사용상의주의사항

1. 경고

1) 사이토카인 방출 증후군 (Cytokine Release Syndrome; CRS)

이 약 주입 후 치명적이거나 생명을 위협하는 경우를 포함하는 사이토카인 방출 증후군(CRS)이 발생하였다. 활동성 감염 또는 면역 질환을 보이는 환자에 이 약을 투여하지 않는다. 중증 혹은 생명을 위협하는 수준의 CRS를 토실리주맙 또는 토실리주맙과 코르티코스테로이드로 치료한다.

모니터링 및 이에 대한 조치 사항은 5. 일반적 주의 항을 참조한다.

2) 신경독성

이 약 주입 후 CRS 발생 이전, CRS와 동반되는, CRS 완화 이후 혹은 CRS를 동반하지 않는 경우를 포함하는 치명적인 혹은 생명을 위협하는 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(Immune Effector Cell-associated Neurotoxicity Syndrome; ICANS)이 발생하였다. 이 약 주입 후 신경학적 증상을 모니터링한다. 필요 시, 지지 요법 및/또는 코르티코스테로이드를 사용한다.

치명적인 혹은 생명을 위협하는 반응을 야기한 파킨슨증과 길랭-바레 증후군 및 관련 합병증이 이 약 주입 후 발생하였다.

모니터링 및 이에 대한 조치 사항은 5. 일반적 주의 항을 참조한다.

3) 혈구 탐식성 림프 조직구증(HLH)

이 약 주입 후 치명적이고 생명을 위협하는 반응을 포함하는 혈구 탐식성 림프 조직구증(HLH)/대식세포 활성화 증후군(MAS)이 발생하였다. HLH/MAS는 CRS 또는 신경독성과 함께 발생할 수 있다.

4) 지속성 및 재발성 혈구감소증

이 약 주입 후 출혈과 감염을 동반하고 조혈기능 회복을 위해 조혈모세포 이식을 요하는 지속성 및/또는 재발성 혈구감소증이 발생하였다.

5) 이차 악성 종양

이 약 주입 후 골수 형성 이상 증후군 및 급성 골수 백혈병을 포함한 이차 혈액암이 발생하였다. 이 약을 포함한 BCMA 및 CD-19를 표적하는 유전자 변형 자가 T 세포 면역치료제로 혈액암 치료 후 T 세포 악성 종양이 발생하였다.

6) 면역 효과 세포-관련 소장 결장염

이 약 주입 후 치명적이거나 생명을 위협하는 반응을 포함하는 면역 효과 세포-관련 소장 결장염(IEC-EC)이 발생하였다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 유의미한 중추신경계 장애를 보이거나 보였던 이력이 있는 환자

2) 불충분한 신장, 간, 폐, 또는 심장 기능을 보이거나 보였던 이력이 있는 환자

4. 약물이상반응

임상시험 경험

1) 임상시험에서 보고된 약물이상반응

이 약의 안전성 정보는 이 약을 주입 받은 396명의 다발골수종 환자 자료로 평가하였으며, 여기에는 핵심 임상 1b/2상 코호트(미국; n=97, 추적기간 중앙값 27.7개월)와 추가 코호트(일본; n=9) 환자를 포함하는 임상시험 MMY2001(N=106), 2상 임상시험 MMY2003(N=94) 및 3상 임상시험 MMY3002(N=196), 이 세 건의 공개-라벨 임상시험이 포함되었다. 임상시험 MMY2001, MMY2003 또는 MMY3002를 완료한 환자는 별도의 장기 추적관찰 시험(MMY4002)에 등록할 수 있다.

이 약에서 가장 흔한 약물이상반응(20% 이상)은 중성구 감소증, 발열, 사이토카인 방출 증후군(CRS), 혈소판 감소증, 빈혈, 근골격 통증, 림프구 감소증, 피로, 백혈구 감소증, 저혈압, 저감마 글로불린 혈증, 설사, 상기도 감염, 아미노 전이 효소 상승, 두통, 오심, 기침이었다.

중대한 약물이상반응은 45%의 환자에서 발생하였다. 5% 이상의 환자에서 보고된 중대한 약물이상반응은 CRS(11%), 폐렴(9%), 패혈증(5%), 바이러스 감염(5%)이었다.

가장 흔한 3등급 이상의 비-혈액학적 약물이상반응(10% 이상)은 폐렴(11%) 및 아미노 전이 효소 상승(11%)이었다.

가장 흔하게 발생한 3등급 이상의 혈액학적 약물이상반응(25% 이상)은 중성구 감소증(89%), 혈소판 감소증(45%), 빈혈(44%), 림프구 감소증(36%) 및 백혈구 감소증(33%)이었다.

아래 표 1은 이 약을 투여 받은 환자에서 발생한 약물이상반응이다. 각 기관계 분류 하에서 약물이상반응은 다음의 기준에 따라 빈도가 높은 순으로 기술 되었다. 매우 흔하게 (≥1/10), 흔하게 (≥1/100 이고 <1/10), 흔하지 않게 (≥ 1/1,000 이고 <1/100), 드물게 (≥1/10,000 이고 <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000), 빈도 불명 (이용 가능한 자료로부터 평가할 수 없음).

표 1. 이 약을 투여 받은 다발골수종 환자에서 발생한 약물이상반응(N=396)

기관계분류	빈도	약물이상반응	발생률(%)	
			모든 등급	3등급 이상
감염 및 기생충 감염	매우 흔하게	상기도감염[1]	32	2
		바이러스 감염[2]	19	4
		세균 감염[3#]	14	5
		폐렴[4#]	14	11
	흔하게	패혈증[5#]	9	7
		위장염[6]	6	1
		요로 감염[7]	5	2
		진균 감염[8]	3	<1
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	흔하게	혈액암[9#]	5	4
혈액 및 림프계 장애	매우 흔하게	중성구 감소증	90	89
		혈소판 감소증	60	45
		빈혈[10]	60	44
		림프구 감소증	38	36
		백혈구 감소증	34	33
		응고 병증[11]	12	3
	흔하게	발열성 중성구 감소증	8	8
		림프구증	3	1
각종 면역계 장애	매우 흔하게	사이토카인방출증후군[#]	83	4
		저감마 글로불린 혈증[12]	33	5
	흔하게	혈구 탐식성 림프 조직구증[#]	3	2
	알려지지 않음	주입 관련 반응*	-	-
		저인산 혈증	17	4
		저칼륨 혈증	17	2
		저칼슘 혈증	16	3

대사 및 영양 장애	매우 흔하게	식욕 감소	16	1
		저마그네슘 혈증	12	<1
		저알부민 혈증	11	<1
		저나트륨 혈증	10	2
		고페리틴 혈증[13]	10	2
각종 정신계 장애	흔하게	섬망[14]	3	<1
		인격변화[15]	3	1
각종 신경계 장애	매우 흔하게	두통	25	0
		운동 기능 이상[16]	13	2
		어지러움[17]	13	1
		면역효과세포-관련 신경독성증후군[#]	11	2
		뇌 병증[18#]	14	3
		수면 장애[19]	10	1
	흔하게	뇌신경 마비[20]	7	1
		말초 신경 병증[21]	7	1
		언어 상실증[22]	5	<1
		진전[23]	5	<1
		운동 실조[24]	4	<1
		신경 독성[#]	1	1
		불완전마비[25]	1	<1
	흔하지 않게	길랭-바레 증후군	<1	<1
각종 심장 장애	매우 흔하게	빈맥[26]	14	1
	흔하게	심부정맥[27]	4	2
각종 혈관 장애	매우 흔하게	저혈압[28]	34	6
		고혈압	11	4
		출혈[29#]	11	2
	흔하게	혈전증[30]	4	1
		모세 혈관 누출 증후군	1	0
호흡계, 흉부 및 종격 장애	매우 흔하게	기침[31]	22	0
		호흡 곤란[32#]	14	3

		저산소증[33]	13	4
각종 위장관 장애	매우 흔하게	설사[34]	32	3
		구역	23	<1
		변비	15	0
		구토	12	0
	흔하게	복통[35]	9	0
	알려지지 않음	위장관 천공*[#]	-	-
간담도 장애	흔하게	고빌리루빈 혈증	3	1
피부 및 피하조직 장애	흔하게	발진[36]	9	0
근 골격 및 결합조직 장애	매우 흔하게	근골격통증[37]	40	3
신장 및 요로 장애	흔하게	신부전[38]	7	4
전신 장애 및 투여부위 상태	매우 흔하게	발열	85	7
		피로[39]	35	4
		부종[40]	16	1
		오한	15	0
		통증[41]	11	1
임상 검사	매우 흔하게	아미노 전이 효소 상승[42]	26	11
		감마-글루타밀 전이 효소 증가	10	6
	흔하게	혈액 알칼리 인산 분해 효소 증가	8	3
		C-반응 단백질 증가	7	1

이상반응은 MedDRA 버전 26.1을 사용하여 보고되었다.

