의약품을 사용하기 전에 첨부문서를 주의깊게 읽고, 첨부문서를 의약품과 함께 보관하여 주십시오.

개정년월일 2017.10.05

보테벨® 주 3.5mg
(보르테조밉 삼합체) 정맥 및 피하 주사용

전문의약품
품목기준코드 201600453

[원료약품의 분량 1 바이알 중]

보르테조밉 삼합체(별규) ··········· 3.3mg
(보르테조밉으로서 3.5mg)
만니톨(USP) ··········· 35mg

[성상] : 흰색 또는 거의 흰색의 가루가 투명한 바이알에 들어있는 쓸 때 녹여쓰는 주사제

[효능효과]
1. 다발 골수종
 1) 조혈모세포이식이 적합하지 않고, 이전 치료경험이 없는 다발 골수종 환자에 대한 멜파란 및 프레드니솔론과 병용요법
 2) 조혈모세포이식이 적합하고, 이전 치료경험이 없는 다발 골수종 환자에 대한 덱사메타손 또는 덱사메타손 및 탈리도마이드 병용의 유도요법
 3) 한 가지 이상의 치료를 받은 다발 골수종 환자
2. 외투세포림프종(Mantle Cell Lymphoma)
 1) 조혈모세포이식이 적합하지 않고, 이전 치료경험이 없는 외투세포림프종
 2) 한 가지 이상의 치료를 받은 외투세포림프종

[용법용량]
이 약은 반드시 정맥 또는 피하로만 투여되어야 한다. 척수강내로의 투여는 사망을 초래하였다.

1. 조혈모세포이식이 적합하지 않고, 이전 치료경험이 없는 다발 골수종 환자에 대한 멜파란 및 프레드니솔론과 병용요법

이 약의 권장 용량은 표 1과 같은 경구 멜파란 및 경구 프레드니솔론과 병용요법으로, 총 6주를 1 치료주기로 하여 9주기 동안 투여한다. 이 약은 1-4주기에는 주 2회(1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 및 32일째), 5-9주기에는 주 1회(1, 8, 22 및 29일째) 투여한다. 이 약의 투여 간격은 적어도 72시간 이상이 되도록 한다. 멜파란 및 프레드니솔론은 경구로 이 약의 매 치료주기의 첫째 주 1, 2, 3, 4일에 투여한다.

표 1. 이전 치료 경험이 없는 다발 골수종 환자에서의 멜파란 및 프레드니솔론 병용 투여 계획

이 약 주 2회 투여 (1-4주기)												
주	1				2		3	4		5		6
보르테조밉 (1.3mg/m^2)	1일	–	–	4일	8일	11일	휴약기	22일	25일	29일	32일	휴약기
멜파란(9mg/m^2) 프레드니솔론 (60mg/m^2)	1일	2일	3일	4일	–	–	휴약기	–	–	–	–	휴약기
이 약 주 1회 투여 (5-9주기)												
주	1				2		3	4		5		6
보르테조밉 (1.3mg/m^2)	1일	–	–	–	8일		휴약기	22일		29일		휴약기
멜파란(9mg/m^2) 프레드니솔론 (60mg/m^2)	1일	2일	3일	4일	–		휴약기	–		–		휴약기

멜파란 및 프레드니솔론 병용요법의 용량조절과 투여 재개
새로운 주기를 시작하기 전 환자는 다음 조건을 만족해야 한다 :
–혈소판 수가 70 x 10^9/L 이상이어야 하고, ANC(Absolute neutrophil count: 절대호중구수)는 1.0 x 10^9/L 이상이어야 한다.
–비혈액학적 독성은 grade 1 또는 베이스라인 수준으로 회복되어야 한다.

표 2. 보르테조밉, 멜파란, 프레드니솔론 병용 요법 동안의 용량 조절

독성	용법·용량 조절
주기 중 관찰된 혈액학적 독성: • 이전 주기에서 Grade 4 호중구감소증, 혈소판감소증 또는 출혈을 동반한 혈소판감소증의 회복이 지연된 경우	다음 주기에서 멜파란의 25% 감량을 고려
• 이 약 투약일(1일째는 제외)에 혈소판 수가 30 x 10^9/L 이하이거나 ANC가 0.75 x 10^9/L 이하인 경우	이 약 투여를 보류
• 주기 중 이 약의 투약이 여러 차례 보류되는 경우 (주 2회 투여 일정에서 3회 이상 보류되거나 주 1회 투여 일정에서 2회 이상 보류되는 경우)	이 약을 1 용량 수준 감량 (1.3 mg/m^2 에서 1 mg/m^2 또는 1 mg/m^2 에서 0.7 mg/m^2 으로 감량)
Grade 3 이상의 비혈액학적 독성	독성 증상이 grade 1이나 베이스라인 수준으로 회복될 때까지 이 약 투여를 보류하고, 이후 이 약을 1 용량 수준으로 감량하여 투여 재개 (1.3 mg/m^2 에서 1 mg/m^2 또는 1 mg/m^2 에서 0.7 mg/m^2 으로 감량) 이 약과 관련된 신경병성 통증 및/또는 말초 신경병증이 있는 경우는 표 4에 제시된 것처럼 이 약의 용량을 유지 및 또는 조절

* 멜파란과 프레드니솔론에 관한 용법용량 조절은 해당 제품의 허가사항을 참고한다.

2. 조혈모세포이식이 적합하고, 이전 치료경험이 없는 다발 골수종 환자에 대한 덱사메타손 또는 덱사메타손 및 탈리도마이드 병용의 유도요법

1) 이 약과 덱사메타손의 병용
이 약의 권장용량은 체표면적 당 1.3 mg/m^2 를 2주 동안 주 2회(1, 4, 8, 11일) 투여하고, 다음 10일간(12-21일) 휴약하는 것으로 총 3주를 1치료주기로 하여 4주기까지 투여한다. 이 약의 투여 간격은 적어도 72시간 이상이 되도록 한다. 덱사메타손은 40 mg을 경구로 이 약 치료주기의 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11일에 투여한다.

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

표 3. 조혈모세포이식이 적합하고, 이전 치료경험이 없는 다발 골수종 환자에 대한 덱사메타손 또는 덱사메타손 및 탈리도마이드의 병용 투여 계획

		1-4주기			
보르테조밉 + 덱사메타손	주	1	2	3	
	보르테조밉 (1.3 mg/m^2)	1, 4일	8, 11일	휴약기	
	덱사메타손 40mg	1, 2, 3, 4 일	8, 9, 10, 11일	–	
		1주기			
보르테조밉 + 덱사메타손 + 탈리도마이드	주	1	2	3	4
	보르테조밉 (1.3 mg/m^2)	1, 4일	8, 11일	휴약기	휴약기
	탈리도마이드 50mg	매일	매일	–	–
	탈리도마이드 100mg	–	–	매일	매일
	덱사메타손 40mg	1, 2, 3, 4일	8, 9, 10, 11일	–	–
		2-4주기[b]			
	보르테조밉 (1.3 mg/m^2)	1, 4일	8, 11일	휴약기	휴약기
	탈리도마이드 200mg[a]	매일	매일	매일	매일
	덱사메타손 40mg	1, 2, 3, 4일	8, 9, 10, 11일	–	–

[a] 탈리도마이드 용량은 50 mg에 내약성이 있는 경우에만 1주기의 3주부터 100 mg까지 증량한다. 마찬가지로 100 mg에 내약성이 있는 경우에만 2주기부터 200 mg으로 증량한다.
[b] 4주기 이후에 최소한 부분반응을 보이는 환자에게는 6주기까지 시행한다.

3) 이식이 가능한 환자에서의 용량조절
신경병증에 대한 이 약의 용량조절은 표 4를 참고한다. 또한 이 약과 다른 화학요법제의 병용시 독성이 발생할 경우 제품설명서의 권장사항에 따라 적절한 용량 감소가 고려되어야 한다.

3. 한 가지 이상의 치료를 받은 다발 골수종 및 한 가지 이상의 치료를 받은 외투세포림프종(Mantle Cell Lymphoma)

1) 이 약의 권장 용량은 1회 1.3 mg/m^{2}를 2주 동안 주 2회(1, 4, 8, 11일)투여하고, 10일간(12-21일) 휴약하는 것으로 총 3주가 1 치료주기가 된다. 재발한 다발 골수종의 경우, 8주기 투여 이후에는 표준 스케줄로 투여하거나 또는 4주 동안 주 1회 (1, 8, 15, 22일) 투여하고 13일간 휴약 (23-35일)하는 스케줄로 유지할 수 있다. 이 약의 투여 간격은 적어도 72시간 이상이 되도록 한다.
2) 이전에 이 약으로 치료하여 반응을 보였던 다발 골수종 환자에서 이 약으로의 재치료를 고려할 수 있다. 이전에 이 약의 단독 혹은 병용요법으로 치료시 반응이 있었고 이전 이 약의 치료 이후 최소 6개월 이후 재발한 다발 골수종 환자에서의 재치료는 이전의 내약용량으로 시작하여야 하며 최대 8주기 동안 3주를 1주기로 하여 주 2회(1, 4, 8, 11일) 투여한다. 이 약의 치료에서 반응을 보였던 환자(완전 또는 부분 관해)가 재치료에 적합하다. 이 약의 치료에서 불응하였던 환자는 부적합하다. 이 약의 투여 간격은 적어도 72시간 이상이 되도록 한다.

용량조절과 투여 재개
신경병증을 제외한 Grade 3 이상의 비혈액학적 독성 또는 Grade 4의 혈액학적 독성이 나타난 경우 이 약의 투여를 보류하여야 한다. 일단 독성 증상이 해결되면, 이 약의 용량을 25% 감량하여(1.3 mg/m^{2}은 1.0 mg/m^2 으로, 1.0 mg/m^2 은 0.7 mg/m^{2}으로 감량) 재투여 할 수 있다.
만약 독성이 해결되지 않거나 최저 용량에서 재발하는 경우, 치료의 유익성이 위험성을 명백히 상회하지 않는 한 이 약의 중단을 고려해야 한다.

신경병성 통증 그리고/또는 말초 신경병증
보르테조밉 관련 신경병성 통증 그리고/또는 말초 신경병증을 경험한 환자는 표 4에 따라 적절히 관리되어야 한다. 심각한 자율신경계 신경병적인 결과로 인해 치료를 방해받거나 중단되었음이 보고되었다. 기저 중증 신경병증이 있는 환자는 면밀한 위험성/유익성 평가를 한 후에 이 약으로 치료할 수 있다.

