안전성 유효성 심사 검토서

(■최초, □변경)

2014년 9월 22일

연구관	과 장	부 장
정지원	최영주	손여원

① 회 사 명	(주)한국로슈	② 문서번호	20140080930
③ 제 품 명	가싸이바주	④ 구분	전문/희귀 421(항악성종양제)

⑤ 원료약품분량 (주성분)

1바이알(40밀리리터) 중

배합 목적	원료명	규 격	분 량	단 위	비고
주성분	오비누투주맙	별규	1000	밀리그램	

⑥ 성 상: 무색 또는 연한 갈색액이 충전된 바이알 주사제

⑦ 신청효능·효과: 이전에 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병에서 클로람부실과 병용투여

⑧ 신청용법·용량

이 약을 다른 생물의약품으로 대체하는 것은 처방의사의 동의를 필요로 한다.
소생술이 즉시 가능한 환경에서 경험이 있는 의사의 면밀한 감독 하에 전용 라인을 통하여 정맥 점적주입(i.v. infusion)으로 투약하여야 한다. 이 약을 급속정맥주입(i.v. push) 또는 정맥주사(i.v. bolus)로 투여해서는 안된다. 등장성의 0.9% 생리식염수를 희석액으로 사용한다('사용상의 주의사항'의 '8.적용상의 주의'항을 참고한다).

<u>종양용해증후군(TLS)의 예방</u>
순환 림프구 수가 높은(> 25 X 10^9/L) 환자에서 종양용해증후군의 위험을 감소시키기 위하여 치료시작 12-24시간 전에 적절한 수분공급과 요산증치료제(예, 알로푸리놀)를 투여하는 것이 권장된다.

<u>주입관련반응(IRR)에 대한 예방 및 전처치</u>
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.
표1. 주입관련반응의 위험을 감소시키기 위한 목적으로, 이 약 주입 전에 투여되는 전처치

치료 주기 일자	전처치가 필요한 환자	전처치	투여
1주기: Day 1	모든 환자	정맥 코르티코스테로이드[1]	이 약 주입 전 최소 1시간 이내 완료

		경구 진통제/해열제[2]	이 약 주입 전 최소 30분
		항히스타민제[3]	
1주기: Day 2	모든 환자	정맥 코르티코스테로이드[1]	이 약 주입 전 최소 1시간 이내 완료
		경구 진통제/해열제[2]	이 약 주입 전 최소 30분
		항히스타민제[3]	
1주기: Day 8, Day 15 2-6주기: Day 1	이전 주입시 3등급 IRR이 발생한 환자 또는 차후 치료 전 림프구수가 25 X 10^9/L를 초과하는 환자	정맥 코르티코스테로이드[1]	이 약 주입 전 최소 1시간 이내 완료
	모든 환자	경구 진통제/해열제[2]	
	이전 주입시 IRR이 발생한 환자 (1등급 이상)	항히스타민제[3]	이 약 주입 전 최소 30분

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

[2]예, 1000mg 아세트아미노펜/파라세타몰

[3]예, 50mg 디펜히드라민

클로람부실과 병용투여시 이 약의 용량

이 약의 권장 용량은 1번째 28일 투여 주기에서 Day 1-2, Day 8과 Day 15에 1000밀리그램을 투여하고 다음 투여 주기(2-6주기)의 Day 1에 1000밀리그램을 표2와 같이 투여하는 것이다.

Day 1-2 점적주입시 주입용 백을 두개 준비한다(Day 1 주입용 100밀리그램, Day 2 주입용 900밀리그램). 첫 번째 주입용 백을 점적주입 속도 변화나 중단없이 투여한 경우, 점적주입동안 적절한 시간, 조건, 의학적 감독하에 두 번째 주입용 백을 같은 날 투여할 수 있다(투약 지체는 필요하지 않음). 첫 번째 100밀리그램 투여시 점적주입 속도 변화나 중단이 있었다면, 두 번째 주입용 백은 반드시 다음날에 투여해야 한다(표2 참고).

표2. 1주기 28일의 총 6주기 동안 이 약의 투여 용량

투약 일자		이 약의 용량	주입 속도 (이전 투여시 주입반응/과민반응이 없었던 경우)†
1주기	Day 1	100 mg	4시간동안 25mg/hr 속도로 투여. 주입 속도를 높이지 않음
	Day 2 혹은 Day 1(연속)	900 mg	50mg/hr 속도로 투여. 주입 속도는 매 30분마다 50mg/hr씩 올릴 수 있고 최대 속도는 400mg/hr.
	Day 8	1000 mg	주입은 100mg/hr속도로 시작하고 매 30분마다 100mg/hr씩 올릴 수 있고 최대
	Day 15	1000 mg	

2-6 주기	Day 1	1000 mg	속도는 400mg/hr.

†주입반응이 일어난 경우, 표3에 따라 용량을 조절한다.

