의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2015.11.09.</td><td>접수번호</td><td>20150194085</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">신약(□ 최초, ■ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">㈜한국로슈</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">가싸이바주(오비누투주맙, 유전자재조합)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록
번호)</td><td colspan="3">오비누투주맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td colspan="3">수입</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 용액 주사
함량 : 1 바이알(40밀리리터) 중 오비누투주맙 1000밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2014.09.22.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">- 저장방법 : 밀봉용기, 빛을 피하여 2~8℃
- 사용(유효)기간 : 제조일로부터 36개월</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">최초허가: 미국(2013-11-01), 유럽(2014-07-23)
신청 효능효과의 추가: 미국(2016-02-26), 유럽(2016-06-13)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오심사조정과</td><td>허가담당자</td><td>김미애, 남경탁, 박윤주</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 백대현, 강수현,
오일웅, 서수경
(기시) 김광제, 오일웅, 서수경</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP 담당자</td><td>윤지상, 정재호, 김기만</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

<붙임 1> 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

○ 만성 림프구성 백혈병
동반질환이 있으며 이전에 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병에서 클로람부실과 병용투여
○ 여포형 림프종
리툭시맙 단독요법 또는 리툭시맙이 포함된 병용요법에 반응하지 않거나, 투여 중 또는 투여 후에 질병이 진행된 여포형 림프종에서 벤다무스틴과 병용투여 후 이 약 유지요법

○ 용법·용량

소생술이 즉시 가능한 환경에서 경험이 있는 의사의 면밀한 감독 하에 전용 라인을 통하여 정맥 점적주입(i.v. infusion)으로 투약하여야 한다. 이 약을 급속 정맥주입(i.v. push) 또는 정맥주사(i.v. bolus)로 투여해서는 안 된다. 등장성의 0.9% 생리식염주사액을 희석액으로 사용한다(‘사용상의주의사항’의 ‘8. 적용상의 주의’ 항을 참고한다).

종양용해증후군(TLS)의 예방 및 전처치
종양 부하가 높고/또는 순환 림프구 수치가 높은(> 25 X 10^9/L)/또는 신장애(CrCl < 70mL/min) 환자는 종양용해증후군의 위험성이 높은 것으로 간주되어 예방조치를 받아야 한다. 표준 요법에 따라 이 약 투여를 시작하기 전에, 충분한 수분공급과 요산증치료제(예, 알로푸리놀) 또는 요산 산화효소(예, 라스부리카제)와 같은 적절한 대체제의 투여가 예방법으로 구성되어야 한다. 적절하다고 판단되면, 다음 약물을 투여하기 전, 예방조치를 계속 반복한다.

주입관련반응(IRR)에 대한 예방 및 전처치
주입관련반응의 위험을 감소시키기 위한 전처치(‘사용상주의사항’의 ‘1. 경고’ 항 참고)를 표 1에 요약하였다. 여포형 림프종 환자(FL)에 대한 코르티코스테로이드 전처치가 권장되며, 만성 림프구성 백혈병 환자(CLL)의 첫 점적주입 시에는 필수적이다. 아래에 설명된 대로 후속 주입 시의 전처치나 기타 전처치를 해야 한다.
표1. 주입관련반응의 위험을 감소시키기 위한 목적으로, 이 약 주입 전에 투여되는 전처치

치료 주기 일자	전처치가 필요한 환자	전처치	투여
1주기: CLL Day 1, 2 FL Day 1	모든 환자	정맥 코르티코스테로이드[1]	이 약 주입 1시간 이전에 완료
		경구 진통제/해열제[2]	이 약 주입 30분 이전에 투여
		항히스타민제[3]	
모든 후속 주입: CLL 및 FL	이전 주입시 IRR이 발생하지 않은 환자	경구 진통제/해열제[2]	이 약 주입 30분 이전에 투여
	이전 주입시 IRR이 발생한 환자 (1 또는 2등급)	경구 진통제/해열제[2]	이 약 주입 30분 이전에 투여
		항히스타민제[3]	
	이전 주입시 3등급 IRR이 발생한 환자 또는 후속 치료 전 림프구수가 25×10^9/L을 초과하는 환자	정맥 코르티코스테로이드[1]	이 약 주입 1시간 이전에 완료
		경구 진통제/해열제[2]	이 약 주입 30분 이전에 투여
		항히스타민제[3]	

[1]100mg 프리드니손/프레드니솔론, 20mg 덱사메타손, 80mg 메칠프레드니솔론. 히드로코르티손은 주입관련반응(IRR) 감소에 유효하지 않았으므로 사용하면 안 된다.

[2]예, 1000mg 아세트아미노펜/파라세타몰

[3]예, 50mg 디펜히드라민

주입관련반응의 증상으로 정맥 점적주입시 저혈압이 나타날 수 있다. 따라서 이 약 투여 12시간 전과 투여 중 그리고 투여 후 1시간동안 항고혈압제 투여 보류를 고려해야 한다.

표준 권장 용량

만성 림프구성 백혈병 (클로람부실과 병용투여)

1주기

이 약의 권장 용량은 첫 번째 28일 투여 주기에서 Day 1-2, Day 8과 Day 15에 1000밀리그램을 표 2와 같이 투여하는 것이다.

점적주입시 주입용 백을 두 개 준비한다(첫 번째 주입용 100밀리그램, 두 번째 주입용 900밀리그램). 100mg 용량을 점적주입 속도 변화나 중단 없이 투여한 경우, 점적주입동안 적절한 시간, 조건, 의학적 감독이 가능하다면 900mg 용량을 같은 날 투여할 수 있다(투약 지연 없이). 첫 번째 100밀리그램 투여시 점적주입 속도 변화나 중단이 있었다면, 900mg 용량은 반드시 다음날에 투여해야 한다(표2 참고).

2-6주기

이 약의 권장 용량은 28일 투여 주기에서 매 Day 1에 1000밀리그램을 표2와 같이 투여하는 것이다.

표2. 만성 림프구성 백혈병 환자에 대한 이 약의 투여 용량 및 주입 속도

투약 일자		이 약의 용량	주입 속도 (주입관련반응이 나타날 경우 표4에 따라 속도 조정)
1주기	Day 1	100 mg	4시간동안 25mg/hr 속도로 투여. 주입 속도를 높이지 않음
	Day 2 또는 Day 1 (연속)	900 mg	이전 투여시 주입관련반응이 없었던 경우, 50mg/hr 속도로 투여. 주입 속도는 매 30분마다 50mg/hr씩 올릴 수 있고 최대 속도는 400mg/hr.
	Day 8	1000 mg	이전에 최종 주입속도 100mg/hr 이상에서도 주입관련반응이 없었던 경우, 주입은 100mg/hr 속도로 시작하고 매 30분마다 100mg/hr씩 올릴 수 있고 최대 속도는 400mg/hr.
	Day 15	1000 mg	
2-6 주기	Day 1	1000 mg	

투약일이 지났거나 투약을 놓친 경우

이 약의 투약을 놓친 경우에는 다음 계획된 투여까지 기다리지 말고, 가능한 빨리 투여해야 한다. 이 약의 계획된 치료 간격이 투여 간에 유지되어야 한다.

