔하게	109 (32.2%)	0
	소양증[21]	매우 흔하게	79 (23.3%)	1 (0.3%)
근골격 및 결합 조직 장애	근골격 통증*	매우 흔하게	164 (48.4%)	12 (3.5%)
전신 장애 및 투여 부위 병태	피로[23]	매우 흔하게	147 (43.4%)	12 (3.5%)
	발열[24]	매우 흔하게	113 (33.3%)	6 (1.8%)
	통증*	매우 흔하게	76 (22.4%)	7 (2.1%)
	부종[24]	매우 흔하게	59 (17.4%)	0
	주사 부위 반응[25]	매우 흔하게	45 (13.3%)	0
검사치	체중감소	매우 흔하게	134 (39.5%)	11 (3.2%)

	아미노전이효소 증가[26]	매우 흔하게	48 (14.2%)	12 (3.5%)

이상 반응은 MedDRA 버전25.0 을 사용하여 보고되었다.

* 그룹화된 대표 용어

\# 치명적인 사례를 포함

사이토카인 방출 증후군(CRS) 및 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS) 발생 빈도에 대해서는 사이토카인 방출 증후군(CRS) 및 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)로 진단된 사례만 포함하였으며, 사이토카인 방출 증후군(CRS) 또는 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)의 동반증상은 빈도에 포함하지 않았다.

면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)은 2상 임상시험에서만 수집되었다. 분모는 2상 임상시험에 참여한 환자수(N=265)에 기반한다.

[1] 상기도 감염: 모세기관지염, 기관지염, 비인두염, 인두염, 기도 감염, 세균성 기도 감염, 비염, 리노바이러스 감염, 부비동염, 편도염, 상기도 감염 및 바이러스 상기도 감염.

[2] COVID-19: 무증상COVID-19, COVID-19, COVID-19 폐렴, 코로나바이러스 감염 및 염증성 다계통 증후군.

[3] 세균 감염: 캄필로박터 감염, 큰 종기, 연조직염, 시트로박터 감염, 클로스트리듐 디피실레 결장염, 클로스트리듐 디피실레 감염, 대장균 방광염, 클레브시엘라 방광염, 게실염, 대장균성 신우신염, 모낭염, 대장균 위장염, 헬리코박터 위염, 사람 에르리히증, 농가진, 클레브시엘라 패혈증, 모락셀라 감염, 급성 중이염, 오목 각질 용해, 슈도모나스 균혈증, 농뇨, 재귀열, 신장 농양, 피부 감염, 포도상 구균 감염, 치아 농양, 치아 감염, 장구균성 요로 감염 및 슈도모나스 요로 감염.

[4] 진균 감염: 체부 백선, 칸디다 감염, 진균성 귀 감염, 진균성 발 감염, 진균 감염, 진균성 피부 감염, 생식기 칸디다증, 식도 칸디다증, 손발톱 진균증, 구강 칸디다증, 진균성 구강 감염, 구강 인두 칸디다증, 무좀, 외음질 칸디다증 및 외음질 진균 감염.

[5] 폐렴: 폐렴 및 연쇄상 구균 폐렴.

[6] 바이러스 감염: 바이러스 결막염, 파종 수두 대상포진 바이러스 감염, 바이러스 위장염, HCoV-HKU1 감염, 안구 헤르페스, 인플루엔자, 메타뉴모바이러스 감염, 노로바이러스 감염, 파라인플루엔자 바이러스 감염, 호흡기 세포 융합 바이러스 세기관지염, 호흡기 세포 융합 바이러스 감염, 바이러스 망막염 및 바이러스 감염.

[7] 패혈증: 균혈증, 엔테로박터 균혈증, 대장균 패혈증, 진균성 패혈증, 폐렴 구균 패혈증, 살모넬라 패혈증, 패혈증, 패혈성 쇼크, 포도상 구균 균혈증, 포도상 구균 패혈증 및 연쇄구균 균혈증.

[8] 저감마글로불린혈증: 저감마글로불린혈증 및/또는 탈쿠에타맙 치료 후 실험실IgG 수치가500mg/dL 미만인 환자

[9] 저인산혈증: 혈중 인 감소 및 저인산혈증

[10] 두통: 두통, 편두통, 시술 관련 두통 및 긴장성 두통.

[11] 감각 신경 병증: 이상감각, 감각 과민, 감각 저하, 구강 감각 저하, 면역-매개 신경 병증, 신경통, 말초 신경 병증, 지각 이상, 말초 감각 신경 병증, 다발 신경증, 좌골 신경통 및 전정 신경염

[12] 운동 기능 이상 : 조음 장애, 쓰기 장애, 겨냥 이상, 발성 장애, 보행 장애, 근육 위축, 근육 연축, 근육 쇠약 및 진전

[13] 뇌병증: 초조, 기억 상실증, 언어 상실증, 정신 활동 둔화, 혼돈 상태, 섬망, 지남력 장애, 주의력 장애, 뇌병증, 환각, 기면, 기억 이상, 안절부절, 수면 장애 및 졸림.

[14] 기침: 기침, 습성 기침 및 상기도 기침 증후군.

[15] 구강 통증: 구인두 통증.

[16] 미각 이상: 미각 소실, 미각 이상, 미각 저하 및 미각 장애.

[17] 구내염: 입술염, 설염, 설통, 입 궤양 형성, 구강 불편감, 구강 점막 홍반, 구강 통증, 구내염, 혀 종창, 혀 불편감, 혀 홍반, 혀 부종 및 혀 궤양 형성.

[18] 손발톱 장애: 손가락 손발톱, 손발톱 바닥 장애, 손발톱 소피 균열, 손발톱 변색, 손발톱 장애, 손발톱 이영양증, 손발톱 비대, 손발톱 함요, 손발톱 능선 형성, 손발톱 독성, 손발톱 파손, 손발톱 박리증 및 손발톱 탈락.

[19] 피부 장애: 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군, 수족 각질 피부증, 피부 변색, 피부 탈락 및 피부 열창.

[20] 발진: 피부염, 여드름양 피부염, 접촉 피부염, 탈락 피부염, 전신 탈락 피부염, 홍반, 탈락성 발진, 발진, 홍반성 발진, 반상 발진, 반상-구진 발진, 구진 발진, 소양성 발진, 농포성 발진, 소수포성 발진 및 울혈 피부염.
[21] 건조증: 눈 건조, 건성 피부 및 건조증.
[22] 피로: 무력증, 피로, 권태 및 근육 피로.
[23] 발열: 발열 및 종양 관련 열
[24] 부종: 안면 부종, 체액 저류, 치은 종창, 혈액 과다증, 관절 종창, 입술 종창, 부종, 말초 부종, 안와 주위 부종, 말초 종창 및 종창.
[25] 주사 부위 반응: 주사 부위 불편감, 주사 부위 홍반, 주사 부위 출혈, 주사 부위 염증, 주사 부위 자극, 주사 부위 판, 주사 부위 소양증, 주사 부위 발진 및 주사 부위 반응
[26] 아미노전이효소 증가: 알라닌 아미노전이효소 증가 및 아스파르트산 아미노전이효소 증가

- 사이토카인 방출 증후군(CRS): MonumenTAL-1 임상시험(N=339)에 참여한 환자 중 77%에서 사이토카인 방출 증후군(CRS)이 발생하였다. 대부분은 1등급 또는 2등급이었고, 1.5%의 환자에서 3등급 이상반응이 발생하였다. 환자의 31%는 2건 이상의 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 경험했다. 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 대부분은 초기용량 단계[0.01 mg/kg 용량 투여 후(29%), 0.06 mg/kg 용량 투여 후(44%), 0.3 mg/kg 용량 투여 후(격주로 투여 받은 환자; 33%)] 또는 유지용량 단계의 최초 투여[0.4 mg/kg (30%) 또는 0.8 mg/kg (12%)]에서 발생했다. 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 4% 미만은 5주차부터 발생하였고, 모든 이상반응은 1등급이었다. 사이토카인 방출 증후군(CRS)이 시작될 때까지 걸리는 시간의 중앙값은 이전 투여로부터 27시간이었고, 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 91%는 이전 투여로부터 48시간 이내에 발생했으며, 지속시간의 중앙값은 17시간이었다. 토실리주맙과 코르티코스테로이드는 각각 전체 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 39% 및 5%를 치료하는 데 사용되었다.
- 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군 (ICANS)을 포함한 신경계 독성: MonumentTAL-1 임상시험(N=339)에 이 약을 투여 받은 환자의 29%에서 신경계 독성이 보고되었다. 신경계 독성 사례는 1등급(17%), 2등급(10%), 3등급(2.4%) 또는 4등급(0.3%)이었다. 가장 빈번하게 보고된 신경계 독성 사례는 두통(9%)이었다. MonumenTAL-1 임상시험(N=265)에 참여한 환자 중 10%(N=26)에서 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)이 발생했다. 대부분은 1등급 또는 2등급이었고, 2.3%의 환자에서 3등급 또는 4등급 이상반응이 발생하였다. 가장 흔하게 보고된 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)의 임상적 징후는 혼돈 상태(4.2%), 지남력 장애(1.9%) 및 졸림(1.9%)이었다. 이 중 68%는 사이토카인 방출 증후군(CRS)과 동시에 발생하였다(사이토카인 방출 증후군(CRS) 발생 도중 또는 해소 후 7일 이내). 환자의 3%는 2건 이상의 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)을 경험했다. 환자 대부분은 초기용량 단계 중 0.01 mg/kg 용량 투여 후, 0.06 mg/kg 용량 투여 후 또는 첫 유지용량 단계(0.4 mg/kg 및 0.8 mg/kg) 투여 후에 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)을 경험했다 (각각 3%). 발병까지 걸리는 시간의 중앙값은 이전 투여로부터 28시간이었고, 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)의 68%는 이전 투여로부터 48시간 이내에 발생했으며, 지속시간의 중앙값은 9시간이었다.

추가로, MonumenTAL-1 임상시험에서 치명적인 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS) 1건이 보고되었다.

- 중대한 감염: MonumenTAL-1 임상시험(N=339)에 참여한 환자 중 19%에서 3등급 또는 4등급 감염이 발생했고, 치명적인 감염은 환자의 1.5%에서 발생하였다.
- 피부 반응: MonumenTAL-1 임상시험(N=339)에서 대부분의 발진은 1등급 또는 2등급이었고, 3등급의 발진은 환자의 3.5%에서 발생하였다. 발진 시작까지 걸리는 시간의 중앙값은 22일이었다.

4. 일반적 주의

1) 사이토카인 방출 증후군(CRS)

이 약을 투여 받은 환자에서 생명을 위협하거나 치명적인 반응을 포함하는 사이토카인 방출 증후군(CRS)이 발생할 수 있다(3. 이상사례 참고). 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 임상 징후 및 증상에는 열, 저혈압, 오한, 저산소증, 두통 및 빈맥이 포함될 수 있지만 이에 국한되지 않는다. 잠재적으로 생명을 위협할 수 있는 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 합병증으로는 심장 기능 장애, 급성 호흡 곤란 증후군, 신경계 독성, 신부전 및/또는 간부전 및 파종 혈관 내 응고(DIC)가 포함될 수 있다.

사이토카인 방출 증후군(CRS)의 위험을 줄이기 위해 초기용량 단계의 투여 일자와 투여량으로 이 약의 치료를 시작하고, 초기용량 단계동안 이 약의 각 투여 시점 전에 전 처치 약물(코르티코스테로이드, 항히스타민 및 해열제)을 투여한다. 이 약 투여 후 환자를 모니터링 한다. 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 경험하는 환자에게 이 약의 후속 용량 투여 전에 전 처치 약물을 투여한다(용법・용량 중 '1. 권장 용량 및 투여일정', '2. 주입 전 처치 약물', '4. 이상반응 관리를 위한 투여 조절' 항 참고).

환자에게 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 징후 또는 증상이 나타나면 진료를 받도록 안내해야 한다. 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 첫 징후 발생 시, 입원을 위해 즉시 환자를 평가하고 중증도에 따라 보조요법, 토실리주맙 및/또는 코르티코스테로이드로 치료를 시작한다. 골수 성장 인자, 특히 과립구 대식세포-집락자극인자(GM-CSF)는 사이토카인 방출 증후군(CRS)이 발생하는 동안 투여하지 않아야 한다. 사이토카인 방출 증후군(CRS)이 해소될 때까지 이 약을 보류한다(용법・용량 중 '4. 이상반응 관리를 위한 투여 조절' 항 참고).

2) 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군 (ICANS)을 포함한 신경계 독성

이 약의 투여 이후 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)을 포함한 중대하거나 생명을 위협하는 신경계 독성이 발생하였다.

이 약의 투여 이후 치명적인 반응을 포함한 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)이 발생하였다(3. 이상사례 참고). 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)은 사이토카인 방출 증후군(CRS)과 동시에 발생하거나, 사이토카인 방출 증후군(CRS) 해소 후에 발생하거나, 사이토카인 방출 증후군(CRS) 없이도 발생할 수 있다. 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)의 임상 징후 및 증상에는 혼돈 상태, 의식 수준 저하, 지남력 장애, 졸림, 기면 및 정신 활동 둔화가 포함될 수 있지만 이에 국한되지 않는다.

환자의 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)을 포함한 신경계 독성 징후 및 증상을

모니터링하고, 즉시 치료한다. 환자에게 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)을 포함한 신경계 독성의 징후 또는 증상이 나타나면 진료를 받도록 안내해야 한다. 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)을 포함한 신경계 독성의 첫 징후가 나타나면, 즉시 환자를 평가하고 중증도에 따른 보조요법을 시작한다. 중증도에 따라 이 약을 보류하거나 중단하고 관리 권장 사항을 따르도록 한다(용법・용량 중 '4. 이상반응 관리를 위한 투여 조절' 항 참고).

3) 구강 독성

이 약 투여 후 미각 이상, 구강건조, 연하 곤란 및 구내염을 포함하는 구강 독성이 발생할 수 있다(3. 이상사례 참고). 환자의 78%에서 1등급 또는 2등급 구강 독성이 발생했고, 환자의 2%에서 3등급 구강 독성이 발생하였다.

환자의 구강 독성 징후 및 증상을 모니터링한다. 환자에게 구강 독성의 징후 또는 증상이 나타나면 진료를 받도록 안내해야 하고, 보조요법을 시행한다. 보조요법은 타액 자극제, 스테로이드 구강 청결제 또는 영양사와의 상담을 포함할 수 있다. 이 약을 일시적으로 중단하거나 투여 주기를 늘리는 것을 고려한다(용법・용량 중 '4. 이상반응 관리를 위한 투여 조절' 항 참고).

시간이 지남에 따라 현저한 체중 감소가 발생할 수 있다('3. 이상사례' 항 참고). 치료 중에 체중 변화를 정기적으로 모니터링해야 한다. 임상적으로 유의한 체중 감소는 추가로 평가해야 한다.

4) 중대한 감염

이 약을 투여 받은 환자에서 생명을 위협하거나 치명적인 감염을 포함하는 중대한 감염이 보고되었다('3. 이상사례' 항 참고). 이 약 투여 전 및 투여 도중 환자의 감염 징후 및 증상을 모니터링하고, 적절히 치료한다. 최신 임상 지침에 따라 예방적 항균제를 투여한다. 활성 감염이 있는 환자에게는 이 약의 투여를 진행하지 않는다. 권장사항에 따라 이 약을 보류한다(용법・용량 중 '4. 이상반응 관리를 위한 투여 조절' 항 참고).

5) 혈구 감소증

이 약을 투여 받은 환자에서 투여 이후 발생하는 3등급 또는 4등급 중성구 감소증과 열성 중성구 감소증, 혈소판 감소증이 관찰되었다. 대부분의 혈구 감소증은 첫 8주차에서 10주차 사이에 발생했다. 이 약의 시작 및 치료 중에 주기적으로 전혈구 검사 결과를 모니터링하고 최신 임상 지침에 따라 보조 요법을 실시한다. 중성구 감소가 있는 환자의 감염 징후에 대해 모니터링해야 한다. 권장사항에 따라 이 약을 보류한다(용법・용량 중 '4. 이상반응 관리를 위한 투여 조절' 항 참고).

6) 피부 반응

이 약을 투여 받은 환자에서 발진, 반상-구진 발진, 홍반 및 홍반성 발진뿐만 아니라 손톱 장애를 포함한 피부 반응이 발생했다('3. 이상사례' 항 참고). 조기 치료를 위해 발진 진행을 모니터링하고 코르티코스테로이드로 치료한다. 발진은 국소 스테로이드로 적극적으로

관리되어야 하며 발진 진행의 위험을 줄이기 위해 경구 스테로이드 단기 투여를 조기에 고려해야 한다.

7) 백신

이 약을 투여하면 백신에 대한 면역 반응이 저하될 수 있다. 이 약의 치료 중 또는 치료 후 생바이러스백신 접종의 안전성은 연구되지 않았다. 치료 시작 최소 4주 전, 치료 중 및 치료 후 최소 4주 동안은 생바이러스백신 접종이 권장되지 않는다.

8) 간 효소 수치 상승

이 약은 간 효소 수치 상승을 일으킬 수 있다. 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 동반하거나 동반하지 않은 간 효소 상승이 발생할 수 있다.

9) 임상적으로 필요한 경우, 치료 시작 및 치료 중 간 효소 및 빌리루빈 수치를 모니터링하고, 중증도에 따라서 이 약의 투여를 보류하거나 영구 중단을 고려한다.

5. 상호작용

이 약에 대한 약물 상호작용 연구는 수행되지 않았다.

이 약은 사이토카인의 방출을 일으켜 CYP450 효소 활성을 억제할 수 있고, 이는 잠재적으로 CYP 기질의 노출을 증가시킨다. 약물 상호작용의 위험은 이 약의 초기용량 단계 시작부터 첫 유지용량 단계 투여 후 9일까지 및 사이토카인 방출 증후군(CRS) 발생 도중 및 이후에 가장 높을 것으로 예측된다. 이 기간 동안 치료 지수가 좁은 CYP(예: CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5) 기질 약물을 병용 투여받는 환자의 독성 또는 약물 농도를 모니터링한다. 필요에 따라 CYP(예: CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5) 기질 약물의 투여량을 조절해야 한다.

6. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에서 이 약의 안전성을 평가한 자료는 없다. 임부에게 투여 시 이 약이 태아에 위해를 유발할 수 있는지를 평가하기 위한 동물시험은 수행되지 않았다. 모체의 IgG는 임신 첫 3개월 이후에 태반을 통과하는 것으로 알려져 있다. 따라서, 인간화-IgG4-기반 항체인 이 약은 임부에서 발달 중인 태아에게 전달될 가능성이 있다. 이 약이 발달 중인 태아에 미치는 영향은 알려져 있지 않다. 작용기전에 따르면 이 약을 임부에게 투여 시, 태아가 위험할 수 있다. 태아에게 해가 될 수 있음을 임부에게 알려주어야 한다. 이 약은 임부나 피임을 하지 않는 가임 여성에게 권장되지 않는다.

2) 수유부

이 약의 사람 또는 동물의 모유로의 분비, 모유 수유 영아 및 모유 생성에 미치는 영향에 대해 알려져 있지 않다. 모체 IgG는 모유에 존재하는 것으로 알려져 있다. 이 약이 모유 수유를 받은 영아에게 심각한 이상반응을 초래할 가능성이 있는지 알려져 있지 않으므로, 환자에게 이 약 투여 기간 및 투여 종료 후 최소 3개월 간 수유하지 않을 것을 권고한다.

3) 가임 여성 및 남성

- 임신 검사: 이 약 치료를 시작하기 전에 가임 여성의 임신 여부를 확인해야 한다.
- 피임: 가임기 여성은 투여 기간 및 투여 종료 후 3개월 동안 효과적인 피임법을 사용할 것이 권장된다. 남성 환자는 투여 기간 및 투여 종료 후 3개월 동안 효과적인 피임법을 사용할 것을 권장한다.

4) 수태능

이 약의 수태능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 이 약의 남성 및 여성 수태능에 대한 영향은 동물 시험에서 평가되지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

고령 환자(65세 - 75세)에서 임상적으로 중요한 안전성 또는 유효성 차이는 관찰되지 않았다. 75세 이상 환자에서 약물 투여 후 발생한 치명적인 이상반응이 75세 미만의 환자에 비해 더 높은 비율로 관찰되었으나 탈쿠에타맙을 사용한 임상 데이터는 제한적이다. 용량 조절이 필요하지 않다.

9. 신장애 환자에 대한 투여

경증 또는 중등증 신장애 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 신장애 환자에 대한 자료는 제한적이다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

경증 또는 중등증 간장애 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간장애 환자에 대한 자료는 제한적이다.

11. 운전 및 기계조작에의 영향

면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)의 가능성이 있으므로, 이 약을 투여하는 동안 환자는 의식 수준이 저하될 위험이 있다. 환자는 이 약의 초기용량 단계 일정에 따른 투여 기간 및 투여 완료 후 48시간 이내(용법・용량 중 '1. 권장 용량 및 투여일정' 항 참고) 및 신경학적 증상이 새로 발생할 경우, 증상이 해소될 때까지 운전 또는 무겁거나 잠재적으로 위험한 기계를 작동하지 않도록 권장한다.

12. 과량 투여

1) 증상 및 징후

이 약의 최대 허용 용량(Maximum Tolerated Dose, MTD)은 알려지지 않았다. 임상시험에서 격주로 1회 최대 1.2 mg/kg 및 매달 1회 최대 1.6 mg/kg의 용량이 투여되었다.

2) 과량투여 시 처치

과량투여한 경우, 이상반응의 징후나 증상이 있는지 환자를 모니터링 하며, 즉시 적절한 치료를 시행하도록 한다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

- 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2~8 ℃에서 냉장 보관하고, 냉동하지 않는다. 빛으로부터 보호를 위해 원 포장상태로 보관한다.
- 주사기로 옮긴 뒤에 이 약을 즉시 사용하지 못할 경우, 2~8 ℃에서 최대 24시간까지 냉장 후 15~30 ℃ 주위 온도에서 최대 24시간까지 보관할 수 있다. 24시간을 초과하여 냉장 보관하였거나 주위 온도에서 24시간을 초과하여 보관된 경우, 폐기한다.
- 주사기로 옮긴 뒤에 냉장고에서 보관되었을 경우, 투여 전에 용액이 주위 온도가 되도록 한다.
- 사용하지 않은 의약품 또는 폐기물은 국내 규정에 따라 폐기한다.

14. 적용상의 주의

- 이 약이 투명한 무색 내지 약간 노란색의 용액인지 확인한다. 용액이 변색되었거나 흐리거나 이물질이 있는 경우에는 사용하지 않는다.
- 냉장 보관소[2 ° C - 8 ° C(36 ° F - 46 ° F)]에서 적절한 용량의 이 약 바이알을 꺼내어 최소 15분 동안 주위 온도[15 ° C - 30 ° C(59 ° F - 86 ° F)]에 유지한다. 이 약을 다른 방법으로 데우지 않도록 한다.
- 유지한 후, 약 10초 동안 바이알을 부드럽게 돌려 혼합한다. 흔들지 않는다.
- 운반 주사침을 사용하여 이 약의 필요한 주입량을 바이알에서 꺼내어 적절한 크기의 주사기로 옮긴다.
- 치료 용량을 맞추기 위해서, 다른 농도의 바이알을 혼합해서는 안 된다.
- 이 약은 스테인리스강 주사침 및 폴리프로필렌 또는 폴리카보네이트 주사기 재료에 적합하다.
- 운반 주사침을 주입에 적절한 크기의 주사침으로 교체한다.

15. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

탈쿠에타맙은 인간화 IgG4 PAA(humanized immunoglobulin G4 proline, alanine, alanine) 이중특이성 항체로, T세포 표면에 발현되는 CD3 수용체와 다발골수종 세포 표면에 발현되는 GPRC5D(G protein-coupled receptor class C group 5 member D)를 표적으로 한다. GPRC5D는 다발골수종 세포와 비악성 형질세포의 표면 뿐만 아니라 피부와 혀의 각질화 조직에 있는 상피 세포와 같은 건강한 조직의 표면에서도 발현된다.

탈쿠에타맙은 CD3를 발현하는 T세포를 GPRC5D를 발현하는 세포에 모집하여 강화된 T세포 매개 세포독성을 촉진한다. 이는 곧 T세포의 활성화로 이어지고, 분비된 퍼포린(perforin)과

세포독성 T세포의 분비 소포에 저장된 다양한 그랜자임(granzymes)에 의해 매개되는 GPRC5D 발현 세포의 후속 용해를 유도한다. GPRC5D가 형질세포에서는 발현되지만, B 세포 전구체 및 B 세포에서는 발현이 전혀 또는 거의 검출되지 않는다는 점에서 탈쿠에타맙은 다발골수종 세포를 특정 표적으로 한다.

2) 약동학적 정보

매주 0.4 mg/kg 투여

이 약은 0.005 - 0.8 mg/kg (권장 용량인 매주 0.4 mg/kg 투여 용량의 0.0125 ~ 2배) 용량 범위에서 매주 피하주사 투여 시 용량 비례적 약물 동태를 보였다. 이 약을 0.4 mg/kg씩 주 1회 피하투여한 후 1회차 및 7회차 투여에서의 평균 축적 비율은 C_{max} 와 AUC_{tau} 각각 3.9배 및 4.5배였다.