[#] 치명적인 사례를 포함한다.
* 임상시험에서 보고되지 않았으며, 이용 가능한 자료로부터 추정할 수 없는 사례. 이상반응은 이 약의 사용에 대한 시판 후 결과로 표에 포함되었다.

[1] 상기도 감염은 급성 부비동염, 기관지염, 코 막힘, 비인두염, 부비동 불편감, 인두 염증, 인두염, 기도 울혈, 기도 감염, 비염, 콧물, 리노바이러스 감염, 부비동 울혈, 부비동염, 상기도 감염, 바이러스 인두염, 바이러스 상기도 감염을 포함한다.

[2] 바이러스 감염은 아데노바이러스 감염, 아데노바이러스 시험 양성, COVID-19, 코로나바이러스 감염, 거대 세포 바이러스 감염, 거대 세포 바이러스 감염 재활성화, 거대 세포 바이러스 증후군, 거대 세포 바이러스 바이러스 혈증, B형 간염 재활성화, 단순 포진 재활성화, 헤르페스 바이러스 감염, 대상 포진, 파종 대상 포진, 사람 리노바이러스 시험 양성, 인플루엔자, 바이러스 림프절염, 메타뉴모바이러스 감염, 구강 헤르페스, 파라인플루엔자 바이러스 감염, 파르보바이러스 B19 감염, 파르보바이러스 감염, 폴리오마바이러스 혈증, 헤르페스 후 신경통, 호흡기 세포 융합 바이러스 감염, 바이러스 기도 감염, 로타바이러스 감염, SARS-CoV-2 시험 양성을 포함한다.

[3] 세균 감염은 사지 농양, 보르데텔라 감염, 유방 연조직염, 세균성 기관지염, 캄필로박터 감염, 카테터 부위 감염, 연조직염, 산립종, 시트로박터 감염, 클로스트리듐 디피실레 결장염, 클로스트리듐 디피실레 감염, 기기 관련 감염, 농창, 장구균성 감염, 에스케리키아 감염, 모낭염, 치은염, 맥립종, 클레브시엘라 감

염, 폐 농양, 골수염, 연골막염, 직장 주위 농양, 시술 후 감염, 급성 신우신염, 세균성 기도 감염, 살모넬라증, 세균성 축농증, 피부 감염, 연조직 감염, 포도상 구균 감염, 세균 균교대증, 치아 감염, 혈관 통로 부위 감염, 혈관 기기 감염을 포함한다.

[4] 폐렴은 비정형 폐렴, 기관지 폐 아스페르길루스증, COVID-19 폐렴, 하기도 감염, 폐 침윤, 메타뉴모바이러스 폐렴, 사람 폐포자충 폐렴, 폐렴, 흡인성 폐렴, 진균성 폐렴, 인플루엔자 폐렴, 모락셀라 폐렴, 슈도모나스 폐렴, 연쇄상 구균 폐렴, 바이러스 폐렴을 포함한다.

[5] 패혈증은 균혈증, 세균성 패혈증, 칸디다 패혈증, 기기 관련 균혈증, 장구균성 균혈증, 장구균성 패혈증, 헤모필루스 패혈증, 호중구 감소성 패혈증, 슈도모나스 균혈증, 슈도모나스 패혈증, 패혈증, 패혈성 쇼크, 포도상 구균 균혈증, 연쇄상 구균 패혈증, 전신 칸디다, 요로성 패혈증을 포함한다.

[6] 위장염은 세균성 소장 결장염, 감염성 소장 결장염, 바이러스 소장 결장염, 엔테로바이러스 감염, 위장염, 대장균 위장염, 와포자충 위장염, 로타바이러스 위장염, 살모넬라 위장염, 바이러스 위장염, 위장 감염, 대장 감염을 포함한다.

[7] 요로 감염은 방광염, 대장균 요로 감염, 요로 감염, 세균성 요로 감염, 바이러스 요로 감염을 포함한다.

[8] 진균 감염은 아스페르길루스 감염, 칸디다 감염, 뇌 아스페르길루스증, 진균 시험 양성, 구강 칸디다증, 아스페르길루스 부비동염, 설 진균성 감염, 외음질 칸디다증을 포함한다.

[9] 혈액암은 급성 골수성 백혈병, 골수 형성 이상 증후군, 다계열 이형성 동반 골수 형성 이상 증후군, 급성 골수 백혈병, 상세 불명의 말초 T-세포 림프종, 위장관의 T-세포 림프종을 포함한다.

[10] 빈혈은 빈혈, 저색소성 빈혈, 철 결핍성 빈혈, 창백을 포함한다.

[11] 응고 병증은 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 연장, 혈액 섬유소원 감소, 응고 시험 이상, 응고 시간 연장, 응고 병증, 파종 혈관 내 응고, 저섬유소원 혈증, 국제 표준화 비율 증가, 프로트롬빈 수치 증가, 프로트롬빈 시간 연장을 포함한다.

[12] 저감마 글로불린 혈증은 혈액 면역 글로불린 G 감소, 저감마 글로불린 혈증을 포함한다.

[13] 고페리틴 혈증은 고페리틴 혈증, 혈청 페리틴 증가를 포함한다.

[14] 섬망은 초조, 섬망, 지남력 장애, 다행감, 환각, 자극 과민성, 안절부절을 포함한다.

[15] 인격 변화는 정동 불안정성, 무감동, 정동 둔마, 무관심, 인격 변화, 얼굴 표정 감소를 포함한다.

[16] 운동 기능 이상은 실서증, 운동 완만, 톱니바퀴 경축, 협응 이상, 쓰기 장애, 추체외로 장애, 눈꺼풀 처짐, 소서증, 운동 기능 이상, 근육 경직, 근육 연축, 근육 긴장, 근육 쇠약, 간대성 근경련, 파킨슨증, 자세 이상, 상동증을 포함한다.

[17] 어지러움은 어지러움, 운동성 어지러움, 체위성 어지러움, 전실신, 실신, 현훈을 포함한다.

[18] 뇌 병증은 기억 상실증, 정신 활동 둔화, 인지 장애, 혼돈 상태, 의식 수준 저하, 주의력 장애, 뇌 병증, 기면, 기억 이상, 정신 이상, 정신 상태 변화, 정신 운동성 지연, 자극 반응 느림을 포함한다.

[19] 수면 장애는 과다 수면, 불면, 수면 장애, 졸림을 포함한다.

[20] 뇌신경 마비는 벨 마비, 뇌신경 마비, 안면 신경 장애, 얼굴 마비, 안면 불완전 마비, 제III뇌신경 마비, 삼차 신경 마비, 제VI뇌신경 마비를 포함한다.

[21] 말초 신경 병증은 말초 신경 병증, 운동 말초 신경 병증, 감각 운동 말초 신경 병증, 말초 감각 신경 병증, 다발 신경증을 포함한다.

[22] 언어 상실증은 언어 상실증, 조음 장애, 언어 느림, 언어 능력 장애를 포함한다.

[23] 진전은 안정 시 떨림, 진전을 포함한다.

[24] 운동 실조는 운동 실조, 평형 장애, 겨냥 이상, 보행 장애를 포함한다.

[25] 불완전 마비는 불완전 마비, 반신 불완전 마비, 종아리 신경 마비를 포함한다.

[26] 빈맥은 동성빈맥, 빈맥을 포함한다.

[27] 심부정맥은 심방세동, 심방조동, 완전 방실 차단, 2도 방실 차단, 무맥박 전기 활성도, 심실 위 빈맥, 심실 기외수축, 심실 빈맥을 포함한다.

[28] 저혈압은 저혈압, 기립성 저혈압을 포함한다.

[29] 출혈은 카테터 부위 출혈, 뇌출혈, 결막 출혈, 타박상, 비출혈, 눈 타박상, 위장관 출혈, 토혈, 혈변 배설, 혈종, 혈뇨, 객혈, 주입 부위 혈종, 하부 위장관 출혈, 구강 타박상, 시술 후 출혈, 폐출혈, 망막 출혈, 후복막 출혈, 거미막하 출혈, 경막하 혈종을 포함한다.

[30] 혈전증은 뇌혈관 사고, 심부 정맥 혈전증, 기기 관련 혈전증, 색전증, 경정맥 혈전증, 폐 색전증, 사지 정맥 혈전증을 포함한다.