여포형 림프종

유도 요법(벤다무스틴과 병용투여)

이 약의 권장 용량은 첫 번째 28일 투여 주기에서 Day 1, Day 8 및 Day 15에 1000mg을 투여한 후, 이후의 28일 투여 주기(2-6주기)에서는 Day 1에만 1000mg을 표3과 같이 투여하는 것이다.

유지 요법

유도요법(즉, 최초 6 투여 주기)에 반응하거나 안정된 질환상태인 환자는 유지요법으로서 2달에 한 번씩 이 약 1000mg 단독투여를 질병 진행 또는 최대 2년까지 지속해야 한다.

표3. 여포형 림프종 환자에 대한 이 약의 투여 용량 및 주입 속도

투약 일자		이 약의 용량	주입 속도 (주입관련반응이 나타날 경우 표4에 따라 속도 조정)
1주기	Day 1	1000 mg	50mg/hr 속도로 투여. 주입 속도는 매 30분마다 50mg/hr씩 올릴 수 있고 최대 속도는 400mg/hr.
	Day 8	1000 mg	이전에 최종 주입속도 100mg/hr 이상에서도 주입관련반응이 없었던 경우, 주입은 100mg/hr 속도로 시작하고 매 30분마다 100mg/hr씩 올릴 수 있고 최대 속도는 400mg/hr.
	Day 15	1000 mg	
2-6 주기	Day 1	1000 mg	
유지	질병 질행 또는 최대 2년까지 매 2달마다	1000mg	

투약일이 지났거나 투약을 놓친 경우

이 약의 투약을 놓친 경우에는 다음 계획된 투여까지 기다리지 말고, 가능한 빨리 투여해야 한다. 유도 요법 동안 계획된 이 약 치료 간격을 투여 간에 유지해 한다. 유지 요법 동안 원래의 투여 일정을 후속 투여에서도 지켜야 한다.

치료 중 용량조절 (모든 적응증)

이 약의 감량은 권장되지 않는다.

증후성 이상사례(주입관련반응 포함)의 관리는 아래 표4와, '사용상의 주의사항'의 '1.경고' 항을 참고한다.

표4. 주입관련 반응시 주입 속도 조절 가이드라인 ('사용상의 주의사항'의 '1. 경고' 항 참고)

4등급(치명적)	주입을 멈추고, 치료를 영구적으로 중단한다.
3등급(중증)	일시적으로 휴약하고 증상을 치료한다. 증상이 완화되면, 이전 속도(주입관련반응이 발생한 시점의 주입속도)의 절반 이하 속도로 주입을 재개할 수 있다. 주입반응 증상이 더 이상 나타나지 않는 경우에는, 치료 용량에 적절한 단위 및 주기로 주입속도를 다시 증가시킬 수 있다(표2, 3 참조). 만성 림프구성 백혈병 환자가 1주기의 Day 1 용량을 2일에 걸쳐 나눠 투여한다면, Day1 주입속도는 1시간 후 25mg/hr까지 늘릴 수 있지만 그 이상 늘리지 않는다. 만약 환자가 3등급 주입관련 반응을 두 번째 겪는 경우 주입을 멈추고, 치료를 영구적으로 중단한다.
1-2등급(경증-중등도)	주입속도를 줄이거나 휴약하고 증상을 치료한다. 증상이 완화되면, 주입을 지속한다. 주입반응 증상이 나타나지 않는 경우에는, 치료 용량에 적절한 단위 및 주기로 주입속도를 다시 증가시킬 수 있다(표2, 3 참조). 만성 림프구성 백혈병 환자가 1주기의 Day 1 용량을 2일에 걸쳐 나눠 투여한다면, Day 1 주입속도는 1시간 후 25mg/hr까지 늘릴 수 있지만 그 이상 늘리지 않는다.

특수 환자군

신장애 환자

이 약은 주요 임상시험(pivotal trial)에서 크레아티닌 청소율이 70mL/min 미만인 환자에서 연구되었다. 경증 또는 중등도의 신장애 환자는 용량 조절이 필요하지 않다. 크레아티닌 청소율이 30mL/min 미만의 환자에서는 이 약은 연구되지 않았다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 주입관련반응 (IRR)

이 약을 투여받은 환자에서 가장 빈번하게 관찰된 약물이상반응(ADRs)은 대부분 최초 1000mg 주입시에 발생한 주입관련반응(IRR)이었다. 주입관련반응을 예방하기 위한 조치(적절한 코르티코스테로이드, 경구 진통제/항히스타민제 투여, 항고혈압 약물 치료제 보류)를 취한 만성 림프구성 백혈병 환자는 모든 등급의 주입관련반응 발생률 감소가 관찰되었다.

3-4등급 주입관련반응의 비율(상대적으로 적은 수의 환자에 근거한)은 완화조치를 시행하기 전과 후에 있어서 비슷하였다. 주입관련반응을 감소시키기 위해 완화조치를 따라야 한다('용법용량' 참고). 주입관련 증상의 발생률과 중증도가 최초 주입 이후 대체적으로 감소하였으며, 대부분의 환자는 추후 투여기간 동안 주입관련반응이 없었다('3. 약물이상반응' 항 참고).

적응증과 상관없이 대부분의 환자에서는 주입관련반응이 경증 및 중등도였으며 1차 주입을 일시적으로 중단하거나 감속함으로써 조절이 가능하였다. 그러나 증상치료가 필요한 중증 및 치명적인 주입관련반응도 보고되었다. 주입관련반응은 면역글로불린E 매개성 알레르기반응(예, 아나필락시스)과 임상적으로 구분하기 어려울 수 있다. 종양부하가 높은 환자(예, 만성림프구성백혈병에서 말초혈액림프구 수치가 높은 환자(>25x10^9/L))는 중증 주입관련반응의 위험이 증가될 수 있다. 예방에 관한 정보는 '용법용량'을 참고한다.