표 4. 이 약과 관련된 신경병증에 대한 권장* 용량 조절

신경병증의 중증도	용법·용량 조절
통증 또는 기능 소실 없는 Grade 1 (무증상; 깊은 힘줄반사 소실 또는 감각이상)	없음
통증이 있는 Grade 1 또는 Grade 2 (중등도의 증상; 제한적인 기능적 일상생활 능력**)	1.0 mg/m^2 으로 감량 또는 이 약의 투여계획을 주 1회 1.3 mg/m^2 으로 변경
통증이 있는 Grade 2 또는 Grade 3 (중증 증상 ; 일상생활 능력*** 장애)	독성 증상이 해결될 때까지 투여 보류. 독성이 해결되면 0.7 mg/m^2 으로 감량하여 투여 재개하고, 투여 계획을 주 1회로 변경
Grade 4 (생명을 위협하거나 긴급한 개입을 요함) 그리고/또는 중증의 자율 신경병증	투여 중단

* 다발 골수종 제 2상, 제 3상 임상시험의 용량 조절 및 시판 후 경험에 근거함. Grade는 NCI Common Toxicity Criteria CTCAE v 4.0.에 따름
** 기능적 일상생활 능력 : 식사 준비, 식료품 또는 의류 구매, 전화기 사용, 재정 관리 등;
*** 일상생활 능력 : 목욕, 착의 및 탈의, 스스로 먹음, 화장실 이용, 의약품 복용, 누워만 있지 않음 등;

4. 조혈모세포이식이 적합하지 않고 이전 치료경험이 없는 외투세포림프종(Mantle cell Lymphoma)

리툭시맙, 사이클로포스파마이드, 독소루비신 그리고 프레드니솔론과의 병용요법
이 약의 권장 용량은 1회 1.3 mg/m^{2}를 2주 동안 주 2회 (1, 4, 8, 11일) 투여하고, 10일간(12-21일) 휴약하는 것으로 총 3주가 1치료주기가 된다. 표 5와 같이 이 약을 투여하는 치료주기의 첫날, 이 약 투여 후, 리툭시맙, 사이클로포스파마이드, 독소루비신을 정맥주입하고, 프레드니솔론을 경구로 1, 2, 3, 4, 5일 째 투여한다. 6주기 투여하며, 6주기 투여 후 반응을 보이는 환자에게는 2주기를 추가로 투여하는 것이 권장된다. 이 약의 투여 간격은 적어도 72시간 이상이 되도록 한다.

표 5. 조혈모세포이식이 적합하지 않고 이전 치료경험이 없는 외투세포림프종의 투여계획

이 약 주 2회 투여 (3주 요법 6주기)			
주	1	2	3
보르테조밉(1.3 mg/m^2)	1, 4일	8, 11일	휴약기
리툭시맙(375 mg/m^2) 사이클로포스파마이드(750 mg/m^2) 독소루비신(50 mg/m^2)	1일	–	휴약기
프레드니솔론(100 mg/m^2)	1, 2, 3, 4, 5일	–	휴약기

조혈모세포이식이 적합하지 않고 이전 치료경험이 없는 외투세포림프종의 용량조절
1주기를 제외한 각 주기의 첫 투여날 이전에
· 혈소판 수가 100 x 10^9/L이상이고 절대호중구수(ANC)가 1.5 x 10^9/L이상이어야 한다.
· 헤모글로빈이 8 g/dL(≥4.96 mmol/L) 이상이어야 한다.
· 비혈액학적 독성이 1등급 혹은 베이스라인으로 회복되어야 한다.
이 약의 치료는 신경학적인 독성을 제외한 Grade 3 이상의 비혈액학적 혹은 혈액학적 독성이 나타날 경우 투여를 보류해야 한다. 용량조절은 표 6과 같다. 사용경험에 따라, 과립구조혈성장인자를 혈액학적 독성에 투여할 수 있다. 투여주기의 지연이 예상되는 경우 예방목적으로 과립구조혈성장인자를 투여하는 것이 적절하다.

표 6. 조혈모세포이식이 적합하지 않고 이전 치료경험이 없는 외투세포림프종 환자 치료 중의 용량조절

독성	용법용량 조절
혈액학적 독성 · Grade 3 이상의 호중구감소증, Grade 4의 호중구감소증이 7일 이상 지속될 경우, 혈소판 수가 10 x 10^9/L 미만일 경우	· 이 약의 치료는 환자의 상태가 절대호중구수가 0.75 x 10^9/L이상, 그리고 혈소판수가 25 x 10^9/L이상이 될 때까지 최대 2주까지 보류한다. · 만약, 이 약의 투여를 보류한 후에도 독성이 회복되지 않으면 투여를 중단한다. · 독성이 회복되었을 경우(절대호중구수가 0.75 x 10^9/L이상, 그리고 혈소판수가 25 x 10^9/L이상), 이 약의 용량을 25% 감량하여 투여한다. (1.3 mg/m^{2}부터 1 g/m^{2}으로 혹은 1 mg/m^{2}부터 0.7 mg/m^{2}으로).
1일째를 제외한 이 약 투여일에 혈소판수가 25 x 10^9/L미만 또는 절대호중구수가 0.75 x 10^9/L미만 인 경우	이 약의 투여는 보류되어야 한다.
Grade 3 이상의 비혈액학적 독성	이 약의 치료는 독성의 증상이 Grade 2 이하로 회복될 때까지 보류. 그리고 이 약의 용량을 25% 감량하여 투여를 재개한다.(1.3 mg/m^{2}부터 1mg/m^{2}으로, 또는 1.0 mg/m^{2}부터 0.7 mg/m^{2}으로 감량) 이 약과 관련된 신경병성 통증 및/또는 말초신경병증이 있는 경우는 표4에 제시한 것처럼 이 약의 용량을 보류 및/또는 조절한다.

* 리툭시맙, 사이클로포스파마이드, 독소루비신, 프레드니솔론의 용량 조절은 각 약물의 제품설명서를 참조한다.

간장애 환자
경증의 간장애 환자는 초회 투여 시 용량 조절이 필요하지 않으며, 권장용량에 따라 투여하여야 한다. 중등증 또는 중증의 간장애 환자는 이 약을 0.7 mg/m^{2}로 감량하여 1주기 동안 투여해야 하며, 이 후 환자의 내약성을 고려하여 1.0 mg/m^2 으로 증량하거나 0.5 mg/m^{2}으로 더 감량하여 투여한다(표 7 참조)(사용상의 주의사항 '3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 및 '7. 간장애 환자에 대한 투여' 항 참조).

표 7. 간장애 환자에 대한 이 약의 초회 투여 권장 용량 조절

	빌리루빈 수치	SGOT(AST)수치	초회투여용량 조절
경증	≤ 1.0x ULN	〉ULN	없음
	〉1.0x – 1.5x ULN	무관	없음
중등증	〉1.5x – 3x ULN	무관	1주기에 이 약의 용량을 0.7mg/m^{2}까지 감량한다. 이후 환자의 내약성을 고려하여 1.0mg/m^{2}까지 증량하거나, 0.5mg/m^{2}로 더 감량하여 투여한다.
중증	〉3x ULN	무관	

약어: SGOT=serum glutamic oxaloacetic transaminase; AST=aspartate aminotransferase; ULN=upper limit of the normal range(정상상한치)

투여 시 주의사항
이 약은 정맥 혹은 피하로 투여한다. 정맥으로 투여할 경우, 주사용 0.9% 염화나트륨액을 흘려보낸 말초정맥카테터 혹은 중심정맥카테터를 통해 3-5초간 볼루스로 정맥 투여 한다. 피하로 투여하는 경우, 조제액은 허벅지(오른쪽이나 왼쪽) 또는 복부(오른쪽이나 왼쪽)에 투여한다. 연속으로 투여하는 경우는 다른 부위를 이용한다. 피하투여에 따른 국소 주사투여부위 반응이 일어나는 경우, 더 낮은 농도(2.5mg/mL 대신 1.0mg/mL)로 희석하여 피하투여하거나, 정맥투여로 변경하여 투여할 수 있다.

정맥 및 피하투여 용액 조제 방법
각 바이알은 아래와 같이 투여경로 별 조제방법에 따라 0.9% 생리식염수만을 사용하여 조제한다.

	정맥 투여용	피하 투여용
1 바이알에 가하는 희석액의 양 (0.9% 생리식염수)	3.5 mL	1.4 mL
조제된 용액의 최종 농도(mg/mL)	1.0 mg/mL	2.5 mg/mL

처방된 투여경로 및 조제된 용액의 최종 농도를 표시하는 스티커가 각 바이알과 함께 제공된다. 이 스티커들은 이 약의 정확한 투여경로가 결정되면, 사용할 주사기와 해당 바이알에 즉시 부착되어야한다.
조제된 용액은 투명한 무색 용액이며, 투여 전에 육안으로 관찰해서 변색이나 이물 이 관찰된 경우에는 사용해서는 안 된다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고
1) 이 약은 항암제 사용경험이 풍부한 의사의 감독 하에 투여하여야 한다.
2) 임신 가능성이 있는 여성은 이 약 투여 중에는 임신을 피하여야 한다.
3) 의도하지 않은 이 약의 척수강내 투여로 인한 사망 사례가 있었다. 이 약는 오직 정맥 또는 피하로만 투여되어야하며 절대 척수강내로 투여되어서는 안된다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약 성분(보르테조밉, 붕소, 만니톨)에 대해 과민반응의 병력이 있는 환자
2) 급성 미만성 침윤성 폐질환 환자 및 심장막병 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 간장애 환자('용법 · 용량' 및 '7. 간장애 환자에 대한 투여' 항 참조)
2) 신장애 환자('8. 신장애 환자에 대한 투여' 항 참조)
3) 손발의 무감각, 통증 또는 타는 듯한 느낌 등의 증상이 있고/ 또는 말초 신경병증 증후가 있는 환자
4) 실신의 경험이 있는 환자
5) 저혈압과 관련성이 있는 약물을 투여받는 환자
6) 탈수 환자

4. 이상반응
1) 이전 치료경험이 없는 다발 골수종 환자에 대한 임상시험 결과
이전 치료경험이 없는 다발 골수종 환자를 대상으로 진행한 전향적인 제 3상 임상연구[MMY-3002(VISTA)]에서 멜파란(9mg/m^2) 및 프레드니솔론(60mg/m^2)과 병용하여 이 약(1.3mg/m^2)을 투여 받은 환자 340명에 대한 안전성 데이터는 다음 표 1과 같다.
이 약의 멜파란/프레드니솔론과의 병용 시의 안전성 프로파일은 이 약과 멜파란/프레드니솔론 각각의 알려진 안전성 프로파일과 유사하였다.