[31] 기침은 기침, 습성 기침, 상-기도 기침 증후군을 포함한다.

[32] 호흡 곤란은 급성 호흡 부전, 호흡 곤란, 노작성 호흡 곤란, 호흡 부전, 빈호흡, 천명을 포함한다.

[33] 저산소증은 저산소증, 산소 소비 감소, 산소 포화도 감소를 포함한다.

[34] 설사는 결장염과 설사를 포함한다. 이들 가운데 5명의 환자가 면역 효과 세포-관련 소장 결장염 (예. 면역-매개 소장 결장염)과 일치하는 이상사례를 나타냈다 (‘5. 일반적 주의’ 참조).

[35] 복통은 복부 불편감, 복통, 하복부 통증, 상복부 통증, 소화 불량을 포함한다.

[36] 발진은 수포성 출혈성 피부병, 전신 탈락 피부염, 건선양 피부염, 약물 발진, 홍반, 눈꺼풀 홍반, 태선형 각화증, 태선 및 천연두양 잔비늘증, 발진, 홍반성 발진, 반상-구진 발진, 구진 발진, 농포성 발진, 소수포성 발진, 두드러기를 포함한다.

[37] 근골격 통증은 관절통, 등허리 통증, 골 통증, 윤활낭염, 관절 경직, 근육 염좌, 근골격성 흉부 통증, 근골격 불편감, 근골격 통증, 근골격 경직, 근육통, 근육염, 경부 통증, 비-심장성 흉통, 골관절염, 사지 통증, 발바닥 근막염, 회전 근개 증후군, 척추 통증, 건염을 포함한다.

[38] 신부전은 급성 신 손상, 혈액 크레아티닌 증가, 만성 신장병, 신부전, 신 기능 장애를 포함한다.

[39] 피로는 무력증, 운동 내성 감소, 피로, 병감(권태)을 포함한다.

[40] 부종은 안면 부종, 체액 저류, 전신 부종, 혈량 과다증, 국소 부종, 부종, 말초 부종, 구개 부종, 안와 주위 부종, 말초 종창, 폐울혈, 폐부종, 음낭 부종, 혀 종창을 포함한다.

[41] 통증은 항문 직장 불편감, 카테터 부위 통증, 귀 통증, 눈 통증, 옆구리 통증, 골절 통증, 염증성 통증, 연하통, 통증, 턱 통증, 피부 통증, 골반 통증, 직장 통증, 코 통증, 천골 통증, 부비동 통증, 고환 통증, 치통을 포함한다.

[42] 아미노 전이 효소 상승은 알라닌 아미노 전이 효소 증가, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가를 포함한다.

MMY3002 시험의 196명의 환자 중, 질병의 위험이 더 높은 20명의 환자는 이 약의 주입 전 가교 치료에서 조기 및 급속으로 진행되었으며, 후속 치료로서 이 약을 투여 받았다 (11. 전문가를 위한 정보 중 3) 임상시험 정보 참조). 이들 환자에서 MNT는 1명(5%)의 환자에서 보고되었으며 중증도는 경증이었다 (1등급 또는 2등급). CRS는 3등급 및 4등급에서 더 높은 비율(25%)로 보고되었으며, HLH(10%) 또는 DIC(10%)를 동반하는 CRS 사례도 포함되었다. ICANS는 더 높은 비율(35%)로 보고되었으며, 10%가 중증도가 3등급이었다. 5명의 환자가 이 약과 관련된 치명적인 사례로 사망하였다(HLH 또는 DIC와 관련한 출혈로 인한 2명 및 치명적인 감염으로 인한 3명).

2) 특정 약물이상반응

(1) 사이토카인 방출 증후군(CRS)

통합된 임상시험(N=396)에서, 83%의 환자(n=330)에서 CRS가 보고되었다. 79%의 CRS 사례(n=314)는 1등급 또는 2등급이었고, 4%(n=15)는 3등급 또는 4등급이었으며 1% 미만(n=1)은 5등급이었다. 98%의 환자(n=324)가 CRS에서 회복되었다.

CRS 지속 기간은 한 명을 제외한 모든 환자에서 18일 이하였고, 그 한 환자는 CRS가 97일 간 지속되었고 이차성 HLH를 동반하였으며 치명적인 결과를 나타내었다.

CRS와 관련된 가장 빈번한(10% 이상) 징후 또는 증상은 발열(82%), 저혈압(28%), 아스파르트산 아미노전이 효소(AST) 증가(12%) 및 저산소증(10%)이었다. 모니터링 및 이에 대한 조치 사항은 사용상 주의사항을 참조한다.

(2) 신경 독성

통합된 임상시험(N=396)에서, 23%의 환자(n=90)에서 신경 독성이 발생하였고, 6%(n=22)는 3등급 또는 4등급, 1%(n=3, ICANS로 인한 경우 1명, 파킨슨증의 징후 및 증상을 동반한 운동 및 신경인지 독성으로 인한 경우 1명, 그리고 뇌 병증으로 인한 경우 1명)는 5등급이었다.

또한, 11명의 환자가 치명적인 결과를 나타냈는데 사망 시점에 진행 중인 신경학적 독성이 있었다. 사망 10건은 아래에 기술된 바와 같이 진행 중인 파킨슨증의 징후 및 증상이 있는 환자에서의 사망 2건을 포함한 감염으로 인한 것이었고, 1건은 호흡 부전으로 인한 것이었다. 모니터링 및 이에 대한 조치 사항은 사용상 주의사항을 참조한다.

면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(Immune Effector Cell-associated Neurotoxicity Syndrome; ICANS)

통합된 임상시험 (N=396)에서, ICANS는 11%의 환자(n=45)에서 발생하였고, 2%(n=8)는 3등급 또는 4등급의 ICANS를 경험하였고, 1% 미만(n=1)은 5등급의 ICANS를 경험하였다. 증상은 언어 상실증, 언어 느림, 쓰기 장애, 뇌 병증, 의식 수준 저하 그리고 혼돈 상태를 포함하였다.

이 약 주입 후 ICANS 첫 발생까지의 시간 중앙값은 8.0일(범위: 2-15일, 26일째에 발생한 1명의 환자 제외)이었고, 지속 기간 중앙값은 3일(범위: 1-29일, 40일째에 치명적인 결과가 발생한 1명의 환자 제외)이었다.

파킨슨증의 징후 및 증상을 동반한 운동 및 신경인지 독성

통합된 임상시험(N=396)에서 신경독성을 경험한 89명의 환자 중, 9명의 남성 환자가 ICANS와 구별되는 파킨슨증의 여러 징후와 증상을 동반한 신경학적 독성을 나타내었다. 파킨슨증의 최대 독성 등급은 1등급(n=1), 2등급(n=2), 3등급(n=6)이었다.

파킨슨증 발생까지의 시간 중앙값은 이 약 주입으로부터 38일(범위: 14-914일)이었다. 1명의 환자(3등급)가 이 약 주입 이후 247일째에 진행 중인 파킨슨증을 동반한 신경학적 독성으로 사망했고, 진행 중인 파킨슨증이 있던 2명의 환자(2등급과 3등급)가 이 약 주입 이후 각각 162일, 119일째에 감염성 원인으로 사망하였다. 1명의 환자는 회복하였다 (3등급). 나머지 5명의 환자에서는 이 약 주입 이후 996일까지 파킨슨증 증상이 지속되었다.

모든 9명의 환자가 이전에 CRS 병력(1등급 n=1, 2등급 n=6, 3등급 n=1, 4등급 n=1)이 있었고, 9명 중 6명이 이전에 ICANS(1등급 n=5, 3등급 n=1) 병력이 있었다.

길랭-바레 증후군

통합된 임상시험(N=396)에서, 한 환자가 이 약 치료 이후 길랭-바레 증후군(GBS) 사례를 보고하였다. GBS 증상은 스테로이드와 IVIG 치료 이후 개선되었으나, 해당 환자는 진행 중인 GBS 증상과 위장염 이후 뇌 병증으로 인하여 이 약 주입 후 139일째에 사망하였다.

말초신경병증

통합된 임상시험(N=396)에서, 28명의 환자가 말초신경병증을 나타내었는데, 감각, 운동 또는 감각운동 신경병증으로 나타났다.

증상 발생까지의 시간 중앙값은 58일(범위: 1-914일), 말초신경병증의 지속기간 중앙값은 진행 중인 신경병증을 포함하여 142일(범위: 1-1062일)이었다.

