674045 196497v3

전문의약품

닌라로® 캡슐

익사조밉시트레이트
2.3mg, 3mg, 4mg

닌라로캡슐 (익사조밉시트레이트)

[원료약품 및 분량] 이 약 1캡슐 중

- **닌라로캡슐 2.3밀리그램**
  - 유효성분 : 익사조밉시트레이트(별규) · 3.29mg (익사조밉으로서 2.3mg)
  - 동물유래성분 : 젤라틴 (소, 뼈 또는 가죽)
  - 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 젤라틴캡슐4호, 탤크
- **닌라로캡슐 3밀리그램**
  - 유효성분 : 익사조밉시트레이트(별규) · 4.3mg (익사조밉으로서 3.0mg)
  - 동물유래성분 : 젤라틴 (소, 뼈 또는 가죽)
  - 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 젤라틴캡슐4호, 탤크
- **닌라로캡슐 4밀리그램**
  - 유효성분 : 익사조밉시트레이트(별규) · 5.7mg (익사조밉으로서 4.0mg)
  - 동물유래성분 : 젤라틴 (소, 뼈 또는 가죽)
  - 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 젤라틴캡슐3호, 탤크

[성상]
- 닌라로캡슐 2.3밀리그램 : 상하부 밝은 분홍색의 경질캡슐
- 닌라로캡슐 3밀리그램 : 상하부 밝은 회색의 경질캡슐
- 닌라로캡슐 4밀리그램 : 상하부 밝은 주황색의 경질캡슐

효능효과
1. 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발골수종 환자의 치료에 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법
2. 자가조혈모세포 이식을 받은 다발골수종 환자의 유지요법
3. 자가조혈모세포 이식을 받지 않은 다발골수종 환자의 유지요법

용법용량
1. 권장용량
1) 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발골수종 환자의 치료에 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법
- 이 약은 레날리도마이드 및 덱사메타손과 병용요법으로 28일을 1주기로 한다.
- 이 약의 권장 시작용량은 4 mg으로 28일 주기의 제 1, 8, 15일에 주 1회 경구 투여한다.
- 레날리도마이드의 권장 시작 용량은 25 mg으로 28일 주기의 제 1일부터 21일까지 매일 1회 경구투여한다.
- 덱사메타손의 권장 시작용량은 40 mg으로 28일 주기의 제 1, 8, 15, 22일에 주 1회 경구 투여한다.
- 질병이 진행되거나 수용하지 못할 독성이 발생하기 전까지 치료를 계속한다.
- 레날리도마이드 및 덱사메타손에 대한 추가정보는 각각의 허가사항을 참조한다.

표1. 이 약과 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법 (∨: 약물 투여)

	28일 주기 (4주 주기)							
	1주		2주		3주		4주	
	1일	2–7일	8일	9–14일	15일	16–21일	22일	23–28일
익사조밉	∨		∨		∨			
레날리도마이드	∨	∨(매일)	∨	∨(매일)	∨	∨(매일)		
덱사메타손	∨		∨		∨		∨	

2) 자가조혈모세포 이식을 받은 다발골수종 환자 및 자가조혈모세포 이식을 받지 않은 다발골수종 환자의 유지요법
- 이 약은 유지요법으로 28일을 1주기로 한다.
- 이 약의 권장 시작용량은 3 mg으로 28일 주기의 제 1, 8, 15일에 주 1회 경구 투여하여 4주기까지 유지한다.
- 4주기까지의 내약성이 좋은 경우, 5주기의 제1일에 4mg으로 증량한다.
- 치료는 24 개월 동안 또는 질병이 진행되거나 허용되지 않는 독성이 있을 때까지 계속되어야 한다.

2. 투여방법
이 약은 4주 주기의 처음 3주간 주 1회로 같은 요일에 거의 동일한 시간에 투여해야 한다. 적어도 식사 1시간 전 또는 식사 2시간 후에 투여해야 한다. 캡슐을 부수거나, 열어서는 안 된다. 씹지 않고 물과 함께 통째로 삼킨다.

투여를 잊은 경우에는 다음 투여시간이 72시간 이상 남은 경우에만 해당 용량을 투여하고, 72시간 이내인 경우에는 놓친 용량을 투여해서는 안 되며, 다음 투여 시점에 놓친 용량을 보충하기 위해서 2배 용량을 투여해서도 안 된다. 투여 후에 구토가 발생한 경우에는 해당 용량을 다시 투여하지 않고, 다음 계획된 시점에 투여를 재개한다.

새로운 투여주기를 시작하기 전에 다음의 조건을 만족해야한다.
- 절대 호중구 수치가 최소 1,000/mm^3 이상
- 혈소판 수치가 최소 75,000/mm^3 이상
- 비혈액학적 독성은 의사의 판단에 따라 환자의 기저수준 또는 1등급 이하로 회복되어야 한다.

이 약으로 치료받고 있는 환자들의 대상포진 재활성화의 위험을 줄이기 위해 항바이러스 백신을 투여 받아야 한다.

3. 용량조절 지침
1) 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발골수종 환자의 치료에 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법

이 약의 병용요법 시 용량감소 단계는 아래의 표 2를 따르며, 용량조절 지침은 아래의 표3을 참조한다.

표2. 병용요법 시 이상반응으로 인한 이 약의 용량 감량

권장 시작 용량*	1차 감량	2차 감량	중단
4mg	3mg	2.3mg	

* 중등도 또는 중증의 간장애 환자, 중증의 신장애 또는 투석이 필요한 말기 신질환 환자에서의 권장 시작 용량은 3mg 이다.

혈소판 감소증, 호중구 감소증, 발진이 발생하는 경우, 이 약 및 레날리도마이드에 대한 용량조절을 권장하며, 이 약의 용량 조절 지침은 표 3에 기술되어 있다. 레날리도마이드의 용량조절이 필요한 경우, 레날리도마이드의 허가사항을 참조한다.

표3. 레날리도마이드 및 덱사메타손과 이 약의 병용투여시 용량조절 지침

혈액학적 독성	권장 조치
혈소판 감소증 (혈소판 수치)	
혈소판 수치 30,000/mm^3 미만	• 혈소판 수치가 최소 30,000/mm^3 이상이 될 때까지 이 약 및 레날리도마이드의 투여를 중단한다. • 혈소판 수치 회복 후, 레날리도마이드의 허가사항에 따라 한 단계 낮은 용량으로 레날리도마이드 투여를 재개하며, 이 약은 가장 최근에 투여한 용량으로 투여를 재개한다. • 혈소판 수치가 30,000/mm^3 미만으로 다시 감소하면, 혈소판 수가 최소 30,000/mm^3 이상이 될 때까지 이 약 및 레날리도마이드의 투여를 중단한다. • 회복 후, 한 단계 낮은 용량으로 이 약의 투여를 재개하며, 레날리도마이드는 가장 최근에 투여한 용량으로 투여를 재개한다.[1)]
호중구 감소증 (절대 호중구수)	• 절대 호중구 수가 최소 500/mm^3 이상이 될 때까지 이 약 및 레날리도마이드의 투여를 중단한다. 임상 가이드라인에 따라 G-CSF의 추가를 고려한다. • 회복 후, 레날리도마이드의 허가사항에 따라 한 단계 낮은 용량으로 레날리도마이드 투여를 재개하며, 이 약은 가장 최근에 투여한 용량으로 투여를 재개한다. • 절대 호중구 수가 500/mm^3 미만으로 다시 감소하면, 절대 호중구 수가 최소 500/mm^3 이상이 될 때까지 이 약 및 레날리도마이드를 중단한다. • 회복 후, 한 단계 낮은 용량으로 이 약의 투여를 재개하며, 레날리도마이드는 가장 최근에 투여한 용량으로 투여를 재개한다.[1)]
비혈액학적 독성	**권장 조치**
발진	
2등급 또는 3등급[2)]	• 발진이 1 등급 이하로 회복될 때까지 레날리도마이드의 투여를 중단한다. • 회복 후, 레날리도마이드의 허가사항에 따라 한 단계 낮은 용량으로 레날리도마이드 투여를 재개한다. • 2 또는 3 등급 발진이 다시 발생하면, 발진이 1등급 이하로 회복될 때까지 이 약 및 레날리도마이드의 투여를 중단한다. • 회복 후, 한 단계 낮은 용량으로 이 약의 투여를 재개하며, 레날리도마이드는 가장 최근에 투여한 용량으로 투여를 재개한다.[1)]
4등급	치료를 중단한다.
말초 신경병증	
통증이 있는 1등급의 말초 신경병증 또는 2등급의 말초 신경병증	• 통증이 없는 1등급 이하 또는 환자의 기저 수준으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. • 회복 후, 가장 최근에 투여한 용량으로 이 약의 투여를 재개한다.
통증이 있는 2등급의 말초 신경병증 또는 3등급의 말초 신경병증	• 이 약의 투여를 중단한다. 이 약의 투여를 재기하기 전에 독성은 일반적으로 의사의 판단에 따라 환자의 기저수준 또는 1등급 이하로 회복되어야 한다. • 회복 후, 한 단계 낮은 용량으로 이 약의 투여를 재개한다.
4등급의 말초 신경병증	치료를 중단한다.
기타 비혈액학적 독성	
기타의 3등급 또는 4등급의 비혈액학적 독성	• 이 약의 투여를 중단한다. 이 약의 투여를 재개하기 전에 독성은 일반적으로 의사의 판단에 따라 환자의 기저 수준 또는 1등급 이하로 회복되어야 한다. • 독성이 이 약의 투여에 의한 것인 경우, 회복 후 한 단계 낮은 용량으로 이 약의 투여를 재개한다.