주입관련반응이 발생하면, 반응 등급에 따라 주입을 조절해야 한다. 4등급 주입관련반응의 경우, 주입을 멈추고 치료를 영구적으로 중단해야 한다. 3등급 주입관련반응의 경우, 주입을 일시적으로 중단하고, 증상을 치료하기 위한 적절한 조치를 해야 한다. 1-2등급 주입관련반응의 경우, 주입속도를 줄이고 적절히 증상을 치료한다. 4등급 주입관련반응을 제외한 경우에 증상이 완화되면, 이전 속도의 절반 이하 속도로 주입을 재개할 수 있다. 동일한 중증도의 동일한 이상사례가 나타나지 않으면, 치료 용량에 적절한 단위 및 주기로 주입속도를 다시 증가시킬 수 있다. 만성 림프구성 백혈병 환자의 경우 이전 주입속도의 내약성이 우수하지 않다면, 후속 주기는 1주기 Day1 및 Day2의 주입속도 지시사항을 따른다(용법용량항의 표4 참고).

다음의 경우에는 이 약의 추가 주입을 중단해야 한다.

● 급성 치명적 호흡기 증상
● 4등급 (예, 치명적) 주입관련반응 또는,
● (1차 주입을 재개한 이후 또는 다음 주입기간 동안) 3등급 주입관련반응이 2차로 발생한 경우(지속적/재발성)

기존에 심장 또는 폐 질환이 있는 환자는 주입기간 전체와 주입 이후에도 주의 깊게 모니터링 해야 한다. 저혈압이 이 약 투여 중에 일어날 수 있다. 그러므로 이 약의 매 주입 전 12시간부터 주입 후 1시간까지 고혈압 치료 보류를 고려해야 한다. 고혈압위기의 급성 위험이 있는 환자는 고혈압 치료제 보류에 따른 유익성과 위해성을 평가해야 한다.

2) 아나필락시스를 포함하는 과민반응

과민반응은 주입관련반응과 구분하기 어려울 수 있다; 그러나, 이 약을 투여한 환자에서 아나필락시스가 보고되었다. 주입하는 동안 과민반응이 의심되면(예, 전형적으로 이전에 노출된 후에 발생하고, 최초주입시에는 매우 드물게 나타남), 주입을 멈추고 치료를 영구적으로 중단해야 한다. 이 약에 대한 알려진 면역글로불린E 매개성 과민반응이 있는 환자에는 이 약을 투여하지 말아야 한

다.

3) 종양용해증후군(TLS)

이 약을 투여한 환자에서 종양용해증후군이 보고되었다. 종양용해증후군의 위험이 있을 것으로 판단되는 환자(예, 종양 부하가 높고/또는 순환 림프구수치가 높은(>25x10^9/L)/또는 신장애(CrCl < 70mL/min) 환자)는 예방조치를 받아야 한다. '용법용량' 항에 따라 이 약 주입 전에 충분한 수분공급과 요산증치료제(예, 알로푸리놀) 또는 요산 산화효소(예, 라스부리카제)와 같은 적절한 대체제의 투여가 예방법으로 구성되어야 한다. 위험하다고 판단되는 모든 환자는 투여 첫째 날에 신장 기능, 칼륨, 요산 수치에 특별히 집중하여 신중히 모니터링 한다. 표준 요법에 따른 추가 가이드라인이 있다면 따라야 한다. 종양용해증후군을 치료하기 위해서는, 전해질 이상을 바로잡고, 신기능 및 체액 평형을 모니터링하며, 투석을 포함한 지지요법을 투여한다.

4) 호중구감소증

열성 호중구감소증을 포함하는 중증이고 치명적인 호중구감소증이 이 약 치료기간동안 보고되었다. 호중구감소증을 경험한 환자는 소실될 때까지 정기적인 실험실 검사로 면밀히 모니터링 해야 한다. 치료가 필요하면 가이드라인에 따라 투여하고, 과립구집락 자극인자(granulocytes colony stimulating factors, G-CSF) 투여를 고려해야 한다. 동반 감염 징후는 적절하게 처치해야 한다. 후발성 호중구감소증 (late onset, 치료가 끝난 후 28일에 발생) 또는 지속적 호중구감소증(치료 완료/중단 후 28일 이상 지속)이 보고되었다.

5) 혈소판감소증

이 약의 치료기간 동안 급성 혈소판감소증(주입 후 24시간 이내 발생)을 포함해 중증이고 생명을 위협하는 혈소판감소증이 관찰되었다. 치명적인 출혈이 이 약을 투여하는 동안 1주기에서 보고되었다. 혈소판감소증과 출혈 사이에 명확한 인과관계는 확립되지 않았다.

특히 1주기 투여 동안, 혈소판감소증에 대해 환자를 면밀히 모니터한다. 정기적 실험실 검사를 경과가 소실될 때까지 실행하고, 중증이거나 치명적인 혈소판감소증의 경우 투여 연기를 고려한다. 관리체계에 따른 혈액제제 수혈(예, 혈소판 수혈)은 치료담당 의사의 재량에 따른다. 혈소판 억제제와 항응고제와 같이 혈소판감소증을 악화시킬 수 있는 모든 병용 요법의 투여는 특히 1주기에서 신중히 고려해야 한다.

6) 기존 심장상태의 악화

기저 심장 질환이 있는 환자에서 이 약으로 치료 시, 부정맥(심방세동 및 부정빈맥과 같은), 협심증, 급성 관상동맥증후군, 심근경색증, 심장기능상실이 발생하였다. 주입관련반응의 일부로 발생하고 치명적일 수 있으므로, 심장질환 병력이 있는 환자는 면밀히 모니터링 해야 한다. 또한, 이러한 환자에서는 잠재적인 체액과부하를 방지하기 위해 주의하여 수분공급을 해야 한다.

7) 감염

활성 감염이 있는 경우에는 이 약을 투여해서는 안 된다. 재발 또는 만성 감염의 병력이 있는 환자에게 이 약 투여를 고려할 경우에는 주의가 필요하다. 이 약 치료 기간과 치료완료 후에 중증, 박테리아성, 진균성, 신규 또는 재활성 바이러스감염이 발생할 수 있다. 치명적인 감염이 보고되었다.

8) B형 간염 재활성화

몇몇 경우에 전격감염을 일으키는 B형 간염 바이러스 재활성화, 간부전 그리고 사망이 이 약을 포함해 항CD20 항체를 투여받은 환자에서 발생할 수 있다. 이 약의 투여를 시작하기 전에 모든 환자들에 대해 B형 간염 바이러스 스크리닝 검사를 실시해야 한다. 최소한, HBsAg와 HBcAb 검사를 실시한다. 이는 가이드라인에 따라 적절한 표지로 보완될 수 있다. 활성 B형 간염 질환이 있는 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다. 혈청검사 결과 양성인 환자는 이 약을 투여하기 전에 간질환 전문가의 자문을 구하고, 간염 재활성화를 예방하기 위해 국내 치료표준지침에 따라 모니터링 및 관리한다.