권장용량인 0.4 mg/kg로 매주 투여 시의 1회차 및 7회차 투여 후 이 약의 약동학적 매개변수는 표 12에 요약되어 있다.

표 12: 재발 또는 불응성 다발골수종 환자에서 권장용량(매주 0.4 mg/kg) 1회차 및 7회차 투여 후 이 약의 약동학적 매개 변수 [MonumenTAL-1]

약동학적 매개변수	0.4 mg/kg 1회차 투여	0.4 mg/kg 7회차 투여
T_{max} (일)	2.93 (0.98 - 7.75) (n=21)	2.01 (0.94 - 5.97) (n=13)
C_{max} (ng/mL)	1,568 ± 1,185 (n=21)	3,799 ± 2,411 (n=13)
C_{trough} (ng/mL)	178 ± 124 (n=19)	2,548 ± 1,308 (n=13)
AUC_{tau} (ng・h/mL)	178,101 ± 130,802 (n=17)	607,297 ± 371,399 (n=10)

T_{max} = 최고혈중농도(C_{max}) 도달시간
C_{max} = 이 약의 최고혈중농도
C_{trough} = 후속 투여 전에 관찰된 이 약의 혈중 농도
AUC_{tau} = 1주 투여 간격에 대한 혈중농도-시간 곡선하면적
결과는 중앙값(최소, 최대)으로 표시되는 T_{max}를 제외하고 평균±표준편차로 표시된다.

격주 0.8 mg/kg 투여

이 약은 0.8 - 1.2 mg/kg (권장 용량인 격주 0.8 mg/kg 투여 용량의 1.0 - 1.5배) 용량 범위에서 격주마다 피하주사 투여 시 용량 비례적인 약물 동태를 보였다. 이 약을 0.8 mg/kg씩 2주 1회 피하 투여한 후 1회차 및 5회차 투여에서의 평균 축적 비율은 C_{max} 와 AUC_{tau} 각각 2.3배 및 2.2배였다.

권장용량인 0.8 mg/kg로 격주마다 투여 시, 1회차 및 5회차 투여 후 이 약의 약동학적 매개변수는 표 13에 요약되어 있다.

표 13: 재발 또는 불응성 다발골수종 환자에서 권장용량(격주 0.8 mg/kg) 1회차 및 5회차 투여 후 이 약의 약동학적 매개 변수[MonumenTAL-1]

약동학적 매개변수	0.8 mg/kg 1회차 투여	0.8 mg/kg 5회차 투여

T_{max} (일)	2.83 (1.68 - 13.98) (n=33)	2.85 (0.96 - 7.82) (n=19)
C_{max} (ng/mL)	2,507 ± 1,568 (n=33)	4,161 ± 2,021 (n=19)
C_{trough} (ng/mL)	597 ± 437 (n=32)	1,831 ± 841 (n=17)
AUC_{tau} (ng・h/mL)	675,764 ± 399,680 (n=28)	1,021,059 ± 383,417 (n=17)

T_{max} = 최고혈중농도(C_{max}) 도달시간
C_{max} = 이 약의 최고혈중농도
C_{trough} = 후속 투여 전에 관찰된 이 약의 혈중 농도
AUC_{tau} = 격주 투여 간격에 대한 혈중농도-시간 곡선하면적.
결과는 중앙값(최소, 최대)으로 표시되는 T_{max}를 제외하고 평균±표준편차로 표시된다.

(1) 흡수

매주 0.4 mg/kg 투여요법에서 1회차 및 7회차 투여 후 T_{max} 중앙값(범위)은 각각 3(1 - 8)일 및 2(1 - 6)일이었다.

격주 0.8 mg/kg 투여요법에서 1회차 및 5회차 투여 후 T_{max} 중앙값(범위)는 각각 3(2 - 14)일 및 3(1 - 8)일이었다.

(2) 분포

집단 약동학 모델에 기초하여 분포 용적의 대표 값은 중앙 구획에서 4.3 L (22% 변동계수[CV])이고 주변 구획에서 5.8 L(83% CV)이다.

(3) 소실

이 약의 청소율은 시간독립 및 시간종속적 성향을 모두 나타냈다. 집단 약동학 모델을 기반으로 IgG 아형의 골수종 및 ISS I병기인 환자의 총 청소율 대표 값은 최초 투여 시 2.08 L/일이고, 정상 상태에서 1.06 L/일이다. 시간 종속 청소율은 최초 투여 시점에 총 청소율의 48.8%에 기여하고, 약 16주차에는 5% 미만으로 기하급수적으로 감소했다.

16주차 농도-시간 프로파일은 매주 0.4mg/kg 및 격주 0.8mg/kg 투여요법 모두에서 정상 상태 농도의 90%에 도달한다. 모든 피하주사 모집단(N=392)의 사후 분석 매개변수에 기초한 최종 단계 반감기 중앙값은 최초 투여 시 7.56일, 정상 상태에서 12.2일이었다.

(4) 특정 집단에 대한 정보

- 연령 : 18세 미만 소아 환자에 대한 이 약의 약동학은 연구되지 않았다. 이 약의 약동학은 연령(33 - 86세)에 영향을 받지 않았다.
- 신장애 : 이 약의 신장애 환자에 대한 연구는 수행되지 않았다.
  집단 약동학 분석 결과 경증 또는 중등도의 신장애가 이 약의 약동학에 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 중증 신장애 환자에서의 임상 자료는 제한적이다.
- 간장애 : 이 약의 간장애 환자에 대한 연구는 수행되지 않았다.
  집단 약동학 분석 결과 경증 또는 중등도의 간장애가 이 약의 약동학에 유의한 영향을

미치지 않는 것으로 나타났다. 중증 간장애 환자에서의 임상 자료는 제한적이다.

3) 임상시험 정보

MMY1001(MonumenTAL-1) 시험은 재발 또는 불응성 다발골수종이 있으며, 이전에 프로테아좀억제제, 면역조절제, 항-CD38 단클론항체를 포함하여 3차 이상의 치료를 받은 경험이 있는 환자에서 이 약의 효능과 안전성을 평가하는 단일군, 공개, 다기관 시험이었다. 이 시험에 이전에 T세포 redirection 치료 경험이 있는 환자(N=51)를 포함했다. 환자는 초기용량으로 0.01 mg/kg 및 0.06 mg/kg을 투여 받은 후, 유지용량으로 매주 0.4 mg/kg으로 피하주사하거나, 초기용량으로 0.01 mg/kg, 0.06 mg/kg 및 0.3 mg/kg을 투여 받은 후, 유지용량으로 격주 0.8 mg/kg을 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 피하주사를 받았다. 환자는 초기용량 단계 동안 이 약의 각 용량 투여 후 최소 48시간 동안 모니터링을 위해 입원했다.

이전에 T세포 redirection 치료 경험이 없고, 이 약 0.4 mg/kg을 매주 투여 받은 143명의 환자 연령 중앙값은 67세(범위: 46 – 86세)였고, 이 중 남성이 55%, 백인이 90%, 흑인이 8%이었다. 환자의 선행 치료 차수 중앙값은 5(범위: 2 – 13)차였고, 환자의 78%는 이전에 자가 조혈모세포 이식(ASCT)을 받았다. 환자의 94%는 마지막 선행 치료에 불응하였고 74%는 프로테아좀억제제, 면역조절제, 항-CD38 단클론항체에 불응하였다. 베이스라인 세포 유전자형이 확인된 환자는 132명이었으며, 이 중 고위험 세포 유전자형(t(4:14), t(14:16), 및/또는 del(17p) 존재)이 환자의 31%에서 나타났다.

이전에 T세포 redirection 치료 경험이 없고, 이 약 0.8 mg/kg을 격주로 투여 받은 145명의 환자 연령 중앙값은 67세(범위: 38 – 84세)였고, 이 중 남성이 57%, 백인이 86%, 흑인이 6%이었다. 환자의 선행 치료 차수 중앙값은 5(범위: 2 – 17)차였고, 환자의 79%는 이전에 자가 조혈모세포이식(ASCT)을 받았다. 환자의 94%는 마지막 선행 치료에 불응하였고 69%는 프로테아좀억제제, 면역조절제, 항-CD38 단클론항체에 불응하였다. 세포 유전자형이 확인된 환자는 128명이었으며, 이 중 고위험 세포 유전자형(t(4:14), t(14:16), 및/또는 del(17p) 존재)이 환자의 29%에서 나타났다.

유효성 결과는 국제 골수종 연구 단체(IMWG; International Myeloma Working Group) 기준을 사용하여 독립검토위원회(IRC; Independent Review Committee)에서 평가한 전체 반응률을 기반으로 했다(표 14 및 표 15 참고).

표 14: MMY1001 (MonumenTAL-1) 임상시험에서 이 약 0.4 mg/kg을 매주 투여받은 환자의 유효성 결과

	0.4 mg/kg로 매주 투여 (N=143)
전체 반응률(ORR= sCR+CR+VGPR+PR)	
N(%) (95% CI)	106(74.1%) (66.1, 81.1)
엄격한 완전 관해 (sCR)	24%
완전 관해 (CR)	10%
매우 좋은 부분 관해 (VGPR)	26%
부분 관해 (PR)	15%
반응 지속 기간(DOR)	

반응을 보인 환자수	106
중앙값(개월) (95% CI)	9.5 (6.7, 13.3)
DOR이 6개월 이상인 환자	67%
DOR이 12개월 이상인 환자	44%
최초 반응까지의 기간(TTR)	
중앙값(개월) (범위)	1.2 (0.2; 10.9)
무진행 생존기간(PFS)	
중앙값(개월) (95% CI)	7.5 (5.7, 9.4)
6개월 PFS 비율% (95% CI)	57.9 (49.2, 65.6)
9개월 PFS 비율% (95% CI)	43.8 (35.3, 51.9)
전체 생존기간(OS)	
중앙값(개월) (95% CI)	NE (25.6, NE)
6개월 OS 비율% (95% CI)	88.5 (82.0, 92.8)
9개월 OS 비율% (95% CI)	81.0 (73.4, 86.7)
모든 환자에게서의 미세 잔존 질환(MRD) 음성 비율[a]	
N(%) (95% CI)	44 (30.8%), (23.3, 39.0)
완전 관해 또는 엄격한 완전관해를 보인 환자에게서의 미세 잔존 질환(MRD) 음성 비율[b] [N=48]	
N(%) (95% CI)	26 (54.2%), (39.2, 68.6)

CI= 신뢰구간(confidence interval); NE= 평가할 수 없음(not estimable)

추적 기간 중앙값= 18.9 개월

[a] MRD 음성 비율은 초기 투여 후, 질병 진행(PD) 또는 후속 항골수종 치료 이전의 임의의 시점에서 MRD 음성상태(10^{-5})를 달성한 환자의 비율로 정의됨

[b] 완전 관해/엄격한 완전 관해(CR/sCR) 달성 후 3개월 이내, 사망/질병 진행/후속요법 (제외됨)까지의 MRD 평가(10^{-5} 테스트 임계값)만 고려

표 15: MMY1001 (MonumenTAL-1) 임상시험에서 이 약 0.8 mg/kg을 격주로 투여 받은 환자의 유효성 결과

	0.8 mg/kg로 격주 투여 (N=145)
전체 반응률(ORR= sCR+CR+VGPR+PR), N(%)	
N(%) (95% CI)	104(71.7%) (63.7, 78.9)
엄격한 완전 관해 (sCR)	30%
완전 관해 (CR)	9%
매우 좋은 부분 관해 (VGPR)	22%
부분 관해 (PR)	11%
반응 지속 기간(DOR)	
반응을 보인 환자수	104
중앙값(개월) (95% CI)	NE (13.0, NE)
DOR이 6개월 이상인 환자	82%
DOR이 9개월 이상인 환자	76%
최초 반응까지의 기간(TTR)	
반응을 보인 환자수	104
중앙값(개월) (범위)	1.3 (0.2;9.2)
무진행 생존기간(PFS)	
중앙값(개월) (95% CI)	14.2 (9.6, NE)

6개월 PFS 비율% (95% CI)	63.5 (54.9, 70.9)
9개월 PFS 비율% (95% CI)	58.9 (50.2, 66.6)
전체 생존기간(OS)	
중앙값(개월) (95% CI)	NE (20.1, NE)
6개월 OS 비율% (95% CI)	85.2 (78.2, 90.1)
9개월 OS 비율% (95% CI)	83.0 (75.8, 88.3)
모든 환자에게서의 미세 잔존 질환(MRD) 음성 비율[a]	
N(%) (95% CI)	43(29.7%) (22.4, 37.8)
완전 관해 또는 엄격한 완전관해를 보인 환자에게서의 미세 잔존 질환(MRD) 음성 비율[b] [N=56]	
N(%) (95% CI)	24(42.9%) (29.7, 56.8)

CI= 신뢰구간(confidence interval); NE= 평가할 수 없음(not estimable)
추적 기간 중앙값= 12.9 개월
[a] MRD 음성 비율은 초기 투여 후, 질병 진행(PD) 또는 후속 항골수종 치료 이전의 임의의 시점에서 MRD 음성상태(10^{-5})를 달성한 환자의 비율로 정의됨
[b] 완전 관해/엄격한 완전 관해(CR/sCR) 달성 후 3개월 이내, 사망/질병 진행/후속요법(제외됨)까지의 MRD 평가(10^{-5} 테스트 임계값)만 고려

MMY1001(MonumenTAL-1) 시험은은 또한 이전에 T세포 redirection 치료를 받은 경험이 있고, 프로테아좀억제제, 면역조절제, 항-CD38 단클론항체를 포함하여 3차 이상의 치료를 받은 경험이 있는 환자 51명을 포함하였다. 환자는 초기용량으로 0.01 mg/kg 및 0.06 mg/kg을 투여 받은 후, 유지용량으로 매주 0.4 mg/kg으로 피하주사하거나, 초기용량으로 0.01 mg/kg, 0.06 mg/kg 및 0.3 mg/kg을 투여 받은 후, 유지용량으로 격주 0.8 mg/kg을 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 피하주사를 받았다. 환자의 연령 중앙값은 61세(범위: 38 – 78세)였고, 이 중 남성이 61%, 백인이 92%, 흑인이 6%이었다. 환자의 선행 치료 차수 중앙값은 6(범위: 3 – 15)차였다. 선행 T세포 redirection 치료로 환자의 75%가 CAR-T 세포 치료를 받았고, 31%는 이중 특이성 항체 치료를 받았다. 추적 기간 중앙값 15.3개월에서의 독립검토위원회(IRC)에서 평가한 전체 반응률은 65%였다.

4) 비임상 정보

발암성 및 변이원성

이 약의 발암성 또는 유전독성 가능성을 평가하기 위한 유전독성 또는 발암성 연구는 수행되지 않았다.

생식독성

이 약의 잠재적 영향을 평가하기 위한 생식 및 발달 독성 동물 연구는 수행되지 않았다.

수태능

남성 또는 여성의 수태능에 대한 이 약의 영향을 평가한 연구는 수행되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법: 밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8℃)보관 사용기간: 제조일로부터 24개월

○ 제조원

수입자 : ㈜한국얀센, 대한민국, 서울특별시 용산구 한강대로 92 LS 용산타워 25층 전공정위탁제조(제조의뢰자) : Janssen-Cilag International NV, 벨기에, Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제1호가목에 따른 재심사 6년 부관

○ **(시판 후 임상시험)** 「약사법」제35조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제40조 및 '생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정' 제24조제3항에 따른 치료적 확증 임상시험 결과보고서 제출

○ **(위해성 관리계획)** 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 '생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정' 제7조의2 해당하는 희귀의약품 및 신약 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 「약사법」 제35조(조건부 허가 등)제2항에 따른 중앙약사심의위원회 자문

- 안건명: 다발골수종 치료제 품목 관련 조건부 품목허가 타당성 자문
- 결과: 현재 제출된 임상시험자료를 토대로 3상 조건부 품목 허가함이 타당함, 기타 추가의견 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	'23.6.30.				
보완요청 일자	(1차)'23.10.10. (2차)'24.5.24.	(1차)'23.9.26. (2차)'24.5.8.	(1차)'23.9.26.	'23.9.18.	(1차)'23.10.5. (2차)'24.5.21.
보완접수 일자	(1차)'24.3.22. (2차)'24.6.3.	(1차)'24.4.16. (2차)'24.6.3.	(1차)'24.4.16.	'24.3.6.	(1차)'24.4.16. (2차)'24.6.3.
최종처리 일자	'24.6.28.	'24.6.13.	'24.6.13.	'24.3.12.	'24.6.20.

[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 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] I. 신약, 1. 유전자재조합의약품 및 세포배양의약품

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																						
	1	2																3				4						5				6		7	8	비고
		가								나								가		나																	
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	○	○	○	
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	×	○	×	×	×	○	○	○	○	×	○	×	○	○	
면제사유	▪ 제4조가목. 단회투여독성시험은 반복투여독성시험에 관한 자료로서 갈음 ▪ 제4조다목, 라목, 마목은 ICH 가이드라인S9(2009)에 따라 면제 ▪ 제5조나목은 반복독성시험 자료를 통하여 평가 ▪ 제5조라목(기타 약리작용에 관한 자료)은 제5조가목, 나목, 다목으로 약리작용에 관한 근거로 충분하여 추가적인 약리작용에 관한 자료 불필요 ▪ 제6호나목(가교자료)은 희귀신약에 해당됨에 따라 위해성관리계획으로 갈음 가능																																				

○ 제출자료 목록

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

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 발암성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

<1차 심사자(담당자)>

• 독성시험

- 제출된 반복독성시험은 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 인간 GPRC5D를 표적하는 팔(arm)로 구성되어있는 탈쿠에타맙(JNJ-64407564)과 원숭이 GPRC5D를 표적하는 팔(arm)로 구성된 도구분자(JNJ-64024701)를 이용하여 내약성 및 독성동태를 평가하였음.
- 사이노몰거스 원숭이에 탈쿠에타맙으로 최대 30 mg/kg로 주 1회 4주간 IV 투여시 내약성이 우수했으나, 3, 10, 30 mg/kg 투여군 모두 림프구수가 일시적, 경미한 내지 뚜렷한, 유해하지 않은 감소가 나타났으나 용량 비례적이지 않았고, 각 용량 투여 후 5일 이내에 치료 전 수준으로 회복되었음. 이 외에 주사 투여 관련하여 뒷다리의 경미한 타박상이 모든 그룹에서 관찰되었으나 약물관련 유해 반응 또는 독성이 관찰되지 않음.
- 또한, 사이노몰거스 원숭이에 적합한 도구분자로 최대 30 mg/kg로 주 1회 1개월간 IV 투여시 내약성이 우수했으나, 투여 후 림프구 수 감소, 글로불린 증가 및 거대 비염색 세포수 증가가 관찰되었으며, IL-10의 일시적인 증가가 관찰되었음. 이 외에 약물관련 유해 반응 또는 독성이 관찰되지 않았음.
- 다만, 탈쿠에타맙 및 도구분자로 반복독성시험시 전반적으로 혈액학 파라미터 및 주사부위 염증이 발견되었으므로, 임상에서 이와 관련된 혈액학 파라미터, 주사부위 염증반응 및 사이토카인 증가와 같은 이상사례를 지속적으로 모니터링할 필요가 있음.
- ADA 발생률은 도구분자 핵심 1개월 반복투여시 약 80%이상의 ADA 양성이 관찰되었으며, 이로인한 약물 노출의 빠른 감소가 예상됨.
- 사이노몰거스 원숭이에 도구분자로 1개월 반복투여시 10 및 30 mg/kg 투여 그룹에서 사이토카인 IL-10의 증가가 나타났으며, 추가시험으로 건강한 인간 전혈을 이용한 사이토카인 방출 시험을 진행하였음. 그 결과, 10개 사이토카인 중 8~9개 사이토카인이 증가되었으며, 사람에서도 이와 같은 반응이 나타날 가능성이 있으므로 추후 임상에서 CRS 관련 이상사례를 면밀히 모니터링할 필요가 있음.
- 유전자재조합의약품의 경우 동물에서 반복투여독성시험 기간은 ICHS6(R1)에 따라 3개월 수행해야하지만, 탈쿠에타맙 또는 도구분자는 사이노몰거스 원숭이에서 약력학적 활성이 매우 낮고, 최대 30 mg/kg 까지 유해한 독성이 나타나지 않음. 또한, 도구분자 1개월 투여시 ADA 발생률이 약〉 80%이며, 탈쿠에타맙 단회 투여시 ≥50%의 높은 발생률에 근거하여 3개월 독성시험 기간 내내 충분한 노출이 유지될 가능성이 없어 도구분자의 3개월 이상의 반복투여시험 미수행했다는 사유를 제출하였음.

• 효력시험

- 탈쿠에타맙은 T 세포에 있는 CD3 수용체 복합체와 다발성골수종 세포 표면에 발현되어있는 GPRC5D를 표적하도록 설계된 인간화 IgG4 이중 특이적 항체이며, 건강한 공여자의 전혈에서 CD3를 발현하는 CD4+, CD8+ T 세포 및 NK T 세포에 결합하였으며, GPRC5D를 발현하는 MM.1R, OPM2, H929 세포에만 결합하는 것을 확인하였음.
- 동시에 건강한 인간 T 세포 또는 전혈과 GPRC5D 발현 다발성골수종 세포(MM.1R, OPM2, H929)와 공동 배양시 탈쿠에타맙 용량 증가에 따라 세포독성이 증가되고 T 세포 활성화가 증가되는 것을 확인 하였음.
- in vivo 시험으로 NSG 면역결핍 마우스에 GPRC5D 발현 다발성골수종 세포(H929, MM.1S, RPMI-8226) 세포를 이식하여 탈쿠에타맙 2~4일 간격 투여 후 종양성장억제율(TGI) 평가한 결과, H929 세포가 이식된 예방적 모델에서 탈쿠에타맙 모든 농도(0.005~0.5 mg/kg) 및 MM.1S 세포가 이식된 확립된 동물모델에 고농도(0.5, 2.5 mg/kg) 투여 그룹에서 완건한 항종양 유효성이 관찰되었으나, RPMI-8226 세포가 이식된 확립된 동물모델에서는 퇴화에 영향을 미치지 않았음.
- 다만, 신청된 탈쿠에타맙은 다발성 골수종 세포에 발현되어있는 GPRC5D를 표적으로 설계되었으나, 원숭이 정상 조직 및 인간 정상 조직에서 GPRC5D 발현 평가 결과, IHC/ISH 분석법으로 피부, 구강조직, 림프조직, 골수 형질세포, 위장관 상피세포 등에서 발현되었으며, qPCR 분석법으로 35개 인간 정상 조직 중, 비장, 림프절, 폐,

피부, 고환, 갑상선, 편도선, 침샘, 소뇌에서 검출되었음.

• 흡수·분포·대사·배설

- 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 인간 GPRC5D를 표적으로 하는 팔(arm)로 구성되어있는 탈쿠에타맙(JNJ-64407564)과 원숭이 GPRC5D를 표적으로 하는 팔(arm)로 구성된 도구분자(JNJ-64024701)를 이용하여 내약성 및 독성동태를 평가하였음.
- 탈쿠에타맙 단회 IV 투여시, 용량증가에 따른 AUC 및 Cmax 증가 경향이 관찰되고 반감기는 약 9일~12일로 나타남.
- 사이노몰거스 원숭이에 탈쿠에타맙으로 최대 30 mg/kg 4주 IV 투여 및 도구분자 최대 30 mg/kg 4주 1개월 IV 반복 투여시 모두 내약성이 우수하였으며, 용량증가에 따른 Cmax 및 AUC 증가가 관찰되었음. 다만, 탈쿠에타맙 투여시 최소 50%의 높은 ADA 양성률로 탈쿠에타맙의 빠른 소실이 예상됨.
- 또한, 1Day 투여 후와 마지막 투여 후 사이노몰거스 원숭이 혈청에서 탈쿠에타맙 또는 도구분자의 농도를 측정한 결과, 1-2시간 내에 최대 농도를 보이며 반복 투여시 약간의 약물 축적 경향이 보임.
- 신청된 탈쿠에타맙은 인간화 IgG4 이중특이성 항체로 단백질 분해로 배설될 것으로 예상되므로, 일반적인 의약품에 해당하는 흡수, 분포, 대사, 배설 시험 수행이 적합하지 않으므로 별도의 시험 미수행에 대해 ICH S6(R1)에 따라 인정 가능함. 다만, 탈쿠에타맙 투여시 사이토카인 방출 증후군(CRS) 발생으로 인한 CYP450 효소 활성을 억제할 가능성이 있으므로, 추후 임상에서 지속적으로 모니터링이 필요할 것으로 사료됨.