1) 추가적으로 발생하는 경우, 이 약 및 레날리도마이드의 용량감소를 번갈아 실시한다.
2) 등급은 National Cancer Institute Common Terminology Criteria (CTCAE)에 따른다.

2) 자가조혈모세포 이식을 받은 다발골수종 환자 및 자가조혈모세포 이식을 받지 않은 다발골수종 환자의 유지요법

이 약의 유지요법 시 용량감소 단계는 아래의 표 4를 따르며, 용량조절 지침은 아래의 표5를 참조한다.

표4. 유지요법 시 이상반응으로 인한 이 약의 용량 감량

	권장 시작 용량*	1차 감량	2차 감량	중단
제 1~4 주기	3mg	2.3mg	중단	
제 5 주기~	4mg	3mg	2.3mg	

* 중등도 또는 중증의 간장애 환자, 중증의 신장애 또는 투석이 필요한 말기 신질환 환자에서의 권장 시작 용량은 제1~4주기에 2.3mg으로 시작해서 제5주기에는 3mg 또는 그 이상이다.

표5. 이 약의 유지요법시 용량조절 지침

혈액학적 독성	권장 조치
혈소판 감소증 (혈소판 수치)	
혈소판 수치 50,000/mm^3 이하	• 혈소판 수치가 최소 75,000/mm^3 이상이 될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. • 혈소판 수치 회복 후, 한 단계 낮은 용량으로 투여를 재개한다.
호중구 감소증 (절대 호중구수 750 mm^3 이하)	• 절대 호중구 수가 최소 1,000/mm^3 이상이 될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. • 회복 후, 한 단계 낮은 용량으로 투여를 재개한다.
비혈액학적 독성	**권장 조치**
발진	
2등급[1)]	• 경구 또는 국소 대증 조치를 실시한다. 효과가 없으면, 이 약의 용량을 한 단계 낮춘다.
3등급	• 발진이 1등급 이하로 회복될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. • 회복 후, 한 단계 낮은 용량으로 투여를 재개한다.
4등급	치료를 중단한다.
말초 신경병증	
통증이 있는 1등급의 말초 신경병증 또는 2등급의 말초 신경병증	• 통증이 없는 1등급 이하 또는 환자의 기저 수준으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. • 회복 후, 가장 최근에 투여한 용량으로 이 약의 투여를 재개한다.
통증이 있는 2등급의 말초 신경병증 또는 3등급의 말초 신경병증	• 이 약의 투여를 중단한다. 이 약의 투여를 재개하기 전에 독성은 일반적으로 의사의 판단에 따라 환자의 기저수준 또는 1등급 이하로 회복되어야 한다. • 회복 후, 한 단계 낮은 용량으로 이 약의 투여를 재개한다.
4등급의 말초 신경병증	치료를 중단한다.
기타 비혈액학적 독성	
2, 3등급의 비혈액학적 독성	• 이 약의 투여를 중단한다. 이 약의 투여를 재개하기 전에 독성은 일반적으로 의사의 판단에 따라 환자의 기저 수준 또는 1등급 이하로 회복되어야 한다. • 회복 후, 한 단계 낮은 용량으로 이 약의 투여를 재개한다.
4등급의 비혈액학적 독성	• 의사의 판단에 따라 환자가 얻는 임상적 이득을 얻지 않는 한 약의 영구적 중단을 고려한다. 그러한 경우, 한 단계 낮은 용량으로 이 약의 투여를 재개한다.

1) 등급은 National Cancer Institute Common Terminology Criteria (CTCAE)에 따른다.

4. 간장애 환자에 대한 투여
간장애 환자에 대한 이 약의 투여 시작용량은 아래 표6을 참조한다.

표6. 간장애 환자에서 이 약의 투여 시작용량

	유지요법	레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법
경증(총 빌리루빈〈ULN, AST〉 ULN 또는 총 빌리루빈〉ULN 1~1.5배, 모든 AST)	용량조절 안함	용량조절 안함
중등증(총 빌리루빈 〉 ULN 1.5~3배) 또는 중증(총 빌리루빈 〉 ULN 3배)	2.3mg으로 시작하고, 처음 4주기 동안 내약성을 보인 경우 다음 5주기의 1일째에 3mg으로 증량한다.	3mg

*ULN(Upper Limit of Normal)=정상범위 상한 값, AST = Aspartate Aminotransferase

5. 신장애 환자에 대한 투여
신장애 환자에 대한 이 약의 투여 시작용량은 아래 표7을 참조한다.

표7. 신장애 환자에서 이 약의 투여 시작용량

	유지요법	레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법
경증 또는 중등증(크레아티닌 청소율(CrCl) ≥ 30mL/min)	용량조절 안함	용량조절 안함
중증(크레아티닌 청소율(CrCl) 〈 30mL/min) 또는 투석을 요하는 말기 신장애(ESRD)가 있는 환자	2.3mg으로 시작하고, 처음 4주기 동안 내약성을 보인 경우 다음 5주기의 1일째에 3mg으로 증량한다.	3mg

이 약은 투석으로 제거되지 않으므로, 투석시점과 관계없이 투여할 수 있다. 병용요법시 신장애 환자에서의 레날리도마이드 용량은 레날리도마이드 허가사항을 참조한다.

사용상 주의사항
1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
이 약의 주성분 및 첨가제 성분에 과민증이 있는 환자

2. 이상반응
1) 다음의 주요 이상반응이 '2) 치료적 확증 임상시험에서의 경험' 중 "(4) 주요 이상반응" 항에 자세히 설명되어 있다('3. 일반적 주의' 항 참조)
- 혈소판 감소증
- 소화기계
- 말초신경병증
- 말초부종
- 피부계
- 간독성

2) 치료적 확증 임상 시험에서의 경험

임상 시험들은 다양한 조건에 따라 실시되므로, 한 가지 약물의 임상 시험들에서 관찰된 이상반응 발생률을 다른 약물의 임상 시험에서의 발생률과 직접적으로 비교할 수는 없으며, 실제 관찰되는 발생률을 반영하지 못할 수도 있다.

(1) 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발골수종 환자의 치료에 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법 (TOURMALINE-MM1)

이 약의 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상 시험의 안전성 모집단은 재발성 및/또는 불응성 다발골수종 환자 720명으로, 이들은 익사조밉을 레날리도마이드 및 덱사메타손과 병용하여 투여하거나 (익사조밉요법군 360명), 위약을 레날리도마이드 및 덱사메타손과 병용하여 투여하였다 (위약요법군 360명).

익사조밉요법군에서 가장 흔하게 보고되고(20% 이상), 위약요법군에 비해 더 높은 빈도로 보고된 이상반응은 설사, 변비, 혈소판 감소증, 말초 신경병증, 오심, 말초 부종, 구토, 등의 통증이었다. 환자의 2% 이상에서 보고된 중대한 이상반응은 혈소판 감소증 (2%) 및 설사 (2%)였다. 각각의 이상 반응에서, 3가지 약물 중 한 가지 이상을 중단한 환자의 비율은 익사조밉요법군에서 1% 이하였다.

표 1은 환자의 5% 이상에서 발생하고, 익사조밉요법군과 위약요법군 간에 5% 이상 차이가 있는 이상반응을 요약한 것이다.

표1. 환자의 5% 이상에서 발생하고, 익사조밉요법군과 위약요법군 간에 5% 이상의 차이를 나타내는 비혈액학적 이상반응(전체, 3등급 및 4등급)-TOURMALINE-MM1

기관계	익사조밉 + 레날리도마이드+ 덱사메타손 (360명)			위약 + 레날리도마이드+덱사메타손 (360명)		
	비율(%)			비율(%)		
	전체등급	3등급	4등급	전체등급	3등급	4등급
감염 및 전염						
상기도 감염	69(19)	1(<1)	0	52(14)	2(<1)	0
신경계						
말초신경병증	100(28)	7(2)	0	77(21)	7(2)	0
소화기계						
설사	151(42)	22(6)	0	130(36)	8(2)	0
변비	122(34)	1(<1)	0	90(25)	1(<1)	0
오심	92(26)	6(2)	0	74(21)	0	0
구토	79(22)	4(1)	0	38(11)	2(<1)	0
피부 및 피하조직						
발진	68(19)	9(3)	0	38(11)	5(1)	0
근골격계 및 결합조직						
등 통증	74(21)	2(<1)	0	57(16)	9(3)	0
전신 및 투여부위 이상						
말초부종	91(25)	8(2)	0	66(18)	4(1)	0

아래의 표 2는 이상반응 및 실험실 검사 자료로부터 통합된 이상반응 정보이다.