표3. 주입관련 반응시 주입 속도 조절 가이드라인

4등급(치명적)	주입를 멈추고, 치료를 영구적으로 중단한다.
3등급(중증)	일시적으로 휴약하고 증상을 치료한다. 증상이 완화되면, 이전 속도(주입관련반응이 발생한 시점의 주입속도)의 절반 이내 속도로 주입를 시작한다. 주입반응 증상이 나타나지 않는 경우에는, 치료 용량에 적절한 단위 및 주기로 주입속도의 증속을 재개할 수 있다(표2 참조). Day 1 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-증등도)	주입속도를 줄이고, 증상을 치료한다. 증상이 완화되면, 주입를 지속한다. 주입반응 증상이 나타나지 않는 경우에는, 치료 용량에 적절한 단위 및 주기로 주입속도의 증속을 재개할 수 있다(표2 참조). Day 1 주입속도는 1시간 후 25mg/hr까지 늘릴 수 있지만 그 이상 늘리지 않는다.

치료 기간

1주기 28일, 총 6주기 투여

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.

치료 중 용량조절

이 약의 감량은 권장되지 않는다.

증후성 이상반응(주입관련반응 포함)의 관리는 표3과, '사용상의주의사항'의 '1.경고'항을 참고한다.

특수 환자군

소아

18세 미만의 소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

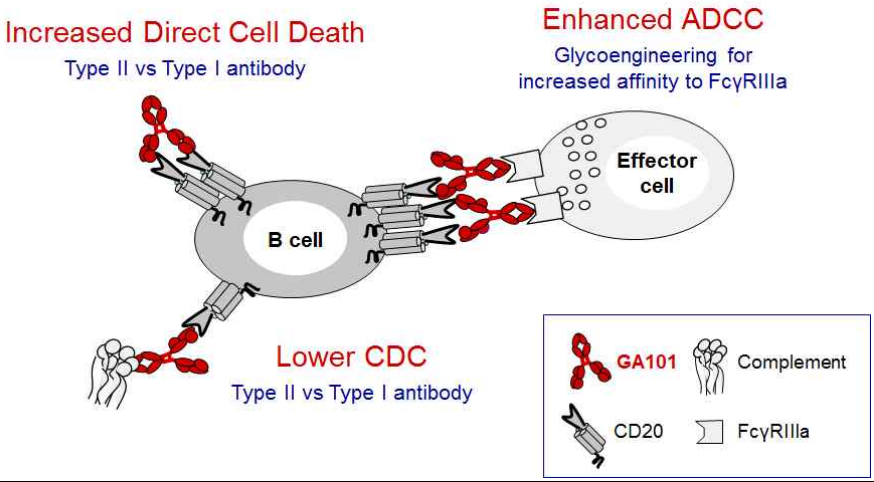
고령자

용량 조절이 필요하지 않다.

신장애 환자

크레아티닌 청소율이 30mL/min을 초과하는 신기능부전 환자는 용량 조절이 필요하지 않다.

<table>
<tr><td></td><td>크레아티닌 청소율이 30mL/min 이하의 환자에서는 이 약은 연구되지 않았다.

간장애 환자
간장애 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.</td></tr>
<tr><td>⑨ 신청저장방법 및 사용기간</td><td>밀봉용기, 2-8℃
제조일로부터 36개월</td></tr>
<tr><td>⑩ 기원 및 개발경위</td><td>희귀의약품 품목허가 신청</td></tr>
<tr><td>⑪ 약리작용기전</td><td>1. Fc region에 glycoengineered 된 항체로써 CD20 항원에 대한 결합력이 증가하여 항체의존성 세포독성(Antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC)이 100배 향상되었음.
2. CD20 항원에 대한 Type II항체로써 B세포 직접 세포사멸능이 증가하였음.
3. CD20 항원에 대한 Type II항체로써 보체의존성 세포독성을 감소시켜, 입체장해 감소로 인해 효과기 세포들의 충원이 향상되었음.

</td></tr>
<tr><td>⑫ 국내외 사용현황</td><td>FDA 품목허가 : 2013.11.01.

<희귀지정 현황>
- 2012년 2월 17일 미국 FDA 희귀 지정 (CLL, DLBCL)
- 2012년 10월 10일 유럽 EMA 희귀 지정 (CLL)
- 2013년 5월 28일 스위스 Swissmedic 희귀 지정 (CLL, DLBCL)

※ 참고
<table><tr><th></th><th>미국 희귀지정</th><th>미국 허가</th></tr><tr><td>적응증</td><td>treatment of lymphocytic leukemia</td><td>GAZYVA, in combination with chlorambucil, is indicated for the treatment of patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL) [see Clinical Studies (14.1)].</td></tr></table>
14.1 Chronic Lymphocytic Leukemia
GAZYVA was evaluated in a three arm, open-label, active control, randomized, multicenter trial</td></tr>
</table>

	(Study 1) in patients with previously untreated CD20+ chronic lymphocytic leukemia requiring treatment and had coexisting medical conditions or reduced renal function as measured by creatinine clearance (CrCl) <70 mL/min. Patients with CrCl <30 mL/min, active infections, positive hepatitis B (HBsAg or anti-HBc positive, patients positive for anti-HBc could be included if hepatitis B viral DNA was not detectable) and hepatitis C serology, or immunization with live virus vaccine within 28 days prior to randomization were excluded from the trial.
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 (식품의약품안전청고시 제2013-193호, 2013.07.05.)
⑭ 검토결과	적합