9) 진행성 다초점 백색질뇌증(Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)

이 약을 투여한 환자에서 진행성 다초점 백색질뇌증(PML)이 보고되었다. 신경학적 증상이 새롭게 나타난 환자는 PML의 진단을 고려해야 한다. PML의 증상은 특징적이지 않고, 영향 받은 뇌 부분에 따라 다양할 수 있다. 흔한 증상으로는 피질척수로 소견(예, 근육 약화, 마비 및 감각장애), 감각이상, 소뇌성 증상, 시야결손이 있는 운동증상이다. '피질'로 간주되는 일부 징후/증상 (예, 언어상실증 또는 시공간 혼동)이 발생할 수 있다. PML 평가에는 신경전문의 자문, 뇌 MRI(magnetic resonance imaging), 요추천자(JC viral DNA에 대한 CSF testing) 등을 포함한다. 병용 화학요법 또는 면역억제치료의 중단 또는 감량을 고려해야 한다. PML의 평가와 치료를 위해서는 신경전문의의 자문을 받아야 한다.

10) 예방접종

이 약 투여 후 생백신 또는 약독화 바이러스 백신 사용의 안전성은 연구되지 않았다. 이 약의 치료기간과 B-세포 회복까지 생바이러스 백신의 접종은 권장되지 않는다.

이 약의 자궁 내 노출 및 영아에 대한 생바이러스 백신 접종: 임신 중 이 약에 노출된 모체의 영아에서 B 세포가 고갈될 가능성이 있으므로, 생바이러스 백신 접종의 안전성과 시점을 소아 의료전문가와 논의해야 한다. 임신 중에 이 약에 노출된 여성의 영아는 B 세포 농도가 정상 범위에 들어올 때까지 생백신 접종을 미루는 것을 고려해야 한다('6. 임부에 대한 투여' 항 참고).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 또는 구성성분에 대한 알려진 과민반응(면역글로불린E 매개성)이 있는 환자

3. 약물이상반응

1) 만성 림프구성 백혈병

이 약과 클로람부실 병용요법과 클로람부실 단독요법(Stage 1), 리툭시맙과 클로람부실 병용요법(Stage 2)을 비교한 주요 임상시험(BO21004/CLL11)의 치료기간과 추적기간에 확인된 약물이상반응을 기재하였다. 클로람부실 단독투여군의 67%, 리툭시맙과 클로람부실 병용 투여군의 89% 시험대상자가 모든 6주기 치료를 받은 반면, 이 약과 클로람부실 병용투여군의 81% 시험대상자가 모든 6주기 치료를 받았다. 표1과 표2에 게시된 약물이상반응은 클로람부실 단독투여군 혹은 리툭시맙과 클로람부실 병용 투여군과 비교하여 이 약과 클로람부실 병용요법 투여군에서 높은 빈도(차이가 2% 이상)로 발생한 것이다.

표1. 클로람부실 단독요법과 비교하여, 이 약과 클로람부실 병용요법 투여군에서 더 빈도가 높은(2%이상 차이) 약물이상반응 요약[a]

약물이상반응 (MedDRA) 신체기관	모든 등급 %		3-5[+] 등급 %	
	클로람부실 n=116	이 약과 클로람부실 n=241	클로람부실 n=116	이 약과 클로람부실 n=241
손상, 중독 및 시술 합병증				
주입관련반응	해당 없음	68.9	해당 없음	21.2
혈액 및 림프계				
호중구감소증	18.1	40.7	15.5	34.9
혈소판감소증	7.8	15.4	4.3	11.2
빈혈	10.3	12.4	4.3	4.6
백혈구감소증	0	7.1	0	5.4
감염				
요로계 감염	2.6	6.2	<1	1.7
구강 헤르페스	<1	3.7	0	0
비염†	<1	2.1	0	0
인두염	0	2.1	0	0
전신 및 투여부위				
발열	6.9	10.4	0	<1
호흡기, 흉곽 및 종격동				
기침	6.9	9.5	<1	0
대사 및 영양				
종양용해증후군	<1	4.1	0	1.7
고요산혈증	0	3.3	0	<1
근골격계 및 결합조직				
관절통	2.6	4.6	<1	<1

허리통증	1.7	5.0	0	<1
근골격 흉부 통증	0	2.5	0	<1
혈관				
고혈압	1.7	3.7	1.7	1.7
임상검사				
백혈구수 감소	<1	2.1	0	2.1
호중구수 감소	0	2.1	0	2.1
체중 증가	0	2.1	0	0
심장				
심방세동	0	2.1	0	<1
양성, 악성 그리고 상세불명의 종양(낭종과 폴립을 포함)				
피부의 편평세포암종	0	2.1	0	1.2
위장관계				
설사∓	11.2	10.4	<1	2.5
피부 및 피하조직				
탈모	0	2.1	0	0

[a]모든 등급 또는 3-5등급

†치료군간 2%이상 차이가 관찰된 5등급 이상반응은 없었다.

∓최신 Stage 1 자료와 Stage 2자료에서, 이들 반응은 치료군 사이에 더 이상 2% 이상의 차이를 보이지 않았다.

표2. 리툭시맙과 클로람부실 병용요법과 비교하여, 이 약과 클로람부실 병용요법 투여군에서 더 빈도가 높은(2%이상 차이) 약물이상반응 요약[a]

약물이상반응 (MedDRA) 신체기관	모든 등급 %		3-5† 등급 %	
	리툭시맙과 클로람부실 n=321	이 약과 클로람부실 n=336	리툭시맙과 클로람부실 n=321	이 약과 클로람부실 n=336
손상, 중독 및 시술 합병증				
주입관련반응	37.7	65.8	3.7	19.9
혈액 및 림프계				
호중구감소증	32.1	38.1	28.3	33.0
혈소판감소증	6.5	14.3	3.1	10.4
백혈구감소증	1.9	6.3	<1	4.5
위장관계				
설사	7.5	10.1	0	2.1
변비	5.0	8.3	0	0
감염				

코인두염	3.1	5.7	0	<1
요로계 감염	1.6	5.4	<1	1.5
근골격계 및 결합조직				
허리통증	2.8	4.8	<1	<1
관절통	2.5	4.8	0	<1
대사 및 영양				
종양용해증후군	0	4.2	0	1.8

[a]모든 등급 또는 3-5등급

†치료군간 2%이상 차이가 관찰된 5등급 이상반응은 없었다.