표 1. 이전 치료 경험이 없는 환자에서의 멜파란 및 프레드니솔론과 병용하여 이 약을 투약 후 발생한 가장 빈번하게 보고된 Grade 3 및 4 이상의 약물 관련 이상반응(보르테조밉, 멜파란 및 프레드니솔론 군에서 10% 이상 발현한 이상반응)

신체기관계	보르테조밉, 멜파란 및 프레드니솔론 (n=340) 총 n수 (%)	독성 Grade 3	n(%) ≥4	멜파란 및 프레드니솔론 (n=337) 총 n수 (%)	독성 Grade 3	n(%) ≥4
혈액 및 림프계 장애						
혈소판감소증	164 (48)	60 (18)	57 (17)	140 (42)	48 (14)	39 (12)
호중구감소증	160 (47)	101 (30)	33 (10)	143 (42)	77 (23)	42 (12)
빈혈	109 (32)	41 (12)	4 (1)	156 (46)	61 (18)	18 (5)
백혈구감소증	108 (32)	64 (19)	8 (2)	93 (28)	53 (16)	11 (3)
림프구감소증	78 (23)	46 (14)	17 (5)	51 (15)	26 (8)	7 (2)
위장관계 장애						
오심	134 (39)	10 (3)	0	70 (21)	1 (〈1)	0
설사	119 (35)	19 (6)	2 (1)	20 (6)	1 (〈1)	0
구토	87 (26)	13 (4)	0	41 (12)	2 (1)	0
변비	77 (23)	2 (1)	0	14 (4)	0	0
상복부 복통	34 (10)	1 (〈1)	0	20 (6)	0	0
신경계 장애						
말초신경병증	156 (46)	42 (12)	2 (1)	4 (1)	0	0
신경통	117 (34)	27 (8)	2 (1)	1 (〈1)	0	0
지각이상	42 (12)	6 (2)	0	4 (1)	0	0
전신 장애 및 투여 부위 상태						
피로	85 (25)	19 (6)	2 (1)	48 (14)	4 (1)	0
무력증	54 (16)	18 (5)	0	23 (7)	3 (1)	0
발열	53 (16)	4 (1)	0	19 (6)	1 (〈1)	1 (〈1)
감염 및 기생충 침입						
대상포진	39 (11)	11 (3)	0	9 (3)	4 (1)	0
대사 및 영양 장애						
식욕부진	64 (19)	6 (2)	0	19 (6)	0	0
피부 및 피하조직 장애						
발진	38 (11)	2 (1)	0	7 (2)	0	0
정신계 장애						
불면증	35 (10)	1 (〈1)	0	21 (6)	0	0

대상포진 바이러스 재활성화:
의사는 이 약으로 치료 중인 환자에게 항바이러스 예방요법의 사용을 고려해야 한다. 이전 치료경험이 없는 다발 골수종 환자에 대한 제 3상 임상연구에서 대상포진 바이러스 재활성화의 전반적인 발생빈도는 이 약, 멜파란 및 프레드니솔론 군(14%)이 멜파란 및 프레드니솔론 군(4%)보다 흔하게 발생했다. 이 약, 멜파란 및 프레드니솔론 군의 26% 환자는 항바이러스 예방법을 투여 받았다. 이 약, 멜파란 및 프레드니솔론 군에서 대상포진 발생빈도는 항바이러스 예방법을 투여받은 환자에서 3%인 것에 비해 항바이러스 예방법을 투여받지 않은 환자에서 17%였다.

2) 조혈모세포이식이 적합하고, 이전 치료경험이 없는 다발 골수종 환자에 대한 임상시험 결과
이 약(1.3mg/m^2)을 투여 받은 조혈모세포이식이 적합하고 이전 치료경험이 없는 다발 골수종 환자로부터 이 약과 최소한 인과 관계 가능성이 있을 것으로 판단되는 이상약물반응을 아래 표 2에 나타내었다. MMY-3003 연구에서 410명의 환자는 이 약, 독소루비신 및 덱사메타손을 병용투여 했고, 411명의 환자는 빈크리스틴, 독소루비신 및 덱사메타손을 병용투여 했다. IFM 2005-01 연구에서 239명의 환자는 이 약과 덱사메타손을 병용투여 했으며, 239명의 환자는 빈크리스틴, 독소루비신 및 덱사메타손을 병용투여 했다. MMY-3010 연구에서 130명의 환자는 이 약, 탈리도마이드 및 덱사메타손을 병용투여 했으며, 126명의 환자는 탈리도마이드 및 덱사메타손을 병용투여 했다. 이렇게 이식 환자군에 대해 수행된 3가지 임상연구(MMY3003, IFM2005, MMY3010)에서, 치료의 유도단계 동안 발생한 이상약물반응에 대해서만 표 2에 나타내었다.

표 2. 조혈모세포이식이 적합하고 이전 치료경험이 없는 다발 골수종 환자에서 유도단계 동안 10% 이상으로 보고된 이상약물반응 (보르테조밉의 조혈모세포이식 관련 안전성 통합 분석)

신체기관계	보르테조밉 포함 군 (n=779) 총 n수 (%)	독성 Grade 2	n(%) ≥3	보르테조밉 비 포함 군 (n=776) 총 n수 (%)	독성 Grade 2	n(%) ≥3
이상약물반응이 보고된 총 n수	715 (92)			679 (88)		
위장관계 장애						
변비	242 (31)	89 (11)	10 (1)	214 (28)	67 (9)	8 (1)
오심	215 (28)	71 (9)	22 (3)	206 (27)	77 (10)	9 (1)
설사	133 (17)	29 (4)	23 (3)	110 (14)	26 (3)	6 (1)
구토	95 (12)	30 (4)	18 (2)	87 (11)	35 (5)	6 (1)
신경계 장애						
말초신경병증	147 (19)	53 (7)	20 (3)	54 (7)	11 (1)	4 (1)
지각이상	101 (13)	24 (3)	11 (1)	80 (10)	15 (2)	2 (〈1)
말초감각신경병증	101 (13)	41 (5)	19 (2)	55 (7)	13 (2)	1 (〈1)
두통	64 (8)	23 (3)	4 (1)	76 (10)	23 (3)	1 (〈1)
전신장애 및 투여부위 상태						
피로	158 (20)	50 (6)	21 (3)	161 (21)	68 (9)	21 (3)
발열	153 (20)	56 (7)	25 (3)	159 (20)	40 (5)	36 (5)
무력증	110 (14)	33 (4)	16 (2)	91 (12)	33 (4)	10 (1)
혈액 및 림프계 장애						
혈소판감소증	239 (31)	54 (7)	63 (8)	171 (22)	27 (3)	27 (3)
빈혈	211 (27)	95 (12)	55 (7)	222 (29)	108 (14)	77 (10)
백혈구감소증	196 (25)	51 (7)	109 (14)	206 (27)	53 (7)	120 (15)
감염 및 기생충 침입						
대상포진	86 (11)	50 (6)	24 (3)	18 (2)	9 (1)	5 (1)
대사 및 영양 장애						
고혈당증	122 (16)	46 (6)	26 (3)	138 (18)	46 (6)	31 (4)
저나트륨혈증	100 (13)	2 (〈1)	29 (4)	82 (11)	6 (1)	12 (2)
정신계 장애						
불면증	96 (12)	32 (4)	6 (1)	82 (11)	30 (4)	6 (1)

발생빈도는 1회 이상 이상약물반응을 경험한 환자 수를 근거로 기재됨

3) 재발/불응성 다발 골수종 환자에 대한 임상시험 결과
이 약 1.3mg/m^2 을 투여 한 세 가지 임상연구(1~3 가지 이전 치료경험이 있는 재발/불응성 다발 골수종 환자 669명을 대상으로 진행한 제 3상, 무작위, 덱사메타손 대조임상(M34101-039); 2가지 이상 이전 치료 경험이 있고, 최근 치료에서 질병의 진행이 입증된 환자 202명을 대상으로 진행한 제 2상 단일군, 공개라벨, 다기관 임상(M34100-25); 이전 치료경험이 없는 이 약 1.0mg/m^2 또는 1.3mg/m^2 치료 이후에 진행 또는 재발한 다발 골수종 환자를 대상으로 한 제 2상 용량-반응 임상시험(M34100-024))로부터 이 약의 안전성 및 유효성을 평가하였다.

표 3. 제 2상 및 제 3상 재발/불응성 다발 골수종 임상시험

신체기관계	M34101-039 (N=331)	M34100-024/ M34100-025 (N=228[a])
혈액 및 림프계 장애		
혈소판감소증	115 (35%)	97 (43%)
빈혈	87 (26%)	74 (32%)
호중구감소증	62 (19%)	55 (24%)
백혈구감소증	24 (7%)	15 (7%)
림프구감소증	15 (5%)	11 (5%)
범혈구감소증	2 (〈1%)	6 (3%)
발열성호중구감소증	1 (〈1%)	1 (〈1%)
심장 장애		
부정맥	4 (1%)	2 (〈1%)
빈맥	9 (3%)	17 (7%)
심방세동	6 (2%)	2 (〈1%)
두근거림	5 (2%)	4 (2%)
급성 발현 또는 악화된 심부전(CHF 포함)	7 (2%)	8 (4%)
폐부종	6 (2%)	3 (1%)
심장성쇼크[b]	1 (〈1%)	–
좌심실구혈률 감소의 새로운 발생	1 (〈1%)	–
심방조동	1 (〈1%)	–
서맥	3 (〈1%)	1 (〈1%)
귀 및 미로 장애		
청력장애	1 (〈1%)	1 (〈1%)
눈 장애		
시야 흐림	9 (3%)	25 (11%)
결막 감염 및 자극	14 (4%)	7 (3%)
위장관 장애		
변비	140 (42%)	97 (43%)
설사	190 (57%)	116 (51%)
오심	190 (57%)	145 (64%)
구토	117 (35%)	82 (36%)
위장관 및 복부 통증(구강 및 인후 제외)	80 (24%)	48 (21%)
소화불량	32 (10%)	30 (13%)
인후두 통증	25 (8%)	19 (8%)
위식도역류	10 (3%)	1 (〈1%)
트림	2 (〈1%)	4 (2%)
복부팽만	14 (4%)	13 (6%)
구내염 및 구강 궤양	24 (7%)	10 (4%)
연하곤란	4 (1%)	5 (2%)
위장관 출혈(상부 및 하부 위장관)[b]	7 (2%)	3 (1%)
직장 출혈 (출혈성 설사 포함)	7 (2%)	3 (1%)
혀 궤양	2 (〈1%)	1 (〈1%)
구역질	3 (〈1%)	2 (〈1%)
상부 위장관 출혈	1 (〈1%)	–
토혈	1 (〈1%)	–
구강점막 점상출혈	3 (〈1%)	–
마비성 장폐색증	1 (〈1%)	2 (〈1%)
전신장애 및 투여부위 상태		
무력증	201 (61%)	149 (65%)
쇠약	40 (12%)	44 (19%)
피로	140 (42%)	118 (52%)
기면	12 (4%)	9 (4%)
권태감	13 (4%)	22 (10%)
발열	116 (35%)	82 (36%)
오한으로 인한 떨림	37 (11%)	27 (12%)
하지 부종	35 (11%)	27 (12%)
신경통	21 (6%)	5 (2%)
흉통	26 (8%)	16 (7%)
주사부위 통증 및 자극	1 (〈1%)	1 (〈1%)
주사부위 정맥염	1 (〈1%)	1 (〈1%)
간담도계 장애		
고빌리루빈혈증	1 (〈1%)	–
간기능 이상 검사	3 (〈1%)	2 (〈1%)
간염	2 (〈1%) (M34101-040[c]에서)	–
면역계 장애		
약물 과민반응	1 (〈1%)	1 (〈1%)
감염 및 기생충 침입		
상기도 감염	26 (8%)	41 (18%)
코인두염	45 (14%)	17 (7%)
하기도 및 폐 감염	48 (15%)	29 (13%)
폐렴[b]	21 (6%)	23 (10%)
대상포진 (범발성 또는 파종성 포함)	42 (13%)	26 (11%)
단순헤르페스	25 (8%)	13 (6%)
기관지염	26 (8%)	6 (3%)
대상포진후 신경통	4 (1%)	1 (〈1%)
부비동염	14 (4%)	15 (7%)
인두염	6 (2%)	2 (〈1%)
구강 칸디다증	6 (2%)	3 (1%)
요로감염	13 (4%)	14 (6%)
카테터 관련 감염	10 (3%)	6 (3%)
패혈증 및 세균혈증[b]	9 (3%)	9 (4%)
위창자염	7 (2%)	–
외상, 중독 및 시술 합병증		
카테터 관련 합병증	7 (2%)	8 (4%)
조사		
ALT 증가	3 (〈1%)	10 (4%)
AST 증가	5 (2%)	12 (5%)
알칼리성 포스파타제 증가	6 (2%)	8 (4%)
GGT 증가	1 (〈1%)	4 (2%)
대사 및 영양 장애		
식욕감소 및 식욕부진	112 (34%)	99 (43%)
탈수	24 (7%)	42 (18%)
고혈당증	5 (2%)	16 (7%)
저혈당증	7 (2%)	4 (2%)
저나트륨혈증	8 (2%)	18 (8%)
종양 용해 증후군	2 (〈1%) (M34101-040[c]에서)	–
근골격계 및 연결조직 장애		
사지 통증	50 (15%)	59 (26%)
근육통	39 (12%)	32 (14%)
관절통	45 (14%)	60 (26%)
신경계 장애		
말초신경병증[d]	120 (36%)	84 (37%)
감각이상 및 이상감각	91 (27%)	53 (23%)
어지러움 (현훈(vertigo) 제외)	45 (14%)	48 (21%)
두통	85 (26%)	63 (28%)
이상 미각	17 (5%)	29 (13%)
다발 신경병증	9 (3%)	1 (〈1%)
실신	8 (2%)	17 (7%)
경련	4 (1%)	–
의식상실	2 (〈1%)	–
미각상실	2 (〈1%)	–
정신계 장애		
불안	31 (9%)	32 (14%)
신장 및 요로계 장애		
신장애 및 신부전	21 (6%)	21 (9%)
배뇨곤란	2 (1%)	3 (1%)
혈뇨	5 (2%)	4 (2%)
호흡기계, 흉곽 및 종격 장애		
비출혈	21 (6%)	23 (10%)
기침	70 (21%)	39 (17%)
호흡곤란	65 (20%)	50 (22%)
운동성 호흡곤란	21 (6%)	18 (8%)
흉막 삼출	4 (1%)	9 (4%)
콧물	4 (1%)	14 (6%)
객혈	3 (〈1%)	2 (〈1%)
피부 및 피하조직 장애		
피부 발진(소양증 및 홍반 가능, 백혈구파괴혈관염의 증거를 포함할 수 있음)	61 (18%)	47 (21%)
두드러기	7 (2%)	5 (2%)
혈관계 장애		
저혈압	20 (6%)	27 (12%)
체위성/기립성 저혈압	14 (4%)	8 (4%)
점상출혈	6 (2%)	7 (3%)
뇌출혈[b]	1 (〈1%)	–