표2. 혈소판 감소증 및 호중구 감소증- TOURMALINE-MM1

	익사조밉 + 레날리도마이드+ 덱사메타손 (360명)		위약 + 레날리도마이드+덱사메타손 (360명)	
	N (%)		N (%)	
	전체 등급	3-4등급	전체 등급	3-4 등급
혈소판 감소증	281 (78)	93 (26)	196 (54)	39 (11)
호중구 감소증	240 (67)	93 (26)	239 (66)	107 (30)

대상포진

대상포진은 익사조밉요법군 환자에서 4%, 위약요법 환자에서 2%로 보고되었다. 의사 재량에 따라 항바이러스 백신 예방이 허용되었다. 항바이러스 백신 예방을 받은 익사조밉요법군 환자에서 대상포진 감염 발생률(1% 미만)은 받지 않은 환자군(6%)에 비해 더 낮았다.

눈의 이상

눈의 이상은 많은 다양한 이상반응 용어로 보고되었으나, 통합하였을 때 그 빈도는 익사조밉요법군 환자에서 26%, 위약요법군 환자에서 16%로 나타났다. 가장 흔한 이상반응은 흐릿한 시야 (익사조밉요법군에서 6%, 위약요법군에서 3%), 안구 건조(익사조밉요법군에서 5%, 위약요법군에서 1%), 결막염(익사조밉요법군에서 6%, 위약요법군에서 1%)이었다. 3등급 이상반응은 익사조밉요법군 환자의 2%와 위약요법군 환자의 1%에서 보고되었다.

(2) 자가조혈모세포 이식을 받은 다발골수종 환자의 유지요법 (TOURMALINE-MM3)

이 약의 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상 시험의 안전성 모집단은 자가조혈모세포 이식 이후의 다발골수종 환자 653명으로, 이들은 익사조밉을 투여하거나(익사조밉군 394명), 위약을 투여하였다(위약군 259명).

유지요법에서 익사조밉군과 위약군에서 가장 흔하게 보고된(20% 이상) 이상반응은 오심(익사조밉군 39%, 위약군 15%), 설사(익사조밉군 35%, 위약군 24%), 구토(익사조밉군 27%, 위약군 11%), 상기도감염(익사조밉군 26%, 위약군 21%), 관절통 (익사조밉군 22%, 위약군 12%)과 발진(익사조밉군 21%, 위약군 14%)이었다. 환자의 2% 이상에서 보고된 중대한 이상반응은 폐렴 (6%) 이었다. 이상반응으로 인해 익사조밉을 중단한 환자는 1% 미만이었다.

표 3 에는 보고된 이상반응이 신체기관 및 빈도 별로 요약되어 있으며, 빈도는 다음과 같이 정의되었다: 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100 ~ 〈1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000 ~ 〈1/100), 드물게(≥ 1/10,000 ~ 〈 1/1,000), 매우 드물게(〈 1/10,000), 알려지지 않음(활용가능한 자료로부터 추정이 불가능함)으로 구분하였다.

표 3. 자가조혈모세포 이식을 받은 다발골수종 환자의 유지요법의 익사조밉군 환자에서 발생한 이상반응(전체, 3등급 및 4등급)- TOURMALINE-MM3

기관계	전체등급	3등급	4등급
감염 및 전염			
상기도감염	매우 흔하게	흔하지 않게	
폐렴	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게
대상포진	매우 흔하게	흔하지 않게	
혈액 및 림프계			
혈소판 감소증[1]	매우 흔하게	흔하게	흔하게
신경계			
말초신경병증[2]	매우 흔하게	흔하지 않게	
소화기계			
설사	매우 흔하게	흔하게	
오심	매우 흔하게	흔하지 않게	
구토	매우 흔하게	흔하게	
피부 및 피하조직			
발진[3]	매우 흔하게	흔하게	
근골격계 및 결합조직			
관절통	매우 흔하게	흔하지 않게	
전신 및 투여부위 이상			
말초부종	흔하게	흔하지 않게	

* 이 표는 시험군의 5% 이상에서 발생하고 위약군과 5% 이상 발생률의 차이가 있는 이상반응과, 시험군의 발생빈도와 관계없이 중대한 이상반응 또는 3등급 이상의 이상반응이 보고되었고 위약군과 2% 이상 발생률의 차이가 있는 이상반응을 요약한 것이다.
1 PT term 중 혈소판감소증(thrombocytopenia), 혈소판수 감소(platelet count decreased) 포함
2 PT term 중 말초 신경병증(peripheral neuropathy), 말초감각신경병증(peripheral sensory neuropathy), 말초운동신경병증(peripheral motor neuropathy), 말초감각운동신경병증(peripheral sensorimotor neuropathy) 포함
3 기타 분류되지 않는 발진 (HLT rashes, eruptions and exanthems)

(3) 자가조혈모세포 이식을 받지 않은 다발골수종 환자의 유지요법 (TOURMALINE-MM4)

자가조혈모세포 이식을 받지 않은 다발골수종 환자를 대상으로 실시한 임상시험(TOURMALINE-MM4)의 안전성 모집단은 702명으로, 이들은 익사조밉을 투여하거나(익사조밉군 426명), 위약을 투여하였다(위약군 276명)

유지요법에서 익사조밉군과 위약군에서 가장 흔하게 보고된(20% 이상) 이상반응은 오심(익사조밉군 27%, 위약군 8%), 구토(익사조밉군 24%, 위약군 4%), 설사(익사조밉군 23%, 위약군 12%) 였다. 환자의 2% 이상에서 보고된 중대한 이상반응은 폐렴 (4%)이었다. 이상반응으로 인해 익사조밉을 중단한 환자는 1% 미만이었다.

표 4. 자가 조혈모세포 이식을 받지 않은 다발골수종 환자의 유지요법의 익사조밉군 환자에서 발생한 이상반응(전체, 3등급 및 4등급)- TOURMALINE-MM4

기관계	전체등급	3등급	4등급
감염 및 전염			
상기도감염	매우 흔하게	흔하게 않게	
폐렴	흔하게	흔하게	
대상포진	흔하게	흔하게 않게	
혈액 및 림프계			
혈소판 감소증[1]	흔하게	흔하게	…
신경계			
말초신경병증[2]	매우 흔하게	흔하게	
소화기계			
설사	매우 흔하게	흔하게	
오심	매우 흔하게	흔하게 않게	
구토	매우 흔하게	흔하게	
피부 및 피하조직			
발진[3]	매우 흔하게	흔하게	
근골격계 및 결합조직			
관절통	매우 흔하게	흔하게 않게	
전신 및 투여부위 이상			
말초부종	흔하게		

* 이 표는 시험군의 5% 이상에서 발생하고 위약군과 5% 이상 발생률의 차이가 있는 이상반응과, 시험군의 발생빈도와 관계없이 중대한 이상반응 또는 3등급 이상의 이상반응이 보고되었고 위약군과 2% 이상 발생률의 차이가 있는 이상반응을 요약한 것이다.
1 PT term 중 혈소판감소증(thrombocytopenia), 혈소판수 감소(platelet count decreased) 포함
2 PT term 중 말초 신경병증(neuropathy peripheral), 말초감각신경병증(peripheral sensory neuropathy), 말초감각운동신경병증(Peripheral sensorimotor neuropathy) 포함
3 기타 분류되지 않는 발진(HLT rashes, eruptions and exanthems)

(4) 주요 이상반응

① 혈소판 감소증
- 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법 (TOURMALINE-MM1)

익사조밉요법을 받은 환자의 3%, 위약요법을 받은 환자의 1%에서 치료 기간 중 10,000/mm^3 이하의 혈소판 수치 감소가 나타났다. 두 요법 모두에서 5000/mm^3 이하의 혈소판 수치를 보인 환자는 1% 미만이었으며, 혈소판 감소증으로 인한 약물투여 중단은 두 요법에서 유사하게 나타났다. (익사조밉요법군의 1% 미만 및 위약요법군의 2%가 세 가지 약물 중 한 가지 이상을 중단하였다). 혈소판 수혈을 받은 비율은 익사조밉요법군에서 6%, 위약요법군에서 5%였다.

- 자가조혈모세포 이식을 받은 다발골수종 환자의 유지요법 (TOURMALINE-MM3)

3등급의 혈소판 감소증은 익사조밉군 환자의 4%에서 보고된 반면, 위약군 환자에서는 보고되지 않았다. 4등급의 혈소판 감소증은 익사조밉군 환자의 1%, 위약군 환자에서 1%미만으로 나타났다. 혈소판 감소증의 중대한 이상반응은 익사조밉군 및 위약군 환자의 1%미만에서 보고되었다.

- 자가조혈모세포 이식을 받지 않은 다발골수종 환자의 유지요법 (TOURMALINE-MM4)

3등급의 혈소판 감소증은 익사조밉군 환자의 2%에서 보고된 반면, 위약군 환자에서는 보고되지 않았다. 익사조밉군과 위약군 모두 중대한 이상반응은 보고되지 않았다.

② 소화기계
- 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법 (TOURMALINE-MM1)

설사가 익사조밉요법군 환자의 42%에서 보고되었고, 위약요법군 환자의 36%에서 보고되었으며, 변비는 각각 34%와 25%, 오심은 26%와 21%, 구토는 22%와 11%에서 각각 보고되었다. 설사로 인해 세 가지 약물 중 한 가지 이상을 중단한 비율은 익사조밉요법군의 1%, 위약요법군의 1% 미만이었다.