<참고사항>

1) 희귀의약품

붙임 1. 보완사항
2. 안전성 유효성 검토요약 보고서
3. 기준 및 시험방법 검토서

<안전성 유효성 검토 요약>

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

• **만성 림프구성 백혈병**

만성 림프구성 백혈병은 말초 혈액, 골수 및 림프조직에 형태학적으로 식별 가능한 핵소체가 없고 치밀핵을 가진, 작고 성숙하게 보이는 림프구인 백혈병 세포의 진행성 축적을 특징으로 합니다. 만성 림프구성 백혈병은 이종 악성 질환(heterogeneous malignant disorder)으로 매우 가변적인 예후를 나타내며, 고위험 환자들은 빠르게 진행하여, 진단으로부터 1~2년 내에 사망할 수도 있습니다. 2013년 미국에서 16,060건의 만성 림프구성 백혈병 신규 환자가 있었고, 만성 림프구성 백혈병으로 인한 사망은 4,580건 발생한 것으로 추산됩니다.

만성 림프구성 백혈병(Chronic lymphocytic leukemia, CLL)은 서양에서 가장 흔한 백혈병으로, 발생률은 서양에서 동양으로 갈수록 일반적으로 감소하고, 여성보다는 남성에서 더 높으며 연령에 따라 증가합니다. 만성 림프구성 백혈병 환자의 대부분은 고령자로, 국립 암 연구소(National Cancer Institute)의 SEER(Surveillance, Epidemiology and End Results) 프로그램 자료를 보면 2005년~2009년 사이 미국에서 만성 림프구성 백혈병을 진단 받은 환자의 연령 중간값은 72세였습니다.

• **만성 림프구성 백혈병 환자의 일차 치료지침**

유럽 암학회(European Society for Medical Oncology(ESMO)) 가이드라인에서는 체력(physical fitness) 및 동반질환, 유전적 이상 유무에 따라 환자를 분류하고, 이를 근거로 권장 일차 치료법을 표 1과 같이 발표하였습니다.

표 1. 단계, 체력 및 위험분류에 따른 CLL 일차 치료에 대한 ESMO 가이드라인

단계 (Stage)	체력 (Fitness)	분자 세포유전학 (Molecular cytogenetics)	일차 치료법 (First-line therapy)
무증상 Binet A-B 또는 Rai 0-II	관계 없음	관계 없음	없음
Binet C 또는 Rai III-IV 또는 단계에 관계없이 증상이 있는 경우	Go Go	No del(17p)	FCR
		Del (17p)	FCR, A 또는 FA → Allo SCT
	Slow Go	No del(17p)	Clb
		del(17p)	A

• **국내 대체 약물 허가 현황**

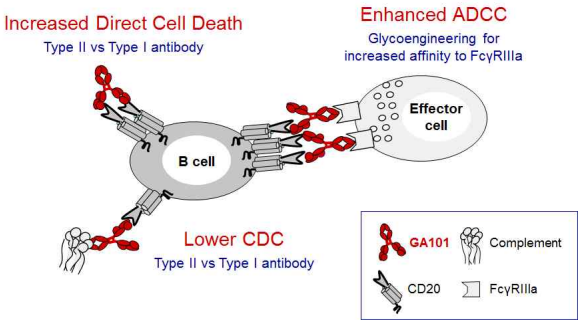
국내에서는 플루다라빈, 클로람부실, 시클로포스파미드, 벤다무스틴, 리툭시맙이 만성 림프구성 백혈병 치료제로 허가되어 있습니다. 알렘투주맙은 국내허가가 없는 상황입니다.

1.2. 약리작용기전

• CD20 항원에 대한 사람화된, 당조작된 단클론 항체(mAb)이다. 오비누투주맙은 모체 B Ly1 마우스 항체를 사람화한 후 당조작하여 만들어졌으며 이로 인해 다음과 같은 특성을 가지게 되었다:

- CD20 항원에 대한 결합 친화력이 높음

- 보체 의존성 세포독성(CDC) 활성이 낮음
- 직접 세포사 유도성이 높음 항체 의존성 세포독성(ADCC)이 강함



1. Fc region에 glycoengineered 된 항체로써 CD20 항원에 대한 결합력이 증가하여 항체의존성 세포독성(Antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC)이 100배 향상되었음.
2. CD20 항원에 대한 Type II항체로써 B세포 직접 세포사멸능이 증가하였음.
3. CD20 항원에 대한 Type II항체로써 보체의존성 세포독성을 감소시켜, 입체장해 감소로 인해 효과기 세포들의 충원이 향상되었음.

표1 I형/II형 CD20 항체의 분류

I형	II형
CD20을 지질뗏목(lipid rafts)으로 국소화함	CD20을 지질뗏목(lipid rafts)으로 국소화하지 않음
CDC 높음	CDC 낮음
ADCC 활성	ADCC 활성
최대 결합능	절반의 결합능
약한 동형 응집	강한 동형 응집
낮은 세포사 유도	강한 세포사 유도
CD20 약화(FcγRIIb 매개)	CD20을 약화시키지 않음
리툭시맙	오비누투주맙
오크레리주맙	토시투모맙
오파투무맙	

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 품질 검토서 참고

3. 안정성에 관한 자료

- 품질 검토서 참고

4. 독성에 관한 자료

• 제출자료의 요약 또는 개요와 검토 의견만 간략히 기재한다.