[a] 228명 모두 이 약 1.3mg/m^{2}를 투여 받음
[b] 치명적 결과 포함
[c] M34101-039 프로토콜에서 4가지 이상 이전치료를 받은 후 또는 고용량 덱사메타손 투여 후 진행성인 다발 골수종 환자에게 이 약 1.3mg/m^{2}의 용량을 사용한 연구
[d] 말초신경병증 NEC(말초신경병증 Not otherwise specified, 말초신경병증 악화, 말초 감각신경병증 및 말초 운동신경병증, 신경병증 Not otherwise specified) 하의 모든 용어를 포함
임상시험 M34100-024, M34100-025에 참여한 재발된 다발 골수종 환자 63명에 대한 2상 연장시험에서 이 약 투여 연장으로 새로 관찰된 누적 또는 장기간 독성은 없었다.

4) 재발된 다발 골수종 환자에 대한 피하투여 및 정맥투여 3상 공개 임상시험
이 약의 피하투여에 대한 안전성 및 유효성이 1.3 mg/m^2 용량으로 시험한 3상 임상시험에서 평가되었다. 이 임상시험은 222명의 재발된 다발 골수종 환자를 대상으로 이 약의 정맥투여 및 피하투여를 비교하는 무작위 임상시험(MMY-3021)이었다.

표 4. 재발된 다발 골수종 환자를 대상으로 이 약의 정맥투여 및 피하투여를 비교하는 3상 임상시험에서 10% 이상으로 보고된 이상약물반응

신체기관계	피하투여 (N=147)a (n=340) 총 n수 (%)	독성 Grade 3	n(%) ≥4	정맥투여 (N=74)a (n=337) 총 n수 (%)	독성 Grade 3	n(%) ≥4
혈액 및 림프계 장애						
빈혈	53(36)	14(10)	4(3)	26(35)	6(8)	0
백혈구감소증	29(20)	9(6)	0	16(22)	4(5)	1(1)
호중구감소증	42(29)	22(15)	4(3)	20(27)	10(14)	3(4)
혈소판감소증	52(35)	12(8)	7(5)	27(36)	8(11)	6(8)
위장관계 장애						
복통	5(3)	1(1)	0	8(11)	0	0
상복부 복통	3(2)	0	0	8(11)	0	0
변비	21(14)	1(1)	0	11(15)	1(1)	0
설사	35(24)	2(1)	1(1)	27(36)	3(4)	1(1)
구역	27(18)	0	0	14(19)	0	0
구토	17(12)	3(2)	0	12(16)	0	1(1)
전신 장애 및 투여부위 상태						
무력증	23(16)	3(2)	0	14(19)	4(5)	0
피로	17(12)	3(2)	0	15(20)	3(4)	0
발열	28(19)	0	0	12(16)	0	0
감염						
대상포진	16(11)	2(1)	0	7(9)	1(1)	0
대사 및 영양 장애						
식욕감소	14(10)	0	0	7(9)	0	0
근골격계 및 결합조직 장애						
사지 통증	8(5)	1(1)	0	8(11)	2(3)	0
신경계 장애						
두통	5(3)	0	0	8(11)	0	0
신경통	35(24)	5(3)	0	17(23)	7(9)	0
말초감각신경병증	51(35)	7(5)	0	36(49)	10(14)	1(1)
정신 장애						
불면증	18(12)	0	0	8(11)	0	0
호흡기계, 흉곽 및 종격 장애						
호흡곤란	11(7)	2(1)	0	9(12)	2(3)	0

피하투여군과 정맥투여군 간 일반적인 안전성 자료는 유사함에도 불구하고, 아래 표에서는 전체 이상약물반응 발생률에 대하여 두 군 간 10% 이상 차이가 나는 이상반응을 강조하였다.

표5. 재발된 다발 골수종 환자를 대상으로 이 약의 피하 투여 및 정맥 투여를 비교하는 3상 임상에서 양 투여군 간 전체 발생률 대비 10% 이상의 차이를 보이는 이상 약물 반응 (독성 등급 및 투여 중단 발생 빈도)

신체기관계	피하투여 (N=147) Category, n(%) TEAE	G≥3	Disc	정맥투여 (N=74) Category, n(%) TEAE	G≥3	Disc
All subjects with TEAE	140(95)	84(57)	33(22)	73(99)	52(70)	20(27)
위장관계 장애						
설사(감염성 제외)	35(24)	3(2)	1(1)	27(36)	4(5)	1(1)
위장관계 통증 및 복통(구강 및 인후 제외)	9(6)	1(1)	0	14(19)	0	0
전신 장애 및 투여부위 상태						
무력 상태	40(27)	6(4)	2(1)	29(39)	7(9)	1(1)
감염 및 기생충 침입						
상기도 감염	20(14)	0	0	19(26)	2(3)	0
신경계 장애						
말초신경병증*	56(38)	9(6)	9(6)	39(53)	12(16)	10(14)

* Represents the high-level term
TEAE = Treatment emergent Adverse Event; G≥3 = 3등급이거나 그 이상인 독성 등급;
Disc = 임상시험용약 투여 중단

이 약을 피하로 투여 받은 환자들에서 grade 3 또는 그 이상의 독성을 나타내는 이상약물반응은 전체 발생빈도를 고려했을 때 정맥투여군보다 13% 적게 발생하였으며(각각 57%, 70%), 투여중단 빈도는 5% 적게 발생하였다(각각 22%, 27%). 설사(피하투여군 24%, 정맥투여군 36%), 위장관계 통증 및 복통(피하투여군 6%, 정맥투여군 19%), 무력 상태(피하투여군 27%, 정맥투여군 39%), 상기도감염(피하투여군 14%, 정맥투여군 26%), 말초신경병증 NEC(피하투여군 38%, 정맥투여군 53%)은 피하투여군이 정맥투여군보다 전체 발생빈도가 12-15% 낮게 나타났다. 또한 독성등급 grade 3 이상의 말초신경병증 발생빈도는 10%(피하투여군 6%, 정맥투여군 16%), 말초신경병증으로 인한 투여중단 비율은 피하투여군(5%)이 정맥투여군(12%)에 비하여 8% 낮았다. 6%의 환자들이 피하투여에 대하여 국소이상반응(주로 발적)을 나타낸 것으로 보고되었다. 2명의 피험자(1%)가 중증의 반응을 나타낸 것으로 보고되었으며 이 중증의 국소 반응은 가려움증 1건, 발적 1건이었다. 이 반응들은 거의 용량 조절 수준까지 이르지 않았으며 6일(중간값)에 모두 해소되었다.

5) 외투세포림프종 환자에 대한 임상 결과 요약
외투세포림프종 환자를 대상으로 진행한 제 2상 임상연구[M34103-053 (PINNACLE)]에서 이 약(1.3mg/m^2)을 투여 받은 환자 155명에 대한 안전성 데이터가 평가되었다. 외투세포림프종 환자에 대한 이 약의 안전성 프로파일은 다발 골수종 환자에서 관찰된 안전성 프로파일과 유사했다. 두 환자군 간의 현저한 차이점으로 혈소판감소증, 빈혈, 오심, 구토 및 발열이 외투세포림프종 환자군에서 보다 다발 골수종 환자군에서 더 빈번하게 보고되었다. 반면, 말초신경병증, 발진 및 가려움증은 다발 골수종 환자군에서 보다 외투세포림프종 환자군에서 더 빈번했다.