• 신청적응증은 프로테아좀억제제(PI), 면역조절제(IMiD), 항-CD38 단클론항체를 포함하여 적어도 세 가지 치료를 받은 재발 불응성 다발골수종 환자에 대한 단일요법으로, 혁신형 제약기업 신약으로 신속심사대상 의약품으로 지정되었음

* 참고 : 희귀의약품 지정 (의약품정책과-4063호(2022.10.14.), 연번 333)

• 탈쿠에타맙은 T 세포 및 GPRC5D 발현 다발성골수종 세포에서 CD3 수용체 복합체를 표적으로 하여 T 세포 활성화와 GPRC5D 발현 다발골수종 세포의 후속 용해를 유도하도록 설계된 새로운 인간화 IgG4 이중 특이성 항체로, PI, IMiD, 항-CD38 단클론항체를 포함하여 적어도 세 가지 치료를 받은 재발 또는 불응성 다발골수종 환자의 치료로서 탈쿠에타맙 단일요법에 대해 희귀의약품 신청 건으로 허가신청을 뒷받침하기 위해 1건의 1/2상 임상시험 자료를 제출하였음

• 신청 적응증을 뒷받침하기 위한 임상자료는 1/2상 임상시험(64407564MY1001, Monumen TAL-1) 1편으로, 벨기에, 프랑스, 한국 등 12개 국가에서 수행 중인 공개, 단일군 시험으로, 1차 유효성 평가변수는 독립적인 평가위원회(IRC)에 의해 평가된 객관적 반응율(ORR, PR+VGPR+CR+sCR) 이며, 2022.5.16.(1차), 2022.9.12.(2차) 자료 마감 시점에 분석한 중간 분석 결과를 제출하였음

- 신청 적응증에 대한 치료적 확증 임상시험자료 미제출에 따라 조건부 허가를 위한 약심을 개최하였으며 승인되었음

* 참고 : 2019년 국가암등록통계 - 담낭 및 기타담도 2019년 발생자수 29,030명, - 다발골수종 2019년 발생자수 1,331명

* 진행 중인 3상 임상시험 1편 :

시험번호	디자인	대상환자	대상환자수	투여용량 및 방법

(진행상태)				
64407564 MMY3002 (Monumen TAL-3) (진행중)	무작위배정, 공개, 3상, 다기관, 최소 1차 선행 치료를 받은 재발 또는 불응성 다발 골수종 환자에서의 Tal-DP (Arm A) 또는 Tal-D (Arm C) vs DPd (Arm B)의 유효성 비교 - DPd (Arm B) 대비 Tal-DP (Arm A)와 Tal-D (Arm C)의 유효성 (PFS) 비교	최소 1차 선행 치료를 받은 재발 또는 불응성 다발 골수종 환자	810명 (1:1:1)	Arm A: Tal-DP (탈쿠에타맙 SC + 다라투무맙 SC + 포말리도 PO) Arm B: DPd (다라투무맙 SC + 포말리도마이드 PO + 덱사메타손) Arm C: Tal-D (탈쿠에타맙 SC + 다루투무맙 SC)
· 64407564MMY3002(MonumenTAL-3) 계획서 제출				

- 제출 임상시험은 신청 적응증에 대한 환자를 대상으로 객관적 반응율(ORR)을 1차 유효성 평가 변수로, 반응 지속기간(DOR), VGPR 이상 비율, CR 이상 비율, sCR 이상 비율, 반응까지 시간(TTR), 무진행 생존기간(PFS), 전체 생존기간(OS), MRD-negarivity, 세포유전학적 고위험 환자의 ORR을 2차 평가변수로 평가하였으며, 대상 환자에서 임상적 유익성이 확인되므로 치료적 탐색 임상시험으로 볼 수 있음.

• 유효성 평가 결과,

- 0.4 mg/kg QW SC(RP2D) 투여군(총 143명, 1상 21명, 2상 코호트 A군 122명)의 1차 유효성 평가변수인 ORR(By IRC) 2차 자료마감일 기준으로 74,1%였으며, 1차 자료마감일 기준으로 IRC 및 연구자, 컴퓨터 알고리즘 평가 결과 모두 72.7%로 일치하였음. 유사 적응증으로 허가를 받은 테클리스타맙의 ORR(63%)과 비교하였을 때 기존 치료제의 치료성적에 비해 임상적 이득이 있는 것으로 판단됨. 보완을 통해 추가로 제출한 '23.1.17일 기준 1차 유효성 분석 결과는 ORR이 74.1%로 추적관찰기간 연장에 따른 변화가 관찰되지 않았음
- 0.8 mg/kg Q2W SC(RP2D) 투여군(총 145명, 1상 36명, 2상 코호트 C군 109명)의 1차 유효성 평가변수인 ORR(By IRC) 2차 자료마감일 기준으로 73,1%였으며, 1차 자료마감일 기준으로 IRC 및 연구자, 컴퓨터 알고리즘 평가 결과가 55.2%, 51.7%, 53.8%로 유사하였음. 보완을 통해 추가로 제출한 '23.1.17일 기준 1차 유효성 분석 결과는 ORR이 71.7%로 0.4 mg/kg 투여군과 유사하게 추적관찰기간 연장에 따른 변화가 관찰되지 않았음
- 유사 적응증으로 허가받은 테클리스타맙의 ORR(63%)과 비교하였을 때 기존 치료제의 치료 성적에 비해 임상적 이득이 있는 것으로 판단됨.
- 보조 유효성 분석군 평가 결과, PI, IMiD, anti-CD38 단클론항체에 T-cell Redirection Therapy를 포함하여 선행 치료를 받은 분석군의 결과는 PI, IMiD, anti-CD38 단클론항체 선행 치료를 받은 분석군 결과와 비교 시, 2차 자료 마감일 기준으로 0.4 mg/kg QW SC 투여군에서는 ORR (67.4% vs 74.1%), 0.8 mg/kg Q2W SC 투여군에서는 ORR (37.5% vs 73.1%)로, 격주로 투여하는 경우 T-cell Redirection Therapy 선행 치료 환자의 반응율이 낮은 것으로 보이나, T-cell Redirection Therapy 선행 치료 환자수가 적었으므로 결론짓기는 어려움. 신청사항에 T-cell Redirection Therapy 선행 치료 환자는 포함되어 있지 않음. 보완 이행을 통해 제출한 '23.1.17일 기준 1차 유효성 분석 결과는 투여용량과 관계없이 ORR이 64.7%로 2차 분석결과(62.7%)와 유사하게 관찰되었음
- 하위군 분석 결과, 1차 유효성 평가 변수인 ORR에 대해 기저치에서의 형질세포종을 제외한 연령, 성별, 인종, 신기능, ECOG score, 이전 치료 차수, 불응한 약물의 종류, 줄기세포 이식, 골수종 종류 등에 따른 유의한 차이는 없는 것으로 나타났으나, 대상자 수가 적었으므로 결론짓기는 어려움. 선행 치료 차수에 대한 ORR은

4차 미만은 0.4 mg/kg QW SC 투여 환자는 84.6%, 0.8 mg/kg Q2W SC 투여 환자는 81.3%이었으며, 4차 이상은 0.4 mg/kg QW SC 투여 환자는 71.8%로, 0.8 mg/kg Q2W SC 투여 환자는 70.8%로 선행 약물에 대한 노출이 높을수록 ORR이 낮아지는 경향을 보였으나, 4차 미만의 환자수가 제한적이므로 결론짓기는 어려움

• 안전성 평가결과,
- 2차 분석 결과 기준으로, 모든 피험자에서 1건 이상의 TEAE가 발생했으며, 약물 관련 가장 흔한 TEAE(20% 이상)에는 두 RP2D 모두에서 사이토카인 방출 증후군(CRS), 미각 이상, 체중 감소, 중성구감소증, 피부 탈락, 빈혈, 림프구감소증, 연하곤란, 구강 건조가 있었으며, 0.4 mg/kg QW SC에는 추가적으로 발열, 손발톱 장애가 0.8 mg/kg Q2W SC에는 피부 건조가 있었음.
- 3등급 또는 4등급 TEAE 발생률은 0.4 mg/kg QW SC는 76.2%, 0.8 mg/kg Q2W SC는 69.7%이었으며, 중대한 TEAE는 0.4 mg/kg QW SC는 52.4%, 0.8 mg/kg Q2W SC는 40.7%로 모두 높았음
- 5등급 TEAE는 0.4 mg/kg QW SC는 3.5%, 0.8 mg/kg Q2W SC는 4.1%이었으며, 용량 감량을 초래한 TEAE는 0.4 mg/kg QW SC는 14.7%, 0.8 mg/kg Q2W SC는 6.2%, 주기 지연 또는 투여 조절을 초개한 TEAE는 0.4 mg/kg QW SC는 70.6%, 0.8 mg/kg Q2W SC는 47.6%, 치료 중단을 초래한 TEAE는 0.4 mg/kg QW SC는 4.9%, 0.8 mg/kg Q2W SC는 6.2%이었음
- 추적기간 연장에도 불구하고, 결과가 크게 달라지지 않음을 확인하였음
- 가장 빈번한 TEAE는 사이토카인 방출 증후군(CRS)으로 전체 피험자의 0.4 mg/kg QW SD와 0.8 mg/kg Q2W SC 각각 79.0%, 72.4%에서 보고되었으며 CRS는 약물 관련의 가장 주된 AE 이었음. 임상적으로 중요한 TEAE로 T 세포 활성화를 기반으로 한 탈쿠에맙의 작용기전에 의해 매개되는 CRS를 비롯하여 신경학적 부작용 및 신경독성, ICANS, sARRs, 주사 부위 반응, 저감마글로불린혈증, 혈구감소증, 감염, 피부 독성, 손발톱 독성, 구강 독성, 체중 감소, 면역매개 이상반응, 종양 용해 증후군, 2차 원발성 악성 종양이 보고되었으며 혈구감소증을 제외하고 3등급 이상인 TEAE의 빈도는 높지 않았음. 임상실험실 검사 수치 이상으로 응고와 관련있는 INR 증가, 섬유소원 감소 등의 이상반응이 발생하였음
- 추적기간 연장에도 불구하고, 결과가 크게 달라지지 않음을 확인하였음

<2차 심사자(검토자)>
• 제출 자료에 근거하여 이전 3상 조건부 허가가 적합하며 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항이 타당하게 설정됨

<3차 심사자(결재자)>
• PI, IMiD, anti-CD38 단클론항체를 포함하여, 치료하였으나 재발 또는 불응성 다발골수종 성인 환자에 대한 단독요법으로 검토되었으며, 검토의견에 동의함

[약어 및 정의]

ADA	anti-drug antibody
AE	adverse event
AUC	area under the serum concentration versus time curve
AUC_{Day1-8}	AUC between Day 1 and Day 8
$AUC_{Day22-29}$	AUC between Day 22 and Day 29

$AUC_{Day8-10.83}$	AUC between Day 8 and Day 10.83
$AUC_{Day8-15}$	AUC between Day 8 and Day 15
BALT	bronchus-associated lymphoid tissue
CD3	cluster of differentiation 3
CD3ε	cluster of differentiation 3 epsilon chain
CD4	cluster of differentiation 4
CD8	cluster of differentiation 8
CD25	cluster of differentiation 25
Cmax	maximum observed serum concentration
CR	complete response
CRS	cytokine release syndrome
cGPRC5D	cynomolgusmonkey GPRC5D
CFR	Code of Federal Regulations
CNS	central nervous system
CYP	cytochrome P450
DNA	deoxy ribonucleic acid
DOR	duration of respons
ECLIA	electro chemiluminescent immuno assay
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EC20	20% maximal effective concentration
EC50	half-maximal effective concentration
EC90	90% maximal effective concentration
EMA	European Medicines Agency
E:T	effector:target
FACS	fluorescent-activated cell sorting
FcRn	fragment crystallizable receptor, neonatal
FFPE	formalin-fixed paraffin-embedded
GALT	gut-associated lymphoid tissue
GD	Gestation Day
GLP	Good Laboratory Practice
GPRC5D	Gprotein-coupled receptor family C group 5 member D
hGPRC5D	human GPRC5D
ICANS	immune effector cell-associated neurotoxicitysyndrome
ICH	International Council for Harmonisation
IFN-ɣ	interferon gamma
IgG	immunoglobulin
IgG4	immunoglobulin G4
IHC	immuno histo chemistry

IL	interleukin
IMiD	immunomodulatoryimide drug
IRC	Independent Review Committee
ISH	insitu hybridization
IV	intravenous
Kd	dissociation constant
mRNA	messenger RNA
NCBI BLAST	National Center for Biotechnology Information Basic Local Alignment Search Tool
NK	natural killer
NOAEL	no-observed-adverse-effect level
NSG	NOD/scidɣc-/-
MRD	minimal residual disease
ORR	overall response rate
PAA	proline, alanine, alanine
PBMC	peripheral blood mononuclear cell
PBS	phosphate buffered saline
PFS	progression-free survival
PI	proteasome inhibitor
PR	partial response
QW	once every week
Q2W	once every 2 weeks
rHSA	recombinant human serum albumin
RNA	ribonucleic acid
RP2D	recommended Phase 2 dose
RT-qPCR	reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction
SC	subcutaneous
sCR	stringent complete response
TEAE	treatment-emergent adverse event
TNF-α	tumor necrosis factor alpha
TTR	time to response
VGPR	very good partial response

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

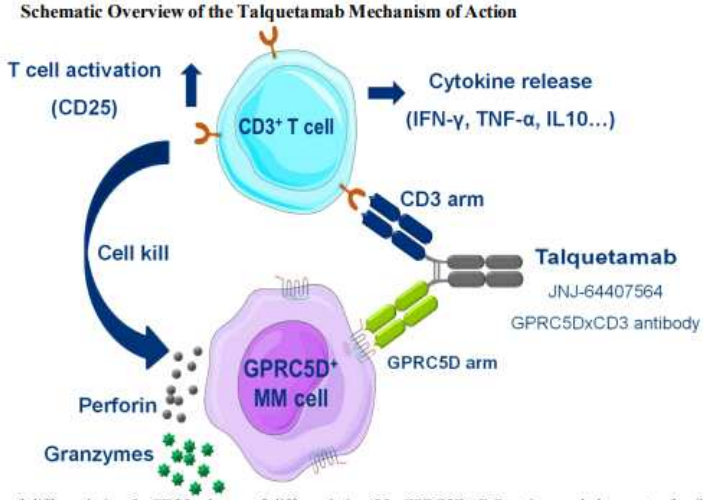
1.1. 제품정보

- 제품명 : 탈베이주2mg/mL(탈쿠에타맙), 탈베이주40mg/mL(탈쿠에타맙)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 항악성종양제(421)
- 신청 효능효과 : 프로테아좀억제제, 면역조절제, 항-CD38 단클론항체를 포함하여 적어도 세 가지 치료를 받은 재발 또는 불응성 다발골수종(이하, MM) 환자에 대한 단독요법
- 약리작용 기전 : T 세포 표면에 발현되는 CD3 수용체 복합체와 GPRC5D 발현 다발골수종 세포를 표적으로 하는 설계된 인과화 IgG4 이중특이성 항체

1.2. 기원 및 개발경위

- 탈쿠에타맙은 T세포 및 GPRC5D 발현 다발성골수종 세포에서 CD3 수용체 복합체를 표적으로 하여 T세포 활성화와 GPRC5D 발현 다발성골수종 세포의 후속 용해를 유도하도록 설계된 새로운 인간화 IgG4 이중특이성 항체임(Figure 1). Labrijn 2013에 보고된 방법에 따라 제어된 Fab (항원결합단편) 팔 교환(arm exchange)을 통해 생성된 안정한 이중특이성 IgG 분자로서, 탈쿠에타맙은 활성화를 위한 항원제시세포의 표면에서 T세포 수용체 특이성에 상관없이 또는 주요 조직적합성 복합체 Class 1 분자에 의존하지 않고 T세포를 골수종 세포에 매우 근접하게 끌어당길 수 있음

Figure 1: Schematic Overview of the Talquetamab Mechanism of Action



CD3=cluster of differentiation 3; CD25=cluster of differentiation 25; GPRC5D=G Protein-coupled receptor family C group member D; IFN-γ=interferon gamma; IL-2=interleukin-2; IL-10=interleukin-10; MM=multiple myeloma; TNF-α=tumor necrosis factor alpha.

* GPRC5D : 염기서열 상동성 점수에 기반하여 C형 GPCR로 분류되는 7-막관통 수용체 단백질임. GPRC5D는 리간드와 신호전달 기전이 아직 확인되지 않은 고아 수용체임. GPRC5D 수용체는 다른 패밀리 멤버와 다르게 짧은 27개 아미노산 N-말단이 있는 354개 아미노산 단백질임. GPRC5D mRNA는 주로 형질세포 표현형이 있는 세포와 다발성골수종 환자의 악성 형질세포에서 발현됨 (Atamaniuk 2012, Frigyesi 2014). 다발성골수종 환자에서 GPRC5D의 발현 수준은 형질세포 부담 및 Rb1 결실과 같은 유전적 이상과 잘 연관되어 있음(Atamaniuk 2012)
형질세포 계통에서 GPRC5D의 발현으로, GPRC5D는 다발성골수종 같은 형질세포장애를 치료하기 위한 T세포 매개 요법의 표적이 됨

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증은 프로테아좀 억제제, 면역조절제 및 항CD38 항체를 포함하여, 이전에 최소 3회 선행요법을 받은 재발성 또는 불응성 다발성골수종 성인 환자의 치료를 위한 단일요법임

- 다발골수종은 형질 세포 클론의 통제되지 않고 진행성 증식을 특징으로 하는 희귀 악성 질환으로 혈액 악성 종양의 약 10%와 모든 새로운 암 사례의 1.8%를 차지(Kumar 2017). 전 세계적으로 2020년에 진단된 다발골수종의 새로운 사례가 176,404건으로 추정(IARC 2020). 대략적인 연간 발병률 추정치는 100,000명당 2.3명임(연령 조정 비율은 100,000명당 1.8명). 전 세계 발병률은 1990년에서 2016년까지 126% 증가, 이는 주로 인구 고령화 때문임(Cowan 2018)

- 발병률은 국가에 따라 크게 다르며, 오스트레일리아, 북미 및 서유럽 인구에서 연령 표준화 발병률이 가장 높음(100,000명당 3.0명 초과 [IARC 2020]). 2020년에 전 세계적으로 다발골수종 환자 중 117,077명이 사망한 것으로 추정, 세계 사망률은 100,000명당 1.7명으로 추산(연령 조정 사망률은 100,000명당 1.1명, IARC 2020)

- 새로운 치료법의 도입으로 대부분 선진국에서 다발골수종 환자의 생존 기간이 연장되고 있음. 미국에서는 2006년부터 2010년까지 다발골수종 진단을 받은 사람들의 6년 상대 생존율이 31%에서 56%로 증가(Kumar 2014). 마찬가지로, 5년 생존율은 스웨덴 골수종 등록소(Swedish Myelomna Registry)에서 2006년 47.4%에서 2014년 51.3%로 증가(Blimark 2018). 유병률이 발병률과 질병 기간의 함수라는 점을 감안할 때, 이 난치병의 발병률 증가 및 생존 기간 연장은 특히 선진국에서 유병률이 미래에 증가할 것임을 시사(Turesson 2018). 2020년에 골수종의 전 세계 5년 유병률은 100,000명당 5.8명 또는 450,579건으로 추정되지만, 선진국에서는 100,000명당 25~35명에 가까움(IARC 2020)

- 미국에서는 2013년부터 2017년까지 매년 다발골수종의 새로운 사례가 32,270건, 2014년부터 2018년까지 12,830명이 사망한 것으로 추산(SEER 2020). 2017년에 미국에서 약 140,779명이 다발골수종을 앓고 있었으며 대략 100,000명당 43명의 유병률을 보임(SEER 2020). EU 27개국에서 다발골수종은 2020년에 35,842건의 사례가 추정되는 두 번째로 흔한 혈액 악성 종양임(ECIS 2020). EU 27개국의 추정된 발생률은 100,000명당 8.0명이었음(ECIS 2020)

- 최근의 전향적 관찰 시험 LocoMMotion은 3가지 계열에 노출된 재발성 또는 불응성 다발골수종 환자 246명의 결과를 평가함(Moreau 2021). 시험에는 10개 국가의 시험대상자가 등록됨; 이들 시험대상자는 적어도 3차 선행 치료를 받았거나 PI와 IMiD에 이중 불응성인 것으로 간주 됨. 모든 시험대상자는 3가지 계열에 노출되었고, 75%는 3가지 계열에 불응이었으며, 93%는 마지막 차수의 치료에 불응이었음. ORR은 28%, 7.8개월의 추적관찰기간 중앙값으로, DOR 중앙값은 5.1개월이었고, PFS 중앙값은 4.6개월이었으며, OS 중앙값은 12.4개월이었음

- 전향적 시험과 유사하게, 미국 소재 14개 기관의 환자 275명의 결과를 평가한 초기 후향적 의료기록 검토 시험 MAMMOTH 시험은 항-CD38 단클론 항체에 불응성인 환자가 암울한 예후를 보였다는 것을 발견함. 전체 코호트에 대한 OS 중앙값은 8.6개월이었음(95% CI: 7.5, 9.9; Gandhi 2019). 항-CD38 치료에 불응성이 되었고 ≥1 후속 치료를 받은 환자는 31%의 평균 ORR과 각각 3.4개월 및 9.3개월의 PFS 중앙값 및 OS 중앙값을 보였음. 추가 치료를 받지 않은 환자의 OS 중앙값은 1.3개월이었음

- 이중특이성 접근법을 이용한 종양 표면 항원으로의 T세포 리디렉팅이 면역체계를 이용해 세포 사망을 야기하는 플랫폼을 토대로 개발된 다발성골수종 치료제에는 동 회사의 텍베일리주와 카빅티주가 있으며, 모두 3가지 계열 약물(PI, IMiD 및 항-CD38 단일클론 항체)에 노출된 재발성 또는 불응성 다발골수종 환자에 대해 허가된 치료제임

※참고: NCCN Guidelines (재발 또는 불응성 다발골수종 환자)

THERAPY FOR PREVIOUSLY TREATED MULTIPLE MYELOMA[a-d,l-m]

Preferred Regimens for Early Relapses (1–3 prior therapies)
Order of regimens does not indicate comparative efficacy

- If relapse is >6 months, the regimen used for primary therapy may be repeated.
- For patients still sensitive to bortezomib and/or lenalidomide, any of the regimens listed on this page may be appropriate.
- Ixazomib/lenalidomide/dexamethasone (category 1)
- Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone

Bortezomib-Refractory	Lenalidomide-Refractory
• Daratumumab/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Daratumumab/carfilzomib/dexamethasone (category 1) • Carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Isatuximab-irfc/carfilzomib/dexamethasone (category 1) • Carfilzomib/pomalidomide/dexamethasone *After one prior therapy including lenalidomide and a PI* ▸ Daratumumab/pomalidomide/dexamethasone (category 1) *After two prior therapies including lenalidomide and a PI* ▸ Isatuximab-irfc/pomalidomide/dexamethasone (category 1) *After two prior therapies including an IMiD and a PI and with disease progression on/within 60 days of completion of last therapy* ▸ Ixazomib/pomalidomide/dexamethasone	• Daratumumab/carfilzomib/dexamethasone (category 1) • Daratumumab/bortezomib/dexamethasone (category 1) • Isatuximab-irfc/carfilzomib/dexamethasone (category 1) • Carfilzomib/pomalidomide/dexamethasone *After one prior therapy including lenalidomide and a PI* ▸ Daratumumab/pomalidomide/dexamethasone (category 1) *After two prior therapies including lenalidomide and a PI* ▸ Isatuximab-irfc/pomalidomide/dexamethasone (category 1) *After two prior therapies including an IMiD and a PI and with disease progression on/within 60 days of completion of last therapy* ▸ Pomalidomide/bortezomib/dexamethasone (category 1) ▸ Ixazomib/pomalidomide/dexamethasone

For Other Recommended Regimens and for regimens Useful in Certain Circumstances for Early Relapses (1–3 prior therapies), see MYEL-G 4 of 5

THERAPY FOR PREVIOUSLY TREATED MULTIPLE MYELOMA[a-d,l-o]

- If relapse is >6 months, the regimen used for primary therapy may be repeated.
- For patients still sensitive to bortezomib and/or lenalidomide, any of the regimens listed on this page may be appropriate.