2) 비호지킨림프종

전체 저위험군 비호지킨림프종(iNHL) 환자의 이상반응 프로파일은 하위그룹인 여포형 림프종 환자와 일치하였다.

벤다무스틴을 단독투여하는 것(B)과 비교하여, 유도요법으로 이 약과 벤다무스틴을 병용투여(G+B)한 후 유지요법으로 이 약을 단독투여한 임상시험(GAO4753g)의 유도요법, 유지요법과 추적기간에 확인된 약물이상반응(ADR)을 기재하였다(저위험군 비호지킨림프종 392명으로 이뤄진 안전성 환자군에 근거함, 이 중 81%는 여포형 림프종). G+B투여군 중 전체 6주기 동안 이 약과 벤다무스틴 투여를 완료한 환자는 각각 79.4%와 75.6%이었으며, 이에 비해 B 투여군에서는 66.7%이었다.

B 투여군과 비교하여 유도요법으로 G+B를 투여한 후 유지요법으로 이 약을 투여한 환자에서 높은 빈도(차이≥2%)로 발생한 약물이상반응을 표3에 요약하였다.

표3. 벤다무스틴 단독요법(유도)과 비교하여, 이 약과 벤다무스틴 병용(유도) 후 이 약 유지요법 투여군에서 더 높은 빈도로 보고된 이상반응(차이≥2%)

약물이상반응 (MedDRA[a]) 신체기관	모든 등급 %		3-5[†] 등급 %	
	벤다무스틴 n=198	이 약+ 벤다무스틴* n=194	벤다무스틴 n=198	이 약+ 벤다무스틴* n=194
손상, 중독 및 시술 합병증				
주입관련반응[†]	63.1	68.6	5.6	10.8
혈액 및 림프계				
호중구감소증	28.3	35.1	26.3	33.0
림프절 통증	0	2.1	0	0
심장				
심부전	0	2.1	0	1.0
눈				

안구충혈	0	2.1	0	0
위장관계				
변비	15.7	18.6	0	0
소화불량	2.5	5.2	0	0
대장염	0	2.1	0	1.0
치질	0	2.1	0	0
전신 및 투여부위				
발열	13.6	18.0	0	1.0
무력증	8.1	11.3	0	1.0
가슴통증	2.0	4.6	0.5	0
감염				
상기도감염	8.1	12.9	0.5	2.1
동염	5.1	11.9	0	1.0
요로계 감염	5.6	9.8	0	3.1
코인두염	4.0	8.8	0	0
인두염	0.5	4.1	0	0
폐감염	1.0	3.1	0.5	1.0
인플루엔자	0	3.1	0	0
근골격계 및 결합조직				
관절통	4.5	11.9	0	0
사지통증	3.5	8.8	0	1.0
뼈통증	1.0	3.6	0	0
정신증상				
우울증	1.5	3.6	0	0
신장 및 요로계				
배뇨장애	0.5	2.6	0	0.5
요실금	0	2.6	0	0.5
호흡기, 흉곽 및 종격동				
기침	16.7	26.3	0	0
비충혈	1.5	7.2	0	0
콧물	1.0	4.1	0	0
피부 및 피하조직				
가려움	5.6	8.8	0	0
야간땀	2.0	4.1	0	0
습진	0.5	2.6	0	0

*이후 이 약 유지 요법

[a]연구자가 보고한 이상반응을 코드화한 MedDRA(주입관련반응 제외).

†치료군간 2% 이상 차이가 관찰된 5등급 이상반응은 없었다.

‡점적주입 중 또는 주입 후 24시간 이내에 발생한 모든 관련 이상사례로 정의함.

B군 환자들은 6개월간 유도요법으로만 투여한 반면, G+B군 환자들은 유도요법 이후 이 약 유지요법을 지속하였다. 이 약의 유지요법 기간 동안 가장 흔한 이상반응은 기침(14.7%), 상기도감염(11.9%), 호중구감소증(10.5%), 동염(9.8%), 설사(8.4%), 주입관련반응(8.4%), 구역(7.7%), 피로(7.7%), 기관지염(7.0%), 관절통(7.0%), 코인두염(6.3%), 요로감염(6.3) 및 발열(5.6%)이었다. 가장 흔한

3-5등급 이상반응은 호중구감소증(9.8%) 및 빈혈, 열성 호중구감소증, 저혈소판증, 패혈증, 상기도감염 및 요로감염(모두 1.4%)이었다.

3) 선택된 이상반응에 대한 설명

① 주입관련반응(IRRs) : 주입관련반응과 연관되어 가장 빈번하게 보고된(5% 이상) 증상은 구역, 피로, 오한, 저혈압, 발열, 구토, 호흡곤란, 홍조, 고혈압, 두통, 빈맥, 어지러움 및 설사였다. 기관지연축, 후두 및 인후 자극, 천명, 후두부종, 심방세동과 같은 호흡기 및 심장 증상도 보고되었다.

(1) 만성 림프구성 백혈병

주입관련반응의 빈도는 최초 이 약 1000밀리그램 주입시에 65%였다(3-5등급 주입관련반응을 겪은 환자는 20%, 치명적인 경우는 보고되지 않음). 7%의 시험대상자가 투여 중단을 초래하는 주입관련반응을 경험하였다. 두 번째 1000밀리그램 주입시 주입관련반응의 발생률은 3%이었고, 그 다음 투여시에 1%이었다. 1주기의 첫 번째 1000밀리그램 투여 후 3-5등급의 주입관련반응은 보고되지 않았다.

주입관련반응을 예방하기 위한 조치(적절한 코르티코스테로이드, 경구 진통제/항히스타민제, 첫 번째 투여시 오전 항고혈압약물의 생략, 1주기 첫 번째 용량을 2일에 걸쳐 투여)를 취한 환자는 모든 등급의 주입관련반응 발생률이 감소되었다. 3-4등급 주입관련반응의 비율(상대적으로 적은 숫자의 환자에 근거한)은 완화 조치를 취하기 전과 후에 있어 비슷하였다.

(2) 비호지킨림프종

1주기에서 전체 주입관련반응 발생률은 B 단독투여군(42%)과 비교해 G+B 투여군(55%)에서 더 높았다(3-5등급 주입관련반응은 각각 9%와 2%). G+B 투여군에서 주입관련반응의 발생률은 제 1일에 가장 높았고(38%) 이후 제 2, 8, 및 15일로 갈수록 점차 감소되었다(각각 25%, 7%, 4%).

2주기에서 주입관련반응 발생률은 G+B 투여군에서 24%였고, B단독투여군에서 32%였다. 후속 주입에서 두 군의 주입관련반응 발생률은 매 주기마다 감소하였다. 또한 이 약 유지요법 기간 동안 8%의 환자에서 주입관련반응이 관찰되었다. 전체적으로 이 약 중단으로 이어진 주입관련반응을 경험한 환자는 3%였다.

