안전성·유효성 심사결과

(□최초, ■변경)

2016년 6월 23일

담당자	연구관	과 장
백대현	오일웅	박윤주

① 회 사 명	㈜한국로슈	② 문서번호	20160066232
③ 제 품 명	맙테라피하주사 (리툭시맙)(유전자재조합)	④ 구분	의약품, 수입, 전문 분류번호 : 421(항악성종양제)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1 바이알(11.7 밀리리터) 중 리툭시맙 1400 밀리그램 재조합 인간 히알루로니다제 23400 유니트 이 약 1 바이알(13.4 밀리리터) 중 리툭시맙 1600 밀리그램 재조합 인간 히알루로니다제 26800 유니트		
⑥ 성 상	무색내지 황색의 맑거나 유백색인 액체가 충전된 무색투명한 바이알 주사제		
⑦ 신청효능·효과	○ 림프종 - 재발성 또는 화학요법 내성인 여포형 림프종(B세포 비호지킨 림프종 IWF분류중 B, C, D형) - 이전에 치료받은 적이 없는 여포형 림프종에서 화학요법과 병용투여 - 여포형 림프종에서 유도요법 실시 후 유지요법 - CD20 양성의 미만형 대형 B세포 비호지킨 림프종(DLCL)[CHOP 화학요법(cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone으로 구성, 8주기 투여)과 병용하여 투여해야한다.] ○ 만성 림프구성 백혈병 - 이전에 치료받은 적이 없거나 재발성/불응성인 만성 림프구성 백혈병에서 화학요법과 병용투여		
⑧ 신청용법·용량	투여 전 투여하려는 제형(정맥 또는 피하주사) 및 함량이 환자에 처방된 것이 맞는지 제품라벨을 확인하여야 한다. 이 약은 정맥주사용이 아니다. 맙테라 피하주사 1400밀리그램은 비호지킨 림프종에 한하여 사용된다. 맙테라 피하주사 1600밀리그램은 만성 림프구성 백혈병에 한하여 사용된다. 성인 환자에 대한 맙테라 피하주사 1400밀리그램의 권장용량은 환자의 체표면적에 관계없이 고정 용량 1400mg을 약 5분간 피하주사하는 것이다. 매회 이 약 투여 30-60분전에 해열제(아세트아미노펜 등) 및 항히스타민제(디펜히		

	드라민 등)를 투여하여야 한다. 비호지킨 림프종 및 만성 림프구성 백혈병 환자의 치료계획 중 글루코코르티코이드가 포함되어 있지 않은 경우 전투약을 고려해 보아야 한다. 이 약은 (삭제)피하주사로만 투여해야 한다. 피하 주사침이 막힐 가능성이 있으므로 이를 방지하기 위해 투여 직전에 주사기에 주사침을 부착한다. 복부에 주사한다. 붉거나 멍들거나 아프거나 딱딱한 피부, 또는 모반(moles)이나 상처가 있는 부위에 절대 주사하지 않는다. 다른 부위에 주사했던 자료가 없으므로 주사는 복부에 한정한다. 이 약 투여 중 다른 피하주사약물을 투여할 경우, 이 약 주사 부위와 다른 곳에 주사하는 것이 바람직하다. 만약 주사하는 도중에 멈추었을 경우 적절히 같은 부위 또는 다른 부위에 다시 주사할 수 있다. ○ 림프종 치료기간 중 용량조정 감량은 바람직하지 않다. 이 약을 표준 화학요법과 병용투여하는 경우 화학요법제의 표준 감량지침을 적용하도록 한다. 1. 여포형 비호지킨 림프종 ● 병용요법 - 이전에 치료받은 적이 없거나 재발성/불응성인 여포형 비호지킨 림프종 환자에서 유도요법으로 화학요법과 병용할 경우 첫 주기에 맙테라 정맥제제를 체표면적 m^2당 375mg씩 투여하고 이후 주기부터 이 약을 주기 당 고정용량 1400mg씩 8주기까지 투여한다. - 이 약은 글루코코르티코이드 정맥 투여 후(해당되는 경우만), 매 화학요법 투여 주기 제 1일에 투여한다. ● 유지요법 - 이전에 치료받은 적이 없는 여포형 림프종 : 유도요법에 반응하는 환자에게 2개월에 한 번씩 이 약 1400mg을 질환 진행시까지 또는 최대 2년간 유지요법으로 투여한다(유도요법 마지막 투여로부터 2개월 후 유지요법 시작). - 재발성/불응성 여포형 림프종 환자 : 유도요법에 반응하는 환자에게 3개월에 한번씩 이 약 1400mg을 질환 진행시까지 또는 최대 2년간 유지요법으로 투여한다(유도요법 마지막 투여로부터 3개월 후 유지요법 시작). 2. 미만형 대형 B세포 비호지킨 림프종 CHOP 화학요법과 병용하여 투여한다(다른 화학요법과의 병용투여에 대한 안전성 및 유효성은 확인된 바 없다). 권장용량은 첫 주기에 맙테라 정맥제제를 체표면적 m^2당 375mg씩 투여한 후 이 약을 주기 당 고정용량 1400mg씩 8주기까지 투여한다. 이 약은 글루코코르티코이드 정맥 투여 후, 매 화학요법 투여 주기 제 1일에 투여한다. 다른 화학요법 구성약물들은 이 약 주입 후에 투여해야 한다. ○ 만성 림프구성 백혈병 치료기간 중 용량조정:

	감량은 바람직하지 않다. 이 약을 표준 화학요법과 병용투여하는 경우 화학요법제의 표준 감량지침을 적용하도록 한다. 만성 림프구성 백혈병 환자에서 종양 용해 증후군의 위험을 감소시키기 위해 치료 시작 48시간 전 적절한 수분공급 및 요산생성억제제 투여를 통한 예방요법이 권장된다. 림프구수가 $25x10^9$/L 초과인 만성 림프구성 백혈병 환자의 경우 급성 주입 반응 및/또는 사이토카인 분비 증후군의 발생률 및 그 정도를 감소시키기 위해 프레드니손/프레드니솔론 100 mg을 이 약 주입 직전에 투여하는 것이 권장된다. 모든 환자는 맙테라 정맥투여제제로 첫 번째 용량을 투여해야 한다. 두 번째 또는 후속 주기에 이 약을 투여한다. 첫 번째 정맥 투여: 첫 투여로 체표면적 m^2 당 맙테라 정맥제제 375 mg을 점적 주입한다. 초기 주입 속도는 시간 당 50 mg이 권장되며 30분마다 50 mg/h씩 속도를 높여 최고 시간 당 400 mg까지 증가할 수 있다. 후속 피하 투여: 맙테라 정맥투여제제 전체용량을 투여하지 못한 경우에는 후속 주기에도 정맥투여를 지속한다. 맙테라 정맥투여제제 전체용량을 투여한 환자는 후속 주기에 이 약을 피하투여할 수 있다. 화학요법과 병용 시 이 약 1600mg을 각 투여 주기 제1일에 5주기 동안 투여한다. 화학요법은 이 약 투여 후 실시해야 한다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 2-8℃에서 보관, 제조일로부터 30개월
⑩ 기원 및 개발경위	품목변경허가 신청 - 맙테라피하주사1600밀리그램 추가 → 제품명 변경(맙테라피하주사1400밀리그램 → 맙테라피하주사) - 상기 제품 관련 효능효과 등 추가
⑪ 약리작용기전	항 CD-20 단클론항체 의약품
⑫ 국내외 사용현황	품목 허가일 : 2014.10.27
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전청고시 제2015-26호, 2015.5.1.)
⑭ 검토결과	적합
붙임 1. 시정사항 2. 안전성·유효성 검토요약 보고서	

(붙임 1) 시정사항 - 맙테라피하주사(리툭시맙)(유전자재조합), ㈜한국로슈

□ 효능·효과

○ 림프종 (맙테라 피하주사 1400밀리그램)

- 재발성 또는 화학요법 내성인 여포형 림프종(B세포 비호지킨 림프종 IWF 분류 중 B, C, D 형)
- 이전에 치료받은 적이 없는 여포형 림프종에서 화학요법과 병용투여
- 여포형 림프종에서 유도요법 실시 후 유지요법
- CD20 양성의 미만형 대형 B세포 비호지킨 림프종(DLCL)[CHOP 화학요법(cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone으로 구성, 8주기 투여)과 병용하여 투여해야 한다.]