6) 이전 치료경험이 없는 외투세포림프종 환자에 대한 임상연구 결과 요약
표 6은 이 약(1.3mg/m^2),리툭시맙(375mg/m^2),사이클로포스파마이드(750mg/m^2),독소루비신(50mg/m^2),프레드니솔론(100mg/m^2)(VcR-CAP)을 투여받은 이전 치료경험이 없는 외투세포림프종 환자 240명을 대상으로 한 전향적 무작위 임상연구에서의 안전성 자료이다. 두 군에서 Grade 30상 출혈의 발현율은 비슷했다.(VcR-CAP군 3명, R-CHOP군 1명) VcR-CAP군에서 Grade 3 이상의 출혈은 모두 후유증 없이 회복되었다. 감염은 VcR-CAP군의 31%에서, R-CHOP군의 23%에서 보고되었다. 폐렴이 대부분인 "기관지 및 폐의 염증"이 보고되었다.(VcR-CAP군 8%, R-CHOP군 5%) 대상포진의 재활성화의 발현율은 VcR-CAP군에서 4.6%, R-CHOP군에서 0.8% 이었다. 수정된 임상시험계획서에서는 예방적 항바이러스제 투여가 요구되었다.

표 6. 외투세포림프종의 VcR-CAP와 R-CHOP(N=482)(임상연구 LYM-3002)에서 흔하게(≥5%) 보고된 Grade 3, Grade 4이상의 약물이상반응

신체기관계	VcR-CAP n=240 총 n 수 (%)	독성등급, n (%) 3	≥4	R-CHOP n=242 총 n 수 (%)	독성등급, n (%) 3	≥4
혈액 및 림프계 장애						
호중구감소증	209(87)	32(13)	168(70)	172(71)	31(13)	125(52)
백혈구감소증	116(48)	34(14)	69(29)	87(36)	39(16)	27(11)
빈혈	106(44)	27(11)	4(2)	71(29)	23(10)	4(2)
혈소판감소증	172(72)	59(25)	76(32)	42(17)	9(4)	3(1)
발열성 호중구감소증	41(17)	24(10)	12(5)	33(14)	17(7)	15(6)
림프구감소증	68(28)	25(10)	36(15)	28(12)	16(6)	2(1)
신경계장애						
말초감각신경병증	53(22)	11(5)	1(〈1)	45(19)	6(3)	0
말초신경병증	18(8)	4(2)	0	18(7)	2(1)	0
감각저하	14(6)	3(1)	0	13(5)	0	0
감각이상	14(6)	2(1)	0	11(5)	0	0
신경통	25(10)	9(4)	0	1(〈1)	0	0
일반장애/투여부위						
피로	43(18)	11(5)	1(〈1)	38(16)	5(2)	0
발열	48(20)	7(3)	0	23(10)	5(2)	0
무력증	29(12)	4(2)	1(〈1)	18(7)	1(〈1)	0
말초부종	16(7)	1(〈1)	0	13(5)	0	0
소화기계 장애						
오심	54(23)	1(〈1)	0	28(12)	0	0
변비	42(18)	1(〈1)	0	22(9)	2(1)	0
구내염	20(8)	2(1)	0	19(8)	0	1(〈1)
설사	59(25)	11(5)	0	11(5)	3(1)	1(〈1)
구토	24(10)	1(〈1)	0	8(3)	0	0
복부팽창	13(5)	0	0	4(2)	0	0
감염 및 기생충침입						
폐렴	20(8)	8(3)	5(2)	11(5)	5(2)	3(1)
피부 및 피하조직장애						
탈모	31(13)	1(〈1)	1(〈1)	33(14)	4(2)	0
대사 및 영양 장애						
고혈당증	10(4)	1(〈1)	0	17(7)	10(4)	0
식욕감소	36(15)	2(1)	0	15(6)	1(〈1)	0
저칼륨혈증	11(5)	3(1)	1(〈1)	6(2)	1(〈1)	0
혈관계장애						
고혈압	15(6)	1(〈1)	0	3(1)	0	0
정신계장애						
불면증	16(7)	1(〈1)	0	8(3)	0	0

R-CHOP : 리툭시맙, 사이클로포스파마이드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니솔론
VcR-CAP : 벨케이드, 리툭시맙, 사이클로포스파마이드, 독소루비신, 프레드니솔론

7) 시판 후 경험
(1) 임상시험에서 보고되지 않은 임상적으로 유의한 이상약물반응을 아래 표 7에 나타내었다. 아래에서 나타낸 발생 빈도는 전세계적인 이 약의 시판 후 경험에서의 보고율을 반영하는 것으로 정확한 발생률을 예측하지는 못한다. 다음과 같은 정의에 따라, 빈도별 이상약물반응을 나타내었다: 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100, 〈1/10), 흔하지않게(≥1/1,000, 〈1/100), 드물게(≥1/10,000, 〈1/1,000), 매우 드물게(〈1/10,000, 개별보고 포함)

표 7. 시판 후 조사에서 보고된 이상약물반응

이상약물반응	빈도
혈액 및 림프계 장애	
파종성 혈관내 응고	드물게
심장 장애	
방실 완전차단, 심장눌림증	드물게
귀 및 미로의 장애	
양측 난청	드물게
눈의 장애	
안구 포진, 시신경병증, 시각상실	드물게
위장관 장애	
허혈성 장염, 급성췌장염	드물게
장폐색	흔하지않게
감염 및 침습	
포진성 뇌수막염, 패혈성 쇼크	드물게
진행성 다소성 백질 뇌병증	매우 드물게
면역계 장애	
혈관부종	드물게
아나필락시스 반응	매우 드물게
신경계 장애	
뇌병증, 자율신경기능 이상, 후두부 가역적 뇌병증 증후군(PRES)	드물게
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	
급성 미만성 침윤성 폐질환, 폐동맥고혈압	드물게
피부 및 피하조직 장애	
스티븐스-존슨증후군 및 독성표피괴사용해	매우 드물게
급성 발열성 호중구성 피부병 (Sweet's syndrome)	드물게