③ 말초신경병증
- 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법 (TOURMALINE-MM1)

말초 신경병증 이상반응의 대부분은 1등급(익사조밉요법군에서 18%, 위약요법군에서 14%) 및 2등급(익사조밉요법군에서 8%, 위약요법군에서 5%)이었다. 3등급의 말초 신경병증 이상반응은 두 요법 모두 2%에서 보고되었고, 4등급 또는 중대한 이상반응은 없었다.

가장 흔하게 보고된 이상반응은 말초 감각 신경병증으로(익사조밉요법군 및 위약요법군에서 각각 19%와 14%), 말초 운동 신경병증은 어떤 요법에서도 흔하게 보고되지 않았다(〈1%). 말초 신경병증으로 세 가지 약물 중 한 가지 이상을 중단한 비율은 두 요법 모두에서 1%로 나타났다.

- 자가조혈모세포 이식을 받은 다발골수종 환자의 유지요법 (TOURMALINE-MM3)

3등급의 말초 신경병증 이상반응은 익사조밉군 환자의 1%미만에서 보고되었고, 위약군 환자에서는 보고되지 않았다. 익사조밉군 및 위약군 모두 중대한 이상반응은 보고되지 않았다. 가장 흔하게 보고된 이상반응은 상세 불명의 말초 신경병증(익사조밉군 및 위약군에서 각각 10%와 8%)이었다. 말초 운동 신경병증은 익사조밉군 환자에서는 보고되지 않았고, 위약군 환자의 1%미만에서 보고되었다.

- 자가조혈모세포 이식을 받지 않은 다발골수종 환자의 유지요법 (TOURMALINE-MM4)

3등급의 말초 신경병증 이상반응은 익사조밉군 환자의 2%에서 보고되었고, 위약군 환자에서는 보고되지 않았다. 익사조밉군 및 위약군 모두 중대한 이상반응은 보고되지 않았다. 가장 흔하게 보고된 이상반응은 말초 감각 신경병증으로(익사조밉군 및 위약군에서 각각 15%와 9%)이었다. 말초 운동 신경병증은 익사조밉군 환자의 1%미만에서 보고되었고, 위약군 환자에서는 보고되지 않았다.

④말초부종
- 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법 (TOURMALINE-MM1)

말초 부종은 익사조밉투여군 및 위약요법군 환자의 25% 및 18%에서 각각 보고되었다. 말초 부종 이상반응의 대부분은 1등급(익사조밉요법군 16%, 위약요법군 13%) 및 2등급(익사조밉요법군 7%, 위약요법군 4%)이었다.

3등급의 말초 부종은 익사조밉요법군 및 위약요법군 환자의 2%와 1%에서 각각 보고되었다. 4등급의 말초 부종은 보고되지 않았으며, 말초 부종으로 인한 약물투여중단 역시 보고되지 않았다.

- 자가조혈모세포 이식을 받은 다발골수종 환자의 유지요법 (TOURMALINE-MM3)

3등급의 말초 부종은 익사조밉군 환자의 1%미만에서 보고되었고, 위약군 환자에서는 보고되지 않았다. 익사조밉군 및 위약군 모두 중대한 이상반응을 보고되지 않았다.

- 자가조혈모세포 이식을 받지 않은 다발골수종 환자의 유지요법 (TOURMALINE-MM4)

익사조밉군 및 위약군 모두 말초 부종의 중대한 이상반응은 보고되지 않았다.

⑤ 피부계
- 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법 (TOURMALINE-MM1)

발진은 익사조밉요법군의 19%, 위약요법군의 11%에서 보고되었다. 발진 이상반응의 대부분은 1등급(익사조밉요법군에서 10%, 위약요법군에서 7%) 또는 2등급(익사조밉요법군에서 6%, 위약요법군에서 3%)이었다. 3등급의 발진은 익사조밉요법군 환자의 3%, 위약요법군 환자의 1%에서 보고되었다. 4등급 또는 중대한 이상반응의 발진은 보고되지 않았다. 두 군에서 보고된 가장 흔한 형태의 발진은 반구진 발진 및 반점성 발진이었다. 발진으로 인해 세 가지 약물 중 한 가지 이상을 중단한 비율은 두 군 모두에서 1% 미만이었다.

- 자가조혈모세포 이식을 받은 다발골수종 환자의 유지요법 (TOURMALINE-MM3)

익사조밉군 및 위약군에서 보고된 가장 흔한 형태의 발진은 반구진 발진 및 반점성 발진이었다. 3등급의 발진은 익사조밉군 환자의 1%에서 보고되었고, 위약군 환자에서는 보고되지 않았다. 중대한 이상반응은 익사조밉군 환자의 1%미만에서 보고되었고, 위약군 환자에서는 보고되지 않았다.

- 자가조혈모세포 이식을 받지 않은 다발골수종 환자의 유지요법 (TOURMALINE-MM4)

익사조밉군 및 위약군에서 보고된 가장 흔한 형태의 발진은 반구진 발진 및 반점성 발진이었다. 3등급의 발진은 익사조밉군 환자의 2%에서 보고되었고, 위약군 환자에서는 보고되지 않았다. 중대한 이상반응은 익사조밉군 환자의 1%미만에서 보고되었고, 위약군 환자에서는 보고되지 않았다.

⑥ 간독성
- 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법 (TOURMALINE-MM1)

약물로 유도된 간손상, 간세포 손상, 지방간, 간 담즙울체 및 간 독성은 익사조밉요법군에서 각각 1% 미만으로 보고되었다. 간장애의 경우 익사조밉요법군의 6%, 위약요법군의 5%에서 보고되었다.

⑦ 폐렴
- 자가조혈모세포 이식을 받은 다발골수종 환자의 유지요법 (TOURMALINE-MM3)

3등급의 폐렴은 익사조밉군 환자의 6%, 위약군 환자의 4%에서 보고되었다. 4등급의 폐렴은 익사조밉군 환자의 1%미만에서 보고되었고, 위약군에서는 보고되지 않았다. 중대한 이상반응은 익사조밉군 환자의 6%, 위약군 환자의 4%에서 보고되었다. 익사조밉군에서 치명적인 폐렴 한 건이 발생하였다. 폐렴을 포함한 감염과 연관되어 흔하게 발생하는 발열은 익사조밉군 및 위약군 환자의 각각 21%와 15%에서 보고되었다.

- 자가조혈모세포 이식을 받지 않은 다발골수종 환자의 유지요법 (TOURMALINE-MM4)

3등급의 폐렴은 익사조밉군 환자의 4%, 위약군 환자의 1%에서 보고되었다. 중대한 이상반응은 익사조밉군 환자의 4%, 위약군 환자의 1%미만에서 보고되었다. 폐렴을 포함한 감염과 연관되어 흔하게 발생하는 발열은 익사조밉군 및 위약군 환자의 각각 11%와 5%에서 보고되었다.

3) 무작위 배정 대조 시험 외에서 보고된 이상반응

다음의 중대한 이상반응은 각각 1%미만의 빈도로 보고되었다: 급성 열성 호중구성 피부질환(Sweet 증후군), 스티븐-존슨 증후군, 횡단성 척수염, 가역적 후두부 뇌병증 증후군, 종양 용해 증후군, 혈전성 혈소판 감소성 자반증

4) 시판 후 조사에서 보고된 이상반응

위에서 보고되지 않은 임상적으로 유의미한 이상반응은 다음과 같다.
- 혈액 및 림프계 장애: 혈전성 미세 혈관 병증

3. 일반적 주의
1) 혈소판 감소증

이 약의 투여 시 혈소판 감소증이 보고되었다. 혈소판 수치의 최저 수준은 매 28일 주기의 14-21일 사이에 전형적으로 나타나며, 다음 주기 시작 시까지 기저 수준으로 회복된다.

이 약의 투여 기간 중에는 적어도 매월 혈소판 수치를 모니터링한다. 처음 3 주기 동안은 더 자주 모니터링하는 것을 고려한다. 혈소판 감소증이 발생하는 경우, 용량 조절[용법용량 참조] 및 표준의료지침에 따른 혈소판 수혈로 관리한다.

2) 소화기계

이 약의 투여 시 설사, 변비, 오심, 구토가 보고되었으며, 때때로 지사제, 항구토제의 사용 및 지지 요법이 필요하였다. 3 또는 4 등급의 이상반응이 발생하는 경우, 용량을 조절한다.[용법용량 참조]

3) 말초 신경병증

말초 신경병증은 말초 감각 신경병증, 말초 감각 운동 신경병증, 말초 운동 신경병증 및 상세 불명의 말초 신경병증에 대한 보고가 포함되었다.