28명의 환자 중, 5명은 3등급 또는 4등급의 말초신경병증(1명은 보고된 치료 없이 완화, 다른 4명의 환자에서는 진행 중이며 이 중 1명은 덱사메타손 치료 이후 개선됨)을 경험하였고, 2등급 이하의 말초신경병증을 보인 나머지 23명의 환자 중 7명은 보고된 치료 없이 완화되었고, 3명은 둘록세틴 치료 후 완화되었고, 다른 9명에서는 말초신경병증이 진행중이었다.

뇌신경 마비

통합된 임상시험(N=396)에서, 27명의 환자가 뇌신경 마비를 경험하였다. 이 약 투여 후 발생까지의 시간 중앙값은 22일(범위: 17-101일)이었고, 회복까지의 시간 중앙값은 증상 발생으로부터 61일(범위: 1-443일)이었다.

(3) 지속성 및 재발성 혈구감소증

통합된 임상시험(N=396)에서, 투여 당일 3등급 또는 4등급의 혈구감소증이 있었고 투여 후 30일째까지 2등급 이하로 완화되지 않은 혈구감소증에는 혈소판감소증(33%), 중성구감소증(28%), 림프구감소증(25%) 및 빈혈(3%)이 포함되었다.

이 약 투여 60일 이후, 본인의 3등급 또는 4등급 혈구감소증에서 최초 회복한 후 3등급 또는 4등급의 림프구 감소증, 중성구감소증, 빈혈, 혈소판감소증을 나타낸 경우가 각각 23%, 21%, 7%, 4%의 환자에서 발생하였다.

표 2는 투여 후 발생한 3등급 또는 4등급의 혈구감소증으로 각 30일째, 60일째까지 2등급 이하로 완화되지 않은 혈구감소증의 발생 빈도를 나타낸다.

표 2. 이 약 투여 후 지속성 및 재발성 혈구감소증의 발생 빈도 (n=396)

	투여 당일 3/4 등급 (%)	30일째까지 2등급 이하로 회복되지 않은[a] 최초 3/4등급 (%)	60일째까지 2등급 이하로 회복되지 않은 최초 3/4등급 (%)	60일 초과 이후 3/4등급 사례 발생 (%) (3/4 등급에서 최초 회복[a]한 이후)
혈소판 감소증	191 (48%)	132 (33%)	76 (19%)	14 (4%)
중성구 감소증	381 (96%)	111 (28%)	44 (11%)	81 (21%)
림프구 감소증	394 (99.5%)	97 (25%)	45 (11%)	91 (23%)
빈혈	184 (47%)	10 (3%)	10 (3%)	26 (7%)

[a] 해당 일 중 가장 최악의 독성 등급을 보인 실험실 결과가 사용 될 것이다. 회복 정의: 회복 기간이 10일 이하일 경우 2회 연속 2등급 이하의 결과가 다른 날짜에 보고 되어야 한다.
참고: MMY2001 및 MMY2003 시험에 대하여 1일차 이후로부터 100일차까지, 또는 MMY3002의 경우 1일차 이후로부터 112일차까지, 또는 후속 치료의 시작 중 먼저 발생하는 날짜까지 평가된 실험실 결과가 분석에 사용되었다.
혈소판감소증: 3/4 등급 -- 혈소판 수 <50000 cells/μL.
중성구감소증: 3/4 등급 - 중성구 수 <1000 cells/μL.
림프구감소증: 3/4 등급 - 림프구 수 $<0.5 \times 10^9$ cells/L.
빈혈: 3등급 - 헤모글로빈 <8g/dL. 4등급은 NCI-CTCAE v5에 따라 실험실 결과 수치로써 정의되지 않음.
백분율은 치료 받은 환자 수에 기반하여 산출되었다.

(4) 중대한 감염

통합된 임상시험(N=396)에서, 213명의 환자(54%)에서 감염이 발생하였다. 73명(18%)가 3등급 또는 4등급 감염을 경험하였고, 치명적인 감염(COVID-19 폐렴, 폐렴, 패혈증, 클로스트리듐 디피실레 결장염, 패혈성 쇼크, 기관지 폐 아스페르길루스증, 슈도모나스 패혈증, 호중구 감소성 패혈증 및 폐 농양)도 17명(4%)의 환자에서 발생하였다. 가장 흔하게 보고된(2% 이상) 3등급 이상의 감염은 폐렴, COVID-19 폐렴 및 패혈증이었다. 발열성 중성구감소증은 6%의 환자에서 보고되었고 그 중 2%는 중대한 발열성 중성구감소증을 경험하였다. 모니터링 및 이에 대한 조치 사항은 사용상 주의사항을 참조한다.

(5) 저감마글로불린혈증

통합된 임상시험(N=396)에서, 34%의 환자에서 저감마글로불린혈증이 보고되었고, 3등급의 저감마글로불린혈증을 경험한 환자는 5%였으며, 이 약으로 치료 받은 환자의 91%(360/396)에서 주입 후에 실험실 IgG 수치가 500 mg/dL 미만으로 떨어졌다.

58%의 환자가 약물이상반응 혹은 예방 목적으로 이 약 투여 후에 IVIG를 받았다. 모니터링 및 조치에 대한 가이드는 일반적 주의 항을 참조한다.

(6) 면역 효과 세포-관련 소장 결장염

이 약으로 치료받은 환자에서 면역 효과 세포-관련 소장 결장염(IEC-EC) (예. 면역-매개 소장 결장염)이 발생할 수 있으며, 이는 일반적으로 이 약 주입 후 1개월에서 3개월 사이에 발생하는 중증 또는 지속성 설사로 나타난다. 통합된 임상시험(N=396)에서, IEC-EC는 환자의 1% (5/396)에서 발생하였고(모두 3등급), 이들 중 일부에서 임상적으로 유의한 체중 감소가 나타났다. '4. 약물이상반응' 및 '5. 일반적 주의'을 참조한다.

(7) 혈액암

골수구계 종양

MMY2001 시험(N=106)에서, 골수구계 종양은 시험이 종료될 때까지 (추적기간 중앙값 33.0개월) 8% (n=9)의 환자에서 발생하였다. 6건의 골수 형성 이상 증후군, 2건의 급성 골수 백혈병 및 1건의 급성 골수 백혈병으로 이어진 골수 형성 이상 증후군이 있었다. 골수구계 종양이 발생하기까지의 시간의 중앙값은 이 약 주입 후 478일 (범위: 162 - 870일)이었다. 이들 9명의 환자 중 7명은 골수구계 종양 발생 후 사망했다; 4건의 사망은 골수구계 종양과 관련이 있는 것으로 간주되었다. 9건의 골수구계 종양 중 2건은 후속 항골수종치료를 시작한 이후에 발생하였다.

이전에 프로테아좀억제제 및 면역조절제제를 포함하여 적어도 1가지 치료를 받은 재발 및 레날리도마이드 불응성의 환자에서 이 약의 유효성을 평가한 무작위배정, 공개-라벨, 다기관의 3상 임상시험인 MMY3002 시험(N=196)에서, 골수구계 종양은 자료 cutoff 기준인 2024년 5월 1일 시점에서 (추적기간 중앙값 33.6개월), 3% (n=5)의 환자에서 발생하였다. 2건의 골수 형성 이상 증후군, 1건의 급성 골수 백혈병 및 2건의 급성 골수 백혈병으로 이어진 골수 형성 이상 증후군이 있었다. 골수구계 종양이 발생하기까지의 시간의 중앙값은 이 약 주입 후 385일 (범위: 56 - 758일)이었다. 5명의 환자 모두 골수구계 종양 발생 후 사망했다; 5건의 사망은 골수구계 종양과 관련이 있는 것으로 간주되었다. 후속 항골수종치료를 시작한 이후에는 골수구계 종양이 발생하지 않았다.

자료 cutoff 기준인 2024년 2월 27일 시점에서, 3건의 추가적인 골수구계 종양 사례가 장기 추적관찰 시험(추적기간 중앙값 31.8개월)에서 발생하였으며, 장기 추적관찰 시험에서 골수구계 종양이 발생하기까지의 시간의 중앙값은 이 약 주입 후 954일이었다. 골수 형성 이상 증후군 및 급성 골수 백혈병이 시판 후 환경에서 보고되었다.

T-세포 림프종

MMY3002 시험(N=196)에서, T-세포 림프종이 2명의 환자 (1%)에서 발생하였다. 이들 환자는 이 약 주입 후 159일 및 688일에 상세 불명의 말초 T-세포 림프종 진단을 받았다. 종양에서 CAR 이식유전자의 존재가 검출되었다.

자료 cutoff 기준인 2024년 2월 27일 시점에서, 장기 추적관찰 시험 (추적기간 중앙값 31.8개월)에서 추가적인 T-세포 림프종 사례는 발생하지 않았으며, CAR-양성 T-세포 림프종을 포함한 T-세포 림프종이 시판 후 환경에서 보고되었다.