(2) 국내 시판 후 조사결과
국내에서 재심사를 위하여 8년 동안 1,161명을 대상으로 실시한 시판 후 조사결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 71.2%(827/1,161명, 3,933건)로 보고되었다. 중대한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 20.7%(240/1,161명, 458건)로 폐렴 6.4%(74/1,161명, 79건), 설사 1.9%(22/1,161명, 28건), 대상포진 1.6%(19/1,161명, 19건), 발열 1.4%(16/1,161명, 19건), 패혈성쇼크 1.1%(13/1,161명, 13건), 질병진행 1.0%(12/1,161명, 12건), 무력증, 사망, 패혈증 각 0.9%(11/1,161명, 11건), 급성신부전 0.9%(10/1,161명, 10건), 혈소판감소증 0.6%(7/1,161명, 7건), 식욕감소, 장폐색 각 0.5%(6/1,161명, 6건), 구토, 말초감각신경병증, 말초신경병증, 오심 각 0.4%(5/1,161명, 5건), 요로감염 0.3%(4/1,161, 5건), 기관지폐렴, 등통증, 정신상태변화, 호흡곤란 각 0.3%(4/1,161명, 4건), 범혈구감소증, 어지러움 각 0.3%(3/1,161명, 5건), 고칼륨혈증 0.3%(3/1,161명, 4건), 경련, 급성호흡곤란증후군, 발진, 복통, 섬망, 심근경색, 양성전립선비대증, 척추압박골절, 폐렴, 피로, 흡인성폐렴 각 0.3%(3/1,161명, 3건), 근골격통, 기관지염, 뇌출혈, 뉴모시스티스지로베시폐렴, 다발 골수종악화, 대퇴골골절, 만성폐쇄성폐질환, 발열성호중구감소증, 백내장, 변비, 병적골절, 세균성대장염, 신부전, 심방세동, 심장정지, 인플루엔자, 저혈압, 질소혈증, 카테터관련감염, 호중구감소증, 흉막삼출 각 0.2%(2/1,161명, 2건), 위장염, 천식 각 0.1%(1/1,161명, 2건), 간질성폐렴, 간효소증가, 갈비뼈골절, 감염성척추염, 감염성대장염, 감염성장염, 감염성흉막삼출, 갑상샘암종, 고빌리루빈혈증, 고칼슘혈증, 고혈압, 골반골절, 골절, 과민혈관염, 귀밑샘염, 궤양성각막염, 근육통, 급성신우신염, 급성심근경색, 급성호흡부전, 기면, 기흉, 뇌경색, 뇌병증, 다리골절, 다형홍반, 대사산증, 대상포진후신경통, 대장출혈, 대장염, 대장천공, 두통, 만성신부전, 말초부종, 미란성위염, 바이러스폐렴, 발목골절, 방광병변절제, 복부팽만, 부신기능부전, 부종, 비골신경마비, 빈혈, 사지통증, 산증, 상기도감염, 서맥, 세균감염, 세균성폐렴, 세기관지염, 소장대장감염, 소장폐색, 수신증, 수포, 시각장애, 식도궤양, 신기능장애, 실신, 심부전, 심실성빈맥, 안구감염, 압박골절, 옆구리통증, 요세관간질신장염, 요저류, 운동성호흡곤란, 울혈성심부전, 위궤양, 인두염, 저나트륨혈증, 저혈당증, 적용부위감염, 전이, 정맥혈전증, 제한심장근육병증, 진균감염, 진균성폐렴, 질출혈, 척수압박, 척추골관절염, 출혈, 폐부종, 포도구균혈증, 피부감염, 하반신마비, 혈소판감소, 혈장세포백혈병, 형질세포종, 호흡부전, 호흡장애, 홍반, 흑색변 각 0.1%(1/1,161명, 1건)이 보고되었으며, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 발현율은 11.8%(137/1,161명, 218건)로 폐렴 3.7%(43/1,161명, 45건), 설사 1.5%(17/1,161명, 23건), 대상포진 1.2%(14/1,161명, 14건), 발열 0.9%(10/1,161명, 12건), 무력증 0.8%(9/1,161명, 9건), 식욕감소, 패혈증, 혈소판감소증 각 0.5%(6/1,161명, 6건), 말초감각신경병증, 말초신경병증 0.4%(5/1,161명, 5건), 구토, 사망, 오심 각 0.3%(4/1,161명, 4건), 범혈구감소증 0.3%(3/1,161명, 5건), 기관지폐렴, 복통, 피로 각 0.3%(3/1,161명, 3건), 요로감염 0.2%(2/1,161명, 3건), 급성신부전, 발열성호중구감소증, 발진, 세균성대장염, 심장정지, 어지러움, 장폐색, 저혈압, 질소혈증, 변비 각 0.2%(2/1,161명, 2건), 감염성대장염, 감염성장염, 고칼슘혈증, 과민혈관염, 근육통, 급성호흡곤란증후군, 기관지염, 기흉, 뉴모시스티스지로베시폐렴, 대사산증, 대장염, 두통, 바이러스폐렴, 부종, 빈혈, 산증, 서맥, 섬망, 세균성폐렴, 세기관지염, 소장대장감염, 소장폐색, 시각장애, 식도궤양, 신기능장애, 심근경색, 심실성빈맥, 안구감염, 운동성호흡곤란, 정신상태변화, 진균성폐렴, 질출혈, 출혈, 패혈성쇼크, 혈소판감소, 호중구감소증, 홍반, 흡인성폐렴 각 0.1%(1/1,161명, 1건)이 보고되었다.
예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 25.4%(295/1,161명, 710건)로 등통증 4.2%(49/1,161명, 62건), 말초부종 2.5%(29/1,161명, 32건), 젖은기침 1.7%(20/1,161명, 24건), 통증 1.5%(17/1,161명, 21건), 연하저하 1.1%(13/1,161명, 14건), 질병진행 1.0%(12/1,161명, 12건), 고칼륨혈증 0.9%(11/1,161명, 14건), 복부불편감 0.9%(11/1,161명, 13건), 사망, 패혈성쇼크 각 0.9%(11/1,161명, 11건), 근골격통 0.9%(10/1,161명, 11건), 섬망, 얼굴부종 각 0.9%(10/1,161명, 10건), 가슴불편함, 구인두통증 각 0.8%(9/1,161명, 9건), 저칼륨혈증 0.7%(8/1,161명, 10건), 저칼슘혈증 0.6%(7/1,161명, 13건), 혈중크레아티닌증가 0.6%(7/1,161명, 9건), 부종 0.6%(7/1,161명, 8건), 고칼슘혈증 0.5%(6/1,161명, 10건), 뼈통증 0.5%(6/1,161명, 8건), 근무력 0.5%(6/1,161명, 7건), 고혈압, 기관지폐렴, 명치불편, 비염 각 0.5%(6/1,161명, 6건), 질소혈증 0.4%(5/1,161명, 6건), 가래증가, 대변내혈액, 옆구리통증, 우울증, 정신상태변화 각 0.4%(5/1,161명, 5건), 위장관장애 0.3%(4/1,161명, 6건), 전신부종, 체액불균형 각 0.3%(4/1,161명, 5건), 난청, 딸꾹질, 빈뇨증, 요저류, 척추압박골절 각 0.3%(4/1,161명, 4건), 백혈구증가증 0.3%(3/1,161명, 8건), 저알부민혈증 0.3%(3/1,161명, 5건), 심근경색, 진전 각 0.3%(3/1,161명, 4건), 고콜레스테롤혈증, 근육골격가슴통증, 구강건조, 땀과다증, 백내장, 비울혈, 세균감염, 세균성대장염, 양성전립선비대증, 욕창궤양, 착란상태, 흡인성폐렴 각 0.3%(3/1,161명, 3건), 체중증가 0.2%(2/1,161명, 4건), 천식 0.2%(2/1,161명, 3건), 건성안, 고나트륨혈증, 골관절염, 골반통, 귀밑샘염, 눈분비물, 눈충창, 뉴모시스티스지로베시폐렴, 다형홍반, 대장염, 대퇴골골절, 만성폐쇄성폐질환, 멍, 발작유사현상, 방광염, 병적골절, 복수, 부신기능부전, 빌리루빈산증, 산증, 세기관지염, 수포, 시각장애, 심장정지, 안구충혈, 오심감, 위궤양, 인플루엔자, 저인산혈증, 점막염증, 지남력장애, 치매, 치주염, 치통, 피부건조, 헤모글로빈감소, 혈종, 홍반, 홍조, 후두덮개염 각 0.2%(2/1,161명, 2건), 꼬리뼈통증, 반점구진발진, 영양실조, 잇몸출혈, 피부찰과상 각 0.1%(1/1,161명, 2건), B형간염유전자증가, 가래이상, 간울혈, 간지방증, 갈비뼈골절, 갈증, 감염, 감염성척추염, 감염성대장염, 감염성장염, 감염성흉막삼출, 갑상샘암종, 건조습진, 결막염, 고요산혈증, 골반골절, 골절, 과다섬성증후군, 과민혈관염, 구강출혈, 구강통증, 궤양성각막염, 귀울림, 근골격계경직, 근육경련, 근육장애, 급성신우신염, 급성심근경색, 급성증이염, 급성호흡부전, 기흉, 내향성손발톱, 뇌경색, 눈꺼풀부종, 눈부종, 다리골절, 대사산증, 대장천공, 동빈맥, 땀띠, 만성중이염, 맥립종, 목통증, 몸통백선증, 미란성위염, 바이러스폐렴, 발기부전, 발목골절, 발치, 방광병변절제, 비골신경마비, 상태악화, 세균성관절염, 세균성폐렴, 소장대장감염, 손골절, 수신증, 수포성피부염, 수축기혈압감소, 습진, 식도궤양, 식도칸디다증, 식은땀, 신경계장애, 신경독성, 심근허혈, 심실성빈맥, 심장질환, 심장효소증가, 악골괴사, 안구감염, 안면마비, 안와부종, 안와연조직염, 압박골절, 압통, 야간뇨, 역류후두염, 열감, 외이염, 요도염, 요세관간질신장염, 운동실조, 유방통증, 음경부종, 인대염좌, 입술마름, 입안두불편감, 잇몸부기, 잇몸염, 자색반, 저마그네슘혈증, 적용부위감염, 전신병감, 전이, 정맥혈전증, 정신장애, 제한심장근육병증, 중이삼출, 직장통증, 진균감염, 진균부비동염, 진균성폐렴, 질감염, 질출혈, 창자조임, 척수병증, 척수압박, 척추골관절염, 체중감소, 출혈, 치아농양, 치질, 침샘염, 탈모, 편두통, 폐결핵, 폐울혈, 피부감염, 피부손상, 피부탈락, 피부통증, 핍뇨, 하반신마비, 헤모글로빈이상, 혀통증, 현훈, 혈관염, 혈중크레아티닌이상, 혈장세포백혈병, 형질세포종, 호흡부전, 호흡장애, 황달, 흉골골절, 흑색변 각 0.1%(1/1,161명, 1건)의 순으로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 11.0%(128/1,161명, 196건)로 복부불편감, 연하저하 각 0.8%(9/1,161명, 9건), 말초부종, 통증 각 0.7%(8/1,161명, 10건), 위장관장애 0.3%(4/1,161명, 6건), 등통증, 부종, 젖은기침 각 0.3%(4/1,161명, 5건), 기관지폐렴, 사망, 얼굴부종, 질소혈증 각 0.3%(4/1,161명, 4건), 혈중크레아티닌증가 0.3%(3/1,161명, 4건), 가슴불편함, 고칼륨혈증, 세균성대장염, 저칼륨혈증 각 0.3%(3/1,161명, 3건), 고칼슘혈증 0.2%(2/1,161명, 5건), 전신부종 0.2%(2/1,161명, 3건), 근무력, 대변내혈액, 신증, 심장정지, 정신상태변화, 진전, 치주염 각 0.2%(2/1,161명, 2건), 반점구진발진, 백혈구증가증, 영양실조, 잇몸출혈 각 0.1%(1/1,161명, 2건), B형간염유전자증가, 간울혈, 감염성대장염, 감염성장염, 건조습진, 골반통, 과민혈관염, 구강건조, 구인두통증, 근골격통, 근육경련, 급성증이염, 기흉, 난청, 눈충창, 뉴모시스티스지로베시폐렴, 다형홍반, 대사산증, 대장염, 딸꾹질, 땀과다증, 명치불편, 몸통백선증, 바이러스폐렴, 비울혈, 뼈통증, 상태악화, 섬망, 세균성폐렴, 세기관지염, 소장대장감염, 수포성피부염, 습진, 시각장애, 식도궤양, 식도칸디다증, 신경독성, 심근경색, 심실성빈맥, 심장효소증가, 안구감염, 요저류, 운동실조, 입안두불편감, 저칼슘혈증, 저마그네슘혈증, 저알부민혈증, 전이, 정신장애, 진균성폐렴, 질출혈, 체액불균형, 출혈, 치통, 침샘염, 탈모, 편두통, 피부건조, 피부통증, 헤모글로빈이상, 혀통증, 혈중크레아티닌이상, 홍반, 흡인성폐렴 각 0.1%(1/1,161명, 1건)이 보고되었다.

(3) 재심사 이상사례 분석평가 결과
이 약에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당 성분과 다음의 이상사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
• 감염: 결핵균감염
• 내분비계: 부신기능부전, 침샘염
• 대사 및 영양계: 저칼슘혈증, 전해질이상
• 정신계: 이상사고
• 신경계: 마비
• 호흡기계: 가래질환
• 근골격계: 횡문근융해
• 비뇨생식기계: 요실금, 전립선과형성