이 약을 투여받는 환자들의 신경병증 증상에 대해 모니터링을 해야하며, 말초신경병증이 새롭게 나타나거나 악화되는 경우 용량조절이 필요할 수 있다. [용법용량 참조]

4) 말초 부종

이 약의 투여시 말초 부종이 보고되었다. 필요에 따라 근본 원인을 평가하고, 대증 치료를 제공한다. 3 또는 4 등급 증상이 발생하는 경우, 덱사메타손의 허가사항에 따라 덱사메타손 용량을 조절하거나, 이 약의 용법용량을 참조하여 용량을 조절한다. [용법용량 참조]

5) 피부계

이 약의 투여시 발진이 보고되었다. 2등급 이상의 발진이 발생하는 경우, 지지 치료 또는 용량 조절로 관리한다.[용법용량 참조]

6) 간독성

이 약 투여시 약물로 유도된 간손상, 간세포 손상, 지방간, 간 담즙울체, 간장애 및 간 독성이 보고되었다. 3 또는 4 등급의 증상에 대해서는 간 효소를 정기적으로 모니터링하고, 용량을 조절한다.[용법용량 참조]

7) 배태자 독성

이 약은 작용 기전 및 동물시험에서의 결과에 근거할 때, 임신한 여성에게 투여하였을 때 태아에게 유해할 수 있다. 이 약을 사용한 임신한 여성에 대한 적절한 대조 임상 시험은 없다. 이 약은 임신한 랫트 및 토끼에게 권장 용량을 투여한 환자에게서 관찰되는 노출보다 약간 더 높은 용량으로 투여하였을 때 배태자 독성을 일으켰다.

이 약을 임신 중에 투여하였거나 투여 중에 임신이 되는 경우, 태아에 대한 잠재적 위험에 대해 환자에게 통지해야 한다. 임신 가능성이 있는 남성 및 여성 환자들은 치료 기간 및 치료 후 90일 간은 반드시 효과적인 피임법을 실시해야 한다.

4. 상호작용
1) 강력한 CYP3A4 유도제

이 약은 강력한 CYP3A4유도제(리팜핀, 페니토인, 카바마제핀, St. John's Wort)와의 병용투여를 피한다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부에 대한 투여

여성들의 경우, 이 약을 투여하는 동안 피임을 실시해야한다.

위해성 요약

이 약은 작용 기전 및 동물시험에서의 결과에 근거할 때, 임신한 여성에게 투여하였을 때 태아에게 유해할 수 있다. 이 약을 사용한 임신한 여성에 대한 적절한 대조 임상 시험은 없다. 이 약은 임신한 랫트 및 토끼에게 권장 용량을 투여한 환자에게서 관찰되는 노출보다 약간 더 높은 용량으로 투여하였을 때 배태자 독성을 일으켰다.

이 약을 임신 중에 투여하였거나 투여 중에 임신이 되는 경우, 태아에 대한 잠재적 위험에 대해 환자에게 통지해야한다.

동물시험 결과

임신한 토끼에 대한 배태자 발달 시험에서, 모체에도 독성을 나타내는 용량에서 (≥ 0.3 mg/kg) 태자 골격 변화 및 비정상(꼬리 척추뼈 융합, 요추 개수, 완전한 과잉 늑골)이 증가하였다. 0.3 mg/kg에 해당하는 토끼에서의 노출은 권장 용량인 4mg에서의 임상적 시간 평균 노출의 1.9배였다. 랫트 용량 범위 결정 배태자 발달 시험에서, 모체 독성을 나타내는 용량에서 태자 체중이 감소하였고, 태자 생존 감소의 경향 및 0.6mg/kg에서 착상 후 소실 증가를 나타내었다. 0.6mg/kg 용량에 해당하는 랫트의 노출은 권장 용량인 4mg에서의 임상 시간 평균 노출의 2.5배였다.

2) 수유부에 대한 투여

이 약 또는 이 약의 대사체가 모유로의 이행여부는 알려져 있지 않다. 많은 약물들이 유즙으로 이행하므로, 결과적으로 수유를 받는 영아에서 이상반응의 가능성이 있을 수 있다. 이 약을 투여하는 동안 여성들에게 수유를 중단하도록 지도해야한다.

3) 가임 여성 및 남성

피임: 임신 가능성이 있는 남성 및 여성 환자들은 치료 기간 및 치료 후 90일 간은 반드시 효과적인 피임법을 실시해야 한다. 덱사메타손은 CYP3A4 및 다른 효소와 수송체의 약한 또는 중등도 유도제로 알려져 있다. 이 약과 덱사메타손을 함께 투여하는 경우, 피임효과가 감소할 수 있는 위험을 고려해야 한다. 호르몬 피임법을 사용하는 여성은 차단 피임법도 사용하도록 권고해야한다.

불임: 이 약으로 수태능 시험은 실시되지 않았다. 그러나 랫트와 개에 대한 비임상시험에서 수컷 또는 암컷의 생식기관에 대한 영향은 없었다.

6. 소아에 대한 투여
이 약의 소아 환자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여
이 약의 임상 시험에 포함된 총 환자들 중, 55%는 65세 이상이었고, 17%는 75세 이상이었다. 이들 고령의 시험대상자와 연령이 낮은 시험 대상자 간에 안전성 또는 유효성에서 전반적인 차이는 관찰되지 않았으며, 기타 보고된 임상 경험은 고령자와 연령이 낮은 환자 간에 반응의 차이를 확인하지 못하였으나, 일부 고령자에서 더 큰 민감성을 배제할 수 없다.

8. 간장애 환자에 대한 투여
중등증(총 빌리루빈 수치 1.5 ~ 3배 정상상한치) 또는 중증(총 빌리루빈 수치 3배 정상상한치 이상)의 간장애 환자들에서, 평균 곡선 하 면적(AUC)는 정상 간 기능을 가진 환자들에 비해 20% 증가하였다. 중등증 또는 중증의 간장애 환자에서는 이 약의 시작용량을 3mg로 낮추어야 한다.

9. 신장애 환자에 대한 투여
중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 30mL/min 미만) 또는 투석을 요하는 말기 신장애(ESRD) 환자에서, 평균 곡선 하 면적(AUC)는 정상 신기능을 가진 환자에 비해 39% 증가하였다. 따라서 중증의 신장애 환자 또는 투석을 요하는 말기 신장애 환자에서는 이 약의 시작 용량을 3mg로 낮추어야 한다. 이 약은 투석으로 제거되지 않으므로, 투석 시점과 관계없이 투여할 수 있다.

10. 과량 투여 시의 처치
이 약을 복용하는 환자에서 과량 투여가 보고되었다. 과량투여의 증상은 이 약의 알려진 위험과 일반적으로 일치한다. 우발적 과량 투여는 심한 오심, 흡인성 폐렴, 다발성장기부전, 사망과 같은 중대한 이상반응과 관련이 있다고 보고되었다.

이 약의 과량 투여에 대한 알려진 특이적 해독제는 없다. 과량투여가 발생하는 경우, 이상반응을 면밀히 관찰하고 적절한 대증치료를 실시한다.

의료진은 환자와 보호자에게 이 약 복용 시 한번에 한 용량을 처방받은 간격 (즉, 한번에 1캡슐, 28일 주기의 제 1, 8, 15일에 주 1회 경구 투여)에 따라 투여하도록 설명해야 한다. 모든 복용방법 지침을 주의 깊게 따르는 것의 중요성을 치료를 시작하는 환자와 논의하여야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항
이 약은 세포독성이 있으므로 캡슐을 열거나 부수어서는 안된다. 캡슐의 내용물에 직접 접촉하는 것을 피해야 하며, 캡슐이 손상된 경우 내용물이 피부나 눈에 직접 닿는 것을 피한다. 만약 피부에 접촉하였을 경우에는 비누와 물을 이용하여 완전히 씻어내고, 눈에 접촉하였을 경우에는 흐르는 물로 완전히 씻어낸다.

12. 약력학적 정보
심장 전기생리학

이 약은 245명의 환자로부터 얻은 자료에 대한 약동학-약력학 분석에 근거한 임상적으로 관련된 노출에서, QTc 간격을 연장시키지 않았다.

13. 약동학적 정보
흡수

경구 투여 후, 익사조밉의 최고 혈장 농도에 도달하는데 걸린 시간의 중앙값은 1시간이었다. 평균 절대 경구 생체이용률은 모집단 PK 분석에 근거할 때 58%였다. 익사조밉 AUC는 0.2에서 10.6mg의 용량 범위에서 용량 비례적으로 증가한다.

단회 4mg의 익사조밉을 투여한 환자를 대상으로 실시된 음식의 영향 시험 결과, 고지방식은 익사조밉 AUC를 28% 감소시켰고, 최대 혈장 농도(C_{max})를 69% 감소시키는 것으로 확인되었다.

분포

익사조밉은 혈장 단백질에 99%결합하며, 혈액-혈장비 10으로 적혈구로 분포된다. 정상 상태 분포 용적은 543L이다.

소실

모집단 PK 분석에 근거할 때, 전신 청소율은 약 1.9 L/hr이었으며, 개인 간 변동성은 44%였다. 익사조밉의 말단 반감기($t_{1/2}$)는 9.5일이었다. 매주 경구 투여 후, 축적비는 2배로 확인되었다.