Other Recommended Regimens for Early Relapses (1–3 prior therapies)

• Bortezomib/liposomal doxorubicin/dexamethasone (category 1) • Carfilzomib (twice weekly)/dexamethasone (category 1) • Elotuzumab/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Selinexor/bortezomib/dexamethasone (once weekly) (category 1) • Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone • Carfilzomib/cyclophosphamide/dexamethasone • Cyclophosphamide/lenalidomide/dexamethasone • Daratumumab/cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone • Elotuzumab/bortezomib/dexamethasone • Ixazomib/cyclophosphamide/dexamethasone	*After two prior therapies including an IMiD and a PI and disease progression on/within 60 days of completion of last therapy* ▸ Pomalidomide/cyclophosphamide/dexamethasone *After two prior therapies including lenalidomide and a PI* ▸ Elotuzumab/pomalidomide/dexamethasone

Useful in Certain Circumstances for Early Relapses (1–3 prior therapies)

• Bortezomib/dexamethasone (category 1) • Lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Carfilzomib/cyclophosphamide/thalidomide/dexamethasone • Carfilzomib (weekly)/dexamethasone • Selinexor/daratumumab/dexamethasone • Selinexor/carfilzomib/dexamethasone • Venetoclax/dexamethasone only for t(11;14) patients	*After two prior therapies including IMiD and a PI and with disease progression on/within 60 days of completion of last therapy* ▸ Pomalidomide/dexamethasone (category 1) ▸ Selinexor/pomalidomide/dexamethasone *For treatment of aggressive MM* ▸ Dexamethasone/cyclophosphamide/etoposide/cisplatin (DCEP) ▸ Dexamethasone/thalidomide/cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide/etoposide (DT-PACE) ± bortezomib (VTD-PACE) *After at least three prior therapies including a PI and an IMiD or are double-refractory to a PI and an IMiD* ▸ Daratumumab

THERAPY FOR PREVIOUSLY TREATED MULTIPLE MYELOMA[a-d,l-n]

Therapies for Patients with Late Relapses (>3 prior therapies)

- Bendamustine
- Bendamustine/bortezomib/dexamethasone
- Bendamustine/carfilzomib/dexamethasone
- Bendamustine/lenalidomide/dexamethasone
- High-dose or fractionated cyclophosphamide

After at least four prior therapies, including an anti-CD38 monoclonal antibody, a PI, and an IMiD
- ▸ Ciltacabtagene autoleucel
- ▸ Elranatamab-bcmm
- ▸ Idecabtagene vicleucel
- ▸ Talquetamab-tgvs
- ▸ Teclistamab-cqyv
- ▸ Useful in certain circumstances:
  - ◇ Belantamab mafodotin-blmf (if available through compassionate use program)

After at least four prior therapies and whose disease is refractory to at least two PIs, at least two immunomodulatory agents, and an anti-CD38 monoclonal antibody
- ▸ Selinexor/dexamethasone

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 탈쿠에타맙을 투여받은 환자에서 발생하는 가장 흔하게 보고된 TEAE(빈도가 감소하는 순으로)는 다음과 같음: CRS, 호중구 감소증, 빈혈, 혈소판 감소증, 림프구 감소증, 피부 탈락, 미각이상, 체중감소 등이 있음
- 중요한 잠재적 위해성으로 CRS, 신경독성(ICANS 포함), sARRs, 주사부위 반응, 저감마글로불린혈증, 혈구감소증, 감염, 피부독성 및 구강독성과 체중감소가 있음. 이와 관련하여 중요한 잠재적 위해성은 RMP 또는 사용상 주의사항에 반영하도록 하였음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정

- 신속심사 대상 지정

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 탈쿠에타맙
- 일반명 : 탈쿠에타맙

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 ■ pH ■ 순도시험 ■ 역가 ■ 기타(단백질 번역 후 변형) ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 아세트산나트륨삼수화물, 아세트산무수물, 백당, 폴리소르베이트20, 에틸렌디아민테트라아세트산, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액<해당 없음> □ pH □ 단백질 □ 무균 □ 발열성 물질 □ 보존제(사용 보존제명) □ 엔도톡신 □ 역가 □ 기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
완제의약품 ■ pH ■ 성상 ■ 단백질 ■ 무균 □ 발열성물질 □ 보존제 ■ 엔도톡신 ■ 역가 □ 이상독성부정 □ 함습도 ■ 확인 ■ 주사제 관련 시험(■ 불용성 미립자 ■ 불용성 이물 ■ 실용량시험 □ 제제균일성) ■ 기타(삼투압, 탁도, 폴리소르베이트20) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-40±10℃	폴리카보네이트 바이알, 폴리에틸렌 마개	유의성 있는 변화는 없음
가속시험	-20±5℃	폴리카보네이트 바이알, 폴리에틸렌 마개	유의성 있는 변화는 없음
가혹시험	5±3℃	폴리카보네이트 바이알, 폴리에틸렌 마개	유의성 있는 변화는 없음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치가 신청품목과 원료약품 및 그분량이 동일한 지를 기재한다. 안정성시험이 안정성배치와 시판배치를 구분하여 실시한 경우 이를 기재한다.

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-40±10℃	완제의약품과 동일재질	유의성 있는 변화는 없음
가속시험	-20±5℃		유의성 있는 변화는 없음
가혹시험	5±3℃		유의성 있는 변화는 없음
광안정성	ICH Q1B		유의성 있는 변화는 없음

3.3. 안정성에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가 심사 규정에 따라 검토한 결과 신청한 보관 조건 및 사용(유효)기간 '밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2~8℃), 제조일로부터 18개월'은 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 자료 면제인 경우 해당 사유, 관련 규정 및 조항을 기재한다.

4.1. 독성시험자료 개요

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3)

4.1. 독성시험자료 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg/주)	GLP 준수	
단회 투여 독성 시험	• 미수행					
반복 투여 독성 시험	사이노몰거스 원숭이	IV	4주 (1, 8, 15, 22일)	- 탈쿠에타맙(JNJ-64407564) 0, 0.5, 3, 10, 30 mg/kg, 주 1회 총 4주간 투여(n=3/group) - ≤30 mg/kg에서 내약성 우수	×	
		IV	2주 (1, 8일)	- 탈쿠에타맙(JNJ-64024701) 0, 0.3, 1, 10 mg/kg, 주 1회 총 2주간 투여(n=2-3/group) - 최대 10 mg/kg 까지 내약성 우수	×	
		IV	1개월 (1, 8, 15, 22일)	- 탈쿠에타맙(JNJ-64024701) 0, 10, 30 mg/kg, 주 1회 총 4주간투여(n=3/sex/group) - NOAEL: 30 mg/kg	○	
유전독성 시험	• 미수행					
생식・발생 독성시험	• 미수행					
발암성	• 미수행					
국소내성	• IV 국소내성 미수행					
	뉴질랜드	SC	단회	- JNJ-64007957(BCMA×CD3), JNJ-64407564(GRC5D×CD3)	○	

		화이트토끼			10 mg/kg(n=6/group) - 투여 후 1, 4, 24, 48, 72 시간까지 내약성 우수		
기타독성시험							
항원성		• 미수행(단회 IV 약동학 시험(시험 CP2017PK-002) 및 핵심 1개월 반복(T-2017-009) IV 투여로 대체)					
면역원성		• 탐색적 4주 내약시험(시험 T-2016-027), 탈쿠에타맙 탐색적 2주 내약석 시험(시험 T-2016-060) 및 핵심 1개월 독성시험(시험 T-2017-009)으로 대체					
기타 시험	조직 교차 시험	38개의 건강한 정상 인간 조직 패널	IHC		- JNJ-64407564-Biotinylated 10, 2 μg/mL - 대조군: HulgG4-Biotinylated 10, 2 μg/mL - 인간 림프 조직과 선택된 비림프 조직에서 단핵 백혈구(CD3 결합) 막에서 특정 결합이 관찰됨	○	
	혈청 적합성 및 용혈 가능성	인간 혈청 및 인간 전혈	In-vitro		- (용혈가능성 및 혈청적합성) JNJ-64407564 0.01~10 mg/mL 농도까지 용혈을 초래하지 않았고, 혈청과 잘 맞았음	×	
	사이토 카인 방출	인간	In-vitro		- JNJ-64407564 0.0106~200 μg/mL(0.068~1333nM 농도범위) - (가용성 포맷 분석) 최대 1333 nM 탈쿠에타맙은 10개 사이토카인 중 8개에서 통계적으로 유의한 용량 의존적 증가를 유도함(탈쿠에타맙 농도 범위: 0.068 nM~1333 nM). EC20 값: IL-1β (346.39 nM), IL-2 (195.49 nM), IL-8 (519.202 nM), IFNγ (6616.99 nM), and TNFα (859.97 nM)	×	

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 미수행

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

4.2.2.1. 사이노몰거스 원숭이에 탈쿠에타맙 4주 정맥 투여(탐색시험)

- 암수컷 사이노몰거스 원숭이에 탈쿠에타맙(JNJ-64407564) 0(Vehicle) 0.5, 3, 10, 30 mg/kg 용량으로 주 1회 4주 동안 IV 투여 후 사망례 없었으며, 임상 징후, 체중, 사료섭취량, 체온, 활력징후, 임상화학, 응고, 사이토카인, 장기 무게, 육안 병리에서 약물관련 변화 없음. 3, 10, 30 mg/kg 투여군에서 림프구수가 일시적, 경미한 내지 뚜렷한, 유해하지 않은 감소가 나타남. 용량 비례적이지 않았고, 2일차에 가장 두드러진 감소가 보임. 각 용량 투여 후 5일 이내에 치료 전 수준으로 회복됨. 이는 CD3 이중특이성과 함께 흔한 2차 약력학적 영향임. 약물관련 사이토카인 변화는 없었음. 0.5, 3, 10, 30 mg/kg 투여군 수컷 및 암컷 전혈에서 T 헬퍼 및 T 세포독성 림프구수의 용량-비의존적 감소 관찰되었으나, JNJ-64407564 투여로 인한 변화 아님. B 림프구, NK 세포 또는 형질모세포/형질세포에 대한 변화 없음. 0.5, 3, 10, 30 mg/kg 투여군의 비장 및 골수에서 T 헬퍼 림프구, T 독성 림프구, B 림프구, NK 세포, 형질모세포/형질세포 수 변화 없음. 장기 무게 및 조직학 변화에서 개별 성별 성숙 차이에 따른 변화는 있으나 약물관련 변화 없음. 탈쿠에타맙에 대한 전신 노출은 용량 비례하게 증가되었음. ADA 분석 미수행.

4.2.2.2. 사이노몰거스 원숭이에 탈쿠에타맙 2주 정맥 투여(탐색시험)

- 암수컷 사이노몰거스 원숭이에 탈쿠에타맙(JNJ-64024701) 0.3, 1, 10 mg/kg 용량으로 주 1회 2주(1, 8일) 동안 IV 투여 후 사망례 없음. 임상적 징후, 사료 섭취량, 체중, 체온, 응고, 사이토카인 농도, 장기 무게, 육안 병리, 골수 세포의 변화에서 약물관련 변화 없음. 2일에 10 mg/kg 투여군에 속한 3마리 중 2마리에서 림프구의 일시적인, 중간 정도 내지 뚜렷한 감소 관찰되었으나 8일차에 회복됨. C 반응 단백질은 첫 투여 후 2일에 10 mg/kg 투여군에서 경미하게

내지 중간 정도로 증가되었으나 8일(투여 전)차에 회복되었으며, 두 번째 투여 후 9일 및/또는 11일에 최소한으로 증가함. 대조군 암컷에서 약간의 주사부위 염증이 관찰됨. 10 mg/kg 투여군 암컷, 수컷 모두 주사부위 만성 염증(경증 내지 중등증)이 관찰되었으며, 대조군 대비 발생률과 증증도(10 mg/kg 투여군 염증 부위에 대식세포/괴사 관찰)가 모두 증가했음. 탈쿠에타맙에 대한 전신노출은 대략적으로 용량에 비례하게 증가하였으며, 성별 차이 없음. ADA 분석 미수행.

4.2.2.3. 사이노몰거스 원숭이에 탈쿠에타맙 1개월 정맥 투여

- 암수컷 사이노몰거스 원숭이에 탈쿠에타맙(JNJ-64024701) 10 및 30 mg/kg 용량으로 주 4주(1, 8, 15, 22일) 동안 주 1회 IV 투여 후 사망례 없음. 임상적 징후, 사료섭취량, 체중, 신체검사(호흡 포함), 안과검사, 혈압, 심박수, 체온, 심전도, 소변검사, 육안 병리학, 장기 무게, 현미경 소견에서 약물관련 변화 없음. 투여 2일차에 10 및 30 mg/kg 투여군에서 일시적인, 경미한 내지 중간 정도의 림프구 감소가 관찰됨(첫 투여 24시간 후 수컷: 0.3배~0.45배, 암컷: 0.33배~0.58배). 투여 28일차 10 및 30 mg/kg 투여군에서 글로불린 감소(수컷: 1.18배~1.21배, 암컷: 1.17배). 투여 23일 및 28일차 30 mg/kg 투여에서 거대 비염색 세포수 증가. 투여 후 2시간에 10 및 30 mg/kg 투여군에서 IL-10의 일시적 증가되었으나 IL2, IL-6, IFN-ɣ, TNF-α는 변화 없음. IV 투여 후 탈쿠에타맙에 대한 전신노출은 10~30 mg/kg 용량 범위에서 대략적으로 용량 비례하게 증가하였으며, 성별 차이 없음. 다만, ADA 양성 동물은 22일에 마지막 투여 전에 보다 낮은 노출 또는 첫 투여 후에보다 빠른 농도 감소를 보였으며, 10 mg/kg 투여 6마리중 5마리 ADA 양성, 30 mg/kg 투여 6마리 중 5마리에서 ADA 양성.

4.2.3. 유전독성 시험 (CTD 2.6.6.4)

- [미수행]

4.2.4. 생식발생 독성 시험 (CTD 2.6.6.6)

- [미수행]

4.2.5. 발암성 시험 (CTD 2.6.6.5)

- [미수행]

4.2.6. 기타 독성시험 (CTD 2.6.6.8)

4.2.6.1. 항원성

- [미수행] 사이노몰거스 원숭이에 탈쿠에타맙 단회 IV 투여한 약동학시험에서 ADA는 ≥50% 검출되었음 (0.5mg/kg rHSA 및 완충액 그룹 4마리중 2마리 양성, 5 mg/kg rHSA 그룹 4마리 모두 양성). 탈쿠에타맙 1개월 핵심 독성 시험에서 10 및 30 mg/kg 주 1회 IV 투여받은 12마리 원숭이 중 10마리가 ADA 양성.

4.2.6.2. 면역독성

- [미수행] 사이노몰거스 원숭이에 탈쿠에타맙 4주/2주 탐색시험 및 핵심 1개월 독성시험에서 유세포분석과 사이토카인 분석 수행 결과, 약물관련 변화 관찰되지 않음.

4.2.6.3. 기전독성

- [미수행]

4.2.6.4. 의존성

- [미수행]

4.2.6.5. 대사체

- [미수행]

4.2.6.6. 불순물

- [미수행]

4.2.6.7. 기타시험

4.2.6.7.1. 조직 교차 반응성 시험

- 탈쿠에타맙 2 및 10 µg/mL 농도에서 38개 건강한 정상 인간 조직 패널 중, 인간 림프 조직과 선택된 비림프 조직에서 단핵 백혈구(CD3에의 결합 때문에 예상되는) 막에서 특정 결합이 관찰되었음. 이외에 다른 염색은 세포질이었고, 독성 유의성이 거의 없는 내지 전혀 없는 것으로 간주됨.

4.2.6.7.2. 혈청 적합성 및 용혈 가능성

- 건강한 정상 인간의 혈청 및 혈액에서 탈쿠에타맙(0.01~10 mg/mL) 관련 혈청 침전 또는 용혈이 관찰되지 않음.

4.2.6.7.3. 사이토카인 방출

- (가용성 포맷 분석) 16명의 건강한 정상 인간의 전혈에서 최대 1333 nM 탈쿠에타맙은 10개 사이토카인 중 8개에서 통계적으로 유의한 용량 의존적 증가를 유도함(탈쿠에타맙 농도 범위: 0.068 nM~1333 nM). EC20값: IL-1β (346.39 nM), IL-2 (195.49 nM), IL-8 (519.202 nM), IFNɣ (6616.99 nM), and TNFα (859.97 nM). IL-6, IL-10 및 IL-13에 대한 EC20 값 추정치는 용량 범위에 걸쳐 불충분한 유도 또는 공여자 변동성에 기인한 파라미터 곡선 적합성이 부족하여 계산할 수 없었음. IL-4 및 IL-12p70은 PBS와 다르지 않았음.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 제출된 반복독성시험은 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 인간 GPRC5D를 표적하는 팔로 구성되어있는 탈쿠에타맙(JNJ-64407564)과 원숭이 GPRC5D를 표적하는 팔로 구성된 탈쿠에타맙(JNJ-64024701)를 이용하여 내약성 및 독성동태를 평가하였음.
- 사이노몰거스 원숭이에 탈쿠에타맙으로 최대 30 mg/kg로 주 1회 4주간 IV 투여시 내약성이 우수했으나, 3, 10, 30 mg/kg 투여군 모두 림프구수가 일시적, 경미한 내지 뚜렷한, 유해하지 않은 감소가 나타났으나 용량 비례적이지 않았고, 각 용량 투여 후 5일 이내에 치료 전 수준으로 회복되었음. 이 외에 주사 투여 관련하여 뒷다리의 경미한 타박상이 모든 그룹에서 관찰되었으나 약물관련 유해 반응 또는 독성이 관찰되지 않음.
- 또한, 사이노몰거스 원숭이에 적합한 탈쿠에타맙 최대 30 mg/kg로 주 1회 1개월간 IV 투여시 내약성이 우수했으나, 투여 후 림프구 수 감소, 글로불린 증가 및 거대 비염색 세포수 증가가 관찰되었으며, IL-10의 일시적인 증가가 관찰되었음. 이 외에 약물관련 유해 반응 또는 독성이 관찰되지 않았음.(NOAEL은 30 mg/kg)
- 다만, 탈쿠에타맙 반복독성시험시 전반적으로 혈액학 파라미터 및 주사부위 염증이 발견되었으므로, 이와 관련

된 혈액학 파라미터, 주사부위 염증반응 및 사이토카인 증가와 같은 이상사례를 지속적으로 모니터링할 필요가 있음.

- ADA 발생률은 탈쿠에타맙 핵심 1개월 반복투여시 약 80%이상의 ADA 양성이 관찰되었으며, 이로인한 약물 노출의 빠른 감소가 예상됨.
- 사이노몰거스 원숭이에 탈쿠에타맙 1개월 반복투여시 10 및 30 mg/kg 투여 그룹에서 사이토카인 IL-10의 증가가 나타났으며, 추가시험으로 건강한 인간 전혈을 이용한 사이토카인 방출 시험을 진행하였음. 그 결과, 10개 사이토카인 중 8~9개 사이토카인이 증가되었으며, 사람에서도 이와 같은 반응이 나타날 가능성이 있으므로 추후 CRS 관련 이상사례를 면밀히 모니터링할 필요가 있음.
- 탈쿠에타맙은 사이노몰거스 원숭이에서 약력학적 활성이 매우 낮고, 최대 30 mg/kg까지 유해한 독성이 나타나지 않았음. 또한, 탈쿠에타맙 1개월 투여시 ADA 발생률이 약〉 80%이며, 단회 투여시 ≥50%의 높은 발생률에 근거하여 3개월 독성시험 기간 내내 충분한 노출이 유지될 가능성이 없어 보이므로, 3개월 이상의 반복투여시험 미수행에 대한 사유서를 제출하였음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요 (CTD 2.6.2.2.)

(1) 1차 약력학

시험 항목	시험계	투여 경로 및 기간	시험성적	GLP 준수
In vitro				
건강한 공여자의 전혈 및 다발성 골수종 세포에서 탈쿠에타맙의 결합	FACS	In vitro	・탈쿠에타맙은 건강한 공여자 전혈에서 CD3를 발현하는 CD4 T 세포, CD8 T 세포, NKT 세포와 결합함 ・탈쿠에타맙은 GPRC5D 발현 다발성 골수종 세포(MM1R, OPM2, H929)에 용량 의존적으로 결합하며, GPRC5D 음성 세포주 NALM-6 및 Daudi 세포에 결합하지 않음	×
정상 인간 조직에서 GPRC5D 발현	IHC/ISH	In vitro	・ISH/IHC 분석법으로 피부(모간/모낭), 인간 혀의 피막 유두(표면의 각화된 상피 구조), 구강 점막/점막하 조직, 편도의 림프 조직 및 네 가지 다른 유형의 침샘의 사이질에 거주하는 혈장 세포와 일치하는 형태학을 가진 단핵 세포에서 GPRC5D 발현 검출 ・qPCR 분석법으로 비장, 림프절, 폐, 피부, 고환, 갑상선, 편도선, 침샘, 소뇌에서 검출	×
탈쿠에타맙 매개 세포독성 및 T 세포 활성화	FACS	In vitro	・다발성 골수종 세포주와 건강한 공여자 T 세포와 공동배양시 세포독성 평가 -H929, MM.1R 및 OPM-2 세포에 대한 평균 EC50 값은 각각 0.057, 0.015, 0.214 nM로 세포독성 나타남 ・GPRC5D 발현양이 적은 H929 세포와 건강한 공여자의 전혈 배양시, 탈쿠에타맙의 용량의존적 세포독성 유도됨 ・다발성 골수종 세포주와 건강한 공여자 T 세포와 공동배양시 T 세포 활성화 평가 -MM.1R, OPM-2, H929 세포에 대한 평균 EC50 값은 각각 0.014, 0.288, 0.082 nM로 T 세포 활성화가 나타남	×

			・GPRC5D 발현양이 적은 H929 세포와 건강한 공여자의 전혈 배양시, 탈쿠에타맙의 용량의존적 T 세포 활성화가 유도됨 ・다발성 골수종 환자에서 얻은 세포와 건강한 공여자 T 세포 존재시 탈쿠에타맙의 결합력 및 탈쿠에타맙 매개 세포독성, T 세포 활성화 평가 -모든 환자 검체에 낮은 EC50값으로 결합하였고, 용량의존적으로 세포독성 및 T 세포 활성화를 유도함 -세포독성 평균 EC20, EC50, EC90 값은 0.041 nM, 0.127 nM, 0.972 nM 이었음 ・인간 전혈과 H929 세포와 공동 배양시, 사이토카인 방출 EC50(EC20) 값은 IFN-γ 0.639(0.245) pg/mL, IL-1β 0.285(0.160) pg/mL, TNF-α 0.598(0.228) pg/mL, IL-2 0.554(0.272) pg/mL, IL-4, 0.627(0.277) pg/mL, IL-6 0.454(0.099) pg/mL, IL-8 0.500(0.105) pg/mL, IL-10 0.107(0.032) pg/mL	
In vivo				
마우스 종양 모델에서 탈쿠에타맙의 항종양 효능 평가	NSG 마우스	탈쿠에타맙 CD3xNull, GPRC5DxNull IV	・H292 세포주가 이식된 예방적 모델 -탈쿠에타맙 0.005, 0.05, 0.5 mg/kg(0.1, 1, 10 μg) 투여 후 모든 용량 수준에서 PBS 군과 비교시 유의한 종양 성장 억제를 보임 ・MM.1S 세포주가 이식된 확립된 모델 -탈쿠에타맙 0.005, 0.05, 0.5, 2.5 mg/kg(0.1, 1, 10, 50 μg) IV로 투여 후 고용량 0.5 및 2.5 mg/kg 투여 동물에서 완전한 항종양 유효성이 관찰됨 ・RPMI-8226 세포주가 이식된 확립된 모델 -탈쿠에타맙 0.05, 0.5, 2.5 mg/kg(1, 10, 50 μg) 투여 후 종양 퇴화에 영향을 미치지 않음	×

(2) 2차 약력학

시험 항목	시험계	투여 경로 및 기간	시험성적	GLP 준수
인간 형질막 단백질 분석 선별검사 (off-target)	인간 단백질	In vitro	・6,232개의 인간 단백질(5,861개의 형질막 및 세포 표면에 한정된 분비된 단백질 및 371개의 인간 이형이량체)를 발현하는 HEK293 세포에대해 GC5B596.006은 GPRC5D에 강하게 결합했고 다른 상호작용이 없었음	×

(3) 안전성 약리학

시험 항목	시험계	투여 경로 및 기간	시험성적	GLP 준수
심혈관계	사이노몰거스 원숭이	탈쿠에타맙 (JNJ-64024701) IV	- 탈쿠에타맙(JNJ-64024701) 10, 30 mg/kg IV로 주 1회 총 4회 투여 - 최대 30 mg/kg까지 심혈관, 호흡기계, CNS 파라미터에 미치는 영향 없음 - 육안 및 현미경 병리학에서 심장 무게 또는 심장, 골격근에 대한 조직 형태학적 변화 없음	○
중추신경계				
호흡기계				

(4) 약력학적 약물간 상호작용

시험 항목	시험계	투여 경로 및 기간	시험성적	GLP 준수
- 미수행				

5.2. 효력시험(CTD 2.6.2.)