○ 만성 림프구성 백혈병 (맙테라 피하주사 1600밀리그램)

- 이전에 치료받은 적이 없거나 재발성/불응성인 만성 림프구성 백혈병에서 화학요법과 병용투여

□ 용법·용량

투여 전 투여하려는 제형(정맥 또는 피하주사) 및 함량이 환자에 처방된 것이 맞는지 제품라벨을 확인하여야 한다. 이 약은 정맥주사용이 아니다.

맙테라 피하주사 1400밀리그램은 비호지킨 림프종에 한하여 사용된다. 맙테라 피하주사 1600밀리그램은 만성 림프구성 백혈병에 한하여 사용된다.

성인 환자에 대한 맙테라 피하주사 1400밀리그램의 권장용량은 환자의 체표면적에 관계없이 고정 용량 1400mg을 약 5분간 피하 주사하는 것이다.

매회 이 약 투여 30-60분전에 해열제(아세트아미노펜 등) 및 항히스타민제(디펜히드라민 등)를 투여하여야 한다. 비호지킨 림프종 및 만성 림프구성 백혈병 환자의 치료계획 중 글루코코르티코이드가 포함되어 있지 않은 경우 전투약을 고려해 보아야 한다.

이 약은 피하주사로만 투여해야 한다. 피하 주사침이 막힐 가능성이 있으므로 이를 방지하기 위해 투여 직전에 주사기에 주사침을 부착한다.
복부에 주사한다. 붉거나 멍들거나 아프거나 딱딱한 피부, 또는 모반(moles)이나 상처가 있는 부위에 절대 주사하지 않는다. 다른 부위에 주사했던 자료가 없으므로 주사는 복부에 한정한다. 이 약 투여 중 다른 피하주사약물을 투여할 경우, 이 약 주사 부위와 다른 곳에 주사하는 것이 바람직하다. 만약 주사하는 도중에 멈추었을 경우 적절히 같은 부위 또는 다른 부위에 다시 주사할 수 있다.

○ 림프종 (맙테라 피하주사 1400밀리그램)

치료기간 중 용량조정:

감량은 바람직하지 않다. 이 약을 표준 화학요법과 병용 투여하는 경우 화학요법제의 표준 감량지침을 적용하도록 한다.

1. 여포형 비호지킨 림프종
병용요법
- 이전에 치료받은 적이 없거나 재발성/불응성인 여포형 비호지킨 림프종 환자에서 유도요법으로 화학요법과 병용할 경우 첫 주기에 맙테라 정맥제제를 체표면적 m2당 375mg씩 투여하고 이후 주기부터 이 약을 주기 당 고정용량 1400mg씩 8주기까지 투여한다.
- 이 약은 글루코코르티코이드 정맥 투여 후(해당되는 경우만), 매 화학요법 투여 주기 제 1일에 투여한다.

유지요법
- 이전에 치료받은 적이 없는 여포형 림프종 : 유도요법에 반응하는 환자에게 2개월에 한 번씩 이 약 1400mg을 질환 진행시까지 또는 최대 2년간 유지요법으로 투여한다(유도요법 마지막 투여로부터 2개월 후 유지요법 시작).
- 재발성/불응성 여포형 림프종 환자 : 유도요법에 반응하는 환자에게 3개월에 한번씩 이 약 1400mg을 질환 진행시까지 또는 최대 2년간 유지요법으로 투여한다(유도요법 마지막 투여로부터 3개월 후 유지요법 시작).

2. 미만형 대형 B세포 비호지킨 림프종
CHOP 화학요법과 병용하여 투여한다(다른 화학요법과의 병용투여에 대한 안전성 및 유효성은 확인된 바 없다). 권장용량은 첫 주기에 맙테라 정맥제제를 체표면적 m^2당 375 mg씩 투여한 후 이 약을 주기 당 고정용량 1400mg씩 8주기까지 투여한다. 이 약은 글루코코르티코이드 정맥 투여 후, 매 화학요법 투여 주기 제 1일에 투여한다. 다른 화학요법 구성약물들은 이 약 주입 후에 투여해야 한다.

○ 만성 림프구성 백혈병 (맙테라 피하주사 1600밀리그램)
치료기간 중 용량조정:
감량은 바람직하지 않다. 이 약을 표준 화학요법과 병용투여하는 경우 화학요법제의 표준 감량지침을 적용하도록 한다.

만성 림프구성 백혈병 환자에서 종양 용해 증후군의 위험을 감소시키기 위해 치료 시작 48시간 전 적절한 수분공급 및 요산생성억제제 투여를 통한 예방요법이 권장된다. 림프구수가 $25x10^9/L$ 초과인 만성 림프구성 백혈병 환자의 경우 급성 주입반응 및/또는 사이토카인 분비 증후군의 발생률 및 그 정도를 감소시키기 위해 프레드니손/프레드니솔론 100 mg을 이 약 주입 직전에 투여하는 것이 권장된다.

모든 환자는 맙테라 정맥투여제제로 첫 번째 용량을 투여해야 한다. 두 번째 또는 후속 주기에 이 약을 투여한다.
첫 번째 정맥 투여:

첫 투여로 체표면적 m^2 당 맙테라 정맥제제 375 mg을 점적 주입한다. 초기 주입 속도는 시간 당 50 mg이 권장되며 30분마다 시간 당 50 mg 씩 속도를 높여 최고 시간 당 400 mg까지 증가할 수 있다.

후속 피하 투여:

맙테라 정맥투여제제 전체용량을 투여하지 못한 경우에는 후속 주기에도 정맥투여를 지속한다. 맙테라 정맥투여제제 전체용량을 투여한 환자는 후속 주기에 이 약을 피하투여할 수 있다.

화학요법과 병용 시 이 약 1600mg을 각 투여 주기 제1일에 5주기 동안 투여한다. 화학요법은 이 약 투여 후 실시해야 한다.

□ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 주 1회 피하투여에 대한 안전성이 연구되지 않았기 때문에 화학요법 불응성 또는 화학요법 후 재발한 3~4기 여포형 림프종 환자에게 이 약의 단독 투여는 권장되지 않는다.

○ 림프종 및 만성 림프구성 백혈병

1) 진행성 다초점 백색질뇌증(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML)

맙테라의 투여는 PML 위험의 증가를 수반할 수 있다. PML과 관련된 신경학적 증상 및 징후가 새롭게 발생하였거나 악화되었는지 정기적으로 모니터해야 한다. PML이 의심되면 PML이 아닌 것으로 확인될 때까지 투여를 중단해야 한다.

전문의는 나타난 증상이 신경학적 장애를 나타내는 것인지를 확인하고, 확인된 경우 이 증상이 PML과 관련된 것인지를 평가해야 한다. 임상적으로 필요 시 신경 전문의의 진료를 고려해야 한다.

PML이 의심될 경우 MRI scan(되도록이면 조영제를 투여하여), JC viral DNA에 대한 CSF 검사, 반복 신경학적 평가가 고려되어야 한다.

전문의는 환자가 인지하지 못한 PML 관련 증상에 대해 특히 주의해야 한다(예. 인지, 신경계 또는 정신계 증상). 환자가 인지하지 못하는 증상을 주변사람이 인지할 수 있으므로 환자는 주변 사람에게 이 약의 치료에 대해 알려야 한다.