대사

방사선 표지 용량의 경구 투여 후, 익사조밉은 혈장 내 총 약물 관련 물질의 70%를 나타내었다. 다양한 CYP 효소 및 non-CYP 단백질에 의한 대사는 익사조밉에 대한 주요 배설기전으로 예상된다. 임상적으로 관련된 익사조밉 농도에서, 인체 cDNA 발현 시토크롬 P450 isozyme을 사용한 in vitro 시험은 특이적 CYP isozyme이 익사조밉 대사에 우세한 영향을 미치지 않는다는 것을 보여주었다. 임상 농도보다 높은 농도에서, 익사조밉은 다양한 CYP isoform에 의해 대사되었으며, 평가된 상대적 영향은 3A4(42%), 1A2(26%), 2B6 (16%), 2C8(6%), 2D6(5%), 2C19(5%) 및 2C9(〈1%)였다.

배설

진행성 암 환자 5명에게 ^{14}C-ixazomib을 단회 경구 투여한 후, 투여한 방사능의 62%가 소변으로 배설되었으며, 22%가 분변으로 배설되었다. 미변화체 익사조밉은 소변으로 회수된 투여한 용량의 〈3.5%를 차지하였다.

특수 집단

연령, 성별, 인종

모집단 PK 분석에 근거할 때, 연령(23-91세), 성별, 체표면적(범위 1.2-2.7m^2), 또는 인종이 익사조밉의 청소율에 미치는 임상적으로 의미있는 영향은 없었다.

간장애

익사조밉의 약동학은 모집단 PK 분석에 근거할 때 정상 간 기능을 가진 환자와 경증의 간장애 환자(총 빌리루빈 ≤ ULN(정상상한치) 및 AST 〉 ULN(정상상한치) 또는 총 빌리루빈 〉 1-1.5 x ULN(정상상한치) 및 모든 AST)들에서 유사하였다.

익사조밉의 약동학은 정상 간 기능을 가진 환자에서 4 mg (N=12), 중등증의 간장애 환자에서 2.3 mg (총 빌리루빈 〉 1.5-3 x ULN(정상상한치), N=13) 또는 중증의 간장애 환자에서 1.5 mg (총 빌리루빈 〉 3 x ULN(정상상한치), N=18)에서 확인되었다. 용량-정규화 평균 AUC는 중등증 또는 중증의 간장애 환자에서 정상 간 기능을 가진 환자들에 비해 20% 더 높았다.

신장애

익사조밉의 약동학은 모집단 PK 분석에 근거하였을 때, 정상 신 기능 환자 및 경증 또는 중등증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 ≥ 30 mL/min)에서 유사하였다.

정상 신 기능(크레아티닌 청소율≥ 90 mL/min, N=18), 중증의 신장애 (크레아티닌 청소율 〈 30 mL/min, N=14), 또는 투석을 요하는 말기 신장애(ESRD) (N=6)를 나타내는 환자들에서 3mg 용량 투여로 익사조밉의 약동학을 확인하였다. 평균 AUC는 중증의 신장애 환자 또는 투석을 요하는 말기 신장애(ESRD) 환자에서 정상 신 기능 환자에 비해 39% 더 높았다. 혈액 투석 과정에서 측정된 투석 전과 투석 후 익사조밉 농도는 유사하였으며, 이는 익사조밉의 투석이 불가능함을 시사한다.

14. 임상시험 정보
1) 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발골수종 환자의 치료에 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법 (TOURMALINE-MM1)

익사조밉과 레날리도마이드 및 덱사메타손 병용의 유효성과 안전성이 이전에 최소 한 번 치료를 받았던 재발성 및/또는 불응성 다발골수종 환자들을 대상으로 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 다기관 임상시험에서 평가되었다. 레날리도마이드 또는 프로테아좀 억제제에 불응성인 환자들은 이 시험에서 제외시켰다.

총 722명의 환자들은 1:1의 비로 무작위배정 되어 질병 진행 시까지 또는 용인할 수 없는 독성이 발생될 때까지 익사조밉, 레날리도마이드 및 덱사메타손의 병용요법 (N=360; 익사조밉 요법) 또는 위약, 레날리도마이드 및 덱사메타손 (N=362; 위약 요법)의 병용 요법을 받았다. 무작위배정은 이전에 치료 받은 횟수(1 vs. 2 또는 3), 골수종 국제병기분류(ISS)(I 또는 II 단계 vs. III 단계) 및 (노출된 또는 새롭게 사용하는) 프로테아좀 억제제를 사용한 이전 치료 등에 따라 분류되었다.

환자들의 23% (N=166)는 경쇄질환(light chain disease)을 나타냈고 환자들의 12% (N=87)는 자유 경쇄로 측정 가능한 질환(free light chain-measurable only)만 나타냈었다.

레날리도마이드 처방 정보에 따라 두 치료군의 모든 환자를 대상으로 항응고요법(thromboprophylaxis)이 권장되었다. 진토제는 익사조밉을 투여 받고 있는 환자들의 19% 및 위약을 투여 받고 있는 환자들의 12%에서 사용되었으며, 항바이러스제는 각각 64% 및 60%에서 사용되었고, 항히스타민제는 각각 27% 및 19%에서 사용되었다. 이러한 약물들은 증상의 예방 및/또는 관리로서 의사의 재량에 따라 환자들에게 투여되었다.

환자들은 1일, 8일 및 15일째 익사조밉 4mg 또는 위약 그리고 1일부터 21일까지 레날리도마이드(25mg) 및 28일 주기 중 1, 8, 15 및 22일째 덱사메타손(40mg)을 투여 받았다. 신장애 환자들은 처방 정보에 따라 레날리도마이드의 초회 용량을 투여 받았다. 치료는 질병 진행 시까지 또는 용인할 수 없는 독성이 발생될 때까지 지속되었다.

표 5은 이 시험에서 베이스라인 환자 및 질환 특성을 요약한다. 베이스라인 인구통계학적 및 질환 특성은 시험 투여법 간에 균일한 분포를 나타냈고 유사하게 나타났다.

표 5. 베이스라인 환자 및 질환 특성(TOURMALINE-MM1)

	익사조밉 +레날리도마이드 및 덱사메타손 (N = 360)	위약 + 레날리도마이드 및 덱사메타손 (N = 362)
환자 특성		
연령 중앙값 (범위)	66 (38, 91)	66 (30, 89)
성별(%) 남성/여성	58/42	56/44
연령군(% [65세 미만/65세 이상])	41/59	43/57
인종 n (%)		
백인	310 (86)	301 (83)
흑인	7 (2)	6 (2)
아시아인	30 (8)	34 (9)
기타 또는 지정되지 않음	13 (4)	21 (6)
ECOG 전신활동도 n (%)		
0 또는 1	336 (93)	334 (92)
2	18 (5)	24 (7)
결측	6 (2)	4 (1)
크레아티닌 청소율, n (%)		
〈 30 mL/min	5 (1)	5 (1)
30-59 mL/min	74 (21)	95 (26)
≥ 60 mL/min	281 (78)	261 (72)
질환 특성		
골수종 ISS 병기, n (%)		
1기 또는 2기	315 (87)	320 (88)
3기	45 (13)	42 (12)
이전에 받은 치료 n (%)		
중앙값(범위)	1 (1, 3)	1 (1, 3)
1	224 (62)	217 (60)
2 또는 3	136 (38)	145 (40)
베이스라인에서의 상태 n (%)		
재발성	276 (77)	280 (77)
불응성*	42 (12)	40 (11)
재발성 및 불응성	41 (11)	42 (12)
이전에 받은 치료의 유형 n (%)		
보르테조밉 함유	248 (69)	250 (69)
카르필조밉 함유	1 (〈1)	4 (1)
탈리도마이드 함유	157 (44)	170 (47)
레날리도마이드 함유	44 (12)	44 (12)
멜파란 함유	293 (81)	291 (80)
줄기 세포 이식	212 (59)	199 (55)
고위험 (결손 del (17), t(4:14) 및/또는 t(14:16)	75 (21)	62 (17)
결손 del (17)	36 (10)	33 (9)

* 이전에 받은 모든 치료에서 안정된 질환 또는 질환 진행의 최적의 반응으로 정의되는 일차적 불응성은 익사조밉 요법과 위약 요법에서 환자들의 각각 7% 및 6%에서 문서로 입증되었다.

이 약의 유효성은 중앙 실험실 결과에 기초하여 눈가림 상태를 유지한 독립심사위원회(IRC)가 평가한 바와 같이 2011 국제 골수종 연구 그룹(IMWG) 의견일치 균일 응답 기준에 따라 무진행 생존기간(PFS)에 의해 평가되었다. 반응은 질병 진행 시점까지 4주마다 평가되었다.

이 약의 허가는 위약 요법과 비교하여 익사조밉 요법의 PFS의 통계적으로 유의한 개선에 근거했다. PFS 결과는 표 6에 요약되어 있고 그림 1에 제시되어 있다.