5.2.1. 1차 약력학(CTD 2.6.2.2)

5.2.1.1. In Vitro

- 건강한 공여자의 전혈에서 탈쿠에타맙(JNJ-64407564) CD3 팔과의 상호작용을 통해 CD4, CD8, NK 세포와 결합함(FACS)
- 탈쿠에타맙(JNJ-64407564)은 다발성 골수종 세포주(GPRC5D 양성: MM.1R, OPM-3, H929, JIM-3), GPRC5D 음성: Daudi, NALM6)에서 GPRC5D 발현 다발성 골수종 세포(MM.1R, OPM2, H929)에 용량 의존적으로 결합함 (0.01~1000nM수준)
- GPRC5D 양성/음성 다발성 골수종 세포주(H929, OPM2, A549, AMO1, MOLP8, Nalm6), 인간 및 사이노몰거스 원숭이 FFPE(formalin fixed paraffin embedded; FFPE) 조직에서 GPRC5D 발현 스크리닝 결과, 밸리데이션된 IHC 및 ISH 시험 모두 공통적으로 인간 및 사이노몰거스 원숭이 조직에서 피부(모간/모낭)에서 GPRC5D 단백질 발현 확인됨. 간 수질의 하올리브핵 운동 뉴런, 인간 혀의 피막 유두(표면의 각화된 상피 구조), 구강 점막/점막하 조직, 편도의 림프 조직 및 네 가지 다른 유형의 침샘의 사이질에 거주하는 혈장 세포와 일치하는 형태학을 가진 단핵 세포에 발현 확인됨.
- La Jolla Molecular Pathology tissue repository로부터 제공받은 인간 정상 조직 샘플에서 IHC/ISH 진행. 그 결과, 피부의 모낭 (모낭 및 모발 전구)과 땀샘 상피 세포에서 주로 관찰됨. 또한 림프 조직의 혈장 세포와 골수, 사이질/조직상주 형질세포와 위장관(GI tract) 점막 상피 세포 하위 집합에서 양성 관찰됨. 비특이적인 양성 반응(IHC 결과 양성, IHS 결과 음성)을 보인 세포는 췌장의 랑게르한스섬 세포, 위장 술잔세포, 침샘의 분비 상피세포, 부신 및 담낭에서 발견됨.
- 다발성골수종 세포주로부터 microarray 분석법으로 GPRC5D 발현을 확인하였으며, 그 결과, 14종 MM 세포주에서 GRPC5D를 발현하는 것을 확인하였으며, 정상 인간 조직에서 GPRC5D 발현을 qPCR(TagMan) 분석법으로 평가한 결과, 35개 정상 조직 중 GPRC5D mRNA는 비장과 림프절에서 높은 수준으로, 폐, 피부, 고환, 갑상선 및 편도선에서는 낮은 수준으로, 그리고 침샘과 소뇌에서는 매우 낮지만 탐지 가능한 수준으로 검출됨.
- 다발성 골수종 세포주와 건강한 공여자 T 세포 공동 배양 후 탈쿠에타맙(0.002~532nM)에대한 H929, MM.1R 및 OPM-2에 대한 평균 EC50 값은 각각 0.057, 0.015, 0.214 nM로 세포독성 나타남.
- GPRC5D 발현 밀도가 적은 H929 세포와 건강한 공여자 전혈과 공동 배양 후 탈쿠에타맙(0.001~1000nM)처리시 용량 의존적으로 세포독성을 나타냄(EC50 0.206~0.612 nM, EC20 0.041~0.357 nM)
- 다발성 골수종 세포주와 건강한 공여자 T 세포 공동 배양 후 탈쿠에타맙(0.002~532 nM)처리시 MM.1R, OPM-2, H929 세포에서 EC50값은 각각 0.014 M, 0.288 nM, 0.082 nM 수준으로 T 세포 활성화를 유도하였으며, 음성 다발성 세포(NALM-6, Daudi)의 경우 유도되지 않음.
- GPRC5D 발현 밀도가 적은 H929 세포와 건강한 공여자 전혈과 공동 배양 후 탈쿠에타맙(0.001~1000 nM) 처리시 용량 의존적으로 T 세포 활성화를 유도하였음(EC50 값은 0.124~0.407 nM).
- 다발골수종 환자 세포와 건강한 공여자 T 세포 공동 배양 후 탈쿠에타맙(0.002~532 nM) 처리시 모든 환자 검체에 탈쿠에타맙이 결합하였고, EC50 값 0.021 ~ 0.030 nM 수준으로 T 세포 활성화를 유도하였으며, 평균 EC50 값 0.127 nM 수준으로 세포독성을 유도하였음
- 건강한 공여자 인간 전혈(n=6)과 GPRC5D 발현 밀도가 적은 H929 세포와 함께 배양후 탈쿠에타맙(0.001~1000 nM) 처리시 사이토카인 IFN-ɣ, IL-1β, TNF-α,IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10이 각각 평균 EC50 값은 1.120 pg/mL, 0.720 pg/mL, 1.545 pg/mL, 1.962 pg/mL, 1.867 pg/mL, 0.684 pg/mL, 0.440 pg/mL, 1.082 pg/mL로 유도되었음
- 건강한 공여자 인간 T 세포(n=6)과 GPRC5D 발현 밀도가 적은 H929 세포와 함께 배양후 탈쿠에타맙(0.001~1000 nM)

처리시 사이토카인 IFN-ɣ, IL-1β, TNF-α,IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10이 각각 평균 EC50 값은 0.639 pg/mL, 0.285 pg/mL, 0.598 pg/mL, 0.554 pg/mL, 0.627 pg/mL, 0.454 pg/mL, 0.500 pg/mL, 0.107 pg/mL로 유도되었음

- Verkleij et al., 2021 논문에서, 새로 진단받은 다발성골수종(NDMM), 재발성 또는 불응성 다발성골수종(RRMM), 재발성 또는 불응성 다발성골수종+다라투무맙 불응성 다발성골수종(DARA-RMM)의 골수 검체와 탈쿠에타맙(0.00128~4 µg/mL 범위 농도)과 공동 배양 후 각각 EC50 0.018 µg/mL, 0.017 µg/mL, 0.028 µg/mL로 세포독성을 유도하였음

5.2.1.2. In Vivo

- (예비 시험 모델) 면역 결핍 마우스(NSG)에 인간 PBMC 투여 후 H929 인간 세포 이식하여 이식된 시점부터 PBS, 탈쿠에타맙 0.005, 0.05, 0.5 mg/kg IV 투여 후 모든 용량에서 대조군 대비 유의한 항종양 유효성을 보임($P<0.05$)
- (확립된 모델) 면역 결핍 마우스(NSG)에 인간 PBMC 투여 후 MM.1S 인간 세포 이식 후 종양 사이즈가 기준에 도달하는 마우스 선택하여, PBS, 탈쿠에타맙 0.005, 0.05, 0.5, 2.5 mg/kg IV 투여 및 CD3xNull(JNJ-63854115), NullxGPRC5D(JNJ-64556414) 0.5 mg/kg IV 투여 후 높은 용량(0.5 및 2.5 mg/kg)에서 완건한 항종양 유효성이 관찰되었으며($P\leq0.05$), 저용량 0.05 mg/kg 용량은 대조군 대비 65%의 종양 성장 억제를 보임($P\leq0.05$)
- (확립된 모델) 면역 결핍 마우스(NSG)에 RPMI-8226 인간 세포(9×10^6, SC) 이식 후 활성화된 인간 pan T 세포 투여 후 종양 사이즈가 기준에 도달하는 마우스 선택하여, PBS, 탈쿠에타맙 0.05, 0.5, 2.5 mg/kg IV 투여 후 종양 퇴화에 영향이 없음

5.2.2. 2차 약력학(CTD 2.6.2.2)

- HEK293 세포에 6,232개의 인간 단백질(5,861개의 형질막 및 세포 표면에 한정된 분비된 단백질 및 371개의 인간 이형이량체)를 발현시켜 검사했을 때, GC5B596.009(5µg/mL)는 GPRC5D에 강하게 결합했고 다른 상호작용이 없었음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

core battery	시험	내용 및 결과	GLP 준수
중추신경계	In vivo (IV)	-탈쿠에타맙(JNJ-64024701) 10, 30 mg/kg IV로 주 1회 총 4회 투여 -최대 30 mg/kg까지 심혈관, 호흡기계, CNS 파라미터에 미치는 영향 없음 -육안 및 현미경 병리학에서 심장 무게 또는 심장, 골격근에 대한 조직 형태학적 변화 없음 -조직 교차 반응성 GLP 시험에서 탈쿠에타맙은 심장, 골격근, 뇌 또는 척수 조직의 특정 막 염색을 초래하지 않음	○
심혈관계			
호흡기계			

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수

- 탈쿠에타맙 0.5 또는 5 mg/kg와 Formulation Buffer 0.5 mg/kg 단회 IV 투여 후 전신 노출은 0.5~5 mg/kg에서 대략적으로 용량에 비례하게 증가함. 청소율은 0.5 mg/kg 및 5 mg/kg 투여군 각각 9.53 mL/day/kg, 10.92 mL/day/kg이었으며, 반감기는 11.88일, 8.98일로 유사하였음. 모든 용량군에서 ≥50%에서 ADA가 검출되었으며,

ADA 양성 동물은 급격한 혈청 농도 감소를 보임.

- 사이노몰거스 원숭이에 탈쿠에타맙 0, 0.5, 3, 10, 30 mg/kg 느린 IV 일시주사로 주 1회(1, 8, 15, 22일) 투여 후 단회 투여(Day 1) 및 반복투여(Day 22) 후 전신 노출은 0.5~30 mg/kg에서 대략 용량에 비례하였으며, 성별차이 없음.
- 사이노몰거스 원숭이에 주 1회 총 2회(Day 1, 8) 0, 0.3, 1, 10 mg/kg 용량으로 IV 느린 일시주사 투여 후 전신 노출은 Day 1 및 Day 8에 투여 후 0.3~10 mg/kg에서 대략적으로 용량에 비례하게 증가하였으며, 성별차이 없음. 2회 투여 후 평균 AUC 축적비는 0.3 mg/kg 투여군에서 1.40, 1 mg/kg 투여군에서 1.23이었음.
- 사이노몰거스 원숭이에 주 1회 총 4회 0, 10, 30 mg/kg 용량으로 IV 느린 일시주사 투여 후 Day 1에 IV 투여 후 전신 노출은 10~30 mg/kg 용량 범위에서 대략적으로 용량에 비례하게 증가함. 10 및 30 mg/kg의 주 1회 총 4회 투여 후 약물 축적은 없었음. 반복 투여 후 노출 감소는 ADA 발생 때문일 가능성이 높음. 성별차이 없음. 10 mg/kg 및 30 mg/kg 투여군 각각 6마리중 5마리에서 ADA가 검출되었으며, 양성 동물은 더 빠른 혈청 농도 감소를 보임.

5.4.2. 분포

- [미수행]

5.4.3. 대사

- [미수행]

5.4.4. 배설

- [미수행]

5.5. 약동학적 약물 상호작용

- [미수행]

5.6. 약리에 대한 심사자 의견

- 탈쿠에타맙은 T 세포에 있는 CD3 수용체 복합체와 다발성골수종 세포 표면에 발현되어있는 GPRC5D를 표적하도록 설계된 인간화 IgG4 이중 특이적 항체이며, 건강한 공여자의 전혈에서 CD3를 발현하는 CD4+, CD8+ T 세포 및 NK T 세포에 결합하였으며, GPRC5D를 발현하는 MM.1R, OPM2, H929 세포에만 결합하는 것을 확인하였음.
- 동시에 건강한 인간 T 세포 또는 전혈과 GPRC5D 발현 다발성골수종 세포(MM.1R, OPM2, H929)와 공동 배양시 탈쿠에타맙 용량 증가에 따라 세포독성이 증가되고 T 세포 활성화가 증가되는 것을 확인하였음.
- NSG 면역결핍 마우스에 GPRC5D 발현 다발성골수종 세포(H929, MM.1S, RPMI-8226) 세포를 이식하여 탈쿠에타맙 투여 후 종양성장억제율(TGI) 평가한 결과, H929 세포가 이식된 예비 모델에서 탈쿠에타맙 모든 농도(0.005~0.5 mg/kg) 및 MM.1S 세포가 이식된 확립된 동물모델에 고농도(0.5, 2.5 mg/kg) 투여 그룹에서 완건한 항종양 유효성이 관찰되었으나, RPMI-8226 세포가 이식된 확립된 동물모델에서는 퇴화에 영향을 미치지 않았음.
- 다만, 신청된 탈쿠에타맙은 다발성 골수종 세포에 발현되어있는 GPRC5D를 표적으로 설계되었으나, 원숭이 정상 조직 및 인간 정상 조직에서 GPRC5D 발현 평가 결과, IHC/ISH 분석법으로 피부, 구강조직, 림프조직, 골수 형질세포, 위장관 상피세포 등에서 발현되었으며, qPCR 분석법으로 35개 인간 정상 조직 중, 비장, 림프절, 폐, 피부, 고환, 갑상선, 편도선, 침샘, 소뇌에서 검출되었음. GPRC5D를 발현하는 정상조직은 탈쿠에타맙과 결합할 가능성이 있어보이며, 이로 인한 관련된 이상사례가 나타날 것으로 예상이 되므로, 신청된 사용상주의사항 13.전문가를 위한 정보 1) 약리작용

정보에 GRPRC5D를 발현하는 정상조직에 탈쿠에타맙 결합 가능성에 대해 명시가 되어있음

- 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 인간 GPRC5D를 표적으로 하는 팔로 구성되어있는 탈쿠에타맙(JNJ-64407564)과 원숭이 GPRC5D를 표적으로 하는 팔로 구성된 탈베이주(JNJ-64024701)를 이용하여 내약성 및 독성동태를 평가하였음.
- 탈쿠에타맙 단회 IV 투여시, 용량증가에 따른 AUC 및 Cmax 증가 경향이 관찰되고 반감기는 약 9일~12일로 나타남.
- 사이노몰거스 원숭이에 탈쿠에타맙으로 최대 30 mg/kg 4주 IV 투여 및 탈쿠에타맙 최대 30 mg/kg 4주 1개월 IV 반복 투여시 모두 내약성이 우수하였으며, 용량증가에 따른 Cmax 및 AUC 증가가 관찰되었음. 다만, 탈쿠에타맙 투여시 최소 50%의 높은 ADA 양성률로 탈쿠에타맙의 빠른 소실이 예상됨.
- 또한, 1Day 투여 후와 마지막 투여 후 사이노몰거스 원숭이 혈청에서 탈쿠에타맙 농도를 측정한 결과, 1-2시간 내에 최대 농도를 보이며 반복 투여시 약간의 약물 축적 경향이 보임.
- 신청된 탈쿠에타맙은 인간화 IgG4 이중특이성 항체로 단백질 분해로 배설될 것으로 예상되므로, 일반적인 의약품에 해당하는 흡수, 분포, 대사, 배설 시험 수행이 적합하지 않으므로 별도의 시험 미수행에 대해 ICH S6(R1)에 따라 인정 가능함. 다만, 탈쿠에타맙 투여시 사이토카인 방출 증후군(CRS) 발생으로 인한 CYP450 효소 활성을 억제할 가능성이 있으므로, 추후 임상에서 지속적으로 모니터링이 필요할 것으로 사료됨.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 미국, 유럽 등 규제당국에서 품목허가 검토 중, 추후 자료제출증명서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 총 7건 중, 품목허가 신청 시 제출자료는 1/2상 임상시험 1건

단계	시험번호 (진행상태)	디자인	대상환자	대상환자수	투여용량 및 방법
1/2상	64407564MMY1001 (MonumenTAL-1) (진행중)	1/2상, FIH, 공개, 다기관, 단일군, 불응성 또는 재발성 다발골수종 성인 환자에서 탈쿠에타맙의 용량증량시험 Part 1(용량 증량): 제안한 권장용량(RP2D)과 일정, 탈쿠에타맙의 안전성 확인 Part (용량 확장)2: 제안한 RP2D에서 탈쿠에타맙 단일요법의 추가 안전성 확인 Part 3(2상): RP2D에서 유효성 평가	코호트 A & 코호트 C: 3가지 계열 약물(PI, IMiD, anti -CD38 항체) 노출, T cell redirection 치료(CAR-T 또는 2중 항체)에 노출되지 않은 환자 코호트 B : 3가지 계열 약물 및 T cell redirection 치료 (CAR-T 또는 2중 항체)에 노출	Part 1: 약 260명 예정 Part 2: 약 40명 Part 3: 코호트 A (약 120명) 코호트 B (60 – 100명) 코호트 C (약 100명)	코호트 A & 코호트 B : 400 ug/kg weekly SC 코호트 C : 800 ug/kg Q2W SC
1b	64407564MMY1002 (TRiMM-2)	공개, 1b상, 다기관, PI, IMiD를 포함한 최소 3차 이상의 선행 치료를 받거나 PI, IMiD에 불응성인	PI, IMiD를 포함한 최소 3차 이상의 선행치료를 받은 다발골수종 환자	Part 1: 30명 이상	IV-1: 다라투무맙 SC + 탈쿠에타맙 IV IV-2: 다라투무맙 SC

	(진행중) 1st 참가자 투여일: 20.3.23.	다발 골수종 환자의 multi-cohort 연구 Part 1: 각 병용치료에 대한 권장용량 (RP2D) 확인 Part 2: 선택된 병용 치료에 대한 각 RP2D에서의 안전성 분석	PI, IMiD에 불응인 다발골수종 환자	Part 2: 각 병용 치료별 약 40명	+ 테클리스타맙 IV SC-1: 다라투무맙 SC + 탈쿠에타맙 SC SC-2: 다라투무맙 SC + 테클리스타맙 SC SC-3: 다라투무맙 SC + 탈쿠에타맙 SC + 포말리도마이드 SC-4: 다라투무맙 SC + 테클리스타맙 SC + 포말리도마이드
1b	64007957MMY1003 (RedirecTT-1) (진행중)	다기관, 용량 증량 1b상, 불응성 또는 재발성 다발골수종 환자에서의 테클리스타맙과 탈쿠에타맙의 피하투여 시 다라투무맙 투여 여부에 따른 안전성 및 RP2R(s) 평가 Part 1: RP2R 및 투약일정 확인 Part 2: RP2R의 안전성 분석	불응성 또는 재발성 다발골수종 환자	Part 1 : 최대 36명 Part 2: RP2R 당 최대 20명	talquetamab SC + teclistamabSC; daratumumab SC + talquetamabSC + teclistamab SC
1	64407564MMY1004 (진행중)	1상, 공개, 다기관, 단일군, 재발 또는 불응성 다발골수종 일본인 환자에서 탈쿠에타맙의 용량 증량 시험 - FIH(MMY1001)시험에서 확인된 RP2D에 대하여 안전성, 내약성, 예비 유효성 평가	불응성 또는 재발성 다발골수종 일본인 환자	용량 당 최소 3명 → 최대 9명	탈쿠에타맙 SC
1b	64407564MMY1004 (Monumen TAL-2) (진행중)	공개, 1b상, 비무작위, 다기관, 다발골수종 환자에서 병용요법에 대한 multi-arm 연구 - 다른 병용요법에서의 탈쿠에타맙의 내약성 및 안전성 확인 - 탈쿠에타맙 병용요법에 대한 안전 용량 확인	다발골수종 환자	각 치료요법별 약 20명	Arm A: 탈쿠에타맙 SC + 카르필조밉 IV Arm B: 탈쿠에타맙 SC + 다라투무맙 SC + 카르필조밉 IV Arm C: 탈쿠에타맙 SC + 레날리도마이드 PO Arm D: 탈쿠에타맙 SC + 다라투무맙 SC + 레날리도마이드 PO

					Arm E: 탈쿠에타맙 SC + 포말리도마이드 PO
1b	64407564MMY1005 (TRiMM-3) (진행중)	공개, 1b상, 비무작위, 다기관, 재발 또는 불응성인 다발골수종 환자에서의 세트렐리맙과 탈쿠에타맙 또는 세트렐리맙과 테클리스타맙 병용에서의 안전성 및 내약성 평가와 안전 용량 확인을 위한 용량 증량/확장 연구 Part 1: 각 병용치료에 대한 권장용량 (RP2D) 확인 Part 2: 선택된 병용 치료에 대한 각 RP2D에서의 안전성 분석	PI, IMiD를 포함한 최소 3차 이상의 선행치료를 받은 다발골수종 환자 PI, IMiD에 불응인 다발골수종 환자	Part 1: 30명 이상 Part 2: 각 병용 치료별 약 40명	Arm A: 탈쿠에타맙 SC + 세트렐리맙 Arm B: 테클리스타맙 SC + 세트렐리맙
3	64407564MMY3002 (Monumen TAL-3) (진행중)	무작위배정, 공개, 3상, 다기관, 최소 1차 선행 치료를 받은 재발 또는 불응성 다발 골수종 환자에서의 Tal-DP (Arm A) 또는 Tal-D (Arm C) vs DPd (Arm B)의 유효성 비교 - DPd (Arm B) 대비 Tal-DP (Arm A)와 Tal-D (Arm C)의 유효성 (PFS) 비교	최소 1차 선행 치료를 받은 재발 또는 불응성 다발 골수종 환자	약 810명 (1:1:1)	Arm A: Tal-DP (탈쿠에타맙 SC + 다라투무맙 SC + 포말리도 PO) Arm B: DPd (다라투무맙 SC + 포말리도마이드 PO + 덱사메타손) Arm C: Tal-D (탈쿠에타맙 SC + 다루투무맙 SC)

6.3. 생물약제학시험

○ Clinical DP (10 mg/mL)와 Late phase/commercial DP (2mg/mg & 40 mg/mL) 비교

- 1상 1주기에서 0.8 mg/kg Q2W SC 용량 치료에 대하여 두 제제 비교

- 두 제제의 AUCtau와 Cmax가 동등함을 확인

- 비구획 약동학 분석을 이용하여 탈쿠에타맙 IV 대비 탈쿠에타맙 SC 생체이용률 확인 (Cycle 3, 주1회 투여) : 평균 74%

- 집단 약동학 분석에서 유사한 값 추정됨 (62%)

6.4. 임상약리시험

- 1/2상 환자 대상 임상시험 1건

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	결과

환자대상 PK						
1/2상	64407564 MMY1001 (Monumental-1) (진행중)	Part 1 (용량 증량): 제안한 권장용량 (RP2D)과 일정, 탈쿠에타맙의 안전성 확인 Part 2 (용량 확장): 제안한 RP2D에서 탈쿠에타맙 단일요법의 추가 안전성 확인 Part 3(2상): RP2D에서 유효성 평가	1/2상, FIH, 공개, 다기관, 단일군, 용량증량 시험	총 등록: 501명 1상 - IV 코호트: 102명 - SC 코호트: 134명 (RP2D QW: 21명 RP2D Q2W: 36명 RP2Ds (CAR-T 등 노출): 17명) 2상 - 코호트 A (RP2D QW): 122명 - 코호트 B (RP2D Q2W): 109명 - 코호트 C (RP2Ds, CAR-T 등 노출): 34명	탈쿠에타맙 SC 탈쿠에타맙 IV Part 1 : IV (Q2W) 0.0005 – 0.00338 mg/kg (QW) 0.0015 – 0.18 mg/kg : SC (QW) 0.005 – 0.8 mg/kg (Q2W) 0.8 – 1.2 mg/kg (Monthly) 1.6 mg/kg Part 2 : 1) (0.01 mg/kg → 0.06 mg/kg) → 0.405 mg/kg QW (RP2D) 2) RP2D: (0.01 mg/kg → 0.06 mg/kg → 0.3 mg/kg) → 0.8 mg/kg Q2W (RP2D) Part 3(2상) : 1) 코호트 A & B: (0.01 mg/kg → 0.06 mg/kg) → 0.4 mg/kg QW 2) 코호트 C:: (0.01 mg/kg → 0.06 mg/kg → 0.3 mg/kg) → 0.8 mg/kg Q2W	0.4 mg/kg QW SC RP2D 용량 투여시 - 1주기와 3주기의 ARCmax와 ARAUCtau는 3.9, 4.5 0.8 mg/kg Q2W SC RP2D 용량 투여시 - 1주기와 3주기의 ARCmax와 ARAUCtau는 2.3, 2.2 다발골수종 종류, ISS stage가 공변량으로 확인

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

<1상>

○ 투여량:

- IV (102명): 0.0005 – 0.00338 mg/kg Q2W / 0.0015 – 0.18 mg/kg 주 1회
- SC (134명): 0.005 – 0.8 mg/kg 주 1회 / 0.8 mg/kg – 1.2 mg/kg Q2W / 1.6 mg/kg 월 1회

○ IV 투여 결과

▶ (C1D1)

- Cmax는 EOI 또는 EOI 후 2시간 이내에 도달
- 0.0005 – 0.18 mg/kg 범위 내에서 노출(Cmax 및 AUC)이 용량 비례적 경향을 보임

▶ (C3D1)

- Cmax는 EOI 또는 EOI 후 2시간 이내에 도달
- 0.0005 – 0.18 mg/kg 범위 내에서 노출(Cmax 및 AUC)이 용량 비례적 경향을 보임
- ARCmax = 1.1 – 1.5 (Cmax, C3/Cmax, C1), ARAUCtau = 1.4 – 2.2 (AUCtau, C3/Ctau, C1)
  - 일부 코호트군에서 C1D1 이전에 투약한 개시 용량으로 해석에 주의 필요

○ SC 투여 결과

▶ (C1D1)

- Cmax는 2일에서 7일 사이에 도달
- QW SC 또는 Q2W SC에서 노출(Cmax 및 AUC)이 용량 비례적 경향을 보임

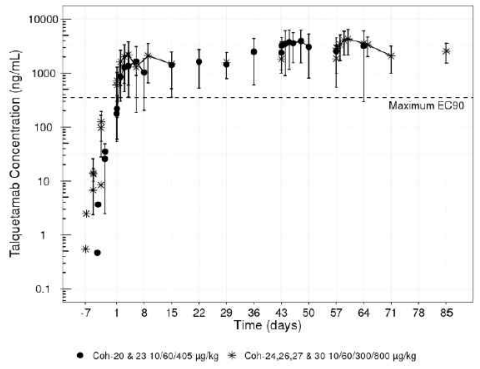
▶ (C3D1)

- Cmax는 2일에서 7일 사이에 도달
- QW SC 또는 Q2W SC에서 노출(Cmax 및 AUC)이 용량 비례적 경향을 보임
- (QW) ARCmax = 3.0 – 4.1 (Cmax, C3/Cmax, C1), ARAUCtau = 4.9 – 5.8 (AUCtau, C3/Ctau, C1)
  (Q2W) ARCmax = 1.6 – 2.7 (Cmax, C3/Cmax, C1), ARAUCtau = 1.9 – 3.0 (AUCtau, C3/AUCtau, C1)
  - 일부 코호트군에서 C1D1 이전에 투약한 개시 용량으로 해석에 주의 필요
- 0.4 mg/kg QW SC와 0.8 mg/kg Q2W SC의 Cmax, Ctrough, AUC의 평균은 동등함

○ RP2D 선택

- 0.4 mg/kg QW SC와 0.8 mg/kg Q2W SC의 농도-시간 양상이 동등하였으며, 두 용량 모두 치료 받는 동안 탈쿠에타맙 농도 평균은 최대 EC90 값 이상을 유지하였음

Figure 11: Mean (SD) Serum Concentration-time Profiles of Talquetamab After SC Administration of Talquetamab at 10/60 then 400 µg/kg Weekly or 10/60/300 then 800 µg/kg Every 2 Weeks in Subjects with Multiple Myeloma; Pharmacokinetics Analysis Set (64407564MMY1001; Phase 1)

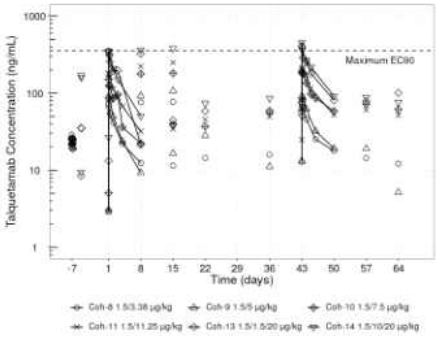


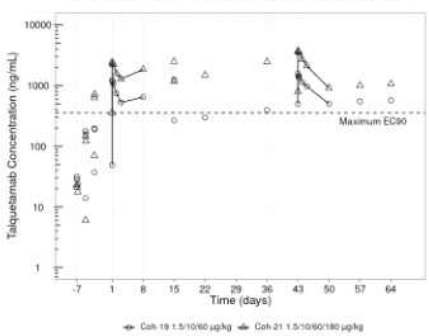
Key: Coh = cohort; EC_{90}=90% maximal effective concentration; SC = subcutaneous.