② 호중구감소증 및 감염 :

(1) 만성 림프구성 백혈병

호중구감소증의 빈도는 리툭시맙과 클로람부실을 병용투여한 군보다 이 약과 클로람부실을 병용투여한 군이 더 높았고, 호중구감소증은 자발적으로 회복되거나 과립구집락자극인자(granulocyte colony-stimulating factors) 투여 시에 회복되었다. 감염의 빈도는 이 약과 클로람부실을 병용투여한 군에서 38%, 리툭시맙과 클로람부실을 병용투여한 군에서 37%이었다(3-5등급 반응은 각각 12%와 14%로 보고되었고, 모든 투여군에서 치명적인 경우는 1%미만으로 보고되

었다). 지속성 호중구감소증(이 약과 클로람부실 병용투여군 2%, 리툭시맙과 클로람부실 병용투여군 4%)과 후발성 호중구감소증(이 약과 클로람부실 병용투여군 16%, 리툭시맙과 클로람부실 병용투여군 12%)도 보고되었다.

(2) 비호지킨림프종

호중구감소증의 발생률은 B 단독투여군(32%)보다 G+B군(38%)에서 더 높았다. 감염 발생률은 G+B군에서 66%이었고 B군에서 57%이었다(3-5등급 이상사례는 각각 18% 및 17%, 치명적인 경우는 각각 3% 및 4%로 보고됨). 지속성 호중구감소증(G+B군에서 3%)과 후발성 호중구감소증(G+B군에서 7%) 사례 또한 보고되었다.

③ 혈소판감소증 :

(1) 만성 림프구성 백혈병

혈소판감소증의 빈도는 리툭시맙과 클로람부실을 병용투여한 군보다 이 약과 클로람부실을 병용투여한 군에서 특히 1주기 동안, 더 높았다. 이 약과 클로람부실을 병용투여한 환자의 4%가 급성 혈소판감소증을 경험하였다(이 약 투여 후 24시간 이내에 발생). 전반적인 출혈의 발생 빈도는 이 약을 투여한 군과 리툭시맙을 투여한 군이 비슷하였다. 치명적인 출혈의 발생 숫자는 두 투여군이 동일하였다; 그러나, 이 약을 투여한 환자에서 모든 이상사례는 1주기에서 보고되었다. 저혈소판증과 출혈 사이에 명확한 인과관계는 밝혀지지 않았다.

(2) 비호지킨성림프종

혈소판감소증의 발생률은 B 단독투여군(24%)과 비교해 G+B군(15%)에서 더 낮았다. 출혈사례 발생률(G+B군에서 11%, B군에서 10%) 및 3-5등급 출혈사례 발생률(G+B군에서 5%, B군에서 3%)은 두 투여군간 유사하였다.

④ 근골격계

(1) 만성 림프구성 백혈병

근골격계와 관련하여 통증을 포함한 이상반응(System Organ class에 따른 모든 사례)은 이 약을 투여한 군의 발생률이 리툭시맙을 투여한 군보다 더 높았다.(18% vs. 15%)

(2) 비호지킨성림프종

근골격계와 관련하여 통증을 포함한 이상반응(System Organ class에 따른 모든 사례)은 G+B군의 발생률이 B단독투여군보다 더 높았다.(41% vs. 29%)

4) 임상시험에서의 추가적인 안전성 정보

① 진행성 다초점 백색질뇌증(Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) : 비호지킨림프종에 이 약을 투여한 환자에서 진행성 다초점 백색질뇌증(PML)이 보고되었다.

② B형 간염 재활성화 : 이 약을 투여한 경우에 B형 간염 재활성화가 보고되었다.

③ 기존 심장상태의 악화 : 이 약을 투여받은 시험대상자에서 치명적인 심장

반응이 보고되었다.
④ 위-장 천공: 이 약을 투여한 환자들(주로 비호지킨성림프종)에서 위-장 천공 사례가 보고되었다.
5) 실험실적 이상
일시적인 간효소(AST, ALT, ALP) 증가가 이 약의 첫 번째 투여 후 짧게 관찰되었다.
추가 정보는, '3) 선택된 이상반응에 대한 설명' 중 '② 호중구감소증, ③ 혈소판감소증'을 참고한다.

4. 일반적 주의
1) 생물의약품등의 추적가능성을 개선하기 위하여, 환자 기록서에 이 약의 제품명과 배치 번호를 명확하게 기록해두어야 한다. 이 약을 다른 생물의약품으로 대체하는 것은 처방의사의 동의를 필요로 한다.
2) 운전이나 기계조작 능력에 미치는 영향에 대한 연구는 실시되지 않았다. 주입관련 증상을 경험한 환자는 증상이 완화될 때까지 운전이나 기계조작을 하지 않는 것이 권장된다.

5. 상호작용
약물-약물 상호작용에 관한 공식적인 연구는 실시되지 않았다.

6. 임부, 수유부, 가임여성, 소아, 고령자, 신장애, 간장애 환자에 대한 투여
1) 임부 : 이 약은 산모의 유익이 태아에 대한 잠재적 위험을 상회하지 않는 한 임신기간 중 투여해서는 안 된다. 가임여성은 이 약 투여기간과 치료 종료 후 18개월까지 효과적인 피임을 해야 한다. 임신 중에 이 약에 노출된 여성의 영아는 B세포 농도가 정상 범위에 들어올 때까지 생백신 접종을 미루는 것을 고려해야 한다.
임부에서의 연구는 실시되지 않았다. Cynomolgus 원숭이를 대상으로 한 생식·발생 독성시험에서 배태자 독성 또는 최기형성의 증거는 없었으나, 출생자의 B 림프구는 완전히 고갈되는 현상을 보였다. 그러나 출생 6개월 이내에 B 세포수 및 면역기능은 정상적으로 회복되었다. 뿐만 아니라, 출생자의 오비누투주맙 혈청 농도는 출산 후 28일 째 모체의 혈청 농도와 유사하였으므로, 이 약이 태반을 통과함을 암시한다.
2) 수유부 : 사람 면역글로불린G는 모유 중으로 분비되며 영아에 대한 위해 가능성 및 흡수 가능성이 알려져 있지 않기 때문에, 이 약 치료기간과 마지막 투여 후 18개월까지 수유 중단이 권장된다. 동물연구에서 이 약의 모유분비가 나타났다.
3) 소아 : 18세 미만의 소아에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.
4) 고령자 :