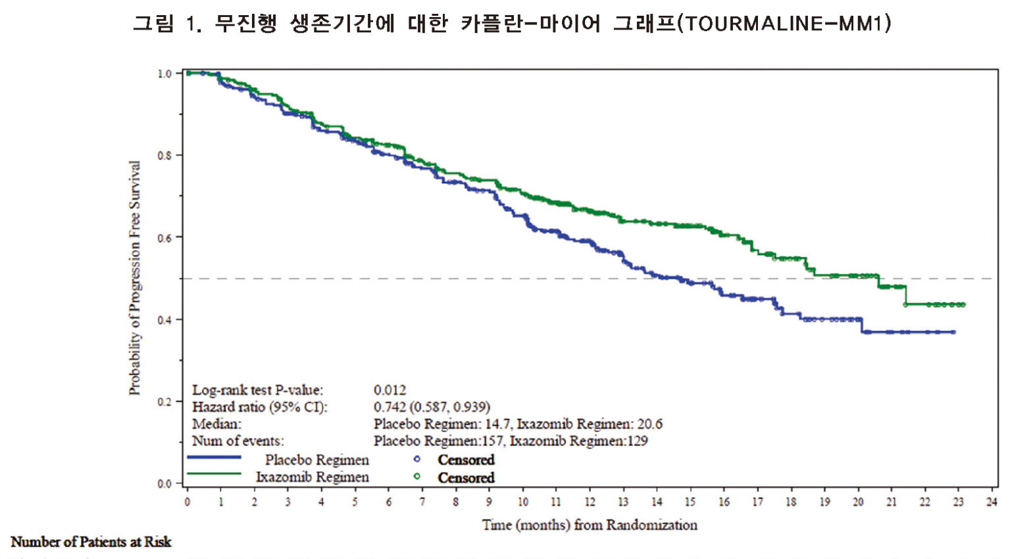
표 6. 무진행 생존기간 및 반응률(TOURMALINE-MM1)

	익사조밉 + 레날리도마이드 및 덱사메타손 (N = 360)	위약 + 레날리도마이드 및 덱사메타손 (N = 362)
무진행 생존기간(PFS)		
증례 수 (%)	129 (36)	157 (43)
중앙값 (개월) (95% CI)	20.6 (17.0, NE)	14.7 (12.9, 17.6)
위험비* (95% CI)	0.74 (0.59,0.94)	
p-값†	0.012	
반응률		
전체 반응률, n (%)	282 (78)	259 (72)
완전 반응	42 (12)	24 (7)
매우 만족할 만한 부분 반응	131 (36)	117 (32)
부분 반응	109 (30)	118 (33)

NE: 평가 불가능.
* 위험비는 층화된 Cox 비례위험회귀모델에 기초합니다. 1미만의 위험비는 익사조밉 요법의 유익을 나타냄.
† P-값은 층화된 로그순위검증에 근거함.

익사조밉 요법에서 반응 시작 시간의 중앙값은 1.1개월이었고 위약 요법에서는 1.9개월이었다. 반응 지속기간의 중앙값은 반응 평가가 가능한 환자군에서 응답자들에 대해 익사조밉 요법에서는 20.5개월이었고 위약 요법에서는 15개월이었다.

그림 1. 무진행 생존기간에 대한 카플란-마이어 그래프(TOURMALINE-MM1)



비추론적 PFS분석은 372건의 PFS사건을 대상으로 23개월(중앙값)의 추적관찰을 통해 실시되었다. PFS의 위험비는 위약 요법과 비교하여 익사조밉 요법에 대해 0.82 (95% 신뢰구간 [0.67, 1.0]) 이었으며, 추정된 PFS 중앙값은 익사조밉 요법에서 20개월이었고 위약 요법에서 15.9개월이었다. 이와 동시에, 예정된 중간 전체 생존(OS) 분석이 최종 OS 분석의 요구되는 사망 건수의 35%를 사용하여 실시되었는데, 익사조밉 요법에서 사망건수는 81건이었고 위약 요법에서는 90건이었다. OS 유익은 문서로 입증되지 않았다.

2) 자가조혈모세포 이식을 받은 다발골수종 환자의 유지요법 (TOURMALINE-MM3)

새롭게 진단된 다발골수종 환자 중 유도 요법 치료를 받은 후, 고용량 멜팔란을 포함한 전처치 이후 자가조혈모세포 이식 (autologous stem cell transplantation, ASCT)을 받은 환자 중 부분반응 (PR)이상을 보인 총 656명이 익사조밉군 또는 위약군에 3:2로 무작위배정 되었다. 익사조밉 또는 위약 투여는 첫 4주기 동안 28일 주기의 제 1, 8, 15일에 3 mg, 1일 1회, 경구투여하였으며, 첫 4주기에 내약성이 좋은 경우, 제 5주기 제 1일부터 4 mg으로 증량되었고, 치료 기간 동안 같은 일정으로 투여되었다. 치료는 약 24개월, 질병 진행, 또는 수용 불가능한 독성 중 가장 이른 시점까지 계속되었다.

표 7은 이 시험에서 베이스라인 환자 및 질환 특성을 요약한다. 베이스라인 인구통계학적 및 질환 특성은 시험 투여법 간에 균일한 분포를 나타냈고 유사하게 나타났다.

표 7. 베이스라인 환자 및 질환 특성(TOURMALINE-MM3)

	익사조밉 (N = 395)	위약 (N = 261)
환자 특성		
연령 중앙값 (범위)	58 (24, 73)	60 (37, 73)
성별(%) 남성/여성	64/36	62/38
연령군(% [60세 미만/60세 이상 75세 미만])	58/42	49/51
인종 (%)		
백인	80	82
흑인	2	1
아시아인	15	14
기타 또는 지정되지 않음	4	3
ECOG 전신활동도 (%)		
0	66	69
1	32	28
2	3	2
결측	0	〈1
질환 특성		
첫 진단시, 골수종 ISS 병기 ,%		
1기	37	37
2기 또는 3기	63	63
유도요법 유형 ,%		
프로테아좀억제제 및 면역조절제	30	30
면역조절제*	11	11
프로테아좀 억제제*	59	59
이식 후 반응† ,%		
CR 또는 VGPR	77	78
PR	23	22
세포유전		
고위험 (결손 del(17), t(4:14) 및/또는 t(14:16))	15	21
결손 del(17)	7	8
임상시험 시작 시 미세잔존질환(MRD, Minimal Residual Disease) 상태		
MRD-negative	30	29
MRD-positive	57	53

* 환자수는 치료 유형당 한번으로 계산함.
† 시험자에 의해 평가됨

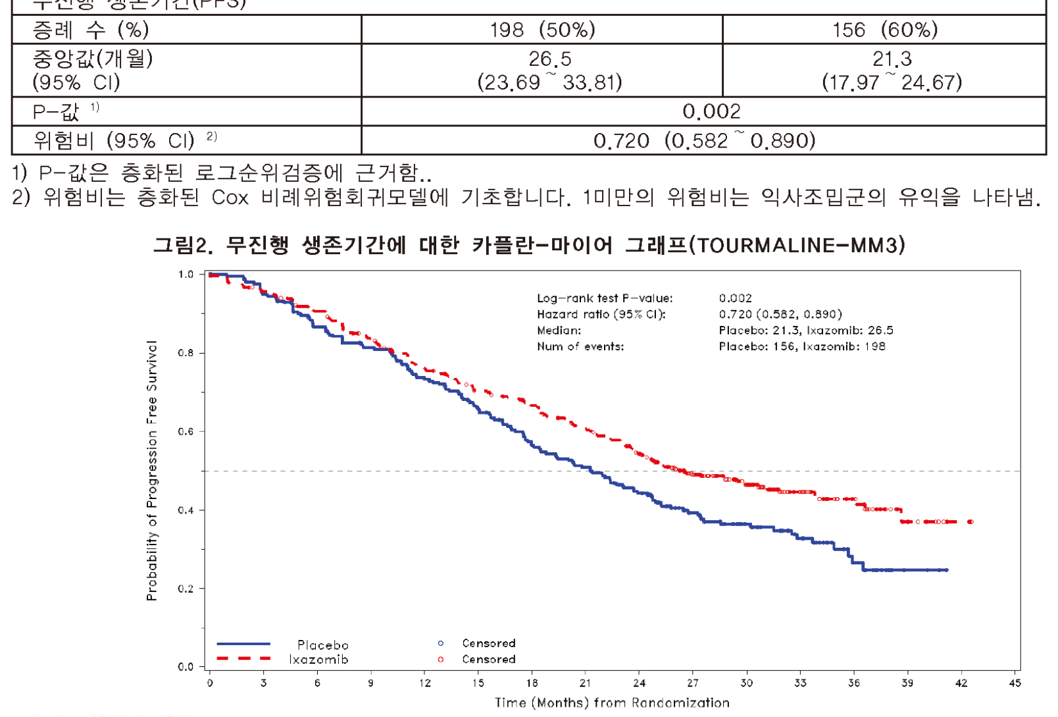
일차 평가변수는 눈가림된 독립 검토 위원회 (IRC)가 평가한 무진행 생존 (PFS)이었으며, 반응은 질병 진행 시점까지 4주마다 평가되었다. 익사조밉군은 위약군에 비해 유의한 PFS 개선을 확인하였다. PFS 결과는 표 8에 요약되어 있고 그림 2에 제시되어 있다.

표 8. 무진행 생존기간 및 반응률(TOURMALINE-MM3)

	익사조밉군 (n = 395)	위약군 (n = 261)
무진행 생존기간(PFS)		
증례 수 (%)	198 (50%)	156 (60%)
중앙값(개월) (95% CI)	26.5 (23.69~33.81)	21.3 (17.97~24.67)
P-값 [1)]	0.002	
위험비 (95% CI) [2)]	0.720 (0.582~0.890)	

1) P-값은 층화된 로그순위검증에 근거함..
2) 위험비는 층화된 Cox 비례위험회귀모델에 기초합니다. 1미만의 위험비는 익사조밉군의 유익을 나타냄.