Appendix 17 (Figure 10.1)

- IV 투여군보다 SC 투여군에서 더 유리한 PK 양상을 보였으며, IV 투여와 비교 시 농도가 더 지속됨을 보임

Figure 4: Mean Serum Concentration-time Profiles of Talquetamab After IV Administration of Talquetamab Weekly with Step-up Doses in Participants with Multiple Myeloma (Part 1); Pharmacokinetic Analysis Set (Study 64407564MMY1001; Phase 1)





Key: Coh = cohort; EC90 = 90% maximal effective concentration; IV = intravenous

<0.4 mg/kg QW RP2D SC>

○ 1상 (21명) 결과

- T cell redirection therapy 노출 경험 없음

- Non-compartmental analysis

(표) C1과 C3에 0.4 mg/kg QW SC 첫 치료용량 투여 후 탈쿠에타맙의 PK 파라미터: PK Analysis Set (400 ug/kg QW SC, 1상만)

Pharmacokinetics of Talquetamab (mean [SD], tmax: median [range])	Talquetamab SC, Weekly (μg/kg) 10/60 then 405
Cycle 1 Day 1	
n	21[a]
Cmax, ng/mL	1568 (1185)
tmax, day	2.93 (0.98 - 7.75)
AUCtau, ng.h/mL	178101 (130802)
AUClast, ng.h/mL	173356 (125935)
Ctrough, ng/mL	178 (124)
t1/2, day	7.9
Cycle 3 Day 1	
n	13[b]
Cmax, ng/mL	3799 (2411)
tmax, day	2.01 (0.94 - 5.97)
AUCtau, ng.h/mL	607297 (371399)
AUClast, ng.h/mL	522329 (362478)
Ctrough, ng/mL	2548 (1308)
CL/F, L/h	0.0773 (0.0409)
Vd/F, L	9.34
t1/2, day	4.9
ARCmax	3.94 (2.79)
ARAUCtau	4.50 (3.85)

Key: AR = accumulation ratio; AUCtau = area under the concentration-time curve during a dosing interval; Cmax = maximum concentration; Ctrough = trough concentration; F = bioavailability; SC = subcutaneous; t1/2 = half-life; tmax = time to maximum concentration; Vd = volume of distribution
If n<3, individual values are displayed.
a n=19 for Ctrough and n=17 for AUCtau.
b n=10 for AUCtau and CL/F, and n=8 for ARAUCtau.

▶ (C1D1)
- Tmax: 중앙값 2.9일 (범위: 1, 8일)
- Cmax (mean ± SD): 1568 ± 1185 ng/mL

▶ (C3D1)
- Tmax: 중앙값 2.0일 (범위: 1, 6일)
- Cmax (mean ± SD): 3799 ± 2411 ng/mL
- Ctrough (mean ± SD): 2548 ± 1308 ng/mL
- ARCmax = 3.9 (Cmax, C3/Cmax, C1), ARAUCtau = 4.5 (AUCtau, C3/AUCtau, C1)

○ 2상 코호트 A 결과
- Ctrough 값이 1상 0.4 mg/kg QW SC를 투여 받은 환자와 상응하는 시점에서 관찰된 농도와 비교 시 동등함 (한 주기 당 투약회수는 2상이 1회 더 많음 (2상 28일 주기, 1상 21일 주기))

<0.8 mg/kg Q2W RP2D SC>

○ 1상 (33명) 결과
- T cell redirection therapy 노출 경험 없음
- Non-compartmental analysis

(표) C1과 C3에 0.8 mg/kg Q2W SC 첫 치료용량 투여 후 탈쿠에타맙의 PK 파라미터: PK Analysis Set (800 ug/kg Q2W SC, 1상만)

Pharmacokinetics of Talquetamab (mean [SD], tmax: median [range])	Talquetamab SC, Weekly (μg/kg) 10/60/300 then 800
Cycle 1 Day 1	
n	33[a]
Cmax, ng/mL	2507 (1568)
tmax, day	2.83 (1.68 - 13.98)
AUCtau, ng.h/mL	675764 (399680)
AUClast, ng.h/mL	595284 (417502)
Ctrough, ng/mL	597 (437)
t1/2, day	10.4 (4.6)
Cycle 3 Day 1	
n	19[b]
Cmax, ng/mL	4161 (2021)
tmax, day	2.85 (0.96 - 7.82)
AUCtau, ng.h/mL	1021059 (383417)
AUClast, ng.h/mL	965885 (399705)
Ctrough, ng/mL	1831 (841)
CL/F, L/h	0.0641 (0.0341)
Vd/F, L	288
t1/2, day	NR
ARCmax	2.33 (1.79)
ARAUCtau	2.17 (1.78)

Key: AR = accumulation ratio; AUCtau = area under the concentration-time curve during a dosing interval; Cmax = maximum
concentration; Ctrough = trough concentration; F = bioavailability; SC = subcutaneous; t1/2 = half-life; tmax = time to maximum
concentration; Vd = volume of distribution
If n<3, individual values are displayed.
a n=32 for Ctrough, n=28 for AUCtau, and n=4 for t1/2.
b n=17 for AUCtau, Ctrough, and CL/F and n=14 for ARAUCtau.

▶ (C1D1)
- Tmax: 중앙값 2.8일 (범위: 2, 14일)
- Cmax (mean ± SD): 2507 ± 1568 ng/mL

▶ (C3D1)
- Tmax: 중앙값 2.9일 (범위: 1, 8일)
- Cmax (mean ± SD): 4161 ± 2021 ng/mL
- Ctrough (mean ± SD): 1831 ± 841 ng/mL
- ARCmax = 2.3 (Cmax, C3/Cmax, C1), ARAUCtau = 2.2 (AUCtau, C3/AUCtau, C1)

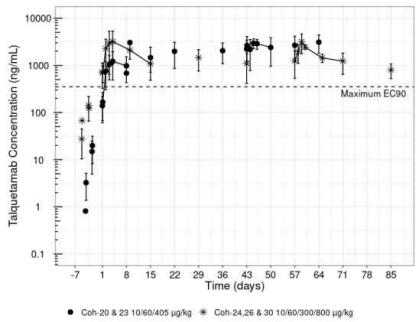
○ 2상 코호트 C 결과
- Ctrough 값이 1상 0.8 mg/kg Q2W SC를 투여 받은 환자와 상응하는 시점에서 관찰된 농도와 비교 시 동등함

<T-cell Redirection Therapy>

○ 1상 (16명) 결과
- T cell redirection therapy 노출 경험 있음
- Non-compartmental analysis

▶ (1상) 각 치료용량 투여 후, Cthrough 평균은 ex vivo cytotoxicity assay에서 확인된 최대 EC90 이상을 유지하였음

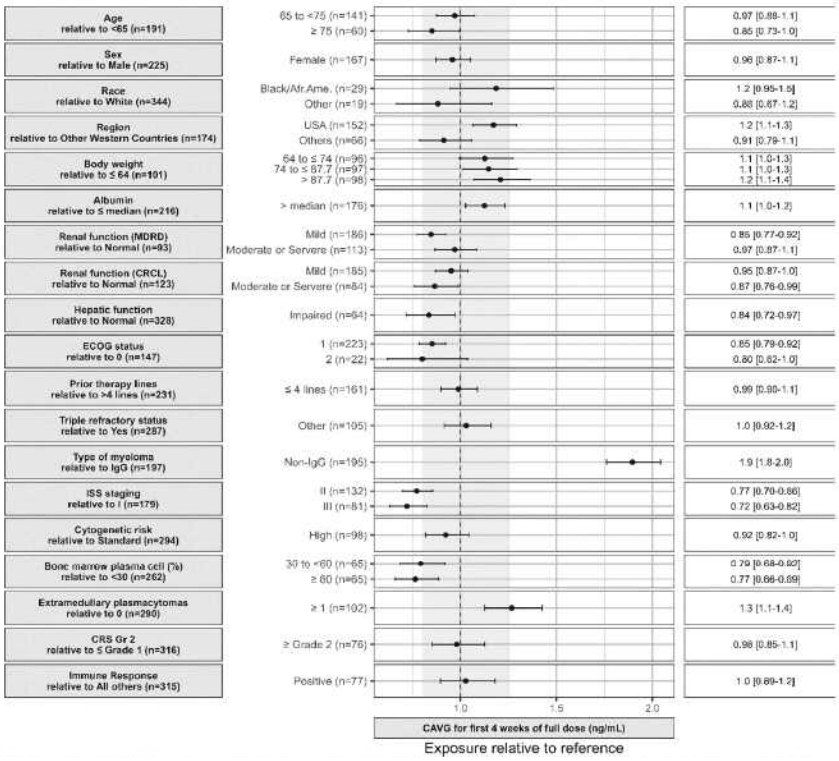
▶ (2상 코호트 B) 1상에서 같은 치료 용량을 투여 받은 환자와 일치하는 시점에 관찰된 농도가 유사함을 확인하였음



6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- popPK 분석에서 다발골수종의 종류, ISS stage 외에 성별, 인종, 연령, 신장애, 간장애가 임상적으로 의미 있는 공변량으로 확인되지 않았음

Figure E2: Forest Plot of Subgroup Analyses of the Predicted Average Concentration During the Dosing Period of the First 4 Weeks of Treatment Full Doses ($C_{avg,4weeks}$) at 0.4 mg/kg Weekly SC RP2D



6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 약물상호작용 연구되지 않음. 테클리스타맙의 CYP 효소에 의해 대사되지 않으므로, CYP 효소에 직접적인 영향을 주지 않을 것으로 예상

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

○ Pop PK

- 자료마감일 2022.4.22.일 기준 최소 1회 탈쿠에타맙 용량을 투여 받은 파트 1, 파트 2, 파트 3의 492명 (IV 투여 100명, SC 투여 392명) 피험자로부터 획득한 5,354개 혈청의 탈쿠에타맙 농도에 대하여 비선형 mixed-effects 모델링을 이용
- 탈쿠에타맙의 시간-농도 자료는 2-compartment model로 설명되었음

- 순차적 0차 및 1차 흡수, 2개의 평행 선형 청소율(1개는 시간 독립적, 1개는 시간 종속적)

- 공변량으로 인구통계학적 특성, 내인성 요인, 질병 특성 및 바이오마커, 이전 치료 및 불응 상태, 면역반응(탈쿠에타맙에 대한 항체, 시간에 따른 ADAs), 완제의약품 제형이 사용되었으며, 최종 모델에 적용된 공변량은 CL0, V1에 대한 체중 영향, CL0에 대한 골수종 종류 및 ISS staging이며, 그 외 공변량은 통계적으로 유의성이 없었음
  * 인구통계학적 특성: 체중, 나이, 성별, 인종, 지역, 민족
  * 내인성 요인: 크레아틴 청소율, 알부민, 알라닌 아미노전이효소, 알칼라인 인산염, 젖산 탈수소 효소, 신기능, 간기능
  * 질병 특성 및 바이오마커: 총 T cells, GPRC5D expression, soluble BCMA, bone marrow percent plasma cells, 형질세포종, 골수종 종류, 병변 수, 용해성 병변, ECOG 상태, ISS staging, 세포유전학적 위험, CRS events 경험 유무 등
  * 이전 치료 및 불응 상태: 항-CD38 항체, daratumumab, PD1/PD-L1, 항-BCMA 치료, 3개 불응 상태, 5개 불응 상태, 이전 치료 차수(4차 이하, 4차 초과, 토실리주맙의 사용, 자가 또는 동종 이식, 사람 면역글로불린 사용)

표. 최종 popPK 모델에서 측정된 탈쿠에타맙 파라미터

Parameters, unit	Estimate	RSE (%)	IIV(%CV)	IIV RSE (%)	Shrinkage (%)
CL0 (L/day)a	2.08	6.58	51.7	4.89	20.0
BWT on CL0	0.672	20.7			
TPMMG-Non-IgG on CL0	-0.547	5.43			
IISS=Stage II or III on CL0	0.318	26.3			
CLPCT (L/day)	0.512	4.32	59.7	4.43	22.5
V1 (L) b	4.30	2.54	22.3	8.58	53.2
BWT on V1	0.670	17.0			
KDES (day-1)	0.0229	7.21	67.4	10.2	52.9
Q(L/day)	1.01	6.10	39.4	13.1	65.9
V2 (L)	5.78	8.59	82.8	8.99	45.1
Ka (day-1)	0.138	5.47	65.9	4.79	25.7
F	0.619	4.58	80.8	11.3	47.0
D1 (day)	0.142	19.6	145.3	9.98	60.8
Proportional error (ng/mL)	0.220	0.569			

- 공변량 효과 : 체중에 따라 비례적 용량 투여하였을 때, 탈쿠에타맙 노출에 대한 임상적으로 의미있는 차이(즉, < 20%)가 없었음. 골수종 종류(IgG vs non-IgG)와 ISS staging(II vs I & III vs I)를 포함한 질병 상태 변수가 탈쿠에타맙 노출에 영향을 미침.

- 0.4 mg/kg QW RP2D를 투여 시,
- IgG의 다발 골수종 환자의 모의 $C_{avg,\ 4weeks}$: non-IgG의 다발 골수종 환자 대비 약 100% 낮았음
- ISS stage II/III 다발 골수종 환자의 모의 $C_{avg,\ 4weeks}$: ISS stage I 다발 골수종 환자 대비 약 30% 낮았음.
- 골수 외 형질 세포종 다발 골수종 환자의 모의 $C_{avg,\ 4weeks}$는 그렇지 않은 환자에 대비 30% 높았으나, 이는 골수 외 형질세포종의 공변량 효과라기보다는 골수종 non-IgG환자(골수 외 형질세포종의 경우 62%, 그렇지 않은 환자에서는 46%)의 높은 비율로 인한 것으로 판단됨

- 집단 약동학 산출 PK 파라미터 : Tmax 중앙값 3,5일, 평형상태에서의 volume of distribution 10.1 L, 모든 SC 투여군(n=392)의 terminal phase half-life 중앙값은 치료 초기에는 7.56일, 평형상태에서는 12.2일이었음

- RP2D 두 용량 모두 약 16주에 평형 상태 농도의 약 90%에 도달

○ 노출-효과 관계

- 최소 3개월의 F/U이 진행된 RP2D에서의 결과

: (대상) 두 RP2D군의 254명(T-cell Redirection Therapy 비노출)
- ORR과 $C_{avg,4weeks}$, $C_{trough,1stdose}$ 및 $C_{avg,1stdose}$, $C_{avg,2weeks}$, $C_{avg,3rd-4thweeks}$은 거의 평평한 E-R 관계를 보임
- DOR, PFS와 $C_{ave,4weeks}$, $C_{trough,1stdose}$는 통계학적 유의성 없었음
- OS의 경우, K-M plot의 다른 분위에 비하여 Q1의 환자가 좋지 못한 OS를 보였음. Cox proportional hazard regression을 통해, Q1 그룹의 좋지 못한 생존은 낮은 노출로 인한 것이 아니라, 나쁜 예후의 예측변수(즉, ISS stage II/III)를 가진 환자의 높은 비율로 인한 것이였음

○ 노출-안전성 관계

• 1상과 2상 코호트 A와 C의 통합 결과
: (대상) 1상 및 2상 코호트 A, C의 탈쿠에타맙 SC 투여 365명 환자 (<RP2Ds 22명, RP2D 305명, >RP2D 38명)
- 노출($C_{max,\ 1stdose}$ 및 $C_{max,\ 4weeks}$) 증가에 따른 3등급 이상 감염 및 혈구수감소증, 모든 등급의 CRS, 2등급 이상의 CRS (3등급 CRS 제외)와 용량 조절을 초래한 TEAE 증가가 명백히 나타나지 않음
  * 혈구수감소증 : 혈소판감소증, 빈혈, 호중구감소증, 백혈구 감소증, 림프구감소증
  * 용량 조절 : 주기 지연, 투여 중단, 용량 감량 및 치료 중단 포함
- 2등급 이상 및 모든 등급의 구강 독성(미각 소실)은 노출 증가에 따라 증가하는 경향을 보였으나, 2분위 이후 평형상태에 도달하였음. 2개의 RP2D 용량에서 미각 소실 발생률이 유사하였으며, 2등급 이상의 미각 소실 발생률도 유사하였음. PK 공변량인 골수종 종류 및 ISS stage는 모든 등급 및 2등급 이상의 미각 소실 발생에 영향을 주지 않았음
- 2등급 이상의 구강 독성(미각 이상), 손발톱 상실, 체중감소, 각 개시용량에 대한 탈쿠에타맙 Cmax와 CRS events, CRS TEAE 유무, 토실리주맙 사용에 대한 모든 등급의 CRS 및 2등급 이상의 CRS에 대한 발생률 및 강도에 대한 평가에서 경향성을 확인하지 못하였음
- 3등급 이상의 피부 독성(발진), 저감마글로불린혈증, 종양 용해 증수군, 신경독성, CRS 및 2등급 이상의 손발톱 상실은 그 비율이 매우 낮아 평가가 적절하지 않았음

• CAR-T 또는 2중 항체에 노출된 RP2D 환자의 결과
: (대상) 2상 Part 3 코호트 B 및 1상 (Part 1과 2)의 탈쿠에타맙 SC 투여 51명의 환자
- 제한된 환자 수로 3등급 이상의 혈구수감소증에 대해 4분위에 걸쳐 명확한 관계 관찰하지 못하였음
- 3등급 이상 감염 및 TEAEs, 용량 조절 초래 TEAEs에 대해 경향성이 없었음
- 미각 이상, 미각 소실, 체중 감소 등 다른 2등급 이상의 TEAEs에 대해 경향성 확인하지 못하였음
- 각 개시용량에 대한 탈쿠에타맙 Cmax와 CRS events에 대한 평가에서도 주요 연관성 보이지 않았음
- 토실리주맙 투여에 대한 모든 등급 CRS 및 2등급 이상의 CRS 유무에 대한 탈쿠에타맙 노출이 유사하였음

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

○ Soluble BCMA (Tumor burden의 잠재적 surrogate marker)
• 1상의 탈쿠에타맙 IV 또는 SC 투여 첫 주기 후에 베이스라인부터 C2D1까지 sBCMA가 감소함
  - 반응 환자: 97.6% (83/85명). 비반응 환자: 59.8% (52/87명)
  - 탈쿠에타맙에 대한 반응이 클수록 sBCMA 감소가 크게 관찰됨

○ T 세포 재분배
• 0.4 mg/kg QW SC 투여군과 0.8 mg/kg Q2W SC 투여군 및 T-cell Redirection Therapy 노출군에서 각각 탈쿠에타맙 초기 투여 후 말초 CD4+와 CD8+ T 세포(/uL)의 중앙값 감소로 T 세포 재분배를 입증함

○ B 세포

- 0.4 mg/kg QW SC 투여군과 0.8 mg/kg Q2W SC 투여군 및 T-cell Redirection Therapy 노출군에서 각각 첫 번째 주기에 CD19+ B 세포의 변화가 관찰되지 않음
- 0.4 mg/kg QW SC 투여군에서는 3주기 시작시, 0.8 mg/kg Q2W SC 투여군과 T-cell Redirection Therapy 노출군에서는 각 2주기 시작 시, CD19+ B 세포(/uL)의 중앙값 증가가 관찰됨

6.4.6. 면역원성

<1상>

○ 면역원성 분석군: 232명 (IV 99명, SC 133명)

- 탈쿠에타맙 첫 투여 후 6개월 및 1년 이후에 평가된 환자 수는 IV는 각각 26명, 13명, SC는 각각 20명, 9명이었음

○ 탈쿠에타맙 IV 또는 SC로 투여받은 후 ADA-Positive 환자 발생률; Immunogenicity Analysis Set (1상)

Treatments	Total IV	Total SC
Subjects with appropriate samplesa	99	133
Subjects positive for antibodies to talquetamabbcd	14 (14.1%)	24 (18.0%)
Subjects positive for neutralizing antibodies to talquetamab	1 (1.0%)	0 (0.0%)

*출처: CTD 표7

- (항체 양성) IV 투여군은 14.1%(14/99명), SC 투여군은 18.0%(24/133명)으로 SC 투여군에서 항체 양성 반응을 보인 비중이 약 4% 정도 높았음
  → 항체가 탈쿠에타맙 PK에 미치는 영향은 명확하지 않음
- (중화항체 양성) IV 투여군은 1명있었으며, SC 투여군 없었음
  → 중화항체 양성 환자(0.0015 mg/kg QW 투약)는 C2 이후 치료 중단하여 PK에 대한 영향 확인하지 못함
  * 중화항체 양성 환자: 베이스라인에서 ADA 음성, C1D15와 C2D1에 Titer 20이었으며, C2D1에 중화항체에 양성이었으나, C2 이후 치료를 중단

<RP2Ds>

○ 면역원성 분석군: (0.4 mg/kg QW SC) 138명, (0.8 mg/kg Q2W SC) 122명, (T-cell Redirection Therapy 노출) 47명

- (항체 양성) 0.4 mg/kg QW SC 투여군은 29.0% (40/138명), 0.8 mg/kg Q2W SC 투여군은 19.7% (24/122명), T-cell Redirection Therapy 투여군은 10.6%(5/47명)
  → 격주 투여 및 T-cell Redirection Therapy 노출 환자에서 탈쿠에타맙에 대한 항체 생성률이 낮은 것으로 보임
- (치료로 인한 항체 증가) 0.4 mg/kg QW SC 투여군은 베이스라인에서 항체를 보유하고 있었던 6명 중 1명에서, T-cell Redirection Therapy 투여군은 3명 중 2명이 증가하는 양상을 보였음. 0.8 mg/kg Q2W SC 투여군은 4명 중 증가하는 환자 없었음.
  → 치료로 인한 항체 생성률과 같이 매주 투여군보다 격주 투여군에서 증가하는 경향이 적은 것으로 보이나, 대상 환자수가 적어 정확한 판단이 어려울 것으로 판단됨
- (항체 양성 환자 역가 범위) 0.4 mg/kg QW SC 투여군은 20 – 20480, 0.8 mg/kg Q2W SC 투여군은 20 – 40,960이었으며, 대부분 낮은 역가를 가지고 있었음
- (중화 항체) 모든 코호트군에서 양성 환자 없었음
- 항체가 탈쿠에타맙 PK에 미치는 영향은 명확하지 않음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	결과
핵심 임상시험						
1/2상	64407564 MMY1001 (MonumenTAL-1) (진행중)	Part 1 (용량 증량): 제안한 권장용량 (RP2D)과 일정, 탈쿠에타맙의 안전성 확인 Part 2 (용량 확장): 제안한 RP2D에서 탈쿠에타맙 단일요법의 추가 안전성 확인 Part 3(2상): RP2D에서 유효성 평가	1/2상, FIH, 공개, 다기관, 단일군, 용량증량 시험	총 등록: 501명 All Treated Analysis Sets: - Pivotal RP2D (0.4 mg/kg QW SC): 143명 · 1상: 21명 · 2상 코호트 A: 122명 - Pivotal RP2D (0.8 mg/kg QW SC): 145명 · 1상: 36명 · 2상 코호트 C: 109명 - T cell redirection therapy: 51명 · 1상: 17명 · 2상 코호트 B: 34명	탈쿠에타맙 SC Pivotal RP2D (0.4 mg/kg QW): · 1상: (0.01 mg/kg → 0.06 mg/kg →) 0.405 mg/kg QW (Day 1, 8, 15, 21-day cycle) · 2상 코호트 A: (0.01 mg/kg → 0.06 mg/kg →) 0.4 mg/kg QW (Day 1, 8, 15, 21, 28-day cycle) Pivotal RP2D (0.8 mg/kg Q2W): · 1상: (0.01 mg/kg → 0.06 mg/kg → 0.3 mg/kg →) 0.8 mg/kg Q2W (Day 1, 15, 28-day cycle) · 2상 코호트 C: (0.01 mg/kg → 0.06 mg/kg → 0.3 mg/kg →) 0.8 mg/kg Q2W (Day 1, 15, 28-day cycle) T cell redirection therapy: 위 두 RP2D와 동일	1차 유효성 평가변수 (0.4 mg/kg QW SC) - ORR : 74.1% (95% CI 66.1, 81.1%) (0.8 mg/kg Q2W SC) - ORR : 73.1% (95% CI 65.1, 80.1%) 2차 유효성 평가변수 (0.4 mg/kg QW SC) - DOR : 9.3개월 (95% CI: 6.6, 12.7개월) - PFS : 7.5개월 (95% CI: 5.7, 9.2개월) - OS: 중앙값 도달하지 않음 (0.8 mg/kg Q2W SC) - DOR : 13.0개월 (95% CI: 10.6, NE) - PFS : 11.9개월 (95% CI: 8.4, NE) - OS: 20.1개월 (95% CI: 20.1, NE) 등