시판 후 자료

다음과 같은 이상반응이 이 약의 허가 후 사용 중에 확인되었다. 이 사례들은 중대성, 보고 빈도, 명확한 대체 인과관계의 부재 또는 이러한 요인들의 조합으로 인해 포함되도록 선택되었다. 이 반응들은 불확실한 크기의 인구 집단으로부터 자발적으로 보고되었기 때문에, 그 빈도를 신뢰할 만하게 추정하거나 제품 노출과의 인과관계를 확립하는 것이 항상 가능한 것은 아니다.

신생물: 위장관의 T-세포 림프종을 포함한 T 세포 악성 종양.

위장관 장애: 면역 효과 세포-관련 소장 결장염 (결장염, 설사, 소장 결장염, 면역-매개 소장 결장염을 포함하는 사례 용어) 및 위장관 천공 (대장 천공, 게실 천공, 위장관 천공, 장 천공을 포함하는 사례 용어). 일부 위장관 천공은 치명적인 결과를 나타냈다 (‘5. 일반적 주의’ 참조)

면역계 장애: 주입 관련 반응을 포함하는 과민성.

5. 일반적 주의

유의미한 중추신경계 장애 또는 불충분한 신장, 간, 폐, 또는 심장 기능을 보이거나 보였던 이력이 있는 환자는 아래 기술된 약물이상반응 결과에 더 취약할 가능성이 높고 특별한 주의를 요한다.

1) 사이토카인 방출 증후군(CRS)

이 약 주입 후 치명적이거나 생명을 위협하는 경우를 포함하는 사이토카인 방출 증후군(CRS)이 발생할 수 있다.

MMY2001 시험에서, 거의 모든 환자가 이 약 주입 후 CRS를 경험하였고, 대부분 1등급 또는 2등급이었다 (약물이상반응 참조). 이 약 주입(1일차)으로부터 CRS 발생까지의 시간 중앙값은 7일(범위: 1일-12일)이었다. 약 90%의 환자가 이 약 주입 후 3일차 이후에 CRS 발생을 경험하였다.

거의 대부분의 사례에서, CRS 지속 기간은 1일에서 14일 범위 내였고(기간 중앙값 4일), 88%의 환자에서 CRS 지속기간은 7일 이내였다.

MMY3002 시험에서, 196명 중 151명(77%)이 이 약 주입 후 CRS를 경험하였고, 대부분 1등급 또는 2등급이었다(약물이상반응 참조). 이 약 주입(1일차)으로부터 CRS 발생까지의 시간 중앙값은 8일(범위: 1일-23일)이었다. 모든 사례에서, CRS 지속 기간은 1일에서 17일 범위 내였고(기간 중앙값 3일), 89%의 환자에서 CRS 지속기간은 7일 이내였다.

CRS의 임상적 징후와 증상은 발열(경직 동반 또는 미동반), 오한, 저혈압, 저산소증, 간효소 수치 상승 등을 포함할 수 있다. 잠재적으로 생명을 위협할 수 있는 CRS의 동반질환으로는 심장기능부전, 신경 독성, HLH를 포함할 수 있다. HLH가 발생하는 환자는 심각한 출혈의 위험이 증가할 수 있다. 발열을 포함하여 이러한 사례의 징후와 증상에 대해 환자를 면밀히 모니터링해야 한다. 중증 CRS 위험인자로는 주입-전 높은 종양 부담, 활동성 감염, 조기 발생한 발열 또는 대증 치료 24시간 후에도 지속되는 발열 등이 포함된다.

선행 림프구 제거 또는 가교 치료(bridging therapy)에서 나타난 중대한 약물이상반응(심장 독성, 호흡기 독성 포함)에서 회복되지 않았거나, 빠른 질병 진행을 보이고 있는 경우, 임상적으로 유의한 활동성 감염을 나타내고 있을 경우 이 약의 투여를 연기한다(용법용량 참조). 감염에 대해 적절한 예방적 및 치료적 처치가 제공되어야 하고, 이 약 투여 전 모든 활동성 감염이 완전한 해소된 것을 확인하여야 한다. 감염은 CRS와 동시에 발생할 수도 있고 치명적 사례의 위험을 증가시킬 수 있다.

이 약 주입 전 최소 2회 투여 분량의 토실리주맙이 사용 가능한 지 확인하여야 한다. 이 약 주입후 인증된 전문 의료기관에서 초기 14일간 매일, 그 후 2주 간 주기적으로 CRS 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링해야 한다.

환자에게 언제라도 CRS의 징후나 증상이 나타나면 즉시 진료를 받도록 안내하여야 한다. CRS의 첫 징후 발생 시, 즉시 환자의 입원 필요를 평가하고, 지지 요법, 토실리주맙 또는 토실리주맙과 코르티코스테로이드를 표 3에 제시된 바와 같이 세팅한다(아래 표 3 참조).

HLH에 대한 평가가 중증 또는 반응이 없는 CRS를 보이는 환자에서 고려되어야 한다. 높은 주입-전 종양 부담, 조기 발생한 발열 또는 24시간 이후에도 지속되는 발열을 보이는 환자에서 토실리주맙의 조기 사용이 고려되어야 한다. 골수 성장 인자, 특히 과립구 대식세포 집락자극인자(GM-CSF)는 CRS를 보이는 동안에는 피해야 한다. 높은 종양 부담을 보이는 환자에서 이 약 투여 전 선행 화학요법으로 기저 질환 부담을 낮추는 것을 고려한다.

사이토카인 방출 증후군(CRS)에 대한 조치

임상 증상에 기반하여 CRS를 확인한다(사용상 주의사항 참조).

CRS가 의심될 경우, 표 3에 제시된 권고 사항에 따라 조치한다. CRS에 대한 적절한 지지 치료를 한다(해열제, 정맥내 수액, 혈압상승제, 보조 산소 등을 포함하나 이에 국한되지 않음).

파종성 혈관 내 응고, 혈액학적 지표를 비롯, 폐, 심장, 신장, 간 기능을 모니터링 하기 위해 실험실적 검사를 고려한다.

높은 등급의 CRS 및 혈구 탐식성 림프 조직구증(HLH)을 나타낸 환자에서 직전 토실리주맙 및 코르티코스테로이드 투여 이후에도 중증 혹은 생명을 위협하는 수준을 나타내는 경우, 다른 사이토카인에 작용하는 단클론 항체(항-IL1 및/또는 항-TNFα 등) 또는 CAR-T 세포 감소 혹은 제거를 타겟으로 하는 요법을 고려할 수 있다.

CRS 발현 중에 신경 독성이 의심되는 경우, 다음을 투여한다.

- 표 3 및 4에 기재된 CRS 및 신경 독성 등급에 기반해 더 적극적인 조치에 따른 코르티코스테로이드
- 표 3의 CRS 등급에 따른 토실리주맙
- 표 4의 신경 독성에 따른 항-발작 약제

표 3: 사이토카인방출증후군(CRS) 등급 평가 및 조치 가이드라인

CRS 등급[a]	토실리주맙[b]	코르티코스테로이드[f]
1등급 체온≥38℃[c]	토실리주맙을 1시간에 걸쳐 정맥으로 8mg/kg 투여를(최대 용량 800mg) 고려할 수 있음	해당없음
2등급 증상이 중등도의 의학적 중재를 요하고 이에 반응한다. 체온≥38℃[c]이면서, 다음을 동반: 혈압상승제를 필요로 하지 않는 저혈압, 및/또는 캐뉼라[e] 또는 blow-by로 산소 공급을 요하는 저산소증 또는 2등급 장기 독성	토실리주맙을 1시간에 걸쳐 정맥으로 8mg/kg 투여(최대용량 800mg) 최대 1리터의 정맥내 수액 혹은 보조 산소 증가에 반응이 없을 경우, 필요에 따라 매 8시간 마다 토실리주맙을 반복.	메틸프레드니솔론 1mg/kg를 1일 2회 정맥주사 하거나 덱사메타손(매 6시간 마다 10mg 정맥주사) 투여를 고려한다
	24시간 내에 개선이 없거나 빠르게 진행할 경우, 토실리주맙을 반복 투여하고 덱사메타손 용량을 올린다(매 6-12시간 마다 20mg IV). 토실리주맙 2회 투여 후, 다른 항-사이토카인 요법제를 고려한다[d]. 24시간 동안 토실리주맙 3회 초과 또는 총 투여 횟수가 4회 초과하지 않도록 한다.	
3등급 증상이 적극적인 의학적 중재를 요하고, 이에 반응한다. 체온≥38℃[c]이면서 다음을 동반:	2등급 지시사항에따름.	메틸프레드니솔론 1mg/kg를 1일 2회 정맥주사 하거나 덱사메타손(매 6시간 마다 10mg 정맥주사)을 투여한다.