그림2. 무진행 생존기간에 대한 카플란-마이어 그래프(TOURMALINE-MM3)



3) 자가조혈모세포 이식을 받지 않은 다발골수종 환자의 유지요법 (TOURMALINE-MM4)

새롭게 진단된 다발골수종 환자 중 유도 요법 치료를 받은 후, 자가조혈모세포 이식 (autologous stem cell transplantation, ASCT)을 받지 않은 환자 중 부분반응 (PR)이상을 보인 총 706명이 익사조밉군 또는 위약군에 3:2로 무작위배정 되었다. 유도요법 후 재발하거나 반응이 없는 환자는 제외하였다. 익사조밉 또는 위약 투여는 첫 4주기 동안 28일 주기의 제 1, 8, 15일에 3 mg, 1일 1회, 경구투여하였으며, 첫 4주기에 내약성이 좋은 경우, 제 5주기 제 1일부터 4 mg으로 증량되었고, 치료 기간 동안 같은 일정으로 투여되었다. 치료는 약 24개월, 질병 진행, 또는 수용 불가능한 독성 중 가장 이른 시점까지 계속되었다.

표 9은 이 시험에서 베이스라인 환자 및 질환 특성을 요약한다. 베이스라인 인구통계학적 및 질환 특성은 시험 투여법 간에 균일한 분포를 나타냈고 유사하게 나타났다.

표 9. 베이스라인 환자 및 질환 특성(TOURMALINE-MM4)

	익사조밉 (N = 425)	위약 (N = 281)
환자 특성		
연령 중앙값 (범위)	72 (42, 89)	73 (52, 90)
성별(%) 남성/여성	52/48	55/45
연령군(%)		
[65세 미만/65세 이상 75세 미만]	9/53	10/51
[75세 이상/85세 이상]	38/3	39/3
인종 (%)		
백인	78	81
흑인	4	2
아시아인	15	14
기타 또는 지정되지 않음	3	3
ECOG 전신활동도 (%)		
0	50	52
1	45	43
2	4	5
결측	〈1	0
질환 특성		
1차 치료 전, 골수종 ISS 병기,%		
1기 또는 2기	66	65
3기	34	35
프로테아좀억제제를 포함한 1차 치료,%		
Yes	80	80
No	20	20
1차 치료 반응,%		
CR 또는 VGPR	62	62
PR	38	38
세포유전		
고위험 (결손 del(17), t(4:14) 및/또는 t(14:16)	17	17
결손 del(17)	10	7
임상시험 시작 시 미세잔존질환(MRD, Minimal Residual Disease) 상태		
MRD-negative	10	9
MRD-positive	40	44

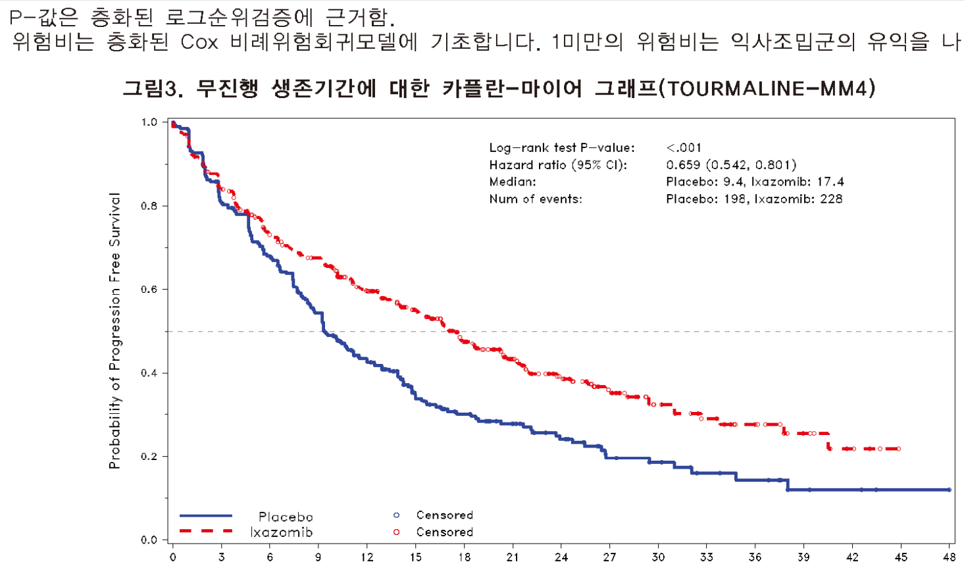
일차 평가변수는 눈가림된 독립 검토 위원회 (IRC)가 평가한 무진행 생존 (PFS)이었으며, 반응은 질병 진행 시점까지 4주마다 평가되었다. 익사조밉군은 위약군에 비해 유의한 PFS 개선을 확인하였다. PFS 결과는 표 10에 요약되어 있고 그림 3에 제시되어 있다.

표 10. 무진행 생존기간 및 반응률(TOURMALINE-MM4)

	익사조밉군 (n = 425)	위약군 (n = 281)
무진행 생존기간(PFS)		
증례 수 (%)	228 (54%)	198 (70%)
중앙값(개월) (95% CI)	17.4 (14.78~20.30)	9.4 (8.51~11.47)
P-값 [1)]	〈0.001 (0.04)	
위험비 (95% CI) [2)]	0.659 (0.542~0.801)	

1) P-값은 층화된 로그순위검증에 근거함.
2) 위험비는 층화된 Cox 비례위험회귀모델에 기초합니다. 1미만의 위험비는 익사조밉군의 유익을 나타냄.

그림3. 무진행 생존기간에 대한 카플란-마이어 그래프(TOURMALINE-MM4)



15. 독성시험 정보
비임상 독성 (발암성, 유전독성, 생식독성)

익사조밉(ixazomib)은 박테리아를 이용한 복귀 돌연변이 시험에서 변이원성이 나타나지 않았다. 익사조밉은 인간 말초혈액 림프구에서 체외 염색체이상 시험에서 양성으로 판단되었다.

그러나 익사조밉은 마우스를 대상으로 실시한 골수 체내 소핵 시험에서 염색체이상을 유발하지 않았으며 마우스를 대상으로 실시한 체내 코멧 분석에서 위와 간을 평가한 결과 음성으로 나타났다. 익사조밉을 사용한 발암성 시험은 실시되지 않았다.

랫트와 토끼를 대상으로 실시한 발달 독성 시험에서는 익사조밉의 모체 독성 용량 미만에서 직접적인 배태자 독성은 나타나지 않았다. 익사조밉을 사용한 수태능, 초기배 발생시험 및 출생 전후 발생시험은 실시되지 않았으나, 생식 조직의 평가가 전신 독성 시험에서 실시되었다. 랫트를 대상으로 한 최대 6개월 시험 및 개를 대상으로 한 최대 9개월 시험에서, 수컷 또는 암컷 생식기관에 익사조밉으로 인한 효과는 없었다.

[포장단위] 3캡슐(1캡슐/PTP포장x3개)/박스, 1캡슐(1캡슐/PTP포장)/박스

[저장방법] 기밀용기, 실온(1-30℃)보관

[기타]
* 의약품을 어린이의 손에 닿지 않게 보관하십시오.
* 의약품을 사용하기 전에 본 첨부문서를 주의 깊게 읽으시고, 의약품과 함께 보관하십시오.
* 정확한 사용기한은 외부포장에 연/월/일로 기재되어 있으며, 안전한 사용을 위하여 외부포장을 버리지말고 보관하십시오.
* 구입시 사용기한은 지났거나 변질 변패 오염되거나 손상된 의약품은 구입한 약국 및 의약품 판매업자를 통해 교환 받을 수 있습니다.
* 부작용이 나타날 경우 의사나 약사 또는 한국의약품안전관리원(1644-6223 또는 14-3330)에 알리거나 한국다케다제약(02-3484-0800)으로 연락 바랍니다.
* 부작용 발생 시, 한국의약품안전관리원(1644-6223)에 피해구제를 신청할 수 있습니다.
* 본 설명서 개정일 이후의 최신허가사항은 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템 (http://nedrug.mfds.go.kr) 또는 한국다케다제약 홈페이지(http://www.takeda.co.kr)의 제품정보를 참고하시기 바랍니다.

[제조자]
Haupt Pharma Amareg GmbH
Donaustaufer Straβe 378, D-93055 Regensburg, 독일
Anderson Brecon (UK) Limited (1차 및 2차포장)
Unit 1, Talgarth Business Park, Trefecca Road, Talgarth, Brecon, Powys, LD3 0PQ, 영국
Anderson Brecon (UK) Limited (2차포장)
Unit 2-7, Wye Valley Business Park, Brecon Road, Hay-on-Wye, Hereford, HR3 5PG, 영국
Takeda Ireland Limited (2차 포장)
Grange Castle Business Park, Dublin 22, 아일랜드

[수입판매자] 한국다케다제약㈜
서울특별시 송파구 올림픽로 300 37층(신천동, 롯데월드타워)

* 개정연월일 : 2022년 4월 19일

674045
196497v3