(1) 만성 림프구성 백혈병

만성 림프구성 백혈병에 대한 주요 임상시험(pivotal trial)에서, 이 약과 클로람부실을 병용투여한 만성 림프구성 백혈병 시험대상자의 46%(336명중 156명)가 75세 이상이었다(나이 중간값 74세). 75세 이상의 시험대상자는 75세 미만의 시험대상자보다 중대한 이상사례 및 사망에 이른 이상사례를 더 많이 경험하였다. 75세 이상 시험대상자와 75세 미만 시험대상자 간에 유의한 유효성 차이는 관찰되지 않았다. 고령자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

(2) 비호지킨성림프종

iNHL에 대한 주요 임상시험에서 이 약과 벤다무스틴을 병용투여한 환자의 44%(194명 중 85명)가 65세 이상이었다. 65세 이상 환자의 52%가 중대한 이상사례를 경험하였고, 26%가 치료중단에 이른 이상사례를 경험한 반면에, 65세 미만 환자에서는 중대한 이상사례와 치료 중단에 이른 이상사례를 각각 28%, 12%에서 경험하였다. 65세 이상 환자와 65세 미만 환자 간에 임상적으로 의미있는 유효성 차이는 관찰되지 않았다.

5) 신장애 환자 :

(1) 만성 림프구성 백혈병

만성 림프구성 백혈병에 대한 주요 임상시험(pivotal trial)은 크레아티닌 청소율이 70mL/min 미만인 환자를 대상으로 하였으며 이 약과 클로람부실을 병용투여한 만성 림프구성 백혈병 시험대상자의 27%(336명중 90명)가 중등도 신장애(크레아티닌 청소율 <50mL/min)였다. 이러한 시험대상자는 크레아티닌 청소율이 50mL/min 이상인 시험대상자보다 중대한 이상사례 및 사망에 이른 이상사례를 더 많이 경험하였다. 크레아티닌 청소율이 50mL/min미만인 환자와 50mL/min이상인 시험대상자 간에 유의한 유효성 차이는 관찰되지 않았다. 크레아티닌 청소율이 30mL/min 미만인 환자는 이 임상시험에서 제외되었다.

(2) 비호지킨성림프종

iNHL에 대한 주요 임상시험에서, 이 약과 벤다무스틴을 투여한 환자의 8%(194명 중 15명)가 중등도 신장애(크레아티닌 청소율 <50mL/min)였다. 이러한 시험대상자는 크레아티닌 청소율이 50mL/min 이상인 시험대상자보다 중대한 이상사례 및 사망에 이른 이상사례를 더 많이 경험하였다. 크레아티닌 청소율이 40mL/min 미만인 환자는 이 임상시험에서 제외되었다.

6) 간장애 환자 : 간장애 환자에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

7. 과량투여시의 처치

사람을 대상으로 한 임상연구에서 과량 투여 경험이 없다. 이 약에 대한 임상연구에서, 주입 당 50mg부터 2000mg까지 범위의 용량이 투여되었다. 이러한 연구에서 보고된 이상반응의 빈도와 강도는 용량 의존적이지 않았다.

과량 투여시에는 즉시 주입을 휴약하거나 감량하고 면밀히 감독해야 한다.

혈구수에 대한 정기적인 모니터링의 필요, B-세포가 고갈된 환자에서의 감염 위험성 증가에 대해 고려해야 한다.

8. 적용상의 주의

1) 바이알의 보관조건 : 2-8° C에서 보관하고, 사용기한이 지난 제품은 사용하지 않는다. 빛으로부터 보호하기 위하여 바이알은 원포장 그대로 보관한다. 얼리지 말고, 흔들어 사용하지 않는다.

2) 조제된 주입액의 보관조건

- 물리화학적으로 2-8° C에서 24시간까지 실온(30° C 이하)에서 24시간까지 안정하였으며, 24시간 이내에 주입되었다.
- 미생물학적 측면을 고려하여, 조제된 주입액은 즉시 사용해야 한다. 즉시 사용하지 않을 경우, 주입액의 보관시간 및 조건에 대한 책임은 사용자에게 있으며 통제 및 검증된 무균조건하에서 희석하지 않은 경우 대개 2-8° C에서 24시간을 초과하여 보관하지 않는다.
- 이 약은 항균 보존제를 함유하고 있지 않으므로, 주입액의 조제 과정에서 주입액이 미생물학적으로 취약한 상태임을 고려해야 한다.

3) 희석액 조제

- 이 약은 무균 조작이 가능한 전문가가 조제해야 한다.
- 만성 림프구성 백혈병 2-6주기 및 여포형 림프종 전체 주기: 바이알에서 이 약을 40mL 취하여 폴리염화비닐(PVC) 또는 non-PVC 폴리올레핀백에 든 0.9% 생리식염주사액에 넣어 희석한다.
- 만성 림프구성 백혈병의 경우에만 1주기, Day1 용량을 이틀에 걸쳐 투여하기 위한 주입용 백 준비 : 최초 1000밀리그램 용량 투여시 2개의 주입용 백을 구분하기 위해, 1주기 Day 1 용량 100밀리그램과 1주기 Day 1 또는 Day 2 용량 900밀리그램에 대하여 각각 다른 용량의 백을 사용하는 것이 권장된다. 2개의 주입용 백을 조제하기 위해, 바이알에서 이 약을 40mL 취하여 무균, 비발열성의 0.9% 생리식염주사액이 포함된 100mL 주입용 백에 4mL를 희석하고 남아있는 36mL를 250mL PVC 혹은 non-PVC 폴리올레핀 주입용 백에 희석한다. 각각의 주입용 백에 명확히 라벨을 표시한다.

투여할 오비누투주맙의 양	이 약의 필요량	PVC 혹은 non-PVC폴리올레핀 주입용 백의 크기
100 mg	4 mL	100mL
900 mg	36 mL	250mL
1,000 mg	40 mL	250mL

- 덱스트로스(5%) 용액과 같은 다른 희석제를 사용해서는 안된다.
- 거품이 생기는 것을 막기 위하여 이 백을 서서히 거꾸로 하여 혼합한다.
- 주사제는 투여 전 이물질 유무 및 변색여부를 육안으로 검사해야 한다.

4) 부적합성

- 이 약과 폴리염화비닐백, 폴리에틸렌백, 폴리프로필렌백, 폴리올레핀백, 폴리

염화비닐(PVC), 폴리우레탄(PUR), 폴리에틸렌(PE) 주입세트, 제품 표면과 접촉하는 폴리에테르설폰(PES) 인라인 필터, 폴리카보네이트(PC)로 만들어진 주입 보조 3-way stopcock, 폴리에테르우레탄(PEU)으로 만들어진 카테터 간의 부적합성은 이 약을 0.9% 생리식염수와 희석한 후 0.4mg/mL에서 20.0mg/mL 농도 범위에서 나타나지 않았다. 희석된 주입액은 흔들거나 얼려서는 안 된다.
- 덱스트로스(5%)용액과 같은 다른 희석제는 시험된 적이 없으므로 희석에 사용해서는 안 된다.