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량(mg/kg)	GLP준수	시험결과
반복투여 독성시험	cynomolgus monkey	IV (Bolus)	1주 간격 2회	1, 10	X	예비시험 B세포 감소로 인한 비장과 림프절에 미치는 영향 외에 AE 없었음.
	cynomolgus monkey	IV	13주 + 37주 회복기	0, 10, 30, 100	O	NOAEL결정되지 않음 - 100mg/kg 회복군에서 2마리 조기 종료(면역억제, 생리출혈로 인한 저체중) - B세포 감소, 회복기에 50% 회복 - 첫투여 후 일시적 NK세포 감소 (ADCC관련으로 판단) - 림프절과 비장의 조직학적 이상은 회복기에 회복 - 체중 변화 없었음
	cynomolgus monkey	SC	4주	0, 30, 120	O	- B세포 감소, 고용량은 회복기에 50% 회복 - 회복기에 1마리 희생 : 감염(pleuritis, 설사, 여러기관의 염증) - NK 세포 감소 - 림프절, 비장에서 lack of germinal centers - 120mg/kg에서는 체중 약간 감소
	cynomolgus monkey	IV	26주 + 37주 회복기	0, 5, 25, 50	O	- B세포 감소 - 잇몸염 등 여러기관 염증 - 감염
생식발생독성시험 -배태아발생	cynomolgus monkey	IV	post coirum 20일 후부터 출산까지	0, 25, 50	O	- 모체 독성을 유도하지 않았음 - 배태자 독성 및 최기형성을 나타내지 않았음 - 50mg/kg군에서 신생아의 체중이 약간 낮았으나 정상 범위내임 - 모체에서 임신중 시험약의 투여는 신생아에서 B 세포 depletion 유도
기타독성시험						
조직교차결합성 시험_사람조직	in vitro	-				림프조직(GALT, 림프절, 비장, 흉선, 편도)의 상주 림프구, 골수의 림프구 또는 조혈모세포 등에 결합함
조직교차결합성 시험_원숭이 조직	in vitro	-				사람과 유사한 결합형태를 나타냄
사람 전혈에서의 사이토카인 분비	in vitro	-				알렘투주맙 등에 비하여 오비누투주맙은 유의하게 TNF-alpha, IL6, IFN-

와 neutrophil 활성화						gamma, CD11b를 증가시키지 않았음
사람전혈에서 사이토카인에 미치는 영향 분석	in vitro	-				세툭시맙에 비해 오비누투주맙은 통계적으로 유의하게 사이토카인 유리를 촉진(IL6, IL8, TNF-alpha)
용혈 및 침전	in vitro	-				잠재 용혈성을 나타내지 않음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

오비누투주맙 : II형 CD20 단일클론항체로 다음과 같은 특성을 가짐

- 항체 농도 포화 시 오비누투주맙은 리툭시맙의 절반 정도의 농도에서 NHL 세포주 패널에 결합하였다(Report 1025134, 1026442 및 1025133 참조).
- 오비누투주맙은 CD20을 지질뗏목으로 모이게 하지 않으나 리툭시맙은 CD20 분자를 B 세포 표면의 Triton X-100-저항성 지질 뗏목으로 안정화시키며, 그 결과 CD20은 Triton X-100-불용성 펠렛 분획으로 분포하게 된다. 형광 공존 시험에서 리툭시맙은 지질 뗏목 표지로서 콜레라 독소 B와 공존하나 오비누투주맙은 공존하지 않는다(Report 1025127 참조).
- 지질 뗏목에서 항체-CD20 복합체는 C1q에 더 강하게 결합하여 II형 항체와 비교하여 CDC 수준을 더 높이는 것으로 알려져있다. 그 결과, 오비누투주맙은 리툭시맙에 비해, 특히 사람 면역글로불린이 생리적 수준으로 존재할 때 CDC를 더 감소시킨다(Report 1025235 참조).
- 오비누투주맙은 생체 외에서 리툭시맙에 비해 더 강하게 B 세포의 동종 응집을 유도한다 (Reports 1025128, 1038406, 1025240, 및 1038388 참조).
- 오비누투주맙은 리툭시맙에 비해 NHL 세포 패널에서 직접적 세포사를 더 강하게 유도한다(Report 1038406 및 1043692 참조).

<보체 의존성 세포독성>

- 리툭시맙(Report 1053171 참조) 및 오파투무맙(Report 1043692 참조)에 비해 오비누투주맙의 C1q에 대한 결합력이 감소
- 분석 조건에 따라 오비누투주맙의 CDC 유도력은 리툭시맙 및 오파투무맙과 비교하여 100-10,000배 감소하였다(Reports 1025128 및 1043692 참조).
- 보체는 리툭시맙으로 유도된 NK 세포성 ADCC를 차단하였으나, 오비누투주맙으로 유도된 NK 세포성 ADCC는 차단하지 않았다(Report 1053171 참조). 오비누투주맙의 보체 고정능 감소는 ADCC 의존성 효능을 증가시키는 것으로 나타났다.