바소프레신과 함께 혹은 단독으로 혈압상승제를 필요로 하는 저혈압. 및/또는 고유량 비강 캐뉼라[e], 페이스 마스크, 비-재호흡 마스크 혹은 벤츄리 마스크를 통한 산소 공급을 요하는 저산소증 또는 3등급 장기 독성 또는 4등급 고아미노전이효소혈증 (transaminitis)	24시간 내에 개선이 없거나 빠르게 진행할 경우, 토실리주맙을 반복 투여하고 덱사메타손 용량을 올린다(매 6-12시간 마다 20mg IV). 24시간 내에 개선이 없거나 지속적으로 빠르게 진행할 경우, 매 12시간 마다 메틸프레드니솔론 2mg/kg IV로 전환한다. 토실리주맙 2회 투여 후, 다른 항-사이토카인 요법제를 고려한다[d]. 24시간 동안 토실리주맙 3회 초과 또는 총 투여 횟수가 4회 초과하지 않도록 한다.	
4등급 생명을 위협하는 증상. 인공호흡기 지원, 지속적 정-정맥 혈액투석 (CVVHD) 필요.	2등급 지시사항에따름.	덱사메타손 20mg를 매 6시간 마다 정맥 주사한다.
체온≥38℃[c] 이면서 다음을 동반: 복수의 혈압상승제를 필요로 하는 저혈압(바소프레신 제외). 및/또는 양압(예, CPAP, BiPAP, 인공삽관, 기계 인공호흡)을 요하는 저산소증 또는 4등급 장기 독성 (고아미노전이효소혈증 (transaminitis)은 제외)	토실리주맙 2회 투여 후, 다른 항-사이토카인 요법제를 고려한다[d]. 24시간 동안 토실리주맙 3회 초과 또는 총 투여 횟수가 4회 초과하지 않도록 한다. 24시간 내에 개선이 없을 경우, 메틸프레드니솔론(1-2g 정맥주사, 필요시 매 24시간 마다 반복투여; 임상적으로 적절하게 용량 점차감량) 또는 다른 면역억제제(다른 항T-cell 치료제)를 고려한다.	

[a] ASTCT 2019 등급평가시스템(Lee et al, 2019)을 기반으로, 장기 독성을 포함하도록 수정함.

[b] 자세한 사항은 토실리주맙의 허가사항을 참조한다.

[c] CRS로인한경우. 열은 해열제나 항-사이토카인요법(예, 토실리주맙 또는 스테로이드) 등의 조치로 은폐될 수 있어 저혈압 혹은 저산소증과 항상 동시에 나타나지 않을 수 있다. 열이 없다는 것은 CRS 조치 결정에 영향을 주지 않는다. 이 경우, CRS 조치는 저혈압 및/또는 저산소증 그리고 다른 어떠한 요인에도 기인하지 않는 더 중증의 증상에 의해 결정된다.

[d] 반응이 없는 CRS의 경우 기관별 프로토콜에 따라 사이토카인에 작용하는 단클론항체가 사용될 수 있다.

[e] 저유량 비강 캐뉼라는 ≤6 L/분, 고유량 비강 캐뉼라는 >6 L/분을 의미한다.

[f] 코르티코스테로이드는 해당 사례가 1등급 또는 그 이하로 개선될 때까지 지속한다; 총 코르티코스테로이드 노출이 3일을 넘어가는 경우 스테로이드를 점차 감량한다.

2) 신경 독성

신경 독성은 이 약 투여 후 빈번하게 발생하고, 치명적이거나 생명을 위협할 수 있다(약물이상반응 참조). 신경 독성은 ICANS, 파킨슨증의 징후 및 증상을 동반한 운동 및 신경인지 독성, 길랭-바레 증후군, 말초신경병증, 뇌신경 마비를 포함한다.

환자에게 이러한 신경학적 독성의 징후 및 증상, 그리고 이러한 독성 일부의 지연성 발생 특성에 대해 조언한다. 언제라도 이러한 신경학적 독성의 징후나 증상이 발생할 경우 추가적인 평가와 조치를 위하여 즉시 진료를 받도록 환자에게 안내하여야 한다.

면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(Immune Effector Cell-associated Neurotoxicity Syndrome; ICANS)

이 약을 투여 받은 환자는 이 약 투여 이후 CRS 발생 이전, CRS와 동반되는, CRS 완화 이후, 혹은CRS 를 동반하지 않는 경우를 포함하는 치명적인 혹은 생명을 위협하는 ICANS를 경험할 수 있다. 증상으로는 언어상실증, 언어 느림, 쓰기 장애, 뇌병증, 의식 수준 저하, 혼돈 상태를 포함하였다.

높은 종양 부담을 보이는 환자에서 이 약 투여 전 신경 독성 발생 위험을 낮출 수 있으므로 선행 화학요법으로 기저 질환 부담을 낮추는 것을 고려한다.

주입 후 4주 간 ICANS의 징후와 증상에 대해 모니터링 한다. ICANS의 첫 징후 발생 시, 즉시 환자의 입원 필요를 평가하고 지지요법을 표 4에 제시된 바와 같이 세팅한다(아래 표 4 참조). CRS 또는 ICANS의 빠른 확인과 공격적 치료가 신경독성 발생 혹은 악화를 막는데 중요하다.

파킨슨증의 징후 및 증상을 동반한 운동 및 신경인지 독성

이 약의 임상시험에서 파킨슨증의 징후 및 증상을 동반한 운동 및 신경인지 독성의 신경학적 독성이 보고되었다. 하나 이상의 증상 영역에 걸쳐 다양한 발생 시점을 보이는 증상 군집이 관찰되었고, 여기에는 움직임(예: 소서증, 진전, 운동완만, 경직, 구부정한 자세, 발끌림 보행), 인지(예: 기억 상실, 주의력 장애, 혼돈) 및 인격 변화(예: 얼굴 표정 감소, 정동 둔마, 안색 가림, 무감동)가 포함되며, 종종 파악하기 어렵게 발생(예: 소서증, 정동 둔마)하고, 일부 환자에서는 일을 할 수 없거나 자신을 돌볼 수 없는 상태로 진행하였다. 대부분의 환자들은 높은 종양 부담(골수 플라즈마 세포 80% 이상 또는 혈청 M-spike 5g/dL 이상 또는 혈청 자유 경쇄 5000mg/L 이상), 이전에 2등급 이상의 CRS 발생, 이전에 ICANS 발생, 그리고 높은 CAR-T 세포 증식과 유지와 같은 요인 중 둘 이상을 복합적으로 가지고 있었다.

레보도파/카르비도파로 치료하는 것(n=4)은 이러한 환자에서 증상을 완화하는데 효과적이지 않았다.

발생이 지연될 수 있고 지지요법으로 관리 할 수 있는 파킨슨증의 징후와 증상을 모니터링 한다.

길랭-바레 증후군

이 약을 투여한 환자에서 길랭-바레 증후군(GBS)이 보고되었다. 보고된 증상에는 GBS의 Miller-Fisher 변형, 운동 약화, 말하기 장애 및 다발신경근신경염과 일치하는 증상이 포함된다. (약물이상반응 항 참조)

GBS를 모니터링 한다. 말초신경병증을 보이는 환자에서 GBS를 평가한다. IVIG 치료를 고려하고 독성 중증도에 따라 혈장분리교환술을 진행한다.

말초신경병증

감각, 운동, 감각운동을 포함하는 말초신경병증의 발생이 이 약의 임상시험에서 보고되었다.

말초신경병증의 징후와 증상에 대해 모니터링한다. 단기 전신성 코르티코스테로이드의 사용을 징후와 증상의 중증도 및 진행에 따라 고려한다.

뇌신경 마비

일부는 양쪽인 7번, 3번, 5번, 그리고 6번 뇌신경 마비의 발생, 뇌신경 마비가 개선된 이후 악화, 뇌신경 마비가 있는 환자에서 말초신경병증의 발생이 이 약의 임상시험에서 보고되었다.

뇌신경 마비의 징후와 증상에 대해 모니터링한다. 단기 전신성 코르티코스테로이드의 사용을 징후와 증상의 중증도 및 진행에 따라 고려한다.

신경 독성에 대한 조치

면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군 (Immune Effector Cell -associated Neurotoxicity Syndrome; ICANS)과 같은 신경학적 독성에 대한 일반적인 조치에 대해 표 4에 요약하고 있다.