○ 저장방법 및 사용기간

- 저장방법 : 밀봉용기, 빛을 피하여 2-8℃
- 사용(유효)기간 : 제조일로부터 36개월

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

1. (재심사)「약사법」제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조 제1항 제1호 가목에 의한 재심사대상 의약품으로 「신약 등의 재심사기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것.
- 재심사 기간 : 2017.4.13. ~ 2023.4.12.
- 재심사 신청기간 : 2023.4.13 ~ 2023.7.12.
2. (위해성 관리 계획)「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가・심사 규정」제7조의2에 따라 제출된 위해성관리계획을 이행할 것. 위해성관리계획의 평가결과를 포함하여 이행실적을 허가 후 2년까지는 매6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.
3. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음.

1.4 개량생물의약품 지정 여부 : 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 : 해당사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우) : 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가 변경	안전성・유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	15.11.09.	-	15.11.16.	15.11.16.	17.03.27.	-

보완요청 일자	-	16.09.16.	16.08.18.	-	-	-
보완접수 일자	-	17.03.24.	16.10.26.	-	-	-
최종처리 일자	17.04.13.	17.04.11.	16.11.07.	16.05.27.	17.04.11.	-

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] I. 신약 (희귀해제)

제출자료 / 구분	자료번호 주1)																																			
	1	2																3						4						5				6		7	8
		가								나								가			나																
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	X	○	X	X	○	○	○	○	○	X	○	*	○	○
면제사유	*동규정 [별표 9]에 따라 '표준요법 등에 실패한 후 사용하는 경우'에 해당하는 적응증이므로 가교자료 제출 면제 ※ 4. 독성에 관한 자료 및 5. 약리작용에 관한 자료는 최초 허가신청 시 제출하여 검토됨 - 단회투여독성시험 미실시(ICH M3(R2)에 따라 반복투여독성시험 실시 결과로 대체)																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

나. 반복투여독성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타 독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 가싸이바주는 2014년 09월 22일자로 CLL(만성 림프구성 백혈병)에 대하여 희귀의약품으로써 허가됨.
- 이번 허가변경 신청 주요 사항은 임상시험 GADOLIN (GA04753g/GO01297)자료를 근거로 하여, 이 약을 리툭시맙에 불응하는 여포형 림프종 환자에 대해 벤다무스틴과 병용하여 사용할 수 있도록 함.
- 추가된 적응증에 대한 이상반응을 사용상의 주의사항에 반영하도록 하였으며 타당하다고 판단함.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 04210 항악성종양제
- 가싸이바주(오비누투주맙,유전자재조합)

1.2. 기원 및 개발경위

- 기허가사항과 동일

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

- 기허가사항과 동일

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 장기보존시험, 가속 및 가혹시험 결과를 제출함

3.2. 완제의약품의 안정성

• 장기보존시험, 가속 및 가혹시험과 광안정성시험 결과를 제출함

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

• 원료의약품 - 품질 및 공정의 대표성이 인정되는 배치의 장기보존시험자료를 토대로, '보관조건 -20℃' 에서 '제조일로부터 48개월' 의 사용기간을 인정함

• 완제의약품 - 품질 및 공정의 대표성이 인정되는 배치의 장기보존시험자료를 토대로, '보관조건 2-8℃, 밀봉용기' 에서 '제조일로부터 36개월' 의 사용기간을 인정함

4. 독성에 관한 자료

• 최초 허가시 제출하여 검토됨

• 희귀의약품 허가시 독성시험 결과는 이미 검토된 사항이며, 효능효과 추가에 따라 별도 추가의 독성시험결과가 요구되지 않음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

• 희귀의약품 허가시 약리시험 결과는 이미 검토된 사항이며, 효능효과 추가에 따라 별도 추가의 약리시험결과가 요구되지 않음(효능효과가 추가되었지만 투여경로 및 작용기전이 변경된 것이 아니라 별도의 약리시험자료가 필요치 않음)

6. 임상시험성적에 관한 자료

• 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 GADOLIN시험임

6.1. 임상시험자료집 개요

• 임상시험 성적자료: 총 4건, 3상 1건, 1/2상 1건, 2상 2건

- 리툭시맙 불응성인 FL 환자에게 벤다무스틴과 병용하여 투여
- PFS, ORR 등의 유효성(항암) 평가

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성·안전성시험 개요

• 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험(GADOLIN)

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
3	(GADOLIN, GA04753g/GO01297, Report No. 1051204, 2015년 7	리툭시맙을 포함하는 이전 요법에 저항성인 비호지킨 림프종 환자를 대상으로 유효성 증명	임상3상, 무작위배정, 공개, 비교임상	이전 리툭시맙 포함 요법에 저항성인 비호지킨 림프종	B: 벤다무스틴 120mg/m^2 IV 6주기 GB: 벤다무스틴 90mg/m^2 IV 6주기 +오비누투주맙 -1주기: 제 1, 8, 15일에 1000mg 투여 -2-6주기: 제 1일에 1000mg 투여	질병진행 전까지	1차: PFS 2차: OS, ORR	PFS, 측면에서 유효성 증명함

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
	월)				-이후 주가: 질병 진행 또는 최대 2년까지 매 2달에 한번씩 1000mg 투여			

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- GADOLIN 3상 임상시험에서 벤다무스틴 단독 투여군(B군) 대비 벤다무스틴-오비누투주맙(BG군)에서 우수한 PFS를 나타냄, 유효성을 증명함

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 사용상 주의사항에 GADOLIN 임상시험중, 벤다무스틴-오비누투주맙 병용군에서 발생한 이상반응을 갱신함.

6.4. 가교자료

- 가교 자료 면제에 대한 자료 제출 - 표준치료인 리툭시맙에 불응하는 환자를 대상으로 함.

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- GADOLIN 임상시험을 통해 리툭시맙에 불응하는 환자를 대상으로 효과를 입증함. 안전성 및 이상반응은 기존에 KN024 임상시험을 통해 치료경험이 없는 비소세포폐암 환자에 대한 효과를 입증함. 안전성 및 이상반응을 사용상 주의사항에 업데이트함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 최초허가: 미국(2013-11-01), 유럽(2014-07-23)
- 신청 효능효과의 추가: 미국(2016-02-26), 유럽(2016-06-13)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교