5. 일반적 주의
1) 이 약과 다른 약물을 병용 투여하는 경우, 치료 시작 전 반드시 병용 약물의 허가사항을 숙지해야 한다. 탈리도마이드를 병용 투여하는 경우, 임신 검사 및 방지 요건에 특별한 주의가 필요하다(9. 임부 및 수유부에 대한 투여 항 참조).
2) 이 약의 효능효과 "한 가지 이상의 치료를 받은 외투세포림프종"에 대한 유효성은 적어도 1가지 이상의 이전 치료를 받고 질병이 진행된 155명의 재발성 또는 불응성 외투세포림프종 환자를 대상으로 한 공개, 단일군, 다기관 2상 임상시험에서의 종양 반응률 및 반응 지속기간에 근거한다.
3) 이 약은 항암제 사용경험이 풍부한 의사의 감독 하에 투여하여야 한다. 심각한 과민반응이 나타날 수 있으므로 이에 대한 적절한 조치를 취할 수 있는 장비 등을 준비하여야 한다. 이 약을 주입하는 동안 환자의 상태를 주의깊게 관찰하여야 한다.
4) 말초신경병증 : 이 약 투여는 주로 감각에 대한 말초신경병증을 유발한다. 그러나 감각 말초신경병증과 함께 또는 감각 말초신경병증이 없는 중증 운동신경병증의 사례도 보고된 바 있다. 기존에 말초신경병증의 증상(수족의 무감각, 통증 또는 타는 듯한 느낌 및/또는 징후가 있는 환자는 이 약 투여 중 말초신경병증(Grade 3 이상을 포함하여)이 악화될 수도 있다. 타는 듯한 느낌, 감각과민, 지각감퇴, 감각이상, 불편 또는 신경병성 통증 및 허약과 같은 신경병증 증상에 대해 관찰해야 한다. 이 약의 정맥투여와 피하투여를 비교한 3상 임상시험에서는 Grade 2 이상의 말초신경병증 발생수가 피하투여군에서 24%, 정맥투여군에서 41%로 나타났다(p=0.0124). Grade 3 이상의 말초신경병증은 정맥투여군에서 16%로 나타난 것에 비하여 피하투여군에서는 6%로 나타났다(p=0.0264)(표4). 따라서 이전에 말초신경병증을 겪은 적이 있거나 말초신경병증의 고위험군인 경우 이 약을 피하로 투여하는 것이 유리할 수 있다. 말초신경병증이 새로 발생하거나 악화된 환자는 이 약 투여 용량과 계획을 변경하거나 투여경로를 피하투여로 변경할 필요가 있을 수 있다. 재발된 다발 골수종 3상 시험에서 grade 2 이상의 말초신경병증 환자의 51%에서 용량 조정 후 말초신경병증의 개선이나 해결이 보고되었다. 재발된 다발 골수종 2상 시험에서 Grade 2 신경병증으로 투여를 중단한 환자나 Grade 3 이상의 말초신경병증 환자의 73%에서 말초신경병증의 개선이나 해결이 보고되었다. 외투세포림프종에 있어 말초신경병증에 대한 장기간의 결과는 연구되지 않았다.
5) 저혈압 : 재발된 다발 골수종 2, 3상 시험에서 저혈압(체위성, 기립성 및 저혈압 Not otherwise specified)의 발현은 11-12% 이었다. 이러한 현상은 치료기간 내내 관찰된다. 실신의 병력이 있는 환자, 저혈압과 관련된 것으로 알려진 약물을 투여중인 환자, 탈수된 환자에게 투여할 때 주의해야 한다. 기립성/체위성 저혈압에 대한 처치에는 항고혈압 약물 조절, 수분공급 및 미네랄로코르티코이드 및 또는 교감신경 흥분제 투여가 포함될 수 있다.
6) 심장 장애 : 좌심실 박출 저하에 대한 위험인자가 없는 환자에서의 보고를 포함하여 울혈성 심부전의 급성 발현 또는 악화 및/또는 좌심실 박출률 저하가 관찰되었다. 심장질환에 대한 위험 인자가 있거나 심장질환이 있는 환자는 주의깊게 관찰해야 한다. 재발된 다발 골수종 3상 시험에서, 투여 중 심장 장애의 발현은 이 약과 덱사메타손 군에서 각각 15%와 13% 이었다. 심부전 현상(급성 폐부종, 심부전, 울혈성 심부전, 심장성 쇼크, 폐부종)의 발현은 이 약과 덱사메타손군에서 각각 5%와 4%로 유사하였다. 임상시험에서 QT 간격 연장의 예가 있었다. ; 원인은 밝혀지지 않았다.
7) 간 관련반응 : 여러 약제를 병용 투여하고 중증의 상태인 환자들에서 급성 간부전이 드물게 보고 되었다. 또한 무증상의 간효소 증가, 고빌리루빈혈증, 간염을 포함한 기타 간 관련반응이 보고되었다. 이러한 변화는 이 약 투약 중단에 따라 가역적일 것이다. 이 같은 환자들에 대한 재투약 정보는 제한적이다.
8) 폐의 장애 : 이 약을 투여 중인 환자에서 폐렴, 간질성 폐렴, 폐침윤 및 급성 호흡곤란증후군(ARDS)과 같은 알려지지 않은 병인의 급성 미만성 침윤성 폐질환(diffuse infiltrative pulmonary disease)이 드물게 보고되었다. 이들 사례 중 일부는 치명적이었다. 이러한 사례 중 높은 비율이 일본에서 보고되었다. 새로운 심폐증상이 나타나거나 악화되는 경우, 즉각적인 진단평가를 실시하고 환자를 적절히 처치해야 한다. 임상시험에서 재발된 급성 골수성 백혈병에 다우노루비신 및 이 약과 함께 고용량의 시타라빈(1일 2g/m^2)을 연속적으로 주입한 2명의 환자가 치료 초기에 ARDS로 사망하였다. 좌심실부전 혹은 유의한 호흡기 질환이 없는 환자에서 이 약의 투여와 관련한 폐고혈압이 드물게 보고되었다.
9) 후두부 가역적 뇌병증 증후군(PRES) : 이 약을 투여한 환자에서 PRES가 보고되었다. PRES는 발작, 고혈압, 두통, 기면, 착란, 실명 및 기타 시각 및 신경장애와 함께 나타날 수 있는 드물고 가역적인 신경계 장애이다. 뇌 영상(MRI가 선호됨)이 확진하는데 사용된다. PRES가 나타난 환자는 이 약의 투여를 중단한다. 이전에 PRES를 경험한 환자에게 이 약의 투여 재개에 대한 안전성은 알려지지 않았다.
10) 실험실적 검사 : 이 약 투여 내내 전혈구수(CBC)를 자주 관찰하여야 한다.
11) 혈소판감소증/호중구감소증 : 이 약은 혈소판감소증 및 호중구감소증과 관련된다. 혈소판과 호중구는 이 약의 각 투여주기의 11일째에 가장 낮으며 통상 다음 주기까지 초기값으로 회복된다. 혈소판과 호중구 수 감소와 회복의 주기적 패턴은 다발 골수종 및 외투세포림프종 임상연구에서 일정하였고, 어떤 용법에서도 누적 혈소판감소증 및 호중구감소증의 증거는 없었다. 이 약 투여 전에 혈소판 수를 관찰해야 한다. 혈소판 수가 25,000/μL미만일 시 이 약의 치료를 보류해야 한다. 다만, 이 약과 멜파란, 프레드니솔론 병용요법시에는 이 약 투약일(1 일째는 제외)에 혈소판 수가 30 x 10^3/μL이하이거나 ANC가 0.75 x 10^3/μL이하일 때 이 약의 치료를 보류해야 한다(용법용량항 참조). 이 약과 관련된 위장관 출혈 및 뇌내 출혈이 보고된 바 있다. 수혈 및 지지요법을 고려할 수 있다. 이 약과 덱사메타손의 다발 골수종 단독용법 임상연구에서 측정된 평균 최저 혈소판수는 초기값의 약 40% 정도이었다. 투여전 혈소판 수에 따른 혈소판감소증의 정도를 아래 표8에 나타내었다. 중대한 출혈 현상(Grade 3 이상)의 발현은 이 약 투여군(4%)과 덱사메타손 투여군(5%)에서 유사하였다.

표8. 재발된 다발 골수종 3상 시험에서 투여 전 혈소판 수에 따른 혈소판감소증의 정도

투여 전 혈소판 수*	환자 수 (331명)**	혈소판 수 10,000/μL 미만인 환자수(%)	혈소판 수 10,000 -25,000/μL 인 환자수(%)
75,000/μL 이상	309	8(3%)	36(12%)
50,000/μL 이상 75,000/μL 미만	14	2(14%)	11(79%)
10,000/μL 이상 50,000/μL 미만	7	1(14%)	5(71%)

* 시험 참가를 위해서 초기 혈소판 수 50,000/μL 가 요구된다.
** 1명에 대한 초기 자료가 누락되었다.

이전의 치료경험이 없는 외투세포림프종 환자의 이 약과 리툭시맙, 사이클로포스파마이드, 독소루비신, 프레드니솔론(VcR-CAP) 의 병용요법군과 리툭시맙, 사이클로포스파마이드, 독소루비신, 빈크리스틴과 프레드니솔론(R-CHOP)군에서 Grade 4 이상의 혈소판감소증의 이상반응 발현율은 각 32%와 2%이었다. Grade 3이상 출혈의 이상반응 발현율은 VcR-CAP 군에서 1.7%(4명), R-CHOP군에서 1.2%(3명) 이었다.
두 군 모두 출혈로 인한 사망은 없었다. VcR-CAP 군에서 CNS 출혈은 발생하지 않았다. R-CHOP군에서는 1건의 CNS 출혈이 있었다. 혈소판 수혈은 VcR-CAP군의 23%, R-CHOP군의 3%에서 이루어졌다. Grade 4이상의 호중구감소증의 발현율은 VcR-CAP군의 70%, R-CHOP군의 52% 이었다. Grade 4 이상의 발열성 호중구감소증 발현율은 VcR-CAP 군에서 5%, R-CHOP군에서 6% 이었다. Colony-stimulating factor 는 VcR-CAP 군의 78%, R-CHOP군에서 61%의 비율로 제공되었다.
12) 위장관 이상반응 : 이 약의 투여는 구역, 설사, 변비 및 구토를 유발할 수 있으며 때로는 항구토제와 지사제 사용이 필요하다. 장폐색이 생길 수 있다. 탈수 방지를 위하여 수액 및 전해질 보충이 필요하다. 이 약을 투여받는 환자는 구토 및/또는 설사를 경험할 수 있으므로, 탈수증을 피하기 위한 적절한 처치에 관하여 환자에게 조언해야 한다. 어지러움, 두경감이나 실신의 증상을 경험하면 의학적인 조언을 구하도록 지도해야 한다.
13) 종양 용해 증후군 : 이 약은 세포독성 물질이고 종양 세포를 신속하게 죽일 수 있으므로, 종양 용해 증후군의 합병증이 나타날 수 있다. 종양 용해 증후군의 위험이 있는 환자는 투여 전 tumor burden 이 높은 사람들이다. 이들 환자를 주의깊게 관찰하고 적절한 예방조치를 취하여야 한다.
14) 이 약은 피로, 어지러움, 실신, 흐린 시야를 야기할 수 있다. 이러한 증상을 경험하면 운전이나 기계조작을 하지 않도록 한다.
15) 리툭시맙 투여시에는 B형 간염 바이러스의 재활성화가 보고되었으므로 리툭시맙과 병용투여시 B형 간염 바이러스의 재활성화에 대하여 리툭시맙의 제품설명서를 참조한다.

6. 약물상호작용
1) In vitro 및 동물 ex vivo 연구에서 보르테조밉은 cytochrome P450(CYP) 동종효소 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 및 3A4의 약한 저해제인 것으로 나타났다. CYP2D6는 보르테조밉의 대사에 기여하는 정도가 제한적이므로(7%), CYP2D6 기질 대사능이 낮은 환자(CYP2D6 poor metabolizer phenotype)도 보르테조밉의 전반적인 대사에 영향을 받지 않을 것으로 예상된다.
2) CYP3A4의 강력한 저해제인 케토코나졸이 이 약의 약동학에 미치는 영향을 평가하는 약물-약물 상호작용 연구에서, 12명의 환자로부터 얻은 데이터에 기초할 때, 보르테조밉의 평균 AUC가 35% 증가하였다. 그러므로, 강력한 CYP3A4 저해제(예 : 케토코나졸, 리토나비르)와 병용하여 보르테조밉을 투여할 때는 환자를 면밀히 관찰하여야 한다.
3) CYP2C19의 강력한 저해제인 오메프라졸이 이 약의 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위한 약물-약물 상호작용 연구에서, 17명의 환자로부터 얻은 데이터에 기초할 때, 보르테조밉의 약물동태에 유의한 영향을 미치지 않았다.
4) CYP3A4의 강력한 유도제인 리팜피신이 이 약의 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위한 약물-약물 상호작용 연구에서, 6명의 환자로부터 얻은 데이터에 기초할 때, 보르테조밉의 평균 AUC가 45% 감소하였다. 따라서, 이 약과 CYP3A4의 강력한 유도제의 병용 투여는 효능이 감소될 수 있기 때문에 권장되지 않는다. CYP3A4 유도제의 예로는 리팜피신, 카바마제핀, 페니토인, 페노바비탈, St. John's Wort가 있다. 동일한 약물-약물 상호작용 연구에서, CYP3A4의 약한 유도제인 덱사메타손의 영향이 평가되었다. 7명의 환자에서 얻은 데이터에 기초할 때, 보르테조밉의 약동학에 유의한 영향을 미치지 않았다.
5) 이 약에 대한 멜파란-프레드니솔론의 영향을 평가하기 위한 약물-약물 상호작용 연구에서, 21명의 환자 데이터에 기초할 때 보르테조밉의 평균 AUC가 17% 증가하였다. 그러나, 이는 임상적으로 유의하다고 생각되지 않는다.
6) 사람 간 마이크로좀을 이용한 in vitro 시험에서 보르테조밉은 CYP3A4, 2C19, 1A2 에 의해 대사되었다. 이 약과 CYP3A4 저해제 또는 유도제를 병용 투여하는 환자는 독성이나 효력 감소에 대해 주의 깊게 관찰해야 한다.
7) 임상시험 중, 경구 혈당강하제를 복용 중인 당뇨병 환자에서 저혈당 및 고혈당이 보고되었다. 경구 당뇨병 약물과 이 약을 투여 중인 환자는 혈당을 주의 깊게 관찰해서 당뇨병 약물의 용량을 조절할 필요가 있을 수 있다.
8) 다음 약물을 병용하는 경우 주의하여야 한다.
① 말초 신경병증을 일으킬 수 있는 약물(예 : 아미오다론, 항바이러스제, 이소니아지드, 니트로푸란토인, 스타틴류)
② 혈압을 저하시키는 약물

7. 간장애 환자에 대한 투여
보르테조밉은 간 효소에 의해 대사된다. 간장애 환자를 대상으로 진행 중인 임상약리시험의 중간분석 결과, 중등증 또는 중증의 간장애 환자에서 보르테조밉의 노출이 증가하였다. 이들 환자에게 이 약을 초회 투여 시 감량하여 투여하고, 독성에 대해 주의 깊게 관찰하여야 한다(용법 · 용량 항 참조).