<직접 세포사 유도 증가>

- 오비누투주맙은 전형적인 II형 CD20 항체와 같이 리툭시맙과 비교하여 더 우수한 항증식 활성을 나타낸다(Report 1025135 참조).
- 직접 세포사 관련 기전에 대한 추가 조사에서 오비누투주맙의 Fab 항체 절편이 아닌 F(ab)'2가 직접 세포사를 유도하였다. 오비누투주맙에 의한 세포사 유도 시 2가 결합이 필요하며 Fc 부위 및 Fc 부위의 당조작에 비의존적이었고, 이차 항체를 통한 교차 연결은 세포사 유도를 증가시키지 않았다(Reports 1025131, 1025240, 1029363, 1043691, 1038406 및 1043692 참조).

<오비누투주맙의 FcγRIII 친화력 증가>

- 오비누투주맙의 Fc 부위를 당조작함으로써 이분화된 탈푸코실화 Fc 부위 탄수화물이 생성되며 FcγRIIIa 및 FcγRIIIb 수용체에 대한 결합 친화력을 동시에 증가.

* FcγRIIIb는 항체 의존성 세포독성을 매개할 수 없으나 포식작용과 관련

・오비누투주맙의 평균 KD값은 고 친화력인 경우 55 nM 저 친화력 FcγFcRIIIa 수용체인 경우 270 nm

・리툭시맙의 평균 KD값은 고 친화력인 경우 660 nM, 저 친화력 FcγRIIIa 수용체인 경우 2 μM

⇒ 당조작 결과 저 친화력 및 고 친화력 사람 FcγRIIIa 수용체에 대한 오비누투주맙의 친화력은 리툭시맙과 비교하여 유의하게 증가한다(Report 1025340 참조). 이러한 결과는 오비누투주맙이 FcγRIIIa 유전자형과 관계없이 리툭시맙에 비해 더 우수한 ADCC 및 ADCP 활성을 나타내는 것을 의미한다.

- 당조작은 억제성 사람 FcγRIIb 수용체와의 결합에는 영향을 미치지 않았다.

<오비누투주맙에 의한 NK 세포 및 γδ T세포성 ADCC의 증가>

- 전반적으로 오비누투주맙은 리툭시맙에 비해 ADCC 효력이 약 5-100배 증가되었다(Reports 1043692 및 1025241 참조)
- 오비누투주맙의 보체 고정능력 감소와 II형 항체인 오비누투주맙의 예상된 내재화 감소로 CLL 환자에서 오비누투주맙의 ADCC 의존적 효능은 리툭시맙과 같은 I형 항체보다 더 증가될 것이다

・보체는 리툭시맙 유도 NK 세포성 ADCC를 차단하였으나 오비누투주맙 유도 NK 세포성 ADCC는 차단하지 않았다(Report 1053171 참조).

・리툭시맙 및 오파투무맙과 같은 I 형 CD20 항체는 환자로부터 얻은 NHL 검체에서 FcγRIIb성 CD20 내재화를 나타내는 것으로 알려진 반면, II 형 CD20 항체인 오비누투주맙 및 B1(토시투무맙)은 결합에 따른 내재화 또는 CD20의 하향 조절을 나타내지 않는 것으로 최근 입증되었다.

<오비누투주맙의 마크로파지/단핵구 ADCC/ADCP 활성증가>

- 당조작은 오비누투주맙의 FcγRIIIa 친화력 증가로 마크로파지/단핵구에 대한 결합을 강화시키고 세포독성 및 포식세포 활성을 증가시키는 것으로 나타났다 (Report 1038388 및 1053079 참조).

<오비누투주맙의 호중구 ADCP 활성 증가>

- 오비누투주맙은 FcγRIIIb에 대해 약 8배 더 강화된 친화력을 가지며(Report 1053422 참조) 세포 분석에서 PMN에 더 잘 결합하는 것으로 나타났다(Report 1053424 참조).
  FcγRIIIb를 통한 PMN의 모집 및 활성화로 오비투누주맙으로 치료받은 일부 CLL 환자에서 관찰된 호중구감소증을 설명할 수 있으며 이 효능은 항-백혈병 림프종 활성과 관련이 있을 것이다.

<오비누투주맙에 의한 전혈 B세포 고갈 증가>

- 10명의 건강한 자원자 패널의 전혈을 사용하여 오비누투주맙과 리툭시맙을 비교했을 때 오비누투주맙은 50% 최대 유효 농도(EC50) 측면에서 리툭시맙에 비해 10-25배 더 효력이 컸으며 완전한 B 세포 고갈에 있어 1.5-2.5배 더 유효한 것으로 나타났다(Report 1025239 참조).