ICANS를 포함한 신경 독성의 첫 번째 징후가 나타나면 신경학적 평가를 고려한다.

신경학적 증상의 다른 원인을 배제해 나간다.

중증의 혹은 생명을 위협하는 신경학적 독성에 대해 집중 치료와 지지 요법을 수행한다(사용상 주의사항 참고).

신경 독성 사례 발현 중에 CRS 동시 발현이 의심되는 경우, 다음을 투여한다.

- 표 3 및 4에 기재된 CRS 및 신경 독성 등급에 기반해 더 적극적인 조치에 따른 코르티코스테로이드
- 표 3의 CRS 등급에 따른 토실리주맙
- 표 4의 신경 독성에 따른 항-발작 약제

표 4: ICANS 조치 가이드라인	
ICANS 등급[a]	코르티코스테로이드
1등급	

ICE 점수: 7-9[b] 또는 의식수준저하: 자발적으로 깨어남	2-3일 간 매 6-12시간마다 덱사메타손[c] 10mg 정맥주사를 고려한다. 비-진정, 항-발작약제(예, 레비티라세탐)를 발작 예방으로 고려한다.
2등급 ICE 점수: 3-6[b] 또는, 의식수준저하: 목소리에 깨어남	2-3일, 혹은 증상이 지속되는 경우 더 긴 기간 동안 매 6시간마다 덱사메타손[c] 10mg 정맥주사를 투여한다. 총 코르티코스테로이드 노출이 3일을 넘어가는 경우 스테로이드를 점차 감량한다. 비-진정, 항-발작약제(예, 레비티라세탐)를 발작 예방으로 고려한다.
3등급 ICE 점수: 0-2[b] (ICE 점수가 0 이지만, 환자가 깨어날 수 있고(예, 완전 언어 상실증을 보이면서 깸) 평가를 수행할 수 있는 경우) 또는, 의식수준저하: 촉각 자극에만 깨어남 또는, 아래 중 하나에 해당하는 발작: • 빠르게 해소되는 국소 혹은 전신성 임상적 발작 또는 • 처치 시 해소되는 EEG 상의 비-경련성 발작 또는, 증가된 뇌 내 압력: 신경 이미지상 국소적/국지적 부종[d]	매 6시간 마다 덱사메타손[c] 10 - 20mg 정맥주사를 투여한다. 48시간 내에 개선이 없거나 신경독성이 악화할 경우, 덱사메타손[c] 용량을 적어도 매 6시간 마다 20mg 정맥주사 수준으로 올린다. 7일에 걸쳐 점차 감량한다. 또는 고용량 메틸프레드니솔론 (1g/일, 필요 시 매 24시간 마다 반복투여; 임상적으로 적절하게 용량 점차 감량)으로 올린다. 비-진정, 항-발작 약제(예, 레비티라세탐)를 발작 예방으로 고려한다.
4등급 ICE 점수: 0[b] (환자가 깨어나지 못하거나 ICE 평가를 수행할 수 없는 상태) 또는, 의식수준저하: • 환자가 깨어나지 못하거나 강하고 반복적인 촉각 자극에 깨어남, 또는 • 감각이 없거나 혼수상태 또는, 아래 중 하나에 해당하는 발작: • 생명을 위협하는 지속 발작(>5분), 또는 • 반복적인 임상적 혹은 전기적 발작으로 발작 간 기저상태로 회복 없음 또는, 운동 증상[e]: • 반신 불완전 마비(hemiparesis) 또는 하반신 불완전 마비(paraparesis)와 같은 깊은 국소 운동능 약화(deep focal motor weakness)	매 6시간 마다 덱사메타손[c] 10 - 20mg 정맥주사를 투여한다. 24시간 내에 개선이 없거나 신경독성이 악화할 경우, 고용량 메틸프레드니솔론 (1-2g/일, 필요 시 매 24시간 마다 반복투여; 임상적으로 적절하게 용량 점차 감량)으로 올린다. 비-진정, 항-발작 약제(예, 레비티라세탐)를 발작 예방으로 고려한다. 뇌 내 압력증가/뇌부종이 의심될 경우, 과호흡 및 고삼투압 요법을 고려한다. 고용량 메틸프레드니솔론 (1-2g/일, 필요 시 매 24시간 마다 반복투여; 임상적으로 적절하게 용량 점차 감량)을 투여하고, 신경과 및/또는 신경외과 의뢰를 고려한다.

또는, 증가된 뇌 내 압력/뇌부종으로 다음과 같은 징후/증상 동반: • 신경 이미지상 미만성 뇌부종 • 제뇌자세 (decerebrate posturing) 또는 피질박리자세 (decorticate posturing) • 6번 뇌신경 마비 • 시신경 유두 부종(papilledema) • 쿠싱 3가지 증상(Cushing's triad)	

주 ICANS 등급평가 및 조치는 다른 요인에 기인하지 않은 가장 중증의 증상(ICE 점수, 의식수준, 발작, 운동증상, 증가된 뇌 내 압력/뇌부종)을 기준으로 조치 수준을 결정한다.

[a] 신경독성 등급평가에 대한 ASTCT 2019 기준(Lee et al, 2019)

[b] 환자가 깨어나거나 면역효과세포-관련 뇌병증(Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy (ICE)) 평가를 수행할 수 있는 경우, 다음을 평가한다.: 지남력(Orientation)(년도, 월, 도시, 병원= 4 점); 명칭(Naming)(세 물체 명칭, 예, 시간, 펜, 버튼= 3 점); 지시 수행능력(Following Commands)(예, '2개의 손가락을 보여달라', 또는'눈을 감고 혀를 내밀라' = 1점); 글쓰기(Writing)(표준적인 문장 작성 능력= 1 점); 및 주의(Attention)(100부터 10까지 거꾸로 세기= 1 점). 환자가 깨어나지 못하거나 ICE 평가를 수행할 수 없는 경우(ICANS 4등급) = 0점.

[c] 덱사메타손 투여에 관한 내용은 모두 덱사메타손 또는 이와 동등한 약물을 의미함.

[d] 부종을 동반하거나 동반하지 않는 두 개 내 출혈은 신경독성 특성으로 간주되지 않고, ICANS 등급평가에서 제외된다. 이는 CTCAE v5.0에 따라 평가될 수 있다.

[e] 면역효과세포 치료와 연관된 진전과 간대성 근경련은 CTCAE v5.0에 따라 평가될 수 있으나 ICANS 등급평가에는 영향을 주지 않는다.

3) 지속성 및 재발성 혈구감소증

림프구 제거 화학요법 및 이 약 주입 이후 환자가 몇 주간 혈구감소증을 나타낼 수 있고, 표준 진료지침에 따라 관리되어야 한다. 이 약의 임상시험에서, 거의 모든 환자가 하나 이상의 3등급 또는 4등급 혈구감소증 약물이상반응을 보였다. 대부분의 환자는 이 약 주입으로부터 3등급 또는 4등급 혈구감소증 첫 발생까지 2주 이하 소요되었으며, 대부분 30일째까지 2등급 이하로 회복하였다(약물이상반응 참조).

이 약 주입 이후 혈구 수를 모니터링한다. 혈소판감소증에 대해, 수혈을 지지요법으로 고려한다. 지속성 혈구감소증은 감염 위험 증가와 연관되어 있다. 골수 성장 인자, 특히 GM-CSF는 CRS 증상을 악화시킬 가능성이 있으므로 이 약 투여 후 첫 3주간 또는 CRS가 완화될 때까지 권장되지 않는다.

4) 중대한 감염 및 발열성 중성구감소증

이 약 주입 이후 생명을 위협하거나 치명적인 중대한 감염이 발생하였다(약물이상반응 참조).

감염의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하고, 이 약 투여 전 또는 후 감염 검사(surveillance testing)를 수행하고 적절하게 환자를 치료한다.

표준 진료지침에 따라 예방적 항생제 투여를 실시한다.

감염은 동시에 발생한 CRS의 경과 및 관리를 복잡하게 하는 것으로 알려져 있다. 임상적으로 유의한 활동성 감염을 보이는 환자에서 감염이 해소될 때까지 이 약의 치료를 시작해서는 안 된다.

발열성 중성구감소증의 경우, 감염을 평가하고 광범위 항생제, 수액 및 기타 보조치료로 적절히 관리해야 한다.

이 약으로 치료받은 환자는 중증/치명적인 COVID-19 감염 위험이 증가할 수 있다. 예방 조치의 중요성에 대해 환자에게 상담해 주어야 한다.