PML이 나타난 환자에서는 이 약의 투여를 영구적으로 중단해야 한다.

면역억제된 PML환자에서 면역계 회복 후 안정화 또는 결과의 개선이 나타났다. PML의 조기 발견 및 이 약의 중단이 유사한 안정화 또는 결과의 개선을 나타내는지는 알려지지 않았다.

2) 주입관련반응

① 맙테라는 주입 관련 반응과 연관이 있으며, 이는 사이토카인 및/또는 기타 화학 전달 물질 방출과 관계가 있을 수 있다. 사이토카인 분비 증후군은 급성 과민 반응과 임상적으로 구별이 되지 않을 수 있다.

② 사이토카인 분비 증후군, 종양용해증후군, 아나필락시스 및 과민반응을 포함하는 주입관련 반응이 아래에 설명되어 있으며, 투여 경로와 관련 없이 정맥투여제제 및 피하투여제제 두 제형에서 모두 관찰될 수 있다.

③ 치명적인 중대한 주입관련반응은 맙테라 정맥투여제제의 시판 후에 보고되었으며, 맙테라 점적 정맥 첫 투여 30분에서 2시간 이내에 발생하였다. 호흡기 관련이거나 종양용해증후군, 발열, 오한, 경직, 저혈압, 두드러기, 혈관부종 등이었다.

④ 만성 림프구성 백혈병 환자와 같이 종양부하가 높거나 혈중 종양세포수가 높은(25×10^9/L 이상) 환자는 중증 사이토카인 분비 증후군의 위험이 보다 크므로 매우 주의해서 투여해야 한다. 이러한 환자들은 1차 주입이 이루어지는 동안 계속 면밀히 관찰해야 한다. 이와 같은 환자들에 대해서는 첫 주입 시 점적주입속도를 낮추거나 첫 주기 및 림프구수가 여전히 25×10^9/L를 초과하는 경우에 이후 주기에서도 이들에 걸쳐 분할투여 하는 것이 고려되어야 한다.

⑤ 중증 사이토카인 분비 증후군은 중증 호흡곤란(기관지연축 및 저산소증을 수반하는 경우가 많음), 발열, 오한, 경직, 두드러기 및 혈관부종을 특징으로 한다. 이 증후군은 고뇨산혈증, 고칼륨혈증, 저칼슘혈증, 고인산혈증, 급성신부전, LDH 증가와 같은 종양용해증후군의 일부 증상과 급성 호흡부전 및 사망을 수반할 수 있다. 급성 호흡기부전은 간질성 폐침윤이나 부종을 수반할 수가 있는데 이는 흉부 X선 촬영으로 확인 가능하다. 이 증상은 최초 주입으로부터 1～2 시간 이내에 주로 발생한다. 폐기능부전 병력이 있거나 종양의 폐침윤이 있는 환자는 예후가 좋지 않을 위험이 더 크기 때문에 치료 시 주의를 기울여야 한다. 중증 사이토카인 분비 증후군이 발생한 환자는 약물주입을 즉시 중지하고 적극적인 대증요법을 실시하여야 한다.

임상증상이 초기에는 호전되었다가 다시 악화될 수 있으므로 이러한 환자들은 종양용해증후군 및 폐침윤이 소실 또는 치유 될 때까지 면밀히 관찰해야 한다. 징후 및 증상이 완전히 소실 된 후에 치료받은 환자에서 중증 사이토카인 분비 증후군의 재발은 드물었다.

⑥ 모든 종류의 주입관련 이상반응은 맙테라 정맥제제를 투여한 77%의 환자에서 나타났다 (저혈압 및 기관지연축을 수반한 사이토카인 분비 증후군 등의 주입관련반응이 환자의 10%에서 나타났다). 이 증상들은 보통 맙테라 주입의 중단, 해열제, 항히스타민제, 때때로 산소, 식염수주사, 기관지 확장제, 필요한 경우 글루코코르티코이드 투여시 가역적이다.

⑦ 단백질제제의 정맥투여 후에는 아나필락시스 및 기타 과민반응이 발생할 수 있다. 사이토카인 분비 증후군과 달리 순수 과민반응은 통상적으로 주입개시 후 수분 내에 발생한다. 과민 반응의 치료를 위한 의약품(예. 에피네프린(아드레날린), 항히스타민제 및 글루코코르티코이드)은 맙테라 투여 중에 알레르기 반응이 발생하면 즉시 사용할 수 있도록 해야 한다.

아나필락시스의 임상증상은 상기 사이토카인 분비 증후군의 임상증상과 비슷할 수 있다. 과민반응에 속하는 반응은 사이토카인 분비로 인한 것보다 덜 빈번하게 보고되었다.

⑧ 임상시험에서 이 약을 투여한 환자의 50%에서 주입관련반응이 관찰되었다. 피하주사 24 시간 이내에 발생했으며, 주로 홍반 가려움증, 발진 및 통증, 부기, 홍조와 같은 주사부위 반응이었다. 대체로 경증 또는 중등도(1 또는 2등급)였으며 일시적이었다.

⑨ 국소 피하 반응은 이 약을 투여 받은 환자에서 매우 흔하게 나타났다. 증상은 통증, 부기, 경화, 출혈, 홍반, 가려움증, 발진을 포함한다. 일부 국소피하반응은 맙테라 피하투여 24 시간 후에 발생하였다. 이 약으로 인한 국소피하반응의 대부분은 경증 또는 중등도였으며, 특별한 치료없이 해결되었다.

⑩ 모든 환자는 이 약을 투여하기 전에 맙테라 정맥투여제제의 전체용량을 투여해야 한다. 첫 주기에 주입관련반응을 경험할 위험이 가장 높다. 맙테라 점적정맥투여는 주입을 천천히 하거나 멈춤으로써 주입관련반응을 좀 더 다루기 쉽게 한다.

⑪ 맙테라 점적정맥 전체용량을 모두 투여하지 못한 경우, 맙테라 점적정맥 전체용량을 모두 투여할 수 있을 때까지 후속 주기에 정맥투여를 지속한다. 따라서 이 약으로의 전환은 두 번째 또는 후속 주기에 가능하다.

⑫ 맙테라 정맥제제와 마찬가지로, 이 약은 소생 시설을 즉시 이용할 수 있는 환경에서 경험이 풍부한 의료 종사자의 엄격한 감독 하에 투여해야 한다. 매번 이 약 투여 전 진통제/해열제 및 항히스타민제를 포함한 전투약을 해야 한다. 글루코코르티코이드의 전투약도 고려한다.

⑬ 이 약 피하투여 후 적어도 15분간 환자를 관찰해야 한다. 과민반응 위험이 높은 환자는

더 오래 관찰한다.

⑭ 이 약 투여 후 중대한 과민반응 또는 사이토카인 분비 증후군이 의심되는 증상이 있을 때는 즉시 의사에게 연락하도록 환자를 교육한다.

3) 심혈관계

① 심근경색, 심방세동, 폐부종 및 가역적 혈소판감소증이 일부 환자에서 보고되었다.

② 이 약 주입 중 저혈압이 발생할 수 있으므로 이 약 주입 12시간 전에 항고혈압 약물 투여 중단을 고려하여야 한다.

③ 협심증, 심방조세동과 같은 심부정맥, 심부전, 심근경색이 맙테라 투여 환자에서 발생하였다. 따라서 심장 질환 병력이 있거나 심장독성 화학요법을 받은 경험이 있는 환자는 면밀히 모니터해야 한다.