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

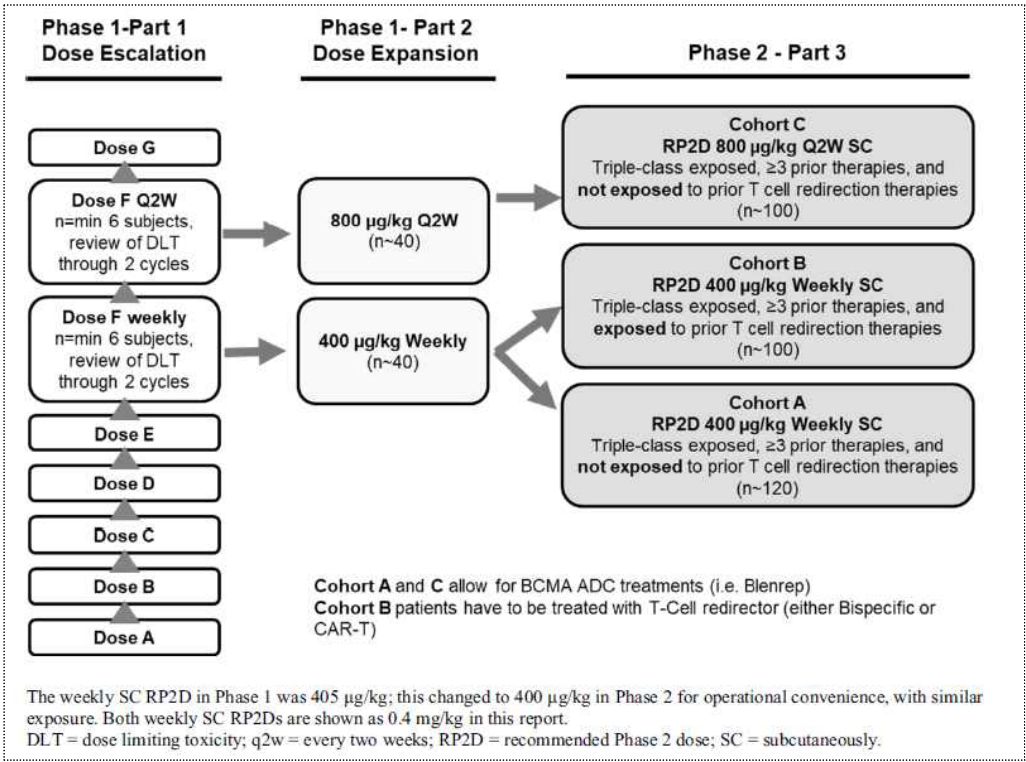
○ (제목) 재발 또는 불응성 다발 골수종 환자에서의 인간화 GPRC5D xCD3 이중 항체인 탈쿠에타맙의 제1/2상, 최초 사람에서의 라벨 공개 용량 증량 시험 [MMY1001, MonumenTAL-1]

○ (임상단계) 2상, 치료적 탐색 임상시험

○ (시험목적) 임상적 유효성, 안전성 및 내약성, 면역원성 평가, PK/PD

* 독립 중앙검토 (IRC)에 의해 평가된 객관적 반응률(ORR)을 측정함으로써, 적어도 1개의 PI, 1개의 IMiD 및 1개의 anti-CD38 mAb에 불응인 다발골수종 환자에서 단일제로서 탈쿠에타맙의 유효성을 평가

○ (임상시험 설계) 라벨공개, 다기관, 비무작위 제2상 시험



- (대상환자) 적어도 한가지 PI, 한가지 IMiD, 한가지 항CD38 mAb를 포함하여 3차 이상의 치료를 받은 재발 또는 불응성 다발 골수종 환자 총 339명

투여군	N
400 ug/kg QW군 (T cell Redirection 요법 경험이 없는 시험대상자)	143명
800 ug/kg Q2W군 (T cell Redirection 요법 경험이 없는 시험대상자)	145명
T cell Redirection 요법 노출군 (T cell Redirection 요법 경험이 있는 시험대상자	51명
소 계	339명

- (투여용량 및 방법) 탈쿠에타맙 SC

투여군	[400 ug/kg QW]	[800 ug/kg Q2W]	[T cell Redirection 요법 노출군]
투여 스케쥴	(C1D1) 0.01 mg/kg (C1D3) 0.06 mg/kg (C1D5~) 0.4 mg/kg* * 이후 최소 6일 간격으로 치료 용량 투여	(C1D1) 0.01 mg/kg (C1D3) 0.06 mg/kg (C1D5) 0.3 mg/kg (C1D7~) 0.8 mg/kg** ** 이후 최소 12일 간격으로 치료 용량 투여	400 ug/kg QW 또는 800 ug/kg Q2W군과 동일

- (분석대상) 신청 용법·용량(0.4 mg/kg QW, 0.8 mg/kg Q2W)을 투여받은 대상 소그룹 분석(분석시점 : '23.01.17.)

  * 투여용량 및 CAR-T 또는 2중 항체와 같은 T-cell Redirection therapies 경험 유무에 따라 400 ug/kg QW, 800 ug/kg Q2W, T cell Redirection 요법 노출군으로 나뉨

- (평가변수) 객관적 반응률

구 분	평가항목
1차 유효성 평가변수	독립중앙검토(IRC) 평가에 기초한 객관적 반응률(ORR)
2차 유효성 평가변수	- IRC 평가에 기초한 반응 지속 기간(DoR) - IRC 평가에 기초한 VGPR 이상 또는 CR 이상, sCR - IRC 평가에 기초한 반응까지 시간(TTR) - IRC 평가에 기초한 무진행 생존기간(PFS) - 전체 생존기간(OS) - MRD 음성률

* ORR : sCR (Stringent complete response) + CR (Complete response) + VGPR (Very good partial response) + PR (Partial response)
VGPR 이상 rate : sCR + CR + VGPR
CR 이상 rate : sCR + CR

- (가설) 임상 1상과 2상에서 RP2Ds를 투여 받은 모든 환자 대상, 권장 용량(400 ug/kg 및 800 ug/kg)에 대해, IRC에 의한 ORR의 양측 95% 신뢰구간 하한값이 30% (T cell Redirection 요법 비노출) / 15% (T cell Redirection 요법 노출)를 초과하여야 함

[유효성 평가 결과] (분석시점 : 2023.1.17.)

O 시험대상자군에 대한 인구학적 특성

- 연령, 성별, 질병 진행 기간, 이전 치료 등은 투여군 간 유의한 차이는 없음

		400 ug/kg QW SC	800 ug/kg Q2W SC	T-cell Redirection 요법 노출
분석군: 치료 받은 모든 환자		143	145	51
연령 (년)	중앙값	67.0	67.0	61.0
	범위	(46; 86)	(38; 84)	(38; 78)
	< 65 years	65 (45.5%)	63 (43.4%)	33 (64.7%)
	65 - <75 years	57 (39.9%)	50 (34.5%)	14 (27.5%)
	≥75 years	21 (14.7%)	32 (22.1%)	4 (7.8%)
성별	여성	65 (45.5%)	62 (42.8%)	20 (39.2%)
	남성	78 (54.5%)	83 (57.2%)	31 (60.8%)
인종	아시아인	1 (0.7%)	6 (4.1%)	1 (2.0%)
	흑인	12 (8.4%)	9 (6.2%)	3 (5.9%)
	백인	128 (89.5%)	125 (86.2%)	47 (92.2%)
	기타	2 (1.4%)	5 (3.4%)	-
진단으로부터	중앙값	6.69	6.38	6.92

경과시간 (년)	범위	(1.4; 20.8)	(0.8; 25.4)	(1.7; 19.6)
골수외 질환 (EMD)	무	110 (76.9%)	106 (73.1%)	35 (68.6%)
	유	33 (23.1%)	39 (26.9%)	16 (31.4%)
이전 요법의 치료 차수	중앙값	5.0	5.0	6.0
	범위	(2; 13)	(2; 17)	(3; 15)
	2차	1 (0.7%)	3 (2.1%)	0
	3 - 5차	91 (63.6%)	83 (57.2%)	18 (35.3%)
	5차 초과	51 (35.7%)	59 (40.7%)	33 (64.7%)
약물 사용 경험	PI+IMiD+anti-CD38	143 (100.0%)	145 (100.0%)	51 (100.0%)
	5 가지 계열	105 (73.4%)	101 (69.7%)	40 (78.4%)

○ 추적관찰기간

	일차 유효성 집단		
분석대상자	400 ug/kg QW SC	800 ug/kg Q2W SC	T-cell Redirection 요법 노출
대상자수	143	145	51
추적관찰기간 중앙값 (범위)	18.9 개월 (2.7, 32.9)	12.9 개월 (4.1, 26.1)	15.3 개월 (4.9, 29.0)

○ 1차 유효성 평가변수 : 객관적 반응률(IRC, IMWG 기준)

- (T cell Redirection 요법 비노출군) 미리 정한 ORR 판정기준 (양측 95% 신뢰구간 하한값 63.7%이 30%을 초과함)을 충족함
- (T cell Redirection 요법 노출군) 미리 정한 ORR 판정기준 (양측 95% 신뢰구간 하한값 50.1%이 15%을 초과함)을 충족함

분석대상자	400 ug/kg QW SC (143명)	800 ug/kg Q2W SC (145명)	T-cell Redirection 요법 노출 (51명)
객관적 반응율(ORR), n(%) [95% CI]	**106 (74.1%)** [66.1, 81.1]	**104 (71.7%)** [63.7, 78.9]	**33 (64.7%)** [50.1, 77.6]

* ORR 평가항목 : sCR+CR+VGPR+PR

○ 2차 유효성 평가변수 : 완전 반응율(CRR), 반응까지 기간(TTR), 미세잔존질환(MRD) 음성 비율, 전체 생존기간 등

- 완전 반응률(sCR+CR) : 33.6%[400 ug/kg QW SC], 38.6%[800 ug/kg Q2W SC], 35.3%[T-cell Redirection 요법 노출]
- 반응 지속 기간(DOR)과 무진행 생존기간(PFS) : 각각 9.5개월 및 7.5개월 [400 ug/kg QW SC], NE(추정불능) 및 14.2개월[800 ug/kg Q2W SC , 11.9개월 및 5.1개월 [T-cell Redirection 요법 노출]이었음
- 전체 생존 기간(OS) : 추정 불가능(NE)

	400 ug/kg QW SC	800 ug/kg Q2W SC	T-cell Redirection 요법 노출

sCR + CR			
분석대상자	143명	145명	51명
완전 반응율(CRR), n(%) [95% CI]	48 (33.6) [25.9, 41.9]	56 (38.6) [30.7, 47.1]	18 (35.3) [22.4, 49.9]
sCR + CR + VGPR			
분석대상자	143명	145명	51명
완전 반응율(CRR), n(%) [95% CI]	85 (59.4) [50.9, 67.6]	88 (60.7) [52.2, 68.7]	28 (54.9) [40.3, 68.9]
반응까지의 시간(TRR)			
분석대상자	106명	104명	33명
TTR 중간값, 개월[95% CI]	1.15 [0.2, 10.9]	1.25 [0.2, 9.2]	1.12 [0.2, 6.4]
반응 지속 시간(DOR)			
분석대상자	106명	104명	33명
DOR 중간값, 개월[95% CI]	9.5 [6.7, 13.3]	NE [13.0, NE]	11.9 [4.8, NE]
무진행 생존기간(PFS)			
분석대상자	143명	145명	51명
PFS 중간값, 개월[95% CI]	7.5 [5.7, 9.4]	14.2 [9.6, NE]	5.1 [3.4, 12.3]
미세잔존질환(MRD) 음성 비율 : 골수에서 10^{-5}			
분석대상자	143명	145명	51명
MRD 음성비율, n(%) [95% CI]	44 (30.8) [23.3, 39.0]	43 (29.7) [22.4, 37.8]	9 (17.6) [8.4, 30.9]

[안전성 평가결과] (분석시점 : 2023.1.17.)

○ 탈쿠에타맙의 안전성은 권장 용량(400 ug/kg QW SC 및 800 ug/kg Q2W SC)을 투여받은 모든 RRMM 시험대상자군에서 분석되었음(n=339)

- (중대한 이상사례, SAE) 환자의 47.5%에서 보고되었음. 가장 빈번한 SAE(≥2%)는 사이토카인 방출 증후군(13.0%), 발열(4.4%), 패혈증(3.8%, 패혈증, 패혈성 쇼크 등), 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(3.8%), COVID-19(2.7%, COVID-19, COVID-19 폐렴), 세균 감염(2.4%, 연조직염, 위장염 등), 중성구 감소증(2.1%, 발열성 중성구 감소증, 중성구 감소증), 통증(1.8%, 암성 통증, 통증 등)이었음

- (사망으로 이어진 이상사례) 11명(3.2%)에서 보고되었고 COVID-19 폐렴, 패혈성 쇼크, 급성 호흡 곤란 증후군 등이 포함되었음

- (치료중단) 이상사례로 인한 치료중단은 6.8%의 환자에서 보고되었음

○ 특별 관심 대상 이상사례(AESI)

- 사이토카인 방출 증후군(CRS) : 시험대상자 75.8%에서 보고됨. 대부분 1등급(57.2%) 및 2등급(17.1%) 이었고, 소수의

3등급(1.5%), 4등급 이상은 없었음

- 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS) : 시험대상자 9.8%에서 보고. 대부분 1등급(3.0%), 2등급(4.5%), 3등급(1.9%), 4등급(0.4%)에서 보고되었으며, 5등급 이상은 없었음

○ 이상반응

기관계 분류	이상반응	빈도 범주	모든등급(%)	3등급 또는 4등급(%)
감염 및 기생충 감염	상기도 감염[1]	매우 흔하게	98 (28.9%)	7 (2.1%)
	COVID-19[2#]	매우 흔하게	63 (18.6%)	10 (2.9%)
	세균 감염[3]	매우 흔하게	40 (11.8%)	11 (3.2%)
	진균 감염[4]	매우 흔하게	39 (11.5%)	1 (0.3%)
	폐렴[5]	흔하게	23 (6.8%)	11 (3.2%)
	바이러스 감염[6]	흔하게	23 (6.8%)	6 (1.8%)
	패혈증[7#]	매우 흔하게	15 (4.4%)	14 (4.1%)
혈액 및 림프계 장애	빈혈*	매우 흔하게	158 (46.6%)	99 (29.2%)
	중성구 감소증*	매우 흔하게	120 (35.4%)	104 (30.7%)
	혈소판 감소증	매우 흔하게	101 (29.8%)	71 (20.9%)
	림프구감소증	매우 흔하게	91 (26.8%)	83 (24.5%)
	백혈구 감소증	매우 흔하게	62 (18.3%)	38 (11.2%)
각종 면역계 장애	사이토카인 방출 증후군	매우 흔하게	260 (76.7%)	5 (1.5%)
	저감마글로불린혈증[8]	매우 흔하게	227 (67.0%)	0
대사 및 영양 장애	식욕 감소	매우 흔하게	76 (22.4%)	4 (1.2%)
	저칼륨혈증	매우 흔하게	55 (16.2%)	12 (3.5%)
	저인산혈증[9]	매우 흔하게	49 (14.5%)	21 (6.2%)
각종 신경계 장애	두통[10]	매우 흔하게	69 (20.4%)	2 (0.6%)
	감각신경병증[11]	매우 흔하게	58 (17.1%)	0
	운동기능이상[12]	매우 흔하게	43 (12.7%)	2 (0.6%)
	어지러움*	매우 흔하게	42 (12.4%)	8 (2.4%)
	뇌병증[13]	매우 흔하게	36 (10.6%)	0
	면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군	흔하게	26 (9.8%)	6 (2.3%)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침[14]	매우 흔하게	78 (23.0%)	0
	구강 통증[15]	매우 흔하게	42 (12.4%)	0
	호흡 곤란*#	매우 흔하게	39 (11.5%)	5 (1.5%)
각종 위장관 장애	미각 이상[16]	매우 흔하게	245 (72.3%)	0
	구강건조	매우 흔하게	122 (36.0%)	0
	설사	매우 흔하게	84 (24.8%)	4 (1.2%)
	연하 곤란	매우 흔하게	82 (24.2%)	3 (0.9%)
	구내염[17]	매우 흔하게	67 (19.8%)	4 (1.2%)
	오심	매우 흔하게	64 (18.9%)	0
	변비	매우 흔하게	61 (18.0%)	0
	복통*	매우 흔하게	35 (10.3%)	1 (0.3%)
	구토	매우 흔하게	34 (10.0%)	2 (0.6%)

피부 및 피하 조직 장애	손발톱 장애[18]	매우 흔하게	191 (56.3%)	0
	피부 장애[19]	매우 흔하게	145 (42.8%)	0
	발진[20]	매우 흔하게	132 (38.9%)	12 (3.5%)
	건조증	매우 흔하게	109 (32.2%)	0
	소양증[21]	매우 흔하게	79 (23.3%)	1 (0.3%)
근골격 및 결합 조직 장애	근골격 통증*	매우 흔하게	164 (48.4%)	12 (3.5%)
전신 장애 및 투여 부위 병태	피로[23]	매우 흔하게	147 (43.4%)	12 (3.5%)
	발열[24]	매우 흔하게	113 (33.3%)	6 (1.8%)
	통증*	매우 흔하게	76 (22.4%)	7 (2.1%)
	부종[24]	매우 흔하게	59 (17.4%)	0
	주사 부위 반응[25]	매우 흔하게	45 (13.3%)	0
검사치	체중감소	매우 흔하게	134 (39.5%)	11 (3.2%)
	아미노전이효소 증가[26]	매우 흔하게	48 (14.2%)	12 (3.5%)

이상 반응은 MedDRA 버전25.0 을 사용하여 보고되었다.

* 그룹화된 대표 용어

\# 치명적인 사례를 포함

CRS 및ICANS로 진단된 사례만 포함하였으며, CRS 또는ICANS의 증상은 제외하였다.

면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군은 2상 임상시험에서만 수집되었다. 분모는2상 임상시험에 참여한 환자수(N=265)에 기반한다.

[1] 상기도 감염: 모세기관지염, 기관지염, 비인두염, 인두염, 기도 감염, 세균성 기도 감염, 비염, 리노바이러스 감염, 부비동염, 편도염, 상기도 감염 및 바이러스 상기도 감염.

[2] COVID-19: 무증상COVID-19, COVID-19, COVID-19 폐렴, 코로나바이러스 감염 및 염증성 다계통 증후군.

[3] 세균 감염: 캄필로박터 감염, 큰 종기, 연조직염, 시트로박터 감염, 클로스트리듐 디피실레 결장염, 클로스트리듐 디피실레 감염, 대장균 방광염, 클레브시엘라 방광염, 게실염, 대장균성 신우신염, 모낭염, 대장균 위장염, 헬리코박터 위염, 사람 에르리히증, 농가진, 클레브시엘라 패혈증, 모락셀라 감염, 급성 중이염, 오목 각질 용해, 슈도모나스 균혈증, 농뇨, 재귀열, 신장 농양, 피부 감염, 포도상 구균 감염, 치아 농양, 치아 감염, 장구균성 요로 감염 및 슈도모나스 요로 감염.

[4] 진균 감염: 체부 백선, 칸디다 감염, 진균성 귀 감염, 진균성 발 감염, 진균 감염, 진균성 피부 감염, 생식기 칸디다증, 식도 칸디다증, 손발톱 진균증, 구강 칸디다증, 진균성 구강 감염, 구강 인두 칸디다증, 무좀, 외음질 칸디다증 및 외음질 진균 감염.

[5] 폐렴: 폐렴 및 연쇄상 구균 폐렴.

[6] 바이러스 감염: 바이러스 결막염, 파종 수두 대상포진 바이러스 감염, 바이러스 위장염, HCoV-HKU1 감염, 안구 헤르페스, 인플루엔자, 메타뉴모바이러스 감염, 노로바이러스 감염, 파라인플루엔자 바이러스 감염, 호흡기 세포 융합 바이러스 세기관지염, 호흡기 세포 융합 바이러스 감염, 바이러스 망막염 및 바이러스 감염.

[7] 패혈증: 균혈증, 엔테로박터 균혈증, 대장균 패혈증, 진균성 패혈증, 폐렴 구균 패혈증, 살모넬라 패혈증, 패혈증, 패혈성 쇼크, 포도상 구균 균혈증, 포도상 구균 패혈증 및 연쇄구균 균혈증.

[8] 저감마글로불린혈증: 저감마글로불린혈증 및/또는 탈쿠에타맙 치료 후 실험실IgG 수치가500mg/dL 미만인 환자

[9] 저인산혈증: 혈중 인 감소 및 저인산혈증

[10] 두통: 두통, 편두통, 시술 관련 두통 및 긴장성 두통.

[11] 감각 신경 병증: 이상감각, 감각 과민, 감각 저하, 구강 감각 저하, 면역-매개 신경 병증, 신경통, 말초 신경 병증, 지각 이상, 말초 감각 신경 병증, 다발 신경증, 좌골 신경통 및 전정 신경염

[12] 운동 기능 이상 : 조음 장애, 쓰기 장애, 겨냥 이상, 발성 장애, 보행 장애, 근육 위축, 근육 연축, 근육 쇠약 및 진전

[13] 뇌병증: 초조, 기억 상실증, 언어 상실증, 정신 활동 둔화, 혼돈 상태, 섬망, 지남력 장애, 주의력 장애, 뇌병증, 환각, 기면, 기억 이상, 안절부절, 수면 장애 및 졸림.

[14] 기침: 기침, 습성 기침 및 상기도 기침 증후군.

[15] 구강 통증: 구인두 통증.

[16] 미각 이상: 미각 소실, 미각 이상, 미각 저하 및 미각 장애.

[17] 구내염: 입술염, 설염, 설통, 입 궤양 형성, 구강 불편감, 구강 점막 홍반, 구강 통증, 구내염, 혀 종창, 혀 불편감, 혀 홍반, 혀 부종 및 혀 궤양 형성.

[18] 손발톱 장애: 손가락 손발톱, 손발톱 바닥 장애, 손발톱 소피 균열, 손발톱 변색, 손발톱 장애, 손발톱 이영양증, 손발톱 비대, 손발톱 함요, 손발톱 능선 형성, 손발톱 독성, 손발톱 파손, 손발톱 박리증 및 손발톱 탈락.