8. 신장애 환자에 대한 투여
이 약의 약물동태는 신장애의 정도에 영향을 받지 않으므로, 신장애 환자에서 이 약의 용량을 조절할 필요는 없다. 투석할 경우 이 약의 농도가 감소될 수 있으므로, 이 약은 투석 과정 이후에 투여하도록 한다.

9. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부:
① 임신 가능성이 있는 여성 및 남성은 이 약으로 치료를 받는 동안, 그리고 치료를 완료한 후 3개월 동안 피임하도록 한다. 이 약 투여 중에는 임신을 막기 위해 효과적인 피임법을 사용하고, 수유하지 않도록 권고해야 한다.
② 랫트와 토끼에 대한 발생독성시험에서, 보르조테밉을 기관형성기에 투여하였을 때 시험한 최고 용량(랫트 0.075mg/kg ; 0.5mg/m^2, 토끼 0.05mg/kg ; 0.6mg/m^2)에서 기형을 유발하지 않았다. 이 용량은 체표면적에 기초한 임상용량인 1.3mg/m^{2}의 약 0.5배 용량이다.
③ 기관형성기동안, 임신한 토끼에게 보르테조밉 0.05mg/kg(0.6mg/m^2)을 투여 시 유의성 있는 착상 후 태자손실 및 생존태자 감소가 나타났으며, 생존태자의 체중이 유의하게 낮았다. 이 용량은 체표면적에 기초한 임상용량(1.3mg/m^2)의 약 0.5배 용량이다.
④ 보르테조밉이 태반을 통과하는지에 대한 연구는 수행된 바 없으며, 임신한 여성을 대상으로 한 적절한 대조임상 시험은 수행되지 않았다. 이 약이 임신 중 사용되었거나, 이 약 투여 중 임신이 된 경우, 태아에 대한 위험 가능성을 고려해야 한다.
⑤ 탈리도마이드는 생명을 위협하는 심각한 선천성 기형을 유발하는 사람 기형발생 활성물질로 알려져 있다. 따라서 탈리도마이드는 모든 임신 방지 프로그램 환경이 충족되지 않는 한, 임부 및 가임여성에 금기이다. 이 약과 탈리도마이드를 병용요법으로 투여 받는 환자는 탈리도마이드의 임신 방지 프로그램을 따라야 한다. 자세한 내용은 탈리도마이드 허가사항을 참조한다.
2) 수유부 : 보르테조밉이 사람 모유 중으로 배설되는지는 알려지지 않았다. 많은 약물이 모유 중으로 배설되고, 수유받은 신생아에 대한 이 약의 중대한 이상반응 발생 가능성 때문에, 이 약 치료 중에는 수유하지 않도록 권고해야 한다.

10. 소아에 대한 투여
이 약의 소아에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

11. 고령자에 대한 투여
1) 3상 다발 골수종 시험에 등록된 669명의 환자 중, 245명(37%)이 65세 이상이었다 : 125명(38%)은 이 약 투여군이고 120명(36%)은 덱사메타손군이었다. 65세 이상 환자에서 질병 진행까지의 시간(중간값)과 반응의 지속시간(중간값)은 이 약 투여군이 덱사메타손군에 비해 더 길었다[5.5개월 대 4.3개월, 8.0개월 대 4.9개월]. 이 약 투여군에서 65세 이상의 평가 가능 환자의 40%(46명)가 반응(CR+PR)을 경험한 것에 비해, 덱사메타손군에서는 18%(21명)가 반응을 경험하였다. Grade 3 및 Grade 4 이상반응의 발현율은 50세 이하, 51-64세, 65세 이상의 이 약 투여 환자에서 각각 64%, 78%, 75% 이었다.
2) 재발된 다발 골수종 환자 202명을 대상으로 한 2상 임상시험에서, 35% 는 65세 이상이었고, Grade 3 이상의 이상반응 발현율은 50세 이하, 51-65세, 65세 초과 환자에서 각각 74%, 80%, 85% 이었다.
3) 이 약을 투여 중인 65세 이상 환자와 그보다 젊은 환자 사이에서 안전성 또는 유효성의 전반적 차이는 관찰되지 않았다 : 그러나 몇몇 고령자의 민감성이 더 큰 것을 배제할 수는 없다.

12. 임상검사치에의 영향
임상 검사치에 대한 영향은 알려진 바 없다.

13. 과량투여
1) 원숭이와 개에 대한 심혈관계 안전성 약리 시험은 mg/m^{2}에 따른 권장 임상용량의 약 2-3배 용량을 정맥주사시 심박증가, 심근 수축성 감소, 저혈압, 사망과 연관성을 나타냈다. 심근 수축성 감소와 저혈압은 수축 촉진제 또는 승압제의 급성투여에 반응한 것이다. 개에 대한 연구에서, 보정된 QT 간격이 약간 증가하였다.
2) 권장 용량의 2배 이상의 과량투여는 증상 있는 저혈압의 급성 발현 및 치명적인 혈소판감소증과 관련되었다. 과량투여의 경우에는, 환자의 활력징후를 관찰하고 혈압(체액, 승압제 및/또는 수축 촉진제와 같은)과 체온 유지를 위해 적절한 보조 처치를 하여야 한다.
3) 이 약의 과량투여에 대한 특정 해독제는 알려진 바 없다.

14. 적용상의 주의사항
1) 이 약은 항악성 종양제이다. 취급과 조제에 주의가 필요하며 적절한 무균 기술을 사용해야 한다.
2) 피부접촉을 막기 위하여 장갑과 다른 보호 의복을 착용하는 것이 권장된다. 임상시험에서 국소 피부자극이 5%의 환자에서 보고되었으나, 이 약의 혈관외 유출은 조직 손상과 관련되지 않았다.
3) 조제된 용액은 투여 전에 이물이 관찰된 경우에는 사용해서는 안 되며, 조제 후 8시간 이내에 사용해야 한다.
4) 의도하지 않은 이 약의 척수강내 투여로 인한 사망 사례가 있었다.
이 약은 오직 정맥 또는 피하로만 투여되어야하며 절대 척수강내로 투여되어서는 안된다.

15. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 차광하여 15-30℃에서 보관한다.
개봉하지 않은 바이알은 원래의 종이포장 내에 보관하여 차광한다.
2) 조제한 용액은 원래의 바이알이나 주사기에서 8시간까지 보관할 수 있다. 조제한 용액에 대한 총 보관시간은 정상 실내광 노출에서 8시간을 초과해서는 안된다.

16. 기타
1) 심혈관계 독성 : 원숭이에 대한 시험에서 권장 임상용량의 약 2배의 용량을 투여한 결과, 심박 상승에 이어, 진행성 저혈압, 서맥 그리고 투여 12-14시간 후 사망이 나타났다. 1.2mg/m^2 이상의 용량은 심장 검사항목에서 용량에 비례한 변화를 유발하였다. 보르테조밉은 심근을 포함한 신체 대부분의 조직으로 분포되었다. 원숭이에서의 반복 투여 독성시험에서 심근출혈, 염증 및 괴사도 관찰되었다.
2) 환자에 대한 권장용량과 유사한 용량 및 투여주기(2주 동안 주 2회 투여 후 1주 휴약)를 적용한 동물시험에서 중증의 빈혈, 혈소판감소증, 위장관, 신경 및 림프계 독성이 관찰되었다. 동물시험에서 보르테조밉의 신경독성 작용은 말초 신경, 배측 척추근, 척수로에서의 축삭 종창 및 퇴화를 포함하였다. 또한 눈 및 심장에서 여러 부위의 출혈과 괴사가 관찰되었다.
3) 발암성, 유전독성, 수태능 시험
① 보르테조밉의 발암성 시험은 실시되지 않았다.
② 보르테조밉은 복귀돌연변이 시험(Ames test), 마우스 체내 소핵시험에서 유전독성이 없었으나 CHO 세포를 이용한 체외 염색체이상시험에서 염색체 이상을 나타내었다.
③ 보르테조밉의 수태능 시험은 실시되지 않았으나 일반독성시험에서 생식장기에 대하여 평가가 이루어졌다. 랫트에 대한 6개월 반복투여독성시험에서 0.3mg/m^2(권장 임상용량의 1/4)이상의 용량에서 난소에 대한 퇴행성 변화, 1.2mg/m^2 용량에서 고환에 대한 퇴행성 변화가 관찰되었다. 이 약은 남성 및 여성의 수태능에 영향을 미칠 수 있다.

[저장방법] 밀봉용기, 차광하여 15~30℃ 보관

[사용기한] 외부포장에 표시된 사용기한 내에 사용하십시오.

[포장단위] 1바이알 / 1박스

본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 구입 시 사용기한 또는 유통기한이 지났거나 변질,변패,오염되거나 손상된 제품이 발견될 경우에는 약국개설자, 안전상비의약품 판매자 및 의약품 판매업자를 통하여 교환하여 드립니다.

의약품을 어린이 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오. 사용기한이 지난 의약품은 사용하지 마십시오.

이 설명서 개정일자(2017년 10월05일)이후 변경된 내용은 ㈜에이스파마홈페이지(www.acepharma.co.kr) 에서 확인하실 수 있습니다.

제조의뢰자: Logenex Pharm GmbH, Kleine Johannisstrasse 10, 20457 Hamburg, 독일
제조자: LLC PharmIdea, 4 Rupnicu Str., Olaine, LV-2114, 라트비아
수입판매자: 에이스 파마 서울시 동대문구 왕산로 19길 46 (제기동, 에이스빌딩 2층), 대한민국 대표번호 : 02 - 927 - 6220