4) 혈구수 모니터링 : 맙테라 단독요법 시 골수억제작용이 없지만 호중구수 $1.5x10^9$/L 미만이거나 혈소판수가 $75x10^9$/L 미만인 경우 임상 경험이 제한적이므로 주의가 필요하다. 자가 골수이식을 받은 환자 21명 및 골수독성은 없으나 골수기능 저하가 추정되는 기타 위험군 환자들에 맙테라를 사용한 경험이 있다. 맙테라를 투여하는 동안 호중구 및 혈소판 수치를 포함하는 전혈구수를 정기적으로 측정해야 한다.

5) 감염 : 치명적인 경우를 포함한 중대한 감염이 이 약 치료 중 발생할 수 있다. 활동성 및/또는 중증 감염(예. 결핵, 패혈증, 기회감염)이 있는 환자에게는 맙테라를 투여하지 말아야 한다. 재발성, 만성 감염 또는 중대한 감염을 일으킬 수 있는 기저질환이 있는 환자의 경우 맙테라의 투여 시 주의를 기울여야 한다.

6) 전격성 간염과 관련된 B형 간염 재활성화

① 맙테라를 투여 받은 일부 혈액종양 환자에서 일부 치명적인 전격성 간염, 간기능 부전, 사망 등과 관련된 B형 간염바이러스의 재활성화가 보고되었다. 대다수 환자는 화학요법과 병용하여 맙테라를 투여 받았고, 간염 진단시기는 맙테라 투여 시작 후 약 4개월에서 마지막 투여 후 약 1개월이었다. 이 보고는 기존 질환 및 세포독성 화학요법에 의한 것이 모두 포함되어 있다.

② 모든 환자는 맙테라를 투여하기 전에 B형 간염 바이러스(HBV) 스크리닝을 해야 한다. 최소한 HBsAg와 HBcAg 검사를 포함해야 하며 국내 가이드라인에 따라 다른 적절한 지표들로 보완할 수 있다. 활성 B형 간염 환자에게 맙테라를 투여해서는 안 된다. 혈청검사 결과 B형 간염 양성인 환자는 맙테라를 투여하기 전에 간 질환 전문가의 자문을 구하고 B형 간염 재활성화를 예방하기 위해 국내 치료표준지침에 따라 모니터링 및 관리한다.

③ 바이러스성 간염이 발생한 환자는 맙테라와 병용하는 화학요법 사용을 중단하고 항바이러스 치료를 포함한 적절한 치료가 시작되어야 한다. HBV 재활성화로 간염이 발생한 환자에서 맙테라 치료 재개에 대하여는 안전성 자료가 충분하지 않다.

7) 진행성 다초점 백색질뇌증(PML) : 비호지킨성 림프종 및 만성 림프구성 백혈병에 대한 맙테라 정맥 제제의 시판 후 조사에서 매우 드물게 PML이 보고되었다. 대부분의 환자는 맙테라를 화학요법과 병용하거나 조혈모세포 이식의 일부로 투여 받았다.

8) 비호지킨성 림프종 환자 및 만성 림프구성 백혈병에서 맙테라 치료 후 백신 접종, 특히 생바이러스 백신 접종에 대한 안전성은 연구된 바 없다.

백신에 대한 일차 또는 이차 체액성 면역반응도 연구된 바 없다.

9) 맙테라 투여 환자의 약 50%에서 점적주입과 관련한 이상반응이 발생하며 이러한 반응들은

대체로 경미하고 인플루엔자양 반응과 유사하지만 환자의 10% 정도에서 저혈압, 호흡곤란 및 기관지경축으로 인해 중증으로 진행될 수 있다. 맙테라 점적주입을 중지하고 해열제 및 항히스타민제를 투여하면 회복될 수 있다. 때때로 산소, 생리식염수 점적투여, 기관지확장제 및 코르티코스테로이드가 필요할 수 있다.

10) 피부반응

① 중증 점액피부반응이 맙테라를 투여한 특정군의 환자에서 보고되었는데 일부는 치명적인 결과를 일으켰다. 이러한 반응은 치료개시 후 1～13주 사이에 발생하였다. 이러한 반응이 발생한 환자는 맙테라의 투여를 중지하고 즉시 검사를 받아야 한다. 다른 피부반응과 구분하고 후속치료법을 결정하기 위해 피부생검이 유용하다. 점액피부반응으로 보고된 이상반응으로는 방종양성 천포창, 스티븐스-존슨 증후군, 태선성 피부염, 대소수포성 피부염 및 중독성 표피괴사증이 있다. 이 중 맙테라 재투여 시 안전성과 관련된 사항은 연구된 바 없다.

② 중독성 표피괴사증 및 스티븐스-존슨 증후군과 같은 중증 피부반응이 맙테라의 시판 후 조사에서 보고되었으며, 일부는 치명적이었다. 이러한 경우에는 맙테라와 연관성이 의심되면 치료를 영구 중단해야 한다.

2. 다음 환자에는 사용하지 말 것

1) 이 약의 구성성분이나 설치동물유래 단백질에 대한 과민증이 있는 환자
2) 활동성, 중증 감염 환자
3) 중증 면역장애 환자
4) 활성 B형 간염 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 감염증(패혈증, 폐렴, 바이러스감염 등)을 동반하고 있는 환자(면역억제작용에 의해 상태가 악화될 수 있다)
2) 심질환(예. 협심증, 부정맥 또는 심부전)의 병력이 있는 환자(투여 중 또는 투여 후에 부정맥, 협심증 등이 악화 또는 재발될 수 있다)
3) 폐침윤, 폐기능장애 환자 또는 그 병력이 있는 환자(투여 중 또는 투여직후에 기관지경련이나 저산소증을 수반하는 급성호흡기장애가 나타나고 폐기능이 악화될 수 있다)
4) 중증의 골수기능저하가 있는 환자 또는 종양세포의 골수침윤이 있는 환자(호중구감소 및 혈소판감소를 더욱 악화시켜 증세가 더 악화될 수 있다)
5) 혈압강하제를 복용 중인 환자(이 약 투여 중에 일과성 저혈압이 나타날 수 있다)
6) 약물과민증의 병력이 있는 환자
7) 알레르기의 소인이 있는 환자
8) 호중구수가 1.5×10^9/L 미만 및/또는 혈소판수 75×10^9/L 미만인 환자

4. 이상반응

개발 과정에서 이 약의 안전성 프로파일은 국소 피하 반응을 제외하면 맙테라 정맥 제제와 유사하였다.

주사 부위 반응을 포함한 국소 피하 반응은 이 약을 투여 받은 환자에서 매우 흔하게 나타났다.

3상 임상시험 SABRINA(BO22334)에서 이 약을 투여 받은 환자의 최대 20%에서 국소 피하 반응이 보고되었다. 이 약 투여 군에서 가장 흔한 국소 피하 반응은 주사 부위 홍반(13%), 주사 부위 통증(7%), 주사 부위 부종(4%) 이었다. 임상시험 SAWYER(BO25341)에서 이와 유사한 반응이 관찰되었으며, 이 약 투여군의 최대 42% 환자에서 보고되었다. 가장 흔한 국소 피하 반응은 주사 부위 홍반(26%), 주사 부위 통증(16%), 주사 부위 부기(5%) 이었다. 임상시험 SABRINA에서 3 등급 국소 피하 반응(주사 부위 발진) 1명 및 임상시험 SAWYER에서 3등급 국소 피하 반응(주사 부위 홍반, 주사 부위 통증, 주사 부위 부기) 2명 외에 피하투여 후 보고된 모든 이상반응은 경미하거나 중등도였다. 이 약 투여군에서 모든 등급의 국소 피하 반응은 피하투여 첫 주기(2 주기)에 가장 흔했고, 두 번째 주기에 그 다음으로 흔했으며, 후속 주기에는 발생률이 감소하였다.