<약물 상호작용>

in vitro

- 5 nM 또는 5 μM 클로람부실로 20시간 동안 미리 배양한 분리된 사람 PBMC를 사용했을 때, 오비누투주맙의 ADCC 기능에 영향을 미치지 않았다(Report 1050168)

- 10 μg/mL의 오비누투주맙을 5 μM의 클로람부실 또는 플루다라빈과 병용했을 때 백혈병 환자로부터 분리한 CLL 세포를 사용한 직접 세포사 유도의 증가를 나타내었다

in vivo

- 생체내 독성시험 정리표 참고

<생체내 시험>

중증 복합 면역결핍(SCID) 또는 SCID beige 마우스 이종이식 모델에서 연구하였다. 몇 건의 시험에서, NK 세포에서 사람 고 친화력 FcγRIIIa 수용체를 발현하는 hCD16 형질전환 마우스를 사용하였다. 비임상 B 세포 고갈 시험에 완전히 면역적격한 사람 CD20 형질전환 마우스를 사용하였다.

SCID beige 마우스는 기능적 단핵구 및 마크로파지를 제외하고 NK 세포 및 과립구 기능이 손상되어있다.

다양한 이종이식 사람 NHL 세포주에서 오비누투주맙을 시험하였다: SU-DHL-4; WSU-DLCL-2; SU-DHL-6; OCI-LY-18 (DLBCL); Z138 (MCL); RL 여포형 림프종(fNHL); 및 Raji (Burkitt's 림프종)

시험계	투여 방법	투여기간	투여량 (mg/kg)	시험결과	비 고
마우스					
피하 SU-DHL-4 DLBCL 모델	IV	주1회, 3회	1,10,30	- 오비누투주맙 1mg/kg에서 종양 진행 감소, 종양 성장 저해(TGI) 36%, 종양 조절률(TCR) 0.58(CI 0.43-0.84)에 해당됨 10 mg/kg에서 종양 정체 유도, TGI 77% 및 TCR 0.58 (CI 0.43-.84)에 해당됨 30 mg/kg 용량에서 모든 동물에서 완전 종양 관해 유도, TGI > 100% 및 TCR 0으로 처치한 10마리의 동물 중 9마리가 장기간 생존(치유)하였다. - 반면 리툭시맙 최대 용량은 종양 진행 늦출 수 있었으나 종양 관해를 유도하지는 않았다	1024727
	IV	주1회, 4회	10, 30, 100	높은 용량에서 더 신속하게 종양 위축을 유도함. 시험 종료 시 최저 농도는 10 mg/kg 용량에서 77 μg/mL, 30 mg/kg 용량에서 270 μg/mL, 및 100 mg/kg 용량에서 485 μg/mL이었다.	1025315
	IV	주1회, 4회	10, 30, 100	당조작되지 않은 야생형 오비누투주맙은 동일한 용량에서 작용 시점이 약간 지연되었으나 오비누투주맙과 유사하게 완전 종양 관해를 유도하였고, 반면 동일 용량의 리툭시맙을 투여한 경우에는 TGI만을 나타내었다	1029353
	IV	주1회	30 * 독소루비신 및 사이클로포스파미드+빈크리스틴과의 병용	오비누투주맙 단일요법 및 화학요법제와의 병용요법은 리툭시맙 단일요법 및 병용요법과 비교하여 더 우수한 효능을 나타내었다. 그러나 오비누투주맙 30 mg/kg이 이미 신속한 완전 종양 관해를 유도하였으므로 병용 효과를 입증할 수는 없었다	1029349
피하	IV	주1회,	30, 60	오비누투주맙의 TCR은 30 및 60 mg/kg 용량에서 각각 0.27,	1025317