[19] 피부 장애: 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군, 수족 각질 피부증, 피부 변색, 피부 탈락 및 피부 열창.
[20] 발진: 피부염, 여드름양 피부염, 접촉 피부염, 탈락 피부염, 전신 탈락 피부염, 홍반, 탈락성 발진, 발진, 홍반성 발진, 반상 발진, 반상-구진 발진, 구진 발진, 소양성 발진, 농포성 발진, 소수포성 발진 및 울혈 피부염.
[21] 건조증: 눈 건조, 건성 피부 및 건조증.
[22] 피로: 무력증, 피로, 권태 및 근육 피로.
[23] 발열: 발열 및 종양 관련 열
[24] 부종: 안면 부종, 체액 저류, 치은 종창, 혈액 과다증, 관절 종창, 입술 종창, 부종, 말초 부종, 안와 주위 부종, 말초 종창 및 종창.
[25] 주사 부위 반응: 주사 부위 불편감, 주사 부위 홍반, 주사 부위 출혈, 주사 부위 염증, 주사 부위 자극, 주사 부위 판, 주사 부위 소양증, 주사 부위 발진 및 주사 부위 반응
[26] 아미노전이효소 증가: 알라닌 아미노전이효소 증가 및 아스파르트산 아미노전이효소 증가

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

○ 임상연구의 설계 및 수행

- 이 품목의 희귀의약품 품목허가 신청은 PI, IMiD, 항-CD38 단클론항체를 포함하여 적어도 세가지 치료를 받은 재발 또는 불응성 다발골수종 성인 환자에 대한 단일요법을 적응증으로 신청하였으나, 제출한 임상 시험의 연구 집단(18세 이상의 3가지 계열 약물에 노출된 3차 이상의 선행 치료를 받은 다발골수종 환자를 대상)을 근거로 적응증을 프로테아좀억제제, 면역조절제, 항-CD38 단클론항체를 포함하여 적어도 3차 이상의 치료를 받은 재발 또는 불응성 다발골수종 성인환자에 대한 단일요법으로 변경하여 재신청하였음
  - 임상시험에 참여한 환자의 선행치료 중앙값은 5차였으며, 대부분의 환자가 3차 이상의 치료를 받았던 환자(0.4 mg/kg QW SC: 99,3%, 0.8 mg/kg Q2W SC: 97.9%)였음

- 용량 반응에 대한 평가가 이루어졌으며, 0.4mg/kg QW SC(RP2D) 투여 시, 탈쿠에타맙 농도 평균이 최대 EC90 이상으로 노출되어 용량에 대한 적절성이 평가되었으며, 0.8 mg/kg Q2W SC(RP2D) 투여 시에도 탈쿠에타맙 농도 평균이 0.4 mg/kg QW SC와 동동함을 확인하였음

- 해당 연구의 1차 평가변수로 ORR을 선택하였음. 희귀질환인 재발 또는 불응성 다발골수종의 임상연구임을 고려하여 1차 평가변수로 선정한 ORR은 타당하다 사료됨. 다만, 임상 현장에서의 노출 기간을 고려하여 좀더

긴 추적 관찰 기간 동안의 유효성 및 안전성 결과를 확보하고자 보완을 요청하였으며 이에 따라 0.4 mg/kg QW SC 투여군에서는 18.9개월, 0.8 mg/kg Q2W SC 투여군에서는 12.9개월 동안 관찰한 결과가 제출되었음

○ 유효성 자료 및 추가 분석

- 최종 제출한 2023.1.17. 자료마감일 기준 유효성 결과에서 0.4mg/kg QW SC RP2D 투여군(All Treated Analysis Set, N=143)의 ORR은 74.1%(95% CI: 66.1, 81.1%), 0.8 mg/kg Q2W SC RP2D 투여군(All Treated Analysis Set, N=145)의 ORR은 71.7%로, 사전 정의된 유효성 기준을 만족하였으며, 국내 허가된 동일 적응증의 텍베일리주(ORR: 63.09%, F/U 기간: 14.1개월)와 엘렉스피오주(ORR: 61.0%, F/U 기간: 15.0개월)에 비해 개선된 결과를 보였음. 하위분석에서도 기저치에서의 extramedullary plasmacytomas 상태에 대한 반응 외에 큰 편차를 보이는 결과가 없었음. 다만, 각 그룹별로 피험자 수가 제한적이므로 결론을 내리기 어려움

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- MounumTAL-1 연구에 참여한 501명에 대하여 테클리스타맙에 대한 안전성 자료를 얻었으며, 이 중 339명이 신청 용량(RP2D2)에 노출되었으며 SC 투여로 탐색 된 최대 용량은 1.6mg/kg (monthly 투여)이었음

- 2차 자료마감일('22.9.12) 기준 0.4 mg/kg QW SC RP2D 투여군의 추적 기간 중앙값은 14.9개월이었으며, 치료 기간 중앙값은 6.9개월이었음. 25.2%가 치료 중이었음. 독성으로 인한 용량 감소 사례는 14.7%이었으며, 주기 지연 및 투여 중단(투여 지연 또는 건너뜀)은 상당한 비율에서 나타남. 사유는 대부분 AE로, 주기 지연 및 투여 중단이 독성을 조절하는 좋은 수단임을 확인하였음. 0.8 mg/kg Q2W SC RP2D 투여군의 추적기간 중앙값은 8.6개월이었으며, 치료기간 중앙값은 5.8개월이었음. 49.0%가 2차 CCO 시점에 치료 중이었음. 독성으로 인한 용량 감소 사례는 6.9%이었으며, 주기 지연 및 투여 중단(투여 지연 또는 건너뜀)은 상당한 비율에서 나타남. 사유는 대부분 AE로, 0.8 mg/kg Q2W SC 투여에서도 주기 지연 및 투여 중단이 독성을 조절하는 좋은 수단임을 확인하였음

- 0.4 mg/kg QW SC에서 가장 흔하게 발생하는 TEAE는 SOC 분류에 따라 신경계 장애, 피부 및 피하 조직 장애, 전신 장애 및 투여 부위 병태, 위장관 장애, 혈액 및 림프계 장애, 검사치, 근골격 및 결합 조직 장애, 호흡기, 흉곽 및 종격 장애이었음. CRS는 개별로 나타나는 가장 흔한 TEAE였으며, RP2D 투여군에서 79.0%가 보고되었음. 다음으로 신경계 장애인 미각이상 및 이로 인한 체중 감소, 빈혈, 발열, 중성구감소증, 림프구감소증, 혈소판감소증을 포함한 혈액학적 TEAE가 흔하게 발생하였으며, 피부 탈락, 무력증, 구강건조 등도 흔하게 발생하였음. 0.8 mg/kg Q2W SC에서는 가장 흔하게 발생하는 TEAE는 SOC 분류에 따라 피부 및 피하 조직 장애, 신경계 장애, 위장관 장애, 면역계 장애, 혈액 및 림프계 장애, 전신 장애 및 투여 부위 병태, 대사 및 영양 장애, 검사치, 감염 및 기생충 감염이었음. PT 분류에 따라서는 CRS, 미각이상, 빈혈, 피부탈락, 구강건조, 체중감소, 피부 건조 순으로 TEAE 발생률이 높아 0.4 mg/kg QW SC와 0.8 mg/kg Q2W SC를 비교하였을 때, 한달 동안 투여받는 총 양이 동일하나, 한 번에 투여받는 투여량이 많아지면, 비임상 자료를 통해 알 수 있듯이 손과 혀에 위치한 상피세포에 대한 반응이 강해짐을 알 수 있었음

- 작용기전을 통해 예상할 수 있는 사이토카인 방출 증후군이 높은 비율로 관찰되었으며, 대부분 1등급 또는 2등급이었고, 대부분 치료 초기 단계에서 발생하였으며 일반적으로 일시적인 발생(기간 중앙값 2일)이었으며, 시간이 지남에 따라 처음 발생하는 사례는 없었음
  - 임상시험계획서에 반영되었던 전처치약물 사용은, 신청서, 사용상의 주의사항에 반영되었으며 CRS의 높은 발생률을 고려하였을 때 타당한 것으로 사료됨

- 면역효과 세포 활성화 요법에 대하여 안전성 문제로 인식되고 있는 신경독성이 탈쿠에타맙에서도 높은 비율로 보고되었음. 대부분 1등급 또는 2등급이었으며 가장 흔하게 발생한 개별 TEAE는 두통(18.0%, [N=339], 심사자가 계산)이었음. ICANS는 9.4%에서 발생하였으며, 대부분 1등급 및 2등급이었음.

- 위 두가지 이상반응에 대해서는 사용상주의사항 중 경고항에 작성하여 해당 의약품을 투여하는 의사와 투여받는 환자가 모두 이상반응을 인지하고 대처할 수 있도록 조치하였음

- 1차 CCO 시점에 0.4 mg/kg QW SC RP2D 투여군에서 21.0%(n=30), 0.8 mg/kg Q2W SC RP2D 투여군에서 12.4%(n=18)가 사망하였으며, 사망 원인이 0.4 mg/kg QW SC RP2D에서는 11.9%(n=17)가 PD, 4.2%(n=6)가 AE, 0.8 mg/kg Q2W SC RP2D에서는 9.0%가 PD, 3.4%가 AE로 사망하였음

- 중대한 이상반응에는 0.4 mg/kg QW SC RP2D 투여군에서 CRS, 발열, ICANS, 폐렴, 열성 호중구감소증, 고칼슘혈증이 각각 16.8%, 5.6%, 4.1%, 2.8%, 2.1%, 2.1%가 보고되었음 0.8 mg/kg Q2W SC RP2D 투여군에서는 CRS, ICANS, 발열, COVID-19가 각각 9.7%, 3.7%, 3.4%, 2.8%가 보고되었음

- 혈액학적, 화학적 실험실값은 대부분의 항목에서 정상 범위 내에서 평균값의 변동이 있었으며, 간 기능과 관련된 항목을 포함하여 3등급 및 4등급의 이상이 드물게 보고되었음

- T-cell redirection Therapy 노출 환자(코호트 B)의 안전성 결과는 RP2Ds 투여군과 유사

- 탈쿠에타맙에 대한 항체가 0.4 mg/kg QW SC RP2D군에서 29.0%(40/138명), 0.8 mg/kg Q2W SC RP2D 투여군에서 19.7% (24/122명)에서 발생하였으나, 유효성 및 CRS 등 안전성에 대한 면역원성 영향은 관찰되지 않음

- 약 4개월이 연장된 F/U 기간에도 불구하고 안전성의 프로파일이 크게 달라지지 않음을 확인하였음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

○ **질병 또는 병태**

- 해당 의약품은 PI, IMiD, anti-CD38 단클론항체를 포함하여 이전에 최소 3가지 계열 약물을 투여 받은 재발성 또는 불응성 다발 골수종 환자를 위한 단독요법으로 탈쿠에타맙의 허가신청을 제출

- 다발성골수종은 두 번째로 가장 흔한 혈액학적 악성종양으로, 2020년에 27개 유럽연합국가에서 35,842건의 증례와 약 23,275건의 사망이 추정됨(ECIS 2020). 전체적으로, 유럽에서 다발성골수종 환자의 추정 5년 생존율은 약 50%임(CancerMPact 2018)

- 다발성골수종은 B세로부터 유래된 형질세포의 신생물 클론의 증식을 특징으로 함. 이러한 신생물 클론은 골수에서 성장하고, 흔히 인근 뼈를 침해하고, 뼈 항성성과 조혈을 모두 파괴하며, 골격 전체에 걸쳐 다발성 파괴 병변을 유발하여 뼈 통증 및 골절을 초래함(Chung 2017). 다발성골수종은 고칼슘혈증, 신장기능부전, 빈혈, 뼈병변, 세균감염, 과다점성 및 이차성 아밀로이드증 같은 임상 양상과 함께 존재할 수 있음(Orlowski 2013)

○ **사용가능한 치료법 및 충족되지 않는 의학적 필요**

- 다발성골수종 성인 환자를 위한 치료 옵션은 시간이 지남에 따라 상당히 개선되었고 질병의 공격성, 기저 예후 인자, 환자의 신체조건, 선행요법 및 기존 중복이환에 따라 달라짐(Chung 2017). 치료 옵션에는 PI(예, 보르테조밉(bortezomib), 카르필조밉 및 익사조밉(ixazomib)), IMiD (예, 탈리도마이드 (thalidomide), 레날리도마이드 및 포말리도마이드), 단클론항체(예, 다라투무맙 및 이사툭시맙 (isatuximab) [항CD38] 및 엘로투주맙(elotuzumab) [항CS1/SLAMF7])와 같은 약제, BCMA를 표적으로 하는 요법(예, 벨란타맙마포도틴(belantamab mafadotin), 이데캅타진 비클류셀, 실타캅타진 오토류셀 및 테클리스타맙), 화학요법 및 모세포 이식이 포함됨

- 삼중으로 노출된 재발성 및/또는 불응성 다발성골수종 환자에서 최근에 허가된요법(셀리넥서, 벨란타맙 마포도틴, 이데캅타진 비클류셀, 실타캅타진 오토류셀 및테클리스타맙)은 아래 표에 정리하였음 T 세포 표면에서 발현되는 CD3 수용체와 악성 형질세포와 B세포에서 BCMA를 표적으로 하는 IgG4 이중특이성 항체 테클리스타맙은 재발성 및/또는 불응성 다발성골수종 환자의 치료에 대해 2022년에 미국과 유럽연합에서 허가되었음. 탈쿠에타맙은 T세포와 GPRC5D 발현 다발성골수종 세포에서 CD3 수용체 복합체에 결합하여 T 세포 활성화와 GPRC5D 발현 세포의 후속 용해를 유도하는 새로운 IgG4 이중특이성 항체임. CAR-T 요법은 ORR이 기성품(off-the-shelf) 요법과 유사하거나(이데캅타진비클류셀: 67%) 더 높지만(실타캅타진오토류셀, 실타셀(cilta-cel): 83%), 제조 및 투여의 한계를 고려해 볼 때 모든 환자에게 사용할 수 없음. 이데캅타진 비클류셀에 대하여, 백혈구 성분 채집술부터 주입까지의 시간 중앙값은 33일이었고(범위: 26 ~ 49일), 백혈구 성분 채집술을 받은 참가자의 8%는 이데캅타진 비클류셀을 투여받지 않았음(ABECMA USPI 2021). 불응성 환자 집단에 대한 최근의 요법 발전에도 불구하고, 질병을 더 잘 조절할 수 있고, 더 깊고 더 지속적인 반응을 제공할 수 있고, 내약성이 우수하며, 더 좋은 장기적 결과로 이어질 수 있는 대체 작용기전을 겨냥한 새롭고 효과적이고 편리한 치료 옵션에 대한 유의하고 중대한 미충족 요구가 남아있음(Usmani 2016). 탈쿠에타맙은 최근에 허가된 테클리스타맙 및CAR-T 요법과 유사한 유효성을 입증해 보였음. 중요한 것은 탈쿠에타맙이 이전에 이러한 종류의 약제를 투여 받은 참가자에서 완건한 활성을 보인다는 점임

Table 13: Available Therapies for Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma who are Triple-class Exposed

Regimen (doses; n)	Prior Therapies for Patient Population (median prior lines)	ORR (%)	Median PFS (months)	Median DOR (months)	Study Name and Reference
Selinexor 80 mg PO/dexamethasone 20 mg (n=122)	7	26	3.7	4.4	STORM (Chari 2019)
Melphalan flufenamide (40 mg IV; n=119) in combination with dexamethasone 40 mg	5	26	3.9	4.4	HORIZON (Richardson 2020)
Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg IV (n=97)	7	32	2.8	11.0	DREAMM-2 (Lonial 2021)
Teclistamab (1.5 mg/kg SC; n=165 treated)	5	63	11.3	18.4	MajesTEC-1 (Moreau 2022)
Idecabtagene vicleucel (150 to 460 x 10^6 CAR+ T cells via infusion (n=140 enrolled and 128 treated)	6[a]	67[b]	8.8[a]	10.7[a]	KarMMA (Munshi 2021)
Ciltacabtagene autoleucel (0.75 x 10^6 CAR+ T cells/kg via infusion (n=113 enrolled and 97 treated)	6[c]	83[d]	58[d]	NR	CARTITUDE-1 (Berdeja 2021)

DOR=duration of response; IV=intravenous(ly); n=number of participants; NR=not reached; ORR=overall response rate; PO=oral; SC=subcutaneous(ly)

[a] Includes 128 participants treated with idecabtagene vicleucel.
[b] Includes 140 participants (128 subjects treated and an additional 12 subjects who underwent leukapheresis, but never received idecabtagene vicleucel.
[c] Includes 97 participants treated with ciltacabtagene autoleucel.
[d] Includes 113 participants (97 ciltacabtagene autoleucel treated and an additional 16 subjects who underwent leukapheresis, but never received ciltacabtagene autoleucel).

○ 유익성

[0.4 mg/kg QW SC 코호트]

- ORR은 74.1%였으며, VGPR 이상을 달성한 확률은 59.4%, CR 이상 도달한 환자는 33.6%였음

- DOR은 중앙값 9.3개월, PFS는 중앙값 7.5개월이었으며, OS 중앙값은 도달하지 못했음

[0.8 mg/kg Q2W SC 코호트]

- ORR은 73.1%였으며, VGPR 이상을 달성한 확률은 57.2%, CR 이상 도달한 환자는 32%였음

- DOR은 중앙값 13.0개월, PFS는 중앙값 11.9개월이었으며, OS 중앙값은 20.1개월

⇒ 탈쿠에타맙은 다른 요법과 비교해 독특한 작용기전을 갖는, 다발성골수종 환자 치료를 위한 새로운, 인간화 IgG4 이중특이성 항체 요법으로 최소 3회 선행요법을 받았고, 삼중으로 노출된, 치료 경험이 많은 재발성 또는 불응성 다발성골수종 환자에게 설득력 있는 임상적 이득을 제공함을 입증하였음

○ 위해성

- 탈쿠에타맙 두 RP2Ds의 안전성 프로파일은 T-cell Redirection Therapy 노출 환자를 포함하여 치료 경험이 많은 재발성 또는 불응성 다발성골수종 환자에서 예측 가능한, 임상적으로 관리 가능한 위험을 보였음. 안전성 프로파일은 일반적으로 T세포 활성화, 사이토카인 유도 및 T세포 재분배를 포함하여 탈쿠에타맙의 작용기전과 일치하였음

- 2022.5.16. 임상자료 마감일 기준으로 0.4 mg/kg QW SC RP2D에서 탈쿠에타맙을 투여 받은 T-cel redirection therapy에 노출되지 않은 환자에 대한 위해성 결과는 다음과 같음

- TEAE에 기인한 낮은 비율의 치료 중단이 관찰되었음(4.9%)
- 참가자의 79.0%에서 발생한 CRS는 대개 낮은 등급이었고, 초기에 발생하였으며, 지속기간이 짧았음. 3명(2.1%)의 참가자가 3등급 CRS를 경험하였음. 4 또는 5등급 CRS는 관찰되지 않았음. 대부분 참가자(74.1%)는 CRS에 대해 보조치료를 받았고, 35.0%는 토실리주맙을 투여받았음. CRS 지속기간 중앙값은 2.0일이었음. 모든 CRS 사건은 해소되었음.
- 신경독성(ICANS포함)은 참가자의 29.4%에서 발생하였고, 대개 낮은 등급이었으며(1등급 또는 2등급), 지속기간이 짧았음; 3등급 신경독성을 경험한 2명(1.4%)을 제외하고. ICANS는 참가자의 10.7%에서 발생하였음. 3등급 ICANS은 참가자의 1.6%에 대해 보고되었음. 3 또는 4등급 ICANS는 안전성 분석 범위 내 참가자에 대해 보고되지 않았음
- 미각이상 TEAE (미각상실, 미각이상, 미각저하 또는 미각장애)는 참가자의 70.6%에 대해 보고되었음(41.3% 1등급; 29.4% 2등급, CTCAE에 의한 최대 가능 등급). 구강건조(25.2%) 및 식욕감소(17.5%)는 중증도가 대부분 1 또는 2등급이었음
- 체중감소는 참가자의 39.9%에 대해 보고되었음. 대부분의 사건은 1 또는 2등급이었고 Cycle 2 후에 발생하였음. 체중감소는 참가자의 4.9%에 대해 용량 조절로 이어졌고 1명의 참가자에 대해 치료중단으로 이어졌음
- 감염은 참가자의 57.3%에 대해 보고되었음. 다발성골수종에 대한 대체 치료 옵션과 비교해 더 낮은 발생률의 3등급 및 4등급 감염이 관찰되었음(23% ~ 45%; Abecma USPI 2021,CARVYKTI USPI 2022, TECVAYLI USPI

2022, Xpovio USPI 2022). 가장 흔하게 보고된 종류의 감염(상기도감염, COVID 19 [대부분 낮은 등급], 요로감염, 폐렴, 기관지염 및 비인두염), 기회 감염 또는 치명적인 감염의 낮은 발생률 및 호중구감소증과 감염의 낮은 동시 발생에 기반하여 감염에 대한 명확한 안전성 실마리정보는 없었음

- 0.8 mg/kg Q2W SC RP2D에서 선행 T세포 리디렉션 요법(두RP2D 중 하나에) 경험이 있는 참가자에 대한 탈쿠에타맙의 안전성 프로파일은 0.4 mg/kg 주1회 SC RP2D에서의 안전성프로파일과 유사하였음

○ **유익성-위해성 평가**

- 일차 CSR에 제시된 자료는 선행 요법의 수 또는 불응성에 상관없이, 선행요법에 3 종류의 주요 치료제(PI, IMiD 및 항CD38 단클론항체)가 모두 포함되는, 재발성 또는 불응성 다발성골수종 환자를 위한 치료제로서 탈쿠에타맙 사용의 유리한 유익성-위해성 프로파일을 입증해줌. 일차 CSR과 유효성 업데이트 사이 추가 4개월의 추적관찰기간으로 유효성 자료의 분석은 치료 경험이 많은, 재발성 또는 불응성 다발성골수종 환자에 대하여 두 RP2D 모두에서 탈쿠에타맙의 완건하고 오래 지속되는 임상적 이득을 확인해 주었음

- 업데이트된 유효성 분석(임상자료 마감일: 2022년 9월 12일)에 기반하여, 탈쿠에타맙 0.4 mg/kg 주1회 SC RP2D에 배정된 143명의 참가자에 대한 ORR은74.1%였음;이는 이 환경에서 다른 기성품 치료 옵션(테클리스타맙 제외)에 대해 입증된 반응률의 2배보다 높음. 반응은 빨랐고(약1개월), 오래 지속되었으며(DOR 중앙값 9.3개월), 시간이 경과함에 따라 깊어졌음; 참가자의 59.4%가 VGPR 이상을 달성하였고 33.6%는 CR 이상을 달성했음. CR 이상을 달성한 참가자 사이에서, 10-5에서 MRD 음성 비율은 48.8%였음. 더욱이, 탈쿠에타맙 0.8 mg/kg Q2W RP2D에 배정된 145명의 참가자에 대한 ORR 비율은 탈쿠에타맙 0.4 mg/kg 주1회 SC RP2D에 대한 값과 유사하였음(73.1%). 0.8 mg/kg Q2W SC에 대한 자료는 0.4 mg/kg 주1회 SC와 유사한 유효성을 보여주는 동시에 환자, 의사 및 간병인에게 보다 편리한 일정을 제공함

- 탈쿠에타맙은 CAR-T 또는 이중특이성 항체와 같은 선행 T세포 리디렉션 요법을 받은 참가자에서 완건한 활성을 보였음(ORR: 62.7%, VGPR 이상: 62.7%, CR 이상: 23.5%).

- 전반적으로, 두 탈쿠에타맙 RP2D 모두에 대한 안전성 프로파일은 CAR-T 요법 또는 이중 특이성 항체치료로 선행 T세포 리디렉션 경험이 있는 참가자를 포함하여 치료 경험이 많은 재발성 또는 불응성 다발성골수종 참가자에서 예측 가능했고 임상적으로 관리가능한 위험이었음. 안전성 프로파일은 일반적으로 T세포 활성화, 시토카인 유도 및 T세포 재분배를 포함하여 탈쿠에타맙의 작용기전과 일치하였음

- 특히, 교차시험 비교에 한계가 있긴 하지만, 탈쿠에타맙 요법은 새로운 GPRC5D 항원을 표적으로 함으로써 BCMA 표적 T세포 연결체 또는 CAR-T 요법과 같은 다발성골수종에 대한 대체 치료 옵션에 비해 더 낮은 발생률의 3등급 또는 4등급 감염 또는 치명적인 감염으로 이어진 것으로 보임(Abecma USPI 2021, CARVYKTI USPI 2022, TECVAYLI USPI 2022).

- 요약하면, 치료 경험이 많은 다발성골수종 환자의 불량한 예후를 고려해 볼 때, 탈쿠에타맙의 치료 효과는 임상적으로 관련 있는 것으로 간주되고 유익성은 Study 64407564MMY1001에서 이 집단에서 입증되었음

6.6. 가교자료

- 희귀신약이므로 위해성 관리계획으로 갈음 가능

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 유효성 측면에서 1차 유효성 평가변수 결과(ORR)가 미리 정한 판정기준 (양측 95% 신뢰구간 하한값이 (T cell Redirection 요법 비노출군) 30%, (T cell Redirection 요법 노출군) 15%을 초과함)을 충족하므로, 프로테아좀억제제, 면역조절제, 항-CD38 단클론항체를 포함하여 적어도 3차 이상의 치료를 받은 재발 또는 불응성 다발골수종 성인 환자의 치료에 임상적 이익이 있을 것으로 판단됨
- 안전성 측면에서 약물 약리기전 상 예상되었던 이상반응이 임상시험 결과를 통해 확인되었으며, 사이토카인 방출 증후군(CRS)과 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)를 포함한 신경 독성을 허가사항 중 사용상 주의사항의 경고항에 기재하여 주의를 상기시키고, 적절한 조치를 취할 수 있도록 하였음. 2년 이상 장기적으로 투여된 임상 정보가 부족하므로 위해성관리계획(RMP)을 통하여 지속적으로 이상반응 모니터링 및 안전성 평가가 필요함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- FDA: 2023.8.9. 허가
- EMA: 2023.8.21. 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(텍베일리주, 엘렉스피오주)과 허가사항 비교

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	㈜한국얀센	**허가일**	2024.6.28.
제품명	탈베이주2mg/mL(탈쿠에타맙) 탈베이주40mg/mL(탈쿠에타맙)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v3.1
주성분 및 함량	1바이알(1.5밀리리터) 중 탈쿠에타맙 3밀리그램 1바이알(1.0밀리리터) 중 탈쿠에타맙 40밀리그램		
효능·효과	프로테아좀억제제, 면역조절제, 항-CD38 단클론항체를 포함하여 적어도 3차 이상의 치료를 받은 재발 또는 불응성 다발골수종 성인환자에 대한 단독요법 이 약의 유효성을 치료적확증시험에서 입증한 자료는 없다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
사이토카인 방출 증후군	·일반적인 의약품 감시활동 ·추가적 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	• 첨부문서(안) • 환자 카드 • 의료진용 교육자료
면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)을 포함한 신경독성		
중대한 감염		• 첨부문서(안) • 환자 카드
2. 중요한 잠재적 위해성		
없음	-	-
3. 중요한 부족정보		
장기적인 안전성	·일반적인 의약품 감시활동 ·추가적 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	-