이 약 투여 시 보고된 이상반응
3개의 임상시험에서 이 약 투여와 관련된 급성 반응의 위험성이 평가되었다
임상시험 SparkThera(BP22333)에서 중증의 주입 관련 반응은 보고되지 않았다.
임상시험 SABRINA(BO22334)에서 중증의 주입 관련 반응(3등급 이상)은 이 약 투여 후 2명의 환자(2%)에서 보고되었다. 3등급 주사 부위 발진 및 구강건조이었다.
임상시험 SAWYER(BO25341)에서 중증의 주입 관련 반응(3등급 이상)은 이 약 투여 후 4명의 환자(5%)에서 보고되었으며, 4등급 혈소판 감소증, 3등급 불안, 주사 부위 홍반 및 두드러기 이었다.

맙테라 정맥제제 투여 시 보고된 이상반응
○ 림프종 및 만성 림프구성 백혈병
비호지킨 림프종 및 만성 림프구성 백혈병에 대한 맙테라 정맥제제의 전체 안전성 양상은 임상시험 및 시판 후 조사를 근거로 한다. 이 환자들은 주로 맙테라 단독요법(유도요법 또는 유도 후 유지요법) 또는 화학요법과 병용하여 치료를 받았다.
맙테라를 투여한 환자에서 가장 빈번하게 발생된 이상반응은 주입관련반응으로 대부분이 초회 주입 중 발생하였다. 주입관련증상의 발생률은 이후 주입 시 훨씬 감소했으며 맙테라의 8회 투여 후 1% 미만이었다.
감염(주로 세균 및 바이러스)은 비호지킨 림프종 환자에 대한 임상시험 중 약 30～55% 및 만성 림프구성 백혈병 환자에 대한 임상시험 중 약 30～50%의 환자에서 발생했다.
가장 빈번하게 발생된 중대한 이상반응은 다음과 같다.
주입관련반응(사이토카인 분비 증후군, 종양용해 증후군)
감염
심혈관계 이상반응
보고된 기타 중대한 이상반응으로는 B형 간염 재활성화 및 PML이 있었다. 맙테라 단독 또는 화학요법과 병용투여 시 보고된 이상반응의 발생빈도가 다음 표에 요약되어 있다. 발생빈도별 그룹 내에서 이상반응은 중대한 순서대로 나열되었다. 발생빈도는 매우 흔함(≥ 1/10), 흔함(≥ 1/100 ～ < 1/10), 흔하지 않음(≥ 1/1,000 ～ < 1/100), 드묾(≥ 1/10,000 ～ < 1/1,000), 매우 드묾(< 1/10,000)으로 정의되었다. 시판 후 조사에서만 보고되었거나 그 빈도가 불명확한 경우에는 '빈도불명'항에 포함되었다.

표 1. 맙테라 정맥제제를 단독요법/유지요법 또는 화학요법과 병용한 비호지킨성 림프종 및 만성 림프구성 백혈병 환자에서 임상시험 및 시판 후 조사 중 보고된 이상반응

	매우 흔함	흔함	흔하지 않음	드묾	매우 드묾	빈도불명[8]
감염	세균 감염, 바이러스 감염, +기관지염	패혈증, +폐렴, +발열성감염, +대상포진, +호흡기감염, 진균감염, 미지의 원인에 의한 감염 +급성 기관지염, +부비강염, B형 간염[1]		중대한 바이러스 감염[2]		
혈액 및 림프계	호중구감소증, 백혈구감소증, +발열성 호중구감소증, +혈소판감소증	빈혈, +범혈구감소증 +과립구감소증	응고장애, 재생불량성 빈혈, 용혈성 빈혈, 림프절병증		일시적인 혈청 IgM치 상승[3]	지연형 호중구감소증[3]
면역계	주입관련반응[4], 혈관부종	과민반응		아나필락시스	종양용해증후군, 사이토카인 분비 증후군[4], 혈청병	주입관련 급성 가역성 혈소판감소증[4]
대사 및 영양		고혈당증, 체중감소, 말초부종, 안면부종, LDH 증가, 저칼슘혈증				
정신계			우울증, 신경과민			
신경계		감각이상, 감각저하, 초조, 불면, 혈관확장, 현기증, 불안	미각이상		말초신경병증, 안면신경마비[5]	뇌신경병증, 기타 감각 상실[5]
눈		유루장애, 결막염			중증 시력 상실[5]	
귀 및 미로		이명, 귀의 통증				청력 상실[5]
심장		+심근경색[4,6], 부정맥, +심방세동, 빈맥, +심장 장애	+좌심실부전, +심실위빈맥, +심실빈맥, +협심증, +심근허혈, 서맥	중증 심장 질환[4,6]	심부전[4,6]	
혈관		고혈압, 기립성저혈압, 저혈압			혈관염(주로 피부), 백혈구파괴 혈관염	
호흡기, 흉부 및 종격		기관지연축[4], 호흡기 질환, 흉통, 호흡곤란, 기침 증가, 비염	천식, 폐쇄세기관지염, 폐장애, 저산소증	간질성 폐렴[7]	호흡부전[4]	폐침윤

위장관계	오심	구토, 설사, 복통, 연하곤란, 구내염, 변비, 소화불량, 식욕부진, 후두 자극	복부비대		위장관천공[7]	
피부 및 피하조직	소양증, 발진, [+]탈모	두드러기, 발한, 야간발한, [+]피부장애			중증 수포성 피부반응, 중독성 표피 괴사[7]	
근골격계, 결합조직, 뼈		긴장항진, 근육통, 관절통, 요통, 경부통, 통증				
신장 및 비뇨기계					신부전[4]	
전신 및 주입부위상태	발열, 오한, 무력, 두통	종양통, 홍조, 권태, 감기 증후군, [+]피로, [+]떨림, [+]다기관부전[4]	주입부위 통증			
연구	IgG 수치 감소					

'+' 표시는 중증반응(NCI 일반 독성 기준 3 이상)만을 근거로 한 것이며 이외에는 모든 등급의 이상반응 발생률을 나타낸 것이다(경증에서 중증). 각 시험에서 가장 높은 발생률이 보고되었다.

1 재활성화 및 일차 감염 포함 : 재발성/불응성 만성 림프구성 백혈병 환자에 대한 R-FC요법에서의 빈도
2 감염 참조
3 혈액학적 이상반응 참조
4 주입관련반응 참조. 드물게 치명적 사례가 보고됨
5 뇌신경병증의 징후 및 증상이 맙테라 치료 종료 후 수개월까지 발생됨
6 이전에 심장질환이 있었거나 심장독성 화학요법을 받았던 환자에서 주로 발생되었으며 대부분이 주입관련반응과 연관되어 있었음
7 치명적인 사례 포함
8 빈도불명(이용가능한 자료로부터 추정불가)

임상시험 중 맙테라 투여군에서 대조군과 비슷하거나 더 낮은 비율로 보고된 이상반응으로는 혈액독성, 호중구감소성 감염, 요로감염, 감각 장애, 발열이 있다.

1) 주입관련반응

맙테라 정맥제제와 관련한 임상시험에서 주입관련반응의 증상 및 징후가 50% 이상의 환자에서 보고되었으며 주로 초회 주입 후 1~2시간 내에 나타났다. 이 증상은 주로 발열, 오한 및 경직이었다. 이외에 홍조, 혈관부종, 기관지경축, 구토, 오심, 두드러기/발진, 피로, 두통, 인후자극, 비염, 소양증, 통증, 빈맥, 고혈압, 저혈압, 호흡곤란, 소화불량, 무력, 종양용해증후군 양상을 포함한다. 중증 주입관련반응(기관지경축, 저혈압)이 최대 12%의 환자에서 나타났다. 일부의 환자에서 심근경색, 심방세동, 폐부종, 급성 가역성 혈소판 감소증이 보고되었다. 협심증, 울혈성 심부전 또는 중증 심장 반응(심부전, 심근경색, 심방세동)과 같은 기존의 심장 상태 악화, 폐부종, 다기관부전, 종양용해증후군, 사이토카인 분비 증후군, 신부전, 호흡부전이 낮은 빈도 또는 빈도 불명으로 보고되었다. 주입관련반응의 발생률은 이후 주입 시 점차 감소되었으며 맙테라의 8차 주입 시 1% 미만이었다.