OCI-LY-18 DLBCL 모델		5회		0.08이었고(TGI 92% 및 > 100%), 최저 농도는 398 및 636 μg/mL였다. 반면 리툭시맙은 30 및 60 mg/kg 두 용량 군에서 TCR이 각각 0.55 및 0.58로(TGI 68% 및 64%) 유사하게 중등도의 항 종양 활성을 나타냈다.	
피하 Z138 MCL 모델	IV	주1회, 4회	10	오비누투주맙은 모든 투여 동물에서 완전 종양 관해와 장기 생존(치유)을 유도하였고, 반면 리툭시맙 투여로는 10마리 중 4마리에서만 완전 종양 관해를 유도하였다.	1025306
	복강 내	주1회, 3회	30	두항체 모두 완전관해를 유도하였으나 오비누투주맙이 더빨리 종양위축을 유도	1029354
	IV	주1회, 4회	1, 10, 30, 100	4가지 용량에 대하여 평가함. 10 mg/kg(최저 농도 약 100 μg/mL에 해당함)으로 유효 용량에 도달	1025309
	IV	주1회, 4회	10	당조작되지 않은 야생형 오비누투주맙은 10 mg/kg (q7d x 4, IV) 용량에서 동일한 용량의 오비누투주맙과 동등하게 완전 종양 관해를 유도하였고 동등한 수의 동물에서 종양을 제거하였다 * 이러한 자료들은 이 마우스 모델에서 오비누투주맙의 생체 내 우월성이 당조작된 Fc 부위와 쥐의 작용기 세포의 상호작용 증가에 의한 것이 아니며 주로 직접 세포사 유도와 같은 II형 관련 기전 때문임을 나타낸다.	1025310
	IV	주1회	1 * 벤다무스틴, 플루다라빈, 클로람부실과 병용	- 오비누투주맙과 벤다무스틴 병용 시 리툭시맙에 벤다무스틴을 추가했을 때와 비교하여 더 우수한 효능을 나타내었다: 33일째에 TGI 값은 리툭시맙에서 29%였으며, 리툭시맙 + 벤다무스틴은 42%, 오비누투주맙은 47%, 오비누투주맙 + 벤다무스틴은 72%였다. - 오비누투주맙을 플루다라빈과 병용투여했을 때 오비누투주맙 단일요법 또는 리툭시맙과 플루다라빈 병용요법에 비해 더 우수한 효능을 나타내었으며 유의한 차이를 나타내었다	1033914, 1036132, 1045607
고위험 파종성 Z138 모델	IV	주1회, 4회	10	용매와 비교했을 때 생존률 중앙값 및 총 생존률이 증가	1025307
	IV	주1회, 3회	1~30	- 리툭시맙과 직접 비교 시 오비누투주맙은 10 및 30 mg/kg(q7d x 3, IV) 용량에서 총 생존률 및 생존률 중앙값 증가 - 생존 기간은 주 용량이 1에서 10 mg/kg으로 늘어남에 따라 증가. 그러나 이 모델에서 30 mg/kg까지 용량을 증가시켰을 때(q7d x 3, IV) 유효성은 더 증가하지 않았다	1025328, 1025329, 및 1029377
WSU-DLCL-2 모델	IV	주1회, 3회	30	파종성 WSU-DLCL-2 모델에서 용매와 비교했을 때 생존률 중앙값 및 총 생존률이 증가	1029352
	IV	주1회, 3회	30, 100	피하 WSU-DLCL-2 모델에서 오비누투주맙은 30 및 100 mg/kg(q7d×3, IV) 용량에서 TCR 값 0.2[CI 0.50; 0.07] 및 0.24[0.47; 0.11]를 나타냄(TGI 값 각각 81%, 75%에 해당함)	1029350

	IV	주1회	30 * 사이클로포스파미드 및 빈크리스틴의 병용	오비누투주맙 단일요법 및 화학요법제와의 병용요법은 리툭시맙 단일요법 및 병용요법과 비교하여 더 우수한 효능을 나타내었다.	1029351
피하 RL fNHL 모델	복강내	주2회, 5회	10, 30, 100	오비누투주맙의 TGI는 각각 25%, 75% 및 85%였다	1025318
	복강내	주2회, 4회	30	오비누투주맙은 30 mg/kg 용량에서 오파투무맙 뿐만 아니라 리툭시맙보다 더 효과적이었다.	1049396 및 1043692
		주1회	30 * 사이클로포스파마이드의 병용	오비누투주맙은 기존의 화학요법제와 병용시 단일 요법 및 리툭시맙과 화학요법제의 병용 투여 시 보다 더 우수	1029347
		주1회	30 * 독소루비신의 병용	오비누투주맙은 기존의 화학요법제와 병용시 가장 높은 항종양 활성이 나타났으며 리툭시맙과 화학요법제의 병용 및 오비누투주맙 단독 투여가 그 뒤를 이음	1034644
피하 SU-DHL-6 DLBCL 모델	복강내	주1회, 5회	시험약 10, 리툭시맙 30	용매투여군과 비교시 오비누투주맙 10mg/kg의 TGI는 45%, 리툭시맙 30mg/kg의 TGI는66% 였다	1032916
Raji Burkitts Lymphoma 모델	IV	주1회, 4회/3회	1, 10, 30	피하 Raji 이종이식 모델 및 파종성 Raji Burkitt's 림프종 모델에서 리툭시맙과 비교한 결과 동등한 항종양 효능을 나타냄	1025312, 1025314
사람 CD20 형질전환 마우스	복강내		12.5	오비누투주맙은 리툭시맙과 비교했을 때 동일한 용량에서 더 우수한 B 세포 고갈을 나타내었다	1030200
			0.5, 1, 2, 5, 10, 20, 또는 40 mg/kg	오비누투주맙은 최저용량 0.5 mg/kg에서 말초 혈액 및 림프절의 최대 B세포 고갈을, 2 mg/kg 용량에서 최대 비장 B세포 고갈을 나타내었다. 반대로, 리툭시맙은 1mg/kg으로 말초 혈액 및 림프절에서 최대 B세포 고갈을, 20mg/kg에서 최대 비장 B세포를 고갈을 나타내었으나 오비누투주맙과 동일한 정도는 아니었다.	1053638
원숭이					
시노몰거스 원숭이	IV	주1회, 2회	10, 30	오비누투주맙 10 mg/kg 투여 시와 비교했을때 30mg/kg 투여 시 B세포 고갈에서 용량 의존적인 효과가 관찰	1030198
	IV	주1회, 2회	30	말초 혈액 B 세포는 모든 치료군에서 초기 시점에(2-23일째) 감소하였다 그러나 고갈 정도 및 지속시간은 리툭시맙군보다 오비누투주맙 및 당조작되지 않은 야생형 오비누투주맙 투여 동물에서 유의하게 더 우수했다	1030199
	IV	주1회	-	외부 항원에 대한 체액성 면역 반응에 미치는 오비누투주맙 대	1053628