5) 바이러스 재활성화

저감마글로불린혈증이 있는 환자에서 몇몇 사례에서 전격성 간염, 간부전, 사망을 초래할 수 있는 HBV 재활성화가 발생할 수 있다.

현재까지 HIV 검사 양성, 활동성 HBV 또는 활동성 HCV 환자에 대해 이 약을 제조한 경험은 없다.

제조를 위한 세포 채취 전, 지역 임상 가이드라인에 따라 HBV, HCV, HIV 및 기타 감염성 물질에 대한 스크리닝을 수행하여야 한다.

이전에 다른 면역억제제를 투여받고 이 약으로 치료받은 환자에서 John Cunningham(JC) 바이러스의 재활성화로 인한 진행 다초점 백색질 뇌증(PML)이 보고되었다(치명적인 결과를 초래한 사례 포함). 신경학적 이상사례가 나타난 환자에서 적절한 진단 평가를 수행한다.

6) 저감마글로불린혈증

이 약 투여 후 저감마글로불린혈증이 발생할 수 있다.

이 약으로 치료 후 면역글로불린 수준을 모니터링하고, IgG 수치가 < 400mg/dL인 경우 IVIG를 투여한다. 항생제 또는 항바이러스제 예방 치료 및 감염 모니터링을 포함, 지역 표준 가이드라인에 따라 조치한다.

7) 생백신

이 약 치료 도중 또는 이후 생 바이러스백신 접종의 안전성은 연구되지 않았다. 생 바이러스백신 접종은 림프구 제거 화학요법 시작 6주 전, 이 약 치료 중, 이 약 치료 후 면역 회복 시까지 권장되지 않는다.

8) 면역 효과 세포-관련 소장 결장염

이 약으로 치료받은 환자에서 면역 효과 세포-관련 소장 결장염(IEC-EC) (예. 면역-매개 소장 결장염)이 발생할 수 있으며, 이는 일반적으로 이 약 주입 후 1개월에서 3개월 사이에 발생하는 중증 또는 지속성 설사로 나타난다. 대부분의 환자의 감염 검사 결과는 음성으로 나타났다. 임상시험에서 이 약을 투여받은 후 일부 환자

에서 IEC-EC에 따른 임상적으로 유의한 체중 감소가 보고되었다. IEC-EC는 시판 후 환경에서 보고되었다 (‘4. 약물이상반응’ 참조). 완전비경구영양법(TPN)을 포함하는 보조적 치료가 필요할 수 있다. 이 약의 치료의사와 함께 소화기내과 및 감염질환 전문의에게 신속하게 상담하는 것을 고려한다. 코르티코스테로이드 또는 기타 면역억제제로 치료한 경우 다양한 반응이 보고되었다. 이 약의 투여 후, 특히 장기간 또는 고용량의 코르티코스테로이드를 투여받은 환자에서 치명적인 결과를 포함한 위장관 천공 사례가 보고되었다.

불응성 IEC-EC의 경우, 시판 후 환경에서 보고된 위장관의 T-세포 림프종을 포함하여 대체 병인을 배제하기 위하여 추가적인 검사를 고려한다 (‘4. 약물이상반응’ 및 ‘5. 일반적 주의’ 참조).

9) 이차 악성 종양

이 약으로 치료받은 환자에서 이차 악성 종양이 발생할 수 있다.

BCMA 및 CD-19를 표적하는 유전자 변형 자가 T 세포 면역치료제로 치료한 후 T 세포 악성종양이 발생하였으며, 주입 후 몇 주 만에 발생할 수도 있다. CAR-양성 종양을 포함한 T 세포 림프종이 이 약 주입 후 환자에서 발생하였다 (‘4. 약물이상반응’ 및 ‘5. 일반적 주의’ 항 참조).

치명적인 결과를 초래한 사례를 포함하여 골수 형성 이상 증후군 및 급성 골수 백혈병이 이 약 주입 후 환자에서 발생하였다 (‘4. 약물이상반응’ 항 참조).

생애 주기 동안 이차 악성 종양을 모니터링한다. 이차 악성 종양이 발생하면, 회사에 연락하여 보고하고, T 세포 유래 이차 악성 종양 검사를 위한 샘플 수집 안내를 받아야 한다. HIV 감염 환자에서는 비-T 세포 유래 악성종양을 포함한 모든 종류의 이차 악성 종양의 검사를 위하여 회사에 연락한다.

9) 과민반응

이 약 주입 후 알레르기 반응이 발생할 수 있다. 아나필락시스를 포함한 중대한 과민반응은 디메틸설폭시드(DMSO) 또는 이 약의 잔여 카나마이신으로 인한 것일 수 있다.

주입 후 2시간 동안 중증반응의 징후 및 증상에 대하여 주의 깊게 환자를 모니터링해야 한다. 과민반응의 중증도에 따라 환자를 신속하게 치료하고 적절하게 관리한다.

10) 혈액, 장기, 조직 및 세포 기증

이 약으로 치료받은 환자는 이식을 위해 혈액, 장기, 조직 및 세포를 기증하여서는 안 된다.

11) 운전 및 기계사용 능력에 미치는 영향

신경독성 발생 가능성으로 인해, 이 약을 투여 받은 환자는 이 약 주입 후 8주 간 변경된 또는 저하된 의식 또는 협동 수준을 보일 위험이 있다. 이러한 초기 기간 및 새로운 신경학적 증상이 발생한 동안, 운전을 하거나,

중장비 혹은 잠재적으로 위험한 기계 조작과 같은 위험한 직업 혹은 활동을 하는 것을 피하는 것을 환자에게 권장한다.

6. 상호작용

이 약의 상호작용 시험은 수행되지 않았다.

HIV와 이 약 제조를 위해 사용된 렌티바이러스는 제한적인, 짧은 길이의 동일한 유전물질(RNA)을 가진다. 따라서, 이 약을 투여 받은 환자에서 시중의 몇몇 HIV 핵산 검사(NAT)에서 위-양성 결과가 나타날 수 있다.

7. 임부, 수유부 및 수태능에 대한 투여

1) 임부

임부에서 이 약을 사용한 자료는 없다. 생식발생독성 동물 시험은 수행되지 않았다. 이 약이 태아에게 전달되고 태아 독성을 야기할 수 있는 가능성이 있는지에 대해서는 알려져 있지 않다. 따라서, 이 약은 임신 중이거나 피임약을 사용하지 않고 임신 가능성이 있는 여성에는 권장되지 않는다. 임부는 태아에 대한 위험에 대해 안내 받아야 한다. 이 약으로 치료 후의 임신은 담당 의사와 상의하도록 한다.

이 약을 투여 받은 임부는 저감마글로불린혈증을 보일 수 있다. 이 약으로 치료받은 산모의 신생아에 대해 면역글로불린 수치 평가를 고려하여야 한다.

2) 가임 여성 및 남성

임신 검사

가임 연령 여성에서 임신 여부는 이 약 치료 시작 전 확인되어야 한다.

피임

이 약 치료 후 피임 기간에 대한 권고를 설정하기 위한 노출 자료가 충분하지 않다.

임상시험에서, 임신할 가능성이 있는 여성 환자는 매우 효과적인 피임법을 사용하도록 권장되었고, 가임 여성 또는 임부와 성생활을 하는 남성은 이 약 주입 이후 1년까지 차단 피임법을 사용하도록 교육받았다.

림프구 제거 화학요법을 받는 환자에서 피임 필요성에 대한 정보는 림프구 제거 화학요법의 허가사항을 참조한다.

3) 수유부

이 약이 사람 모유 중에서 확인되는지, 모유 수유를 한 영아에 대한 영향, 모유 생산에 대한 영향은 알려져 있지 않다. 엄마의 이 약에 대한 임상적 필요성, 이 약 또는 잠재적 모체 상태에 기인한 수유 받은 유아에 대한 잠재적 역효과를 유아 발달 및 건강에 대한 수유의 유익성과 함께 고려하여야 한다.

4) 수태능

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

8. 소아에 대한 투여

이 약의 18세 미만 소아에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

9. 적용상의 주의

적용상의 주의에 관한 사항은 용법용량 항을 참조한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

이 약을 불활성화 시킬 수 있으므로 방사선 조사하지 않는다.

이 약은 밀폐되고, 부서지지 않고, 새지 않는 용기에 담은 채 기관 내 이송하여야 한다.

이 약은 복제 불능 렌티바이러스 벡터로 유전적으로 조작된 사람 혈액 세포를 포함한다. 감염성질환 전염 가능성을 피하기 위해 사용하지 않은 의약품이나 이 약과 접촉한 모든 물질(고체 및 액체 폐기물)은 국내 규정에 따라 조작 및 폐기되어야 한다.