2) 감염

맙테라는 환자의 70~80%에서 B세포 고갈을 유발하지만 소수의 환자에서만 혈청 면역글로불린의 감소를 초래하였다. 대상포진, 국소성 칸디다 감염증이 맙테라 투여군에서 더 높은 발생률을 나타내었다. 맙테라 단독 요법 시 중증 감염이 약 4%의 환자에서 보고되었다. 2년간 맙테라 유지요법 시 3~4등급 감염을 포함한 총 감염이 대조군에 비해 더 빈번하게 발생하였다. 2년 치료기간 중 감염으로 축적된 독성은 없었다. 일부 치명적인 새로운, 재활성화된 또는 악화된 중대한 바이러스 감염이 이 약맙테라 투여 시 보고되었다. 대부분의 환자가 화학요법과 병용하였거나 조혈모세포 이식의 한 부분으로 맙테라를 투여 받았다. 이러한 중대한 바이러스 감염에는 헤르페스 바이러스(사이토메갈로바이러스, 수두대상포진 바이러스, 단순헤르페스 바이러스), JC 바이러스(PML), C형 간염 바이러스에 의한 것이 있다. 임상시험에서 질병 진행 및 재치료 이후 치명적인 PML이 보고된 경우가 있었다. B형 간염의 재활성화가 보고되었으며 대부분이 맙테라와 세포독성 화학요법을 병용한 환자에서 발생했다. 재발성/불응성 만성림프구성 백혈병 환자에서 3~4등급 B형 간염(재활성화 및 일차 감염)의 발생률은 R-FC군에서 2%, FC군에서 0%였다. 기존에 카포시 육종이 있는 환자에서 맙테라 투여 시 카포시 육종의 진행이 발생하였다. 이는 허가받지 않은 적응증에 사용 시 발생된 것으로 대부분의 환자가 HIV 양성이었다.

3) 혈액학적 이상반응

4주간 맙테라 단독요법 임상시험 중 소수의 환자에서 혈액학적 이상이 나타났으나 대개 경증이었고 가역적이었다. 중증(3~4등급) 호중구감소증은 4.2%, 빈혈은 1.1%, 혈소판감소증은 1.7%의 환자에서 보고되었다. 2년간 맙테라 유지요법 중 백혈구감소증(5% vs 2%, 3~4등급), 호중구감소증(10% vs 4%, 3~4등급)이 대조군과 비교하여 더 높은 비율로 보고되었다. 혈소판감소증의 발생률은 낮았으며(< 1%, 3~4등급) 두 치료군간 차이가 없었다. 맙테라를 화학요법과 병용투여한 시험에서 치료 코스 중 3~4등급 백혈구감소증(R-CHOP 88% vs CHOP 79%, R-FC 23% vs FC 12%), 호중구감소증(R-CVP 24% vs CVP 14%; R-CHOP 97% vs CHOP 88%, 이전에 치료받은 적이 없는 만성림프구성 백혈병 환자의 경우 R-FC 30% vs. FC 19%), 범혈구감소증(이전에 치료받은 적이 없는 만성림프구성 백혈병 환자의 경우 R-FC 3% vs. FC 1%)은 화학요법만 투여 받은 군과 비교 시 일반적으로 더 높은 빈도로 보고되었다. 맙테라와 화학요법 병용 시 호중구감소증 발생률이 높았으나 화학요법만 투여 받은 군과 비교 시 높은 감염 발생률과는 관련이 없었으며 맙테라와 화학요법을 병용한 투여군에서 호중구 감소증이 지속되지는 않았다. 이전에 치료받은 적이 없는 재발성/불응성 만성림프구성 백혈병 환자를 대상으로 한 시험 결과, 맙테라와 FC 병용 투여군 (R-FC) 일부 환자에서 지연형 또는 투여 후 늦게 발병하는 호중구 감소증이 보고 되었다. 빈혈의 발생률에는 차이가 없었다. 만성림프구성 백혈병에 대한 1차 요법 임상시험에서 Binet stage C인 환자는 FC군과 비교했을 때 R-FC군에서 이상반응 발생률이 더 높았다(R-FC 83% vs FC 71%). 재발성/불응성 만성림프구성 백혈병 환자를 대상으로 한 시험에서 3~4등급 혈소판 감소증이 R-FC군의 11%, FC군의 9% 환자에서 보고되었다. 일부 환자에서 맙테라 마지막 주입 후 4주 이상이 지나서 지연형 호중구감소증이 보고되었다.

발덴스트롬 마크로글로불린혈증 환자에 대한 임상시험에서 치료 시작 후 혈청 IgM 치가 일시적으로 상승하였으며 고점도 및 관련 증상을 수반할 수 있다. 일시적인 IgM 상승은 보통 4개월 이내에 적어도 치료 전 수치로 회복되었다.

4) 심혈관계 이상반응

맙테라 단독요법 임상시험에서 심혈관계 반응은 치료 기간 중 18.8%에서 보고되었으며 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 저혈압 및 고혈압이었다. 맙테라 주입 중 3~4등급의 부정맥(심실성 및 심실상성 빈맥 포함) 및 협심증이 보고되었다. 유지요법 중 3~4등급 심장 이상반응의 발생률은 맙테라 투여군 및 대조군에서 비슷했다. 심장이상반응은 대조군에서 1% 미만인 것에 비해 맙테라 투여군의 3% 환자에서 중대한 이상반응으로 보고되었다(심방세동, 심근경색, 좌심실 부전, 심근허혈).

맙테라와 화학요법의 병용투여를 평가하는 시험에서 주로 빈맥 및 심방 조동/세동과 같은 심실상 부정맥 위주인 3~4등급 심부정맥 발현율은 CHOP군(3명, 1.5%)에 비해 R-CHOP군(14명, 6.9%)에서 더 높았다. 여기서 부정맥은 모두 맙테라의 점적투여와 관련하여 발생하였거나 발열, 감염증, 급성 심근경색과 같은 질병소인 혹은 호흡기계 및 심혈관계 원 질환에 의한 것들이었다. 기타 심부전, 심근질환 및 관상동맥질환 등의 3~4등급 심장 질환 발생률은 R-CHOP군과 CHOP군 간에 차이가 없었다. CLL에 대한 시험에서 3~4등급의 심장 장애 총 발생률은 일차 요법 시험(R-FC 4%, FC 3%) 및 재발성/불응성 환자를 대상으로 한 시험(R-FC 4%, FC 4%) 모두에서 낮았다.

5) 호흡기계 반응

일부에서 치명적인 결과가 있었던 간질성 폐질환이 보고되었다.

6) 신경계 반응

치료기간 중 R-CHOP군 환자 4명(2%)이 1차 투약 주기 동안 혈전색전 혈관발작(뇌졸중)을 경험하였는데 모두 심혈관성 위험 인자를 지닌 환자들이었다. 기타 혈전색전증 발현율에 있어서는 치료군 간 차이가 없었다. 반면 CHOP군 환자 3명(1.5%)이 뇌혈관 이상반응을 나타내었는데 모두 추적기간 중 발생하였다. CLL에 대한 시험에서 3~4등급의 신경계 장애 총 발생률은 일차 요법 시험(R-FC 4%, FC 4%) 및 재발성/불응성 환자를 대상으로 한 시험(R-FC 3%, FC 3%) 모두에서 낮았다.