				리툭시맙의 증가된 B 세포 고갈의 기능적 영향을 평가하기 위해 홍역/풍진(MR)에 대해 혈청반응 양성인 시노몰거스 원숭이를 대상으로 메모리 회상 반응을 평가하였음	

5.2. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

• 반복투여 독성시험에서 심혈관계, 호흡기계, 중추신경계에 대하여 관찰하였음

5.3. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

• NMRI 마우스에게 1 또는 10 mg/kg의 오비누투주맙을 단회 정맥 내 투여한 후(Report 1024804 참조)의 약물동태는 혈중 청소율이 낮았고(CL, 0.648−.281 mL/h/kg), 최종 반감기가 길었으며($t_{½}$, 125−88 hours), 항정 상태에서 낮은 분포용적을 나타내었다

• 원숭이에게 오비누투주맙 1 또는 10 mg/kg을 단회 정맥투여한 후(Report 1020938 참조) 약물동태는 동등하였으며, 혈중 청소율이 낮았고(0.275−.245 mL/h/kg), 최종 반감기가 길었으며(172−94 hours), 낮은 Vss를 나타내었다.

• 단회 투여 PK 및 반복 투여 독성/TK 시험에서 원숭이에게 오비누투주맙을 피하 투여한 후 노출을 측정하였다(Report 1024122 참조). 원숭이 정맥 투여에 대한 선례 자료와 비교했을 때, 피하 경로에 의한 추정 생체이용률은 최소 50%였다.

• ePPND 시험에서오비누투주맙이 혈액-태반 관문(BPB)을 통과하였다.

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

• 임상시험성적자료 : 총 5건, 1상 임상자료 2건, 1/2상 임상자료 2건, 3상 임상자료 1건

• 제출된 임상시험에 대한 자료 목록은 아래 표와 같다.

임상 단계	시험번호	시험명 / 시험목적	용법	피험자 대상 및 수	시험결과
3	BO21004/ CLL11	동반질환 및/또는 신장애가 있는 이전에 치료받지 않은 CLL 환자를 대상으로 오비누투주맙 + 클로람부실(GClb), 리툭시맙 + 클로람부실(RClb), 또는 클로람부실 단독(Clb) 요법에 대해 진행 중인 개방라벨, 다기관, 3개 시험군 무작위화, III상 시험	G + Clb R + Clb Clb	CLL 240명	상세 요약표 참고
1/2	BO20999	재발성/불응성 CD20-양성 악성질환 환자를 대상으로 한 오비누투주맙 단일요법에 대한 개방 라벨, 용량 증가 I상/무작위화 II상 시험 (GAUGIN)	G (50~2000mg)	재발성/불응성 CLL 1상 13명 2상 20명	CLL 환자에서 800 mg 에서 1200 mg까지 증량시 용량의 존적으로 증가하나 2000mg 에서는 Cmax와 AUC7d 많이 증가. 반감기는 17.8d ~

				재발성/불응성 NHL 1상 21명 2상 40iNHL, 40aNHL	34.3d였다. 2상에서 CLL환자는 1000mg을 투여받았으며 B cell은 빠르게 depeletion 되었다. 16명 중 1명에서 B세포 회복이 관찰됨 재발성/불응성 CLL 환자 38명중 CR은 없었음. 그러나 1단계 8/13(62%), 2단계 3/20(15%)에서 PR나타남
1b	BO21000	CD20-양성 B세포 재발성/불응성 여포형 림프종 환자의 치료법으로서 오비누투주맙과 사이클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴 및 프레드니솔론(CHOP) 또는 FC와의 병용요법, 또는 이전에 치료받지 않은 여포형 림프종 환자에서 오비누투주맙과 CHOP 또는 벤다무스틴과의 병용요법에 대한 개방 라벨 Ib상 시험(GAUDI)	part 1 G + FC G + CHOP part 2 G + CHOP G + benda	part 1 재발성/불응성 NHL 56명 part 2 이전에 치료받지 않은 NHL 81명	재발성/불응성 및 이전에 투여받지 않은 NHL 관련 임상임
1/2	BO21003	재발성/불응성 CD20-양성 악성질환 환자를 대상으로 한 오비누투주맙 단일요법에 대한 개방라벨, 용량 증가 I상/무작위화 II상 시험(GAUSS)	G (100~2000mg)	1상 CLL 5명, NHL 17명 2상 87iNHL	다양한 첫 투여 용량과 이후 투여 용량에 대하여 PK/PD를 연구함
1	JO21900	일본 주가이 제약에서 재발성/불응성 CD20-양성 B세포 NHL 환자만을 대상으로 실시한 오비누투주맙 단일요법에 대한 I상 시험	G	NHL 12명	BO20999와 유사한 디자인 일본인의 PK는 서양인과 유사하였음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• FDA 품목허가 : 2013.11.01.

- US FDA의 돌파구 지정 치료제(Breakthrough Therapy designation)로써 허가받은 첫 번째 의약품임.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

• 클로람부실과 허가사항 비교

9. 기타

• FDA 제출자료증명서