가역적 후두부 뇌병증 증후군(PRES)/가역적 후백질 뇌병증 증후군(RPLS)이 일부 환자에서 보고되었다. 징후 및 증상은 고혈압과 관련이 있거나 없는 경우에서 다음과 같은 시력장애, 두통, 발작 및 정신 상태의 변화를 포함하였다. PRES/RPLS의 진단은 뇌영상으로 확진한다. 질병, 고혈압, 면역억제치료 및/또는 화학요법 중에 있는 환자는 PRES/RPLS의 위험인자로 보고되었다.

7) 위장관계 반응

맙테라를 투여한 비호지킨 림프종 환자에서 위장관 천공이 발생하였으며 일부는 사망했다. 대부분의 경우 맙테라를 화학요법과 병용하여 투여하였다.

8) IgG 수치

재발성/불응성 여포형 림프종에서 맙테라 유지요법에 대한 임상시험에서 IgG 중앙값은 대조군 및 맙테라 투여군 모두에서 유도요법 후 정상 최저 한계치(lower limit of normal, LLN) 미만(< 7g/L)이었다. IgG 중앙값은 이 후 대조군에서 LLN 이상으로 증가되었으나 맙테라 치료군에서는 그대로 유지되었다. LLN 미만의 IgG 수치를 가진 환자의 비율은 맙테라 투여군에서 2년 치료기간에 걸쳐 약 60%였고 반면 대조군에서는 감소되었다(2년 후 36%).

9) 하위군

① 맙테라 단독요법

고령 환자(65세 이상) : 전체 이상반응 및 3~4등급 이상반응의 발생률은 고령 환자와 젊은 환자(65세 미만)에서 유사했다.

거대 종양(bulky disease) : 거대 종양 환자의 경우 비 거대 종양 환자에 비해 3~4등급 이상반응 발생률이 더 높았다(25.6% vs 15.4%). 전체 이상반응의 발생률은 두 군에서 유사했다.

재투여 : 맙테라의 재투여 시 전체 이상반응 및 3~4등급 이상반응이 나타난 환자의 비율은 최초 투여 시와 유사했다.

② 맙테라 병용요법

고령 환자(65세 이상) : 이전에 치료받지 않았거나 재발성/불응성인 만성 림프구성 백혈병에서 3~4등급 혈액 및 림프계 이상반응의 발생률은 젊은 환자(65세 미만)와 비교했을 때 고령 환자에서 더 높았다.

5. 일반적 주의

1) 모든 환자는 이 약을 투여하기 전에 맙테라 정맥투여제제의 전체용량을 투여해야 한다. 맙테라 점적정맥 전체용량을 모두 투여하지 못한 경우, 맙테라 점적정맥 전체용량을 모두 투여할 수 있을 때까지 후속 주기에 정맥투여를 지속한다. 따라서 이 약으로의 전환은 두 번째 또는 후속 주기에 가능하다.
2) 환자에게 처방된 제제(정맥 또는 피하제제) 및 함량이 맞는지 의약품 라벨을 확인하는 것이 중요하다. 이 약은 정맥투여용이 아니며, 피하주사를 통해서만 투여되어야 한다.
3) 생물학적제제 등의 추적 가능성을 향상시키기 위하여 투여된 제품의 제품명을 환자 파일에 명확히 기재해야 한다.
4) 적절한 심폐소생술 장비가 구비되어 있는 장소에서 숙련된 의료 전문가의 감독 하에 이 약을 투여하도록 한다. 호흡기계 증상이나 저혈압이 발생한 환자는 24시간 이상 관찰해야 한다.
5) 사이토카인 분비 증후군이 발생하는지를 면밀히 관찰해야 하며 중증 반응의 징후, 특히 중증의 호흡곤란, 기관지경축 또는 저산소증이 나타난 환자의 경우 점적주사를 일시 중단해야 한다. 이러한 환자에 대해서는 종양용해증후군의 징후가 있는지를 적절한 임상병리검사를 통해 확인하여야 하며 폐기능부전이나 폐부위로의 종양침윤이 있었던 환자는 흉부 X선 촬영을 실시하여야 한다. 모든 증상이 완전 소실되고 임상병리검사치들이 정상으로 회복되기까지는 맙테라의 투여를 재개해서는 안 된다. 다시 점적주사를 시작할 때는 종전의 투여속도의 1/2 이하로 재개할 수 있다. 동일한 중증 이상반응이 두 번째 발생한 경우에는 투약중단을 고려해야 한다.
6) 맙테라 단독요법 시 정기적으로 혈소판수를 포함한 전혈구수를 측정하는 것을 고려해야 한다. 이 약을 CHOP 또는 CVP 화학요법과 병용할 경우 통상적인 의료 지침에 따라 정기적으로 전혈구수를 측정해야 한다.
7) 맙테라 투여 중 발생하는 알레르기 반응에 대해 즉각 사용할 수 있도록 과민반응 처치용 약물(아드레날린, 항히스타민제, 코르티코스테로이드)이 구비되어 있어야 한다.
8) 맙테라가 운전 및 기계조작에 영향을 미치는지의 여부는 알려져 있지 않으며, 현재까지 보고된 약리활성과 이상반응으로는 이런 영향이 우려되지는 않는다.
9) 맙테라를 비호지킨 림프종에 사용한 시판 후 조사에서 매우 드물게 PML이 보고 되었다. 대부분의 환자들은 맙테라를 화학요법과 병용하였거나 조혈모세포이식의 한 부분으로 투여받았다. 비호지킨 림프종을 치료하는 전문의는 신경계 증상을 보고하는 환자에 대한 감별진단

시 PML여부를 고려하여야 하며 임상적으로 필요시, 신경전문의의 진료도 고려하여야 한다.

10) 만성 림프구성 백혈병 환자에서 이전에 맙테라를 포함한 단클론항체 요법을 투여받은 적이 있거나 맙테라와 병용투여시 저항성인 환자의 안전성 및 유효성에 대한 자료는 제한적이다.

6. 상호작용

1) 맙테라의 약물상호작용과 관련한 자료는 제한적이다.
2) 만성 림프구성 백혈병 환자에서 맙테라의 병용투여는 플루다라빈 또는 사이클로포스파미드의 약물 동태에 영향을 미치지 않았으며 플루다라빈 및 사이클로포스파미드도 맙테라의 약물 동태에 영향을 미치지 않았다.
3) 사람 항설치동물 항체(HAMA) 또는 사람 항키메릭 항체(HACA)를 지닌 환자들에서는 기타 진단용이나 치료용 단클론항체 투여시 알레르기 반응 내지 과민반응이 발생할 수 있다.
4) 예방접종

① 비호지킨 림프종

맙테라 투여 후 생바이러스백신 투여에 대한 안전성은 연구된 바 없으므로 생바이러스백신에 의한 예방접종은 권장되지 않는다.

맙테라를 투여 받는 환자에게 생백신이 아닌 백신을 접종할 수 있으나, 생백신이 아닌 백신에 대한 반응률이 감소될 수 있다.

맙테라를 단독으로 투여 받은 재발성 저등급 비호지킨 림프종 환자는 맙테라를 투여 받지 않은 건강한 사람과 비교하여 파상풍 면역 항원(16% vs 81%), Keyhole Limpet Haemocyanin(KLH) 신생항원(4% vs 69%, 2배 초과 증가된 항체가로 평가)에 대해 더 낮은 반응률을 나타내었다. 항원 패널(폐렴구균, 인플루엔자 A, 유행성이하선염, 풍진, 수두)에 대한 치료 전 평균 항체가는 맙테라 투여 후 최소 6개월간 지속되었다.

5) 이 약과 폴리프로필렌 또는 폴리카보네이트 재질의 주사기나 스테인레스강 재질의 transfer 및 주사침, 폴리에틸렌 Luer cone 마개와의 부적합성은 관찰되지 않았다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 면역글로불린 IgG는 태반관문을 통과하는 것으로 알려져 있다.

맙테라를 투여 받은 모체에서 태어난 신생아에 대한 B세포 수치는 임상시험에서 연구된 바 없다. 임부에 대한 적절하고 잘 비교된 시험으로부터 얻은 자료는 없으나 임신 중 맙테라를 투여 받은 모체에서 태어난 유아 일부에서 일시적인 B 세포 고갈 및 림프구감소증이 보고되었다. 그러므로 유익성이 위험성을 상회하지 않는 한 이 약을 임부에게 투여해서는 안 된다.

B세포 고갈 환자에서 맙테라의 잔류기간이 길기 때문에 가임여성은 맙테라 투여기간 및 투여종료 후 12개월까지 적절한 피임법을 강구하여야 한다.

Cynomolgus 원숭이에 대해 실시한 발생독성시험에서 자궁내 배자독성은 나타나지 않았다. 맙테라를 투여한 원숭이 모체로부터 태어난 자손에서 출생 후 B 세포 고갈이 보고되었다.

2) 맙테라가 사람의 모유 중으로 이행되는지의 여부는 알려진 바 없다. 단, 모체의 IgG가 모유 중으로 유입되며 원숭이의 모유에서 리툭시맙이 검출되었으므로 맙테라를 투여 받고 있거나 맙테라로 치료받은 후 12개월 동안 수유해서는 안 된다.
3) 동물연구에서 생식기관에 대한 리툭시맙 또는 재조합 인간 히알루로니다제(rHuPH20)의 유해한 영향은 발견되지 않았다.

8. 소아에 대한 사용

소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 맙테라를 투여한 소아 환자에서 저감마글로불린혈증이 관찰되었으며, 일부는 중증이었고 장기적인 면역글로불린 대체요법이 요구될 수 있다. 소아 환자에서 장기적인 B세포 고갈의 결과는 알려지지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

맙테라를 단독요법으로 투여한 임상시험에 등록된 환자 331명 중 24%가 65세에서 75세였으며 5%는 75세 이상이었다. 반응률은 65세 미만보다 65세 이상에서 더 높았으나(각 44%와 52%) 카플란-마이어로 평가한 결과 반응의 기간은 젊은 사람에서 보다 고령자에서 더 짧았다 (각 11.4개월과 10.1개월). 그러나 이 차이는 유의하지 않다. 빈도, 중증 정도 및 이상반응의 타입은 두 군간 유사하였다.

10. 과량투여

사람을 대상으로 한 임상시험에서 허가된 맙테라 정맥제제 용량을 초과하여 투여한 경험은 제한적이며, 현재까지 만성 림프구성 백혈병 환자에서 5g을 정맥투여한 것이 가장 고용량이었다. 어떠한 추가적인 안전성 신호는 확인되지 않았다. 과량 투여한 경우 즉시 주입을 중단해야 하고 주의 깊게 모니터링 해야 한다.

임상시험 SABRINA(BO22334)에서 3명의 환자에게 우발적으로 이 약을 최대 2780mg까지 정맥으로 투여하였으나 부작용은 없었다.

시판후 조사에서, 맙테라 과량 투여는 5건이 보고되었다. 3건은 이상반응이 보고되지 않았다. 2건에서 보고된 이상반응은 이 약 1.8g 투여 환자에서 감기유사증상, 이 약 2g 투여 환자에서 치명적인 호흡기능상실이었다.

B 세포가 고갈된 환자의 경우 정기적인 혈구수 모니터링이 필요하며 감염 위험의 증가를 고려해야 한다.

11. 적용상의 주의

1) 이 약은 무균, 무보존제, 비발열성의 단회투여용 주사 바이알로 제공된다.

주사기 및 기타 날카로운 의료용 물품의 사용 및 폐기 시 다음 사항을 엄격히 준수해야 한다.

• 주사침이나 주사기는 절대 재사용하지 않는다.

• 사용된 모든 주사침 및 주사기는 Sharps container(뚫림 방지용 일회용 용기)에 넣는다.

2) 미사용 제품이나 폐기물은 국내 규정에 따라 폐기해야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의

1) 바이알은 2~8℃에서 보관한다.

2) 빛으로 부터 보호하기 위해 투여 전까지 외부포장 그대로 보관한다.

3) 이 약은 바이알에서 주사기로 옮겨진 후 2~8℃에서 48시간 동안 및 이후 30℃, 확산주광(diffuse daylight) 하에서 8시간 동안 물리 화학적으로 안정하다. 미생물학적인 측면을 고려하여 이 약은 즉시 사용해야 한다. 즉시 사용하지 않을 경우, 통제되고 검증된 무균 조건하에서 조제해야 한다. 사용 전 대기시간 및 보관조건에 대한 책임은 사용자에게 있다.

(붙임 2) 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록(생물학적제제, 유전자재조합의약품, 한약(생약)제제, 의약외품)>

○ 관련규정

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 (식품의약품안전청고시 제2015-26호, 2015.5.1) 제6조 [별표 1] II. 자료제출의약품 2) 당해품목 허가변경 1. 새로운 효능·효과

자료번호 / 구분	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)														
자료범위	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	△	X	○	X	○	○
제출여부	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	×	○	×	○	X
면제사유	동일 작용기전의 효능효과 추가 건으로서 추가 비임상 시험 자료 불필요																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료(기타 WHO 가이드라인 및 공정서 수재내용 등의 자료 등)

<안전성 유효성 검토 요약(생물학적제제, 유전자재조합의약품, 한약(생약)제제, 의약외품)>

[심사자 종합 검토의견]

• 맙테라 피하주사는 맙테라 정맥주사와 비교약동학 시험 결과 노출도의 비열등성을 나타내었으므로 정맥주사 제제의 적응증인 만성 림프구성 백혈병 적응증 추가는 타당함

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

• 정맥투여 제제인 '맙테라피하주사1400밀리그램(리툭시맙)(유전자재조합)'이 기허가 되어있으며 '맙테라피하주사1600밀리그램'을 추가하고자 함

→ 이에 따라 제품명에서 '1400밀리그램'을 삭제하고 '맙테라피하주사(리툭시맙)(유전자재조합)'으로 변경 신청

• 맙테라피하주사1600밀리그램과 관련하여 '만성 림프구성 백혈병' 효능효과를 추가, 용법용량, 사용상의 주의사항 갱신 등

1.2. 약리작용기전

• 리툭시맙 : CD20에 결합하여 ADCC, CDC, 세포사 유도 작용을 나타내어 CD20을 발현하는 B림프구를 제거함

• rHuPH20 : 국소에서 히알루로난을 분해하여 약물의 침투를 증진

2. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

• 임상시험성적자료 : 총 1건(1상 1건)

- 만성 림프구성 백혈병 환자 대상 1상 시험

연번	단계	시험번호	디자인	대상질환	피험자수 (N)	용법용량	결과
1	1b상	BO25341	무작위배정, 공개, 병행 투여, 다기관 시험	이전에 치료받지 않은 만성 림프구성 백혈병 환자	1단계 : 64명 2단계 : 176명	SC : 1600mg IV : 1주기 375mg/m2, 2 ~ 5 주 기 500mg/m2	피하투여 제형이 정맥주사 제형과 비교하여 Ctrough(SC) / Ctrough(IV) 의 90% CI가 1.53[90%CI; 1.27, 1.85]로서 비열등함하지 않음을 확인(비열등성 마진 0.8)

6.1.2. 검토의견

• 피하주사 1600mg 투여시 노출도는 정맥주사 500mg/m2 투여와 비교시 비열등함을 입증하였으므로 정맥주사 제제의 만성 림프구성 백혈병 적응증 외삽이 가능함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• EMA(유럽) positive opinion(2016.4.1.)